



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Liliana dos Reis Damas

**PROCESSOS SUSTENTÁVEIS DE
CARBONILAÇÃO CATALISADA POR
METAIS PARA FUNCIONALIZAÇÃO DE
HETEROCICLOS**

**Tese no âmbito do doutoramento em Química, ramo de especialização
Catálise e Sustentabilidade orientada pela Professora Doutora Maria
Miguéns Pereira, co-orientada pela Professora Doutora Marta Pineiro Gomez
e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade de Coimbra.**

Outubro de 2019

Universidade de Coimbra
Departamento de Química – Faculdade de Ciências e Tecnologia

Processos Sustentáveis de Carbonilação Catalisada por Metais para Funcionalização de Heterociclos

Liliana dos Reis Damas

Tese de doutoramento em Química, ramo de especialização em Catálise e Sustentabilidade, orientada pela Professora Doutora Maria Miguéns Pereira, co-orientada pela Professora Doutora Marta Pineiro Gomez e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Coimbra, 2019

Agradecimentos

O que parecia interminável, terminou. Todo este percurso só foi possível com a contribuição direta e indireta de muitas pessoas e, apesar das palavras serem sempre escassas, não posso deixar de vos agradecer.

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Doutora Mariette Pereira pela sua disponibilidade e valiosa contribuição científica, pela sua orientação e presença constante ao longo de todos os desafios que surgiram ao longo deste trabalho.

À minha co-orientadora Professora Doutora Marta Pineiro pela contribuição e orientação científica, pelo apoio e dedicação, e por manter sempre a boa disposição face aos desafios que surgiam a cada nova experiência.

Ao Professor Doutor Alberto Canelas Pais por toda ajuda, disponibilidade e colaboração na realização dos estudos computacionais. Agradeço ainda à Doutora Sandra Nunes pela ajuda nos cálculos de estrutura eletrónica e pela disponibilidade para esclarecer quaisquer dúvidas e à Doutora Tânia Firmino a amizade e boa disposição.

Agradeço também à Doutora Sílvia Gramacho pela contribuição nas análises de GC-MS e de espectroscopia de infravermelho, e pela sua boa disposição contagiante.

Ao Professor Doutor Rui Brito e ao Pedro Cruz do serviço de Ressonância Magnética Nuclear do Centro de Química de Coimbra (CCC-NMR) agradeço a colaboração na obtenção dos espectros de RMN.

Agradeço o apoio financeiro da Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) através da cedência da bolsa de doutoramento do Programa Doutoral CATSUS PD/BD/106020/2014.

Aos meus colegas do Programa Doutoral CATSUS agradeço a boa disposição em todos os nossos encontros ao longo destes anos.

A todos os colegas do Grupo de Catálise e Química Fina que partilharam comigo incontáveis experiências que dariam uma outra tese de um outro doutoramento, Ana Almeida, Carlos Monteiro, César Henriques, Gilberto Aquino, Mário Calvete, Rui Carrilho, Sara Pinto, Fábio Rodrigues, Lucas Dias, Carolina Vinagreiro, Vanessa Tomé, Giusi Piccirillo, Andreia Gonzalez, Rafael Aroso, Diana Gomes, obrigado pelo

companheirismo ao longo destes anos, pelo convívio diário e por toda a solidariedade nos momentos menos bons.

Gostaria ainda de dar uma palavra especial aos amigos que ganhei nesta aventura, Fábio, Carolina, Vanessa, Giusi, Andreia e Rafael. Apesar de ser difícil expressar em palavras a amizade que criámos e todos os momentos que partilhámos ao longo destes anos, quero que saibam que cada um de vós tem um lugar especial no meu coração e levarei sempre comigo os momentos felizes que vivemos, nunca esquecendo o vosso apoio em todas as ocasiões. Levarei para sempre o nosso "*Bright Side*".

Aos amigos de sempre, Ana, Sara e Samuel, obrigado pela vossa amizade, por todos os momentos de escape e boa disposição.

À minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã por todo o amor e compreensão, por aceitarem as minhas escolhas e, acima de tudo, por entenderem todas as minhas ausências. Obrigado do fundo do meu coração pelo apoio incondicional que sempre me deram.

Por último, agradeço ao Hugo por ser a pessoa especial que é e pela relação única que construímos. Obrigado por todo o amor, paciência e generosidade que tens para comigo, e por seres sempre o meu porto seguro. Sempre.

Índice

Resumo	i
Abstract	iv
Abreviaturas	vii
Nomenclatura	xi
Capítulo 1 – Introdução	1
1.1 Estratégias para a Síntese Química Sustentável	1
1.1.1 Processos Sequenciais	5
1.1.2 Reações Catalíticas com Irradiação Micro-Ondas	7
1.1.3 Mecanoquímica	10
1.2 Reações de Carbonilação Catalítica em Síntese Orgânica	13
1.2.1 Reações Sequenciais de Aminocarbonilação na Síntese/Funcionalização de <i>N</i> -Heterociclos	15
1.2.2 Hidroformilação de Olefinas	28
1.3 Perspetivas e Objetivos do Trabalho	39
1.4 Referências	40
Capítulo 2 – Reações de Carbonilação Catalítica de Iodo-Aromáticos com Irradiação Micro-Ondas	45
2.1 Introdução	45
2.2 Aminocarbonilação de Iodobenzeno Usando Alilamina como Nucleófilo	46
2.3 Potencialidade Sintética da Reação: Aplicação a Diferentes Substratos	57
2.3.1 Síntese de Substratos por <i>via</i> Mecanoquímica: Iodo-chalconas e Iodo- pirazolininas	58
2.3.2 Aminocarbonilação de Iodo-aromáticos usando Irradiação Micro-Ondas	69
2.4 Síntese de Produtos Multifuncionalizados <i>via</i> Aminocarbonilação Seguida de Hidroformilação	75
2.5 Conclusão	89
2.6 Referências	91

Capítulo 3 – Processos Sustentáveis para Síntese <i>bis-N</i>-heterociclos	93
Derivados de Indol	
3.1 Introdução	93
3.2 Aminocarbonilação de Halo-Indóis	96
3.3 Síntese de Derivados Bicíclicos de Halo-indóis <i>via</i> Reação Sequencial de Aminocarbonilação/Ciclização <i>in situ</i>	107
3.4 Avaliação do Efeito da Estrutura da Diamina na Reação de Aminocarbonilação para Síntese de Derivados Bicíclicos	115
3.5 Estudos Computacionais - Cálculos de Estrutura Electrónica dos Derivados Bicíclicos	123
3.6 Conclusão	136
3.7 Referências	138
Capítulo 4 – Experimental	139
4.1 Reagentes, materiais e solventes	139
4.2 Instrumentação	141
4.3 Experimental Referente ao Capítulo 2	142
4.4 Experimental Referente ao Capítulo 3	154
4.5 Referências	164

Resumo

O trabalho apresentado nesta tese orientou-se no sentido de desenvolver processos sintéticos sustentáveis para a síntese e/ou funcionalização de *N*-heterociclos com base em reações de carbonilação, nomeadamente reações de aminocarbonilação e reações de hidroformilação. Os estudos realizados e descritos nesta tese deram uma relevante contribuição para o desenvolvimento de métodos de síntese de heterociclos multifuncionalizados derivados de chalconas, pirazolininas e indóis, abrindo perspectivas para múltiplas aplicações a nível biológico. Salienta-se que a sustentabilidade de todos os métodos sintéticos desenvolvidos foi avaliada com base nas métricas propostas pela Química Verde, como a economia atômica, EcoScale e fator-E.

No Capítulo 1 apresenta-se uma revisão crítica da literatura focada nas principais temáticas desenvolvidas no decurso do trabalho, nomeadamente, estratégias para a Síntese Química Sustentável através de reações de carbonilação envolvendo fontes de CO alternativas e sob irradiação de micro-ondas, síntese de heterociclos envolvendo reações de aminocarbonilação ou hidroformilação como reação central em processos sequenciais e fundamentos da aplicação de mecanoquímica em síntese orgânica. Apresentam-se também os objetivos do trabalho desenvolvido.

No Capítulo 2, encontram-se descritos os resultados dos estudos de otimização da reação de aminocarbonilação com irradiação micro-ondas, usando a alilamina como nucleófilo e o complexo $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como fonte alternativa de CO, para a obtenção de derivados carboxamida. Apresentam-se ainda estudos relativos à utilização da ação mecânica para a síntese num só passo, e na ausência de solventes, de derivados iodados de chalcona e pirazolina. Estes derivados foram sintetizados, purificados e caracterizados, tendo sido obtidos com rendimento de 58%, no caso da iodo-chalcona (**2.6**), e 42% no caso da iodo-pirazolina (**2.8**). Tendo como objetivo global a preparação de compostos multifuncionalizados com potencial atividade biológica, os heterociclos halogenados e outros derivados *N*-heterociclos comerciais do tipo indole e piridina foram posteriormente submetidos a reações catalíticas de aminocarbonilação utilizando $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como fonte de CO alternativa e irradiação de micro-ondas, ou com CO gasoso, tendo-se obtido um conjunto de derivados alilcarboxamida (**2.15-2.21**) com rendimentos entre 65 e 87%. Com o intuito de avaliar e comparar a sustentabilidade

de ambas metodologias sintéticas estudadas, inclui-se ainda neste capítulo o cálculo de algumas métricas da Química Verde, nomeadamente, a economia atômica, o fator E e o EcoScale, onde se concluiu que a utilização do complexo de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como alternativa à utilização de CO gasoso e a utilização da irradiação micro-ondas promovem uma melhoria significativa da sustentabilidade deste processo sintético. Em relação à síntese dos derivados de chalcona (**2.6**, **2.8**), a utilização da ação mecânica promoveu um aumento da sustentabilidade da reação, permitindo a eliminação total do solvente de reação e a diminuição da formação de desperdícios.

Perseguindo os objetivos de multifuncionalização desenvolveram-se estudos de de hidrometilação dos heterociclos funcionalizados com a cadeia alílica utilizando um catalisador de ródio/ PPh_3 que conduziram à obtenção dos correspondentes aldeídos com conversões completas e uma regioseletividade de 65% para formação do aldeído ramificado. Por forma a melhorar a sustentabilidade do processo sintético estudou-se a possibilidade de se desenvolver uma reação sequencial envolvendo a reação de aminocarbonilação dos derivados halogénidos, usando a alilamina como nucleófilo e um catalisador de paládio, seguida da reação de hidrometilação do produto carboxamida contendo a dupla ligação $\text{C}=\text{C}$. Dos resultados obtidos concluiu-se que apenas era possível implementar o processo sequencial se no passo intermédio fosse removida a base DBU, dado que esta inibia o catalisador de ródio no segundo passo da reação. Tendo em vista a preparação de produtos multifuncionalizados contendo as funções carboxamida e aldeído, esta estratégia envolvendo a reação de aminocarbonilação seguida de hidrometilação foi aplicada a *N*-heterociclos comerciais e aos substratos iodados sintetizados *via* mecanoquímica, a iodo-chalcon **2.6** e iodo-pirazole **2.8**, tendo-se obtido os correspondentes aldeídos ramificados com conversões completas, e regioseletividades de 63% para a formação do aldeído ramificado.

No Capítulo 3 apresentam-se os estudos de otimização da reação de aminocarbonilação de halo-indóis usando diaminas como nucleófilos com vista à síntese seletiva de derivados diméricos com funcionalidades do tipo carboxamida ou cetocarboxamida, e à síntese de derivados bicíclicos do indol. Em condições de baixas pressões (10 bar CO) e altas temperaturas (100 °C) foi possível promover a seletividade da reação para a formação de dicarboxamidas derivadas do indol (**3.2a**, **3.2b**, **3.2c**)

com rendimentos entre 46 e 55%. A otimização das condições permitiu ainda a modulação da seletividade para a obtenção de derivados bicíclicos do indol, através de uma reação sequencial de aminocarbonilação/ciclização *in situ*, em condições de altas pressões (30 bar CO) e baixas temperaturas (80 °C). Nesta reação, estudou-se a influência da estrutura da diamina, tendo-se obtido os melhores resultados quando se utilizou com a diamina cíclica (1S,2S)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (a), apresentando uma elevada conversão (99%) e seletividade para o derivado bicíclico **3.4a** (86%). Incluem-se ainda os cálculos de estrutura eletrônica efetuados que permitiram a racionalização dos resultados experimentais obtidos, salientando a relevância de parâmetros como a distância entre os grupos funcionais envolvidos no passo da ciclização e da rigidez estrutural dos nucleófilos usados na seletividade da reação dominó de aminocarbonilação/ciclização *in situ*.

No Capítulo 4, são descritas as técnicas e a instrumentação utilizadas, bem como as caracterizações de todos os produtos sintetizados no decorrer do trabalho experimental.

Palavras-chave: reações de carbonilação, micro-ondas, heterociclos, carboxamidas, indole.

Abstract

The work presented in this dissertation aimed to develop sustainable processes for the synthesis and functionalization of *N*-heterocycles *via* carbonylation reactions, namely aminocarbonylation and hydroformylation reactions. This work contributed for the development of sustainable procedures for the synthesis of multifunctionalized *N*-heterocycles, including indole, pyridine, chalcone and pyrazoline derivatives, opening perspectives for several biological applications. Moreover, the determination of Green Chemistry metrics allowed to evaluate and measure the sustainability of the methodologies developed during this work.

In Chapter 1 we provide a revision of the literature focusing on the main subjects developed throughout this work, namely the strategies towards sustainable synthesis based on carbonylations reactions using alternative gas sources, microwave irradiation, the synthesis of heterocycles *via* sequential processes based on carbonylation reactions and the application of mechanochemistry to synthetic processes.

Chapter 2 describes the optimization of microwave-assisted aminocarbonylation reactions using allylamine as nucleophile and Mo(CO)₆ as alternative gas source for the synthesis of new carboxamides. This chapter also includes the synthesis of chalcone and pyrazoline derivatives *via* mechanochemistry in a one-pot solvent-free reaction. The iodo-chalcone derivative **2.6** and iodo-pyrazoline derivative **2.8** were obtained in 58% and 42% yields, respectively. Moreover, for the preparation of multifunctionalized products with potential biological activity, commercially available halo-aromatics and halo-*N*-heterocycles, such as indole and pyridine derivatives, were used as substrates for the microwave-assisted aminocarbonylation reaction using CO gas or Mo(CO)₆ as alternative gas sources, resulting on a family of new allyl-carboxamides in yields ranging from 65% to 87%. The determination of Green Chemistry metrics such as atom economy, EcoScale and E-factor allowed to conclude that the use of microwave irradiation and Mo(CO)₆ as alternative gas source improved the sustainability of the aminocarbonylation process. Furthermore, the use of mechanochemistry to promote

the synthesis of iodo-chalcone **2.6** and iodo-pyrazoline **2.8** derivatives allowed the solvent-free reaction and a reduction of waste.

Pursuing the synthesis of multifunctionalized products, the studies of hydroformylation of the allyl-heterocycles obtained previously allowed to obtain the corresponding aldehydes with complete conversion and 65% regioselectivity for the branched aldehyde. In order to improve the sustainability of this methodology, we envisage the development of a sequential process based on a palladium catalyzed aminocarbonylation of halo-heterocycles using allylamine as nucleophile followed by hydroformylation of the allyl-carboxamide derivative using a rhodium/ PPh_3 catalyst. It should be noted that this sequential process was only possible to occur after the removal of the base (DBU), as this base inactivates the rhodium catalyst for the hydroformylation reaction.

For the preparation of multifunctionalized products containing amide and aldehyde groups, the strategy based on the aminocarbonylation reaction followed by hydroformylation reaction was applied to commercially available halo-*N*-heterocycles and to the iodo-chalcone **2.6** and iodo-pyrazoline **2.8**, previously synthesized *via* mechanochemistry. The corresponding aldehyde derivatives were obtained with complete conversions and 63% regioselectivities for the branched aldehyde.

In Chapter 3 we present the studies of aminocarbonylation of halo-indoles using diamines as nucleophiles for the synthesis of dimeric carboxamides or ketocarboxamides, as well as for the synthesis of bicyclic imine-carboxamide derivatives. Under the optimized conditions, using moderate pressures (10 bar CO) and high temperatures (100 °C), indole-dicarboxamide derivatives (**3.2a**, **3.2b**, **3.2c**) were obtained in yields ranging from 46% and 55%. The bicyclic imine-carboxamide derivatives were obtained *via* an aminocarbonylation/intramolecular cyclization domino reaction, under higher CO pressures (30 bar) and lower temperatures (80 °C). The effect of the diamine structure on the reaction selectivity was also evaluated and the best results were obtained with the rigid cyclic diamine (1*S*,2*S*)-(+)-cyclohexane-1,2-diamine (**a**) with complete conversion (99%) and high selectivity for the cyclic product **3.4a** (86%). The electronic structure calculations included in this Chapter allowed the rationalization of the reaction's selectivity. The results obtained

highlighted the relevance of specific parameters such as the distance between the functional groups involved in the cyclization step and the rigidity of the diamine structure.

In Chapter 4, all techniques and instrumentation are described, as well as the characterization of all products synthesized during the experimental work.

Keywords: carbonylation reactions, microwave, heterocycles, carboxamides, indole

Abreviaturas e Símbolos

acac	Acetilacetato
Ar	Grupo Arilo
ax	Axial
[α]	Rotação Específica
BIPHEPHOS	6,6'-[(3,3'-Di- <i>t</i> -Butil-5,5'-Dimetoxi-1,1'-Bifenil-2,2'- Diil) <i>Bis</i> (Oxi)] <i>Bis</i> (dibenzo[<i>d,f</i>][1,3,2]Dioxafosfepina)
Bn	Grupo Benzilo
BINAM	(<i>S</i>)-1,1'-Binaftaleno-2,2'-Diamina
BIPHEP	2,2'- <i>Bis</i> (Difenilfosfino)Bifenilo
BuPAd ₂	Di(1-Adamantil)- <i>N</i> -Butilfosfina
BOBPPOS	(11as)-4,8-Di- <i>t</i> -Butil-6-(((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-Difenilfosfolan-1- il)Metoxi)-1,2,10,11- Tetrametildibenzo[<i>d,f</i>][1,3,2]Dioxafosfepina
δ	Desvio Químico
DBU	1,8-Diazobicycloundec-7-Eno
d	Dupleto
dd	Duplo Dupleto
DFT	Teoria Funcional de Densidade (do inglês " <i>Density Functional Theory</i> ")
DMF	Dimetilformamida
dcpp	1,3- <i>Bis</i> (Diciclohexilfosfino)Propano- <i>Bis</i> (Tetrafluoroborato)
dppb	1,4- <i>Bis</i> (Difenilfosfino)Propano
dppe	1,2- <i>Bis</i> (Difenilfosfino)Etano
dppf	1,1'- <i>Bis</i> (Difenilfosfino)Ferrocenio
dppp	1,3- <i>Bis</i> (Difenilfosfino)Propano
EI	Ionização por Impacto Eletrónico (do inglês " <i>Electronic Ionization</i> ")
ESI	Ionização por <i>Electrospray</i> (do inglês " <i>Electrospray</i> ")

	<i>Ionization</i>)
eq	Equatorial
Et	Grupo Etilo
EtOAc	Grupo Acetato de Etilo
FID	Detetor de Ionização de Chama (do inglês <i>“Flame Ionization Detector”</i>)
GC	Cromatografia Gasosa (do inglês <i>“Gas Chromatography”</i>)
GC-MS	Cromatografia Gasosa Acoplada a Espetrometria de Massa (do inglês <i>“Gas Chromatography-Mass Spectrometry”</i>)
GC-FID	Cromatografia Gasosa com Detetor de Ionização de Chama (do inglês <i>“Gas Chromatography- Flame Ionization Detector”</i>)
h	Horas
HMBC	Correlação Espectroscópica Heteronuclear a Longa Distância (do inglês <i>“Heteronuclear Multiple Bond Correlation”</i>)
IV	Espetroscopia de Infravermelho
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
L	Ligando
LSD	(6 <i>ar,9R</i>)- <i>N,N</i> -Dietil-7-Metil-4,6,6a,7,8,9-Hexahidroindolo-[4,3-Fg]Quinolina 9-Carboxamida
M	Multiplete
M ⁺	Ião Molecular
[M+H] ⁺	Ião Molecular Protonado
<i>m/z</i>	Relação Massa/Carga
MAOS	Síntese Orgânica Assistida por Micro-Ondas (do inglês <i>“Microwave Assisted Organic Synthesis”</i>)
Me	Grupo Metilo
min	Minutos
MS	Espetrometria de Massa (do inglês <i>“Mass Spectrometry”</i>)

MW	Micro-Ondas (do inglês " <i>Microwave</i> ")
MM	Massa Molecular
Nixantphos	4,6- <i>Bis</i> (Difenilfosfino)Fenoxazolina
OAc	Grupo Acetato
OTs	Grupo Tosilato
OTf	Grupo Triflato
PES	Superfície de Energia Potencial (Do inglês " <i>Potential Energy Surface</i> ")
Ph	Grupo Fenilo
PPh ₃	Trifenilfosfina
Ppm	Partes por Milhão
R	Grupo Substituente
Rf	Fator de Retenção
rpm	Rotações por Minuto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN 2D	Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional
s	Singuleto
sl	Sinal Largo
SPU	Sistema de Parafuso Único
t	Tripleto
TBAI	Iodeto de Tetrabutílamónia
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil-1,2-Etilenodiamina
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografia em Camada Fina (do inglês " <i>Thin Layer Chromatography</i> ")
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Frequência de Rotação (do inglês " <i>Turnover Frequency</i> ")
TON	Número de Rotação (do inglês " <i>Turnover Number</i> ")

Ts	Grupo Tosilo
Xantphos	4,5- <i>Bis</i> (Difenilfosfino)-9,9-Dimetilxanteno
ϵ'	Constante Dielétrica
ϵ''	Perda Dielétrica
ΔE	Diferença de Energia Potencial
ϕ_n	Ângulo de Rotação Diedro

Nomenclatura

Nesta tese foram seguidas as recomendações da nomenclatura IUPAC de 2017 para numerar e nomear todos os compostos.[i,ii,iii] A Figura 1 representa a numeração de cada família de compostos.

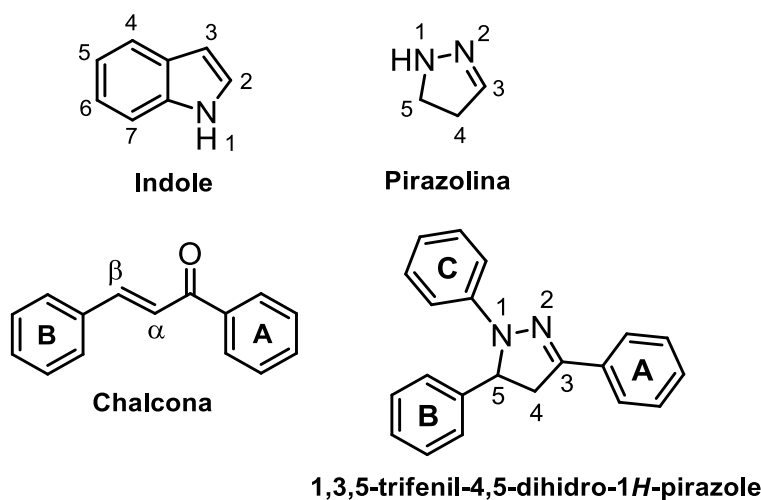


Figura 1

De acordo com as recomendações IUPAC, a numeração de heterociclos deve atribuir o número mais baixo ao heteroátomo, conforme indicado na Figura 1.1.[ii,iii]

As chalconas têm uma estrutura de 1,3-difenil-2-propen-1-ona e são consideradas flavonoides de cadeia aberta onde os dois anéis aromáticos (A e B) estão ligados por um grupo carbonilo α,β -insaturado.[i,ii] Para o composto 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazol, cuja estrutura deriva da chalcona, a numeração e nomenclatura adotada adaptou-se a partir da já mencionada para a chalcona e nomeando-se o terceiro grupo fenilo na posição 1 de anel C.

Referências

-
- ⁱ Rauter Amélia, P.; Ennis, M.; Hellwich, K.-H.; Herold Bernardo, J.; Horton, D.; Moss Gerard, P.; Schomburg, I., Nomenclature of flavonoids (IUPAC Recommendations 2017), in Pure and Applied Chemistry, 2018; Vol. 90, p 1429.
 - ⁱⁱ McNaught, A. D.; Wilkinson, A., IUPAC Compendium of Chemical Terminology - Gold Book. Blackwell Scientific Publications: Oxford, 2014.

iii Fernandes, A. C.; Herold, B.; Maia, H.; Rauter, A. P.; Rodrigues, J. A. R., Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos, Lidel, Lisboa, 2002.

CAPÍTULO 1

Introdução

1.1. Estratégias para a Síntese Química Sustentável

A química sustentável pode ser definida como o desenvolvimento de processos químicos eficazes mais seguros e menos poluentes para o ambiente, integrando, simultaneamente, as necessidades económicas e preocupações sociais.¹⁻⁶ A química verde é definida como o *design* de produtos e processos químicos que reduzam ou eliminem o uso e produção de substâncias perigosas.^{2-3, 6-7}

Embora por vezes usados como sinónimos, estes conceitos têm significados diferentes. Por um lado, a química verde fornece um guia para a síntese de compostos através de processos ambientalmente benignos tendo em conta fatores intrínsecos como a economia atómica, a substituição de solventes tóxicos e a utilização de reagentes catalíticos. Por outro lado, a química sustentável integra todas as etapas do desenvolvimento de um produto ou processo, desde a origem das matérias-primas, processo de fabrico até ao produto final, avaliando em cada etapa o seu impacto ambiental, económico e social.^{1, 3, 6-7} Em 1998, Paul T. Anastas e John C. Warner estabeleceram os 12 Princípios da Química Verde, criando uma linha de orientação para a investigação científica desenvolvida nas universidades e para implementação de processos químicos na indústria, no sentido de promover processos químicos ambientalmente benignos. A química verde representa assim uma forma de promover a sustentabilidade de um processo químico.¹⁻²

12 Princípios da Química Verde

1. **Prevenção de resíduos:** prevenir a formação de resíduos e desperdícios, evitando o seu tratamento após a sua formação;
2. **Economia atômica:** os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos no sentido de maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final;
3. **Síntese de produtos menos perigosos:** sempre que possível, a metodologia sintética deve utilizar e originar substâncias de pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente;
4. **Desenvolvimento de produtos seguros:** os produtos devem ser desenvolvidos no sentido de poderem realizar a função desejada e, simultaneamente, não serem tóxicos;
5. **Solventes e auxiliares químicos mais seguros:** o uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, etc.) deve ser evitado sempre que possível e, quando utilizadas, estas devem ser inócuas;
6. **Eficiência energética:** as necessidades energéticas devem ser consideradas ao nível do seu impacto económico e ambiental, e devem ser minimizadas. Se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambiente;
7. **Fontes renováveis de matéria-prima:** a utilização de matérias-primas renováveis deve ser prevenida em detrimento de fontes não renováveis, sempre que seja técnica e economicamente viável;
8. **Evitar a formação de derivados:** a derivatização desnecessária (por exemplo, estratégias de proteção e desproteção) deve ser minimizada ou evitada, se possível, dado que estas etapas requerem o uso de reagentes adicionais, aumentando a formação de resíduos;
9. **Catálise:** os reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são melhores do que os reagentes estequiométricos, dado que são utilizados em quantidades relativamente reduzidas. Sempre que possível, deve promover-se a reciclagem e reutilização dos catalisadores;
10. **Desenvolvimento no sentido da degradação:** os produtos devem ser desenvolvidos de modo a que, após exercerem a sua função, se degradem em produtos inócuos e não persistam no ambiente;

11. **Prevenção da poluição:** é necessário desenvolver metodologias analíticas que viabilizem a monitorização e o controlo dos processos em tempo real, antes da formação de substâncias perigosas;
12. **Química intrinsecamente segura:** as substâncias e a sua utilização ao longo do processo químico devem ser escolhidas por forma a minimizar o risco de acidentes, incluindo derrames, explosões e incêndios.

A adoção destes princípios no desenvolvimento de novas estratégias sintéticas tem contribuído para o *design* de novos processos químicos mais sustentáveis. Por forma a comparar e avaliar estes novos processos foram criadas várias métricas que permitem quantificar a sua sustentabilidade em comparação com outros processos. Algumas das métricas fundamentais são o fator-E, a economia atómica e o Eco-scale.^{3-4, 6, 8-9}

Uma das primeiras métricas introduzidas foi o fator-E (do inglês “*environmental factor*” ambiental que procura avaliar a quantidade de resíduos gerados e o impacto ambiental dos processos de fabrico.^{3-4, 8} O cálculo do fator-E é definido pela relação entre a massa de resíduos (kg) por unidade de produto em kg, como se observa na Equação 1.

$$Fator-E = \frac{m \text{ (resíduos) (kg)}}{m \text{ (produto) (kg)}} \quad (1)$$

A economia atómica é uma das métricas mais aplicadas para avaliar a sustentabilidade de uma reação a nível molecular.^{3-4, 8} Esta métrica tem em consideração a incorporação dos átomos presentes nos reagentes no produto final, contribuindo também para uma redução dos resíduos formados (Equação 2).

$$Economia \text{ atómica} = \frac{MM \text{ (produto)}}{\sum MM \text{ (reagentes)}} \quad (2)$$

O EcoScale é uma ferramenta de análise pós-síntese que avalia a qualidade do processo em função do rendimento, dos custos, da segurança, das condições e dos processos de isolamento e da purificação.^{3-4, 8} Esta é uma métrica bastante importante na comparação de vários processos dado que tem em consideração questões de segurança, fatores económicos e ecológicos. A todos os processos é atribuído um valor inicial de 100 pontos, aos quais se vão subtraindo pontos em função de parâmetros

como o rendimento, o preço dos componentes, a segurança, a configuração técnica, as condições como temperatura e tempo, e o processo de *work up* e purificação.

De acordo com os conceitos mencionados, as estratégias para promover a sustentabilidade dos processos químicos podem focar-se em vários aspectos. Por um lado, o desenvolvimento de novos métodos de síntese recorrendo a processos catalíticos e reações sequenciais ou multicomponentes, e, por outro lado, a utilização de novas ferramentas que permitam uma melhoria dos métodos sintéticos ao nível da eficiência energética tal como os equipamentos de micro-ondas.

De entre os vários processos que promovem a sustentabilidade de um determinado processo salientamos os processos catalíticos. O uso estequiométrico de reagentes e a utilização de solventes em síntese química são das maiores fontes de resíduos e, neste âmbito, a utilização de sistemas catalíticos que permitam uma maior seletividade e uma diminuição dos resíduos, bem como a utilização de novas ferramentas que permitem a diminuição ou eliminação total do solvente, são estratégias chave para o desenvolvimento de métodos de síntese mais sustentáveis.^{3-4, 8} Assim, tendo como objetivo o desenvolvimento de processos sustentáveis para a síntese de novos compostos, neste trabalho pretendeu-se estudar e conjugar várias estratégias, tais como a aplicação de processos catalíticos e sequenciais, e a utilização de ferramentas alternativas como a aplicação da irradiação micro-ondas e a utilização de reatores mecanoquímicos (Figura 1.1).

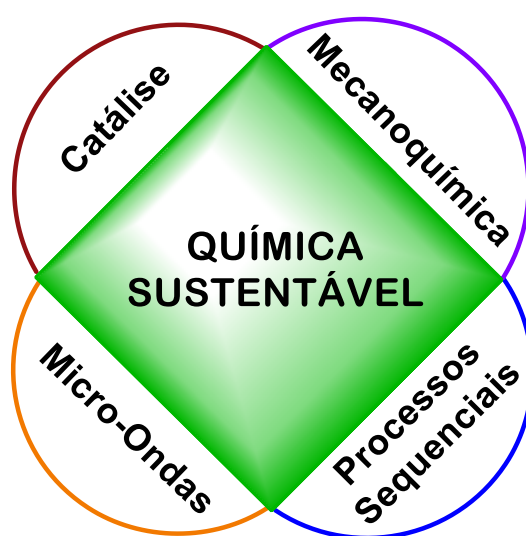


Figura 1.1. Representação esquemática das abordagens que promovem uma química sustentável.

1.1.1. Processos Sequenciais

O desenvolvimento de metodologias de síntese de moléculas complexas a partir de precursores simples é um tema de grande importância na química orgânica sintética. As reações catalisadas por metais de transição possibilitaram grandes avanços nesta área, embora a investigação esteja focada nas reações químicas como eventos únicos. Nesta área tem havido um grande interesse no desenvolvimento de processos *one-pot* envolvendo vários passos sintéticos que requerem um único passo de purificação. Em comparação com as metodologias tradicionais, as reações sequenciais apresentam diversas vantagens do ponto de vista económico e ambiental. Além de permitir a obtenção de produtos de valor acrescentado partindo de precursores simples ou matérias-primas de baixo custo, um processo sequencial permite a redução da quantidade de reagentes e solventes, reduzindo a quantidade de desperdícios gerados no processo. Estas vantagens tornam os processos sequenciais numa estratégia atrativa do ponto de vista ambiental, com elevada economia atómica e capacidade de promover a síntese de moléculas sofisticadas.

Devido ao desenvolvimento crescente destes processos sequenciais e *one-pot*, surge na literatura a utilização dos termos, quase sinónimos, “*tandem*”, “*dominó*” e “*casca*ta” para designar os vários processos, sendo importante clarificar a sua definição. Os processos *one-pot* englobam todas as metodologias sintéticas com duas ou mais transformações sequenciais, catalíticas ou estequiométricas, desde que realizadas no mesmo vaso reacional e que envolvam um único passo de purificação.¹⁰⁻¹³ Na Figura 1.2 apresenta-se esquematicamente a definição de cada um destes processos.

As reações dominó consistem em processos químicos que ocorrem sob as mesmas condições de reação e conduzem à formação de duas ou mais ligações químicas sem adição de outros reagentes ou catalisadores.¹⁰

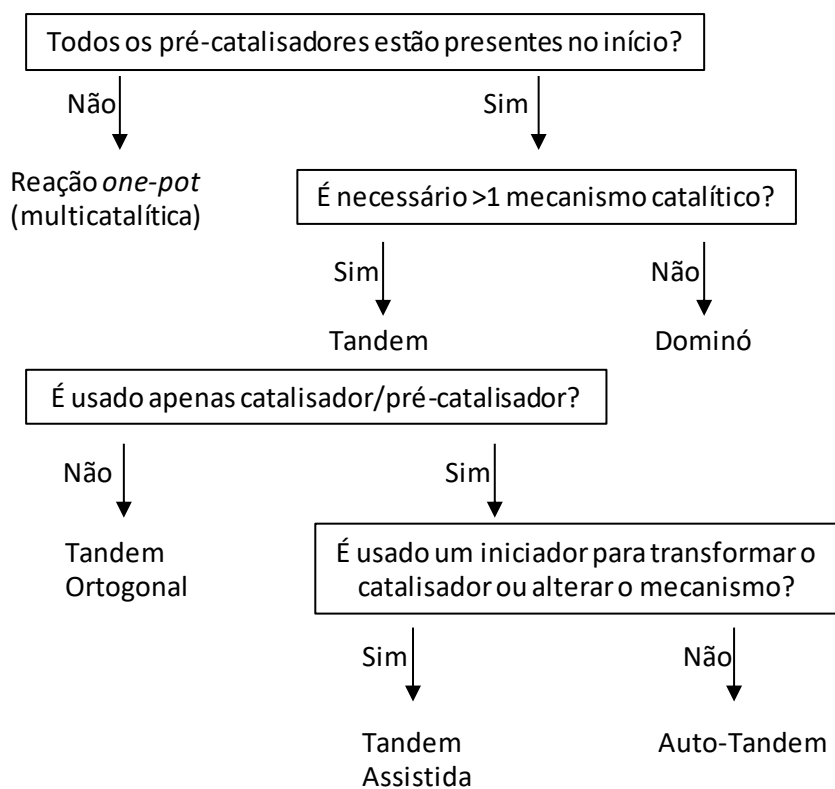


Figura 1.2

O termo *tandem* é utilizado para designar reações catalíticas acopladas nas quais a transformação do substrato ocorre por dois (ou mais) processos com mecanismos diferentes.^{10, 13} Podem ser considerados dois tipos de processos *tandem*: a) um arranjo de dois mecanismos em cooperação, ou b) a ocorrência de um mecanismo após o outro. Assim, conforme indicado na Figura 1.2, podem distinguir-se três categorias de processos *tandem*: *tandem* ortogonal, *tandem* assistida e *auto-tandem*.

A *tandem* ortogonal caracteriza-se por reações que envolvem dois ou mais catalisadores distintos, presentes desde o início da reação, e que atuam sem interferência. A utilização ineficiente dos catalisadores, a dificuldade de recuperação de cada catalisador e a possibilidade de interações prejudiciais entre os catalisadores usados são algumas das limitações desta metodologia.¹⁰⁻¹¹

Os processos do tipo *tandem* assistida consistem em transformações sequenciais promovidas por um único catalisador que, após adição de um determinado reagente (iniciador), pode ser alterado iniciando, em seguida, um segundo ciclo catalítico. Neste caso, os processos catalíticos não podem ocorrer em simultâneo, uma vez que o segundo catalisador resulta da alteração do primeiro.¹⁰⁻¹¹

Relativamente aos processos *auto-tandem*, estes envolvem duas ou mais reações com mecanismos diferentes, promovidos por um único precursor catalítico. Os ciclos catalíticos ocorrem simultaneamente por interação das várias espécies presentes na reação, tais como o catalisador, o substrato ou outros reagentes.¹⁰⁻¹¹ Este tipo de processo pode ser difícil de controlar dado que a ocorrência de várias reações paralelas pode conduzir a uma baixa seletividade. Além disso, as condições de reação podem ser diferentes para ambos os processos catalíticos, sendo necessária uma otimização cuidada do processo.

O desenvolvimento deste tipo de processos *tandem* tem sido alvo de grande interesse, e tem vindo a ser aplicado na síntese de várias moléculas complexas. Em particular, processos *tandem* que envolvam reações catalíticas de carbonilação, tais como a hidroformilação e a aminocarbonilação, têm sido descritas na literatura como estratégias sintéticas promissoras para a síntese de uma vasta gama de moléculas e produtos naturais.¹²⁻¹⁷

1.1.2. Reações Catalíticas com Irradiação Micro-Ondas

As radiações micro-ondas (MW do inglês *microwave*) são radiações eletromagnéticas que se estendem numa gama de frequências entre 0,3 e 300 GHz, correspondendo a comprimentos de onda entre 1 m a 1 mm. Em síntese química, o aquecimento assistido por micro-ondas baseia-se no aquecimento dielétrico eficiente dos componentes da mistura reacional. Este aquecimento depende da habilidade de uma molécula com um momento dipolar (solvente ou reagente) absorver a energia de micro-ondas e convertê-la em calor.

A componente elétrica do campo eletromagnético de micro-ondas induz o aquecimento através de dois mecanismos, polarização dipolar e condução iónica. A polarização dipolar consiste na interação do campo elétrico com os materiais polares envolvidos. Quando expostos à radiação micro-ondas os dipolos presentes alinham-se segundo o vetor do campo elétrico e, à medida que este oscila, o campo elétrico dos dipolos realinha-se novamente. Neste processo há perda de energia na forma de calor devido à fricção entre as moléculas e perda dielétrica. A quantidade de calor gerada está diretamente relacionada com a capacidade dos materiais presentes se alinharem com a

frequência do campo aplicado. O mecanismo de condução iônica consiste na oscilação das partículas com carga presentes na amostra e da sua colisão com os átomos e moléculas vizinhas. Esta colisão gera movimento e agitação, criando calor.

O comportamento de uma determinada substância quando sujeita a irradiação micro-ondas depende das suas propriedades dielétricas e, neste sentido, o desenvolvimento de uma metodologia sintética assistida por radiação micro-ondas requer uma análise cuidadosa dos componentes envolvidos. A capacidade de uma substância converter energia eletromagnética em energia térmica, a uma dada frequência e temperatura, é determinada pelo fator perda, $\tan\delta$. Este fator é expresso pela razão $\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$ na qual ϵ'' indica a perda dielétrica, que representa a eficácia com que a energia eletromagnética é convertida em calor, e ϵ' é a constante dielétrica que representa a capacidade de um material ser polarizado sob a influência de um campo elétrico externo. Para uma absorção eficiente e um aquecimento rápido é ideal a utilização de materiais que promovam elevados valores de $\tan\delta$. Geralmente, solventes mais polares têm valores de constantes dielétricas mais elevados, sendo considerados bons solventes para utilização sob irradiação micro-ondas. Os restantes componentes da mistura reacional também contribuem para as propriedades dielétricas globais do meio e, sendo mais polares, promovem também um aquecimento suficiente por micro-ondas. No caso de misturas reacionais que tenham baixos valores de $\tan\delta$ pode ser considerada a adição de aditivos polares, como álcoois ou líquidos iônicos, de forma a aumentar a capacidade de absorção da radiação micro-ondas.

Comparando com o aquecimento por condução gerado por uma fonte de calor externa (banho ou manta de aquecimento) que é lento e ineficiente dado que depende das correntes de convecção e da condutividade térmica dos vários materiais, a radiação micro-ondas promove um aquecimento interno mais rápido e eficiente através da interação direta entre a energia de micro-ondas com os componentes da mistura reacional (solventes, reagentes, catalisadores). Ou seja, enquanto o aquecimento tradicional por condução leva a que a mistura em contato com a parede do vaso reacional seja aquecida primeiro, o aquecimento com radiação micro-ondas aumenta a temperatura de todo o sistema reacional em simultâneo. Em comparação com o aquecimento convencional, a utilização da radiação micro-ondas tem demonstrado promover uma redução drástica dos tempos de reação, um aumento do rendimento e

seletividade observados em inúmeras reações químicas, permitindo ainda uma redução, ou mesmo eliminação, em alguns casos, da utilização de solventes perigosos.¹⁸

Seguindo os 12 Princípios da Química Verde², a irradiação micro-ondas pode ser considerada uma alternativa energética em geral com um impacto ambiental inferior aos métodos convencionais. Desde 1986, quando os grupos de Gedye e Guidere¹⁹⁻²⁰ realizaram as primeiras transformações químicas utilizando a radiação micro-ondas, milhares de artigos científicos foram publicados nesta área, geralmente designada por síntese orgânica assistida por micro-ondas (do inglês *microwave assisted organic synthesis, MAOS*). Os primeiros equipamentos micro-ondas desenvolvidos especificamente para a síntese orgânica surgiram na década de 90 permitindo um controlo de todos os parâmetros reacionais (temperatura, pressão, potência) e maior segurança. Atualmente, existem já diferentes equipamentos no mercado que permitem realizar inúmeras reações químicas com irradiação micro-ondas, permitindo a sua aplicação nas várias áreas da Química tais como, na química orgânica, fotoquímica, química inorgânica e de materiais, química medicinal e, em particular, na área da catálise.²¹⁻²⁴

O primeiro registo da utilização da radiação micro-ondas como fonte de aquecimento em processos catalíticos pode ser atribuído a Jeff Wan que, em 1992, publicou um trabalho intitulado “*Microwaves and Chemistry: The Catalysis of an Exciting Marriage*”.²⁵ Mais tarde, Chris Strauss²⁶ e Mats Larhed²⁷ deram contributos importantes para o desenvolvimento e aplicação desta tecnologia a reações de síntese e catálise homogénea, que mais tarde se expandiu para reações catalíticas que requerem a utilização de gases como reagentes.

Desde então, as reações de carbonilação assistidas por micro-ondas têm evoluído rapidamente, sendo possível atualmente realizar vários tipos de reações catalisadas por metais, usando o equipamento apropriado para a adição de gases ao reator ou em vaso fechado, usando fontes de CO alternativas. A aplicação desta tecnologia a reações de hidroformilação e aminocarbonilação em particular tem sido crescente ao longo dos anos.^{21, 23, 28-30} No âmbito desta tese, salientamos na secção 1.2 deste capítulo os exemplos mais recentes da aplicação da tecnologia micro-ondas a reações de hidroformilação e aminocarbonilação para a síntese e funcionalização de *N*-heterociclos,

além daqueles recolhidos no artigo de revisão elaborado nós e publicado no jornal *Inorganica Chimica Acta* em 2017.³⁰

1.1.3. Mecanoquímica

A procura por metodologias sintéticas mais sustentáveis tem despertado o interesse para novas tecnologias alternativas que permitam seguir as linhas de orientação da Química Verde, reduzindo os riscos associados, os custos de processo, a formação de resíduos e o impacto ambiental dos processos sintéticos. Neste sentido, a aplicação de processos mecanoquímicos a reações de síntese orgânica é uma estratégia que recentemente tem sido alvo de grande interesse.³¹⁻³⁵ A mecanoquímica engloba as transformações químicas induzidas por ação mecânica. De acordo com a IUPAC, uma reação mecanoquímica é uma reação química que é induzida por absorção direta da energia mecânica.³⁶

As reações de síntese usando processos mecanoquímicos são processos complexos que envolvem vários acontecimentos. Este tipo de reações ocorre normalmente entre sólidos na ausência de solvente e requerem uma determinada energia para que as moléculas colidam umas com as outras. Na moagem de reagentes sólidos pode ocorrer a diminuição do tamanho de partícula e a criação de novas superfícies e de defeitos pontuais na estrutura cristalina. Inicialmente, a ocorrência de reações químicas foi atribuída ao calor gerado no processo de moagem, favorecido pela grande área de superfície de contacto entre os sólidos. No entanto, alguns processos mecanoquímicos apresentam resultados diferentes em comparação com os processos térmicos convencionais, comprovando a importância de outros fatores. Assim, vários modelos foram desenvolvidos no sentido de explicar a influência da ativação mecanoquímica numa reação química.^{31-32, 37}

Por exemplo, a teoria dos pontos quentes inicialmente desenvolvida considerava que a fricção entre duas substâncias sólidas provocava transformações complexas na sua estrutura. A energia mecânica deforma os sólidos, por quebra da estrutura cristalina e formação de novas fissuras, podendo ainda derretê-los, originando pontos quentes onde as moléculas podem atingir estados de energia vibracional elevados que conduzem à ruptura de ligações. Esta fase, designada de fase de plasma, ocorre por um período de

tempo muito curto (10^{-7} s) e é seguida por uma fase pós-plasma na qual o processo de relaxação dissipa a energia, sendo responsável pelos produtos formados. Estes modelos explicam a reatividade dos processos mecanoquímicos através da elevada temperatura gerada em áreas microscópicas, induzida pela fricção entre os sólidos.³¹⁻³³ As reações mecanoquímicas podem ainda envolver a liquefação dos reagentes devido ao aquecimento provocado pela fricção.^{33, 38-39}

O processo de moagem pode ser manual ou mecânico consoante o dispositivo utilizado. Habitualmente, a moagem manual é feita usando o almofariz e o pilão. A moagem mecânica, frequentemente efetuada em moinhos de bolas, é mais apropriada a reações que necessitem de uma energia mais elevada bem como de um tempo de reação superior. A moagem mecânica fornece uma energia superior, sendo um método mais fiável e sofisticado em comparação com a moagem manual que pode ser afetada pela velocidade e força da moagem produzindo resultados experimentais não reprodutíveis.³⁷

A aplicação da ação mecânica em processos sintéticos tem promovido o desenvolvimento de novos sistemas de moagem, tais como extrusoras adaptadas que permitam realizar reações à escala laboratorial e sistemas de moinhos de bolas modificados que permitam a introdução de gases para realizar reações em condições de pressão.^{33, 40-46} Neste trabalho foi utilizado um reator desenvolvido pelo Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra (DEMUC) em colaboração com o Departamento de Química da FCTUC, descrito em detalhe no Capítulo 2.

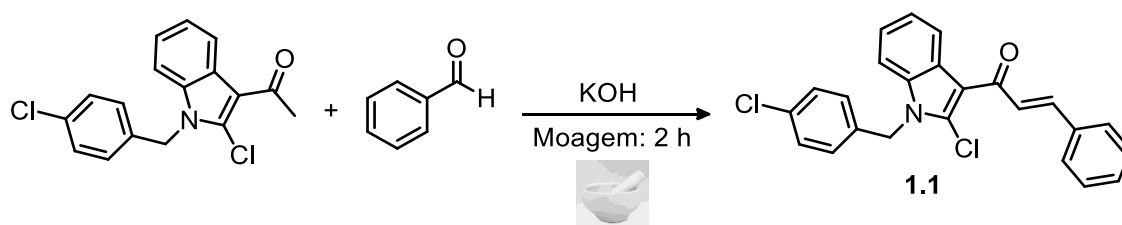
Por promover reações entre sólidos de forma rápida e quantitativa, sem necessidade de utilização de solventes, ou recorrendo a volumes mínimos de solvente, reduzindo o desperdício gerado no processo, a mecanoquímica apresenta-se como uma estratégia sustentável para aproximar estes processos ao ideal da Química Verde.

Na literatura estão descritos vários processos sintéticos realizados sob ação mecânica, que englobam diferentes áreas da química como a química de materiais, síntese orgânica, síntese de complexos metálicos, reações de formação de novas ligações carbono-carbono catalisadas por metais e formação de co-cristais.^{31, 33, 37, 47-49} Adicionalmente, a mecanoquímica tem tido um papel importante na área da síntese de produtos farmacêuticos.^{33, 35, 48} Em particular, e no âmbito dos objetivos definidos neste

trabalho, salienta-se a aplicação da mecanoquímica para a síntese de moléculas com potencial aplicação biológica como chalconas e seus derivados.

As chalconas representam uma das principais classes de compostos naturais e são consideradas precursores sintéticos de flavonóides e isoflavonóides, bem como de uma vasta gama de heterociclos com aplicação biológica como benzodiazepinas e pirazolininas.⁵⁰⁻⁵² As chalconas têm atraído grande interesse quer de uma perspectiva sintética, pela sua facilidade de síntese e variabilidade de funcionalização, quer pela sua ampla aplicação na área da química medicinal.^{50, 53-54} Estes compostos têm sido aplicados como anti-bacterianos, anti-inflamatórios, anti-cancerígenos, anti-fúngicos, entre outros.^{50, 53, 55} Geralmente, as chalconas são sintetizadas através de reações de condensação de Claisen-Schmidt catalisadas por ácidos ou bases,^{50-51, 56} e, mais recentemente, usando o ultra-sons, o micro-ondas e a mecanoquímica.^{51, 57-59}

Gao descreveu a síntese de derivados indol-chalcona (**1.1**) através da reação de condensação de Claisen-Schmidt utilizando o ultra-sons e um processo de moagem manual na ausência de solvente.⁵⁸ No método de ultra-sons, a reação decorreu durante 5 h na presença do solvente dioxano. Usando um almofariz e pilão, os autores aplicaram a moagem manual do derivado indol, do aldeído e da base hidróxido de potássio (KOH) durante 2 h, tendo obtido rendimentos semelhantes aos obtidos com o método do ultra-sons (76-86%) (Esquema 1.1). Porém, salienta-se a vantagem do método de moagem que permitiu a síntese dos derivados na ausência de solventes, promovendo uma diminuição do tempo de reação, dos resíduos e dos custos.

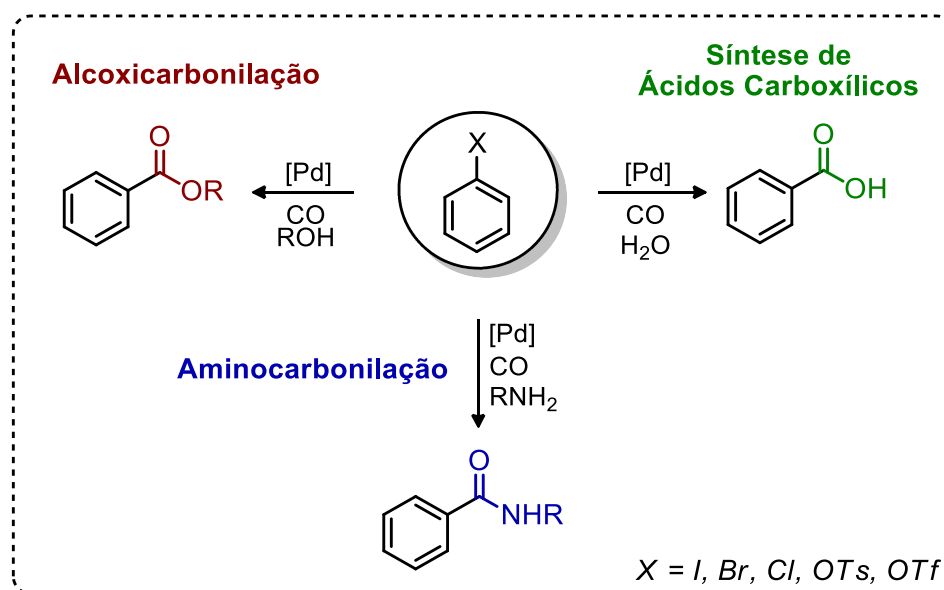


Esquema 1.1

1.2. Reações de Carbonilação Catalítica em Síntese Orgânica

As reações de carbonilação catalisadas por metais, em particular por paládio, foram descritas, num trabalho pioneiro, por Richard F. Heck em 1974⁶⁰⁻⁶² e consistem na inserção de CO num substrato arilo/alquilo substituído (Ar-X), seguido de ataque por um nucleófilo (Esquema 1.2). A aplicação desta reação em síntese orgânica,⁶³⁻⁶⁶ nomeadamente na síntese de produtos com interesse farmacêutico⁶⁵⁻⁷¹ foi de tal modo relevante que, em 2010, Heck foi galardoado com o prémio Nobel.⁶⁷

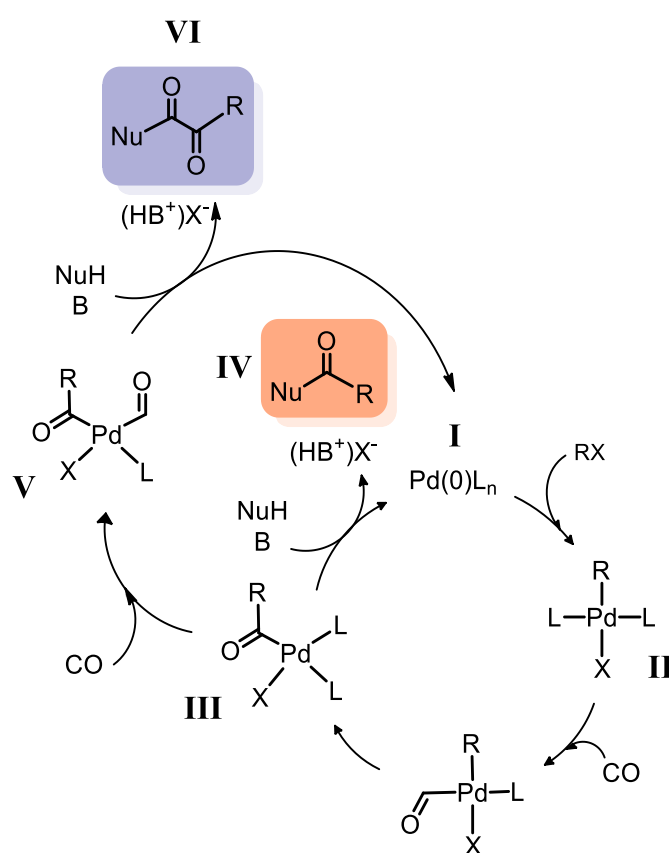
Estas reações de carbonilação catalisadas por paládio são uma estratégia sintética versátil, dado que, a partir de haletos de arilo/alquilo ou substratos com grupos tosilo ou triflato, na presença de CO, permitem a obtenção direta de múltiplos compostos carbonílicos, tais como, amidas, ésteres e ácidos carboxílicos (Esquema 1.2).^{65, 72-73}



Esquema 1.2

O mecanismo da reação de carbonilação catalisada por paládio está bem estabelecido na literatura⁶⁴⁻⁶⁶ sendo aceite que se inicia com a adição oxidativa do haleto de arilo ao Pd(0) (**I** - Esquema 1.3) dando origem à formação do complexo de Pd(II) (**II** - Esquema 1.3). Em seguida, ocorre a coordenação de CO, seguida de inserção migratória, resultando na formação da espécie catalítica **III** (Esquema 1.3). Por sua vez, esta espécie é suscetível de sofrer ataque nucleofílico por álcoois, amins ou água,

dando origem a ésteres, amidas ou ácidos carboxílicos, respetivamente. Na presença de uma base, geralmente uma amina terciária (**B**), forma-se, por eliminação reductiva, o produto final carbonilado **IV** e regenera-se o catalisador (**I** - Esquema 1.3). Geralmente, estas reações ocorrem a pressões de CO moderadas e requerem uma quantidade estequiométrica de base para facilitar a regeneração do catalisador. Em condições de pressões mais altas (>10 bar) e temperaturas mais baixas (60 – 100 °C) a dupla carbonilação pode ocorrer, sendo, por vezes, favorecida.⁷⁴⁻⁷⁸ Neste caso, ocorre a inserção de uma segunda unidade de CO na espécie **III**, resultando na espécie **V** (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

O ciclo catalítico prossegue com o ataque nucleofílico e, após eliminação reductiva na presença de uma base (**B**), forma-se o produto dicarbonilado (**VI**). Em relação aos substratos, de acordo com a força da ligação C-X, a ordem de reatividade para o passo da adição oxidativa é C-I > C-OTf > C-Br >> C-Cl.⁶⁴⁻⁶⁵

Na secção seguinte apresentamos uma revisão da literatura mais detalhada da utilização desta reação em processos sequenciais para a síntese e/ou funcionalização de *N*-heterociclos.

