

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE ASPARAGINAS NÃO-NATURAIS
N⁴-SUBSTITUÍDAS E MODIFICAÇÃO DE PEPTÍDEOS: ADIÇÃO
FOTOREDOX DE RADICAIS CARBAMOIL À DEHIDROALANINA**

Emanuele Ferrari Pissinati*

Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do título
de MESTRA EM QUÍMICA, área de
concentração: QUÍMICA
ORGÂNICA.

Orientador: Márcio Weber Paixão

***bolsista CNPq**

**São Carlos - SP
2021**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Emanuele Ferrari Pissinati, realizada em 27/08/2021.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)

Prof. Dr. Joel Savi dos Reis (UFF)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

Agradecimentos

Aos meus pais e irmãos, pelo direcionamento e incentivo para a conclusão de mais uma etapa acadêmica em minha trajetória.

Às minhas tias, tios e primos que me apoiaram a todo momento, apesar da necessidade de viver distante da família.

Ao meu avô José, que nunca entende o que faço da vida, mas que sempre me deseja sorte, paciência e sua benção.

Ao Márcio, pela orientação.

Ao doutorando José Delgado, que me acolheu e me proporcionou toda experiência para o desenvolvimento deste trabalho de mestrado.

Ao Dr. José Thiago, pelo suporte e coorientação.

Aos meus amigos e colegas do MWP group e do Departamento de Química.

Aos meus amigos do Espírito Santo, que sempre acreditaram no meu potencial.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

À GSK, CAPES e FAPESP pelo fomento à pesquisa em nosso laboratório.

À UFSCar e ao Departamento de Química.

Lista de tabelas

Tabela 1. Comparação entre os potenciais redox e o tempo de meia vida dos estados excitados de diferentes fotocatalisadores.....	8
Tabela 2. Estudo de otimização e controle de experimentos.....	50

Lista de figuras

Figura 1. Espectro eletromagnético.....	1
Figura 2. Diagrama de orbital molecular para um alceno, (a) no estado fundamental e (b) no estado eletronicamente excitado.....	2
Figura 3. Diagrama de Jablonski simplificado.....	3
Figura 4. (a) Representação do orbital molecular de um fotocatalisador orgânico; (b) Mecanismo geral da catálise fotoredox.....	6
Figura 5. Estruturas de complexos polipiridínicos metálicos.....	7
Figura 6. Estrutura de fotocatalisadores orgânicos.....	7
Figura 7. Estrutura molecular do fotocatalisador 4CzIPN.....	9
Figura 8. Exemplos selecionados de produtos de reações fotocatalisadas pelo 4CzIPN.....	10
Figura 9. Estratégias peptídomiméticas.....	13
Figura 10. Fármacos que possuem aminoácidos não-naturais na estrutura química.....	14
Figura 11. Metodologias clássicas para síntese de aminoácidos não-naturais....	15
Figura 12. Estrutura da Dehidroalanina. (a) Dupla terminal com caráter eletrofílico; (c) Dupla terminal com caráter nucleofílico.....	16
Figura 13. Adição de Michael seletiva nucleofílica a Dha.....	17
Figura 14. Precusores radicalares utilizados para reações de Giese com a Dha já reportados.....	21
Figura 15. Exemplos de precusores radicalares na fotocatalise.....	27
Figura 16. Exemplos de fármacos de diidropiridinas.....	28
Figura 17. Faixa do potencial de oxirredução das DHPs 4-substituídas.....	30
Figura 18. Vias de acesso dos radicais carbamoil.....	31
Figura 19. Exemplos de DHPs sintetizadas a partir de amins primárias, secundárias, aminoácidos, fármacos, produtos naturais e peptídeos.....	45
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto 3a (400 MHz, CDCl_3).....	48

Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3a (100 MHz, CDCl_3).....	49
Figura 22. Produtos sintetizados, via reação foto, de derivados de aminas primárias e secundárias.....	51
Figura 23. Produtos sintetizados, via reação foto, de derivados de aminoácidos proteinogênicos e drogas disponíveis comercialmente.....	52
Figura 24. Produtos sintetizados, via reação foto, de derivados de produtos naturais e de di- e tripeptídeos.....	53
Figura 25. Modificação fotocatalítica em um dipeptídeo que contendo a porção da Dha na posição N-terminal.....	54
Figura 26. Produtos quirais sintetizados, via reação foto, de diferentes derivados.....	56
Figura 27. Análise da etapa de protonação da Dha quiral.....	57

Lista de esquemas

Esquema 1. Exemplos selecionados de reações de Michael com a Dha.....	18
Esquema 2. Alquilação direta do resíduo Dha em proteínas por meio da química de radicais.....	19
Esquema 3. Síntese de γ -aminoácidos via reação tricomponente fotoredox.....	22
Esquema 4. Mecanismo de síntese dos γ -aminoácidos via reação tricomponente fotoredox.....	22
Esquema 5. Síntese de aminoácidos enantioenriquecidos através da utilização da Dha quiral.....	23
Esquema 6. Mecanismo de síntese de aminoácidos enantioenriquecidos através da utilização da Dha quiral.....	24
Esquema 7. Síntese de aminoácidos alquílicos não-naturais via complexo EDA.....	25
Esquema 8. Mecanismo de síntese de aminoácidos alquílicos não-naturais via complexo EDA.....	26
Esquema 9. Reação de condensação multicomponente para a formação de diidropiridinas.....	28
Esquema 10. Formação do radical a partir de DHPs 4-substituídas.....	29
Esquema 11. Síntese da DHP derivada do ácido carboxílico.....	32
Esquema 12. Síntese das 4-carbamoil-diidropiridinas.....	32
Esquema 13. Rota sintética para obtenção da Dha.....	35
Esquema 14. Rota sintética para obtenção da Dha quiral.....	37
Esquema 15. Mecanismo para obtenção da Dha quiral.....	37
Esquema 16. Rota sintética para eliminação da Serina em peptídeos.....	39
Esquema 17. Reações de proteção dos aminoácidos. (a) proteção da amina; (b) proteção do ácido carboxílico.....	39
Esquema 18. Rota sintética para a síntese de peptídeos.....	39

Esquema 19. Mecanismo de reação de acoplamento entre aminoácidos utilizando TBTU e DIPEA.....	40
Esquema 20. Rota sintética para a remoção do grupo protetor Boc.....	41
Esquema 21. Síntese do derivado carboxílico da DHP.....	42
Esquema 22. Mecanismo simplificado para a síntese do derivado carboxílico da diidropiridina.....	43
Esquema 23. Síntese da DHP padrão 2a.....	43
Esquema 24. Mecanismo de condensação da DHP-COOH para DHP-carbamoil.....	44
Esquema 25. Síntese do fotocatalisador 4CzIPN.....	46
Esquema 26. Rota de síntese do 4CzIPN.....	46
Esquema 27. Estudo da condição ótima padrão para as reações fotocatalíticas...	47
Esquema 28. Mecanismo geral proposto.....	55
Esquema 29. Experimentos em larga escala.....	57

Resumo

SÍNTESE DE DERIVADOS DE ASPARAGINAS NÃO-NATURAIS N^4 -SUBSTITUÍDAS E MODIFICAÇÃO DE PEPTÍDEOS: ADIÇÃO FOTOREDOX DE RADICAIS CARBAMOIL À DEHIDROALANINA

O desenvolvimento de metodologias sustentáveis visando à síntese de moléculas biologicamente relevantes é de grande importância para academia (*em especial na síntese orgânica e química medicinal*) e para a indústria farmacêutica. Nesse sentido, o emprego de luz visível na síntese de compostos inéditos e sistemas com alto grau de complexidade estrutural vêm permitindo o design de novas metodologias. Um destaque especial pode ser dado no emprego de reações fotocatalisadas na síntese de aminoácidos não-naturais e na modificação de macromoléculas. Por essas razões e decorrente dos esforços do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de processos fotocatalisados, foi realizado neste trabalho de mestrado a síntese de Asparaginas não-naturais N^4 -substituídas, bem como na modificação tardia de peptídeos através de metodologias fotoquímicas livres de fotocatalisadores metálicos, permitindo assim a obtenção de estratégias mais econômicas, eficientes e ambientalmente favoráveis. Para isso, foi utilizada a dehidroalanina (Dha) como uma molécula aceptora de radicais, 4-carbamoil-diidropiridinas como fonte de radicais carbamoil e o fotocatalisador orgânico 4CzIPN. 22 exemplos de radicais carbamoil puderam ser obtidos e adicionados à Dha, com rendimentos de até 97%. Além disso, um dipeptídeo que continha a porção da Dha no N-terminal pode ser funcionalizado com rendimentos de 65% demonstrando, assim, a robustez no método e o alto potencial em ser aplicado à outros peptídeos, bem como, proteínas.

Palavras-chaves: Aminoácidos Não-Naturais, Fotocatálise, Fotocatalisador Orgânico, Dehidroalanina, Radicais Carbamoil, Diidropiridinas, Peptídeos

Abstract

SYNTHESIS OF UNNATURAL N^4 -SUBSTITUTED ASPARAGINE DERIVATIVES AND MODIFICATION OF PEPTIDES: FOTOREDOX ADDITION OF CARBAMOYL RADICALS TO DEHYDROALANINE

The development of sustainable methodologies for the synthesis of biologic relevant molecules is of great importance for both, academia (especially in organic synthesis and medicinal chemistry) and pharmaceutical industry. Thus, the use of visible light in synthesis of new compounds and systems with high degree of structural complexity has allowed the design of new methodologies. A special emphasis can be given to the use of photocatalyzed reactions in synthesis of unnatural amino acids and in modification of macromolecules. For these reasons and the efforts of our research group in development of photocatalyses process, was performed in this research project the synthesis of unnatural Asparagine N^4 -substituted, as well as late-stage peptides modifications through photochemical methodologies metal-free photocatalysts, thus allowing the obtainment of more economical, efficient and environmentally favorable strategies. For this, it was used the unnatural amino acid dehydroalanine (Dha), as a radical acceptor molecule, 4-carbamoyl-dihydropyridines as a source of carbamoyl radicals and the organic photocatalyst 4CzIPN. 22 examples of carbamoyl radicals could be obtained and added to Dha, with yields until 97%. Moreover, one dipeptide that contained the Dha fragment in N-terminal position could be functionalized with yield of 65%. These results were able to demonstrate the robustness of the method and the high potential to be applied to more others peptides, as well as proteins.

Keywords: Unnatural Amino Acids, Photocatalysis, Organic Photocatalyst, Dehydroalanine, Carbamoyl Radicals, Dihydropyridines, Peptides

Sumário

1	Introdução.....	1
1.1	Fotoquímica – Aspectos fundamentais.....	1
1.1.1	Aspectos fotofísicos.....	2
1.1.2	Fotocatálise.....	4
1.2	Aminoácidos não-proteinogênicos – Aspectos gerais, aplicações e síntese.....	11
1.2.1	Dehidroalanina (Dha) – Bloco de construção versátil para a síntese de aminoácidos não-naturais.....	16
1.3	Reações fotocatalisadas com a Dha.....	21
1.4	Diidropiridinas como fonte de radicais carbamoil.....	27
2	Objetivos.....	33
2.1	Geral.....	33
2.2	Específicos.....	33
3	Resultados e discussões.....	35
3.1	Síntese dos derivados de dehidroalanina.....	35
3.1.1	Síntese Dha.....	35
3.1.2	Síntese Dha quiral.....	36
3.1.3	Eliminação da Serina.....	38
3.2	Síntese de peptídeos.....	39
3.2.1	Desproteção do Boc.....	41
3.3	Síntese das diidropiridinas.....	41
3.4	Síntese do organofotocatalisador 4CzIPN.....	46
3.5	Reações fotocatalíticas.....	47
4	Conclusões.....	59
5	Referências bibliográficas.....	61
6	Procedimentos experimentais.....	69
6.1	Procedimento para a síntese da Dha – 1a	69
6.2	Procedimento geral para proteção do nitrogênio com Boc.....	70
6.3	Procedimento geral para síntese e desproteção de peptídeos.....	71
6.4	Procedimento geral para eliminação da hidroxila da <i>L</i> -Ser e formação da Dha.....	72
6.5	Procedimento para a síntese da Dha quiral (alceno de Karady-Beckwith) – 1d	73
6.6	Procedimento para a síntese das 1,4-carbamoil-diidropiridinas.....	75
6.6.1	Procedimento para a síntese do ácido 3,5-dietoxicarbonil-3,6-dimetil-1,4-diidroisonicotínico (DHP-COOH)	75

6.6.2 Procedimento geral para a síntese de 4-Carbamoil-1,4-Diidropiridinas – 2a-2y.....	75
6.7 Procedimento de síntese do fotocatalisador 4CzIPN.....	86
6.8 Procedimento geral para síntese fotocatalítica de Asparaginas não-naturais <i>N</i> ⁴ -substituídas.....	87
6.8.1 Adição de Giese à Dha – 3a-3z	87
6.8.2 Adição de Giese à peptídeos contendo fragmentos de Dha - 4a-b	98
6.8.3 Adição de Giese à Dha quiral (alceno de Karady-Beckwith) – 5a-g	99
APÊNDICES.....	103

1 Introdução

1.1 Fotoquímica – Aspectos fundamentais

A fotoquímica é uma das áreas mais antigas da química e consiste basicamente na promoção de reações químicas por meio de transições eletrônicas induzidas pela absorção de luz por moléculas orgânicas, complexos organometálicos ou materiais.¹ Todas as mudanças químicas que podem ocorrer após a absorção de um fóton quando a molécula é submetida à luz são tratadas como todos os fatores a nível molecular (ex. fragmentações, mudança de configuração/conformação e combinação com outras moléculas presente no meio). As faixas de radiação eletromagnética da luz utilizadas encontram-se entre os comprimentos de onda de 700 a 100 nm, localizados no espectro do visível e do ultravioleta (**Figura 1**).

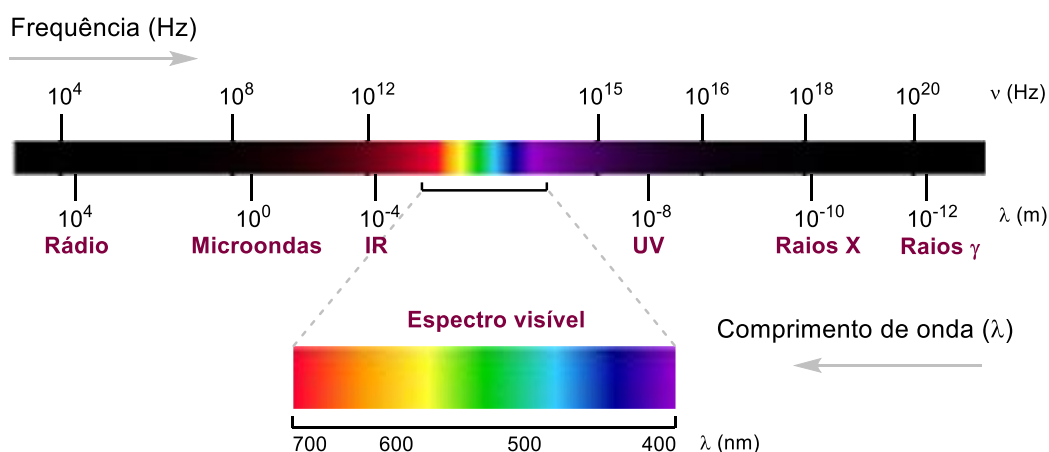


Figura 1. Espectro eletromagnético.

A nível molecular, a transição eletrônica decorrente da interação com a luz é interpretada como uma transição de estados, uma vez que a espécie é promovida do seu *estado fundamental* (S_0 , ou HOMO, do inglês Highest

¹ Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science: Sausalito, 2006, cap. 16.

Occupied Molecular Orbital) a um novo estado de maior energia, chamado *estado excitado* (S_1 , ou LUMO, do inglês Lowest Unoccupied Molecular Orbital), que provê maior possibilidade de futuras reações ocorrerem na molécula (**Figura 2**).² O estado excitado possui diferentes propriedades químicas e físicas quando comparado à molécula em seu estado fundamental. No entanto, para uma molécula orgânica ser promovida para um estado eletronicamente excitado, é necessário que o comprimento de onda que ela absorve corresponda ao emitido pela fonte luminosa.

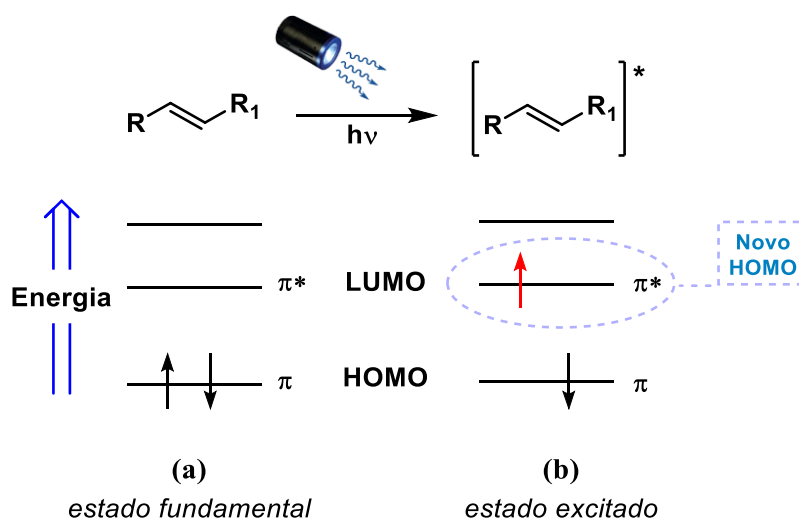


Figura 2. Diagrama de orbital molecular para um alceno, (a) no estado fundamental e (b) no estado eletronicamente excitado.

Quando a molécula absorve um fóton, esta pode não reagir com outra espécie química, fornecendo ao estado fotoexcitado dois caminhos possíveis: i) converter-se para um estado eletrônico do mesmo composto (processo fotofísico) ou ii) tornar-se um diferente composto (processo fotoquímico). Em concepção, ambos não apresentam propriedades enormemente distintas.

1.1.1 Aspectos fotofísicos

² Coyle, J. D. Introduction to organic photochemistry. *John Wiley & Sons Ltd*, Nova Jersey: **1986**.

Os processos que ocorrem entre a absorção e emissão da luz em uma molécula estão apresentados no diagrama da **figura 3**. Esse diagrama, proposto por Jablonski em 1933,³ descreve as possíveis transições de estados das espécies excitadas e os processos moleculares que ocorrem devido a essas excitações.

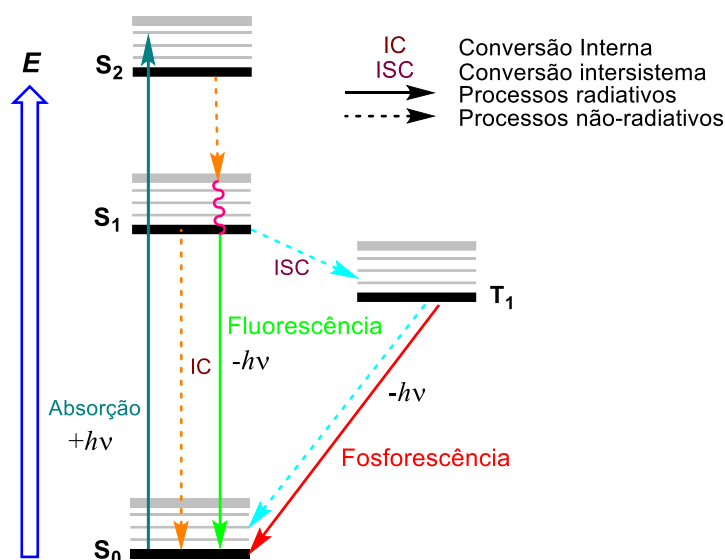


Figura 3. Diagrama de Jablonski simplificado.

Quando promovido um elétron para o estado excitado (S_1), a molécula pode retornar ao estado fundamental S_0 através de processos radiativos e/ou não radiativos.¹ Independentemente se houver outros estados singletos excitados de maior energia, apenas S_1 é levado em consideração para a emissão. Isso foi proposto por Michael Kasha,⁴ em 1950, que pontuou que mesmo quando outros estados singletos excitados de maior energia são acessados a partir da absorção de luz, o decaimento não-radiativo de conversão interna (IC, do inglês *Internal Conversion*) para S_1 é tão rápido a ponto de não ser possível a detecção da emissão de luz desses outros estados.

Os processos radiativos são caracterizados pela emissão de fóton, podendo ocorrer pelos fenômenos de fluorescência ou fosforescência. Já os processos não-radiativos envolvem a conversão de um estado eletrônico em outro

³ Jablonski, A. *Nat.* **1933**, 131, 839–840.

⁴ Kasha, M. *Discuss. Faraday Soc.*, **1950**, 9, 14-19.

sem emissão de luz, como a IC ou o cruzamento intersistemas (ISC, do inglês *intersystem conversion*).

A ISC pode ocorrer em dois momentos: quando há a passagem de S_1 para T_1 ou quando há a relaxação não radiativa de T_1 para S_0 , competindo com a fosforescência. Enquanto que na fluorescência o decaimento é realizado de $S_1 \rightarrow S_0$ - no qual o elétron excitado não muda a orientação do spin - na fosforescência, a luz é emitida quando há o decaimento de $T_1 \rightarrow S_0$ - havendo a mudança da orientação do spin. O decaimento do estado tripleto ocorre de maneira mais lenta, motivo pelo qual há uma transição proibida de spin T_1 para S_0 . Nesse sentido, a espécie excitada no T_1 apresenta um tempo de meia-vida maior, o que possibilita a participação dessas moléculas em processos bimoleculares.⁵

1.1.2 Fotocatálise

Nos últimos anos, as reações fotocatalíticas ganharam um grande espaço entre grandes grupos de pesquisa. Sua alta aplicabilidade rendeu a essas reações um enorme impacto na área acadêmica. Atualmente, o uso de luz visível para a fotoexcitação de moléculas em síntese orgânica é comumente utilizado e de bastante importância para a área, uma vez que tais reações podem promover a formação de ligações C-C e C-heteroátomo.⁶

Nas reações da fotoquímica clássica a luz ultravioleta é mais comumente utilizada, visto que a maioria das moléculas orgânicas não conseguem absorver luz na faixa no visível. Além disso, os comprimentos de onda da luz UV que são necessários para essas reações não são abundantes no espectro solar e, por conta disso, essas reações necessitam de fotoreatores especializados para gerar essa alta energia de radiação UV.⁷ Sendo assim, a utilização de luz visível para dar início a reações orgânicas é atraente devido à redução de reações colaterais

⁵ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166.

⁶ König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979–1981.

⁷ Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527–532.

frequentemente associadas às reações fotoquímicas conduzidas com a luz UV de alta energia.⁸

E é devido à falta de absorbância da luz visível por compostos orgânicos, que é necessário a utilização de fotocatalisadores para promover reações químicas utilizando tais moléculas. Esses fotocatalisadores podem ser complexos metálicos ou corantes orgânicos e devem possuir a capacidade de absorver um fóton, proveniente da luz na região do visível (aproximadamente 400-700 nm) e promover seu elétron para o estado excitado de energia. Uma vez no estado excitado, o fotocatalisador pode seguir por processos distintos que dependerão dos substratos utilizados. Além disso, são os fotocatalisadores que devem possuir um tempo de meia-vida no estado tripleto alto o suficiente para serem capazes de promover reações de transferências de elétrons ou de energia.⁹

As reações conhecidas como fotoredox são as mais comumente aplicadas e para que esse processo ocorra, é necessário que o fotocatalisador esteja na presença de um substrato com potencial redox apropriado para reagir através de um *quenching* (caracterizado pela desativação de uma espécie no estado excitado através de colisões com uma outra molécula, o *quencher*), que pode atuar como um iniciador para um processo em cadeia radicalar.¹⁰ A configuração eletrônica de um organofotocatalisador no estado excitado é a mesma descrita para todas as demais moléculas orgânicas excitadas e está representada na **Figura 4a**. Essa configuração confere ao fotocatalisador a característica de atuar tanto como uma espécie fortemente redutora, devido ao elétron desemparelho presente em um orbital de alta energia, quanto como uma espécie fortemente oxidante, devido à presença de um orbital semipreenchido de baixa energia.¹¹ O caminho que o fotocatalisador irá seguir, dependerá do potencial redox do substrato utilizado e, após essa interação, a molécula fortemente redutora ou oxidante é formada, sendo capaz de seguir por diversos processos químicos.

⁸ Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* 2011, **40**, 102–113.

⁹ Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.

¹⁰ Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730 – 3747.

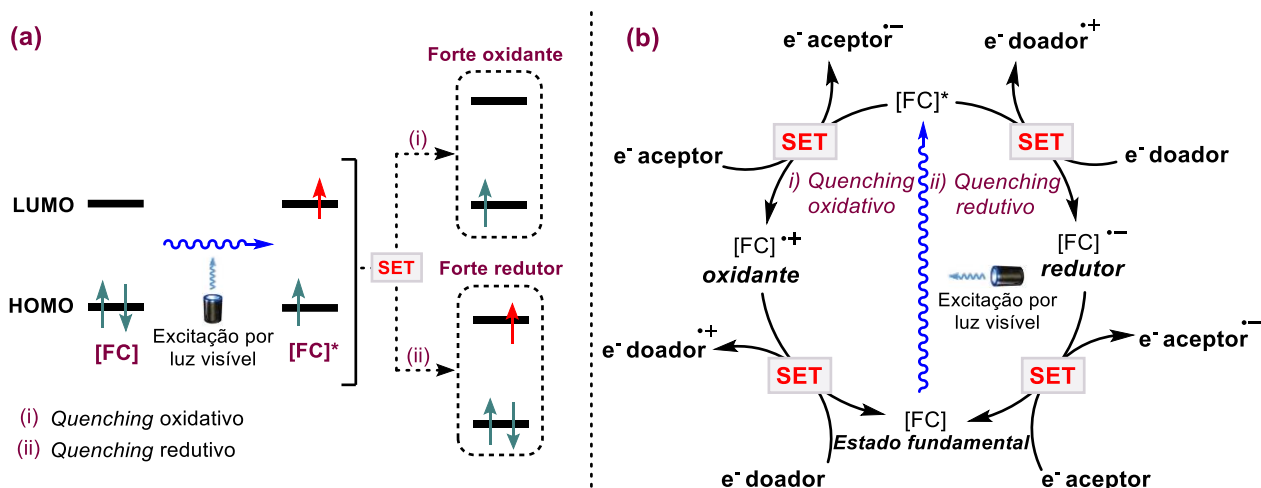


Figura 4. (a) Representação do orbital molecular de um fotocatalisador orgânico; (b) Mecanismo geral da catálise fotoredox.

Na **Figura 4b** encontra-se o mecanismo geral para a fotocatalise redox, no qual, como dito anteriormente, dois caminhos são possíveis: i) *quenching* oxidativo, situação na qual o estado excitado $[FC]^*$ transfere um elétron (SET, do inglês *Single Electron Transfer*) para o substrato, reduzindo-o, ao mesmo tempo que converte a sua forma oxidada no estado fundamental ($[FC]^{•+}$); ou através de um *quenching* redutivo (ii), processo em que o fotocatalisador excitado abstrai um elétron do substrato (SET), oxidando-o, ao mesmo tempo que é convertido a forma reduzida no estado fundamental ($[FC]^{•-}$). Para fechar o ciclo catalítico, $[FC]^{•+}$ o $[FC]^{•-}$ são regenerados aos seus estados fundamentais de origem mediante uma reação de redução e de oxidação, respectivamente, envolvendo um reagente de sacrifício ou um intermediário avançado.¹⁰

Dentre a grande diversidade de fotocatalisadores empregados em reações fotocatalíticas, aqueles que são baseados em metais de transição, como os complexos polipiridínicos de rutênio e irídio (**Figura 5**), são os mais empregados pelos grupos de pesquisa.¹¹

¹¹ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.

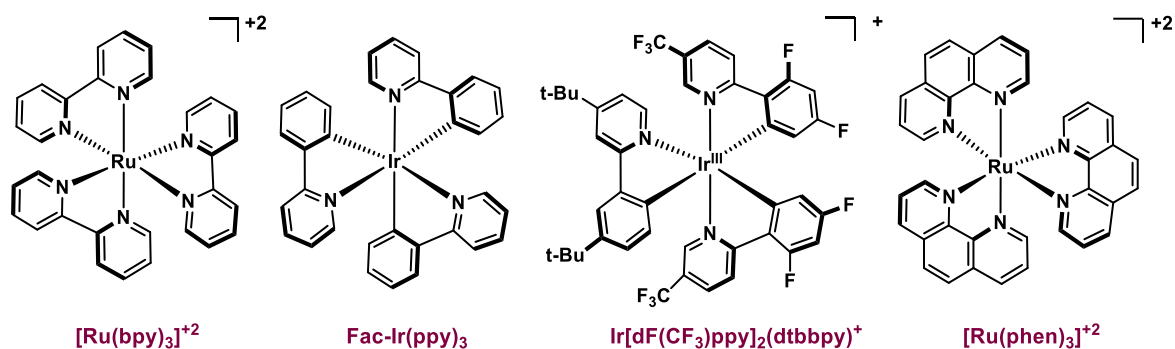


Figura 5. Estruturas de complexos polipiridínicos metálicos.

Apesar desses catalisadores baseados em complexos metálicos exibirem um grande potencial em química sintética, opções mais baratas e livre de metais de transição também estão sendo largamente empregados (**Figura 6**).

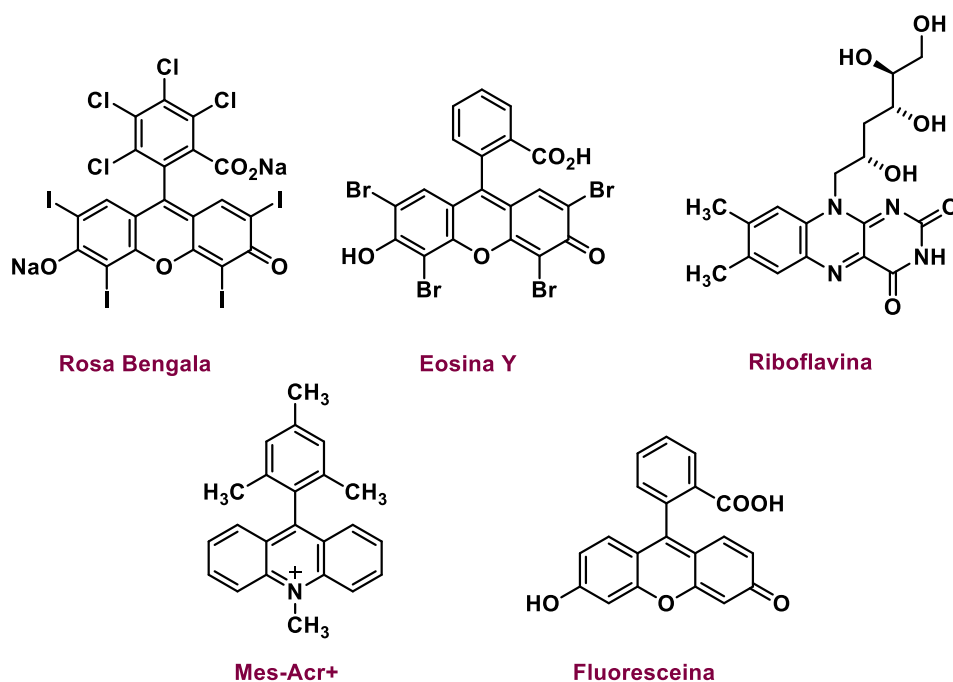


Figura 6. Estrutura de fotocatalisadores orgânicos.

Dada a ampla variedade de fotocatalisadores já reportados, vários pontos precisam ser considerados ao escolher um fotocatalisador para essas reações:¹² (1) é necessário que a molécula absorva luz em uma larga faixa de comprimento de onda dentro do visível; (2) o tempo de meia-vida no estado excitado dessas espécies necessita ser suficientemente alto para participar das

¹² Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5803-5820.

reações bimoleculares; (3) o fotocatalisador deve ser regenerado para seu estado fundamental, sem sofrer nenhuma alteração, para que o ciclo catalítico se desenvolva. São realizados estudos de voltametria cíclica dos substratos que serão trabalhos para constatar se o potencial de oxirredução do fotocatalisador no estado excitado é suficiente para ativar esses materiais de partida em reações fotocatalíticas.¹⁰

Na tabela 1 encontram-se todas as informações pertinentes aos fotocatalisadores mais empregados em reações fotoredox. Realizando uma breve análise sobre esses dados, fica visível o porquê do uso constante dos complexos metálicos na fotocatalise. Seus altos valores de potencial no estado excitado e os tempos de meia vida relativamente altos fazem com que sejam considerados as melhores opções de primeira mão.

Tabela 1. Comparação entre os potenciais redox e o tempo de meia vida dos estados excitados de diferentes fotocatalisadores

Fotocatalisador	λ_{abs} máx (nm)	Potenciais redox no quenching oxidativo (V)		Potenciais redox no quenching redutivo (V)		$t_{1/2}$ no estado excitado (μ s)	Ref
		$E_{1/2}(P^{+}/P^{*})$	$E_{1/2}(P^{+}/P)$	$E_{1/2}(P^{*}/P^{+})$	$E_{1/2}(P/P^{*})$		
4CzIPN	435	-1.18	+1.49	+1.43	-1.24	5.1	13
Eosina Y	520	-1.11	+0.78	+0.83	-1.06	$2,1 \cdot 10^{-3}$	6
Fluoresceína	491	-1.55	+0.87	+1.25	-1.17	4.2	
Mes-Acr⁺	424	-	-	+2.08	-0.57	-	
Rosa bengala	549	-0.99	+0.81	+0.84	-0.96	$5,0 \cdot 10^{-4}$	14
fac-Ir(ppy)₃	375	-1.73	+0.77	+0.31	-2.19	1.9	15
[Ir(dF(CF₃)ppy)₂ -(dtbpy)](PF₆)	380	-0.89	+1.69	+1.21	-1.37	2.3	
[Ru(bpy)₃](PF₆)₂	452	-0.81	+1.29	+0.77	-1.33	1.1	
[Ru(phen)₃](Cl)₂	422	-0.87	+1.26	+0.82	-1.36	-	

¹³ Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. *Nature*, **2012**, 492, 234–238.

¹⁴ Lambert, C. R.; Kochevar, I. E. *Photochem. Photobiol.* **1997**, 66, 15–25.

¹⁵ DiRocco, D. Electrochemical Series of Photocatalysts and Common Organic Compounds. *Merck*, **2014**.

Recentemente, o 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno (4CzIPN), cuja a estrutura se encontra na **Figura 7**, foi introduzido como um versátil catalisador em várias transformações fotoinduzidas.¹⁶ Por apresentar características fotofísicas similares as dos fotocatalisadores metálicos e uma melhor relação custo-benefício, o 4CzIPN posiciona-se como um fotocatalisador orgânico bastante promissor.¹⁷

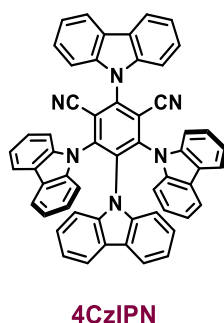


Figura 7. Estrutura molecular do fotocatalisador 4CzIPN.

Após sua descoberta, a primeira aplicação do 4CzIPN como fotocatalisador foi descrita pelo grupo do Prof. Wang em 2016.¹⁸ Como consequência, uma gama de reações foram fotocatalisadas por este organofotocatalisador, demonstrando alta eficiência na promoção de múltiplas transformações químicas (**Figura 8**).¹⁹

¹⁶ Shang, T.; Lu, L.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.; Yu, B. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 5408–5419.

¹⁷ Pugnall, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2021**, 44, 3, 301-317.

¹⁸ Huang, H.; Yu, C.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Mariano, P.S.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9799–9802.

¹⁹ (a) Zhang, J.; Luo, J. *ACS Catal.* **2016**, 6, 873-87. (b) Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, 7, 1766-1770; (c) Matsui, J. K.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 436-439; (d) Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1500-1505; (e) Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 8037-8047; (f) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Polites, V. C.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6840-6844; (g) Cai, S.; Tian, Y.; Zhang, J.; Liu, Z.; Lu, M.; Weng, W.; Huang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4084-4088; (h) Lu, M.; Liu, Z.; Zhang, J.; Tian, Y.; Qin, H.; Huang, M.; Hu, S.; Cai, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6564-6568; (i) Milligan, J. A.; Burns, K. L.; Le, A. V.; Polites, V. C.; Wang, Z.-J.; Molander, G. A.; Kelly, C. B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 242-247; (j) Santos, M. S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 2367-2372.

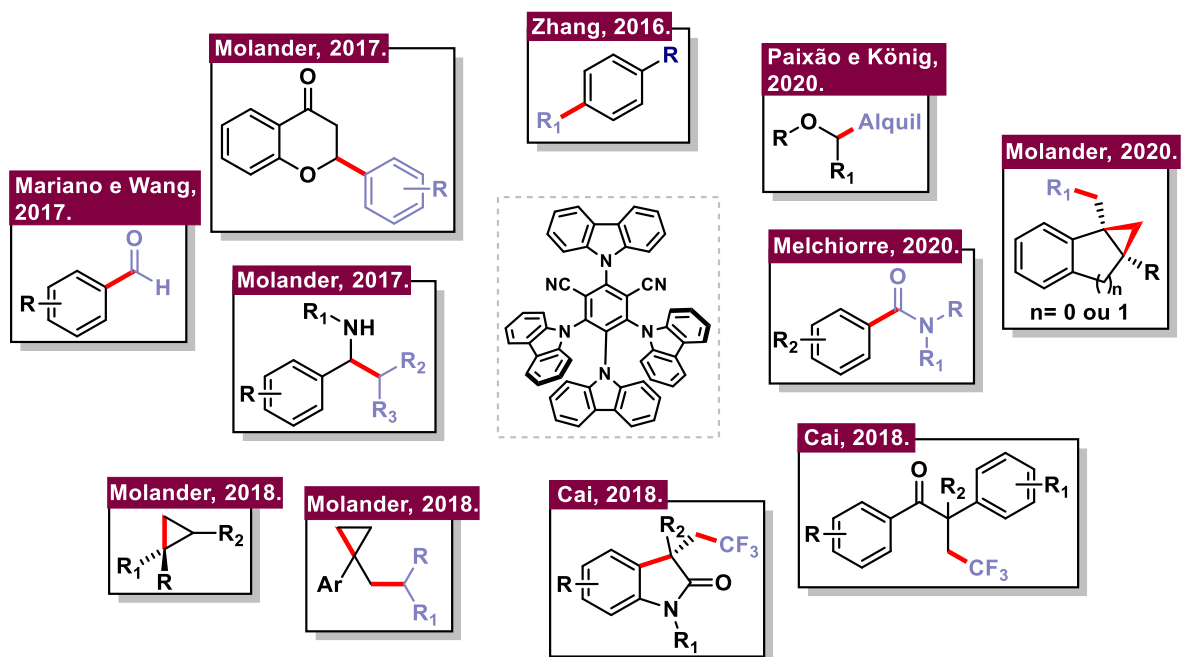


Figura 8. Exemplos selecionados de produtos de reações fotocatalisadas pelo 4CzIPN.

As propriedades exclusivas do 4CzIPN o tornam um versátil e potente organofotocatalisador. Além de ser uma alternativa livre de metais de transição, seu baixo custo sintético, facilidade na síntese e sua ampla aplicabilidade na síntese fotocatalítica moderna vêm alcançando a ativação de vários substratos a precursores radicalares, dando início a síntese de novos produtos por metodologias sintéticas atuais.¹⁹

1.2 Aminoácidos não-proteinogênicos – Aspectos gerais, aplicações e síntese

Aminoácidos não-naturais, também conhecidos como aminoácidos não-proteinogênicos, são aqueles que não são codificados e inseridos naturalmente pelo código genético humano ou pelo sistema de biossíntese de proteínas nativas.²⁰ Muitos deles são formados como espécies secundárias nas vias metabólicas de diferentes organismos vivos (plantas, bactérias, fungos e organismos marinhos) ou são preparados em laboratório, através de metodologias sintéticas, geralmente visando aprimorar a atividade biológica, o que, conseqüentemente, pode conduzir ao desenvolvimento de novos fármacos.^{20,21}

Nesse ramo, os aminoácidos não-naturais podem ser utilizados com diferentes funcionalidades, como, por exemplo, blocos de construção na síntese modular de novos candidatos a drogas e em bibliotecas codificadas em DNA.²² Muitos são utilizados como catalisadores quirais de reações assimétricas,²³ além de possuírem a habilidade de atuarem como restritores conformacionais de peptídeos que possuem potencial para serem aplicados como inibidores de interações proteína-proteína (PPI)²⁴ – interações essas que ocorrem entre duas ou mais proteínas como resultado de eventos bioquímicos e/ou forças eletrostáticas.²⁵

A crescente demanda por novos peptídeos no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos deve-se à possibilidade de exibirem atividades biológicas amplamente variadas e potentes, quando comparadas às pequenas moléculas (normalmente com massa molecular menor que 500 Da).²⁶ Uma das

²⁰ Blaskovich, M. A. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 10807-10836.

²¹ Narancic, T.; Almahboub, S. A.; O'Connor, K. E. *World J Microbiol Biotechnol.* **2019**, 35, 67-78.

²² Zhu, Z.; Shaginian, A.; Grady, L. C.; O'Keeffe, T.; Shi, X. E.; Davie, C. P.; Simpson, G. L.; Messer, J. A.; Evindar, G.; Bream, R. N.; Thansandote, P. P.; Prentice, N. R.; Mason, A. M.; Pal, S. *ACS Chem. Biol.* **2018**, 13, 53-59.

²³ Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189.

²⁴ Cunningham, A. D.; Qvit, N.; Mochly-Rosen, D. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2017**, 44, 59-66.

²⁵ Turnbull, A. P.; Boyd, S. M.; Walse, B. *Res. Rep. Biochem.* **2014**, 4, 13-26.

²⁶ (a) Bruno, B. J.; Miller, G. D.; Lim, C. S. *Ther. Deliv.* **2013**, 4, 11, 1443-1467.; (b) Lau, J. L.; Dunn, M. K. *Bioorganic Med. Chem.* **2018**, 26, 10, 2700-2707; (c) Vargason, A. M.; Anselmo, A. C.; Mitragotri, S. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**.

principais razões para o interesse em peptídeos e proteínas é que esses interagem com maior especificidade aos seus alvos moleculares (*in vivo*), resultando em altas potências de ação com menores efeitos colaterais fora do alvo.^{26c27} Além disso, sua baixa toxicidade é atraente, visto que a degradação dessas estruturas liberam fragmentos de aminoácidos que são facilmente excretadas sem trazer consequências para o indivíduo.²⁸

Por se tratarem de moléculas biológicas, a biodisponibilidade oral de peptídeos e proteínas é limitada, devido a degradação no trato gastrointestinal, bem como por sua incapacidade de cruzar a barreira epitelial altamente lipofílica, ocasionando em rápida degradação e meia curta *in vivo* (<30 min).^{26a} Rotas alternativas para a administração desses fármacos, no intuito de superar a questão da absorção, podem ser realizadas, como pelas vias intravenosa ou subcutânea, porém outros fatores laterais acabam afetando a biodisponibilidade de peptídeos e proteínas terapêuticos, bem como: proteases, rápido metabolismo, mudanças conformacionais, complexação com hemoderivados e desnaturação.^{26a}

Para contornar essas desvantagens e tornar o peptídeo um potencial candidato à fármaco, com alta estabilidade, atividade biológica e biodisponibilidade, modificações químicas podem ser realizadas nessas moléculas. Essa estratégia é conhecida como peptidomimética, ou seja, compostos que apresentam semelhanças identificáveis e imitam os peptídeos naturais. Dentre as modificações químicas mais comumente utilizadas pelos químicos nessas estruturas peptídicas, estão: inserção de *D*-aminoácidos ou aminoácidos não-naturais, ciclização, glicosilação, conjugação a um polímero, modificações no N-terminal ou C-terminal (**Figura 9**), entre outras.^{26,28}

²⁷ Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, 81, 136–147.

²⁸ Gentilucci, L.; De Marco, R.; Cerisoli, L. *Curr. Pharm. Des.* **2010**, 16, 3185-3203.

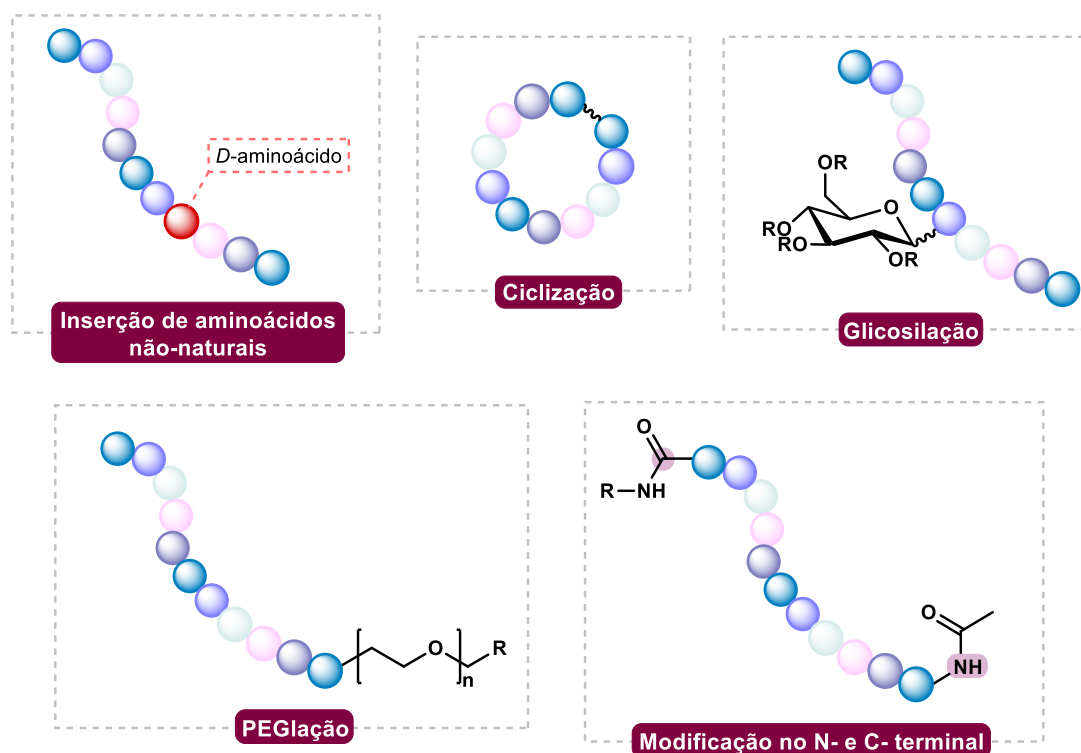


Figura 9. Estratégias peptídomiméticas.

Diversos medicamentos baseados em peptídeos ou proteínas apresentam aminoácidos não-proteinogênicos únicos em suas estruturas, oferecendo assim uma variedade de vantagens.²⁰ Além disso, a inserção de aminoácidos não-naturais em peptídeos e proteínas é um alvo atraente para a modificação química *late-stage* e modificações de sítio-seletivo ou específico na proteína ou peptídeo.²⁹ Na **figura 10**, encontram-se derivados de aminoácidos não-naturais encontrados em estrutura de fármacos.

²⁹ (a) Hoyt, E. A.; Cal, P. M. S. D.; Oliveira, B. L.; Bernardes, G. J. L. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, 3, 3, 147–171; (b) Krall, N.; Cruz, F. P.; Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 103–113; (c) Hu, Q.; Berti, F.; Adamo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1691–1719; (d) Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5, 2174–2195

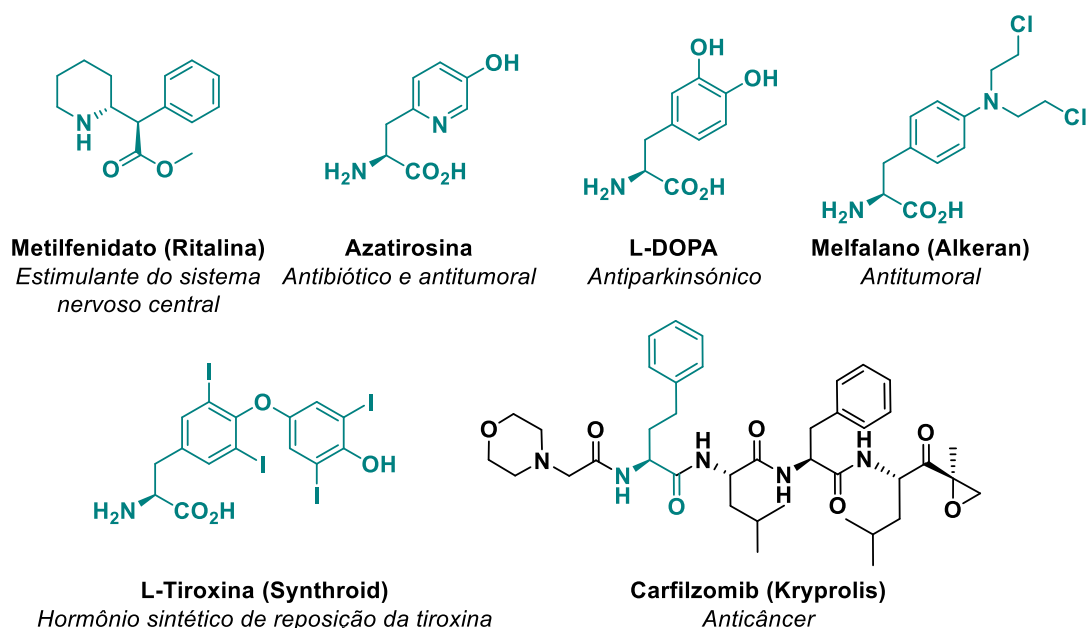


Figura 10. Fármacos que possuem aminoácidos não-naturais na estrutura química.

Devido ao alto impacto da inserção de aminoácidos não-naturais a peptídeos e proteínas, além da aplicabilidade como candidatos a novos fármacos,^{26,28,30} é crescente a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias de bioconjugação.^{29a} Nesse sentido, transformações químicas seletivas que possuem como finalidade a funcionalização de aminoácidos e que possam ser empregadas de modo eficiente na incorporação de diferentes funcionalidades ou grupos farmacologicamente relevantes em biomoléculas, como em peptídeos e/ou proteínas, são de importância imprescindível.

Os aminoácidos não-naturais podem ser acessados via síntese química de diversas formas. Dentre as metodologias clássicas estão as reações de Strecker,³¹ Petasis,³² organometálicas,³³ catálise assimétrica,³⁴ reações de

³⁰ Stevenazzi, A.; Marchini, M.; Sandrone, G.; Vergani, B.; Lattanzio, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5349–5356.

³¹ Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6947–6983.

³² Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445–446.

³³ (a) Rilatt, I.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Synlett* **2005**, 2701–2719; (b) Jackson, R. F. W. *ACS Symposium Series* **2009**, 1009, 2–12.

³⁴ Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4584–4671.

aminação de sistemas carbonílicos α,β -insaturados,³⁵ bem como a funcionalização dos aminoácidos proteínogênicos para a formação dessas espécies (**Figura 11**).

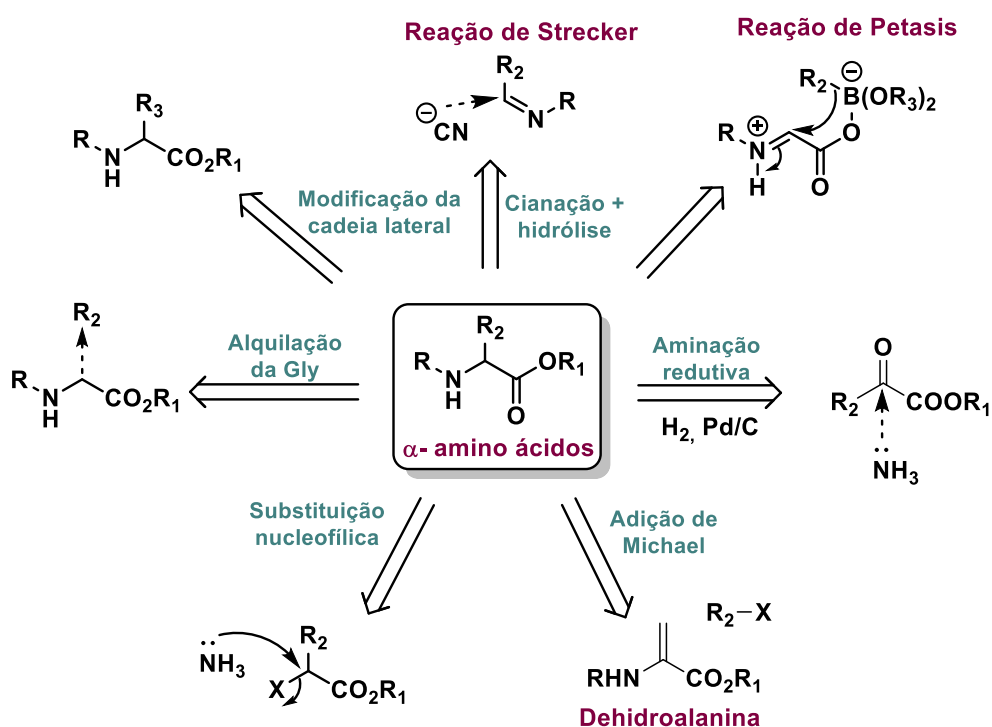


Figura 11. Algumas metodologias clássicas para síntese de aminoácidos não-naturais.

No entanto, as condições reacionais abordadas nessas metodologias tradicionais da síntese orgânica são normalmente muito reativas (como o uso de fortes nucleófilos e eletrófilos), além de utilizarem reagentes tóxicos (como HCN na reação de Strecker), temperaturas altas ou abaixo de zero (custo energético), metais de transição de alto custo, quantidades equivalentes de oxidantes ou redutores, entre outras desvantagens. Por estas razões, essas metodologias são normalmente inadequadas para processos de bioconjugação, dado que sua biocompatibilidade geralmente é limitada.³¹⁻³⁵

³⁵ (a) Matsunaga, H.; Sakamaki, T.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3009–3012; (b) Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5052-5055; (c) Qian, B.; Chen, S.; Wang, T.; Zhang, X.; Bao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13076-13082.

As estratégias para esse tipo de reação necessitam que as condições de reação sejam brandas, como o uso de temperatura ambiente, pressão atmosférica, pH fisiológico e soluções-tampão como solvente.³⁶

1.2.1 Dehidroalanina (Dha) – Bloco de construção versátil para a síntese de aminoácidos não-naturais

A dehidroalanina (Dha, **Figura 12**) é um importante aminoácido não-natural, muito utilizada na síntese de novos derivados de aminoácidos não-proteinogênicos e, na modificações de peptídeos e proteínas.³⁷ Na natureza, a Dha é encontrada em peptídeos lantibióticos e em proteínas, como resultado de modificações pós-traducionais (PTM, do inglês *post-translational modifications*).³⁸

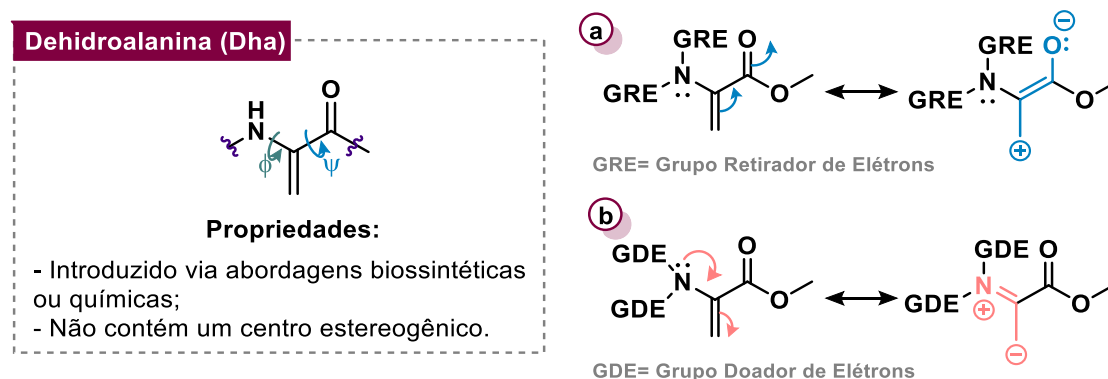


Figura 12. Estrutura da Dehidroalanina. (a) Dupla terminal com caráter eletrofílico; (c) Dupla terminal com caráter nucleofílico.

A Dha é uma molécula derivada da alanina, com uma dupla terminal polar que é, ao mesmo tempo, rica em elétrons - devido à conjugação com o par

³⁶ Vinogradova, E. V.; Zhang, C.; Spokoyny, A. M.; Pentelute, B. L.; Buchwald, S. L. *Nature* **2015**, 526, 687-691.

³⁷ (a) Chalker, J. M.; Gunnoo, S. B.; Boutureira, O.; Gerstberger, S. C.; Fernández-González, M.; Bernardes, G. J. L.; Griffin, L.; Hailu, H.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1666-1676; (b) Bogart, J. W.; Bowers, A. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3653-3669; (c) Troyano, F. J. A.; Merckens, K.; Anwar, K.; Gómez-Suárez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 1098-1115.

³⁸ (a) Jung, G. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1991**, 30, 9, 1051-1068; (b) Willey, J. M.; van der Donk, W. A. *Annu. Rev. Microbiol.* **2007**, 61, 477-501.

de elétrons livre de nitrogênio da amida - e pobres em elétrons - devido à carbonila que retira elétrons, dependendo das cadeias laterais dos substituintes do nitrogênio.^{37b} Em peptídeos e proteínas, a porção amina da Dha encontra-se realizando uma ligação peptídica, ou seja, uma ligação amida. Por ser naturalmente nucleofílica, o par de elétrons não ligante da amida não possui a capacidade de conjugar com a dupla ligação e favorecer uma dupla nucleofílica (**Figura 12b**), visto que, grupos retiradores de elétrons induzem a conjugação da dupla ligação com a carbonila, pois, o fluxo de elétrons entre o nitrogênio e a dupla terminal é impedido, aumentando a eletrofilicidade da dupla terminal (**Figura 12a**).

Devido a dupla ligação terminal, a Dha pode atuar como um acceptor de Michael, em reações do tipo Michael, e reagir especificamente com diversas espécies nucleofílicas para fornecer múltiplos exemplos de ligações β,γ -carbono-heteroátomo (C-X), como fosfa- (C-P), aza- (C-N), seleno- (C-Se) e tio- (C-S) ligações (**Figura 13**), que proporcionou um grande leque de diversidades para a realização de transformações pós-traducionais em peptídeos e proteínas.³⁹

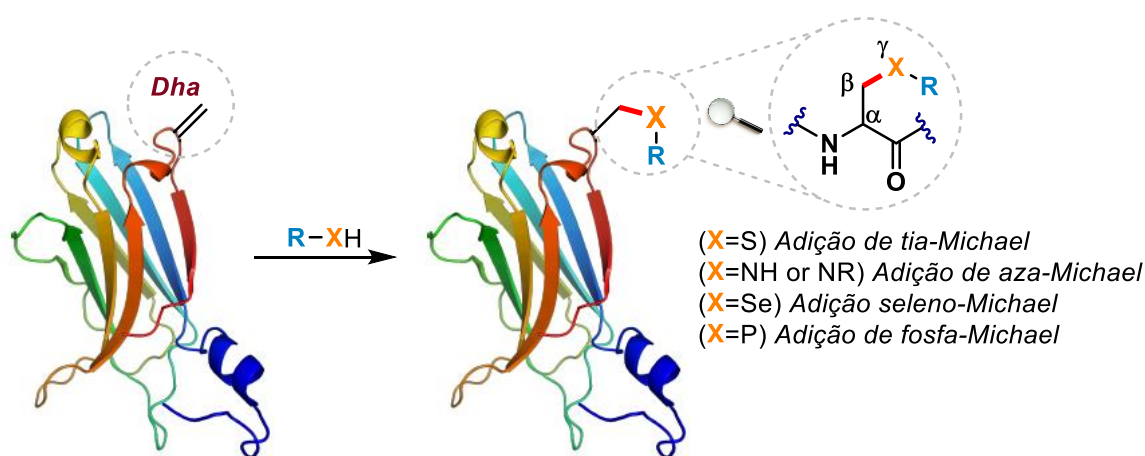
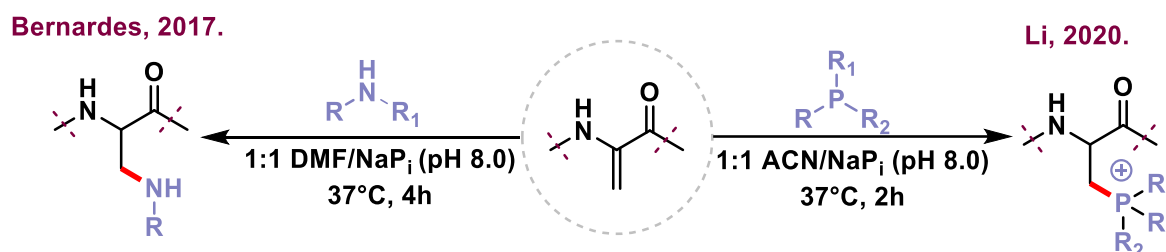


Figura 13. Adição de Michael seletiva nucleofílica a Dha.

³⁹ Dadová, J.; Galan, S. R. G.; Davis, B. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, *46*, 71–81.

Nesse sentido, em 2017, o grupo do professor Bernardes,⁴⁰ reportou uma metodologia para bioconjugação sítio-seletiva em três diferentes proteínas, via adição de aza-Michael a resíduos internos de Dha (**Esquema 1**). Essas reações se processaram quimiosseletivamente, sob condições brandas, demonstrando ser um excelente método seletivo de bioconjugação para proteínas contendo resíduos de Dha. Dessa maneira, foi possível a construção de conjugados de proteína ligada a amins secundárias e terciárias estáveis sem afetar a estrutura e função de proteínas biologicamente relevantes.



Esquema 1. Exemplos selecionados de reações de Michael com a Dha.

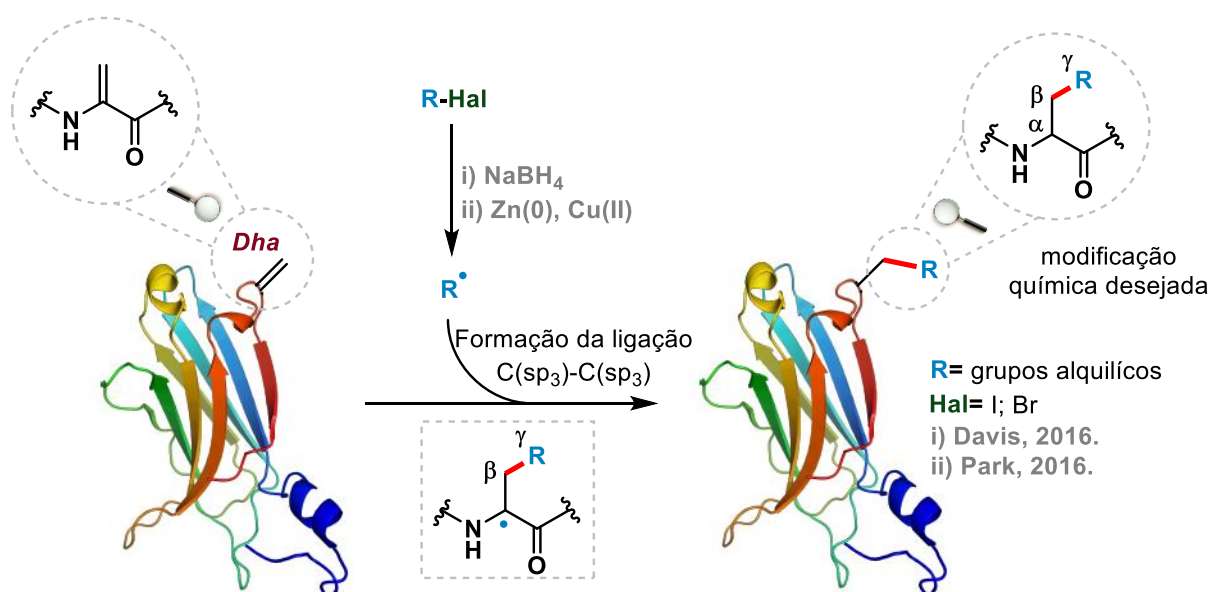
Da mesma forma, Li e coautores, em 2020, descreveram uma metodologia simples e eficiente para modificações de peptídeos e proteínas específicas de Dha, por meio de uma reação de adição de fosfa-Michael mediada por fosfinas substituídas em uma alternativa *metal-free* (**Esquema 1**).⁴¹ Este método demonstrou alta compatibilidade com todos os aminoácidos proteínogênicos dos peptídeos e proteínas estudados, além de ter possibilitado a formação de ligações β,γ -C-P com fosfinas de diferentes grupos funcionais para futuras aplicações ou modificações secundárias.

Ligações C-C na Dha, podiam ser acessadas apenas utilizando bases fortes para a formação de carbânions possibilitando, então, esta funcionalização que se demonstra não muito adequadas para compostos como peptídeos e

⁴⁰ Freedy, A. M.; Matos, M. J.; Boutureira, O.; Corzana, F.; Guerreiro, A.; Akkapeddi, P.; Somovilla, V. J.; Rodrigues, T.; Nicholls, K.; Xie, B.; Jiménez-Osés, G.; Brindle, K. M.; Neves, A. A.; Bernardes, G. J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 50, 18365-18375.

⁴¹ He, PH.; Chen, H.; Hu, HG.; Hu, JJ.; Lim, YI.; Li, YM. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12632-12635.

proteínas. Com isso, a química de radicais na Dha passou a ser analisada e no ano de 2016 Davis⁴² e Park⁴³ demonstraram, independentemente, PTMs para a formação da ligação C(sp₃)-C(sp₃) por alquilação direta da Dha - utilizando radicais alquil formados por redução dos haletos correspondentes - via a reação de Giese (adição de radicais livres de carbono à alcenos desativados),⁴⁴ permitindo a mutagênese química no sítio-seletivo de proteínas (**Esquema 2**). Davis e colaboradores focaram em métodos para a geração de radicais livres centrados em carbono derivados dos haletos de alquila correspondentes (R-Hal), que após a redução pelo NaBH₄ fornece o radical que é posteriormente adicionado na porção de Dha de uma proteína, seguido por um processo de *quenching* do radical no Ca gerado após a formação da ligação C-C.



Esquema 2. Alquilação direta do resíduo Dha em proteínas por meio da química de radicais.

Enquanto isso, Park e coautores, inspirados por recentes reações de adição de conjugados mediadas por metal, concluiu que as espécies de

⁴² Wright, T. H.; Bower, B. J.; Chalker, J. M.; Bernardes, G. J. L.; Wiewiora, R.; Ng, W. L.; Raj, R.; Faulkner, S.; Vallée, M. R. J.; Phanumartwiwath, A.; Coleman, O. D.; Thézénas, M. L.; Khan, M.; Galan, S. R. G.; Lercher, L.; Schombs, M. W.; Gerstberger, S.; Palm-Espling, M. E.; Baldwin, A. J.; Kessler, B. M.; Claridge, T. D. W.; Mohammed, S.; Davis, B. G. *Science* **2016**, 354, 597-aag1465.

⁴³ Yang, A.; Ha, S.; Ahn, J.; Kim, R.; Kim, S.; Lee, Y.; Kim, J.; Söll, D.; Lee, H. Y.; Park, H. S. *Science* **2016**, 623-626.

⁴⁴ Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, 22, 753-764.

organozinco se formaram a partir dos haletos precursores e do metal Zn. Posteriormente, ocorre a transmetalização zinco-cobre, gerando reagentes organocobre, que levaram à formação de espécies radicais alquil. Por último, ocorre o acoplamento conjugado do radical alquil com o resíduo Dha de uma proteína, fornecendo o produto almejado.

Devido ao grande sucesso dos trabalhos do ramo das reações radicalares, as modificações da Dha via fotocatalise para obtenção de aminoácidos não-naturais têm sido um foco interessante e intensamente investigado, no qual foi obtido grande sucesso ao fornecer aminoácidos não-naturais sem precedentes.⁴⁵

⁴⁵ (a) Aycock, R. A.; Vogt, D. B.; Jui, N. T. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 12, 7998–8003; (b) Aycock, R. A.; Pratt, C. J.; Jui, N. T. *ACS Catal.* **2018**, 8, 10, 9115–9119; (c) Bruijn, A. D. De; Roelfes, G. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 44, 11314–11318; (d) Rossolini, T.; Leitch, J. A.; Grainger, R.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 21, 6794–6798; (e) Sim, J.; Campbell, M. W.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2019**, 9, 2, 1558–1563. (f) Brandhofer, T.; Mancheño, O. G. *ChemCatChem.* **2019**, 11, 1–6; (g) Merkens, K.; Troyano, F. J. A.; Djossou, J.; Gómez-Suárez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 2354–235; (h) Shah, A. A.; Kelly, M. J.; Perkins, J. J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6, 2196–2200; (i) Zhang, O.; Schubert, J. W. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6225–6232; (j) Delgado, J. A. C.; Correia, J. T. M.; Pissinati, E. F.; Paixão, M. W. *Org. Lett.* **2021**, 23, 13, 5251–5255; (k) Reich, D.; Trowbridge, A.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2256–2261.

1.3 Reações fotocatalisadas com a Dha

Metodologias sintéticas que promovem reações através de radicais livres passaram a ser bem aplicadas para favorecer formações de ligações β,γ -C-C. Nesse sentido, transformações fotocatalíticas demonstraram vantagens na adição de radicais a Dhas, empregando uma variedade de precursores (**Figura 14**).⁴⁵ A Dha oferece uma estrutura ideal para que a utilização de haletos de alquila fluorados,^{45e} ésteres de *N*-ftalimidas,^{45f,j} sais de Katrizsky,^{45j} ácidos carboxílicos,^{45g-i} haletos de (hetero)arila,^{45a} aminas terciárias,^{45b} triflúor boratos^{45c,e} e iminas^{45d,k} em reações fotocatalíticas sirvam como unidades de introdução de alta diversidade, fornecendo um ampla variedade de aminoácidos não-naturais.

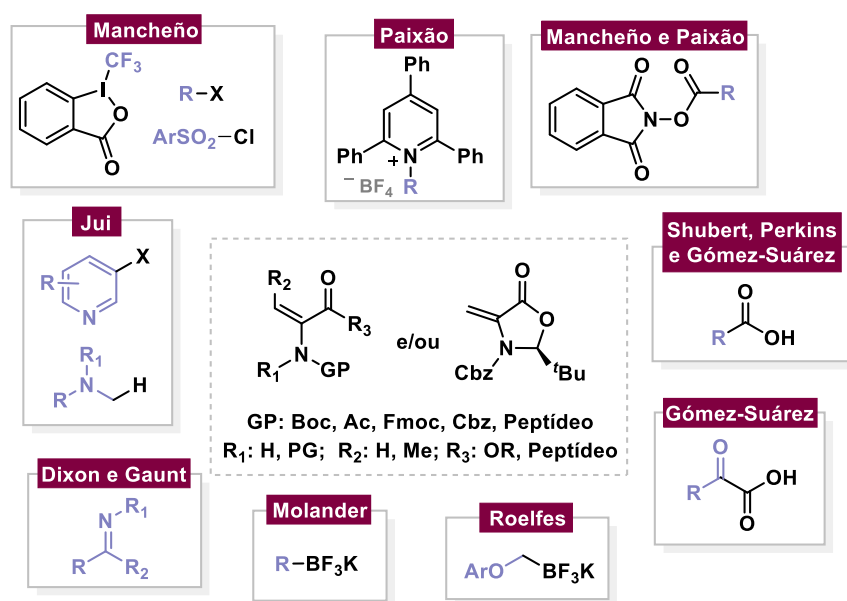
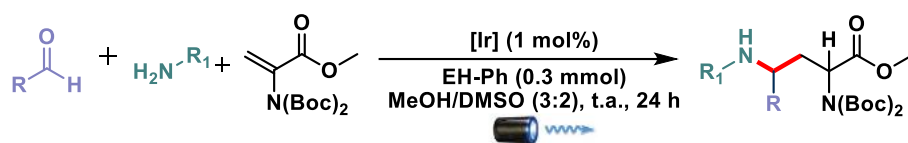


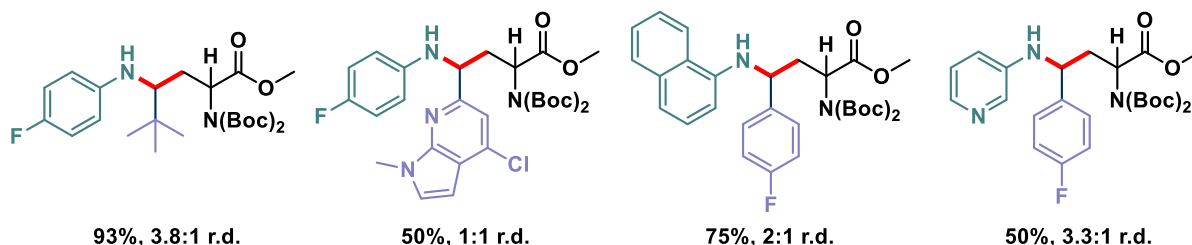
Figura 14. Precursores radiculares utilizados para reações de Giese com a Dha já reportados.

Abordando exemplos práticos, o grupo do professor Dixon, em 2018, desenvolveu uma metodologia de síntese fotocatalítica de γ -aminoácidos, com bons rendimentos, por uma reação tricomponente utilizando aldeídos, aminas arílicas e a Dha, fazendo uso de um fotocatalisador de irídio, éster de Hantzsch, metanol e DMSO como solvente e luz visível (**Esquema 3**).^{45d}

Dixon, 2018.

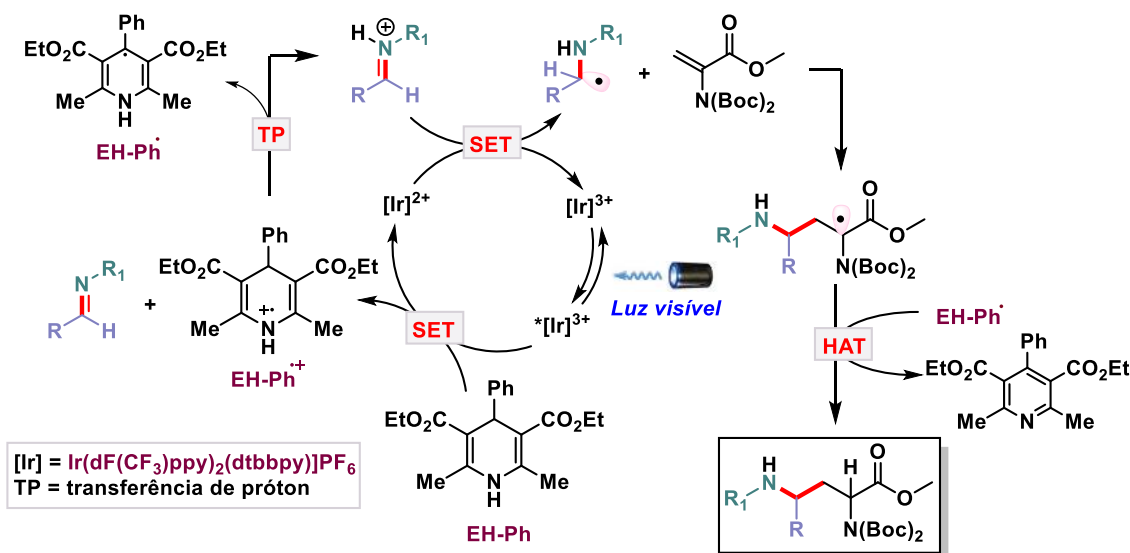


Exemplos selecionados



Esquema 3. Síntese de γ -aminoácidos via reação tric componente fotoredox.

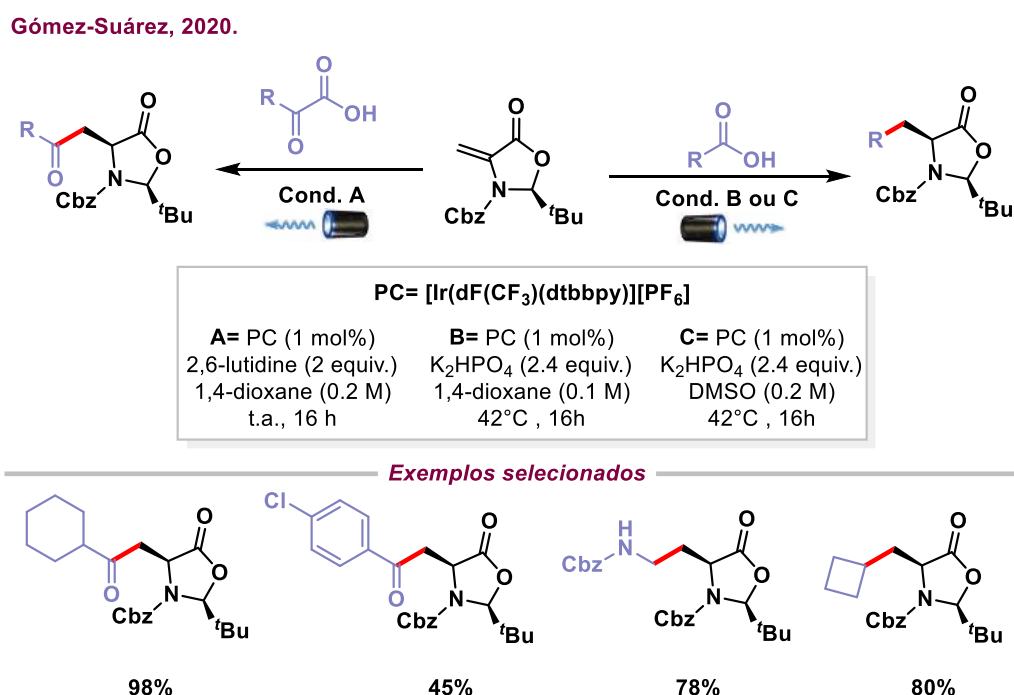
Dixon, 2018.



Esquema 4. Mecanismo de síntese dos γ -aminoácidos via reação tric componente fotoredox.

A formação dessas espécies ocorreu após a fotoexcitação do fotocatalisador que passa por um processo de SET sendo reduzido pelo éster de Hantzsch, que foi oxidado (Esquema 4). Na sequência, a imina (formada *in-situ*) necessita ser protonada pelo éster oxidado para possuir um maior caráter eletrofílico e possibilitar sua redução pelo complexo de $[Ir]^{2+}$, fornecendo o radical nucleofílico α -amina que é inserido na dupla eletrofílica da Dha e posterior etapa de transferência de um átomo de hidrogênio (HAT, do inglês *Hydrogen Atom Transfer*) fornece os γ -aminoácidos desejados.

Gómez-Suárez e coautores, em 2020, realizaram um estudo detalhado para a formação de aminoácidos não-naturais com o estereocentro α -carboxila já definido por um protocolo que não requer o uso de catalisadores quirais, além de possuir condições suaves e exibir uma alta tolerância de grupo funcional (**Esquema 5**).^{45g}



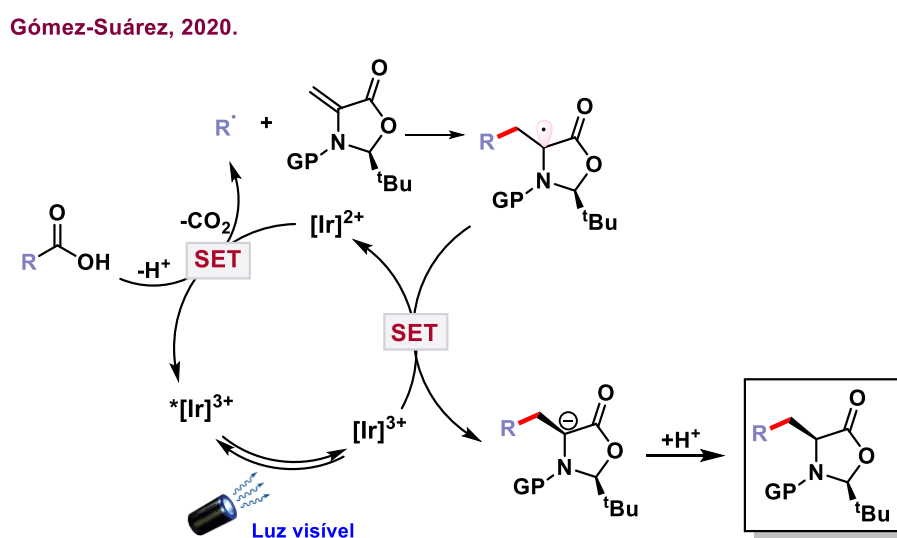
Esquema 5. Síntese de aminoácidos enantioenriquecidos através da utilização da Dha quiral.

Nesse estudo com a Dha quiral, conhecida como alenos de Beckwith-Karady⁴⁶ - um derivado quiral da Dha que foi primeiramente relatado no início da década de 1990 - e passou a ser empregado para estabelecer rotas altamente diastereosseletivas para a síntese de aminoácidos não-naturais. Uma alta diversidade de substituintes foi analisada e, dos 43 exemplos relatados, da acilação e alquilação, apenas 6 não foram bem-sucedidos.

