

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

**“METODOLOGIAS FOTOCATALÍTICAS PARA
FUNCIONALIZAÇÃO DO CARBONATO DE MORITA-BAYLIS-
HILLMAN”**

Lucas Marchini*

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

Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

*** bolsista CNPq MAI/DAI**

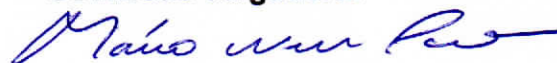
**São Carlos - SP
2024**

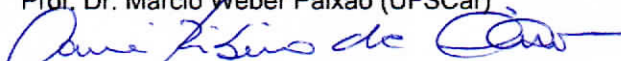


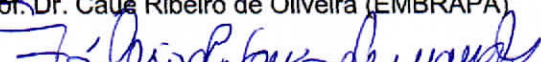
Folha de Aprovação


Defesa de Tese de Doutorado do candidato Lucas Marchini, realizada em 10/12/2024.

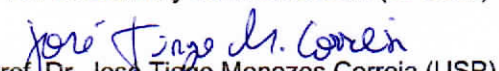
Comissão Julgadora:


Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)


Prof. Dr. Cauê Ribeiro de Oliveira (EMBRAPA)


Prof. Dr. Fábio de Souza Fernandes (UNICAMP)


Prof. Dr. Timothy John Brocksom (UFSCar)


Prof. Dr. Jose Tiago Menezes Correia (USP)

“Education is our passport to the future, for tomorrow belongs to the people who prepare for it today.”

Malcolm X

Aos pilares da minha vida: Meu amor Gislaine e minha mãe Mara

Agradecimento

Um agradecimento muito especial a minha família Gislaíne, Mara, Caio, Laura e Amanda pelo amor, suporte e paciência por todos esses anos durante o doutorado. Não consigo imaginar trilhando esse caminho sem vocês.

Ao orientador Prof. Dr. Márcio Weber Paixão, agradeço a orientação, amizade e a confiança desde o primeiro dia no grupo. A paciência e o constante incentivo pela pesquisa foram essenciais para a finalização deste projeto.

Um agradecimento especial ao Prof. Dr. José Thiago Menezes Correia pela discussão química e toda parceria e colaboração durante o doutorado. A todos colaboradores dos projetos envolvendo a tese: Jeimy Alejandra Chávarro Vélez, Elias André, Ms. Emanuele Ferrari Pissinati, Dr. Éverton Alves Tordato, Ms. Renan de Oliveira Gonçalves, Prof. Dr. Ivo Freitas Teixeira e Gabriel Ali Atta Diab. Muito obrigado pelas contribuições, suporte e conhecimentos compartilhados.

A Joana Flávia da Silveira e Elias André pela oportunidade de orientar vocês. Foi uma experiência enriquecedora para a vida.

A todos que fizeram e faz parte do grupo MWP. A oportunidade de convivência com tantas pessoas e conhecimentos diferentes contribuiu para minha evolução pessoal e profissional. Em especial a Emanuele (manu), Gabriela (gabi), Joana (rosquinha), José Tiago, José Delgado, Karina (rodo), Lucas (xaninha), Pablo, Thiagão, Wystan e Vitor (barata) pela descontração fora do laboratório, tornando o doutorado mais engraçado e suave.

A empresa parceira Nanox Intelligent Materials, em especial a Daniel Minozzi (CEO e Co-fundador) e Gustavo Simões (CEO e Co-fundador) por todo apoio e suporte.

A Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação em Química pelo auxílio deste curso de doutorado. A importância dos professores ao administrativo foram essenciais ao longo dos anos.

As agências financiadoras: O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – processo número 159173/2019-1) pela bolsa concedida, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a Coordenação

de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Lista de Abreviaturas

AcOEt: acetato de etila

AcOH: ácido acético glacial

AL: ácido de Lewis

BDE: energia de dissociação de ligação

BL: Base de Lewis

Bn: grupo benzil

Brine: solução saturada de água e cloreto de sódio

CDCl₃: clorofórmio deuterado

CN: Nitreto de Carbono

CV: voltametria cíclica

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno

DCC: *N,N*-Diciclohexilcarbodiimida

DCM: diclorometano

DHP: 1,4-dihidropiridina

DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

DMF: dimetilformamida

DMP: Periodinana de Dess-Martin

DMSO: dimetilsulfóxido

E_g: Energia de *Band gap*

EnT: transferência de energia

E_{ox}: Potencial de oxidação

EtOH: álcool etílico

Et₃N: trietilamina

E_{red}: Potencial de redução

EWG: do inglês *electron withdrawing group* – grupo retirador de elétrons

FC: fotocatalisador

GA: Grupo abandonador
g-CN: Nitreto de carbono grafitico
HAT: transferência de um átomo de hidrogênio
HCl: ácido clorídrico
H₂SO₄: ácido sulfúrico
HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia
HRMS: espectrometria de massas de alta resolução
IC: conversão interna
ISC: cruzamento intersistema
J: constante de acoplamento
LED: diodo emissor de luz
LUMO: orbital molecular não ocupado de menor energia
MBH: Morita-Baylis-Hillman
MeCN: acetonitrila
MeOH: álcool metílico
MLCT: transferência de carga metal-ligante
mpg-CN: Nitreto de carbono grafitico mesoporoso
NaBH₄: borohidreto de sódio
NaH: hidreto de sódio 60% em óleo mineral
Nu: nucleófilo
NaOCl: solução aquosa de hipoclorito de sódio 13%
Ox: Oxidante
PET: Transferência de elétron fotoinduzida
ppm: partes por milhão
PR: Precursor de radicais
Red: Redutor
RMN ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono
r.d.: razão diastereoisomérica
RPC: Cruzamento radical polar

S1: singleto

SET: transferência de um elétron

S_N2: Reação de substituição nucleofílica bimolecular

S_N2': Reação de substituição nucleofílica bimolecular alílica ou prime

S_NAr: Reações de substituição nucleofílica aromática

SOMO: orbital molecular ocupado por um só elétron

Sub: Substrato

tBu: grupo *terc*-butil

T1: Tripleto

TBTU: Tetrafluorato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-Tetrametilurônio

TCCA: ácido triclorocianúrico

TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil

TFE: 2,2,2-trifluoroetanol

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografia em camada delgada

UV: ultravioleta

UV-Vis: ultravioleta-visível

Lista de Tabelas

Tabela 1: Otimização da condição reacional	80
Tabela 2: Otimização completa	104
Tabela 3: Breve diferenças entre fotocatalise homogênea e heterogênea.....	147
Tabela 4: Teores de N, C, H do semiconductor mpg-CN.....	189
Tabela 5: Otimização da condição reacional	200
Tabela 6: Otimização da condição reacional para os radicais alquila.....	207
Tabela 7: Otimização da condição reacional para os radicais glicosil não clássico.....	211

Lista de Figuras

Figura 1: Alguns exemplos de compostos preparados a partir dos adutos de MBH e suas atividades biológicas.....	10
Figura 2: Alguns exemplos de produtos naturais sintetizados a partir dos adutos de MBH	11
Figura 3: A utilização dos adutos de MBH na síntese de moléculas com atividades biológicas e produtos naturais. Fonte: SciFinder.....	11
Figura 4: Versatilidade dos adutos de MBH.	13
Figura 5: Representação do diagrama de Jablonski mostrando os possíveis caminhos para um elétron em estado excitado.	20
Figura 6: Fotocatalisadores baseados em complexos de Ru e Ir.	22
Figura 7: Fotocatalisadores orgânicos.	26
Figura 8: Medicamentos contendo DHP.	30
Figura 9: DHPs 4-substituídas utilizadas nesse trabalho.	33
Figura 10: Faixa do potencial de oxidação das DHPs 4-substituídas.....	34
Figura 11: Papel crucial das amidas nas formulações de compostos farmacêuticos.	60
Figura 12: Fotocatalisador 4CzIPN.	75
Figura 13: a) Diagrama simplificado da fluorescência atrasada termicamente ativada (TAFA) do 4CzIPN através do processo cruzamento intersistemas reverso (CISR). b) Representação da influência do design doador-aceitador (D-A) do fotocatalisador 4-CzIPN.....	77
Figura 14: Isômero <i>E</i>	82
Figura 15: Isômero <i>Z</i>	83
Figura 16: Monitoramento completo da reação.....	89
Figura 17: Monitoramento - a) Isomerização de <i>E</i> - 3a ; b) Isomerização de <i>Z</i> - 3a ; c) Tentativas adicionais para alcançar a isomerização completa de um dos diastereoisômeros, utilizando fotocatalisadores de irídio. Os estudos de conversão de isomerização dos compostos foram monitorados por ¹ H RMN.	90

Figura 18: Os derivados de MBH foram preparados de acordo com o procedimento previamente descrito.	97
Figura 19: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.	102
Figura 20: (a) Equipamento utilizado para a reação fotocatalítica; (b) Mistura reacional antes de ligar os LEDs azuis; (c) Mistura reacional com os LEDs azuis ligados; (d) Mistura reacional homogênea após o tempo especificado de reação.	107
Figura 21: Estudo de fotoisomerização $E \rightarrow Z$	111
Figura 22: Estudo de fotoisomerização $Z \rightarrow E$	112
Figura 23: Estudo de fotoisomerização utilizando fotocatalisadores de irídio.	114
Figura 24: Voltamograma cíclico de diastereoisômeros E ($E_{red} = -1.80$ V) e Z ($E_{red} = -1.57$ V).....	115
Figura 25: Espectro de absorção dos isômeros E e Z	116
Figura 26: Monitoramento completo do composto 3o.	117
Figura 27: Teoria das bandas simplificado.	143
Figura 28: A influência da energia de E_g em materiais metálicos, semicondutores e isolantes.	144
Figura 29:Excitação do semicondutor e os possíveis caminhos dos portadores de carga.	145
Figura 30: Posições das bandas e energia de band gap de alguns semicondutores...	148
Figura 31: Síntese do nitreto de carbono a partir de diferentes precursores nitrogenados.....	151
Figura 32: Diferentes tipos de nitretos de carbono covalentes e iônicos baseado em triazina e heptazina.	155
Figura 33: Funcionalidades do nitreto de carbono como catalisador.....	156
Figura 34: Aplicações do nitreto de carbono na síntese orgânica.	158
Figura 35: Fontes de radicais alquila.....	165
Figura 36: Moléculas com características biológicas do glicosídios não clássicos.	177
Figura 37: Síntese do fotocatalisador mpg-CN.....	185
Figura 38: Caminho reacional para a formação do mpg-CN.	186

Figura 39: Difratoograma de raio X do mpg-CN.....	187
Figura 40: Ilustração das distancias dentro do mpg-CN.....	188
Figura 41: Análise termogravimétrica (TGA) do mpg-CN.....	189
Figura 42: Espectro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) do mpg-CN.	190
Figura 43: Isoterma de adsorção/dessorção de N ₂ (77 K) do mpg-CN.....	191
Figura 44: Distribuição de tamanho de poros calculada pelo método BJH do mpg-CN.	192
Figura 45: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) do mpg-CN.....	193
Figura 46: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão (MET) e de alta resolução (HR-MET) do mpg-CN.....	194
Figura 47: Espectroscopia de reflectância difusa UV-Vis (DRS) do mpg-CN.....	195
Figura 48: Espectroscopia de Fotoluminescência (PL) de estado-estacionário (PL) do mpg-CN.....	197
Figura 49: Energia de band gap do mpg-CN.....	198
Figura 50: Análise de Mott Schottky para mpg-CN.....	199
Figura 51: Diferentes nitretos de carbono aplicado a funcionalização do carbonato de MBH com radical carbamoil.....	201
Figura 52: Reuso do semiconductor mpg-CN na reação de funcionalização do carbonato de MBH com radical carbamoil.....	206
Figura 53: Os derivados de MBH foram preparados de acordo com o procedimento previamente descrito.....	221
Figura 54: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.....	223
Figura 55: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.....	249
Figura 56: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.....	257
Figura 57: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.....	273

Lista de Esquema

Esquema 1: Desenvolvimento da reação de Morita-Baylis-Hillman.	3
Esquema 2: Proposta mecanística geral para reação de MBH.	4
Esquema 3: Mecanismo proposto por Hill e Isaacs.	5
Esquema 4: Mecanismo proposto por Aggarwal e McQuade.	7
Esquema 5: Caminhos para funcionalização α -alílica dos adutos de MBH.	15
Esquema 6: Competição regioseletiva para formação de produtos γ -alilação.	17
Esquema 7: Ilustração dos orbitais moleculares do fotocatalisador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ após a sua excitação.	23
Esquema 8: Transferência de energia e o mecanismo simplificado de Förster e Dexter.	24
Esquema 9: Mecanismo geral para fotocatalise.	28
Esquema 10: Síntese da DHP.	30
Esquema 11: Transferencia de hidreto a partir da DHP para éster α,β -insaturado.	31
Esquema 12: DHPs como fonte de átomos de hidrogênio e radicais centrado em carbono.	32
Esquema 13: Mecanismo proposto para a funcionalização dos adutos de MBH.	36
Esquema 14: Bromoacilmetilação do acetato de MBH.	37
Esquema 15: Funcionalização α -alílica dos adutos de MBH com fotocatalisadores complexos metálicos.	39
Esquema 16: Alquilação do acetato de MBH através do precursor radicalar amina terciária.	40
Esquema 17: Alquilação do carbonato de MBH através do precursor radicalar organotrifluoroboratos de potássio.	41
Esquema 18: Alquilação do carbonato de MBH através do precursor radicalar ácido borônico.	43
Esquema 19: Alquilação do acetato de MBH através do precursor radicalar DHP.	44
Esquema 20: Alquilação do acetato de MBH através do precursor radicalar α -sililamina.	46

Esquema 21: Acilação do carbonato de MBH através do precursor radicalar ácido α -ceto.	47
Esquema 22: Funcionalização α -alílica dos acetatos de MBH com organofotocatalisadores.	48
Esquema 23: Trifluorometilação do acetato de MBH.	49
Esquema 24: Alquilação do acetato de MBH através do precursor radicalar N-(aciloxi)ftalimidas.	51
Esquema 25: Fluoralquilação do acetato de MBH	52
Esquema 26: Arilação do acetato de MBH	54
Esquema 27: Acilação do acetato de MBH através do precursor radicalar éster de oxima.	56
Esquema 28: Cianação alquílica do acetato de MBH.	57
Esquema 29: Amidação térmica.	61
Esquema 30: Síntese tradicional de amidas.	62
Esquema 31: Métodos catalíticos para a formação da ligação amida.	65
Esquema 32: Geração de radicais carbamoil via química clássica.	66
Esquema 33: Possíveis precursores para a geração de radicais carbamoil.	68
Esquema 34: Modos para geração de radicais carbamoil por diferentes precursores radicalares.	69
Esquema 35: Carbamoilação de brometos de brometo de (hetero)arila via catálise dual.	70
Esquema 36: Carbamoilação de azometina-imina.	72
Esquema 37: Carbamoilação em desidroalanina e alceno de Karady-Beckwith.	74
Esquema 38: Aplicações fotoredox ao usar o fotocatalisador 4CzIPN.	78
Esquema 39: Escopo dos carbonatos de Morita-Baylis-Hillman. Reação realizada com os carbonatos de MBH (2 equiv.), DHP-Ala-OMe 2a (0,1 mmol, 1 equiv.), AcOH (3 equiv.) e 4CzIPN (2 mol %) em 25 mM de TFE/H ₂ O (4:1) a 35 °C, sob N ₂ , com irradiação de uma LED azul de 40 W (lâmpadas Kessil, 456 nm) por 6 horas.	84
Esquema 40: Escopo da DHP. A reação foi realizada utilizando o carbonato do aduto de MBH 1 (2 equiv.), DHP-Ala-OMe 2a (0,1 mmol, 1 equiv.), AcOH (3 equiv.) e 4CzIPN (2	

mol %) em uma solução de TFE/H ₂ O (4:1) a 25 mM, a 35 °C, sob atmosfera de N ₂ , com irradiação de uma LED azul de 40 W (lâmpadas Kessil, 456 nm) por 6 horas.	86
Esquema 41: a) Reutilização do fotocatalisador; b) Experimento de ampliação de escala; c) Hidrogenação da porção benzilidênica de 3a.	88
Esquema 42: Proposta mecanística.	92
Esquema 43: Preparação dos adutos de MBH.	95
Esquema 44: Preparação do carbonato de MBH.	96
Esquema 45: Preparação do ácido 1,4-diidropiridina-4-carboxílico.	97
Esquema 46: Procedimento geral para acoplamento de aminoácidos.	99
Esquema 47: Procedimento de desproteção de aminoácidos.	100
Esquema 48: Preparação da 1,4-Dihidropiridina e o mecanismo reacional.	101
Esquema 49: Otimização das condições - reação geral.	103
Esquema 50: Hidrogenação.	105
Esquema 51: Reciclabilidade do organofotocatalisador.	108
Esquema 52: Modelo de reação.	118
Esquema 53: Catálise fotoredox heterogênea.	146
Esquema 54: Uso de iniciadores de radicais para geração de radicais alquila.	160
Esquema 55: Utilização de hidretos de organomercúrio para geração de radicais alquila.	161
Esquema 56: Reação de adição de Giese usando Bu ₃ SnH. As ligações estão reportadas em KJ/mol.	162
Esquema 57: Ésteres de Barton como uma alternativa para a geração dos radicais alquila. Ligações químicas dada em KJ/mol.	164
Esquema 58: Primeiras reações de alquilação via fotocatalise com o uso da DHP como precursor radicalar.	167
Esquema 59: Geração dos radicais acila via metodologias térmicas e fotoquímicas.	169
Esquema 60: Diferentes precursores radicalares (V vs SCE) para gerar radicais acila.	171
Esquema 61: Adições conjugadas de radicais enantiosseletivas empregando acil-1,4-DHPs.	172

Esquema 62: Hidroacilação e diacilação de alcenos a partir de DHPs acilas.	174
Esquema 63: Precursores de radicais glicosídicos não clássicos.	178
Esquema 64: C-arilação de glicosídeos na posição não anomérica.	179
Esquema 65: Reações de alilações com radicais glicosil não clássico.	181
Esquema 66: Glicosilação não clássica de azometina-iminas.	182
Esquema 67: Escopo do carbonato de Morita-Baylis-Hillman.	203
Esquema 68: Escopo de radicais carbamoil.	205
Esquema 69: Escopo de radicais alquila.	208
Esquema 70: Escopo de radicais acila.	209
Esquema 71: Escopo de radicais glicosídicos não clássicos.	212
Esquema 72: Proposta mecanística para a funcionalização do carbonato de MBH via fotocatalise heterogêneo.	214
Esquema 73: Preparação dos adutos de MBH.	219
Esquema 74: Preparação do carbonato de MBH.	220
Esquema 75: Preparação do ácido 1,4-diidropiridina-4-carboxílico.	221
Esquema 76: Preparação da 1,4-Dihidropiridina.	222
Esquema 77: Otimização das condições – reação geral.	223
Esquema 78: Síntese de DHP 2.2e.	243
Esquema 79: Acetilação do monossacarídeo.	244
Esquema 80: Bromação da D-glicose acetilado.	245
Esquema 81: Eterificação do acetobromo- α -D-glicose.	246
Esquema 82: Reação de oxidação do álcool para aldeído.	247
Esquema 83: Síntese da DHP alquila.	248
Esquema 84: Otimização das condições - reação geral para radicais alquilas.	249
Esquema 85: Preparação do α -ceto aldeído através da reação de Kornblum.	255
Esquema 86: Preparação das DHPs de acila.	256
Esquema 87: Otimização das condições - reação geral para radicais acila.	257
Esquema 88: Rota sintética do derivado de D-galactose.	265
Esquema 89: D-Galactose bis-acetonídeo.	266
Esquema 90: Oxidação do álcool para aldeído.	267

Esquema 91: Rota sintética das furanoses.	267
Esquema 92: Proteção das furanoses.	268
Esquema 93: Síntese do composto D-Xilofuranose.	269
Esquema 94: Proteção da furanose a partir do cloreto de tritila.	270
Esquema 95: Adição do grupo benzil a furanose.	271
Esquema 96: Reação de desproteção.	271
Esquema 97: Síntese das 4-glicosil-1,4-diidropiridinas não clássica.	272
Esquema 98: Otimização das condições - reação geral para radicais glicosil não clássico.	273

Resumo

METODOLOGIAS FOTOCATALÍTICAS PARA FUNCIONALIZAÇÃO DO CARBONATO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN. Os adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) são blocos de construção bem estabelecidos na síntese orgânica, conhecidos por sua versatilidade reacional. A facilidade com que suas estruturas podem ser modificadas os torna ideais para a construção de moléculas complexas, como aquelas de interesse farmacológico. Quando convertidos em carbonatos, os adutos de MBH tornam-se altamente suscetíveis a reações de alilação, frequentemente empregando metodologias de substituição nucleofílica. A catálise fotoredox, uma ferramenta sintética de grande relevância, permite transformações orgânicas via radicais sob condições brandas, facilitando a funcionalização da porção alceno conectada a grupos retiradores de elétrons, que atuam como excelentes aceptores de radicais. Exploramos essa reatividade em dois estudos. No primeiro, utilizamos um protocolo organofotocatalítico com 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno (4CzIPN) para gerar radicais carbamoila a partir de 4-carbamoil-diidropiridinas (carbamoil-DHPs), obtendo 29 exemplos de moléculas polifuncionalizadas com rendimentos de até 98%. A robustez do protocolo foi demonstrada por experimentos de monitoramento e ampliação de escala. No segundo estudo, substituímos o fotocatalisador homogêneo por nitreto de carbono grafitico mesoporoso (mpg-CN), um fotocatalisador heterogêneo. Esse novo sistema foi eficaz não apenas para carbamoilações, mas também para metilações, acilações e glicosilações não clássicas a partir de 1,4-diidropiridinas (1,4-DHPs), exibindo ampla tolerância a grupos funcionais em 50 exemplos de substratos, com rendimentos de até 80%. O reuso do fotocatalisador também foi explorado, mostrando excelentes resultados e confirmando a robustez da estratégia adotada.

Palavra-Chave: Adutos de Morita-Baylis-Hillman, alilação, catálise fotoredox, radicais, fotocatalisador homogêneo, 4CzIPN, carbamoil, 1,4-diidropiridina (DHP), fotocatalisador heterogêneo, nitreto de carbono.

Abstract

PHOTOCATALYTIC METHODOLOGIES FOR FUNCTIONALIZATION OF MORITA-BAYLIS-HILLMAN CARBONATE. Morita-Baylis-Hillman (MBH) adducts are well-established building blocks in organic synthesis, renowned for their reaction versatility. The ease with which their structures can be modified makes them ideal for the construction of complex molecules, such as those of pharmacological interest. When converted into carbonates, MBH adducts become highly susceptible to allylation reactions, often employing nucleophilic substitution methodologies. Photoredox catalysis, a highly relevant synthetic tool, enables organic transformations via radicals under mild conditions, facilitating the functionalization of the alkene portion connected to electron-withdrawing groups, which act as excellent radical acceptors. We explored this reactivity in two studies. In the first, we employed an organophotocatalytic protocol using 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) to generate carbamoyl radicals from 4-carbamoyl-dihydropyridines (carbamoyl-DHPs), yielding 29 examples of polyfunctionalized molecules with up to 98% yields. The robustness of the protocol was demonstrated through monitoring experiments and scale-up. In the second study, we replaced the homogeneous photocatalyst with mesoporous graphitic carbon nitride (mpg-CN), a heterogeneous photocatalyst. This new system was effective not only for carbamoylations but also for methylations, acylations, and non-classical glycosylations from 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs), exhibiting broad functional group tolerance across 50 examples of substrates, with yields reaching up to 80%. The reuse of the photocatalyst was also explored, showing excellent results and confirming the robustness of the adopted strategy.

Keywords: Morita-Baylis-Hillman adducts, allylations, photoredox catalysis, radicals, homogeneous photocatalyst, 4CzIPN, carbamoyl, 1,4-dihydropyridine (DHP), heterogeneous photocatalyst, carbon nitride.

Sumário

Lista de Abreviaturas	vi
Lista de Tabelas	ix
Lista de Figuras	x
Lista de Esquema	xiii
Resumo	xviii
Abstract.....	xix
1) Capítulo 1: Introdução	1
1.1) A reação de Morita-Baylis-Hillman	2
1.2) A importância e reatividade dos adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	8
1.3) Fotocatálise	17
1.4) 1,4-Diidropiridina (DHP).....	29
1.5) Funcionalização fotocatalítica dos adutos de Morita-Baylis-Hillman	34
2) Capítulo 2 - Carbamoilação Organofotocatalítica do Carbonato de Morita-Baylis-Hillman.....	59
2.1) Amidas e radicais carbamoil.....	60
2.2) 4CzIPN.....	75
2.3) Objetivos.....	79
2.4) Resultados e discussões	79
2.5) Conclusões.....	92
2.6) Procedimento experimental	93
2.6.1) Informações Gerais	93
2.6.2) Síntese dos substratos.	95
2.6.2.1) Síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH).	95
2.6.2.2) Síntese de MBH – (carbonato de 2-(tert-butoxicarboniloxi) (fenil)(metil)prop-2-metilenato)	96
2.6.2.3) Síntese do ácido 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-4-carboxílico.....	97

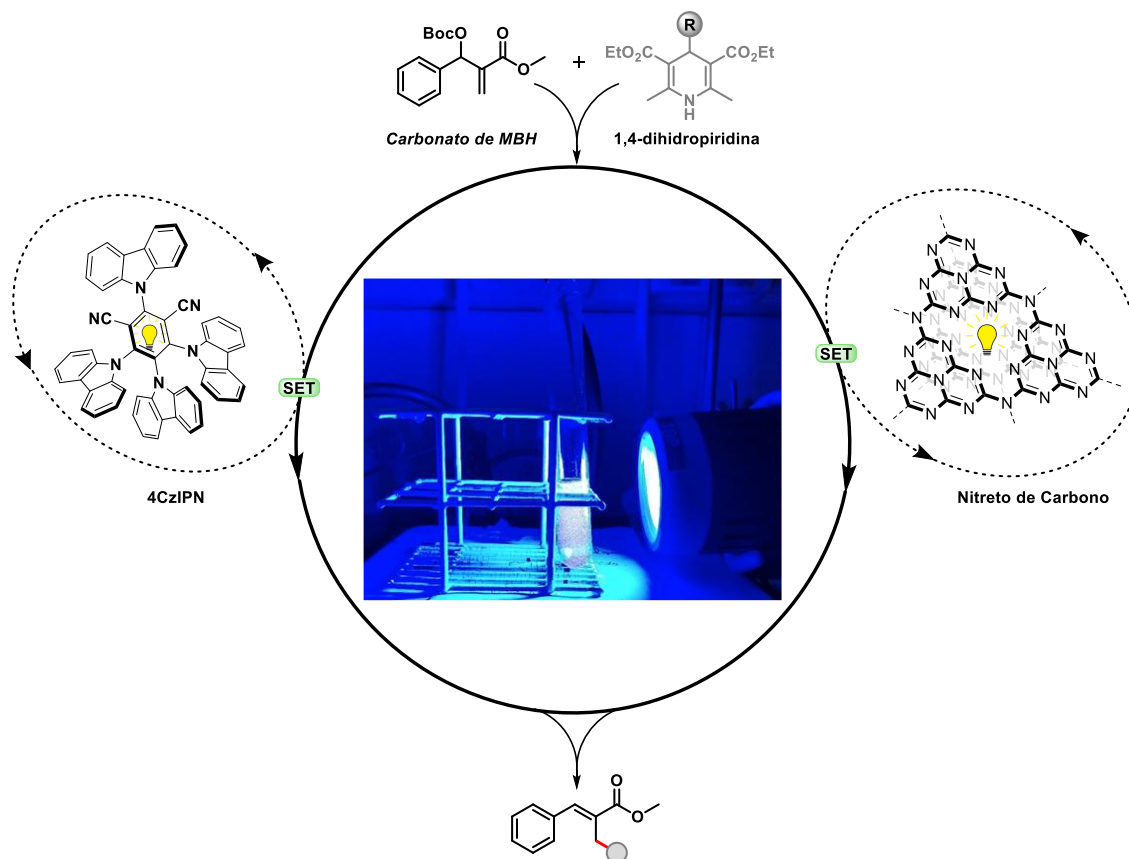
2.6.2.4) Procedimentos Gerais para Acoplamento de Dipeptídeos e Desproteção.....	98
2.6.2.5) Síntese da 4-Carbamoil-Diidropiridinas	100
2.6.3) Otimização da condição reacional	103
2.6.3.1) Procedimento geral.....	103
2.6.3.2) Tabela de otimização.....	104
2.6.4) Derivatização do produto MBH: Hidrogenação.....	105
2.6.5) Procedimento para reação em escala ampliada	106
2.6.5.1) Procedimento geral.....	106
2.6.5.2) <i>Set-up</i> experimental	107
2.6.6) Reciclabilidade do organofotocatalisador 4CzIPN	108
2.6.7) Considerações Mecanísticas e isomerização	109
2.6.7.1) Análise dos diastereoisômeros	109
a) Monitoramento completo da reação	109
b) Isomerização de <i>E</i> -3a e <i>Z</i> -3a.....	110
c) Empregando fotocatalisadores de irídio	113
d) Voltametria cíclica	115
e) Espectro UV-vis	116
f) Monitoramento completo do composto 3o	117
2.6.7.2) Modelo de reação	118
2.6.8) Dados espectroscópicos dos compostos	119
2.6.8.1) Materiais de partida – Derivados peptídicos de 1,4-diidropiridinas	119
2.6.8.2) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de derivados de MBH	122
2.6.8.4) Derivatização do produto MBH: Hidrogenação	140

3) Capítulo 3 - Nitreto de Carbono Grafítico Mesoporoso como Fotocatalisador Orgânico Heterogêneo para Funcionalização do Carbonato de Morita-Baylis-Hillman.	141
3.1) Fotocatálise heterogênea	142
3.2) Nitreto de carbono	150
3.3) Radicais alquila	159
3.4) Radicais acila	168
3.5) Radicais glicosil não clássico	175
3.6) Objetivos	183
3.7) Resultados e discussões	183
3.7.1) Síntese do Nitreto de carbono grafítico mesoporoso (mpg-CN)	184
3.7.2) Caracterizações	186
3.7.3) Avaliação fotocatalítica	200
3.7.3.1) Carbonato de MBH e radical carbamoil	200
3.7.3.2) Radicais alquila e acila	206
3.7.3.3) Radical glicosil não clássico	210
3.8) Conclusões	215
3.9) Procedimento experimental	216
3.9.1) Caracterização	217
3.9.2) Funcionalização com radicais carbamoil.	219
3.9.2.1) Síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH)	219
3.9.2.2) Síntese de MBH – (carbonato de 2-(terc-butoxicarboniloxi) (fenil)(metil)prop-2-metilenoato)	220
3.9.2.3) Síntese do ácido 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-4-carboxílico	221
3.9.2.4) Síntese da 4-Carbamoil-Diidropiridinas	222
3.9.2.5) Procedimento geral	223
3.9.2.6) Reciclabilidade do mpg-CN	224
3.9.2.7) Dados espectroscópicos dos compostos	225

3.9.2.7.1) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de derivados de MBH.....	225
3.9.2.7.2) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de derivados de DHP carbamoil.....	237
3.9.3) Funcionalização com DHPs alquila.....	243
3.9.3.1) Síntese de 4-Alquil-Diidropiridina.....	243
3.9.3.2) Procedimento geral.....	249
3.9.3.3) Dados espectroscópicos dos compostos.....	250
3.9.3.3.1) DHP 2.2e.....	250
3.9.3.3.2) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de DHP alquil.....	251
3.9.4) Funcionalização com DHPs acila.....	254
3.9.4.1) Procedimento geral para a Síntese de Substratos.....	254
3.9.4.2) Procedimento geral.....	257
3.9.4.3) Dados espectroscópicos dos compostos.....	258
3.9.4.3.1) Dados espectroscópicos dos precursores de DHPs acila.....	258
3.9.4.3.2) Dados espectroscópicos dos produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de DHP alquil.....	261
3.9.5) Funcionalização com DHPs glicosil não clássico.....	265
3.9.5.1) Procedimento geral para aldeído.....	265
3.9.5.1.1) Rota sintética do derivado de Galactose.....	265
3.9.5.1.2) Rota sintética de derivados de Ribose e Lixose.....	267
3.9.5.1.3) Rota sintética do derivado de <i>D</i> -Xilose.....	269
3.9.5.1.4) Síntese de DHPs glicosil não clássico.....	272
3.9.5.2) Procedimento geral.....	273
3.9.5.3) Dados espectroscópicos dos produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de DHP glicosil não clássico.....	274
4) ANEXO 1 – Projeto 1 – Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C.....	280

5)	ANEXO 2 – Projeto 2 – Espectros de RMN ^1H e ^{13}C.....	344
----	---	------------

1) Capítulo 1: Introdução



Resumo: O primeiro capítulo apresenta uma introdução geral aos conceitos fundamentais da tese. Começamos abordando a reação de Morita-Baylis-Hillman, uma metodologia relevante para a formação de novas ligações C-C, seguida pela discussão da importância e reatividade dos adutos resultantes, que são blocos construtores essenciais para a criação de moléculas complexas. Em seguida, são introduzidos os conceitos básicos de fotocatalise, com destaque para o uso da luz visível como ferramenta para promover reações químicas, utilizando fotocatalisadores orgânicos e metais de transição. Posteriormente, é abordada a relevância da 1,4-dihidropiridina como precursora de radicais livres. O capítulo se encerra com a funcionalização alílica dos adutos de MBH por meio de diferentes fontes de radicais, sob a ação da fotocatalise.

1.1) A reação de Morita-Baylis-Hillman

A formação de ligações carbono-carbono (C-C) é essencial para a construção da maioria das moléculas orgânicas, desempenhando um papel central na química sintética. Entre as várias metodologias disponíveis, a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) se destaca por sua versatilidade e eficiência nesse processo. Sua capacidade de promover a formação seletiva de novas ligações a torna uma ferramenta indispensável no desenvolvimento de moléculas complexas com alto potencial sintético.¹

A reação de MBH envolve o acoplamento entre a posição α das olefinas ativadas (isto é, contendo um grupo retirador de elétrons - *electron withdrawing group* - EWG) e compostos carbonílicos, sendo catalisada por bases de Lewis. Esse processo eficiente em termos de economia atômica resulta na criação de uma nova ligação sigma carbono-carbono e um centro estereogênico, gerando compostos polifuncionalizados denominado adutos de MBH. Esses produtos são versáteis, servindo como bloco construtores para diversas transformações sintéticas e sendo aplicados na produção de substâncias bioativas e produtos naturais.^{1,2}

A reação foi descrita pela primeira vez em 1968 pelo pesquisador Ken-ichi Morita³ (Esquema 1a) utilizando catalisadores baseados em fosfinas terciárias, como triciclohexilfosfina. No entanto, o uso do alquilfosfina como catalisadores apresentaram desafios práticos devido à alta toxicidade e sensibilidade ao ar. Além disso, a maior acidez dos prótons α dos intermediários de fosfônio poderia favorecer reações secundárias indesejadas, comprometendo a seletividade e eficiência da reação.

Em 1972, Anthony B. Baylis e Melville E. D. Hillman⁴ (Esquema 1b) revisitaram a reação em uma patente utilizando amina terciária cíclica 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (DABCO) como catalisador.

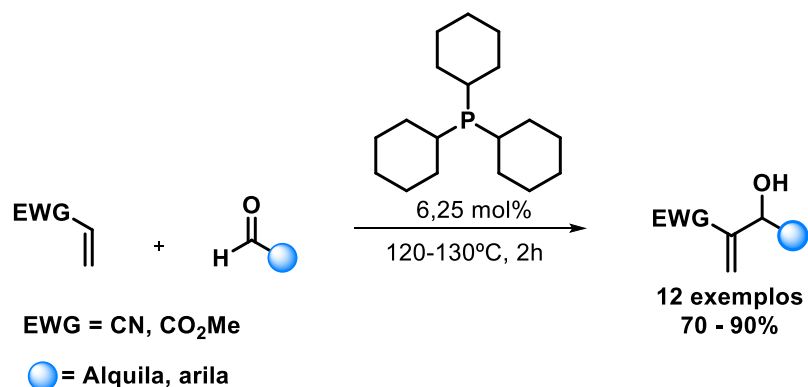
¹ Shi, M.; Wang, F.; Zhao, M.-X.; Wei, Y. *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*; Spivey, J. J., Eds.; RSC Publishing: Cambridge, UK, **2011**.

² a) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062; b) Coelho, F.; Almeida, W. P., *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98-101; c) Langer, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049-3052.

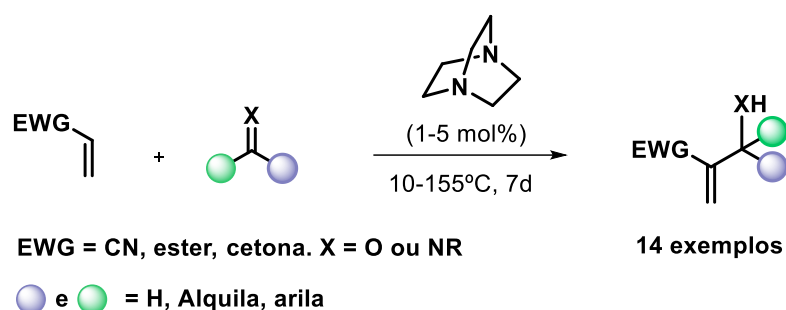
³ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1968**, *41*, 2815-2815.

⁴ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D., German Patent 2155113, **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34147.

a) Morita



b) Baylis-Hillman



Esquema 1: Desenvolvimento da reação de Morita-Baylis-Hillman.

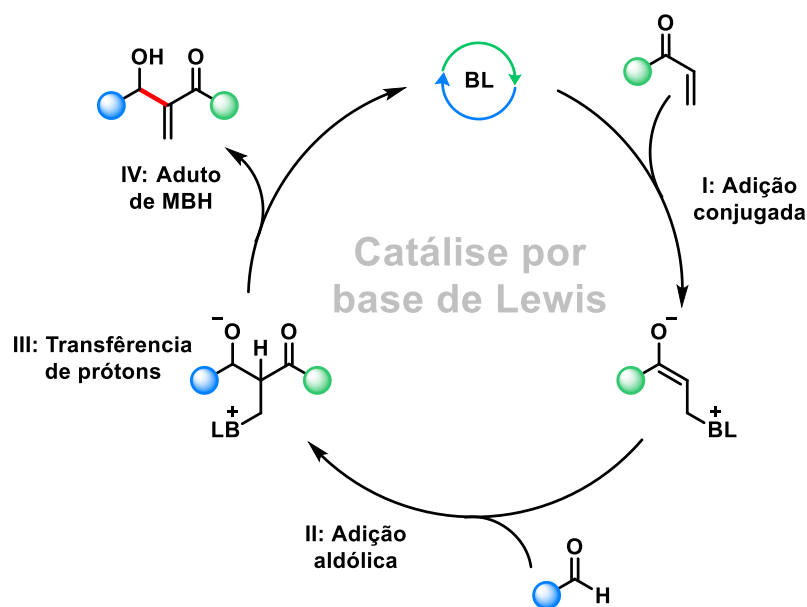
As aminas terciárias introduzidas por Baylis e Hillman se destacaram por serem mais acessíveis e menos prejudiciais à saúde, tornando sua abordagem mais atrativa para pesquisas posteriores. Como resultado, a versão da reação proposta por eles foi amplamente adotada, levando à sua denominação comum como “reação de Baylis-Hillman”,⁵ muitas vezes sem mencionar a contribuição original de Morita. Por essa razão, nessa tese, será utilizada a denominação “reação de Morita-Baylis-Hillman”.

Dependendo do substrato, as reações de Morita-Baylis-Hillman podem demorar dias ou até semanas para serem concluídas, frequentemente com baixos rendimentos. No entanto, devido ao grande potencial sintético dos adutos, diversos

⁵ a) Drewes, S. E.; Emslie, N. D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2079-2083; b) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P., *Tetrahedron* **1988**, 44, 4653-4670; c) Kurti, L. Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* **2005**, Elsevier Academic Press: San Diego; pp. 48-49.

estudos têm buscado soluções para acelerar o processo e aumentar os rendimentos. Métodos como micro-ondas,⁶ ultrassom,⁷ alta pressão,⁸ líquidos iônicos⁹ e solventes aquosos¹⁰ têm sido explorados. Apesar desses avanços, o mecanismo da reação ainda é objeto de debate, pois não se compreende totalmente como essas condições afetam a taxa de reação, motivando mais pesquisas experimentais e computacionais para elucidar o processo.¹¹

A primeira hipótese mecanística para a reação foi apresentada por Hoffmann em 1983, sugerindo a formação de um intermediário zwitteriônico como parte do processo (Esquema 2).¹²



Esquema 2: Proposta mecanística geral para reação de MBH.¹³

⁶ Sousa, S. C.; Junior, C. G.; Silva, F. P.; Andrade, N. G.; Barbosa, T. P.; Vasconcellos, M. L., *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1634-1643.

⁷ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P.; Pavam, C. H., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.

⁸ Hayashi, Y.; Okado, K.; Ashimine, I.; Shoji, M., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8683-8686.

⁹ Gong, H.; Cai, C.-Q.; Yang, N.-F.; Yang, L.-W.; Zhang, J., *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, *249*, 236-239.

¹⁰ De Souza, R. O.; Pereira, V. L.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5902-5905.

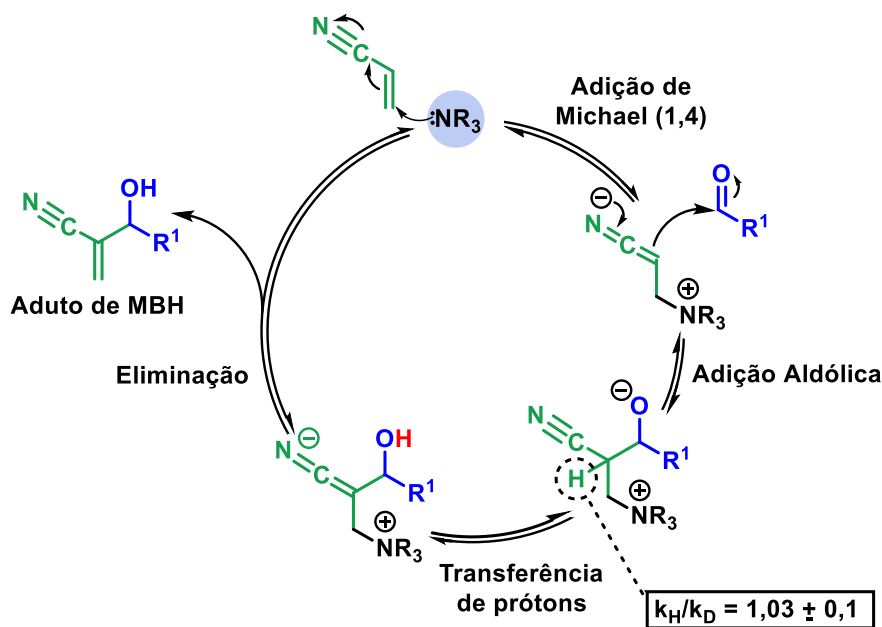
¹¹ Santos, H.; Zeoly, L. A.; Rodrigues, M. T. Jr.; Fernandes, F. S.; Gomes, R. C.; Almeida, W. P.; Coelho, F., *ACS Catal.* **2023**, *13*, 3864-3895.

¹² Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, *22*, 796.

¹³ List, B.; Grossman, O., *Synfacts* **2019**, *15*, 0295.

O mecanismo começa quando o catalisador, a base de Lewis, ataca nucleofilicamente a ligação dupla terminal da olefina ativada, formando um intermediário enolato zwitteriônico (I). Esse intermediário, então, reage com o composto eletrofílico em uma etapa similar à reação aldólica, gerando o intermediário alcóxido (II). A partir daí, ocorre uma transferência de prótons que transforma o alcóxido em um novo enolato (III), e este, por sua vez, é convertido no aduto de MBH (IV) após a eliminação do catalisador.¹¹

Posteriormente, em 1990, Hill e Isaacs refinaram a proposta com o primeiro estudo mecanístico da reação (Esquema 3).¹⁴ Através de experimentos cinéticos, empregando acetaldeído e acrilonitrila deuterada na posição α -carbonila, juntamente com o DABCO como catalisador, eles identificaram um pequeno efeito isotópico cinético (EIC) ($k_H/k_D = 1,03 \pm 0,1$) durante a abstração de prótons da posição α -nitrila. Esse resultado indicou que essa etapa não era a determinante da velocidade da reação, sugerindo que a adição aldólica seria a fase mais lenta do processo.



Esquema 3: Mecanismo proposto por Hill e Isaacs.

¹⁴ Hill, J. S.; Isaacs, N. S., *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285–288.

Embora a proposta mecanística tenha sido amplamente aceita nos anos subsequentes, trabalhos posteriores identificaram limitações. Primeiro, Drewes e Perlmutter relataram a formação de subproduto 1,3-dioxanona ao utilizar aldeídos com acrilatos de arila.¹⁵ Aggarwal e colaboradores demonstraram que a reação de MBH pode ser autocatalítica quando catalisada por quinuclidina, onde o produto formado acelera a reação por meio de interações intermoleculares, efeito que foi potencializado pelo uso de aditivos próticos, como metanol.¹⁶

Para responder os questionamentos, em 2005 os grupos de McQuade¹⁷ e Aggarwal¹⁸ revisaram o mecanismo de forma independente, com base em estudos cinéticos e teóricos. Ambos chegaram a mesma conclusão em que a etapa determinante da velocidade não é a adição aldólica e sim a etapa de abstração de prótons (Esquema 4).

Com base em dados cinéticos e isotópicos, McQuade e colaboradores observaram que a reação de MBH é de segunda ordem em relação ao aldeído e apresentou um efeito isotópico cinético significativo ($k_H/k_D = 5,2 \pm 0,6$ em DMSO), indicando que a abstração de prótons é crucial na determinação da taxa de reação. Esse comportamento foi observado de forma consistente em diversos solventes, incluindo DMF, $CHCl_3$, THF e MeCN, reforçando a robustez dos resultados. Eles também propuseram um mecanismo (Esquema 4b), no qual, após a adição aldólica inicial (**2**), uma segunda molécula de aldeído interage com o intermediário zwitteriônico, formando um hemiacetal. Esse intermediário se reorganiza através de um estado de transição de seis membros (**3**), promovendo a transferência intramolecular de prótons, o que leva à formação do aduto final de MBH ou, em alguns casos, ao subproduto dioxanona. Essa nova interpretação do mecanismo foi essencial para esclarecer a formação das 1,3-dioxanonas, observada em estudos anteriores.

¹⁵ a) Khan, A. A.; Emslie, N. D.; Drewes, S. E.; Field, J. S.; Ramesar, N., *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1477-1480; b) Perlmutter, P.; Puniani, E.; Westman, G., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1715-1718.

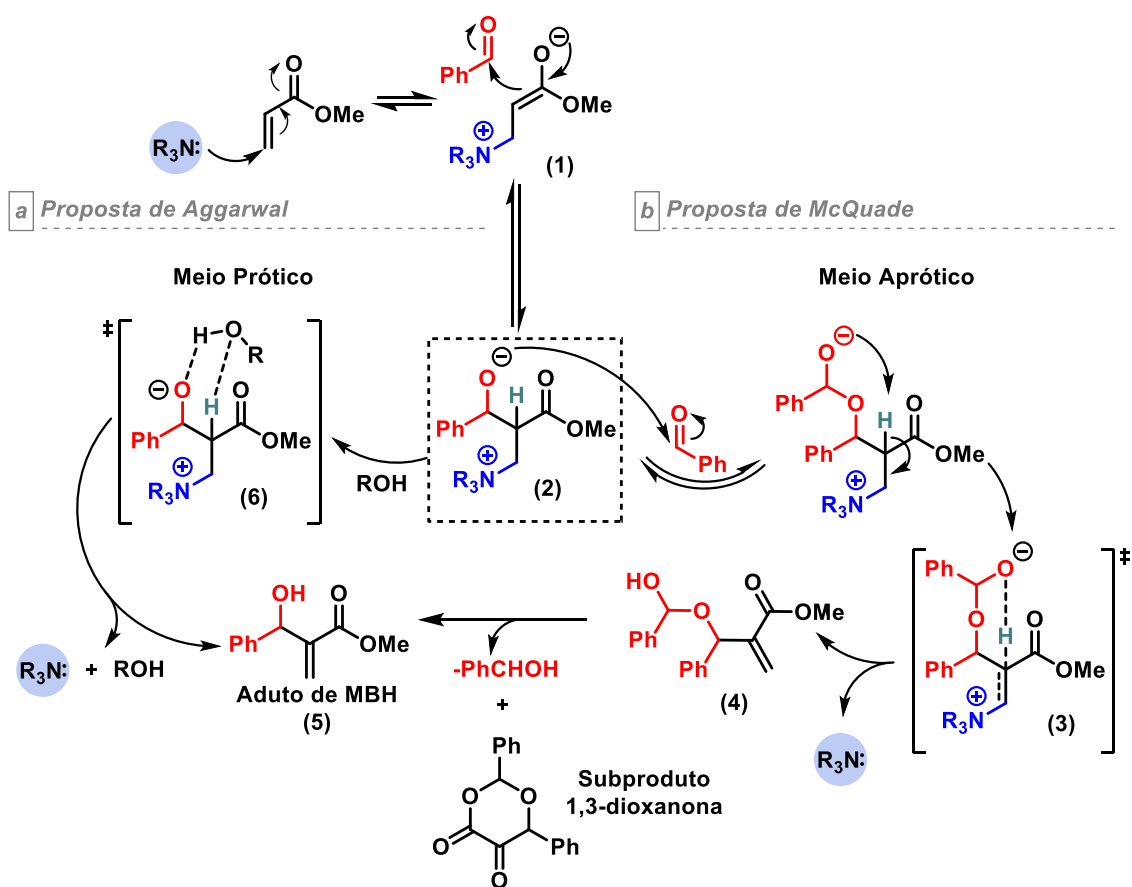
¹⁶ Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.

¹⁷ a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147-150; b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980-3987.

¹⁸ Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706-1708.

A proposta do Aggarwal e colaboradores (Esquema 4a), complementa a proposta do McQuade, uma vez que este não considerou o aumento da taxa de reação em ambiente próticos.

O estudo propôs que a reação, inicialmente de segunda ordem em relação ao aldeído, se torna autocatalítica após cerca de 20% de conversão, com o aduto de MBH atuando como doador de prótons. Os autores sugeriram que a transferência de prótons ocorre através de um intermediário cíclico de seis membros (**6**), onde o alcóxido abstrai o hidrogênio da posição α -carbonila. Os cálculos computacionais indicaram que esse intermediário é energeticamente mais favorável do que o proposto por McQuade, o que explica a aceleração da reação.



Esquema 4: Mecanismo proposto por Aggarwal e McQuade.

Coelho e colaboradores¹⁹ utilizaram espectrometria de massas acoplada à ionização por eletrospray (ESI-MS) para monitorar o mecanismo da reação de MBH, fornecendo evidências que suportam a dualidade na etapa de transferência de prótons. Nesse estudo, foram detectados íons correspondentes aos estados de transição propostos por McQuade, na ausência de aditivos próticos, e ao estado de transição sugerido por Aggarwal, quando aditivos próticos estavam presentes.

1.2) A importância e reatividade dos adutos de Morita-Baylis-Hillman

A ampliação do espaço químico junto com novas reatividades é de vital importância para o avanço de diferentes áreas do conhecimento, especialmente na área de descoberta de novas moléculas bioativas. Ao explorar uma gama mais ampla de estruturas químicas e propriedades, aumentamos significativamente a probabilidade de identificar compostos com atividades biológicas inéditas e potentes. Além disso, a expansão do espaço químico permite o desenvolvimento de materiais inovadores com aplicações em diversas indústrias, desde a eletrônica até a energia renovável, impulsionando a inovação e o progresso tecnológico.²⁰

O desenvolvimento de metodologias sintéticas sustentáveis é crucial para ampliar o espaço químico de maneira responsável e eficiente. Práticas sustentáveis, como o uso de catalisadores verdes, solventes ecológicos e processos mediados por luz (fotoquímicos), não só minimizam o impacto ambiental, mas também melhoram a eficiência e a seletividade em sínteses orgânicas.²¹

¹⁹ Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8, 3031-3037.

²⁰ a) Lachance, H.; Wetzel, S.; Kumar, K.; Waldmann, H., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5989-6001; b) Reymond, J.-L. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 722-730; c) Baró, E. L.; Rodríguez, P. N.; Juárez-Jiménez, J.; Ghashghaei, O.; Lavilla, R., *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 551-573.

²¹ Crisenza, G.E.M.; Melchiorre, P., *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 803-806.

Neste contexto, os adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) desempenham um papel significativo como blocos construtores na síntese de novas moléculas. Sua reatividade peculiar e a facilidade de manipulação química subsequente permitem explorar a construção de esqueletos moleculares mais complexos de maneira eficiente e robusta. Essa versatilidade sintética é especialmente relevante quando se trata da síntese de produtos naturais, farmacêuticos, moléculas heterocíclicas e compostos com atividade biológica.²²

Os adutos de MBH têm sido investigados desde a década de 90 no contexto farmacêutico, sendo reconhecidos como uma classe promissora de compostos bioativos. Eles apresentam grande potencial para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e de baixo custo. Nos últimos anos, essas moléculas multifuncionais se destacaram na química medicinal devido às suas diversas atividades biológicas, que incluem ações antifúngicas, antidiabético, antibacteriano, antiviral, anti-inflamatório e anticancerígenas. A Figura 1 ilustra alguns exemplos de moléculas que possuem atividades biológicas relevantes, onde os adutos de MBH são utilizados como blocos construtores, ressaltando sua importância no desenvolvimento de novos fármacos.^{22,23}

²² Reddy, T. N.; Rao, V., *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 2859-2875.

²³ a) Lima-Junior, C. G.; Vasconcellos, M. L. A. A., *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3954-3971; b) Bhowkik, S.; Batra, S., *Curr. Org. Chem.* **2015**, 18, 3078-3119; c) Porto, R. S.; Porto, V. A., *Pharm. Pat. Anal.* **2023**, 12, 127-141; d) Devi, N.; Pathania, A. S.; Singh, V.; Sharma, S., *Arch. Pharm.* **2024**; e2400372. Doi: 10.1002/ardp.202400372

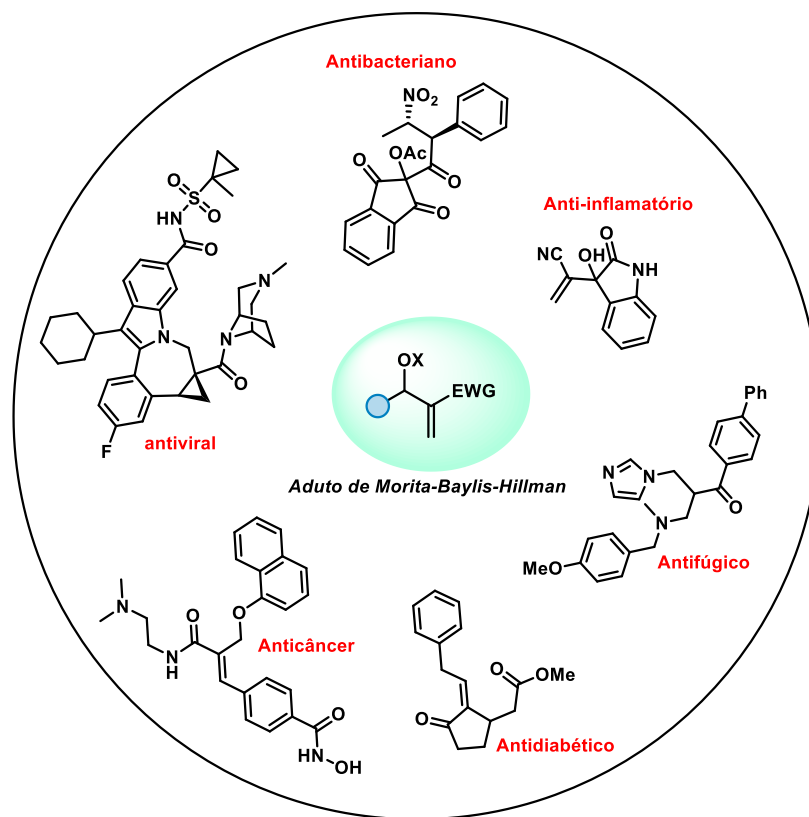


Figura 1: Alguns exemplos de compostos preparados a partir dos adutos de MBH e suas atividades biológicas.

Além disso, classes de produtos naturais, tais como alcalóides, sesquiterpenos e terpenos podem ser sintetizados utilizando adutos de MBH como um intermediário ou material de partida (Figura 2).²⁴

²⁴ a) Weichert, A.; Hoffmann, H. M. R., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4098-4102; b) Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S.; Pandiaraju, S., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4227-4230; c) Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317-4318; d) Iura, Y.; Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 291-293; e) Webber, P.; Krische, M. J., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9379-9387; f) Basavaiah, D.; Devendar, B.; Aravindu, K.; Veerendhar, A., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2031-2035.

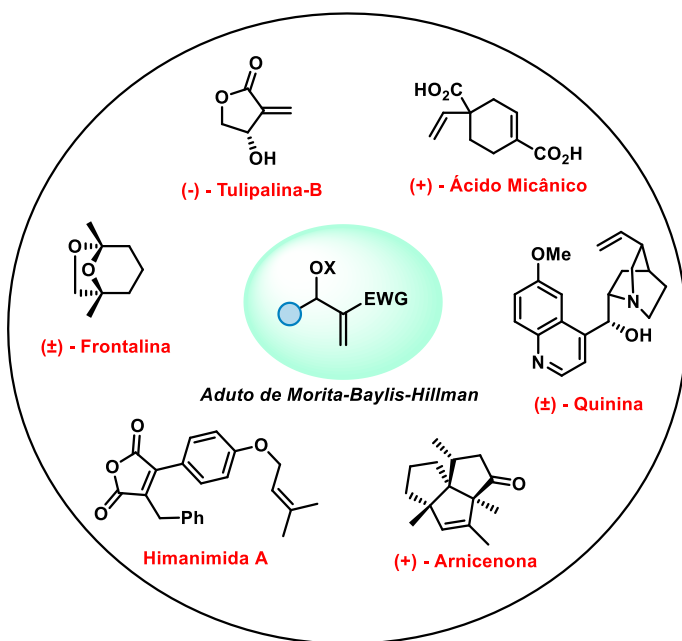


Figura 2: Alguns exemplos de produtos naturais sintetizados a partir dos adutos de MBH

A figura 3 refere-se ao levantamento das publicações das últimas três décadas que utilizam adutos de MBH para a síntese de moléculas com atividades biológicas e produtos naturais, refletindo o crescente interesse na aplicação desse blocos construtores em áreas como farmacologia e química medicinal.

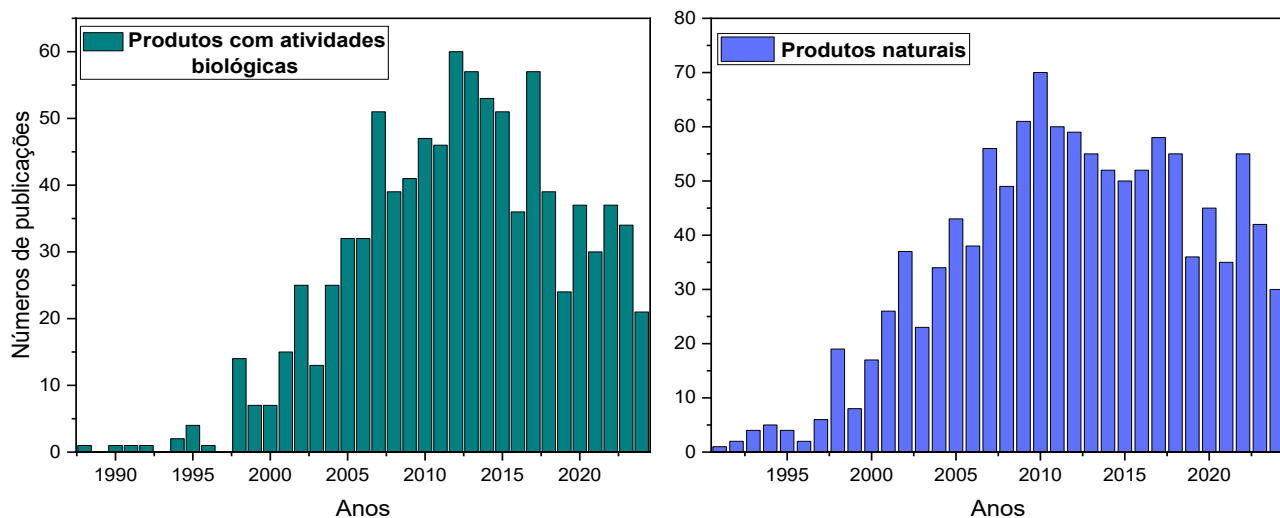


Figura 3: A utilização dos adutos de MBH na síntese de moléculas com atividades biológicas e produtos naturais. Fonte: *SciFinder*.

A abordagem metodológica para a geração desses compostos é viabilizada pela estrutura densamente polifuncionalizada dos adutos de MBH. Esses adutos apresentam pelo menos três grupos funcionais distintos em estreita proximidade - um grupo hidroxila, um alceno ativado e um grupo retirador de elétrons -, proporcionando uma plataforma reativa extremamente versátil. Devido a essa organização estrutural, os adutos de MBH podem ser utilizados em diversas transformações sintéticas, seja pela modificação seletiva de cada grupo funcional de forma independente, pela manipulação combinada de dois desses grupos, ou até mesmo pela modificação simultânea de todos os três, ampliando significativamente o espaço químico (Figura 4a).²⁵

Essa característica permite explorar quimicamente pelo menos seis caminhos diferentes de reatividade, maximizando o potencial dos adutos de MBH para manipulação sintética mais complexas (Figura 4b). Caso o aduto possua uma porção aromática, são possíveis reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr), viabilizando a síntese de derivados de quinolinas e naftalenos.²⁶ Além disso, ésteres de ácido carboxílico α,β -insaturados podem ser modificados por substituição de acila, enquanto cetonas α,β -insaturadas são suscetíveis a adições nucleofílicas, e ambas podem ser reduzidas em condições apropriadas. Alcenos ativados (aceptores de Michael), possibilitam o uso de estratégias como hidrogenação, substituição alílica, acoplamento de Heck e reações de adição para gerar novas ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo. Adicionalmente, a hidroxila pode ser funcionalizada por meio de esterificação, eterificação, oxidação ou desidratação, ampliando ainda mais a versatilidade sintética desses compostos.²⁵

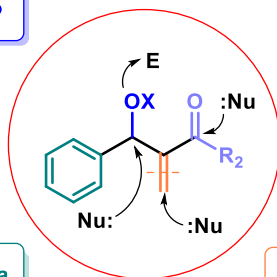
²⁵ a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891; b) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588; c) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674; d) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68-78; e) Basavaiah, D.; Naganaboina, R. T., *New J. Chem.* **2018**, *42*, 14036-14066.

²⁶ a) Kim, J. N.; Lee, H. J.; Lee, K. Y.; Kim, H. S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3737-3740; b) Chung, Y. M.; Lee, H. J.; Hwang, S. S.; Kim, J. N., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 799-800; c) Kim, J. N.; Kim, H. S.; Gong, J. H.; Chung, Y. M., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8341-8344; d) Kim, J. N.; Im, Y. J.; Gong, J. H.; Lee, K. Y., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4195-4197; e) Im, Y. J.; Chung, Y. M.; Gong, J. H.; Kim, J. N., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 787-788.

a) Opções de derivatização dos adutos de MBH

Esterificação, Eterificação,
Desidratação, Oxidação

Redução, Substituição
e Adição



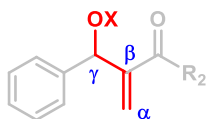
X = H ou Ac ou Boc

Substituição Nucleofílica
Aromática (S_NAr)

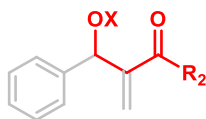
Adição, Acoplamento de Heck,
Substituição Alílica, Hidrogenação

b) Diferentes caminhos para a funcionalização dos adutos de MBH

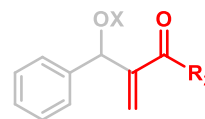
1) Álcool alílico



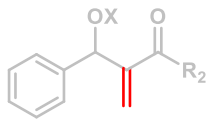
2) Ester/Cetona β-hidróxido



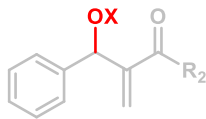
3) Ester/Cetona α,β-insaturado



4) Alceno



5) Álcool



6) Ester/Cetona

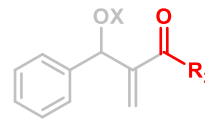


Figura 4: Versatilidade dos adutos de MBH.

Quando o álcool alílico é convertido em seu respectivos acetatos ou carbonatos, os adutos de MBH modificados tornam-se propensos a engajar processos de γ ou α -alilação sem a necessidade de um catalisador de metal de transição, uma reatividade que é possibilitada pela estabilização do grupo carbonila adjacente.²⁷

²⁷ a) Rios, R., *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 267-278; b) Liu, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4101-4112.

A substituição nucleofílica alílica de adutos de MBH por diferentes nucleófilos tem sido explorada para fornecer produtos com ligações C-S, C-P, C-N, C-O e C-C sob catálise de base de Lewis.^{27,28}

Entre os derivados de MBH mais estudados, o acetato de MBH apresenta dois centros eletrofílicos principais: a dupla ligação alílica e o carbono alílico ao qual o grupo acetato está ligado. Esses centros tornam o acetato de MBH suscetível a diferentes tipos de reações, dependendo da natureza do nucleófilo empregado. Uma desvantagem do uso do acetato é que, após o ataque nucleofílico, ocorre a eliminação do grupo acetato, gerando ácido acético como subproduto, que pode reagir com nucleófilos básicos, como aminas, formando sais indesejados. Por outro lado, os carbonatos de MBH²⁹ compartilham muitas características com os acetatos correspondentes, mas apresentam uma diferença: possuem apenas um centro eletrofílico, que está localizado na dupla ligação alílica. Dessa forma, quando submetidos a um ataque nucleofílico, o mecanismo preferido é a adição conjugada (adição de Michael), que resulta na eliminação do grupo carbonato. Esse processo libera dióxido de carbono e um *t*-butóxido como subprodutos. A formação do *t*-butóxido, uma base forte, no meio reacional é uma vantagem considerável dos carbonatos de MBH, pois pode facilitar a reação subsequente, tornando possível o uso de nucleófilos menos reativos.^{27,28}

A reação α -alílica do aduto de MBH envolve a funcionalização da olefina terminal para a síntese de alcenos trissubstituídos e pode ocorrer por dois caminhos distintos, dependendo da catálise, seja por ácido ou base de Lewis (Esquema 5).^{27,30}

Ao utilizarmos uma base de Lewis, como uma amina terciária, ocorre inicialmente uma substituição nucleofílica alílica ou *prime* (S_N2') na olefina terminal, deslocando o grupo abandonador (GA = OAc ou OBoc) e gerando um intermediário reativo com uma natureza catiônica. Após a formação desse intermediário, o grupo

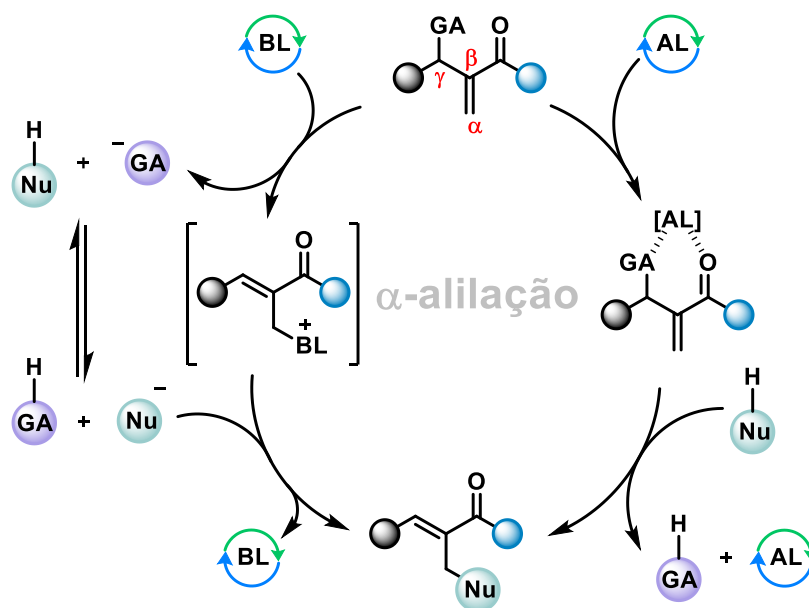
²⁸ a) Du, Y.; Han, X.; Lu, X., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4967-4971; b) Cui, H.-L.; Huang, J.-R.; Lei, J.; Whang, Z.-F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y.-C., *Org. Lett.* **2010**, 12, 720-723; c) Sun, W.; Hong, L.; Liu, C.; Wang, R., *Org. Lett.* **2010**, 12, 3914-3917; d) Liu, X.-W.; Han, W.-Y.; Liu, X.-L.; Zhou, Y.; Zhang, X.-M., *Tetrahedron* **2014**, 70, 9191-9197.

²⁹ Shao, Y.; Zhang, L.; Meng, X., *Asian J. Org. Chem.* **2024**, e202400237. Doi: 10.1002/ajoc.202400237.

³⁰ Calcatelli, A.; Cherubini-Celli, A.; Carletti, E.; Companyó, X., *Synthesis* **2020**, 52, 2922-2939.

abandonador ativa o nucleófilo, que então realiza um ataque nucleofílico ao carbono α (mecanismo S_N2), deslocando a porção catiônica do catalisador para o próximo ciclo reacional. Portanto, o mecanismo que ocorre na presença de uma base de Lewis segue uma sequência S_N2' - S_N2 em cascata.²⁷⁻³⁰

Por outro lado, ao utilizar um ácido de Lewis, como metais, a reação ocorre apenas por um mecanismo de substituição nucleofílica alílica (S_N2'). Inicialmente, o ácido de Lewis forma um complexo metal-quelato, coordenando tanto o grupo de saída quanto a carbonila. Como consequência, a ativação da carbonila aumenta a eletrofilicidade do carbono alílico, tornando-o mais reativo e facilitando o ataque nucleofílico.³¹



Esquema 5: Caminhos para funcionalização α -alílica dos adutos de MBH.

O maior desafio da α -alilação está relacionado à regioseletividade, devido à competição com a γ -alilação na funcionalização dos adutos de MBH (Esquema 6).²⁷⁻³¹

³¹ a) Ooi, T.; Takahashi, M.; Maruoka K., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11307-11308; b) Zahid, S.; Zhen, Q.; L. Li, L.; Yu, Z. Q.; Dong, W.; Yong-Jun, C., *Synlett* **2009**, 18, 2965-2970; c) Liu, Y. L.; Liu, L.; Wang, D.; Y. J. Chen, Y. J., *Tetrahedron* **2009**, 65, 3473-3479; d) Assia, O.; Farhat, R.; Elisabet, D.; Sophie, P.-M., *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151758-151765.

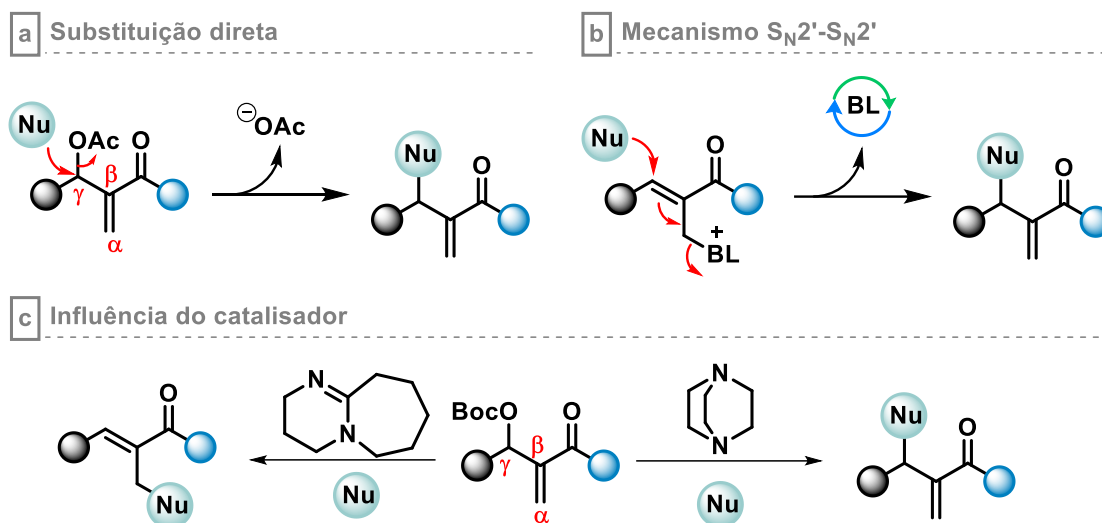
O acetato de MBH possui um centro eletrofílico no carbono alílico. Isso ocorre porque o grupo acetato, além de ser um retirador de elétrons moderado, não oferece uma estabilização significativa ao carbono γ , tornando-o mais suscetível ao ataque nucleofílico (Esquema 6a). No caso do carbonato de MBH, além do efeito estérico, a eletrofilicidade do carbono alílico é menor. Isso se deve, à estabilização adicional conferida pelo grupo carbonato, que ocorre por ressonância envolvendo os dois oxigênios e a carbonila do carbonato. Como resultado, a reatividade do carbono alílico ao ataque nucleofílico direto é reduzida, favorecendo reações que envolvem a saída do grupo de forma indireta.

O mecanismo proposto S_N2' - S_N2 em cascata para a α -alilação sofre uma grande competição com o mecanismo S_N2' - S_N2' sob catálise de base de Lewis (Esquema 6b).³² Ambos os caminhos começam de forma idêntica, com o ataque nucleofílico à olefina terminal do aduto de MBH, resultando na formação de um intermediário catiônico após a eliminação do grupo abandonador. No entanto, há uma competição entre os ataques nucleofílicos subsequentes após a formação do intermediário. Diferentemente da α -alilação, pode ocorrer uma nova substituição nucleofílica alílica (S_N2') no carbono γ , favorecendo a formação do produto de γ -alilação.

A nucleofilicidade do catalisador influencia diretamente a competição entre os mecanismos de substituição (Esquema 6c).³³ Quando se utiliza um catalisador altamente básico e pouco nucleofílico, como o DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), favorece-se o mecanismo S_N2' , pois o DBU atua como base, desprotonando o nucleófilo e ativando-o para o ataque à olefina terminal, resultando no produto de α -alilação. Já com um catalisador mais nucleofílico e menos básico, como o DABCO, ocorre o mecanismo S_N2' - S_N2' , em que o próprio catalisador participa diretamente do ataque nucleofílico, promovendo a substituição alílica e levando ao produto de γ -alilação.

³² Baidya, M.; Remennikov, G. Y.; Mayer, P.; Mayr, H., *Chem. Eur. J.* **2020**, 16, 1365-1371.

³³ Ciclosi, M.; Fava, C.; Galeazzi, R.; Orena, M.; Sepulveda-Arques, J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2199-2202.



Esquema 6: Competição regioseletiva para formação de produtos γ -alilação.

Neste contexto, na busca por metodologias que ofereçam maior seletividade para produtos de α -alilação, protocolos de substituição radicalar fotocatalítica têm sido recentemente explorados na literatura. Essas estratégias utilizam fotocatalisadores que geram radicais sob irradiação de luz, permitindo que esses radicais ataquem a dupla terminal dos adutos de MBH.

1.3) Fotocatálise

A luz solar é uma fonte renovável e abundante de energia, capaz de promover vários processos físico-químicos mediante excitação. Atualmente, sua aplicação tem sido cada vez mais explorada como uma alternativa mais sustentável e seletiva em relação ao uso da energia térmica. Entre suas diversas utilizações, destaca-se o campo da fotoquímica, onde a luz solar serve como um agente fundamental para impulsionar transformações moleculares.³⁴

³⁴ a) Protti, S.; Fagnoni, M., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8, 1499-1516; b) Schultz, D. M.; Yoon, T. P., *Science* **2014**, 343, 1239176/1-1239176/8; c) Oelgemöller, M., *ACS Catal.* **2016**, 116, 9664-9682.

A fotoquímica é a área da química que investiga as reações e os fenômenos químicos e físicos desencadeados pela absorção de radiação eletromagnética por moléculas, especialmente nas faixas de ultravioleta (100–400 nm), visível (400–700 nm) e infravermelho próximo (até 780 nm). Essa absorção frequentemente resulta na ativação molecular através da excitação eletrônica. Na fotoquímica clássica, as moléculas orgânicas absorvem principalmente luz na região do ultravioleta, que possui energia suficiente para promover transições eletrônicas e excitar elétrons para orbitais de maior energia. Esse processo pode desencadear a quebra de ligações químicas, a formação de radicais livres ou rearranjos moleculares.³⁵

Entretanto, o uso da luz ultravioleta (UV) na síntese de moléculas orgânicas apresenta desafios, principalmente devido à baixa disponibilidade de radiação UV no espectro solar. Como consequência, a necessidade de fontes artificiais de luz UV eleva os custos e demanda infraestrutura especializada, como fotorreatores, limitando a aplicação em escala industrial. Além disso, a alta energia dos fótons UV pode provocar a degradação das moléculas alvo, especialmente quando estas possuem estruturas complexas ou ligações mais frágeis, resultando em baixa seletividade no processo.^{34,36}

Neste contexto, buscou-se alternativas que aproveitassem faixas de energia mais abundantes e acessíveis, como a luz visível. Sendo mais disponível e possuindo menor energia em comparação à radiação ultravioleta, a luz visível tornou-se uma opção atraente para promover transformações orgânicas. Nesse cenário, destaca-se a fotocatalise, que faz o uso de catalisadores capazes de absorver luz visível e facilitar transformações com maior seletividade.

A fotocatalise ou catalise fotoredox baseia-se na capacidade de complexos metálicos, corantes orgânicos ou semicondutores, uma vez excitados por luz visível, de acelerar reações químicas envolvendo radicais. Esses compostos excitados podem atuar

³⁵ a) *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 3rd ed. International Union of Pure and Applied Chemistry. “Photochemistry”, Doi:10.1351/goldbook.P04588. “Photochemical reaction”, Doi: 10.1351/goldbook.P04585; b) Mai, S.; González, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 16832-16846; d) Goti, G.; Manal, K.; Sivaguru, J.; Dell’Amico, L., *Nat. Chem.* **2024**, 16, 684-692.

³⁶ Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J., *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527–532.

transferindo a energia absorvida para outras moléculas (*EnT*, fotossensibilização) ou promovendo a transferência de um único elétron (*SET*).³⁷

Do ponto de vista da síntese orgânica, Kellogg e colaboradores³⁸ foram os pioneiros na aplicação da fotocatalise por luz visível em 1978, utilizando lâmpada fluorescente de néon. No entanto, apesar dessa inovação, o desenvolvimento de reações orgânicas fotoinduzidas permaneceu pouco explorada nas décadas seguintes.³⁹ Foi apenas na década de 2000 que a fotocatalise ganhou destaque, com os trabalhos desenvolvidos pelos grupos de McMillan,⁴⁰ Yoon⁴¹ e Stephenson⁴², consolidando-se desde então como uma estratégia metodológica na formação de nova moléculas.³⁷

O crescimento significativo de reações fotoredox nos últimos anos não está apenas associado ao avanço de novos fotocatalisadores, mas também à introdução de tecnologia de diodo emissor de luz (*LED*) como fonte de luz visível. Essa tecnologia oferece comprimentos de onda ajustáveis (com faixas de emissão precisa) e intensidades que podem ser modificadas facilmente. Essa flexibilidade permite reações fotoquímicas mais seletivas, ao promover a excitação específica do fotocatalisador, reduzindo a ativação indejada de grupos funcionais ou substratos não direcionados, minimizando assim a ocorrência de formação de produtos colaterais.^{37f,43}

O Diagrama de Jablonski é uma ferramenta valiosa para explicar a aplicação de fótons do espectro visível de luz a uma molécula (Figura 5).⁴⁴ O processo inicia quando uma molécula M absorve um fóton para se excitar e se tornar uma molécula

³⁷ a) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 1617-1622; b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322-5363; c) Shaw, M. H.; Twilton, J.; Mcmillan, D. W. C., *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898-6926; d) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075-10166; e) Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K., *Chem Soc. Rev.* **2016**, 45, 58-03-5830; f) Gadde, K.; Devos, D.; Maes, B. U. W., *Synthesis* **2023**, 55, 164-192.

³⁸ Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1255-1258.

³⁹ a) Pac, C.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Miyauchi, Y.; Sakurai, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6495-6497; b) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5517-5520; c) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1093-1098; Okada, K.; d) Okamoto, K.; Morita, N.; Okubo, K.; Oda, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9401-9402.

⁴⁰ Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Science* **2008**, 322, 77-80.

⁴¹ Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12886-12887.

⁴² Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8756-8757.

⁴³ Buglioni, L.; Raymenants, F.; Slattery, A.; Zondag, S. D. A.; Noël, T., *Chem. Rev.* **2022**, 122, 2752-2906.

⁴⁴ Jablonski, A., *Nat.* **1933**, 131, 839-840.

$^1M^*$. Quando ocorre a excitação a partir do estado fundamental (S_0), um elétron pode ser promovido de seu orbital molecular mais alto ocupado (HOMO) para um estado vibracional mais alto no estado singlete (S_n), no orbital molecular mais baixo desocupado (LUMO). Os orbitais que antes continham elétrons com spins emparelhados agora se tornam orbitais moleculares ocupados por um único elétron (SOMO).³⁷

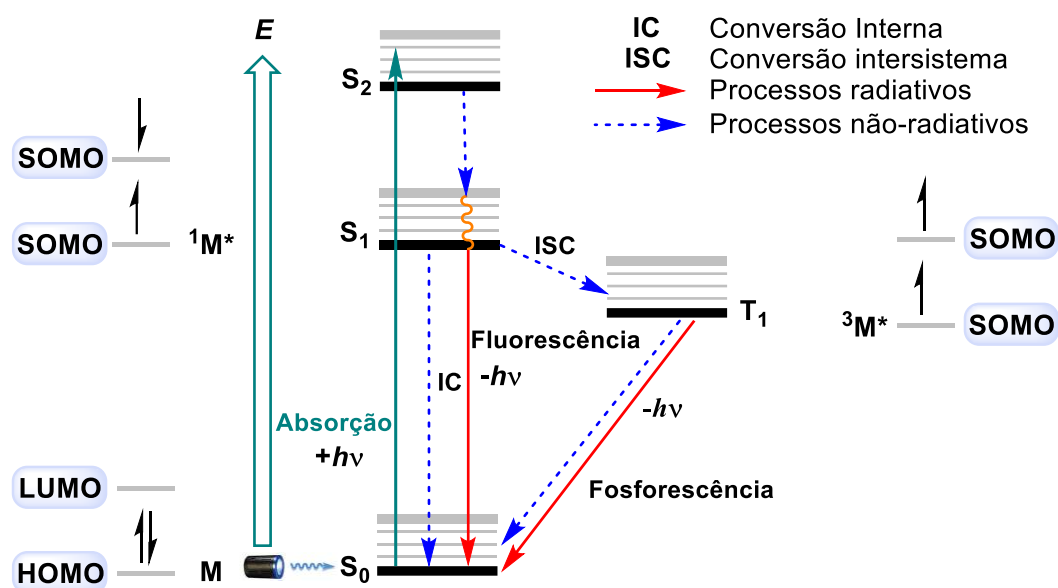


Figura 5: Representação do diagrama de Jablonski mostrando os possíveis caminhos para um elétron em estado excitado.

De acordo com a Regra de Kasha,⁴⁵ os elétrons que estão no estado singlete superior (S_n) decaem por processos não radioativos de conversão interna (IC) para o nível vibracional mais estável, S_1 , um processo conhecido como relaxamento vibracional. Uma vez no estado singlete 1S_1 , o elétron pode liberar energia por meio de dois caminhos diferentes: radiativos ou não radiativos. O caminho radiativo envolve a emissão de um fóton, enquanto o caminho não radiativo resulta na redistribuição da energia entre diferentes modos vibracionais.³⁷

⁴⁵ Kasha, M., *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 9, 14-19.

No estado 1S_1 , a perda de energia pode ocorrer por fluorescência, onde o elétron retorna ao estado fundamental S_0 emitindo fótons. Outra possibilidade é um processo não radiativo de conversão interna (IC), que também leva o elétron de volta ao estado fundamental. Além disso, o cruzamento entre sistemas (ISC) pode acontecer, permitindo que o elétron passe do estado singlete 1S_1 para o estado tripleto 3T_1 . No estado tripleto, o elétron pode sofrer outra conversão interna ou emitir luz por fosforescência. O processo da fosforescência é geralmente mais duradouro, pois envolve uma inversão de spin, que é uma transição proibida, para que o elétron retorne ao estado fundamental S_0 , permitindo um longo tempo de meia-vida a molécula no estado tripleto 3M_1 .³⁷

Como consequência, os estados excitados S_1 e T_1 podem se envolver em reações bimoleculares e passar por transferência de energia (*EnT*) ou transferência de um único elétron (*SET*) ou ambos. O processo geral que começa da excitação para o processo de transferência de elétrons entre o estado excitado e o estado fundamental é conhecido como transferência de elétrons fotoinduzida (*PET*).³⁷

A fotocatalise baseada em metais de transição tem se destacado como uma ferramenta versátil na síntese orgânica e em processos de ativação de ligações químicas. Entre os fotocatalisadores mais amplamente utilizados, os complexos polipiridínicos de rutênio (II) e irídio (III) são especialmente eficazes (Figura 6).^{37,46}

⁴⁶ Wu, Y.; Kim, D.; Teets, T. S., *Synlett* **2022**, 32, 1154-1179.

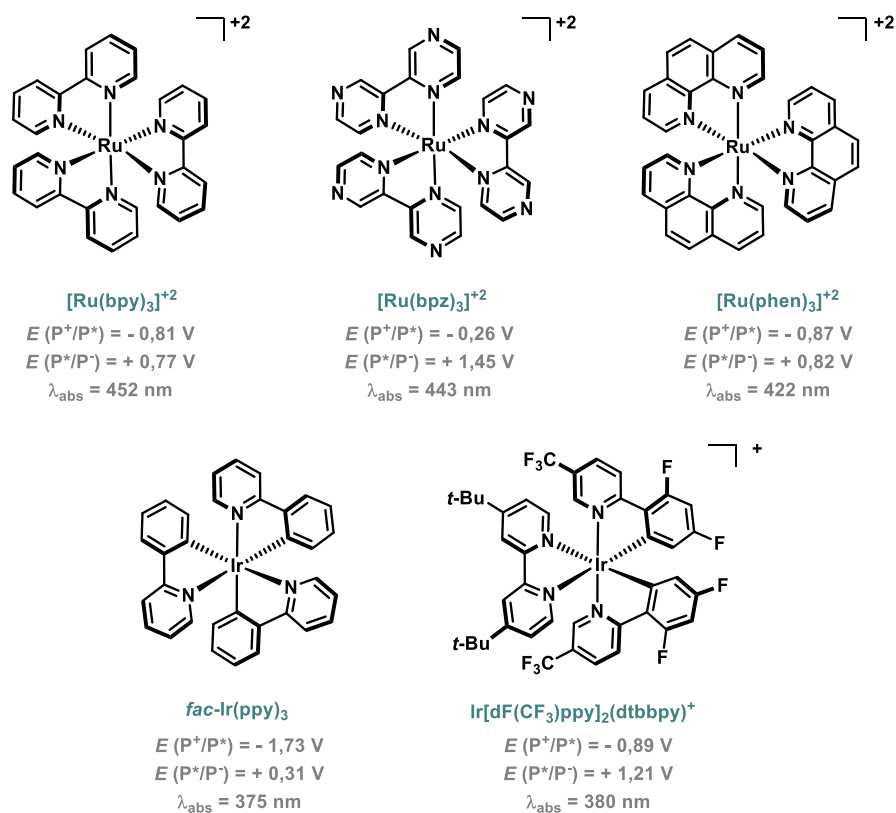


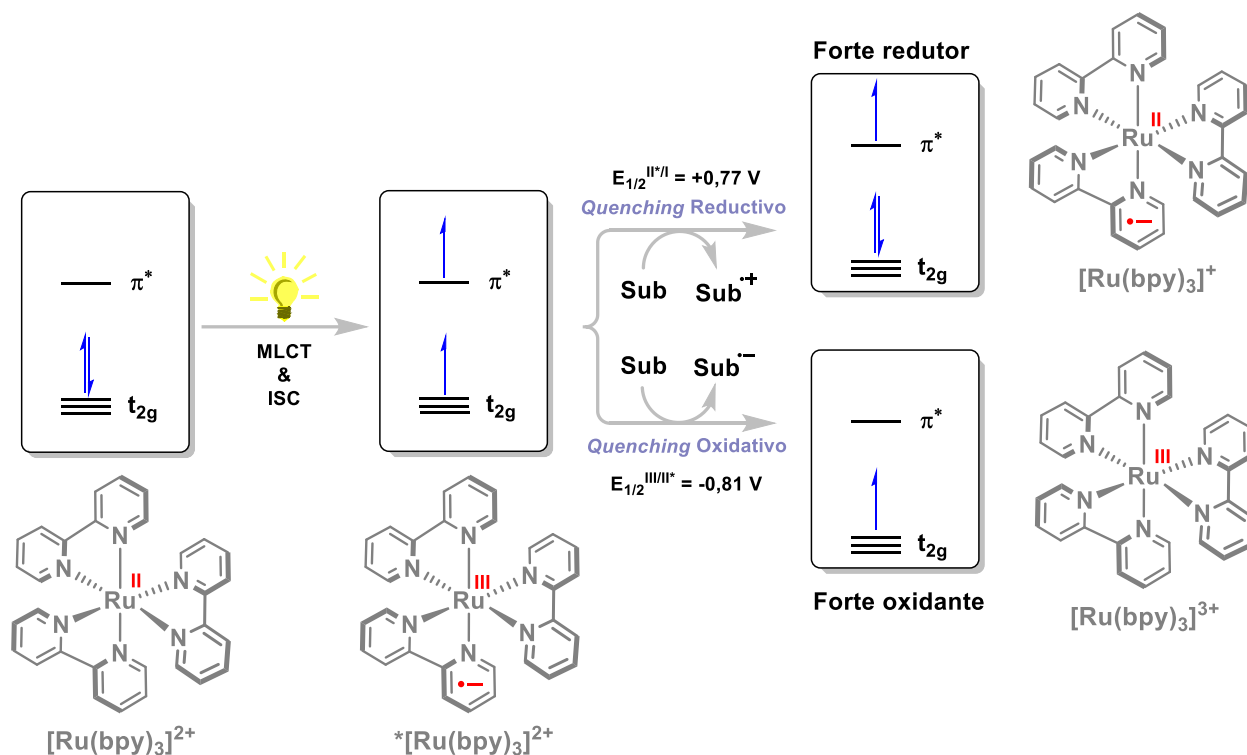
Figura 6: Fotocatalisadores baseados em complexos de Ru e Ir.

Esses complexos, ao serem irradiados com luz visível, iniciam uma série de transições eletrônicas caracterizadas pela transferência de carga do metal para o ligante (MLCT). Por exemplo, o fotocatalisador $[Ru(bpy)_3]^{2+}$, após a absorção de luz no comprimento de onda de 452 nm, atinge o seu estado excitado, promovendo um elétron do orbital t_{2g} centrado no metal para o orbital π^* antiligante de menor energia localizado no ligante. O estado singlete (1MLCT) inicialmente formado rapidamente se converte (ISC) para um estado tripleto de baixa energia e longa vida útil (1100 ns) devido a um decaimento de spin lento, permitindo que facilite as reações de transferência de elétrons ou energia (Esquema 7).^{37b,e,f}

O estado tripleto é capaz de participar de reações redox, atuando como um forte redutor ou oxidante, dependendo do substrato com o qual interage. Para que a reação ocorra, o substrato deve possuir um potencial redox adequado, permitindo o processo de *quenching*, que envolve a desativação de uma espécie excitada por meio de

interações com outra molécula. Portanto, o complexo pode receber um único elétron do substrato, *via quenching* redutivo (+0,77 V), resultando na sua forma reduzida $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ e oxidando o substrato, ou doar um único elétron para o substrato, *via quenching* oxidativo (-0,81 V), resultando na sua forma oxidada $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ e reduzindo o substrato.

37b,e,f

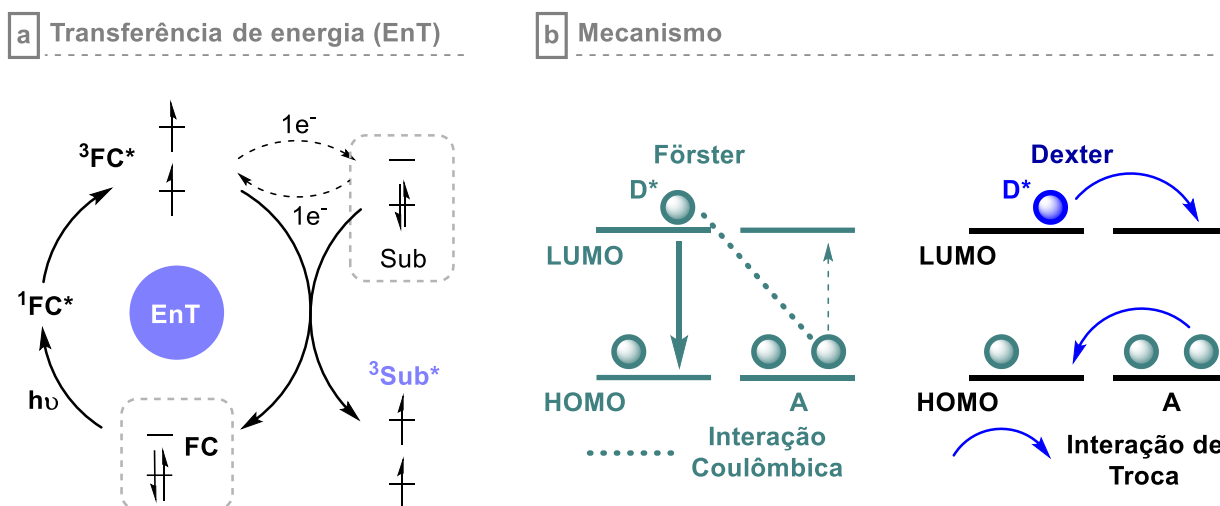


Esquema 7: Ilustração dos orbitais moleculares do fotocatalisador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ após a sua excitação.

Por outro lado, os fotocatalisadores baseados em complexos metálicos também pode transferir energia para um substrato. No caminho de transferência de energia (EnT), a energia armazenada no estado excitado tripleto do fotocatalisador é transferida para uma molécula adjacente.⁴⁷ A molécula receptora, ao absorver essa energia, pode ser promovida para um estado excitado próprio, iniciando sua própria

⁴⁷ a) Hörmann, D. M.; Kerzig, C.; Chung, T. S.; Bauer, A.; Wenger, O. S.; Bach, O. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 9659-9668; b) Flores-Leonar, M. M.; Azpilcueta, C. R.; Amador-Bedolla, C.; Rozenel, S. S., *J. Photochem. Photobiol., A* **2021**, 414, 113224.

reação química ou fotoquímica (Esquema 8a). Esse processo de transferência não radioativa ocorre via mecanismo de Förster ou Dexter, onde a proximidade e o acoplamento energético entre o fotocatalisador e o substrato determinam a eficiência do processo.⁴⁸



Esquema 8: Transferência de energia e o mecanismo simplificado de Förster e Dexter.

O mecanismo de Förster⁴⁹, frequentemente referido como transferência de energia por Ressonância de Förster (FRET), baseia-se no acoplamento dipolo-dipolo (interação coulômbica) entre o doador de energia (D^*) e o aceitador no estado fundamental (A). Este processo não depende da proximidade entre o complexo fotocatalítico e o substrato e sim da sobreposição do espectro de emissão do doador excitado (ou seja, as energias dos fótons que ele poderia emitir ao relaxar) com o espectro de absorção do aceitador (ou seja, as energias dos fótons que o aceitador A poderia absorver). Portanto, a transição do estado excitado do doador para o estado fundamental promove a excitação eletrônica da molécula aceitadora, gerando A^* .

⁴⁸ a) Zhou, Q.-Q.; Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 58, 15-86-1604; b) Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7190-7202; c) Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F., *Chem.* **2020**, 6, 1888-1903; d) Dutta, S.; Erchinger, J. E.; Strieth-Kalthoff, F.; Kleinmans, R.; Glorius, F., *Chem. Soc. Rev.* **2024**, 53, 1068-1089.

⁴⁹ Förster, T., *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, 27, 7-17.

A conservação da multiplicidade de spin é um fator essencial durante o processo de transferência de energia, o que significa que o número de spins não emparelhados deve ser mantido constante tanto para o doador quanto para o aceitador. Quando a transição respeita essa conservação de spin, como em uma transferência entre estados singleto-singleto, a eficiência é alta, graças ao elevado momento de dipolo de transição, que promove uma interação eficaz entre as moléculas. Em contrapartida, em uma transferência entre estados tripleto-tripletto, seria necessário que o doador passasse de um estado tripleto para singleto enquanto o aceitador passasse de singleto para tripleto, ambos sendo processos proibidos, o que torna essa transição praticamente inviável. Por isso, a ativação fotocatalítica de substratos orgânicos por transferência de energia ocorre predominantemente por meio do mecanismo de troca de elétrons descrito por Dexter.^{37f}

O mecanismo de Dexter⁵⁰, ou mecanismo de troca, envolve a transferência simultânea de dois elétrons entre o doador em estado excitado e o aceitador no estado fundamental. Durante esse processo, um elétron do LUMO do doador excitado (D*) é transferido para o LUMO do aceitador (A), enquanto, ao mesmo tempo, um elétron do HOMO do aceitador é transferido para o HOMO do doador. Esse mecanismo é restrito a curtas distâncias ou ocorrem durante as colisões entre o doador e aceitador, pois depende de uma sobreposição dos orbitais moleculares. É importante notar que, embora os elétrons troquem de posição, não há transferência líquida de carga entre o doador e o aceitador. Ou seja, o doador não "doa" um elétron ao aceitador, e o aceitador não "recebe" permanentemente um elétron do doador. Ao invés disso, a troca simultânea de elétrons causa uma redistribuição da energia entre as moléculas, transferindo a energia excitada do doador para o aceitador.

Ao contrário do mecanismo de Förster, a transferência de energia por troca é particularmente eficaz para transferências tripleto-tripletto, sendo frequentemente utilizada na fotossensibilização para atingir estados tripletos que são difíceis de serem acessados por excitação direta ou pela sequência de cruzamento intersistema.

⁵⁰ Dexter, D. L., *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 836-850.

Nos anos recentes, os fotocatalisadores orgânicos têm ganhado muita atenção, especialmente devido ao seu custo mais acessível, menor toxicidade e maior sustentabilidade. São compostos orgânicos altamente conjugados, frequentemente coloridos e incluem uma variedade de estruturas, como derivados de xanteno (rosa bengala, eosina Y, fluoresceína), derivados de acridínio (Mes-Acr⁺(BF₄⁻)), bem como fotocatalisadores mais modernos derivados de cianoarenos (4CzIPN). Esses compostos são atraentes não apenas por sua disponibilidade, mas também pela flexibilidade sintética, permitindo ajustes de suas propriedades eletrônicas para otimizar a absorção de luz e a eficiência catalítica (Figura 7).^{46,51}

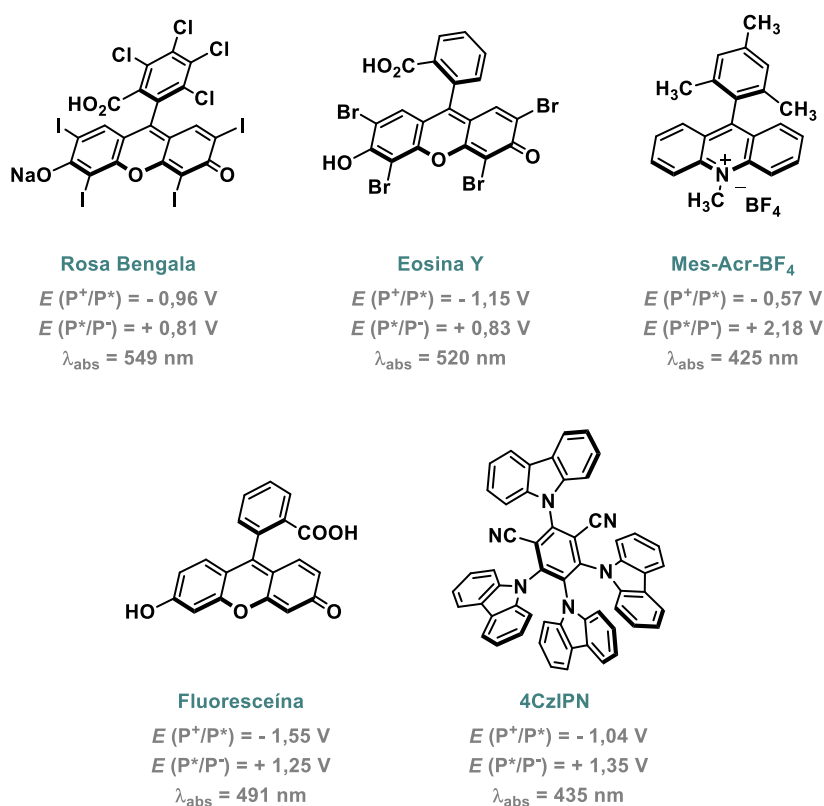


Figura 7: Fotocatalisadores orgânicos.

⁵¹ a) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., *Chem. Ver.* 2016, 116, 10075-10166; b) Lee, Y.; Kwon, M. S., *Eur. J. Org. Chem.* 2020, 38, 6028-6043; c) Amos, S. G. E.; Garreau, M.; Buzzeti, L.; Waser, J., *Beilstein J. Org. Chem.* 2020, 16, 1163-1187; d) Bortolato, T.; Cuadros, S.; Simionato, G.; Dell'Amico, L., *Chem. Commun.* 2022, 58, 1263-1283; e) Mandigma, M. J. P.; Kaur, J.; Barham, J. P., *ChemCatChem* 2023, 11, e202201542.

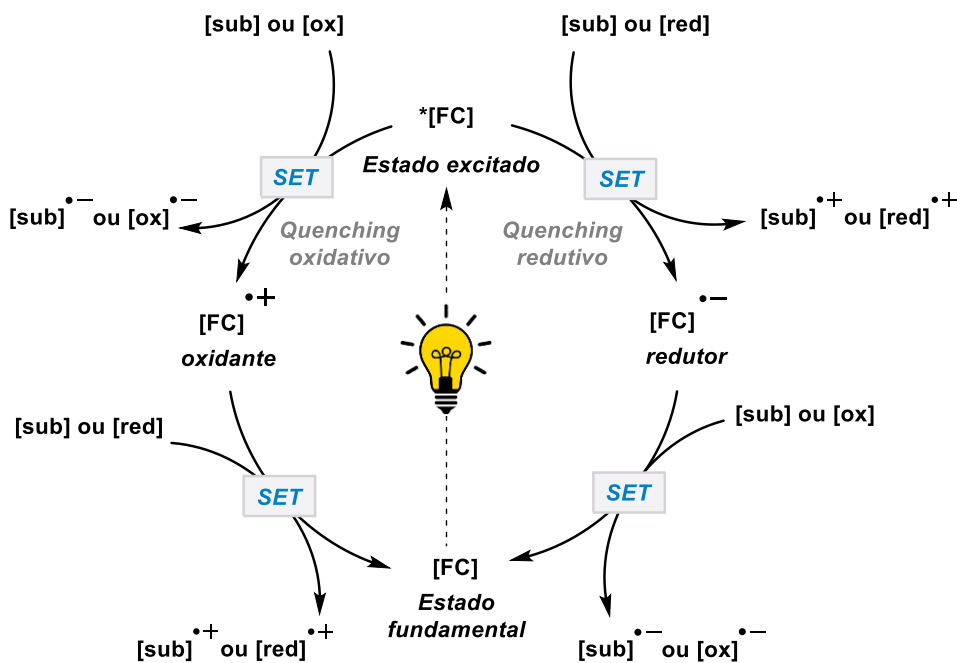
Assim como ocorre nos complexos de irídio e rutênio, a ativação dos fotocatalisadores orgânicos os torna agentes redutores ou oxidantes no estado excitado. No entanto, enquanto os complexos metálicos utilizam a transferência de carga do metal para o ligante (MLCT), os fotocatalisadores orgânicos dependem mais da transferência de carga entre ligantes, através de transições $\pi \rightarrow \pi^*$ ou $n \rightarrow \pi^*$. Essas transições permitem que o fotocatalisador orgânico entre em um estado excitado que pode ser utilizado para processos de transferência de elétrons ou energia.⁵¹

A transição $\pi \rightarrow \pi^*$ ocorre quando um elétron é promovido de um orbital π para um orbital antiligante π^* . Este tipo de transição é comum em moléculas contendo anéis aromáticos ou sistemas conjugados, como eosina Y e 4CzIPN. A transição $n \rightarrow \pi^*$ acontece quando um elétron não ligante n , geralmente localizado em átomos como oxigênio ou nitrogênio, é promovido para um orbital π^* . Esse tipo de transição é comum em moléculas contendo grupos carbonílicos ou heteroátomos que possuem pares de elétrons não ligantes.⁵¹

O mecanismo geral para a fotocatalise redox pode ocorrer por dois caminhos possíveis: *quenching* redutivo ou oxidativo (Esquema 9).

Pelo ciclo redutivo, o fotocatalisador no estado fundamental absorve fótons e vai para o estado excitado $^*[FC]$. Nesse estado, o fotocatalisador abstrai um único elétron (*SET*) do substrato ou de um doador de elétrons (agente redutor - red), reduzindo-o $[FC]^{*-}$ e o sub/red oxidado. O ciclo é fechado quando o fotocatalisador reduzido realiza uma reação de oxidação ao perder um único elétron, *via SET*, para o substrato ou um aceitador de um único elétron (agente oxidante - ox), voltando a sua forma fundamental e os sub/ox reduzidos.³⁷

Pelo ciclo oxidativo, o fotocatalisador no estado excitado $^*[FC]$ transfere um único elétron *via SET* para o sub/ox, oxidando-se a $[FC]^{*+}$ e reduzindo o sub/ox. O fotocatalisador oxidado retorna ao seu estado fundamental por meio de uma reação de redução, recebendo um único elétron *via SET* do sub/red, oxidando-o e fechando o ciclo fotocatalítico.³⁷



Esquema 9: Mecanismo geral para fotocatalise.

Em geral, independentemente de o substrato passar por uma reação de transferência de elétrons na etapa de *PET* ou na etapa de regeneração (*turnover*), existem três possíveis desfechos redox: oxidação global (*net oxidative*), redução global (*net reductive*) e redox neutro.³⁷

A redução global envolve o *quenching* do fotocatalisador ao usar agente redutor externo, como éster de Hantzsch,⁵² ácido ascórbico,⁵³ hidrazina,⁵⁴ e aminas (DIPEA⁴² ou trietilamina⁵⁵), e processar reação de oxidação do substrato. Por outro lado, a oxidação global envolve *quenching* do fotocatalisador ao usar de agente oxidante externo, como sal de persulfato ($K_2S_2O_8$),⁵⁶ oxigênio,⁵⁷ polihalometanos (CBr_4 ou

⁵² Larraufie, M.-H.; Pellet, R.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Lacote, E.; Malacria, M.; Ollivier, C., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4463-4466.

⁵³ Maji, T.; Karmakar, A.; Reiser, O., *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 736-739.

⁵⁴ Hirao, T.; Shiori, J.; Okahata, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1763-1764.

⁵⁵ Tucker, J. W.; Nguyen, J. D.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J., *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4985-4987.

⁵⁶ a) Mandal, S.; Bera, T.; Dubey, G.; Saha, J.; Laha, J. K., *ACS Catal.* **2018**, 8, 5085-5144; b) Matsui, J. K.; Molander, G. A., *Org. Lett.* **2017**, 19, 950-953.

⁵⁷ Zou, Y.-Q.; Chen, J.-R.; Liu, X.-P.; Lu, L.-Q.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A.; Xiao, W.-J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 784-788.

BrCCl₃),⁵⁸ quinonas (duroquinona)⁵⁹ e composto organometálico ([Co(acac)₃])⁶⁰, e processar a reação de redução do substrato.

Por fim, em redox neutro, o substrato desempenha um papel em ambas as fases do ciclo fotocatalítico, sem a necessidade de agentes oxidantes ou redutores externos.³⁷

Em reações redox-neutras, os precursores radicalares podem gerar radicais livres que agem como intermediários reativos. Esses radicais são formados temporariamente e podem participar de reações, como adição a ligações duplas ou abstração de átomos.^{37,61}

Atualmente, diversas classes de precursores radicalares são utilizadas como fontes de radicais, possibilitando o desenvolvimento de novas ligações químicas. Entre essas classes, as diidropiridinas (DHPs) têm se destacado e serão o foco de estudo deste trabalho.

1.4) 1,4-Diidropiridina (DHP)

Em 1881, Artur Hantzsch desenvolveu uma estratégia multicomponente para sintetizar 1,4-diidropiridinas (DHPs), que envolvia a condensação de um aldeído com β-cetoésteres e acetato de amônio (Esquema 10).⁶² A notável estabilidade das 1,4-diidropiridinas pode ser atribuída à interação entre o sistema de elétrons π e o par de elétrons não ligantes do nitrogênio, um fenômeno conhecido como ressonância. Além disso, a presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 3 e 5 da molécula

⁵⁸ a) Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., *Nat. Chem.* **2011**, 3, 140-145; b) Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Shah, P. S.; Stephenson, C. R. J., *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5040-5042.

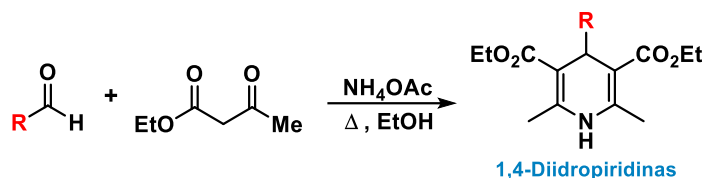
⁵⁹ Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M., *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5355-5357.

⁶⁰ Hamada, T.; Ishida, H.; Usui, S.; Watanabe, Y.; Tsumura, K.; Ohkubo, K. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 909-911.

⁶¹ a) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, Corey. R. J., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102-113; b) Xuan, J.; Xiao, W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6828-6838; c) Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A., *ACS Catal.* **2017**, 7, 2563-2575; d) Bhunia, A.; Studer, A., *Chem.* **2021**, 7, 2060-2100; e) Sumida, Y.; Ohmiya, H., *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 6320-6332.

⁶² Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637-1638.

contribui para essa estabilidade, estendendo a conjugação eletrônica e facilitando o manuseio das DHPs.⁶³



Esquema 10: Síntese da DHP.

As 1,4-diidropiridinas, também conhecida como ésteres de Hantzsch, foi inicialmente valorizada como intermediário na síntese de piridinas, por meio de um processo de aromatização oxidativa.⁶⁴ Além disso, as DHPs desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de compostos farmacêuticos, particularmente como bloqueadores de canais de cálcio, sendo amplamente empregadas no tratamento de hipertensão e outros problemas cardiovasculares (Figura 8).⁶⁵

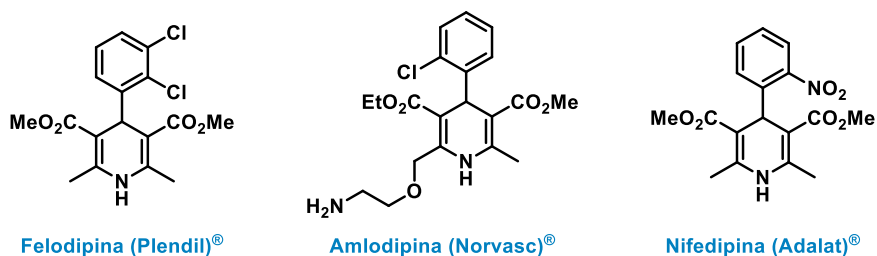


Figura 8: Medicamentos contendo DHP.

A capacidade das DHPs de agir como fontes de hidreto (H^-) em reações de redução tem atraído o interesse de muitos pesquisadores (Esquema 11). Esse interesse foi impulsionado por analogias com o NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo), um redutor natural essencial nos sistemas biológicos.⁶⁶ Nas reações em que participam, as

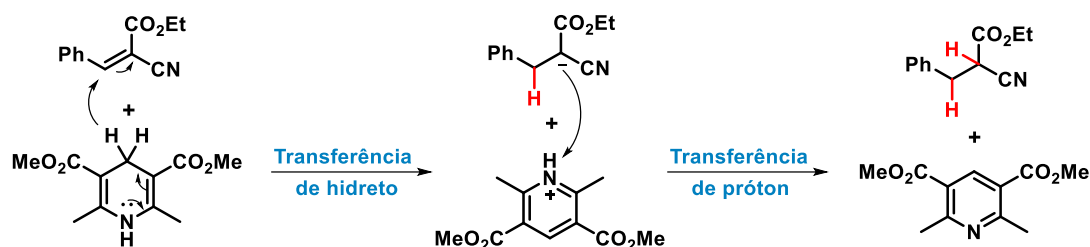
⁶³ Eisner, U., Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 1, 1-42.

⁶⁴ Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 77-277.

⁶⁵ a) Lavilla, R. *J. Chem. Soc. Per. Trans. 1*, **2002**, 9, 1141; b) Toal, C.B., Meredith, P. A., Elliott, H. L. *Blood Pressure*, **2012**, 21, 3-10; c) Parthiban, A., Parameshwar, M., *RSC Adv.*, **2022**, 12, 29253-29290.

⁶⁶ a) Pandit, U. K., Cabré, F. R. M., Gase, R. A., de Nie-Sarink, M. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 15, 627b-628; b) Rueping, M., Dufour, J., Schoepke, F. R., *Green Chem.* **2011**, 13, 1084-1105.

DHPs sofrem oxidação para formar piridinas, enquanto um hidreto é transferido para um eletrófilo, sendo referido como um processo de transferência de hidrogênio.⁶⁷ Cheng e colaboradores realizaram em 2000 uma investigação do mecanismo de transferência do hidreto a partir da DHP para um éster α,β -insaturado. Através de um estudo cinético e termodinâmico, descobriram que o hidreto migra primeiramente da posição C4 da DHP para o carbono benzílico do substrato, seguido pela transferência de um próton do nitrogênio, resultando na formação do produto reduzido e da correspondente piridina.⁶⁸



Esquema 11: Transferência de hidreto a partir da DHP para éster α,β -insaturado.

Nos últimos anos, o crescente interesse em empregar a catálise fotoredox como uma abordagem estratégica para a síntese de novas moléculas levou ao avanço da DHP em transformações mediadas por luz. Devido ao seu baixo potencial de oxidação ($E_{ox} = \sim 0,89$ V vs. SCE em DMF),⁶⁹ as DHPs atuam como doadores de elétrons únicos (SET) e têm sido utilizadas para iniciar ciclos de *quenching* redutivo de fotocatalisadores⁷⁰ ou como fontes de transferência de átomos de hidrogênio - *HAT* (Esquema 12a).⁷¹

A DHP tem se mostrado um precursor radicalar eficiente na geração de radicais centrados em carbono, desempenhando um papel crucial em diversas transformações orgânicas. Devido à sua capacidade de liberar radicais de maneira controlada e à facilidade de oxidação, as DHPs são amplamente utilizadas em reações que envolvem acoplamento e adições. Essa classe de moléculas se tornou bastante

⁶⁷ Zheng, C., You, S.-L., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498-2518.

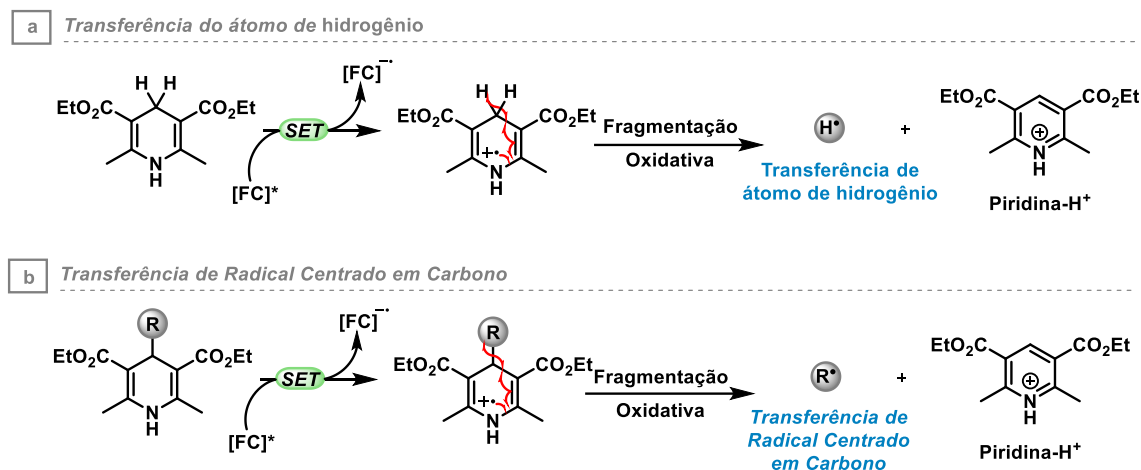
⁶⁸ Zhu, X.-Q., Liu, H.-L., Yuan, P.-W., Liu, Y., Cao, L., Cheng, J.-P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 1857-1861.

⁶⁹ Park, G.; Yi, S. Y.; Jung, J.; Cho, E. J.; You, Y. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17790-17799.

⁷⁰ Nguyen, J. D., D'amato, E. M., Narayanam, J. M., Stephenson, C. R., *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 854.

⁷¹ Andrews, R. S., Becker, J. J., Gagné, M. R., *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7432.

popular no meio acadêmico não apenas pela eficácia na formação de novas ligações C-C, mas também pela síntese acessível e de baixo custo, possibilitando a criação de uma ampla variedade de radicais e expandindo o repertório de estratégias sintéticas em química orgânica.⁷² Esse processo se inicia quando o fotocatalisador sofre um quenching redutivo pela DHP, que, ao ser oxidada, gera um cátion radical. Esse cátion, por sua vez, se fragmenta, produzindo uma piridina protonada e um radical livre (Esquema 12b).



Esquema 12: DHPs como fonte de átomos de hidrogênio e radicais centrado em carbono.

Neste trabalho, utilizaremos DHP 4-substituídas para gerar de radicais carbamoil, acila, alquila e glicosil não-clássico, destacando sua versatilidade como fonte de radicais na expansão do espaço químico para a formação de ligações C-C (Figura 9).

⁷² (a) Huang, W.; Cheng, X., *Synlett* **2017**, 28, 148-158; (b) Wang, P. Z.; Chen, J. R.; Xiao, W. J., *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6936-6951.

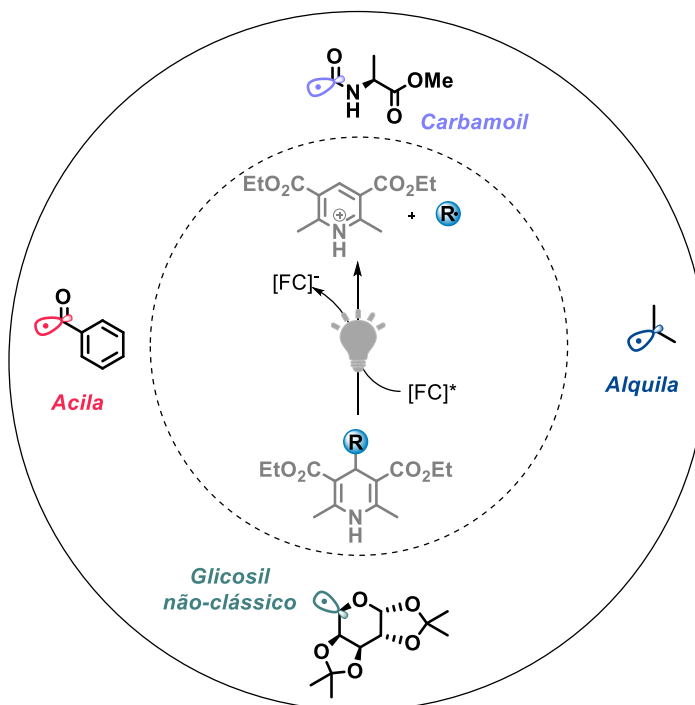


Figura 9: DHPs 4-substituídas utilizadas nesse trabalho.

Vale ressaltar que as DHPs apresentam uma gama de potenciais de oxidação que depende das substituições no anel e da formação do radical resultante. Na figura 10, são mostrados esses potenciais para DHPs com substituintes glicosil não-clássico, alquila, acila e carbamoil, conforme já documentado. Observa-se que as DHPs com grupos alquila ($E_{ox} = +1,05 \text{ V vs. Ag/Ag}^+$ em MeCN)⁷³ e glicosil não-clássico ($E_{ox} = +1,17 \text{ V vs. Ag/Ag}^+$ em MeCN)⁷⁴ necessitam de um menor potencial de oxidação, enquanto a DHP com grupo carbamoil ($E_{ox} = +1,39 \text{ V vs. Ag/Ag}^+$ em MeCN)⁷⁵ demanda um potencial intermediário. Porém, a DHP acila, por sua vez, requer um potencial de oxidação mais elevado ($E_{ox} = +1,51 \text{ V vs. Ag/Ag}^+$ em MeCN).⁷⁶

⁷³ a) Gutierrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A., *ACS Catal.* **2016**, 6, 8004–8008; (b) Nakajima, K.; Nojima, S.; Sakata, K. Nishibayashi, Y. *ChemCatChem* **2016**, 8, 1028-1032.

⁷⁴ Gonçalves, R. O., Oliveira, P. H. R., de Jesus, I. S., Debia, N. P., Lüdtkke, D. S., Paixão, M. W., *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 5516-5520.

⁷⁵ Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5248-5255.

⁷⁶ Goti, G.; Bieszczyk, B.; Vega-Peñaloza, A.; Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1213-1217.

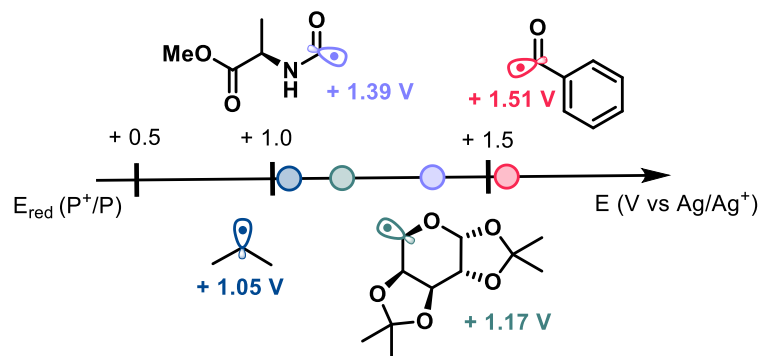


Figura 10: Faixa do potencial de oxidação das DHPs 4-substituídas.

Essa variação nos potenciais se explica pela natureza dos substituintes. O grupo alquila, que é doador de elétrons, aumenta a densidade eletrônica do anel da DHP, facilitando a oxidação e, portanto, exigindo um menor potencial. O grupo glicosil não-clássico possui um leve aumento do potencial devido a conjugação dos pares de elétrons do oxigênio adjacente. Em contraste, grupos retiradores de elétrons, como acila e carbamoil, dificultam a remoção de elétrons, resultando em potenciais mais altos. No caso da DHP carbamoil, a conjugação do par de elétrons do nitrogênio da amida reduz o efeito retirador de elétrons, diminuindo o potencial de oxidação em comparação com a DHP acila, onde essa conjugação não ocorre, e assim um maior potencial é necessário para a oxidação.

A discussão de cada DHP 4-substituída citada será tratada ao longo da tese.

1.5) Funcionalização fotocatalítica dos adutos de Morita-Baylis-Hillman

Nos últimos anos, o uso da luz como ferramenta para impulsionar reações químicas tem ganhado destaque na química orgânica, permitindo a realização de transformações complexas de maneira eficiente e sob condições controladas. Neste contexto, a adição alílica à adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) destaca-se como uma aplicação versátil desta metodologia, possibilitando a formação de uma ampla gama de

compostos. Nesta seção, ilustra como diferentes precursores radicalares podem ser empregados nesta reação, demonstrando a diversidade de produtos que podem ser obtidos através da catálise fotoredox, reforçando sua relevância e aplicabilidade na síntese orgânica.

No campo da catálise fotoredox, a adição de radicais centrados em carbono a alcenos no estado fundamental representa uma rota promissora para a formação de ligações C-C. Nesse contexto, o conceito de cruzamento radical polar (RPC) envolve reações em que intermediários radicais, gerados pela interação com um fotocatalisador excitado, sofrem oxidação ou redução via transferência de um único elétron, resultando na formação de intermediários catiônicos ou aniônicos. Esses intermediários iônicos podem, então, participar de reações de dois elétrons. Essa reatividade dual (radicalar e polar) das transformações RPC facilita a incorporação seletiva e eficiente de diversos grupos funcionais.⁷⁷

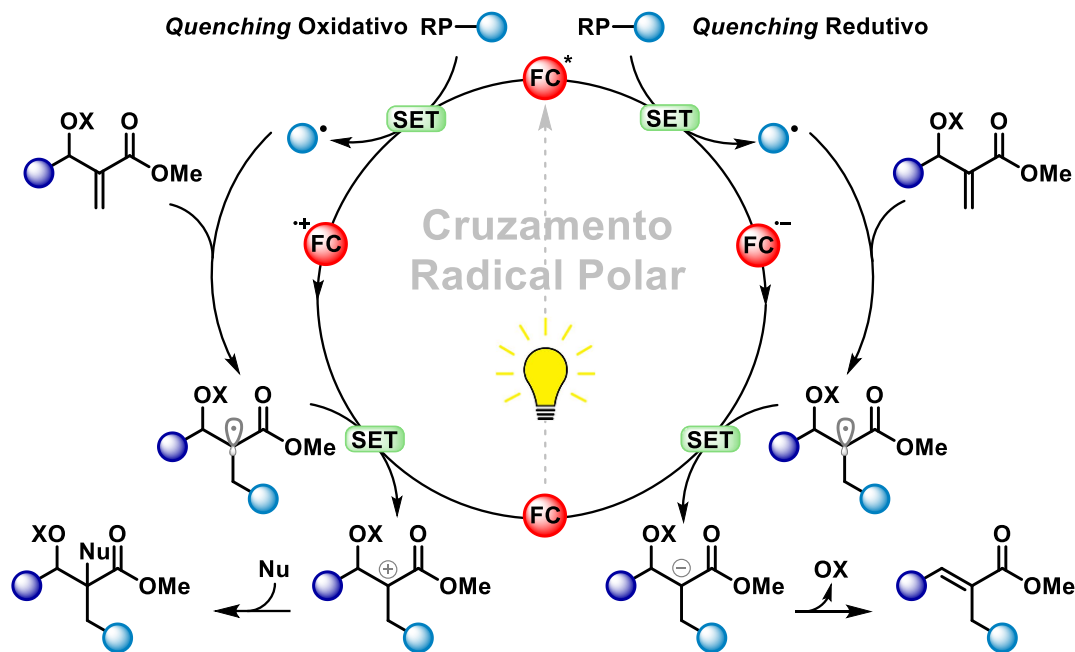
No esquema 13 ilustra o mecanismo de RPC para a funcionalização de adutos de MBH.

O processo se inicia com a ativação de um fotocatalisador (FC) pela exposição à luz, que eleva o fotocatalisador ao estado excitado (FC*). A partir desse ponto, existem dois principais caminhos de *quenching* para o fotocatalisador excitado: o *quenching* oxidativo e o *quenching* redutivo.

O *quenching* redutivo é o caminho mais comum para a diversificação dos adutos de MBH. Nesse processo, o fotocatalisador excitado é reduzido ao receber um único elétron da molécula precursora de radicais (PR) por meio de uma transferência de elétrons (*SET*). O radical gerado realiza uma adição à porção alílica do aduto de MBH, formando um intermediário radicalar reativo na posição α -carbonila. Em seguida, o fotocatalisador, agora reduzido, transfere um elétron ao intermediário radicalar, também *via SET*, convertendo-o em um intermediário aniônico enquanto retorna ao seu estado

⁷⁷ a) Pitzer, L.; Schwarz, J. L.; Glorius, F., *Chem. Sci.* **2019**, 10, 8285–8291; b) Wiles, R. J.; Molander, G. A., *Isr. J. Chem.* 2020, 60, 281-293; c) Sharma, S.; Singh, J.; Sharma, A., *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3146-3169.

fundamental. O intermediário aniônico, então, passa por um mecanismo do tipo E1cB, eliminando o grupo OX (OAc ou OBoc) e restaurando a dupla ligação no aduto.

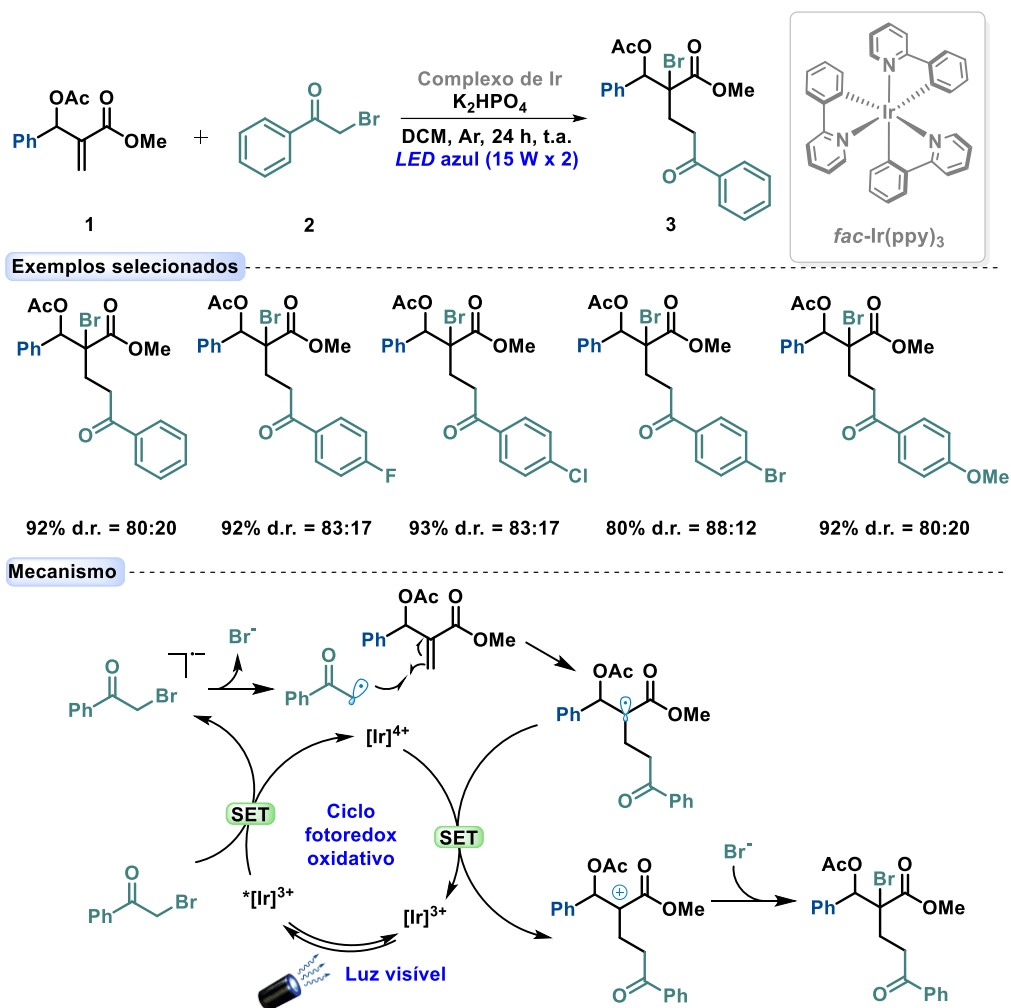


Esquema 13: Mecanismo proposto para a funcionalização dos adutos de MBH.

Por outro lado, o quenching oxidativo começa com o fotocatalisador excitado sendo oxidado ao transferir um único elétron para a molécula precursora de radicais por meio de uma transferência de elétrons (SET). O caminho é semelhante ao do *quenching* redutivo para a formação do intermediário radicalar na posição α -carbonila. No entanto, diferentemente do *quenching* redutivo, o intermediário radicalar, neste caso, doa um elétron ao fotocatalisador oxidado por meio de SET, gerando assim um intermediário catiônico e retornando o fotocatalisador ao seu estado fundamental.

A geração do intermediário catiônico não é comum, pois o cátion não é estabilizado pelo grupo retirador adjacente. No entanto, um ataque nucleofílico pode ocorrer, resultando em uma nova funcionalização do aduto de MBH. Foi exatamente esse

caminho que Huang e colaboradores⁷⁸ seguiram em 2023 no único estudo, até o momento, sobre a funcionalização dos adutos de MBH via *quenching* oxidativo (Esquema 14).



Esquema 14: Bromoacilmetilação do acetato de MBH.

O fotocatalisador *fac*-Ir(ppy)₃ foi utilizado em uma abordagem inovadora de bromoacilmetilação para acetatos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) usando α -bromoacetona como precursor radicalar de acilmetilação. Esse processo ocorre via uma

⁷⁸ Zhang, D.-R.; Hu, L.-P.; Liu, F.-L.; Huang, X.-H.; Li, X.; Liu, B.; Teng, M.-Y.; Huang, G.-L., *Org. Chem. Front.* **2023**, 10, 4927-4934.

estratégia de adição radicalar por transferência de átomo (*ATRA*). Os resultados experimentais demonstraram uma ampla compatibilidade de substratos, com grupos retiradores (F, Cl, Br) e grupos doadores (OCH₃, CH₃) de elétrons sendo bem tolerados, fornecendo produtos com alta eficiência com rendimentos de até 92% e seletividades diastereoisoméricas.

Os experimentos indicaram que o fotocatalisador de irídio desempenhou um papel crucial na geração de radicais acilmetil, que depois se adicionam à ligação dupla dos adutos de MBH. O ciclo catalítico envolve a excitação do fotocatalisador com luz visível (*LED* azul) para promover a transferência de um elétron (*SET*), resultando na clivagem da ligação C-Br da α -bromo-cetona e na formação de radicais altamente reativos. Esses radicais então reagem com a porção alílica do acetato de MBH para formar o intermediário radicalar, que é posteriormente oxidado pelo Ir(IV), levando à formação do intermediário catiônico que, por fim, por adição nucleofílica do bromo, gera os produtos desejados de bromoacilmetilação.

As abordagens fotocatalíticas, *via quenching* redutivo, envolvendo metais de transição como Ir e Ru têm sido empregadas para a funcionalização alílica de adutos de MBH, produzindo derivados de olefinas α,β -insaturados funcionalizados. Além disso, organotrifluoroboratos de potássio,⁷⁹ ácidos borônicos,⁸⁰ aminas terciárias,⁸¹ α -sililaminas,⁸² α -cetonas⁸³ e DHP⁸⁴ podem servir como valiosos precursores radicalares nas reações de formação de ligações C-C, facilitando assim a alquilação, α -aminoalquilação e acilação, respectivamente (Esquema 15). Adicionalmente, Zhu e colaboradores conduziram a hidroboração dos carbonatos de MBH para a formação de compostos de boro alílicos substituídos. Para isso, utilizaram o carbeno *N*-heterociclo borano como precursor radicalar, explorando o espaço químico na formação de novas ligações C-B.⁸⁵

⁷⁹ Ye, H.; Ye, Q.; Cheng, D.; Li, X.; Xu, X., *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2046-2049.

⁸⁰ Ye, H.; Zhao, H.; Ren, S.; Ye, H.; Cheng, D.; Li, X.; Xu, X., *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1302-1305.

⁸¹ Dai, X.; Cheng, D.; Guan, B.; Mao, W.; Xu, X.; Li, X., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7212-7219.

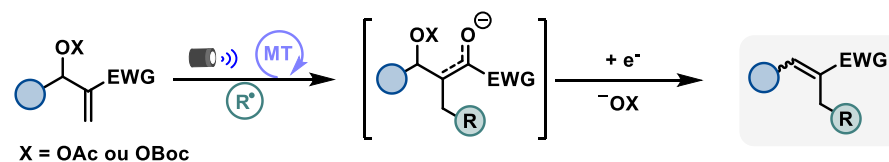
⁸² Zhao, H.; Ni, N.; Li, X.; Cheng, D.; Xu, X., *Tetrahedron Lett.* **2021**, 65, 2-5.

⁸³ Zhao, H.; Ni, N.; Li, X.; Cheng, D.; Xu, X., *Polyhedron* **2021**, 206, 115337.

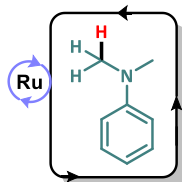
⁸⁴ Chen, Y.; He, Z.; Cheng, D.; Li, X.; Xu, X., *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1297-1304

⁸⁵ Zhu, C.; Gao, S.; Li, W.; Zhu, C., *Chem. Commun.* **2020**, 56, 15647-15650.

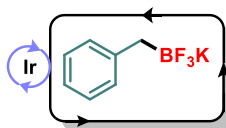
Basicamente, os trabalhos foram desenvolvidos pelo Xiaoliang Xu e colaboradores da Universidade de tecnologia de Zhejiang na China.



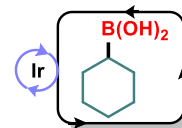
Diferentes precursores radiculares para funcionalização de adutos de MBH



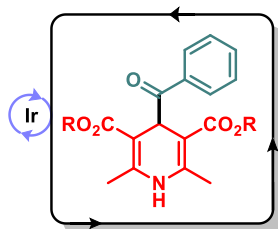
Amina Terciária
Li e Xu, 2014



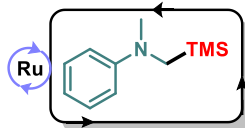
Organotrifluorborato de potássio
Xu, 2018



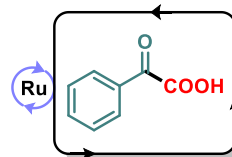
Ácido Borônico
Xu, 2019



4-alkil-1,4-diidropiridina
Xu, 2020



α -sililamina
Xu, 2021

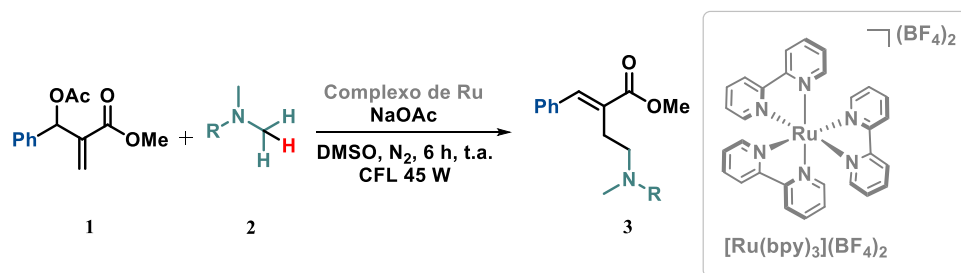


α -ceto ácido
Xu, 2021

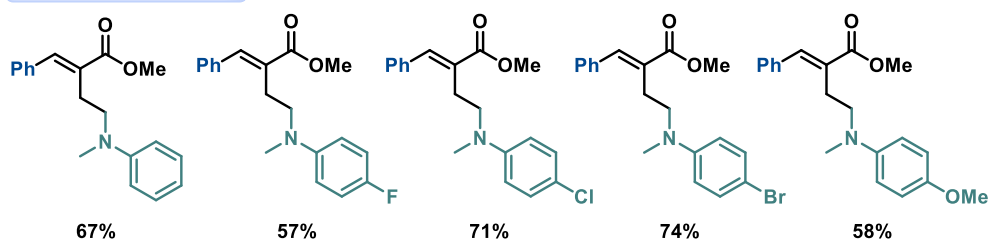
(MT) = Fotocatalisador metal de transição (Ir) = Complexo de Iridio (Ru) = Complexo de Rutênio

Esquema 15: Funcionalização α -alílica dos adutos de MBH com fotocatalisadores complexos metálicos.

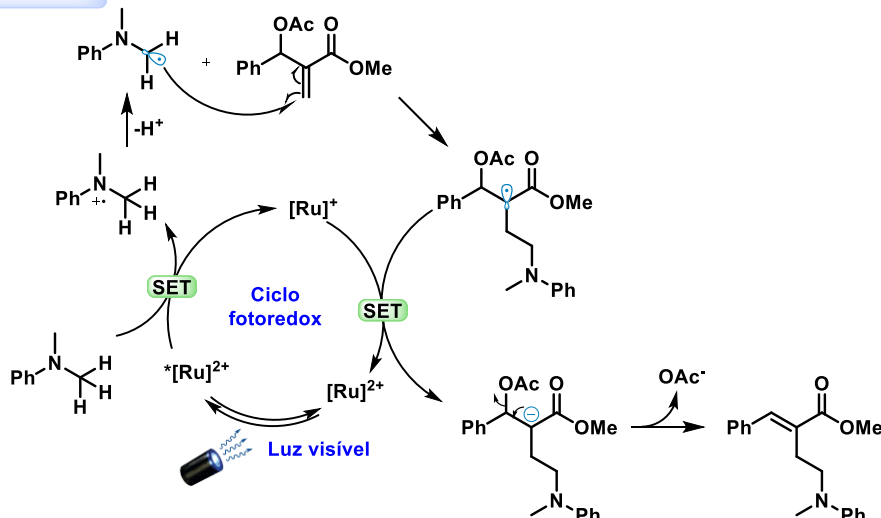
O trabalho pioneiro, realizado em 2014, explorou a funcionalização $C(sp^3)$ -H em aminas terciárias com acetatos de MBH, utilizando catálise fotoredox. Os resultados da α -aminoalquilação mostraram que o uso do fotocatalisador $Ru(bpy)_3(BF_4)_2$ possibilitou o acoplamento para a obtenção de derivados de γ -aminobutirato em rendimentos variando de moderados a bons, dependendo dos substratos, que apresentavam características retiradoras e doadoras de elétrons (Esquema 16).⁸¹



Exemplos selecionados



Mecanismo



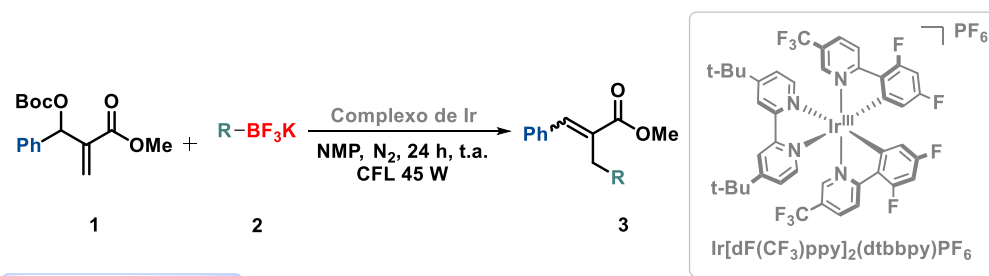
Esquema 16: Alquilação do acetato de MBH através do precursor radicalar amina terciária.

O mecanismo inicia-se com a excitação do catalisador $[Ru]^{2+}$ pela luz, resultando na formação do estado excitado $*[Ru]^{2+}$. Em seguida, ocorre uma redução para $[Ru]^+$ via transferência de elétrico único (SET) pela amina terciária, gerando um cátion radical amina. Esse cátion então perde um próton, formando um radical α -aminoalquil, que reage com a porção alílica do acetato de MBH, originando um intermediário radicalar. O radical é posteriormente reduzido pelo $[Ru]^+$, via transferência de elétrico único (SET), gerando um intermediário aniônico, com o fotocatalisador

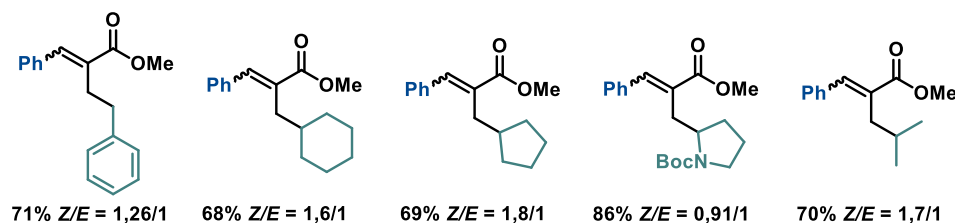
retornando a sua forma original $[\text{Ru}]^{2+}$. O intermediário aniônico sofre uma reação do tipo E1cB, eliminando o grupo acetato para formar derivados de γ -aminobutirato.

Os dois trabalhos subsequentes utilizaram precursores radicalares a base de Boro para realizar a alquilação dos carbonatos de MBH, sob influência do fotocalisador $[\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6]$.

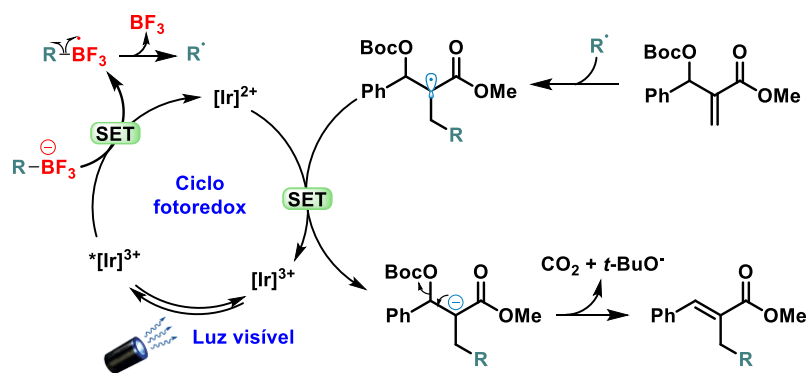
O trabalho realizado em 2018 utilizou organotrifluorboratos de potássio como estratégia para geração de radicais centrado em carbono (Esquema 17).⁷⁹



Exemplos selecionados



Mecanismo



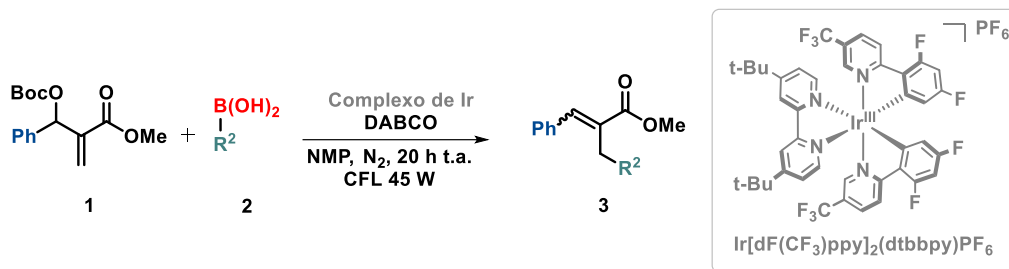
Esquema 17: Alquilação do carbonato de MBH através do precursor radicalar organotrifluorboratos de potássio.

Esse processo oferece uma abordagem eficiente e suave para a síntese de derivados de ésteres α,β -insaturados. Os autores exploraram a versatilidade do método aplicando-o a uma variedade de organotrifluoroboratos, incluindo tanto substratos alifáticos quanto cíclicos. Eles observaram que os trifluoroboratos de alquila secundários, como o isopropiltrifluoroborato, proporcionaram bons rendimentos (70%). No entanto, os trifluoroboratos de alquila primários ($E_{ox} = +1,83$ V vs. SCE em MeCN) e arílicos ($E_{ox} = +1,81$ V vs. SCE em MeCN) não se mostraram adequados, devido ao seu potencial redox desfavorável em comparação ao fotocatalisador de irídio ($E_{ox} = +1,21$ V vs. SCE em MeCN).