1.2.1. Reações Sequenciais de Aminocarbonilação na Síntese/Funcionalização de *N*-Heterociclos

O grupo amida é um grupo funcional muito relevante na síntese de produtos de valor acrescentado, estando presente na estrutura de diversos produtos naturais e de inúmeras moléculas sintéticas biologicamente ativas.^{68, 71, 79} As metodologias tradicionais para a síntese de amidas incluem a reação direta entre ácidos carboxílicos e aminas que pode requerer o uso de temperaturas muito elevadas e o uso estequiométrico de reagentes caros e de elevada toxicidade tais como cloretos de ácido.⁸⁰⁻⁸¹ Estes métodos de síntese conduzem a um aumento do custo do processo, formação de produtos secundários, aumento dos resíduos formados, diminuição da economia atómica das reações e/ou do consumo de energia, afastando-os claramente dos 12 Princípios da Química Verde.^{2, 6, 9} É neste sentido que a síntese de amidas, num só passo, *via* carbonilação catalítica é uma excelente alternativa sintética mais sustentável por recorrer à utilização de matérias-primas de menor custo e promover a reação com uma elevada economia atómica. No entanto salienta-se que a utilização de CO constitui um risco devido à sua elevada toxicidade, não estando de acordo com o terceiro princípio da Química Verde. Neste sentido, têm surgido na literatura exemplos de reagentes alternativos para gerar CO *in situ*. Este tópico foi também alvo dos estudos descritos nesta tese.

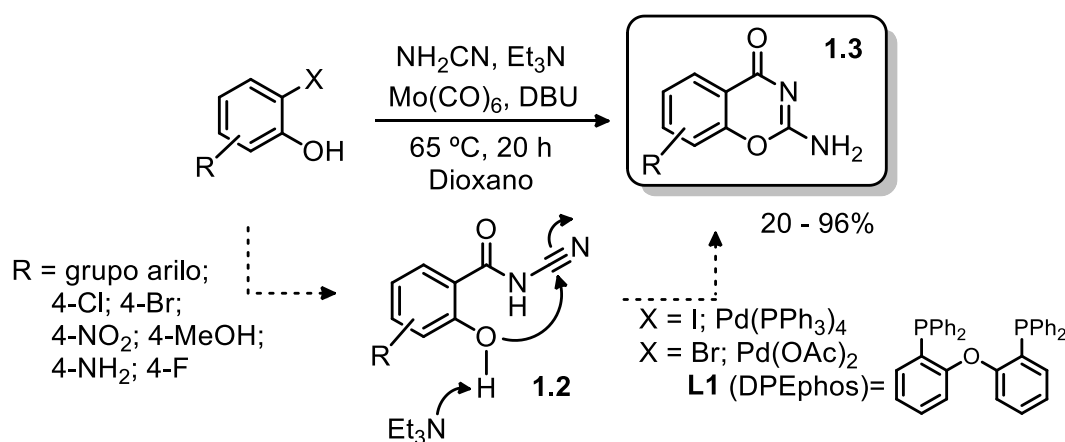
Na literatura está descrita a utilização de diversos haletos de arilo e alquilo como substratos em reações de aminocarbonilação, nomeadamente iodo-aromáticos e iodo-alcanos, bem como a utilização de uma vasta gama de aminas alquílicas e aromáticas, primárias ou secundárias como nucleófilos.^{63-64, 66, 69-70, 72, 77, 82-85} Sendo um dos objetivos principais desta tese o desenvolvimento de processos sustentáveis para a síntese/funcionalização de heterociclos tendo como base reações de carbonilação, em particular reações de aminocarbonilação, evidenciamos em seguida os exemplos da literatura, nos últimos 5 anos, da aplicação da reação de aminocarbonilação e processos

sequenciais que envolvem esta reação para a síntese/funcionalização deste tipo de compostos.

Reações Sequenciais de Aminocarbonilação Utilizando Fontes de CO Alternativas

Como referido anteriormente, as reações de aminocarbonilação são uma estratégia sintética muito valiosa para a síntese de derivados carboxamida. No entanto, estas requerem a utilização de CO gasoso, um gás invisível, sem odor, inflamável e tóxico, constituindo um risco. Além das questões de segurança associadas ao seu manuseamento, a aplicação de CO em reações catalíticas requer a utilização de equipamento de alta pressão adequado. Uma forma conveniente de contornar esta questão reside na utilização de reagentes sólidos ou líquidos que permitam gerar CO *in situ*. Na literatura estão descritos vários exemplos de reagentes usados como fontes de CO, tais como complexos de metal-carbonilo, solventes (como o clorofórmio ou a dimetilformamida) e derivados do ácido fórmico.^{80, 86-92} De entre os complexos metal-carbonilo descritos na literatura, o complexo de Mo(CO)₆ tem sido amplamente aplicado como fonte de CO em reações de aminocarbonilação com grande eficácia, tendo como principais vantagens a sua facilidade de manuseamento.^{80, 85-86, 93-95}

Em 2017, Larhed desenvolveu um processo dominó envolvendo uma reação de carbonilação de halo-fenóis seguida de uma ciclização intramolecular que permitiu preparar derivados de 4*H*-1,3-benzoxazinonas num processo sintético sustentável (Esquema 1.4).⁹⁶



Esquema 1.4

Neste estudo, os autores desenvolveram um sistema ponte envolvendo dois vasos reacionais comunicantes em que um contém o complexo $\text{Mo}(\text{CO})_6$ e a base 1,8-diazobicycloundec-7-eno (DBU) (vaso I), e o outro vaso contém os restantes reagentes (vaso II) (Figura 1.3).⁹⁴

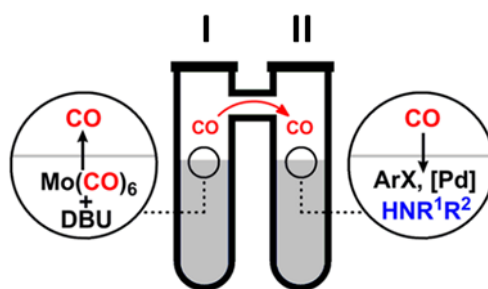
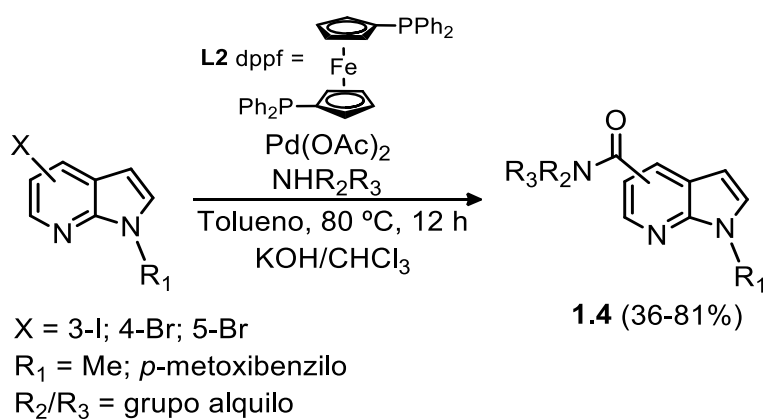


Figura 1.3

Após aquecimento do vaso I ocorre a libertação de CO que migra para o vaso II onde se encontram os restantes reagentes (*o*-halo-fenóis, cianamida, trietilamina e catalisador de paládio) e onde ocorre a reação de aminocarbonilação.

A estratégia desenvolvida para a síntese dos derivados benzoxazinonas envolveu uma reação sequencial tipo dominó na qual após a formação do produto carboxamida **1.2** catalisada por paládio, a uma temperatura de 65 °C, ocorre sequencialmente uma ciclização intramolecular, resultando na formação de produtos do tipo benzoxazinona **1.3** (Esquema 1.4).

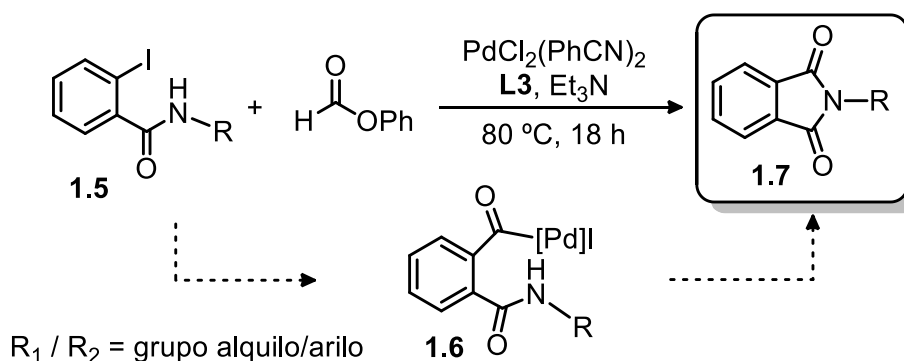
Kannaboina descreveu a utilização de uma outra fonte alternativa ao CO, o clorofórmio na presença de KOH, na reação de aminocarbonilação de 7-azaindóis **1.4** substituídos com átomos de iodo ou bromo em diferentes posições (Esquema 1.5).⁹¹



Esquema 1.5

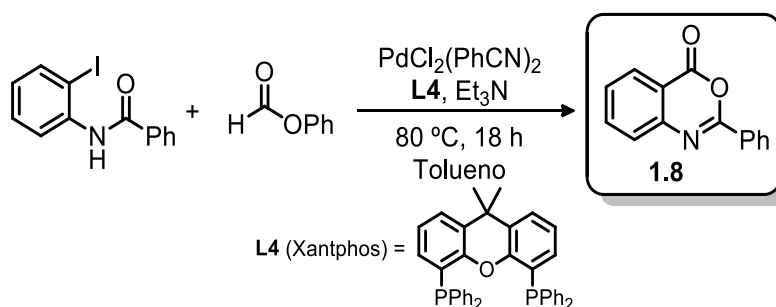
A reação catalisada por paládio, usando 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (dppf, **L2**) como ligando e diversas aminas como nucleófilos, permitiu a síntese direta de novos *N*-heterociclos derivados de 7-azaindóis **1.4** (Esquema 1.5). Apesar da toxicidade do clorofórmio, a sua utilização na presença de KOH, como alternativa à utilização de CO gasoso, revelou-se uma abordagem conveniente para promover a aminocarbonilação dos substratos halogenados.

Bhanage aplicou a reação de carbonilação para a síntese de ftalimidas **1.7** e benzoxazinonas envolvendo também um processo de carbonilação/ciclização *in situ*, usando o fenil-formato como fonte alternativa ao CO gasoso (Esquema 1.6).⁹⁷ Na presença de um catalisador de paládio, $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, e da *N,N,N',N'*-tetrametil-1,2-etilenodiamina (TMEDA, **L3**) como ligando, os autores aplicaram a reação a várias 2-iodobenzamidas **1.5**, na ausência de solvente. De acordo com o mecanismo proposto pelos autores, após a formação do complexo de acilo-paládio **1.6**, a formação do produto pode ocorrer por duas vias: i) alcoxicarbonilação da espécie de acilo-paládio seguida de ciclização intramolecular; ii) ataque nucleofílico intramolecular no nucleófilo à espécie de acilo-paládio. Com base nesta estratégia de carbonilação/ciclização os autores sintetizaram um conjunto de ftalimidas **1.7** com rendimentos entre 66 – 90%.



Esquema 1.6

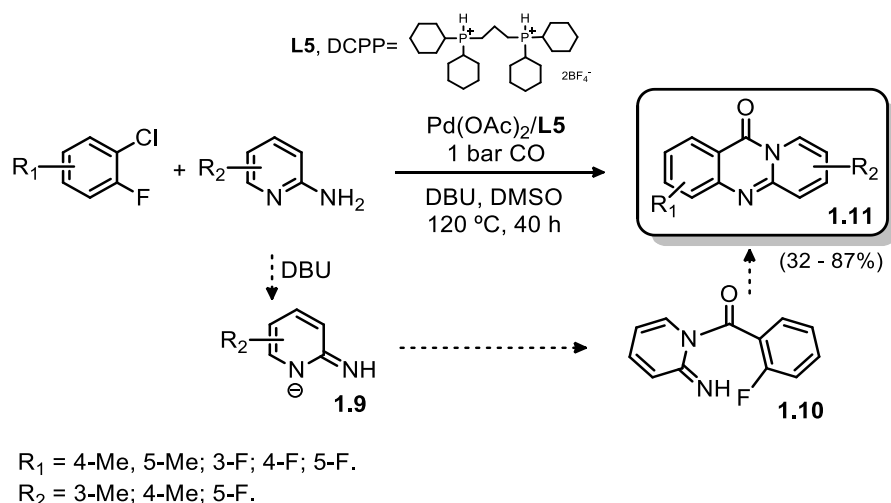
Nestas condições, os autores observaram ainda a formação de derivados benzoxazinonas **1.8** com um rendimento inferior a 10% e, posteriormente, prosseguiram o estudo com a otimização das condições de reação para promover a formação deste produto **1.8**. Assim, usando tolueno como solvente na reação, a Xantphos (**L4**) como ligando e PdCl₂(PhCN)₂ como catalisador, os autores obtiveram um conjunto de derivados benzoxazinonas **1.8** com rendimentos entre 75 – 90% (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

Reações Sequenciais de Aminocarbonilação Utilizando CO Gasoso

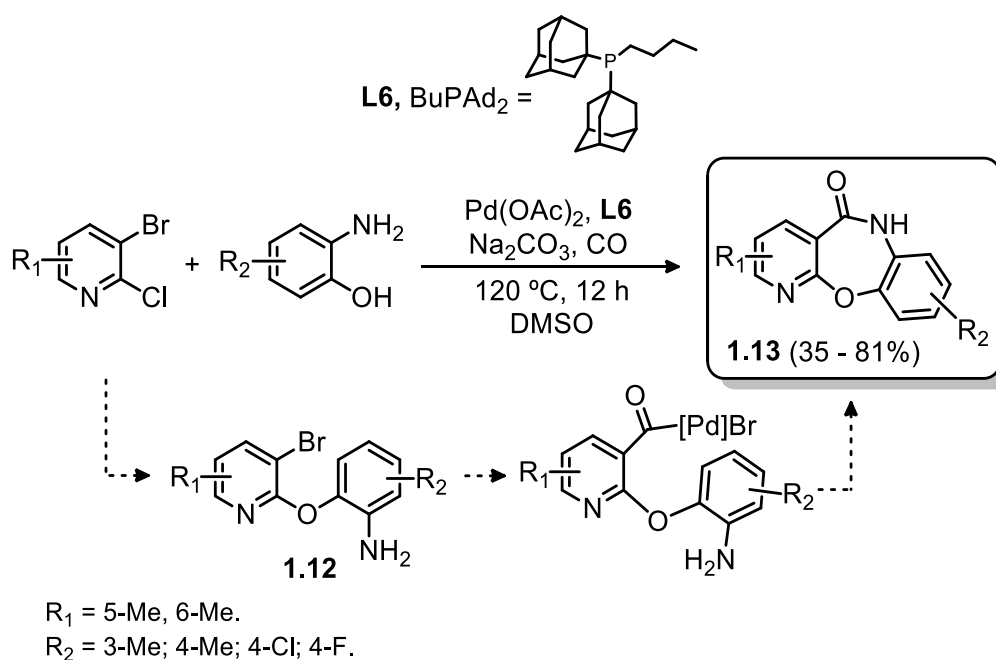
Recentemente, Wu descreveu a síntese de quinazolinonas **1.11** e dibenzoxazepinonas com base na reação de aminocarbonilação catalisada por paládio, seguida de uma reação de substituição nucleofílica aromática.⁹⁸ Os autores partiram de substratos comerciais derivados do 1-cloro-2-fluorobenzeno, e de 2-aminopiridinas e 2-aminofenóis como nucleófilos, usando Pd(OAc)₂ como precursor de paládio e a difosfina DCPD (**L5**) como ligando (Esquema 1.8).



Esquema 1.8

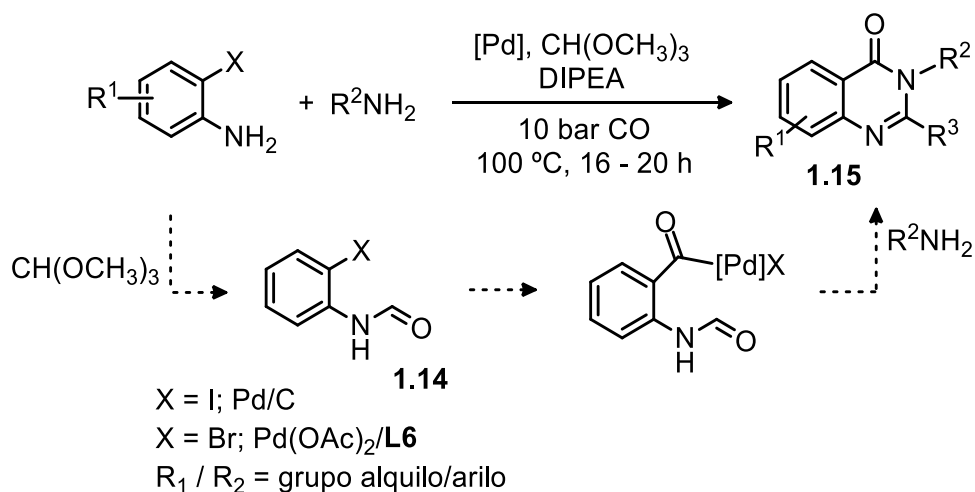
Neste processo, em primeiro lugar ocorre a desprotonação da 2-aminopiridina pela base DBU originando **1.9** que, por sua vez, atua como nucleófilo na reação de aminocarbonilação formando-se o produto carboxamida **1.10**. Este produto sofre sequencialmente uma substituição nucleofílica intramolecular, resultando no produto final do tipo quinazolinona **1.11** (Esquema 1.8). Aquando da utilização de 2-aminofenóis como nucleófilos o processo é semelhante, mas a substituição nucleofílica intramolecular sequencial ocorre através do grupo hidroxilo, após formação do produto carboxamida.

Uma outra metodologia *one-pot* para a síntese de piridobenzoxazepinonas tendo por base uma reação de substituição nucleofílica/aminocarbonilação foi descrita por Xiao-Feng.⁹⁹ Os autores estudaram a reação de 3-bromo-2-cloropiridinas e 2-aminofenóis, utilizando o sistema catalítico Pd/BuPAD₂ (Esquema 1.9). Após várias experiências controlo, os autores propõem que primeiramente ocorre a substituição nucleofílica aromática, originando o intermediário **1.12**, que, sequencialmente, sofre a aminocarbonilação catalisada por Pd/BuPAD₂ originando os derivados piridobenzoxazepinonas **1.13** (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

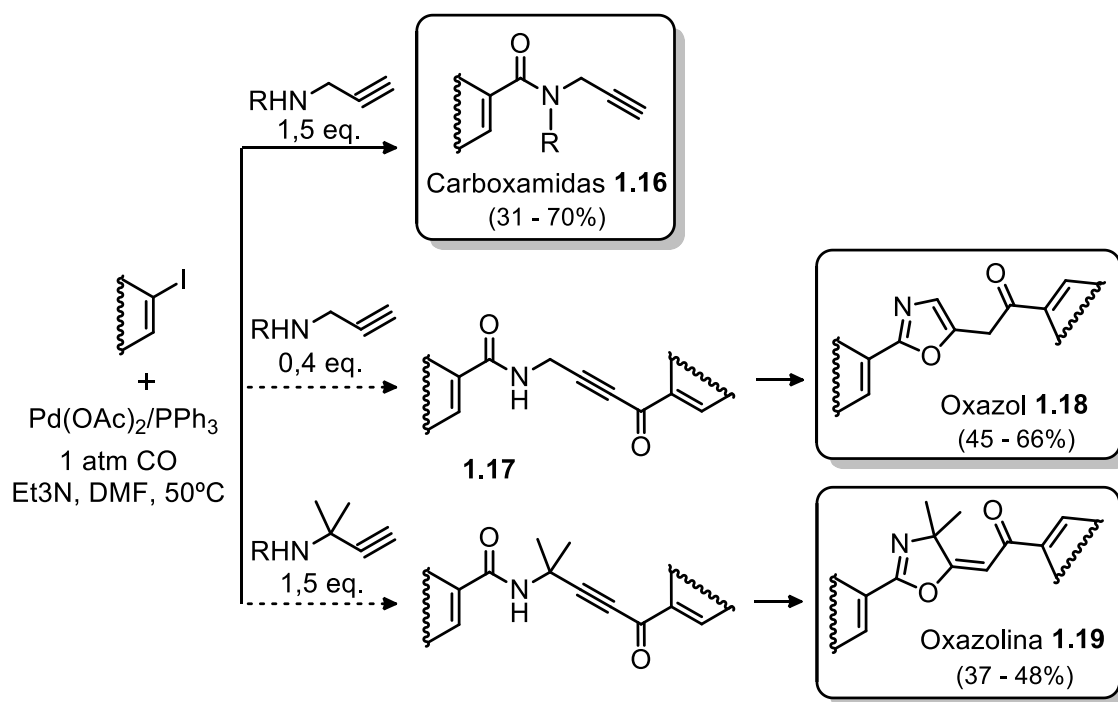
Xiao-Feng e Helfried Neumann desenvolveram uma metodologia *one-pot* para a síntese de derivados quinazolinonas envolvendo a aminocarbonilação usando o mesmo sistema catalítico de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BuPAd}_2$.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ A estratégia multicomponente descrita tem como base a utilização de *orto*-formato de trimetilo ($\text{HC}(\text{OMe})_3$) para inserir um grupo formilo nos derivados bromo-anilinas gerando o intermediário **1.14** (Esquema 1.10). Em seguida, ocorre a aminocarbonilação, na presença de CO e de diferentes aminas primárias, que origina o produto carboxamida que, por sua vez, sofre uma reação sequencial de condensação intramolecular, resultando no derivado quinazolinona **1.15**.



Esquema 1.10

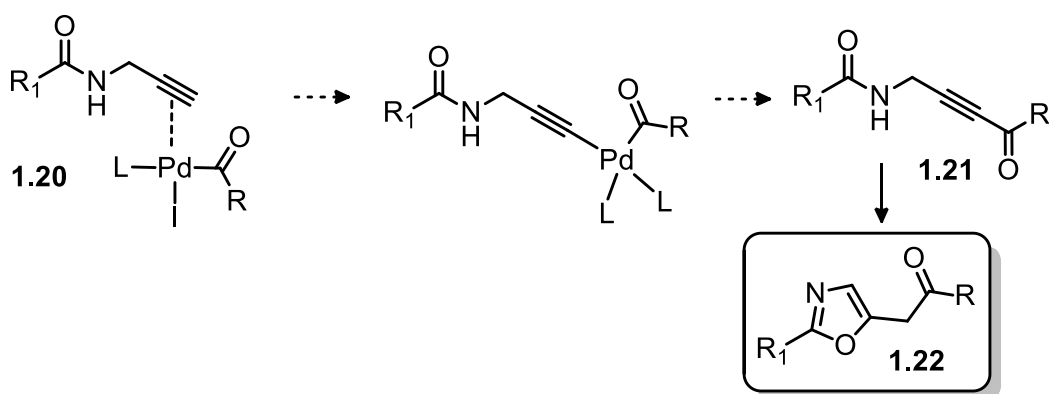
Neste caso, sem isolamento dos intermediários, os autores obtiveram um conjunto de várias quinazolinonas **1.15** com rendimentos entre 60 – 92% (Esquema 1.10). Adicionalmente, os mesmos autores aplicaram uma estratégia semelhante para a síntese destes compostos utilizando iodo-anilinas como substratos e Pd/C como catalisador heterogéneo, tendo obtido as referidas quinazolinonas **1.15** com rendimentos de 84 – 98% (Esquema 1.10).¹⁰¹ A utilização deste catalisador heterogéneo, para além de conduzir a bons rendimentos, permitiu a sua reutilização durante quatro ciclos, apresentando rendimentos de 94%/81%/76%/64%.

Recentemente, Kollár reportou uma estratégia de aminocarbonilação/ciclização para a síntese de *N*-propargilcarboxamidas e oxazóis.¹⁰² A utilização da propargilamina como nucleófilo na reação de aminocarbonilação de vários substratos iodados, catalisada por paládio/trifenilfosfina (**L7**=PPh₃), permitiu a síntese de vários derivados carboxamidas **1.16** com rendimentos de 31 – 70% (Esquema 1.11). Através de modificações das condições de reação, nomeadamente a alteração da proporção substrato/nucleófilo e do nucleófilo para um derivado da propargilamina (3-amino-3-metilbut-1-ino), os autores sintetizaram derivados de oxazóis **1.17** e oxazolinas **1.18**, respetivamente, envolvendo reações *tandem* de aminocarbonilação/acoplamento Sonogashira seguida de ciclo-isomerização (Esquema 1.11).



Esquema 1.11

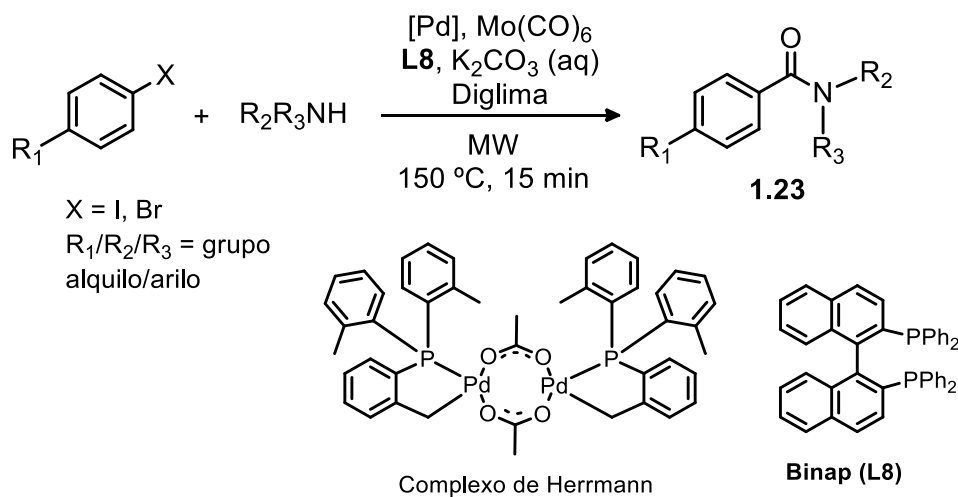
Neste processo *tandem*, a espécie de acilo-paládio formada na reação de aminocarbonilação atua também na reação de acoplamento Sonogashira. O produto carboxamida formado contendo a ligação tripla carbono-carbono é ativado pelo complexo acilo-paládio (**1.20**) e, após eliminação redutiva, resulta no produto **1.21**. Após uma reação de ciclização obtem-se o produto oxazol **1.22** (Esquema 1.12).



Esquema 1.12

Reações Sequenciais de Aminocarbonilação Assistidas por Micro-Ondas

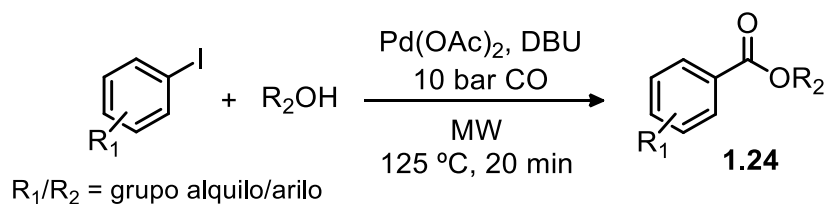
O primeiro exemplo da aplicação da radiação micro-ondas para promover a reação de aminocarbonilação foi descrito por Kaiser e Larhed em 2002 na presença do complexo de molibdênio carbonilo ($\text{Mo}(\text{CO})_6$) como fonte alternativa ao CO.¹⁰³ Os autores usaram como catalisadores o Pd/C para substratos iodados e um sistema composto por um complexo de paládio Herrmann/Binap no caso dos substratos bromados (Esquema 1.13). Usando como nucleófilos a *n*-butilamina e a piperidina, a reação de aminocarbonilação assistida por radiação micro-ondas permitiu, em apenas 15 min de reação, a obtenção das respectivas benzamidas **1.23** com rendimentos entre 65 - 83% (Esquema 1.13).



Esquema 1.13

Em 2006, Leadbeater descreveu a utilização de CO gasoso em reações de alcoxycarbonilação assistidas por micro-ondas para a síntese de ésteres e ácidos carboxílicos.^{80, 104-105} Os autores usaram o equipamento micro-ondas *Anton Paar GmbH - Synthos 3000*, acoplado a um kit de adição de gases para adicionar o CO gasoso ao reator. Usando água como solvente e nucleófilo, na presença do precursor de paládio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, os autores sintetizaram vários ácidos carboxílicos a partir de iodo-aromáticos, em apenas 20 min de irradiação micro-ondas (Esquema 1.14).¹⁰⁴ Com o mesmo equipamento, os autores aplicaram a reação de alcoxycarbonilação de iodoaromáticos, na presença de um álcool, para a síntese de ésteres.¹⁰⁵ Neste caso, a reação catalisada por paládio decorreu na presença do álcool que atuou como nucleófilo e solvente da

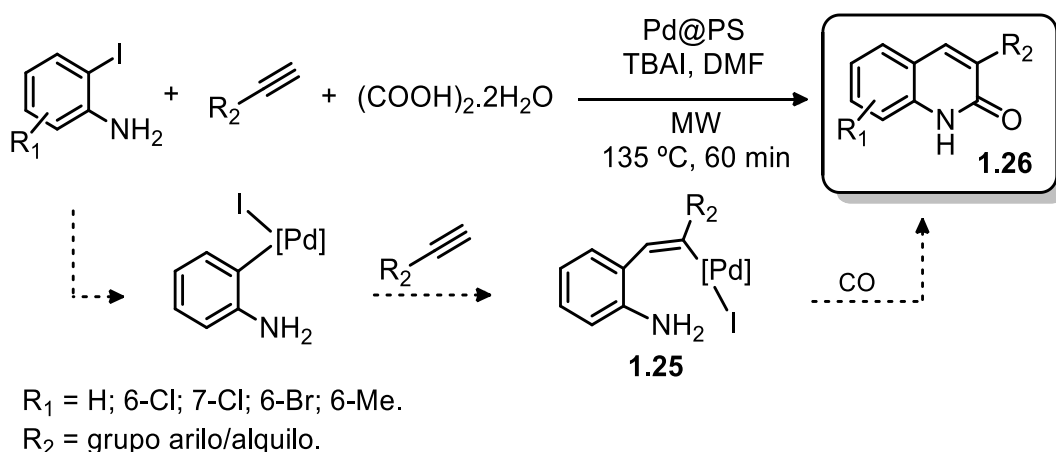
reação, apresentando rendimentos entre 76-99% para os produtos ésteres (**1.24**) com apenas 20 min de irradiação micro-ondas (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

Desde estes primeiros exemplos, as reações de aminocarbonilação assistidas por micro-ondas têm evoluído rapidamente, estando descritos vários exemplos na literatura. Em seguida, salientamos os exemplos mais recentes da aplicação da tecnologia micro-ondas a reações de aminocarbonilação para a síntese/funcionalização de *N*-heterociclos, além daqueles recolhidos no artigo de revisão elaborado por nós e publicado no jornal *Inorganica Chimica Acta* em 2017.³⁰

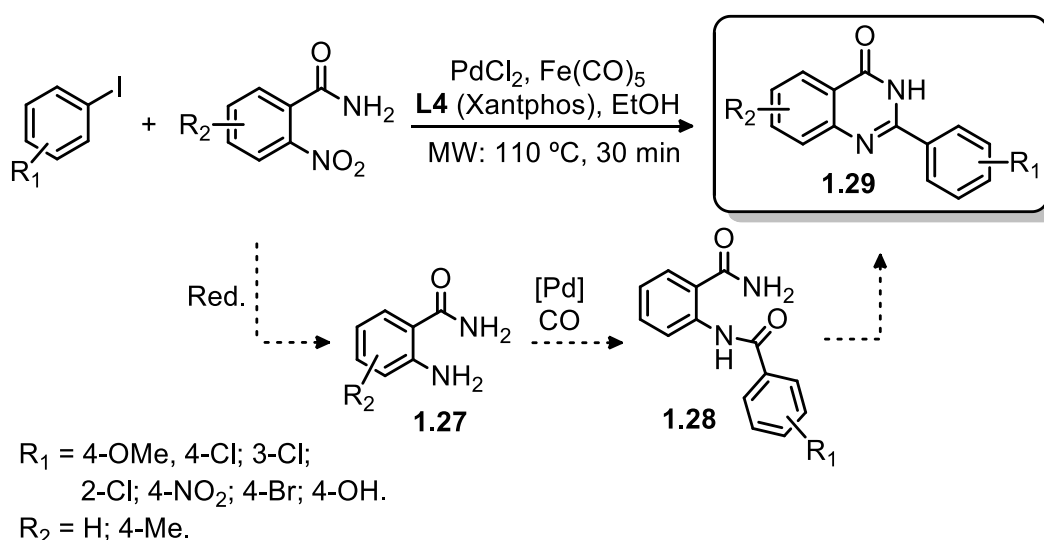
Thakur e colaboradores descreveram a aplicação da radiação micro-ondas para a síntese de quinolonas **1.26** através de uma reação multicomponente na presença de iodoanilinas e alcinos terminais, catalisada por nanopartículas de paládio imobilizadas em poliestireno (Pd@PS) (Esquema 1.15).¹⁰⁶ Os autores usaram o ácido oxálico di-hidratado como fonte alternativa de CO e o iodeto de tetrabutilamónio (TBAI) como base.



Esquema 1.15

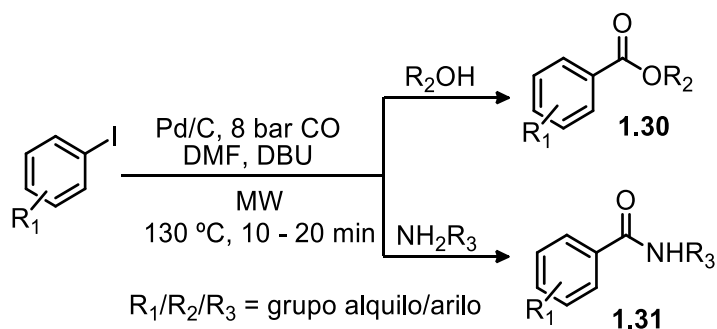
Nesta reação, após a adição oxidativa da iodoanilina ao Pd(0) ocorre a inserção do alcino ao complexo de arilo-paládio originando a espécie **1.25** (Esquema 1.15). Em seguida, ocorre a inserção de CO e o ataque nucleofílico da amina resultando no produto quinolona **1.26** (Esquema 1.15). Esta abordagem multicomponente com base na reação de aminocarbonilação assistida por micro-ondas permitiu a síntese de uma família de quinolonas com rendimentos entre 43 - 75%, num tempo reduzido de reação.

Sun e seus colaboradores usaram um complexo de ferro carbonilo ($\text{Fe}(\text{CO})_5$) como fonte alternativa de CO e agente redutor na reação de carbonilação assistida por radiação micro-ondas para a síntese de benzazóis e quinazolinonas **1.29** (Esquema 1.16).¹⁰⁷ Os autores partiram de iodo-aromáticos substituídos e *o*-amino/mercapto/hidroxilo nitrobenzenos e *o*-nitrobenzamidias, conduzindo a reação sob irradiação micro-ondas na presença de um catalisador de paládio. Após redução dos grupos nitro a amina **1.27**, esta atua como nucleófilo na reação de aminocarbonilação. O produto carboxamida **1.28** formado sofre em seguida uma ciclização intramolecular resultante do ataque nucleofílico ao carbonilo (Esquema 1.16). Este processo *tandem* de redução/aminocarbonilação/ciclização intramolecular permitiu a síntese de um conjunto de benzazóis e quinazolinonas com rendimentos entre 52 - 88% num tempo reduzido de reação (30 min).



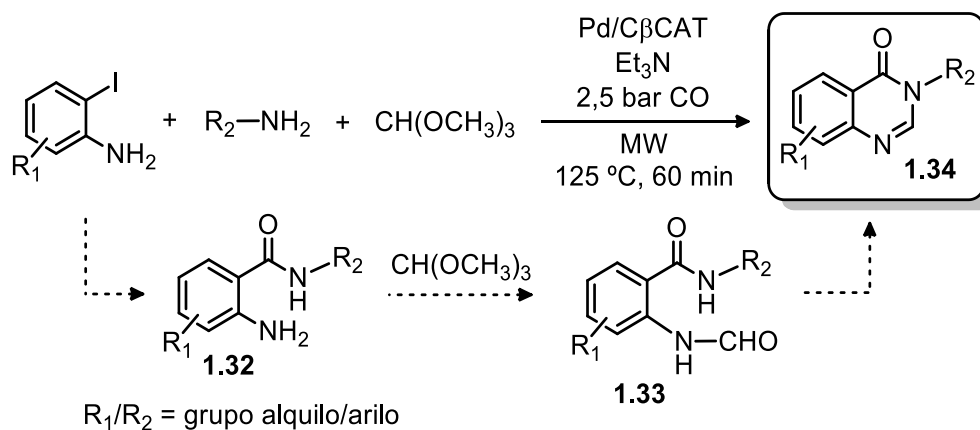
Esquema 1.16

Maurizio Taddei, um dos pioneiros da aplicação da radiação micro-ondas a reações de carbonilação, publicou recentemente uma revisão da utilização de catalisadores heterogêneos de paládio, em particular Pd/C, sob irradiação micro-ondas.²⁸ Além das reações de acoplamento catalisadas por Pd/C, os autores descreveram as reações de carbonilação, hidrogenação e oxidação catalisadas por Pd/C, assistidas por micro-ondas. De entre estas, salienta-se a metodologia descrita por Salvadori para a síntese de ésteres e amidas assistida por micro-ondas.¹⁰⁸ A partir de vários iodo-aromáticos, usando aminas ou álcoois como nucleófilos, os autores utilizaram o Pd/C como catalisador tendo obtido vasta gama de ésteres (**1.30**) e carboxamidas (**1.31**) com rendimentos entre 60-95%, num reduzido tempo de reação (20 – 30 min) (Esquema 1.17).



Esquema 1.17

Uma metodologia para a síntese de quinazolinonas **1.34** assistida por radiação micro-ondas foi descrita por Gaudino *et al.*¹⁰⁹ Neste caso, os autores estudaram a utilização da γ -valerolactona como solvente verde alternativo na reação de aminocarbonilação de *o*-iodoanilinas, na presença de *orto*-formato de trimetilo, usando um catalisador heterogêneo de paládio- β -ciclodextrina (Pd/C β CAT), recorrendo à utilização de CO gasoso (Esquema 1.18).

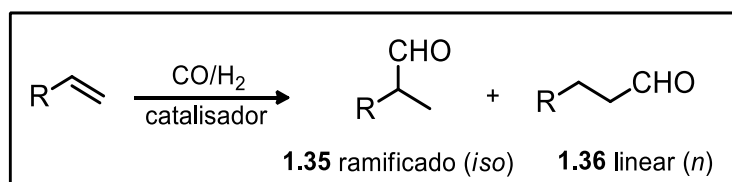


Esquema 1.18

Neste processo, a reação de aminocarbonilação resulta no produto carboxamida **1.32** que na presença do *o*-metiltriformato origina o intermediário formamida **1.33**. Por sua vez, após uma reação de condensação intramolecular este origina o derivado quinazolinona **1.34** (Esquema 1.18). O catalisador heterogéneo de Pd/CβCAT e o solvente foram recuperados e reutilizados até 5 ciclos, tendo-se observado valores de rendimentos consistentes ao longo das reutilizações. Esta metodologia sustentável permitiu a síntese de vários derivados quinazolinonas com rendimentos entre 70 - 97%.

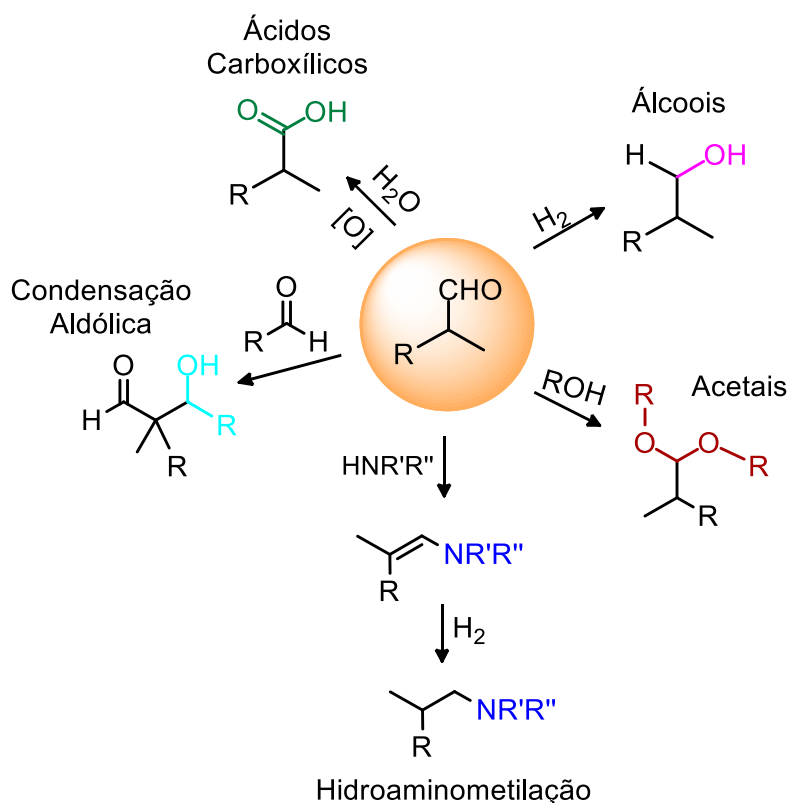
1.2.2. Hidroformilação de Olefinas

A reação de hidroformilação permite, num só passo, a síntese de aldeídos, por adição de hidrogénio (H₂) e monóxido de carbono (CO) a ligações duplas C=C, na presença de um catalisador.¹¹⁰⁻¹¹¹ Atualmente, esta reação é considerada uma ferramenta industrial importante para a produção de aldeídos e derivados. Desde a sua descoberta por Otto Roelen em 1938^{110, 112} a reação de hidroformilação tornou-se no processo de catálise homogénea mais usado a nível industrial, com uma produção anual superior a 10 milhões de toneladas.^{79, 111, 113-114} Esta reação pode dar origem a aldeídos ramificados **1.35** e/ou lineares **1.36**, tendo estes um átomo de carbono adicional relativamente à olefina de partida (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

A hidroformilação de olefinas é uma estratégia sintética atrativa, dado que a introdução da função aldeído no substrato permite a sua posterior derivatização para preparar compostos multifuncionalizados, nomeadamente álcoois, ácidos carboxílicos, produtos de condensação aldólica, acetais, enaminas e iminas, entre outros (Esquema 1.20).^{12, 14-15, 111, 115} A reação de hidroformilação tem sido aplicada em processos sequenciais *one-pot* para a preparação destes compostos num só passo.^{12, 14-15, 111, 115-116}

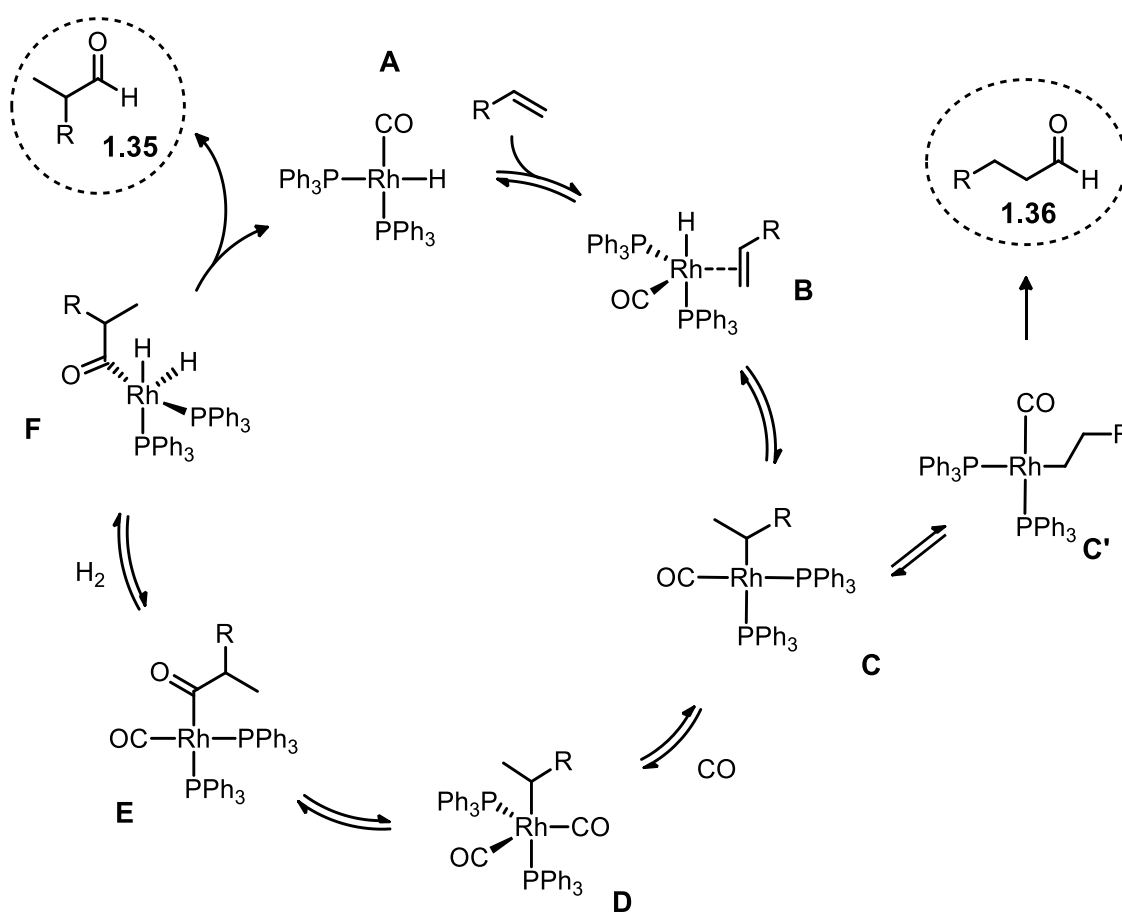


Esquema 1.20

O mecanismo da reação de hidroformilação está bem estabelecido e encontra-se resumido no Esquema 1.21.¹¹⁰ O ciclo catalítico tem início com a formação da espécie catalítica ativa **A** cuja coordenação com a olefina resulta na espécie **B**. Após ocorrer a migração de hidreto forma-se o complexo ródio σ -alquilo **C**. A inserção de CO no

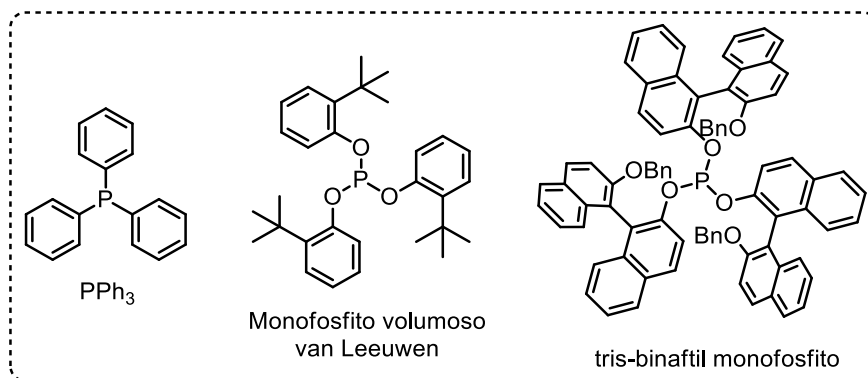
complexo de ródio (**D**) e a sua subsequente migração resulta na formação do complexo de ródio acilo **E**. Este complexo sofre uma adição oxidativa por reação com H_2 originando a espécie **F**. Após eliminação redutiva obtem-se o aldeído ramificado **1.35** e, simultaneamente, a espécie catalítica **A** é regenerada.

A regioseletividade da reação depende da relação entre as espécies **C/C'** formadas após a migração do hidreto, que pode ser modulada pela pressão, temperatura e estrutura do ligando. Em geral, a utilização de pressões elevadas e temperaturas mais baixas favorecem a regioseletividade para o aldeído ramificado, uma vez que diminuem a ocorrência de β -eliminação de **C** para **B**.



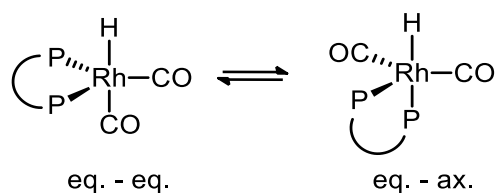
Esquema 1.21

Além das condições de reação, a estrutura do ligando tem também um papel fundamental na regioseletividade da reação.¹¹⁰ Para favorecer a formação seletiva de aldeídos ramificados, vários complexos de ródio modificados com ligandos de fósforo monodentados têm vindo a ser aplicados, tais como, catalisadores de ródio/trifenilfosfina (Rh/PPh_3) e ródio/monofosfito (Esquema 1.22).



Esquema 1.22

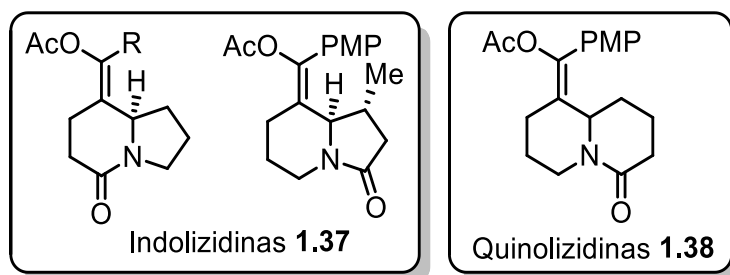
A utilização de ligandos do tipo difosfina promove um maior controlo da regioseletividade favorecendo a formação do aldeído linear devido à coordenação do ligando bidentado ao metal numa posição equatorial-equatorial (Esquema 1.23). O aumento do impedimento estereoquímico em torno do metal desfavorece a formação do complexo alquilo ramificado.



Esquema 1.23

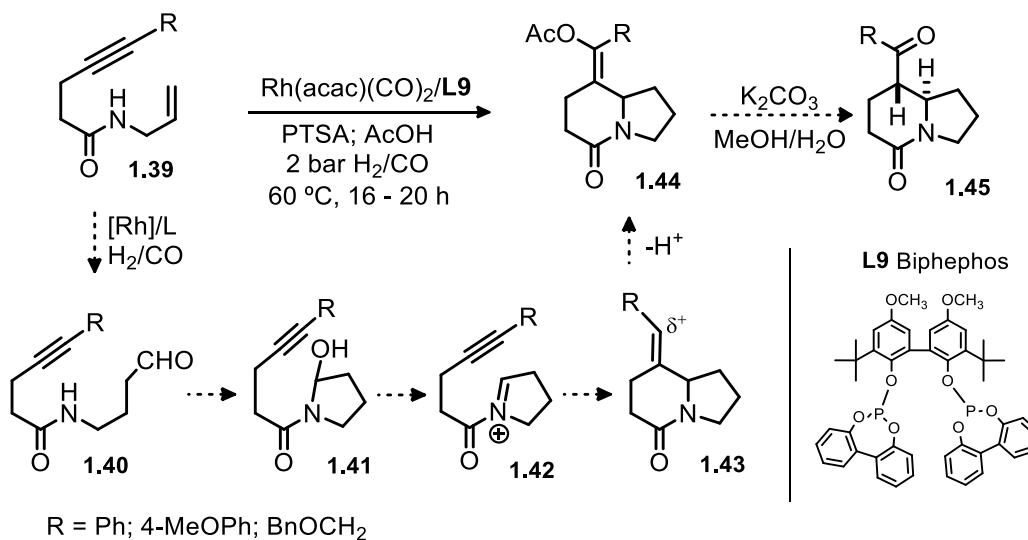
Sendo um dos objetivos globais desta tese a aplicação da reação de hidroformilação no desenvolvimento de processos sequenciais sustentáveis, apresentam-se em seguida exemplos da pesquisa da literatura, dos últimos 10 anos, de processos sequenciais que envolvem a reação de hidroformilação na síntese/funcionalização de heterociclos.

Chiou¹¹⁷⁻¹¹⁸ descreveu a síntese de azabiciclo-alcanos, do tipo indolizidinas **1.37** e quinolizidinas **1.38** (Esquema 1.24) através de um processo dominó centrado na reação de hidroformilação/ciclização. Os autores usaram como substratos dois grupos de amidas (alilamidas e 3-butenamidas), um catalisador de ródio ($Rh(acac)(CO)_2$) e Biphephos (**L9**) como ligando a uma temperatura de 60 °C e com uma pressão de 2 bar de CO/H_2 (Esquema 1.25).



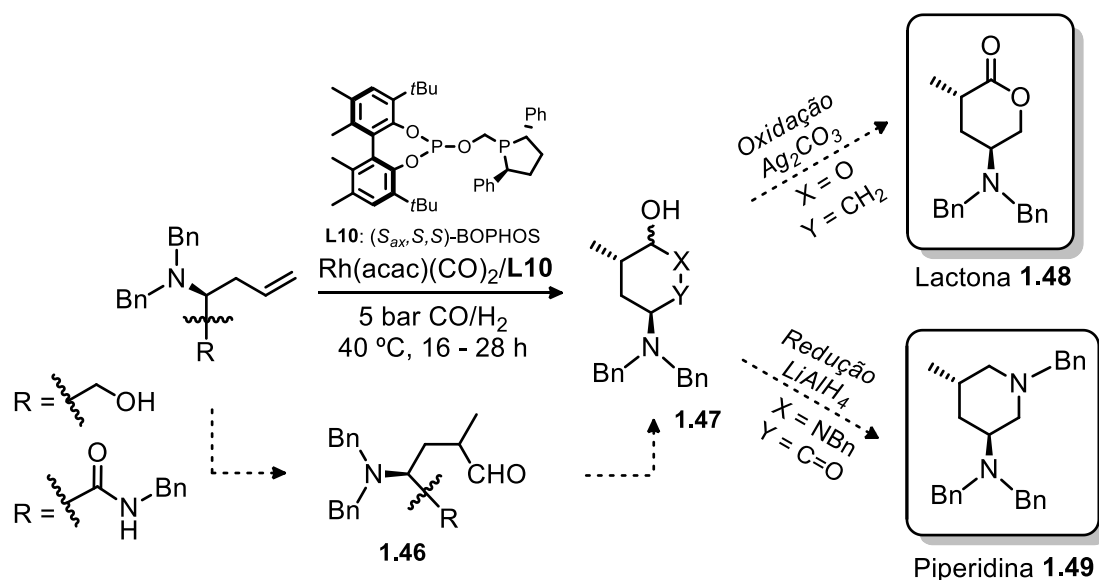
Esquema 1.24

No Esquema 1.25 apresenta-se o mecanismo da reação dominó que permite a transformação de uma alilamida na respetiva indolizidina **1.44**. A reação inicia-se com a hidroformilação da olefina **1.39** originando preferencialmente o aldeído linear **1.40**. Este reage *in situ* com a amida formando o hemiamidal **1.41** que, após desidratação, origina o catião imínio **1.42**. A ciclização intramolecular deste com o grupo alcino origina o intermediário **1.43** que após reação de adição de acetato e perda de protão dá origem ao enol acetato bicíclico **1.44** (Esquema 1.25). Os autores obtiveram ainda os derivados cetona **1.45** através da hidrólise do grupo enol acetato **1.44** (Esquema 1.25). Esta estratégia de hidroformilação/ciclização seguida de hidrólise permitiu a síntese de diferentes derivados indolizidinas e quinolizidinas com rendimentos compreendidos entre 14 – 81%.



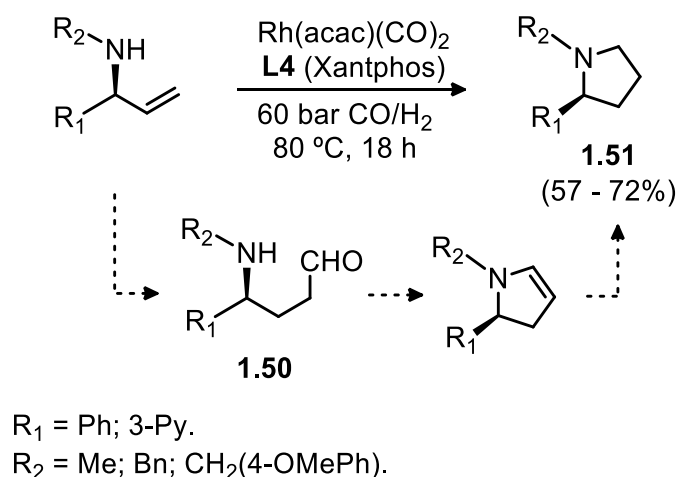
Esquema 1.25

Em 2017, Clarke descreveu a síntese de lactonas **1.48** e piperidinas **1.49** quirais através de um processo *tandem* de hidroformilação seguido da formação de hemiaminal/hemiacetal (Esquema 1.26).¹¹⁹ Usando um sistema catalítico de ródio/Bobphos (**L10**), a hidroformilação de amino-alcoóis e amidas contendo uma ligação dupla C=C ocorreu com uma diastereosseletividade elevada (88 – 99%) originando o produto aldeído **1.46** que sofre *in situ* hemiacetilação. Este processo *tandem* permitiu a obtenção de hemiacetais e hemiaminais **1.47** com rendimentos entre 60 – 83%. Adicionalmente, os autores usaram estes compostos como precursores para a síntese de lactonas (**1.48**) e piperidinas (**1.49**) através de reações de redução com hidreto de alumínio e lítio ou oxidação com Ag₂CO₃ (Esquema 1.26).