Os aminoácidos não-naturais enantioenriquecidos foram obtidos através do mecanismo sintético no **Esquema 6**. Após ser excitado, o

⁴⁶ (a) Beckwith, A. L. J.; Chai, C.L.L.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1087 - 1088; (b) Axon, J.R.; Beckwith, A. L. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 549 - 550.

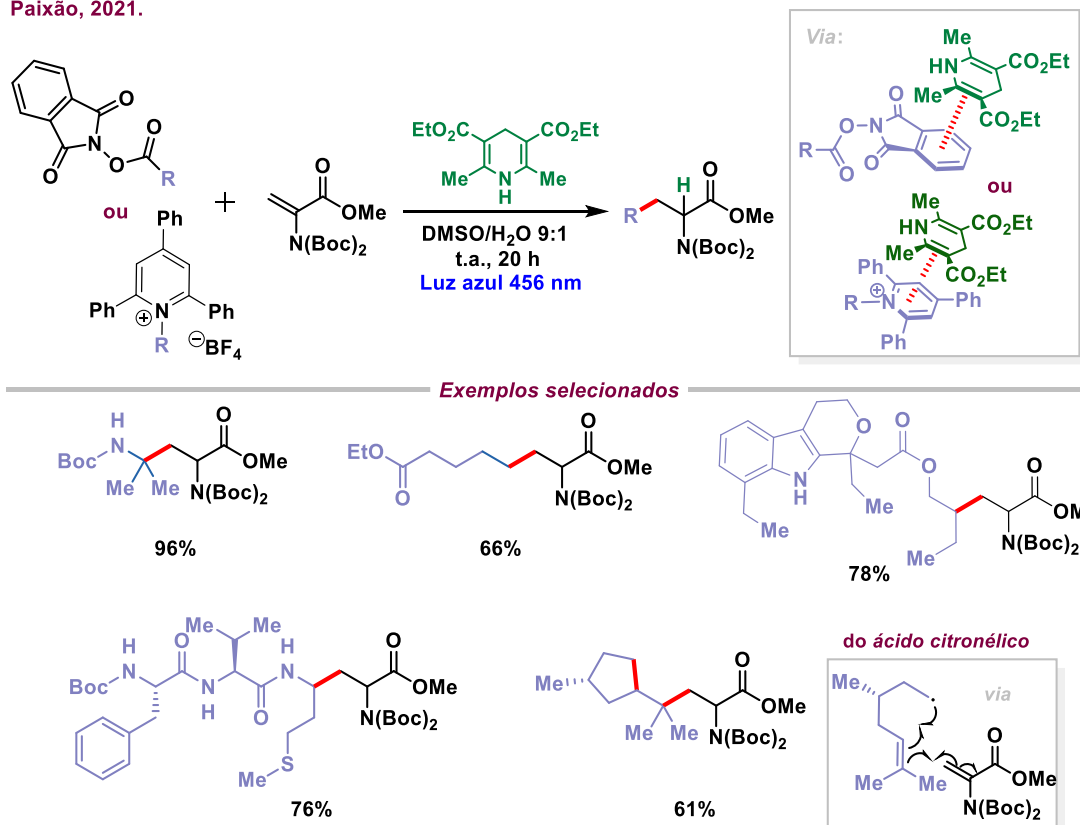
fotocatalisador de irídio possui a habilidade de oxidar o carboxilato - formado após a remoção do hidrogênio ácido pela base – e, após fragmentação, seguida de extrusão de CO₂, leva a formação do radical alquílico desejado. Posteriormente, este radical é inserido na dupla da Dha quiral e o novo intermediário radicalar α-amina é reduzido ao passar por um novo processo de SET, fornecendo o ânion α-amina que é protonado pelo ácido conjugado no meio reacional, fornecendo o produto desejado.



Esquema 6. Mecanismo de síntese de aminoácidos enantioenriquecidos através da utilização da Dha quiral.

Após todos esses relatos sobre a química de Dha e fotocatalise, em 2021 nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia biocompatível para a hidroalquilação de Dha's via formação de um complexo EDA, livre de metais e fotocatalisadores (**Esquema 7**).^{45j} Para isso, foi utilizado ésteres de ftalimidas alquílicas ou sais de *N*-alquilpiridínio (Sal de Katritzky), juntamente com a Dha, na presença de um éster de Hantzsch, sob irradiação de luz visível. A metodologia demonstrou alta tolerância de grupos funcionais para fornecer diferentes aminoácidos não-naturais com rendimentos moderados a bons.

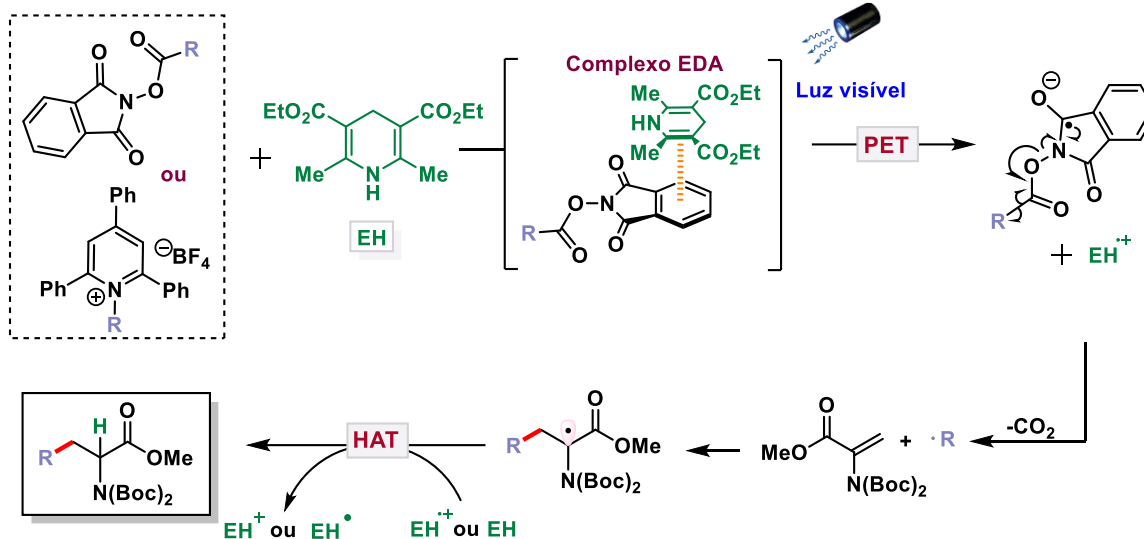
Paixão, 2021.



Esquema 7. Síntese de aminoácidos alquílicos não-naturais via complexo EDA.

A reação se processou através da formação de um complexo EDA entre ésteres de *N*-hidroxiftalimidas - ou os sais de *N*-alquilpiridínio - com éster de Hantzsch, sendo capazes de absorver luz na região do visível e sofrer transferência de elétrons fotoinduzida (PET, do inglês *photo-induced electron transfer*) e após fragmentação e extrusão da ftalimida e do CO₂, os radicais alquílicos eram gerados (**Esquema 8**). Na sequência, esses radicais eram inseridos na Dha e após um processo de HAT, os aminoácidos de cadeias laterais apolares não-naturais eram obtidos.

Paixão, 2021.



Esquema 8. Mecanismo de síntese de aminoácidos alifáticos não-naturais via complexo EDA.

Mediante o exposto, transformações químicas seletivas na construção ou na modificação de aminoácidos e peptídeos são de fundamental importância em química biológica. Dado as condições suaves empregadas em reações fotocatalisadas, essas abordagens passaram a ter maior evidencia na química sintética moderna, e conseqüentemente vêm se tornando presente em diversos grupos de pesquisa.⁴⁵

1.4 Diidropiridinas como fonte de radicais carbamóil

Muitos fotocatalisadores excitados passam pelo processo de *quenching* e não necessitam de oxidantes ou redutores de sacrifício pois, às vezes, o próprio substrato trabalhado suprime essa necessidade. Estes são chamados de ciclo redox neutro.⁵ Exemplos desses substratos, como os que estão representados na **Figura 15**, geralmente tendem a se fragmentar e formar uma espécie de camada fechada (neutra ou iônica) e um novo radical, após serem oxidados ou reduzidos por meio desse *quenching* com o fotocatalisador.⁴⁷ Visto que as reações fotocatalíticas normalmente se propagam por radicais, essas espécies se estabeleceram dentro da fotocatalise devido a essa capacidade de atuarem como precursores de radicais.

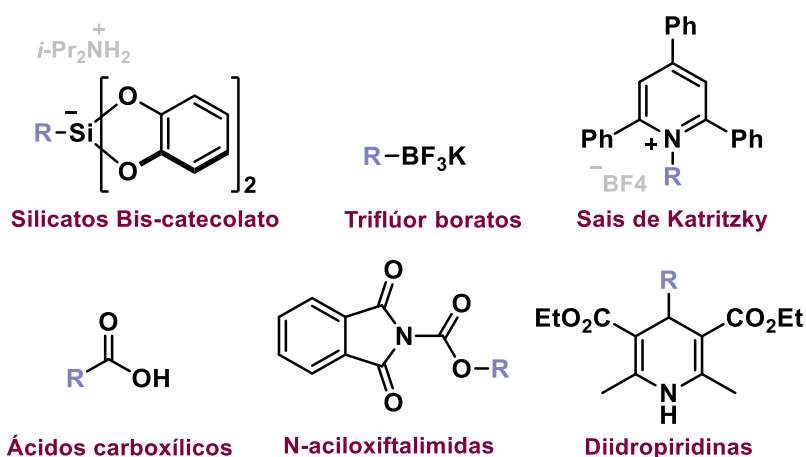


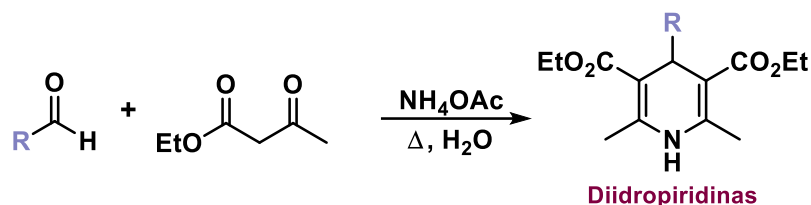
Figura 15. Exemplos de precursores radicalares na fotocatalise.

Esses radicais livres são acessados de maneira simples, possibilitando obtenções mais seletivas e brandas de produtos tanto inéditos quanto dos que são normalmente sintetizados a partir de métodos tradicionais não muito abrangentes. Com isso, deve-se levar em consideração as propriedades redox e a energia de dissociação de ligação da molécula precursora para prever se o substrato é apropriado para formar com êxito a espécie radicalar.⁴⁸

⁴⁷ Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2563–2575.

⁴⁸ Schweitzer-Chaput, B.; Horwitz, M. A.; Beato, E. P.; Melchiorre, P. *Nat. Chem.* **2019**, 11, 129–135.

Atualmente, as diidropiridinas (DHPs), também conhecidas como ésteres de Hantzsch, ganharam um amplo espaço na fotocatalise. Esses sistemas foram sintetizados pela primeira vez por Arthur Rudolf Hantzsch, em 1881, a partir de uma reação de condensação multicomponente entre aldeídos, β -ceto ésteres e acetato de amônio (**Esquema 9**).⁴⁹



Esquema 9. Reação de condensação multicomponente para a formação de diidropiridinas.

Inicialmente, esses heterociclos foram aplicados, por meio de reações de oxidação, na síntese de derivados de piridina substituídos.⁵⁰ Algumas DHPs são utilizadas constantemente como fonte de hidrogênio em reações de transferência de hidrogênio em catálise assimétrica.⁵¹ Além disso, DHPs também possuem aplicações farmacêuticas, como a Nifedipina e a Amlodipina, utilizadas para tratar hipertensão (**Figura 16**).⁵²

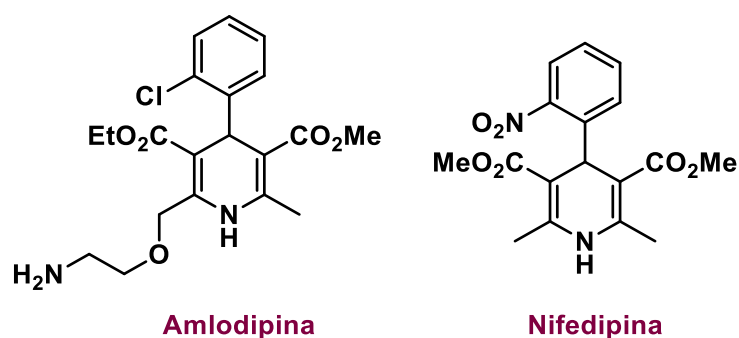


Figura 16. Exemplos de fármacos de diidropiridinas.

As reações fotocatalíticas utilizando DHPs como fonte de radicais, passaram a ser estudadas pela sua capacidade de gerar radicais, após oxidação, além de fornecer o sal de piridínio, que pode atuar como uma fonte de hidrogênio.

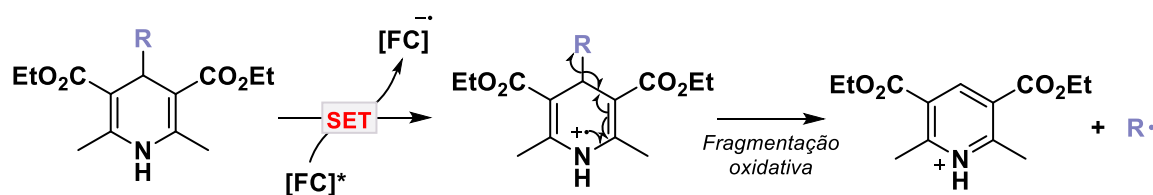
⁴⁹ Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637-1638.

⁵⁰ Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77-277.

⁵¹ Zheng, C.; You, S.L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498-2518.

⁵² Toal, C.B.; Meredith, P. A.; Elliott, H. L. *Blood Pressure*, **2012**, *21*, 3-10.

Após o fotocatalisador sofrer o *quenching* redutivo da DHP que é oxidada, gera-se um cátion radical, que posteriormente fragmenta-se em uma piridina protonada e, em um radical livre (**Esquema 10**). Essa classe de moléculas resultou em uma grande diversidade de reações que fazem uso das DHPs como fonte de radicais, tornando-as populares no meio acadêmico por sua síntese acessível e de baixo custo, possibilitando a formação de uma ampla variedade de radicais para geração de novas ligações C-C.⁵³



Esquema 10. Formação do radical a partir de DHPs 4-substituídas.

A faixa de potenciais para as diidropiridinas serem oxidadas através do *quenching* de um fotocatalisador irá variar de acordo com a substituição no anel e subsequente formação do radical. Na **figura 17** encontra-se a representação dessas faixas de potenciais para DHPs já relatadas como alquil, acil e carbamoil. O potencial mais baixo é para a oxidação das DHPs aquílicas, que se encontra próximo a +1.00 V vs. Ag/Ag⁺ in CH₃CN,⁵⁴ seguida da carbamoil, aproximadamente +1.40 V vs. Ag/Ag⁺ in CH₃CN,⁵⁵ e acil, +1.50 V vs. Ag/Ag⁺ in CH₃CN.⁵⁶ A porção alquil na DHP, por ser doadora de elétrons, aumenta a densidade de carga no anel, o que facilita a remoção de um elétron para a oxidação da DHP, ocasionando em um menor potencial. O contrário também é verdade. Grupos retiradores de elétrons, como a porção acil e carbamoil na DHP, dificultam a retirada do elétron, ocasionando em potenciais maiores. A diferença

⁵³ (a) Huang, W.; Cheng, X. *Synlett* **2017**, 28, 148–158; (b) Wang, PZ.; Chen, JR.; Xiao, WJ. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 6936-6951.

⁵⁴ (a) Gutierrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2016**, 6, 8004–8008; (b) Nakajima, K.; Nojima, S.; Sakata, K. Nishibayashi, Y. *ChemCatChem* **2016**, 8, 1028 – 1032

⁵⁵ Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5248 –525.

⁵⁶ Goti, G.; Bieszczad, B.; Vega-Peñalosa, A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1213-1217.

entre ambos é dada pela conjugação do par de elétrons do nitrogênio da amida, diminuindo o efeito retirador na DHP-carbamoil. Por outro lado, a DHP-acil não possui nenhum parceiro de conjugação, resultando na necessidade de um maior potencial para a remoção do elétron.

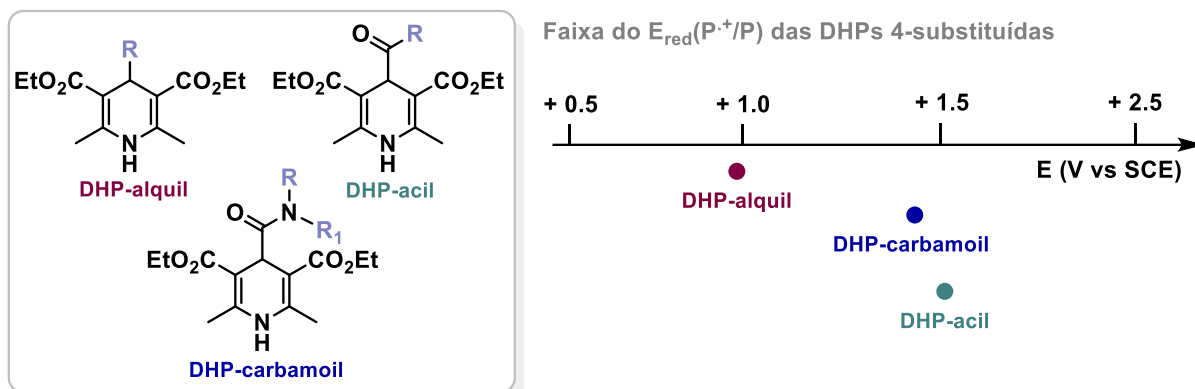


Figura 17. Faixa do potencial de oxirredução das DHPs 4-substituídas.

Os radicais carbamoil possuem um caráter nucleofílico, sendo bem inseridos em porções eletrofílicas, pobre em elétrons. Esses podem ser acessados por diferentes vias (**Figura 18**), mas foi em 2020, que o grupo do professor Paolo Melchiorre reportou, pela primeira vez, a formação de radicais carbamoil através da oxidação de DHPs (**Figura 18, D**).⁵⁵

Apesar disso, os radicais carbamoil já possuem diversos relatos e podem ser acessados como pela química radicalar clássica (**Figura 18, A**), onde há a necessidade da quebra homolítica da ligação C-X (podendo X ser um halogênio, hidrogênio, entre outros) através da irradiação direta de luz UV, por aquecimento ou pela utilização de um iniciador radicalar. Ainda, também há a possibilidade de obtenção de radicais carbamoil através de métodos clássicos, empregando ácidos carboxílicos e posterior oxidação, há, após extrusão do CO₂, a formação do radical desejado (**Figura 18, B**).

Uma outra alternativa fotocatalítica para a obtenção destes radicais foi proposta anteriormente por Donald, em 2017,⁵⁷ onde foi reportado a primeira

⁵⁷ Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4, 874–877.

redução fotoredox de N-hidroxi-ftalimididas para a formação dos radicais carbamoil, que eram acessados após a redução do precursor radicalar, fragmentação e extrusão de CO₂ e da ftalimida (**Figura 18, C**).

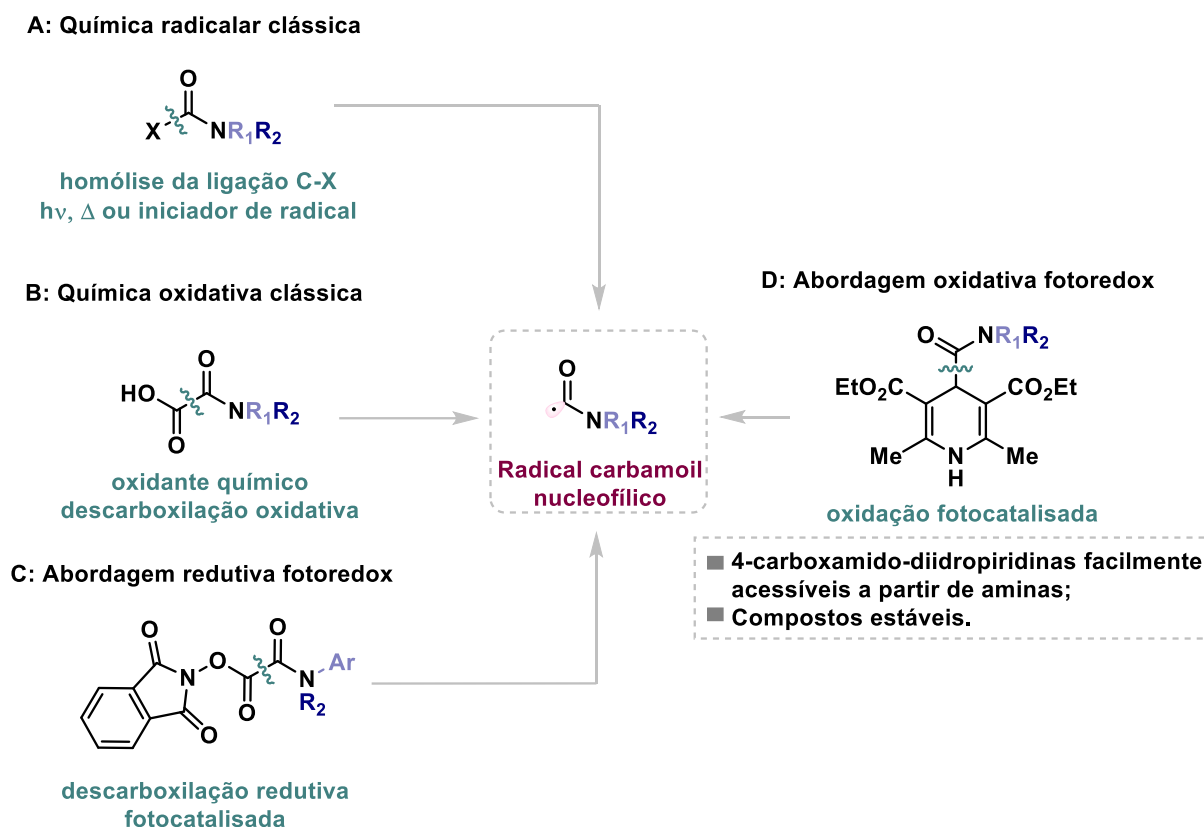
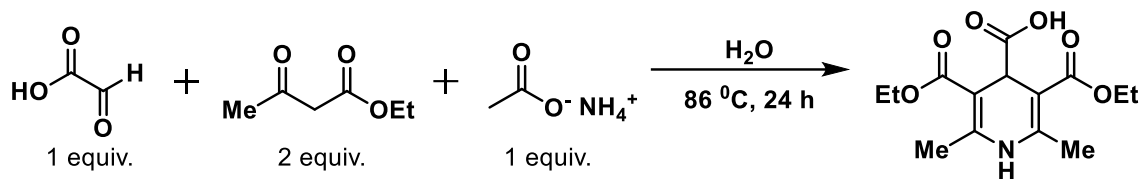


Figura 18. Vias de acesso dos radicais carbamoil.

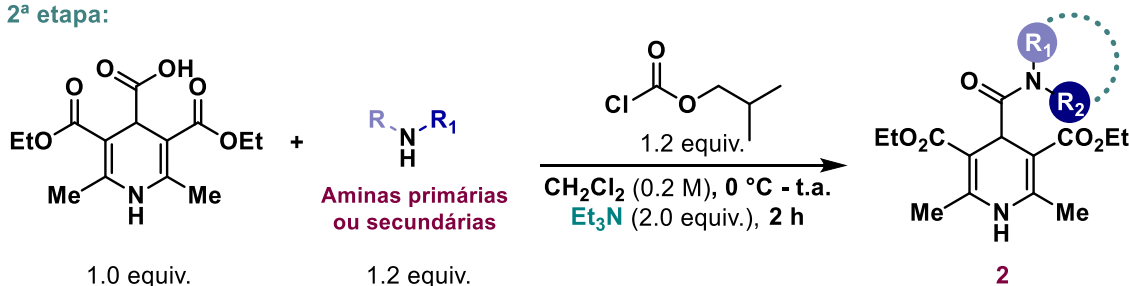
A utilização de DHPs como fonte de radicais carbamoil é atraente (**Figura 18, D**) visto que a síntese desses materiais é facilmente realizada sendo necessária duas etapas sintéticas, utilizando reagentes de fácil de manipulação. Na primeira, há a necessidade da formação da DHP derivada do ácido carboxílico, que foi realizada utilizando ácido glioxílico, acetoacetato de etila e acetato de amônio, utilizando água como solvente, após as 12h de reação resulta no produto desejado. Em seguida, ocorre uma reação de substituição nucleofílica na DHP derivada do ácido carboxílico com as amins primárias ou secundárias, utilizando cloroformato de isobutila.

1ª etapa:



Esquema 11. Síntese da DHP derivada do ácido carboxílico.

2ª etapa:



Esquema 12. Síntese das 4-carbamoil-diidropiridinas.

Visto a facilidade de síntese das DHPs, o baixo custo das aminas, além da ampla gama possibilidade de substituintes, diversas 4-carbamoil-diidropiridinas podem ser facilmente acessadas permitindo a síntese de uma alta diversidade de radicais carbamoil e, por isso, torna-se uma estratégia fotoredox bastante atraente. Sendo assim, as DHPs que possuem a capacidade de fornecer radicais carbamoil a partir da fotocatalise, demonstram uma nova metodologia de inserção de fragmentos amidas em diferentes moléculas. Uma vez que os procedimentos da química tradicional para a formação dessas ligações podem ser não muito abrangentes,⁵⁸ essa recente e pouco estudada alternativa possui um alto potencial para ser largamente utilizada na síntese orgânica moderna devido às suas suaves condições reacionais.

⁵⁸ (a) Cossy, J.; Pale-Grosdemange, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2771–2774. (b) Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2155–2162. (c) Gelens, E.; Smeets, L.; Sliedregt, L. A. J. M.; van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leurs, R.; Orru, R. V. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3751–3754. (d) Wang, X.-J.; Yang, Q.; Liu, F.; You, Q.-D. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1028–1035. (e) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. *Synthesis* **2009**, 160–164.

2 Objetivos

2.1 Geral

Tendo em vista a necessidade do desenvolvimento de metodologias sintéticas mais sustentáveis, econômicas, rápidas e eficientes para a indústria farmacêutica, este trabalho teve como objetivo realizar a síntese de derivados de asparaginas não-naturais N^4 -substituídas, via reações de carbamoilação fotocatalíticas metal-*free* envolvendo a deidroalanina e 4-carbamoil-diidropiridinas.

2.2 Específicos

⇒ Desenvolvimento de um protocolo livre de metais para síntese de Asparaginas não-naturais N^4 -substituídas utilizando fotocatalisador orgânico e luz visível;

⇒ Aplicação da metodologia desenvolvida para a modificação de peptídeos contendo o fragmento de deidroalanina;

⇒ Síntese de diidropiridinas derivadas de peptídeos e inserção destes radicais à deidroalanina;

⇒ Inserção de radicais carbamoil à deidroalanina contida em peptídeos.

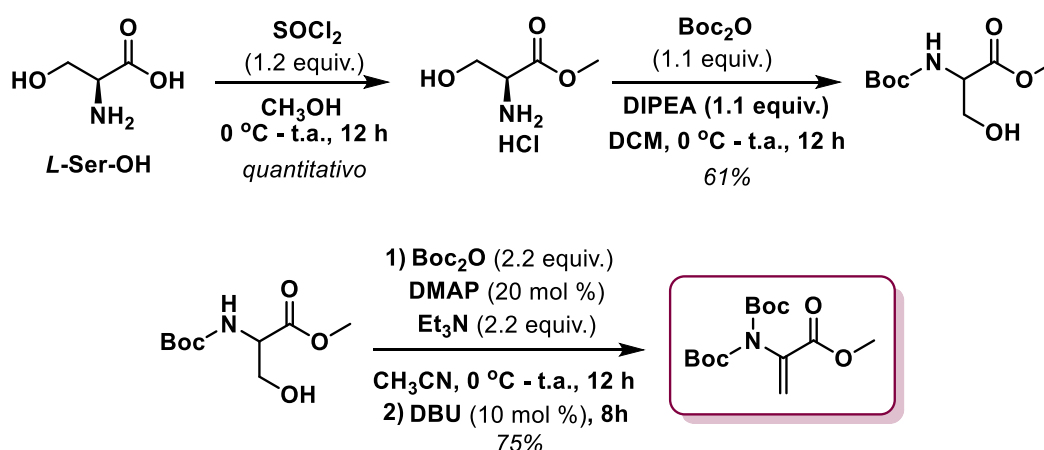
3 Resultados e discussões

Neste tópico serão abordadas todas as sínteses realizadas para a construção do presente trabalho, além dos resultados e observações realizadas sobre a metodologia fotocatalítica proposta. Visando uma melhor discussão, serão abordados os seguintes subtópicos: **3.1)** síntese dos derivados da dehidroalanina; **3.2)** síntese dos peptídeos; **3.3)** síntese das diidropiridinas; **3.4)** síntese do organofotocatalisador 4CzIPN e, por fim, **3.5)** reações fotocatalíticas.

3.1 Síntese dos derivados da dehidroalanina

3.1.1 Síntese Dha

A síntese da Dha, que atua como acceptor de Michael no sistema reacional proposto, foi realizada a partir do aminoácido *L*-Serina de acordo com a metodologia proposta por Jui e colaboradores em 2017 (Esquema 13).^{45a}



Esquema 13. Rota sintética para obtenção da Dha.

Nessa síntese em quatro etapas, a primeira consiste na esterificação da porção ácido carboxílico da *L*-Ser, utilizando cloreto de tionila (SOCl_2) e metanol. Inicialmente, há uma substituição nucleofílica no átomo de enxofre do SOCl_2 , eliminando cloreto e formando um éster misto, no qual o grupo OSOCl é um bom grupo de saída. Em seguida, a molécula de metanol, presente no meio

reacional como solvente da reação, realiza um ataque à carbonila que resulta na formação do éster metílico desejado na *L*-Ser – que se encontra na forma de cloridrato – seguida da liberação de SO₂ e HCl no meio reacional.

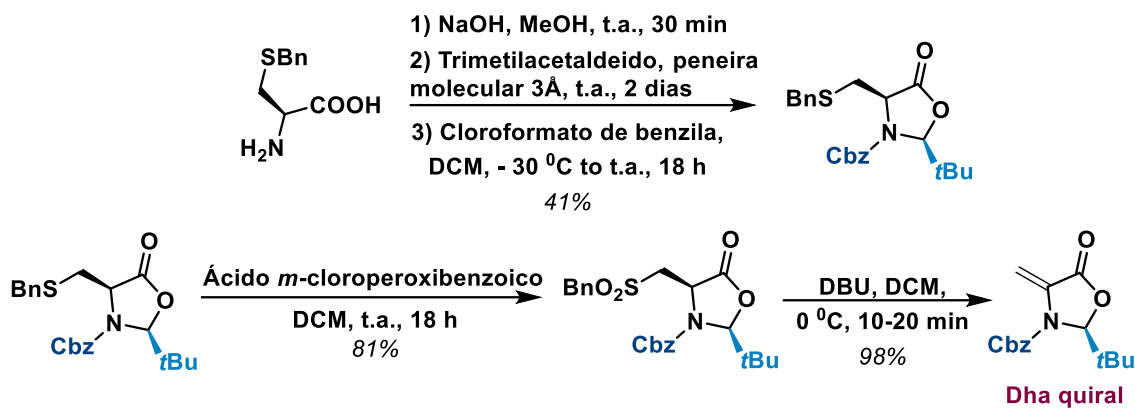
A segunda etapa é realizada visando a proteção da amina do aminoácido, utilizando Boc (carbonato de *tert*-butila) como grupo protetor e DIPEA como base. Visto que o material de partida proveniente da etapa anterior se encontra na forma de cloridrato, um excesso de base é necessário para desprotonar a amina e torna-la nucleofílica para realizar o ataque a uma das carboxilas do diBoc (*ditert*-butil dicarbonato), formando, assim, o produto protegido.

Devido ao impedimento estérico fornecido pelo primeiro grupo Boc inserido na amina, o DMAP (4-dimetilaminopiridina) realiza o ataque na carboxila do anidrido de Boc. Esse ataque provoca uma diminuição da energia do LUMO, tornando-o uma espécie mais eletrofílica e, conseqüentemente, favorecendo o ataque nucleofílico tanto da amina protegida quanto da hidroxila da serina, protegendo ambos. A hidroxila, que agora encontra-se na forma de carbonato, passa a ser um bom grupo de saída ao realizar a remoção do hidrogênio ácido α -carboxila pelo DBU (1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno), é eliminada e há formação da dupla ligação, gerando de fato o produto almejado.

3.1.2 Síntese Dha quiral

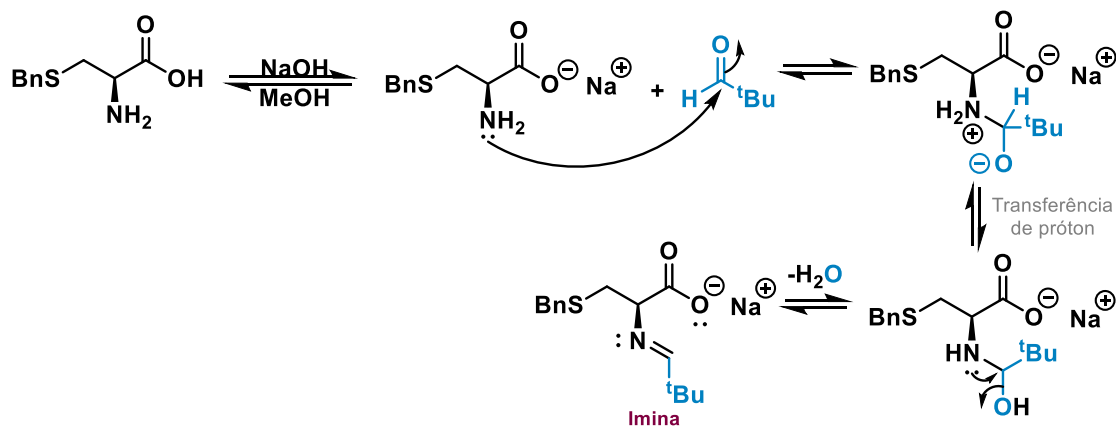
Para a síntese do alceno de Karady-Beckwith, utilizamos os procedimentos descritos na literatura por Jui e colaboradores (**Esquema 14**).^{45a}

Inicialmente, a cisteína com o átomo de enxofre protegido por uma porção benzila foi submetida a condições básicas, favorecendo a formação do carboxilato (**Esquema 15**). Na sequência, a porção da amina livre realiza um ataque nucleofílico na carbonila do aldeído *tert*-butílico, seguida da liberação de água no meio reacional, resultando na formação da imina.

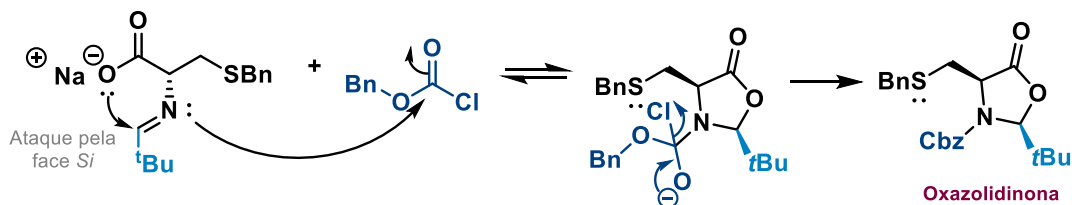


Esquema 14. Rota sintética para obtenção da Dha quiral.

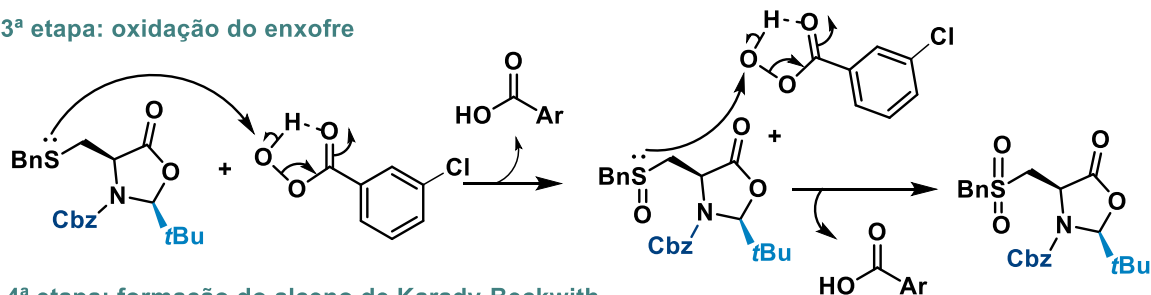
1ª etapa: formação da imina



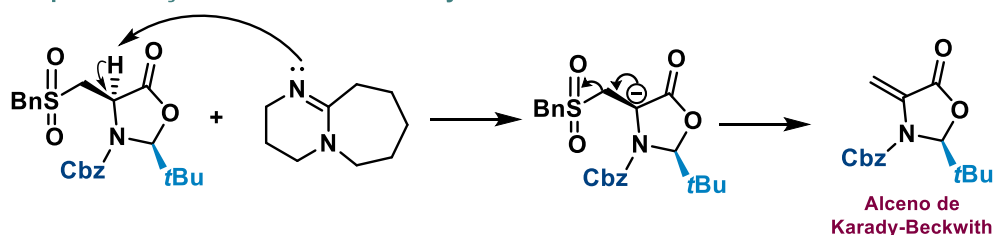
2ª etapa: formação da oxazolidinona



3ª etapa: oxidação do enxofre



4ª etapa: formação do alceno de Karady-Beckwith



Esquema 15. Mecanismo para obtenção da Dha quiral.

A imina por sua vez, sofre um ataque nucleofílico intramolecular do carboxilato pela face contrária à estereoquímica do aminoácido – ou seja, pela face *Re* – realizando a formação da oxazolidinona, o anel de cinco membros, ao passo que ocorre uma reação de substituição nucleofílica entre o nitrogênio e o cloroformato de benzila, visando a proteção do nitrogênio com o grupo protetor Cbz (carboxibenzil).

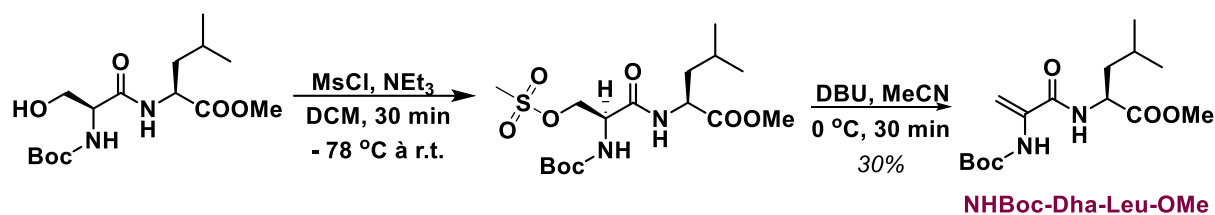
Em seguida, faz-se necessário a realização da oxidação do enxofre a fim de torná-lo um bom grupo de saída e favorecer a formação da dupla ligação terminal. Sendo assim, o par de elétrons do sulfeto da oxazolidinona realiza um ataque nucleofílico no peróxido, que se encontra em excesso no meio reacional, liberando o ácido carboxílico correspondente e o enxofre como um sulfóxido. Na sequência, o mesmo ataque nucleofílico ao peróxido é realizado formando, por fim, a sulfona na oxazolidinona.

Para a formação da dupla terminal, DBU é adicionado à mistura reacional. Este, por sua vez, realiza a remoção do próton ácido α -carboxila, liberando o grupo de saída, havendo a formação do alceno de Karady-Beckwith.

3.1.3 Eliminação da Serina

Para a eliminação da hidroxila da Serina após a síntese do peptídeo desejado (tópico 3.2), é necessário converter a hidroxila da serina em um bom grupo de saída. Para isso, é realizada a formação de um sulfonato, utilizando MsCl (cloreto de mesila) e Et₃N (trietilamina, **Esquema 16**).

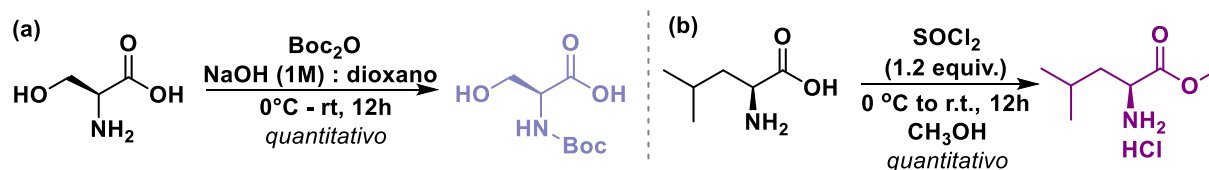
Inicialmente a Et₃N remove um próton da porção metila do MsCl, ativando-o, seguida da formação da ligação π entre o enxofre e metila, eliminando cloreto no meio reacional. A conformação trigonal plana agora obtida favorece ainda mais o ataque nucleofílico da hidroxila ao átomo de enxofre e, após uma transferência de próton, o produto mesilado é obtido. Na sequência, a remoção do próton ácido α -carboxila é realizada pelo DBU, fornecendo a dupla ligação da Dha após a reação de eliminação.



Esquema 16. Rota sintética para eliminação da Serina em peptídeos.

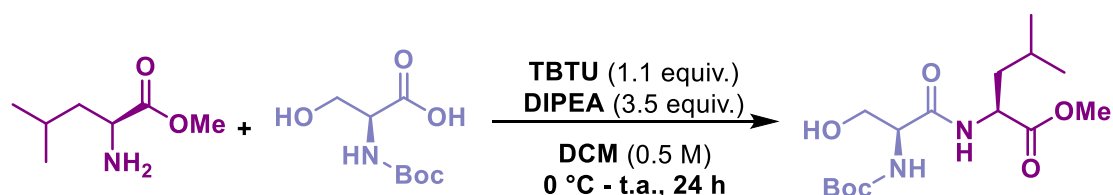
3.2 Síntese de peptídeos

No intuito de demonstrar a robustez do método, fragmentos de Dha foram incorporados em peptídeos para o estudo de modificações *late-stage* nessas moléculas. Para isso, faz-se necessário realizar a proteção do nitrogênio de um dos aminoácidos (*L*-Ser) e a esterificação do outro (*L*-Leu), como representados no **Esquema 17**.



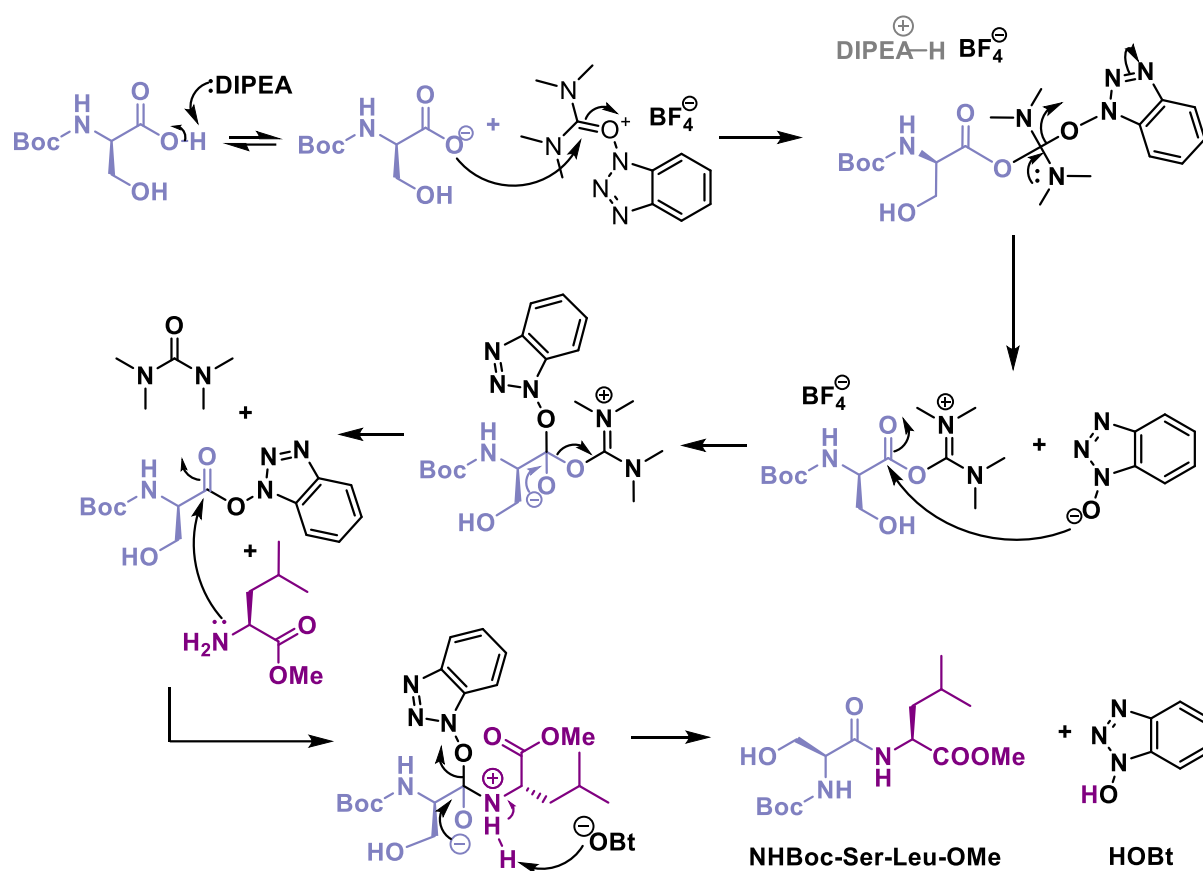
Esquema 17. Reações de proteção dos aminoácidos. (a) proteção da amina; (b) proteção do ácido carboxílico.

A formação da ligação peptídica foi realizada utilizando o reagente de acoplamento TBTU (Tetrafluoroborato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamínio) e DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), como abordado no **Esquema 18**.



Esquema 18. Rota sintética para a síntese de peptídeos.

Inicialmente, a DIPEA desprotona o ácido carboxílico, formando o carboxilato, uma espécie nucleofílica capaz de realizar o ataque no centro eletrofílico do TBTU (**Esquema 19**). Após o ataque, haverá a eliminação do OBt (hidroxibenzotriazol). O OBt atua como nucleófilo auxiliar, garantindo que a integridade óptica do centro estereogênico no C-terminal do resíduo do aminoácido ativado seja mantida ao longo de toda a etapa de acoplamento, prevenindo todos os tipos de reações intramoleculares colaterais que poderiam levar a racemização do peptídeo.⁵⁹ Posteriormente, há uma reação de substituição nucleofílica na carboxila do aminoácido ou do peptídeo, eliminando ureia no meio reacional, enquanto o OBt fornece o novo éster ativado. Na sequência, a amina livre da *L*-Leucina ataca a carboxila do intermediário e, através de uma segunda etapa de substituição, é formado o dipeptídeo (NHBoc-Ser-Leu-OMe).

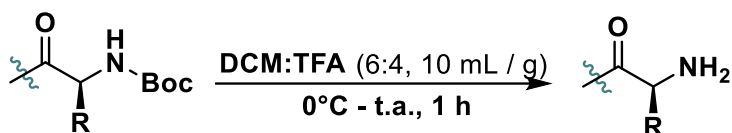


Esquema 19. Mecanismo de reação de acoplamento entre aminoácidos utilizando TBTU e DIPEA.

⁵⁹ El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557–6602.

3.2.1 Desproteção do Boc

Para a síntese de peptídeos com mais de dois fragmentos de aminoácidos, faz-se necessária a desproteção na porção N-terminal após a síntese do peptídeo para a formação de uma nova ligação peptídica. Visto que o grupamento Boc é lábil em condições ácidas, as reações de desproteção foram promovidas em uma solução de DCM (diclorometano) e TFA (ácido trifluoroacético), como representado no **Esquema 20**.



Esquema 20. Rota sintética para a remoção do grupo protetor Boc.

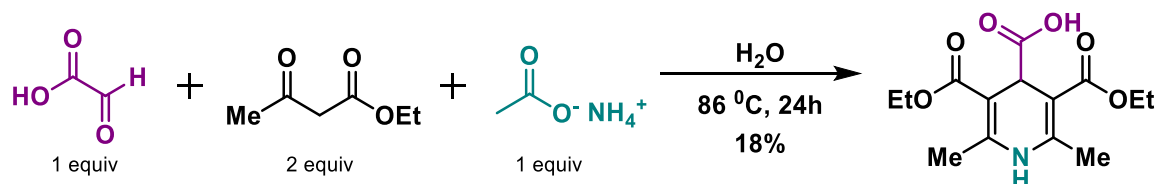
A protonação do carbamato com um ácido forte, como o TFA, resulta na perda do carbocátion *tert*-butila. Este, por sua vez, é desprotonado e há a formação do isobutileno que, por ser uma molécula altamente volátil, é removida no decorrer da reação. O ácido carbâmico correspondente, após a eliminação do cátion *tert*-Butila, participa então de uma etapa de transferência de prótons, favorecendo a formação do carboxilato e da amina protonada. Na sequência, ocorre a descarboxilação e geração da amina desprotegida, que se encontra protonada pelo TFA em excesso.

3.3 Síntese das diidropiridinas

Dada sua ampla utilização em reações químicas, a síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch é amplamente conhecida.⁴⁹ Sendo assim, duas etapas fazem-se necessárias para se obter o precursor radicalar carbamoil desejado.

Inicialmente, um derivado de DHP com porção carboxílica na posição 4 do anel da diidropiridina precisa ser sintetizado. Para isso, uma reação

multicomponente é realizada entre o ácido glicóxico (solução 50 wt. % em água), acetoacetato de etila, acetato de amônio e água sob aquecimento a 86°C por 24 horas (**Esquema 21**).

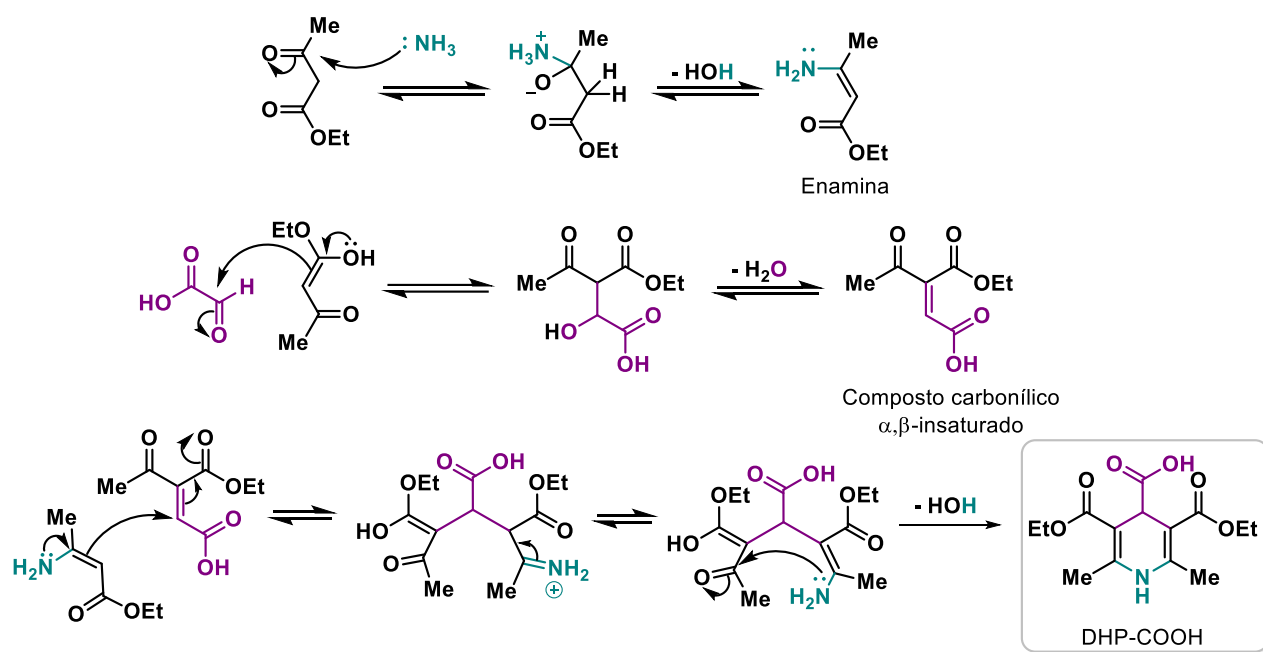


Esquema 21. Síntese do derivado carboxílico da DHP.

Não há um consenso concreto no meio da comunidade científica sobre o mecanismo para a reação de formação do éster de Hantzsch, sendo possível ocorrer diferentes rotas sintéticas.⁶⁰ Um caminho que é descrito e aceito se procede por três diferentes condensações entre o composto 1,3-dicarbonílico, a amina, e o aldeído (**Esquema 22**). Na primeira etapa a enamina é formada após uma reação de condensação entre o 1,3-dicarbonílico e a amina, onde ocorre o ataque do par de elétrons livre da amina no carbono carbonílico e a formação do produto após liberação de água.

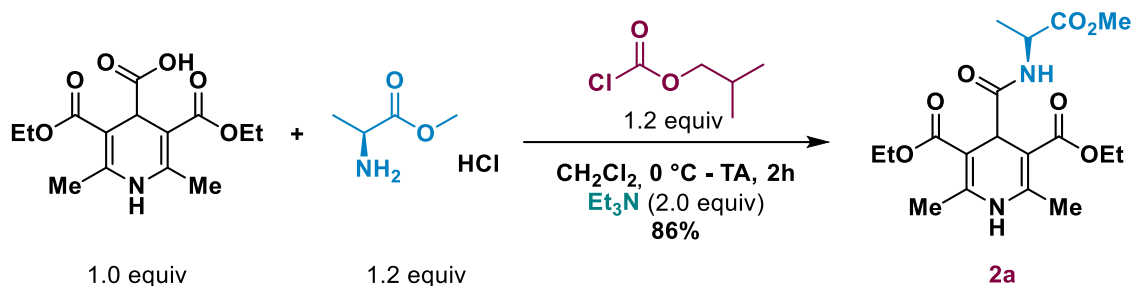
A segunda reação de condensação ocorre entre o tautômero do composto 1,3-dicarbonílico e a porção do aldeído no ácido glicóxico, havendo, então, a formação do composto carbonílico α,β -insaturado após a liberação de água. Por fim, uma adição de Michael entre a enamina e o composto carbonílico α,β -insaturado, seguida de uma condensação intramolecular, fornece como produto a DHP almejada.

⁶⁰ Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; de Souza, R. O. M. A.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12808 – 12816.



Esquema 22. Mecanismo simplificado para a síntese do derivado carboxílico da diidropiridina.

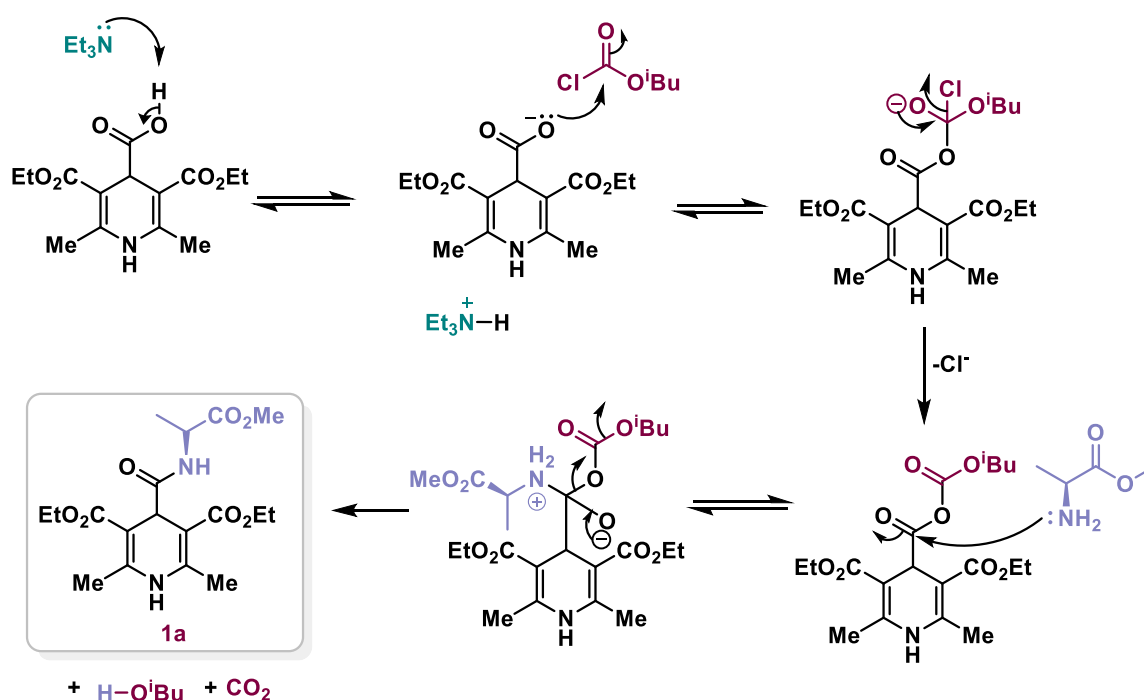
Para a formação das DHPs-carbamoil, uma segunda etapa é realizada, na qual a DHP do ácido carboxílico é acoplada às aminas correspondentes. Como substrato padrão para a reação fotocatalítica, foi sintetizada a DHP derivada da *L*-Alanina (**Esquema 23**).⁵⁵



Esquema 23. Síntese da DHP padrão **2a**.

Diante disso, uma reação de condensação é realizada com a DHP-COOH e o éster da *L*-Ala, utilizando Et_3N como base e cloroformato de isobutila como reagente de acoplamento (**Esquema 24**). Inicialmente um intermediário anidrido misto é formado através do ataque do carboxilato da DHP ao cloroformato de isobutila. Esse intermediário é então atacado pelo grupo amina

do éster metílico da *L*-Alanina para formar a *L*-Alanina-carbamoil-DHP **1a** em excelente rendimento (86%). Sua estrutura foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C .



Esquema 24. Mecanismo de condensação da DHP-COOH para DHP-carbamoil.

Além de **1a**, outras DHPs foram sintetizadas com o intuito de agregar ao presente trabalho. Aminas de uma ampla diversidade estrutural e que estão fortemente inseridas no âmbito da química sintética e biológica (**Figura 19**) foram utilizadas para a síntese dos precursores radicalares. Derivados de aminas alifáticas primárias e secundárias, bem como aminoácidos, fármacos, produtos naturais e peptídeos foram obtidos empregando essa metodologia.

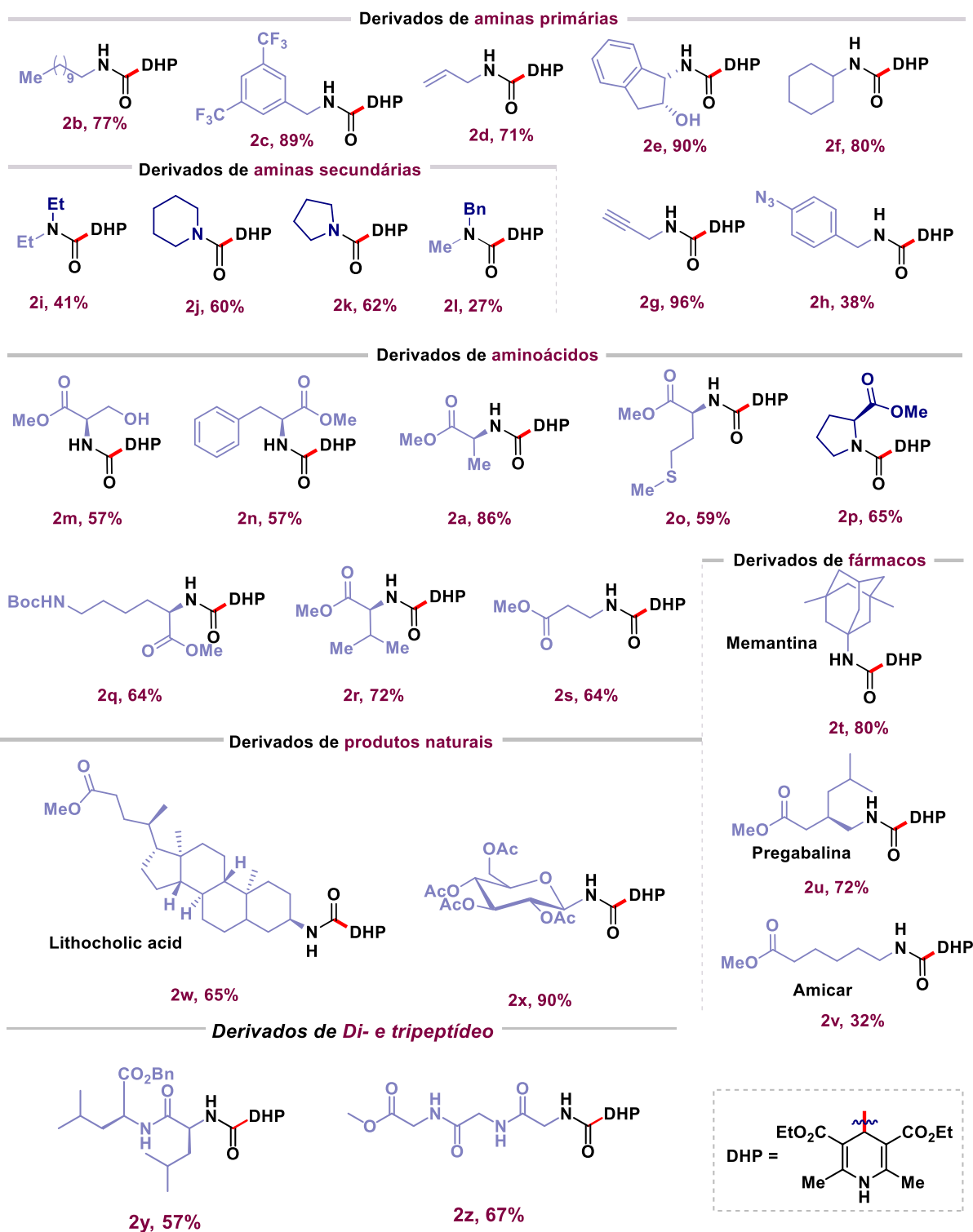
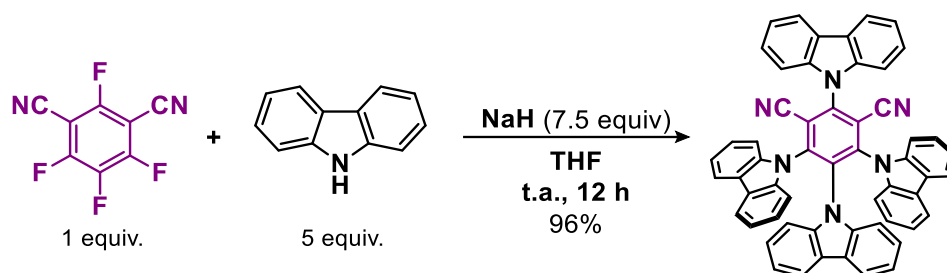


Figura 19. Exemplos de DHPs sintetizadas a partir de aminas primárias, secundárias, aminoácidos, fármacos, produtos naturais e peptídeos.

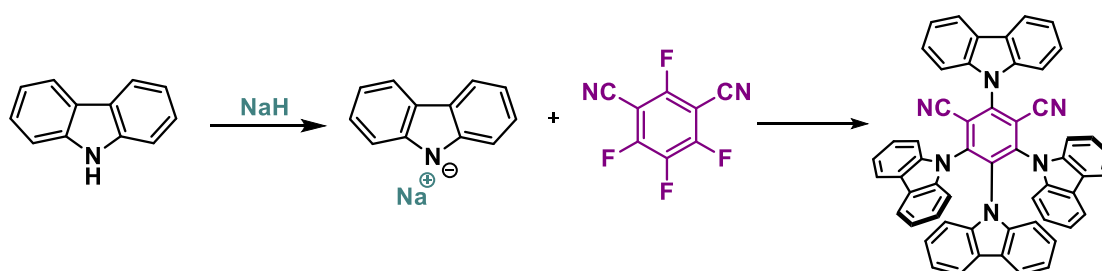
3.4 Síntese do organofotocatalisador 4CzIPN

O 4CzIPN, como dito anteriormente, possui um baixo custo sintético principalmente quando comparado com os fotocatalisadores derivados de metais de transição.^{17,61} Devido a sua metodologia já ser bem descrita na literatura, a síntese do fotocatalisador foi realizada como detalhada por Wang, em 2017 (**Esquema 25**).¹⁸



Esquema 25. Síntese do fotocatalisador 4CzIPN.

Seu procedimento sintético consiste na abstração do próton do 9-carbazol pelo hidreto de sódio, que atua como base, fornecendo o sal correspondente (**Esquema 26**). Em seguida, tetrafluoro isoftalonitrila é adicionado ao sistema e uma reação de substituição nucleofílica aromática é promovida no anel aromático, fornecendo o produto almejado em alto rendimento (96%).

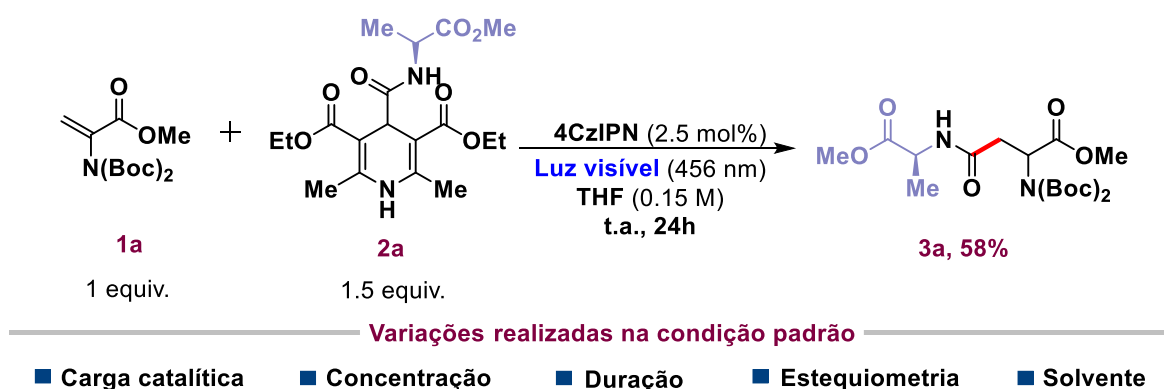


Esquema 26. Rota de síntese do 4CzIPN.

⁶¹ Engle, S. M.; Kirkner, T. R.; Kelly, C. B. *Org. Synth.* **2019**, 96, 455-473.

3.5 Reações fotocatalíticas

Inicialmente, conduzimos nossos esforços em busca da melhor condição reacional empregando os substratos modelo (**Esquema 27**). Gratificadamente, em nossa primeira tentativa, empregando 1 equivalente da Dha, 1.5 equivalentes da DHP derivada da *L*-Ala, 2.5 mol% do fotocatalisador, THF como solvente e luz visível (456 nm) como fonte de irradiação, foi possível obter o composto 3a em 58% de rendimento após 24h. O produto foi confirmado por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (**Figuras 20 e 21**) e por espectro de massas de alta resolução (HRMS, do inglês, *High Resolution Mass Spectrometry*).



Esquema 27. Estudo da condição ótima padrão para as reações fotocatalíticas.

No espectro de ^1H (**Figura 20**), observa-se em 6.22 ppm um sinal de duplo dubleto, com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao H do nitrogênio da amida. Na sequência, encontra-se um multipletto em 5.40 com integral para 1H, que corresponde ao hidrogênio no carbono 3 e um sexteto em e 4.53 ppm, também com integral relativa para 1H, pertencente ao hidrogênio do carbono 6.

O singlete, em 3.68 ppm, e o dubleto, em 3.65 ppm, com integral relativa para 3 hidrogênios, correspondem às metilas dos ésteres. Em seguida, encontram-se os dois hidrogênios do carbono β do aminoácido, em 3.09 e 2.62

ppm. Esses hidrogênios, devido à sua vizinhança com o centro estereogênico da molécula, são diastereotópicos, portanto, quimicamente não equivalentes. Por fim, o singlete em 1.43 ppm, com integral para 18 hidrogênios, é derivado das metilas do grupo protetor Boc e o tripleto em 1.34 ppm é referente aos 3H da metila da alanina.

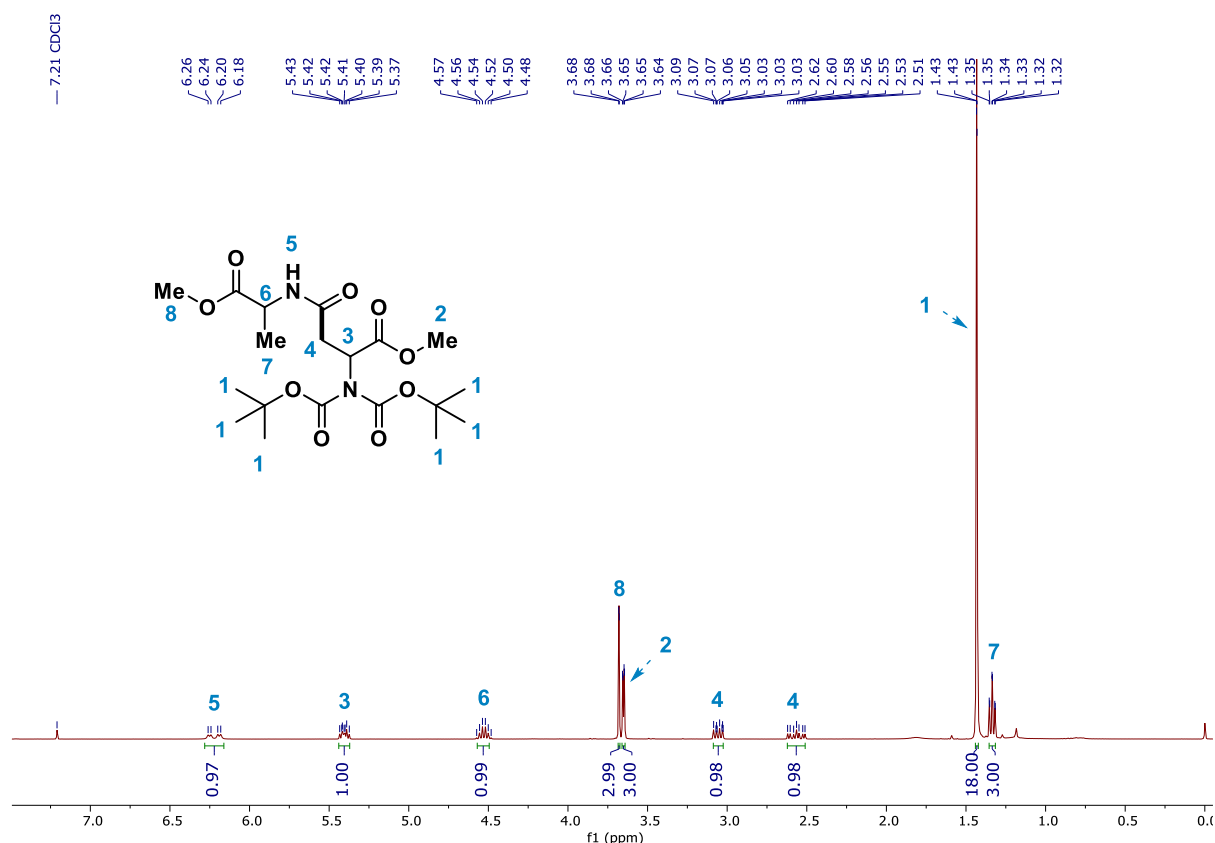


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto **3a** (400 MHz, CDCl_3).

No espectro de ^{13}C (**Figura 2**), em 173.4 ppm, há o carbono da amida, seguida pela carboxila da alanina (170.7 ppm) e da carboxila do éster do aminoácido (169.0 ppm). As carboxilas do grupo protetor Boc, encontram-se em 151.8 ppm. Em 83.5 ppm, encontram-se os dois carbonos quaternários do Boc (C-13). Os carbonos quaternários 3 e 6, vizinhos aos átomos de nitrogênio, encontram-se em 55.2 ppm. Em 52.4 e 48.1 ppm, estão as metilas dos ésteres 8 e 2, seguido do carbono 4, vizinho do centro estereogênico, em 38.1 ppm. Em 28

ppm, estão as metilas do boc e, por fim, a metila 7 da alanina encontra-se em 18.5 ppm.

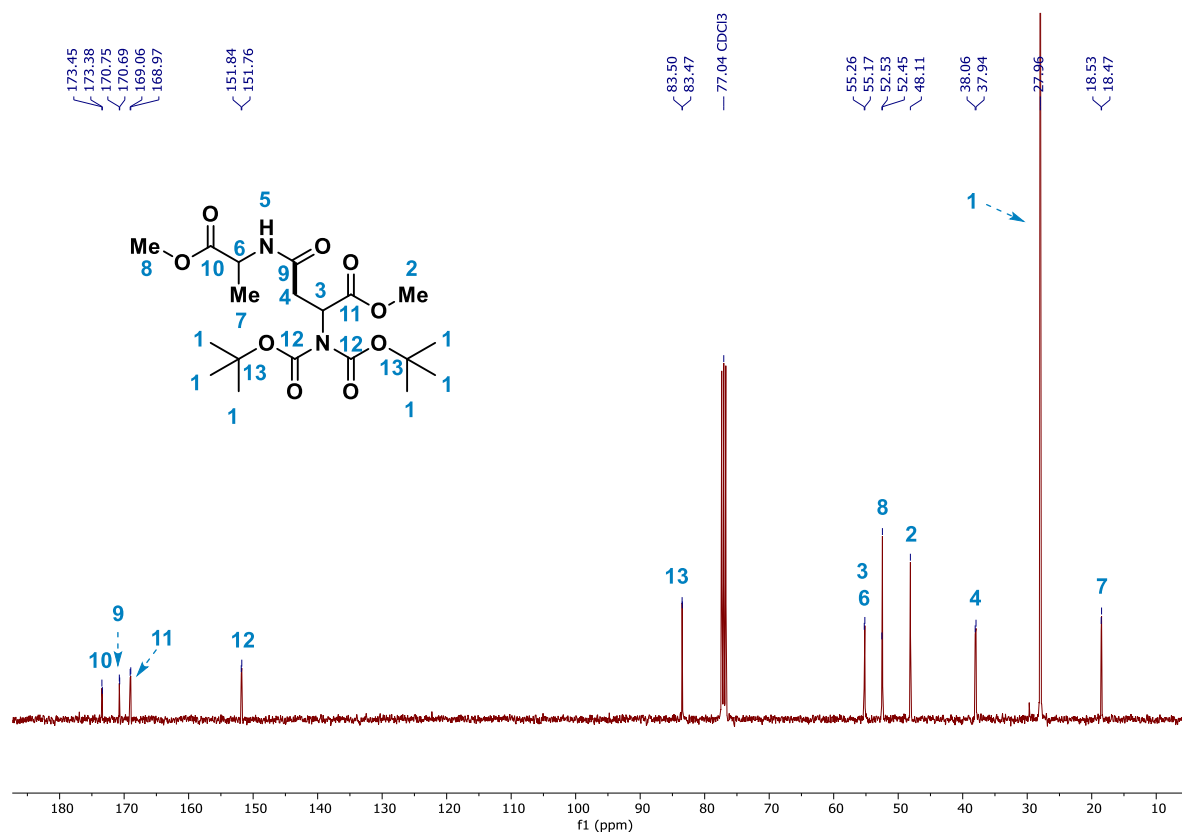


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** (100 MHz, CDCl_3).

A partir desse primeiro resultado, continuamos a triagem em busca da melhor condição reacional com as variações destacadas na **Tabela 2**. Dentre os solventes testados, a CH_3CN (acetonitrila), demonstrou o melhor resultado (entradas **1-7**). Ao aumentar a concentração da solução, foi observado um pequeno decréscimo no rendimento da reação (entrada **8**). Da mesma maneira, ao aumentar a equivalência do aceptor de radicais e abaixar a carga catalítica do sistema, uma diminuição no rendimento de ambas foi observada (entradas **9 e 10**).

A diminuição do tempo de reação de 24 para 16 horas não resultou em um decréscimo significativo, sendo mantido o tempo de 24 horas de duração da reação (entrada **11**). Aditivos como DDP, ácido benzoico e água foram testados, porém sem êxito no aumento do rendimento (entradas **12-14**). Por fim, estudos controle com a ausência de irradiação de luz e de fotocatalisador foram

realizados, demonstrando que a reação não se processa na ausência de luz ou fotocatalisador (entradas **15** e **16**). Nesse sentido, a entrada **4** foi eleita como a condição ótima de reação.

Tabela 2. Estudo de otimização e controle de experimentos.

<i>Entrada</i>	<i>Desvios da condição inicial</i>	<i>Rendimento de 3a^[a]</i>
1	Nenhuma	58%
2	1,4-dioxane ao invés de THF	53%
3	EtOAc ao invés de THF	15%
4	CH ₃ CN ao invés de THF	78%
5	DCM ao invés de THF	35%
6	DMF ao invés de THF	71%
7	MeOH ao invés de THF	14%
8 ^[b]	Reação em 0.3 M	70%
9 ^[b]	2.0 equiv. de 1a	69%
10 ^[b]	Com 1.0 mol% de 4CzIPN	67%
11 ^[b]	Reação em 16h	74%
12 ^{[b][c]}	DPP como aditivo	58%
13 ^{[b][c]}	Ácido benzoico como aditivo	70%
14 ^{[b][c]}	H ₂ O como aditivo	51%
15 ^[b]	Sem luz	0%
16 ^[b]	Sem fotocatalisador	0%

[a] Todas as reações foram realizadas a 0.1 mmol, à temperatura ambiente, sob irradiação de uma lâmpada LED azul de alta potência por 24 horas. [b] Reações realizadas em CH₃CN. [c] 10 mol% do aditivo.

Com a condição otimizada em mãos, voltamos nossa atenção para a construção do escopo reacional (**Figuras 22-26**). Os análogos obtidos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, e por HRMS.

As DHPs derivadas de aminas primárias e secundárias foram empregadas com sucesso, fornecendo os produtos **3b-3k**, como representado na **Figura 22**. A metodologia proposta demonstrou alta tolerância a hidrocarboneto de cadeia longa (**3b**), álcoois livres (**3e**, **3m**), azida (**3h**), alceno (**3d**) e alcino (**3g**), mesmo com a possibilidade de uma ciclização 5-endo-dig que levaria à extinção do radical carbamoil. É importante lembrar que os exemplos **3g** e **3h**

podem oferecer uma abordagem alternativa na química de bioconjugação, pela estratégia de reações *click*.⁶²

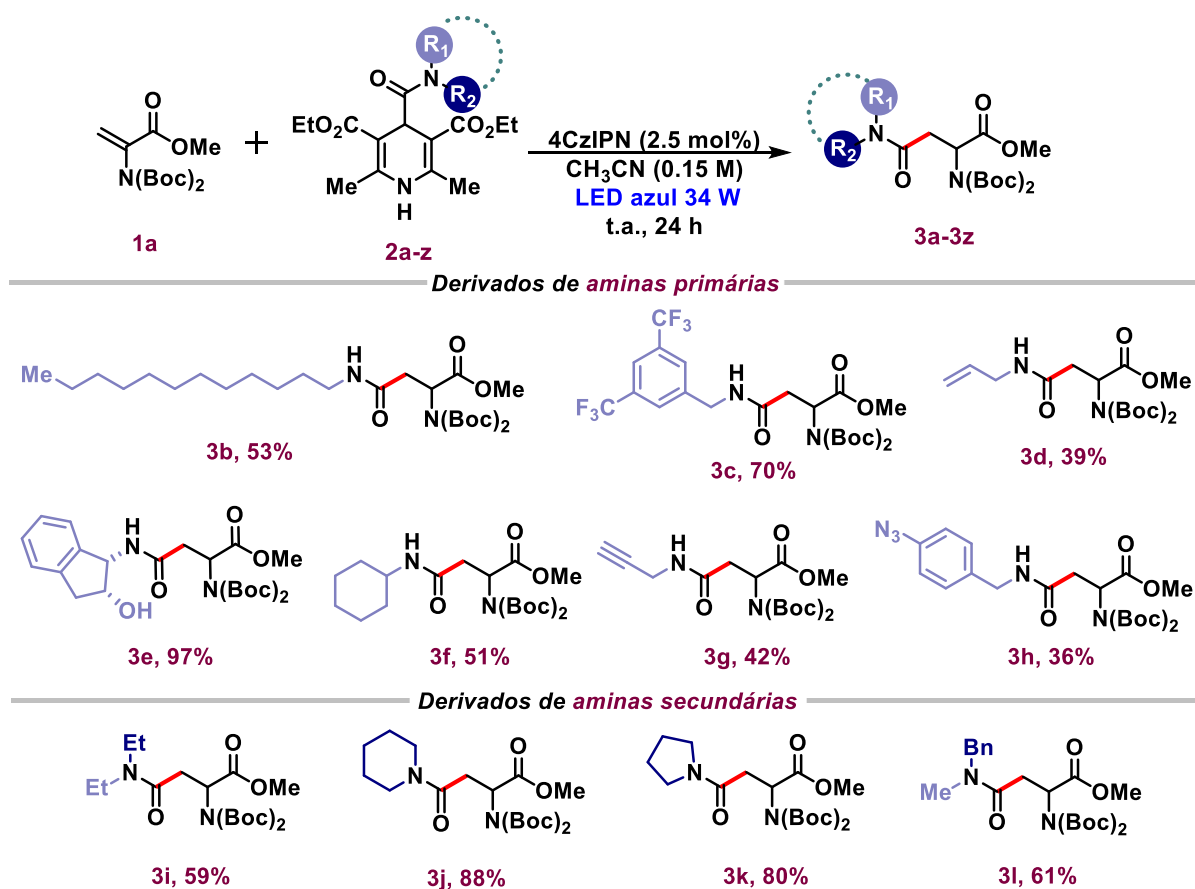


Figura 22. Produtos sintetizados, via reação foto, de derivados de aminas primárias e secundárias.