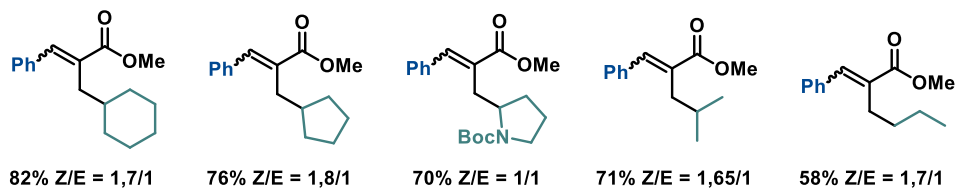
O mecanismo proposto para a geração do radical começa com a excitação do catalisador de irídio $[Ir]^{3+}$ pela luz visível, promovendo-o ao estado excitado $*[Ir]^{3+}$. Em seguida, ocorre uma transferência de elétrons (*SET*), onde o fotocatalisador excitado é reduzido pelo organotrifluoroborato para o estado $[Ir]^{2+}$. Simultaneamente, o precursor é oxidado para gerar trifluoreto de boro e um radical alquila.

A fim de melhorar as limitações do precursor organotrifluoroborato de potássio, os autores utilizaram a catálise dual entre base de lewis e fotoredox para realizar a reação de acoplamento de ácidos borônicos de alquila e pinacol com carbonato de MBH (Esquema 18).⁸⁰

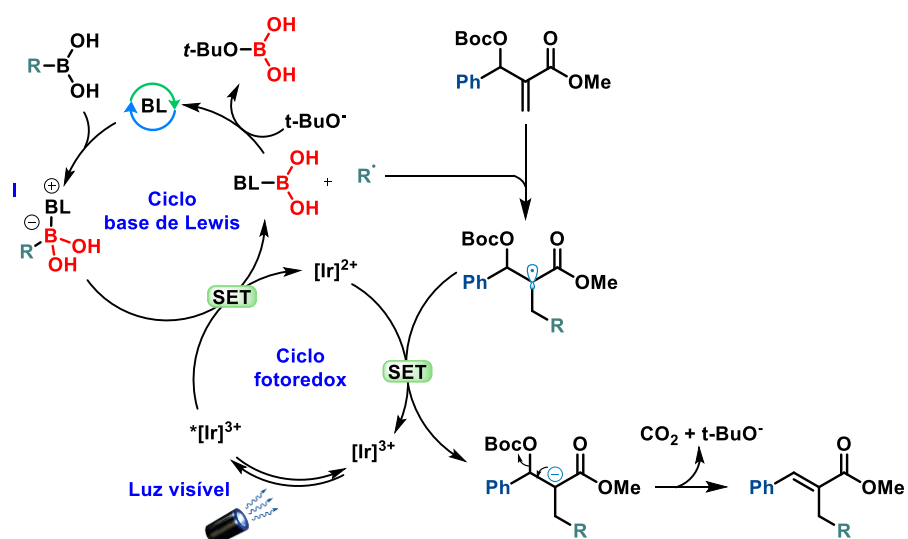
Ao utilizar ácidos borônicos de alquila, os autores puderam expandir o escopo da reação, permitindo a utilização de uma gama mais ampla de substratos, incluindo ácidos borônicos primários. No entanto, foi observado que os ácidos borônicos arílicos não foram adequados para essa reação, pois geraram produtos diferentes. Isso sugere que os ácidos borônicos arílicos podem ser oxidados sob as condições da reação, resultando na formação de fenóis substituídos, que posteriormente reagem com a base DABCO de maneira indesejada. Esse problema foi resolvido ao utilizar ester de pinacol borônico.



Exemplos selecionados



Mecanismo

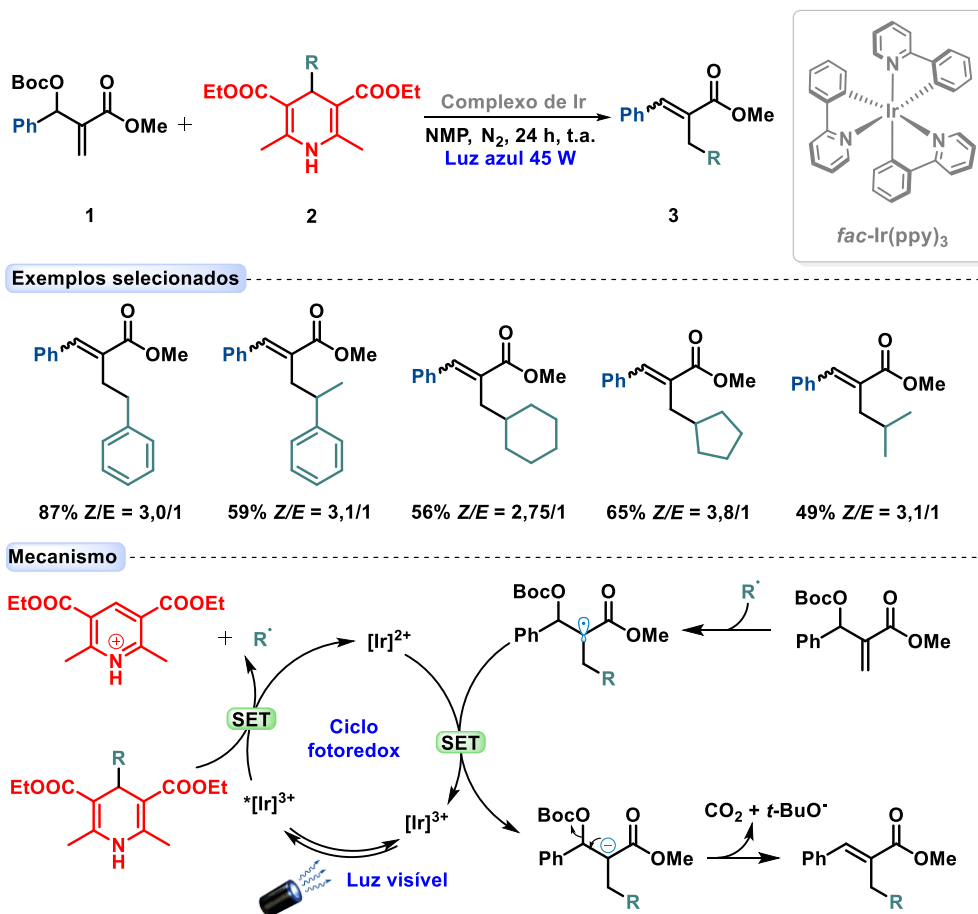


Esquema 18: Alquilação do carbonato de MBH através do precursor radicalar ácido borônico.

O mecanismo envolve a ativação do ácido borônico por uma base de Lewis (DABCO) para formar um intermediário reativo (I). Sob irradiação com luz visível, o catalisador de irídio é excitado para um estado eletrônico de maior energia, $^*[\text{Ir}]^{3+}$. Esse estado excitado é reduzido pelo complexo intermediário I (via SET), promovendo a quebra da ligação C-B e gerando o radical alquila. Ao mesmo tempo, o catalisador fotoredox é reduzido ao estado $[\text{Ir}]^{2+}$. O radical alquila então se adiciona na porção alílica do carbonato de MBH, formando um novo intermediário radicalar. Esse intermediário é novamente reduzido pelo catalisador fotoredox, que está agora no estado $[\text{Ir}]^{2+}$. Esse

passo envolve a transferência de um elétron do $[\text{Ir}]^{2+}$ para o radical intermediário, resultando na formação de um ânion alquila estabilizado. Simultaneamente, o catalisador fotoredox é regenerado para o seu estado fundamental $[\text{Ir}]^{3+}$, completando o ciclo fotocatalítico. O ânion formado passa então por uma eliminação E1cB, na qual um grupo *t*-butóxi e dióxido de carbono (CO_2) são removidos, resultando no produto da reação. O grupo *t*-butóxi é essencial para a regeneração do catalisador base de lewis e assim mantendo-se o ciclo reacional ativo.

Em 2020, Xu e colaboradores⁸⁴ realizaram reações de alquilação, acoplando o precursor radicalar 4-alkila-1,4-diidropiridina com carbonato de MBH utilizando o fotocatalisador $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (Esquema 19).



Esquema 19: Alquilação do acetato de MBH através do precursor radicalar DHP.

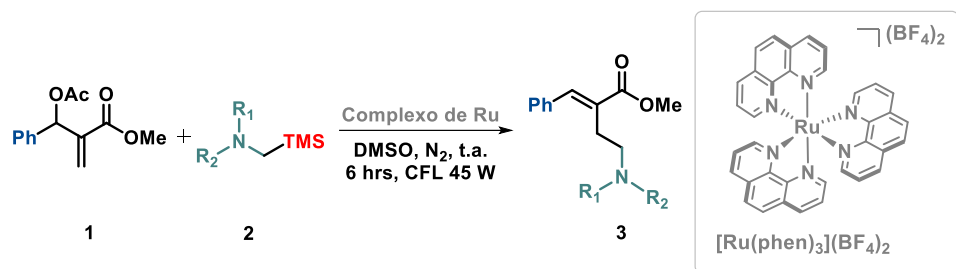
A metodologia demonstrou ser eficiente para derivados aromáticos do carbonato de MBH com DHP benzílico, tolerando tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons, assim como diferentes tipos de grupos funcionais em várias posições do anel aromático. No entanto, ao utilizarem DHP benzílico com diferentes substituintes, incluindo grupos doadores e retiradores de elétrons resultaram na obtenção de traços do produto alvo. Os autores sugerem que tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons podem influenciar negativamente na estabilidade do radical intermediário.

A investigação avançou para DHPs com substituintes alquila secundários, como isopropil, cicloexil e ciclopentil. Esses ésteres apresentaram um comportamento muito mais promissor, com rendimentos variando entre 49% e 65%. Porém, com radicais alquila primários não foi possível realizar o acoplamento eficiente com o carbonato de MBH, muito possivelmente a instabilidade característica desse radical.

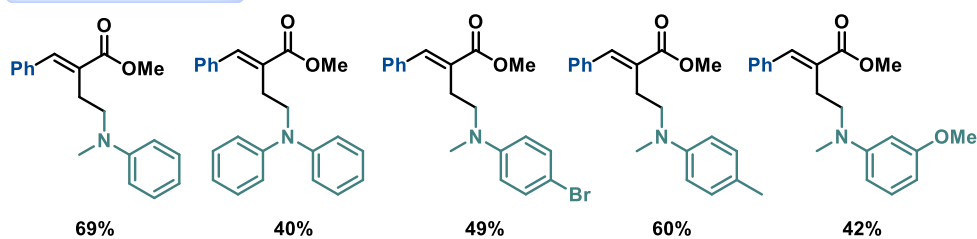
Em 2021, Xu e colaboradores⁸² exploraram uma nova abordagem de α -aminoalquilação em acetato de MBH, porém utilizando um bom grupo de saída TMS (trimetilsilil) proveniente do α -sililaminas como precursor radicalar (Esquema 20).

O fotocatalisador $\text{Ru}(\text{phen})_3(\text{BF}_4)_2$ é reduzido pelas α -sililaminas *via* transferência de elétrons (*SET*), gerando um cátion radical amina. O que torna esse processo interessante é a estabilização desse radical catiônico. Isso ocorre devido à sobreposição das orbitais σ da ligação entre o carbono e o silício com a orbital p semi-preenchida do radical catiônico amina. Esse fenômeno, conhecido como hiperconjugação, enfraquece a ligação C-Si, tornando o átomo de silício mais eletrofílico e facilitando sua remoção.⁸⁶

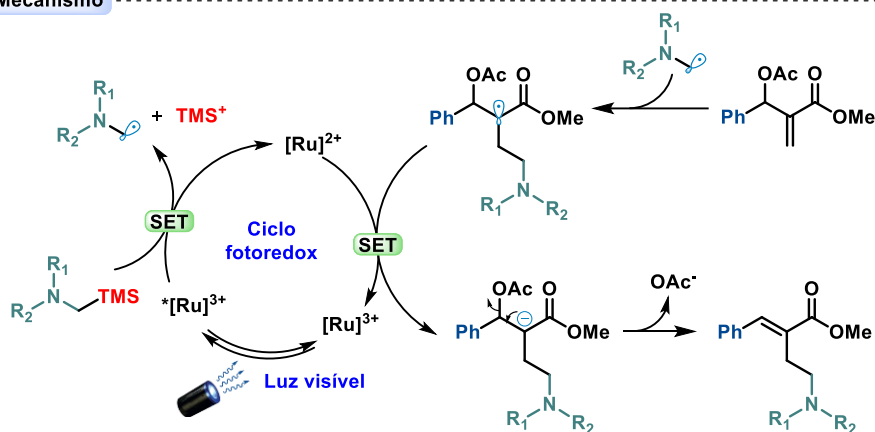
⁸⁶ Cho, D. W.; Yoon, U. C.; Mariano, P. S., *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 204-215.



Exemplos selecionados



Mecanismo



Esquema 20: Alquilação do acetato de MBH através do precursor radicalar α -sililamina.

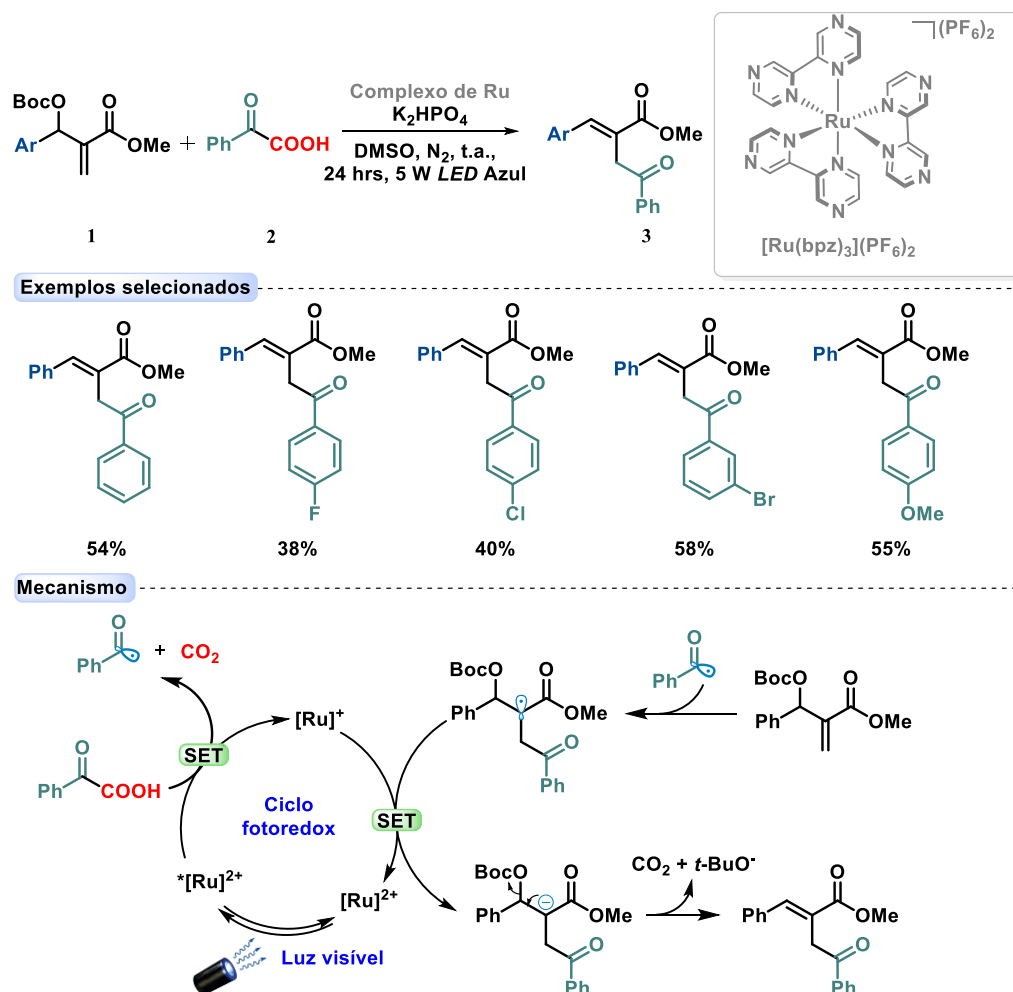
Além de uma maior abrangência do escopo, a outra vantagem é não ser necessário o uso da base, já que seu uso é fundamental para promover a desprotonação do radical catiônico da amina terciária utilizada no trabalho em 2014.

O último trabalho de Xu e colaboradores⁸³ aborda a reação de descarboxilação dos ácidos α -ceto em radicais acilas, os quais são utilizados na adição a carbonatos de MBH, mediada por Ru(bpz)₃(PF₆)₂ para a síntese de olefinas trissubstituídas (Esquema 21).

A reação mostrou-se moderada com diferentes carbonatos de MBH, embora a seletividade varie de acordo com a natureza dos grupos substituintes, tendo o melhor

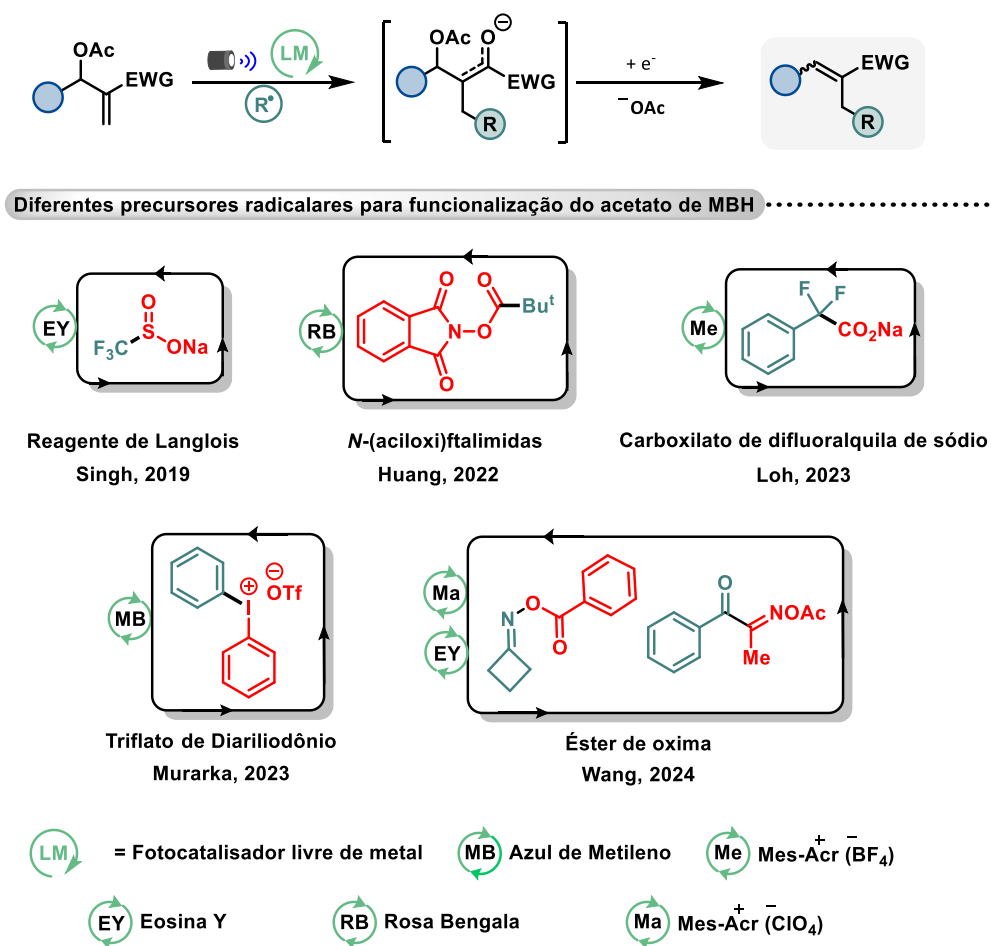
resultado para *p*-metil com 64%. A variação dos ácidos α -ceto indicam que substituintes doadores e retiradores de densidade eletrônica também levaram a rendimentos moderados. Apesar do fator estérico, o bromo em posição *orto*, foi tolerado com um rendimento de 58%.

O mecanismo proposto é iniciado pela excitação do catalisador $[\text{Ru}]^{2+}$ sob luz visível, que promove a oxidação do ácido α -ceto desprotonado pela base, gerando um radical acila por descarboxilação. Esse radical reage com o carbonato de MBH, formando um intermediário radicalar. Este radical é reduzido pelo catalisador fotoredox, gerando um intermediário aniônico, que sofre eliminação de um grupo -OBoc, levando ao produto acilado.



Esquema 21: Acilação do carbonato de MBH através do precursor radicalar ácido α -ceto.

Recentemente, protocolos isentos de metal foram empregados para a trifluorometilação⁸⁷, alquilação⁸⁸, fluoralquilação⁸⁹, arilação⁹⁰, acilação e cianação alquílica⁹¹ dos acetatos de MBH (Esquema 22). A força destas abordagens reside na sua notável tolerância ao grupo funcional e nas condições de reação suaves, especialmente quando comparadas com as suas contrapartes organometálicas sensíveis à umidade e ao ar.



Esquema 22: Funcionalização α -alílica dos acetatos de MBH com organofotocatalisadores.

⁸⁷ Yadav, A. K.; Sharma, A.K.; Singh, K. N., *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 989-993.

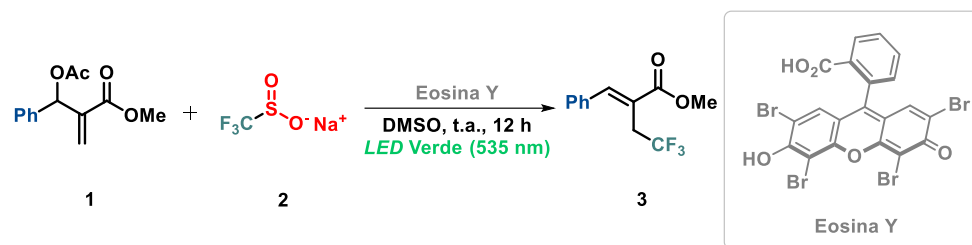
⁸⁸ Zhang, D.-R.; Hu, L.-P.; Liu, F.-L.; Huang, X.-H.; Li, X.; Liu, B.; Huang, G.-L., *Green Chem.* **2022**, 24, 6840-6844.

⁸⁹ Zhang, X.; Zhang, Y.; Li, X.; Li, B.; Xiao, S.; Tang, Y.; Xie, P.; Loh, T.-P., *Org. Lett.* **2023**, 25, 6863-6868.

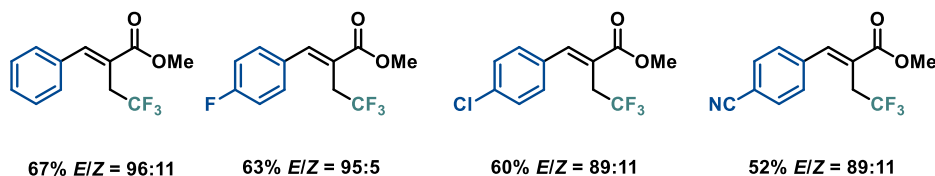
⁹⁰ Senapati, S.; Parida, S. K.; Karandikar, S. S.; Murarka, S., *Org. Lett.* **2023**, 25, 7900-7905.

⁹¹ Bao, Y.; Dai, J.-L.; Yan, S.; Zhang, Y.; Wang, J.-Y.; Li, G., *Chin. J. Chem.* **2024**, 42, 1399-1406.

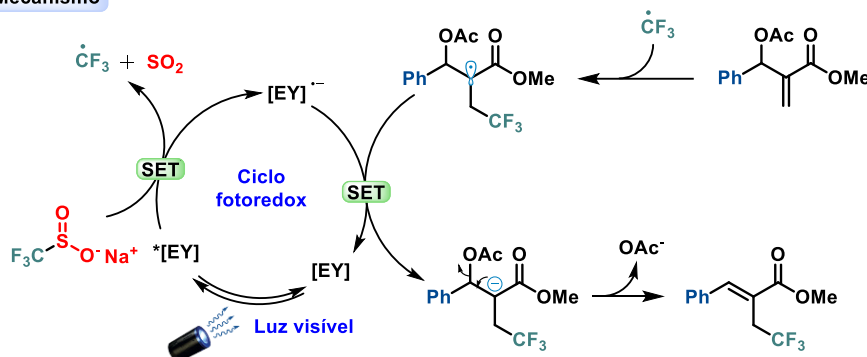
Singh e colaboradores⁸⁷ descreveram um método eficiente para a trifluorometilação dos acetatos de MBH, usando luz visível e a Eosina Y como catalisador fotoredox (Esquema 23). A trifluorometilação ocorre em temperatura ambiente e emprega como fonte de radical trifluorometil (CF_3^\bullet) o reagente de *Langlois* ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$), um precursor trifluorometilado estável e de baixo custo.



Exemplos selecionados



Mecanismo



Esquema 23: Trifluorometilação do acetato de MBH.

Os resultados apresentados mostram que a estratégia é eficaz na formação de alcenos tri-substituídos, com estereosseletividade predominante para a configuração *E*. A reação foi conduzida sob irradiação de luz verde (*LED* de 535 nm), e apresentou bons rendimentos quando realizada com substratos contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons. Entretanto, a presença de grupos fortemente retiradores de elétrons, como o nitro (posições *orto/para*), inibiu a reação, sugerindo que o maior

potencial em aceitar elétrons do grupo nitro do que o intermediário radicalar compromete a eficiência da trifluorometilação.

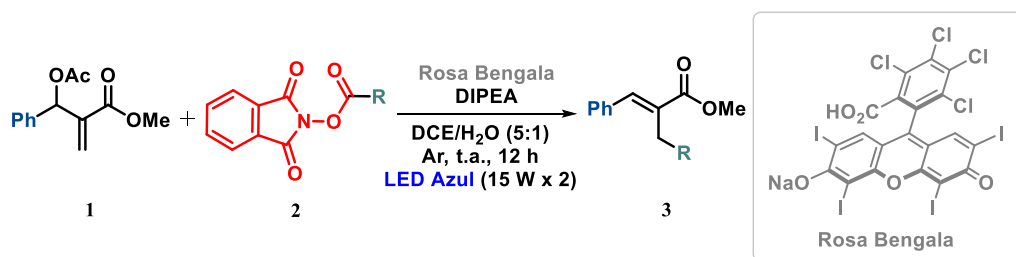
No mecanismo proposto, sob irradiação com luz verde, o fotocatalisador é promovido ao estado excitado [EY]*, que então reage com o reagente de Langlois *via* transferência de elétron único. O radical é gerado mediante oxidação de CF₃SO₂⁻ e eliminação do sulfonila (SO₂). O radical trifluormetil gerado adiciona à ligação dupla do acetato de MBH, formando um intermediário radicalar. Esse intermediário recebe um elétron do fotocatalisador reduzido, que retorna ao estado fundamental, completando o ciclo redox. Finalmente, o intermediário aniônico sofre eliminação do grupo acetato, resultando no produto trifluormetilado.

Em 2022, Huang e colaboradores⁸⁸ utilizaram uma estratégia de alquilação descarboxilativa promovida por luz visível dos acetatos de MBH com *N*-(aciloxi)ftalimidas como precursores radicalares. A reação foi conduzida em presença de rosa bengala como organofotocatalisador e a base *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA) como doador de elétrons de sacrifício, utilizando luz azul (LED de 15 W), resultando na formação de derivados de acrilatos alquilados trissubstituídos (Esquema 24).

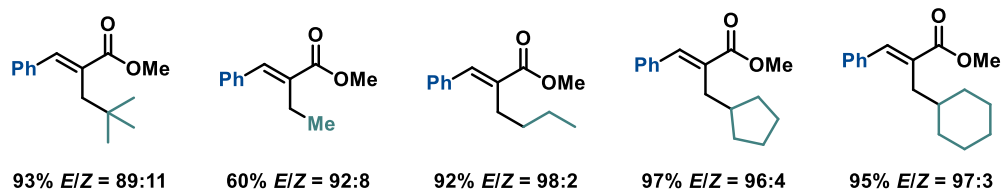
Os resultados demonstraram que a metodologia é eficiente para uma ampla variedade de *N*-(aciloxi)ftalimidas derivadas de ácidos carboxílicos primários, secundários e terciários, mostrando alta tolerância para grupos substituintes, tanto doadores quanto retiradores de elétrons. Em geral, o protocolo mostrou bons rendimentos (88-98%) e uma excelente seletividade para a configuração *E* nos produtos. Foi observado que ácidos carboxílicos alifáticos e ésteres acrílicos derivados dos acetatos de MBH com estrutura estérica reduzida apresentaram melhor seletividade estereoquímica. Também foi realizada uma síntese em grande escala, na qual o rendimento da reação permaneceu elevado (5 mmol = 88% frente a 0,3 mmol = 93%), indicando a viabilidade da aplicação em maior escala.

O mecanismo proposto inicia-se com a excitação da rosa bengala por luz visível, gerando o estado excitado *[RB]. Este estado excitado é então reduzido pelo doador de elétrons de sacrifício DIPEA, *via* SET, formando o organofotocatalisador reduzido [RB]⁻ e o cátion radicalar [DIPEA]^{•+}. O [RB]⁻ reage em seguida com a *N*-

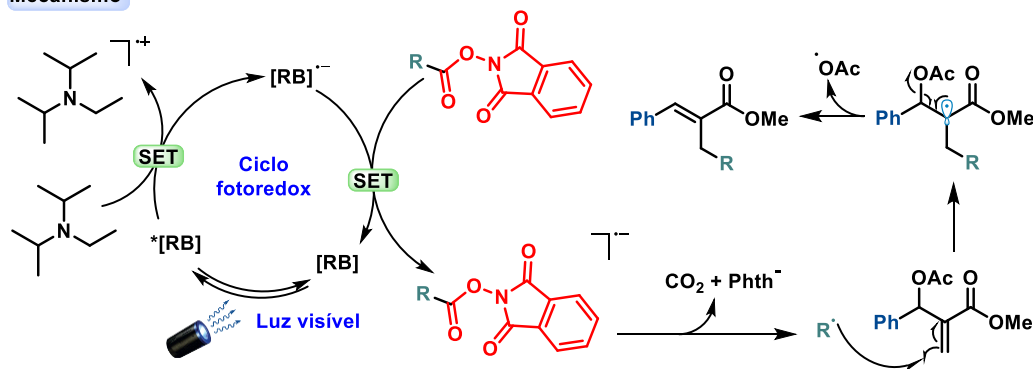
(aciloxi)ftalimida, *via SET*, gerando um ânion radicalar que, após dissociação homolítica da ligação N-O, forma um radical alquila juntamente com a eliminação de CO₂ e um ânion ftalimida num processo de fragmentação redutiva. O radical alquila então se adiciona à ligação dupla do acetato de MBH, gerando um intermediário radicalar. Diferentemente dos resultados até então discutidos, os autores propuseram que a eliminação do grupo acetato ocorre de maneira radicalar, liberando o radical acetoxila, resultando no produto alquilado.



Exemplos selecionados



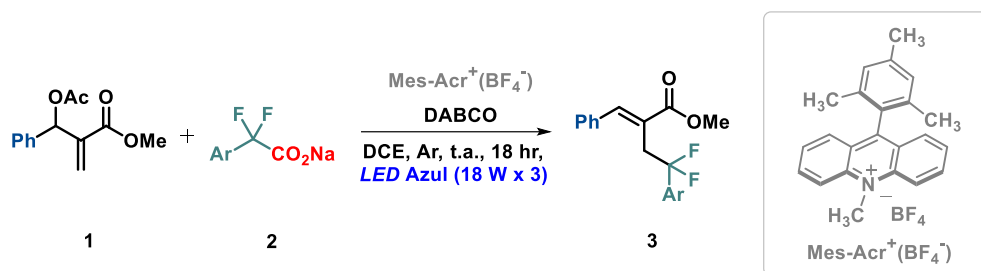
Mecanismo



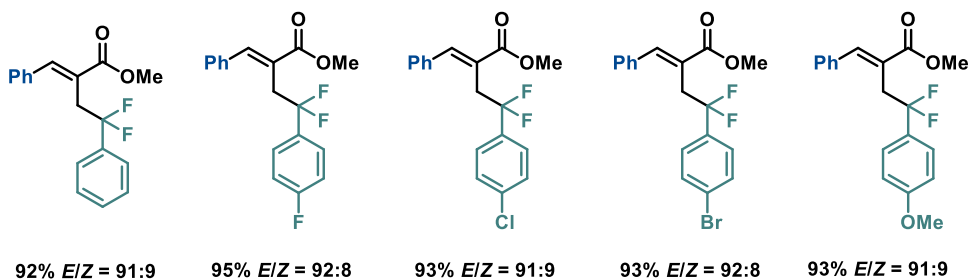
Esquema 24: Alquilação do acetato de MBH através do precursor radicalar *N*-(aciloxi)ftalimidas.

Loh e colaboradores⁸⁹ apresentaram um método de fluoroalquilação de acetatos alílicos ativados por meio de acoplamento radical-radical, utilizando um sistema catalítico organofotoredox/DABCO. O sal de acridínio, como Mes-Acr⁺(BF₄)⁻ (Mes,

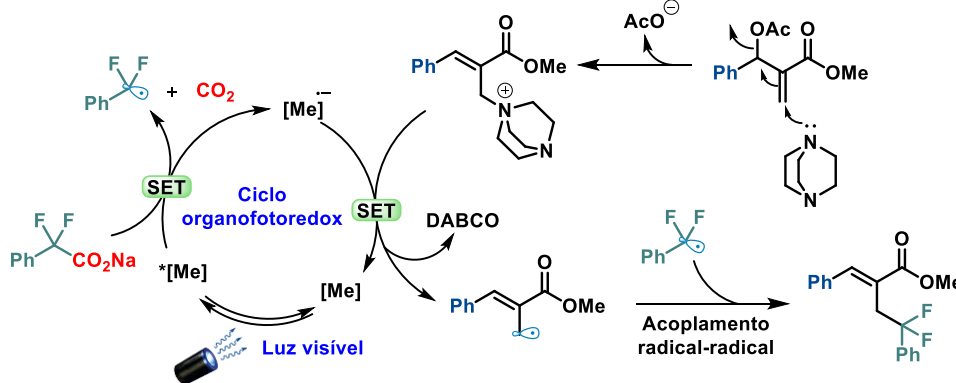
mesitila; Acr, acridínio), foi utilizado como catalisador de fotooxidação, enquanto os sais carboxílicos difluorados atuaram como fonte de radicais fluoroalquila (Esquema 25).



Exemplos selecionados



Mecanismo



Esquema 25: Fluoralquilação do acetato de MBH

A reação possui uma estereosseletividade a configuração *E* e foi tolerante a diferentes substituintes no aromático dos acetatos de MBH, demonstrando pouca influência das propriedades eletrônicas e da posição dos substituintes no rendimento da reação. Isso inclui grupos fortemente retiradores de elétrons, como ciano (95%) e nitro (64%), que também foram bem tolerados, assim como grupos metóxi (66%) e formila (92%). Os experimentos também exploraram a compatibilidade de vários sais de 2,2-

difluoroacetato como parceiros de acoplamento. Estes reagentes se mostraram eficazes independentemente da presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons no anel aromático conforme demonstrado no esquema 25.

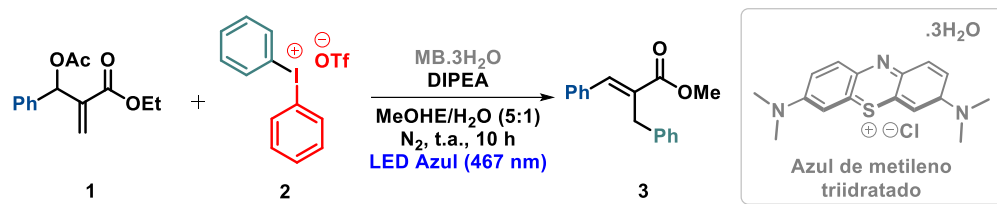
A metodologia desenvolvida foi aplicada na síntese de compostos bioativos, demonstrando sua versatilidade. Derivados de MBHAs obtidos de α -D-galactopiranosose e mentol, bem como sais de 2,2-difluoroacetato funcionalizados com estrona, passaram pela reação com sucesso. Além disso, esqueletos de medicamentos aprovados pela FDA, como cetoprofeno, loxoprofeno e ibuprofeno, também foram funcionalizados com sucesso, aumentando o potencial do método para síntese de derivados farmacêuticos. Aminoácidos como *L*-fenilalanina e glicina também foram incorporados com êxito, evidenciando a robustez do sistema catalítico.

O mecanismo proposto começa com a oxidação do acetato de sódio 2,2-difluoro-2-fenilacetato pelo estado excitado do Mes-Acr⁺(BF₄⁻) [Me]^{*} por transferência de um elétron (*SET*), resultando na descarboxilação e formação de um radical difluorado. Simultaneamente, os acetatos de MBH reagem com DABCO, formando sais de amônio alílicos, que sofrem *SET* rápida com o organocatalisador reduzido [Me]⁻, gerando um radical alílico e regenerando os catalisadores. Ambos os radicais alílico e difluorado se formam em um único ciclo catalítico, permitindo o acoplamento eficiente entre eles.

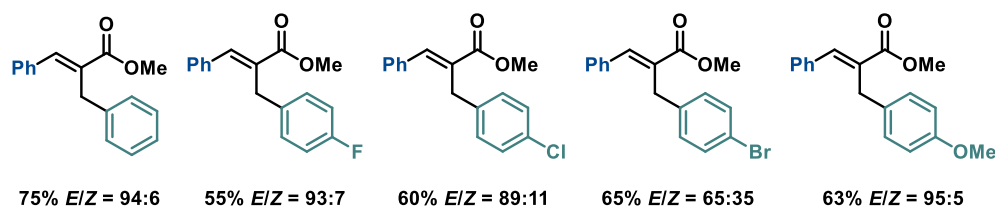
Murarka e colaboradores⁹⁰ foram os primeiros a realizar a arilação alílica dos adutos de MBH. Utilizando o reagente de diariliodônio (*DAIR*) como precursor de radical arila, foi relatada uma substituição arilativa do tipo S_N2' dos acetatos de MBH, catalisada por organofotoredox com azul de metileno triidratado, resultando na formação estereosseletiva dos alcenos trissubstituídos correspondentes (Esquema 26).

O escopo do método foi explorado com diversos *DAIRs* contendo diferentes substituintes no anel aromático. Foram utilizados grupos doadores de elétrons (como metóxi e alquila) e grupos retiradores de elétrons (como flúor, cloro, bromo e trifluorometila) em várias posições no anel aromático, resultando em rendimentos de 43% a 76%, todos com boa estereosseletividade para o isômero *E*. Além dos *DAIRs* convencionais, derivados heteroaromáticos, como piridina e 2-cloropiridina, também foram utilizados com sucesso, resultando em bons rendimentos. A estratégia foi ainda

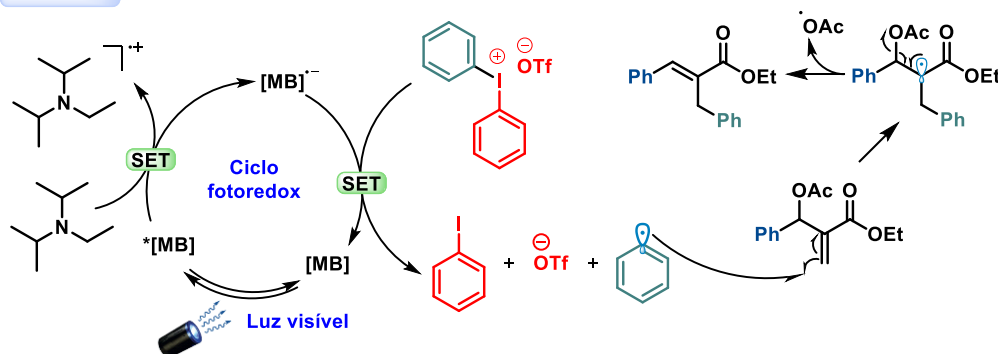
aplicada na diversificação de moléculas bioativas, como o fármaco gemfibrozil, que foi funcionalizado com sucesso para formar o produto arilado com 51% de rendimento.



Exemplos selecionados



Mecanismo



Esquema 26: Arilação do acetato de MBH

O método foi expandido para uma reação tricomponente que incluía o uso de DABSO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano bis(dióxido de enxofre)) como fonte de dióxido de enxofre para uma nova ligação C-S. Sob condições otimizadas semelhantes às da arilação, foi possível realizar a sulfonilação alílica dos acetatos de MBH, produzindo sulfonas alílicas trissubstituídos em rendimentos de 31% a 62%, com alta seletividade para o isômero Z.

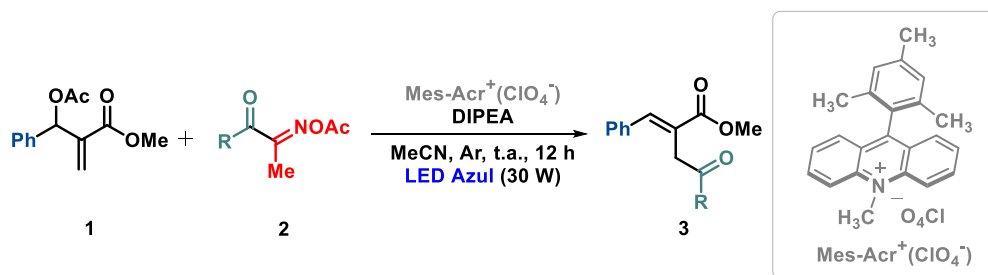
O mecanismo proposto para a arilação envolve a excitação do fotocatalisador azul de metileno (MB) pela luz visível, gerando o estado excitado $[\text{MB}]^*$. Este estado excitado é então reduzido pela base DIPEA (*quencher* redutivo) por

transferência de um elétron, resultando na formação do $[MB]^{•-}$ reduzido. Esse fotocatalisador $[MB]^{•-}$, por sua vez, reduz o difenil iodônio triflato, gerando um radical arila através da eliminação do iodobenzeno, complementando o ciclo fotocatalítico. O radical arila formado então se adiciona à dupla ligação do acetato de MBH, formando um intermediário radicalar. Finalmente, a eliminação do radical β -acetóxi gera o produto arilado.

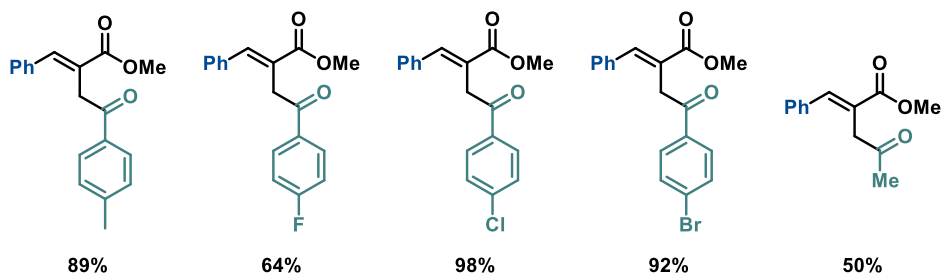
Wang e colaboradores realizaram a síntese estereoespecífica de alcenos trissubstituídos, usando uma abordagem fotoinduzida de clivagem e funcionalização de ligações C-C, acionada por radicais centrados em nitrogênio derivados de ésteres de oxima. O trabalho foca em uma estratégia baseada em catálise organofotoredox para a acilação e cianação alquílica dos acetatos de MBH.⁹¹

O trabalho é dividido em duas partes. A primeira, a acilação ocorre através do precursor radicalar éster de oxima acílica sob influência do fotocatalisador sal de acridínio Mes-Acr⁺(ClO₄)⁻ (Esquema 27). A reação foi aplicada a uma variedade de MBH contendo diferentes grupos funcionais. Os acetatos de MBH contendo grupos doadores de elétrons, como metóxi, e retiradores de elétrons, como fluor, bromo e trifluorometila, foram bem tolerados, resultando em rendimentos entre 53% e 90%. A reação também foi bem-sucedida com derivados do acetato de MBH contendo grupos heteroaromáticos e outros ésteres acrílicos.

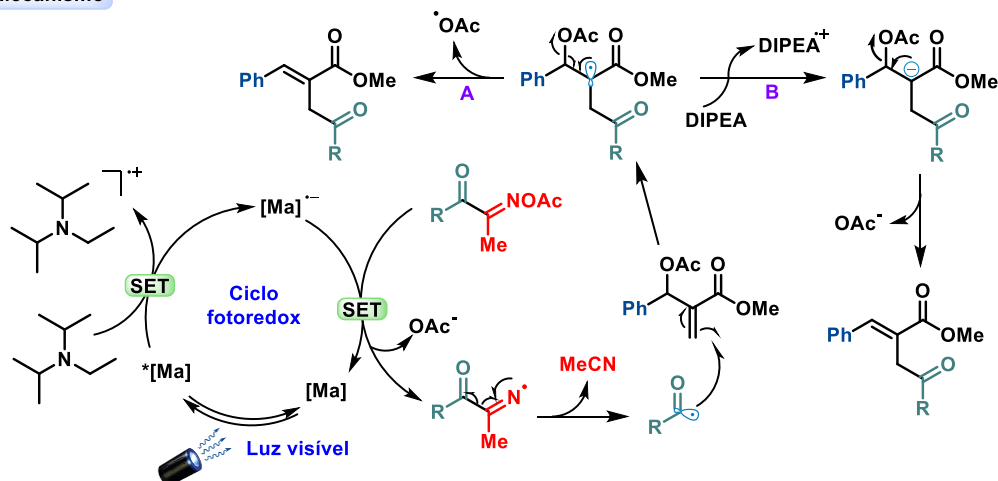
Os ésteres de oxima acílica também apresentaram uma boa diversidade de grupos funcionais. Substituintes contendo grupos retiradores de elétrons (como fluor, cloro e bromo) nas posições para o anel aromático não afetaram significativamente a eficiência da reação. Um grupo acila heteroaromático, como tiofenila, também foi bem tolerado, gerando o produto correspondente com um rendimento de 64%. Derivados de aminoácido, como *L*-Boc-valina e produto natural, como *L*-mentol, foram incorporados à reação, fornecendo os produtos em rendimentos de 60% e 63%, respectivamente.



Exemplos selecionados



Mecanismo



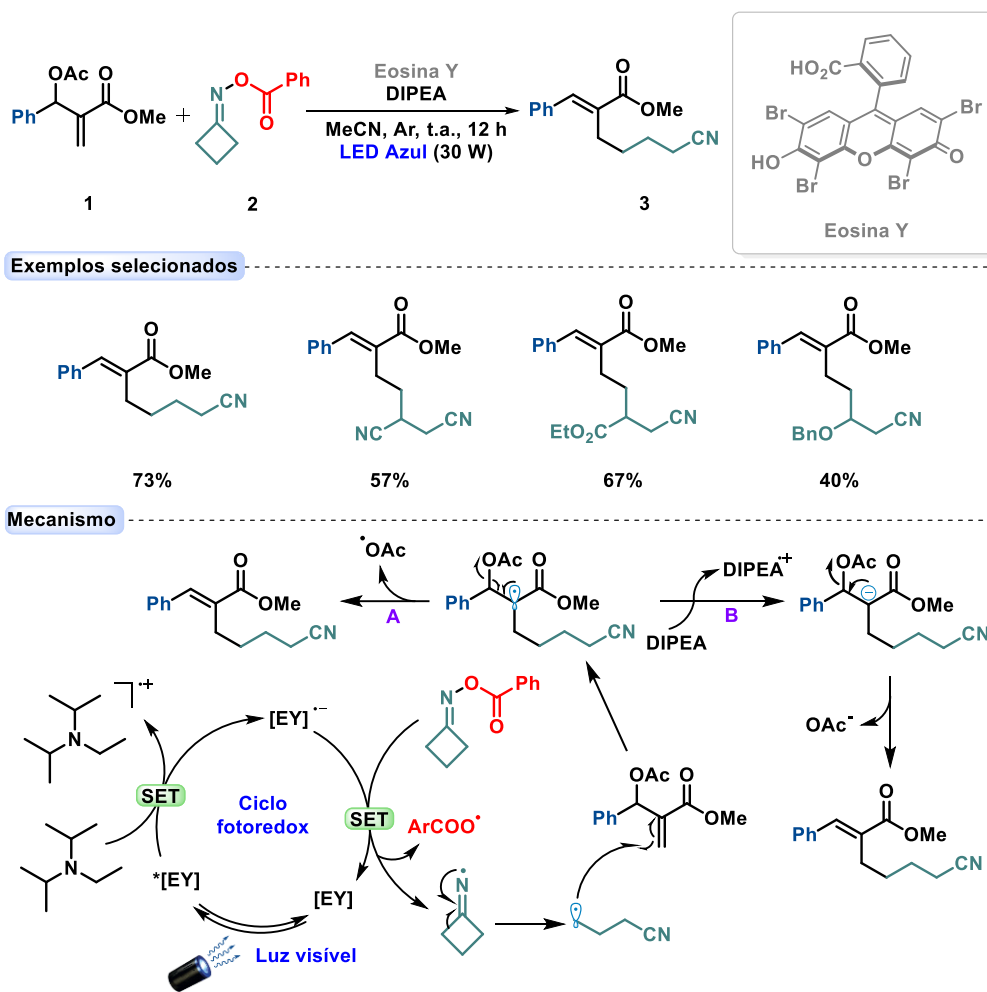
Esquema 27: Acilação do acetato de MBH através do precursor radicalar éster de oxima.

O processo inicia-se com a excitação do fotocatalisador Mes-Acr⁺(ClO₄)⁻ pela luz azul, formando o estado excitado do fotocatalisador [Ma]^{*}. Esse estado excitado possui energia suficiente para oxidar a base DIPEA (atua como *quencher* redutivo) por transferência de um elétron único, gerando o fotocatalisador reduzido [Ma]⁻ e um cátion radicalar [DIPEA]^{•+}. Simultaneamente, o éster de oxima reage com o fotocatalisador reduzido [Ma]⁻, o que resulta na formação de um radical iminila e na regeneração do fotocatalisador para o próximo ciclo. Esse radical iminila é um intermediário reativo chave,

que sofre fragmentação β da ligação C-C, liberando um radical acila que se adiciona a porção alílica do acetato de MBH, formando um intermediário radicalar.

Os autores propuseram duas alternativas para a formação do produto partindo do intermediário radicalar. O caminho A, como já apresentado, é a eliminação do radical acetóxi. Pelo caminho B, o intermediário radicalar poderia ser reduzido pela DIPEA, formando um intermediário aniônico. Esse intermediário é estabilizado por ressonância e por mecanismo E1cB o grupo acetato é eliminado, levando à formação do produto trissubstituído.

A segunda parte do trabalho envolve a cianação alquílica dos acetatos de MBH através do precursor radicalar éster de oxima de ciclocetona sob influência do fotocatalisador eosina Y (Esquema 28).⁹¹



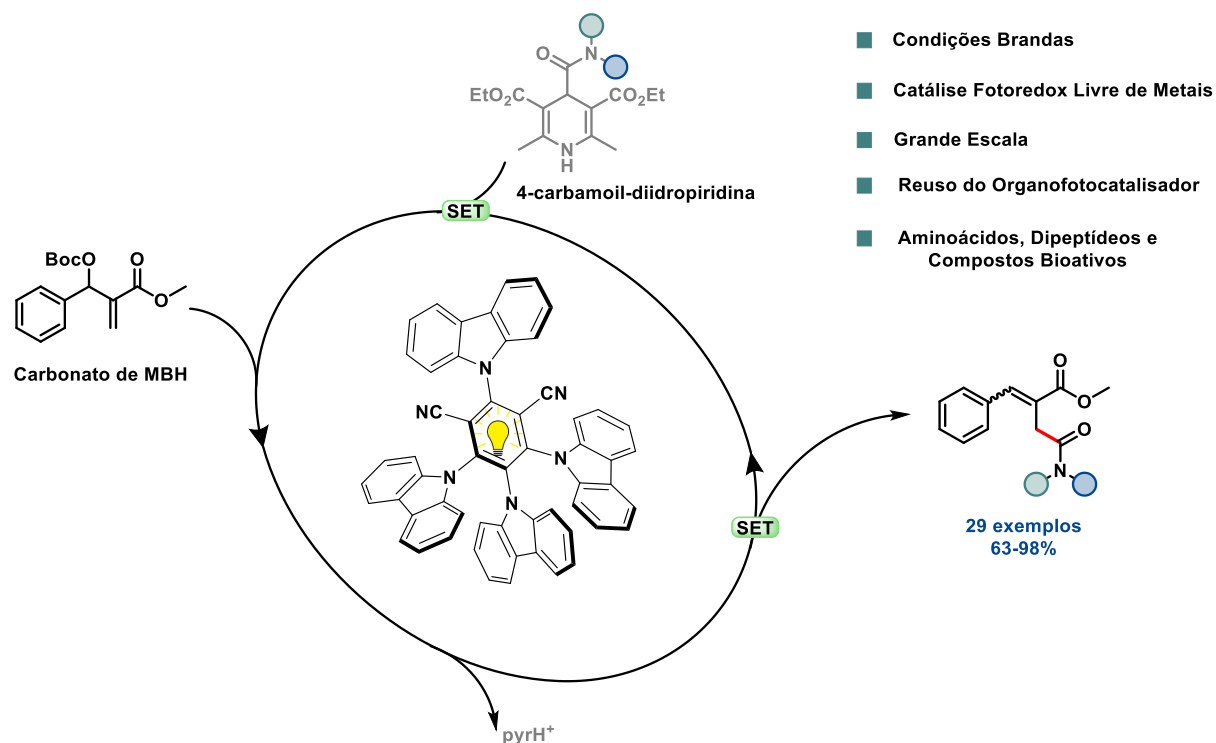
Esquema 28: Cianação alquílica do acetato de MBH.

Acetatos de MBH com diferentes grupos substituintes, como *p*-metóxi, *p*-fluor, *p*-cloro, *p*-bromo, *p*-CO₂Me, *m*-fluor, *o*-bromo, foram todos bem tolerados, resultando em rendimentos de 46% a 66%. A reação mostrou-se robusta o suficiente para ser aplicada a acetato de MBH derivado de 5 α -colestanol, gerando o produto correspondente com bom rendimento de 41%. Foi observada uma alta seletividade para a formação do isômero *E* em todos os casos.

O mecanismo é similar ao precursor radicalar éster de oxima acíclica. A diferença é que quando o precursor éster de oxima de cicloetona reage com a eosina reduzida [EY]⁻ *via SET*, resulta na formação de um radical centrado no nitrogênio iminila. Posteriormente, a clivagem C-C por abertura do ciclo produz o radical cianopropil.

Em vista do exposto, verificamos que não há a incorporação do grupo amida na funcionalização alílica dos adutos de MBH. Com a finalidade de preencher essa lacuna, no primeiro projeto, nós demonstraremos que radicais carbamoila gerados através de um protocolo organofotocatalítico (4CzIPN) a partir de 4-carbamoil-diidropiridinas, podem ser incorporados em carbonatos de MBH como uma estratégia simples e poderosa para acessar uma nova família de ésteres succinâmicos benzilidênicos e alquilidênicos contendo amidas densamente funcionalizados. Para o segundo projeto, buscamos desenvolver um novo sistema catalítico, substituindo o organofotocatalisador homogêneo 4CzIPN por um organofotocatalisador heterogêneo nitreto de carbono. Indo além da estratégia de carbamoilação, outros radicais tais como alquila, acila e glicosil não-clássico, foram empregados utilizando o precursor radicalar 1,4-diidropiridina (DHP).

2) Capítulo 2 - Carbamoilação Organofotocatalítica do Carbonato de Morita-Baylis-Hillman



Resumo: Aqui, demonstramos que radicais carbamoil gerados através de um protocolo organofotocatalítico a partir de 4-carbamoil-diidropiridinas (carbamoil-DHPs) podem ser incorporados em carbonatos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), resultando em uma variedade de esqueletos polifuncionalizados com rendimentos que variam de 63 a 98%. Experimentos de monitoramento da reação, aumento de escala, reutilização do organofotocatalisador e a hidrogenação da porção de alceno do éster succinâmico também foram realizados, com o intuito de destacar as características mecanística e a robustez deste protocolo fotocatalítico.

Publicação: Marchini, L.; Vélez, J. A. C.; Andre, E.; Correia, J. T. M.; Moura, S.; Paixão, M. W., *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 2063-2071. Doi: 10.1002/adsc.202301419

2.1) Amidas e radicais carbamoiil

A formação de ligações amida é uma das transformações mais importantes e impactantes na síntese orgânica. Como parte essencial de uma ampla variedade de moléculas orgânicas, incluindo aminoácidos, as amidas são responsáveis pela formação de peptídeos e proteínas, desempenhando um papel fundamental no suporte da vida.⁹² Comumente presentes tanto na natureza quanto em moléculas sintéticas, as estruturas contendo amidas são indispensáveis em compostos biologicamente ativos e produtos farmacêuticos, sendo encontradas em mais de 25% dos medicamentos comercializados (Figura 11).⁹³

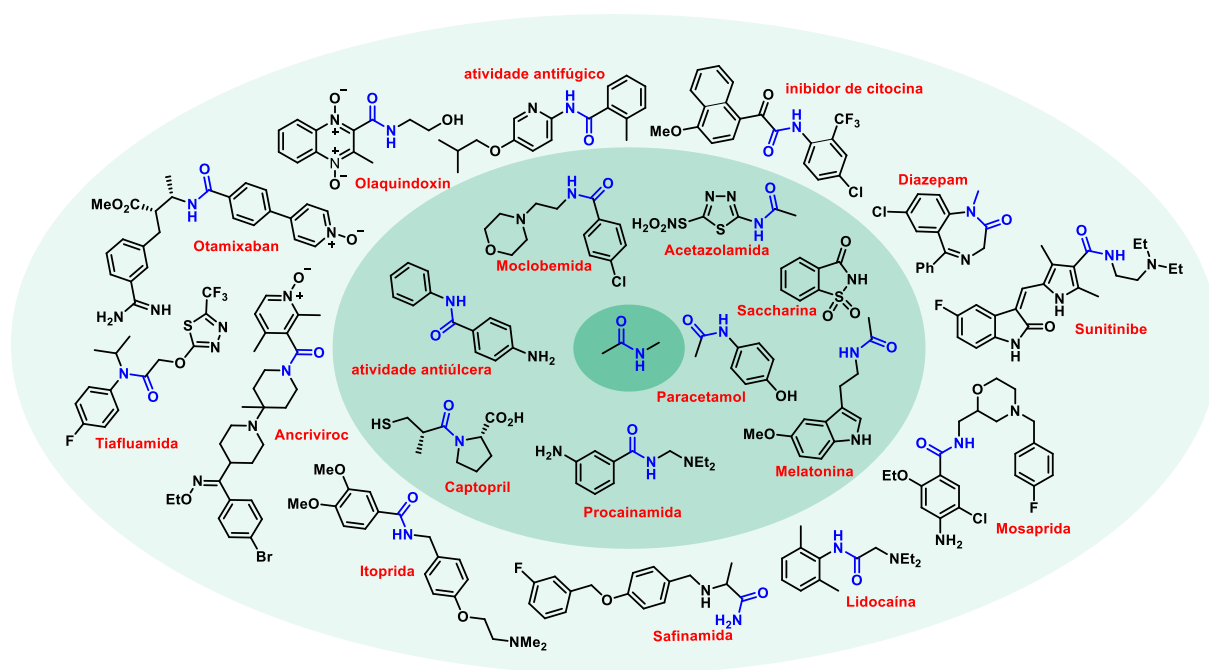


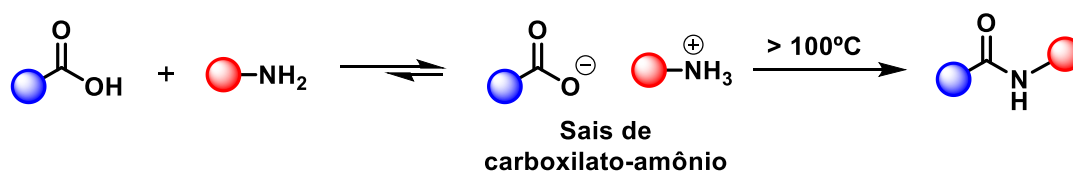
Figura 11: Papel crucial das amidas nas formulações de compostos farmacêuticos.

⁹² a) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J., *J. Comb. Chem.* **1999**, 1(1), 55-68, 1999; b) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V., *Tetrahedron* **2005**, 61(46), 10827-10852; c) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W., *Nature* **2011** 480, 471-479; d) Procopio, D.; Siciliano, C.; Trombino, S.; Dumitrescu, D. E.; Suci, F.; Di Gioia, M. L., *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 1137-1149.

⁹³ a) Roughley, S. D.; Jordan, A. M., *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451-3479; b) Brown, D. G.; Bostrom, J., *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 4443-4458; c) Schneider, N.; Lowe, D. M.; Sayle, R. A.; Tarselli, M. A.; Landrum, G. A., *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 4385-4402; d) Singh, J.; Sharma, A., *New J. Chem.* **2022**, 46, 16220-16242.

Adicionalmente, as amidas têm um papel crucial na produção de diversos polímeros e materiais funcionais. Suas propriedades químicas e mecânicas são amplamente reconhecidas, tornando essas estruturas indispensáveis no desenvolvimento de novos materiais e tecnologias avançadas.⁹⁴

As estratégias tradicionais e consolidadas de amidificação são principalmente motivadas na formação da ligação C-N.⁹⁵ Um método simples é a condensação térmica entre ácido carboxílico e amina (Esquema 29). No entanto, as condições de elevadas temperaturas para prevenir a formação de sais carboxilato-amônio limitam a variedade do escopo.⁹⁶



Esquema 29: Amidificação térmica.

Uma metodologia bem estabelecida e muito utilizada para a síntese de peptídeos é a condensação de ácidos carboxílicos com aminas na presença de reagentes de acoplamento em temperatura ambiente (Esquema 30). A realização dessa reação pode ser desafiadora, em grande parte devido à baixa reatividade intrínseca do grupo carboxílico. Para superar essa barreira, uma abordagem comum é a ativação do ácido carboxílico, substituindo o grupo OH ácido por um grupo de saída mais reativo, que possa ser facilmente substituído pela amina desejada. Diversas metodologias de ativação foram desenvolvidas ao longo dos anos, envolvendo uma ampla variedade de agentes de acoplamento, que convertem o ácido carboxílico em intermediários altamente

⁹⁴ a) Marchildon, K., *Macromol. React. Eng.* **2011**, 5, 22-54; b) Karmakar, A.; Pombeiro, A. J. L., *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 395, 86-129; c) Han, S.; Wu, J., *Biomacromolecules* **2022**, 23, 5, 1892-1919; d) Yan, K.; Wang, J.; Wang, Z.; Yuan, L., *Chem. Commun.* **2023**, 59, 382-400.

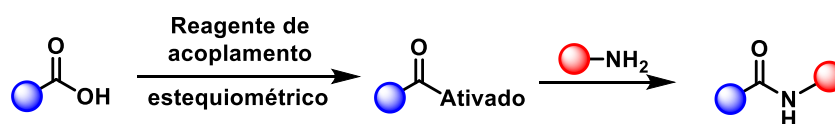
⁹⁵ a) Miao, Y.-Q.; Kang, J.-X.; Ma, Y.-N.; Chen, X., *Green Chem.* **2021**, 23, 3595-3599; b) Forni, J. A.; Micic, N.; Connell, T. U.; Weragoda, G.; Polyzos, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 18646-18654.

⁹⁶ a) G. H. Coleman, G. H.; Alvarado, A. M., *Org. Synth.* **1923**, 3, 3-5; b) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P., *Synthesis* **2009**, 2009, 160-164; c) Charville, H.; Jackson, D. A.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson M. R., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5981-5990.

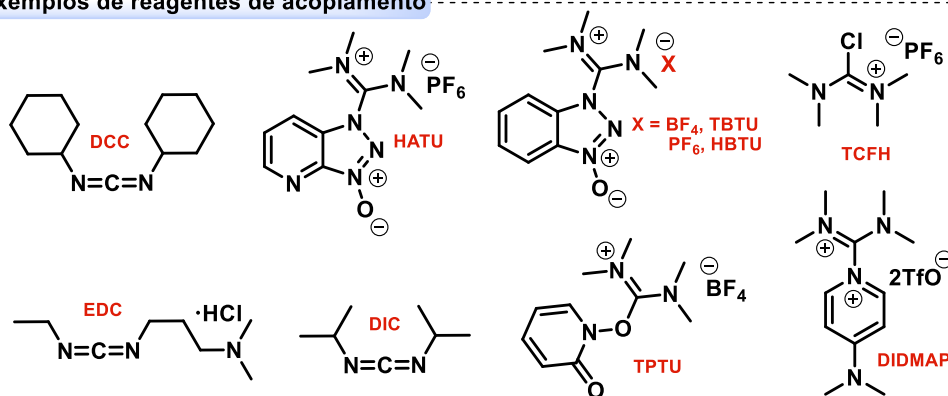
reativos. Esses intermediários, ao serem formados, reagem eficientemente com aminas, facilitando a formação de ligações amida.⁹⁷

Embora seja uma estratégia eficiente, eles apresentam limitações, como baixa eficiência atômica e incompatibilidade com aminas volumosas. O uso de reagentes de acoplamento requer quantidades estequiométricas, gerando resíduos significativos. Além disso, esses processos podem envolver reagentes caros e tóxicos, além de subprodutos indesejados, o que torna necessária uma purificação mais complexa para a obtenção da amida desejada.⁹⁸

Acoplamento desidratativa tradicional



Exemplos de reagentes de acoplamento



Esquema 30: Síntese tradicional de amidas.

⁹⁷ a) Albericio, F.; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C., *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 203-303; b) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A., *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447-2467; c) Valeur, E.; Bradley, M., *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606-631; d) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A., *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 140-177.

⁹⁸ a) Wehrstedt, K. D.; Wandrey, P. A.; Heitkamp, D., *J. Hazard. Mater.* **2005**, 126, 1-7; b) McFarland, A. D.; Buser, J. Y.; Embry, M. C.; Held, C. B.; Kolis, S. P., *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 2099-2105; c) McKnelly, K. J.; W. Sokol, W.; Nowick, J. S., *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 1764-1768. d) Erny, M.; Lundqvist, M.; Rasmussen, J. H.; Ludemann-Hombourger, O.; Bihel, F.; Pawlas, J., *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 1341-1349.

Em vista do exposto e da preocupação em atender os princípios da química verde, metodologias catalíticas foram desenvolvidas nos últimos anos (Esquema 31).⁹⁹

Pelo caminho A, o acoplamento direto ocorre com o uso de catalisadores organoborônicos, como os ácidos arilborônicos, que atuam como ácido de Lewis para a ativação da carbonila. Uma das principais vantagens dos ácidos borônicos é o seu baixo custo, o que os torna atrativos para reações de amidação em larga escala para produtos farmacêuticos.¹⁰⁰ No entanto, sua aplicação pode ser limitada quando se trata de substratos mais complexos como anilinas, heterociclos e aminoácidos. A acidez de Lewis de compostos organoborônicos, contudo, pode ser ajustada através da modulação de substituintes na porção arila, o que permitiu otimizar a condensação catalítica entre ácidos carboxílicos e aminas mais complexas. Uma desvantagem desse sistema catalítico é a necessidade de utilizar agentes secantes, como peneiras moleculares, para a remover a água e, assim, limitar a hidrólise do ácido borônico, melhorando a eficiência da reação.^{99,101}

Outras estratégias são a utilização de metais de transição ou organocatalisadores para catalisar as reações de amidação (caminhos B-E).^{99,102}

A utilização de análogos de ácidos carboxílicos (caminho B) e aminas (caminho C) tem ampliado as rotas bem estabelecidas para a síntese de amidas. O emprego desses análogos surge como uma alternativa à baixa economia atômica dos métodos clássicos, além de permitir o desenvolvimento de novas estratégias quimiosseletivas com maior compatibilidade entre grupos funcionais. Esses métodos

⁹⁹ a) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer Jr., J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y., *Green Chem.* **2007**, 9, 411-420; b) Kienle, M.; Dubbaka, S. R.; Brade, K.; Knochel, P., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 25, 4166-4176; c) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M., *Chem. Rev.* **2016**, 116, 19, 12029-12122; d) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D., *Nat. Catal.* **2019**, 2, 10-26; e) Todorovic, M.; Perrin, D. M., *Pept. Sci.* **2020**, 112, e24210; f) Matsuo, B. T.; Oliveira, P. H. R.; Pissinati, E. F.; Vega, K. B.; de Jesus, I. S.; Correia, J. T.; Paixao, M. W., *Chem. Commun.* **2022**, 58, 8322-8339.

¹⁰⁰ Bannister, R. M.; Brookes, M. H.; Evans, G. R.; Katz, R. B.; Tyrrel, N. D., *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, 4, 6, 467-472

¹⁰¹ a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196-4197; b) K. Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 813-820; (c) Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A., *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1813-1823; d) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sheppard, T. D., *Sci. Adv.* **2017**, 3, e1701028.

¹⁰² Allen, C. L.; Williams, M. J., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3405-3415.

também têm a vantagem de reduzir a necessidade de grupos protetores, possibilitando a síntese de moléculas maiores e mais complexas com maior eficiência e seletividade.^{92c, 99c,103}

Uma alternativa comum para substituir os ácidos carboxílicos (caminho B) é o éster, um composto de fácil preparo e com grande disponibilidade, tornando-o atrativo para diversas aplicações. No entanto, pode requerer condições reacionais adversas como altas temperaturas e maiores quantidades estequiométricas de base forte ou reagente organometálicos para desprotonar a amina.¹⁰⁴ Por outro lado, outra estratégia envolve a amidação oxidativa utilizando grupos funcionais álcool,¹⁰⁵ cetona,¹⁰⁶ aldeído,¹⁰⁷ nitrila,¹⁰⁸ e aminocarbonilação de alcinos^{109,99}

Os análogos das aminas podem fazer acoplamento com ácidos carboxílicos, mas também com outros grupos funcionais como aldeído ou álcool. As azidas com ácido carboxílico podem ser utilizadas para realizem ligações de Staudinger, uma importante reação da química de bioconjugação.¹¹⁰ Além disso, podem ser utilizadas para sintetizar amidas através de uma ativação C-H do aldeído ou desidrogenativa a partir de um álcool.¹¹¹ Outros possíveis análogos que podem ser utilizados são *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI),¹¹² formamida,¹¹³ e amina^{114,99}

¹⁰³ Hollanders, K.; Maes, B. U. W.; Ballet, S.; *Synthesis* **2019**, 51, 2261-2277.

¹⁰⁴ a) Yang, J.; Huang, H.; Zhao, J., *Org. Chem. Front.* **2023**, 10, 1817-1846; b) Taussat, A.; de Figueiredo, R. M.; Campagne, J.-M., *Catalysts* **2023**, 13, 366.

¹⁰⁵ a) Chen, C.; Hong, S. H., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 20-26; b) Ghosh, S. C.; Ngiam, J. S. Y.; Seayad, A. M.; Tuan, D. T.; Johannes, C. W.; Chen, A., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4922-4925.

¹⁰⁶ Ding, W.; Song, Q., *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 765-770.

¹⁰⁷ a) Tamaru, Y.; Yamada, Y.; Yoshida, Z.-I., *Synthesis* **1983**, 1983, 474-476; b) Yoo, W.-J.; Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13064-13065; c) Whittaker, A. M.; Dong, V. M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 1312-1315.

¹⁰⁸ Murahashi, S.; Naota, T.; Saito, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7846-7847.

¹⁰⁹ Driller, K. M.; Prateptongkum, S.; Jackstell, R.; Beller, M. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 537-541.

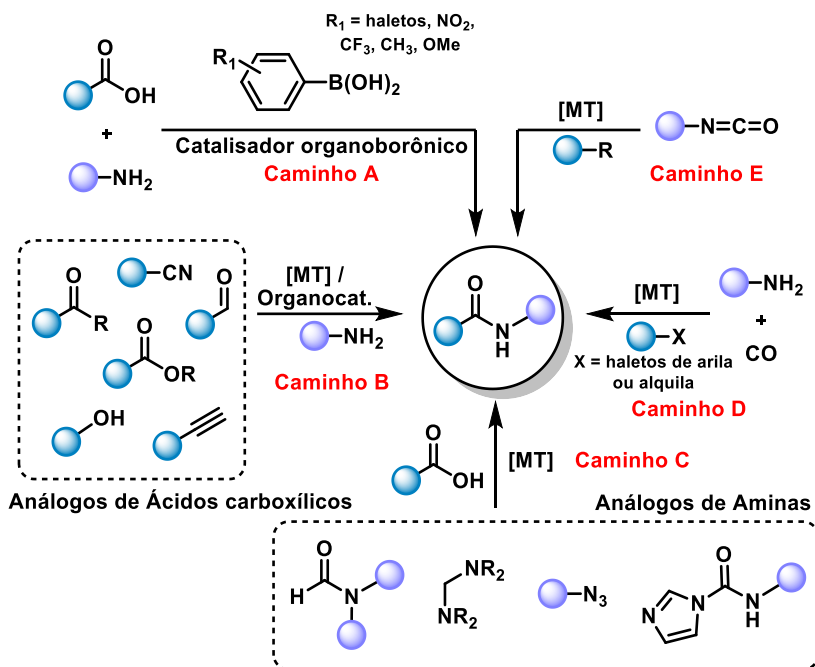
¹¹⁰ Poulou, E.; Hackenberger, C. P. R., *Isr. J. Chem.* **2023**, 63, e202200057.

¹¹¹ a) Garcia, J.; Urpí, F.; Vilarrasa, J., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4841-4844; b) Fu, Z.; Lee, J.; Kang, B.; Hong, S., *Org. Lett.* **2012**, 14, 6028-6031; c) Zhou, B.; Yang, Y.; Shi, J.; Feng, H.; Li, Y., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10511-10515.

¹¹² Suppo, J.-S.; Subra, G.; Bergès, M.; de Figueiredo, R. M.; Campagne, J.-M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5389-5393.

¹¹³ Bai, C.; Yao, X.; Li, Y., *ACS Catal.* **2015**, 5, 884-891.

¹¹⁴ Zhang, G.; Gao, B.; Huang, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7657-7661.



Esquema 31: Métodos catalíticos para a formação da ligação amida.

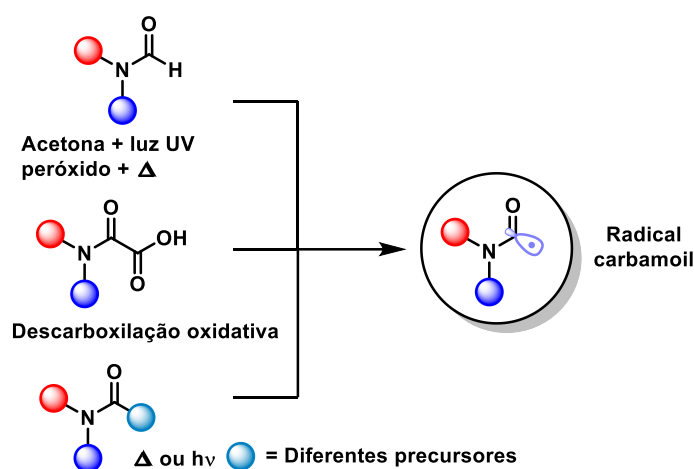
Os caminhos D e E envolve a estratégia de amidacão *via* formação C-C. Heck e colaboradores (caminho D), possibilitaram o acoplamento direto de eletrófilos, como haletos de arila, com aminas e monóxido de carbono. Embora essa metodologia de aminocarbonilação ofereça uma boa economia de átomos, o uso de monóxido de carbono tóxico é um obstáculo importante, especialmente em processos industriais de larga escala. Além disso, essa estratégia muitas vezes depende do uso de paládio como catalisador.¹¹⁵ Mais recentemente (caminho E), foi relatada uma alternativa que utiliza isocianatos como blocos de construção para a formação de amidas. Esses compostos participam de acoplamentos redutivos com eletrófilos para formar ligações amida. Essa rota elimina a necessidade do uso de monóxido de carbono e catalisadores baseados

¹¹⁵ a) Schoenberg A., Heck, R. F., *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3327-3331; b) Brennführer, A., Neumann, H., Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4114-4133.

em níquel, mas não permite a síntese de amidas terciárias devido às características estruturais dos isocianatos.¹¹⁶

Apesar dos avanços proporcionados pela metodologia catalítica, a fotocatalise destaca-se como uma ferramenta sintética complementar, permitindo transformações mediadas por radicais com alta seletividade e menor produção de subprodutos.¹¹⁷ Neste contexto, os métodos fotocatalíticos para incorporar radicais carbamoílicos proporcionam uma abordagem direta para a formação de ligações C-C, facilitando a criação de diversas estruturas essenciais de amidas.^{99e}

Embora o interesse pela aplicação sintética dos radicais carbamoil tenha aumentado recentemente, já existem relatos anteriores sobre sua geração, sendo dois caminhos possíveis (Esquema 32).



Esquema 32: Geração de radicais carbamoil via química clássica.

O primeiro caminho segue a química radicalar clássica, envolvendo a clivagem homolítica da ligação C-X de um precursor acila funcionalizado, induzida por calor, iniciadores radicais, ou luz ultravioleta. Iniciando na década de 60, pesquisadores

¹¹⁶ a) Hsieh, J.-C.; Cheng, C.-H., *Chem. Commun.* **2005**, 4554-4556; b) Serrano, E.; Martin, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11207-11211; c) Serrano, E., Martin, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 3051-3064.

¹¹⁷ a) Mishra, A. K.; Parvari, G.; Santra, S. K.; Bazylevich, A.; Dorfman, O.; Rahamim, J.; Eichen, Y.; Szpilman, A. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 12406-12412; b) Lu, B.; W.-J. Xiao, W.-J.; Chen, J.-R., *Molecules* **2022**, 27, 517-558.

relataram a amidoalquilação de alceno por radicais carbamoil. Friedman e colaboradores¹¹⁸ realizaram essa reação tratando formamidas com peróxidos em altas temperaturas, enquanto Rokach e colaboradores¹¹⁹ desenvolveram um método aplicando luz ultravioleta e usando acetona como iniciador de radicais.^{8f} Anos posteriores, diferentes precursores radicalares de carbamoil foram aplicadas como carbamotiolatos,¹²⁰ carbamoteluros,¹²¹ carbamoxantatos,¹²² carbamocobalto,¹²³ ácido oxâmico,¹²⁴ e éster de oxima^{125, 99f, 126}.

O segundo caminho envolve uma abordagem oxidativa, onde ocorre a transferência de elétrons de α -amidocarboxilatos para oxidantes químicos estequiométricos, como o $K_2S_2O_8$, seguida de uma descarboxilação (perda de CO_2) para gerar o radical carbamoil.¹²⁷

Protocolos fotocatalíticos ativados por luz visível têm se mostrado eficientes na geração de radicais carbamoil, proporcionando uma estratégia suave para reações que envolvem intermediários reativos, sem a necessidade de altas temperaturas ou iniciadores tradicionais (Esquema 33).^{99e}

¹¹⁸ a) L. Friedman, L.; Shechter, H., *Tetrahedron Lett.* **1961**, 2, 238-242; b) L. Friedman, L., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1885-1886.

¹¹⁹ a) Elad, D.; Rokach, J., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1855-1859; b) D. Elad, D.; Rokach, J., *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3361-3364.

¹²⁰ Sakamoto, M.; Takahashi, M.; Fujita, T.; Nishio, T.; Iida, I.; Watanabe, S., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4682-4683.

¹²¹ Fujiwara, S.-I.; Shimizu, Y.; Shin-ike, T.; Kambe, N., *Org. Lett.* **2001**, 3, 2085-2088.

¹²² a) Grainger, R. S.; Innocenti, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3445-3448; b) Millán-Ortiz, A.; López-Valdez, G.; Cortez-Guzmán, F.; Miranda, L. D., *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8345-8348.

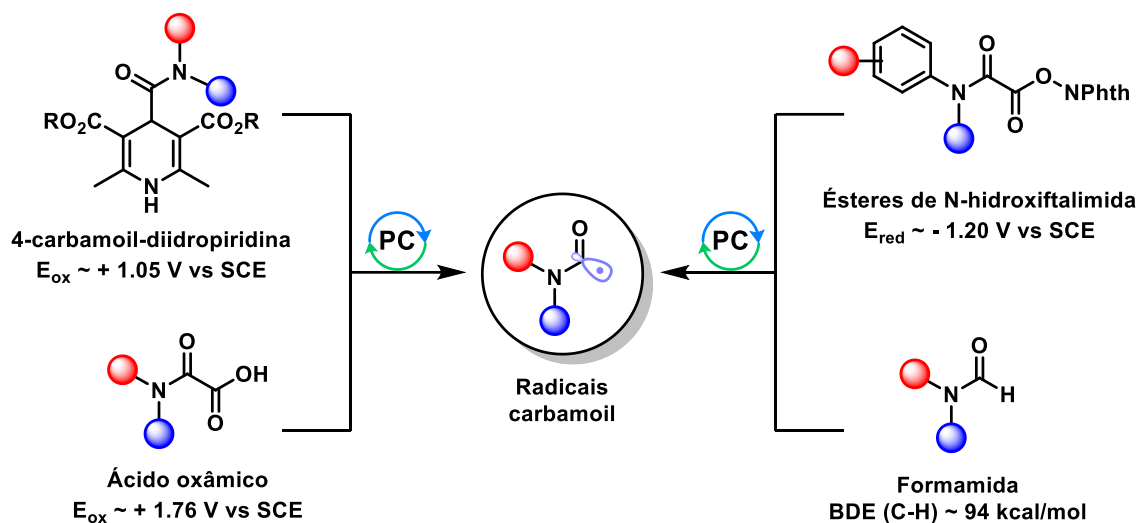
¹²³ a) Pattenden, G.; Reynolds, S. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 379-385; b) Gill, G. B.; Pattenden, G.; Reynolds, S. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 4, 369-378.

¹²⁴ J. W. Yuan, J. W.; Zhu, J. L.; Zhu, H. L.; Peng, F.; Yang, L. Y.; Mao, P.; Zhang, S. R.; Li, Y. C.; Qu, L. B., *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 273-285.

¹²⁵ Scanlan, E. M.; Walton, J. C., *Chem. Commun.* **2002**, 2086-2087.

¹²⁶ a) Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4, 874-877; b) Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R., *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5831-5845.

¹²⁷ a) Minisci, F.; Coppa, F.; Fontana, F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 6, 679; b) Minisci, F.; Fontana, F.; Coppa, F.; Yan, Y. M., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5430-5433; c) M. Li, M.; Wang, C.; Fang, P.; Ge, H., *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6587-6589.



Esquema 33: Possíveis precursores para a geração de radicais carbamoil.

Nesse contexto, os radicais carbamoila podem ser gerados por transferência de átomos de hidrogênio ao utilizar formamidas, estratégias redutivas com éster de *N*-hidroxiftalimida e abordagens oxidativas com ácido oxâmico e DHP.

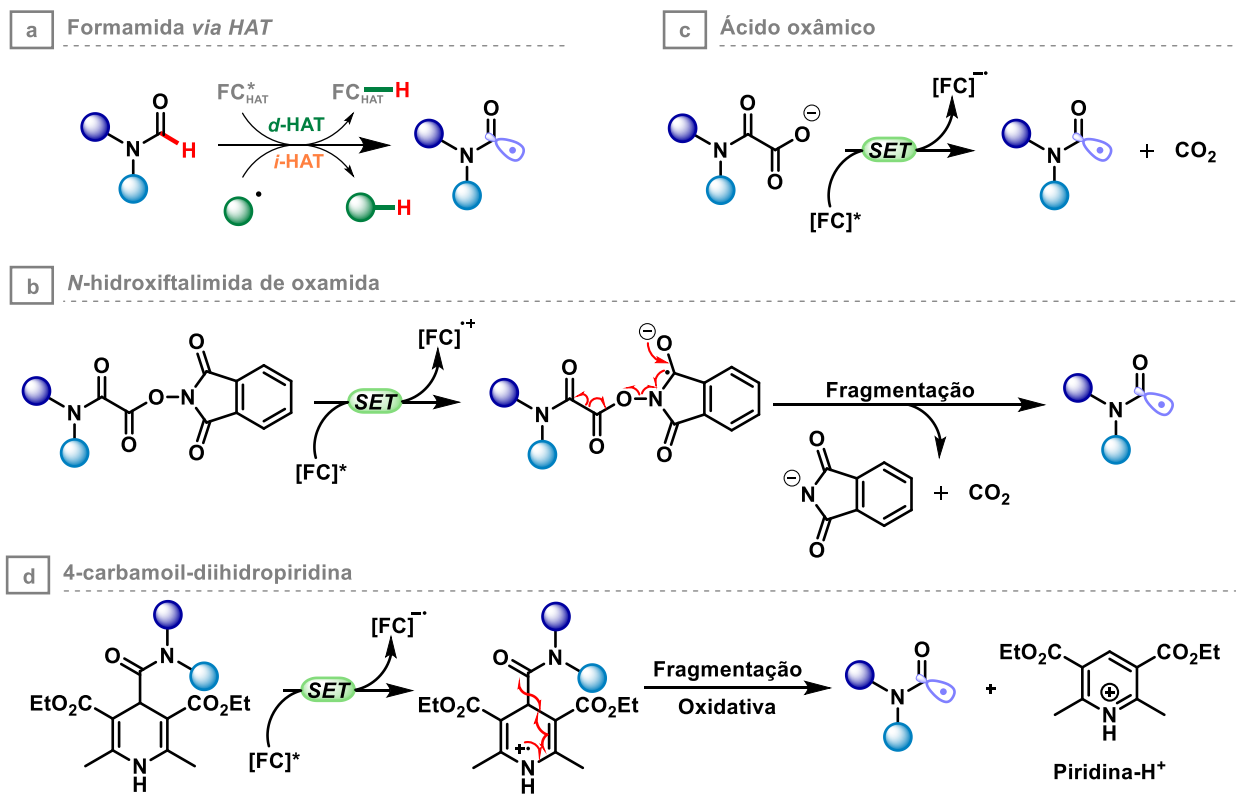
A formamida possui uma energia de dissociação da ligação C-H relativamente baixa (BDE $\sim 94 \text{ kcal.mol}^{-1}$), o que favorece a clivagem homolítica e a geração do radical carbamoil. Assim, as formamidas podem seguir o mecanismo de transferência de átomo de hidrogênio de maneira direta (d-HAT) ou indireta (i-HAT). No HAT direto,¹²⁸ o fotocatalisador, quando excitado pela luz visível, interage diretamente com a formamida, promovendo a abstração de um átomo de hidrogênio e gerando o radical carbamoil. Por outro lado, no HAT indireto,¹²⁹ o fotocatalisador não interage diretamente com a formamida; em vez disso, ele gera uma espécie radicalar reativa através de um processo de *quenching*, que, por sua vez, é responsável pela abstração do átomo de hidrogênio (Esquema 34a).

O protocolo redutivo utilizando ésteres de *N*-hidroxiftalimida é uma metodologia amplamente explorada para a geração de radicais alquila e acila. No

¹²⁸ A. Prieto, A.; Taillefer, M., *Org. Lett.* **2021**, 23, 1484-1488.

¹²⁹ Kim, I.; Kang, G.; Lee, K.; Park, B.; Kang, D.; Jung, H.; He, Y.-T.; Baik, M.-H.; Hong, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 9239-9248.

entanto, a geração de radicais carbamoíla foi reportada pela primeira vez em 2017. O modo de ativação ocorre por meio de um ciclo de quenching oxidativo do fotocatalisador. Após a excitação do fotocatalisador, ocorre a transferência de um único elétron para a *N*-hidroxiftalimida de oxamida, resultando em sua forma reduzida e o fotocatalisador oxidado. Esse intermediário leva à clivagem homolítica, liberando um radical carbamoíla juntamente com a eliminação de dióxido de carbono (CO₂) e ânion ftalimida. O radical carbamoíla se adiciona ao substrato de interesse, gerando um intermediário radicalar, que posteriormente doa um elétron para o fotocatalisador oxidado, formando o produto desejado e regenerando o fotocatalisador ao seu estado fundamental, fechando o ciclo redox neutro (Esquema 34b).¹²⁶

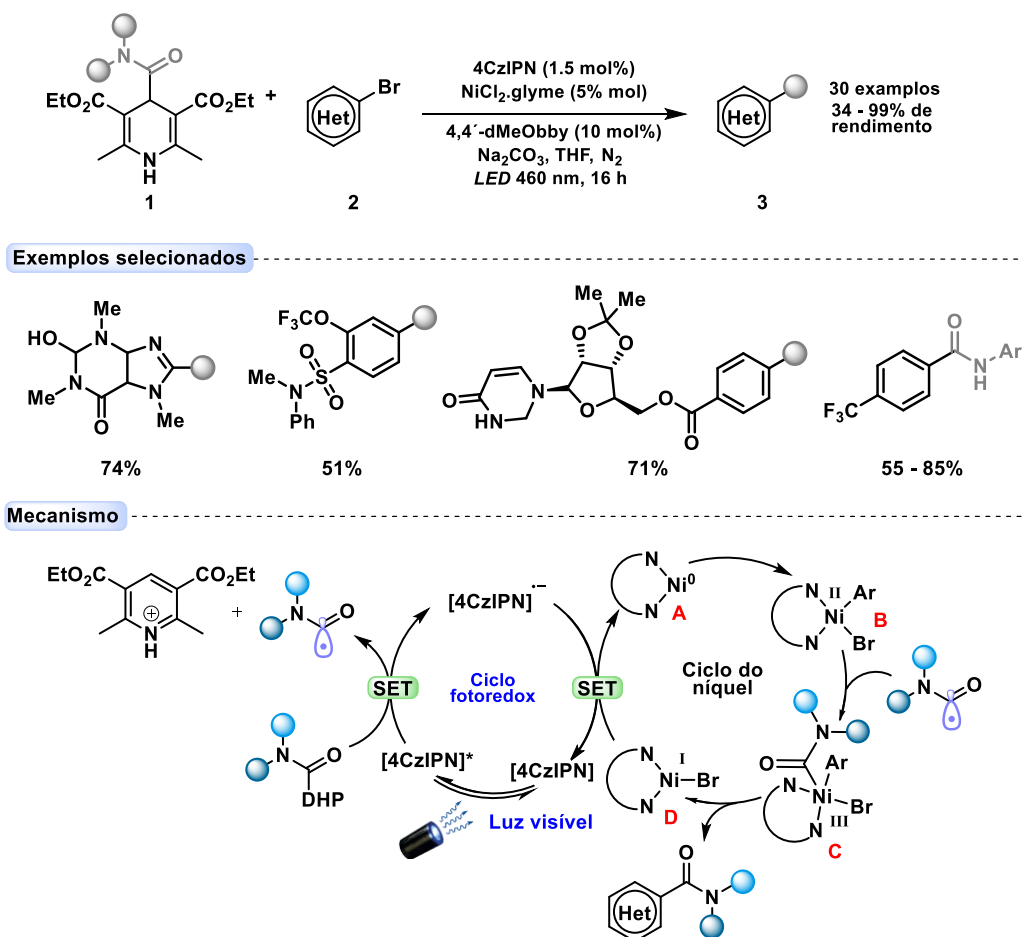


Esquema 34: Modos para geração de radicais carbamoil por diferentes precursores radicalares.

Os protocolos oxidativos utilizam ácido oxâmico e 4-carbamoil-DHP como precursores, ativados pelo ciclo de quenching redutivo do fotocatalisador. Os ácidos

oxâmicos, seja na forma de ácido carboxílico ou seu sal correspondente, podem sofrer descarboxilação facilmente por meio de oxidação de um único elétron, resultando na formação do radical carbamoil (Esquema 34c).¹³⁰ Já o 4-carbamoil-DHP, após ser oxidado pelo fotocatalisador, gera um cátion radical que passa por fragmentação oxidativa, formando uma piridina protonada e um radical carbamoil (Esquema 34d).⁷²

Melchiorre e colaboradores reportaram, pela primeira vez, em 2020 a formação de radicais carbamoil através da oxidação de DHPs (Esquema 35).¹³¹



Esquema 35: Carbamoilação de brometos de brometo de (hetero)arila via catálise dual.

¹³⁰ a) Ogbu, I. M.; Kurtay, G.; Robert, F.; Landais, Y., *Chem. Commun.* **2022**, 58, 7593-7607; b) Bai, Q. F.; Jin, C.; He, J. Y.; Feng, G., *Org. Lett.* **2018**, 20, 2172-2175.

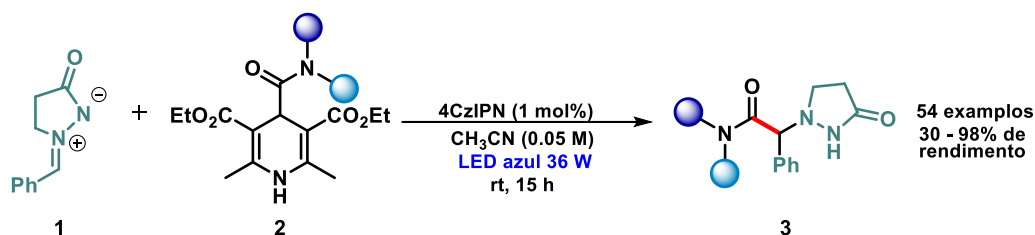
¹³¹ Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5248-525.

Utilizando a estratégia de catálise dual entre o fotocatalisador 4CzIPN e o complexo de níquel, os pesquisadores realizaram o acoplamento cruzado com brometo de (hetero)arila. O estudo demonstrou excelente tolerância a uma ampla gama de grupos funcionais, permitindo a carbamoilação de substratos contendo grupos doadores e aceitadores de elétrons, assim como heterociclos. Além disso, DHPs contendo aminoácidos, amidas secundárias alifáticas ou arílicas e terciárias foram incorporadas com bons rendimentos.

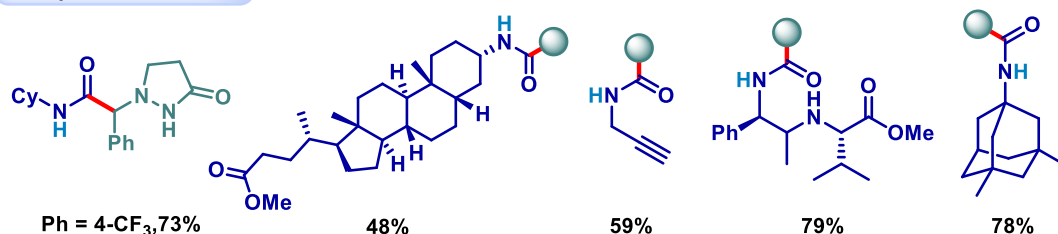
O mecanismo proposto envolve inicialmente a oxidação da diidropiridina pelo 4CzIPN excitado, gerando o radical carbamoil desejado e a forma reduzida do fotocatalisador. Simultaneamente, o complexo de níquel Ni(0) (A) reage com o brometo de arila via adição oxidativa, formando um complexo Ni(II) (B), que intercepta o radical carbamoil e forma um intermediário Ni(III) (C). Esse intermediário, por sua vez, sofre eliminação redutiva, formando o produto e o complexo Ni(I) (D). Esse complexo sofre uma reação de redução pelo fotocatalisador reduzido via transferência de um único elétron fechando o ciclo catalítico e regenerando ambos os catalisadores.

O nosso grupo vem, recentemente, explorando a versatilidade dos radicais carbamoil. O primeiro trabalho publicado foi a inserção do radical a íons azometina-imina desenvolvido por Matsuo em 2021 (Esquema 36).¹³²

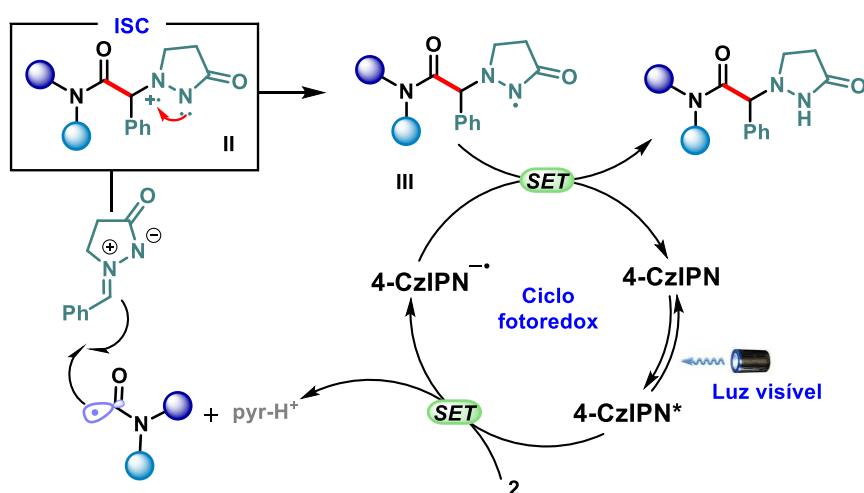
¹³² Matsuo, B. T.; Oliveira, P. H. R.; J. T. M. Correia, J. T. M.; Paixão, M. W., *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6775-6779.



Exemplos selecionados



Mecanismo



Esquema 36: Carbamoilação de azometina-imina.

A estratégia permitiu ser aplicada a um conjunto de azometina-imina, mostrando-se eficaz tanto para estruturas (hetero)aromáticas ricas quanto pobres em elétrons. Além disso, o método demonstrou uma notável compatibilidade com diversos grupos funcionais ao avaliar uma variedade de DHPs carbamoil contendo, aminoácidos, dipeptídeos, amidas secundárias e terciárias, estruturas insaturadas, produtos naturais e compostos farmacêuticos, como o ácido litocólico e a memantina.

A reação inicia com a geração do radical carbamoil, resultado de uma oxidação SET entre o 4CzIPN excitado e DHP carbamoil. O radical formado se adiciona

à azometina-imina, formando um intermediário cátion-radical centrado no nitrogênio. Esse cátion-radical sofre uma mudança no centro de spin (SCS), com densidade de spin localizado no nitrogênio da amida, transformando no radical amida. A seguir, esse radical é reduzido pela forma reduzida do 4CzIPN e, após a protonação, o produto é obtido.

Outra espécie dipolo aplicado pelo grupo foi o uso de nitronas por Oliveira em 2023. O protocolo desenvolvido permitiu a inserção dos radicais carbamoil para gerar produtos α -(*N*-hidroxi)amino amidas com alta tolerância a grupos funcionais utilizando a combinação da fotocatalise com condições de fluxo contínuo.¹³³

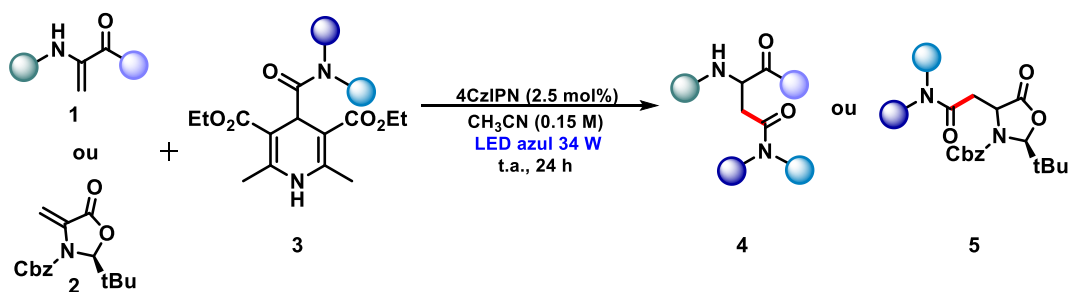
Por fim, em 2023, Pissinati inseriu os radicais carbamoil em desidroalanina e alceno de Karady-Beckwith para gerar derivados de *N*⁴-asparaginas substituídas e asparaginas não proteogênicas, respectivamente (Esquema 37).¹³⁴

Os resultados mostraram que a metodologia de carbamoilação fotoredox desenvolvida é altamente versátil e eficiente, sendo compatível com uma ampla variedade de substratos, incluindo aminoácidos proteogênicos, aminas alifáticas e aromáticas, produtos farmacêuticos ativos, carboidratos, esteroides e di e tripeptídeos. O método demonstrou tolerância a grupos funcionais sensíveis, como álcoois, azidas, alcenos e alquinos, além de permitir a síntese de derivados de asparagina enantioenriquecidos com bons rendimentos e alta diastereosseletividade.

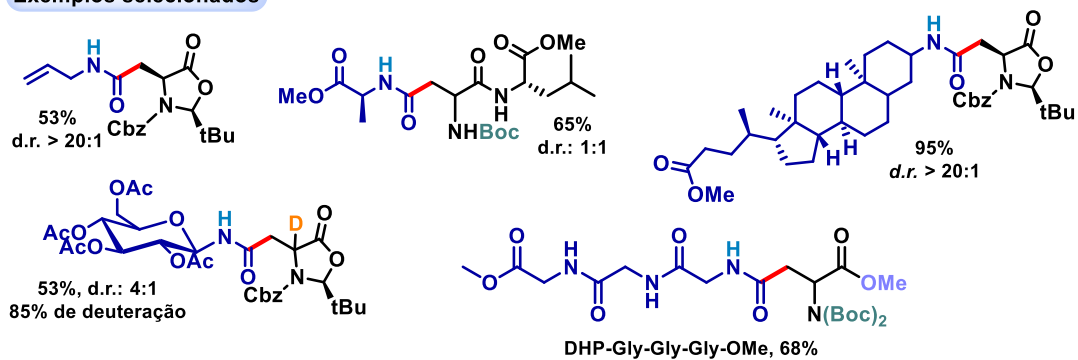
O radical carbamoil, gerado pelo fotocatalisador 4CzIPN excitado, se adiciona (adição do tipo Giese) à desidroalanina (1), formando um intermediário radicalar eletrofílico (II). O radical resultante é então reduzido pelo fotocatalisador na forma reduzida, gerando um intermediário enolato (III). Finalmente, o enolato é protonado pelo éster de Hantzsch resultante ou água deuterada (D₂O), resultando na asparagina modificada.

¹³³ Oliveira, P. H. R.; Tordato, E. A.; Vélez, J. A. C.; Carneiro, P. S.; Paixão, M. W., *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 6407-6419.

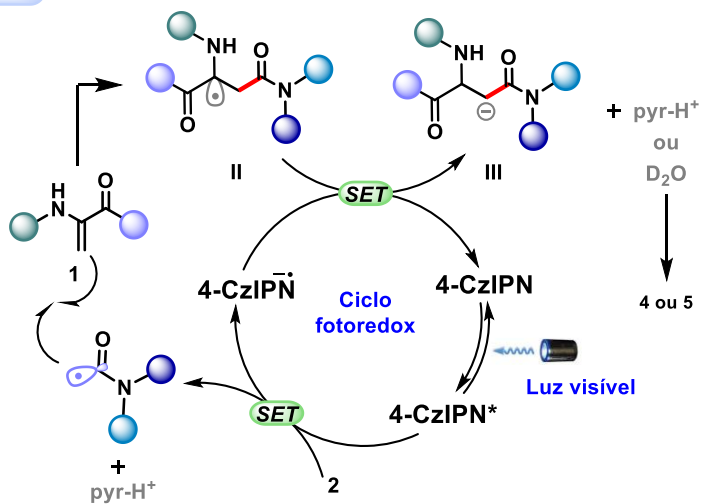
¹³⁴ Pissinati, E. F.; Delgado, J. A. C.; Moro, P. A. M.; Correia, J. T. M.; Berlinck, R. G. S.; Paixão, M. W., *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300274.



Exemplos selecionados



Mecanismo



Esquema 37: Carbamoilação em desidroalanina e alceno de Karady-Beckwith.

2.2) 4CzIPN

O 4CzIPN (Figura 12), 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno, é um organofotocatalisador da classe dos carbazoil-dicianobenzenos. Ele pode ser sintetizado por uma simples reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) entre o carbazol e a 2,4,5,6-tetrafluoroisofalocarbonitrila na presença de uma base (NaH ou NaHMDS), resultando em um sólido amarelo.¹³⁵ Sua estrutura molecular altamente conjugada, composta por um núcleo benzênico substituído por quatro grupos carbazol e dois grupos ciano, confere ao 4CzIPN uma estabilidade excepcional e uma eficiente capacidade de absorção de luz visível, características que têm atraído a atenção de diversos grupos de pesquisa devido ao seu grande potencial fotocatalítico.¹³⁶

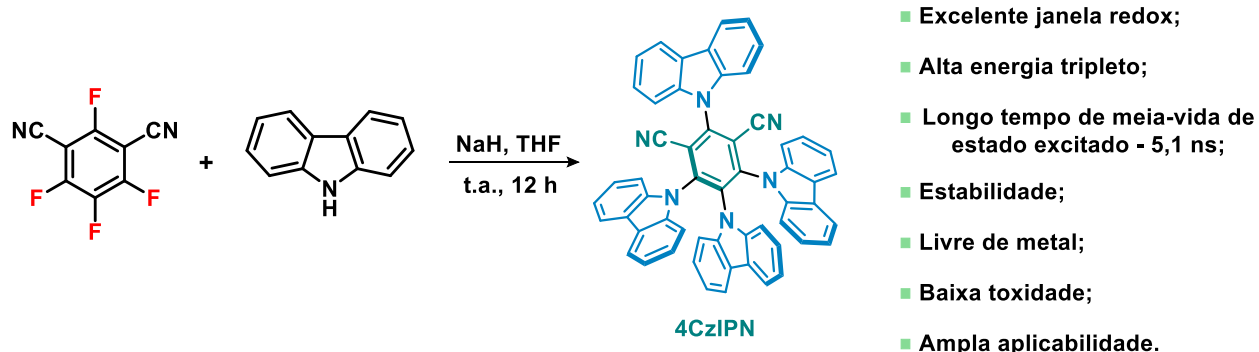


Figura 12: Fotocatalisador 4CzIPN.

O 4CzIPN é uma alternativa a fotocatalisadores baseados em metais de transição que absorve luz na região do visível ($\lambda_{abs} = 435$ nm em MeCN) e apresenta uma ampla janela redox. Ele se destaca por suas propriedades fotofísicas, como o tempo de meia-vida e a energia do estado excitado, que são comparáveis ou superiores às dos

¹³⁵ a) Luo, J.; Zhang, J., *ACS Catal.* **2016**, 6, 873-877; b) Engle, S. M.; Kirkner, T. R.; Kelly, C. B., *Org. Synth.* **2019**, 96, 455-473.

¹³⁶ a) Shang, T.-Y.; Lu, L.-H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.-M.; Yu, B., *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5408-5419; b) Pugnall, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W., *Quim. Nova* **2021**, 44, 301-317; c) Bryden, M. A.; Zysman-Colman, E., *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 7587-7680; d) Rajamanickam, S.; Patel, B. K., *Green Chem. - New Perspect.* **2022**. Doi: 10.5772/intechopen.103960.

melhores fotocatalisadores à base de irídio e rutênio, como o $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})(\text{PF}_6)$ e $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$.^{136,137}

Em 2012, Adachi e colaboradores foram os primeiros a relataram 4CzIPN como materiais de fluorescência atrasada termicamente ativada (FATA) para aplicação em tecnologia de diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs).¹³⁸ A característica FATA exibida é resultante da sua baixa diferença de energia entre os estados excitados singleto (S_1) e tripleto (T_1) (Δ_{EST}). Essa pequena diferença permite a ocorrência de um processo chamado cruzamento intersistema reverso (CISR), no qual o estado tripleto pode ser convertido de volta ao estado singleto. Esse processo é endotérmico (energia do estado S_1 geralmente é maior do que o do estado T_1), sendo ativado termicamente, o que resulta em emissão de luz atrasada, com tempos de vida mais longos do que a fluorescência imediata. Esse prolongamento da vida útil do estado excitado, possibilitado pelo FATA e CISR, no 4CzIPN, resulta em maior eficiência na transferência de energia (EnT) para o substrato (Figura 13a).¹³⁹

Esse fenômeno está vinculado ao *design* molecular do 4CzIPN. Devido ao tamanho significativo dos grupos carbazol (Cz), eles ficam inclinados em relação ao plano do núcleo dicianobenzeno, formando um ângulo de cerca de 60° entre as estruturas carbazólicas e o anel dicianobenzênico (Figura 13b). Essa inclinação limita a interação eletrônica entre as regiões doadoras eceptoras de elétrons da molécula, representadas pelos grupos Cz e pelo núcleo de dicianobenzeno, respectivamente. Como resultado, ocorre uma separação espacial dos orbitais de fronteira, algo corroborado por cálculos realizados com base na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Esses cálculos mostram que o orbital de mais alta energia ocupado (HOMO) está localizado nas regiões doadoras, enquanto o orbital de menor energia desocupado (LUMO) se encontra nas regiõesceptoras. Essa separação espacial, juntamente com a restrição da interação

¹³⁷ a) Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver J., *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1156-1163; b) Speckmeier, E.; Fischer, T. G.; Zeitler, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15353-15365.

¹³⁸ Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C., *Nature* **2012**, 492, 234.

¹³⁹ a) Polgar, A. M.; Hudson, Z. M., *Chem. Commun.* **2021**, 57, 10675-10688; b) Hojo, R.; Polgar, A. M.; Hudson, Z. M., *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, 10, 9665-9678; c) Ni, F.; Zhang, J.; Zhou, Y.; Qiu, L., *Chem. Catalysis* **2024**, 4, 100915.

eletrônica devido ao ângulo diedral entre essas regiões, explica o pequeno valor de Δ_{EST} observado.^{136,140}

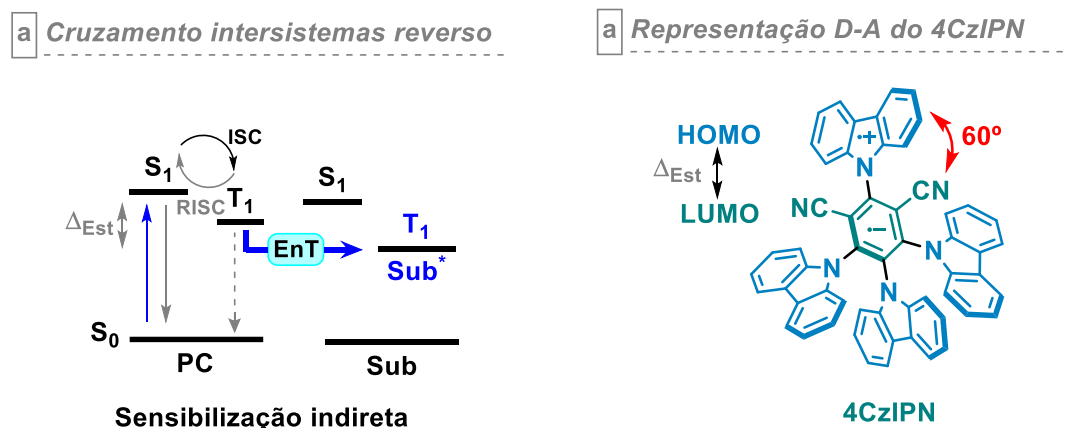


Figura 13: a) Diagrama simplificado da fluorescência atrasada termicamente ativada (TAFA) do 4CzIPN através do processo cruzamento intersistemas reverso (CISR). b) Representação da influência do design doador-aceitador (D-A) do fotocatalisador 4-CzIPN.

A primeira aplicação fotocatalítica do 4CzIPN ocorreu em 2016 por Zhang e colaboradores.¹⁴¹ O trabalho envolveu acoplamento cruzado entre ácidos carboxílicos e alquiltrifluoroboratos com haletos de arila, por meio de um mecanismo de catálise dual fotoredox/Ni.

Desde então, o fotocatalisador 4CzIPN foi utilizado em uma variedade de protocolos fotoredox como fotoisomerização,¹⁴² adição de Giese,¹⁴³ acoplamento cruzado dual,¹⁴⁴ alquilação,¹⁴⁵ reações de minisci,¹⁴⁶ hidrossililação,¹⁴⁷ anelação,¹⁴⁸

¹⁴⁰ Yokoyama, M.; Inada, K.; Tsuchiya, Y.; Nakanotani, H.; Adachi, C., *Chem. Comm.* **2018**, 54, 8261-.

¹⁴¹ Luo, J.; Zhang, J., *ACS Catal.* **2016**, 6, 873-877.

¹⁴² a) Huang, H.; Zhang, Y.; Ji, P.; Mariano, P. S.; Wang, W., *Green Synth. Catal.* **2021**, 2, 27-31; b) Liu, F.; Zhang, K.; Zhao, X.-F.; Meng, Q.-X.; Zhao, T.-S.; Tian, W.-F.; He, Y.-Q., *Tetrahedron Lett.* **2023**, 115, 154321-154324.

¹⁴³ Lang, S. B.; Wiles, R. J.; Kelly, C. B.; Molander, G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15073-15077

¹⁴⁴ a) Léveque, C.; Cheneberg, L.; Corcé, V.; Ollivier, C.; Fensterbank, L., *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9877-9880; b) Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 1500-1505; c) Matsui, J. K.; Molander, G. A., *Org. Lett.* **2017**, 19, 436-439; d) Badir, S. O.; Dumoulin, A.; Matsui, J. K.; Molander, G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 6610-6613.

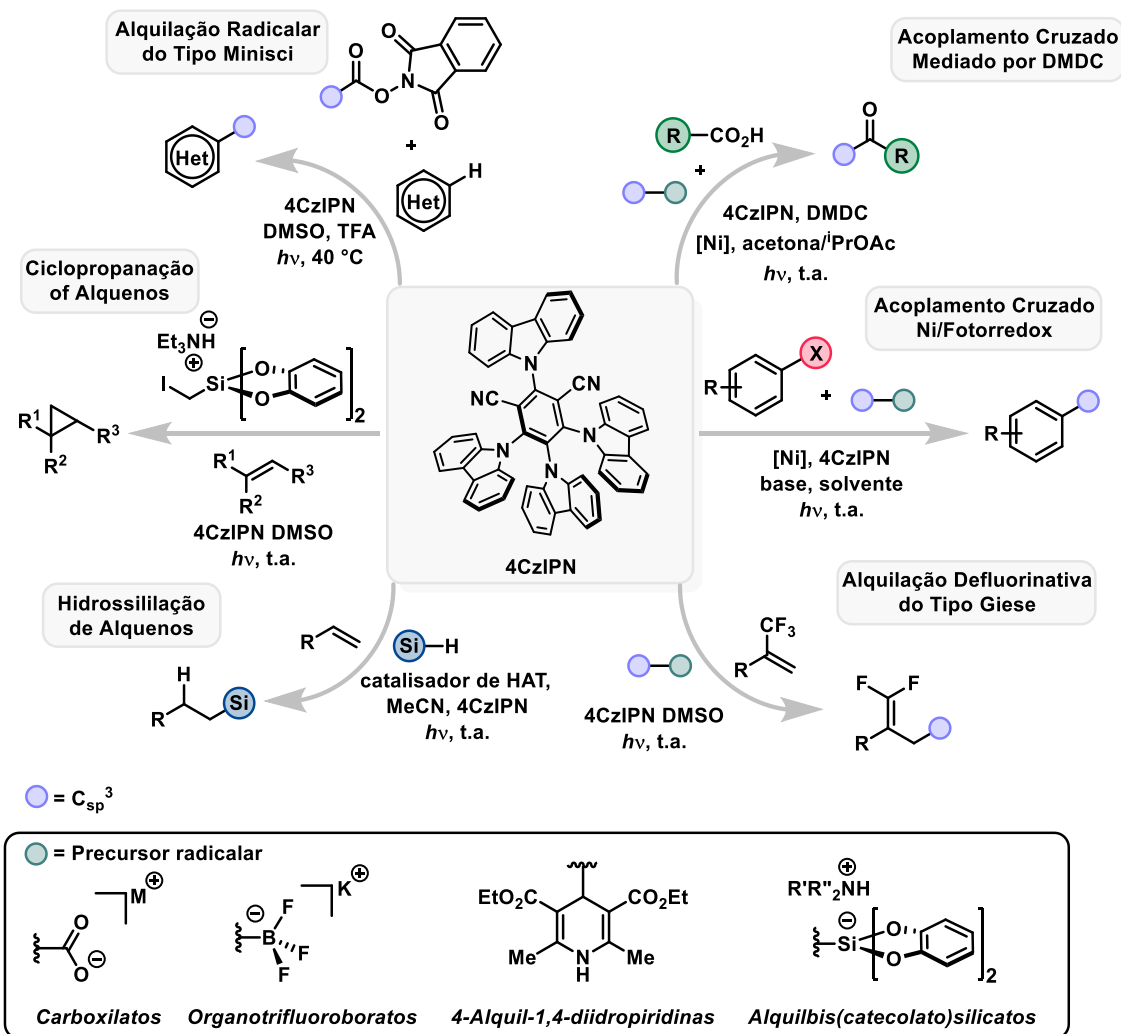
¹⁴⁵ Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A., *ACS Catal.* **2017**, 7, 1766-1770.

¹⁴⁶ Auvray, M.; Jeanty, M.; Jubault, P.; Poisson, T., *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202301417.

¹⁴⁷ Zhou, R.; Goh, Y. Y.; Liu, H.; Tao, H.; Li, L.; Wu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16621-16625.

¹⁴⁸ Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Polites, V. C.; Kelly, C. B.; Molander, G. A., *Org. Lett.* **2018**, 20, 6840-6844.

ciclopropanação,¹⁴⁹ descarboxilação¹⁵⁰ e processos de transferência de hidrogênio 1,5¹⁵¹ (Esquema 38).



Esquema 38: Aplicações fotoredox ao usar o fotocatalisador 4CzIPN.

¹⁴⁹ Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 8037-8047.

¹⁵⁰ a) Sherwood, T. C.; Li, N.; Yazdani, A. N.; Dhar, T. G. M., *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 3000-3012; b) Noble, A.; Mega, R. S.; Pflästerer, D.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2155-2159.

¹⁵¹ Morcillo, S. P.; Dauncey, E. M.; Kim, J. H.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12945-12949.

2.3) Objetivos

O objetivo deste trabalho é demonstrar que os radicais carbamoil gerados por meio de um protocolo organofotocatalítico (4CzIPN) a partir de 4-carbamoil-diidropiridinas podem ser incorporados em carbonatos de MBH como uma estratégia simples e eficaz para acessar uma nova família de ésteres de benzilideno e alquilideno succinâmicos contendo amidas densamente funcionalizadas.

Os objetivos específicos são:

- Otimização da reação, avaliando estequiometria, solvente, fotocatalisador, carga fotocatalítica, aditivo e tempo;
- Estudos de avaliação fotocatalítica utilizando o escopo dos carbonatos de Morita-Baylis-Hillman e 4-carbamoil-diidropiridinas;
- Monitoramento da reação;
- Monitoramento da isomerização;
- Experimento em escala ampliada e de hidrogenação;
- Avaliação da reutilização do organofotocatalisador.

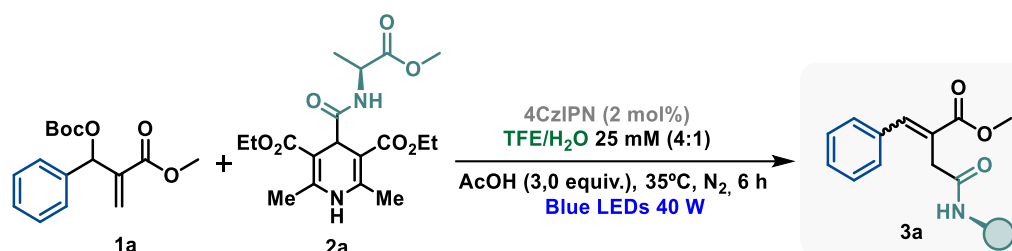
2.4) Resultados e discussões

Nós iniciamos o estudo com a síntese do organofotocatalisador 4-CzIPN e dos materiais de partida DHP-carbamoil e carbonato de MBH (veja no procedimento experimental), sendo as condições reacionais otimizadas posteriormente.

Usando o carbonato de MBH **1a** e o DHP de carbamoil da alanina metil éster **2a** (limitante) como parceiros de acoplamento padrão, iniciamos nosso estudo realizando uma triagem para determinar as condições ideais de reação (Tabela 1). A investigação nos levou a descobrir que sob irradiação de *LED* azul (Lâmpada Kessil 40W, 456 nm), usando 25 mM de TFE/H₂O (4:1) como meio reacional na presença de 3 equivalentes de

ácido acético como aditivo, o fotocatalisador carbazólico 4CzIPN foi capaz de promover a amidação desejada, fornecendo o éster benzilidênico de succinamida **3a** com rendimento global de 98%, como uma mistura de diastereoisômeros separáveis em proporção de *Z/E* = 1,2:1 (entrada 1). Além disso, ao longo do processo de otimização, observamos que o fotocatalisador de irídio Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)PF₆ também é capaz de promover a transformação desejada, embora com menor eficiência (Entrada 2).

Tabela 1: Otimização da condição reacional.^[a]



Entrada	Desvios da condição inicial	3a ^[b]
1	nenhuma	98%
2	Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbpy)PF ₆ ao invés de 4-CzIPN	73%
3	TFE ao invés de TFE/H ₂ O	87%
4	Acetona, MeCN, DMF, AcOEt ou DCM ao invés de TFE/H ₂ O (4:1)	73-97%
5	1 mol% 4CzIPN	57%
6	Excesso de 2a (2 equiv.)	42%
7	Grupo Ac ao invés do grupo Boc	61%
8	Sem AcOH	67%
9	Sem fotocatalisador e luz	0%

[a] as reações foram realizadas usando o aduto MBH **1a** (2 equiv.), DHP-Ala-OMe **2a** (1 equiv.), AcOH (3 equiv.) e 4CzIPN (2% em mol) em 25 mM TFE/H₂O (4:1) a 35°C, N₂, sob irradiação de LED azul de 40W (lâmpadas Kessil, 456 nm) por 6 horas; [b] **3a** é obtido como mistura separável 1,2:1 do diastereoisômero *Z* e *E* para todos os casos.

Na ausência de água, a reação também apresentou bom desempenho, mas com uma redução no rendimento da reação (entrada 3). Uma análise adicional de

solventes foi realizada e o estudo mostrou que outros solventes comumente utilizados na catálise fotoredox também são compatíveis com este protocolo. Entre eles, o DCM se destacou, proporcionando o composto **3a** com eficiência química semelhante à da mistura TFE/H₂O (entrada 4). Além disso, observamos que uma menor carga do catalisador e o uso de excesso de **2a** foram prejudiciais ao resultado da reação (entradas 5 e 6). A natureza do grupo abandonador também demonstrou um forte impacto na reatividade, pois um rendimento menor foi observado ao usar o acetato de MBH em vez de **1a** (entrada 7). Surpreendentemente, a acidez do meio reacional foi uma variável importante, pois a ausência de ácido acético teve um efeito prejudicial no resultado da reação (entrada 8). Por fim, experimentos de controle na ausência do catalisador e da irradiação confirmaram a importância crucial de ambos os elementos para o sucesso deste novo protocolo (entrada 9).

Vale ressaltar que as reações tradicionais de amidação e acoplamento de peptídeos frequentemente empregam solventes polares apróticos, os quais podem levantar preocupações regulatórias significativas.¹⁵² Consequentemente, a mudança para um solvente polar prótico como o TFE (2,2,2-trifluoroetanol) pode oferecer uma opção mais ecológica. Este solvente possui propriedades físico-químicas intrigantes, como pontos de ebulição mais baixos e pontos de fusão mais altos do que seu equivalente alcoólico, elevada polaridade, nucleofilicidade reduzida, um forte potencial de ionização, características robustas de doação de ligação de hidrogênio e um meio de reciclagem simples por destilação. Ele também é completamente miscível em água e possui a capacidade de solubilizar uma ampla variedade de compostos polares.¹⁵³

¹⁵² a) Sherwood, J.; Farmer, T. J.; Clark, J. H., *Chem.* **2018**, *4*, 2010-2012; b) Regulamento (EC) 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de dezembro de 2006, relativo ao Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos (REACH); lista de substâncias candidatas a autorização de elevada preocupação, <http://echa.europa.eu/candidate-list-table>; c) Restrição referente ao NMP, Anexo XVII 2017: <https://echa.europa.eu/documents/10162/5161f2bf-503c-2107-ab54-c087017d11c9>; d) Restrição referente ao DMF, Anexo XVII 2021: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2030&from=EN>.

¹⁵³ a) M. Fioroni, M. D. Diaz, K. Burger, S. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7737-7744; b) Shuklov, I. A.; Dubrovina, N. V.; Börner, A., *Synthesis* **2007**, *19*, 2925-2943; c) Khaksar, S.; Rouhollahpour, A.; Talesh, S. M., *J. Fluorine Chem.* **2012**, *141*, 11-15; d) An, X.-D.; Xiao, J., *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 1-21; e) Yu, C.; Sanjosé-Orduna, J.; Patureau, F. W.; Pérez-Temprano, M. H., *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 1643-1652.

É importante mencionar que o TFE tem se mostrado um excelente estabilizador de peptídeos e tem sido explorado como uma ferramenta para aprimorar modificações e a síntese de peptídeos, incluindo protocolos de síntese de peptídeos em fase sólida (SPPS), reações multicomponentes e arilação por SNAr.¹⁵⁴ Além disso, o TFE oferece estabilidade redox, contribuindo para a estabilidade de intermediários radicais, o que o alinha com abordagens sustentáveis em estratégias eletrocatalíticas e fotocatalíticas.¹⁵⁵

Os isômeros *E* e *Z* foram confirmados via noe-1D. Ao irradiar o hidrogênio alílico (Ha – 7,93 ppm) do isômero *E* (Figura 14), foi possível verificar o acoplamento com o hidrogênio arílico (Hb, – 7,61 ppm).

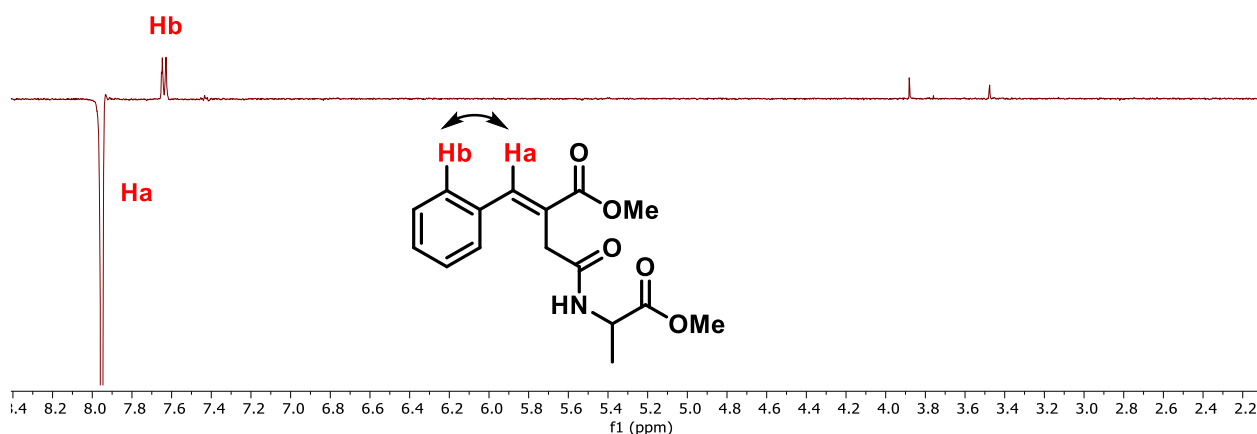


Figura 14: Isômero *E*

¹⁵⁴ a) Yamashiro, D.; Blake, J.; Li, C. H., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 18, 1469-1472; b) Povey, J. F.; Smales, C. M.; Hassard, S. J.; Howard, M. J., *J. Struct. Biol.* **2007**, 157, 329-338; c) Vishwanatha, T. M.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tluscik, J.; Dömling, A., *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9585-9594; d) Gimenez, D.; Dose, A.; Robson, N. L.; Sandford, G.; Cobb, S. L.; Coxon, C. R., *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 4081-4085; e) Tarui, A.; Ueo, M.; Morikawa, M.; Tsuta, M.; Iwasaki, S.; Morishita, N.; Karuo, Y.; Sato, K.; Kawai, K.; Omote, M., *Synthesis* **2020**, 52, 3657-3666; f) Pereira, A. F.; Piccoli, V.; Martínez, L., *J. Mol. Liq.* **2022**, 365, 120209.

¹⁵⁵ a) Ebersson, L.; Hartshorn, M. P.; Persson, O.; Radner, F., *Chem. Commun.* **1996**, 2105-2112; b) Gaster, E.; Vainer, Y.; Regev, A.; Narute, S.; Sudheendran, K.; Werbeloff, A.; Shalit, H.; Pappo, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1-6; c) Baidya, M.; Maiti, D.; Roy, L.; De Sarkar, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202111679; d) Liu, S.; Wang, S.; Wang, P.; Huang, P.; Wang, R.; Lei, A., *Nat. Commun.* **2022**, 13, 4430. e) Xiong, M.-F.; Liu, G.-F.; Ye, B.-H., *Inorg. Chem.* **2023**, 62, 11654-11664

Irradiando o hidrogênio alílico (Ha – 6,91 ppm) do isômero Z (Figura 15), é possível verificar o acoplamento com o hidrogênio arílico (Hb – 7,29 - 7,18 ppm) e metílico (Hc – 3,29 ppm).

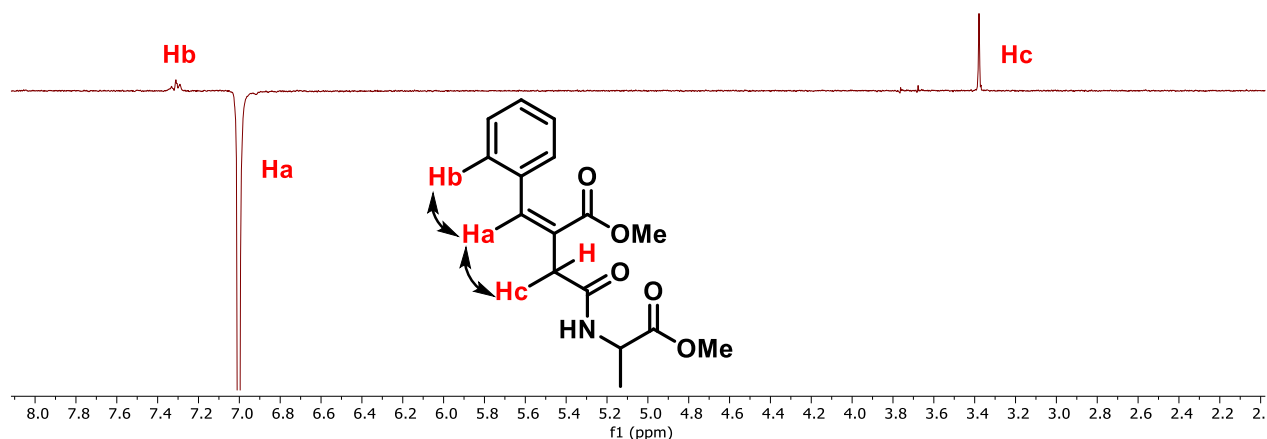


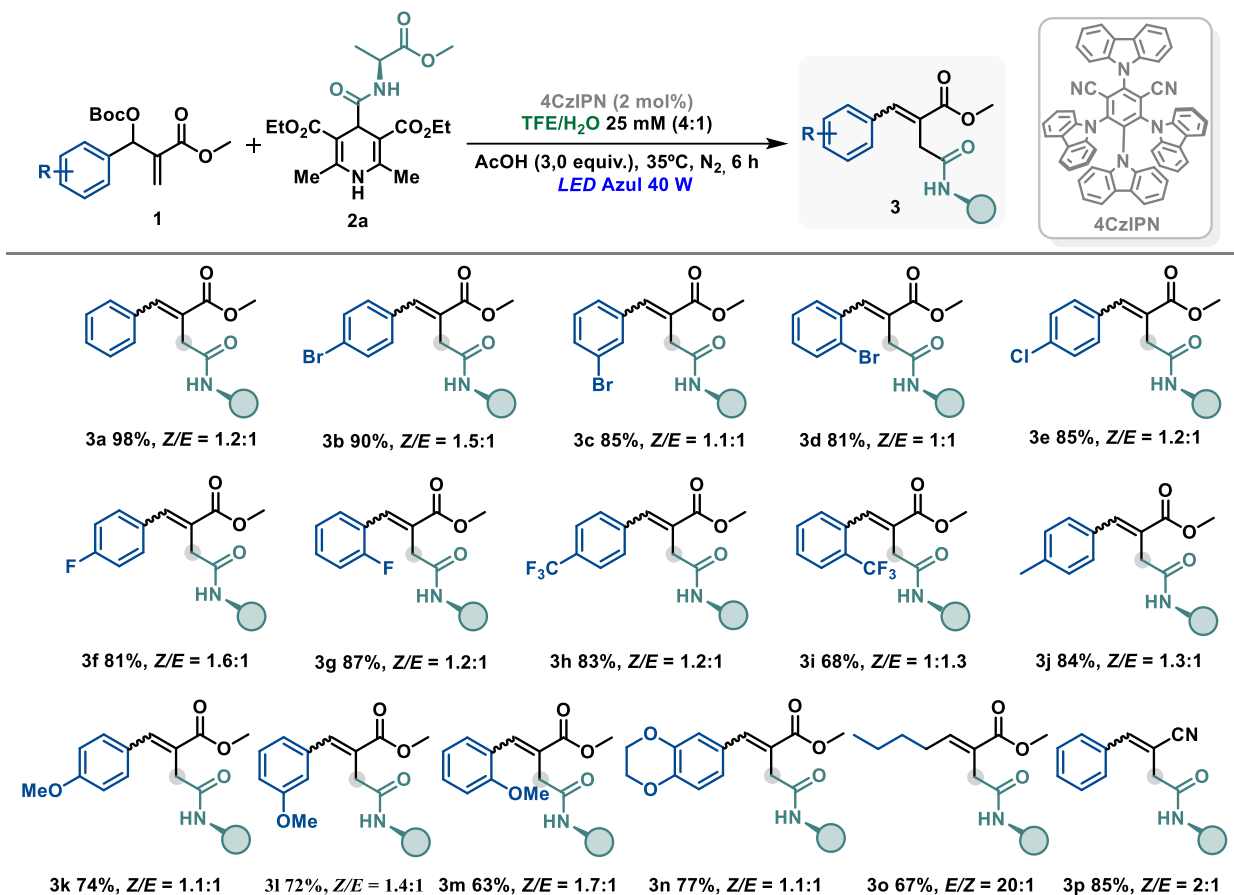
Figura 15: Isômero Z

Com as condições otimizadas em mãos, iniciamos a investigação do escopo e das limitações da nossa nova estratégia de amidação, avaliando uma série de carbonatos aromáticos de MBH (Esquema 39).

Substratos contendo halogênios nas posições *orto*, *para* e *meta* proporcionaram seus respectivos adutos (**3b-3g**) em rendimentos comparáveis, demonstrando que esses substituintes não afetam substancialmente a eletrônica dos carbonatos de MBH, nem a estérica dos intermediários formados ao longo do caminho reacional. Comparando os resultados obtidos para os substratos *para*-halogenados (**3b**, **3e** e **3f**), observou-se uma ligeira diminuição no rendimento químico para o produto *para*-fluorado mais empobrecido em elétrons, **3f**. Por outro lado, ao comparar os produtos *orto*-halogenados, é possível verificar que a interferência estérica imposta pelo grupo bromo em **3d** tem uma influência maior no resultado da reação do que o flúor em **3g**. Da mesma forma, o fator estérico nos carbonatos substituídos tornou-se mais evidente quando o aduto trifluorometilado **3i** foi submetido às condições reacionais otimizadas.

O produto correspondente *orto*-trifluorometilado (**3i**) foi obtido com menor rendimento químico em comparação a outros exemplos do estudo de escopo. Por outro

lado, o carbonato *para*-substituído proporcionou o respectivo éster succinâmico **3h** com rendimento semelhante aos análogos *para*-halogenados. Ao passar para substituintes doadores de elétrons, observamos que a introdução de um grupo metil na posição *para* do carbonato de MBH levou a uma redução significativa no rendimento da reação (**3j**). Rendimentos menores também foram obtidos ao utilizar carbonatos de MBH contendo o grupo metóxi, um forte doador de elétrons (produtos **3k-3m**). Conforme observado anteriormente, o fator estérico também desempenha um papel importante nessa série de análogos. Um menor rendimento químico foi observado ao empregar o carbonato de MBH *orto*-metóxi, enquanto a colocação do grupo metóxi na posição *meta* resultou no respectivo produto **3m** com a mesma eficiência que os análogos *para*-substituídos (**3k**).



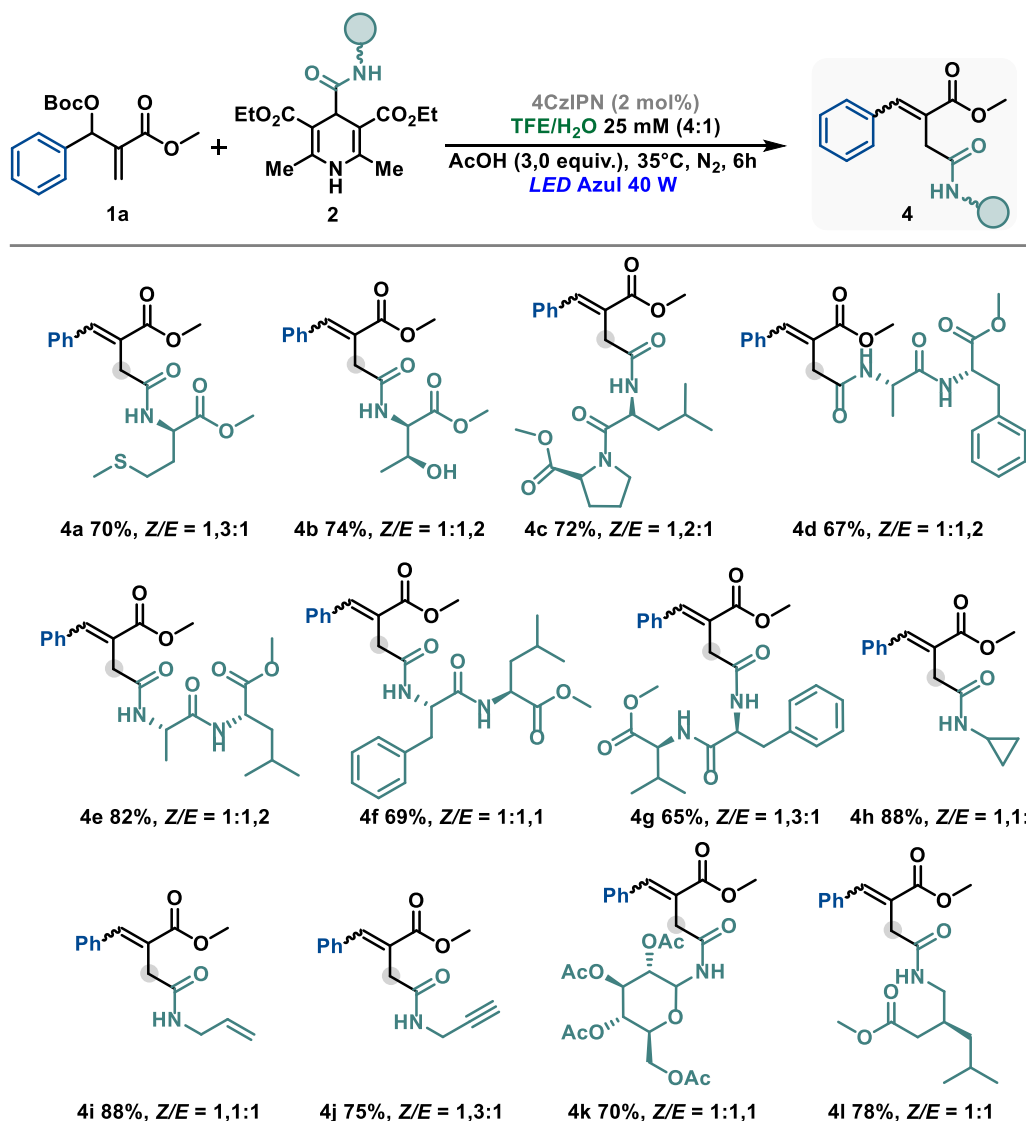
Esquema 39: Escopo dos carbonatos de Morita-Baylis-Hillman. Reação realizada com os carbonatos de MBH (2 equiv.), DHP-Ala-OMe **2a** (0,1 mmol, 1 equiv.), AcOH (3 equiv.) e 4CzIPN (2 mol %) em 25 mM de TFE/H₂O (4:1) a 35 °C, sob N₂, com irradiação de uma LED azul de 40 W (lâmpadas Kessil, 456 nm) por 6 horas.

Além disso, o carbonato de MBH rico em elétrons, derivado do 2,3-diidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carbaldeído, reagiu de maneira suave, fornecendo o respectivo aduto **3n** com bom rendimento. Vale também mencionar que as diastereosseletividades obtidas para todos os ésteres succinâmicos aromáticos sintetizados nesta etapa do estudo de escopo foram baixas, com o diastereoisômero *Z* ligeiramente favorecido na maioria dos casos. Esse comportamento químico mudou drasticamente quando o carbonato alifático de MBH, derivado do pentanal, foi avaliado, resultando no respectivo aduto **3o** com bom rendimento e seletividade exclusiva para o isômero *E*. Esse resultado indica que a presença do substituinte arila em **3a–3n** tem uma influência crucial na diastereosseletividade. No caso do produto **3o**, a isomerização não ocorre pois o sistema não é conjugado o suficiente, ocasionando em um LUMO longe do HOMO. A formação de um único isômero pode ser justificada também pelo impedimento estérico. Foi realizado um monitoramento reacional da formação deste produto e desde a primeira hora há somente a formação do isômero *E*, confirmado pela análise de cosy-2D (ver procedimento experimental página 120).

Posteriormente, demonstramos a versatilidade de nosso protocolo ao aplicá-lo com sucesso ao carbonato de MBH derivado da acrilonitrila, resultando na respectiva 3-cianopropanamida benzilidênica **3p**, com um bom rendimento e uma diastereosseletividade *Z* moderada.

Dando continuidade à investigação do escopo da reação, voltamos nossa atenção para estudar a reatividade de um conjunto de carbamoil-DHPs (Esquema 40). Inicialmente, focamos em substratos derivados de aminoácidos e peptídeos, os quais proporcionaram um conjunto de ésteres succinâmicos benzilidênicos com bons rendimentos, embora com baixa diastereosseletividade.

Grupos carbamoil contendo o resíduo de aminoácido metionina e a treonina não protegidas foram acoplados com sucesso ao carbonato de MBH, resultando nos respectivos adutos **4a** e **4b** com rendimentos de 70% e 74%, respectivamente. Nosso protocolo também permitiu o acesso a dipeptídeos succinâmicos benzilidênicos contendo resíduos de *L*-prolina, *L*-leucina, *L*-valina e *L*-fenilalanina (**4c-4g**).



Esquema 40: Escopo da DHP. A reação foi realizada utilizando o carbonato do aduto de MBH 1 (2 equiv.), DHP-Ala-OMe 2a (0,1 mmol, 1 equiv.), AcOH (3 equiv.) e 4CzIPN (2 mol %) em uma solução de TFE/H₂O (4:1) a 25 mM, a 35 °C, sob atmosfera de N₂, com irradiação de uma LED azul de 40 W (lâmpadas Kessil, 456 nm) por 6 horas.

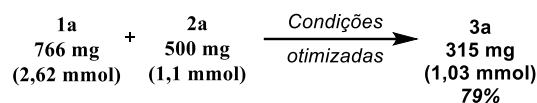
Com o objetivo de expandir os limites do espaço químico acessado por nossa estratégia, avaliamos então carbamoil-DHPs derivados de aminas com ampla diversidade estrutural. Primeiramente, o grupo *N*-ciclopropilcarbamoil foi incorporado ao esqueleto carbonatado de MBH com alta eficiência, resultando no respectivo éster succinâmídico benzilidênico **4h** com um rendimento de 88%.

Subsequentemente, carbamoil-DHPs derivados de aminas com grupos adequados para modificações adicionais, incluindo grupos *N*-alila e *N*-propargila, foram usados com sucesso como parceiros de acoplamento (adutos **4i** e **4j**). Ficamos satisfeitos ao constatar que unidades carbamoil contendo grupos bioativos privilegiados, como um derivado de açúcar e o Pregabalina (um fármaco anticonvulsivante, analgésico e ansiolítico), também puderam ser acopladas com sucesso ao esqueleto carbonatado de MBH (adutos **4k-4l**). Os resultados obtidos nesta parte do estudo demonstram a utilidade promissora de nosso protocolo para bioconjugação e descoberta de fármacos.

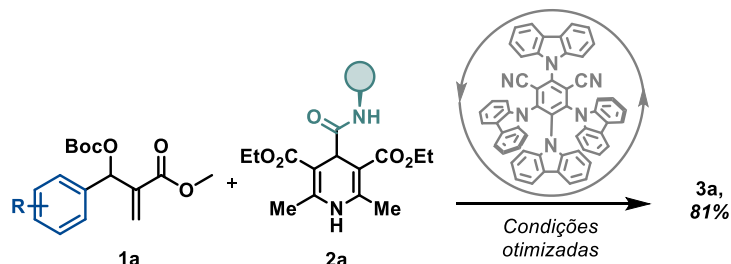
Para avaliar a robustez de nosso novo protocolo, realizamos um experimento em escala ampliada, utilizando 500 mg (1,03 mmol) de **2a** (Esquema 41a). A reação exigiu o uso de quatro lâmpadas Kessil para garantir uma irradiação eficiente do recipiente de reação. Para nossa satisfação, o aduto **3a** foi obtido com um rendimento de 79%. Esse resultado é um indicador promissor da aplicabilidade desse protocolo em escalas ainda maiores. A reutilização do foto-organocatalisador foi realizada após o experimento de ampliação. O 4CzIPN recuperado foi submetido às mesmas condições otimizadas de reação, resultando no produto desejado com um rendimento de 81% (Esquema 41b).

Além disso, pensando em futuras aplicações sintéticas, realizamos a hidrogenação do grupo alceno, utilizando Pd/C sob 1 atm de H₂, em temperatura ambiente. Nessas condições, o produto de redução **5a** foi obtido com um rendimento de 72% (Esquema 41c).

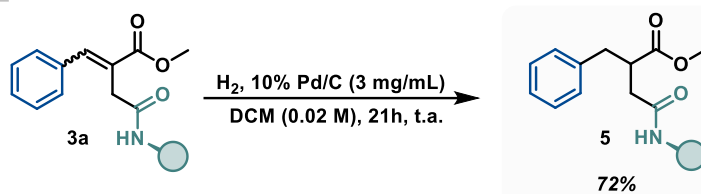
a) Reação em escala ampliada



b) Recuperação e reuso do fotocatalisador



c) Hidrogenação



Esquema 41: a) Reutilização do fotocatalisador; b) Experimento de ampliação de escala; c) Hidrogenação da porção benzilidênica de 3a.

Para obter mais informações sobre o mecanismo da reação e entender a origem da baixa diastereosseletividade observada nas transformações envolvendo os carbonatos aromáticos de MBH, investigamos inicialmente a diastereosseletividade de nossa reação padrão otimizada ao longo do tempo (Figura 16).

Nesta série de experimentos, ambos os diastereoisômeros foram formados desde o início da reação. Durante as primeiras 3 horas, o diastereoisômero *E*-3a (23-40% entre 1-3 h) emergiu como o produto favorecido, com um rendimento final 12% maior que o do diastereoisômero *Z*-3a (17-28% entre 1-3 h). Notavelmente, após esse período, a quantidade de *Z*-3a aumentou substancialmente, superando a concentração de *E*-3a. Essa inversão indica que a taxa de isomerização de *E* → *Z* é provavelmente maior do que de *Z* → *E*. Como a concentração de *E*-3a é maior que a de *Z*-3a nessa etapa da

reação (3 h), sua isomerização parcial explicaria a diminuição observada desse diastereoisômero e o rápido aumento do isômero **Z-3a**, após a quarta hora de reação.