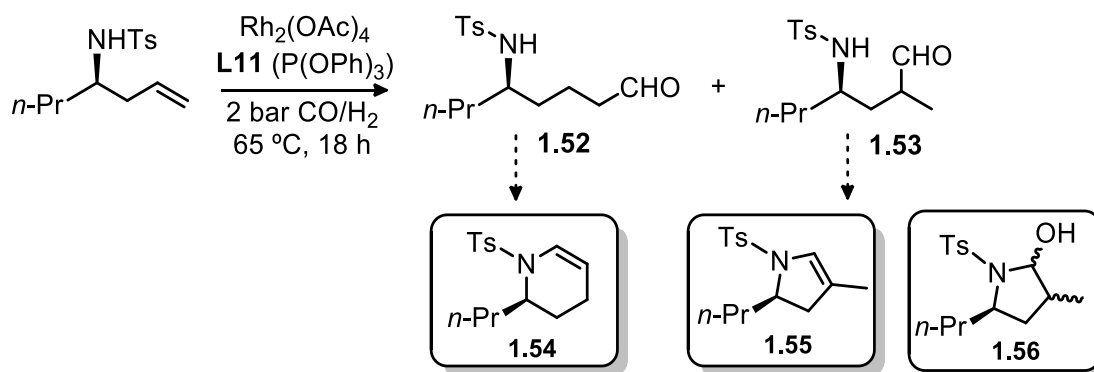
Esquema 1.26

A síntese de pirrolidinas quirais foi descrita por Helmchen com base num processo dominó envolvendo a reação de hidroformilação/hidroaminometilação intramolecular de alilaminas quirais e seus derivados (Esquema 1.27).¹²⁰ Neste caso, a reação de hidroformilação de alilaminas quirais catalisada por ródio/Xantphos (**L4**) origina preferencialmente o aldeído linear **1.50** que, após a reação de hidroaminometilação intramolecular, resulta nos derivados pirrolidinas **1.51** (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

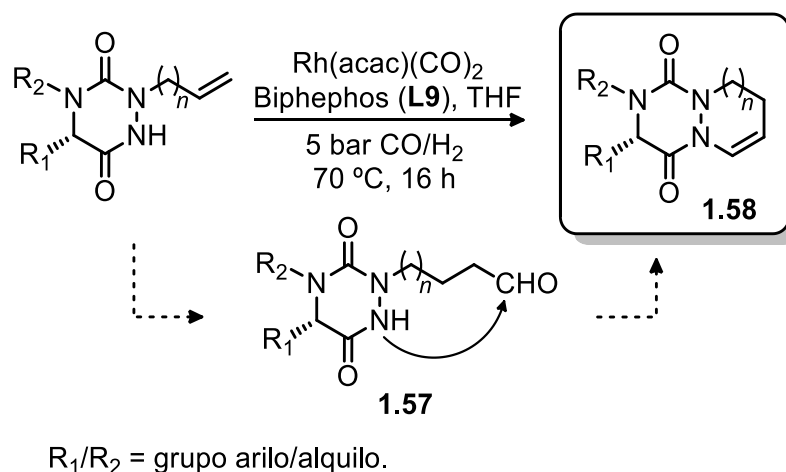
Straub¹²¹ descreveu a síntese de enaminas através de uma metodologia envolvendo a reação de hidroformilação/condensação de alilaminas (Esquema 1.28). A reação de hidroformilação de olefinas catalisada por ródio e usando trifenil fosfito (**L11**) como ligando apresentou regioseletividade preferencial para o aldeído linear **1.52** que, após uma reação de condensação, resultou na formação de sulfonamidas cíclicas **1.54** com um rendimento de 80% (Esquema 1.28). A formação do aldeído ramificado **1.53** resultou numa mistura de sulfonamidas **1.55/1.56** observadas em pequenas quantidades (<20%) (Esquema 1.28). Na presença do fosfito Biphephos (**L9**) a seletividade foi quantitativa para o produto linear, observando-se apenas a formação da sulfonamida **1.54**.



Esquema 1.28

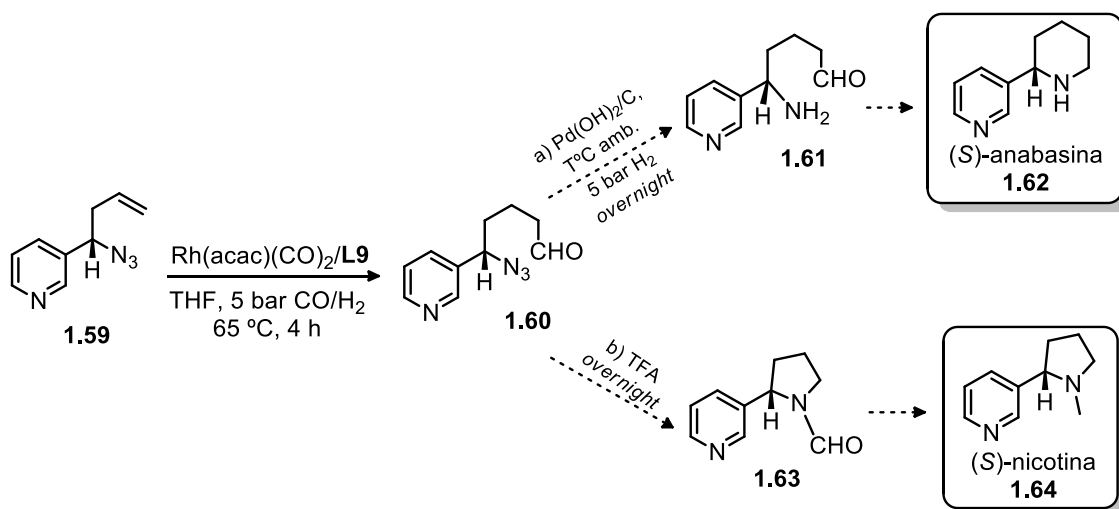
No Esquema 1.29 apresenta-se um outro exemplo de síntese de azadictopiperazinas, descrito por Bonnet, que envolve um processo dominado de hidroformilação/ciclização de alil-aza-dictopiperazinas.¹²² Na presença de um

catalisador de Rh/**L9** para a reação de hidroformilação, os autores obtiveram elevada regioselectividade para o aldeído linear **1.57** que, por sua vez, sofre uma reação de condensação intramolecular *in situ* originando o produto final **1.58**. Este processo dominó permitiu a síntese, num só passo, de um conjunto de *N*-heterociclos derivados aza-dicetopiperazinas **1.58** com rendimentos entre 35 – 81% (Esquema 1.29).



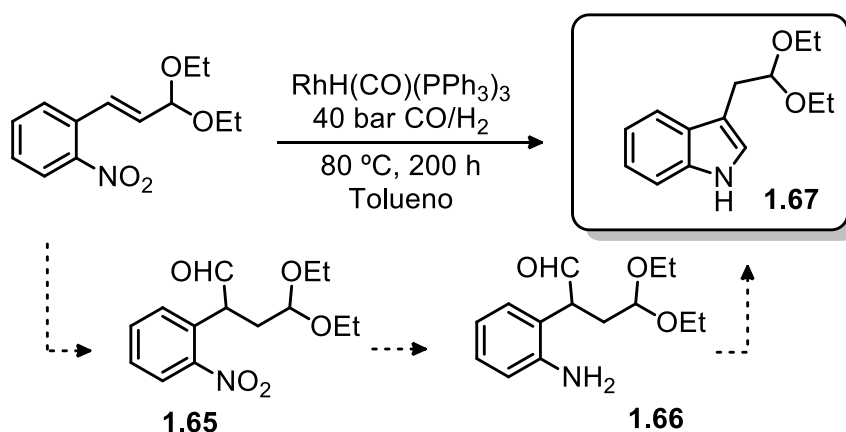
Esquema 1.29

Mann descreveu uma estratégia *one-pot* de hidroformilação de azidas que permitiu a síntese de alcalóides, tais como, pirrolidinas e piperidinas.¹²³ A piridinil-homoalilazida **1.59** foi usada como substrato para a síntese de dois alcalóides derivados da *Nicotiana tabacum* ((*S*)-anabasina **1.62** e a (*S*)-nicotina **1.64**) através das reações *one-pot* de hidroformilação/hidrogenação (Esquema 1.30a) e hidroformilação/rearranjo de Schmidt (Esquema 1.30b). Neste caso, a hidroformilação da olefina na presença do sistema catalítico Rh(acac)(CO)₂/Biphephos(**L9**) foi seletiva para o aldeído linear **1.60**. A redução da azida catalizada por Pd(OH)₂/C, na presença de H₂, resulta na amina, ocorrendo, em seguida, uma ciclização intramolecular com o aldeído, dando origem à piperidina **1.62** com um rendimento de 81% (Esquema 1.30a). Partindo da mesma olefina, os autores aplicaram a estratégia *one-pot* envolvendo a reação de hidroformilação seguida de um rearranjo de Schmidt para a síntese da piperidina **1.63** que, posteriormente, foi usado como precursor na síntese da (*S*)-nicotina **1.64** (Esquema 1.30a).



Esquema 1.30

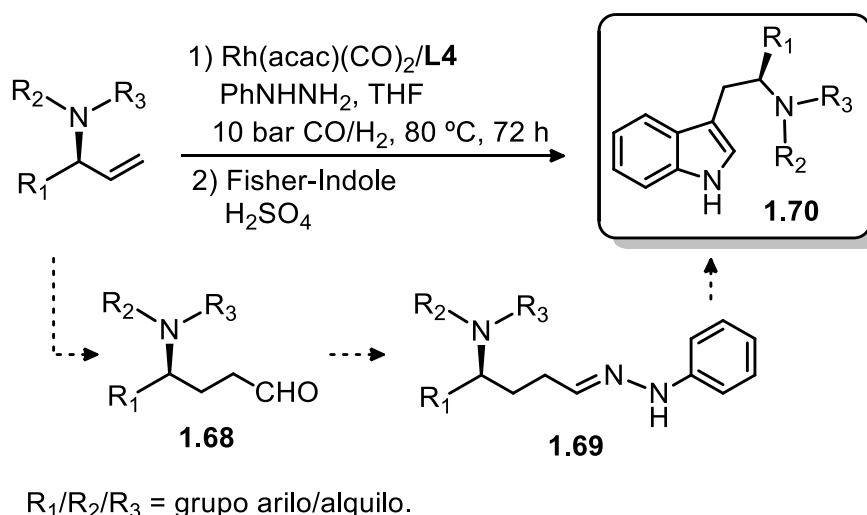
A reação de hidroformilação tem sido também usada como ferramenta para a síntese de derivados de indole. Marchetti descreveu um processo dominó de hidroformilação/indolização de nitrocinamaldeídos.¹²⁴ Este processo inicia-se com a reação de hidroformilação de 2-nitrocinamaldeídos originando os derivados acetais **1.65** (Esquema 1.31). Em seguida, ocorre a redução *in situ* do grupo nitro ao grupo amina **1.66** e, sequencialmente, a condensação intramolecular da amina com o aldeído resultando no derivado do indole **1.67** (Esquema 1.31). Na presença do complexo de ródio $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ e tempos de reação longos a seletividade foi quantitativa para os derivados de indole **1.67**.



Esquema 1.31

O grupo de Eilbracht¹²⁵ descreveu a síntese de vários indóis através de um processo *tandem* de hidroformilação/síntese de Fischer-indole (Esquema 1.32). A reação de

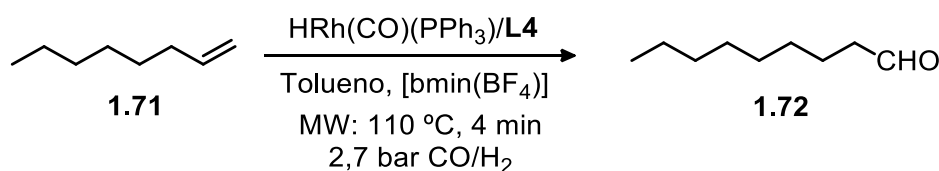
hidroformilação de alilaminas usando um catalisador de ródio ($\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$) e Xantphos (**L4**) como ligando resultou na formação preferencial do aldeído linear **1.68** que, na presença de uma hidrazina, originou a hidrazona correspondente **1.69**. Em seguida, a reação de Fischer-indole em condições ácidas produz o derivado de indole **1.70** (Esquema 1.32). Através desta estratégia *tandem*, os autores sintetizaram um conjunto de derivados de indole com rendimentos entre 41-76%.



Esquema 1.32

Reações de Hidroformilação Assistidas por Micro-Ondas

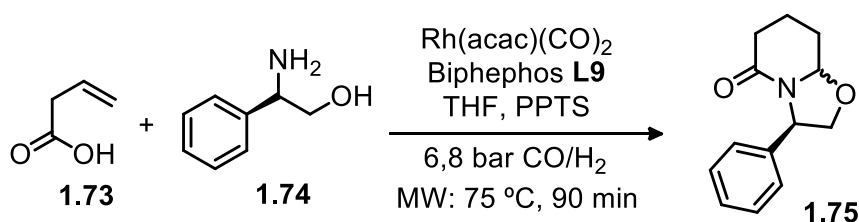
Maurizio Taddei foi o pioneiro da aplicação da radiação micro-ondas na reação de hidroformilação.¹²⁶ Em 2006, Taddei adaptou um sistema micro-ondas (*Discover*), equipado com um vaso de 80 mL, ligado a um cilindro carregado com *syngas*. Utilizando o catalisador de Wilkinson e a Xantphos (**L4**) como ligando, os autores estudaram a hidroformilação do 1-octeno **1.71** a pressões reduzidas (2,7 bar) (Esquema 1.33).



Esquema 1.33

Nestas condições, o aldeído linear correspondente **1.72** foi obtido com um rendimento de 80%. A presença do líquido iónico foi crucial para conseguir um tempo de reação curto (4 min), dada a sua elevada capacidade de absorção da radiação.¹²⁶ Os autores aplicaram a mesma estratégia a várias olefinas terminais, observando-se conversões elevadas (>65%) e regioselectividade preferencial para o aldeído linear **1.72**.

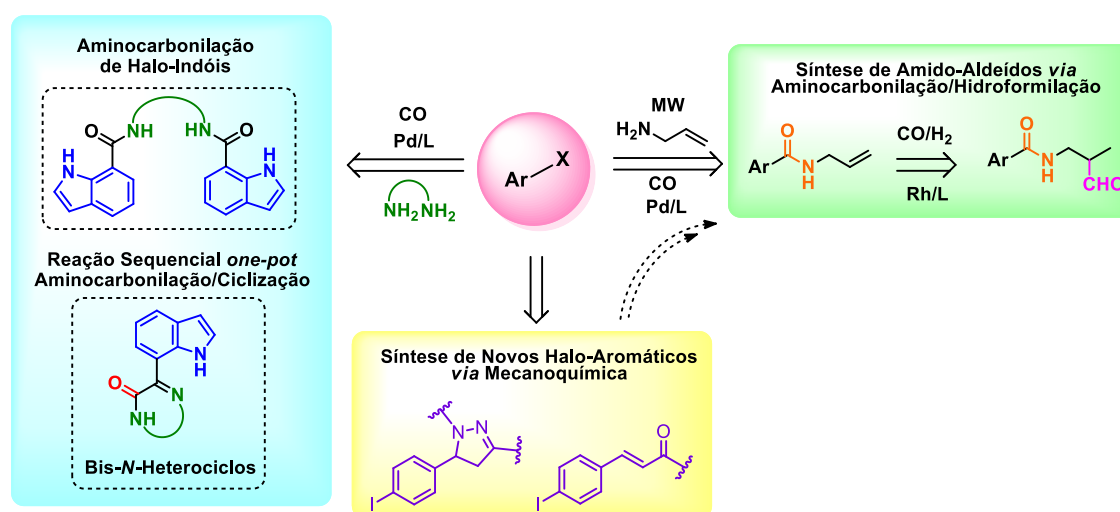
Em 2010, Taddei descreveu a síntese de oxazolopiperidinas através de uma reação de hidroformilação/ciclização assistida por micro-ondas (Esquema 1.34).¹²⁷ Os autores usaram um catalisador de Rh/Biphephos (**L9**), na presença do sal de piridina e ácido *p*-toluenossulfónico (PPTS) e tetrahidrofurano (THF) como solvente. A hidroformilação do ácido vinilacético **1.73** resulta na formação do respetivo aldeído linear que, na presença de 1,2-amino-álcoois (**1.74**) e do ácido PPTS, sofre uma ciclização intramolecular resultando no produto **1.75** com um rendimento de 78% (Esquema 1.34). A reação assistida por micro-ondas decorreu a uma temperatura de 75 °C durante 90 min, e permitiu a obtenção de várias oxazolopiperidinas com rendimentos entre 62-70%.



Esquema 1.34

1.3. Perspetivas e Objetivos do Trabalho

De entre as estratégias sintéticas descritas para a síntese/funcionalização de *N*-heterociclos, os processos sequenciais envolvendo reações de aminocarbonilação e hidroformilação são de grande interesse devido ao aumento da sustentabilidade dos processos e por permitirem efetuar a síntese de moléculas complexas num mínimo de passos sintéticos isolados. Salienta-se ainda que na pesquisa bibliográfica apresentada no Capítulo 1, não está descrita uma abordagem que combine a reação de aminocarbonilação e hidroformilação num processo sequencial. Assim, o objetivo principal deste trabalho é o desenvolvimento de novos processos sintéticos que permitam a síntese/funcionalização de *N*-heterociclos através da conjugação de várias estratégias sustentáveis, como processos catalíticos de carbonilação, e de ferramentas alternativas, como a irradiação com micro-ondas e a mecanoquímica (Esquema 1.35).



Esquema 1.35

Neste trabalho, pretende-se desenvolver um processo sequencial com base nas reações de aminocarbonilação/hidroformilação, em conjugação com a aplicação da radiação micro-ondas, para a síntese de derivados *N*-heterociclos a partir de substratos comerciais e novos halo-aromáticos sintetizados através de reações mecanoquímicas. Além disso, pretende-se estudar a aplicação de processos catalíticos de aminocarbonilação/ciclização *one-pot* para a funcionalização de *N*-heterociclos, nomeadamente do indole (Esquema 1.35).

1.4. Referências

1. Marion, P.; Bernela, B.; Piccirilli, A.; Estrine, B.; Patouillard, N.; Guilbot, J.; Jérôme, F., *Green Chemistry* **2017**, 19, 4973-4989.
2. Anastas, P.; Eghbali, N., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301-312.
3. Sheldon, R. A., *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2017**, 6 (1), 32-48.
4. Sheldon, R. A., *Green Chemistry* **2017**, 19 (1), 18-43.
5. Noce, A. M., *J. Taibah Univ. Med. Soc.* **2018**, 3 (12), 1-8.
6. de Marco, B. A.; Rechelo, B. S.; Totoli, E. G.; Kogawa, A. C.; Salgado, H. R. N., *Saudi Pharm. J.* **2019**, 27 (1), 1-8.
7. Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; de Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Jankovic, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T., *Green Chemistry* **2018**, 20 (9), 1929-1961.
8. Mulvihill, M. J.; Beach, E. S.; Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T. In *Annual Review of Environment and Resources*, Gadgil, A., Liverman, D. M., Eds. Annual Reviews: Palo Alto, 2011; Vol. 36, pp 271-293.
9. Dunn, P. J., *Chemical Society Reviews* **2012**, 41 (4), 1452-1461.
10. Fogg, D. E.; dos Santos, E. N., *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, 248 (21-24), 2365-2379.
11. Chapman, C. J.; Frost, C. G., *Synthesis* **2007**, 1, 1-21.
12. Bondžić, B. P., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2015**, 408, 310-334.
13. Behr, A.; Vorholt, A. J.; Ostrowski, K. A.; Seidensticker, T., *Green Chemistry* **2014**, 16 (3), 982-1006.
14. Vilches-Herrera, M.; Domke, L.; Börner, A., *ACS Catalysis* **2014**, 4 (6), 1706-1724.
15. Kalck, P.; Urrutigoity, M. In *Rhodium Catalysis*, Claver, C., Ed. Springer International Publishing: 2016; pp 69-98.
16. Neuhaus, J. D.; Willis, M. C., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, 14 (22), 4986-5000.
17. Ma, K.; Martin, B. S.; Yin, X.; Dai, M., *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36 (1), 174-219.
18. Berrino, E.; Supuran, C. T., *Expert. Opin. Drug Discov.* **2018**, 13 (9), 861-873.
19. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M., *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (41), 4945-4948.
20. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (3), 279-282.
21. Horikoshi, S.; Serpone, N., *Microwaves in Catalysis*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2016.
22. Bassyouni, F. A.; Abu-Bakr, S. M.; Rehim, M. A., *Research on Chemical Intermediates* **2012**, 38 (2), 283-322.
23. Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E., *Green Processing and Synthesis* **2012**, 1, 499-507.
24. Kappe, C. O., *Chem. Rec.* **2019**, 19 (1), 15-39.
25. Wan, J. In *Microwaves and Chemistry: The Catalysis of an Exciting Marriage*, Industrial Energy Technology Conference, Houston, Texas, Houston, Texas, 1992; pp 105-109.

26. Strauss, C. R.; Trainor, R. W., *Australian Journal of Chemistry* **1995**, 48, 1665-1692.
27. Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A., *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35 (9), 717-727.
28. Cini, E.; Petricci, E.; Taddei, M., *Catalysts* **2017**, 7 (3), 89.
29. Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D., *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012.
30. Pineiro, M.; Dias, L. D.; Damas, L.; Aquino, G. L. B.; Calvete, M. J. F.; Pereira, M. M., *Inorganica Chimica Acta* **2017**, 455, 364-377.
31. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friscic, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 413-447.
32. Takacs, L., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (18), 7649-7659.
33. Tan, D.; Friscic, T., *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, 2018 (1), 18-33.
34. Strukil, V., *Synlett* **2018**, 29 (10), 1281-1288.
35. Tan, D.; Loots, L.; Friscic, T., *Chemical Communications* **2016**, 52 (50), 7760-7781.
36. McNaught, A. D.; Wilkinson, A., *IUPAC Compendium of Chemical Terminology - Gold Book*. Blackwell Scientific Publications: Oxford, 2014.
37. Wang, G. W., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (18), 7668-7700.
38. Chadwick, K.; Davey, R.; Cross, W., *CrystEngComm* **2007**, 9 (9), 732-734.
39. Rothenberg, G.; Downie, A. P.; Raston, C. L.; Scott, J. L., *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123 (36), 8701-8708.
40. Mori, S.; Xu, W. C.; Ishidzuki, T.; Ogasawara, N.; Imai, J.; Kobayashi, K., *Applied Catalysis A: General* **1996**, 137 (2), 255-268.
41. Sakai, T.; Thommes, M., *J. Pharm. Pharmacol.* **2014**, 66 (2), 218-231.
42. Schoppner, V.; Pohl, M. In *Proceedings of Pps-32: The 32nd International Conference of the Polymer Processing Society*, Maazouz, A., Ed. Amer Inst Physics: Melville, 2017; Vol. 1914.
43. Crawford, D. E.; Wright, L. A.; James, S. L.; Abbott, A. P., *Chemical Communications* **2016**, 52 (22), 4215-4218.
44. Bolm, C.; Hernández, J. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (11), 3285-3299.
45. Cousin, K.; Menuel, S.; Monflier, E.; Hapiot, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (35), 10564-10568.
46. Schumacher, C.; Crawford, D. E.; Raguž, B.; Glaum, R.; James, S. L.; Bolm, C.; Hernández, J. G., *Chemical Communications* **2018**, 54 (60), 8355-8358.
47. Do, J. L.; Friscic, T., *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3 (1), 13-19.
48. Quaresma, S.; André, V.; Fernandes, A.; Duarte, M. T., *Inorganica Chimica Acta* **2017**, 455, 309-318.
49. Jones, W.; Eddleston, M. D., *Faraday Discuss* **2014**, 170, 9-34.
50. Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z., *Chem. Rev.* **2017**, 117 (12), 7762-7810.
51. Albuquerque, H. M. T.; Santos, C. M. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Silva, A. M. S., *Current Organic Chemistry* **2014**, 18 (21), 2750-2775.
52. Sharma, S.; Kaur, S.; Bansal, T.; Gaba, J., *Chemical Science Transactions* **2014**, 3 (3), 861-875.
53. Zhou, B.; Xing, C., *Med. Chem.* **2015**, 5 (8), 388-404.

54. Sahu, N. K.; Balbhadra, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D. V., *Current Medicinal Chemistry* **2012**, 19 (2), 209-225.
55. Kar Mahapatra, D.; Asati, V.; Bharti, S. K., *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2019**, 29 (5), 385-406.
56. Bukhari, S. N. A.; Jasamai, M.; Jantan, I.; Ahmad, W., *Mini Reviews in Organic Chemistry* **2013**, 10, 73-83.
57. Gaonkar, S. L.; Vignesh, U. N., *Research on Chemical Intermediates* **2017**, 43 (11), 6043-6077.
58. Gao, W.; Liu, R.; Li, Y.; Cui, P., *Research on Chemical Intermediates* **2014**, 40 (8), 3021-3032.
59. Rateb, N. M.; Zohdi, H. F., *Synthetic Communications* **2009**, 39 (15), 2789-2794.
60. Schoenberg, A.; Heck, R. F., *Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96 (25), 7761-7764.
61. Schoenberg, A.; Heck, R. F., *J. Org. Chem.* **1974**, 39 (23), 3327-3331.
62. Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F., *J. Org. Chem.* **1974**, 39 (23), 3318-3326.
63. Wu, X.-F.; Fang, X.; Wu, L.; Jackstell, R.; Neumann, H.; Beller, M., *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47 (4), 1041-1053.
64. Brennfuhrer, A.; Neumann, H.; Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (23), 4114-4133.
65. Skoda-Földes, R.; Kollár, L., *Current Organic Chemistry* **2002**, 6, 1097-1119.
66. Grigg, R.; Mutton, S. P., *Tetrahedron* **2010**, 66 (30), 5515-5548.
67. Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (48), 9047-9050.
68. Zapf, A.; Beller, M., *Topics in Catalysis* **2002**, 19 (1), 101-109.
69. Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M., *Chem. Rev.* **2013**, 113 (1), 1-35.
70. Feng, J.-B.; Wu, X.-F. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Ed. Zoe Kruze: United Kingdom, 2017; Vol. 120, pp 207-246.
71. Torborg, C.; Beller, M., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, 351 (18), 3027-3043.
72. Gadge, S. T.; Bhanage, B. M., *RSC Advances* **2014**, 4 (20), 10367-10389.
73. Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4986-5009.
74. Ozawa, F.; Sugimoto, T.; Yuasa, Y.; Santra, M.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A., *Organometallics* **1984**, 3 (5), 683-692.
75. Ozawa, F.; Soyama, H.; Yanagihara, H.; Aoyama, I.; Takino, H.; Izawa, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A., *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 107 (11), 3235-3245.
76. Du, H.; Ruan, Q.; Qi, M.; Han, W., *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (15), 7816-7823.
77. Kumar, D.; Vemula, S. R.; Cook, G. R., *ACS Catalysis* **2016**, 6 (8), 4920-4945.
78. De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V., *Chem. Rev.* **2016**, 116 (5), 3241-3305.
79. Chaudhari, R. V., *Topics in Catalysis* **2012**, 55, 439-445.
80. Kollár, L., *Modern Carbonylation Methods*. Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
81. Allen, C. L.; Williams, J. M., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (7), 3405-3415.
82. Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M., *ChemCatChem* **2009**, 1, 28-41.
83. Shen, C.; Wu, X.-F., *Chemistry European Journal* **2017**, 23 (13), 2973-2987.
84. Akerbladh, L.; Schembri, L. S.; Larhed, M.; Odell, L. R., *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (23), 12520-12529.

85. Mamone, M.; Aziz, J.; Le Bescont, J.; Piguel, S., *Synthesis* **2018**, 50 (7), 1521-1526.
86. Larhed, M.; Odell, L.; Russo, F., *Synlett* **2012**, 23 (5), 685-698.
87. Morimoto, T.; Kakiuchi, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5580-5588.
88. Wan, Y.; Alterman, M.; Larhed, M.; Hallberg, A., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6232-6235.
89. Muzart, J., *Tetrahedron* **2009**, 65 (40), 8313-8323.
90. Gockel, S. N.; Hull, K. L., *Organic Letters* **2015**, 17 (13), 3236-3239.
91. Kannaboina, P.; Raina, G.; Anil Kumar, K.; Das, P., *Chemical Communications* **2017**, 53 (68), 9446-9449.
92. Roy, T.; Rydfjord, J.; Savmarker, J.; Nordeman, P., *Tetrahedron Letters* **2018**, 59 (13), 1230-1232.
93. Appukkuttan, P.; Axelsson, L.; der Eycken, E. V.; Larhed, M., *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (39), 5625-5628.
94. Nordeman, P.; Odell, L. R.; Larhed, M., *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (24), 11393-11398.
95. Akerbladh, L.; Odell, L. R.; Larhed, M., *Synlett* **2019**, 30 (2), 141-155.
96. Akerbladh, L.; Chow, S. Y.; Odell, L. R.; Larhed, M., *ChemistryOpen* **2017**, 6 (5), 620-628.
97. Chavan, S. P.; Bhanage, B. M., *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015 (11), 2405-2410.
98. Yuan, Y.; Wu, X.-F., *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 2019 (11), 2172-2175.
99. Shen, C.; Wu, X.-F., *Catalysis Science & Technology* **2015**, 5 (9), 4433-4443.
100. He, L.; Li, H.; Neumann, H.; Beller, M.; Wu, X. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (5), 1420-1424.
101. Natte, K.; Neumann, H.; Wu, X.-F., *Catalysis Science & Technology* **2015**, 5 (9), 4474-4480.
102. Szuroczki, P.; Mikle, G.; Kollár, L., *Molecular Catalysis* **2018**, 452, 68-74.
103. Kaiser, N.-F. K.; Hallberg, A.; Larhed, M., *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 109-111.
104. Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E., *Synlett* **2006**, (11), 1663-1666.
105. Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, 5, 65-68.
106. Thakur, V.; Sharma, A.; Yamini; Sharma, N.; Das, P., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2019**, 361 (3), 426-431.
107. Lin, W. H.; Wu, W. C.; Selvaraju, M.; Sun, C. M., *Organic Chemistry Frontiers* **2017**, 4 (3), 392-397.
108. Salvadori, J.; Balducci, E.; Zaza, S.; Petricci, E.; Taddei, M., *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (6), 1841-1847.
109. Gaudino, E. C.; Tagliapietra, S.; Palmisano, G.; Martina, K.; Carnaroglio, D.; Cravotto, G., *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2017**, 5 (10), 9233-9243.
110. van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C., *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2000.
111. Franke, R.; Selent, D.; Borner, A., *Chem. Rev.* **2012**, 112 (11), 5675-5732.
112. Roelen, O. Processes involving the simultaneous production of more than one class of oxygen-containing compounds by oxo-reaction with the use of catalysts which are specific for this process. 1938.

113. Gorbunov, D. N.; Volkov, A. V.; Kardasheva, Y. S.; Maksimov, A. L.; Karakhanov, E. A., *Petroleum Chemistry* **2015**, 55 (8), 587-603.
114. Whiteker, G. T.; Cobley, C. J. In *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*, 2012; pp 35-46.
115. Kalck, P.; Urrutigoity, M., *Chem. Rev.* **2018**, 118 (7), 3833-3861.
116. Li, L. L.; Su, Y. L.; Han, Z. Y.; Gong, L. Z., *Chemistry European Journal* **2018**, 24 (30), 7626-7630.
117. Tsai, J. C.; Lin, Y. H.; Chen, G. T.; Gao, Y. K.; Tseng, Y. C.; Kao, C. L.; Chiou, W. H., *Chem. Asian J.* **2018**, 13 (21), 3190-3197.
118. Chiou, W. H.; Lin, Y. H.; Chen, G. T.; Gao, Y. K.; Tseng, Y. C.; Kao, C. L.; Tsai, J. C., *Chemical Communications* **2011**, 47 (12), 3562-3564.
119. Pittaway, R.; Fuentes, J. A.; Clarke, M. L., *Organic Letters* **2017**, 19 (11), 2845-2848.
120. Dubon, P.; Farwick, A.; Helmchen, G., *Synlett* **2009**, (9), 1413-1416.
121. Bates, R. W.; Sivarajan, K.; Straub, B. F., *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (16), 6844-6848.
122. Regenass, P.; Margathe, J. F.; Mann, A.; Suffert, J.; Hibert, M.; Girard, N.; Bonnet, D., *Chemical Communications* **2014**, 50 (68), 9657-9660.
123. Spangenberg, T.; Breit, B.; Mann, A., *Organic Letters* **2009**, 11 (2), 261-264.
124. Marchetti, M.; Paganelli, S.; Carboni, D.; Ulgheri, F.; Del Fonte, G., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2008**, 288, 103-108.
125. Bondzic, B. P.; Farwick, A.; Liebich, J.; Eilbracht, P., *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6 (20), 3723-3731.
126. Petricci, E.; Mann, A.; Schoenfelder, A.; Rota, A.; Taddei, M., *Organic Letters* **2006**, 8 (17), 3725-3727.
127. Salvadori, J.; Airiau, E.; Girard, N.; Mann, A.; Taddei, M., *Tetrahedron* **2010**, 66 (21), 3749-3753.

CAPÍTULO 2

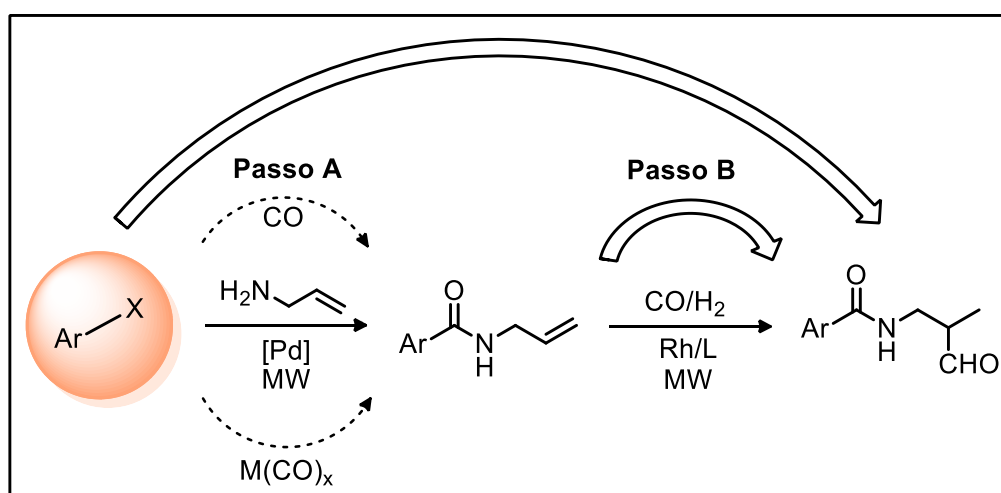
Reações de Carbonilação Catalítica de Iodo-Aromáticos com Irradiação de Micro-Ondas

2.1. Introdução

A procura por métodos de síntese sustentáveis que permitam a obtenção de produtos de valor acrescentado é um tema de grande importância na Química atual. Em particular, o desenvolvimento de processos sequenciais que permitam, no mínimo de passos sintéticos, a obtenção de moléculas complexas a partir de precursores simples tem sido alvo de um interesse crescente.

De entre as várias abordagens descritas para otimizar a sustentabilidade dos processos de síntese salientamos a utilização de fontes de energia alternativas, nomeadamente recorrendo à utilização de radiação micro-ondas ou à ação mecânica (mecanoquímica). O recurso a estas estratégias conduz, em geral, a uma redução dos tempos de reação, com redução do consumo energético, diminuição ou, em alguns casos, eliminação da utilização de solventes orgânicos, com conseqüente diminuição dos resíduos e dos custos dos processos. Foram estes os pressupostos que contribuíram para a conceção dos objetivos globais do trabalho desenvolvido nesta tese. Assim, neste capítulo descrevemos o desenvolvimento de novos processos catalíticos sustentáveis para preparação de *N*-heterociclos. De entre as múltiplas estratégias selecionámos processos sequenciais que envolvem reações de carbonilação de halo-aromáticos seguidas de reações de hidroformilação. Na tentativa de melhorar o consumo energético foram efetuados estudos comparativos entre a utilização do aquecimento convencional e o que envolve a irradiação com micro-ondas. A estratégia sequencial adotada no estudo efetuado e descrito neste capítulo consistiu na otimização destas

duas reações. Em primeiro lugar, foram efetuados estudos de otimização da reação de aminocarbonilação de halogenetos de arilo catalisada por complexos de paládio, usando micro-ondas como fonte de energia, CO gasoso ou um complexo metal-carbonilo como fonte de CO e alilamina como nucleófilo (Esquema 2.1, passo A), que permite obter derivados carboxamida contendo uma dupla ligação C=C, suscetível de ser posteriormente funcionalizada. Em seguida, otimizou-se a reação de hidroformilação das olefinas obtidas no passo anterior recorrendo a complexos de ródio como catalisador (Esquema 2.1, passo B).



Esquema 2.1

A nova estratégia sintética para a obtenção de heterociclos multifuncionalizados foi aplicada à preparação de derivados de indole, chalconas e pirazolinas, previamente sintetizados por ação mecânica.

2.2. Aminocarbonilação do Iodobenzeno Usando Alilamina como Nucleófilo

Tendo como principal objetivo a obtenção de produtos contendo funções carboxamida e aldeído através de reações sequenciais de aminocarbonilação/hidroformilação, ambos os passos de reação foram otimizados separadamente.

Os estudos iniciaram-se com a otimização da reação de aminocarbonilação do iodobenzeno (**2.1**), usando a alilamina (**a**) como nucleófilo, Pd(OAc)₂ como precursor

catalítico (relação Pd/substrato = 1:40), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) como base e dioxano como solvente de reação (Tabela 2.1). Numa experiência tipo, o precursor de paládio, Pd(OAc)₂, o substrato, o nucleófilo, o solvente e a base foram colocados no copo reacional. Nas reações efetuadas com aquecimento convencional, o copo foi colocado num reator de aço inoxidável e a reação foi conduzida a uma temperatura de 125 °C, durante 60 min, após pressurização do sistema com CO gasoso ou, alternativamente usando Mo(CO)₆ para gerar CO *in situ*. As reações com irradiação de micro-ondas foram efetuadas num equipamento micro-ondas *CEM Discover® SP* com um kit de adição de gases (*Discover® Gas Addition*, Figura 2.1), usando tubos de vidro apropriados para o efeito, com capacidade de 10 mL. Nestes casos, também pressurizando o sistema com CO gasoso ou, alternativamente, usando Mo(CO)₆ como fonte de CO, as reações decorreram a uma temperatura pré-estabelecida de 125 °C durante 5 min, aplicando uma potência de radiação de 150 W.

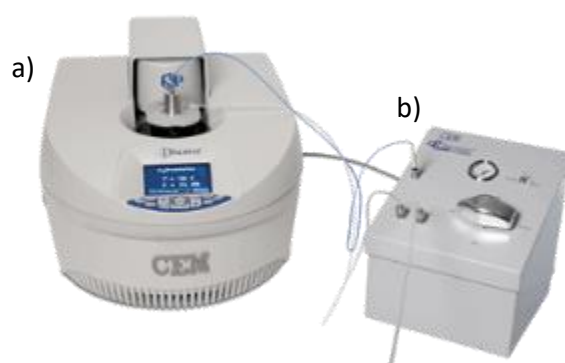
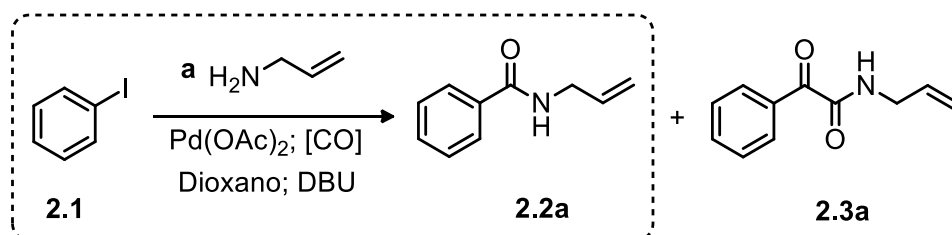


Figura 2.1. Equipamento micro-ondas *CEM Discover® SP* (a), equipado com *kit* de adição de gases (b).

No final de cada reação, a mistura reacional foi filtrada num funil de placa porosa, com celite, para remover os complexos metálicos. Após evaporação, o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com H₂O. Por fim, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura. A conversão e seletividade foram determinadas por análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C ou GC-MS, conforme indicado na Tabela 2.1. Por fim, os produtos foram purificados e isolados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando misturas de eluentes adequadas, descritas em detalhe no Capítulo 4. Os resultados apresentam-se na Tabela 2.1. Inicialmente, estudou-se a reação de aminocarbonilação do iodobenzeno (**2.1**) usando a alilamina (**a**)

como nucleófilo, e CO gasoso como reagente. Numa primeira experiência, realizada com aquecimento convencional a uma pressão de 3 bar de CO, obteve-se uma conversão vestigial após 5 min e de 79% ao fim de 60 min, alcançando-se seletividade de 69% para o produto carboxamida **2.2a**, obtendo-se, no entanto, 31% de outros subprodutos não identificados (Tabela 2.1, entrada 1).

Tabela 2.1. Otimização da reação de aminocarbonilação do iodobenzeno **2.1** na presença de diferentes fontes de CO e meios de aquecimento.^a



Entrada	Fonte CO	Método	Tempo (min)	Conversão (%) ^b	TOF (h^{-1}) ^c	Seletividade (%)		
						2.2a	2.3a	Outros
1	CO gasoso (3 bar)	Conv.	60	79	32	69	-	31
2	CO gasoso (3 bar)	MW	5	76	365	62	38	-
3	CO gasoso (10 bar)	MW	5	69	331	45	55	-
4	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	Conv.	90	99	40	82	5	13
5	$\text{Mo}(\text{CO})_6^{\text{d}}$	MW	5	0	-	-	-	-
6	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	MW	5	99	475	76	5	19
7 ^e	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	MW	5	47	564	95	5	-

a) Condições de reação: 0,4 mmol iodobenzeno, 1,5 equiv. alilamina, 0,01 mmol $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,4 mmol $\text{Mo}(\text{CO})_6$, 0,2 mL DBU, 3 mL dioxano, 125 °C, 5 min, 150 W. Pd/Substrato = 1:40

b) Determinado por análise GC-MS do crude de reação.

c) $\text{TOF} = (\text{mmol produto}/\text{mmol cat.})/\text{tempo de reação} (\text{h}^{-1})$

d) Condições de reação: 0,4 mmol iodobenzeno, 1,5 equiv. alilamina, 0,4 mmol $\text{Mo}(\text{CO})_6$, 0,2 mL DBU, 3 mL dioxano, 125 °C, 5 min, 150 W.

e) Pd/S = 1:100.

Sendo objetivo fulcral deste trabalho encontrar métodos mais sustentáveis, a reação foi efetuada nas mesmas condições, mas usando a radiação micro-ondas como método de aquecimento. Neste caso, obteve-se uma conversão de 76% em apenas 5 min de reação, com seletividade de 62% para o produto pretendido **2.2a**, tendo-se observado ainda a formação minoritária (38%) da respetiva cetocarboxamida **2.3a** (Tabela 2.1, entrada 2). Numa tentativa de avaliar o efeito da pressão de CO, aumentou-se a pressão de CO de 3 bar para 10 bar tendo-se observado, no entanto, uma ligeira redução da conversão (69%) com concomitante diminuição da seletividade para o produto desejado **2.2a**, e a formação da cetocarboxamida **2.3a** como produto maioritário (55%) (Tabela 2.1, entrada 3).

Estando descrito na literatura que complexos de metal-carbonilo podem constituir fontes mais viáveis e seguras para gerar CO *in situ*,¹⁻⁷ em alternativa ao uso de CO gasoso, avaliou-se de seguida a utilização do complexo Mo(CO)₆. Com aquecimento convencional, após 90 min observou-se uma conversão de 99% e uma seletividade de 82% para produto pretendido **2.2a** (Tabela 2.1, entrada 4). Tal como mencionado anteriormente, tendo em vista o desenvolvimento de uma metodologia mais sustentável, que promova uma redução do consumo energético, a utilização do complexo Mo(CO)₆ como fonte alternativa de CO foi em seguida testada usando a irradiação micro-ondas como meio de aquecimento. Efetuou-se, em primeiro lugar, a reação na ausência do precursor catalítico de paládio Pd(OAc)₂ para averiguar a eventual atividade catalítica do complexo Mo(CO)₆.⁸ Neste ensaio branco não se observou conversão do substrato (Tabela 2.1, entrada 5).

Nas mesmas condições e na presença do precursor catalítico de paládio, Pd(OAc)₂ (Pd/Substrato = 1:40), obteve-se uma conversão de 99% (TOF = 475) e uma seletividade de 76% para o produto carboxamida **2.2a** (Tabela 2.1, entrada 6). A redução da relação catalisador/substrato para 1:100 resultou numa conversão de 47% (TOF = 564) e uma melhoria significativa da seletividade para a formação da carboxamida, tendo-se obtido o produto **2.2a** com 95% de seletividade (Tabela 2.1, entrada 7).

Caracterização do Produto

Após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de CH₂Cl₂/EtOAc (10:1) o produto carboxamida **2.2a** foi isolado e caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras 2.2 e 2.3) e por GC-MS.

No espectro de RMN de ¹H apresentado na Figura 2.2 é possível observar os sinais atribuídos aos prótons do anel aromático do produto **2.2a** entre $\delta = 7,79$ ppm e $\delta = 7,40$ ppm. Os prótons na posição H2 e H6 resultam no multiplete a $\delta = 7,78$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 8$ Hz, resultante do acoplamento com os prótons H3 e H4 ($J = 4$ Hz). Em seguida, observam-se dois multipletos a $\delta = 7,52 - 7,46$ ppm e a $\delta = 7,45 - 7,39$ ppm que foram atribuídos aos prótons H4, H3 e H5, respetivamente. O sinal largo a $\delta = 6,32$ ppm foi atribuído ao próton do grupo amida. O acoplamento do próton na posição H β com os prótons vizinhos (H α /H γ) resulta no multiplete a $\delta = 5,99 - 5,87$ ppm. Os dois prótons na posição H γ surgem na forma de duplos dupletos centrados a $\delta = 5,26$ ppm e a $\delta = 5,18$ ppm, com as constantes de acoplamento típicas de prótons em posição geminal e do seu acoplamento com o H β em posição *trans* e *cis* ($J = 16, 1,5$ Hz e $J = 12, 1,3$ Hz, respetivamente). Os prótons na posição H α surgem na forma de um multiplete a $\delta = 4,08$ ppm, resultante do acoplamento destes dois prótons não equivalentes com os prótons vizinhos H β e H γ .

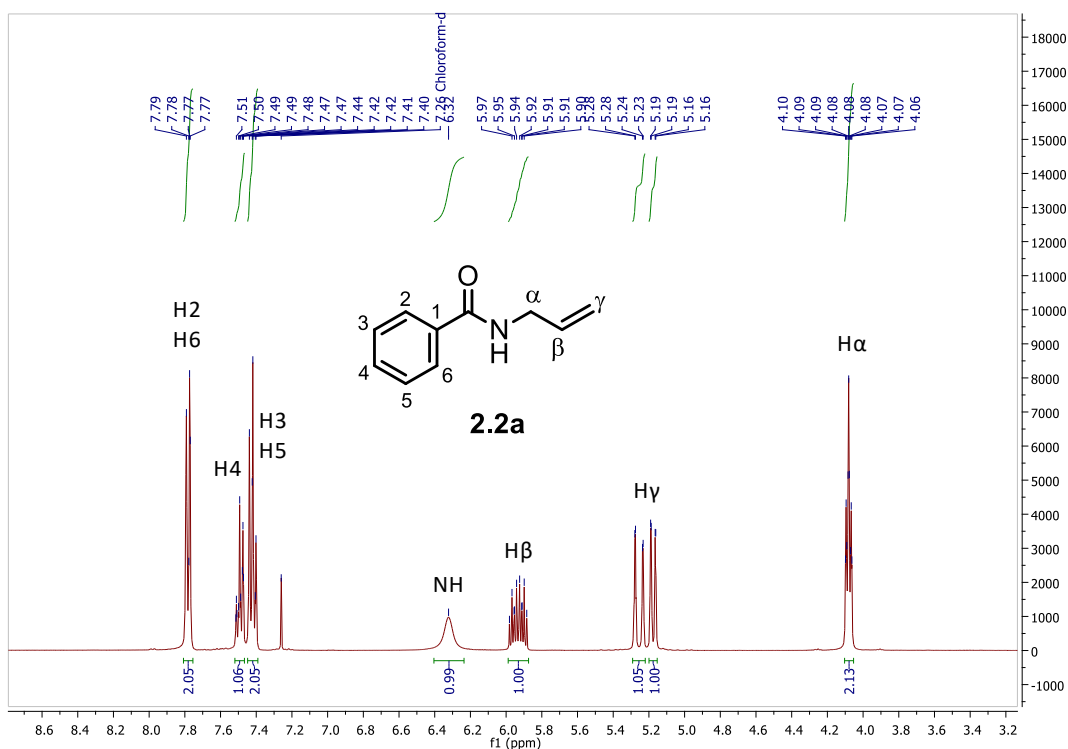


Figura 2.2. Espetro de RMN de ^1H do composto **2.2a**, em CDCl_3 .

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C , apresentado na Figura 2.3, este apresenta um sinal a $\delta = 167,5$ ppm atribuído ao carbono carbonílico do grupo amida. Os carbonos do anel aromático das posições C1 a C6 estão compreendidos entre $\delta = 134,6$ ppm e $\delta = 116,8$ ppm, bem como os carbonos da ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ ($\text{C}\beta/\text{C}\gamma$). Por fim, a $\delta = 42,5$ ppm surge o sinal correspondente ao carbono da posição $\text{C}\alpha$.

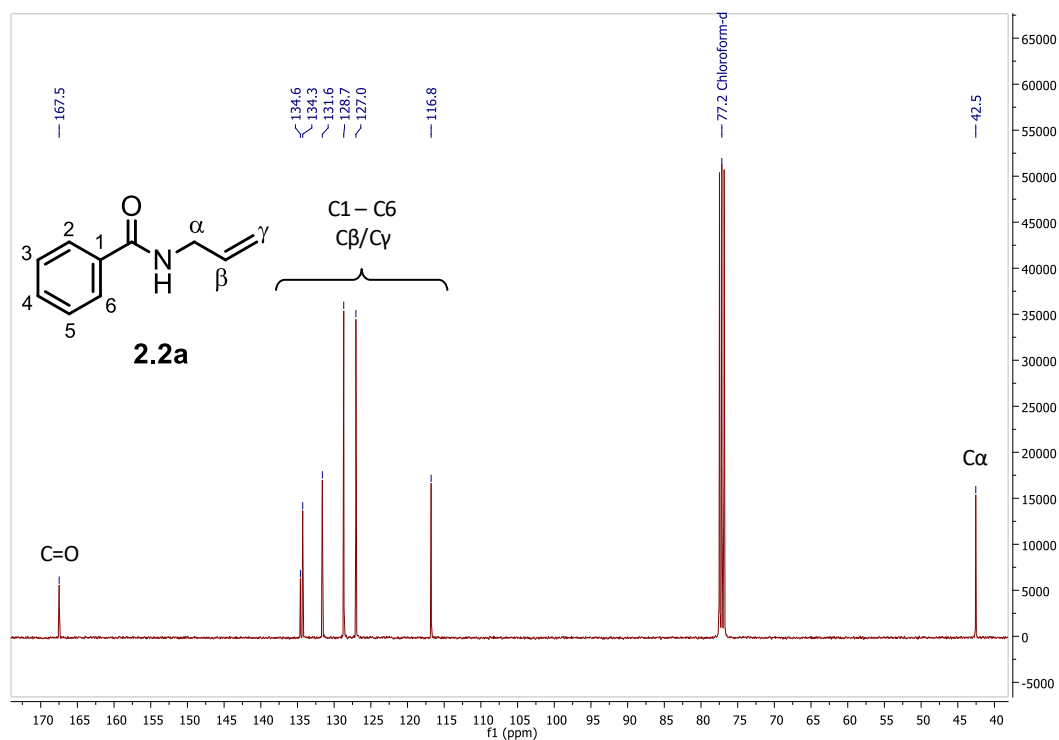


Figura 2.3. Espetro de RMN de ^{13}C do composto **2.2a**, em CDCl_3 .

A análise de GC-MS do produto carboxamida **2.2a** apresentou a massa típica do íon molecular M^+ com $m/z = 161,1$, que está em concordância com o valor calculado teoricamente para a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$.

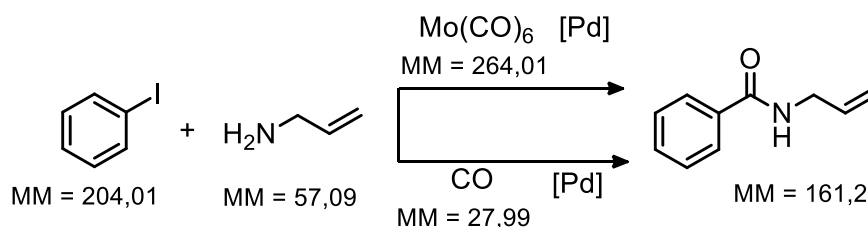
Avaliação da Sustentabilidade dos Métodos Desenvolvidos Aplicando as Métricas de Química Verde

Para quantificar e comparar a sustentabilidade dos processos químicos desenvolvidos selecionaram-se algumas das métricas da Química Verde, nomeadamente a economia atômica, o fator-E e o EcoScale, de acordo com as definições apresentadas no Capítulo 1. Assim, efetuou-se uma comparação tendo em conta os métodos de aquecimento usados (micro-ondas (MW) ou aquecimento convencional) e as fontes de gás utilizadas (CO gasoso ou o complexo $\text{Mo}(\text{CO})_6$).

Em relação à economia atômica, uma metodologia ideal é aquela em que se obtêm valores próximos de 100%. Os valores de cada reação foram calculados de acordo com a

Equação 2.1 e com os dados indicados no Esquema 2.2. Os valores obtidos do cálculo da economia atômica apresentam-se na Tabela 2.2.

$$Economia\ atômica = \frac{MM\ (produto)}{\Sigma\ MM\ (reagentes)} \quad (2.1)$$



Esquema 2.2

A reação de aminocarbonilação usando CO gasoso apresenta uma economia atômica de 56% e a reação utilizando o complexo de Mo(CO)_6 como fonte alternativa de gás apresenta uma economia atômica inferior de 30% (Tabela 2.2, Entradas 1 e 2, respetivamente). Este resultado é devido à não incorporação do molibedénio no produto final e ao excesso de moléculas de CO. No entanto, salienta-se que esta métrica não tem em consideração o rendimento obtido que é superior na presença de Mo(CO)_6 (Rendimento = 99%).

Tabela 2.2. Valores de economia atômica para as metodologias estudadas.

Entrada	Método	Economia Atômica (%)
1	MW/CO gasoso	56
2	MW/ Mo(CO)_6	30
3	Conv./CO gasoso	56
4	Conv./ Mo(CO)_6	30

Foram ainda consideradas duas outras métricas (fator-E e Eco-scale) que permitem avaliar e comparar a sustentabilidade das metodologias desenvolvidas tendo em conta parâmetros como o rendimento, a formação de resíduos, a segurança, as condições de reação, entre outros. O fator-E procura avaliar a quantidade de resíduos gerados e o

impacto ambiental dos processos sintéticos, sendo considerado ideal um método sintético que apresente um valor próximo de 0. Na Tabela 2.3 apresentam-se os dados necessários para o cálculo do fator-E, de acordo com a Equação 2.2.

$$\text{Fator-E} = \frac{m(\text{resíduos}) (\text{kg})}{m(\text{produto}) (\text{kg})} \quad (2.2)$$

Tabela 2.3. Dados relativos às metodologias estudadas para a reação de aminocarbonilação.

Método	Conversão (%)	Seletividade (%)	m(resíduos) g	m(produtos) g	Fator-E
MW/CO (gás)	76	62	3,384	0,030	112
MW/Mo(CO) ₆	99	76	3,448	0,048	72
Conv./CO (gás)	79	69	3,447	0,035	98
Conv./Mo(CO) ₆	99	82	3,443	0,052	66

As metodologias estudadas apresentam valores de fator-E entre 66 – 112. Da análise da Tabela 2.3, pode observar-se uma tendência de valores mais elevados (98, 112) para as metodologias que envolvem a utilização de CO gasoso. A quantidade de resíduos formados não difere expressivamente nas várias metodologias, ao contrário da massa de produto obtido, que é superior nas reações que envolvem a utilização do complexo de Mo(CO)₆. Estas reações, apesar de apresentarem uma economia atômica inferior às reações usando CO gasoso (30% vs 56%), apresentam valores de fator-E mais baixos (66 na reação utilizando a radiação micro-ondas; 72 na reação em aquecimento convencional) (Tabela 2.3). Estes valores mais baixos podem ser atribuídos à maior conversão e seletividade observadas nas reações realizadas na presença de Mo(CO)₆ como fonte alternativa de CO.

O EcoScale avalia a qualidade de um processo em função do rendimento, dos custos, da segurança, das condições e dos processos de isolamento e purificação. Ao processo é

atribuído um valor de 100 pontos aos quais se vão subtraindo pontos em função dos parâmetros detalhados na Tabela 2.4.

Tabela 2.4. Pontos de penalização para o cálculo do EcoScale.⁹

	Parâmetros	Pontos de Penalização
1	Rendimento	$(100 - \%Rendimento)/2$
2	Preço dos componentes da reação (para obter 10 mmol de produto final)	
	Não caro (< \$10)	0
	Caro (> \$10 and < \$50)	3
	Muito caro (> \$50)	5
3	Segurança	
	N (perigoso para o ambiente)	5
	T (tóxico)	5
	F (altamente inflamável)	5
	E (explosivo)	10
	F+ (extremamente inflamável)	10
	T+ (extremamente tóxico)	10
4	Configuração Técnica	
	Configuração comum	0
	Instrumentos para a adição controlada de produtos químicos	1
	Técnica de ativação não convencional	2
	Equipamento de pressão	3
	Qualquer material de vidro especial adicional	1
	Atmosfera de gás (inerte)	1
	Caixa de luvas	3
5	Temperatura/tempo	
	Temperatura ambiente <1 h	0
	Temperatura ambiente <24 h	1
	Aquecimento <1 h	2
	Aquecimento > 1 h	3
	Arrefecimento a 0 °C	4
	Arrefecimento <0 °C	5
6	Isolamento e purificação	
	Nenhum	0
	Arrefecimento para temperatura ambiente	0
	Adição de solvente	0
	Filtração simples	0
	Remoção do solvente com bomba de pressão <150°C	0
	Cristalização e filtração	1
	Remoção do solvente com bomba de pressão > 150°C	2
	Extração de fase sólida	2
	Destilação	3
	Sublimação	3
	Extração líquido-líquido	3
	Cromatografia clássica	10

Na Tabela 2.5 apresentam-se os dados relativos ao cálculo do EcoScale para cada método estudado.

