

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 γ -LACTAMAS, Δ^1 -
PIRROLINAS E PIRRÓIS A PARTIR DE CHALCONAS
EMPREGANDO AZIRIDINAS E 2H-AZIRINAS**

Lorena Suelen Ribeiro Martelli*

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de
DOUTORA EM CIÊNCIAS, área de
concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientadora: Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

***bolsista FAPESP**

**São Carlos - SP
2024**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por este presente maravilhoso que é o dom da vida e pelas pessoas que o Senhor colocou em minha vida. Algumas delas me inspiraram, me ajudaram, me desafiaram e me encorajaram a cada dia.

A minha mãe Maria Benedita, meu pai Nelson, meus irmãos Lana e Luiz Renato e ao meu esposo Cipriano, por terem sido o meu amparo durante toda essa trajetória. O carinho e o amor de vocês viabilizaram o início e a conclusão desse sonho.

A minha orientadora Profa. Dra. Arlene, pela orientação, paciência e carinho recebido ao longo desses seis anos de convivência.

A Banca Examinadora prof. Dr. Emílio de Lucca Júnior, prof. Dr. Cristiano Raminelli, prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho, prof. Dr. Timothy Brocksom, prof. Dr. Antonio Burtoloso e prof. Dr. Márcio Weber Paixão, pela disponibilidade e cordialidade em contribuir com este trabalho.

Ao ex aluno de iniciação científica do LSPN, Otávio Marini, que durante seu período no laboratório sempre se mostrou eficiente e bastante disposto em contribuir experimentalmente.

Ao Dr. Lucas Furniel, que na reta final deste doutorado fez contribuições experimentais e intelectuais excepcionais.

Ao Prof. Dr. Júlio Zukerman pelas análises de raio-x.

Ao Prof. Dr. Rafael Guido e seus alunos pelos ensaios biológicos realizados.

Ao Me. Carlos André e a profa. Dra. Maria Fátima da Silva pelas análises de massas de alta resolução.

A todos meus colegas e amigos que fazem e fizeram parte do LSPN que de uma forma ou de outra sempre me ajudaram, ensinaram e apoiaram. E ao Valdir por sempre ser muito eficiente e prestativo sempre que lhe era requerido.

A FAPESP 2018/23761-0 e a CAPES 001 pelas bolsas concedidas.

LISTA DE ABREVIATURAS

2-MeTHF: 2-metiltetraidrofurano

ACN: acetonitrila

AcOEt: acetato de etila

BocNHOTs: *N*-Boc-*O*-tosilhidroxilamina

DABCO: 1,4-diazobicyclo[2,2,2]octano

DBU: 1,8-diazobicyclo[5,4,0] undec-7-eno

DCA: 9,10-dicianoantraceno

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DEC: carbonado de dietila

DIAD: azodicarboxilato de diisopropila

DPPA: azida de difenilfosforil

e.e.: excesso enantiomérico

EnT: Transferência de energia “*Energy transfer*”

HAT: Transferência de um átomo de hidrogênio “*Hydrogen atom transfer*”

HRMS–ES⁺: Espectrometria de Massa de Alta Resolução - Ionização via eletrospray
“*High Resolution Mass Spectrometry- Electrospray ionization*”

HWE: Horner-Wadsworth-Emmons

IV: Infravermelho

J: constante de acoplamento

MesAcrd: 9-mesitil-10-metilacridínio

NHC: *N*-heterociclo de carbeno

NMM: *N*-metilmorfolina

PCET: Transferência de elétron acoplado a um próton “*Proton-coupled electron transfer*”

PET: Transferência de elétron fotoinduzida “*Photoinduced electron transfer*”

P. F.: ponto de fusão

PTFE: politetrafluoretileno

r.d.: razão diastereoisomérica

RMN: ressonância magnética nuclear

SET: Transferência de um único elétron "*Single electron transfer*"

TBHP: Hidroperóxido de terc-butila

TFA: ácido trifluoracético

THF: tetraidrofurano

UPC²: cromatografia de convergência ultraperformance (*UltraPerformance Convergence Chromatography*)

δ: deslocamento químico

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Síntese enantiosseletiva da aziridina 67a	35
TABELA 2. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do produto 75a com correlações de HMBC.	39
TABELA 3. Estudo de otimização da condição reacional para a síntese de γ -lactamas.	40
TABELA 4. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT e HSQC dos produtos diastereoisoméricos.	51
TABELA 5. Otimização da condição reacional da síntese de cicloaduto em batelada/fluxo contínuo fotocatalisada.	53
TABELA 6. Avaliação da atividade antiplasmodial contra <i>P. falciparum</i>	58

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Síntese total de (-)-Salinosporamida A.....	9
ESQUEMA 2. Síntese de espiro γ -lactama tosiladas.....	9
ESQUEMA 3. Síntese de γ -lactamas via catálise cooperativa com paládio.....	10
ESQUEMA 4. Síntese de γ -lactamas via catálise cooperativa com irídio.	11
ESQUEMA 5. Síntese de γ -lactamas via cicloadição formal [3+2] de aziridinas em cetenos.....	11
ESQUEMA 6. Pós-modificação de cicloaduto para obtenção de γ -lactama.....	12
ESQUEMA 7. Síntese total do alcaloi (-)- γ -licorano.	13
ESQUEMA 8. Síntese de Δ^1 -pirrolinas fundidas a epóxidos via catálise com ródio.....	14
ESQUEMA 9. Síntese de Δ^1 -pirrolinas mediante a uma anelação [4+1] formal e catálise com ródio.....	14
ESQUEMA 10. Síntese de Δ^1 -pirrolinas fundidas com anéis de lactama e lactona mediante catálise de cobre.....	15
ESQUEMA 11. Síntese de Δ^1 -pirrolinas catálisada por paládio.	16
ESQUEMA 12. Síntese de Δ^1 -pirrolinas via catálisada fotoredox.	16
ESQUEMA 13. Cicloadição 1,3-dipolar de azirinas e sais de pirílio via catálisada fotorredox.	17
ESQUEMA 14. Cicloadição formal [3+2] de azirinas e nitroalcenos via catálisada fotorredox.	18
ESQUEMA 15. Tandem cicloadição [3+2] de quinonas com 2 <i>H</i> -azirinas.	18
ESQUEMA 16. Síntese total do Brivaracetam empregando fotocatalise quiral em fluxo contínuo.....	28
ESQUEMA 17. Síntese de oxazóis via fotoquímica em fluxo contínuo.	28
ESQUEMA 18. Chalconas previamente sintetizadas no laboratório.	32
ESQUEMA 19. Síntese de aziridinas aromáticas, alquílicas e <i>N</i> -protegidas.....	33
ESQUEMA 20. Síntese assimétrica de aziridina 67a Error! Bookmark not defined.	
ESQUEMA 21. Síntese de azirina 45	36
ESQUEMA 22. Olefinação e hidrólise de epoxichalconas assimétricas.....	37
ESQUEMA 23. Proposta de síntese sequencial de γ -lactamas.	37

ESQUEMA 24. Olefinação da aziridina 67a	38
ESQUEMA 25. Proposta mecanística para a síntese de γ -butirolactamas.	41
ESQUEMA 26. Abertura do azabicyclo em presença de bases nucleofílicas.	42
ESQUEMA 27. Escopo reacional e limitações da síntese de γ -lactamas 75 ,*18 horas.	43
ESQUEMA 28. Síntese da γ -lactama 75a enantiomericamente enriquecida.	44
ESQUEMA 29. Tentativas para obtenção do acetal 76 a partir da epoxichalcona 71	45
ESQUEMA 30. Tentativas para obtenção de heterociclos de cinco membros partir do epóxido 71a-b via fotocatalise.....	47
ESQUEMA 31. Tentativas para obtenção de heterociclos de 5 membros a partir de aziridinas 67	48
ESQUEMA 32. Cicloadição 1,3-dipolar da azirina 45a com a chalcona 66a mediante a fotocatalise.	50
ESQUEMA 33. Síntese dos heterociclos 83 descrita por Xie <i>et al.</i>	50
ESQUEMA 34. Escopo reacional de Δ^1 -pirrolinas.....	55
ESQUEMA 35. Aromatização da Δ^1 -pirrolidina 83 ao pirrol 85	55
ESQUEMA 36. Escopo reacional de pirróis.	56

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Fármacos empregados no tratamento da malária.	2
FIGURA 2. Estrutura da Tafenoquinina.....	3
FIGURA 3. Aziridinas com inibição frente a cepa W2 de <i>P. falciparum</i> e proteases falciparinas FP2 e FP3.	4
FIGURA 4. Derivados lactâmicos com atividades biológicas frente a diferentes cepas do <i>P. falciparum</i>	5
FIGURA 5. Derivados pirrólicos com atividades biológicas contra as cepas D6 e W2 de <i>P. falciparum</i>	6
FIGURA 6. Anéis lactâmicos.	7
FIGURA 7. γ -Lactamas encontradas em produtos naturais.	7
FIGURA 8. Diagrama de Jablonski.	20
FIGURA 9. Exemplos de fotocatalisadores de compostos de coordenação metálicos. .	21
FIGURA 10. Exemplos de fotocatalisadores orgânicos.....	22
FIGURA 11. Mecanismo geral para fotocálise de complexo EDA.....	23
FIGURA 12. Mecanismo geral para fotocálise via SET.....	23
FIGURA 13. Mecanismo geral via transferência de energia.	24
FIGURA 14. Mecanismo via HAT direta.....	24
FIGURA 15. Mecanismo HAT por transferência de energia.....	25
FIGURA 16. Mecanismo HAT via transferência de elétrons.....	25
FIGURA 17. Correlação fotoquímica em processos em batelada x fluxo contínuo.	26
FIGURA 18. Configuração dos principais componentes de um sistema em fluxo contínuo.....	27

RESUMO

SÍNTESE DE DERIVADOS DE γ -LACTAMAS, Δ^1 -PIRROLINAS E PIRRÓIS A PARTIR DE CHALCONAS EMPREGANDO AZIRIDINAS E 2H-AZIRINAS. A busca por métodos sintéticos eficientes de *N*-heterociclos de 5 membros, como γ -lactamas e pirróis, é constantemente necessária, visto que estes compostos são amplamente encontrados em produtos naturais e sintéticos com atividades biológicas. Neste aspecto, desenvolvemos uma síntese simples, eficiente e diastereosseletiva de novas γ -lactamas a partir de cetoaziridinas, baseando-se em uma metodologia pré-estabelecida no nosso grupo de pesquisa para a síntese de γ -lactonas, através da reação de Horner–Wadsworth–Emmons. A melhor condição reacional foi definida usando NaH como base em THF a 17 °C por 15 h. Com esta condição em mãos, investigamos o escopo do protocolo desenvolvido, que levou a 15 compostos sintetizados com rendimentos de 14-88%, porém com duas limitações acerca de presença do grupo NO₂ e para a aziridina protegida. Foi possível ainda fazer um aumento de 10 vezes da escala reacional e iniciar o estudo de uma versão enantiosseletiva empregando um organocatalisador quiral. Em seguida foi estudada a síntese de Δ^1 -pirrolinas a partir de chalconas e 2H-azirinas via catálise fotorredox induzida por luz visível, sob regime de fluxo contínuo. Foram testados diferentes fotocatalisadores, solventes, tempo de residência, reatores, concentrações, carga do catalisador e estequiometria. A melhor condição foi usando LED azul, 7 mol% de mesitilacridínio como catalisador, DCE como solvente, resultando na Δ^1 -pirrolina com 82% de rendimento e razão diastereoisomérica de 73:27. Após concluir a otimização, iniciamos o estudo do escopo reacional e suas limitações. No entanto, os diastereoisômeros majoritários apresentaram baixa estabilidade em solventes como clorofórmio, dimetilsulfóxido e acetona, o que não permitiu uma caracterização eficiente por RMN. As Δ^1 -pirrolinas e seus derivados pirróis apresentaram IC₅₀ entre 1,03 e 8,0 μ M, em ensaios preliminares contra o protozoário *Plasmodium falciparum*, adicionalmente, não mostraram citotoxicidade frente às células HepG2. Dessa forma, as Δ^1 -pirrolinas foram submetidas à oxidação com DDQ, possibilitando a síntese de sete derivados pirrolínicos com rendimentos de 12-47% em duas etapas. Os produtos foram enviados para serem testados frente ao *P. falciparum*.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF γ -LACTAM, Δ^1 -PYRROLINE AND PYRROLE DERIVATIVES FROM CHALCONES USING AZIRIDINES AND 2H-AZIRINES. The search for efficient synthetic methods for 5-membered *N*-heterocycles, such as γ -lactams and pyrroles, is constantly necessary, as these scaffolds are widely found in natural products and synthetic compounds with biological activities. In this aspect, we developed a simple, efficient and diastereoselective synthesis of new γ -lactams from aziridines, based on a previous reported method by our research group for the synthesis of γ -lactones, employing the Horner–Wadsworth–Emmons reaction. We optimized the time, concentration, solvent and the stoichiometric proportion of substrates, and the best reaction condition was established using NaH as base in THF at 17 °C for 15 h. We then investigated the scope and limitations of the developed protocol. In total, 15 examples were obtained in 14-88% yield and two limitations observed regarding the presence of the NO₂ group and the protected aziridine. Furthermore, it was possible to scale-up the reaction in 10-fold and also initiate the enantioselective version using a chiral organocatalyst. Next, we investigated the synthesis of Δ^1 -pyrrolines from chalcones and 2*H*-azirines via photoredox catalysis induced by visible light, under continuous flow regime. Different photocatalysts, solvents, residence time, reactors, concentration, catalyst loading and stoichiometry were tested. The best condition was achieved using blue LED, 7 mol% mesitylacridinium as catalyst in DCE as solvent, which resulted in a Δ^1 -pyrroline ring with 82% yield and 73:27 diastereoisomeric ratio. After established the best reaction condition, we carried out the investigation of the reaction scope and its limitations. However, the major diastereoisomers of the synthesized derivatives showed low stability in solvents such as chloroform, dimethyl sulfoxide and acetone, which did not allow the efficient characterization of the compounds by NMR. The Δ^1 -pyrrolines and its pyrrole derivatives showed IC₅₀ between 1.03 and 8.0 μ M, in preliminary tests against the protozoan *Plasmodium falciparum*, in addition, did not show cytotoxicity against HepG2 cells. Thus, the Δ^1 -pyrrolines were oxidized with DDQ affording seven pyrroline derivatives in 12-47% yield over two steps. The products were sent to be tested against *P. falciparum*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	iv
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE ESQUEMAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 – Introdução.....	2
1.1 – γ -Lactamas.....	6
1.3 – Pirrolinas e Pirróis.....	13
1.4 – Fotoquímica e Fotocatálise.....	19
2 – Objetivos.....	30
Resultados e Discussão.....	31
3 – Resultados e Discussão.....	32
3.1 – Síntese dos materiais de partida.....	32
3.2 – Síntese de γ -Lactamas.....	36
3.3 – Reações fotocatalisadas.....	45
3.3.1- Síntese de Δ^1 -pirrolinas e pirróis.....	49
3.4 – Ensaio frente ao protozoário <i>Plasmodium falciparum</i>	58
4 – Conclusões e Perspectivas.....	62
5 – Procedimentos Experimentais.....	64
5.1 – Aspectos Gerais.....	64
5.2 – Síntese de (<i>E</i>)-chalconas.....	65
5.3 – Síntese de aziridinas.....	66
5.4 – Síntese de alquil aziridinas (67p-q).....	70
5.5 – Síntese de (1-benzil-3-fenilaziridin-2-il)(fenil)metanona (67b).....	71
5.6 – Síntese de 2,3-difenil-2H-azirina (45).....	72
5.7 – Síntese de (1 <i>S</i>)-(6-metoxiquinolin-4-il)(5-vinilquinuclidin-2-il)metanamina (B) ...	72
5.8 – Síntese de fenil (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-fenilaziridin-2-il)metanona (67a).....	73
5.9 – Procedimento geral para obtenção de γ -lactamas (75a-q).....	74
5.10 – Síntese de fenil(2,4,5-trifenil-3,4-diidro-2H-pirrol-3-il)metanona (83a-e).....	82

5.11 – Síntese de fenil(2,4,5-trifenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)metanona (85a-g)	85
6 - Referências Bibliográficas.....	88
Anexo 1: Espectros de RMN de ¹ H, ¹³ C, ¹⁹ F, DEPT, HSQC, IV e cromatogramas	99

Introdução

1 – Introdução

A malária é uma doença que aflige o mundo, sendo que somente em 2021, 247 milhões de casos foram registrados em 84 países. Ela é uma das doenças de maior impacto na morbidade e na mortalidade da população dos países situados nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. Vale ressaltar que 95% dos casos reportados ocorreram na região africana, enquanto que no Brasil, cerca de 99% dos casos de malária são centralizadas na região amazônica.¹

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e sua transmissão ocorre pela picada da fêmea do mosquito-prego, pertencente ao gênero *Anopheles*. No Brasil, em 2022, 131.224 casos de malária foram notificados, sendo 84,2% dos casos causado pela espécie *P. vivax*, enquanto que cerca de 13,9% pela espécie *P. falciparum* e <0,1% pela espécie *P. malariae*. Embora no Brasil a maioria dos casos sejam da espécie *P. vivax*, mundialmente o *P. falciparum* é a espécie que mais prevalece e, portanto, a mais mortal. Dentre os fármacos disponíveis, o *P. falciparum* desenvolveu resistência à sulfadoxina/pirimetamina, mefloquina e cloroquina, halofantrina e mais recentemente à artemisinina (FIGURA 1).²

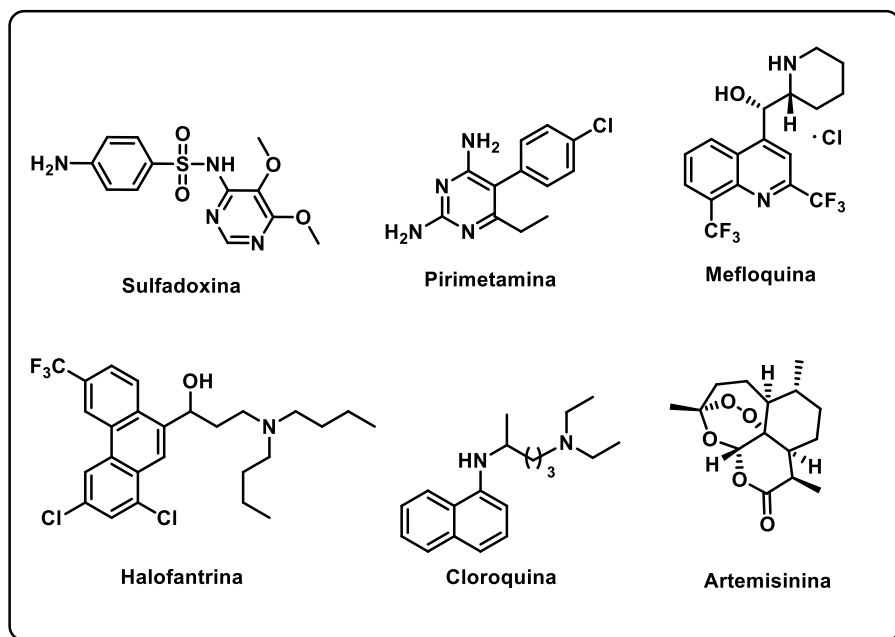


FIGURA 1. Fármacos empregados no tratamento da malária.

No Brasil, um novo medicamento para o tratamento da malária do tipo *P. vivax* tem sido implementado, a tafenoquina, contudo somente maiores de 16 anos podem fazer o uso (FIGURA 2).³ Embora já existam duas vacinas para malária *P. falciparum* (RTS,S/AS01 e R21/Matrix-M), a OMS recomenda o uso somente em crianças e adolescentes de regiões de alto risco (região africana).

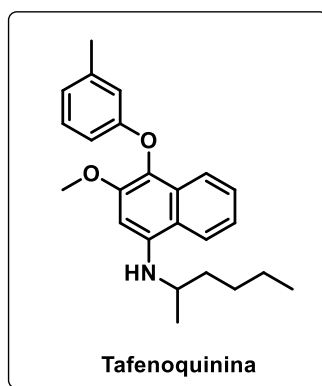


FIGURA 2. Estrutura da Tafenoquina.

As proteases do parasita da malária desempenham papéis fundamentais na sua proliferação e sobrevivência nas células hospedeiras. Portanto, a inibição de proteases torna uma estratégia propícia no combate à infecção.⁴ Em 2007, diversos compostos contendo anéis de três membros como aziridinas e epóxidos foram testados contra as proteases falcipaina-2 (FP2) e falcipaina-3 (FP3) do *P. falciparum*. Esta classe de compostos também se mostrou ativa contra a cepa W2 do *P. falciparum*, que é a que apresenta maior resistência à cloroquina, quinina, pirimetamina, cicloguanil e sulfadoxina.⁵ Dentre os derivados mais potentes, os peptidomiméticos contendo aziridinas foram os que apresentaram os melhores resultados, com IC₅₀ com baixo micromolar (0,5 µM a 2,2 µM) e alguns com valores próximos do antimalárico, cloroquina (IC₅₀ = 0,24 µM) (FIGURA 3).⁶

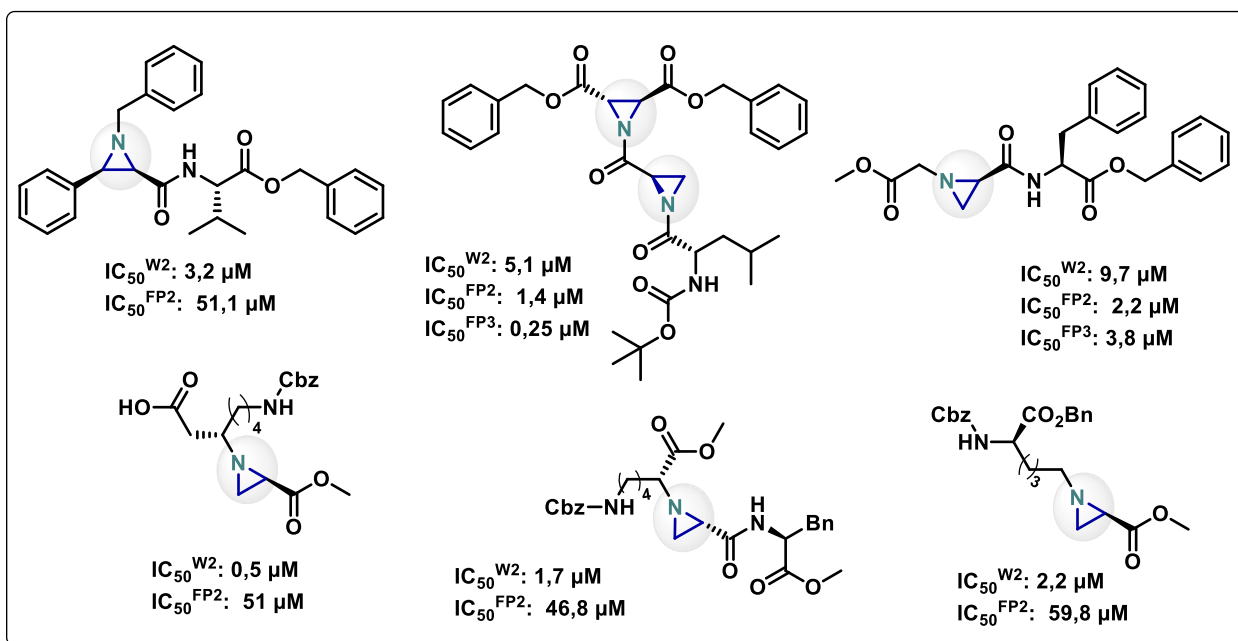


FIGURA 3. Aziridinas com inibição frente a cepa W2 de *P. falciparum* e proteases falcipáínas FP2 e FP3.

N-Heterociclos de cinco membros são constantemente encontrados em inúmeros fármacos e produtos naturais com relevante atividade biológica.⁷ Em especial, as γ -lactamas⁸ estão presentes tanto em medicamentos como doxapram, brivaracetam e (*R*)-rolipram, quanto em produtos naturais como a codinaeopisina, um promissor antimalárico com IC_{50} de 4,66 - 4,84 μM a depender a cepa empregada.⁹ Além disso, derivados lactâmicos sintéticos também tem se mostrado excelentes inibidores de *P. falciparum* com IC_{50} de 0,19 - 0,45 μM (FIGURA 4).¹⁰

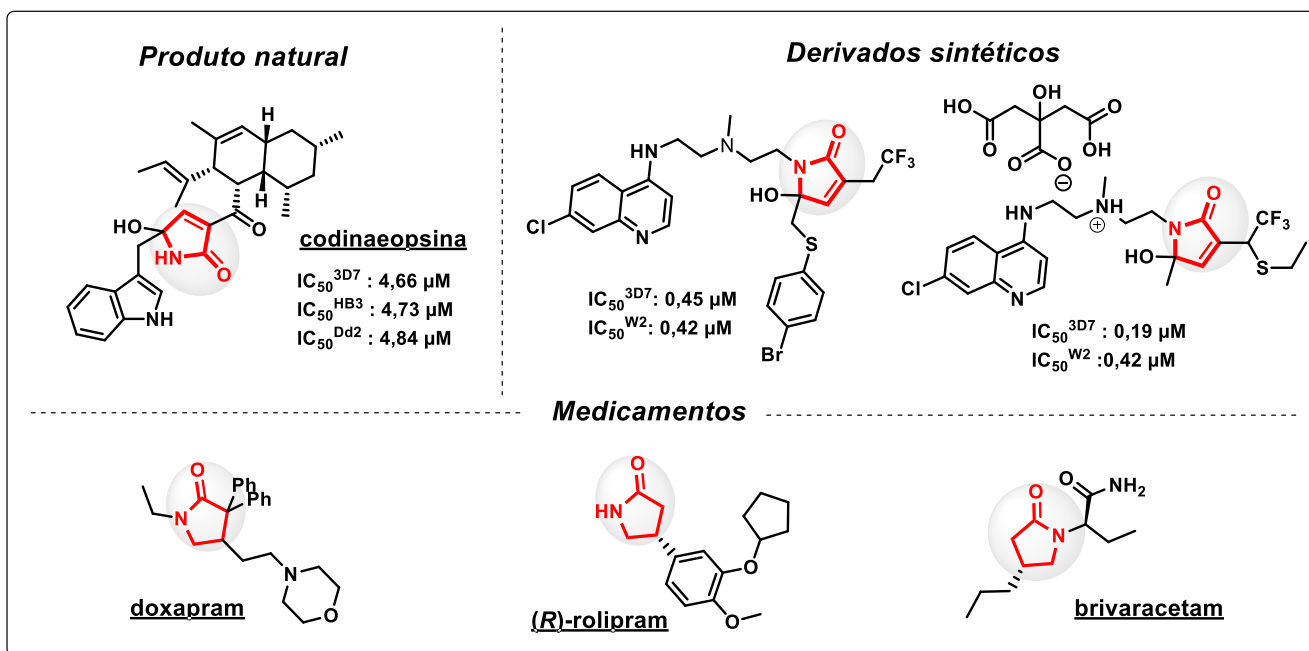


FIGURA 4. Derivados lactâmicos com atividades biológicas frente a diferentes cepas do *P. falciparum*.

Os pirróis são outra classe de *N*-heterociclos com ampla ação biológica, presentes em medicamentos como a atorvastatina,⁷ prodigiosina¹¹ e tolmentina,¹¹ comumente utilizados como hipocolesteremiante, antibiótico e anti-inflamatório, respectivamente (FIGURA 5). Adicionalmente, a prodigiosina, além de fármaco, é um produto natural com atividade antiplasmodial contra a cepa D6 do *P. falciparum* (IC₅₀ = 8 nM). Outro produto natural com excelente atividade antiplasmodial é a metacicloprodiginina com IC₅₀ = 1,7 nM.¹² Derivados sintéticos mostraram eficácia contra as cepas NF54¹³ e W2¹⁴ de *P. falciparum*, onde apresentaram IC₅₀ na faixa de 4,6 nM a 1,0 μM.

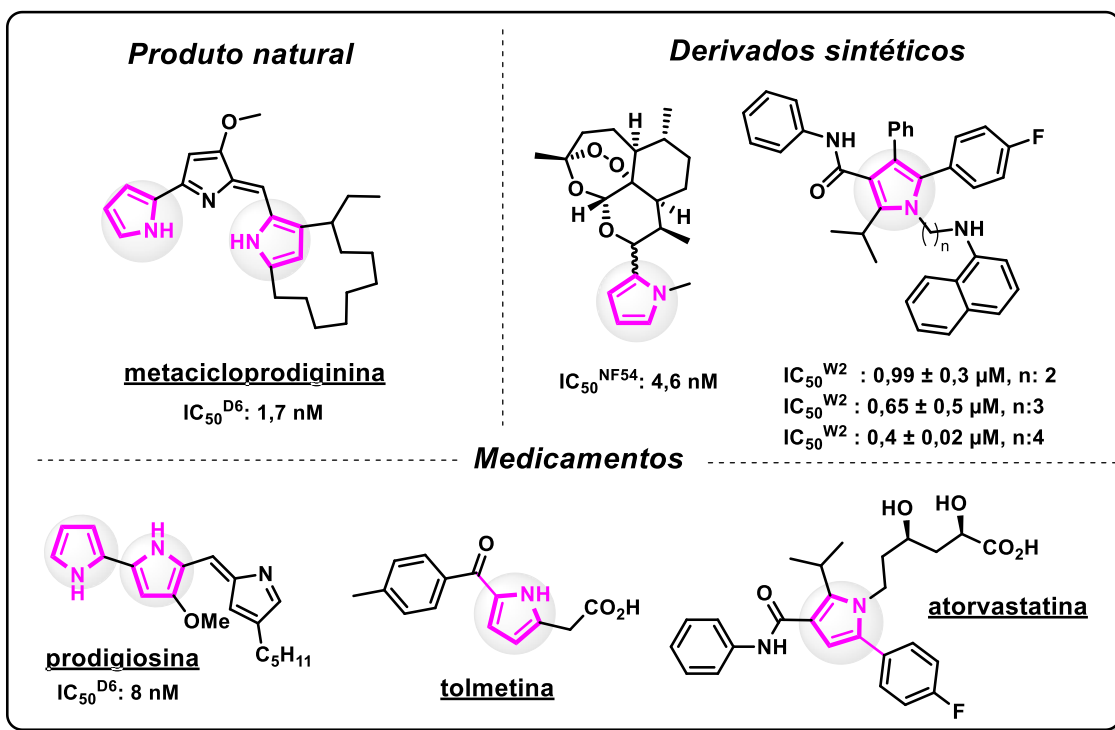


FIGURA 5. Derivados pirrólicos com atividades biológicas contra as cepas D6 e W2 de *P. falciparum*.

A importância biológica desses compostos tem estimulado a busca por novas metodologias sintéticas para pirróis e γ -lactamas.

1.1 – γ -Lactamas

As lactamas são amidas cíclicas, que dependendo do tamanho do anel são denominadas como alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ) ou épsilon (ϵ) (FIGURA 6). Seu esqueleto privilegiado permite derivatizações que a torna um excelente bloco construtor na obtenção de aminoácidos, alcaloides e compostos peptidomiméticos.¹⁵

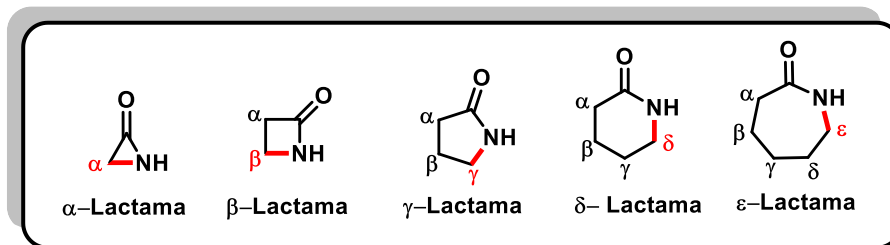


FIGURA 6. Anéis lactâmicos.

Além de estar presente em uma série de fármacos, as γ -lactamas também são amplamente encontradas em produtos naturais (FIGURA 7), como a pramanicina, um potente agente antimicrobiano, isolada de um fungo¹⁶ e cuja rota biossintética foi estabelecida por Harrison *et al.*¹⁷ A lactacistina, isolada da bactéria *Streptomyces lactacystinaeus*,¹⁸ exibe inibição efetiva contra o crescimento celular e induz o crescimento de neuritos em células Neuro-2a, uma linhagem celular neuroblastoma de murino. Além disso, um produto natural, que atraiu atenção sintética significativa,¹⁹ ao se tornar candidato a medicamento contra demência, é a (-)-clausenamida, isolada de *Clausena lansium*.²⁰ Vários estereoisômeros da clausenamida exibem diferentes efeitos nootrópicos em maior ou menor grau, dependendo da configuração.²¹

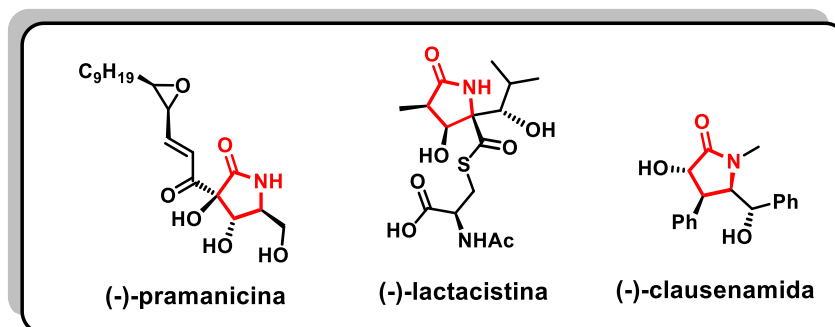
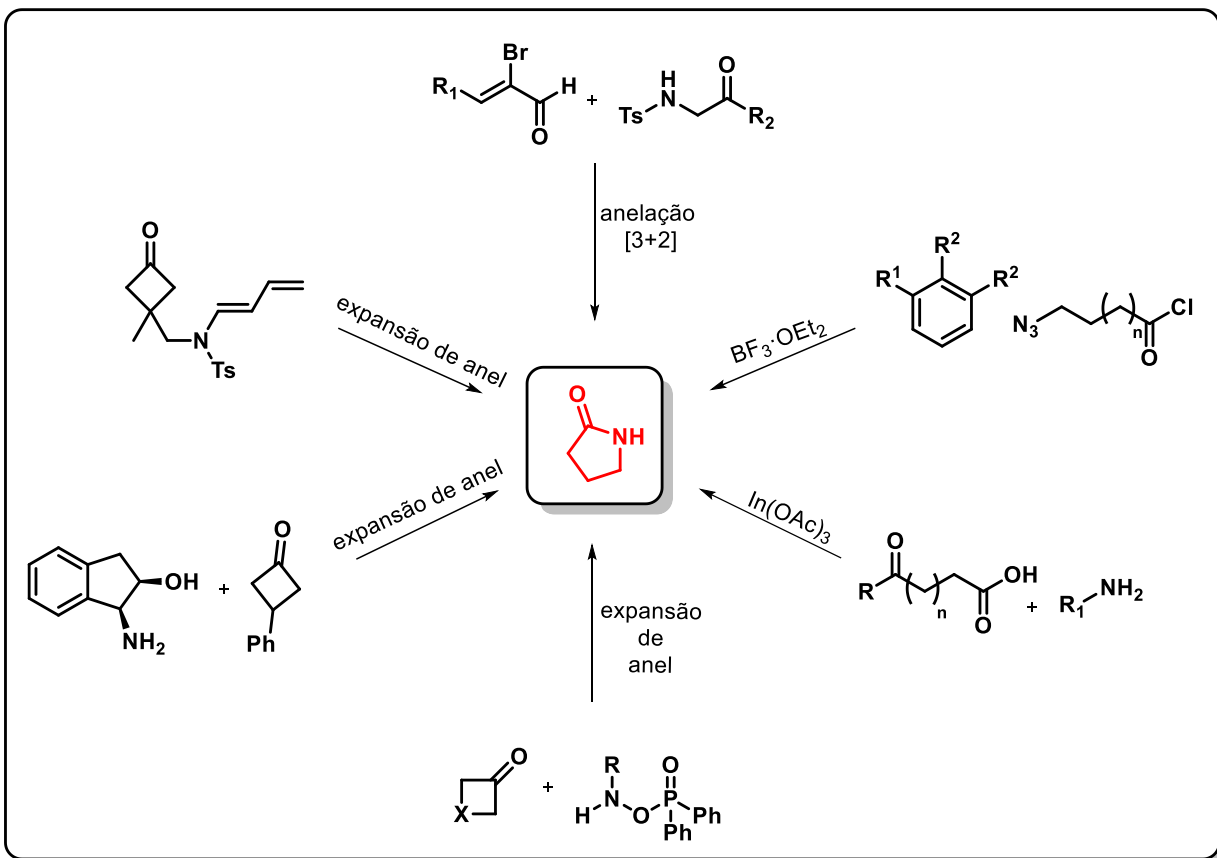


FIGURA 7. γ -Lactamas encontradas em produtos naturais.

Essas propriedades relevantes têm estimulado a busca por métodos sintéticos eficientes para a síntese do núcleo γ -lactâmico.²² Comumente ele pode ser obtido através da ciclização de derivados de ácido carboxílico com aminas catalisada por ácido de Lewis,^{22,23} anelação [3+2]²⁵ e também pela expansão do anel de ciclobutanonas (ESQUEMA 1).²⁶⁻²⁸

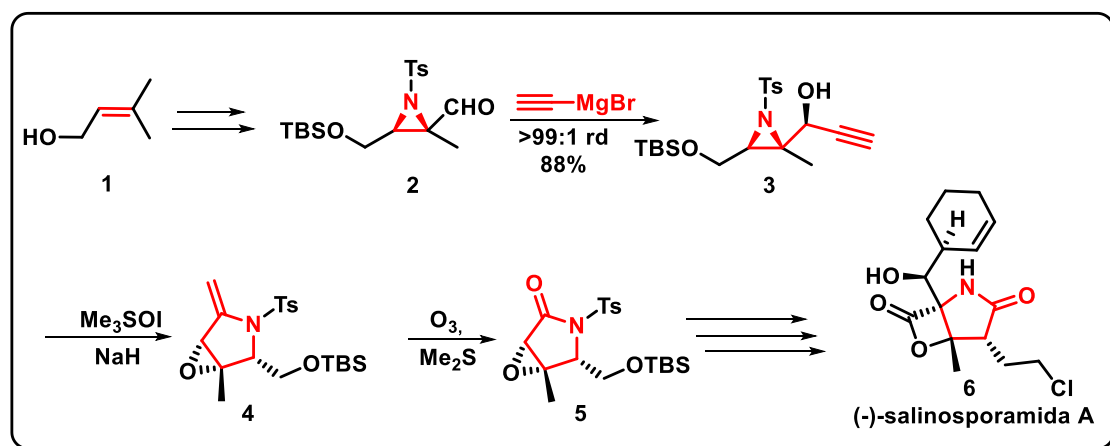


ESQUEMA 1. Núcleos comuns de γ -lactamas para reações delineadas.

Nos últimos cinco anos, uma das estratégias encontradas na literatura, para a obtenção das γ -lactamas, é empregando aziridinas como precursores. A aziridina é altamente versátil, frequentemente envolvida na síntese de produtos naturais e incorporada na estrutura molecular de numerosos compostos bioativos e farmacêuticos.²⁹

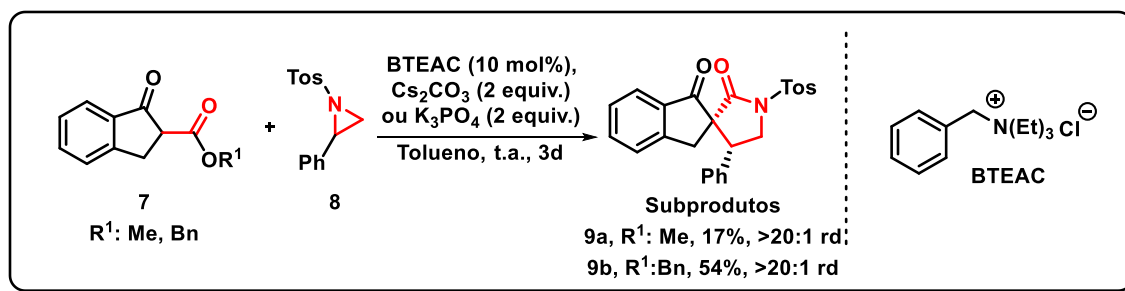
Gholami e colaboradores³⁰ reportaram a síntese da γ -lactama (-)-salinosporamida A, um produto natural com atividade inibitória frente a proteassoma, um complexo proteico fundamental para a manutenção e progressão do câncer (ESQUEMA 2). Os autores desenvolveram uma síntese total com 19 etapas, onde o núcleo lactâmico foi obtido a partir do intermediário de aziridina **2**, que ao ser submetido a uma reação de Grignard, levou ao álcool **3**, que sofreu um rearranjo do tipo aza-

Payne seguida de uma hidroaminação, levando ao intermediário pirrolidínico **4** que após ozonólise, resultou no núcleo γ -lactâmico **5**. A lactama então foi submetida a uma série de reações até a obtenção do produto natural de interesse.



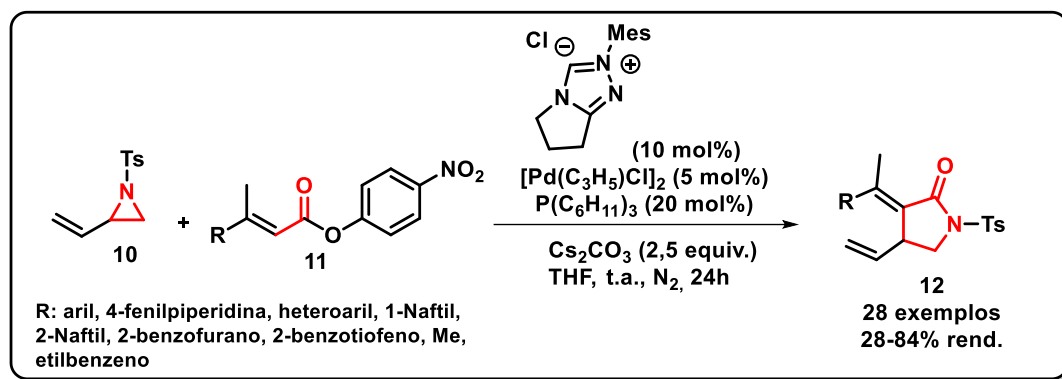
ESQUEMA 2. Síntese do intermediário lactâmico **5** da (-)-salinosporamida A.

Haider e colaboradores³¹ descreveram a síntese de dois subprodutos de espiro lactamas oriundos da adição de pró-nucleófilos de β -cetoéster **7** à aziridinas **8** mediante um catalisador de transferência de fase, com cloreto de benziltriethylamônio (ESQUEMA 3). Vale ressaltar que a obtenção da lactama só foi possível quando utilizados os pró-nucleófilos de metil ou benzil ésteres, o que pode estar relacionado a sua estabilidade como grupo de saída, visto que ocorre uma substituição nucleofílica intramolecular do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. As γ -lactamas tosiladas foram obtidas com em 17% ($\text{R}^1 = \text{Me}$) e 54% ($\text{R}^1 = \text{Bn}$) de rendimento e alta diastereosseletividade.



ESQUEMA 3. Síntese de espiro γ -lactamas tosiladas.

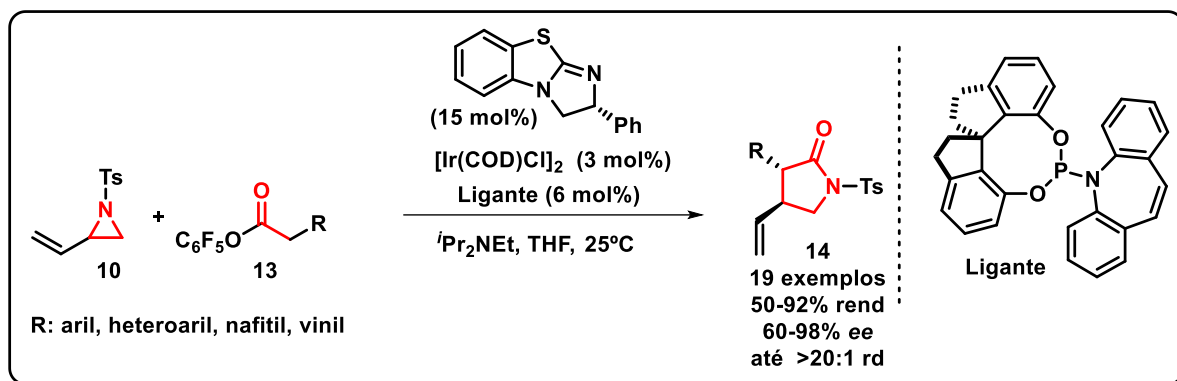
No mesmo ano, uma nova série de γ -lactamas tosiladas **12** foram estudadas por Gao e col. (ESQUEMA 4). Os autores avaliaram a anelação [3+2] regioseletiva de ésteres α,β -insaturados **11** com 1-tosil-2-vinilaziridina **10** via catálise cooperativa entre um *N*-heterociclo de carbeno (NHC) e um catalisador de paládio.³² Essa dual catálise proporcionou a ativação dos dois substratos de forma paralela, onde a vinilaziridina ao complexar com o Pd(0) ocasionou a formação do intermediário de aziridina Pd(II)- π -alil altamente eletrofílico. Por outro lado, o carbeno gerado *in situ* se ligou ao éster, que ao sofrer a desprotonação do γ -hidrogênio gerou o enolato capaz de se ligar a aziridina eletrofílica, em seguida ocorre uma ciclização intramolecular com liberação do NHC. A metodologia descrita permitiu a obtenção de 28 derivados com rendimentos de 28 a 84%. No entanto, na versão enantiosseletiva, o melhor resultado obtido foi 34% de rendimento e 65% de excesso enantiomérico quando utilizados ambos NHC e organocatalisador quirais.



ESQUEMA 4. Síntese de γ -lactamas via catálise cooperativa com paládio.

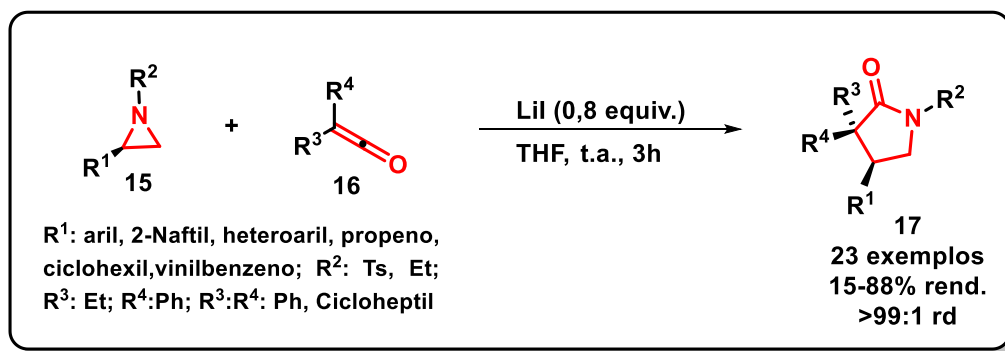
Recentemente, interessados na obtenção de γ -lactamas enantiomericamente enriquecidas, Wang e colaboradores³³ empregaram uma abordagem similar, ao utilizar a vinilaziridina tosilada **10** com dois catalisadores (ESQUEMA 5). Neste caso, a obtenção de novas γ -lactamas **14** resultou em um excesso enantiomérico de até 98% ao empregar a vinilaziridina e pentafluorfenil éster em uma anelação [3+2] com catalisador NHC de isotiouréia quiral e um complexo de irídio com ligante quiral. O carbeno de isotiouréia se adiciona ao pentafluorfenil éster, em seguida, ocorre a formação do enolato através da α -desprotonação e liberação de pentafluorfenol. O

enolato faz então o ataque ao intermediário eletrofílico de aziridina Ir(III)- π -alil, seguida de uma ciclização intramolecular com liberação do NHC, resultando em 19 derivados de lactamas com rendimentos de moderados a excelentes.



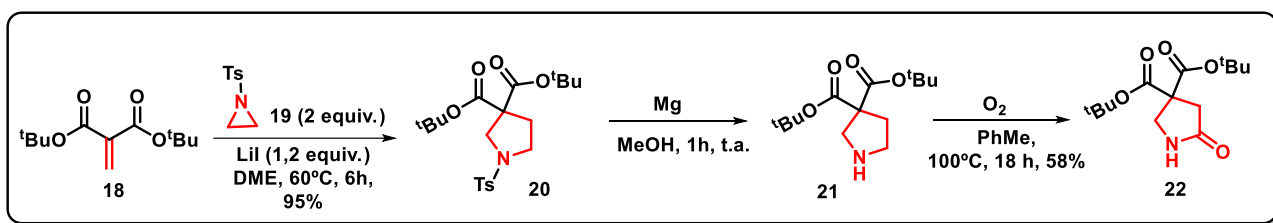
ESQUEMA 5. Síntese de γ -lactamas via catálise cooperativa com irídio.

Interessantemente, em 2021, Viceriat e colaboradores³⁴ desenvolveram uma cicloadição [3+2] formal de aziridinas **15** a cetenos **16** altamente estereosseletiva resultando em γ -lactamas. Além disso, a metodologia desenvolvida também pode ser empregada para aziridinas geradas *in situ* a partir de iminas. Ambas metodologias proporcionaram 23 novos derivados de γ -lactamas com rendimento de baixo a excelente. Após uma adição nucleofílica do nitrogênio da aziridina a carbonila do ceteno, ocorre a formação do enolato, seguida da abertura do anel de aziridina pela adição do iodeto ao carbono substituído. Este intermediário por sua vez sofre uma substituição do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ intramolecular resultando na formação da lactama.



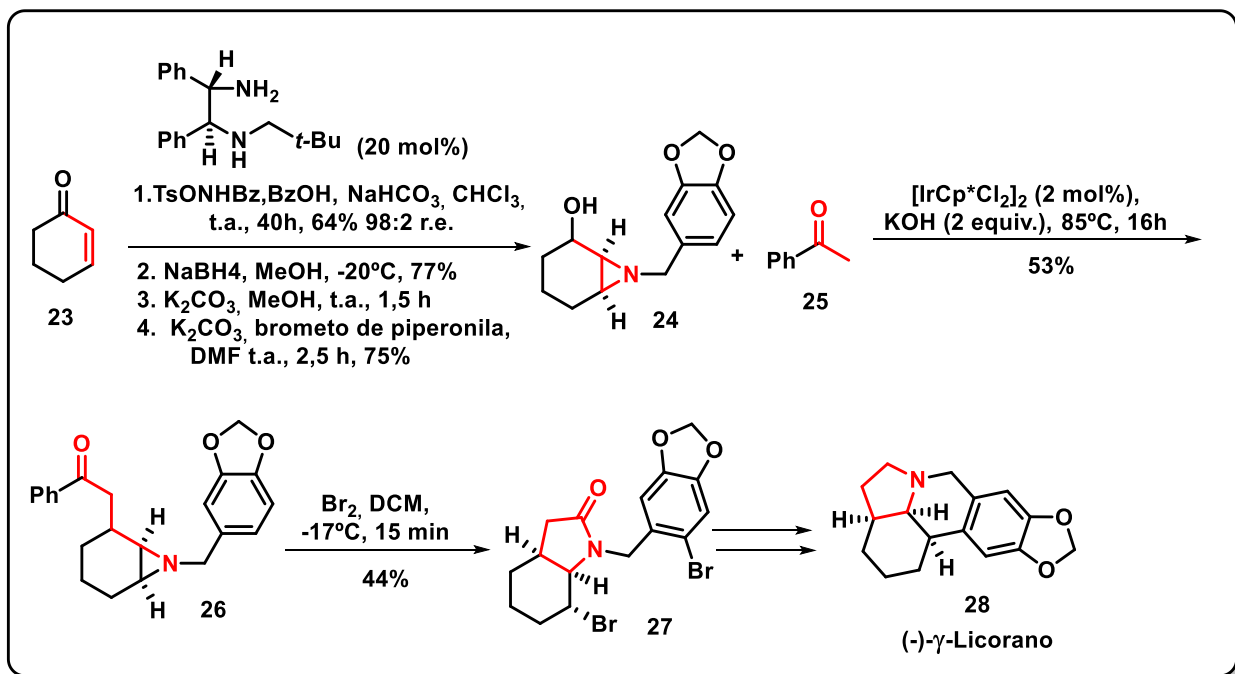
ESQUEMA 6. Síntese de γ -lactamas via cicloadição formal [3+2] de aziridinas em cetenos.

Nakagawa e colaboradores³⁵ investigaram a cicloadição (3+2) de aziridinas **19** à cetonas α,β -insaturadas **18** para a obtenção de pirrolidinas tosiladas **20** via iodeto de lítio, obtendo 20 derivados com 40 a 98% de rendimento. Os autores demonstraram a viabilidade do método para a obtenção de lactamas ao empregar 2-metilenomalonato de di-*tert*-butila como substrato. A pirrolidina tosilada obtida foi submetida a uma hidrogenólise com magnésio em metanol e então oxidada para obtenção do anel lactâmico com 58% de rendimento.



ESQUEMA 7. Pós-modificação de cicloaduto para obtenção de γ -lactama.

Recentemente, Hall e col.³⁶ investigaram a síntese total do alcaloide (-)- γ -licorano em dez etapas para o produto enantiomericamente enriquecido e oito etapas para o racêmico. Como estratégia, os autores primeiramente realizaram uma aziridinação enantiosseletiva com um catalisador quiral de diamina. A cetona de Cbz-aziridina formada foi reduzida ao álcool correspondente, e então a aziridina alcólica sofreu uma desproteção seguida de *N*-alquilação levando a aziridina piperonila **24**. Posteriormente, a aziridina piperonila sofreu uma α -alquilação via catálise com transferência de hidrogênio mediada por irídio. O metal proporcionou a oxidação do álcool com liberação de hidreto de irídio [Ir-H], a cetona cíclica então sofre uma condensação aldólica com acetofenona originando uma enona, que por sua vez sofre uma redução pelo [Ir-H]. A bromação da aziridina leva ao produto lactâmico dibromado **27**, que submetido a mais duas etapas resulta no alcaloide **28** com r.e. = 99:1 (ESQUEMA 8).

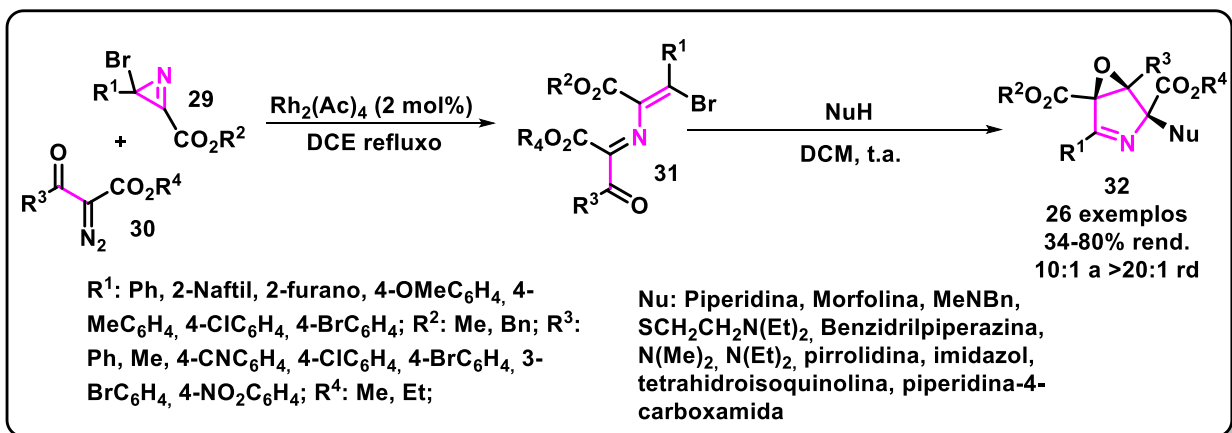


ESQUEMA 8. Síntese total do alcaloide (-)-γ-licorano.

1.3 – Pirrolinas e Pirróis

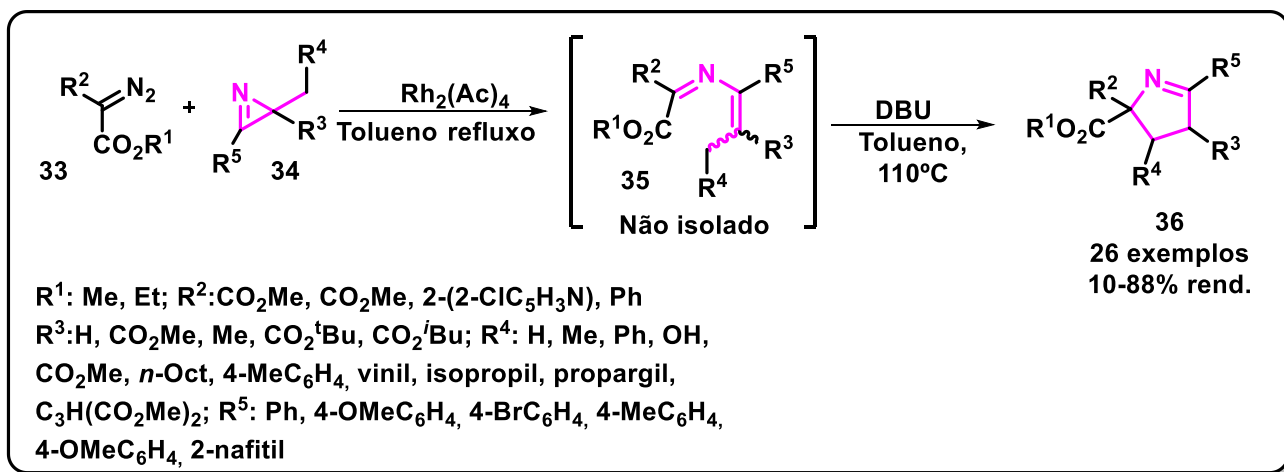
Nos últimos cinco anos, Δ^1 -pirrolinas puderam ser eficientemente obtidas a partir da abertura de azirinas na presença de metais e via fotocatalise.^{37–40} As azirinas podem atuar em diversas transformações químicas como nucleófilos, eletrófilos, dienófilos ou dipolarófilos. A sua transformação pode ocorrer pela clivagem das ligações C-C, C-N e C=N. A clivagem seletiva das ligações C-C, C-N ou C=N depende das condições reacionais, como processos catalíticos térmicos, fotoquímicos/fotocatalíticos ou de metais de transição.⁴¹

Em especial, em 2020, um protocolo para a síntese esterosseletiva de 3,4-epoxipirrolina **32** foi desenvolvido por Smetanin e colaboradores³⁹. A metodologia ocorre em duas etapas, sendo uma adição nucleofílica via catálise com Rh(II) de halo-2*H*-azirinas **29** em diazocetoésteres **30**, seguida de uma ciclização tandem. As amins secundárias como nucleófilos induzem a estereoquímica do produto final, devido à rigidez que causa na estrutura quando comparada com as amins primárias. Foram obtidos 24 derivados de Δ^1 -pirrolinas fundidas a epóxidos com 34 a 80% de rendimento e razão diastereoisomérica moderada a excelente.



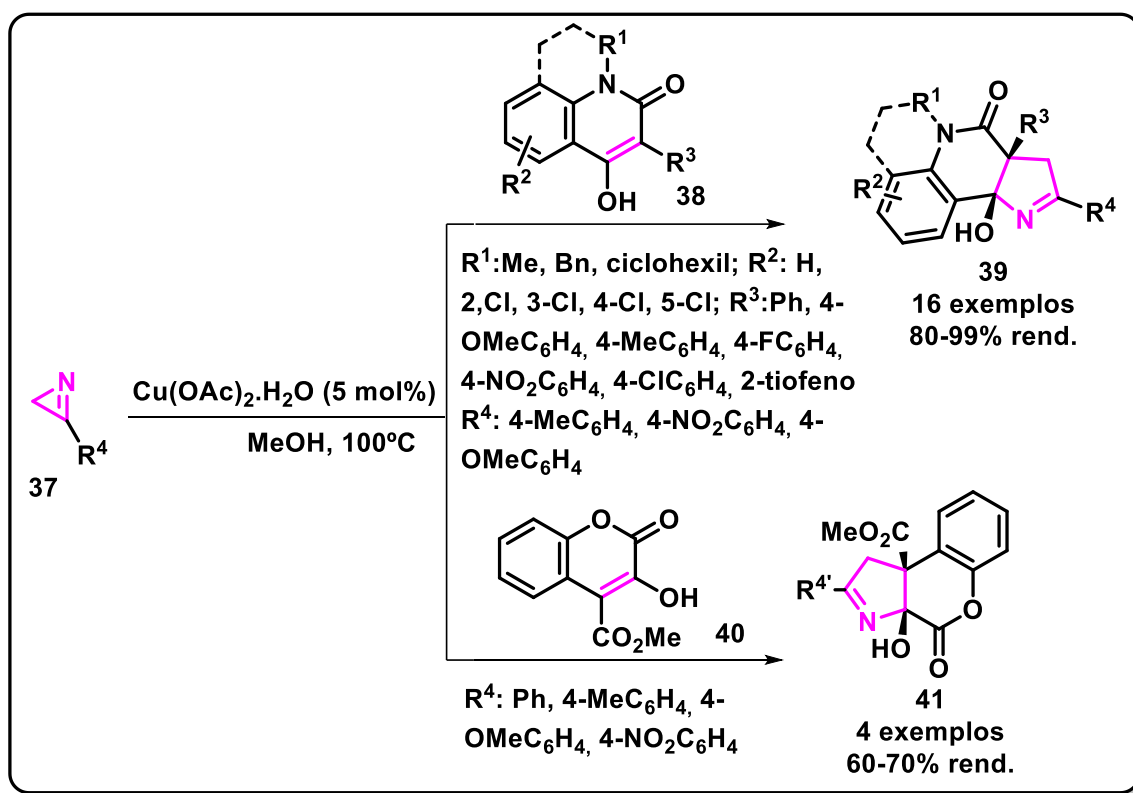
ESQUEMA 9. Síntese de Δ^1 -pirrolinas fundidas a epóxidos via catálise com ródio.

Recentemente, o mesmo grupo de pesquisa³⁸ investigou a preparação de novos derivados pirrolínicos **36** através de uma anelação [4+1] formal. A síntese *one-pot* catalisada por Ródio (II) seguida de uma ciclização intramolecular mediada por DBU, resultou em rendimentos de baixo a excelentes ao empregar alquil-2*H*-azirinas **34** e diazocarbonílicos **33** como substratos (ESQUEMA 10).



ESQUEMA 10. Síntese de Δ^1 -pirrolinas mediante a uma anelação [4+1] formal e catálise com ródio.

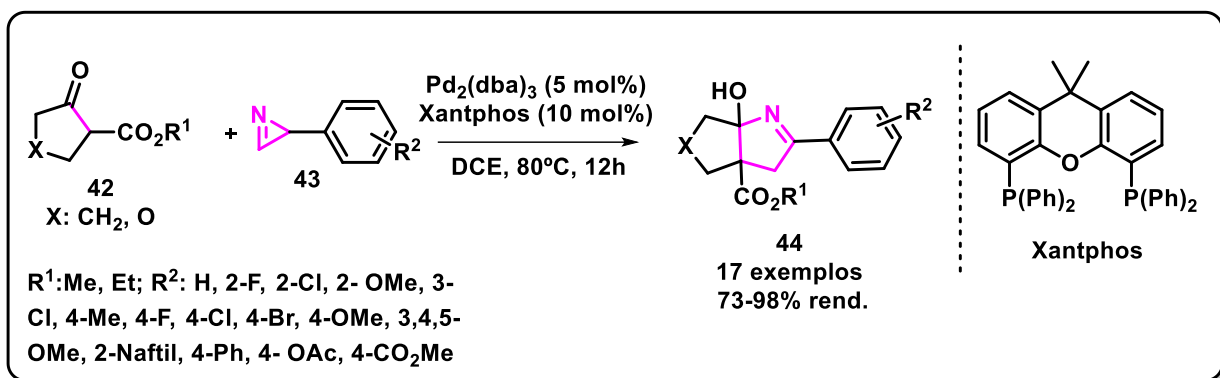
Sakharov e col.³⁷ reportaram a cicloadição formal (3+2) de aziridinas com enóis não aromáticos mediante uma catálise metálica de Cu(II). Esta metodologia resultou na síntese de 16 novos derivados de pirrolinas fundidas com δ -lactamas e quatro derivados de pirrolinas fundidas com δ -lactonas com rendimentos de bons a excelentes. A estratégia chave deste protocolo é a formação do complexo enolato de cobre com azirina, que leva a abertura da azirina pela quebra oxidativa da ligação C-N. Seguido de um acoplamento radicalar e ciclização intramolecular, levando aos produtos desejados (ESQUEMA 11).



ESQUEMA 11. Síntese de Δ^1 -pirrolinas fundidas com anéis de lactama e lactona mediante catálise de cobre.

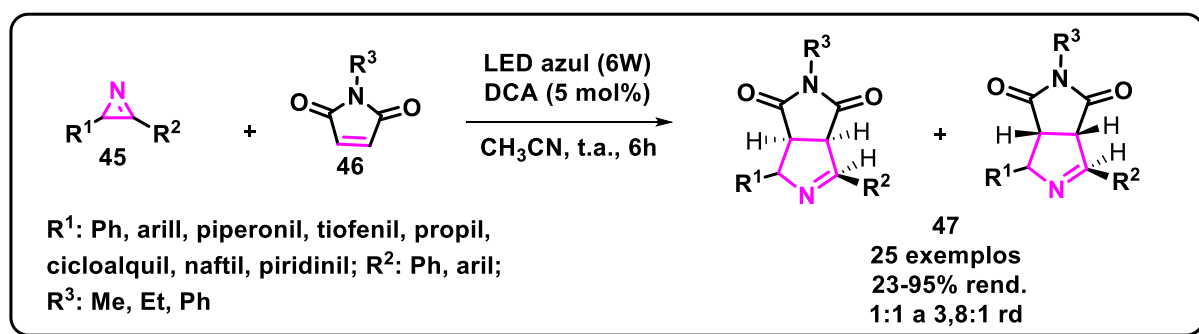
Xie e col.⁴⁰ descreveram uma anelação catalisada por paládio, levando à síntese de uma nova série de Δ^1 -pirrolinas, empregando 3-aryl-2*H*-azirina **43** e β -cetoésteres **42** como substratos e Xantphos como ligante. O enolato de paládio proporciona a abertura da azirina após um ataque nucleofílico, em seguida, com a ciclização intramolecular a

pirrolina desejada é obtida. A metodologia desenvolvida resultou em 17 novos derivados de pirrolinas com rendimentos de 73 a 98% (ESQUEMA 12).



ESQUEMA 12. Síntese de Δ^1 -pirrolinas catalisada por paládio.

Recentemente, Guo e colaboradores⁴² investigaram a cicloadição formal (3+2) de 2*H*-azirinas **45** com maleimidas **46** na presença de luz visível e um fotocatalisador orgânico, 9,10-dicianoantraceno (DCA). A azirina sofre uma oxidação de um único elétron no qual resulta na abertura do seu anel, pela ação do fotocatalisador excitado eletronicamente. Esta faz então uma adição radicalar à maleimida, que ao sofrer uma redução ocasiona na ciclização intramolecular e proporciona o produto de interesse com rendimentos de baixo a excelentes (ESQUEMA 13).

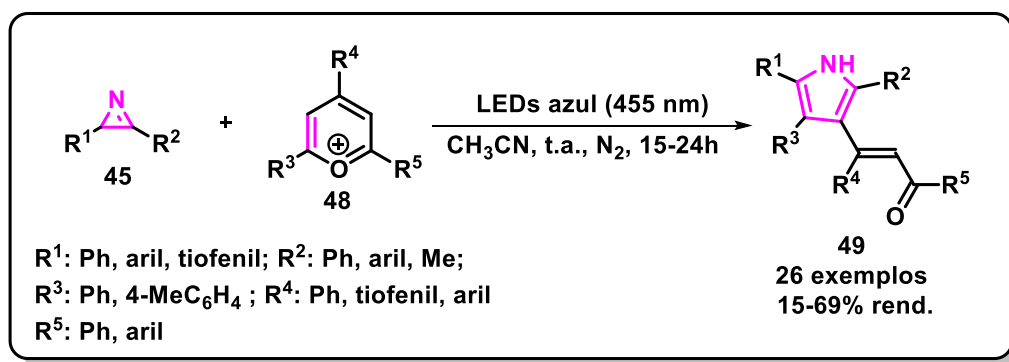


ESQUEMA 13. Síntese de Δ^1 -pirrolinas via catalisada fotorredox.