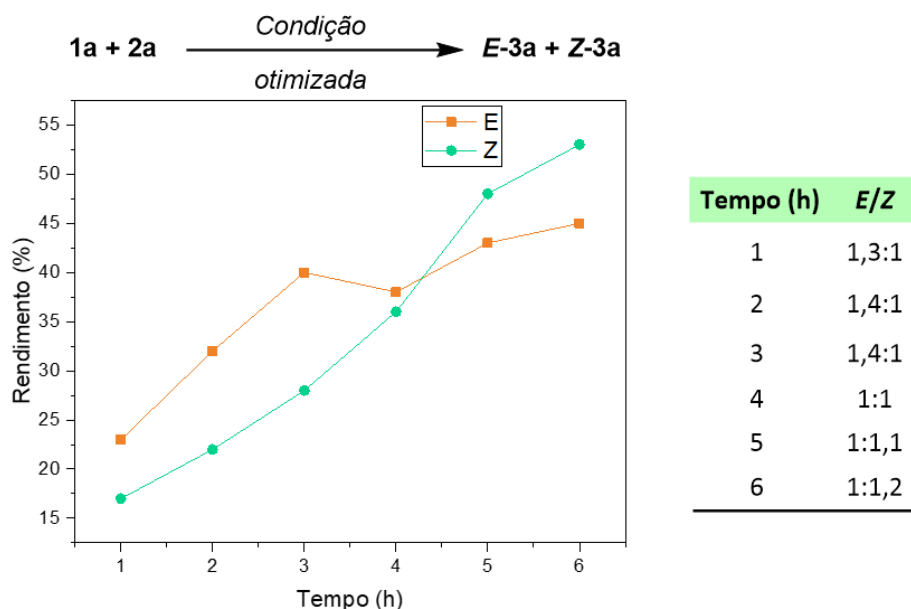


Figura 16: Monitoramento completo da reação.

Para confirmar essa hipótese, o perfil de isomerização de **E-3a** e **Z-3a** foi investigado por RMN (Figuras 17a e 17b). Esses isômeros foram submetidos separadamente às condições otimizadas da reação e monitorados por até 24 horas. O primeiro estudo foi realizado sem o fotocatalisador para verificar se a isomerização poderia ocorrer mediadas por luz, o que de fato não ocorreu. As curvas de absorção UV-Vis (ver procedimento experimental na página 119) de **E-3a** e **Z-3a** revelaram que eles absorvem luz UV apenas até 310 nm, com um primeiro máximo de absorção próximo a 200 nm e um segundo máximo entre 260-270 nm, descartando completamente a hipótese de absorção de luz azul por essas espécies.

Com o fotocatalisador, o estudo revelou que, nas primeiras três horas, o processo de isomerização de $E \rightarrow Z$ teve uma conversão ligeiramente maior (19%) em comparação com $Z \rightarrow E$ (13%), corroborando com a mudança no rendimento do diastereoisômero **E-3a** para **Z-3a** observada no experimento inicial de monitoramento

temporal. No entanto, após 6 horas de reação, a conversão dos processos foi praticamente a mesma (aproximadamente 36%) em ambas as direções. No estudo de 24 horas, o processo de isomerização de $Z \rightarrow E$ permaneceu mais eficiente até o final do experimento (65% de isomerização em comparação com 41% para a isomerização de $E \rightarrow Z$). Além disso, também investigamos a possibilidade de fotocatalisadores de irídio serem mais eficientes nesse processo de isomerização (Figura 17c). No entanto, esses catalisadores também não foram capazes de promover a isomerização completa de um dos diastereoisômeros.

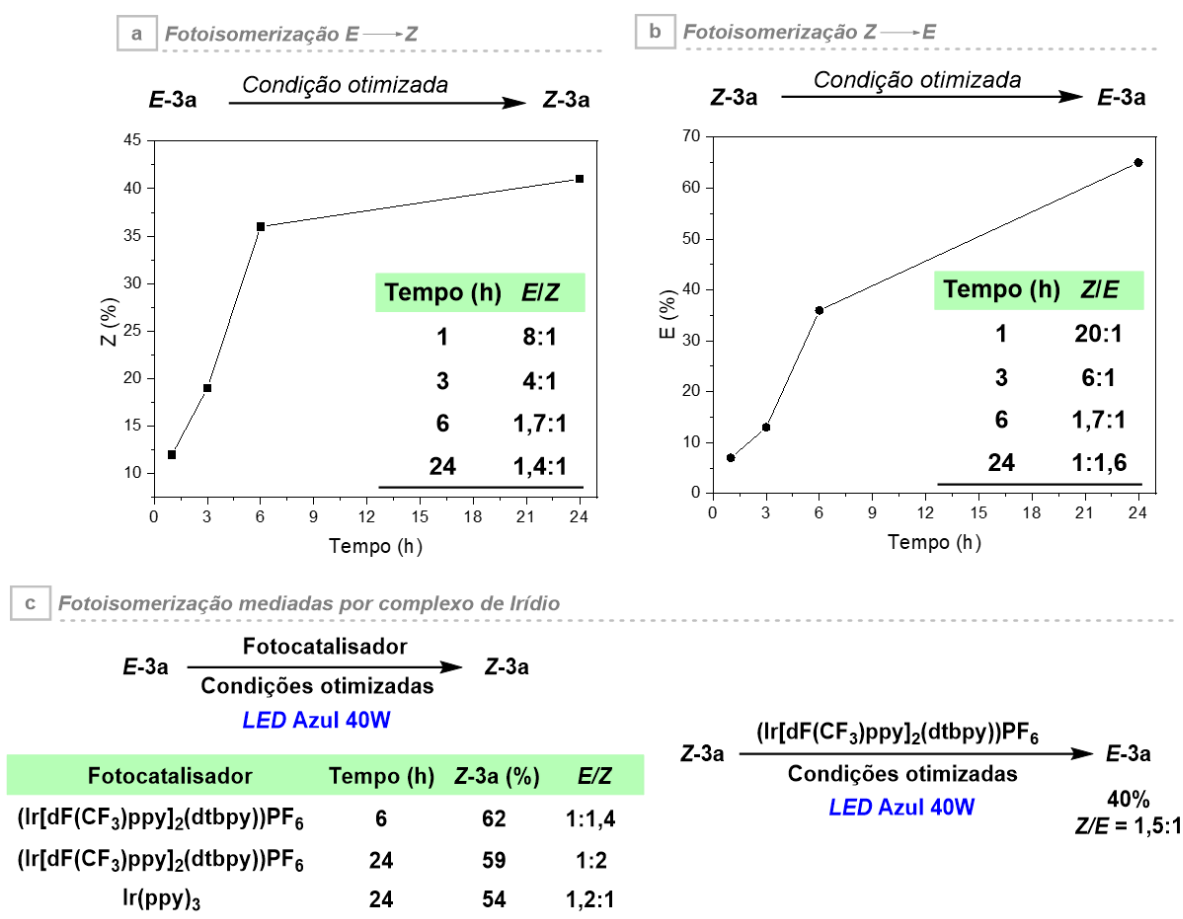


Figura 17: Monitoramento - a) Isomerização de $E-3a$; b) Isomerização de $Z-3a$; c) Tentativas adicionais para alcançar a isomerização completa de um dos diastereoisômeros, utilizando fotocatalisadores de irídio. Os estudos de conversão de isomerização dos compostos foram monitorados por 1H RMN.

Acreditamos que a interconversão observada entre os isômeros *E/Z-3a* ocorre através de um caminho de transferência de energia, o que é apoiado pelo fato de que a redução de *E-3a* ($E_{\text{red}} = -1,80 \text{ V vs SCE em MeCN}$) e *Z-3a* ($E_{\text{red}} = -1,57 \text{ V vs SCE em MeCN}$) (ver procedimento experimental na página 118) pelo catalisador fotoexcitado [$E_{1/2}(4\text{CzIPN}^{\dot{+}}/4\text{CzIPN} = -1,18 \text{ V vs SCE})$] não é termodinamicamente favorecida.¹⁵⁶

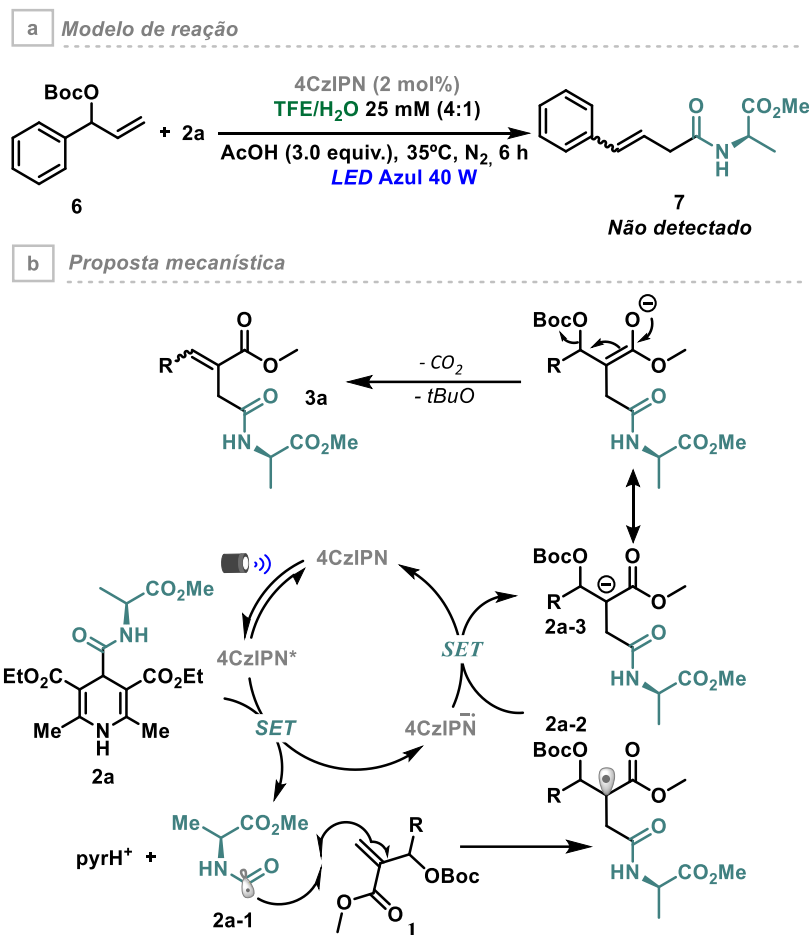
Para apoiar o caminho mecanístico radical-polar em vez do caminho de substituição alílica radicalar, submetemos o carbonato alílico **6** ao nosso protocolo de carbamoilação (Esquema 42a).

Este substrato não possui o grupo éster, que é essencial para uma estabilização mais eficiente do intermediário carbanion gerado durante o mecanismo radical-polar. Nesse estudo, não foi observado nenhum produto de alilação, indicando que o processo radical-polar é, de fato, o caminho mecanístico mais provável para o protocolo desenvolvido aqui (Esquema 42b).

O mecanismo da reação começaria com a oxidação de **2a** pelo catalisador fotoexcitado [$E_{1/2}(4\text{CzIPN}^*/4\text{CzIPN}^{\cdot-} = +1,35 \text{ V vs SCE})$], promovendo sua fragmentação em uma DHP protonada e no radical carbamoil **2a-1**. Essa espécie nucleofílica se adiciona ao carbonato de MBH, gerando o intermediário radicalar **2a-2**, que é reduzido pelo $4\text{CzIPN}^{\cdot-}$ a seu respectivo ânion estabilizado **2a-3**. Em seguida, esse intermediário sofre uma eliminação do tipo E1cB, resultando no éster succinâmico **3a**, como uma mistura de diastereoisômeros *Z/E*.

O papel do ácido acético até o presente momento ainda é foco de estudo. Ele pode atuar na aceleração da adição do radical carbamoil ao carbonato de MBH, ou até mesmo na etapa E1cB, por meio de interações fracas de ligação de hidrogênio.

¹⁵⁶ a) E. Speckmeier, E.; Fischer, T. G.; Zeitler, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15353-15365; b) Shang, T.-Y.; Lu, L.-H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.-M.; Yu, B., *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5408-5419; c) Pagire, S. K.; Hossain, A.; Traub, L.; Kerres, S.; Reiser, O., *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12072-12075; d) Lu, J.; Pattengale, B.; Liu, Q.; Yang, S.; Shi, W.; Li, S., J. Huang, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 13719-13725; e) Strieth-Kalthoff, F.; M. J. James, M. J.; M. Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F.; *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7190-7202.



Esquema 42: Proposta mecanística.

2.5) Conclusões

Em resumo, demonstramos uma estratégia catalítica de fotoredox para a amidação de carbonatos de MBH por meio de reações de acoplamento C-C. Utilizando 1-carbamoil-4-diidropiridinas como fontes de radicais e 2 mol% do organofotocatalisador 4CzIPN, essa transformação permite a obtenção de uma família de esqueletos de amidas funcionalizadas.

Essa estratégia demonstrou um alto grau de tolerância a grupos funcionais em arquiteturas químicas contendo aminoácidos, dipeptídeos, fármacos, produtos naturais e moléculas estrategicamente sintéticas. Estudos cinéticos foram conduzidos

para elucidar a baixa diastereosseletividade. A conversão para o isômero *E-3a* foi maior nas primeiras quatro horas, seguida por uma diminuição no rendimento, acompanhada por um aumento na conversão para o produto *Z-3a*, resultando em uma proporção quase 1,2:1. Estudos cinéticos da isomerização do produto revelaram uma taxa de isomerização de $E \rightarrow Z$ maior do que de $Z \rightarrow E$ nas primeiras três horas. Embora as conversões tenham sido praticamente iguais após 6 horas, o processo de isomerização de $E \rightarrow Z$ permaneceu mais eficiente. Além disso, ao comparar a eficiência de isomerização com fotocatalisadores de irídio complexos, também não foi possível alcançar a isomerização completa de um dos diastereoisômeros. Experimentos de ampliação de escala e a reutilização do organofotocatalisador demonstraram rendimentos de 79% e 81%, respectivamente, confirmando a robustez do protocolo adotado.

2.6) Procedimento experimental

2.6.1) Informações Gerais

Todos os reagentes e solventes comercialmente disponíveis foram adquiridos de fornecedores comerciais e usados sem purificação adicional. Todas as reações foram realizadas sob atmosfera inerte de nitrogênio, a menos que indicado de outra forma. A lâmpada Kessil PR160L (intensidade luminosa ajustada para 40 W) foi utilizada como fonte de luz. Todas as reações foram realizadas em um tubo de Schlenk de 15 mL equipado com uma barra magnética de agitação. A distância entre a lâmpada e o tubo de Schlenk foi ajustada para 4 cm. As reações foram agitadas a 450 rpm com resfriamento externo por ventilador, de modo que a temperatura ambiente da reação não excedesse 35 °C. A troca de atmosfera e a degaseificação do solvente foram realizadas por meio do método de congelamento e descongelamento (*freezer pump-thaw*). O solvente no tubo de Schlenk é congelado por imersão do frasco em N₂ líquido. Quando o solvente está completamente congelado, o frasco é aberto para vácuo (alto vácuo) e bombeado por 5 minutos, com o frasco ainda imerso em N₂ líquido. Em seguida, o frasco

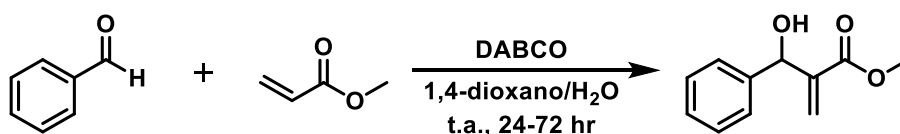
é fechado e aquecido até que o solvente tenha derretido completamente. Esse processo é repetido três vezes e, após o último ciclo, o frasco é preenchido com gás inerte (N_2).

Os espectros de 1H e ^{13}C foram registrados em espectrômetros de RMN Brucker a 298 K. Os deslocamentos químicos de 1H (400 MHz) e ^{13}C (101 MHz) em RMN são relatados em relação ao TMS interno ($\delta = 0,00$ ppm; $CDCl_3$: 7,26 ppm para núcleos de 1H e 77,16 para núcleos de ^{13}C). Os deslocamentos químicos são apresentados em ppm. Os valores das constantes de acoplamento (J) são dados em Hertz. As multiplicidades são descritas como: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, dq = duplo quadrupeto, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto e m = múltiplo.

Para a análise de massa, os produtos foram dissolvidos em uma solução contendo 50% (v/v) de acetonitrila de grau cromatográfico (Tedia, Fairfield, OH, EUA), 50% (v/v) de água deionizada e 0,1% de ácido fórmico para modo positivo de ESI(+). As soluções foram individualmente infundidas diretamente na fonte de ESI por meio de uma bomba de seringa (Harvard Apparatus) a uma taxa de fluxo de $150 \mu L \cdot min^{-1}$. ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS em *tandem* foram adquiridos usando um espectrômetro de massas híbrido de alta resolução e alta precisão ($5 \mu L/L$) microTof (Q-TOF) (Bruker® Scientific) sob as seguintes condições: as voltagens da capilar e do *cone* foram ajustadas para +3500 V e +40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 100 °C. Para ESI(+)-MS/MS, a energia para as dissociações induzidas por colisão (CID) foi otimizada para cada componente. Íons diagnósticos em diferentes frações foram identificados pela comparação de sua massa exata (m/z), razão isotópica e padrões de dissociação de ESI(+)-MS/MS com compostos identificados em estudos anteriores. Para aquisição e processamento de dados, foi utilizado o software QTOF-control (Bruker® Scientific). Os dados foram coletados na faixa de m/z de 50–1400, com uma velocidade de duas varreduras por segundo, fornecendo uma resolução de 50.000 (FWHM) em m/z 200. Não foram observados íons importantes abaixo de m/z 50 ou acima de m/z 850, portanto, os dados de ESI(+)-MS são apresentados na faixa de m/z 50–850.

2.6.2) Síntese dos substratos.

2.6.2.1) Síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

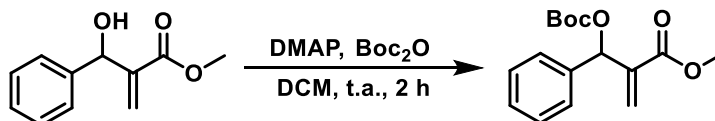


Esquema 43: Preparação dos adutos de MBH

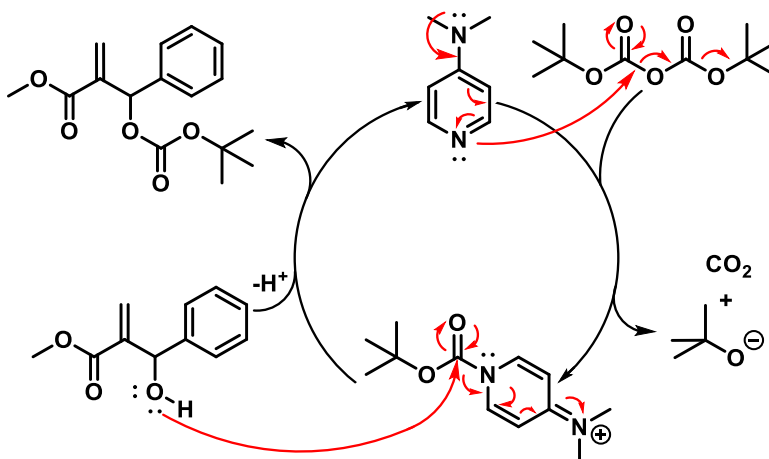
O correspondente acrilato de metila (30 mmol) e DABCO (10 mmol) foram adicionados a uma solução de aldeído (10 mmol) em dioxano/água (1:1) (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 a 72 horas, em seguida diluída para 80 mL com água e extraída utilizando o solvente diclorometano (3x). Em seguida, a solução foi seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada por evaporação rotativa e purificada por cromatografia em flash (2:8 hexano/acetato de etila) para obter o produto.¹⁵⁷

¹⁵⁷ a) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413-5418; b) Latorre, A.; Sáez, J. A.; Rodríguez, S.; González, F. V., *Tetrahedron Lett.* **2014**, 70, 97-102.

2.6.2.2) Síntese de MBH – (carbonato de 2-(tert-butoxicarbonilo) (fenil)(metil)prop-2-metilenato)



Mecanismo



Esquema 44: Preparação do carbonato de MBH.

DMAP catalítico (80 mg, 0,66 mmol) foi adicionado em pequenas porções a uma solução contendo o aduto de MBH (1,26 g, 6,56 mmol) e di-tert-butil dicarbonato (1,66 mL, 6,88 mmol) em diclorometano à temperatura ambiente (liberação de CO₂). Após a adição, a reação foi agitada por duas horas, depois concentrada por evaporação rotativa e purificada por cromatografia em flash (2:8 hexano/acetato de etila) para obter o produto. Além disso, o óleo obtido foi seco sob vácuo até a cristalização (1,59 g, 5,44 mmol).¹⁵⁸

¹⁵⁸ Van Steenis, D. J. V. C.; Marcelli, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 281-286.

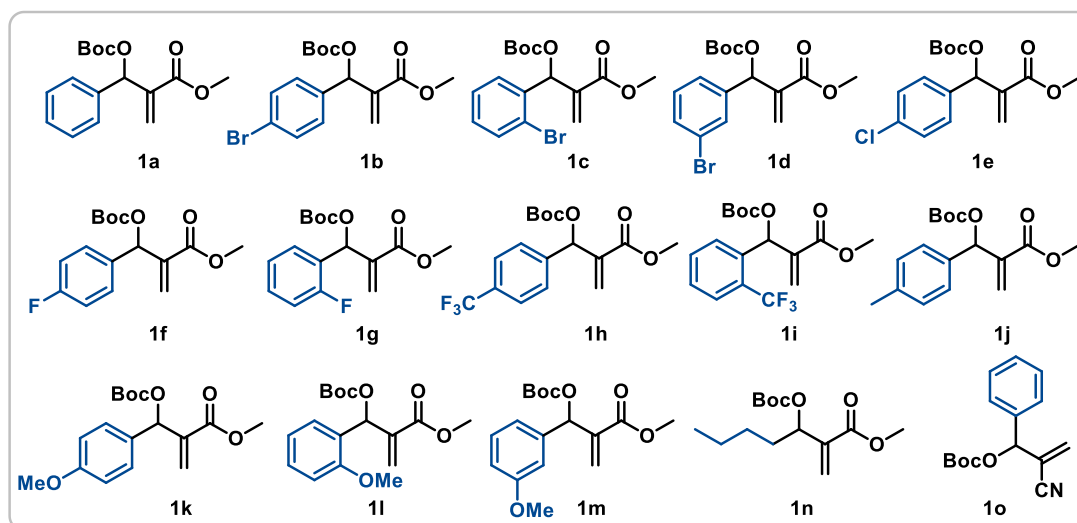
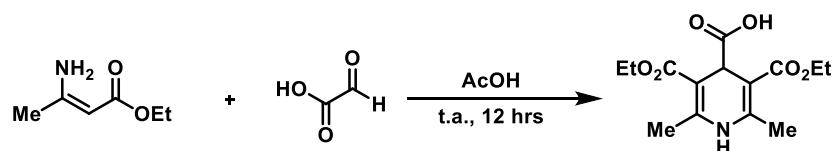
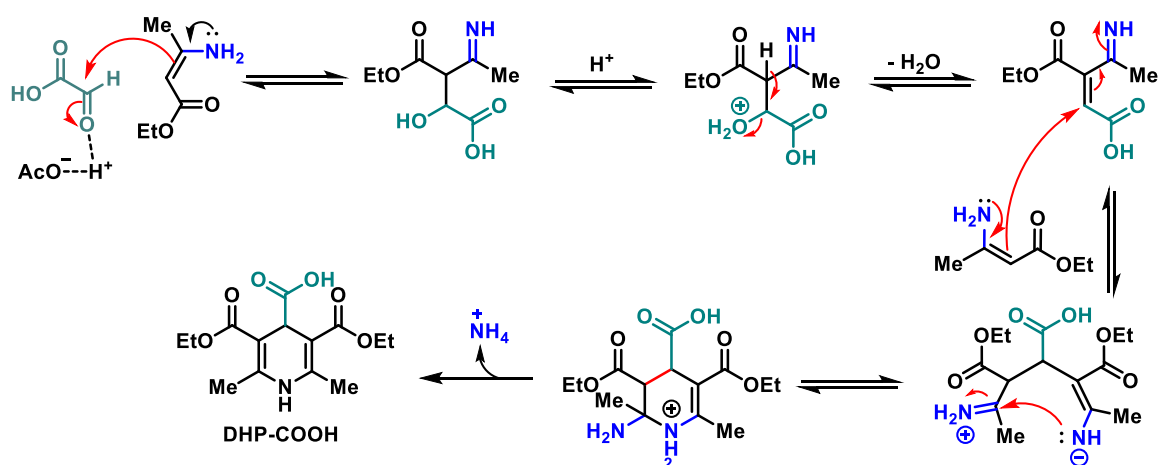


Figura 18: Os derivados de MBH foram preparados de acordo com o procedimento previamente descrito.

2.6.2.3) Síntese do ácido 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-4-carboxílico



Mecanismo



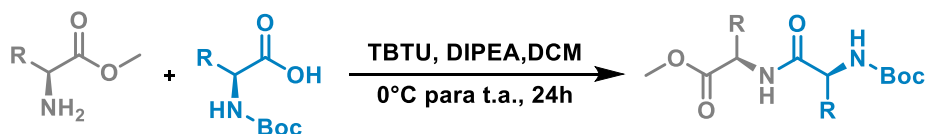
Esquema 45: Preparação do ácido 1,4-diidropiridina-4-carboxílico.

Uma solução de ácido glioxílico 50% em H₂O (1 equiv.) foi adicionada lentamente a uma solução de etil-3-aminocrotonato (2,0 equiv.) em ácido acético glacial (2,7 M) a 0 °C, contida em um frasco de fundo redondo com barra magnética de agitação, e imediatamente formou-se um precipitado amarelo. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, o sólido foi filtrado, lavado com ácido acético e água, e seco sob pressão reduzida, resultando no ácido 1,4-diidropiridina-4-carboxílico como um sólido amarelo pálido.¹³¹

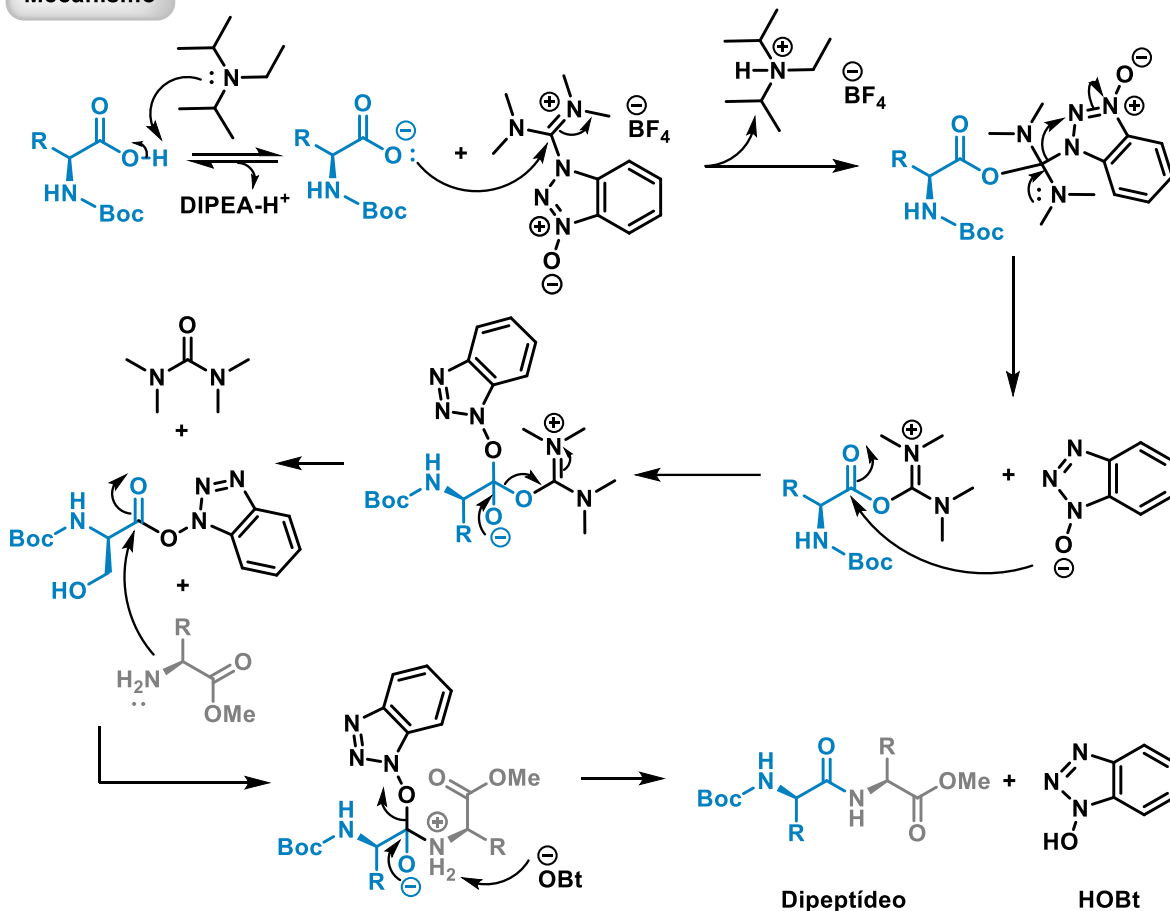
2.6.2.4) Procedimentos Gerais para Acoplamento de Dipeptídeos e Desproteção

Em um frasco de fundo redondo com barra magnética de agitação, foi adicionado o ácido carboxílico protegido (1,2 equiv.) e uma solução de diclorometano (0,5 M). O recipiente da reação foi então resfriado a 0 °C, e TBTU (1,5 equiv.) foi adicionado em uma única porção, seguido por DIPEA (3,5 equiv.), sendo a mistura agitada por 30 minutos. Subsequentemente, a amina correspondente (1 equiv.) foi adicionada à mistura reacional e agitada por 10 minutos; a mistura foi então aquecida até a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 24 horas. Finalmente, a reação foi particionada entre uma solução de HCl a 10% e DCM; a fase orgânica foi lavada com solução de HCl a 10% (2x), seguida por solução de bicarbonato de sódio (NaHCO₃, 2x), culminando com tratamento com solução salina (1x). Em seguida, a mistura foi seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada por evaporação rotativa e purificada por cromatografia em flash para obter o produto.¹⁵⁹

¹⁵⁹ Delgado, J. A. C.; Correia, J. T. M.; Pissinati, E. F.; Paixão, M. W., *Org. Lett.* 2021, 23, 5251-5255.

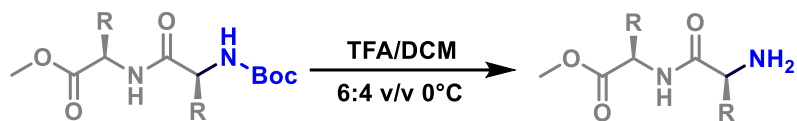


Mecanismo

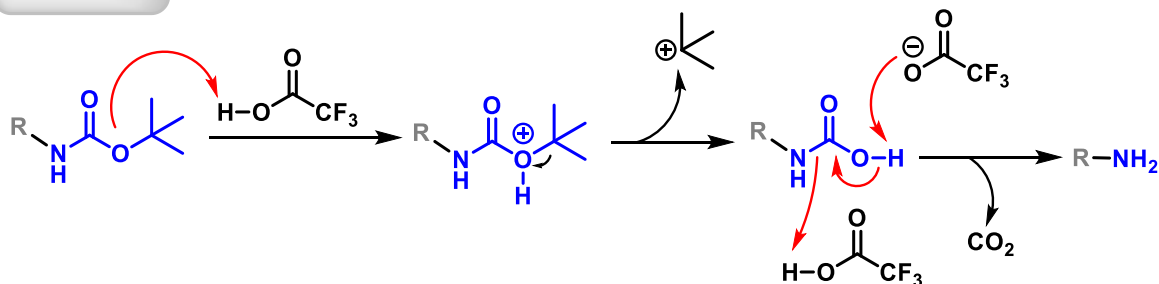


Esquema 46: Procedimento geral para acoplamento de aminoácidos.

O peptídeo protegido foi dissolvido em uma mistura de DCM/TFA 6:4 v/v (10 ml/g) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada e monitorada por cromatografia em camada delgada até o consumo do material de partida. Em seguida, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o TFA foi completamente removido por adições e evaporações repetitivas de mais DCM.¹⁵⁹



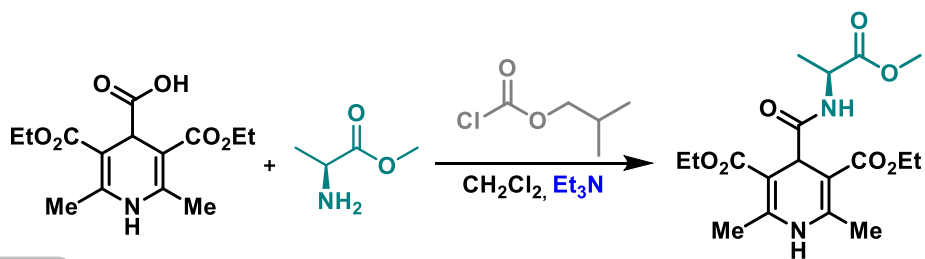
Mecanismo



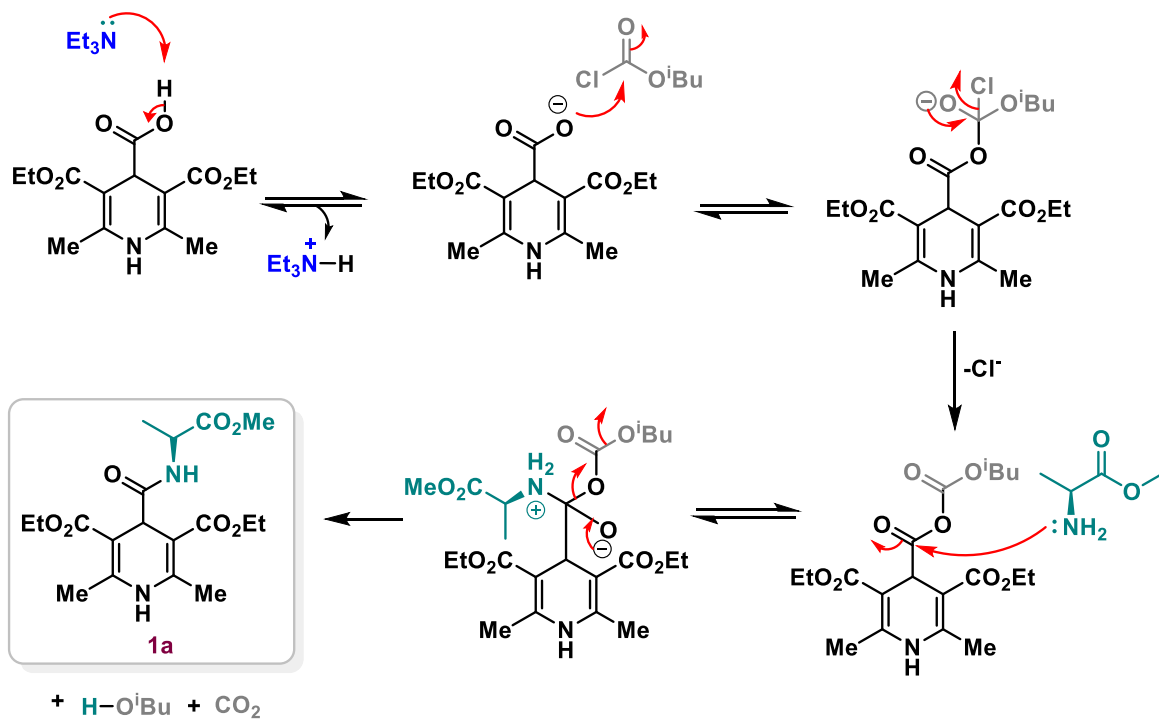
Esquema 47: Procedimento de desproteção de aminoácidos.

2.6.2.5) Síntese da 4-Carbamoil-Diidropiridinas

Em um frasco de fundo redondo de 50 mL sob atmosfera de N₂ foi adicionado ácido 1,4-diidropiridina-4-carboxílico (1,5 mmol) e uma solução de diclorometano (0,2 M). Após alguns minutos, foi adicionado Et₃N (1,1 equiv. ou 2,2 equiv. quando se utilizava o sal de hidrocloreto de amina). Em seguida, cloroformiato de isobutila (1,2 equiv.) foi adicionado lentamente a 0 °C, sendo a mistura agitada por 10 minutos e, adicionalmente, por mais 20 minutos à temperatura ambiente. Subsequentemente, a amina (1,5 equiv.) foi adicionada e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até sua conclusão, conforme analisado por TLC. A reação foi então lavada com NaHCO₃ e água. A seguir, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada por evaporação rotativa e purificada por cromatografia em flash (n-hexano/acetona 7:3) para obter a correspondente 4-carbamoil-1,4-diidropiridina.¹³¹



Mecanismo



Esquema 48: Preparação da 1,4-Dihidropiridina e o mecanismo reacional.

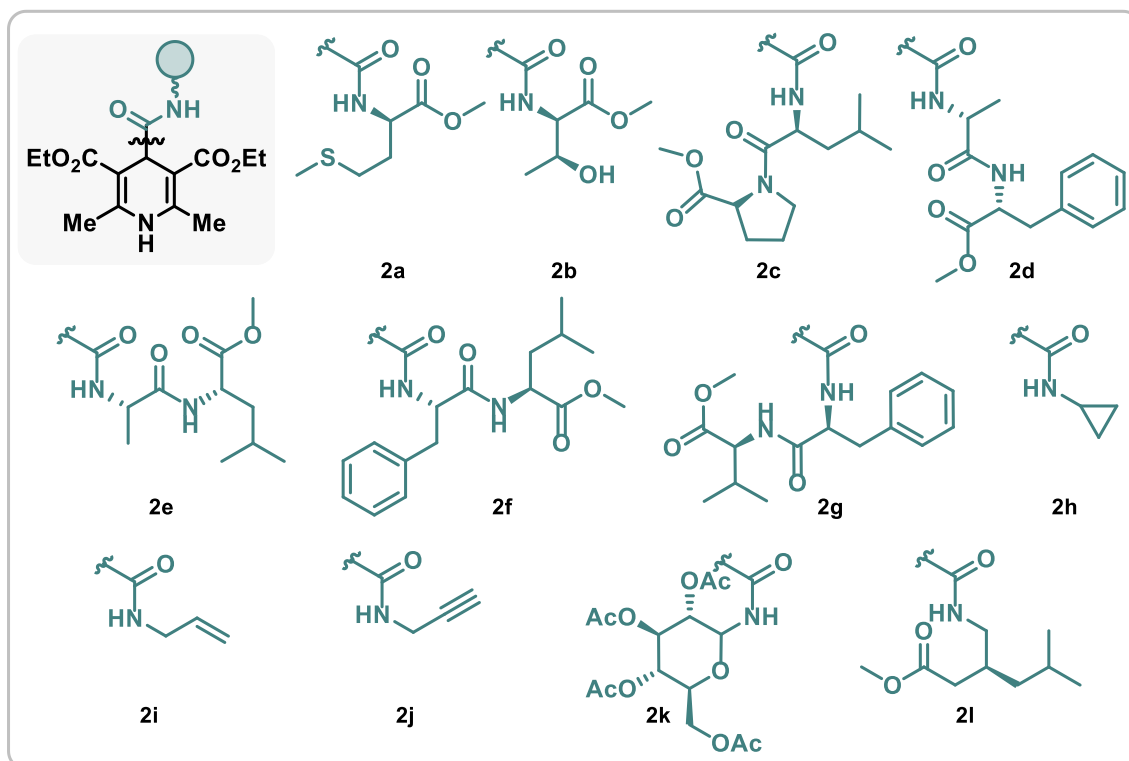
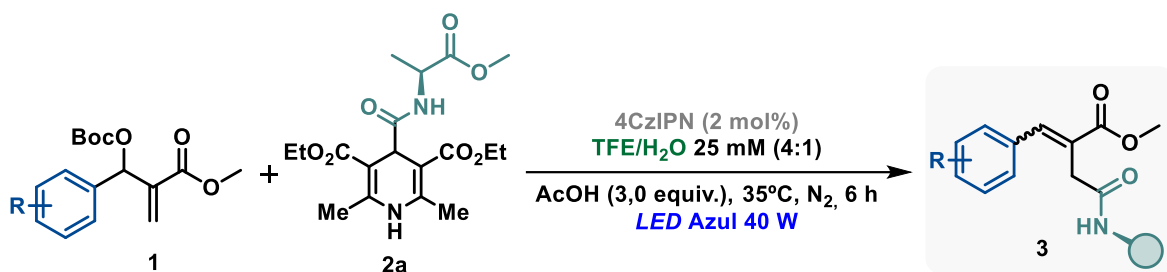


Figura 19: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.

2.6.3) Otimização da condição reacional

2.6.3.1) Procedimento geral



Esquema 49: Otimização das condições – reação geral.

Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato equipado com uma barra magnética de agitação foi carregado com 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (**2**, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), carbonato do aduto de MBH (**1**, 2,0 equiv.) e o fotocatalisador 4CzIPN (2 mol%). Foram adicionados o solvente 25 mM TFE/H₂O (4:1) e ácido acético (3 equiv.), e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi degaseificada três vezes por meio do procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação com uma lâmpada de LED azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35 °C) por 6 horas. Ao término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com 10 mL de acetato de etila e adicionado ao funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de flash usando uma mistura de solventes Hex/AcOEt (7:3).

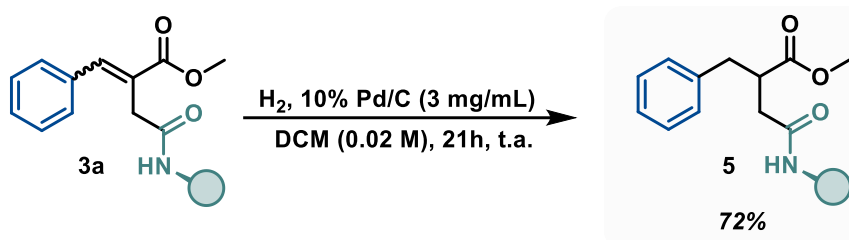
2.6.3.2) Tabela de otimização

Tabela 2: Otimização completa

Entrada	Desvio da Condição Inicial	Rendimento de 3a ^[a]
1	Nenhuma	98%
2	TFE ao invés de TFE/H ₂ O	87%
3	Acetona ao invés de TFE/H ₂ O	82%
4	MeCN ao invés de TFE/H ₂ O	80%
5	DMF ao invés de TFE/H ₂ O	73%
6	DCM ao invés de TFE/H ₂ O	97%
7	AcOEt ao invés de TFE/H ₂ O	90%
8 ^[b]	TFE ao invés de TFE/H ₂ O	90%
9 ^[b]	DCM ao invés de TFE/H ₂ O	87%
10	0,1 M TFE/H ₂ O	82%
11	Inversão de estequiometria	42%
12	1 mol% 4CzIPN ao invés de 2 mol% 4CzIPN	57%
13	3 mol% 4-CzIPN ao invés de 2 mol% 4CzIPN	55%
14	Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dttpy)PF ₆ ao invés de 4-CzIPN	73%
15	24 horas ao invés de 6 horas	60%
16	Sem AcOH	67%
17	TFA ao invés de AcOH	55%
18	Na ₂ CO ₃ ao invés de AcOH	54%
19	Sem Fotocatalisador	-----
20	Sem Luz	-----

[a] As reações foram realizadas utilizando DHP-Ala-OMe (1 equiv.), aduto de MBH (2 equiv.), AcOH (3 equiv.) e 4CzIPN (2 mol%) em 25 mM TFE/H₂O (4:1) a 35°C, sob irradiação de uma lâmpada LED azul de 40W por 6 horas; [b] 0,1 M.

2.6.4) Derivatização do produto MBH: Hidrogenação



Esquema 50: Hidrogenação

10% de Pd/C (3 mg/mL) foi adicionado a uma solução do produto correspondente **3a** (30,53 mg, 0,1 mmol) em DCM (5 mL), e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes via procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento, e a mistura resultante foi colocada sob atmosfera de H_2 utilizando balões contendo H_2 , mantida sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. Após 21 horas, a mistura foi filtrada através de Celite[®], e o solvente foi removido sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna utilizando Hex/AcOEt (7:3) para obter o produto correspondente **5** (19,24 mg, 0,063 mmol, rendimento de 72%).¹⁶⁰

¹⁶⁰ Soto, M.; Soengas, R. G.; Rodríguez-Solla, H., *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 5422-5431.

2.6.5) Procedimento para reação em escala ampliada

2.6.5.1) Procedimento geral

Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato de 50 mL equipado com uma barra magnética de agitação foi carregado com 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (1a, 1,31 mmol, 1,0 equiv.), carbonato do aduto de MBH (2a, 2,0 equiv.) e o fotocatalisador 4CzIPN (2 mol%). O solvente 25 mM TFE/H₂O (4:1) e ácido acético (3,0 equiv.) foram adicionados, e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi degaseificada 3 vezes por meio do procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação de quatro lâmpadas *LED* azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35°C) durante 6 horas. Ao término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com aproximadamente 40 mL de acetato de etila e adicionado a um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 30 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de flash utilizando Hex/AcOEt (7:3) para obter o produto correspondente 3a (315 mg, 1,03 mmol, rendimento de 79%).

2.6.5.2) Set-up experimental

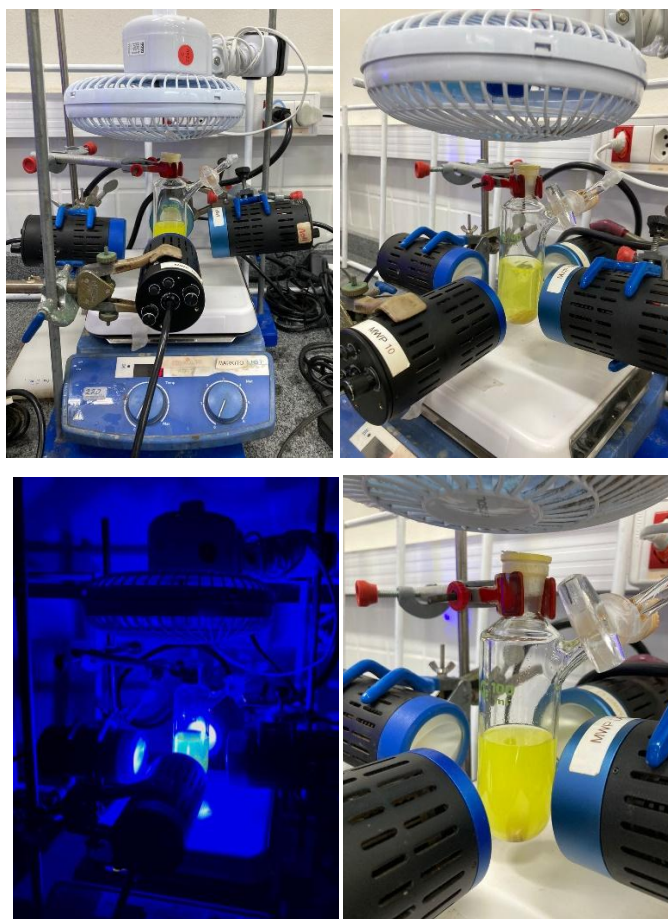


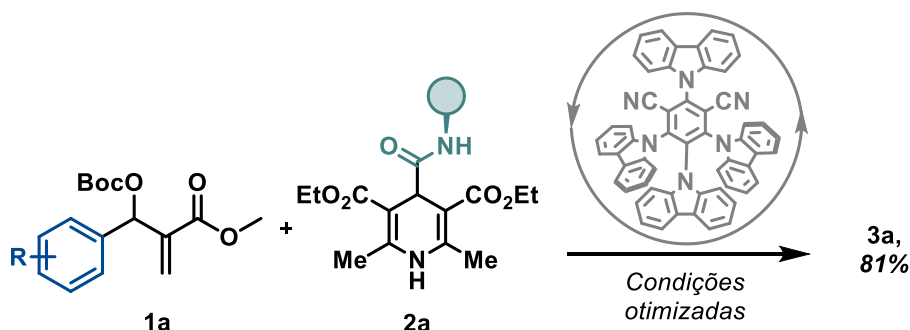
Figura 20: (a) Equipamento utilizado para a reação fotocatalítica; (b) Mistura reacional antes de ligar os LEDs azuis; (c) Mistura reacional com os LEDs azuis ligados; (d) Mistura reacional homogênea após o tempo especificado de reação.

A reação sob condições otimizadas foi realizada para estudar o desempenho do fotocatalisador. O fotocatalisador foi recuperado de uma reação em escala ampliada, e o teste de reutilização dos derivados de MBH resultou em um rendimento de 81% em comparação com os 98% obtidos na primeira reação. Os espectros de RMN (página 346) permitiram observar apenas uma diferença entre o mesmo composto orgânico em ambas as reações. Foi possível identificar três sinais na região aromática correspondentes ao substrato de MBH (6,35-5,58 (s, 3H)); apesar disso,

a estrutura não apresentou alterações, o rendimento foi ótimo e o produto foi obtido com sucesso.

Com base nisso, sugerimos que o fotocatalisador 4CzIPN apresenta excelente estabilidade após as reações fotocatalíticas e pode ser reutilizado em duas reações seguindo os parâmetros descritos. Além disso, os traços do substrato MBH não interferem na reação, pois fazem parte dos reagentes necessários para a formação do produto, diferentemente de um subproduto que poderia desencadear reações paralelas, dificultando sua separação, aumentando a formação de subprodutos e diminuindo o rendimento total da reação.

2.6.6) Reciclabilidade do organofotocatalisador 4CzIPN



Esquema 51: Reciclabilidade do organofotocatalisador.

Após a purificação da reação em escala ampliada, 2 mol% do organofotocatalisador 4CzIPN foram isolados e adicionados a um tubo de Schlenk de vidro borossilicato equipado com uma barra de agitação. Foi adicionado 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (2, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), carbonato do aduto de MBH (1, 2,0 equiv.). O solvente 25 mM TFE/H₂O (4:1) e ácido acético (3 equiv.) foram adicionados, e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes por meio do procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação de uma lâmpada LED azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35°C) durante 6 horas. Ao

término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com 10 mL de acetato de etila e adicionado ao funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de flash usando Hex/AcOEt (7:3), resultando no produto correspondente **3a** (rendimento de 81%).

2.6.7) Considerações Mecanísticas e isomerização

2.6.7.1) Análise dos diastereoisômeros

a) Monitoramento completo da reação

Seis tubos de Schlenk de vidro borossilicato, equipados com uma barra de agitação, foram carregados com 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (2, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), carbonato do aduto de MBH (1, 2,0 equiv.) e o fotocatalisador 4CzIPN (2 mol%). O solvente 25 mM TFE/H₂O (4:1) e ácido acético (3 equiv.) foram adicionados, e os tubos de Schlenk foram conectados a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes pelo procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação de uma lâmpada LED azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35°C). Cada tubo de Schlenk foi removido a cada hora até atingir 6 horas de reação. O solvente foi então removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com 10 mL de acetato de etila e adicionado a um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Após isso, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de flash usando uma mistura de solventes Hex/AcOEt (7:3).

b) Isomerização de *E*-3a e *Z*-3a

Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato, equipado com uma barra de agitação, foi carregado com 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (2, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), produto do aduto MBH (*E*-3a ou *Z*-3a, 2,0 equiv.) e o fotocatalisador 4CzIPN (2 mol%). O solvente 25 mM TFE/H₂O (4:1) e ácido acético (3 equiv.) foram adicionados, e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes pelo procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação de uma lâmpada LED azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35°C). O tubo de Schlenk foi removido nos tempos de 1, 3, 6 e 24 horas, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com 10 mL de acetato de etila e adicionado a um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de flash utilizando uma mistura de solventes Hex/AcOEt (7:3).

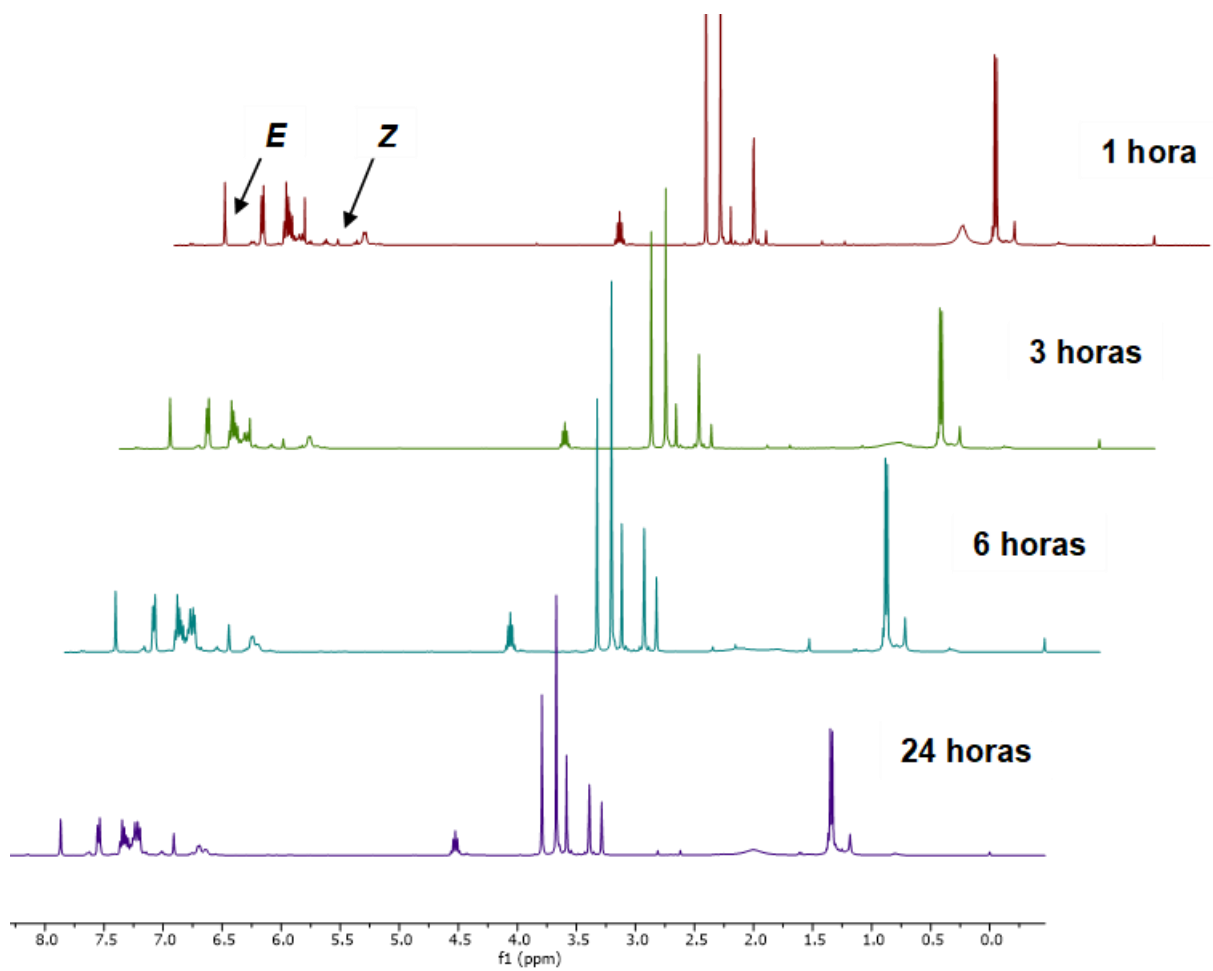


Figura 21: Estudo de fotoisomerização $E \rightarrow Z$

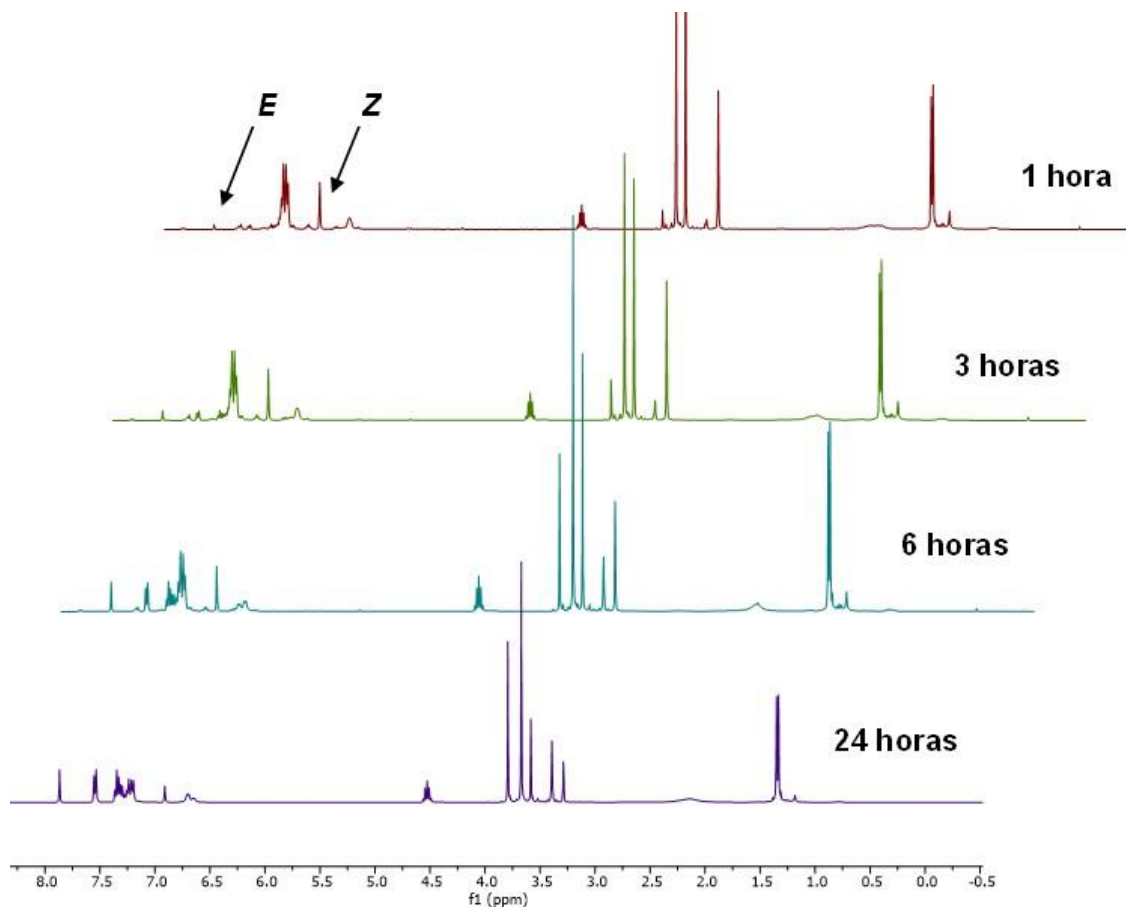


Figura 22: Estudo de fotoisomerização $Z \rightarrow E$

A conversão foi calculada conforme a equação abaixo:

$$\text{Convers\~{a}o (\%)} = \frac{\text{integral (produto)}}{\text{integral (material de partida)} + \text{integral (produto)}} \times 100\%$$

c) Empregando fotocatalisadores de irídio

Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato, equipado com uma barra magnética, foi carregado com 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (2, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), produto aduto de MBH (**E-3a** ou **Z-3a**, 2,0 equiv.) e o fotocatalisador de irídio ($\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ ou $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (2 mol %). O solvente TFE/ H_2O 25 mM (4:1) e ácido acético (3,0 equiv.) foram adicionados, e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes via procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação de uma lâmpada LED azul de 40 W Kessil PR160L (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35°C). O tubo de Schlenk foi retirado após 6 e 24 horas, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com 10 mL de acetato de etila e adicionado a um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna rápida, utilizando uma mistura de solventes Hex/AcOEt (7:3).

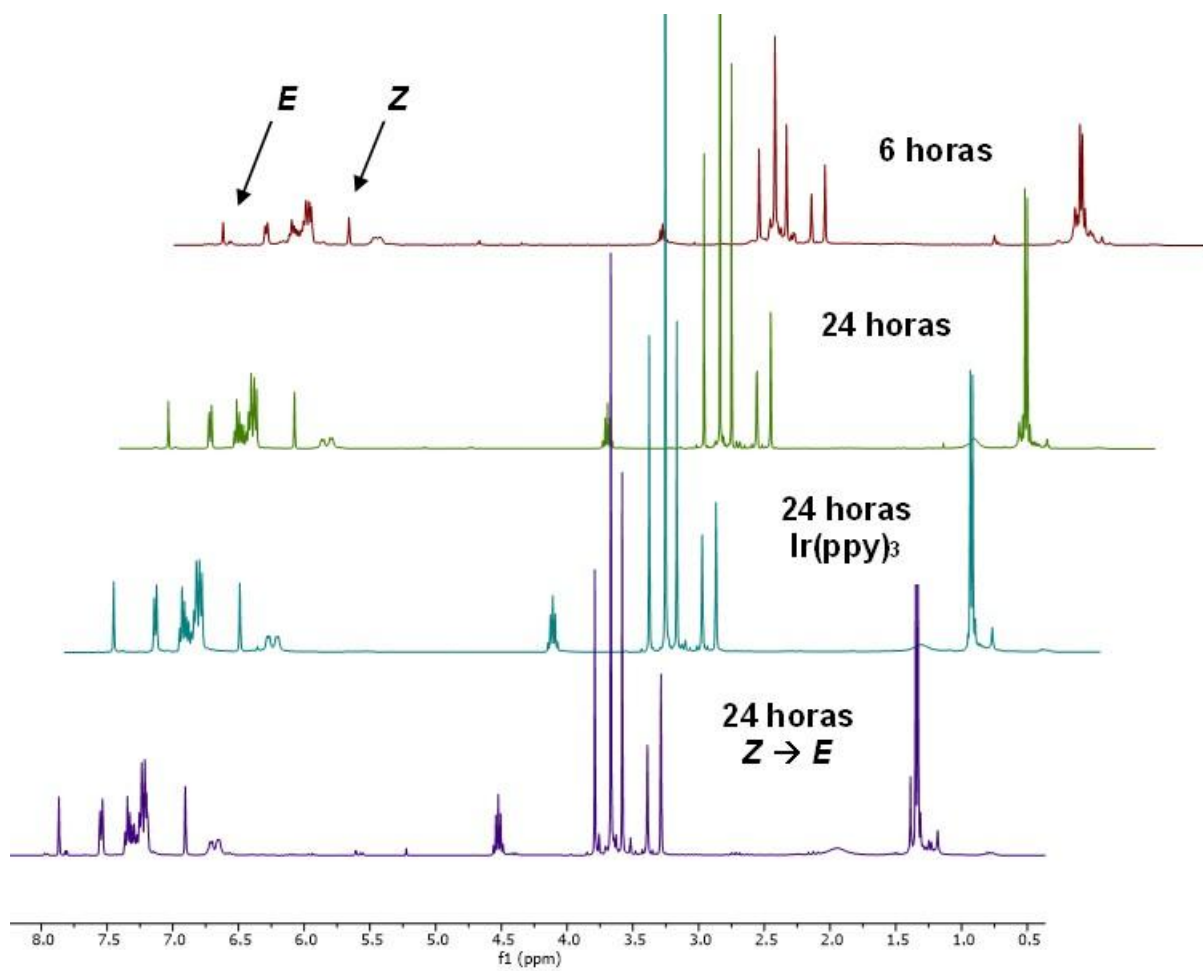


Figura 23: Estudo de fotoisomerização utilizando fotocatalisadores de irídio.

d) Voltametria cíclica

A medição eletroquímica por voltametria cíclica foi realizada utilizando um sistema convencional de três eletrodos, com uma placa de platina como eletrodo auxiliar; o eletrodo pseudo-referência foi um fio de prata e o eletrodo de carbono vítreo (GCE) foi utilizado como eletrodo de trabalho. Uma solução de Bu_4NPF_6 ($0,10 \text{ mol.L}^{-1}$) em MeCN desgaseificado foi utilizada como eletrólito, com ferroceno como referência interna ($E^{\circ}_{1/2} = +0,40 \text{ V}$) e os produtos **E** e **Z** ($0,10 \text{ mmol.L}^{-1}$). A varredura de potencial foi realizada de $-2,0$ a $+2,0 \text{ V}$, com uma velocidade de varredura de 50 mV.s^{-1} . Três ciclos foram obtidos durante a varredura de potencial para garantir a precisão da medição.

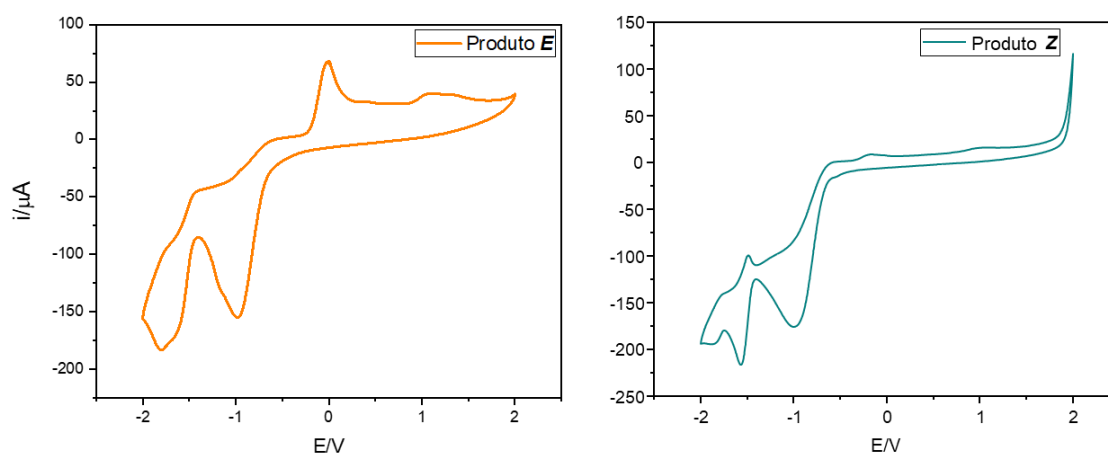


Figura 24: Voltamograma cíclico de diastereoisômeros **E** ($E_{\text{red}} = -1.80 \text{ V}$) e **Z** ($E_{\text{red}} = -1.57 \text{ V}$).

e) Espectro UV-vis

Os espectros de absorção eletrônica na região UV-Vis foram obtidos utilizando um espectrofotômetro Agilent 8453. Uma cubeta de quartzo com caminho óptico de 10,0 mm e capacidade volumétrica de 3,5 mL foi utilizada para a medição de absorbância. A solução dos produtos **E** e **Z** foi preparada a uma concentração de 0,5 μM em MeCN desgaseificado.

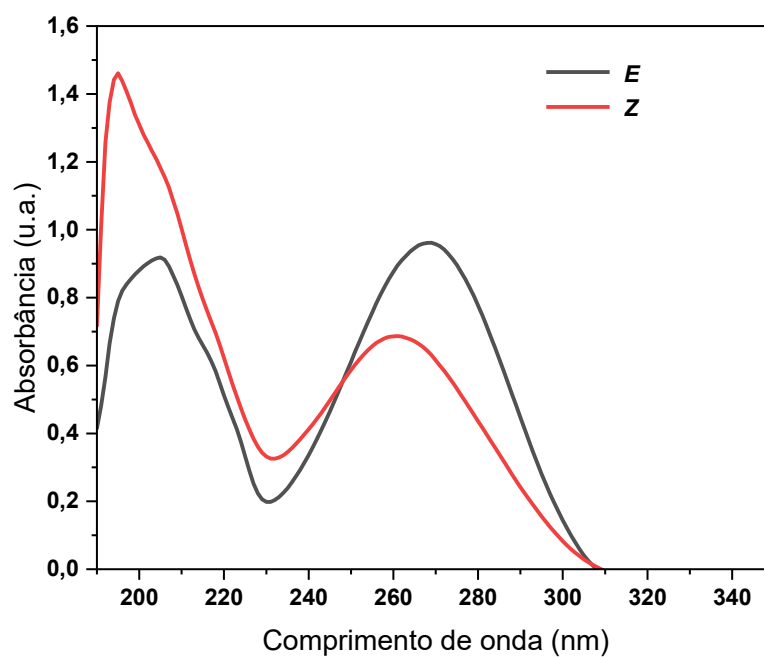


Figura 25: Espectro de absorção dos isômeros **E** e **Z**.

f) Monitoramento completo do composto 3o

Seis tubos de Schlenk de vidro borossilicato, equipados com uma barra magnética, foram carregados com 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (**2a**, 0,2 mmol, 1,0 equiv.), carbonato alifático de MBH (**1o**, 2,0 equiv.) e o fotocatalisador 4CzIPN (2 mol %). O solvente TFE/H₂O 25 mM (4:1) e ácido acético (3 equiv.) foram adicionados, e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes via procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação de uma lâmpada LED azul de 40 W Kessil PR160L (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35°C). Cada tubo de Schlenk foi retirado a cada hora, até atingir 6 horas de reação, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com 10 mL de acetato de etila e adicionado a um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna rápida, utilizando uma mistura de solventes Hex/AcOEt (7:3).

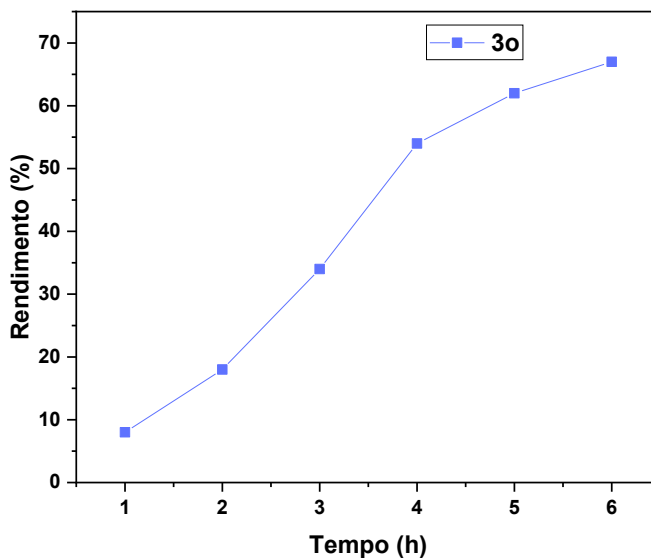
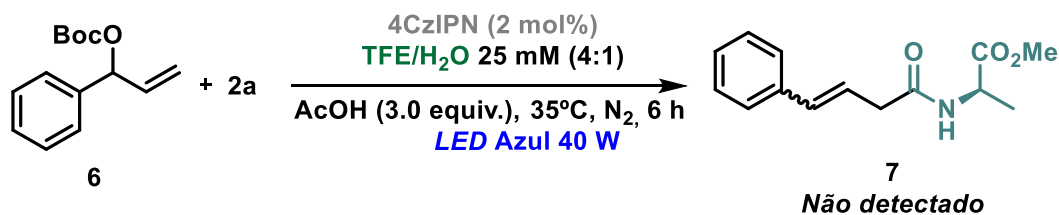


Figura 26: Monitoramento completo do composto 3o.

2.6.7.2) Modelo de reação

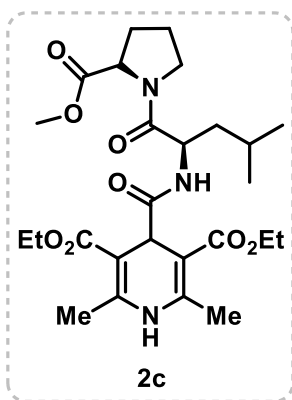


Esquema 52: Modelo de reação.

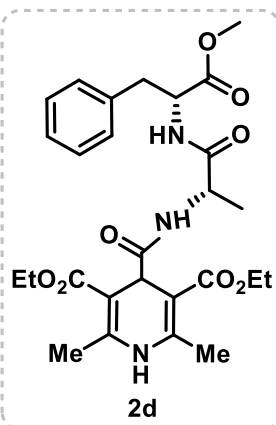
Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato, equipado com uma barra magnética, foi carregado com 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (**2a**, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), aduto de MBH carbonato tert-butil (1-fenilalil) (**6**, 2,0 equiv.) e o fotocatalisador 4CzIPN (2 mol %). O solvente TFE/H₂O 25 mM (4:1) e ácido acético (3 equiv.) foram adicionados, e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes via procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação de uma lâmpada LED azul de 40 W Kessil PR160L (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35°C), por 6 horas. Após a conclusão, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com 10 mL de acetato de etila e adicionado a um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo.

2.6.8) Dados espectroscópicos dos compostos

2.6.8.1) Materiais de partida – Derivados peptídicos de 1,4-diidropiridinas

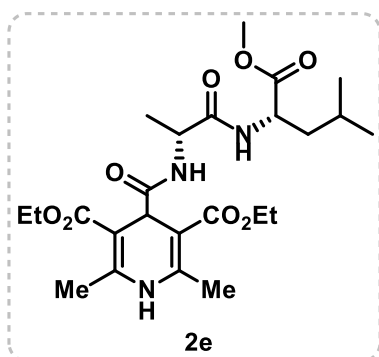


Diethyl 4-(((S)-1-(((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2c) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral para a síntese de peptídeos e 1,4-diidropiridinas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou no produto desejado em 45%, obtido como um sólido amarelo claro. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** 7.42 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.65 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 4H), 3.70 – 3.61 (m, 4H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H), 2.02 – 1.85 (m, 4H), 1.57 (dq, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 1.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.9, 172.5, 171.0, 167.5, 167.4, 147.4, 147.1, 98.3, 97.9, 60.2, 60.0, 58.6, 52.2, 49.0, 46.7, 41.9, 41.6, 29.0, 24.8, 24.5, 23.4, 22.0, 19.0, 19.0, 14.5, 14.3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₂₆H₃₉N₃O₈ [M+H]⁺ 522.2810, encontrado 522.2808.



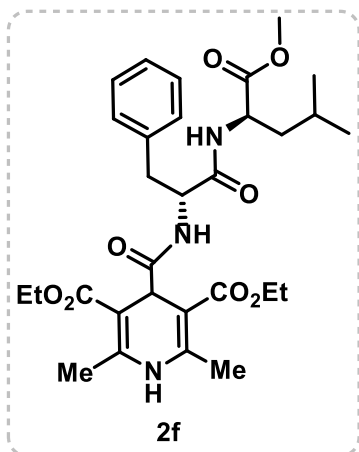
Diethyl 4-(((S)-1-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2d) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral para a síntese de peptídeos e 1,4-diidropiridinas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou no produto desejado em 54%, obtido como um sólido amarelo claro. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.34 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H),

4.46 (s, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.13 (dd, $J = 13.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 14.6$ Hz, 6H), 1.28 – 1.21 (m, 9H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ 174.8, 172.0, 171.6, 168.7, 167.6, 147.8, 147.8, 136.1, 129.2, 129.2, 128.4, 126.9, 97.6, 97.5, 60.3, 60.0, 53.1, 52.0, 49.2, 42.8, 37.9, 18.9, 18.7, 18.1, 14.4, 14.3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530.2502, encontrado 530.2565.



Dietil 4-(((S)-1-(((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoi)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2e) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral para a síntese de peptídeos e 1,4-diidropiridinas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou no produto desejado em 41%, obtido como um

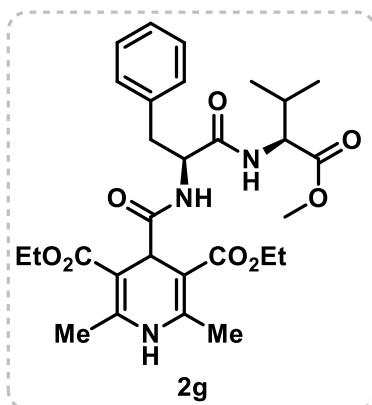
sólido amarelo claro. **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.66 (s, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 5H), 6.86 (dd, $J = 12.4, 8.3$ Hz, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 1H), 4.60 – 4.44 (m, 2H), 4.24 – 4.03 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 14.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 14.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 3H), 1.27 (dt, $J = 9.1, 7.1$ Hz, 6H), 0.97 – 0.88 (m, 3H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ 173.8, 172.5, 171.0, 167.4, 167.3, 147.2, 146.9, 98.3, 98.0, 60.2, 60.0, 58.6, 52.2, 48.9, 46.7, 41.9, 41.5, 28.9, 24.8, 24.5, 23.3, 21.9, 19.1, 19.0, 14.4, 14.3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.2653, encontrado 496.2655.



Dietil 4-(((S)-1-(((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2f) foi sintetizado de

acordo com o procedimento geral para a síntese de peptídeos e 1,4-diidropiridinas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou no produto desejado em 59%, obtido como um sólido amarelo claro. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.66 (s, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 5H), 6.86 (dd, *J* = 12.4, 8.3 Hz, 1H), 4.74 (td, *J* = 7.9, 5.2

Hz, 1H), 4.61 – 4.44 (m, 2H), 4.24 – 4.03 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (dd, *J* = 14.2, 5.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 3H), 1.27 (dt, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 6H), 0.97 – 0.88 (m, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 174.7, 172.9, 170.8, 168.2, 167.6, 147.2, 147.1, 136.8, 129.2, 128.4, 126.7, 98.2, 97.6, 60.3, 60.1, 54.1, 52.0, 50.8, 42.6, 40.9, 37.2, 24.6, 22.8, 21.8, 19.1, 19.1, 14.4, 14.3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₃₀H₄₁N₃O₈ [M+H]⁺ 572.2966, encontrado 572.2945.



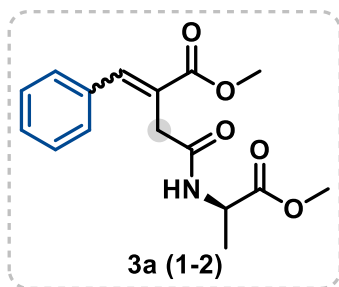
Diethyl 4-(((R)-1-(((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2g) foi sintetizado de

acordo com o procedimento geral para a síntese de peptídeos e 1,4-diidropiridinas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou no produto desejado em 49%, obtido como um sólido amarelo claro. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.52 (s,

1H), 7.28 – 7.15 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 4H), 3.68 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 6H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 174.9, 171.9, 170.8, 167.7, 167.6, 147.3, 147.0, 136.8, 129.0, 128.5, 126.7, 98.1, 97.4, 60.2,

60.2, 57.4, 54.7, 52.0, 42.1, 37.6, 30.9, 19.1, 18.9, 18.8, 17.8, 14.4, 14.3. HRMS (ESI) reportado na literatura.

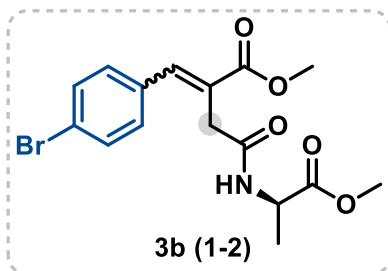
2.6.8.2) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de derivados de MBH



Metil (R)-2-benzilideno-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3a) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3a1** (45%; 13,71 mg) como um sólido branco, e **(Z)-3a2** (53%;

16,08 mg) como um óleo amarelo claro, que precipitou como um sólido amarelo claro.

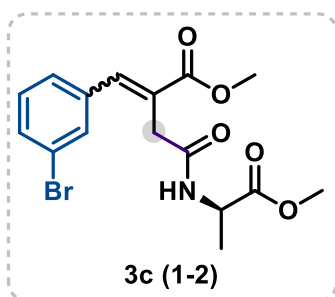
(E)-3a1: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.68 – 4.49 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 170.1, 169.1, 143.6, 134.9, 130.1, 129.8, 129.1, 125.8, 77.8, 77.5, 77.2, 52.9, 52.9, 48.6, 36.1, 18.7. **(Z)-3a2:** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.18 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 169.7, 169.6, 140.3, 135.9, 128.9, 128.9, 128.5, 127.0, 52.9, 52.4, 48.6, 43.3, 18.8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 328.1160, encontrado 328.1172.



Metil (R)-2-(4-bromobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3b) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3b1** (36%; 13,83 mg)

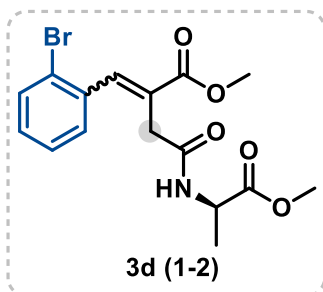
como um sólido amarelo, e **(Z)-3b2** (54%; 20,89 mg) como um sólido amarelo. **(E)-3b1:**

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (s, *J* = 1.7 Hz, 4H), 6.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 3.86 (s, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.74 (s, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.40 (s, *J* = 2.2 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.3, 169.5, 168.4, 141.9, 133.4, 131.9, 131.3, 126.0, 123.8, 52.6, 52.5, 48.3, 35.6, 18.3. **(Z)-3b2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.4, 169.1, 168.6, 138.9, 134.4, 131.8, 131.5, 131.3, 130.2, 127.3, 122.6, 52.5, 52.05, 48.2, 42.8, 27.7, 27.6, 18.4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₆H₁₈BrNO₅ [M+H]⁺ 384.0446, encontrado 384.0442.



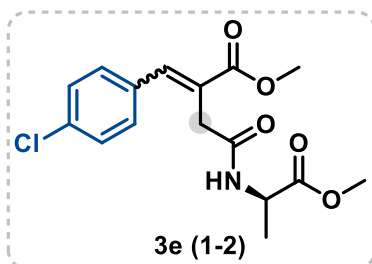
Metil (R)-2-(3-bromobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3c) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3c1** (40%; 15,15 mg) como um sólido amarelo, e **(Z)-3c2** (45%; 17,28 mg) como um sólido amarelo.

(E)-3c1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.28 (t, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.3, 169.4, 168.3, 141.4, 136.6, 132.4, 132.2, 130.2, 128.1, 126.8, 122.6, 52.6, 52.5, 48.25, 35.6, 18.4. **(Z)-3c2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 1.41 (d, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.4, 169.0, 168.6, 138.2, 137.6, 131.3, 131.3, 129.6, 128.1, 127.1, 122.1, 52.6, 52.1, 48.2, 42.7, 18.4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₆H₁₈BrNO₅ [M+H]⁺ 384.0446, encontrado 384.0450.



Metil (R)-2-(2-bromobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3d) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3d1** (40%; 15,32 mg) como um sólido branco, e **(Z)-3d2** (41%; 15,71

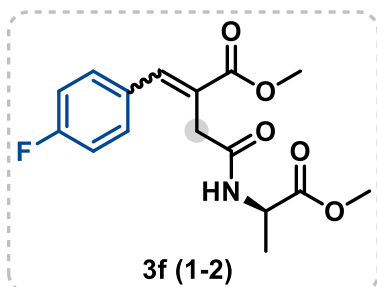
mg) como um sólido branco. **(E)-3d1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.96 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.41 – 3.25 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.7, 169.9, 168.4, 142.7, 135.4, 133.1, 131.6, 130.9, 128.1, 127.7, 124.6, 53.1, 52.9, 48.7, 36.1, 18.8. **(Z)-3d2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.55 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.2, 168.9, 167.7, 140.4, 136.2, 132.2, 129.8, 129.5, 128.4, 126.8, 122.7, 52.4, 51.9, 48.1, 42.1, 29.6, 18.4. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₆H₁₈BrNO₅ [M+H]⁺ 384.0446, encontrado 384.0447.



Metil (R)-2-(4-clorobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3e) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3e1** (38%; 12,99 mg)

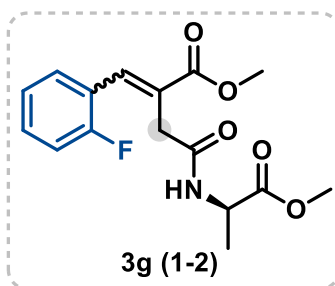
como um sólido branco, e **(Z)-3e2** (47%; 16,01 mg) como um sólido branco. **(E)-3e1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.62 – 4.53 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.3, 169.5, 141.9, 135.5, 132.9, 131.1, 128.9, 125.9, 52.6, 52.5, 48.3, 35.6, 18.3. **(Z)-3e2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 7.2 Hz,

1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 169.3, 168.7, 138.9, 134.3, 133.9, 129.9, 128.3, 127.2, 52.6, 52.0, 48.2, 42.7, 18.4. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.0952, encontrado 340.0952.



Metil (R)-2-(4-fluorobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3f) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, (**E**)-**3f1** (32%; 10,06 mg) como um

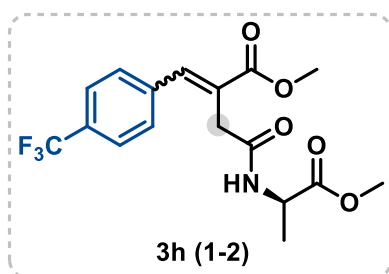
sólido branco, e (**Z**)-**3f2** (49%; 15,73 mg) como um sólido branco. (**E**)-**3f1**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 169.7, 168.7, 142.1, 131.9, 131.9, 125.1, 115.9, 115.7, 52.6, 52.5, 48.3, 35.6, 18.3. (**Z**)-**3f2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.20 (m, 3H), 6.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.64 – 4.49 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 169.2, 168.8, 139.1, 131.5, 130.6, 130.5, 126.5, 115.3, 115.0, 52.5, 52.0, 48.2, 42.8, 18.4. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1247, encontrado 324.1243.



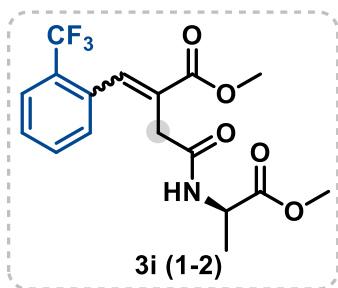
Metil (R)-2-(2-fluorobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3g) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, (**E**)-**3g1** (40%; 12,78 mg) como um sólido

amarelo, e (**Z**)-**3g2** (47%; 15,11 mg) como um sólido amarelo. (**E**)-**3g1**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H),

7.08 (t, 1H), 6.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 169.5, 168.2, 161.8, 159.4, 135.8, 135.7, 131.3, 131.2, 131.0, 127.5, 124.4, 124.4, 122.6, 122.5, 115.5, 115.3, 77.4, 77.1, 76.7, 52.6, 52.5, 48.3, 35.9, 29.7, 18.3. **(Z)-3g2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.60 (q, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 169.2, 168.3, 161.1, 158.6, 133.3, 130.2, 130.2, 130.1, 129.1, 123.7, 123.7, 123.6, 115.5, 115.2, 77.4, 77.1, 76.7, 52.5, 52.0, 48.2, 42.6, 29.7, 18.4. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.1247, encontrado 324.1253.

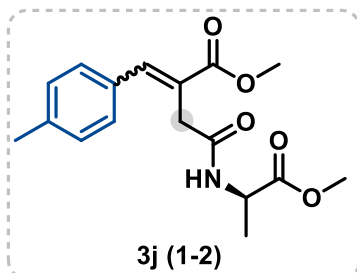


Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-2-(4-(trifluorometil)benzilideno)butanoato (3h) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3h1** (38%; 14,14 mg) como um sólido branco, e **(Z)-3h2** (45%; 16,70 mg) como um sólido branco. **(E)-3h1**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (d, 2H), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 169.3, 168.2, 141.4, 138.0, 129.9, 127.6, 125.6, 125.5, 52.7, 52.5, 48.3, 35.6, 18.3. **(Z)-3h2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 169.0, 168.3, 139.2, 138.5, 128.7, 125.0, 125.0, 52.6, 52.1, 48.2, 42.6, 18.4. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1215, encontrado 374.1221.



Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-2-(2-(trifluorometil)benzilideno)butanoato (3i) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3i1** (39%; 14,50 mg) como um óleo

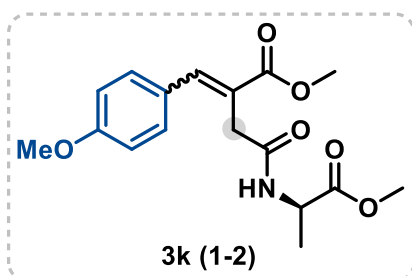
amarelo, e **(Z)-3i2** (29%; 10,86 mg) como um óleo amarelo. **(E)-3i1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.3, 169.4, 167.7, 139.6, 133.1, 132.1, 131.1, 128.8, 128.5, 125.9, 77.4, 77.0, 76.7, 52.6, 52.5, 48.3, 35.7, 29.7, 18.3. **(Z)-3i2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.25 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (td, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 1.40 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.2, 168.9, 167.3, 138.4, 135.3, 131.3, 129.7, 129.5, 127.9, 125.6, 125.5, 125.4, 52.4, 51.8, 48.2, 48.0, 29.70, 18.2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₇H₁₈F₃NO₅ [M+Na]⁺ 396.1034, encontrado 396.1021.



Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-metilbenzilideno)-4-oxobutanoato (3j) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3j1** (36%; 11,58 mg) como um óleo

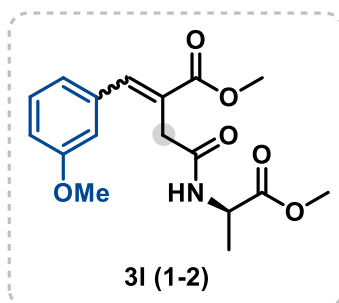
amarelo-alaranjado, e **(Z)-3j2** (48%; 15,49 mg) como um sólido amarelo-alaranjado. **(E)-3j1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.8, 170.3, 169.3, 143.8, 140.2, 132.1, 130.3, 129.8, 124.8, 52.9, 48.6, 36.2, 21.9, 18.7. **(Z)-3j2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H),

6.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 169.9, 169.8, 140.5, 139.0, 129.3, 129.0, 126.0, 52.9, 52.4, 48.6, 43.4, 21.8, 18.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.1498, encontrado 320.1500.



Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-metoxibenzilideno)-4-oxobutanoato (3k) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, (E)-3k1 (38%; 12,78 mg)

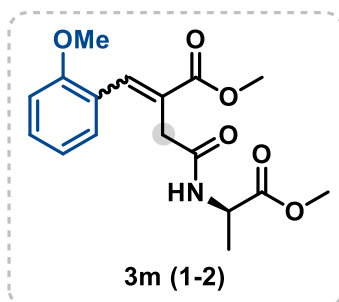
como um óleo amarelo, e (Z)-3k2 (36%; 11,90 mg) como um óleo amarelo. (E)-3k1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 169.8, 168.9, 160.5, 142.8, 131.6, 126.8, 122.7, 113.9, 77.2, 76.8, 76.5, 55.1, 52.3, 48.0, 35.6, 29.5, 18.1. (Z)-3k2: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 3.81 (s, $J = 1.4$ Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 169.5, 169.2, 159.8, 140.0, 130.4, 127.6, 124.2, 113.4, 55.2, 55.1, 52.4, 51.8, 48.1, 43.0, 18.3. HRMS (ESI): m/z calculado para For $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1447, encontrado 336.1457.



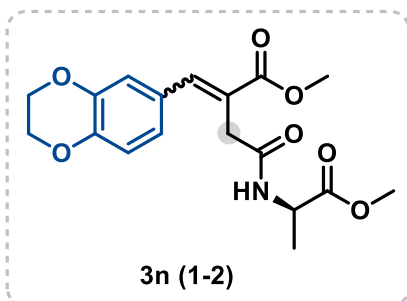
Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-metoxibenzilideno)-4-oxobutanoato (3l) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, (E)-3l1 (30%; 9,98 mg) como óleo amarelo,

e (Z)-3l2 (42%; 13,96 mg) como óleo amarelo. (E)-3l1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95

(dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 4.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 170.1, 169.1, 160.1, 143.6, 136.2, 130.0, 125.9, 122.6, 116.2, 114.8, 55.9, 52.9, 52.8, 48.6, 36.2, 18.7. **(Z)-3I2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.22 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 1.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 169.0, 169.0, 159.1, 139.2, 136.5, 128.9, 126.7, 120.7, 114.0, 113.5, 55.0, 52.3, 51.8, 48.0, 42.6, 18.2. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1447, encontrado 336.1440.

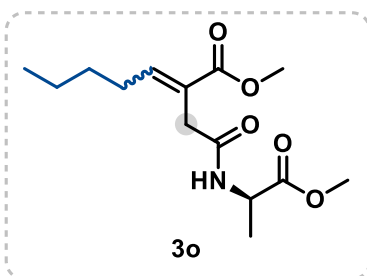


Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-metoxibenzilideno)-4-oxobutanoato (3m) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3m1** (23%; 7,84 mg) como óleo amarelo, e **(Z)-3m2** (40%; 13,14 mg) como óleo amarelo. **(E)-3m1**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.59 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 170.4, 169.0, 139.7, 131.3, 131.0, 126.0, 124.0, 121.1, 110.8, 55.9, 52.8, 48.6, 36.4, 30.2, 18.8. **(Z)-3m2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 1.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 170.1, 169.5, 157.2, 137.2, 130.4, 130.2, 127.4, 120.6, 110.8, 55.8, 52.9, 52.2, 48.6, 43.3, 30.1, 18.9. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para For $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1447, encontrado 336.1446.



Metil (R)-2-((2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-il)metileno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3n) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de

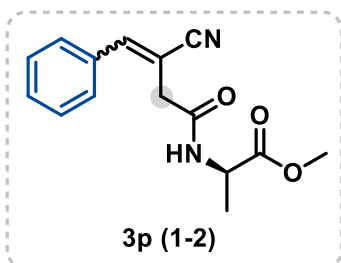
diastereoisômeros, **(E)-3n1** (38%; 13,80 mg) como um sólido amarelo-alaranjado, e **(Z)-3n2** (39%; 14,22 mg) como um sólido amarelo-alaranjado. **(E)-3n1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.80 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.4, 169.8, 169.0, 144.9, 143.5, 142.8, 127.9, 123.8, 123.6, 119.0, 117.5, 77.4, 77.1, 76.7, 64.6, 64.2, 52.5, 52.4, 48.2, 35.7, 18.3. **(Z)-3n2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.86 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 6.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.4, 169.5, 169.3, 144.1, 143.1, 139.4, 128.6, 124.8, 122.6, 117.7, 116.9, 77.4, 77.1, 76.7, 64.5, 64.2, 52.4, 52.0, 48.1, 43.0, 18.3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para For C₁₈H₂₁NO₇ [M+H]⁺ 364.1396, encontrado 364.1386.



Metil (R)-2-(2-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)hept-2-enoato (3o) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou no composto alvo com um rendimento de 67% (19,24 mg) como um óleo amarelo. A razão diastereomérica

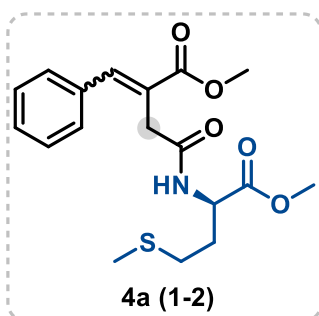
(dr) foi superior a 20:1, com base no ¹H NMR do isolado. **(E)-3o: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.28 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.4, 169.5, 168.1, 147.6, 125.5, 77.4, 77.1, 76.7, 52.4, 52.2, 48.1, 34.9, 30.6, 28.8, 22.4, 18.3,

13.9. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₄H₂₃NO₅ [M+H]⁺ 286.1654, encontrado 286.1647.



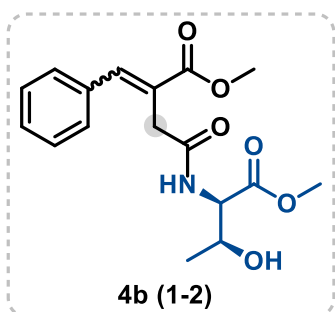
Metil (3-ciano-4-fenilbut-3-enoil)-L-alaninato (3p) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-3p1** (29%; 7,80 mg) como um sólido branco, e **(Z)-3p2** (56%; 15,15 mg) como um óleo amarelo. **(E)-3p1:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 5H), 6.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.36 (q, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 167.4, 148.5, 133.5, 130.5, 129.5, 129.3, 120.21, 108.29, 53.11, 48.96, 37.82, 18.79. **(Z)-3p2:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 166.2, 146.4, 132.0, 129.7, 127.9, 127.9, 117.2, 102.7, 76.3, 76.0, 75.7, 51.7, 47.4, 41.8, 17.4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₅H₁₆N₂O₃ [M+H]⁺ 373.1239, encontrado 373.1242.

2.6.8.3) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de derivados de DHP

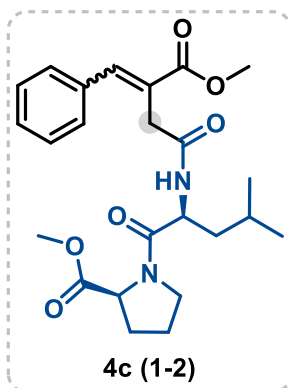


Metil 2-benzilideno-4-((1-metoxi-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (4a) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4a1** (31%; 11,30 mg) como um óleo amarelo, e **(Z)-4a2** (39%; 14,45 mg) como um óleo amarelo. **(E)-4a1:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 3.86

(s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 170.1, 168.8, 143.5, 134.6, 129.8, 129.7, 129.5, 128.8, 125.5, 77.5, 77.2, 76.8, 52.7, 52.7, 51.8, 35.9, 31.8, 30.0, 15.6. **(Z)-4a2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.18 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.65 (td, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 170.1, 169.6, 140.6, 135.8, 128.9, 128.6, 126.9, 77.8, 77.5, 77.2, 63.2, 53.0, 52.4, 52.1, 43.4, 43.3, 32.0, 30.3, 15.9. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.1375, encontrado 366.1362.



Metil-2-benzilideno-4-((3-hidroxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (4b) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4b1** (41%; 13,77 mg) como um óleo amarelo, e **(Z)-4b2** (33%; 11,11 mg) como um óleo amarelo. **(E)-4b1**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39 (dtd, $J = 11.8, 6.4, 1.9$ Hz, 3H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.35 (dq, $J = 6.5, 4.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 3H), 1.21 (dd, $J = 6.4, 1.9$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 170.7, 168.5, 143.3, 134.5, 129.6, 129.3, 128.6, 125.5, 68.1, 57.3, 52.58, 52.53, 35.6, 19.9. **(Z)-4b2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.26 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 170.0, 168.9, 140.0, 135.2, 128.3, 128.2, 127.9, 126.4, 67.9, 57.1, 52.4, 51.8, 42.7, 19.7. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1447, encontrado 336.1434.

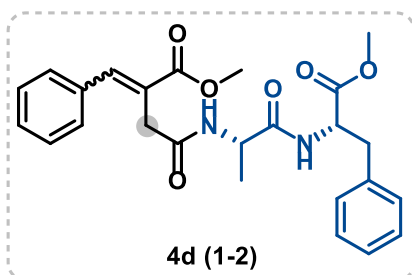


Metil (3-(metoxicarbonil)-4-fenilbut-3-enoil)-L-leucil-L-prolinato (4c) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral

sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, (*E*)-4c1 (32%; 14,34 mg) como um óleo amarelo, e (*Z*)-4c2 (40%; 17,53 mg) como um óleo amarelo.

(E)-4c1: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J =$

7.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 4H), 1.69 (m, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 171.2, 169.9, 168.3, 143.0, 134.7, 129.6, 129.2, 128.6, 125.8, 58.7, 52.4, 52.3, 49.1, 46.8, 41.9, 35.6, 29.0, 24.9, 24.6, 23.4, 21.9. **(Z)-4c2:** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.17 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.76 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 1.95 (m, $J = 19.0, 15.0, 10.5, 6.2$ Hz, 4H), 1.63 (m, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 171.4, 169.6, 168.7, 139.8, 135.5, 128.6, 128.3, 128.0, 126.9, 58.6, 52.3, 51.8, 49.1, 46.9, 42.8, 41.7, 29.0, 24.9, 24.6, 23.4, 21.9. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.2338, encontrado 445.2316.

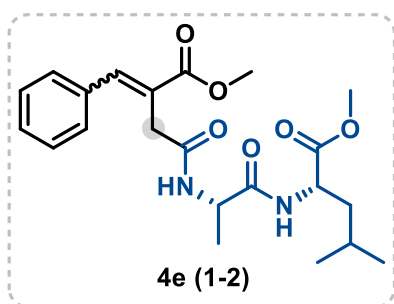


Metil 2-benzilideno-4-(((S)-1-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (4d) foi sintetizado de acordo com o

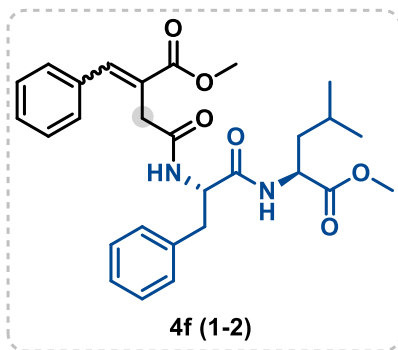
procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de

diastereoisômeros, (*E*)-4d1 (38%; 17,30 mg) como um sólido branco, e (*Z*)-4d2 (29%; 13,38 mg) como um óleo amarelo. **(E)-4d1:** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 4.86 – 4.76 (m, 2H), 4.45 (p, $J = 7.2$

Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.47 – 3.32 (m, 2H), 3.18 – 3.01 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 170.1, 168.7, 143.3, 135.9, 134.5, 129.6, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 127.1, 125.4, 77.4, 77.1, 76.7, 53.3, 52.5, 52.4, 49.0, 37.8, 35.7, 29.7, 17.9. **(Z)-4d2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.13 (m, 9H), 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.55 (t, 2H), 4.76 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.40 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 169.6, 169.3, 140.0, 135.8, 135.3, 129.3, 128.6, 128.5, 128.1, 127.1, 126.4, 53.3, 52.4, 52.0, 48.9, 42.9, 37.3, 29.7, 18.0. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.2025, encontrado 453.2006.

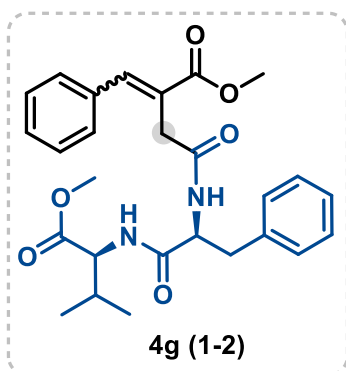


Metil (3-(metoxicarbonil)-4-fenilbut-3-enoil)-L-alanil-L-leucinato (4e) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4e1** (44%; 18,53 mg) como um óleo amarelo, e **(Z)-4e2** (38%; 15,96 mg) como um óleo amarelo. **(E)-4e1**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.47 – 7.31 (m, 3H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 4.62 – 4.43 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.69 – 1.48 (m, 3H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 – 0.78 (m, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 172.0, 170.3, 168.7, 143.3, 134.5, 129.6, 129.4, 128.7, 125.3, 77.4, 77.1, 76.8, 52.5, 52.3, 51.1, 50.8, 48.9, 41.1, 35.7, 29.7, 24.8, 22.8, 21.7, 17.7. **(Z)-4e2**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.17 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.47 (tt, $J = 14.2, 7.7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 3H), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 5.4$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 171.8, 169.6, 169.2, 139.9, 135.3, 128.5, 128.1, 126.4, 52.3, 51.9, 50.8, 48.9, 42.9, 41.2, 29.7, 24.8, 22.7, 21.8, 17.9. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.2182, encontrado 419.2157.



Metil (3-(metoxicarbonil)-4-fenilbut-3-enoil)-L-fenilalanil-L-leucinato (4f) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4f1** (37%; 18,09 mg) como um sólido branco, e **(Z)-4f2** (32%; 15,88 mg) como um sólido

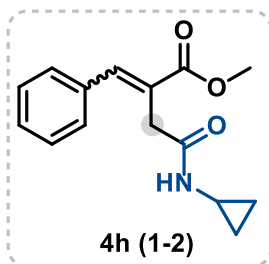
branco. **(E)-4f1: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 7.07 (m, 6H), 6.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.63 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.37 – 3.19 (m, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 1.50 – 1.36 (m, 3H), 0.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3)** δ 172.8, 170.6, 170.2, 168.7, 143.4, 136.5, 134.4, 129.6, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 126.9, 125.1, 54.3, 52.5, 52.3, 50.9, 41.2, 37.4, 35.8, 24.7, 22.8, 21.9. **(Z)-4f2: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.31 (d, $J = 5.6$ Hz 3H), 7.20 – 7.16 (m, 7H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.72 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.53 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.16 (dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 3H), 0.86 (dt, $J = 5.5, 2.3$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3)** δ 172.7, 170.5, 169.6, 169.2, 140.2, 136.4, 135.2, 129.3, 128.6, 128.55, 128.51 128.1, 126.9, 126.3, 54.2, 52.2, 51.9, 50.9, 42.9, 41.1, 37.6, 22.7, 21.8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495.2495, encontrado 495.2464.



Metil 2-benzilideno-4-(((R)-1-(((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (4g) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4g1** (28%; 13,60 mg) como um sólido amarelo claro, e **(Z)-4g2**

(37%; 17,47 mg) como um sólido amarelo claro. **(E)-4g1: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.81 (s, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 7.10 (m, 6H), 6.61 (d, $J =$

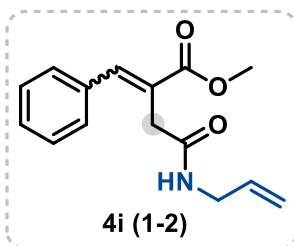
7.7 Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.69 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.39 – 3.25 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ 172.0, 170.8, 170.3, 168.6, 143.4, 136.6, 134.4, 129.6, 129.4, 129.2, 128.7, 128.7, 127.0, 125.2, 57.4, 54.6, 52.5, 52.1, 37.9, 35.8, 30.9, 18.8, 17.8. **(Z)-4g2: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.33 – 7.29 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 7H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.75 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ 172.0, 170.8, 169.9, 169.1, 140.4, 136.5, 135.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.0, 126.2, 57.4, 54.6, 52.1, 52.0, 43.0, 38.0, 30.9, 18.8, 17.8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481.2338, encontrado 481.2311.



Metil-2-benzilideno-4-(ciclopropilamino)-4-oxobutanoato (4h)

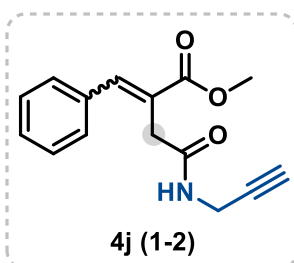
foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4h1** (41%; 10,73 mg) como um sólido branco, e **(Z)-4h2** (47%; 12,15 mg) como um sólido branco.

(E)-4h1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 3.84 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 0.76 (d, 2H), 0.51 – 0.45 (m, 2H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ 171.6, 169.0, 143.2, 134.4, 129.9, 129.4, 128.7, 125.4, 77.4, 77.3, 77.1, 76.7, 52.5, 35.8, 22.7, 6.6. **(Z)-4h2: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.28 – 7.15 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 0.70 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 0.47 – 0.40 (m, 2H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ 171.3, 169.6, 139.6, 135.3, 128.5, 128.5, 128.2, 126.7, 77.4, 77.3, 77.1, 76.7, 52.0, 43.0, 22.8, 6.7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.1286, encontrado 260.1283.



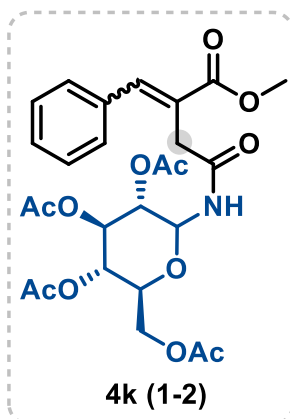
Metil-4-(alilamino)-2-benzilideno-4-oxobutanoato (4i) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4i1** (41%; 10,73 mg) como um sólido

branco, e **(Z)-4i2** (47%; 12,15 mg) como um óleo amarelo. **(E)-4i1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.25 (m, 4H), 5.89 – 5.77 (m, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (s, 2H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.0, 143.3, 134.4, 134.1, 129.9, 129.5, 128.7, 125.5, 116.1, 52.5, 42.0, 35.9. **(Z)-4i2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.32 – 7.17 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 5.84 – 5.71 (m, 1H), 5.18 – 5.04 (m, 2H), 3.85 (tt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 169.7, 169.6, 139.9, 135.4, 134.1, 128.6, 128.5, 128.2, 126.8, 116.3, 52.1, 43.2, 42.1. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₅H₁₇NO₃ [M+H]⁺ 260.1286, encontrado 260.1278.



Metil-2-benzilideno-4-oxo-4-(prop-2-in-1-ilamino)butanoato (4j) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4j1** (33%; 8,31 mg) como um sólido

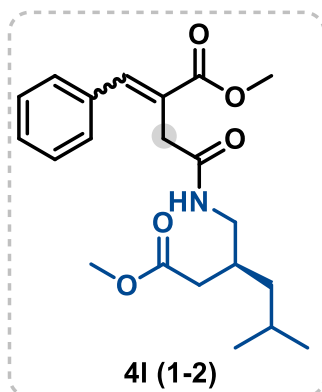
branco, e **(Z)-4j2** (42%; 10,82 mg) como um óleo amarelo. **(E)-4j1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4.07 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.22 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 169.7, 168.8, 143.4, 134.4, 129.8, 129.4, 128.7, 125.2, 79.4, 71.4, 52.5, 35.7, 29.3. **(Z)-4j2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.36 – 7.27 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.06 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 169.2, 139.9, 135.1, 128.3, 128.3, 127.9, 126.0, 79.2, 71.4, 51.8, 42.6, 29.2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₅H₁₅NO₃ [M+H]⁺ 258.1130, encontrado 258.1135.



2-(acetoximetil)-6-(3-(metoxicarbonil)-4-fenilbut-3-enamido)tetraidro-2H-pirano-3,4,5-tril triacetato (4k) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições

otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, (**E**)-**4k1** (36%; 19,88 mg) como um óleo amarelo, e (**Z**)-**4k2** (34%; 18,43 mg) como um sólido amarelo. (**E**)-

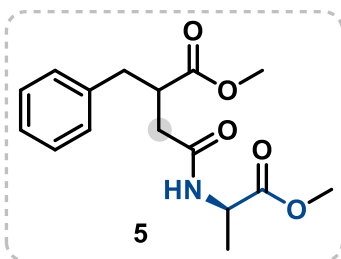
4k1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.28 (td, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 2H), 5.07 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 171.2, 171.2, 170.4, 170.0, 168.9, 143.8, 134.8, 130.1, 130.0, 129.2, 125.3, 78.7, 77.8, 77.7, 77.5, 77.2, 74.1, 73.2, 70.8, 68.6, 62.1, 53.0, 36.4, 30.2, 21.2, 21.1, 21.0. (**Z**)-**4k2**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.28 (m, 5H), 6.95 (t, *J* = 17.2 Hz, 2H), 5.28 (dt, *J* = 13.9, 9.4 Hz, 2H), 5.07 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.38 – 3.24 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 170.6, 170.3, 169.8, 169.5, 168.7, 140.8, 135.1, 128.6, 128.0, 125.6, 78.2, 77.3, 77.2, 77.0, 76.6, 73.5, 72.7, 70.3, 68.1, 61.6, 51.8, 43.0, 29.6, 20.7, 20.5. **HRMS (ESI)**: *m/z* calculado para C₂₆H₃₁NO₁₂ [M+H]⁺ 550.1924, encontrado 550.1880.



Metil (S,E)-3-((3-(metoxicarbonil)-4-fenilbut-3-enamido)metil)-5-metilhexanoato (4I) foi sintetizado de

acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em uma mistura de diastereoisômeros, **(E)-4I1** (39%; 14,68 mg) como um óleo amarelo, e **(Z)-4I2** (39%; 14,72 mg) como um sólido amarelo. **(E)-4I1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.33 (dt, *J* = 13.7, 5.5 Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.27 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.64 (q, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.19 – 1.06 (m, 1H), 0.87 (dd, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.3, 170.0, 168.6, 142.9, 134.3, 129.6, 129.2, 128.4, 125.4, 52.3, 51.4, 42.8, 41.3, 36.9, 35.7, 33.0, 24.9, 22.5, 22.4. **(Z)-4I2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.29 – 7.18 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 6H), 3.31 – 3.24 (m, 3H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 2.22 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 2H), 0.81 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 174.0, 170.3, 169.8, 140.1, 135.8, 128.8, 128.8, 128.5, 127.3, 52.3, 52.0, 43.5, 41.9, 37.6, 33.5, 25.5, 23.0. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₂₁H₂₉NO₅ [M+H]⁺ 376.2124, encontrado 276.2123.

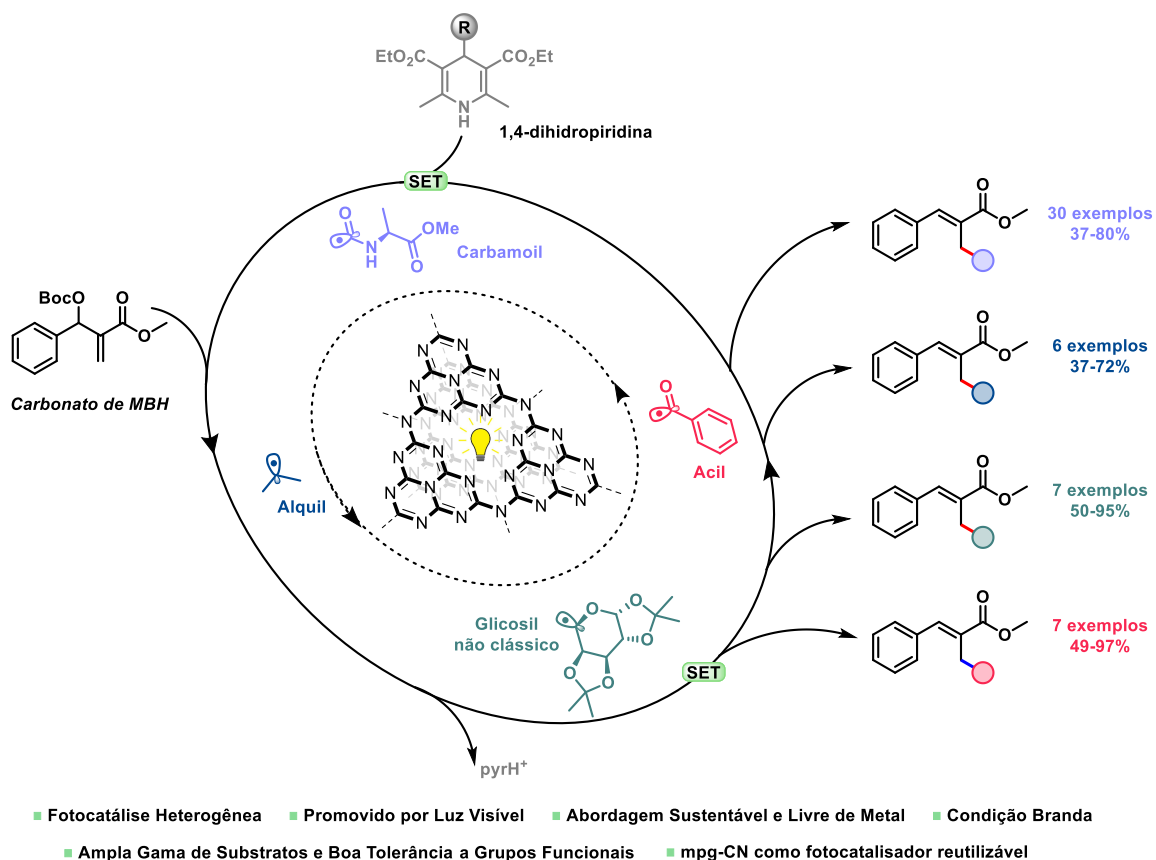
2.6.8.4) Derivatização do produto MBH: Hidrogenação



Metil-4-(alilamino)-2-benzilideno-4-oxobutanoato (5) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou no composto 5 com um rendimento de 72% (19,24 mg) como um

óleo amarelo. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.11(m, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 7.9, 4.2, 1.4 Hz, 2H), 6.20 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.46 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 13.4, 7.9, 5.2 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 15.3, 13.9, 9.1 Hz, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 15.2, 5.1, 3.9 Hz, 1H), 1.28 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 174.88, 174.83, 173.21, 173.11, 170.15, 170.13, 137.98, 137.91, 128.76, 128.74, 128.22, 126.38, 52.14, 51.61, 51.55, 47.72, 47.69, 42.97, 42.86, 37.56, 37.52, 36.62, 36.57, 18.07, 17.99. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₆H₂₁NO₅ [M+H]⁺ 308.1498, encontrado 308.1500.

3) Capítulo 3 - Nitreto de Carbono Grafítico Mesoporoso como Fotocatalisador Orgânico Heterogêneo para Funcionalização do Carbonato de Morita-Baylis-Hillman.



Resumo: Neste trabalho, desenvolvemos a funcionalização do carbonato de MBH com diferentes radicais, utilizando a espécie redox 1,4-dihidropiridina por meio de uma metodologia inédita baseada em fotocatalise heterogênea com nitreto de carbono grafítico mesoporoso. Essa abordagem resultou na obtenção de uma variedade de esqueletos polifuncionalizados com rendimentos que variaram de 37 a 97%. Para demonstrar a robustez do protocolo fotocatalítico, foi realizado com sucesso o reuso do fotocatalisador por até quatro ciclos.

3.1) Fotocatálise heterogênea

No capítulo um, falamos a respeito da fotocatalise redox direcionado aos fotocatalisadores homogêneos orgânicos e metais de transição. No entanto, o princípio é o mesmo para a fotocatalise heterogênea com algumas modificações, pois agora estamos tratando de fotocatalisadores sólidos, especificamente dos semicondutores.

Nos fotocatalisadores homogêneos, as reações fotoquímicas ocorrem através da excitação eletrônica em orbitais moleculares bem definidos, como o HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e o LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia), que possuem energias discretas e separadas. Isso permite uma transferência eletrônica altamente específica e controlada, facilitando reações redox em solução. Em contraste, nos fotocatalisadores heterogêneos, a interligação de muitos átomos em uma estrutura sólida resulta na sobreposição de orbitais moleculares, formando bandas contínuas de energia. A teoria de *band gap* explica essa separação de níveis de energia, que determina as propriedades elétricas e ópticas dos materiais sólidos (Figura 27).¹⁶¹

Iniciando pela molécula mais simples que é a de hidrogênio (H₂), os orbitais atômicos 1s dos átomos de hidrogênio se combinam para formar dois orbitais moleculares: o orbital ligante σ , que é o mais baixo em energia e ocupado por elétrons, e o orbital antiligante σ^* , que está vazio. Esses correspondem ao HOMO e ao LUMO, respectivamente. Conforme aumentamos o tamanho do sistema, passando do hidrogênio para algo maior, como uma molécula orgânica contendo, por exemplo, 10 átomos de carbono, nitrogênio ou oxigênio, o tamanho de tal molécula seria menor que um nanômetro. Ainda assim, teríamos muito mais níveis de energia, já que há mais átomos e cada átomo fornece pelo menos vários orbitais. Assim, a partir de n orbitais atômicos, criamos n orbitais moleculares. Se aumentarmos ainda mais o tamanho do sistema, chegando à escala de cerca de um nanômetro, teremos, digamos, em torno de 100

¹⁶¹ a) Shriver, D. F.; Atkins, P. W., Química Inorgânica, 4ª ed., Bookman; Porto Alegre: **2008**, capítulo 3, 124-129.; b) Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G., Química Inorgânica. Vol. 1, 4ª Ed., LTC; Rio de Janeiro: **2013**, capítulo 6, 165-167.; c) Cauwenbergh, R.; Das, S., *Synlett* **2022**, 33, 129-149.

átomos. Então, os níveis de energia se tornarão ainda mais próximos uns dos outros, e a diferença entre níveis de energia vizinhos se tornará menos significativa em comparação com moléculas pequenas.

Finalmente, se o tamanho do sistema atingir centenas de nanômetros ou mais, estamos falando de sólidos. Nesse caso, há tantos orbitais moleculares que não distinguimos mais entre níveis de energia discretos. Em vez de falar sobre orbitais moleculares, usa-se uma notação diferente. No lugar de orbitais moleculares ocupados, usamos o termo banda de valência, que é a banda ocupada por elétrons (equivalente aos orbitais moleculares ocupados). A banda de condução é equivalente aos orbitais moleculares não ocupados, e oferece níveis de energia para os elétrons, mas no estado fundamental, essencialmente, não possui elétrons.

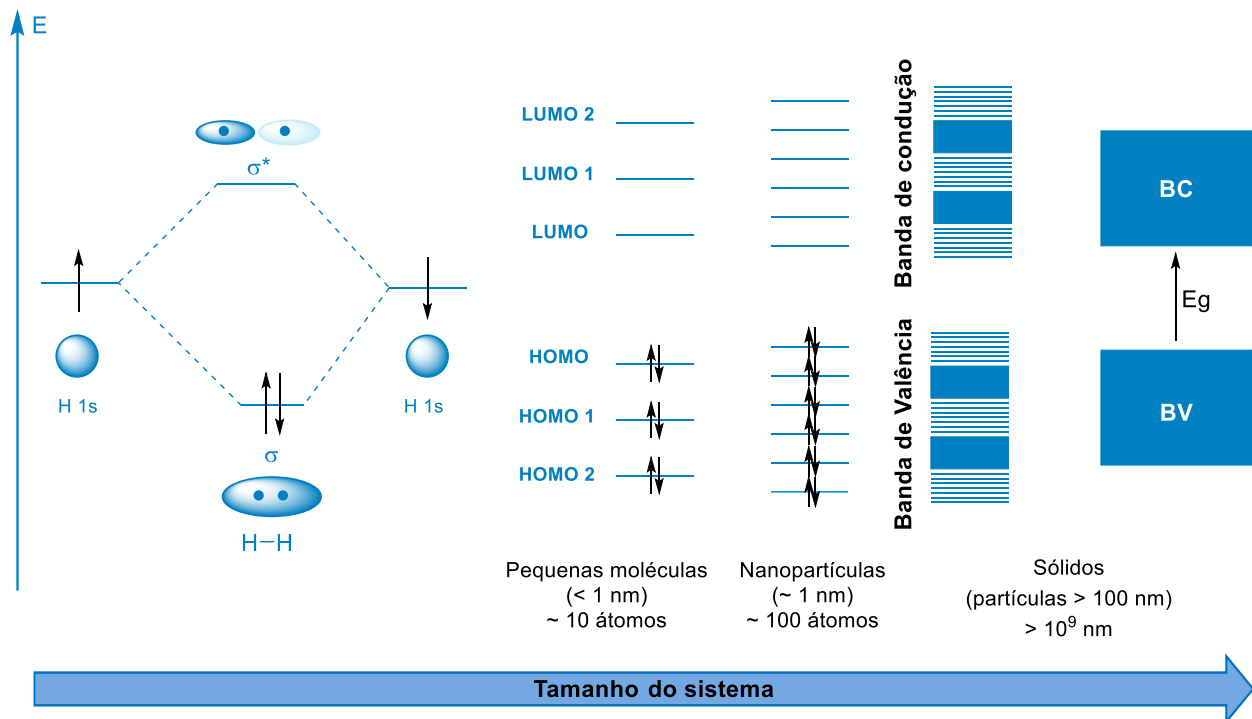


Figura 27: Teoria das bandas simplificada.

A diferença de energia entre a banda de valência e a banda de condução em materiais semicondutores é conhecido como *gap* de energia (E_g) ou como *band gap*

(banda proibida), ou seja, é a quantidade mínima de energia necessária ($h\nu \geq E_g$) para excitar o elétron e provocar uma transição eletrônica de uma banda para outra.¹⁶²

A quantidade de energia exigida para promover a transição eletrônica, ou seja, o valor do *band gap*, é o que define se um material será classificado como metal, semicondutor ou isolante (Figura 28). Em materiais metálicos, o *band gap* é praticamente inexistente, permitindo que os elétrons se movam livremente entre as bandas, resultando em alta condutividade elétrica. Já nos isolantes, o *band gap* é grande o suficiente para que essa transição seja difícil, impedindo a condução eletrônica. Nos semicondutores, o *band gap* é moderado, o que permite a excitação de elétrons com o calor ou absorção de luz.^{161a,b,162}

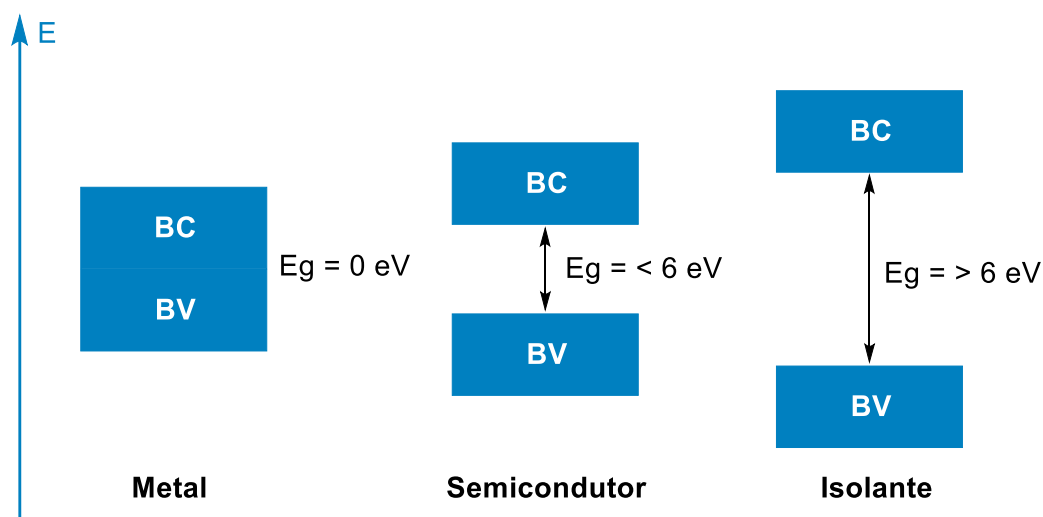


Figura 28: A influência da energia de E_g em materiais metálicos, semicondutores e isolantes.

A ativação eletrônica pela absorção de luz pode ocorrer em diferentes faixas espectrais, como ultravioleta (UV), visível (Vis) e infravermelho próximo (NIR). Quando a luz incide no fotocatalisador com uma energia igual ou maior à sua energia de *band gap*, um elétron (e^-) é promovido da banda de valência para a banda de condução,

¹⁶² a) Mills, A.; Le Hunte, S. J., *Photochem. Photobiol. A Chem.* **1997**, 108, 1-35; b) Qu, Y.; Duan, X, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 2568-2580; c) Peter, L.M. IN: *Photocatalysis: Fundamentals and perspectives*. London, The Royal Society of Chemistry, **2016**. p. 1-28.

gerando buracos (h^+ - deficiência eletrônica) na banda de valência. O par elétron-buraco, também conhecido como éxciton, encontram-se sob atração coulombiana e são os sítios responsáveis para que as reações químicas ocorram.¹⁶²

Após a geração dos portadores de carga, no primeiro momento, podem realizar a recombinação *bulk I* (mássico) fazendo que o elétron volte a banda de valência, liberando energia na forma de calor e sendo, portanto, um aspecto negativo, pois diminui a atividade fotocatalítica. Em um segundo momento, podem migrar para defeitos internos ou para a superfície do material. Na superfície, outra recombinação *II* (superficial) pode ocorrer ou podem ser sítios oxidativos (h^+) e redutivos (e^-) que são responsáveis pelas reações redox na superfície do fotocatalisador (Figura 29).^{162a,163}

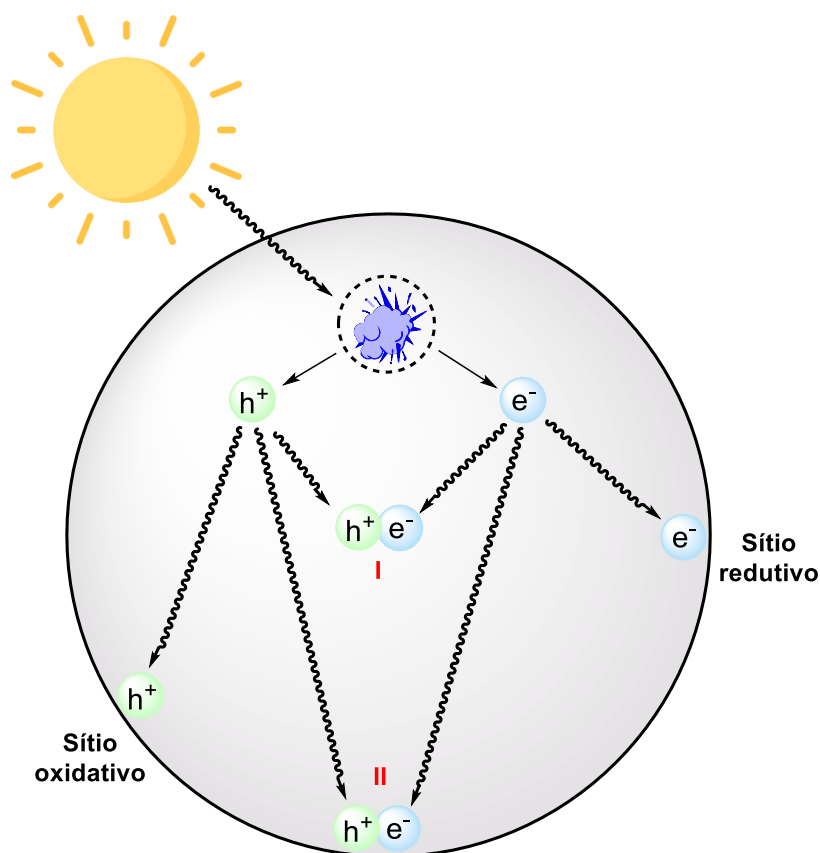
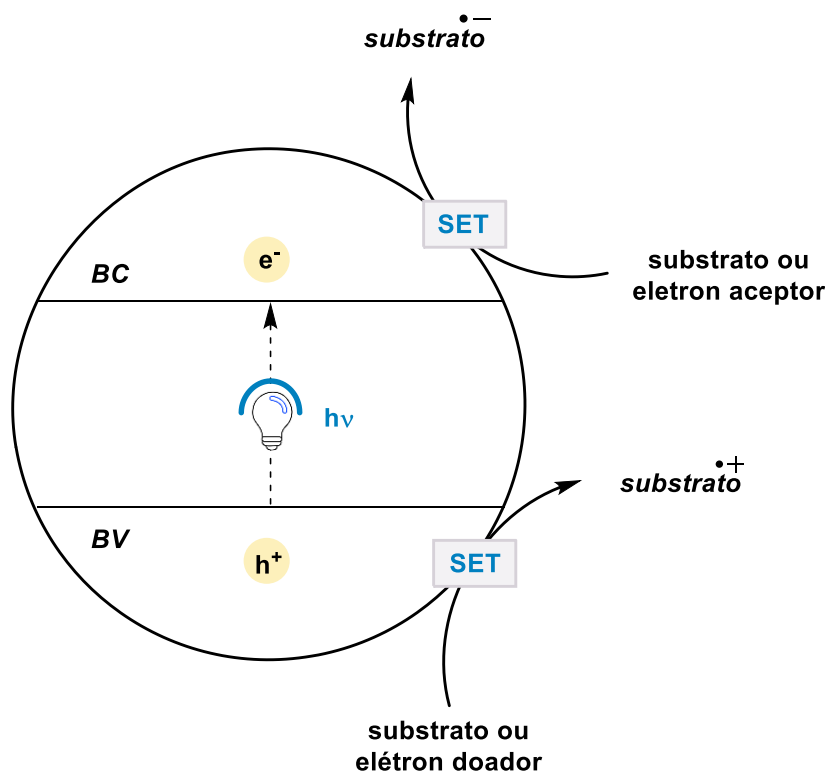


Figura 29:Excitação do semicondutor e os possíveis caminhos dos portadores de carga.

¹⁶³ a) Qu, Y.; Duan, X., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 2568-2580.; b) Kisch, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 812-847.

Assim como ocorre com fotocatalisadores homogêneos, semicondutores podem ser utilizados como ferramentas na geração de novas ligações orgânicas por transferência de um único elétron (*SET*), facilitando reações oxidativas e redutivas (Esquema 53).¹⁶⁴



Esquema 53: Catálise fotoredox heterogênea.

Após a excitação do semicondutor pela luz, o elétron na banda de condução (BC) adquire energia suficiente para ser transferido a uma molécula orgânica adsorvida na superfície do fotocatalisador, que funcione como acceptor de elétrons. Nesse processo, o substrato que recebe o elétron é reduzido, formando uma espécie radical aniônica. Ao mesmo tempo, o buraco (h^+) gerado na banda de valência (BV) age como um centro oxidante, capaz de captar um elétron de outra molécula orgânica adsorvida,

¹⁶⁴ a) Lang, X.; Chen, X.; Zhao, J., *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 473-486.; b) Friedmann, D.; Hakki, A.; Kim, H.; Choi, W.; Bahnemann, D., *Green Chem.* **2016**, 18, 5391-5411.; c) Gisbertz, S.; Piber, B., *ChemPhotoChem* **2020**, 4, 456-475.

que atue como doadora de elétrons, resultando em sua oxidação e na formação de uma espécie radical catiônica. Essas espécies radicalares formadas, tanto aniônicas quanto catiônicas, são altamente reativas e podem participar de reações subsequentes, levando à síntese dos produtos desejados.¹⁶⁴

Em vista do exposto, a tabela 3 faz uma breve comparação entre os fotocatalisadores homogêneos e heterogêneos.

Tabela 3: Breve diferenças entre fotocatalise homogênea e heterogênea.

Características	Fotocatalisadores homogêneos	Fotocatalisadores heterogêneos
Estrutura eletrônica	Orbitais moleculares discretos (HOMO/LUMO)	Bandas de energia contínuas (Bandas de valência/condução)
Transições eletrônicas	Promoção de elétron do HOMO para o LUMO	Promoção de elétron da banda de valência para condução.
Estado do catalisador	Dissolvido na mesma fase que o substrato (homogêneo)	Fase diferente do substrato (heterogêneo)
Interação com o substrato	Interações diretas via orbitais moleculares	Interações na superfície através de elétrons e buracos.
Controle de energia	Definido pelos níveis de energia dos orbitais específicos	Definido pela energia de <i>band gap</i> do semicondutor

Para que a reação redox ocorra, o semicondutor deve ter a banda de condução em um potencial mais negativo do que o potencial de redução das espécies químicas a serem reduzidas, e a banda de valência em um potencial mais positivo do que o potencial de oxidação das espécies que serão oxidadas. Isso reforça que as reações dependem dos potenciais redox do substrato e dos limites das bandas do semicondutor, resultando em quatro cenários possíveis:¹⁶⁵

1. Se o potencial redox for menor que o limite da banda de condução do fotocatalisador, o substrato poderá sofrer redução;

¹⁶⁵ Fu, Y.-S., Li, J., Li, J., *Nanomaterials* **2019**, 9, 359-383.

2. Se o potencial redox for maior que o limite da banda de valência do fotocatalisador, o substrato poderá sofrer oxidação;

3. Se o potencial redox for maior que o limite da banda de condução ou menor que a banda de valência do fotocatalisador, o substrato não poderá sofrer oxidação e redução;

4. Se o potencial redox for menor que o limite da banda de condução e maior que a banda de valência do fotocatalisador, o substrato poderá sofrer redução ou oxidação.

Dada a importância, é essencial considerar as características específicas dos semicondutores em relação aos potenciais de suas bandas de condução e valência, bem como a energia de *band gap*. A figura 30 demonstra essas características de alguns semicondutores inorgânicos e orgânicos.¹⁶⁶

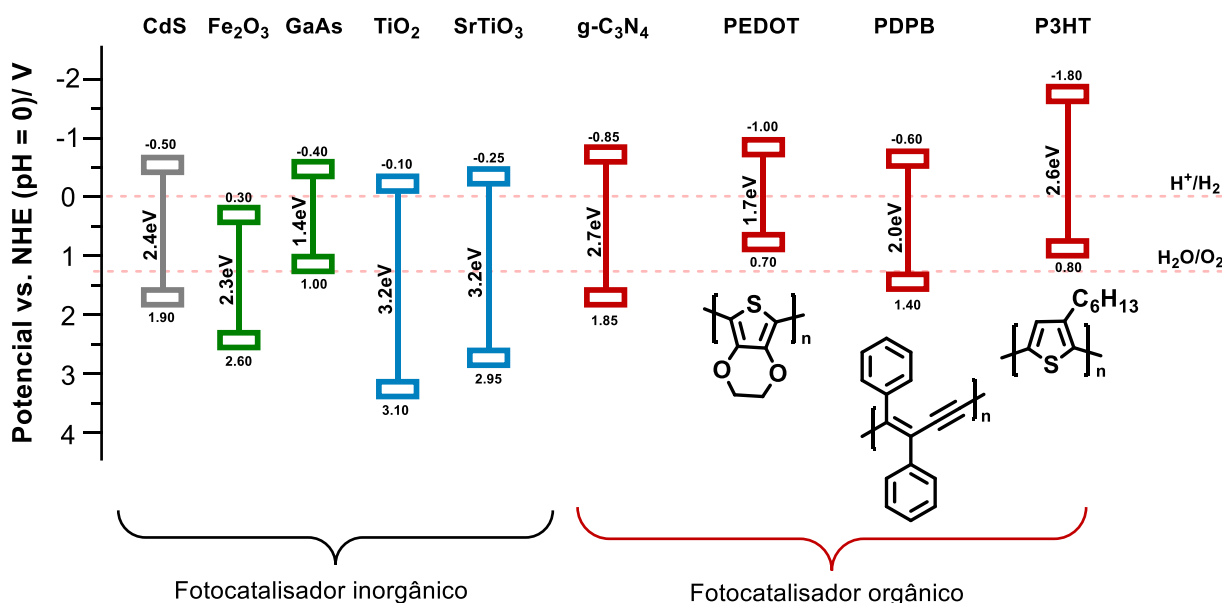


Figura 30: Posições das bandas e energia de band gap de alguns semicondutores.

¹⁶⁶ Hundt, J. P.; Weers, M.; Lührs, V.; Taffa, D. H.; Wark, M.; Metal-free Photocatalysts. In Heterogeneous Photocatalysis, J. Strunk (Ed.), **2021**, 250-252.

Os semicondutores inorgânicos têm sido amplamente utilizados em aplicações fotocatalíticas devido à sua versatilidade e eficiência em processos como degradação de poluentes,¹⁶⁷ síntese orgânica,¹⁶⁸ divisão da molécula de água¹⁶⁹ e redução de CO₂.¹⁷⁰ O dióxido de titânio (TiO₂) é um exemplo amplamente estudado por sua abundância, robustez, custo acessível e eficiência na geração de espécies reativas. No entanto, sua alta energia de *band gap* (3,2 eV) restringe a absorção de luz à região ultravioleta, um desafio compartilhado por materiais como o titanato de estrôncio (SrTiO₃).¹⁷¹ O óxido de ferro (Fe₂O₃) possui uma faixa redox estreita e é capaz de absorver luz até 600 nm, tornando-se um material atrativo para aplicações fotocatalíticas na região do visível, contudo, sua alta taxa de recombinação elétron/buraco reduz significativamente sua eficiência em condições reacionais.¹⁷² Outra classe utilizada são os calcogenetos, como o sulfeto de cádmio (CdS), que se destacam pela alta eficiência na absorção de luz visível. No entanto, esses materiais exigem abordagens específicas para superar limitações como fotocorrosão, toxicidade e alta taxa de recombinação de carga,¹⁷³ de modo a viabilizar seu uso em sistemas sustentáveis.¹⁶⁶

Por outro lado, os semicondutores orgânicos, também conhecidos como semicondutores baseados em polímeros, representam uma classe de materiais versáteis que podem ser facilmente e economicamente sintetizados a partir de elementos abundantes, como carbono, oxigênio, hidrogênio, nitrogênio e enxofre. Tipicamente, esses semicondutores orgânicos possuem sistemas de elétrons π conjugados, que

¹⁶⁷ a) Vaya, D.; Surolia, P. K., *Environ. Technol. Innov.* **2020**, 20, 101128-101153.; b) Yadav, S.; Shakya, K.; Gupta, A.; Singh, D.; Chandran, A. R.; Aanappalli, A. V.; Goyal, K.; Rani, N.; Saini, K., *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2023**, 30, 71912-71932.; c) Jabbar, Z. H.; Graimed, B. H.; Ammar, S. H.; Sabit, D. A.; Najim, A. A.; Radeef, A. Y.; Taher, A. G., *Mater. Sci. Semicond. Process.* **2024**, 173, 108153-108192.

¹⁶⁸ Riente, P.; Noël, T., *Catal. Sci. Technol.* **2019**, 9, 5186-5232.

¹⁶⁹ a) Xing, J.; Fang, W. Q.; Zhao, H. J.; Yang, H. G., *Chem. Asia J.* **2012**, 4, 642-657.; b) Marschall, R., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 2021, 2435-2441.

¹⁷⁰ a) Pan, H.; Heagy, M. D., *nanomaterials* **2020**, 10, 2422.; b) Wang, S.; Wang, J.; Wang, Y.; Sui, X.; Wu, S.; Dai, W.; Zhang, Z.; Ding, Z.; Long, J., *CS Catal.* **2024**, 14, 10760-10788.

¹⁷¹ a) Fujishima, A.; Honda, K., *Nature* **1972**, 238, 37-38.; b) Kandiel, T. A.; Dillert, R.; Bahnemann, D., *Curr. Inorg. Chem.* **2012**, 2, 94-114.; c) Dong, H.; Zeng, G.; Tang, L.; Fan, C.; Zhang, C.; He, X.; He, Y., *Water Res.* **2015**, 79, 128-146.

¹⁷² Mishra, M.; Chun, D.-M., *Appl. Catal. A Gen.* **2015**, 498, 126-141.

¹⁷³ a) Yaseen, S.; Tahir, M. B.; Wattoo, A. G., *Int. J. Energy Res.* **2022**, 46, 634-666.; b) Isa, A. T.; Hafeez, H. Y.; Mohammed, J.; Kadafi, A. D. G.; Ndikilar, C. E.; Suleiman, A. B., *J. Alloy. Compd. Commun.* **2024**, 100043. Doi: 10.1016/j.jacomc.2024.100043.

conferem propriedades optoeletrônicas ajustáveis, além de band gaps na faixa de 1,5 a 2,6 eV, correspondendo à energia da luz visível, o que os torna aptos para atuarem como fotocatalisadores. Entre os representantes destacam-se as são nanofibras (polidifenilbutadieno – PDPB),¹⁷⁴ os semicondutores do tipo p ((poli(3-hexiltiofeno) – P3HT¹⁷⁵ e poli(3,4-etilenodioxítiofeno) - PEDOT¹⁷⁶), as redes covalentes de triazina (CTFs),¹⁷⁷ as redes orgânicas covalentes (COFs)¹⁷⁸ e, como foco do presente estudo, os nitretos de carbonos.¹⁷⁹

3.2) Nitreto de carbono

O polímero nitreto de carbono grafitico (g-CN) é um semicondutor livre de metal formado pelo empilhamento de camadas contendo carbono, nitrogênio e uma pequena porção de hidrogênio. Sua descoberta foi em 1834, atribuído à observação de Jöns Jakob Berzelius, que detectou um polímero amarelo formado pela ignição do tiocianato de mercúrio. Motivado por uma extensa correspondência com Berzelius, Justus von Liebig passou a investigar o nitreto de carbono e atribuiu arbitrariamente ao produto de sua síntese o nome de 'Melon'.¹⁸⁰

Usualmente, sua síntese ocorre por meio de um procedimento simples e de baixo custo, utilizando policondensação térmica ou pirólise de compostos ricos em

¹⁷⁴ Sardar, S.; Kar, P.; Remita, H.; Liu, B.; Lemmens, P.; Pal, S. K.; Ghosh, S., *Sci. Rep.* **2015**, 5, 17313.

¹⁷⁵ Ramírez-Aparicio, J.; Pathiranage, T. M. S. K.; Nguyen, H. Q.; Stefan, M. C.; Samaniego-Benítez, J. E.; Salinas-Bravo, V. M.; Ramírez-Bom, R., *J. Coat. Technol. Res.* **2019**, 16, 1065-1075.

¹⁷⁶ Ghosh, S.; Kouame, N.; Remita, S.; Ramos, L.; Goubard, F.; Aubert, P.-H.; Dazzi, A.; Deniset-Besseau, A.; Remita, H., *Sci. Rep.* **2016**, 5, 18002.

¹⁷⁷ Sun, R.; Tan, B., *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202203077. Doi: 10.1002/chem.202203077.

¹⁷⁸ Gong, Y.-N.; Guan, X.; Jiang, H.-L., *Coord. Chem. Rev.* **2023**, 475, 214889.

¹⁷⁹ a) Vyas, V. S.; Lau, V. W.-h.; Lotsch, B. V., *Chem. Mater.* **2016**, 28, 5191-5204.; b) Lee, S. L.; Chang, C.-J., *Polymers* **2019**, 11, 206.; c) Banerjee, T.; Podjaski, F.; Kröger, J.; Biswal, B. P.; Lotsch, B. V., *Nat. Rev. Mater.* **2021**, 6, 168-190.; d) Guo, Y.; Zhou, Q.; Zhu, B.; Tang, C. Y.; Zhu, Y., *EES. Catal.* **2023**, 1, 333-352.; e) Kumar, G.; Cai, B.; Ott, S.; Tian, H., *Chem. Phys. Rev.* **2023**, 4, 011307-011332.

¹⁸⁰ Savateev, O.; Antonietti, M.; Wang, X., *Carbon Nitrides. Structure, Properties and Applications in Science and Technology*, De Gruyter, Berlin, Boston, capítulo 1, **2023**.

nitrogênio tais como cianamida,¹⁸¹ dicianodiamida,¹⁸² tiouréia,¹⁸³ uréia,¹⁸⁴ e melamina,¹⁸⁵ em diferentes temperaturas (Figura 31). Os precursores nitrogenados e os parâmetros das reações podem influenciar as propriedades físico-químicas do material. No entanto, de modo geral, destacam-se suas propriedades, como alta estabilidade, resistência térmica com variações de até 600 °C, além de estabilidade química e eletrônica, sendo também não tóxico.

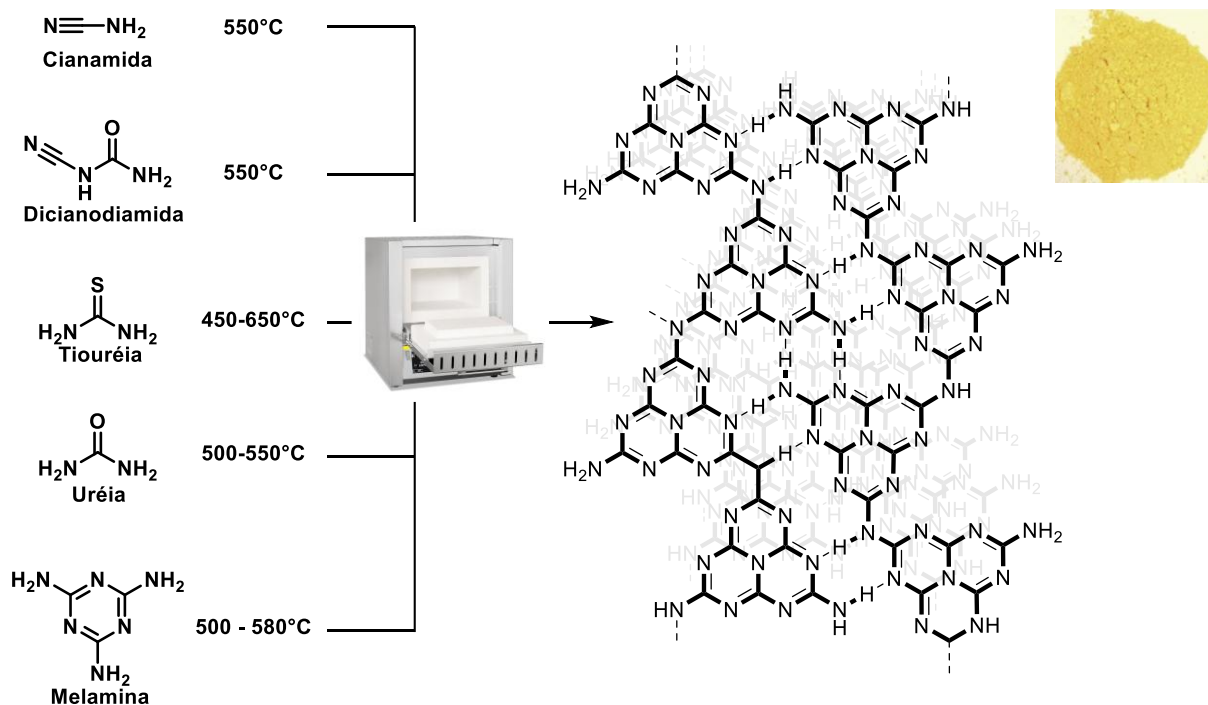


Figura 31: Síntese do nitreto de carbono a partir de diferentes precursores nitrogenados.