A tolerância a diferentes grupos funcionais demonstra a robustez e ampla abrangência da metodologia. Além disso, aminas simétricas secundárias cíclicas e acíclicas - como porções carboxamida - também foram empregadas com sucesso, fornecendo os derivados de Asparagina N^4 -disubstituídas correspondentes (**3i-3k**) com rendimentos excelentes, com exceção do derivado acíclico **3i** (59%) e para o derivado de amina secundária com substituintes assimétricos em **3l** (61%). Visto que os derivados de aminas secundárias possuem um substituinte a mais no átomo de nitrogênio, induzindo um maior efeito

⁶² (a) Hein, C. D.; Liu, X.M.; Wang, D. *Pharm. Res.* 2008, **10**, 2216-2230; (b) McKay, C. S.; Finn, M. G. *Chem. Biol.* 2014, **21**, 1075; (c) Mashayekh, K.; Shiri, P. *ChemistrySelect* 2019, **4**, 13459-13478.

indutivo, já era esperado que os rendimentos para estes derivados fossem maiores, quando comparadas às aminas primárias.

Na sequência, estudamos a carbamoilação da Dha com diidropiridinas de outros aminoácidos proteínogênicos além da *L*-Ala (**Figura 23**, superior). Aminoácidos alifáticos e aromáticos com cadeia lateral hidrofóbica, como *L*-Fenilalanina e *L*-Valina, são moderadamente tolerados em nosso protocolo, proporcionando os produtos correspondentes (**3n** e **3r**).

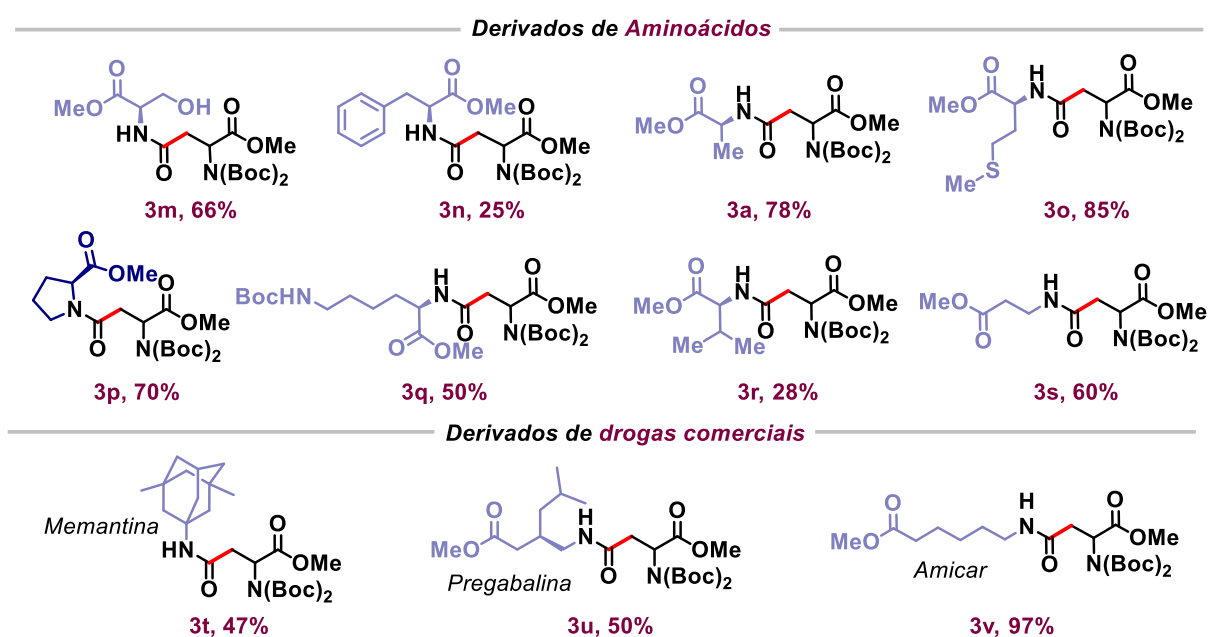


Figura 23. Produtos sintetizados, via reação foto, de derivados de aminoácidos proteínogênicos e drogas disponíveis comercialmente.

Gratificadamente, aminoácidos polares e ionizáveis foram empregados com sucesso (**3m** e **3q**), exibindo novamente uma tolerância notável a um grupo hidroxila livre e amina protegida. Além disso, a *L*-Prolina (**3p**), a *L*-Metionina (**3o**) - que contém uma porção tioéter oxidável - e a β -Alanina (**3s**) também foram bem tolerados, fornecendo os produtos correspondentes com excelentes rendimentos. Os resultados citados mostraram o grande potencial desse método para a síntese de Asparaginas não-canônicas N^4 -modificadas com as mesmas funcionalidades dos aminoácidos geneticamente codificados.

A incorporação da porção carboxamida em compostos derivados de fármacos ativos também foi investigada (**Figura 23**, inferior). Drogas como a Memantina (**3t**), Pregabalina (**3u**) e Amicar (**3v**) foram compatíveis com esse protocolo fotocatalítico livre de metais, fornecendo as Asparaginas não-naturais derivadas de fármacos com rendimentos de bons à excelentes (47%, 50% e 97%, respectivamente).

Após o sucesso das reações utilizando compostos farmacologicamente ativos, decidimos então avaliar o uso de DHPs derivadas de produtos naturais neste novo protocolo. Analisamos então, a possibilidade de inserção de um grupo carbamoil, contendo uma porção de carboidrato e outra de esteroide, que poderiam ser instalados com sucesso como frações N^4 - na cadeia lateral da Asparagina (**Figura 24**, superior). Os resultados obtidos foram promissores, fornecendo os produtos **3w** e **3x** com 74% e 52% de rendimento, respectivamente. A amenidade desse método, especialmente com o radical carbamoil derivado de carboidratos, pode abrir uma nova perspectiva para a síntese de glicopeptídeos, que são produtos altamente valorizados.⁶³

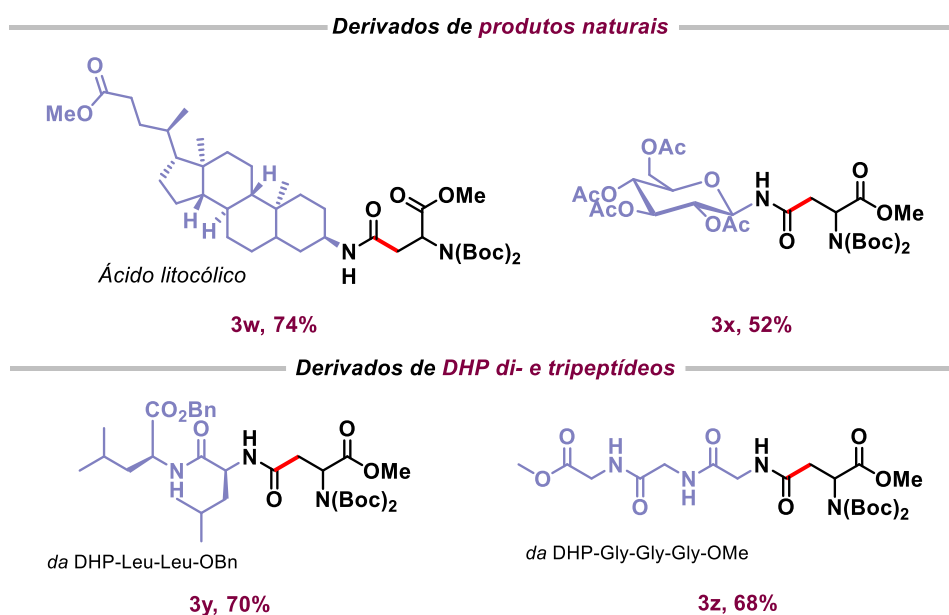


Figura 24. Produtos sintetizados, via reação foto, de derivados de produtos naturais e de di- e tripeptídeos.

⁶³ (a) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, **38**, 2096. (b) Yim, G.; Thaker, M. N.; Koteva, K.; Wright, G. *J. Antibiot.* 2014, **67**, 31. (c) Butler, M. S.; Hansford, K. A.; Blaskovich, M. A. T.; Halai, R.; Cooper, M. A. *J. Antibiot.* 2014, **67**, 631.

Por fim, a incorporação de DHPs derivadas de peptídeos também foi bem-sucedida (**Figura 24**, inferior), com os compostos de dipeptídeo e tripeptídeo gerando os produtos **3y** e **3z** com 70% e 68% de rendimento, respectivamente. Esses resultados demonstraram a possibilidade de formação de novas cadeias de peptídeos com a porção de Asparagina, formada após a carbamoilação da Dha, com esta robusta metodologia.

Em vista destes resultados, decidimos avaliar a aplicabilidade deste protocolo na modificação de um dipeptídeo que continha o fragmento de Dha presente na porção N-terminal de sua estrutura (**Figura 25**). Sendo assim, realizamos a carbamoilação do dipeptídeo NHBoc-Dha-Leu-OMe com a DHP derivada da *L*-Ala (**2a**), obtendo um rendimento considerável de 65% (**4**). Desta maneira, a modificação de peptídeos pela metodologia aqui descrita é viável, abrindo a possibilidade de ser aplicada a outros peptídeos com o fragmento de Dha em diferentes posições, bem como a proteínas.

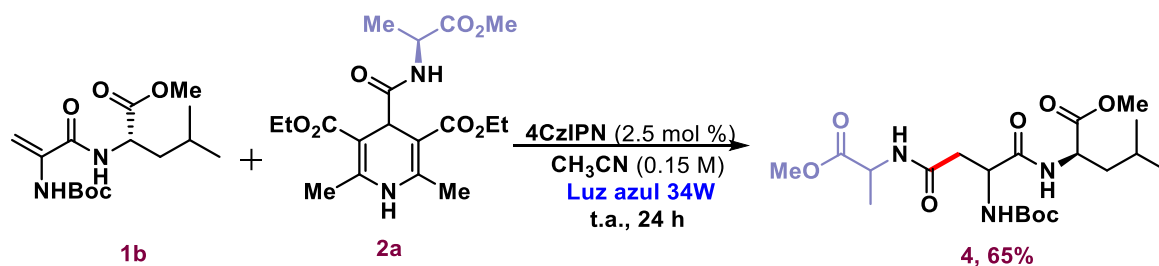
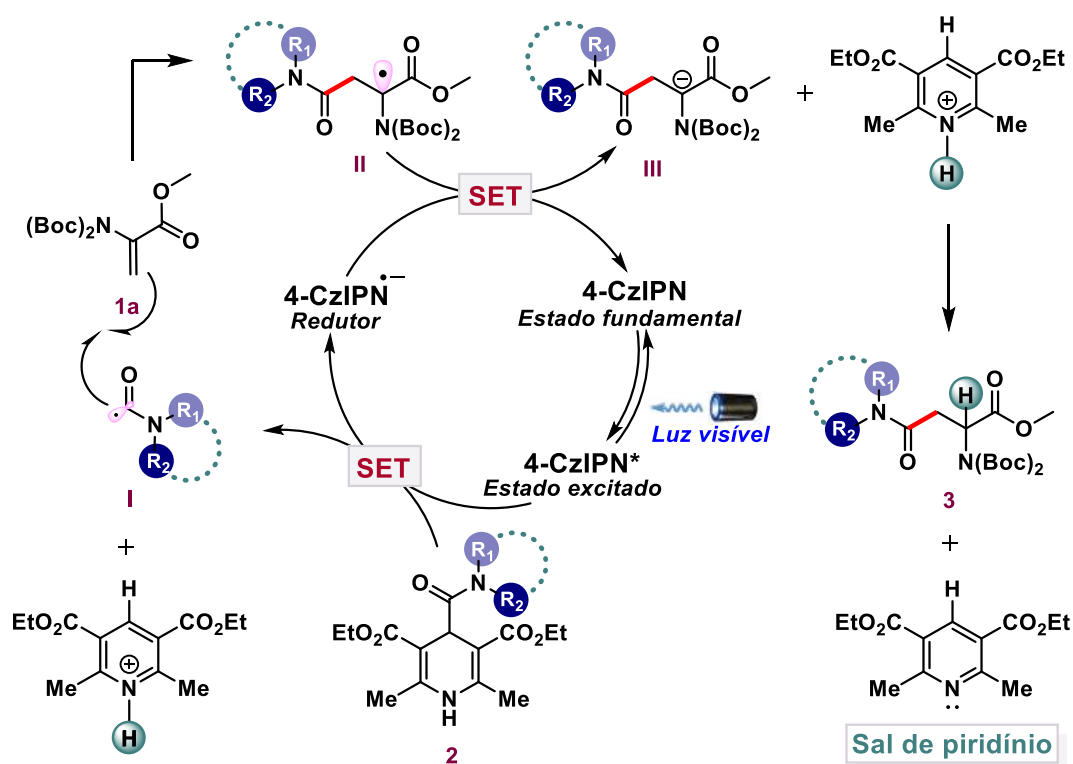


Figura 25. Modificação fotocatalítica em um dipeptídeo contendo a porção da Dha na posição N-terminal.

No **Esquema 28** encontra-se o mecanismo reacional proposto para as reações fotocatalíticas, que se passa por um ciclo redutivo. Ao expor o fotocatalisador à uma fonte de luz, este é promovido do seu estado fundamental (4CZIPN) para o estado excitado (4CzIPN*). Nesse momento, uma transferência de elétrons ocorre entre o fotocatalisador ($E_{1/2}(4CzIPN^*/4CzIPN^{\cdot-}) = +1.43$ V vs. SCE em CH₃CN) e a DHP derivada da L-alanina ($E_{red}(2a^{\cdot+}/2a) = +1.35$ V vs. SCE em CH₃CN), gerando o cátion-radical. Esse intermediário libera o radical carbamoil (**I**) após a fragmentação induzida pela aromatização.

Em seguida, uma reação de Giese ocorre entre o radical carbamoiil nucleofílico **I** e a Dha **1a**, fornecendo um radical eletrofílico intermediário **II** no carbono α ao nitrogênio e à carboxila. Esse intermediário sofre subsequente redução pelo fotocatalisador reduzido ($E_{1/2}$ (4CzIPN/4CzIPN $^{\bullet-}$ = -1.24 V vs. SCE em CH₃CN) para fornecer o enolato **III** correspondente. Finalmente, **III** é protonado pela piridina derivada do éster de Hantzsch em uma reação ácido-base para fornecer o produto derivado de uma Asparagina substituída **3**. Como a etapa de protonação entre a piridina protonada e **III** não é controlada, a protonação pode ocorrer por ambas as faces, havendo a formação de **3** como produto racêmico.



Esquema 28. Mecanismo geral proposto.

Encorajados pelo sucesso da metodologia, voltamos nossa atenção para as reações fotocatalíticas utilizando a Dha quiral (alceno de Karady-Beckwith, **1c**) a fim de preparar as Asparaginas não-naturais enantioenriquecidas (**Figura 26**). Sete diferentes DHPs foram escolhidas para esse estudo e uma nova classe de compostos derivados da Asparagina N^4 -substituída foi satisfatoriamente acessada com bons rendimentos e excelentes razões diastereoisoméricas (**5a-g**).

O grupo volumoso de *tert*-Butil é o que determina a diastereosseletividade da reação, como representado na **Figura 27**.^{37c,45g,46} Esse, bloqueia a face *Si* da molécula durante o evento de protonação do derivado do intermediário **III** (**Esquema 28**), favorecendo a formação da *syn* oxazolidinona **5** (**Figura 26**). Esses exemplos demonstram a possibilidade de obtenção de Asparaginas não-naturais *N*⁴-substituídas com o estereocentro enriquecido, evitando as metodologias sintéticas tradicionais que, muitas das vezes, não possuem a mesma biocompatibilidade quando comparada à metodologia apresentada.

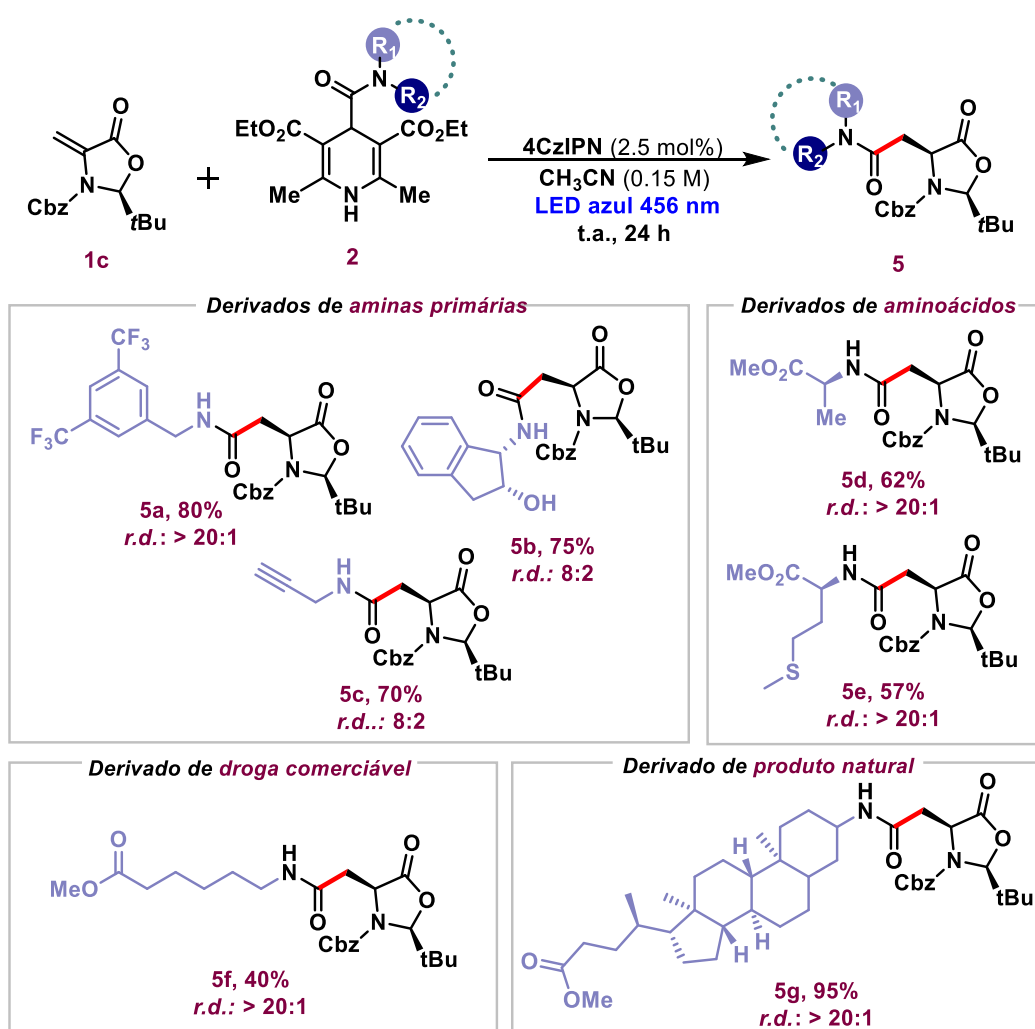


Figura 26. Produtos quirais sintetizados, via reação foto, de diferentes derivados.

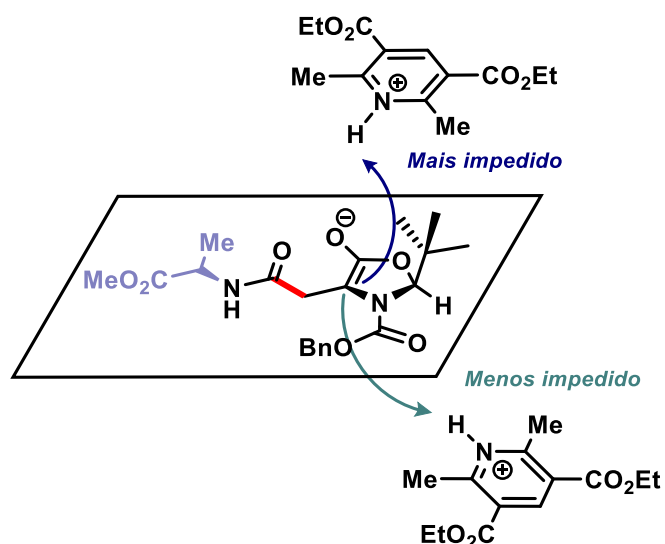
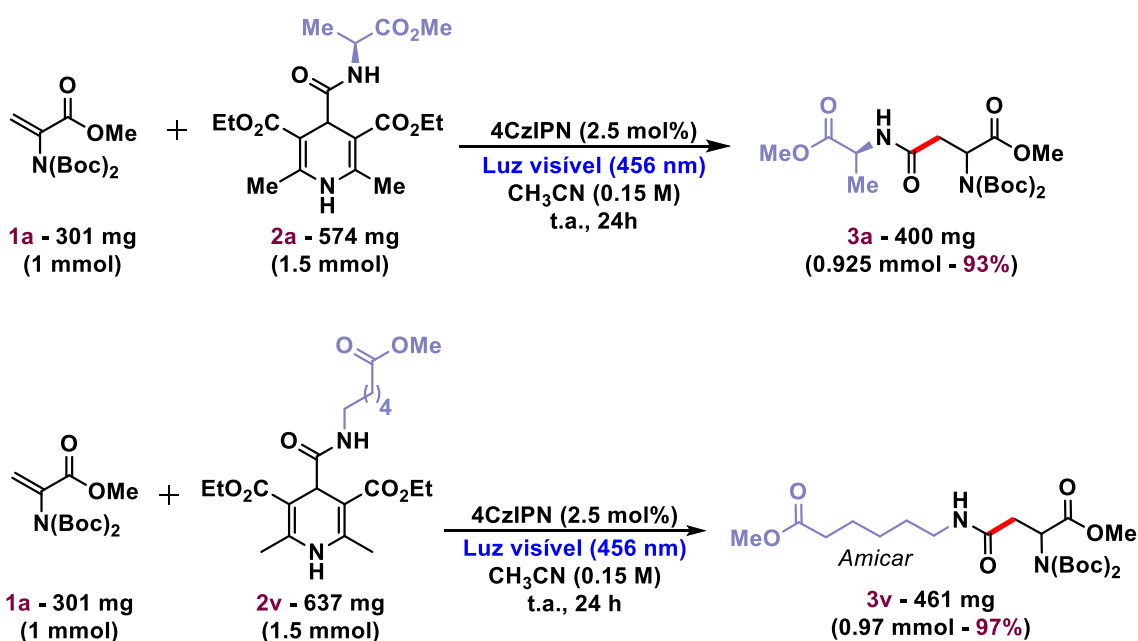


Figura 27. Análise da etapa de protonação da Dha quiral.

Por fim, diante dos excelentes resultados obtidos, decidimos avaliar a escalabilidade deste novo protocolo fotoquímico. Realizamos dois experimentos na escala de 1 mmol, sendo o primeiro para o produto da otimização (**3a**) e o segundo para o produto **3v**, derivado do fármaco Amicar. Utilizando a condição padrão um experimento na escala de 1 mmol empregando a Dha proporcionou com sucesso os aminoácidos **3a** e **3v**, com rendimento de 93% e 97%, respectivamente (**Esquema 29**).



Esquema 29. Experimentos na escala de 1 mmol.

Mediante o exposto, essa metodologia mostrou-se excelente no que se refere ao aumento de escala, um fato notável visto que muitas reações fotocatalíticas tendem a perder eficiência com aumento da escala, devido ao aumento do diâmetro do frasco da reação, o que diminui a permeação da luz no meio reacional.⁶⁴

⁶⁴ Su, Y.; Straathof, N. J. W; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 10562 – 10589.

4 Conclusões

A abordagem para acessar Asparaginas não-proteinogênicas N^4 -substituídas aqui descrita, demonstrou ser uma estratégia altamente seletiva. O protocolo exibe tolerância a uma série de frações carboxamida derivadas de uma ampla gama de amins que incluem desde primárias até as mais complexas, como produtos farmacêuticos, produtos naturais e peptídeos. Notavelmente as amins secundárias, por possuírem dois substituintes doadores de densidade eletrônica, favorecem um maior caráter nucleofílico ao radical carbamóil gerado, fornecendo maiores rendimentos gerais quando comparadas aos derivados de amins primárias.

Quando utilizados DHPs derivadas de aminoácidos, altos rendimentos puderam ser acessados utilizando a *L*-Ala e a *L*-Met. Enquanto isso, outros aminoácidos de cadeias laterais hidrofóbicas, como *L*-Val e *L*-Phe não apresentaram boa compatibilidade ao protocolo desenvolvido. Por outro lado, aminoácidos com cadeias laterais polares e ionizáveis, como *L*-Ser e *L*-Lys, puderam ser acessados com bons valores de rendimento, demonstrando novamente alta tolerância a grupos hidroxila livres.

A incorporação da porção carboxamida derivadas de drogas comerciais demonstrou a possibilidade da síntese de Asparaginas não-naturais com cadeias laterais proveniente de fármacos ativos, abrindo a possibilidade da inserção destes radicais na Dha para processos de bioconjugação em peptídeos e proteínas candidatos à fármacos. Produtos naturais, como um esteroide e um carboidrato, foram bem aplicados neste protocolo, demonstrando a possibilidade de inserção de cadeias laterais hidrofóbicas e lipossolúveis que podem favorecer a passagem pela barreira celular altamente lipofílica. Além disso, a síntese de Asparaginas não-naturais com cadeias laterais derivadas de carboidratos é atraente para posteriores aplicações na síntese de glicopeptídeos.

A síntese de DHPs com di e tripeptídeos foi alcançada, e os radicais correspondentes puderam ser favoravelmente bem inseridos na dupla eletrofílica da Dha, fornecendo bons resultados. Salienta-se ainda que a inserção do radical carbamoyl derivado da *L*-Ala em um dipeptídeo, com a porção da Dha como N-terminal, favoreceu um resultado excelente abrindo a oportunidade para a inserção destes radicais em peptídeos contendo a Dha em diferentes posições, além de peptídeos mais complexos ou até mesmo proteínas.

O protocolo também se mostrou altamente compatível com o alceno de Karady-Beckwith, que permite a preparação de derivados diastereo-enriquecidos. Altos valores de rendimento e de razão diastereoisomérica foram obtidos, demonstrando a amenidade, simplicidade e amplo escopo que este método exclusivo e livre de metais pode favorecer como uma nova ferramenta para o campo emergente da bioconjugação e da química pós-traducional.

5 Referências Bibliográficas

1. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science: Sausalito, **2006**, cap. 16
2. Coyle, J. D. Introduction to organic photochemistry. *John Wiley & Sons Ltd*, Nova Jersey: **1986**.
3. Jablonski, A. Efficiency of anti-stokes fluorescence in dyes. *Nat.* **1933**, 131, 839–840.
4. Kasha, M. Characterization of electronic transitions in complex molecules. *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, **9**, 14-19.
5. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166.
6. König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis - Past, Present and Future. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979–1981.
7. Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. *Nat. Chem.* **2010**, **2**, 527–532.
8. Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, **40**, 102–113.
9. Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, **57**, 10034.
10. Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Mechanistic Studies in Photocatalysis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, **58**, 3730 – 3747.
11. Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. The photophysics of photoredox catalysis: a roadmap for catalyst design. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, **45**, 5803-5820.
12. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis *Chem. Rev.* **2013**, **113**, 5322–5363.
13. Uoyama, H; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. Highly efficient organic light-emitting diodes from delayed fluorescence. *Nature*, **2012**, **492**, 234–238.
14. Lambert, C. R.; Kochevar, I. E. Electron transfer quenching of the rose bengal triplet state. *Photochem. Photobiol.* **1997**, **66**, 15–25.
15. DiRocco, D. Electrochemical Series of Photocatalysts and Common Organic Compounds. *Merck*, **2014**.
16. Shang, T.; Lu, L.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.; Yu, B. Recent advances of 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) in photocatalytic transformations. *Chem. Commun.* **2019**, **55**, 5408–5419.
17. Pugal, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W. Recentes aplicações do organofotocatalisador 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno em transformações químicas. *Quim. Nova* **2021**, **44**, **3**, 301-317.

18. Huang, H.; Yu, C.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Mariano, P.S.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9799–9802.
19. (a) Luo, J.; Zhang, J. Donor–Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(sp³)–C(sp²) Cross-Coupling. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873-87. (b) Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A. Mild, Redox-Neutral Alkylation of Imines Enabled by an Organic Photocatalyst. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1766-1770; (c) Matsui, J. K.; Molander, G. A. Direct α -Arylation/Heteroarylation of 2-Trifluoroboratochromanones via Photoredox/Nickel Dual Catalysis. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 436-439; (d) Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. Visible-Light-Promoted Nickel- and Organic-Dye-Cocatalyzed Formylation Reaction of Aryl Halides and Triflates and Vinyl Bromides with Diethoxyacetic Acid as a Formyl Equivalent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1500-1505; (e) Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez O.; Molander, G. A. Redox-Neutral Photocatalytic Cyclopropanation via Radical/Polar Crossover. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8037-8047; (f) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Polites, V. C.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. Radical/Polar Annulation Reactions (RPARs) Enable the Modular Construction of Cyclopropanes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6840-6844; (g) Cai, S.; Tian, Y.; Zhang, J.; Liu, Z.; Lu, M.; Weng, W.; Huang, M. Carbotrifluoromethylation of Allylic Alcohols via 1,2-Aryl Migration Promoted by Visible-Light-Induced Photoredox Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4084-4088; (h) Lu, M.; Liu, Z.; Zhang, J.; Tian, Y.; Qin, H.; Huang, M.; Hu, S.; Cai, S. Synthesis of oxindoles through trifluoromethylation of *N*-aryl acrylamides by photoredox catalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6564-6568; (i) Milligan, J. A.; Burns, K. L.; Le, A. V.; Polites, V. C.; Wang, Z.-J.; Molander, G. A.; Kelly, C. B. Radical-Polar Crossover Annulation: A Platform for Accessing Polycyclic Cyclopropanes. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 242-247; (j) Santos, M. S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W.; König, B. C(sp³)–C(sp³) Cross-Coupling of Alkyl Bromides and Ethers Mediated by Metal and Visible Light Photoredox Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2367-2372.
20. Blaskovich, M. A. Unusual Amino Acids in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10807-10836.
21. Narancic, T.; Almahboub, S. A.; O'Connor, K. E. Unnatural amino acids: production and biotechnological potential. *World J Microbiol Biotechnol.* **2019**, *35*, 67-78.
22. Zhu, Z.; Shaginian, A.; Grady, L. C.; O'Keeffe, T.; Shi, X. E.; Davie, C. P.; Simpson, G. L.; Messer, J. A.; Evindar, G.; Bream, R. N.; Thansandote, P. P.; Prentice, N. R.; Mason, A. M.; Pal, S. Design and Application of a DNA-Encoded Macrocyclic Peptide Library. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 53-59.

23. Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. Organocatalysis—after the gold rush. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178–2189.
24. Cunningham, A. D.; Qvit, N.; Mochly-Rosen, D. Peptides and peptidomimetics as regulators of protein–protein interactions. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2017**, 44, 59–66.
25. Turnbull, A. P.; Boyd, S. M.; Walse, B. Fragment-based drug discovery and protein–protein interactions. *Res. Rep. Biochem.* **2014**, 4, 13–26.
26. (a) Bruno, B. J.; Miller, G. D.; Lim, C. S. Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery. *Ther. Deliv.* **2013**, 4, 11, 1443–1467; (b) Lau, J. L.; Dunn, M. K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic Med. Chem.* **2018**, 26, 10, 2700–2707; (c) Vargason, A. M.; Anselmo, A. C.; Mitragotri, S. The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**, <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00698-w>.
27. Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D. The future of peptide-based drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, 81, 136–147.
28. Gentilucci, L.; De Marco, R.; Cerisoli, L. Chemical modifications designed to improve peptide stability: incorporation of non-natural amino acids, pseudo-peptide bonds, and cyclization. *Curr. Pharm. Des.* **2010**, 16, 3185–3203.
29. (a) Hoyt, E. A.; Cal, P. M. S. D.; Oliveira, B. L.; Bernardes, G. J. L. Contemporary approaches to site-selective protein modification. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, 3, 3, 147–171; (b) Krall, N.; Cruz, F. P.; Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L. Site-selective protein-modification chemistry for basic biology and drug development. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 103–113; (c) Hu, Q.; Berti, F.; Adamo, R. Towards the next generation of biomedicines by site-selective conjugation. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1691–1719; (d) Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L. Advances in Chemical Protein Modification. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5, 2174–2195.
30. Stevenazzi, A.; Marchini, M.; Sandrone, G.; Vergani, B.; Lattanzio, M. Amino acidic scaffolds bearing unnatural side chains: An old idea generates new and versatile tools for the life sciences. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5349–5356.
31. Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric Strecker Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6947–6983.
32. Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. A New and Practical Synthesis of α -Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445–446.
33. (a) Rilatt, I.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. Development and applications of amino acid derived organometallics. *Synlett* **2005**, 2701–2719; (b) Jackson, R. F. W. Recent Developments in the Application of Organometallic Chemistry to Amino Acid Synthesis. *ACS Symposium Series* **2009**, 1009, 2–12.
34. Nájera, C.; Sansano, J. M. Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4584–4671.

35. (a) Matsunaga, H.; Sakamaki, T.; Nagaoka, H. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF (R)- AND (S)-4-[(METHOXYCARBONYL)-METHYL]-Z-AZETIDINONES FROM D-GLYCERALDEHYDE ACETONIDE. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3009–3012; (b) Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic Preparation of Simple β -Hydroxy and β -Amino Esters: Low Catalyst Loadings and Gram-Scale Synthesis. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5052-5055; (c) Qian, B.; Chen, S.; Wang, T.; Zhang, X.; Bao, H. Iron-Catalyzed Carboamination of Olefins: Synthesis of Amines and Disubstituted β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13076-13082.
36. Vinogradova, E. V.; Zhang, C.; Spokoyny, A. M.; Pentelute, B. L.; Buchwald, S. L. Organometallic palladium reagents for cysteine bioconjugation. *Nature* **2015**, 526, 687-691.
37. (a) Chalker, J. M.; Gunnoo, S. B.; Boutureira, O.; Gerstberger, S. C.; Fernández-González, M.; Bernardes, G. J. L.; Griffin, L.; Hailu, H.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. Methods for converting cysteine to dehydroalanine on peptides and proteins. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1666–1676; (b) Bogart, J. W.; Bowers, A. A. Dehydroamino acids: chemical multi-tools for late-stage diversification. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3653–3669; (c) Troyano, F. J. A.; Merkens, K.; Anwar, K.; Gómez-Suárez, A. Radical-Based Synthesis and Modification of Amino Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 1098–1115.
38. (a) Jung, G. Lantibiotics—Ribosomally Synthesized Biologically Active Polypeptides containing Sulfide Bridges and α,β -Didehydroamino Acids. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1991**, 30, 9, 1051–1068; (b) Willey, J. M.; van der Donk, W. A. Lantibiotics: peptides of diverse structure and function. *Annu. Rev. Microbiol.* **2007**, 61, 477–501.
39. Dadová, J.; Galan, S. R. G.; Davis, B. G. Synthesis of modified proteins via functionalization of dehydroalanine. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, 46, 71–81.
40. Freedy, A. M.; Matos, M. J.; Boutureira, O.; Corzana, F.; Guerreiro, A.; Akkapeddi, P.; Somovilla, V. J.; Rodrigues, T.; Nicholls, K.; Xie, B.; Jiménez-Osés, G.; Brindle, K. M.; Neves, A. A.; Bernardes, G. J. L. Chemoselective Installation of Amine Bonds on Proteins through Aza-Michael Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 50, 18365-18375.
41. He, PH.; Chen, H.; Hu, HG.; Hu, JJ.; Lim, YJ.; Li, YM. Late-stage peptide and protein modifications through phospho-Michael addition reaction. *Chem. Commun.* **2020**, **56**, 12632-12635.
42. Wright, T. H.; Bower, B. J.; Chalker, J. M.; Bernardes, G. J. L.; Wiewiora, R.; Ng, WL.; Raj, R.; Faulkner, S.; Vallée, M. R. J.; Phanumartwiwath, A.; Coleman, O. D.; Thézénas, ML.; Khan, M.; Galan, S. R. G.; Lercher, L.; Schombs, M. W.; Gerstberger, S.; Palm-Espling, M. E.; Baldwin, A. J.; Kessler, B. M.; Claridge, T. D. W.; Mohammed, S.;

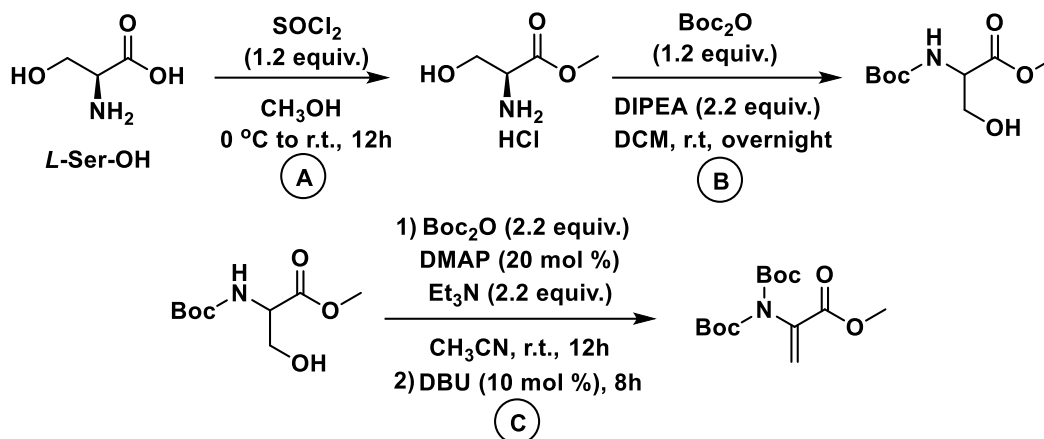
- Davis, B. G. Posttranslational mutagenesis: A chemical strategy for exploring protein side-chain diversity. *Science* **2016**, 354, 597-aag1465.
43. Yang, A.; Ha, S.; Ahn, J.; Kim, R.; Kim, S.; Lee, Y.; Kim, J.; Söll, D.; Lee, H.Y.; Park, H. S. A chemical biology route to site-specific authentic protein modifications. *Science* **2016**, 623-626.
44. Giese, B. Formation of CC Bonds by Addition of Free Radicals to Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 753-764.
45. (a) Aycock, R. A.; Vogt, D. B.; Jui, N. T. A practical and scalable system for heteroaryl amino acid synthesis. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 12, 7998–8003; (b) Aycock, R. A.; Pratt, C. J.; Jui, N. T. Aminoalkyl Radicals as Powerful Intermediates for the Synthesis of Unnatural Amino Acids and Peptides. *ACS Catal.* **2018**, 8, 10, 9115–9119; (c) Bruijn, A. D. De; Roelfes, G. Chemical Modification of Dehydrated Amino Acids in Natural Antimicrobial Peptides by Photoredox Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 44, 11314–11318; (d) Rossolini, T.; Leitch, J. A.; Grainger, R.; Dixon, D. J. Photocatalytic Three-Component Umpolung Synthesis of 1,3-Diamines. *Org. Lett.* **2018**, 20, 21, 6794–6798; (e) Sim, J.; Campbell, M. W.; Molander, G. A. Synthesis of α -Fluoro- α -amino Acid Derivatives via Photoredox-Catalyzed Carbofluorination. *ACS Catal.* **2019**, 9, 2, 1558–1563. (f) Brandhofer, T.; Mancheño, O. G. Versatile Ru-Photoredox-Catalyzed Functionalization of Dehydro-Amino Acids and Peptides. *ChemCatChem.* **2019**, 11, 1–6; (g) Merkens, K.; Troyano, F. J. A.; Djossou, J.; Gómez-Suárez, A. Synthesis of Unnatural α -Amino Acid Derivatives via Light-Mediated Radical Decarboxylative Processes. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 2354–2355; (h) Shah, A. A.; Kelly, M. J.; Perkins, J. J. Access to Unnatural α -Amino Acids via Visible-Light-Mediated Decarboxylative Conjugate Addition to Dehydroalanine. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6, 2196-2200; (i) Zhang, O.; Schubert, J. W. Derivatization of Amino Acids and Peptides via Photoredox-Mediated Conjugate Addition. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6225–6232; (j) Delgado, J. A. C.; Correia, J. T. M; Pissinati, E. F.; Paixão, M. W. Biocompatible Photoinduced Alkylation of Dehydroalanine for the Synthesis of Unnatural α -Amino Acids. *Org. Lett.* **2021**, 23, 13, 5251–5255; (k) Reich, D.; Trowbridge, A.; Gaunt, M. J. Rapid Syntheses of (-)-FR901483 and (+)-TAN1251C Enabled by Complexity-Generating Photocatalytic Olefin Hydroaminoalkylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2256–2261.
46. (a) Beckwith, A. L. J.; Chai, C. L. L. Diastereoselective radical addition to derivatives of dehydroalanine and of dehydrolactic acid. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1087–1088; (b) Axon, J. R.; Beckwith, A. L. J. Diastereoselective radical addition to methyleneoxazolidinones: an enantioselective route to α -amino acids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 549–550.

47. Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A. Photoredox-Mediated Routes to Radicals: The Value of Catalytic Radical Generation in Synthetic Methods Development. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563–2575.
48. Schweitzer-Chaput, B.; Horwitz, M. A.; Beato, E. P.; Melchiorre, P. Photochemical generation of radicals from alkyl electrophiles using a nucleophilic organic catalyst. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 129–135.
49. Hantzsch, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637–1638.
50. Bergstrom, F. W. Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77–277.
51. Zheng, C.; You, S. L. Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498–2518.
52. Toal, C. B.; Meredith, P. A.; Elliott, H. L. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: a literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS. *Blood Pressure* **2012**, *21*, 3–10.
53. (a) Huang, W.; Cheng, X. Hantzsch Esters as Multifunctional Reagents in Visible-Light Photoredox Catalysis. *Synlett* **2017**, *28*, 148–158; (b) Wang, P. Z.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. Hantzsch esters: an emerging versatile class of reagents in photoredox catalyzed organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6936–6951.
54. (a) Gutierrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A. 1,4-Dihydropyridines as Alkyl Radical Precursors: Introducing the Aldehyde Feedstock to Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004–8008; (b) Nakajima, K.; Nojima, S.; Sakata, K. Nishibayashi, Y. Visible-Light-Mediated Aromatic Substitution Reactions of Cyanoarenes with 4-Alkyl-1,4-dihydropyridines through Double Carbon–Carbon Bond Cleavage. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1028 – 1032
55. Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. Amide Synthesis by Nickel/Photoredox-Catalyzed Direct Carbamoylation of (Hetero)Aryl Bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5248 – 525.
56. Goti, G.; Bieszczad, B.; Vega-Peñaloza, A.; Melchiorre, P. Stereocontrolled Synthesis of 1,4-Dicarbonyl Compounds by Photochemical Organocatalytic Acyl Radical Addition to Enals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1213–1217.
57. Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4, 874–877.
58. (a) Cossy, J.; Pale-Grosdemange, C. A Convenient Synthesis of Amides from Carboxylic Acids and Primary Amines. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2771–2774. (b) Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. Solvent-Free Preparation of Amides from Acids and Primary Amines under Microwave Irradiation. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2155–2162. (c) Gelens, E.; Smeets, L.;

- Sliedregt, L. A. J. M.; van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leurs, R.; Orru, R. V. A. An Atom Efficient and Solvent-Free Synthesis of Structurally Diverse Amides Using Microwaves. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3751–3754. (d) Wang, X.-J.; Yang, Q.; Liu, F.; You, Q.-D. Microwave-Assisted Synthesis of Amide under Solvent-free Conditions. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1028–1035. (e) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. The Thermal Amidation of Carboxylic Acids Revisited. *Synthesis* **2009**, 160–164.
59. El-Faham, A.; Albericio, F. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557–6602.
60. Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; de Souza, R. O. M. A.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. The Multicomponent Hantzsch Reaction: Comprehensive Mass Spectrometry Monitoring Using Charge-Tagged Reagents. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12808 – 12816.
61. Engle, S. M.; Kirkner, T. R.; Kelly, C. B. Preparation of 2,4,5,6-Tetra(9H-carbazol-9-yl)isophthalonitrile. *Org. Synth.* **2019**, 96, 455-473.
62. (a) Hein, C. D.; Liu, X.M.; Wang, D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharm. Res.* **2008**, 10, 2216-2230; (b) McKay, C. S.; Finn, M. G. Click Chemistry in Complex Mixtures: Bioorthogonal Bioconjugation. *Chem. Biol.* **2014**, 21, 1075-1101; (c) Mashayekh, K.; Shiri, P. An Overview of Recent Advances in the Applications of Click Chemistry in the Synthesis of Bioconjugates with Anticancer Activities. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 13459-13478.
63. (a) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C., Bräse, S.; Winssinger, N. Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096. (b) Yim, G.; Thaker, M. N.; Koteva, K.; Wright, G. Glycopeptide antibiotics: Back to the future. *J. Antibiot.* **2014**, 67, 631-644.
64. Su, Y.; Straathof, N. J. W; Hessel, V.; Noël, T. Photochemical Transformations Accelerated in Continuous-Flow Reactors: Basic Concepts and Applications. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 10562 – 10589.

6 Procedimentos experimentais

6.1 Procedimento para a síntese da Dha – 1a e 1e



Os aminoácidos desidratados **1a** e **2a** foram preparados de acordo com o procedimento relatado anteriormente.⁶⁵

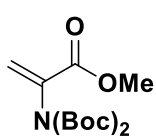
Procedimento geral para esterificação de ácidos carboxílicos 6.1A: A uma solução em agitação de *L*-Serina em metanol a 0°C foi adicionado cloreto de tionila (1,2 equiv.) gota a gota. Após a adição de cloreto de tionila, a solução foi colocada à temperatura ambiente e agitada durante 12 horas. A mistura de reação foi concentrada por pressão reduzida e o resíduo foi triturado e concentrado por pressão reduzida em três ciclos empregando tolueno, metanol e éter dietílico (para a remoção completa de sulfito de dimetil), para se obter o produto como um sólido branco.

Procedimento 6.1B: A uma solução em agitação de cloridrato de éster metílico de *L*-Serina (1 equiv.) em diclorometano (1 M) a 0°C foi adicionado trietilamina (2,2 equiv.) e di-*tert*-butil dicarbonato (1,1 equiv.). Após agitação durante 30 minutos, a solução foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante mais 18 horas. A mistura reacional foi concentrada por rotaevaporação, diluída com

⁶⁵ R. A. Aycock, D. B. Vogt and N. T. Jui, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 7998–8003.

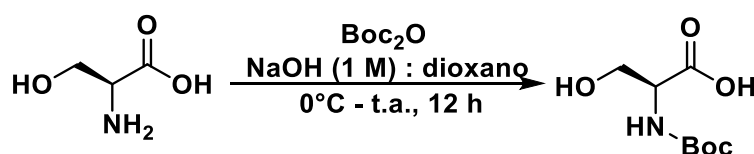
acetato de etila e lavada com HCl 1 M, NaHCO₃ saturado e *brine*. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi passado através de um *plug* de sílica (1:1/AcOEt:hexano) para proporcionar o produto como um óleo límpido e incolor. As propriedades físicas e os dados espectrais são consistentes com os valores relatados.

Procedimento 6.1C: A uma solução em agitação de metil(tert-butoxicarbonil)-*L*-serinato (1,0 equiv.) em acetonitrila (6 M) a 0° C foi adicionado di-tert-butil dicarbonato (2,2 equiv.) e 4-dimetilaminopiridina (0,20 equiv.) A solução resultante foi colocada à temperatura ambiente e agitada durante 8 horas. DBU (0,10 equiv.) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante mais 8 horas. A reação foi concentrada e depois diluída em acetato de etila. A mistura foi lavada com HCl 1M e NaHCO₃ saturado, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada por rotaevaporação. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (5% - 15% acetato de etila/hexano) para fornecer o produto **1a** como um sólido branco. As propriedades físicas e dados espectrais são consistentes com os valores relatados.



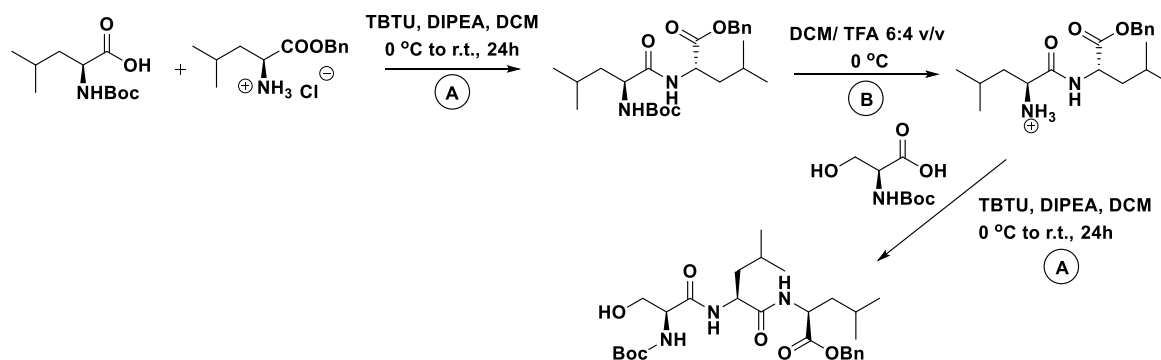
Metil 2-(di-(tert-butoxicarbonil)amino)acrilato (1a): foi obtido como um sólido branco com 75,4% (5,26 g) de rendimento. R_f = 0,4 (hexano/EtOAc 9: 1). NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.41 (s, 18H). NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 150.7, 136.1, 124.7, 83.2, 52.4, 27.9.

6.2 Procedimento geral para proteção do nitrogênio com Boc



Em um balão de fundo redondo, *L*-Serina (2,0 g, 16,51 mmol, 1 equiv.) foi suspenso em 40 mL de NaOH (1 M):1,4-dioxano, à 0° C. Na sequência, Boc₂O é adicionado à mistura reacional. Após 30 min, a reação é aquecida à temperatura ambiente e agitada por mais 12 horas adicionais. Após o término da reação, a base é extinta com a adição de HCl 10% gota-a-gota até um pH 2~3, lavada com acetato de etila e água, seca com Na₂SO₄ e concentrada, levando à um óleo viscoso e incolor, com rendimento quantitativo.

6.3 Procedimento geral para síntese e desproteção de peptídeos

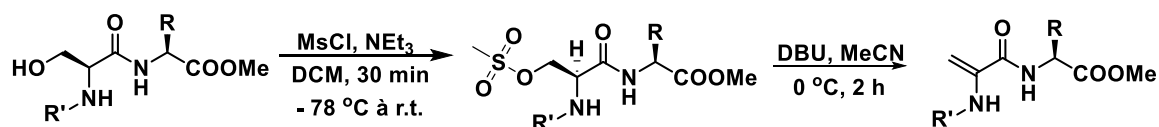


Procedimento 6.3A: Um balão de fundo redondo equipado com barra de agitação magnética foi carregado com ácido carboxílico livre N-protetido (1,2 equiv) e DCM (0,5 M) e foi resfriado a 0 °C. TBTU (1,5 equiv) foi adicionado em uma única porção, seguido por DIPEA (3,5 equiv) e agitado por 30 min. Em seguida, o parceiro de acoplamento de amina (1 equiv.) foi adicionado à mistura de reação. Após agitação durante 10 minutos, a mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante mais 24 horas. Passado esse tempo, a mistura foi particionada entre uma solução de HCl a 10% e DCM. A fase orgânica foi lavada com HCl 10% (2x), NaHCO₃ (2x) e brine (1x). Em seguida, foi seco sobre Na₂SO₄ anidro. e concentrado por evaporação rotativa. O sólido branco resultante foi levado adiante sem purificação adicional.

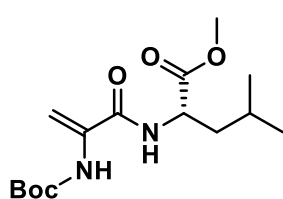
Procedimento 6.3B: O peptídeo protetido foi dissolvido numa mistura de DCM/TFA, 6:4 v/v (10 ml / g), a 0 ° C. A mistura reacional foi deixada sob agitação e verificada por cromatografia em camada fina até ao consumo do

material de partida. Em seguida, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o TFA foi inteiramente removido por adição repetitiva e evaporação de mais DCM.

6.4 Procedimento geral para eliminação da hidroxila da *L*-Ser e formação da Dha



A uma solução do peptídeo contendo a *L*-Ser (1 equiv) em DCM (20 mL) a -78 °C foi adicionado NEt_3 (1,1 equiv) e MsCl (1,1 equiv) e agitada por 30 min. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos adicionais. A mistura foi particionada entre DCM e solução aquosa de NH_4Cl (50 mL), e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (25 mL x 2), as camadas orgânicas foram combinadas, passadas através de uma almofada curta de sílica (lavada com EtOAc) para se obter a *L*-Ser-Oms. Na sequência, este mesmo produto (1 equiv) em MeCN (20 mL) a -20 °C foi adicionado DBU (2,0 equiv). A mistura foi deixada a agitar durante 2 horas. A mistura foi extinta com solução aquosa de NH_4Cl (20 mL), MeCN foi removido por evaporação rotativa. A solução foi particionada entre DCM (25 mL) e solução aquosa de NH_4Cl (50 mL), e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (25 mL x 2), as camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada delgada.

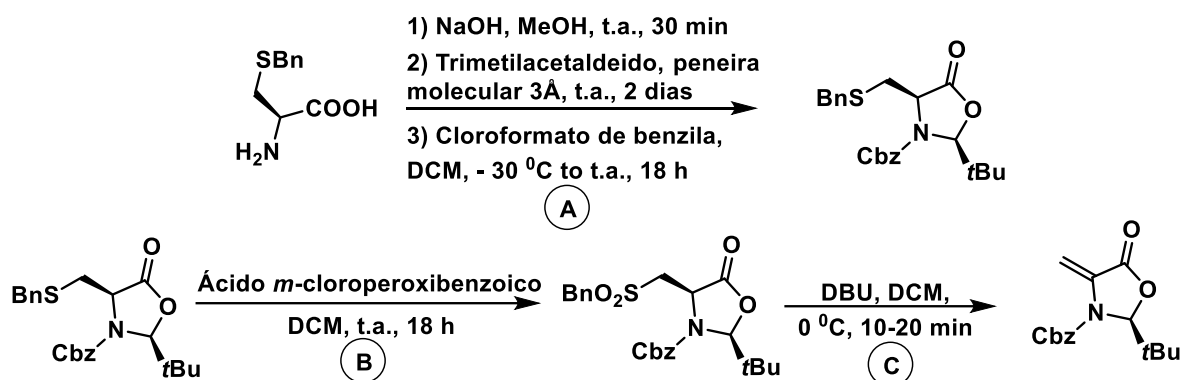


Metil (2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acrilóil)-*L*-leucinato (1b) foi sintetizado de acordo com os procedimentos 6.3 e 6.4 e obtido com 30% de rendimento após a purificação com EtOAc/Hexano (1:9). $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl_3) δ 6.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.67 (dt, $J =$

8.5, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.74 – 1.57 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 163.9, 152.8, 134.6, 98.2, 80.7, 52.6, 51.3, 41.8, 28.3, 25.0, 22.9, 22.0.

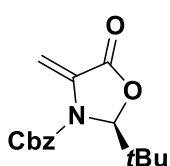
6.5 Procedimento para a síntese da Dha quiral (alceno de Karady-Beckwith) – 1c



Procedimento 6.5A - A um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação foi adicionado S-benzil-L-cisteína (10 g, 47 mmol, 1 equiv.), NaOH (1,8 g, 45 mmol, 0,95 equiv.) e MeOH anidro (500 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Trimetilacetaldéido (6,18 mL, 57 mmol, 1,2 equiv.) e peneiras moleculares de 3Å ativadas (50 g) foram adicionados ao frasco de reação, cada um em uma porção. A reação foi colocada sob atmosfera de nitrogênio e agitada à temperatura ambiente até o material de partida ter sido consumido (determinado por ^1H NMR de uma alíquota filtrada e concentrada da solução de reação dissolvida em CD_3OD). A reação foi filtrada rapidamente através de celite e concentrada por rotaevaporação. O resíduo foi seco sob alto vácuo durante 24 horas para proporcionar a imina como um sólido branco. A imina foi dissolvida em DCM anidro (500 mL) e resfriada a -30°C . Cloroformato de benzila (10,1 mL, 71 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado à reação gota a gota por meio de seringa. A reação foi deixada atingir 0°C e foi agitada durante 18 horas completas, em seguida aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 6 horas adicionais. A mistura foi lavada com NaOH aquoso 1 M (1x 250 mL). A camada

orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (0%-10% acetato de etila/hexano) para se obter o produto (8,3 g, 41% de rendimento) como um óleo incolor.

Procedimento 6.5B - A um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação foi adicionado benzil (2S, 4R)-4-((benziltio)metil)-2-(terc-butil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (6,3 g, 15,25 mmol, 1 equiv.), ácido *m*-cloroperoxibenzóico (6,6 g, 38,12 mmol, 2,5 equiv.) e DCM (205 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 1 M (3 x 100 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada por rotaevaporação. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (10% -30% acetato de etila/hexano) para se obter o produto (5,5 g, 81% de rendimento) como uma espuma branca. As propriedades físicas e dados espectrais eram consistentes com os valores relatados.

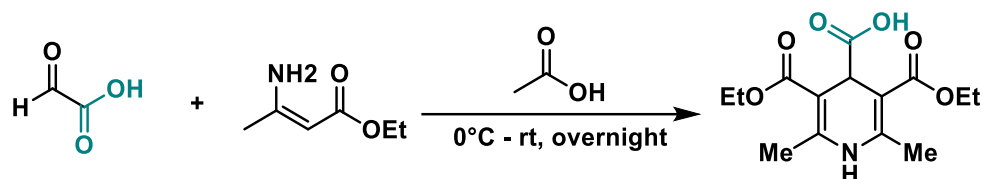


Procedimento 6.5C - A um frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação foi adicionado benzil (2S, 4R)-4-((benzilsulfonil)metil)-2-(tert-butil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (5,5 g, 12,4 mmol, 1 equiv.) e DCM (155 mL). O frasco foi resfriado a 0° C em um banho de gelo e DBU (2,1 mL, 13,6 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado gota a gota por meio de seringa. A reação foi agitada a 0° C até o material de partida ter sido consumido (determinado por TLC, cerca de 10 minutos). Enquanto ainda a 0° C, a mistura de reação foi extinta com cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL), as camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (3x 100 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (5% -10% acetato de etila/hexano) para se obter o produto (3,4 g, 98% de rendimento) como um sólido branco. **NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃)**

δ 7.31 (s, 5H), 5.64 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 0.86 (s, 9H). **NMR ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 152.5, 134.8, 130.2, 129.0, 128.9, 128.8, 104.5, 94.1, 68.9, 38.8, 24.4.

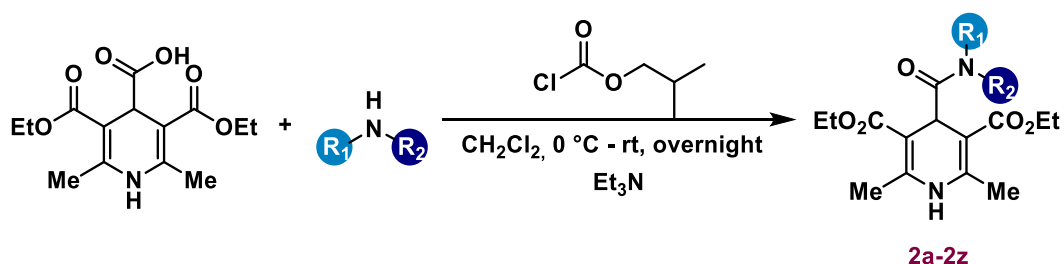
6.6 Procedimento para a síntese das 1,4-carbamoil-diidropiridinas

6.6.1 Procedimento geral para a síntese do ácido 3,5-dietoxicarbonil-3,6-dimetil-1,4-diidroisonicotínico (DHP-COOH)

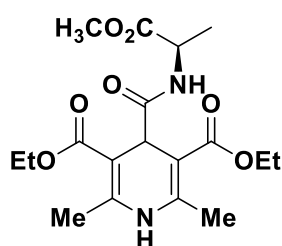


Em uma solução de etil-3-aminocrotonato (13,7 mL, 109 mmol, 2,0 equiv) em 25 mL de ácido acético glacial a 0° C, solução de ácido glioxílico 50% em H_2O foi adicionada em porções. A mistura de reação rapidamente torna-se amarela e um precipitado é depositado. Depois de cessar a evolução do calor, a mistura reacional foi deixada em agitação durante a noite à temperatura ambiente. O sólido foi recolhido por filtração e lavado com água e ácido acético. Os sólidos foram secos para obter DHP-COOH puro como um sólido branco fino. Rendimento: 37% (6 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.27 (q, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 169.0, 146.9, 97.7, 61.2, 41.1, 19.5, 14.3.

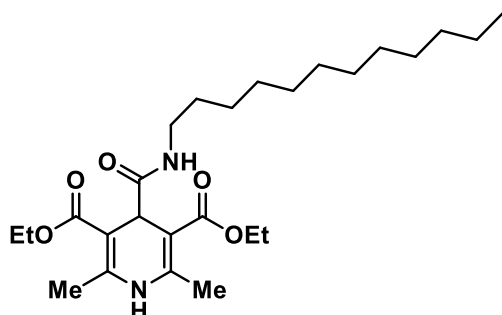
6.6.2 Procedimento geral para a síntese de 4-Carbamoil-1,4-Diidropiridinas – 2a-2z



Em um frasco de fundo redondo, o ácido carboxílico (1 equiv.) foi suspenso em DCM (0,2 M) seguido pela adição de 1,2 equiv. trietilamina (2 equiv. quando os sais de cloridrato de amina são usados). A solução amarela resultante foi arrefecida até 0° C e isobutilcloroformato (1,2 equiv.) Foi então adicionado gota a gota. Após 10 minutos, a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 20 minutos. Na sequência, a amina (1,5 equiv.) foi adicionada e a solução resultante agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após o término da reação (conforme avaliado por TLC, n-hexano/acetona 2: 1), a solução foi diluída com DCM, lavada com solução saturada de NaHCO₃ e água. As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄) e concentradas. O resíduo restante foi purificado por coluna cromatográfica para fornecer as 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas **2a-2z** desejadas.

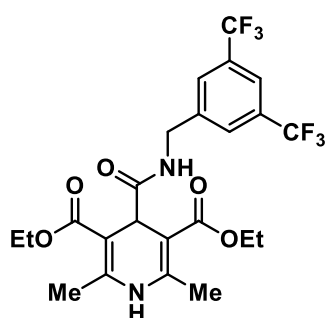


Diethyl 4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2a): obtido como um sólido amarelo claro com 87% (692,0 mg) de rendimento. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 – 4.39 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 3H), 1.24 (q, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 173.2, 167.8, 167.6, 147.4, 147.3, 97.9, 97.6, 60.2, 60.0, 52.2, 48.1, 41.6, 19.0, 18.9, 18.4, 14.4, 14.3.

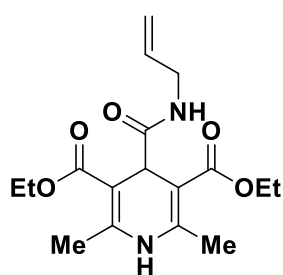


Diethyl 4-(dodecilcarbamoil)-2,6 dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2b): foi obtido como um sólido amarelo claro com 77% (486.0 mg) de rendimento. *R_f* = 0.5-0.6 (hexano/acetona 2:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.48 (s,

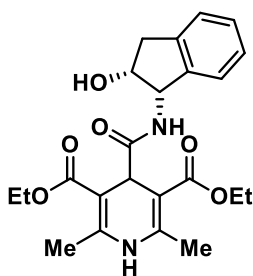
1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.11 (dd, $J = 12.9, 6.6$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J = 32.6$ Hz, 6H), 1.41 – 1.35 (m, 2H), 1.20 (dd, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 24H), 0.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). **NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 174.8, 168.2, 147.5, 98.1, 77.2, 60.2, 41.8, 39.6, 32.1, 29.8, 29.5, 27.0, 22.8, 19.2, 14.6, 14.3. **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{H}^+$ 465.3328; Found: 465.3331. **Ponto de fusão:** 94,6-97,0°C.



Diethyl 4-((3,5-bis(trifluorometil)benzil)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2c): foi obtido como um sólido amarelo claro com 89% (627.10 mg) de rendimento. $R_f = 0.4-0.5$ (hexano/acetona 2:1). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 174.9, 168.1, 147.3, 141.9, 131.9, 131.5, 127.0, 121.0, 97.8, 77.3, 77.0, 76.7, 60.4, 42.3, 41.8, 19.1, 14.3. **^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3)** δ -62.89. **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ 545.1486; Encontrado: 545.1489. **Ponto de fusão:** 189,7-193,4°C.



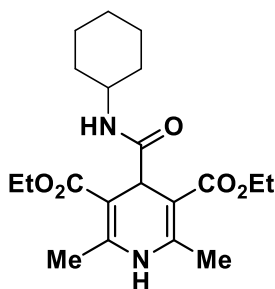
Diethyl 4-(alilcarbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2d): foi obtido como um sólido amarelo claro com 72% de rendimento (324,2 mg). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.86 (s, 1H), 6.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 5.04 (dd, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (q, 4H), 3.76 (t, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.21 (td, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 6H). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 174.7, 168.0, 147.5, 134.3, 115.5, 97.8, 60.1, 41.6, 41.6, 19.0, 14.4.



Dietil 4-(((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-

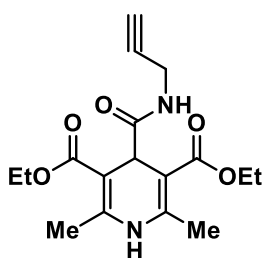
dicarboxilato (2e) foi obtido como um sólido amarelo claro. $R_f = 0.5-0.6$ (hexano/acetona 2:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.34 – 7.17

(m, 4H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.32 – 4.07 (m, 3H), 3.14 (dd, $J = 16.5, 5.1$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 15.8$ Hz, 4H), 1.26 (q, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 168.5, 167.7, 147.6, 147.5, 140.6, 140.5, 128.3, 127.1, 125.5, 124.2, 98.6, 98.2, 73.4, 60.6, 60.3, 58.4, 43.1, 39.6, 19.3, 19.2, 14.6, 14.5. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6^+$ 429.2020; Found: 429.2016.



Dietil 4-(ciclohexilcarbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2f) foi obtido como um

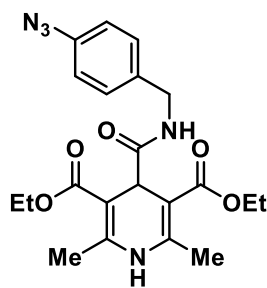
sólido amarelo claro com 81% (412,6 mg) de rendimento. $R_f = 0.7-0.8$ (hexano/acetona 2:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.67 (td, 5H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).



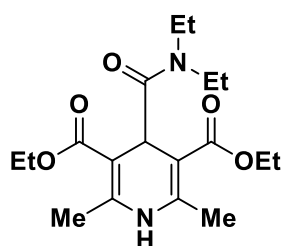
Dietil 2,6-dimetil-4-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2g) foi obtido como um

sólido amarelo claro com 96% (432.34 mg) de rendimento. $R_f = 0.4-0.5$ (hexano/acetona 2:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 6.89 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.94 – 3.91 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.64 (s, 1H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 168.0, 147.6, 97.8, 79.9, 77.2, 71.3, 60.3, 41.7, 29.3, 19.3, 14.5. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para

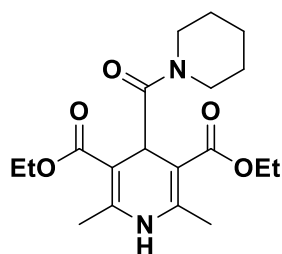
$C_{17}H_{22}N_2O_5Na^+$ 357.1426; Encontrado: 357.1421. **Ponto de fusão:** 157,8-163,7°C.



Dietil 4-((4-azidobenzil)carbamoyl)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2h) foi obtido como um sólido amarelo claro com 38% (216.80 mg) de rendimento. $R_f = 0.4-0.5$ (hexane/acetone 2:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 168.1, 147.4, 139.1, 135.6, 128.9, 119.2, 98.1, 77.2, 60.3, 42.9, 41.9, 19.3, 14.5. **HRMS (ESI) m/z:** $[M+Na]^+$ Calcd. para $C_{21}H_{25}N_5O_5Na^+$ 450.1753; Encontrado: 450.1750. **Ponto de fusão:** 160,9-170,7°C.

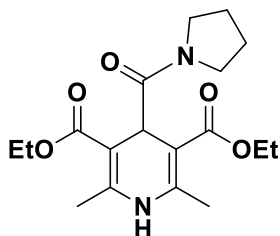


Dietil 4-(dietilcarbamoyl)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2i) foi obtido como um sólido amarelo claro com 41% (196,0 mg) de rendimento. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 5H), 3.78 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5, 167.7, 147.6, 98.6, 59.8, 42.3, 36.8, 19.5, 14.1, 12.7.

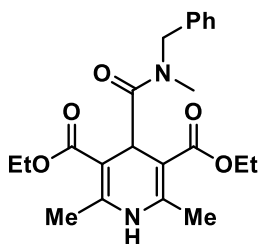


Dietil 2,6-dimetil-4-(piperidina-1-carbonil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (3j) foi obtido como um sólido amarelo claro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 4H), 3.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.64 (s, 4H), 1.51 (s, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.96,

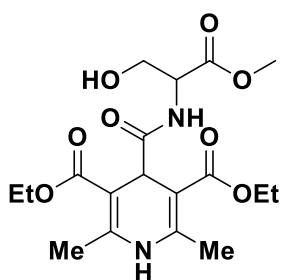
167.63, 147.96, 98.61, 59.74, 47.78, 43.44, 36.20, 26.78, 25.76, 24.65, 19.26, 14.57.



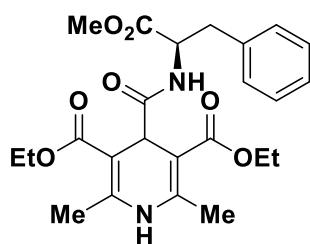
Diethyl 2,6-dimetil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2k) foi obtido como um sólido amarelo claro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.89 (dq, $J = 37.6, 7.0$ Hz, 4H), 1.28 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.81, 167.84, 148.25, 98.29, 59.72, 46.76, 46.39, 39.39, 26.26, 24.35, 19.30, 14.55.



Diethyl 4-(benzil(metil)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2l) foi obtido como um sólido amarelo claro com 30% (160,0 mg) de rendimento. $R_f = 0.4-0.5$ (hexano/acetona 2:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.23 (t, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 176.10, 167.71, 148.20, 137.63, 128.40, 127.61, 127.11, 98.82, 59.85, 51.77, 37.14, 36.13, 19.26, 14.53.

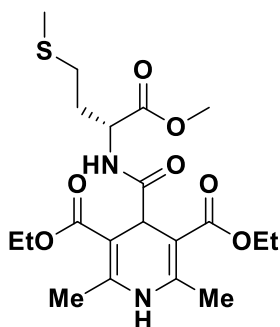


Diethyl 4-((3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2m) foi obtido como um sólido amarelo claro com 57% (306,7 mg) de rendimento. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 4H), 3.90 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 10.1$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 170.7, 168., 167.4, 147.3, 147.1, 98.4, 97.8, 63.1, 60.4, 60.3, 55.1, 52.6, 42.4, 19.2, 19.0, 14.4, 14.3.



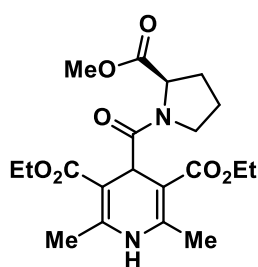
Diethyl (R)-4-((1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2n): obtido como um sólido amarelo claro com 71% (439,6 mg) de rendimento. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 4.78 (q, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.08 (qd, $J = 13.9, 6.0$ Hz, 2H), 1.20 (d, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 171.7, 167.5, 167.4, 147.5,

147.4, 136.1, 129.2, 128.5, 126.9, 97.7, 97.6, 60.1, 60.1, 53.5, 52.1, 41.2, 38.0, 19.0, 18.9, 14.3, 14.2.



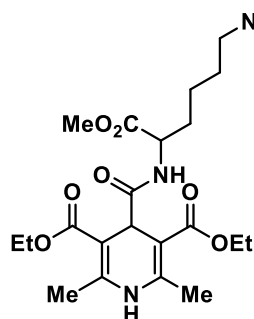
Diethyl (R)-4-((1-metoxi-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2o) foi obtido como um sólido amarelo claro com 51% (306,7 mg) de rendimento. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.64 – 4.50 (m, 2H), 4.23 – 4.04 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 – 1.81 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.78, 172.0, 167.8, 167.7, 147.8, 147.7, 97.5, 97.2, 60.2, 60.1,

52.3, 51.4, 41.8, 31.8, 29.8, 18.8, 18.7, 15.3, 14.4, 14.3.

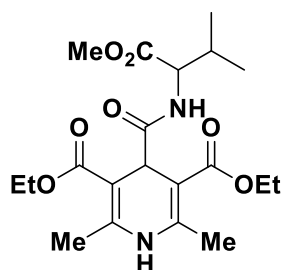


Diethyl (R)-4-(2-(metoxicarbonil)pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2p) foi obtido como um sólido branco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.40 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.30 – 4.09 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 – 1.87 (m, 3H), 1.31 (t, 4H), 1.26 (t, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 172.9, 167.9, 167.6, 148.5, 147.8, 98.5, 97.9, 59.9, 59.5, 51.9,

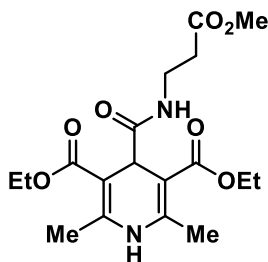
47.5, 39.5, 29.4, 25.4, 19.4, 18.8, 14.7. **HRMS (ESI)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{20}H_{29}N_2O_7Na^+$ 409.1969; Found: 409.1968



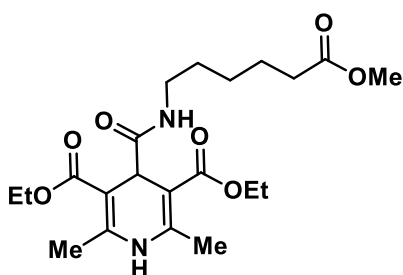
Dietil 4-((6-(((tert-butoxycarbonyl)amino)oxy)hexyl)carbamoyl)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2q) foi obtido como um óleo amarelo com 64% (461.60 mg) de rendimento. $R_f = 0.2-0.3$ (hexano/acetona 2:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.20 – 2.16 (m, 6H), 1.87 – 1.81 (m, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (td, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 8H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 172.6, 167.8, 167.6, 156.0, 147.4, 147.2, 98.0, 97.7, 79.1, 60.3, 60.2, 52.2, 52.0, 41.6, 40.3, 32.1, 29.5, 28.4, 22.5, 19.1, 14.4, 14.4. **HRMS (ESI)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. para $C_{26}H_{41}N_3O_9Na^+$ 562.2740; Encontrado: 562.2748.



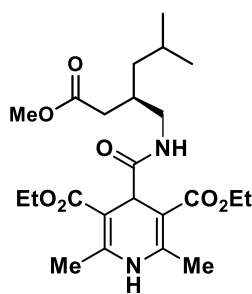
Dietil 4-((1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamoyl)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2r): obtido como um sólido amarelo claro com 72% de rendimento (398,2 mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.22 (td, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 6H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.6, 172.3, 167.9, 167.8, 147.5, 147.4, 98.1, 97.9, 60.4, 60.3, 57.4, 52.0, 41.7, 31.3, 19.2, 19.2, 17.8, 14.6, 14.5.



Dietil 4-((3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2s): obtido como um sólido amarelo claro com 64% (329.14 mg) rendimento. $R_f = 0.2-0.3$ (hexano/EtOAc 1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 4H), 3.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.49 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.33 – 1.25 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 172.5, 167.9, 147.6, 97.9, 77.2, 60.2, 51.8, 41.8, 35.1, 34.2, 19.0, 14.5. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 405.1637; Encontrado: 405.1631. **Ponto de fusão:** 130,5-134,6°C.

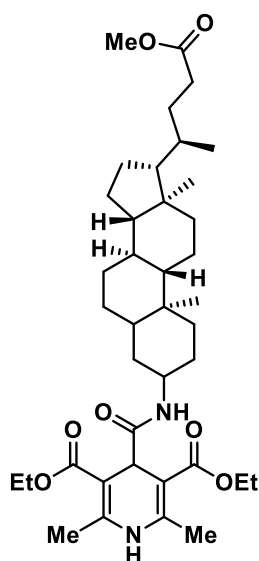


Dietil 4-((6-metoxi-6-oxohexil)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2u): foi obtido como um sólido amarelo claro com 32% (182.20 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (hexano/acetona 2:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 6.8 (t, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.20 (q, 2H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.51 – 1.46 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 174.0, 168.0, 147.1, 98.1, 60.1, 51.5, 41.6, 39.2, 33.9, 29.3, 26.3, 24.6, 19.1, 14.4. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 447.2107; Encontrado: 447.2106. **Ponto de fusão:** 119,5-121,0 °C.



Dietil 4-(((2S,3R)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-3,4-dimetilpentil)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2v): foi obtido como um sólido amarelo claro com 69% (420,2 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (hexano/acetona 2:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 6.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 4H), 3.60 (d, $J = 1.0$

Hz, 3H), 3.19 (dt, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 2H), 3.09 – 3.03 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.54 (td, $J = 14.4, 13.9, 7.2$ Hz, 2H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 1.23 – 1.20 (m, 6H), 0.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 173.4, 168.1, 147.4, 98.2, 60.3, 51.6, 42.6, 41.8, 41.4, 37.1, 33.5, 25.3, 22.8, 19.3, 14.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}^+$ 453.2595; Found: 453.2593.

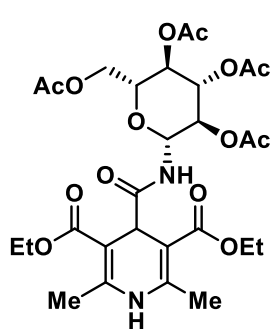


Dietil 4-(((8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-

diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2w): foi obtido como um sólido amarelo com 65% (563.90 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (hexane/EtOAc 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 1.89 – 1.72 (m, 4H), 1.54 – 1.26 (m, 14H), 1.25

– 1.18 (m, 8H), 1.07 – 0.96 (m, 5H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.57 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 173.7, 168.2, 168.1, 147.4, 60.1, 60.1, 56.5, 55.9, 51.5, 45.3, 42.7, 41.7, 40.1, 39.8, 37.7, 35.6, 35.4, 35.0, 31.0, 31.0, 30.7, 28.2, 26.8, 26.2, 25.0, 24.2, 24.0, 21.0, 19.0, 19.0, 18.3, 14.4, 12.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_7^+$ 669.4473; Found: 669.4481.

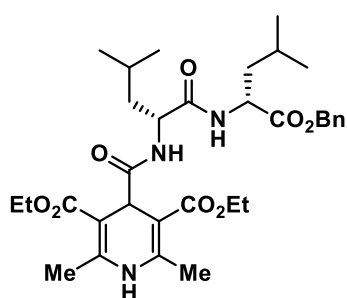
Ponto de fusão: 179,6-192,1°C.



Dietil 2,6-dimetil-4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)carbamoil)-2,6-

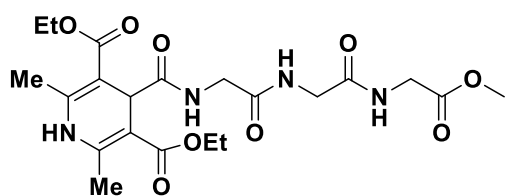
dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2x): foi obtido como um sólido amarelo com 90% (843.90 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (hexane/EtOAc 8:2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.7$ Hz,

1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 5.01 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 4H), 4.10 – 3.90 (m, 3H), 2.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 6H), 1.95 (q, $J = 5.6, 4.1$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 170.7, 170.2, 170.1, 169.6, 167.7, 167.5, 147.4, 147.0, 97.8, 97.7, 78.1, 73.6, 73.3, 70.5, 68.4, 61.9, 60.5, 60.4, 41.7, 20.8, 20.7, 20.5, 19.4, 19.1, 14.5, 14.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Na}^+$ 649.2220; Encontrado: 649.2234. Ponto de fusão: 90,5-101,1°C.