Tabela 2.5. Pontos de penalização do cálculo do EcoScale para as metodologias estudadas.⁹

		Método/Pontos de Penalização			
Parâmetros		MW CO gasoso	MW Mo(CO)₆	Conv. CO gasoso	Conv. Mo(CO)₆
1	Rendimento (100 – %Rendimento)/2	12	0,5	10,5	0,5
2	Preço dos componentes da reação				
	Pd(OAc) ₂ (3), dioxano (3)	6	6	6	6
3	Segurança				
	Dioxano (15), DBU (15), Alilamina (15), Pd(OAc) ₂ (10)	55	55	55	55
	CO (25)	25	-	25	-
4	Configuração Técnica				
	Técnica de ativação não convencional	2	2	-	-
	Equipamento de pressão	-	-	3	3
5	Temperatura/tempo				
	Aquecimento < 1 h	2	2	-	-
	Aquecimento > 1 h	-	-	3	3
6	Isolamento e purificação				
	Cromatografia clássica	10	10	10	10
Total de Pontos de Penalização		112	75,5	112,5	77,5
EcoScale		-12	24,5	-12,5	22,5

Da análise da Tabela 2.5 pode observar-se que todas as metodologias estudadas são penalizadas pela toxicidade dos reagentes necessários ao processo (catalisador, amina, base, solvente, CO). No entanto, apesar dos valores de EcoScale obtidos para as metodologias desenvolvidas estarem ainda afastados do valor ideal, a utilização do complexo de Mo(CO)₆ em alternativa à utilização de CO gasoso representa uma melhoria significativa da sustentabilidade do processo, apresentando os maiores valores de EcoScale (24,5/22,5). Analisando os valores obtidos, é bastante claro que a utilização de CO gasoso se afasta de uma metodologia ideal pelos valores de EcoScale negativos que esta metodologia apresenta. Contudo, salienta-se que o CO é admitido para

utilização à escala industrial sendo necessário alertar para as condições de segurança que o seu uso requer. As experiências desenvolvidas nesta tese foram realizadas no laboratório de Catálise e Química Fina do Departamento de Química da Universidade de Coimbra que reúne todas as condições de segurança necessárias para a utilização deste gás como reagente, tanto sob irradiação de micro-ondas como com aquecimento convencional.

Em suma, a utilização do complexo $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como alternativa à utilização de CO gasoso é uma estratégia alternativa quer em condições de aquecimento convencional, quer usando a radiação micro-ondas, aproximando-se do que pode ser considerado uma estratégia sustentável. A utilização da radiação micro-ondas permite uma diminuição significativa do tempo de reação e promove um aumento do rendimento e seletividade. Além disso, a utilização do equipamento micro-ondas permite uma redução do consumo de energia nestes processos. O consumo de energia é um fator muitas vezes negligenciado, porém deve ser considerado. Indiretamente, o EcoScale tem este fator em consideração quando se avalia o tempo de reação (superior ou inferior a 1 h). Tendo em conta que, no nosso caso, o tempo é a variável que muda de forma mais significativa de um método para outro, torna-se interessante o cálculo da quantidade de composto produzida por unidade de tempo. Considerando que o consumo de energia é semelhante para os dois equipamentos usados, a aplicação do micro-ondas, ao promover uma diminuição do tempo de reação e um aumento do rendimento e seletividade, permite a obtenção de uma maior quantidade de composto por unidade de tempo, cerca de 20 vezes mais produto.

2.3. Potencialidade sintética da reação: aplicação a diferentes substratos

Considerando a importância da estratégia desenvolvida como método de síntese de carboxamidas, estudou-se a aplicação desta metodologia a outros substratos halogenados incluindo iodo-aromáticos, derivados de piridinas, indole, chalconas e pirazolinias, comerciais ou sintetizados especificamente para este trabalho.

2.3.1. Síntese de Substratos por *via* Mecanoquímica: Iodo-Chalconas e Iodo-Pirazolinas

Em primeiro lugar desenvolveram-se estudos de otimização de métodos de síntese alternativos de derivados de iodo-chalconas e iodo-pirazolinas, na ausência de solvente, e utilizando a ação mecânica.

As chalconas são uma das principais classes de compostos naturais, sendo consideradas também precursores sintéticos chave de outros heterociclos com importância biológica, tais como benzodiazepinas e pirazolinas. Na literatura atual, existem vários estudos que descrevem as múltiplas aplicações biológicas deste tipo de moléculas, em particular na área da química medicinal, como agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirais, antineoplásicos, antioxidantes, entre outros.¹⁰⁻¹⁴ Neste contexto, e com vista à obtenção de derivados halogenados de chalconas e pirazolinas para posterior funcionalização através da estratégia sequencial de aminocarbonilação/hidroformilação, desenvolveu-se uma metodologia sintética sustentável baseada na reação de condensação de Claisen-Schmidt clássica modificada, recorrendo a um processo mecanoquímico, na total ausência de solvente.

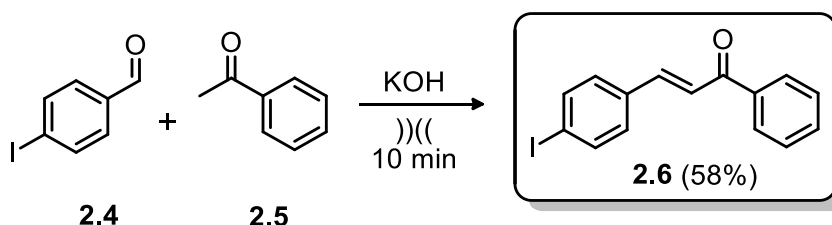
Nas reações de mecanoquímica foi usado um reator desenvolvido pelo Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra (DEMUC) em colaboração com o Departamento de Química da FCTUC. O reator desenvolvido, designado de sistema de parafuso único (SPU), consiste numa fresa de aço de inox acoplado a um motor elétrico, que permite o controlo da rotação, e um vaso cilíndrico dimensionado para maximizar a tensão de corte entre a fresa e a superfície dos nossos reagentes (Figura 2.4).



Figura 2.4. SPU: Sistema de Parafuso Único.

O seu funcionamento baseia-se na força mecânica que promove uma diminuição do tamanho das partículas dos reagentes. O SPU mistura os reagentes sólidos e a tensão de corte faz com que os reagentes passem do estado elástico para o estado plástico, assumindo um comportamento similar a um líquido (elevada pressão >5000 Pa).

Numa experiência tipo, colocou-se o 4-iodobenzaldeído **2.4**, a acetofenona **2.5** e o hidróxido de potássio (KOH) dentro do suporte de aço inoxidável. A mistura reacional foi sujeita a ação mecânica durante 10 min, com uma rotação constante de 230 rpm. Por fim, o sólido obtido foi recristalizado em etanol, obtendo-se a chalcona (*E*)-3-(4-iodofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **2.6** com um rendimento isolado de 58% (Esquema 2.3). Nas Figuras 2.5 e 2.6 apresentam-se os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto **2.6**.



Esquema 2.3

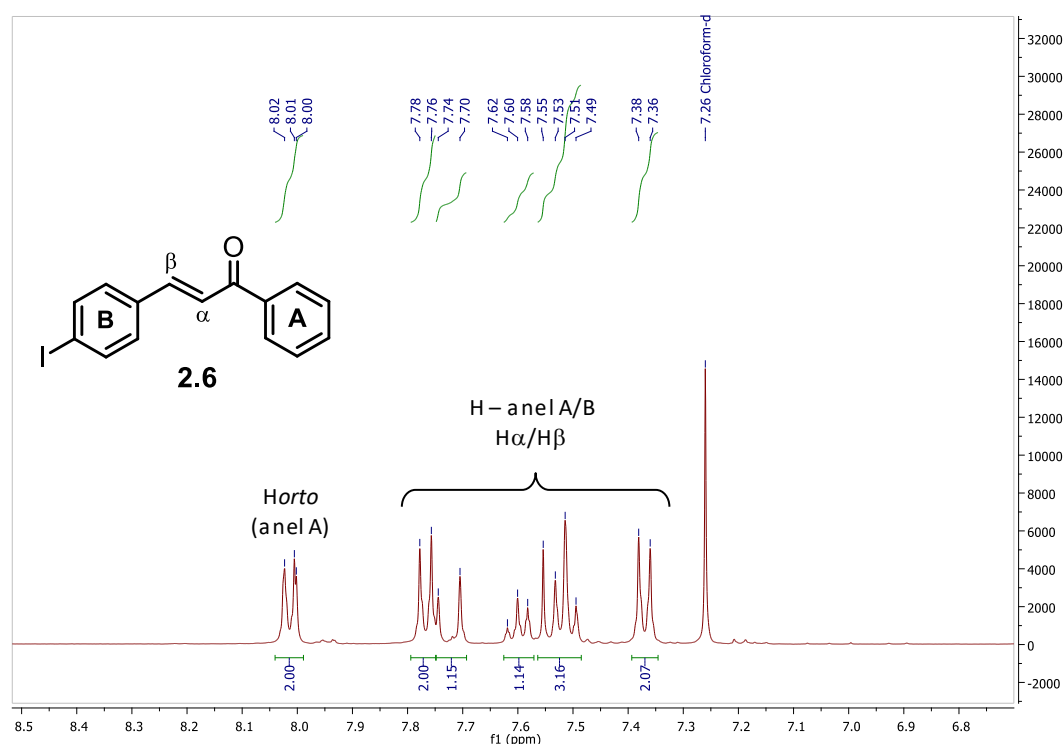


Figura 2.5. Espectro de RMN de ¹H do composto 2.6, em CDCl₃.

No espectro de RMN de ¹H é possível observar um sinal mais desviado a $\delta = 8,01$ ppm, atribuído aos prótons em posição *orto* do anel aromático A. Os restantes sinais atribuídos aos prótons dos anéis aromáticos A e B estão compreendidos entre $\delta = 7,78$ ppm e a $\delta = 7,36$ ppm. Nesta região, destacamos os sinais correspondentes aos dois prótons da ligação dupla C=C da chalcona (H α e H β) que se apresentam na forma de dois dupletos a $\delta = 7,72$ ppm e a $\delta = 7,52$ ppm (sobreposição com outro sinal), com constantes de acoplamento elevadas de $J = 15,5$ Hz e $J = 15,9$ Hz, respetivamente, típicas de dois prótons em posição *trans*.

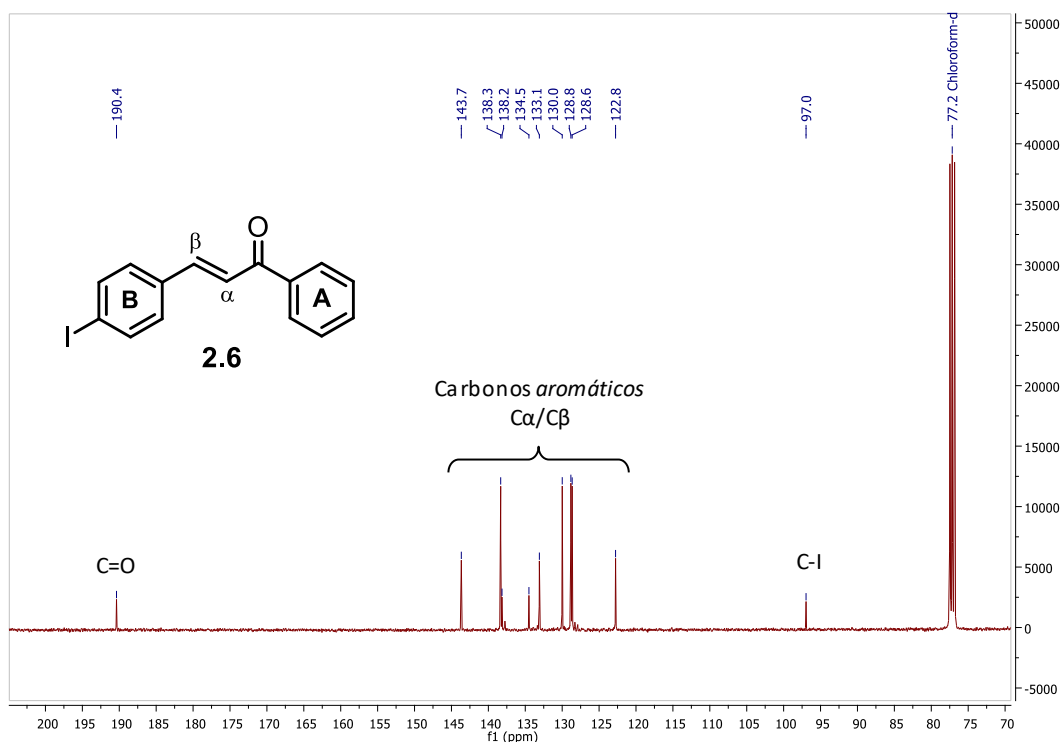
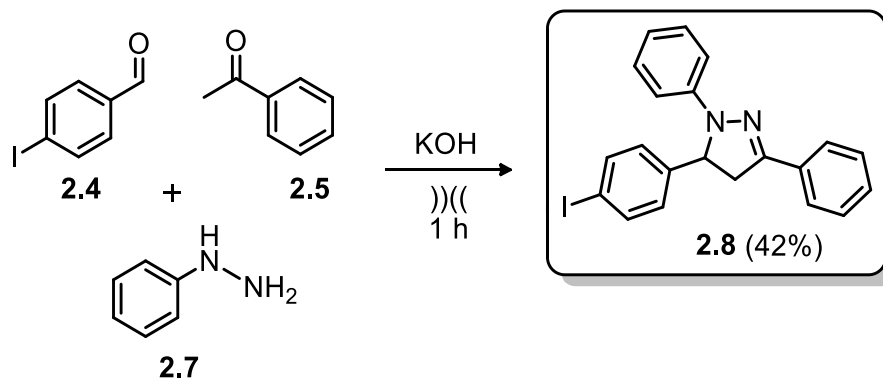


Figura 2.6. Espetro de RMN de ^{13}C do composto **2.6**, em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C apresentado na Figura 2.6 podem destacar-se os sinais característicos do produto **2.6**. O carbono do grupo cetona ($\text{C}=\text{O}$) apresenta o maior desvio químico, surgindo a $\delta = 190,4$ ppm. Por outro lado, o carbono da ligação C-I apresenta o menor desvio químico, surgindo a $\delta = 97,0$ ppm. Os sinais que se observam entre $\delta = 143,7$ ppm e $\delta = 122,8$ ppm foram atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos A e B e aos da ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ da chalcona (H_α e H_β).

A análise de GC-MS do produto chalcona **2.6** apresentou a massa típica do íon molecular M^+ com $m/z = 334,0$, que está em concordância com o valor calculado teoricamente para a fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{IO}$.

O produto 5-(4-iodofenil)-1,3-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazole **2.8** foi sintetizado seguindo as mesmas condições utilizadas para a síntese da iodo-chalcona **2.6**, usando como reagente adicional a fenil-hidrazina (**2.7**). Esta mistura foi submetida a ação mecânica durante 1 h. No final da reação, a iodo-pirazolina **2.8** foi recristalizada em etanol, sendo obtida com um rendimento de 42% (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

Na Figura 2.7 apresenta-se o espectro de RMN de ^1H do produto **2.8**. Devido ao efeito de desblindagem, os prótons em posição *orto* dos anéis aromáticos A e B apresentam desvios químicos maiores surgindo na forma de dupletos a $\delta = 7,72$ ppm e a $\delta = 7,67$ ppm, com constantes de acoplamento de $J = 6,9$ Hz e $J = 7,6$ Hz, respetivamente. Os restantes prótons dos anéis aromáticos A/B/C apresentam vários sinais sobrepostos com desvios químicos entre $\delta = 7,39$ ppm e $\delta = 6,79$ ppm. Os prótons que compõem o sistema ABX (H4/H5) surgem na forma de duplos dupletos a $\delta = 5,22$ ppm ($J = 11,8, 7,1$ Hz), $\delta = 3,83$ ppm ($J = 16,6, 12,7$ Hz) e $\delta = 3,10$ ppm ($J = 16,9, 6,9$ Hz), respetivamente.

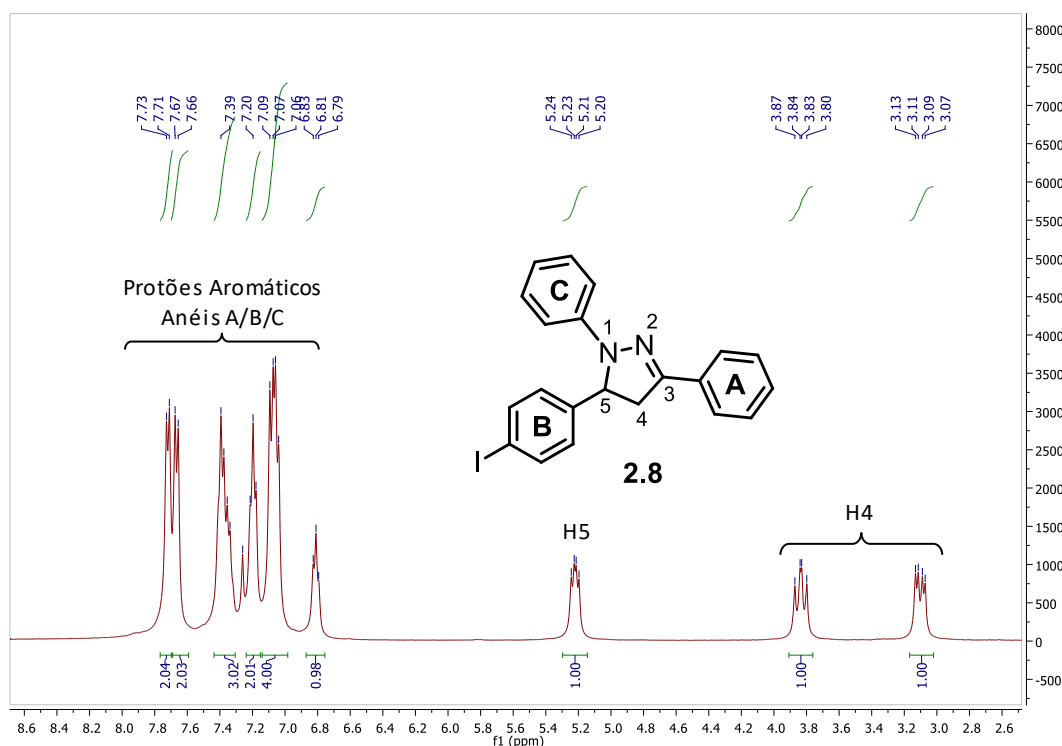
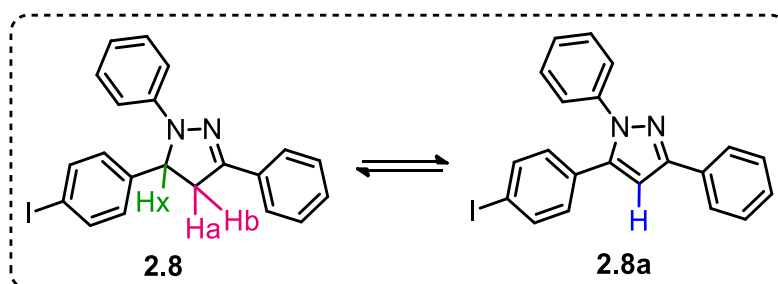


Figura 2.7. Espectro de RMN de ^1H do composto **2.8**, em CDCl_3 .

Durante a caracterização deste produto, os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto apresentavam sinais adicionais, que foram interpretados como sendo resultantes da fácil oxidação do composto em solução (Esquema 2.5).



Esquema 2.5

Nas Figuras 2.8 e 2.9 apresentam-se os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto **2.8a**. Adicionalmente, para elucidar a estrutura deste composto e fazer a atribuição dos prótons e carbonos foi realizada uma experiência de RMN bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C que permitiu correlacionar os prótons e carbonos da molécula até uma distância de 3 átomos. O espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC do composto **2.8a** apresenta-se na Figura 2.10.

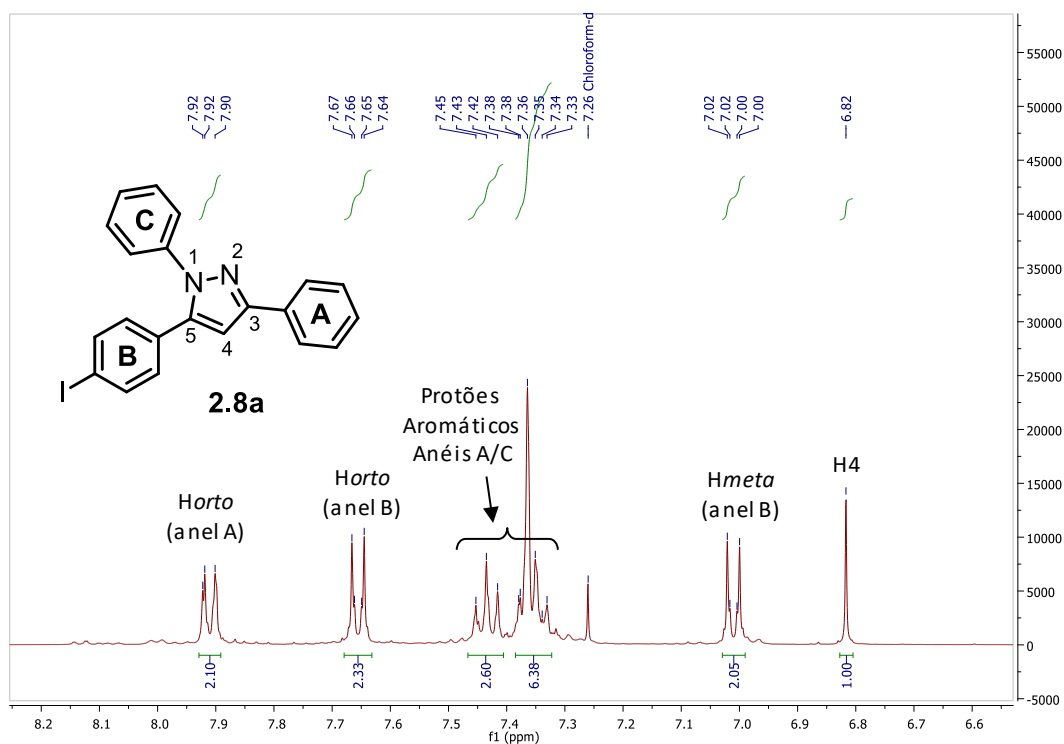


Figura 2.8. Espectro de RMN de ^1H do composto **2.8a**, em CDCl_3 .

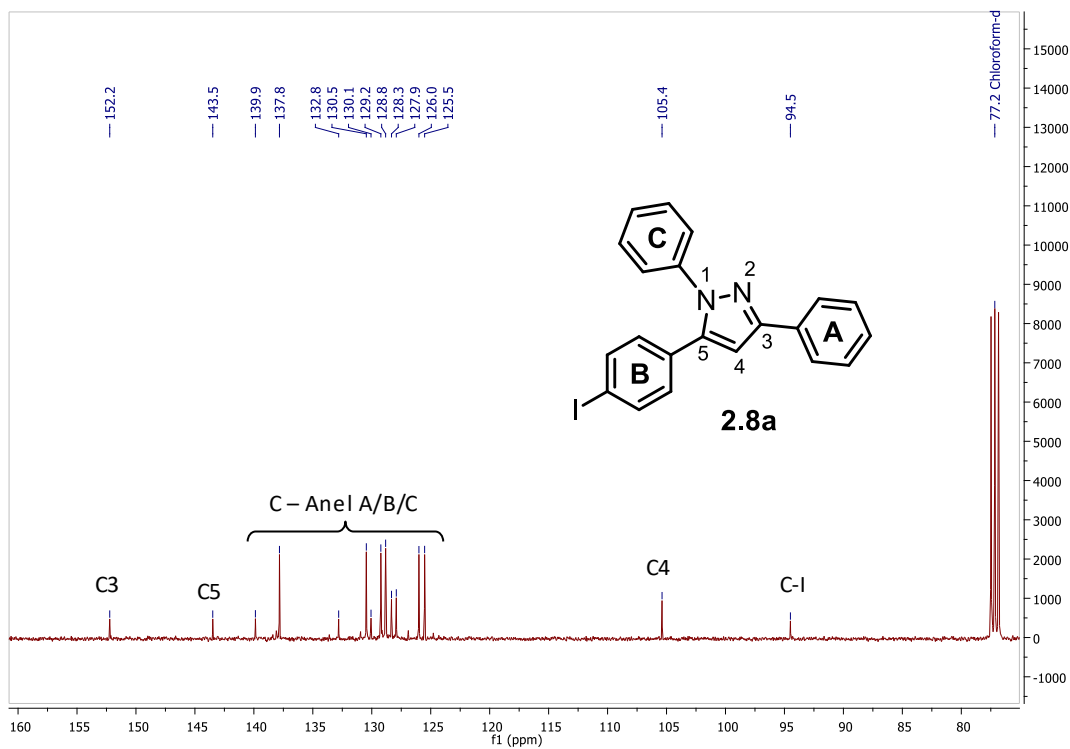


Figura 2.9. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2.8a**, em CDCl_3 .

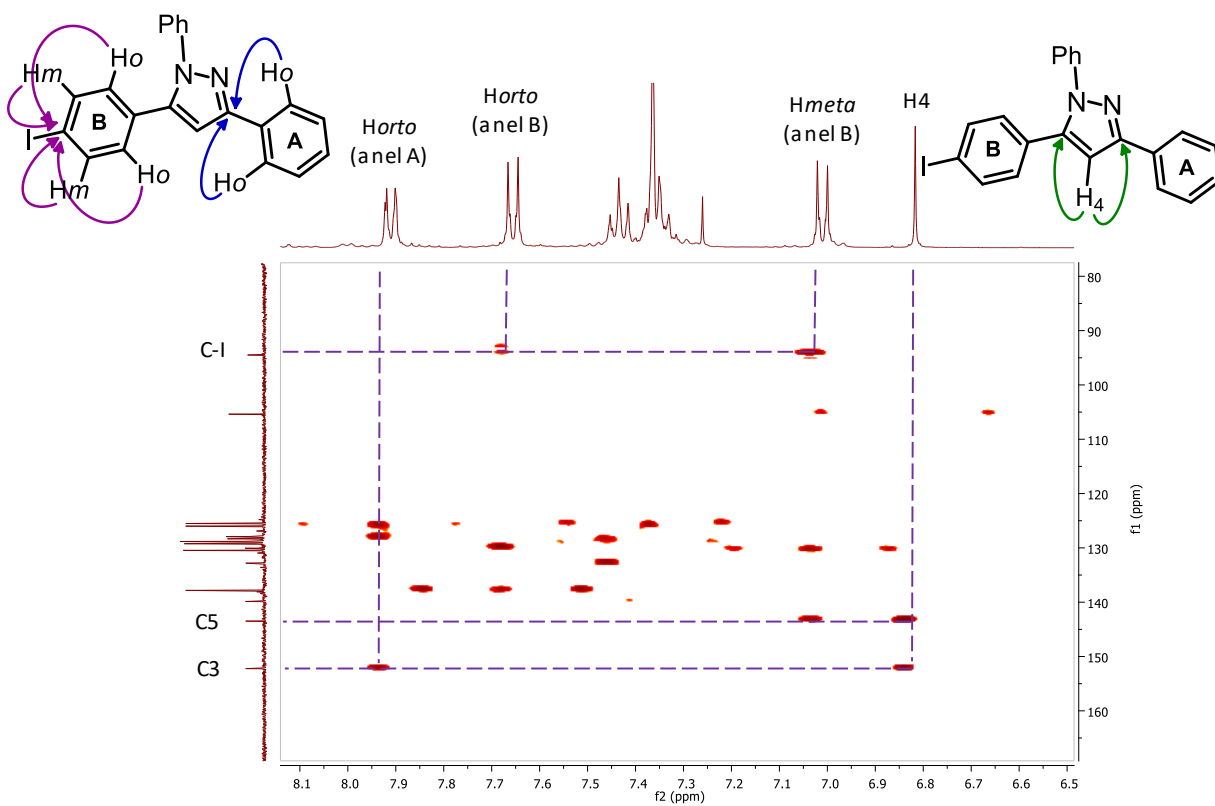


Figura 2.10. Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC do composto **2.8a**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **2.8a** apresentado na Figura 2.8 observa-se um singuleto a $\delta = 6,82$ ppm que foi atribuído ao próton da posição H4. No espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (Figura 2.10) observa-se a correlação entre este sinal e os sinais que se encontram a $\delta = 152,2$ ppm, correspondente ao carbono da posição C3, e a $\delta = 143,5$ ppm correspondente ao carbono da posição C5.

Os prótons da posição *orto* do anel aromático A, devido ao efeito de desblindagem promovido pela aromatização do anel pirazol, apresentam desvios químicos maiores surgindo na forma de duplo duplete a $\delta = 7,92$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 8$ Hz (Figura 2.8). No espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (Figura 2.10) observa-se a correlação entre este sinal e o sinal que se encontra a $\delta = 152,2$ ppm, atribuído ao carbono da ligação dupla C=N (C3, Figura 2.10). Os restantes prótons do anel aromático A e C estão compreendidos entre $\delta = 7,45$ ppm e $\delta = 7,33$ ppm.

Os prótons das posições *orto* e *meta* do anel aromático B surgem na forma de duplos dupletos a $\delta = 7,65$ ppm e a $\delta = 7,02$ ppm, com constantes de acoplamento de $J = 8$ Hz. Estes sinais apresentam correlação com o sinal do carbono da posição *meta* do anel B, correspondente ao carbono da ligação C-I ($\delta = 94,5$ ppm) (Figura 2.10).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **2.8a** apresentado na Figura 2.9 destacam-se os sinais correspondentes aos carbonos do anel pirazole. Nomeadamente, o carbono na posição C3 a $\delta = 152,2$ ppm, o carbono na posição C5 a $\delta = 143,5$ ppm, o carbono na posição C4 a $\delta = 105,4$ ppm e, por fim, o carbono da ligação C-I que se encontra a $\delta = 94,5$ ppm. Os restantes carbonos dos anéis aromáticos A, B e C estão compreendidos entre $\delta = 139,9$ ppm e $\delta = 125,5$ ppm.

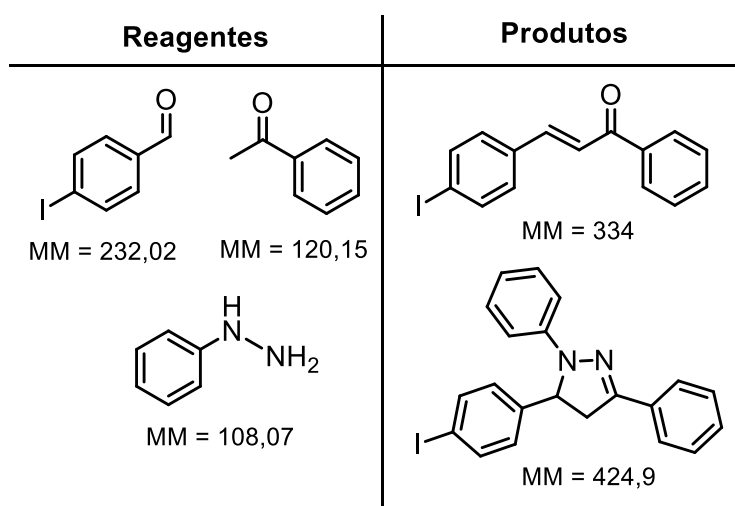
A análise de massa ESI-MS com alta resolução do produto **2.8** apresentou a massa típica do ião molecular M^+ com $m/z = 424,0419$, que está em concordância com o valor calculado teoricamente para a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{IN}_2$.

Avaliação da Sustentabilidade dos Métodos - Aplicação das Métricas da Química Verde

Por forma a avaliar e comparar a sustentabilidade das metodologias sintéticas desenvolvidas para a síntese da iodo-chalcona **2.6** e do derivado iodo-pirazolina **2.8**

utilizaram-se as métricas da química verde já referidas, nomeadamente, a economia atômica, o fator-E e o EcoScale. Com base nestas métricas efetuou-se uma comparação entre as metodologias desenvolvidas e os processos sintéticos convencionais descritos na literatura.¹⁵⁻¹⁶ O método descrito na literatura¹⁵ para a síntese da iodo-chalcona **2.6** requer a utilização de uma solução de NaOH (10%) e de uma solução de etanol, um solvente altamente inflamável, e apresenta um rendimento de 92%. Em relação à síntese do derivado iodo-pirazolina **2.8**, o método convencional descrito¹⁶ consiste na reação entre a iodo-chalcona **2.6** e a fenil-hidrazina **2.7** usando como solvente etanol, resultando no produto **2.8** com um rendimento de 90%.

No Esquema 2.6 apresentam-se os dados relativos aos reagentes e produtos da reação considerados para o cálculo da economia atômica e na Tabela 2.6 apresentam-se os valores obtidos do cálculo da economia atômica.



Esquema 2.6

Tabela 2.6. Valores de economia atômica para as metodologias estudadas.

Entrada	Método	Iodo-chalcona 2.6 (%)	Iodo-pirazolina 2.8 (%)
1	Ação mecânica	95	92
2	Método convencional ¹⁵⁻¹⁶	95	92

Como se pode observar pelos valores apresentados na Tabela 2.6, os métodos desenvolvidos neste trabalho aplicando a ação mecânica, tanto para a síntese da iodo-

chalcona **2.6** como do derivado iodo-pirazolina **2.8**, apresentam uma elevada economia atômica, que, como espectável, não se afasta significativamente dos métodos descritos na literatura.¹⁵⁻¹⁶ Na Tabela 2.7 apresentam-se os dados relativos ao cálculo do fator-E.

Tabela 2.7. Dados relativos às metodologias estudadas e descritas na literatura¹⁵⁻¹⁶ para a síntese dos compostos **2.6** e **2.8**.

	Método	Rendimento (%)	m(resíduos) g	m(produtos) g	Fator-E
Iodo-Chalcona 2.6	Ação Mecânica	58	0,82	0,96	0,85
	Método Conv. ¹⁵	92	139	13,2	10,5
Iodo-pirazolina 2.8	Ação Mecânica	42	1,7	0,9	1,91
	Método Conv. ¹⁶	90	189	381	0,49

A metodologia utilizando a ação mecânica na síntese da iodo-chalcona **2.6**, apesar de apresentar um rendimento inferior (58%), permitiu a eliminação total do solvente da reação. Esta apresenta um valor de fator-E de 0,85 que está muito próximo do valor ideal, evidenciando a diminuição da formação de resíduos e desperdícios gerados, em comparação com o método descrito na literatura que apresenta um valor de fator-E de 10,5.

O método descrito na literatura para a síntese do produto **2.8** apresenta um valor de fator-E de 0,49. Em relação ao método desenvolvido usando a ação mecânica, este permitiu a eliminação total do solvente de reação e apresenta um valor de fator-E de 1,91. A diferença observada no valor de fator-E dos dois métodos pode ser atribuída à utilização da base KOH na reação utilizando a ação mecânica e ao rendimento inferior que este método apresenta (42%). Contudo, é de notar a reduzida quantidade de resíduos formados neste método, em comparação com o método descrito na literatura.

Em relação ao EcoScale apresentam-se na Tabela 2.8 os pontos de penalização para cada metodologia.

Tabela 2.8. Pontos de penalização do cálculo do EcoScale para os métodos estudados.⁹

Parâmetros	Iodo-chalcona 2.6		Iodo-pirazolina 2.8	
	Ação Mecânica	Método Conv.	Ação Mecânica	Método Conv.
1 Rendimento (100 – %Rendimento)/2	21	4	29	5
2 Preço dos componentes da reação				
Aldeído (5), Acetofenona (0), KOH (0), Hidrazina (0)	5	5	5	5
3 Segurança				
Aldeído (5), Acetofenona (5), KOH (10)	20	20	20	10
Hidrazina (10)	-	-	10	10
Etanol (10)	-	15	-	10
NaOH (5)	-	5	-	5
4 Configuração Técnica				
Configuração comum	-	0	-	0
Técnica de ativação não convencional	2	-	2	-
5 Temperatura/tempo				
Temperatura ambiente <1 h	0	-	0	-
Aquecimento <1 h	-	2	-	-
Aquecimento > 1 h	-	-	-	3
6 Isolamento e purificação				
Cristalização	1	1	1	1
Total de Pontos de Penalização	49	52	67	49
EcoScale	51	48	33	51

O método sintético usando a ação mecânica para a síntese da iodo-chalcona **2.6** apresenta um valor de EcoScale ligeiramente superior ao método convencional descrito na literatura (51 vs 48). Esta pequena diferença deve-se essencialmente ao elevado rendimento observado no método convencional (92%) que acaba por contrabalançar a penalização da utilização do etanol e do NaOH na reação. O método desenvolvido usando a ação mecânica, apesar de permitir a eliminação total do solvente de reação, tem uma maior penalização devido ao rendimento de 58%.

Como referido anteriormente, o método convencional descrito para a síntese do derivado iodo-pirazolina **2.8** consiste na reação entre a iodo-chalcona **2.6** e a fenil-hidrazina usando como solvente etanol, obtendo-se o produto **2.8** com um rendimento de 90%.¹⁶ Apesar da utilização de etanol como solvente e da toxicidade da fenil-hidrazina **2.7**, este método apresenta um elevado rendimento, resultando num valor de EcoScale elevado (51).

O método desenvolvido usando a ação mecânica, apesar de eliminar a utilização do solvente na reação, é bastante penalizado pela utilização dos reagentes aldeído, acetofenona, KOH e hidrazina nos parâmetros de segurança e preço, e pelo rendimento de 42%, resultando num valor de EcoScale de 33.

Em geral, a aplicação da ação mecânica promoveu um aumento da sustentabilidade nos processos de síntese deste tipo de derivados, permitindo a eliminação total de solvente na reação e diminuindo a formação de desperdícios. Os métodos sintéticos desenvolvidos apresentam valores de economia atômica elevados, e valores de fator-E próximos de zero. Contudo, em relação ao EcoScale as metodologias que envolvem a ação mecânica são penalizadas devido aos rendimentos obtidos serem inferiores aos descritos na literatura, e que, por isso, não superam a contribuição positiva resultante da eliminação do solvente e da diminuição da quantidade de resíduos formados nestas reações.

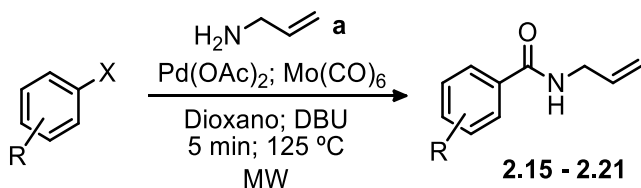
2.3.2. Aminocarbonilação de Iodo-Aromáticos Usando Irradiação Micro-Ondas

A potencialidade sintética da reação de aminocarbonilação otimizada na secção 2.2 foi expandida a diferentes substratos halo-aromáticos, nomeadamente a derivados de *N*-heterociclos comerciais (piridina e indole), bem como à iodo-chalcona **2.6** e iodo-pirazolina **2.8**, cuja síntese foi descrita na secção anterior. As condições usadas para as reações de aminocarbonilação, com vista à síntese de alilcarboxamidas, foram aquelas previamente otimizadas para o iodobenzeno (micro-ondas (150 W), Pd(OAc)₂, Pd/S = 1:40, Mo(CO)₆, DBU como base, dioxano como solvente, 125 °C, 5 min). A conversão e a seletividade foram determinadas por análise de GC-MS do crude de reação. Após *work-*

up, semelhante ao descrito na secção 2.2, os produtos carboxamida **2.15** – **2.21** foram purificados e isolados por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando misturas de eluentes adequadas e descritas em detalhe no Capítulo 4. Os resultados apresentam-se na Tabela 2.9.

Partindo do bromobenzeno **2.9** como substrato não se observou formação de nenhum produto (Tabela 2.9, entrada 1), que está em concordância com a menor reatividade observada por outros autores em reações de aminocarbonilação de derivados bromados.^{2, 17-18} Esta diferença de reatividade permitiu-nos prosseguir com a aminocarbonilação seletiva de derivados com diferentes halogéneos, tais como o composto 1-bromo-4-iodobenzeno **2.10**. Assim, a aminocarbonilação de **2.10** ocorreu seletivamente na posição substituída com iodo, obtendo-se uma conversão completa do substrato com seletividade para a respetiva bromo-carboxamida **2.15** de 71% mas com rendimento isolado de apenas 17% (Tabela 2.9, entrada 2). Tendo em conta a reatividade do bromo-aromático, este produto pode ser de elevado interesse para a síntese de uma nova família de compostos não-simétricos. A utilização do substrato 4-metoxi-iodobenzeno **2.11** resultou numa conversão semelhante, mas com um ligeiro decréscimo da seletividade para a carboxamida **2.16** (65%) que foi isolada com um rendimento de 25% (Tabela 2.9, entrada 3). Destes resultados podemos concluir que não se observaram efeitos significativos nem na reatividade nem na seletividade resultante da presença de diferentes substituintes no anel aromático, ocorrendo reação exclusivamente na posição onde se encontra o átomo de iodo.

Tabela 2.9. Síntese de alilcarboxamidas *via* aminocarbonilação com irradiação micro-ondas.^a



Entrada	Ar-X	Conv. (%) ^b	Seletividade (%) ^b (2.15 – 2.21) (%) ^c
1	 2.9	-	-
2	 2.10	>99	 2.15 71 (17)
3	 2.11	>99	 2.16 65 (25)
4	 2.12	>99	 2.17 76 (23)
5	 2.13	>99	 2.18 87 (20)
6	 2.14	>99	 2.19 72 (23)
7	 2.6	>99	 2.20 75 (25)
8 ^d	 2.8	>99 ^d	 2.21 70 (21)

a) Condições de reação: 0,4 mmol substrato, 1,5 equiv. alilamina, 0,01 mmol Pd(OAc)₂, 0,4 mmol Mo(CO)₆, 0,2 mL DBU, 3 mL dioxano, 125 °C, 5 min, 150 W.

b) Determinado por análise de GC-MS do crude de reação.

- c) Rendimento isolado.
- d) Tempo de reação 1 h.

Sendo nosso objetivo fulcral a preparação de heterociclos multifuncionalizados, a estratégia de síntese desenvolvida foi ainda expandida a um conjunto de *N*-heterociclos que incluíram a 2-cloro-5-iodopiridina **2.12**, o 7-iodoindole **2.13** e o 5-iodoindole **2.14**, selecionados tendo em consideração as potenciais aplicações sintéticas e biológicas deste tipo de moléculas.¹⁹⁻²¹ Em todos os casos ocorreu conversão superior a 99%. No caso do substrato **2.12** observou-se a formação do produto carboxamida **2.17** com um rendimento 76% (Tabela 2.9, entrada 4). Já no caso dos derivados de indole **2.13** e **2.14** obtiveram-se os respectivos produtos carboxamida **2.18** e **2.19** com rendimentos de 87% e 72%, respetivamente (Tabela 2.9, entrada 5 e 6), tendo-se concluído que o substituinte iodo na posição 7 do heterociclo favorece moderadamente a seletividade para a alilcarboxamida, relativamente ao derivado contendo o átomo de iodo na posição 5. Dada a relevância biológica dos derivados iodo-chalcona **2.6** e iodo-pirazolina **2.8** sintetizados previamente, a estratégia de aminocarbonilação foi também aplicada a estes substratos, tendo-se obtido os respectivos produtos alilcarboxamida **2.20** e **2.21** com rendimentos de 75% e 70%, respetivamente (Tabela 2.9, entradas 7 e 8). Salienta-se que em todos os casos o rendimento de produto isolado não ultrapassou os 25%. Esta diminuição do rendimento isolado pode ser atribuída às sucessivas cromatografias exigidas para obter os produtos isolados com elevado grau de pureza.

A reação de aminocarbonilação utilizando Mo(CO)₆ como fonte alternativa de CO e o aquecimento com irradiação de micro-ondas é um processo sustentável e versátil para preparação de carboxamidas funcionalizadas com duplas ligações, a partir de diferentes iodo-aromáticos, com tempos de reação muito curtos e valores de conversão e seletividade elevados.

Caracterização do Produto

Nas Figuras 2.11 e 2.12 apresentam-se, como exemplos ilustrativos, os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da carboxamida **2.20**. No espectro de RMN de ^1H apresentado na Figura 2.11 é possível observar os sinais característicos da cadeia alílica entre $\delta = 6,26$ ppm e $\delta = 4,11$ ppm. O próton do grupo amida surge na forma de um sinal largo a $\delta = 6,26$ ppm. Em seguida, a $\delta = 6,00 - 5,91$ ppm surge um multipletto atribuído ao próton na posição $\text{H}\beta'$, resultante do acoplamento deste com os prótons vizinhos das posições $\text{H}\alpha'$ e $\text{H}\gamma'$. Os prótons na posição $\text{H}\gamma'$ surgem na forma de duplos dupletos a $\delta = 5,28$ ppm e a $\delta = 5,21$ ppm, com constantes de acoplamento de $J = 17, 1,4$ Hz e $J = 10, 1,2$ Hz, respectivamente, que são típicas de prótons em posição geminal e do seu acoplamento com o próton na posição $\text{H}\beta$ em posição *trans* e *cis*.

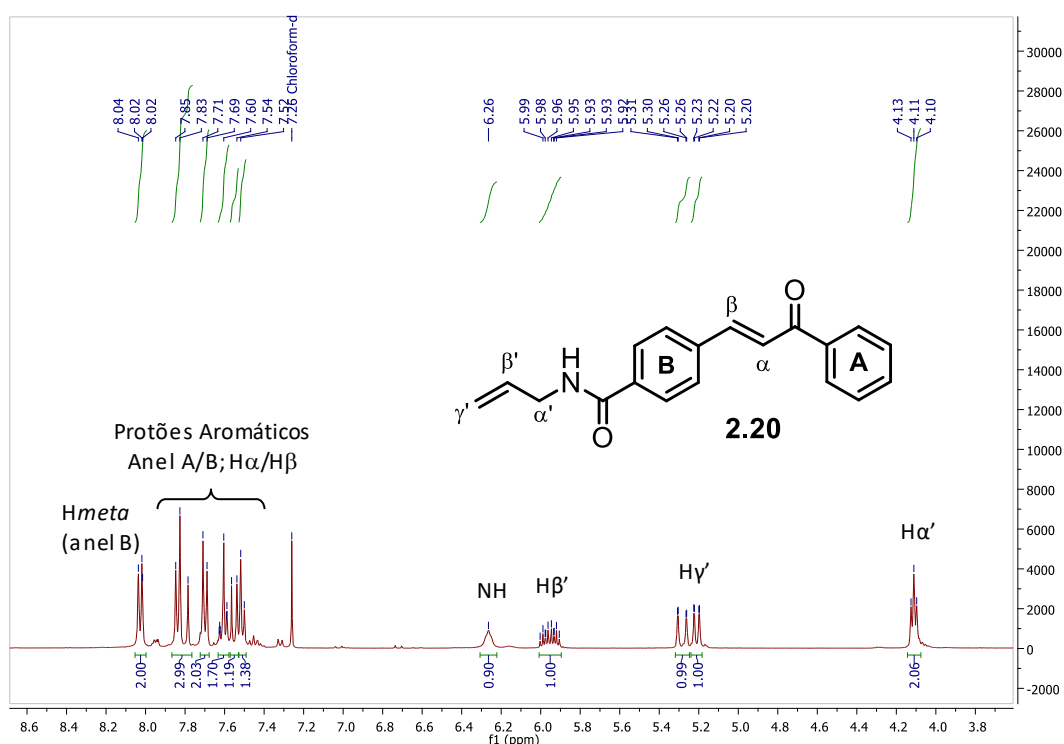


Figura 2.11. Espectro de RMN de ^1H do composto **2.20**, em CDCl_3 .

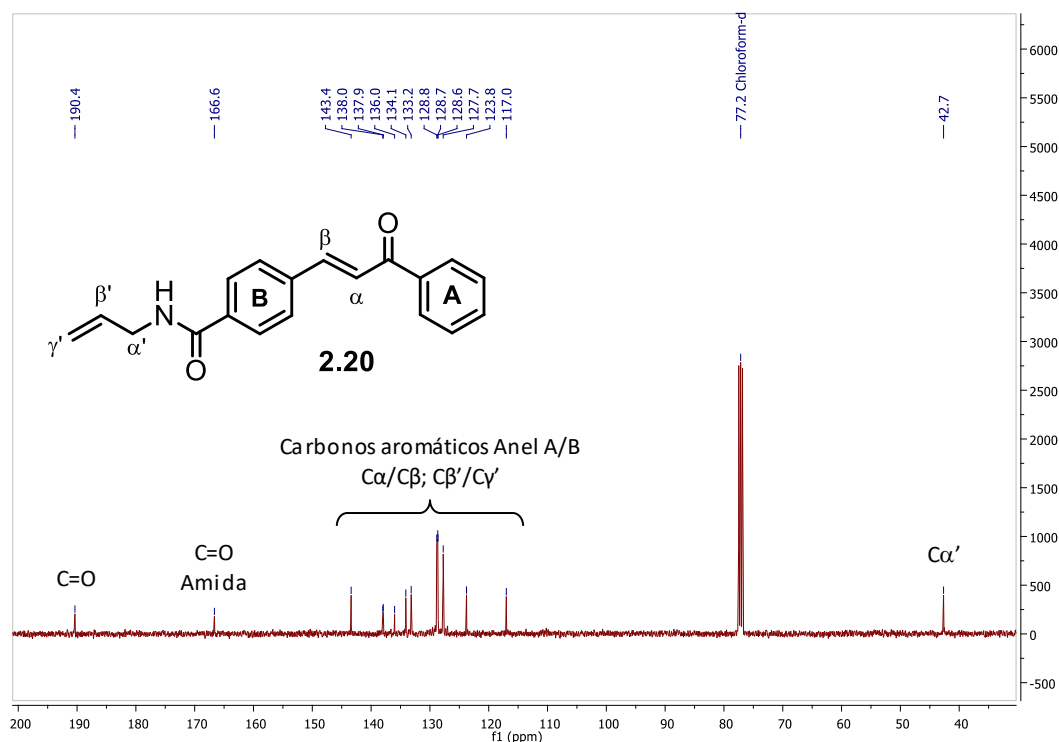


Figura 2.12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2.20**, em CDCl_3 .

A $\delta = 4,11$ ppm observa-se um multipletto, atribuído aos prótons da posição $\text{H}\alpha'$, resultante do acoplamento destes com os prótons vizinhos das posições $\text{H}\beta'$ e $\text{H}\gamma'$. Os prótons característicos da estrutura da chalcona estão compreendidos entre $\delta = 8,05$ ppm e $\delta = 7,51$ ppm.

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C apresentado na Figura 2.12 podem destacar-se os sinais característicos da cadeia alílica e da estrutura da chalcona. O carbono do grupo cetona ($\text{C}=\text{O}$) apresenta o maior desvio químico, surgindo a $\delta = 190,4$ ppm, seguido do carbono do grupo amida que apresenta um sinal a $\delta = 166,7$ ppm. Os carbonos dos anéis aromáticos A/B e os carbonos da dupla ligação $\text{C}=\text{C}$ da iodo-chalcona ($\text{C}\beta/\text{C}\alpha$) surgem entre $\delta = 143,4$ ppm e a $\delta = 117,0$ ppm.

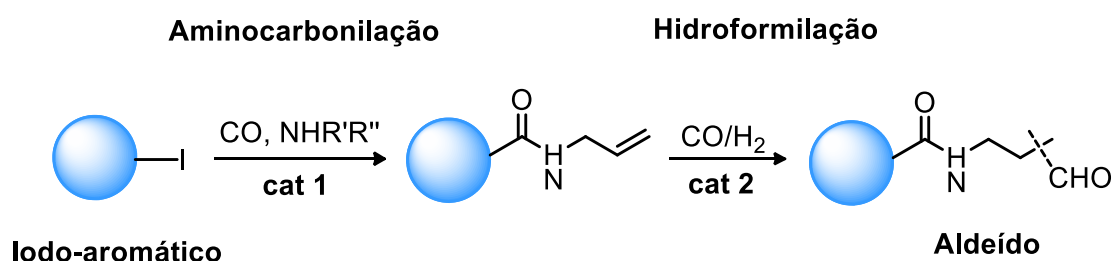
A análise de GC-MS do derivado de chalcona **2.20** apresentou a massa típica do ião molecular M^+ com $m/z = 291,1$, que está em concordância com o valor calculado teoricamente para a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$.

Em suma, a estratégia desenvolvida que envolve a aminocarbonilação catalisada por paládio, na ausência de ligando, usando como nucleófilo a alilamina, permitiu a síntese

de um conjunto de novos compostos carboxamida com valores de conversão e seletividade elevados, com apenas 5 min de irradiação de micro-ondas. Os novos produtos carboxamida obtidos derivados de *N*-heterociclos e chalconas contém, além da função amida, uma dupla ligação carbono-carbono suscetível de ser posteriormente funcionalizada, nomeadamente *via* reação de hidroformilação, como se descreve na secção seguinte.

2.4. Síntese de Produtos Multifuncionalizados *via* Aminocarbonilação Seguida de Hidroformilação

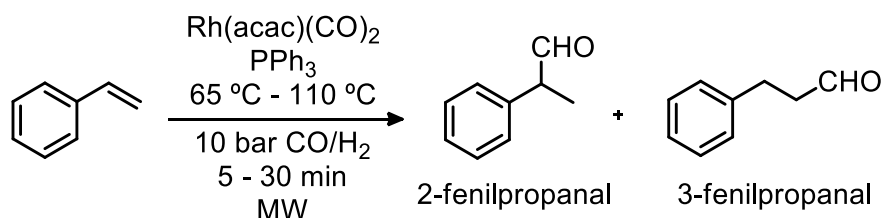
Tal como referido anteriormente, um dos objetivos principais deste trabalho residia no desenvolvimento de metodologias sustentáveis para a preparação de moléculas com relevância biológica contendo múltiplas funcionalidades, incluindo grupos carboxamida e aldeído. Para atingir este objetivo idealizámos o desenvolvimento de reações sequenciais de aminocarbonilação de iodo-aromáticos, utilizando alilamina como nucleófilo, seguida de hidroformilação da dupla ligação C=C (Esquema 2.7).



Esquema 2.7. Estratégia para a transformação de iodo-aromáticos em aldeídos.

Após otimização da reação de aminocarbonilação (Secção 2.2) explorou-se a aplicação da irradiação micro-ondas no passo hidroformilação. Para a realização destes estudos salienta-se a implementação recente, no laboratório de Catálise e Química Fina do Departamento de Química da Universidade de Coimbra, de um equipamento micro-ondas *CEM Discover® SP* com um kit de adição de gases (*Discover® Gas Addition*) (Figura 2.1), ligado a uma linha de alta pressão de gases (CO/H₂), uma das pioneiras a nível mundial.

Por forma a testar a exequibilidade da reação de hidroformilação em ambiente micro-ondas, os estudos iniciaram-se usando o estireno como substrato modelo e um sistema catalítico de ródio/trifenilfosfina, descrito na literatura como eficiente e seletivo na reação de hidroformilação de olefinas com aquecimento convencional (Esquema 2.8).²²⁻²⁴



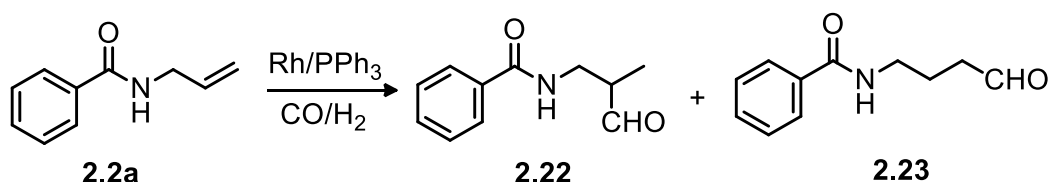
Esquema 2.8

Numa experiência tipo, o precursor de ródio (Rh(acac)(CO)_2) e o ligando PPh_3 , foram colocados no interior de um tubo de *Schlenk*, ao qual foi adicionado o dioxano como solvente. Em seguida, esta solução foi transferida para o tubo de micro-ondas ao qual se adicionou o estireno. O tubo foi colocado no reator no equipamento micro-ondas *CEM Discover® SP* e, após 3 ciclos de $(\text{CO}/\text{H}_2)/\text{v\u00e1cuo}$, este foi pressurizado com a mistura de gases (CO/H_2 , 1:1). Utilizou-se uma potência de radiação inicial de 150 W para atingir a temperatura desejada. As reações decorreram com agitação magn\u00e9tica durante 30 minutos. Ap\u00f3s arrefecimento e despressuriza\u00e7\u00e3o, as al\u00edquotas da mistura reacional foram analisadas por GC-FID para determina\u00e7\u00e3o da convers\u00e3o e seletividade.

Para avaliar o efeito da temperatura a rea\u00e7\u00e3o foi testada em ambiente de micro-ondas sob duas temperaturas diferentes (65 °C e 110 °C) e uma press\u00e3o de 10 bar de CO/H_2 (limite m\u00e1ximo do equipamento). No entanto, nas condi\u00e7\u00f5es utilizadas os resultados experimentais obtidos n\u00e3o foram reprodut\u00edveis. Ap\u00f3s v\u00e1rios ensaios a uma temperatura de 65 °C obtiveram-se valores de convers\u00e3o irreprodut\u00edveis que oscilaram entre 32% e 91%, com uma regioseletividade para o alde\u00eddo ramificado aproximadamente constante, na ordem dos 85%, ap\u00f3s 30 min de rea\u00e7\u00e3o. Quando a temperatura foi aumentada para os 110 °C, mantendo a mesma pot\u00eancia de irradia\u00e7\u00e3o, obtiveram-se, como seria de esperar, valores de convers\u00e3o mais elevados (entre 64 e 81%) mas, ainda assim, n\u00e3o reprodut\u00edveis apresentando uma regioseletividade ainda menor, na ordem dos 45%.