O nitreto de carbono grafitico ideal seria constituído exclusivamente por carbono e nitrogênio numa razão estequiométrica de 3:4. No entanto, devido à condensação incompleta, uma pequena quantidade de grupos amino primários ou

¹⁸¹ Wang, X.; Maeda, K.; Chen, X.; Takanebe, K.; Domen, K.; Hou, Y.; Fu, X.; Antonietti, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1680-1681.

¹⁸² Bai, X.; Yan, S.; Wang, J.; Wang, L.; Jiang, W.; Wu, S.; Sun, C.; Zhu, Y., *J. Mater. Chem. A* **2014**, 2, 17521-17529.

¹⁸³ Dong, F.; Sun, Y. J.; Wu, L. W.; Fu, M.; Wu, Z. B., *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 1332-1335.

¹⁸⁴ Zhang, Y.; Liu, J.; Wu, G.; Chen, W., *Nanoscale* **2012**, 4, 5300-5303.

¹⁸⁵ Yan, S.C.; Li, Z. S.; Zou, Z. G., *Langmuir* **2009**, 25, 10397-10401.

secundários - os chamados defeitos de superfície - permanece, incorporando átomos de hidrogênio na estrutura. A presença de hidrogênio influencia diretamente a estrutura cristalina do material, resultando em baixa cristalinidade e, conseqüentemente, em um grau de desordem.¹⁸⁶

O nitreto de carbono mais simples de ser preparado é a sua forma bulk. Utilizando temperaturas que variam entre 450 e 650 °C, dependendo do precursor nitrogenado mencionado, esses materiais são aquecidos a partir da temperatura ambiente até a temperatura desejada ao longo de 4 horas e, em seguida, mantidos nessa condição por mais 4 horas. Contudo, o polímero resultante geralmente possui pouca cristalinidade e uma área superficial relativamente baixa, em torno de 10 m².g⁻¹, o que limita a acessibilidade à superfície e, assim, restringe sua atividade catalítica. Por esse motivo, novas estratégias sintéticas para esses materiais foram desenvolvidas nos últimos anos.¹⁸⁷

Uma maneira de aumentar a área superficial é por meio do processo de exfoliação, um método de pós modificação que permite transformar o nitreto de carbono bulk em grafítico ao produzir nanofolhas (*nanosheets*) ou camadas ultrafinas, aumentando a área superficial e expondo mais sítios ativos. A exfoliação pode ser realizada por métodos químicos, ultrasonicação ou por meio de forças mecânicas.¹⁸⁸

Outra estratégia seria a criação de estruturas porosas por meio de um molde estrutural.

As estruturas mesoporosas aumentam a acessibilidade aos poros, permitindo uma transferência de massa mais eficiente entre substratos e os sítios ativos. Além disso, essas estruturas promovem uma maior conectividade entre os canais, mitigando problemas relacionados à difusão.¹⁸⁹ De acordo com a definição da IUPAC,

¹⁸⁶ Cao, S.; Low, J.; Yu, J.; Jaroniec, M., *Adv. Mater.* **2015**, 27, 2150-2176.

¹⁸⁷ Zhang, G.; Zhang, J.; Zhang, M.; Wang, X., *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 8083-8091.

¹⁸⁸ a) Xu, J.; Zhang, L. W.; Shi, R.; Zhu, Y. F., *J. Mater. Chem. A* **2013**, 1, 14766-14772.; b) Yang, S.; Gong, Y.; Zhang, J.; Zhan, L.; Ma, L.; Fang, Z.; Vajtai, R.; Wang, X.; Ajayan, P. M., *Adv. Mater.* **2013**, 25, 2452-2456.; c) Han, Q.; Zhao, F.; Hu, C.; Lv, L.; Zhang, Z.; Chen, N.; Qu, L., *Nano Res.* **2015**, 8, 1718-1728.

¹⁸⁹ Taguchi, A.; Schüth, F., *Microporous Mesoporous Mater.* **2005**, 77, 1-45.

poros com tamanhos de até 2 nm são classificados como microporosos, entre 2 e 50 nm como mesoporosos, e acima de 50 nm como macroporosos.¹⁹⁰

A síntese do nitrato de carbono grafítico mesoporoso (mpg-CN) pode ser realizada pela técnica de *hard* ou *soft templates*.¹⁹¹

Abordagem *Hard template* (rígido) consiste na utilização de um material rígido como molde estrutural. Normalmente são baseadas em sílicas mesoporosas como SBA-15,¹⁹² FDU-12,¹⁹³ KIT-6¹⁹⁴ e nanopartículas de sílica coloidal¹⁹⁵. Essa metodologia permite o controle do tamanho dos poros e da área superficial do material. Dependendo do tipo de sílica utilizada, a área superficial pode atingir até 702 m².g⁻¹.

A técnica *soft template* utiliza moldes flexíveis que atuam como direcionadores do crescimento estrutural, sendo comumente baseados em surfactantes,¹⁹⁶ polímeros¹⁹⁷ e líquidos iônicos¹⁹⁸. Apesar de ser uma estratégia promissora e de baixo custo, apresenta eficiência menor em comparação à técnica *hard template*, resultando em materiais com áreas superficiais mais baixas. Isso ocorre porque essa abordagem é realizada antes da polimerização térmica, devido ao baixo ponto de fusão dos moldes utilizados. Em contraste, na técnica *hard template*, a polimerização dos precursores nitrogenados ao mpg-CN ocorre simultaneamente à presença do molde rígido.¹⁹⁹

¹⁹⁰ Rouquerol, J.; Avnir, D.; Fairbridge, C. W.; Everett, D. H.; Haynes, J. M.; Pernicone, N.; Ramsay, J. D. F.; Sing, K. S. W.; Unger, K. K., *Pure and Applied Chemistry* **1994**, 66, 1739-1758.

¹⁹¹ Yang, Z.; Zhang, Y.; Schnepf, Z., *J. Mater. Química. A* **2015**, 3, 14081-14092

¹⁹² Vinu, A.; Ariga, K.; Mori, T.; Nakanishi, T.; Hishita, S.; Golberg, D.; Bando, Y., *Adv. Mater.* **2005**, 17, 1648-1652.

¹⁹³ Xu, J.; Wu, F.; Wu, H.-T.; Xue, B.; Li, Y.-X.; Cao, Y., *Microporous Mesoporous Mater.* **2014**, 198, 223-229.

¹⁹⁴ Park, D. H.; Lakhi, K. S.; Ramadass, K.; Kim, M. K.; Talapaneni, S. N.; Joseph, S.; Ravon, U.; Al-Bahily, K.; Vinu, A., *Chem. - Eur. J.* **2017**, 23, 10753-10757.

¹⁹⁵ Goettmann, F.; Fischer, A.; Antonietti, M.; Thomas, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4467-4471.

¹⁹⁶ Wang, Y.; Wang, X.; Antonietti, M.; Zhang, Y., *ChemSusChem* **2010**, 3, 435-439.

¹⁹⁷ Yan, H., *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3430-3432.

¹⁹⁸ Wang, Y.; Zhang, J.; Wang, X.; Antonietti, M.; Li, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3356-3359.

¹⁹⁹ a) Liang, C.; Li, Z.; Dai, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3696-3717.; b) Li, H.; Wang, L.; Liu, Y.; Juying, L.; Zhang, J., *Res. Chem. Intermed.* 2016, 42, 3979-3998.; c) Lakhi, K. S.; Park, D.-H.; Al-Bahily, K.; Cha, W.; Viswanathan, B.; Choy, J.-H.; Vinu, A., *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 72-101.; d) Patel, V.; Baskar, A.; Tiburcius, S.; Morrison, B.; Mod, B.; Tanwar, P. S.; Kumar, P.; Karakoti, A.; Singh, G.; Vinu, A., *Adv. Sensor Res.* **2023**, 2, 2300024.

Atualmente, os nitretos de carbono grafiticos podem ser divididos em dois grandes grupos: os baseados em triazina (C_3N_3 - 1,3,5-triazina) e os baseados em heptazina (C_6N_7 - tri-s-triazina), ambos utilizando essas estruturas como blocos construtores para formar redes de nitretos de carbono grafiticos (Figura 32).²⁰⁰

Os nitretos de carbono baseados em triazina e heptazina podem ser subdivididos em dois grupos: covalentes, nos quais existem apenas ligações entre carbono e nitrogênio, e iônicos. O termo "iônico" é utilizado para destacar a presença de ligações iônicas. Nesses materiais, além de carbono e nitrogênio, é necessário algum tipo de íon compensador para neutralizar a carga negativa dos átomos de nitrogênio desprotonados.²⁰¹

Os nitretos de carbono iônicos são caracterizados por apresentarem estruturas mais organizadas e cristalinas, geralmente obtidas por meio de métodos de síntese ionotérmica.²⁰² Esse processo envolve tratamento térmico na presença de sais de metais alcalinos, resultando em redes ordenadas de poli(triazina imida) (PTI) ou poli(heptazina imida) (PHI).²⁰³ Durante a síntese, formam-se sais com cátions metálicos atuando como contra-íons. Inicialmente, foram utilizadas misturas de sais (como LiCl/KCl); posteriormente, um método aprimorado foi desenvolvido, empregando sais únicos, como NaCl, KCl ou CsCl, para produzir estruturas PHI.²⁰⁴ Nessas condições, ocorre uma reação entre os precursores de nitreto de carbono e o sal, levando à intercalação de íons metálicos (Na^+ , K^+ , Cs^+) entre as camadas do nitreto de carbono.²⁰¹

²⁰⁰ a) Miller T. S.; Jorge A. B.; Suter T. M.; Sella A.; Corà, F.; McMillan, P. F., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, 19, 15613-15638.; b) Lau, V. W-H.; Lotsch, B. V., *Adv. Energy Mater.* **2022**, 12, 2101078.

²⁰¹ a) Savateev, O.; Antonietti, M.; Wang, X., *Carbon Nitrides. Structure, Properties and Applications in Science and Technology*, De Gruyter, Berlin, Boston, capítulo 2, **2023**.; b) Savateev, O.; Zhuang, J., *ChemPhotoChem* 2024, e202300306. Doi: 10.1002/cptc.202300306.

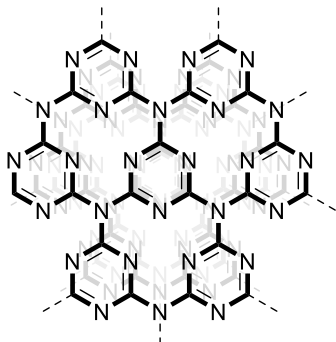
²⁰² Bojdys, M. J.; Müller, J. O.; Antonietti, M.; Thomas, A., *Chem.–A Eur. J.* **2008**, 14, 8177-8182.

²⁰³ Doblinger, M.; Lotsch, B. V.; Wack, J.; Thun, J.; Senker, J.; Schnick, W., *Chem. Commun.* **2009**, 1541-1543.; b) Wirnhier, E.; Doblinger, M.; Gunzelmann, D.; Senker, J.; Lotsch, B. V.; Schnick, W., *Chem. – A Eur. J.* **2011**, 17, 3213-3221.

²⁰⁴ Chen, Z.; Savateev, A.; Pronkin, S.; Papaefthimiou, V.; Wolff, C.; Willinger, M. G.; Willinger, E.; Neher, D.; Antonietti, M.; Dontsova, D., *Adv. Mater.* **2017**, 29, 1700555.

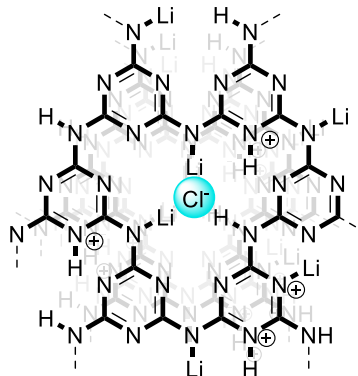
a *Nítreto de carbono baseado em triazina*

Covalente



Baseado em triazina g-CN

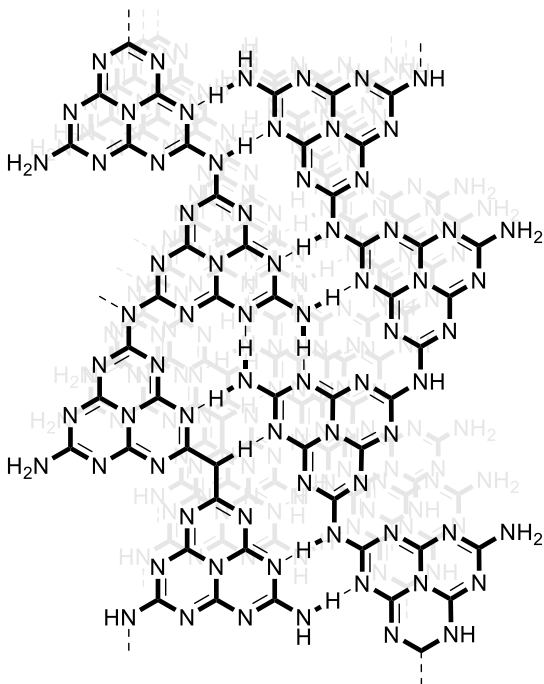
Iônico



Poli(triazina imida) (PTI-Li⁺Cl⁻)

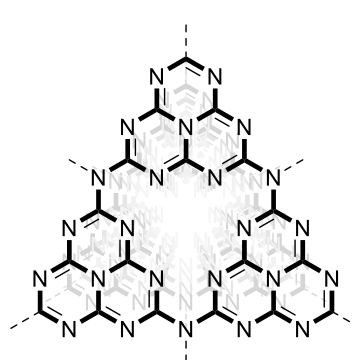
b *Nítreto de carbono baseado em heptazina*

Covalente



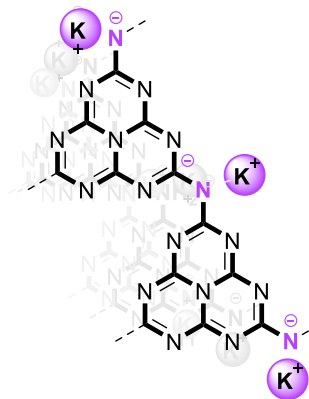
Melon g-CN

Iônico



Baseado em Heptazine g-CN

Iônico



Poli(heptazina imidas) (K-PHI)

Figura 32: Diferentes tipos de nítretos de carbono covalentes e iônicos baseado em triazina e heptazina.

O nitrato de carbono possui múltiplas funcionalidades (Figura 33). Sua estrutura conjugada com hibridizações sp^2 entre os átomos de carbono e nitrogênio no anel aromático, conferem propriedades eletrônicas e de condução elétrica devido a deslocalização do par de elétrons proveniente do nitrogênio (também base de Lewis). Outro fator importante se deve a presença de átomos de hidrogênio na forma de amins primárias e secundárias, proporcionando interações do tipo ligações de hidrogênio e base de Brønsted. Isso é uma indicação que a polimerização térmica dos precursores foi incompleta e conseqüentemente há defeitos em sua estrutura.²⁰⁵

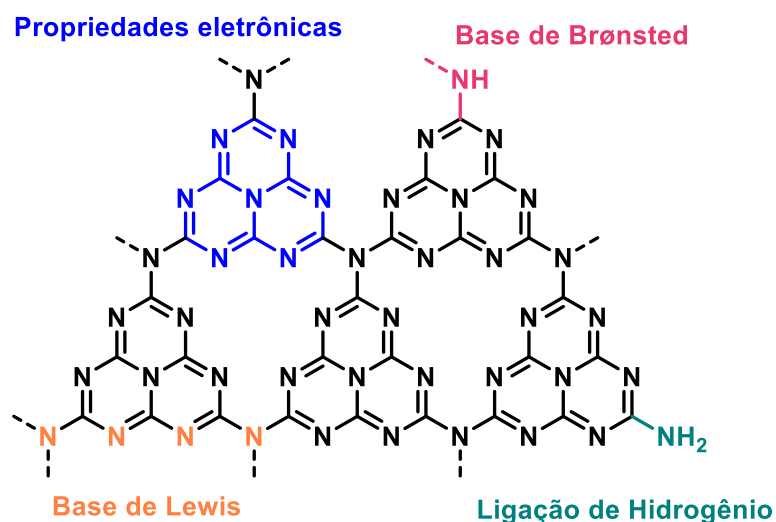


Figura 33: Funcionalidades do nitrato de carbono como catalisador.

Além das propriedades mencionadas anteriormente, o nitrato de carbono apresenta um valor moderado de *band gap* (aproximadamente 2,7 eV), o que viabiliza seu uso como fotocatalisador. Sendo um material que responde na região visível do espectro eletromagnético, seus níveis de bandas de valência ($\sim +1,6$ eV) e de condução ($\sim -1,1$ eV) estão bem localizados em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio. Dessa forma, a janela redox é comparável à fotocatalisadores orgânicos, como eosina Y e

²⁰⁵ a) Wang, X.; Blechert, S.; Antonietti, M., *ACS Catal.* **2012**, 2, 1596–1606.; b) Zhu, J.; Xiao, P.; Li, H.; Carabineiro, S. A. C., *ACS Appl. Mater Interfaces* **2014**, 6, 16449-16465.

CZIPN, e à de complexos de metais de transição, como Ir(ppy)₃ e Ru(bpy)₃²⁺, permitindo transformações oxidativas e redutivas em ampla gama de substrato.²⁰⁶

Após sua primeira aplicação fotocatalítica na produção de hidrogênio,²⁰⁷ diferentes morfologias do nitreto de carbono passaram a ser utilizadas na síntese de moléculas orgânicas (Figura 34).²⁰⁸ Entre as reações destacam-se a oxidação de álcoois²⁰⁹ a compostos carbonílicos; a formação de ésteres²¹⁰ e fenóis;²¹¹ a redução de grupos nitros a aminas primárias,²¹² secundárias,²¹³ formamida²¹⁴ e anilina;²¹⁵ a síntese de iminas,²¹⁶ tioamidas,²¹⁷ tetrazóis²¹⁸ e nitrilas;²¹⁹ a oxidação de sulfetos a sulfóxidos;²²⁰

²⁰⁶ a) Dong, G.; Zhang, Y.; Pan, Q.; Qiu, J., *Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2014**, 20, 33-50.; b) Zheng, Y.; Lin, L.; Wang, B.; Wang, X., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12868-12884.; c) Liu, J.; Wang, H.; Antonietti, M., *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 2308-2326.; d) Teixeira, I. F.; Barbosa, E. C. M.; Tsang, S. C.; Camargo, P. H. C., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7783-7817.; e) Prasad, C.; Tang, H.; Bahadur, I. J., *Molec. Liquid.* **2019**, 281, 634-654.; f) Ghosh, I.; J. Khamrai, J.; Savateev, A.; Shlapakov, N.; Antonietti, M.; König, B., *Science* **2019**, 365, 360-366.

²⁰⁷ Wang, X.; Maeda, K.; Thomas, A.; Takanabe, K.; Xin, G.; Carlsson, J. M.; Domen, K.; Antonietti, M., *Nat. Mater* **2009**, 8, 76-80.

²⁰⁸ a) Markushyna, Y.; Smith, C. A.; Savateev, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 1294-1309.; b) Verma, S. K.; Verma, R.; Girish, Y. R.; Xue, F.; Yan, L.; Verma, S.; Singh, M.; Vaishnav, Y.; Shaik, A. B.; Bhandare, R. R.; Rakesh, K. P.; Kumar, K. S. S.; Rangappa, K. S., *Green Chem.* **2022**, 24, 438-479.

²⁰⁹ a) Su, F.; Mathew, S. C.; Lipner, G.; Fu, X.; Antonietti, M.; Blechert, S.; Wang, X., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16299-16301.; b) Long, B.; Ding, Z.; Wang, X., *ChemSusChem* **2013**, 6, 2074-2078.; c) Zhang, L.; Liu, D.; Guan, J.; Chen, X.; Guo, X.; Zhao, F.; Hou, T.; Mu, X., *Mater. Res. Bull.* **2014**, 59, 84-92.

²¹⁰ a) Kumar, A.; Kumar, P.; Pathak, A. K.; Chokkapu, A. N.; Jain, S. L., *ChemistrySelect* **2017**, 2, 3437-3443.; b) Verma, S.; Nasir Baig, R. B.; Nadagouda, M. N.; Varma, R. S., *Catal. Today* **2018**, 309, 248-252.; c) Pieber, B.; Malik, J. A.; Cavedon, C.; Gisbertz, S.; Savateev, A.; Cruz, D.; Heil, T.; Zhang, G.; Seeberger, P. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 9575-9580.

²¹¹ a) Chen, X.; Zhang, J.; Fu, X.; Antonietti, M.; Wang, X., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11658-11659.; b) Muhammad, M. H.; Chen, X.-L.; Liu, Y.; Shi, T.; Peng, Y.; Qu, L.; Yu, B., *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, 8, 2682-2687.

²¹² Markushyna, Y.; Völkel, A.; Savateev, A.; Antonietti, M.; Filonenko, S., *J. Catal.* **2019**, 380, 186-194.

²¹³ Ergen, S.; Nişancı, B.; Metin, Ö., *New J. Chem.* **2018**, 42, 10000-10006.

²¹⁴ Nasir Baig, R. B.; Verma, S.; Nadagouda, M. N.; Varma, R. S.; *Green Chem.* **2016**, 18, 1019-1022.

²¹⁵ Xiao, G.; Li, P.; Zhao, Y.; Xu, S.; Su, H., *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 1950-1955.

²¹⁶ a) Su, F.; Mathew, S. C.; Möhlmann, L.; Antonietti, M.; Wang, X.; Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 657-660.; b) Samanta, S.; Khilari, S.; Pradhan, D.; Srivastava, R., *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, 5, 2562-2577.; c) Xiao, Y.; Tian, G.; Li, W.; Xie, Y.; Jiang, B.; Tian, C.; Zhao, D.; Fu, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 2508-2515.

²¹⁷ Kurpil, B.; Kumru, B.; Heil, T.; Antonietti, M.; Savateev, A., *Green Chem.* **2018**, 20, 838-842.

²¹⁸ Verma, F.; Sahu, A.; Singh, P. K.; Rai, A.; Singh, M.; Rai, V. K., *Green Chem.* **2018**, 20, 3783-3789.

²¹⁹ Verma, F.; Shukla, P.; Bhardiya, S. R.; Singh, M.; Rai, A.; Rai, V. K., *Catal. Commun.* **2019**, 119, 76-81.

²²⁰ Xu, Y.; Fu, Z.-C.; Cao, S.; Chen, Y.; Fu, W.-F., *Catal. Sci. Technol.* **2017**, 7, 587-595.

além de reações de acoplamento C-O e C-S,²²¹ halogenação,^{206f,222} acoplamento cruzado,^{206fb,223} e arilação.²²⁴

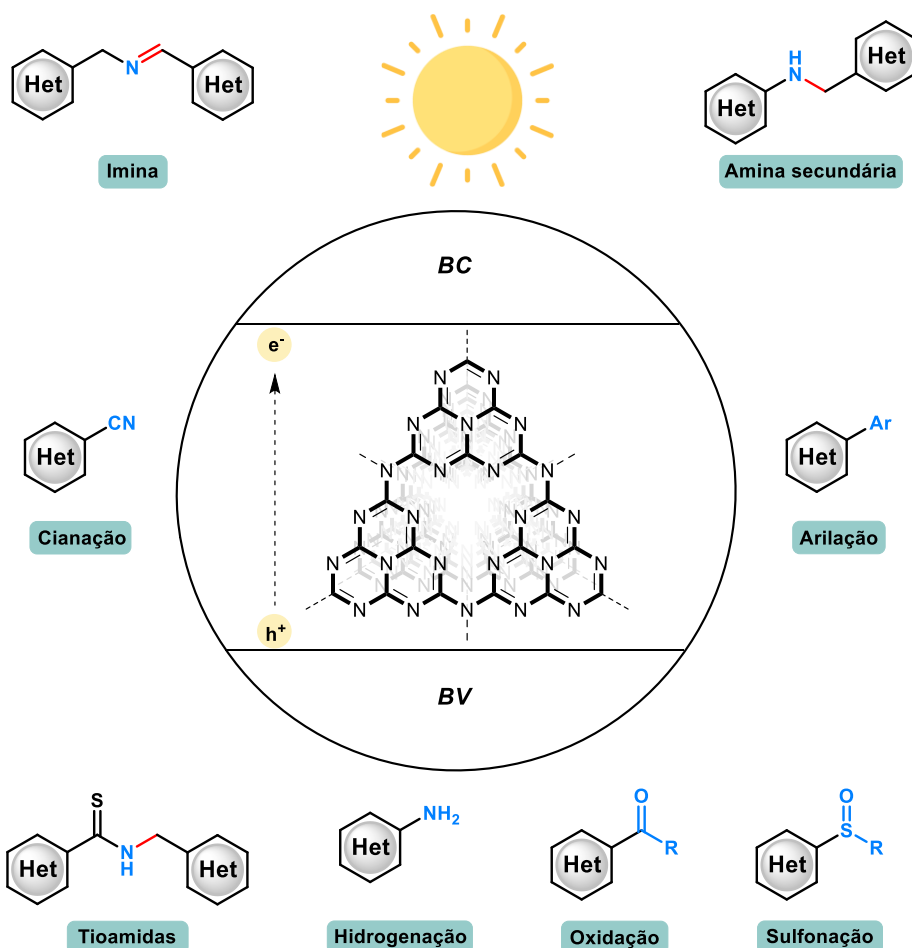


Figura 34: Aplicações do nitreto de carbono na síntese orgânica.

Com a discussão realizada a respeito do nitreto de carbono utilizado nesse projeto, passamos a discutir a respeito dos radicais utilizados. É importante destacar que até o momento da escrita dessa tese, não há aplicação de fotocatalisadores heterogêneos utilizando a DHP como fonte de radicais.

²²¹ Cavedon, C.; Madani, A.; Seeberger, P. H.; Pieber, B., *Org. Lett.* **2019**, 21, 5331-5334.

²²² Markushyna, Y.; Teutloff, C.; Kurpil, B.; Cruz, D.; Lauermann, I.; Zhao, Y.; Antonietti, M.; Savateev, A., *Appl. Catal., B* **2019**, 248, 211-217.

²²³ a) Sharma, A. S.; Sharma, V. S.; Kaur, H., *ACS Appl. Nano Mater.*, **2020**, 3, 1191-1202.; b) Khamrai, J.; Ghosh, I.; Savateev, A.; Antonietti, M.; König, B., *ACS Catal.* **2020**, 10, 3526-3532.

²²⁴ Cai, X.; Liu, H.; Zhi, L.; Wen, H.; Yu, A.; Li, L.; Chen, F.; Wang, B., *RSC Adv.* **2017**, 7, 46132-46138.

3.3) Radicais alquila

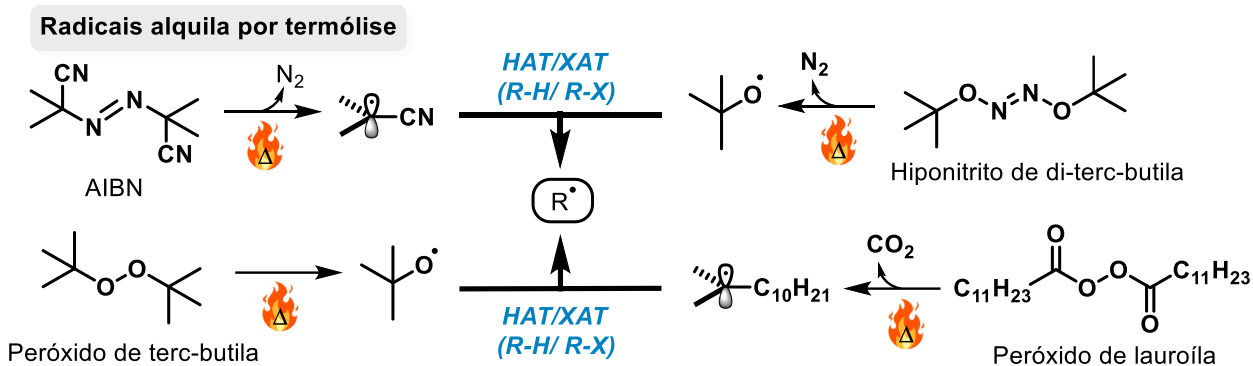
Os radicais alquila representam blocos construtores sintéticos essenciais, não apenas para a formação de novas ligações carbono-carbono, mas também para aplicações no desenvolvimento de novos medicamentos, terapia fotodinâmica e fototérmica no tratamento de câncer, além de contribuições na síntese de produtos naturais e química fina.²²⁵

Tradicionalmente, esses radicais centrados em carbono podem ser gerados por dois caminhos principais: a funcionalização da ligação C-H, via transferência de átomos de hidrogênio (HAT), ou a funcionalização da ligação C-X, via transferência de átomos de halogênio (XAT), ambos envolvendo reações em cadeia de radicais.

As reações em cadeia de radicais seguem três etapas principais: iniciação, propagação e terminação. A etapa de iniciação depende de um iniciador de radicais, que são compostos de alta energia capazes de sofrer homólise, induzida por calor ou luz, para gerar radicais altamente reativos. Esses radicais podem abstrair átomos de hidrogênio ou halogênio de um substrato, desencadeando o processo em cadeia. Exemplos de iniciadores comumente utilizados incluem azo(bis)isobutironitrila (AIBN), hiponitritos de dialquila e peróxidos, os quais, após homólise e liberação de gases como N₂ ou CO₂, fornecem as espécies reativas necessárias para iniciar as reações (Esquema 54).²²⁶

²²⁵ a) Liu, D.; Liu, C.; Lei, A., *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 2040-2054.; b) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12692-12714.; b) Lee, K. W.; Wan, Y.; Li, X.; Cui, X.; Li, S.; Lee, C.-S., *Adv. Healthcare Mater.* **2021**, 10, 2100055.

²²⁶ a) Fuchs, P. L.; Gong, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4486-4487.; b) Zhou, W.; Qian, P.; Zhao, J.; Fang, H.; Han, J.; Pan, Y., *Org. Lett.* **2015**, 17, 1160-1163.; c) Tappin, N. D. C.; Renaud, P., *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 275-282.; d) Galliher, M. S.; Roldan, B. J.; Stephenson, C. R. J., *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 10044-10057.



Esquema 54: Uso de iniciadores de radicais para geração de radicais alquila.

O grande avanço na química de radicais ocorreu na década de 1960, com a introdução do hidreto de tributilestanho (Bu_3SnH) para promover reações em cadeia envolvendo radicais.²²⁷ Desde então, essa metodologia tem sido amplamente empregada na formação de novas ligações C-C.²²⁸ No entanto, seu maior destaque reside na aplicação para adição de radicais alquila a olefinas, uma reação amplamente conhecida como reação de Giese, que originalmente utilizava hidretos de organomercúrio.²²⁹

O uso de hidretos de organomercúrio (R-HgH), destacou-se na década de 1970 como uma abordagem para a geração de radicais alquila. Esses compostos, derivados de sais de organomercúrios (R-HgX),²³⁰ apresentam uma ligação Hg-H extremamente lábil, com uma baixa energia de dissociação da ligação ($40 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), que se decompõe para gerar um radical centrado em carbono, liberando mercúrio metálico como subproduto estequiométrico (Esquema 55). Essa estratégia foi essencial para reações intermoleculares, como o acoplamento de radicais alquila com olefinas na reação de Giese. No entanto, a toxicidade dos compostos baseado em mercúrio e a rápida

²²⁷ Kuivila, H. G.; Menapace, L. W., *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2165-2167.

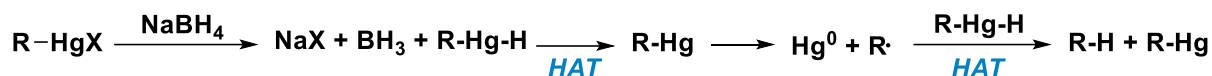
²²⁸ a) Giese, B.; Dupuis, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 622-623; b) Giese, B.; González-Gómez, J. A.; Witzel, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 69-70; c) Y. Koteswar Rao, Y. K.; Nagarajan, M., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 107-108.; d) Giese, B.; Rupaner, R., *Synthesis* **1988**, 219-221.

²²⁹ a) Giese, B.; Meister, J., *Chem. Ber.* **1977**, 110, 2588-2600; b) Giese, B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 553-565,

²³⁰ Bellec, N.; Guillemain, J.-C., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6886-6886.

terminação por transferência de átomos de hidrogênio (HAT) limitaram seu uso, levando sua substituição por hidretos de estanhos.^{226,231}

Radicais alquila através da decomposição de hidreto organomercúrico



Esquema 55: Utilização de hidretos de organomercúrio para geração de radicais alquila.

O uso do Bu₃SnH, na reação de Giese é de extrema importância, pois eles atuam como mediadores altamente eficazes na geração e propagação de radicais. O esquema 56 ilustra o mecanismo típico da reação mediada por Bu₃SnH para a formação de radicais alquila por abstração de halogênios a partir de haletos de alquila, permitindo a formação de radicais centrados no carbono. Esses radicais têm a capacidade de reagir com olefinas deficientes em elétrons, promovendo alquilação.^{228,232}

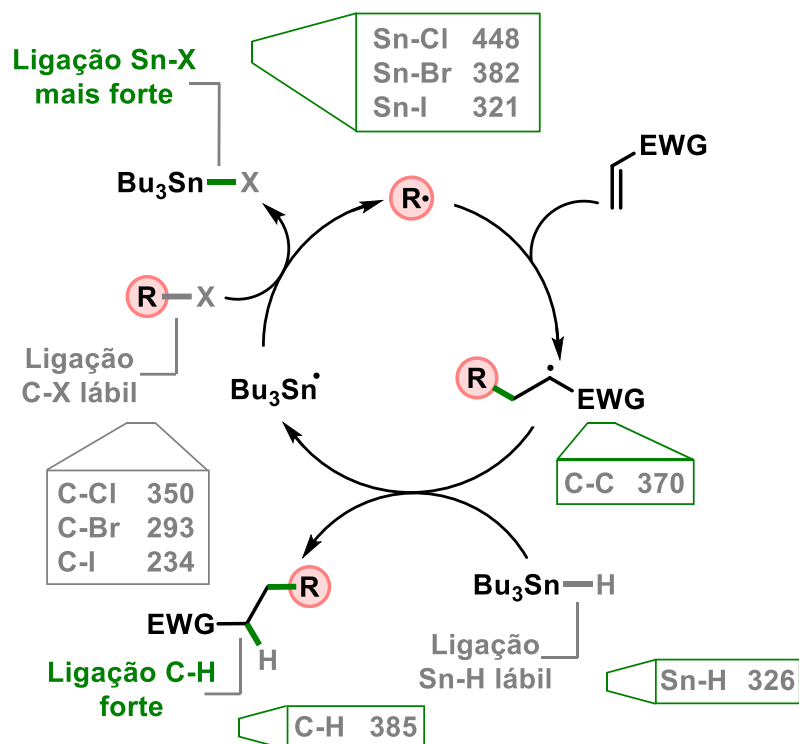
O hidreto de butilestanho desempenha um duplo papel: ele permite a formação do radical Bu₃Sn•, que atua como transportador da cadeia radicalar, e funciona como um doador de hidrogênio para encerrar o ciclo catalítico. Inicialmente, o radical Bu₃Sn• reage com haletos de alquila, formando radicais alquila, que por sua vez se adicionam a olefinas deficientes em elétrons. O intermediário radicalar resultante é estabilizado ao reagir com Bu₃SnH, o que regenera o radical Bu₃Sn• e assegura a continuidade da reação em cadeia até o consumo completo dos reagentes.²²⁸

O mecanismo é impulsionado pela força relativa das ligações químicas envolvidas. As novas ligações formadas Sn-X e C-H são mais fortes do que aquelas existentes antes da clivagem da ligação, Sn-H e C-X (Esquema 56).^{232,233}

²³¹ Gray, G. A.; Jackson, W. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6205-6207.

²³² Crespi, S.; Fagnoni, M., *Chem. Rev.* **2020**, 120, 9790-9833.

²³³ Galli, C.; Pau, T., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 54, 2893-2904.



Esquema 56: Reação de adição de Giese usando Bu_3SnH . As ligações estão reportadas em KJ/mol.

O uso de compostos de estanho mostrou-se altamente competitivo, sendo aplicado em diversas reações radiculares, como na síntese de aldeídos e cetonas, por meio da transformação de radicais alquila em radicais acila utilizando monóxido de carbono, além de sua aplicação na síntese de produtos naturais.²³⁴ Tal desempenho é destacado por Walton e colaboradores em uma revisão de 1998, na qual pontua ser improvável “*Flight from the Tyranny of Tin*”, destacando de forma sutil as desvantagens do processo, como o uso de quantidades estequiométricas de compostos organoestânicos e a geração de coprodutos organoestânicos tóxicos.^{232,235}

²³⁴ a) Ryu, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1295-1297.; b) Ryu, I.; Kusano, K.; Masumi, N.; Yamazaki, H.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6887-6890.; c) Ryu, I.; Yamazaki, H.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8558-8560.; d) Jasperse, C. P.; Curran, D.P.; Fevig, T.L., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237-1286.; e) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D.P., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 177-194.

²³⁵ Baguley, P. A.; Walton, J. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3072-3082.

Neste contexto, diversos esforços foram empreendidos para substituir essa metodologia, explorando o uso de outros hidretos,²³⁶ peróxidos,²³⁷ metais redutores²³⁸ e oxidantes,²³⁹ além de iniciadores de radicais baseados em compostos organoboro.²⁴⁰ No entanto, essas alternativas não alcançaram a mesma eficiência dos compostos organoestânicos. A introdução do éster de Barton como precursor radicalar marcou o início da substituição da metodologia baseada em derivados de estanho para a geração de radicais.²⁴¹

Os ésteres de Barton são capazes de gerar radicais alquila por meio da introdução de um grupo fotoauxiliar, obtido através da modificação de um grupo funcional comum, o que torna a ligação alvo suficientemente lábil para sofrer uma clivagem fotoquímica direta (Esquema 57a). A derivatização de ácido carboxílico em um grupo redox permitiu a conversão da forte ligação O-H (440 kJ/mol) em uma ligação N-O lábil (118 kJ/mol), reduzindo a energia necessária para sua clivagem (Esquema 57b). Além disso, a coloração característica dos ésteres de Barton permite que a ligação N-O seja clivada com o uso de radiação na faixa do ultravioleta. Apesar do uso da radiação UV, essa inovação abordou diretamente os desafios da dependência de compostos de estanho, abrindo novas possibilidades para reações radicalares.^{232,242}

²³⁶ Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Landais, Y.; Timokhin, V. I., *Chem. Rev.* **2018**, 118, 6516-6572.

²³⁷ Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z., *Org. Lett.* **2002**, 4, 2707-2709.

²³⁸ Molander, G. A.; Harris, C. R., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307-338.

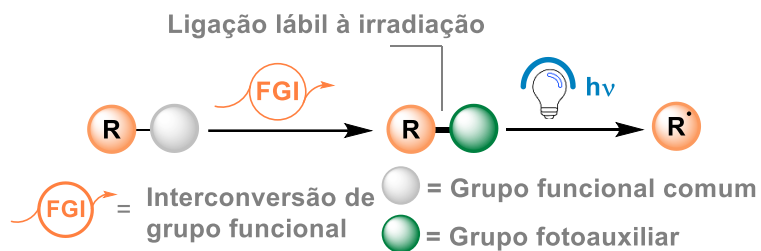
²³⁹ Snider, B. B.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339-364

²⁴⁰ Brown, H. C.; Midland, M. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 692-700.

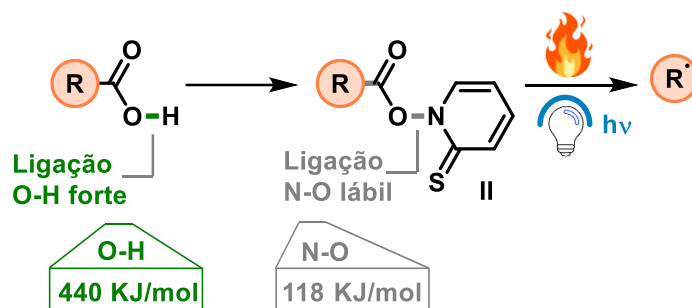
²⁴¹ a) Allonas, X.; Dietlin, C.; Fouassier, J.-P.; Casiraghi, A.; Visconti, M.; Norcini, G.; Bassi, G., *J. Photopolym. Sci. Technol.* **2008**, 21, 505-509.; b) Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V., *Tetrahedron* **2009**, 65, 3563-3572.

²⁴² Crespi, S.; Protti, S.; Fagnoni, M., *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9612-9619.

a Introdução do grupo fotoauxiliar para geração de radicais



b Éster de Barton



Esquema 57: Ésteres de Barton como uma alternativa para a geração dos radicais alquila. Ligações químicas dada em KJ/mol.

A fotocatalise tornou-se uma estratégia poderosa para a geração de radicais centrados em carbono sob condições suaves e seletivas. Com o desenvolvimento de novos fotocatalisadores e precursores radicalares dotados de potenciais oxidativos ou redutivos, que permitem sua ativação pelo fotocatalisador na presença de luz visível, essa metodologia ampliou consideravelmente sua aplicabilidade. Ela permite desde a funcionalização de moléculas complexas até a síntese de compostos de alto valor agregado, consolidando-se como uma abordagem sustentável e versátil para transformações químicas.²⁴³

²⁴³ a) Goddard, J. P.; Ollivier, C.; Fensterbank, L., *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1924-1936.; b) Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M., *Chem. Rev.* **2016**, 116, 9850-9913.; c) Roslin, S.; Odell, L. R., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 1993-2007.; d) Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A., *ACS Catal.* **2017**, 7, 2563-2575.; e) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Badir, S. O.; Molander, G. A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 6152-6163.; f) Pitre, S. P.; Weires, N. A.; Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 2800-2813.; g) Roy, M.; Sardar, B.; Mallick, I.; Srimani, D., *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, 20, 1348-1375.

No capítulo 1, abordamos o uso de diferentes precursores radiculares para a geração de radicais na reação de alquilação dos adutos de MBH. Complementando essa discussão, a figura 35 apresenta outros exemplos de precursores, como o sal de Katritzky,²⁴⁴ óxidos de *N*-heterocíclicos,²⁴⁵ peracetato de *tert*-butila (tBPA),²⁴⁶ sal de tiazolínio,²⁴⁷ compostos de iodo hipervalente, *O*-tiocarbamatos,²⁴⁸ DHP,²⁴⁹ silício bis-catecolato,²⁵⁰ oxalatos,²⁵¹ complexo arilboronatos,²⁵² e *N*-benzoiil *tert*-butilsulfinaida^{253, 232}.

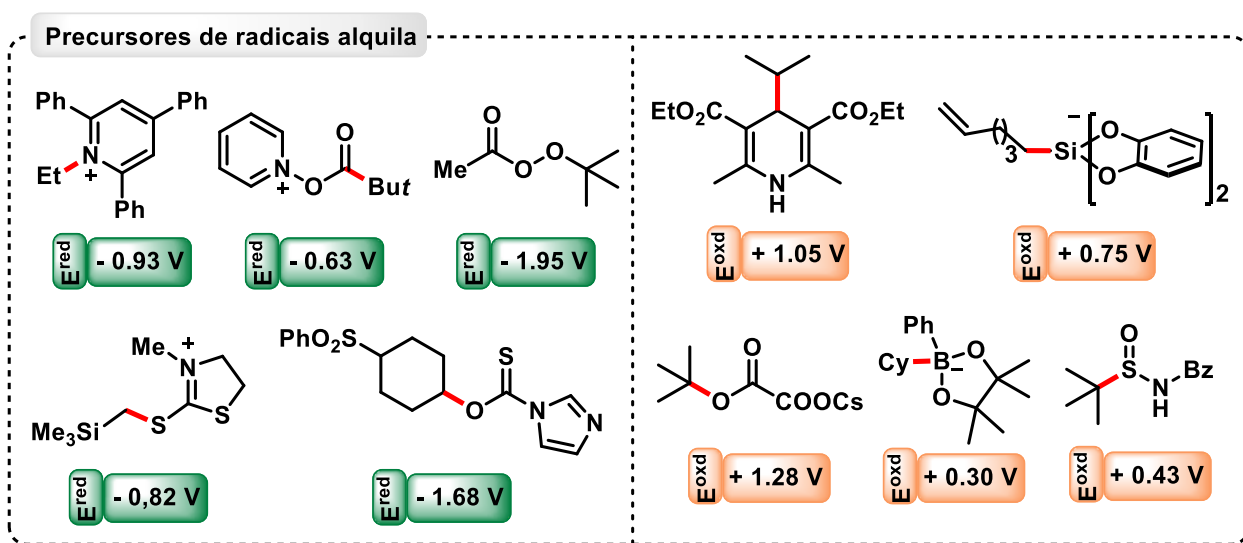


Figura 35: Fontes de radicais alquila.

²⁴⁴ Klauck, F. J. R.; James, M. J.; Glorius, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12336-12339.

²⁴⁵ Sun, A. C.; McClain, E. J.; Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. *J. Org. Lett.* **2018**, 20, 3487-3490.

²⁴⁶ DiRocco, D. A.; Dykstra, K.; Krska, S.; Vachal, P.; Conway, D. V.; Tudge, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4802-4806

²⁴⁷ Zemtsov, A. A.; Ashirbaev, S. S.; Levin, V. V.; Kokorekin, V. A.; Korlyukov, A. A.; Dilman, A. D., *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15745-15753.

²⁴⁸ Chenneberg, L.; Baralle, A.; Daniel, M.; Fensterbank, L.; Goddard, J. P.; Ollivier, C., *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2756-2762.

²⁴⁹ Gutierrez-Bonet, Á.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A., *ACS Catal.* **2016**, 6, 8004-8008

²⁵⁰ Corcé, V.; Chamoreau, L. M.; Derat, E.; Goddard, J. P.; Ollivier, C.; Fensterbank, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11414-11418.

²⁵¹ Nawrat, C. C.; Jamison, C. R.; Slutskyy, Y.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11270-11273.

²⁵² Shu, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3870-3874.

²⁵³ Xue, F.; Wang, F.; Liu, J.; Di, J.; Liao, Q.; Lu, H.; Zhu, M.; He, L.; He, H.; Zhang, D.; Song, H.; Liu, X.-Y.; Qin, Y., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 6667-6671.

A DHP foi utilizada pela primeira vez, via fotocatalise, por três trabalhos em 2016 (Esquema 58).²⁵⁴

O primeiro foi realizado por Li e colaboradores, ao desenvolverem compostos carbonílicos α -alquilados empregando 4-alkil-DHP e compostos α -bromocarbonílicos. Essa estratégia viabiliza a criação de centros de carbono quaternários na posição α de compostos carbonílicos, especialmente quando substratos α -bromados dissustituídos são empregados (Esquema 58a).²⁵⁵

No segundo, Nishibayashi e colaboradores descreveram uma estratégia para a alquilação de compostos aromáticos contendo grupos nitrila, utilizando ésteres de Hantzsch funcionalizados como precursores de radicais alquila. Nesse processo, o fotocatalisador, ao ser excitado pela luz, realiza uma transferência de elétrons para o éster de Hantzsch, promovendo a ruptura da ligação carbono-carbono na posição 4 e gerando um radical alquila. Paralelamente, o fotocatalisador em seu estado reduzido transfere um elétron para o composto nitrilado, originando um ânion radical. Este ânion interage com o radical alquila por meio de acoplamento radicalar, formando intermediários aniônicos que resultam em adições nas posições *orto* ou *para*. Por fim, a eliminação de um ânion ciano leva à substituição do grupo nitrila por um grupo alquila nas posições *orto* ou *para* (majoritário) do composto aromático (Esquema 58b).²⁵⁶

Por fim, Molander e colaboradores exploram um método que combina catálise dual de níquel com fotocatalise (4CzIPN), para reações de acoplamento cruzado entre brometos de (hetero)arila e 1,4-diidropiridinas (DHPs), permitindo a formação de ligações Csp^2-Csp^3 sob condições reacionais brandas e sustentáveis. A metodologia se destaca por sua ampla aplicabilidade a diversos substratos, incluindo brometos aromáticos e heteroaromáticos com grupos funcionais sensíveis, como carbonilas e heterociclos. Além disso, o método possibilita a síntese de produtos complexos, como derivados de carboidratos e compostos multifuncionais (Esquema 58c).²⁵⁷

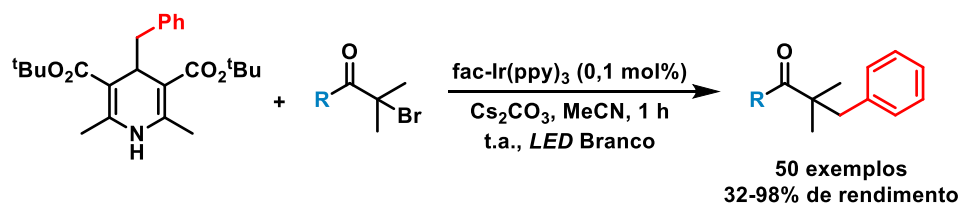
²⁵⁴ Ye, S.; Wu, J., *Acta Chim. Sinica* **2019**, 77, 814-831.

²⁵⁵ Chen, W.; Liu, Z.; Tian, J.; Li, J.; Ma, J.; Cheng, X.; Li, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12312-12315.

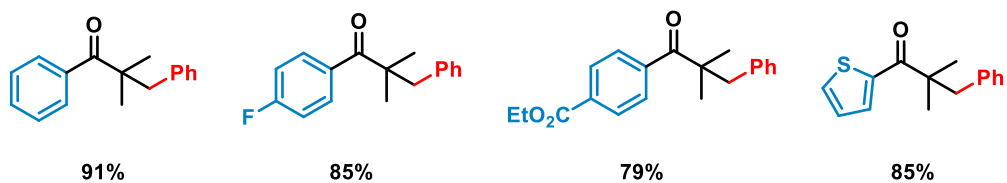
²⁵⁶ Nakajima, K.; Nojima, S.; Sakata, K.; Nishibayashi, Y., *ChemCatChem* **2016**, 8, 1028-1032.

²⁵⁷ Gutiérrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A., *ACS Catal.* **2016**, 6, 8004-8008.

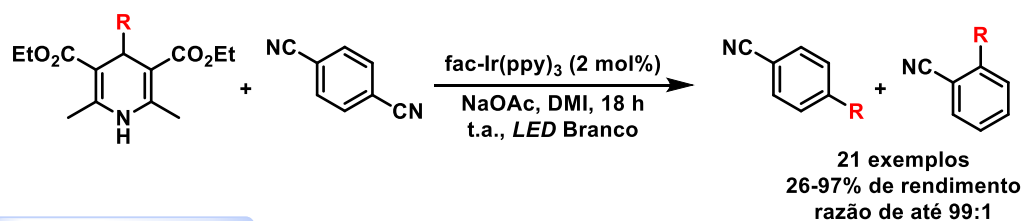
a Li



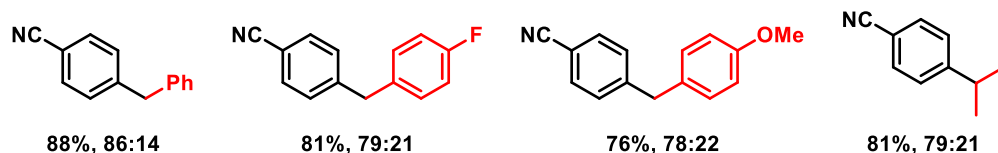
Exemplos selecionados



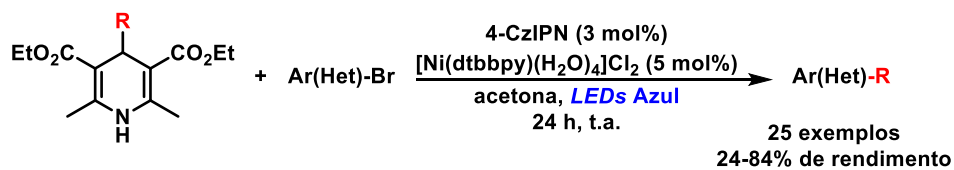
b Nishibayashi



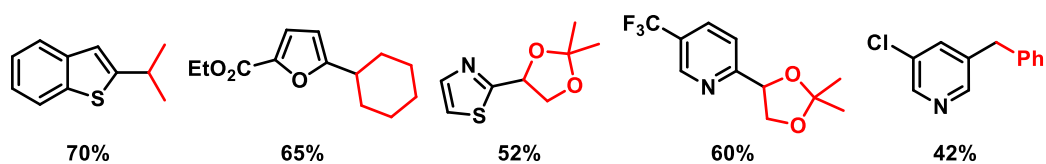
Exemplos selecionados



c Molander



Exemplos selecionados



Esquema 58: Primeiras reações de alquilação via fotocatalise com o uso da DHP como precursor radicalar.

3.4) Radicais acila

Os radicais acilas são intermediárias reativos para construção de compostos carbonílicos. Com características nucleofílicas, esses radicais são considerados blocos construtores para formação de uma variedade de moléculas com importância farmacológica, produtos naturais e química fina.²⁵⁸

As reações de C-acilação constituem uma importante estratégia para formação de novas ligações C-C. Por meio de mecanismos iônicos, que envolvem transferência de dois elétrons, essas transformações podem ocorrer por meio da acilação de Friedel-Crafts²⁵⁹ (substituição eletrofílica aromática) catalisada por ácidos de Lewis, pelo emprego de reagentes organometálicos,²⁶⁰ processos de carbonilação,²⁶¹ ou outras fontes de acila, como aldeídos em sistemas mediados por metais de transição²⁶².

Por outro lado, os radicais acila vem sendo exploradas desde o início da química de radicais (Esquema 59). Métodos clássicos incluem a geração de radicais alquila a partir de haletos de alquila, seguida de carbonilação com monóxido de carbono, e o uso de selenetos de acila combinados com agentes como Bu₃SnH e iniciadores radicalares. Apesar de sua eficácia, essas abordagens frequentemente requerem condições severas, como altas temperaturas, irradiação UV ou reagentes tóxicos em quantidades estequiométricas.²⁶³

Nos últimos anos, avanços significativos permitiram a introdução de estratégias alternativas. A clivagem fotoquímica de ligações RC(O)-X, com X variando

²⁵⁸ a) Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429-1443.; b) Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991-2070.; c) Banerjee, A.; Lei, Z.; Ngai, M.-Y., *Synthesis* **2019**, *51*, 303-333.

²⁵⁹ a) Effenberger, F.; Epple, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 300-301.; b) Groves, J. K., *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 73-97.

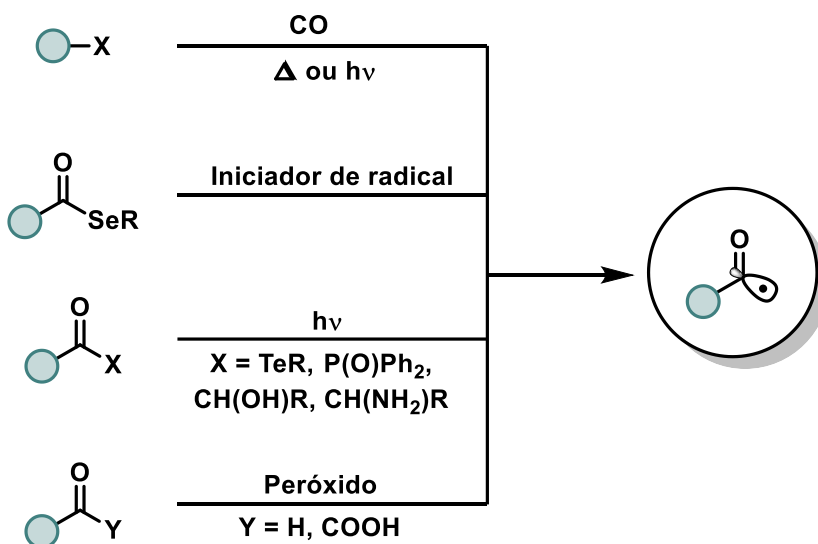
²⁶⁰ a) Dieter, R. K., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236; b) Demkiw, K.; Araki, H.; Elliott, E. L.; Franklin, C. L.; Fukuzumi, Y.; Hicks, F.; Hosoi, K.; Hukui, T.; Ishimaru, Y.; O'Brien, E.; Omori, Y.; Mineno, M.; Mizufune, H.; Sawada, N.; Sawai, Y.; Zhu, L., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3447-3456.

²⁶¹ He, X.; Cao, Y.; Lang, X. D.; Wang, N.; He, L. N., *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3382-3387.

²⁶² a) Y.-C. Huang, Y.-C.; Majumdar, K. K.; Cheng, C.-H., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1682-1684.; b) Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597-3599.; c) Karthikeyan, J.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10461-10463.; d) Wu, X.-F., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12252.; e) Zhang, K.; Huang, J.; Zhao, W., *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103851.

²⁶³

entre grupos como haleto de acila (Cl),²⁶⁴ acil telureto (TeR),²⁶⁵ óxido de acil fosfina (POR₂),²⁶⁶ α-hidróxi (CH(OH)R)²⁶⁷ e α-amino cetona (CH(NH₂)R),²⁶⁸ emergiu como uma abordagem promissora para gerar radicais acila. Adicionalmente, a descarboxilação promovida por peróxidos a partir de ácidos α-ceto²⁶⁹ e a abstração homolítica de hidrogênio de aldeídos²⁷⁰ também se apresentam como alternativas viáveis para a formação desses radicais.²⁵⁸



Esquema 59: Geração dos radicais acila via metodologias térmicas e fotoquímicas.

²⁶⁴ Liu, Y. J.; Li, Y. Y.; Qi, Y.; Wan, J., *Synthesis* **2010**, 24, 4188-4192.

²⁶⁵ a) Chen, C.; Crich, D.; Papadatos, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8313-8314.; b) Crich, D.; Chen, C.; Hwang, J.-T.; Yuan, H.; Papadatos, A.; Walter, R. I., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8937-8951.

²⁶⁶ a) Sluggett, G. W.; Turro, C.; George, M. W.; Koptuyg, I. V.; Turro, N. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5148-5153.; b) Colley, C. S.; Grills, D. C.; Besley, N. A.; Jockusch, S.; Matousek, P.; Parker, A. W.; Towrie, M.; Turro, N. J.; Gill, P. M. W.; George, M. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14952-14958.

²⁶⁷ Yagci, Y.; Pappas, S. P.; Schnabel, W. Z., *Naturforsch., A: Phys. Sci.* **1987**, 42, 1425-1427.

²⁶⁸ Hristova, D.; Gatlik, I.; Rist, G.; Dietliker, K.; Wolf, J.-P.; Birbaum, J.-L.; Savitsky, A.; Moebius, K.; Gescheidt, G., *Macromolecules* **2005**, 38, 7714-7720.

²⁶⁹ a) Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H., *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2222-2226.; b) Guo, L.-N.; Wang, H.; X.-H. Duan, X.-H., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7380-7391.; c) Meng, M.; Wang, G.; Yang, L.; Cheng, K.; Qi, C., *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1218-1231.

²⁷⁰ a) Liu, W.; Li, Y.; Liu, K.; Li, Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10756-10759.; b) Matcha, K.; Antonchick, A. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2082-2086.; c) Siddaraju, Y.; Lamani, M.; Prabhu, K. R., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3856-3865.

A fotocatalise redox surge como uma abordagem moderna e sustentável para a geração de radicais acila, superando as limitações dos métodos tradicionais. Por meio de mecanismos que envolvem transferência única de elétrons (*SET*), é possível ativar diversos precursores radicalares utilizando luz visível e catalisadores apropriados, permitindo reações sob condições brandas e eficientes.

Precusores como cloretos de acila,²⁷¹ anidridos arílicos,²⁷² tioésteres de 2-S-piridila,²⁷³ éster de triazina²⁷⁴ e ésteres de oxima²⁷⁵ são ativados por mecanismos de **quenching oxidativo**, onde o fotocatalisador em estado excitado atua como agente oxidante, promovendo a geração de radicais acila.

Por outro lado, compostos como 4-acila-1,4-diidropiridina,²⁷⁶ acilsilanos,²⁷⁷ α -hidroxicetona,²⁷⁸ ácidos carboxílicos²⁷⁹ e α -ceto ácido²⁸⁰ são ativados por **quenching redutivo**, em que o fotocatalisador em estado excitado atua como agente redutor, facilitando a formação dos radicais acila. Esses avanços representam um progresso significativo na funcionalização de substratos orgânicos, ampliando o escopo e a aplicabilidade das reações envolvendo radicais acila.

²⁷¹ Xu, S.-M.; Chen, J.-Q.; Liu, D.; Bao, Y.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F., *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1331-1335.

²⁷² a) Bergonzini, G.; Cassani, C.; Wallentin, C. J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 14066-14069.; b) Zhang, M.; Ruzi, R.; Xi, J.; Li, N.; Wu, Z.; Li, W.; Yu, S.; Zhu, C., *Org. Lett.* **2017**, 19, 3430-3433.

²⁷³ Ociepa, M.; Baka, O.; Narodowicz, J.; Gryko, D., *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3560-3565.

²⁷⁴ Wang, T.; Zong, Y.-Y.; Feng, W.-Z.; Wu, L.-Z.; Liu, Q., *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 12698-12708.

²⁷⁵ Fan, X.; Lei, T.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z., *Org. Lett.* **2019**, 21, 4153-4158.

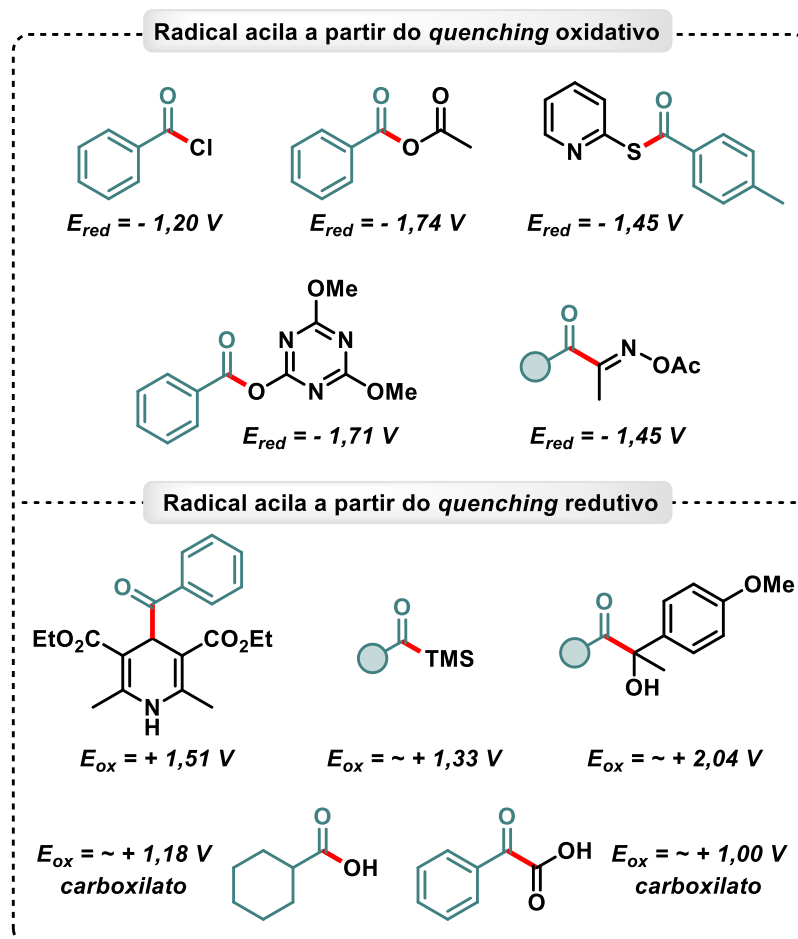
²⁷⁶ Manoharan, K.; Bieszczad, B., *Molecules* **2024**, 29, 3844.

²⁷⁷ Capaldo, L.; Riccardi, R.; Ravelli, D.; Fagnoni, M., *ACS Catal.* **2018**, 8, 304-309.

²⁷⁸ Jia, K.; Pan, Y.; Chen, Y., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 2478-2481.

²⁷⁹ Zhou, Q.-Q.; Guo, W.; Ding, W.; Wu, X.; Chen, X.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11196.

²⁸⁰ a) Wang, G.-Z.; Shang, R.; Cheng, W.-M.; Fu, Y., *Org. Lett.* **2015**, 17, 4830-4833.; b) Zhang, M.; Xi, J.; Ruzi, R.; Li, N.; Wu, Z.; Li, W.; Zhu, C., *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9305-9311.



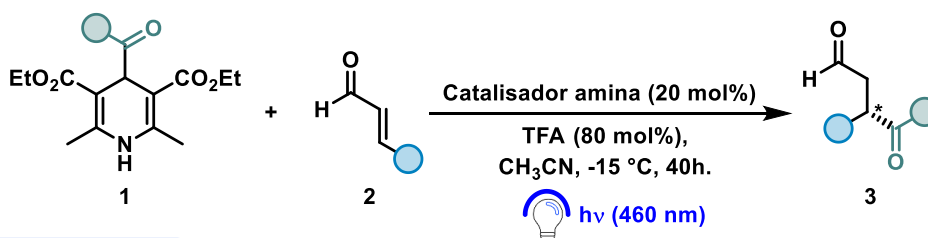
Esquema 60: Diferentes precursores radiculares (V vs SCE) para gerar radicais acila.

O trabalho pioneiro do grupo Melchiorre estabeleceu uma abordagem inovadora para a utilização de acil-1,4-diidropiridinas (acil-DHPs) em síntese orgânica, promovendo reações enantiosseletivas de adição radical conjugada (Esquema 61). Este método foi aplicado na funcionalização de íons imínio, resultando na formação de compostos 1,4-dicarbonílicos com altos rendimentos e enantiosseletividades (ee).^{276,281}

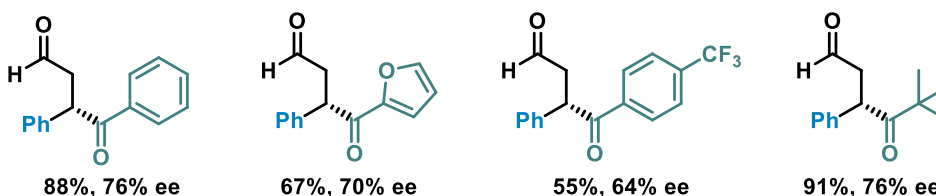
O mecanismo central baseia-se na irradiação direta das acil-DHPs (460 nm), que gera radicais acila sem a necessidade de fotocatalisadores. O organocatalisador utilizado foi uma modificação derivada da prolina, inspirada no

²⁸¹ Goti, G.; Bieszczad, B.; Vega-Peñalosa, A.; Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1213-1217.

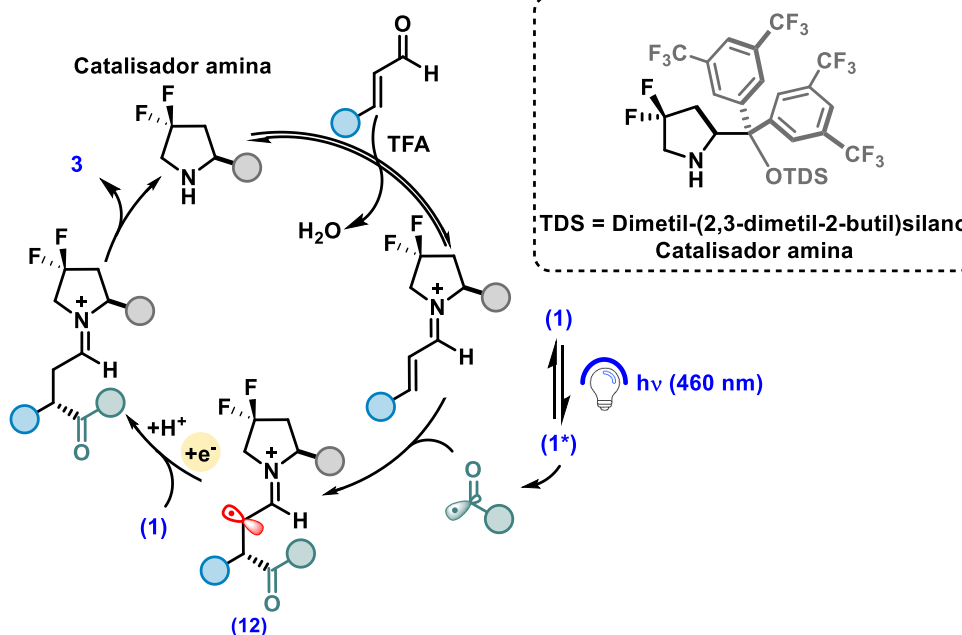
catalisador de Jørgensen. Essa inovação permitiu a primeira captura assimétrica de radicais acila.



Exemplos selecionados



Mecanismo



Esquema 61: Adições conjugadas de radicais enantiosseletivas empregando acil-1,4-DHPs.

Além disso, o estudo apresentou a síntese de compostos 1,4-dicarbonílicos 2,3-difuncionalizados, empregando uma abordagem de catálise imínio/enamina em um *one-pot*. O mecanismo envolve a adição radical conjugada aos intermediários de íons

imínio, seguida por etapas de redução via transferência de um único elétron e clivagem catalisada por ácido do organocatalisador de amina.

Desde então, a DHP de acila foi utilizada para reações como acilação oxidativa de *N*-heteroarenos,²⁸² iminas,²⁸³ hidroacilação de azodicarboxílico,²⁸⁴ adição radicalar a ligação tripla,²⁸⁵ carbonilação de anilinas,²⁸⁶ reações em cascata²⁸⁷ e cruzamento radical-polar²⁸⁸.

A acilação radicalar a ligação dupla foi aplicada a compostos como desidroalanina e alceno de Karady-beckwith,²⁸⁹ *N*-vinilftalimidas²⁹⁰ e olefinas pobres em elétrons²⁹¹.

Xi e colaboradores relataram em 2020 a hidroacilação e diacilação de estirenos (Esquema 62).²⁹² Para a hidroacilação, foram testados diferentes alcenos, incluindo estirenos com substituintes doadores e retiradores, heterociclos e derivados aromáticos. A metodologia mostrou ser eficaz para diversas funcionalidades, como ésteres, aminas e álcoois livres. A estratégia foi aplicada a diferentes DHPs acila e verificou-se que os grupos funcionais presentes na unidade benzóica pouco influenciaram o desempenho da fotoreação, possibilitando a obtenção dos produtos de hidroacilação em rendimentos satisfatórios. DHPs contendo grupos acila alifáticos

²⁸² a) Liu, L.; Jiang, P.; Liu, Y.; Du, H.; Tan, J., *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2278-2283.; b) Byun, Y.; Moon, J.; An, W.; Mishra, N.K.; Kim, H.S.; Ghosh, P.; Kim, I.S., *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12247-12256.; c) Ghosh, P.; Kwon, N.Y.; Byun, Y.; Mishra, N.K.; Park, J.S.; Kim, I.S., *ACS Catal.* **2022**, *12*, 15707-15714.; d) Mandal, R.D.; Saha, M.; Das, D.; Das, A.R., *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6071-6095.

²⁸³ a) Li, J.; Phetcharawetch, J.; Qi, M.; Kyne, S.H.; Kuhakarn, C.; Zhong, B.; Chan, P. W. H., *New. J. Chem.* **2023**, *47*, 19421-19427.; b) Song, X.; Zhang, Y.; Li, Y.; Zhao, X.; Yin, Y.; Ban, X.; Jiang, Z., *ACS Catal.* **2023**, *13*, 6396-6402.; c) Zhong, Z.; Wu, H.; Chen, X.; Luo, Y.; Yang, L.; Feng, X.; Liu, X., *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 20401-20413.

²⁸⁴ Liu, L.; Wang, J.; Feng, X.; Xu, K.; Liu, W.; Peng, X.; Du, H.; Tan, J., *Chin. J. Chem.* **2024**, *42*, 1230-1236.

²⁸⁵ Luo, X.; Wang, P., *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4960-4965.

²⁸⁶ Chen, B.; Kuai, C.-S.; Xu, J.-X.; Wu, X.-F., *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 487-492.

²⁸⁷ Zeng, F.-L.; Xie, K.-C.; Liu, Y.-T.; Wang, H.; Yin, P.-C.; Qu, L.-B.; Chen, X.-L.; Yu, B., *Green Chem.* **2022**, *24*, 1732-1737.

²⁸⁸ Luo, W.; Yang, Y.; Fang, Y.; Zhang, X.; Jin, X.; Zhao, G.; Zhang, L.; Li, Y.; Zhou, W.; Xia, T.; Chen, B., *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4215-4222.

²⁸⁹ Liu, L.; Deng, Z.; Xu, K.; Jiang, P.; Du, H.; Tan, J., *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5299-5304.

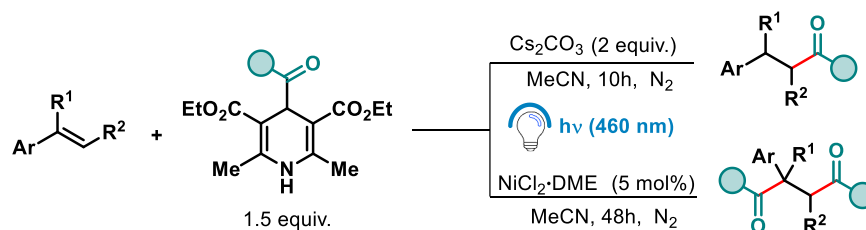
²⁹⁰ Jin, S.; Zhang, L., *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 5377-5382.

²⁹¹ Pálvölgyi, Á.M.; Ehrschwendtner, F.; Bica-Schröder, K., *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 7245-7249.

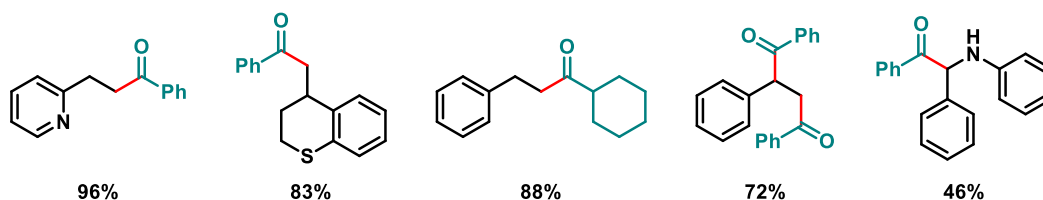
²⁹² Zhao, X.; Li, B.; Xia, W., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1056-1061.

também demonstraram compatibilidade, permitindo o acesso a derivados de cetonas alifáticas.

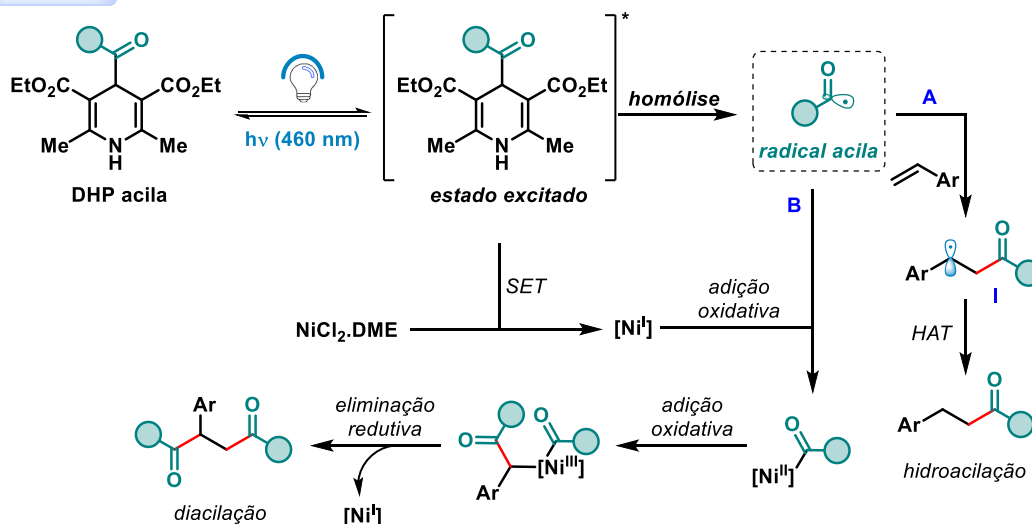
A estratégia para diacilação com o $\text{NiCl}_2 \cdot \text{DME}$ demonstraram eficiência em estirenos contendo tanto grupos retiradores quanto doadores. Isso resultou em rendimentos moderados a elevados, confirmando a tolerância do método a uma variedade de grupos funcionais, incluindo substituintes alquílicos e arílicos. Além disso, o método foi expandido para incluir outras DHPs contendo diferentes grupos acila com rendimentos moderados.



Exemplos selecionados



Mecanismo



Esquema 62: Hidroacilação e diacilação de alcenos a partir de DHPs acilas.

O mecanismo se inicia com uma irradiação com luz visível (460 nm) da DHP acila ao seu estado excitado. Por processo de transferência de um único elétron, o $\text{NiCl}_2 \cdot \text{DME}$ foi reduzido a uma espécie Ni(I) levando a clivagem homolítica da DHP acila excitada para o radical acila. Dois caminhos foram propostos. O caminho A, a adição do radical acila à posição β da ligação $\text{C}=\text{C}$ de um alceno resultou em um intermediário radicalar (**I**), que, por meio de um procedimento de transferência de hidrogênio (HAT) forneceu o produto de hidroacilação. O caminho B foi proposto ao processo de diacilação. Por meio de adição oxidativa, o radical acila gerado é adicionado ao centro metálico do Ni(I) para formar uma espécie oxidada Ni(II) , que passa por outra adição oxidativa com adição do intermediário radicalar (**I**) para produzir o complexo Ni(III) . Uma eliminação redutiva de Ni(III) ocorreu para fornecer o produto de diacilação e regenerar o Ni(I) para o próximo ciclo catalítico.

3.5) Radicais glicosil não clássico

Os glicosídeos são compostos orgânicos em que um grupo açúcar se liga a uma molécula aglicona (ou seja, uma estrutura não açúcar) ou a outro carboidrato, por meio de uma ligação glicosídica.²⁹³ Essa conexão ocorre pelo carbono anomérico do açúcar com diferentes átomos da molécula adjacente, originando subclasses como C-glicosídeos,²⁹⁴ O-glicosídeos,²⁹⁵ N-glicosídeos²⁹⁶ e S-glicosídeos²⁹⁷. Esses derivados, gerados pelo processo de glicosilação, exibem propriedades biológicas relevantes,

²⁹³ a) Koester, D. C.; Holkenbrink, A.; Werz, D. B., *Synthesis* **2010**, 19, 3217.; b) Yang, Y.; Yu, B., *Chem. Rev.* **2017**, 117, 12281-12356.

²⁹⁴ a) Nishikawa, T.; Adachi, M.; Isobe, M. (2008). C-Glycosylation. In: Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J. (eds) *Glycoscience*. Springer, Berlin, Heidelberg.; b) Stambaský, J.; Hocek, M.; Kocovský, P., *Chem. Rev.* **2009**, 109, 6729-6764.

²⁹⁵ Das R.; Mukhopadhyay B., *ChemistryOpen* **2016**, 5, 401-433.

²⁹⁶ Sekine, M. (2001). N-Glycosylation. In: Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J. (eds) *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology I–III*. Springer, Berlin, Heidelberg.

²⁹⁷ Oscarson, S. (2001). S-Glycosylation. In: Fraser-Reid, B.O.; Tatsuta, K.; Thiem, J. (eds) *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology I–III*. Springer, Berlin, Heidelberg.

podendo ser encontrados como produtos naturais.²⁹⁸ Embora os O-glicosídeos sejam os mais comuns, os C-glicosídeos se destacam por sua estabilidade e menor suscetibilidade à hidrólise, o que os torna úteis como miméticos dos O-glicosídeos.²⁹⁹

As metodologias tradicionais para a síntese de C-glicosídeos concentram-se na funcionalização do carbono anomérico.³⁰⁰ Em contraste, a glicosilação em posições não anoméricas, também conhecida como funcionalização não clássica ou reversa, representa uma abordagem inovadora para o design e desenvolvimento de medicamentos baseados em carboidratos (Figura 36). Nesse contexto, a funcionalização ocorre em posições opostas ao átomo de oxigênio, sendo o substituinte incorporado na posição 4 da furanose ou na posição 5 da piranose.³⁰¹ Essa estratégia destaca o potencial dos glicosídeos não clássicos na diversificação e aprimoramento farmacológico, com aplicações em antibióticos (licomicina),³⁰² agentes antibacterianos (nucleocidina),³⁰³ antifúngicos (nikkomicina Z),³⁰⁴ antidiabéticos (sotagliflozina)³⁰⁵ e produtos naturais (alvaradoína)^{306, 307}

²⁹⁸ De Clercq, E., *J. Med. Chem.* 2016, 59, 6, 2301-2311

²⁹⁹ Bokor, E.; Kun, S.; Goyard, D.; Toth, M.; Praly, J. P.; Vidal, S.; Somsak, L., *Chem. Rev.* **2017**, 117, 1687-1764.

³⁰⁰ a) Mulani, S. K.; Hung, W.-C.; Ingle, A. B.; Shiau, K.-S.; Mong, K.-K. T., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1184-1197; b) Adero, P. O.; Amarasekara, H.; Wen, P.; Bohé, L.; Crich, D., *Chem. Rev.* **2018**, 118, 8242-8284.; Chen, A.; Yang, B.; Zhou, Z.; Zhu, F., *Chem. Catal.* **2022**, 2, 3430-3470.

³⁰¹ Zhou, X.; Wang, P.; Zhang, L.; Chen, P.; Ma, M.; Song, N.; Ren, S.; Li, M., *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 588-603.

³⁰² Wang, S.-A.; Lin, C.-I.; Zhang, J.; Ushimaru, R.; Sasaki, E.; Liu, H.-W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, 117, 24794-24801.

³⁰³ Lowe, P. T.; O'Hagan, D., *Chem. Soc. Rev.* **2023**, 52, 248-276.

³⁰⁴ Wu, Y.; Zhang, M.; Yang, Y.; Ding, X.; Yang, P.; Huang, K.; Hu, K.; Xhang, M.; Liu, X.; Yu, H., *Cell Discov.* **2022**, 8, 129-133.

³⁰⁵ Zhao, M. M.; Zhang, H.; Limura, S.; Bednarz, M. S.; Song, Q.-L.; Lim, N.-K.; Yan, J.; Wu, W.; Dai, K.; Gu, X.; Wang, Y., *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 2689-2701.

³⁰⁶ Ng, K.; Shaktah, R.; Vardanyan, L.; Minehan, T. G., *Org. Lett.* **2019**, 21, 9175-9178.

³⁰⁷ Chen, A.; Cheng, G.; Zhu, F., *Tetrahedron Chem.* **2024**, 9, 100068-100088.

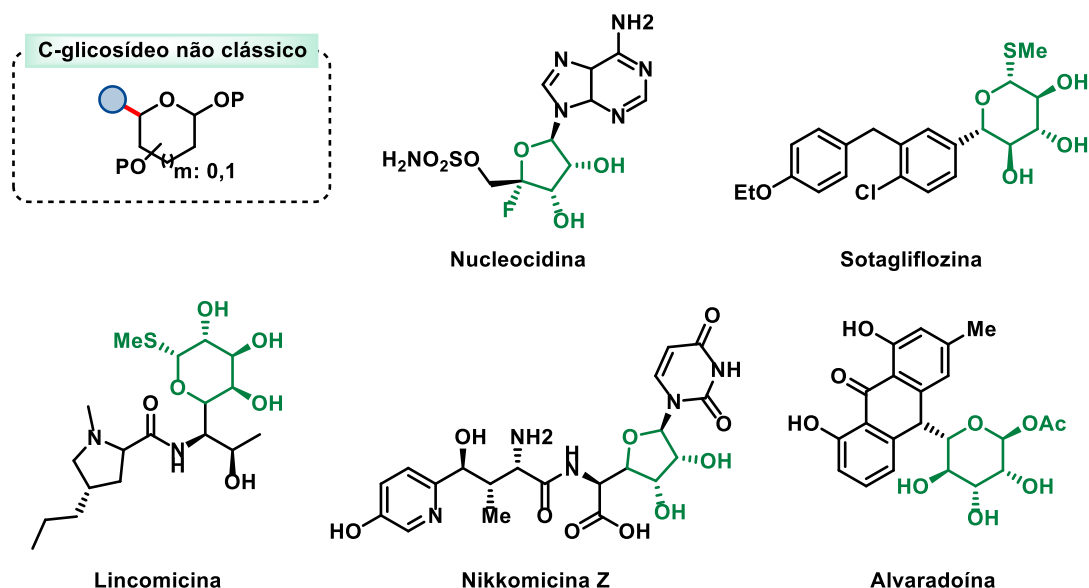


Figura 36: Moléculas com características biológicas do glicosídios não clássicos.

A síntese de C-glicosídeos não clássicos por metodologias tradicionais apresenta desafios. Algumas estratégias incluem o uso de organometálicos em açúcares contendo aldeído,³⁰⁸ tosilhidrazonas³⁰⁹ e nitronas,³¹⁰ além da aplicação de bases fortes e condições severas tanto em reações de adição eletrofílica envolvendo nucleosídeos de timidina³¹¹ quanto em cicloadição do tipo [4+2] em glicosil dieno.³¹² Adicionalmente, métodos baseados no uso de metais de transição, como nas reações de oxidação de wacker de glicosil alcenos terminas³¹³ e nas transformações α -diazocarbonil sacarídeos,³¹⁴ também tem sido explorados.

Neste contexto, a fotocatalise redox surge como uma alternativa promissora para reações de C-glicosilação, permitindo a geração de radicais glicosil por meio da

³⁰⁸ Lindbäck, E.; Zhou, Y.; Marinescu, L.; Pedersen, C. M.; Bols, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 3883-3896.

³⁰⁹ Myers, A. G.; Movassaghi, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 34, 8891-8892.

³¹⁰ O'Dowd, H.; Lewis, J. G.; Gordeev, M. F., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2979-2981.

³¹¹ Jung, M. E.; Toyota, A., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2624-2635.

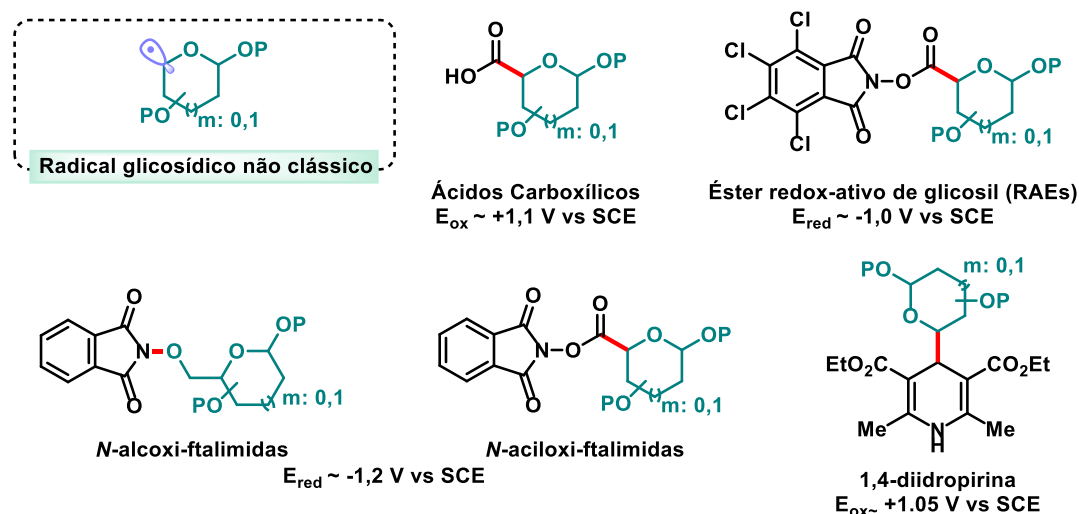
³¹² Chakraborty, S.; Das, G.; Ghosh, S.; Mal, D., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10636-10647.

³¹³ Kulkarni, M. G.; Shaikh, Y. B.; Borhade, A. S.; Chavhan, S. W.; Dhondge, A. P.; Gaikwad, D. D.; Desai, M. P.; Bihade, D. R.; Dhattrak, N. R., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2293-2295.

³¹⁴ Guan, Z.; Zhang, L.-H.; Sinaÿ, P.; Zhang, Y., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8888-8895.

fragmentação homolítica de precursores radicalares.³¹⁵ Esses intermediários altamente reativos oferecem uma rota eficiente para a formação de ligações carbono-carbono em condições brandas e seletivas. A abordagem fotocatalítica não apenas elimina a necessidade de condições severas ou o uso de metais pesados, comuns em métodos tradicionais, mas também expande as possibilidades sintéticas para glicosídeos não clássicos, permitindo a introdução de grupos funcionais diversificados.³¹⁶

Para a geração de radicais glicosil não clássicos, as fontes exploradas na literatura incluem o ácido carboxílico,³¹⁷ *N*-alcoxi³¹⁸ e *N*-aciloxi-ftalimidaz,³¹⁹ éster redox-ativo de glicosil (RAEs),³²⁰ e 1,4-diidropiridina DHP (Esquema 63).



Esquema 63: Precusores de radicais glicosídicos não clássicos.

³¹⁵ a) Sangwan, R.; Mandal, P. K., *RSC Adv.* **2017**, 1, 26256-26321.; b) Xu, L.-Y.; Fan, N.-L.; Hu, X.-G., *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 5095-5109.; c) Ghosh, T.; Nokami, T., *Carbohydr. Res.* **2022**, 522, 108677.; d) Jiang, Y.; Zhang, Y.; Lee, B. C.; Koh, M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202305138.

³¹⁶ a) Shatskiy, A.; Stepanova, E. V.; Karkas, M. D., *Nat. Rev. Chem.* **2022**, 6, 782-805.; b) Azeem, Z.; Mandal, P. M., *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 2818-2849.; c) Gorelik, D.; Desai, S. P.; Jdanova, S.; Turner, J. A.; Taylor, M. S., *Chem. Sci.* **2024**, 15, 1204-1237.; c) Dubev, S.; Zeem, Z.; Mandal, P. M., *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 4017-404.

³¹⁷ Zhou, X.; Wang, P.; Zhang, L.; Chen, P.; Ma, M.; Song, N.; Ren, S.; Li, M., *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 2, 588-603.

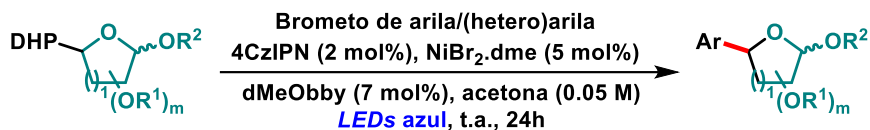
³¹⁸ a) Ding, Y.-N.; Li, N.; Huang, Y.-C.; An, Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2022**, 24 (25), 4519-4523.; b) Zhang, C.; He, D.; Ma, Z.; Wang, M.; Zhu, Y.; Liu, Y.; Chen, J.; Guo, L.; Lv, G.; Wu, Y., *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 10112-10126

³¹⁹ Ito, Y.; Kimura, A.; Osawa, T.; Hari, Y., *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10701-10708.

³²⁰ Ji, P.; Zhang, Y.; Wei, Y.; Huang, H.; Hu, W.; Mariano, P. A.; Wang, W., *Org. Lett.* **2019**, 21, 9, 3086-3092.

A primeira aplicação das 1,4-diidropiridinas (DHPs) para a geração de radicais glicosídicos não clássicos foi reportada por Molander e colaboradores em 2018 (Esquema 64).³²¹

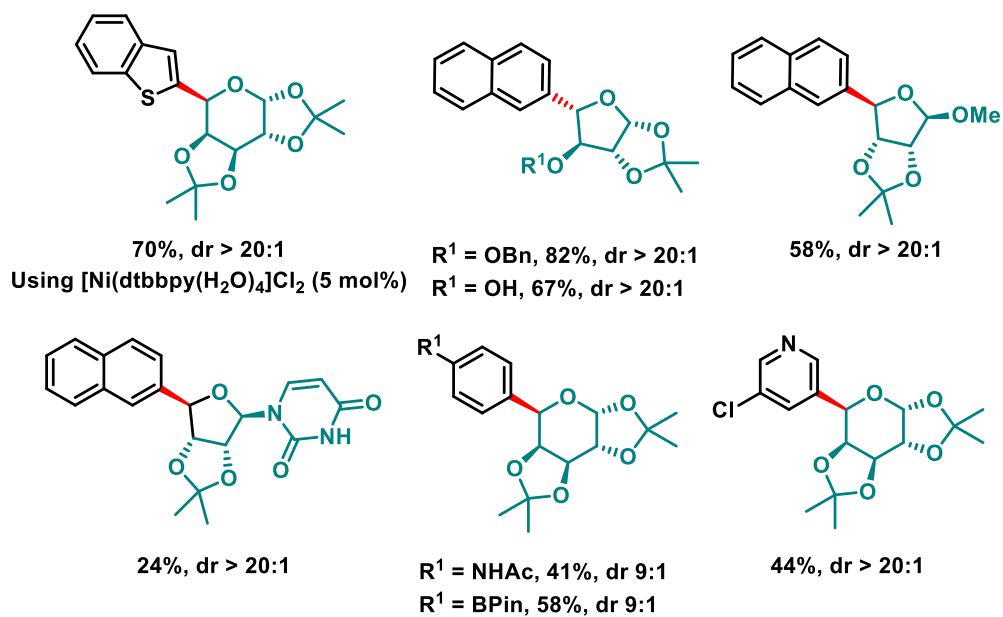
a Molander 2018



R¹ = Bn, Me, TBS, H, cetal.

R² = Me, cetal, uracila.

b Exemplos selecionados



Esquema 64: C-arilação de glicosídeos na posição não anomérica.

Eles desenvolveram uma metodologia de C-arilação de glicosídeos na posição não anomérica, mediada por luz visível, na presença de brometos de arila e

³²¹ Dumoulin, A.; Matsui, J. K.; Gutiérrez-Bonet, Á.; Molander, G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 6614-6618.

heteroarila. A estratégia empregou uma catálise dual envolvendo níquel e o fotocatalisador orgânico 4CzIPN, explorando uma ampla gama de monossacarídeos derivados de 4-glicosil-1,4-diidropiridinas. A reação permitiu a geração de radicais glicosídicos, resultando na formação de glicosídeos com rendimentos variando de 24% a 94% e diastereosseletividades entre 1,8:1 e > 20:1. Além disso, em 2019, Molander aplicou o mesmo conceito ao desenvolvimento de uma biblioteca codificada por DNA (*DNA-encoded library*),³²² acoplando eficientemente radicais glicosídicos não clássicos a iodetos e brometos de arila funcionalizados com uma sequência de DNA.^{315b}

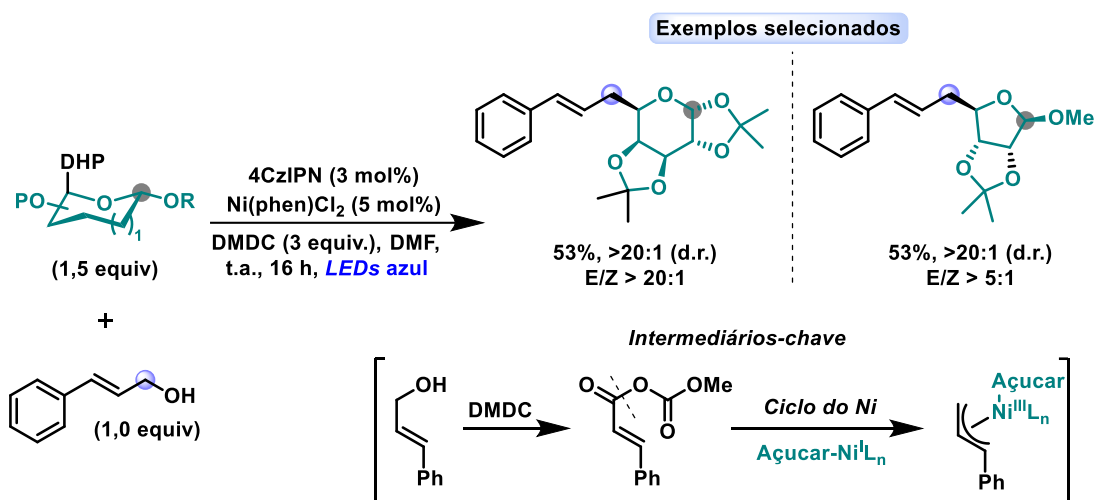
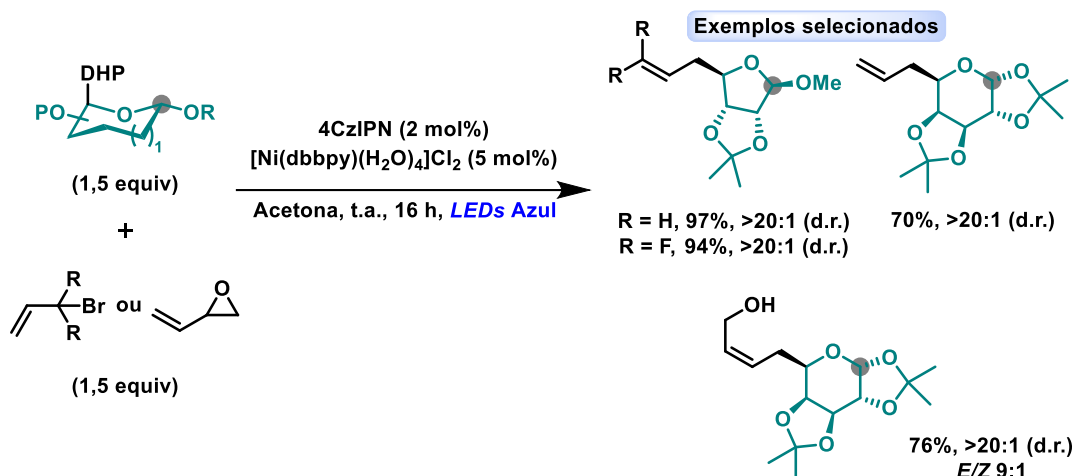
Em 2018³²³ e 2019,³²⁴ Molander e colaboradores desenvolveram metodologias inovadoras para reações de funcionalização alílica mediadas por radicais. Em 2018, Gutierrez e Molander apresentaram uma abordagem pioneira para a funcionalização alílica de monossacarídeos protegidos, empregando catálise dual com níquel e um fotocatalisador de irídio sob irradiação com luz azul. Os 1,4-diidropiridinas (DHPs) derivadas de monossacarídeos foram utilizadas como precursores de radicais, permitindo a geração de espécies glicosídicas não clássicas que reagiram eficientemente com brometos e epóxidos alílicos. Os resultados demonstraram que tanto esqueletos de furanose quanto de piranose podem ser funcionalizados, alcançando alta seletividade diastereoisomérica (E/Z) e rendimentos elevados em vários casos (Esquema 65a).

Em 2019, Molander expandiu o conceito para funcionalizar álcoois alílicos, utilizando catálise dual envolvendo níquel e o fotocatalisador orgânico 4CzIPN. Nesse contexto, o uso de dicarbonato de dimetila (DMDC) desempenhou um papel crucial, permitindo a geração *in situ* de espécies mistas do tipo anidrido, conhecidas como carbonato de metil alílico, por transesterificação com o álcool alílico. Esse intermediário foi ativado por adição oxidativa direta a um complexo de níquel(I), gerando um intermediário de níquel(III) altamente reativo, que possibilitou a alilação direta dos monossacarídeos (Esquema 69b).

³²² J. P. Phelan, J. P.; Lang, S. N.; Sim, J.; Berritt, S.; Peat, A. J.; Billings, K.; Fan, L.; Molander, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3723-3732.

³²³ Matsui, J. K.; Gutiérrez-Bonet, A.; Rotella, M.; Alam, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 15847-15851.

³²⁴ Wang, Z.-J.; Zheng, S.; Romero, E.; Matsui, J. K.; Molander, G. A., *Org. Lett.* **2019**, 21, 6543-6547.

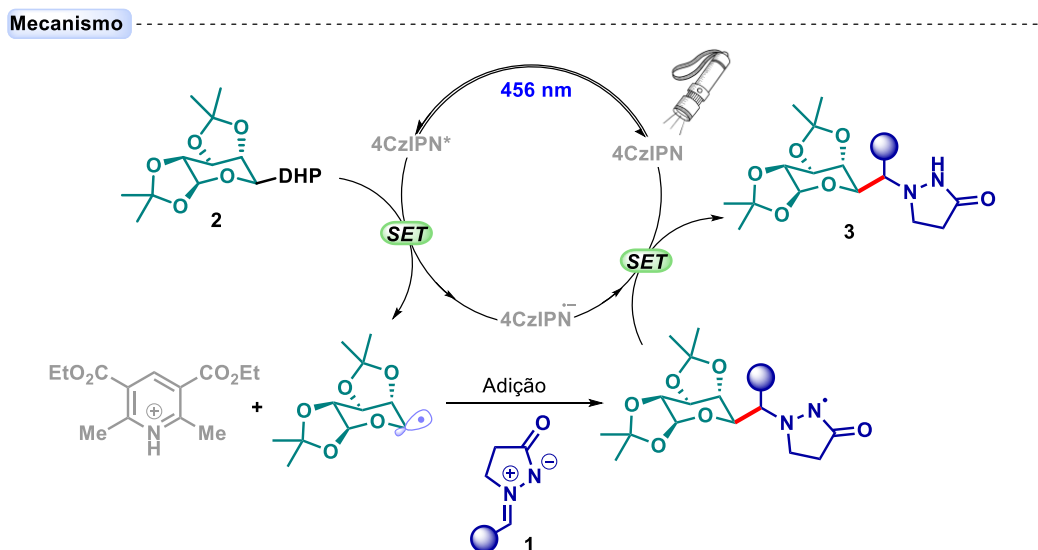
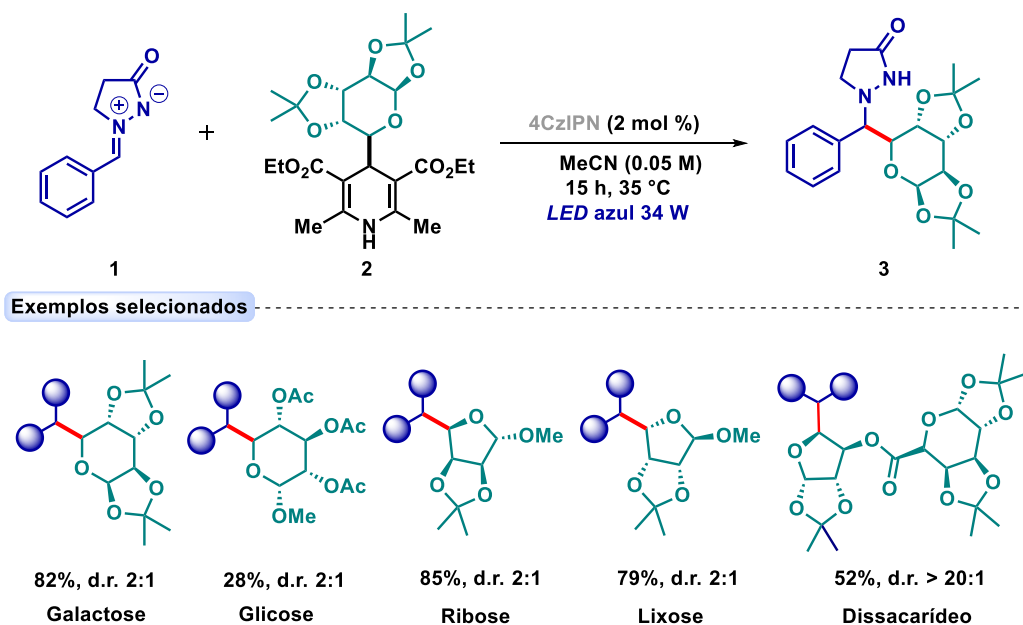


Esquema 65: Reações de aliações com radicais glicosil não clássico.

Recentemente,³²⁵ nosso grupo desenvolveu uma abordagem fotocatalítica suave, operacionalmente simples e livre de metais para a glicosilação não clássica de azometina-iminas, utilizando 4-glicosil-DHPs como precursores de radicais (Esquema 65). Essa estratégia demonstrou boa tolerância a grupos funcionais, sendo aplicável a uma ampla gama de piranoses e furanos. A reação para a formação de C-glicosil-pirazolidinonas é iniciada pela excitação do fotocatalisador 4CzIPN sob luz azul (456 nm),

³²⁵ Gonçalves, R. O.; Oliveira, P. H. R.; de Jesus, I. S.; Debia, N. P.; Lüdtké, D. S.; Paixão, M. W., *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 5516

gerando uma espécie excitada capaz de realizar a transferência de um único elétron (*SET*) com o precursor DHP. Esse processo resulta na formação de um radical glicosílico altamente reativo, que se adiciona à azometina-imina, gerando um intermediário radicalar centrado no nitrogênio. Posteriormente, esse intermediário é reduzido pelo fotocatalisador regenerado, culminando na formação do produto final após protonação. Experimentos com TEMPO confirmaram a participação de espécies radicalares no mecanismo reacional.



Esquema 66: Glicosilação não clássica de azometina-iminas

3.6) Objetivos

O objetivo deste trabalho é a síntese e caracterização do fotocatalisador nitreto de carbono grafitico mesoporoso (mpg-CN) para avaliar sua influência na funcionalização do carbonato de Morita-Baylis-Hillman (MBH), utilizando 1,4-diidropiridina como fonte de radicais.

Os objetivos específicos são:

- Síntese de mpg-CN, adotando a estratégia de *template* rígido (*hard template*);
- Caracterização do fotocatalisador em relação às suas propriedades estruturais e ópticas;
- Otimização da reação, avaliando estequiometria, solvente, carga fotocatalítica e tempo;
- Estudos de avaliação fotocatalítica utilizando o escopo do carbonato de Morita-Baylis-Hillman e DHPs carbamoil, acila, alquila e glicosil não clássico;
- Avaliação da reutilização do fotocatalisador.

3.7) Resultados e discussões

Os resultados e discussões será dividido em três partes. A primeira e a segunda partes está relacionado a síntese e caracterização do nitreto de carbono grafitico mesoporoso. A terceira parte inclui os estudos fotocatalíticos na funcionalização do carbonato de MBH.

3.7.1) Síntese do Nitreto de carbono grafitico mesoporoso (mpg-CN)

O nitreto de carbono mesoporoso foi sintetizado por meio da polimerização térmica da cianamida, utilizando uma solução coloidal de sílica (LUDOX[®] HS-40, 40% em massa) como *template*, seguindo o procedimento previamente relatado por Ghosh (Figura 37).^{206f} Uma mistura contendo 3 g de cianamida e 7,5 g de LUDOX[®] foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, até a completa dissolução da cianamida. Em seguida, a solução foi aquecida a 60°C em banho de óleo durante a noite para remover completamente a água. Depois disso, o sólido branco foi calcinado em um cadinho de porcelana a 550 °C, com uma taxa de aquecimento de 2,2 °C.min⁻¹, por 4 horas em atmosfera inerte (N₂ - 5 L.min⁻¹). O pó acastanhado obtido foi triturado e transferido para um frasco de polipropileno para a remoção do *template* de sílica. Para isso, uma solução de 0,24 g.mL⁻¹ de bifluoreto de amônio (NH₄HF₂) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Finalmente, o pó foi separado e lavado várias vezes com água e etanol, e, em seguida, seco a 55°C durante a noite.

A escolha do *template* e do precursor nitrogenado é fundamental. Como a síntese do nitreto de carbono requer altas temperaturas, é necessário o uso de templates rígidos, como uma estrutura inorgânica, que posteriormente pode ser removido. O LUDOX[®] HS-40 é uma suspensão coloidal aquosa de sílica com tamanho de médio de 12 nm. A cianamida foi escolhida como precursor por sua alta solubilidade em água, permitindo uma dispersão homogênea com o *template* de sílica. Essa dispersão favorece interações de superfície entre a sílica e amina.

Outra característica da cianamida é o seu baixo ponto de fusão (42 °C). Durante a etapa da remoção completa da água, o material fundido da cianamida penetra facilmente nos poros ou espaços entre as partículas do *template*, assegurando uma melhor dispersão e contato entre os dois materiais antes do aquecimento em alta temperatura para a síntese do mpg-CN.

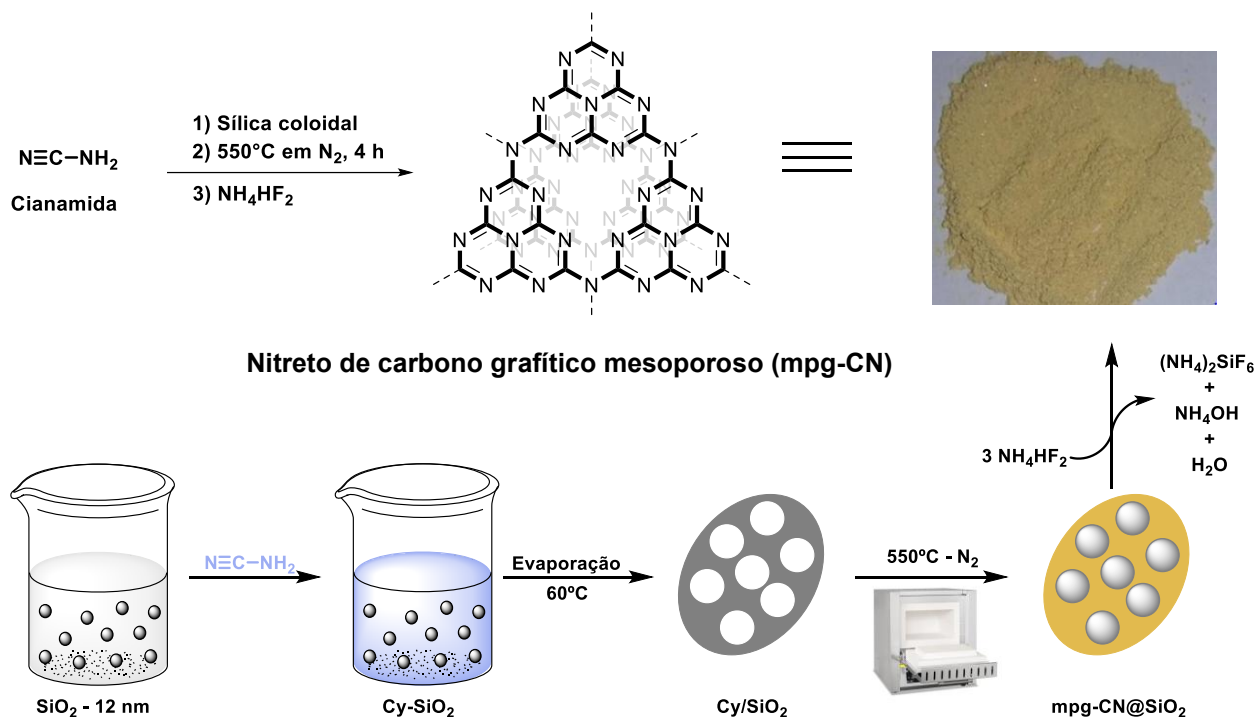


Figura 37: Síntese do fotocatalisador mpg-CN.

Após a etapa de evaporação, o sólido branco obtido foi adicionado a uma sequência de temperaturas controladas via processo de calcinação para realizar reações de poliadição e policondensação térmica. À medida que a temperatura aumenta para aproximadamente 140 °C, a cianamida se condensa, formando uma nova molécula, a dicianodiamida. Quando o aquecimento atinge 200 °C, a dicianodiamida também começa a derreter, o que facilita ainda mais a sua reação na próxima fase de aquecimento. Ao redor de 235 °C, a dicianodiamida se converte em melamina, uma molécula cíclica que serve de ponto de partida para a formação da estrutura do mpg-CN.

Com o aquecimento contínuo, a 390 °C, a melamina se transforma em um núcleo mais estável, conhecido como núcleo ciamelúrico (“Melem” - C_6N_7). Esse núcleo é fundamental, pois representa uma estrutura intermediária organizada que vai permitir, nas temperaturas seguintes, a formação da rede final de nitreto de carbono. Finalmente,

quando o sistema atinge a temperatura de 525°C, as várias moléculas intermediárias se organizam e se conectam para formar a estrutura final do mpg-CN.³²⁶

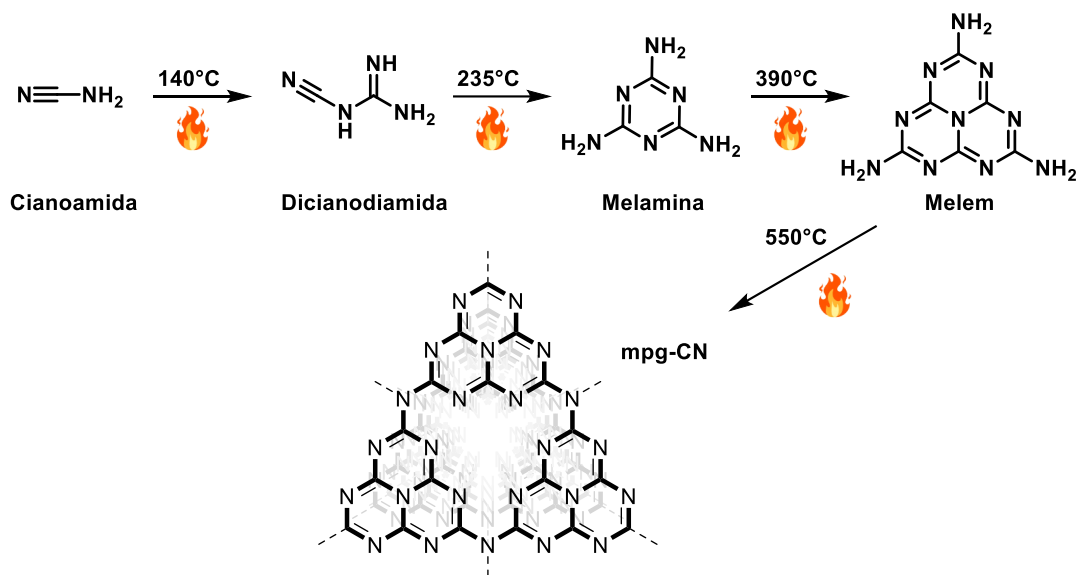


Figura 38: Caminho reacional para a formação do mpg-CN.

3.7.2) Caracterizações

A caracterização do semiconductor foi realizada com o intuito de desvendar as suas propriedades. A respeito das características estruturais, foram utilizadas difração de raio-X (DRX), análise elementar (CHNS), análise termogravimétrica (ATG), espectroscopia infravermelha por transformada de Fourier (FTIR), método Brunauer-Emmett-Teller (BET), Barrett-Joyner-Halenda (BJH), microscopia eletrônica de varredura (SEM) e microscopia eletrônica de transmissão (TEM) com imagens de alta resolução (HR-TEM). Quanto a propriedades ópticas, foram empregadas espectroscopia de refletância difusa na região UV-Vis (DRS), espectroscopia de fotoluminescência em estado estacionário (PL), Tauc Plott e Mott-Schotty.

³²⁶ Thomas, A.; Fischer, A.; Goettmann, F.; Antonietti, M.; Müller, J.-O.; Schlögl, R.; Carlsson, J. M., *J. Mater. Chem.* **2008**, 18, 4893-4908

A estrutura do nitrato de carbono mesoporoso foi verificada por Difração de Raios X (Figura 36).

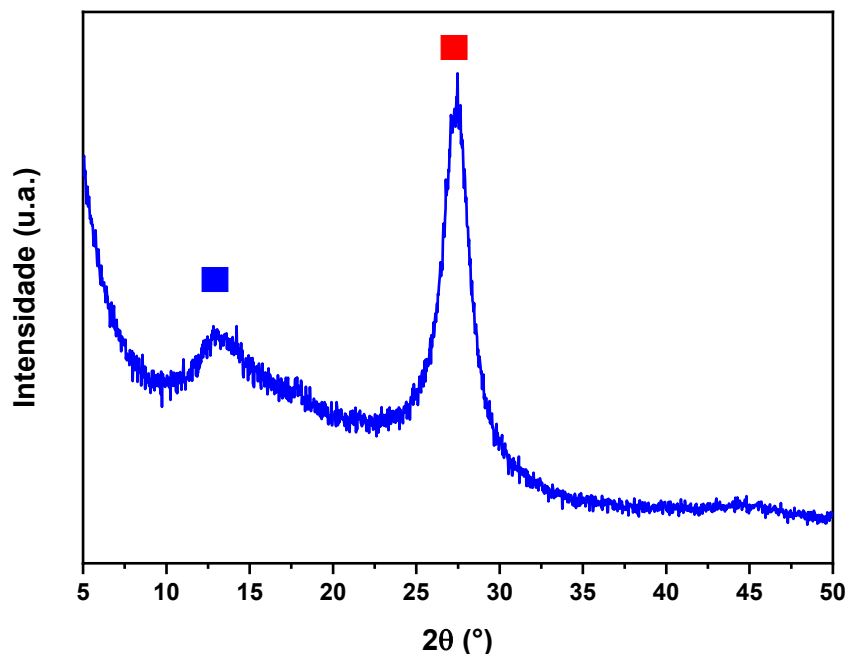


Figura 39: Difratoograma de raio X do mpg-CN.

O padrão exibiu a formação de uma estrutura típica de folhas organizadas em camadas, com baixo grau de ordenamento das unidades de heptazina. O difratograma apresentou dois sinais: um sinal intenso e estreito em $27,5^\circ$ indexado como (002), relacionado ao empilhamento interplanar com espaçamento em torno de 0,324 nm (3,24 Å), e um pico de baixa intensidade por volta de $12,8^\circ$ (100), com um espaçamento de 0,669 nm (6,69 Å), normalmente associado à configuração ordenada das unidades de heptazina no plano, sugerindo uma baixa cristalinidade (Figura 40).³²⁷

³²⁷ a) Wang, X.; Maeda, K.; Thomas, A.; Takanabe, K.; Xin, G.; Carlsson, J. M.; Domen, K.; Antonietti, M., *Nat. Mater.* **2009**, 8, 76-80; b) Fina, F.; Callear, S. K.; Carins, G. M.; Irvine, J. T. S., *Chem. Mater.* **2015**, 27, 2612-2618.; c) J. Barrio, M. Volokh and M. Shalom, *J. Mater. Chem. A* **2020**, 8, 11075-11116.

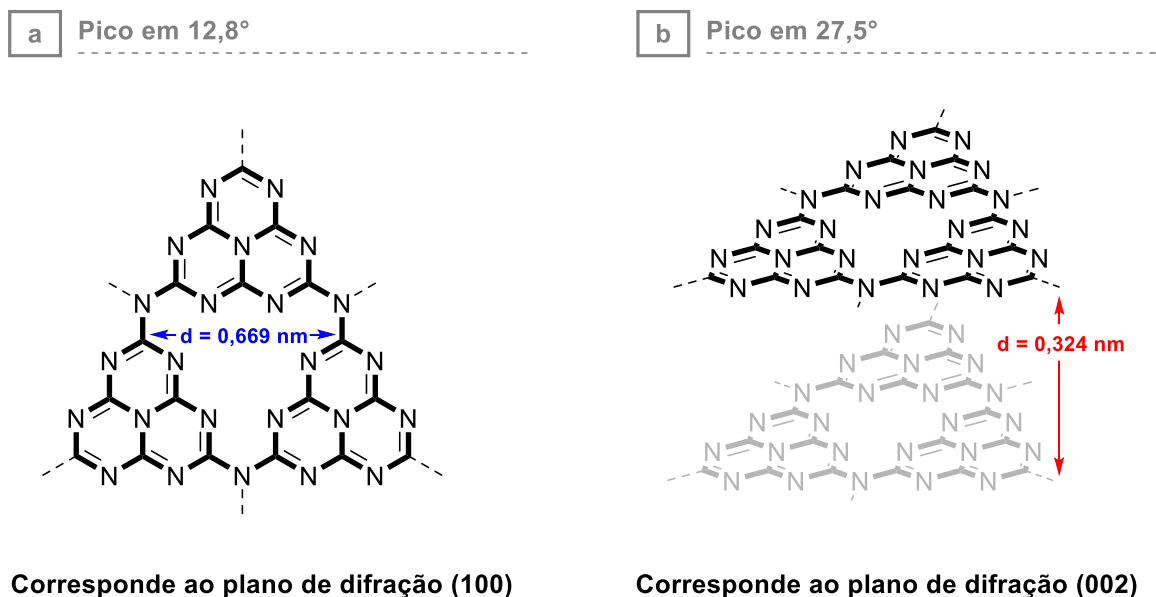


Figura 40: Ilustração das distancias dentro do mpg-CN.

O cálculo da distância d é realizado pela equação da lei de Bragg:³²⁸

$$d = \frac{\lambda}{2 \text{sen}(\theta)}$$

Onde λ é o comprimento de onda da radiação de raios X incidente (1,5418 Å) e θ é o ângulo de difração de raios X.

A análise elementar realizada por CHNS revelou traços de hidrogênio (2,28%) na estrutura, provenientes principalmente de grupos amino (Tabela 4). Além disso, foi encontrada uma proporção C/N de 0,66, ligeiramente acima da estequiometria ideal de 3:4. No entanto, é esperado que haja flutuações nesse valor devido à presença de grupos superficiais, defeitos e terminações devido a condensação incompleta.^{186,329}

³²⁸ a) Fidan, T.; Torabfam, M.; Saleem, Q.; Wang, C.; Kurt, H.; Yüce, M.; Tang, J.; Bayazit, M. K., *Adv. Energy Sustainability Res.* **2021**, 2, 2000073.; b) Piercy, V. L.; Neri, G.; Manning, T. D.; Pugliese, A.; Blanc, F.; Palgrave, R. G.; Cowan, A. J.; Rosseinsky, M. J., *J. Mater. Chem. A* **2023**, 11, 18356-18364.

³²⁹ Jiang, L.; Yang, J.; Yuan, X.; Guo, J.; Liang, J.; Tang, W.; Chen, Y.; Li, X.; Wang, H.; Chu, W., *Adv. Colloid Interface Sci.* 2021, 296, 102523.

Tabela 4: Teores de N, C, H do semicondutor mpg-CN.

Semicondutor	N (%)	C (%)	H (%)	C/N	C/H
mpg-CN	50,53	33,28	2,28	0,66	14,58

A estabilidade térmica do material em uma atmosfera de ar sintético também foi avaliada (Figura 38). Em geral, observa-se uma pequena perda de massa em torno de 150 °C, atribuída à água adsorvida na rede. Posteriormente, o material apresentou uma notável estabilidade térmica até aproximadamente 600 °C, onde é observada sua decomposição completa.^{186,327}

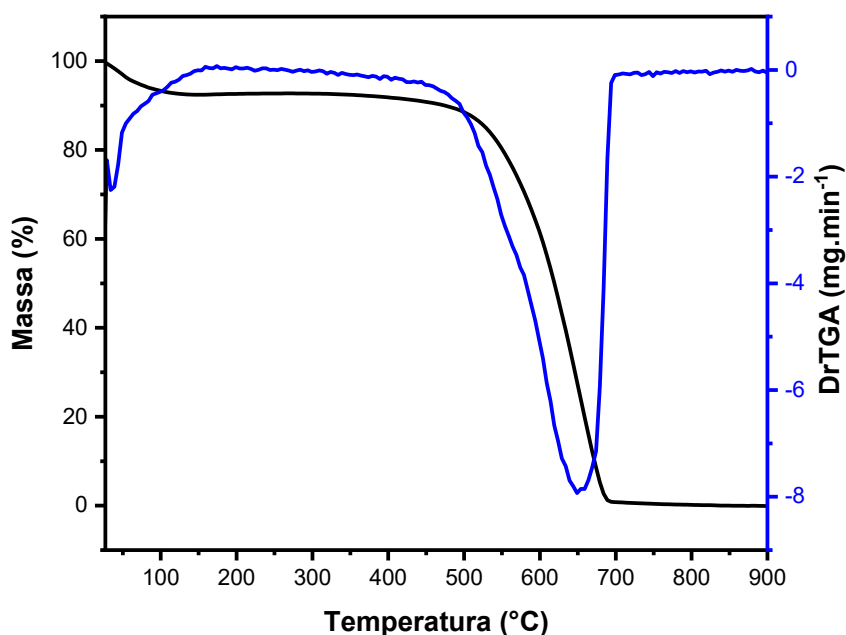


Figura 41: Análise termogravimétrica (TGA) do mpg-CN.

A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foi realizada para avaliar a natureza química que compõe a estrutura do mpg-CN. O espectro

revela a formação de uma estrutura característica de nitreto de carbono, composta por unidades heteroaromáticas fusionadas (Figura 42).³³⁰

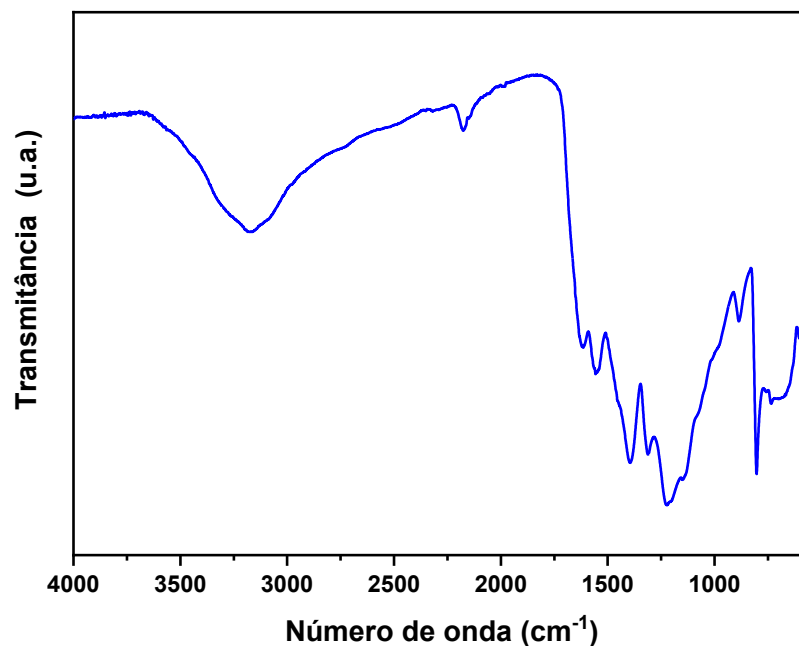


Figura 42: Espectro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) do mpg-CN.

O sinal localizado em torno de 800 cm⁻¹ corresponde ao modo respiratório dos anéis de heptazina. Bandas situadas na região entre 1100–1620 cm⁻¹ são atribuídas a vibrações de estiramento e flexão associadas às ligações C-N e C=N presentes ao longo dos heterociclos conjugados.³³¹ Uma banda isolada em 2170 cm⁻¹ indica o estiramento assimétrico de um grupo ciano, sugerindo, possivelmente, a presença de defeitos de cianamida.³³² Em torno de 3100 cm⁻¹, observa-se uma banda larga originada de grupos OH (possíveis moléculas de água) e aminas (=NH e/ou NH₂ não condensados

³³⁰ a) Teixeira, I. F.; Tarakina, N. V.; Silva, I. F.; Atta Diab, G. A.; Salas, N. L.; Savateev, A.; Antonietti, M., *J. Mat. Chem. A* **2022**, 10, 18156-18161.; b) Lotsch, B. V.; Schnick, W., *Chemistry of Materials* **2006**, 18, 1891-1900.

³³¹ a) Schwarzer, A.; Saplinova, T.; Kroke, E., *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 2032-2062.; b) Chen, Z.; Savateev, A.; Pronkin, S.; Papaefthimiou, V.; Wolff, C.; Willinger, M. G.; Willinger, E.; Neher, D.; Antonietti, M.; Dontsova, D., *Adv. Mater.* 2017, **29**, 1700555.

³³² Lau, V. W.-H.; Moudrakovski, I.; Botari, T.; Weinberger, S.; Mesch, M. B.; Duppel, V.; Senker, J.; Blum, V.; Lotsch, B. V., *Nat. Commun.* **2016**, 7, 12165.

na superfície do mpg-CN).³³³ Outro aspecto é ausência da banda relacionada a sílica, o que indica sua remoção completa após o tratamento básico.³³⁴

As propriedades texturais do mpg-CN foram investigados por meio da adsorção/dessorção de nitrogênio a baixa temperatura (77 K). A isotérmica apresentada na figura 43 revela um padrão clássico do Tipo IV(a), na qual a curva de histerese é acompanhada por condensação capilar durante o processo de adsorção. Essa característica é comumente observada em matrizes mesoporosas, juntamente com o comportamento de histerese do tipo H₂(b).³³⁵

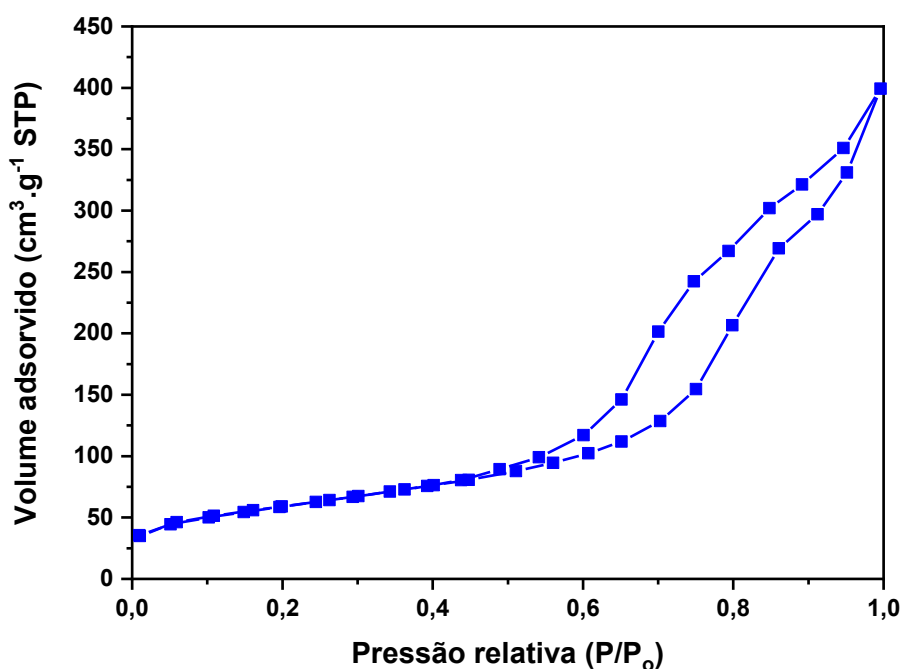


Figura 43: Isoterma de adsorção/dessorção de N₂ (77 K) do mpg-CN.

³³³ a) Xu, J.; Zhang, L.; Shi, R.; Zhu, Y., *J. Mater. Chem. A* **2013**, 1, 14766-14772.; b) Zhu, B.; Xia, P.; Ho, W.; Yu, J., *Appl. Surf. Sci.* 2015, 344, 188-195.

³³⁴ Nezampour, F.; Ghiaci, M.; Masoomi, K., *J. Chem. Eng. Data* **2018**, 63, 1977-1986

³³⁵ Thommes, M.; Kaneko, K.; Neimark, A. V.; Olivier, J. P.; Rodriguez-Reinoso, F.; Rouquerol, J.; Sing, K. S. W., *Pure and Applied Chemistry* 2015, 87, 1051-1069.

Para quantificar a área de superfície específica, utilizou-se o método de Brunauer-Emmett-Teller (BET), enquanto a distribuição de tamanho e volume de poros foi estimada com base no modelo de Barrett-Joyner-Halenda (BJH). A área de superfície específica foi determinada em $207,8 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$, valor significativamente superior ao geralmente observado para nitreto de carbono convencional. A distribuição média do tamanho dos poros variou entre 5 e 12 nm, com um valor centralizado em aproximadamente 6,57 nm de diâmetro (Figura 44), confirmando sua característica mesoporosa. Adicionalmente, o método BJH identificou, em menor proporção, a presença de poros do tipo macroporoso. Por fim, o mpg-CN apresentou um volume total de poros de $0,65 \text{ cc.g}^{-1}$.

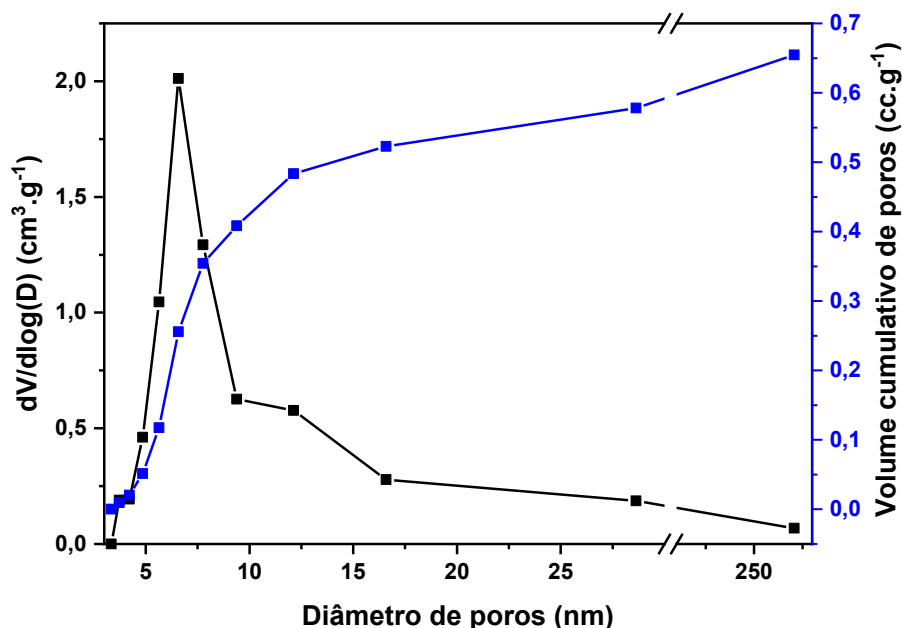


Figura 44: Distribuição de tamanho de poros calculada pelo método BJH do mpg-CN.

Os aspectos morfológicos foram avaliados utilizando Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).

Inicialmente, as imagens de MEV apresentadas na figura 45 revelam flocos (*flakes*) com uma ampla distribuição de tamanhos, com tamanho médio de

aproximadamente $20,85 \pm 7,83 \mu\text{m}$. Os flocos observados exibem uma morfologia irregular e não homogênea, agregados em grãos maiores. Além disso, a natureza porosa da amostra é claramente discernível nas imagens, composta por meso- e macroporos, consistente com sua área superficial específica significativa e com a distribuição de poros determinada anteriormente.

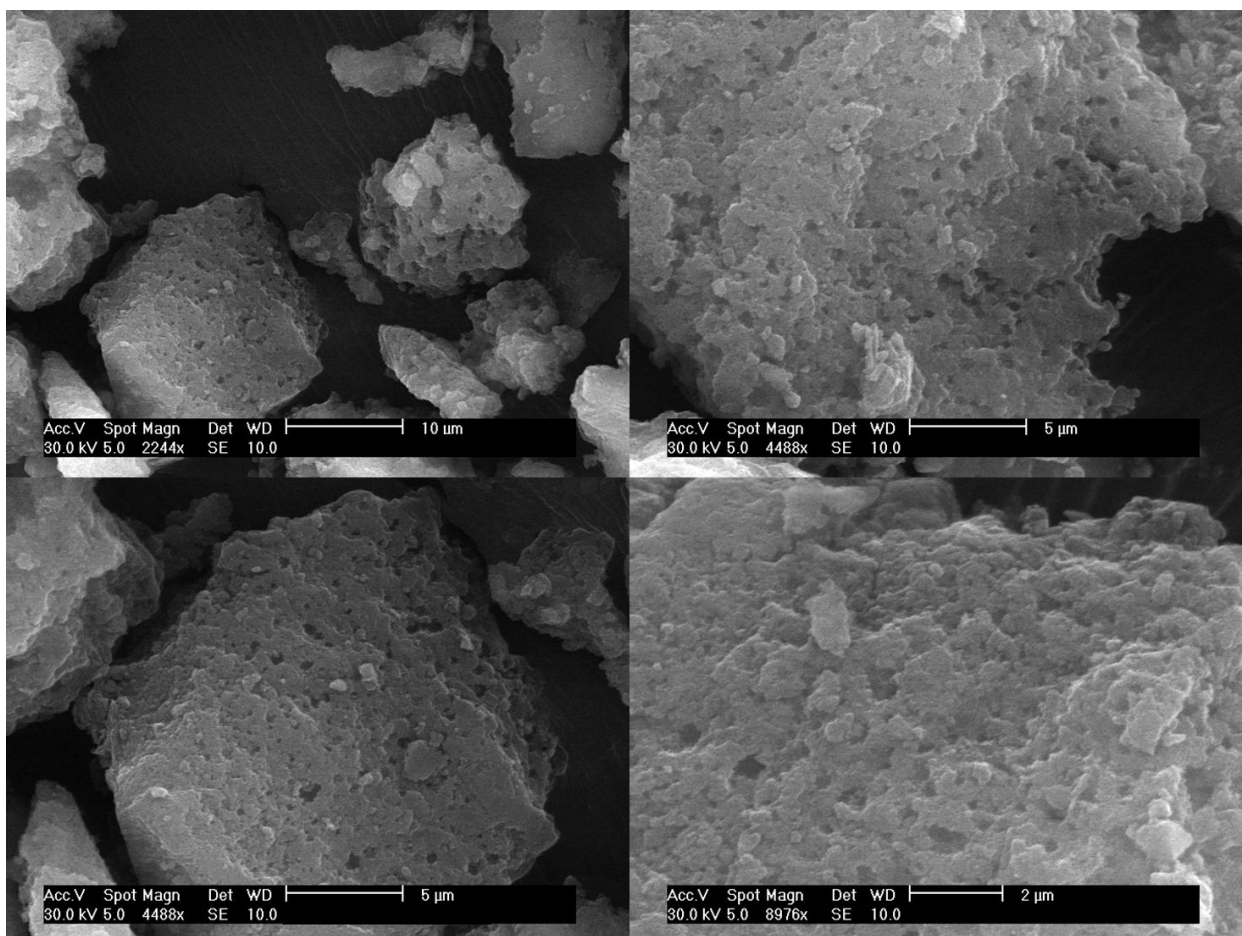


Figura 45: Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) do mpg-CN.

As imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) (Figura 46) ilustram características do mpg-CN, incluindo a organização de folhas empilhadas, uma característica comumente observada em nitretos de carbono. No entanto, diferentemente dos nitretos de carbono convencionais, o material apresenta uma configuração enrugada

e principalmente amorfa, com nanopartículas de SiO₂ atuando como moldes rígidos que perturbam a periodicidade de longo alcance das unidades de heptazina. Além disso, as imagens revelam uma falta de franjas (*fringes*) bem definidas ao longo das folhas, indicando má ordenação estrutural, o que está em concordância com os dados de DRX que sugerem um baixo grau de cristalinidade no material.

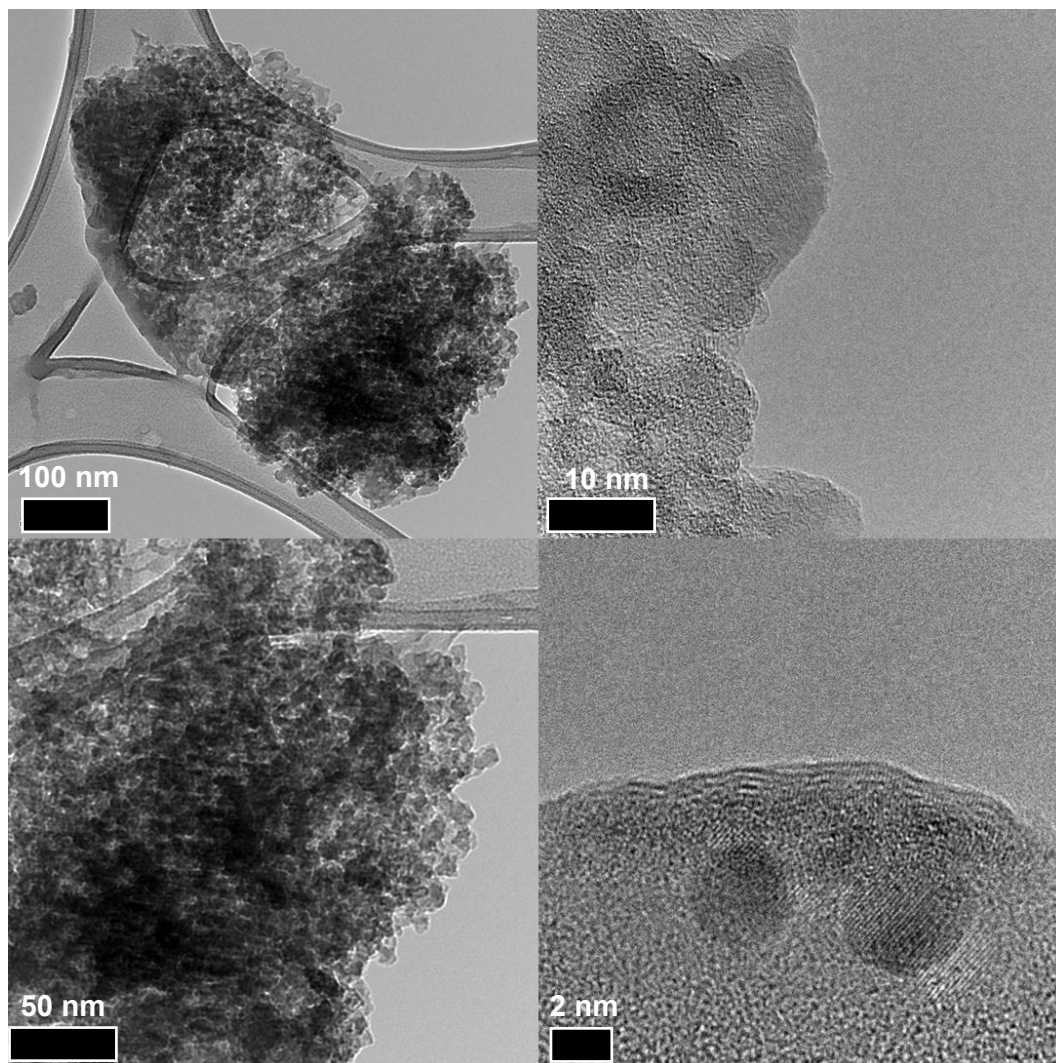


Figura 46: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão (MET) e de alta resolução (HR-MET) do mpg-CN.

As propriedades eletrônicas do mpg-CN foram investigadas por Espectroscopia de Reflectância Difusa (DRS) na região UV-Vis e por fotoluminescência no estado estacionário (PL).

Na curva UV-Vis (Figura 47), é possível observar dois eventos eletrônicos distintos.

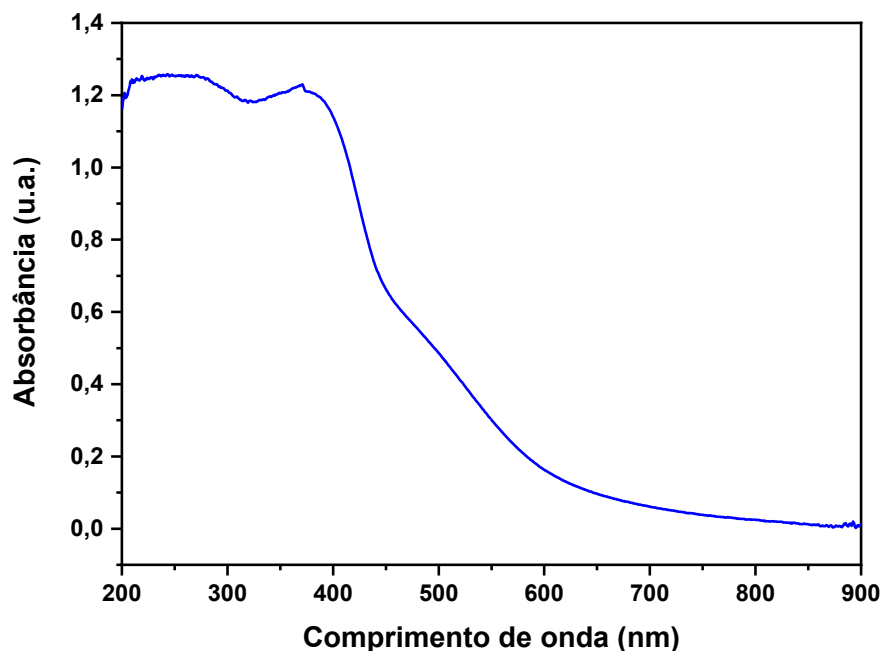


Figura 47: Espectroscopia de reflectância difusa UV-Vis (DRS) do mpg-CN.

Uma absorção ocorre em torno de aproximadamente em 456 nm, correspondente à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático heterocíclico conjugado. Enquanto isso, por volta de 600 nm, observa-se um sinal menos energético, atribuído à transição $n \rightarrow \pi^*$, comumente interpretada como envolvendo os pares isolados de nitrogênio terminais na borda da rede.^{204,336}

³³⁶ Jorge, A. B.; Martin, D. J.; Dhanoa, M. T. S.; Rahman, A. S.; Makwana, N.; Tang, J.; Sella, A.; Corà, F.; Firth, S.; Darr, J. A.; McMillan, P. F. *J. Phys. Chem. C* **2013**, 117, 7178-7185

A transição $n \rightarrow \pi^*$ é conhecida por ser uma transição eletronicamente proibida em estruturas perfeitamente planas, ou seja, aquelas formadas por condensação térmica completa, resultando em um alto grau de repetição das unidades que compõem a estrutura. No entanto, à medida que a estrutura perde sua planaridade e se torna curva devido à presença de defeitos, essa transição se torna permitida. Consequentemente, essa transformação notável impacta diretamente a estrutura de banda do material, levando a gaps menos energéticos (*redshift*) e dando origem a materiais com aparência acastanhada. Essa condição é observada no mpg-CN sintetizado, pois ele apresenta uma coloração “marrom-avermelhada”, indicando uma absorção próxima à região azul-esverdeada.^{336,337}

O mpg-CN exibe um comportamento de fluorescência significativamente distinto em comparação a um nitreto de carbono típico (Figura 48). Nitretos de carbono geralmente possuem apenas uma banda de emissão característica, relacionada à relaxação de elétrons fotoexcitados da banda de valência para a banda de condução. No entanto, o material estudado exibiu duas bandas de emissão distintas, com máximos localizados em 485 nm e 539 nm. A região de maior energia está associada ao fenômeno discutido anteriormente, enquanto o evento de menor energia está relacionado à relaxação de estados interbanda para a banda de valência. Simultaneamente, esses estados interbanda estão associados a defeitos na rede, pois são responsáveis por espalhar e aprisionar os portadores de carga.³³⁸

³³⁷ Zhang, G.; Savateev, A.; Zhao, Y.; Li, L.; Antonietti, M., *J. Mater. Chem. A* **2017**, 5, 12723-12728.

³³⁸ a) Stroyuk, A. L.; Panasiuk, Y. V.; Raevskaya, A. E.; Kuchmy, S. Y., *Theor. Exp. Chem.* **2015**, 51, 243-251.; b) Lima, M. J.; Silva, A. M.; Silva, C. G.; Faria, J. L., *J. Catal.* **2017**, 353, 44–53.; c) Savateev, O.; Antonietti, M.; Wang, X., *Carbon Nitrides. Structure, Properties and Applications in Science and Technology*, De Gruyter, Berlin, Boston, capítulo 8, **2023**.