Adicionalmente, devido às propriedades biológicas e farmacêuticas de anéis pirrólicos, os autores ainda fizeram uma pós-modificação ao aromatizar a mistura dos

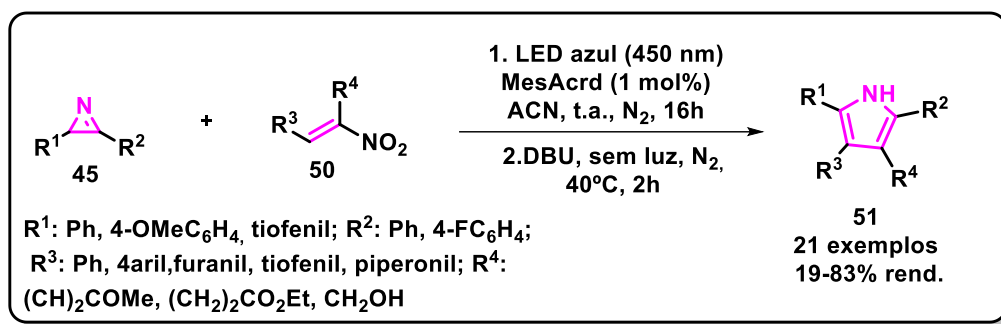
diastereoisômeros **47** com DDQ durante uma hora em refluxo de 1,2-dicloroetano, resultando em 76% de rendimento.

Inúmeros *N*-heterociclos são descritos na literatura⁴¹ na presença de metais de transição e *2H*-azirinas. Adicionalmente, nos últimos cinco anos, as azirinas quando presentes em reações de cicloadição focalizadas, mostram ser excepcionais na obtenção de anéis pirrólicos.^{43–46} Em 2021, Pokhriyal e colaboradores⁴⁷ descreveram a cicloadição 1,3-dipolar de *2H*-azirinas **45** à sais de 2,4,6-triarilpirílio **48** mediante a irradiação de luz visível para a obtenção regioseletiva de pirróis altamente funcionalizados. O sal de pirílio possui dois papéis fundamentais nesta metodologia, pois atua tanto como dipolarófilo quanto fotossensibilizador. O sal de pirílio ao ser submetido a uma irradiação visível, promove a oxidação (via *single electron transfer*, SET) da azirina junto com a sua própria redução. Em seguida, um acoplamento radicalar entre os substratos ocorre, e posteriormente uma ciclização intramolecular, após a liberação de um próton, resulta na formação do produto. O protocolo desenvolvido resultou em 26 novos derivados pirrólicos com 15 a 69% de rendimento (ESQUEMA 14).



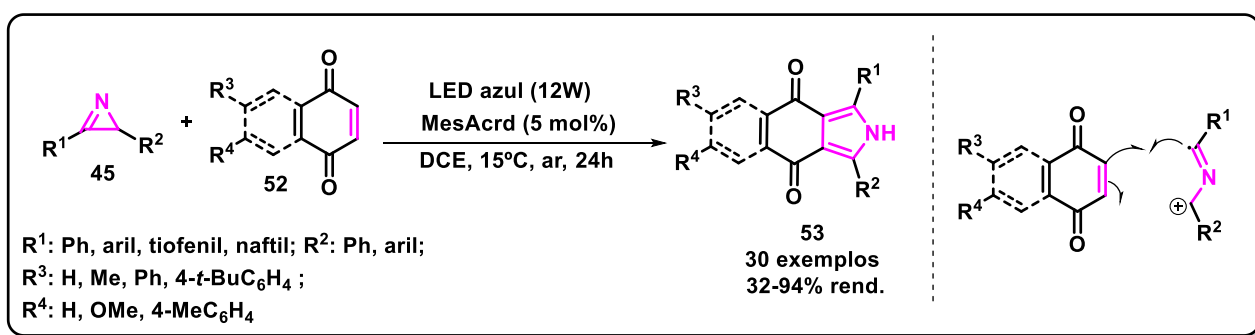
ESQUEMA 14. Cicloadição 1,3-dipolar de azirinas e sais de pirílio via catálise fotorredox.

Devi e colaboradores⁴⁴ relataram a síntese de pirróis funcionalizados a partir da cicloadição (3+2) de *2H*-azirinas **45** e nitroalcenos **50** mediante uma catálise fotorredox seguida de uma desnitração com DBU. O protocolo permitiu a obtenção regioseletiva de 21 derivados pirrólicos com rendimentos de baixos a excelentes (ESQUEMA 15).



ESQUEMA 15. Cicloadição (3+2) de azirinas e nitroalcenos via catálise fotorredox.

Considerando a importância estrutural de quinonas na química medicinal, Wang e colaboradores⁴⁶ investigaram o processo tandem de cicloadição formal (3+2)/aromatização oxidativa com oxigênio molecular a partir de quinonas **52** com 2*H*-azirinas **45** para a obtenção de derivados pirrólicos **53** via fotocatalise. Este protocolo permitiu a obtenção de uma variedade de compostos com rendimento de 32 a 94%. Além disso, os produtos apresentaram propriedades fotocatalíticas interessantes em estudos preliminares, podendo no futuro serem usados como fotocatalisador (ESQUEMA 16).



ESQUEMA 16. Cicloadição (3+2) de quinonas com 2*H*-azirinas.

A união de substratos com potencial biológico e condições reacionais fotocatalisadas, resulta em produtos interessantes e complexos, bem como diferentes atividades biológicas. Precedentes na literatura, demonstram que aziridinas e azirinas⁴⁵

podem sofrer eficientemente reações de abertura em presença de luz e ao mesmo tempo formar heterociclos de cinco membros⁴⁶

1.4 – Fotoquímica e Fotocatálise

Considerado o pai da fotoquímica, Giacomo Ciamician, em 1912, direcionou seus esforços e questionamentos acerca do armazenamento da luz solar por intermédio de reações químicas, tornando-se um dos primeiros cientistas a estudar o comportamento dos compostos orgânicos na presença de luz.^{48,49} A fotoquímica induz reações orgânicas através da absorção da luz, surgindo como uma alternativa eficiente e sustentável no fornecimento de energia para promover reações orgânicas, envolvendo um estado eletronicamente excitado em pelo menos uma etapa da reação.⁵⁰

Cada fóton comporta uma certa quantidade de energia, que muitas vezes é suficiente para superar as barreiras energéticas das ligações químicas e consequentemente clivá-las. As transformações fotoquímicas permitiram também a obtenção de uma variedade de radicais. Dentre as metodologias já descritas, pode-se citar algumas que despertaram grande interesse tanto do ponto de vista químico quanto biológico, como a incorporação em diferentes substratos de grupos CF_3 ,⁵¹ amida,⁵² metila⁵³ e outros grupos alquila.⁵⁴

A maioria das moléculas orgânicas não absorvem na região do ultravioleta-visível, tornando necessário o uso de um fotocatalisador capaz de absorver a energia e assim induzir as reações químicas.^{55,56} A fotocatálise pode ser definida como a “alteração na velocidade de uma reação química sob a ação de radiação ultravioleta, visível ou infravermelho na presença de uma substância – o fotocatalisador – que absorve luz e está envolvido na transformação química da reação”.⁵⁷

A escolha do fotocatalisador depende de suas propriedades, em especial da sua capacidade fotofísica, visto que as propriedades fotofísicas do estado excitado de uma molécula controla a reatividade fotoquímica. Dependendo da energia de radiação imposta, a absorção de luz pela molécula, permite o acesso a diferentes estados excitados com diferentes energias vibracionais. A promoção de um elétron para um estado energético mais alto, vai de um singleto no estado fundamental (S_0) para um

singleto no estado excitado S_1 (FIGURA 8). Dentro de picossegundos, todos os estados excitados mais elevados (S_n) relaxam para o primeiro estado excitado singleto de menor energia (S_1), em seguida, o caminho da relaxação de S_1 pode ocorrer por vias radioativas, transições para estados de energia mais baixo emitindo luz, $-h\nu$ ($S_1 \rightarrow S_0$, fluorescência), ou por vias não radioativas, a transição pode ser perdida na forma de calor ou prosseguir para T_1 via um processo de spin proibido, conhecido como cruzamento intersistema (ISC), neste caso os spins terão a mesma orientação. Os estados tripleto (T_1) tendem a ter o tempo de decaimento mais longo, decaindo para o estado fundamental S_0 por vias radioativas ($T_1 \rightarrow S_0$, fosforescência) e não radioativas (mais comum). Os estados T_1 e S_1 são os com maior probabilidade de participar das reações.⁵⁸

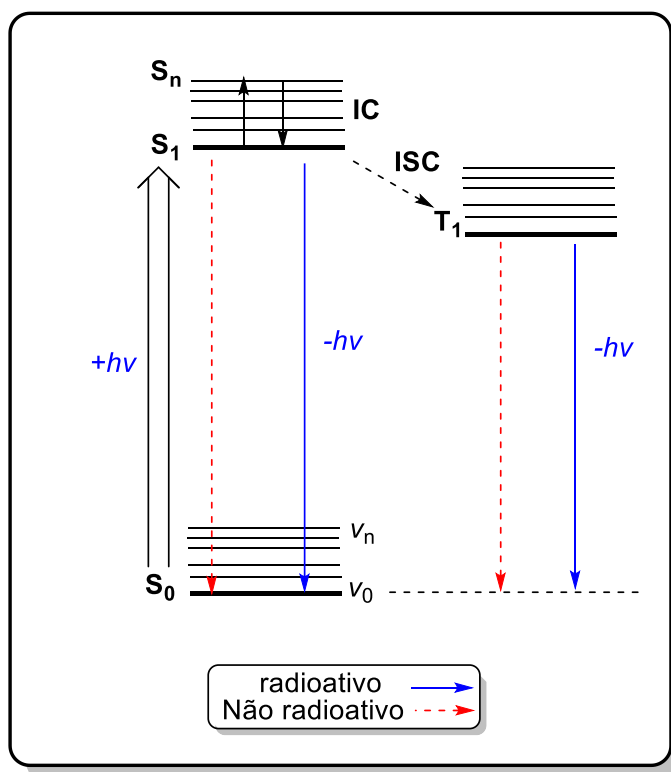


FIGURA 8. Diagrama de Jablonski.

Algumas propriedades relevantes devem ser consideradas na seleção de um catalisador fotorredox apropriado, assim como a sua absorção máxima e o tempo de vida de fluorescência. A sua absorção máxima é o que determina qual a fonte de

irradiação necessária para o catalisador. O tempo de vida fluorescência ($S_1 \rightarrow S_0$) é o que avalia se o estado excitado singleto S_1 pode ser submetido a uma transferência de elétron fotoinduzida (PET). O rendimento quântico intersistemas (Φ_{isc}) pode ajudar a prever se T_1 será um estado excitado ativo em processos PET. O tempo de vida para o estado tripleto (T_1) é geralmente maior que o estado singleto (S_1) na ordem de microssegundos a milissegundos. O potencial de redução (E_{red}) do fotocatalisador deve ser maior que o potencial de redução do substrato quando se deseja a oxidação do substrato.⁵⁸ Além disso, o fotocatalisador precisa conseguir voltar ao seu estado fundamental facilmente, mesmo que pequenas modificações em sua estrutura tenham ocorrido, além de não degradar na presença de luz.⁵⁶

Os fotocatalisadores podem ser moléculas orgânicas altamente conjugadas ou complexos metálicos de transição. Os compostos de coordenação metálicos de transição, como rutênio e irídio com derivados polipiridínicos são os mais encontrados nas reações fotocatalisadas (FIGURA 9).⁵⁹

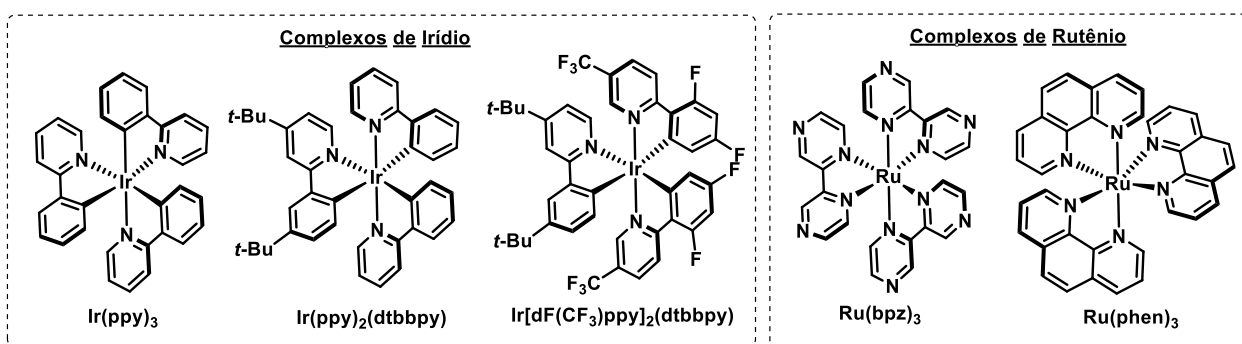


FIGURA 9. Exemplos de fotocatalisadores de compostos de coordenação metálicos.

Por outro lado, os fotocatalisadores orgânicos amplamente estudados na literatura, são derivados de cianoarenos, benzofenonas, quinonas, pirílios, quinolinas, xantenos, tiazinas, acridínicos e outros corantes orgânicos (FIGURA 10).⁶⁰

A fotocatalise surgiu como uma fonte energética alternativa para promover as reações orgânicas. Esta área permitiu a diminuição da temperatura do meio reacional, substituição de reagentes tóxicos ou caros, além de proporcionar o acesso a reações bastante desafiadoras como as reações de formação de ligação Csp^3-Csp^3 .⁶¹ O uso de moléculas orgânicas como fotocatalisador é uma alternativa livre de metal. Em razão de

serem altamente conjugados, permitem uma alta absorção em comprimentos de onda mais elevados e com isso menos energia é necessária para a excitação do fotocatalisador. Todavia, alguns fotocatalisadores orgânicos tem o tempo de vida do seu estado excitado singleto tão curto que uma grande concentração de reagente é necessária para que esse fotocatalisador tenha sua eficiência semelhante aos fotocatalisadores metálicos.⁶²

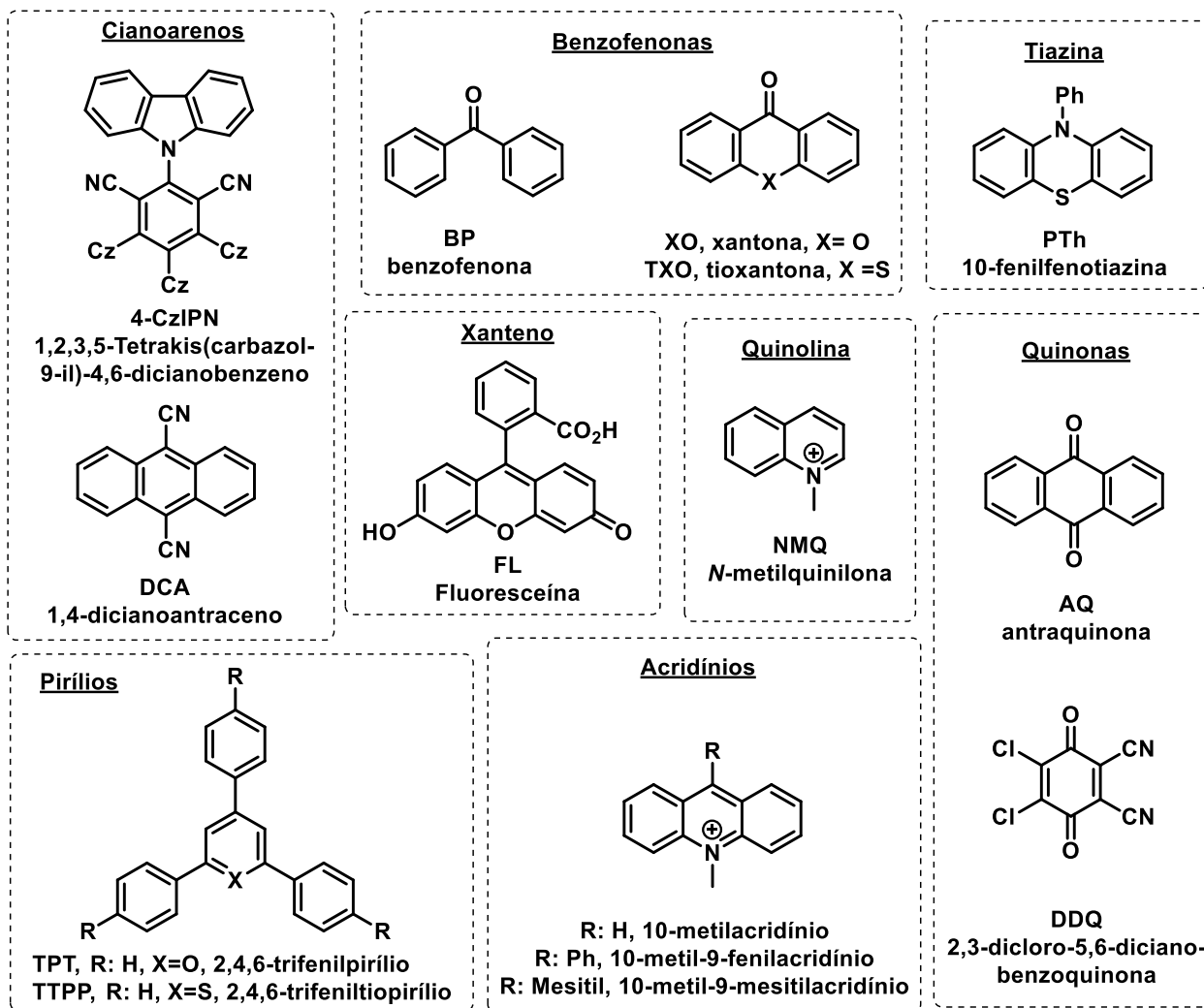


FIGURA 10. Exemplos de fotocatalisadores orgânicos.

O fotocatalisador pode atuar na reação através de uma transferência de um único elétron (SET), por transferência de energia (EnT) ou pela transferência de um átomo de hidrogênio (HAT). Além disso, na fotocatalise com ausência de fotocatalisador, o mecanismo procede via um complexo (*electron donor-acceptor*, EDA).

Esse último ocorre quando os substratos independentemente não absorvem energia, porém após a complexação dos substratos doador-receptor, esse complexo tem capacidade de absorver energia (FIGURA 11)⁵⁰.

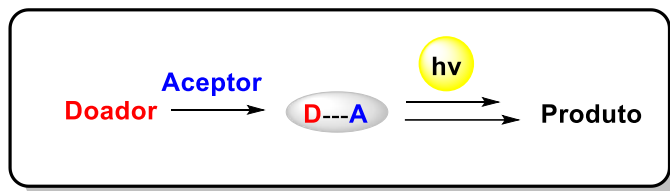


FIGURA 11. Mecanismo geral para fotocálise de complexo EDA.

A transferência de um único elétron (SET) ocorre entre o substrato ou um agente externo com o fotocatalisador excitado eletronicamente. A direção da transferência do elétron em relação ao catalisador excitado é o que classifica o ciclo catalítico. Quando um catalisador excitado é reduzido denomina-se ciclo redutivo (FIGURA 12a), e quando o fotocatalisador excitado é oxidado, denomina-se o ciclo como um ciclo oxidativo (FIGURA 12b). Em ambos os casos, o retorno do catalisador excitado para o seu estado fundamental, ocorre através de uma oxidação ou redução, podendo ser realizada pelo próprio substrato ou um agente externo. Caso não seja necessário um agente externo, o ciclo é denominado como um ciclo fotorredox neutro.⁵⁸

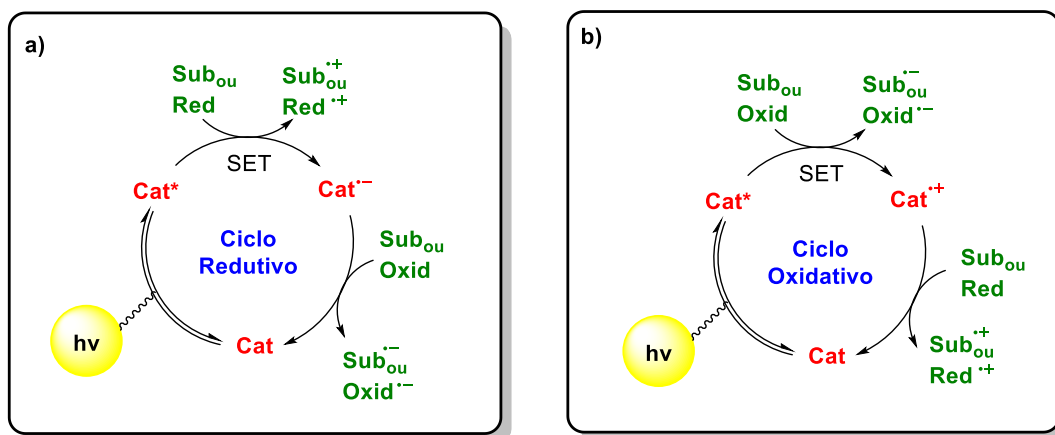


FIGURA 12. Mecanismo geral para fotocálise via SET.

A transferência de energia ocorre quando o substrato por si só não é capaz de absorver a luz em um dado comprimento de onda, e neste caso o fotocatalisador faz a

absorção de energia e a transfere para o substrato, tornando-o eletronicamente excitado (FIGURA 13).⁶³

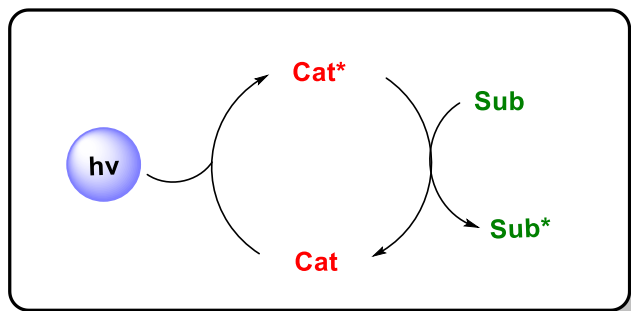


FIGURA 13. Mecanismo geral via transferência de energia.

Na HAT ocorre a transferência de um próton e elétron (H^\cdot) em uma única etapa. Após a absorção de luz, um fotocatalisador é capaz de promover três diferentes tipos de reatividade. O primeiro é um processo HAT direta, onde o fotocatalisador no seu estado excitado tem a capacidade de abstrair um átomo de hidrogênio diretamente do substrato (FIGURA 14).⁶⁴

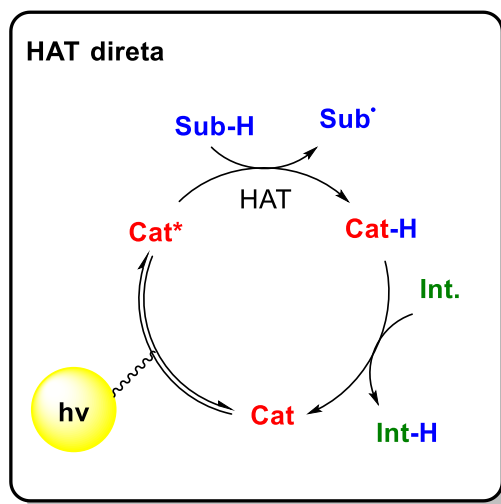


FIGURA 14. Mecanismo via HAT direta.

No segundo processo, envolve a transferência de energia do fotocatalisador excitado eletronicamente para $Y - W$. Então essa espécie excitada $(Y - W)^*$ sofre uma

quebra homolítica da ligação, gerando novamente um retirador ($Y\cdot$) de hidrogênio (FIGURA 15).⁶⁴

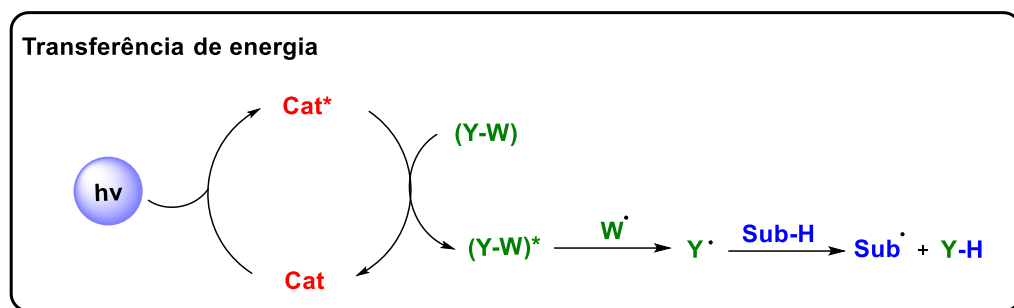


FIGURA 15. Mecanismo HAT por transferência de energia.

O fotocatalisador excitado pode gerar um retirador de hidrogênio ($Y-W^{\cdot+}$ ou $Y-W^{\cdot-}$) através da transferência de um único elétron (SET) por interação com uma espécie adequada ($Y-W$). Este intermediário pode estar envolvido diretamente em uma etapa HAT com o substrato ($Sub - H$) bem como pode sofrer a perda de um elétron gerando W^+ ou W^- para fornecer outra espécie retiradora de hidrogênio ($Y\cdot$) (FIGURA 16).⁶⁴

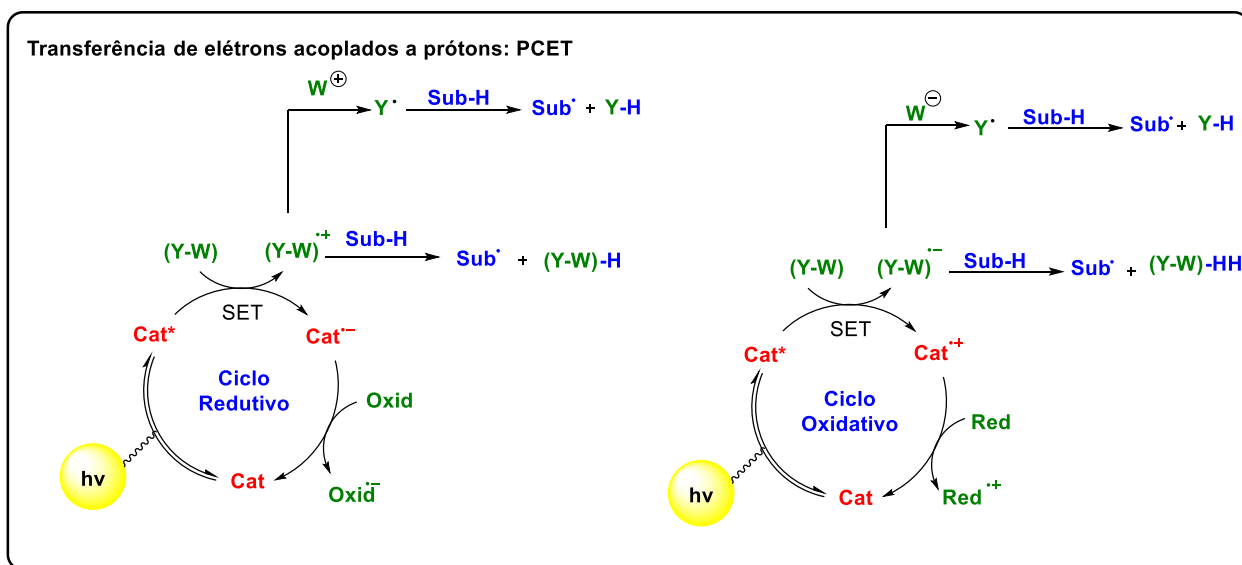


FIGURA 16. Mecanismo HAT via transferência de elétrons.

1.5 – Síntese fotoquímica em reatores de fluxo contínuo

As reações fotoquímicas são governadas pela absorção de fótons. Segundo a lei de Bouguer–Lambert–Beer, a distribuição da radiação não será uniforme devido os efeitos da absorção das moléculas. Conseqüentemente, a intensidade da luz é diminuída na direção do centro do reator (FIGURA 17). A utilização de microrreatores, mantém a distribuição da radiação uniforme e assim maximiza a eficiência do processo fotoquímico.⁶⁵ Devido a eficiência da irradiação de luz em microtubos, eles têm sido amplamente estudados na literatura.⁶⁶

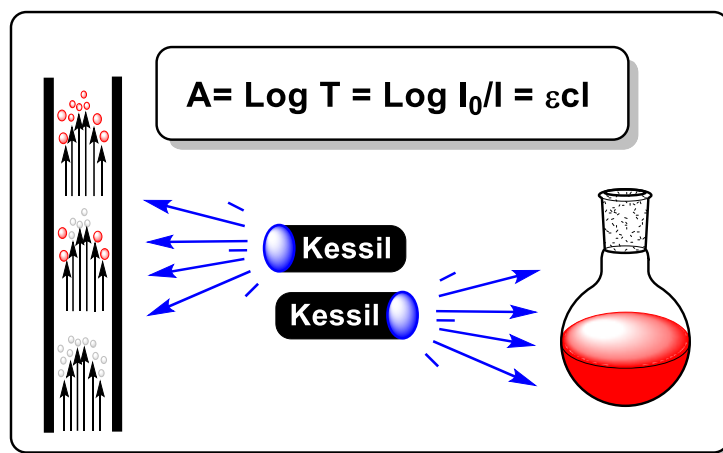


FIGURA 17. Correlação fotoquímica em processos em batelada x fluxo contínuo.

Os microtubos permitem uma irradiação uniforme em toda a solução, já que a irradiação é feita com alta intensidade e em pequenas quantidades das soluções (FIGURA 17). O uso de microrreatores de fluxo contínuo em reações fotoquímicas permitiu superar problemas associados a escalonamento reacional. Além disso, viabilizou a aceleração no tempo reacional, bem como a redução na formação de subprodutos.⁶⁵

A distância da mistura reacional com a lâmpada é curta, possibilitando também o uso de reações mais concentradas, e adicionalmente não provoca excesso de irradiação, pois o tempo de exposição pode ser controlado pela velocidade do fluxo e volume do reator.^{66,67}

Os microreatores podem incluir tecnologias analíticas em linha, permitindo desenvolver reações totalmente automatizadas, ademais, oferecem uma facilidade no processamento de misturas de reações multifásicas.⁶⁵ A aplicação de reações orgânicas em fluxo contínuo demandam tempo, pois a exigência reacional das transformações devem ser consideradas ao planejar a montagem do sistema em fluxo. Um arranjo típico de um sistema de fluxo contínuo abrange a entrada de solventes ou reagentes, misturadores, reatores, agentes para desativação reacional, reguladores de pressão e coletor (FIGURA 18).^{68,69}

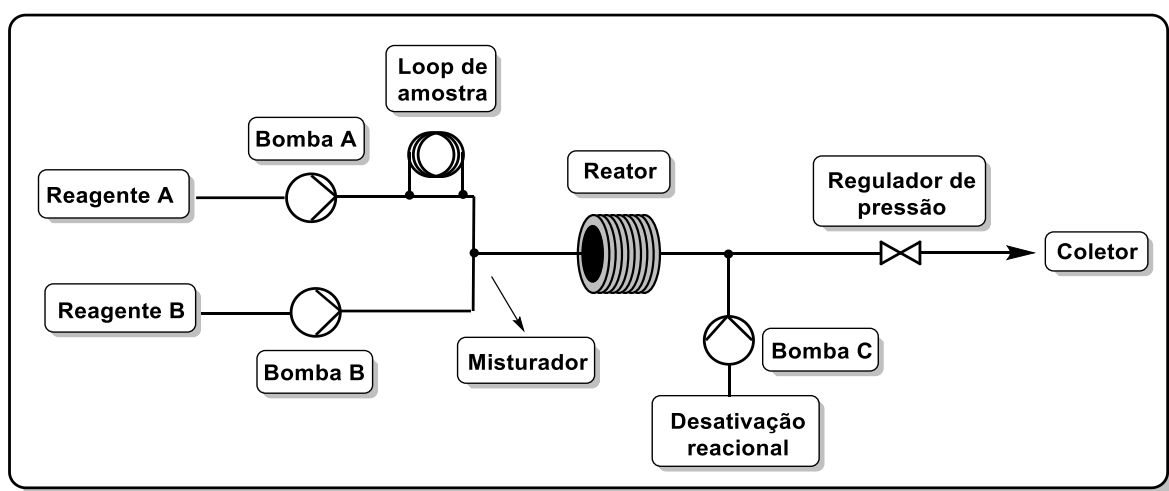
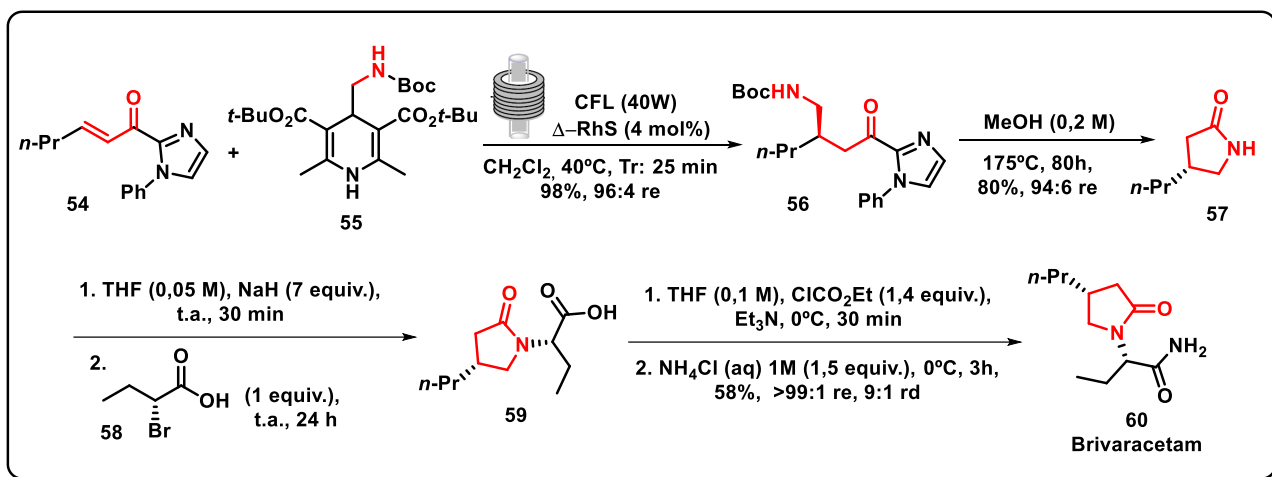


FIGURA 18. Configuração dos principais componentes de um sistema em fluxo contínuo.

As reações fotoquímicas em fluxo contínuo permitem que a reação proceda com reuso de solvente ou diminua de maneira drástica a sua quantidade. Esta vantagem, ao mesmo tempo, desencadeia maior segurança operacional, pois o solvente inflamável terá maior distância da lâmpada. Os processos em bateladas muitas vezes podem ser perigosos, em termos de segurança, já as sínteses em fluxo contínuo apresentam maior eficiência na transferência de calor e controle das variações reacionais, como a temperatura e o tempo de residência.⁷⁰

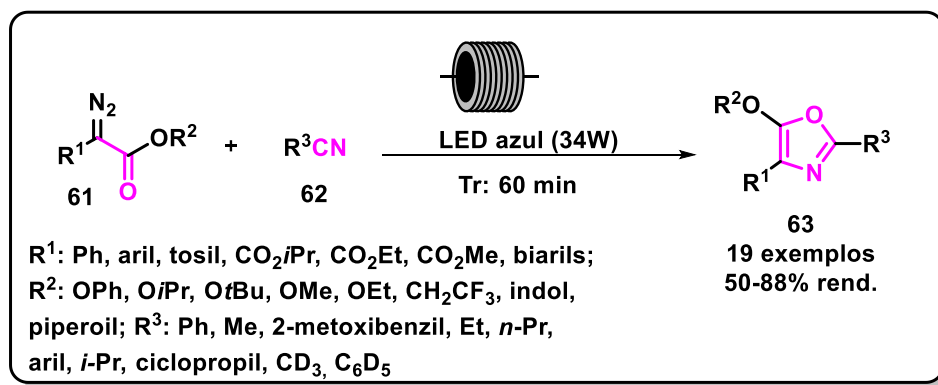
Recentemente, Franco e col. descreveram a síntese assimétrica do medicamento anticonvulsivante, brivaracetam, ao empregar como estratégia principal a síntese fotocatalisada com ródio quiral e em fluxo contínuo do acilimidazol **56** com excelentes rendimento e razão enantiomérica, embora com baixa economia atômica. O

intermediário **56** foi então convertido a lactama **57** em uma única etapa através de uma solvólise, deproteção e ciclização intramolecular. Após uma *N*-alquilação de **57** com bromoácido **58**, a lactama *N*-alquilada **59** foi convertida ao Brivaracetam com 58% de rendimento após esterificação e adição nucleofílica com NH₄Cl (ESQUEMA 17).⁷¹



ESQUEMA 17. Síntese total do Brivaracetam empregando fotocatalise quiral em fluxo contínuo.

No mesmo ano, Saha e colaboradores avaliaram a cicloadição (3+2) fotoquímica de carbenos a nitrilas em regime de fluxo contínuo. O diazacetato **61** na presença de luz sofre uma fotólise, consequentemente dando origem ao carbeno, que por sua vez ao reagir com a nitrila **62** resulta nos derivados oxazóis **63** com 50 a 88% de rendimento (ESQUEMA 18).⁷²



ESQUEMA 18. Síntese de oxazóis via fotoquímica em fluxo contínuo.

Objetivos

2 – Objetivos

Esta tese de doutorado teve como objetivo a utilização de anéis de três membros para a síntese de anéis *N*-heterocíclicos de cinco membros em reações térmicas ou fotoquímicas, procurando contribuir com o desenvolvimento de fármacos para doenças tropicais.

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

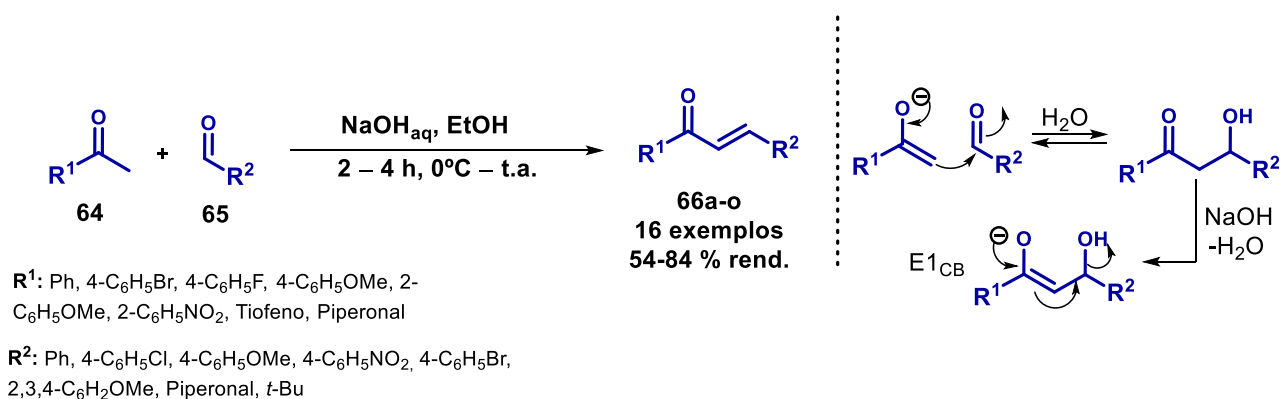
- explorar metodologias de formação de aziridinas a partir de chalconas utilizando organocatalisadores quirais
- empregar os derivados de cetoaziridinas na síntese de γ -lactamas
- sintetizar Δ^1 -pirrolinas e pirróis a partir de chalconas e *2H*-azirinas via reações fotocatalisadas, em batelada e em fluxo contínuo
- avaliar a atividade antiplasmodial dos compostos sintetizados

Resultados e Discussão

3 – Resultados e Discussão

3.1 – Síntese dos materiais de partida

A grande maioria das chalconas utilizadas neste trabalho foram obtidas baseando-se em trabalhos prévios do nosso grupo de pesquisa.⁷³ Dessa forma, foi empregada a metodologia descrita por Deobald⁷⁴, onde um menor tempo reacional, solvente verde e bons rendimentos são relatados. A reação de condensação de Claisen-Schmidt, ocorreu empregando um meio básico, etanol, acetofenonas **64** e aldeídos aromáticos ou alifáticos **65** (ESQUEMA 19). O produto formado com configuração *E* é resultante de um mecanismo E1_{CB}.

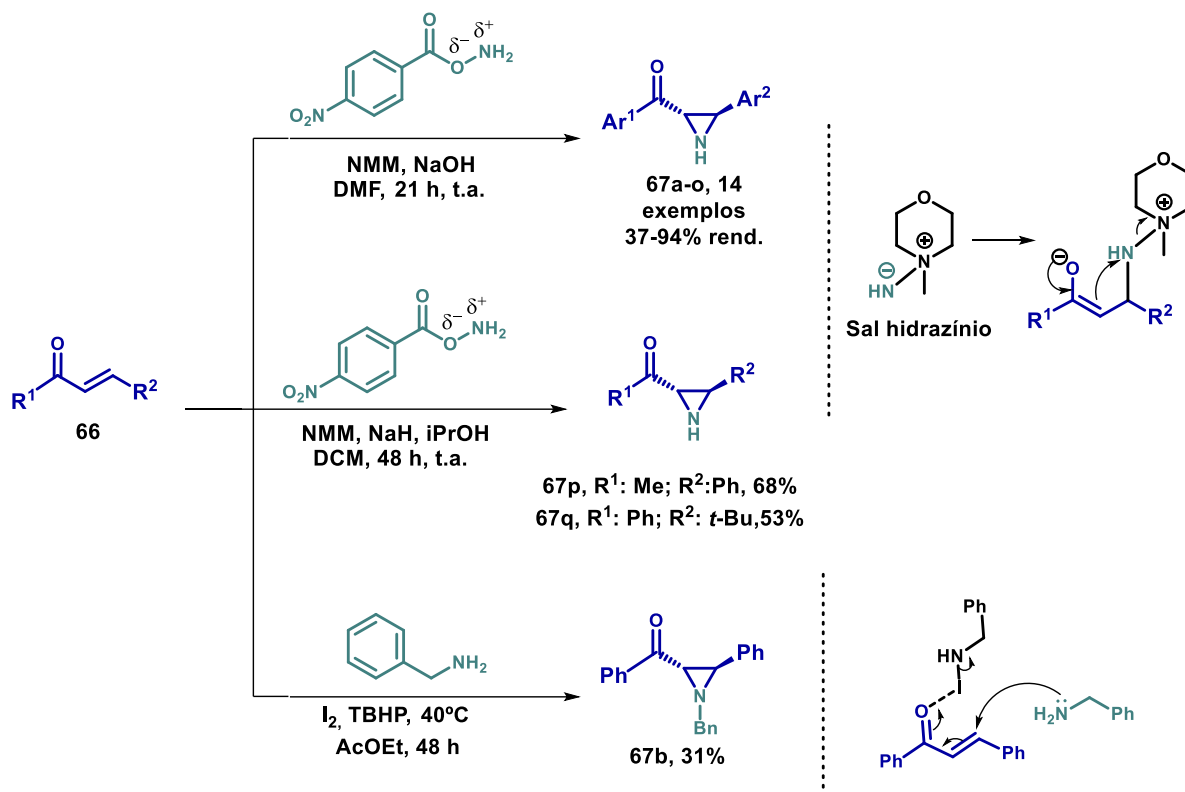


ESQUEMA 19. Enonas previamente sintetizadas no laboratório.

As chalconas foram então empregadas na síntese de aziridinas, segundo as metodologias descritas por Wang *et al.*⁷⁵, Armstrong *et al.*⁷⁶ e Ashitha *et al.*⁷⁷ para aziridinas aromáticas, alquílicas e *N*-protegidas, respectivamente.

As metodologias de Wang e Armstrong partem do mesmo princípio, onde a *N*-metilmorfolina (NMM) faz um ataque nucleofílico ao 4-nitrobenzoilhidroxilamina com eliminação do carboxilato. A base então faz a abstração de um hidrogênio da 4-amino-4-metilmorfolina, o que resulta na formação do sal de hidrazíneo. O sal faz uma adição 1,4 à cetona α,β -insaturada e posteriormente ocorre a ciclização intramolecular com liberação de morfolina (ESQUEMA 20). A obtenção da *N*-benzil aziridina **67b** envolve

uma reação entre a benzilamina e o iodo. A amina *N*-iodada por sua vez reage com a chalcona e simultaneamente sofre uma adição 1,4 da benzilamina livre, seguida de ciclização e formação da aziridina.



ESQUEMA 20. Síntese de aziridinas aromáticas, alquílicas e *N*-protegidas.

As aziridinas obtidas foram caracterizadas por RMN de ¹H e de ¹³C e seus dados comparados com os da literatura. No espectro de RMN de ¹H do composto **67a** podem ser observados sinais de hidrogênios aromáticos de 7,30 ppm a 8,00 ppm, dois dupletos em 3,53 e 3,19 ppm (*J* = 2.2 Hz) referentes aos hidrogênios alifáticos e um singlete largo em 2,45 ppm referente ao hidrogênio N-H. No espectro de RMN de ¹³C podem ser observados um sinal em 195,9 ppm referente a carbonila, dois sinais de carbonos quaternários em 138,5 e 136,0 ppm, carbonos aromáticos de 134,0 a 126,4 ppm e dois sinais dos carbonos alifáticos da aziridina em 44,2 e 43,7 ppm.

Na literatura, a síntese assimétrica de aziridinas N-H a partir de chalconas com excelentes excessos enantioméricos (*ee*), em sua maioria, emprega catalisadores

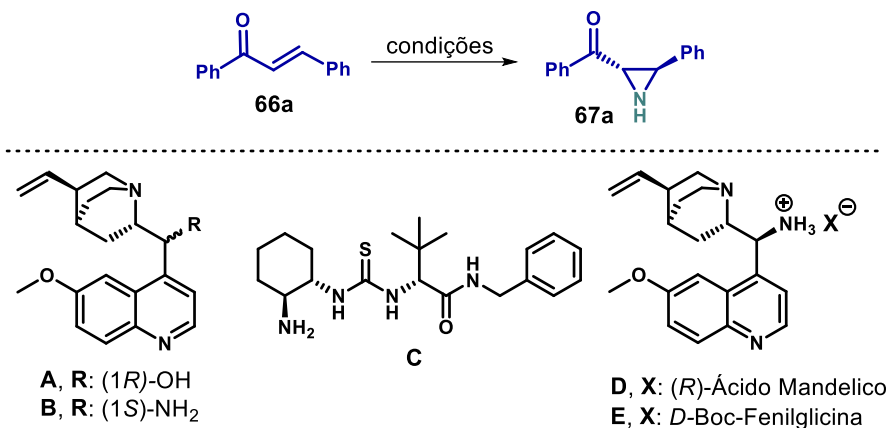
metálicos com ligantes quirais.^{78,79} Por outro lado, quando são empregados organocatalisadores quirais, apenas altos ee são obtidos para alquilaldeídos e cetonas α,β -insaturadas, além de dar origem a aziridinas *N*-protegidas.⁸⁰

Neste contexto, podemos destacar o trabalho publicado por Armstrong e colaboradores,⁸¹ com o qual foi possível a obtenção da aziridina **67a** com 42% de excesso enantiomérico ao ser empregado 4-nitrobenzoilidroxilamina ao invés do *O*-difenilfosfonil hidroxilamina (TABELA 1, Entrada 1). Como já foi demonstrado que as chalconas promovem adutos com excelente ee ao usar catalisadores derivados de amina primária,⁷³ decidimos testar a aziridinação com o catalisador **B**, obtendo **67a** em apenas 15% de ee (Entrada 2). Ao utilizar o catalisador **C**, a reação não ocorreu enantiosseletivamente (Entrada 3).

Empregamos então o método descrito por Jørgensen⁸², no qual um sal de amônio quaternário entre 9-epi-aminoquinina e ácido (*R*)-mandélico promoveu a síntese enantiosseletiva de Boc-aziridina a partir de (*E*)-oct-3-en-2-ona. Contudo, ao utilizar esta condição para a chalcona **66a**, não houve evidência reacional (Entrada 4).

Melchiorre e col.⁸³ descreveram um protocolo para a síntese enantiosseletiva de Cbz-aziridina a partir de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona, utilizando o sal de amônio quaternário entre 9-epi-aminoquinina e D-Boc-fenilglicina, no qual resultou em ee de 73% em 72 horas de reação. Quando nós aplicamos este método com a chalcona **66a**, a *N*-Boc-aziridina correspondente foi obtida, embora com rendimento de apenas 21%. Após a desproteção do TBAF, a cetoziridina **67a** foi obtida com rendimento de 75% e 70% ee (Entrada 5).

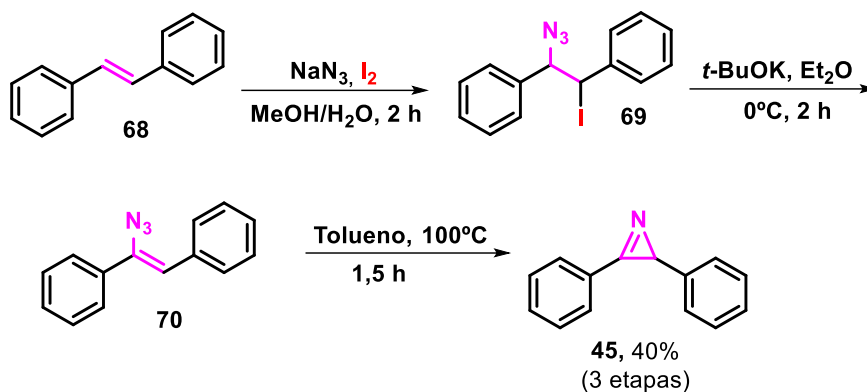
TABELA 1. Síntese enantiosseletiva da aziridina **67a**.



Entrada	Catalisador	Condições	ee (%)
1	A (1.08 equiv.)	NbzONH ₂ (1.08 equiv.), DCM, 30 min, t.a.; <i>i</i> -PrOH, NaH (2.08 equiv.), 21 h, t.a.	42 ^b
2	B (1.08 equiv.)	NbzONH ₂ (1.08 equiv.), DCM, 30 min, t.a.; <i>i</i> -PrOH, NaH (2.08 equiv.), 21 h, t.a.	15 ^b
3	C (1.08 equiv.)	NbzONH ₂ (1.08 equiv.), DCM, 30 min, t.a.; <i>i</i> -PrOH, NaH (2.08 equiv.), 21 h, t.a.	0 ^b
4	D (10 mol%)	Ácido Mandélico (15 mol%), CHCl ₃ , BocNHOTs (1.2 equiv.), 24 h, 50 °C	nd
5	E (20 mol%)	1) <i>D</i> -Boc-Fenilglicina (30 mol%), BocNHOTs (1.2 equiv.), 48 h, CHCl ₃ , t.a., NaHCO ₃ (2 equiv.), 21 %. 2) TBAF, 17 h, THF, 50 °C, 75%	70

^areação realizada utilizando chalcona **66a** (1 mmol), BocNHOTs (1,2 mmol), catalisador **E** (0,2 mmol), *D*-Boc-fenilglicina (0,3 mmol) em CHCl₃ (4 mL). ^b determinado a partir do bruto reacional via UPC² em uma coluna Trefoil AMY. ^cdeterminado a partir do produto isolado por UPC² em uma coluna Trefoil AMY. nd = não detectado. **A**: quinina, **B**: 9-epi-aminoquinina, **C**: (*S*)-2-[[1*R*,2*R*]-2-Amino-cyclo-hexyl]thio-ureido]-*N*-benzyl-*N*,3,3-tri-methyl-butan-amide, **D**: 9-epi-aminoquinina com (*R*)-ácido mandélico, **E**: 9-epi-aminoquinina com (*D*)-Boc-Fenilglicina.

A síntese da azirina **45** foi feita a partir do *trans*-estibeno em 3 etapas adaptadas segundo as metodologias descritas por Luisi *et al.*⁸⁴ e Chem *et al.*,⁸⁵ onde os intermediários gerados não foram isolados, resultando em um rendimento global de 40% (ESQUEMA 21).

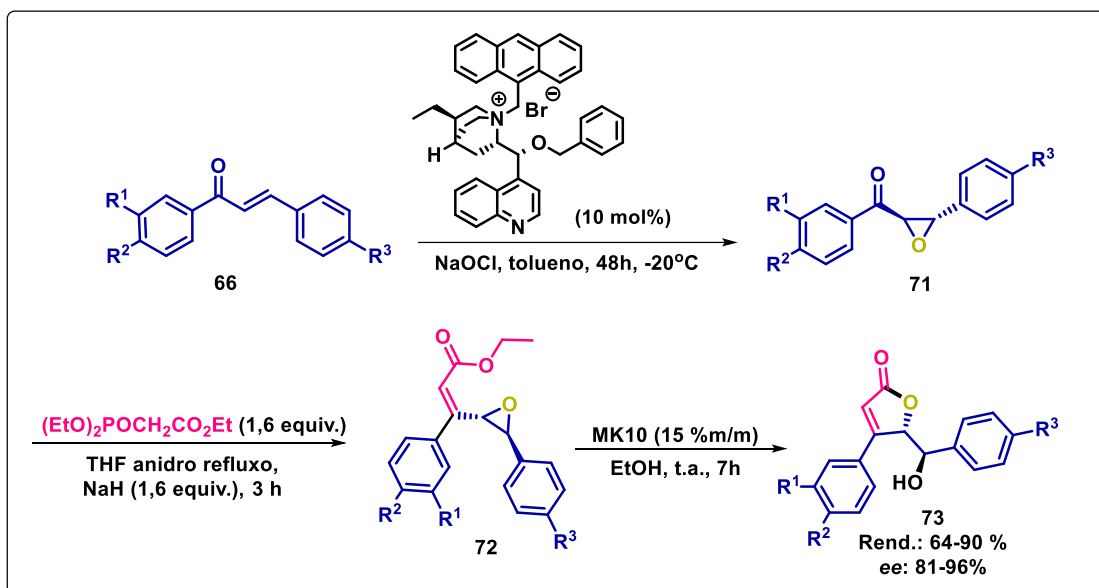


ESQUEMA 21. Síntese da azirina **45** em três etapas.

A azirina **45** obtida foi caracterizada por RMN de ^1H e de ^{13}C e seus dados comparados com os da literatura. No espectro de RMN de ^1H do composto **45** podem ser vistos hidrogênios aromáticos de 7,13 a 8,02 ppm e um singlete em 3,36 ppm referente ao hidrogênio alifático. No espectro de RMN de ^{13}C podem ser observados um sinal em 163,5 ppm referente ao carbono da imina, dois sinais de carbonos quaternários em 140,9 e 124,1 ppm, carbonos aromáticos de 133,2 a 126,1 ppm e um sinal do carbono alifático da azirina em 34,5 ppm.

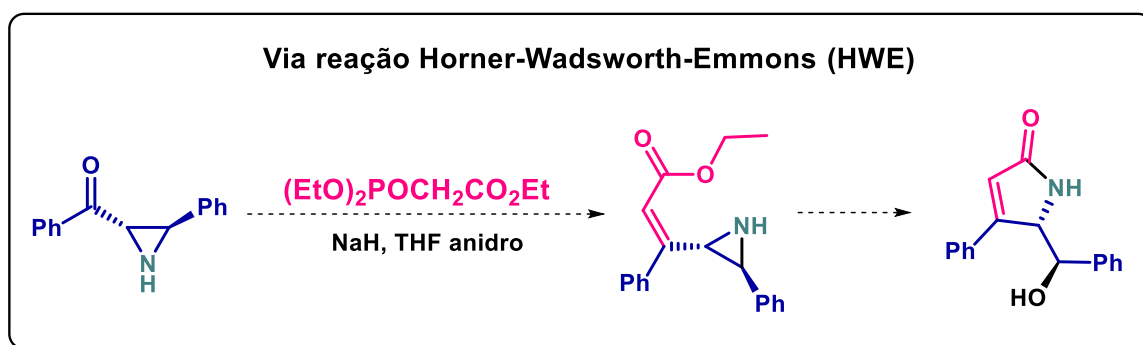
3.2 – Síntese de γ -Lactamas

Em 2018, publicamos a síntese de γ -butirolactonas⁸⁶ a partir de epoxichalconas (ESQUEMA 22). A síntese consiste em um processo *one-pot*, onde primeiro tem-se uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), seguido de hidrólise com montmorilonita K10 e ciclização intramolecular.



ESQUEMA 22. Olefinação e hidrólise de epoxichalconas assimétricas.

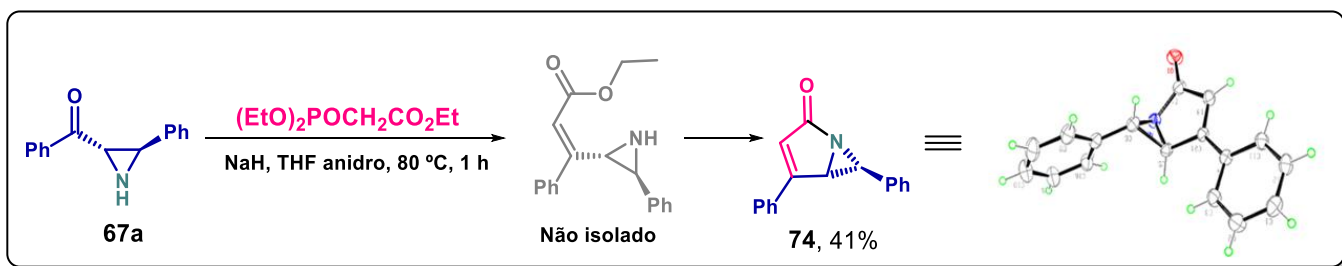
Embora haja inúmeras metodologias para a síntese de γ -lactamas, não há relatos da síntese a partir de aziridinas mediante uma reação sequencial de Horner-Wadsworth-Emmons (ESQUEMA 23). Visto que há poucos trabalhos na literatura que relatam a síntese enantiosseletiva de lactamas empregando métodos eficientes,⁸⁷ também era nosso objetivo promover esta reação via organocatálise assimétrica.



ESQUEMA 23. Proposta de síntese sequencial de γ -lactamas.

Inicialmente, conduzimos a reação com a aziridina **67a** racêmica nas mesmas condições utilizadas anteriormente no grupo de pesquisa para a reação de HWE.⁸⁶ Nesta condição, ao invés de obter o éster de aziridina, para nossa surpresa foi isolada a azabicyclo[3.1.0]hexenona **74**, inédita na literatura, com 41% de rendimento em uma

hora de reação (ESQUEMA 24). Este produto foi extensivamente caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT 135, HSQC, HMBC, massas de alta resolução e raio-x.



ESQUEMA 24. Olefinação da aziridina **67a**.

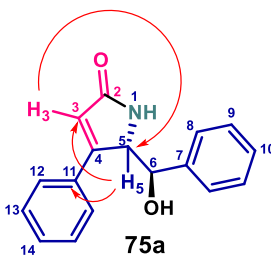
No espectro de RMN de ^1H do composto **74** podem ser vistos hidrogênios aromáticos de 7,35 a 7,53 ppm, um singleto em 6,21 ppm referente ao hidrogênio vinílico e dois dubletos em 3,46 e 3,48 ppm correspondentes aos hidrogênios alifáticos. No espectro de RMN de ^{13}C podem ser observados um sinal em 189,6 ppm referente a carboxila, dois sinais em 169,7 e 117,4 ppm referentes aos carbonos vinílico quaternário e C-H, respectivamente. Dois sinais de carbonos quaternários dos anéis aromáticos em 136,1 e 131,3 ppm, e dois sinais de carbonos alifáticos em 50,1 e 68,3 ppm também são observados (TABELA 2).

Iniciamos a otimização da condição reacional e os experimentos selecionados estão resumidos na TABELA 3. A princípio avaliamos as quantidades estequiométricas de fosfonoacetato de trietila (Entrada 2) e de hidreto de sódio (Entrada 3), o que resultou em 33 e 52% de rendimento, respectivamente. Tendo em vista que a temperatura da reação mostrou interferir diretamente no rendimento, diminuimos a temperatura da reação para 70°C e observamos uma melhora no rendimento para 67% (Entrada 4).

Quando diminuimos a temperatura para 60°C (Entrada 5), somente 16% do composto **74** foi obtido, porém, 55% de rendimento da lactama desejada **75a** foi alcançada. O produto **75a** se apresentou como um único diastereoisômero e foi amplamente caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT, HSQC, HMBC, COSY e massas de alta resolução.

No espectro de RMN de ^1H do produto **75a** podem ser observados sinais de hidrogênios aromáticos entre 7,35-7,50 ppm, um singlete em 6,26 ppm referente ao hidrogênio vinílico e dois dubletos em 4,36 e 5,58 ppm correspondentes aos hidrogênios alifáticos ($J = 4,2$ Hz) sugerindo um acoplamento vicinal gauche.⁸⁸ Também foi observado um sinal em 2,00 ppm referente à hidroxila. Ao submeter esta amostra na presença de água deuterada, ocorre o desaparecimento do sinal da hidroxila, em virtude da troca do hidrogênio pelo deutério. No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ podem ser vistos um sinal em 163,8 ppm referente à carboxila, dois sinais em 157,3 e 115,9 ppm referentes aos carbonos vinílicos e dois sinais em 85,1 e 51,1 ppm dos carbonos alifáticos.

TABELA 2. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do produto **75a** com correlações de HMBC.

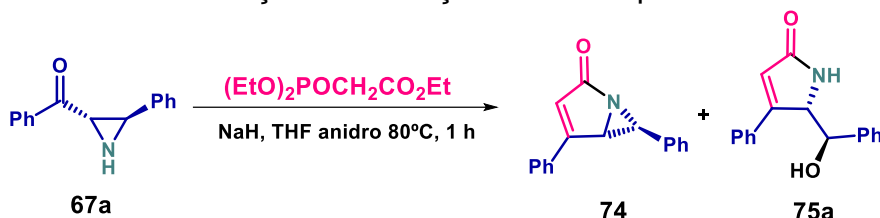


Posição	RMN de ^1H : δ (ppm)	RMN de ^{13}C : δ (ppm)
1	-	-
2	-	163,8
3	6,26 (s, 1H)	115,9
4	-	157,3
5	4,36 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H)	51,1
6	5,58 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H)	85,1
6	2,00 (s, 1H)	85,1
7	-	137,3
11	-	135,0
8	7,38 – 7,35 (m, 2H),	126,3
9	7,38 – 7,35 (m, 2H),	128,8
10	7,34 – 7,29 (m, 1H),	128,6
12	7,44 – 7,40 (m, 2H),	129,1
13	7,50 (dd, $J = 6,4, 2,8$ Hz, 2H)	126,7
14	7,44 – 7,40 (m, 1H),	130,6

Dando continuidade à otimização, ao conduzir a reação em 30, 17 e 10°C por 15 horas (Entradas 6-8), foi possível obter 60, 78 e 63% de rendimentos, respectivamente.

Dessa forma, 17°C mostrou ser a melhor temperatura para a continuação da otimização reacional.

TABELA 3. Estudo de otimização da condição reacional para a síntese de γ -lactamas.



Entrada ^a	Tempo (h)	Variações da condição padrão ^a	Rend. 74 (%) ^b	Rend. 75a (%) ^b
1	-	-	41	nd
2	1	1,8 equiv. fosfonoacetato de trietila	33	nd
3	1	2,5 eq de NaH	52	nd
4	1,5	70°C	67	nd
5	1	60 °C	16	55
6	15	30 °C	nd	60
7	15	17 °C	nd	78
8	15	10° C	nd	63
9	24	17 °C	nd	41
10	15	0,1 M	nd	73
11	15	0,2 M	nd	67
12	15	2-MeTHF	nd	68
13	15	Anisol	nd	59
14	15	Tolueno	nd	39
15	15	DEC	27	nd
16 ^c	15	Cs ₂ CO ₃	17	nd
17 ^c	15	DBU	nd	nd

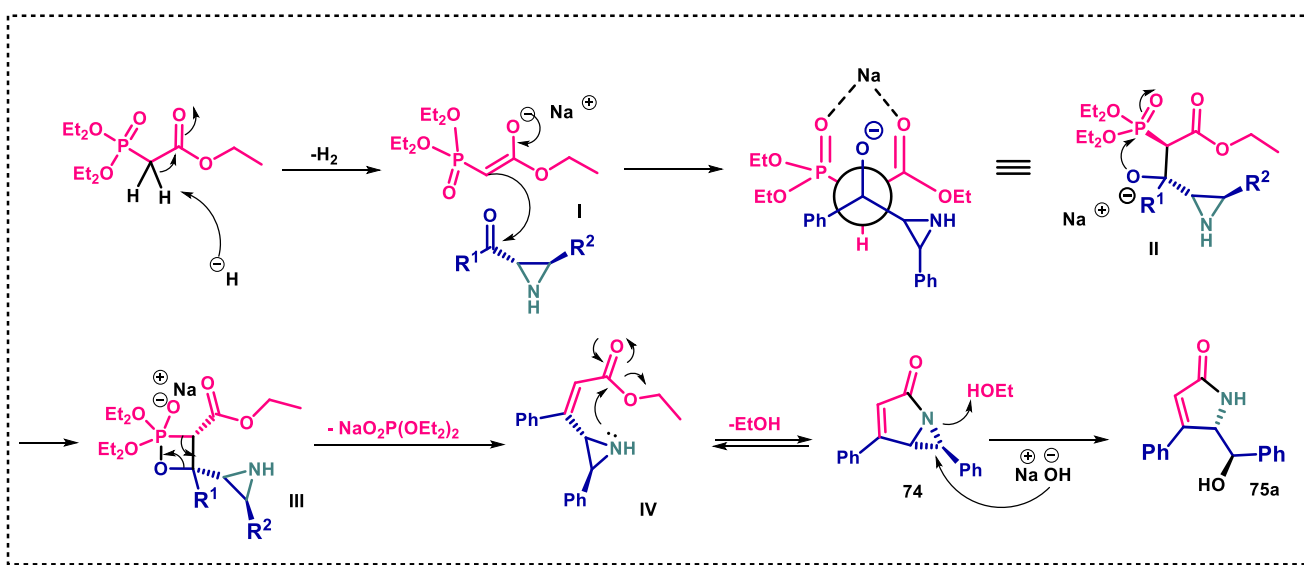
^a A reação foi feita usando aziridina **67** (0,3 mmol), NaH 60% em óleo mineral (0,75 mmol), fosfonoacetato de trietila (0,48 mmol), THF anidro (2 mL), atmosfera inerte, ^b rendimento isolado após purificação cromatográfica. ^cBase (0,75 mmol). nd= não determinado.

No momento em que aumentamos o tempo reacional para 24 h (Entrada 9) e variamos a concentração do meio (Entradas 10-11), em todos os casos resultou na diminuição do rendimento. Na busca por solventes mais sustentáveis, 2-MeTHF, anisol,

tolueno e carbonato de dietila (DEC) foram testados nesta transformação (Entradas 12-15), porém, em nenhum caso os solventes alternativos mostraram ser tão eficaz quanto o THF. Quando diferentes bases foram empregadas, assim como Cs_2CO_3 e DBU (Entradas 16-17) não houve a formação do produto **75a**.

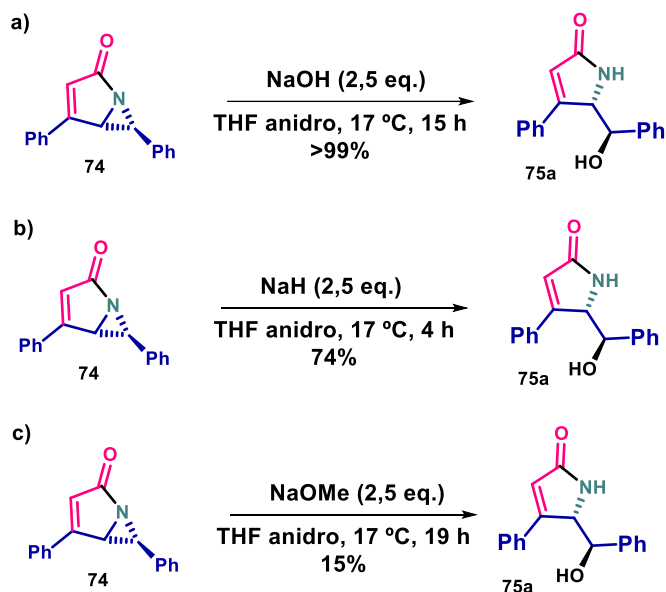
Assim, nós definimos a condição ótima usando 2,5 equivalentes de NaH e 1,6 equivalentes de fosfonoacetato de trietila em THF anidro em uma concentração de 0,15 M de aziridina **67a** a 17°C por 15 horas de reação. A metodologia desenvolvida ainda manteve sua eficácia ao ser escalonada em 10 vezes a condição padrão, com 3 mmol de **67a** proporcionou na formação do produto **75** (0,487g) com 61% de rendimento.

A proposta do mecanismo se inicia com a reação de HWE, seguida de uma ciclização intramolecular. O hidreto presente no meio faz a abstração do hidrogênio ácido do substrato de trietilfosfonoacetato, formando o intermediário **I**, que ao fazer uma adição a carbonila da origem ao intermediário cíclico **II**. Em seguida, ocorre a eliminação do óxido de fosfonoacetato e formação da enolato vinílico **III**, que prontamente sofre uma ciclização intramolecular formando o azabicyclo **74** (ESQUEMA 25). O azabicyclo **74** então sofre a abertura pelo hidróxido de sódio proveniente da produção industrial de hidreto de sódio.⁸⁹ Outra possibilidade seria a formação do hidróxido a partir da água residual do THF, embora este tenha sido seco sob sódio metálico usando benzofenona como indicador.