Esta variabilidade nos valores de conversão observados pode ser devida a fatores como i) a degradação do complexo ródio-fosfina resultante da irradiação de micro-ondas, sendo o complexo ródio-carbonilo a espécie ativa, e ii) a variação da potência de radiação ao longo do tempo, que resulta numa oscilação da temperatura com enormes consequências tanto na atividade como na regioselectividade da reação. Assim, concluiu-se que para aplicação da irradiação de micro-ondas a reações de hidroformilação a implementação do sistema de micro-ondas requer uma forte otimização do equipamento de micro-ondas com o *kit* de adição de gases no sentido de realizar um controlo mais preciso dos parâmetros de temperatura e de potência de radiação. Para além da baixa reprodutibilidade observada, a utilização de irradiação micro-ondas não conduziu a melhores valores de conversão em comparação com o aquecimento convencional, no mesmo tempo de reação. Este resultado é de fácil interpretação, uma vez que, durante os 30 minutos de reação, após ser atingida a temperatura de reação, o valor da potência é durante todo o tempo quase nulo e, conseqüentemente, os resultados são semelhantes aos do aquecimento convencional.

Deste modo, os estudos prosseguiram com a otimização do passo da hidroformilação da *N*-alilbenzamida **2.2a** em condições de aquecimento convencional (Esquema 2.9).

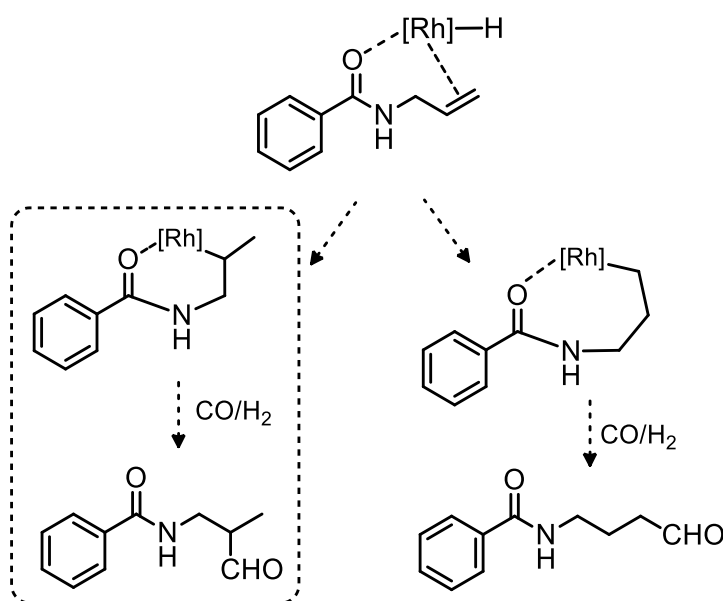


Esquema 2.9

Numa experiência modelo, o precursor de ródio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ e o ligando PPh_3 foram colocados no interior de um *Schlenk*, ao qual foi adicionado o solvente dioxano, selecionado como solvente de reação por ser aquele usado na reação de aminocarbonilação (Secção 2.2). A solução e a *N*-alilbenzamida (**2.2a**) dissolvida em dioxano foram introduzidas *via* cânula no interior do reator, previamente colocado sob vácuo. De seguida, o reator foi pressurizado com uma mistura equimolar de CO/H_2 (P total = 8 bar) e colocado, sob agitação, a 50 °C durante 5 h. No final, a mistura reacional

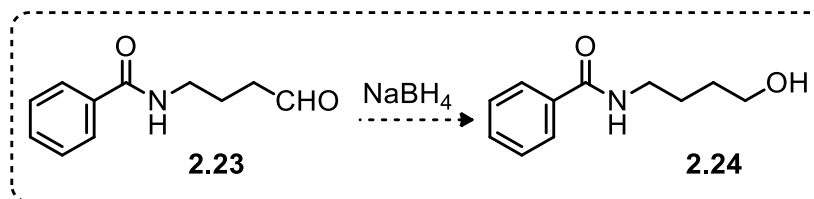
foi analisada por RMN de ^1H e de ^{13}C para determinar a conversão, quimio- e regioseletividade, tendo em conta que a reação de hidroformilação de **2.2a** pode originar os aldeídos ramificado **2.22** e linear **2.23** em resultado da inserção do grupo formilo em cada um dos carbonos da olefina (Esquema 2.9).

Nestas condições, obteve-se conversão completa com uma quimiosseletividade de 63% para aldeídos e uma regioseletividade de 65% para o aldeído ramificado **2.22**. Este aldeído foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (10:1), e foi obtido com um rendimento isolado de 21%. De acordo com a literatura^{22, 24-25}, a formação preferencial do aldeído ramificado **2.22** pode atribuir-se à coordenação do metal com o grupo amida na posição β (Esquema 2.10) que origina a formação da espécie intermediária de 6 membros. A coordenação em γ resulta na formação de uma espécie com 7 membros que leva à formação do aldeído linear (Esquema 2.10).



Esquema 2.10

O aldeído linear **2.23** foi também isolado por cromatografia de gel de sílica, mas o seu espectro de RMN de ^1H evidenciou sempre a presença de vestígios de um produto não identificado, que poderia ser resultante da redução parcial do aldeído ao respetivo álcool. Na tentativa de identificar este produto procedeu-se à redução do aldeído linear, contaminado com o outro produto, com NaBH_4 e obteve-se o álcool linear **2.24** com um rendimento superior a 99%, que foi isolado e totalmente caracterizado (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

Contudo a sua estrutura não permitiu a identificação do produto desconhecido pelo que os estudos prosseguiram com a caracterização completa apenas do aldeído ramificado.

Caracterização do Aldeído Ramificado 2.22

Nas Figuras 2.13 e 2.14 apresentam-se os espetros de RMN de ¹H e de ¹³C do aldeído **2.22**. O protão do grupo aldeído (H_γ) apresenta o típico desvio químico elevado, tendo sido atribuído ao singuleto que se observa a $\delta = 9,71$ ppm. Os sinais correspondentes aos protões do anel aromático (H₂ - H₆) estão compreendidos entre $\delta = 7,75 - 7,39$ ppm. O sinal largo a $\delta = 6,73$ ppm foi atribuído ao protão grupo amida. Relativamente aos protões da cadeia alquílica do aldeído estes surgem entre $\delta = 3,72 - 2,79$ ppm (H_α/H_β), e os protões do grupo metilo surgem na forma de duplete a $\delta = 1,21$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,5$ Hz.

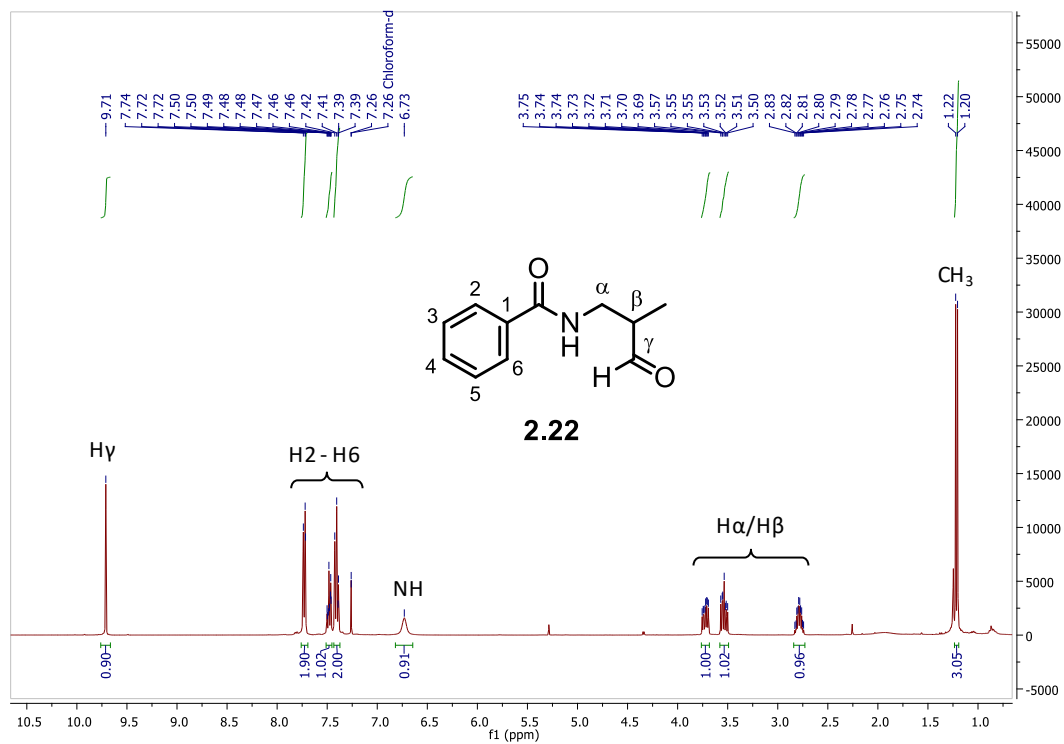


Figura 2.13. Espectro de RMN de ^1H do composto **2.22**, em CDCl_3 .

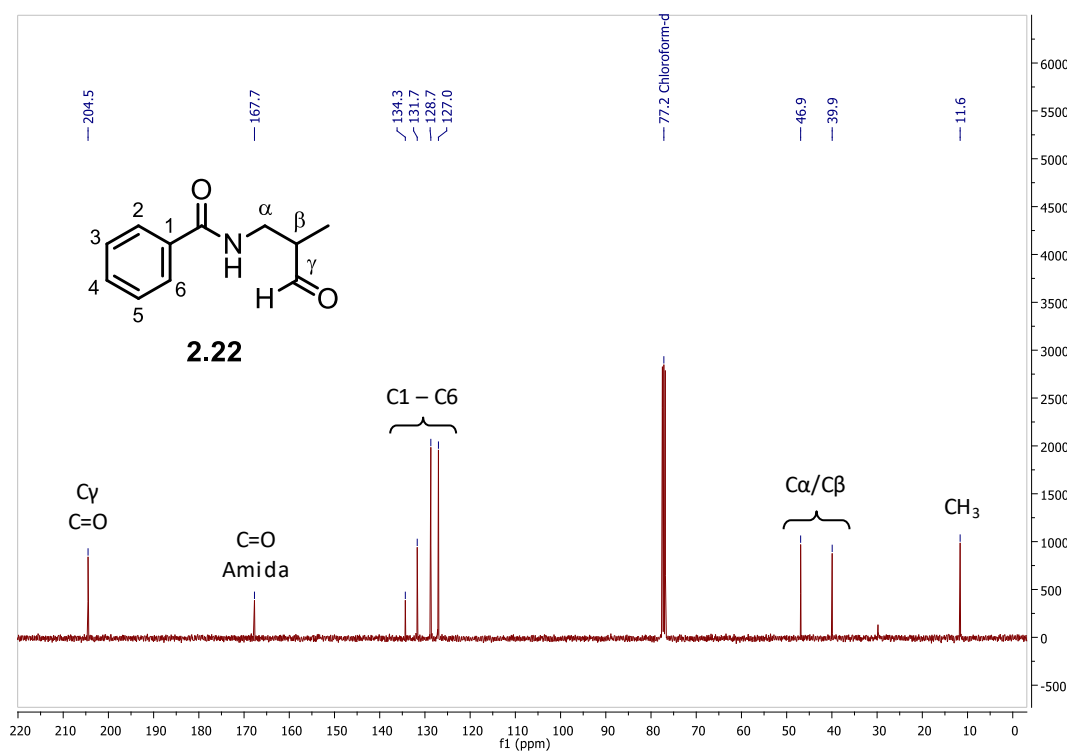
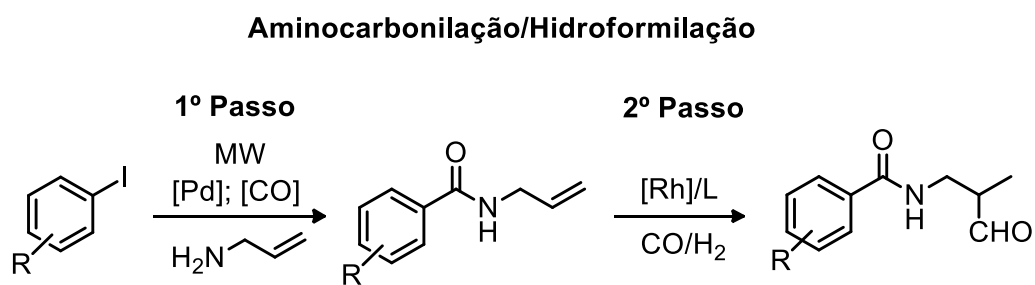


Figura 2.14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2.22**, em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C do aldeído **2.22** (Figura 2.14), é possível observar os sinais correspondentes aos carbonos carbonílicos do grupo aldeído (C γ) a $\delta = 204,5$ ppm e do grupo amida a $\delta = 167,7$ ppm. Em seguida, entre $\delta = 134,3$ ppm e $\delta = 127,0$ ppm encontram-se os sinais correspondentes aos carbonos do anel aromático (C1-C6). Relativamente aos carbonos da cadeia alquílica do aldeído, C α /C β , estes surgem a $\delta = 46,9$ ppm, $\delta = 39,9$ ppm e a $\delta = 11,6$ ppm.

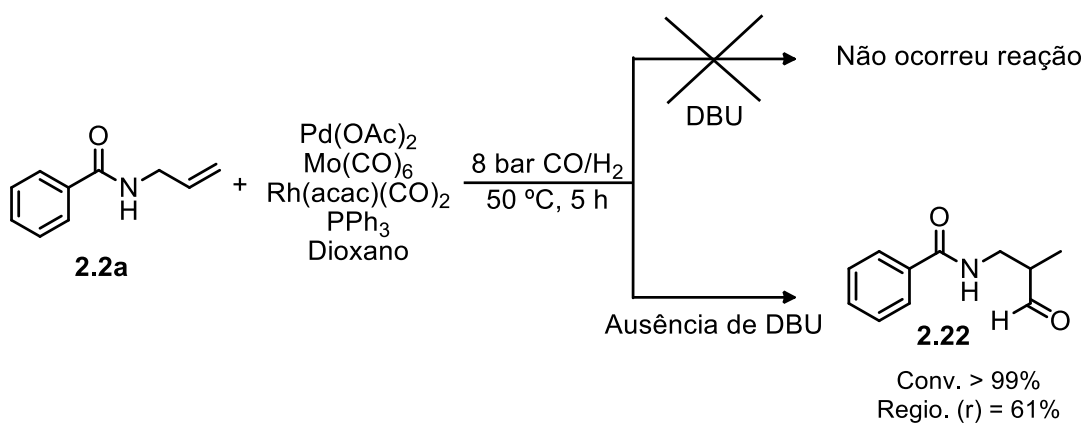
A análise de GC-MS do aldeído **2.22** apresentou a massa típica do ião molecular M^+ com $m/z = 191,1$, que está em concordância com o valor calculado teoricamente para a fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$.

O estudo prosseguiu com o objetivo de promover uma estratégia sequencial envolvendo as reações de aminocarbonilação/hidroformilação para a síntese de derivados carboxamida contendo a função aldeído (Esquema 2.12).

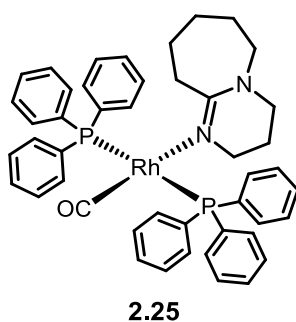


Esquema 2.12

A reação de hidroformilação da *N*-alilbenzamida **2.2a** foi testada na presença dos reagentes iniciais do primeiro passo (reação de aminocarbonilação), ou seja, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ e DBU (Esquema 2.13). No entanto, nas condições definidas anteriormente ($\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$, PPh_3 , $50\text{ }^\circ\text{C}$, 8 bar CO/H_2), não se observou qualquer conversão, o que foi atribuído à presença da base DBU que, de acordo com a literatura, pode coordenar com o ródio formando a espécie inativa **2.25** (Esquema 2.14).²⁶⁻²⁷



Esquema 2.13



Esquema 2.14

Para confirmar esta hipótese, testou-se a reação de hidroformilação na presença de todos os reagentes usados na reação de aminocarbonilação, mas na ausência da base (DBU), tendo-se obtido conversão completa após 5 h e uma regioseletividade de 61% para o aldeído ramificado **2.22** (Esquema 2.13). Este resultado está em concordância com o observado anteriormente pelo que se pode inferir que a presença dos restantes reagentes não altera nem a conversão nem a regioseletividade da reação. Concluiu-se, pois, que o segundo passo da reação não pode ocorrer na presença da base DBU porque se forma a espécie inativa de ródio **2.25**.

Tendo em consideração que na literatura também existem exemplos que descrevem a utilização de sais inorgânicos como bases eficientes para promover a reação de aminocarbonilação, utilizando $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como fonte de CO,^{2, 18, 28} os estudos prosseguiram com a avaliação do efeito da utilização de outras bases, nomeadamente da utilização de Cs_2CO_3 e K_3PO_4 como bases.

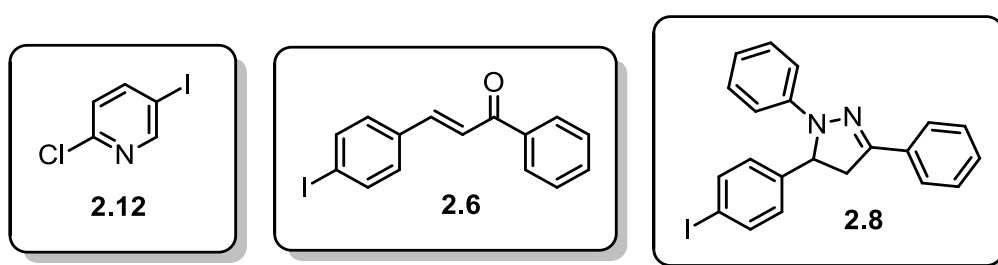
Primeiramente, testou-se a utilização da base Cs_2CO_3 no primeiro passo da sequência sintética, ou seja, na reação de aminocarbonilação do iodobenzeno **2.1** com irradiação micro-ondas, usando a alilamina como nucleófilo e $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como fonte de CO, nas condições previamente otimizadas. No entanto, na presença desta base observou-se uma diminuição drástica da conversão para valores inferiores a 10%, atribuída à baixa solubilidade do Cs_2CO_3 no solvente de reação. Assim, em seguida, testou-se a aplicação de K_3PO_4 no primeiro passo da sequência sintética. Nas condições ótimas descritas anteriormente, usando K_3PO_4 como base, obteve-se conversão completa em apenas 5 min e seletividade para a formação maioritária da carboxamida **2.2a**, semelhante àquela obtida com a base DBU. De seguida avaliou-se o efeito da presença da base K_3PO_4 no segundo passo da sequência sintética, a hidroformilação da *N*-alilbenzamida **2.2a**. No entanto, apesar de uma completa conversão do substrato **2.2a**, a formação de aldeídos foi inferior a 1%, tendo-se obtido uma mistura de produtos, evidenciada pelo complexo espectro de RMN de ^1H do crude que sugere a formação de derivados hidrogenados resultantes da hidrogenação da dupla ligação carbono-carbono e da redução do aldeído, assim como possíveis produtos de ciclização.

Assim, concluiu-se que para desenvolver uma estratégia sintética sequencial eficiente para a preparação de produtos contendo a função carboxamida e aldeído, pode utilizar-se uma base orgânica ou inorgânica no primeiro passo, mas que deve ser removida do meio reacional antes de prosseguir para o segundo passo, a hidroformilação da olefina. Assim, após várias otimizações, a estratégia encontrada envolveu um passo intermédio de remoção da base do sistema reacional. O passo da aminocarbonilação foi realizado de acordo com as condições previamente otimizadas, onde o precursor de paládio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), o complexo de $\text{Mo}(\text{CO})_6$, o substrato, o nucleófilo, o solvente e a base foram colocados no *vial* de micro-ondas e a reação decorreu a uma temperatura de 125 °C durante 5 min, aplicando uma potência de radiação de 150 W. Em seguida, o crude de reação foi passado numa pequena camada de sílica para remover a base e os resíduos metálicos. No segundo passo da estratégia sequencial (Esquema 2.12) que envolve a reação de hidroformilação, o crude da mistura reacional (filtrado) foi adicionado *via* cânula ao reator previamente carregado com o precursor de ródio ($\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$), a fosfina (PPh_3) e submetido a três ciclos de vácuo/(CO/H₂). Em seguida, o reator foi pressurizado com 8 bar de pressão de CO/H₂

(1:1) e mantido sob agitação e aquecimento a 50 °C, durante 5 h. Após arrefecimento, o reator foi despressurizado. A mistura reacional foi seca sob vácuo e o resíduo obtido foi analisado por RMN de ^1H e de ^{13}C para determinar a conversão, quimio- e regioseletividade. Neste processo “quase” sequencial, observou-se conversão completa do substrato e uma regioseletividade de 68% para o aldeído ramificado **2.22**, um valor semelhante ao observado anteriormente. De acordo com as condições descritas anteriormente, o aldeído ramificado **2.22** foi purificado e isolado por cromatografia em coluna de sílica gel com um rendimento isolado de 16%.

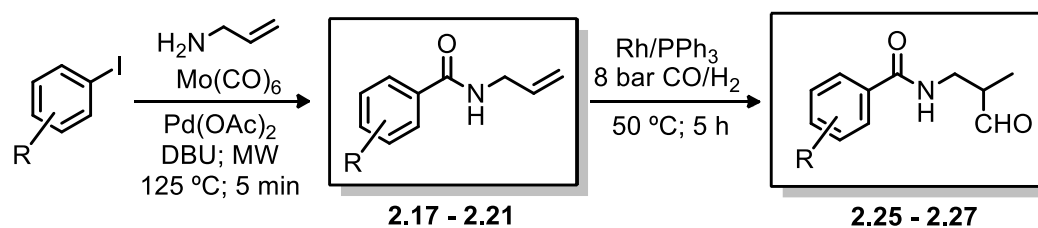
Motivados pelos resultados obtidos com o substrato modelo, e sendo o objetivo global desta tese o desenvolvimento de estratégias sustentáveis para a funcionalização de *N*-heterociclos, foram selecionados alguns substratos iodo-aromáticos para aplicação à reação de aminocarbonilação seguida de hidroformilação para a síntese de produtos de valor acrescentado, tais como derivados de iodo-piridinas **2.12**, e iodo-chalconas **2.6** e iodo-pirazolina **2.8** (Esquema 2.15).

Seguindo o procedimento descrito na secção anterior para cada uma das reações referidas cujos produtos foram purificados e isolados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando misturas de eluentes adequadas, descritas em detalhe no Capítulo 4. Os resultados apresentam-se na Tabela 2.10.



Esquema 2.15

Tabela 2.10. Aplicação da metodologia de aminocarbonilação/hidroformilação.^a



Entrada	Ar-X	Conv. (%) ^b	Produto Maioritário Regiosseletividade (%) ^c (2.26 – 2.28) (%) ^d
1		99	 Regio: 67% (20) ^d
2 ^e		99	 Regio: 56% (19) ^d
3 ^e		99	 Regio: 67% (20) ^d

a) Condições de reação: 1^o passo: 0,4 mmol substrato, 1,5 equiv. alilamina, 0,01 mmol Pd(OAc)₂, 0,4 mmol Mo(CO)₆, 0,2 mL DBU, 3 mL dioxano, 125 °C, 5 min, 150 W; 2^o passo:

Rh(acac)(CO)₂/PPh₃ = 1:5; Rh/Substrato = 1:100; P = 8 bar H₂/CO; 50 °C, 5 h.

b) Conversão determinado por análise GC-FID do crude de reação de hidroformilação.

c) Regiosseletividade para o aldeído ramificado determinada por análise de RMN de ¹H.

d) Rendimento isolado.

e) Tempo de reação do 2^o passo = 15 h.

Usando a 2-cloro-5-iodopiridina **2.12** como substrato inicial, nas condições previamente otimizadas, observou-se conversão completa em ambos os passos da reação com uma regiosseletividade de 67% para o aldeído ramificado, obtendo-se o produto **2.26** com um rendimento isolado de 20% (Tabela 2.10, entrada 1). Quando se utilizou como substratos a iodo-chalcona **2.6** e o derivado iodo-pirazolina **2.8**, observaram-se conversões completas também em ambos os passos da reação com

regiosseletividades para o aldeído ramificado de 56% e 67%, respectivamente, tendo sido obtidos os produtos **2.27** e **2.28** com um rendimento isolado de 19% e 20%, respectivamente (Tabela 2.10, entradas 2 e 3). No caso do produto aldeído derivado da chalcona **2.27** observou-se a redução simultânea da ligação dupla carbono-carbono da cadeia da chalcona.

A caracterização completa de todos aldeídos sintetizados encontra-se no Capítulo 4. Em seguida apresentamos a título de exemplo os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do aldeído derivado da chalcona **2.27**, Figuras 2.15 e 2.16. Em comparação com o espectro de RMN de ^1H do produto carboxamida derivado da chalcona **2.20** apresentado anteriormente (Figura 2.11), no espectro de RMN de ^1H apresentado na Figura 2.15 é possível observar o desaparecimento dos sinais característicos da cadeia alílica e a presença dos sinais correspondentes à nova cadeia alquílica e ao grupo aldeído. O singuleto observado a $\delta = 9,71$ ppm foi atribuído ao próton do grupo aldeído ($\text{H}_{\gamma'}$).

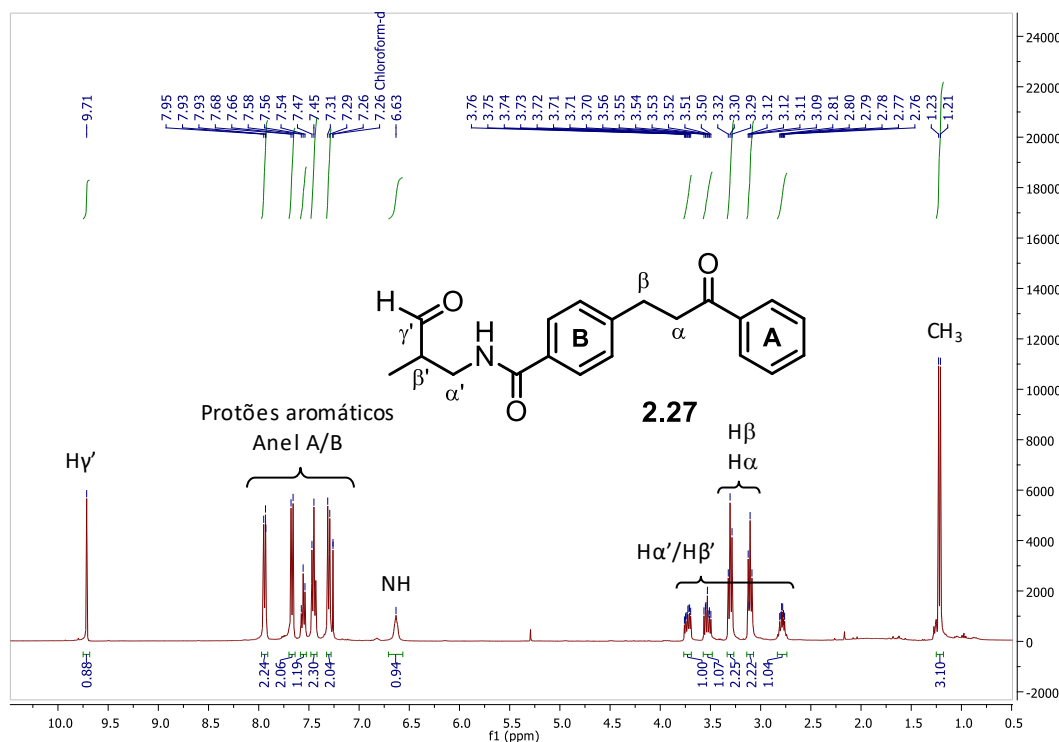


Figura 2.15. Espectro de RMN de ^1H do composto **2.27**, em CDCl_3 .

Os prótons da cadeia alquílica do aldeído ($H\alpha'/H\beta'$) surgem na forma de multipletos entre $\delta = 3,76 - 2,76$ ppm e os prótons do grupo metilo surgem na forma de duplete a $\delta = 1,21$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,5$ Hz. Observam-se ainda dois tripletos a $\delta = 3,30$ ppm e $\delta = 3,11$ ppm, atribuídos aos prótons $-CH_2$ $H\alpha$ e $H\beta$ da chalcona reduzida. O próton grupo amida (NH) surge na forma de um sinal largo observado a $\delta = 6,63$ ppm. Por fim, os sinais correspondentes aos prótons dos anéis aromáticos A e B estão compreendidos entre $\delta = 7,95 - 7,29$ ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C do aldeído **2.27** apresentado na Figura 2.16 é possível observar os sinais correspondentes aos carbonos carbonílicos do grupo aldeído ($C\gamma'$) a $\delta = 204,5$ ppm, do grupo cetona a $\delta = 198,9$ ppm e do grupo amida a $\delta = 167,5$ ppm. Em seguida, entre $\delta = 145,5$ ppm e $\delta = 127,3$ ppm surgem os sinais correspondentes aos carbonos dos anéis aromáticos A/B da iodo-chalcona. Relativamente aos carbonos da cadeia alquílica do aldeído ($C\alpha'/C\beta'$), bem como os carbonos alquílicos da cadeia da chalcona $C\alpha$ e $C\beta$, estes surgem entre $\delta = 46,9$ ppm e $\delta = 30,0$ ppm, sendo o último sinal a $\delta = 11,6$ ppm atribuído ao carbono do grupo metilo.

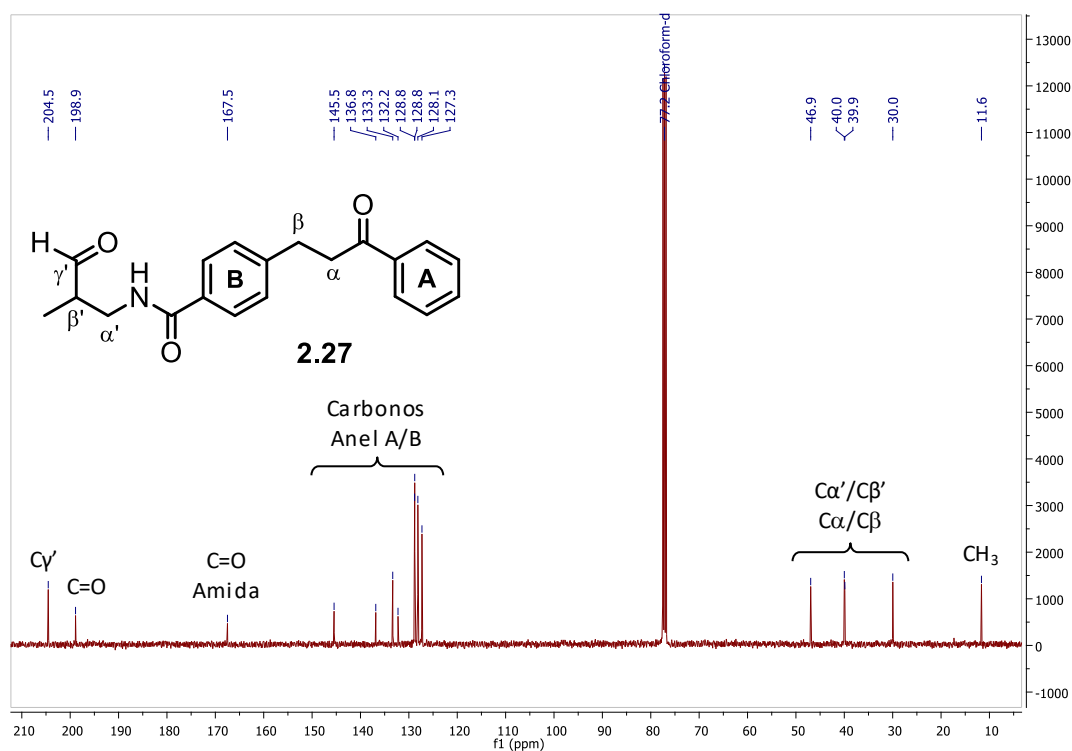


Figura 2.16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2.27**, em $CDCl_3$.

A análise de massa ESI com alta resolução do produto **2.27** apresentou a massa típica do íon molecular M^+ com $m/z = 324,1591$, que está em concordância com o valor calculado teoricamente para a fórmula molecular $C_{20}H_{21}NO_3$.

Em suma, neste capítulo desenvolvemos um processo sustentável que envolve que a reação de aminocarbonilação com irradiação com micro-ondas seguida da reação de hidroformilação, que permitiu a obtenção de produtos multifuncionalizados com as funções carboxamida e aldeído. O recurso a processos catalíticos melhorou significativamente a sustentabilidade do processo.

2.5. Conclusão

Neste capítulo foi estudada a aplicação de diferentes abordagens sustentáveis para a síntese de novas moléculas multifuncionalizadas com os grupos carboxamida e aldeído *via* aminocarbonilação de iodo-aromáticos e iodo-heteroaromáticos, seguida da hidroformilação das olefinas formadas.

Salienta-se ainda que a utilização da ação mecânica permitiu a preparação dos substratos do tipo iodo-chalcona **2.6** e iodo-pirazolina **2.8**, com rendimentos compreendidos entre 42-58%, respetivamente, possibilitando a eliminação total de solvente na reação e a diminuição da formação de desperdícios. Estas moléculas foram em seguida usadas como substratos nas reações de aminocarbonilação. O recurso à irradiação com micro-ondas em combinação com o complexo de $\text{Mo}(\text{CO})_6$, como alternativa à utilização de CO gasoso e a alilamina como nucleófilo permitiu sintetizar um conjunto de novos substratos (**2.15-2.21**) que quando submetidos a reações de hidroformilação permitiram obter novos produtos com múltiplos grupos funcionais, que ainda deixam em aberto a elevada reatividade inerente à função aldeído.

Após otimização de cada passo da sequência sintética, estudou-se a reação sequencial envolvendo a reação de aminocarbonilação do iodobenzeno catalisada por paládio, usando a alilamina como nucleófilo e a radiação micro-ondas, seguida da reação de hidroformilação do respetivo derivado carboxamida contendo a dupla ligação C=C. Apesar de ser necessária uma filtração para remoção da base DBU, a reação sequencial prosseguiu sem o isolamento do produto intermediário carboxamida resultando no produto multifuncionalizado contendo as funções carboxamida e aldeído. Salienta-se que nos substratos aminados esta estratégia sequencial não foi aplicada devido à elevada retenção na sílica das alilcarboxamidas intermediárias, o que implicou a utilização de elevados volumes de solventes adicionais, promovendo a excessiva diluição do meio reacional e impedindo a sua utilização direta no segundo passo, a hidroformilação. Contudo, foi possível preparar os compostos pretendidos quando se efetuou o isolamento dos produtos da reação de aminocarbonilação.

A combinação de diferentes estratégias alternativas tais como os processos sequenciais, a utilização de um complexo metal-carbonilo como fonte alternativa ao CO

gasoso, a utilização da radiação micro-ondas ou da ação mecânica como fontes de energias, permitiram a obtenção de produtos multifuncionalizados por métodos sintéticos mais sustentáveis, verificando-se uma redução dos tempos de reação, com redução do consumo energético, eliminação da utilização de solventes orgânicos, com consequente diminuição dos resíduos e dos custos associados.

A aplicação das métricas de química verde permitiu-nos avaliar a maior sustentabilidade dos processos desenvolvidos quando comparados com processos convencionais.

2.6. Referências

1. Appukkuttan, P.; Axelsson, L.; der Eycken, E. V.; Larhed, M., *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (39), 5625-5628.
2. Kollár, L., *Modern Carbonylation Methods*. Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
3. Larhed, M.; Odell, L.; Russo, F., *Synlett* **2012**, 23 (5), 685-698.
4. Mamone, M.; Aziz, J.; Le Bescont, J.; Piguel, S., *Synthesis* **2018**, 50 (7), 1521-1526.
5. Dong, Y.; Sun, S.; Yang, F.; Zhu, Y.; Zhu, W.; Qiao, H.; Wu, Y.; Wu, Y., *Organic Chemistry Frontiers* **2016**, 3 (6), 720-724.
6. Baburajan, P.; Elango, K. P., *Tetrahedron Letters* **2014**, 55 (5), 1006-1010.
7. Akerbladh, L.; Odell, L. R.; Larhed, M., *Synlett* **2019**, 30 (2), 141-155.
8. Roberts, B.; Liptrot, D.; Alcaraz, L.; Luker, T.; Stocks, M. J., *Organic Letters* **2010**, 12 (19), 4280-4283.
9. Van Aken, K.; Strekowski, L.; Patiny, L., *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, 1-7.
10. Kar Mahapatra, D.; Asati, V.; Bharti, S. K., *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2019**, 29 (5), 385-406.
11. Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z., *Chemical Reviews* **2017**, 117 (12), 7762-7810.
12. Albuquerque, H. M. T.; Santos, C. M. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Silva, A. M. S., *Current Organic Chemistry* **2014**, 18 (21), 2750-2775.
13. Zhou, B.; Xing, C., *Medicinal chemistry* **2015**, 5 (8), 388-404.
14. Sahu, N. K.; Balbhadra, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D. V., *Current Medicinal Chemistry* **2012**, 19 (2), 209-225.
15. Davey, W.; Gwilt, J. R., *Journal Chemical Society* **1957**, 1008-1014.
16. Neunhoeffler, O.; Rosahl, D., *Chem. Ber.-Recl.* **1953**, 86 (2), 226-231.
17. Brennfuhrer, A.; Neumann, H.; Beller, M., *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2009**, 48 (23), 4114-4133.
18. Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M., *Chemical Society Reviews* **2011**, 40, 4986-5009.
19. Gomtsyan, A., *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2012**, 48 (1), 7-10.
20. Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K., *Advances in Biological Research* **2011**, 5, 120-144.
21. Sravanthi, T. V.; Manju, S. L., *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, 91, 1-10.
22. van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C., *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2000.
23. Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G., *Journal of the Chemical Society (A): Inorganic, Physical, Theoretical* **1968**, (0), 3133-3142.
24. Borner, A.; Franke, R., *Hydroformylation - Fundamentals, Processes and Applications in Organic Synthesis*. Wiley-VCH: Germany, 2016; Vol. 1.
25. Verspui, G.; Elbertse, G.; Sheldon, F. A.; Hacking, M. A. P. J.; Sheldon, R. A., *Chemical Communications* **2000**, (15), 1363-1364.
26. Schniedermeier, J.; Haupt, H. J., *Journal of Organometallic Chemistry* **1996**, 506 (1-2), 41-47.

27. Barkley, J. V.; Davies, C. J.; Heaton, B. T.; Jacob, C., *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1995**, (17), 2861-2863.
28. Pineiro, M.; Dias, L. D.; Damas, L.; Aquino, G. L. B.; Calvete, M. J. F.; Pereira, M. M., *Inorganica Chimica Acta* **2017**, 455, 364-377.

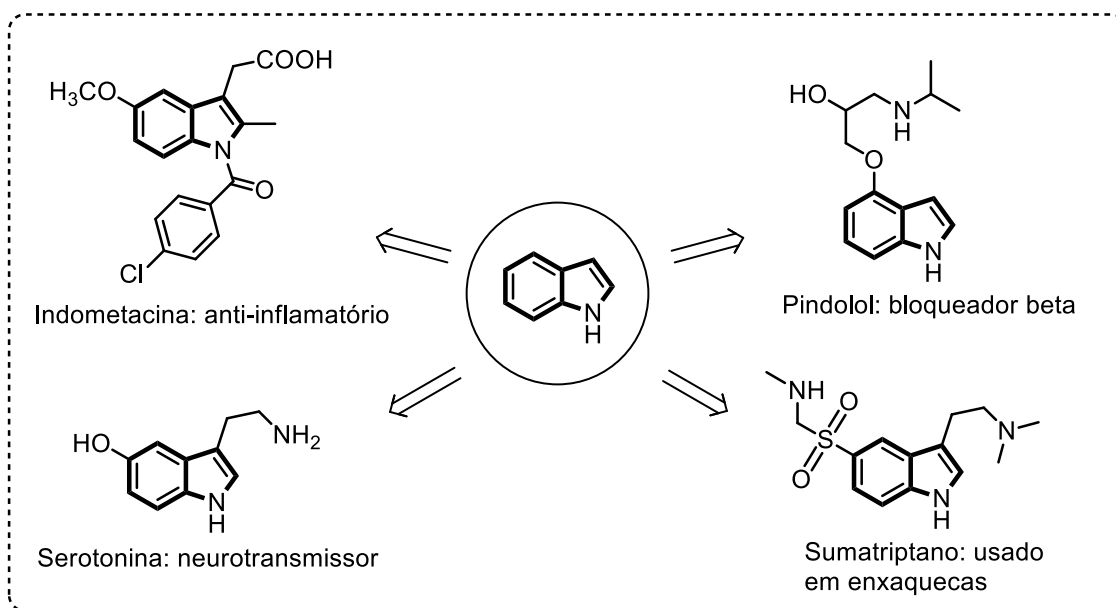
CAPÍTULO 3

Processos Sustentáveis para a Síntese bis-N-Heterociclos Derivados de Indole

3.1 Introdução

Os heterociclos são estruturas muito presentes em compostos biologicamente ativos e como tal têm atraído a atenção da comunidade científica no sentido de desenvolver e melhorar a sustentabilidade dos métodos de síntese deste tipo de compostos. De entre as várias abordagens estudadas, salienta-se o desenvolvimento de métodos baseados em processos catalíticos com complexos de metais de transição, tais como reações de carbonilação, ciclização e activação da ligação C-H.¹⁻² De entre vários tipos de heterociclos salientamos os que têm por base uma estrutura do tipo indole, por ser um dos objetivos fulcrais do trabalho descrito nesta tese. No Esquema 3.1 apresentam-se alguns exemplos de compostos que possuem uma unidade de indole na sua estrutura e que estão presentes em produtos farmacêuticos.

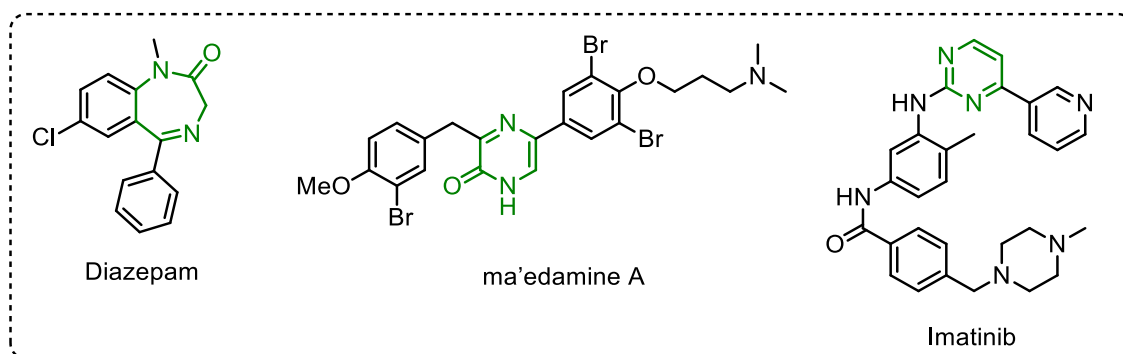
O indole é um sistema heterocíclico relevante dado que está integrado nas proteínas na forma de aminoácido (o triptofano) e o seu esqueleto constitui a base de vários fármacos, tais como a indometacina, bem como de vários alcalóides naturais, como a estricnina e o LSD.³ A presença deste esqueleto numa vasta gama de compostos com atividade biológica (Esquema 3.1) reforça o facto de esta classe de compostos ser considerada uma das mais relevantes para a descoberta de novos fármacos.³⁻⁴



Esquema 3.1

A síntese total e/ou a funcionalização do esqueleto do indole em diferentes posições tem permitido a criação de uma vasta biblioteca de derivados. A funcionalização do indole tem sido descrita usando estratégias como substituições electrófilicas diretas nas posições 2 e 3 do indole,⁵ ativação da ligação C-H,⁶⁻⁷ reações de acoplamento catalisadas por complexos de paládio⁸⁻¹¹ e processos de oxidação¹² ou ciclização¹³. Além destas, salientamos as reações de carbonilação de halo-indóis catalisadas por paládio^{8, 14} que permitem a síntese, num só passo, de derivados 2,3-carboxamido-indole.

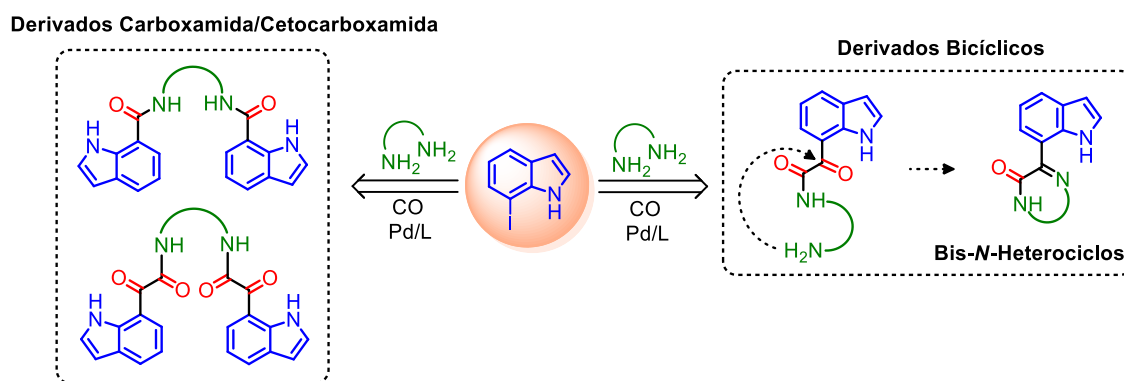
Os heterociclos que possuem funções amida e/ou imina estão também presentes em inúmeros produtos naturais e farmacêuticos, nomeadamente as benzodiazepinonas e pirazinonas (Esquema 3.2). Os processos para a síntese deste tipo de compostos envolvem procedimentos complexos, com vários passos sintéticos e processos de separação/purificação difíceis resultando num custo de produção elevado e num rendimento global baixo.¹⁵ O desenvolvimento de estratégias de síntese menos complexas e mais sustentáveis é muito relevante e é um dos tópicos desenvolvidos nesta tese.



Esquema 3.2

Prosseguindo os estudos anteriores do grupo de Catálise e Química Fina da UC sobre as potencialidades e aplicações da reação de aminocarbonilação catalisada por paládio,¹⁶⁻¹⁹ idealizámos esta reação como base da estratégia sintética para a preparação mais conveniente de diferentes derivados de indole.

Neste capítulo apresentam-se os estudos de otimização da reação de aminocarbonilação de halo-indóis usando diaminas como nucleófilos com vista à síntese seletiva de derivados diméricos com funcionalidades do tipo carboxamida ou cetocarboxamida, e à síntese de derivados do indole contendo heterociclos do tipo pirazinona e diazepinona (Esquema 3.3).

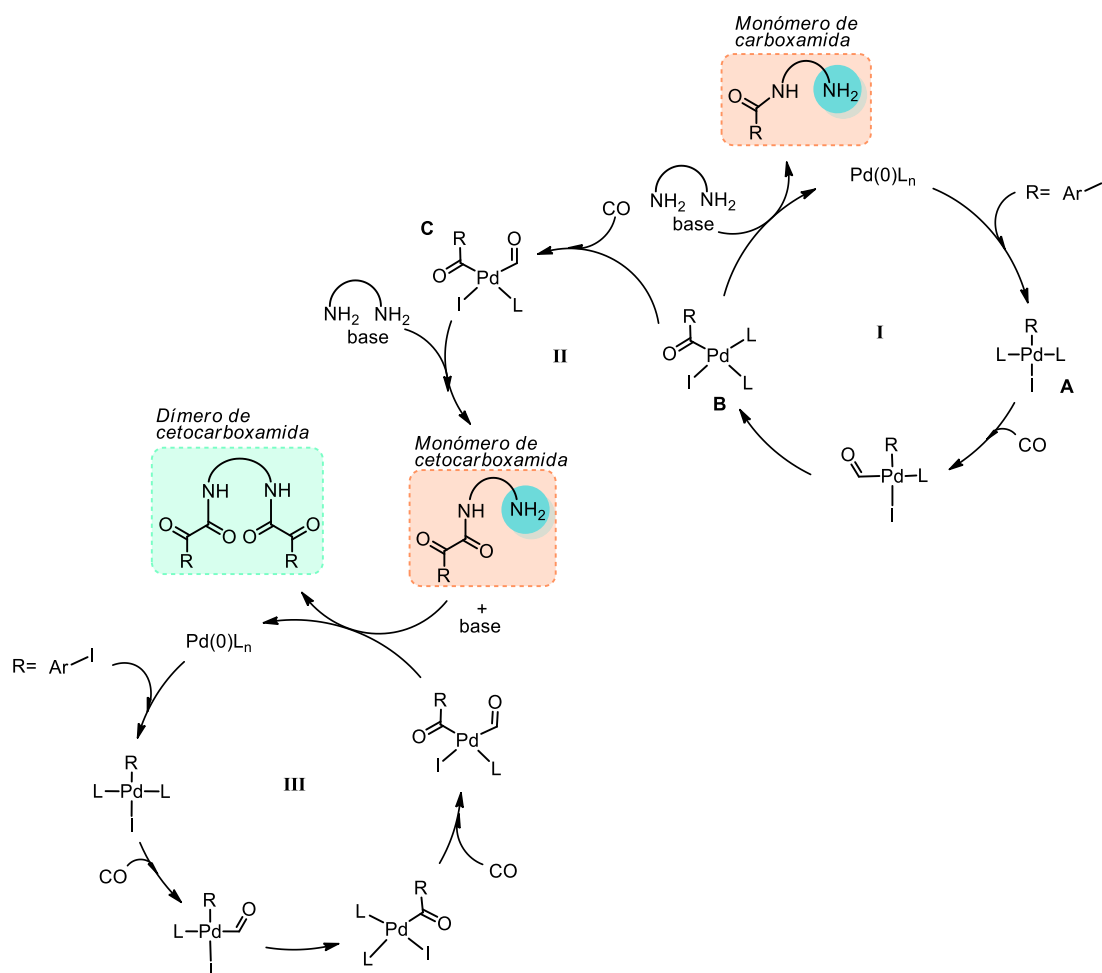


Esquema 3.3

Incluem-se ainda os resultados do estudo do efeito da estrutura da diamina na seletividade da reação de aminocarbonilação para a síntese dos derivados bicíclicos do indole. Estes estudos permitiram selecionar as condições ótimas para a obtenção de cada tipo de derivado e selecionar o nucleófilo mais promissor para a síntese de derivados bicíclicos.

3.2 Aminocarbonilação de Halo-Indóis

Está bem estabelecido que a aminocarbonilação de haletos de arilo, usando monóxido de carbono (CO) como reagente e aminas como nucleófilos, catalisada por complexos de paládio/fosfina pode dar origem a dois tipos de produtos: carboxamidas ou cetocarboxamidas²⁰⁻²² (Esquema 3.4). A estrutura do substrato e da amina, as condições de reação (pressão, temperatura) e a estrutura da fosfina permitem modular a quimiosseletividade da reação. Como referido no Capítulo 1, o mecanismo da reação de aminocarbonilação²⁰ está bem descrito. No Esquema 3.4 apresenta-se o mecanismo da reação de aminocarbonilação na presença de uma diamina como nucleófilo.



Esquema 3.4

O ciclo catalítico que permite interpretar o mecanismo inicia-se com a adição oxidativa do haleto de arilo ao Pd(0) resultando no complexo de Pd(II) **A**. A coordenação de CO seguida da inserção migratória resulta na espécie **B** que é susceptível de sofrer

ataque nucleofílico da amina. Na presença de uma base forma-se o produto carboxamida, enquanto a eliminação redutiva conduz à regeneração do catalisador (Ciclo I). Neste caso, a utilização de uma diamina como nucleófilo resulta num produto do tipo monómero de carboxamida com um grupo NH₂ livre (Esquema 3.4, Ciclo I). Este grupo pode também atuar como nucleófilo num novo ciclo dando origem a dicarboxamidas.

Em condições de altas pressões de CO (>10 bar)²³ pode ocorrer dupla carbonilação (Ciclo II). Antes de ocorrer a eliminação redutiva, a espécie **B** sofre uma segunda inserção do grupo CO originando a espécie **C** que, após a eliminação redutiva, resulta no produto cetocarboxamida que contém um grupo NH₂ livre. Por sua vez, este grupo pode atuar como nucleófilo num novo ciclo catalítico (Ciclo III) dando origem a di-cetocarboxamidas.

Com base neste conhecimento prévio da literatura e tendo como objetivo fulcral a obtenção de vários derivados de indole (monómeros, dímeros, derivados bicíclicos) (Esquema 3.3), os estudos iniciaram-se com a otimização da reação de aminocarbonilação do 7-iodoindole **3.1** como substrato modelo, usando Pd(OAc)₂ como precursor do catalisador de paládio, a trifenilfosfina (PPh₃, **L7**) como ligando, e a diamina (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) como nucleófilo (Esquema 3.5).

Numa experiência tipo, o Pd(OAc)₂, a fosfina, a diamina e o substrato foram colocados no reator. Após três ciclos de vácuo/CO, a base e o solvente, previamente colocados num *Schlenk* sob atmosfera de azoto, foram adicionados *via* cânula. De seguida, o reator foi carregado com a pressão de CO pretendida e a temperatura definida para o valor desejado. O progresso da reação foi controlado por cromatografia em camada fina (TLC) e as condições foram mantidas até se observar o desaparecimento do substrato. Após o término da reação, o reator foi arrefecido à temperatura ambiente e lentamente despressurizado. A mistura de reação foi concentrada a pressão reduzida, extraída com CH₂Cl₂ e lavada com uma solução de Brine e H₂O. Por fim, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado até à *secura*. A conversão e seletividade foram determinadas por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C do crude de reação. Em seguida os produtos foram isolados por cromatografia em coluna de sílica gel ou cromatografia de sílica em camada fina. A mistura de eluentes mais apropriada para cada caso encontra-se descrita com detalhe no Capítulo 4 desta tese. Tendo como

objetivo a obtenção de novos derivados de indole com funções amida realizou-se um estudo do efeito do solvente, da pressão de CO e da temperatura na seletividade da reação. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 3.1.

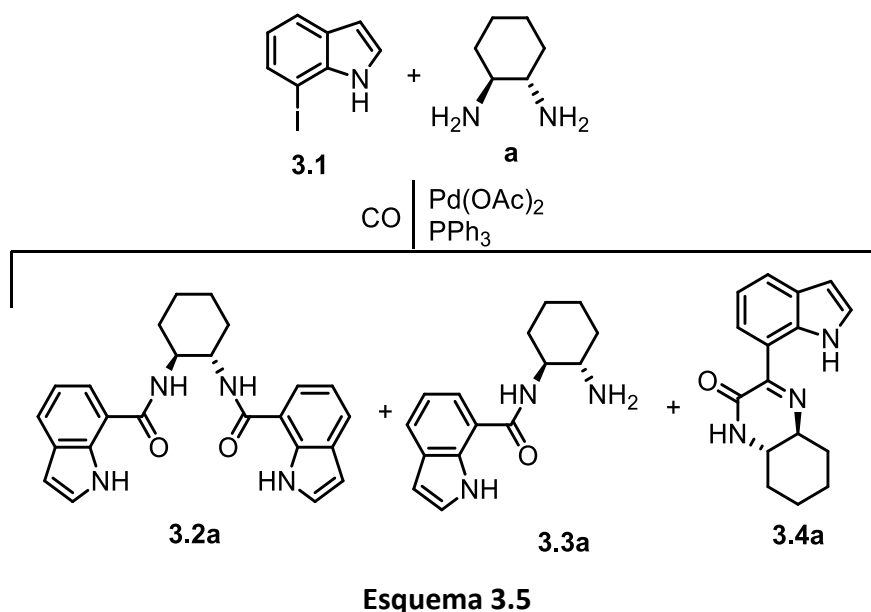


Tabela 3.1. Otimização da reação de aminocarbonilação do 7-iodoindole **3.1** usando (1S,2S)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) como nucleófilo modelo.^a

Entrada	Solvente	Relação 3.1/a	P(CO)	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) ^b R. isolado (%) ^c		
					3.2a	3.3a	3.4a
1	DMF	1/0,5	10	>98	31 (16) ^c	-	26 (12) ^c
2	Tolueno	1/0,5	10	96	50	-	11
3	Tolueno	1/0,5	30	98	47	-	11
4	Tolueno	1/1,5	10	98	54 (28) ^c	-	5
5	Tolueno	1/1,5	30	>99	5	-	37 (18) ^c

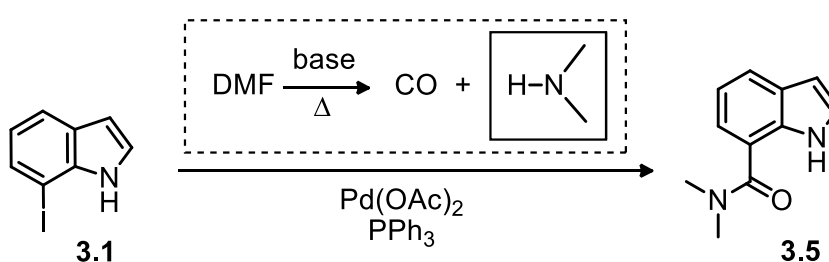
a) Condições de reação: 0,9 mmol substrato, 0,025 mmol Pd(OAc)₂, 0,05 mmol PPh₃, 0,5 mL Et₃N, 9 mL solvente, 100 °C durante 24 h.

b) Determinada por análise do espectro de RMN de ¹H do crude.

c) Rendimento isolado.