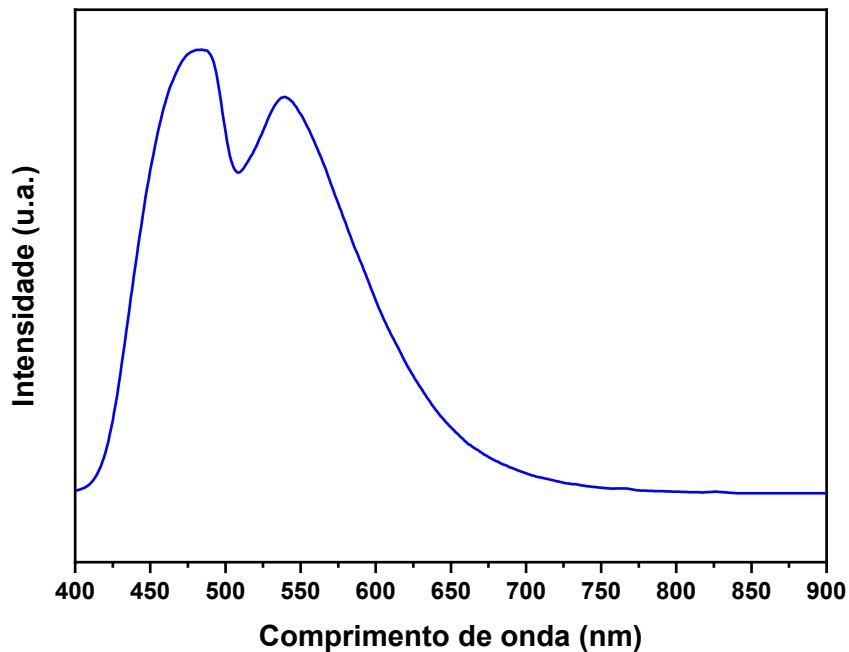


Figura 48: Espectroscopia de Fotoluminescência (PL) de estado-estacionário (PL) do mpg-CN.

O cálculo da energia de *bandgap* se faz necessário para conhecer a energia necessária para a geração do par elétron/buraco. Por conseguinte, o E_g foi calculado utilizando o método de Tauc pela equação:³³⁹

$$(\alpha h\nu)^{1/n} = A(h\nu - E_g)$$

Em que, α é o coeficiente de absorção, $h\nu$ é a energia do fóton incidente, A é uma constante, E_g é a energia de *bandgap* e n é um valor que depende da natureza da transição eletrônica, sendo igual a $\frac{1}{2}$ para transição direta e igual a 2 para transição indireta permitidas.

Para uma transição indireta permitida, a partir da representação gráfica $(\alpha h\nu)^{1/n}$ versus $h\nu$, o valor de E_g foi determinado pela extrapolação de uma reta tangente

³³⁹ Wood, D. L.; Tauc, J., *Physical Review B* **1972**, 5, 3144-3151.

à inclinação da curva e a energia de bandgap foi calculada em 2,72 eV para o semicondutor mpg-CN (Figura 49).

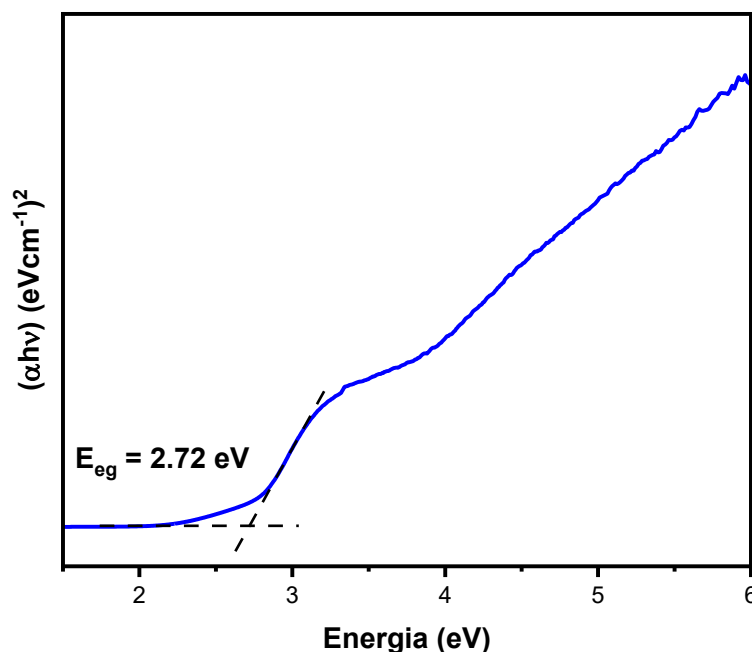


Figura 49: Energia de *band gap* do mpg-CN.

Com a energia de *bandgap* definida, passamos agora a determinar as energias das bandas de condução e valência. As medidas eletroquímicas para o cálculo do valor da banda de condução (BC) foram estimadas pela análise de Mott-Schottky.

Com base no gráfico Mott-Schottky, que apresenta Cs^{-2} em função do potencial aplicado (V), a energia da banda de condução foi determinada pela extrapolação da região linear do gráfico até o ponto em que $Cs^{-2}=0$, fornecendo o valor de -0,83 V (Figura 50). Nesse contexto, Cs^{-2} é o inverso do quadrado da capacitância da camada de depleção (C), que descreve como a capacidade do semicondutor de armazenar carga varia com o potencial aplicado.

A capacitância C é calculada experimentalmente utilizando medidas de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS), onde se aplica uma variação de

potencial ao semiconductor e mede-se a resposta capacitiva. Essa capacitância está associada à camada de depleção, uma região onde ocorre redistribuição de portadores de carga devido ao campo elétrico na interface semiconductor/solução.

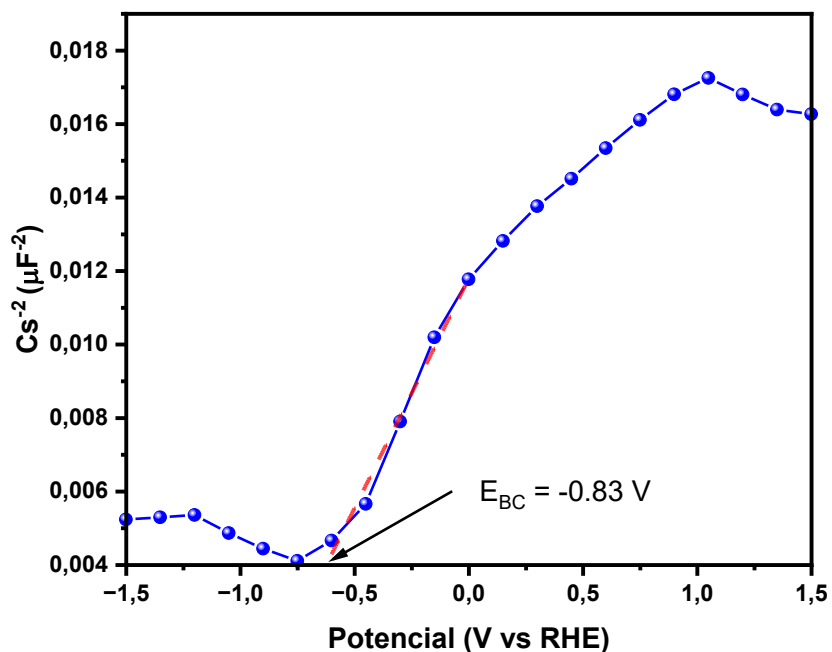


Figura 50: Análise de Mott Schottky para mpg-CN.

A partir do valor da BC e com a utilização do respectivo valor de *bandgap* obtido foi possível calcular o valor da banda de valência (BV) para o mpg-CN, que é +1,89 V.

$$E_g = E_{BV} - E_{BC} \longrightarrow 2,72 \text{ V} = E_{BV} - (-0,83 \text{ V})$$

$$2,72 \text{ V} = E_{BV} + 0,83 \longrightarrow 2,72 \text{ V} - 0,83 \text{ V} = E_{BV}$$

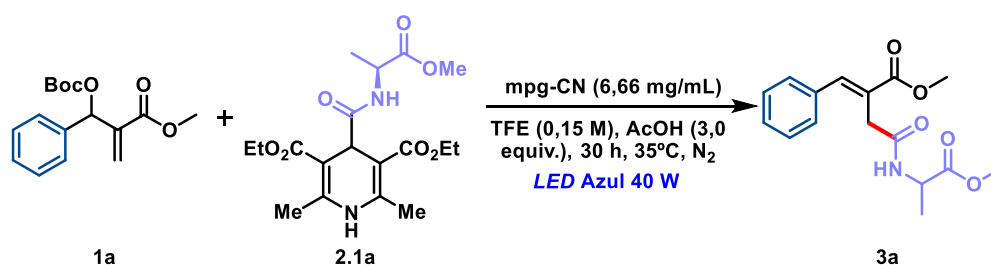
$$E_{BV} = +1,89 \text{ V}$$

3.7.3) Avaliação fotocatalítica

3.7.3.1) Carbonato de MBH e radical carbamoiil

A Tabela 5 apresenta a otimização das condições reacionais para a funcionalização do carbonato de Morita-Baylis-Hillman.

Tabela 5: Otimização da condição reacional.^[a]



Entrada	Desvios da condição inicial	3a (%) ^[b]	E/Z ^[c]
1	nenhuma	80	8:1
2	^{NCN} CN ao invés de mpg-CN	60	3:1
3	K-PHI ao invés de mpg-CN	65	4:1
4	MeCN ou DMF ao invés de TFE	62 e 48	5:1 e 3:1
5	Inversão de estequiometria	56	4:1
6	10 mg/mL ao invés de 6,66 mg/mL	69	5:1
7	0,1 M ao invés de 0,15 M	73	5:1
8	24 horas ao invés de 30 horas	71	6:1
9	Sem fotocatalisador e luz	-----	-----

[a] as reações foram realizadas usando o aduto MBH **1a** (1,0 equiv.), DHP-Ala-OMe **2.1a** (2,0 equiv.), AcOH (3 equiv.) e mpg-CN (6,66 mg/mL) em 0,15 M de TFE a 35°C, N₂, sob irradiação de LED azul de 40W (lâmpadas Kessil, 456 nm) por 30 horas; [b] rendimento isolado; [c] Determinado por RMN de ¹H.

Utilizando o carbonato de MBH **1a** como substrato limitante e a DHP derivada de alanina metila **2.1a** (2,0 equiv.) como parceiro de acoplamento padrão, foi realizado um estudo para determinar as condições ideais de reação. Sob irradiação de

luz azul (*LED* Kessil 40W, 456 nm), empregando 2,2,2-trifluoroetanol (TFE, 0,15 M) como solvente e 3 equivalentes de ácido acético como aditivo, o fotocatalisador mpg-CN (10 mg) mostrou-se eficiente em promover a amidação desejada, resultando no produto **4a** com rendimento de 80% e uma razão diastereoisomérica *E/Z* de 8:1 (entrada 1).

Durante o processo de otimização, foi observado que a substituição do mpg-CN por nitretos de carbono iônicos (Figura 51), como ^{NCN}CN (entrada 2) e K-PHI (entrada 3), também permitiu a realização da transformação, embora com menor eficiência e seletividade. A troca do solvente TFE por acetonitrila (MeCN) ou dimetilformamida (DMF) (entrada 4), resultou em rendimentos de 62% e 48%, respectivamente, com razões *E/Z* de 5:1 para MeCN e 3:1 para DMF, demonstrando a importância do TFE no desempenho da reação.

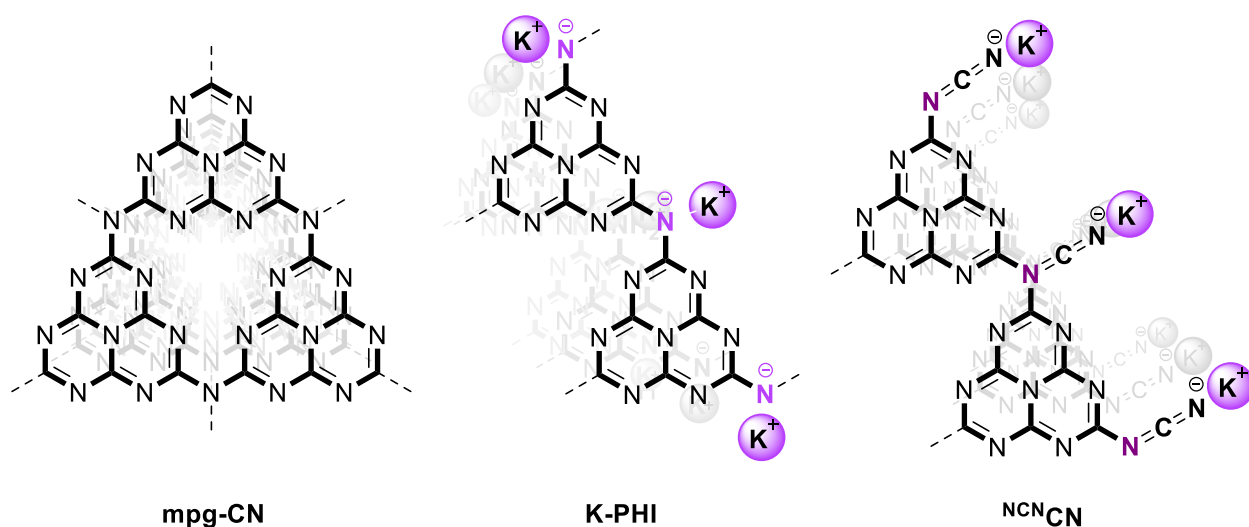


Figura 51: Diferentes nitretos de carbono aplicado a funcionalização do carbonato de MBH com radical carbamóil.

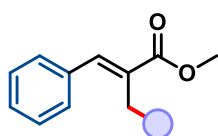
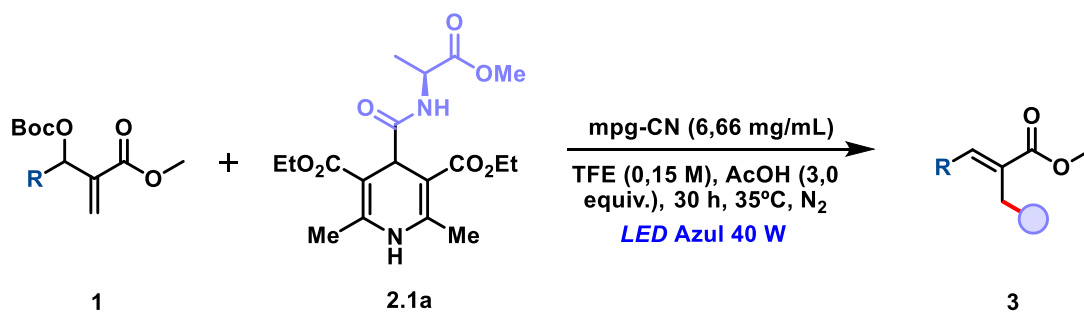
Outras alterações, como a inversão da estequiometria entre os reagentes (entrada 5) e o aumento da carga do fotocatalisador para 10 mg (entrada 6), não foram suficientes para melhorar os resultados, resultando em rendimentos mais baixos e menor diastereosseletividade. Ao reduzir a concentração do solvente para 0,1 M (entrada 7), o rendimento foi elevado para 73%, mantendo uma razão *E/Z* de 5:1. A redução do tempo

reacional de 30 horas para 24 horas (entrada 8) levou a um rendimento de 71%, acompanhado de uma razão *E/Z* de 6:1. Por fim, experimentos de controle realizados na ausência do catalisador e da luz azul (entrada 9) não produziram o produto, reforçando a importância fundamental de ambos os componentes para o sucesso do protocolo.

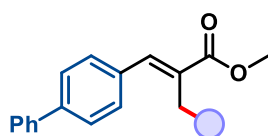
Com as condições otimizadas em mãos, iniciamos a exploração do escopo e das limitações da nova estratégia de amidação, avaliando uma série de carbonatos aromáticos de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 67). O derivado *p*-fenil (**3b**) apresentou um rendimento ligeiramente inferior de 75%, com uma menor diastereosseletividade *E/Z* de 4,3:1, atribuída provavelmente a efeitos estéricos.

A introdução de substituintes retiradores de elétrons no anel aromático, como os halogênios em posições *para* (*p*-fluor, *p*-cloro e *p*-bromo; **3c**, **3e** e **3f**), resultou em rendimentos similares de 61–64%. Entretanto, a diastereosseletividade foi influenciada pela eletronegatividade, com o *p*-fluor exibindo a melhor razão *E/Z* de 6:1 e o *p*-bromo a pior, com *E/Z* de 2,3:1. Ao comparar substituintes em posição *orto*, o bromo (**3g**) mostrou maior interferência estérica, reduzindo o rendimento e a seletividade, quando comparado ao flúor (**3d**). Por outro lado, o grupo trifluormetil não apresentou impacto significativo pela posição, com o derivado *orto* (**3j**) apresentando rendimento ligeiramente superior ao *para* (**3i**).

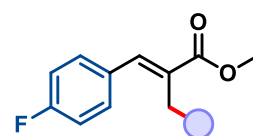
Substituintes doadores de elétrons também foram investigados. O grupo *p*-metil (**3k**) levou a um rendimento de 72%, porém com uma menor seletividade *E/Z* de 3,3:1. O grupo *p*-metóxi (**3l**) resultou em menor rendimento (50%) e seletividade. Contudo, quando posicionado em *meta* (**3m**), o grupo metóxi mostrou melhor desempenho, com rendimento de 56% e uma razão *E/Z* de 5,5:1. A introdução do grupo benzilóxi (*p*-OBn, **3n**) apresentou rendimento inferior (45%), mas uma seletividade *E/Z* de 6,7:1, superando os derivados *p*-metil e *p*-metóxi. O derivado naftaleno com substituinte metóxi (**3o**) exibiu rendimento moderado (57%) e a melhor seletividade (*E/Z* de 6,7:1) entre os doadores de elétrons.



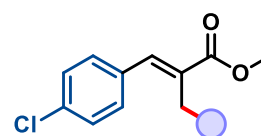
3a 80% *E/Z* = 8:1



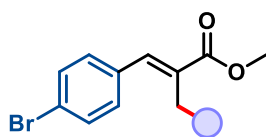
3b 75% *E/Z* = 4,3:1



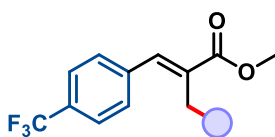
3c 61% *E/Z* = 6:1
3d *orto* - 56% *E/Z* = 3,3:1



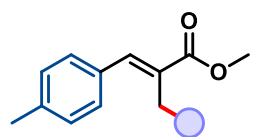
3e 64% *E/Z* = 4,3:1



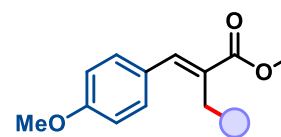
3f 64% *E/Z* = 2,3 :1
3g *orto* - 54% *E/Z* = 1,9:1
3h *meta* - 48% *E/Z* = 2:1



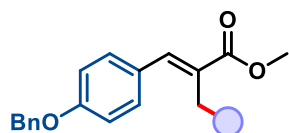
3i 63% *E/Z* = 5,7:1
3j *orto* - 66% *E/Z* = 5,8:1



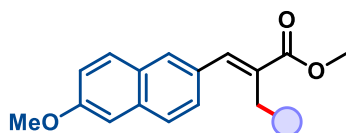
3k 72% *E/Z* = 3,3:1



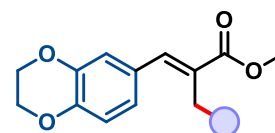
3l 50% *E/Z* = 3:1
3m *meta* - 56% *E/Z* = 5,5:1



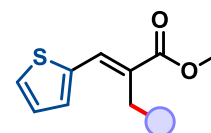
3n 45% *E/Z* = 4,3:1



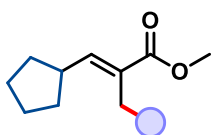
3o 57% *E/Z* = 6,7:1



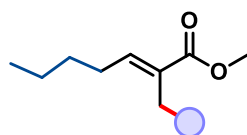
3p 68% *E/Z* = 4:1



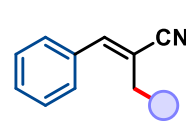
3q 38% *E/Z* = 2,9:1



3r 37% *E/Z* = 7,3:1



3s 47% *E/Z* = 20:1



3t 51% *E/Z* = 1:2

Esquema 67: Escopo do carbonato de Morita-Baylis-Hillman.

Estruturas heterocíclicas também foram exploradas. O derivado da 2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxina (**3p**) obteve um rendimento de 68% com uma razão *E/Z* de 4:1, enquanto o derivado de tiofeno (**3q**) teve desempenho inferior, com rendimento de 38% e seletividade *E/Z* de 2,9:1. Para substratos alifáticos, os derivados de ciclopentano (**3r**) e pentanal (**3s**) apresentaram rendimentos menores, de 37% e 47%, respectivamente, mas com altas seletividades (*E/Z* de 7,3:1 e 20:1). Por fim, o carbonato de MBH derivado da acrilonitrila (**3t**) foi funcionalizado com rendimento moderado (51%) e, surpreendentemente, foi o único exemplo em que o isômero *Z* predominou, apesar da baixa razão *E/Z* de 1:2.

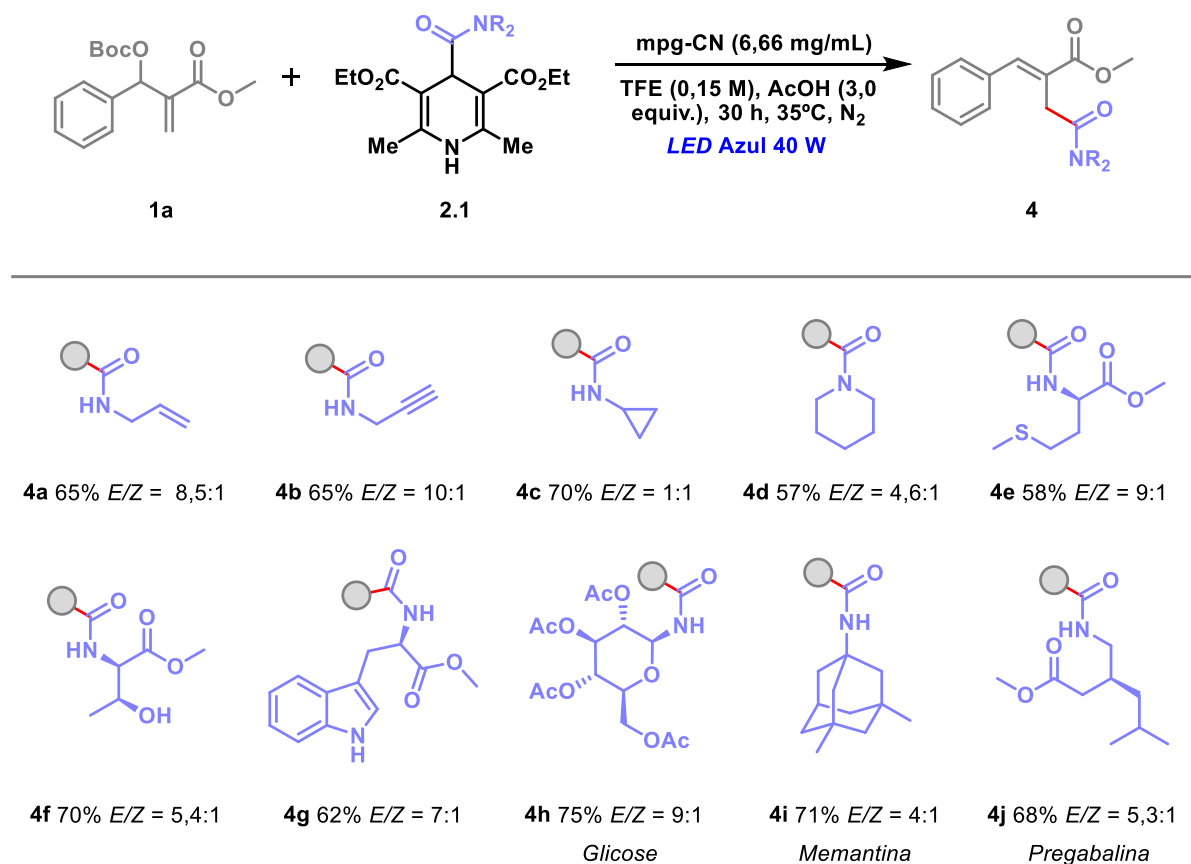
Dando continuidade à exploração do escopo reacional, investigou-se a reatividade de uma série de carbamoil-DHPs (Esquema 68).

Os derivados de aminas com potencial para modificações adicionais, como os grupos *N*-alila (**4a**) e *N*-propargila (**4b**), exibiram rendimentos semelhantes de 65%, aliados a excelente seletividade *E/Z* de 8,5:1 e 10:1, respectivamente. No caso do derivado ciclopropil (**4c**), o rendimento foi satisfatório (70%), mas a razão *E/Z* foi reduzida para 1:1, indicando maior dificuldade em controlar a diastereosseletividade nesse substrato específico. A funcionalização envolvendo a amina terciária, como no derivado de piperidina (**4d**), foi viável, embora com rendimento moderado (57%) e seletividade *E/Z* de 4,6:1.

Subsequentemente, carbamoil-DHPs derivados de aminoácidos foram funcionalizados com sucesso. A metionina (**4e**) apresentou rendimento intermediário, com uma notável razão *E/Z* de 9:1. Já os derivados de treonina (**4f**) e triptofano (**4g**), empregados em suas formas não protegidas, forneceram rendimentos de 70% e 62%, respectivamente. O substrato da treonina resultou em uma diastereosseletividade inferior, com *E/Z* de 5,4:1, enquanto o derivado contendo indol, proveniente do triptofano, alcançou uma razão *E/Z* de 7:1, destacando-se pela boa seletividade para substratos aromáticos nitrogenados.

As unidades carbamoil contendo fragmentos bioativos privilegiados, como glicose, memantina e pregabalina, também foram funcionalizadas com sucesso (**4h-4j**). O derivado de glicose (**4h**) exibiu um rendimento de 75% e excelente razão *E/Z* de 9:1.

Compostos farmacologicamente relevantes, como memantina (**4i**) e pregabalina (**4j**), resultaram em rendimentos de 71% e 68%, com razões *E/Z* de 4:1 e 5,3:1, respectivamente, reforçando a robustez do nosso protocolo para bioconjugação e descoberta de fármacos.



Esquema 68: Escopo de radicais carbamóil.

Uma das principais vantagens dos catalisadores heterogêneos, como o nitrato de carbono (mpg-CN), reside na facilidade de separação e reutilização após a reação. Essa característica não apenas melhora a sustentabilidade do processo, mas também reduz custos e gera menos resíduos, alinhando-se aos princípios da química verde.

A figura 52 apresentada avalia a reciclabilidade do mpg-CN na funcionalização do carbonato de Morita-Baylis-Hillman com a DHP derivada de alanina

metila. Após cada ciclo, o fotocatalisador foi recuperado por centrifugação, lavado adequadamente com metanol e reutilizado em condições idênticas. Os dados mostram que o mpg-CN manteve sua eficiência catalítica ao longo de cinco ciclos consecutivos, com rendimentos praticamente inalterados e seletividades consistentes, destacando sua robustez estrutural e funcional.

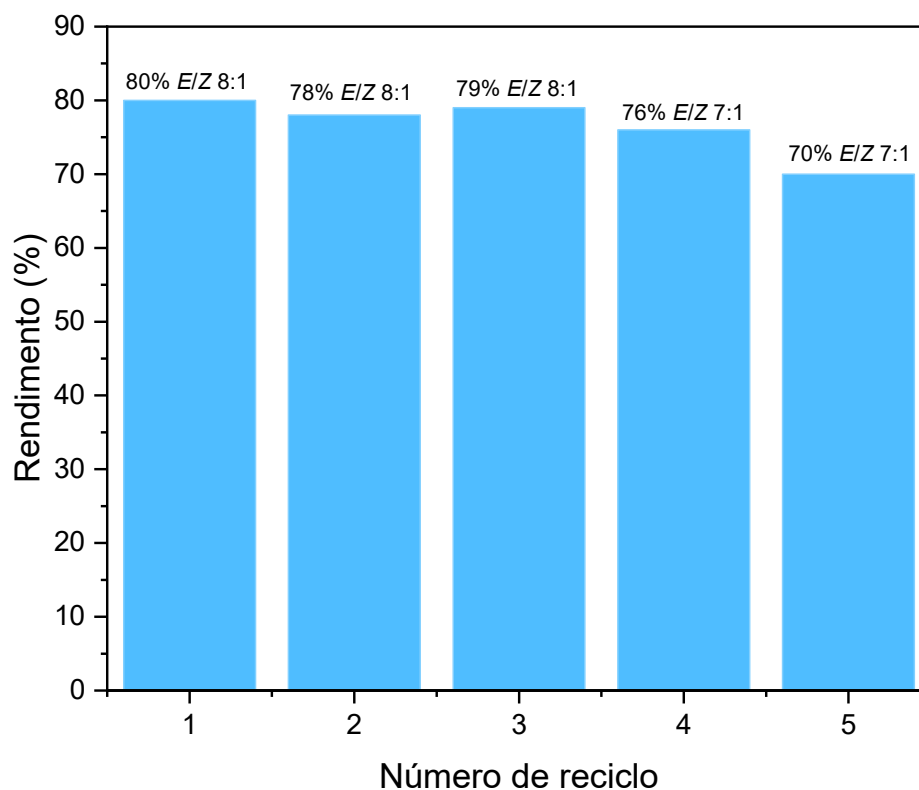


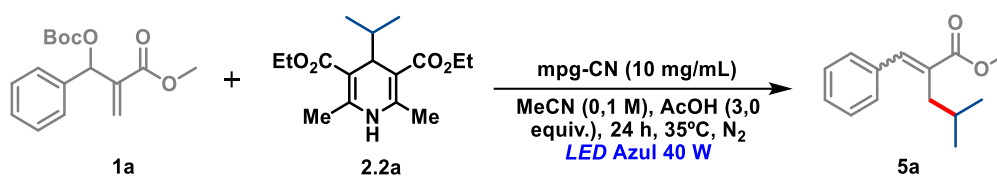
Figura 52: Reuso do semiconductor mpg-CN na reação de funcionalização do carbonato de MBH com radical carbamoil

3.7.3.2) Radicais alquila e acila

Usando o carbonato de MBH **1a** (limitante) e a DHP alquila do isopropil **2.2a** (1,5 equiv.) como parceiro de acoplamento padrão, iniciamos nosso estudo realizando uma pequena otimização para determinar as condições ideais de reação (Tabela 6). A

investigação nos levou a descobrir que sob irradiação de *LED* azul (Lâmpada Kessil 40W, 456 nm), usando 0,1 M de MeCN como meio reacional na presença de 3 equivalentes de ácido acético como aditivo, o fotocatalisador mpg-CN (10 mg) foi capaz de promover a alquilação desejada, fornecendo o produto **5a** com rendimento de 72%, com diastereoisômeros na proporção de *E/Z* = 12:1 (entrada 1).

Tabela 6: Otimização da condição reacional para os radicais alquila.^[a]

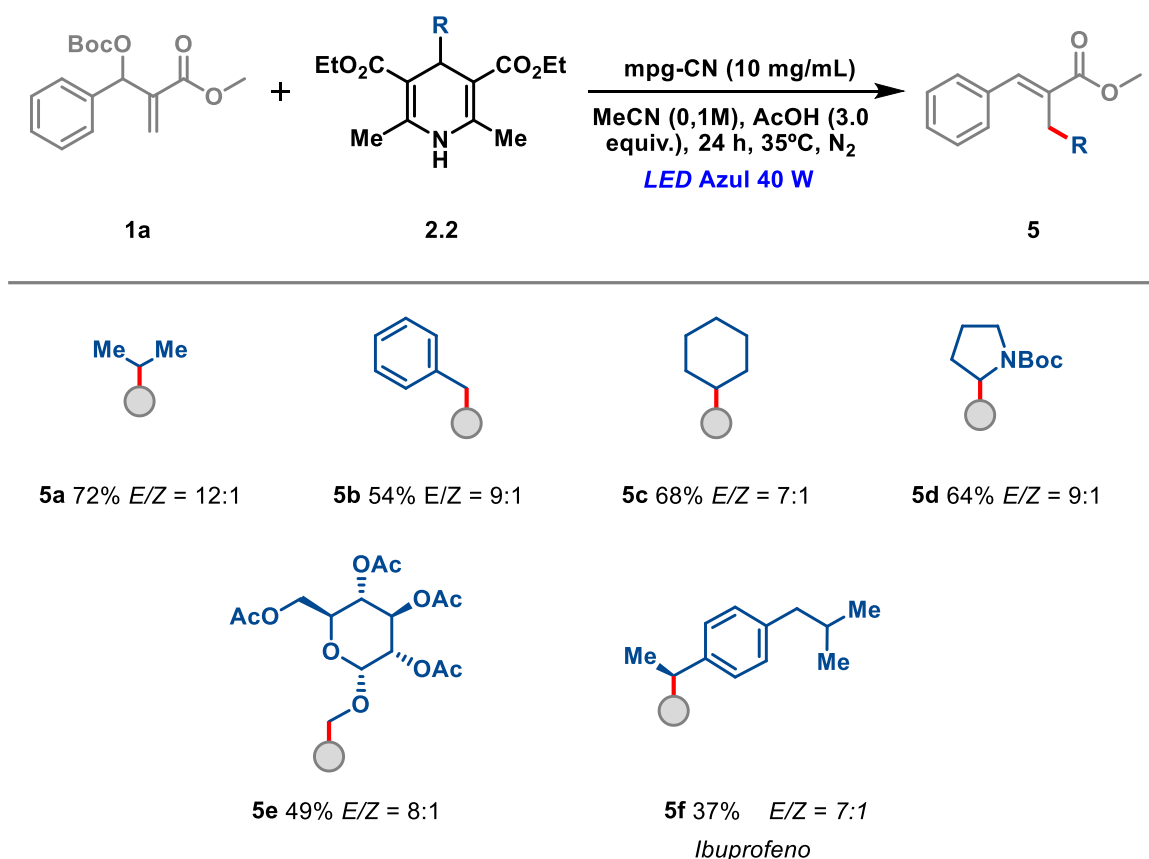


Entrada	Desvios da condição inicial	5a (%) ^[b]	<i>E/Z</i> ^[c]
1	nenhuma	72	12:1
2	Condições otimizadas do MBH	65	6:1
3	2,0 equiv. da DHP ao invés de 1,5 equiv.	70	9:1
4	0,15 M de MeCN ao invés de 0,1 M	66	8:1
5	15 horas ao invés de 24 horas	74	6:1
6	Sem fotocatalisador e luz	-----	-----

[a] as reações foram realizadas usando o aduto MBH **1a** (1,0 equiv.), DHP-isopropil **2.2a** (1,5 equiv.), AcOH (3 equiv.) e mpg-CN (10 mg/mL) em 0,1 M de MeCN a 35°C, N₂, sob irradiação de *LED* azul de 40W (lâmpadas Kessil, 456 nm) por 24 horas; [b] rendimento isolado; [c] Determinado por RMN de ¹H.

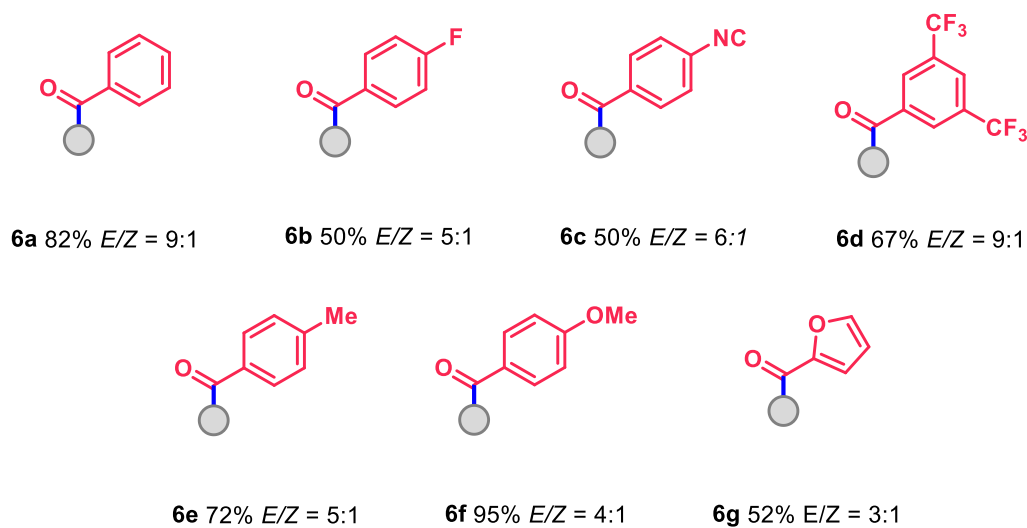
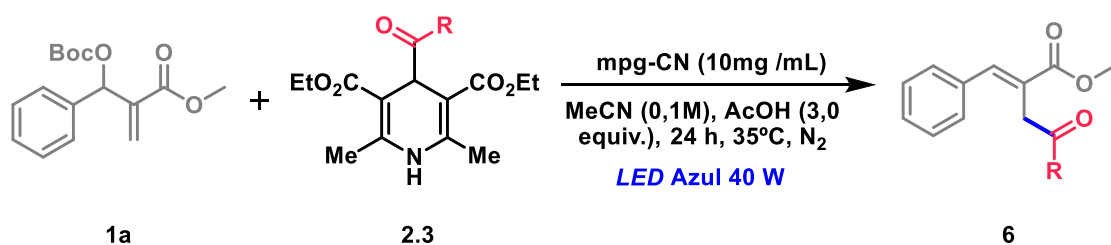
Na entrada 2, ao utilizar as condições otimizadas da reação de Morita-Baylis-Hillman, o rendimento diminuiu para 65% e a razão *E/Z* diminuiu para 6:1. Na entrada 3, o aumento da quantidade da 1,4-diidropiridina de 1,5 para 2,0 equivalentes resultou em um rendimento de 70%, com uma razão *E/Z* de 9:1. Na entrada 4, a concentração de MeCN foi aumentada de 0,1 M para 0,15 M, o que gerou um rendimento de 66% e uma razão *E/Z* de 8:1. Na entrada 5, ao reduzir o tempo de reação de 24 para 15 horas, o rendimento aumentou para 74%, mas a razão *E/Z* foi de 6:1. Por fim, na entrada 6, a reação foi realizada sem fotocatalisador e luz, e não houve formação do produto.

Com as condições otimizadas, iniciamos a investigação do escopo (Esquema 69). Iniciamos com o radical alquílico primário (**5b**) com um rendimento moderado de 54%, mas com uma boa seletividade ao apresentar uma razão *E/Z* de 9:1. Por outro lado, com o radical secundário (**5c**) obteve um rendimento de 68% e uma razão *E/Z* de 7:1. Ao realizar o nosso protocolo em α -nitrogênio (**5d**), apresentou um rendimento de 64% e razão *E/Z* de 9:1, demonstrando compatibilidade com grupos protegidos. No caso do α -oxigênio (**5e**) contendo um derivado glicosídico protegido, o rendimento foi de 49% e a razão *E/Z* foi de 8:1, evidenciando a aplicabilidade do método para substratos mais complexos. Por fim, ao utilizar molécula com propriedade farmacológica como o derivado do ibuprofeno (**5f**), teve um rendimento de 37% e uma razão *E/Z* de 7:1, mostrando a robustez do protocolo aplicado.



Esquema 69: Escopo de radicais alquila.

Para nossa surpresa, ao aplicarmos as condições otimizadas para a funcionalização do carbonato de MBH com radicais alquila na geração de radicais acila, obtivemos resultados excelentes, eliminando a necessidade de reotimização. Utilizando o carbonato de MBH **1a** como substrato limitante e a DHP de benzoíla **2.3a** (**6a**) como parceiro padrão de acoplamento (1,5 equivalentes), a reação foi conduzida sob irradiação com luz azul (LED Kessil 40 W, 456 nm), em MeCN (0,1 M) como solvente e na presença de 3 equivalentes de ácido acético como aditivo. Nessas condições, o fotocatalisador mpg-CN (10 mg) demonstrou alta eficiência em promover a funcionalização, fornecendo o produto **6a** com um rendimento de 82% e uma proporção diastereoisomérica de *E/Z* = 9:1 (Esquema 70).



Esquema 70: Escopo de radicais acila.

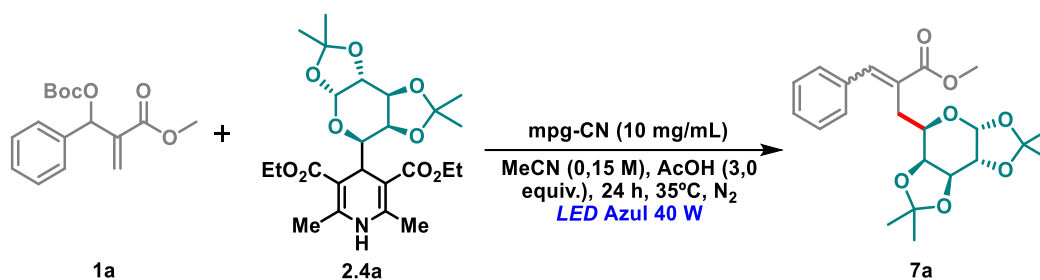
Quando foram utilizados substituintes com características retiradoras de elétrons, como o grupo *p*-fluoro (**6b**) e *p*-ciano (**6c**), o rendimento foi reduzido para 50%, apresentando razões *E/Z* de 5:1 e 6:1, respectivamente. Por outro lado, ao empregar o grupo fortemente retirador trifluormetil (CF₃), posicionado nas duas posições *meta* do anel aromático, obteve-se um rendimento superior de 67%, mantendo uma boa seletividade com uma razão *E/Z* de 9:1.

Por outro lado, a introdução de grupos doadores de elétrons no anel aromático resultou em rendimentos mais elevados. Com o grupo metil (**6e**), o rendimento alcançou 72%, mas a razão *E/Z* foi reduzida para 5:1. Quando foi utilizado o grupo mais fortemente doador, *p*-metóxi (**6f**), obteve-se o maior rendimento da série, 95%, embora com uma razão *E/Z* menor, de 4:1, indicando um menor controle sobre a seletividade. No caso do substituinte heterocíclico furano (**6g**), o rendimento caiu para 52%, acompanhado de uma seletividade ainda mais baixa, com uma razão *E/Z* de 3:1.

3.7.3.3) Radical glicosil não clássico

Iniciamos o estudo do protocolo com uma pequena otimização a respeito das condições otimizadas acima (Tabela 7). Usando o carbonato de MBH **1a** (limitante) e a DHP glicosil da *D*-galactose bis-acetonídeo **2.4a** (1,5 equiv.) como parceiro de acoplamento padrão, iniciamos nosso estudo realizando uma pequena otimização para determinar as condições ideais de reação (Tabela 7). A investigação nos levou a descobrir que sob irradiação de *LED* azul (Lâmpada Kessil 40W, 456 nm), usando 0,15 M de MeCN como meio reacional na presença de 3 equivalentes de ácido acético como aditivo, o fotocatalisador mpg-CN (15 mg) foi capaz de promover a adição radicalar ao carbonato de MBH, fornecendo o produto **7a** com rendimento de 82% e com diastereoisômeros na proporção de *E/Z* = 12:1 (entrada 1).

Tabela 7: Otimização da condição reacional para os radicais glicosil não clássico.^[a]



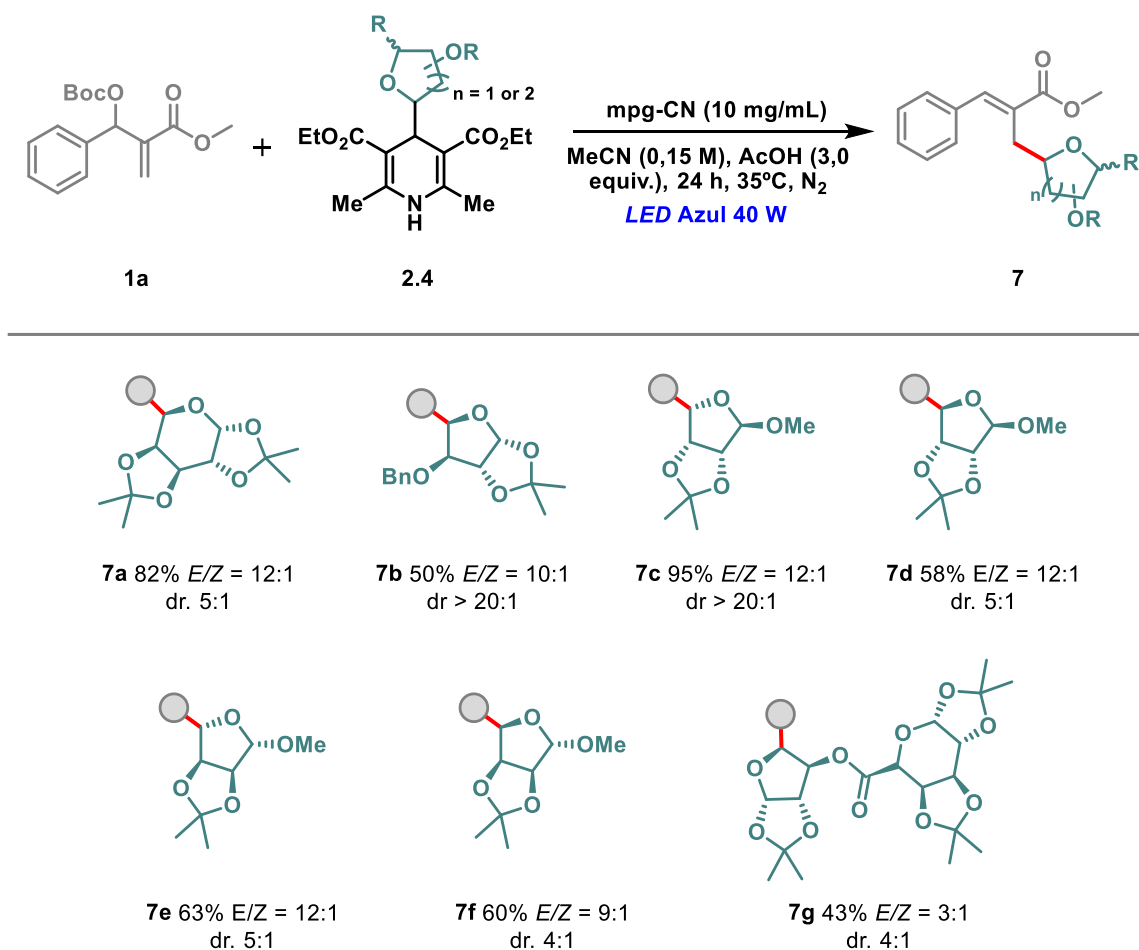
Entrada	Desvios da condição inicial	7a (%) ^[b]	E/Z ^[c]
1	nenhuma	82	12:1
2	Condições otimizadas do MBH	62	5:1
3	Condições otimizadas do radical alquila	74	8:1
4	10 mg do mpg-CN ao invés de 15 mg	69	8:1
5	0,1 M de MeCN ao invés de 0,15 M	75	9:1
6	Sem fotocatalisador e luz	-----	-----

[a] as reações foram realizadas usando o aduto MBH **1a** (1,0 equiv.), DHP-galactose bis-acetonídeo **2.4a** (1,5 equiv.), AcOH (3 equiv.) e mpg-CN (10 mg/mL) em 0,15 M de MeCN a 35°C, N₂, sob irradiação de LED azul de 40W (lâmpadas Kessil, 456 nm) por 24 horas; [b] rendimento isolado; [c] Determinado por RMN de ¹H.

Iniciamos a otimização utilizando as condições previamente estabelecidas para o carbonato de MBH (entrada 2) e para sua funcionalização com radicais alquila (entrada 3). Na entrada 2, o rendimento foi reduzido para 62%, com uma diminuição na diastereosseletividade, apresentando uma razão *E/Z* de 5:1. Quando aplicadas as condições da entrada 3, o rendimento aumentou para 74%, com uma proporção *E/Z* de 8:1, indicando uma melhoria significativa na eficiência em comparação com a entrada 2. A partir das condições da entrada 2, mas reduzindo a quantidade de fotocatalisador mpg-CN de 15 mg para 10 mg (entrada 4), o rendimento foi ligeiramente menor, alcançando 69%, embora a proporção *E/Z* tenha sido mantida em 8:1. Na entrada 5, ao diminuir a concentração de MeCN de 0,15 M para 0,1 M, o rendimento foi elevado para 75%, acompanhado de uma melhora na seletividade diastereoisomérica para *E/Z* = 9:1. Por fim, na reação controle sem fotocatalisador e luz (entrada 6), não foi observada a

formação do produto, confirmando a essencialidade desses fatores para a realização do processo.

Com as condições otimizadas em mãos, iniciamos a investigação do escopo e das limitações da nossa nova estratégia. De forma geral, uma série de derivados de piranoses foi aplicada, resultando em alta seletividade e rendimentos moderados (esquema 71).



Esquema 71: Escopo de radicais glicosídicos não clássicos.

O estudo teve início com o derivado de *D*-xilofuranose (**7b**), contendo um grupo benzil (OBn), que apresentou um rendimento de 50%, com uma proporção *E/Z* de 10:1 e dr superior a 20:1, evidenciando alta diastereosseletividade. O derivado de *L*-xilose

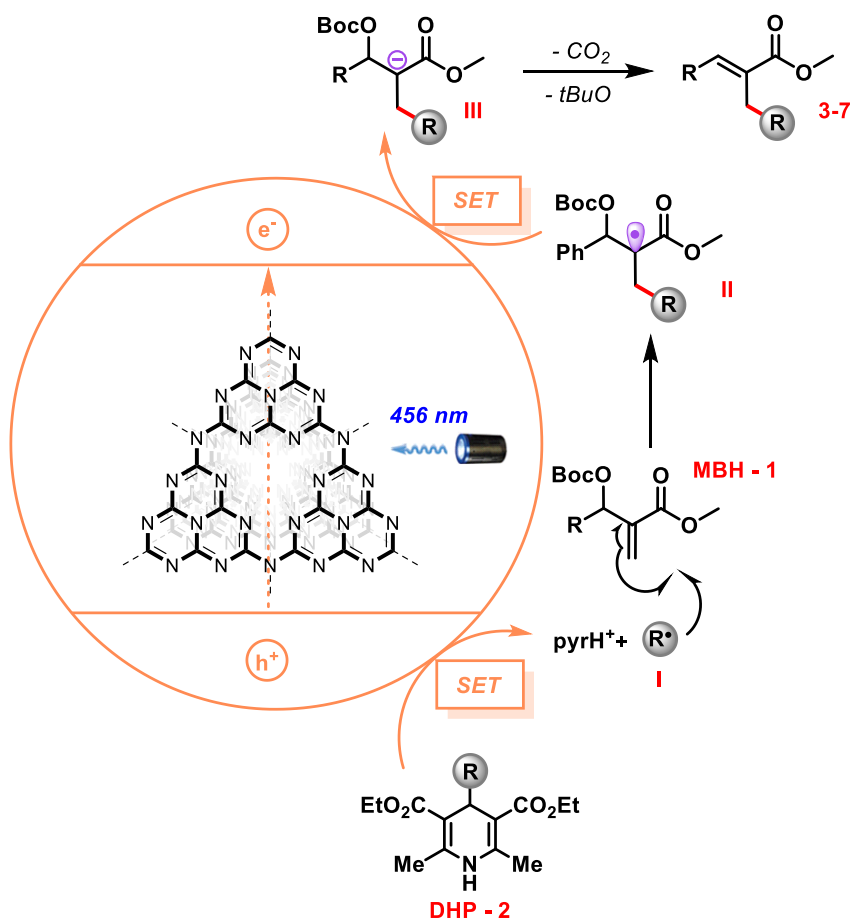
(7c), contendo um grupo metoxila, destacou-se pelo excelente rendimento de 95%, com $E/Z = 12:1$ e dr. também superior a 20:1, sendo uma das condições mais eficientes do estudo.

Os derivados de *D*-ribose (7d) e *L*-ribose (7e) apresentaram rendimentos semelhantes, de 58% e 63%, respectivamente, com proporções E/Z idênticas de 12:1 e dr. de 5:1, indicando boa seletividade em ambos os casos. Já o derivado de *D*-lixose (7f) obteve um rendimento de 60%, com $E/Z = 9:1$ e dr. de 4:1, revelando uma redução na seletividade em comparação com o derivado de *L*-xilose. Por fim, o composto derivado de dissacarídeo (7g) apresentou o menor rendimento da série, de 43%, com uma proporção E/Z de 3:1 e dr. de 4:1, demonstrando maior complexidade reacional, mas ainda confirmando a robustez do protocolo adotado.

A nossa proposta mecanística é aplicável a todos os escopos explorados. É importante destacar que, com a caracterização eletrônica do semicondutor, foi possível confirmar que sua banda de condução está em aproximadamente +1,89 eV, valor suficiente para oxidar eficientemente as DHPs contendo grupos carbamoil ($E_{ox} = \sim +1,39$ V vs. Ag/Ag⁺ em MeCN), alquila ($E_{ox} = \sim +1,00$ V vs. Ag/Ag⁺ em MeCN), acila ($E_{ox} = \sim +1,51$ V vs. Ag/Ag⁺ em MeCN) e glicosil não clássico ($E_{ox} = +1,17$ V vs. Ag/Ag⁺ em MeCN).

Inicialmente, os substratos são transferidos para a superfície do mpg-CN, onde ocorre a adsorção. Em seguida, o semicondutor é ativado por luz com comprimento de onda de 456 nm, compatível com sua energia de *bandgap* (2,72 eV), resultando na geração de lacunas na banda de valência (sítios oxidativos) e elétrons na banda de condução (sítios redutivos). O mecanismo reacional se inicia com a oxidação da DHP (2) pelas lacunas geradas na superfície do fotocatalisador, através de um processo de transferência de um único elétron (*SET*), promovendo a fragmentação da DHP em sua forma protonada e no radical correspondente (I). Esse radical reage com o carbonato de MBH (1), originando um intermediário radicalar (II). O intermediário formado é subsequentemente reduzido pelos elétrons (via *SET*) na superfície do mpg-CN, gerando o ânion estabilizado (III). Esse ânion, por sua vez, sofre uma eliminação via mecanismo E1cB, levando à formação do produto desejado (3-7). Por fim, ocorre a dessorção dos

produtos da superfície do mpg-CN, permitindo sua remoção e recuperação do fotocatalisador para novos ciclos reacionais.



Esquema 72: Proposta mecanística para a funcionalização do carbonato de MBH via fotocatalise heterogênea.

3.8) Conclusões

Em resumo, demonstramos uma estratégia para a funcionalização dos carbonatos de MBH por meio de reações de acoplamento de ligação C-C com radicais carbamoil, alquila, acila e glicosil não clássico provenientes de 1,4-diidropiridinas, utilizando nitreto de carbono grafítico mesoporoso como fotocatalisador heterogêneo.

Essa metodologia demonstrou uma alta tolerância a grupos funcionais em uma ampla variedade de substratos com estruturas químicas que incluem aminoácidos, açúcares, fármacos, produtos naturais e moléculas sintéticas estratégicas.

O nitreto de carbono grafítico mesoporoso foi caracterizado para elucidar suas características estruturais e elétricas. A partir dessas caracterizações, foi possível verificar que o nitreto de carbono possui uma alta área superficial, defeitos e uma energia de *bandgap* adequada (2,72 eV) entre o máximo da banda de valência (VB, +1,89 V) e o mínimo da banda de condução (CB, -0,83 eV), o que possibilitou seu uso na funcionalização dos carbonatos de MBH.

Para evidenciar a robustez da metodologia, o semiconductor foi facilmente separado do meio reacional por centrifugação e demonstrou excelente atividade fotocatalítica e reprodutibilidade ao longo de 4 ciclos quando aplicado a funcionalização do carbonato de MBH com radical carbamoil.

3.9) Procedimento experimental

Todos os reagentes e solventes comercialmente disponíveis foram adquiridos de fornecedores comerciais e usados sem purificação adicional. Todas as reações foram realizadas sob atmosfera inerte de nitrogênio, a menos que indicado de outra forma. A lâmpada Kessil PR160L (intensidade luminosa ajustada para 40 W) foi utilizada como fonte de luz. Todas as reações foram realizadas em um tubo de Schlenk de 15 mL equipado com uma barra magnética de agitação. A distância entre a lâmpada e o tubo de Schlenk foi ajustada para 4 cm. As reações foram agitadas a 450 rpm com resfriamento externo por ventilador, de modo que a temperatura ambiente da reação não excedesse 35 °C. A troca de atmosfera e a desgaseificação do solvente foram realizadas por meio do método de congelamento e descongelamento (*freezer pump-thaw*). O solvente no tubo de Schlenk é congelado por imersão do frasco em N₂ líquido. Quando o solvente está completamente congelado, o frasco é aberto para vácuo (alto vácuo) e bombeado por 5 minutos, com o frasco ainda imerso em N₂ líquido. Em seguida, o frasco é fechado e aquecido até que o solvente tenha derretido completamente. Esse processo é repetido três vezes e, após o último ciclo, o frasco é preenchido com gás inerte (N₂).

Os espectros de ¹H e ¹³C foram registrados em espectrômetros de RMN Brucker a 298 K. Os deslocamentos químicos de ¹H (400 MHz) e ¹³C (101 MHz) em RMN são relatados em relação ao TMS interno ($\delta = 0,00$ ppm; CDCl₃: 7,26 ppm para núcleos de ¹H e 77,16 para núcleos de ¹³C). Os deslocamentos químicos são apresentados em ppm. Os valores das constantes de acoplamento (J) são dados em Hertz. As multiplicidades são descritas como: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, dq = duplo quadrupeto, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto e m = múltiplo.

Para a análise de massa, os produtos foram dissolvidos em uma solução contendo 50% (v/v) de acetonitrila de grau cromatográfico (Tedia, Fairfield, OH, EUA), 50% (v/v) de água deionizada e 0,1% de ácido fórmico para modo positivo de ESI(+). As soluções foram individualmente infundidas diretamente na fonte de ESI por meio de uma bomba de seringa (Harvard Apparatus) a uma taxa de fluxo de 150 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. ESI(+)-MS

e ESI(+)-MS/MS em *tandem* foram adquiridos usando um espectrômetro de massas híbrido de alta resolução e alta precisão (5 $\mu\text{L/L}$) microTof (Q-TOF) (Bruker® Scientific) sob as seguintes condições: as voltagens da capilar e do *cone* foram ajustadas para +3500 V e +40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 100 °C. Para ESI(+)-MS/MS, a energia para as dissociações induzidas por colisão (CID) foi otimizada para cada componente. Íons diagnósticos em diferentes frações foram identificados pela comparação de sua massa exata (m/z), razão isotópica e padrões de dissociação de ESI(+)-MS/MS com compostos identificados em estudos anteriores. Para aquisição e processamento de dados, foi utilizado o software QTOF-control (Bruker® Scientific). Os dados foram coletados na faixa de m/z de 50–1400, com uma velocidade de duas varreduras por segundo, fornecendo uma resolução de 50.000 (FWHM) em m/z 200. Não foram observados íons importantes abaixo de m/z 50 ou acima de m/z 850, portanto, os dados de ESI(+)-MS são apresentados na faixa de m/z 50–850.

3.9.1) Caracterização

Os experimentos de Difração de Raios-X (DRX) foram realizados usando um equipamento D8 Bruker advance com detector de contador de centelha, aplicando Cu-K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Foi registrada a faixa de 2θ de 5 a 50° (passo de 0,05° e tempo de contagem de 3 s por passo).

A análise de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) foi conduzida com um espectrofotômetro Shimadzu IRSpirit acoplado a um módulo de Reflectância Total Atenuada (RTA) com cristal de diamante, operando de 400-4000 cm^{-1} com resolução espectral de 2 cm^{-1} e 32 varreduras.

As propriedades texturais foram obtidas por adsorção/dessorção de N_2 a baixa temperatura (77 K) usando um analisador de superfície Autosorb iQ2 Quantachrome.

As Análises Termogravimétricas (TGA) foram realizadas com uma termobalança Shimadzu TGA-60H, operando na faixa de 25 a 900 °C, com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} sob ar sintético (50 mL min^{-1}).

Os Espectros de Reflectância Difusa (DRS) foram obtidos com um espectrofotômetro Shimadzu UV-2600, operando em modo de absorção, varrendo na faixa de 200 a 900 nm com resolução de 0,5 nm.

A Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) e a Microscopia Eletrônica de Transmissão por Varredura (STEM) foram realizadas usando um FEI Tecnai G2 F20 equipado com uma fonte de elétrons FEG operando a 200 kV. Primeiramente, a amostra foi suspensa em álcool isopropílico e sonificada por 15 minutos, em seguida depositada em uma grade de carbono Lacey de cobre (malha 400) pelo método de deposição por gotejamento e seca por 5 minutos.

As observações de Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM) foram realizadas em um Philips XL-30 equipado com uma fonte de elétrons FEG, operando a 30 kV. Para a análise, a amostra foi metalizada pela técnica de revestimento por pulverização de ouro.

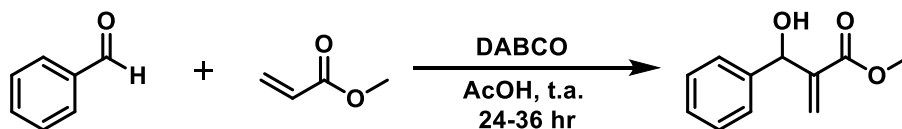
As análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre (CHNS) foram adquiridas usando um dispositivo Vario Micro.

O espectro de Espectroscopia de Fotoluminescência (PL) de estado estacionário foi obtido no espectrômetro de fluorescência *Jasco* FP-8300 alocado no Instituto Max Planck de Coloides e Interfaces de Potsdam-Golm (Alemanha). O comprimento de onda de excitação foi ajustado para 360 nm para a análise.

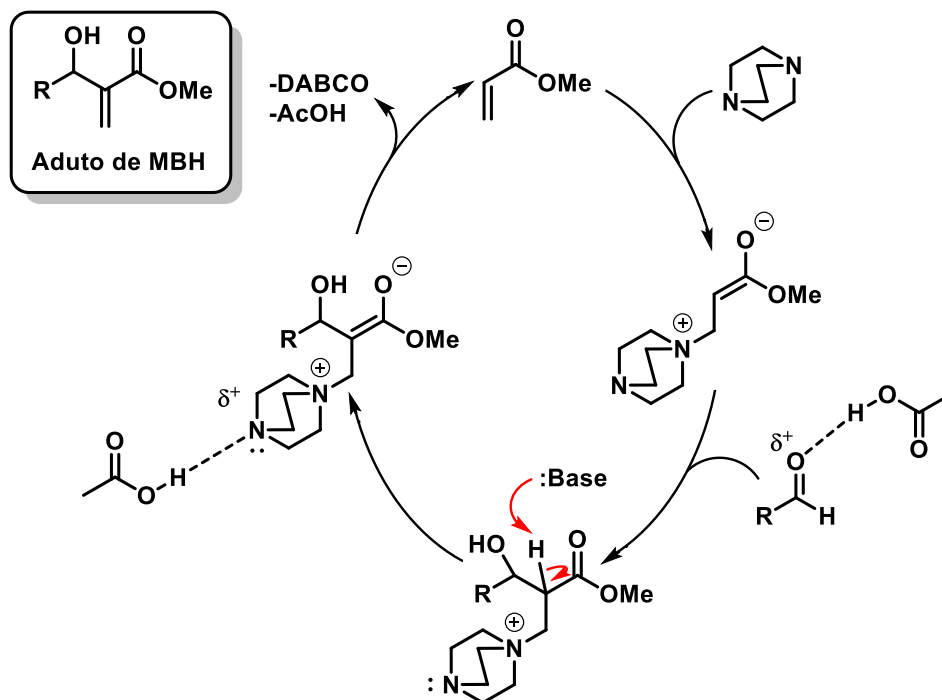
As medidas de Mott-Schottky foram realizadas em um sistema *Biologic* MPG-2 usando uma configuração de 3 eletrodos consistindo em um fio de Pt funcionando como contra-eletrodo, um Ag/AgCl como eletrodo de referência, e óxido de estanho dopado com F (FTO) de vidro revestido com o material como eletrodo de trabalho. O eletrodo de trabalho foi preparado em vidro FTO que foi limpo por sonicação em etanol por 30 min e seco a 353 K. O limite do vidro FTO foi protegido com fita adesiva. A amostra de 3 mg foi dispersa em 0,2 mL de água por sonicação para obter uma mistura de pasta com 20 μ L de Nafion. A pasta foi espalhada em vidro FTO pré-tratado. Após a secagem ao ar, a fita adesiva foi removida e o eletrodo de trabalho foi ainda seco a 393 K por 2 h para melhorar a adesão. A análise foi realizada no Instituto Max Planck de Coloides e Interfaces de Potsdam-Golm (Alemanha).

3.9.2) Funcionalização com radicais carbamoiil.

3.9.2.1) Síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH)



Mecanismo

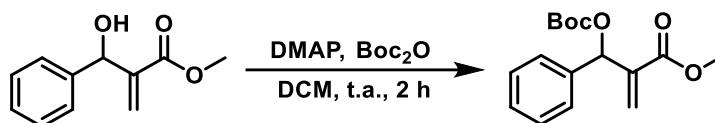


Esquema 73: Preparação dos adutos de MBH

Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma mistura de uma olefina (2 mmol, 2 equiv.), aldeído (1 mmol, 1,0 equiv.), DABCO (112,2 mg, 1 mmol, 1,0 equiv.) e ácido acético (57,25 μL , 1 mmol, 1,0 equiv.), agitada à temperatura ambiente até a conversão completa do reagente limitante ou estagnação da reação. O excesso de olefina foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo bruto resultante foi purificado por

cromatografia flash em sílica gel, usando uma mistura gradiente de hexano/acetato de etila como eluente (2:8 hexano/acetato de etila), para fornecer o aduto correspondente de MBH.³⁴⁰

3.9.2.2) Síntese de MBH – (carbonato de 2-(terc-butoxicarbonilo) (fenil)(metil)prop-2-metilenoato)



Esquema 74: Preparação do carbonato de MBH.

DMAP catalítico (80 mg, 0,66 mmol) foi adicionado em pequenas porções a uma solução contendo o aduto de MBH (1,26 g, 6,56 mmol) e di-terc-butil dicarbonato (1,66 mL, 6,88 mmol) em diclorometano à temperatura ambiente (liberação de CO₂). Após a adição, a reação foi agitada por duas horas, depois concentrada por evaporação rotativa e purificada por cromatografia em flash (2:8 hexano/acetato de etila) para obter o produto. Além disso, o óleo obtido foi seco sob vácuo até a cristalização (1,59 g, 5,44 mmol).¹⁵⁸

³⁴⁰ Camilo, N. S.; Santos, H.; Zeoly, L. A.; Fernandes, F. S.; Rodrigues Jr., M. T.; Silva, T. S.; Lima, S. R.; Serafim, J. C.; de Oliveira, A. S. B.; Carpanez, A. G.; Amarante, G. W.; Coelho, F., *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101448.

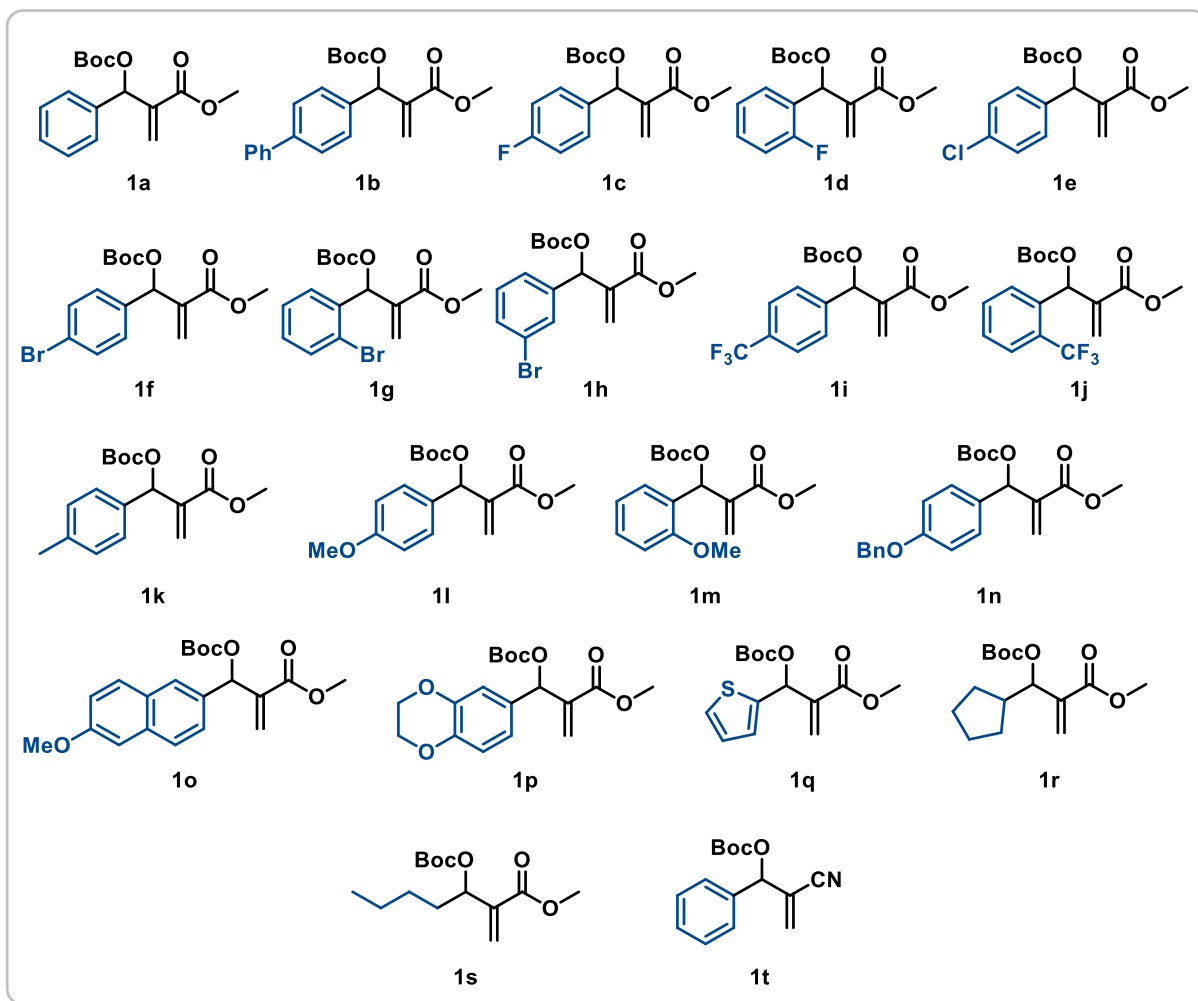
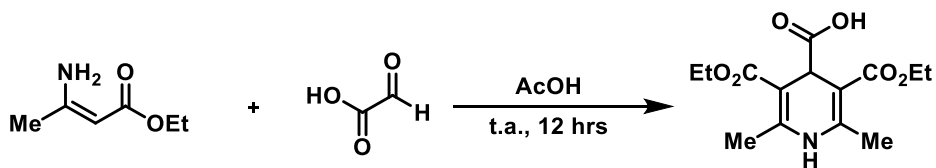


Figura 53: Os derivados de MBH foram preparados de acordo com o procedimento previamente descrito.

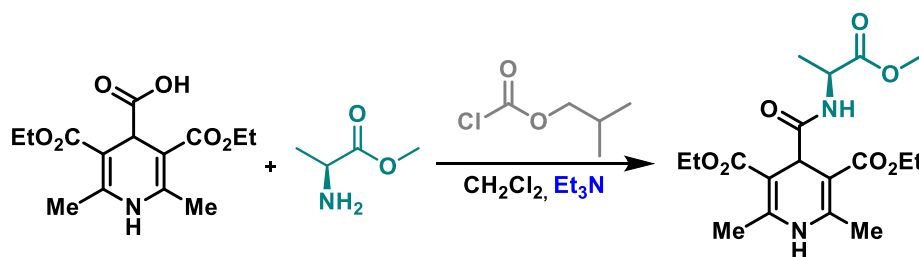
3.9.2.3) Síntese do ácido 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-4-carboxílico



Esquema 75: Preparação do ácido 1,4-diidropiridina-4-carboxílico.

Uma solução de ácido glioixílico 50% em H₂O (1 equiv.) foi adicionada lentamente a uma solução de etil-3-aminocrotonato (2,0 equiv.) em ácido acético glacial (2,7 M) a 0 °C, contida em um frasco de fundo redondo com barra magnética de agitação, e imediatamente formou-se um precipitado amarelo. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, o sólido foi filtrado, lavado com ácido acético e água, e seco sob pressão reduzida, resultando no ácido 1,4-diidropiridina-4-carboxílico como um sólido amarelo pálido.¹³¹

3.9.2.4) Síntese da 4-Carbamoil-Diidropiridinas



Esquema 76: Preparação da 1,4-Diidropiridina.

Em um frasco de fundo redondo de 50 mL sob atmosfera de N₂ foi adicionado ácido 1,4-diidropiridina-4-carboxílico (1,5 mmol) e uma solução de diclorometano (0,2 M). Após alguns minutos, foi adicionado Et₃N (1,1 equiv. ou 2,2 equiv. quando se utilizava o sal de hidrocloreto de amina). Em seguida, clorofórmio de isobutila (1,2 equiv.) foi adicionado lentamente a 0 °C, sendo a mistura agitada por 10 minutos e, adicionalmente, por mais 20 minutos à temperatura ambiente. Subsequentemente, a amina (1,5 equiv.) foi adicionada e a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente até sua conclusão, conforme analisado por TLC. A reação foi então lavada com NaHCO₃ e água. A seguir, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada por evaporação rotativa e purificada por cromatografia em flash (n-hexano/acetona 7:3) para obter a correspondente 4-carbamoil-1,4-diidropiridina.¹³¹

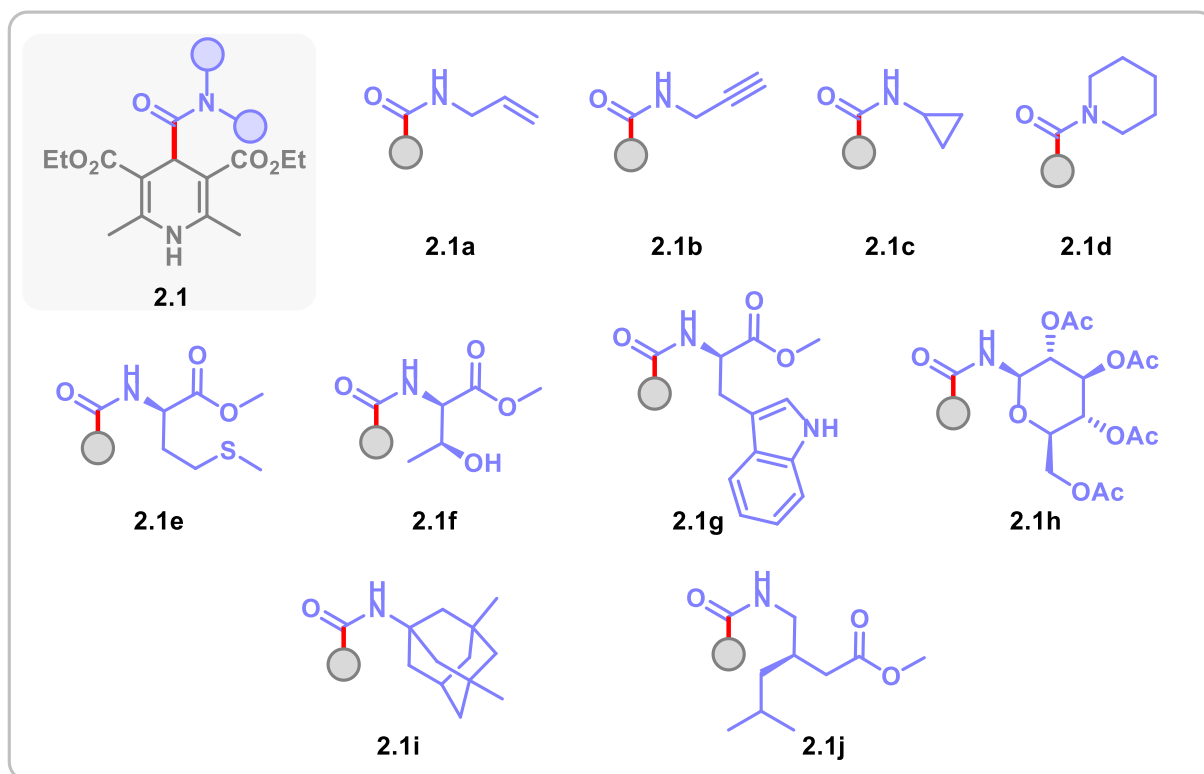
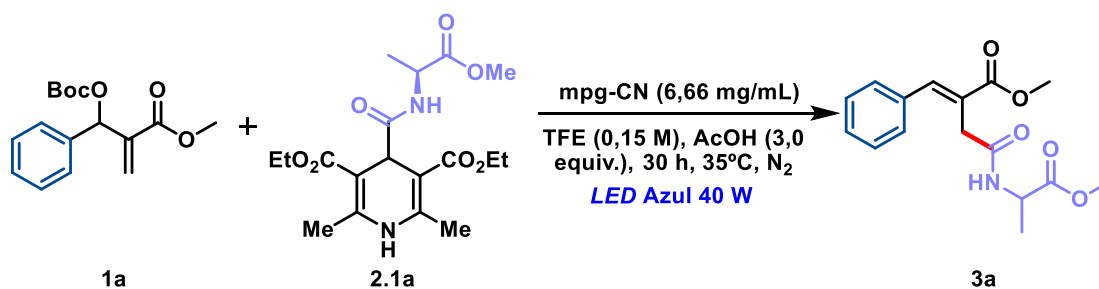


Figura 54: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.

3.9.2.5) Procedimento geral



Esquema 77: Otimização das condições – reação geral.

Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato equipado com uma barra magnética de agitação foi carregado com 4-carbamoil-1,4-diidropiridina (**2.1a**, 0,1 mmol, 2,0 equiv.), carbonato de MBH (**1a**, 1,0 equiv.) e o fotocatalisador mpg-CN (10 mg/mL).

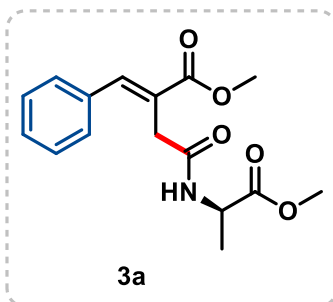
Foram adicionados o solvente 0,1 M TFE e ácido acético (3 equiv.), e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes por meio do procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação com uma lâmpada de *LED* azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35 °C) por 30 horas. Ao término da reação, o meio reacional foi diluído com 8 mL de acetato de etila, transferido para um tubo Falcon de 15 mL e centrifugado a 5000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi então separado do catalisador, e o procedimento de lavagem foi repetido mais três vezes para garantir a remoção completa do meio reacional. Em seguida, o sobrenadante total foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado com 10 mL de acetato de etila e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto purificado por cromatografia em coluna de flash usando uma mistura de solventes Hex/AcOEt (7:3).

3.9.2.6) Reciclabilidade do mpg-CN

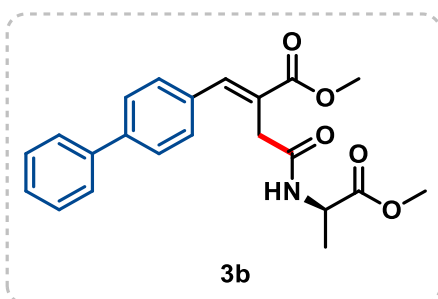
Para o reuso do mpg-CN, após a lavagem completa para a remoção do meio reacional, o material passa por um novo processo de limpeza. Inicialmente, 13 mL de metanol são adicionados ao tubo Falcon contendo o mpg-CN, seguido de centrifugação a 7000 rpm por 7 minutos. Em seguida, o sobrenadante é descartado, e o material é submetido a duas centrifugações adicionais com acetato de etila, utilizando as mesmas condições. Após as lavagens, o semiconductor é seco por 24 horas em uma estufa a 60°C e, posteriormente, utilizado na próxima reação.

3.9.2.7) Dados espectroscópicos dos compostos

3.9.2.7.1) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de derivados de MBH

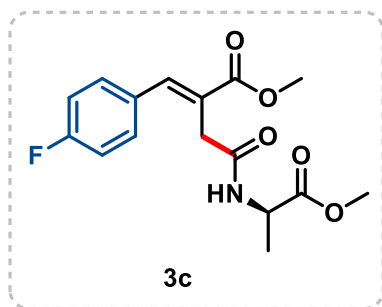


Metil (R)-2-benzilideno-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3a) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido amarelo pálido com rendimento de 80% (24,47 mg), *E/Z* = 8:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 7.93 (s, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 173.3, 169.7, 168.6, 143.2, 134.5, 129.3, 128.6, 128.1, 125.4, 62.6, 52.47, 52.41, 48.2, 35.7, 18.3. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 173.3, 169.7, 168.6, 139.9, 134.5, 129.3, 128.6, 128.1, 125.4, 52.47, 52.41, 48.2, 42.8, 18.3.



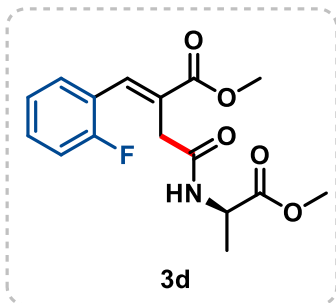
Metil (R,E)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetileno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3b) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido branco com rendimento de 75% (28,50 mg), *E/Z* = 4,3:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero

majoritário) δ 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.53 – 3.49 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 3H). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.70 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 3H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 173.3, 169.7, 168.7, 142.8, 141.2, 140.2, 139.6, 133.4, 130.4, 129.3, 128.9, 128.8, 127.8, 127.3, 127.1, 126.8, 125.3, 52.54, 52.46, 48.3, 35.8, 18.3. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 173.4, 169.3, 169.1, 142.1, 141.2, 140.4, 139.6, 134.3, 130.4, 128.9, 128.2, 127.6, 127.3, 127.0, 126.4, 125.3, 52.5, 52.0, 48.2, 43.0, 18.4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.1654, encontrado 382.1654.



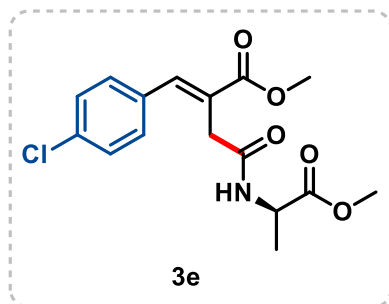
Metil (R)-2-(4-fluorobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3c) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido branco com rendimento de 61% (19,90 mg),

E/Z = 6:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.88 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 7.69 – 7.60 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.33 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 173.3, 169.7, 168.7, 164.5, 142.0, 131.9, 131.8, 130.5, 125.1, 115.9, 115.7, 52.6, 52.5, 48.3, 35.6, 18.3. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 173.3, 169.2, 168.8, 162.0, 139.1, 131.8, 130.6, 130.5, 125.1, 115.2, 115.0, 52.5, 52.0, 48.2, 42.8, 18.4.



Metil **(R)-2-(2-fluorobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3d)** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido amarelo com rendimento de 56% (18,21 mg), *E/Z* = 3,3:1. ¹H

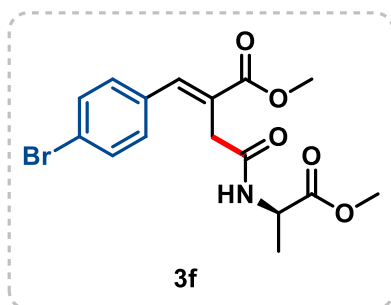
RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 7.99 (s, 1H), 7.87 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.36 (tdd, *J* = 7.4, 5.2, 1.8 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.71 – 4.39 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹H **RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.20 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 7.09 (ddd, *J* = 9.8, 8.2, 1.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.71 – 4.39 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C **RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 173.32, 169.5, 168.2, 161.8, 159.4, 135.8, 135.7, 131.3, 131.2, 131.02, 131.0, 127.5, 124.41, 124.37, 122.6, 115.45, 115.3, 52.6, 48.3, 35.9, 29.7, 18.3. ¹³C **RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 173.30, 169.2, 168.3, 161.8, 159.4, 133.3, 130.2, 130.17, 130.1, 129.1, 123.73, 123.7, 122.5, 115.53, 115.2, 52.5, 52.0, 48.2, 42.6, 29.7, 18.4.



Metil **(R)-2-(4-clorobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3e)** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido branco com rendimento de 64% (21,62 mg),

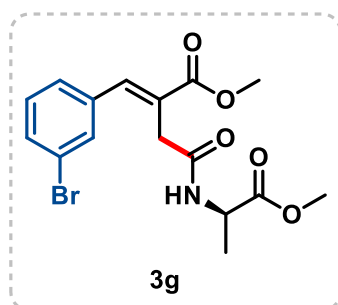
E/Z = 4,3:1. ¹H **RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.61 – 4.54 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹H **RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.61 – 4.54 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C **RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero**

majoritário) δ 173.3, 169.5, 141.8, 135.5, 132.9, 131.1, 128.9, 125.9, 52.6, 52.5, 48.3, 35.6, 18.3. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 173.3, 169.1, 168.5, 138.8, 135.5, 133.9, 129.9, 128.3, 52.5, 52.0, 48.2, 42.8, 18.4.



Metil (R)-2-(4-bromobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3f) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido amarelo com rendimento de 64% (24,66 mg),

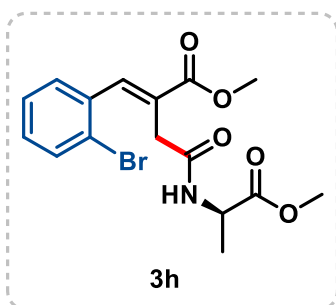
***E/Z* = 2,3:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 4H), 6.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.58 (pd, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.58 (pd, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 173.37, 169.5, 168.6, 141.9, 133.4, 131.9, 131.3, 126.0, 123.8, 52.6, 52.52, 48.3, 35.6, 29.7, 18.3. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 173.30, 169.1, 168.4, 138.8, 134.4, 131.9, 131.3, 130.2, 127.3, 122.6, 52.48, 52.05, 48.2, 42.8, 29.7, 27.6, 18.4.



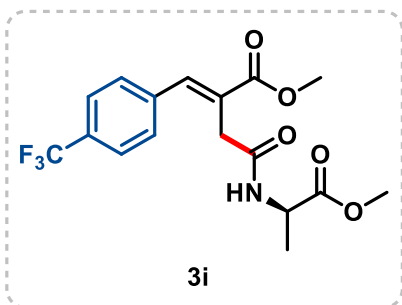
Metil (R)-2-(3-bromobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3g) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido amarelo com rendimento de 54% (20,78 mg), ***E/Z* = 1,9:1. ^1H**

RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.59 (pd, $J = 7.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 7.43 – 7.41 (m, 1H),

7.35 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.59 (pd, $J = 7.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 1.41 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 173.3, 169.3, 168.2, 141.4, 136.6, 132.4, 132.2, 130.2, 128.1, 126.9, 122.6, 53.4, 52.6, 52.46, 48.2, 35.6, 18.35. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 173.3, 169.3, 168.2, 138.1, 131.33, 131.25, 131.3, 129.6, 128.1, 127.1, 122.1, 52.5, 52.0, 48.2, 42.7, 27.7, 18.4.

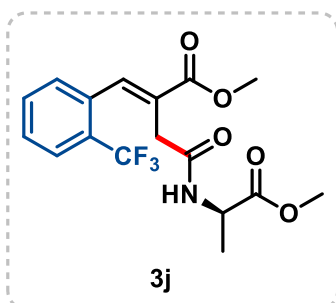


Metil (R)-2-(2-bromobenzilideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3h) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido branco com rendimento de 48% (18,54 mg), $E/Z = 2:1$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.96 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.59 (dq, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.16 (td, $J = 7.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.59 (dq, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.31 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 173.3, 169.5, 169.0, 142.2, 134.9, 131.1, 130.4, 127.6, 127.3, 124.2, 52.6, 48.26, 35.7, 18.4. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 173.3, 169.0, 168.0, 140.4, 136.6, 132.2, 129.9, 129.5, 128.5, 126.8, 122.8, 52.4, 51.9, 48.22, 42.2, 29.6, 18.2.



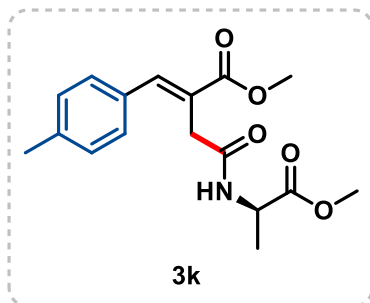
Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-2-(4-(trifluorometil)benzilideno)butanoato (3i) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido branco com rendimento de 63% (23,70 mg),

E/Z = 5,7:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 173.3, 169.3, 141.4, 138.0, 130.8, 129.8, 127.6, 125.6, 125.5, 52.7, 52.5, 48.3, 35.6, 18.3. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 173.3, 168.2, 168.1, 139.2, 138.4, 129.8, 128.7, 125.2, 125.0, 52.5, 52.1, 48.2, 42.6, 18.4.



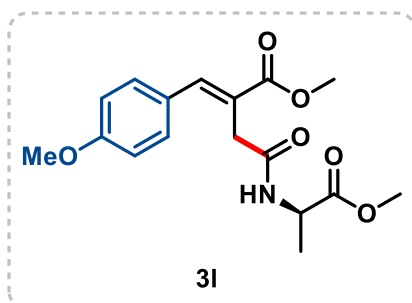
Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-2-(2-(trifluorometil)benzilideno)butanoato (3j) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 66% (24,55 mg), *E/Z* = 5,8:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.65 (s, 1H), 7.52 – 7.38 (m, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 173.3, 169.3, 167.7, 139.5, 133.1, 132.1, 131.1, 128.8, 128.5, 128.4, 125.9, 52.6, 52.46, 48.25, 35.7, 29.7, 18.3.

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 173.3, 168.9, 167.7, 140.3, 138.4, 131.3, 129.8, 127.9, 125.86, 125.3, 52.46, 51.9, 48.21, 42.0, 29.7, 18.2.



Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-metilbenzilideno)-4-oxobutanoato (3k) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 72% (23,10 mg), *E/Z* = 3,3:1. ¹H RMN (400

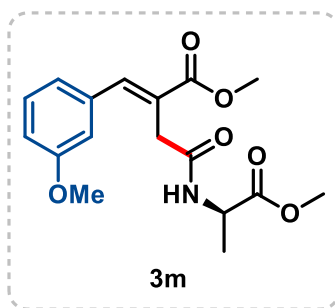
MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 7.90 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.43 – 1.35 (m, 3H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.66 – 4.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.43 – 1.35 (m, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 173.3, 169.7, 168.8, 143.2, 139.0, 131.7, 129.8, 128.8, 124.5, 52.4, 48.2, 35.8, 21.4, 18.3. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 173.3, 169.7, 168.8, 143.2, 139.7, 129.4, 128.6, 125.6, 52.4, 51.9, 48.2, 43.0, 21.3, 18.4.



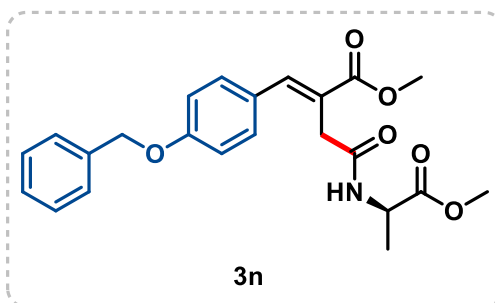
Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-metoxibenzilideno)-4-oxobutanoato (3l) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 50% (16,60 mg), *E/Z* =

3:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.58 (td, *J* = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.58 (td, *J* = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s,

3H), 3.69 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 173.3, 169.9, 169.1, 160.7, 143.0, 131.8, 127.0, 122.9, 114.1, 55.3, 52.4, 48.1, 35.7, 29.7, 18.3. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 173.3, 169.5, 169.5, 169.1, 140.0, 129.9, 127.0, 113.5, 55.2, 52.4, 51.8, 48.2, 43.1, 27.7, 18.4.

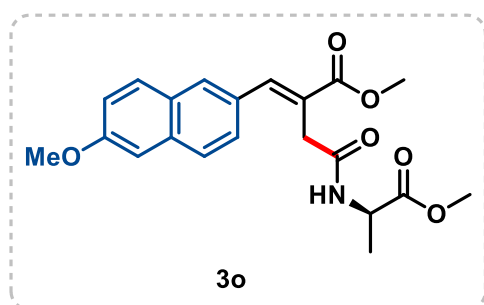


Metil (R)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il) amino)-2-(3-metoxibenzilideno)-4-oxobutanoato (3l) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 56% (18,00 mg), $E/Z = 5,5:1$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.90 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.59 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.59 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 173.3, 169.7, 169.2, 159.7, 143.2, 135.8, 129.6, 125.6, 122.2, 115.8, 114.4, 55.5, 52.53, 52.48, 48.2, 35.8, 18.4. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 173.3, 169.7, 168.7, 159.3, 139.4, 136.7, 129.1, 127.0, 121.0, 114.2, 113.8, 55.2, 52.4, 52.0, 48.2, 42.8, 18.3.



Metil (R,E)-2-(4-(benziloxy)benzylideno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3n) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um

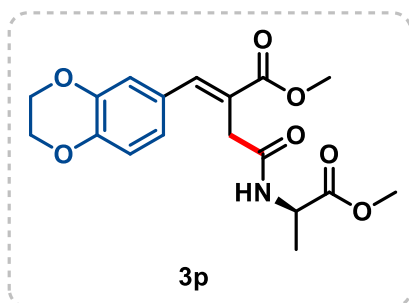
sólido amarelo com rendimento de 45% (18,40 mg), *E/Z* = 4,3:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.4, 1H), 5.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.59 (td, *J* = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 1.41 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.59 (td, *J* = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 1.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 173.3, 169.9, 169.0, 159.9, 143.0, 140.0, 136.5, 131.8, 130.5, 128.7, 128.1, 127.49, 123.0, 115.0, 70.04, 52.45, 52.42, 48.3, 35.8, 18.3. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 173.3, 169.9, 169.0, 159.9, 143.0, 140.0, 136.5, 131.8, 130.5, 128.6, 127.51, 127.3, 123.0, 114.5, 70.02, 52.45, 52.42, 48.3, 35.8, 18.4. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₂₃H₂₆NO₆ [M+H]⁺ 412.1760, encontrado 412.1758.



(R,E)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-((6-metoxinftalen-2-il)metileno)-4-oxobutanoato de metila (3o) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um

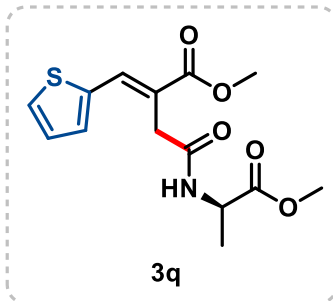
sólido amarelo com rendimento de 57% (22,15 mg), *E/Z* = 6,7:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.63 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 2H) 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.63 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 173.3 169.8, 168.9, 143.4, 140.2, 134.9,

129.9, 128.6, 128.4 127.5, 127.0, 124.6, 119.3, 105.7, 55.4, 52.43, 51.9, 48.25, 43.1, 35.9, 18.3. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 173.3 169.8, 169.3, 143.4, 130.4, 129.9, 129.8 126.7, 126.4, 124.6, 119.1, 105.8, 55.3, 52.36, 51.9, 48.2, 43.1, 35.9, 18.4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₂₁H₂₄NO₆ [M+H]⁺ 386.1604, encontrado 386.1606.

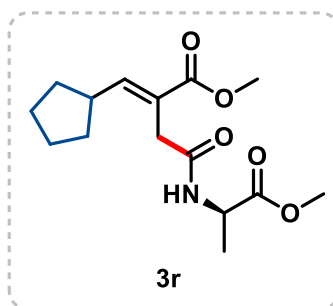


Metil (R)-2-((2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-il)metileno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3p) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido

amarelo-laranja com rendimento de 68% (24,66 mg), ***E/Z* = 4:1**. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.80 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 8.4, 2.2, 0.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 0H), 4.67 – 4.51 (m, 1H), 4.28 – 4.24 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 6.87 (s, 1H), 6.80 (dt, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 3H), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 0H), 4.67 – 4.51 (m, 1H), 4.28 – 4.24 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 173.4, 169.7, 168.9, 144.9, 143.5, 142.8, 127.9, 123.8, 123.6, 119.0, 117.5, 64.6, 64.24, 52.41, 48.2, 35.7, 18.3. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 173.4, 169.7, 169.4, 144.9, 143.1, 139.4, 128.6, 124.8, 122.6, 117.7, 116.9, 64.5, 64.18, 52.38, 52.0, 48.2, 43.0, 18.3.



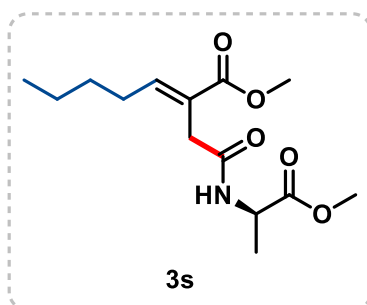
Metil (R,E)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxo-2-(tiofen-2-ilmetileno)butanoato (3q) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo marrom claro com rendimento de 38% (11,76 mg), *E/Z* = 2,9:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 8.00 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 3.7, 0.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 5.1, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 7.47 (ddd, *J* = 5.1, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 3.7, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 173.3, 168.8, 168.9, 135.4, 132.8, 130.1, 128.1, 121.9, 121.9, 52.5, 48.2, 36.1, 18.3. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 173.3, 169.7, 168.6, 137.5, 136.2, 135.0, 131.2, 126.5, 52.4, 51.9, 48.2, 43.1, 18.4. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₈NO₅S [M+H]⁺ 312.0906, encontrado 312.0921.



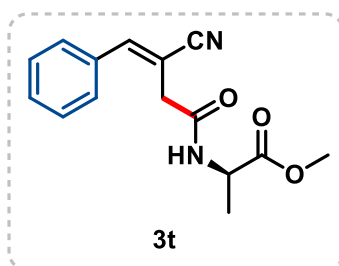
Metil (R,E)-2-(ciclopentilmetileno)-4-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (3r) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo transparente com rendimento de 37% (10,95 mg), *E/Z* = 7,3:1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 6.91 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.84 (dddd, *J* = 16.2, 10.3, 8.7, 7.5 Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.63 (tdd, *J* = 6.8, 4.1, 2.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.38 (s, 2H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) 6.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 2.9, 1.0 Hz, 2H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m,

2H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.63 (tdd, $J = 6.8, 4.1, 2.8$ Hz, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.36 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 173.3, 169.5, 168.3, 152.2, 124.0, 52.4, 52.1, 48.1, 39.8, 35.1, 31.9, 33.1, 25.6, 18.3. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 173.3, 169.5, 168.3, 152.7, 124.0, 52.4, 52.1, 39.8, 35.1, 31.9, 31.6, 25.5, 18.5. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.1654, encontrado 298.1651.



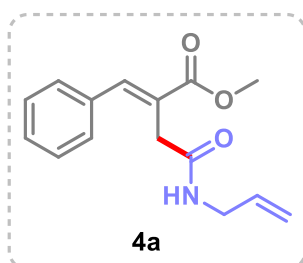
Metil (R)-2-(2-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil) hept-2-enoato (3s) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 47% (13,47 mg), $E/Z = 20:1$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 6.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.52 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.28 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.43 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 173.3, 169.5, 168.1, 147.5, 125.6, 52.4, 52.2, 48.1, 34.9, 30.6, 28.8, 27.7, 22.4, 18.3, 13.8.



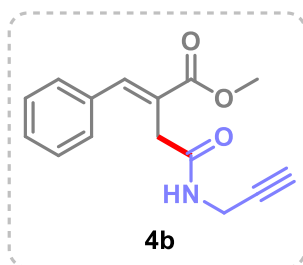
Metil (3-ciano-4-fenilbut-3-enoil)-L-alaninato (3u) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 51% (13,89 mg), $E/Z = 1:2$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 4.64 (td, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.64 (td, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 173.2, 167.2, 148.1, 133.1, 130.6,

129.1, 128.9, 119.8, 107.9, 52.6, 48.5, 37.3, 18.3. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 173.1, 167.0, 147.4, 133.1, 129.1, 128.8, 126.7, 118.2, 103.8, 52.6, 48.5, 42.8, 18.3.

3.9.2.7.2) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de derivados de DHP carbamoil

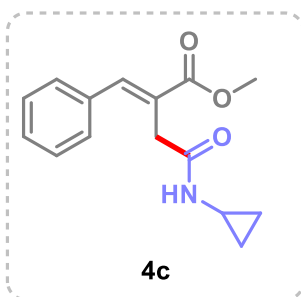


Metil-4-(alilamino)-2-benzilideno-4-oxobutanoato (4a) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido amarelo pálido com rendimento de 65% (16,86 mg), *E/Z* = 8,5:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.93 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.84 (ddt, J = 17.1, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 3.90 (tt, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (s, 2H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.84 (ddt, J = 17.1, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 3.90 (tt, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (d, J = 1.0 Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 170.0, 169.0, 143.2, 134.5, 134.1, 129.9, 129.5, 128.7, 125.5, 116.0, 52.5, 42.0, 35.9. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 170.0, 169.6, 139.7, 134.5, 134.1, 128.7, 128.5, 128.2, 116.0, 52.5, 43.1, 42.0.



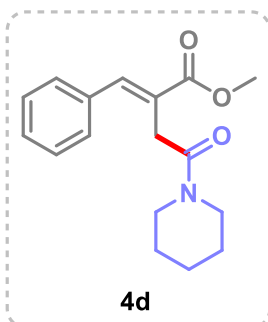
Metil-2-benzilideno-4-oxo-4-(prop-2-in-1-ilamino)butanoato (4b) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido amarelo pálido com rendimento de 65% (16,70 mg), *E/Z* = 10:1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.06 (dd, J = 5.3, 2.6 Hz, 2H), 3.86

(s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.22 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.06 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 169.8, 168.9, 143.4, 134.8, 129.8, 129.5, 128.7, 125.1, 79.5, 71.5, 52.6, 35.7, 29.4. $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 169.8, 168.9, 143.4, 134.8, 128.5, 128.1, 126.3, 79.5, 71.5, 52.6, 42.6, 29.4.



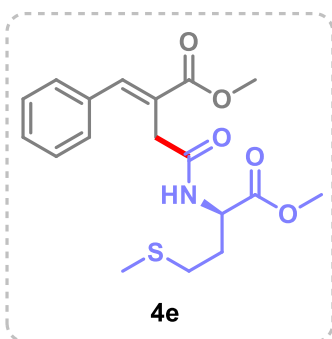
Metil-2-benzilideno-4-(ciclopropilamino)-4-oxobutanoato (4c) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um sólido branco com rendimento de 70% (18,00 mg), $E/Z = 1:1$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (d,

$J = 7.3$ Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 6.39 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H) 3.84 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 0.78 – 0.72 (m, 2H), 0.49 (ddd, $J = 5.5, 3.9, 1.6$ Hz, 2H). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.24 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 0.78 – 0.72 (m, 2H), 0.49 (ddd, $J = 5.5, 3.9, 1.6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 171.6, 169.0, 143.1, 134.5, 129.8, 129.4, 128.7, 125.5, 52.5, 35.8, 22.74, 6.6. $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 171.2, 169.6, 139.4, 135.4, 128.6, 128.4, 128.1, 126.8, 52.0, 43.0, 22.79, 6.7.

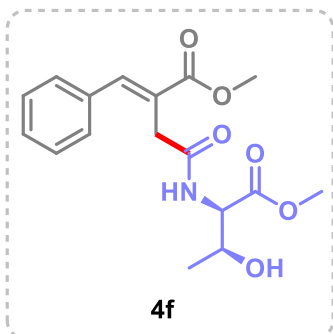


Metil (E)-2-benzilideno-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoato (4d) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 57% (16,50 mg), $E/Z = 4,6:1$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 7.89 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.25 (d, J

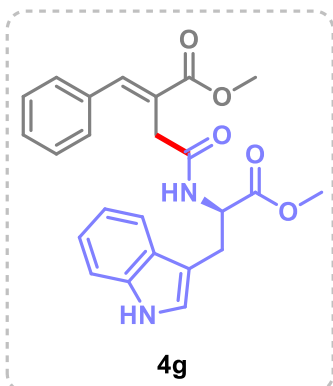
= 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 7.32 – 7.27 (m, 5H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H) 3.51 (s, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 168.6, 168.3, 141.1, 135.5, 129.0, 128.5, 128.0, 52.2, 46.9, 43.1, 32.4, 26.5, 25.7, 24.6. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 168.6, 168.3, 137.1, 136.0, 128.6, 128.4, 127.9, 51.7, 46.9, 42.9, 40.0, 32.4, 25.5, 24.5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.1600, encontrado 288.1604.



Metil 2-benzilideno-4-((1-metoxi-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il) amino)-4-oxobutanoato (4e) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 58% (21,14 mg), $E/Z = 9:1$. **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 7.94 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.72 (td, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.57 – 2.39 (m, 2H), 2.19 (dtd, $J = 13.9, 7.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 1H). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.72 (td, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.57 – 2.39 (m, 2H), 2.19 (dtd, $J = 13.9, 7.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 1H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 172.3, 170.0, 168.7, 143.4, 134.5, 129.7, 129.4, 128.7, 125.3, 52.6, 52.5, 51.7, 35.7, 31.7, 30.0, 15.5. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 172.3, 170.0, 168.7, 143.4, 134.5, 129.7, 129.4, 128.7, 125.3, 52.6, 52.5, 51.7, 35.7, 31.7, 30.0, 15.5.

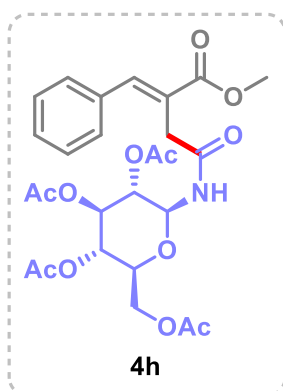


Metil-2-benzilideno-4-((3-hidroxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-il)amino)-4-oxobutanoato (4f) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 70% (23,60 mg), *E/Z* = 5,4:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.95 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (dt, *J* = 12.6, 7.2 Hz, 3H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (dt, *J* = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 4.35 (dt, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (dt, *J* = 12.6, 7.2 Hz, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (dt, *J* = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 4.35 (dt, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 171.3, 170.7, 168.5, 143.3, 134.5, 129.6, 129.3, 128.6, 125.5, 68.1, 57.4, 52.5, 35.6, 19.9. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 171.3, 170.7, 168.5, 140.1, 134.5, 128.48, 128.41, 128.1, 125.5, 68.1, 57.3, 52.4, 51.9, 42.8, 19.8



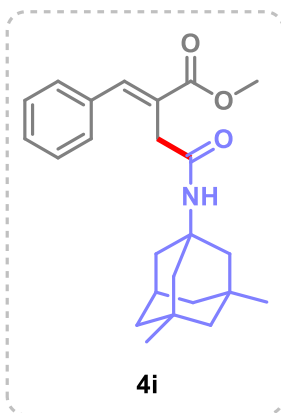
Metil (R,E)-4-((3-(1H-indol-3-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-benzilideno-4-oxobutanoato (4g) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 62% (25,90 mg), *E/Z* = 7:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.95 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (dd, *J* = 5.6, 2.9 Hz, 2H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 8.11 (s, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*

= 7.3 Hz, 3H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.95 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 2H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 172.3, 169.8, 169.4, 143.1, 136.1, 134.5, 129.7, 129.3, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 125.4, 122.9, 122.2, 119.7, 119.2, 118.6, 111.2, 110.1, 53.0, 52.4, 52.3, 35.7, 27.6. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 172.3, 169.8, 169.4, 143.1, 136.1, 134.5, 129.7, 129.3, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 125.4, 122.9, 122.2, 119.7, 119.2, 118.6, 111.2, 110.1, 53.0, 52.4, 52.3, 35.7, 27.6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.1763, encontrado 421.1763.



2-(acetoximetil)-6-(3-(metoxicarbonil)-4-fenilbut-3-enamido)tetraidro-2H-pirano-3,4,5-tril triacetato (4h) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições

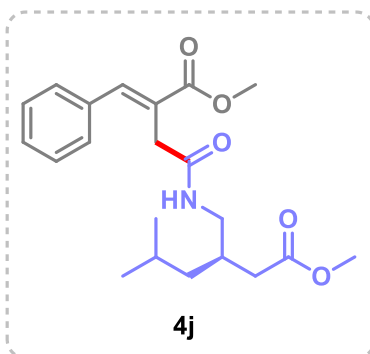
otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 75% (41,10 mg), $E/Z = 8,9:1$. **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 7.92 (s, 1H), 7.56 (ddd, $J = 7.9, 1.5, 0.7$ Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.28 (td, $J = 9.4, 4.4$ Hz, 2H), 5.08 (dd, $J = 10.1, 9.4$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 7.56 (ddd, $J = 7.9, 1.5, 0.7$ Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.28 (td, $J = 9.4, 4.4$ Hz, 2H), 5.08 (dd, $J = 10.1, 9.4$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 170.7, 169.9, 169.5, 143.4, 134.3, 129.7, 129.5, 124.9, 78.3, 73.7, 70.3, 68.2, 61.7, 52.5, 36.0, 29.7, 20.7, 20.5. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 170.7, 169.9, 169.5, 143.4, 134.3, 129.7, 129.5, 128.7, 124.9, 78.3, 73.7, 72.7, 70.3, 68.2, 61.7, 52.5, 29.7, 20.7, 20.5.



2-((E)-benzilideno)-4-(((1r,3R,5S,7r)-3,5-dimetiladamantan-1-il)amino)-4-oxobutanoato de metila (4i) foi sintetizado de acordo

com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 71% (23,90 mg), *E/Z* = 4:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.89 (s, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 2.16 – 2.09

(m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 2.5, 1.1 Hz, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.40 – 1.37 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.17 (dt, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 1.11 (dt, *J* = 12.4, 1.8 Hz, 2H), 0.84 (s, 6H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 2.5, 1.1 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.40 – 1.37 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.17 (dt, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 1.11 (dt, *J* = 12.4, 1.8 Hz, 2H), 0.83 (s, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 169.1, 168.9, 142.8, 129.8, 129.3, 128.6, 128.4, 126.1, 53.5, 52.4, 50.6, 47.45, 42.7, 40.0, 37.0, 32.4, 30.6, 27.8. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 169.1, 168.7, 139.0, 134.6, 129.3, 128.3, 128.1, 126.1, 53.6, 51.9, 50.6, 47.48, 44.3, 42.7, 40.0, 37.0, 32.4, 30.1, 27.8. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₂₄H₃₂NO₃ [M+H]⁺ 382.2382, encontrado 382.2380.



Metil (R,E)-3-((3-(metoxicarbonil)-4-fenilbut-3-enamido)metil)-5-metil-hexanoato (4j) foi sintetizado de

acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com EtOAc em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 68% (25,70 mg), *E/Z* = 5,3:1. **¹H**

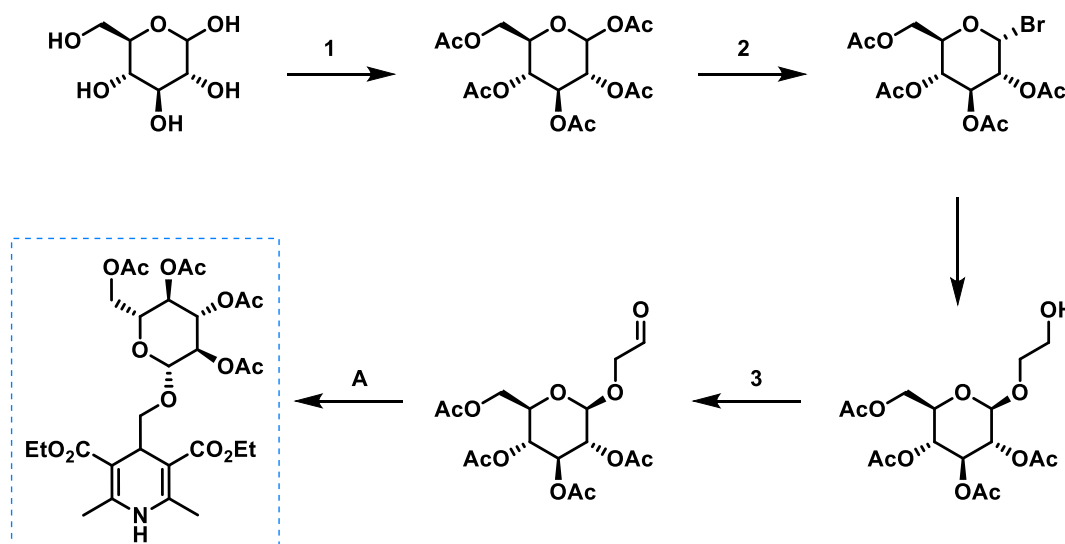
RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 6.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.36 – 3.28 (m, 2H), 3.19 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 2H),

2.12 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.63 (dt, $J = 13.8, 7.3$ Hz, 1H), 1.40 (dd, $J = 10.1, 7.9$ Hz, 2H), 0.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 7.45 – 7.34 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) 3.36 – 3.28 (m, 2H), 3.19 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 2.12 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.63 (dt, $J = 13.8, 7.3$ Hz, 1H), 1.40 (dd, $J = 10.1, 7.9$ Hz, 2H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário)** δ 173.5, 170.2, 168.4, 143.0, 134.5, 129.8, 129.3, 128.6, 125.7, 52.4, 51.5, 43.0, 41.6, 37.2, 35.9, 33.3, 27.8 25.19, 22.69, 22.64. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário)** δ 173.5, 169.8, 169.4, 139.7, 134.5, 128.4, 128.38, 128.0, 125.7, 52.4, 51.8, 44.5, 43.0, 41.7, 37.0, 33.7, 27.8, 25.24, 22.8, 22.5.

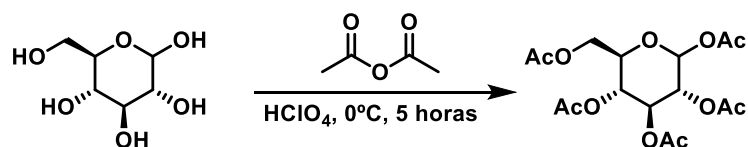
3.9.3) Funcionalização com DHPs alquila

3.9.3.1) Síntese de 4-Alquil-Diidropiridina

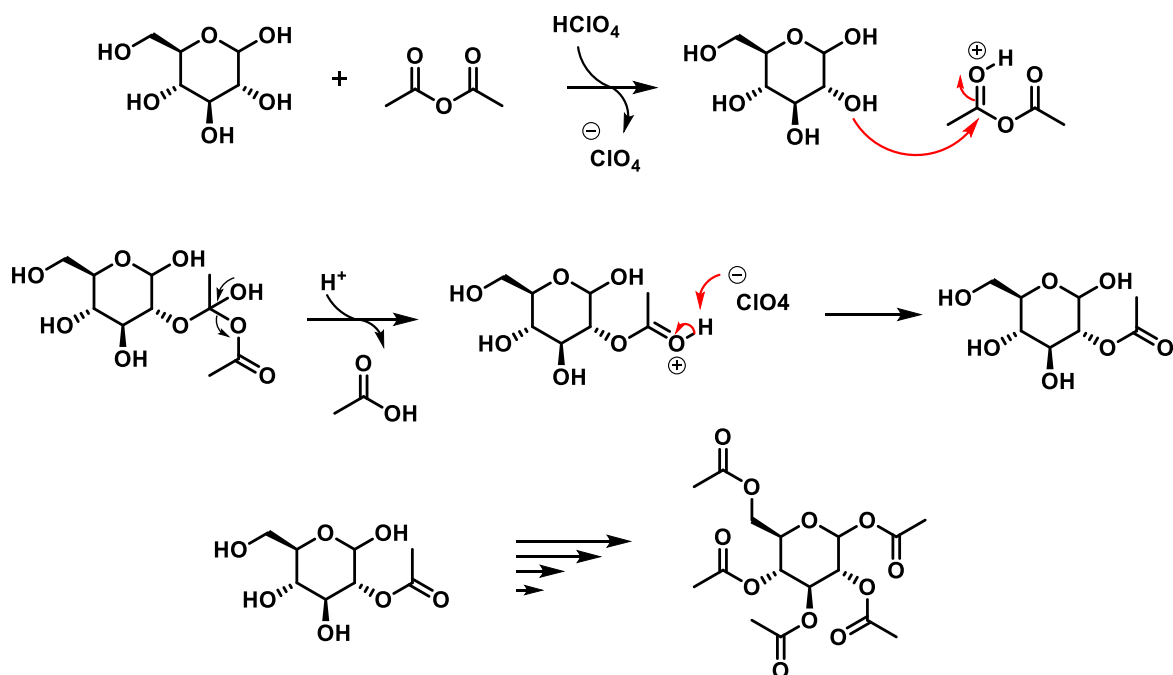
Inicialmente, demonstramos a síntese da DHP 2.2e, um substrato até então inédito. Em seguida, por meio do Procedimento A, a DHP final foi sintetizada a partir do aldeído.



Esquema 78: Síntese de DHP 2.2e.



Mecanismo

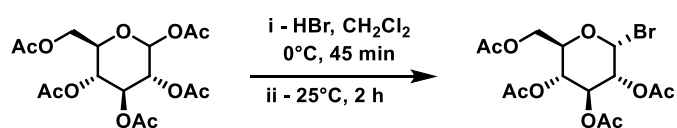


Esquema 79: Acetilação do monossacarídeo.

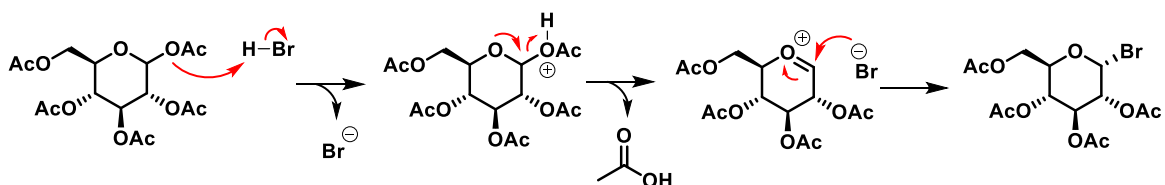
Condição 1: O pentaacetato de *D*-glicose foi sintetizado seguindo um procedimento de Chakraborti *et al.* Em um balão de 50 mL equipado com barra magnética, α -*D*-glicose (1,00 equiv., 11,1 mmol, 2,00 g) foi dissolvida em anidrido acético (10,0 equiv., 0,11 mol, 10,5 mL) e resfriada a 0°C. Ácido perclórico (70% w/w, 0,10 equiv., 1,16 mmol, 0,10 mL) foi adicionado gota a gota, e a solução foi agitada por 5 horas a 0°C. A mistura reacional foi então diluída com DCM (20 mL) e extraída com água (2 x 20 mL), solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) e *brine* (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e filtrada. Todos os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida,

e o ácido acético remanescente foi co-evaporado com tolueno. O composto título (4,33 g, 11,1 mmol, rendimento quantitativo) foi obtido como um sólido incolor.³⁴¹

Condição 2: Acetobromo- α -*D*-glicose foi preparado seguindo um método previamente relatado. O açúcar acetilado (2,0 g) foi colocado em um balão de 100 mL e dissolvido em CH₂Cl₂ anidro (10,0 mL). A solução foi agitada e resfriada a 0 °C em um banho de gelo. Brometo de hidrogênio (33% w/w em ácido acético, 2,04 mL, 0,0115 mol) foi adicionado ao longo de 5 minutos. A solução foi agitada por 45 minutos a 0 °C e, em seguida, permitiu-se que atingisse a temperatura ambiente, com agitação contínua por mais 1 a 2 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC (1:1 hexano/EtOAc). Após a reação, a mistura foi diluída com DCM (50 mL) e lavada três vezes com solução saturada de NaHCO₃ e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter o açúcar bromado (1,97 g, 90%).³⁴²



Mecanismo



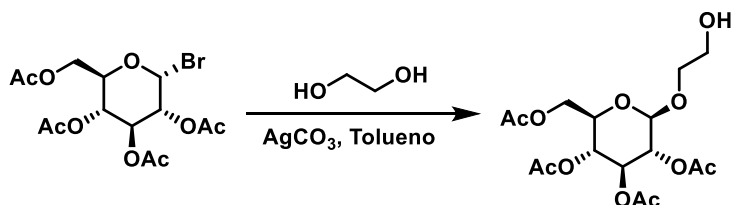
Esquema 80: Bromação da *D*-glicose acetilado.

Condição 3: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(2-hidroxi-etoxi)tetraidro-2*H*-piran-3,4,5-tril triacetato. Ao etilenoglicol (22 equiv.), foram adicionados acetobromo- α -*D*-glicose (1 g, 1 equiv.) e carbonato de prata (1,8 equiv.). A mistura foi agitada até que a evolução de CO₂ cessasse. Em seguida, foram adicionados 20 mL de tolueno, e a mistura foi novamente agitada antes de filtrar os sais de prata precipitados. O filtrado se

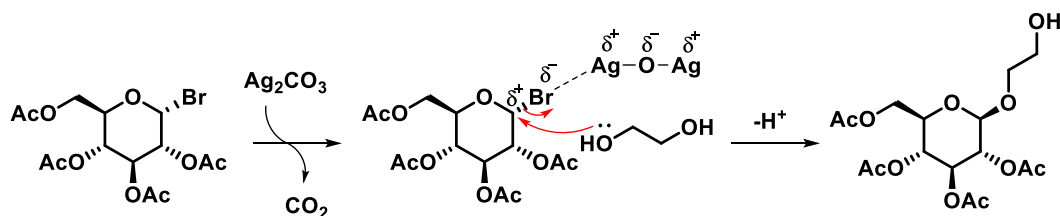
³⁴¹ Chakraborti, R. G., *Chem. Commun.* **2003**, 1896.

³⁴² Mora, E.; Uhrig, M. L.; Postigo, A., *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 8724-8734.

separou em duas camadas; a camada de etilenoglicol foi extraída repetidamente com 3 × 20 mL de tolueno. As camadas combinadas de tolueno foram evaporadas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc/hexano 3:1).³⁴³



Mecanismo

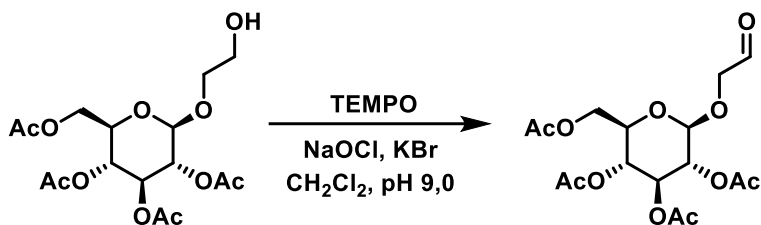


Esquema 81: Eterificação do acetobromo- α -D-glicose.

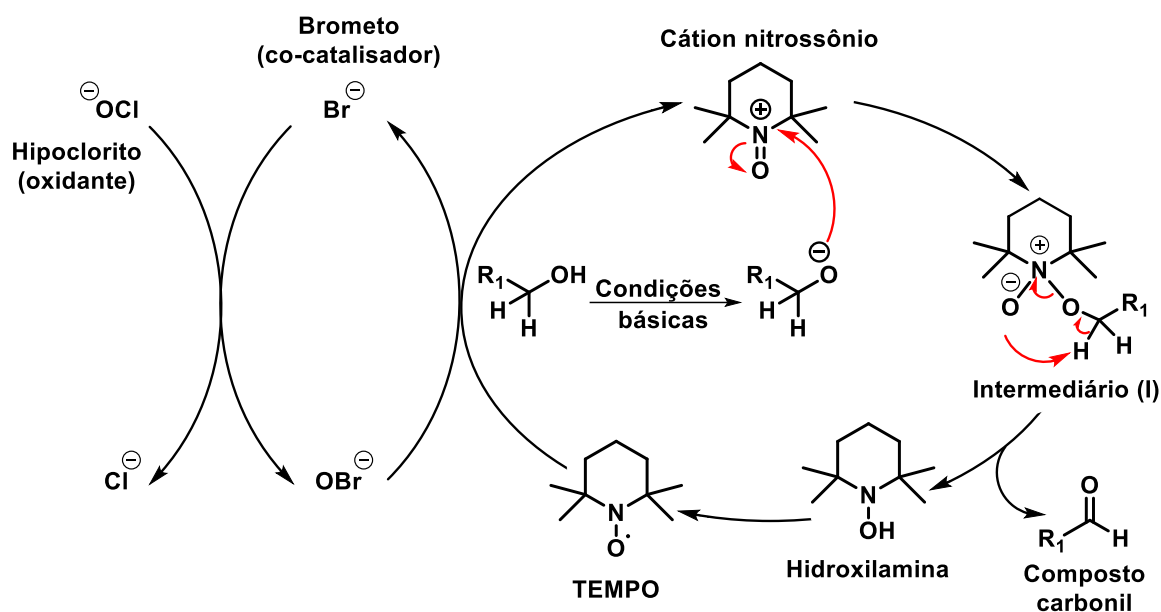
Condição 4: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(2-oxoetoxi)tetraidro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato. Uma solução de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(2-hidroxietoxi)tetraidro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato (0,86 g, 2,19 mmol) em CH₂Cl₂ (4,38 mL) foi preparada, e 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-óxido (TEMPO) (10,27 mg, 66 μ mol) e KBr (31,3 mg) foram gradualmente adicionados com resfriamento em banho de gelo. A essa mistura, foi adicionada uma solução de NaOCl (1,22 mL) dissolvida em uma solução tampão (pH 9,0, 2,07 mL) preparada com bicarbonato de sódio e carbonato de sódio. A mistura foi agitada a 0 °C por 40 minutos, e o progresso da reação foi monitorado por TLC usando hexano-EtOAc (3:1) como solvente de desenvolvimento. Após a adição de metanol (1,2 mL), o produto da reação foi extraído com CH₂Cl₂. Os extratos combinados

³⁴³ Vallinayagam, R.; Schmitt, F.; Barge, J.; Wagnieres, G.; Wenger, V.; Neier, R.; Juillerat-Jeanneret, R., *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 821-839.

foram lavados com água, secos com Na₂SO₄ e evaporados até secura, obtendo o aldeído bruto que foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional (0,73 mg, 85%).³⁴⁴



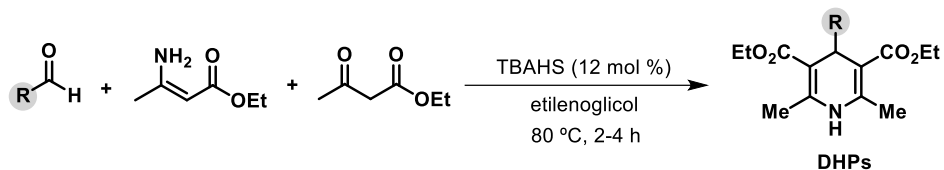
Mecanismo



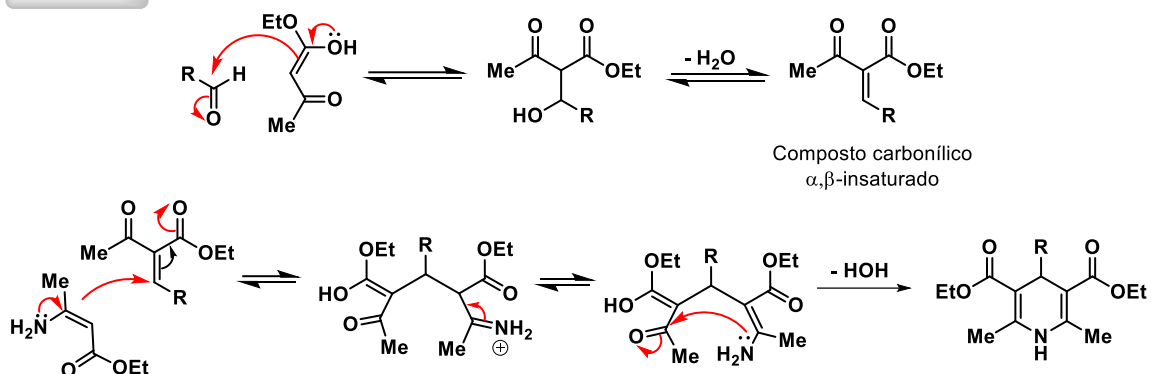
Esquema 82: Reação de oxidação do álcool para aldeído.

³⁴⁴ Ogawa, S.; Zhou, B.; Kimoto, Y.; Omura, K.; Kobayashi, A.; Higashi, T.; Mitamura, K.; Ikegawa, S.; Hagey, L. R.; Hofmann, A. F.; Iida, T., *Steroids* **2013**, 78, 927-937.

Procedimento geral A: Síntese do 4-alkila-diidropiridinas.



Mecanismo



Esquema 83: Síntese da DHP alquila.

Em um balão de fundo redondo contendo etil 3-aminocrotonato (1,0 equiv.), foi adicionado etilenoglicol (2,5 M). Em seguida, foram adicionados etil acetoacetato (1,0 equiv.) e aldeído (1,0 equiv.). Por fim, Bu_4NHSO_4 (12 mol %) foi adicionado em uma única porção. O balão foi selado com um septo e aquecido a 80 °C por 3-4 horas. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A solução foi transferida para um funil de separação contendo salmoura e extraída três vezes com EtOAc. Os extratos foram secos sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados até *secura*. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de hexanos/EtOAc como eluente.³⁴⁵

³⁴⁵ Gutiérrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A., *ACS Catal.* **2016**, 6, 8004-8008.

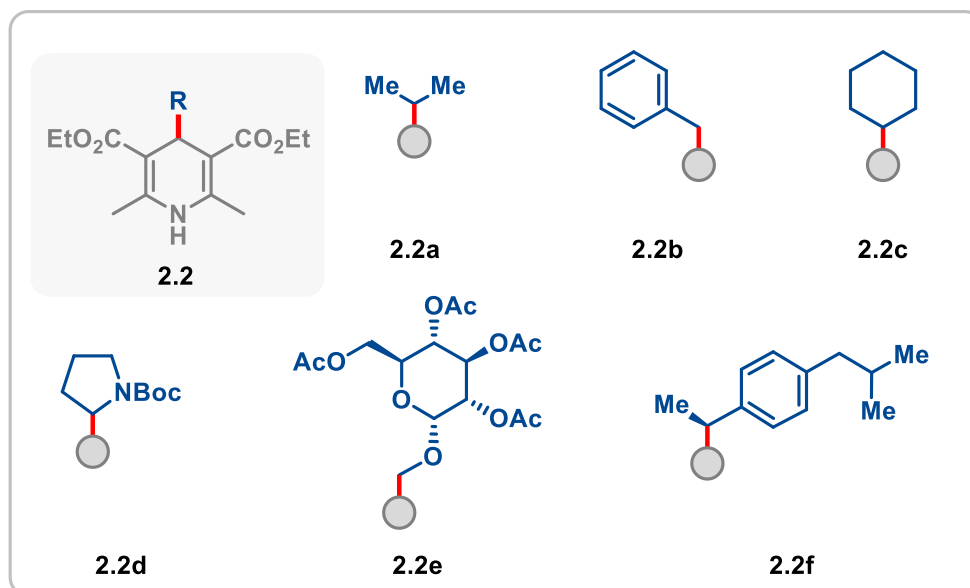
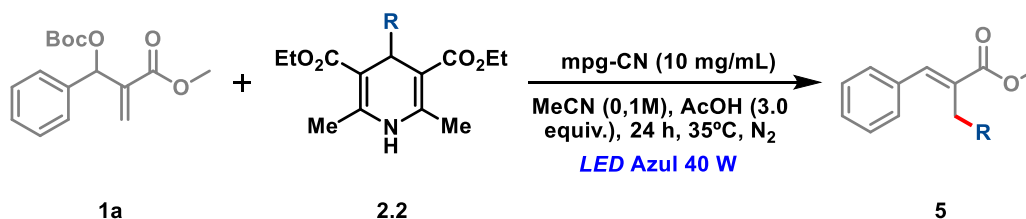


Figura 55: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.

3.9.3.2) Procedimento geral



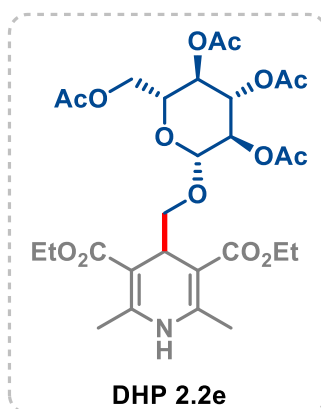
Esquema 84: Otimização das condições - reação geral para radicais alquila.

Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato equipado com uma barra magnética de agitação foi carregado com 4-alkila-diidropiridina (2.2, 0,1 mmol, 1,5 equiv.), carbonato de MBH (1, 1,0 equiv.) e o fotocatalisador mpg-CN (10 mg). Foram adicionados o solvente 0,1 M MeCN e ácido acético (3 equiv.), e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes por meio do procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação com uma lâmpada de *LED* azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35 °C) por 24 horas. Ao término da

reação, o meio reacional foi diluído com 8 mL de acetato de etila, transferido para um tubo Falcon de 15 mL e centrifugado a 5000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi então separado do catalisador, e o procedimento de lavagem foi repetido mais três vezes para garantir a remoção completa do meio reacional. Em seguida, o sobrenadante total foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado com 10 mL de acetato de etila e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de flash usando uma mistura de solventes acetato de etila em hexano (0 - 2%).

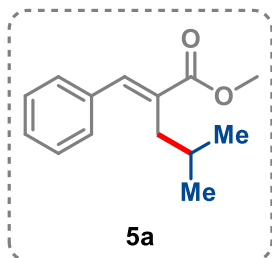
3.9.3.3) Dados espectroscópicos dos compostos

3.9.3.3.1) DHP 2.2e

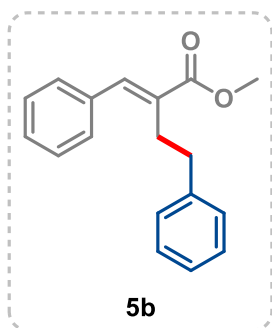


Dietil 2,6-dimetil-4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato foi sintetizado de acordo com o procedimento da condição A, resultando em um rendimento de 44% (507 mg). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.81 (s, 1H), 5.16 – 5.08 (m, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 1H), 4.87 (dd, *J* = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.03 (m, 8H), 3.70 (dd, *J* = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 9.8, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.26 (td, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.8, 170.4, 169.6, 169.5, 167.7, 167.7, 146.6, 146.3, 100.6, 99.8, 99.3, 73.2, 72.8, 71.7, 71.5, 68.6, 62.2, 59.8, 59.7, 34.2, 20.9, 20.8, 20.7, 19.6, 14.6, 14.5. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₂₈H₄₀NO₁₄ [M+H]⁺ 614.2443, encontrado 614.2420.

3.9.3.3.2) Produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de DHP alquil

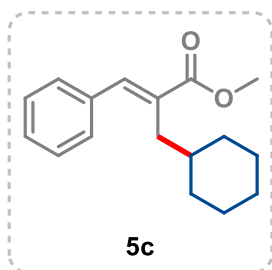


Metil (*E*)-2-benzilideno-4-metilpentanoato (5a) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (0 - 2%) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 72% (15,59 mg), *E/Z* = 6:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.18 – 7.04 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (dp, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.02 – 6.94 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 1.76 (dp, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 169.5, 139.6, 136.1, 133.2, 129.4, 128.5, 128.3, 52.1, 35.8, 28.4, 22.6. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 169.5, 139.6, 136.1, 134.0, 129.4, 128.5, 128.3, 52.1, 40.3, 28.4, 22.6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₄H₁₉O₂ [M+H]⁺ 219.1380, encontrado 219.1373.

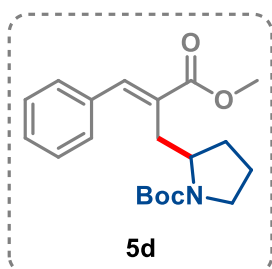


Metil (*E*)-2-benzilideno-4-fenilbutanoato (5b) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (0 - 2%) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 54% (14,27 mg), *E/Z* = 9:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.65 (s, 1H), 7.35 – 7.16 (m, 7H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.81 – 2.73 (m, 4H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.35 – 7.16 (m, 7H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.69 – 2.59 (m, 4H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 168.9, 141.6, 140.0, 135.7, 132.6, 129.2, 128.6, 128.6, 128.5, 126.1, 52.2, 35.4, 29.7. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 168.9, 141.6, 140.0, 135.7, 134.3,

128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 126.2, 51.8, 37.6, 29.7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₈H₁₉O₂ [M+H]⁺ 267.1380, encontrado 267.1376.

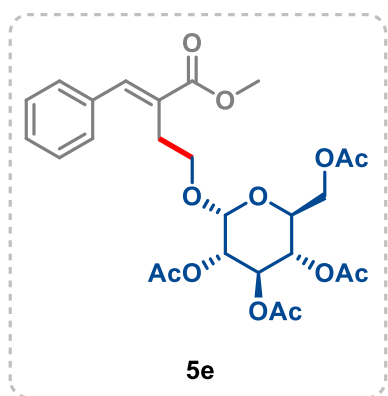


Metil (E)-2-(cicloexilmetil)-3-fenilacrilato (5c) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (0 - 2%) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 68% (17,66 mg), *E/Z* = 6:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 7.60 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 5H), 1.45 (ddp, *J* = 11.2, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 1.20 – 0.95 (m, 3H), 0.81 (td, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 2H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.20 – 7.12 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 5H), 1.45 (ddp, *J* = 11.2, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 1.20 – 0.95 (m, 3H), 0.81 (td, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 2H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 169.6, 139.6, 136.1, 132.8, 129.4, 128.5, 128.2, 52.1, 38.0, 34.6, 33.3, 26.5, 26.4. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 169.6, 139.6, 136.1, 134.1, 128.3, 128.1, 127.7, 51.7, 43.7, 36.8, 33.1, 26.6, 26.3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₇H₂₃O₂ [M+H]⁺ 259.1693, encontrado 259.1684.



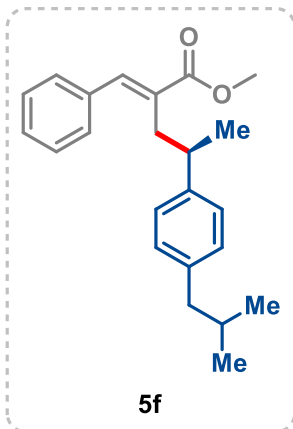
Tert-butil (E)-2-(2-(metoxicarbonil)-3-fenilalil)pirrolidina-1-carboxilato (5d) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (0 - 2%) resultou em um óleo transparente com rendimento de 64% (22,00 mg), *E/Z* = 9:1. **¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, isômero majoritário)** δ 7.70 (s, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 5H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (tq, *J* = 20.4, 11.2, 9.3 Hz, 2H), 2.80 (ddd, *J* = 40.6, 29.6, 18.8 Hz, 2H), 1.80 – 1.48 (m, 4H), 1.34 (s, 9H). **¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, isômero minoritário)** δ 7.47 – 7.32 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H) 3.60 (s, 3H), 3.16 (tq, *J* = 20.4, 11.2, 9.3 Hz, 2H), 2.80 (ddd, *J* = 40.6,

29.6, 18.8 Hz, 2H), 1.80 – 1.48 (m, 4H), 1.34 (s, 9H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆, isômero majoritário) δ 168.3, 154.0, 140.8, 140.0, 135.6, 134.6, 131.7, 130.8, 129.7, 129.2, 129.0, 128.3, 78.8, 56.1, 52.3, 46.0, 32.1, 31.7, 28.4, 22.4. ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆, isômero minoritário) δ 168.3, 154.0, 140.8, 140.0, 135.6, 134.6, 131.7, 130.8, 129.7, 129.2, 129.0, 128.3, 78.5, 56.1, 52.3, 46.4, 30.9, 29.8, 28.6, 24.5. HRMS (ESI): m/z calculado para C₂₀H₂₈NO₄ [M+H]⁺ 346.2013, encontrado 346.2013.



(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((E)-3-(metoxicarbonil)-4-fenilbut-3-en-1-il)oxi)tetraidro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato (5e) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (0 - 2%) resultou em um sólido branco com rendimento de 49% (25,20 mg), *E/Z* = 9:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 7.78 (s, 1H), 7.44

– 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 6.73 (s, 0H), 5.17 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (dt, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 9.8, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 7.30 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 5.17 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.74 (dt, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 9.8, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário) δ 170.8, 170.4, 169.5, 169.4, 168.5, 141.9, 135.2, 129.4, 128.9, 128.7, 128.7, 101.0, 73.0, 71.9, 71., 68.78, 68.5, 62.1, 52.2, 28.1, 20.8, 20.7, 20.6. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário) δ 170.8, 170.4, 169.5, 169.4, 168.5, 141.9, 136.7, 129.4, 128.8, 128.7, 128.7, 101.0, 72.9, 71.9, 71.2, 68.8, 68.3, 61.0, 51.7, 28.1, 20.8, 20.7, 20.6. HRMS (ESI): m/z calculado para C₂₆H₃₃O₁₂ [M+H]⁺ 537.1967, encontrado 537.1941.



Metil (E)-2-benzilideno-4-(4-isobutilfenil)pentanoato (5f) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (0 - 2%) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 37% (12,55 mg), *E/Z* = 7:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ δ 8.17 – 8.12 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 4H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H),

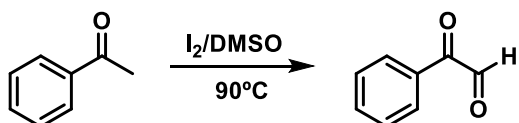
2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ δ 8.17 – 8.12 (m, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 4H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 169.2, 143.6, 140.2, 139.5, 135.9, 132.6, 129.2, 129.0, 128.4, 128.2, 126.9, 52.0, 45.2, 39.0, 36.2, 30.4, 22.6, 22.5, 21.2. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 169.2, 143.6, 140.2, 139.5, 135.9, 132.6, 129.2, 129.0, 128.4, 128.2, 126.9, 52.0, 45.2, 39.0, 36.2, 30.4, 22.5, 21.2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₂₃H₂₉O₂ [M+H]⁺ 337.2162, encontrado 337.2143.

3.9.4) Funcionalização com DHPs acila

3.9.4.1) Procedimento geral para a Síntese de Substratos

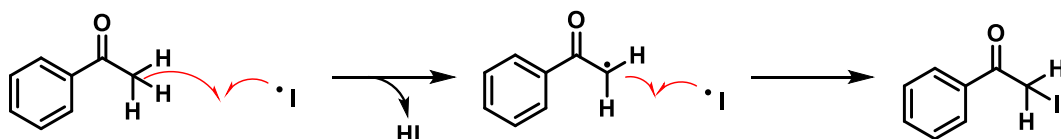
Primeira etapa: Síntese em uma única etapa de α -ceto aldeído a partir de derivados de metil acetofenonas via reações de iodação/oxidação de Kornblum.³⁴⁶

³⁴⁶ a) Wu, X.; Geng, X.; Zhao, P.; Zhang, J.; Gong, X.; Wu, Y. D.; Wu, A. X., *Org. Lett.* **2017**, 19, 1550-1553.;
b) Zhao, P.; Wu, X.; Zhou, Y.; Geng, X.; Wang, C.; Wu, Y. D.; Wu, A. X., *Org. Lett.* **2019**, 21, 2708-2711.

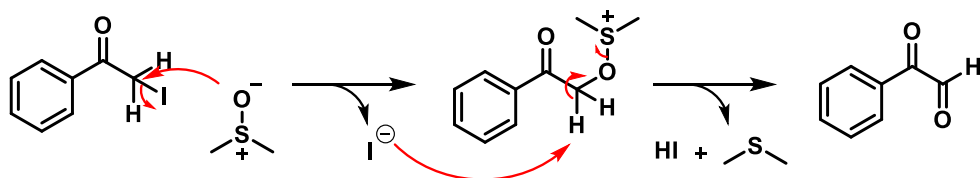
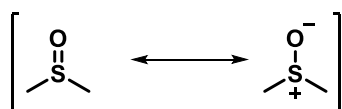


Mecanismo

Primeira etapa: Iodação



Segunda etapa: Oxidação

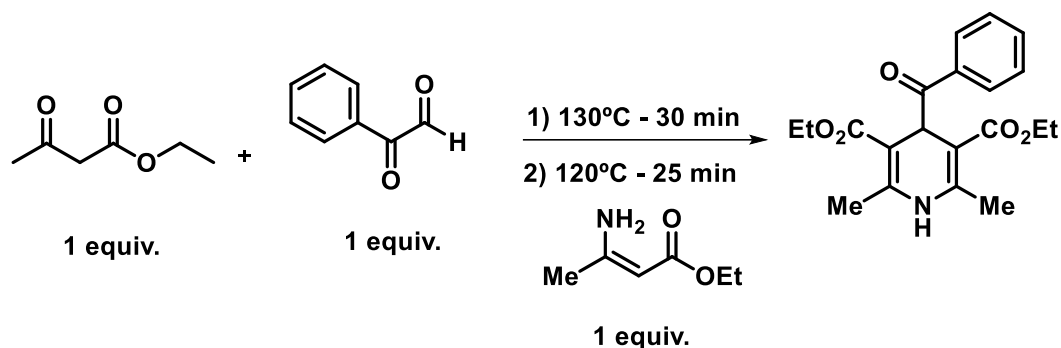


Esquema 85: Preparação do α -ceto aldeído através da reação de Kornblum.

Em uma mistura de acetofenona (1,0 mmol; 1 equiv.) em DMSO (0,2 M), foi adicionado iodo molecular (1,2 mmol; 1,2 equiv.), e a mistura foi deixada sob agitação durante a noite a 90 °C. Em seguida, a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa de Na₂S₂O₃ (10% - w/w) e salmoura (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo. O produto bruto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Segunda etapa: Preparação de precursores de radicais acila (DHPs de acila).³⁴⁷

³⁴⁷ Goti, G.; Bieszczad, B.; Vega-Peñaloza, A.; Melchiorre, P., *Angewandte Chemie* **2019**, 131 (4), 1226–1230.



Esquema 86: Preparação das DHPs de acila.

O α -ceto aldeído correspondente (1,0 equiv.) e o acetoacetato de etila (1,0 equiv.) foram misturados e agitados a 130 °C por 15-30 minutos. Quando a condensação de Knoevenagel foi concluída (controle por TLC), a mistura reacional foi resfriada a 80°C, e o etil-3-aminocrotonato (1,0 equiv.) foi adicionado em pequenas porções, com a mistura sendo agitada a 120°C por mais 10-25 minutos. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e EtOAc foi adicionado. A fase orgânica foi lavada duas vezes com salmoura e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi solubilizado em uma quantidade mínima de EtOAc. Hexanos foram adicionados, e o produto precipitou como um sólido amarelo. Quando o produto não precipitava, ele era purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, EtOAc em Hexanos - 30%). Os rendimentos variaram de 30 a 50% em duas etapas.

Com exceção dos DHPs *p*-ciano e bis-trifluorometil, os demais são conhecidos e os dados espectroscópicos podem ser encontrados na literatura.