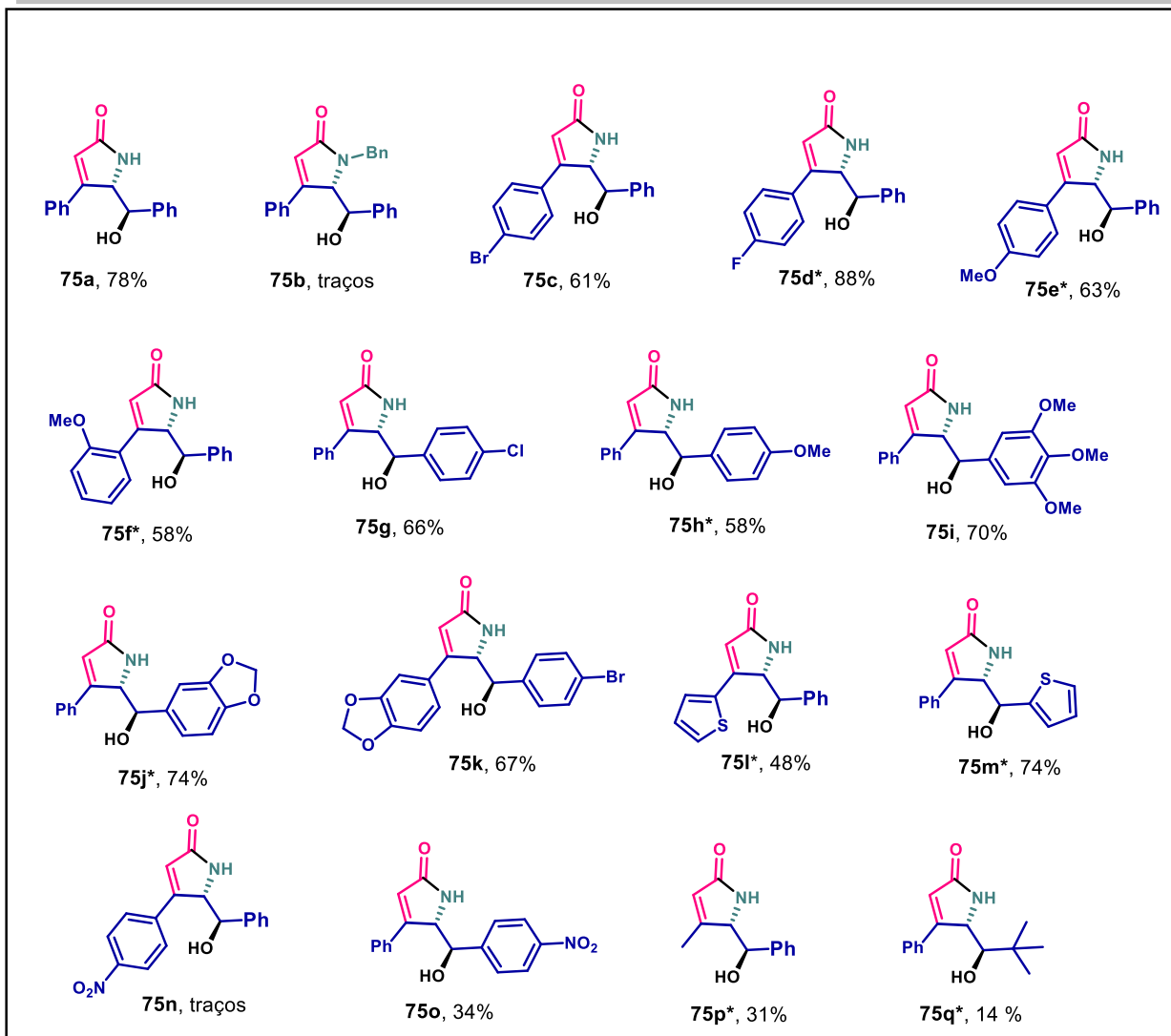
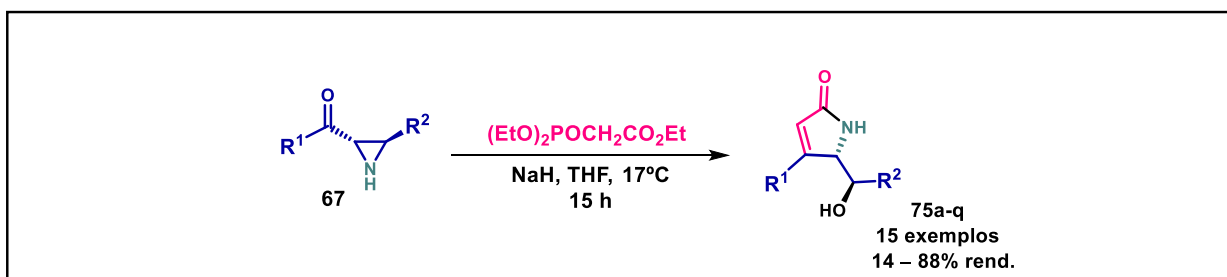
ESQUEMA 25. Proposta mecanística para a síntese de γ -butirolactamas.

Como prova de conceito, realizamos alguns testes empregando o biciclo isolado **74** com NaOH, NaH e MeONa (ESQUEMA 26). Ao submetemos o biciclo **74** na presença de hidróxido de sódio em THF anidro por 15 horas, todo o produto biciclo **74** foi convertido e o produto **75a** obtido quantitativamente (ESQUEMA 26a). Assim, quando **74** foi reagido com NaH em THF, o biciclo **74** foi completamente consumido em apenas 4 horas de reação e o produto **75** obtido com 74% de rendimento (ESQUEMA 26b). Em adicional, quando o biciclo **74** foi reagido na presença de metóxido de sódio em THF, mesmo após 19 horas de reação, 59% da do biciclo **74** foi recuperado e 15% de lactama **75a** obtida (ESQUEMA 26c). Embora o produto **74** tenha sido submetido na presença do reagente metóxido de sódio, não foi obtido nenhum intermediário metoxilado.



ESQUEMA 26. Abertura do azabiciclo em presença de bases nucleofílicas.

Com a melhor condição reacional em mãos (TABELA 3, entrada 7) iniciamos a investigação da versatilidade da metodologia desenvolvida (ESQUEMA 27).



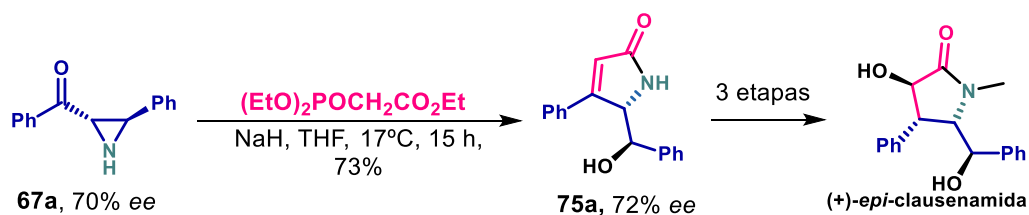
ESQUEMA 27. Escopo reacional e limitações da síntese de γ -lactamas **75**. *18 horas.

Inicialmente, empregamos uma aziridina *N*-protegida foi empregada, somente traços do produto **75b** foi observado, devido a presença do grupo benzila no nitrogênio impedir a formação do intermediário biciclo **74**. Neste caso acreditamos que

primeiramente ocorra a abertura da aziridina e posterior ciclização para formação da lactama **75b**.

A presença de grupos doadores de elétrons como halogenados, metoxilas e metilenodioxido em ambos os anéis de R¹ e R² (**75c-k**), a reação mostrou ser eficaz ao obter os produtos satisfatoriamente com rendimentos de 58 a 88%. Vale ressaltar que nenhum impedimento estérico foi observado, como demonstrado com os produtos *ortho*-substituídos **75f** e **75i**. Nós ainda exploramos a versatilidade da reação ao empregar anéis heteroaromáticos (**75l-m**) e grupos alquílicos em vez de aril (**75p-q**), embora tenha sido necessário um tempo de reação mais longo (18 h) para completar as reações, os produtos correspondentes **75p** e **75q** foram obtidos com rendimentos mais baixos (31 e 14%, respectivamente). Além disso, quando grupos retiradores de elétrons, como nitro foram empregados (**75n-o**) só houve a formação de traços do composto **75n** e apenas 34% de rendimento do composto **75o** foi isolado. No decorrer do estudo do escopo reacional, é notável que os grupos presentes em R¹ exerceram maior influência na síntese do que os grupos presentes em R².

Com o objetivo de explorar a aplicabilidade do protocolo desenvolvido, a aziridina **67a** enantiomericamente enriquecida foi submetida à reação de HWE desenvolvida (ESQUEMA 28). A γ -lactama **75a** foi obtida com 72% de ee, determinado via UPC² em coluna Treofil AMY, portanto, comprovando a viabilidade da versão assimétrica deste método. Esta lactama pode ser usada para a síntese formal da (+)-*epi*-clausenamida de acordo com o trabalho de Zhang *et al.*⁹⁰



ESQUEMA 28. Síntese da γ -lactama **75a** enantiomericamente enriquecida.

Este trabalho foi publicado na revista *Organic & Biomolecular Chemistry*.⁹¹

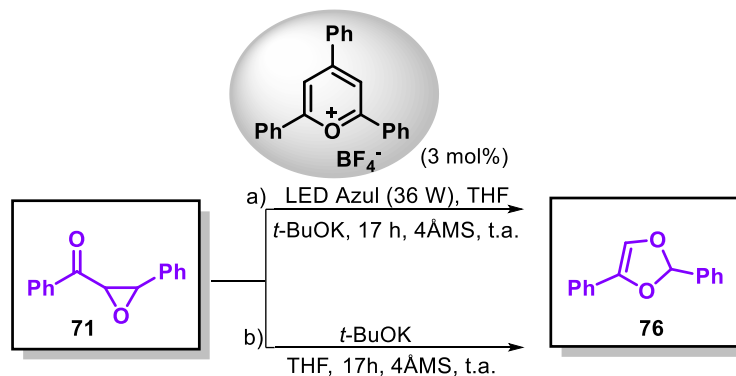
3.3 – Reações fotocatalisadas

Precedentes na literatura, ainda que poucos, demonstram que epóxidos⁹² e aziridinas⁹³ podem sofrer eficientemente reações de abertura na presença de luz e ao mesmo tempo ter a formação de heterociclos de cinco membros. No entanto, como no caso da aziridina, comumente não há a presença de um centro quiral, tendo em vista que ocorre a aromatização do composto.⁹⁴

Com isso, esta parte do projeto envolveu o estudo de reações promovidas por energias alternativas, como a luz, procurando contribuir com o desenvolvimento de métodos mais eficientes para a síntese de anéis heterocíclicos a partir de epóxido ou aziridina em batelada e em fluxo contínuo.

Os epóxidos foram obtidos de acordo com o trabalho anteriormente publicado pelo nosso grupo.⁸⁶ Iniciamos o estudo com epóxidos a fim de promover sua abertura por meio de reações fotocatalisadas para formação de heterociclos acetais de cinco membros **76** e 4-oxazolina mediante a uma ciclização intramolecular, tendo em vista que são excelentes blocos construtores, podendo serem empregados em reações subsequentes.⁹⁵

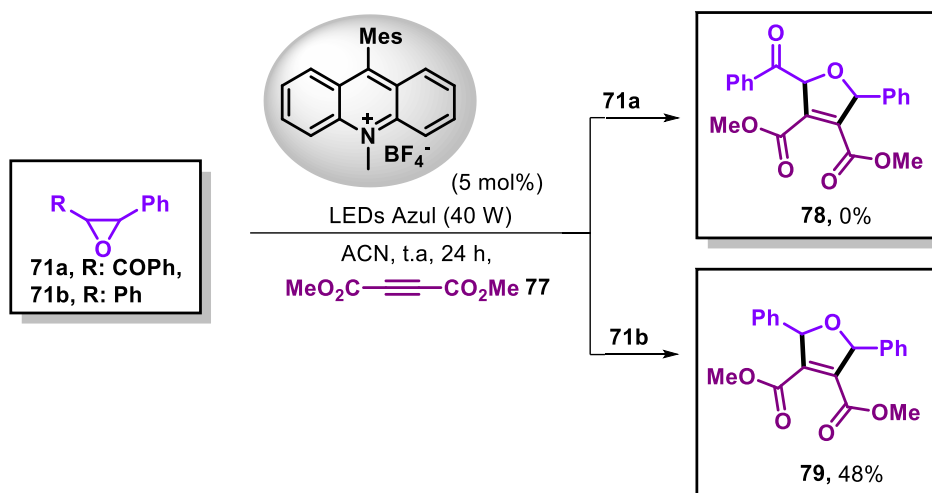
Nós então submetemos o epóxido **71** às condições reacionais descritas por Zeng *et al.*,⁹³ onde os autores empregaram a abertura de azirinas via cicloadição (3+2) fotoredox na região do visível. Após alguns testes iniciais sem sucesso na obtenção do produto de interesse, nós investigamos o uso de outros solventes e bases, e ao empregar *t*-BuOK em THF foi possível obter o produto **76** (ESQUEMA 29a).



Devido à instabilidade do composto **76**, a detecção do produto ocorreu por análise do bruto reacional. No espectro de RMN de ^1H , notou-se um singlete em 6,13 ppm, que pode ser atribuído ao hidrogênio vinílico do acetal e um singlete em 9,74 ppm, comumente característico de hidrogênio de benzaldeído. Relatos na literatura⁹² demonstram que a fotodegradação desse acetal leva à formação de benzaldeído, porém, este sinal também pode ser oriundo da extração da mistura reacional com água. Além disso, não são observados os hidrogênios referentes ao epóxido. No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do bruto reacional é possível observar sinais de carbonos em 148,7, 137,0, 134,5 ppm referentes ao carbono vinílico quaternário e aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos, respectivamente. Além disso, foi observado um sinal em 132,0 ppm corresponde ao carbono vinílico, e em 117,7 ppm indicando ser o carbono do acetal, no entanto na literatura carbonos acetálicos normalmente aparecem em torno de 110 ppm.⁹⁶

Portanto, não se tem certeza se o produto obtido seja o acetal, precisando assim de mais análises como massas de alta resolução. Ainda que o produto obtido seja o composto **76**, os testes preliminares demonstraram que o produto pode ser obtido na ausência de luz, uma vez que a reação ocorreu pela ação da base *t*-BuOK e não por fotocatalise (ESQUEMA 29b).

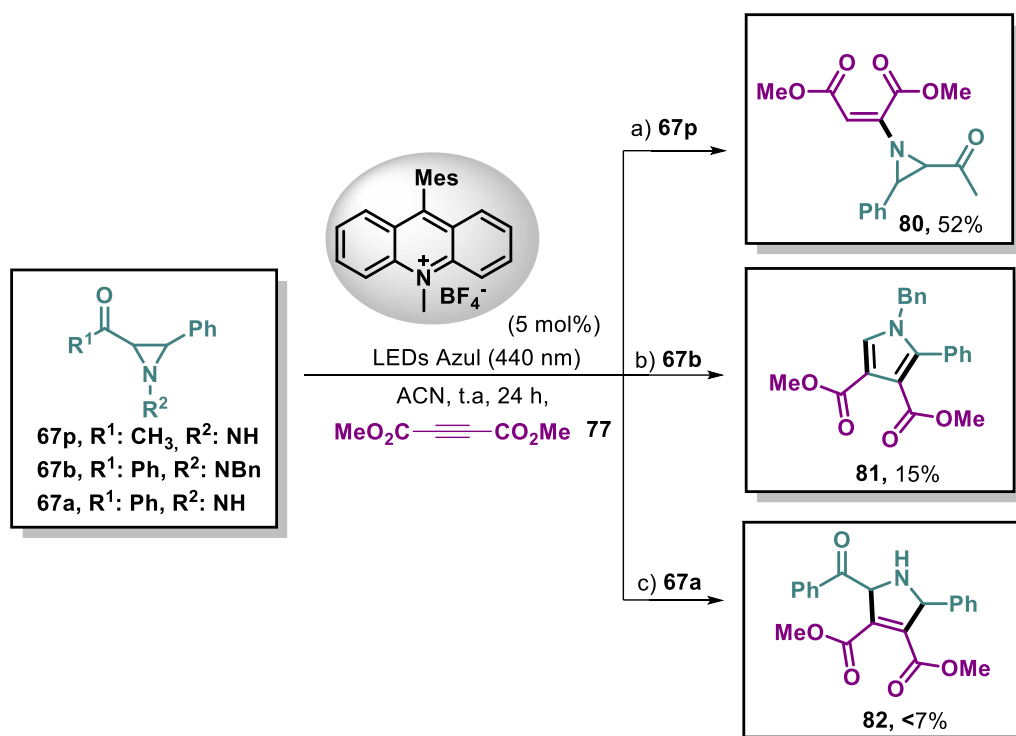
Testou-se então a epoxichalcona **71** em uma reação de cicloadição fotocatalisada com base na metodologia descrita por Beeler *et al.*⁹⁷ A reação procede através da quebra da ligação C-C do anel epóxido na presença de uma lâmpada de LED azul de 65W em 24 horas. Contudo, observou-se que a presença da carbonila no derivado de epóxido dificultou a abertura do anel, uma vez que nas mesmas condições reacionais, o epóxido de *trans*-estilbeno **71b**, já relatado na literatura,⁹⁷ pode ser clivado eficientemente e resultando no produto **79** (ESQUEMA 30).



ESQUEMA 30. Tentativas para obtenção de heterociclos de cinco membros partir do epóxido **71a-b** via fotocatalise.

O produto **79** foi caracterizado através de análises de RMN de ^1H e ^{13}C e os dados comparados com a literatura.⁹⁷ No espectro de RMN de ^1H do composto simétrico **79** são observados sinais de hidrogênios aromáticos entre 7,46-7,32 ppm, um singlete em 6,06 ppm referente aos hidrogênios alifáticos e um singlete em 3,68 ppm correspondente as metoxilas. No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ são observados sinais em 163,0, 139,3 e 138,2 ppm referentes as carboxilas, carbonos quaternários vinílicos e aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos, respectivamente. São observados também sinais em 87,8 e 52,4 ppm correspondentes aos carbonos alifáticos do heterociclo e das metoxilas.

Diante dos resultados negativos encontrados ao empregar epóxidos como substratos, decidimos prosseguir o estudo fotorredox com aziridinas. Assim, quando diferentes aziridinas foram utilizadas, obtivemos produtos de adição no nitrogênio **80** (ESQUEMA 31), de cicloadição seguida de aromatização e perda de PhCO **81** e ainda o produto de interesse **82**, porém com baixo rendimento e impuro. A presença da carbonila nas aziridinas dificultou a abertura do anel, uma vez que recentemente Mazzarella e colaboradores reportaram a cicloadição de 1-benzil-2,3-difenilaziridina a **77** com 72% de rendimento e >95:5 de razão diastereoisomérica.⁹⁸



ESQUEMA 31. Tentativas para obtenção de heterociclos de 5 membros a partir de aziridinas **67**.

Ao ser realizada análises espectroscópicas do composto **80** foi observado no espectro de RMN de ¹H, dois dubletos em 3,79 e 3,74 ppm correspondentes aos hidrogênios alifáticos da aziridina, um singlete em 5,51 ppm referente ao hidrogênio vinílico, dois singletos em 3,65 e 3,59 ppm referentes as metoxilas e um singlete em 2,31 ppm correspondente a metila. No espectro de RMN de ¹³C{¹H} podem ser vistos um sinal em 201,0 ppm referente à carbonila, dois sinais em 165,4 e 164,5 ppm referentes às carboxilas, dois sinais em 150,9 e 104,7 ppm correspondente aos carbonos vinílicos, um sinal em 134,4 referente ao carbono quaternário do anel aromético e quatro sinais em 52,5 a 29,87 ppm dos carbonos alifáticos.

No espectro de RMN de ¹H do composto **81** são observados sinais de hidrogênios aromáticos entre 7,42-6,85 ppm, um singlete em 7,68 ppm correspondente ao hidrogênio vinílico, um singlete em 5,10 ppm referente aos hidrogênios benzílicos e dois singletos em 3,71 e 3,54 ppm correspondentes as metoxilas. No espectro de RMN de ¹³C{¹H} podem ser vistos dois sinais em 165,5 e 163,7 ppm referentes às carboxilas, cinco sinais em 137,5, 136,2, 130,1, 116,0, 114,1 ppm correspondente aos carbonos

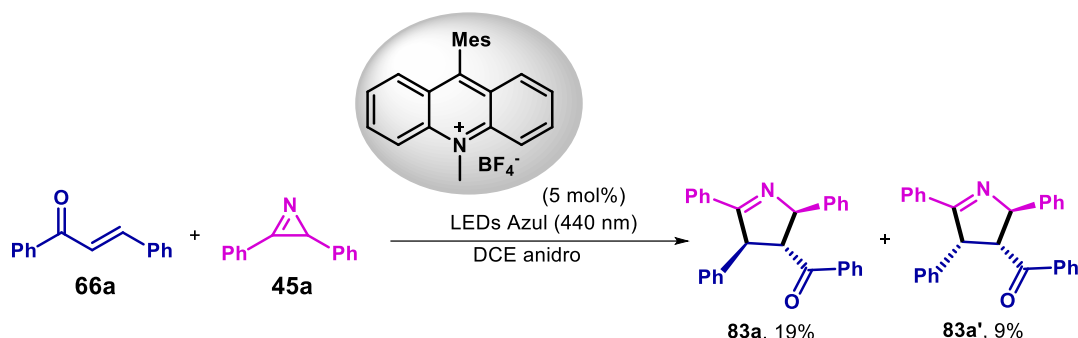
quaternários, um sinal em 130,5 referente ao carbono vinílico e três sinais em 51,9, 51,7 e 50,8 ppm dos carbonos alifáticos.

O produto **82** não foi isolado totalmente puro, contudo, no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C demonstraram potenciais sinais do produto desejado. Como 6,54 e 5,49 ppm correspondente aos hidrogênios adjacentes ao átomo de nitrogênio e os sinais em 3,66 e 3,53 ppm referentes às metoxilas. No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, sinais importantes como a carbonila e as carboxilas em 198,7, 169,4, 163,3 ppm, respectivamente, e 4 sinais de carbonos alifáticos de 52,9 a 36,6 ppm. Ainda que haja a possibilidade de ser o produto **82**, a condição reacional testada forneceu um rendimento muito baixo, provavelmente devido à presença da carbonila adjacente ao anel de três membros, ocorrendo primeiro a sua oxidação ao invés da abertura do anel.

As azirinas, bem como as aziridinas, possuem propriedades interessantes, podendo ser eficientemente abertas em condições fotocatalisadas,^{41-44,90} haja visto que a presença da dupla ligação dentro do anel heterociclo de três membros torna a sua ruptura cíclica mais fácil e, portanto, optamos em continuar os estudos empregando o substrato de azirina.

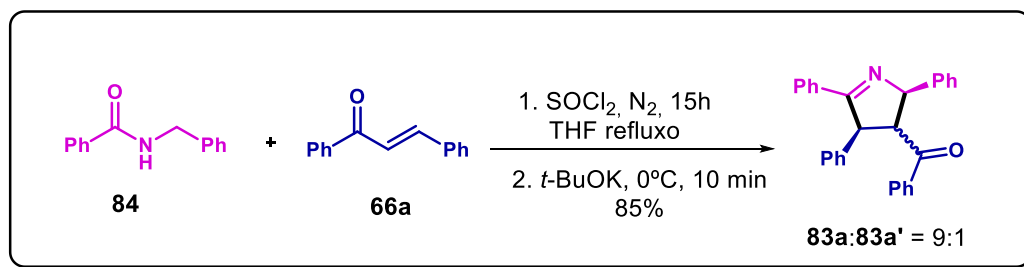
3.3.1- Síntese de Δ^1 -pirrolinas e pirróis

Uma vez que na literatura o substrato de azirina já demonstrou ser eficiente com aldeídos⁹⁹ e espécies α,β -insaturadas,^{41,43,44} nós optamos por testá-la com a chalcona **66a**, visto que ainda não foi reportada esta cicloadição com fotocatalise. A reação foi conduzida em 1,2-dicloroetano (DCE) e mesitilacridínio durante 15 horas.⁹³ Para nossa surpresa, o cicloaduto de heterociclo foi obtido com 19% de rendimento para o diastereoisômero majoritário **83a** e 9% de rendimento para o diastereoisômero minoritário **83a'** (ESQUEMA 32).



ESQUEMA 32. Cicloadição 1,3-dipolar da azirina **45a** com a chalcona **66a** mediante a fotocatalise.

A síntese do produto **83** já se encontra descrita na literatura,¹⁰⁰ porém em duas etapas. Na primeira, o cloreto de *N*-benzilbenzimidóila é formado a partir da benzamida **84** com cloreto de tionila em refluxo de THF por 15 horas, sob atmosfera inerte de N₂. Na segunda etapa ocorre a formação de uma ilidonitrila na presença de *t*-BuOK a 0°C, seguida de ciclização com a chalcona **66a** (ESQUEMA 33). A determinação da estereoquímica relativa foi feita por raio-X. Embora o produto **83** seja conhecido, a sua avaliação biológica ainda não é descrita.

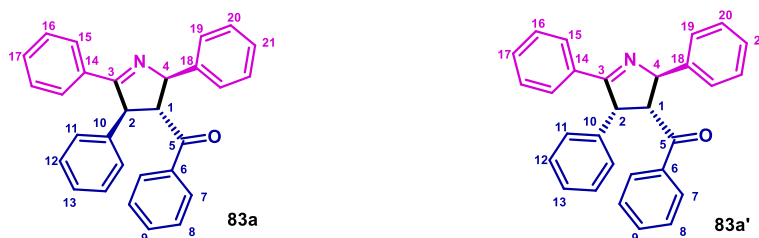


ESQUEMA 33. Síntese dos heterociclos **83** descrita por Xie *et al.*

Os produtos diastereoisoméricos **83a** e **83a'** foram caracterizados através de análises de RMN de ¹H,¹³C, DEPT, HSQC, massas de alta resolução e comparados com a literatura.¹⁰⁰ No espectro de RMN de ¹H do composto majoritário **83a** são observados sinais de hidrogênios aromáticos entre 7,72-7,04 ppm, um tripleto em 4,10 ppm referente ao hidrogênio alfa a cetona e dois duplo dubletos em 5,10 e 5,49 ppm correspondentes aos hidrogênios alifáticos adjacentes a posição 1. No espectro de RMN de ¹³C{¹H} são observados sinais em 200 e 172,3 ppm referentes a carbonila e ao

carbono quaternário adjacente ao nitrogênio. São observados também sinais em 60,3, 65,7 e 78,6 ppm correspondentes aos carbonos alifáticos do heterociclo. Na TABELA 4, podem ser observados os dados espectroscópicos para os dois diastereoisômeros. A estereoquímica prosposta condiz com a estrutura de raio-x já reportada na literatura para o composto **83a**.¹⁰⁰

TABELA 4. Dados espectroscópicos de RMN de ¹H, ¹³C, DEPT e HSQC dos produtos diastereoisoméricos.



Posição	83a δ (ppm)		83a' δ (ppm)	
	RMN de ¹ H	RMN de ¹³ C	RMN de ¹ H	RMN de ¹³ C
1	4,10 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H)	65,7	4,59 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 9,4; 6,8Hz, 1H)	62,5
2	5,10 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7,7; 1,9Hz, H)	60,3	5,59 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 6,7; 1,8Hz, 1H)	56,4
3	-	172,3	-	175,0
4	5,49 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7,3; 1,8Hz, 1H)	78,6	5,98 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 9,4; 1,7Hz, 1H)	77,8
5	-	200,0	-	197,6
6	-	142,7	-	141,4
10	-	141,4	-	137,3
14	--	136,5	-	137,3
18	-	133,1	-	132,9
9	7,41 – 7,35 (<i>m</i> , 1H)	133,5	7,46 – 7,27 (<i>m</i> , 1H)	133,0
13	7,31 – 7,10 (<i>m</i> , 1H)	130,5	7,08 – 6,99 (<i>m</i> , 1H)	127,7
17	7,31 – 7,10 (<i>m</i> , 1H)	127,6	7,46 – 7,27 (<i>m</i> , 1H)	130,9
21	7,06 – 7,04 (<i>m</i> , 1H)	127,2	7,64 – 7,55 (<i>m</i> , 2H)	129,1

O estudo de otimização da condição reacional foi iniciado e os dados estão apresentados na TABELA 5. A síntese em método de fluxo contínuo oferece a oportunidade de escalonamento das reações com uma mínima otimização. O processo é em sua grande maioria automatizado permitindo um menor tempo reacional e devido

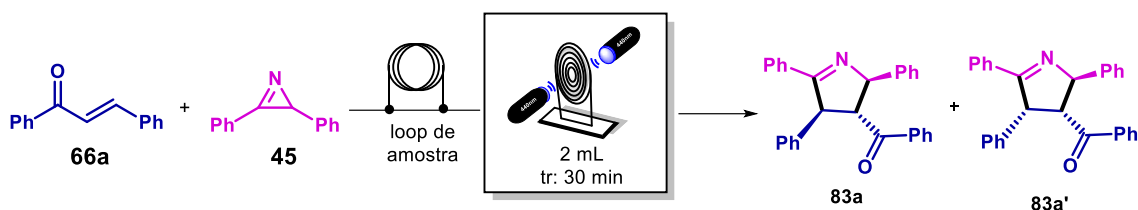
ao seu porte acoplado a sua alta tecnologia deixa um estado operacional estável e mais seguro, resultando em produtos com altos rendimentos e uma síntese mais limpa, além disso tem um rápido aquecimento, resfriamento e mistura da reação.⁷¹

Neste contexto, iniciamos o estudo de otimização da condição reacional submetendo a reação na presença de um fotocatalisador e duas lâmpadas de LED azul de 40 W em fluxo contínuo (TABELA 5). Reator foi feito em uma impressora 3D e acoplado com tubo de PTFE. Ao transferir a reação para o equipamento de fluxo contínuo, foi observado uma diminuição drástica do tempo reacional de 24 horas para 30 minutos (Entradas 2) proporcionando em um rendimento de 70%. A princípio, ao aumentar o tempo de residência para 40 e 60 minutos (Entradas 3-4) resultou em 51 e 52% de rendimento, respectivamente.

Com o interesse de aumentar a estereosseletividade da reação e ao mesmo tempo o rendimento reacional, a reação foi conduzida em dois loops de 1,5 mL cada. No primeiro loop foram adicionados o catalisador, azirina **45** e DCE anidro, ao segundo loop foram adicionados chalcona **66a** e DCE anidro. Neste caso, no sistema foi empregado um misturador de teflon e a bomba forneceu um fluxo de 33,3 $\mu\text{L}/\text{min}$ (Entrada 5) para cada linha. Foi observado um aumento na razão diastereoisomérica para 75:25, porém com 16% de rendimento. Quando aumentamos o tempo de residência para 40 minutos, 41% de rendimento foi obtido (Entrada 6).

Tendo em vista que compostos carbonílicos em presença de luz podem agir como iniciadores de diversas transformações, submetemos a reação na ausência do fotocatalisador, mas na presença de luz (Entrada 7) e na ausência de luz, mas na presença do fotocatalisador (Entrada 8). Foi observada que em ambas as condições, a reação não ocorreu e, portanto, evidenciando que a reação proceda somente mediante a presença de luz e fotocatalisador concomitantemente.

TABELA 5. Otimização da síntese fotocatalisada de **83** em batelada ou fluxo contínuo.



Entrada	Variações da condição padrão ^a	Rend. (%)	r.d.
1 ^b	Reação em tubo Schlenck, 24 h	53	74:26
2	Tr. de 30 min	70	54:46
3	Tr. de 40 min	51	76:24
4	Tr. de 60 min	52	67:33
5	Dois loops de 1,5 mL, Tr. de 30 min	16	75:25
6	Dois loops de 1,5 mL, Tr. de 40 min	41	73:27
7	Ausência de catalisador	-	-
8	Ausência de luz	-	-
9 ^b	0,2 M de chalcona (2 eq.)	traços	-
10	TPT	5	>20:1
11	4-CzIPN	19	>20:1
12 ^b	Ru(bpz) ₃	-	-
13	THF	26	73:27
14	DMSO	3	>20:1
15 ^b	ACN	-	-
16 ^b	Anisol	-	-
17	Chalcona (1 equiv.) e azirina (5 equiv.)	64	61:39
18	7 mol% de catalisador	71	72:28
19	2 mol% de catalisador	59	76:24
20	0,15 M de azirina	64	75:25
21	0,10 M de azirina	62	73:27
22	Reator microchip de 250 µL, Tr. de 10 min	75	62:38
23	Loop a – 20°C	77	74:28
24 ^c	Chalcona (1 equiv.) e azirina (1,5 equiv.)	82	73:27

^a0,3 mmol **45** (0,1 M), 1,5 mmol de **66a** (0,5 M), DCE (3 mL), *freeze-pump-thaw*, MesAcrid (5 mol%), loop de 3 mL, reator de 2 mL, duas lâmpadas de LED 440 nm (40 W, a 10 cm de distância, soma dos rendimentos dos dois diastereoisômeros isolados, solvente de arraste degaseificado, ^bEm frasco de Schlenck por 24 horas. ^c 0,15 mmol **66a** (0,1 M), 0,23 mmol de **45** (0,15 M), DCE (1,5 mL), *freeze-pump-thaw*, MesAcrid (7 mol%), loop de 1,5 mL. Entradas 22 e 24 realizadas pelo Dr. Lucas Furniel.

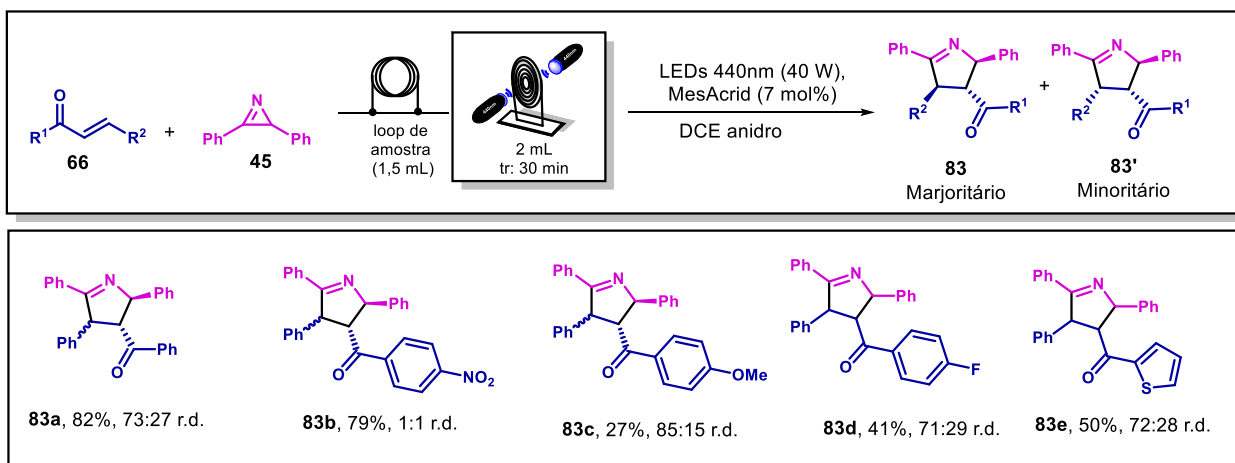
No momento em que reduzimos a quantidade estequiométrica da chalcona para 2 equivalentes, foi notado que somente traços dos produtos foram obtidos (Entrada 9). Quando os fotocatalisadores orgânicos TPT ou 4-CzIPN (FIGURA 10) foram empregados (Entradas 10-11) baixos rendimentos foram observados e quando o Ru(bpz)₃ (FIGURA 9) foi utilizado, não houve a formação dos produtos (Entrada 12).

Em busca de condições mais sustentáveis, uma série de solventes foram testados (Entradas 13-14), todavia somente baixos rendimentos foram observados, no caso da acetonitrila e anisol não houve a formação do produto de interesse **83** (Entradas 15-16). Em seguida, nós avaliamos a inversão da proporção estequiométrica no qual resultou em 64% de rendimento (Entrada 17).

Nós então variamos a quantidade da carga catalítica (Entradas 18-19). Onde o aumento da carga do catalisador para 7 mol% (Entrada 18) resultou no aumento da razão diastereoisomérica para 72:28, e o rendimento mantido em 71%. Assim, nós avaliamos a concentração de azirina no meio (entradas 20-21), o que proporcionou a diminuição do rendimento. Ao submeter a reação em um reator de microchip de 250 µL com um tempo de residência de 10 min, 75% de rendimento foi obtido, contudo, houve uma diminuição na razão diastereoisomérica para 62:38 (Entrada 22).

Em seguida, investigamos esta reação refriando o loop de amostra a -20°C e resultou em 77% de rendimento com uma r.d. de 74:28 (Entrada 23). Com essa condição reacional em mãos, nós iniciamos o estudo do escopo reacional. Nesta etapa obtivemos problemas com a cicloadição [2+2] da chalcona e insolubilidade de alguns substratos. Devido aos problemas enfrentados no estudo inicial do escopo, o aluno de pós doutorado Dr. Lucas Furniel, sugeriu e executou a reação alterando as proporções estequiométricas para 1 equivalente de chalcona e 1,5 equivalentes de azirina, esta condição resultou em 82% de rendimento e um r.d. de 73:27 (Entrada 24).

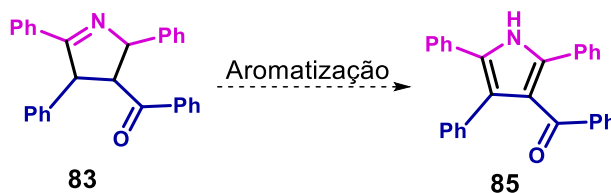
Com a melhor condição reacional em mãos (TABELA 5, Entrada 24) iniciamos o estudo do escopo reacional (ESQUEMA 34).



ESQUEMA 34. Escopo reacional de Δ^1 -pirrolinas.

Inicialmente, utilizamos um grupo retirador de elétrons nitro (**83b**), no qual mostrou ser eficaz ao obter os produtos satisfatoriamente com um rendimento de 79% (1:1 r.d.). Em adicional, quando um grupo doador de elétrons (**83c**) foi empregado um rendimento de 27% foi obtido (85:15 r.d.). Nós ainda exploramos a versatilidade da reação ao emprega um halogenado (**83d**) e heteroaromático (**83e**), os quais foram obtidos com rendimentos moderados (41 e 50%, respectivamente).

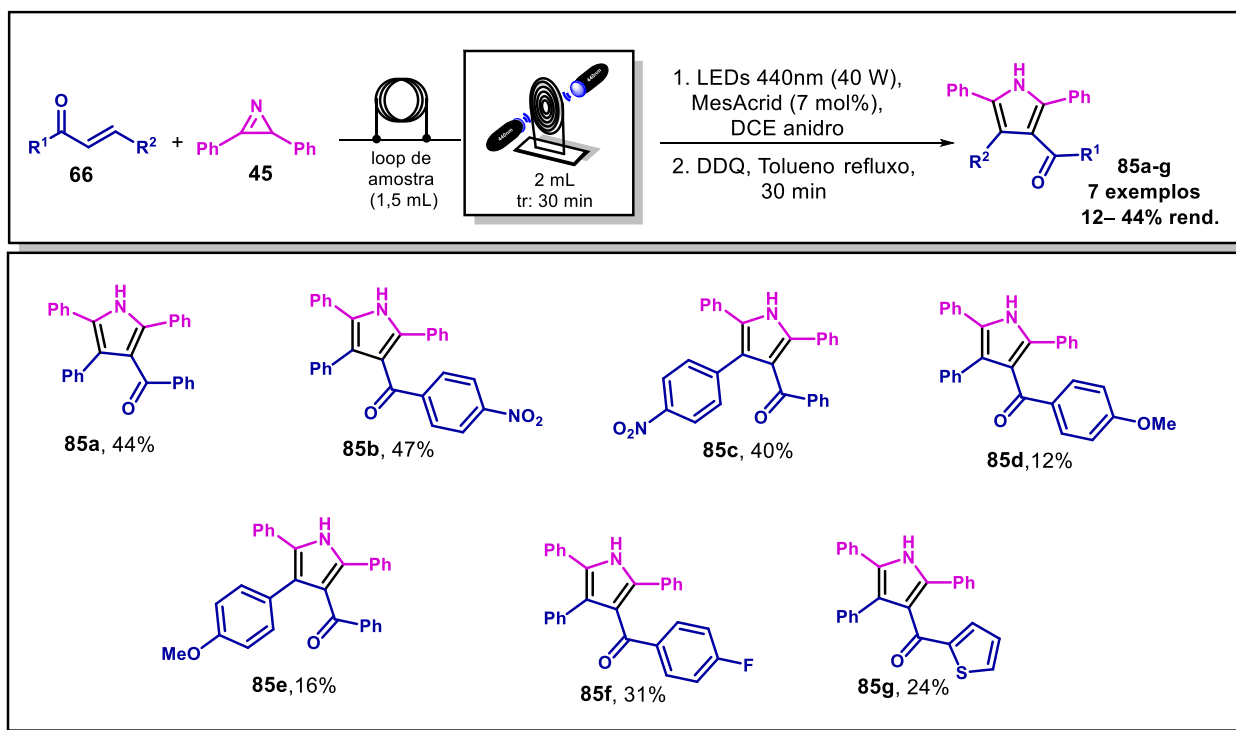
Neste estudo preliminar do escopo reacional, os compostos se mostraram eficientes preferencialmente com grupos retiradores de elétrons. Além disso, um problema inesperado foi observado, a pronunciada sensibilidade do diastereoisômero majoritário em clorofórmio, acetona e DMSO não permitiu sua caracterização plena via análises de RMN de ^1H e ^{13}C . Com a dificuldade encontrada, optamos por obter os produtos aromatizados (pirróis) ao invés das Δ^1 -pirrolinas, tendo em vista que se mostraram mais estáveis em solventes como clorofórmio, o que permitiu sua caracterização completa (ESQUEMA 35).



ESQUEMA 35. Aromatização da Δ^1 -pirrolidina **83** para o pirrol **85**.

Embora, somente o composto **85a** seja conhecido na literatura, os métodos de síntese envolvem o uso de metais,^{95,96} metais e aquecimento¹⁰³ e aquecimento seguida da oxidação de pirrolidinas com DDQ.¹⁰⁴ O estudo biológico dessa classe de compostos e sua obtenção via fluxo contínuo não foram descritos.

Com a melhor condição reacional para a síntese de Δ^1 -pirróis (TABELA 5, Entrada 24), e com a aromatização descrita por Iddum *et al.* em tolueno sob refluxo de 30 min. Nós concentramos o bruto reacional obtido via fotocatálise em fluxo contínuo e reagimos com DDQ por 30 min sob refluxo. O produto **85a** pode ser obtido em duas etapas com 44% de rendimento em 1 hora de reação. Nós então iniciamos a investigação da versatilidade da metodologia desenvolvida (ESQUEMA 36).

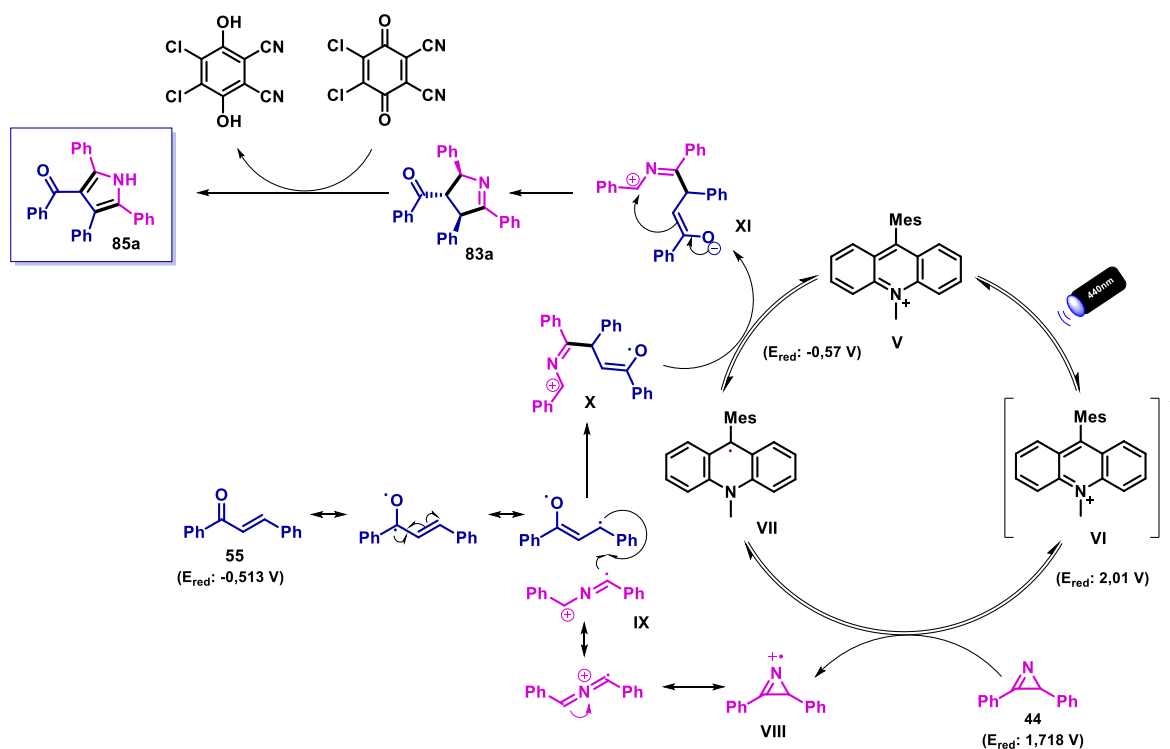


ESQUEMA 36. Escopo reacional de pirróis.

Nós sintetizamos seis derivados de pirróis inéditos, onde a presença de grupos retiradores de elétrons como nitro (**85b-c**), se mostraram eficazes ao obter os produtos com 47% e 40%, respectivamente. Como era de se esperar, quando utilizado grupos doadores de elétrons (**85d-e**), foram obtidos rendimentos mais baixos (12% e 16%,

respectivamente), devido a baixa quantidade de intermediário Δ^1 -pirrolina ser formado. Quando empregado grupos halogenado (**85f**) e heteroaromático (**85g**), resultou em rendimentos moderados de 31% e 24%.

Com base nos trabalhos descritos na literatura,⁹³ a proposta mecanística para esta transformação ocorre através da excitação do fotocatalisador **V** ao o seu estado energético de maior energia **VI**, que por sua vez promove a transferência de um único elétron - SET do substrato de azirina (E_{red} : 1,718 V) e a redução do fotocatalisador (E_{red} : 2,01 V) para o intermediário **VII**. O cátion radical **VIII** gerado sofre uma ressonância radicalar resultando na abertura do heterociclo e resultando no intermediário **IX**. O intermediário **IX** faz um acoplamento/ou adição radicalar à chalcona dando origem a espécie **X**, que ao ser reduzida a **XI** faz uma adição intramolecular e resultando no produto **83a** ao mesmo tempo que o catalisador é regenerado (E_{red} : -0,57 V), em seguida o produto **83a** sofre uma aromatização e resulta no produto **85a** (ESQUEMA 37).



ESQUEMA 37. Proposta mecanística para a reação de cicloadição formal (3+2) fotocatalisada e posterior aromatização.

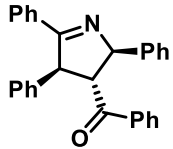
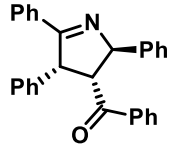
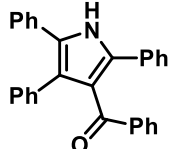
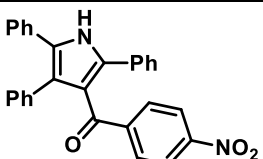
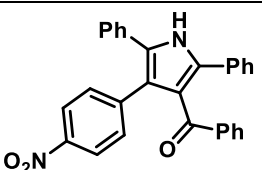
3.4 – Ensaio frente ao protozoário *Plasmodium falciparum*

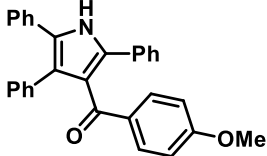
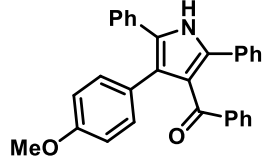
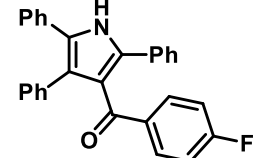
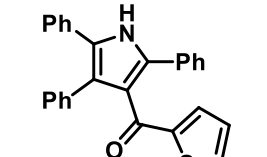
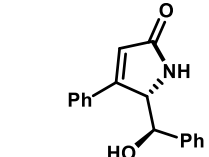
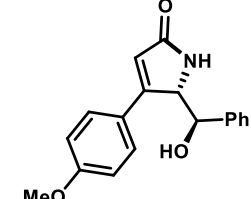
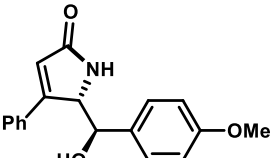
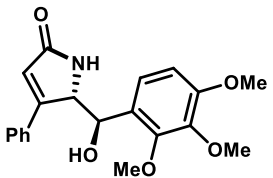
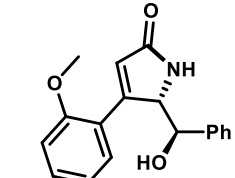
A contaminação por *P. falciparum* torna mais preocupante devido o seu alto risco em desenvolver resistência aos fármacos. Esta espécie já apresentou resistência a maioria dos fármacos disponíveis, como a sulfadoxina/pirimetamina, mefloquina, cloroquina, halofatrina e artemisinina.²

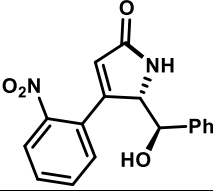
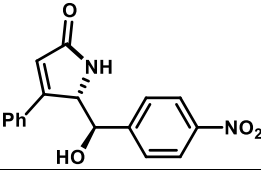
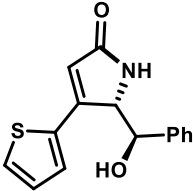
Nesse contexto, a busca contínua de potenciais inibidores do protozoário *P. falciparum* é cada vez mais necessária.¹⁰⁵

Os compostos pirrolínicos e lactâmicos obtidos neste trabalho foram testados contra a cepa 3D7 de *P. falciparum*, uma cepa africana com resistência a cloroquina, e sua citotoxicidade determinada em células de hepatocarcinoma humano (HepG2). Os valores de índice de seletividade e IC₅₀ foram indicados na TABELA 6.

TABELA 6. Avaliação da atividade antiplasmodial contra *P. falciparum*.

Amostra	Estrutura	IC ₅₀ ^{3D7} (μM)	IC ₅₀ ^{HepG2} (μM)	IS
LSPN980		7,3±0,8	>200	>27,4
LSPN981		8±2	>100	>12,5
LSPN983		4,7 ± 0,2	>50	>11
LSPN984		5,9 ± 0,2	nd	nd
LSPN985		5,0 ± 0,4	nd	nd

LSPN986		$1,03 \pm 0,02$	nd	nd
LSPN987		$4,8 \pm 0,4$	nd	nd
LSPN988		$4,3 \pm 0,6$	nd	nd
LSPN989		$4,2 \pm 0,5$	nd	nd
LSPN1020		$15,8 \pm 0,5$	nd	nd
LSPN1023		25 ± 6	nd	nd
LSPN1024		27 ± 4	nd	nd
LSPN1025		$9,1 \pm 0,7$	>50	>6
LSPN1026		38 ± 3	nd	nd

LSPN1027		22±4	nd	nd
LSPN1028		42±0,5	nd	nd
LSPN1029		34±2	nd	nd
Artesunato	-	0,011±0,002	-	-

IS: índice de seletividade = $IC_{50}^{\text{HepG2}} / IC_{50}^{3D7}$, nd: não determinado

Os compostos lactâmicos **LSPN1021 (65c)**, **LSPN1022 (65g)**, **LSPN1030(65k)**, **LSPN1031(65j)** e **LSPN1032 (65p)** obtiveram $IC_{50}^{3D7} > 50 \mu\text{M}$ e as demais lactamas tiveram os resultados expostos na TABELA 6. Os resultados indicaram que a concentração necessária dos compostos **LSPN986** e **LSPN989** para inibir pela metade a ação parasitária da cepa 3D7 do *P. falciparum* (IC_{50}^{3D7}) foi de $1,03 \pm 0,02$ e $4,2 \pm 0,5 \mu\text{M}$, respectivamente, o que mostrou uma atividade inibitória maior que os derivados Δ^1 -pirrolinas ($IC_{50}^{3D7} = 7,3 \pm 0,8$ e $8 \pm 2 \mu\text{M}$) e lactâmicos ($IC_{50}^{3D7} = 9,1 \pm 0,7$ a $42 \pm 0,5 \mu\text{M}$). Porém, a citotoxicidade em células de hepatocarcinoma humano (IC_{50}^{HepG2}), que expressa que na concentração necessária para eliminar o parasita o composto não é tóxico para as células humanas, ainda está em desenvolvimento. O composto **LSPN983** demonstrou ser seletivo ao parasita, pois apresentou um índice de seletividade (IS > 11), portanto, torna um candidato promissor para o desenvolvimento de novos fármacos contra a malária.

Conclusões e Perspectivas

4 – Conclusões e Perspectivas

Neste trabalho foram desenvolvidas duas rotas para a obtenção de *N*-heterociclos de 5 membros. Inicialmente, nós desenvolvemos um protocolo diastereosseletivo simples de duas etapas a partir de enonas e chalconas prontamente disponíveis que permitiram a preparação de 15 exemplos de novas γ -lactamas com rendimentos de 14-88%. Este método mostrou-se eficiente e bastante versátil, tolerando uma grande variedade de substituições, tanto com grupos alquil como aromáticos, também permitiu o aumento da escala reacional em 10 vezes (61%). Além disso, os resultados preliminares obtidos com a utilização de organocatalisadores quirais (72% ee) abriram oportunidade para a síntese enantiosseletiva de compostos biologicamente ativos.

Em seguida, a metodologia desenvolvida para a síntese de Δ^1 -pirrolinas e pirróis, via fotocatalise em reatores de fluxo contínuo, permitiu a preparação de 5 compostos de Δ^1 -pirrolinas com rendimentos de 27 a 82% e 7 exemplos de novos pirróis com rendimentos de 12-47%. Este método mostrou-se tolerável com uma grande variedade de substituições, tanto com grupos retiradores, doadores, halogenado e heteroaromático.

Adicionalmente, os resultados frente ao protozoário *Plasmodium falciparum* mostraram resultados promissores com $IC_{50} < 10 \mu M$ e índice de seletividade maior que 10.

Como perspectivas ainda será realizada a comprovação mecanística da reação fotocatalisada estudada e derivados de Δ^1 -pirrolinas inéditos estão sendo sintetizados empregando a metodologia aqui desenvolvida. Além disso, os novos derivados sintetizados serão também avaliados contra o protozoário *P. falciparum*.

Procedimentos Experimentais

5 – Procedimentos Experimentais

5.1 – Aspectos Gerais

Todos os reagentes utilizados foram comerciais obtidos da Sigma-Aldrich, Synth, Êxodo e Merck. Os solventes empregados são de fontes comerciais e quando necessários solventes secos foram tratados conforme o recomendado na literatura.¹⁰⁶

A purificação dos produtos foi realizada por coluna cromatográfica flash, com sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck, sílica gel 60 A, 70-230 mesh AldrichCo e cromatoplasas de sílica gel 60 F₂₅₄ Merck KGaA.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e ¹³C) foram registrados nos espectrômetros Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm referenciado pelo sinal de solvente residual e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupleto), m (multiplete).

As análises de HRMS-ESI foram realizadas em um sistema Agilent 6545 qTOF MS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA) equipado com uma interface eletrospray (ESI) de Jet no modo positivo feitos pelo aluno de doutorado Carlos André do laboratório de produtos naturais.

As razões enantioméricas da otimização reacional foram determinadas empregando Ultrafast chromatography (UPC²) da Waters ACQUITY.

Os espectros de IV foram gerados em um espectrofotômetro Shimadzu, modelo IR Prestigie-21. As amostras foram diluídas em diclorometano e aplicadas em uma cela de NaCl utilizadas na obtenção dos espectros de absorção.

Os pontos de fusão foram obtidos utilizando um equipamento da Büchi, modelo M-560 e reportados em graus Celsius (°C).

A análise de raio-x ocorreu em um difratômetro da Bruker APEX-II CCD do IQSC-USP feitos pelo prof. Júlio Zuckman Schpector.

Para as reações fotocatalisadas foram utilizadas lâmpadas Kessil, modelo PR160L, LED azul de 440 nm (40 W).

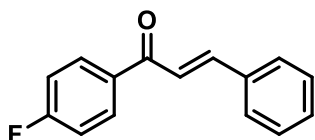
As reações em fluxo contínuo foram conduzidas em um equipamento da Syrris ASIA Flow Chemistry Systems modelo 2200292.

5.2 – Síntese de (*E*)-chalconas¹⁰⁷

Em um balão de 100 mL em banho de gelo foi adicionado etanol (30 mL), acetofenona (30 mmol, 3,5 mL) e uma solução de NaOH (1,52 g) em H₂O (13,5 mL). Em seguida, adicionou-se benzaldeído lentamente (3,05 mL; 30 mmol). A reação foi agitada de 2 a 6h a temperatura ambiente. Ao término da reação a mistura reacional foi neutralizada com uma solução saturada de NH₄Cl (20 mL), extraída com AcOEt (3 x 40 mL) e a fase orgânica seca com Na₂SO₄ e então concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por recristalização em etanol.

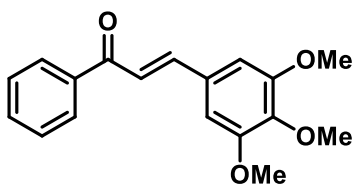
Os derivados de (*E*)-chalconas **66a-c**, **66e-h**, **66k-o** foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita e os dados espectroscópicos reportados.⁷³

(*E*)-1-(4-fluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**66d**)



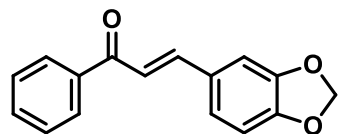
Produto obtido como um sólido branco com 49% de rendimento (1,12 g, 4,95 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.22 – 7.10 (m, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 188.9, 165.6 (d, *J* = 254.4 Hz), 145.1, 134.8, 134.5, 131.1 (d, *J* = 9.3 Hz), 130.7, 129.0, 128.5, 121.6, 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz).

(*E*)-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (**66i**)



Produto obtido como um óleo amarelo com 82% de rendimento (2,45 g, 8,21 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 – 7.95 (m, 3H), 7.59 – 7.47 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 191.1, 155.9, 154.0, 142.6, 140.3, 138.7, 132.7, 128.7, 128.6, 124.1, 122.1, 121.5, 107.7, 61.6, 61.1, 56.2.

(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (66j)

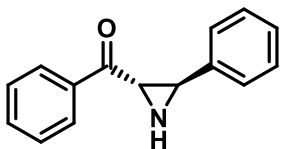


Produto obtido como um sólido branco com 38% de rendimento (301 mg, 1,19 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 10.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.4, 149.9, 148.4, 144.7, 138.4, 132.7, 129.4, 128.6, 128.4, 125.3, 108.7, 106.7, 101.7.

5.3 – Síntese de aziridinas⁷⁵

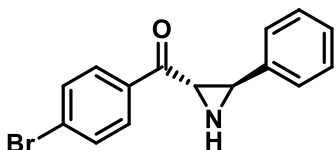
Em um balão de 250 mL provido de agitação magnética, foram adicionados 4-nitrobenzoilhidroxilamina (2,73 g, 15 mmol), DMF (160 mL) e *N*-metilmorfolina (12 mL, 110 mmol). Após 15 minutos de agitação, adicionou-se NaOH (0,8 g, 20 mmol) e chalcona (2,08 g, 10 mmol), então a mistura reacional foi agitada por 21 horas a temperatura ambiente. Após esse período uma solução aquosa de LiCl 5% (200 mL) foi adicionada e o produto extraído com AcOEt (3 x 5 mL), seco com Na_2SO_4 anidro e concentrado sob vácuo. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica com sílica gel e Hexano-AcOEt 9:1 com 1% de trietilamina como eluente.

fenil(3-fenilaziridin-2-il)metanona (67a)²



Produto obtido como um sólido branco com 61% de rendimento (1,36 g, 6,1 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.45 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.9, 138.5, 136.0, 134.0, 129.0, 128.7, 128.5, 128.0, 126.4, 44.2, 43.7.

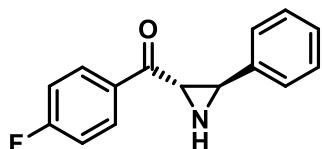
(4-bromofenil)(-3-fenilaziridin-2-il)metanona (67c)³



Produto obtido como um sólido branco com 56% de rendimento (271 mg, 0,9 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

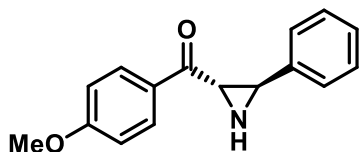
7.40 – 7.30 (m, 5H), 3.45 (brs, 1H), 3.19 (brs, 1H), 2.65 (s, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.8, 138.1, 134.6, 132.2, 129.8, 129.2, 128.6, 128.0, 126.2, 44.1, 43.8.

(4-fluorofenil)(-3-fenilaziridin-2-il)metanona (67d)⁴



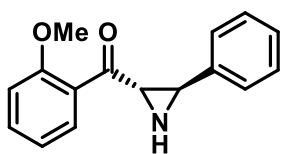
Produto obtido como um sólido branco com 71% de rendimento (341 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.58 (s, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.2, 166.2 (d, $J = 256.5$ Hz), 138.2, 132.4, 131.1 (d, $J = 9.5$ Hz), 128.6, 128.0, 126.2, 116.1 (d, $J = 22.1$ Hz), 43.6. **RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$** (376 MHz, CDCl_3): -103.5.

(4-metoxifenil)(-3-fenilaziridin-2-il)metanona (67e)²



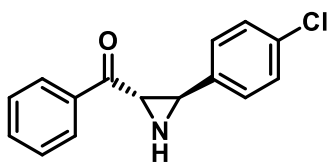
Produto obtido como um sólido branco palha com 91% de rendimento (462 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 4.2$ Hz, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 193.9, 164.2, 138.5, 130.7, 129.0, 128.6, 127.8, 126.2, 114.0, 55.6, 43.7, 43.1.

(2-metoxifenil)(-3-fenilaziridin-2-il)metanona (67f)⁵



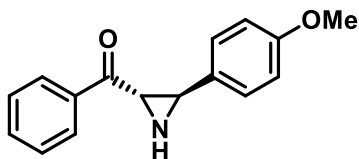
Produto obtido como um óleo amarelo com 75% de rendimento (459 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.61 (s, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.6, 159.6, 139.1, 134.6, 130.6, 128.3, 127.5, 126.4, 126.2, 120.8, 111.7, 55.5, 48.5, 43.6.

(3-(4-clorofenil)aziridin-2-il)(fenil)metanona (67g)²



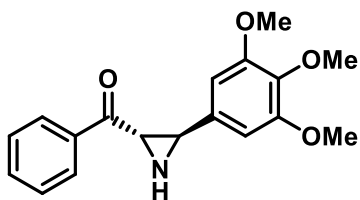
Produto obtido como um sólido branco com 37% de rendimento (289 mg, 1,12 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 3.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 195.4, 136.9, 135.8, 134.0, 133.7, 128.9, 128.8, 128.4, 127.6, 44.1, 42.8.

(3-(4-metoxifenil)aziridin-2-il)(fenil)metanona (67h)²



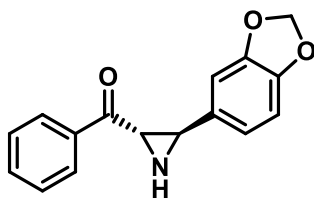
Produto obtido como um sólido laranja com 60% de rendimento (456 mg, 1,8 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 195.8, 159.4, 136.0, 133.8, 130.4, 128.8, 128.3, 127.4, 114.0, 55.4, 44.2, 43.4.

fenil(3-(3,4,5-trimetoxifenil)aziridin-2-il)metanona (67i)



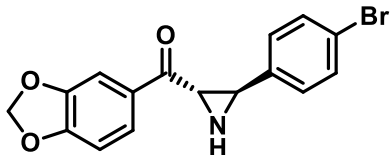
Produto obtido como um sólido laranja com 44% de rendimento (277 mg, 0,88 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (*brs*, 1H), 3.39 (*brs*, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196.1, 153.4, 152.8, 141.8, 136.1, 133.7, 128.8, 128.3, 124.4, 120.5, 107.4, 61.2, 60.9, 56.1, 43.5, 39.0.

((2S,3R)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)aziridin-2-yl)(fenil)metanona (67j)



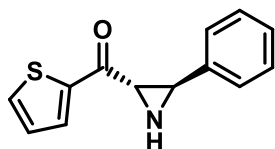
Produto obtido como um sólido branco palha com 38% de rendimento (301 mg, 1,13 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (dt, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.44 (brs, 1H), 3.10 (brs, 1H), 2.64 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.7, 148.0, 147.4, 135.9, 133.8, 132.4, 128.9, 128.3, 120.1, 108.3, 106.1, 101.2, 44.1, 43.5.

Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(-3-(4-bromofenil)aziridin-2-yl)metanona (67k)



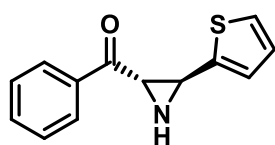
Produto obtido como um sólido amarelo com 57% de rendimento (334 mg, 0,96 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 193.2, 152.6, 148.5, 137.5, 131.7, 130.6, 127.9, 125.0, 121.7, 108.2, 107.9, 102.1, 43.8, 42.5.

(3-fenilaziridin-2-yl)(tiofen-2-yl)metanona (67l)⁴



Produto obtido como um sólido laranja com 65% de rendimento (448 mg, 1,95 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 7.17 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 188.3, 142.8, 138.2, 134.9, 133.0, 128.6, 127.9, 126.3, 44.4, 43.3.

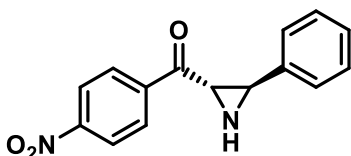
fenil(3-(tiofen-2-yl)aziridin-2-yl)metanona (67m)²



Produto obtido como um sólido laranja com 81% de rendimento (555 mg, 2,42 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 1H), 3.62 (brs, 1H),

3.42 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.1, 143.2, 135.8, 134.0, 128.9, 128.4, 127.2, 125.3, 124.5, 44.9, 40.0.

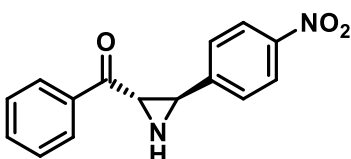
(4-nitrofenil)(-3-fenilaziridin-2-il)metanona (67n)⁶



Produto obtido como um óleo marróm com 43% de rendimento (345 mg, 1,29 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 5H), 3.50 (brs, 1H), 3.26 (brs, 1H). **RMN de**

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.6, 150.7, 140.3, 137.7, 129.4, 128.7, 128.3, 126.2, 124.1, 44.6, 44.6.

(3-(4-nitrofenil)aziridin-2-il)(fenil)metanona (67o)²



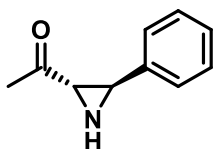
Produto obtido como um sólido amarelo com 60% de rendimento (480 mg, 1,79 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 4H), 3.51 (brs, 1H),

3.26 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.9, 147.6, 145.8, 135.6, 134.3, 129.0, 128.4, 127.1, 123.9, 44.2, 42.3.

5.4 – Síntese de alquil aziridinas (67p-q)⁷

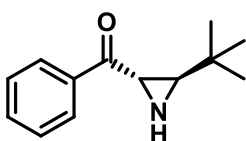
Em um vial de 10 mL com 4-nitrobenzoilhidroxilamina (91,1 mg, 0,5 mmol) e diclorometano (2 mL) foi adicionada gota a gota de *N*-metilmorfolina (302 μL , 2,75 mmol). Após 30 minutos de agitação, NaH a 60% em óleo mineral (30 mg, 0,75 mmol), *i*PrOH (57 μL , 0,75 mmol) e uma solução de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (36,5 mg, 0,25 mmol) em diclorometano (2 mL) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada durante 48 horas. Após este período a reação foi extraída com DCM (3 x 5 mL), e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel e Hexano-AcOEt (9:1) com 1% de trietilamina como eluente.

1-(3-fenilaziridin-2-il)etanona (67p)⁵



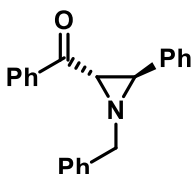
Produto obtido como um óleo amarelo com 68% de rendimento (27,5 mg, 0,17 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40 – 6.83 (m, 5H), 2.97 (brs, 1H), 2.79 (brs, 1H), 2.30 (s, 3H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 204.7, 138.3, 128.6, 128.0, 126.2, 46.9, 43.1, 29.6.

(3-(tert-butil)aziridin-2-il)(fenil)metanona (67q)²



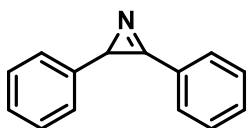
Produto obtido como um sólido amarelo palha com 53% de rendimento (322 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.7, 136.1, 133.6, 128.8, 128.1, 52.7, 36.8, 31.3, 26.8.