Os estudos iniciaram-se com a aminocarbonilação do 7-iodoindole **3.1** usando como sistema catalítico Pd(OAc)₂/PPh₃ e como nucleófilo a amina (1S,2S)-(+)-1,2-

ciclohexanodiamina (**a**), utilizando a dimetilformamida (DMF) como solvente, a uma temperatura de 100 °C e uma pressão de 10 bar de CO, durante 24 h. Neste tempo de reação observou-se por RMN de ¹H conversão completa e a formação da dicarboxamida **3.2a** como produto maioritário (31%, Tabela 3.1, entrada 1). Contudo, nestas condições, além da formação do produto **3.2a**, observou-se ainda a formação de um outro produto identificado como *N,N*-dimetil-1*H*-indole-7-carboxamida **3.5** com um rendimento de 25% (Esquema 3.6). Após a caracterização estrutural do mesmo (RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectrometria de massa), concluiu-se que este produto resulta da reação entre o 7-iodoindole **3.1** e a dimetilamina resultante da decomposição do DMF (Esquema 3.6).²⁴



Esquema 3.6.

De modo a evitar a formação do produto **3.5** utilizou-se o tolueno como solvente. A reação foi repetida nas condições iniciais observando-se como produto maioritário a dicarboxamida **3.2a** com uma seletividade de 50%, e ainda a formação do produto bicíclico **3.4a** com um rendimento de 11% (Tabela 3.1, entrada 2).

De modo a avaliar o efeito da pressão na seletividade da reação, para os mesmos valores de temperatura e para a mesma relação substrato/nucleófilo, os estudos prosseguiram realizando a reação a uma pressão mais alta, de 30 bar de CO (Tabela 3.1, entrada 3) tendo-se obtido 98% de conversão e 47% de seletividade para a dicarboxamida **3.2a**. Apesar de um aumento de pressão promover a dupla carbonilação, não se observou a formação de cetocarboxamidas em quantidades apreciáveis, sendo apenas identificável o produto bicíclico **3.4a** (11%, Tabela 3.1, entrada 3).

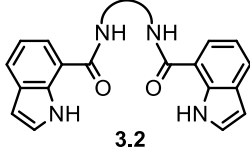
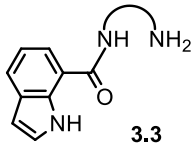
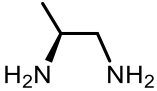
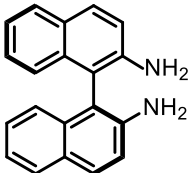
Os estudos continuaram com a avaliação do efeito da relação substrato/nucleófilo na seletividade da reação. Mantendo a pressão de 10 bar CO e uma temperatura de 100 °C, a relação substrato/nucleófilo foi alterada para 1:1,5 (Tabela 3.1, entrada 4). Apesar de se observar igualmente uma elevada conversão (98%) não se obteve uma alteração

significativa na seletividade, tendo-se obtido o produto dicarboxamida **3.2a** com um rendimento de 54% e uma mistura complexa de outros produtos não identificados (Tabela 3.1, entrada 4). Mantendo a relação substrato/nucleófilo, avaliou-se o efeito do aumento da pressão de 10 bar CO para 30 bar CO (Tabela 3.1, entrada 5). Esta alteração resultou num aumento da seletividade para o produto bicíclico **3.4a** (37%, Tabela 3.1, entrada 5) e numa diminuição da seletividade para a dicarboxamida **3.2a** para 5%. Em nenhuma destas condições se observou a formação do produto monocarboxamida **3.3a**.

O nosso interesse na síntese de uma família de compostos derivados de indole com funções amida através de reações de aminocarbonilação com diferentes estruturas e funcionalidades levou-nos a prosseguir os estudos no sentido de proceder a uma avaliação sistemática do efeito da estrutura da diamina na reação de aminocarbonilação do 7-iodoindole. Deste modo, efectuámos a aminocarbonilação do 7-iodoindole **3.1** usando outras diaminas quirais como nucleófilos, nomeadamente uma diamina alquílica assimétrica (**b**) e uma diamina aromática com quiralidade axial (**c**) (Tabela 3.2).

Nesta reação de aminocarbonilação foram usadas as condições otimizadas anteriormente, descritas na entrada 2 da Tabela 3.1, para favorecer a formação de dicarboxamidas (**3.2**). Usando 0,5 equivalentes de nucleófilo, este, juntamente com o precursor de paládio, a fosfina e o substrato foram colocados no reator e, após três ciclos de vácuo/CO, a base e o solvente, previamente colocados num *Schlenk* em atmosfera de azoto, foram adicionados *via* cânula. O reator foi então pressurizado com 10 bar CO e colocado a 100 °C. Após 24 h o reator foi arrefecido à temperatura ambiente e lentamente despressurizado. A mistura resultante foi concentrada a pressão reduzida e, após *work-up*, as conversões foram determinadas por análise dos espetros de RMN de ¹H e de ¹³C do crude da reação. Em seguida procedeu-se ao isolamento e purificação dos produtos foram por cromatografia em coluna de sílica gel ou cromatografia de sílica em camada fina usando uma mistura de eluentes selecionada para cada caso e descrita em detalhe na secção experimental no Capítulo 4. Os resultados apresentam-se na Tabela 3.2.

Tabela 3.2. Aminocarbonilação do 7-iodoindole **3.1** com diferentes nucleófilos para a síntese de dicarboxamidas.^a

Entrada	Nucleófilo	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) ^b (3.2 – 3.3) (%) ^c	
				
1	b 	97	46 (39) ^c	-
2	c 	96	40 (32) ^c	34 (29) ^c

a) Condições de reação: 0,9 mmol substrato **3.1**, 0,45 mmol diamina, 0,025 mmol Pd(OAc)₂, 0,05 mmol PPh₃, 0,5 mL Et₃N, 9 mL tolueno, 100 °C, 10 bar CO, 24 h.

b) Determinado por análise do espectro de RMN de ¹H do crude.

c) Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna.

Da análise da Tabela 3.2 é possível observar que independentemente da estrutura do nucleófilo ambas as reações conduziram a conversões elevadas (97% e 96%). No entanto, a seletividade foi altamente influenciada pela estrutura da diamina. Quando a (*S*)-propano-1,2-diamina (**b**) foi usada como nucleófilo observou-se a formação do produto dicarboxamida **3.2b** com um rendimento de 46% (Tabela 3.2, entrada 1). Por outro lado, quando se utilizou a (*S*)-1,1'-binaftaleno-2,2'-diamina (BINAM) (**c**) como nucleófilo observou-se a formação preferencial da dicarboxamida **3.2c** com um rendimento de 40% e da mono-carboxamida **3.3c** com um rendimento de 34% (Tabela 3.2, entrada 2). A presença do grupo volumoso binaftaleno na sua estrutura poderá dificultar a coordenação de mais uma unidade de indole evitando a formação da dicarboxamida. O produto **3.3c** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C onde foi possível observar o sinal correspondente aos prótons do grupo NH₂ da amina a $\delta = 3,75$ ppm, o sinal largo correspondente ao próton do grupo amida a $\delta = 6,51$ ppm, e o sinal largo correspondente ao NH do grupo indole a $\delta = 10,2$ ppm (Figura 3.1). Os prótons aromáticos do grupo binaftaleno e indole encontram-se entre $\delta = 8,91$ ppm e

$\delta = 6,44$ ppm. No espectro de IV do produto **3.3c** observa-se uma banda de absorção a 3403 cm^{-1} característica do grupo amina livre (NH_2).

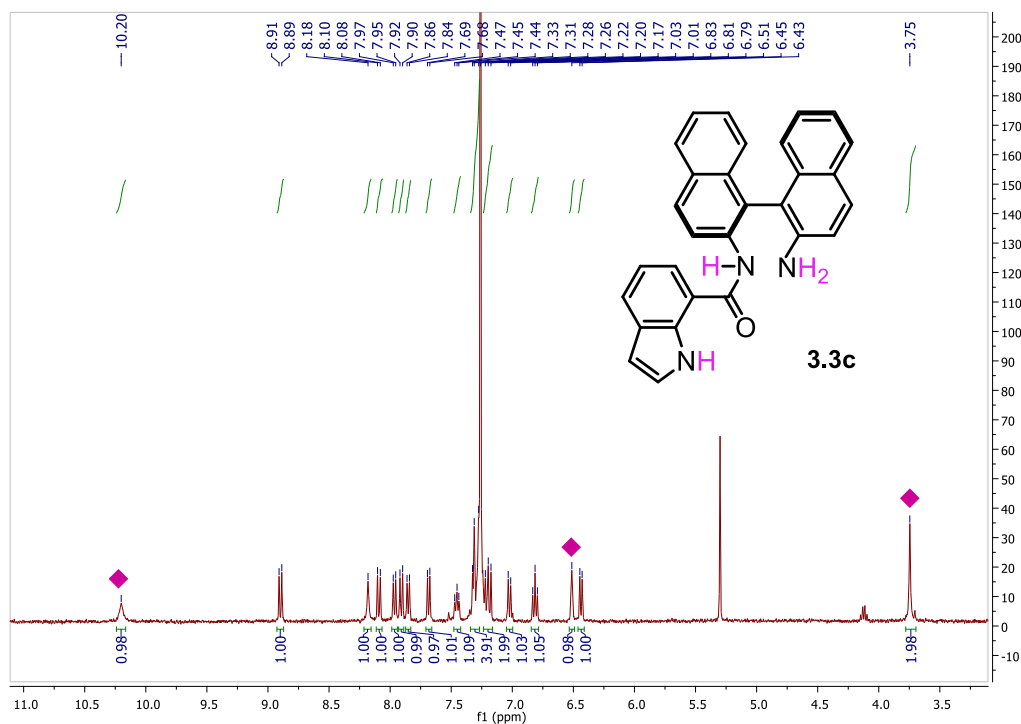


Figura 3.1. Espectro de RMN de ^1H do composto **3.3c**, em CDCl_3 .

Em suma, relativamente à estrutura das duas diaminas estudadas como nucleófilos, ambas se apresentam como promissoras para a síntese de dicarboxamidas derivadas do indole. Em particular, a BINAM (c) possibilita a obtenção de produtos monoméricos com uma funcionalidade amina livre para outro tipo de reações.

Caraterização dos Produtos

A purificação dos produtos obtidos foi um processo longo e complexo devido às suas similaridades estruturais, polaridade e basicidade dos grupos NH_2 e NH presentes, sendo necessários vários passos para a obtenção destes com um elevado grau de pureza. Os produtos foram isolados recorrendo a colunas cromatográficas em sílica gel e cromatografias preparativas de sílica gel em camada fina sendo em seguida caracterizados usando técnicas espectroscópicas adequadas, nomeadamente espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C , e espectrometria de massa cuja descrição

experimental detalhada e dados espectroscópicos se apresentam no Capítulo 4 desta tese.

Inicialmente foi analisado o espectro de RMN de ^1H do substrato 7-iodoindole **3.1**, apresentado na Figura 3.2, de forma a atribuir os sinais do substrato e posteriormente fazer a análise da conversão, seletividade e identificação dos produtos obtidos. No espectro de RMN de ^1H é possível observar um sinal largo a $\delta = 8,19$ ppm atribuído ao próton da amina (H1). Os prótons H6 e H4 apresentam um maior desvio químico devido ao efeito de desblindagem provocado pelo halogênio na posição 7. O acoplamento entre estes dois prótons resulta nos dois dupletos observados a $\delta = 7,60$ ppm (H6) e a $\delta = 7,54$ ppm (H4), com constantes de acoplamento de $J = 7,8$ Hz e $J = 7,5$ Hz, respectivamente. O próton na posição 5 possui dois átomos vizinhos equivalentes (H6 e H4) dando origem a um tripleto a $\delta = 6,88$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,7$ Hz. Ao próton na posição H2 foi atribuído o sinal largo a $\delta = 7,22$ ppm, e o sinal largo a $\delta = 6,68$ ppm foi atribuído ao próton na posição H3, devido à influência do átomo de azoto na posição H1.

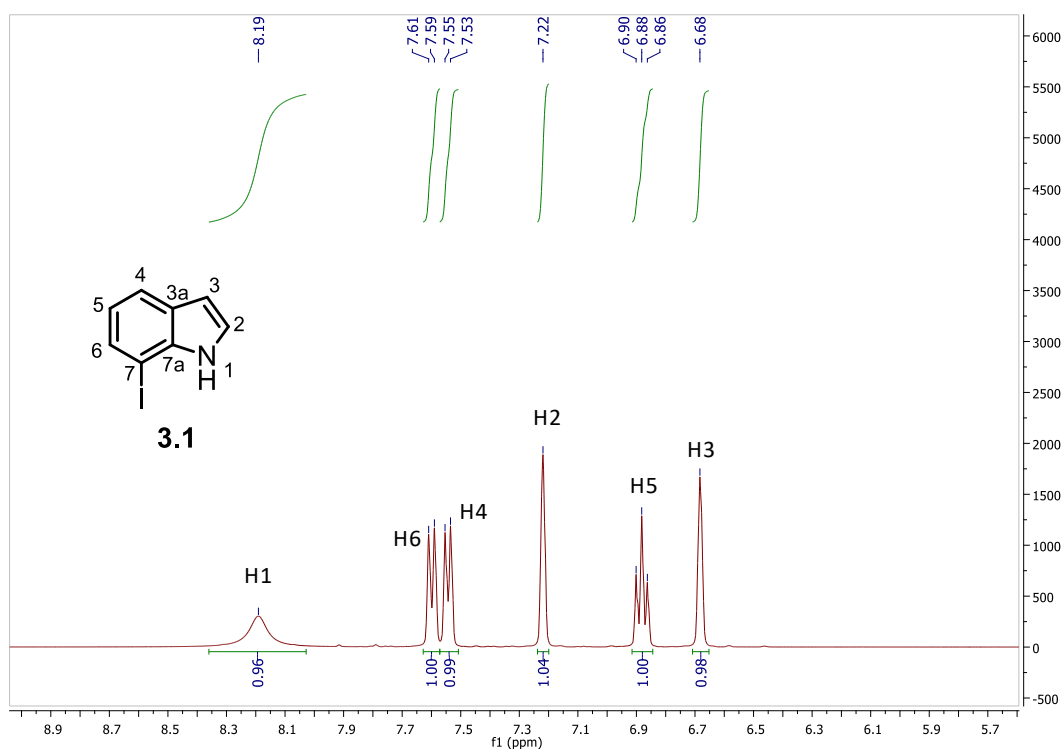


Figura 3.2. Espectro de RMN de ^1H do substrato 7-iodoindole **3.1**, em CDCl_3 .

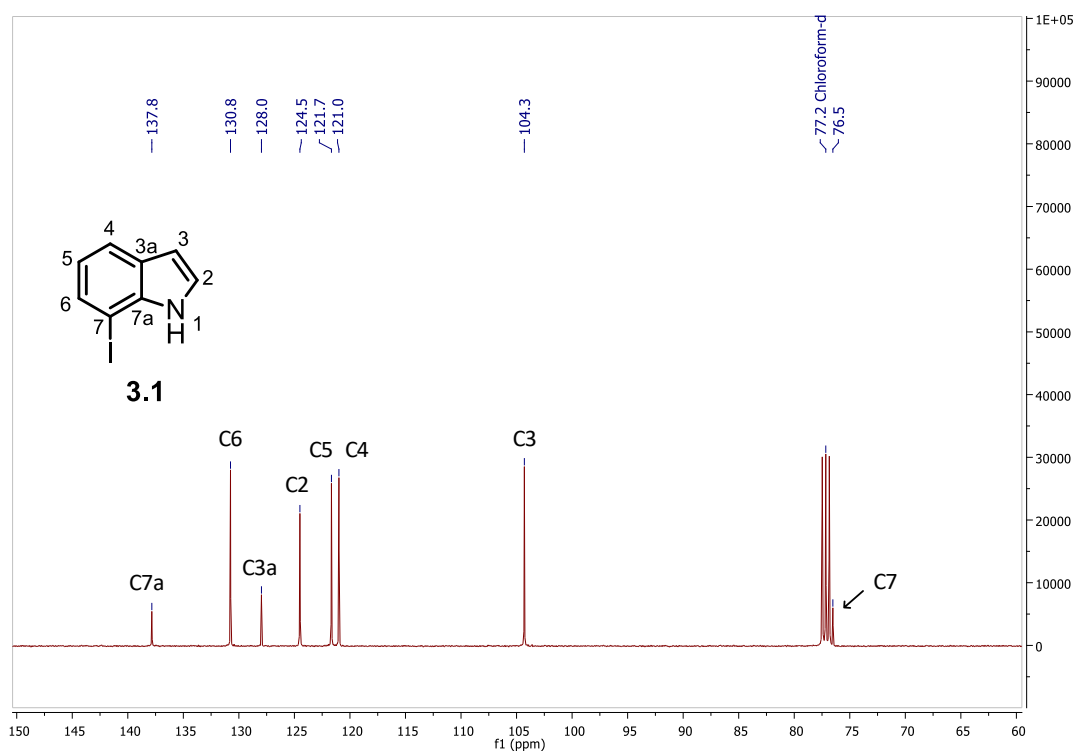


Figura 3.3. Espectro de RMN de ^{13}C do substrato 7-iodoindole **3.1**, em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C do 7-iodoindole **3.1** em CDCl_3 (Figura 3.3) apresenta um sinal a $\delta = 76,5$ ppm típico da ligação carbono-halogéneo e foi atribuído ao carbono na posição C7. Os dois carbonos quaternários da molécula nas posições C7a e C3a apresentam os sinais a $\delta = 137,8$ ppm e a $\delta = 128,0$ ppm, respetivamente. Em seguida, devido à proximidade aos átomos electronegativos, os carbonos C6 e C2 apresentam maiores desvios químicos a $\delta = 130,8$ ppm e a $\delta = 124,5$ ppm, respetivamente. Os carbonos nas posições C5, C4 e C3 foram atribuídos aos sinais a $\delta = 121,7$ ppm, a $\delta = 121,0$ ppm, e a $\delta = 104,3$ ppm, respetivamente.

Utilizando como referência a atribuição dos sinais do substrato **3.1** foi feita a caracterização e atribuição dos sinais para os produtos isolados tendo em particular atenção à alteração dos desvios químicos dos prótons H6, H4 e NH no espectro dos produtos.

Na Figura 3.4 apresenta-se um exemplo ilustrativo do espectro de RMN de ^1H do produto **3.2a**, registado à temperatura ambiente. O sinal largo a $\delta = 10,13$ ppm foi

atribuído aos dois prótons do grupo NH do indole (H1). Os prótons aromáticos do indole apresentam um ligeiro aumento do desvio químico em relação ao substrato (**3.1**) devido à presença do grupo amida, em particular os prótons na posição H6 e H4. Estes surgem na forma de um duplete a $\delta = 7,73$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,8$ Hz, um duplete a $\delta = 7,42$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,4$ Hz, respetivamente. Em seguida, os prótons nas posições H2, H5 e H3 foram atribuídos, respetivamente, ao multiplete a $\delta = 7,24 - 7,20$ ppm (H2), ao triploto a $\delta = 7,04$ ppm (H5), com uma constante de acoplamento de $J = 7,7$ Hz, e ao multiplete a $\delta = 6,49 - 6,48$ ppm (H3). O próton do grupo amida (H9) foi atribuído ao sinal largo que se observa a $\delta = 7,17 - 7,11$ ppm. Relativamente aos prótons do grupo ciclo-hexano, os prótons da ligação C-H (H10/H15) apresentam um maior desvio químico devido à influência do átomo electronegativo na sua vizinhança, tendo sido atribuídos ao sinal largo a $\delta = 4,05$ ppm. Já os restantes prótons (H11-H14) apresentam-se como multipletos entre $\delta = 2,29$ ppm e $\delta = 1,44$ ppm.

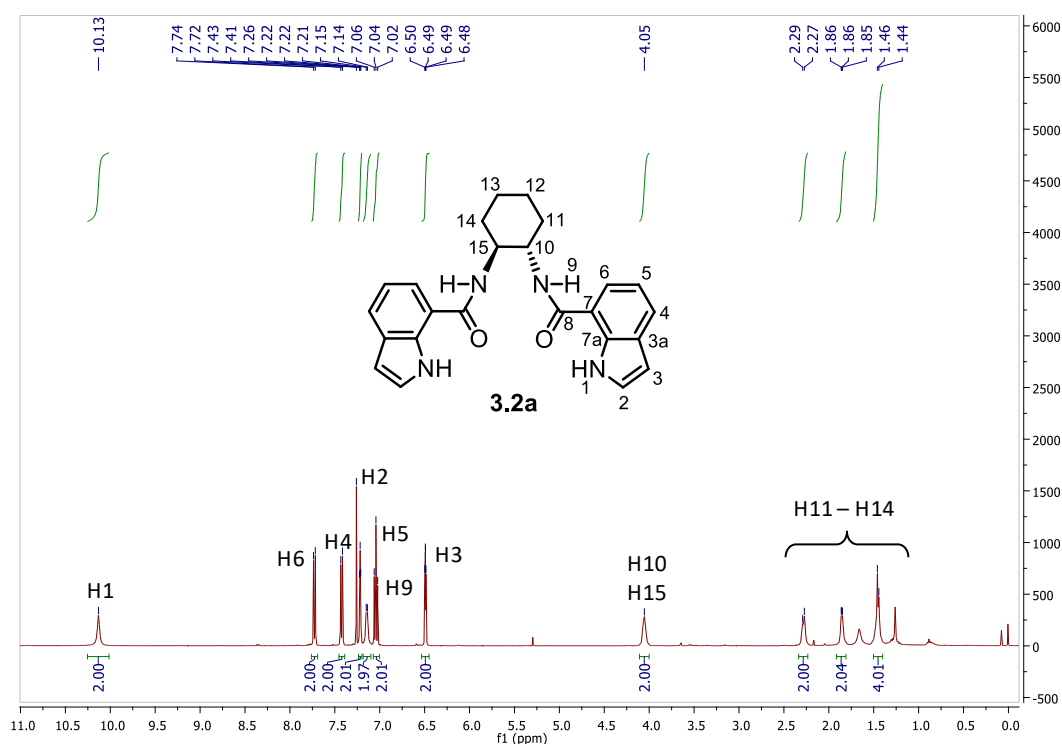


Figura 3.4. Espetro de RMN de ¹H do composto **3.2a**, em CDCl₃.

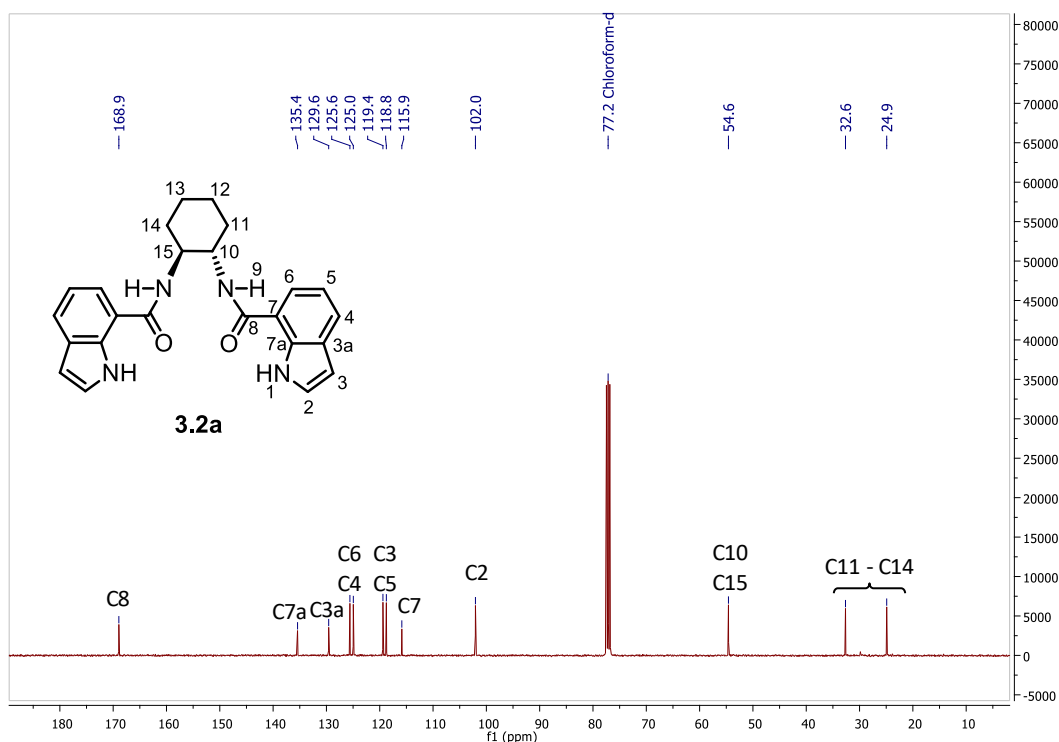


Figura 3.5. Espetro de RMN de ^{13}C do composto **3.2a**, em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.2a** em CDCl_3 (Figura 3.5) apresenta um sinal a $\delta = 168,9$ ppm atribuído ao carbono do grupo amida (C8). De seguida, entre $\delta = 135,4 - 102,0$ ppm observam-se os sinais com desvios químicos na região dos carbonos aromáticos atribuídos aos carbonos do anel indole. A $\delta = 54,6$ ppm, $\delta = 32,6$ ppm e $\delta = 24,9$ ppm surgem os sinais atribuídos aos carbonos alquílicos das posições C10 a C15 da diamina **a**.

Na Figura 3.6 apresenta-se o espectro de massa ESI de alta resolução obtido para o composto **3.2a** que está em concordância com a distribuição isotópica calculada teoricamente, com $m/z = 401,1972$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ para a fórmula molecular $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$.

Com base na análise feita recorrendo às várias técnicas de caracterização propusemos a estrutura dimérica **3.2a**.

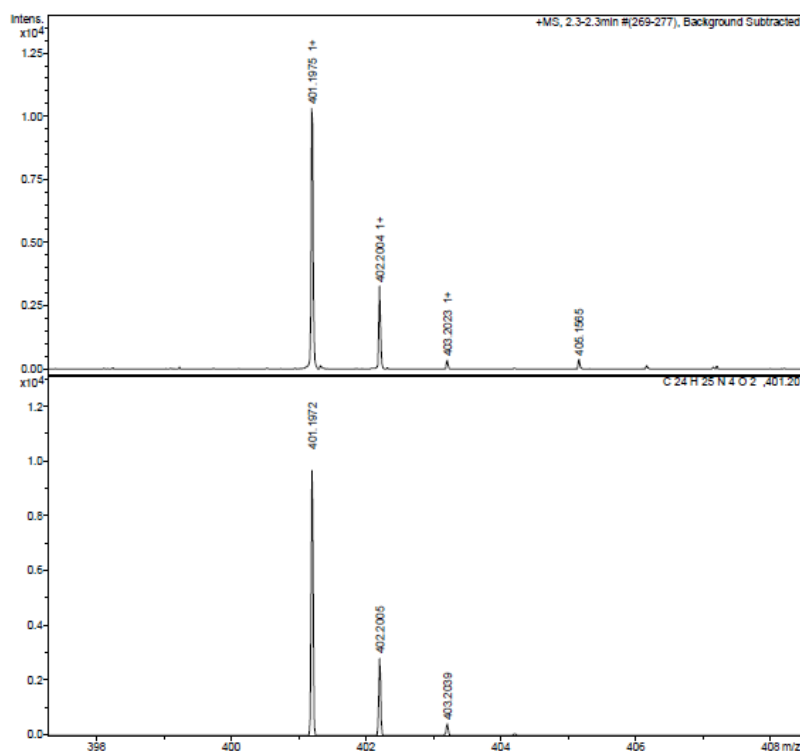
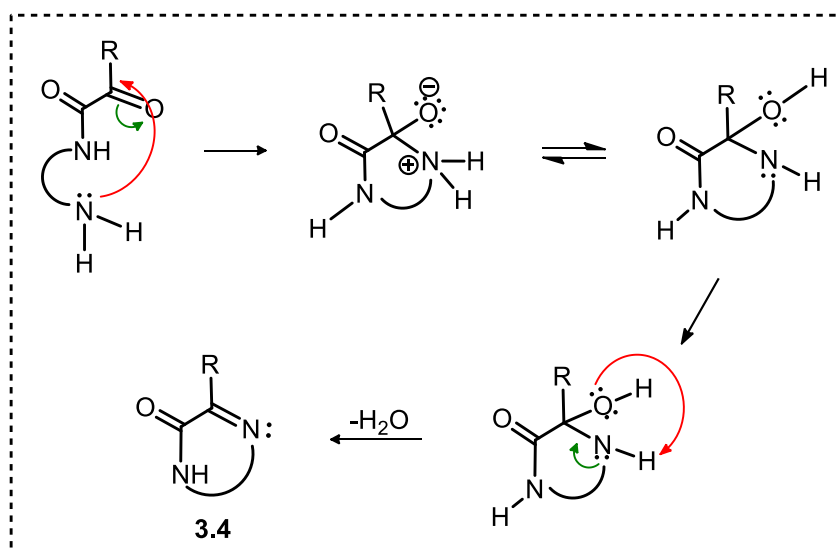


Figura 3.6. Espectro de massa ESI de alta resolução (em cima) e espectro teórico (em baixo) do produto dicarboxamida **3.2a**

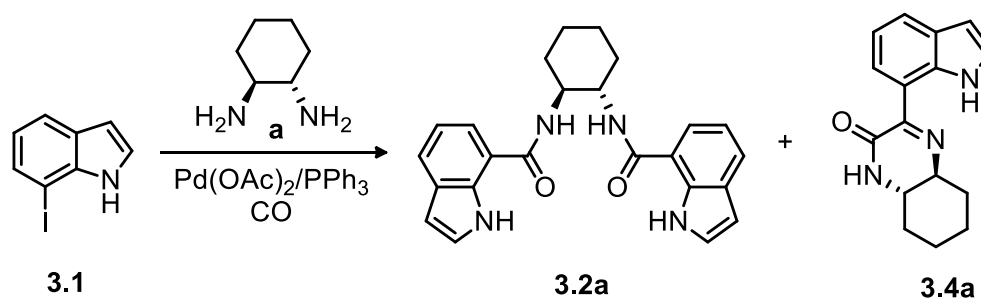
3.3 Síntese de Derivados Bicíclicos de Halo-indóis *via* Reação Sequencial de Aminocarbonilação/Ciclização *in situ*

Sendo o objetivo global desta tese o desenvolvimento de métodos sustentáveis para a síntese/funcionalização de heterociclos, em particular recorrendo a reações de aminocarbonilação, os nossos estudos prosseguiram no sentido de tentar obter derivados bicíclicos do indole com base num processo dominó de carbonilação/ciclização *one-pot*, de acordo com o mecanismo proposto no Esquema 3.7. Posteriormente à reação de dupla carbonilação, a ciclização intramolecular *in situ* do produto cetocarboxamida por ataque nucleofílico do grupo NH_2 terminal ao carbono do grupo carbonilo e posterior eliminação de água resulta no produto bicíclico do tipo **3.4** (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Mecanismo da reação de ciclização intramolecular em que *R* representa o grupo indole.

Assim, tendo em conta a importância da síntese de novos derivados do indole com funcionalidades amida e imina para obtenção de produtos com potencial aplicação biológica, prosseguimos os estudos com a otimização das condições de reação orientadas para a síntese deste tipo de compostos bicíclicos. Selecionou-se o 7-iodoindole **3.1** como substrato e a diamina (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) como modelos e avaliou-se o efeito da pressão de CO e da temperatura na seletividade da reação para a formação preferencial do produto bicíclico **3.4a** (Esquema 3.8). Os resultados apresentam-se na Tabela 3.3.



Esquema 3.8

Tabela 3.3. Otimização da reação de aminocarbonilação do 7-iodoindole **3.1** usando (1S,2S)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) como nucleófilo para a síntese de **3.4a**.^a

Entrada	Relação 3.1/a	T °C	P (CO)	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) ^b (R. isolado % ^c)		
					3.2a	3.4a	Outros
1	1/1,5	100	10	98	54	5	41
2	1/1,5	100	30	99	5	37	57
3	1/1,5	80	10	44	0	56	44
4	1/1,5	80	30	99	-	86 (44) ^c	14

a) Condições de reação: 0,5 mmol 7-iodoindole **3.1**, 0,0125 mmol Pd(OAc)₂, 0,025 mmol PPh₃, 0,25 mL Et₃N, 5 mL tolueno, 24 h.

b) Determinado por análise do espectro de RMN de ¹H do crude.

c) Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna.

Como referido anteriormente, usando uma relação substrato/nucleófilo = 1:1,5 e uma temperatura de 100 °C, o aumento da pressão de CO de 10 bar para 30 bar resultou numa conversão de 99% e num aumento da seletividade para o produto bicíclico **3.4a** de 5% para 37% (Tabela 3.3, entrada 1 e 2). Deste modo, para avaliar o efeito da temperatura e da pressão na seletividade da reação para o produto bicíclico **3.4a**, as reações seguintes foram realizadas usando uma relação substrato/nucleófilo 1:1,5. A diminuição da temperatura para 80 °C resultou num aumento da seletividade para o produto cíclico **3.4a** (Tabela 3.3, entrada 3 e 4). No entanto, quando se realizou a reação à temperatura de 80 °C e uma pressão de 10 bar de CO observou-se uma diminuição da conversão para 44% (Tabela 3.3, entrada 3). Para a mesma temperatura (80 °C), o aumento da pressão para 30 bar de CO resultou num aumento da conversão para 99% e

na formação quase exclusiva do produto bicíclico **3.4a** com um rendimento de 86% (Tabela 3.3, entrada 4).

Os resultados destas experiências permitiram inferir de que forma as condições de reação poderiam influenciar a seletividade da reação para o produto cíclico **3.4a**. Como esperado, as condições que favoreçam a dupla carbonilação favorecem também a seletividade para o produto cíclico **3.4a**. Além disso, a estequiometria entre o substrato e o nucleófilo tem também um papel crucial na seletividade. Conforme descrito anteriormente (Secção 3.2), para a mesma temperatura (100 °C) e pressão (30 bar CO), a utilização de uma relação substrato/nucleófilo = 1:1,5 em vez de uma relação substrato/nucleófilo = 1:0,5 favoreceu a seletividade para o produto cíclico **3.4a** (Tabela 3.1, entradas 3 e 5). Este aumento da pressão, favorecendo a dupla carbonilação, também aumenta a seletividade para o produto cíclico. Este parâmetro, em conjunto com uma diminuição da temperatura, promoveu um aumento notável da seletividade para o produto cíclico **3.4a**, tendo-se obtido 44% de rendimento isolado (Tabela 3.3, entrada 4). Assim, a conjugação dos diferentes parâmetros da reação (temperatura, pressão, estequiometria) permitiu a obtenção do produto cíclico **3.4a** com uma boa seletividade. A diferença observada entre os valores de rendimento obtido através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e os valores de rendimento isolado foi atribuída ao difícil processo de separação que envolveu várias cromatografias em coluna de sílica gel e em camada fina, por forma a obter o produto com elevado grau de pureza, que, conseqüentemente, levou a uma redução do rendimento isolado.

A caracterização do produto cíclico **3.4a** foi efectuada através de RMN de ^1H e de ^{13}C , RMN bidimensional heteronuclear de ^1H - ^{13}C HMBC e espectrometria de massa. Na Figura 3.7, 3.8 e 3.9 apresentam-se os espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e RMN 2D do composto **3.4a** através dos quais foi possível elucidar a sua estrutura, tendo como referência a atribuição dos sinais característicos da unidade indole descrita anteriormente (Figura 3.2 e 3.3). A descrição experimental e dados espectroscópicos do mesmo estão descritos com detalhe no Capítulo 4 desta tese.

O espectro de RMN de ^1H do composto **3.4a** apresenta um singuleto a $\delta = 10,91$ ppm atribuído ao protão NH do grupo indole (H1). Em seguida, os protões H6 e H4 surgem na

forma de dupletos a $\delta = 8,36$ ppm e a $\delta = 7,78$ ppm, com constantes de acoplamento de $J = 7,7$ Hz e $J = 7,8$ Hz, respectivamente. Como observado anteriormente no espectro do produto dicarboxamida **3.2a**, em relação ao substrato **3.1** observa-se um aumento do desvio químico destes sinais devido à proximidade destes prótons com o grupo amida e com a dupla ligação C=N. Em seguida na forma de tripletos surgem os prótons H2 a $\delta = 7,29$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,6$ Hz, H5 a $\delta = 7,17$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,8$ Hz, e H3 a $\delta = 6,58$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,4$ Hz. O sinal atribuído ao próton do grupo amida (H10) surge na forma de singuleto a $\delta = 6,65$ ppm.

Os prótons alquílicos do grupo ciclohexano das posições H11 e H16 apresentam desvios químicos ligeiramente maiores devido à sua proximidade aos átomos de azoto do grupo amida e imina, tendo sido atribuídos aos multipletos a $\delta = 3,39 - 3,29$ ppm e $\delta = 3,19 - 3,10$ ppm, respectivamente. Por fim, no intervalo de intervalo entre $\delta = 2,49$ ppm e $\delta = 1,32$ ppm observam-se os sinais, em forma de dupletos e um multipletto, dos 8 prótons alquílicos (posições H12 a H15).

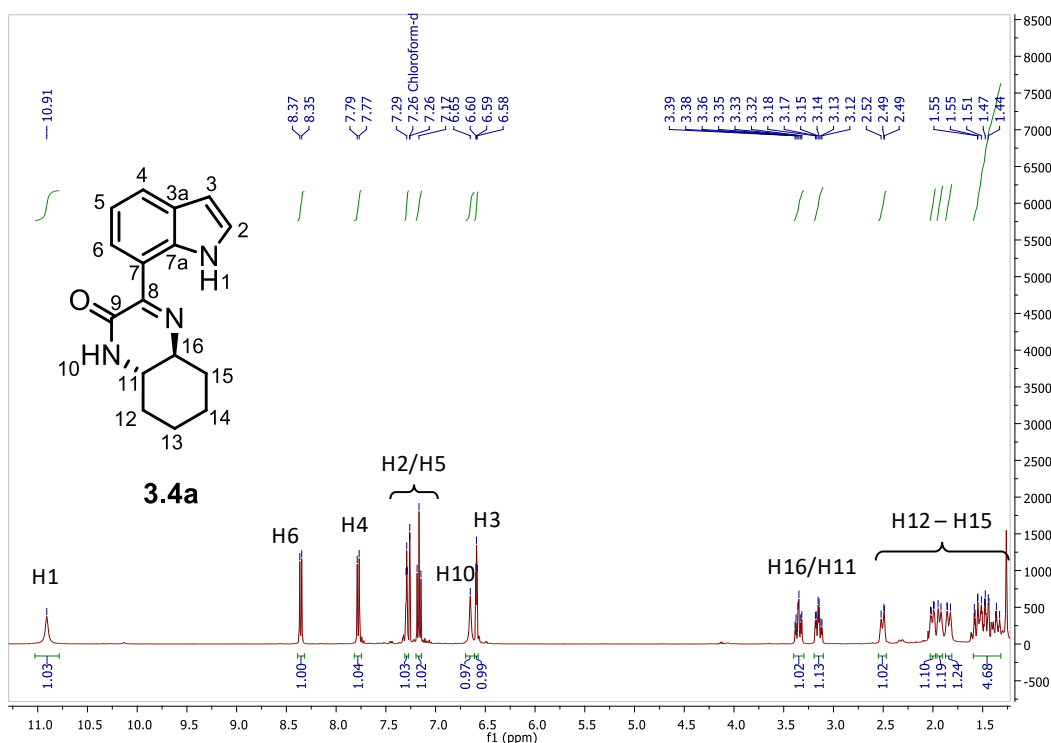


Figura 3.7. Espectro de RMN de ^1H do composto **3.4a**, em CDCl_3

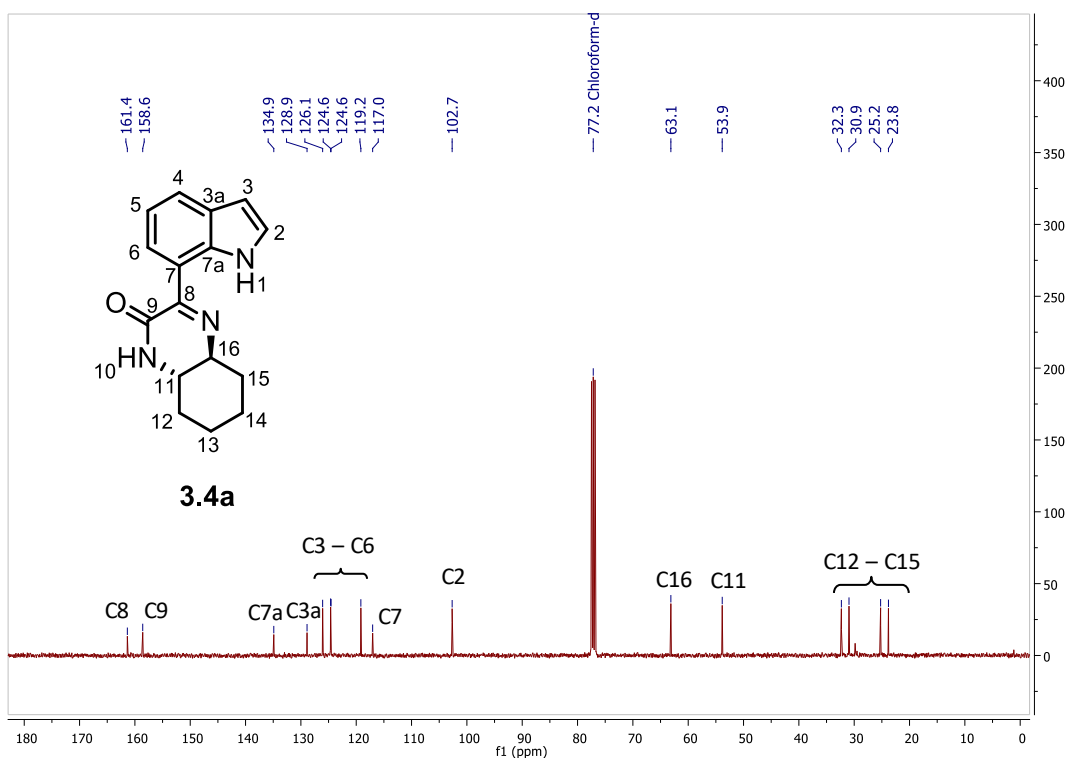


Figura 3.8. Espetro de RMN de ¹³C do composto **3.4a**, em CDCl₃

O espectro de RMN de ¹³C do composto **3.4a** em CDCl₃, (Figura 3.8) apresenta dois sinais $\delta = 161,4$ ppm e $\delta = 158,6$ ppm atribuídos aos carbonos dos grupos imina (C8) e amida (C9), respetivamente. Entre $\delta = 134,9$ ppm e $\delta = 102,7$ ppm observam-se os sinais típicos dos carbonos aromáticos do indole. Os sinais que se observam entre $\delta = 63,1$ ppm e $\delta = 23,8$ ppm foram atribuídos aos carbonos alquílicos do ciclo-hexano (C11 a C16).

Para elucidar a estrutura do composto **3.4a** e fazer a atribuição completa dos prótons foi necessário recorrer uma experiência de RMN bidimensional heteronuclear ¹H-¹³C HMBC que permitiu correlacionar os prótons e carbonos da molécula até uma distância de 3 átomos de carbono (Figura 3.9).

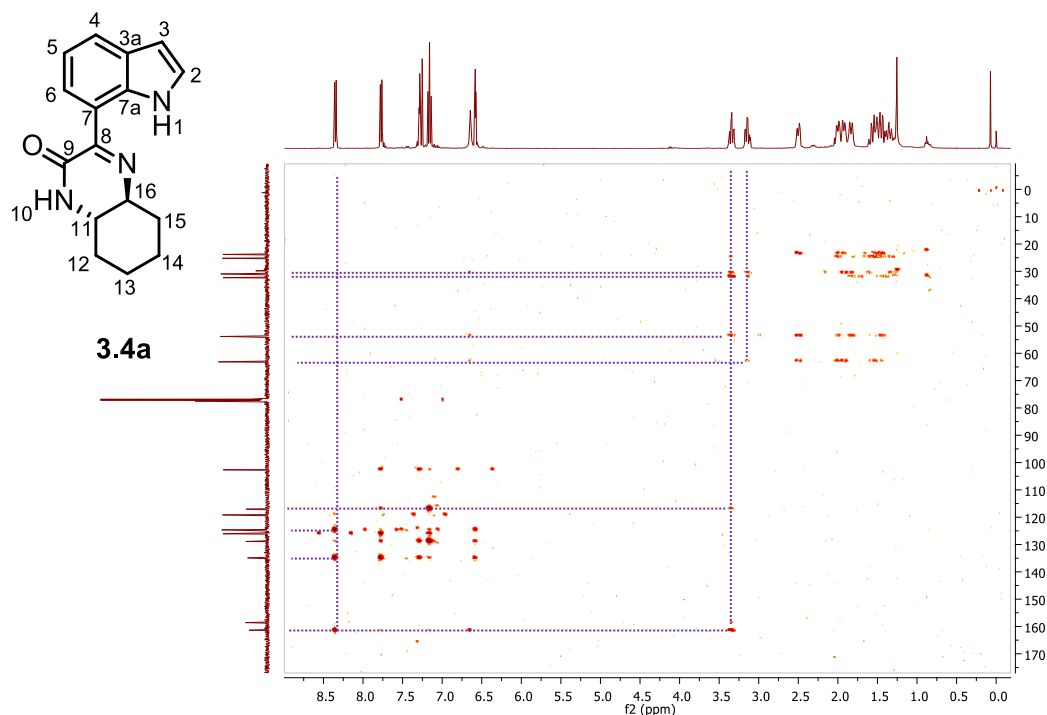
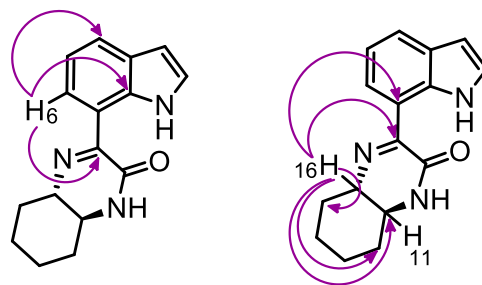


Figura 3.9. Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC do composto **3.4a**, em CDCl_3



Esquema 3.9

O espectro heteronuclear HMBC evidenciou a correlação entre duplete a $\delta = 8,36$ ppm com os carbonos que se encontram a $\delta = 161,4$ ppm, a $\delta = 134,9$ ppm e a $\delta = 124,6$ ppm, sendo o sinal atribuído ao próton da posição H6 (Esquema 3.9).

Os prótons da posição H16 e H11 foram atribuídos aos multipletos a $\delta = 3,39 - 3,29$ ppm e $\delta = 3,19 - 3,10$ ppm, respetivamente. O primeiro multiplete apresenta uma correlação com o carbono que se encontra a $\delta = 161,4$ ppm, atribuído ao carbono C8 (C=N) e ainda com os carbonos a $\delta = 117$ ppm, a $\delta = 53,9$ ppm, a $\delta = 32,3$ ppm e $\delta = 30,9$ ppm (atribuídos aos carbonos nas posições C7, C11, C15 e C12, respetivamente). Deste modo, o próton da posição H16 foi atribuído a este multiplete. Relativamente ao multiplete a $\delta = 3,19 - 3,10$ ppm observa-se uma correlação apenas com os carbonos

alquílicos situados a $\delta = 63,1$ ppm, $\delta = 32,3$ ppm e $\delta = 30,9$ ppm sendo assim atribuído ao próton na posição H11. Os restantes prótons alquílicos das posições H12 a H15 encontram-se compreendidos entre $\delta = 3,17 - 1,32$ ppm apresentando correlação com os carbonos que se encontram entre $\delta = 63,1 - 23,8$ ppm (Esquema 3.9). Nenhum dos prótons se correlaciona com o carbono a $\delta = 158,6$ ppm permitindo concluir que este sinal corresponde ao carbono da posição C9 (C=O).

Relativamente aos restantes prótons aromáticos do indole, estes estão compreendidos entre $\delta = 8,36$ ppm e $\delta = 6,58$ ppm. O tripleto a $\delta = 6,58$ ppm foi atribuído ao próton da posição H3 dado que apresenta uma correlação com os carbonos que se encontram a $\delta = 134,5$ ppm, a $\delta = 128$ ppm e a $\delta = 124,3$ ppm. Os prótons das posições H4, H2 e H5 encontram-se a $\delta = 7,78$ ppm, $\delta = 7,29$ ppm e $\delta = 7,17$ ppm, respetivamente.

Este produto foi também caracterizado por espetrometria de massa onde se obteve uma distribuição isotópica concordante com a calculada teoricamente, com $m/z = 268,1442$ (M+H)⁺ para a fórmula molecular C₁₆H₁₈N₃O (Figura 3.10).

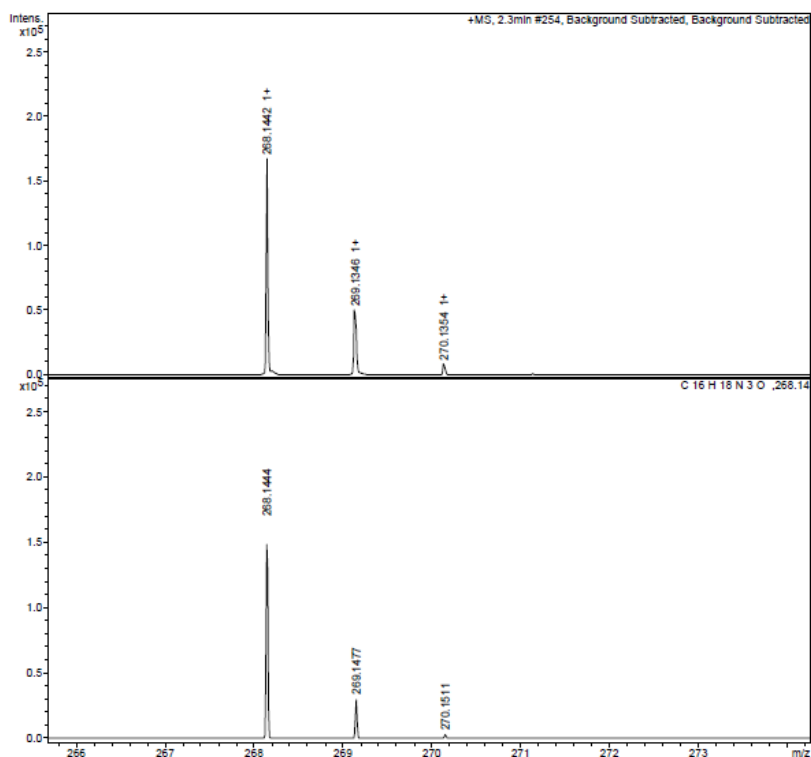


Figura 3.10. Espetro de massa ESI de alta resolução (em cima) e espetro teórico (em baixo) do produto bicyclico **3.4a**.

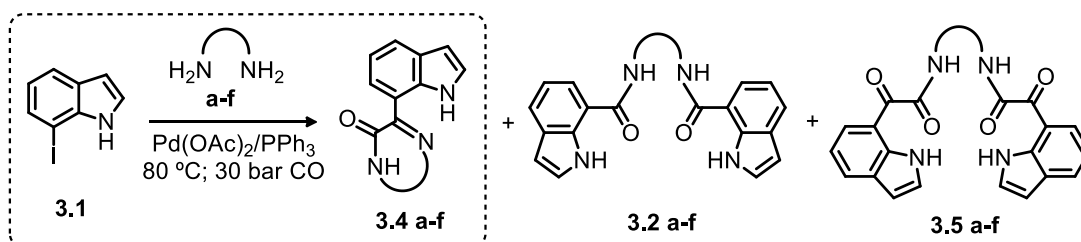
3.4 Avaliação do Efeito da Estrutura da Diamina na Reação de Aminocarbonilação para Síntese de Derivados Bicíclicos

O isolamento e caracterização deste novo tipo de derivados bicíclicos do indole levou-nos a avaliar a possibilidade da aplicação da reação de aminocarbonilação para a síntese de uma família de compostos com estas funcionalidades. Neste contexto, foi efetuado um estudo sobre o efeito da estrutura da diamina na reação de aminocarbonilação/ciclização para a síntese de novos derivados bicíclicos do indole.

Na reação de aminocarbonilação do 7-iodoindole **3.1** testaram-se como nucleófilos as aminas (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**), o seu diastereoisómero (1*S*,2*R*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a'**), a (*S*)-propano-1,2-diamina (**b**), a 1,2-etanodiamina (**d**), 1,3-propanodiamina (**e**) e a 1,6-hexanodiamina (**f**).

Na reação de aminocarbonilação com os nucleófilos mencionados seguiu-se o procedimento experimental descrito anteriormente e de acordo com as condições otimizadas anteriormente para a obtenção do produto cíclico **3.4**. As conversões foram determinadas por análise do espectro de RMN de ¹H do crude da reação e os produtos foram isolados por cromatografia em coluna de sílica gel e/ou cromatografia preparativa de sílica gel em camada fina. Os resultados apresentam-se na Tabela 3.4.

Tabela 3.4. Avaliação do efeito da estrutura do nucleófilo na aminocarbonilação do 7-iodoindole **3.1** para a síntese de derivados bicíclicos. ^a



Entrada	Diamina	Conversão (%) ^b	Rendimento (R. isolado ^c)		
			3.2	3.5	3.4
1	a	99	-	-	86 (43) ^c
2	a'	56	-	-	92 (20) ^c
3	b	46	62	-	24 (10) ^c
4	d	73	29 (13) ^c	26	45 (23) ^c
5	e	93	-	40 (18) ^c	45 (22) ^c
6	f	84	-	-	-

a) Condições de reação: 0,5 mmol 7-iodoindole **3.1**, 1,5 equiv. nucleófilo, 0,0125 mmol $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,025 mmol PPh_3 , 0,25 mL Et_3N , 5 mL tolueno, 24 h.

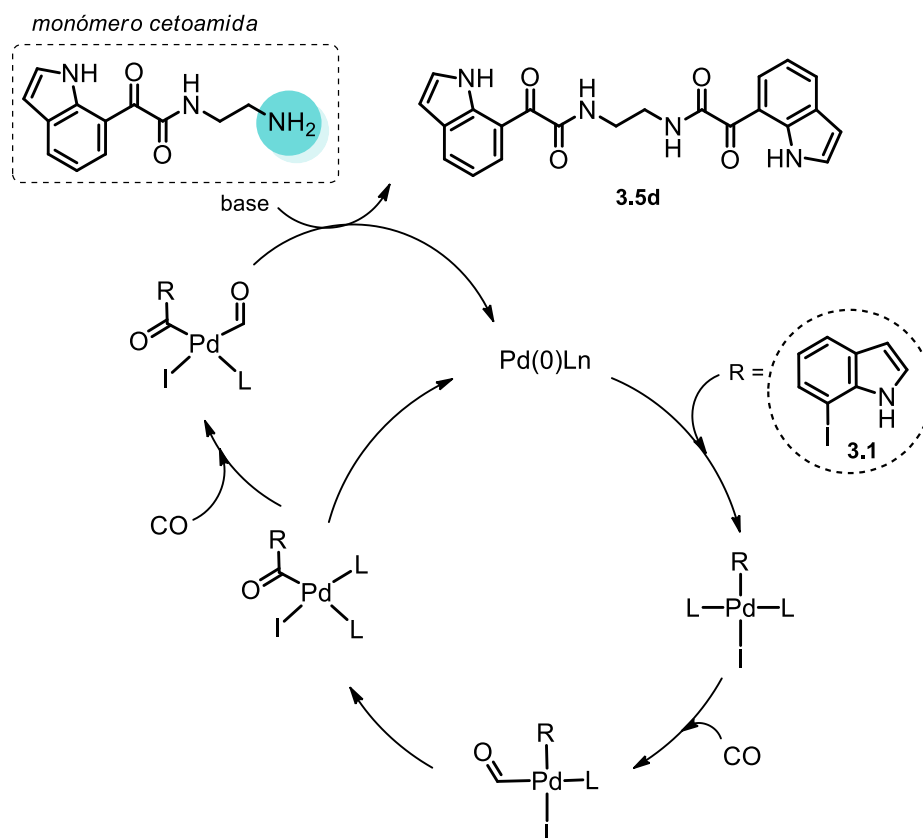
b) Determinado por análise do espectro de RMN de ^1H do crude.

c) Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna.

Como descrito anteriormente, quando se utilizou a (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) como nucleófilo observou-se uma conversão de 99% e uma seletividade de 86% para o produto cíclico **3.4a** que foi isolado com um rendimento de 43% (Tabela 3.4, entrada 1). A utilização do respetivo diastereoisómero (1*S*,2*R*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a'**) como nucleófilo levou a uma diminuição da conversão para 56% e um aumento da seletividade para o produto cíclico **3.4a'** com um rendimento de 92% (Tabela 3.4, entrada 2).

Em seguida, os estudos prosseguiram com a utilização de uma diamina de cadeia alquílica. Quando se utilizou a (*S*)-propano-1,2-diamina (**b**) (Tabela 3.4, entrada 3) como nucleófilo observou-se uma diminuição acentuada da conversão (46%) acompanhada de uma diminuição da seletividade para o produto cíclico **3.4b** (24%), sendo o derivado do tipo dicarboxamida **3.2b** o produto maioritário obtido com um rendimento de 62% (Tabela 3.4, entrada 3).

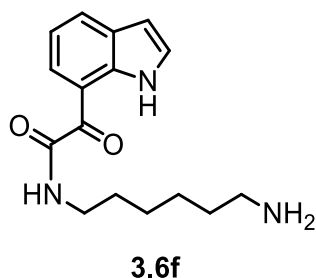
Numa outra reação, usando uma diamina linear com igual número de carbonos na sua cadeia, a 1,2-etanodiamina (**d**), observou-se uma conversão de 73% e uma grande alteração na seletividade da reação (Tabela 3.4, entrada 4). Além do produto cíclico esperado **3.4d** com um rendimento isolado de 23%, observou-se ainda a formação da dicarboxamida **3.2d** (29%) e a di-cetocarboxamida **3.5d** (26%) como produtos secundários. Este resultado indica que após a inserção da segunda molécula de CO (Esquema 3.10) dando origem ao produto monomérico do tipo cetocarboxamida em lugar de ocorrer a ciclização intramolecular (que dá origem ao produto cíclico) a amina livre atua novamente como nucleófilo num novo ciclo dando origem aos produtos diméricos do tipo **3.5**.