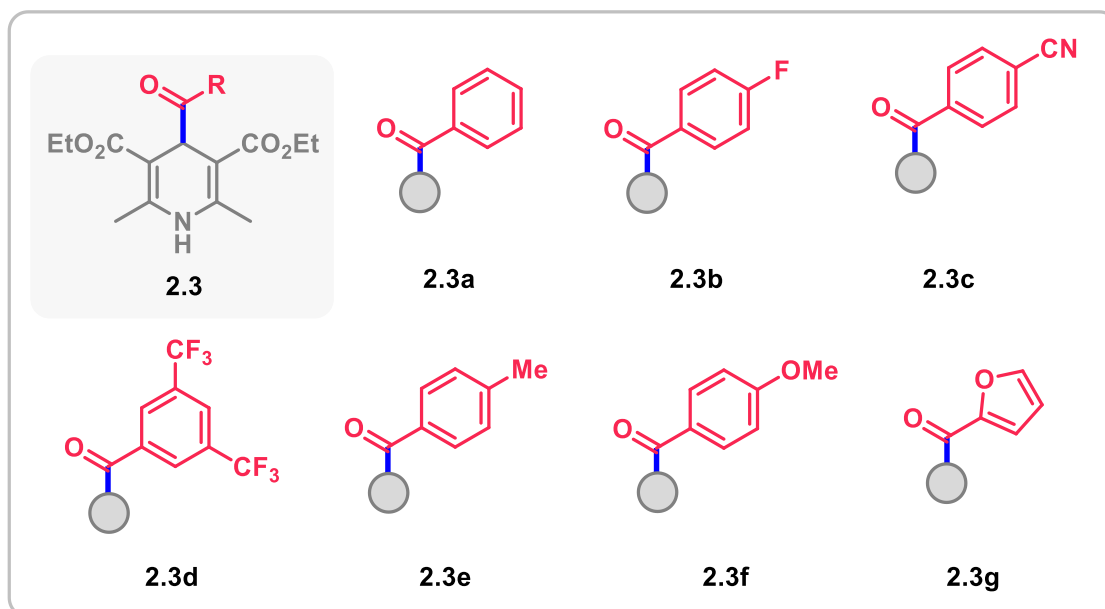
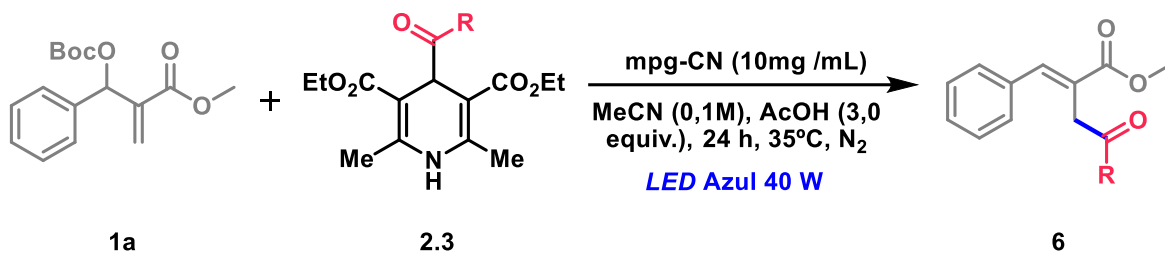


Figura 56: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.

3.9.4.2) Procedimento geral



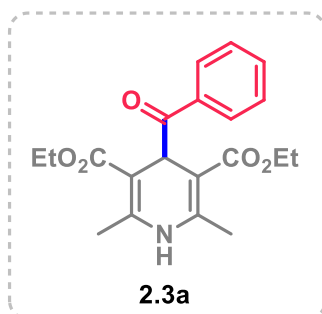
Esquema 87: Otimização das condições - reação geral para radicais acila.

Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato equipado com uma barra magnética de agitação foi carregado com 4-acila-diidropiridina (2.2, 0,1 mmol, 1,5 equiv.), carbonato de MBH (1, 1,0 equiv.) e o fotocatalisador mpg-CN (10 mg). Foram adicionados o solvente 0,1 M MeCN e ácido acético (3 equiv.), e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada três vezes por meio do procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob

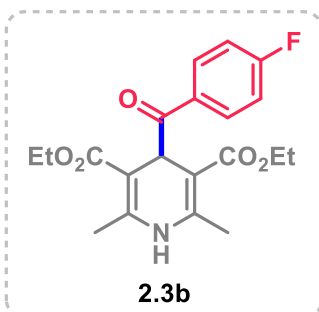
irradiação com uma lâmpada de *LED* azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm), com a temperatura controlada por um ventilador (35 °C) por 24 horas. Ao término da reação, o meio reacional foi diluído com 8 mL de acetato de etila, transferido para um tubo Falcon de 15 mL e centrifugado a 5000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi então separado do catalisador, e o procedimento de lavagem foi repetido mais três vezes para garantir a remoção completa do meio reacional. Em seguida, o sobrenadante total foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado com 10 mL de acetato de etila e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de flash usando uma mistura de solventes Hex/DCM (7:3).

3.9.4.3) Dados espectroscópicos dos compostos

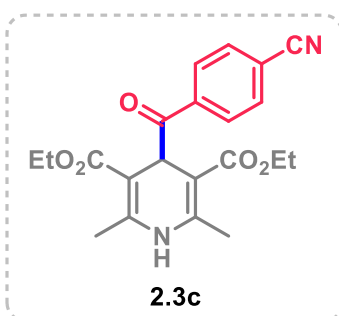
3.9.4.3.1) Dados espectroscópicos dos precursores de DHPs acila



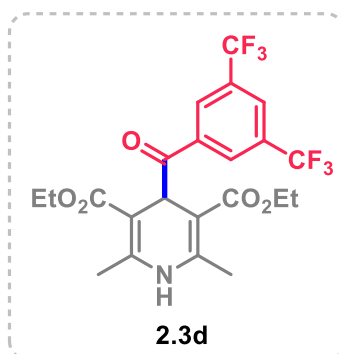
Dietil 4-benzoil-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato foi preparado de acordo com o procedimento geral para substratos. Dados espectroscópicos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 – 8.11 (m, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (ddt, *J* = 8.1, 6.7, 1.1 Hz, 2H), 6.71 – 6.63 (s, 1H), 5.75 – 5.69 (s, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 2.33 – 2.27 (s, 6H), 1.08 – 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 204.2, 167.1, 147.1, 137.1, 132.9, 129.8, 128.1, 99.9, 60.0, 41.8, 19.5, 14.2.



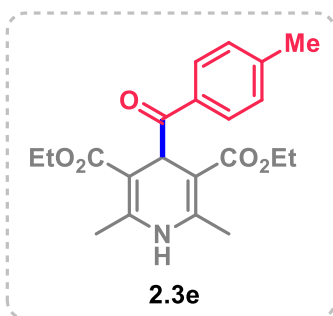
Dietil 4-(4-fluorobenzoyl)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato foi preparado de acordo com o procedimento geral para substratos. Dados espectroscópicos.⁴ **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.24 – 8.15 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.68 – 6.50 (s, 1H), 5.72 – 5.61 (s, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.94 (m, 2H), 2.33 – 2.24 (s, 6H), 1.09 – 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 202.8, 167.1, 147.0, 132.5, 132.4, 115.3, 115.1, 99.9, 60.1, 41.7, 19.6, 14.3.



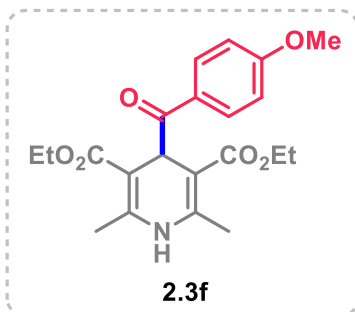
Dietil 4-(4-cianobenzoyl)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato foi preparado de acordo com o procedimento geral para substratos, obtendo um sólido da cor amarelo castanho. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.28 – 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 – 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.30 – 6.24 (s, 1H), 5.67 – 5.58 (s, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 2.31 – 2.28 (s, 6H), 1.06 – 0.99 (t, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 203.3, 166.9, 147.0, 140.8, 132.0, 129.9, 118.4, 115.8, 99.9, 60.2, 42.4, 19.7, 14.3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₂₁H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺ 383.1601, encontrado 383.1623.



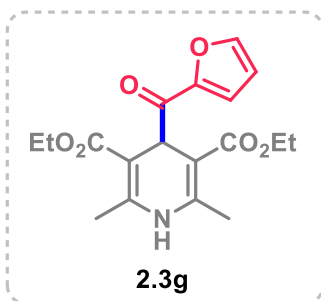
Etil 4-(3,5-bis(trifluorometil)benzoyl)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato foi preparado de acordo com o procedimento geral para substratos, obtendo um sólido da cor amarelo. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.66 – 8.54 (s, 2H), 8.09 – 7.99 (s, 1H), 6.18 – 5.99 (s, 1H), 5.71 – 5.58 (s, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 2.39 – 2.29 (s, 6H), 1.04 – 0.94 (t, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 201.8, 166.6, 147.2, 139.0, 129.6, 100.0, 60.2, 42.1, 19.9, 14.1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₂₂H₂₂F₆NO₅ [M+H]⁺ 494.1397, encontrado 494.1411.



Diethyl 2,6-dimetil-4-(4-metilbenzoil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato foi preparado de acordo com o procedimento geral para substratos. Dados espectroscópicos.⁵ **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 – 6.91 (s, 1H), 5.74 – 5.63 (s, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (s, 6H), 1.11 – 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 203.8, 167.2, 147.1, 143.7, 134.3, 130.0, 128.8, 99.8, 60.0, 41.6, 21.8, 19.4, 14.3.

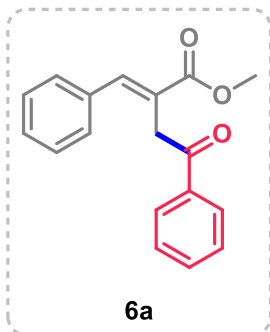


Diethyl 4-(4-metoxibenzoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato foi preparado de acordo com o procedimento geral para substratos. Dados espectroscópicos.⁴ **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.03 – 6.98 (s, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 5.75 – 5.60 (s, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.88 – 3.85 (s, 3H), 2.31 – 2.21 (s, 6H), 1.11 – 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.1, 166.0, 164.0, 162.3, 141.2, 132.4, 123.3, 113.8, 61.6, 55.6, 24.9, 14.4.

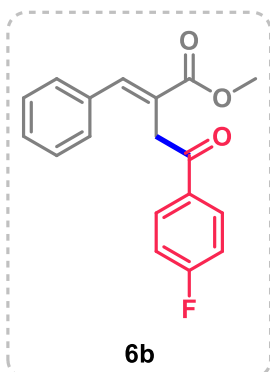


Diethyl 4-(furano-2-carbonil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato foi preparado de acordo com o procedimento geral para substratos. Dados espectroscópicos.³ **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.66 – 7.64 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.08 (s, 1H), 6.59 – 6.53 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 5.48 – 5.40 (s, 1H), 4.09 – 4.04 (dd, *J* = 7.1, 2.9 Hz, 2H), 4.04 – 4.00 (dd, *J* = 7.1, 2.9 Hz, 2H), 2.34 – 2.18 (s, 6H), 1.13 – 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 192.3, 167.1, 152.1, 147.4, 147.3, 120.9, 112.4, 99.3, 60.1, 42.8, 19.5, 14.3.

3.9.4.3.2) Dados espectroscópicos dos produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de DHP alquil

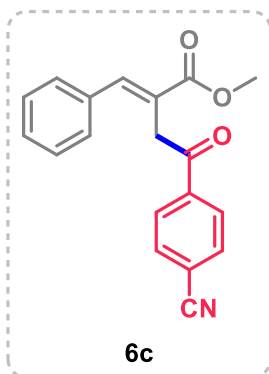


(E)-metil 2-benzilideno-4-oxo-4-fenilbutanoato (6a) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com DCM em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo castanho com rendimento de 82% (23,00 mg), *E/Z* = 9:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.04 – 8.01 (dd, *J* = 4.9, 1.0 Hz, 2H), 8.01 – 7.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 4.23 – 4.19 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.83 – 3.77 (s, 3H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 8.04 – 8.01 (dd, *J* = 4.9, 1.0 Hz, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 6.91 – 6.87 (s, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.19 – 4.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.61 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 197.5, 168.1, 142.4, 139.6, 136.7, 135.4, 133.4, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 127.1, 52.4, 38.2. **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 196.9, 168.1, 142.4, 139.6, 136.7, 135.4, 133.5, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 127.1, 51.8, 45.2 **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₈H₁₇O₃ [M+H]⁺ 281.1172, encontrado 281.1190.

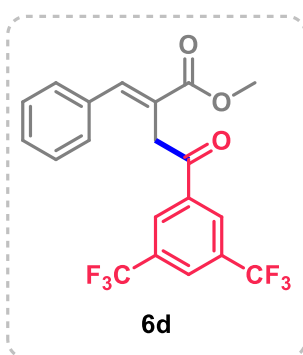


(E)-metil 2-benzilideno-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoato (6b) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com DCM em hexano (7:3) resultou em um sólido branco com rendimento de 50% (15,05 mg), *E/Z* = 5:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.06 – 7.99 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 4.18 – 4.15 (m, 2H), 3.80 – 3.77 (s, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 8.06 – 7.99 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), δ 6.91 – 6.86 (s, 1 H), 4.14 – 4.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 2 H), 3.64 – 3.61 (s, 3 H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 196.0, 168.0, 142.5,

135.3, 131.1, 131.0, 129.0, 128.8, 128.8, 127.0, 116.0, 115.8, 52.4, 38.1. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 195.5, 167.3, 164.7, 139.8, 133.2, 133.1, 128.7, 128.4, 128.1, 116.1, 115.8, 51.8, 45.1, 29.8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₈H₁₆FO₃ [M+H]⁺ 299.1078, encontrado 299.1099.

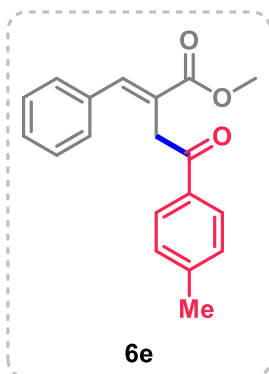


(E)-Metil 2-benzilideno-4-(4-cianofenil)-4-oxobutanoato (6c) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com DCM em hexano (7:3) resultou em um sólido amarelo pálido com rendimento de 50% (15,24 mg), *E/Z* = 6:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.09 – 8.08 (s, 1H), 8.07 – 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.80 – 7.75 (d, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 4.18 – 4.15 (s, 2H), 3.82 – 3.78 (s, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 8.07 – 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (d, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 6.97 – 6.89 (s, 1H), 4.15 – 4.13 (s, 2H), 3.62 – 3.61 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 196.5, 167.8, 143.0, 139.7, 135.1, 132.7, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 126.7, 118.0, 116.6, 52.5, 38.4. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 196.5, 167.8, 143.0, 139.7, 135.1, 132.7, 128.6, 128.2, 128.0, 126.4, 126.3, 118.0, 116.6, 52.1, 29.8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₉H₁₆NO₃ [M+H]⁺ 306.1125, encontrado 306.1146.

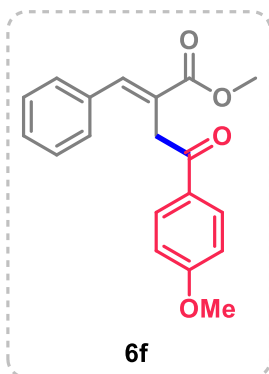


(E)-Metil 2-benzilideno-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-oxobutanoato (6d) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com DCM em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo com rendimento de 67% (27,90 mg), *E/Z* = 9:1. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.43 – 8.40 (s, 2H), 8.12 – 8.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 4.22 – 4.19 (s, 2H), 3.83 – 3.79 (s, 3H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 8.43 – 8.40 (s, 2H), 8.08 – 8.07 (s, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 7.00 – 6.96 (s, 1H), 4.20 – 4.18 (s, 2H), 3.64 – 3.62 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 195.1,

167.7, 143.4, 138.2, 135.1, 132.7, 132.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 126.6, 126.2, 124.4, 121.7, 52.6, 38.4. **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 195.1, 167.7, 141.2, 138.2, 135.2, 133.1, 132.0, 129.3, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 126.6, 126.2, 124.4, 121.7, 45.3, 29.8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₂₀H₁₅F₆O₃ [M+H]⁺ 417.0920, encontrado 417.0931.

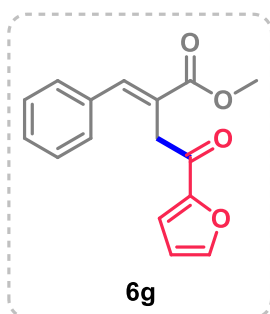


(E)-metil 2-benzilideno-4-oxo-4-(*p*-tolil)butanoato (6e) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com DCM em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 72% (21,03 mg), *E/Z* = 5:1. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.05 – 7.99 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (d, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 7H), 4.21 – 4.17 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.80 – 3.77 (s, 3H), 2.46 – 2.38 (s, 3H). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 7.94 – 7.88 (d, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 7H), 6.89 – 6.86 (s, 1H), 4.15 – 4.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.64 – 3.61 (s, 3H), 2.45 – 2.40 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 197.1, 168.1, 144.2, 142.3, 139.4, 135.4, 134.2, 129.4, 128.9, 128.7, 128.5, 128.1, 127.2, 52.3, 38.1, 21.8. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 196.7, 168.7, 144.3, 142.3, 139.4, 135.9, 134.0, 129.5, 128.9, 128.7, 128.5, 128.2, 127.6, 51.8, 45.1, 29.8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₉H₁₉O₃ [M+H]⁺ 295.1329, encontrado 295.1350.



(E)-metil 2-benzilideno-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoato (6f) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com DCM em hexano (7:3) resultou em um óleo transparente com rendimento de 95% (29,45 mg), *E/Z* = 4:1. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, isômero majoritário)** δ 8.02 – 7.99 (m, 2H), 7.99 – 7.98 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (dd, *J* = 6.0, 2.9 Hz, 5H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 2H), 3.88 – 3.86 (s, 3H), 3.80 – 3.77 (s, 3H). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, isômero minoritário)** δ 8.01 – 7.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (dd, *J* = 6.0, 2.9 Hz,

5H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 6.87 – 6.85 (s, 1H), 4.13 – 4.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.89 – 3.86 (s, 3H), 3.63 – 3.61 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 195.9, 168.2, 163.8, 142.2, 139.2, 135.4, 130.7, 128.9, 128.7, 128.1, 127.3, 113.9, 55.6, 52.3, 37.8. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 195.6, 168.6, 163.8, 142.2, 139.2, 135.9, 129.8, 128.8, 128.6, 128.2, 127.8, 113.9, 51.8, 44.8, 29.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.1278, encontrado 311.1295.

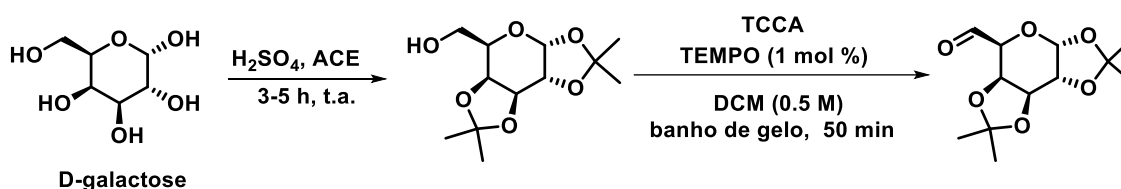


(E)- Metil 2-benzilideno-4-(furan-2-il)-4-oxobutanoato (6g) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de flash com DCM em hexano (7:3) resultou em um óleo amarelo castanho com rendimento de 52% (14,18 mg), $E/Z = 3:1$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 8.06 – 7.99 (s, 1H), 7.60 – 7.59 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.56 – 6.54 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.10 – 4.04 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 3.81 – 3.76 (s, 3H). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 7.61 – 7.60 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.29 – 7.28 (d, 1H), 7.28 – 7.26 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.94 – 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.57 – 6.56 (dd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.01 – 3.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.63 – 3.60 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero majoritário) δ 186.5, 167.9, 152.5, 146.6, 143.0, 135.3, 128.9, 128.7, 128.1, 126.3, 117.5, 112.5, 52.4, 37.8. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , isômero minoritário) δ 185.9, 168.5, 152.3, 146.7, 140.0, 135.8, 129.0, 128.7, 128.3, 126.6, 117.7, 112.6, 51.8, 44.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.0965, encontrado 271.0983.

3.9.5) Funcionalização com DHPs glicosil não clássico

3.9.5.1) Procedimento geral para aldeído

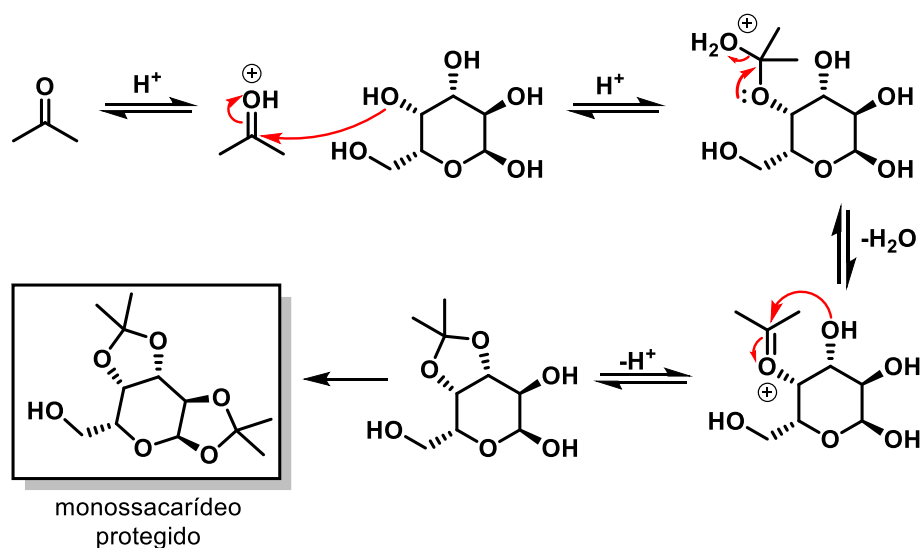
3.9.5.1.1) Rota sintética do derivado de Galactose



Esquema 88: Rota sintética do derivado de *D*-galactose

1,2,3,4-bis-O-(1-Metiletilideno)-a-*D*-galactopiranosose:³⁴⁸ *D*-galactose (5 g, 27,75 mmol) em acetona (185 mL, 37 mL/g de galactose) foi tratada com H₂SO₄ concentrado (5,5 mL, 1,1 mL/g de galactose) a 0 °C. As misturas reacionais foram agitadas à temperatura ambiente por 3-5 horas e, em seguida, neutralizadas pela adição de água (5 mL, 1 mL/g de galactose) e Na₂CO₃ até pH = 7. O precipitado foi removido por filtração. Os filtrados foram combinados e concentrados sob pressão reduzida. O 1,2,3,4-di-O-isopropilideno-a-*D*-galactopiranosose bruto (5,79 g, 80%) foi utilizado sem purificação adicional.

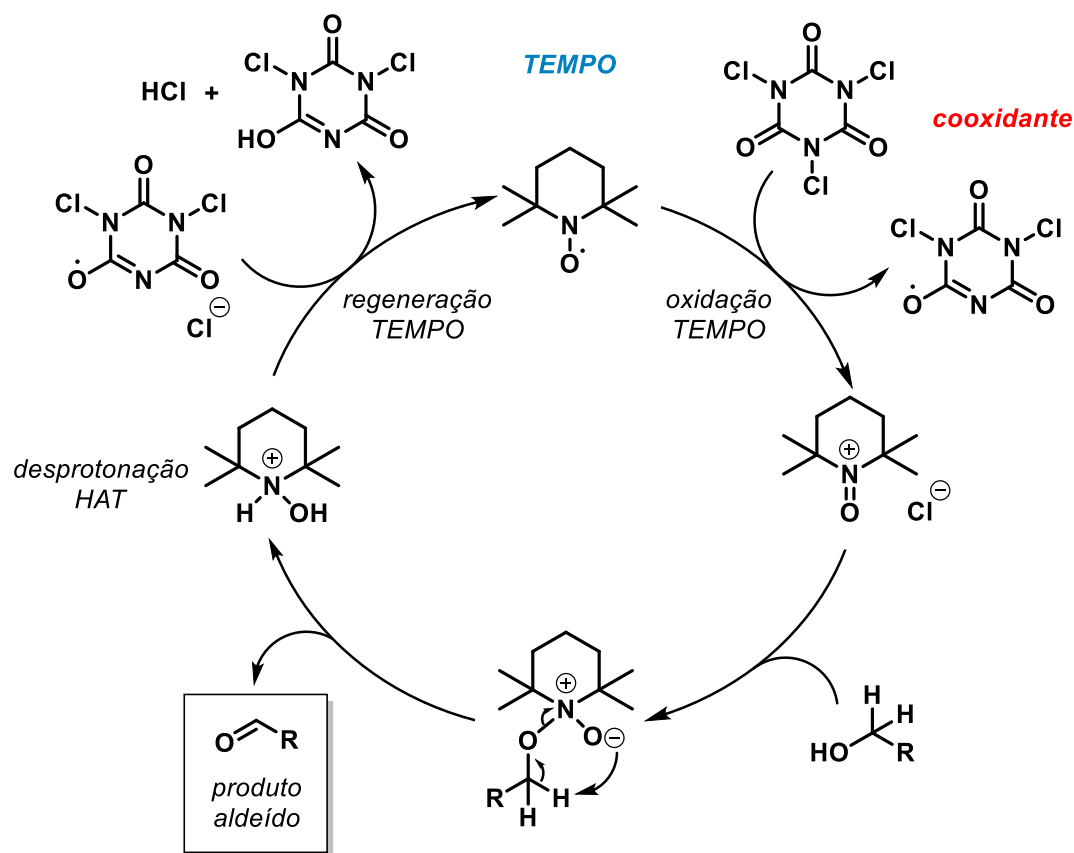
³⁴⁸ Gille, A.; Hiersemann, M., *Org. Lett.* **2010**, 12, 5258-5261.



Esquema 89: *D*-Galactose bis-acetonídeo.

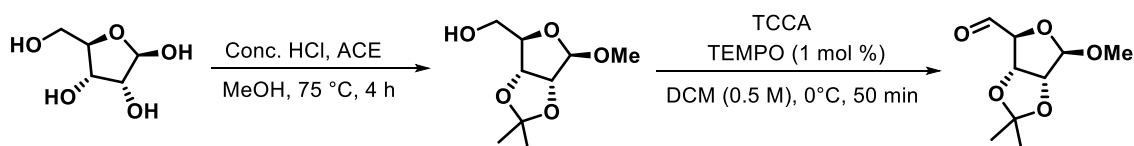
1,2,3,4-bis-*O*-(1-Metiletilideno)- α -*D*-Galactopiranaldeído:³⁴⁹ O produto obtido na etapa anterior (1 equiv.; 5,79 g) foi solubilizado em DCM (0,5 M) e essa solução foi resfriada em um banho de gelo. TCCA (1,05 equiv.) foi adicionado à solução, seguido por TEMPO (1 mol%). Após a adição do TEMPO, o banho de gelo foi removido e a solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 50 minutos. Em seguida, foi filtrada a vácuo em um funil de placa sinterizada contendo Celite, e o sólido foi lavado com DCM (60 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de Na₂CO_{3(aq)} (2 x 30 mL), solução de HCl_(aq) a 10% (2 x 30 mL) e *brine* (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, obtendo um óleo viscoso com rendimento de 66% (3,85 g). Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

³⁴⁹ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A., *Org. Lett.* **2001**, 3, 3041-3043.



Esquema 90: Oxidação do álcool para aldeído.

3.9.5.1.2) Rota sintética de derivados de Ribose e Lixose

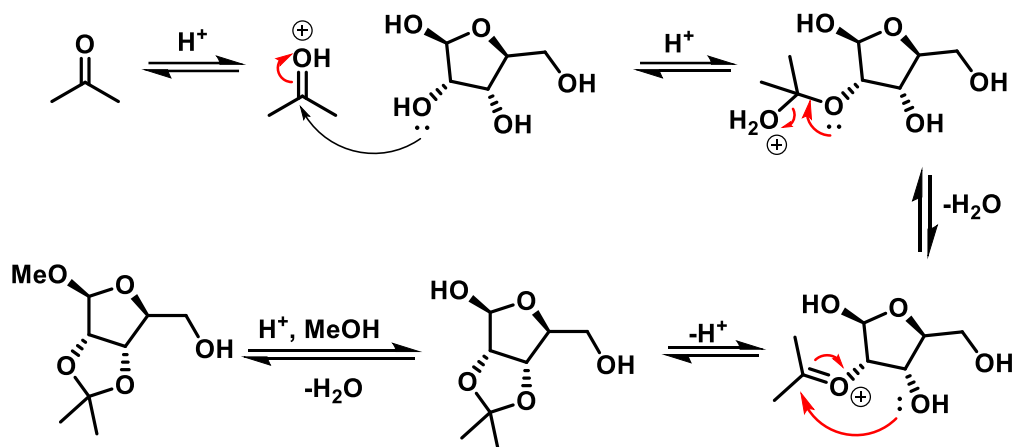


Esquema 91: Rota sintética das furanoses.

Metil 2,3-O-(1-metiletilideno)-ribofuranosídeo:³⁵⁰ Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foram adicionados furanose (5,0 g, 33,05 mmol, 1 equiv.), metanol (20 mL) e

³⁵⁰ Lambrecht, M. J.; Brichacek, M.; Barkauskaite, E.; Ariza, A.; Ahel, I.; Hergenrother, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3558-3564.

acetona (20 mL). Ácido clorídrico concentrado (0,5 mL) foi então introduzido na mistura à temperatura ambiente. O balão foi selado e a mistura reacional foi aquecida a 75 °C por 4 horas. Após a conclusão, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e neutralizada com piridina (2 mL). Em seguida, a solução foi concentrada e diluída com acetato de etila (EtOAc), depois despejada em uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃). A fase aquosa foi extraída dez vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto resultante, metil 2,3-O-(1-metiletilideno)-furanosídeo, pesando 4,25 g (rendimento de 62%) e foi utilizado sem purificação adicional.

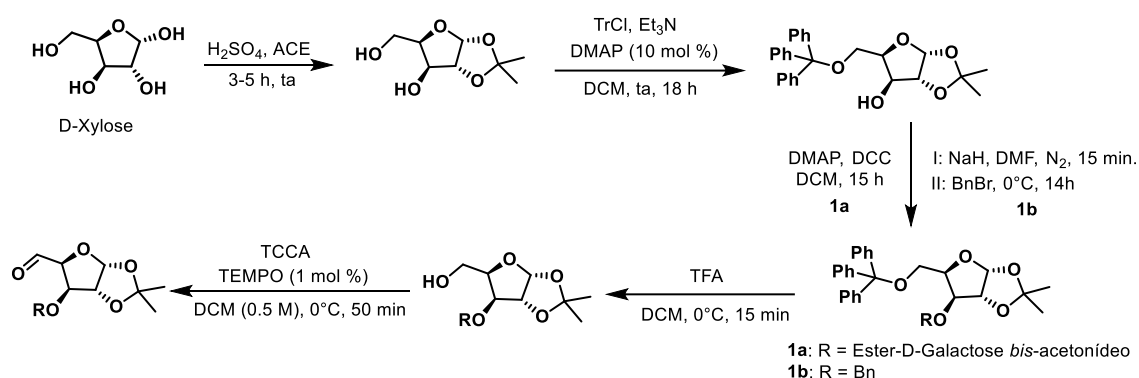


Esquema 92: Proteção das furanoses.

Metil 2,3-O-(1-metiletilideno)-furanosaldeído: O produto obtido na etapa anterior (1 equiv.; 4,25 g) foi solubilizado em DCM (0,5 M) e essa solução foi resfriada em um banho de gelo. TCCA (1,05 equiv.) foi adicionado à solução, seguido por TEMPO (1 mol%). Após a adição do TEMPO, o banho de gelo foi removido e a solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 50 minutos. Em seguida, foi filtrada a vácuo em um funil com placa sinterizada contendo Celite, e o sólido foi lavado com DCM (60 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de Na₂CO₃(aq) (2 x 30 mL), solução de HCl_(aq) a 10% (2 x 30 mL) e *brine* (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e

evaporada sob pressão reduzida, resultando em um óleo viscoso com rendimento de 68% (2,86 g). Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

3.9.5.1.3 Rota sintética do derivado de *D*-Xilose

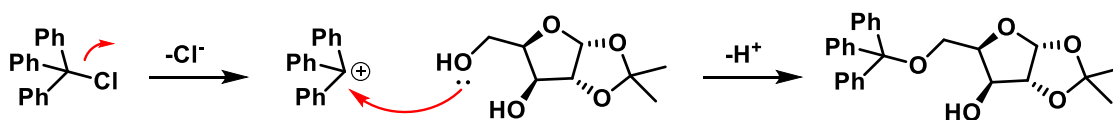


Esquema 93: Síntese do composto *D*-Xilofuranose.

1,2-*O*-(1-metiletilideno)- α -*D*-xilofuranose:³⁵¹ A uma solução de *D*-xilose (30 mmol; 4,5 g) em acetona (150 mL, 0,2 M), foi adicionado H_2SO_4 98% (3 mL). Esta solução reacional foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi resfriada em banho de gelo e neutralizada com a adição de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (6 M). Em seguida, a solução foi filtrada, e o sal formado foi lavado com acetona (80 mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 80 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas a vácuo, obtendo-se um óleo amarelado com rendimento de 70% (21 mmol, 4 g). Este produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

³⁵¹ Poopeiko, N. E.; Kvasyuk, E. I.; Mikhailopulo, I. A., *Synthesis (Stuttg)* **1985**, 6 (7), 605-609.

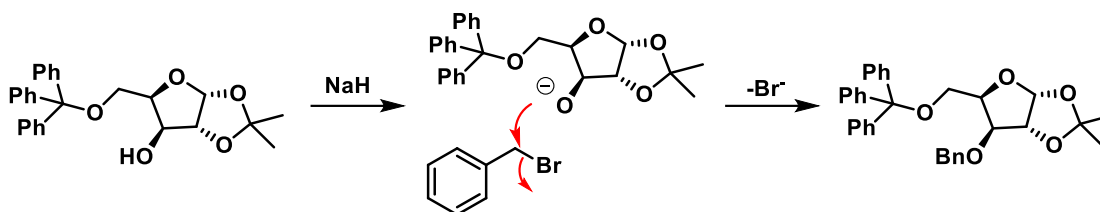
1,2-O-(1-metiletilideno)-5-O-trifenilmetil:³⁵² O produto obtido na etapa anterior (21 mmol, 4 g) foi solubilizado em DCM anidro (50 mL; 0,42 M) e, em seguida, Et₃N (31,5 mmol, 1,5 equiv.; 4,4 mL), TrCl (31,5 mmol, 1,5 equiv.; 8,78 g) e DMAP (2,1 mmol, 10 mol%, 257 mg) foram adicionados. Esta solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa à temperatura ambiente por 18 horas. Ao final, água fria foi adicionada, e a solução reacional foi extraída com DCM (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NH₄Cl (2 x 60 mL), *brine* (1 x 60 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida, resultando em um sólido branco com rendimento de 70% (17,7 mmol, 6,36 g). Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.



Esquema 94: Proteção da furanose a partir do cloreto de tritila.

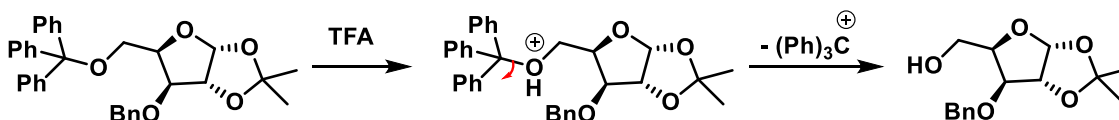
1,2-O-(1-metiletilideno)-5-O-(trifenilmetil)-3-metil: O produto obtido na etapa anterior (14,7 mmol, 1 equiv.; 6,36 g) foi solubilizado em DMF anidro (50 mL; 0,3 M), sob atmosfera de nitrogênio, e resfriado em banho de gelo. A esta solução, foi adicionado NaH a 60% em óleo mineral (22 mmol, 1,5 equiv.; 882 mg). A solução reacional foi mantida sob agitação por 15 minutos e, em seguida, BnBr (22 mmol, 1,5 equiv.) foi adicionado gota a gota. Após isso, o banho de gelo foi removido, e a reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação por 14 horas. Ao final, água fria (50 mL) foi adicionada, e a solução reacional foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (2 x 80 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida, resultando em um sólido branco com rendimento de 65% (9,6 mmol, 4,27 g). Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

³⁵² Chaudhary, S. K.; Hernandez, O., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2, 95-98.



Esquema 95: Adição do grupo benzil a furanose.

Detritilação:³⁵³ O produto 1a ou 1b obtido na etapa anterior (9,6 mmol) foi solubilizado em DCM (0,24 M) e resfriado em banho de gelo. A esta solução foi adicionado TFA (3 equiv.). A solução reacional foi mantida sob agitação por 15 minutos. Ao final, a solução foi neutralizada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$, filtrada, e o sólido foi lavado com DCM (60 mL). As fases foram separadas em um funil de separação, e a fase aquosa foi extraída com DCM (1 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 x 60 mL), secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e evaporadas a vácuo, resultando em um óleo viscoso com rendimento de 85%. Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.



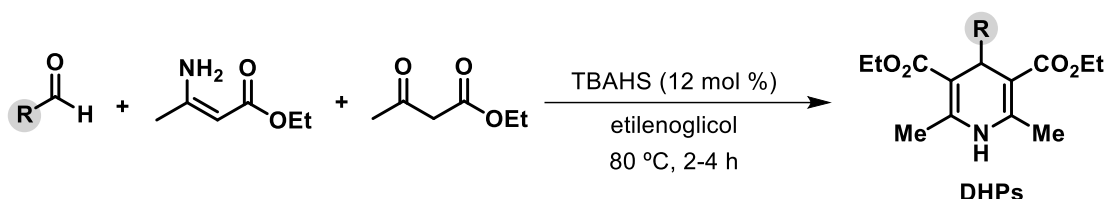
Esquema 96: Reação de desproteção.

Oxidação: O produto obtido na etapa anterior (1 equiv.) foi solubilizado em DCM (0,5 M) e essa solução foi resfriada em banho de gelo. TCCA (1,05 equiv.) foi adicionado à solução, seguido por TEMPO (1 mol%). Após a adição de TEMPO, o banho de gelo foi removido e a solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 50 minutos. Em seguida, a mistura foi filtrada a vácuo em um funil com placa sinterizada contendo Celite, e o sólido foi lavado com DCM (60 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada

³⁵³ Martinková, M.; Mezeiová, E.; Gonda, J.; Jacková, D.; Pomikalová, K., *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 25, 750–766.

de $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (2 x 30 mL), solução de $\text{HCl}(\text{aq})$ a 10% (2 x 30 mL) e *brine* (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, resultando em um óleo viscoso com rendimento de 83%. Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

3.9.5.1.4) Síntese de DHPs glicosil não clássica



Esquema 97: Síntese das 4-glicosil-1,4-diidropiridinas não clássica.

Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução de 3-aminocrotonato de etila (1,0 equivalente), acetoacetato de etila (1,0 equivalente) e o correspondente aldeído (1,0 equivalente) em etilenoglicol (2,5 M). Sulfato de hidrogênio de tetrabutilamônio (Bu_4NHSO_4 , 12 mol%) foi adicionado em uma única porção. Como os aldeídos utilizados são altamente viscosos, eles foram previamente dissolvidos em CH_2Cl_2 antes de serem adicionados à mistura reacional, sem impacto perceptível no resultado da reação. O balão foi então selado e aquecido a 80 °C por 2 a 4 horas. Após a completa consumação do aldeído, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A solução foi transferida para um funil de separação contendo salmoura, e a fase orgânica foi extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas até *secura* sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica, utilizando hexano/EtOAc como eluente.³²¹

As 4-glicosil-1,4-diidropiridinas resultantes (Figura 57) foram utilizadas como materiais de partida para avaliar o escopo da reação. Os compostos mencionados foram sintetizados e caracterizados de acordo com protocolos descritos na literatura.³²⁵

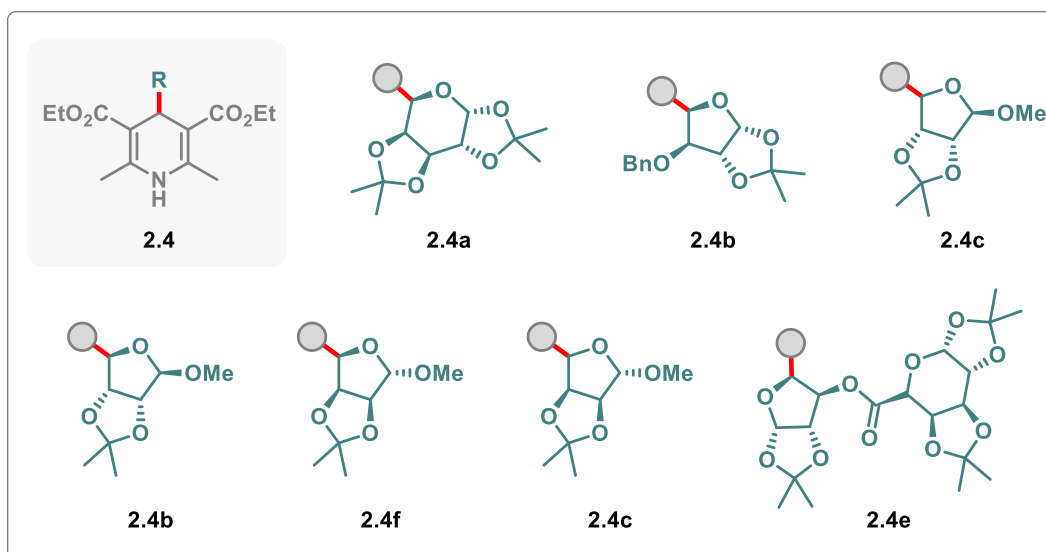
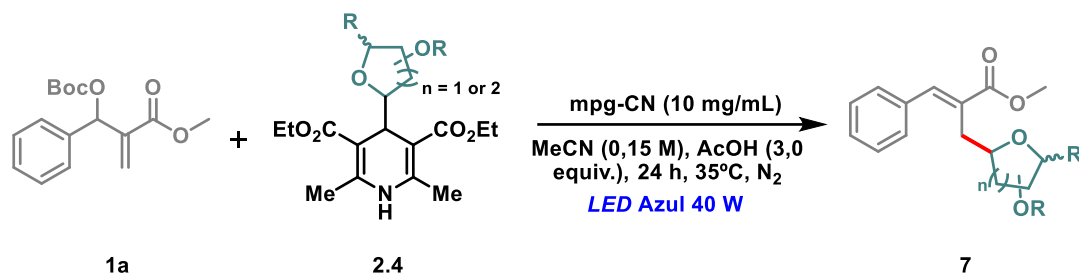


Figura 57: As 1,4-diidropiridinas foram preparadas de acordo com o procedimento previamente descrito.

3.9.5.2) Procedimento geral

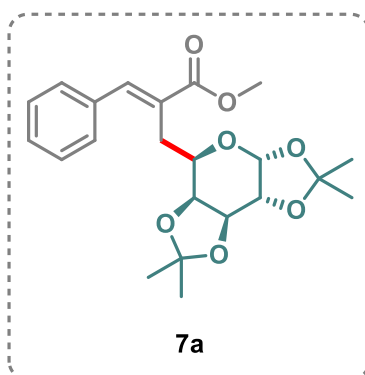


Esquema 98: Otimização das condições – reação geral para radicais glicosil não clássico.

Um tubo de Schlenk de vidro borossilicato equipado com uma barra magnética de agitação foi carregado com DHP glicosil não clássico (2.4, 0,1 mmol, 1,5 equiv.), carbonato de MBH (1a, 1,0 equiv.) e o fotocatalisador mpg-CN (15 mg). Foram adicionados o solvente 0,15 M MeCN e ácido acético (3 equiv.), e o tubo de Schlenk foi conectado a uma linha de vácuo. A solução foi degaseificada três vezes por meio do procedimento de congelamento-bombeamento-descongelamento (*freezer pump-thaw*) e agitada sob irradiação com uma lâmpada de LED azul Kessil PR160L de 40 W (456 nm),

com a temperatura controlada por um ventilador (35 °C) por 24 horas. Ao término da reação, o meio reacional foi diluído com 8 mL de acetato de etila, transferido para um tubo Falcon de 15 mL e centrifugado a 5000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi então separado do catalisador, e o procedimento de lavagem foi repetido mais três vezes para garantir a remoção completa do meio reacional. Em seguida, o sobrenadante total foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi lavado com 10 mL de acetato de etila e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com solução de HCl a 10 mol% (3 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de flash usando uma mistura de solventes AcOEt/Hex (9:1).

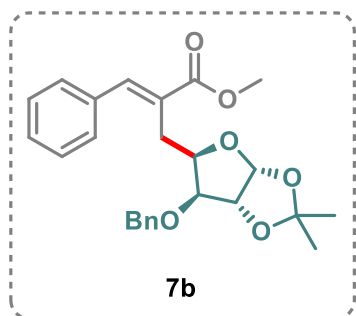
3.9.5.3) Dados espectroscópicos dos produtos obtidos pelo protocolo fotocatalítico a partir de DHP glicosil não clássico



Metil **3-fenil-2-(((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pirano-5-il)metil)acrilato (7a)** foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (10/90%) resultou em um sólido branco com rendimento de 82% (33,00 mg), **EIZ** = 12:1, dr 5:1 (*)

indica o diastereoisômero menor quando não está sobreposto. (**) indica o isômero **Z** quando não está sobreposto. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)*, 7.58 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 0.7 Hz, 2), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 5.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H)*, 5.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H)*, 4.51 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 5.0, 2.4 Hz, 1H)*, 4.21 (dd, *J* = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H)**, 3.97 (dd, *J* = 8.6, 3.3 Hz, 1H)**, 3.91 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)*, 3.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H)**, 3.68 – 3.57 (m, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 13.9, 3.6, 1.0 Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m,

1H), 2.55 (ddd, $J = 14.4, 8.4, 1.2$ Hz, 1H)**, 1.56 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)*, 1.38 (s, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.31 (s, 3H)*, 1.30 (s, 3H)*, 1.25 (s, 3H)*. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ 168.7*, 168.6, 142.2, 142.1*, 135.7*, 135.5, 129.9, 129.7, 128.84*, 128.81*, 128.5, 128.4*, 128.3*, 128.34, 128.2*, 110.8, 109.1*, 109.0, 108.6*, 97.0, 96.7*, 76.0, 74.5, 74.4, 73.1*, 71.8, 71.2*, 70.6*, 66.1*, 61.6*, 52.0, 51.7*, 30.6, 29.8*, 28.4*, 28.1, 28.0, 26.2, 26.0, 25.8*, 25.1*, 24.6*. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1913, encontrado 405.1885.



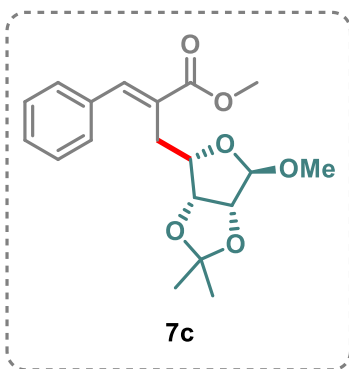
Metil

2-(((3aR,5R,6S,6aR)-6-(benziloxi)-2,2-

dimetiltetraidrofurano[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metil)-3-

fenilacrilato (7b) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (10/90%) resultou em um sólido branco com rendimento de 50% (21,36 mg), **EIZ** = 10:1, dr >20:1. (**

indica o isômero **Z** quando não está sobreposto. **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.80 (s, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 8H), 6.75 (s, 1H)**, 5.92 (dd, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1H)**, 5.83 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H)**, 4.59 (dd, $J = 4.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.25 (td, $J = 6.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H)**, 3.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H)**, 3.82 (dd, $J = 3.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)**, 3.18 – 2.97 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 2H)**, 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)**, 1.35 (s, 3H)**, 1.32 (s, 3H) ppm. **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ 168.5, 141.8, 137.5, 135.3, 129.6, 129.0, 128.7, 128.7, 128.5, 127.9, 127.8, 113.2, 105.4, 85.8, 85.5, 83.0, 71.6, 52.2, 32.0, 27.2, 26.7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.1964, encontrado 425.1940.



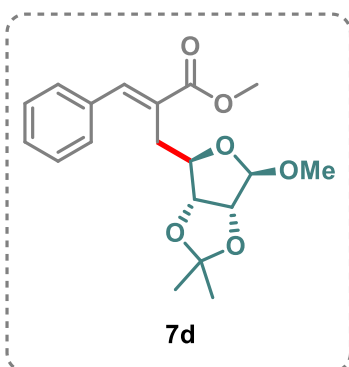
Metil

2-(((3aR,4S,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-

dimetiltetraidrofurano[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-3-

fenilacrilato (7c) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (10/90%) resultou em um óleo transparente com rendimento de 95% (33,00 mg), **EIZ** = 12:1, dr >20:1 (*) indica

o diastereoisômero menor quando não está sobreposto. (**) indica o isômero **Z** quando não está sobreposto. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.74 (s, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 5H), 6.69 (s, 1H)**, 4.91 (s, 1H)**, 6.69 (s, 1H)*, 4.83 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)**, 3.32 (s, 3H)**, 3.13 (s, 3H), 2.99 – 2.82 (m, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 2H)**, 1.41 (s, 3H)**, 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)**, 1.17 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 168.6, 141.7, 136.5**, 135.2, 129.6, 128.9, 128.8**, 128.8, 128.2**, 128.1**, 112.5**, 112.2, 110.1**, 109.9, 85.8, 85.6, 85.2**, 83.7**, 83.4, 55.4**, 54.9, 52.3, 51.8**, 40.8**, 32.5, 26.5, 25.01**, 25.0. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₉H₂₅O₆ [M+H]⁺ 349.1651, encontrado 349.1642.



Metil

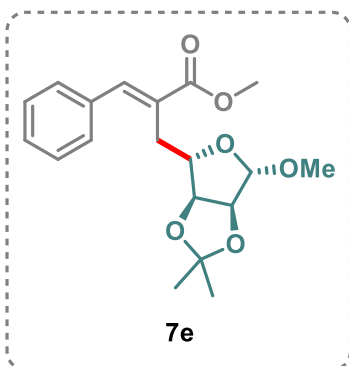
2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-

dimetiltetraidrofurano[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-3-

fenilacrilato (7d) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (10/90%) resultou em um óleo transparente com rendimento de 58% (20,11 mg), **EIZ** = 12:1, dr 5:1 (*) indica o

diastereoisômero menor quando não está sobreposto. (**) indica o isômero **Z** quando não está sobreposto. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.61 (s, 1H)*, 7.74 (s, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 6.69 (s, 1H)**, 4.91 (s, 1H)**, 4.83 (s, 1H), 4.59 (s, 1H)*, 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.37 – 4.35 (m, 2H)*, 4.33 (q, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.99 – 2.80 (m, 2H), 2.78 (s, 3H)*, 1.41 (s, 3H)*, 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)*, 1.17 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 168.6, 162.3*, 141.7*, 141.1, 136.5*, 135.2, 129.6, 128.9,

128.8, 128.8, 128.2*, 128.1*, 123.2*, 112.2*, 110.12, 109.9, 85.8, 85.6, 85.2*, 83.7*, 83.4, 61.5, 55.4*, 54.9, 52.3, 51.9*, 40.8*, 32.5, 26.5, 25.1*, 25.0, 14.4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₉H₂₅O₆ [M+H]⁺ 349.1651, encontrado 349.1636.



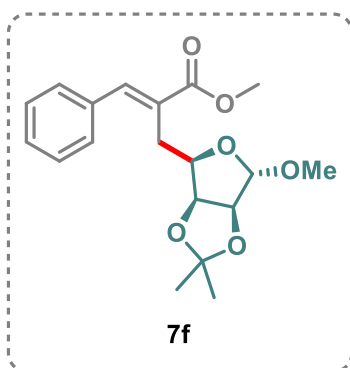
Metil

2-(((3aS,4S,6S,6aS)-6-metoxi-2,2-

dimetiltetraidrofurano[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-3-

fenilacrilato (7e) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (10/90%) resultou em um óleo amarelo pálido com rendimento de 63% (21,95 mg), **E/Z** = 12:1, dr 5:1 (*) indica o diastereoisômero menor quando não está sobreposto. (**)

indica o isômero **Z** quando não está sobreposto. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.61 (s, 1H)*, 7.74 (s, 1H), 7.40 – 7.15 (m, 5H), 6.69 (s, 1H)**, 4.91 (s, 1H)**, 4.83 (s, 1H), 4.59 (s, 1H)*, 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)*, 3.32 (s, 3H)*, 3.13 (s, 3H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.78 (s, 3H)*, 2.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H)*, 1.41 (s, 3H)*, 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)*, 1.17 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 168.6, 166.0*, 162.3*, 141.7, 141.0*, 136.5*, 135.3, 129.6, 128.9, 128.9, 128.8, 128.3*, 128.2*, 128.1*, 123.2*, 112.5*, 112.2, 110.1*, 109.9, 85.8, 85.6, 85.3*, 83.8*, 83.4, 61.5, 55.4*, 54.9, 52.3, 51.8*, 40.8, 32.5, 26.5, 25.1*, 25.0, 14.4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C₁₉H₂₅O₆ [M+H]⁺ 349.1651, encontrado 349.1633.



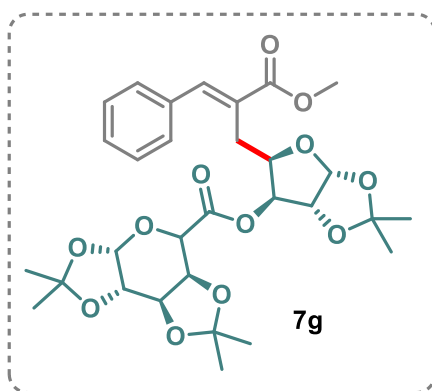
Metil

2-(((3aS,4R,6S,6aS)-6-metoxi-2,2-

dimetiltetraidrofurano[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-3-

fenilacrilato (7f) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (10/90%) resultou em um óleo transparente com rendimento de 60% (21,00 mg), **E/Z** = 9:1, dr 4:1 (*) indica o diastereoisômero menor quando não está sobreposto. (**)

indica o isômero **Z** quando não está sobreposto. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.61 (s, 1H)*, 7.74 (s, 1H), 7.43 – 7.13 (m, 5H), 6.69 (s, 1H)**, 4.90 (s, 1H)**, 4.82 (s, 1H), 4.58 (s, 1H)*, 4.52 – 4.47 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.34 (dt, *J* = 19.7, 7.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)**, 3.58 (s, 3H)*, 3.31 (s, 3H)*, 3.13 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 13.9, 9.1 Hz, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 2.79 (s, 3H)*, 2.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H)*, 1.41 (s, 3H)**, 1.39 (s, 3H)*, 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)*, 1.25 (s, 3H)**, 1.17 (s, 3H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, E isomer)** δ 168.6, 165.9*, 162.2*, 141.7, 141.1*, 136.5*, 135.3, 129.6, 128.9, 128.8, 128.8, 128.5*, 128.2*, 128.2*, 128.1*, 127.7*, 112.2, 110.1*, 109.9, 85.8, 85.6, 85.2*, 83.7*, 83.4, 75.9*, 61.5, 55.4*, 54.9, 52.3, 52.1*, 51.8*, 40.8*, 32.5, 27.8, 26.5, 25.1*, 25.0, 24.9*, 14.3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C₁₉H₂₅O₆ [M+H]⁺ 349.1651, encontrado 349.1634.

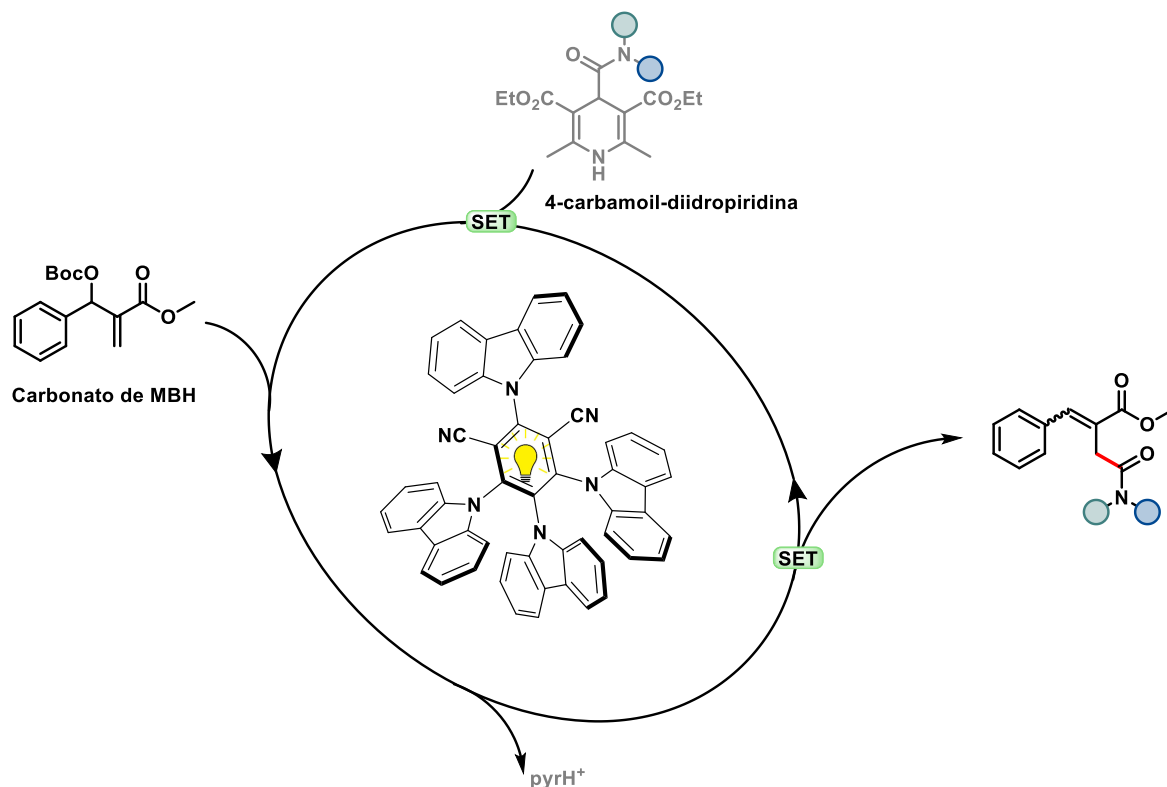


(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2-(metoxicarbonil)-3-fenilalil)-2,2-dimetiltetraidrofurano[2,3-d][1,3]dioxol-6-il (3aS,5R,5aS,8aR,8bS)-2,2,7,7-tetrametiltetraidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pirano-5-carboxilato (7g) foi sintetizado de acordo com o procedimento geral sob condições otimizadas. A purificação por cromatografia em coluna de sílica flash com AcOEt em hexano (20/80%) resultou em um óleo amarelo pálido

com rendimento de 43% (25,58 mg), **E/Z** = 3:1, dr 4:1 (*) indica o diastereoisômero menor quando não está sobreposto. (**) indica o isômero **Z** quando não está sobreposto. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)*, 7.41 – 7.15 (m, 9H), 6.78 (s, 1H)**, 5.84 (dd, *J* = 15.2, 3.7 Hz, 1H)*, 5.79 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 11.3, 6.5 Hz, 2H), 5.23 – 5.17 (m, 1H)**, 5.11 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 3H), 4.48 – 4.39 (m, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 4H), 3.79 – 3.72 (m, 4H), 3.56 (s, 3H)*, 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 1H)*, 2.75 – 2.65 (m, 1H)**, 1.48 – 1.39 (m, 3H), 1.40 – 1.30 (m, 6H)*, 1.29 – 1.17 (m, 12H) ppm. **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 168.5, 167.1, 142.0, 137.9, 135.3, 129.5, 128.8*, 128.7, 128.5*, 128.4, 128.2*, 128.1, 128.0*, 113.0, 110.3, 109.2, 106.2*, 105.9, 104.5*, 96.5, 84.7, 84.5, 84.4*, 84.3*, 79.9, 79.9, 72.3, 70.8, 70.2, 68.6,

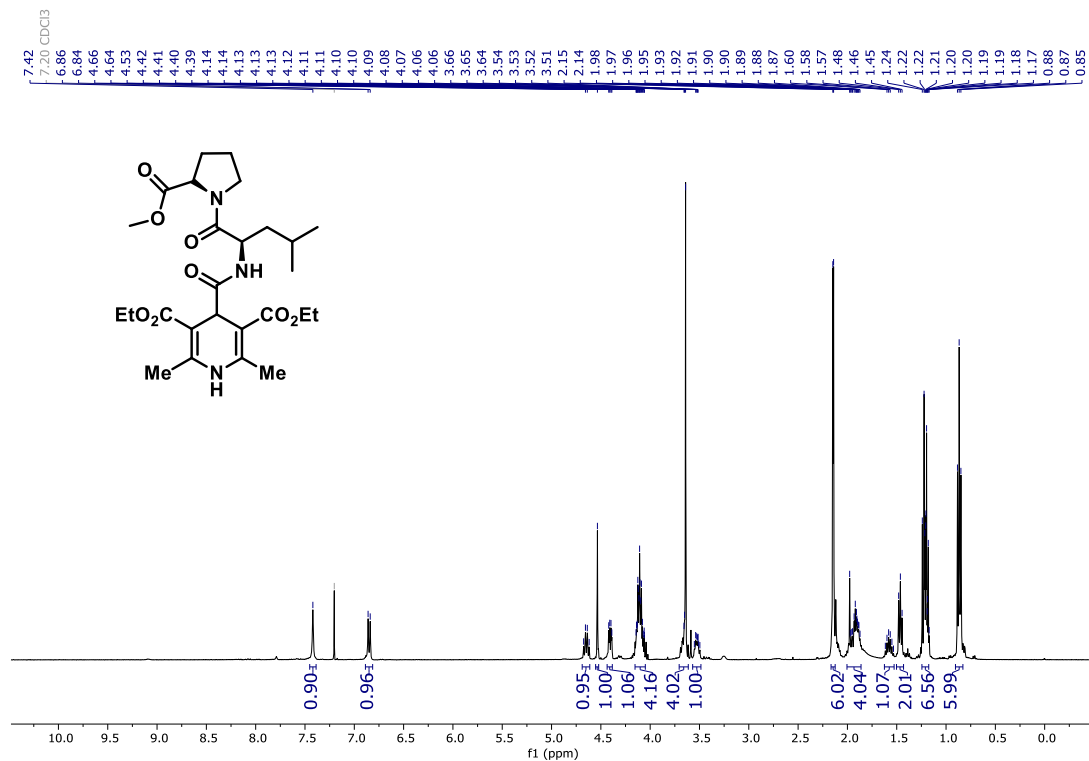
52.2, 51.7*, 39.4*, 32.1, 26.6, 26.0, 26.0, 25.0, 24.9. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $C_{30}H_{39}O_{12}$ $[M+H]^+$ 591.2442, encontrado 591.2412.

4) ANEXO 1 – Projeto 1 – Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

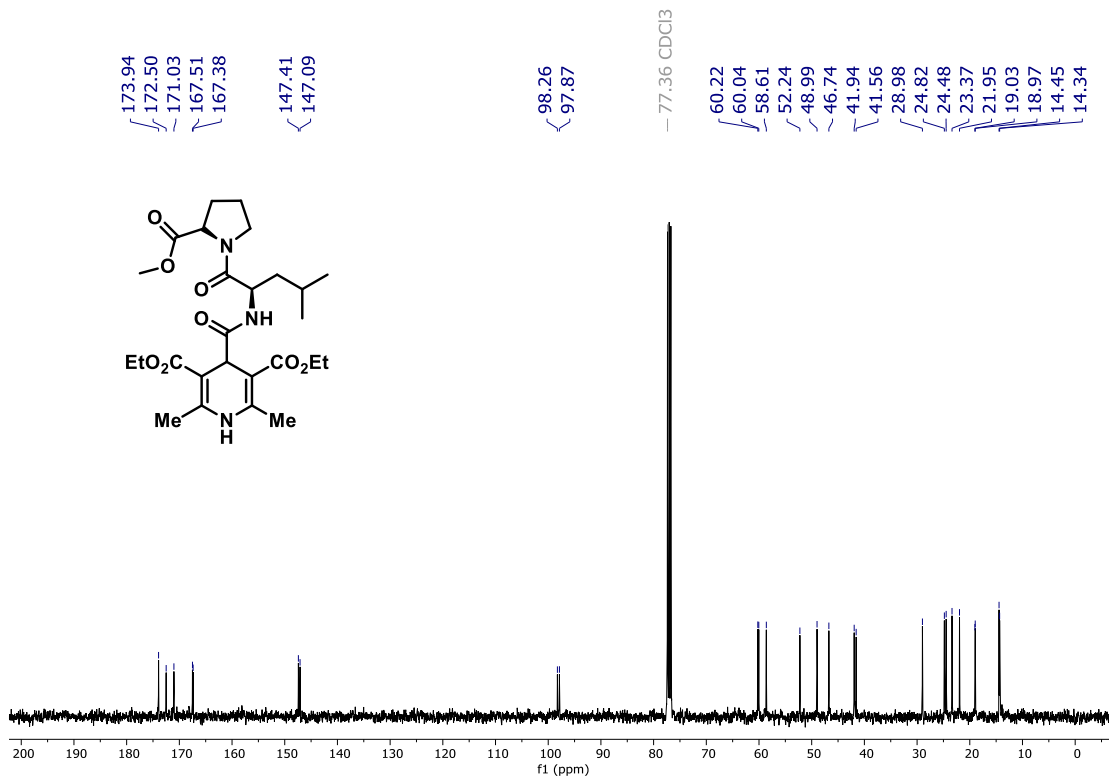


Sumário:

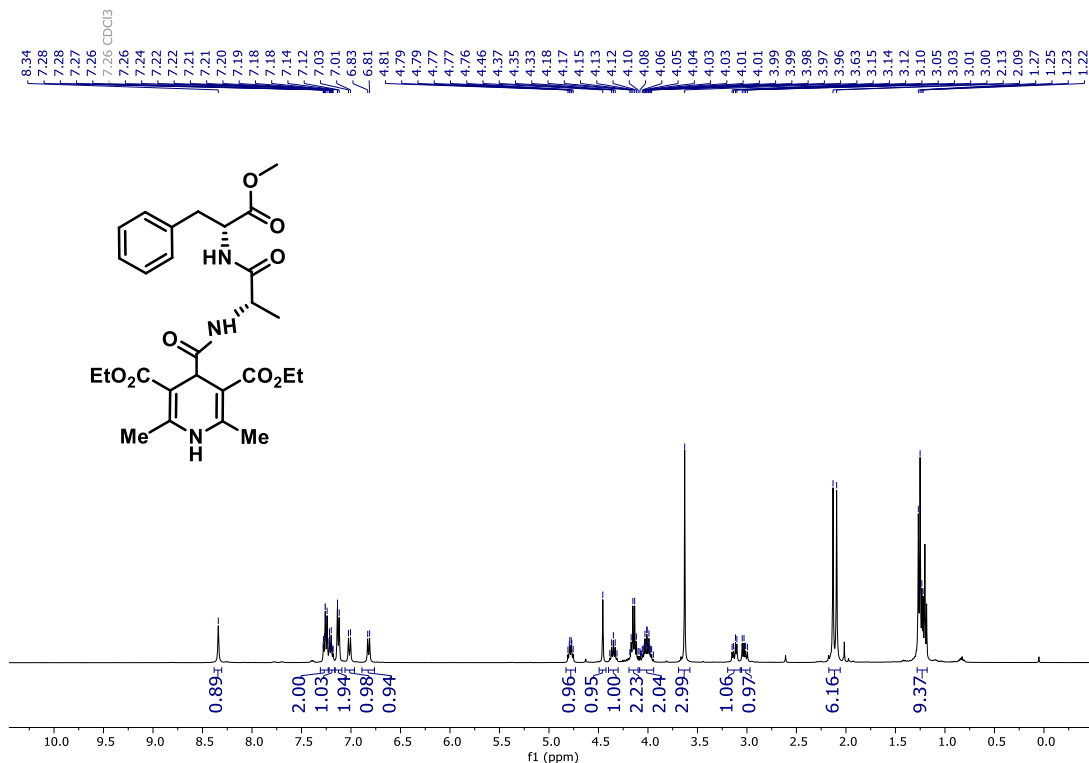
- 1) Espectros de RMN dos materiais de partida – Derivados peptídicos de 1,4-Diidropiridinas – Espectros S1 – S10 – Páginas 281-285.
- 2) Espectros Obtidos Pelo Protocolo Fotocatalítico a Partir de Derivados de MBH – Espectros S11 – S73 – Página 286-317.
- 3) Espectros Obtidos Pelo Protocolo Fotocatalítico a Partir de Derivados de DHP Carbamoil – Espectros S74 – S121 – Páginas 318-341.
- 4) Derivatização do produto de MBH e do fotocatalisador na primeira reação e reutilizado – Espectros S122 – S125 – Páginas 342-343.



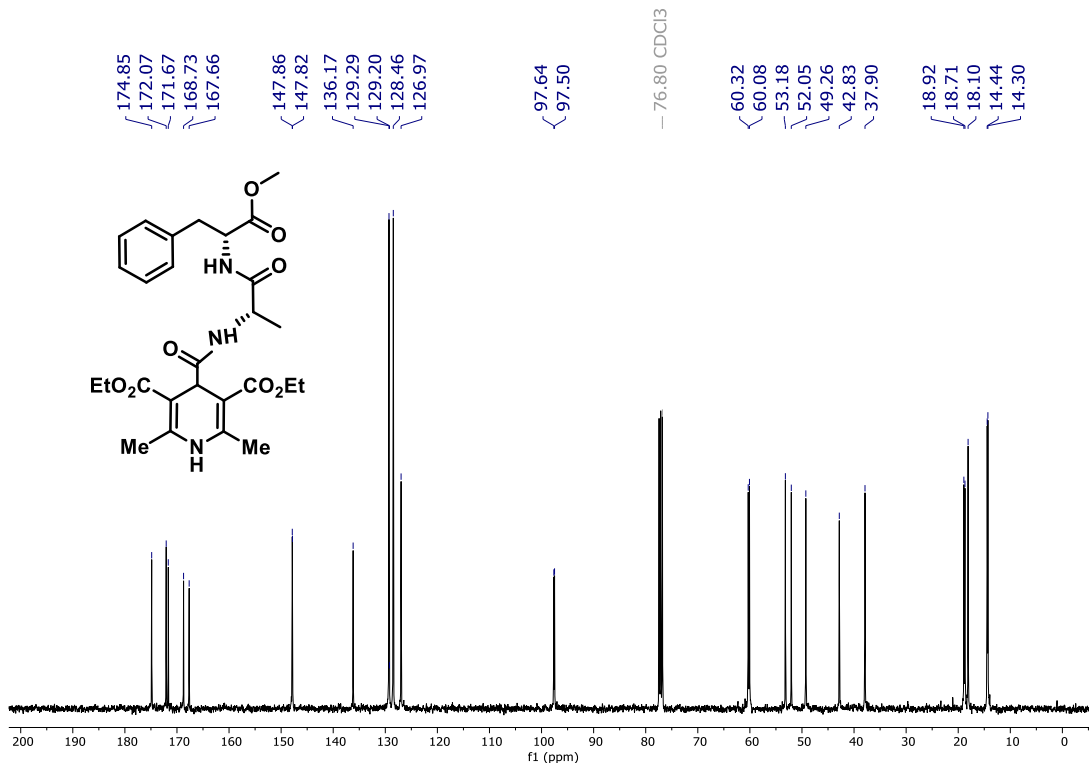
Espectro S1. RMN de ¹H do composto **2c** (CDCl₃, 400 MHz).



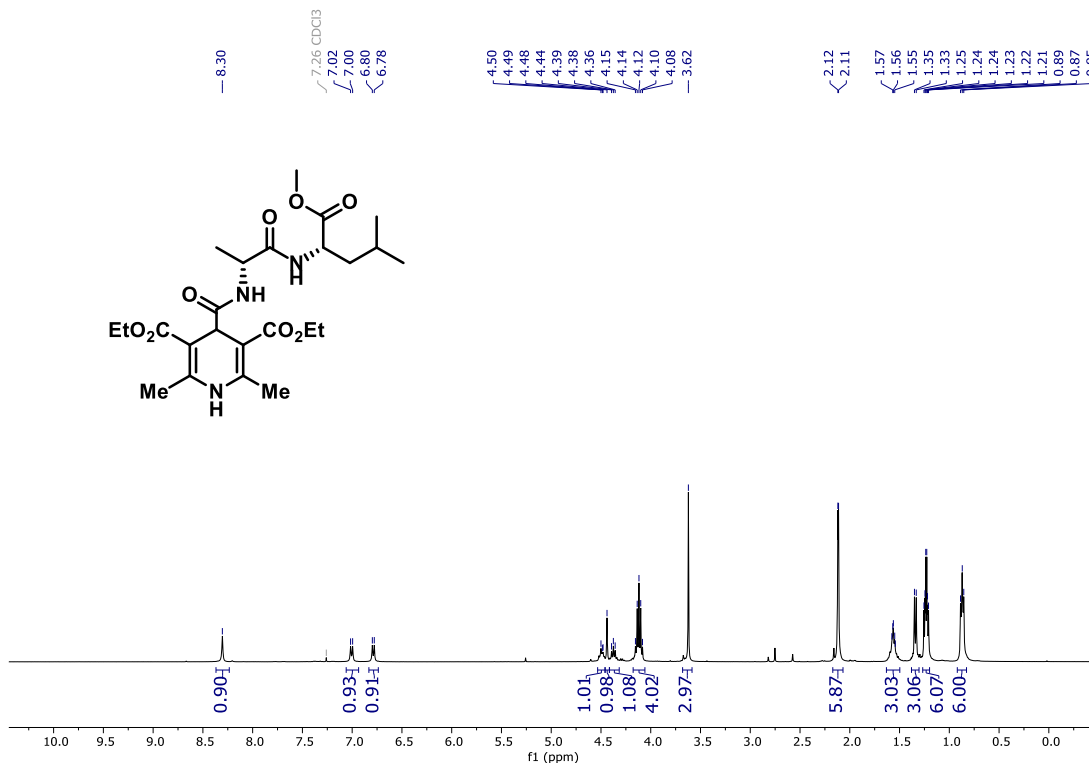
Espectro S2. RMN de ¹³C do composto **2c** (CDCl₃, 101 MHz).



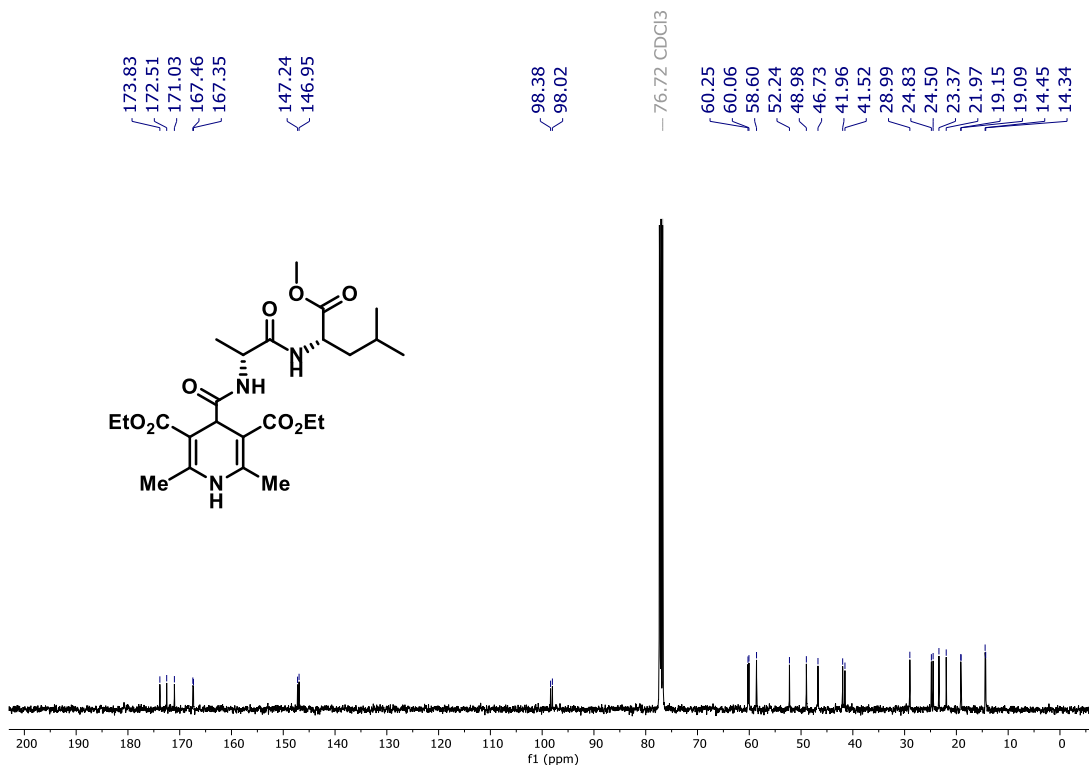
Espectro S3. RMN de ¹H do composto **2d** (CDCl₃, 400 MHz).



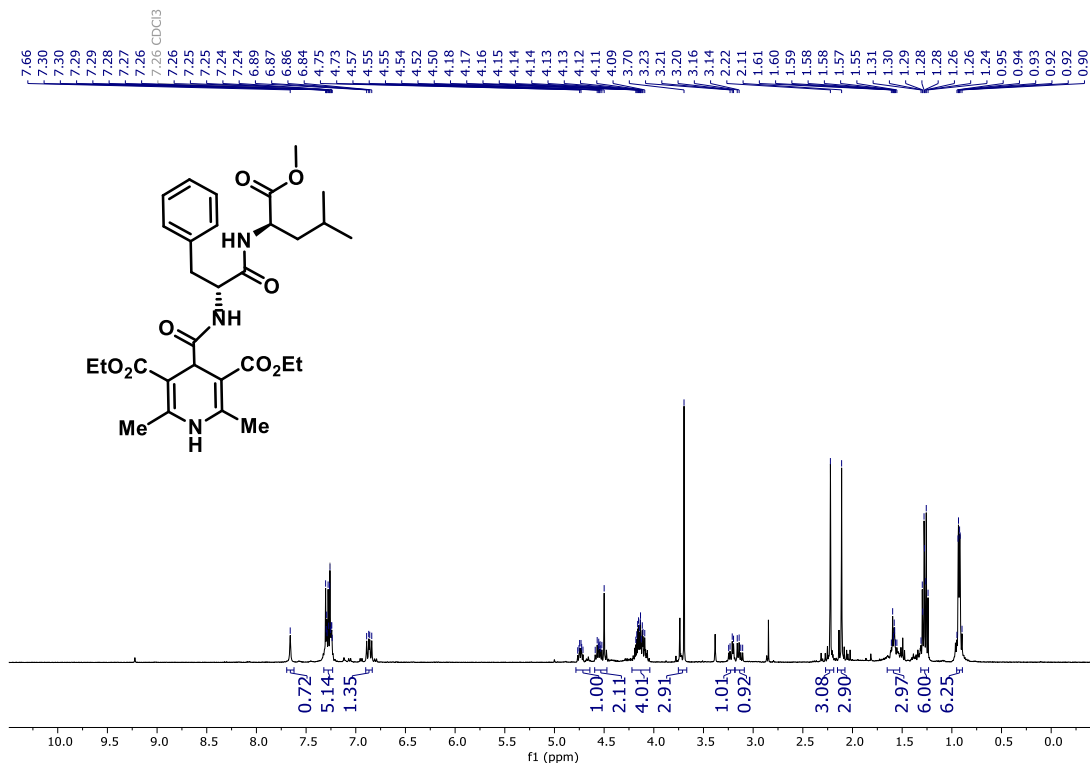
Espectro S4. RMN de ¹³C do composto **2d** (CDCl₃, 101 MHz).



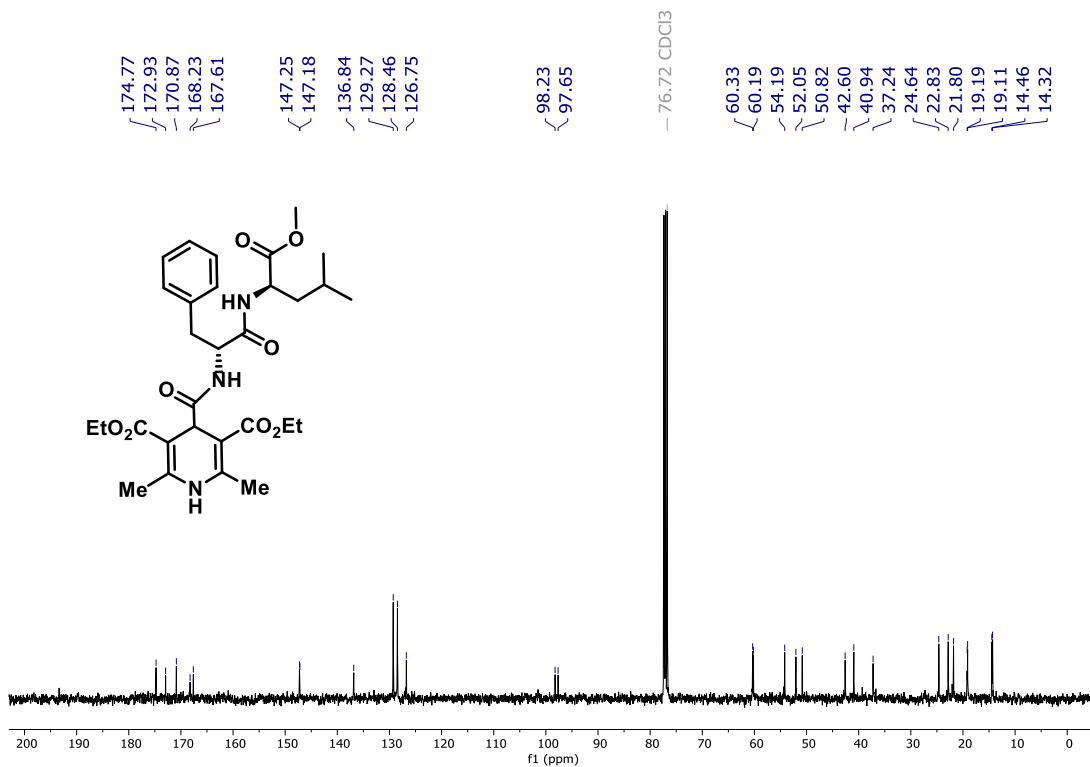
Espectro S5. RMN de ¹H do composto **2e** (CDCl₃, 400 MHz).



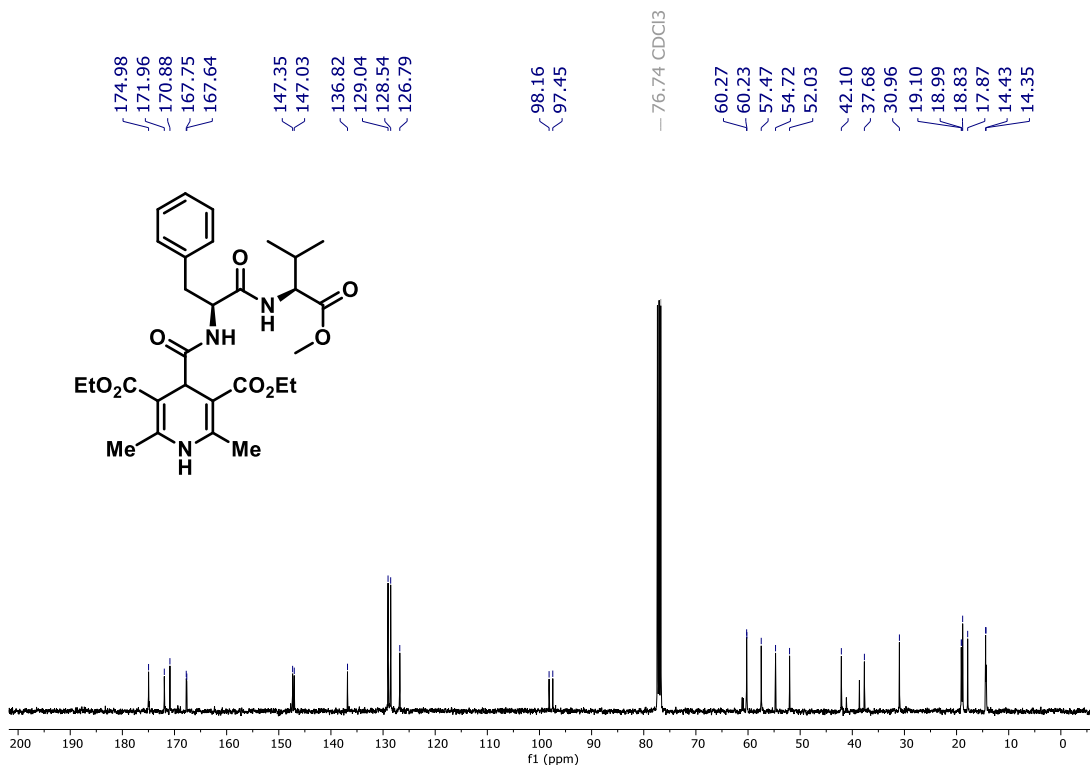
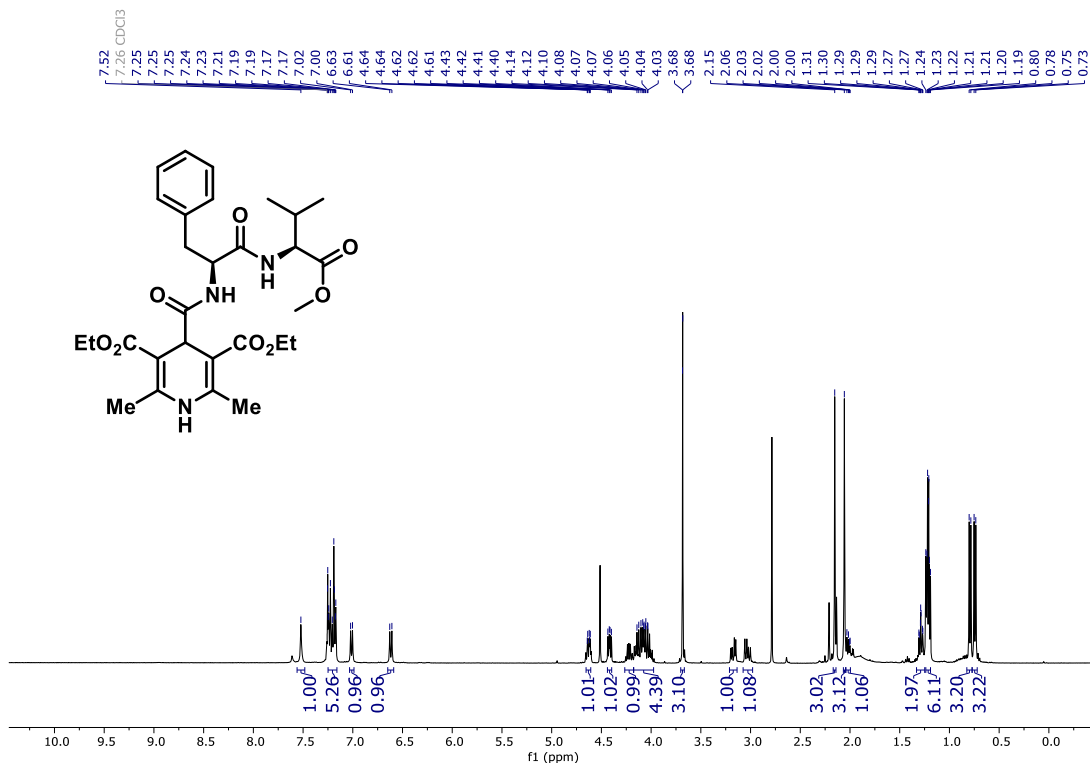
Espectro S6. RMN de ¹³C do composto **2e** (CDCl₃, 101 MHz).

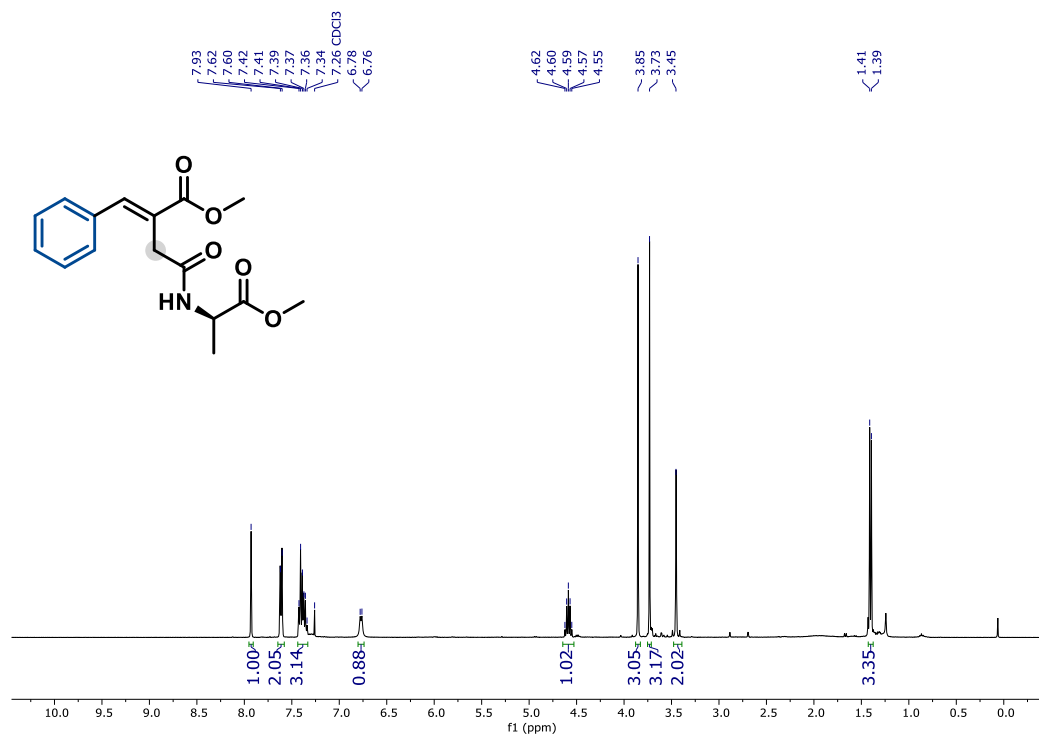


Espectro S7. RMN de ¹H do composto **2f** (CDCl₃, 400 MHz).

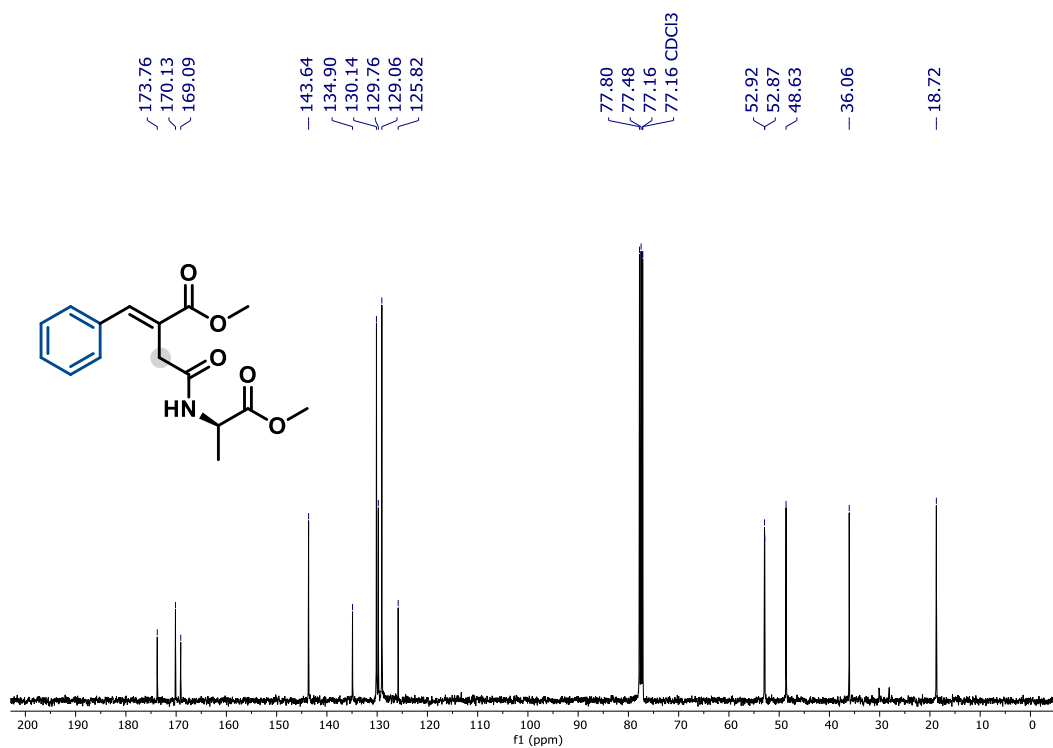


Espectro S8. RMN de ¹³C do composto **2f** (CDCl₃, 101 MHz).

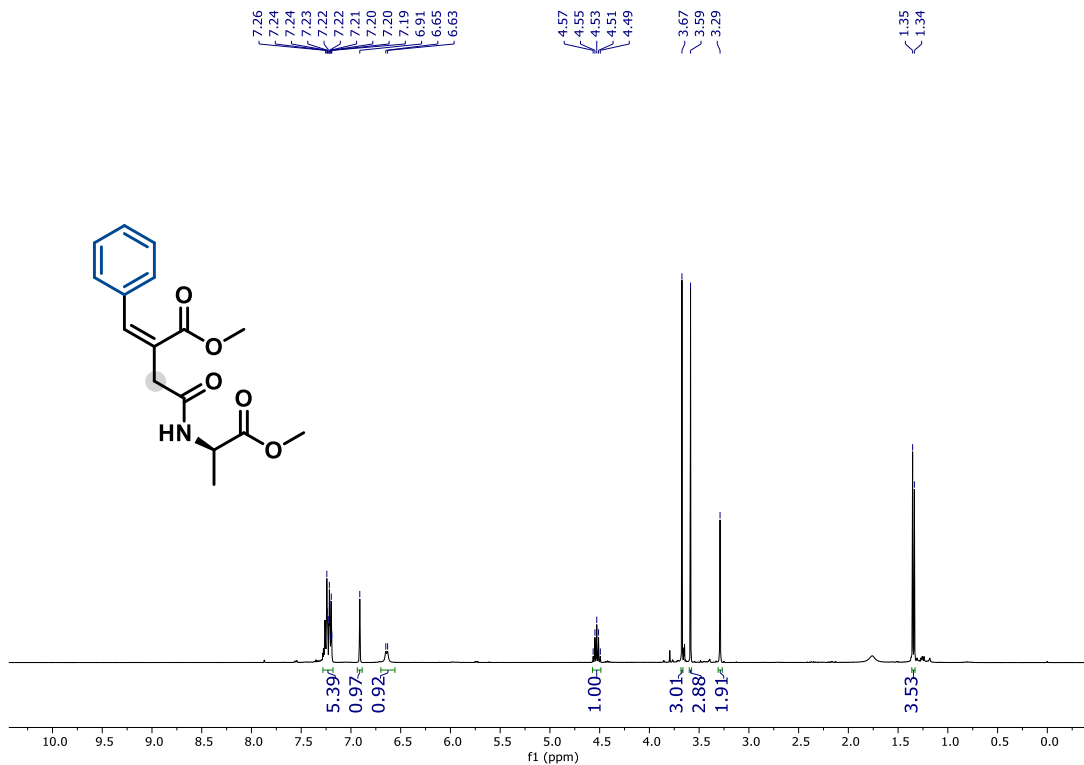




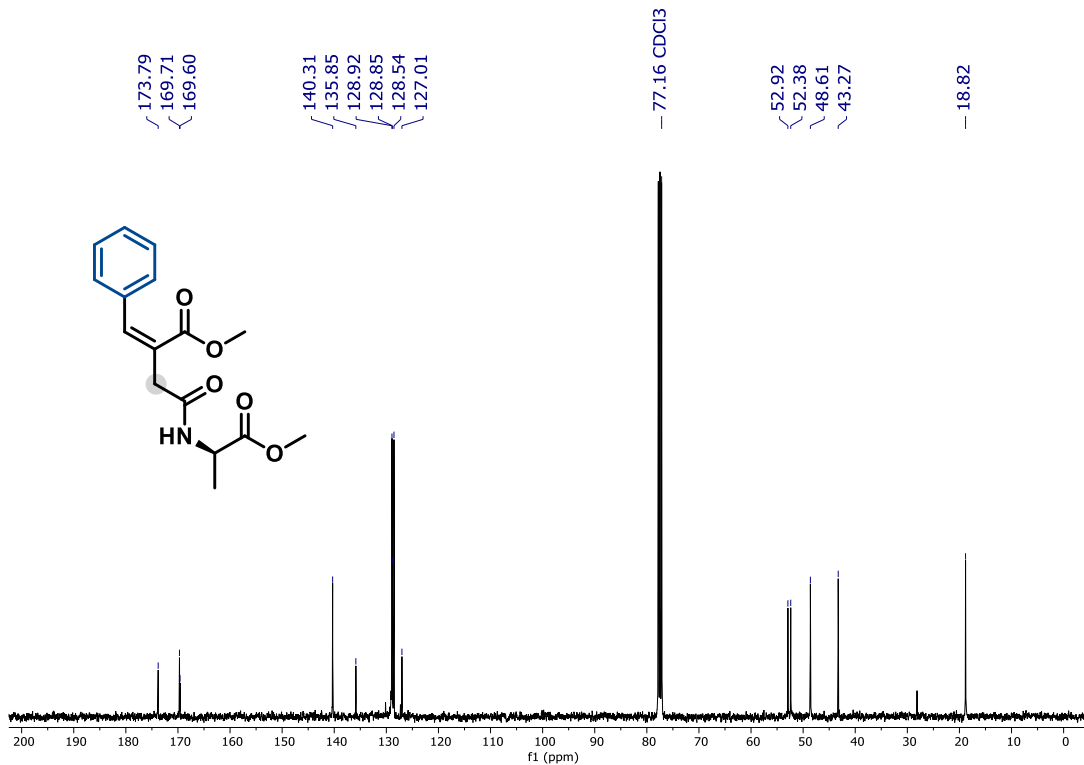
Espectro S11. RMN de ¹H do composto **3a1** (CDCl₃, 400 MHz).



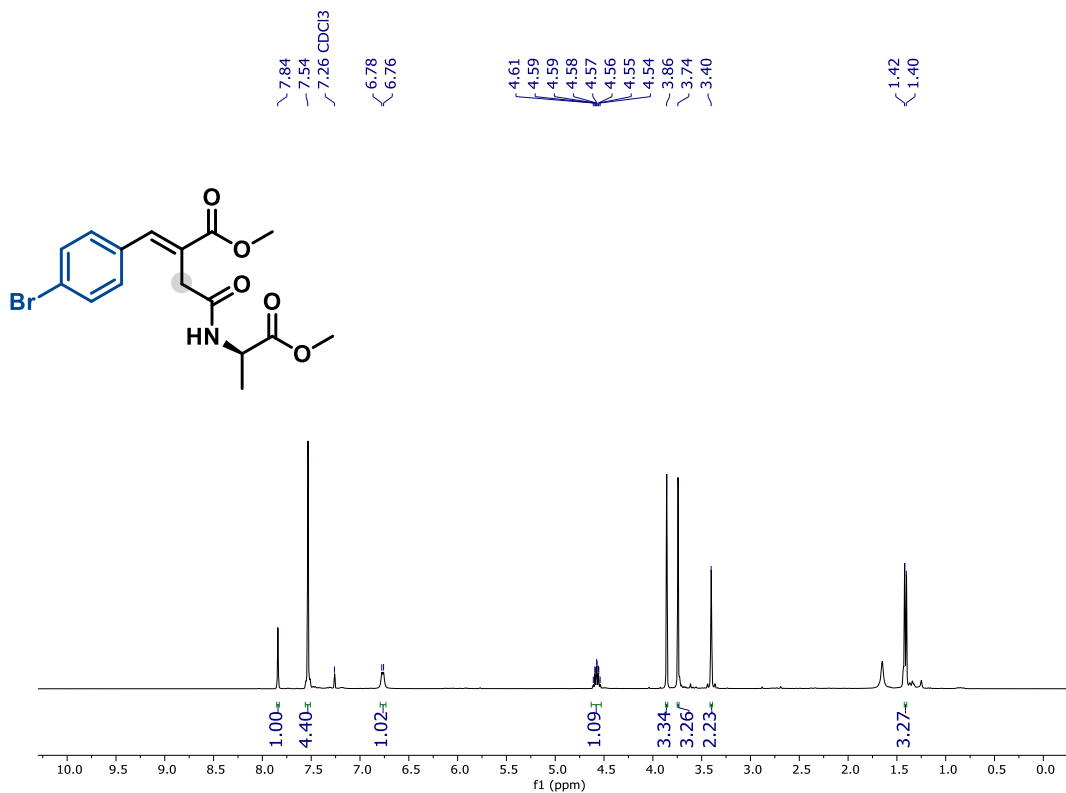
Espectro S12. RMN de ¹³C do composto **3a1** (CDCl₃, 101 MHz).



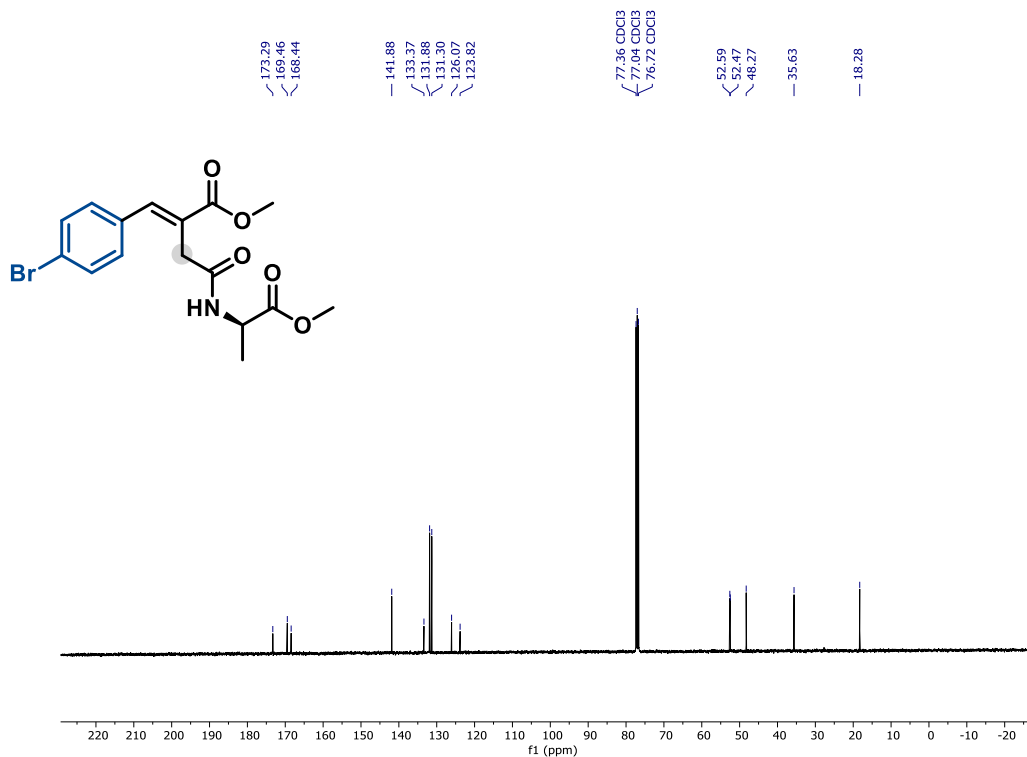
Espectro S13. RMN de ^1H do composto **3a2** (CDCl_3 , 400 MHz).



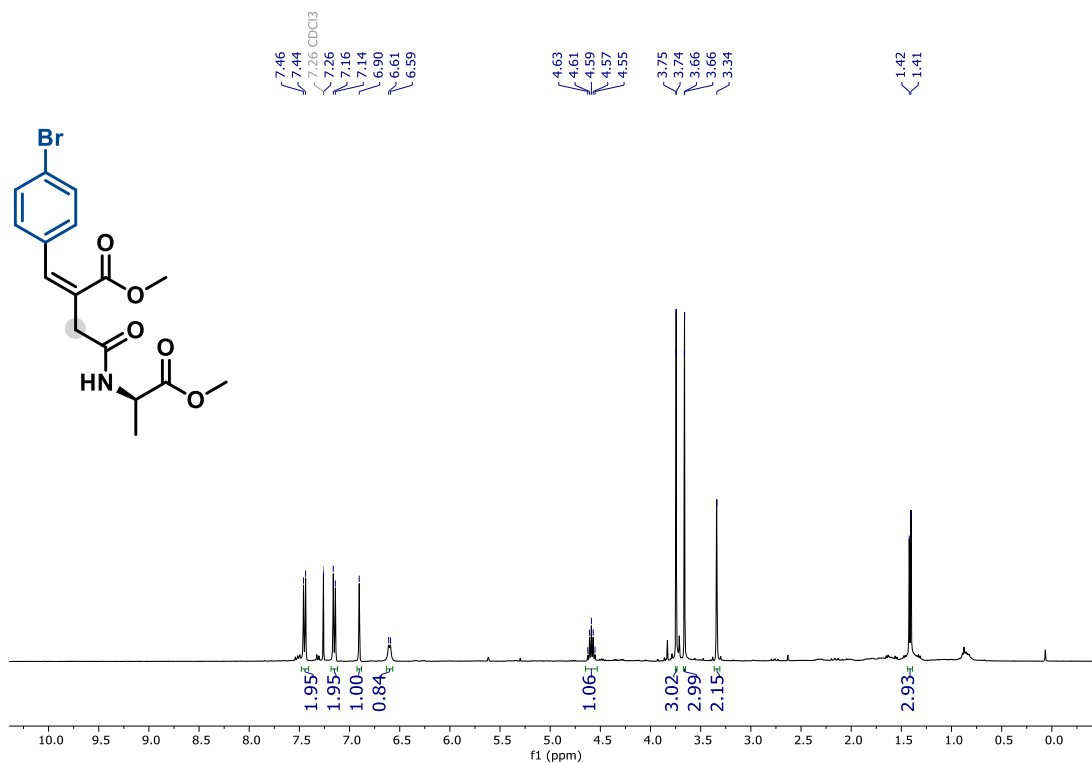
Espectro S14. RMN de ^{13}C do composto **3a2** (CDCl_3 , 101 MHz).



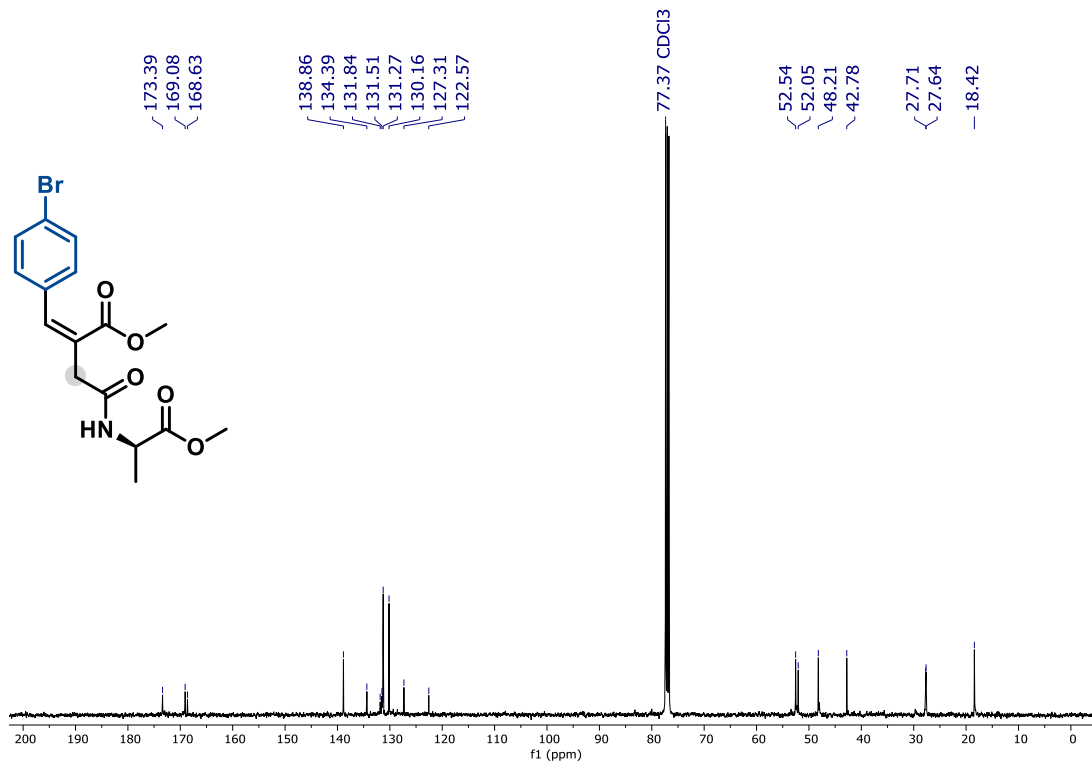
Espectro S15. RMN de ^1H do composto **3b1** (CDCl_3 , 400 MHz).



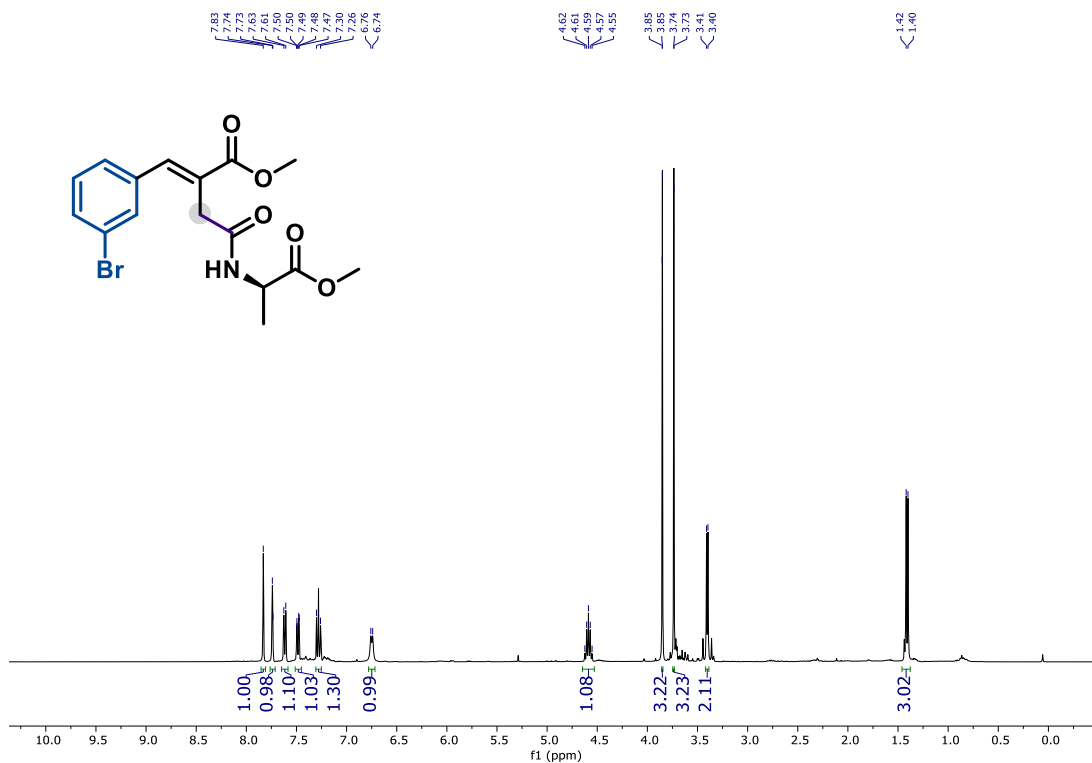
Espectro S16. RMN de ^{13}C do composto **3b1** (CDCl_3 , 101 MHz).



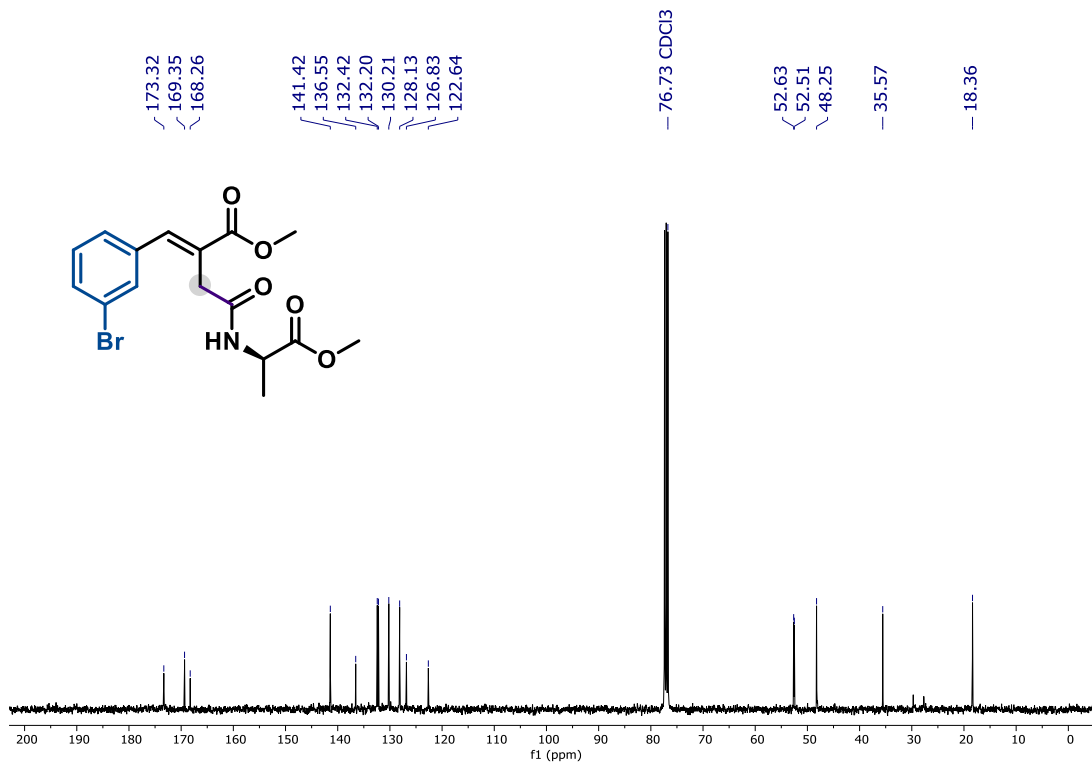
Espectro S17. RMN de ¹H do composto **3b2** (CDCl₃, 400 MHz).



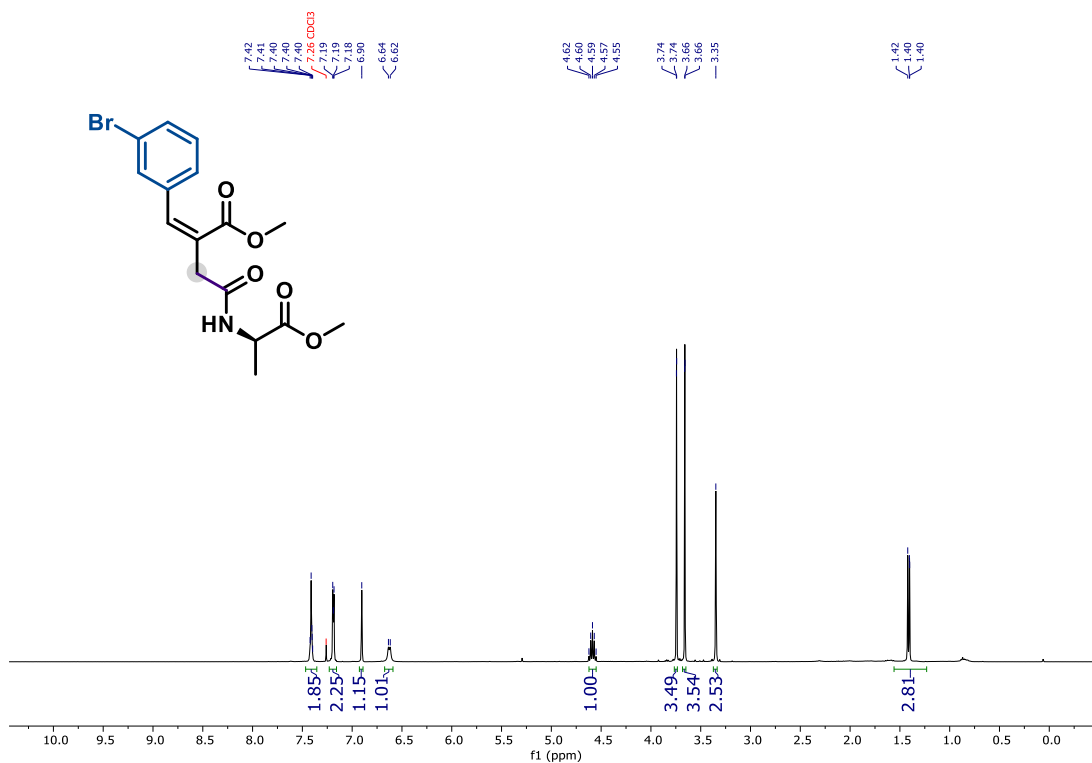
Espectro S18. RMN de ¹³C do composto **3b2** (CDCl₃, 101 MHz).



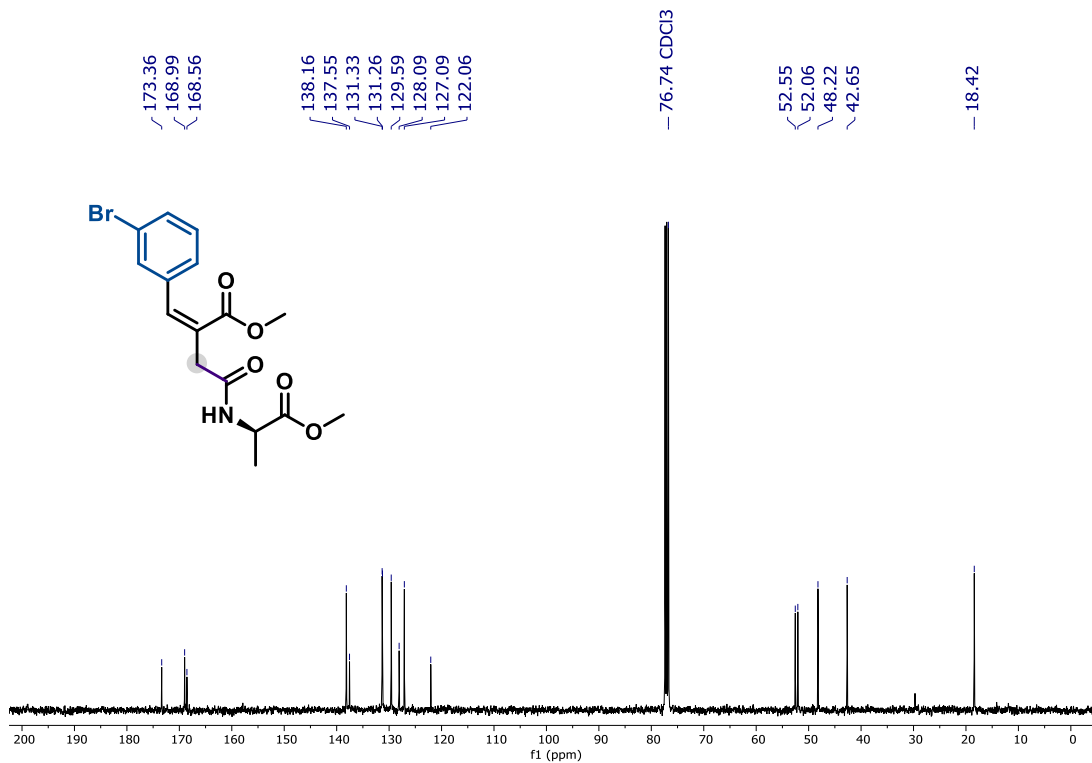
Espectro S19. RMN de ^1H do composto **3c1** (CDCl_3 , 400 MHz).



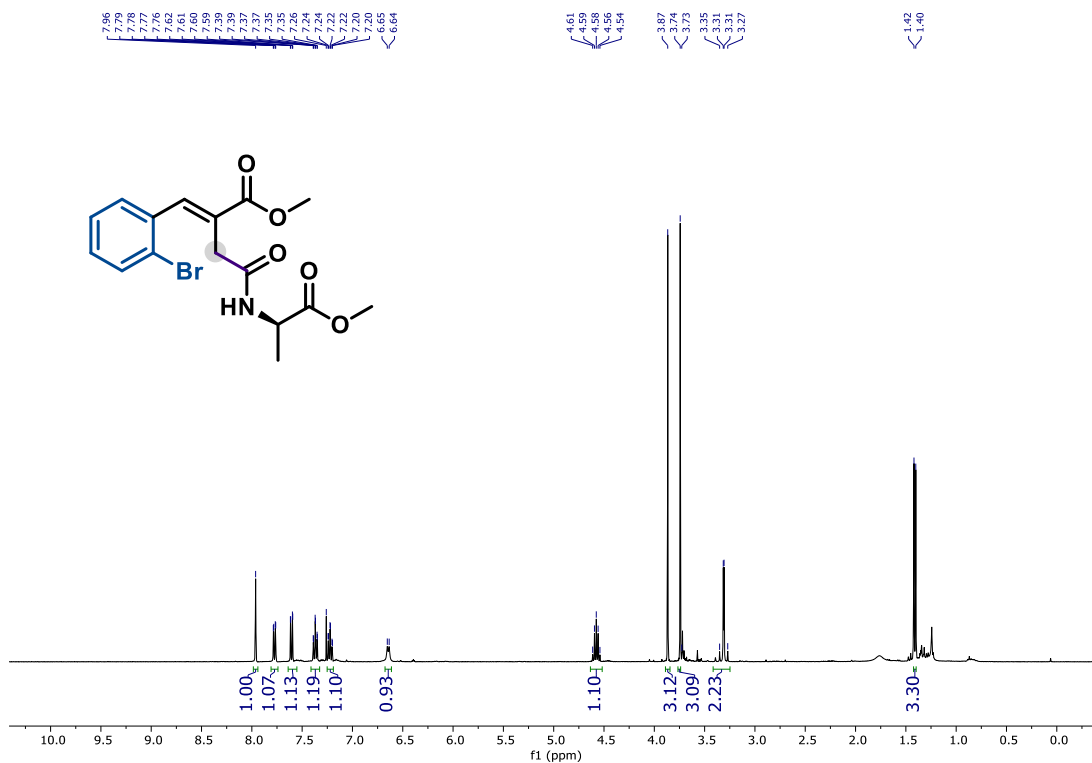
Espectro S20. RMN de ^{13}C do composto **3c1** (CDCl_3 , 101 MHz).



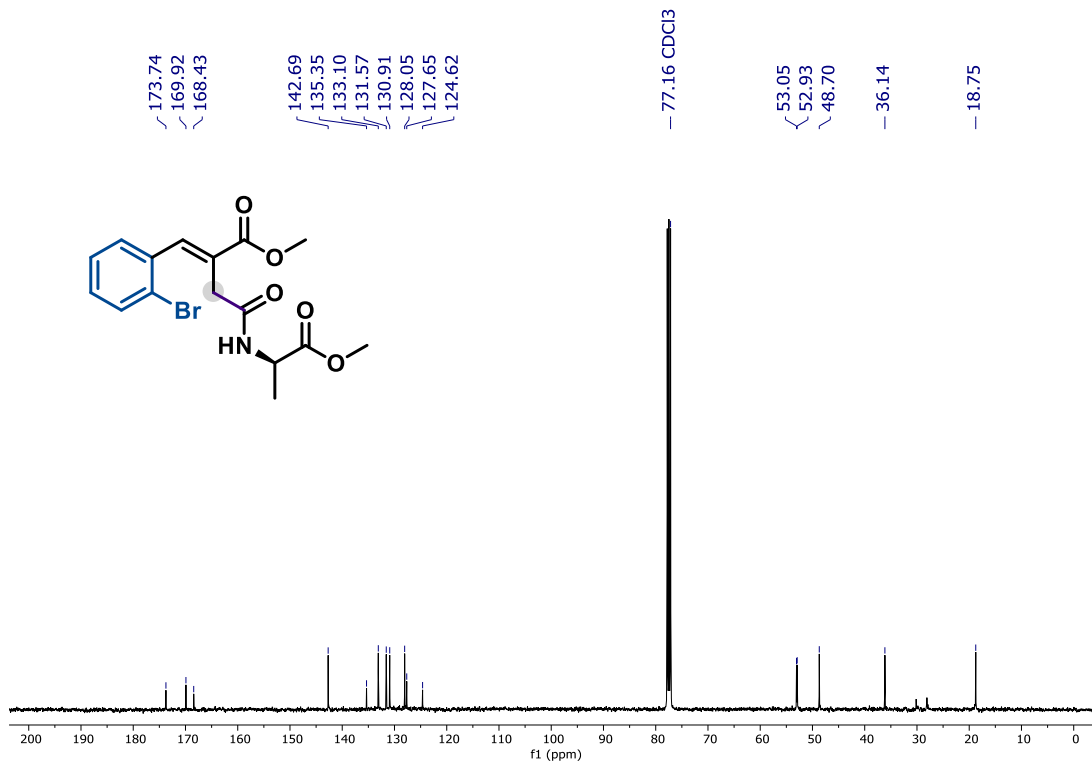
Espectro S21. RMN de ¹H do composto **3c2** (CDCl₃, 400 MHz).



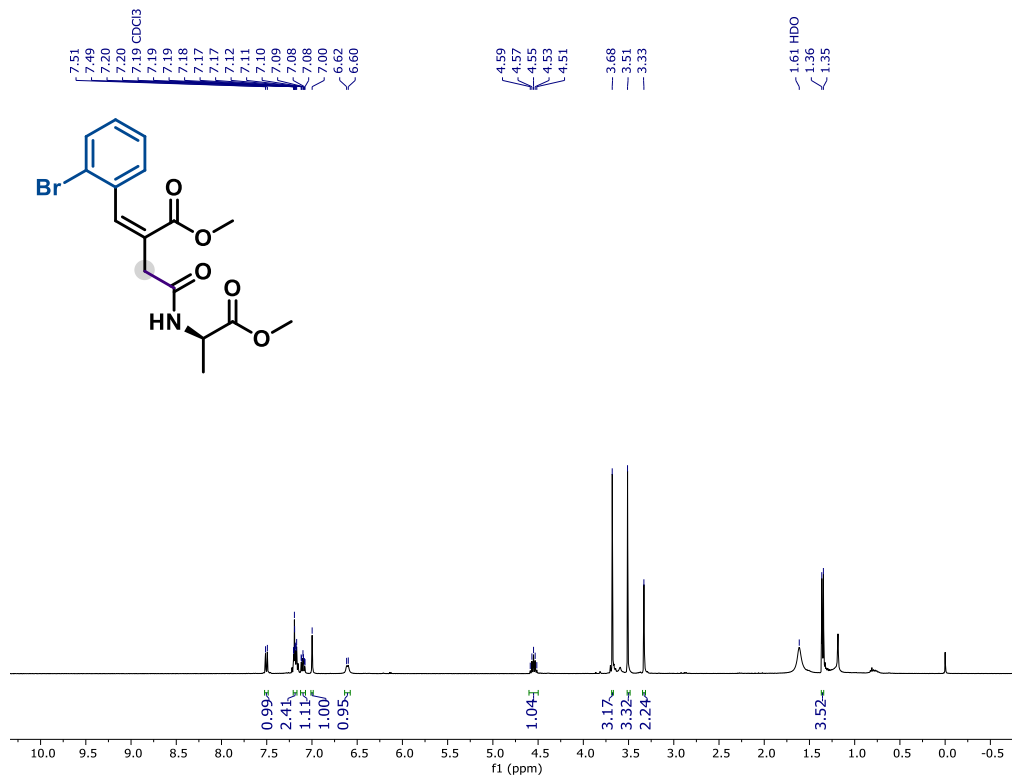
Espectro S22. RMN de ¹³C do composto **3c2** (CDCl₃, 101 MHz).



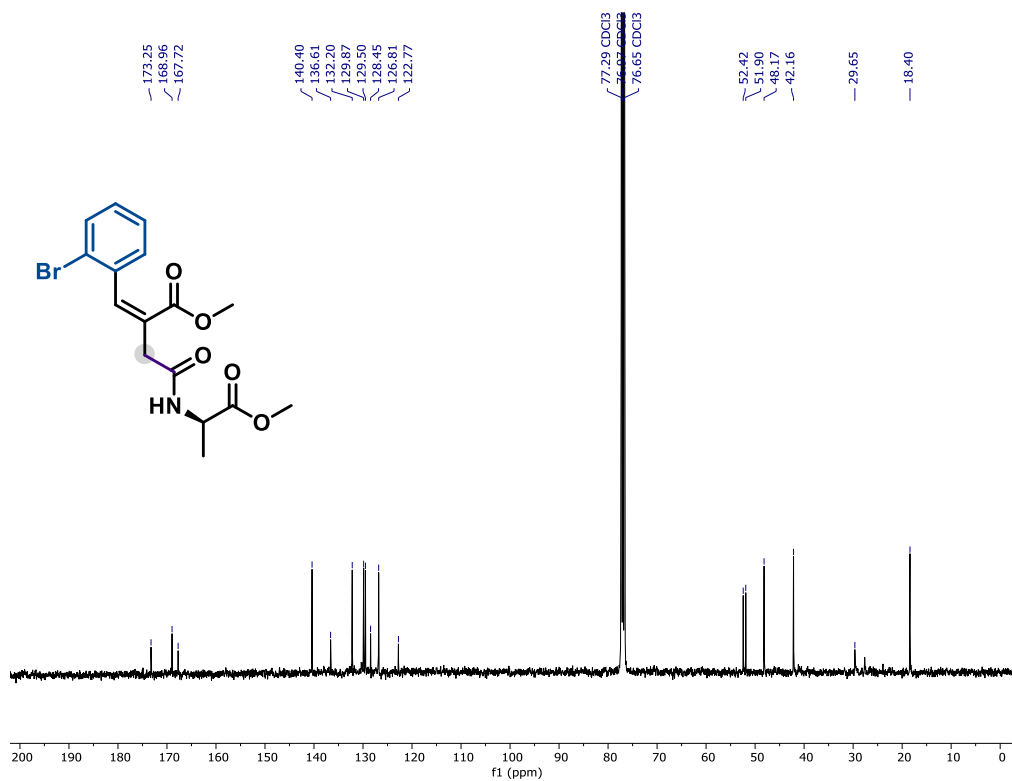
Espectro S23. RMN de ¹H do composto **3d1** (CDCl₃, 400 MHz).



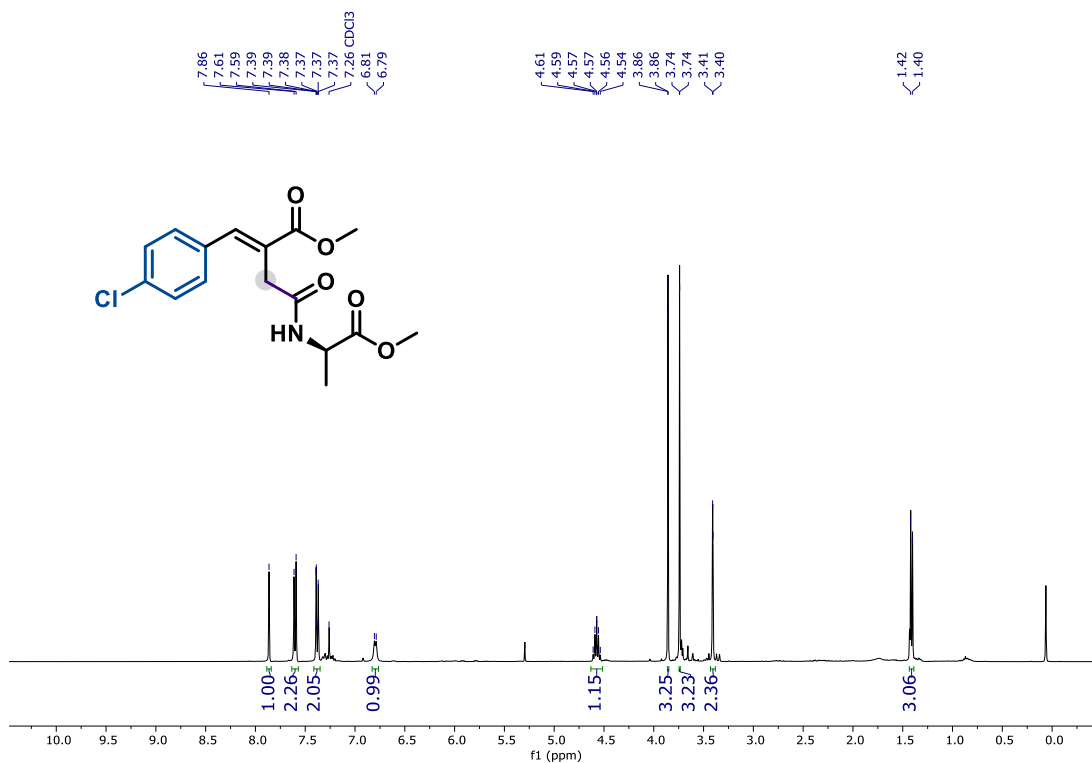
Espectro S24. RMN de ¹³C do composto **3d1** (CDCl₃, 101 MHz).



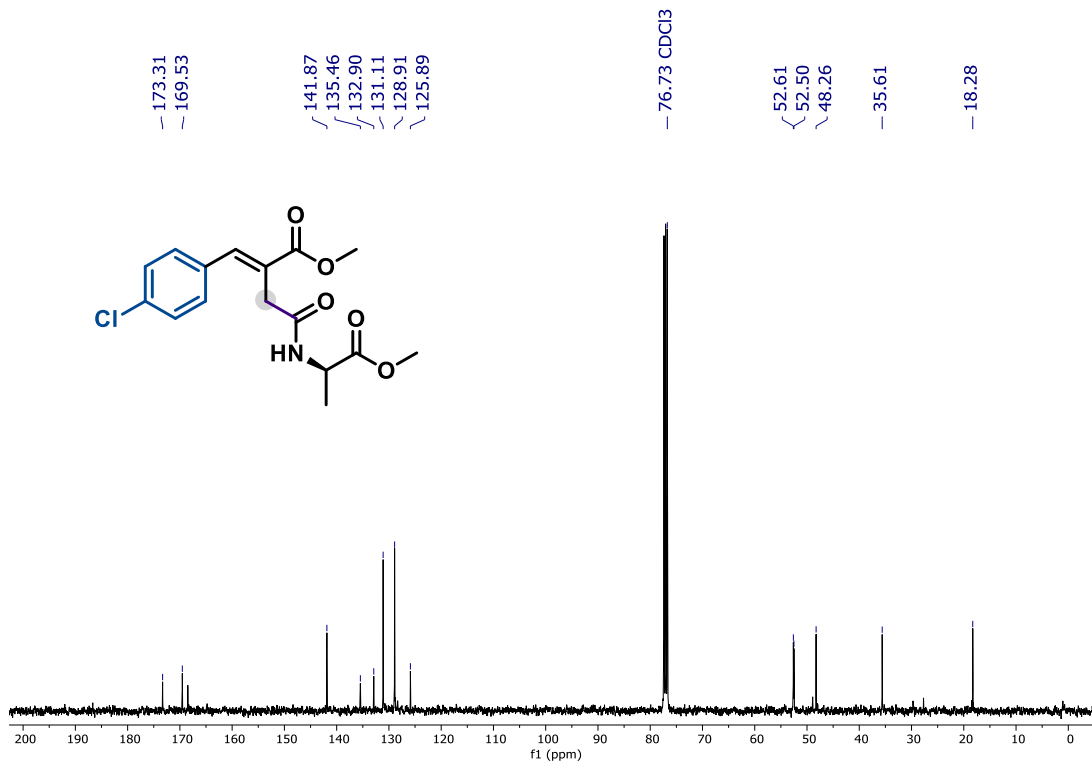
Espectro S25. RMN de ¹H do composto **3d2** (CDCl₃, 400 MHz).



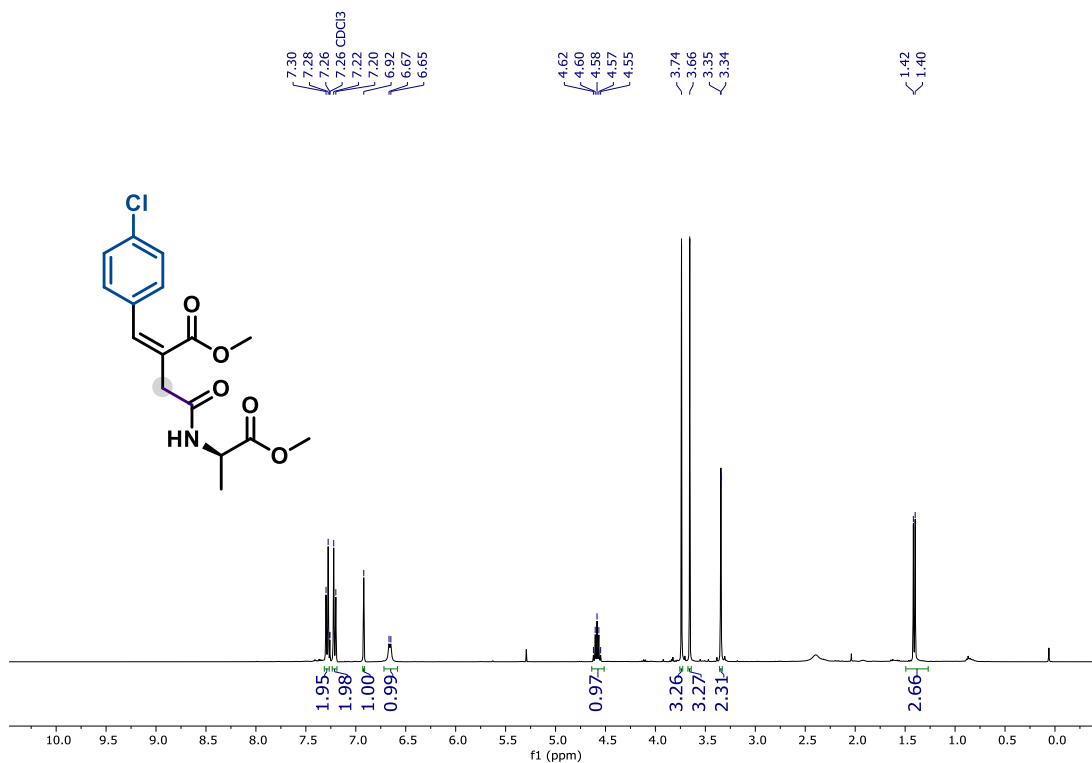
Espectro S26. RMN de ¹³C do composto **3d2** (CDCl₃, 101 MHz).



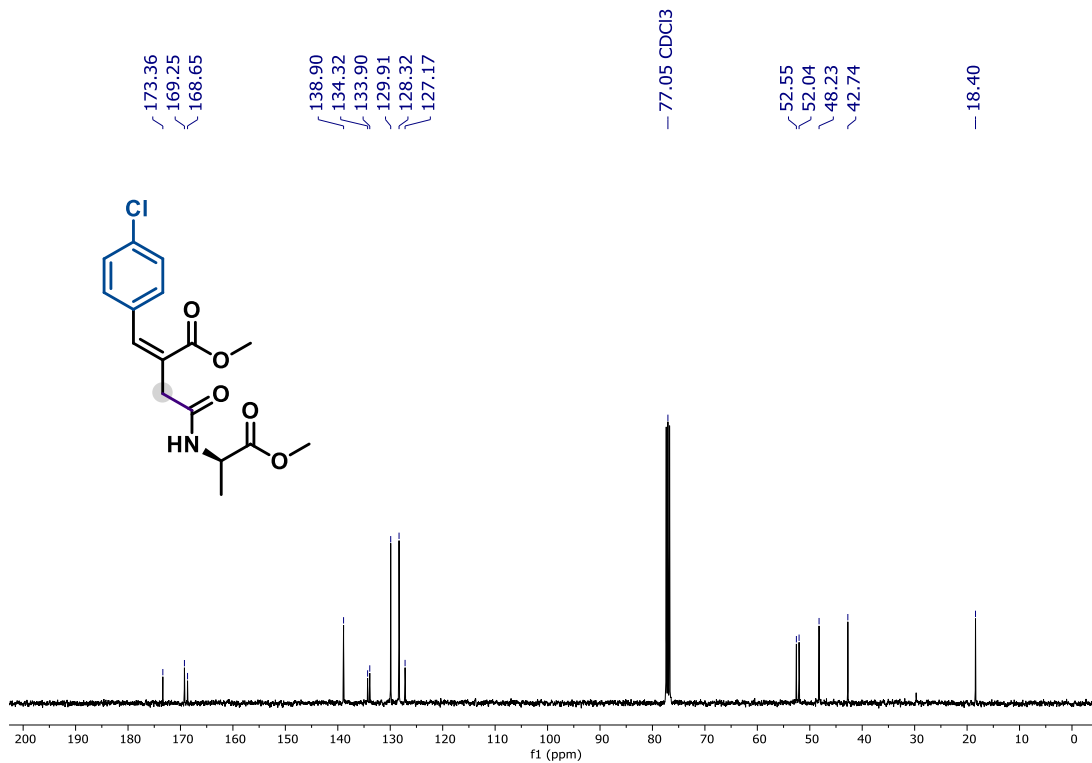
Espectro S27. RMN de ¹H do composto **3e1** (CDCl₃, 400 MHz).



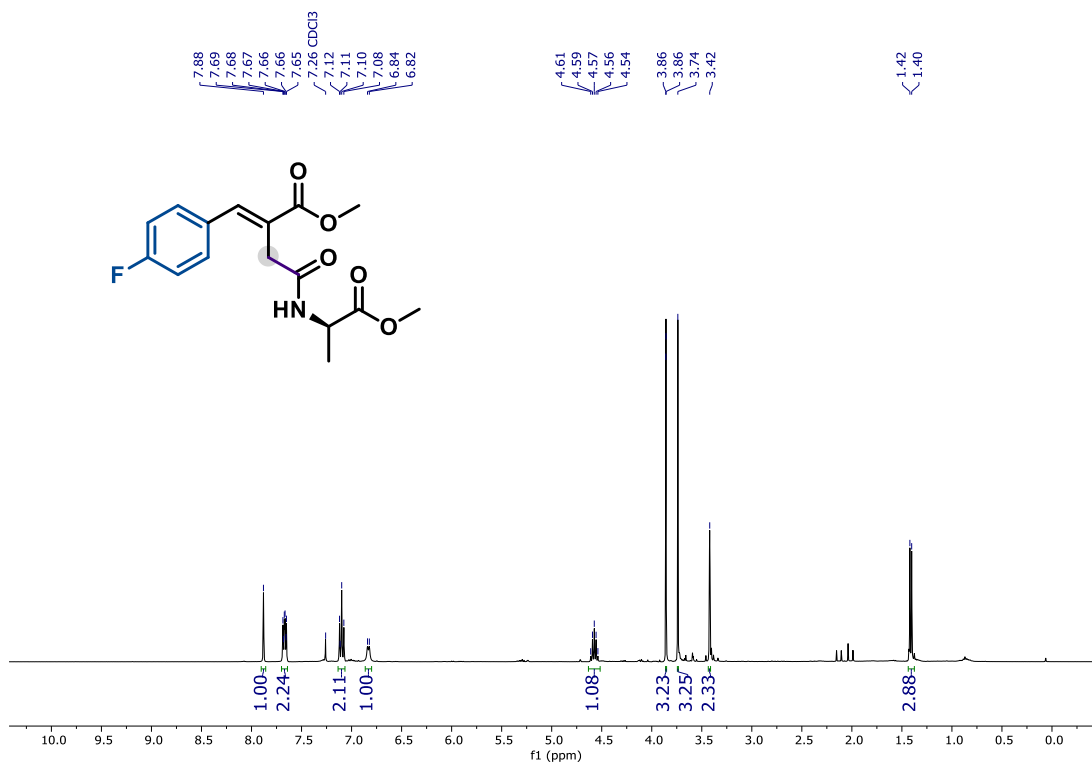
Espectro S28. RMN de ¹³C do composto **3e1** (CDCl₃, 101 MHz).



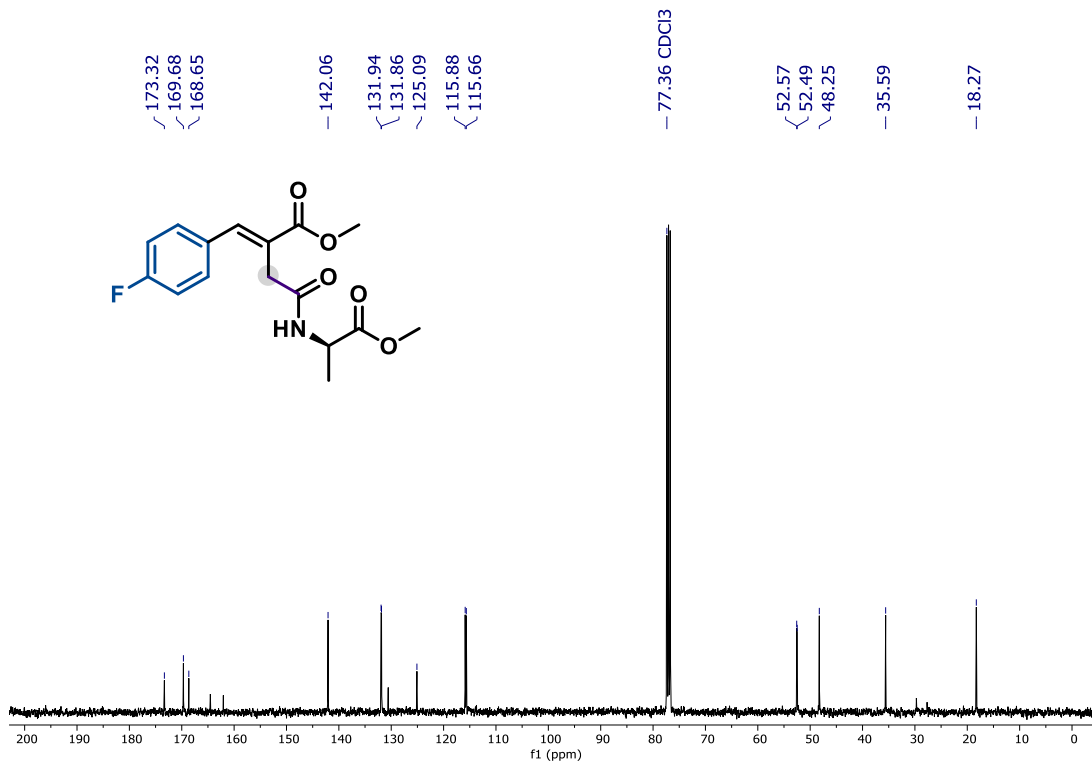
Espectro S29. RMN de ¹H do composto **3e2** (CDCl₃, 400 MHz).



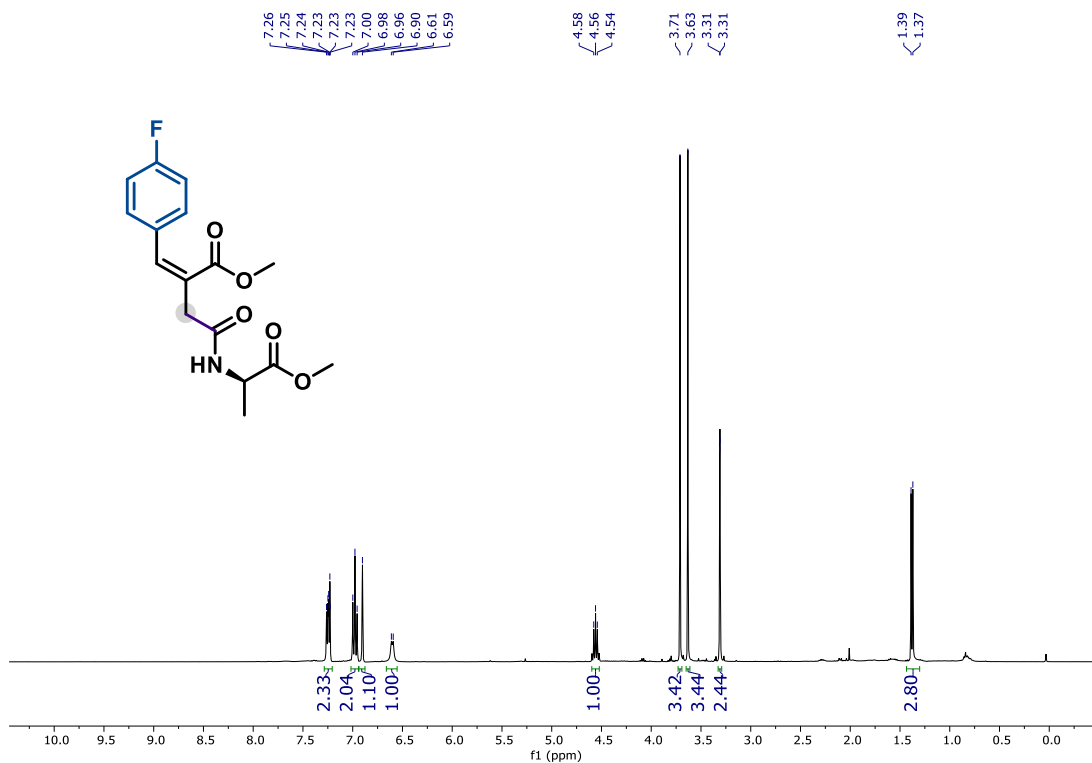
Espectro S30. RMN de ¹³C do composto **3e2** (CDCl₃, 101 MHz).