5.5 – Síntese de (1-benzil-3-fenilaziridin-2-il)(fenil)metanona (67b)⁸



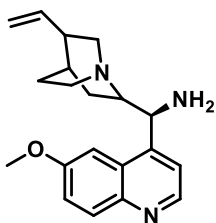
Em um tubo selado provido de agitação magnética, chalcona (41,7 mg, 0,2 mmol), benzilamina (44 μL, 0,4 mmol), I₂ (5,08 mg, 0,02 mmol), AcOEt (2 mL) e TBHP (36,4 μL, 0,2 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 40°C durante 48 horas e depois lavada com solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio (30 mL), solução aquosa saturada de NaCl (5 mL) e extraída com AcOEt (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel e Hexano-AcOEt 9:1 com 1% de trietilamina como eluente. Produto obtido como um sólido amarelo palha com 31% de rendimento (20,3 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 193.2, 137.8, 137.0, 135.0, 133.0, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 127.2, 63.9, 51.1, 49.8.

5.6 – Síntese de 2,3-difenil-2H-azirina (45)^{84,85}



Em um balão de 125 mL em banho de água foram adicionados metanol (30 mL), água destilada (6 mL), estilbeno (3,06 g, 17 mmol), azida de sódio (2,20 g, 34 mmol) e I₂ (6,5 g, 25,6 mmol). A mistura reacional foi agitada por 2 horas. Após o período, foi adicionado lentamente uma solução saturada de tiosulfato de sódio (30 mL) e extraída com DCM (3 x 10 mL), a fase orgânica foi concentrada sob vácuo e seca com Na₂SO₄ anidro. O bruto reacional contendo β-iodo foi imediatamente solubilizado em éter etílico (34 mL), resfriado a 0°C, adicionado *t*-BuOK (2,28 g, 20,4 mmol) e agitado por 2 horas. O bruto reacional foi filtrado em celite 545 e o resíduo concentrado sob vácuo. A mistura reacional foi então solubilizada em tolueno (90 mL) e aquecida a 100°C por 1,5 horas. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica com sílica gel e Hexano-AcOEt 95:5 como eluente. O produto foi obtido como um sólido amarelo com 40% de rendimento (67 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 – 7.85 (m, 2H), 7.67 – 7.45 (m, 3H), 7.38 – 7.22 (m, 3H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 3.36 (s, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.5, 140.9, 133.2, 129.9, 129.3, 128.3, 127.1, 126.1, 124.1, 34.5.

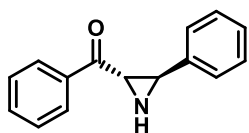
5.7 – Síntese de (1S)-(6-metoxiquinolin-4-il)(5-vinilquinuclidin-2-il)metanamina (B)⁹



Em balão sob atmosfera de nitrogênio e banho de gelo, foi preparada uma solução de quinina (1,62 g; 5 mmol), trifenilfosfina (1,58 g; 6 mmol) e DIAD (1,22 g; 6 mmol) em THF anidro (25 mL). A esta mistura foi adicionada lentamente uma solução de DPPA (1,65 g; 6 mmol) em THF anidro (25 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 12 horas e após esse período foi aquecida a 50°C por 2 horas, em seguida foi adicionada trifenilfosfina (1,70 g; 6,5 mmol) e o aquecimento mantido por mais 2 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, adicionada água (1 mL) e agitada durante 3 horas. A reação foi concentrada sob vácuo e posteriormente solubilizada em DCM (25 mL) e HCl 10% (25 mL). A fase aquosa foi lavada com DCM (4 x 25 mL), basificada com excesso de solução de NH₄OH 28-30% (10 mL) e depois extraída com DCM (4 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄

anidro e concentrada em vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel e em gradiente de 10 a 100% de AcOEt-MeOH. O produto foi obtido como um óleo amarelo viscoso com 73% de rendimento (1,18 g, 3,65 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,75 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,47 (sl, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 5,80 (dd, $J = 16,1, 8,7$ Hz, 1H), 5,03-4,96 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,28 (dd, $J = 13,6, 10,2$ Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,22 (d, $J = 49,8$ Hz, 4H), 1,63 (s, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 1H), 1,43 (s, 1H), 0,77 (dd, $J = 13,3, 7,3$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 157.6, 147.9, 147.1, 144.7, 141.8, 131.8, 128.8, 121.3, 119.9, 114.4, 102.0, 61.9, 56.4, 55.6, 41.0, 39.8, 28.2, 27.6, 26.1.

5.8 – Síntese de fenil (2S,3R)-3-fenilaziridin-2-il)metanona (67a)¹⁰



Em um vial de 5 mL, foram adicionados 9-amino(9-desoxi)epiquinina (64,7 mg, 0,2 mmol), *D*-Boc-fenilglicina¹⁰⁸ (75,4 mg, 0,3 mmol) e CHCl_3 (4 mL). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente, foi adicionada a chalcona (208 mg, 1 mmol) e deixou-se agitar por mais 10 minutos. Em seguida, foi adicionado BocNHOTs (345 mg, 1,2 mmol) e a mistura agitada durante 5 minutos, e depois adicionado NaHCO_3 (168 mg, 2 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 48 horas à temperatura ambiente. Após esse período, a reação foi filtrada em sílica com DCM: Et_2O (1:1), concentrada sob vácuo e purificada em coluna cromatográfica com sílica gel com Hexano-AcOEt 9:1 com 1% de trietilamina como eluente. O produto foi obtido como um sólido amarelo com rendimento de 21% (67,8 mg).

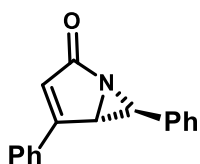
Em um balão, foi adicionado (2S,3R)-2-benzoil-3-fenilaziridina-1-carboxilato de *tert*-butila (67,8 mg, 0,2 mmol), solução 0,1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (70 μL , 0,2 mmol) e THF (1 mL). A mistura reacional foi aquecida a 50°C e agitada durante 18 horas. Após esse período, a reação foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel e Hexano-AcOEt (85:15) com 1% de trietilamina como eluente. Produto **67a** obtido como um sólido amarelo com 75% de

rendimento (34,8 mg, 0,16 mmol). ee: 70% determinado via UPC² em uma coluna Trefoil AMY, CO₂/iPrOH gradiente [CO₂ (1 min), CO₂ at 60:40 (2 min), 60:40 (5 min), CO₂ (1 min)], 0,8 mL/min, 35 °C, 137,89 bar, λ = 254 nm, t_{majoritário} = 4,89 min, t_{minoritário} = 4,71 min.

5.9 – Procedimento geral para obtenção de γ-lactamas (75a-q)

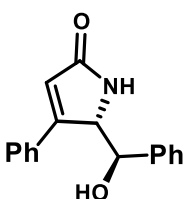
Em tubo Schlenck com agitação magnética e sob atmosfera de N₂, foi preparada uma suspensão de NaH 60% em óleo mineral (30 mg, 0,75 mmol) em THF anidro (1 mL). Em seguida, foi adicionado fosfonoacetato de trietila (95 μL, 0,48 mmol) e esta solução deixada agitar por 10 minutos com uma agulha acoplada ao sistema para liberar o H₂ gerado. Em outro tubo Schlenck flambado e sob atmosfera de N₂, foi preparada uma solução de aziridina **2** (0,3 mmol) em THF anidro (1 mL). Esta solução foi adicionada à mistura reacional e agitada a 17°C empregando um banho cryocool durante 15-18 horas. Após este período a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraída com AcOEt (4 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O bruto reacional foi purificado em cromatografia em coluna com sílica gel e como eluente Hexano-AcOEt 8:2 para **5** e Hexano-AcOEt 4:6 para **5**. Trietilamina (100:3) foi adicionada ao eluente uma vez que o produto provou ser instável em sílica gel.

4,6-difenil-1-azabicil[3.1.0]hex-3-en-2-ona (**64**)



Produto obtido como um sólido amarelo palha com 67% de rendimento (49,7 mg, 0,2 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 – 7.59 (m, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 5H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 6.21 (brs, 1H), 3.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 189.6, 169.7, 136.1, 131.9, 131.3, 129.3, 129.0, 128.6, 127.2, 126.7, 117.4, 68.3, 50.1. **P.F.:** 114,3 – 116,3°C. **HRMS-ES⁺ m/z:** calcd. para [C₁₇H₁₃NO + H] 248,1070; observado: 248,1064 (Erro: 2,77 ppm). **IR** (ν_{max}): 3388, 3317, 1712, 1452 cm⁻¹.

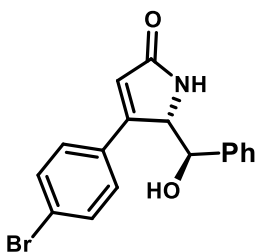
5-(hidroxi(fenil)metil)-4-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75a)



Produto obtido como um óleo amarelo com 78% de rendimento (62 mg, 0,23 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.38 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.00 (brs, 1H).

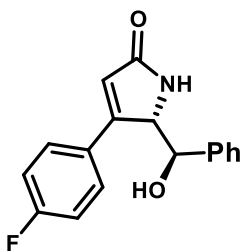
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.8, 157.3, 137.3, 135.0, 130.6, 129.1, 128.8, 128.6, 126.7, 126.3, 115.9, 85.1, 51.1. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calcd. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{H}]$ 266,1175; observado: 266,1172 (Erro: 1,44 ppm). **IV** (ν_{max}): 3388, 3317, 3066, 3034, 1708, 1620, 1448, 1222 cm^{-1} . O produto enantiomericamente enriquecido foi obtido como um óleo amarelo com 73% de rendimento (29,2 mg). **ee**: 72% determinado via UPC 2 em uma coluna Trefoil AMY, CO_2/iPrOH gradiente [CO_2 (1 min), CO_2 at 60:40 (2 min), 60:40 (5 min), CO_2 (1 min)], 0,8 mL/min, 35°C, 137,89 bar, $\lambda = 280$ nm, $t_{\text{majoritário}} = 6,39$ min, $t_{\text{minoritário}} = 5,62$ min.

4-(4-bromofenil)-5-hidroxi(fenil)metil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75c)



Produto obtido como um óleo amarelo com 61% de rendimento (63,4 mg, 0,18 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 7H), 6.24 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.64 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.5, 156.3, 137.1, 134.0, 132.3, 128.9, 128.7, 128.3, 126.3, 125.0, 116.3, 85.4, 51.2. **P.F.**: 106,4 – 107,8°C. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calcd. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2 + \text{H}]$ 344,0286; observado: 344,0281 (Erro: 0,09 ppm).

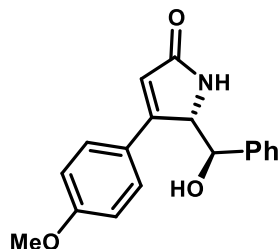
4-(4-fluorofenil)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75d)



Produto obtido como um sólido amarelo palha com 88% de rendimento (74,7 mg, 0,26 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.4, 163.3 (d, $J = 81.3$ Hz), 156.3, 137.3, 131.3, 128.9, 128.9, 128.8 (d, $J = 10.6$ Hz), 126.3, 116.4 (d, $J = 21.7$ Hz), 115.8,

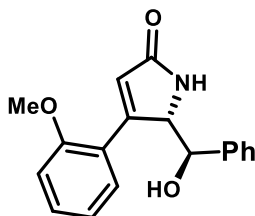
85.4, 51.4. **RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$** (376 MHz, CDCl_3): -109.3. **P.F.:** 104,3 – 106,1°C. **HRMS-ES⁺ m/z :** calcd. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_2 + \text{H}]$ 284,1081; observado: 284,1083 (Erro: 0.35 ppm).

5-(hidroxi(fenil)metil)-4-(4-metoxifenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75e)



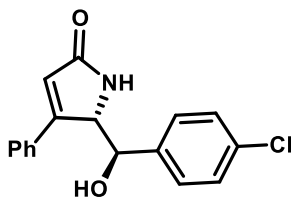
Produto obtido como um óleo amarelo com 63% de rendimento (55,4 mg, 0,19 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 3.95$ Hz, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.20 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.0, 161.7, 137.5, 128.8, 128.4, 128.3, 126.9, 126.1, 114.6, 113.6, 84.8, 55.5, 50.7. **HRMS-ES⁺ m/z :** calcd. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}]$ 296,1287; observado: 296,1282 (Erro: 0,27 ppm).

5-(hidroxi(fenil)metil)-4-(2-metoxifenil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75f)



Produto obtido como um óleo laranja com 58% de rendimento (51,6 mg, 0,17 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.65 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.0, 160.7, 156.4, 137.3, 131.4, 130.0, 128.9, 128.7, 127.3, 125.3, 121.5, 117.9, 111.1, 85.2, 55.6, 52.6. **HRMS-ES⁺ m/z :** calcd. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}]$ 296,1287; observado: 296,1283 (Erro: 0,61 ppm).

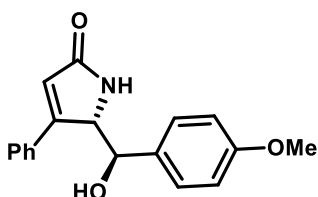
5-(4-clorofenil)(hidroxi)metil)-4-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75g)



Produto obtido como um óleo amarelo com 66% de rendimento (59,3 mg, 0,2 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.78 (brs,

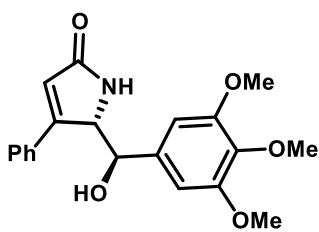
1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.5, 157.5, 135.9, 134.8, 134.5, 130.7, 129.2, 129.0, 127.8, 126.6, 115.7, 84.5, 51.1. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calcd. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 + \text{H}]$ 300,0791; observado: 300,0788 (Erro: 0,73 ppm).

5-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)-4-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75h)



Produto obtido como um óleo laranja com 58% de rendimento (51 mg, 0,17 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.35 (brs, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.95 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 159.8, 135.1, 130.5, 129.2, 129.1, 127.9, 126.7, 116.0, 114.2, 84.9, 55.3, 51.0. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calcd. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}]$ 296,1287; observado: 296,1284 (Erro: 0,94 ppm).

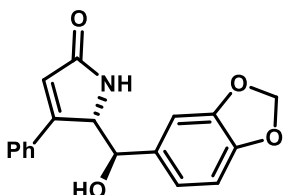
5-(hidroxi(2,3,4-trimetoxifenil)metil)-4-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75i)



Produto obtido como um sólido amarelo com 70% de rendimento (74,4 mg, 0,21 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.72 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.3, 157.7, 154.1, 151.4, 142.1, 135.3, 130.4, 129.0, 126.8, 122.9, 121.7, 115.5, 107.1, 81.6, 61.3, 60.8, 56.0, 50.3. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calcd. para $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{H}]$ 356,1498; observado: 356,1494. (Erro: 0,42 ppm).

5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)-4-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75j)

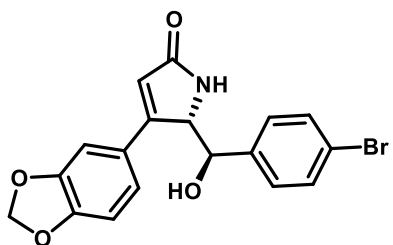
Produto obtido como um óleo laranja com 74% de rendimento (69 mg, 0,22 mmol).



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.72 (brs, 1H). **RMN**

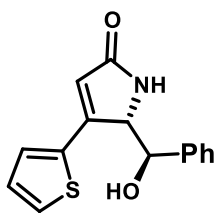
de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.7, 158.0, 148.1, 147.90, 135.1, 131.0, 130.5, 129.1, 126.7, 120.4, 115.9, 108.4, 107.0, 101.4, 85.2, 51.1. **HRMS-ES⁺ m/z**: calcd. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4 + \text{H}]$ 310,1079; observado: 310,1076 (Erro: 0,71 ppm).

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(4-bromofenil)(hidroxi)metil)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75k)



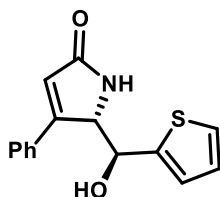
Produto obtido como um óleo amarelo com 67% de rendimento (77,6 mg, 0,20 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.69 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.5, 156.5, 150.0, 148.6, 136.5, 131.9, 128.7, 127.8, 122.6, 121.3, 114.1, 108.8, 106.7, 101.8, 84.4, 51.0. **HRMS-ES⁺ m/z**: calcd. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4 + \text{H}]$ 388,0179 observado: 388,0174 (Error: 1,29 ppm).

5-(hidroxi(fenil)metil)-4-(tiofen-2-il)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75l)



Produto obtido como um óleo laranja com 48% de rendimento (39 mg, 0,14 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.28 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.7, 150.0, 138.9, 137.4, 130.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 125.9, 112.2, 84.6, 51.6. **HRMS-ES⁺ m/z**: calcd. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]$ 272,0745; observado: 272,0741 (Erro: 0,44 ppm).

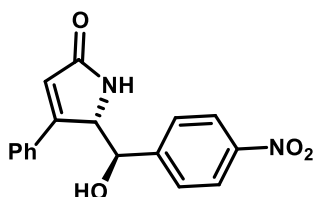
5-(hidroxi(tiofen-2-il)metil)-4-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75m)



Produto obtido como um óleo laranja com 74% de rendimento (60,2 mg, 0,22 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, 3H), 7.44 – 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J =$

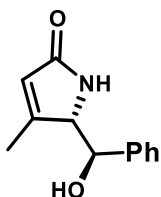
3.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.72 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.1, 157.3, 140.1, 135.0, 130.8, 129.2, 127.0, 126.9, 126.7, 126.2, 115.7, 81.8, 51.2. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calcd. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]$ 272,0740; observado: 272,0742 (Erro: 0,73 ppm).

5-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)-4-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75o)



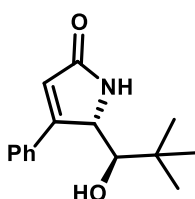
Produto obtido como um sólido laranja com 34% de rendimento (31,6 mg, 0,1 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.71 (brs, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.9, 148.7, 141.7, 136.6, 129.0, 129.0, 128.0, 126.4, 124.1, 119.0, 85.7, 51.7. **P.F.:** 121,1 – 122,6°C. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calcd. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]$ 311,1032; observado: 311,1027 (Erro: 0,22 ppm).

5-(hidroxi(fenil)metil)-4-metil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75p)



Produto obtido como um sólido amarelo com 31% de rendimento (18,7 mg, 0,09 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 – 7.34 (m, 5H), 5.91 – 5.84 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.05 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.39 (s, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.7, 160.3, 136.8, 129.1, 128.8, 127.3, 116.8, 85.5, 53.8, 19.9. **P.F.:** 94,8 – 96,3°C. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calcd. para $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2 + \text{H}]$ 204.1025; observado: 204.1020 (Erro: 0,44 ppm).

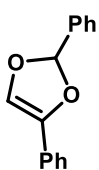
5-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (75q)



Produto obtido como um óleo amarelo palha com 14% de rendimento (10,2 mg, 0,04 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 – 7.36 (m, 5H), 6.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.79 (brs, 1H), 2.68 (brs, 1H), 1.09 (s, 9H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.4, 167.6, 131.3,

130.2, 129.4, 127.2, 115.5, 81.4, 60.6, 35.3, 27.2. **HRMS-ES⁺ m/z:** calcd. para [C₁₅H₁₉NO₂ + H] 246,1489; observado: 246,1490 (Erro: 0,41 ppm).

Síntese de 2,4-difenil-1,3-dioxol (76)⁹³

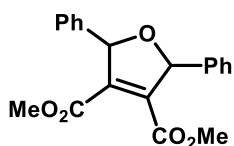


Em um tubo Schlenck flambado e sob atmosfera de N₂, foram adicionados *t*-BuOK (33,4 mg, 0,3 mmol), epoxichalcona **71a** (33,6 mg, 0,15 mmol), TPT (2,97 mg, 0,0075 mmol, 5 mol%), THF anidro (1 mL) e peneira molecular 4Å ativada (100 mg). Nesta mistura foi realizada a degaseificação (*Freeze-pump-thaw*) três vezes e então submetida a irradiação em lâmpada de LED azul (40 w) a uma distância de 5 cm. A reação ficou sob agitação e irradiação por 17 horas. Após o término da reação, foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo e feita a análise de RMN. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO) do bruto reacional δ: 9.74 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 7.47 – 7.13 (m, 8H), 6.13 (s, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, DMSO) do bruto reacional δ: 193.3, 148.7, 137.0, 134.7, 134.6, 132.0, 130.1, 130.0, 129.8, 128.9, 128.5, 128.1, 117.7, 44.4.

Tentativas de abertura de anéis de três membros via fotocatalise (79-81)⁹⁷

Em um tubo Schlenck flambado e sob atmosfera de N₂, foram adicionados o epóxido (**71b**) ou aziridina (**67b** ou **67p**) (0,15 mmol), MesAcrd-BF₄ (2,99 mg, 0,0075 mmol, 5 mol%), ACN (0,5 mL) e DMAP (22,1 μL, 0,18 mmol). Nesta mistura foi realizada a degaseificação (*Freeze-pump-thaw*) três vezes e então submetida a irradiação com duas lâmpadas de LED azul (40 w) a uma distância de 5 cm. A reação ficou sob agitação e irradiação por 24 horas. Após o término, a reação foi concentrada sob vácuo. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica com sílica gel e Hexano-AcOEt 8:2 como eluente.

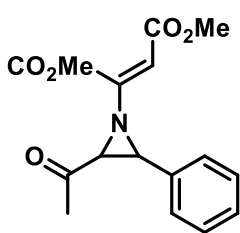
dimetil 2,5-difenil-2,5-dihidrofuran-3,4-dicarboxilato(79)



O produto foi obtido como um sólido amarelo palha com 48% de rendimento (24,3 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 – 7.32 (m, 10H), 6.09 (s, 2H), 3.68 (s, 6H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz,

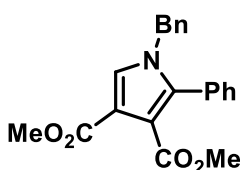
CDCl₃) δ: 163.0, 139.3, 138.2, 128.9, 128.6, 127.8, 87.8, 52.4.

dimetil 2-(2-acetil-3-fenilaziridin-1-il)maleato (80)



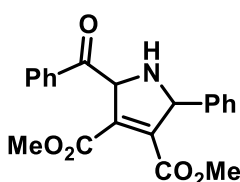
Produto obtido como um sólido amarelo palha com 52% de rendimento (23,7 mg, 0,08 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 7.40 – 7.30 (m, 5H), 3.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, DMSO) δ: ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 201.0, 165.4, 164.5, 150.9, 134.4, 128.4, 128.4, 127.2, 104.7, 52.5, 51.3, 49.3, 46.4, 29.9.

Síntese de dimetil 1-benzil-2-fenil-1*H*-pirrol-3,4-dicarboxilato (81)



Produto obtido como um sólido amarelo palha com 15% de rendimento (6,8 mg, 0,02 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 7.68 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.30 – 7.16 (m, 5H), 6.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, DMSO) δ: 165.5, 163.7, 137.5, 136.2, 130.5, 130.1, 129.2, 129.0, 128.8, 128.3, 128.1, 127.2, 116.0, 114.1, 51.9, 51.7, 50.8.

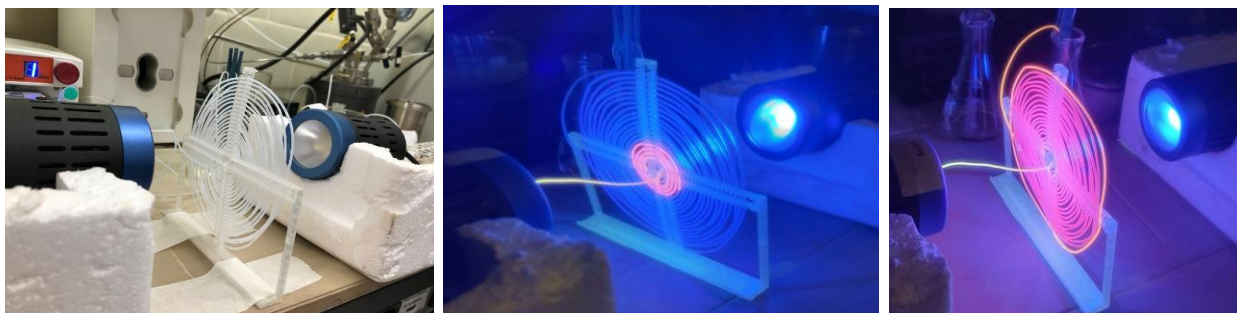
Síntese de dimetil 2-benzoil-5-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3,4-dicarboxilato (82)



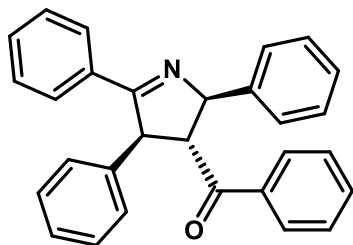
Produto obtido impuro como um sólido amarelo palha com 7% de rendimento (1,6 mg, 0,004 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO) δ: 9.90 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.70 – 7.38 (m, 15H), 7.33 – 7.00 (m, 7H), 6.54 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (s, 3H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, DMSO) δ: ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 198.7, 193.3, 169.4, 163.3, 147.1, 136.7, 136.7, 135.4, 133.2, 132.8, 129.5, 129.4, 129.4, 129.1, 128.7, 128.6, 128.2, 128.0, 127.7, 127.2, 126.2, 92.1, 52.9, 51.4, 44.4, 36.6.

5.10 – Síntese de fenil(2,4,5-trifenil-3,4-diidro-2H-pirrol-3-il)metanona (83a-e)

Em um tubo Schlenck foram adicionados azirina **45** (0,27 mmol), chalcona **56** (0,15 mmol), mesitil acridínio tetrafluoroborato (5,03 mg, 0,09 mmol, 7 mol%) e DCE anidro (1,5 mL). Nesta mistura foi realizada a degaseificação (*freeze-pump-thaw*) três vezes e agitada por 5 minutos para completa dissolução dos reagentes. A reação foi então submetida a um equipamento de fluxo contínuo da Syrris ASIA em que o solvente (DCE) para o bombeamento do fluxo foi previamente degaseificado por 5 min em ultrassom com bexiga de N₂. O reator utilizado foi feito em uma impressora 3D e acoplado com 3,98 m x 0,8 mm de tubo de PTFE. A mistura foi então transferida com o auxílio de uma seringa para um loop de 1,5 mL acoplado a uma bomba injetora e bombeada a um fluxo de 66,6 µL/min para o interior de um reator de 2 mL sob irradiação de duas lâmpadas de LED azul de 440 nm (40W cada) a uma distância de 10 cm do reator com um tempo de residência de 30 minutos. O bruto reacional foi coletado e concentrado sob vácuo. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica com sílica gel e Hexano-AcOEt 9:1 como eluente.



(*anti/anti*)-Fenil((2,4,5)-trifenil-3,4-diidro-2H-pirrol-3-il)metanona (83a)

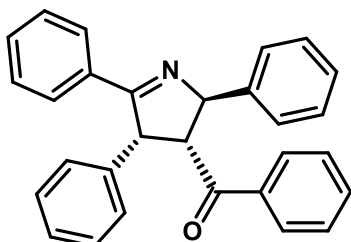


Produto obtido como um óleo amarelo com 41% de rendimento (49,1 mg, 0,12 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.10 (m, 14H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 5.49 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃)

δ: 200.0, 172.3, 142.7, 141.4, 136.5, 133.5, 133.1, 130.5, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7,

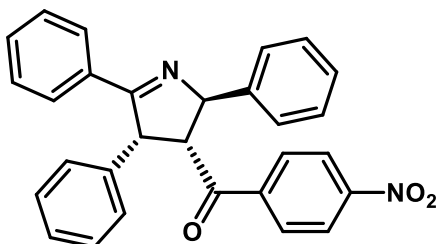
128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.2, 127.0, 78.6, 65.7, 60.3. **HRMS-ES⁺ m/z:** calc. para [C₂₉H₂₃NO + H] 402,1852; observado: 402,1857 (Erro: -1,0 ppm).

(anti/sin)-Fenil((2,4,5)-trifenil-3,4-diidro-2H-pirrol-3-il)metanona (83a')



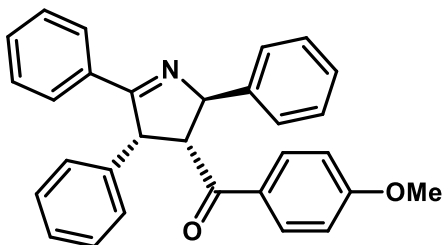
Produto obtido como um sólido branco com 19% de rendimento (22,9 mg, 0,06 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.46 – 7.27 (m, 8H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.08 – 6.99 (m, 3H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 5.98 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 9.4, 6.8 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.6, 175.0, 141.4, 137.3, 137.3, 133.0, 132.9, 130.9, 129.3, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 128.1, 127.7, 127.2, 77.8, 62.5, 56.4. **HRMS-ES⁺ m/z:** calc. para [C₂₉H₂₃NO + H] 402,1852; observado: 402,1854 (Erro: -0,4 ppm).

(anti/sin)-((4-nitrofenil)-(2,4,5)-trifenil-3,4-dihidro-2H-pirrol-3-il)metanona (83b')



Produto obtido como um sólido amarelo com 42% de rendimento (28 mg, 0,06 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.98 (dd, *J* = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 196.8, 174.6, 149.8, 141.8, 140.7, 137.2, 132.5, 131.0, 129.4, 129.0, 129.0, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.0, 123.4, 77.2, 62.6, 56.6. **P.F.:** 202,8 – 204,4°C. **HRMS-ES⁺ m/z:** calc. para [C₂₉H₂₂N₂O₃ + H] 447,1709; observado: 447,1711 (Erro: -0,45 ppm).

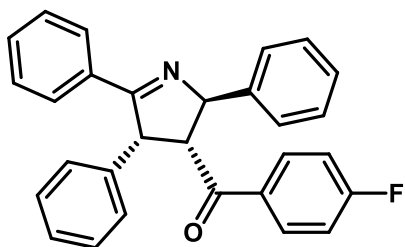
(anti/sin)-((4-metoxifenil)-(2,4,5)-trifenil-3,4-dihidro-2H-pirrol-3-il)metanona (83c')



Produto obtido como um óleo amarelo com 4% de rendimento (2,3 mg, 0,005 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.40 – 7.20 (m, 6H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.00 –

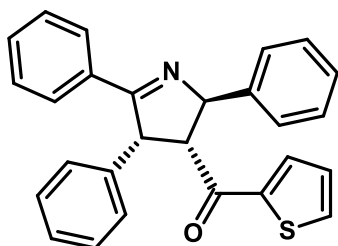
6.93 (m, 2H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 6.75 – 6.65 (m, 2H), 5.92 (dd, $J = 9.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.8, 179.2, 174.7, 163.3, 141.6, 137.5, 133.2, 130.5, 129.1, 128.9, 128.3, 128.0, 128.0, 127.9, 127.5, 127.0, 125.8, 113.4, 78.0, 62.2, 56.4, 55.4. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calc. para $[\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + \text{H}]$ 432,1964; observado: 432,1949 (Erro: 3,47 ppm).

(anti/sin)-((4-fluorofenil)-(2,4,5-trifenil-3,4-dihidro-2H-pirrol-3-il)metanona (83d')



Produto obtido como um sólido branco com 12% de rendimento (7,6 mg, 0,02 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 8H), 7.05 – 7.01 (m, 3H), 6.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 5.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.2, 174.6, 165.5 (d, $J = 255.1$ Hz), 141.3, 137.4, 133.8 (d, $J = 3.1$ Hz), 133.0, 130.8, 130.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.2, 128.9, 128.3, 128.0, 128.0, 128.0, 127.6, 127.1, 115.3 (d, $J = 21.9$ Hz), 77.9, 62.3, 56.5. **$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$** (376 MHz, CDCl_3): -105.3. **P.F.:** 189,0 – 190,4°C. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calc. para $[\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{FNO} + \text{H}]$ 420,1764; observado: 420,1758 (Erro: 1,43 ppm).

(anti/sin)-tiofen-2-il(-2,4,5-trifenil-3,4-dihidro-2H-pirrol-3-il)metanona (83e')

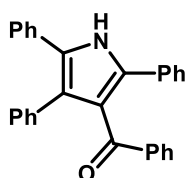


Produto obtido como um sólido marróm com 14% de rendimento (8,3 mg, 0,02 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.32 – 7.12 (m, 10H), 7.04 – 6.98 (m, 3H), 6.92 (dd, $J = 4.8, 4.0$ Hz, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 5.91 (dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.1, 174.6, 144.7, 141.0, 137.4, 133.8, 133.0, 132.0, 130.6, 129.2, 128.9, 128.3, 128.0, 128,0, 128,0, 127.7, 127.6, 127.1, 78.2, 63.5, 56.5. **P.F.:** 192,0 – 193,2°C. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calc. para $[\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NOS} + \text{H}]$ 408,1422; observado: 408,1421 (Erro: 0,25 ppm).

5.11 – Síntese de fenil(2,4,5-trifenil-1H-pirrol-3-il)metanona (85a-g)

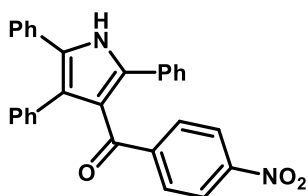
Em um tubo Schlenck foram adicionadas chalcona **56** (0,15 mmol, 0,1 M), azirina **45** (0,23 mmol), mesitil acridínio tetrafluoroborato (4,2 mg, 0,011 mmol, 7 mol%) e DCE anidro (1,5 mL). Nesta mistura foi realizada a desgaseificação (*Freeze-pump-thaw*) três vezes. A reação foi então submetida a um equipamento de fluxo contínuo da Syrris ASIA em que o solvente (DCE) para o bombeamento do fluxo foi previamente degaseificado por 5 min em ultrassom com bexiga de N₂. A mistura foi então transferida com o auxílio de uma seringa para um loop de 1,5 mL acoplado a uma bomba injetora e bombeada a um fluxo de 66,6 µL/min para o interior de um reator de 2 mL sob irradiação de duas lâmpadas de LED azul de 440 nm (40 W cada) a uma distância de 10 cm do reator com um tempo de residência de 30 minutos. O bruto reacional foi coletado e concentrado sob vácuo, solubilizado em tolueno (2 mL), adicionado 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (68,12 mg, 0,3 mmol) e refluxado em tubo selado por 30 min. A mistura reacional foi concentrada e purificada em coluna cromatográfica com sílica gel e Hexano-AcOEt 85:15 como eluente.

fenil(2,4,5-trifenil-1H-pirrol-3-il)metanona (85a)



Produto obtido como um sólido amarelo com 44% de rendimento (28 mg, 0,07mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.56 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 11H), 7.08 – 6.98 (m, 5H). **RMN de ¹³C{¹H}** (100 MHz, CDCl₃) δ: 194.7, 138.7, 134.6, 133.9, 132.2, 132.0, 131.6, 130.4, 129.9, 129.2, 128.7, 128.6, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 126.4, 124.1, 122.3. **P.F.:** 169,5 – 170,6°C. **HRMS-ES⁺ *m/z*:** calc. para [C₂₉H₂₁NO + H] 400,1701; observado: 400,1705 (Erro: -1,0 ppm).

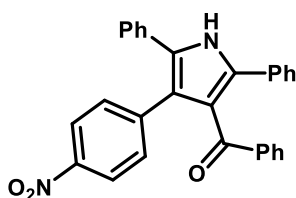
(4-nitrofenil)(2,4,5-trifenil-1H-pirrol-3-il)metanona (85b)



Produto obtido como um sólido laranja com 47% de rendimento (31,3 mg, 0,07 mmol). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.84 (s, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.82 – 7.67 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.17 –

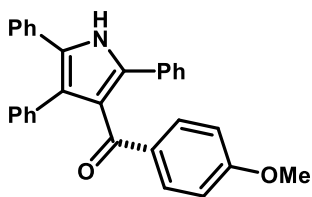
7.06 (m, 5H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.2, 149.3, 143.9, 135.8, 134.2, 131.5, 131.2, 130.6, 130.5, 129.7, 128.7, 128.7, 128.4, 128.2, 128.2, 127.5, 127.4, 126.8, 124.1, 122.8, 121.4. **P.F.:** 145,0 – 145,5°C. **HRMS-ES⁺ m/z:** calc. para $[\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]$ 445,1552; observado: 445,1551 (Erro: 0,22 ppm).

(4-(4-nitrofenil)-2,5-difenil-1H-pirrol-3-il)(fenil)metanona (85c)



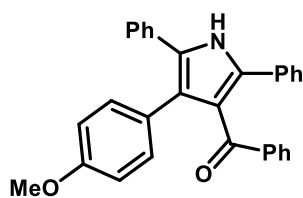
Produto obtido como um sólido amarelo com 40% de rendimento (27 mg, 0,06 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.70 (s, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 6H), 7.19 – 7.12 (m, 5H), 7.08 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 194.0, 146.2, 142.1, 138.4, 135.0, 132.7, 131.1, 131.1, 131.0, 130.6, 129.9, 129.0, 128.7, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 127.8, 123.3, 121.9, 121.8. **P.F.:** 176,0 – 177,5°C. **HRMS-ES⁺ m/z:** calc. para $[\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]$ 445,1552; observado: 445,1556 (Erro:-0,9 ppm).

(4-metoxifenil)(2,4,5-trifenil-1H-pirrol-3-il)metanona (85d)



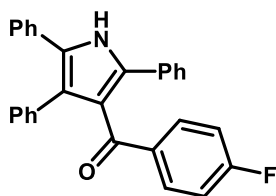
Produto obtido como um sólido amarelo com 12% de rendimento (7,9 mg, 0,02 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (s, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 7H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.09 – 7.00 (m, 3H), 6.63 – 6.55 (m, 2H), 3.66 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 193.6, 163.0, 134.6, 132.7, 132.3, 132.2, 131.7, 131.6, 130.4, 130.3, 128.7, 128.7, 128.0, 127.6, 127.3, 127.2, 127.1, 126.4, 123.8, 122.6, 113.1, 55.3. **P.F.:** 161,8 – 162,7°C. **HRMS-ES⁺ m/z:** calc. para $[\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + \text{H}]$ 430,1807; observado: 430,1804 (Erro: 0,70 ppm).

(4-(4-metoxifenil)-2,5-difenil-1H-pirrol-3-il)(fenil)metanona (85e)



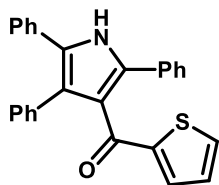
Produto obtido como um óleo laranja com 16% de rendimento (10,2 mg, 0,02 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.46 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 8H), 7.12 – 7.01 (m, 4H), 7.00 – 6.84 (m, 1H), 6.65 – 6.59 (m, 2H), 3.65 (s, 3H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 158.2, 138.7, 133.7, 132.2, 132.2, 131.7, 131.5, 130.5, 130.0, 129.6, 129.1, 128.7, 128.6, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 127.1, 125.8, 123.8, 113.5, 55.1. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calc. para $[\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + \text{H}]$ 430,1807; observado: 430,1809 (Erro: -0,46 ppm).

(4-fluorofenil)(2,4,5-trifenil-1H-pirrol-3-il)metanona (85f)



Produto obtido como um sólido amarelo com 31% de rendimento (19,1 mg, 0,05). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (s, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 8H), 7.12 – 7.01 (m, 5H), 6.75 – 6.68 (m, 2H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 193.1, 165.16 (d, $J = 253.7$ Hz), 135.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 134.5, 134.0, 132.45 (d, $J = 9.3$ Hz), 131.9, 131.5, 130.4, 129.3, 128.7, 128.7, 128.1, 127.9, 127.7, 127.4, 127.2, 126.5, 124.0, 122.0, 114.82 (d, $J = 21.9$ Hz). **RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$** (376 MHz, CDCl_3): -106.5. **P.F.**: 129,1 – 131,4°C. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calc. para $[\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{FNO} + \text{H}]$ 418,1607; observado: 418,1613 (Erro: -1,43 ppm).

(tiofen-2-il)(2,4,5-trifenil-1H-pirrol-3-il)metanona (85g)



Produto obtido como um sólido amarelo com 24% de rendimento (14,9 mg, 0,04 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (s, 1H), 7.42 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 7H), 7.20 – 7.14 (m, 4H), 7.12 – 7.02 (m, 3H), 6.69 (dd, $J = 4.8, 3.9$ Hz, 1H). **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3) δ : 186.7, 145.8, 134.8, 134.4, 133.6, 133.1, 132.0, 131.6, 130.3, 129.3, 128.8, 128.7, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.4, 127.2, 126.5, 123.6, 122.4. **P.F.**: 158,6 – 160,5°C. **HRMS-ES $^+$ m/z** : calc. para $[\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{NOS} + \text{H}]$ 406,1266; observado: 406,1263 (Erro: 0,74 ppm).

6 - Referências Bibliográficas

- 1 MINISTÉRIO DA SAÚDE, "Boletim Epidemiológico: Dia da Malária nas Américas – um panorama da malária no Brasil em 2022 e no primeiro semestre de 2023". *Secr. Vigilância em Saúde e Ambient.*, 55(1–14), 2024.
- 2 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. "Drug Resistance in the Malaria-Endemic World". , 2018. Disponível em: https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/drug_resistance.html. .
- 3 MINISTÉRIO DA SAÚDE. "Ministério da Saúde incorpora medicamento inovador para malária ao SUS". , 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/junho/ministerio-da-saude-incorpora-medicamento-inovador-para-malaria-ao-sus>. .
- 4 MISHRA, M.; SINGH, V.; SINGH, S., "Structural Insights Into Key Plasmodium Proteases as Therapeutic Drug Targets". *Front. Microbiol.*, **10**:394, 2019.
- 5 RATHOD, P. K.; MCERLEAN, T.; LEE, P.-C., "Variations in frequencies of drug resistance in Plasmodium falciparum". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94(17):9389–9393, 1997.
- 6 SCHULZ, F.; GELHAUS, C.; DEGEL, B.; VICIK, R.; HEPPNER, S.; BREUNING, A.; LEIPPE, M.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; SCHIRMEISTER, T., "Screening of Protease Inhibitors as Antiplasmodial Agents. Part I: Aziridines and Epoxides". *ChemMedChem*, 2(8):1214–1224, 2007.
- 7 BAUMANN, M.; BAXENDALE, I. R.; LEY, S. V; NIKBIN, N., "An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals". *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**:442–495, 2011.
- 8 CARUANO, J.; MUCCIOLI, G. G.; ROBIETTE, R., "Biologically active γ -lactams: synthesis and natural sources". *Org. Biomol. Chem.*, 14(43):10134–10156, 2016.
- 9 KONTNIK, R.; CLARDY, J., "Codinaeopsin, an Antimalarial Fungal Polyketide". *Org. Lett.*, 10(18):4149–4151, 2008.
- 10 CORNUT, D.; LEMOINE, H.; KANISHCHEV, O.; OKADA, E.; ALBRIEUX, F.; BEAVOGUI, A. H.; BIENVENU, A.-L.; PICOT, S.; BOUILLON, J.-P.; MÉDEBIELLE, M., "Incorporation of a 3-(2,2,2-Trifluoroethyl)- γ -hydroxy- γ -lactam Motif in the Side Chain of 4-Aminoquinolines. Syntheses and Antimalarial

- Activities". *J. Med. Chem.*, 56(1):73–83, 2013.
- 11 BORAH, B.; DWIVEDI, K. D.; CHOWHAN, L. R., "Recent approaches in the organocatalytic synthesis of pyrroles". *RSC Adv.*, 11(22):13585–13601, 2021.
 - 12 PAPIREDDY, K.; SMILKSTEIN, M.; KELLY, J. X.; SHWETA; SALEM, S. M.; ALHAMADSHEH, M.; HAYNES, S. W.; CHALLIS, G. L.; REYNOLDS, K. A., "Antimalarial Activity of Natural and Synthetic Prodiginines". *J. Med. Chem.*, 54(15):5296–5306, 2011.
 - 13 POSNER, G. H.; PARKER, M. H.; NORTHROP, J.; ELIAS, J. S.; PLOYPRADITH, P.; XIE, S.; SHAPIRO, T. A., "Orally Active, Hydrolytically Stable, Semisynthetic, Antimalarial Trioxanes in the Artemisinin Family". *J. Med. Chem.*, 42(2):300–304, 1999.
 - 14 CARVALHO, R. C. C.; MARTINS, W. A.; SILVA, T. P.; KAISER, C. R.; BASTOS, M. M.; PINHEIRO, L. C. S.; KRETTLI, A. U.; BOECHAT, N., "New pentasubstituted pyrrole hybrid atorvastatin–quinoline derivatives with antiplasmodial activity". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26(8):1881–1884, 2016.
 - 15 SALDÍVAR-GONZÁLEZ, F. I.; LENCI, E.; TRABOCCHI, A.; MEDINA-FRANCO, J. L., "Exploring the chemical space and the bioactivity profile of lactams: a chemoinformatic study". *RSC Adv.*, 9(46):27105–27116, 2019.
 - 16 SCHWARTZ, R. E.; HELMS, G. L.; BOLESSA, E. A.; WILSON, K. E.; GIACOBBE, R. A.; TKACZ, J. S.; BILLS, G. F.; LIESCH, J. M.; ZINK, D. L.; CUROTTO, J. E.; PRAMANIK, B.; ONISHI, J. C., "Pramanicin, a novel antimicrobial agent from a fungal fermentation". *Tetrahedron*, 50(6):1675–1686, 1994.
 - 17 HARRISON, P. H. M.; HUGHES, D. W.; WILLIAM RIDDOCH, R., "The biosynthesis of pramanicin: origin of the carbon skeleton". *Chem. Commun.*, (2):273–274, 1998.
 - 18 ŌMURA, S.; CRUMP, A., "Lactacystin: first-in-class proteasome inhibitor still excelling and an exemplar for future antibiotic research". *J. Antibiot. (Tokyo)*, 72(4):189–201, 2019.
 - 19 TANDA, K.; TOYAO, A.; WATANABE, A.; SAKAMOTO, M.; YAMASAKI, T., "Magnesium-Coordinated Chelation Control in 1,3-Dipolar Cycloaddition of Chiral α -Alkoxyethyl Ether Nitrile Oxide: Application to the Synthesis of (-)/(-)-cis-Clausenamide". *Synlett*, 25(20):2953–2956, 2014.
 - 20 CHU, S.; ZHANG, J., "Recent advances in the study of (-)clausenamide:

- chemistry, biological activities and mechanism of action". *Acta Pharm. Sin. B*, 4(6):417–423, 2014.
- 21 SZULC, B. R.; SIL, B. C.; RUIZ, A.; HILTON, S. T., "A Common Precursor Approach to Structurally Diverse Natural Products: The Synthesis of the Core Structure of (\pm)-Clausenamide and the Total Synthesis of (\pm)-Hyalodendrin". *Eur. J. Org. Chem*, 2015(34):7438–7442, 2015.
- 22 SINGH, G. S.; SUDHEESH, S.; KEROLETSWE, N., "Recent applications of aziridine ring expansion reactions in heterocyclic synthesis". *Arkivoc*, 2018(1):50–113, 2017.
- 23 CHATURVEDI, D.; CHATURVEDI, A.; MISHRA, N.; MISHRA, V., "Efficient, One-Pot, BF₃·OEt₂-Mediated Synthesis of Substituted N-Aryl Lactams". *Synlett*, 23(18):2627–2630, 2012.
- 24 OGIWARA, Y.; UCHIYAMA, T.; SAKAI, N., "Reductive Amination/Cyclization of Keto Acids Using a Hydrosilane for Selective Production of Lactams versus Cyclic Amines by Switching of the Indium Catalyst". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55(5):1864–1867, 2016.
- 25 HU, Z.; ZHU, Y.; FU, Z.; HUANG, W., "Asymmetric Synthesis of Enantioenriched 6-Hydroxyl Butyrolactams Promoted by N-Heterocyclic Carbene". *J. Org. Chem.*, 84(16):10328–10337, 2019.
- 26 ONG, M.; ARNOLD, M.; WALZ, A. W.; WAHL, J. M., "Stereospecific Nitrogen Insertion Using Amino Diphenylphosphinates: An Aza-Baeyer–Villiger Rearrangement". *Org. Lett.*, 24(33):6171–6175, 2022.
- 27 SIETMANN, J.; ONG, M.; MÜCK-LICHTENFELD, C.; DANILIUC, C. G.; WAHL, J. M., "Desymmetrization of Prochiral Cyclobutanones via Nitrogen Insertion: A Concise Route to Chiral γ -Lactams". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60(17):9719–9723, 2021.
- 28 YU, X.; ZHANG, Z.; DONG, G., "Catalytic Enantioselective Synthesis of γ -Lactams with β -Quaternary Centers via Merging of C–C Activation and Sulfonyl Radical Migration". *J. Am. Chem. Soc.*, 144(21):9222–9228, 2022.
- 29 DA SILVA, A.; DOS SANTOS, D.; PAIXÃO, M.; CORRÊA, A., "Stereoselective Multicomponent Reactions in the Synthesis or Transformations of Epoxides and Aziridines". *Molecules*, 24(3):630–653, 2019.
- 30 GHOLAMI, H.; KULSHRESTHA, A.; FAVOR, O. K.; STAPLES, R. J.; BORHAN,

- B., "Total Synthesis of (-)-Salinosporamide A via a Late Stage C–H Insertion". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58(30):10110–10113, 2019.
- 31 HAIDER, V.; KREUZER, V.; TIFFNER, M.; SPINGLER, B.; WASER, M., "Ammonium Salt-Catalyzed Ring-Opening of Aryl-Aziridines with β -Keto Esters". *Eur. J. Org. Chem*, 2020(32):5173–5177, 2020.
- 32 GAO, J.; ZHANG, J.; FANG, S.; FENG, J.; LU, T.; DU, D., "Synergistic N - Heterocyclic Carbene/Palladium-Catalyzed [3 + 2] Annulation of Vinyl Enolates with 1-Tosyl-2-vinylaziridine". *Org. Lett.*, 22(19):7725–7729, 2020.
- 33 WANG, Q.; FAN, T.; SONG, J., "Cooperative Isothiourea/Iridium-Catalyzed Asymmetric Annulation Reactions of Vinyl Aziridines with Pentafluorophenyl Esters". *Org. Lett.*, 25(8):1246–1251, 2023.
- 34 VICERIAT, A.; MARCHAND, I.; CARRET, S.; POISSON, J.-F., "Synthesis of γ -Lactams by Formal Cycloadditions with Ketenes". *Org. Lett.*, 23(7):2449–2454, 2021.
- 35 NAKAGAWA, Y.; YAMAGUCHI, K.; HOSOKAWA, S., "Iodide-Mediated [3 + 2]-Cycloaddition Reaction with N -Tosylaziridines and α,β -Unsaturated Ketones". *J. Org. Chem.*, 86(11):7787–7796, 2021.
- 36 HALL, C. J. J.; MARRIOTT, I. S.; CHRISTENSEN, K. E.; DAY, A. J.; GOUNDRY, W. R. F.; DONOHOE, T. J., "Extension of hydrogen borrowing alkylation reactions for the total synthesis of (-)- γ -lycorane". *Chem. Commun.*, 58(32):4966–4968, 2022.
- 37 SAKHAROV, P. A.; ROSTOVSKII, N. V.; KHLEBNIKOV, A. F.; NOVIKOV, M. S., "Copper(II)-Catalyzed (3+2) Cycloaddition of 2H-Azirines to Six-Membered Cyclic Enols as a Route to Pyrrolo[3,2-c]quinolone, Chromeno[3,4-b]pyrrole, and Naphtho[1,8-ef]indole Scaffolds". *Molecules*, 27(17):5681–5698, 2022.
- 38 FILIPPOV, I. P.; NOVIKOV, M. S.; KHLEBNIKOV, A. F.; ROSTOVSKII, N. V., "One-Pot Synthesis of Multifunctionalized 1-Pyrrolines from 2-Alkyl-2 H -azirines and Diazocarbonyl Compounds". *J. Org. Chem.*, 87(13):8835–8840, 2022.
- 39 SMETANIN, I. A.; AGAFONOVA, A. V.; ROSTOVSKII, N. V.; KHLEBNIKOV, A. F.; YUFIT, D. S.; NOVIKOV, M. S., "Stereoselective assembly of 3,4-epoxypyrrolines via nucleophilic addition induced domino cyclization of 6-halo-1-oxa-4-azahexatrienes". *Org. Chem. Front.*, 7(3):525–530, 2020.
- 40 XIE, F.; SUN, Y.; SONG, H.; DONG, S.; ZHAO, Q.; LIU, J.; MIAO, Y., "Ligand-

and Substrate-Controlled Chemodivergent Pd-Catalyzed Annulations of Cyclic β -Keto Esters with 3-Aryl-2 H -azirines". *Org. Lett.*, 24(1):268–273, 2022.

- 41 XU, F.; ZENG, F.; LUO, W.; ZHANG, S.; HUO, J.; LI, Y., "2H -Azirines: Recent Progress in Synthesis and Applications". *Eur. J. Org. Chem.*, :e202301292, 2024.
- 42 GUO, H.; WANG, H.; ZHAO, H.; ZHANG, D., "Visible light-promoted synthesis of 4,6 a -dihydropyrrolo[3,4- c]pyrrole-1,3(2 H ,3 aH)-diones via [3+2] cycloaddition reaction of 2 H -azirines with maleimides". *New J. Chem.*, 47(12):5634–5638, 2023.
- 43 KARKI, B. S.; DEVI, L.; POKHRIYAL, A.; KANT, R.; RASTOGI, N., "Visible Light-Induced, Metal-Free Denitrative [3+2] Cycloaddition for Trisubstituted Pyrrole Synthesis". *Chem. Asian J.*, 14(24):4793–4797, 2019.
- 44 DEVI, L.; MISHRA, P.; POKHRIYAL, A.; RASTOGI, N., "Organo-photocatalytic Synthesis of Functionalized Pyrroles from 2H-Azirines and α -Substituted Nitroalkenes". *SynOpen*, 06(03):198–207, 2022.
- 45 XUAN, J.; XIA, X.-D.; ZENG, T.-T.; FENG, Z.-J.; CHEN, J.-R.; LU, L.-Q.; XIAO, W.-J., "Visible-Light-Induced Formal [3+2] Cycloaddition for Pyrrole Synthesis under Metal-Free Conditions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 126(22):5759–5762, 2014.
- 46 WANG, L.; LIU, C.; LI, L.; WANG, X.; SUN, R.; ZHOU, M.; WANG, H., "Visible-Light-Promoted [3 + 2] Cycloaddition of 2H-Azirines with Quinones: Access to Substituted Benzo[f]isoindole-4,9-diones". *Chin. J. Chem.*, 40(6):719–724, 2022.
- 47 POKHRIYAL, A.; SINGH KARKI, B.; KANT, R.; RASTOGI, N., "Redox-Neutral 1,3-Dipolar Cycloaddition of 2 H -Azirines with 2,4,6-Triarylpyrylium Salts under Visible Light Irradiation". *J. Org. Chem.*, 86(6):4661–4670, 2021.
- 48 CIAMICIAN, G., "The Photochemistry of the Future". *Science*, 36(926):385–394, 1912.
- 49 RAVELLI, D.; DONDI, D.; FAGNONI, M.; ALBINI, A., "Photocatalysis. A multi-faceted concept for green chemistry". *Chem. Soc. Rev.*, 38(7):1999–2011, 2009.
- 50 LIMA, C. G. S.; DE M. LIMA, T.; DUARTE, M.; JURBERG, I. D.; PAIXÃO, M. W., "Organic Synthesis Enabled by Light-Irradiation of EDA Complexes: Theoretical Background and Synthetic Applications". *ACS Catal.*, 6(3):1389–1407, 2016.
- 51 LI, L.; MU, X.; LIU, W.; WANG, Y.; MI, Z.; LI, C.-J., "Simple and Clean

- Photoinduced Aromatic Trifluoromethylation Reaction". *J. Am. Chem. Soc.*, 138(18):5809–5812, 2016.
- 52 EDWARDS, A. C.; GEIST, A.; MÜLLICH, U.; SHARRAD, C. A.; PRITCHARD, R. G.; WHITEHEAD, R. C.; HARWOOD, L. M., "Transition metal-free, visible-light mediated synthesis of 1,10-phenanthroline derived ligand systems". *Chem. Commun.*, 53(58):8160–8163, 2017.
- 53 LIU, W.; YANG, X.; ZHOU, Z.-Z.; LI, C.-J., "Simple and Clean Photo-induced Methylation of Heteroarenes with MeOH". *Chem*, 2(5):688–702, 2017.
- 54 LIU, W.; LI, C.-J., "Recent Synthetic Applications of Catalyst-Free Photochemistry". *Synlett*, 28(20):2714–2754, 2017.
- 55 JIANG, C.; CHEN, W.; ZHENG, W.-H.; LU, H., "Advances in asymmetric visible-light photocatalysis, 2015–2019". *Org. Biomol. Chem.*, 17(38):8673–8689, 2019.
- 56 KÖNIG, B., "Chemical Photocatalysis". *Chem. Photocatal.*, :512p, 2020.
- 57 IUPAC, IUPAC. "photocatalysis". In: THE IUPAC COMPENDIUM OF CHEMICAL TERMINOLOGY. 2014. Research Triangle Park, NC: International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), *E-book*. Disponível em: <https://goldbook.iupac.org/terms/view/P04580>.
- 58 ROMERO, N. A.; NICEWICZ, D. A., "Organic Photoredox Catalysis". *Chem. Rev.*, 116(17):10075–10166, 2016.
- 59 PRIER, C. K.; RANKIC, D. A.; MACMILLAN, D. W. C., "Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis". *Chem. Rev.*, 113(7):5322–5363, 2013.
- 60 SHAW, M. H.; TWILTON, J.; MACMILLAN, D. W. C., "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry". *J. Org. Chem.*, 81(16):6898–6926, 2016.
- 61 RIGOTTI, T.; CASADO-SÁNCHEZ, A.; CABRERA, S.; PÉREZ-RUIZ, R.; LIRAS, M.; DE LA PEÑA O'SHEA, V. A.; ALEMÁN, J., "A Bifunctional Photoaminocatalyst for the Alkylation of Aldehydes: Design, Analysis, and Mechanistic Studies". *ACS Catal.*, 8(7):5928–5940, 2018.
- 62 SIDERI, I. K.; VOUTYRITSA, E.; KOKOTOS, C. G., "Photoorganocatalysis, small organic molecules and light in the service of organic synthesis: the awakening of a sleeping giant". *Org. Biomol. Chem.*, 16(25):4596–4614, 2018.

- 63 MARZO, L.; PAGIRE, S. K.; REISER, O.; KÖNIG, B., "Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis?". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57(32):10034–10072, 2018.
- 64 CAPALDO, L.; RAVELLI, D., "Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis". *Eur. J. Org. Chem.*, 2017(15):2056–2071, 2017.
- 65 CAMBIÉ, D.; BOTTECCHIA, C.; STRAATHOF, N. J. W.; HESSEL, V.; NOËL, T., "Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment". *Chem. Rev.*, 116(17):10276–10341, 2016.
- 66 KNOWLES, J. P.; ELLIOTT, L. D.; BOOKER-MILBURN, K. I., "Flow photochemistry: Old light through new windows". *Beilstein J. Org. Chem.*, 8:2025–2052, 2012.
- 67 POLITANO, F.; OKSDATH-MANSILLA, G., "Light on the Horizon: Current Research and Future Perspectives in Flow Photochemistry". *Org. Process Res. Dev.*, 22(9):1045–1062, 2018.
- 68 MONTEIRO, J. L., MONTEIRO, J. L. "SÍNTESE EM BATELADA OU FLUXO CONTÍNUO DE COMPOSTOS N- E O-HETEROCÍCLICOS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA FRENTE A ENZIMA ACETILCOLINESTERASE". São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2017. Tese de doutorado, 303 p.,
- 69 PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEBERGER, P. H., "The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry". *Chem. Rev.*, 117(18):11796–11893, 2017.
- 70 CHARASCHANYA, M.; BOGDAN, A. R.; WANG, Y.; DJURIC, S. W., "Nucleophilic aromatic substitution of heterocycles using a high-temperature and high-pressure flow reactor". *Tetrahedron Lett.*, 57(9):1035–1039, 2016.
- 71 FRANCO, M. S.; SILVA, R. C.; ROSA, G. H. S.; FLORES, L. M.; DE OLIVEIRA, K. T.; DE ASSIS, F. F., "Synthesis of the Brivaracetam Employing Asymmetric Photocatalysis and Continuous Flow Conditions". *ACS Omega*, 8(25):23008–23016, 2023.
- 72 SAHA, A.; SEN, C.; GUIN, S.; DAS, C.; MAITI, Debajit; SEN, S.; MAITI, Debabrata, "Photoinduced [3+2] Cycloaddition of Carbenes and Nitriles: A Versatile Approach to Oxazole Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 62(48):e202308916, 2023.

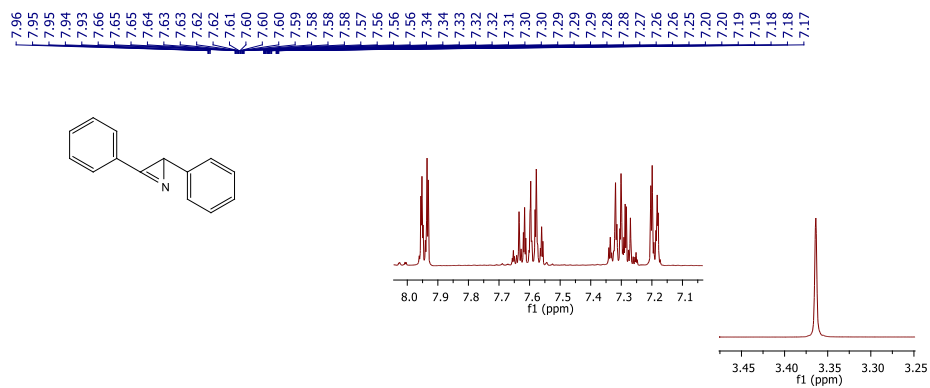
- 73 MARTELLI, L. S. R.; VIEIRA, L. C. C.; PAIXÃO, M. W.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; DE SOUZA, J. O.; AGUIAR, A. C. C.; OLIVA, G.; GUIDO, R. V. C.; CORRÊA, A. G., "Organocatalytic asymmetric vinylogous 1,4-addition of α,α -Dicyanoolefins to chalcones under a bio-based reaction media: Discovery of new Michael adducts with antiplasmodial activity". *Tetrahedron*, 75(25):3530–3542, 2019.
- 74 DEOBALD, A. M., DEOBALD, A. M. "Síntese de Organocatalisadores em Reações de Epoxidação Assimétrica Visando Síntese de Compostos Bioativos". São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2013. Tese de doutorado, 230 p.,
- 75 WANG, J.; LAO, J.; LI, X.; LU, R.; MIAO, H.; YAN, M., "Efficient Aziridination of α,β -Unsaturated Ketones with O-(2,4-Dinitrophenyl)-hydroxylamine". *Synth. Commun.*, 42(11):1577–1584, 2012.
- 76 ARMSTRONG, A.; PULLIN, R.; SCUTT, J., "Tertiary Amine Promoted Aziridination: Preparation of NH-Aziridines from Aliphatic α,β -Unsaturated Ketones". *Synlett*, 27(01):151–155, 2015.
- 77 ASHITHA, K. T.; VINAYA, P. P.; KRISHNA, A.; VINCENT, D. C.; JALAJA, R.; VARUGHESE, S.; BALAPPA SOMAPPA, S., "I²/TBHP mediated diastereoselective synthesis of spiroaziridines". *Org. Biomol. Chem.*, 18(8):1588–1593, 2020.
- 78 MA; DU, D.-M.; XU, "Rational Tuning Chelate Size of Bis-Oxazoline Ligands to Improve Enantioselectivity in the Asymmetric Aziridination of Chalcones". *J. Org. Chem.*, 70(24):10155–10158, 2005.
- 79 HIROYASU SUGIHARA, KAZUHIRO DAIKAI, XIU LAN JIN, HIROSHI FURUNO, J. I., "Catalytic conversion of conjugated enones into optically active α -keto aziridines using chiral rare earth metal complexes". *Tetrahedron Lett.*, 43(15):2735–2739, 2002.
- 80 DEGENNARO, L.; TRINCHERA, P.; LUISI, R., "Recent Advances in the Stereoselective Synthesis of Aziridines". *Chem. Rev.*, 114(16):7881–7929, 2014.
- 81 ARMSTRONG, A.; PULLIN, R. D. C.; JENNER, C. R.; FOO, K.; WHITE, A. J. P.; SCUTT, J. N., "Tertiary amine-promoted enone aziridination: investigations into factors influencing enantioselective induction". *Tetrahedron: Asymmetry*, 25(1):74–86, 2014.
- 82 CRUZ, D. C.; SÁNCHEZ-MURCIA, P. A.; JØRGENSEN, K. A., "Formal

- asymmetric enone aminohydroxylation: organocatalytic one-pot synthesis of 4,5-disubstituted oxazolidinones". *Chem. Commun.*, 48(49):6112–6114, 2012.
- 83 PESCIAIOLI, F.; DE VINCENTIIS, F.; GALZERANO, P.; BENCIVENNI, G.; BARTOLI, G.; MAZZANTI, A.; MELCHIORRE, P., "Organocatalytic Asymmetric Aziridination of Enones". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47(45):8703–8706, 2008.
- 84 ANDRESINI, M.; DEGANNARO, L.; LUISI, R., "A sustainable strategy for the straightforward preparation of 2 H -azirines and highly functionalized NH -aziridines from vinyl azides using a single solvent flow-batch approach". *Beilstein J. Org. Chem.*, **17**:203–209, 2021.
- 85 WANG, Y.; LEI, X.; TANG, Y., "Rh(II)-catalyzed cycloadditions of 1-tosyl 1,2,3-triazoles with 2H-azirines: switchable reactivity of Rh-azavinylcarbene as [2C]- or aza-[3C]-synthon". *Chem. Commun.*, 51(21):4507–4510, 2015.
- 86 VIEIRA, L. C. C.; MATSUO, B. T.; MARTELLI, L. S. R.; GALL, M.; PAIXÃO, M. W.; CORRÊA, A. G., "Asymmetric synthesis of new γ -butenolides via organocatalyzed epoxidation of chalcones". *Org. Biomol. Chem.*, 15(29):6098–6103, 2017.
- 87 SENGOKU, T.; KOKUBO, K.; SAKAMOTO, M.; TAKAHASHI, M.; YODA, H., "Iridium-catalysed amide allylation of α -iminoamide: highly enantioselective synthesis of amide functionalised α -methylene- γ -butyrolactams". *Org. Biomol. Chem.*, 15(2):320–323, 2017.
- 88 SMITH, K.; EL-HITI, G. A.; HEGAZY, A. S.; KARIUKI, B., "A simple and convenient one-pot synthesis of substituted isoindolin-1-ones via lithiation, substitution and cyclization of N' -benzyl- N,N -dimethylureas". *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**:1219–1227, 2011.
- 89 JÖRG HELLERHANS-PETER GERLACHHANS DE VRIES, JÖRG HELLERHANS-PETER GERLACHHANS DE VRIES. "Method for producing and purifying sodium hydride". WO/2003/016214. Concessão: 2002.
- 90 ZHANG, L.; ZHOU, Y.; YU, X., "Suzuki-Miyaura Coupling Based Enantioselective Synthesis of (+)-epi- Clausenamide and the Enantiomer of Its 3-Deoxy Analogue". *Synlett*, 23(08):1217–1220, 2012.
- 91 MARTELLI, L. S. R.; DA SILVA, O. A. M.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; CORRÊA, A. G., "One-pot synthesis of γ -lactams from ketoaziridines". *Org. Biomol. Chem.*, 21(46):9128–9132, 2023.