Esquema 3.10

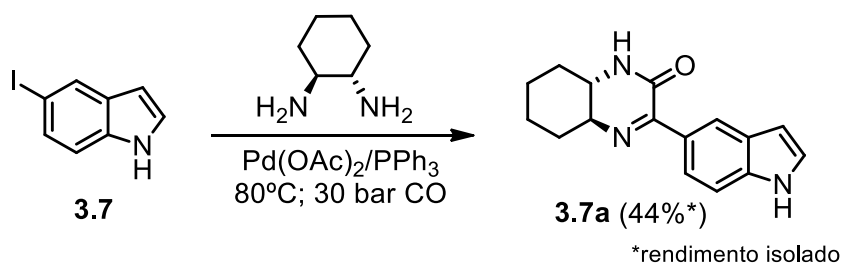
Para avaliar a influência do tamanho da cadeia alquílica da diamina, os estudos prosseguiram com a utilização da 1,3-propanodiamina (**e**) como nucleófilo (Tabela 3.4, entrada 5). Neste caso obteve-se uma conversão de 93% e a formação do respectivo produto cíclico **3.4e** com um rendimento isolado de 22% (Tabela 3.4, entrada 5). Observou-se novamente a formação da respectiva di-cetocarboxamida **3.5e** com um rendimento de 40% (Tabela 3.4, entrada 5). O aumento do número de carbonos na cadeia alquílica da diamina de dois para três carbonos permitiu a ciclização intramolecular, porém a flexibilidade da diamina fez com que a seletividade diminuisse, dando origem à respectiva di-cetocarboxamida **3.5e**.

Por último, utilizando uma diamina com uma cadeia alquílica maior, a 1,6-hexanodiamina (**f**), observou-se uma conversão de 84% e uma elevada seletividade para a dupla carbonilação com a formação exclusiva do produto mono-cetocarboxamida **3.6f** isolado com um rendimento de 62% (Tabela 3.4, entrada 6, Esquema 3.11).



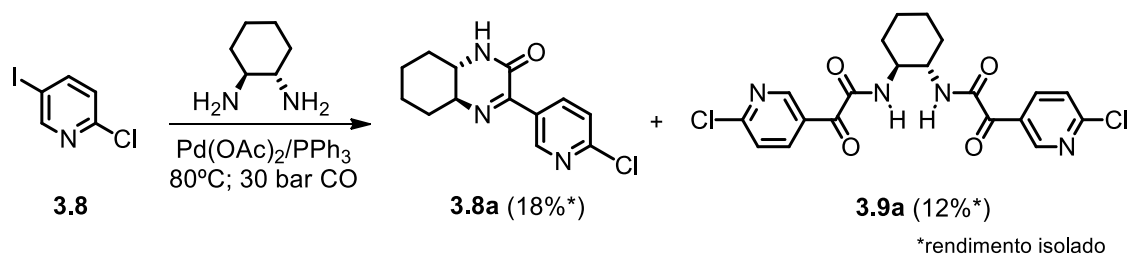
Esquema 3.11

Sendo um dos objetivos deste trabalho o desenvolvimento de processos sustentáveis para a síntese e/ou funcionalização de *N*-heterociclos com base em reações de aminocarbonilação, prosseguimos os estudos usando como substratos o 5-iodoindole **3.7** (Esquema 3.12) e a 2-cloro-5-iodopiridina **3.8** (Esquema 3.13). Assim, utilizando como nucleófilo a diamina (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**), as condições de reação previamente otimizadas (Secção 3.3) foram também aplicadas a estes substratos, sendo a conversão e seletividade determinadas por análise do espectro de RMN de ¹H do crude da reação. Os respectivos produtos foram isolados por cromatografia em coluna e em camada fina, segundo o procedimento descrito no Capítulo 4 (Secção Experimental).



Esquema 3.12

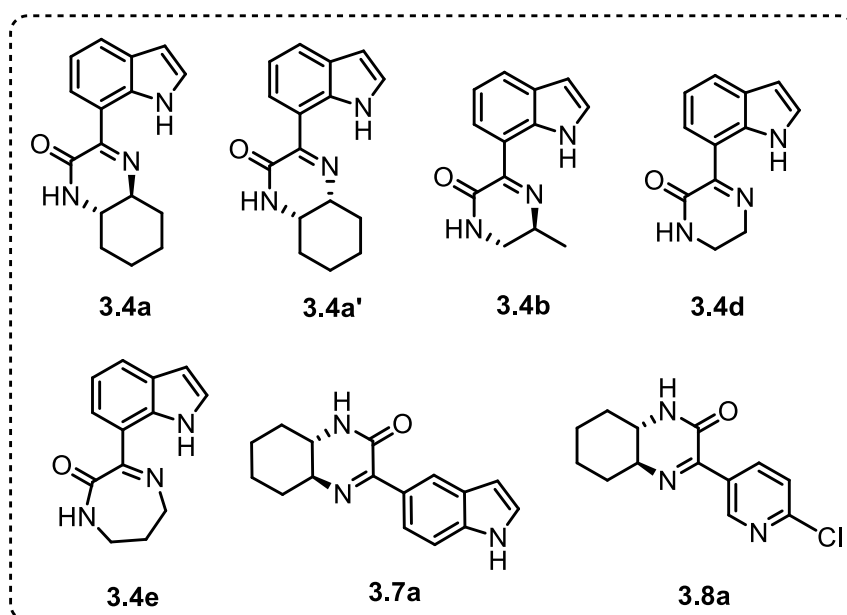
Na reação de aminocarbonilação do 5-iodoindole **3.7** observou-se uma conversão de 85%, sendo o produto cíclico **3.7a** obtido com um rendimento isolado de 44% (Esquema 3.12).



Esquema 3.13

Por outro lado, quando se utilizou como substrato a 2-cloro-5-iodopiridina **3.8** na reação dominó observou-se uma conversão completa, e a formação do produto bicíclico **3.8a**, obtido com um rendimento isolado de 18%, e ainda da correspondente di-cetocarboxamida **3.9a**, obtida com um rendimento isolado de 12% (Esquema 3.13). Os baixos rendimentos isolados obtidos, apesar das elevadas conversões observadas, podem ser atribuídos à perda do produto durante o processo de purificação complexo de produtos com Rf muito próximos que envolveu vários passos para a obtenção dos produtos com elevado grau de pureza.

A estratégia dominó desenvolvida envolvendo a reação de aminocarbonilação/ciclização usando uma diamina como nucleófilo permitiu a funcionalização destes *N*-heterociclos, num processo *one-pot*, levando à obtenção de uma família de novos derivados bicíclicos com funcionalidades do tipo pirazinona e diazepinona (Esquema 3.14)



Esquema 3.14

Caraterização dos Produtos

Os produtos foram isolados, purificados recorrendo a cromatografias por coluna e em camada fina e foram caracterizados, usando técnicas espectroscópicas adequadas, nomeadamente de RMN de ^1H e de ^{13}C , e espectrometria de massa cuja descrição experimental detalhada e dados espectroscópicos se apresentam descritos com detalhe no Capítulo 4 desta tese.

Na Figura 3.11 apresenta-se um exemplo ilustrativo do espectro de RMN de ^1H do composto **3.4e** em CDCl_3 , registado à temperatura ambiente. É possível observar um singuleto a $\delta = 10,90$ ppm atribuído ao protão NH do grupo indole (H1). Tal como observado anteriormente nos produtos carboxamida obtidos, os protões H6 e H4 apresentam maiores desvios químicos devido à proximidade com o grupo amida e imina, surgindo na forma de dupletos a $\delta = 7,78$ ppm e a $\delta = 7,66$ ppm, com constantes de acoplamento de $J = 7,8$ Hz e $J = 7,5$ Hz, respetivamente. Os restantes protões aromáticos do grupo indole, H2, H5 e H3, surgem na forma de tripletos a $\delta = 7,31$ ppm, a $\delta = 7,15$ ppm e a $\delta = 6,60$ ppm, respetivamente, apresentando constantes de acoplamento de $J = 7,4$ Hz, $J = 7,7$ Hz e $J = 7,8$ Hz, respetivamente.

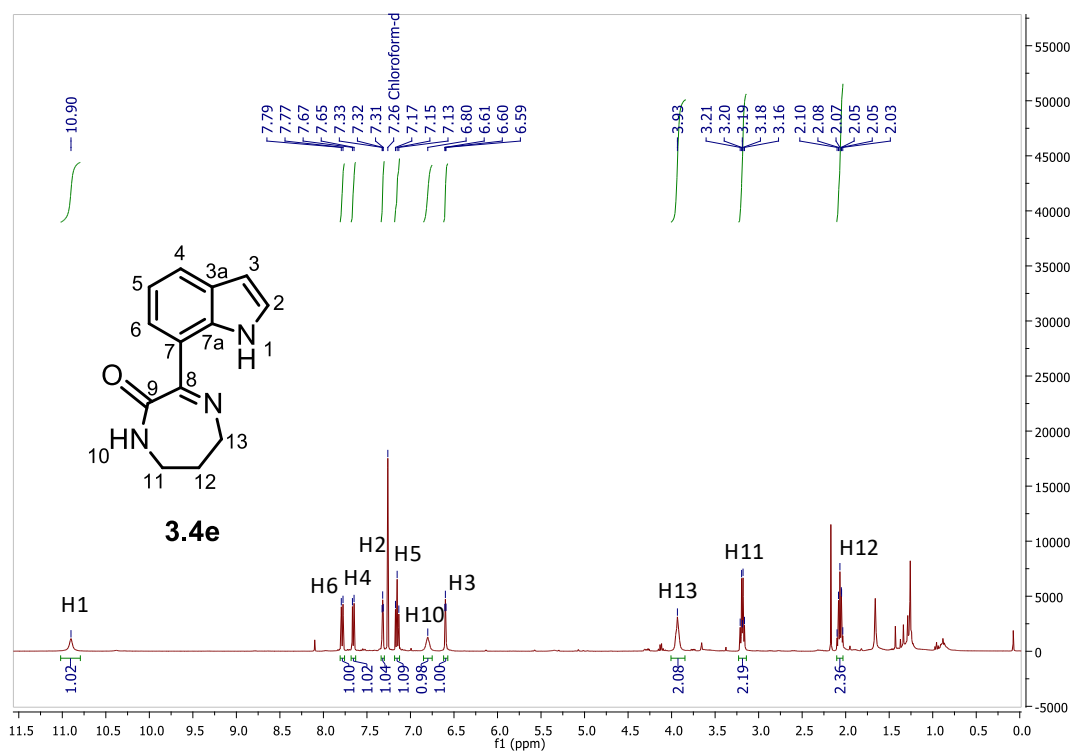


Figura 3.11. Espectro de RMN de ¹H do composto **3.4e**, em CDCl₃.

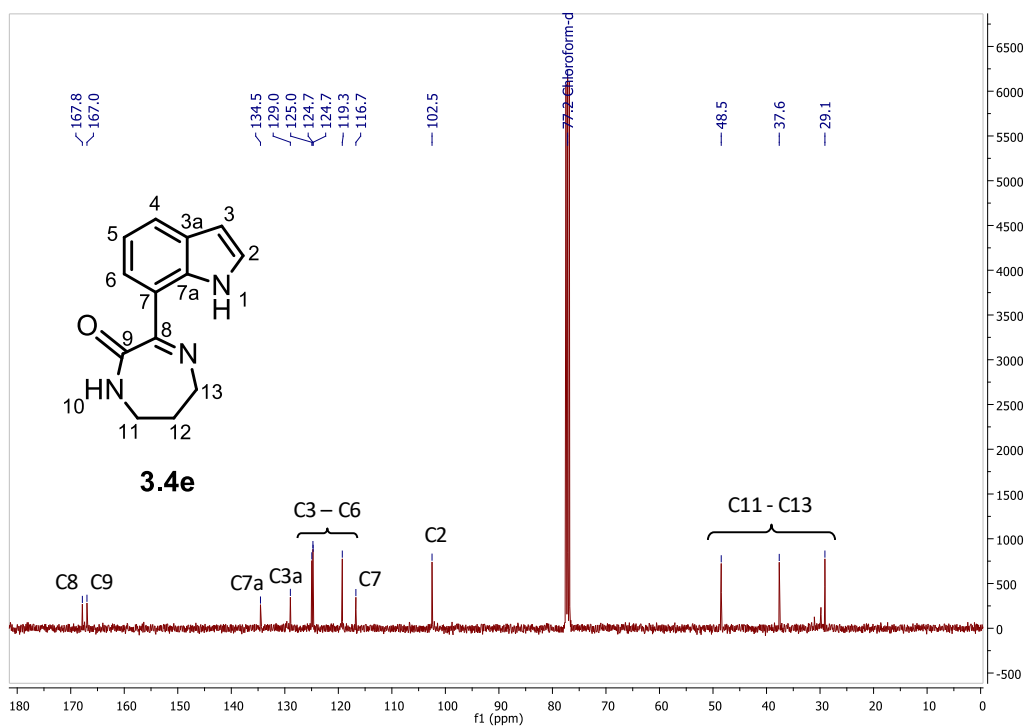


Figura 3.12. Espectro de RMN de ¹³C do composto **3.4e**, em CDCl₃.

Os sinais correspondentes aos prótons da cadeia alquílica da diamina H13 e H11, devido à sua proximidade ao grupo amida e ligação imina apresentam desvios químicos maiores, tendo sido atribuídos ao singuleto largo a $\delta = 3,93$ ppm e ao multiplete a $\delta = 3,23 - 3,14$ ppm, respetivamente. O multiplete a $\delta = 2,10 - 2,03$ ppm foi atribuído aos dois prótons da posição H12.

No espetro de RMN de ^{13}C do composto **3.4e** em CDCl_3 (Figura 3.12) observam-se dois sinais a $\delta = 167,8$ ppm e $\delta = 167,0$ ppm atribuídos aos carbonos dos grupos imina (C8) e amida (C9), respetivamente. Os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos do grupo indole surgem no intervalo entre $\delta = 134,5$ ppm e $\delta = 102,5$ ppm (C2 a C6). Os sinais que se observam entre $\delta = 48,5$ ppm e $\delta = 29,1$ ppm foram atribuídos aos carbonos da cadeia alquílica da diamina (C11, C12 e C13).

Na Figura 3.13 apresenta-se o espetro de massa obtido para o produto **3.4e**. A distribuição isotópica obtida é concordante com a calculada teoricamente, com $m/z = 228,1132$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ para a fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$.

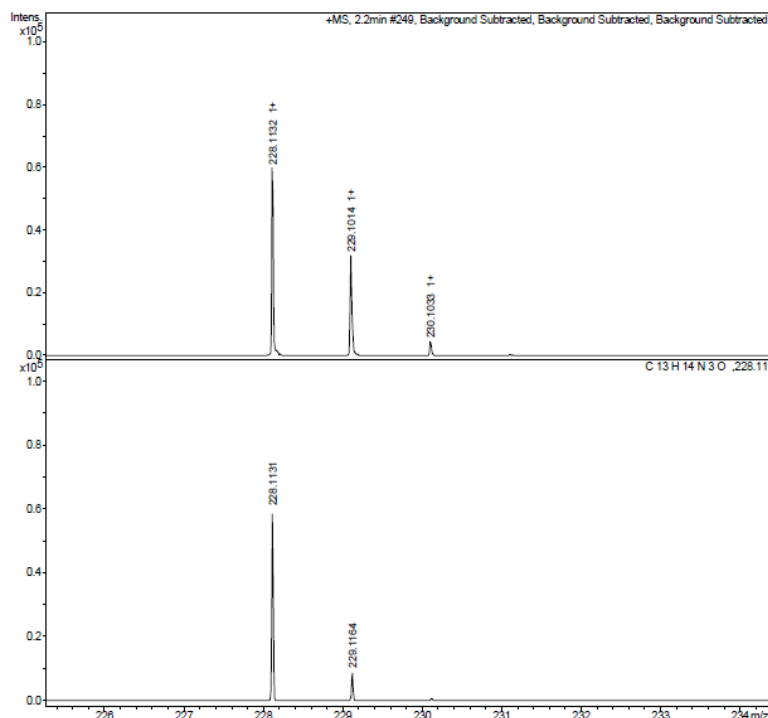
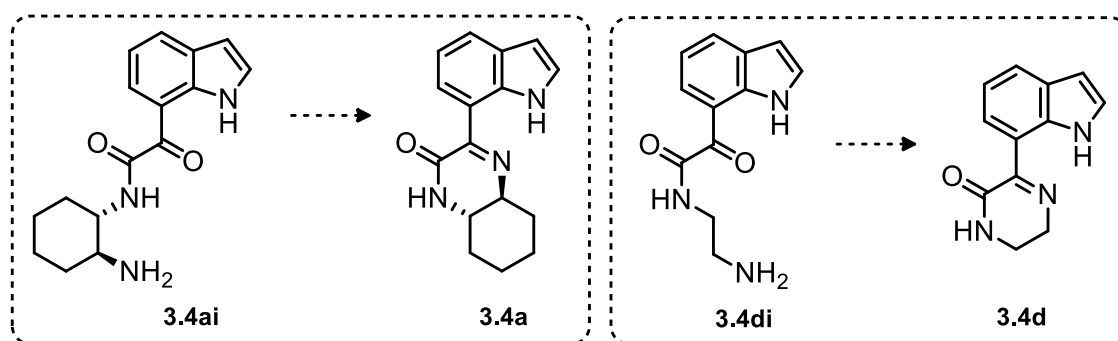


Figura 3.13. Espetro de massa ESI de alta resolução (em cima) e espetro teórico (em baixo) do produto bicíclico **3.4e**.

3.5 Estudos Computacionais - Cálculos de Estrutura Electrónica dos Derivados Bicíclicos

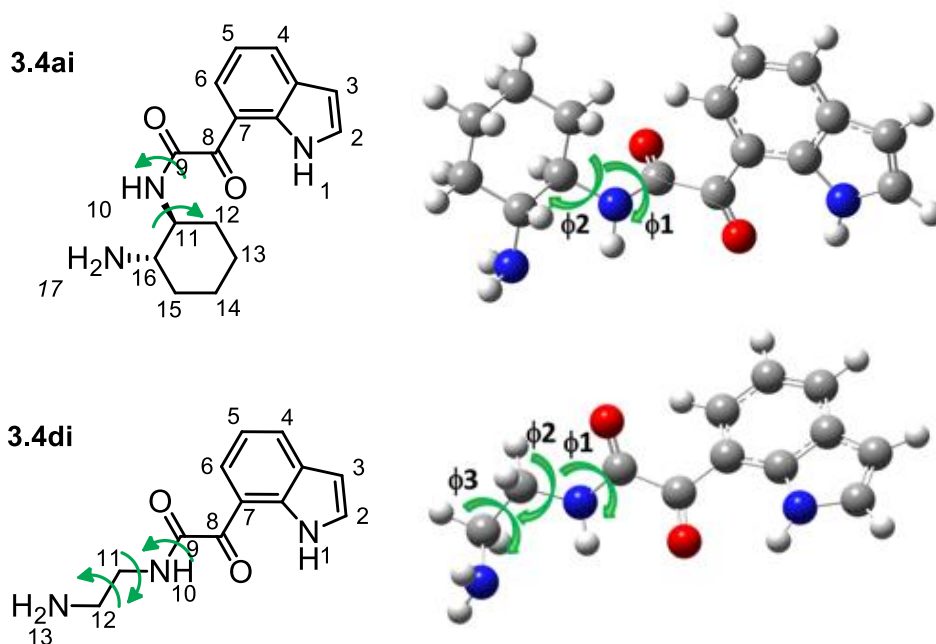
De forma a complementar os resultados obtidos experimentalmente e interpretar a formação dos produtos observados, foram efetuados cálculos de estrutura electrónica para aprofundar/estudar o passo da ciclização intramolecular e entender melhor as diferenças na seletividade observadas com as diferentes diaminas. Os cálculos de estrutura electrónica foram realizados pelo laboratório de Sistemas Multicomponentes do Centro de Química de Coimbra no Departamento de Química da FCTUC, pelo Professor Doutor Alberto Canelas Pais e pela Doutora Sandra C. C. Nunes.

Neste estudo foram consideradas as conformações cetocarboxamida intermediárias (designadas com **i**) na reação de ciclização das reações usando as diaminas **a** ((1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina) e **d** (1,2-etanodiamina) (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

As conformações dos intermediários cetocarboxamida **3.4ai** e **3.4di** foram estudadas através das superfícies de energia potencial (PES, “*Potential Energy Surface*”) a um nível semi-empírico (PM3) aplicando uma rotação de 90° dos diedros considerados mais relevantes para a ciclização (Esquema 3.16). Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa Gaussian 03 e Gamess, e as representações gráficas obtidas a partir dos programas Molden 5.0 e GaussView 3.0. As superfícies de energia potencial obtidos apresentam-se nas Figuras 3.14 e 3.15.



Esquema 3.16

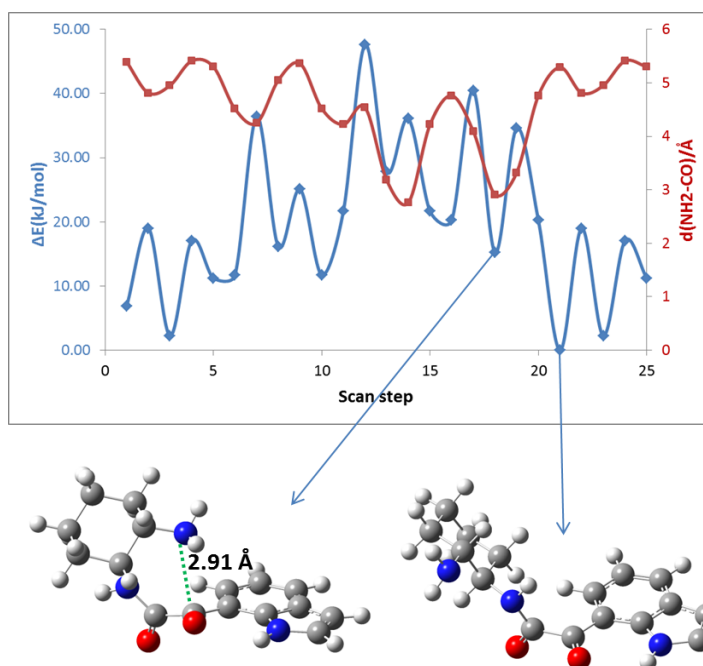


Figura 3.14. Superfície de energia potencial PES (linha azul) e distância entre NH_2 (posição 17)-CO(C8) (linha vermelha) em função da rotação dos diedros ϕ_1 e ϕ_2 para a estrutura **3.4ai** com indicação das conformações que possuem o valor mínimo de energia global (*step* 21) e valor mínimo de energia global com $d(\text{NH}_2\text{-CO}) \leq 3 \text{ \AA}$ (*step* 18). Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul indica os átomos de azoto e branco os de hidrogénio.

Da análise da Figura 3.14 podemos observar uma gama de 25 conformações (*scan step*), resultantes da aplicação da rotação de 90° dos diedros considerados mais relevantes para a ciclização, com pequenas diferenças de energia. Além dos valores mínimos de energia, avaliou-se ainda a distância entre os grupos intervinientes no processo de ciclização: o grupo NH₂ terminal (posição 17) e o grupo carbonilo da posição C8 (linha vermelha, $d(\text{NH}_2\text{-CO})$). Para cada conformação obtida foram consideradas aquelas em que $d(\text{NH}_2\text{-CO}) \leq 3 \text{ \AA}$ para averiguar se a sua estrutura poderia favorecer ou não a ciclização.

Os resultados demonstram que a conformação com o valor mínimo de energia global observado ($\Delta E = 0$; *step* 21) possui a sua estrutura distendida numa forma linear na qual o grupo NH₂ terminal (posição 17) e o grupo carbonilo (C8) estão afastados um do outro ($d(\text{NH}_2\text{-CO}) \approx 5 \text{ \AA}$). Em comparação com outros mínimos de energias observados, a aproximação destes grupos implica uma rotação em ϕ_1 de 150° para -30° e em ϕ_2 de -60° para -150°, após a qual se verifica uma redução na $d(\text{NH}_2\text{-CO})$ de 5,29 para 2,91 Å (Figura 3.14). Em seguida, considerando a diferença de energia entre o mínimo global ($\Delta E = 0$) e a conformação com menor $d(\text{NH}_2\text{-CO})$ estimou-se a penalização de energia para a torsão. A barreira de energia para a ciclização obtida foi de 15,3 kJ/mol.

Analisando a estrutura do intermediário cetocarboxamida **3.4di** a superfície de energia potencial obtida (Figura 3.15) apresenta um maior número de conformações (>120), em comparação com a Figura 3.14, com pequenas diferenças de energia. Este aumento no número de conformações é devido à maior flexibilidade da diamina **d** originando um maior número de conformações possíveis.

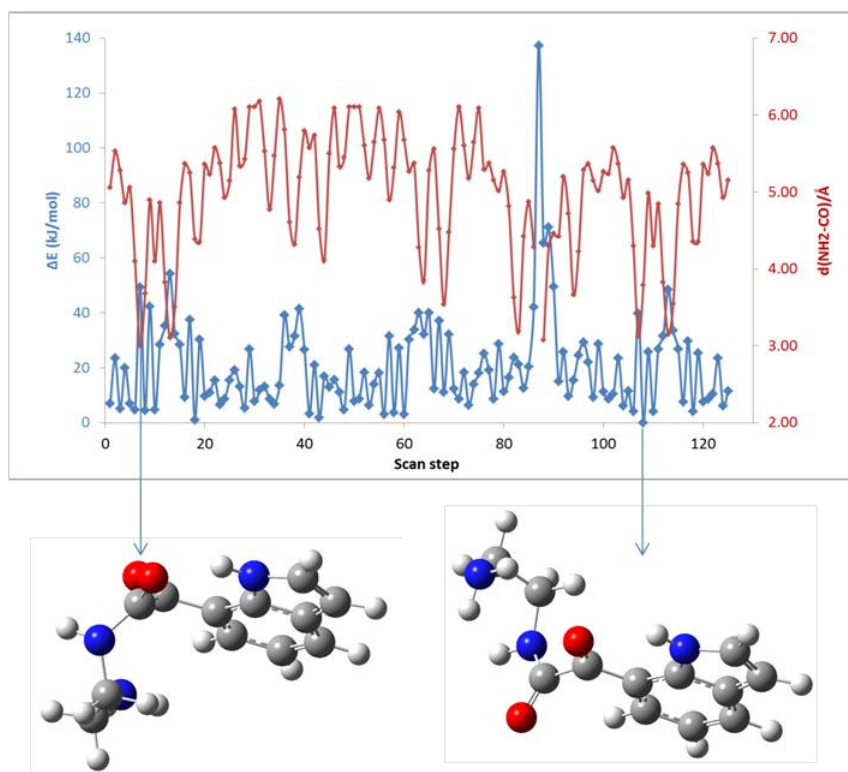
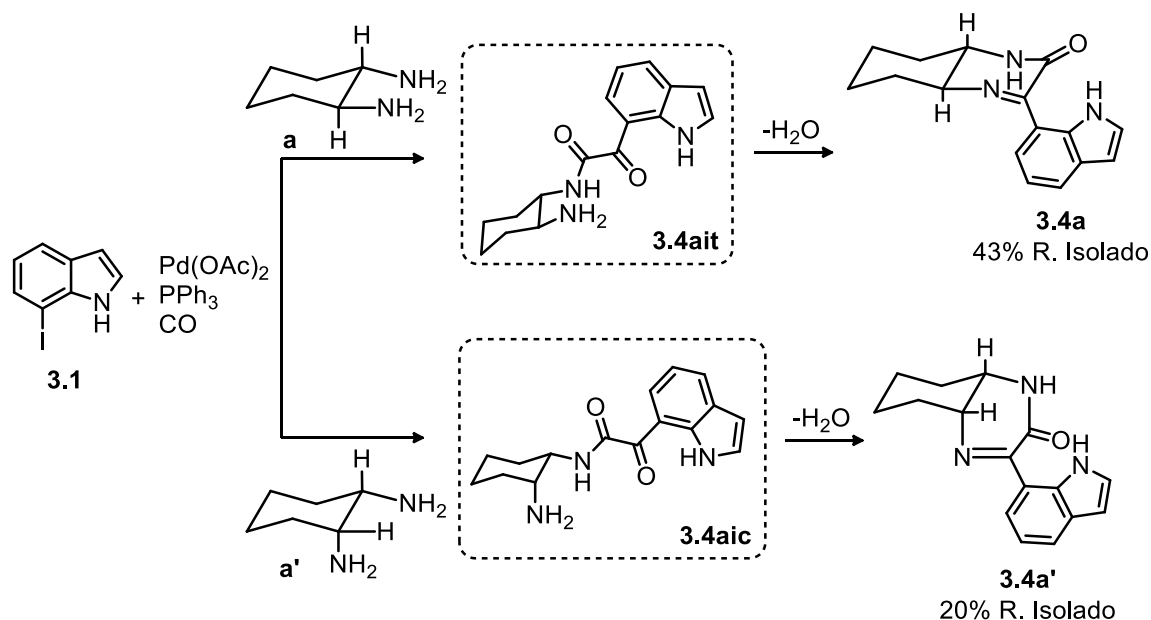


Figura 3.15. Superfície de energia potencial (linha azul) e distância entre NH₂(posição 17)-CO(C8) (linha vermelha) em função da rotação dos diedros ϕ_1 , ϕ_2 e ϕ_3 para a estrutura **3.4di** com indicação das conformações que possuem o valor mínimo de energia global e valor mínimo de energia global com $d(\text{NH}_2\text{-CO}) \leq 3 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul indica os átomos de azoto e branco os de hidrogénio.

Novamente, a conformação com o valor mínimo de energia global observado ($\Delta E = 0$) possui a sua estrutura distendida numa forma linear de forma a que o grupo NH₂ terminal (posição 13) e o grupo carbonilo (C8) estão afastados um do outro (linha vermelha). Em comparação com outros mínimos de energias observados, a aproximação destes grupos implica uma rotação em ϕ_1 de -30° para 60° , mantendo ϕ_2 e ϕ_3 inalterados a 90° e 60° , respetivamente, resultando numa diminuição de $d(\text{NH}_2\text{-CO})$ de 3,78 para 2,99 Å. Realizando a estimativa da penalização de energia para a torsão, a barreira de energia obtida foi de 49,3 kJ/mol. Este valor, em comparação com o valor obtido para o produto **3.4a** (15,3 kJ/mol) é muito superior, estando de acordo com os dados experimentais obtidos relativamente à menor seletividade para o produto cíclico **3.4d**.

Um outro aspecto importante estudado foi a viabilidade da ciclização na presença do diastereoisómero *cis* da amina **a**, (1*S*,2*R*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a'**).

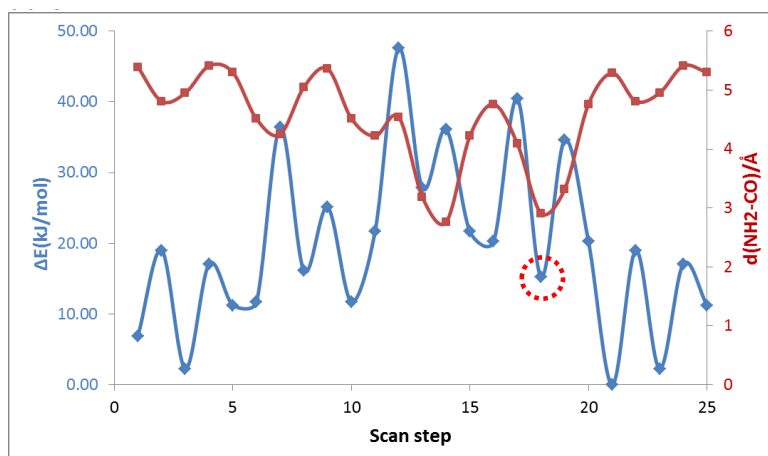


Esquema 3.17

Assim, o mesmo procedimento foi aplicado às estruturas intermediárias dos diastereoisómeros *trans* e *cis*, designados aqui como **3.4ait** e **3.4aic**, respetivamente (Esquema 3.17), analisando as superfícies de energia potencial segundo os critérios aplicados anteriormente (Figura 3.16).

No caso do diastereoisómero *cis* (**3.4aic**) a estimativa da penalização de energia para a ciclização obtida foi de 41 kJ/mol, um valor muito superior ao obtido para o diastereoisómero *trans* (**3.4ait**) (15 kJ/mol).

3.4ait



3.4aic

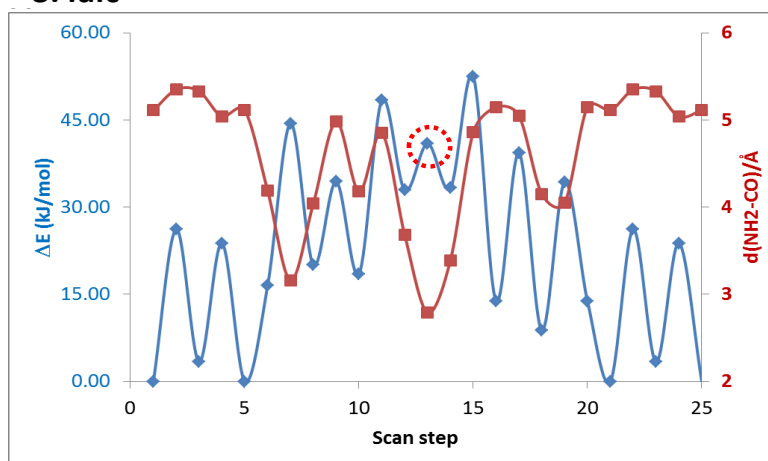


Figura 3.16. Superfícies de energia potencial (linha azul) e distâncias entre NH_2 (posição 17)- $\text{CO}(\text{C}8)$ (linha vermelha) em função da rotação dos diedros ϕ_1 e ϕ_2 para os intermediários cetocarboxamida **3.4ait** e **3.4aic** com indicação das conformações de menor energia com o menor valor de $d(\text{NH}_2\text{-CO}) \leq 3 \text{\AA}$.

Adicionalmente, no caso do diastereoisômero *cis* e considerando a sua estrutura intermediária **3.4aic** foi ainda avaliada qual a posição mais favorável para o grupo NH_2 terminal envolvido na ciclização. Deste modo, as estruturas contendo o grupo terminal NH_2 em posição equatorial e axial foram otimizadas ao nível DFT, usando o B3LYP funcional e o set 6-31G(d,p) (Figura 3.17).

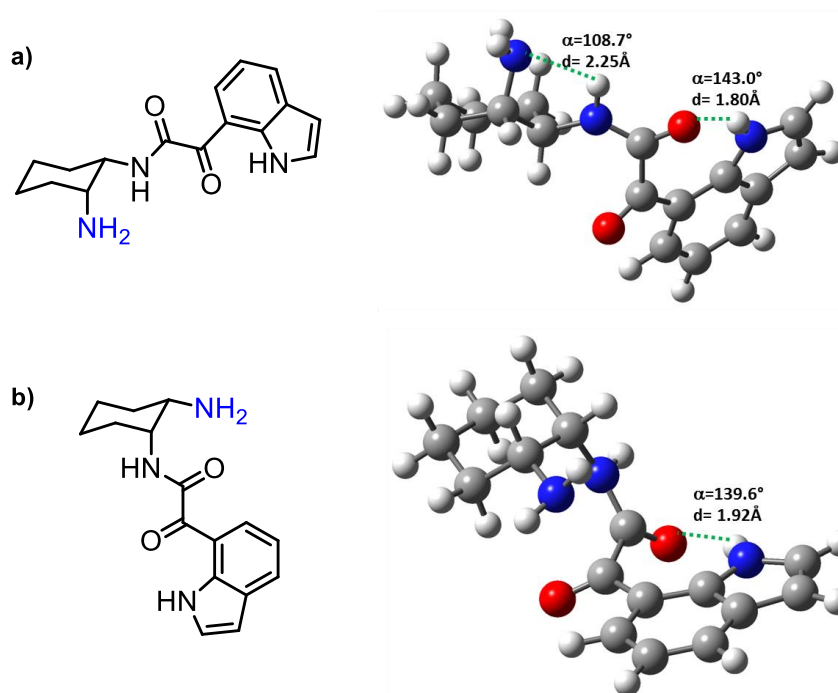
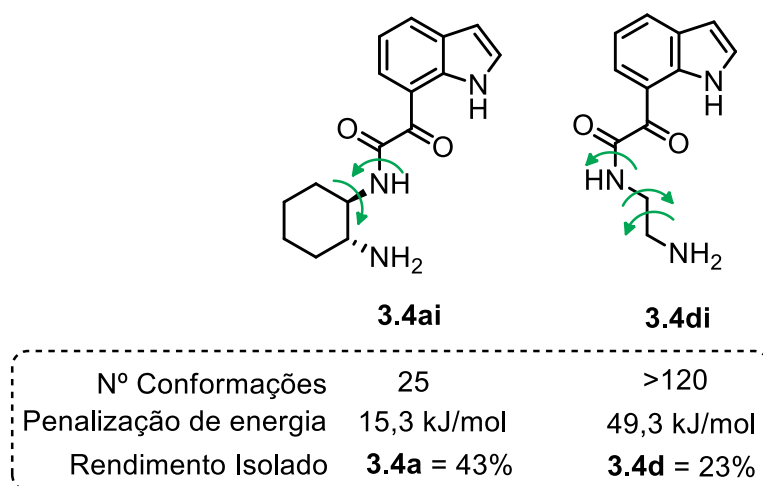


Figura 3.17. Estrutura otimizada ao nível B3LYP/6-31G(d,p) do diastereoisómero *cis* **3.4aic** com o grupo NH₂ terminal na posição axial (**a**) e equatorial (**b**). Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul indica os átomos de azoto e branco os de hidrogénio.

Comparando as estruturas otimizadas, a conformação com o grupo NH₂ terminal na posição axial (Figura 3.17a) é 50 kJ/mol mais estável que a conformação com o grupo na posição equatorial (Figura 3.17b). Em ambas estruturas existe a possibilidade de uma ligação hidrogénio entre o NH do grupo indole e um dos grupos carbonilo. A orientação destes dois grupos e a distância dador-aceitador é mais favorável quando o grupo NH₂ se encontra na posição axial ($d = 1,8 \text{ \AA}$) (Figura 3.17a). Além disso, esta estrutura beneficia ainda da possibilidade de existir outra ligação hidrogénio entre os grupos NH e NH₂ da diamina ($d = 2,25 \text{ \AA}$).

Analisando os resultados experimentais em conjunto com os estudos computacionais é possível aferir algumas conclusões interessantes. Comparando as superfícies de energia potencial obtidas para os dois intermediários cetocarboxamidas considerados (**3.4ai** e **3.4di**) é possível observar uma diferença notória entre o número

de conformações possíveis para cada intermediário, sendo muito superior para **3.4di** (Esquema 3.18). Além disso, o valor da barreira energética calculada para cada um destes intermediários é também significativo (15,3 kJ/mol **3.4ai** vs 49,3 kJ/mol **3.4di**).

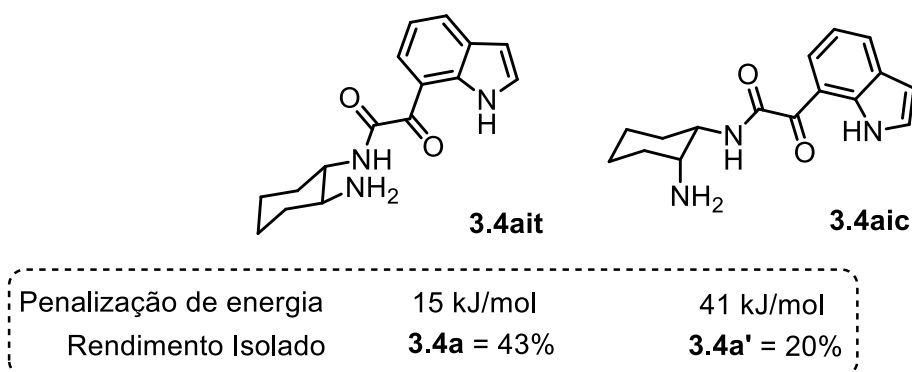


Esquema 3.18

No caso da diamina **a**, a sua rigidez estrutural por um lado limita o número de conformações possíveis e por outro favorece a proximidade entre os grupos envolventes na ciclização (NH₂ terminal e CO). Estes fatores, em conjunto com o baixo valor da barreira de energia para a ciclização determinam a possibilidade de ocorrer o ataque nucleofílico ao grupo carbonilo resultando no produto cíclico **3.4a** estando em concordância com a elevada seletividade obtida experimentalmente neste caso (rendimento isolado de 43%) (Esquema 3.18).

Por outro lado, no caso da diamina **d** dada a flexibilidade e liberdade de rotação da pequena cadeia alquílica, existe um maior número de conformações possíveis. As conformações mais estáveis são aquelas que possuem uma estrutura distendida onde os grupos NH₂ terminal e CO se encontram mais afastados e o valor da barreira de energia obtido para a ciclização foi muito superior ao obtido para a diamina **a** (49,3 kJ/mol) (Esquema 3.18). Estes dados corroboram a diminuição da seletividade observada experimentalmente. Com a diamina **d** além de um menor rendimento isolado do produto bicíclico **3.4d** (23%) observou-se ainda a formação dos respetivos produtos carboxamida (**3.2d**) e di-cetocarboxamida (**3.5d**) (Tabela 3.4, entrada 4).

Relativamente ao estudo com os diastereoisómeros *cis* (**3.4aic**) e *trans* (**3.4ait**) da diamina **a**, a diferença de valores de penalização de energia para a ciclização obtidos para cada conformação (41 kJ/mol **3.4aic** vs 15 kJ/mol **3.4ait**) está em concordância com os resultados experimentais onde se obteve um maior rendimento isolado do produto bicíclico quando se usou o diastereoisómero *trans* (43% **3.4a** vs 20% **3.4a'**) (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

No caso do diastereoisómero *cis* **3.4aic**, além do elevado o valor da penalização energética para a ciclização (41 kJ/mol), analisando a estrutura otimizada mais estável, que possui o grupo NH₂ livre na posição axial (Figura 3.17a), conclui-se que a ocorrência da ciclização pressupõe uma elevada tensão na molécula. Esta análise permite interpretar os valores de conversão e seletividade observadas na reação usando o diastereoisómero *cis* (**a'**) como nucleófilo. Apesar desta apresentar um elevado rendimento obtido para o produto bicíclico **3.4a'** (92%) observou-se uma baixa conversão (56%) (Tabela 3.4, entrada 2).

Caracterização DFT dos produtos bicíclicos sintetizados

A geometria dos compostos bicíclicos sintetizados (Esquema 3.20) foi otimizada com cálculos do tipo DFT, usando o B3LYP funcional e o set 6-31G(d,p) (Figura 3.18).

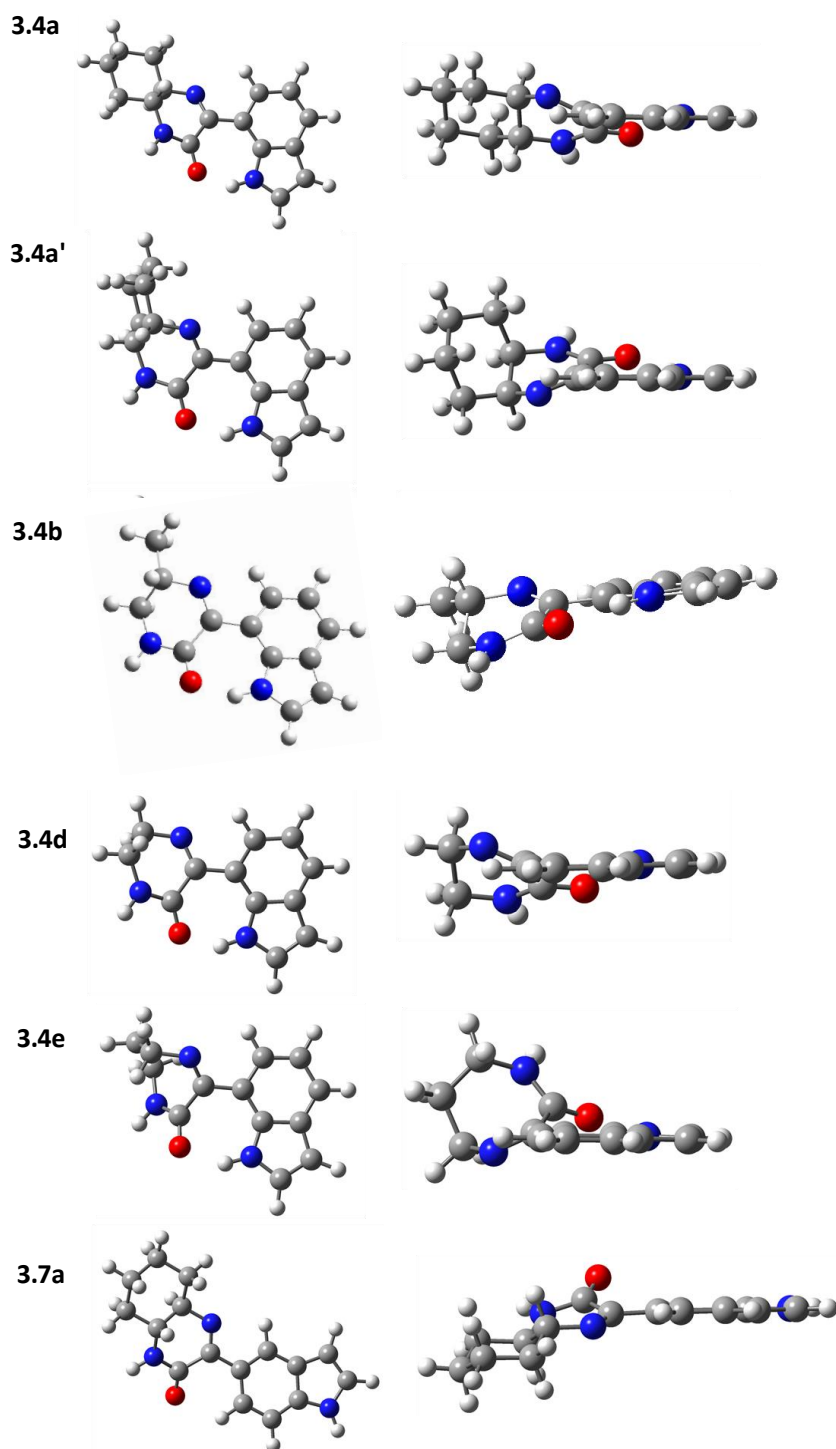
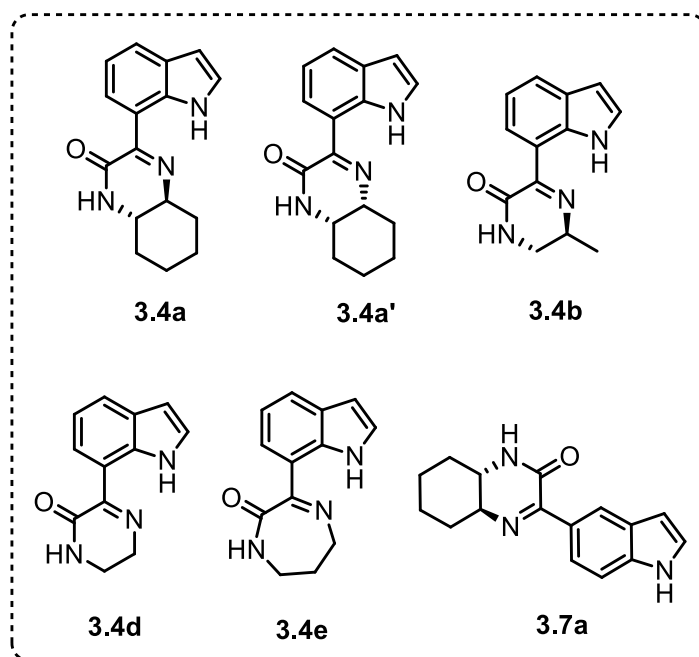


Figura 3.18. Estruturas otimizadas (DFT, B3LYP/6-31G(d,p)) dos produtos bicíclicos obtidos. A coluna à direita indica as moléculas orientadas no plano do grupo indole. Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul indica os átomos de azoto e branco os de hidrogénio.



Esquema 3.20

A estrutura dos produtos bicíclicos é caracterizada por um arranjo quase planar dos grupos imina-amida em relação ao grupo indole, havendo a possibilidade de uma ligação de hidrogênio entre o NH do grupo indole e o átomo de oxigênio do grupo amida, como referido anteriormente.

Os valores da distância de ligação, ângulos diedros e os parâmetros que caracterizam as ligações hidrogênio são apresentados na Tabela 3.5 tendo em conta a numeração dos átomos apresentada na Figura 3.19.

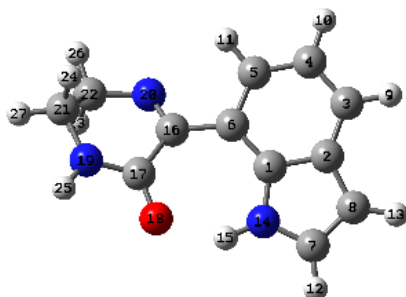


Figura 3.19. Numeração dos átomos considerada para a estrutura comum aos produtos otimizados ao nível DFT.

Tabela 3.5. Parâmetros estruturais característicos das estruturas otimizadas apresentadas na Figura 3.18 considerando a numeração dos átomos indicada na Figura 3.19.

Produto						
Diedro	3.4a	3.4a'	3.4b	3.4d	3.4e	3.7a
$C_5C_6C_{16}N_{20}/^\circ$	24,8	-22,2	-19,6	25,9	-28,3	-16,0
$C_6C_{16}N_{20}C_{22}/^\circ$	-173,6	176,2	173,8	-173,3	175,3	178,7
$C_{16}N_{20}C_{22}C_{21}/^\circ$	36,6	-36,5	-32,9	35,2	-75,7	35,7
$C_5C_6C_{16}C_{17}/^\circ$	-152,9	155,3	159,4	-151,9	148,7	161,4
$C_6C_{16}C_{17}N_{19}/^\circ$	152,9	-156,3	-155,9	153,6	-121,5	164,3
Ligação hidrogénio						
$\alpha(N_{14}H_{15}O_{18})/^\circ$	141,9	142,2	143,2	141,4	142,5	-----
$d(H_{15}\dots O_{18})/\text{Å}$	1,79	1,78	1,76	1,80	1,85	-----
Ordem de ligação						
C_6-C_{16}	1,018	1,017	1,493	1,017	1,019	1,037
$C_{16}-N_{20}$	1,691	1,686	1,286	1,712	1,740	1,703
$C_{16}-C_{17}$	0,898	0,902	1,533	0,900	0,870	0,894
$C_{17}-N_{19}$	1,141	1,146	1,355	1,141	1,157	1,092

Da análise da Tabela 3.5 pode observar-se que a ordem de ligação obtida para a ligação carbono-carbono entre o grupo indole e o grupo imina-cetoamida (C6-C16) é de 1,018 para o produto **3.4a** e de 1,691 para a ligação carbono-azoto (C16-N20) confirmando a presença da ligação C=N já evidenciada na caracterização efectuada por RMN e IV. Em comparação com o produto **3.4a'**, apesar das semelhanças nos valores apresentados, a orientação do anel ciclohexano relativamente ao grupo imina-amida é bastante diferente. O produto **3.4a** tem uma estrutura globalmente mais planar na qual o anel ciclohexano apresenta uma configuração quase paralela ao grupo do indole, sendo mais estável ($\Delta E \approx 4$ kJ/mol) do que o produto **3.4a'**. Neste caso, o anel ciclohexano apresenta uma configuração quase perpendicular ao grupo do indole e os valores de ordem de ligação obtidos para a ligação carbono-carbono (C6-C16) e para a ligação carbono-azoto (C16-N20) são de 1,017 e de 1,686, respetivamente.

O produto **3.4e**, que possui um anel de 7 membros, é aquele em que se observa um maior desvio ao plano. Por sua vez, o produto **3.7a** possui a configuração mais planar de entre todos favorecendo alguma deslocalização electrónica para a ligação C6-C16 originando um aumento da ordem de ligação (1,037). Neste caso, a configuração mais planar e o posicionamento entre o grupo imina-amida e o grupo indole impede a existência de ligações hidrogénio intramoleculares que se observam nas outras estruturas (Figura 3.18).

Em suma, os estudos computacionais efetuados permitiram uma melhor interpretação do processo de ciclização que dá origem aos derivados bicíclicos e da estabilidade dos mesmos.

Os resultados obtidos através destes estudos computacionais corroboram os resultados experimentais obtidos permitindo concluir que a flexibilidade da diamina tem uma forte influência na seletividade para a formação dos produtos bicíclicos.

3.6 Conclusão

Neste capítulo foram estudados processos catalíticos para a síntese de derivados de indole. Partindo de um iodo-indole como substrato modelo, com base na reação de aminocarbonilação catalisada por paládio, dois conjuntos de compostos com grupos funcionais diferentes foram sintetizados.

Inicialmente foi efetuada a otimização das condições da reação de aminocarbonilação usando o 7-iodo-indole **3.1** como substrato modelo e a diamina (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) como nucleófilo. Em condições de baixas pressões (10 bar CO) e altas temperaturas (100 °C) foi possível promover a seletividade da reação para a formação de dicarboxamidas derivadas do indole. Além disso, na presença de aminas alquílicas quirais e de uma diamina aromática quiral o sistema catalítico Pd/PPh₃ conduziu a uma conversão completa e uma seletividade para dicarboxamidas entre 46 e 55%.

Além dos produtos dicarboxamidas, a otimização das condições de reação permitiu o controlo da seletividade da reação para a síntese de derivados bicíclicos do indole contendo as funções imina e amida através de uma reação dominada de aminocarbonilação/ciclização *in situ*. Estes novos produtos, obtidos em condições de altas pressões (30 bar CO) e temperaturas moderadas (80 °C) que favorecem a dupla carbonilação, resultam de uma ciclização intramolecular do intermediário cetocarboxamida por ataque nucleofílico da amina terminal ao carbono do grupo carbonilo e eliminação de água. A influência da estrutura da diamina neste processo de ciclização foi também estudada. Os melhores resultados foram obtidos com a diamina cíclica (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**), com uma estrutura mais rígida, apresentando uma elevada conversão e seletividade para o derivado bicíclico **3.4a** (99% de conversão e 86% seletividade).

Com o intuito de elucidar e explicar a seletividade da reação observada para diferentes diaminas utilizadas foram efetuados estudos computacionais a um nível semi-empírico. Os cálculos de estrutura electrónica das várias conformações intermediárias a nível PM3 e otimização das estruturas a nível DFT permitiram corroborar os resultados experimentais obtidos. A análise das distâncias entre os grupos relevantes para a

ciclização (grupo NH₂ terminal e grupo CO) das conformações intermediárias revelou que no caso da diamina (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**), que possui uma estrutura rígida, as conformações de menor energia cuja distância entre estes grupos é menor têm uma barreira energética para a ciclização mais baixa, favorecendo assim a ciclização *in situ*. No caso da diamina alifática linear (1,2-etanodiamina (**d**)) o valor de energia obtido foi muito superior (49 kJ/mol) permitindo interpretar o baixo valor de rendimento obtido.

Estes estudos de reações de aminocarbonilação de halo-aromáticos usando diaminas como nucleófilos e da racionalização da seletividade observada através de estudos computacionais abrem perspectivas futuras para novos processos de síntese de compostos pertencentes à família do indole, das pirazinonas e benzodiazepinonas que podem apresentar grande potencial biológico. Os resultados preliminares da sua avaliação biológica, que está em curso, são muito promissores, mas encontram-se fora do âmbito desta tese.

3.7 Referências

1. Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M., *Chemical Reviews* **2013**, 113 (1), 1-35.
2. Shaikh, T. M.; Hong, F.-E., *Journal of Organometallic Chemistry* **2016**, 801, 139-156.
3. Sravanthi, T. V.; Manju, S. L., *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, 91, 1-10.
4. Lal, S.; Snape, T. J., *Current Medicinal Chemistry* **2012**, 19, 4828-4837.
5. Kianmehr, E.; Ghanbari, M.; Faghih, N.; Rominger, F., *Tetrahedron Letters* **2012**, 53 (15), 1900-1904.
6. Sandtorv, A. H., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, 357 (11), 2403-2435.
7. Leitch, J. A.; Bhonoah, Y.; Frost, C. G., *ACS Catalysis* **2017**, 7 (9), 5618-5627.
8. Guo, S.; Tao, L.; Wang, F.; Fan, X., *Chemistry - An Asian Journal* **2016**, 11 (21), 3090-3096.
9. Yoo, J. M.; Ho, S. L.; Cho, C. S., *Synlett* **2016**, 27 (09), 1383-1386.
10. Cacchi, S.; Fabrizi, G., *Chemical Reviews* **2011**, 111 (5), PR215-PR283.
11. Yang, Y.; Qi, X.; Zhao, Y.; Mu, Y.; Shi, Z., *Journal of American Chemical Society* **2016**, 138, 495-498.
12. Li, Y.; Wang, W.-H.; Yang, S.-D.; Li, B.-J.; Feng, C.; Shi, Z.-J., *Chemical Communications* **2010**, 46 (25), 4553-4555.
13. Ferretti, F.; El-Atawy, M. A.; Muto, S.; Hagar, M.; Gallo, E.; Ragaini, F., *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015 (26), 5712-5715.
14. Han, Q.; Fu, S.; Zhang, X.; Lin, S.; Huang, Q., *Tetrahedron Letters* **2016**, 57 (37), 4165-4169.
15. Prajapati, S. K.; Nagarsenkar, A.; Guggilapu, S. D.; Gupta, K. K.; Allakonda, L.; Jeengar, M. K.; Naidu, V. G. M.; Babu, B. N., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, 26, 3024-3028.
16. Carrilho, R. M. B.; Almeida, A. R.; Kiss, M.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Dąbrowski, J. M.; Moreno, M. J. S. M.; Pereira, M. M., *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015 (8), 1840-1847.
17. Carrilho, R. M. B.; Pereira, M. M.; Takács, A.; Kollár, L., *Tetrahedron* **2012**, 68 (1), 204-207.
18. Takács, A.; Szilágyi, A.; Ács, P.; Márk, L.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Kollár, L., *Tetrahedron* **2011**, 67 (13), 2402-2406.
19. Takács, A.; Abreu, A. R.; Peixoto, A. F.; Pereira, M.; Kollár, L., *Synthetic Communications* **2009**, 39 (9), 1534-1548.
20. Skoda-Földes, R.; Kollár, L., *Current Organic Chemistry* **2002**, 6, 1097-1119.
21. Brennfuhrer, A.; Neumann, H.; Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (23), 4114-4133.
22. Grigg, R.; Mutton, S. P., *Tetrahedron* **2010**, 66 (30), 5515-5548.
23. Du, H.; Ruan, Q.; Qi, M.; Han, W., *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (15), 7816-7823.
24. Muzart, J., *Tetrahedron* **2009**, 65 (40), 8313-8323.