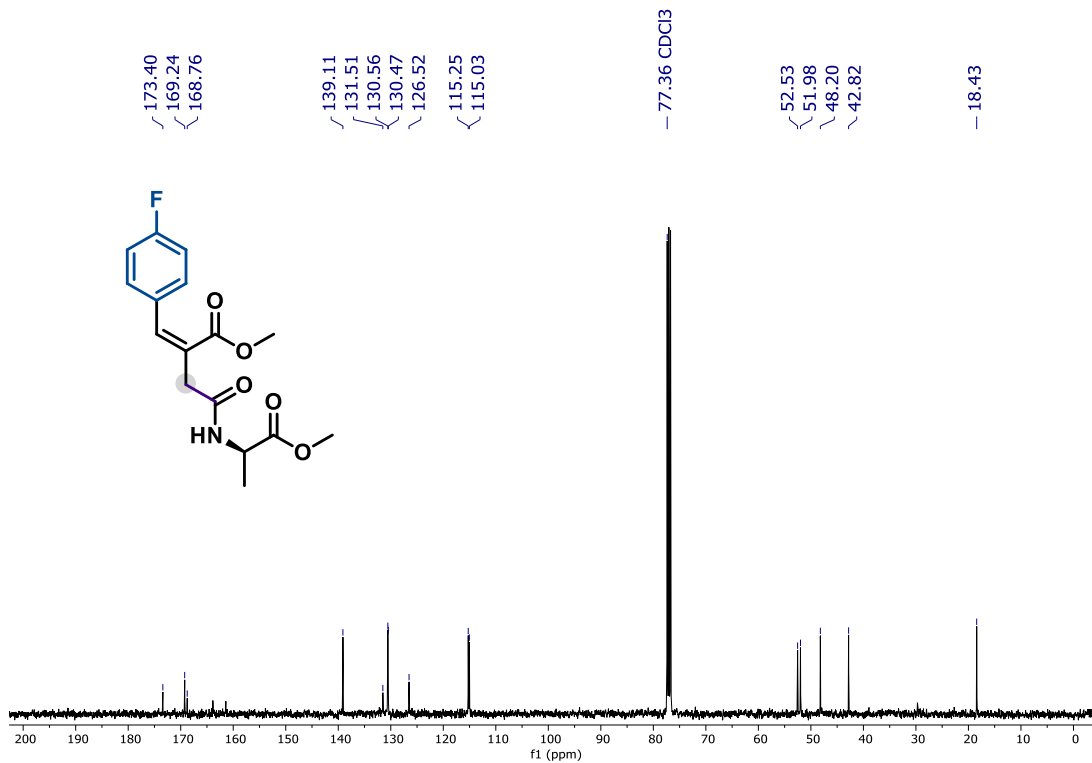
Espectro S31. RMN de ¹H do composto **3f1** (CDCl₃, 400 MHz).



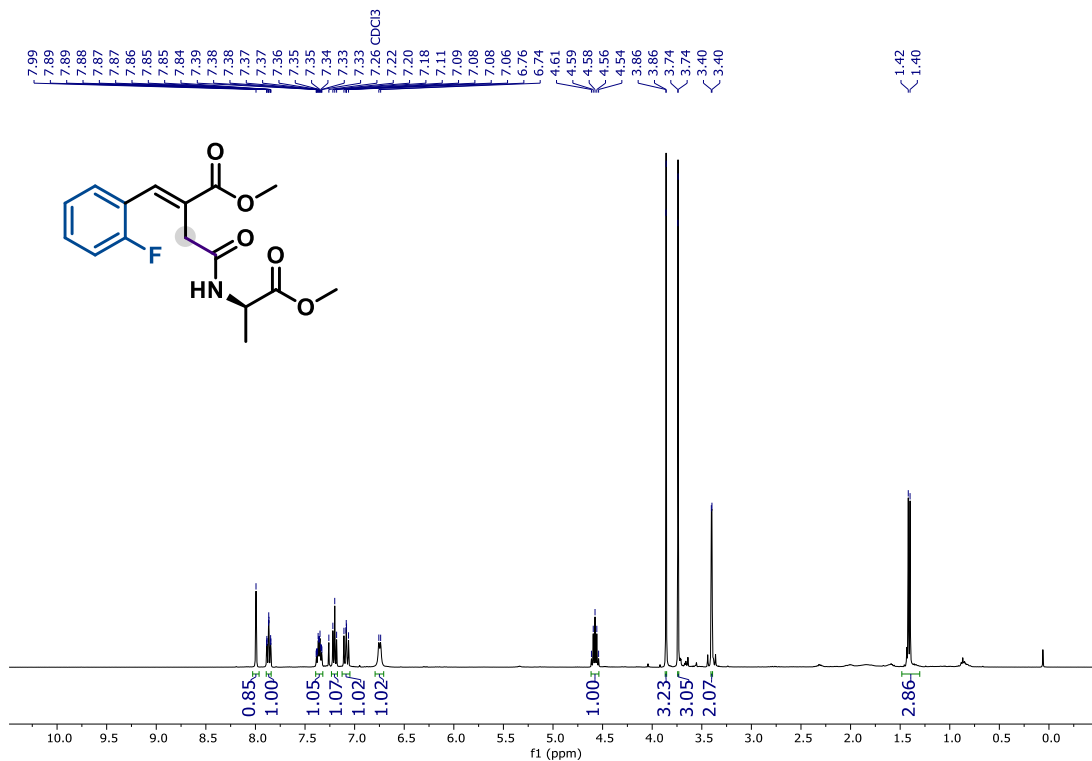
Espectro S32. RMN de ¹³C do composto **3f1** (CDCl₃, 101 MHz).



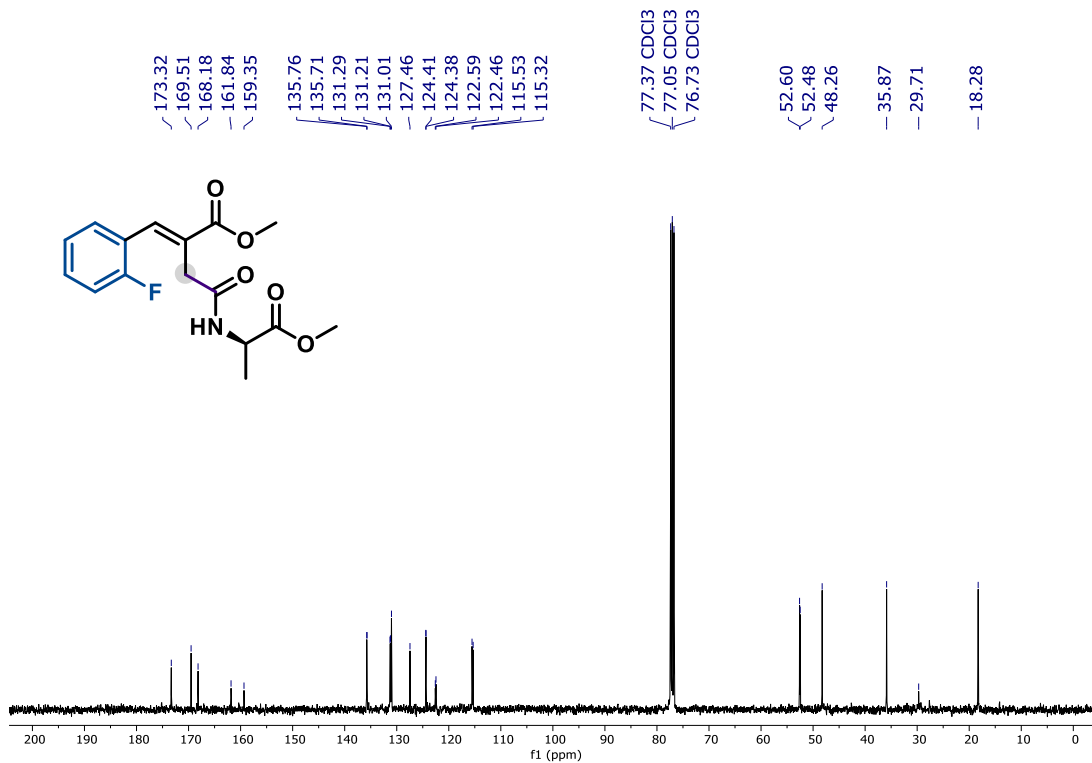
Espectro S33. RMN de ¹H do composto **3f2** (CDCl₃, 400 MHz).



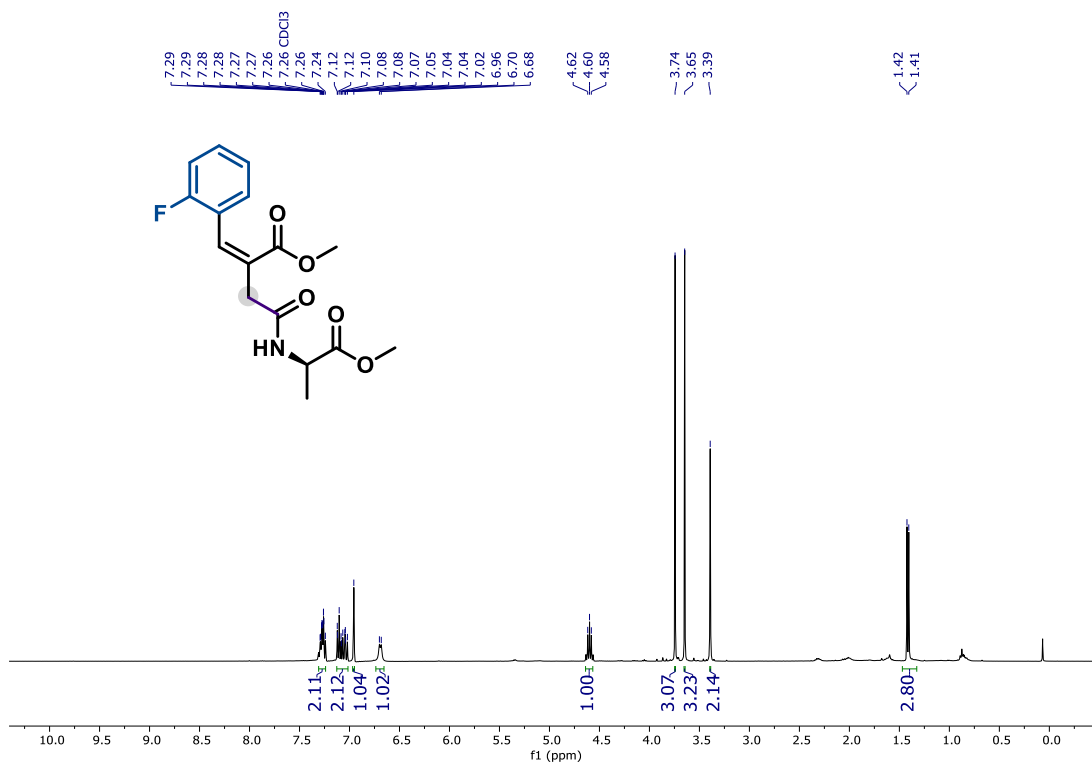
Espectro S34. RMN de ¹³C do composto **3f2** (CDCl₃, 101 MHz).



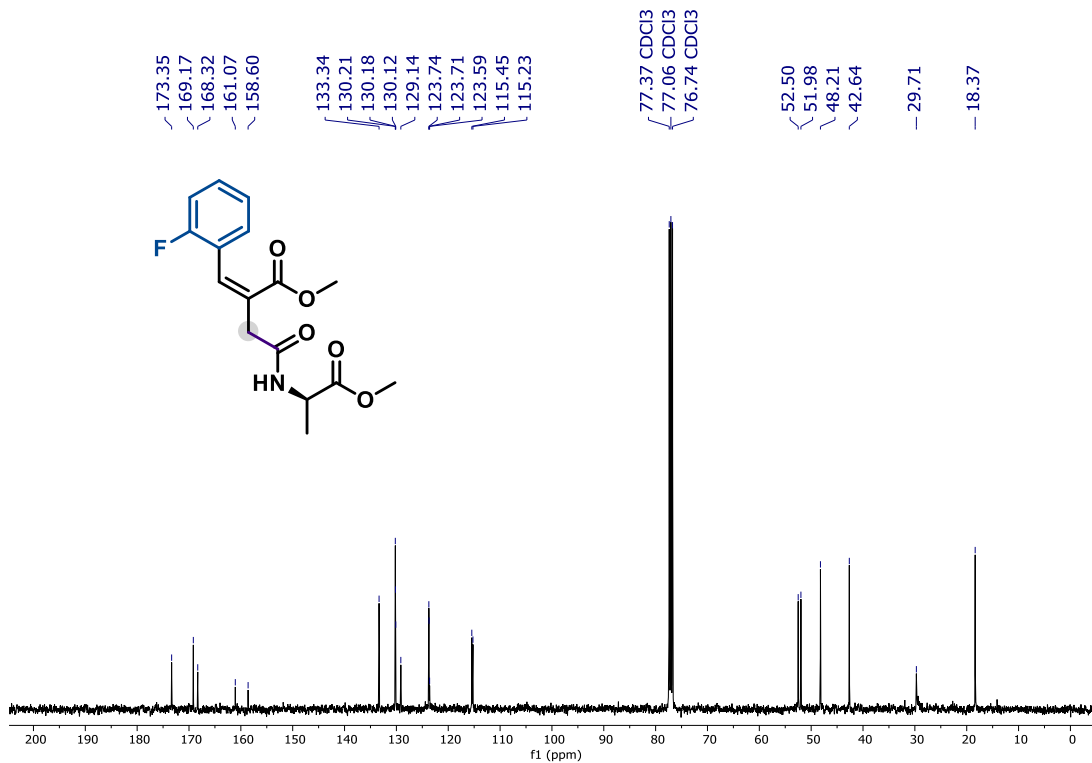
Espectro S35. RMN de ¹H do composto **3g1** (CDCl₃, 400 MHz).



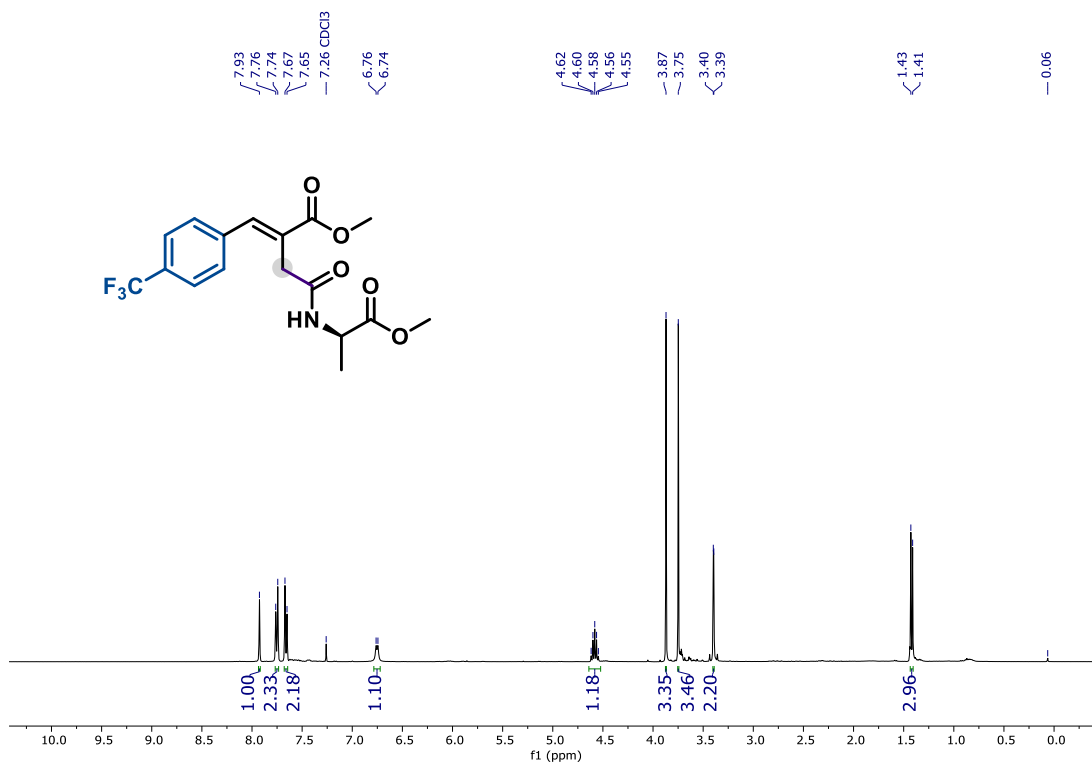
Espectro S36. RMN de ¹³C do composto **3g1** (CDCl₃, 101 MHz).



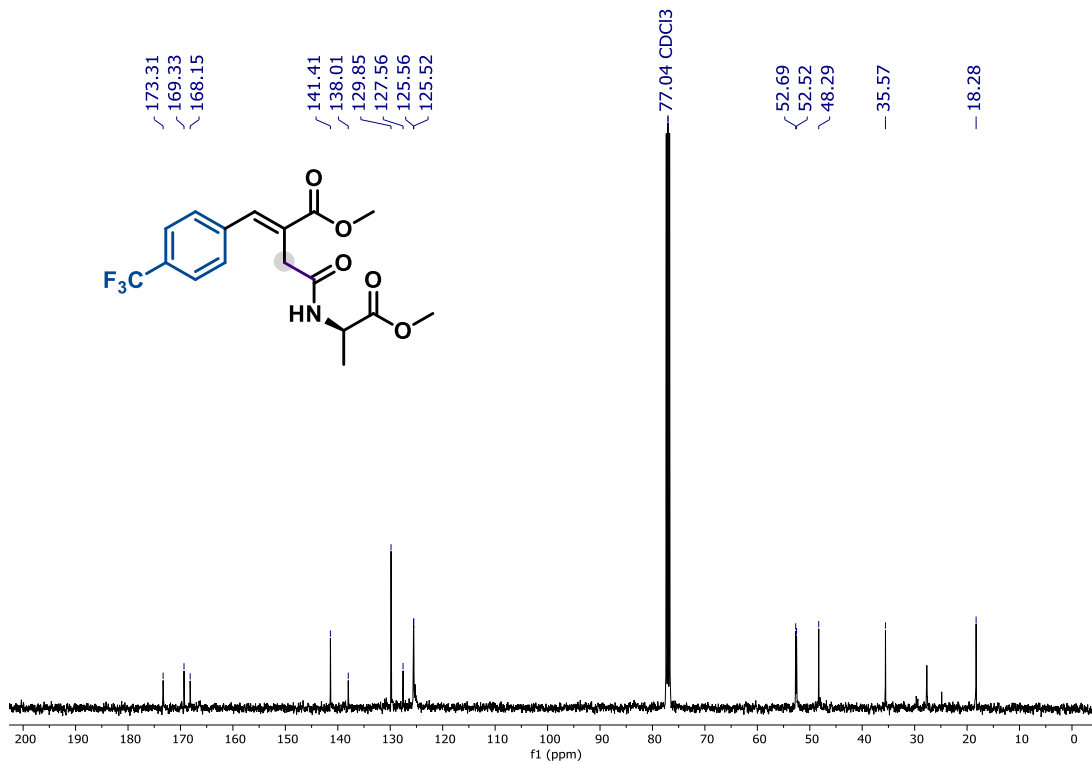
Espectro S37. RMN de ¹H do composto **3g2** (CDCl₃, 400 MHz).



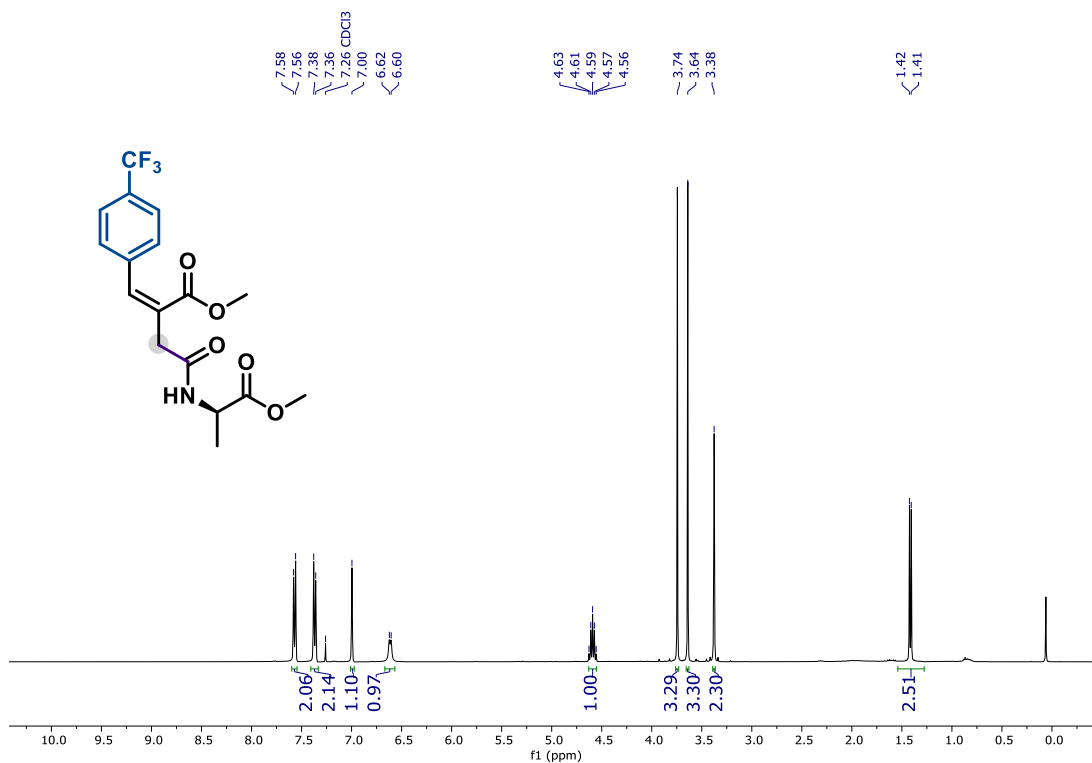
Espectro S38. RMN de ¹³C do composto **3g2** (CDCl₃, 101 MHz).



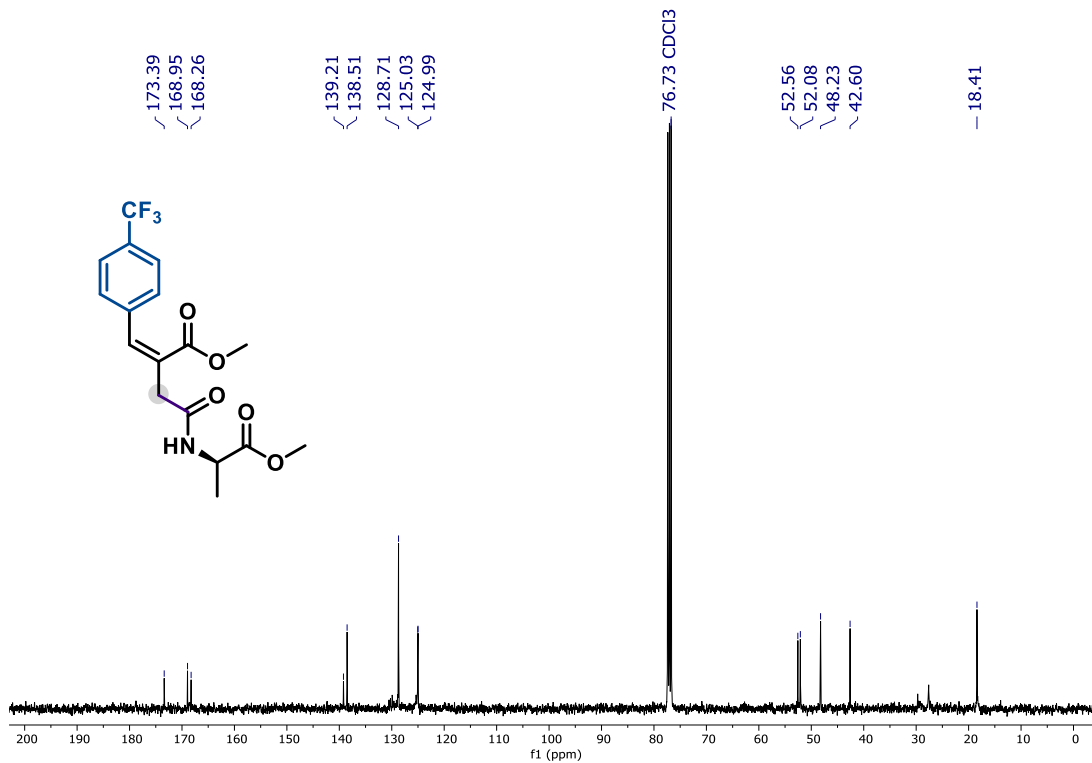
Espectro S39. RMN de ¹H do composto **3h1** (CDCl₃, 400 MHz).



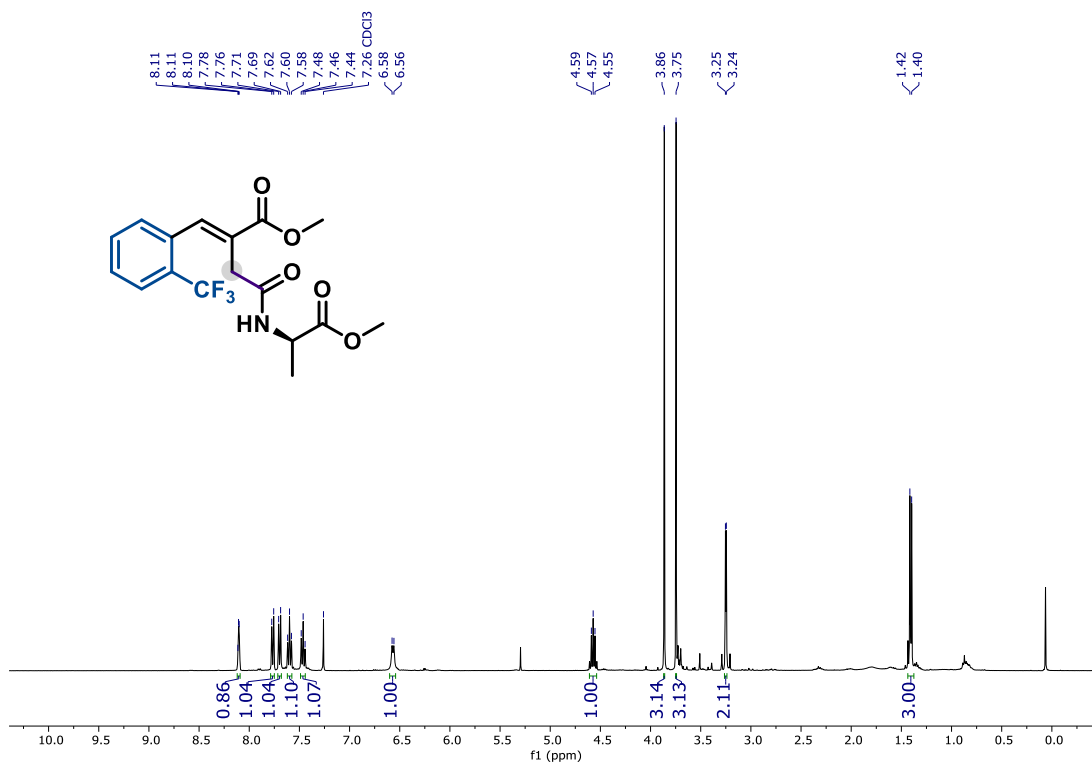
Espectro S40. RMN de ¹³C do composto **3h1** (CDCl₃, 101 MHz).



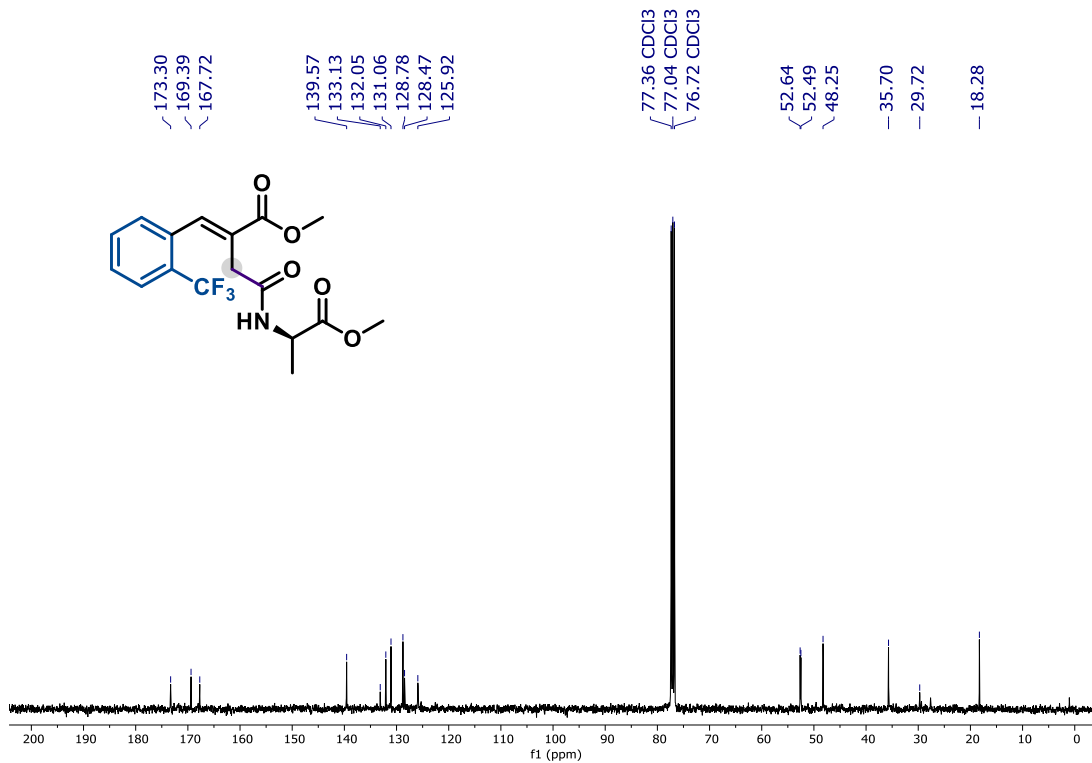
Espectro S41. RMN de ¹H do composto **3h2** (CDCl₃, 400 MHz).



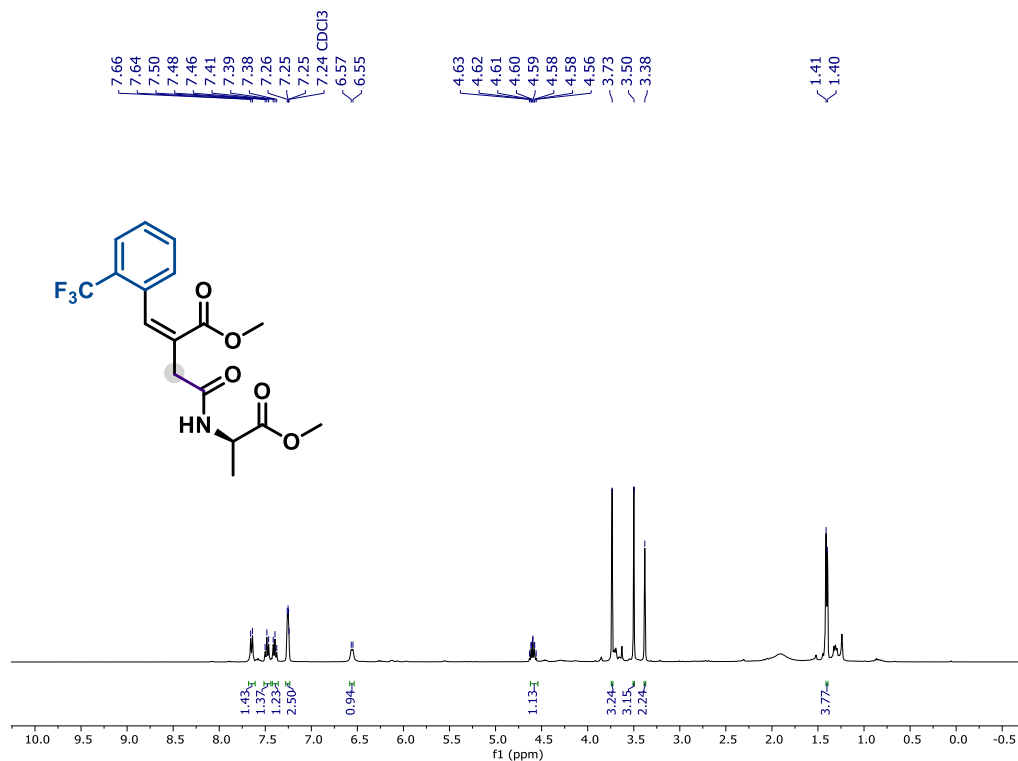
Espectro S42. RMN de ¹³C do composto **3h2** (CDCl₃, 101 MHz).



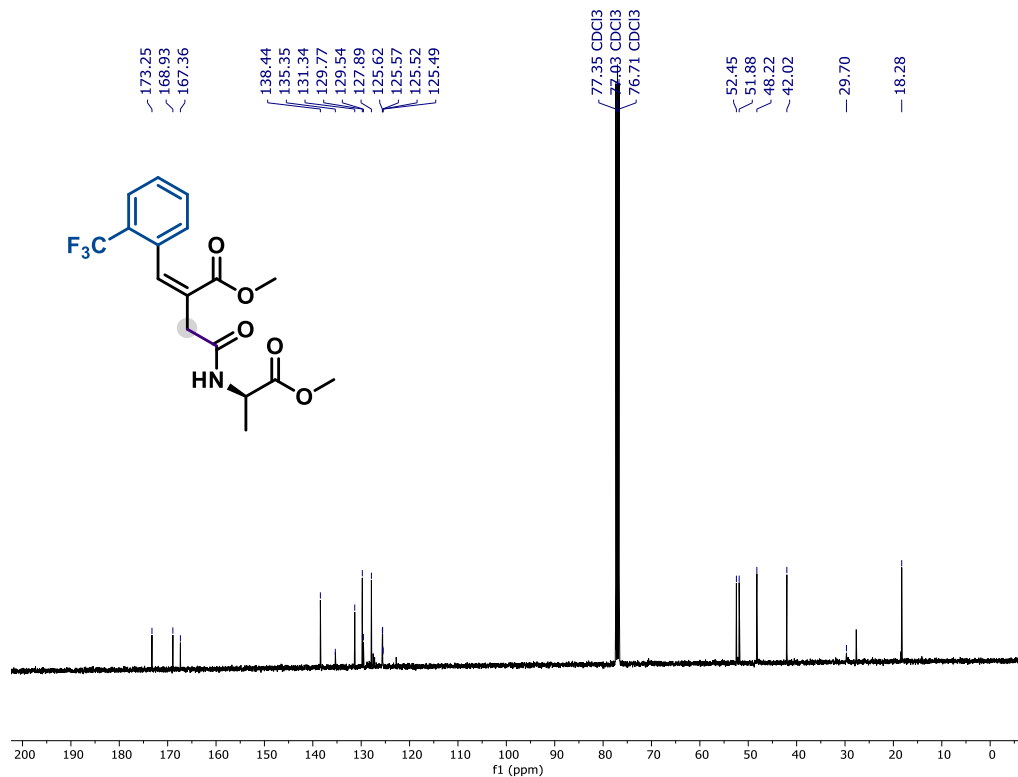
Espectro S43. RMN de ¹H do composto **3i1** (CDCl₃, 400 MHz).



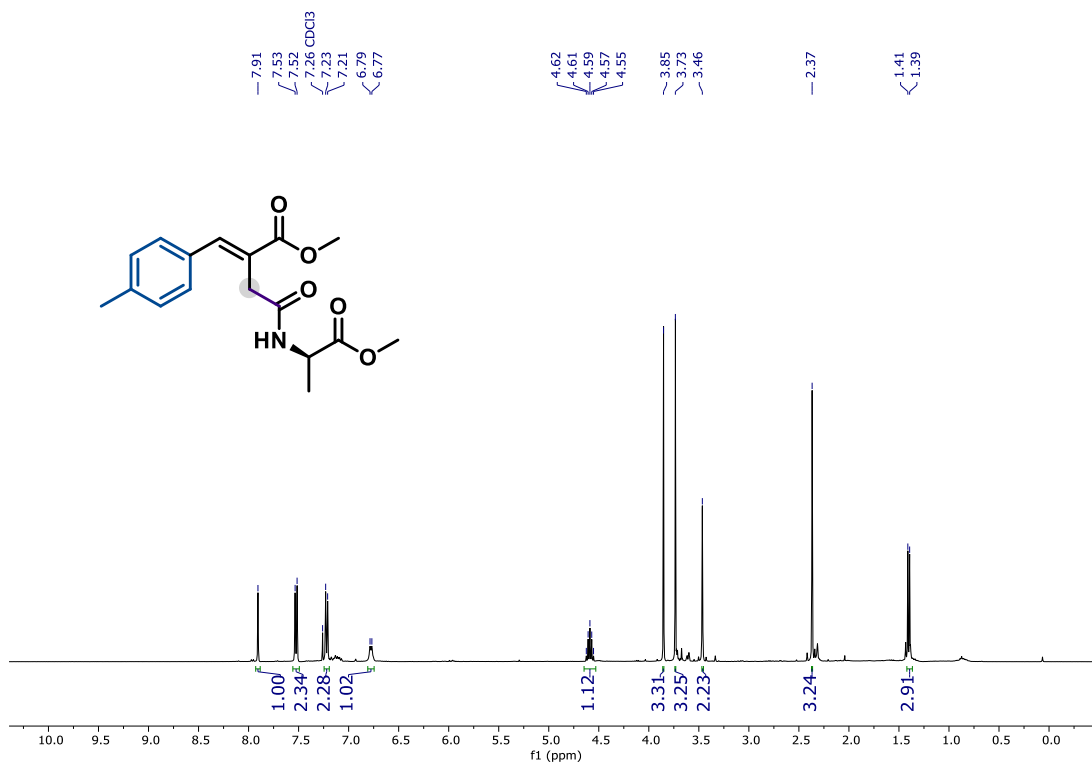
Espectro S44. RMN de ¹³C do composto **3i1** (CDCl₃, 101 MHz).



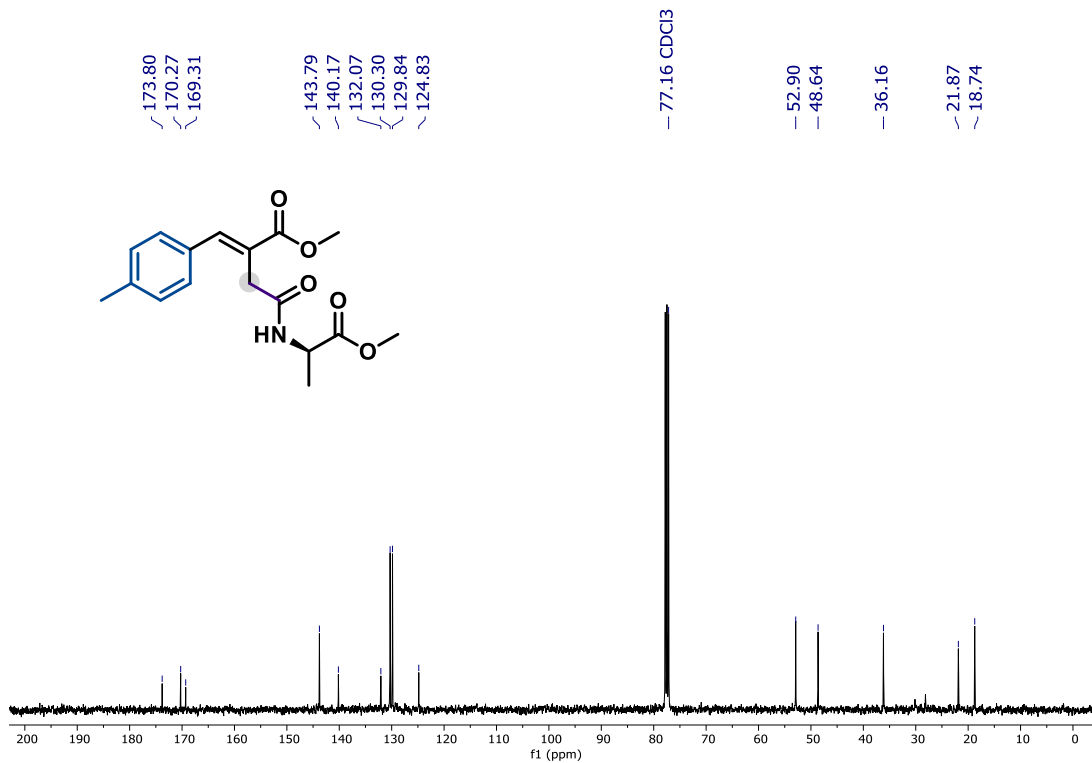
Espectro S45. RMN de ¹H do composto **3i2** (CDCl₃, 400 MHz).



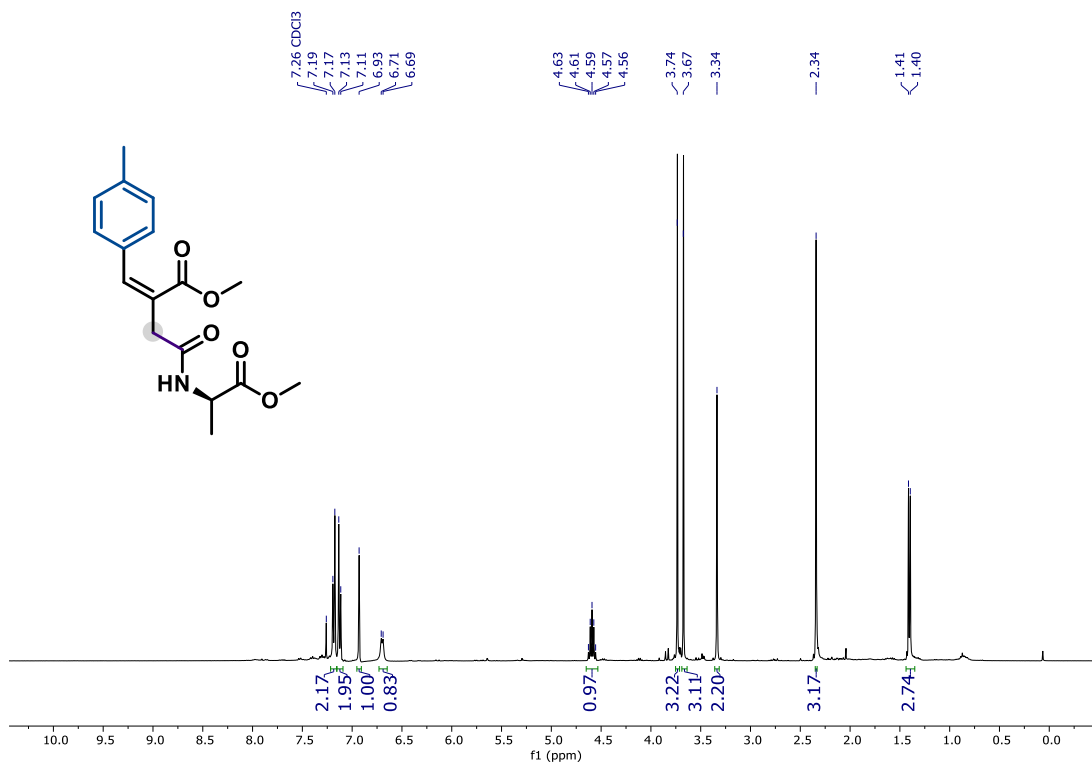
Espectro S46. RMN de ¹³C do composto **3i2** (CDCl₃, 101 MHz).



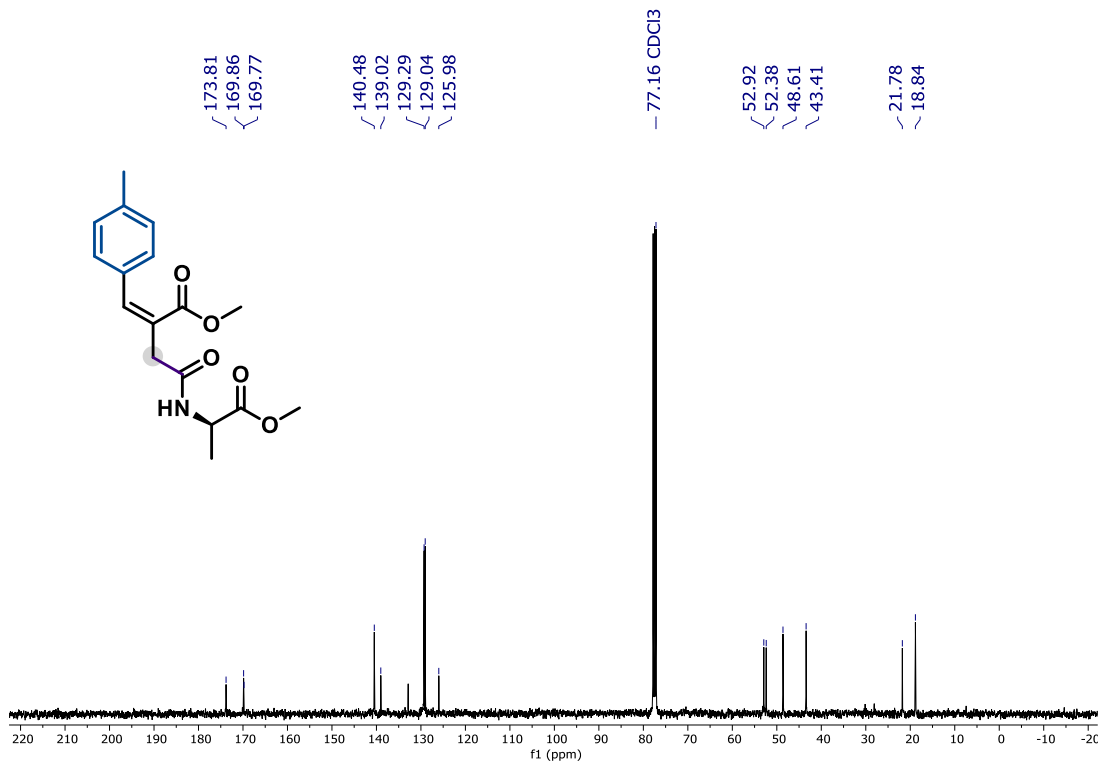
Espectro S47. RMN de ^1H do composto **3j1** (CDCl_3 , 400 MHz).



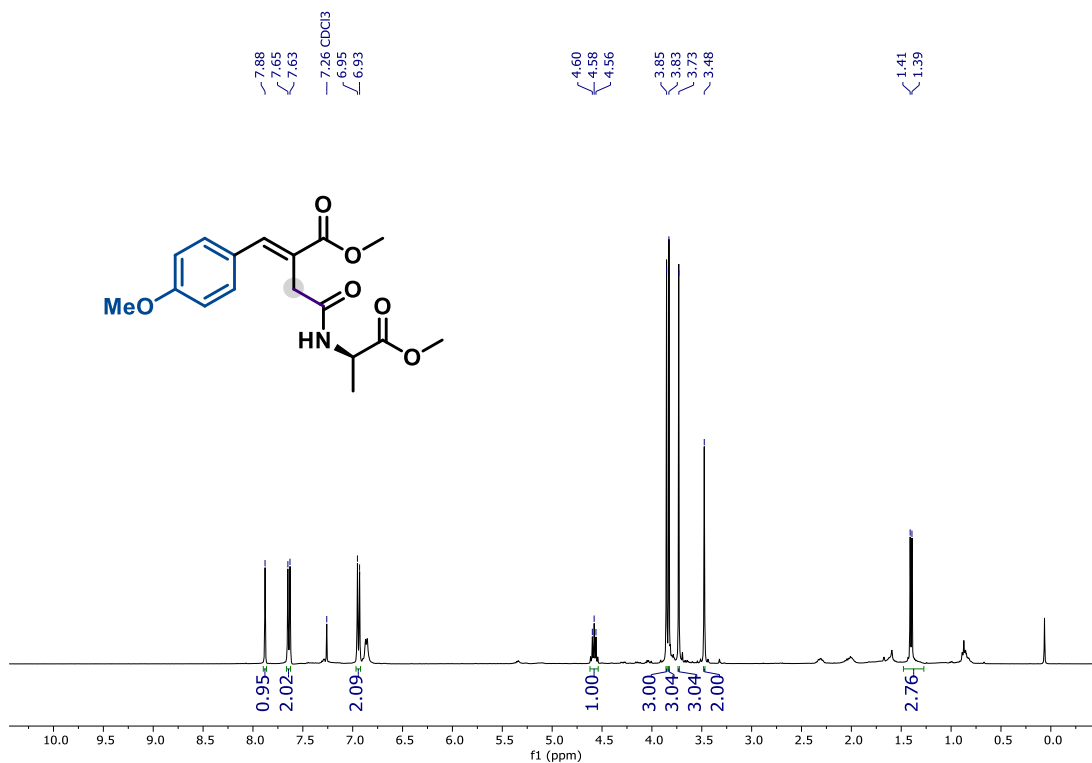
Espectro S48. RMN de ^{13}C do composto **3j1** (CDCl_3 , 101 MHz).



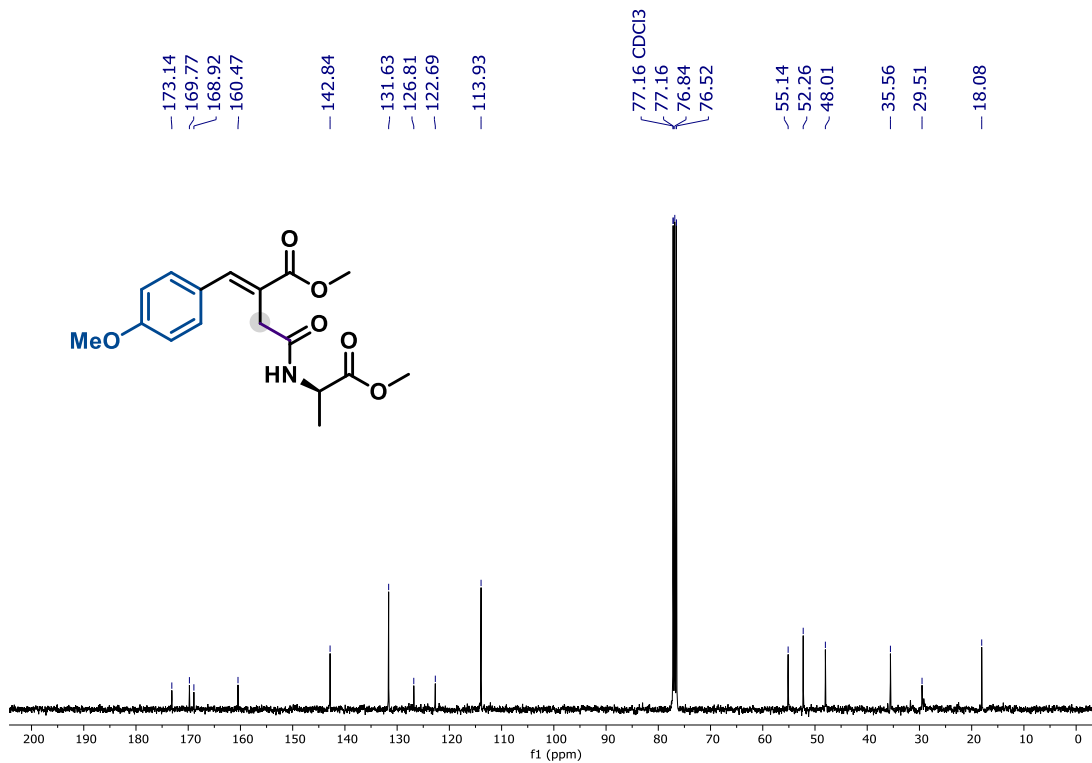
Espectro S49. RMN de ^1H do composto **3j2** (CDCl_3 , 400 MHz).



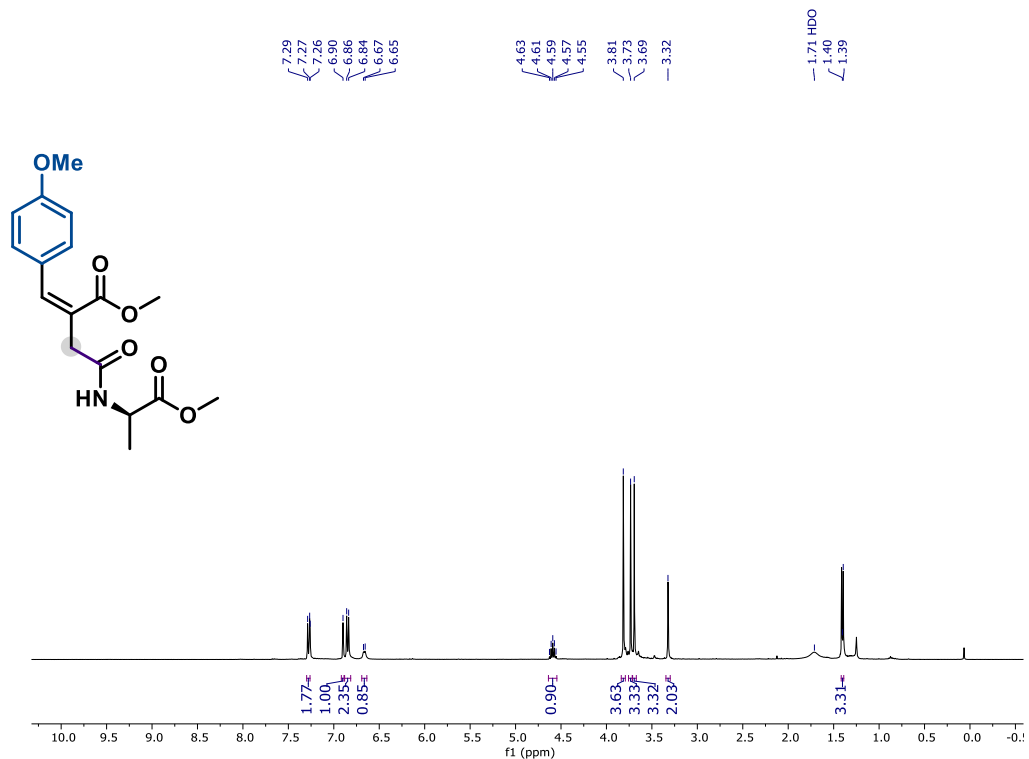
Espectro S50. RMN de ^{13}C do composto **3j2** (CDCl_3 , 101 MHz).



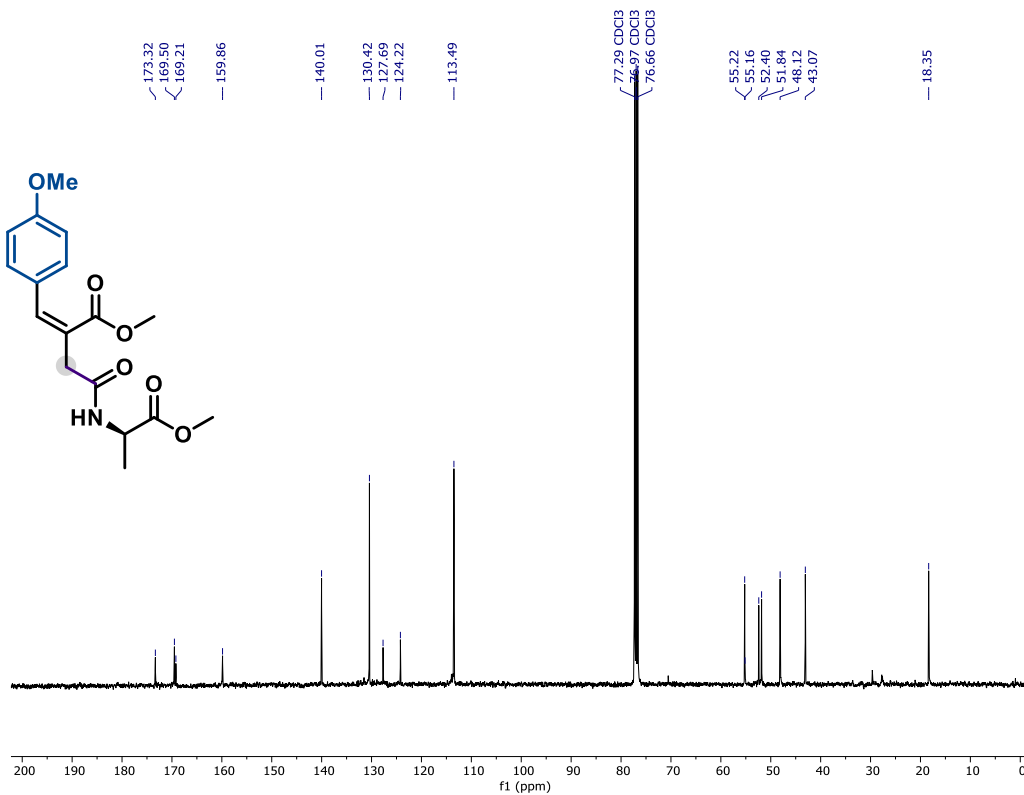
Espectro S51. RMN de ¹H do composto **3k1** (CDCl₃, 400 MHz).



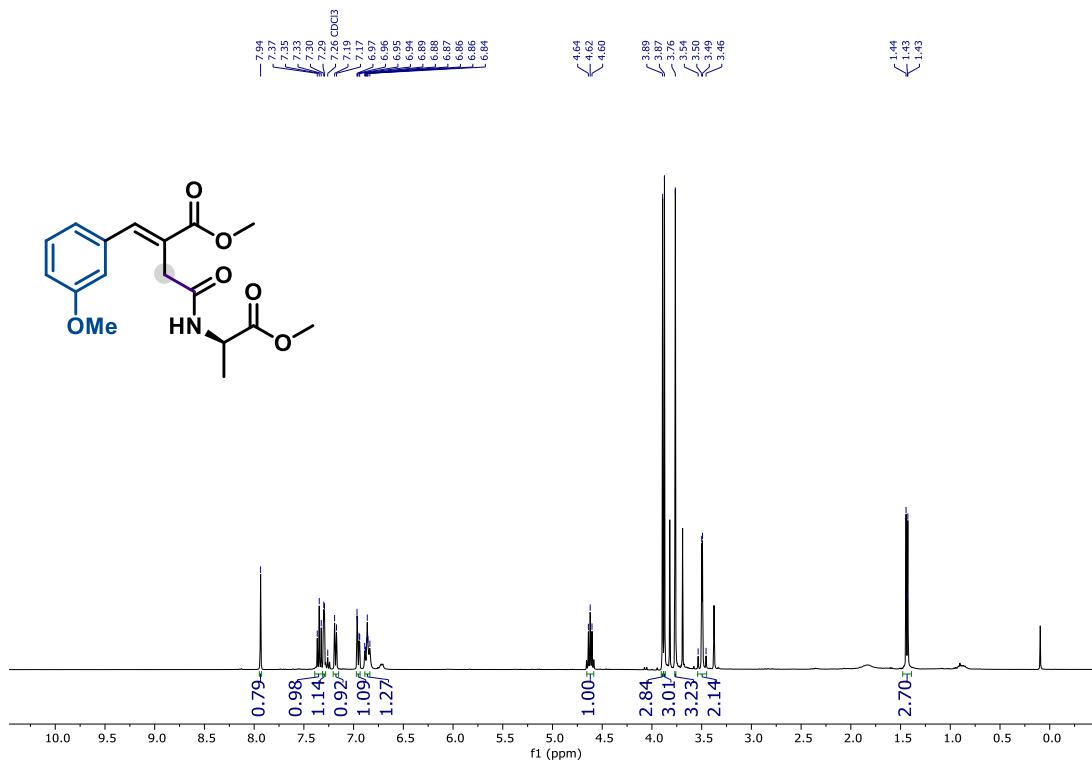
Espectro S52. RMN de ¹³C do composto **3k1** (CDCl₃, 101 MHz).



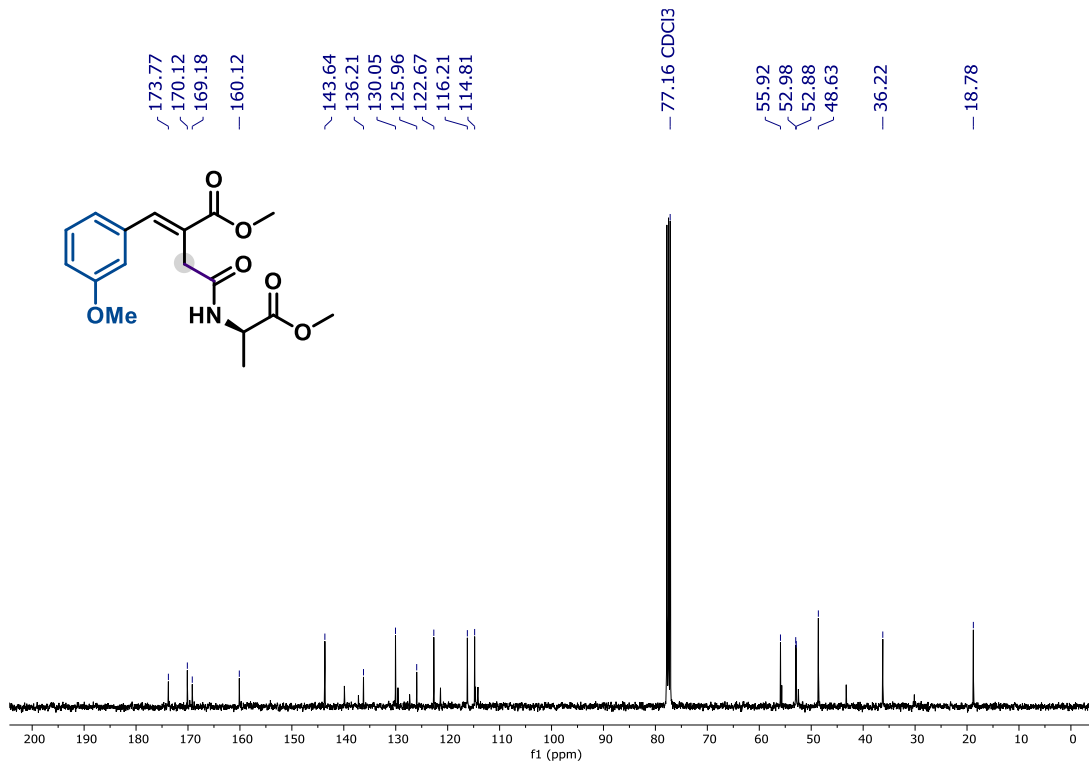
Espectro S53. RMN de ¹H do composto **3k2** (CDCl₃, 400 MHz).



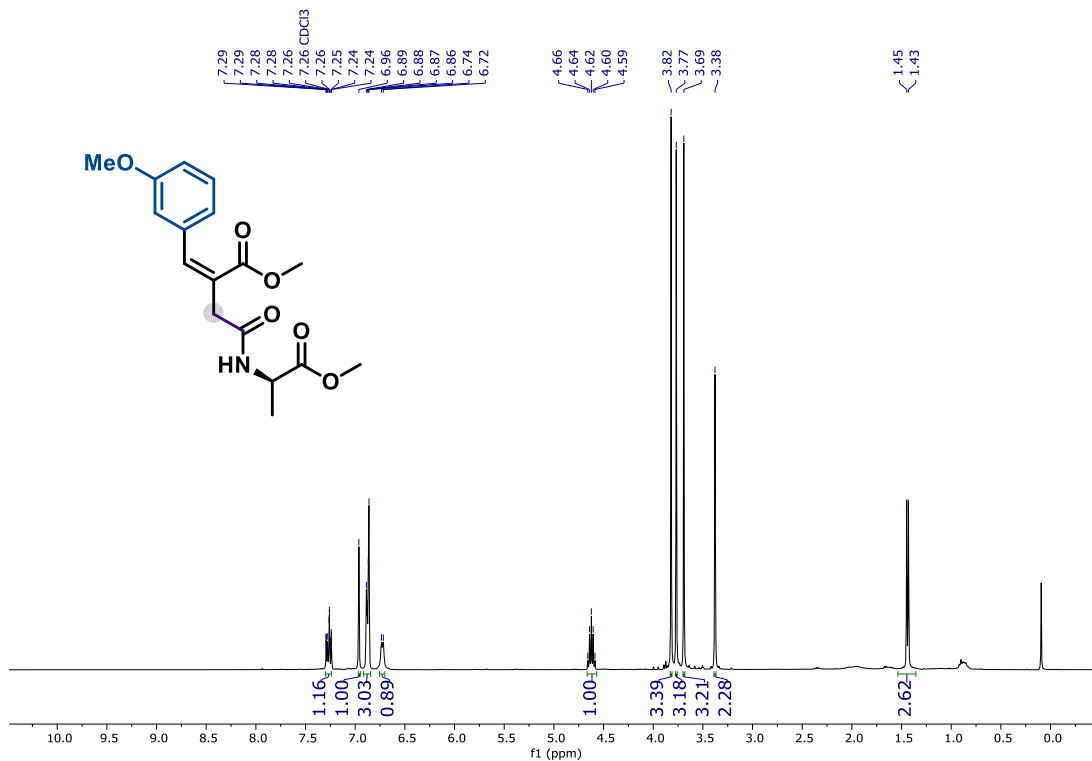
Espectro S54. RMN de ¹³C do composto **3k2** (CDCl₃, 101 MHz).



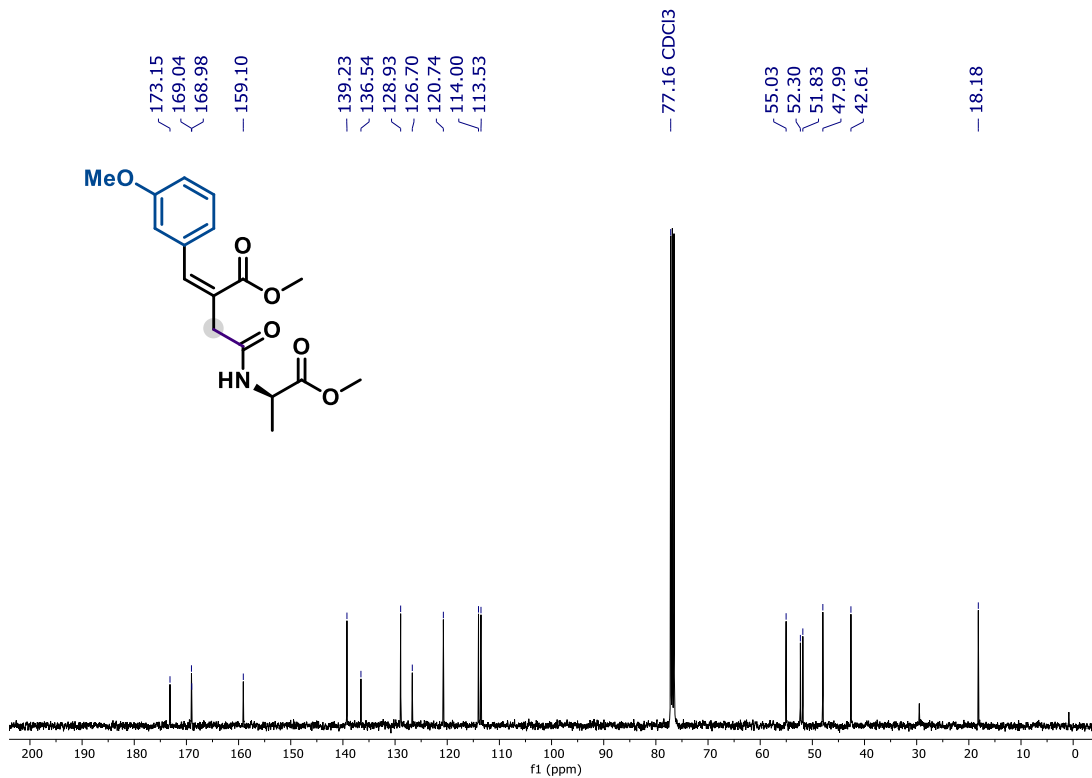
Espectro S55. RMN de ¹H do composto **311** (CDCl₃, 400 MHz).



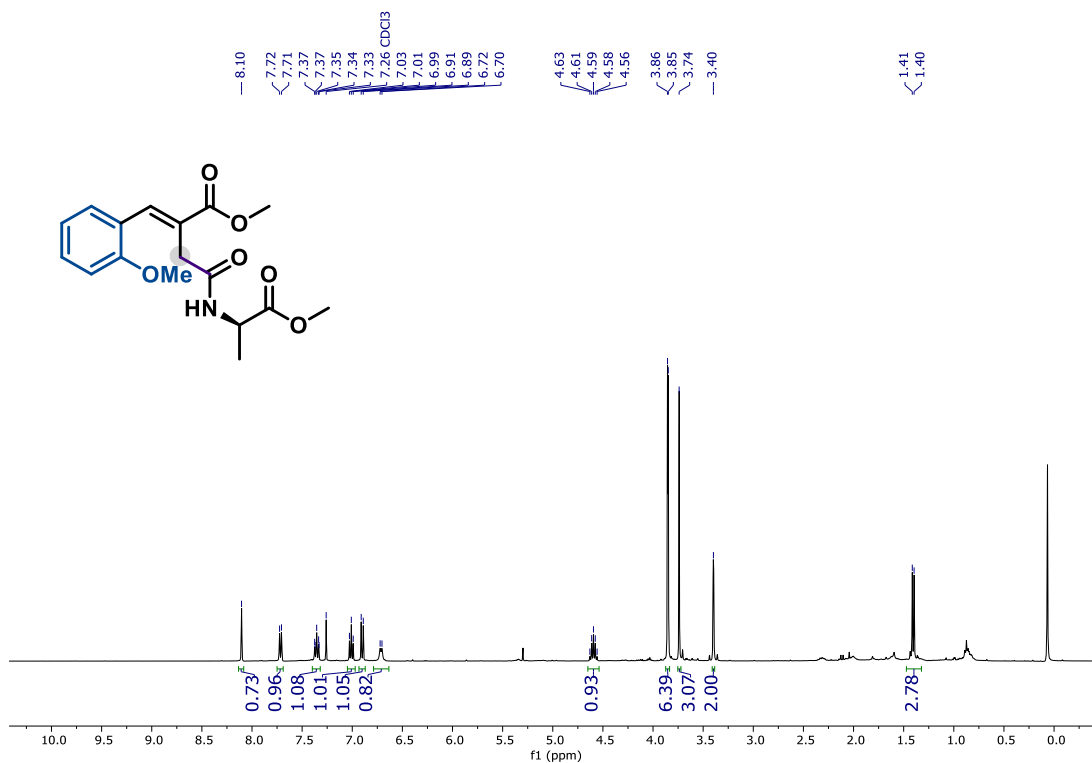
Espectro S56. RMN de ¹³C do composto **311** (CDCl₃, 101 MHz).



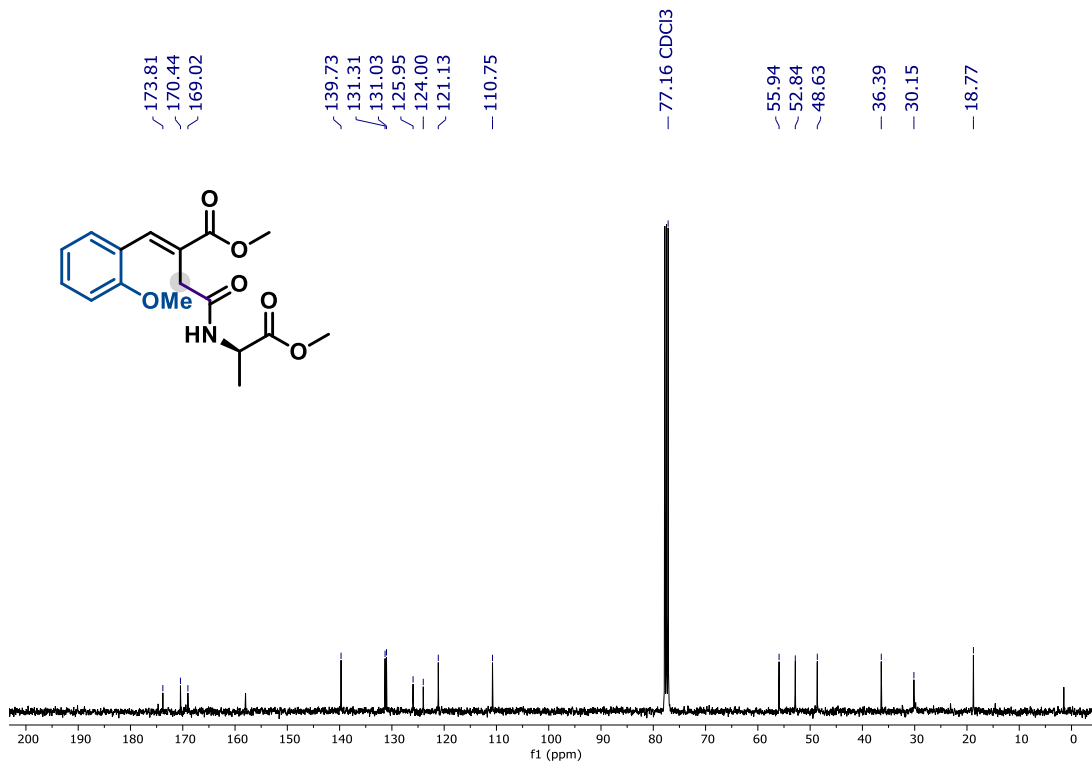
Espectro S57. RMN de ¹H do composto **312** (CDCl₃, 400 MHz).



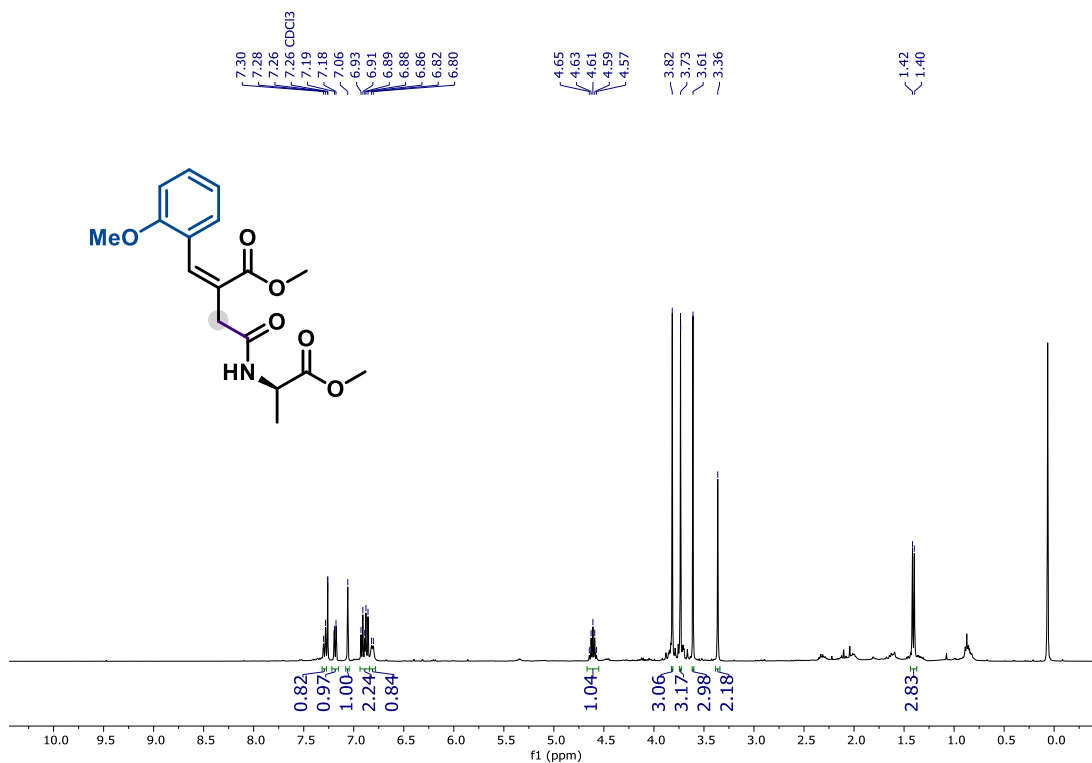
Espectro S58. RMN de ¹³C do composto **312** (CDCl₃, 101 MHz).



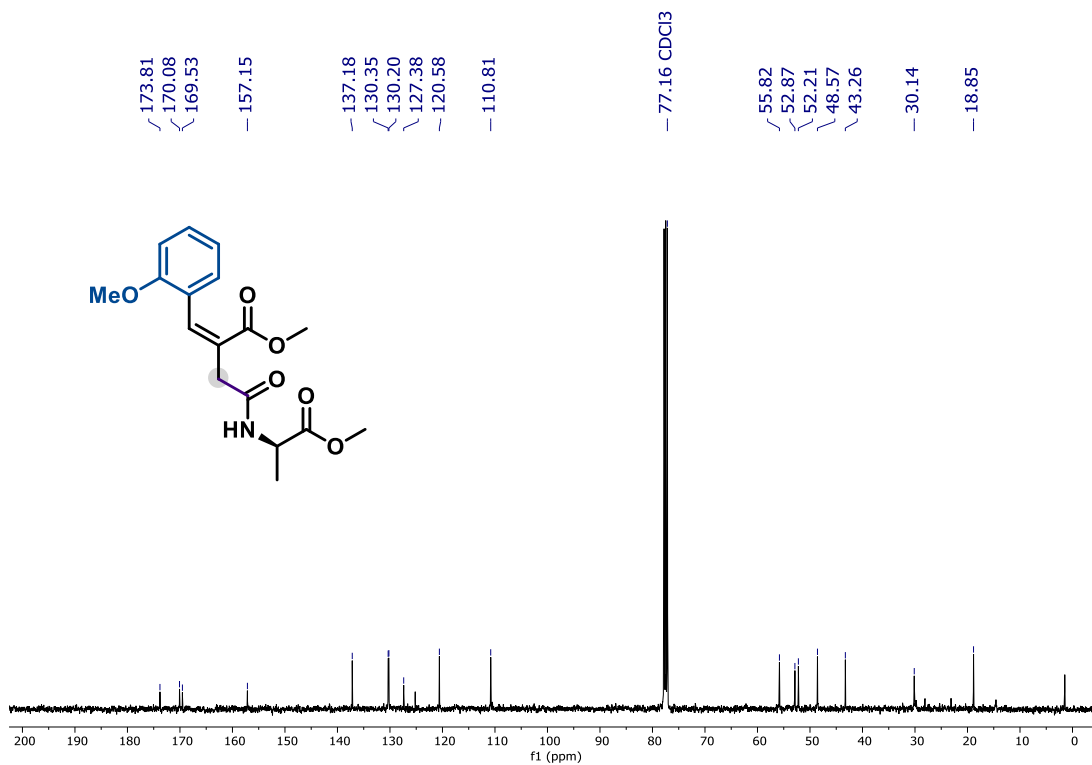
Espectro S59. RMN de ¹H do composto **3m1** (CDCl₃, 400 MHz).



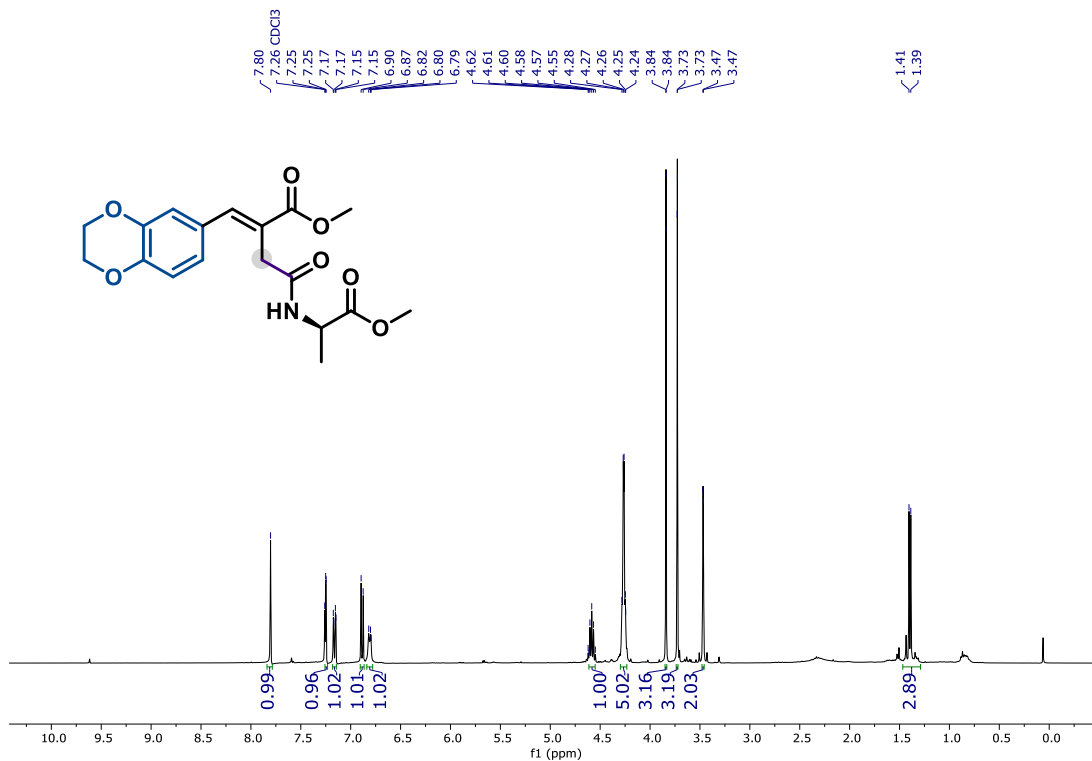
Espectro S60. RMN de ¹³C do composto **3m1** (CDCl₃, 101 MHz).



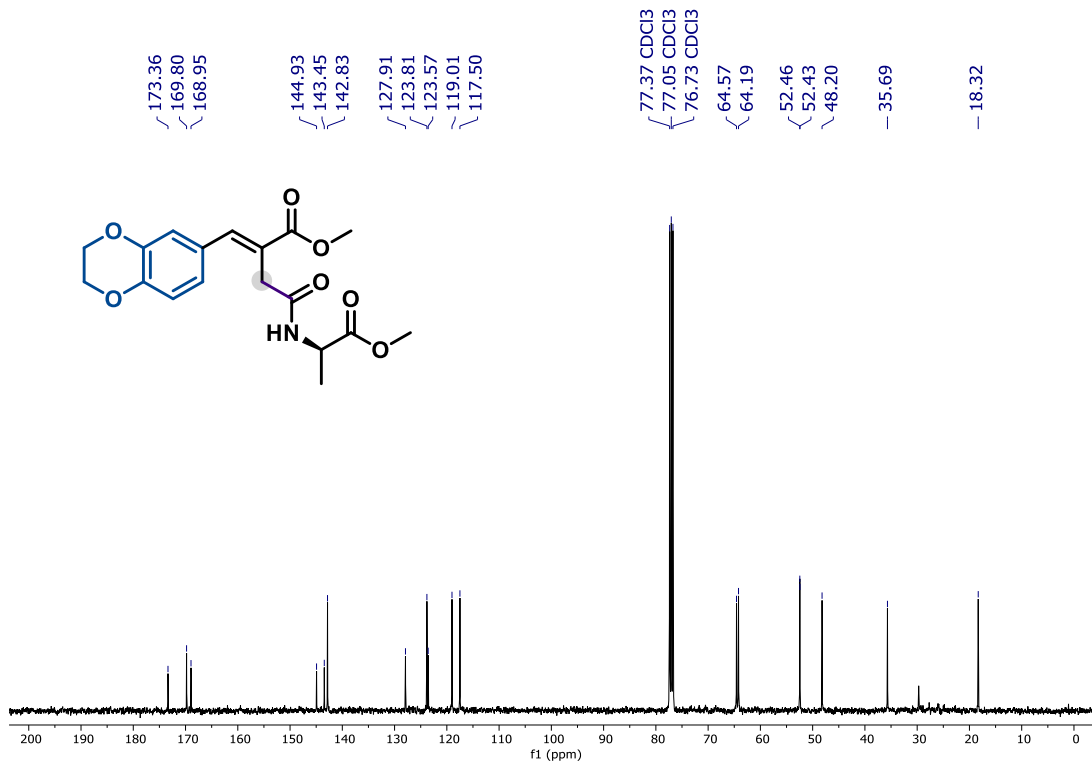
Espectro S61. RMN de ^1H do composto **3m2** (CDCl_3 , 400 MHz).



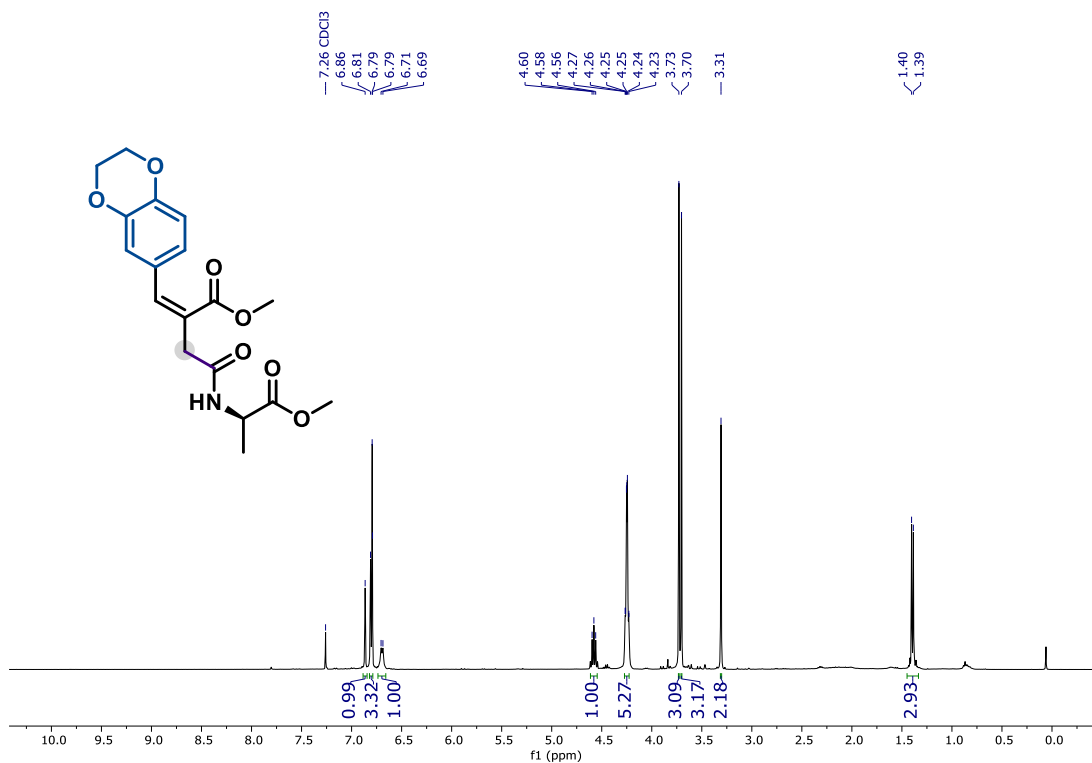
Espectro S62. RMN de ^{13}C do composto **3m2** (CDCl_3 , 101 MHz).



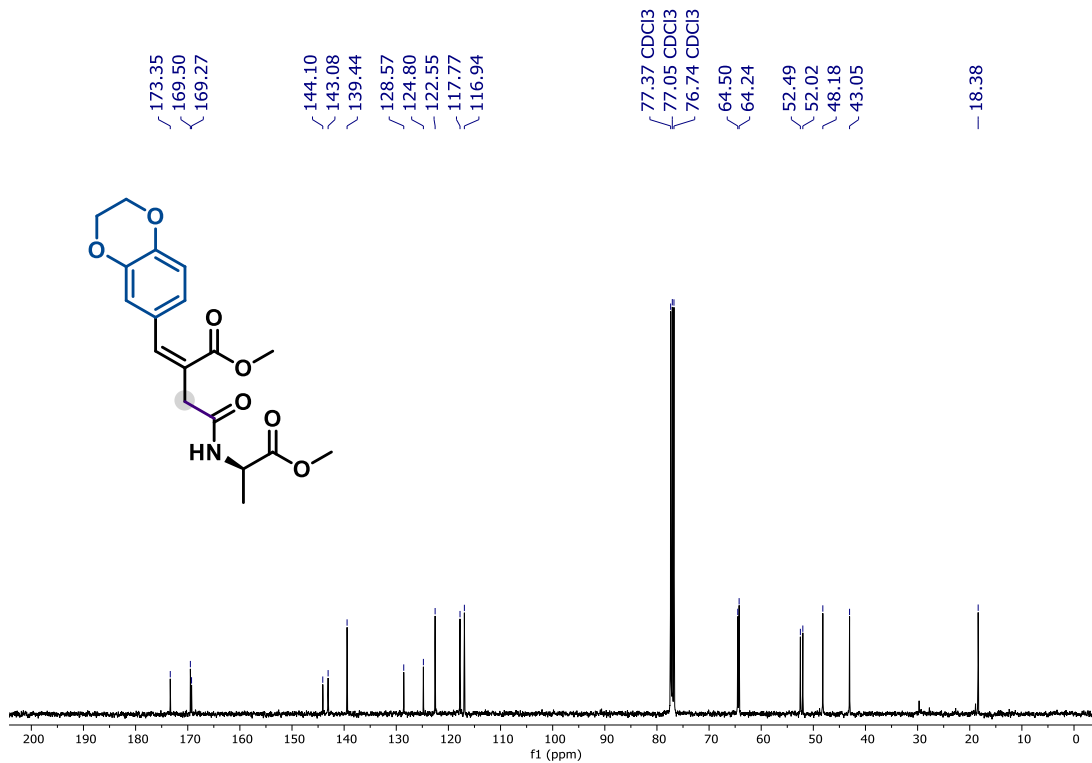
Espectro S63. RMN de ¹H do composto **3n1** (CDCl₃, 400 MHz).



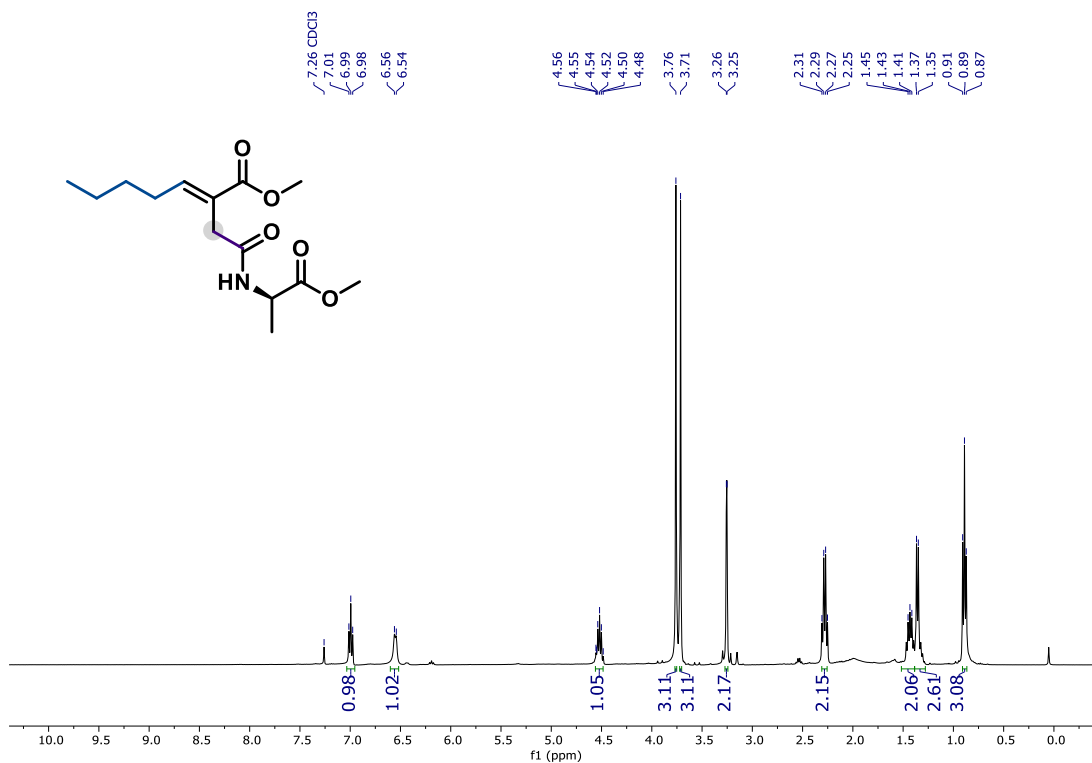
Espectro S64. RMN de ¹³C do composto **3n1** (CDCl₃, 101 MHz).



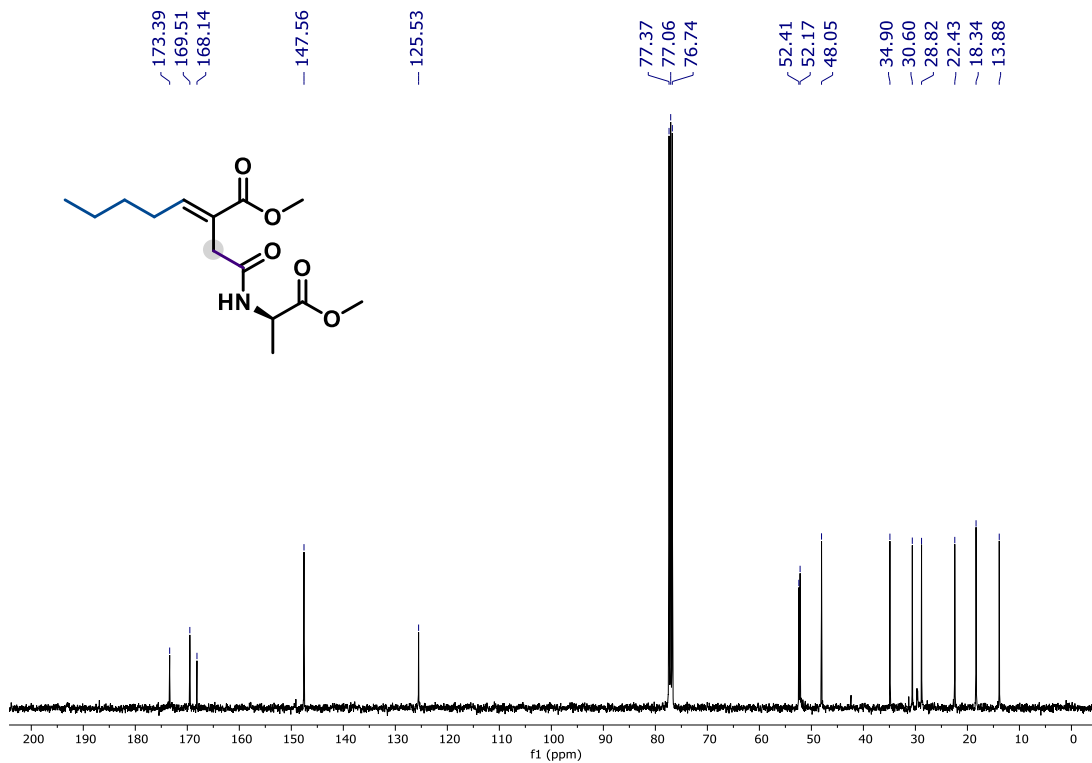
Espectro S65. RMN de ¹H do composto **3n2** (CDCl₃, 400 MHz).



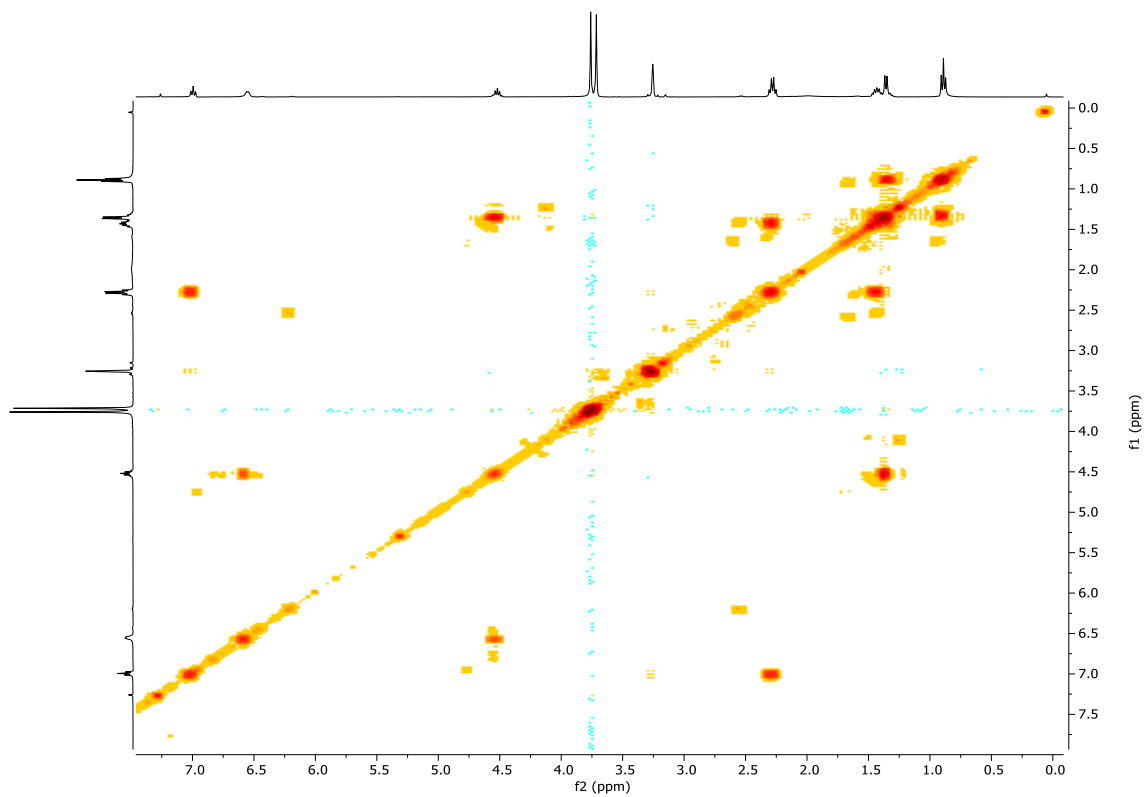
Espectro S66. RMN de ¹³C do composto **3n2** (CDCl₃, 101 MHz).



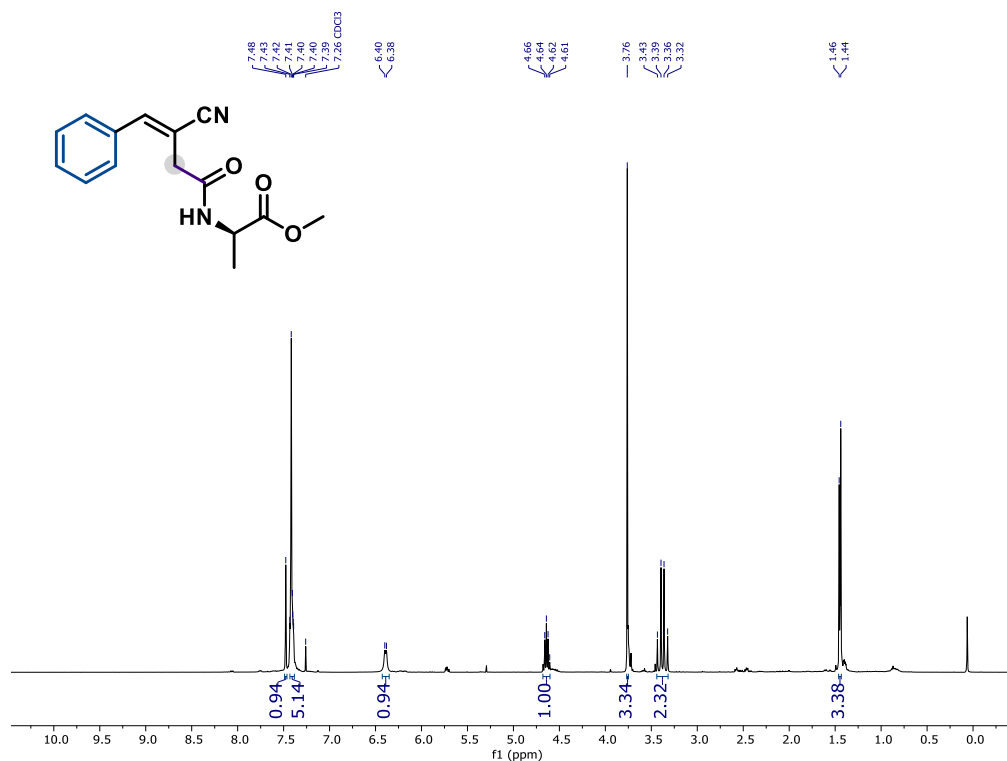
Espectro S67. RMN de ¹H do composto **3o** (CDCl₃, 400 MHz).



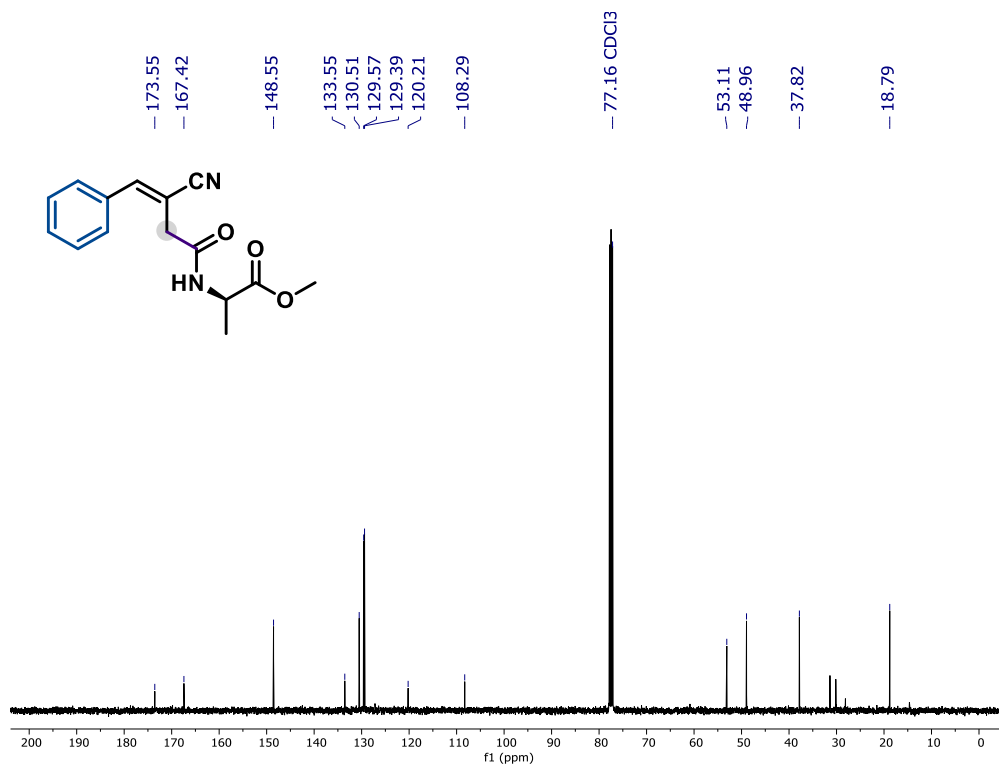
Espectro S68. RMN de ¹³C do composto **3o** (CDCl₃, 101 MHz).



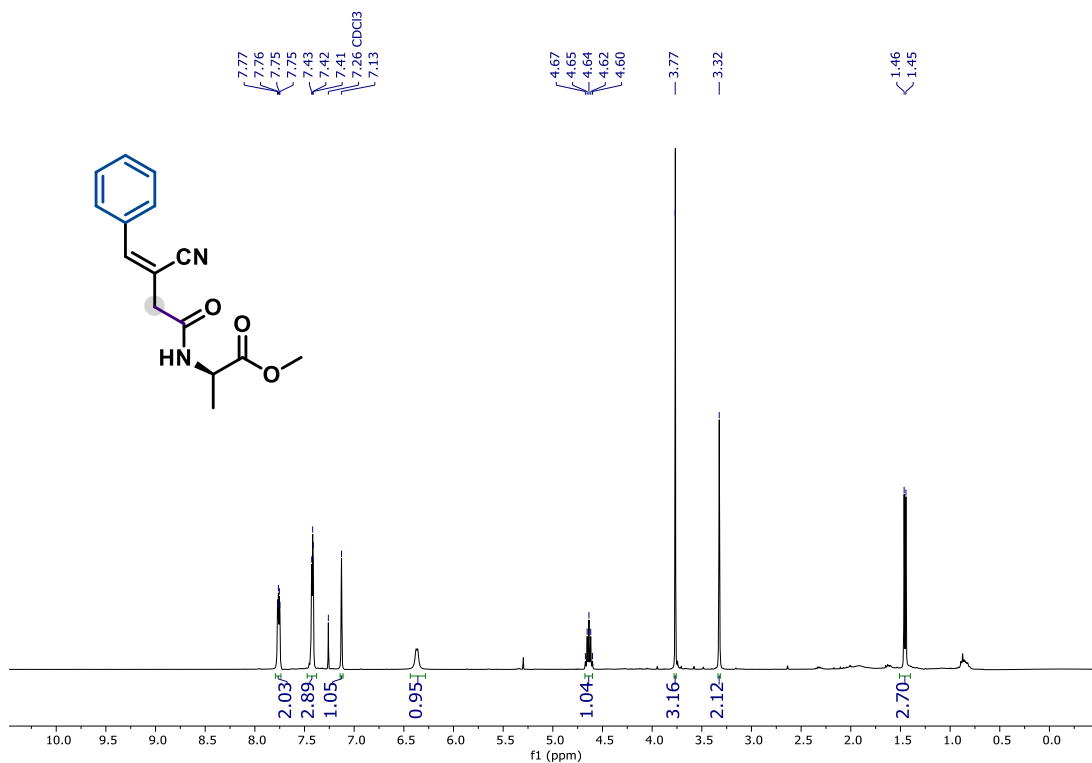
Espectro S69. RMN de Cosy do composto **3o** para a confirmação do isômero E (CDCl₃, 400 MHz).



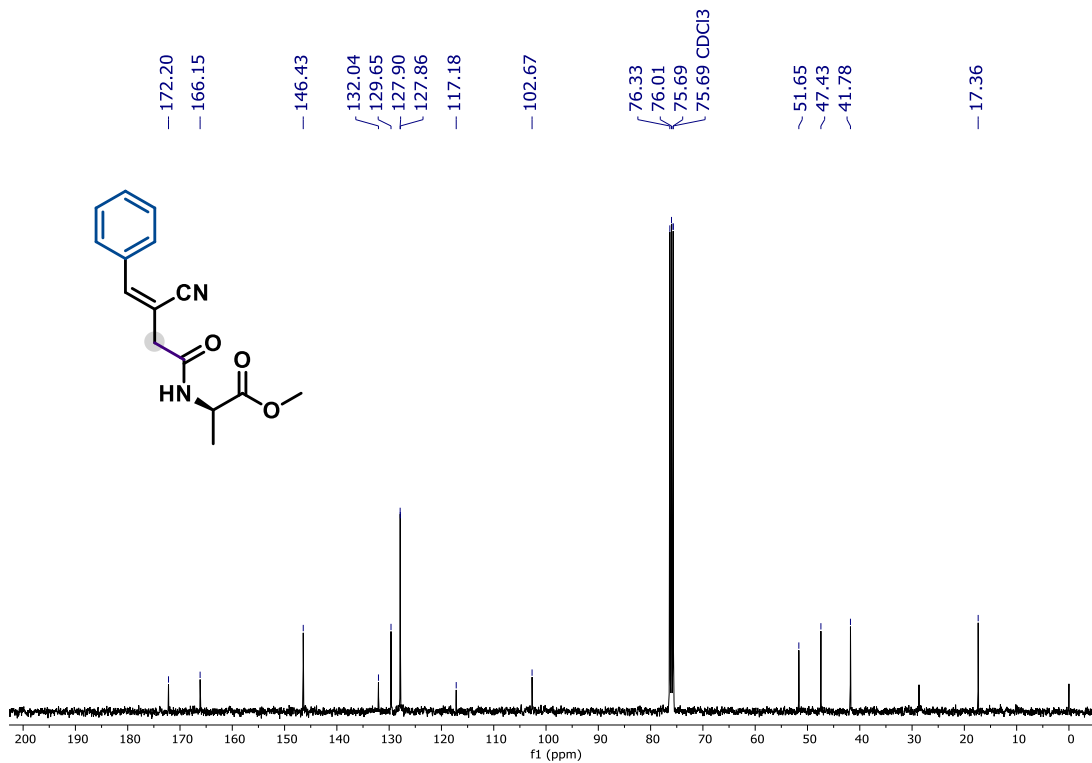
Espectro S70. RMN de ¹H do composto **3p1** (CDCl₃, 400 MHz).



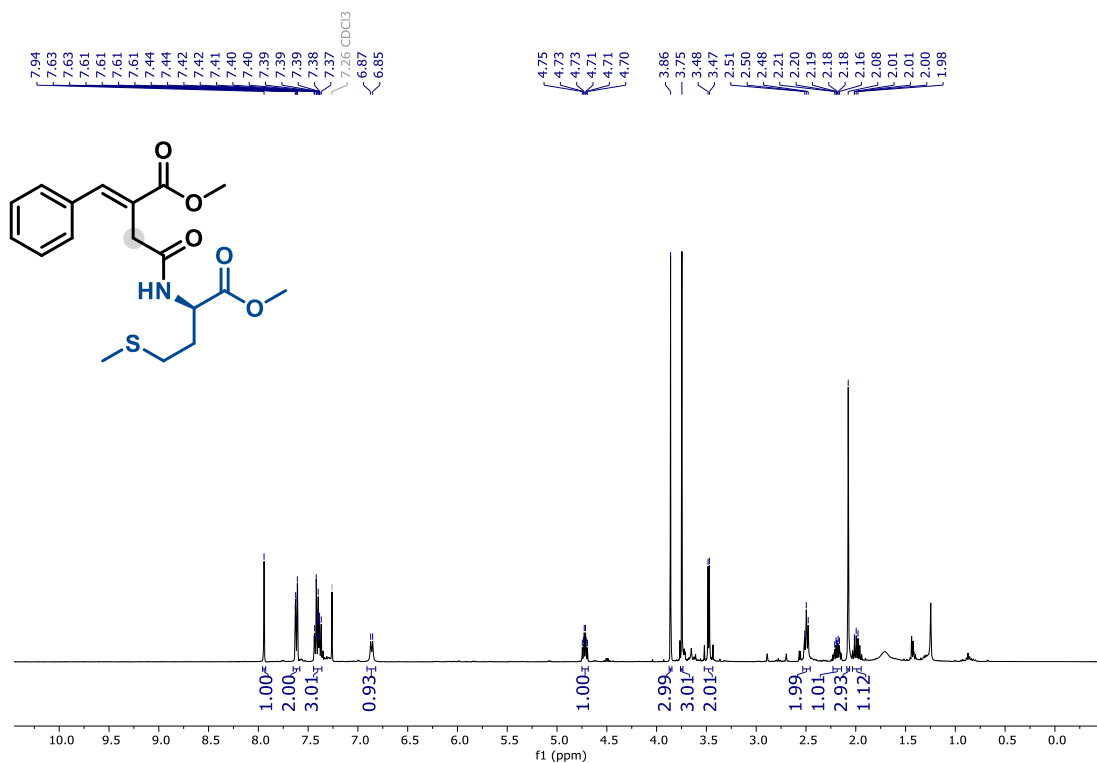
Espectro S71. RMN de ¹³C do composto **3p1** (CDCl₃, 101 MHz).



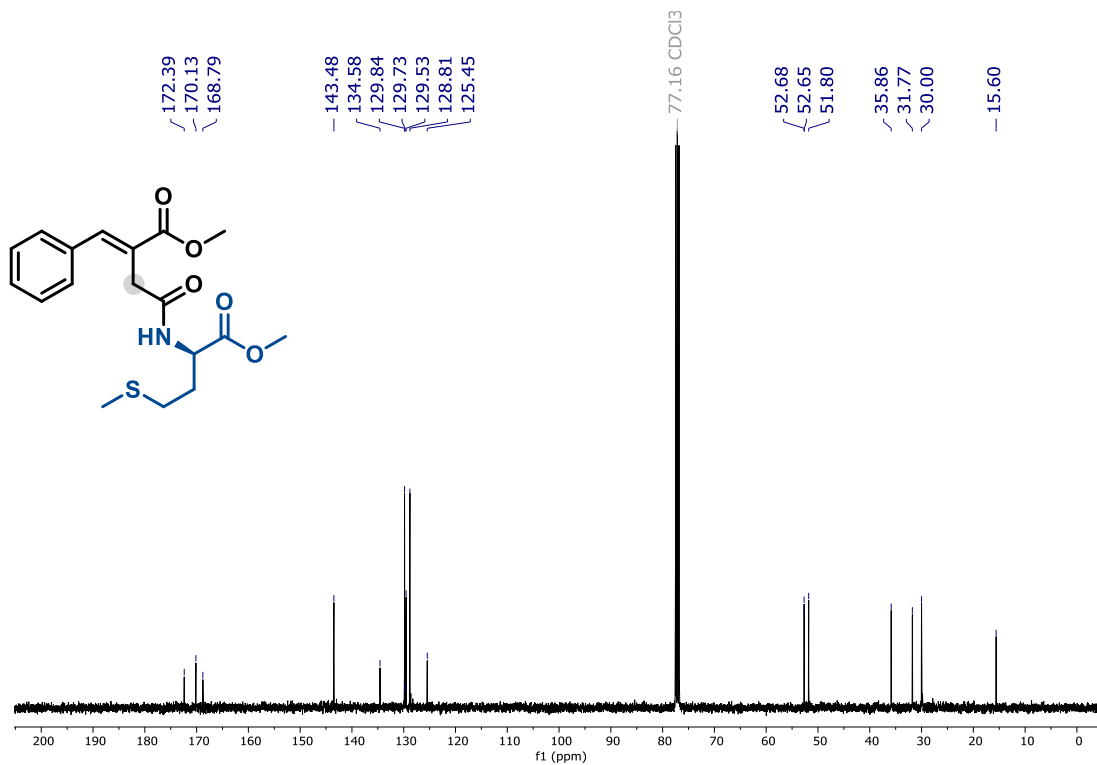
Espectro S72. RMN de ¹H do composto **3p2** (CDCl₃, 400 MHz).



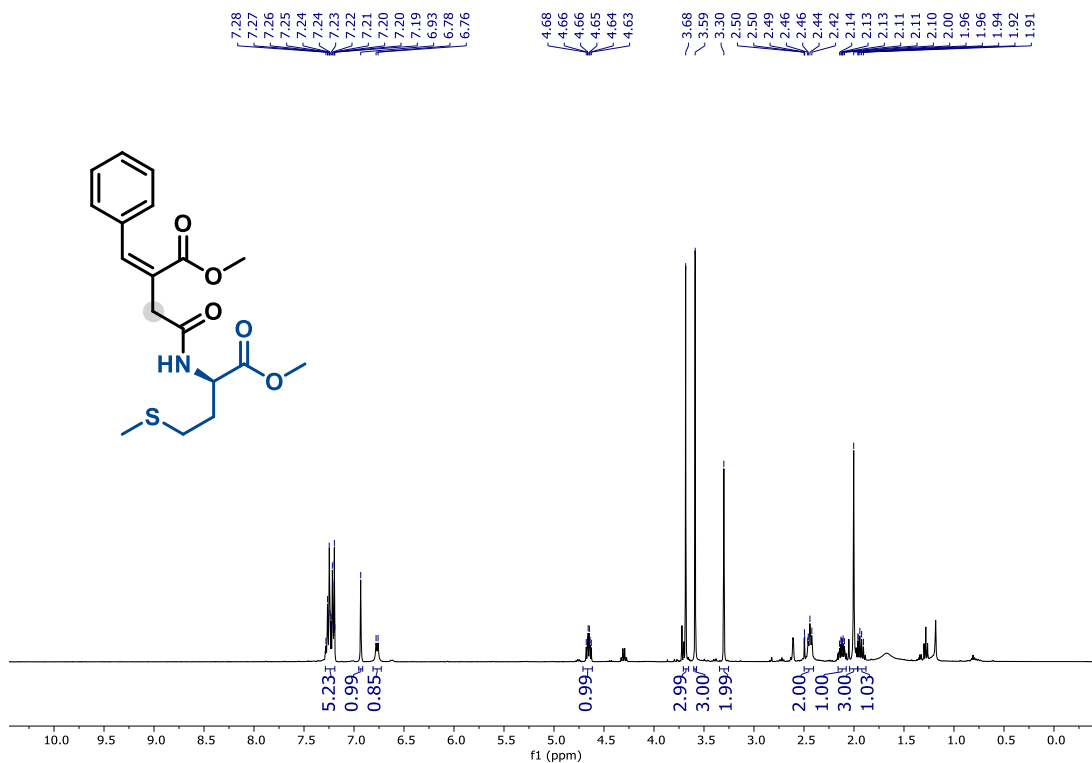
Espectro S73. RMN de ¹³C do composto **3p2** (CDCl₃, 101 MHz).



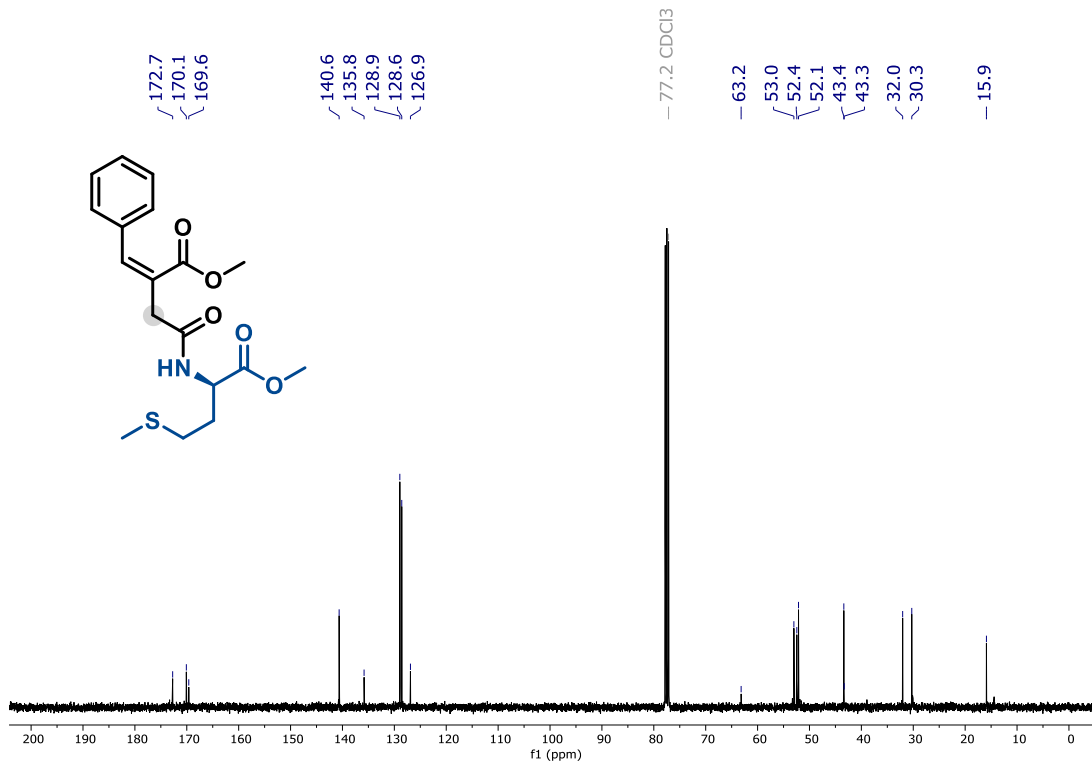
Espectro S74. RMN de ¹H do composto **4a1** (CDCl₃, 400 MHz).



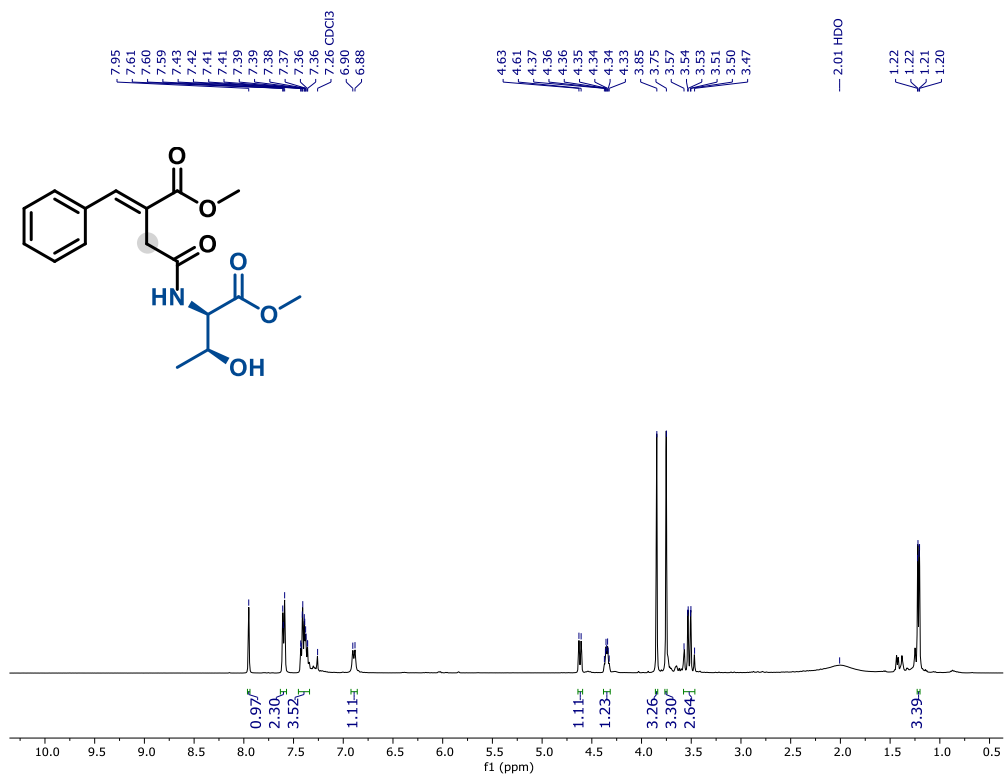
Espectro S75. RMN de ¹³C do composto **4a1** (CDCl₃, 101 MHz).



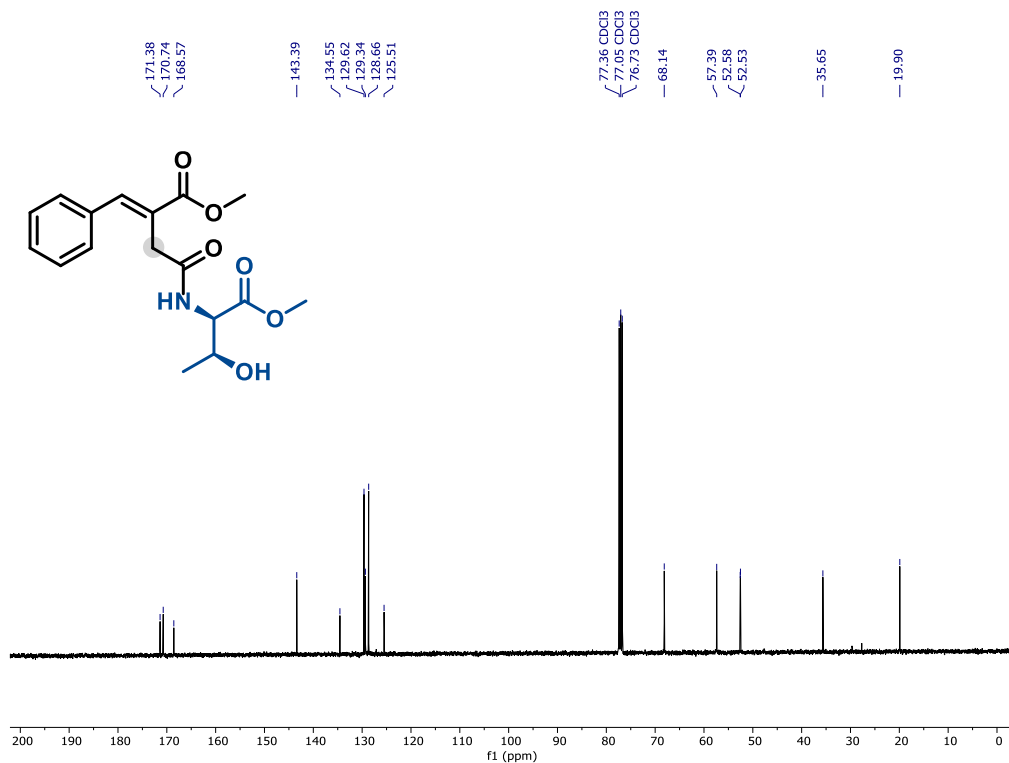
Espectro S76. RMN de ^1H do composto **4a2** (CDCl_3 , 400 MHz).



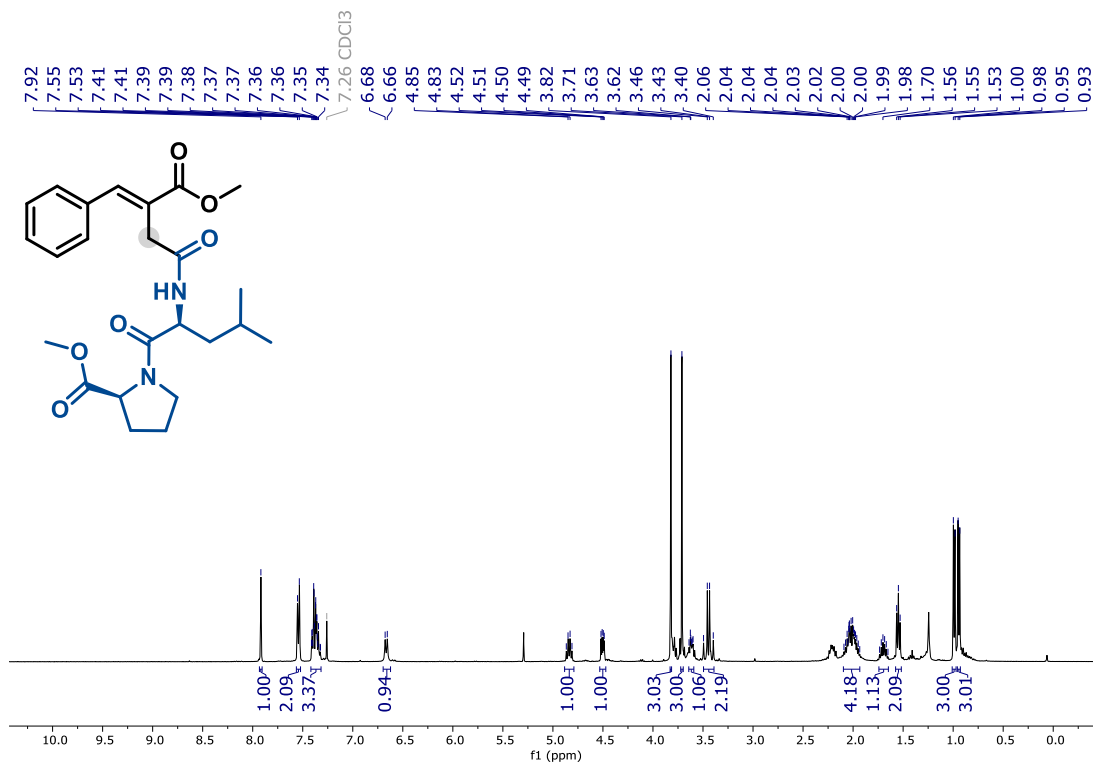
Espectro S77. RMN de ^{13}C do composto **4a2** (CDCl_3 , 101 MHz).



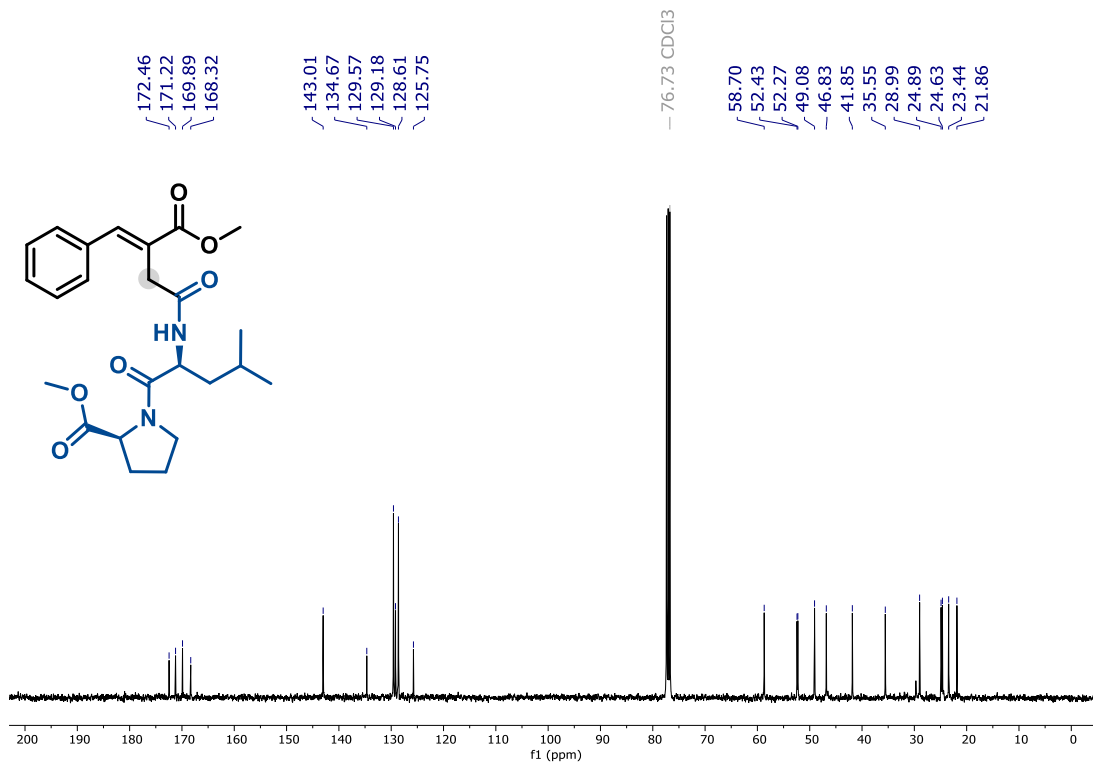
Espectro S78. RMN de ¹H do composto **4b1** (CDCl₃, 400 MHz).



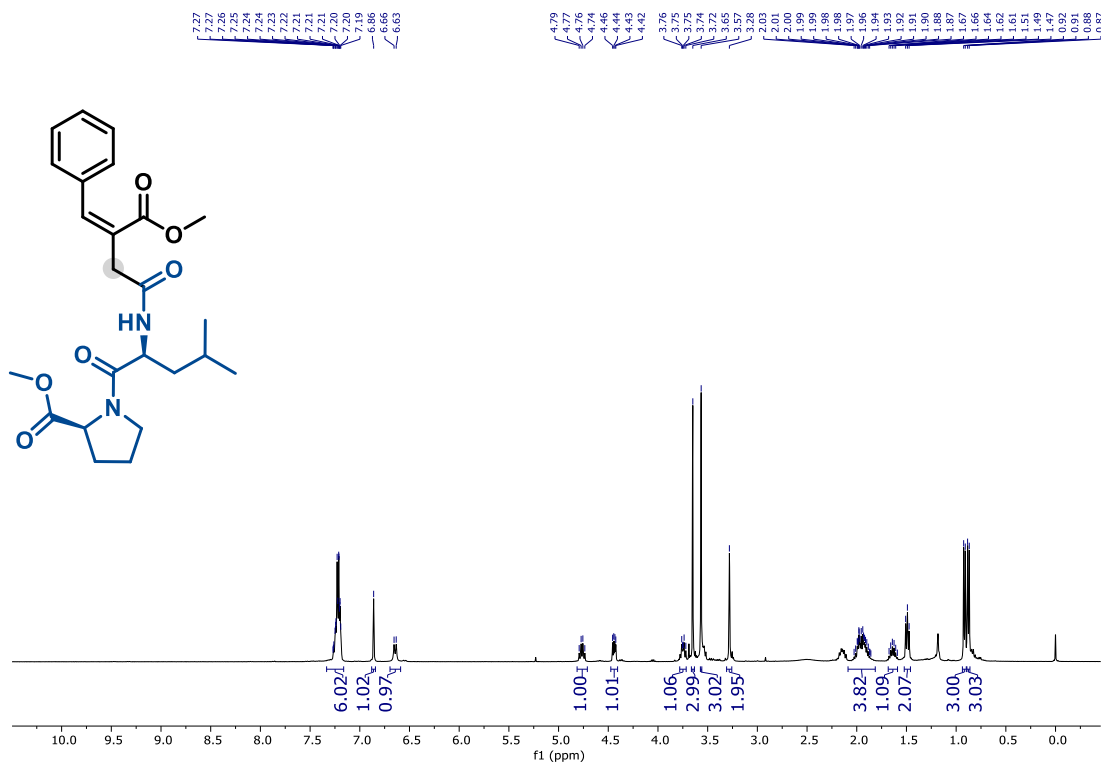
Espectro S79. RMN de ¹³C do composto **4b1** (CDCl₃, 101 MHz).



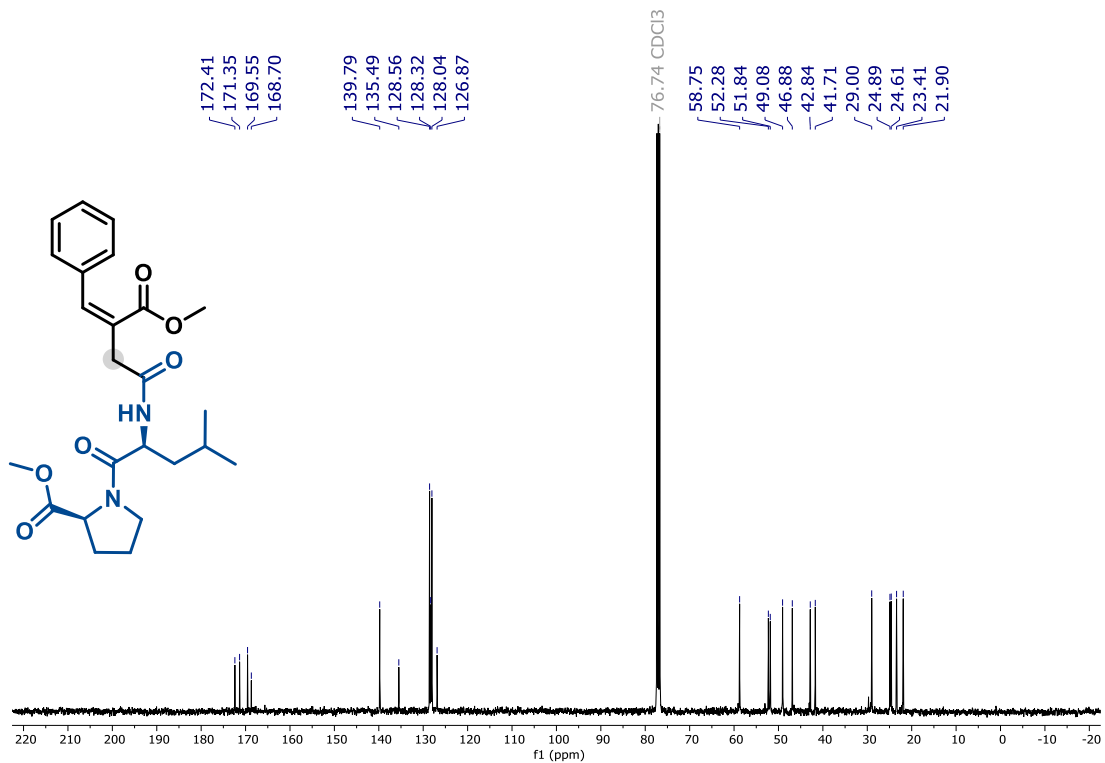
Espectro S82. RMN de ¹H do composto **4c1** (CDCl₃, 400 MHz).



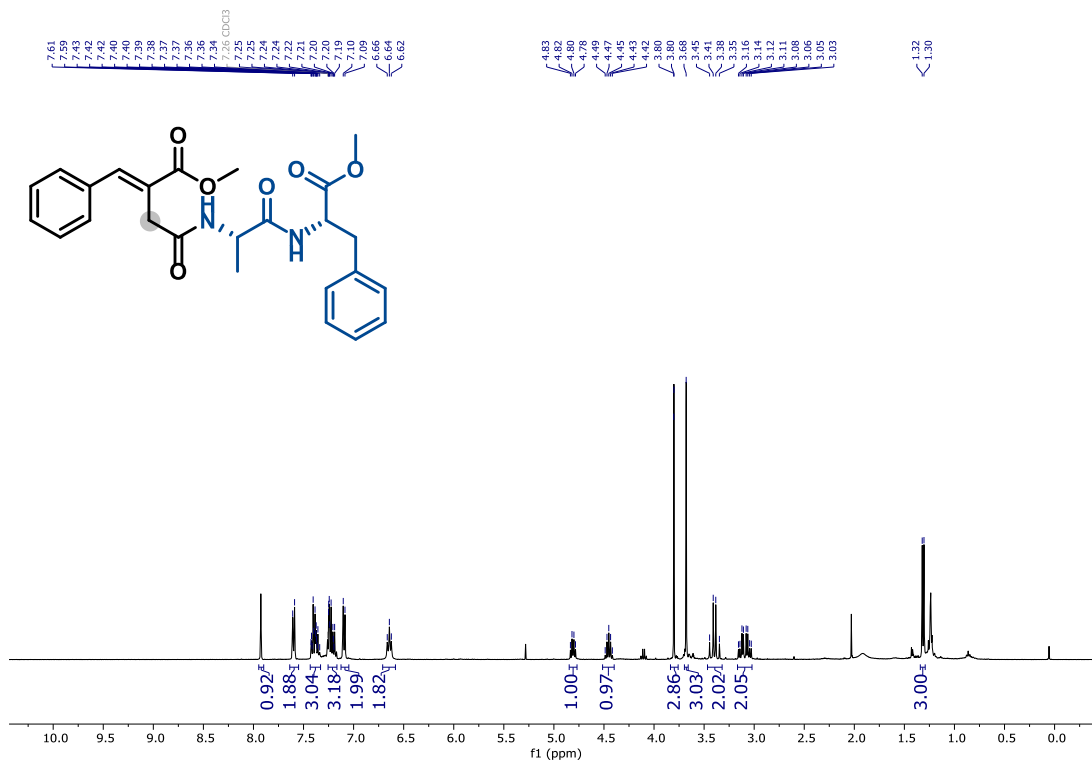
Espectro S83. RMN de ¹³C do composto **4c1** (CDCl₃, 101 MHz).



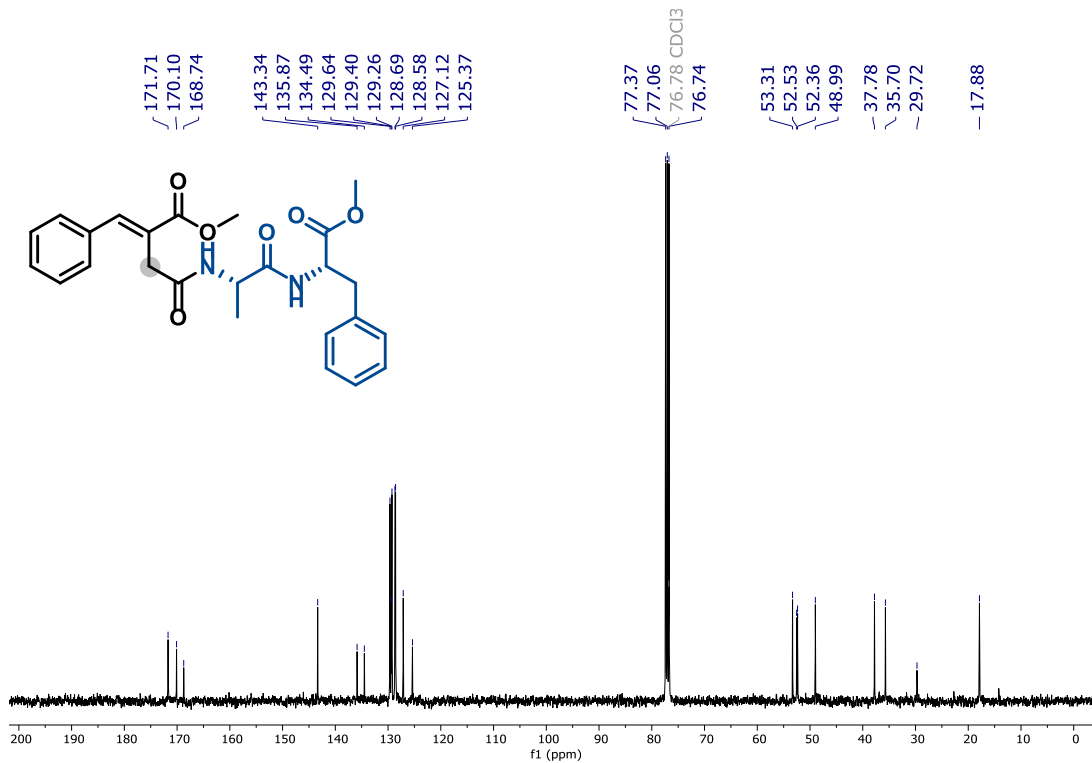
Espectro S84. RMN de ¹H do composto **4c2** (CDCl₃, 400 MHz).



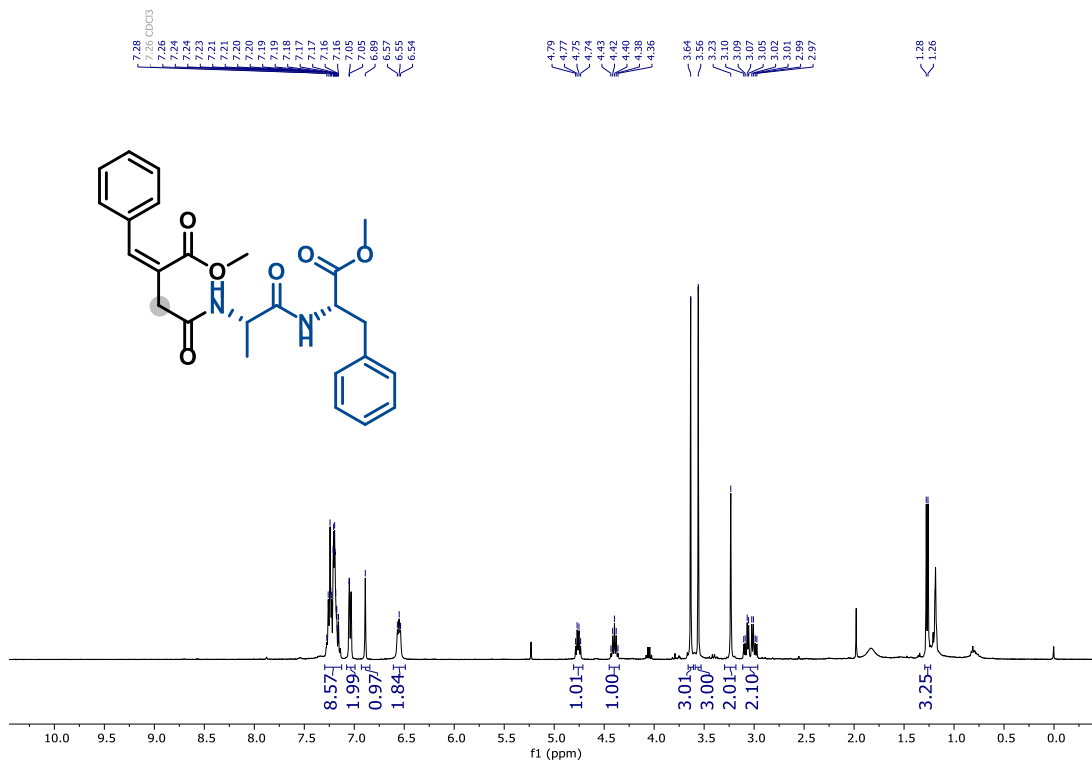
Espectro S85. RMN de ¹³C do composto **4c2** (CDCl₃, 101 MHz).



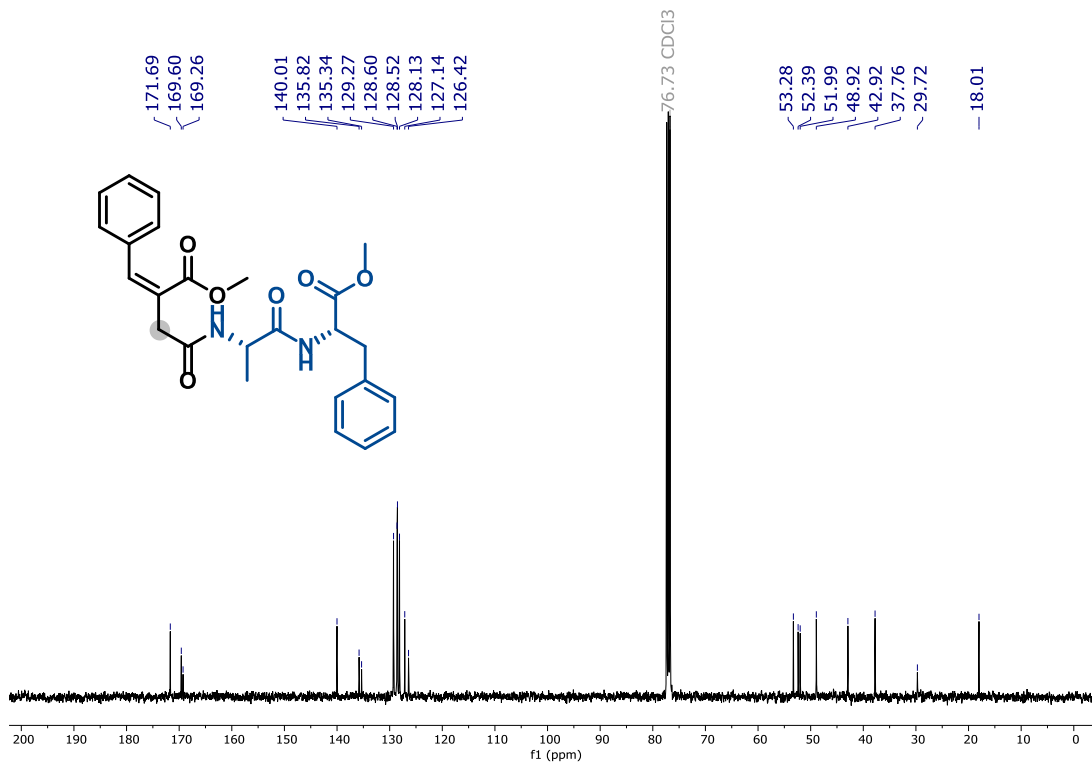
Espectro S86. RMN de ¹H do composto **4d1** (CDCl₃, 400 MHz).