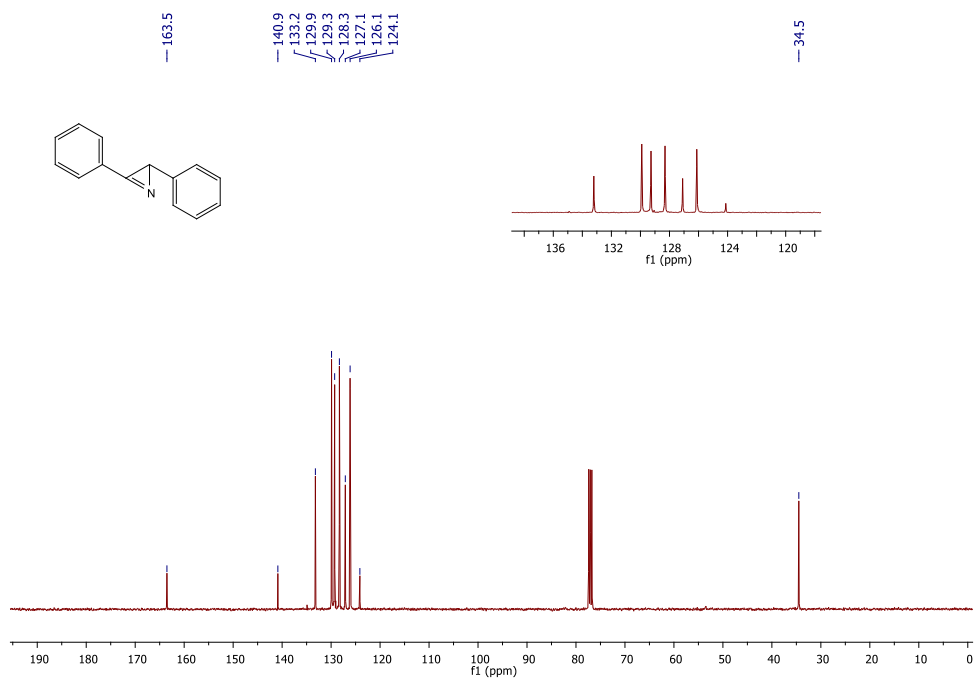
- 92 LEE, G. A., "Photochemical transformations of chalcone oxides". *J. Org. Chem.*, 43(21):4256–4258, 1978.
- 93 ZENG, T.-T.; XUAN, J.; DING, W.; WANG, K.; LU, L.-Q.; XIAO, W.-J., "[3 + 2] Cycloaddition/Oxidative Aromatization Sequence via Photoredox Catalysis: One-Pot Synthesis of Oxazoles from 2 H -Azirines and Aldehydes". *Org. Lett.*, 17(16):4070–4073, 2015.
- 94 DALAL, A.; KHANNA, R.; BERAR, U.; KAMBOJ, R. C., "Photochemistry of aroyloxiranes: Substituent effect on oxepinones and hydroxyalkenones formation". *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, **329**:238–245, 2016.
- 95 GAO, M.; RUIZ, J. M.; JIMENEZ, E.; LO, A.; LACONSAY, C. J.; FETTINGER, J. C.; TANTILLO, D. J.; SHAW, J. T., "Catalytic generation of ortho -quinone dimethides via donor/donor rhodium carbenes". *Chem. Sci.*, 14(23):6443–6448, 2023.
- 96 KITAMURA, M.; FUJIMURA, R.; NISHIMURA, T.; TAKAHASHI, S.; SHIMOOKA, H.; OKAUCHI, T., "PdBr₂ -Catalyzed Acetal Formation of Carbonyl Compounds Using Diazophenanthrenequinone: Utility of 9,10-Phenanthrenedioxyacetal". *Eur. J. Org. Chem.*, 2020(33):5319–5322, 2020.
- 97 ALFONZO, E.; ALFONSO, F. S.; BEELER, A. B., "Redesign of a Pyrylium Photoredox Catalyst and Its Application to the Generation of Carbonyl Ylides". *Org. Lett.*, 19(11):2989–2992, 2017.
- 98 MAZZARELLA, D.; BORTOLATO, T.; PELOSI, G.; DELL'AMICO, L., "Photocatalytic (3 + 2) dipolar cycloadditions of aziridines driven by visible-light". *Chem. Sci.*, 15(1):271–277, 2024.
- 99 ROMERO, E.; OUESLATI, S.; BENCHEKROUN, M.; D'HOLLANDER, A. C. A.; VENTRE, S.; VIJAYAKUMAR, K.; MINARD, C.; EXILIE, C.; TLILI, L.; RETAILLEAU, P.; ZAVALA, A.; ELISÉE, E.; SELWA, E.; NGUYEN, L. A.; PRUVOST, A.; NAAS, T.; IORGA, B. I.; DODD, R. H.; CARIOU, K., "Azetidiniamines as a novel series of non-covalent broad-spectrum inhibitors of β -lactamases with submicromolar activities against carbapenemases KPC-2 (class A), NDM-1 (class B) and OXA-48 (class D)". *Eur. J. Med. Chem.*, **219**:113418, 2021.
- 100 GUO, Z.-W.; HUANG, X.; MAO, J.-M.; ZHU, W.-D.; XIE, J.-W., "Diastereoselective synthesis of polysubstituted Δ^1 -pyrroline derivatives from in situ generated nitrile ylides". *RSC Adv.*, 3(47):25103–25109, 2013.

- 101 KOBAYASHI, T.; NITTA, M., "The Reaction of (Z)-2-(3-Oxo-1-propenyl)-2 H - azirine Derivative with Molybdenum Carbonyl Complexes". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58(3):1057–1058, 1985.
- 102 BELLAMY, F., "Novel type of transformation of a 2H-azirine in the presence of Fe₂(CO)₉". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (22):998–999, 1978.
- 103 ZHAO, M.-N.; NING, G.-W.; YANG, D.-S.; GAO, P.; FAN, M.-J.; ZHAO, L.-F., "Nickel-catalyzed formal [3 + 2]-cycloaddition of 2H-azirines with 1,3-dicarbonyl compounds for the synthesis of pyrroles". *Tetrahedron Lett.*, 61(38):152319–152322, 2020.
- 104 IDDUM, S.; YANG, D. Y.; LIOU, T. J., "Diastereoselective Synthesis of Polysubstituted Pyrrolidines/Dihydropyrroles: Photochemical Properties of Polysubstituted Pyrroles". *Asian J. Org. Chem.*, 10(10):2663–2669, 2021.
- 105 WORLD HEALTH ORGANIZATION, "Malaria". 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
- 106 PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L., PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals". 3rd. ed. 1988. Oxford: Pergamon Press,
- 107 DEOBALD, A. M.; CORRÊA, A. G.; RIVERA, D. G.; PAIXÃO, M. W., "Organocatalytic asymmetric epoxidation and tandem epoxidation/Passerini reaction under eco-friendly reaction conditions". *Org. Biomol. Chem.*, 10(38):7681, 2012.
- 108 SONG, X.; YAN, R.-J.; DU, W.; CHEN, Y.-C., "Asymmetric Dearomative Cascade Multiple Functionalizations of Activated N -Alkylpyridinium and N -Alkylquinolinium Salts". *Org. Lett.*, 22(19):7617–7621, 2020.

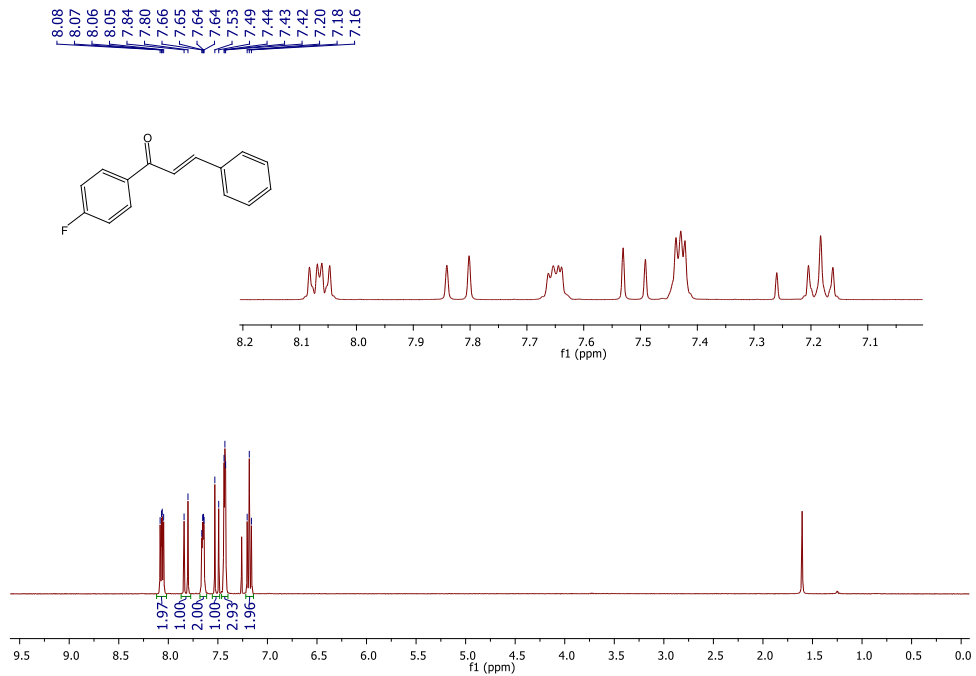
Anexo 1: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , DEPT, HSQC, HMBC, IV e cromatogramas



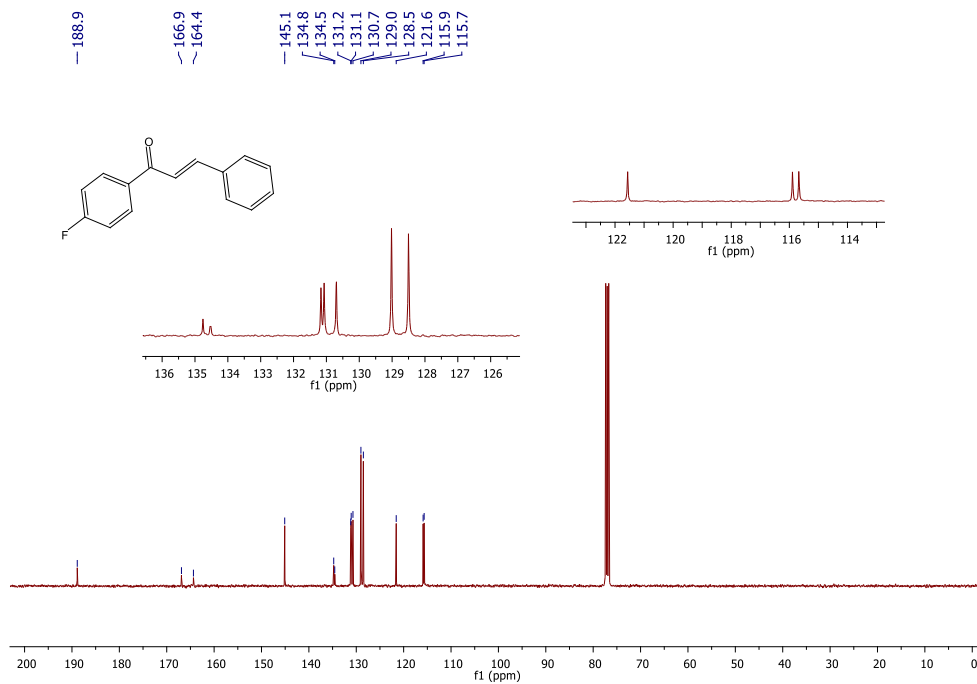
Espectro de RMN de ^1H do composto **45** em CDCl_3 , a 400 MHz.



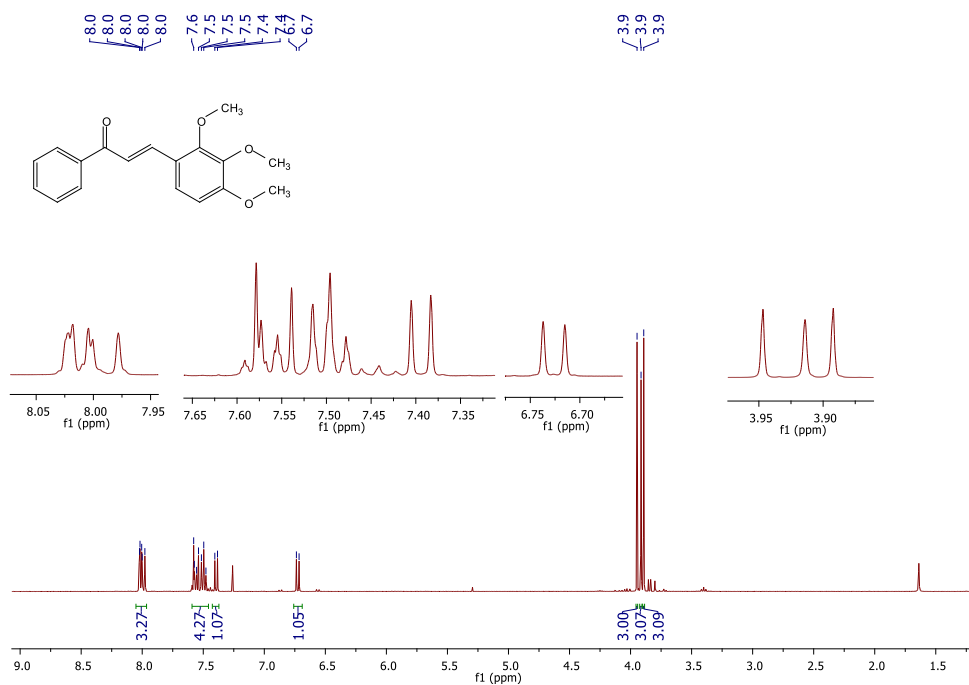
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **45** em CDCl_3 , a 100 MHz.



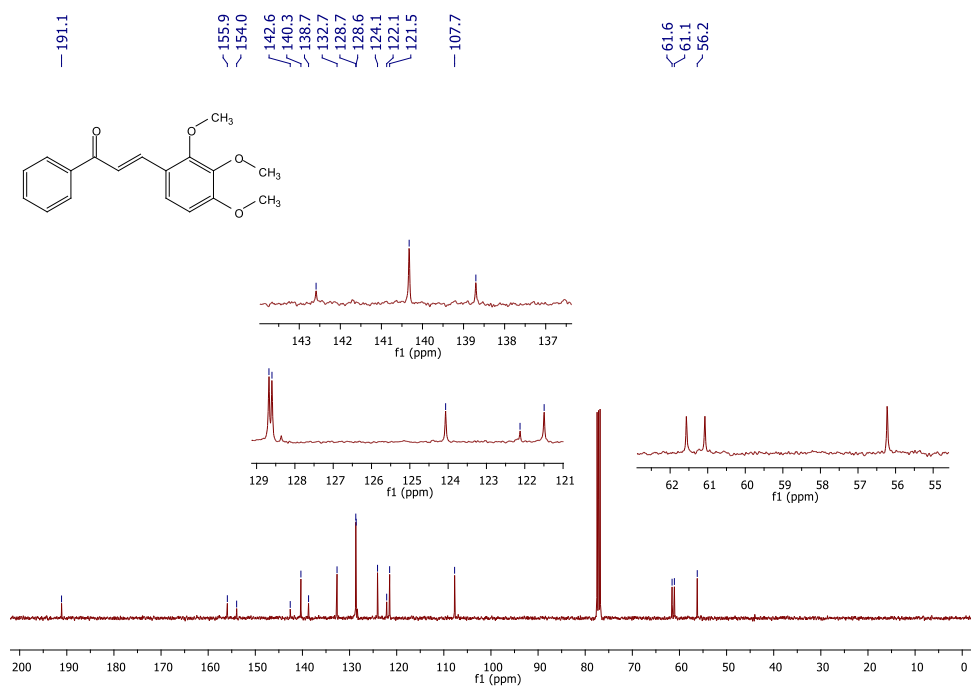
Espectro de RMN de ^1H do composto **66d** em CDCl_3 , a 400 MHz.



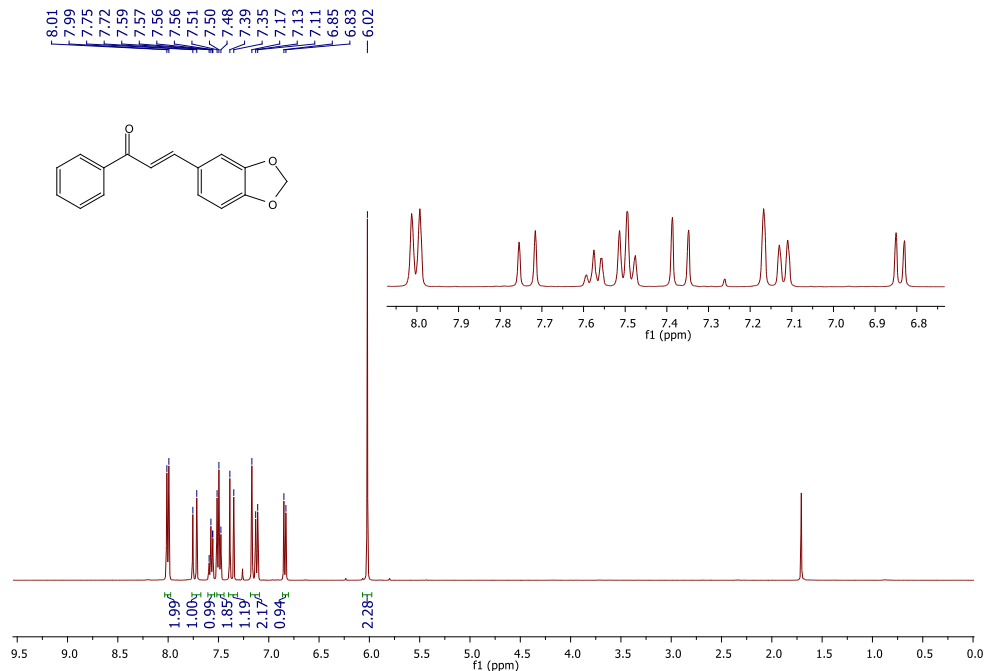
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **66d** em CDCl_3 , a 100 MHz.



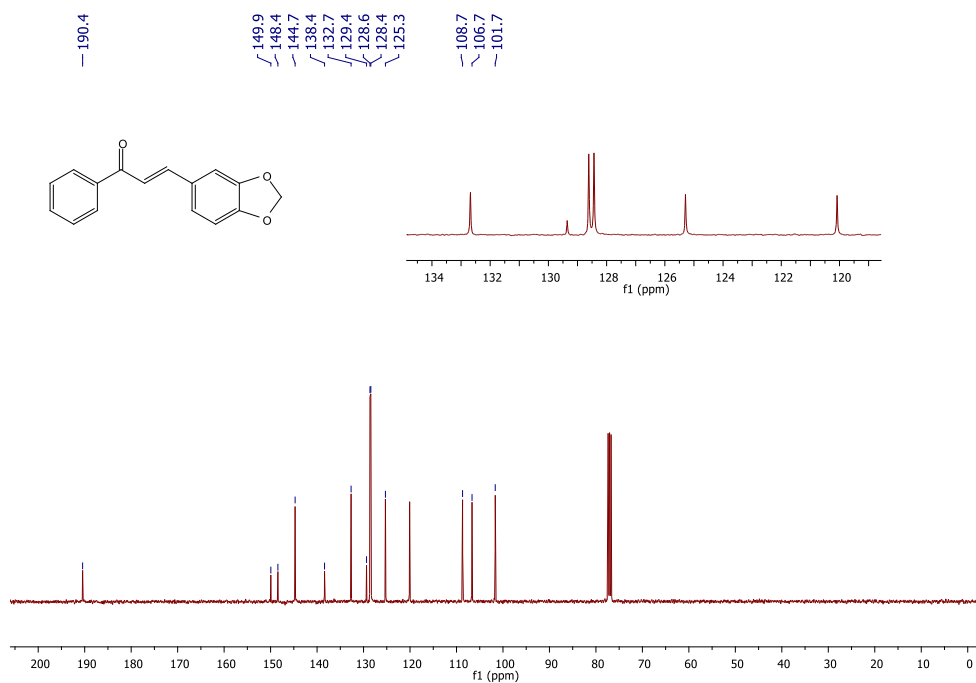
Espectro de RMN de ^1H do composto **66i** em CDCl_3 , a 400 MHz.



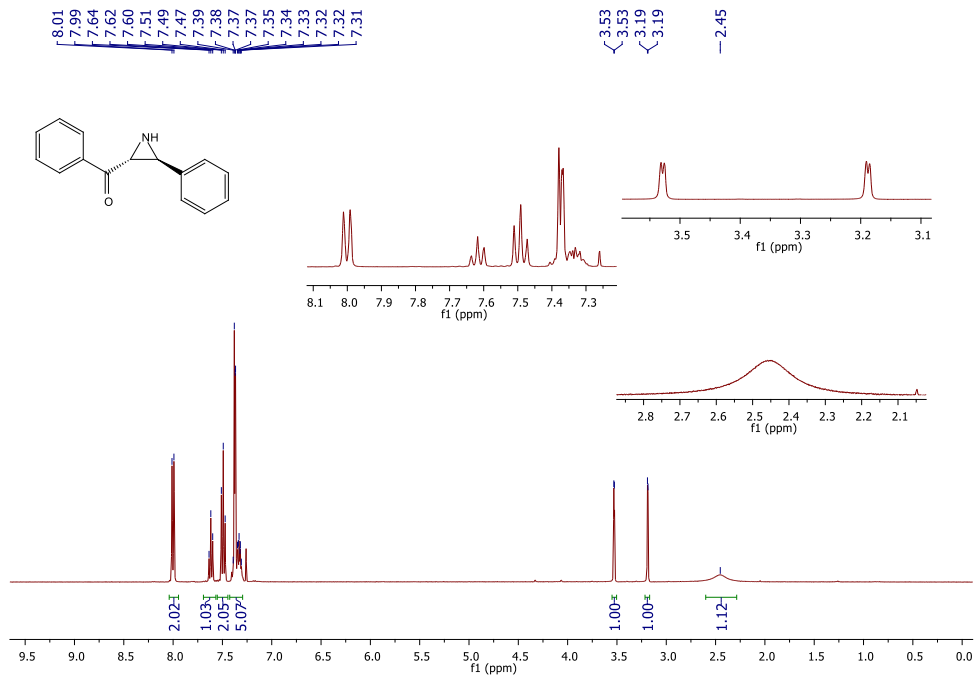
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **66i** em CDCl_3 , a 100 MHz.



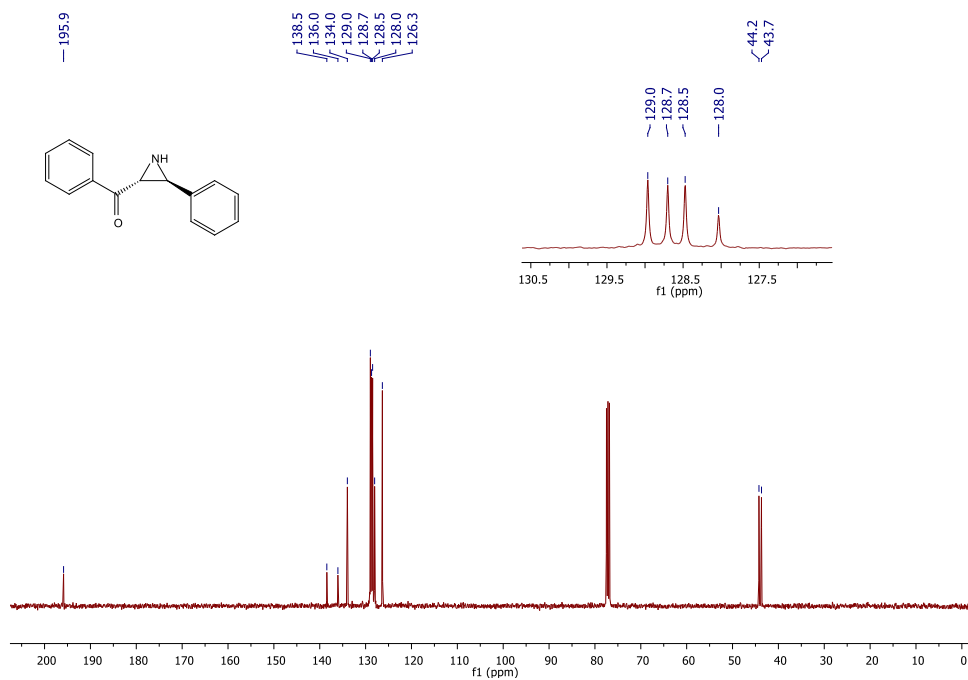
Espectro de RMN de ¹H do composto 66j em CDCl₃, a 400 MHz.



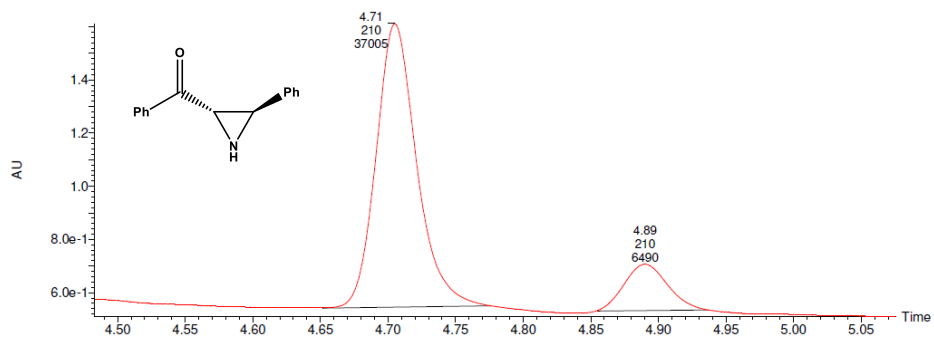
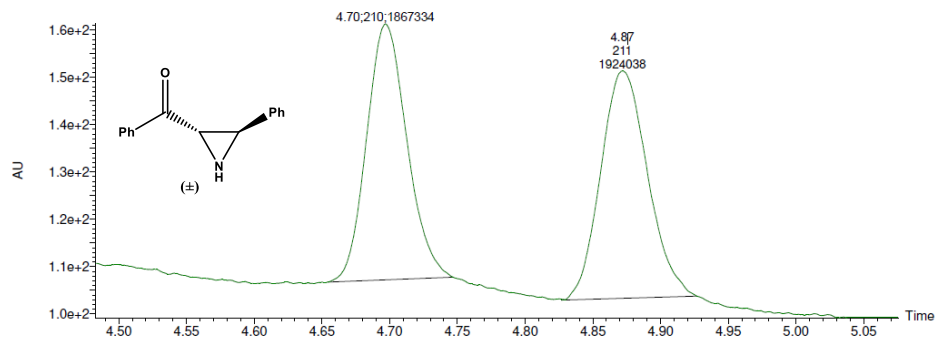
Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto 66j em CDCl₃, a 100 MHz.



Espectro de RMN de ^1H do composto **67a** em CDCl_3 , a 400 MHz.

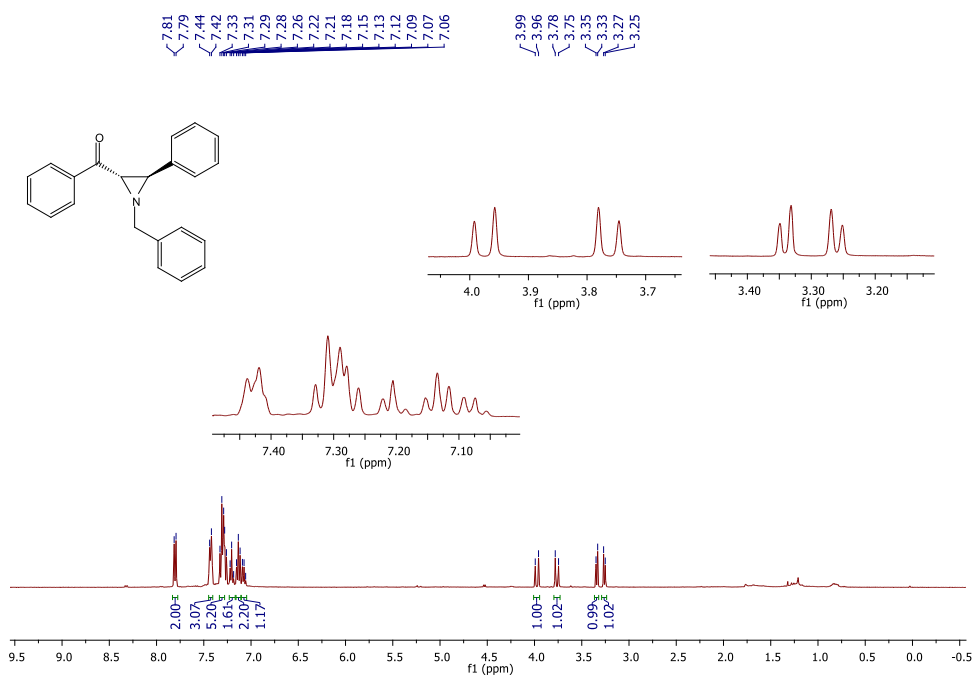


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67a** em CDCl_3 , a 100 MHz.

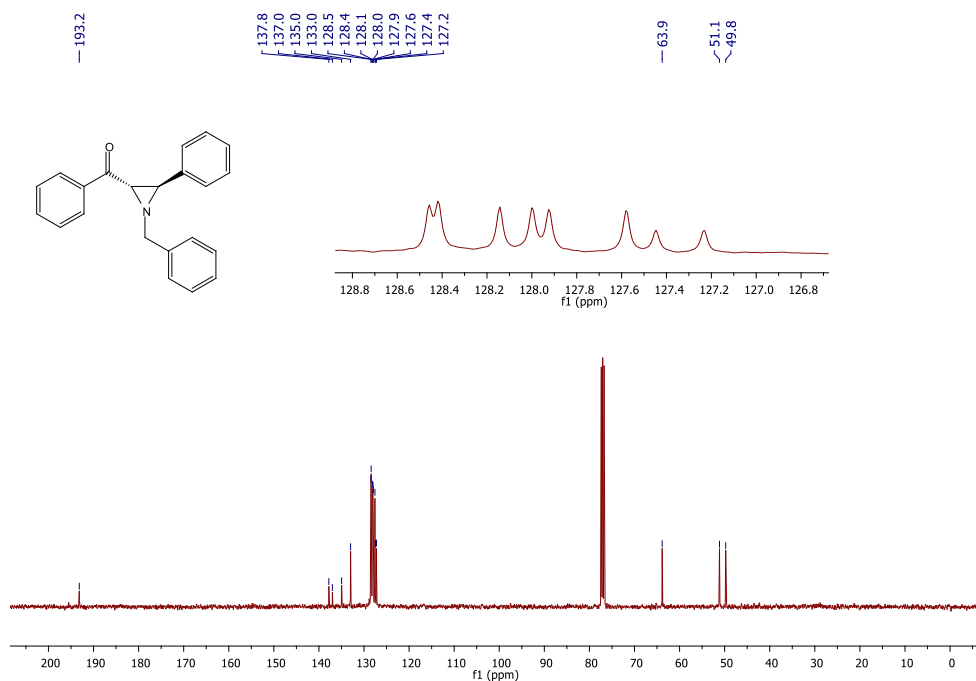


	Tempo de retenção	Área	% Área
1	4,71	37005,01	85,08
2	4,89	6490,07	14,92

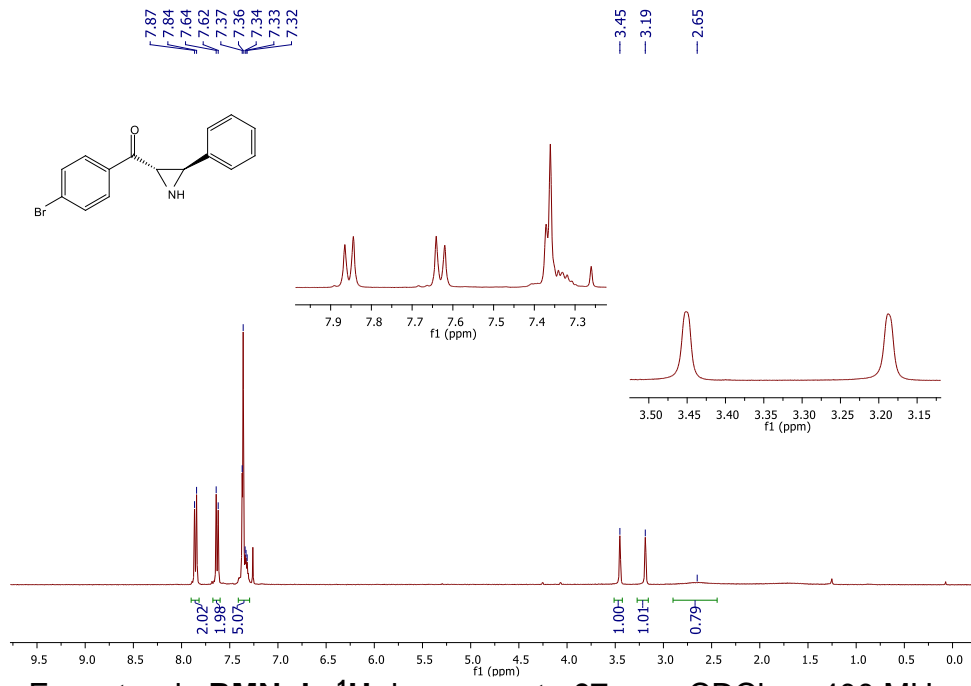
Cromatograma do composto **(2S,3R)-67a** obtido via UPC².



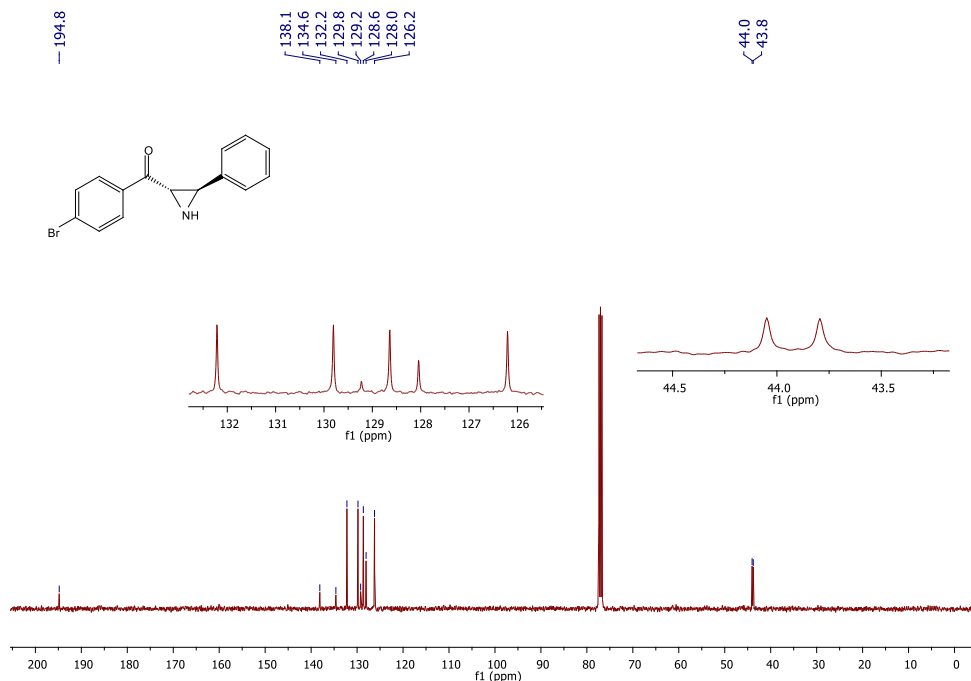
Espectro de RMN de ^1H do composto **67b** em CDCl_3 , a 400 MHz.



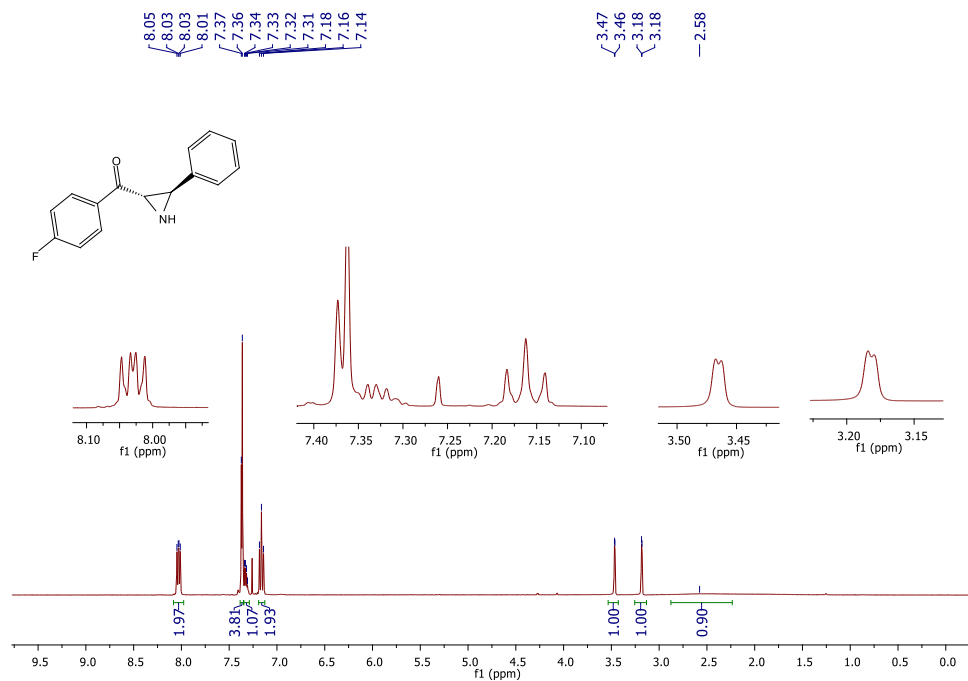
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67b** em CDCl_3 , a 100 MHz.



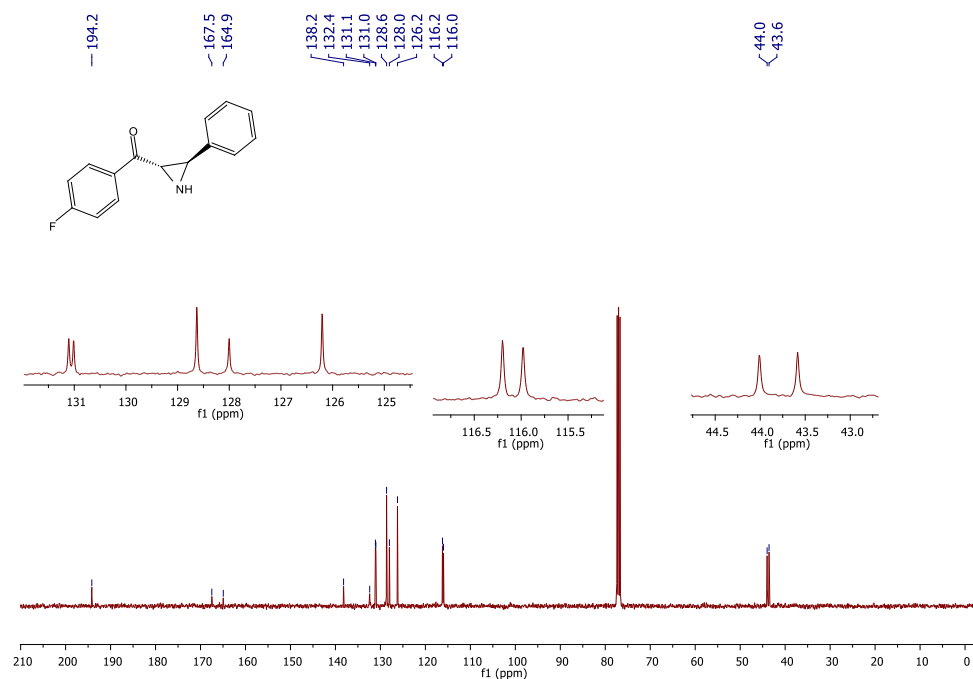
Espectro de RMN de ¹H do composto **67c** em CDCl₃, a 400 MHz.



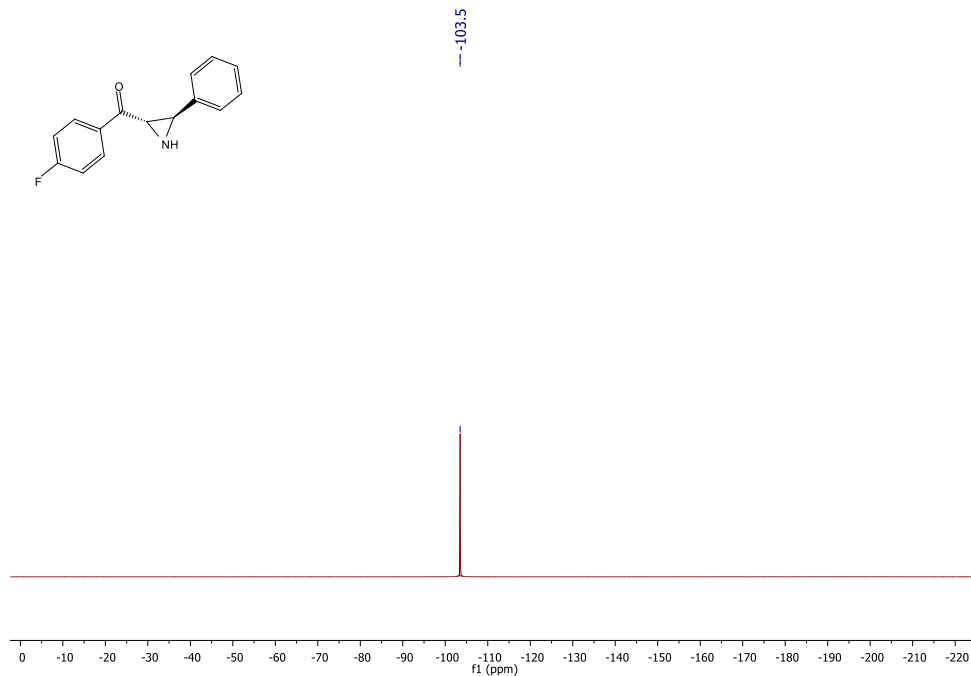
Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **67c** em CDCl₃, a 100 MHz.



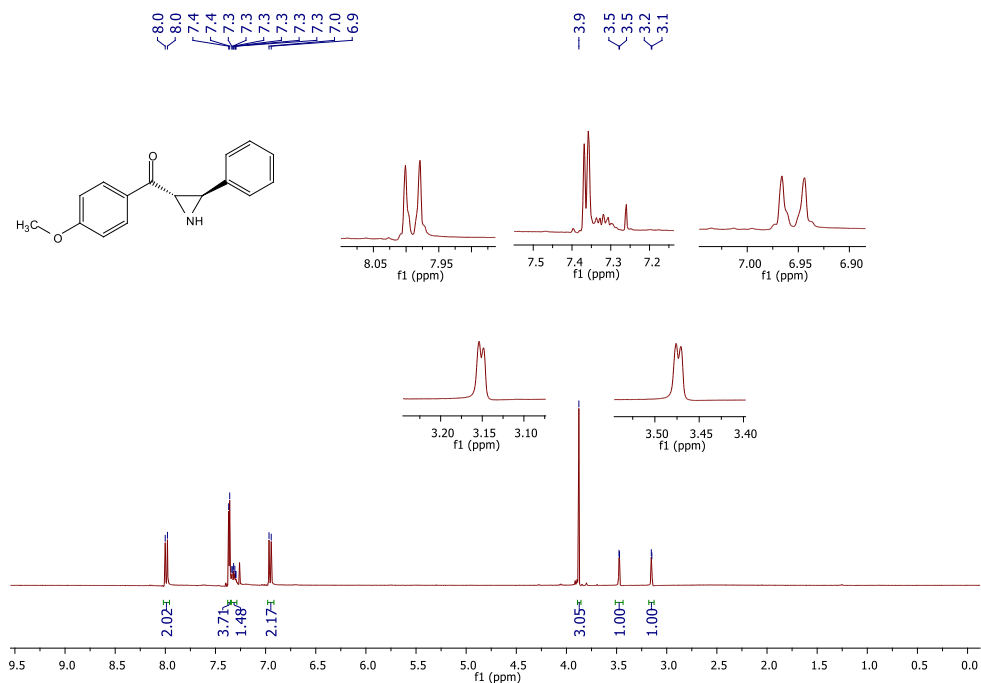
Espectro de RMN de ^1H do composto **67d** em CDCl_3 , a 400 MHz.



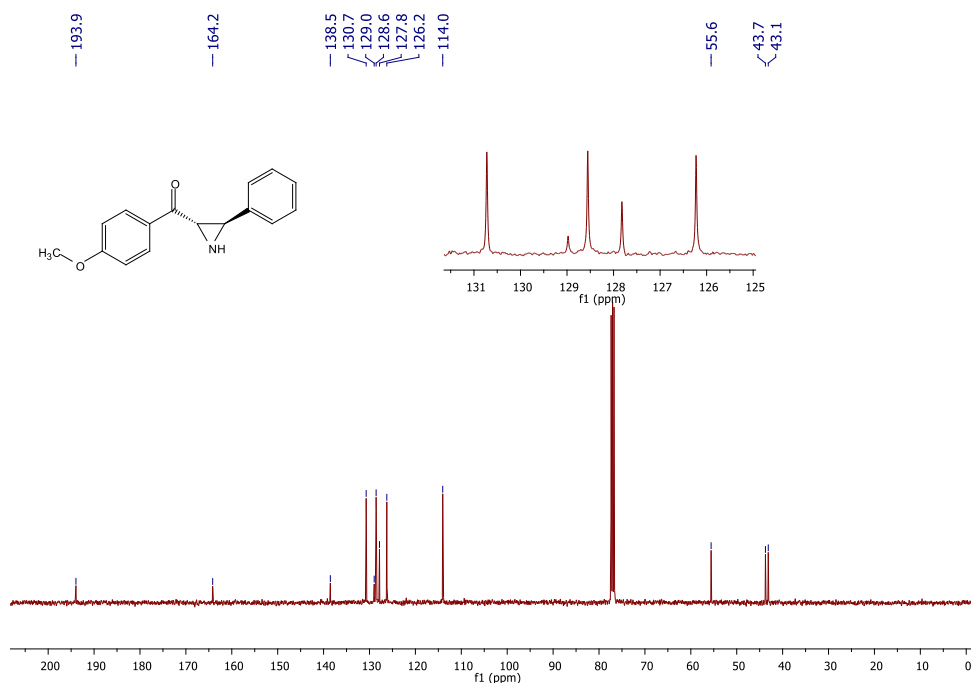
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67d** em CDCl_3 , a 100 MHz.



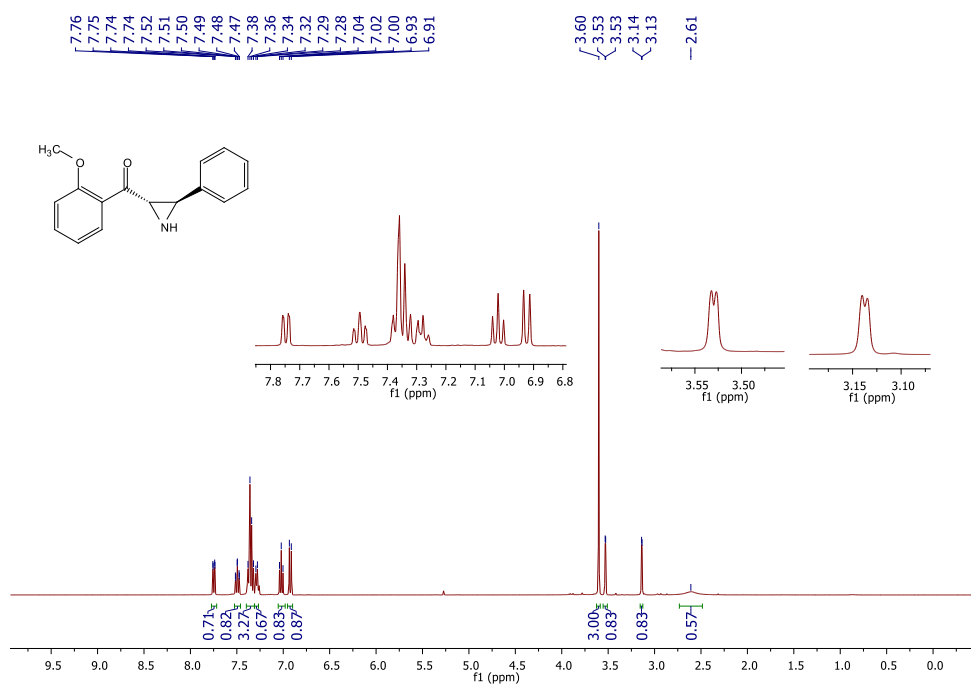
Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto **67d** em CDCl_3 , a 376 MHz.



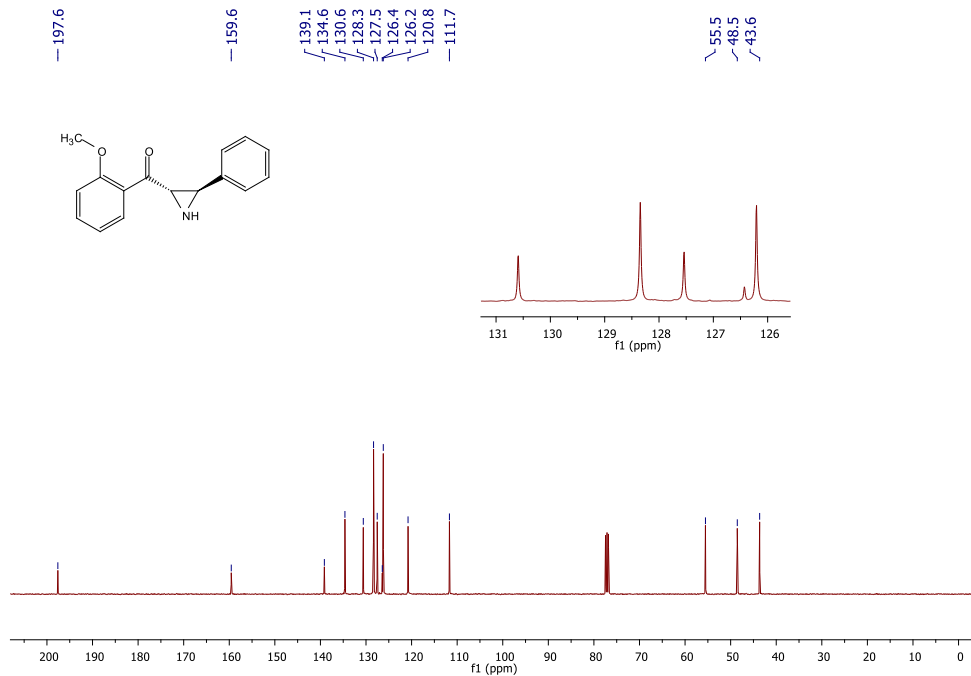
Espectro de RMN de ^1H do composto **67e** em CDCl_3 , a 400 MHz.



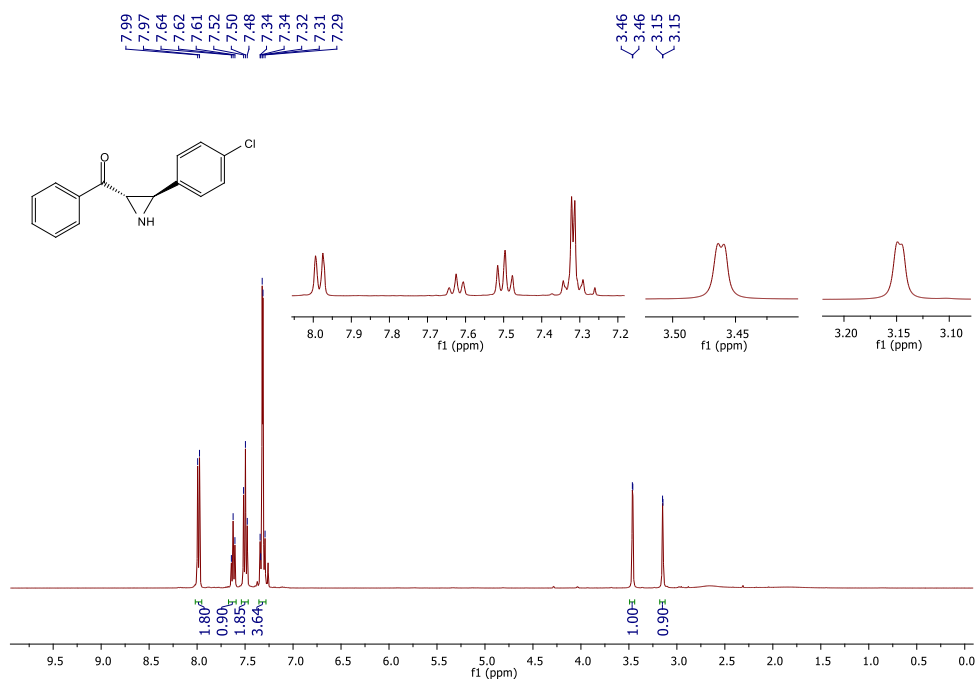
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67e** em CDCl_3 , a 100 MHz.



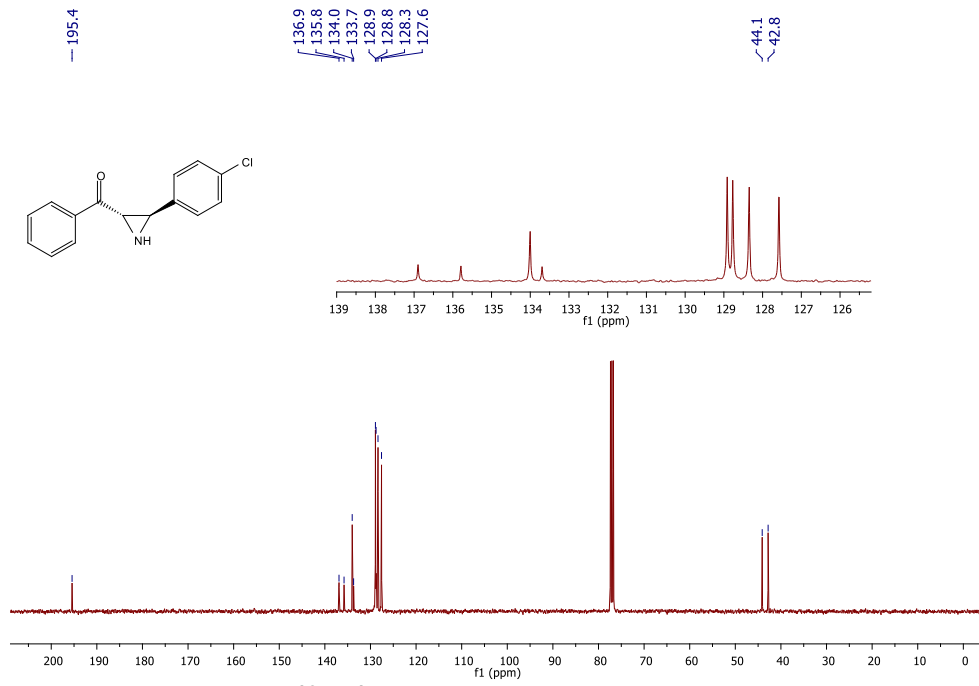
Espectro de RMN de ^1H do composto **67f** em CDCl_3 , a 400 MHz.



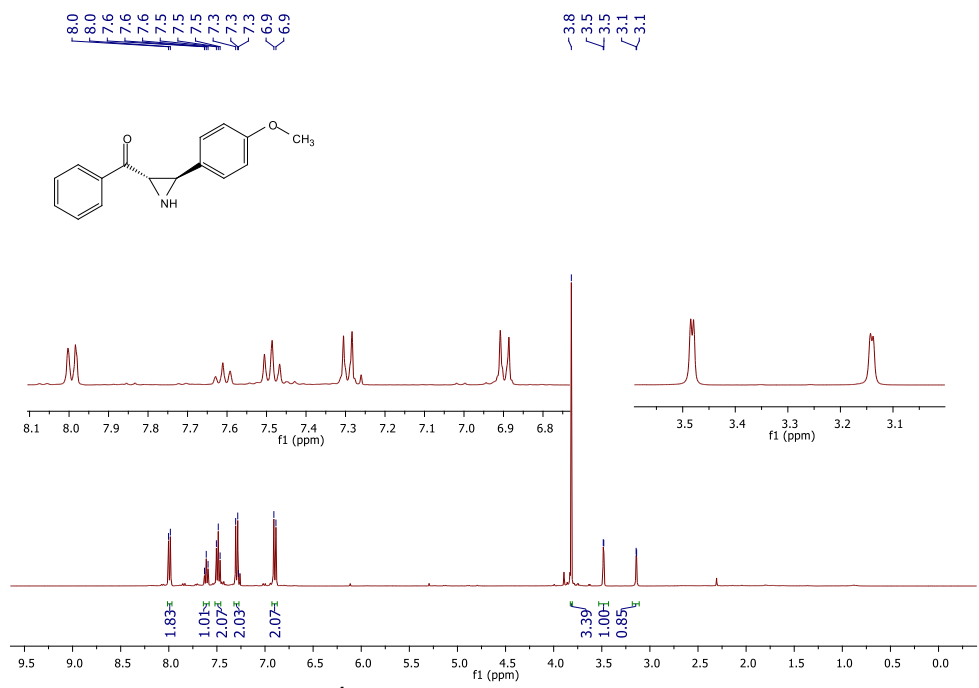
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67f** em CDCl_3 , a 100 MHz.



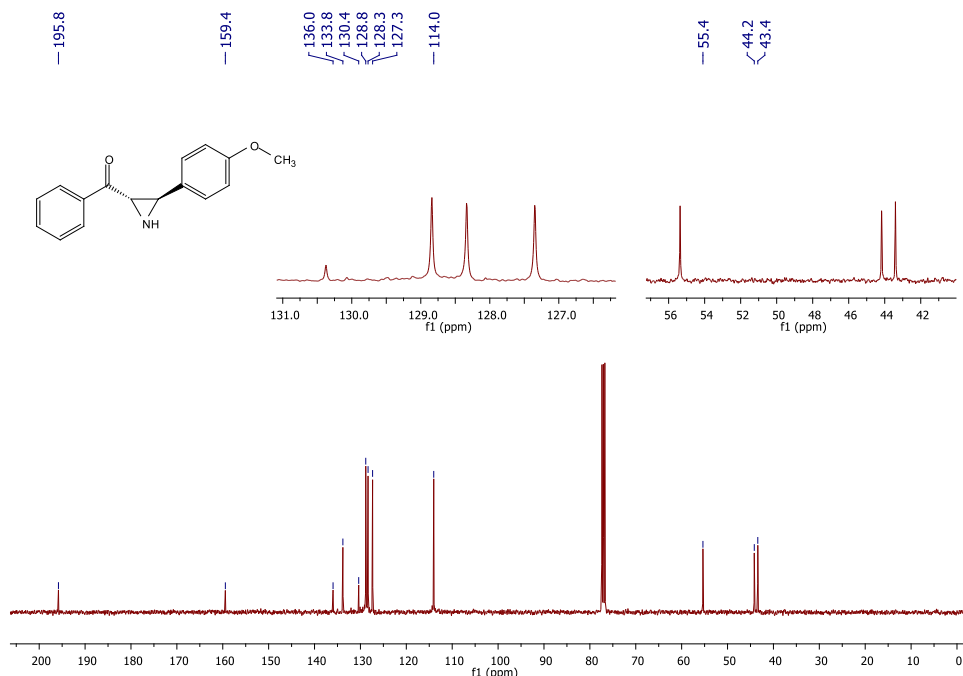
Espectro de RMN de ^1H do composto **67g** em CDCl_3 , a 400 MHz.



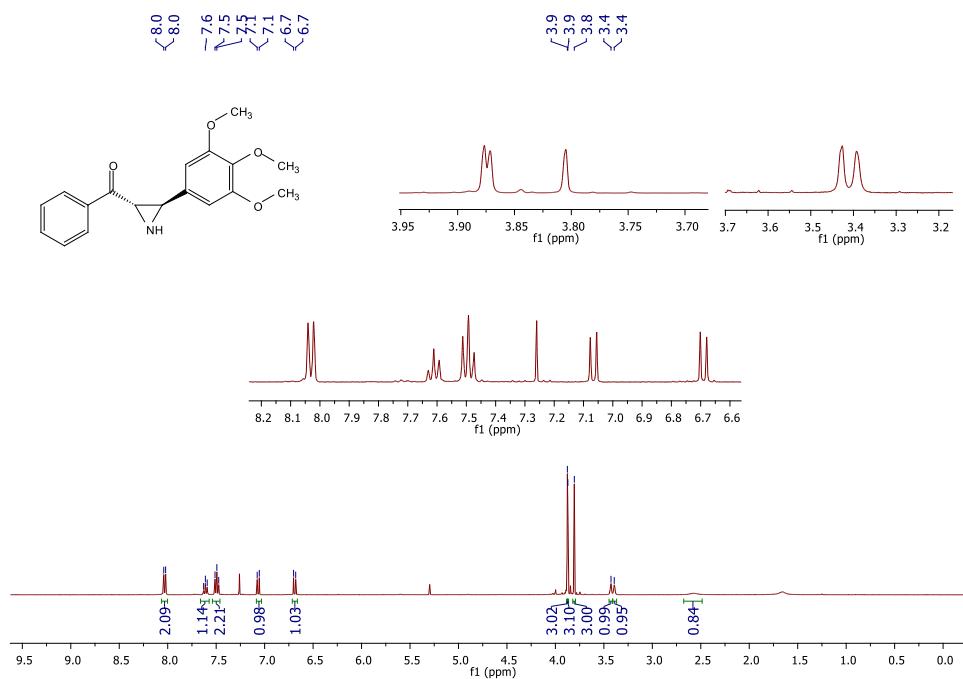
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67g** em CDCl_3 , a 100 MHz.



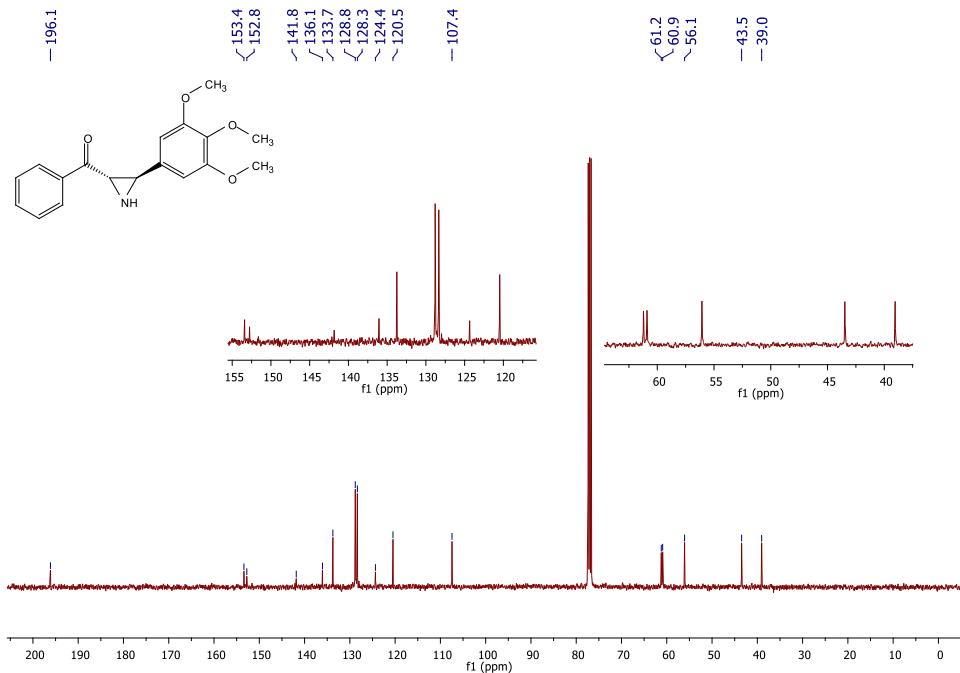
Espectro de RMN de ^1H do composto **67h** em CDCl_3 , a 400 MHz.



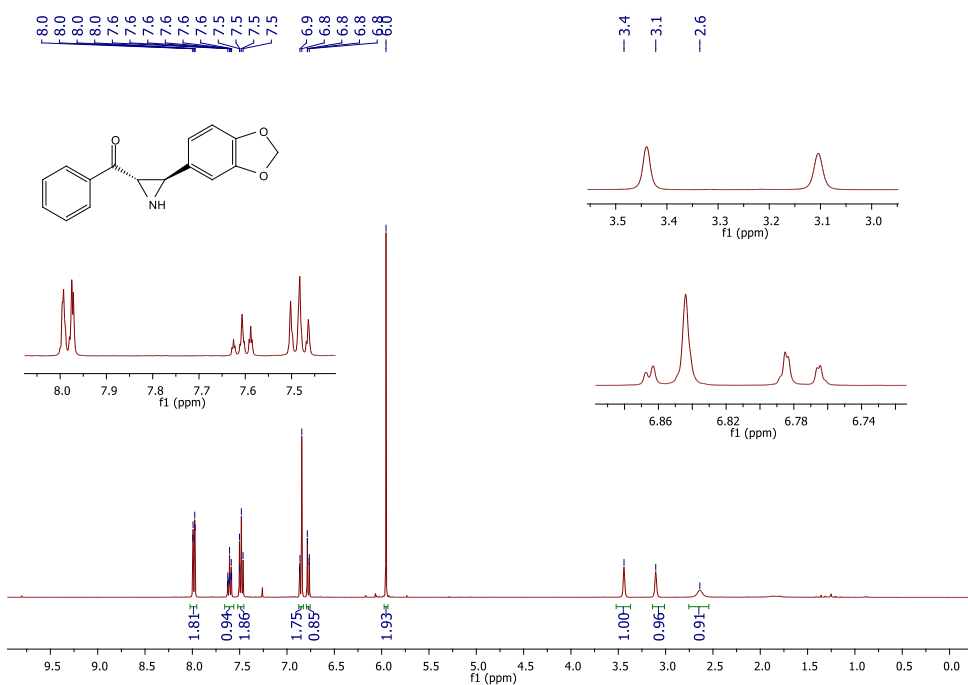
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67h** em CDCl_3 , a 100 MHz.



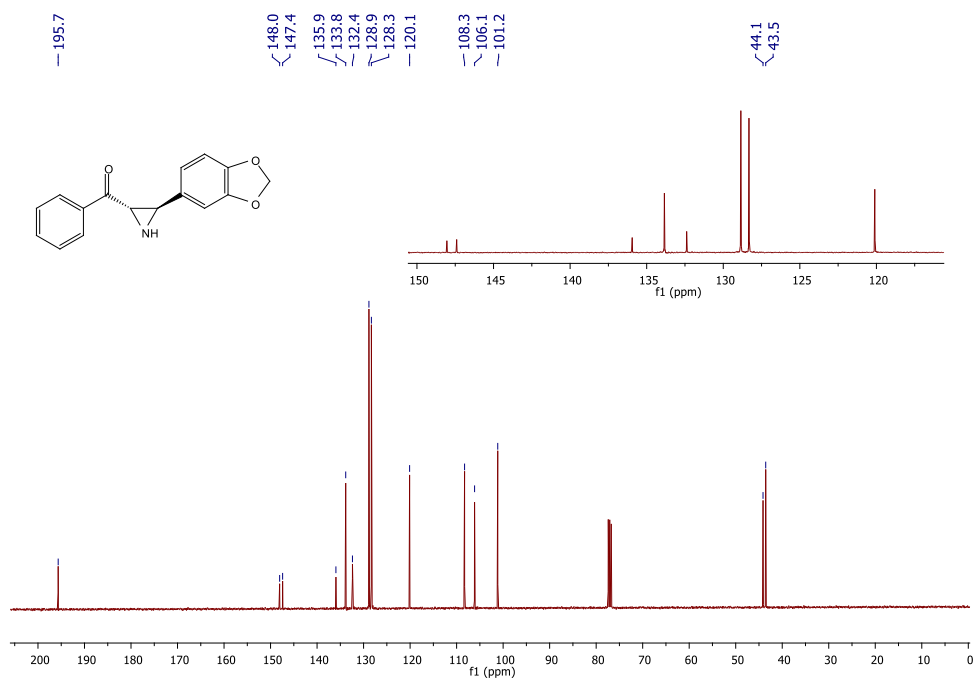
Espectro de RMN de ^1H do composto **67i** em CDCl_3 , a 400 MHz.



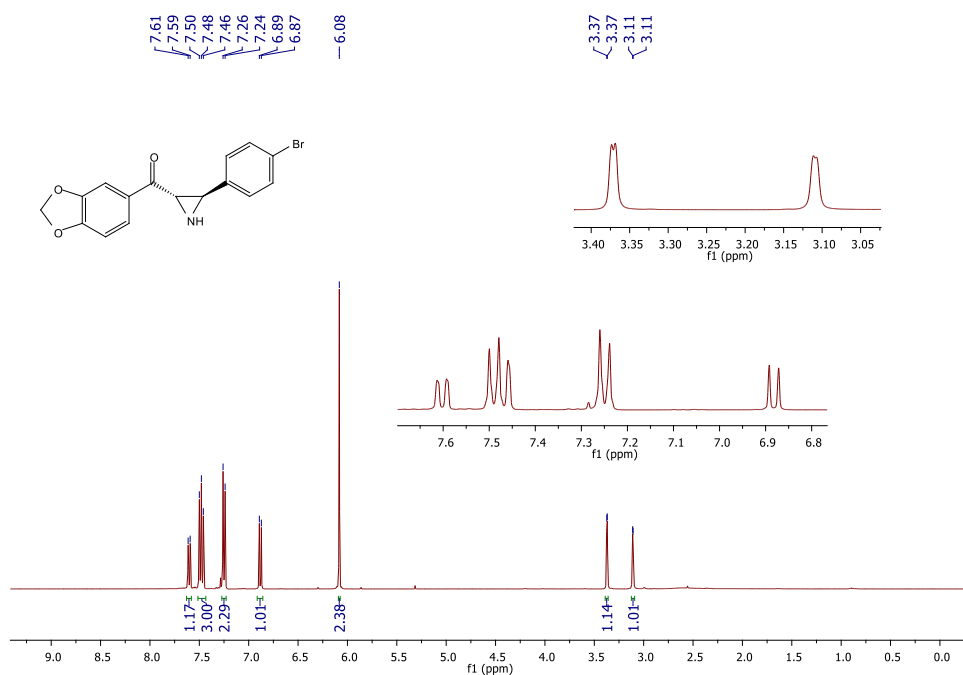
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 67i em CDCl_3 , a 100 MHz.