Dietil 4-(((R)-1-(((R)-1-(benzyloxy)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2y): foi obtido como um sólido amarelo claro com 25% (200,0 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$

(hexano/acetona 2:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.14 (q, 2H), 4.69 – 4.61 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.38 (ddd, $J = 11.4, 7.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 4H), 2.11 (d, $J = 25.3, 2.3$ Hz, 6H), 1.80 (ddd, $J = 13.9, 9.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.66 – 1.46 (m, 4H), 1.25 (dtd, $J = 14.2, 7.1, 1.8$ Hz, 7H), 0.93 – 0.80 (m, 13H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 172.7, 172.2, 168.5, 167.9, 147.7, 147.1, 135.7, 128.6, 128.4, 128.3, 98.5, 97.4, 66.9, 60.5, 60.3, 52.2, 50.7, 43.3, 40.9, 40.4, 24.6, 23.4, 22.9, 21.8, 20.9, 18.9, 18.9, 14.6, 14.5. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_8^+$ 614.3436; Found: 614.3447.

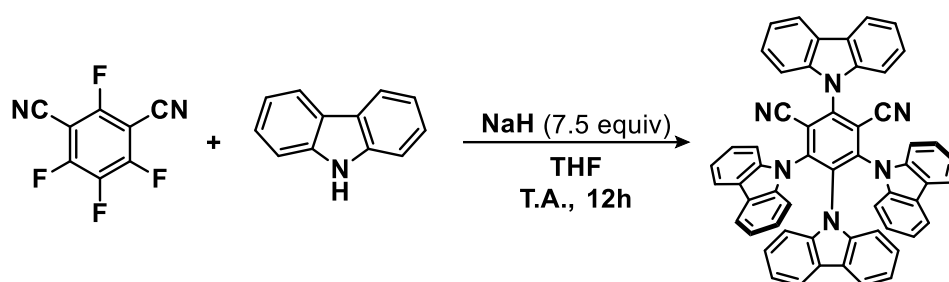


Dietil 4-((2-((2-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2z): foi obtido como um

sólido amarelo com 40% (261,5 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (EtOAc/metanol 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H), 3.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.30

(t, $J = 7.7, 6.4$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.9, 170.0, 169.9, 169.5, 168.3, 146.7, 98.4, 60.7, 52.2, 43.6, 43.1, 42.8, 41.0, 19.6, 14.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_9\text{Na}^+$ 505.1910; Encontrado: 505.1910.

6.7 Procedimento de síntese do fotocatalisador 4CzIPN



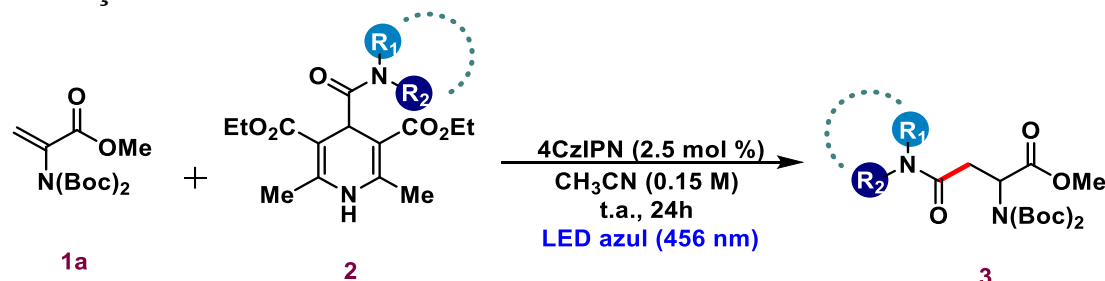
Foi sintetizado pelo procedimento já reportado na literatura.⁶⁶

NaH (60% em óleo, 0,60 g, 15,0 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução em agitação de carbazol (1,67 g, 10,0 mmol) em THF seco (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente. Após 30 min, foi adicionado tetrafluoroisofalocianitrila (0,40 g, 2,00 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 12 h, 2 mL de água foram adicionados à mistura para extinguir o excesso de NaH. A mistura resultante foi então concentrada sob pressão reduzida e lavada com água e EtOH para produzir o produto em bruto, que foi purificado por recristalização de hexano/DCM e coluna cromatográfica (DCM: hexano, 4: 1, v/v) para dar 1,51 g (96%, 4CzIPN).

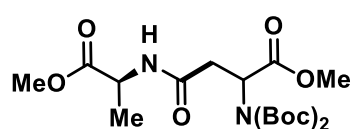
⁶⁶ Huang, H.; Yu, C.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Mariano, P.S.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9799–9802.

6.8 Procedimento geral para síntese fotocatalítica de asparaginas não-naturais N^4 -substituídas

6.8.1 Adição de Giese à Dha – 3a-3z

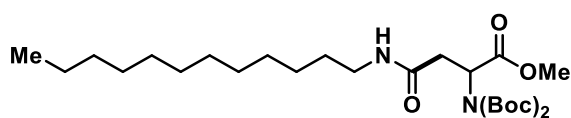


Em um tubo de Schlenk de 10 mL seco foi adicionado 4CzIPN (0,0025 mmol, 2,5 mol%), dehidroalanina **1a** (30,13 mg, 0,1 mmol), diidropiridinas **2** (0,15 mmol) e uma barra de agitação magnética. Após a adição de acetonitrila (0,7 mL), o tubo foi tampado com um septo e a mistura foi desgaseificada por meio de um método de *freeze-pump-thaw*. Em seguida, o tubo foi colocado na frente de uma lâmpada LED Azul (Kessil ~ 456 nm - distância de 3 cm) e a mistura de reação foi agitada por vinte e quatro horas. Ao término do tempo reacional, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com HCl a 10% (3 x 25 mL), NaOH 1M (3 x 25 mL), *brine* (1 x 25 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc/hexanos) para fornecer o composto **3**.



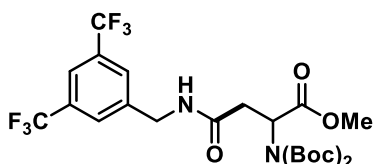
Metil N^2 -(di-(*tert*-butoxicarbonil))- N^4 -((*S*)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)asparaginato (3a**):** foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 78% (33.6 mg) de rendimento. R_f = 0.5-0.6 (hexano/EtOAc 6:4). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.22 (dd, J = 24.4, 7.4 Hz, 1H), 5.40 (dt, J = 10.9, 6.8 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (d, J = 3.8, 1.2 Hz, 3H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 1.43 (s, 18H), 1.34 (t, J = 7.0, 1.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.4, 173.4, 170.8,

170.7, 169.1, 169.0, 151.8, 151.8, 83.5, 83.5, 55.7, 55.2, 52.5, 52.4, 48.1, 38.1, 37.9, 28.0, 18.5, 18.5. **HRMS (ESI)** m/z: $[M+Na]^+$ Calcd. para $C_{19}H_{32}N_2O_9Na^+$ 455.2005; Encontrado: 455.2011.



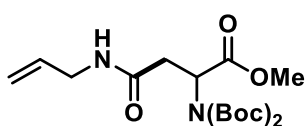
Metil N^2 -(di-(*tert*-butoxicarbonil))- N^4 -dodecil-asparaginato (3b): foi

purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 53% (27.2 mg) de rendimento $R_f = 0.5-0.6$ (hexano/EtOAc 6:4). **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 5.73 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.47 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (dd, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 14.9, 6.2$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 18H), 1.27 (s, 20H), 0.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)** δ 171.0, 169.5, 152.0, 83.6, 55.6, 52.6, 39.9, 38.4, 32.03, 29.7, 29.7, 29.5, 29.4, 28.1, 27.0, 22.8, 14.2. **HRMS (ESI)** m/z: $[M+Na]^+$ Calcd. para $C_{27}H_{50}N_2O_7Na^+$ 537.3415; Encontrado: 537.3530.

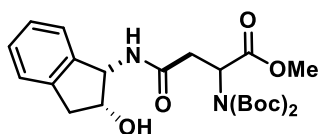


Metil N^4 -(3,5-bis(trifluóormetil)benzil)- N^2 -(di-(*tert*-butoxicarbonil))asparaginato (3c): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em

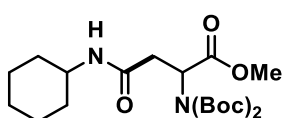
hexano e obtido como um sólido amarelo claro com 70% (40.0 mg) de rendimento. $R_f = 0.7-0.8$ (hexano/EtOAc 6:4) **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 7.19 (s, 1H), 5.40 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 15.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 14.8, 8.2$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 14.9, 5.0$ Hz, 1H), 1.42 (s, 18H). **^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)** δ 171.0, 170.2, 152.0, 141.3, 132.4, 132.1, 131.8, 131.4, 127.8, 124.7, 122.0, 121.4, 119.3, 83.9, 55.5, 52.6, 42.8, 38.2, 28.0. **HRMS (ESI)** m/z: $[M+Na]^+$ Calcd. para $C_{24}H_{30}F_6N_2O_7Na^+$ 595.1854; Encontrado: 595.1874. **Ponto de fusão:** 140,1-143,4.



Metil N^4 -alil- N^2 -(di-(*tert*-butoxicarbonil))asparaginato (3d): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo claro com 39% (15.0 mg) de rendimento. R_f = 0.2-0.3 (hexano/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 – 5.72 (m, 2H), 5.41 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.07 – 3.01 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 1.43 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 169.5, 152.0, 134.2, 116.5, 83.7, 55.5, 52.6, 42.1, 38.3, 28.1. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 409.1950; Encontrado: 409.1945. **Ponto de fusão:** 110,8-111,8°C.

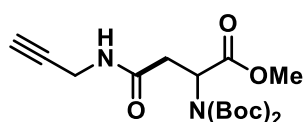


Metil N^2 -(di-(*tert*-butoxicarbonil))- N^4 -((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)asparaginato (3e): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 97% (46.5 mg) de rendimento. R_f = 0.5-0.6 (hexano/EtOAc 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 4H), 6.43 (td, 1H), 5.55 – 5.43 (m, 1H), 5.38 – 5.34 (m, 1H), 4.63 (dt, J = 35.9, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (q, 1H), 3.72 (d, J = 12.2, 1.3 Hz, 3H), 3.11 (td, J = 15.1, 6.5 Hz, 2H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.86 – 2.67 (m, 1H), 1.51 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 170.6, 170.5, 170.3, 152.1, 151.8, 140.8, 140.6, 140.2, 140.1, 128.4, 128.2, 128.1, 127.1, 126.9, 125.5, 125.3, 125.2, 124.4, 124.1, 123.9, 84.0, 83.8, 73.0, 72.7, 62.6, 59.1, 58.4, 57.9, 55.9, 55.9, 52.7, 52.6, 39.6, 39.2, 38.1, 28.0, 27.9. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. Para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}^+$ 501.2212; Encontrado: 501.2209.



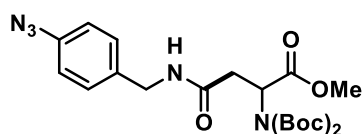
Metil N^2 -(di-(*tert*-butoxicarbonil))- N^4 -ciclohexil-asparaginato (3f): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor

com 51% (21.8 mg) de rendimento. $R_f = 0.6-0.7$ (hexano/EtOAc 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 14.8, 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, 1H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 4H), 1.43 (s, 18H), 1.07 (ddd, $J = 14.2, 11.6, 3.4$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 168.5, 151.9, 83.4, 55.5, 52.5, 48.2, 38.5, 33.8, 33.1, 33.0, 28.0, 25.6, 25.5, 24.9, 24.8, 24.7. **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 451.2420; Encontrado: 451.2418. **Ponto de fusão:** 102,8-110,0 °C.



Metil N^2 -(di-(*tert*-butoxycarbonyl))- N^4 -(prop-2-in-1-il)asparaginato (3g): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como

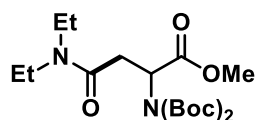
um óleo incolor com 42% (16.2 mg) de rendimento. $R_f = 0.4-0.5$ (hexano/EtOAc 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (s, 1H), 5.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 8.0, 5.1, 2.5$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (dd, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 15.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.44 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 169.4, 152.0, 83.8, 79.5, 71.8, 55.3, 52.7, 38.1, 29.5, 28.1. **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 407.1794; Encontrado: 407.1787.



Metil N^4 -(4-azidobenzil)- N^2 -(di-(*tert*-butoxycarbonyl))asparaginato (3h): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e

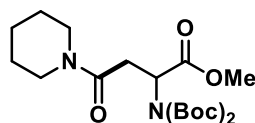
obtido como um óleo castanho com 37% (17.0 mg) de rendimento. $R_f = 0.3-0.4$ (hexano/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.06 (dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.42 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 169.7, 152.0, 139.3, 135.1,

129.36, 119.4, 83.7, 55.5, 52.7, 43.2, 38.3, 28.1. **HRMS (ESI)** m/z: [M+Na]⁺ Calcd. para C₂₂H₃₁N₅O₇Na⁺ 500.2120; Encontrado: 500.2120.



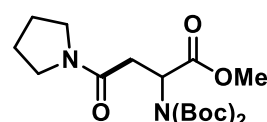
Metil N²-(di-(*tert*-butoxicarbonil))-N⁴,N⁴-dietilasparaginato (3i): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um

óleo incolor com 59% (23.8 mg) de rendimento. *R_f* = 0.4-0.5 (hexano/EtOAc 6:4). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.67 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 4H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 15.7, 5.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 18H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.0, 168.7, 151.9, 83.2, 55.8, 52.3, 42.0, 40.5, 34.4, 28.0, 14.3, 13.1. **HRMS (ESI)** m/z: [M+Na]⁺ Calcd. para C₁₉H₃₄N₂O₇Na⁺ 425.2263; Encontrada: 424.2258.



Metil 2-((di-(*tert*-butoxicarbonil))amino)-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoato (3j): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um

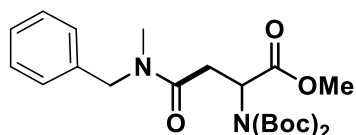
óleo incolor com 88% (36.3 mg) de rendimento. *R_f* = 0.5-0.6 (hexano/EtOAc 6:4). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.43 (s, 4H), 3.24 (dd, *J* = 15.7, 6.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 15.7, 6.1 Hz, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.44 (s, 18H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.1, 168.1, 152.1, 83.4, 55.9, 52.5, 43.2, 34.3, 28.1, 26.4, 24.7. **HRMS (ESI)** m/z: [M+Na]⁺ Calcd. para C₂₀H₃₄N₂O₇Na⁺ 437.2263; Encontrada: 437.2261.



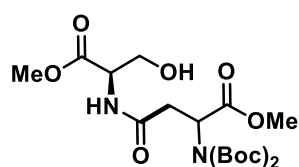
Metil 2-((di-(*tert*-butoxicarbonil))amino)-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoato (3k): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como

um óleo incolor com 80% (32.2 mg) de rendimento. *R_f* = 0.2-0.3 (hexano/EtOAc 6:4). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.57 (t, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.45 – 3.33 (m, 4H), 3.19 (dd, *J* = 15.7, 7.3 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 15.7, 5.5 Hz, 1H), 1.90 – 1.86

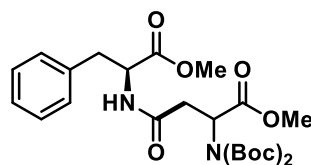
(m, 2H), 1.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.44 (s, 18H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 168.3, 151.9, 83.4, 55.6, 52.5, 46.7, 45.9, 36.5, 28.1, 26.2, 24.5. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 423.2107; Encontrada: 423.2101.



Metil N^4 -benzil- N^2 -(di-(tert-butoxycarbonyl))- N^4 -metilasparaginato (3l): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 61% (27.3 mg) de rendimento. $R_f = 0.5$ -0.6 (hexano/EtOAc 6:4).

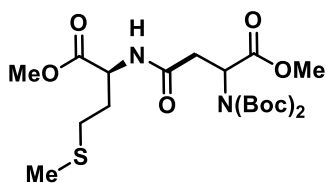


Metil N^2 -(di-(tert-butoxycarbonyl))- N^4 -((R)-3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)asparaginato (3m): foi purificado por coluna cromatográfica 0-70% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 66% (29.6 mg) de rendimento. $R_f = 0.3$ -0.4 (hexano/EtOAc 3:7). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.48 – 5.36 (m, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 2H), 3.81 (d, 3H), 3.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H), 3.09 (ddd, $J = 29.5, 14.3, 7.6$ Hz, 2H), 1.51 (s, 18H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.9, 169.7, 151.8, 84.2, 83.8, 62.5, 62.3, 61.8, 55.7, 55.3, 55.1, 52.8, 52.6, 38.0, 37.8, 28.0, 27.9. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}^+$ 471.1954; Encontrada: 471.1949.

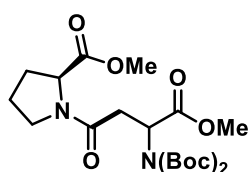


Metil N^2 -(di-(tert-butoxycarbonyl))- N^4 -((S)-1-methoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)asparaginato (3n): foi purificado por coluna cromatográfica 0-50% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo com 25% (12.5 mg) de rendimento. $R_f = 0.6$ -0.7 (hexano/EtOAc 1:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.49 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 3.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 3.13 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 15.3, 5.3$ Hz, 1H), 1.49 (s, 18H). ^{13}C

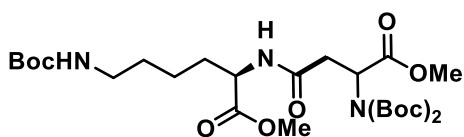
NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 170.8, 169.1, 151.9, 135.9, 129.6, 128.7, 127.2, 83.6, 55.2, 53.3, 52.6, 52.4, 38.1, 28.1. **HRMS (ESI)** m/z : [M+Na]⁺ Calcd. para C₂₅H₃₆N₂O₉Na⁺ 531.2318; Encontrada: 531.2322. **Ponto de fusão:** 111,8-112,2.



Metil N²-(di-(tert-butoxycarbonyl))-N⁴-((S)-1-metoxi-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)asparaginato (3o): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 84% (41.6 mg) de rendimento. R_f = 0.3-0.4 (hexano/EtOAc 7:3). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.39 (dd, J = 21.8, 7.8 Hz, 1H), 5.50 – 5.44 (m, 1H), 4.76 – 4.69 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (d, J = 5.2, 1.1 Hz, 3H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 2.72 – 2.48 (m, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.09 (d, J = 3.5, 1.1 Hz, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.50 (s, 18H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.8, 170.9, 169.9, 169.7, 151.7, 83.7, 55.2, 52.8, 52.6, 52.4, 51.4, 51.1, 50.7, 50.1, 49.9, 49.6, 38.6, 38.4, 38.3, 37.9, 37.7, 28.0, 26.2, 26.0, 25.8, 25.7.

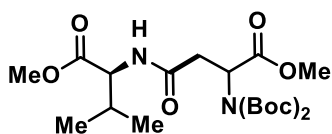


Metil 3-(di-(tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoil)-L-prolinato (3p): foi purificado por coluna cromatográfica 0-50% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 70% (32.1 mg) de rendimento. R_f = 0.5-0.6 (hexano/EtOAc 1:1). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.64 – 5.54 (m, 1H), 4.62 – 4.46 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 6H), 3.65 – 3.42 (m, 2H), 3.34 – 3.01 (m, 1H), 2.74 – 2.52 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 4H), 1.47 (s, 18H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.8, 172.7, 172.6, 171.1, 171.1, 170.7, 168.9, 168.5, 151.8, 151.8, 151.4, 83.4, 83.3, 83.2, 59.4, 58.7, 58.7, 55.6, 55.4, 55.1, 52.5, 52.4, 52.4, 52.1, 46.9, 46.9, 46.6, 46.4, 36.0, 35.9, 31.4, 29.2, 24.7, 24.6. **HRMS (ESI)** m/z : [M+Na]⁺ Calcd. para C₂₁H₃₄N₂O₉Na⁺ 481.2161; Encontrada: 481.2161.



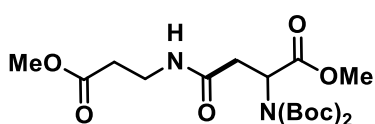
Metil N⁶-(*tert*-butoxycarbonyl)-N²-(3-(di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoil)-*D*-lisinato (3q): foi purificado

por coluna cromatográfica 0-80% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 50% (29.6 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (hexano/EtOAc 2:8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.28 (dd, $J = 35.3, 7.8$ Hz, 1H), 5.51 – 5.42o (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 2.60 (ddd, $J = 36.6, 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.48 (s, 18H), 1.41 (s, 9H), 1.35 – 1.22 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 170.9, 169.2, 156.1, 151.7, 83.5, 79.0, 55.3, 52.5, 52.4, 51.9, 40.1, 37.9, 32.6, 28.4, 28.0, 27.6, 22.1. HRMS (ESI) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. para C₂₇H₄₇N₃O₁₁Na⁺ 612.3108; Encontrada: 612.3122.



Metil N²-(di-*tert*-butoxycarbonyl)-N⁴-((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)asparaginato (3r): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc

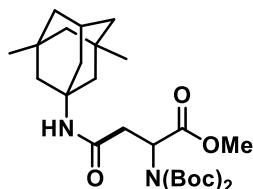
em hexano e obtido como um óleo incolor com 28% (13.0 mg) de rendimento. $R_f = 0.6-0.7$ (hexano/EtOAc 6:4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.43 (s, 18H), 0.90 – 0.86 (m, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 170.9, 169.4, 151.9, 83.6, 57.2, 55.3, 52.6, 52.3, 38.3, 31.6, 28.1, 19.0, 17.9.



Metil N²-(di-*tert*-butoxycarbonyl)-N⁴-(3-metoxi-3-oxopropil)asparaginato (3s): foi purificado por coluna cromatográfica 0-60% de EtOAc em hexano e

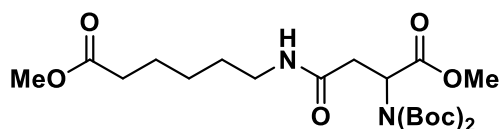
obtido como um óleo incolor com 60% (25.8 mg) de rendimento. $R_f = 0.4-0.5$ (hexano/EtOAc 4:6). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.48

(t, 1H), 3.71 (t, $J = 2.3$ Hz, 6H), 3.52 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.05 (ddd, $J = 15.0, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 3H), 1.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 18H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 170.8, 169.6, 151.8, 83.5, 55.4, 52.5, 51.8, 38.1, 34.9, 33.7, 28.0.



Metil N^2 -(di-(*tert*-butoxicarbonil))- N^4 -((1*R*,3*R*,5*S*,7*R*)-3,5-dimetiladamantan-1-il)asparaginato (3t): foi purificado por coluna cromatográfica 0-25% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 47% (23.8 mg) de rendimento. R_f

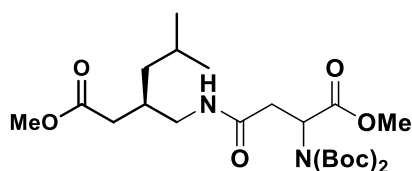
= 0.5-0.6 (hexano/EtOAc 7.5:2.5). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.45 (dd, 1H), 1.56 (s, 4H), 1.43 (s, 18H), 1.31 – 1.19 (m, 6H), 1.06 (q, 3H), 0.77 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 168.6, 152.1, 83.4, 55.7, 53.7, 52.5, 50.7, 47.5, 42.8, 40.2, 39.5, 32.5, 30.2, 28.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 531.3046; Encontrada: 531.3046.



Metil 6-(3-((di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanamido)hexanoato

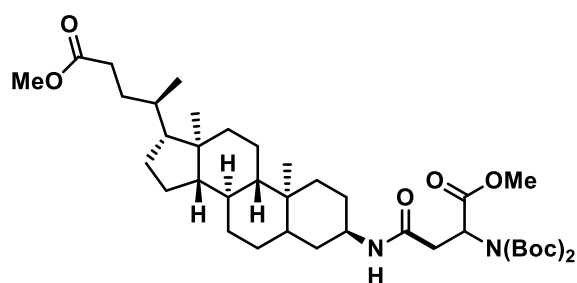
(3u): foi purificado por coluna cromatográfica

0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 97% (45.9 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (hexano/EtOAc 6:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.46 (t, 1H), 3.69 (d, $J = 19.8, 1.4$ Hz, 6H), 3.25 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (dd, 1H), 2.58 (dd, $J = 14.9, 6.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 1.64 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.50 (s, 18H), 1.39 – 1.26 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 170.9, 169.5, 151.9, 83.5, 55.4, 52.5, 51.5, 39.4, 38.3, 33.9, 29.1, 28.0, 26.3, 24.5. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}^+$ 497.2474; Encontrada: 497.2472.



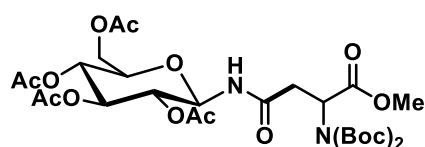
Metil (3*S*,4*R*)-3-((3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanamido)metil)-4,5-

dimetilhexanoato (3v): foi purificado por coluna cromatográfica 0-60% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 45% (27.5 mg) de rendimento. $R_f = 0.6-0.7$ (hexano/EtOAc 4:6). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.01 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.46 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.34 (ddd, $J = 13.4, 8.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 19H), 1.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.89 (t, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 170.8, 169.7, 151.8, 83.4, 55.4, 52.4, 51.6, 43.2, 41.6, 38.2, 37.3, 37.2, 33.1, 28.0, 25.2, 22.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}^+$ 525.2787; Encontrada: 525.2798.



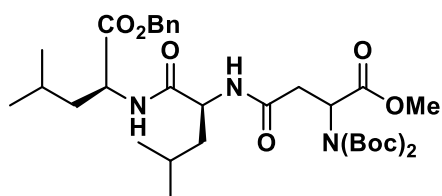
Metil (4R)-4-((3R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(3-((di-(tert-butoxicarbonil))amino)-4-metoxi-4-oxobutanamido)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-

ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato (3w): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 74% (53.5 mg) de rendimento. $R_f = 0.6-0.7$ (hexano/EtOAc 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43 – 5.38 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.05 (ddd, $J = 14.8, 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 2.59 (ddd, $J = 14.8, 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J = 15.3, 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 2.05 – 1.72 (m, 8H), 1.49 (s, 18H), 1.40 – 1.01 (m, 21H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 171.0, 168.7, 152.1, 83.5, 56.6, 56.0, 55.7, 52.5, 51.6, 45.3, 42.8, 40.2, 39.9, 38.7, 38.0, 35.7, 35.4, 35.1, 31.3, 31.1, 30.6, 28.2, 28.1, 26.8, 26.2, 24.9, 24.3, 24.1, 21.1, 18.4, 12.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}^+$ 741.4665; Encontrada: 741.4695.



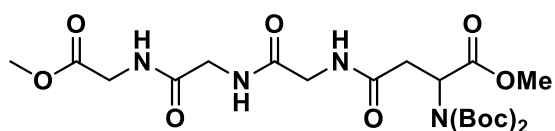
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(3-di-(tert-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-4-

oxobutanamido)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (3x): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo com 52% (35.4 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (hexano/EtOAc 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (dd, $J = 23.4, 9.2$ Hz, 1H), 5.47 (t, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 2H), 5.07 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.31 (p, $J = 11.5, 5.4$ Hz, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.71 (d, $J = 15.9, 1.3$ Hz, 3H), 3.08 (ddd, $J = 57.0, 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 47.8, 15.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 12H), 1.50 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 171.1, 170.7, 170.5, 170.4, 170.1, 170.0, 169.6, 151.6, 151.4, 83.7, 83.7, 78.3, 78.2, 73.5, 72.7, 72.7, 70.5, 70.3, 68.1, 61.6, 54.9, 54.9, 52.6, 52.4, 38.1, 38.0, 27.9, 20.7, 20.6. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{16}\text{Na}^+$ 699.2588; Encontrada: 699.2603.



Metil benzil (3-(((di-(tert-butoxycarbonyl))amino)-4-metoxi-4-oxobutanoil)-L-Leucil-L-Leucinato (3y): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de

EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 70% (46.5 mg) de rendimento. $R_f = 0.5-0.6$ (hexano/EtOAc 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.32 (m, 5H), 6.17 (dd, $J = 15.1, 8.5$ Hz, 1H), 5.48 (ddd, $J = 21.2, 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 5.19 – 5.08 (m, 2H), 4.65 – 4.49 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.50 (ddd, $J = 34.1, 14.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.84 (ddd, $J = 13.8, 9.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 4H), 1.50 (d, $J = 2.8$ Hz, 18H), 0.93 – 0.88 (m, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 172.5, 172.0, 171.9, 171.3, 170.7, 169.8, 169.6, 151.8, 135.6, 135.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.2, 83.6, 83.6, 67.0, 66.9, 55.6, 55.0, 52.5, 52.4, 51.5, 51.4, 51.0, 41.1, 40.7, 40.5, 40.3, 38.1, 37.9, 28.0, 24.9, 24.6, 24.6, 23.2, 22.9, 22.8, 22.8, 22.1, 21.8, 21.7, 21.6. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Na}^+$ 686.3628; Encontrada: 686.3644.

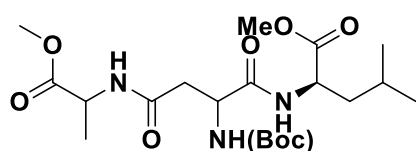


Metil N²-(di-(tert-butoxicarbonil))-N⁴-(2-((2-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)asparaginato

(3z): foi purificado por coluna cromatográfica 0-80% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 68% (36.0 mg) de rendimento. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 4.23 – 3.83 (m, 6H), 3.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 3.14 (dd, *J* = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 14.5, 4.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 18H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 173.4, 172.4, 172.2, 172.1, 171.6, 153.2, 84.8, 56.5, 53.2, 52.6, 44.0, 43.2, 41.7, 38.0, 28.2. HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. para C₂₂H₃₆N₄O₁₁Na⁺ 555.2278; Encontrada: 555.2279.

6.8.2 Adição de Giese à peptídeos contendo fragmentos de Dha - 4

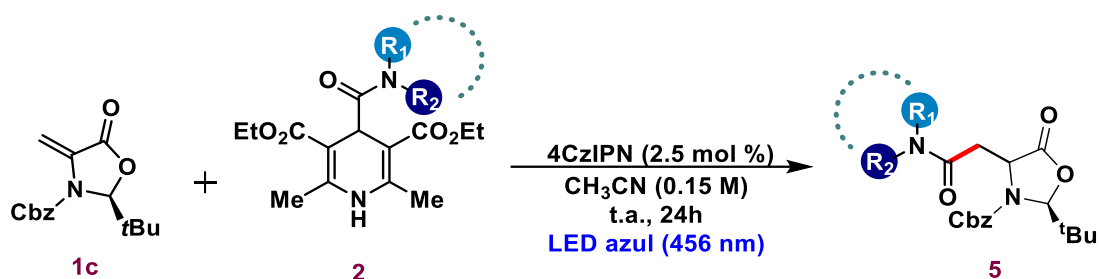
Foi sintetizado de acordo com o tópico 6.8.1, utilizando a Dha 1b.



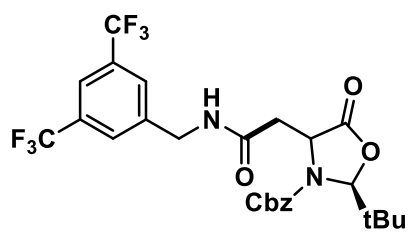
Metil N²-(tert-butoxicarbonil)-N⁴-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)asparaginil-D-leucinato (4),

obtido como um óleo amarelo claro com 65% (29.03 mg) de rendimento *R_f* = 0.3-0.4 (hexano/EtOAc 2:8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (dd, *J* = 107.1, 7.5 Hz, 1H), 6.73 – 5.97 (m, 1H), 4.62 – 4.34 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.91 – 2.52 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.18 (m, 13H), 0.94 – 0.84 (m, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 173.2, 171.4, 171.2, 170.8, 170.3, 155.7, 80.3, 52.5, 52.3, 51.1, 51.0, 48.3, 48.3, 41.0, 40.8, 37.5, 28.3, 28.2, 24.8, 24.7, 22.9, 21.7, 17.9, 17.6.

6.8.3 Adição de Giese à Dha quiral (alceno de Karady-Beckwith) – 5a-g

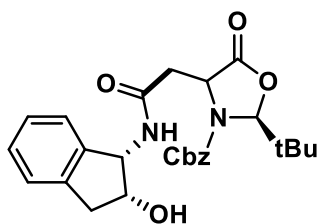


Em um tubo de Schlenk de 10 mL seco foi adicionado 4CzIPN (0,0025 mmol, 2,5 mol%), dehidroalanina quiral **1c** (28,93 mg, 0,1 mmol), diidropiridinas **2** (0,15 mmol) e uma barra de agitação magnética. Após a adição de acetonitrila (0,7 mL), o tubo foi tampado com um septo e a mistura foi desgaseificada por meio de um método de *freeze-pump-thaw*. Em seguida, o tubo foi colocado na frente de uma lâmpada LED Azul (Kessil ~ 456 nm - distância de 3 cm) e a mistura de reação foi agitada por vinte e quatro horas. Ao término do tempo reacional, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com HCl a 10% (3 x 25 mL), NaOH 1M (3 x 25 mL), *brine* (1 x 25 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc/hexanos) para fornecer o composto **5**.

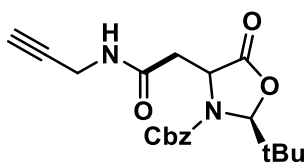


Benzil (2S)-4-(2-((3,5-bis(trifluórometil)benzil)amino)-2-oxoetil)-2-(tert-butil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (**5a**):

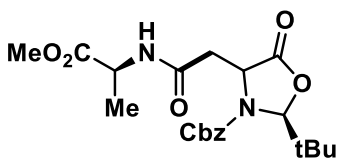
foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 80% (45.0 mg) de rendimento. $R_f = 0.4-0.5$ (hexano/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 7.37 (s, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.52 (qd, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 2H), 2.83 (d, 2H), 0.94 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 168.6, 155.9, 140.9, 135.1, 132.1, 131.8, 128.8, 128.5, 127.9, 124.7, 122.0, 121.5, 96.7, 68.7, 54.8, 42.9, 40.1, 37.3, 24.8. HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ Calcd. para C₂₆H₂₆F₆N₂O₅H⁺ 561.1824; Encontrada: 561.1824.



Benzil (2S)-2-(tert-butyl)-4-(2-(((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxylato (5b): foi purificado por coluna cromatográfica 0-50% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 75% (35.0 mg) de rendimento. $R_f = 0.3-0.4$ (hexano/EtOAc 1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.24 (m, 6H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.27 (q, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.10 (q, 2H), 4.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.42 (dt, 1H), 3.05 (dd, $J = 16.7, 5.2$ Hz, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 0.85 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 169.1, 155.8, 140.3, 128.7, 128.5, 128.2, 127.1, 125.3, 124.5, 96.2, 73.2, 68.7, 58.3, 55.0, 40.0, 39.5, 37.3, 24.8. **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$ 489.2001; Encontrada: 489.1999.

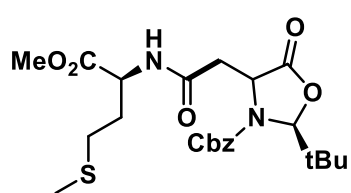


Benzil (2S)-2-(tert-butyl)-5-oxo-4-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ilamino)etil)oxazolidina-3-carboxilate (5c): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 69% (25.8 mg) de rendimento. $R_f = 0.3-0.4$ (hexano/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.37 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.21 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J = 7.2, 5.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 2.79 (hept, 2H), 2.25 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 0.97 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 167.7, 155.7, 135.1, 128.7, 128.7, 128.5, 96.6, 79.26, 71.8, 68.5, 54.4, 39.9, 37.2, 29.4, 24.7. **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ 395.1582; Encontrada: 395.1579.



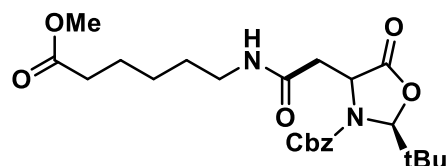
Benzil (2S)-2-(tert-butyl)-4-(2-(((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilate (5d): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo

incolor com 62% (26.0 mg) de rendimento. $R_f = 0.3-0.4$ (hexano/EtOAc 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.30 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 5.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.25 – 5.13 (m, 2H), 4.98 – 4.90 (m, 1H), 4.57 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.89 – 2.71 (m, 2H), 1.41 – 1.36 (m, 3H), 0.96 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 172.4, 167.7, 155.7, 135.2, 128.7, 128.6, 128.3, 96.5, 68.4, 54.2, 52.5, 48.3, 39.8, 37.2, 24.7, 18.2. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 443.1794; Encontrada: 443.1793.



Benzil (2S)-2-(tert-butil)-4-(2-(((S)-1-metoxi-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (5e): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e

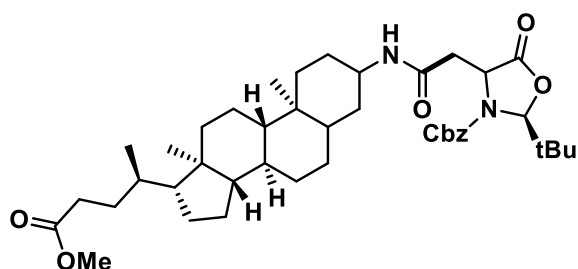
obtido como um óleo incolor com 57% (27.4 mg) de rendimento. $R_f = 0.2-0.3$ (hexano/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 5H), 7.22 – 6.86 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.25 – 5.13 (m, 2H), 4.98 – 4.90 (m, 1H), 4.70 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 3H), 2.89 – 2.68 (m, 3H), 2.62 – 2.44 (m, 3H), 2.43 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 0.96 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 171.7, 168.5, 155.8, 135.3, 128.8, 128.7, 128.4, 96.5, 68.5, 54.5, 52.9, 51.4, 39.8, 37.3, 31.6, 25.9, 24.8, 15.6. **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}^+$ 503.1827; Encontrada: 503.1826.



Benzil (2S)-2-(tert-butil)-4-(2-((6-metoxi-6-oxohexil)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (5f): foi purificado por coluna

cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 39% (17.8 mg) de rendimento. $R_f = 0.2-0.3$ (hexano/EtOAc 6:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.31 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.25 – 5.14 (m, 2H), 4.89 (t, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.24 (qq, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 2H), 2.79 – 2.68 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 1.64 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.51 (p, $J = 7.4$ Hz,

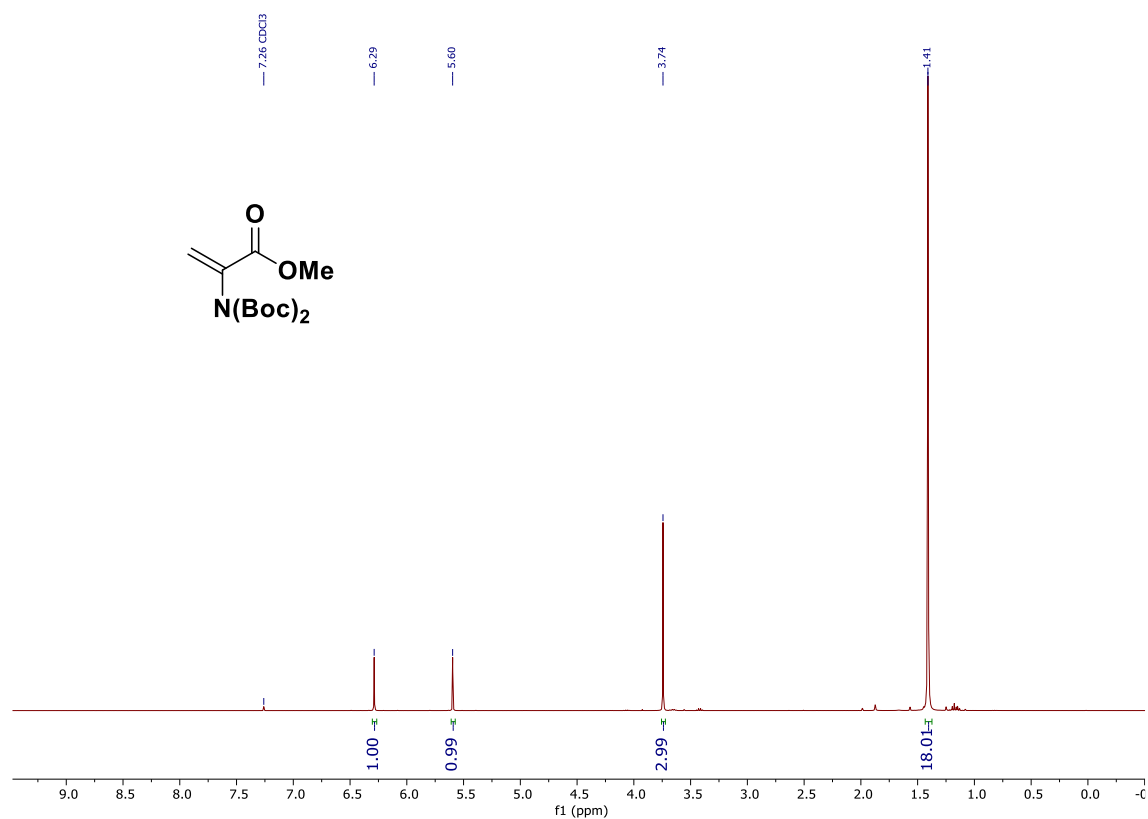
2H), 1.37 – 1.31 (m, 2H), 0.95 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 172.5, 168.0, 155.7, 135.2, 128.7, 128.6, 128.4, 96.5, 68.4, 54.5, 51.6, 40.2, 39.5, 37.2, 33.8, 28.9, 26.3, 24.7, 24.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ 485.2263; Encontrada: 485.2257.



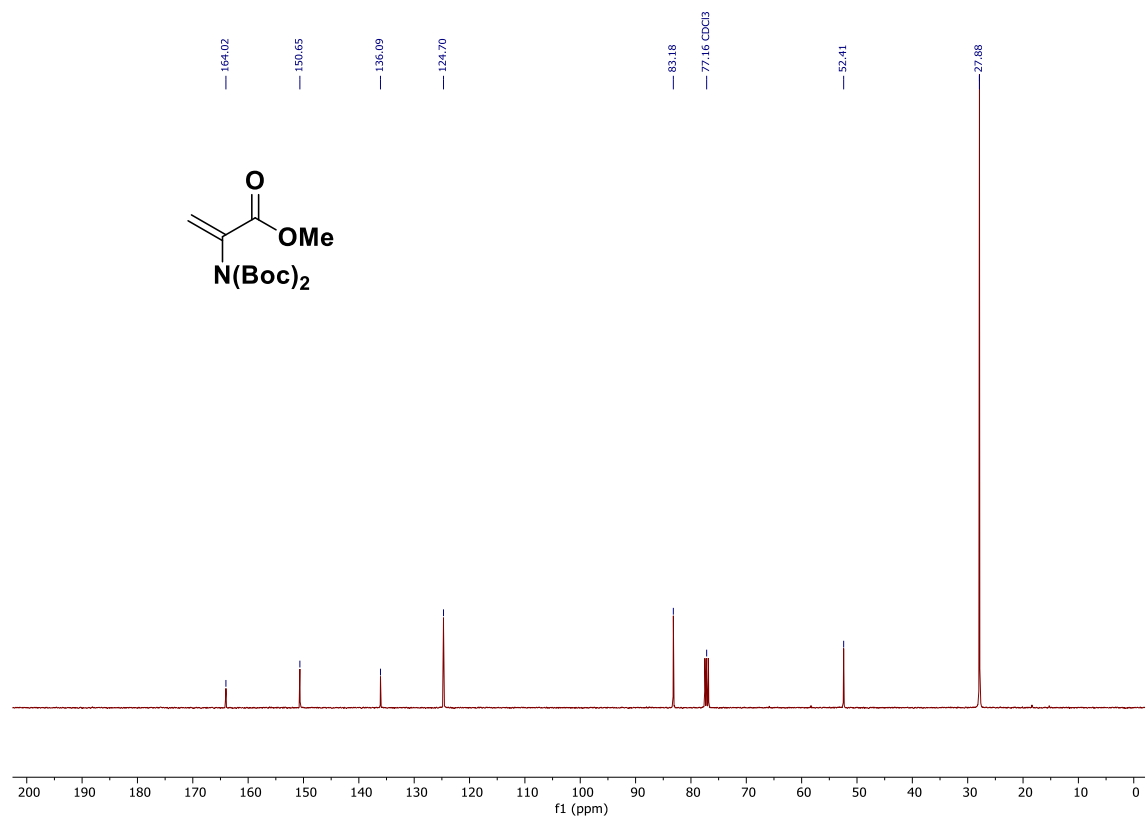
Benzil (2S)-2-(tert-butil)-4-(2-(((8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-

oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxylato (5g): foi purificado por coluna cromatográfica 0-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 99% (70 mg) de rendimento. $R_f = 0.2-0.3$ (hexano/EtOAc 6:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.31 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.19 (q, 2H), 4.94 – 4.80 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.86 – 2.69 (m, 2H), 2.35 (ddd, $J = 15.2, 10.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.21 (ddd, $J = 15.6, 9.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 3H), 1.64 – 1.46 (m, 5H), 1.43 – 1.26 (m, 9H), 1.23 – 1.12 (m, 3H), 1.09 – 1.03 (m, 3H), 0.96 (s, 12H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 172.9, 167.2, 155.7, 135.3, 128.7, 128.6, 128.4, 96.6, 68.4, 56.5, 56.0, 54.6, 51.6, 45.7, 42.8, 40.6, 40.2, 39.8, 37.8, 37.3, 35.7, 35.4, 35.1, 31.2, 31.1, 31.0, 30.6, 28.2, 26.8, 26.2, 24.9, 24.8, 24.2, 24.1, 21.1, 18.3, 12.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. para $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_7\text{H}^+$ 707.4635; Encontrada: 707.4652.

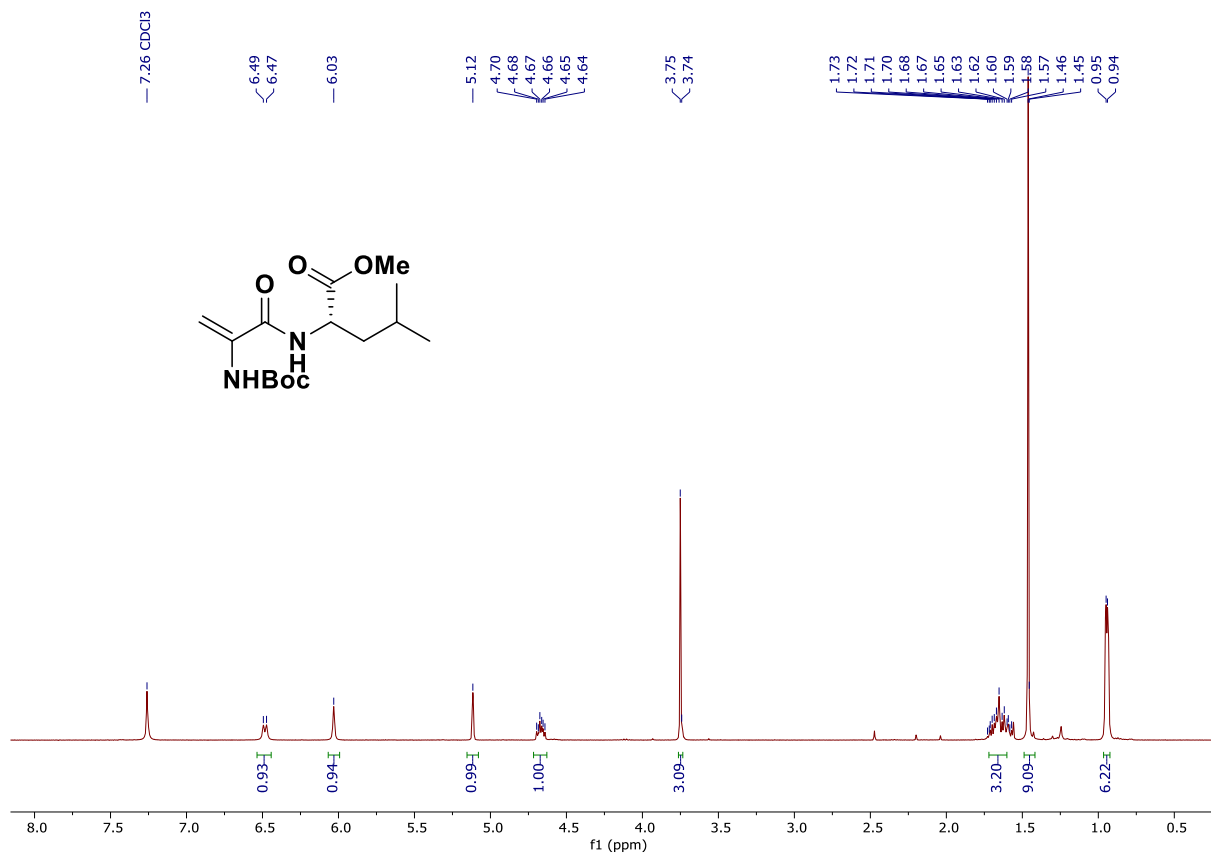
Espectros de RMN - Dha's 1a-c



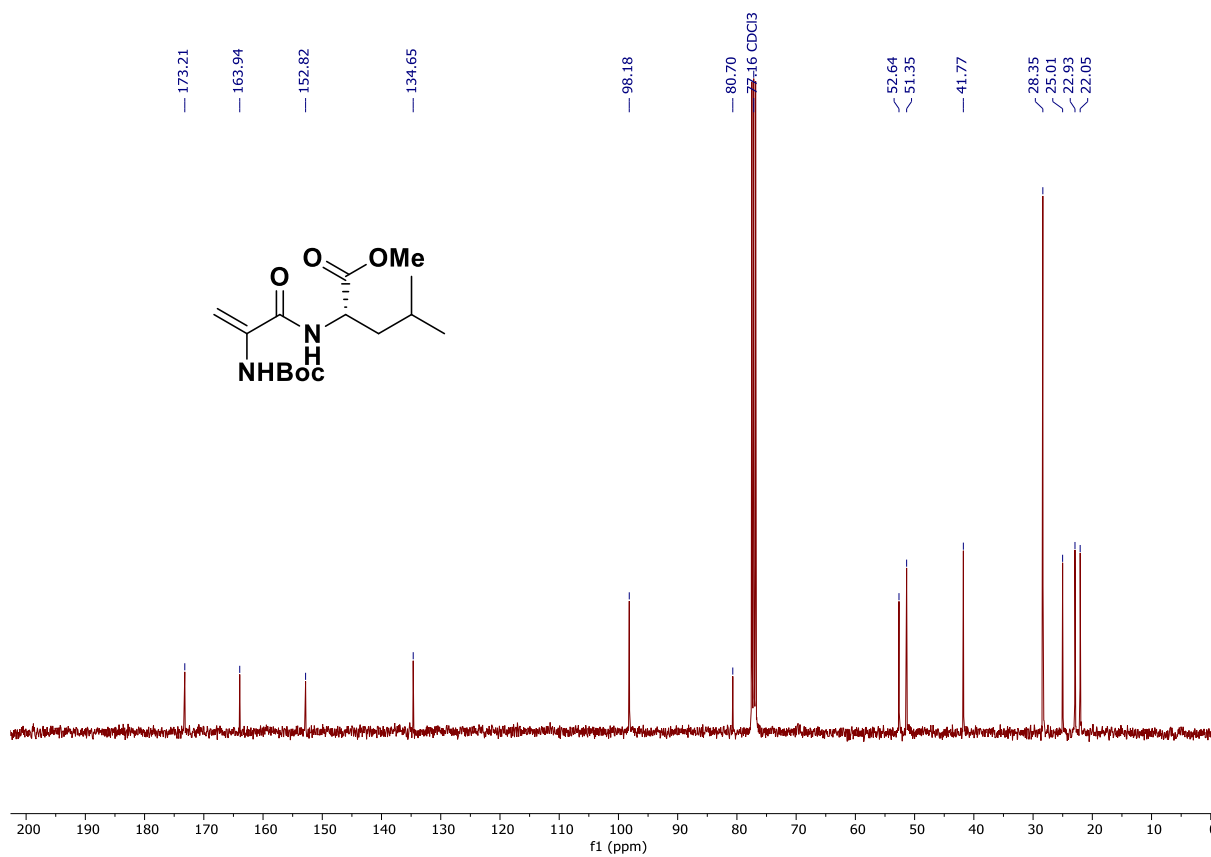
Espectro de RMN ¹H do composto 1a (400 MHz, CDCl₃).



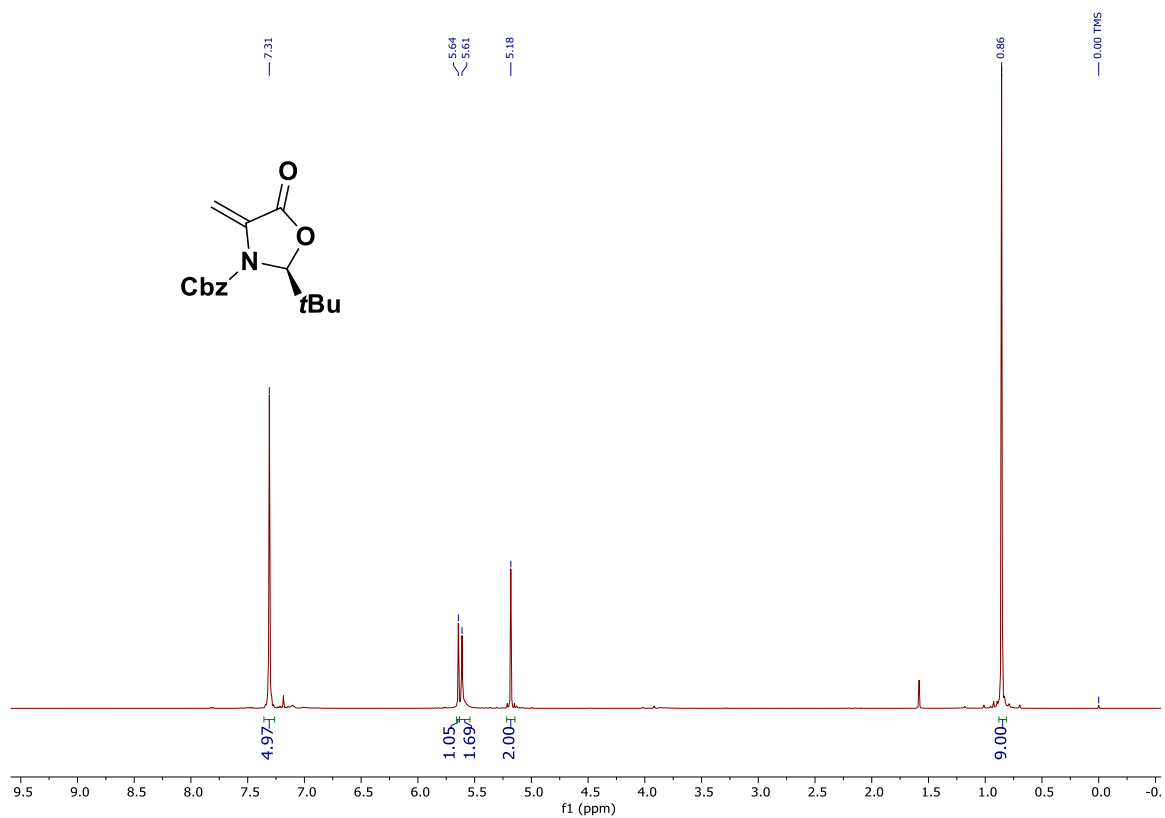
Espectro de RMN ¹³C do composto 1a (100 MHz, CDCl₃).



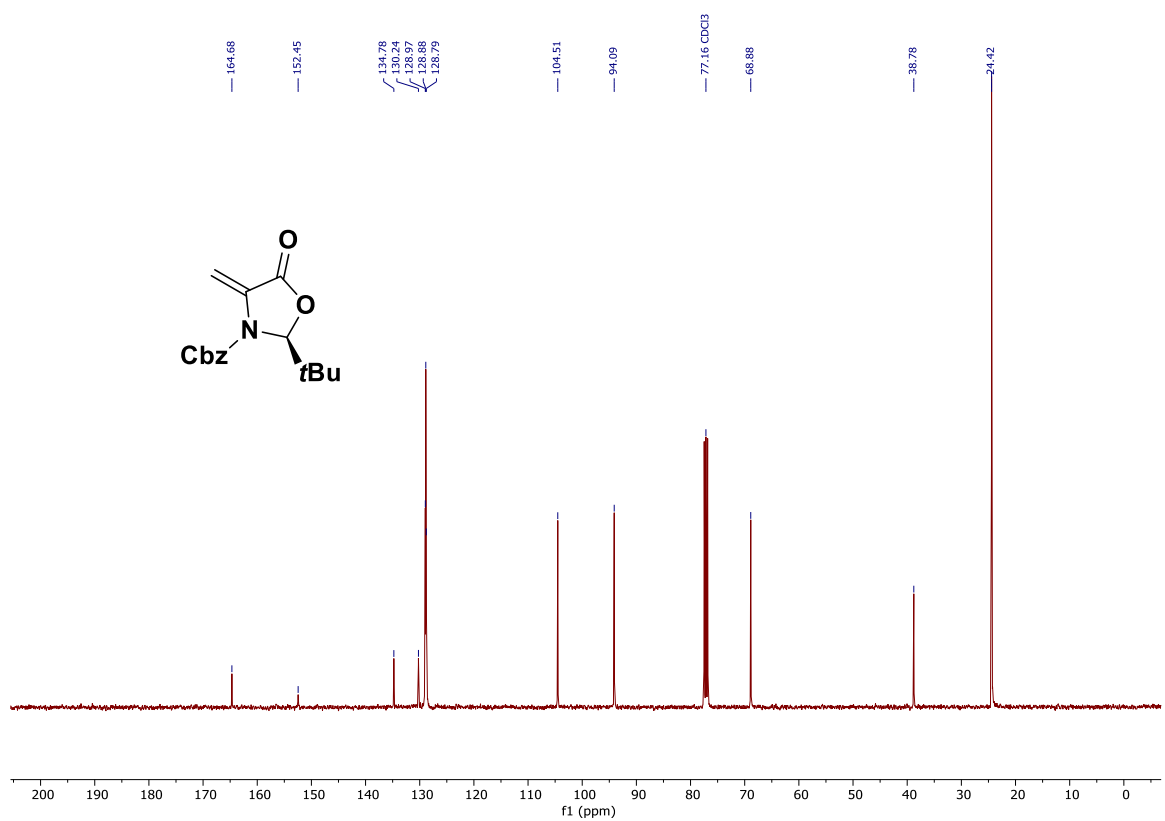
Espectro de RMN ¹H do composto **1b** (400 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN ¹³C do composto **1b** (100 MHz, CDCl₃).

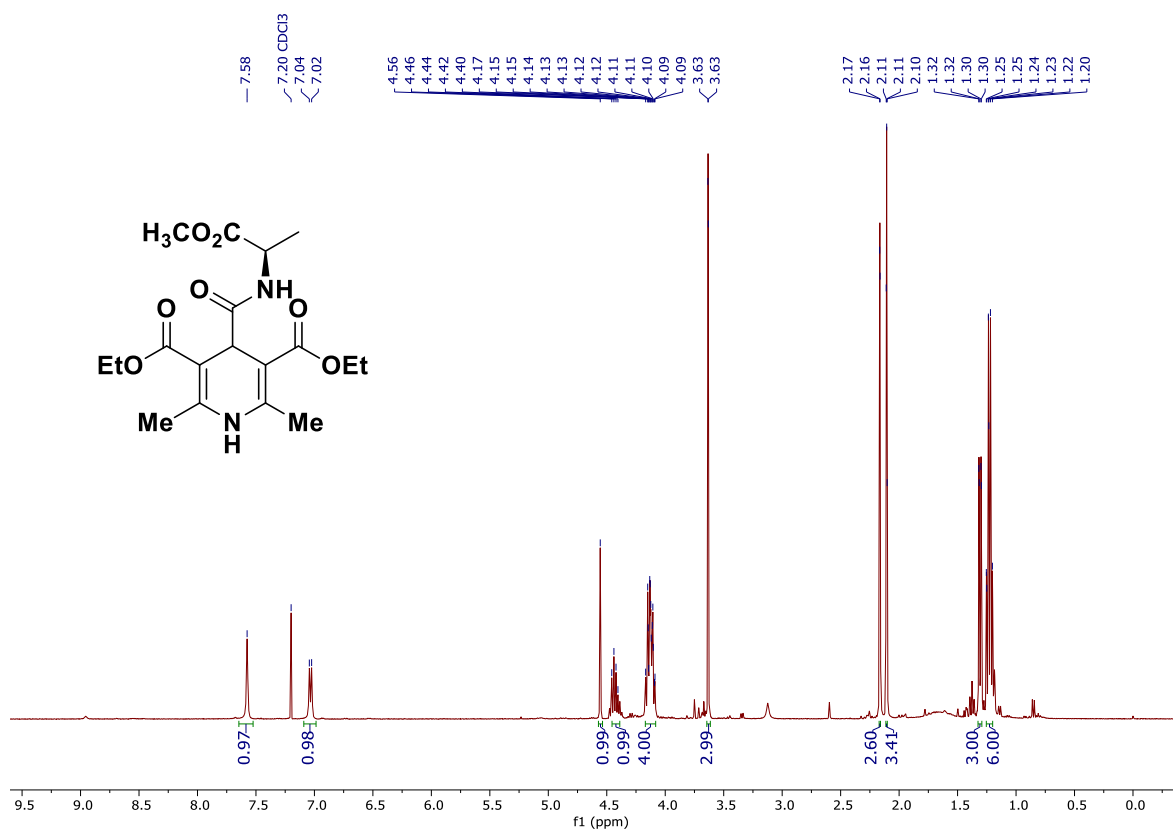


Espectro de RMN ¹H do composto **1c** (400 MHz, CDCl₃).

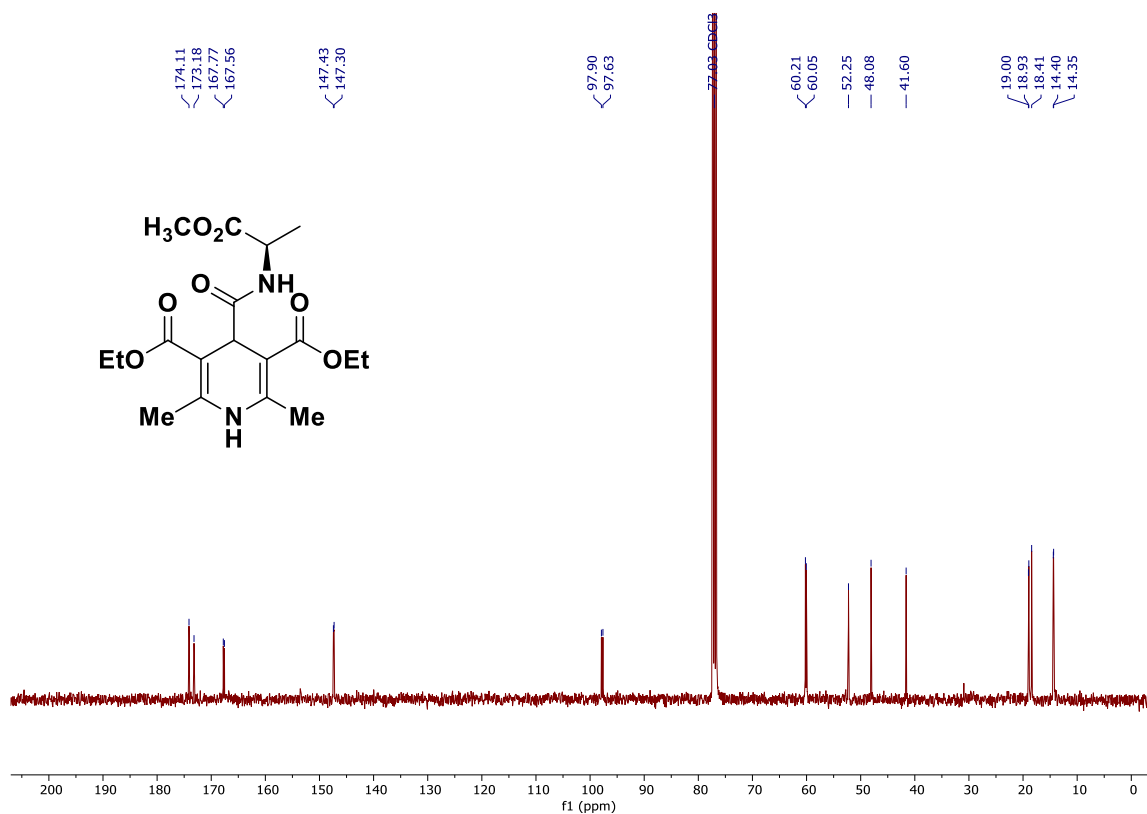


Espectro de RMN ¹³C do composto **1c** (100 MHz, CDCl₃).

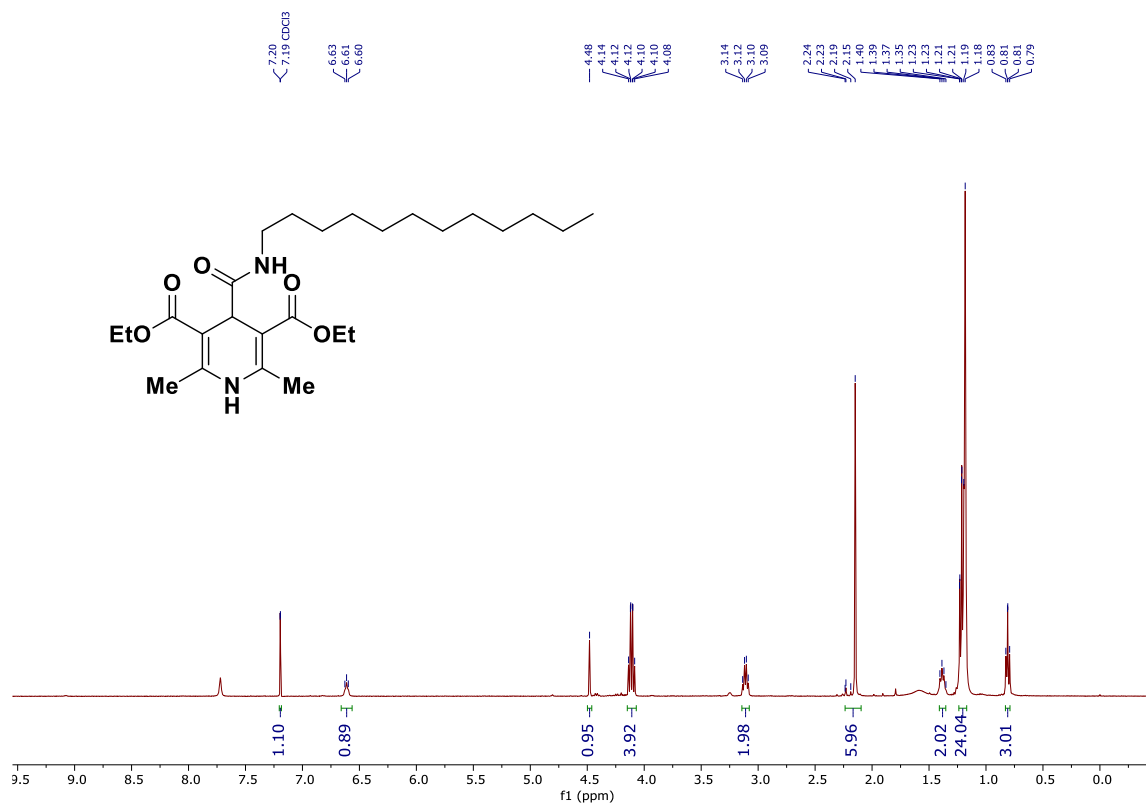
Espectros de RMN - DHPs 2a-z



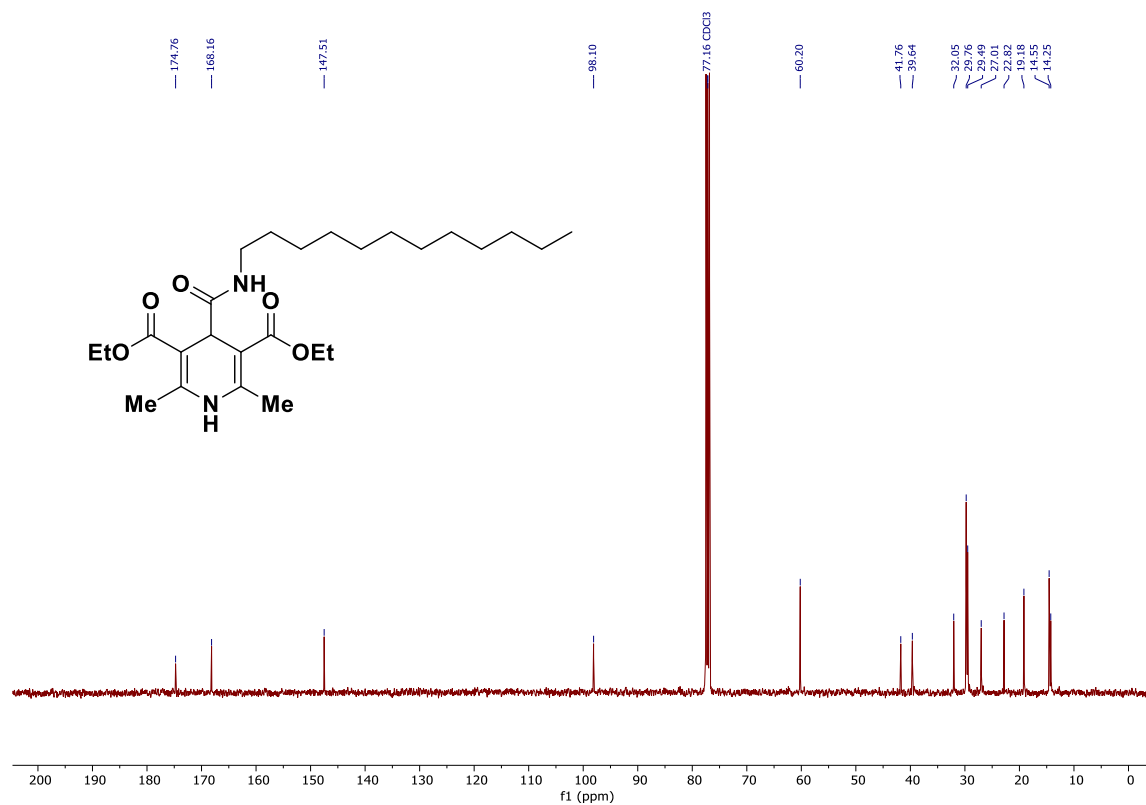
Espectro de RMN ^1H do composto **2a** (400 MHz, CDCl_3).



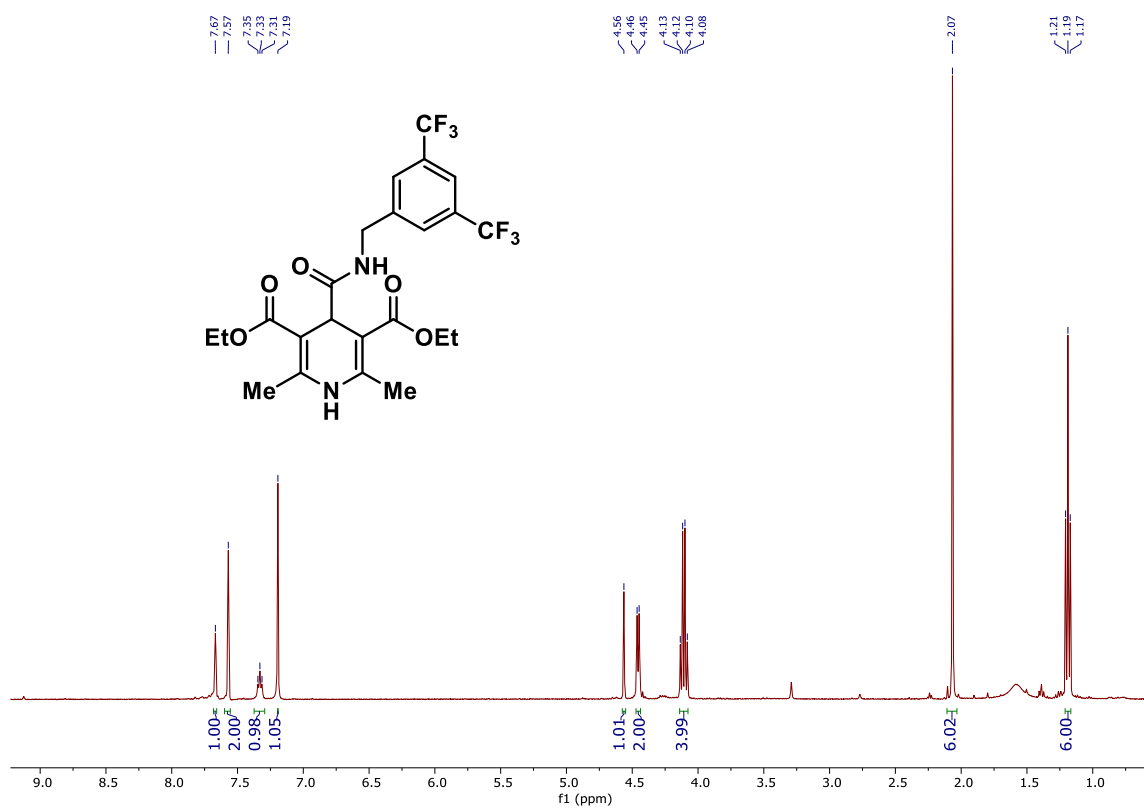
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** (100 MHz, CDCl_3).



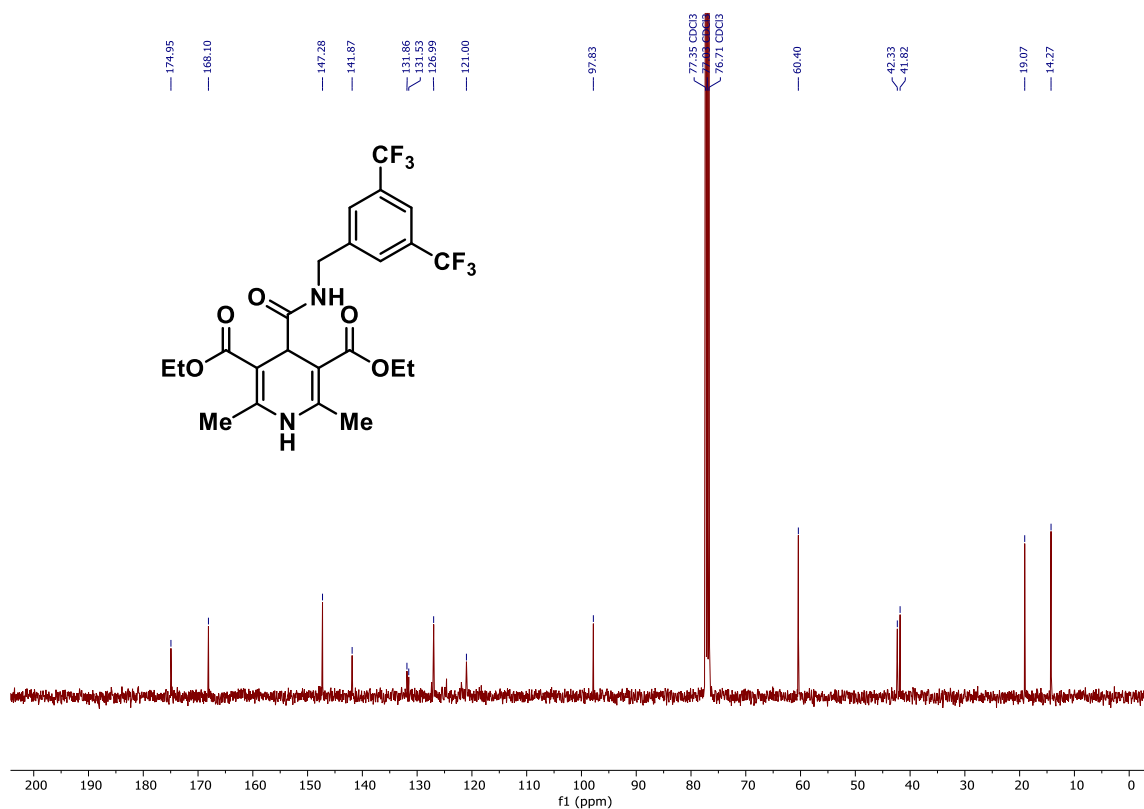
Espectro de RMN ¹H do composto **2b** (400 MHz, CDCl₃).



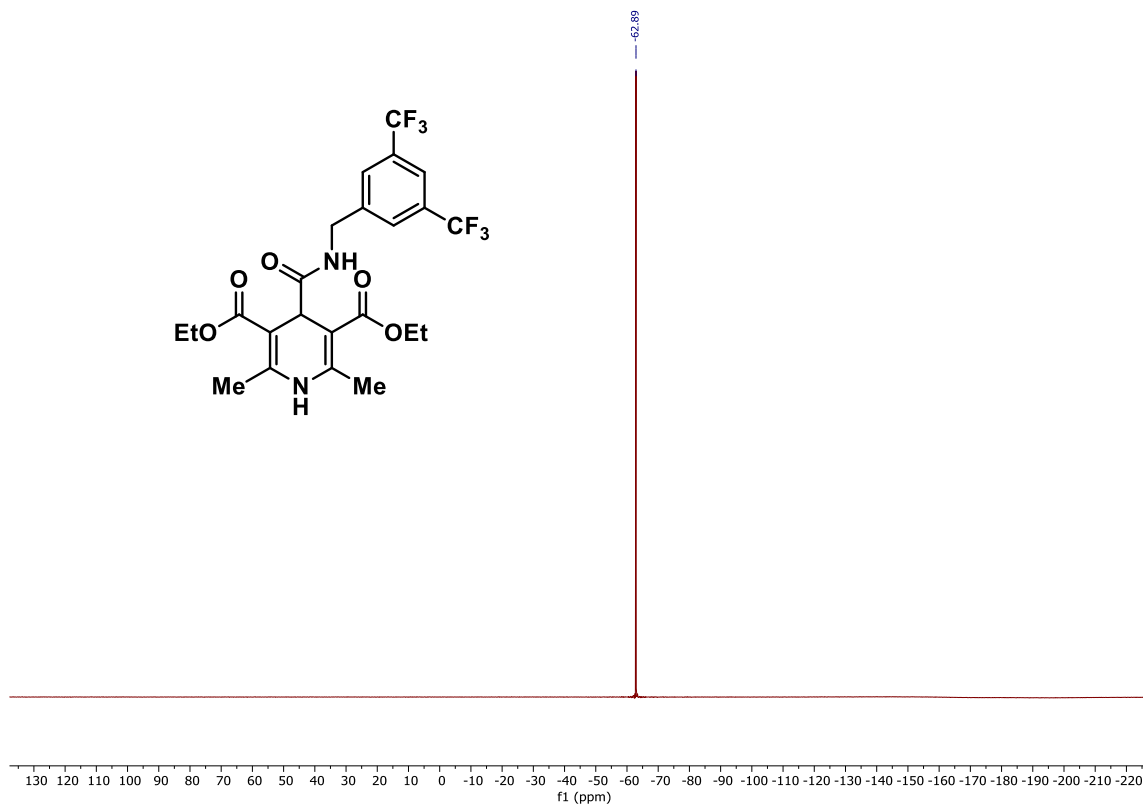
Espectro de RMN ¹³C do composto **2b** (100 MHz, CDCl₃).