CAPÍTULO 4

Experimental

Nesta secção é providenciada toda a informação relativamente a materiais reagentes e solventes, bem como técnicas e instrumentação usadas durante este trabalho.

4.1. Reagentes, materiais e solventes

Todos os reagentes foram diretamente adquiridos da *Merck, Fluka, Strem* ou *Sigma-Aldrich*, exceto se indicado.

Os reagentes sensíveis ao ar e humidade foram manuseados sob atmosfera de azoto, num sistema de vácuo, usando técnicas de *Schlenk*.¹ Todo o material de vidro foi seco numa estufa a 100 °C. A cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada usando placas de sílica gel 60 (Fluka) com indicador de fluorescência UV₂₅₄ and UV₃₆₆ e a cromatografia em coluna foi realizada usando sílica gel 60 (partículas de tamanho 0,06-0,20 mm), previamente seca. Os solventes usados no decorrer deste trabalho foram purificados por simples destilação ou secagem conforme descrito na literatura.²

Diclorometano (CH₂Cl₂) e clorofórmio (CHCl₃)

O respetivo solvente clorado foi colocado num balão de fundo redondo, com cloreto de cálcio anidro e pedra pomas. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (40 °C para o diclorometano e 61 °C para o clorofórmio), durante duas horas. Após destilação, o solvente foi recolhido, passou através de uma coluna de alumina básica e foi armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

Acetato de etilo (EtOAc)

O acetato de etilo foi colocado num balão de fundo redondo, com cloreto de cálcio anidro e pedra pomos. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (77 °C), durante duas horas. Após destilação, o solvente foi recolhido e passado através de uma coluna de alumina básica e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

n-Hexano

O n-hexano foi colocado num balão de fundo redondo, com cloreto de cálcio anidro e pedra pomos. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (68-69 °C), durante três horas. Após destilação, o solvente foi recolhido, passou através de uma coluna de alumina básica e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

Dioxano

O solvente foi colocado num balão de fundo redondo, com sódio e benzofenona. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (101-102 °C), até ser observada uma forte coloração azul. Após destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

Tolueno

O tolueno foi colocado num balão de fundo redondo, com sódio e benzofenona. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (110 °C), até ser observada uma forte coloração azul. Após destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

N,N-Dimetilformamida (DMF)

O DMF foi colocado num balão de fundo redondo, com hidreto de cálcio. A mistura foi deixada sob refluxo a 80 °C durante 6 horas. Após filtração do hidreto de cálcio e destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å),

Trietilamina

A trietilamina foi colocada num balão de fundo redondo, com sódio e benzofenona. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (90 °C), até ser observada uma forte coloração azul. Após destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

4.2. Instrumentação

Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram adquiridos num espectrómetro Bruker 400 equipamento do Departamento de Química da Universidade de Coimbra usando CDCl_3 como solvente, a não ser que outro seja referido. Os desvios químicos de ^1H e de ^{13}C , expressos em δ ppm, são geralmente relativos ao clorofórmio deuterado (CDCl_3).

Os dados obtidos encontram-se indicados pela seguinte ordem: Núcleo (aparelho, solvente): desvio químico (δ , ppm) [multiplicidade do sinal (s – singuleto, sl – singuleto largo, d – duplete, t – tripleto, q – quarteto, dd – duplo duplete, m – multiplete), constante de acoplamento (J , em Hertz), intensidade relativa (nH, como número de prótons), atribuição na estrutura.

Cromatografia Gasosa (GC)

A Cromatografia gasosa foi realizada num aparelho Agilent-7820A equipado com uma coluna capilar apolar HP-5 (5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano), com 30 m de comprimento e 0,32 mm de diâmetro interno, com detetor FID, do Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

Cromatografia Gasosa Acoplado com Espetrometria de Massa (GC-MS)

A análise por GC-MS foi realizada num cromatografo de gás Agilent 7820 GC System Technologies equipado com uma coluna capilar HP-5 MS acoplado a um espectrómetro de massa Agilent 5905 MSD System Technologies, do Departamento de Química, da Universidade de Coimbra.

Espetroscopia de Infravermelho (IV)

As análises de espectroscopia de infravermelho foram realizadas num aparelho *FTIR Nicolet Nexus 670*, através de pastilhas de KBr (2 mg de composto em 200 mg de KBr), do Departamento de Química, da Universidade de Coimbra.

Espetrometria de Massa (MS)

As análises de espetrometria de massa foram realizadas num aparelho de análise de massa equipado com um módulo *Q Exactive Focus*, na Unidade de Espetrometria de Massa do Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier (ITQB/iBET) em Oeiras. As análises de espetrometria de massa de alta resolução foram realizadas num aparelho *Bruker Microtof*, equipado com um detetor seletivo de ESI, pertencente à Unidade de Masas e Proteómica da Universidade de Santiago de Compostela.

Equipamento Micro-Ondas

As reações assistidas por micro-ondas efetuadas foram realizadas num equipamento micro-ondas *CEM Discover® SP* com um kit de adição de gases (*Discover® Gas Addition*) ligado a uma linha de gases do Departamento de Química da Universidade de Coimbra. Foram usados tubos de vidro apropriados para o efeito com capacidade de 10 mL.

Pontos de Fusão

Pontos de fusão, com valores não corrigidos, foram determinados num microscópio capilar *Electrothermal Melting Point*, do Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

4.3. Experimental Referente ao Capítulo 2

Nesta secção serão apresentados os procedimentos experimentais referentes aos compostos apresentados no Capítulo 2, assim como a sua completa caracterização.

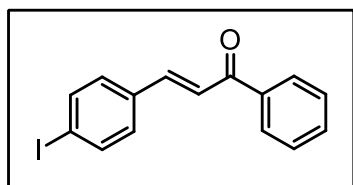
Experimental referente à Secção 2.3.1. Síntese de Substratos por *via* Mecanoquímica: Iodo-Chalconas e Iodo-Pirazolinas

As reações utilizando ação mecânica foram realizadas num reator desenvolvido pelo Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra (DEMUC) em colaboração com o Departamento de Química da FCTUC. O reator designado de sistema de parafuso único (SPU) consiste numa fresa de aço de inox acoplado a um motor elétrico, que permite o controlo da rotação, e um vaso cilíndrico dimensionado para maximizar a tensão de corte entre a fresa e a superfície os reagentes.

No suporte de aço inoxidável coloca-se a quantidade apropriada de aldeído, base e cetona. A mistura é sujeita a ação mecânica com uma rotação constante de 230 rpm, durante o tempo apropriado. Os produtos obtidos foram recristalizados em etanol ou purificados por coluna cromatográfica em sílica gel.

(*E*)-3-(4-iodofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **2.6**

Seguindo o procedimento geral descrito acima, o 4-iodobenzaldeído (1,16 g, 5 mmol), o KOH (28 mg, 10 mol %) e a acetofenona (0,6 mL, 5 mmol) foram colocados no suporte de aço inoxidável e sujeitos a ação mecânica durante 10 min. O sólido obtido foi recristalizado em etanol. O produto **2.6** foi obtido como um sólido cristalino branco, com um rendimento de 58 % (966 mg, 2,89 mmol).

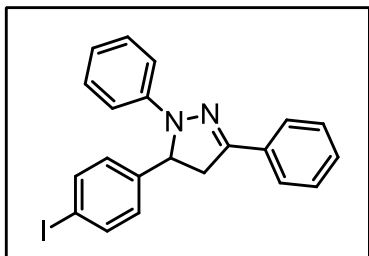


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,02 – 8,00 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 15,5, 8,3 Hz, 3H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190,4; 143,7; 138,3; 138,2; 134,5; 133,1; 130,0; 128,8; 128,6; 122,8; 97,0. GC/MS (EI) (*m/z*) = 334,0; *R*_t = 16,807 min.

5-(4-iodofenil)-1,3-difenil-1*H*-pirazole **2.8**

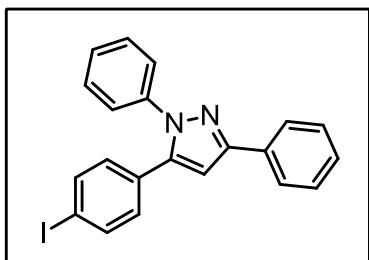
Seguindo o procedimento geral descrito acima, o 4-iodobenzaldeído (348 mg, 1,5 mmol), o KOH (85 mg, 1,5 mmol), a acetofenona (0,175 mL, 1,5 mmol) e a fenil-hidrazina (0,112 mL, 2,25 mmol) foram colocados no suporte de aço inoxidável e sujeitos a ação

mecânica durante 10 min. O sólido obtido foi recristalizado em etanol. O produto **2.8** foi obtido como um sólido cristalino branco, com um rendimento de 42% (266 mg, 0,63 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,72 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 3H), 7,20 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 13,6, 7,9 Hz, 4H), 6,81 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 12, 7 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 16,6, 12,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 16,9, 6,9 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152,2; 144,8; 142,5; 138,5; 138,4; 129,1; 128,9; 128,7; 128,1; 125,9; 119,5; 113,5; 93,1; 64,1; 43,6. ESI-MS: calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{IN}_2$ [M^+] 424,0431. Obtido: 424,0419.

5-(4-iodofenil)-1,3-difenil-1H-pirazole 2.8a



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,92 – 7,90 (m, 2H), 7,67 – 7,64 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 6H), 7,02 – 7,00 (m, 2H), 6,82 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152,2; 143,5; 139,9; 137,8; 132,8; 130,5; 130,1; 129,2; 128,8; 128,3; 127,9; 126,0; 125,5; 105,4; 94,5.

Experimental referente às Secções 2.2 e 2.3.2

2.2. Aminocarbonilação do Iodobenzeno Usando Alilamina como Nucleófilo

2.3.2. Aminocarbonilação de Iodo-Aromáticos Usando Irradiação Micro-Ondas

Nesta secção são descritos os procedimentos das reações de aminocarbonilação com irradiação micro-ondas e com aquecimento convencional. As reações com irradiação micro-ondas foram efetuadas num equipamento micro-ondas *CEM Discover® SP* com um *kit* de adição de gases (*Discover® Gas Addition*), usando tubos de vidro apropriados para o efeito, com capacidade de 10 mL. As reações de aminocarbonilação utilizando aquecimento convencional foram realizadas no sistema de alta pressão do Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

Procedimento geral para reações de aminocarbonilação

Aquecimento convencional: Numa experiência típica de aminocarbonilação, o precursor de paládio Pd(OAc)₂ e, quando apropriado, o complexo de Mo(CO)₆ foram colocados no interior do reator. Após 3 ciclos de CO/vácuo, o substrato, o nucleófilo, a base e o solvente foram adicionados *via* cânula e o reator foi pressurizado com 3 bar de CO e mantido à temperatura de 125 °C, durante 60 ou 90 min, conforme indicado. No fim da reação, o reator foi lentamente arrefecido à temperatura ambiente e despressurizado.

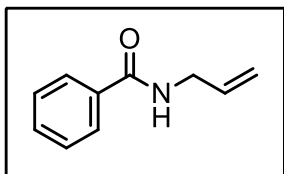
Irradiação micro-ondas: Numa experiência tipo de aminocarbonilação com irradiação micro-ondas, o precursor de paládio Pd(OAc)₂ e, quando apropriado, o complexo de Mo(CO)₆, o substrato, o nucleófilo, o solvente e a base foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. As reações decorreram a uma temperatura de 125 °C durante 5 min, aplicando uma potência inicial de 150 W.

No final de cada reação, a mistura reacional foi filtrada num funil de placa porosa, com uma pequena camada de celite, eluindo com EtOAc. Após evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com uma solução de H₂O. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à *secura*. As amostras de crude foram analisadas por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e/ou GC-MS de forma a determinar a conversão e seletividade. Os produtos foram isolados e purificados recorrendo a cromatografias por coluna de sílica gel e cromatografia de sílica gel em camada fina, e foram caracterizados usando técnicas espectroscópicas adequadas, nomeadamente RMN de ¹H e de ¹³C e espectrometria de massa.

N-alilbenzamida 2.2a

Seguindo o procedimento geral descrito acima, o precursor de paládio Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), o Mo(CO)₆ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.1** (45 µL, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU (180 µL, 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. Após o *work-up* descrito acima e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma

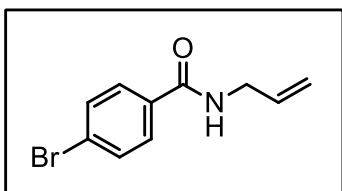
mistura de CH₂Cl₂/EtOAc (10:1) o produto **2.2a** foi obtido na forma de um óleo amarelo, com um rendimento isolado de 23% (15 mg, 0,09 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,78 (m, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 6,32 (sl, 1H), 5,99 – 5,87 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 10,2, 1,3 Hz, 1H), 4,10 – 4,06 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167,5; 134,6; 134,3; 131,6; 128,7; 127,0; 116,8; 42,5. GC/MS (EI) (*m/z*) = 161,1; R_t = 10,324 min.

N-allyl-4-bromobenzamida 2.15

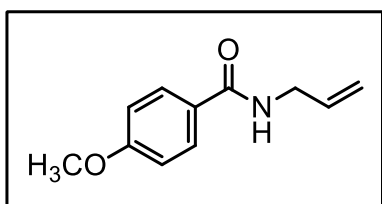
Seguindo o procedimento geral descrito acima, o precursor de paládio Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), o Mo(CO)₆ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.10** (112 mg, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU (180 μL, 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. Após o *work-up* descrito acima e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de EtOAc/*n*-hexano (1:2) o produto **2.15** foi obtido na forma de um sólido castanho claro, com um rendimento isolado de 17% (15 mg, 0,06 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,66 – 7,64 (m, 2H), 7,58 – 7,56 (m, 2H), 6,20 (sl, 1H), 5,96 – 5,89 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 10,2, 1,3 Hz, 1H), 4,09 – 4,06 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166,5; 134,0; 133,4; 132,0; 128,7; 126,3; 117,1; 42,7. GC/MS (EI) (*m/z*) = 240,9; R_t = 12,78 min.

N-allyl-4-metoxibenzamida 2.16

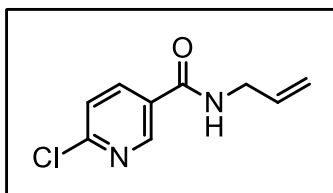
Seguindo o procedimento geral descrito acima, o precursor de paládio Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), o Mo(CO)₆ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.11** (93 mg, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU, 180 μL, 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. Após o *work-up* descrito acima e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de CH₂Cl₂/EtOAc (1:1) o produto **2.16** foi obtido na forma de um sólido bege, com um rendimento isolado de 25% (19 mg, 0,1 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,96 – 5,89 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,2, 1,3 Hz, 1H), 4,07 - 4,04 (m, 2H), 3,83 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 167,0; 162,3; 134,5; 128,8; 126,8; 116,6; 113,9; 55,5; 42,5. GC/MS (EI) (m/z) = 191,1; R_t = 12,75 min.

N-allyl-6-cloronicotinamida 2.17

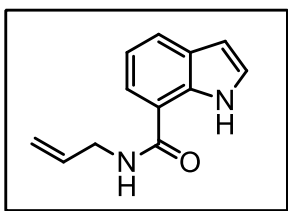
Seguindo o procedimento geral descrito acima, o precursor de paládio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 mg, 0,01 mmol), o $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.12** (95 mg, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU, 180 μL , 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. Após o *work-up* descrito acima e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1) o produto **2.17** 23% (18 mg, 0,09 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,97 – 5,90 (m, 1H), 5,30 – 5,30 (m, 1H), 5,23 (dd, J = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 4,12 – 4,08 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164,5; 154,5; 148,0; 138,1; 133,6; 129,2; 124,6; 117,6; 42,8. HRMS (ESI): calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197,0476. Obtido: 197,0477.

N-allyl-1H-indole-7-carboxamida 2.18

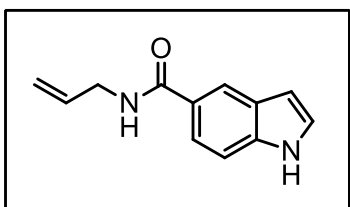
Seguindo o procedimento geral descrito acima, o precursor de paládio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 mg, 0,01 mmol), o $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.13** (97 mg, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU, 180 μL , 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. Após o *work-up* descrito acima e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de EtOAc/n -hexano (4:1) o produto **2.18** foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento isolado de 20% (16 mg, 0,08 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10,32 (sl, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,32 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,58 – 6,57 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,01 – 5,94 (m, 1H), 5,31 (dd, J = 17,1, 1,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 10,2, 1,0 Hz, 1H), 4,16 – 4,13 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 167,8; 135,6; 134,4; 129,7; 125,8; 125,0; 118,9; 118,8; 116,8; 115,9; 102,1; 42,2. HRMS (ESI): calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201,1022. Obtido: 201,1023.

N-aliil-1H-indole-5-carboxamida 2.19

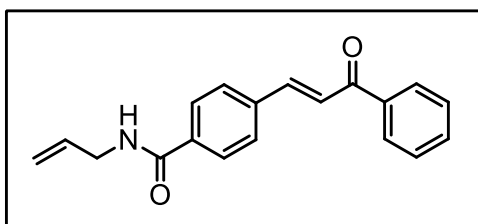
Seguindo o procedimento geral descrito acima, o precursor de paládio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 mg, 0,01 mmol), o $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.14** (97 mg, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU, 180 μL , 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. Após o *work-up* descrito acima e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1) o produto **2.19** foi obtido na forma de um pó branco, com um rendimento isolado de 23% (18 mg, 0,09 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,53 (sl, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,23 (sl, 1H), 6,01 – 5,94 (m, 1H), 5,29 (dd, J = 17,1, 1,5 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 10,2, 1,3 Hz, 1H), 4,14 – 4,12 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 168,6; 137,7; 134,7; 127,7; 126,6; 125,7; 121,2; 120,3; 116,6; 111,2; 103,8; 42,6. GC/MS (EI) (m/z) = 200,0; R_t = 15,89 min.

(E)-N-aliil-4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)benzamida 2.20

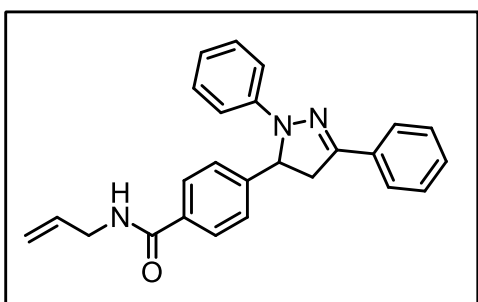
Seguindo o procedimento para as reações de aminocarbonilação descrito acima, o precursor de paládio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, o $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.6** (134 mg, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU (180 μL , 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. Após o *work-up* descrito acima e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de *n*-hexano/ EtOAc (1:1) o produto **2.20** foi obtido na forma de um sólido amarelo, com um rendimento isolado de 25% (29 mg, 0,1 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,04 – 8,02 (m, 2H), 7,85 – 7,79 (m, 3H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,63 – 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,99 – 5,92 (m, 1H), 5,28 (dd, J = 17,1, 1,4 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 4,13 – 4,10 (m, 2H).
 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 190,4; 166,6; 143,4; 138,0; 137,9; 136,0; 134,1; 133,2; 128,8; 128,7; 128,6; 127,7; 123,8; 117,0; 42,7. GC/MS (EI) (m/z) = 291,1; R_t = 20,846 min.

N-allyl-4-(1,3-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)benzamida 2.21

Seguindo o procedimento para as reações de aminocarbonilação descrito acima, o precursor de paládio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, o $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.8** (169 mg, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU, 180 μL , 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. Após o *work-up* descrito acima e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de CH_2Cl_2 e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1) o produto **2.21** foi obtido na forma de um pó amarelo, com um rendimento isolado de 21% (32 mg, 0,08 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,73 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 7,31 – 7,25 (m, 5H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,20 (sl, 1H), 5,95 – 5,88 (m, 1H), 5,30 (dd, J = 12,4, 7,2 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 4,07 – 4,04 (m, 2H), 3,86 (dd, J = 17,0, 12,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 17,1, 7,2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 167,0; 146,9; 146,3; 144,7; 134,2; 134,0; 132,6; 129,1; 128,9; 128,7; 128,0; 126,3; 125,9; 119,5; 116,9; 113,5; 64,3; 43,5; 42,5. GC/MS (EI) (m/z) = 381,2; R_t = 39,41 min.

Experimental referente à Secção 2.4. Síntese de Produtos Multifuncionalizados *via* Aminocarbonilação Seguida de Hidroformilação

As reações de hidroformilação foram realizadas num sistema de alta pressão, do Departamento de Química da Universidade de Coimbra (Figura 4.1).



Figura 4.1. Sistema de alta pressão do Departamento de Química da Universidade de Coimbra

Numa experiência típica, após três ciclos de *syngas*/vácuo, o precursor de ródio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$, o ligando trifenilfosfina (PPh_3) e o substrato, em dioxano, foram introduzidos *via* cânula. Em seguida o reator foi pressurizado com a pressão de 8 bar *syngas*, e mantido à temperatura de 50 °C durante 5 h. No fim da reação, o reator foi lentamente arrefecido e despressurizado. Após secagem em vácuo, a mistura reacional foi analisada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e/ou GC-MS de forma a determinar a conversão, quimio- e regioselectividade.

Os produtos da reação foram isolados e purificados recorrendo a cromatografias em coluna de sílica gel e cromatografias em sílica gel em camada fina e foram caracterizados usando técnicas espectroscópicas adequadas, nomeadamente, espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , e espetrometria de massa.

***N*-(2-metil-3-oxopropil)benzamida 2.22**

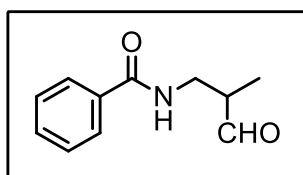
Seguindo o procedimento acima descrito para a reação de hidroformilação, o precursor de ródio ($\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$) (1 mg, 0,004 mmol), e o ligando PPh_3 (5,2 mg, 0,02

mmol), foram colocados no interior de um tubo de *Schlenk*, ao qual foi adicionado o dioxano como solvente. Esta solução e o substrato **2.2a** (45 μ L, 0,4 mmol), em dioxano, foram adicionados ao reator *via* cânula, após três ciclos de *syngas*/vácuo. O reator foi em seguida pressurizado com 8 bar de *syngas*, e mantido à temperatura de 50 °C durante 5 h. No fim da reação, o reator foi lentamente arrefecido e despressurizado.

Procedimento da reação sequencial de aminocarbonilação/hidroformilação da N-alilbenzamida **2.2a**

Para o passo da aminocarbonilação o precursor de paládio Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), o Mo(CO)₆ (105,6 mg, 0,4 mmol), o nucleófilo (0,6 mmol), o substrato **2.1** (45 μ L, 0,4 mmol), o solvente (3 mL dioxano) e a base (DBU (180 μ L, 1,2 mmol) foram colocados no tubo de micro-ondas posteriormente selado. A reação decorreu a uma temperatura de 125 °C durante 5 min, com uma potência de radiação de 150 W. Após o fim da reação, o crude de reação foi passado numa pequena camada de sílica. Para o segundo passo, a reação de hidroformilação, o filtrado recolhido (crude filtrado) foi adicionado *via* cânula ao reator previamente carregado com o precursor de ródio (Rh(acac)(CO)₂) (1 mg, 0,004 mmol) e o ligando PPh₃ (5,2 mg, 0,02 mmol) e submetido a três ciclos de vácuo/CO/H₂. O reator foi pressurizado com a pressão de 8 bar *syngas*, e mantido à temperatura de 50 °C durante 5 h. Após arrefecimento, o reator foi despressurizado, e a mistura reacional foi seca sob vácuo.

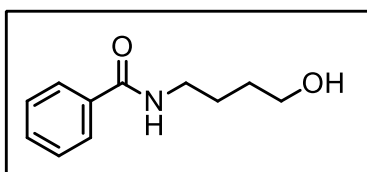
Após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de CH₂Cl₂/EtOAc (10:1) o produto **2.22** foi obtido na forma de um óleo amarelo, com um rendimento isolado de 21% (16 mg, 0,08 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,71 (s, 1H), 7,74 – 7,72 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 10,2, 4,6 Hz, 2H), 6,73 (sl, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 204,5; 167,7; 134,3; 131,7; 128,7; 127,0; 46,9; 39,9; 11,6. GC/MS (EI) (m/z) = 191,1; R_t = 12,16 min.

***N*-(4-hidroxibutil)benzamida 2.24**

Num balão de fundo redondo, provido de um agitador magnético colocou-se a fracção contendo o aldeído **2.23** (10 mg, 0,05 mmol) à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado NaBH₄ (3,7 mg, 0,1 mmol) à mistura que se manteve sob agitação magnética durante 30 min, seguindo o progresso da reação por TLC. Após o término da reação, esta foi lentamente neutralizada com água e extraída com diclorometano. O álcool linear **2.24** foi obtido na forma de um sólido branco com um rendimento de 80% (8 mg, 0,04 mmol).



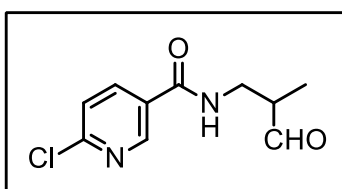
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,77 – 7,75 (m, 2H), 7,49 – 7,47 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 6,49 (sl, 1H), 3,73 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,53 – 3,49 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 4H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167,9; 134,9; 131,5;

128,7; 127,1; 127,0; 62,7; 39,9; 30,0; 26,5. GC/MS (EI) (*m/z*) = 192,9; R_t = 9,19 min.

6-cloro-*N*-(2-metil-3-oxopropil)nicotinamida 2.26

Seguindo o procedimento acima descrito, o precursor de ródio Rh(acac)(CO)₂ (1 mg, 0,004 mmol), o ligando trifenilfosfina (PPh₃) (5,2 mg, 0,02 mmol) e o substrato **2.17** (78 mg, 0,4 mmol), em dioxano, foram adicionados ao reator *via* cânula, após três ciclos de *syngas*/vácuo. O reator foi em seguida pressurizado com 8 bar de *syngas*, e mantido à temperatura de 50 °C durante 5 h. No fim da reação, o reator foi lentamente arrefecido e despressurizado. Após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de CH₂Cl₂/EtOAc (1:2) o produto **2.26** foi obtido na forma de um sólido amarelo claro, com um rendimento isolado de 20% (18 mg, 0,08 mmol).

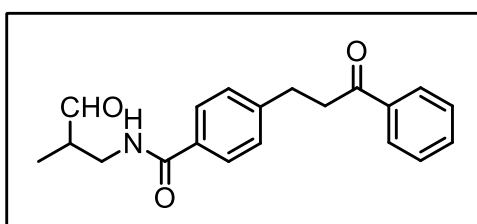


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,70 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 2,86 – 2,78 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C

(100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 204,6; 164,8; 154,4; 148,2; 139,2; 129,3; 124,8; 46,7; 39,0; 11,7. GC/MS (EI) (*m/z*) = 226,6.

(E)-N-(2-metil-3-oxopropil)-4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)benzamida **2.27**

Seguindo o procedimento acima descrito, o precursor de ródio Rh(acac)(CO)₂ (1 mg, 0,004 mmol), o ligando trifenilfosfina (PPh₃) (5,2 mg, 0,02 mmol) e o substrato **2.20** (116 mg, 0,4 mmol), em dioxano, foram adicionados ao reator *via* cânula, após três ciclos de *syngas*/vácuo. O reator foi em seguida pressurizado com 8 bar de *syngas*, e mantido à temperatura de 50 °C durante 15 h. No fim da reação, o reator foi lentamente arrefecido e despressurizado. Após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de CH₂Cl₂/EtOAc (1:1) o produto **2.27** foi obtido na forma de um sólido amarelo, com um rendimento isolado de 19% (24 mg, 0,07 mmol).

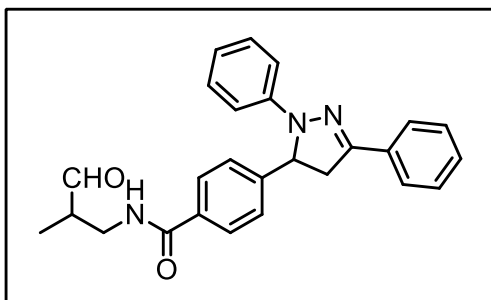


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,71 (s, 1H), 7,95 – 7,93 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,73 (ddd, *J* = 13,7, 6,7, 4,3 Hz, 1H), 3,53 (ddd, *J* = 13,8, 8,0, 5,8 Hz,

1H), 3,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,81 – 2,76 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 204,5; 198,9; 167,5; 145,5; 136,8; 133,3; 132,2; 128,8; 128,8; 128,1; 127,3; 46,9; 40,0; 39,9; 30,0; 11,6. ESI-MS: calcd. para C₂₀H₂₁NO₃ [M⁺] 324,1555. Obtido: 324,1591.

4-(1,3-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-N-(2-metil-3-oxopropil)benzamida **2.28**

Seguindo o procedimento acima descrito, o precursor de ródio Rh(acac)(CO)₂ (1 mg, 0,004 mmol), o ligando trifenilfosfina (PPh₃) (5,2 mg, 0,02 mmol) e o substrato **2.21** (152 mg, 0,4 mmol), em dioxano, foram adicionados ao reator *via* cânula, após três ciclos de *syngas*/vácuo. O reator foi em seguida pressurizado com 8 bar de *syngas*, e mantido à temperatura de 50 °C durante 15 h. No fim da reação, o reator foi lentamente arrefecido e despressurizado. Após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluentes uma mistura de EtOAc/*n*-hexano (2:1) o produto **2.28** foi obtido na forma de um sólido amarelo, com um rendimento isolado de 20% (18 mg, 0,08 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9,69 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 4H), 7,39 – 7,34 (m, 5H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 12,5, 7,0$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 17,1, 12,4$ Hz, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,53 – 3,50 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 17,1, 7,3$ Hz, 1H), 2,80 – 2,74 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 204,5; 167,3; 152,3; 146,9; 146,4; 133,8; 133,8; 129,1; 128,9; 128,7; 128,0; 126,4; 125,9; 119,5; 113,5; 64,3; 46,9; 43,5; 39,9; 11,6. GC/MS (EI) (m/z) = 411,1; R_t = 36,76 min.

4.4. Experimental Referente ao Capítulo 3

Nesta secção serão apresentados os procedimentos experimentais referentes aos compostos apresentados no Capítulo 3, assim como a sua completa caracterização.

As reações de aminocarbonilação catalisadas por complexos de paládio foram realizadas no sistema de alta pressão do Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

Numa experiência típica de aminocarbonilação, o reator foi carregado com as quantidades apropriadas de substrato, amina, catalisador e ligando, e, após três ciclos de CO/vácuo, a base e o solvente foram introduzidos *via* cânula. De seguida, a pressão de CO e a temperatura foram ajustadas para os valores pretendidos para cada experiência. Após o término das reações, o reator foi lentamente arrefecido à temperatura ambiente e despressurizado. A mistura resultante foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo final foi extraído com CH_2Cl_2 sendo a fase orgânica lavada com uma solução saturada de NaCl e H_2O . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à *secura*. As amostras de crude foram analisadas por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C de forma a determinar a conversão e seletividade. Os produtos isolados, purificados recorrendo a cromatografias por coluna em sílica gel e/ou

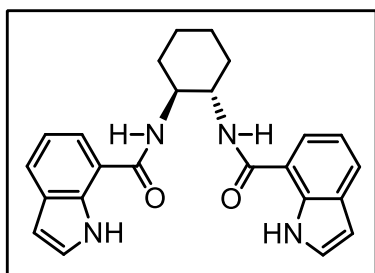
cromatografia preparativa de sílica gel em camada fina e foram caracterizados, usando técnicas espectroscópicas adequadas, nomeadamente espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , e espectrometria de massa.

Experimental Referente à Secção 3.2 Aminocarbonilação de Halo-indóis

Seguindo o procedimento geral mencionado anteriormente, o 7-iodoindole **3.1** (0,9 mmol), a diamina (0,45 mmol), o precursor de paládio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,025 mmol) e a fosfina PPh_3 (0,05 mmol) foram colocados dentro do reator. Após três ciclos de CO/vácuo, a base Et_3N (0,5 mL) e o solvente (9 mL) foram adicionados *via* cânula. Por fim, o reator foi pressurizado com 10 bar CO e mantido em agitação a 100 °C durante 24 h.

N,N'-((1*S*,2*S*)-Ciclohexano-1,2-diil)bis(1*H*-indole-7-carboxamida), **3.2a**

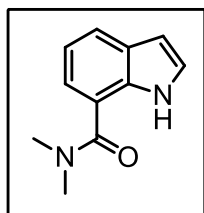
Seguindo o procedimento geral descrito acima, o 7-iodoindole **3.1** (220 mg, 0,9 mmol) e a (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) (51,4 mg, 0,45 mmol) foram usados. Após o término da reação, o reator foi lentamente arrefecido à temperatura ambiente e despressurizado. A mistura resultante foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo final foi extraído com CH_2Cl_2 e lavado com uma solução de Brine e H_2O . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à *secura*. Após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (3:1) o produto **3.2a** foi obtido na forma de um óleo acastanhado com um rendimento de 28 % (50 mg, 0,126 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10,13 (sl, 2H), 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (sl, 2H), 7,04 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,49 - 6,48 (m, 2H), 4,05 (sl, 2H), 2,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,86 - 1,84 (m, 2H), 1,45 - 1,44 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 168,9; 135,4; 129,6; 125,6; 125,0; 119,4; 118,8; 115,9; 102,0; 54,6; 32,6; 24,9. HRMS (ESI): calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423,1797. Obtido: 423,1797. $[\alpha]_D^{20} = +10,0$ (c 0,5, CH_2Cl_2).

***N,N*-dimetil-1*H*-indole-7-carboxamida, 3.5**

O procedimento geral descrito acima foi aplicado usando o 7-iodoindole **3.1** (220 mg, 0,9 mmol) e a (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) (51,4 mg, 0,45 mmol) como nucleófilo. Após o *work-up* descrito anteriormente e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de CHCl₃/EtOAc (3:1) o produto **3.5** foi obtido na forma de um pó castanho com um rendimento isolado de 15% (25 mg, 0,133 mmol).

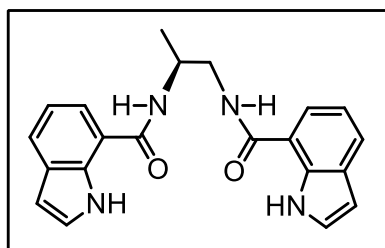


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,42 (sl, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.1, 2.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170,7; 134,9; 129,2; 125,4; 123,1; 121,5; 118,4; 117,4; 102,4; 39.9-36.1 (sl).

HRMS (ESI): calcd. para C₁₁H₁₃N₂O [M+H]⁺ 189,1022. Obtido: 189,1021. R_f (75% CHCl₃, 25% EtOAc) 0,26. P.f. = 100-102 °C. Análise elementar (C₁₁H₁₂N₂O): teórico: C 70,2; H 6,43; N 14,88. Experimental: C 71,1; H 6,1; N 13,7.

(*S*)-*N,N*-(Propano-1,2-diil)bis(1*H*-indole-7-carboxamida), 3.2b

Seguindo o procedimento geral descrito acima, o 7-iodoindole **3.1** (220 mg, 0,9 mmol) e a (*S*)-propano-1,2-diamina (**b**) (66 mg, 0,45 mmol) foram usados. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de CHCl₃/EtOAc (5:1) o produto **3.2b** foi obtido na forma de um sólido bege, com um rendimento de 39% (63,2 mg, 0,175 mmol).

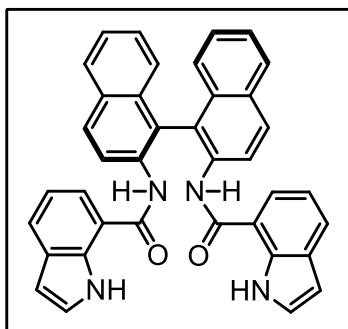


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,26 (sl, 1H), 10,24 (sl, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 4H), 7,22 (sl, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,51 (sl, 2H), 4,42 - 4,40 (m, 1H), 3,69 - 3,64 (m, 1H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) =

169,5; 168,9; 135,40; 135,43; 129,61; 129,63; 125,7; 125,00; 125,02; 119,5 (double intensity); 118,80; 118,84; 115,8; 115,7; 102,11; 102,13; 47,1; 46,2; 18,5. HRMS (ESI): calcd. para C₂₁H₂₀N₄O₂Na [M+Na]⁺ 383,1478. Obtido: 383,1477. P.f. = 45-145 °C. [α]_D²⁰ = - 20,0 (*c* 0,25, CH₂Cl₂).

***N,N'*-(1,1'-Binaftil-2,2'-diil)bis(1*H*-indole-7-carboxamida), 3.2c**

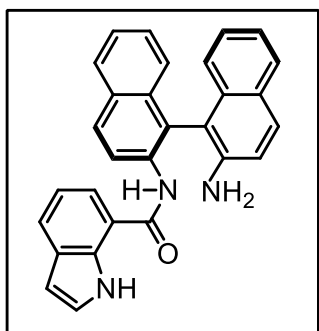
Seguindo o procedimento geral descrito acima foi usado o 7-iodoindole **3.1** (220 mg, 0,9 mmol) e a BINAM ((*S*)-1,1'-binaftaleno-2,2'-diamina) (**c**) (127,9 mg, 0,45 mmol). Após o *work-up* descrito anteriormente e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de CHCl₃/EtOAc (10:1) o produto **3.2c** foi obtido na forma de um sólido bege, com um rendimento isolado de 32% (82 mg, 0,144 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,04 (sl, 2H), 8,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,04 - 8,00 (m, 4H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 2H), 6,82 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,49 - 6,45 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166,4; 135,5; 135,2; 132,5; 131,5; 130,3; 129,6; 128,7; 127,9; 125,9; 125,8; 125,5; 125,2; 121,7; 121,1; 119,1; 118,9; 115,8; 102,2. HRMS (ESI): calcd. para C₃₈H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺ 571,2129. Obtido: 571,2131. P.f. > 250 °C. [α]_D²⁰ = - 70,0 (c 1,0, CH₂Cl₂).

***N*-(2'-Amino-1,1'-binaftil-2-il)-1*H*-indole-7-carboxamida, 3.3c**

Seguindo o procedimento geral descrito acima foi usado o 7-iodoindole **3.1** (220 mg, 0,9 mmol) e a BINAM ((*S*)-1,1'-binaftaleno-2,2'-diamina) (**c**) (127,9 mg, 0,45 mmol). Após o *work-up* descrito anteriormente e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de CHCl₃/EtOAc (10:1) o produto **3.3c** foi obtido na forma de um pó amarelo, com um rendimento isolado de 29% (55 mg, 0,129 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,20 (sl, 1H), 8,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,18 (sl, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,51 (sl, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166,1; 156,5; 142,9; 135,5; 135,2; 133,7; 132,8; 131,4; 130,8; 129,60; 129,64; 128,51; 128,53; 127,7; 127,1; 125,8; 125,7; 125,3; 125,2; 123,8; 123,1; 120,9; 120,5; 119,0; 118,9; 118,2; 116,4; 110,5; 102,2. HRMS (ESI): calcd.

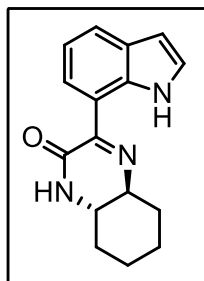
para $C_{29}H_{22}N_3O$ $[M+H]^+$ 428,1757. Obtido: 428,1756. Rf (90% $CHCl_3$, 10% EtOAc) 0,75. P.f. = 118-120 °C. $[\alpha]_D^{20} = -50,0$ (c 1,0, CH_2Cl_2).

Experimental Referente à Secção 3.3 Síntese de Derivados Bicíclicos de Halo-indóis via Reação Sequencial de Aminocarbonilação/ciclização *in situ*

De acordo com o procedimento geral descrito anteriormente, o 7-iodoindole **3.1** (0,5 mmol), a diamina (0,75 mmol), o precursor de paládio $Pd(OAc)_2$ (0,0125 mmol) e a fosfina PPh_3 (0,025 mmol) foram colocados dentro do reator. Após três ciclos de CO/vácuo, a base Et_3N (0,25 mL) e o solvente (5 mL) foram adicionados *via* cânula. O reator foi pressurizado com 30 bar CO e mantido em agitação a 80 °C durante 24 h. Após este tempo, o reator foi arrefecido à temperatura ambiente e lentamente despressurizado. Após o *work-up* mencionado anteriormente os produtos foram isolados e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e/ou comatografia em camada fina.

(4a*S*,8a*S*)-3-(1*H*-indole-7-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroquinoxalin-2(1*H*)-ona, **3.4a**

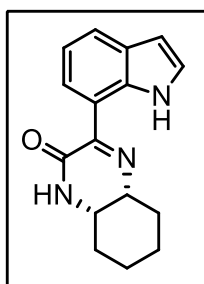
Seguindo o procedimento descrito acima, o 7-iodoindole **3.1** (121,5 mg, 0,5 mmol) e a (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) (86 mg, 0,75 mmol) foram usados. Após *work-up*, o produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel seguida de uma cromatografia de sílica em camada fina usando eluente uma mistura de EtOAc/*n*-hexano (5:2) o produto **3.4a** foi obtido na forma sólido castanho, com um rendimento isolado de 44% (59 mg, 0,22 mmol).



RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10,91 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,39 – 3,29 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,49 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,00 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,93 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,59 – 1,32 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161,4; 158,6; 134,9; 128,9; 126,1; 124,6; 124,5; 119,2; 117,0; 102,7; 63,1; 53,9; 32,3; 30,9; 25,2; 23,8. HRMS (ESI): calcd. para $C_{16}H_{17}N_3O$ $[M+H]^+$ 268,1444. Obtido: 268,1442. Rf (70% EtOAc, 30% *n*-hexano) 0,58. P.f. = 203 - 205 °C. $[\alpha]_D^{20} = +5,5$ (c 0,1, CH_2Cl_2). IV (KBr, cm^{-1}): 3347, 3186, 1679.

(4aR,8aS)-3-(1H-indole-7-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroquinoxalin-2(1H)-ona, 3.4a'

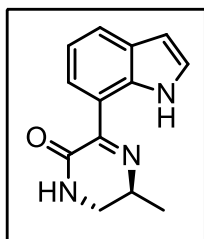
Seguindo o procedimento descrito acima, o 7-iodoindole **3.1** (121,5 mg, 0,5 mmol) e a (1S,2R)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a'**) (86 mg, 0,75 mmol) foram usados. Após *work-up*, o produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel seguida de uma cromatografia de sílica em camada fina usando eluente uma mistura de EtOAc/*n*-hexano (5:2) o produto **3.4a'** foi obtido na forma sólido bege, com um rendimento isolado de 20% (27 mg, 0,1 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,96 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,30 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 6,62 – 6,58 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 1,98 – 1,93 (m, 1H), 1,86 (sl, 1H), 1,75 – 1,72 (m, 3H), 1,61 – 1,57 (m, 1H), 1,49 – 1,46 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 160,8; 158,5; 134,9; 128,9; 125,9; 124,5; 124,5; 119,1; 117,3; 102,6; 57,6; 49,0; 29,8; 28,6; 22,6; 21,3. HRMS (ESI): calcd. para C₁₆H₁₇N₃O [M+H]⁺ 268,1444. Obtido: 268,1442.

(S)-3-(1H-indole-7-il)-5-metil-5,6-dihidropirazin-2(1H)-ona, 3.4b

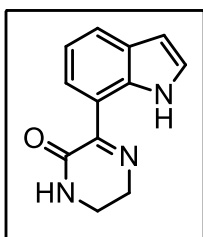
Seguindo o procedimento descrito acima, o 7-iodoindole **3.1** (121,5 mg, 0,5 mmol) e a (S)-propano-1,2-diamina (**b**) (110,29 mg, 0,75 mmol) foram usados. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel seguida de cromatografia de sílica em camada fina usando eluente uma mistura de EtOAc/*n*-hexano (5:2) o produto **3.4b** foi obtido na forma sólido castanho, com um rendimento isolado de 10% (13 mg, 0,05 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,87 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,60 – 6,56 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,50 (dt, *J* = 12,8, 4,9 Hz, 1H), 3,26 (ddd, *J* = 12,7, 10,0, 2,5 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 160,7; 157,8; 134,8; 128,9; 126,1; 124,7; 124,6; 119,2; 117,2; 102,7; 53,4; 44,9; 19,5. HRMS (ESI): calcd. para C₁₃H₁₄N₃O [M+H]⁺ 228,1131. Obtido: 228,1127. Rf (70% EtOAc, 30% *n*-hexano) 0,35.

3-(1*H*-indole-7-il)-5,6-dihidropirazin-2(1*H*)-ona, 3.4d

Seguindo o procedimento descrito acima, o 7-iodoindole **3.1** (121,5 mg, 0,5 mmol) e a (1,2-etanodiamina (**d**) (50 μ L, 0,75 mmol) foram usados. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel seguida cromatografia de sílica em camada fina usando como eluente CH₂Cl₂ na primeira eluição e, na segunda eluição, uma mistura de EtOAc/*n*-hexano (2:1) o produto **3.4d** foi obtido na forma sólido castanho claro, com um rendimento de 23% (25 mg, 0,11 mmol).

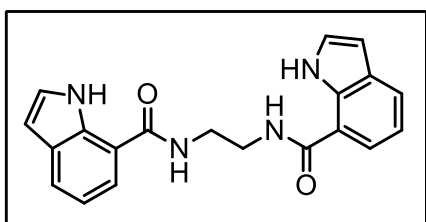


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,82 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (br s, 1H), 6,60 – 6,57 (m, 1H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,54 – 3,48 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 162,4; 157,8; 134,8; 128,9; 126,0; 124,7; 124,6; 119,1; 117,3; 102,7; 48,4; 39,2. HRMS (ESI):

calcd. para C₁₂H₁₂N₃O [M+H]⁺ 214,0975. Obtido: 214,0975. R_f (EtOAc) 0,54. P.f. = 155 - 157 °C. IV (KBr, cm⁻¹): 3323, 1652.

N,N'-(etano-1,2-diil)bis(1*H*-indole-7-carboxamida), 3.2d

Utilizando as condições acima descritas, após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel e cromatografia de sílica em camada fina usando como eluente uma mistura de CH₂Cl₂/EtOAc (1:1) o produto **3.2d** foi obtido na forma sólido castanho claro, com um rendimento de 13% (11 mg, 0,32 mmol).

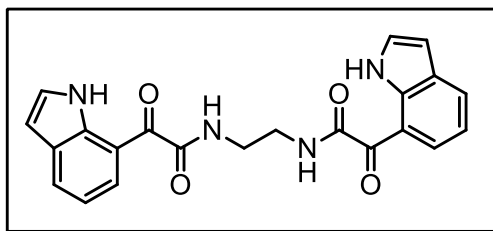


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,27 (s, 2H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 (sl, 2H), 7,32 – 7,31 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,57 – 6,55 (m, 2H), 3,81 – 3,79 (m, 4H). RMN ¹³C

(100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169,4; 132,2; 129,7; 125,8; 125,2; 119,4; 118,9; 115,6; 102,2; 40,9.

N,N'-(etano-1,2-diil)bis(2-(1*H*-indole-7-il)-2-oxoacetamida), 3.5d

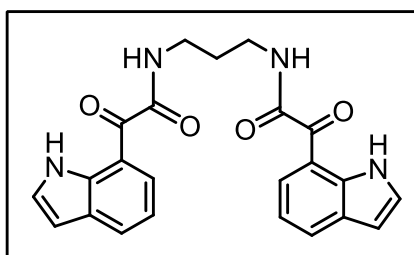
O produto **3.5d** foi caracterizado diretamente de uma fração obtida durante a purificação por coluna cromatográfica em sílica gel nas condições mencionadas acima, onde podem destacar-se os sinais que se indicam.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11,08 (s, 2H), 9,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (sl, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 6,62 – 6,60 (m, 2H), 3,75 – 3,70 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 188,5; 168,9.

***N,N'*-(propano-1,3-diil)bis(2-(1*H*-indole-7-yl)-2-oxoacetamida), 3.5e**

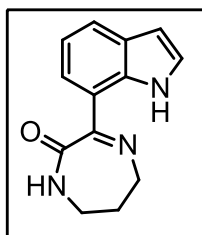
Seguindo o procedimento descrito acima, o 7-iodoindole **3.1** (121,5 mg, 0,5 mmol) e a 1,3-propanodiamina (**e**) (63 μL, 0,75 mmol) foram usados. Após work-up e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de EtOAc/*n*-hexano (4:1) o produto **3.5e** foi obtido na forma sólido castanho claro, com um rendimento isolado de 18% (19 mg, 0,045 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ (ppm) = 10,91 (sl, 2H), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,14 (br s, 2H), 7,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,06 (td, *J* = 7,7, 2,6 Hz, 2H), 6,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 4H), 1,87 - 1,83 (m, 1H), 1,65 - 1,64 (m, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, acetona-d₆): δ (ppm) = 190,7; 165,3; 136,0; 130,9; 129,4; 129,2; 127,7v 119,6; 117,8; 103,3; 37,2; 32,7. HRMS (ESI): calcd. para C₂₃H₂₀N₄NaO₄+ [M+Na]⁺ 439,1377. Obtido: 439,1377. R_f (80% EtOAc, 20% *n*-hexano) 0,68. P.f. = 157 - 159 °C. IV (KBr, cm⁻¹): 3392, 3276, 1663, 1633.

3-(1*H*-indole-7-yl)-6,7-dihidro-1*H*-1,4-diazepin-2(5*H*)-ona, 3.4e

Utilizando as condições descritas para o produto anterior foi ainda obtido o produto **3.4e** na forma de sólido amarelo, com um rendimento isolado de 22% (25 mg, 0,11 mmol).

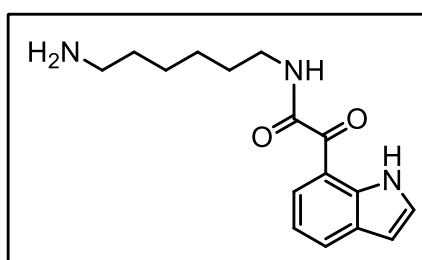


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10,90 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,31 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,62 – 6,58 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,11 – 2,01 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167,8; 167,0; 134,5; 129,0; 125,0; 124,7; 124,7; 119,3; 116,7; 102,5; 48,5; 37,6; 29,1.

HRMS (ESI): calcd. para $C_{13}H_{13}N_3O$ $[M+H]^+$ 228,1131. Obtido: 228,1132. Rf (80% EtOAc, 20% *n*-hexano) 0,38. P.f. = 173 - 175 °C. IV (KBr, cm^{-1}): 3368, 3187, 1667.

***N*-(6-aminohexil)-2-(1*H*-indole-7-il)-2-oxoacetamida, 3.6f**

De acordo com o procedimento descrito acima, o 7-iodoindole **3.1** (121,5 mg, 0,5 mmol) e a 1,6-hexanodiamina (**f**) (87,5 mg, 0,75 mmol) foram usados. Após *work-up* e purificação por cromatografia de sílica em camada fina usando como eluente CH_2Cl_2 na primeira eluição e, na segunda eluição, EtOH o produto **3.6f** foi obtido na forma de um sólido castanho, com um rendimento isolado de 62% (89 mg, 0,31 mmol).

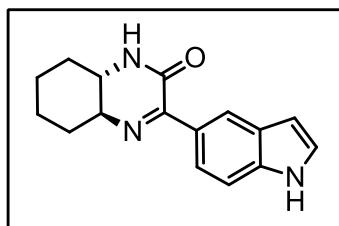


RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10,34 (sl, 1H), 8,80 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,23 (sl, 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,55 – 6,60 (m, 1H), 3,45 (q, $J = 14,8$ Hz, 2H), 1,71 – 1,64 (m, 4H), 1,51 – 1,45 (m, 4H), 1,30 – 1,18 (m, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 188,1; 162,9; 136,0; 132,2; 129,6; 128,8; 125,6; 119,5; 116,9; 103,3; 39,4; 29,3; 26,6. HRMS (ESI): calcd. para $C_{16}H_{21}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 288,1707. Obtido: 288,1706. Rf (EtOH) 0,17. P.f. = 147 - 149 °C. IV (KBr, cm^{-1}): 3429, 1670, 1633.

(4*aS*,8*aS*)-3-(1*H*-indole-5-il)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidroquinoxalin-2(1*H*)-ona, 3.7a

De acordo com o procedimento geral descrito anteriormente, o 5-iodoindole **3.7** (121,5 mg, 0,5 mmol) e a (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) (86 mg, 0,75 mmol) foram usados. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel seguida de cromatografia de sílica em camada fina usando como eluente uma mistura de EtOAc/*n*-hexano (5:2) o produto **3.7a** foi obtido na forma sólido amarelo, com um rendimento isolado de 44% (59 mg, 0,22 mmol).



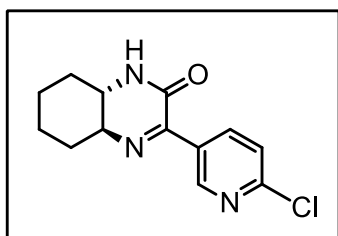
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,60 – 6,56 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,25 – 3,19 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,01 – 1,76 (m, 4H),

1,53 – 1,38 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162,1; 158,9; 137,2; 127,7; 127,2; 124,9; 122,9; 122,8; 110,8; 104,0; 63,1; 54,2; 32,1; 31,2; 25,3; 23,9. HRMS (ESI):

calcd. para $C_{16}H_{17}N_3O$ $[M+H]^+$ 268,1444. Obtido: 268,1442. Rf (70% EtOAc, 30% *n*-hexano) 0,51. P.f. = 147-149 °C. $[\alpha]_D^{20} = +2,25$ (c 0,6, CH_2Cl_2). IV (KBr, cm^{-1}): 3403, 3269, 1675.

(4aS,8aS)-3-(6-cloropiridin-3-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroquinoxalin-2(1H)-ona, 3.8a

Seguindo o procedimento descrito acima, a 2-cloro-5-iodopiridina **3.8** (119,5 mg, 0,5 mmol) e a (1S,2S)-(+)-1,2-ciclohexanodiamina (**a**) (86 mg, 0,75 mmol) foram usados na reação. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel e cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de EtOAc/ $CHCl_3$ (1:1) o produto **3.8a** foi obtido na forma sólido branco, com um rendimento isolado de 18 % (24 mg, 0,1 mmol).

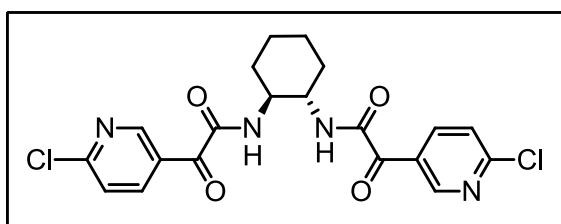


RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,98 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,25 (dd, $J = 5,9, 2,5$ Hz, 2H), 2,46 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,96 (dd, $J = 16,0, 13,0$ Hz, 2H), 1,85 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 4H). RMN ^{13}C (100

MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 158,3; 157,4; 153,2; 150,5; 139,3; 128,2; 123,7; 63,6; 54,3; 31,8; 31,2; 25,3; 23,8. HRMS (ESI): calcd. para $C_{13}H_{15}ClN_3O$ $[M+H]^+$ 264,0898. Obtido: 264,0896. Rf (50% EtOAc, 50% $CHCl_3$) 0,36. $[\alpha]_D^{20} = -0,05$ (c 0,25, CH_2Cl_2). IV (KBr, cm^{-1}): 3323, 1731, 1652, 724.

***N,N'*-((1S,2S)-ciclohexano-1,2-diil)bis(2-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxoacetamida), 3.9a**

Utilizando as condições descritas para o produto anterior foi ainda obtido o produto **3.9a** na forma de um sólido branco, com um rendimento isolado de 12% (26 mg, 0,06 mmol).



RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,00 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,93 (s, 2H), 4,00 (br s, 2H), 2,20 (br s, 2H), 1,88 (br s,

2H), 1,43 (br s, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 184,1; 165,5; 154,7; 148,4; 137,8; 128,6; 124,5; 55,0; 32,3; 24,8. HRMS (ESI): calcd. para $C_{20}H_{19}Cl_2N_4Na_2O_4$

$[M+2Na]^+$ 493,2510. Obtido: 493,0105. Rf (50% EtOAc, 50% $CHCl_3$) 0,17. IV (KBr, cm^{-1}): 3446, 3261, 1682, 1627, 765. $[\alpha]_D^{20} = + 0.05$ (c 0,25, CH_2Cl_2).

4.5. Referências

1. Shriver, D. F.; Drezdron M. A., *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, Wiley and Sons, Wiley, New York, 1986.
2. Burrows, H. D.; Pereira, M. M., *Química: Síntese e Estrutura - Uma abordagem prática*, Escolar Editora, Coimbra, Portugal, 2006.