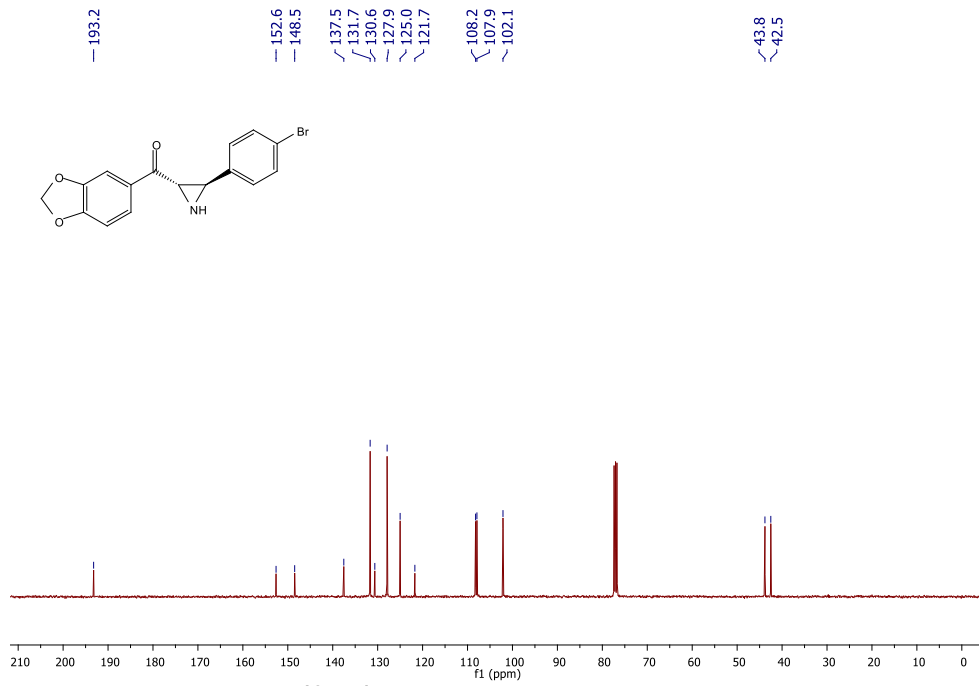
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 67j em CDCl_3 , a 100 MHz.



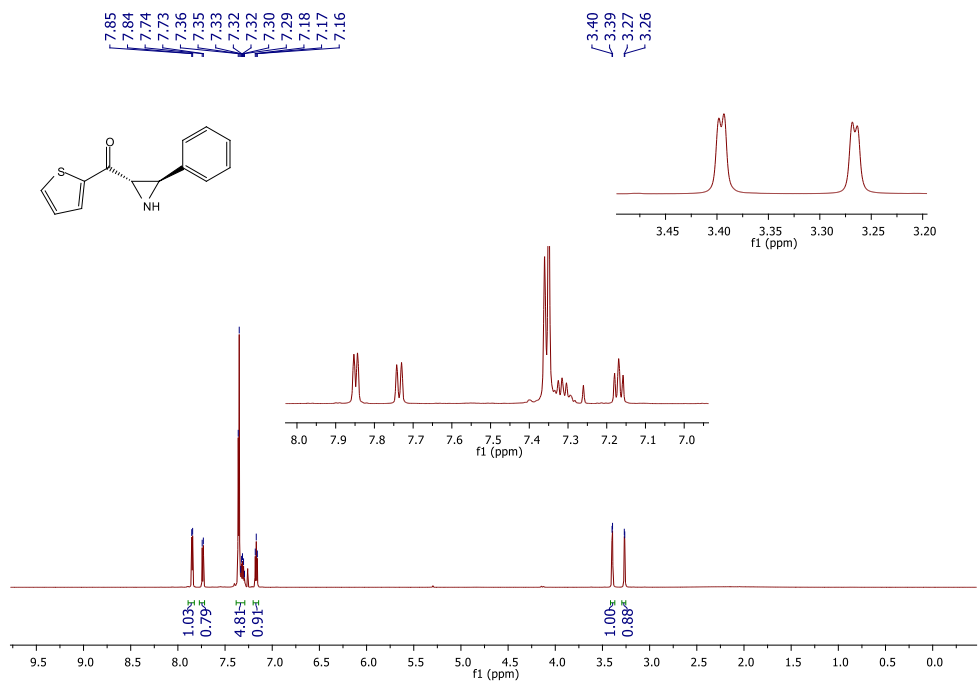
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67j** em CDCl_3 , a 100 MHz.



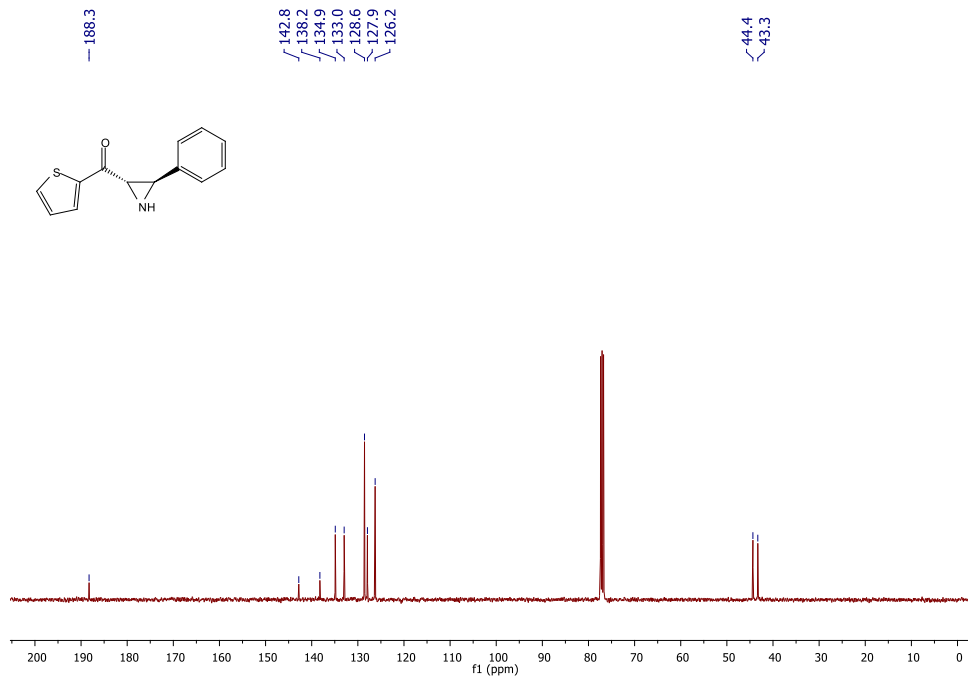
Espectro de RMN de ^1H do composto **67k** em CDCl_3 , a 400 MHz.



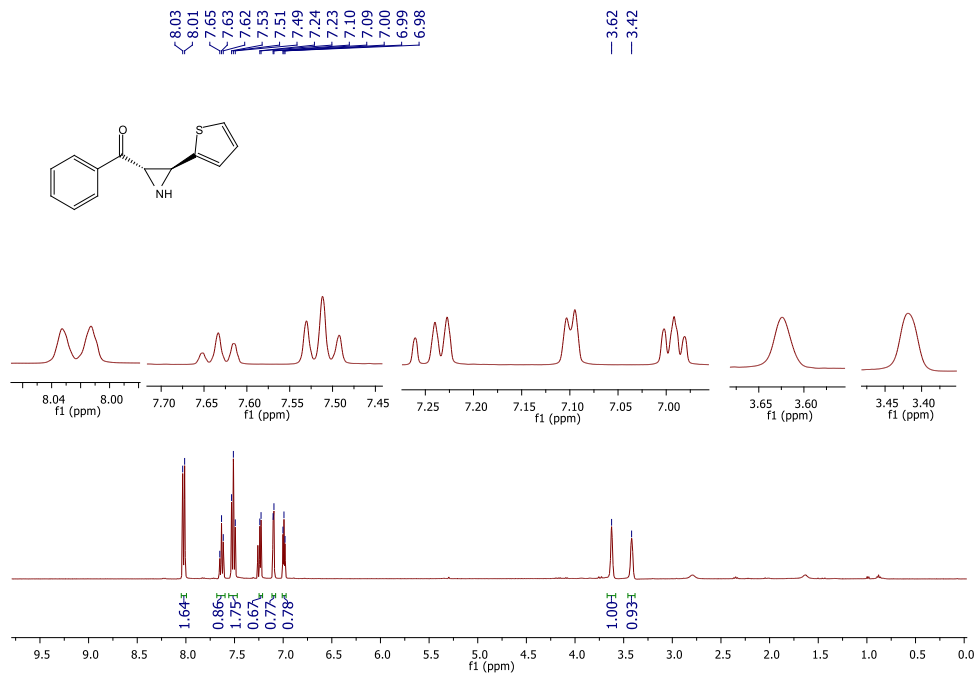
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67k** em CDCl_3 , a 100 MHz.



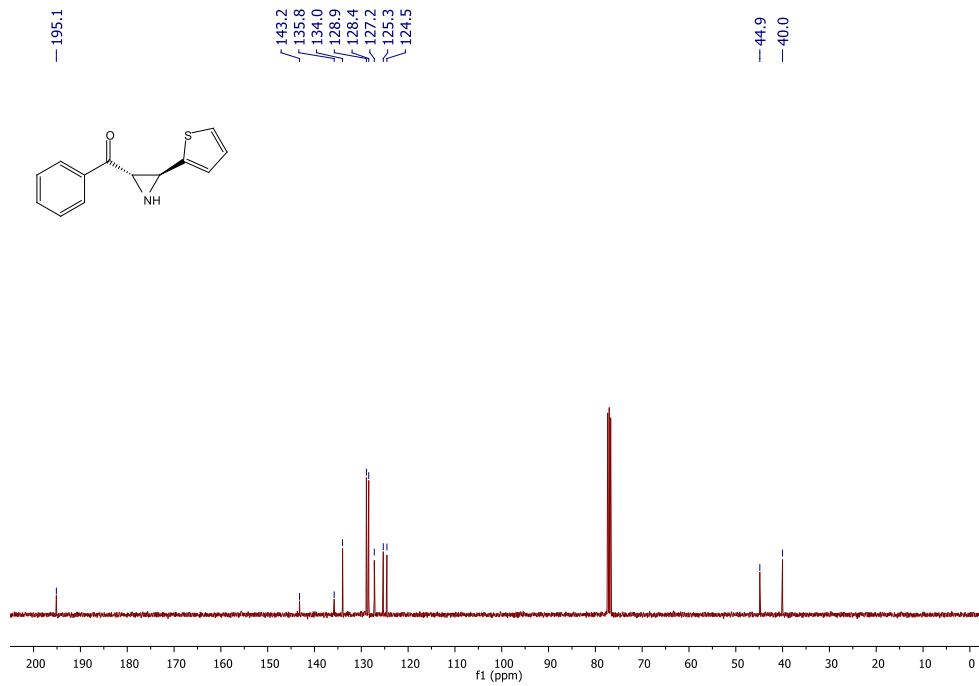
Espectro de RMN de ^1H do composto **67i** em CDCl_3 , a 400 MHz.



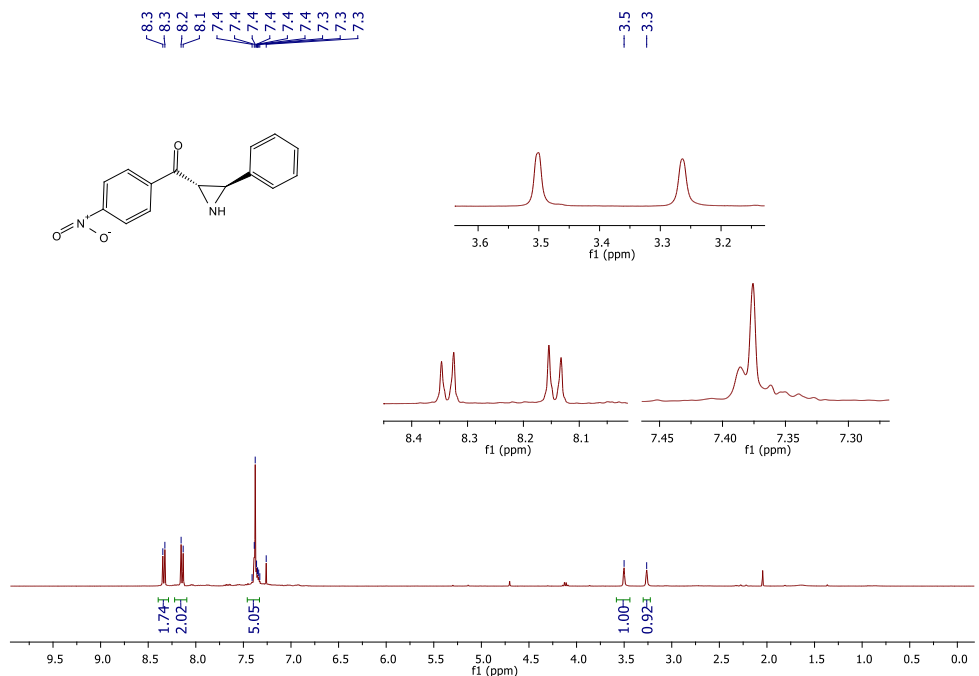
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 67l em CDCl_3 , a 100 MHz.



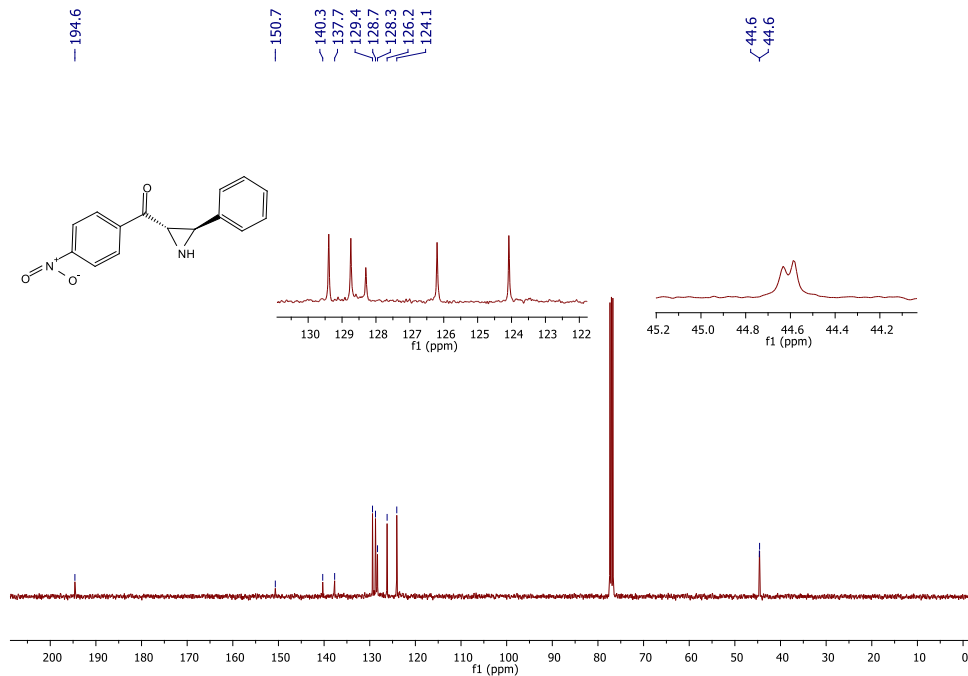
Espectro de RMN de ^1H do composto 67m em CDCl_3 , a 400 MHz.



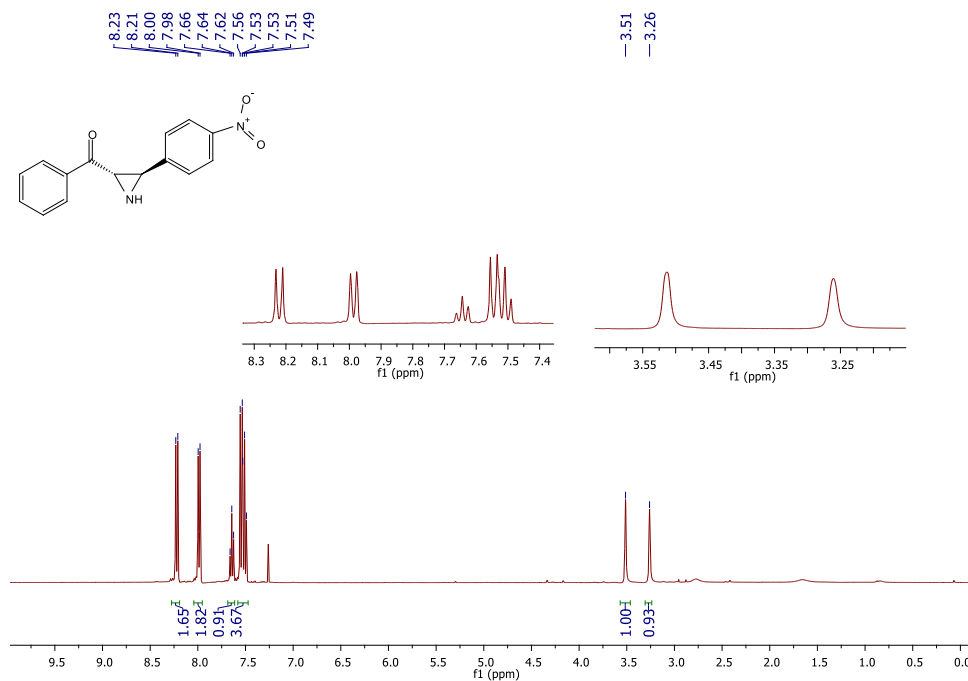
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67m** em CDCl_3 , a 100 MHz.



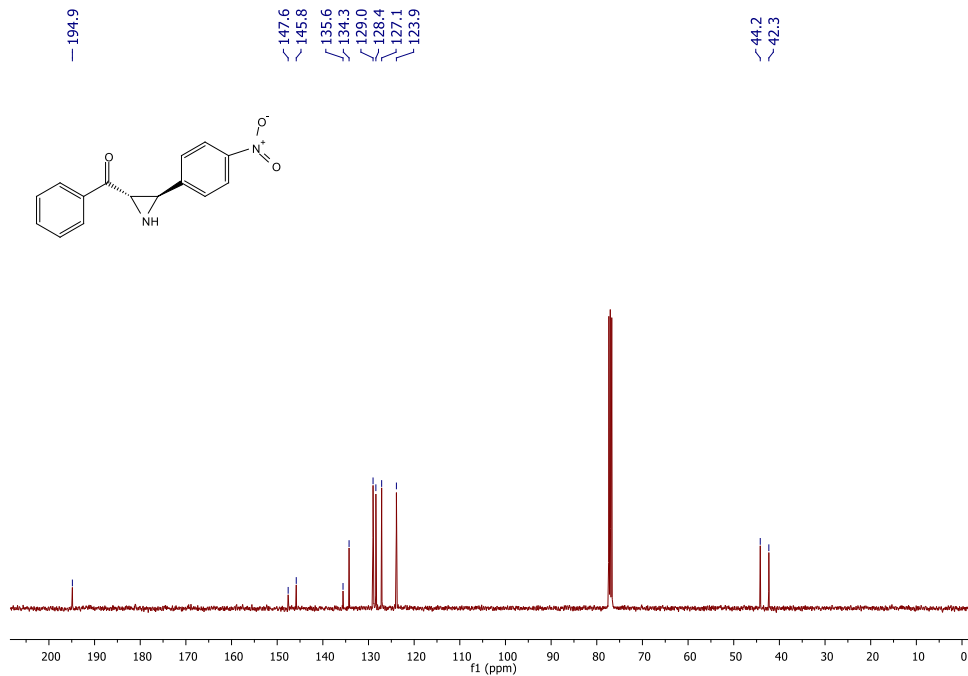
Espectro de RMN de ^1H do composto **67n** em CDCl_3 , a 400 MHz.



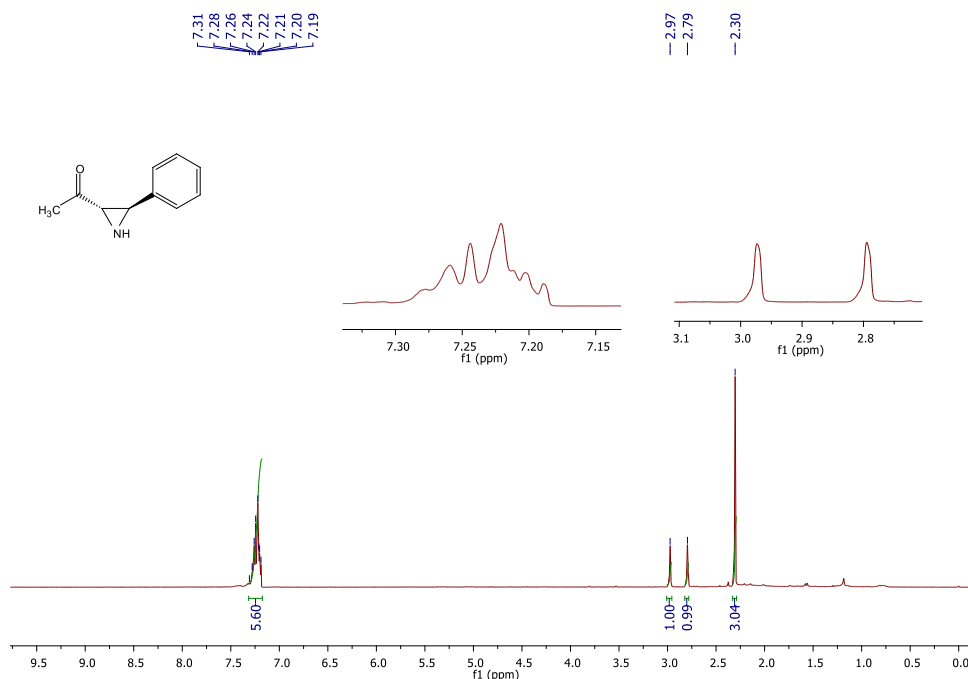
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67n** em CDCl_3 , a 100 MHz.



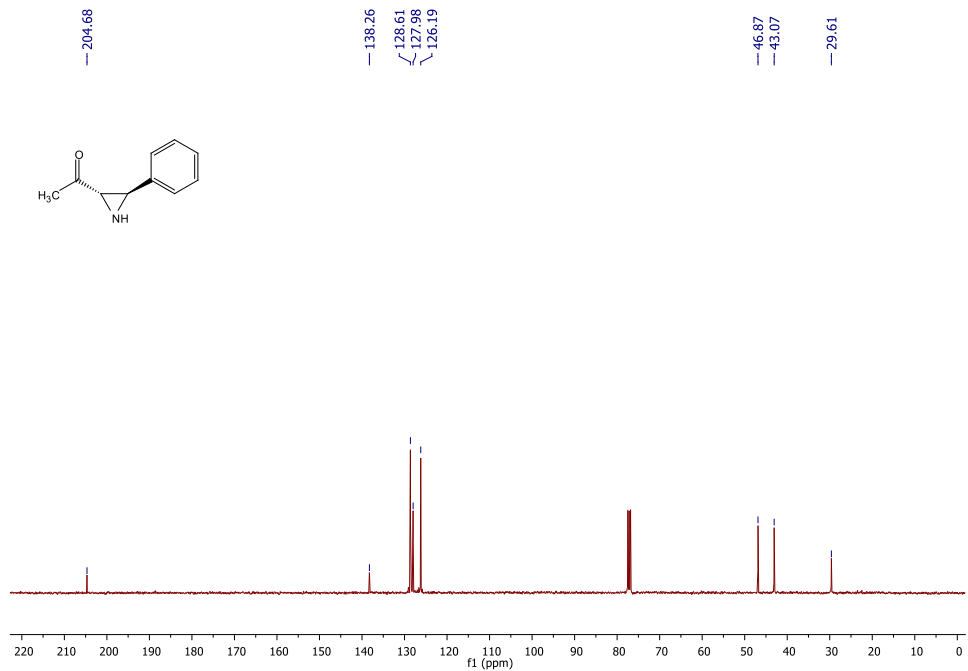
Espectro de RMN de ^1H do composto **67o** em CDCl_3 , a 400 MHz.



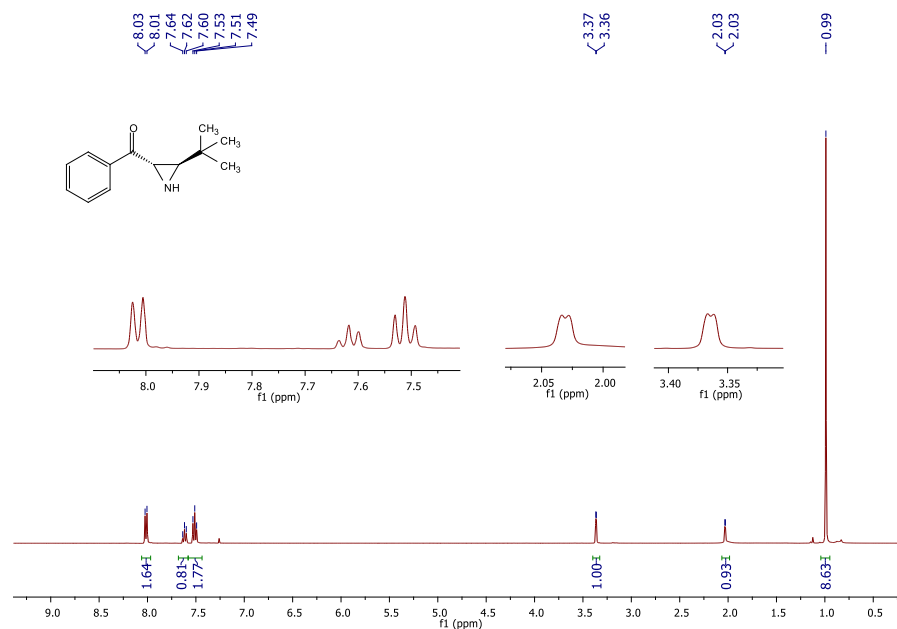
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67o** em CDCl_3 , a 100 MHz.



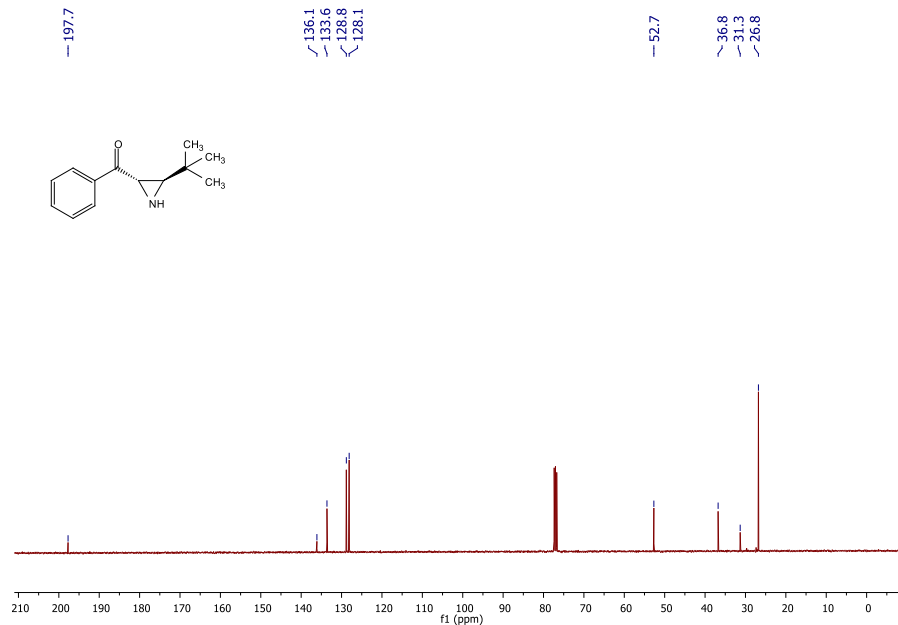
Espectro de RMN de ^1H do composto **67p** em CDCl_3 , a 400 MHz.



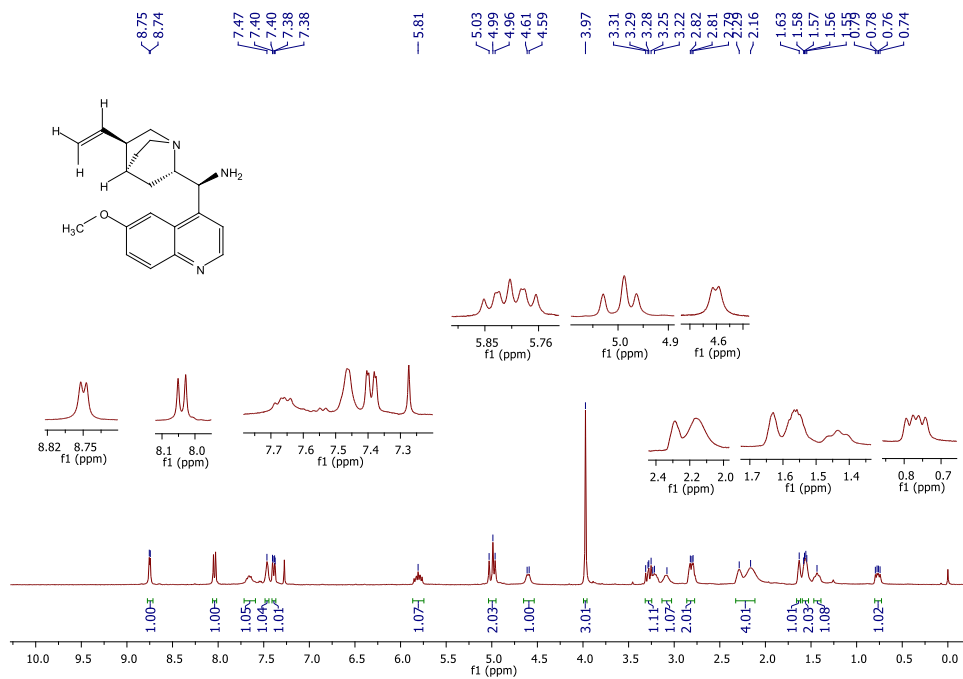
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67p** em CDCl_3 , a 100 MHz.



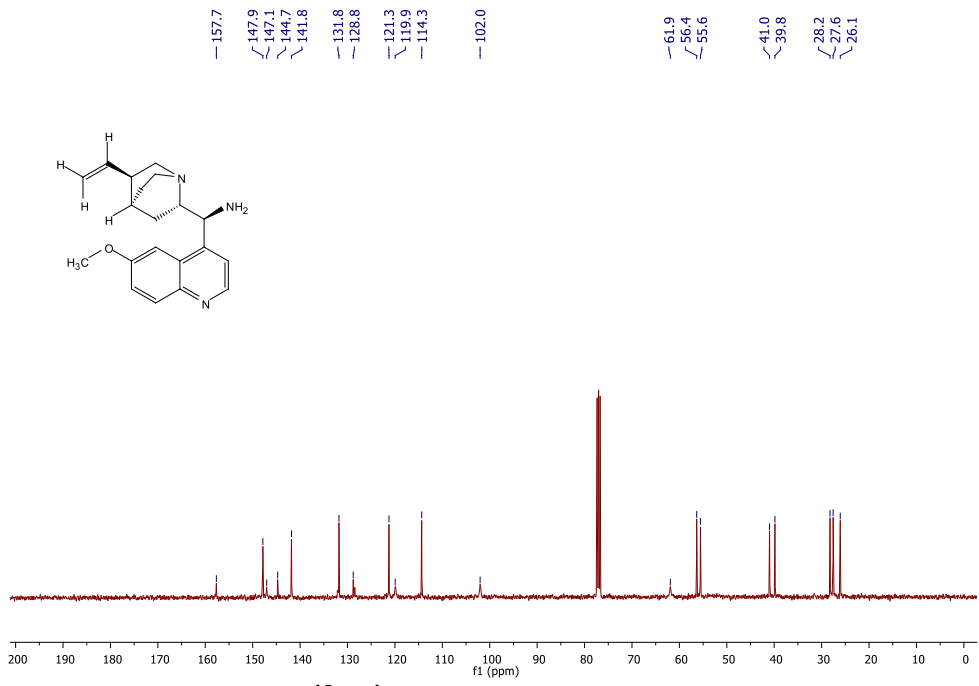
Espectro de RMN de ^1H do composto **67q** em CDCl_3 , a 400 MHz.



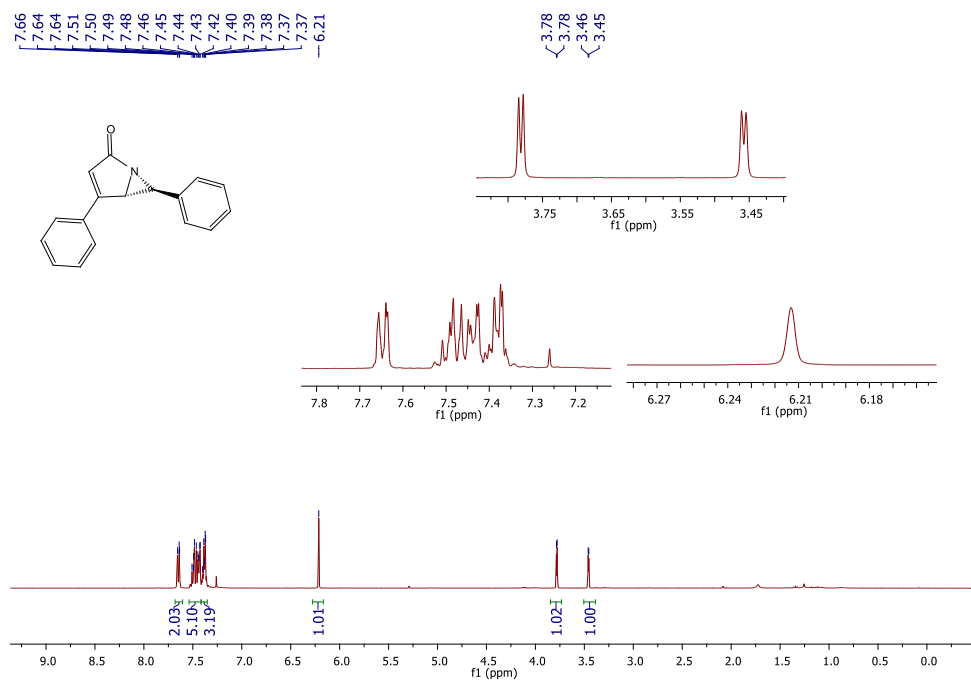
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **67q** em CDCl_3 , a 100 MHz.



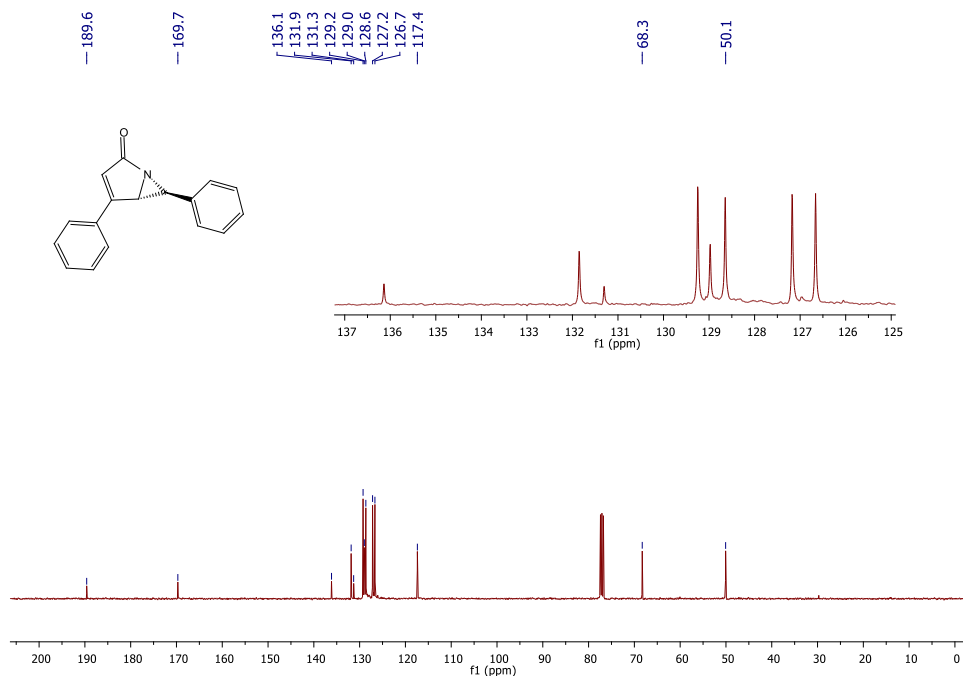
Espectro de RMN de ^1H do composto **B** em CDCl_3 , a 400 MHz.



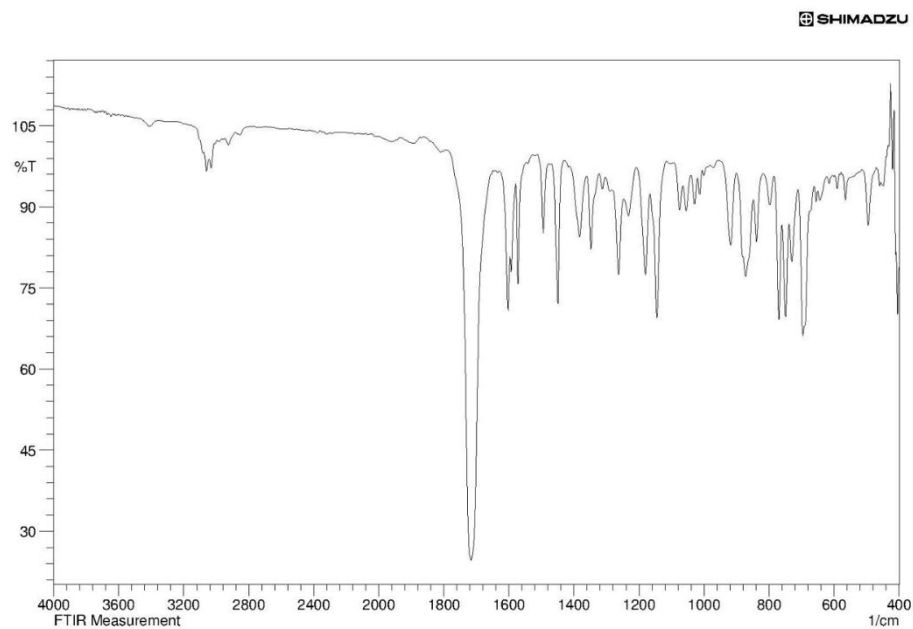
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **B** em CDCl_3 , a 100 MHz.



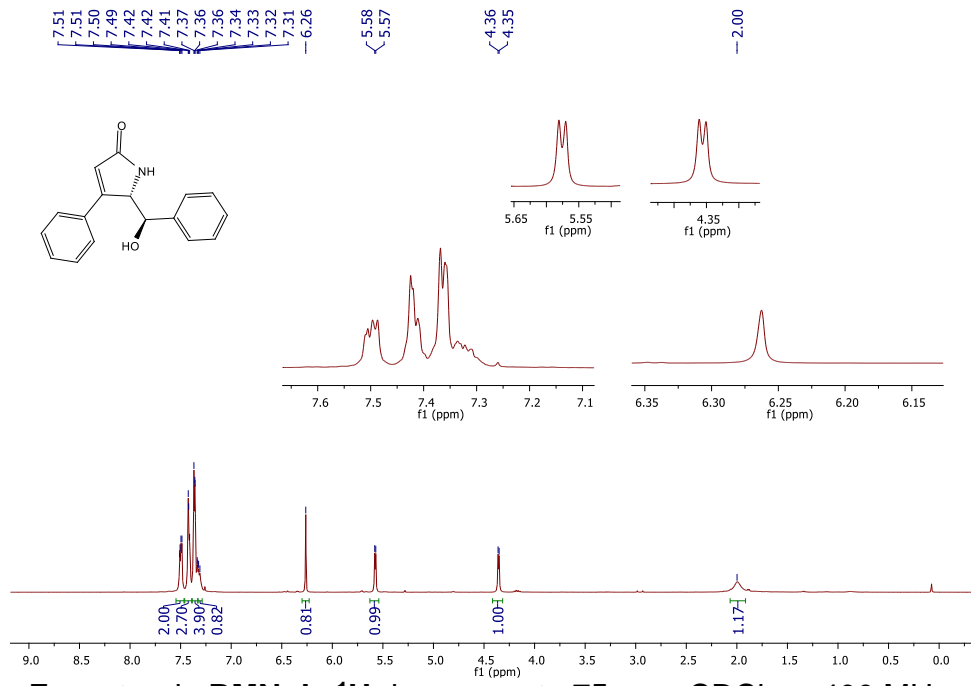
Espectro de RMN de ^1H do composto **74** em CDCl_3 , a 400 MHz.



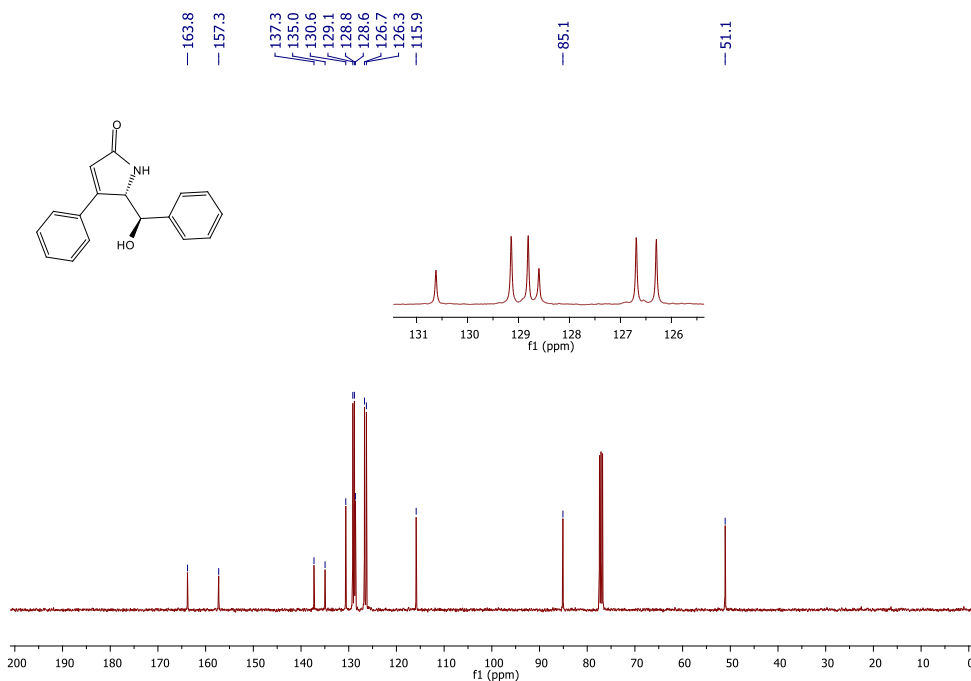
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **74** em CDCl_3 , a 100 MHz.



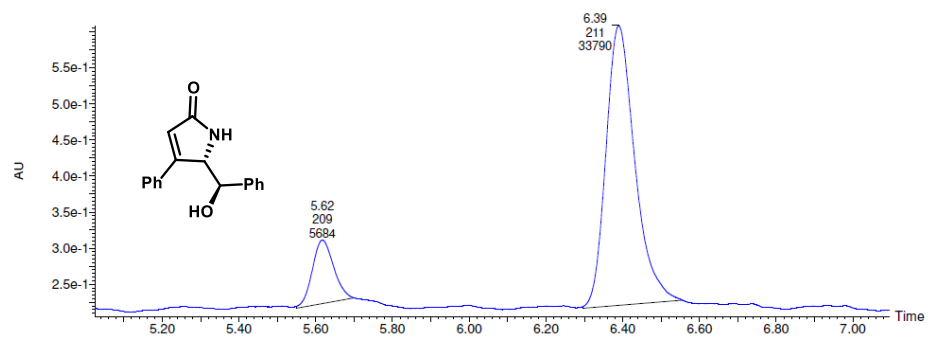
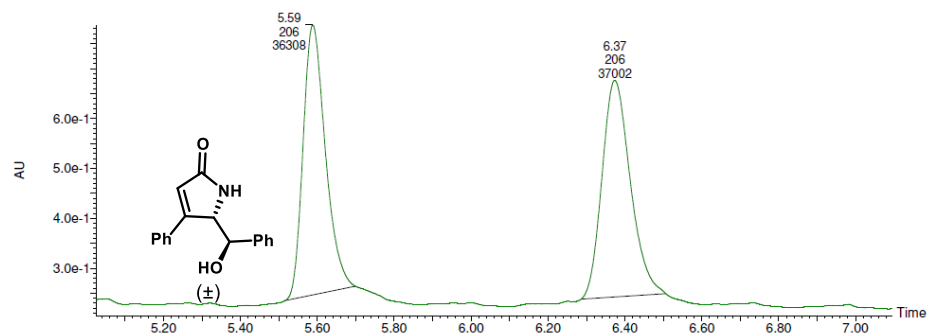
Espectro de **IV** do composto **74** em célula de NaCl .



Espectro de RMN de ^1H do composto 75a em CDCl_3 , a 400 MHz.

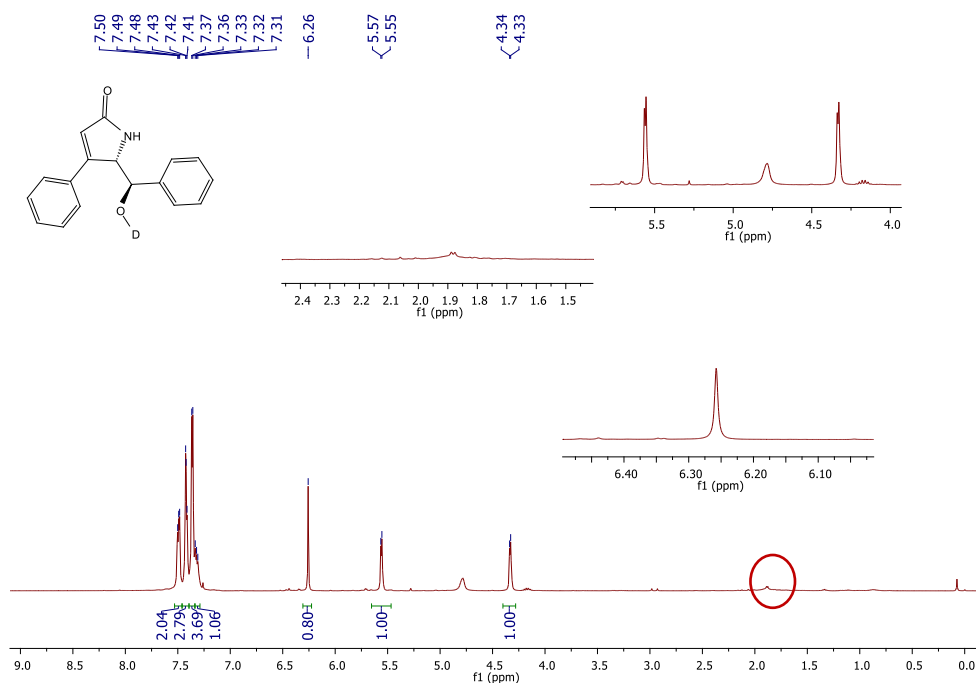


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 75a em CDCl_3 , a 100 MHz.

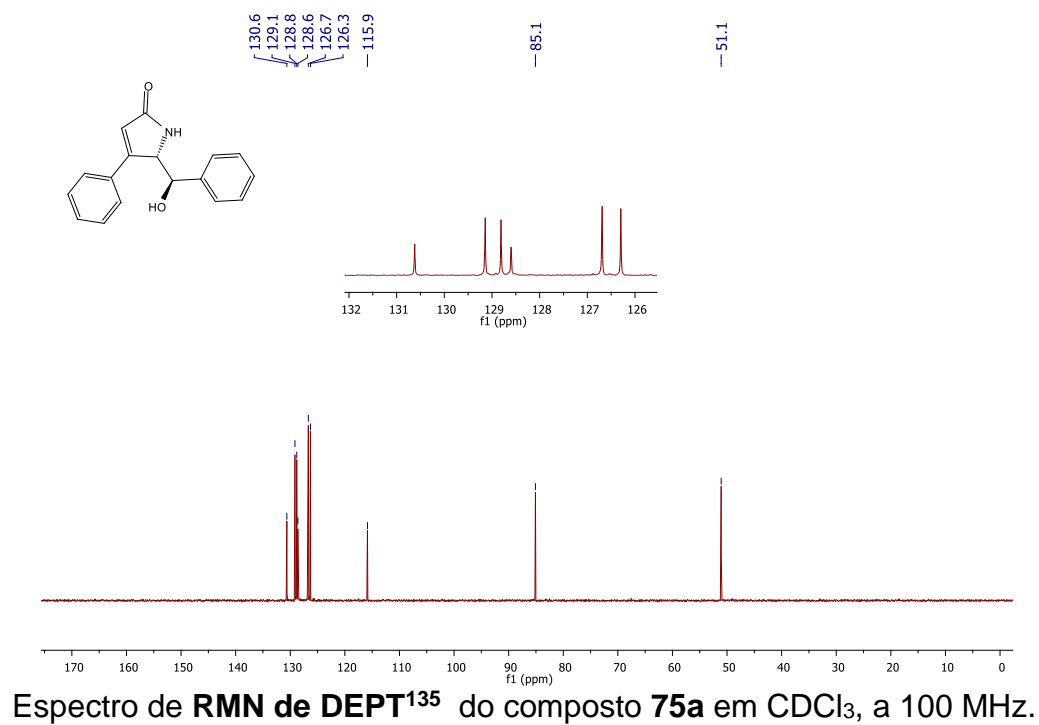


	Tempo de retenção	Área	% Área
1	5,62	5683.61	14,40
2	6,39	33789.54	85,60

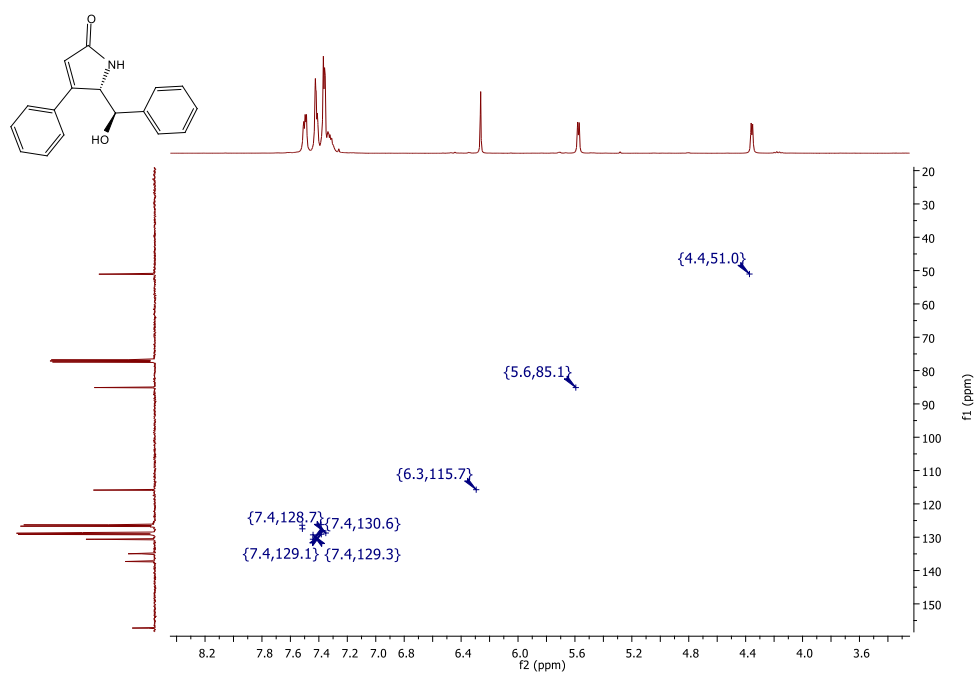
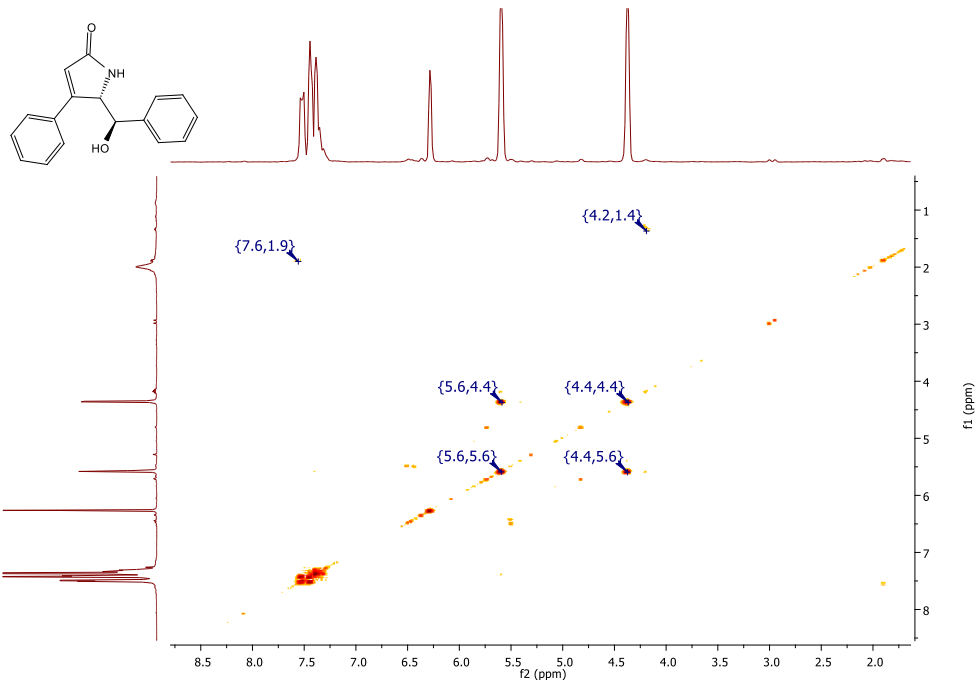
Cromatograma do composto **75a** obtido via UPC².

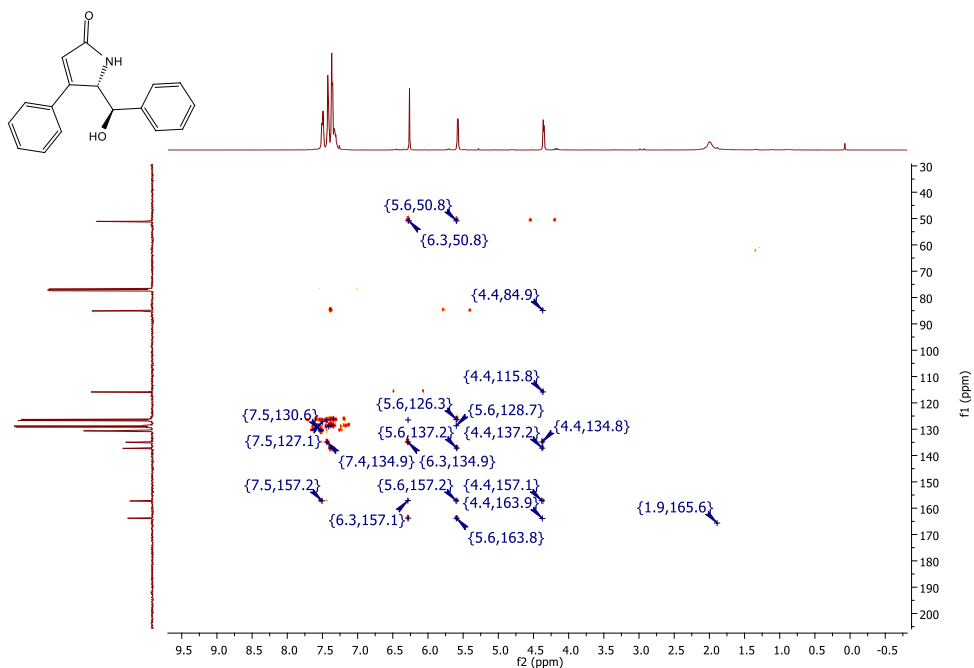


Espectro de RMN de ^1H do composto **75a** em D_2O , a 400 MHz.

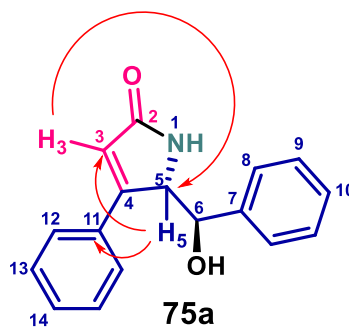


Espectro de RMN de DEPT 135 do composto **75a** em CDCl_3 , a 100 MHz.

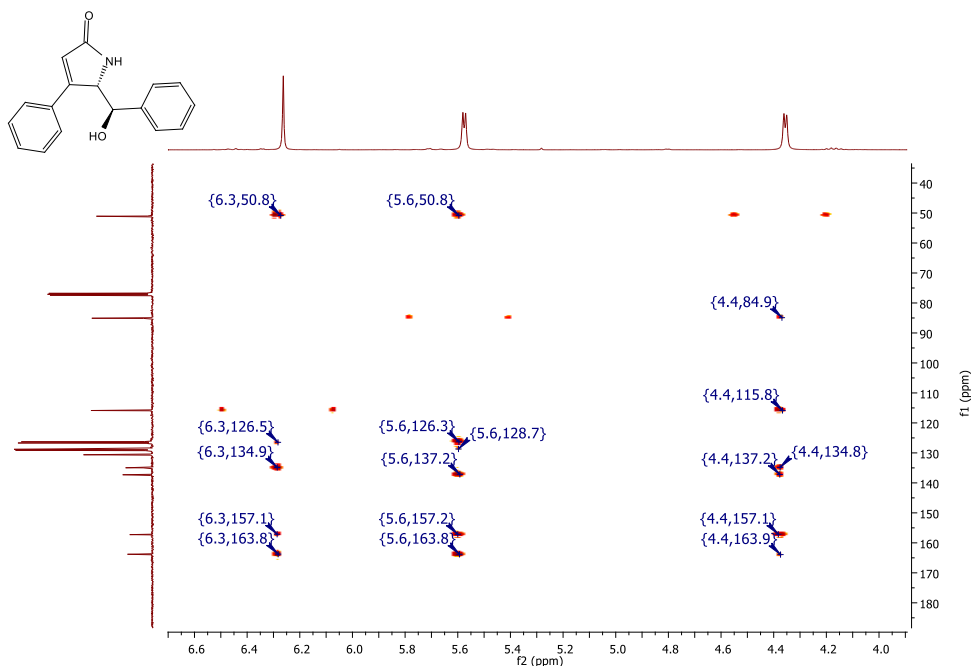




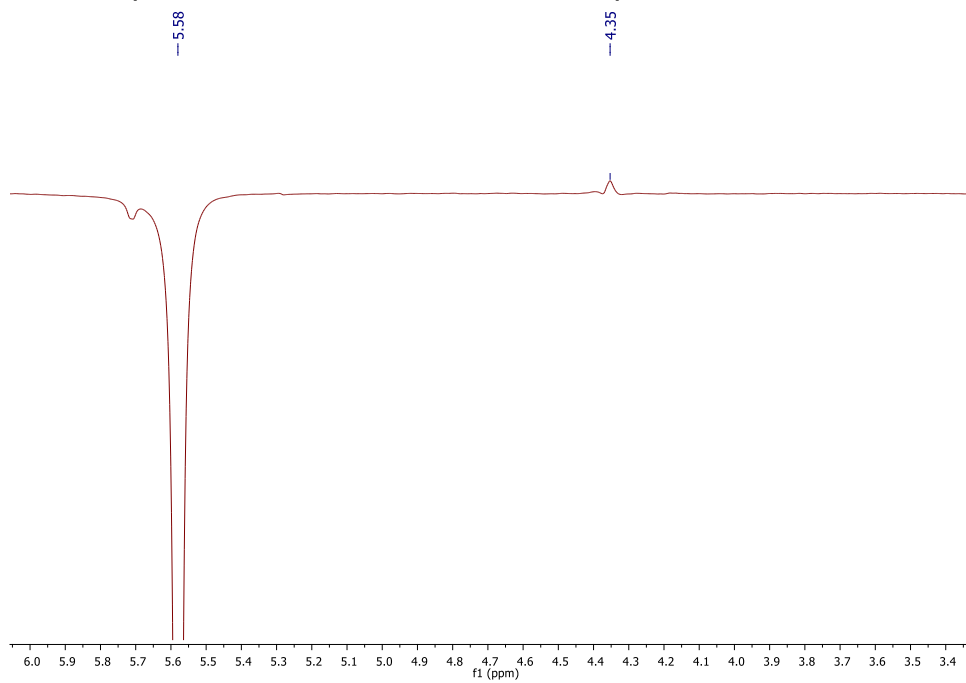
Espectro de **RMN de HMBC** do composto **75a** em CDCl_3 , a 400 MHz.



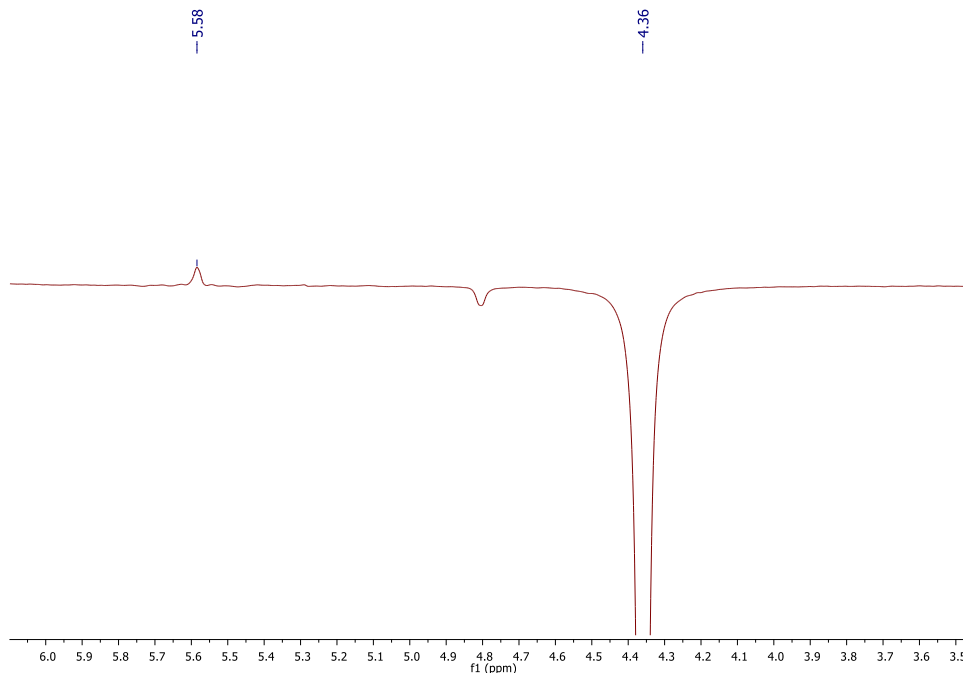
HMBC (Correlações)	δ (ppm)
H5 – C3	4,36– 115,9
H5 – C11	4,36 – 113,0
H3 – C5	6,26 – 51,1



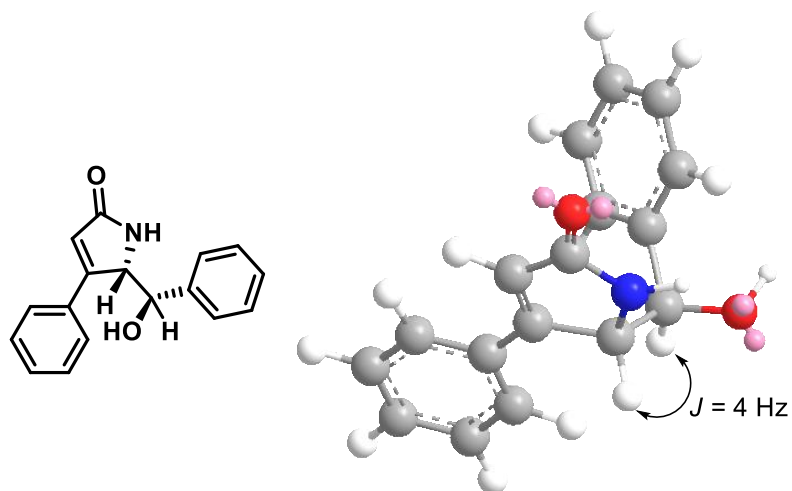
Expansão do espectro de **RMN de HMQC** do composto **75a** em CDCl₃, a 400 MHz.



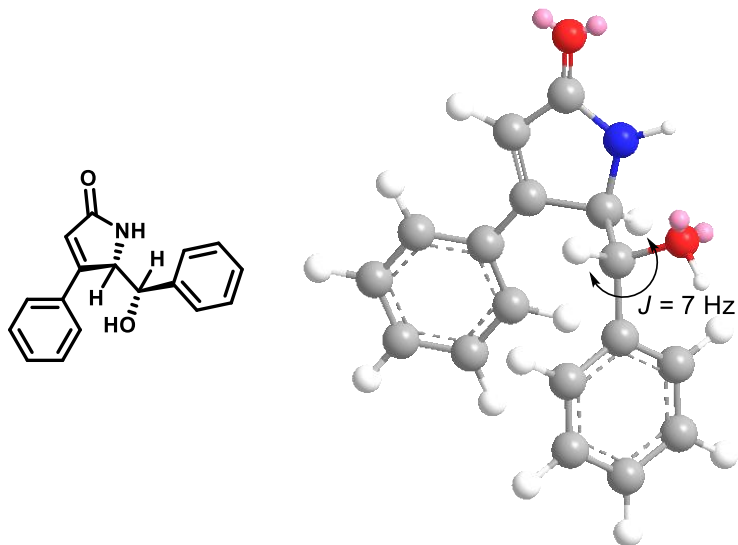
Espectro de **RMN de NOESY-1D** do composto **75a** para irradiação de 5,58 ppm em CDCl₃, a 400 MHz.



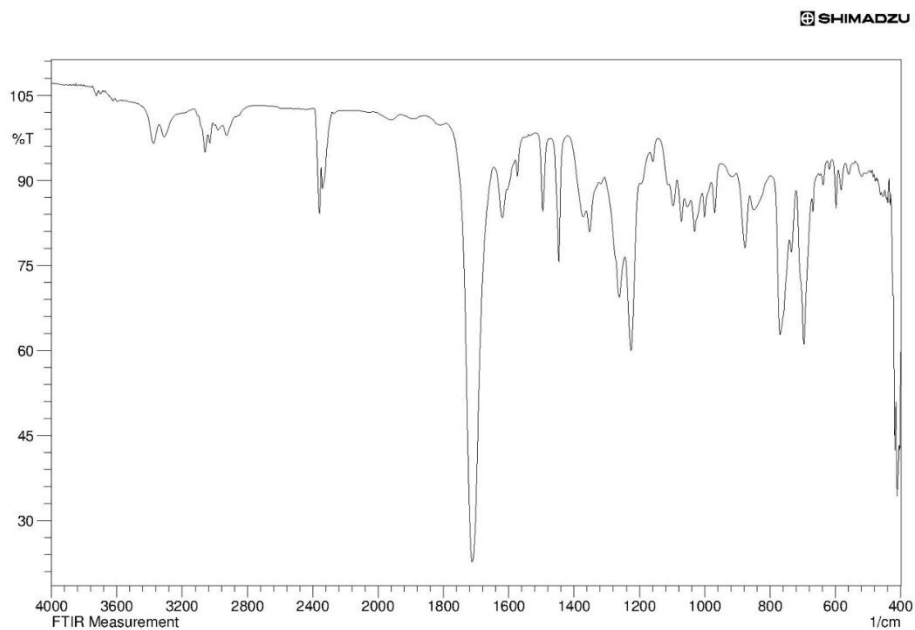
Espectro de RMN de NOESY-1D do composto **75a** para irradiação de 4,36 ppm em CDCl₃, a 400 MHz.