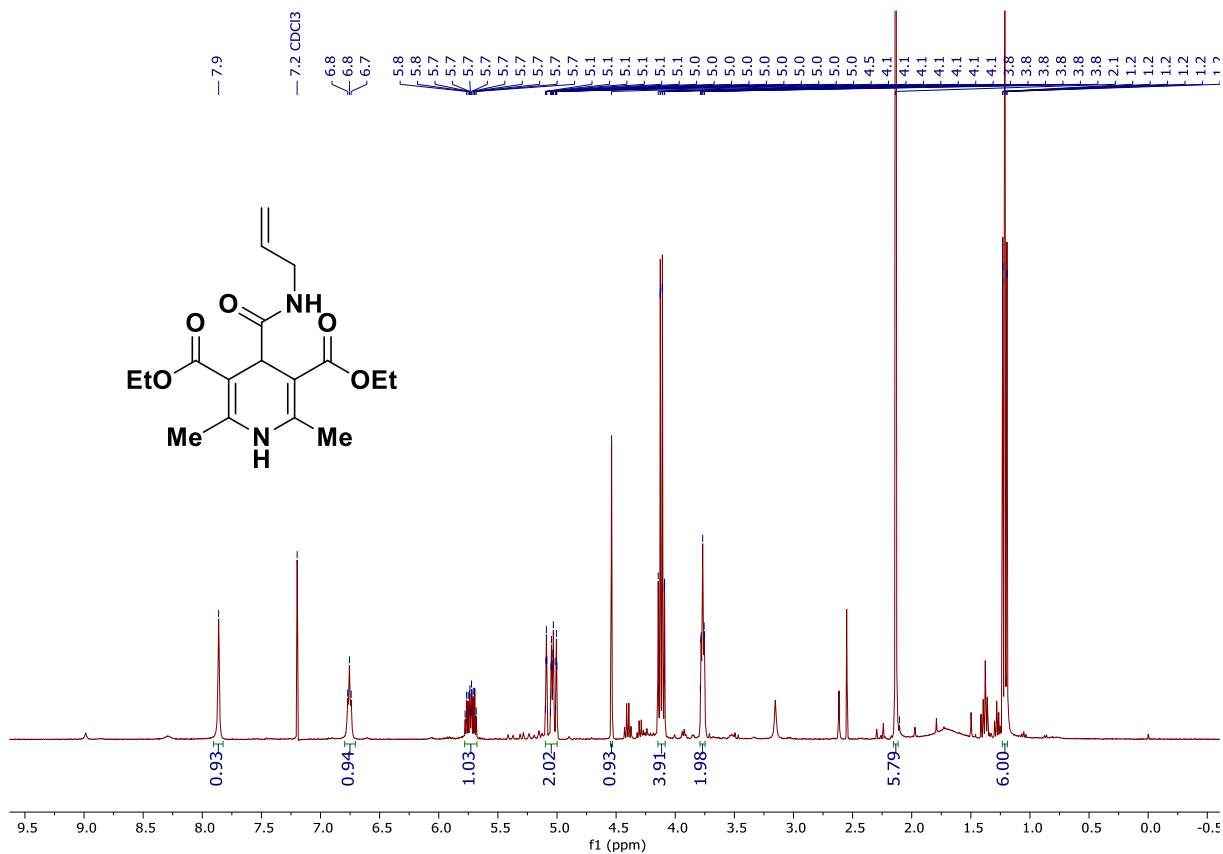
Espectro de RMN ¹H do composto **2c** (400 MHz, CDCl₃).



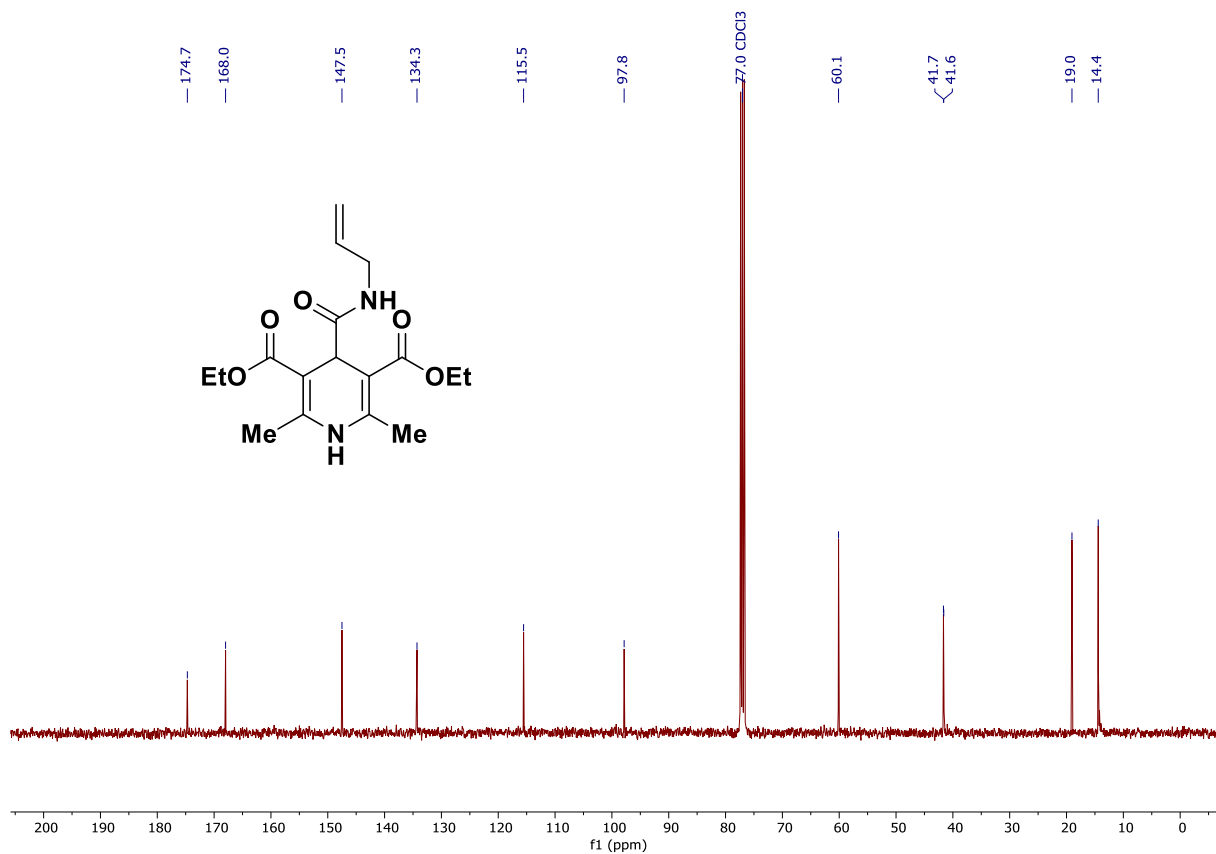
Espectro de RMN ¹³C do composto **2c** (100 MHz, CDCl₃).



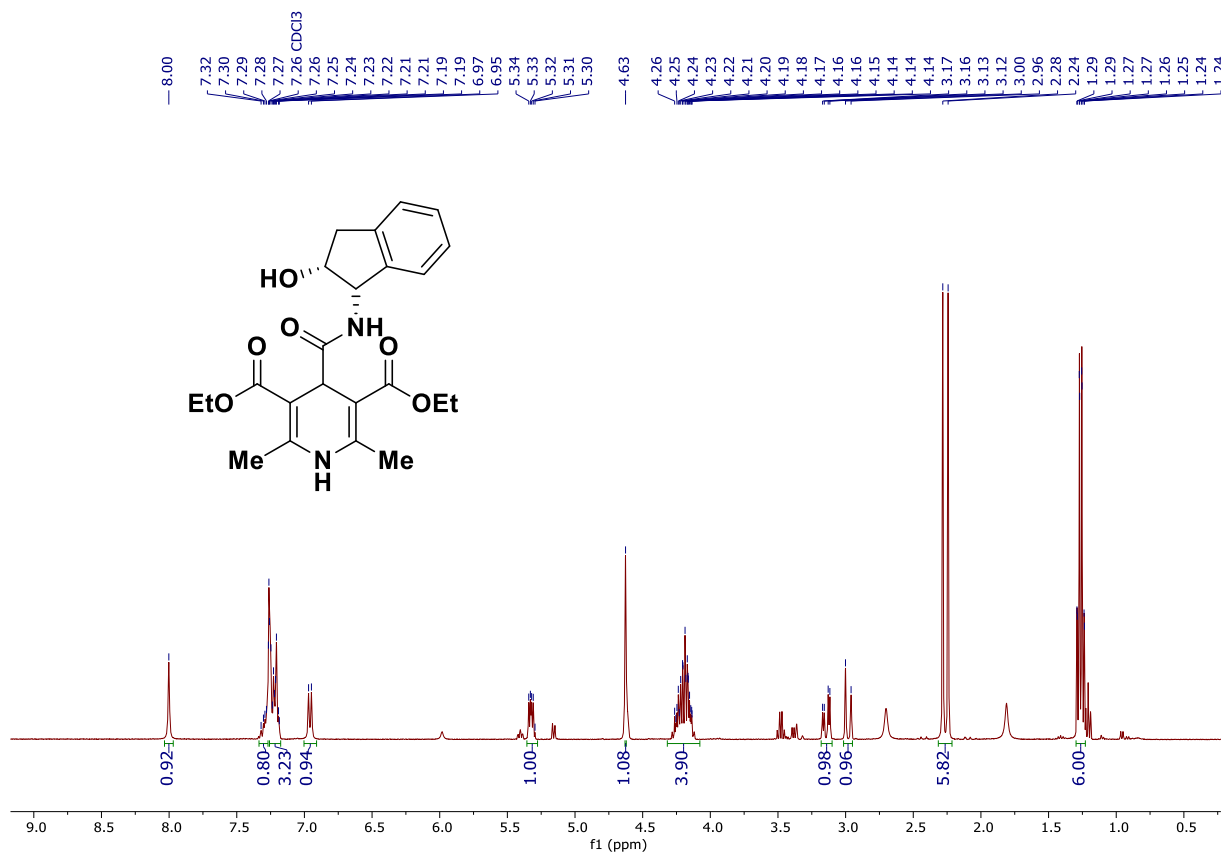
Espectro de RMN ^{19}F do composto **2c** (377 MHz, CDCl_3).



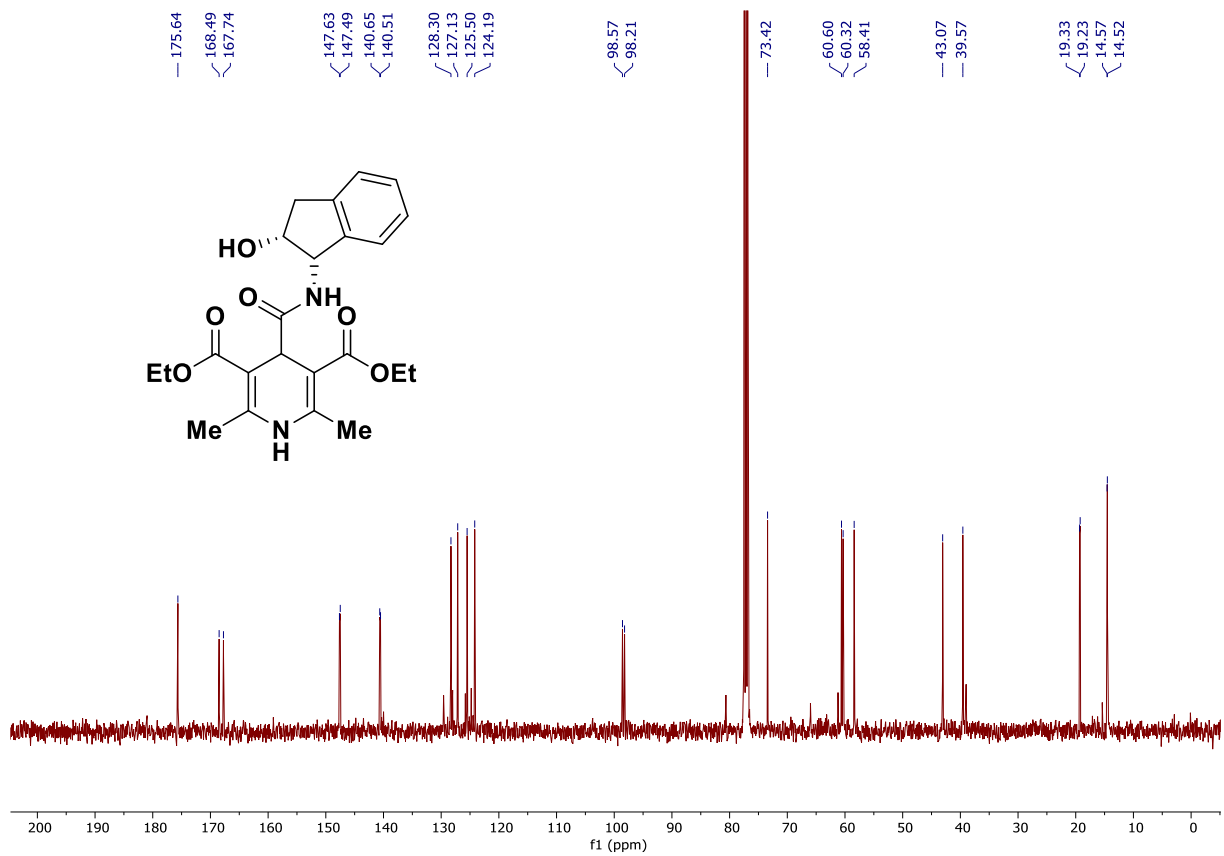
Espectro de RMN ^1H do composto **2d** (400 MHz, CDCl_3).



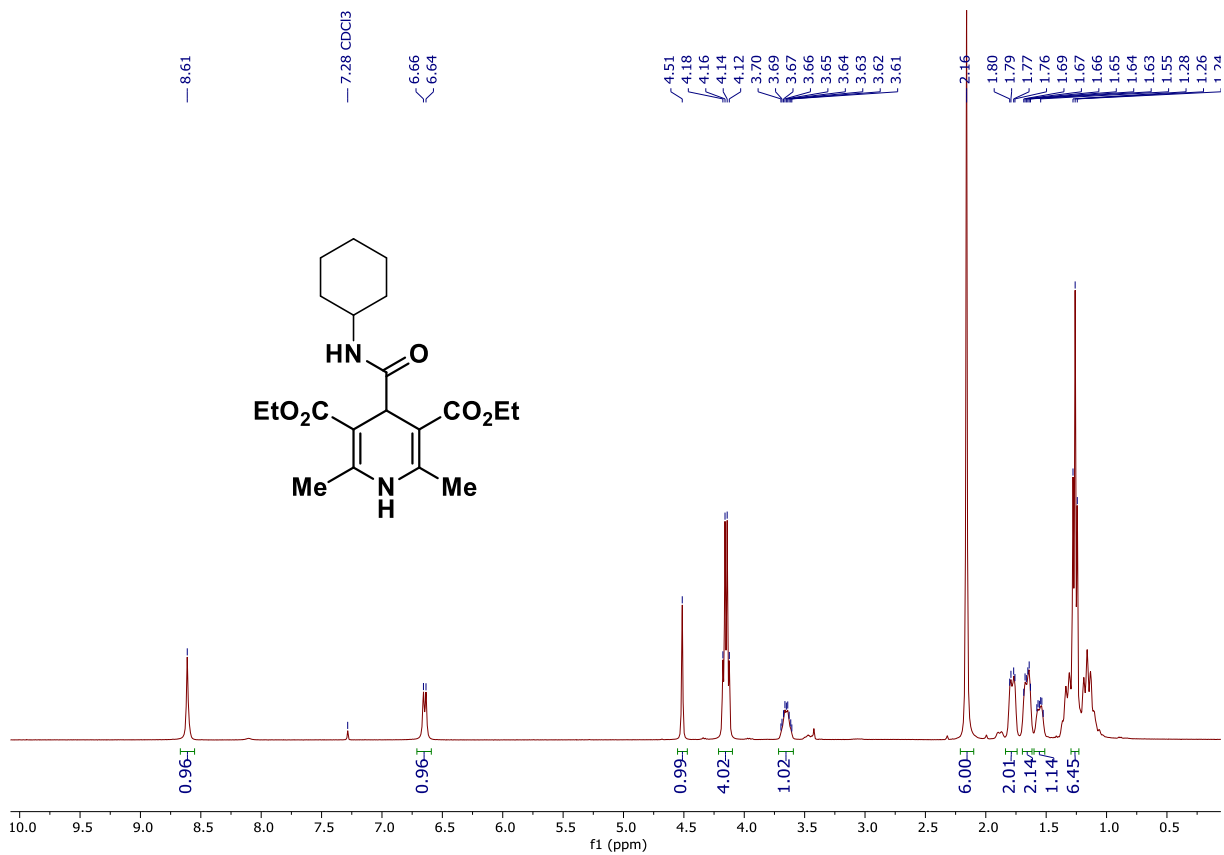
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** (100 MHz, CDCl_3).



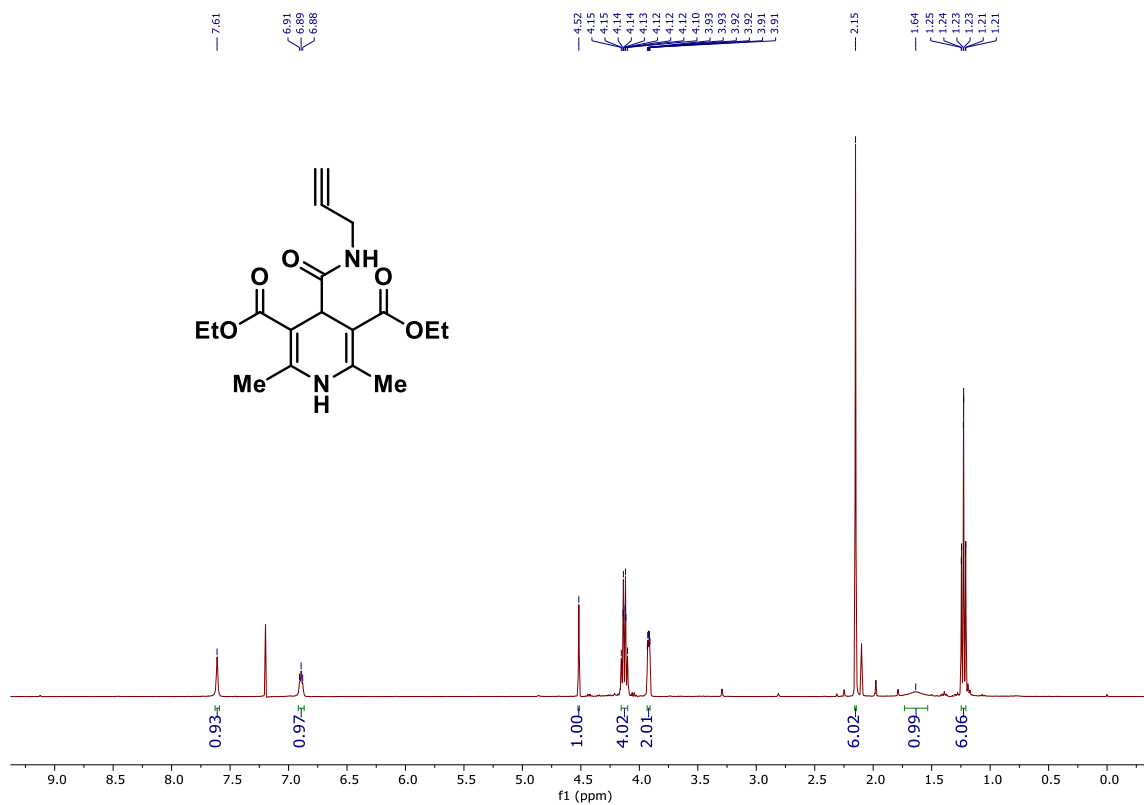
Espectro de RMN ^1H do composto **2e** (400 MHz, CDCl_3).



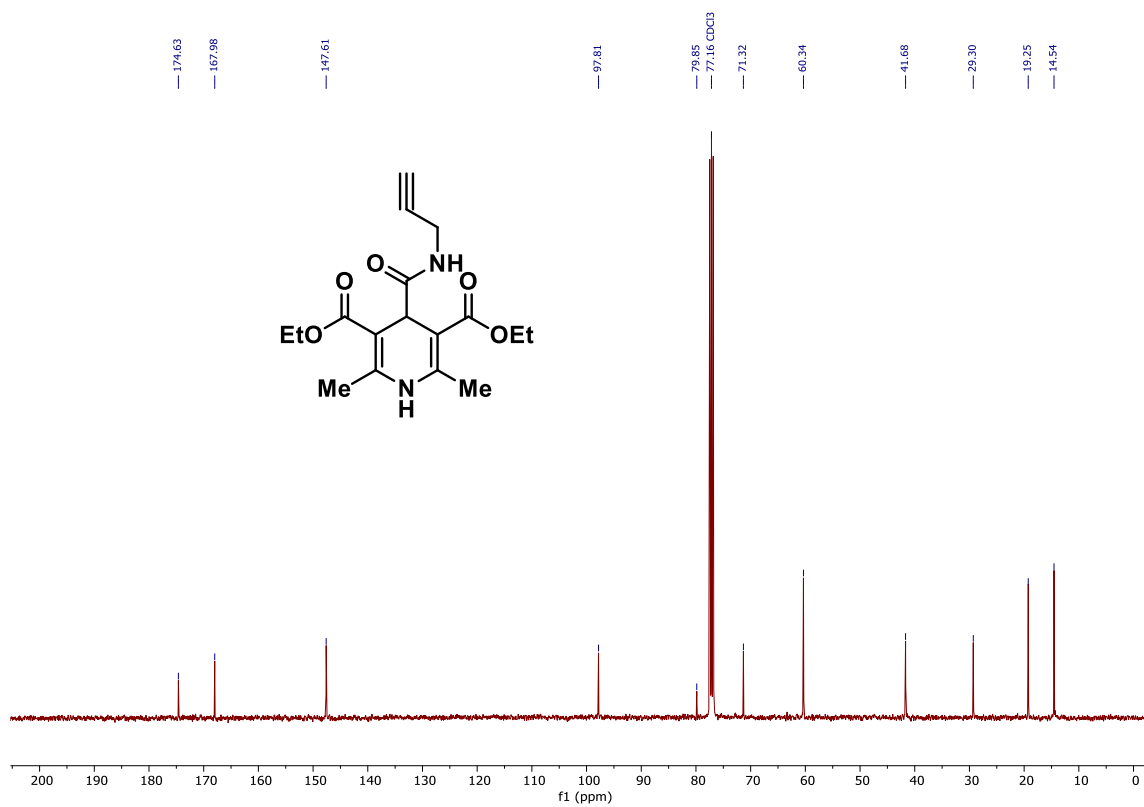
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** (100 MHz, CDCl_3).



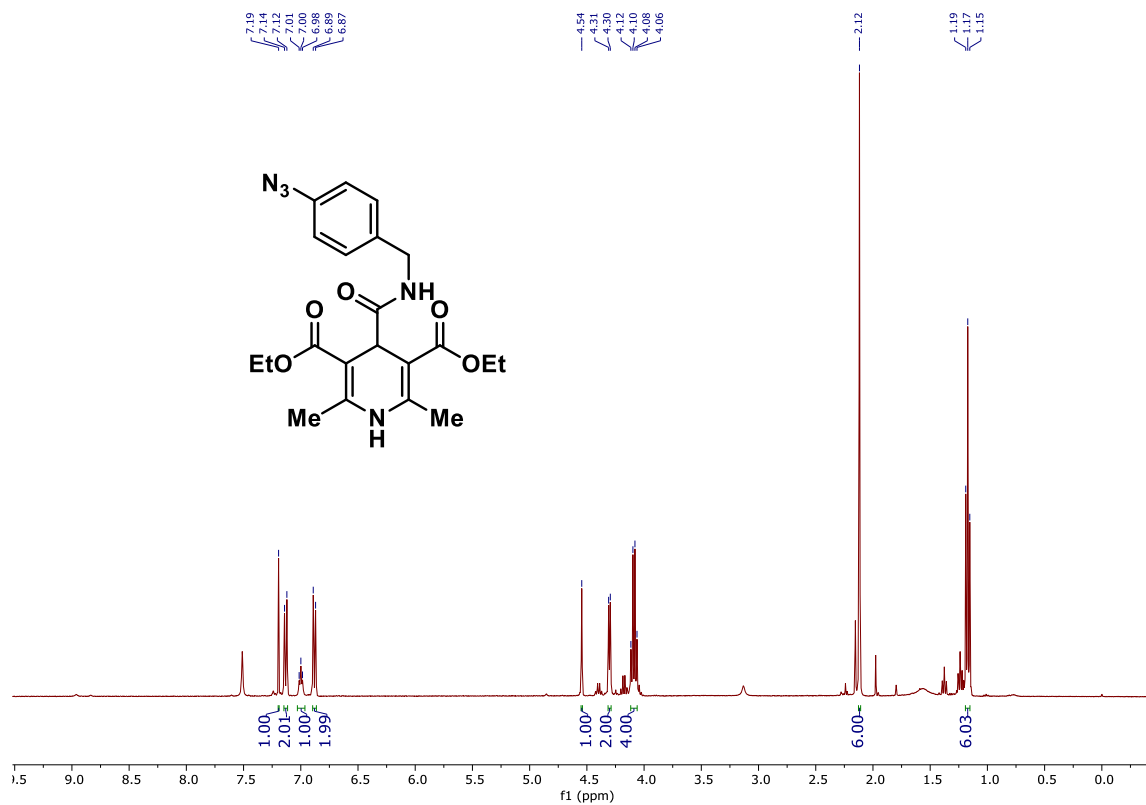
Espectro de RMN ^1H do composto **2f** (400 MHz, CDCl_3).



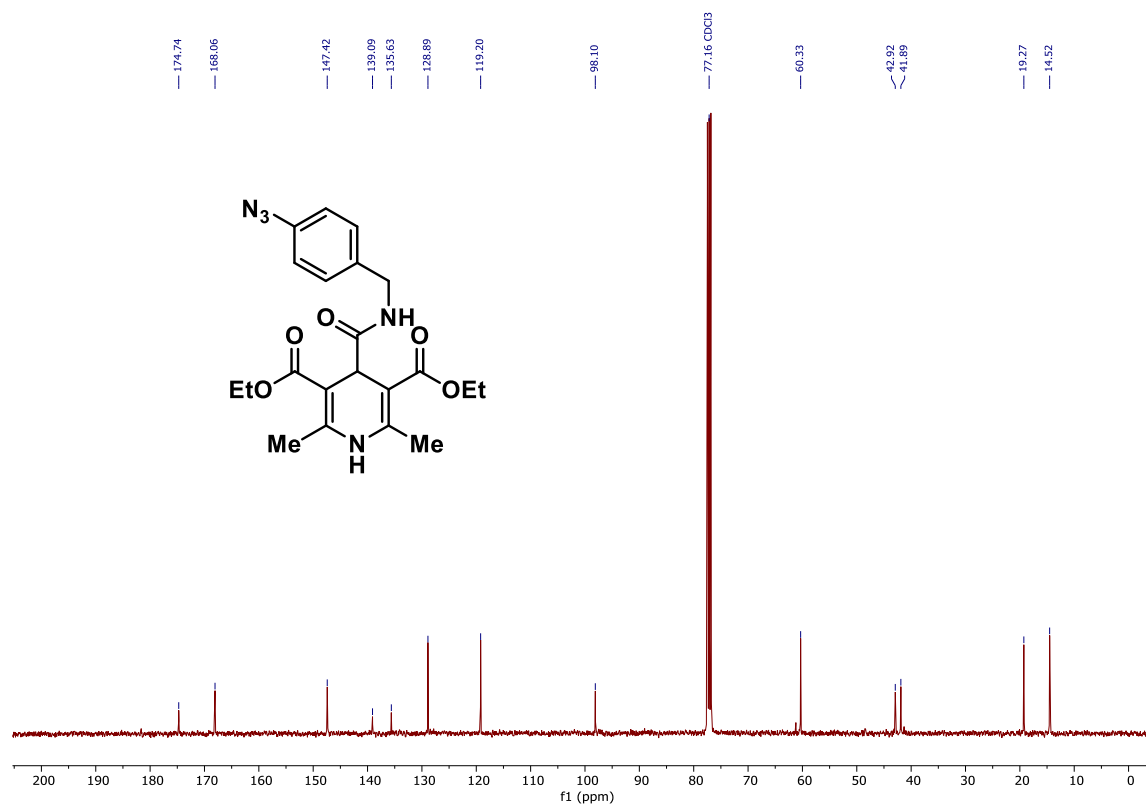
Espectro de RMN ¹H do composto **2g** (400 MHz, CDCl₃).



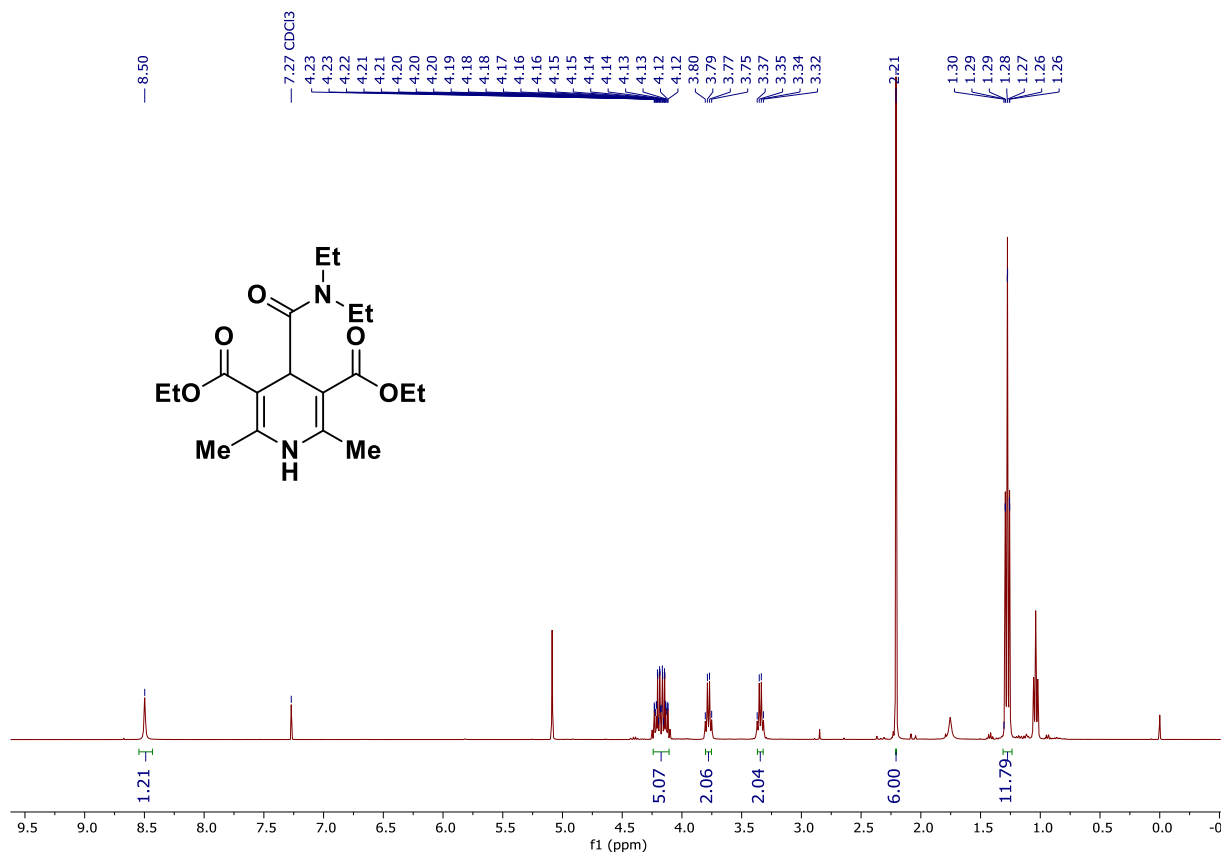
Espectro de RMN ¹³C do composto **2g** (100 MHz, CDCl₃).



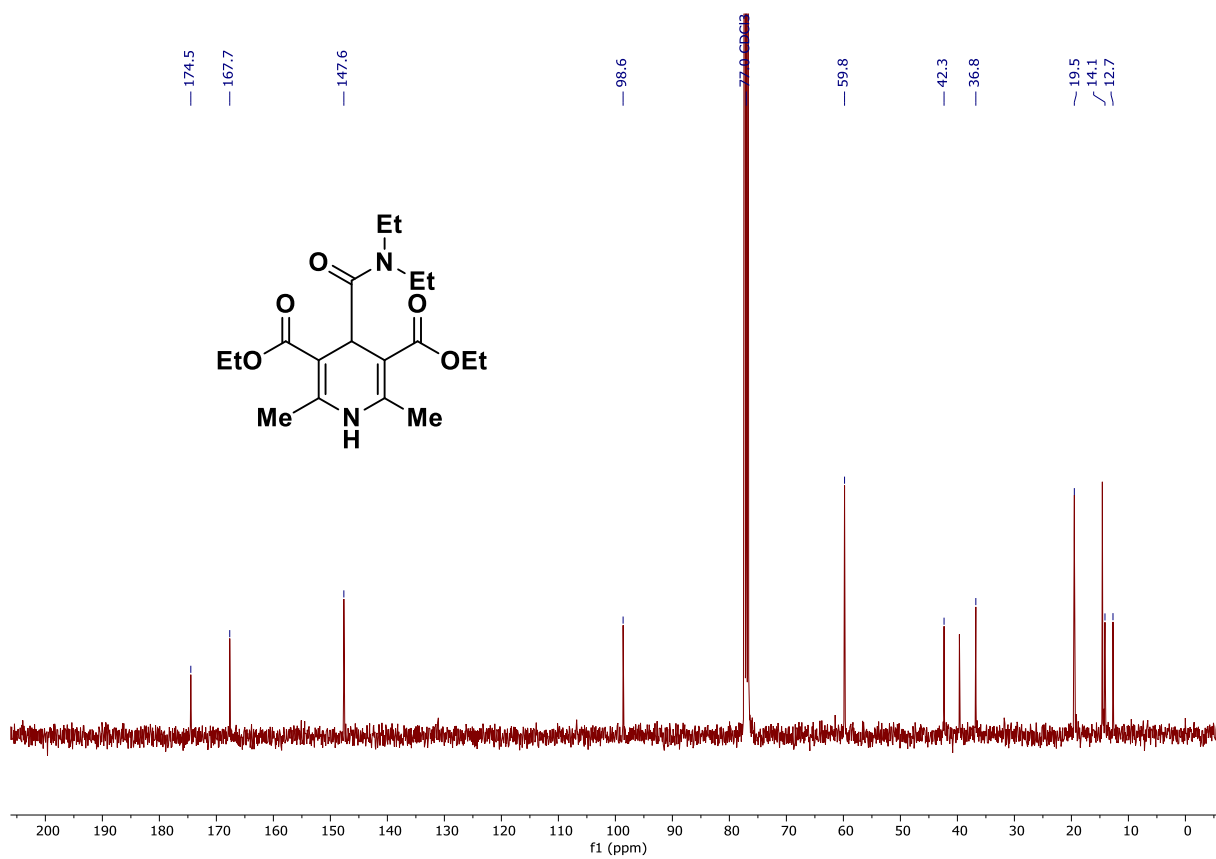
Espectro de RMN ¹H do composto 2h (400 MHz, CDCl₃).



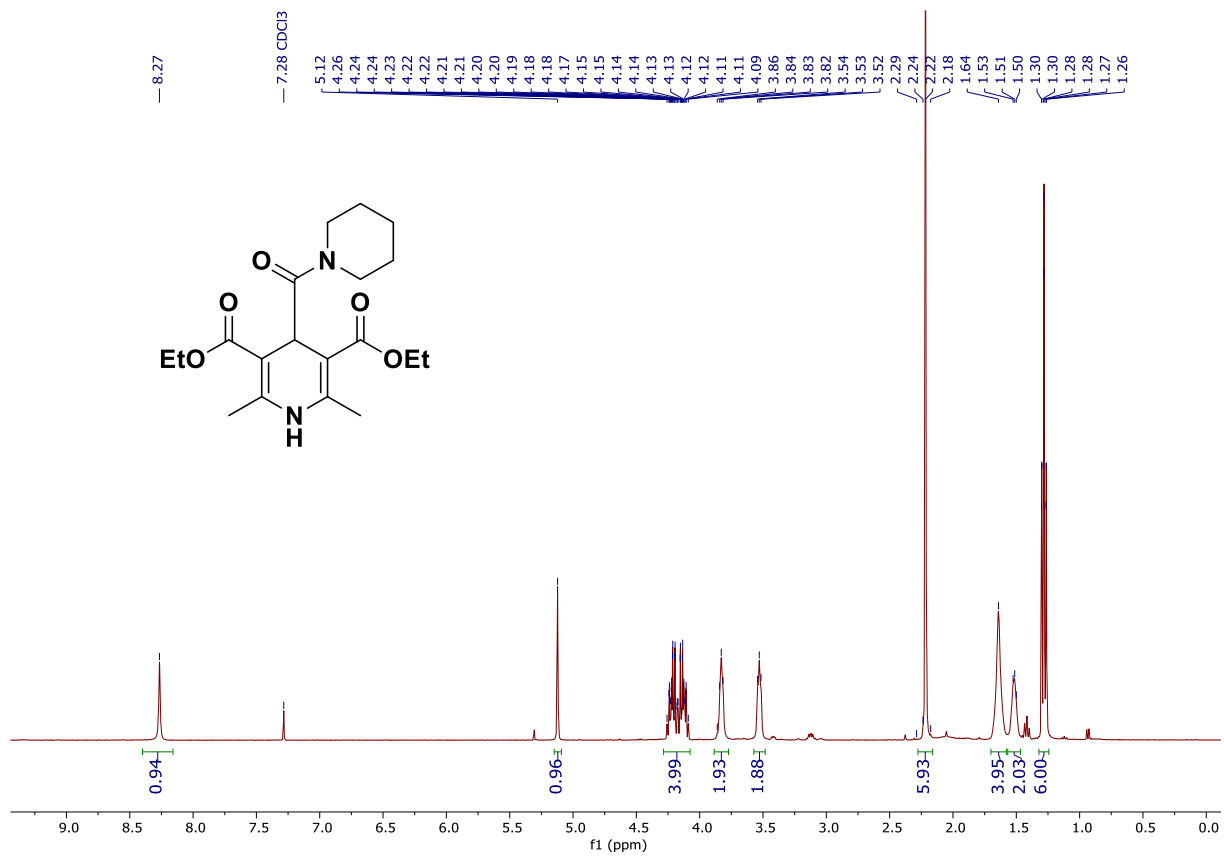
Espectro de RMN ¹³C do composto 2h (100 MHz, CDCl₃).



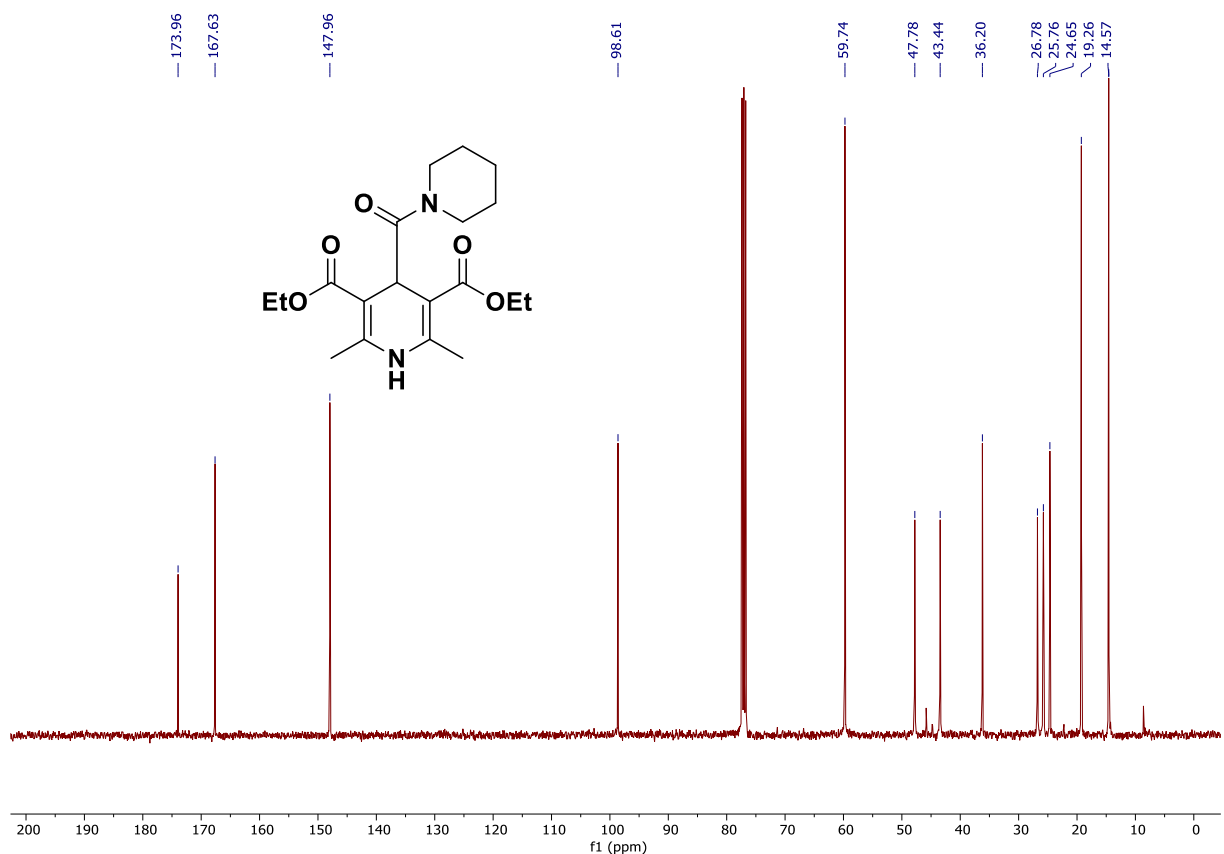
Espectro de RMN ^1H do composto **2i** (400 MHz, CDCl_3).



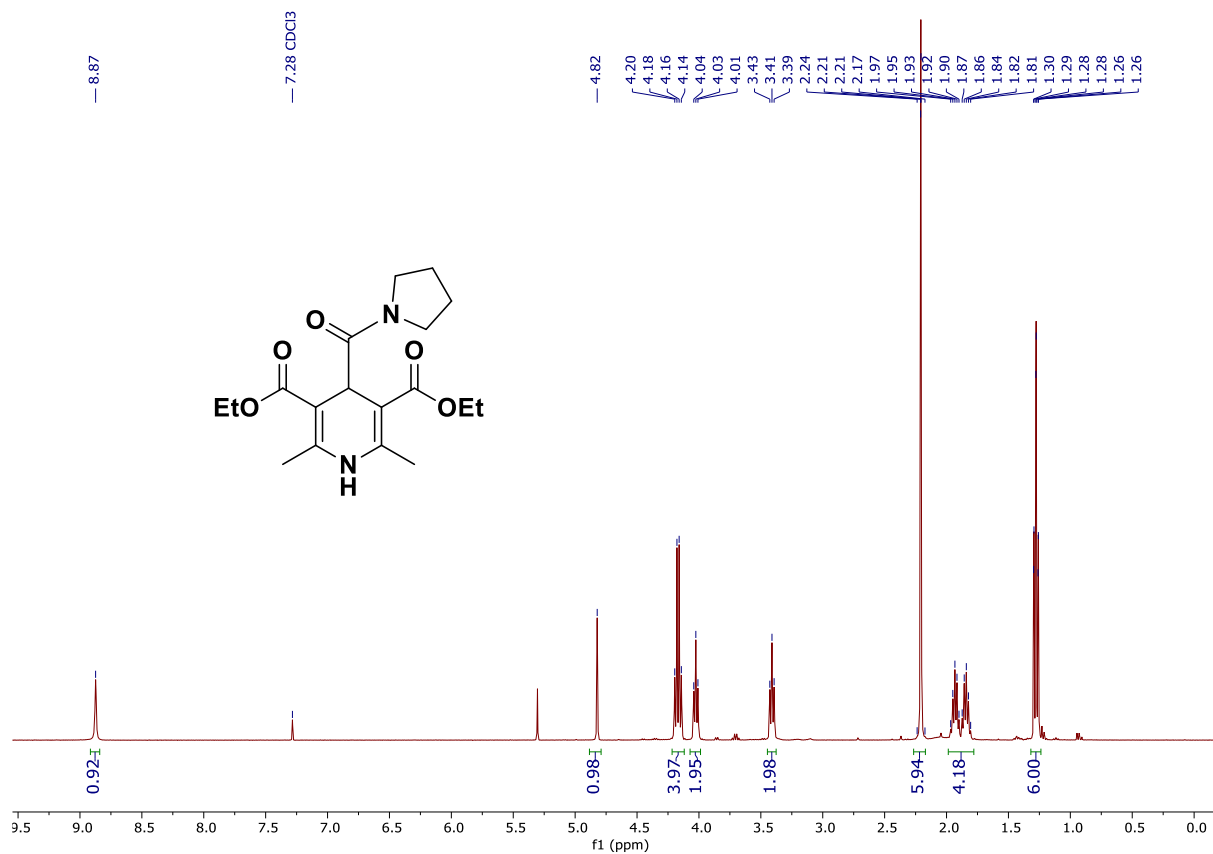
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** (100 MHz, CDCl_3).



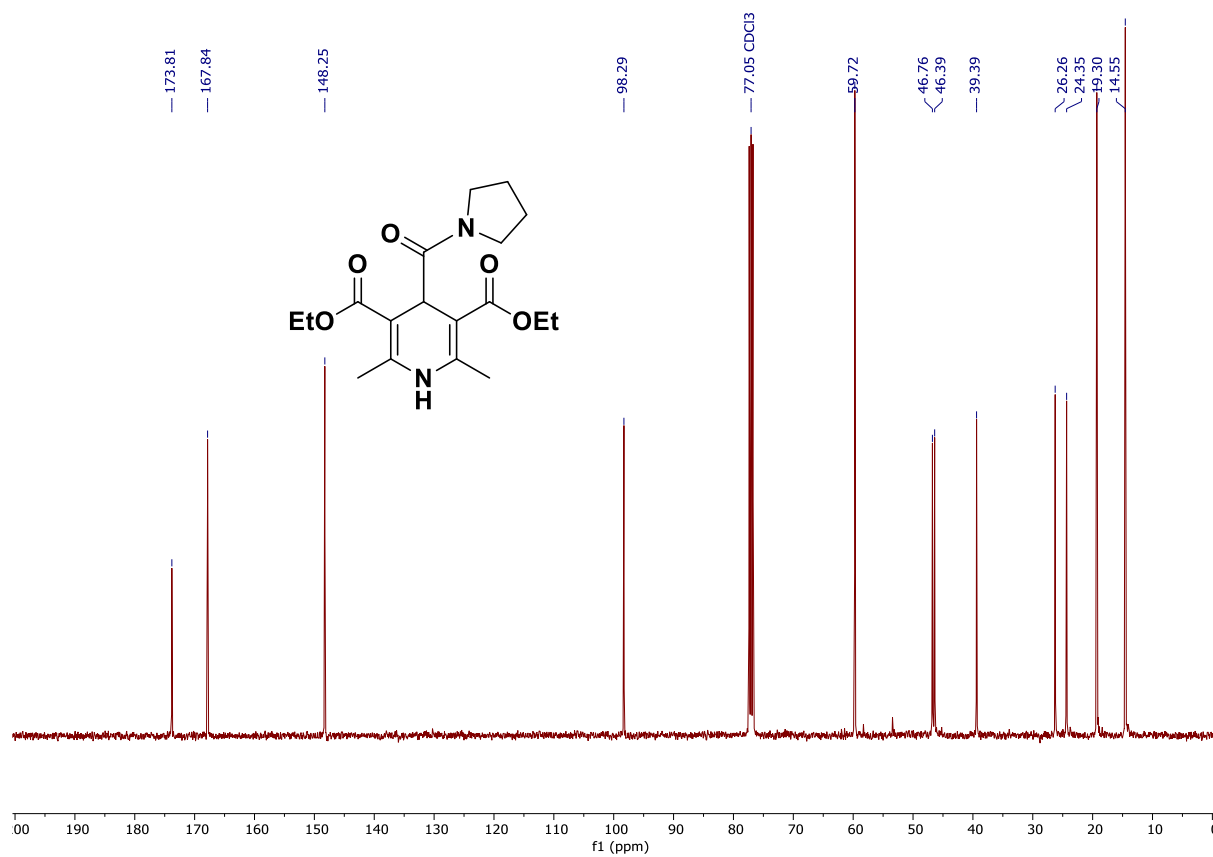
Espectro de RMN ¹H do composto **2j** (400 MHz, CDCl₃).



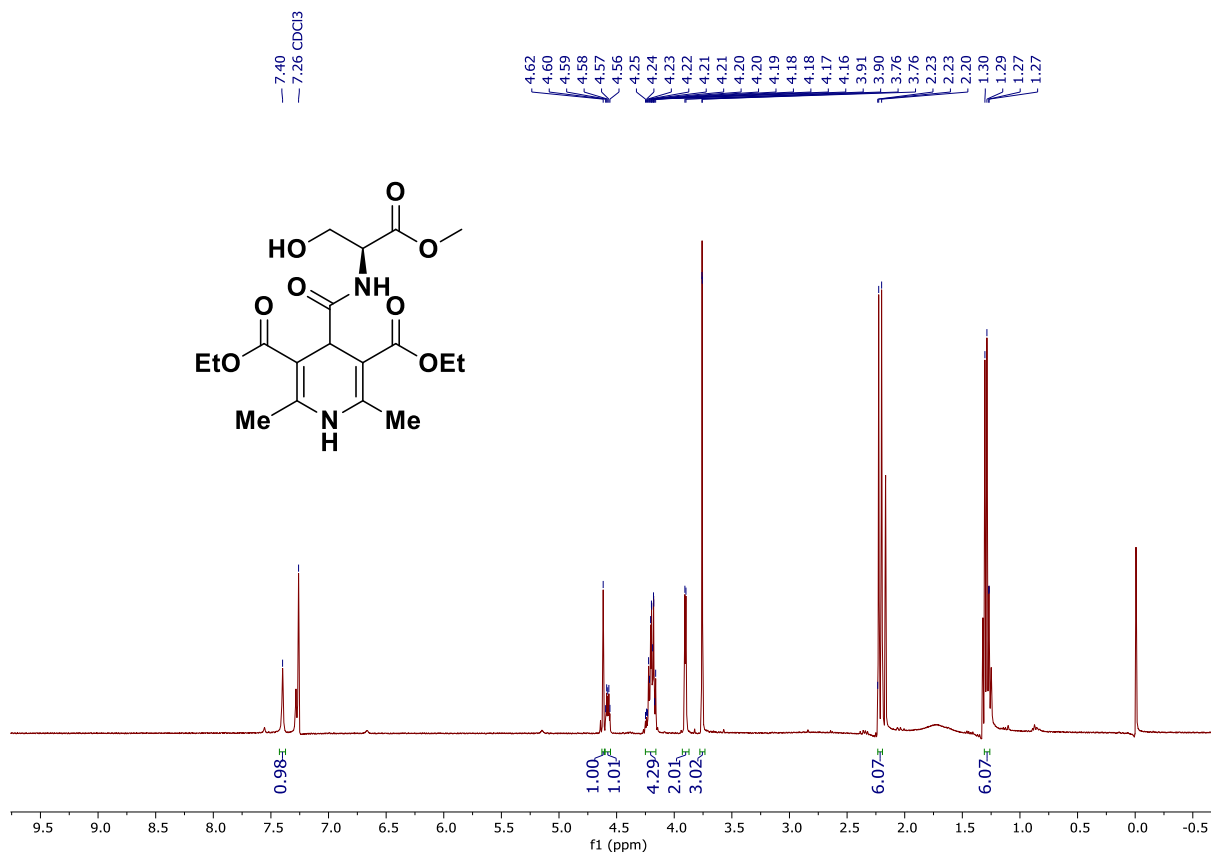
Espectro de ¹³C NMR do composto **2j** (100 MHz, CDCl₃).



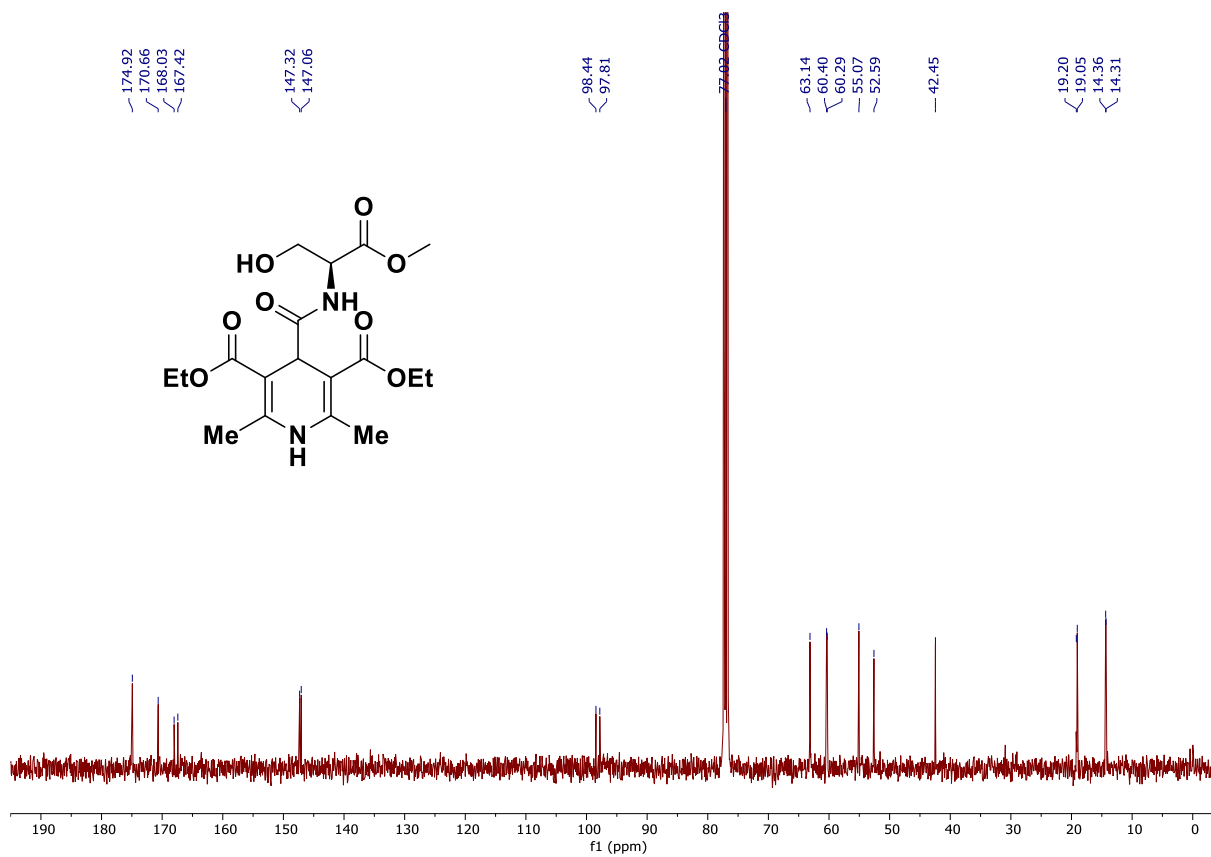
Espectro de RMN ¹H do composto **2k** (400 MHz, CDCl₃).



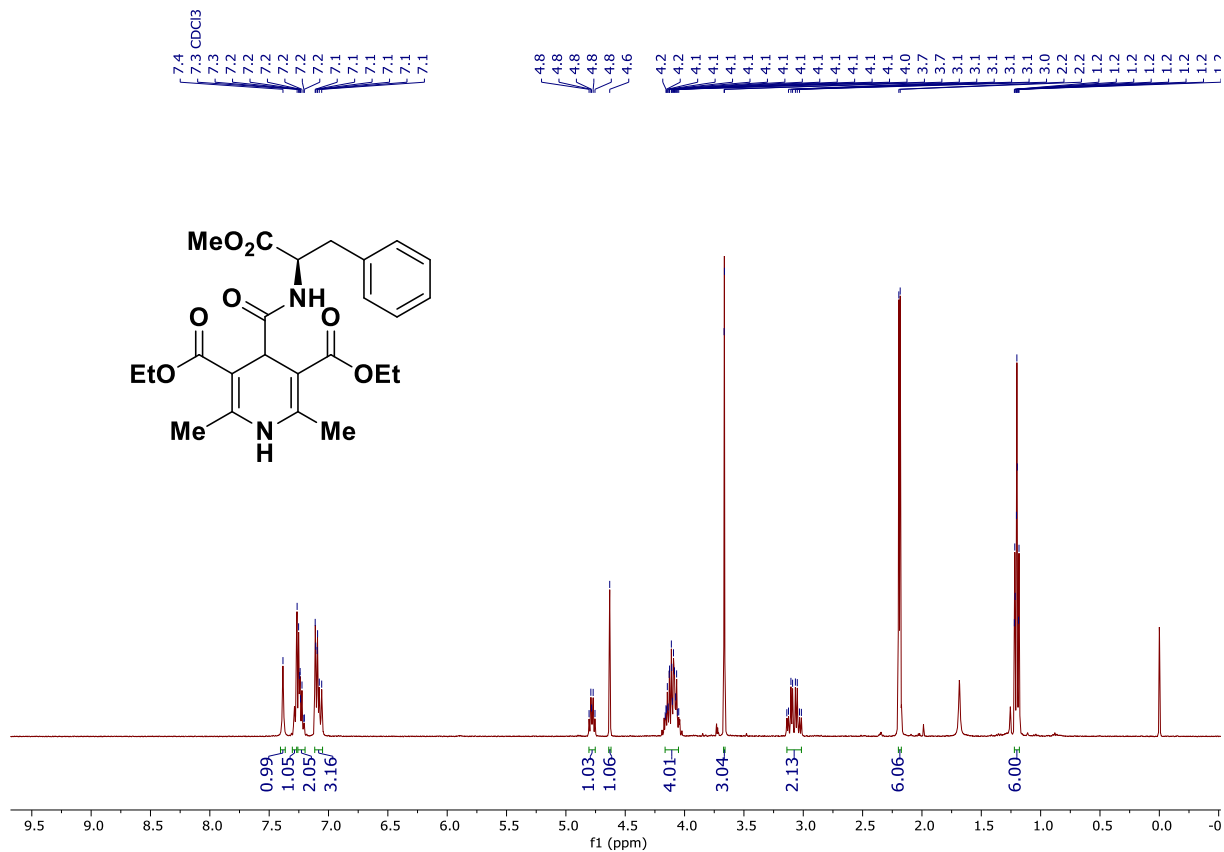
Espectro de ¹³C NMR do composto **2k** (100 MHz, CDCl₃).



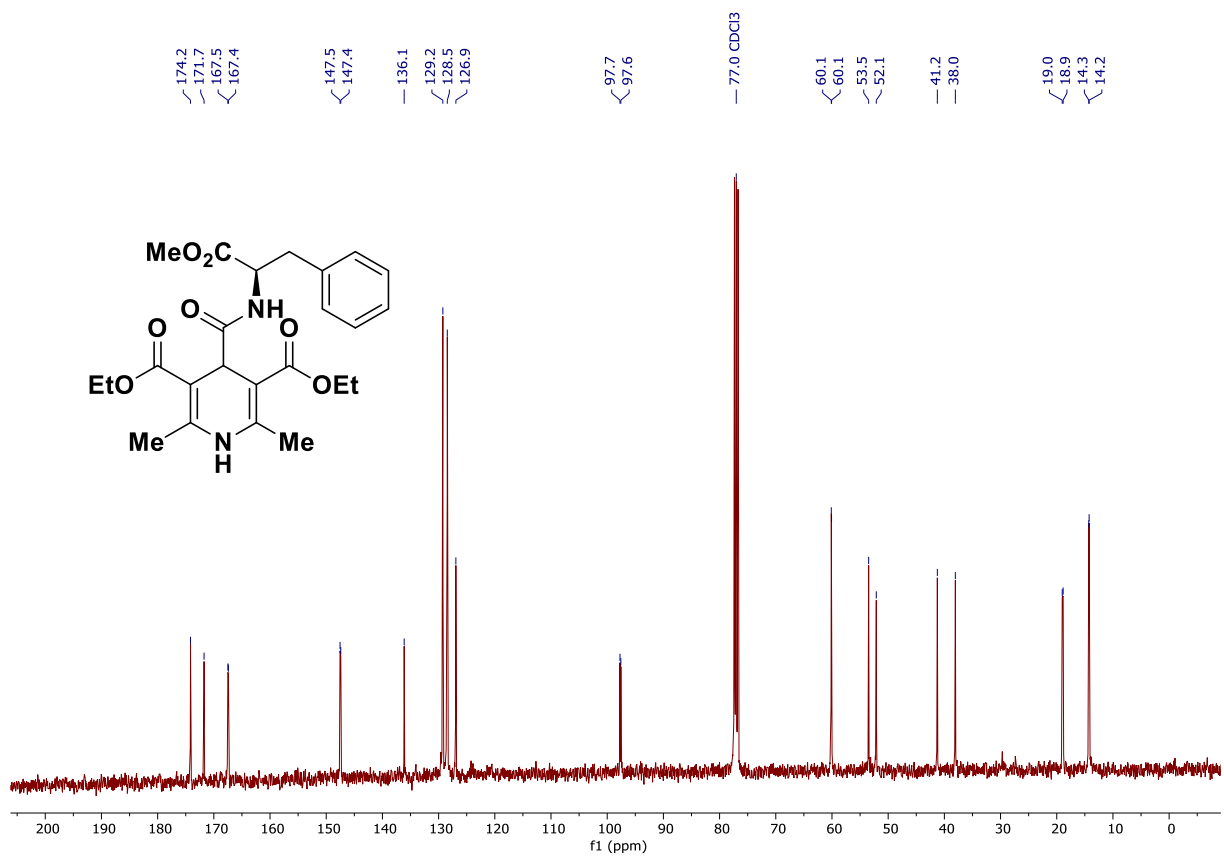
Espectro de RMN ¹H do composto **2I** (400 MHz, CDCl₃).



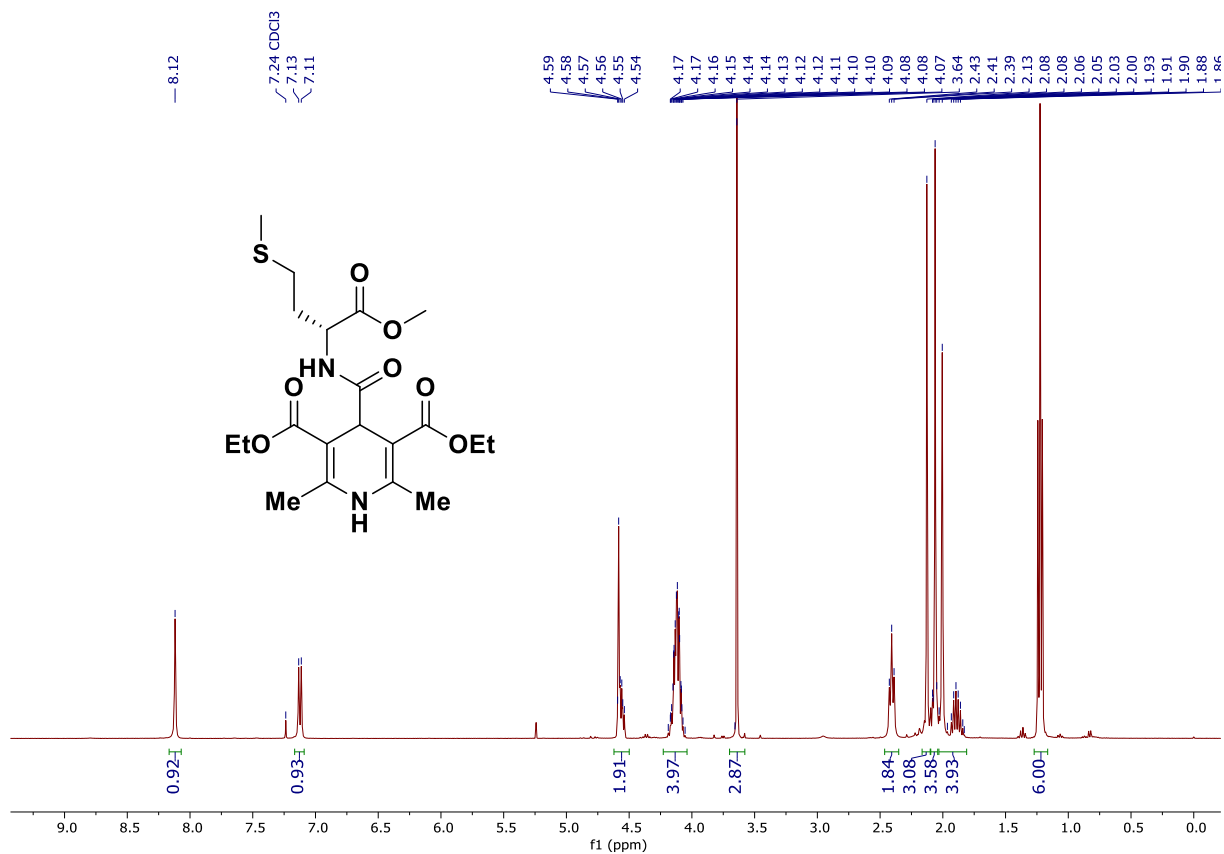
Espectro de RMN ¹³C do composto **2I** (100 MHz, CDCl₃).



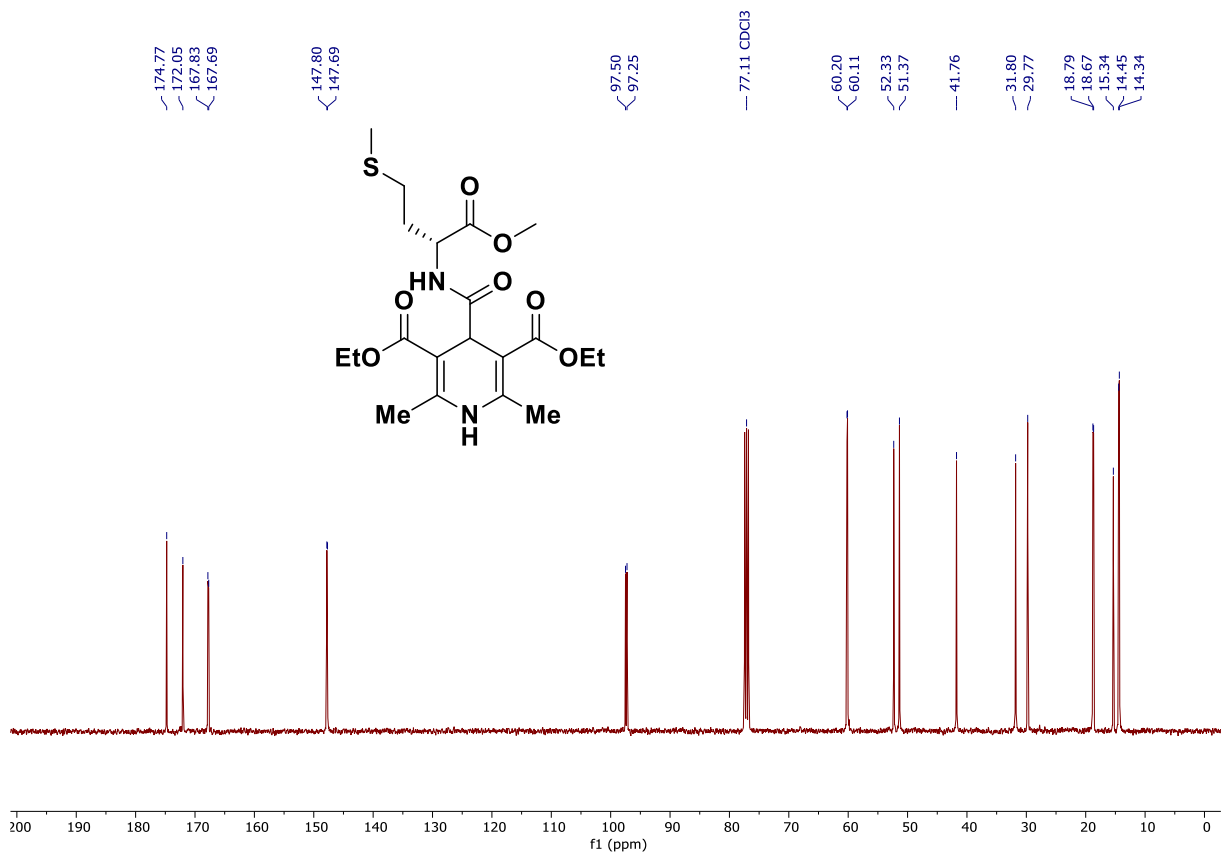
Espectro de RMN ¹H do composto **2m** (400 MHz, CDCl₃).



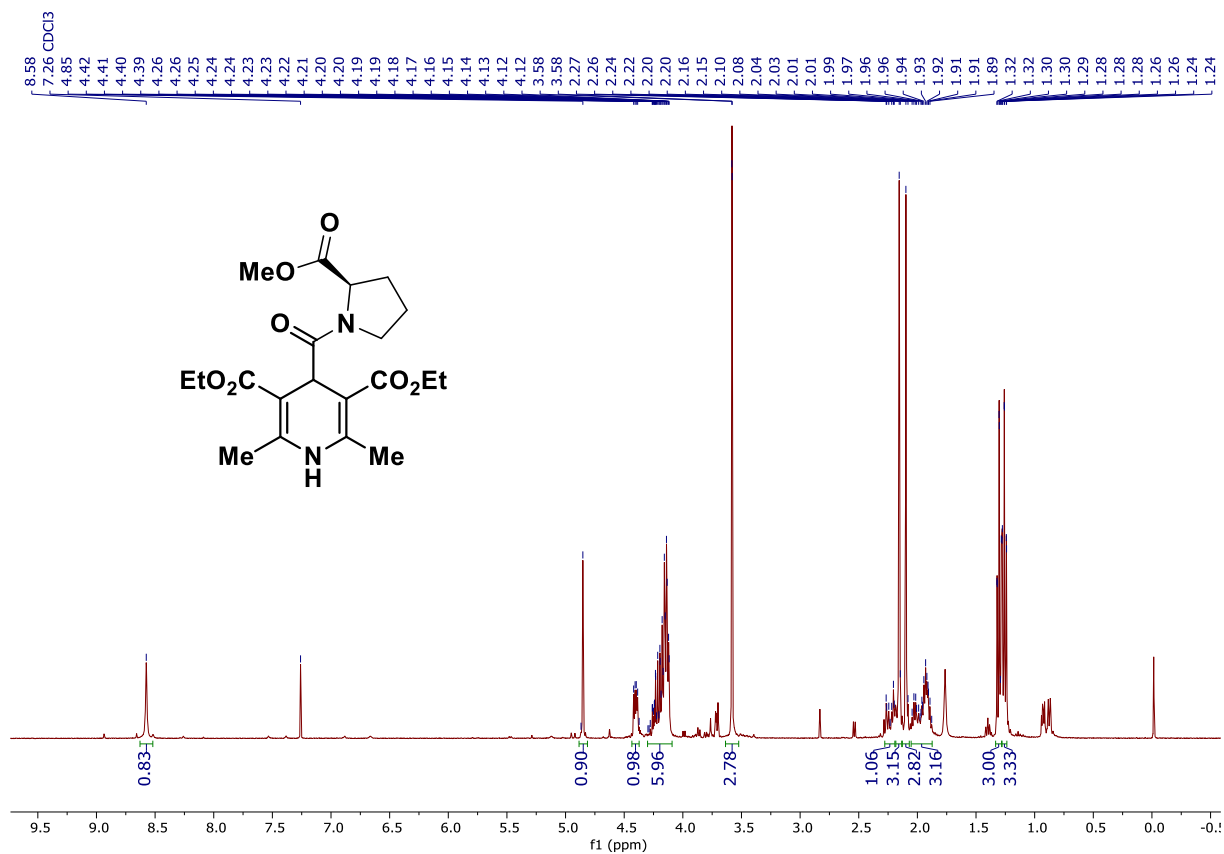
Espectro de RMN ¹³C do composto **2m** (100 MHz, CDCl₃).



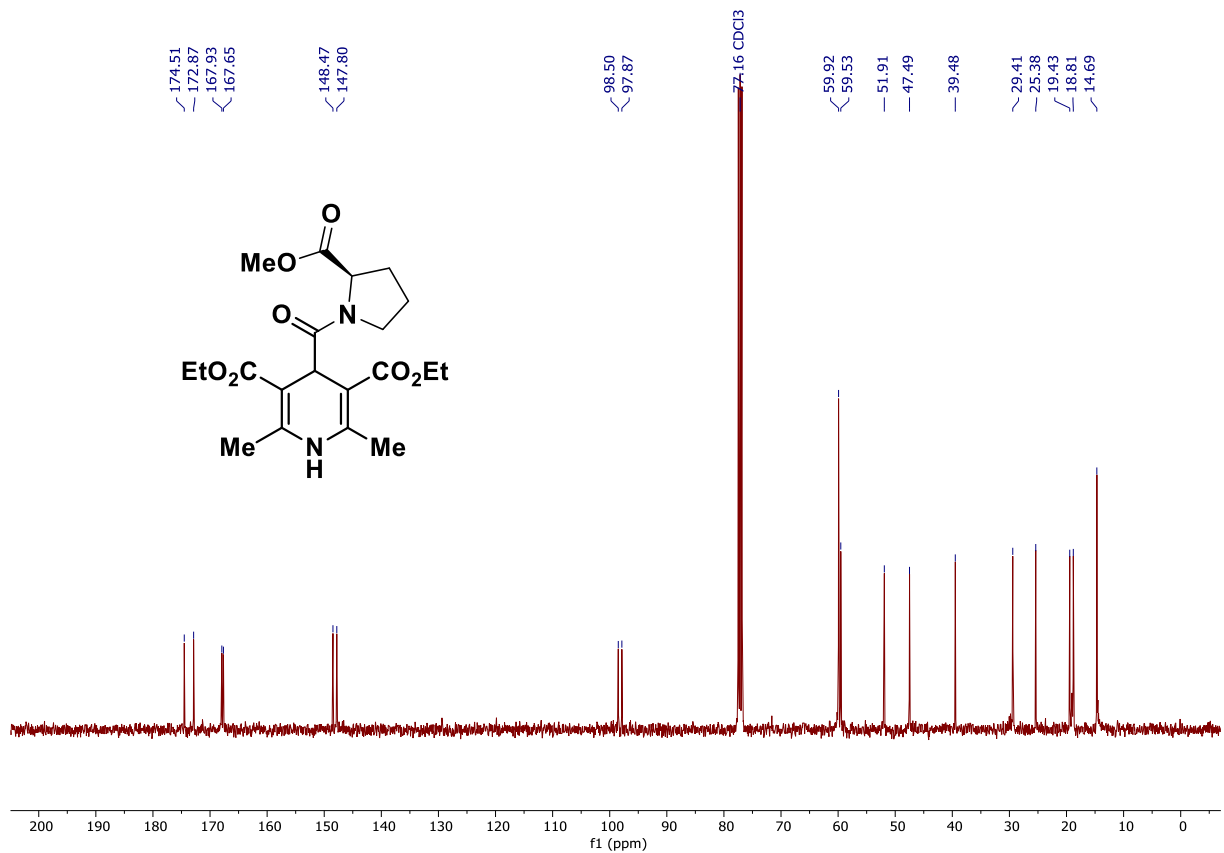
Espectro de RMN ¹H do composto **2n** (400 MHz, CDCl₃).



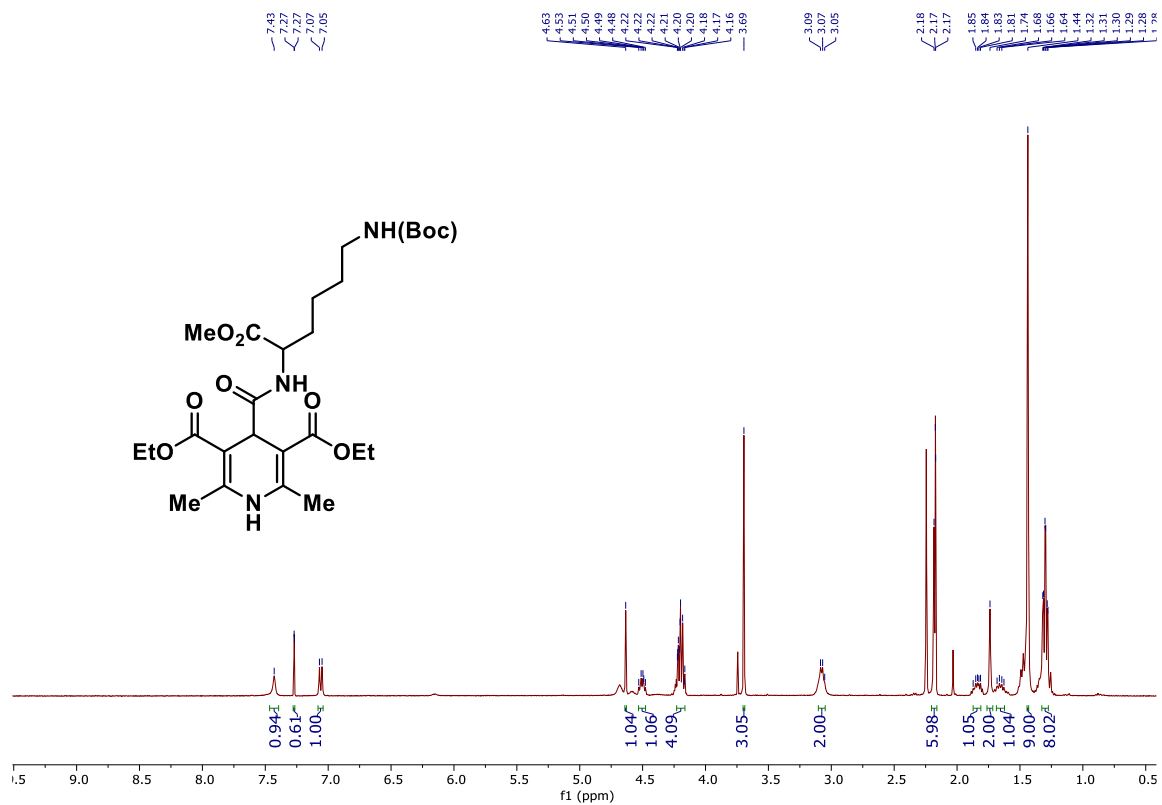
Espectro de RMN ¹³C do composto **2n** (100 MHz, CDCl₃).



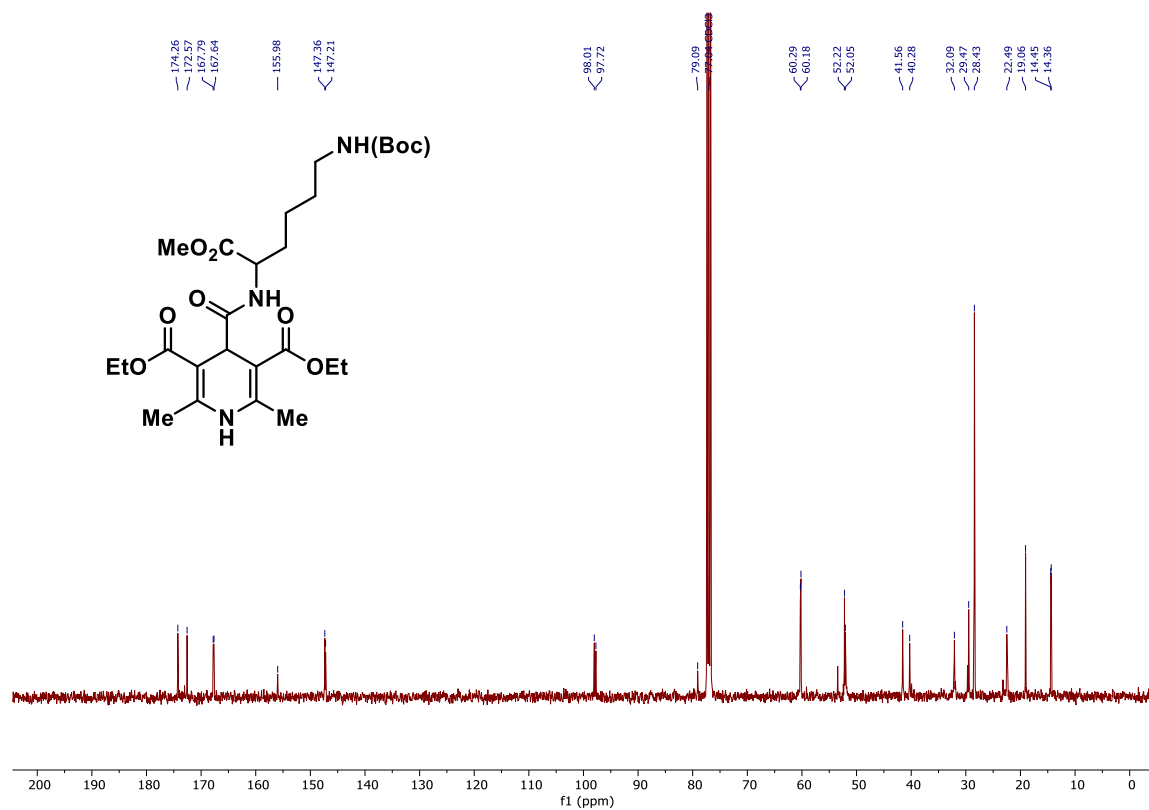
Espectro de RMN ¹H do composto **2o** (400 MHz, CDCl₃).