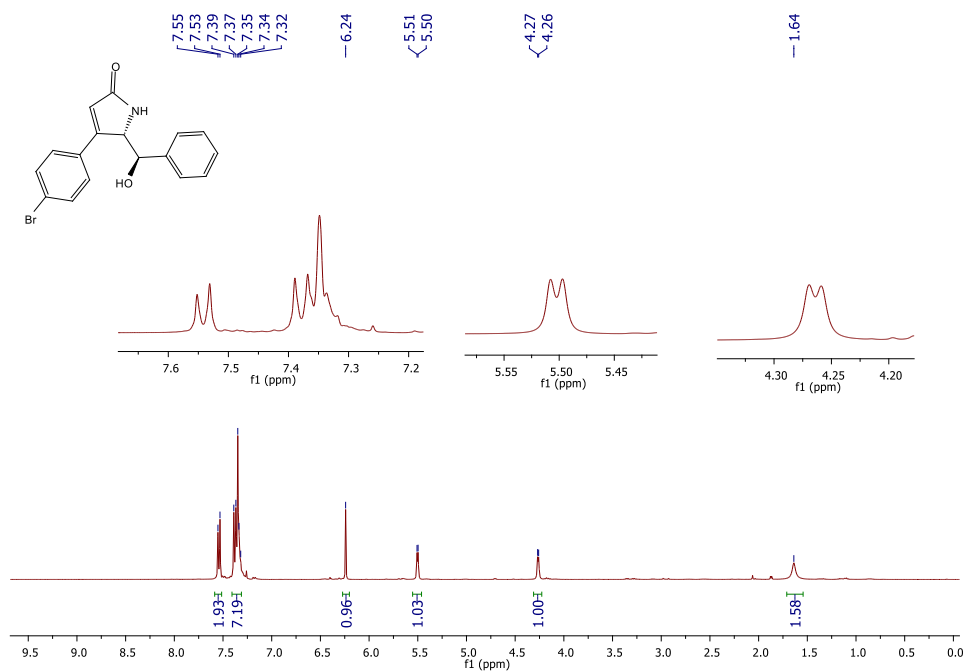
Minimização de energia no Chemdraw 3D para (*S,R*)-**75a** e comparado com Kariuki *et al.*⁸⁸



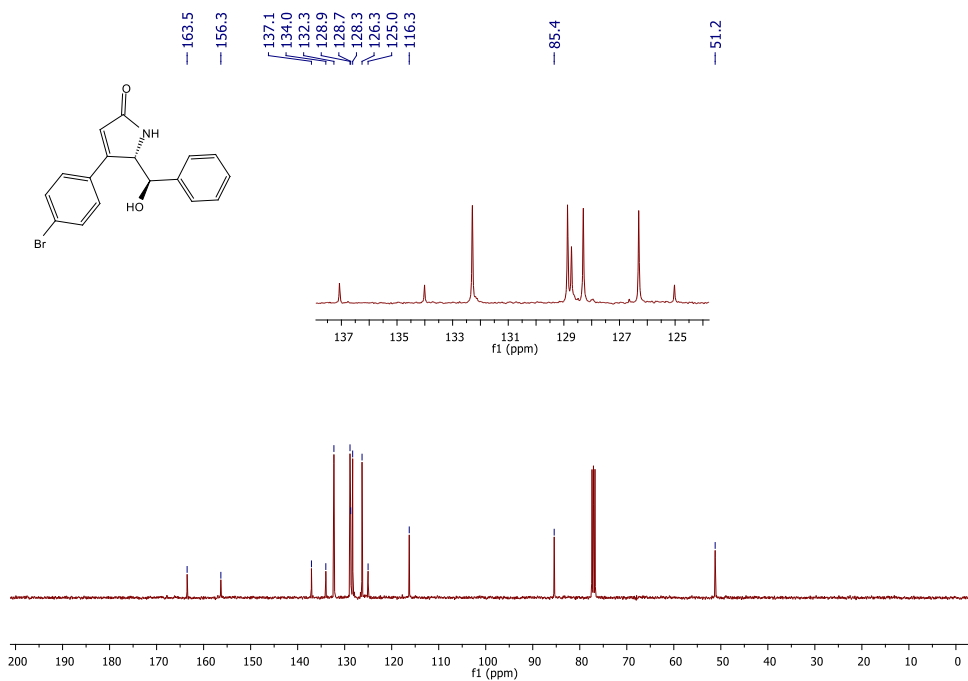
Minimização de energia no Chemdraw 3D para (R,R) -75a e comparado com Kariuki *et al.*⁸⁸



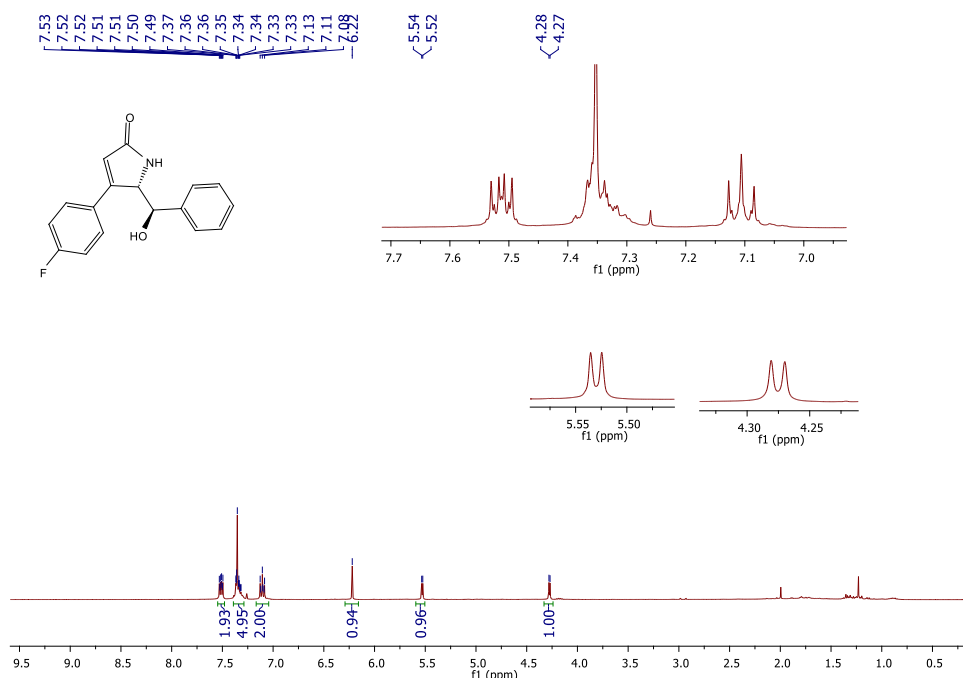
Espectro de IV do composto 75a em célula de NaCl.



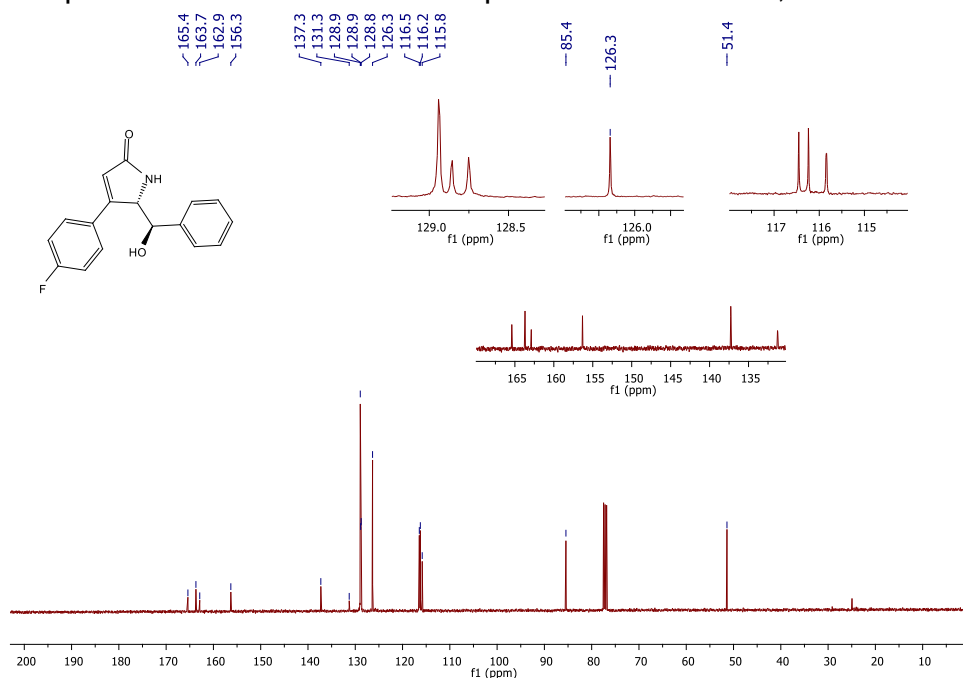
Espectro de **RMN de ^1H** do composto **75c** em CDCl_3 , a 400 MHz.



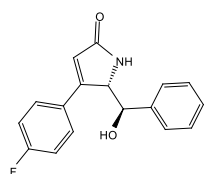
Espectro de **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** do composto **75c** em CDCl_3 , a 100 MHz.



Espectro de RMN de ^1H do composto 75d em CDCl_3 , a 400 MHz.

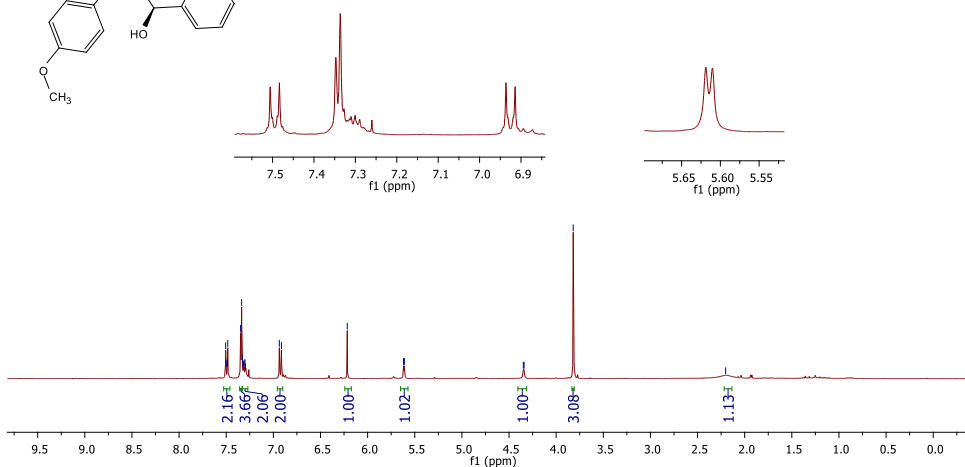
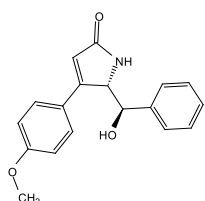


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 75d em CDCl_3 , a 100 MHz.

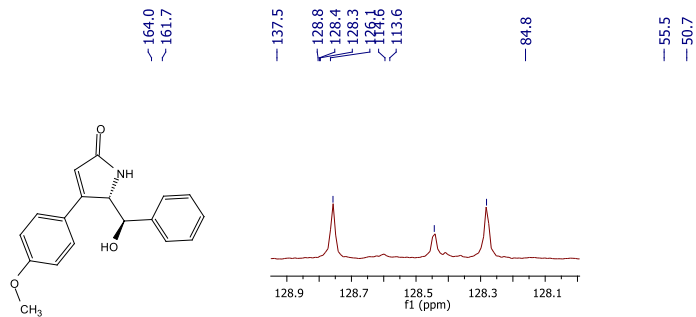


Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto **75d** em CDCl_3 , a 376MHz.

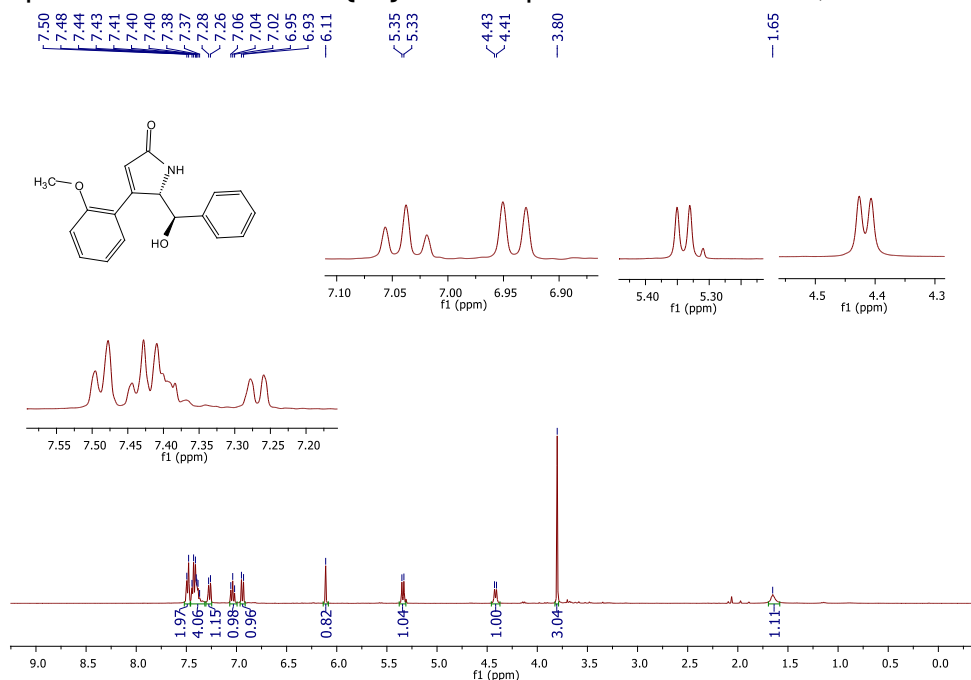
7.51, 7.50, 7.49, 7.48, 7.35, 7.34, 7.33, 7.32, 7.31, 7.30, 7.30, 6.94, 6.22, 5.62, 5.61, 4.35, 4.34, 3.82, 2.20



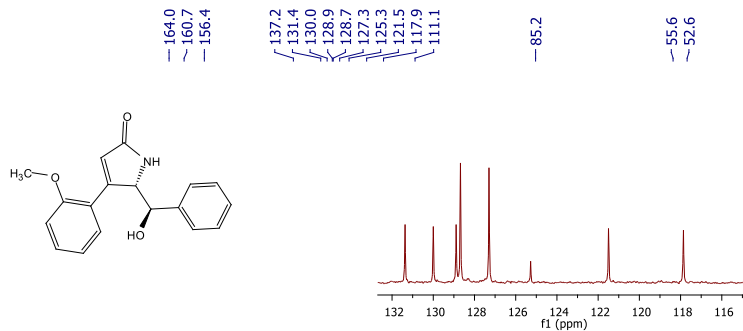
Espectro de RMN de ^1H do composto **75e** em CDCl_3 , a 400 MHz.



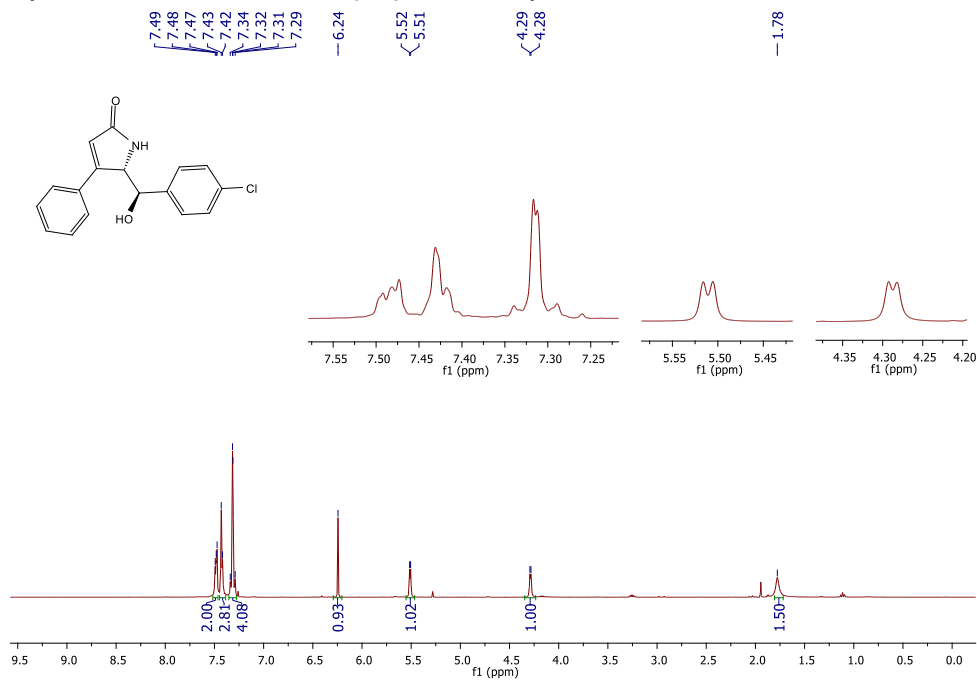
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **75e** em CDCl_3 , a 100 MHz.



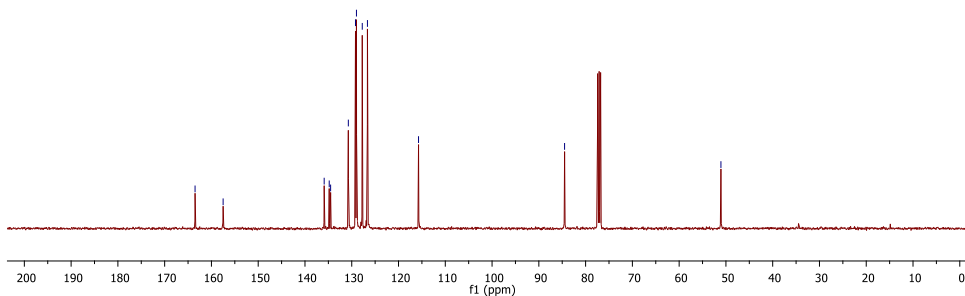
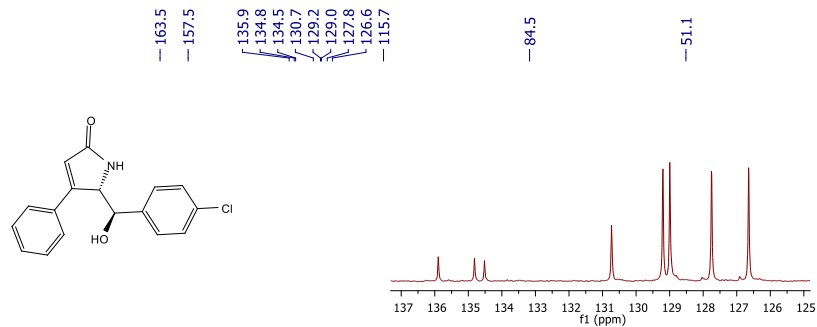
Espectro de RMN de ^1H do composto **75f** em CDCl_3 , a 400 MHz.



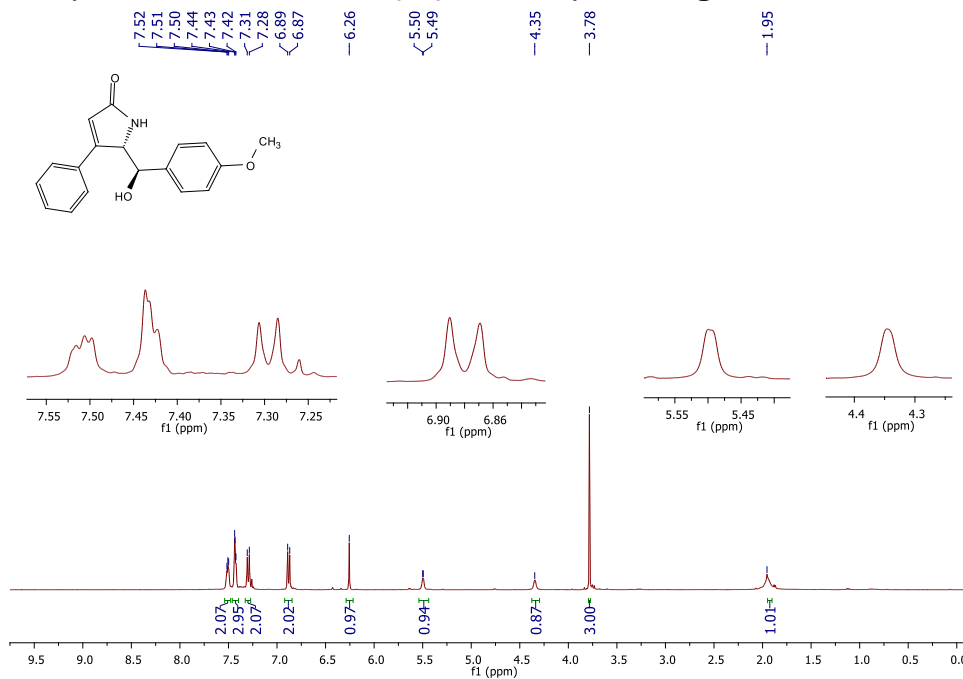
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 75f em CDCl_3 , a 100 MHz.



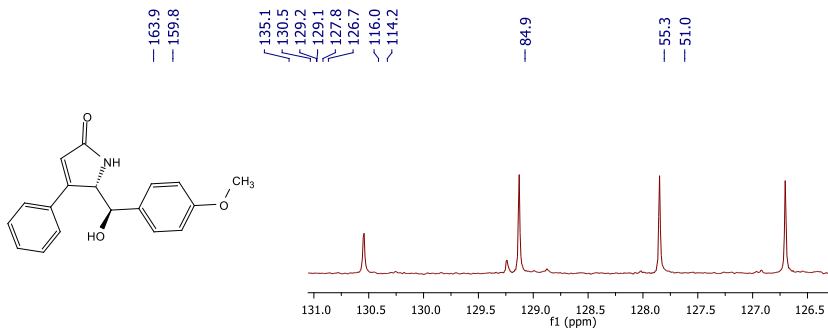
Espectro de RMN de ^1H do composto 75g em CDCl_3 , a 400 MHz.



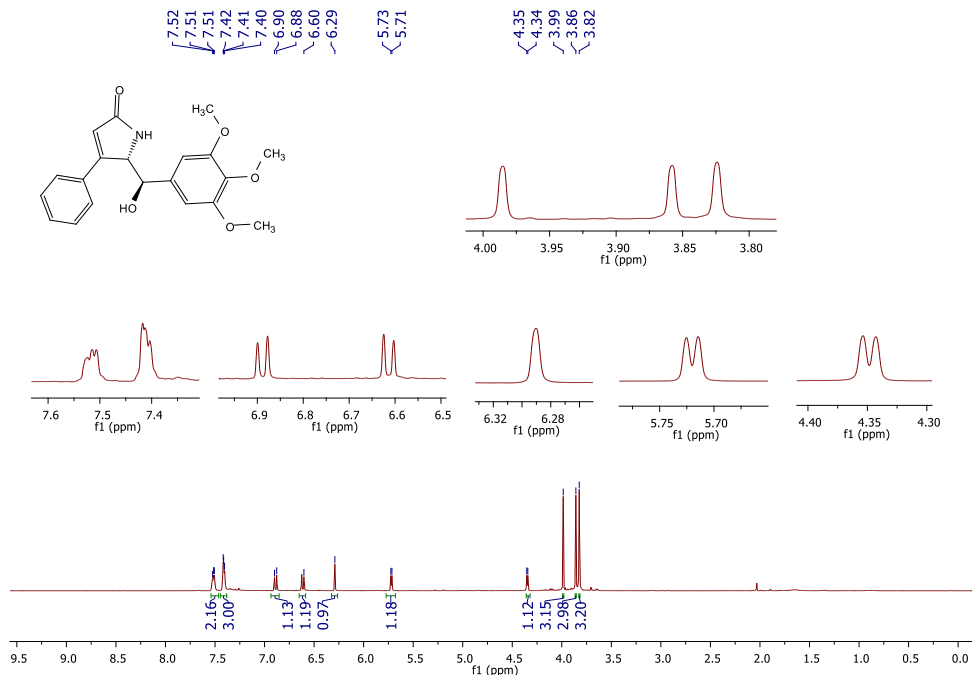
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 75g em CDCl_3 , a 100 MHz.



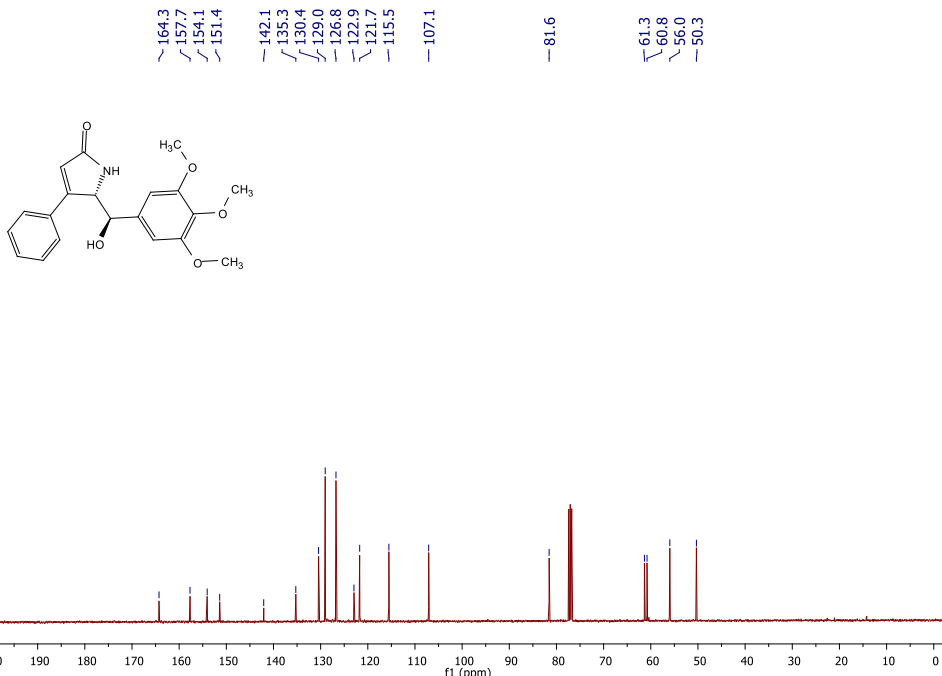
Espectro de RMN de ^1H do composto 75h em CDCl_3 , a 400 MHz.



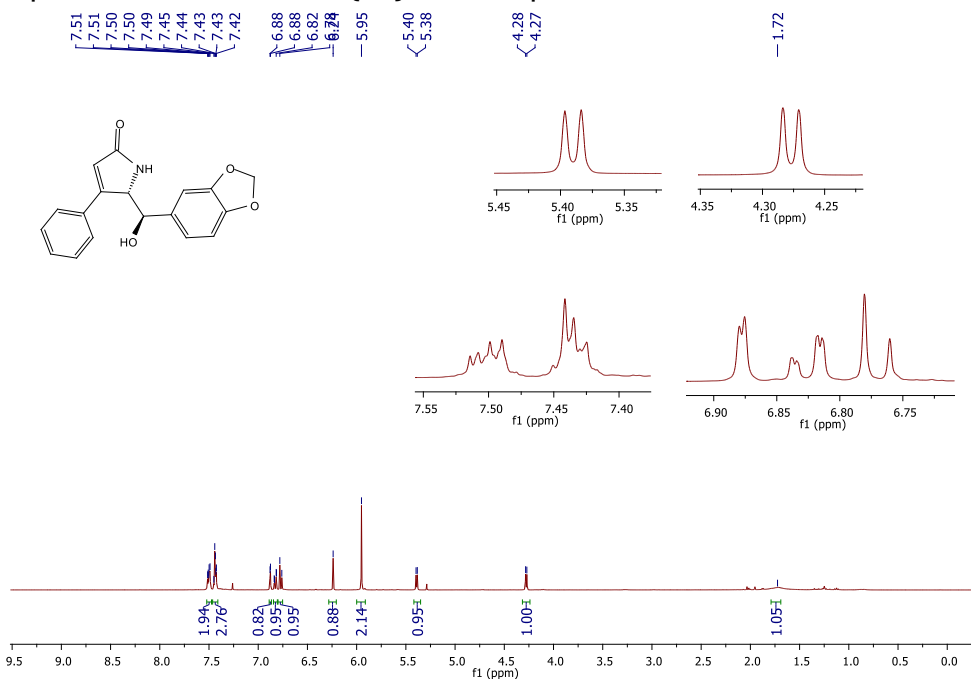
Espectro de RMN de ¹³C{¹H} do composto **75h** em CDCl₃, a 100 MHz.



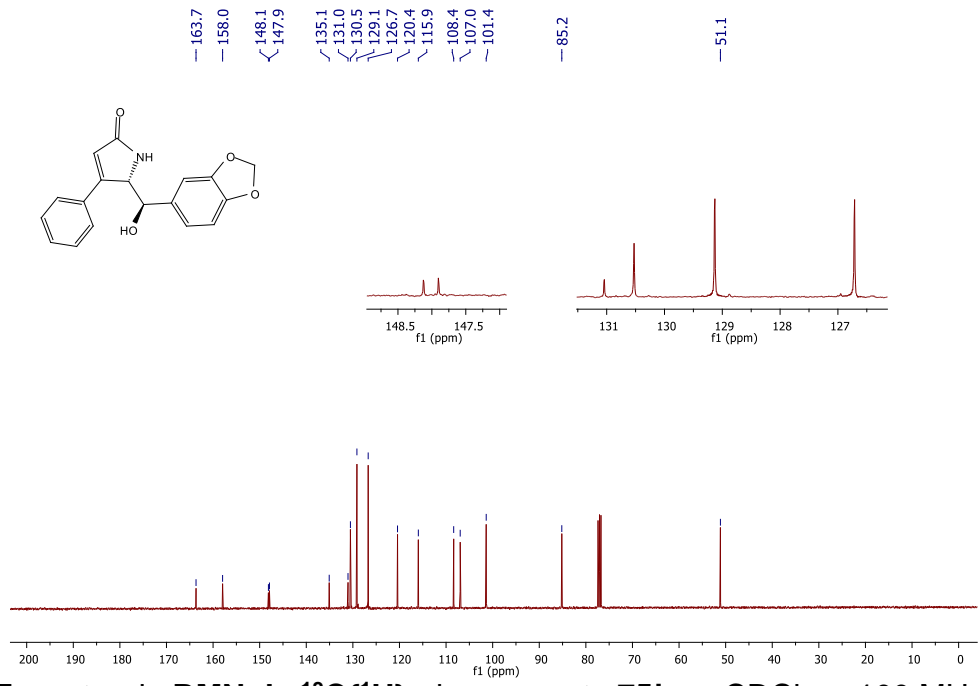
Espectro de RMN de ¹H do composto **75i** em CDCl₃, a 400 MHz.



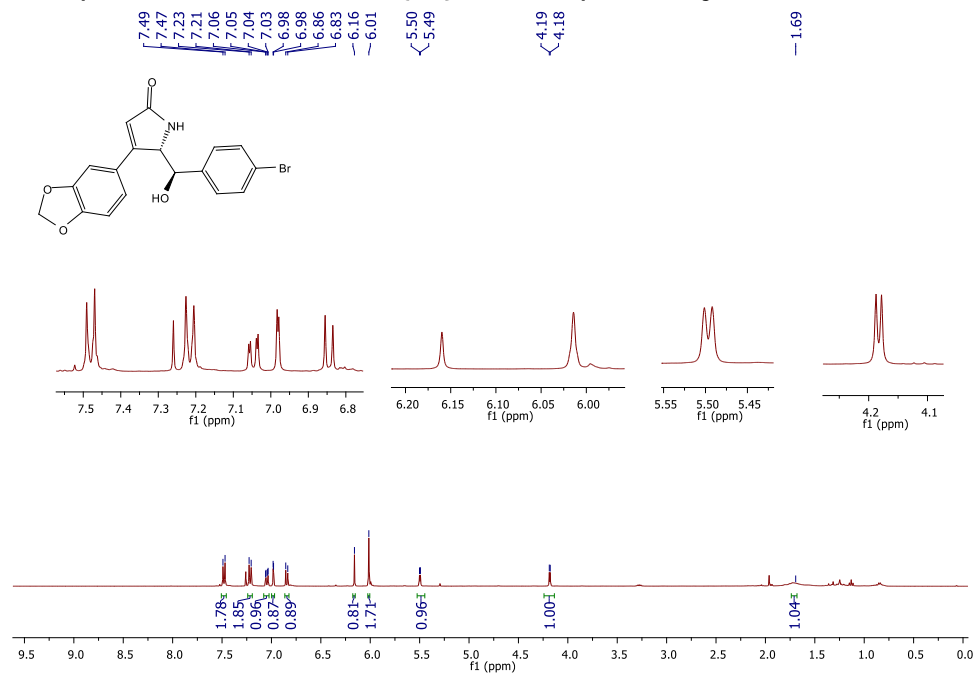
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **75i** em CDCl_3 , a 100 MHz.



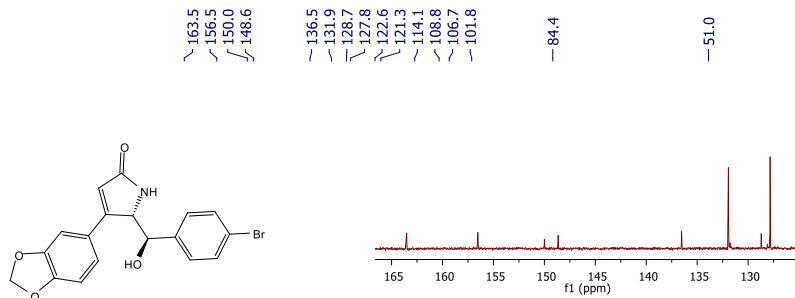
Espectro de RMN de ^1H do composto **75j** em CDCl_3 , a 400 MHz.



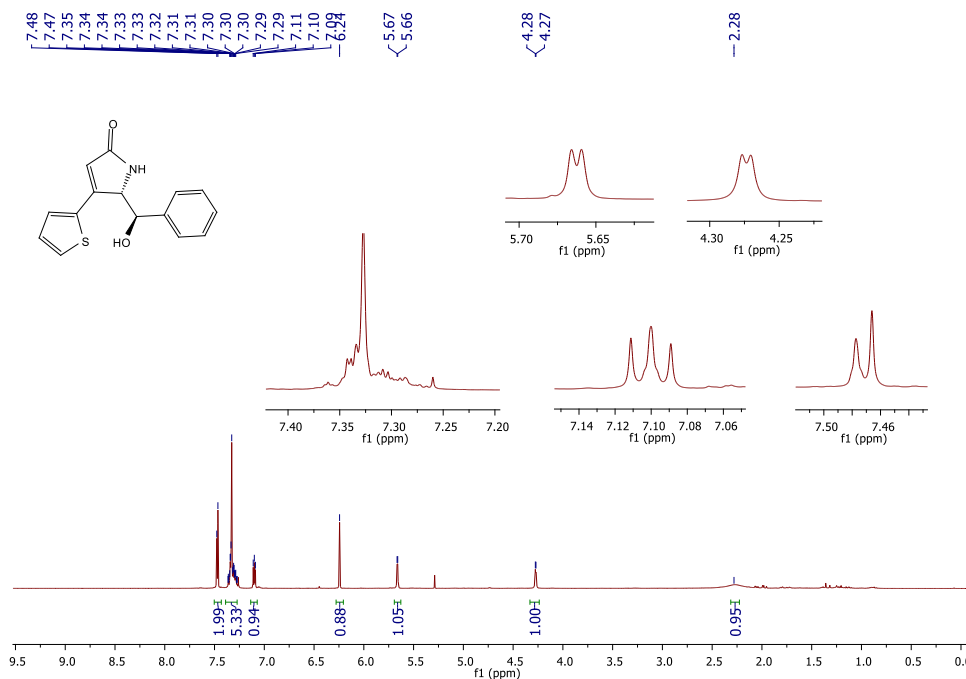
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **75j** em CDCl_3 , a 100 MHz.



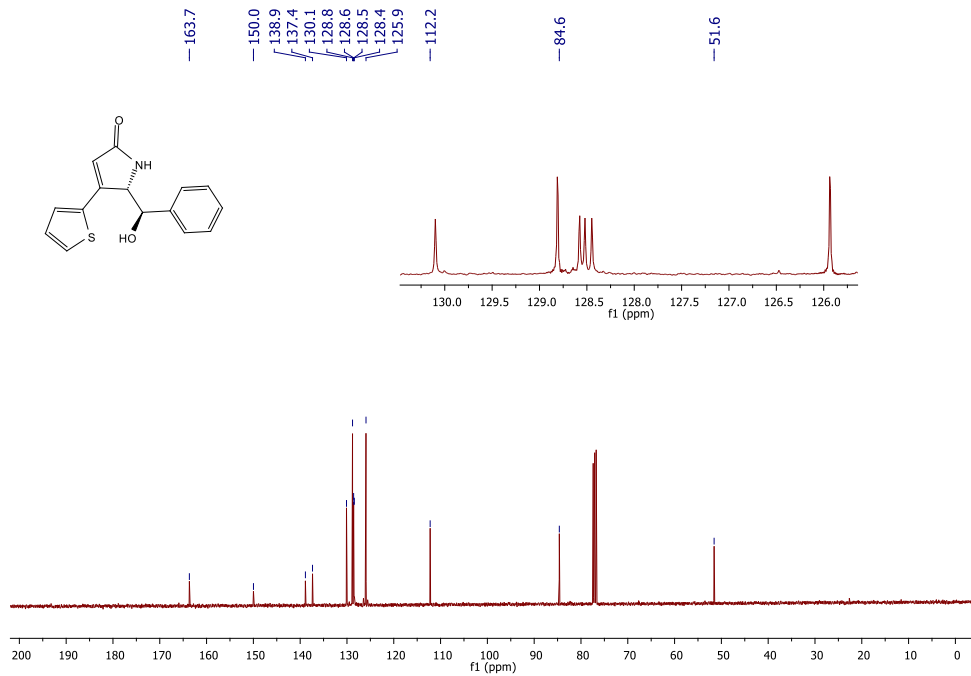
Espectro de RMN de ^1H do composto **75k** em CDCl_3 , a 400 MHz.



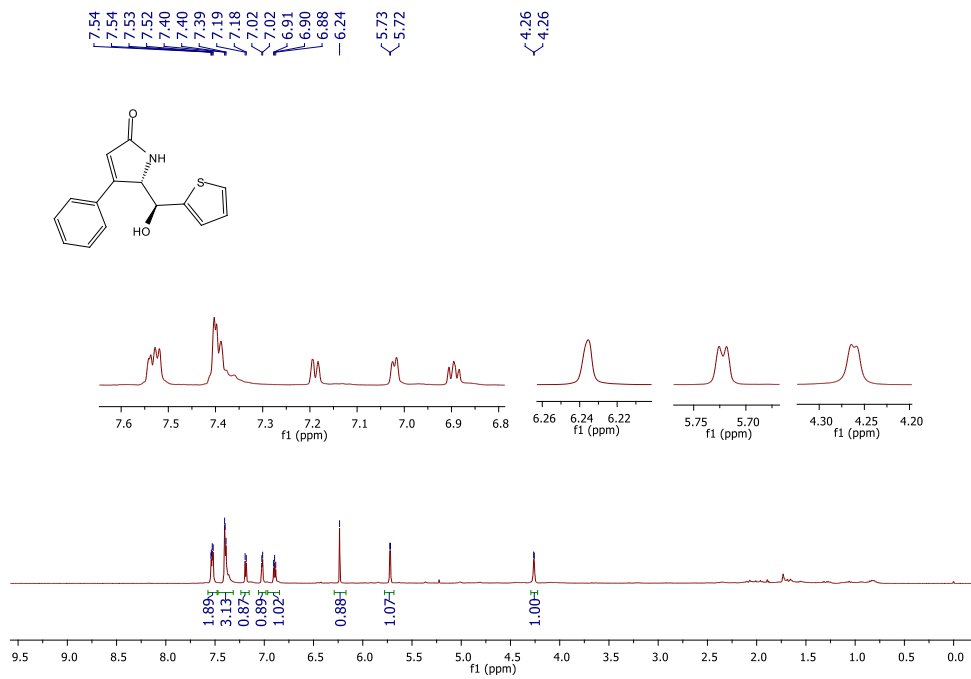
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 75k em CDCl_3 , a 100 MHz.



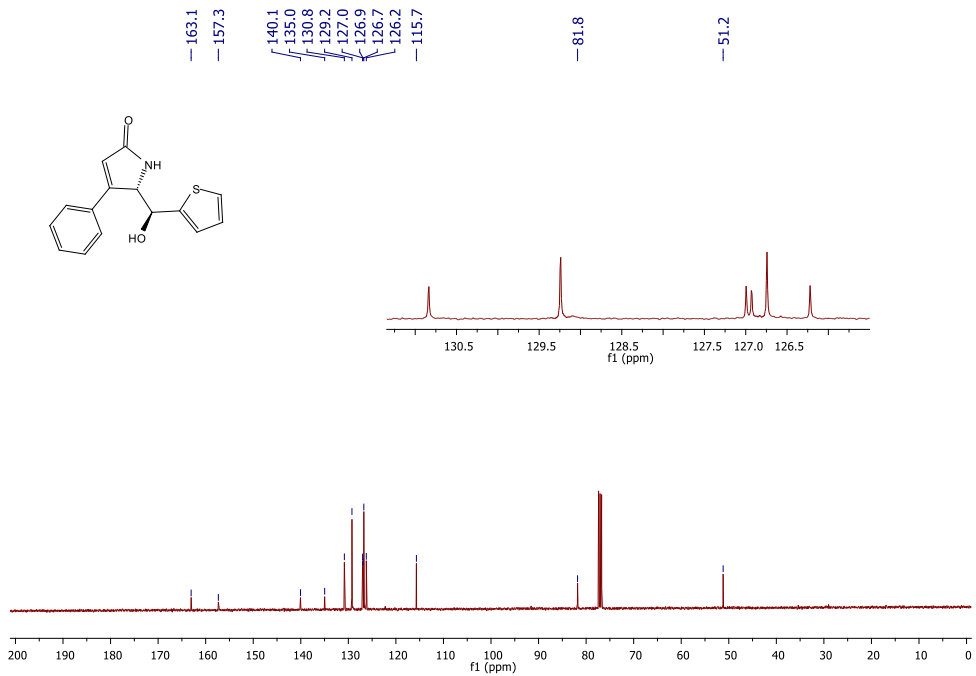
Espectro de RMN de ^1H do composto 75l em CDCl_3 , a 400 MHz.



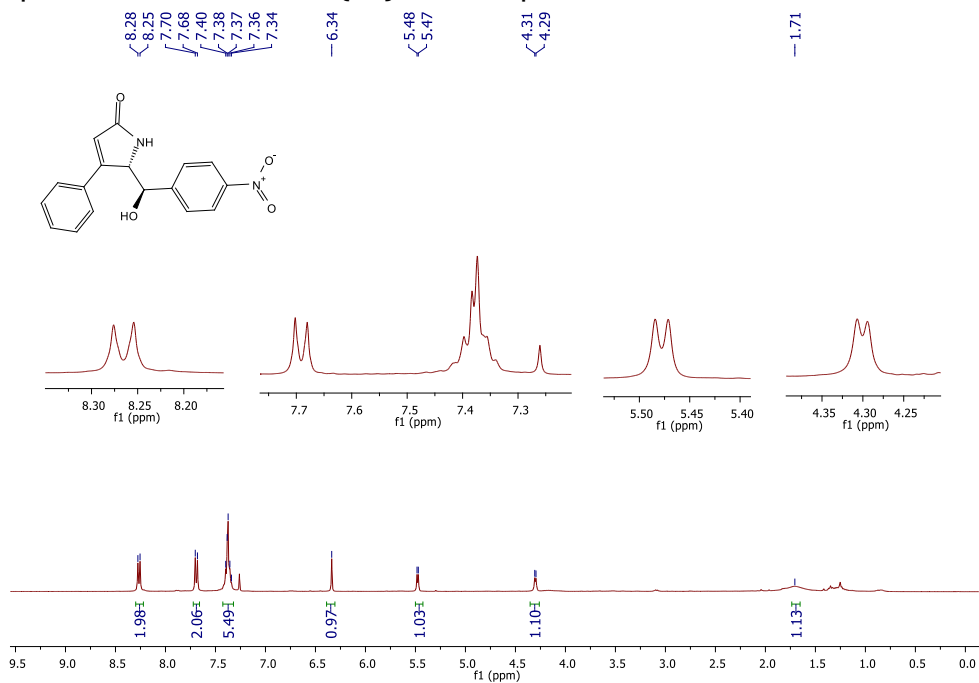
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 75l em CDCl_3 , a 100 MHz.



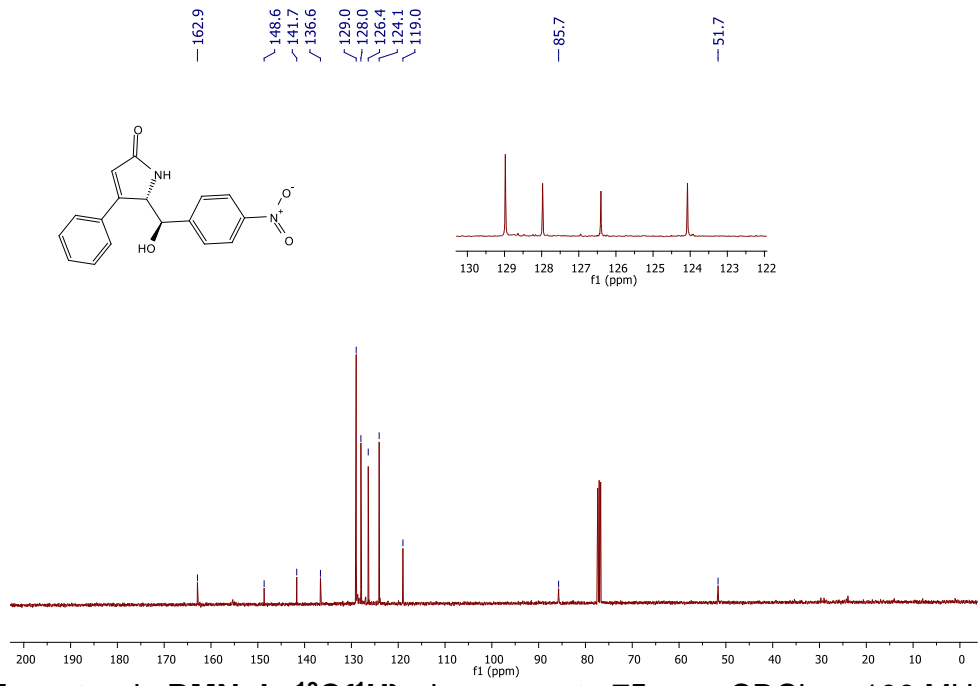
Espectro de RMN de ^1H do composto 75m em CDCl_3 , a 400 MHz.



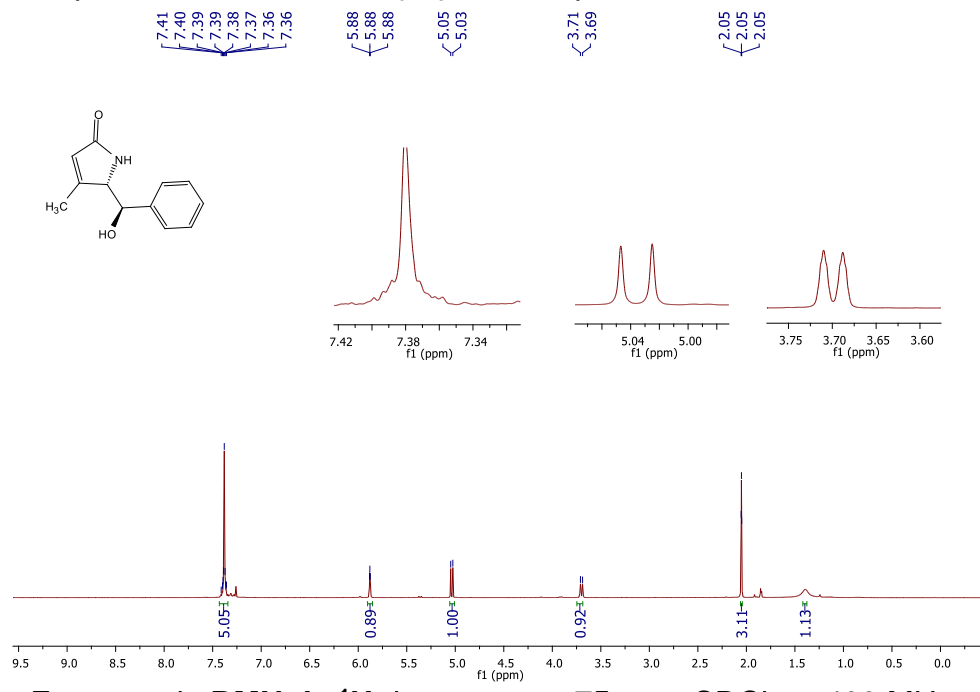
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **75m** em CDCl_3 , a 100 MHz.



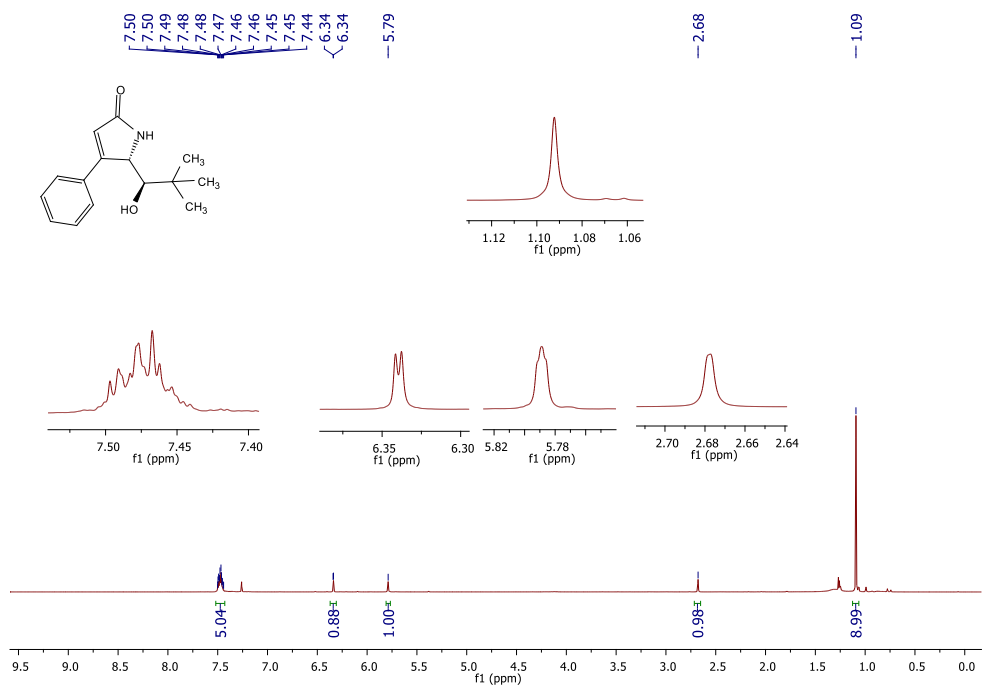
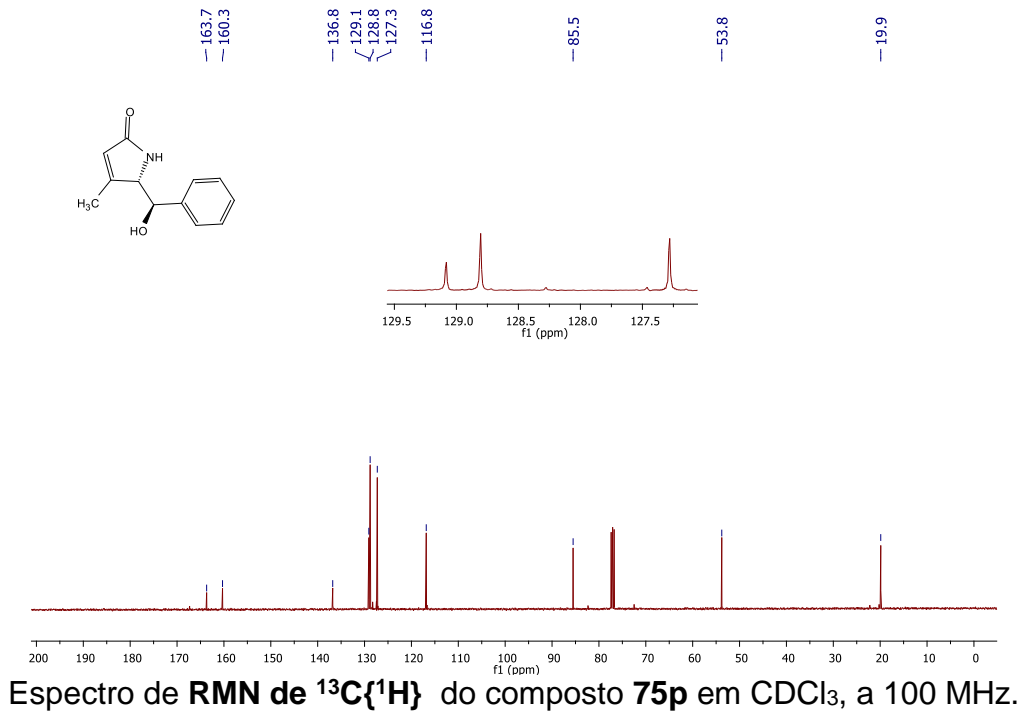
Espectro de RMN de ^1H do composto **75o** em CDCl_3 , a 400 MHz.

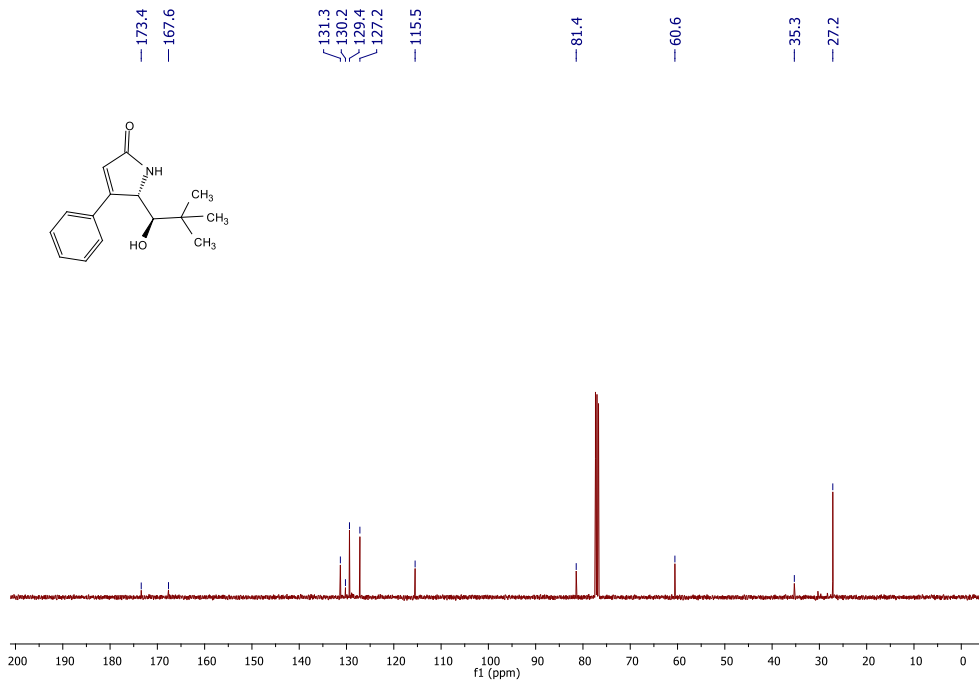


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **75o** em CDCl_3 , a 100 MHz.

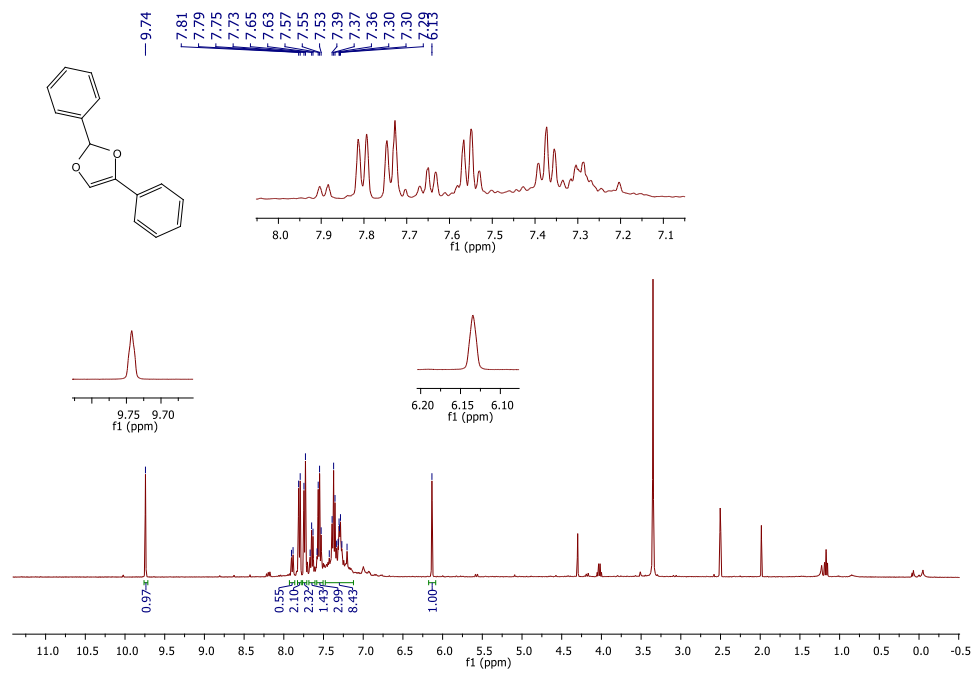


Espectro de RMN de ^1H do composto **75p** em CDCl_3 , a 400 MHz.

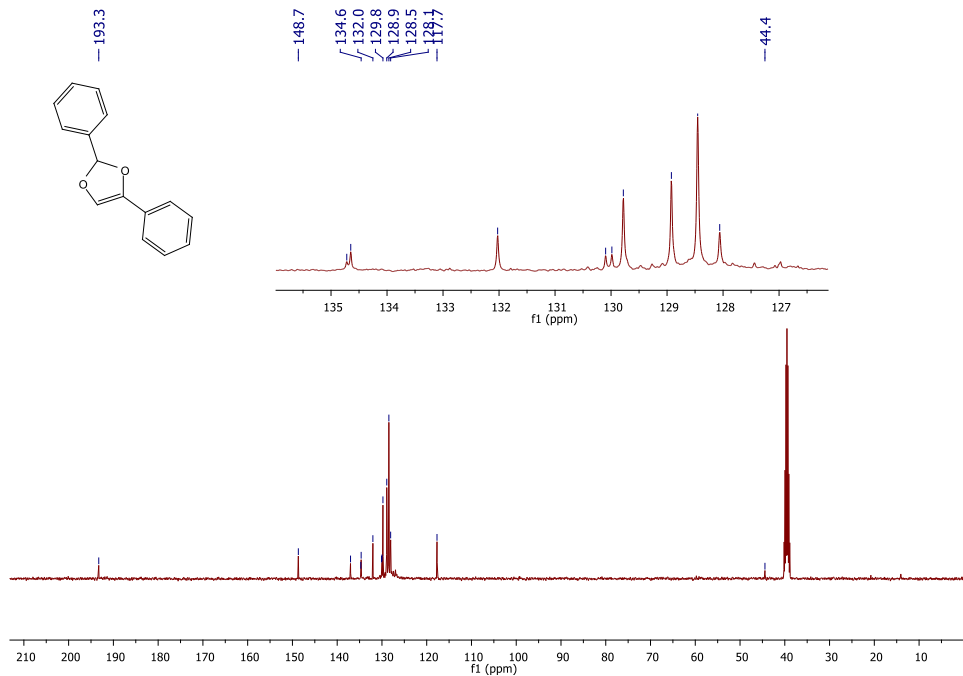




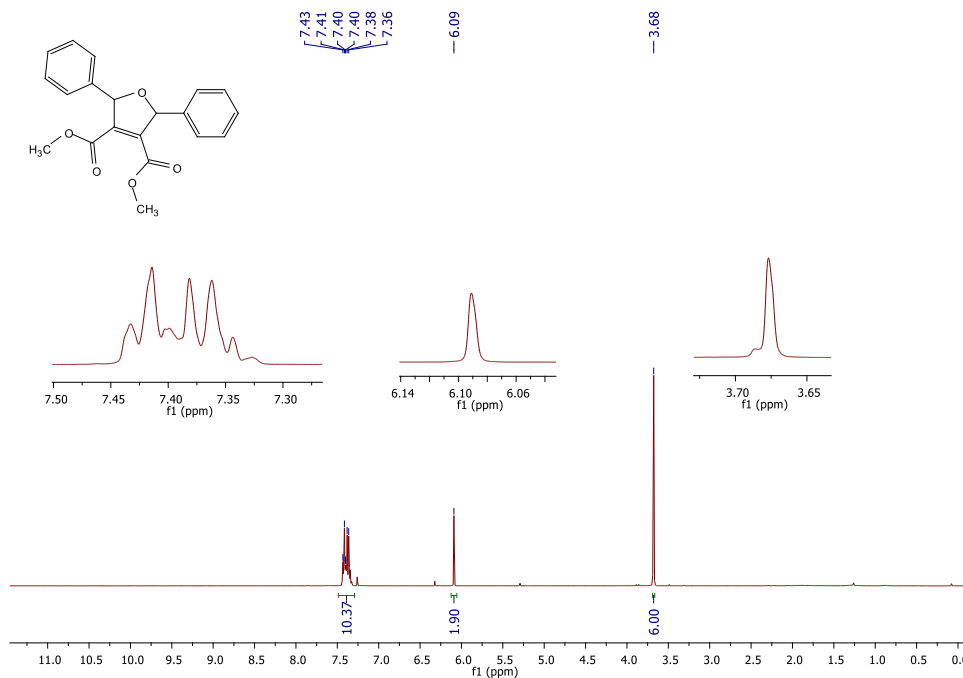
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **75q** em CDCl_3 , a 100 MHz.



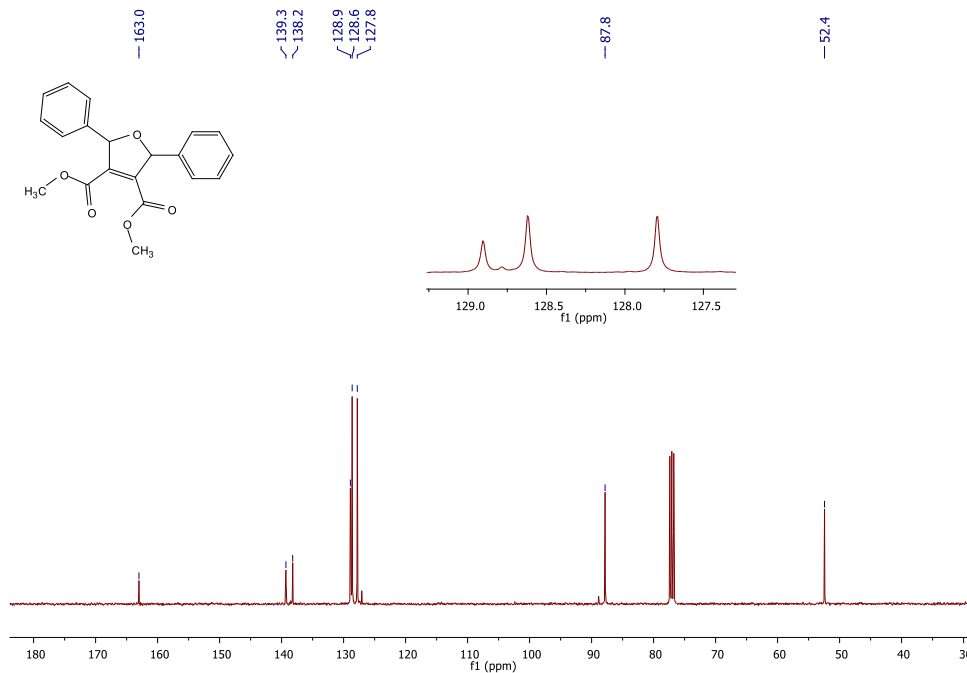
Espectro de RMN de ^1H do bruto reacional do composto **76** em DMSO , a 400 MHz.



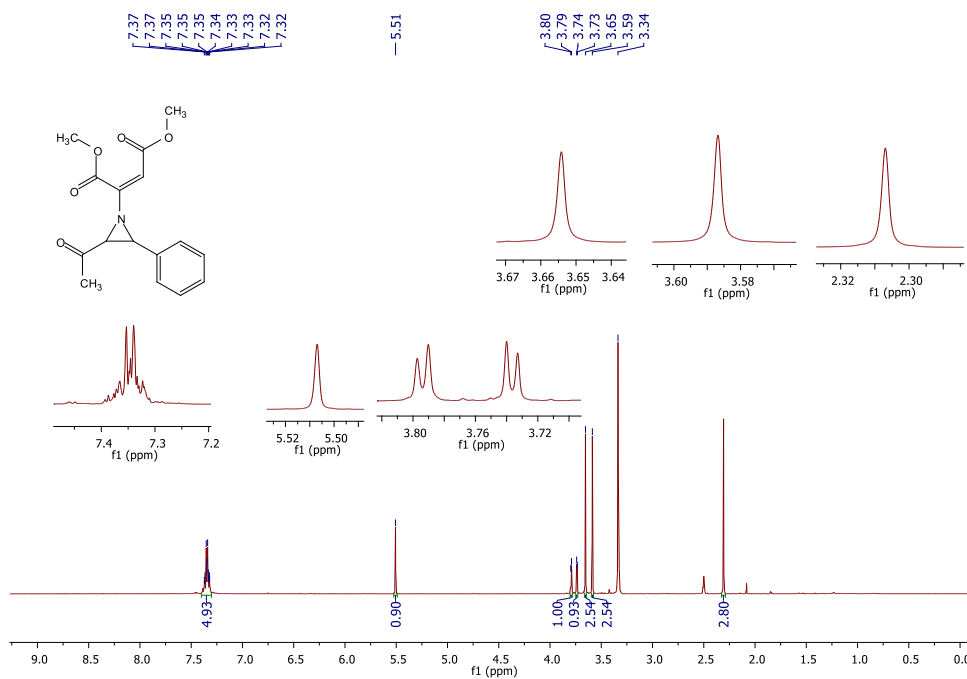
Espectro de **RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** do bruto reacional do composto **76** em DMSO, a 100 MHz.



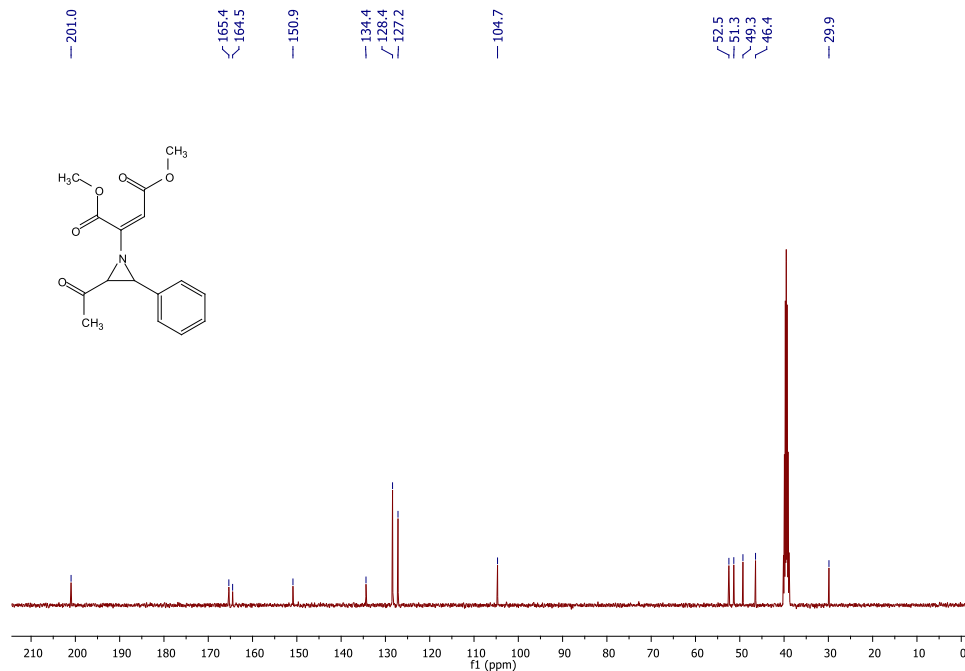
Espectro de **RMN de ^1H** do composto **79** em CDCl_3 , a 400 MHz.



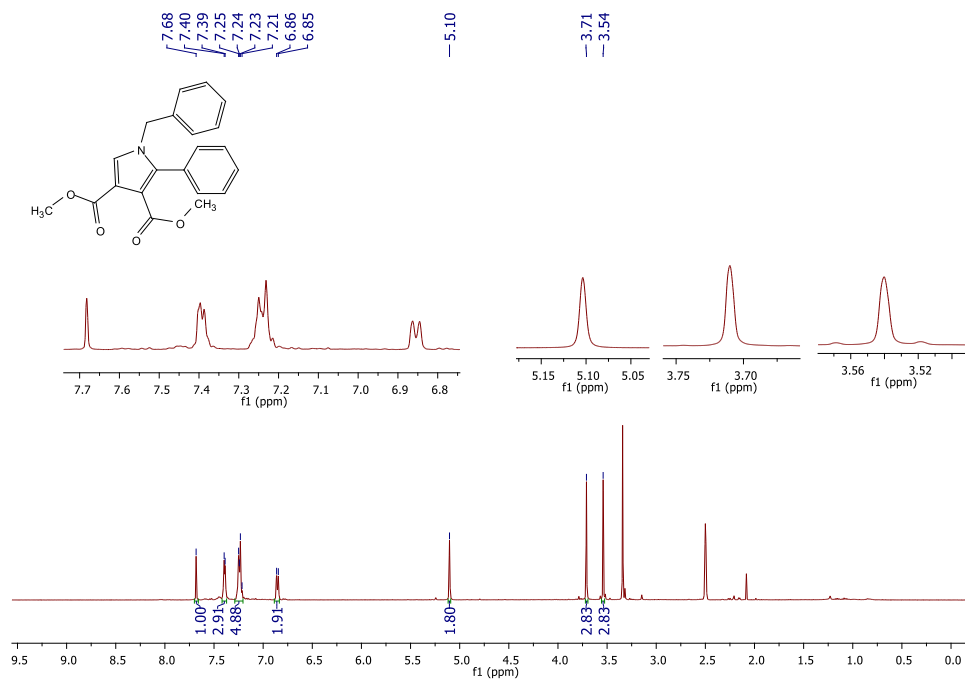
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **79** em CDCl_3 , a 100 MHz.



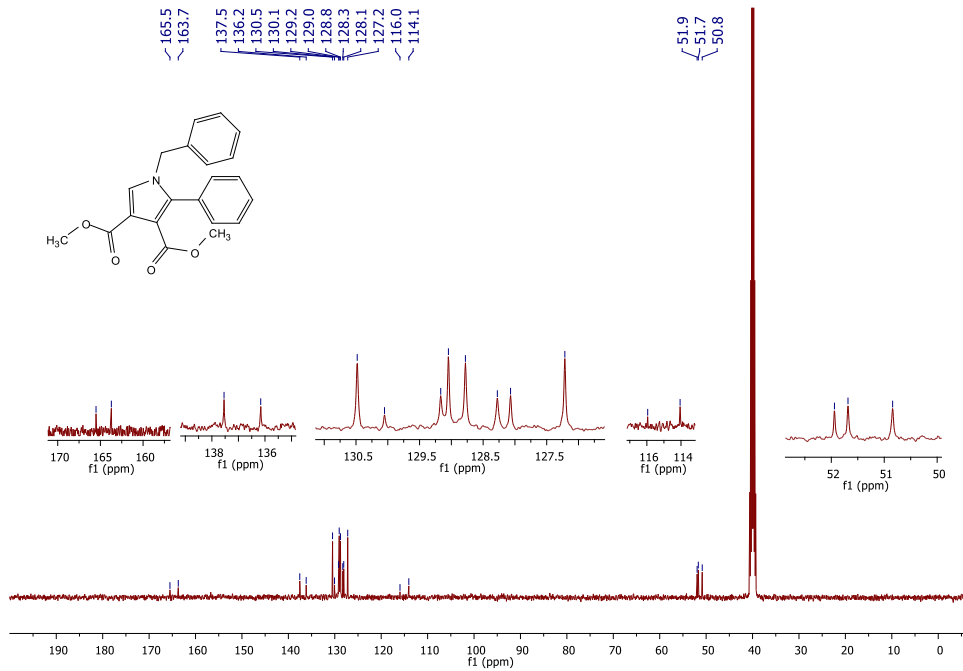
Espectro de RMN de ^1H do composto **80** em DMSO, a 400 MHz.



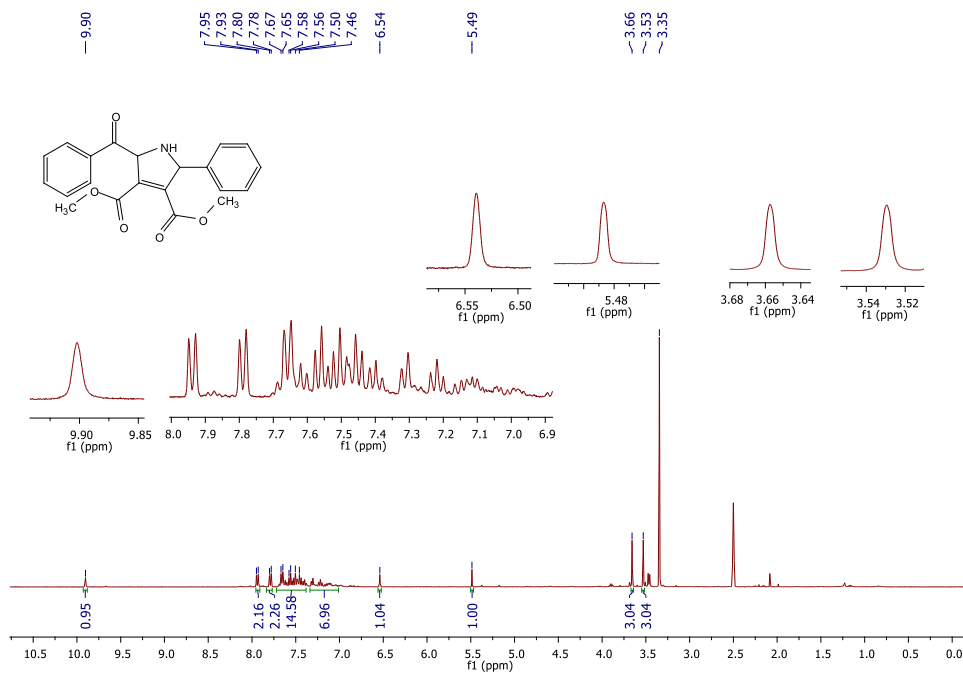
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **80** em DMSO, a 100 MHz.



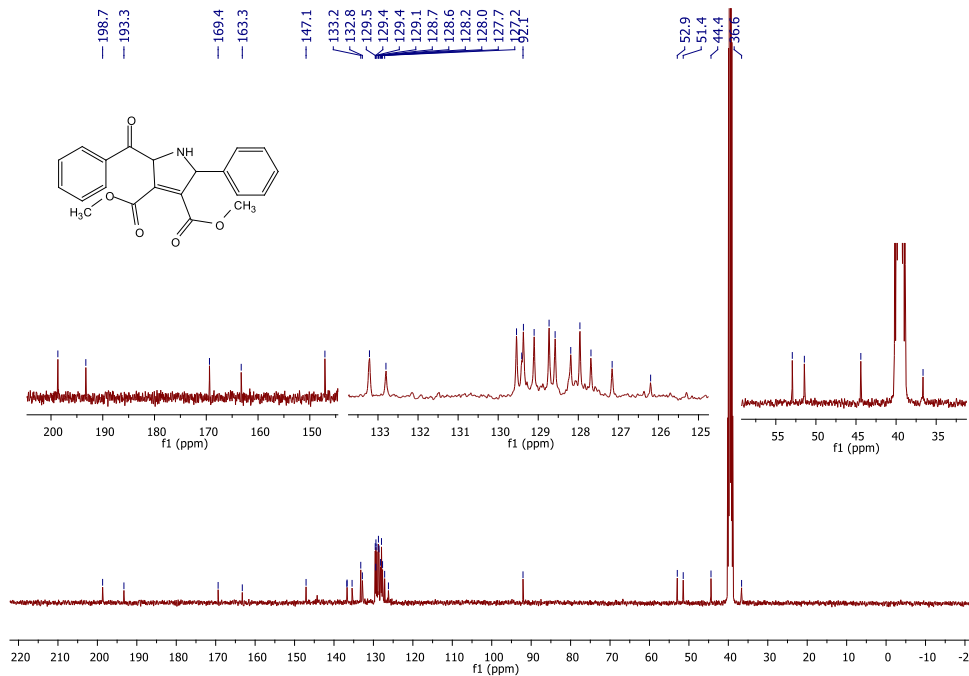
Espectro de RMN de ^1H do composto **81** em DMSO, a 400 MHz.



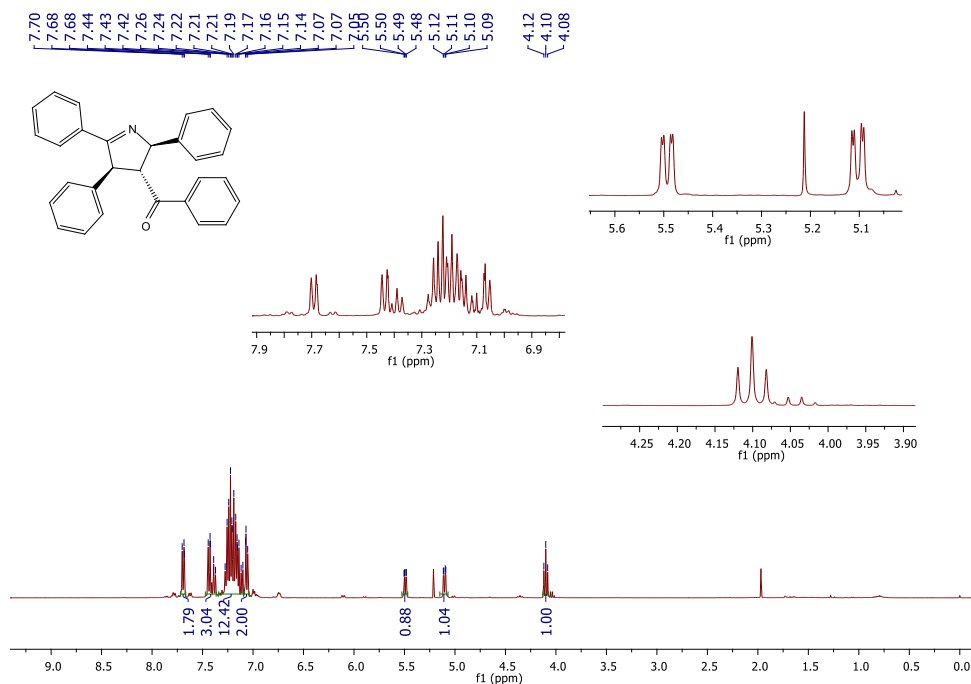
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **81** em DMSO, a 100 MHz.



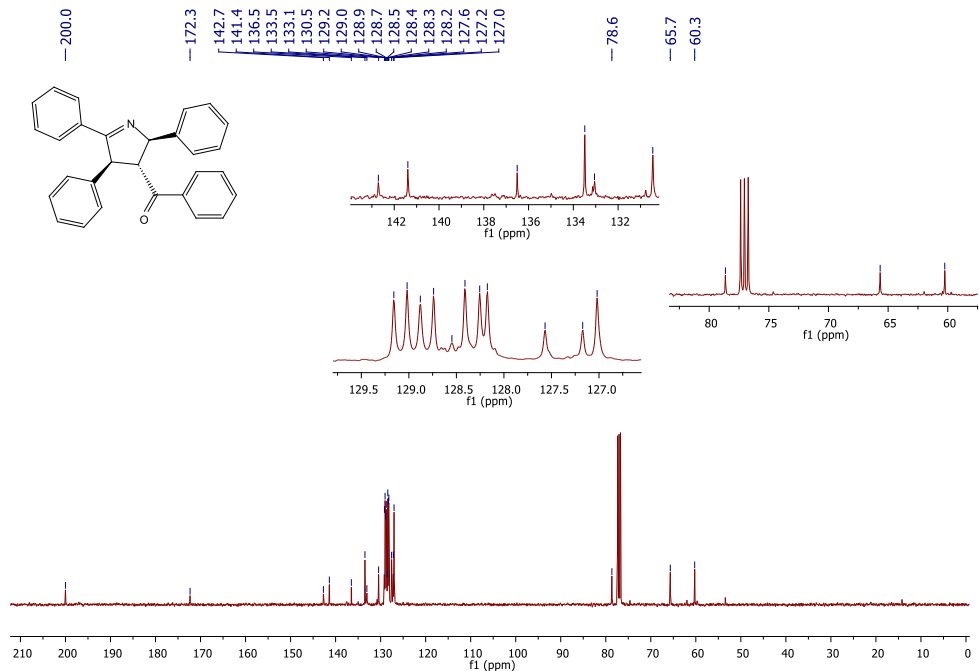
Espectro de RMN de ^1H do composto **82** (impuro) em DMSO, a 400 MHz.



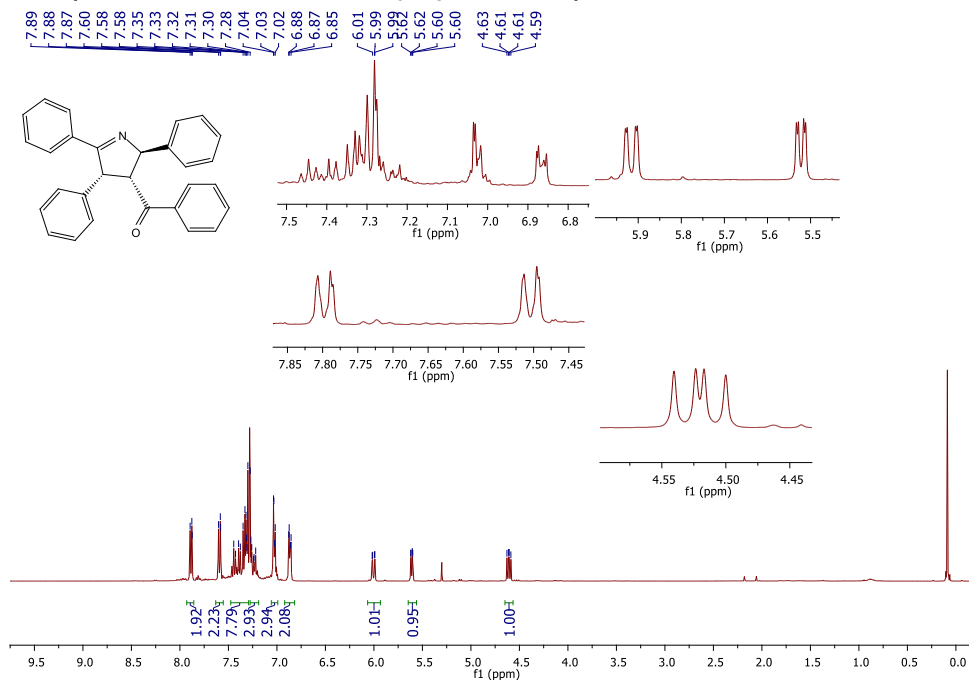
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **82** (impuro) em DMSO, a 100 MHz.



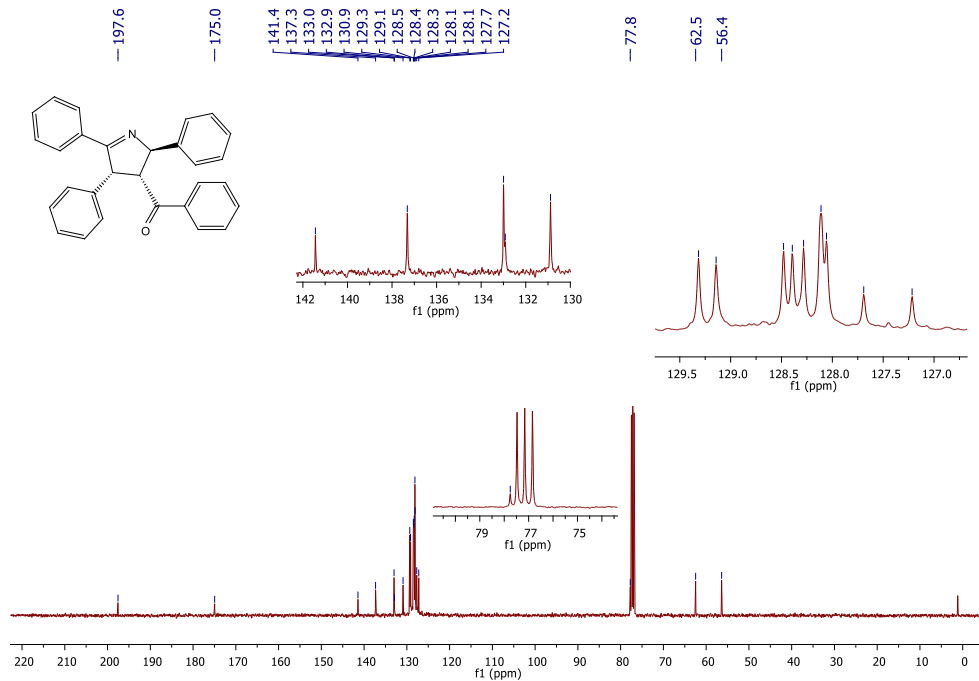
Espectro de RMN de ^1H do composto **83a** em CDCl_3 , a 400 MHz.



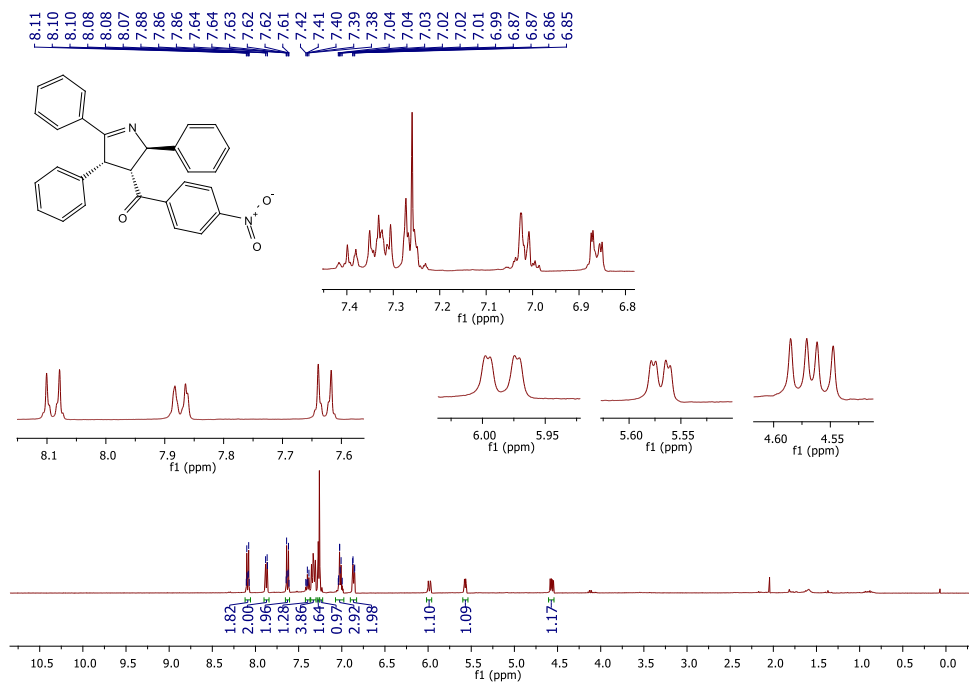
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **83a** em CDCl_3 , a 100 MHz.



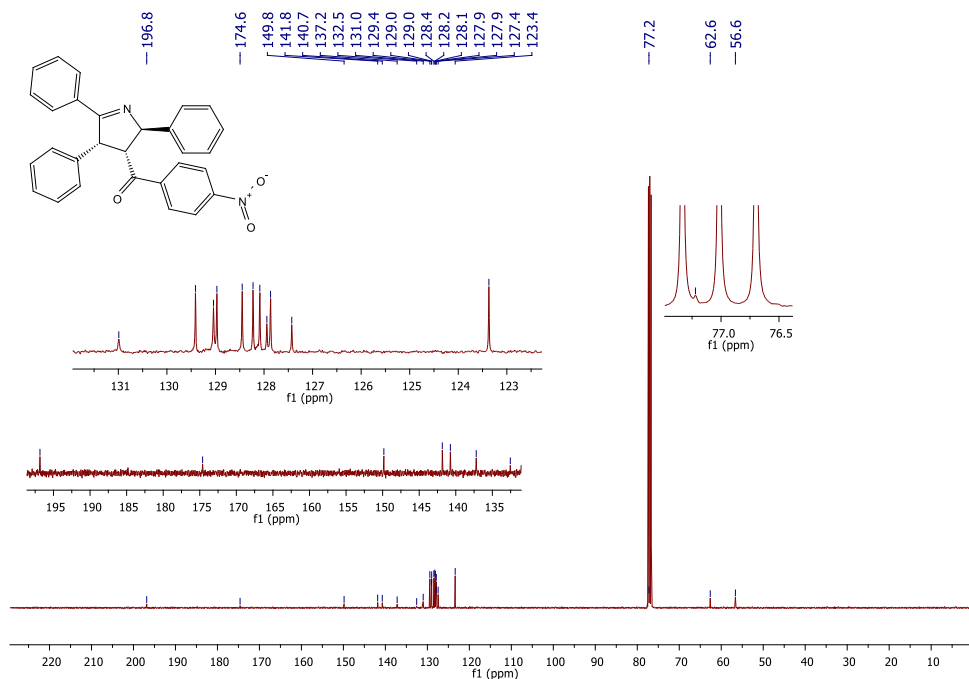
Espectro de RMN de ^1H do composto **83a** em CDCl_3 , a 400 MHz.



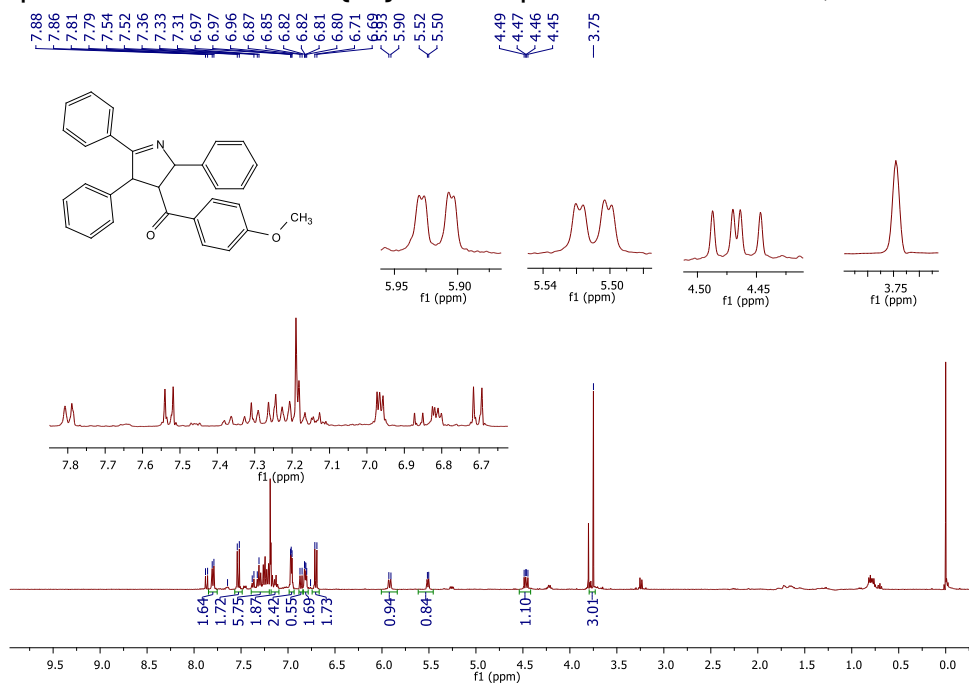
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **83a'** em CDCl_3 , a 100 MHz.



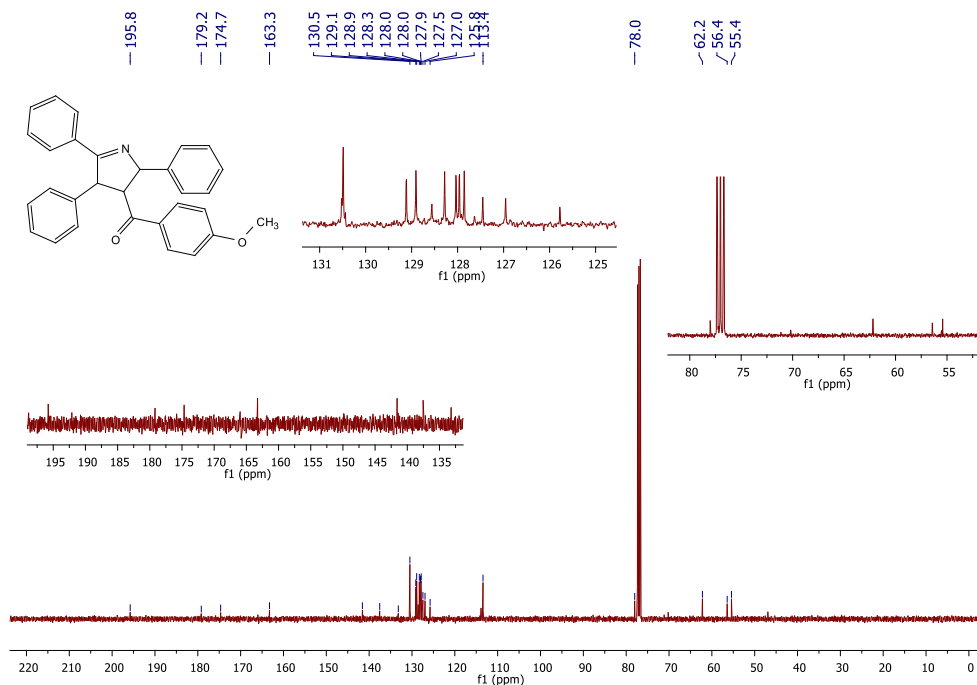
Espectro de RMN de ^1H do composto **83b'** em CDCl_3 , a 400 MHz.



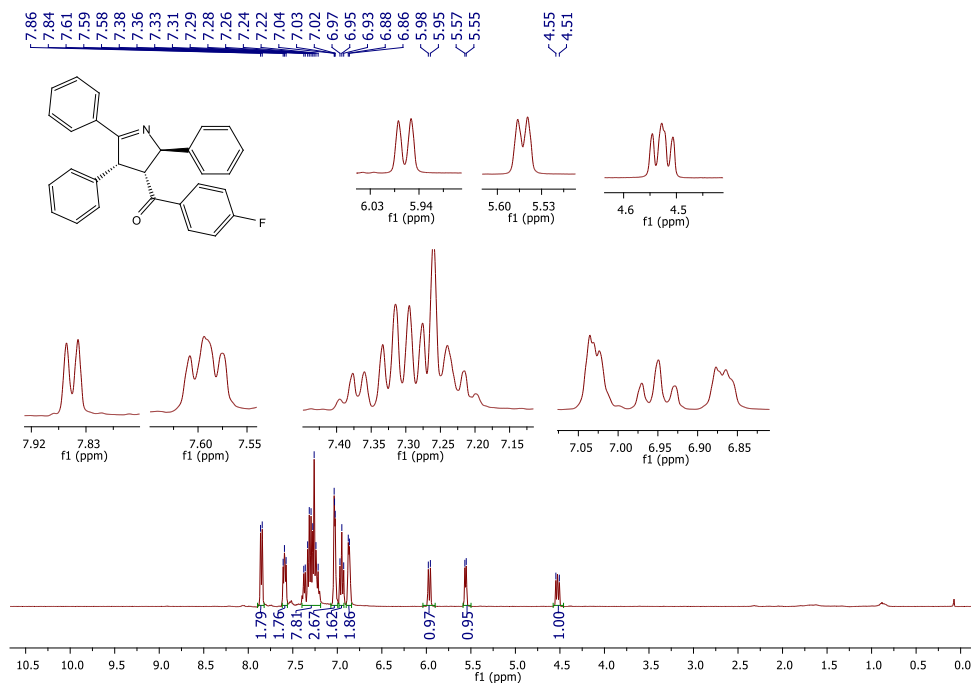
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **83b'** em CDCl_3 , a 100 MHz.



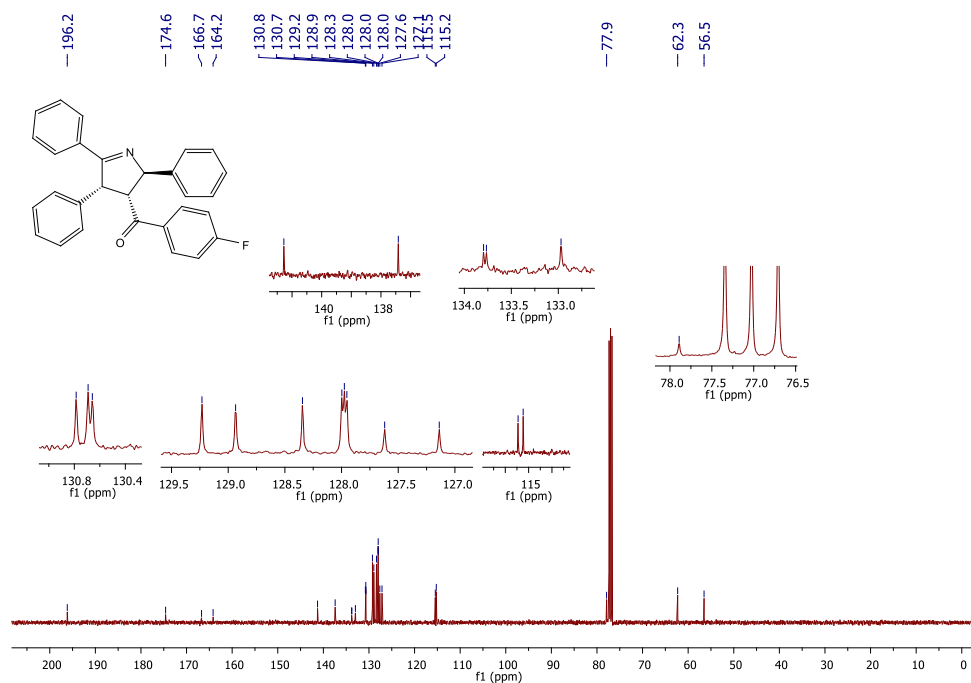
Espectro de RMN de ^1H do composto **83c'** em CDCl_3 , a 400 MHz.



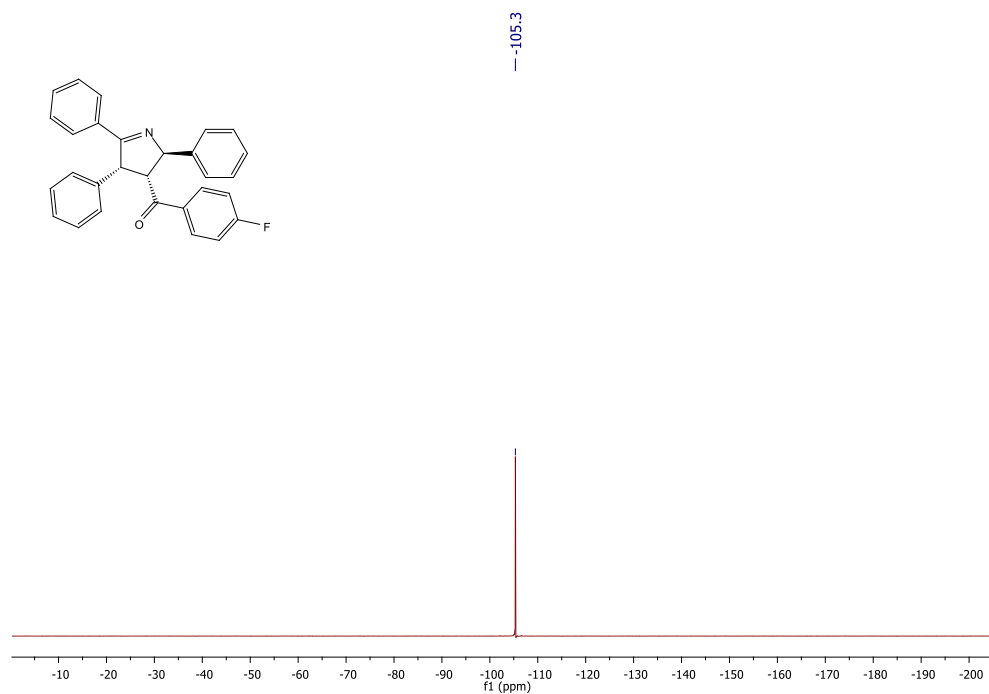
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **83c'** em CDCl_3 , a 100 MHz.



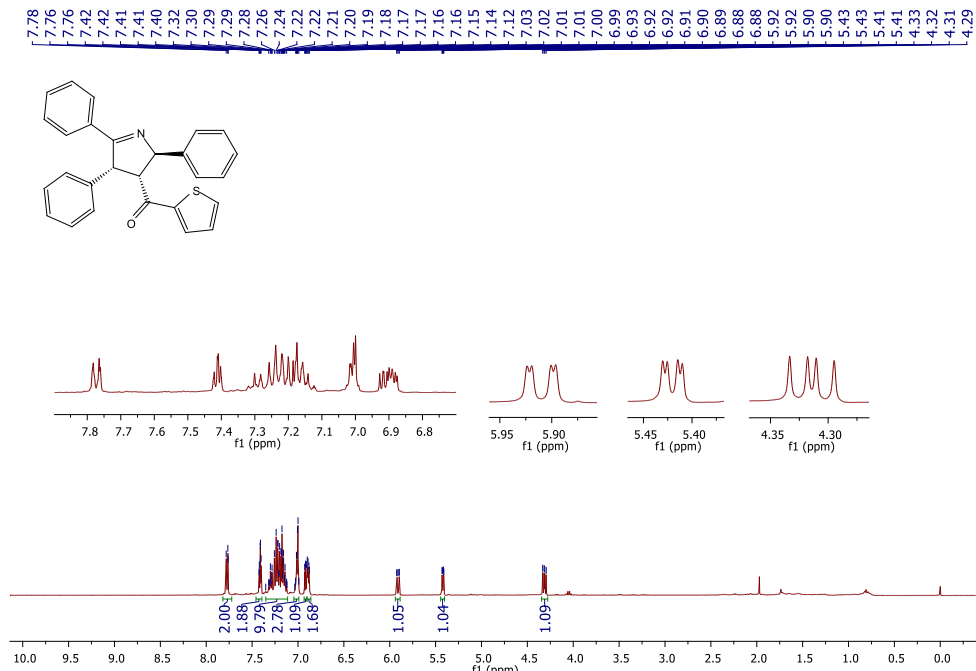
Espectro de RMN de ^1H do composto **83d'** em CDCl_3 , a 400 MHz.



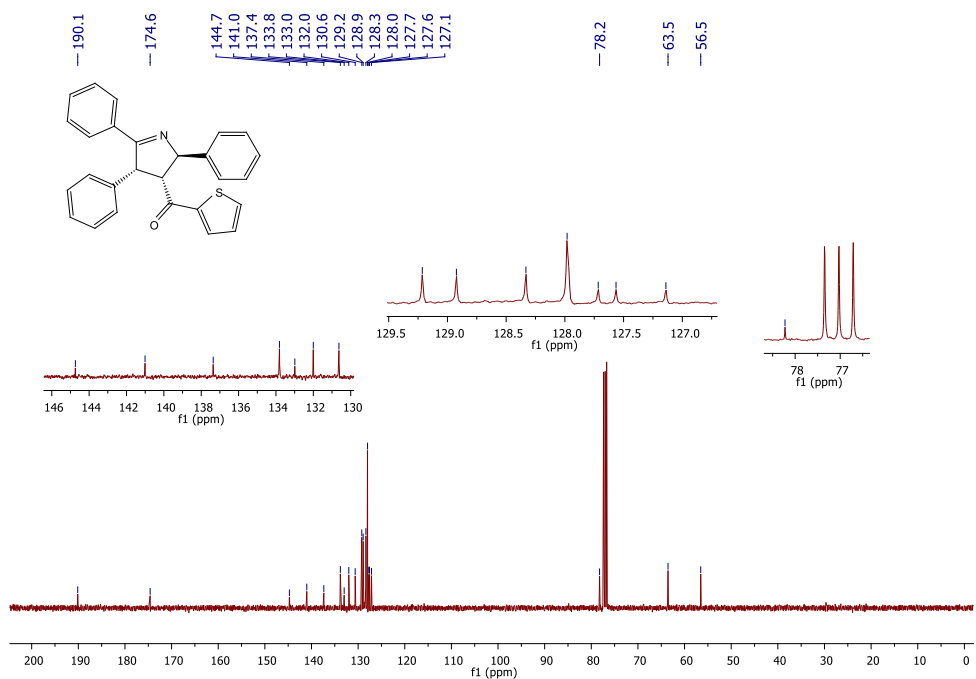
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **83d'** em CDCl_3 , a 100 MHz.



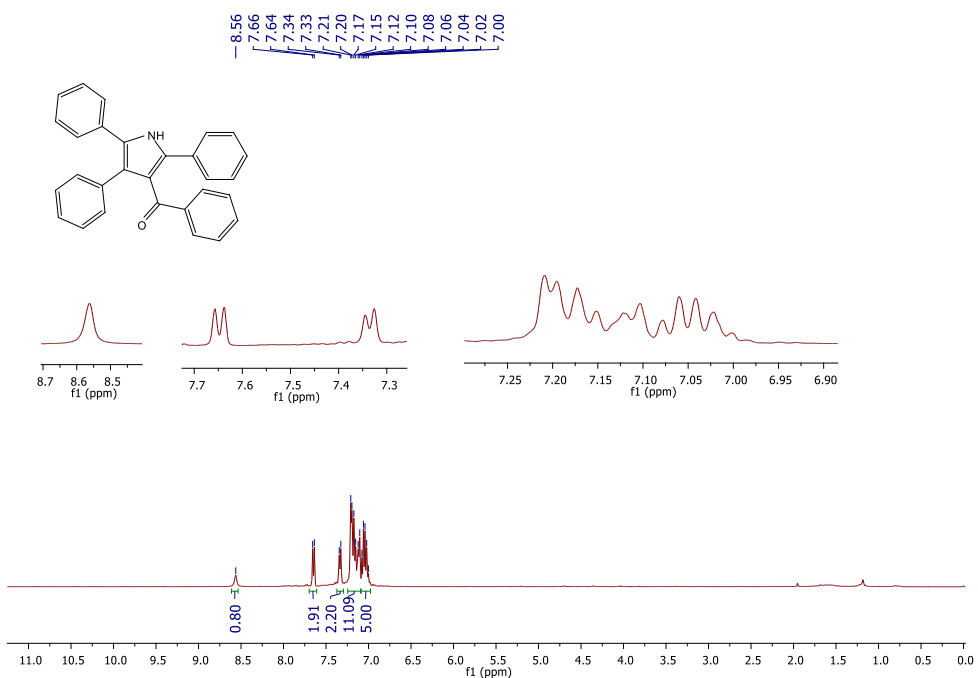
Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto **83d'** em CDCl_3 , a 376 MHz.



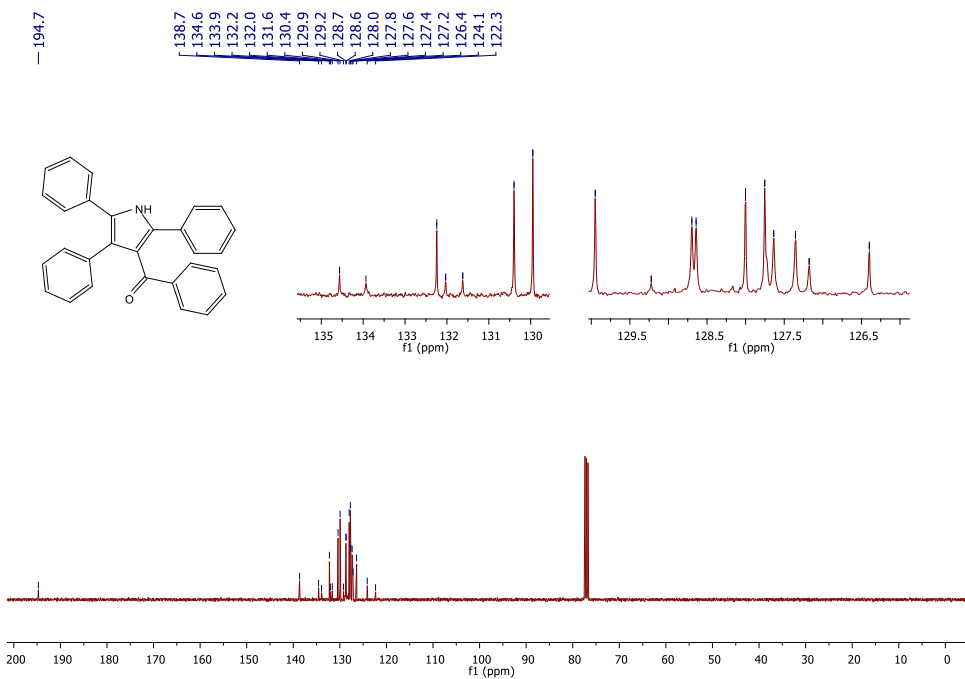
Espectro de RMN de ^1H do composto **83e'** em CDCl_3 , a 400 MHz.



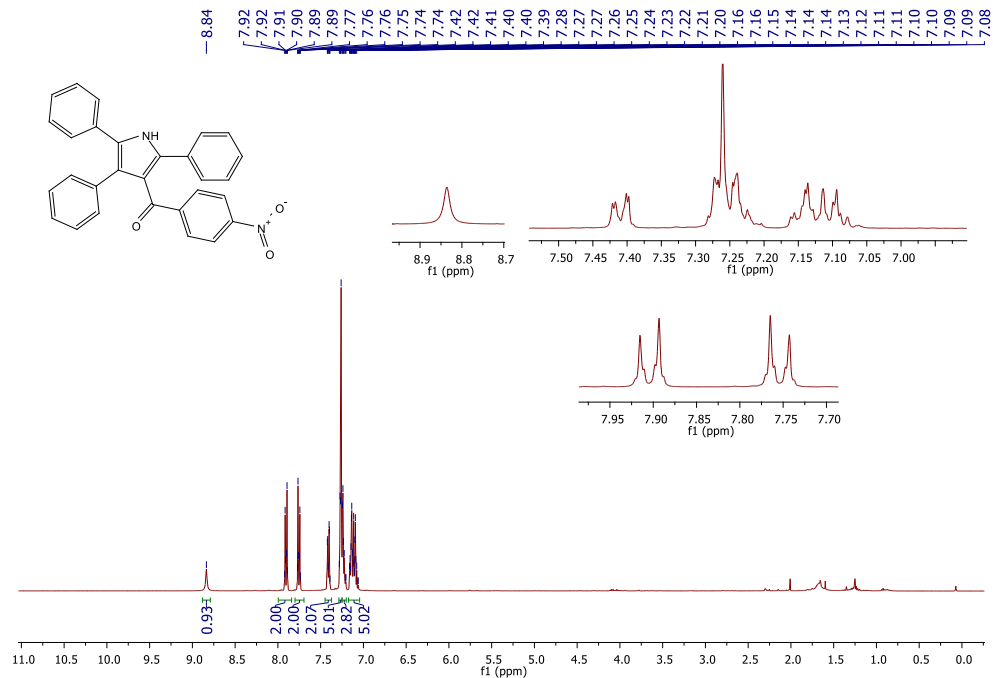
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **83e'** em CDCl_3 , a 100 MHz.



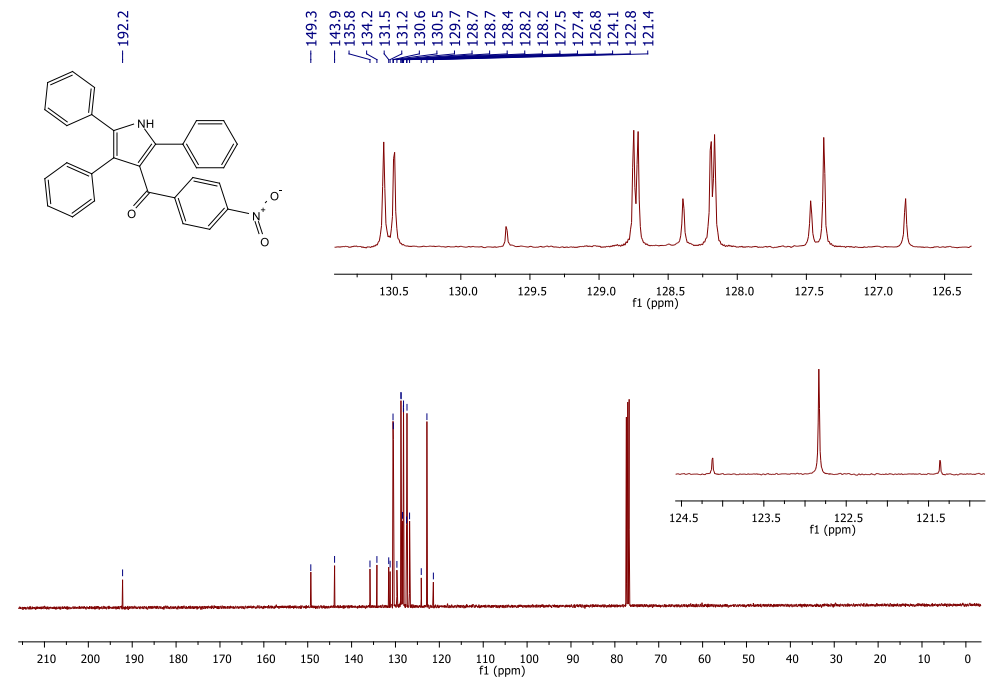
Espectro de RMN de ^1H do composto **85a** em CDCl_3 , a 400 MHz.



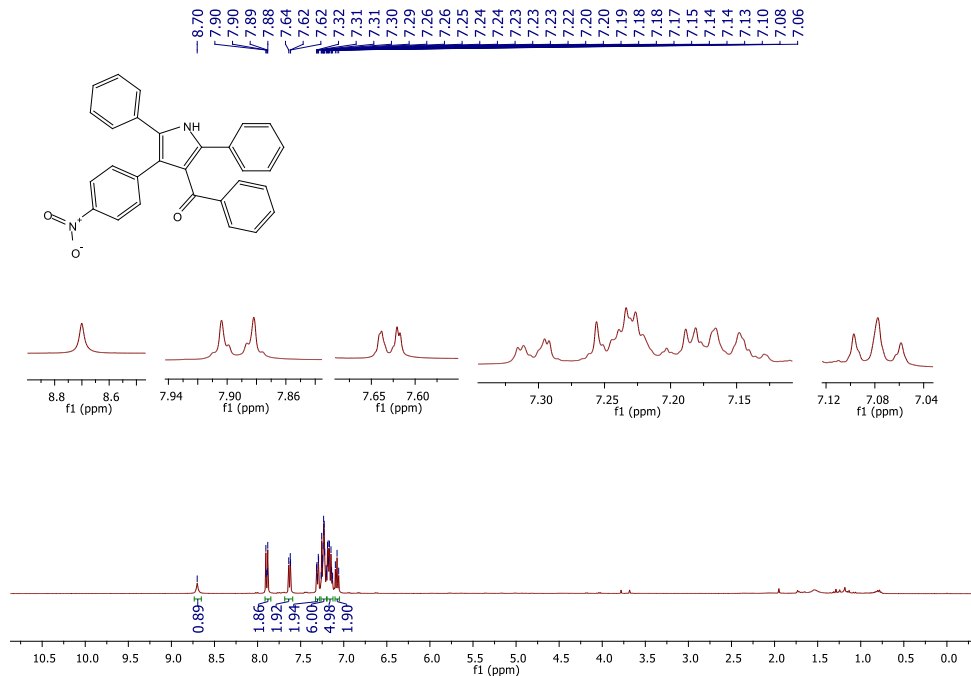
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **85a** em CDCl_3 , a 100 MHz.



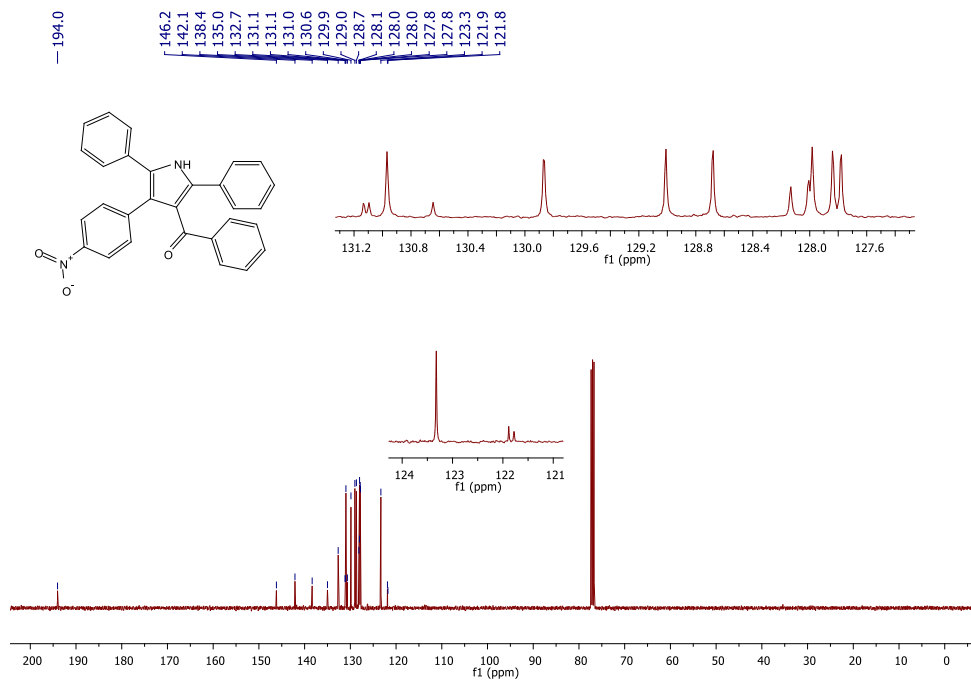
Espectro de RMN de ^1H do composto **85b** em CDCl_3 , a 400 MHz.



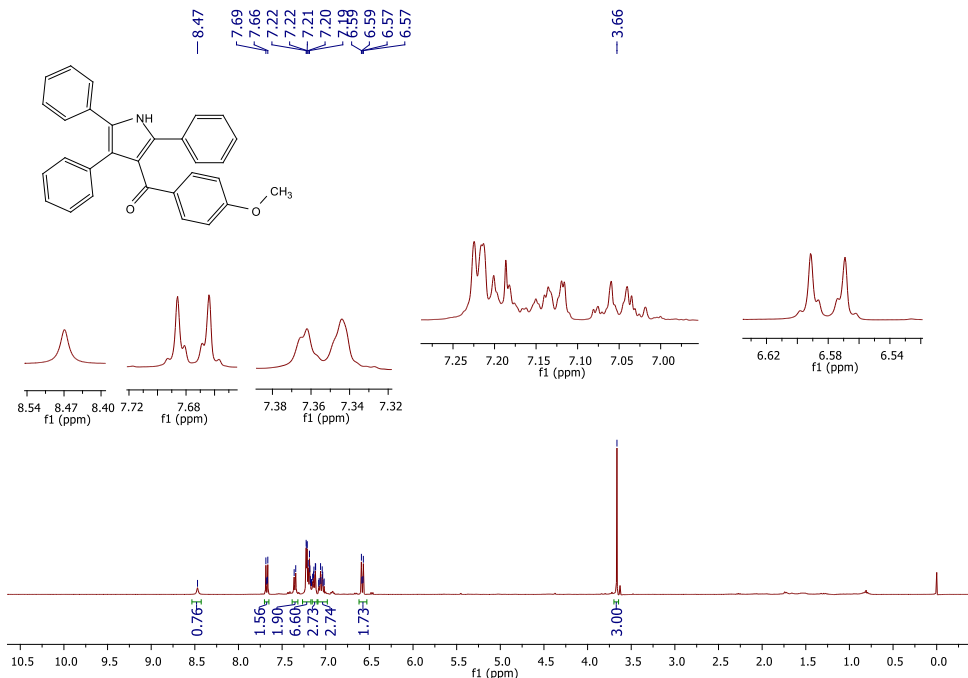
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **85b** em CDCl_3 , a 100 MHz.



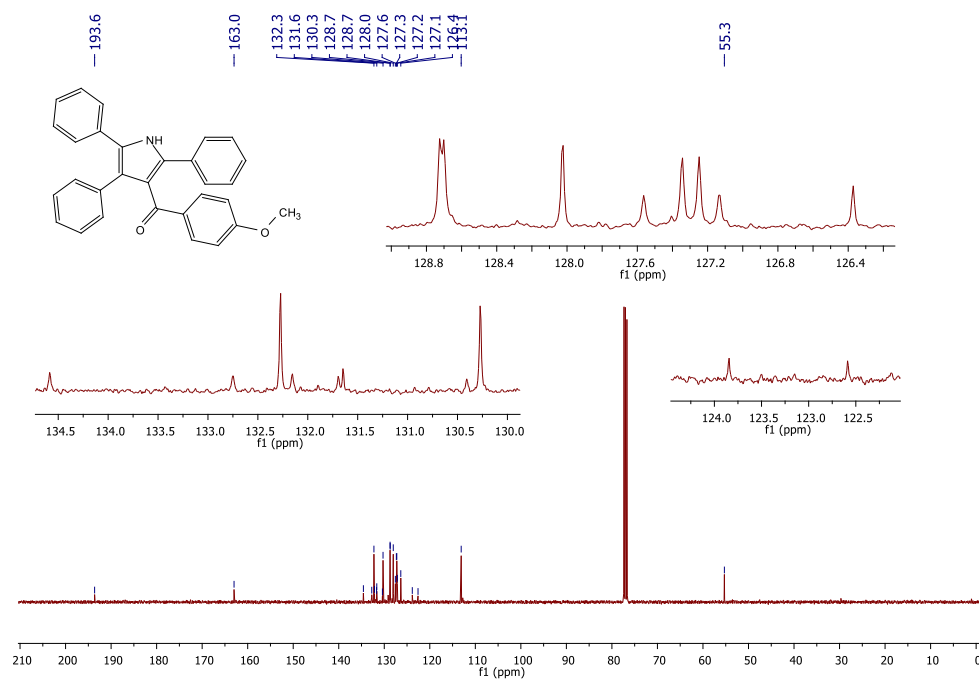
Espectro de RMN de ^1H do composto **85c** em CDCl_3 , a 400 MHz.



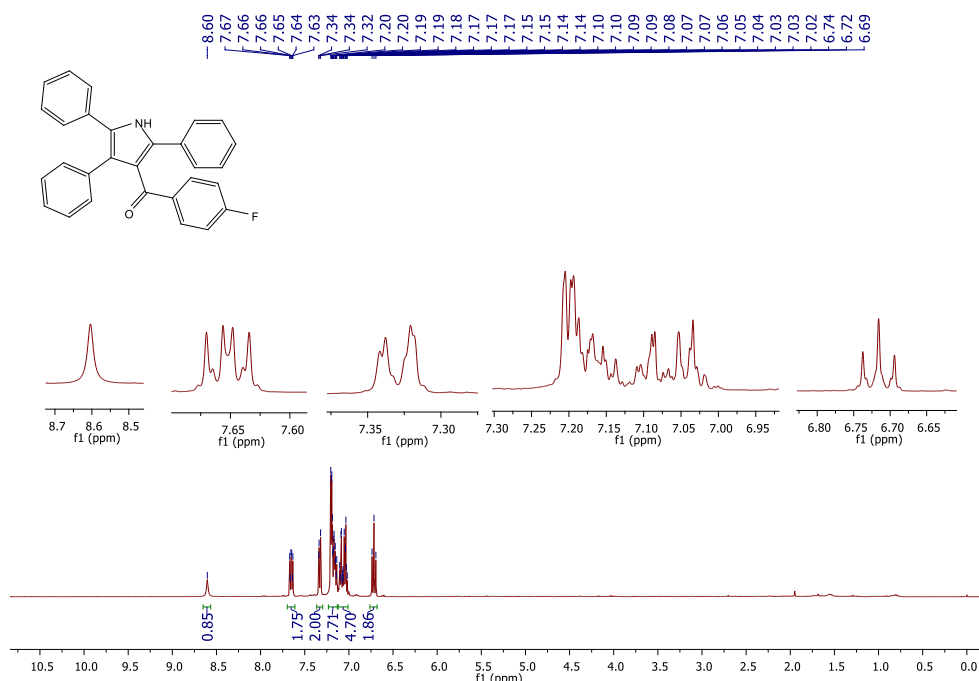
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **85c** em CDCl_3 , a 100 MHz.



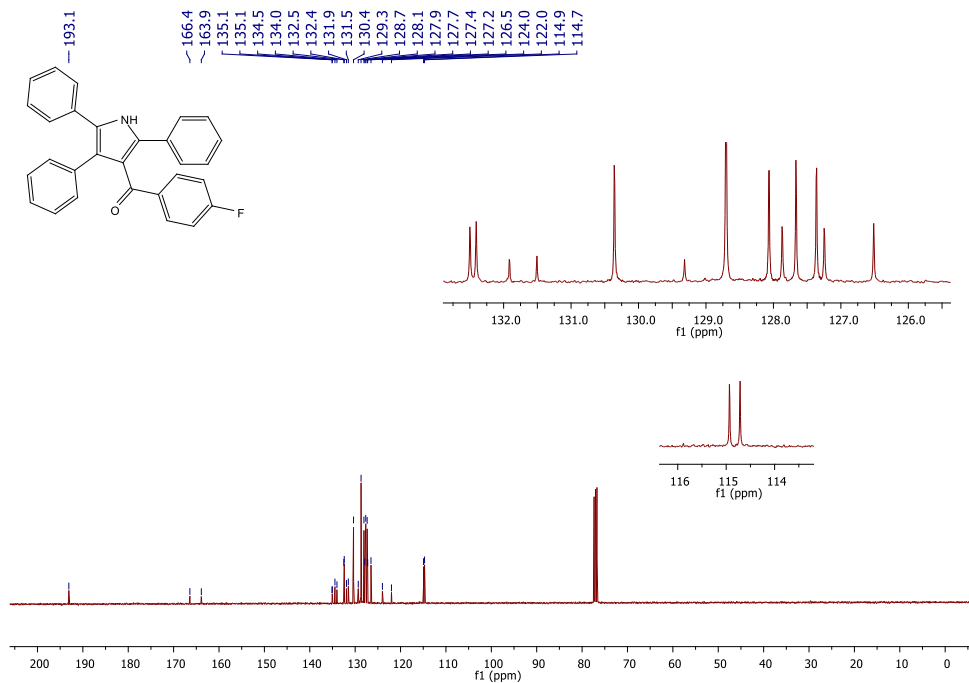
Espectro de RMN de ^1H do composto **85d** em CDCl_3 , a 400 MHz.



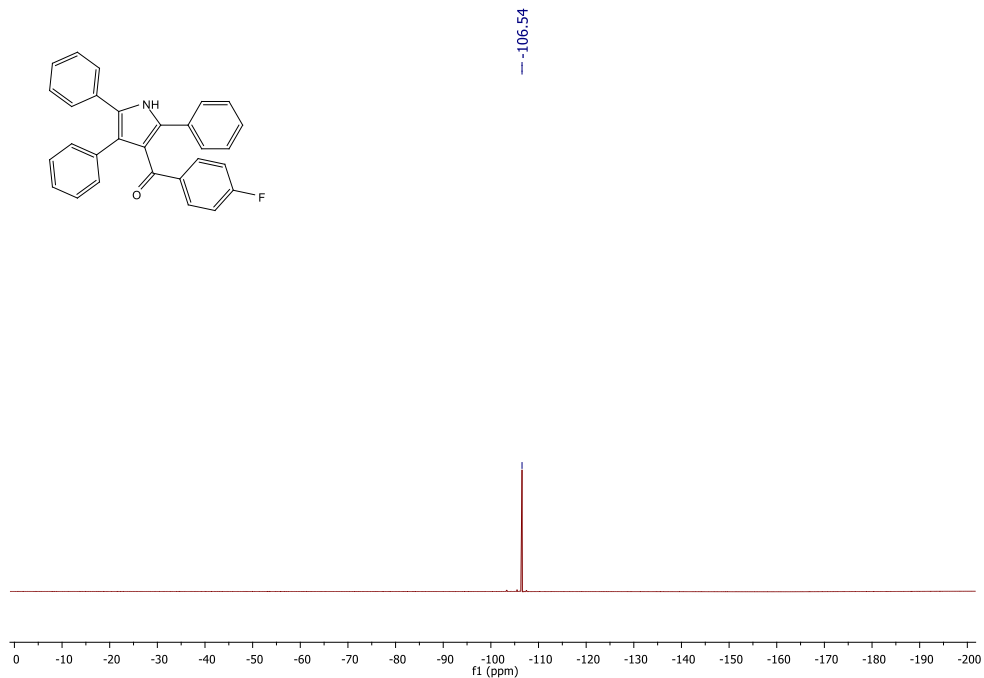
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **85d** em CDCl_3 , a 100 MHz.



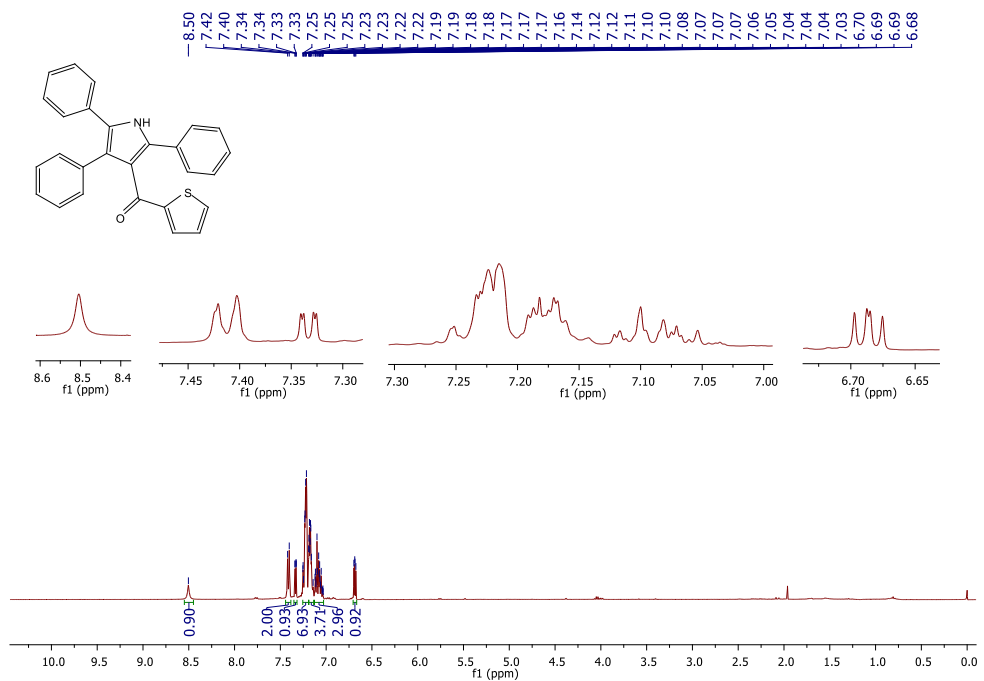
Espectro de RMN de ^1H do composto **85f** em CDCl_3 , a 400 MHz



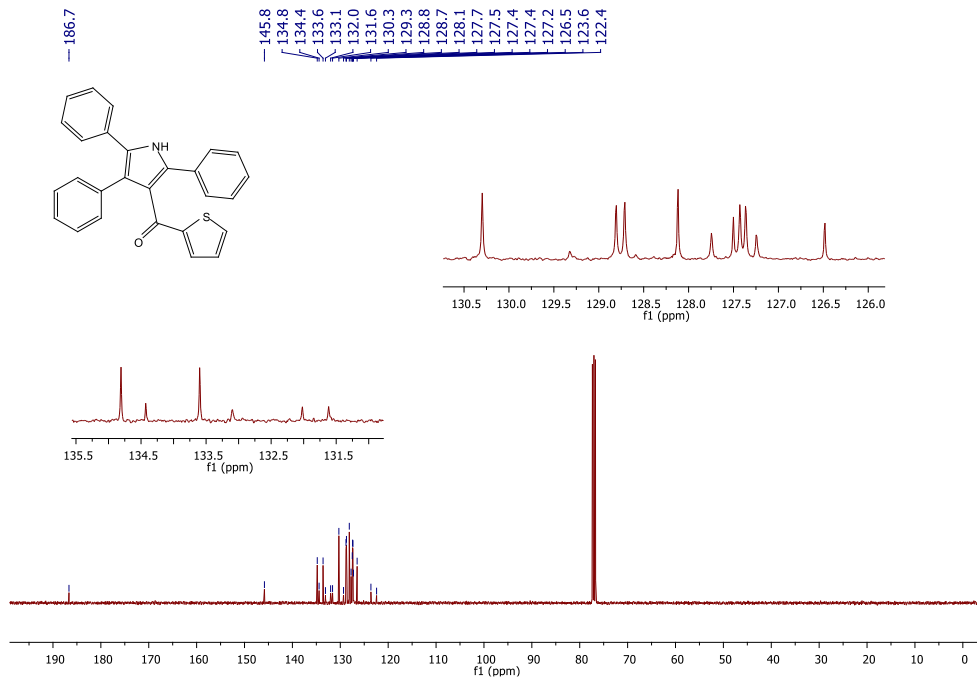
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **85f** em CDCl_3 , a 100 MHz.



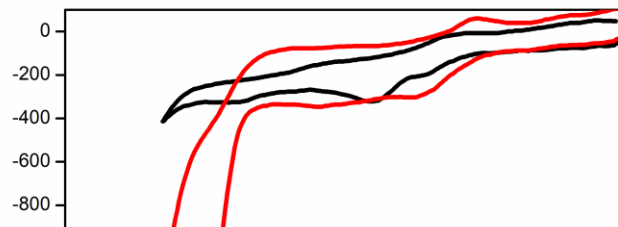
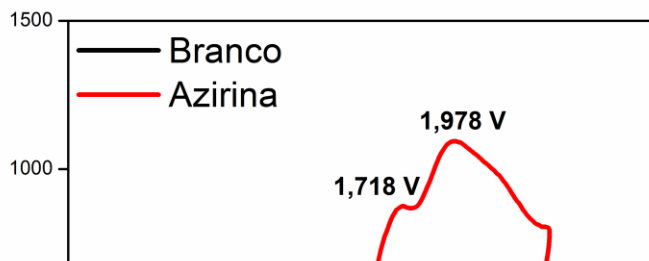
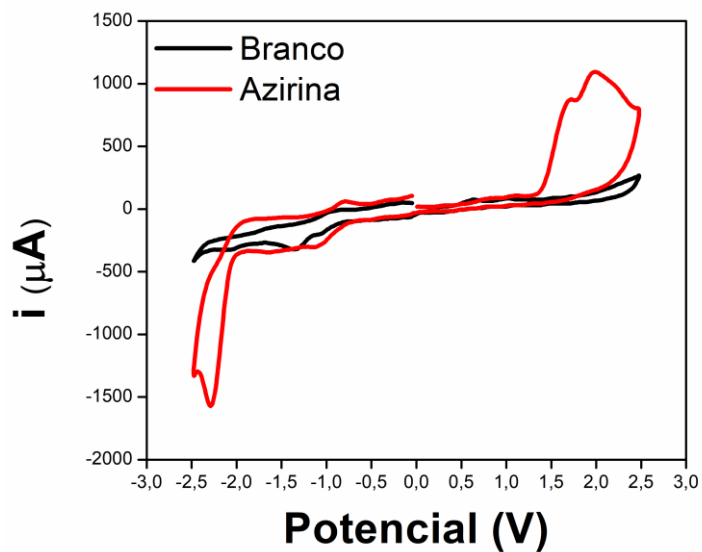
Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto **85f** em CDCl_3 , a 376 MHz.



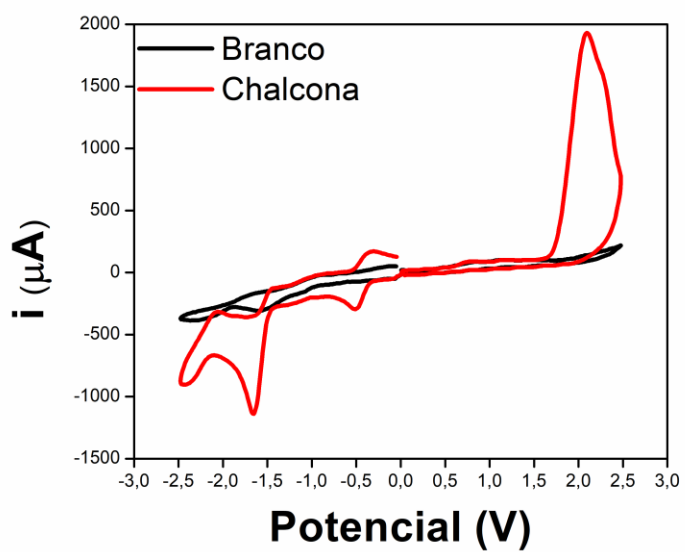
Espectro de RMN de ^1H do composto **85g** em CDCl_3 , a 400 MHz.

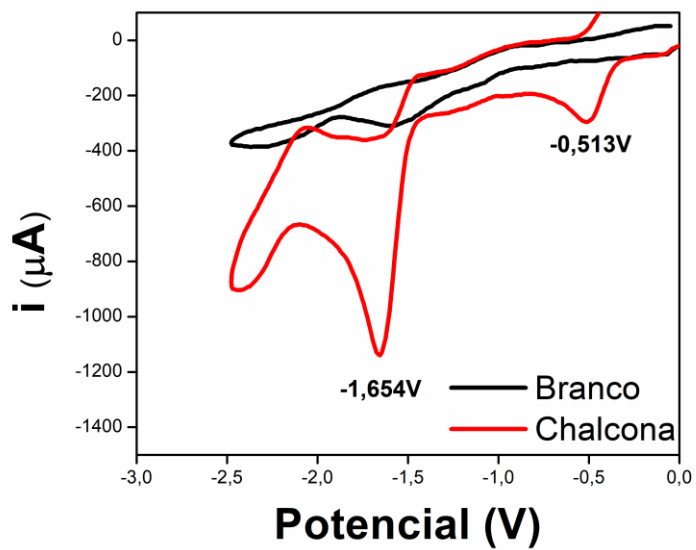
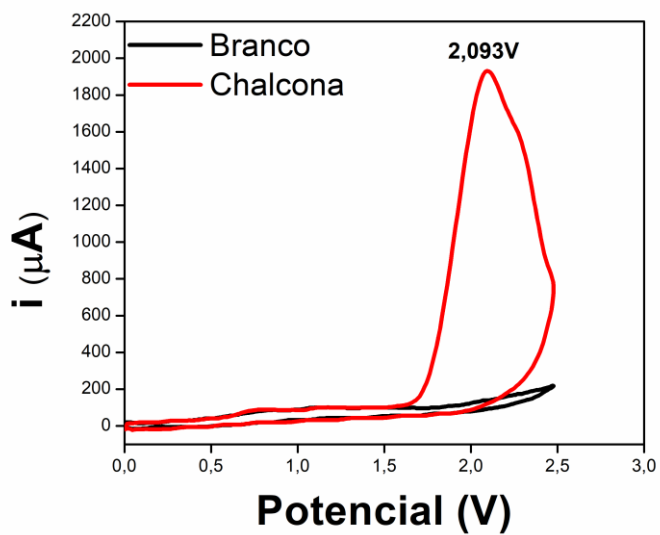


Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 85g em CDCl_3 , a 100 MHz.



Voltametria cíclica da azirina **45**. Potenciais de redução (-2,29 V) e oxidação (1,718 V).





Voltametria cíclica da chalcona **66**. Potenciais de redução (-0,513 V) e oxidação (2,093 V).