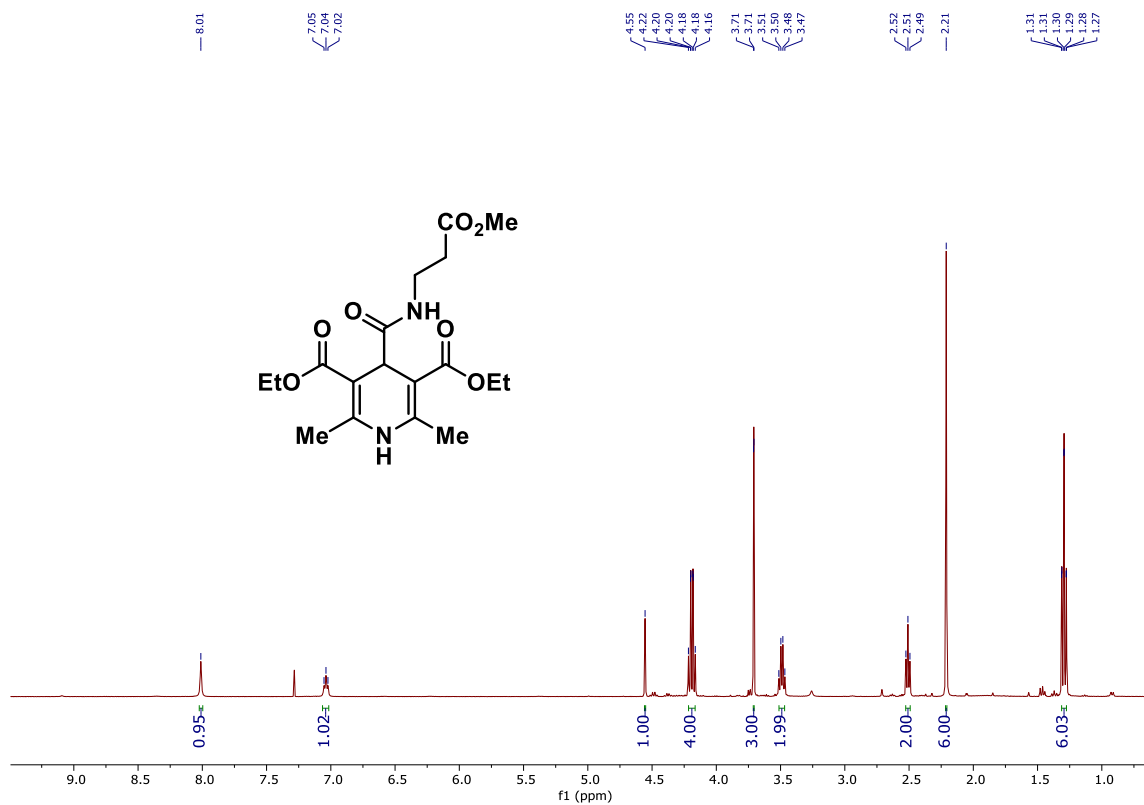
Espectro de RMN ¹³C do composto **2o** (100 MHz, CDCl₃).



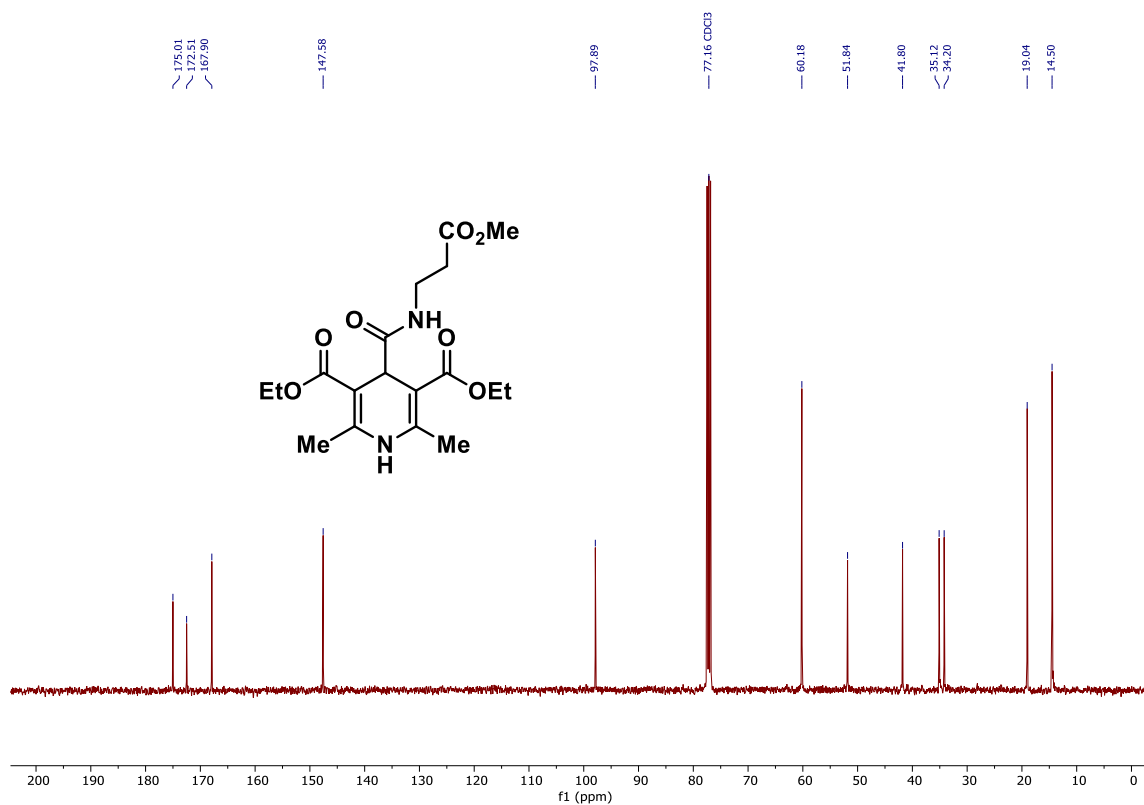
Espectro de RMN ¹H do composto **2p** (400 MHz, CDCl₃).



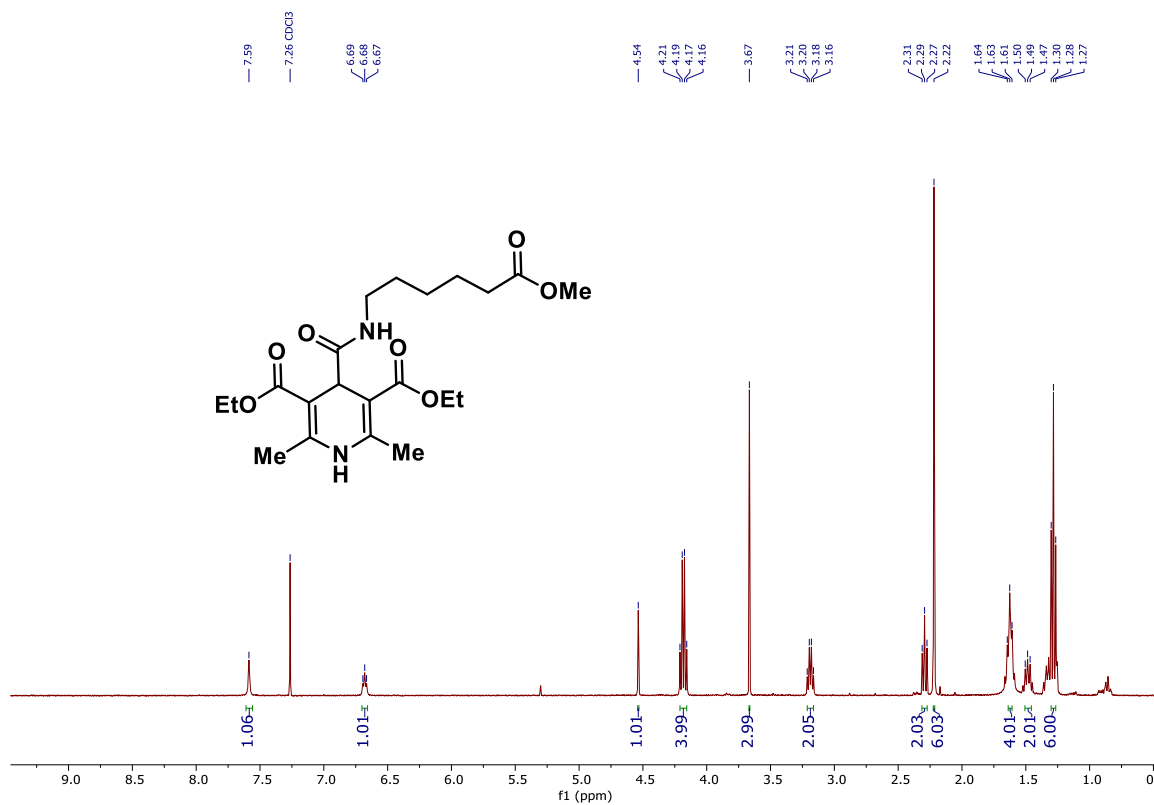
Espectro de RMN ¹³C do composto **2p** (100 MHz, CDCl₃).



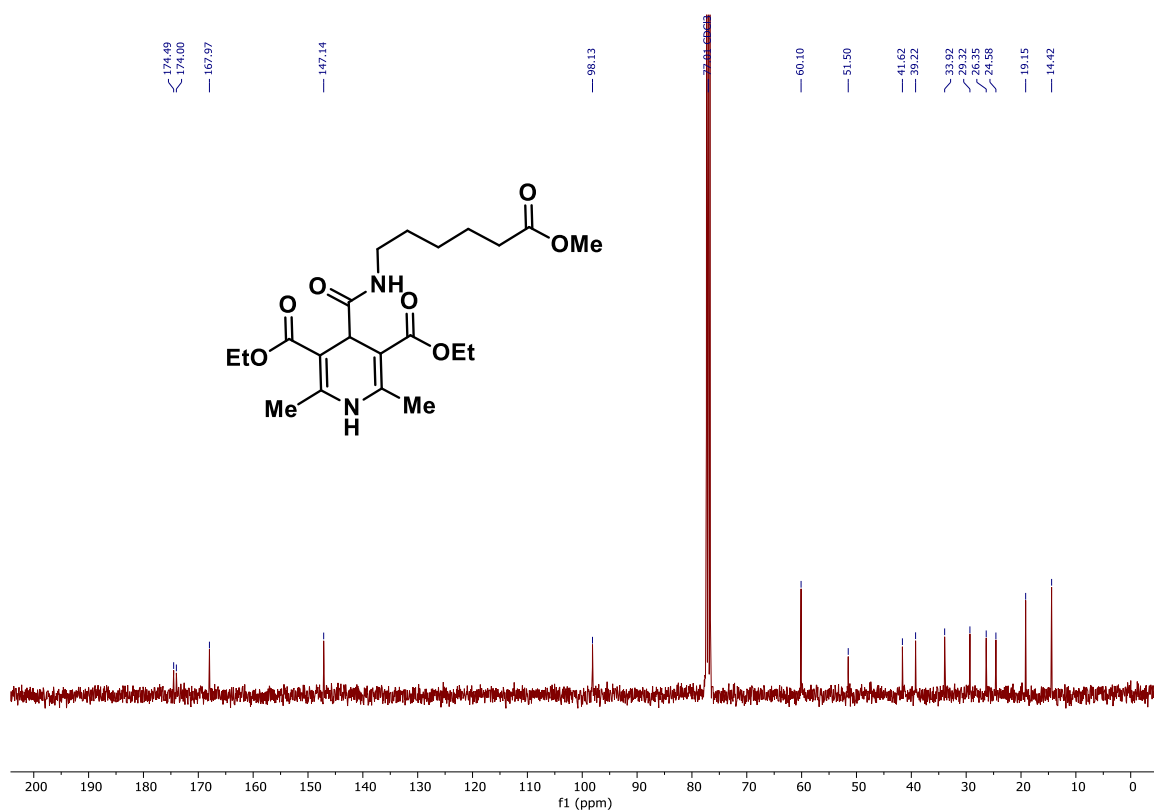
Espectro de RMN ¹H do composto **2r** (400 MHz, CDCl₃).



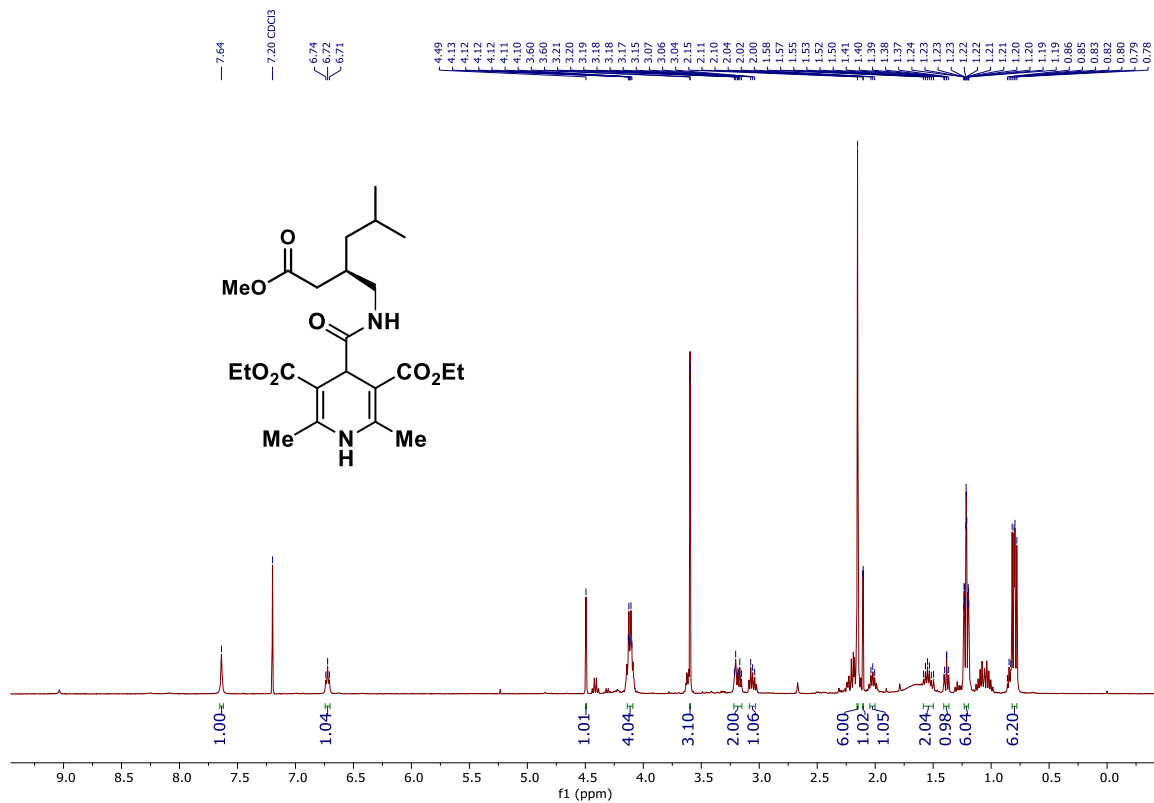
Espectro de RMN ¹³C do composto **2r** (100 MHz, CDCl₃).



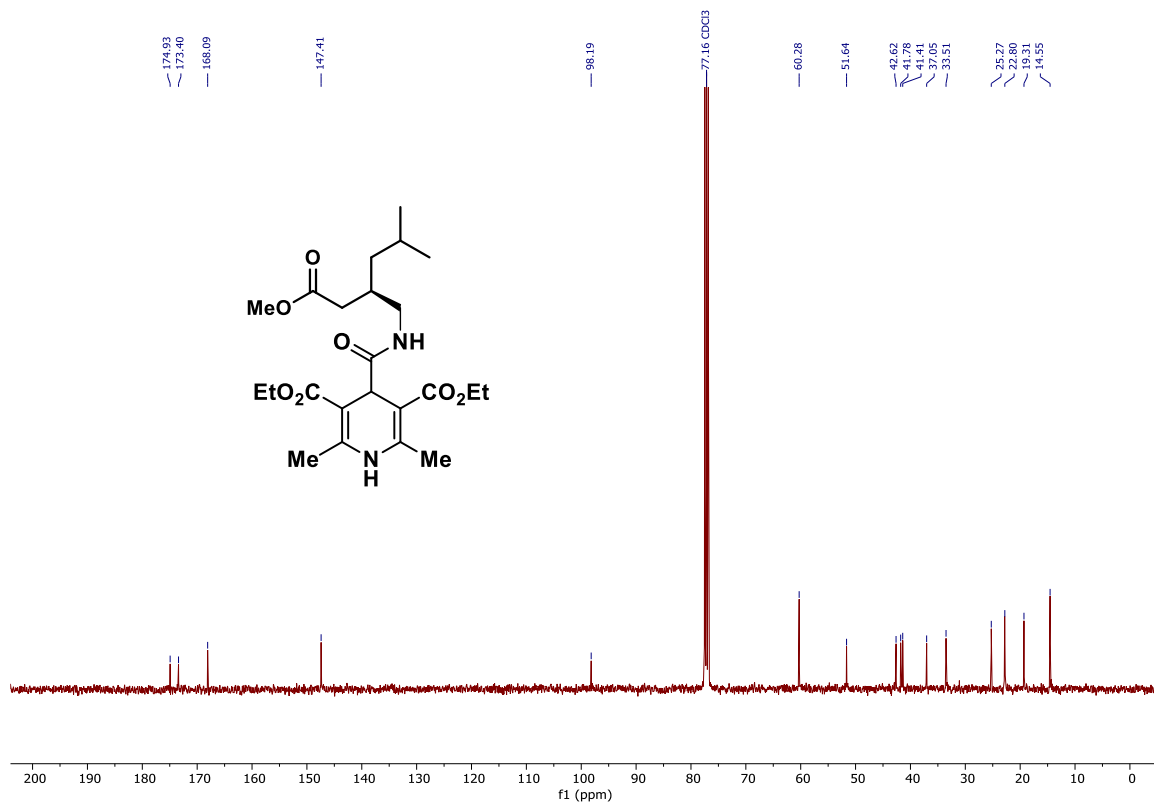
Espectro de RMN ¹H do composto **2t** (400 MHz, CDCl₃).



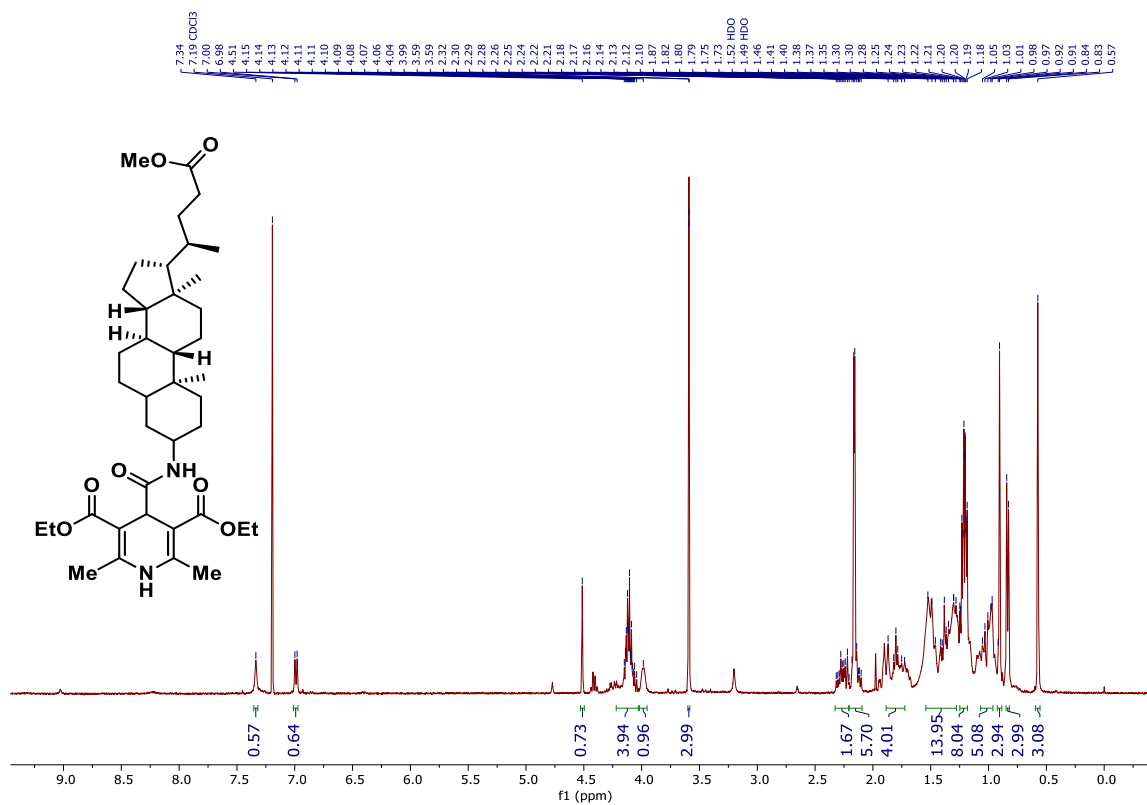
Espectro de RMN ¹³C do composto **2t** (100 MHz, CDCl₃).



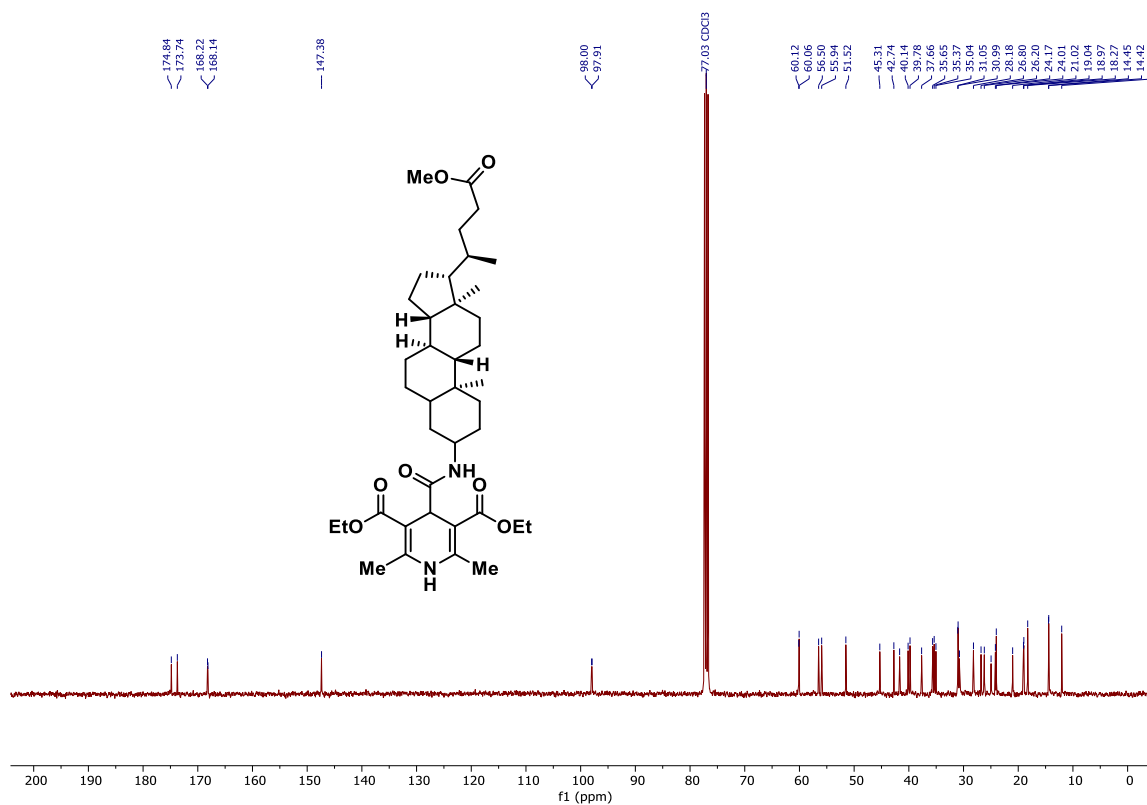
Espectro de RMN ¹H do composto **2u** (400 MHz, CDCl₃).



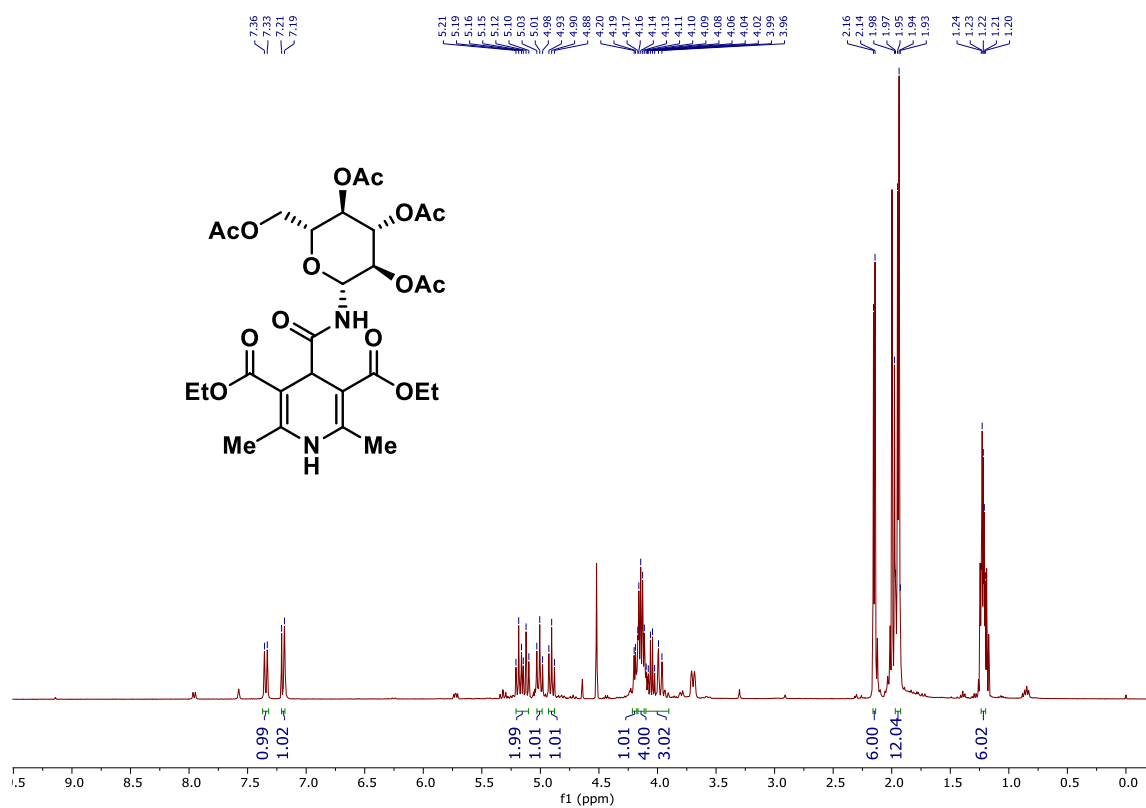
Espectro de RMN ¹³C do composto **2u** (100 MHz, CDCl₃).



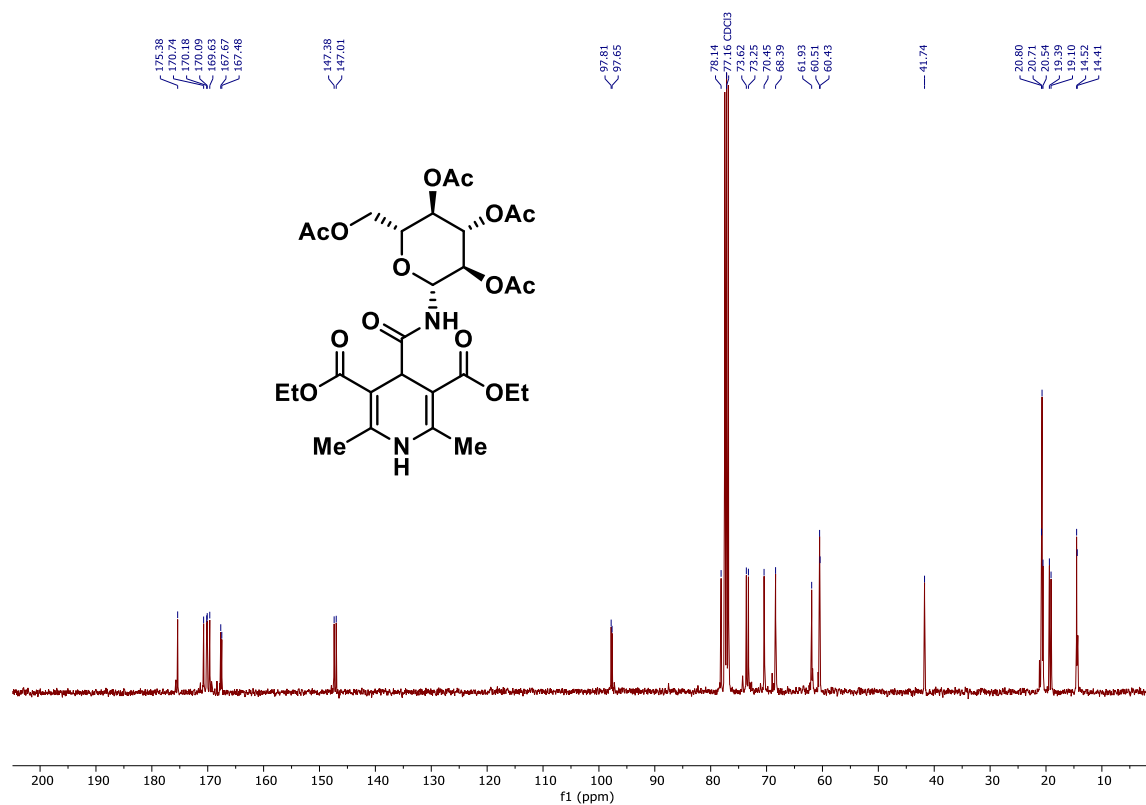
Espectro de RMN ¹H do composto **2v** (400 MHz, CDCl₃).



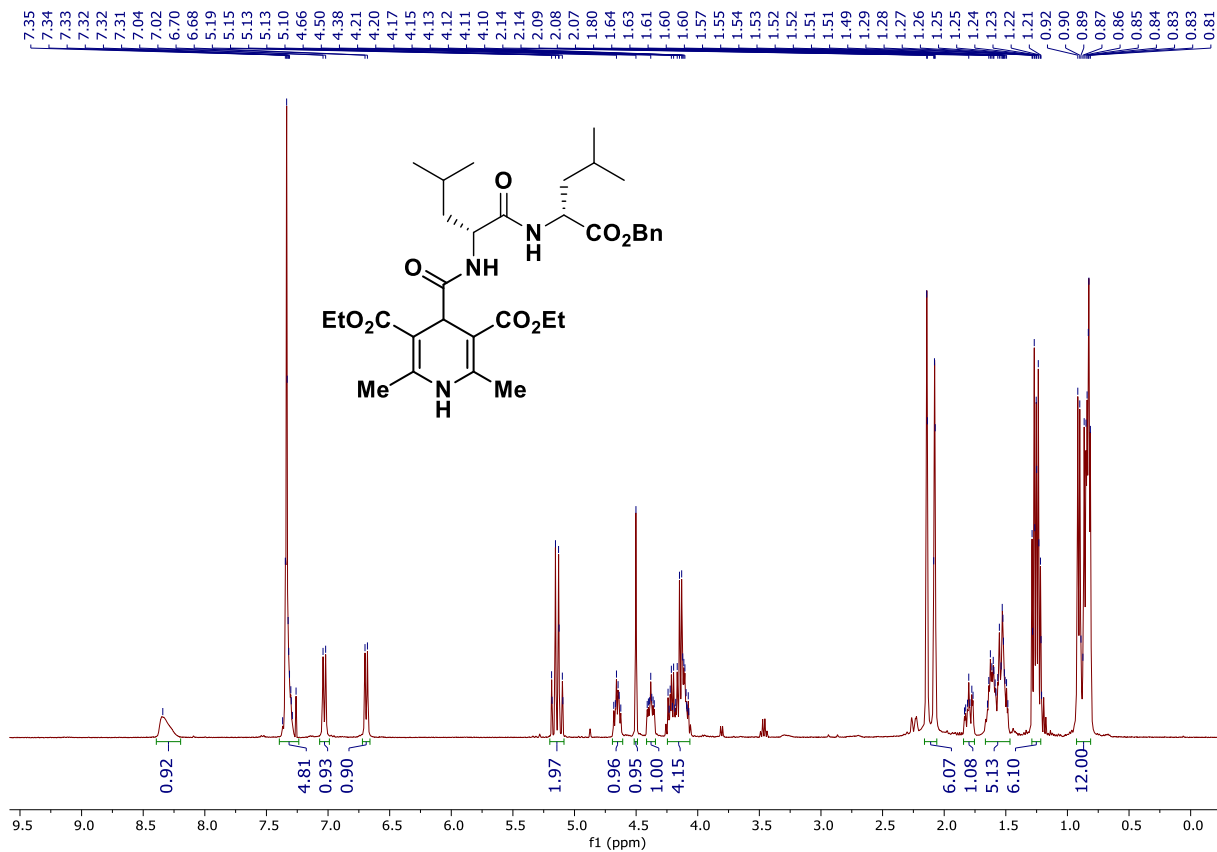
Espectro de RMN ¹³C do composto **2v** (100 MHz, CDCl₃).



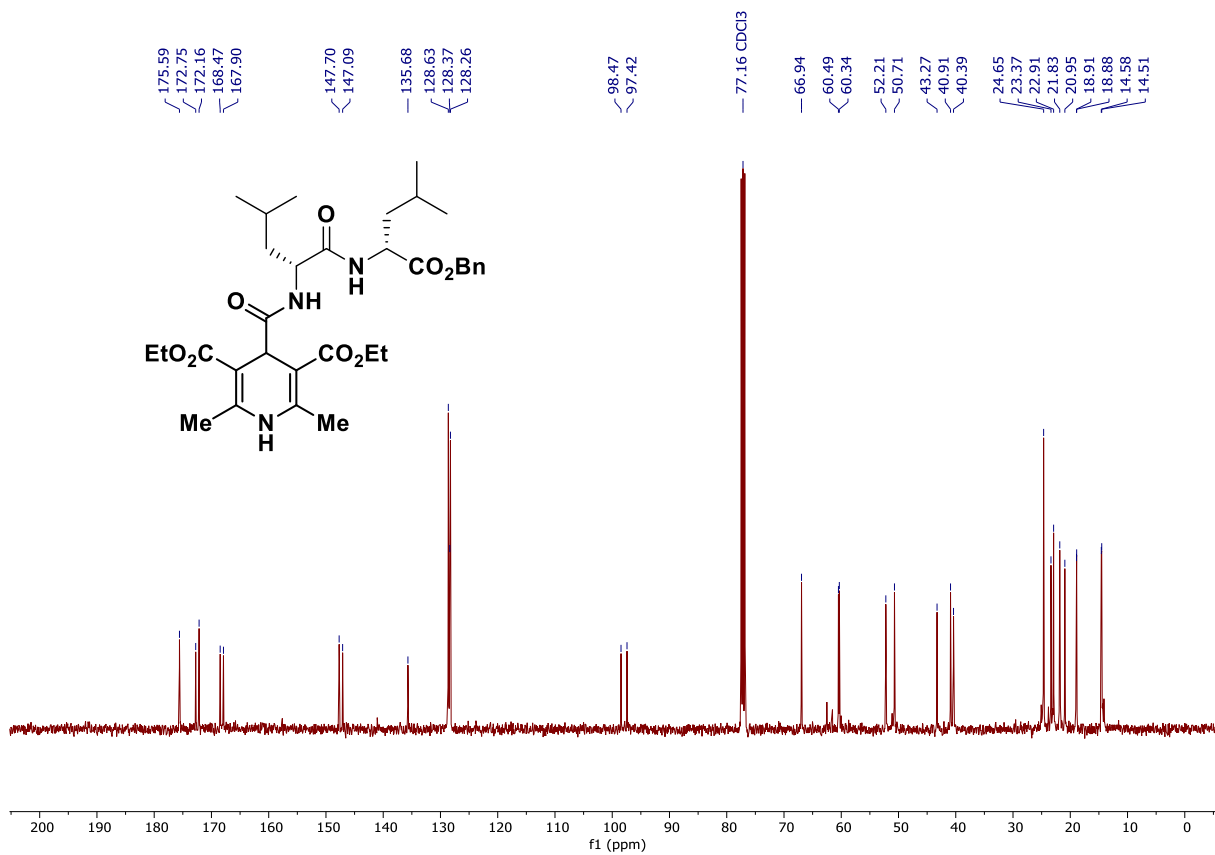
Espectro de RMN ¹H do composto **2w** (400 MHz, CDCl₃).



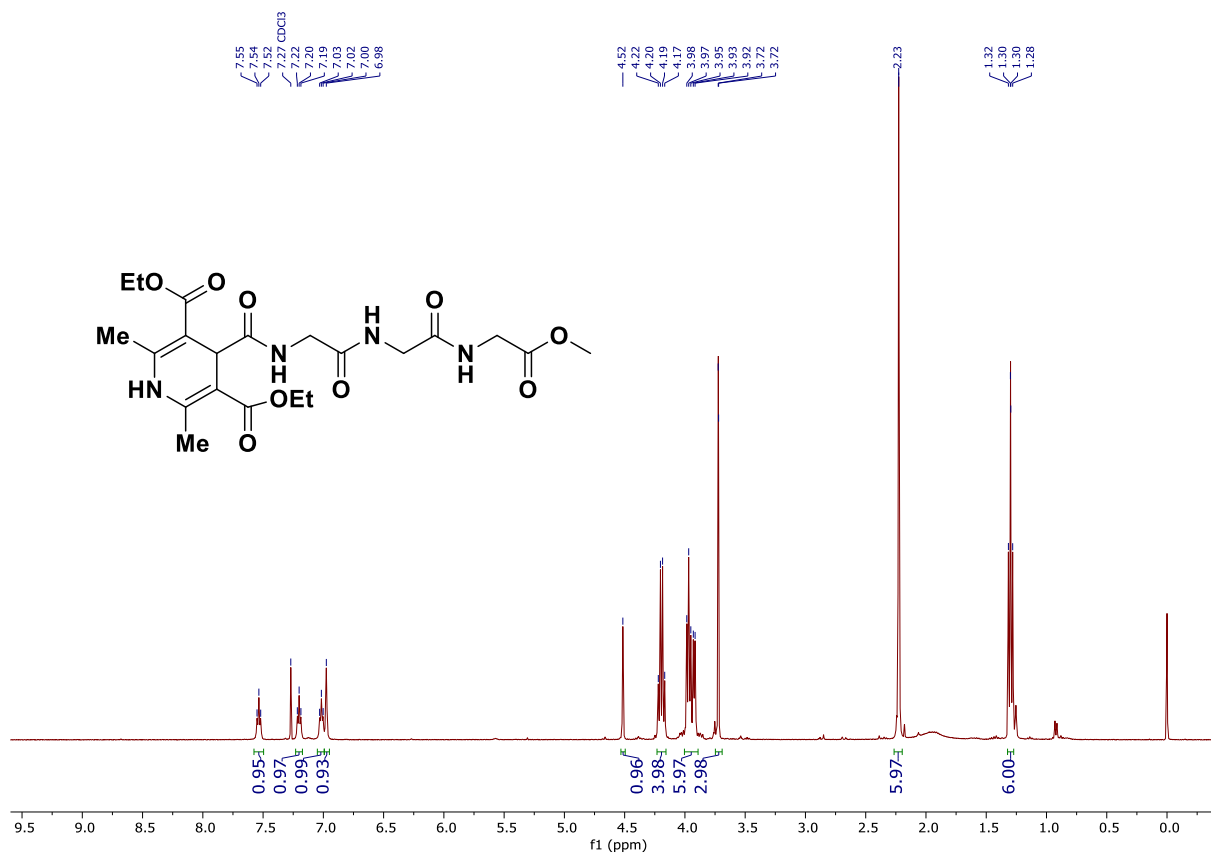
Espectro de RMN ¹³C do composto **2w** (100 MHz, CDCl₃).



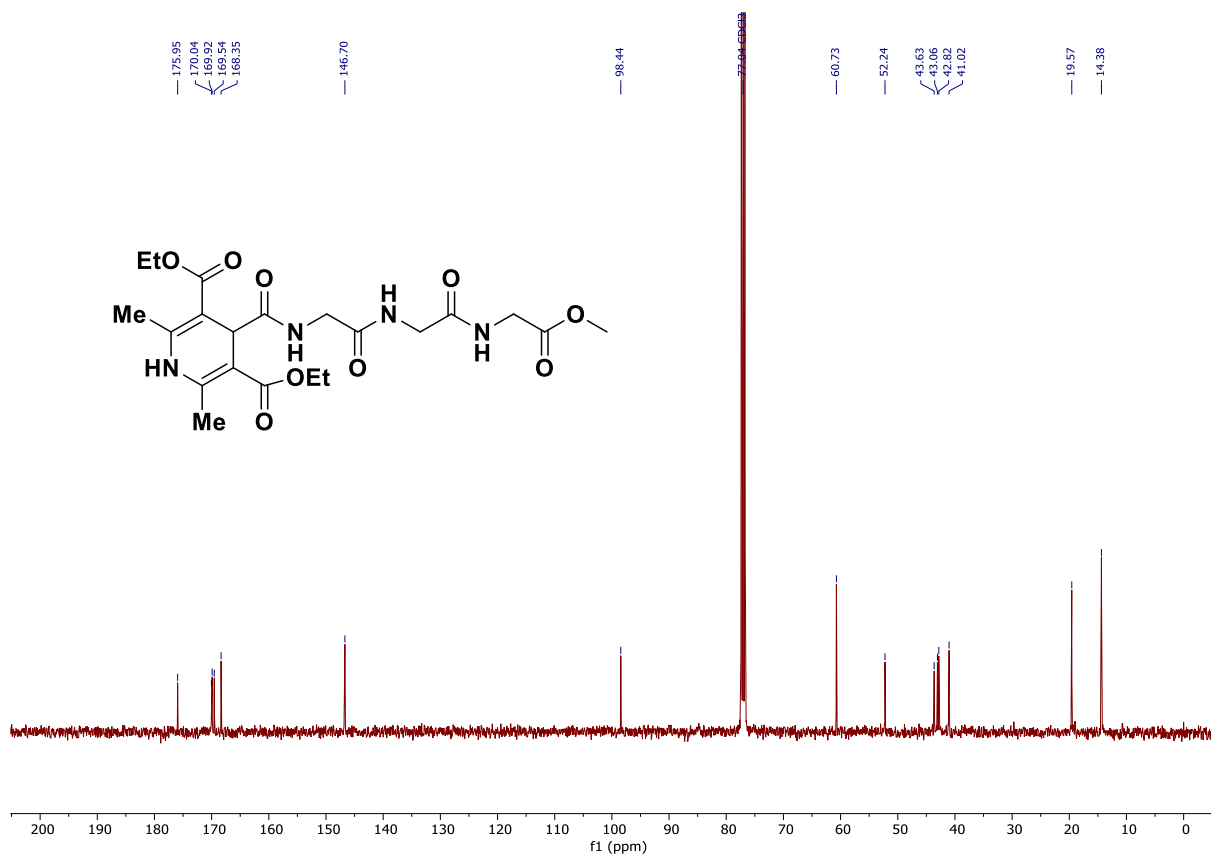
Espectro de RMN ^1H do composto **2x** (400 MHz, CDCl_3).



Espectro de RMN ^{13}C do composto **2x** (100 MHz, CDCl_3).

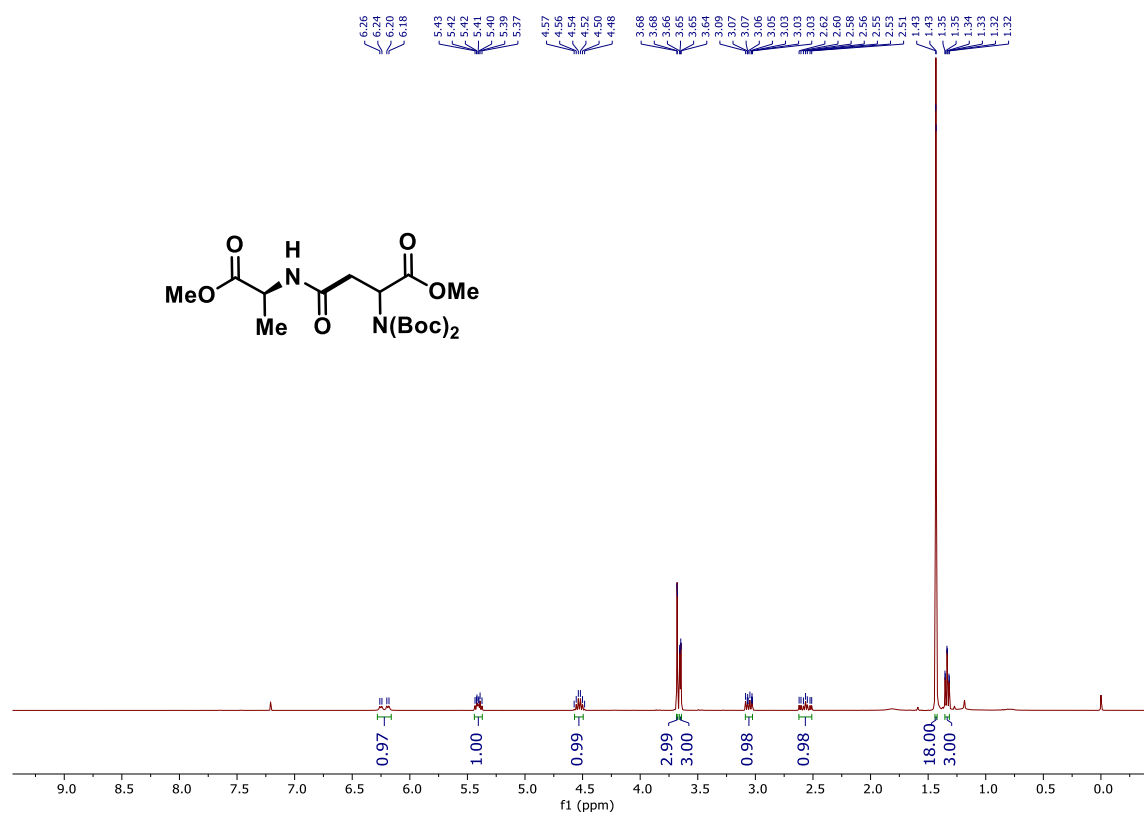


Espectro de RMN ^1H do composto **2y** (400 MHz, CDCl_3).

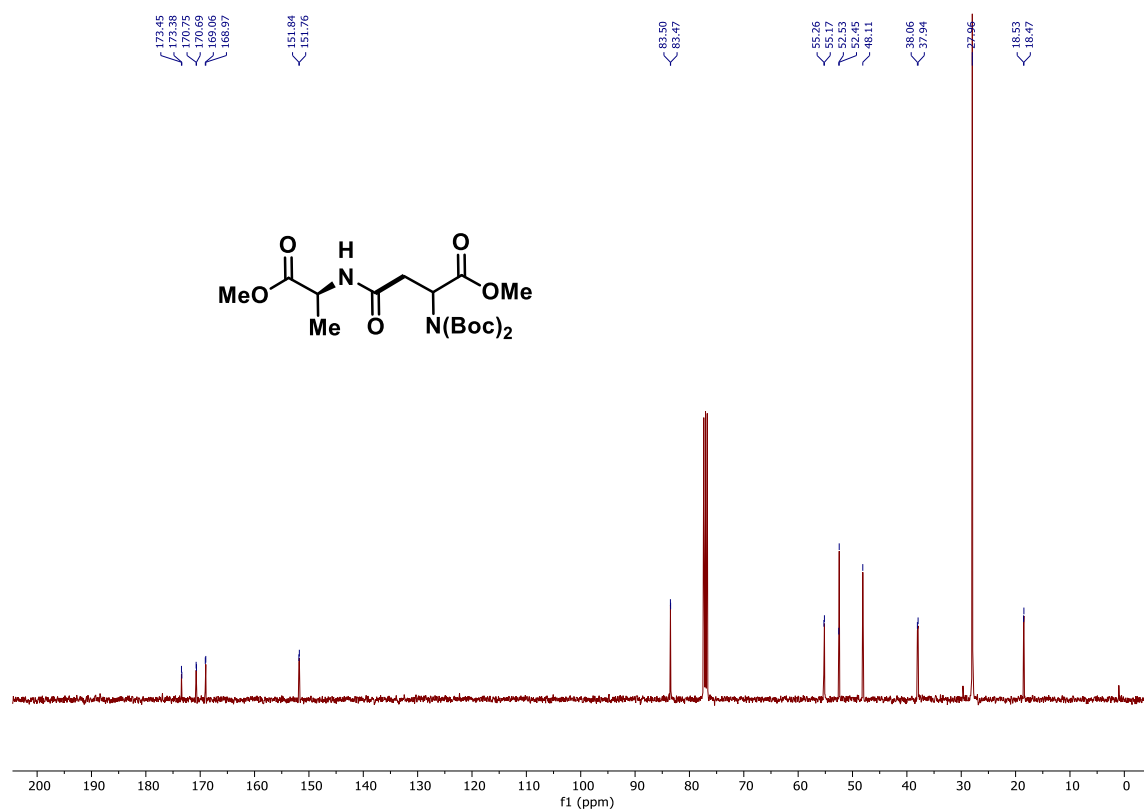


Espectro de RMN ^{13}C do composto **2y** (100 MHz, CDCl_3).

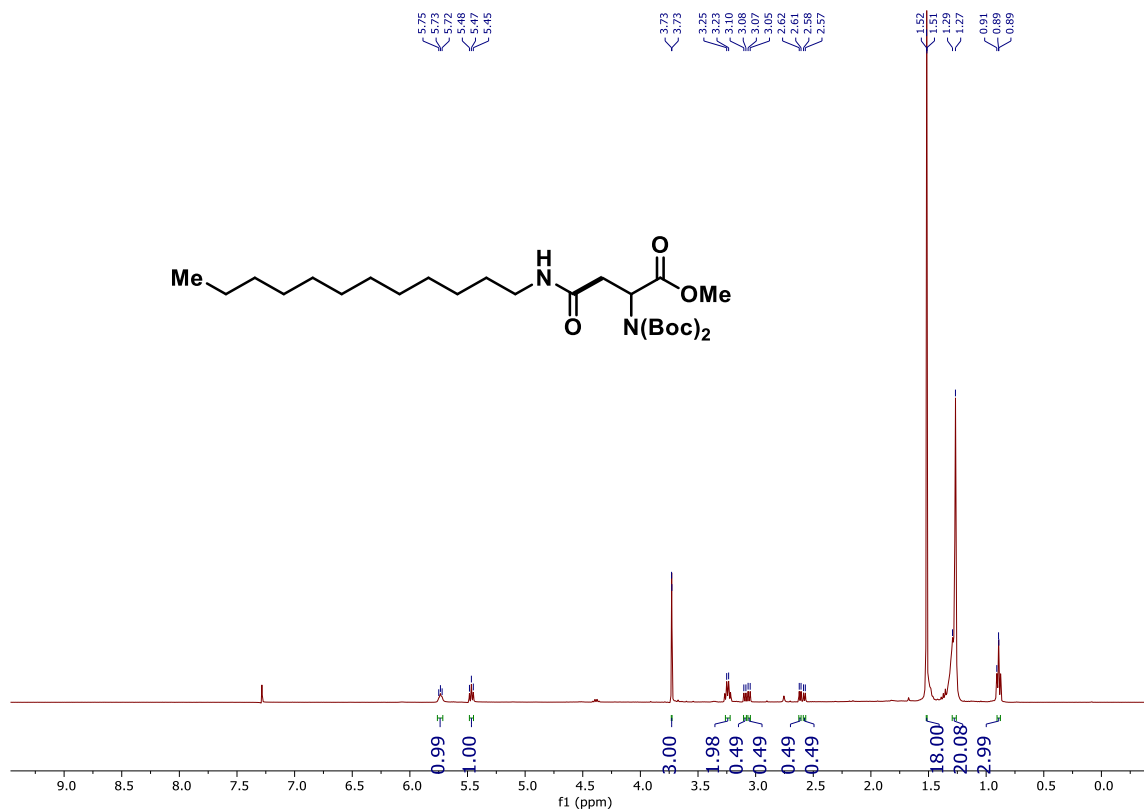
Espectros de RMN – Produtos reação foto 3a-z



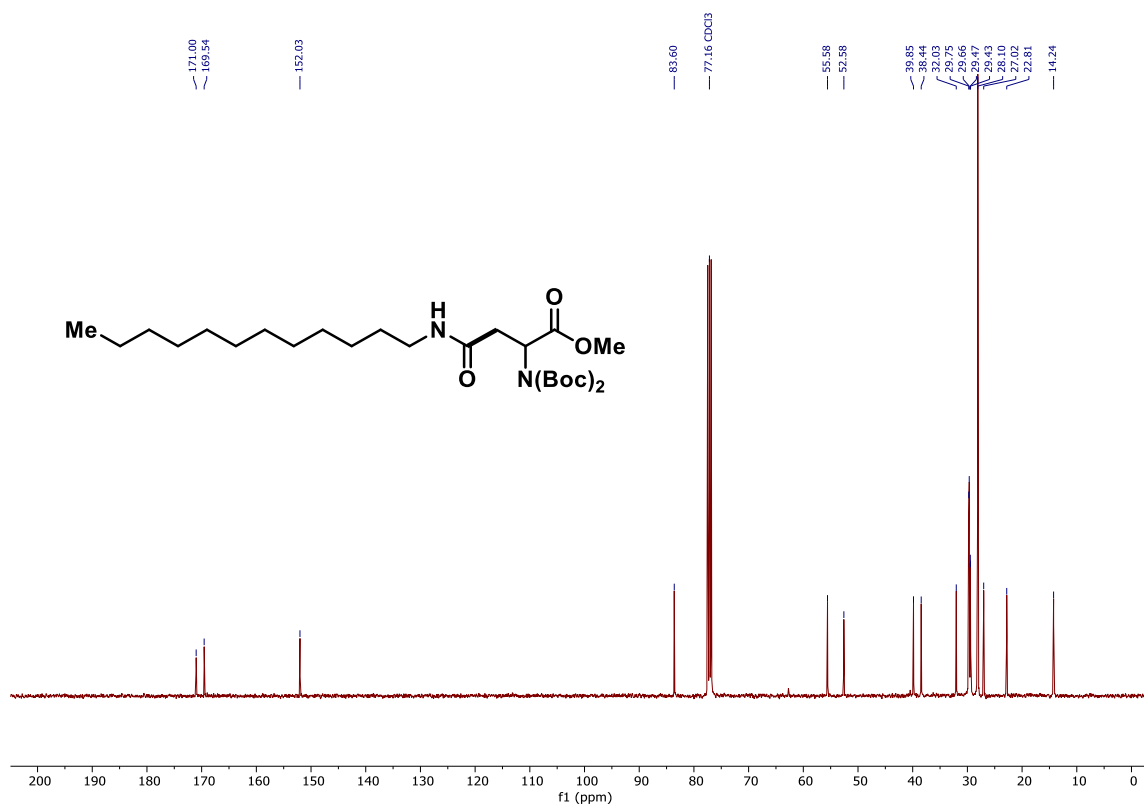
Espectro de RMN ¹H do composto **3a** (400 MHz, CDCl₃).



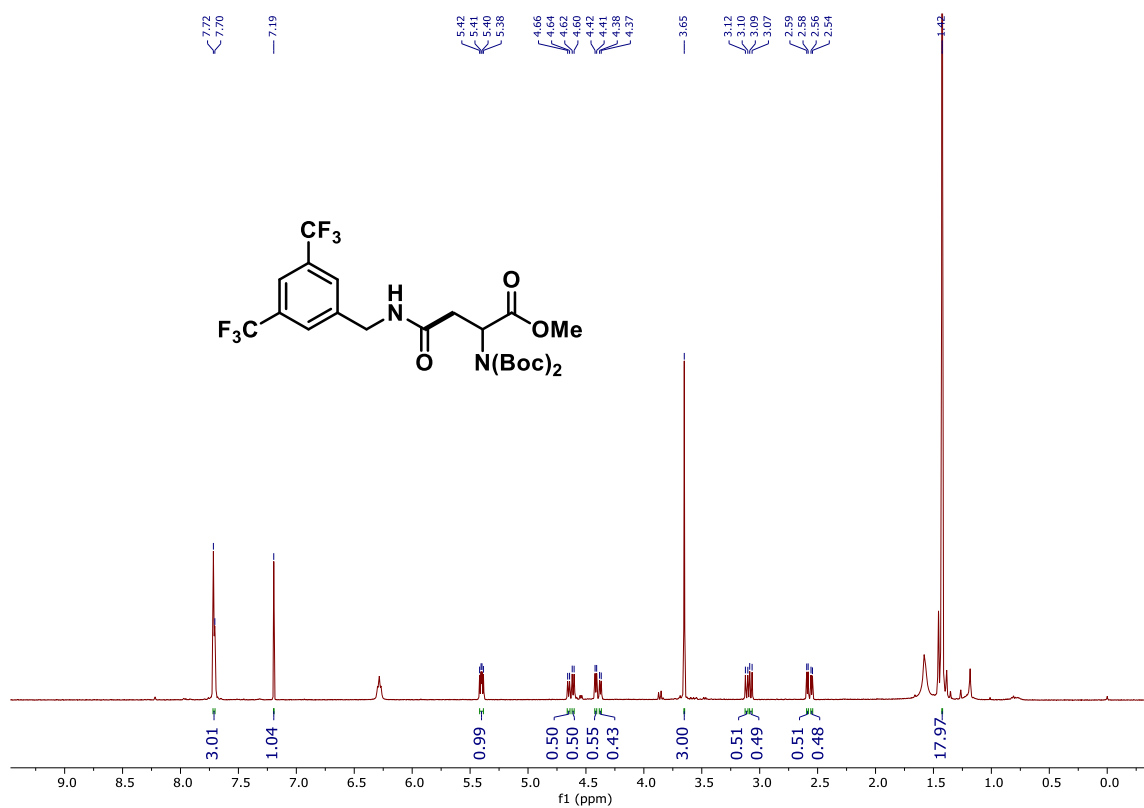
Espectro de RMN ¹³C do composto **3a** (100 MHz, CDCl₃).



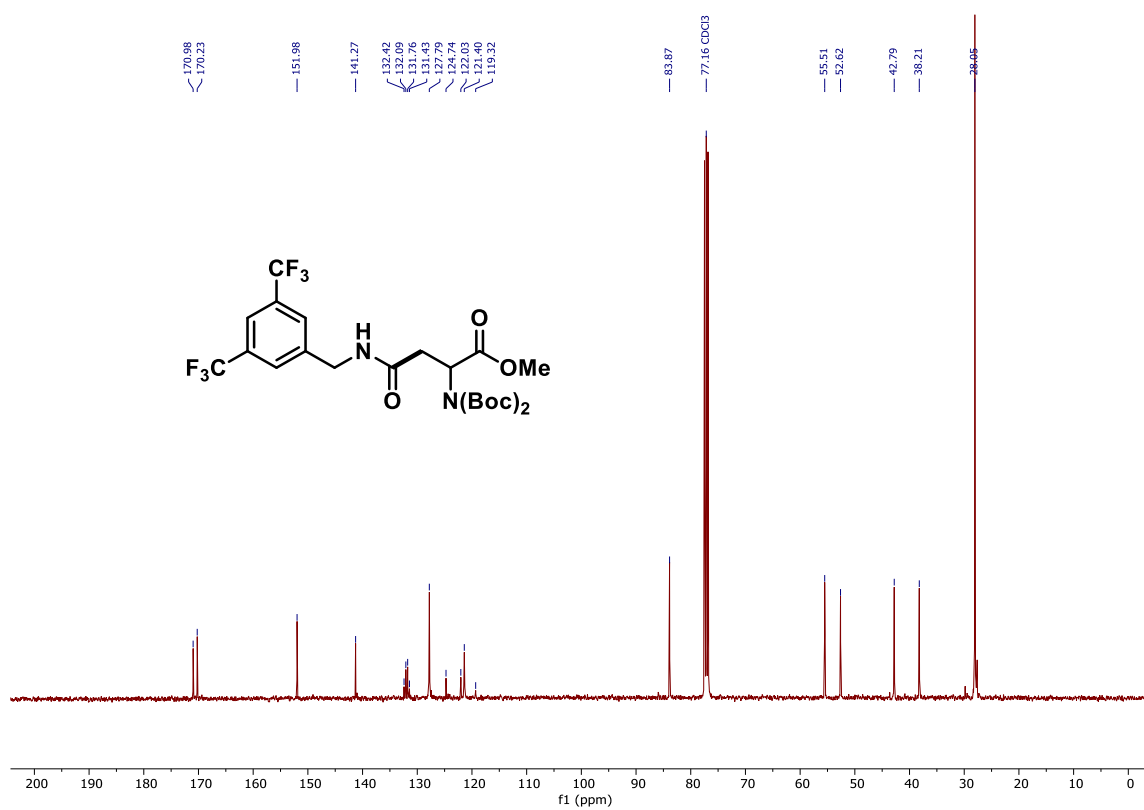
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** (400 MHz, CDCl₃).



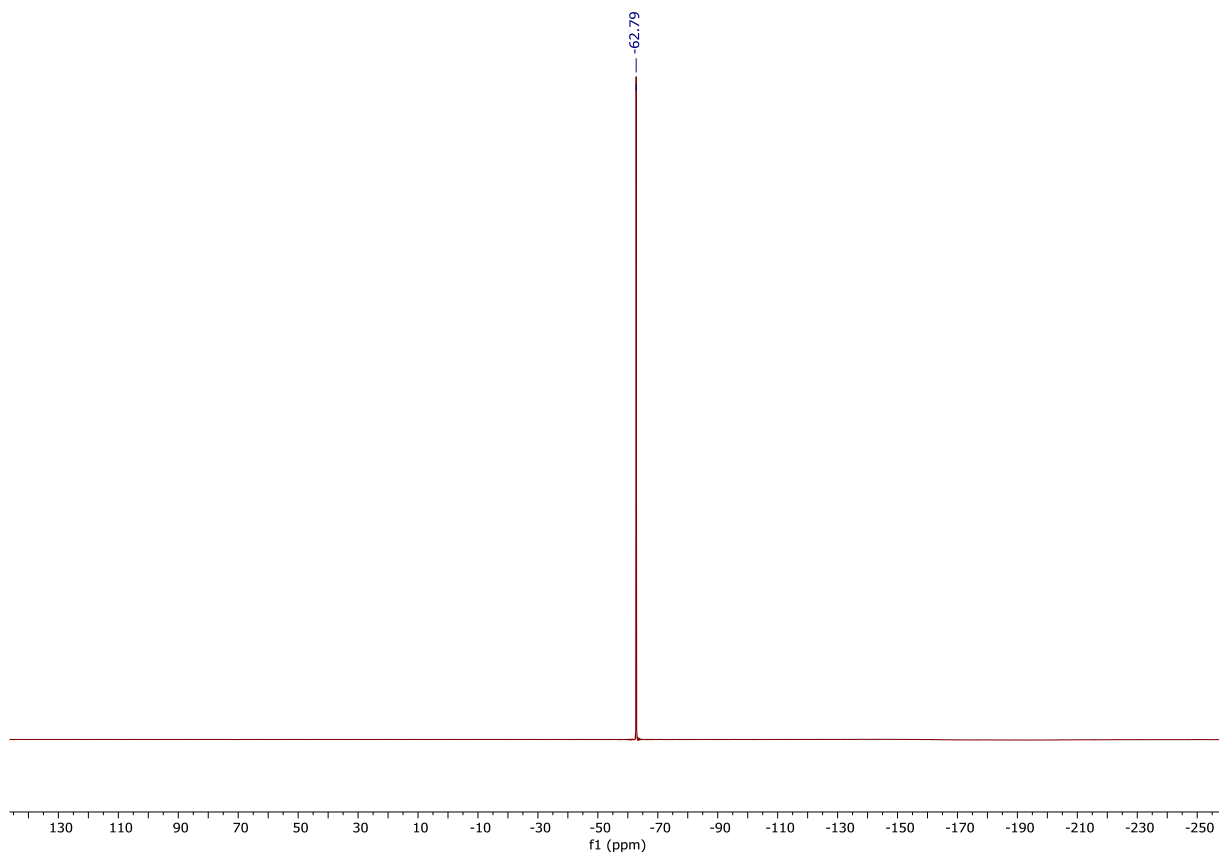
Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** (100 MHz, CDCl₃).



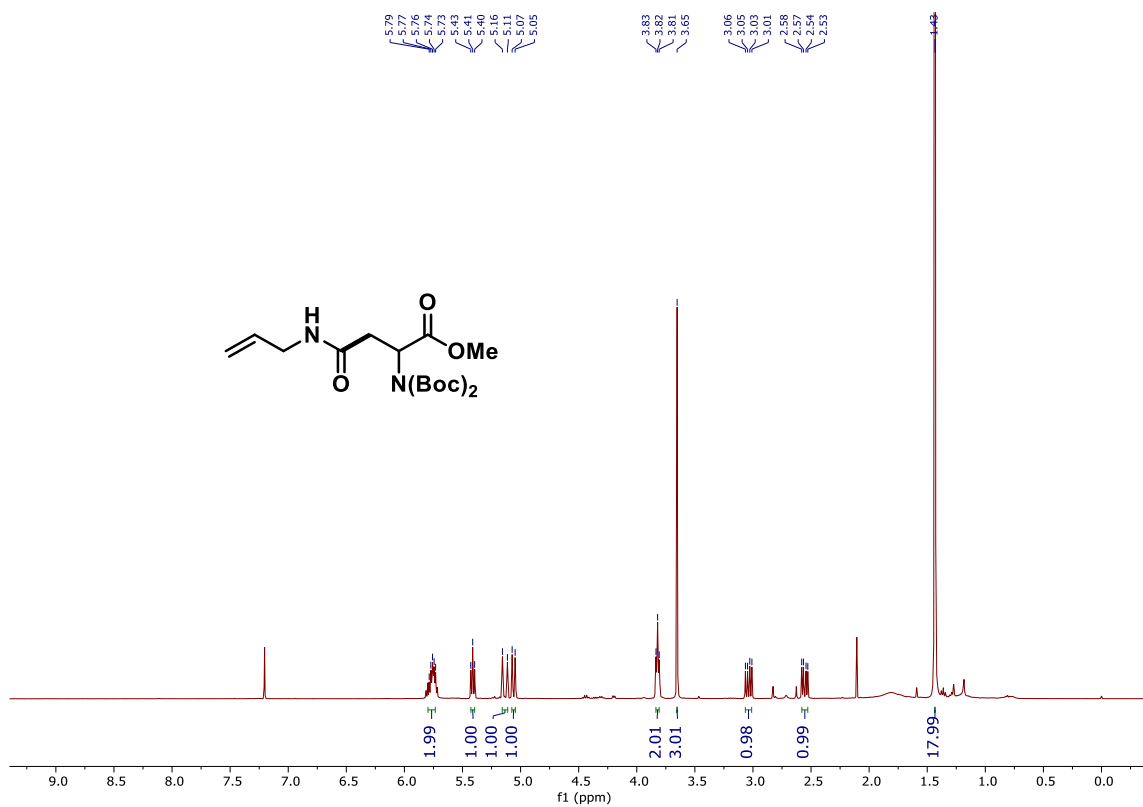
Espectro de RMN ¹H do composto **3c** (400 MHz, CDCl₃).



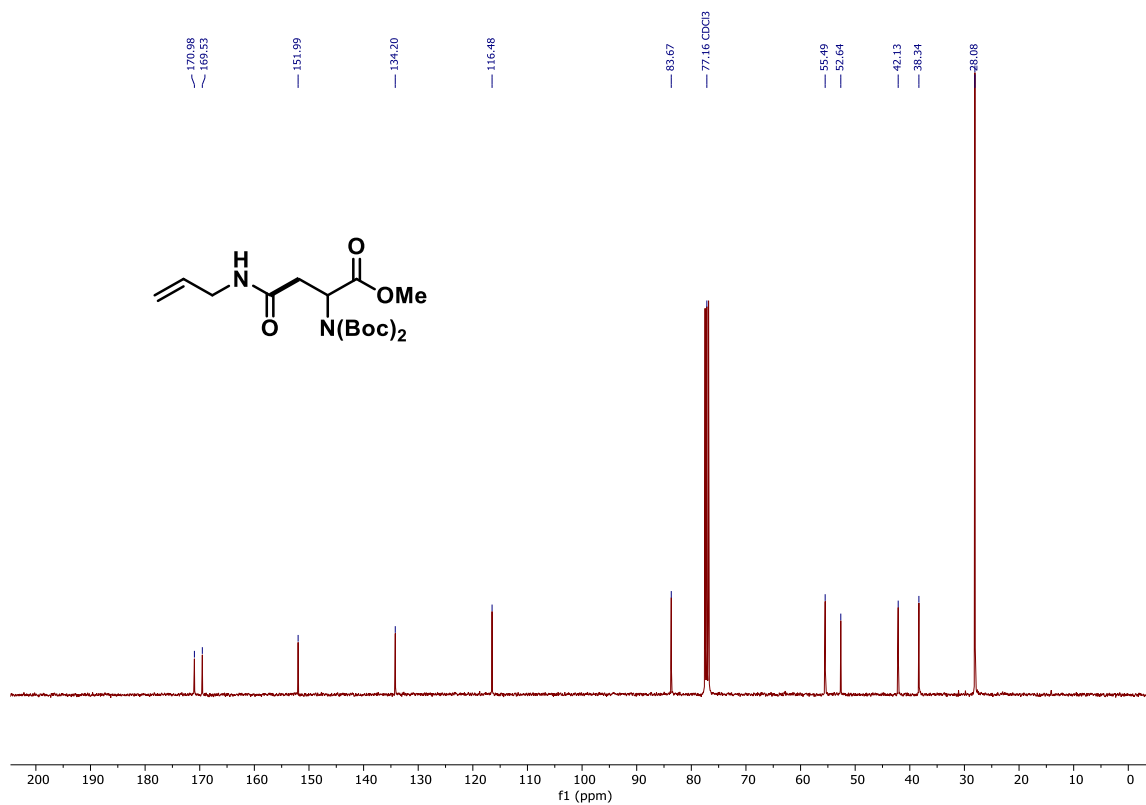
Espectro de RMN ¹³C do composto **3c** (100 MHz, CDCl₃).



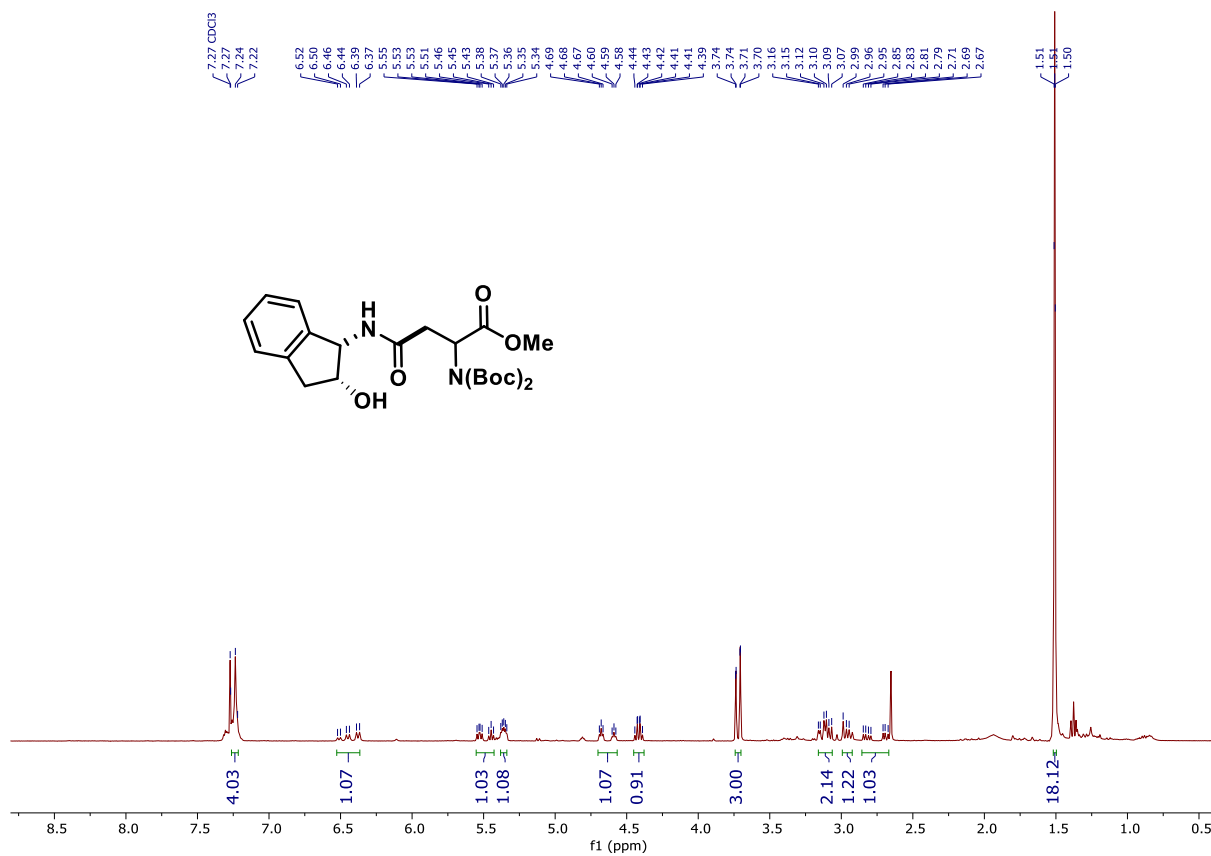
Espectro de RMN ^{19}F do composto **3c** (377 MHz, CDCl_3).



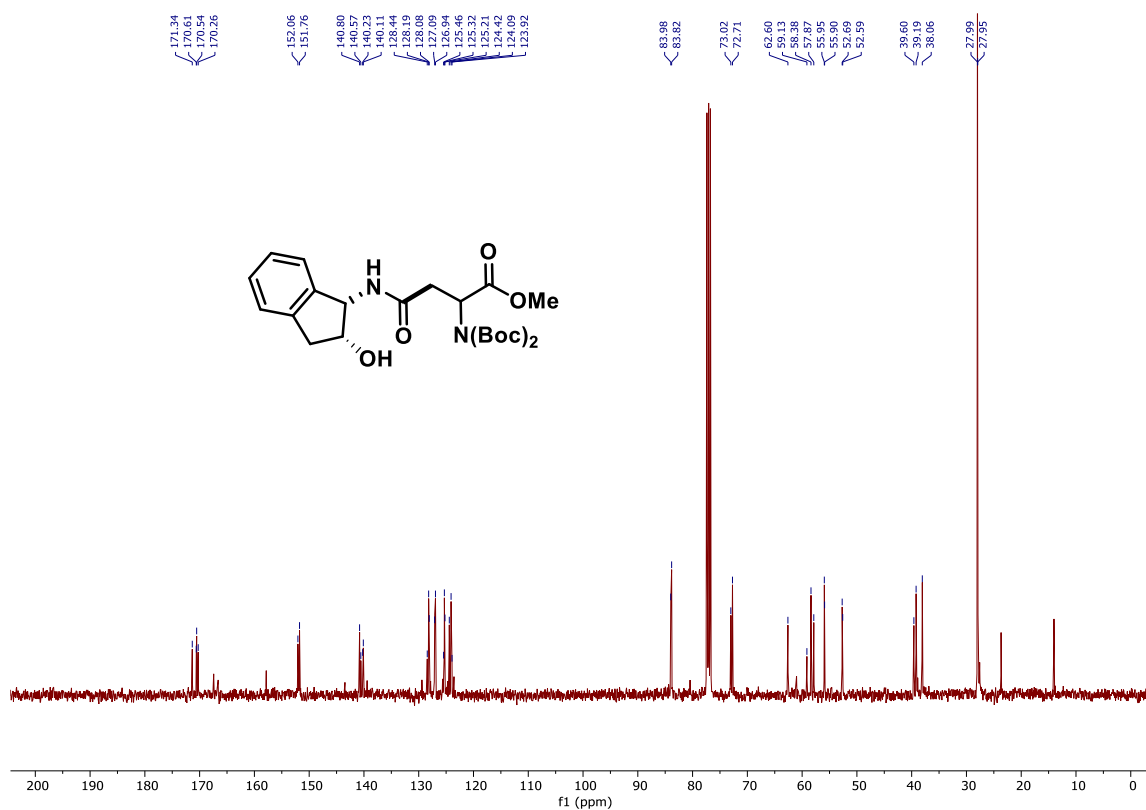
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** (400 MHz, CDCl_3).



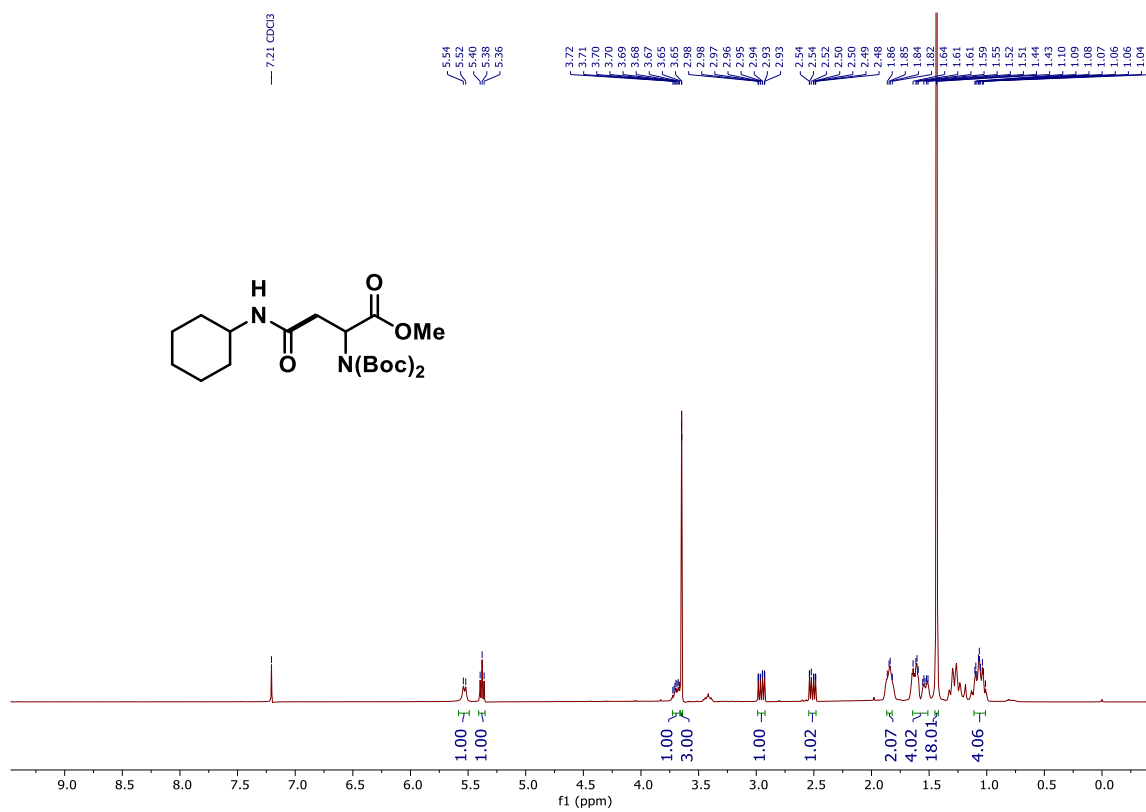
Espectro de RMN ¹³C do composto **3d** (100 MHz, CDCl₃).



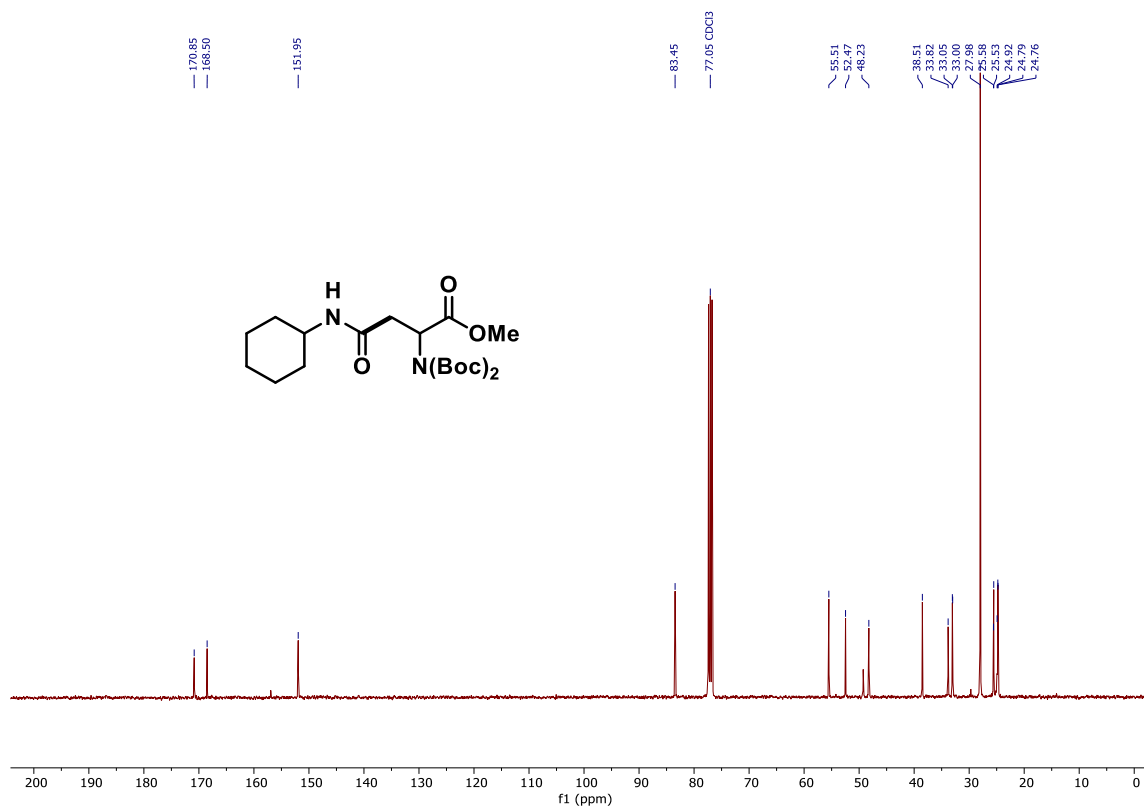
Espectro de RMN ¹H do composto **3e** (400 MHz, CDCl₃).



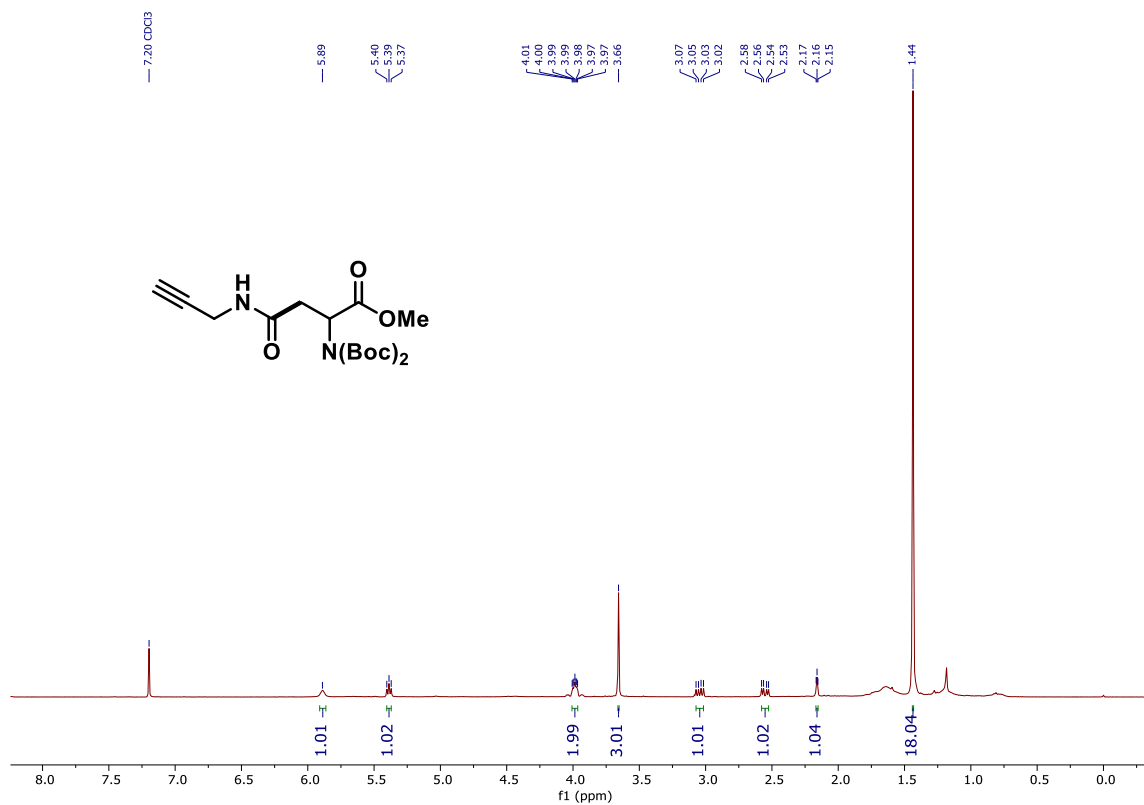
Espectro de RMN ¹³C do composto **3e** (100 MHz, CDCl₃).



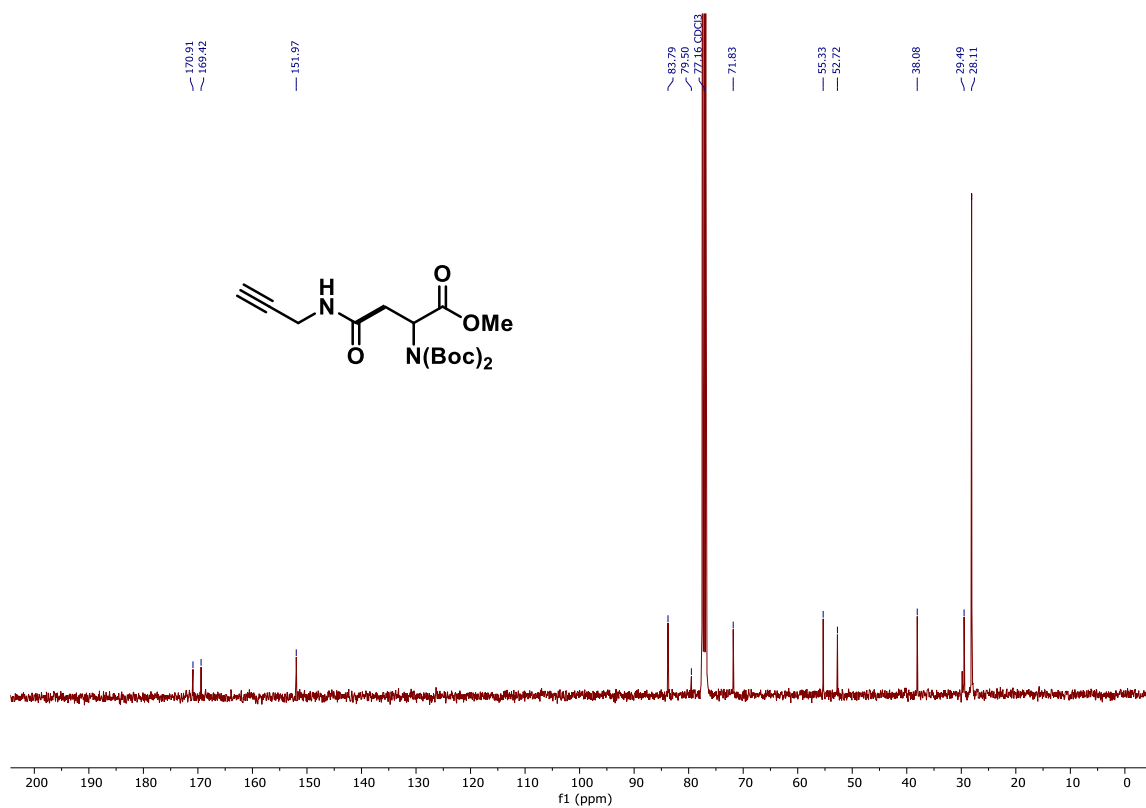
Espectro de RMN ¹H do composto **3f** (400 MHz, CDCl₃).



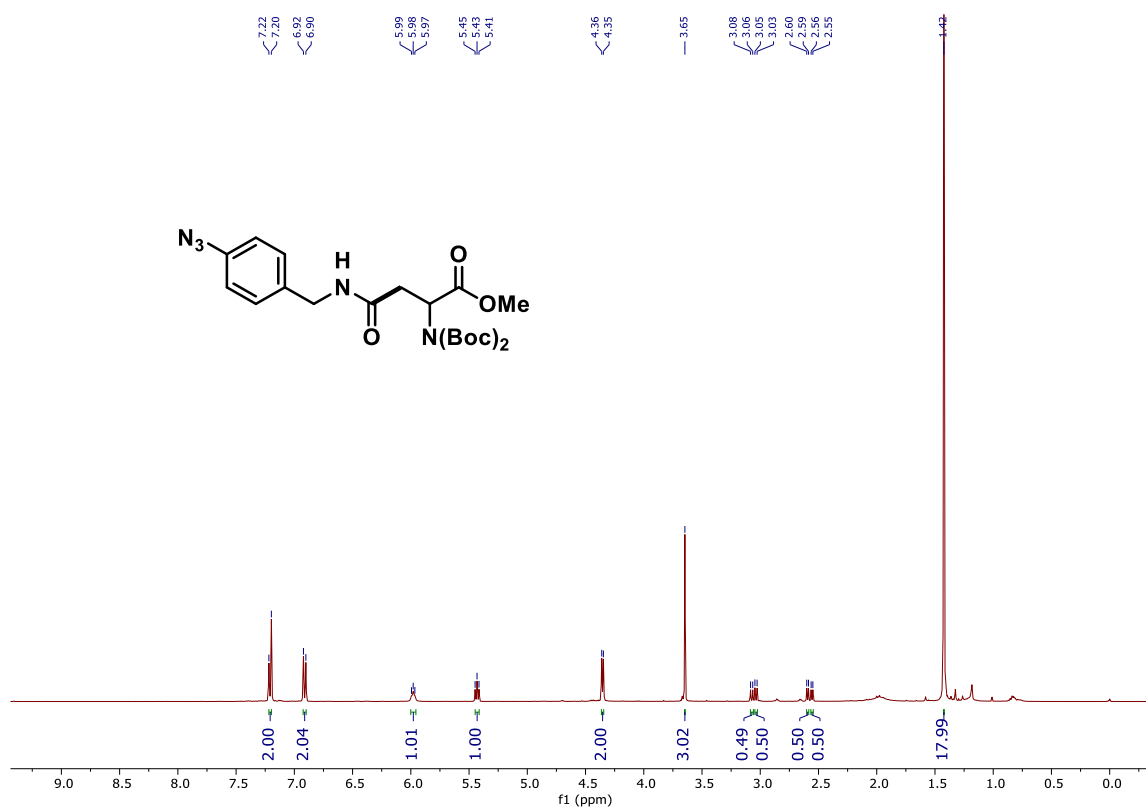
Espectro de RMN ¹³C do composto **3f** (100 MHz, CDCl₃).



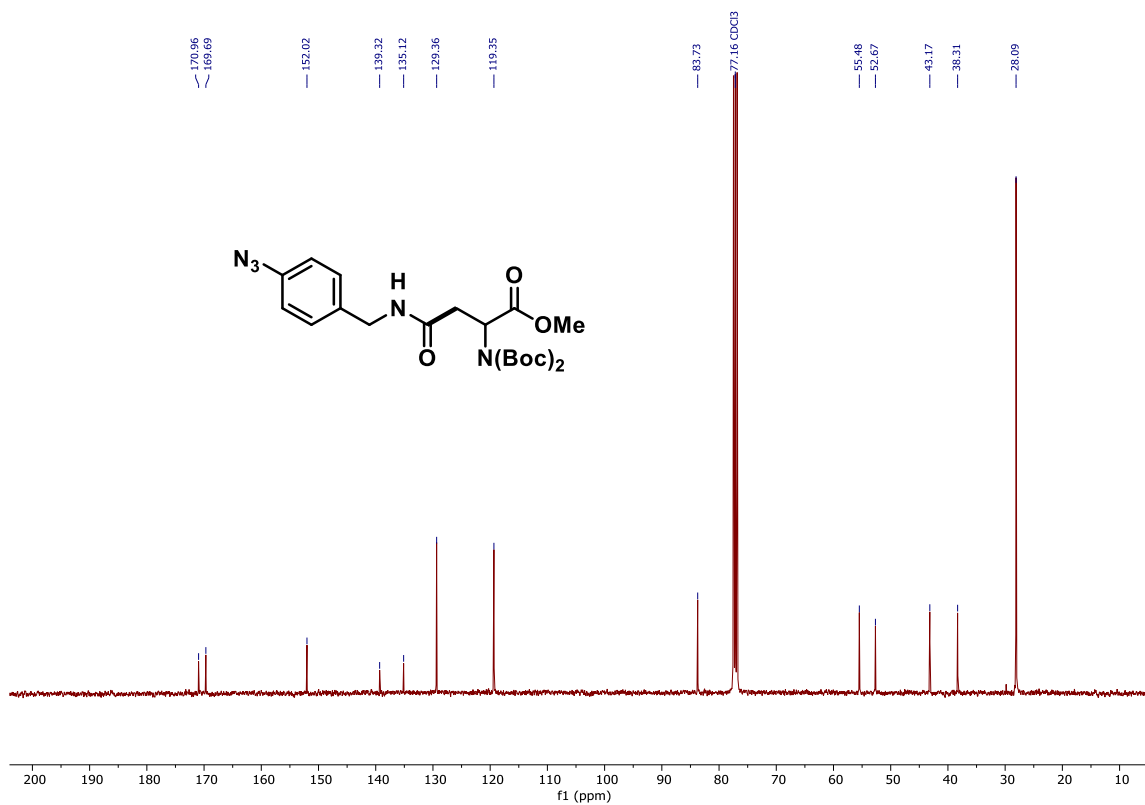
Espectro de RMN ¹H do composto **3g** (400 MHz, CDCl₃).



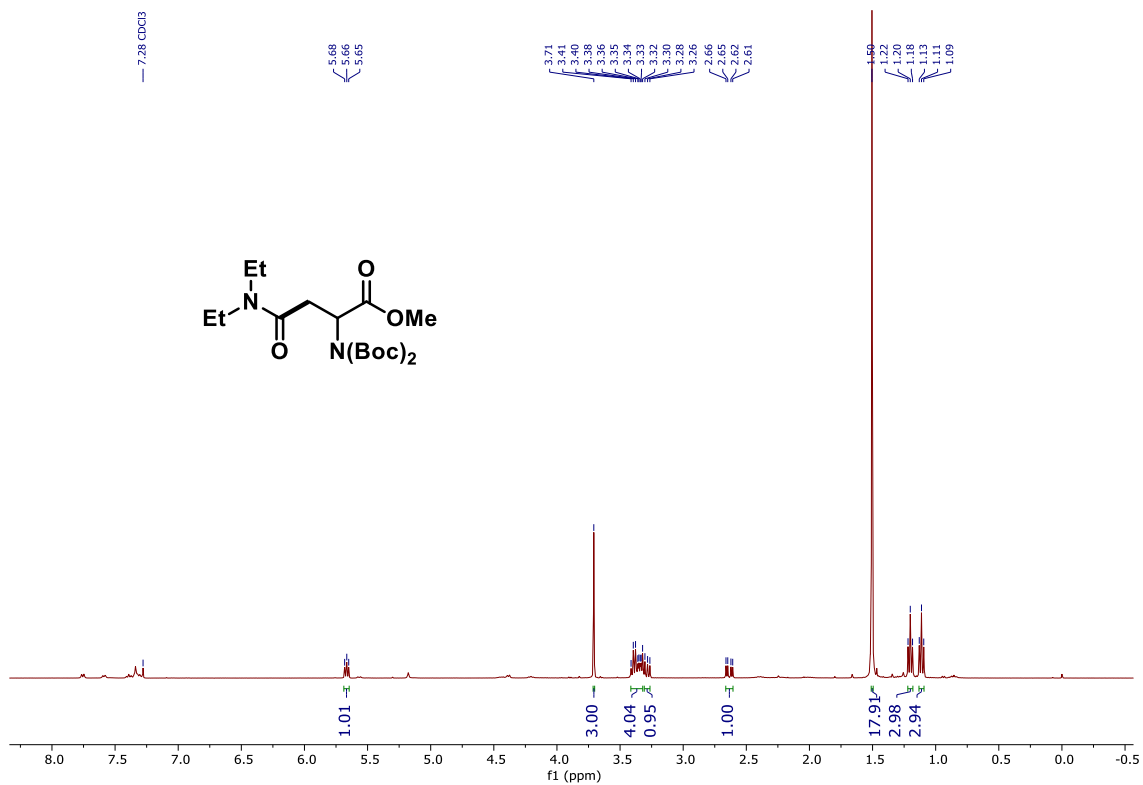
Espectro de RMN ¹³C do composto **3g** (100 MHz, CDCl₃).



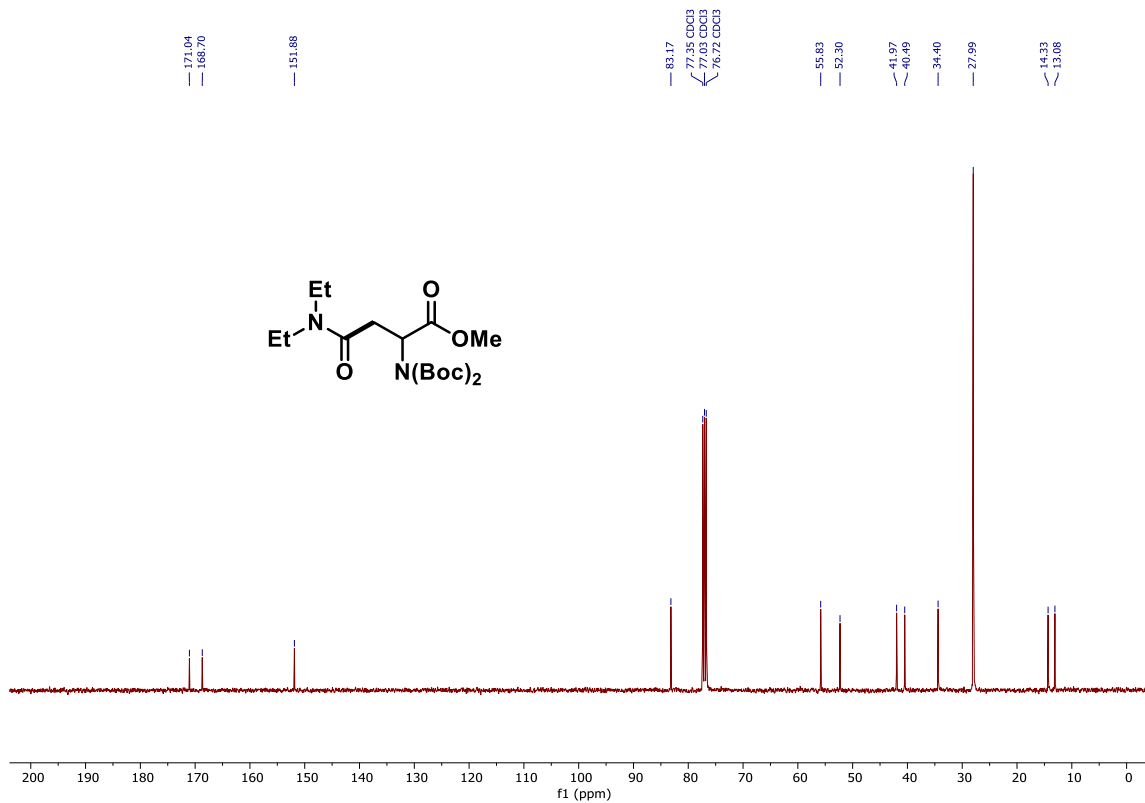
Espectro de RMN ¹H do composto **3h** (400 MHz, CDCl₃).



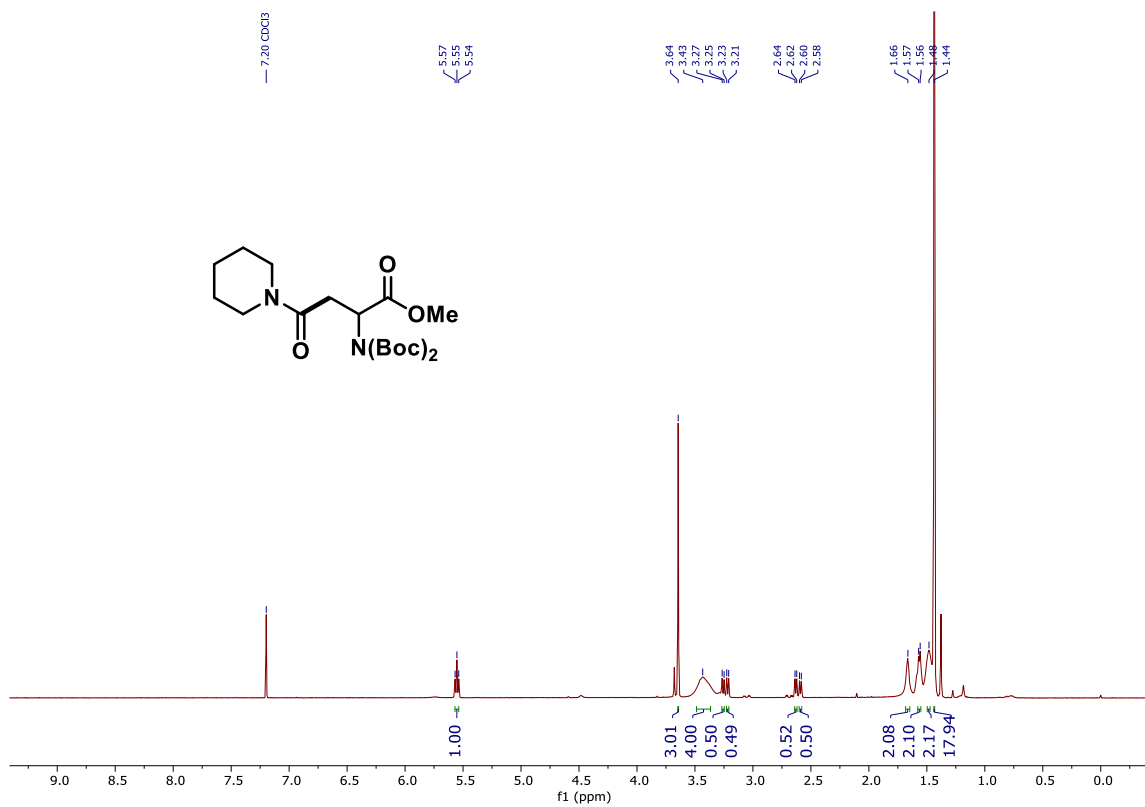
Espectro de RMN ¹³C do composto **3h** (100 MHz, CDCl₃).



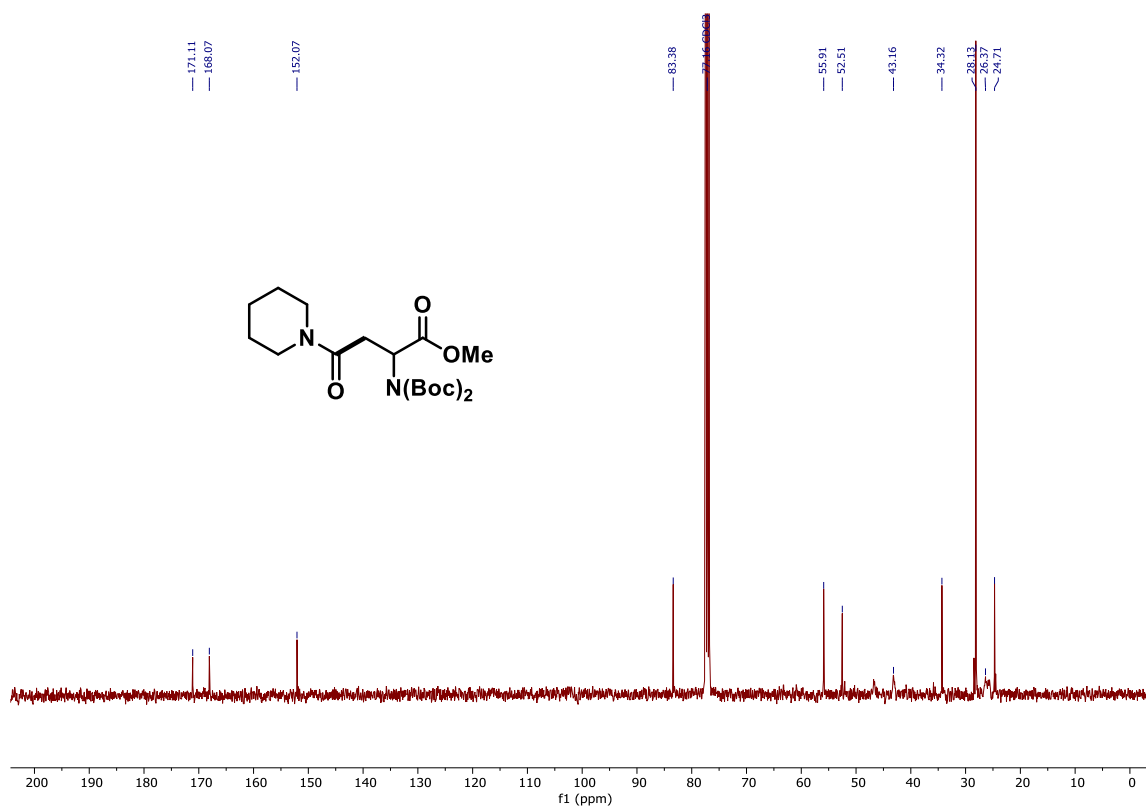
Espectro de RMN ¹H do composto **3i** (400 MHz, CDCl₃).



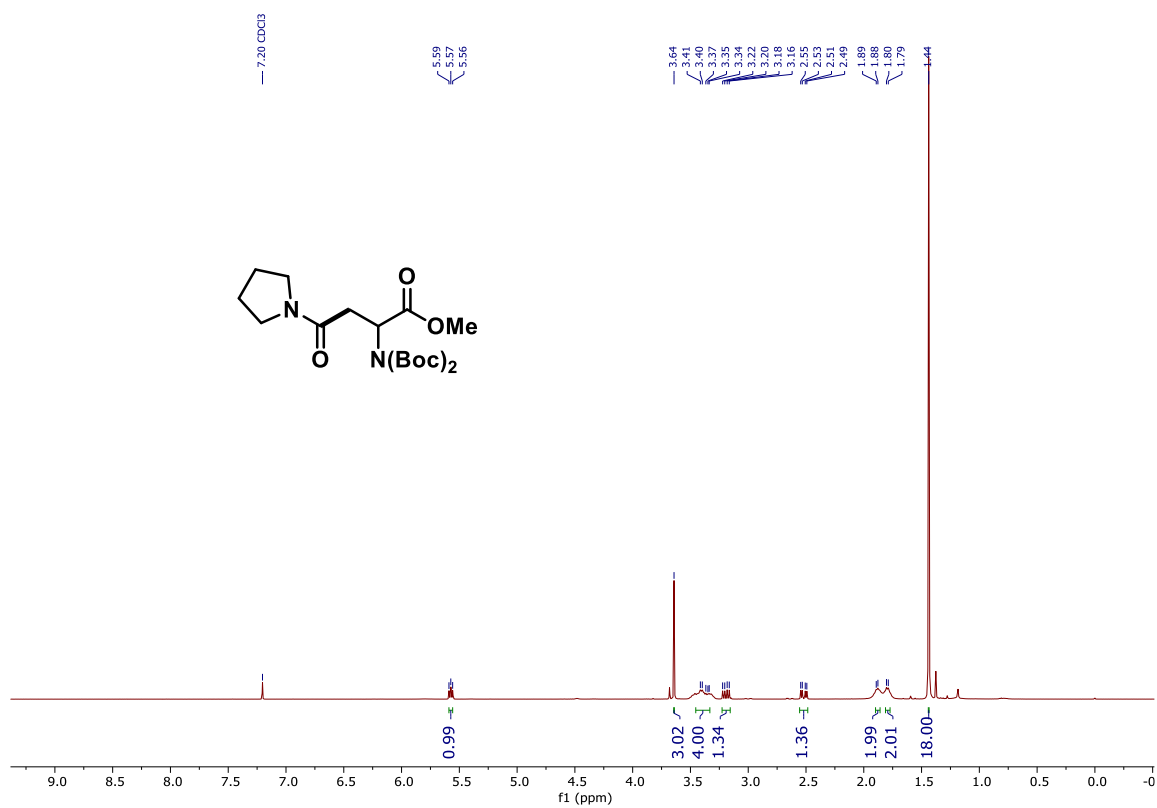
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** (100 MHz, CDCl_3).



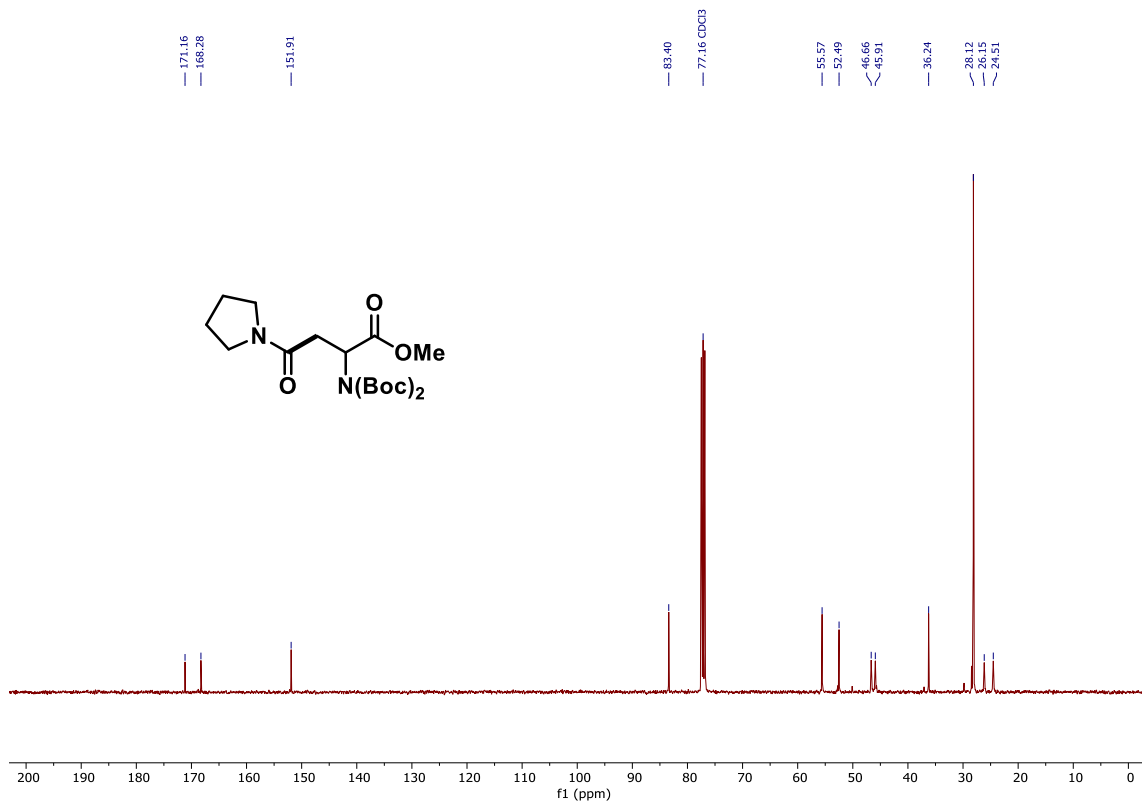
Espectro de ^1H NMR do composto **3j** (400 MHz, CDCl_3).



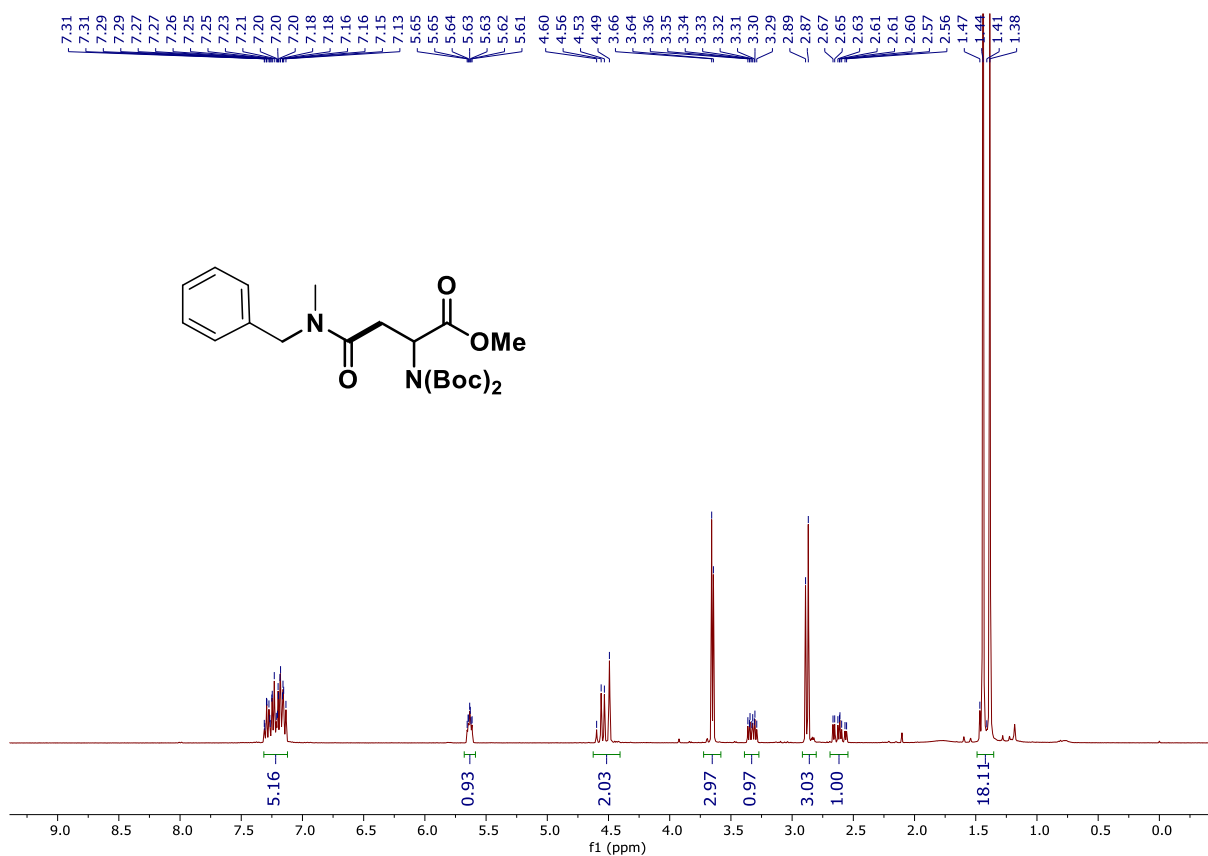
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** (100 MHz, CDCl_3).



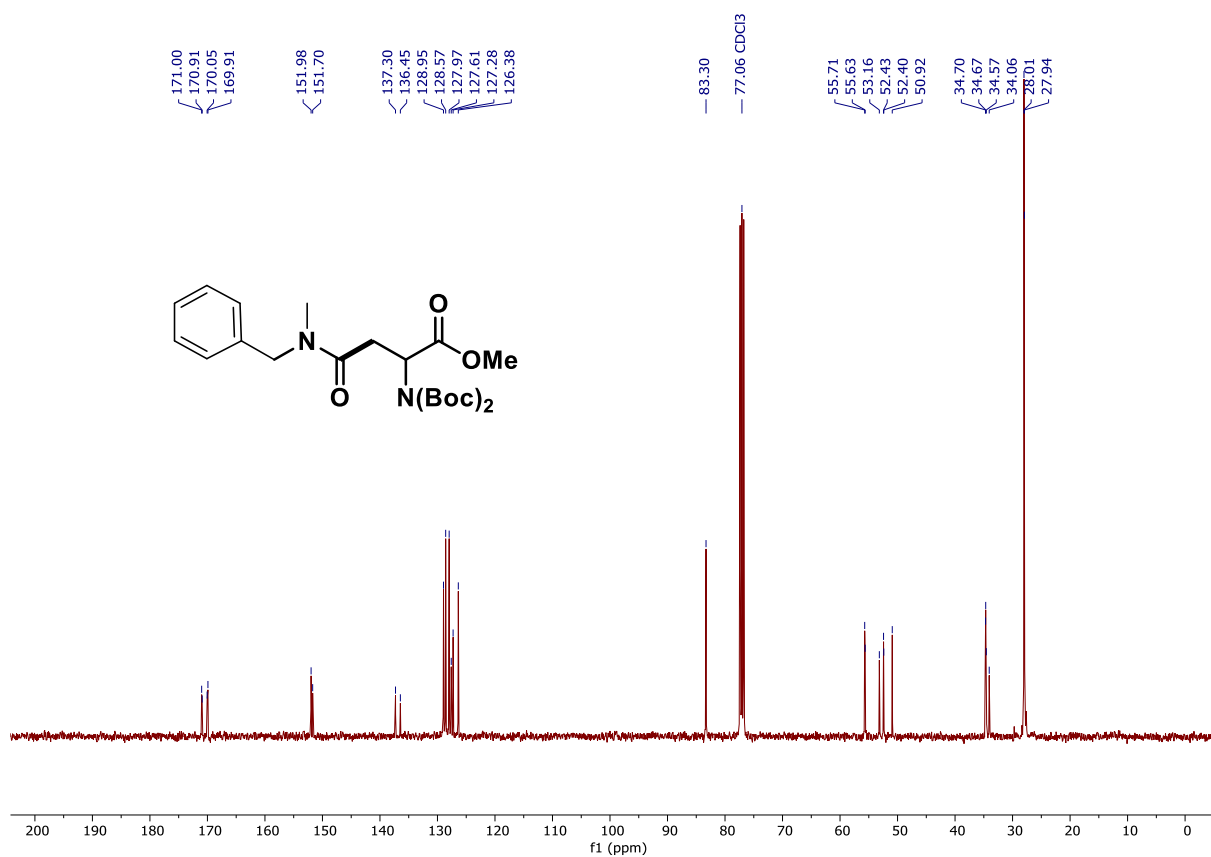
Espectro de ^1H NMR do composto **3k** (400 MHz, CDCl_3).



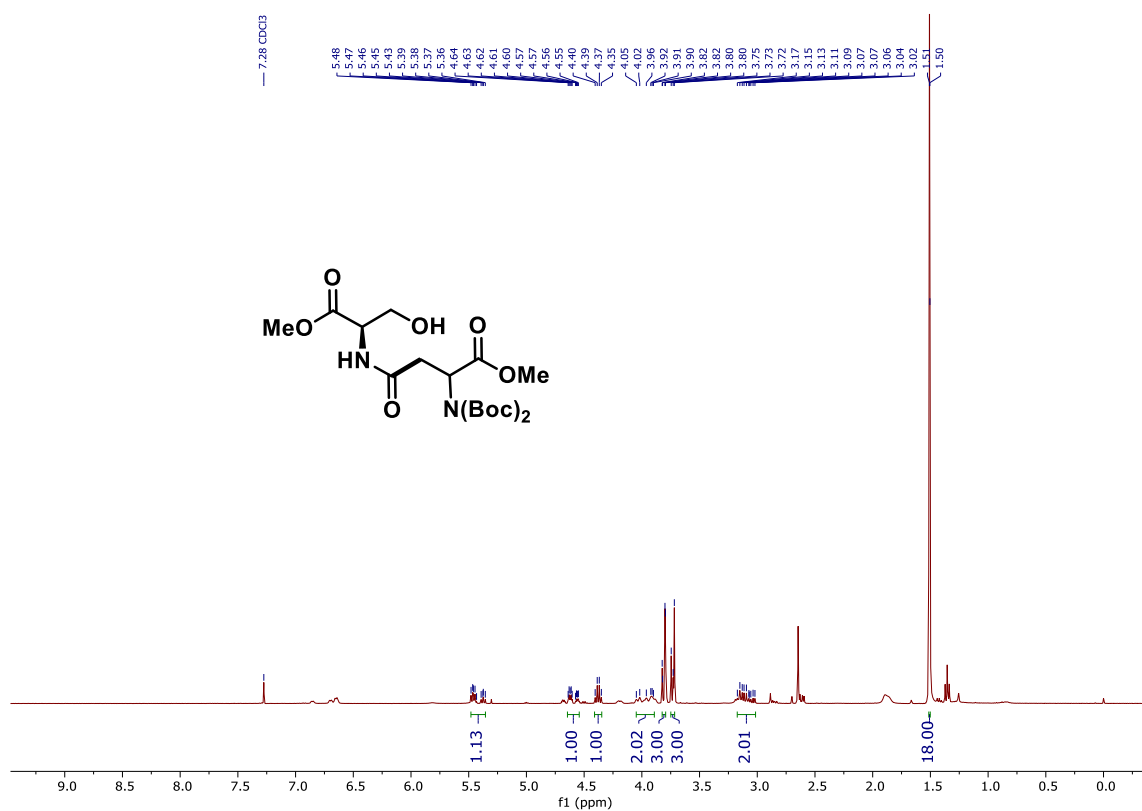
Espectro de RMN ¹³C do composto **3k** (100 MHz, CDCl₃).



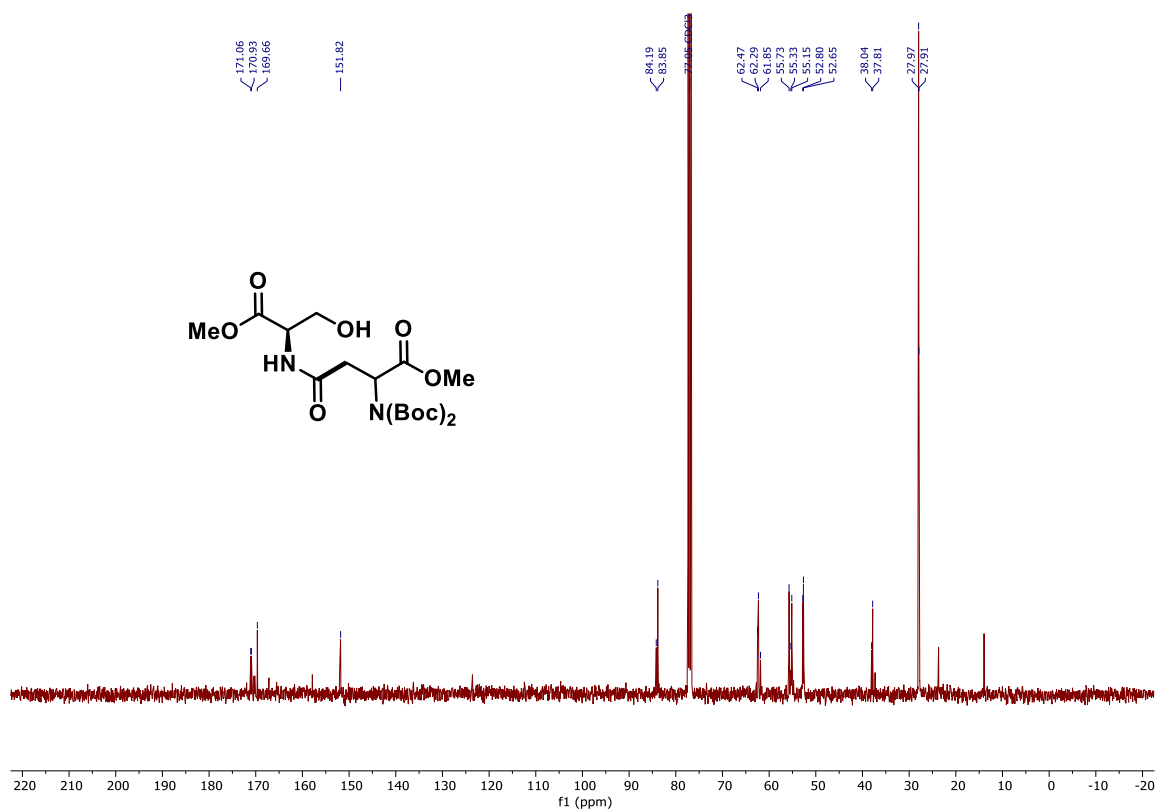
Espectro de ¹H NMR do composto **3l** (400 MHz, CDCl₃).



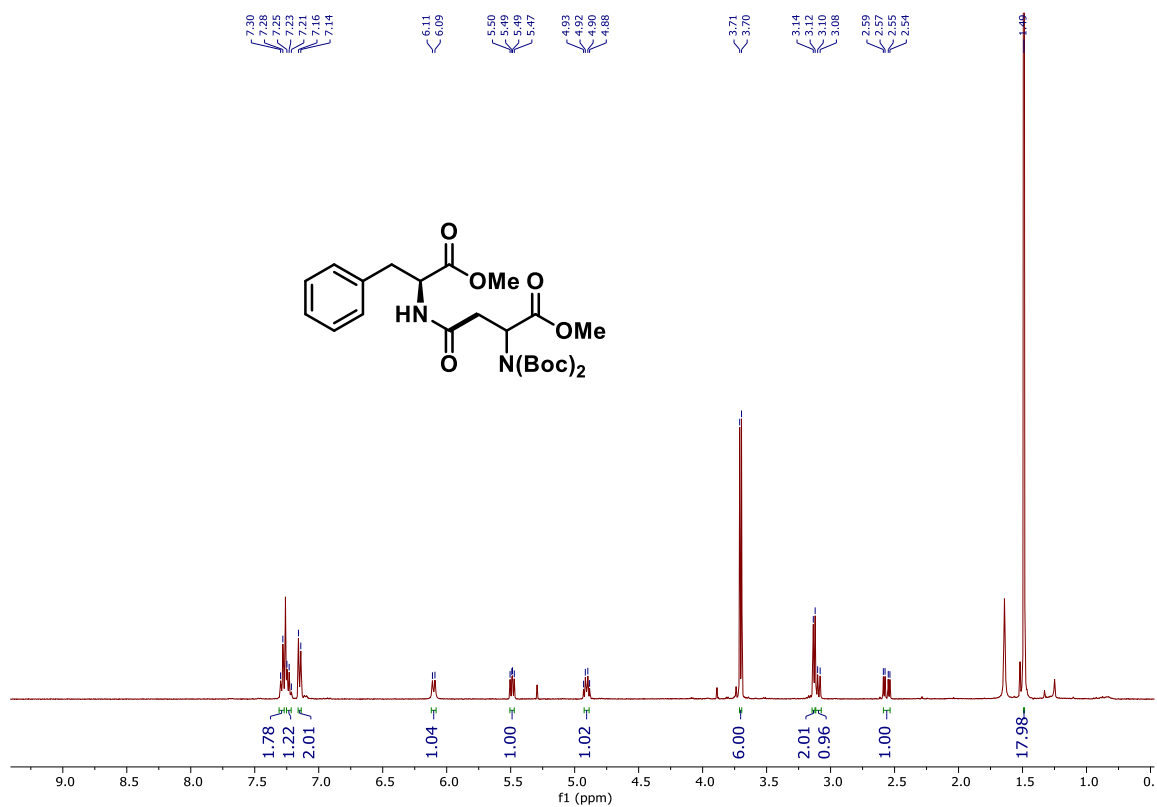
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** (100 MHz, CDCl_3).



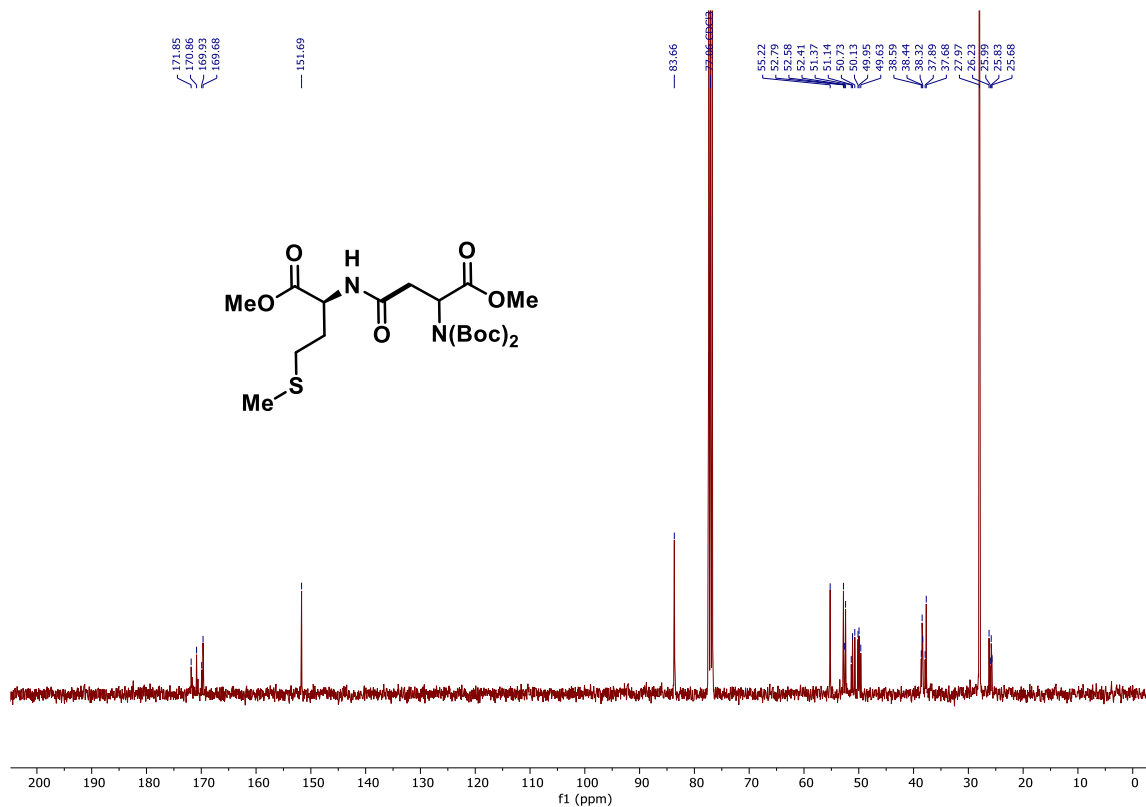
Espectro de RMN ^1H do composto **3m** (100 MHz, CDCl_3).



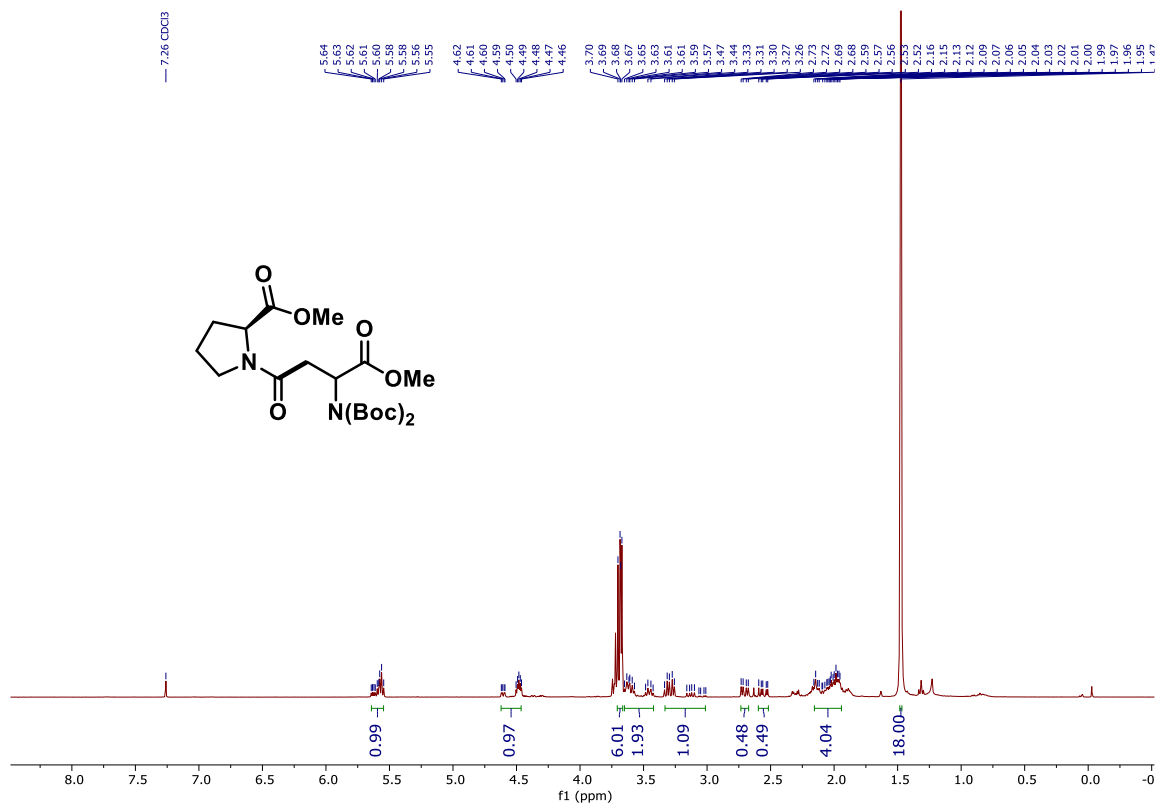
Espectro de RMN ¹³C do composto **3m** (100 MHz, CDCl₃).



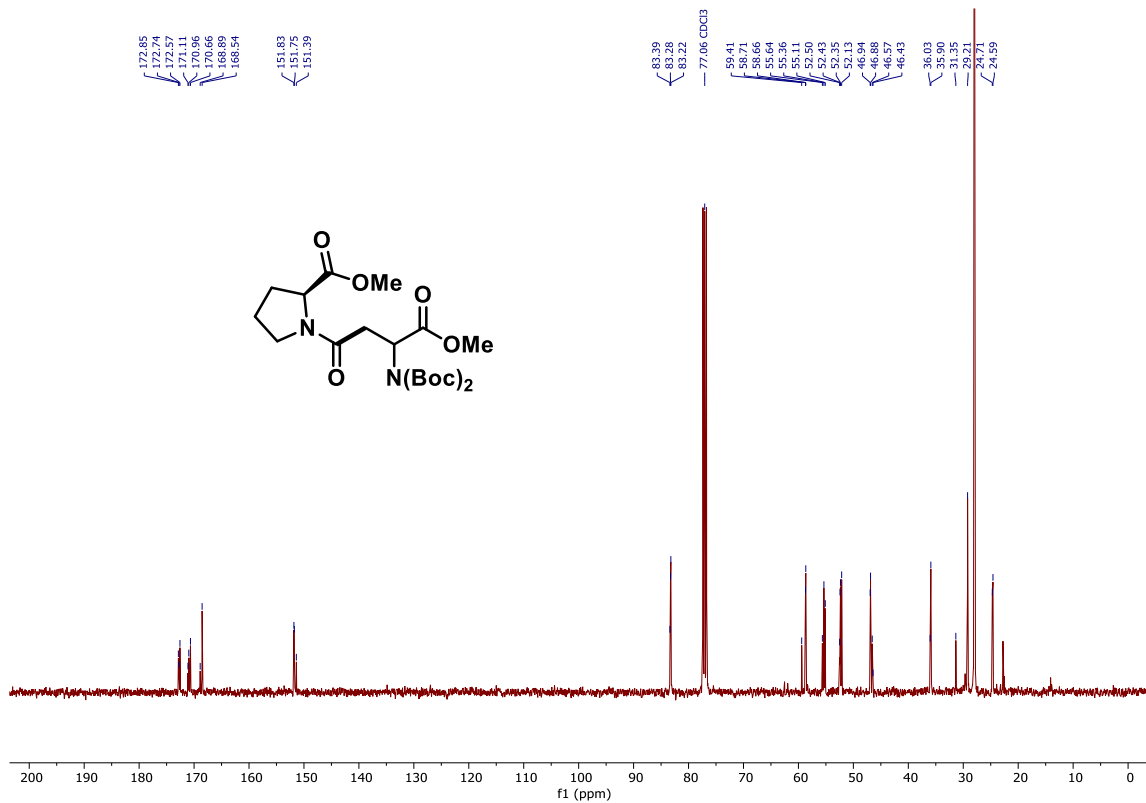
Espectro de RMN ¹H do composto **3n** (400 MHz, CDCl₃).



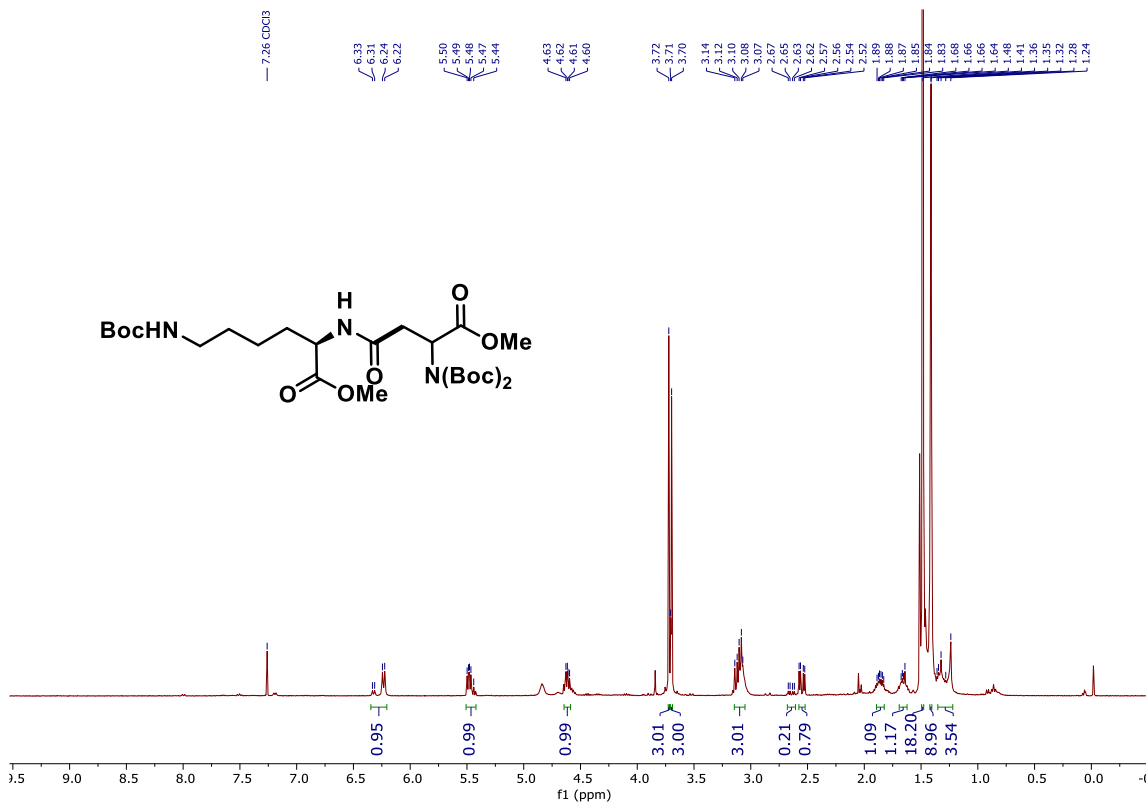
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3o** (100 MHz, CDCl_3).



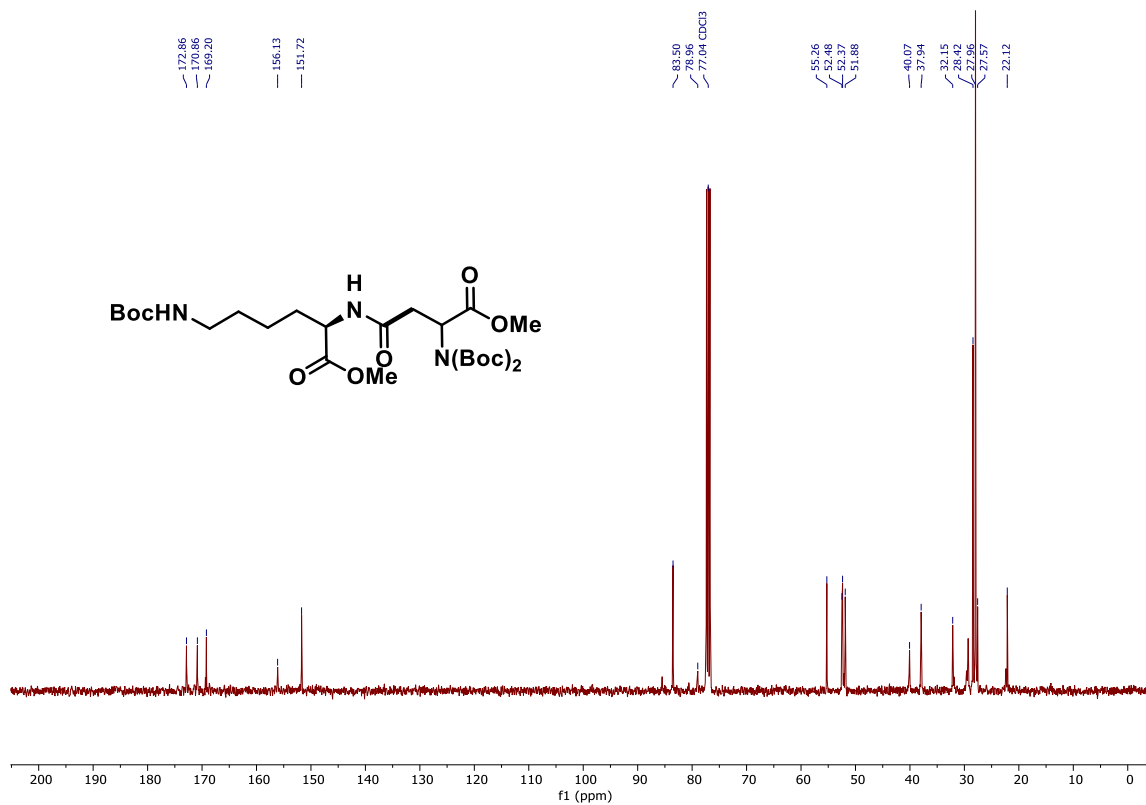
Espectro de ^1H NMR do composto **3p** (400 MHz, CDCl_3).



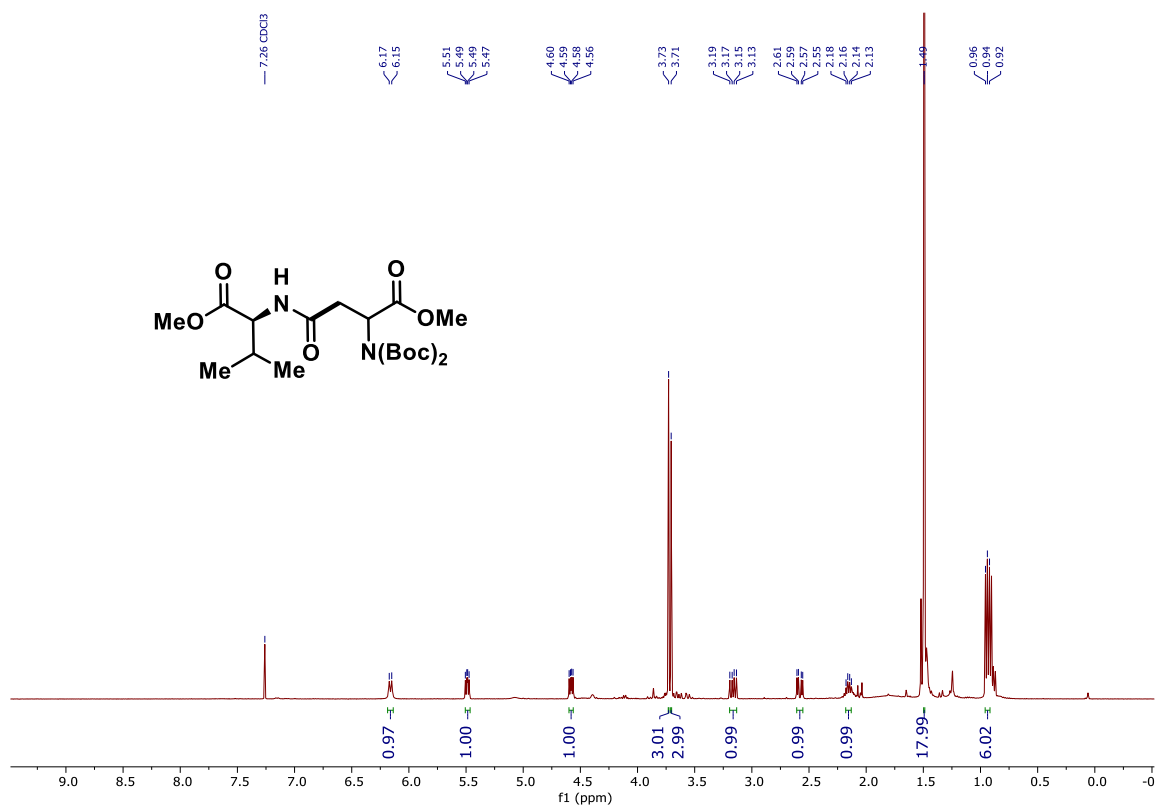
Espectro de RMN ¹³C do composto **3p** (100 MHz, CDCl₃).



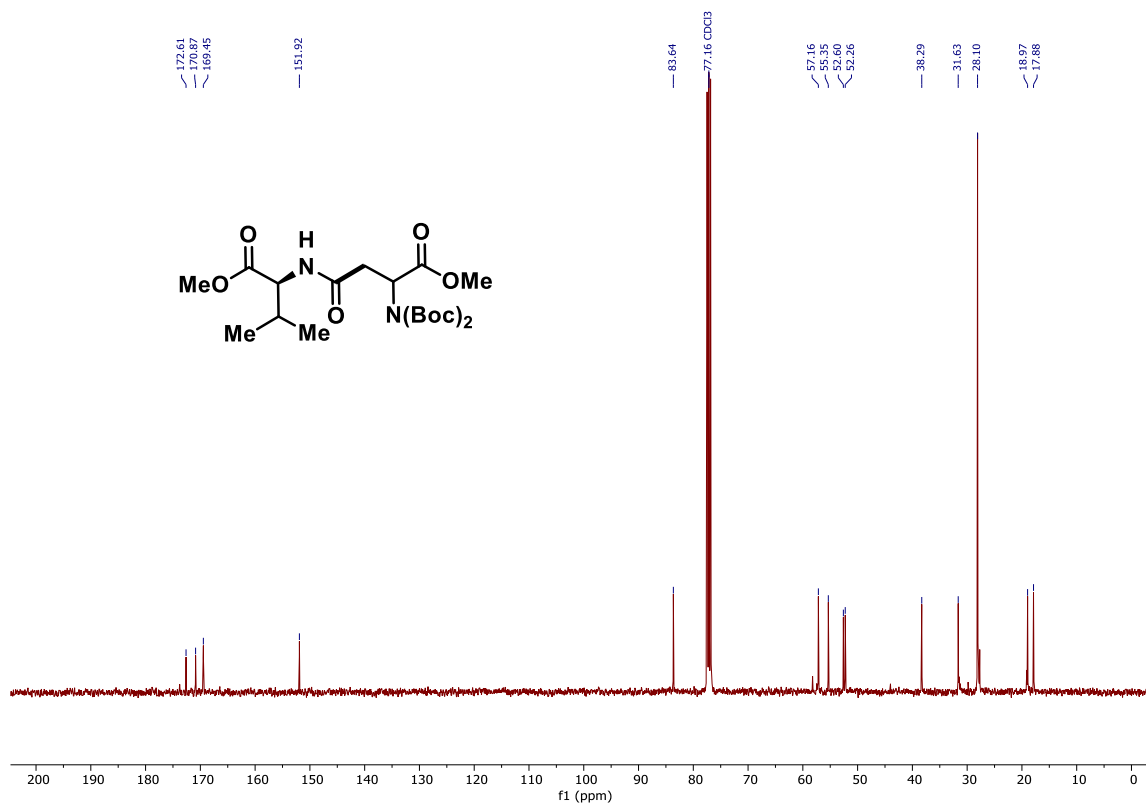
Espectro de ¹H NMR do composto **3q** (400 MHz, CDCl₃).



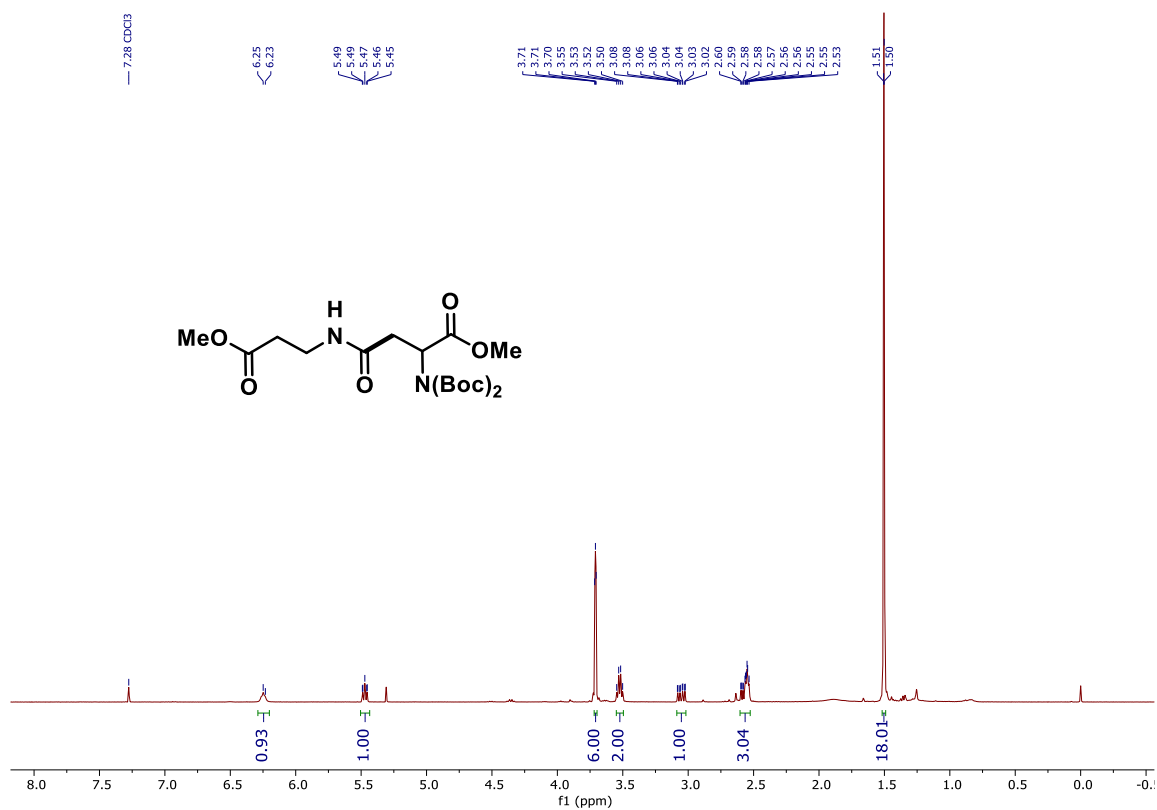
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q** (100 MHz, CDCl₃).



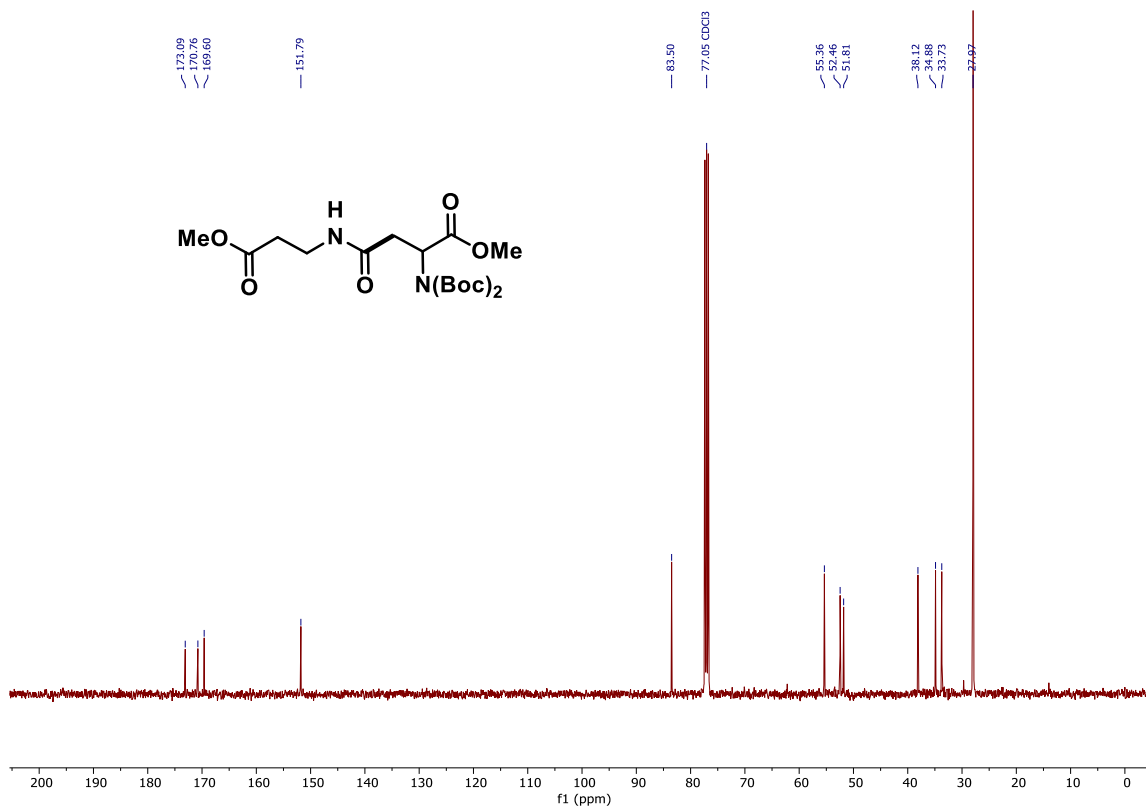
Espectro de ^1H NMR do composto **3r** (400 MHz, CDCl₃).



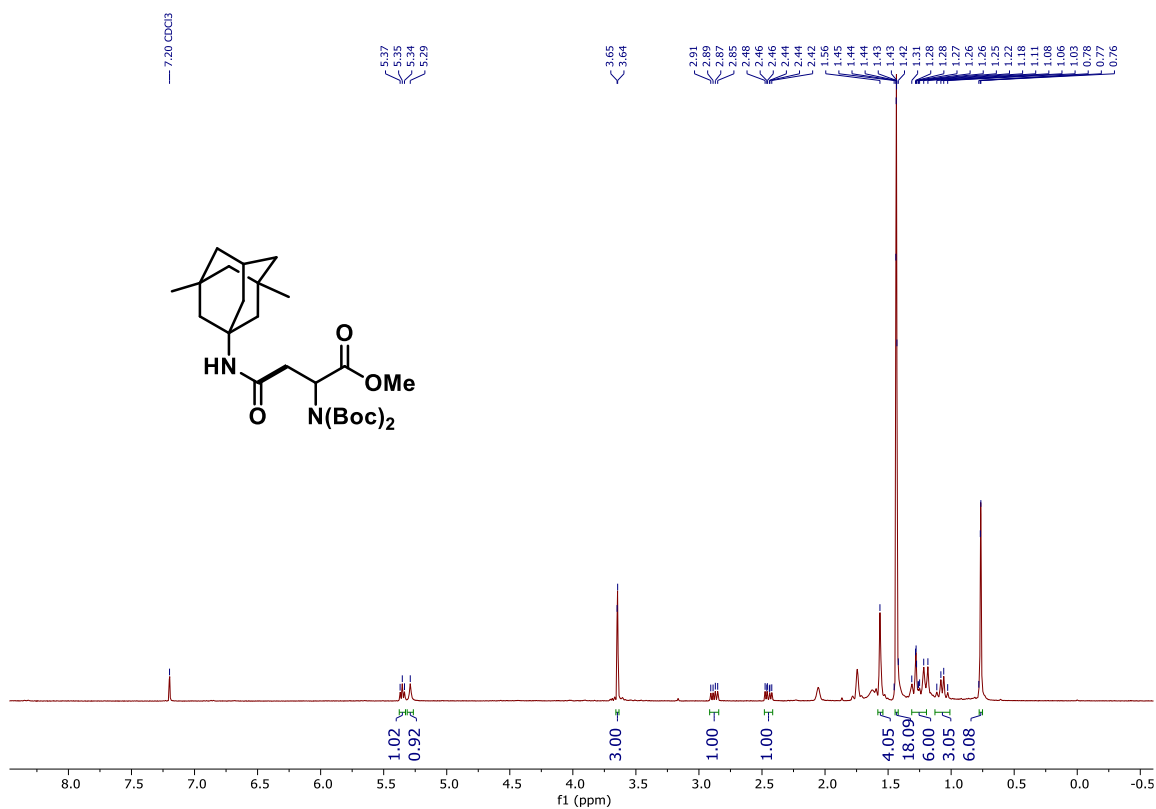
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3r** (100 MHz, CDCl₃).



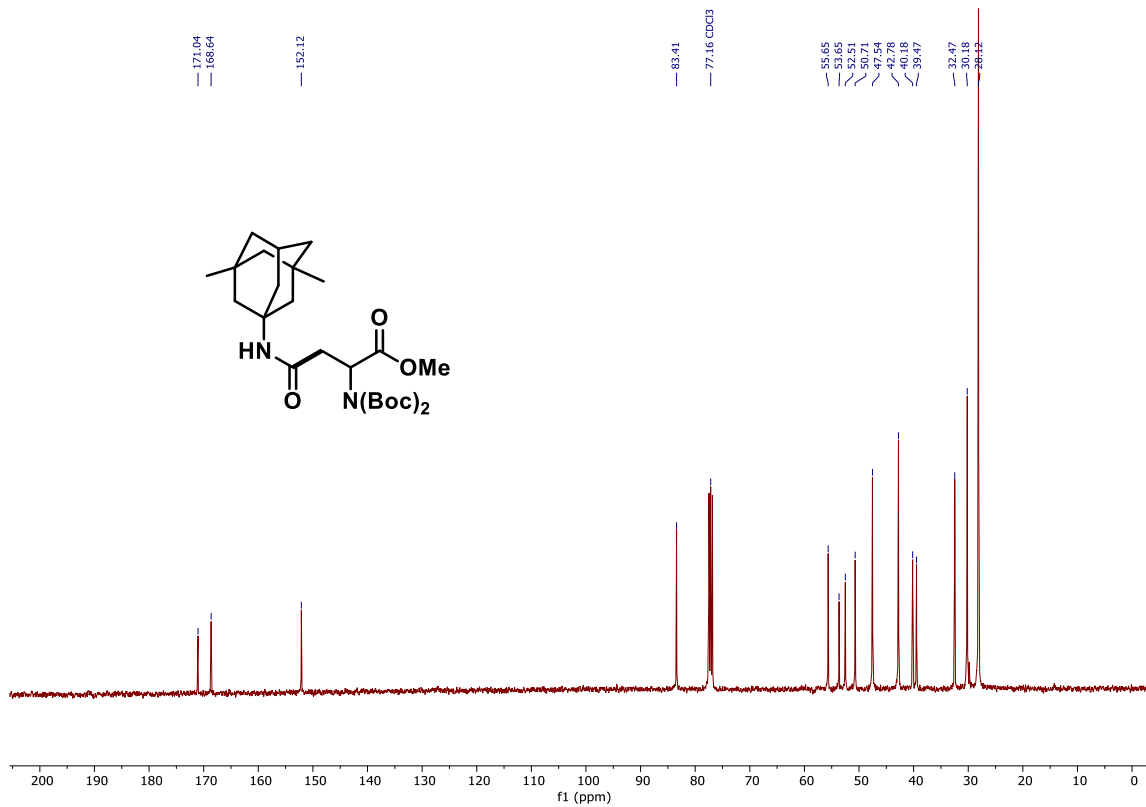
Espectro de ^1H NMR do composto **3s** (400 MHz, CDCl₃).



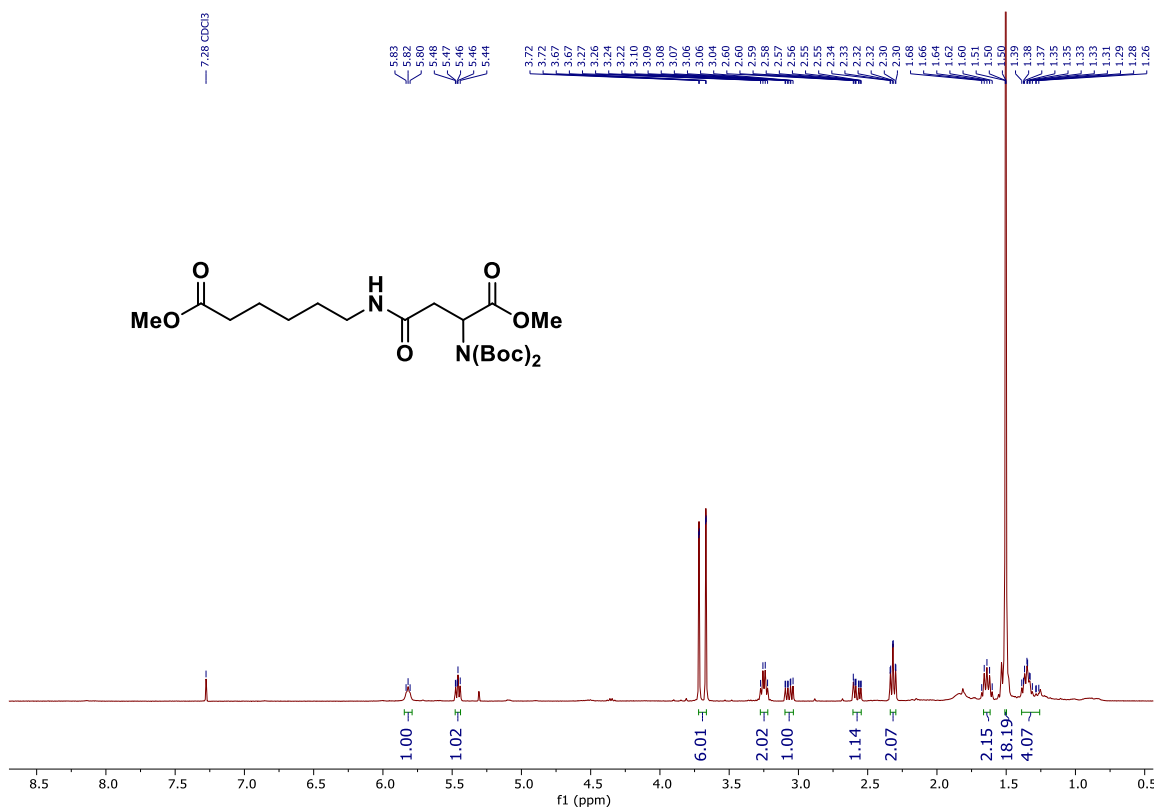
Espectro de RMN ¹³C do composto 3s (100 MHz, CDCl₃).



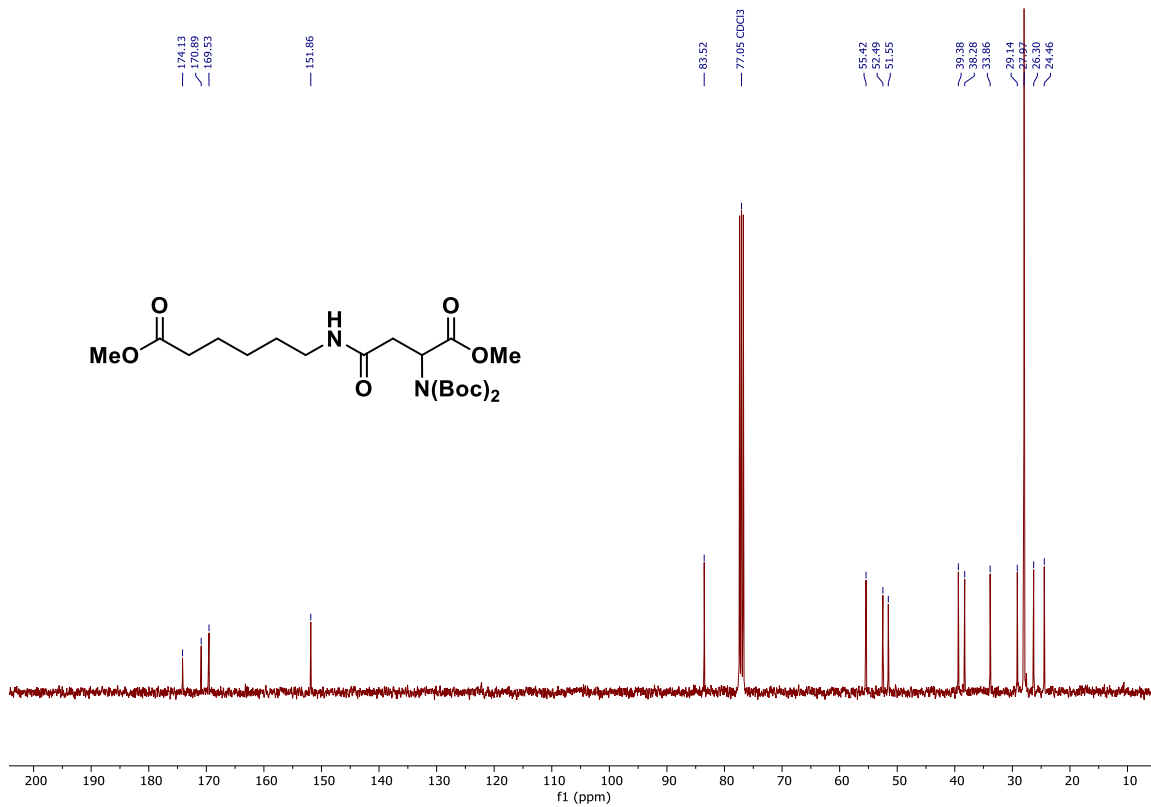
Espectro de ¹H NMR do composto 3t (400 MHz, CDCl₃).



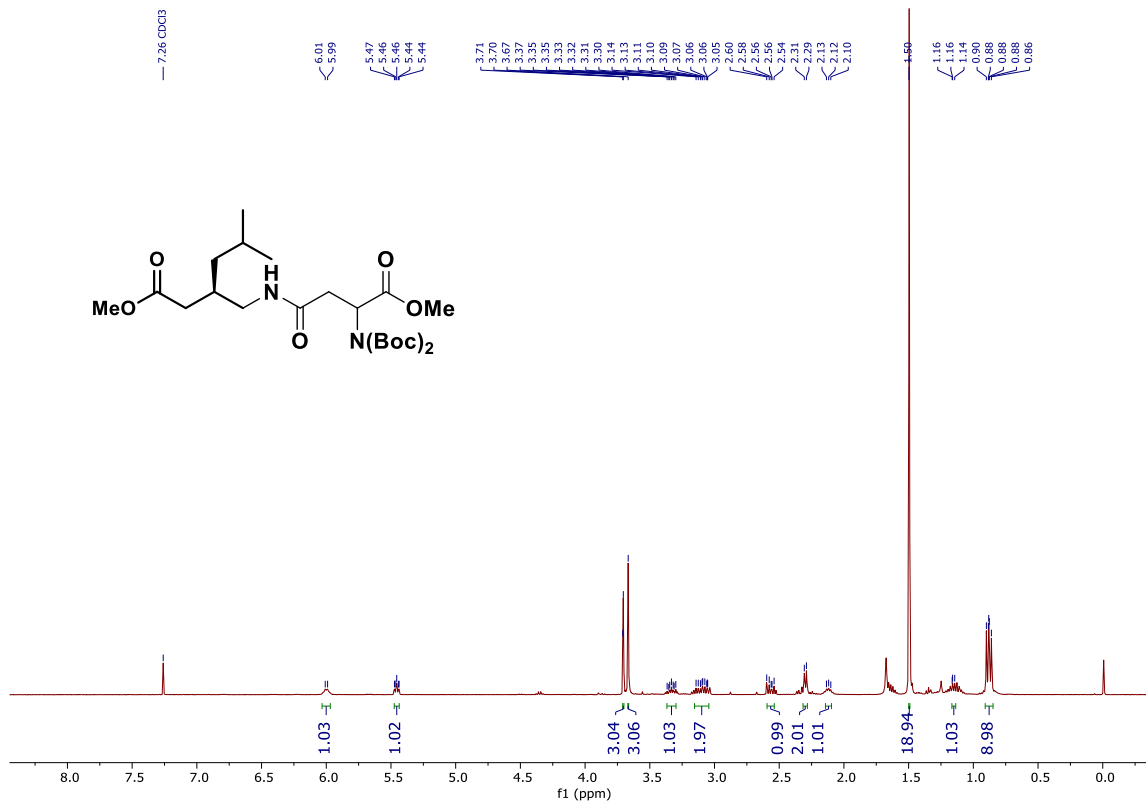
Espectro de RMN ¹³C do composto **3t** (100 MHz, CDCl₃).



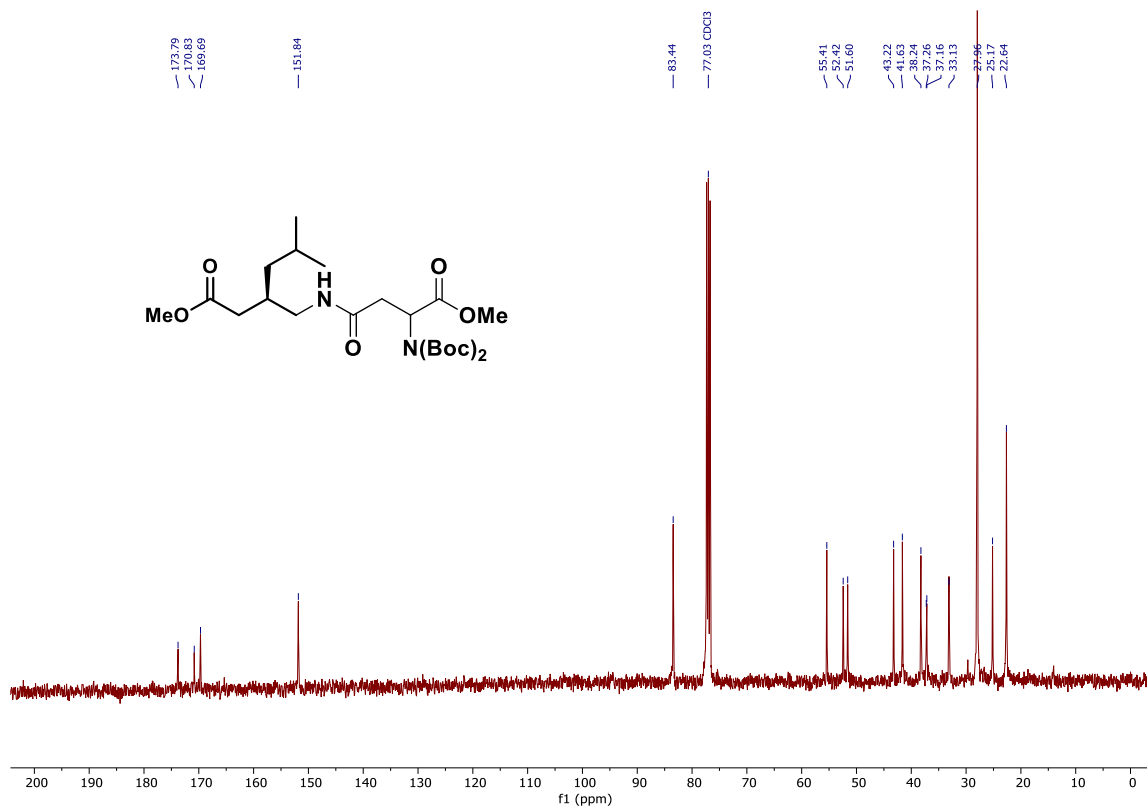
Espectro de ¹H NMR do composto **3u** (400 MHz, CDCl₃).



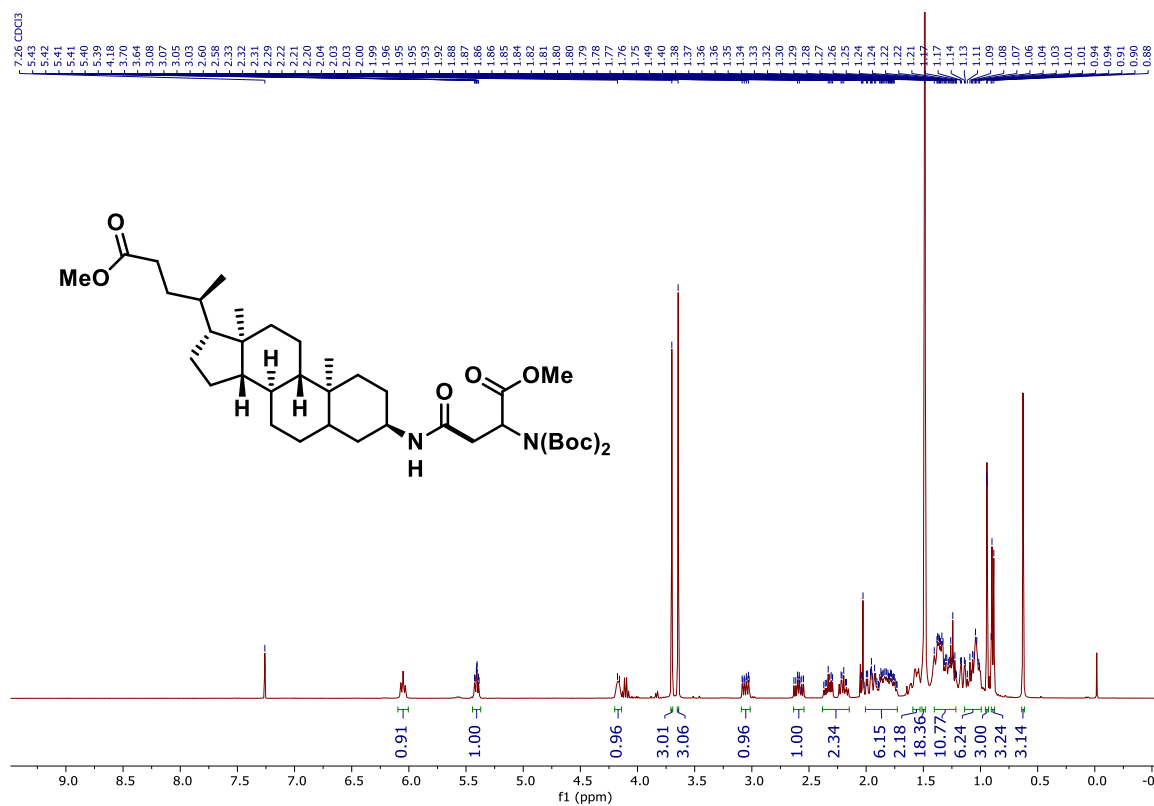
Espectro de RMN ¹³C do composto **3u** (100 MHz, CDCl₃).



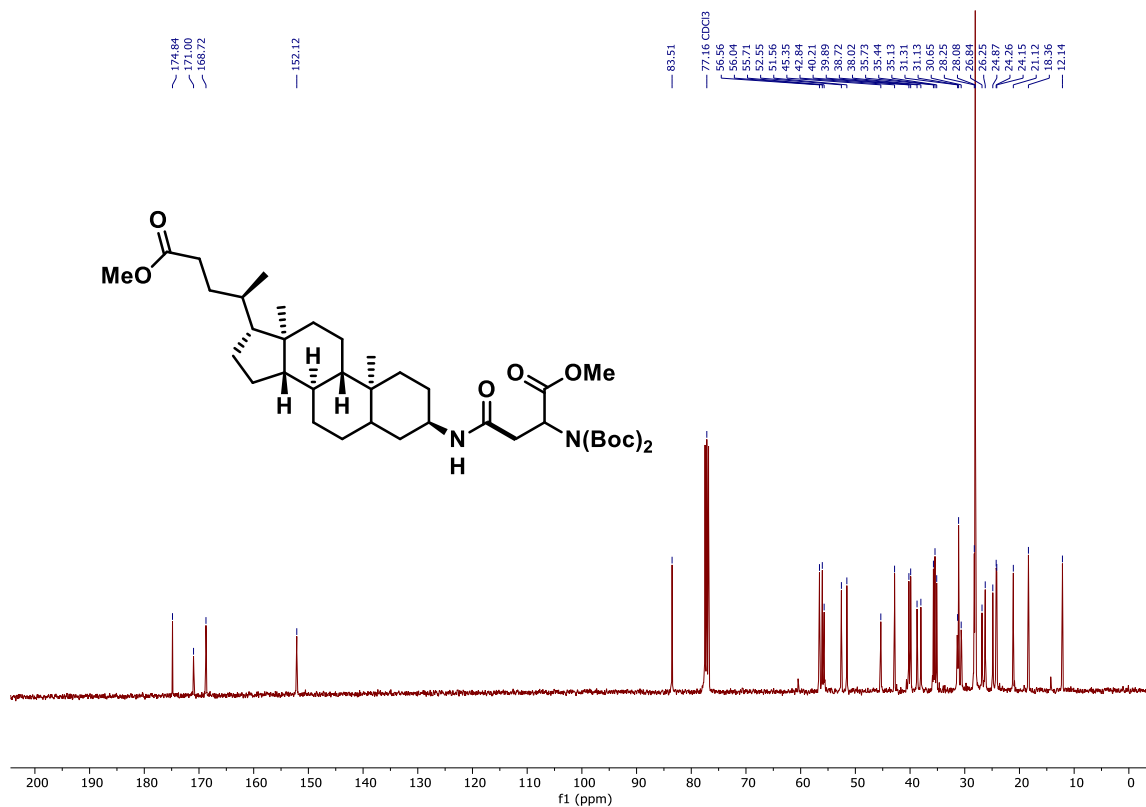
Espectro de ¹H NMR do composto **3v** (400 MHz, CDCl₃).



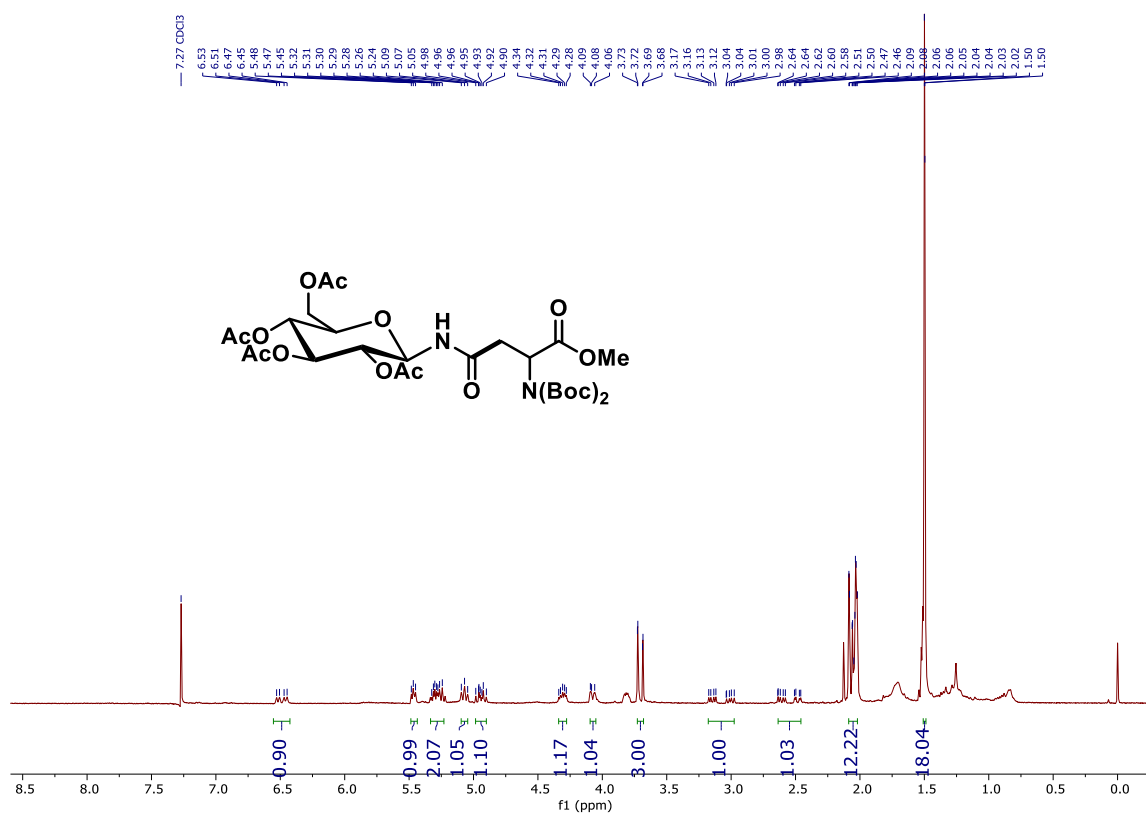
Espectro de RMN ¹³C do composto **3v** (100 MHz, CDCl₃).



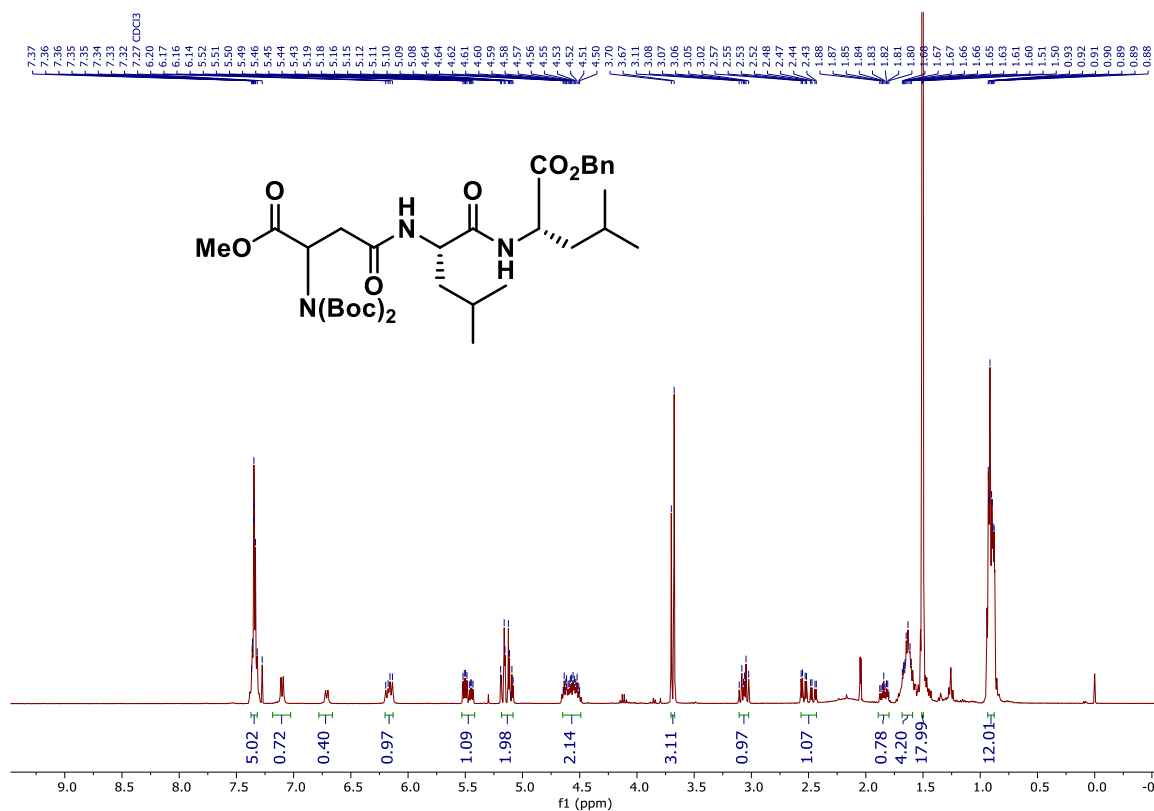
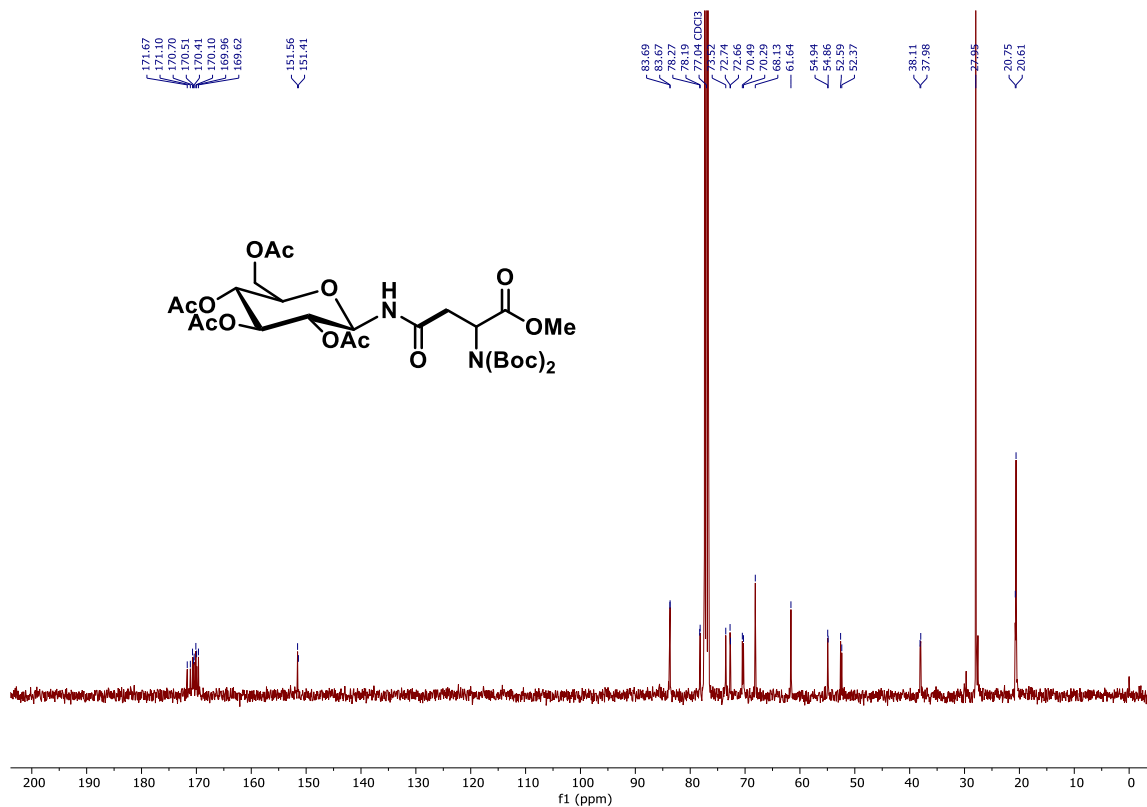
Espectro de ¹H NMR do composto **3w** (400 MHz, CDCl₃).

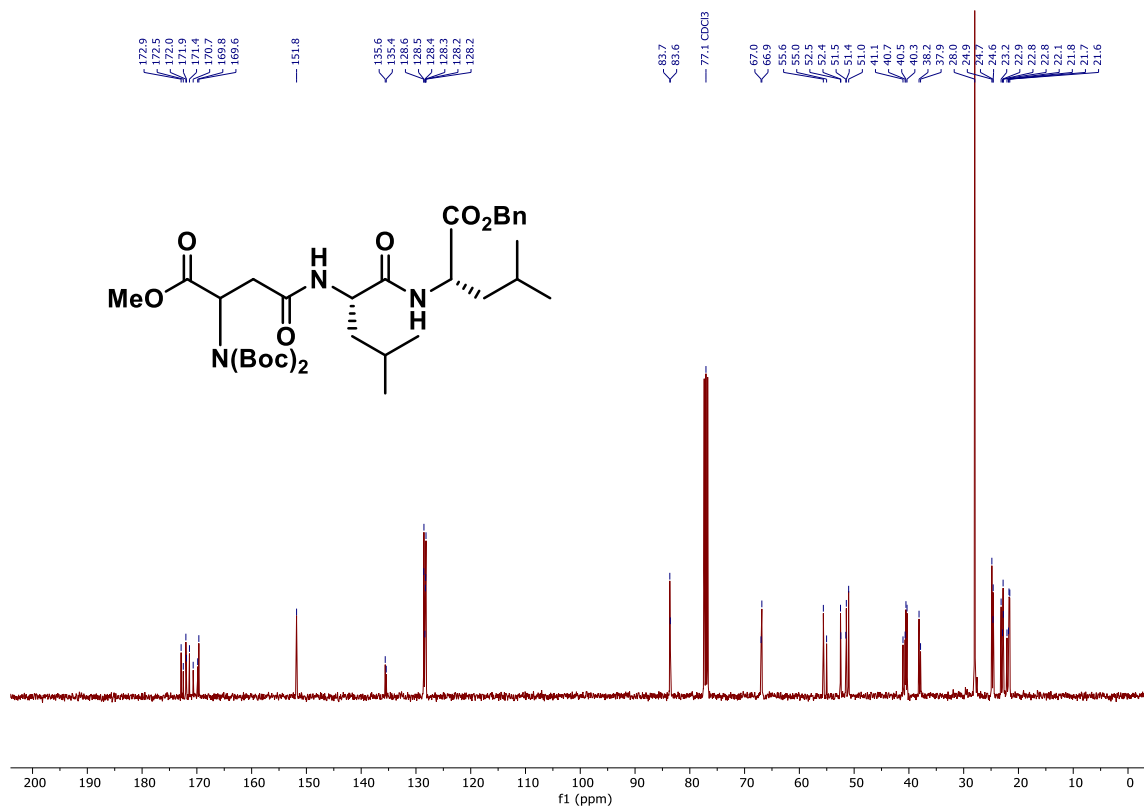


Espectro de RMN ¹³C do composto **3w** (100 MHz, CDCl₃).

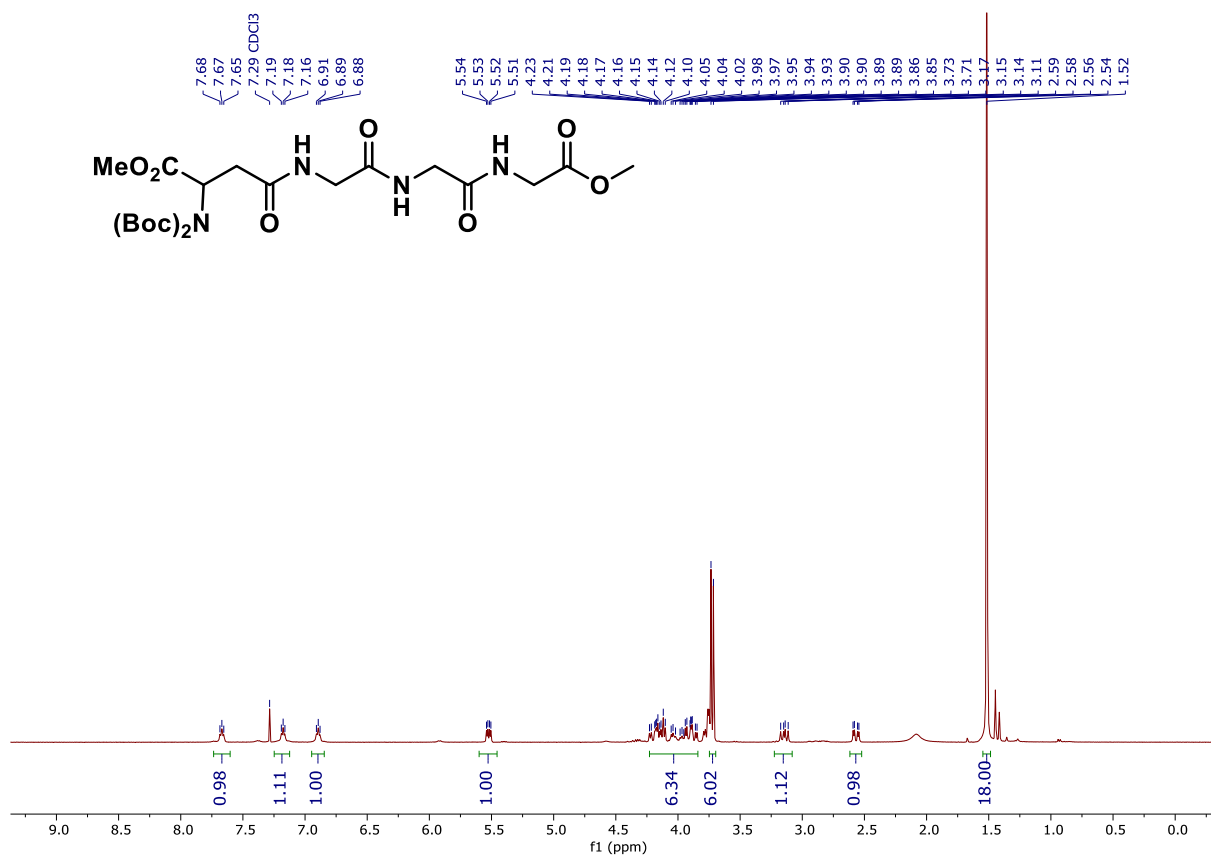


Espectro de ¹H NMR do composto **3x** (400 MHz, CDCl₃).

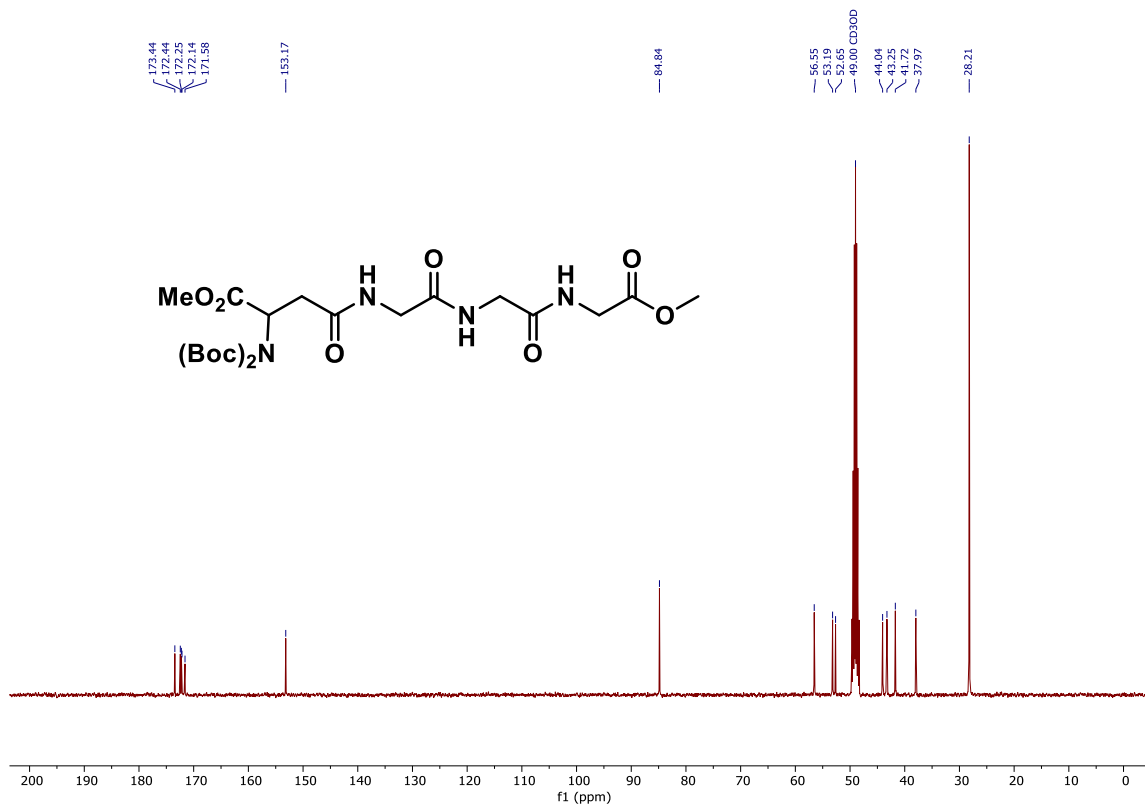




Espectro de RMN ¹³C do composto **3y** (100 MHz, CDCl₃).

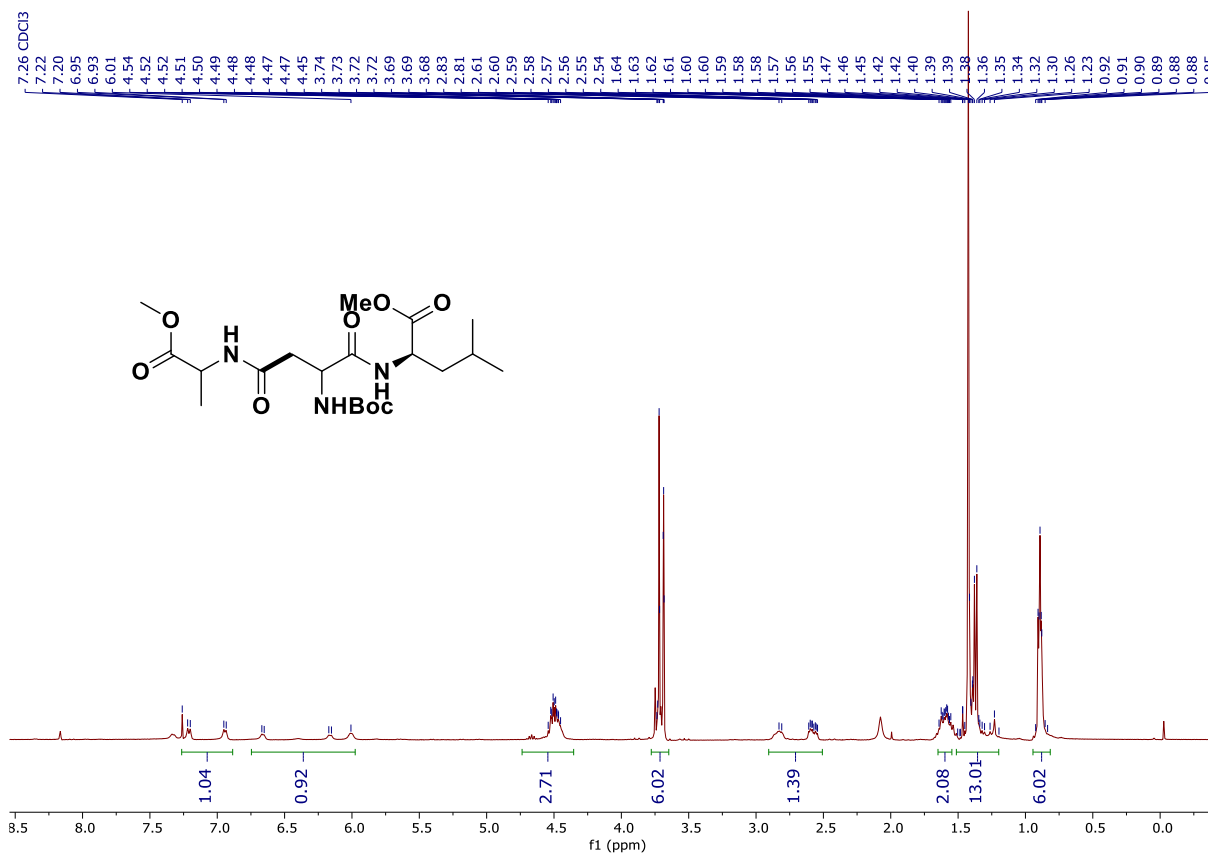


Espectro de ¹H NMR do composto **3z** (400 MHz, CDCl₃).

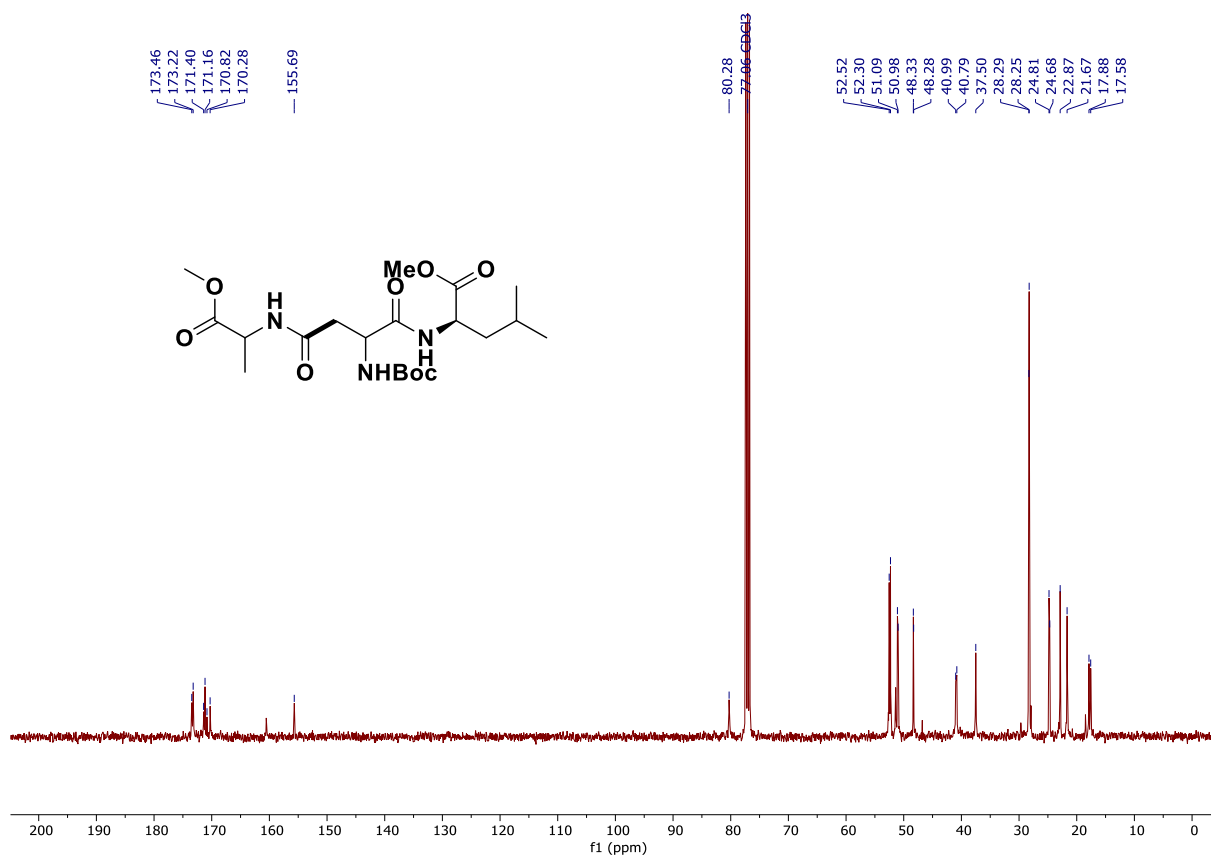


Espectro de RMN ¹³C do composto **3z** (100 MHz, CDCl₃).

Espectros produtos 4a-b

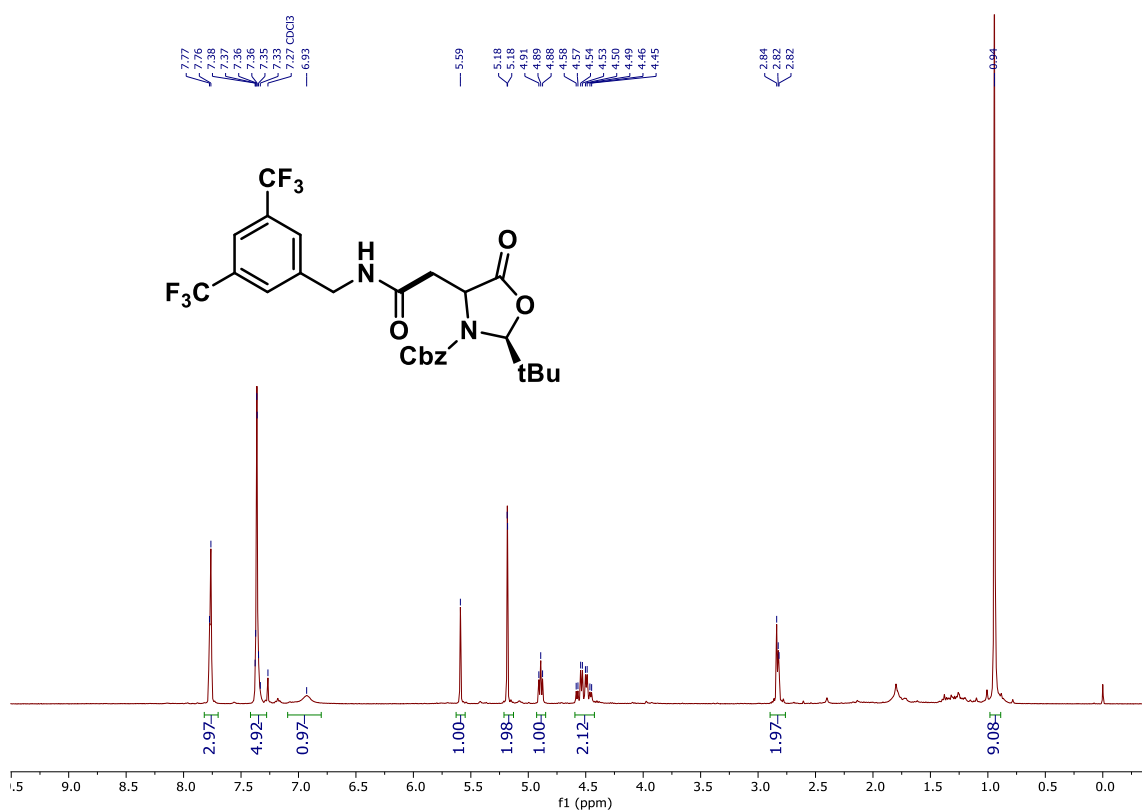


Espectro de ¹H NMR do composto **3a** (400 MHz, CDCl₃).

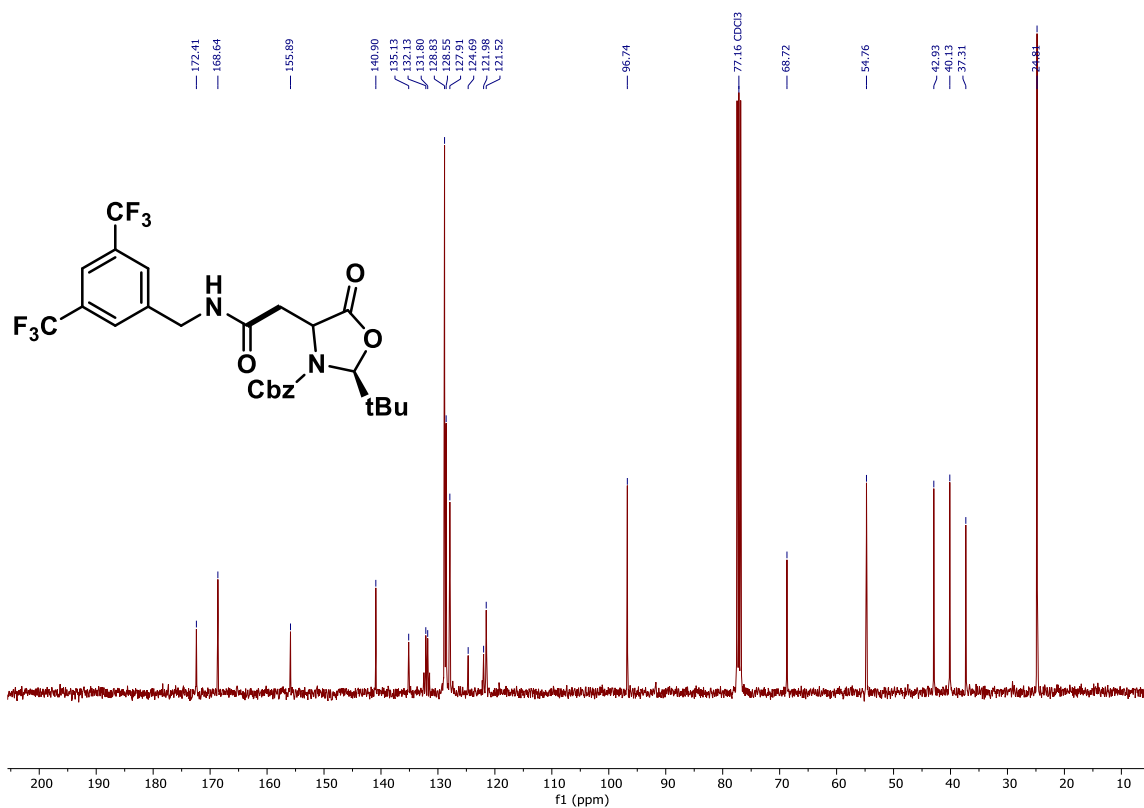


Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** (100 MHz, CDCl_3).

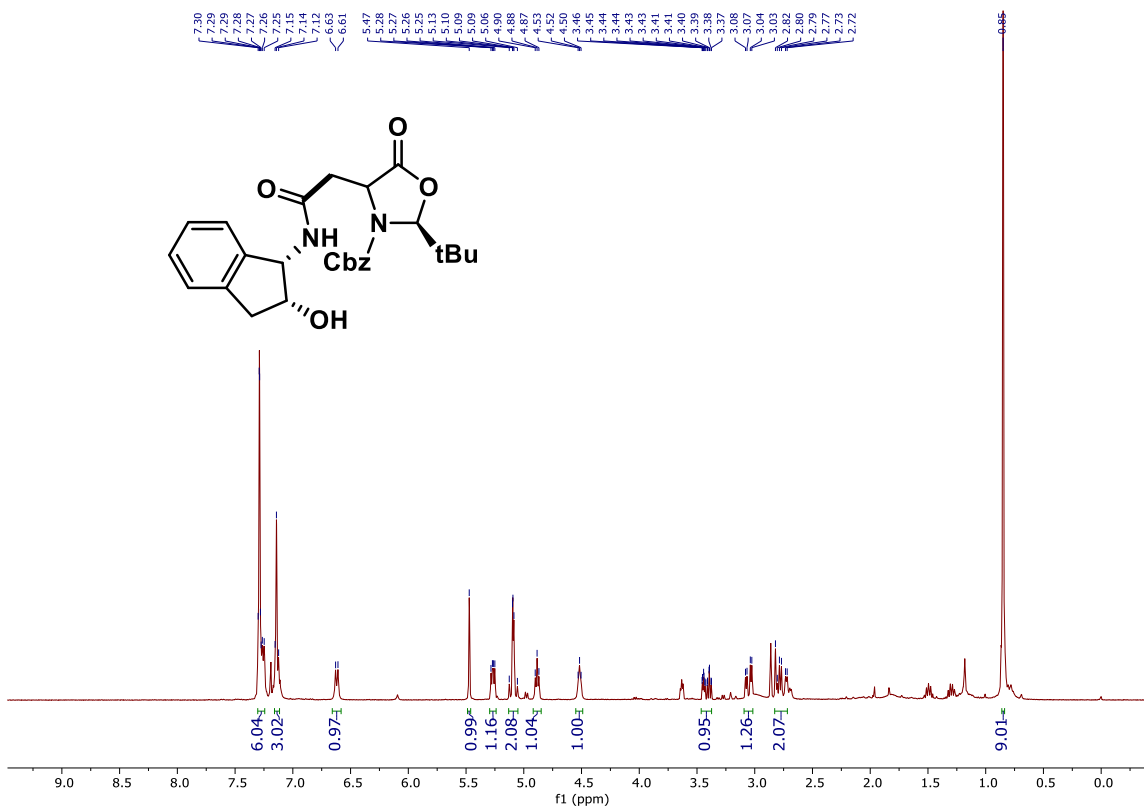
Espectros produtos Dha quiral 5a-g



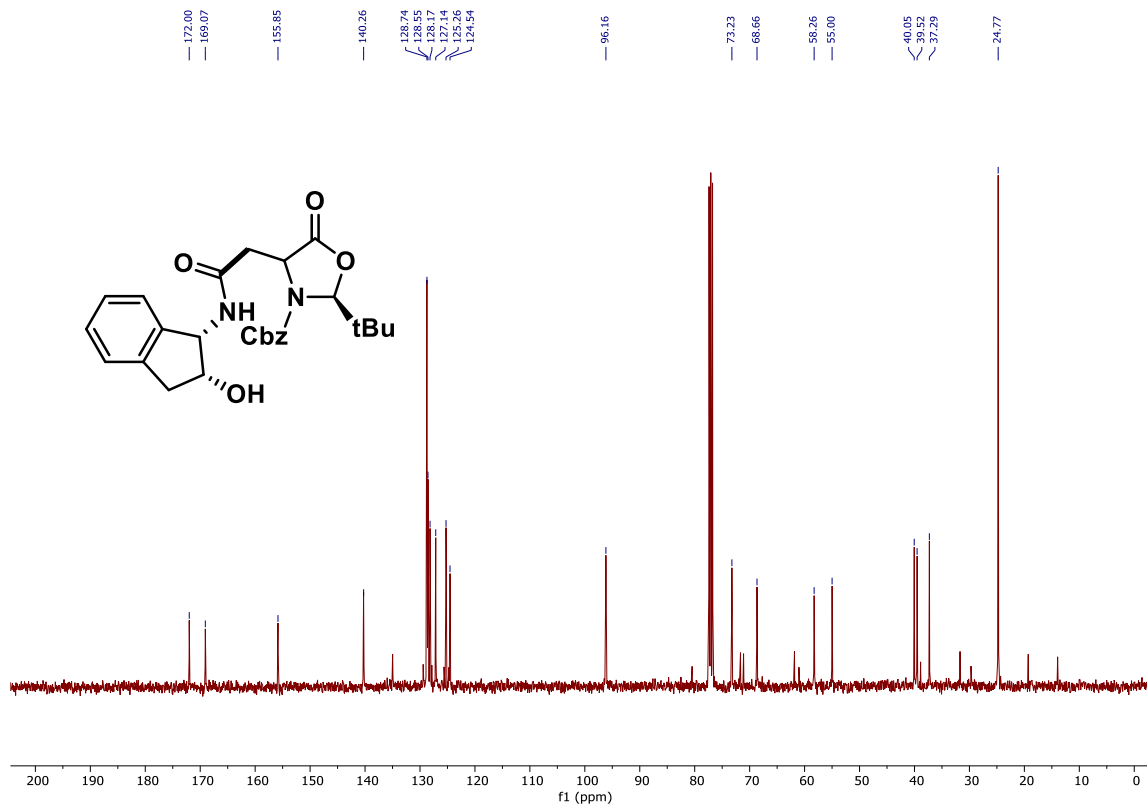
Espectro de ^1H NMR do composto **5a** (400 MHz, CDCl_3).



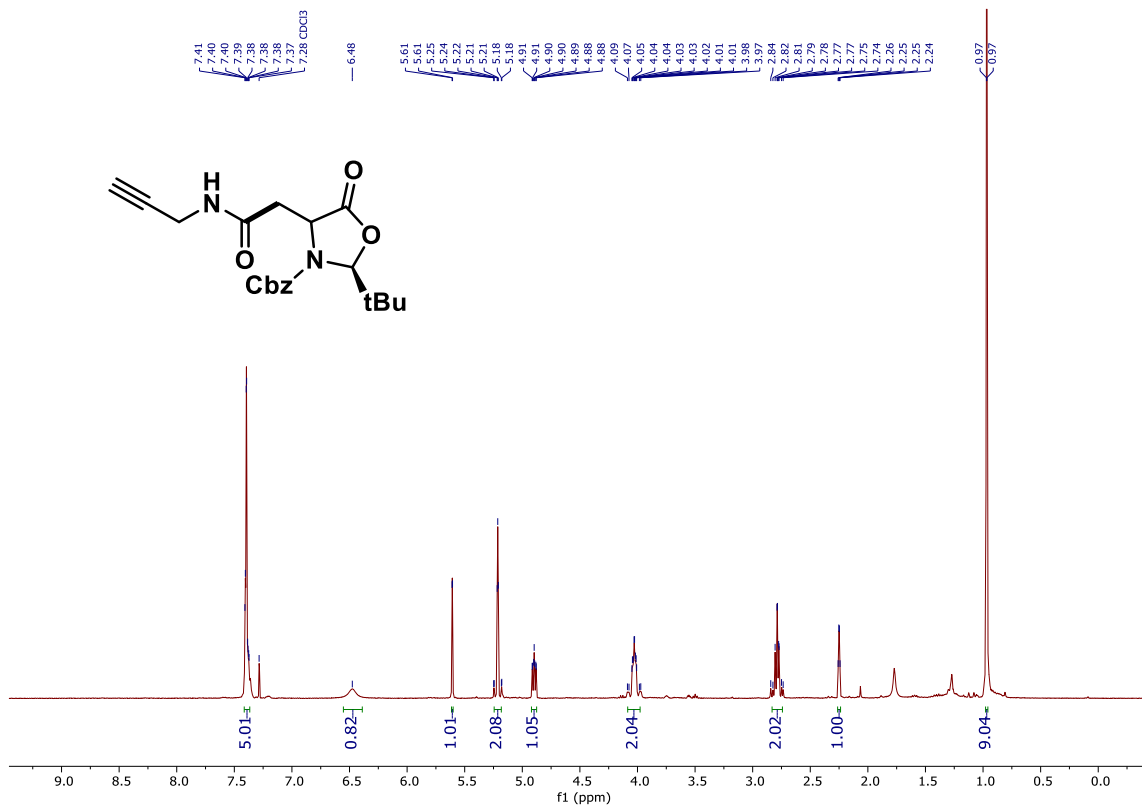
Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** (100 MHz, CDCl₃).



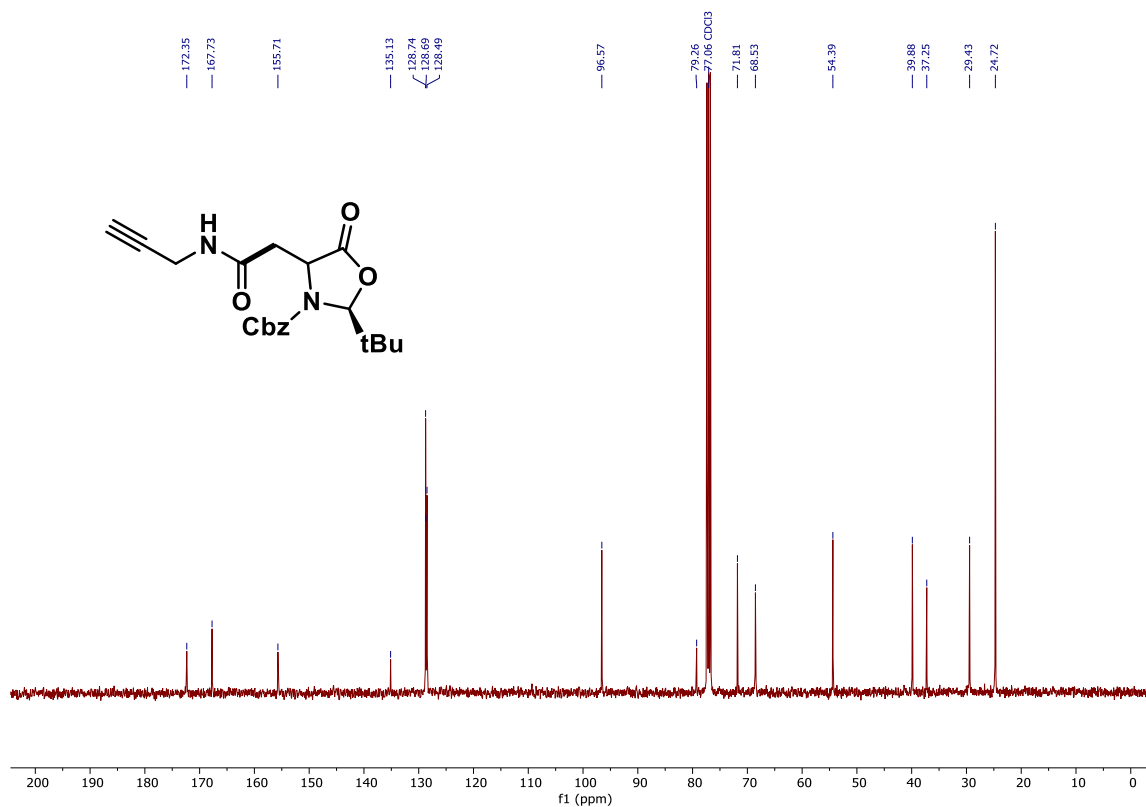
Espectro de ¹H NMR do composto **5b** (400 MHz, CDCl₃).



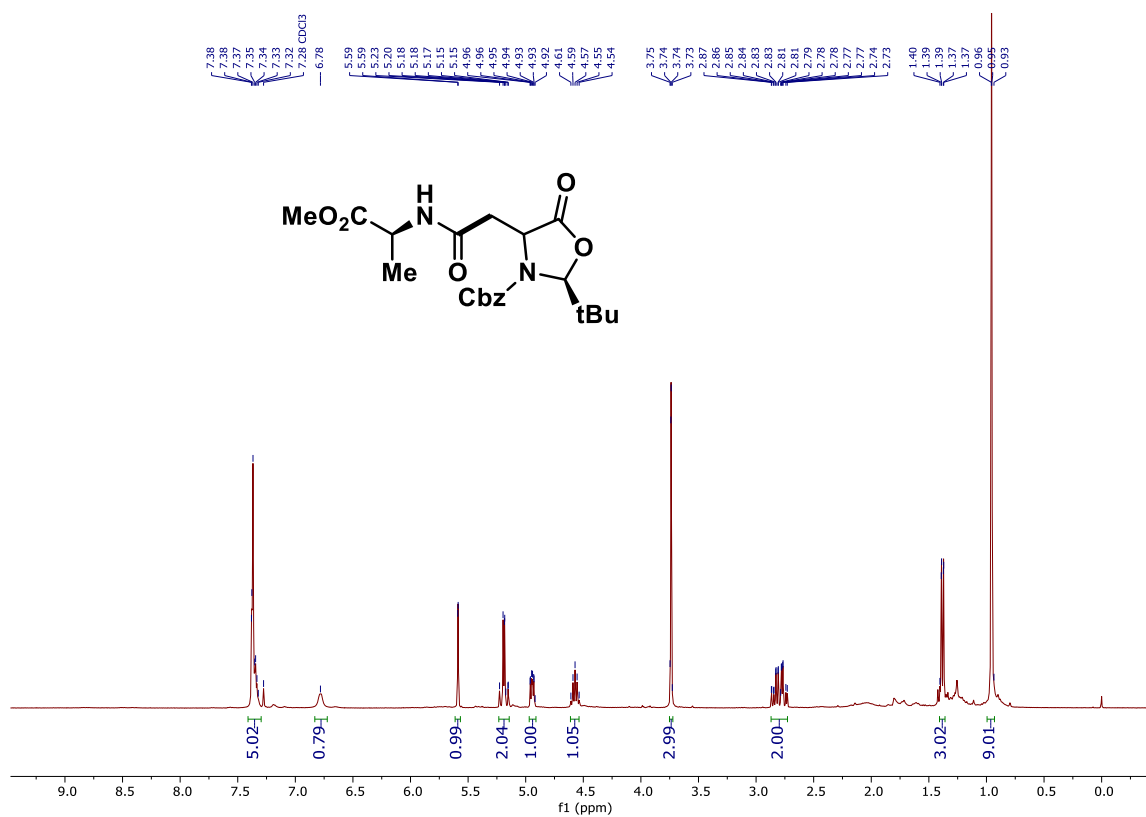
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** (100 MHz, CDCl_3).



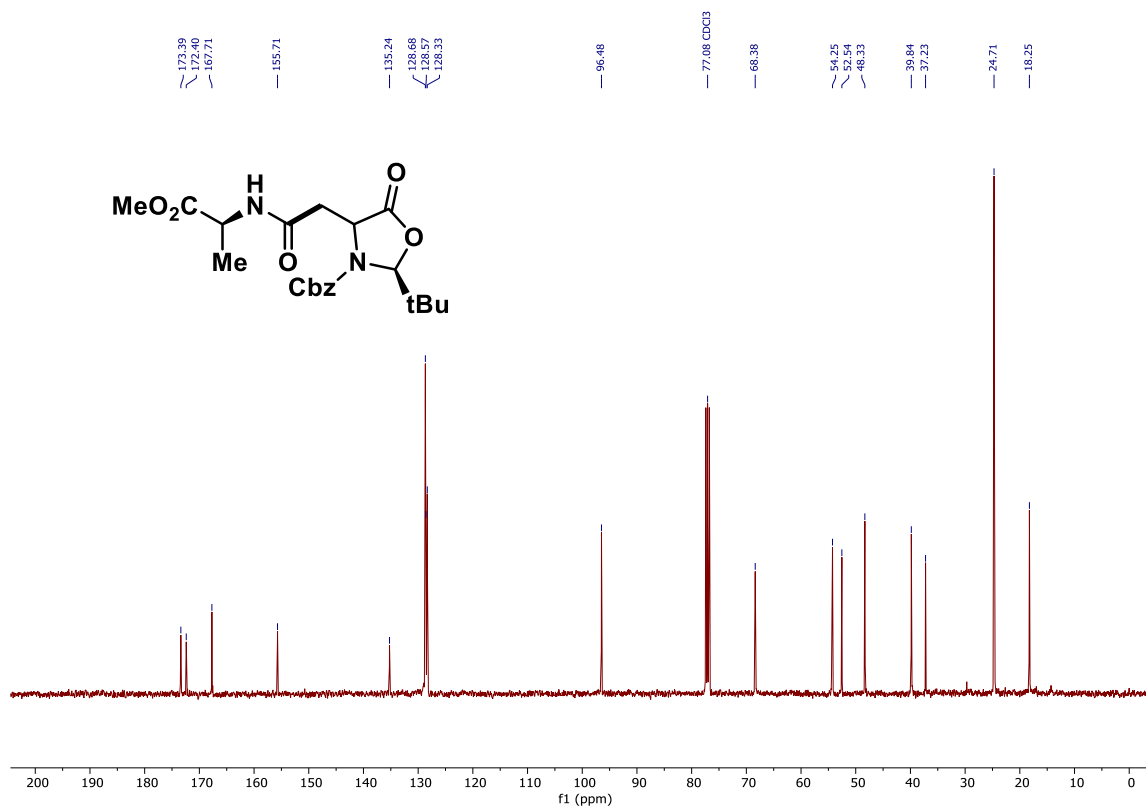
Espectro de ^1H NMR do composto **5c** (400 MHz, CDCl_3).



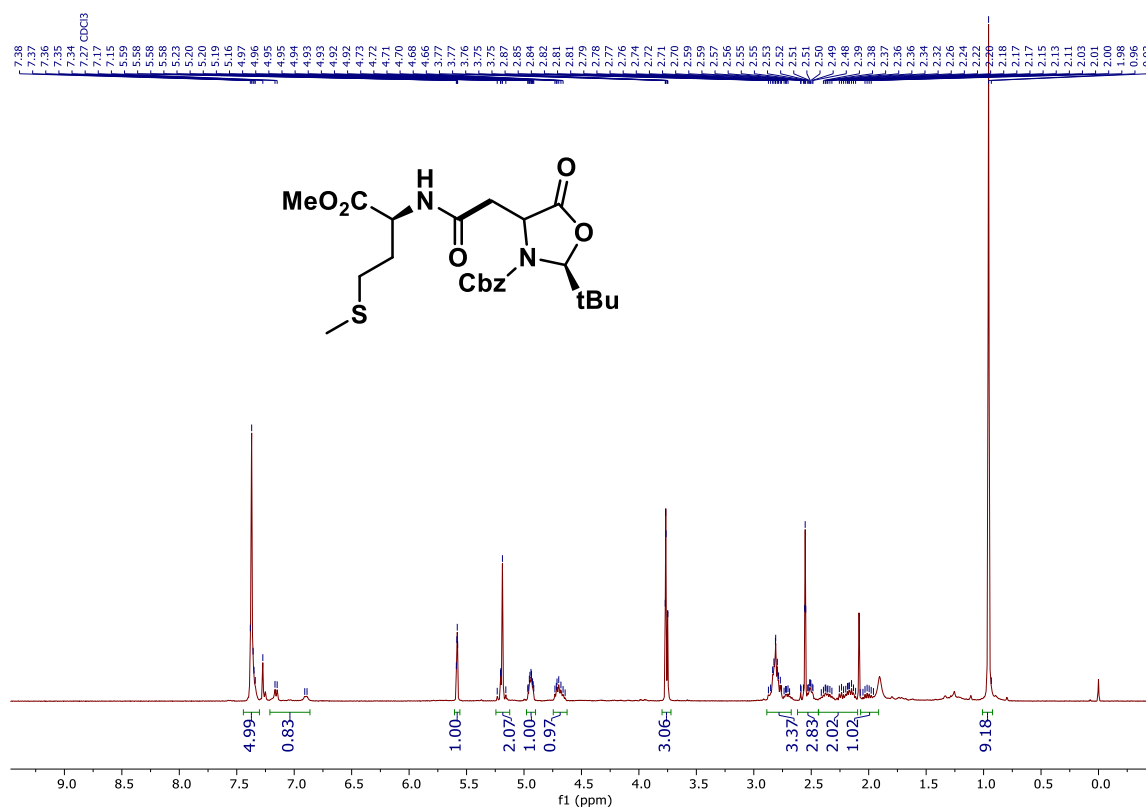
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** (100 MHz, CDCl₃).



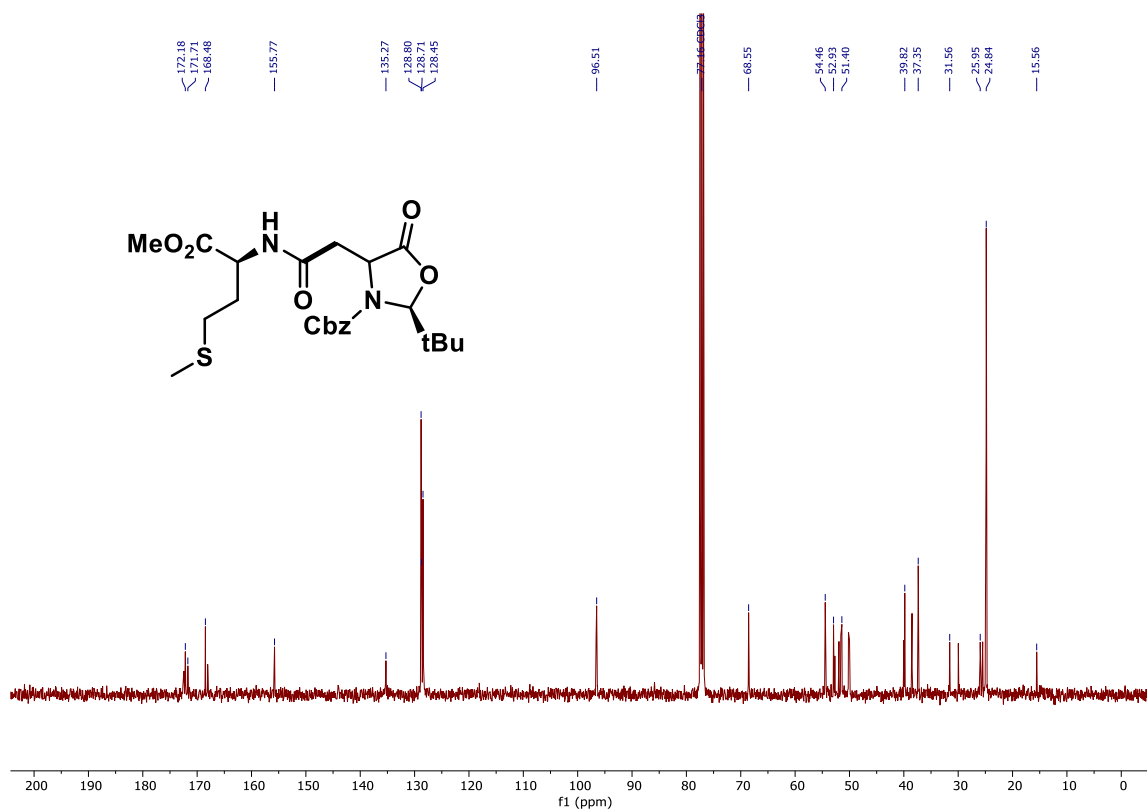
Espectro de ^1H NMR do composto **5d** (400 MHz, CDCl₃).



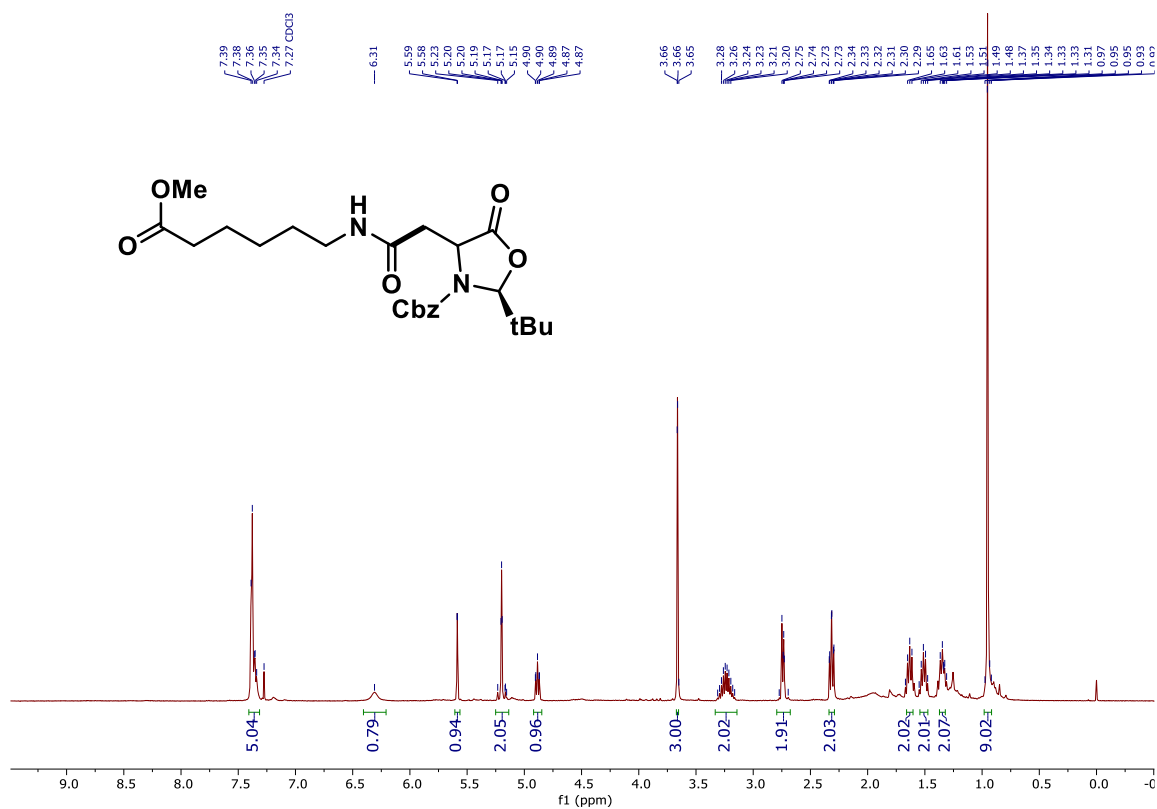
Espectro de RMN ¹³C do composto **5d** (100 MHz, CDCl₃).



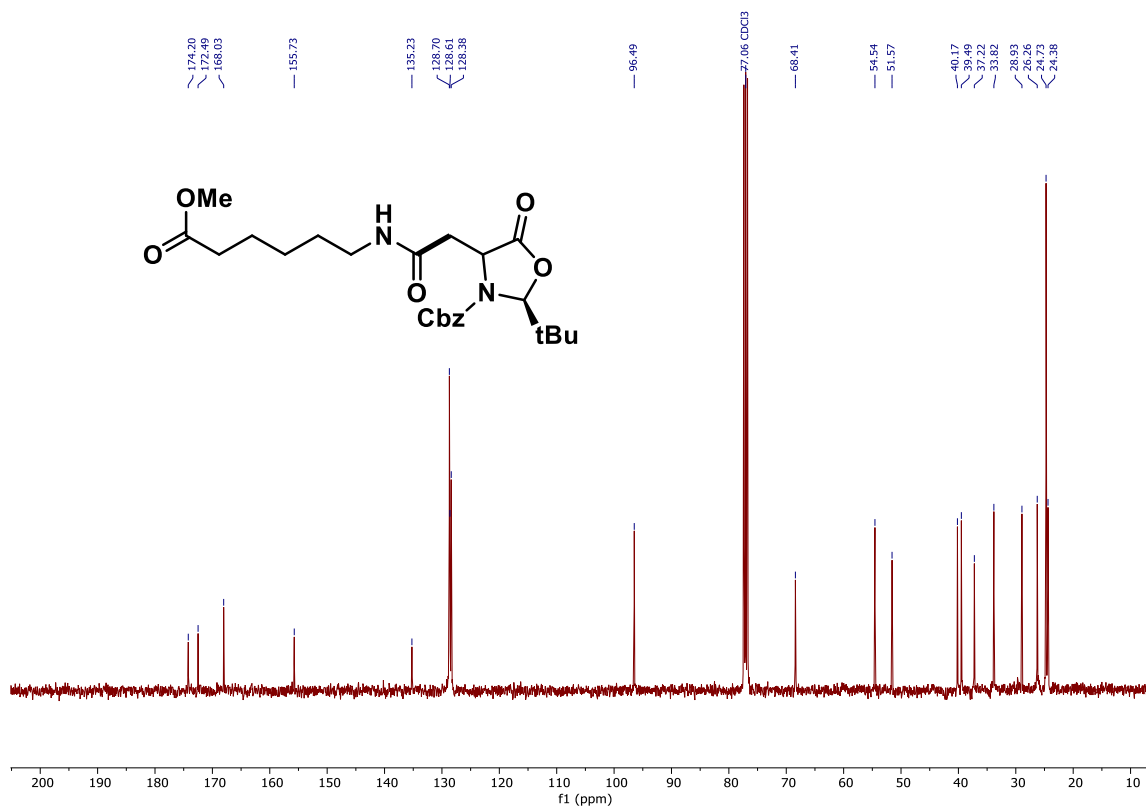
Espectro de ¹H NMR do composto **5e** (400 MHz, CDCl₃).



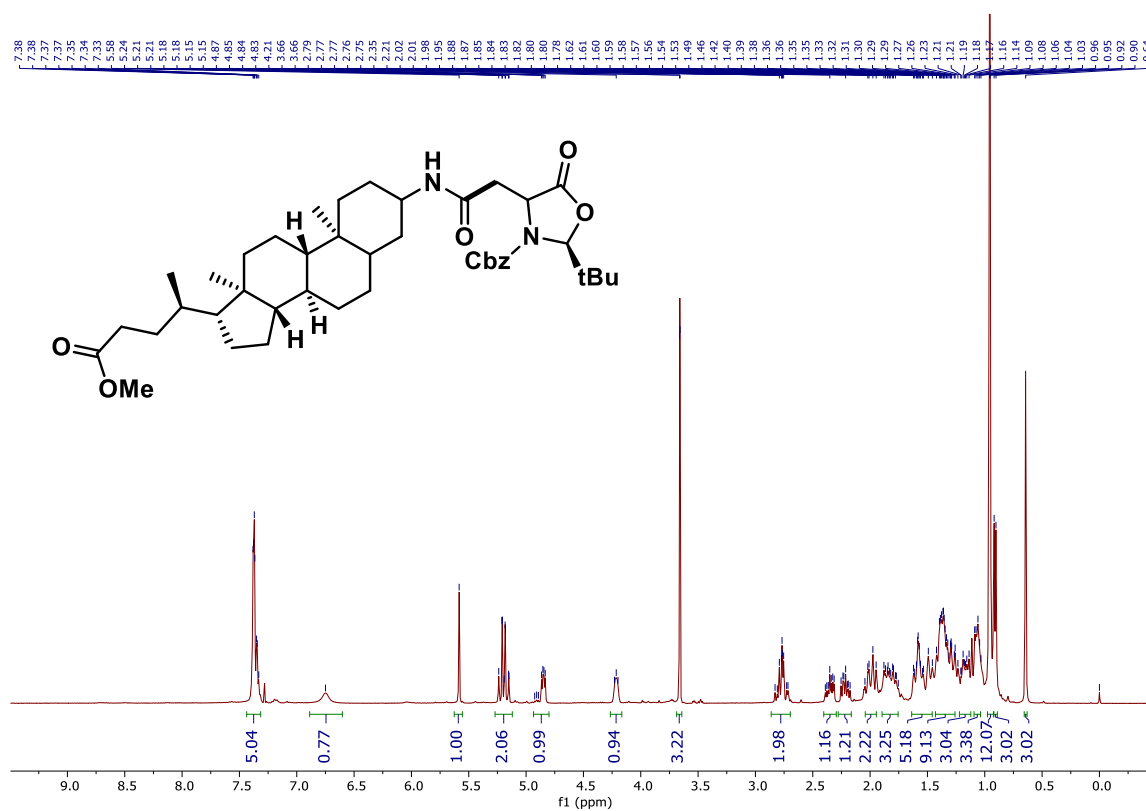
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** (100 MHz, CDCl_3).



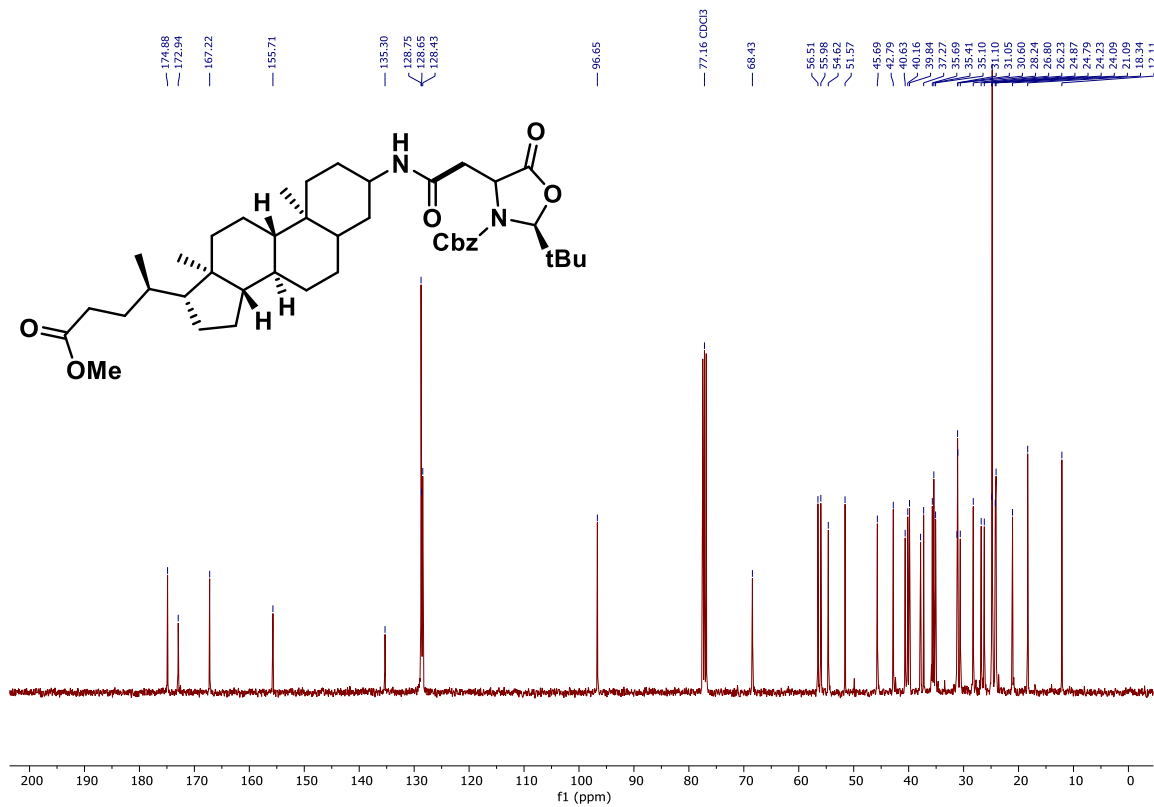
Espectro de ^1H NMR do composto **5f** (400 MHz, CDCl_3).



Espectro de RMN ¹³C do composto **5f** (100 MHz, CDCl₃).



Espectro de ¹H NMR do composto **5g** (400 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN ^{13}C do composto **5g** (100 MHz, CDCl_3).