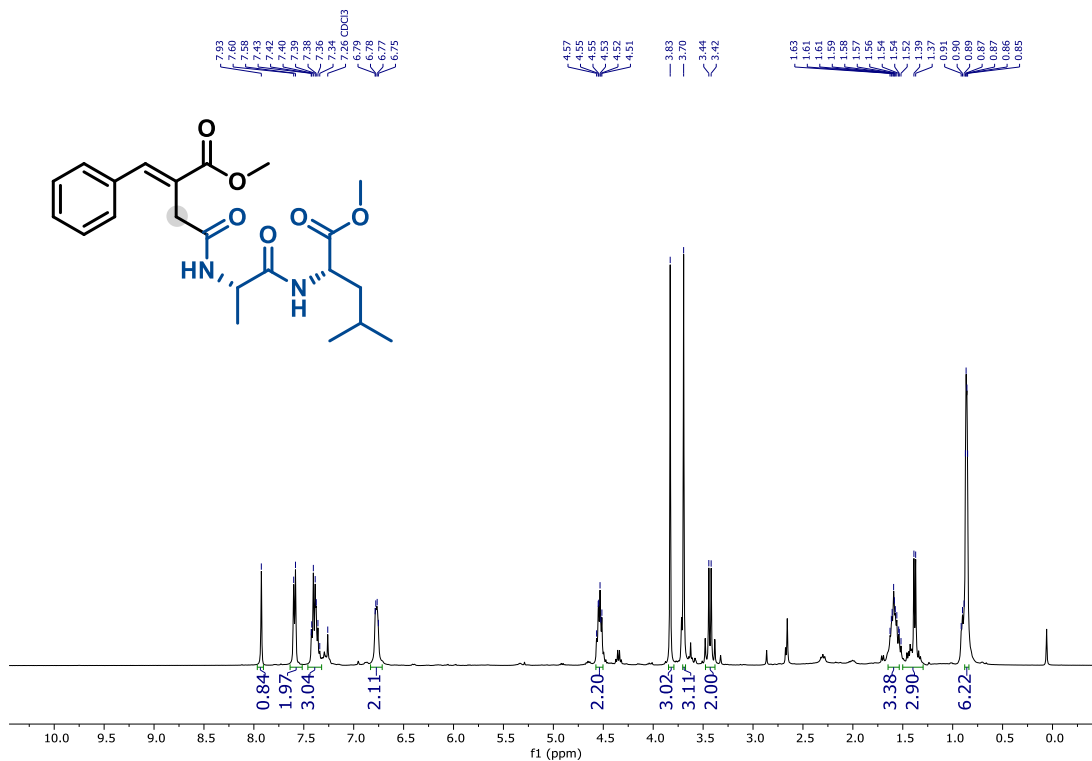
Espectro S87. RMN de ¹³C do composto **4d1** (CDCl₃, 101 MHz).



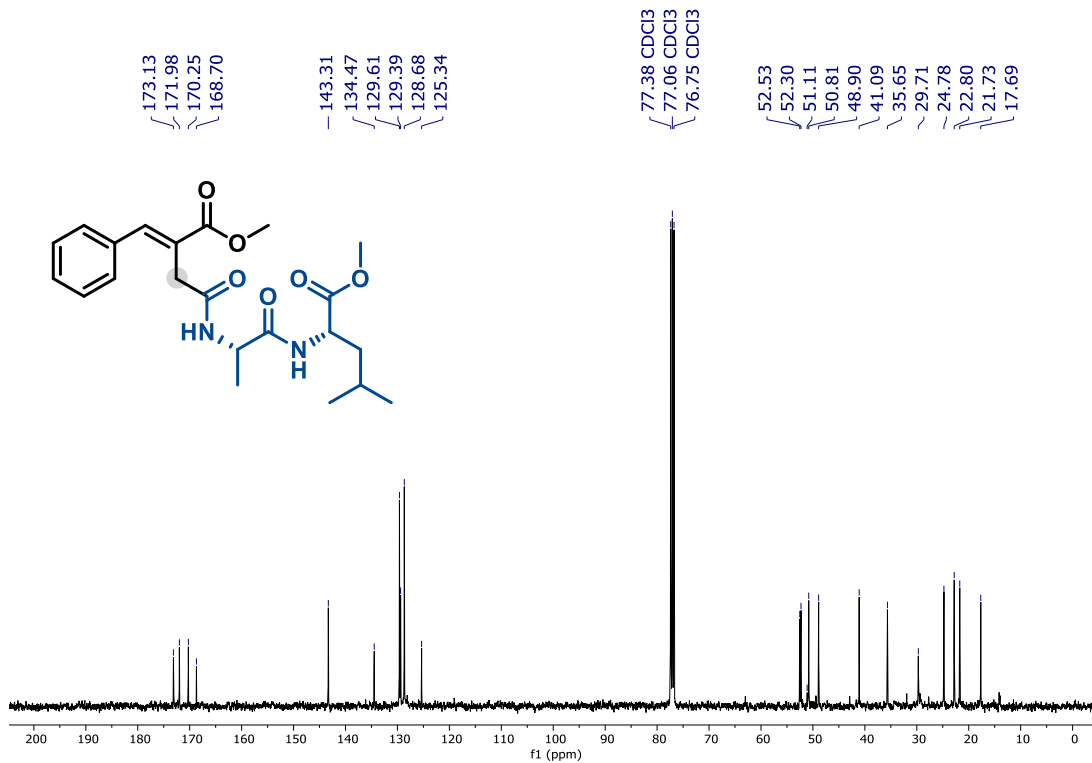
Espectro S88. RMN de ^1H do composto **4d2** (CDCl_3 , 400 MHz).



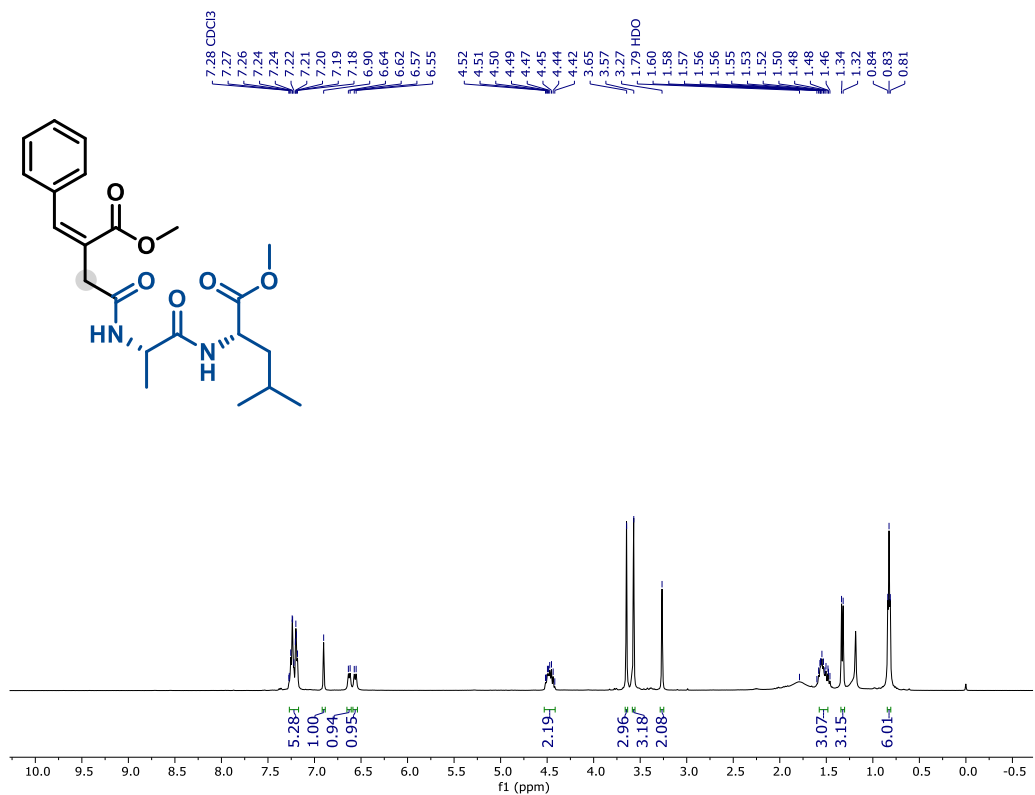
Espectro S89. RMN de ^{13}C do composto **4d2** (CDCl_3 , 101 MHz).



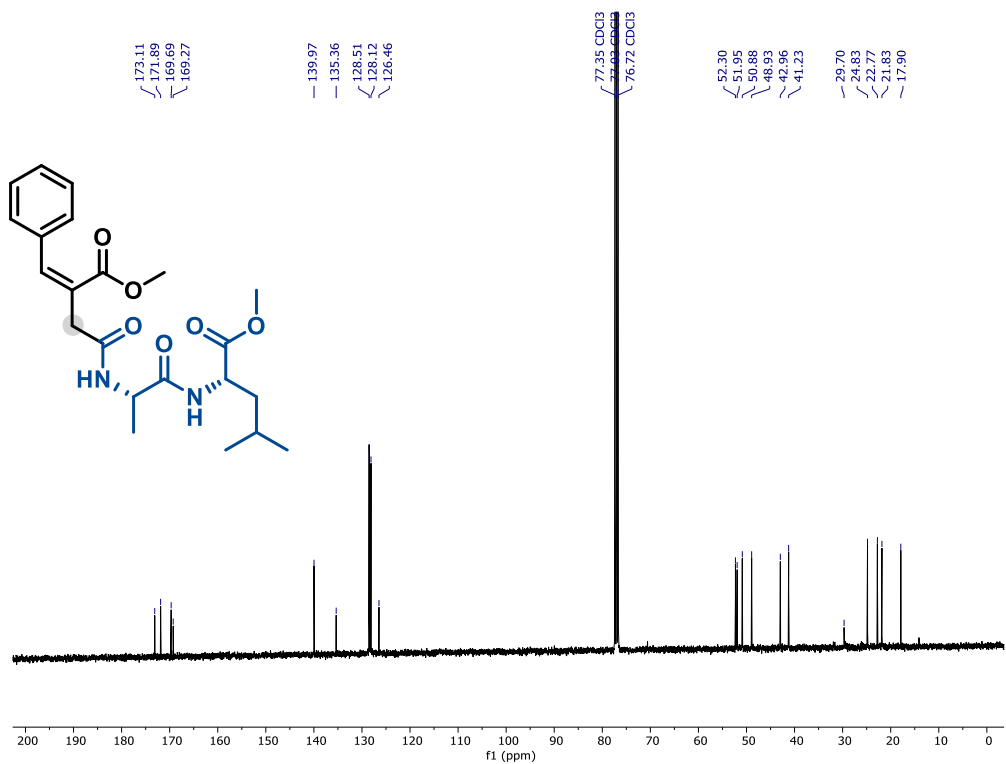
Espectro S90. RMN de ¹H do composto **4e1** (CDCl₃, 400 MHz).



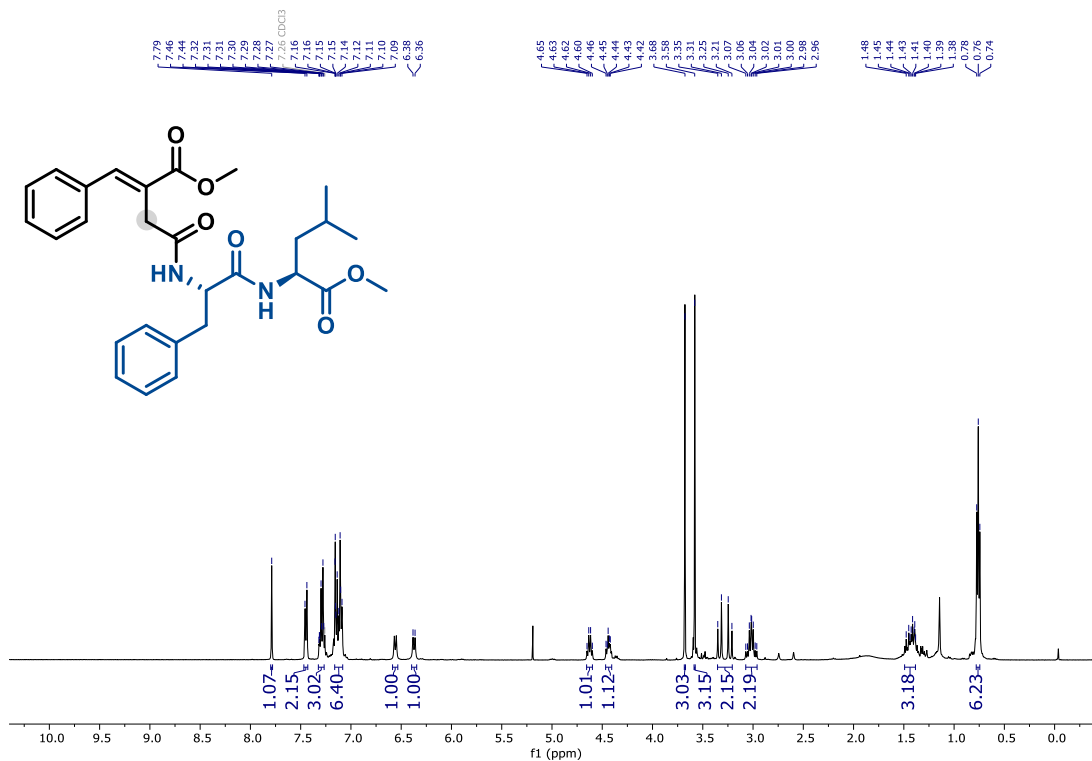
Espectro S91. RMN de ¹³C do composto **4e1** (CDCl₃, 101 MHz).



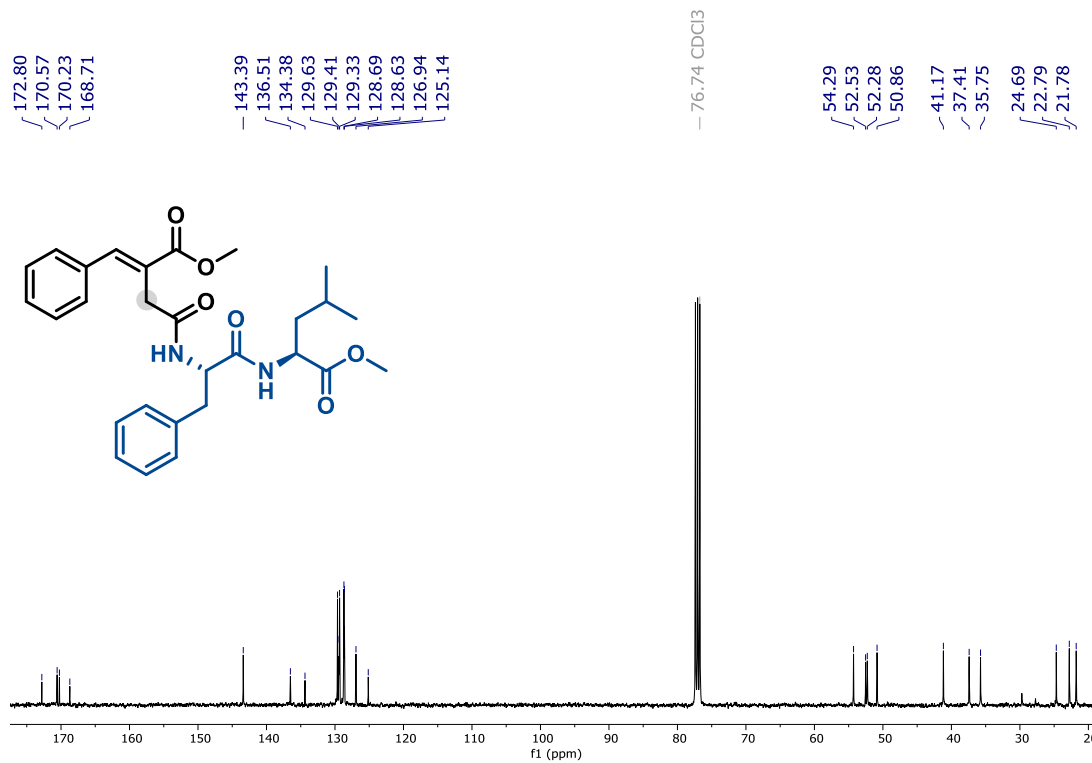
Espectro S92. RMN de ¹H do composto 4e2 (CDCl₃, 400 MHz).



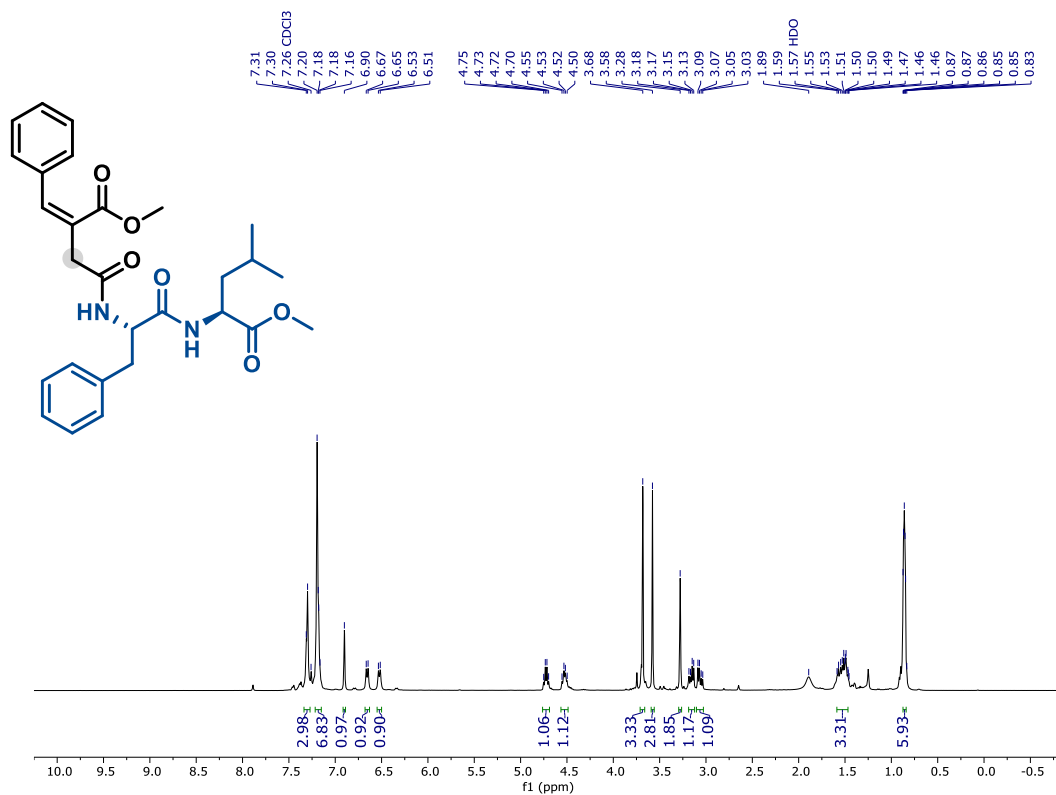
Espectro S93. RMN de ¹³C do composto 4e2 (CDCl₃, 101 MHz).



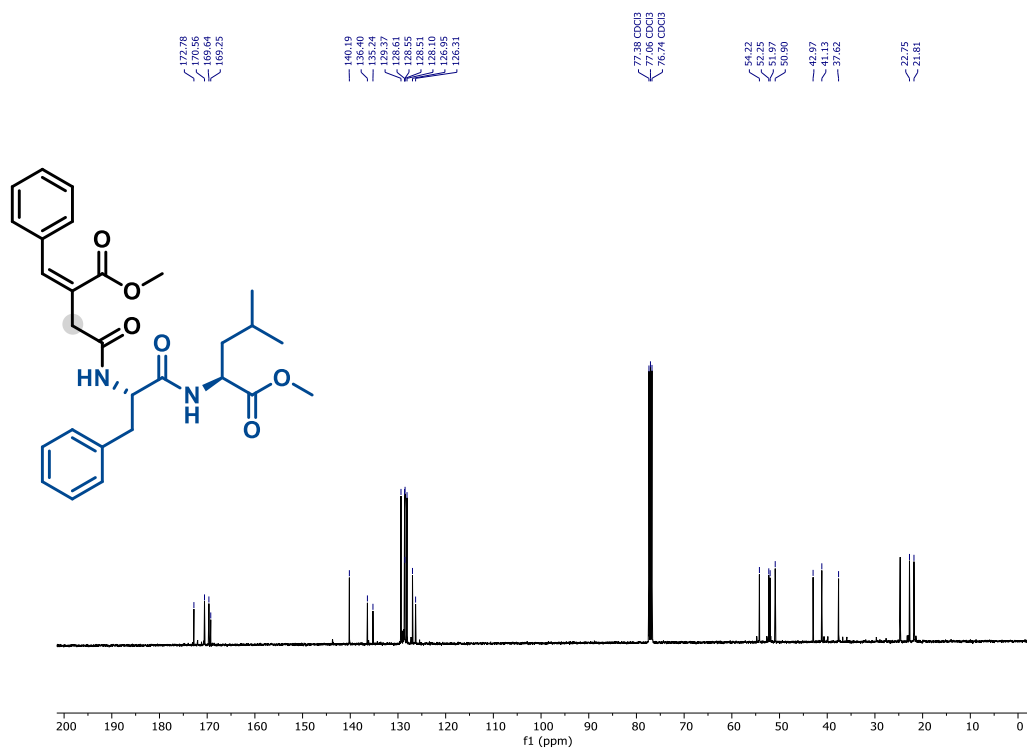
Espectro S94. RMN de ¹H do composto **4f1** (CDCl₃, 400 MHz).



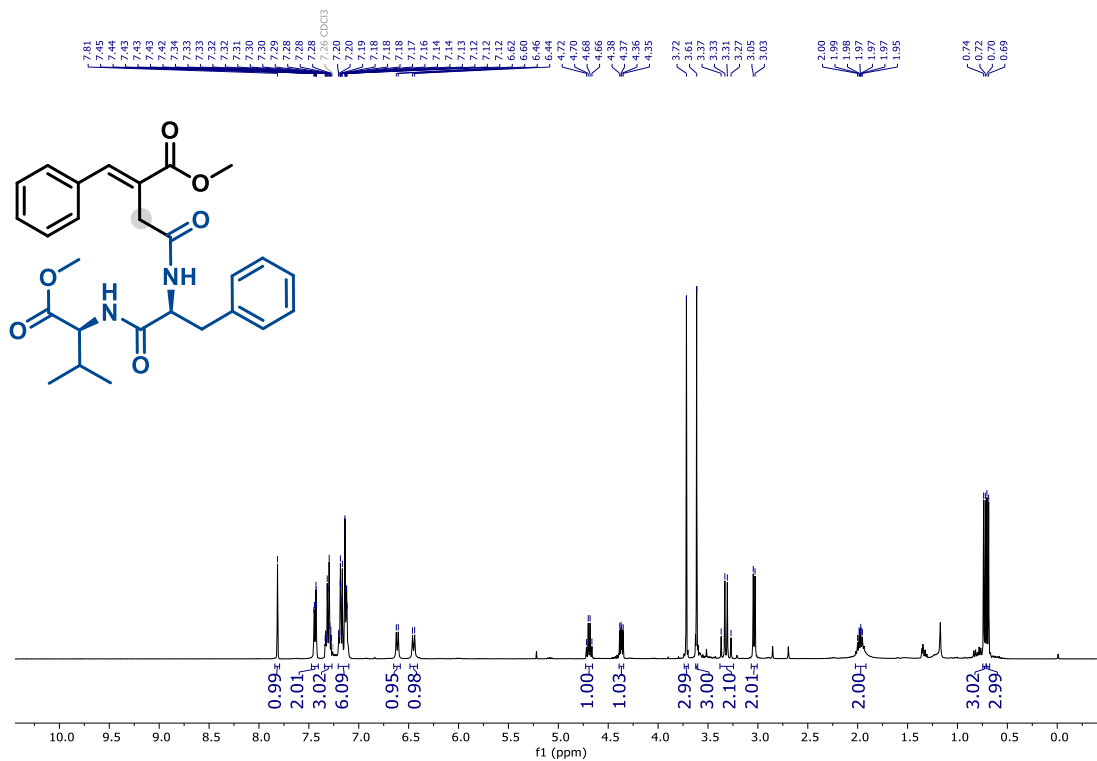
Espectro S95. RMN de ¹³C do composto **4f1** (CDCl₃, 101 MHz).



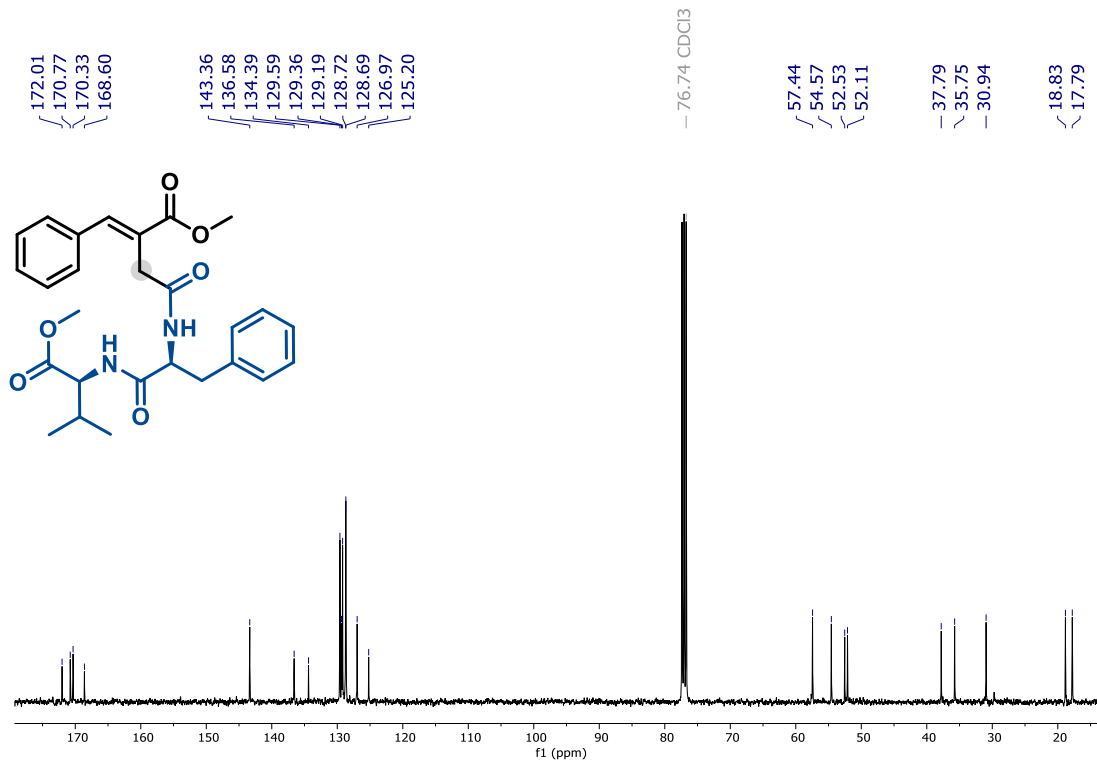
Espectro S96. RMN de ^1H do composto **4f2** (CDCl_3 , 400 MHz).



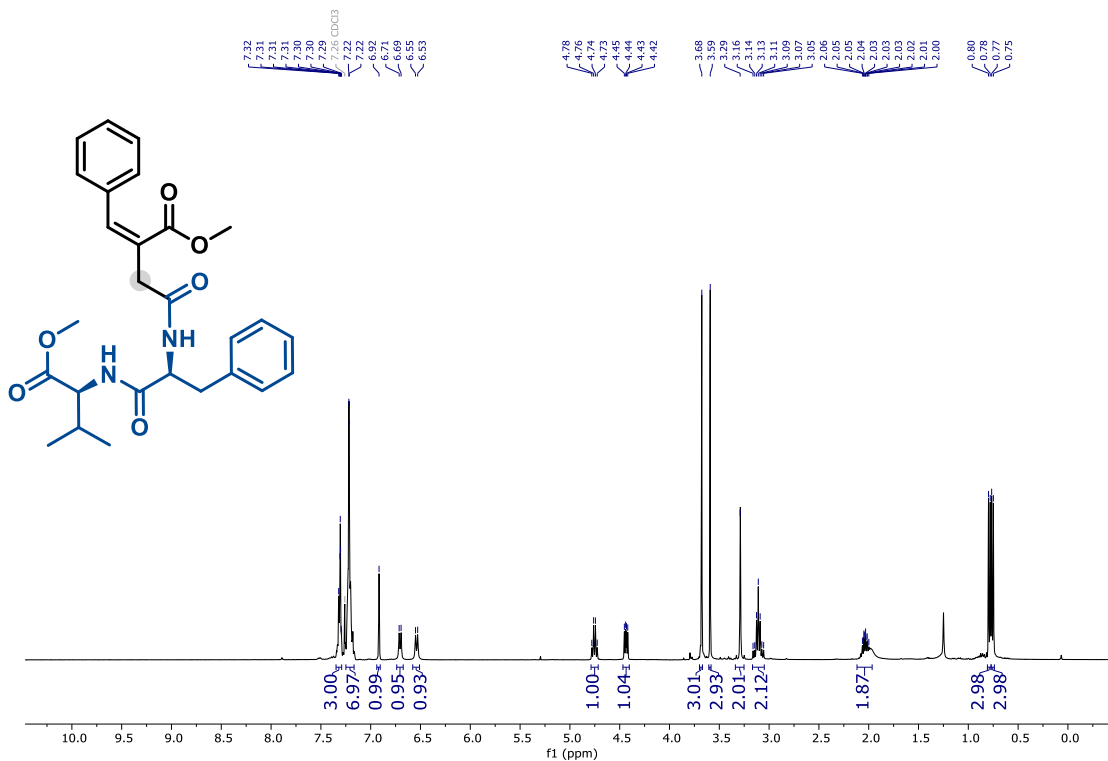
Espectro S97. RMN de ^{13}C do composto **4f2** (CDCl_3 , 101 MHz).



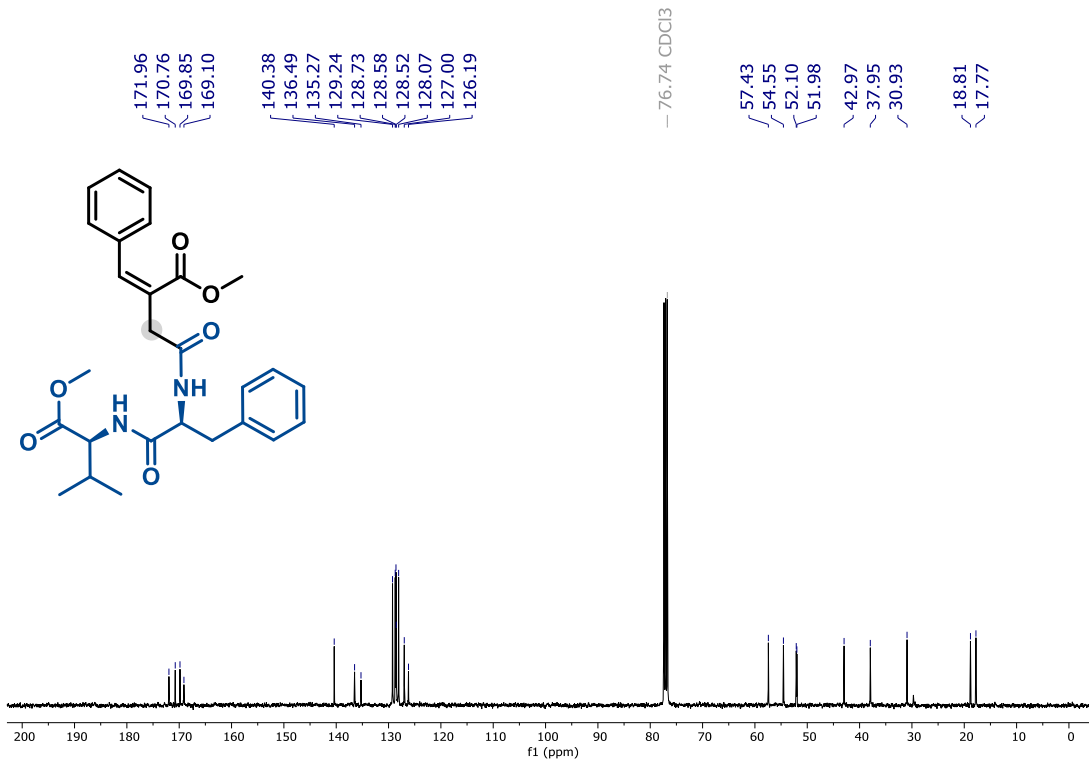
Espectro S98. RMN de ¹H do composto **4g1** (CDCl₃, 400 MHz).



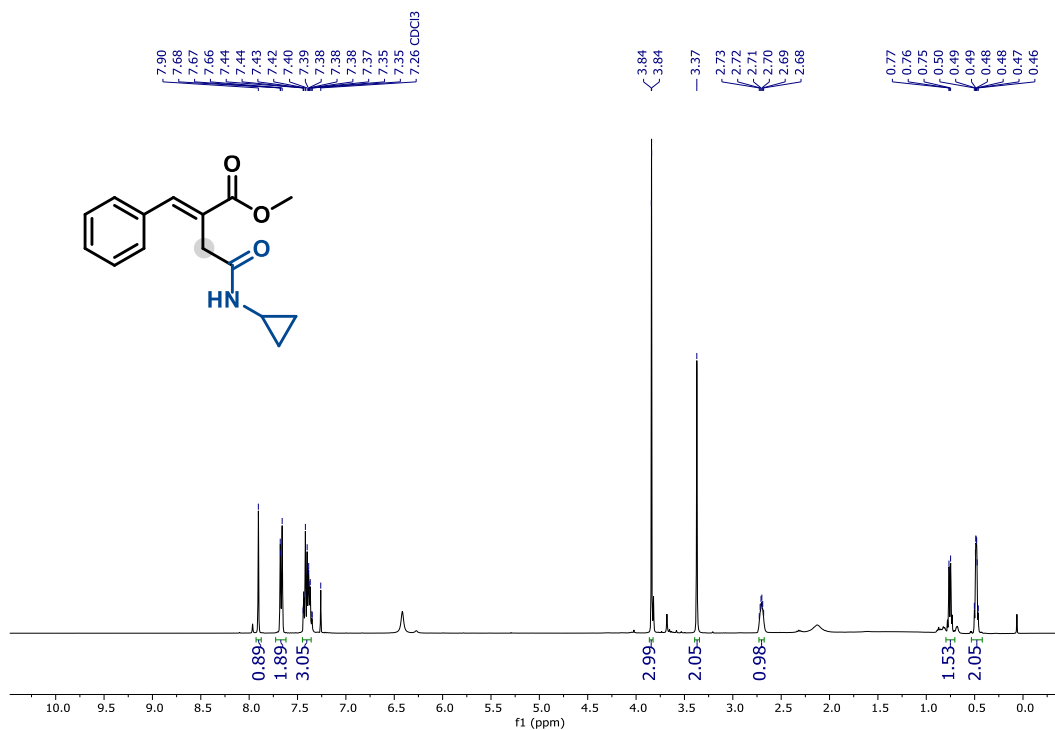
Espectro S99. RMN de ¹³C do composto **4g1** (CDCl₃, 101 MHz).



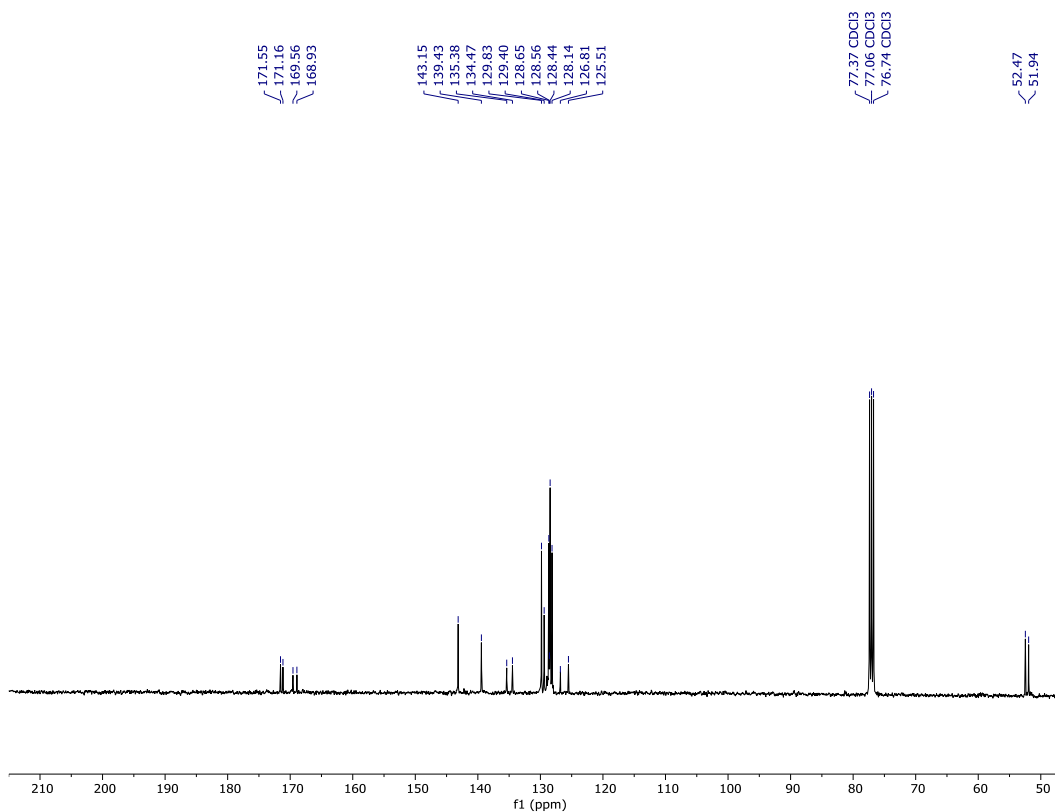
Espectro S100. RMN de ¹H do composto **4g2** (CDCl₃, 400 MHz).



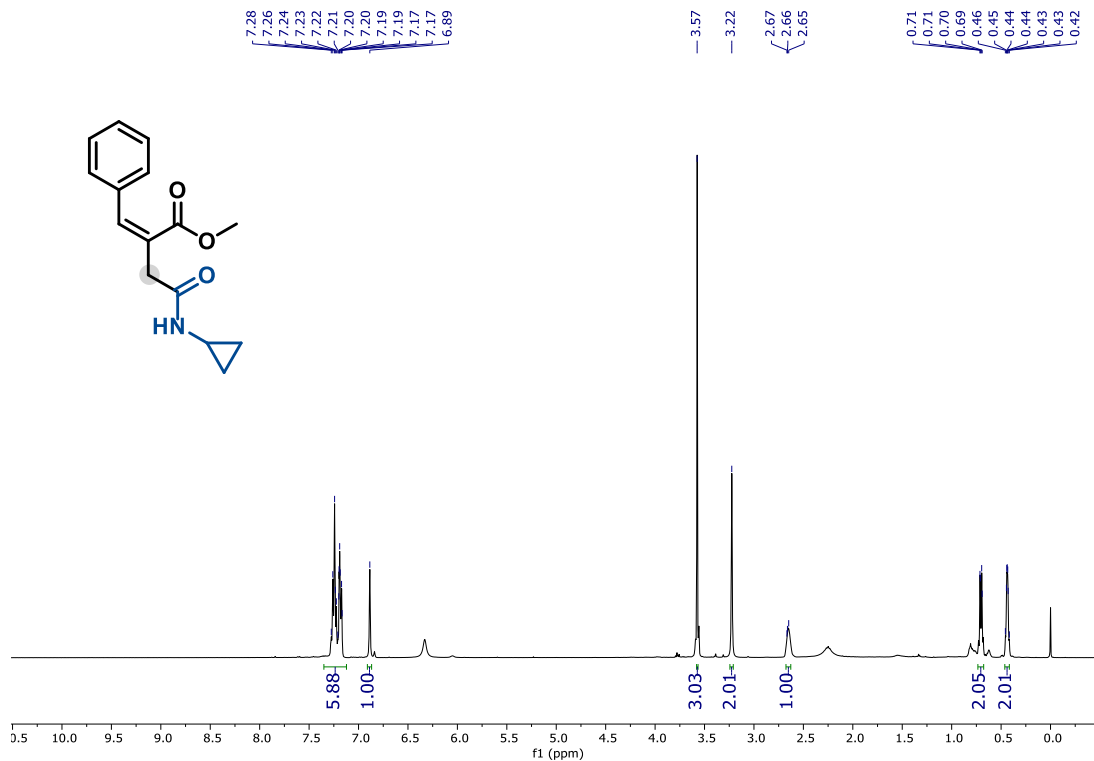
Espectro S101. RMN de ¹³C do composto **4g2** (CDCl₃, 101 MHz).



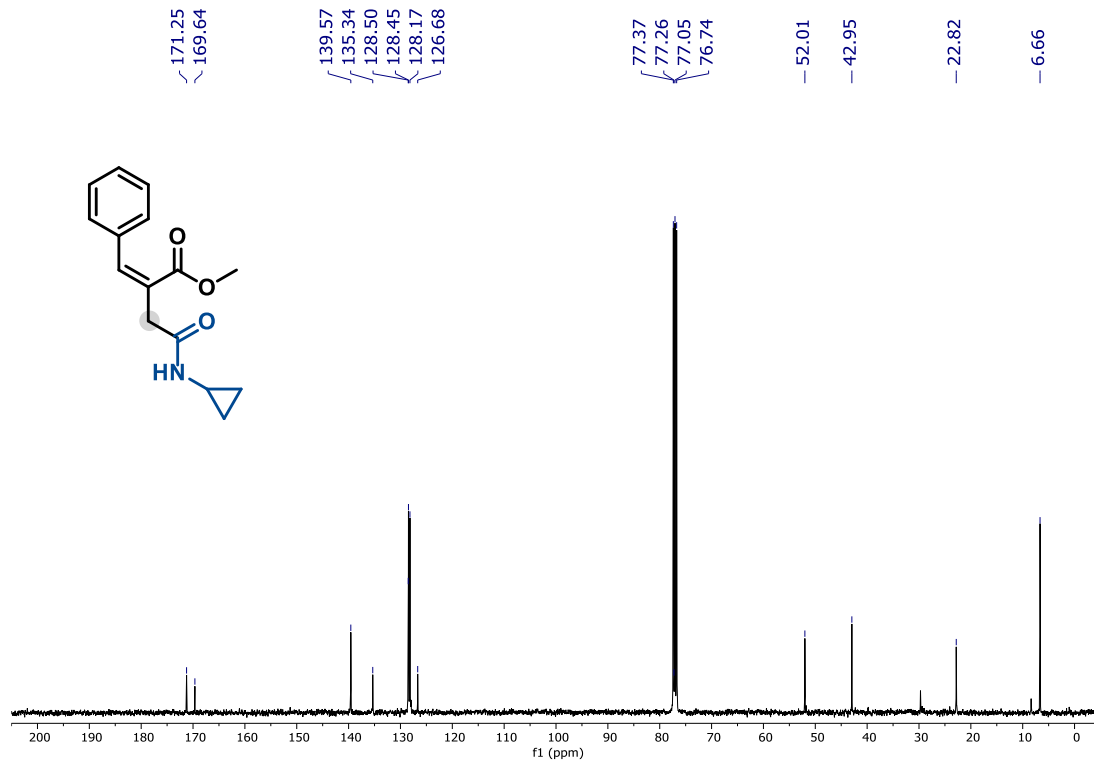
Espectro S102. RMN de ¹H do composto **4h1** (CDCl₃, 400 MHz).



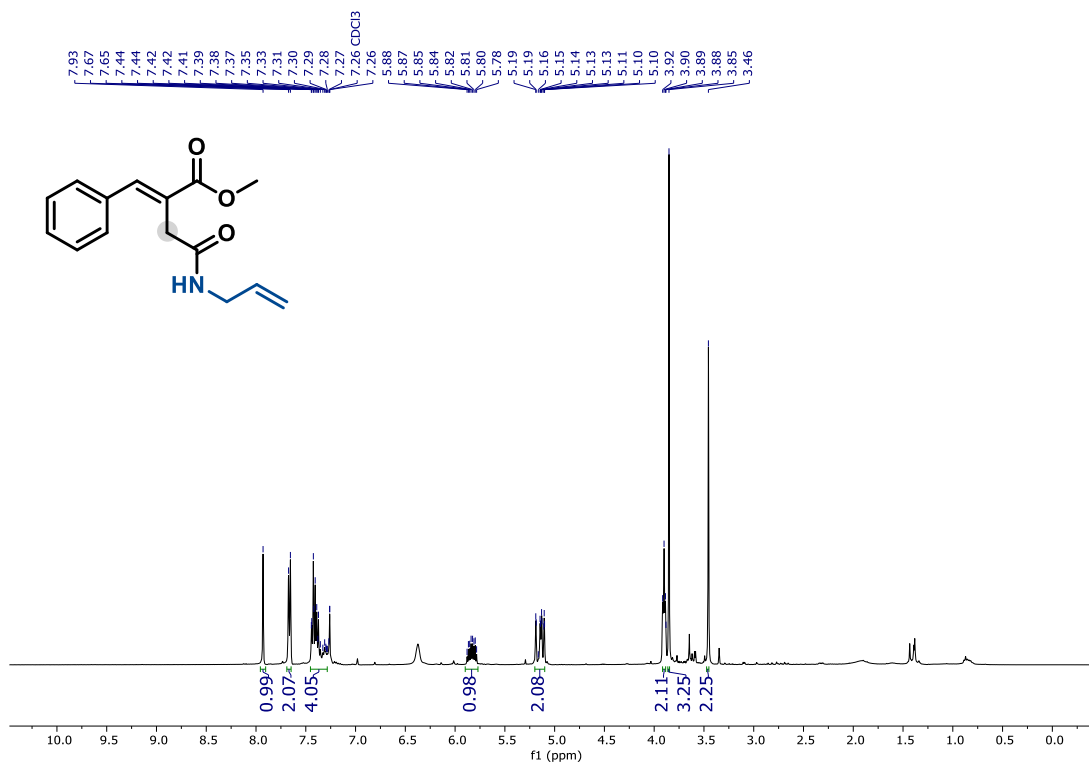
Espectro S103. RMN de ¹³C do composto **4h1** (CDCl₃, 101 MHz).



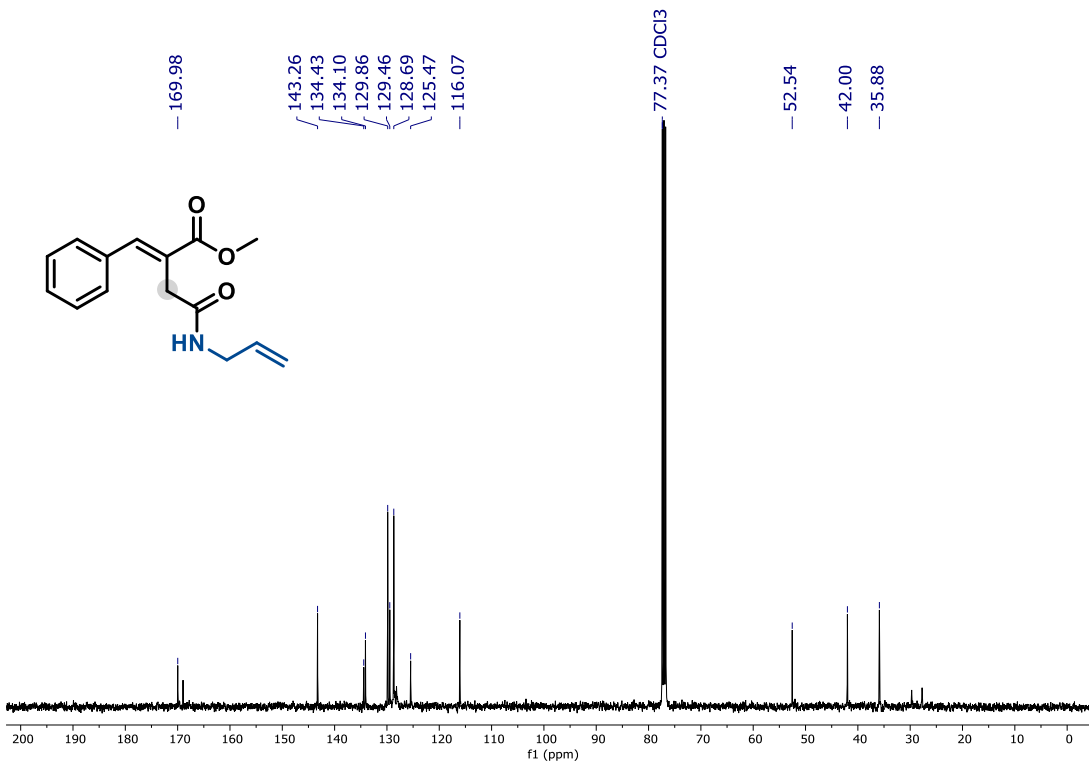
Espectro S104. RMN de ¹H do composto **4h2** (CDCl₃, 400 MHz).



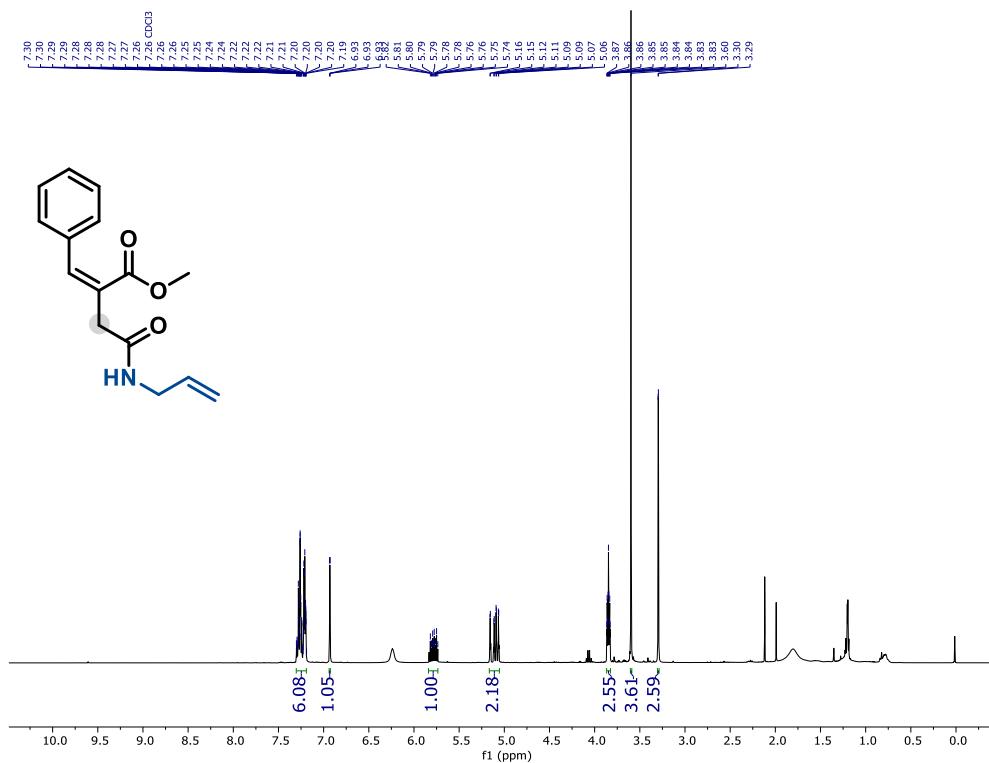
Espectro S105. RMN de ¹³C do composto **4h2** (CDCl₃, 101 MHz).



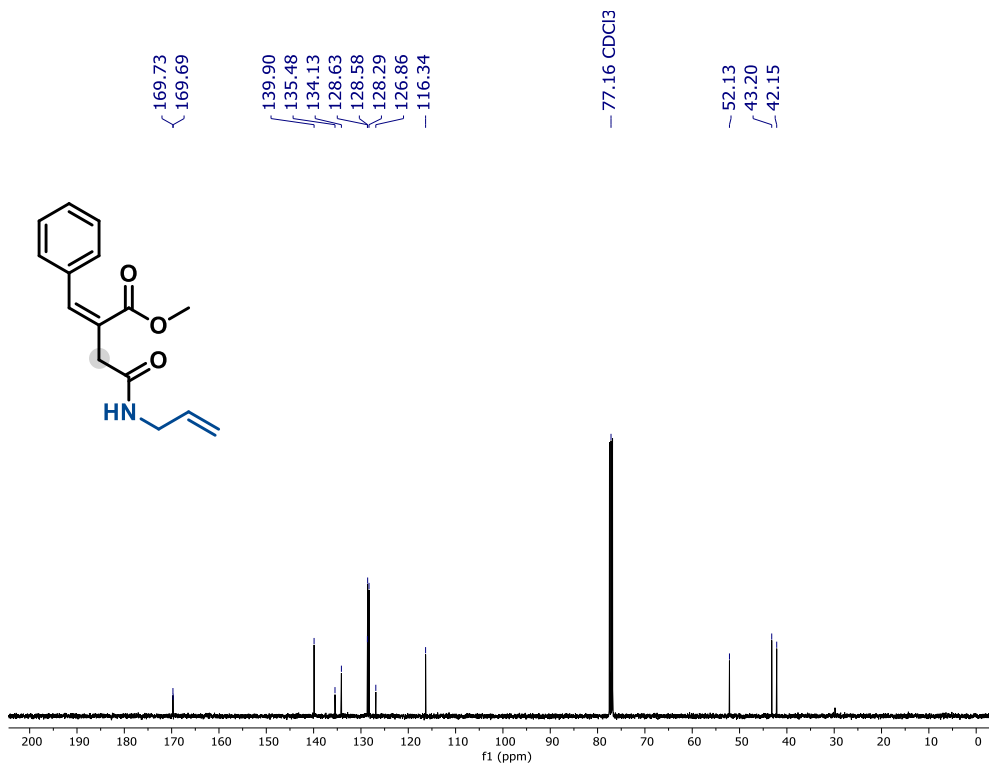
Espectro S106. RMN de ¹H do composto 4i1 (CDCl₃, 400 MHz).



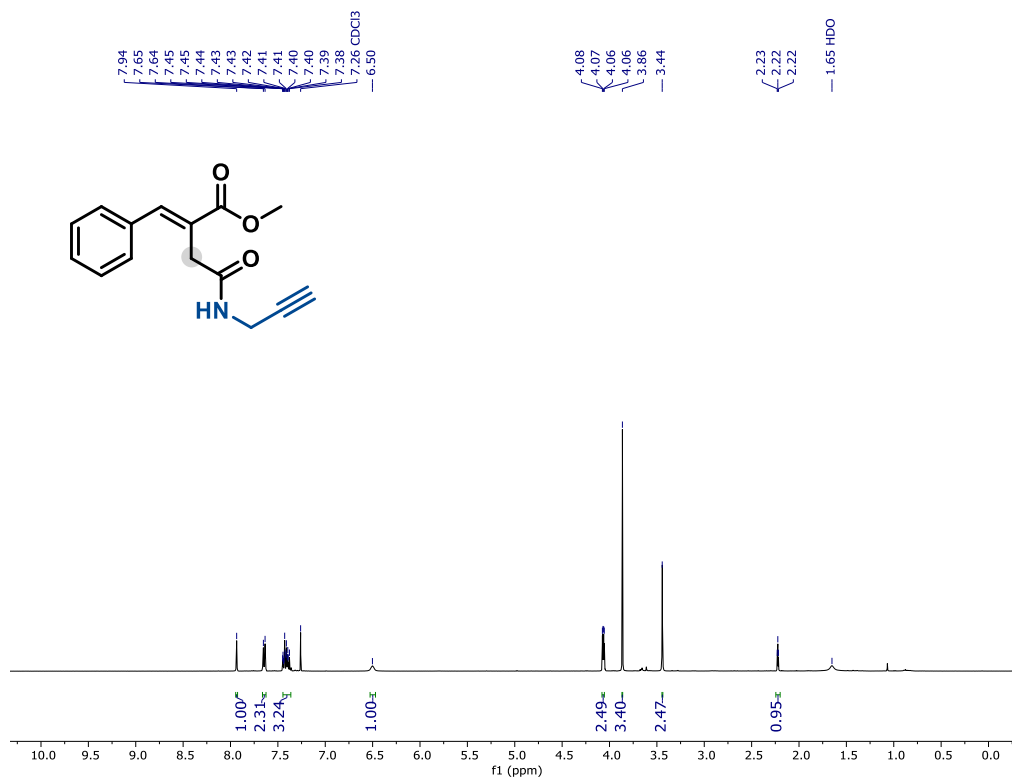
Espectro S107. RMN de ¹³C do composto 4i1 (CDCl₃, 101 MHz).



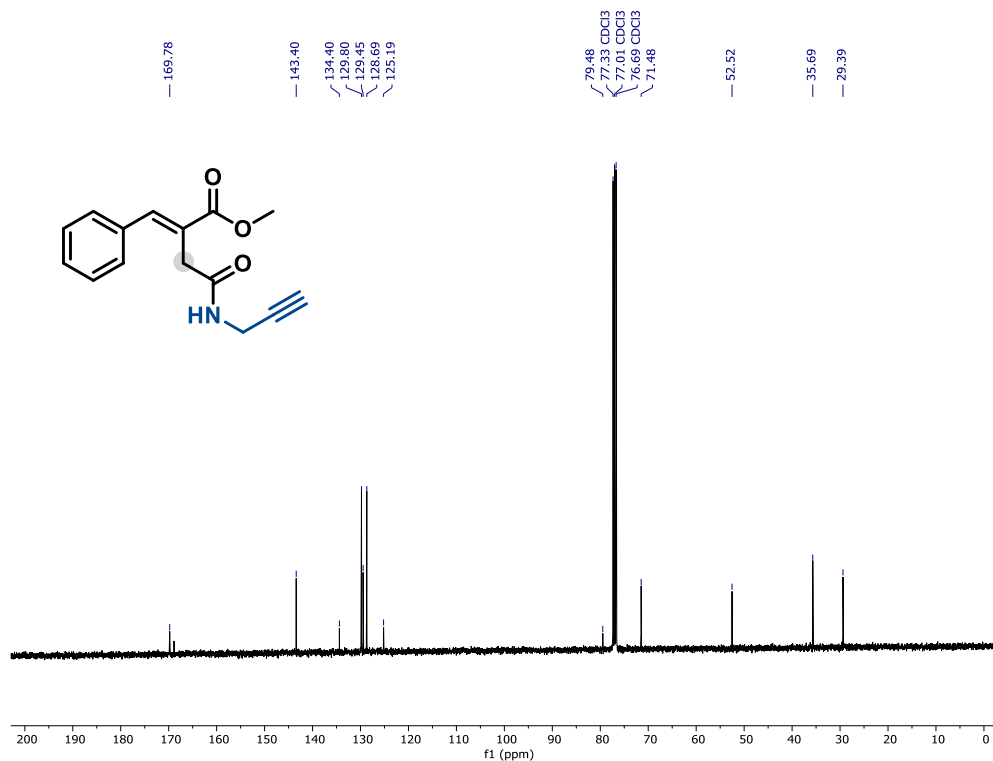
Espectro S108. RMN de ^1H do composto **4i2** (CDCl_3 , 400 MHz).



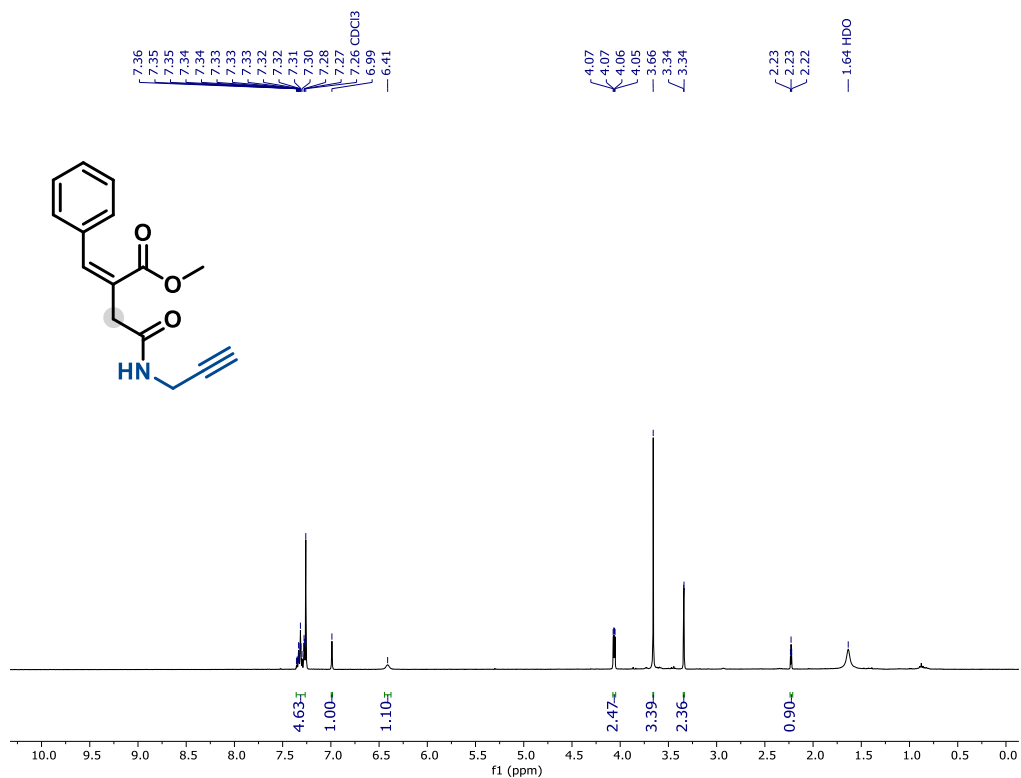
Espectro S109. RMN de ^{13}C do composto **4i2** (CDCl_3 , 101 MHz).



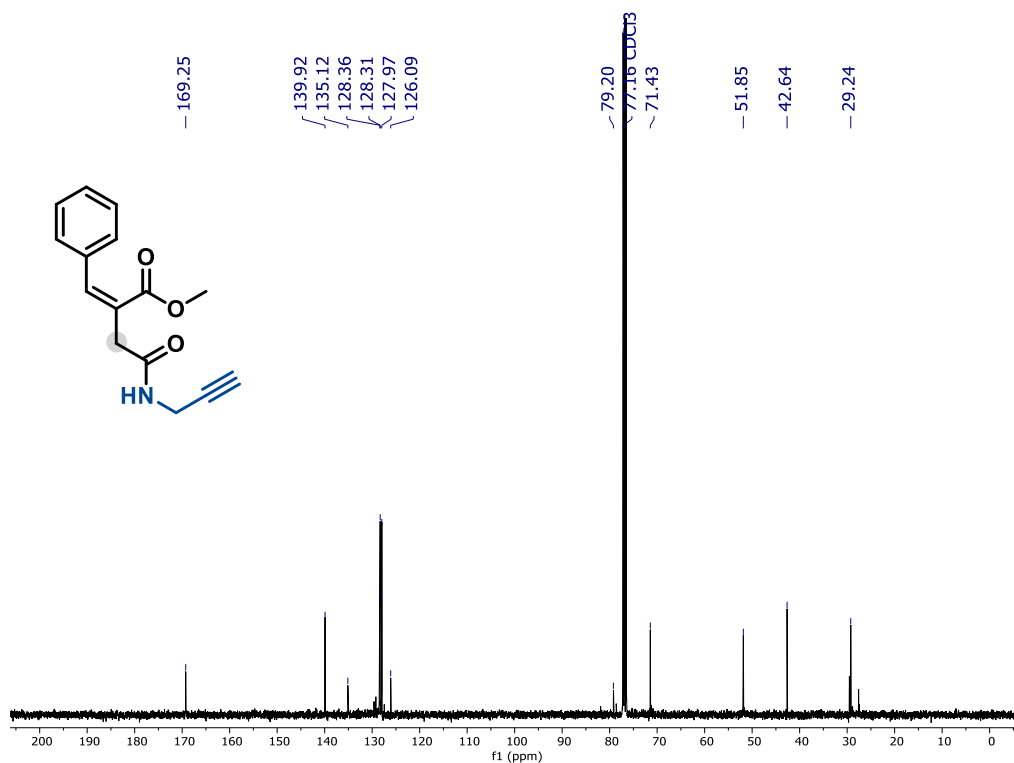
Espectro S110. RMN de ¹H do composto **4j1** (CDCl₃, 400 MHz).



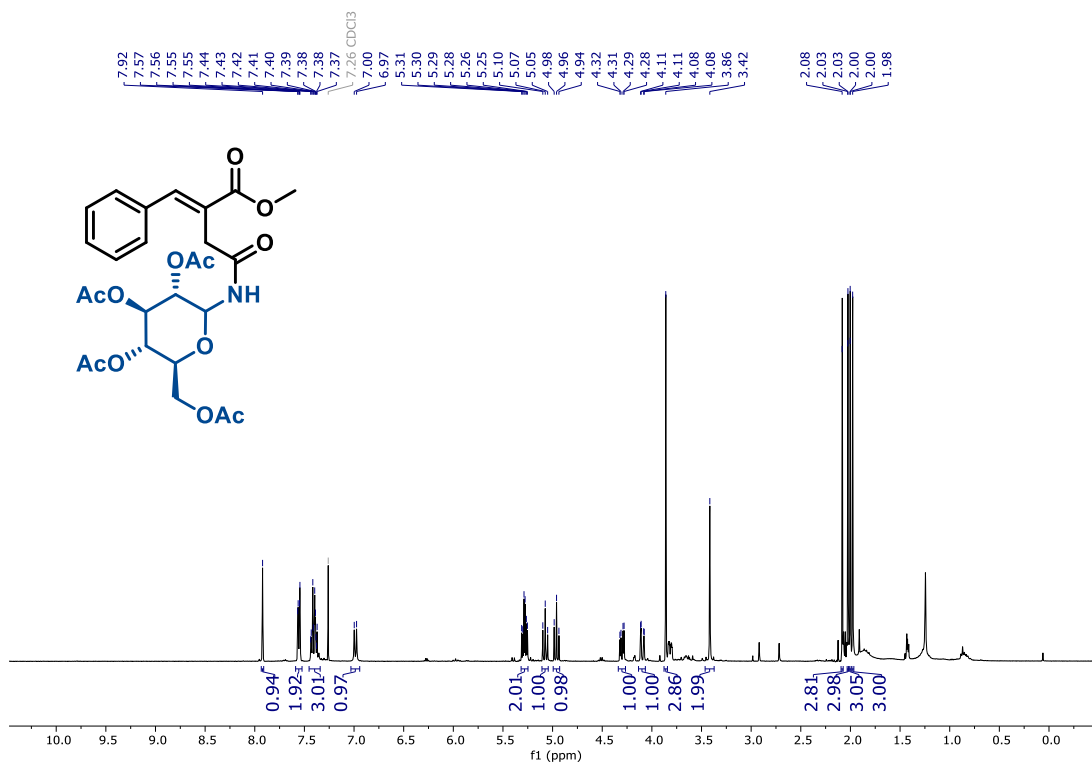
Espectro S111. RMN de ¹³C do composto **4j1** (CDCl₃, 101 MHz).



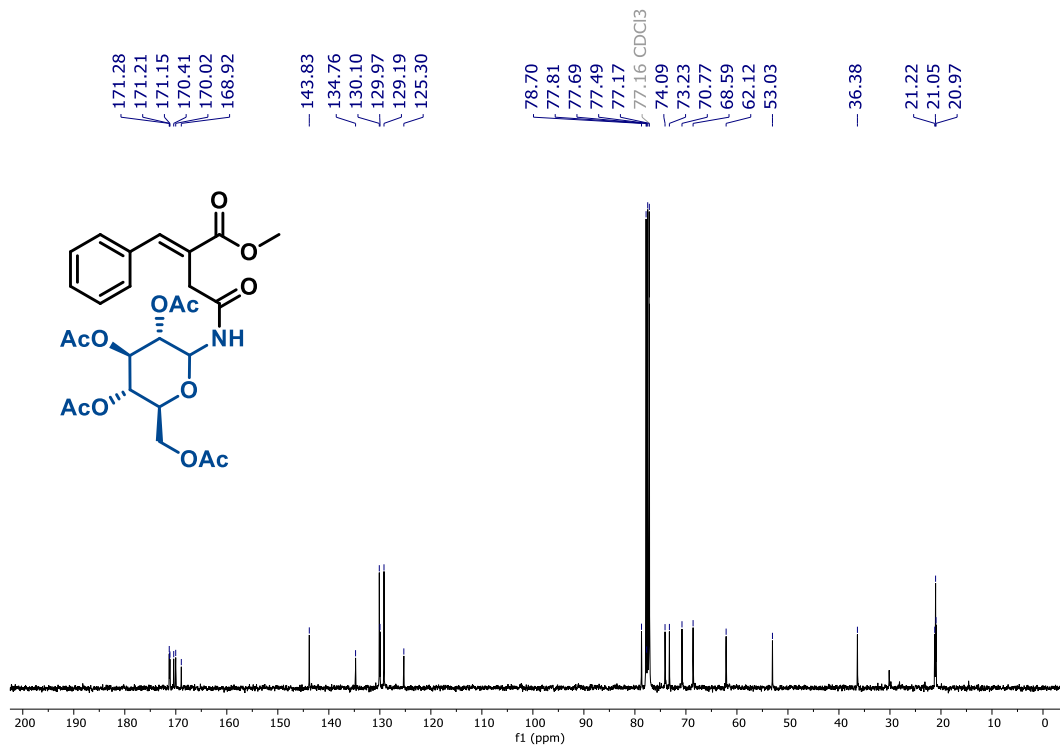
Espectro S112. RMN de ¹H do composto **4j2** (CDCl₃, 400 MHz).



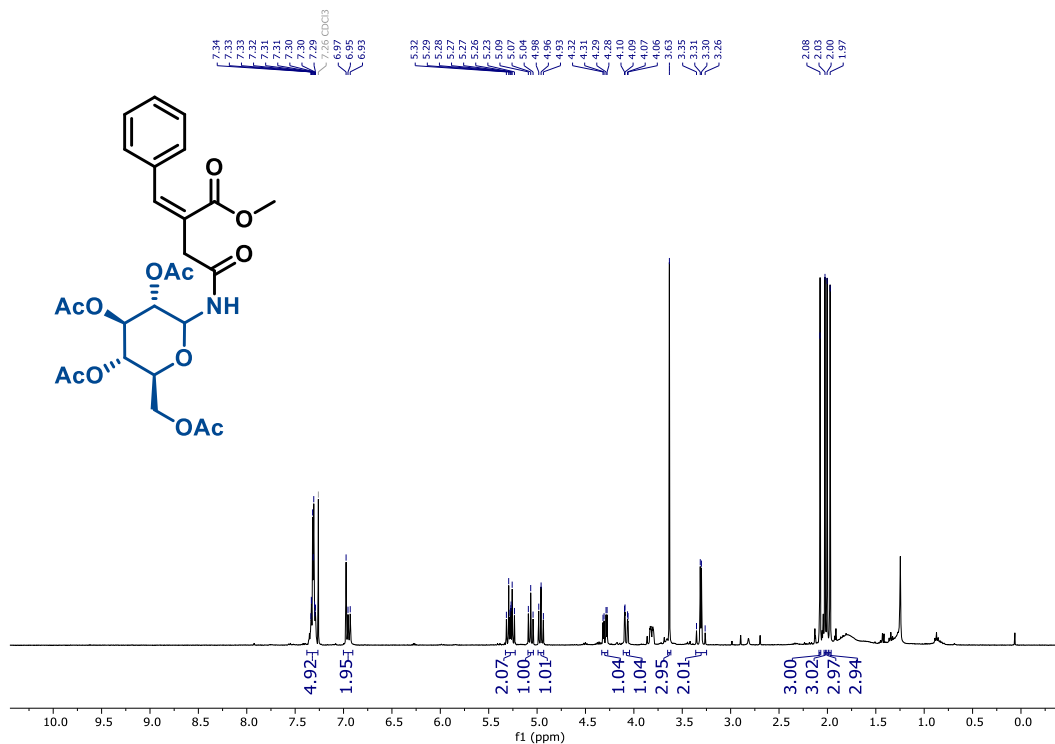
Espectro S113. RMN de ¹³C do composto **4j2** (CDCl₃, 101 MHz).



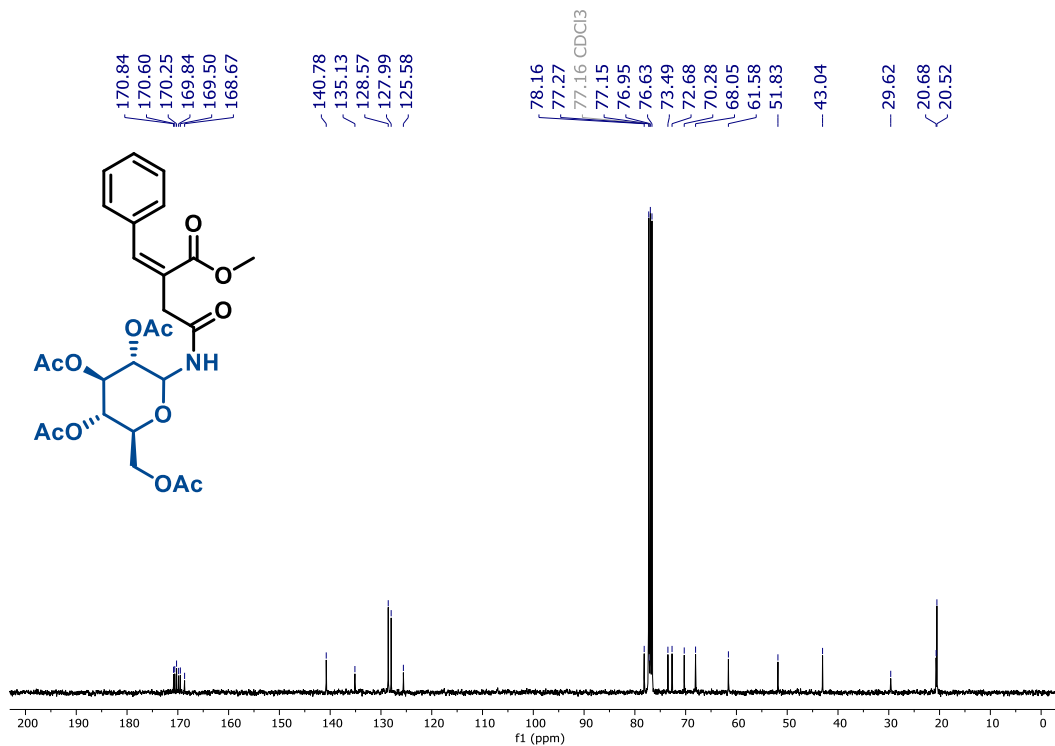
Espectro S114. RMN de ¹H do composto **4k1** (CDCl₃, 400 MHz).



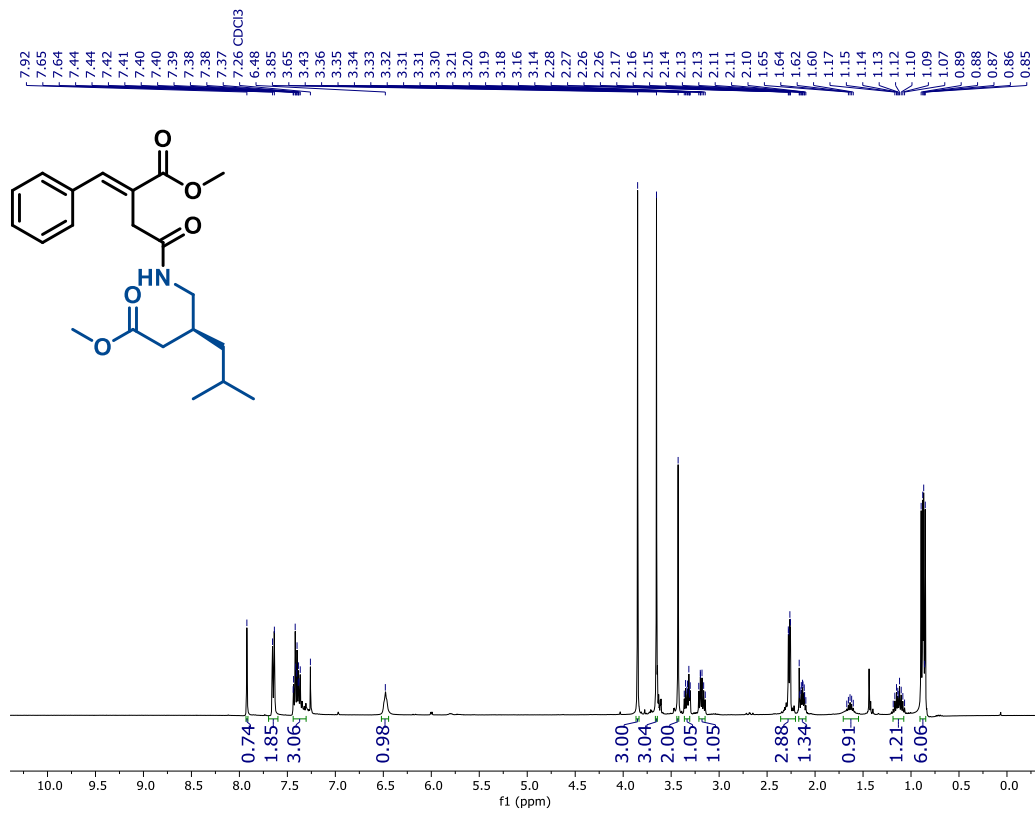
Espectro S115. RMN de ¹³C do composto **4k1** (CDCl₃, 101 MHz).



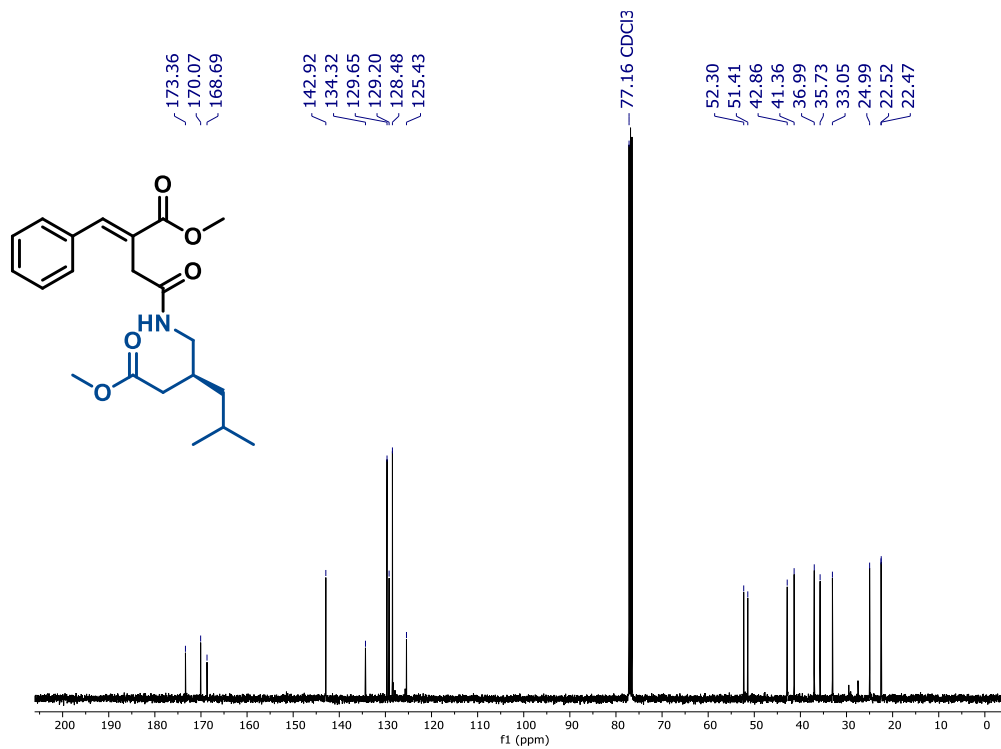
Espectro S116. RMN de ¹H do composto **4k2** (CDCl₃, 400 MHz).



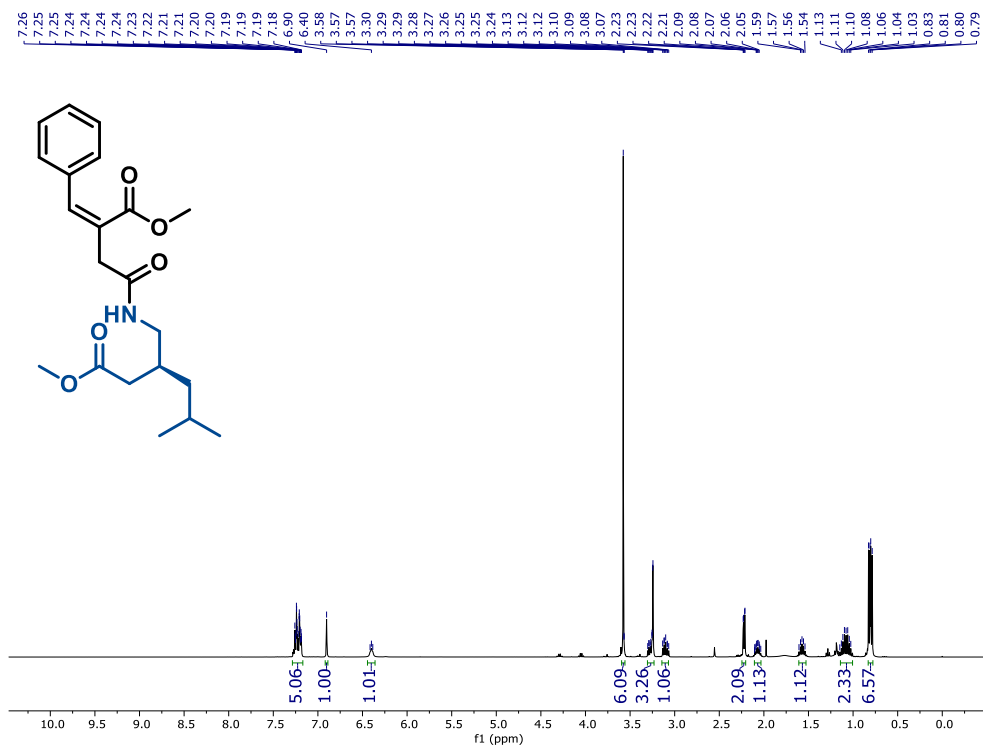
Espectro S117. RMN de ¹³C do composto **4k2** (CDCl₃, 101 MHz).



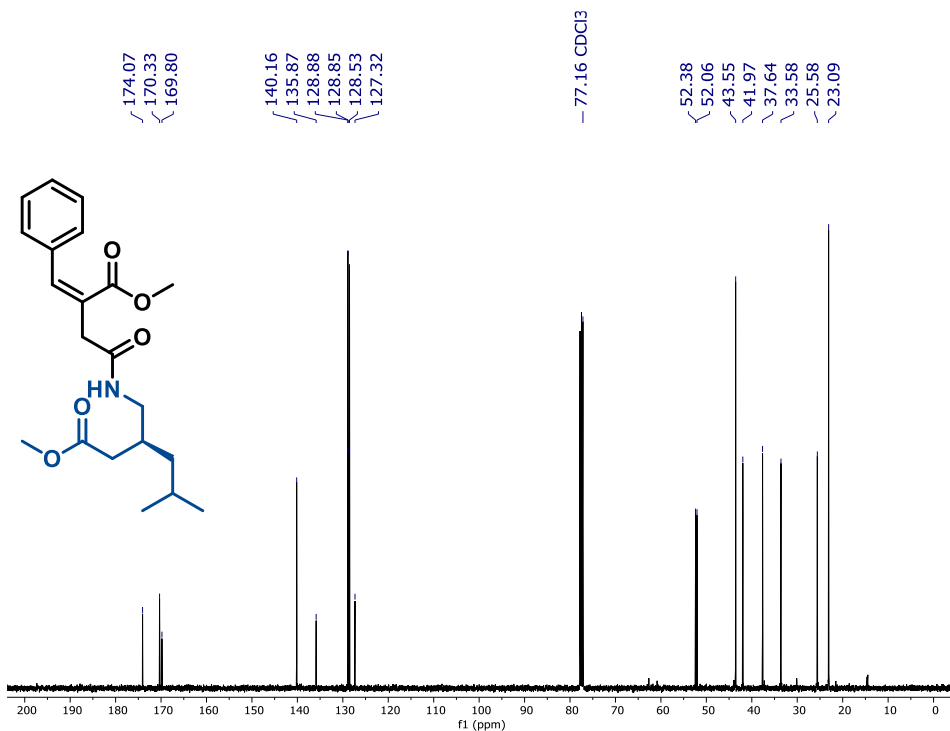
Espectro S118. RMN de ¹H do composto 411 (CDCl₃, 400 MHz).



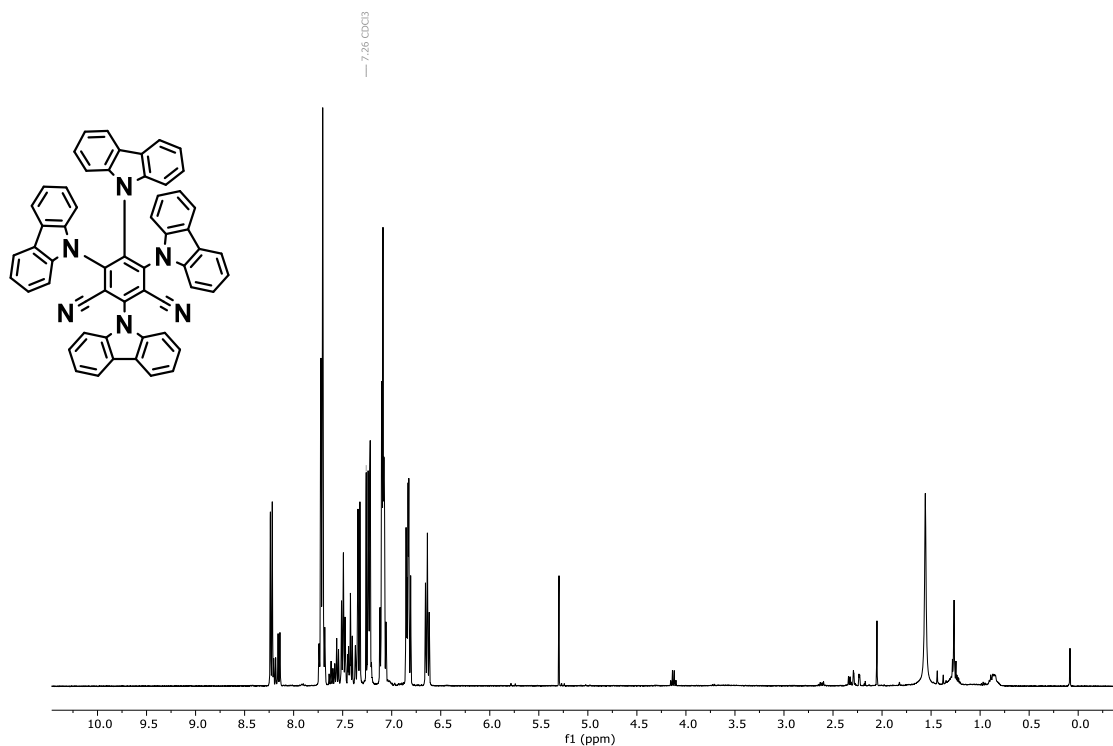
Espectro S119. RMN de ¹³C do composto 411 (CDCl₃, 101 MHz).



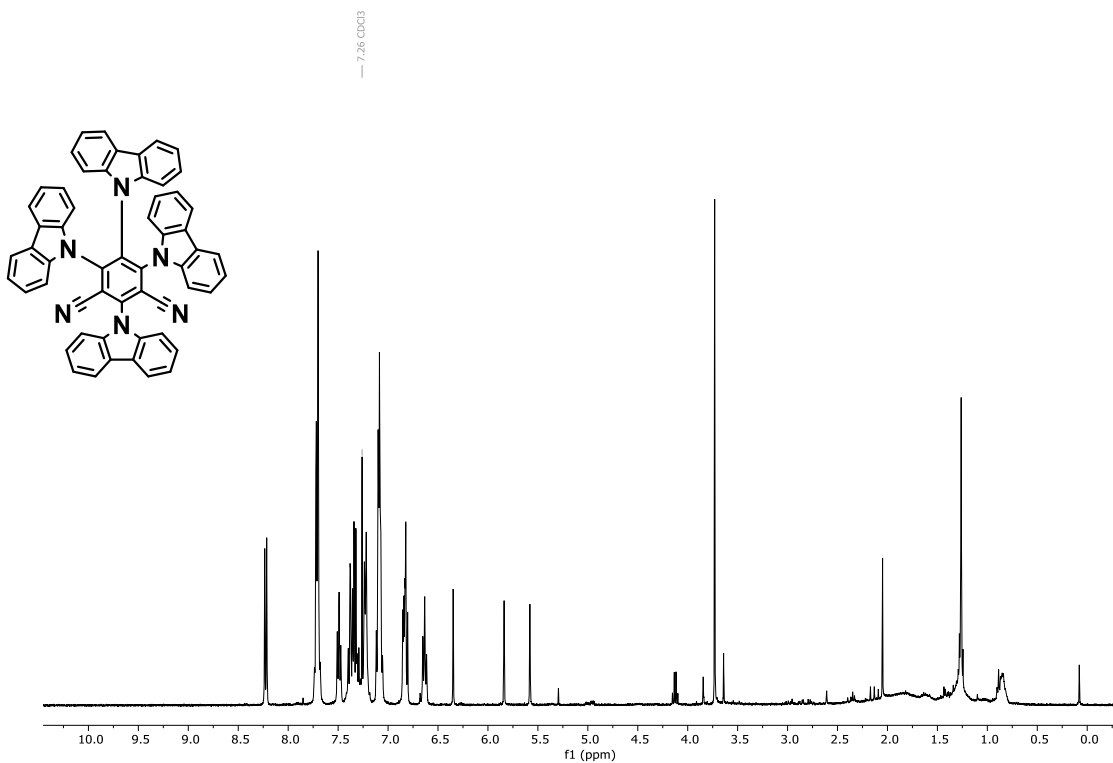
Espectro S120. RMN de ¹H do composto **412** (CDCl₃, 400 MHz).



Espectro S121. RMN de ¹³C do composto **412** (CDCl₃, 101 MHz).

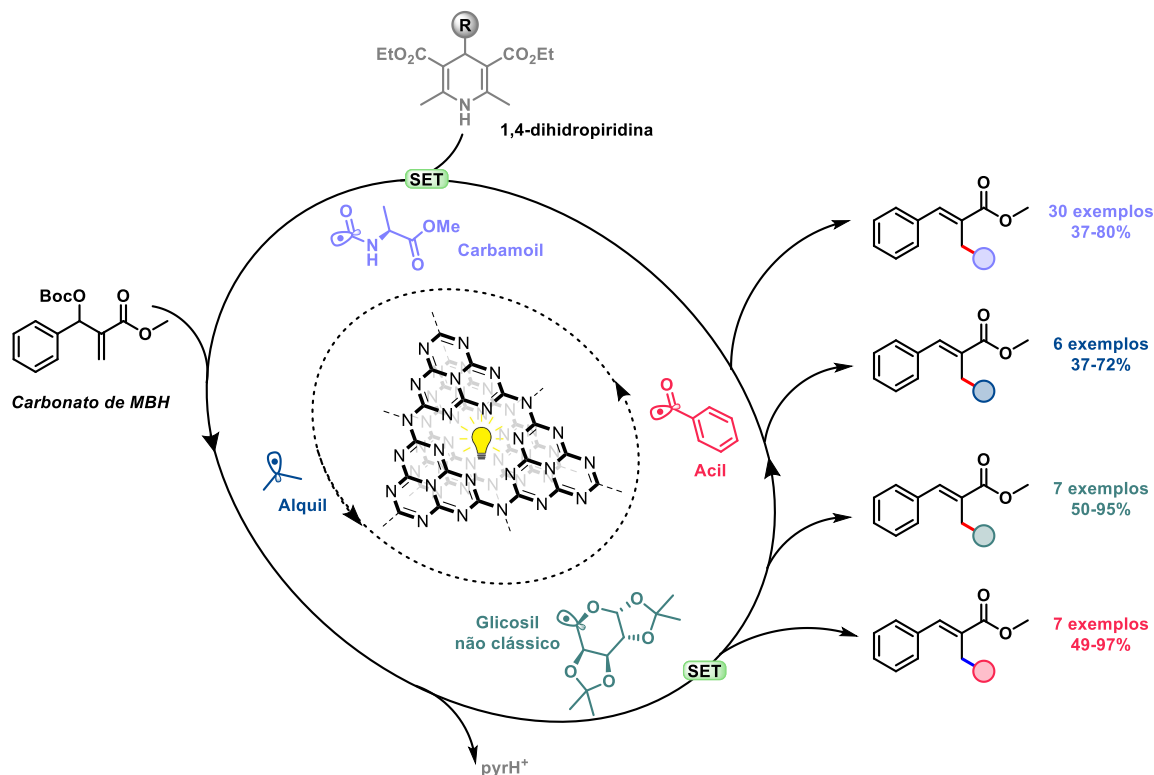


Espectro S124. ¹H RMN de 4CzIPN na primeira reação (400 MHz, CDCl₃).



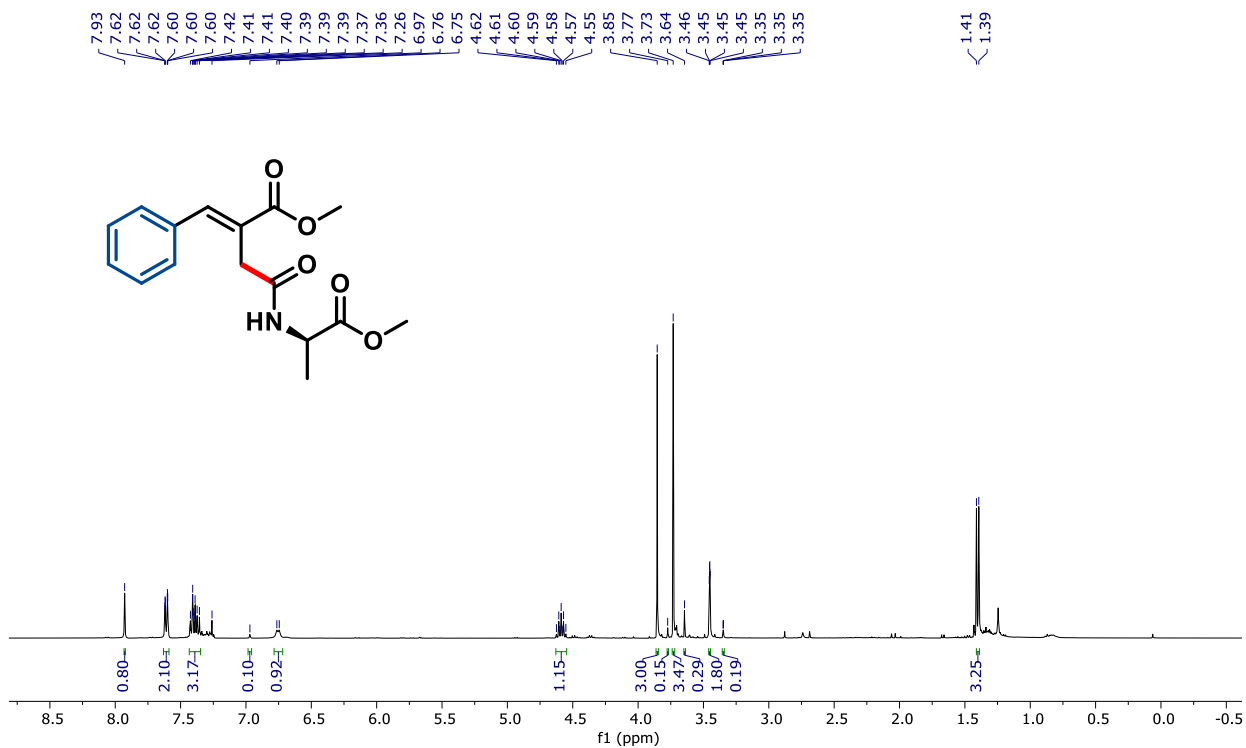
Espectro S125. RMN de ¹H do fotocatalisador 4CzIPN reutilizado (400 MHz, CDCl₃).

5) ANEXO 2 – Projeto 2 – Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

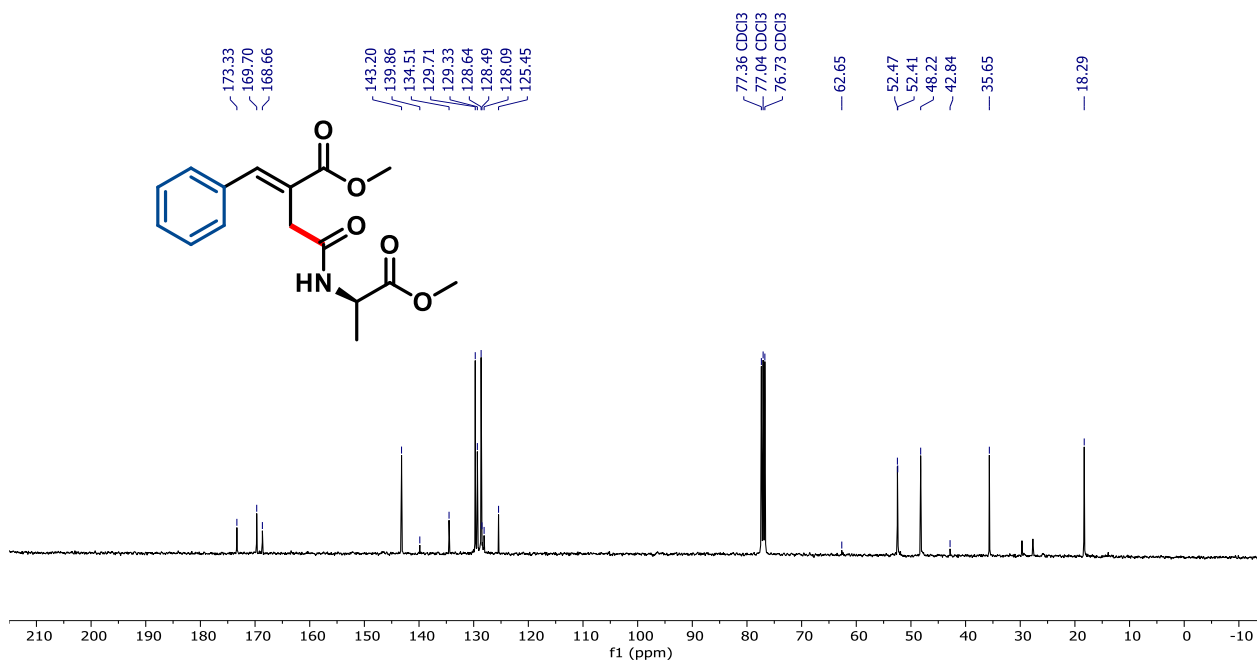


Sumário:

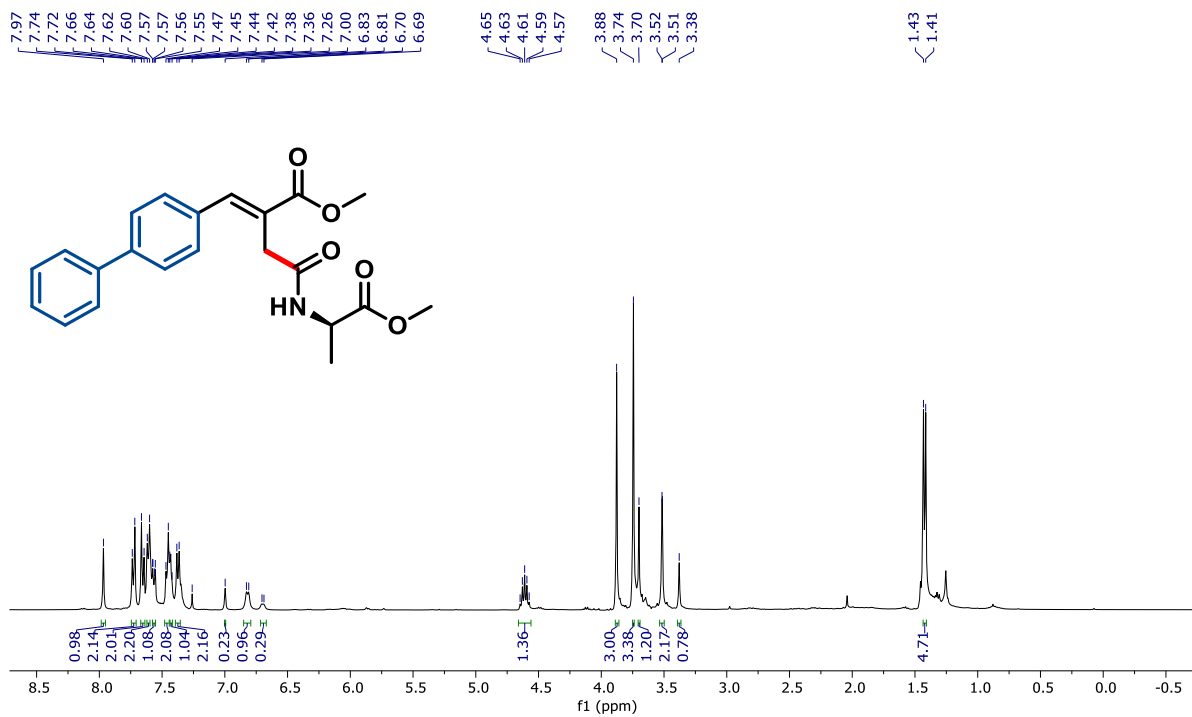
- 1) Espectros Obtidos Pelo Protocolo Fotocatalítico a Partir de Derivados de MBH – Espectros S11 – S40 – Páginas 344-364.
- 2) Espectros Obtidos Pelo Protocolo Fotocatalítico a Partir de Derivados de DHP Carbamoil – Espectros S41 – S60 – Páginas 365-374.
- 3) Espectros Obtidos Pelo Protocolo Fotocatalítico a Partir de Derivados de DHP Alquila – Espectros S61 – S74 – Páginas 375-381.
- 4) Espectros Obtidos Pelo Protocolo Fotocatalítico a Partir de Derivados de DHP Acila – Espectros S75 – S102 – Páginas 382-395.
- 5) Espectros Obtidos Pelo Protocolo Fotocatalítico a Partir de Derivados de DHP Glicosil Não Clássico – Espectros S103 – S119 – Páginas 396-405.



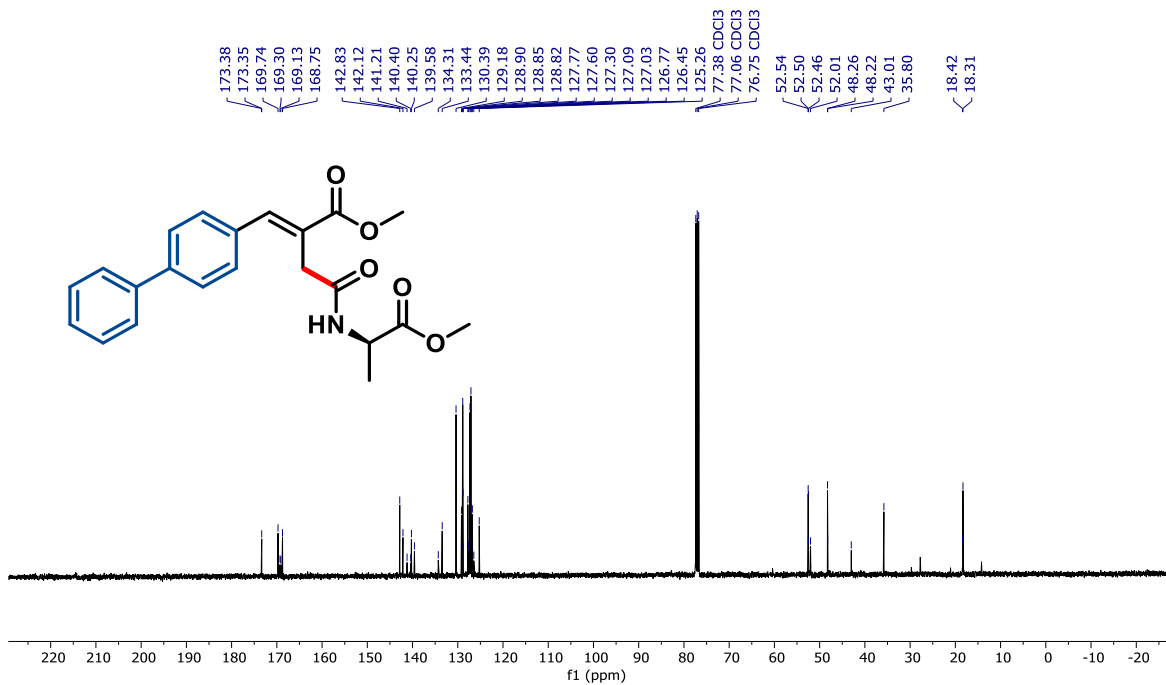
Espectro S1. RMN de ¹H do composto **3a** (CDCl₃, 400 MHz).



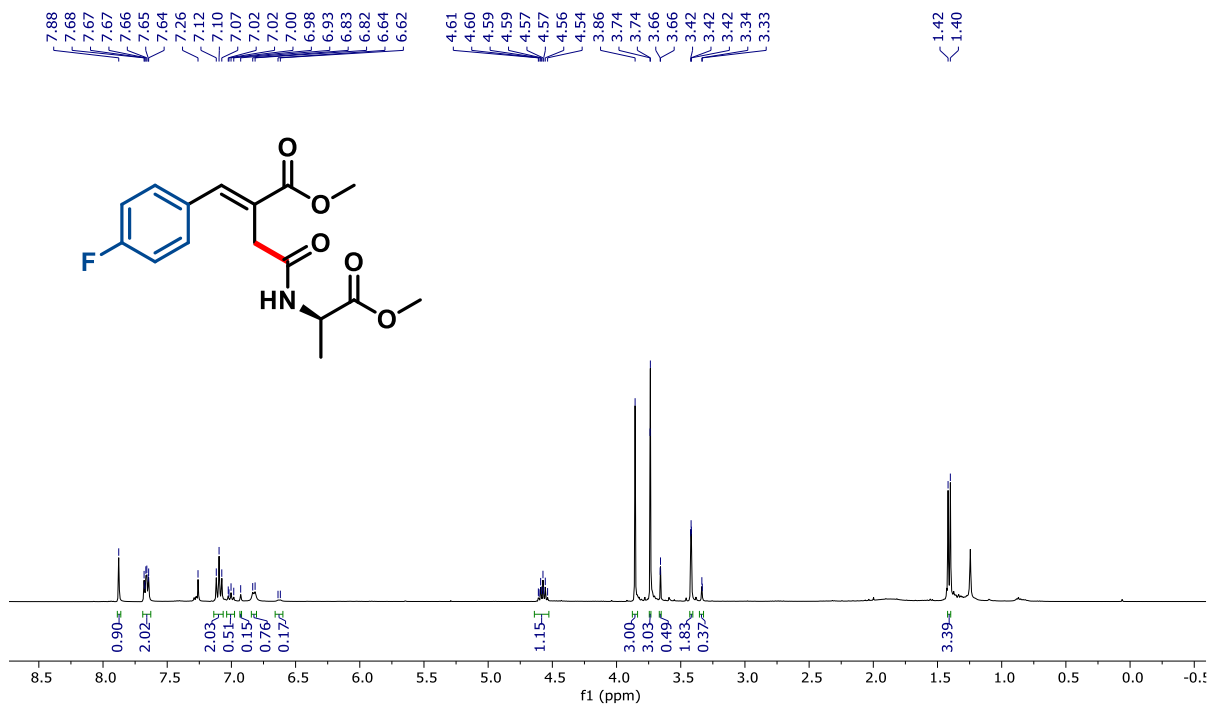
Espectro S2. RMN de ¹³C do composto **3a** (CDCl₃, 101 MHz).



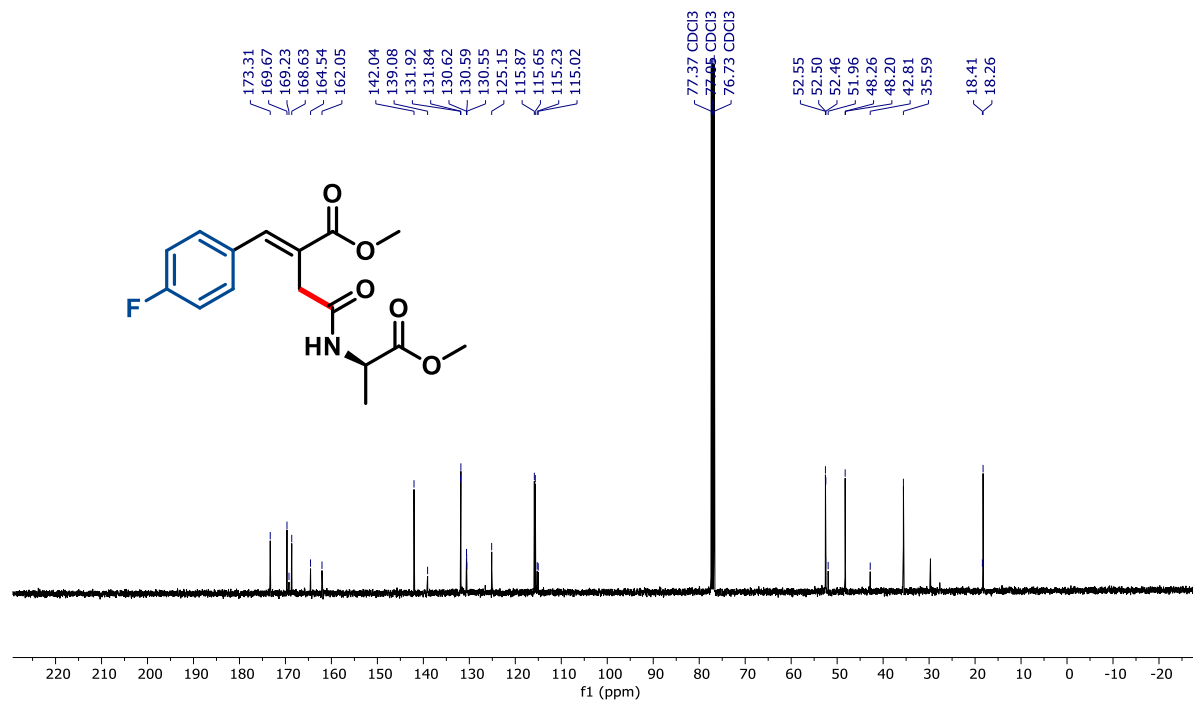
Espectro S3. RMN de ^1H do composto **3b** (CDCl_3 , 400 MHz).



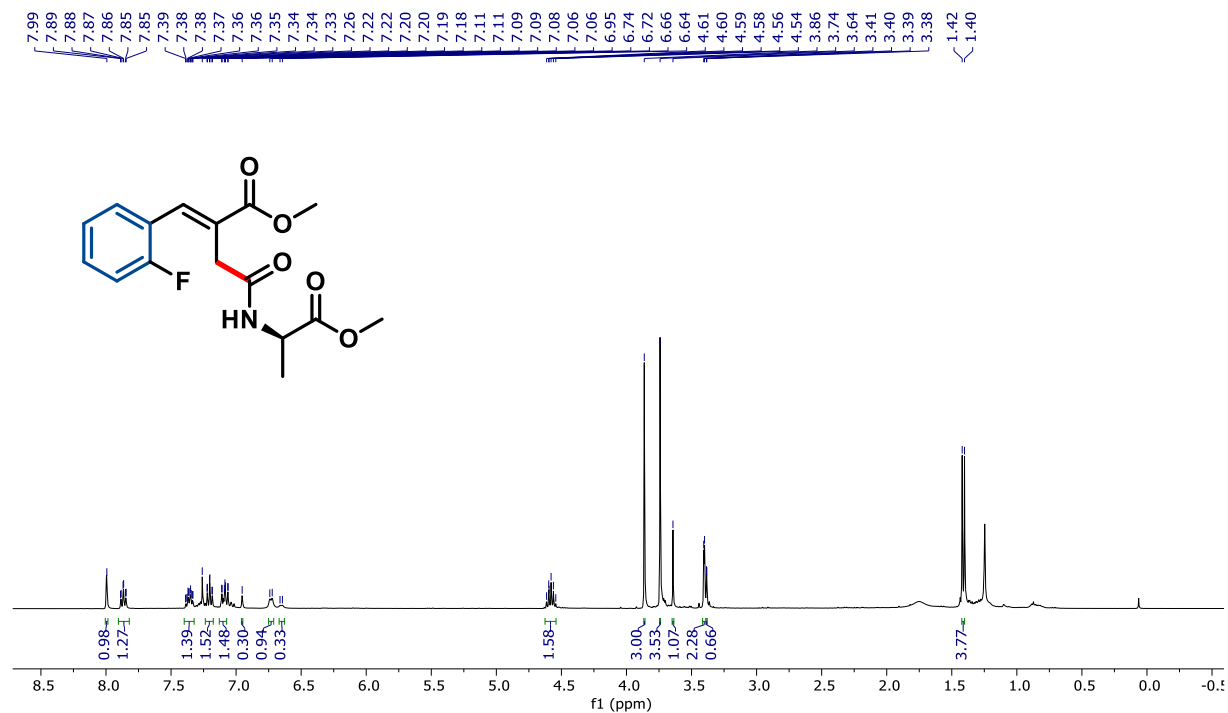
Espectro S4. RMN de ^{13}C do composto **3b** (CDCl_3 , 101 MHz).



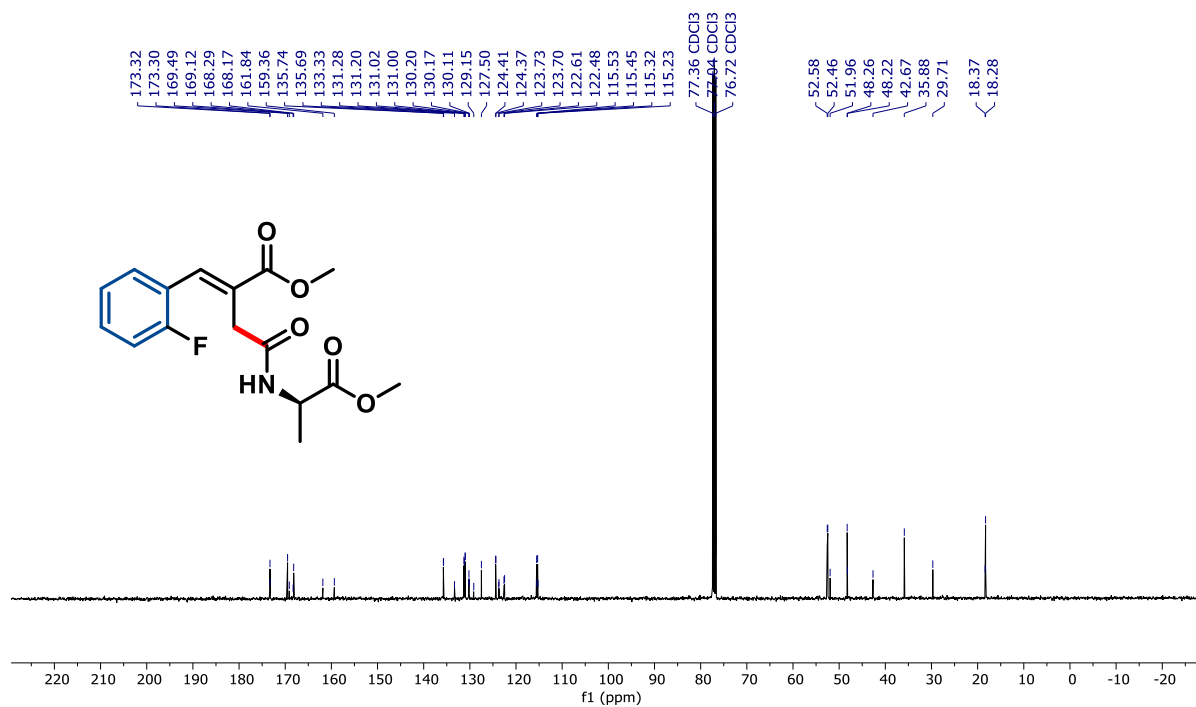
Espectro S5. RMN de ¹H do composto **3c** (CDCl₃, 400 MHz).



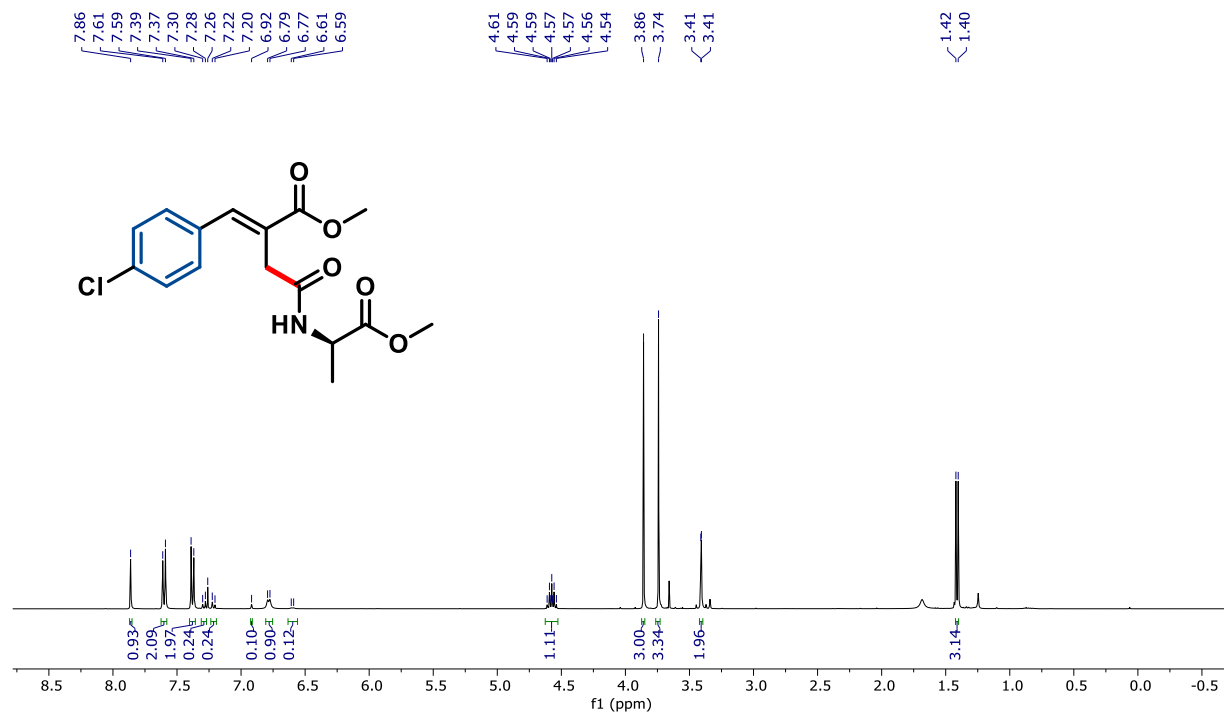
Espectro S6. RMN de ¹³C do composto **3c** (CDCl₃, 101 MHz).



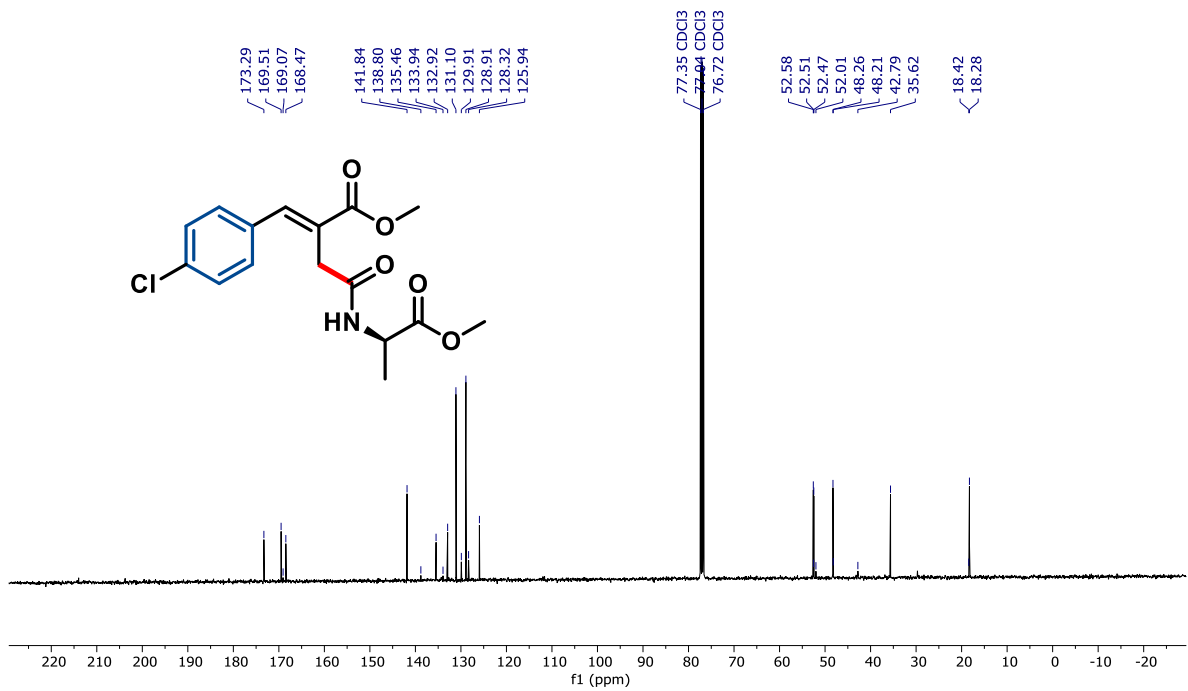
Espectro S7. RMN de ^1H do composto **3d** (CDCl_3 , 400 MHz).



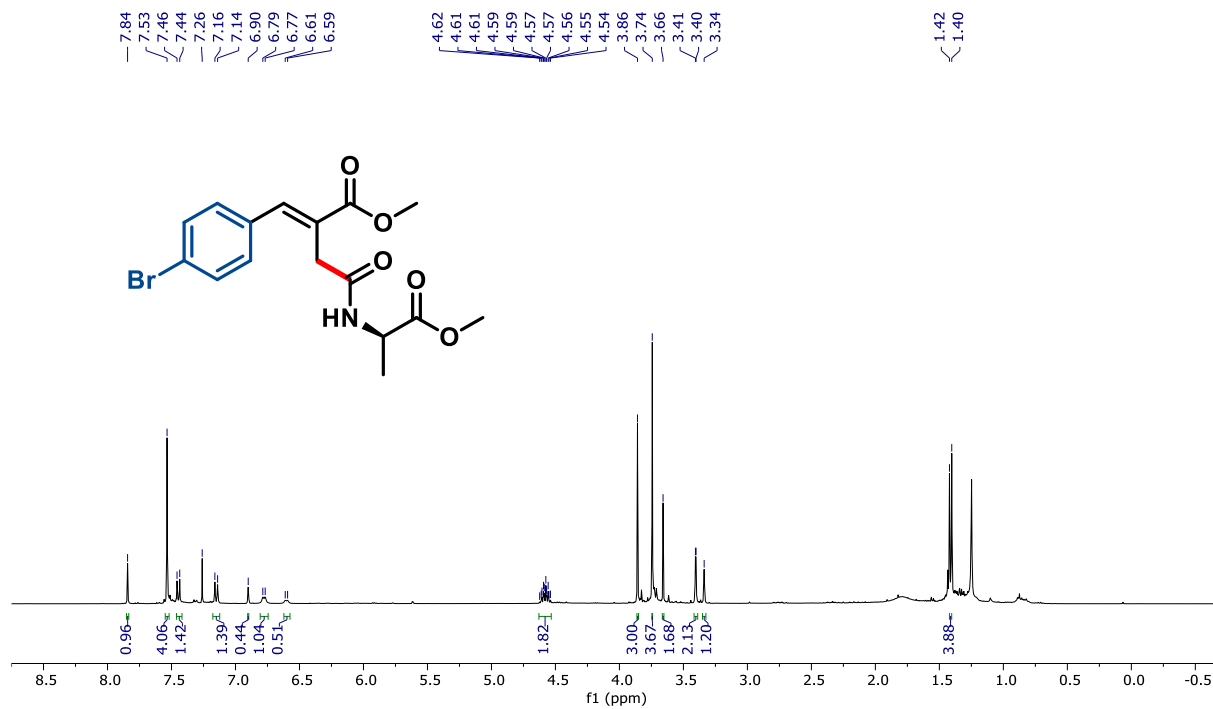
Espectro S8. RMN de ^{13}C do composto **3d** (CDCl_3 , 101 MHz).



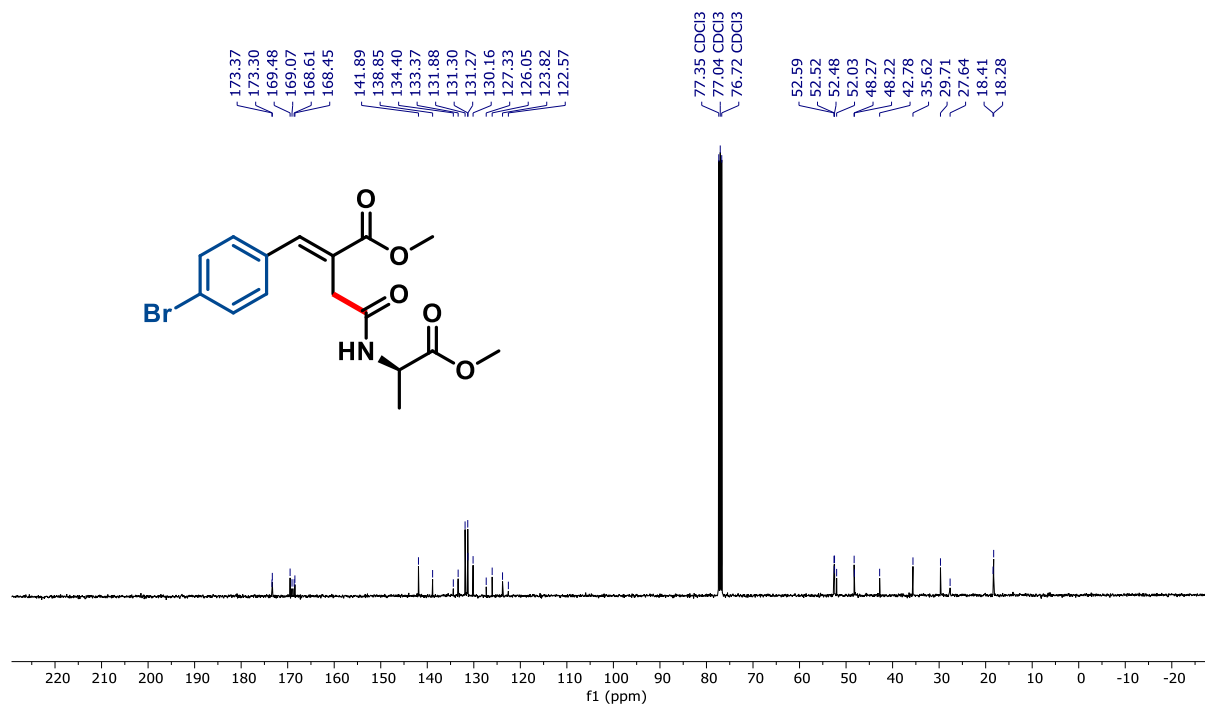
Espectro S9. RMN de ^1H do composto **3e** (CDCl_3 , 400 MHz).



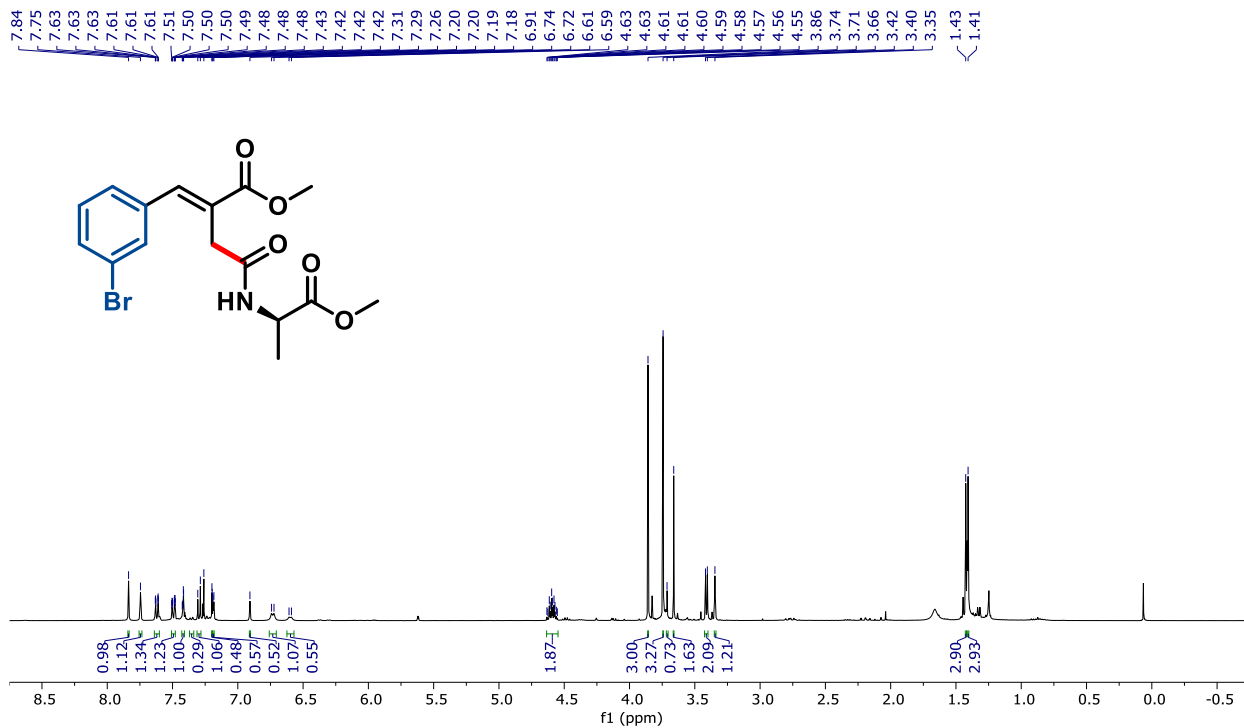
Espectro S10. RMN de ^{13}C do composto **3e** (CDCl_3 , 101 MHz).



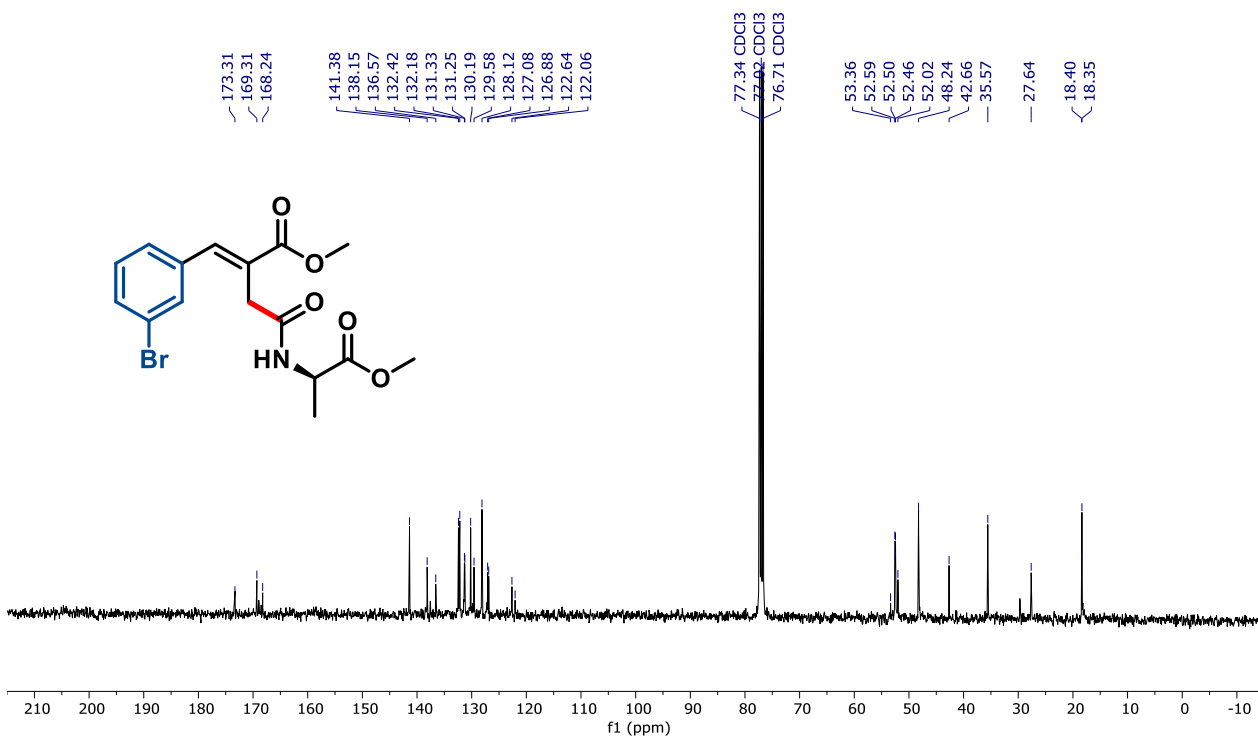
Espectro S11. RMN de ¹H do composto **3f** (CDCl₃, 400 MHz).



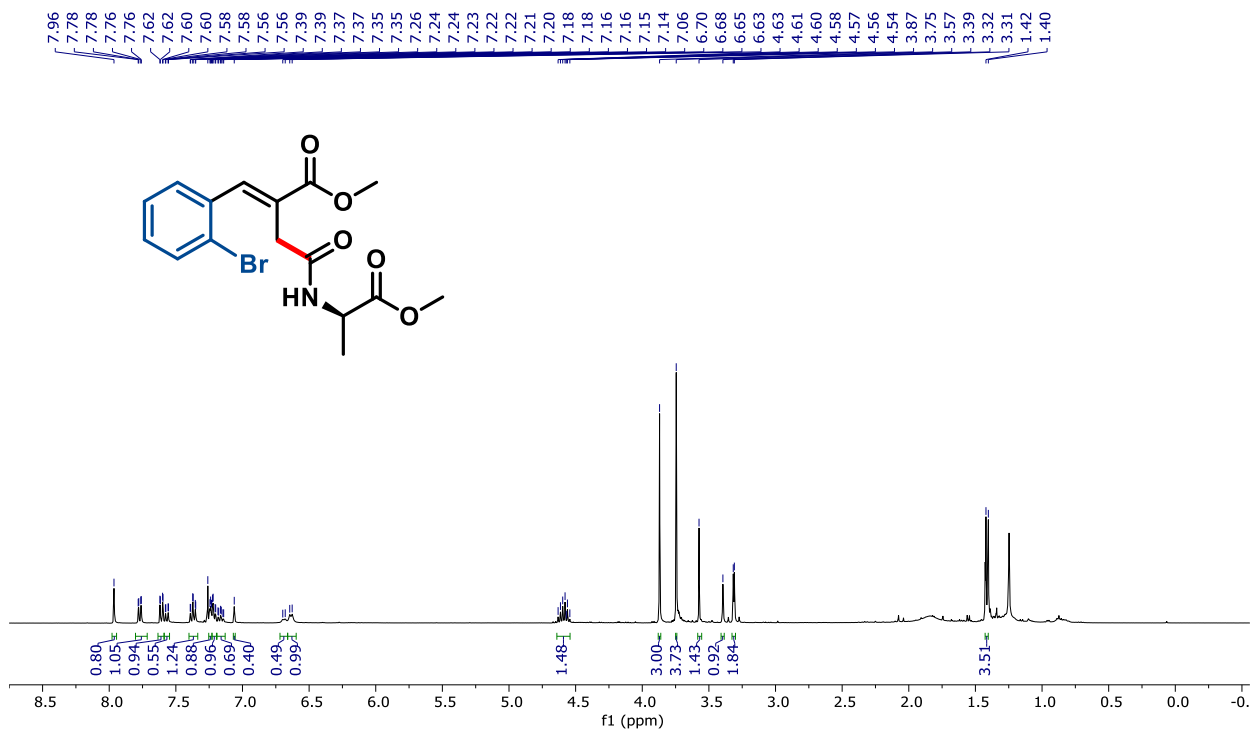
Espectro S12. RMN de ¹³C do composto **3f** (CDCl₃, 101 MHz).



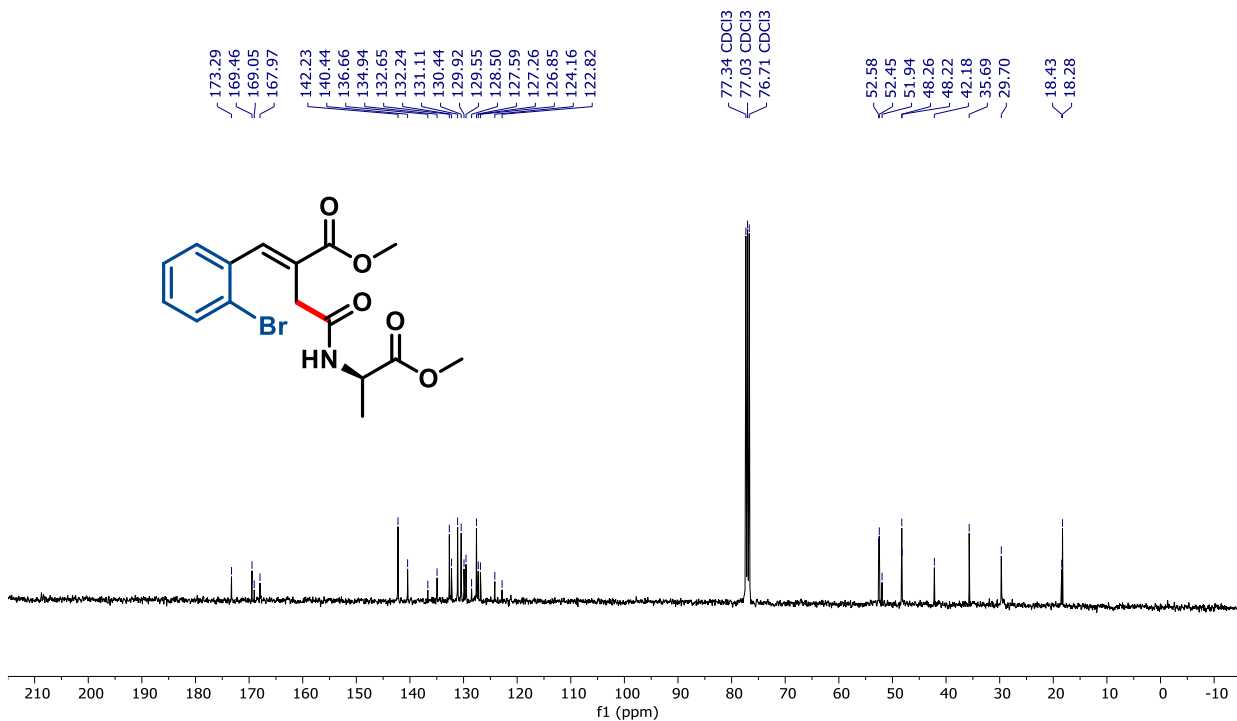
Espectro S13. RMN de ¹H do composto **3g** (CDCl₃, 400 MHz).



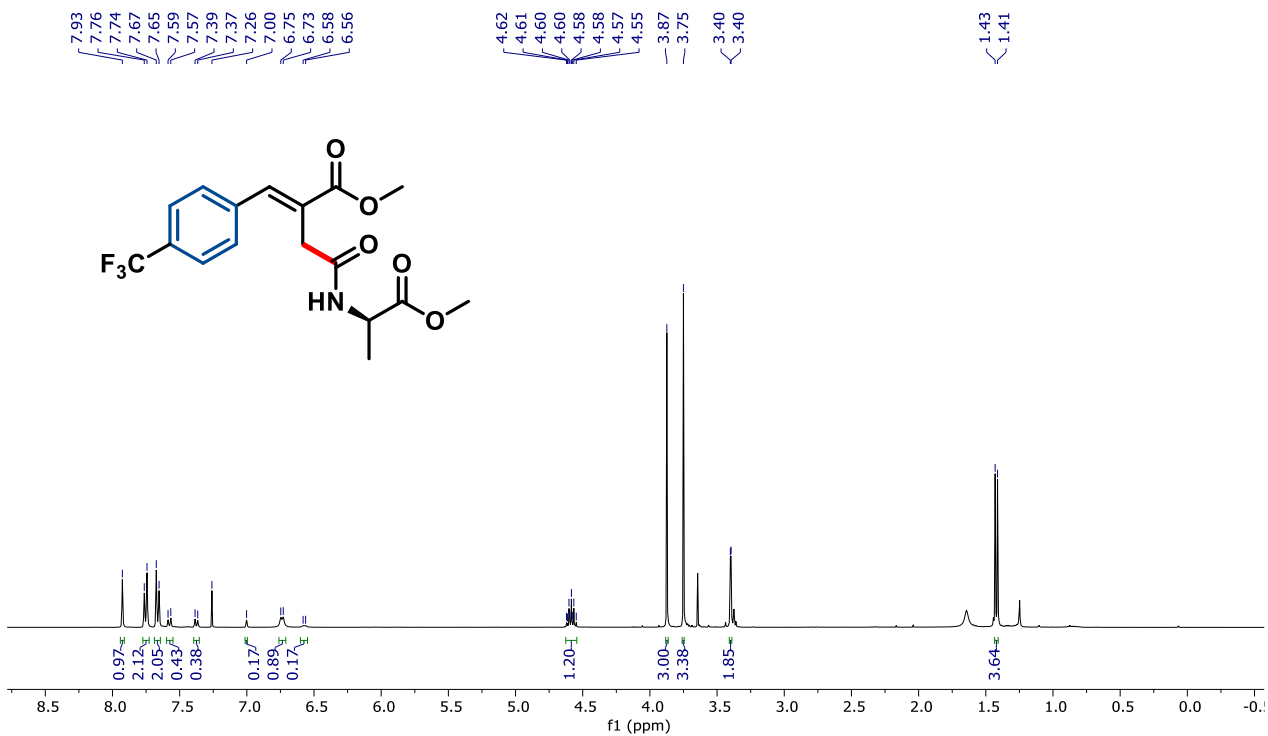
Espectro S14. RMN de ¹³C do composto **3g** (CDCl₃, 101 MHz).



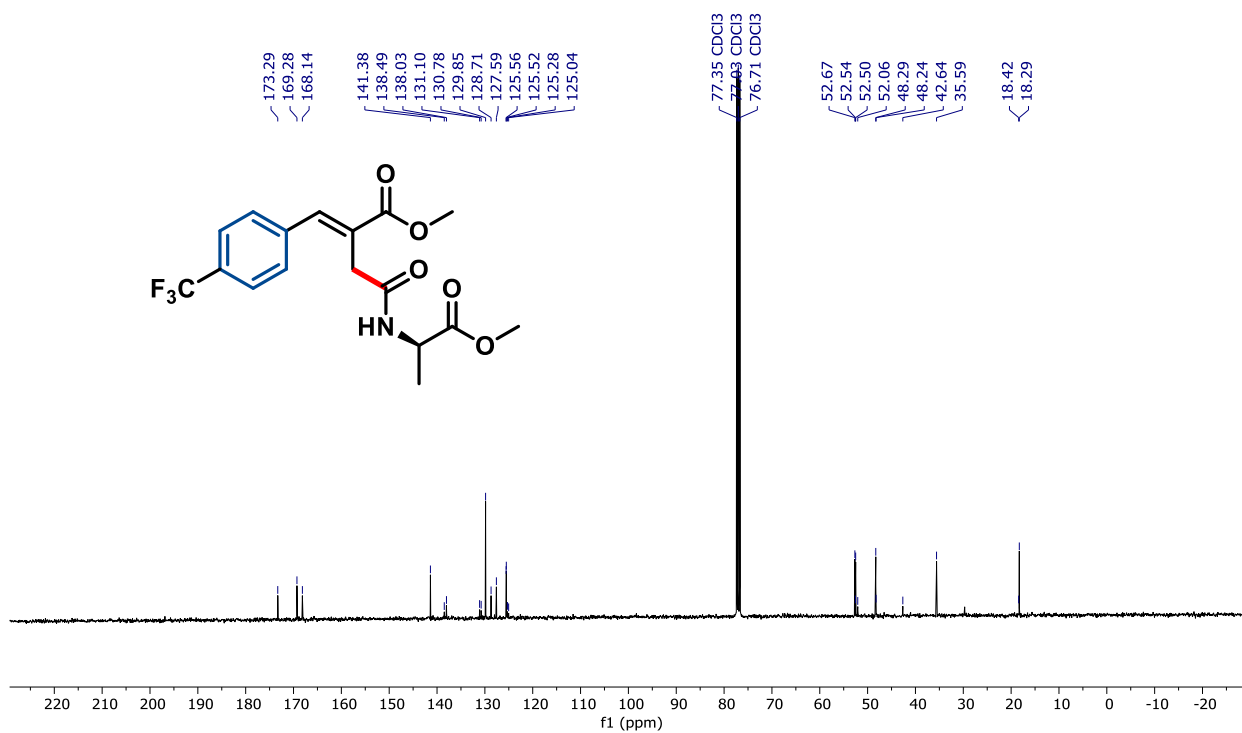
Espectro S15. RMN de ¹H do composto **3h** (CDCl₃, 400 MHz).



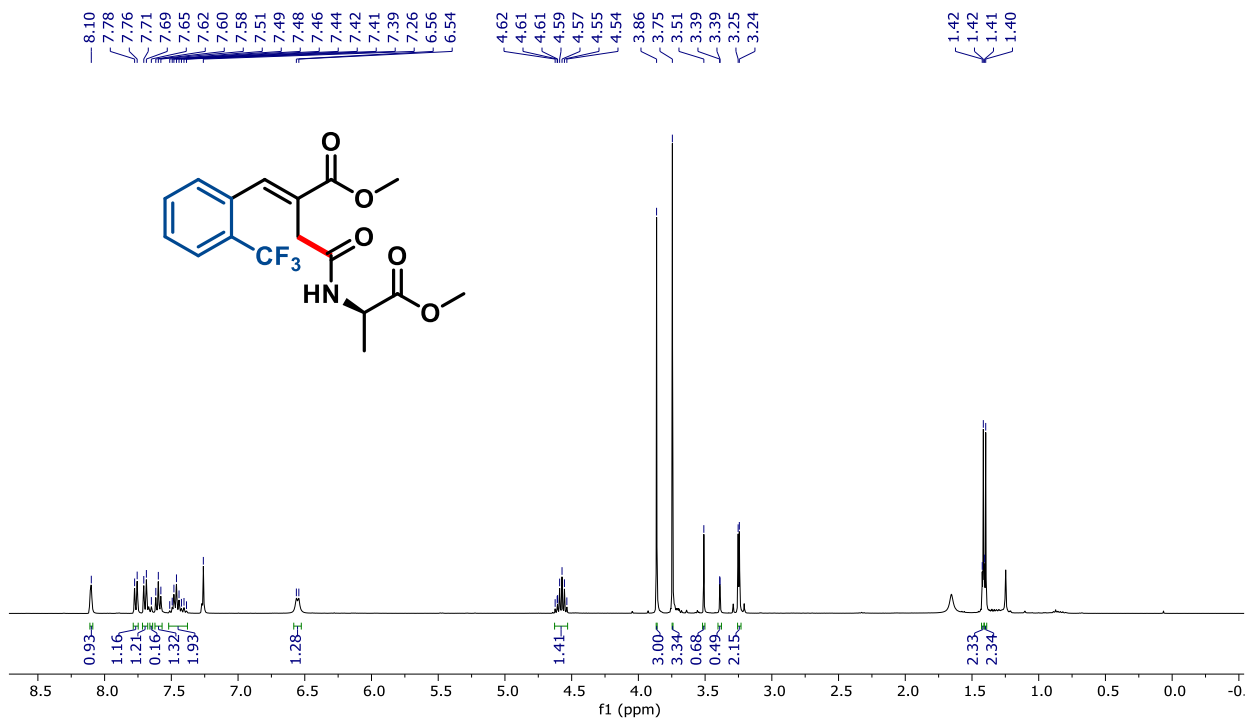
Espectro S16. RMN de ¹³C do composto **3h** (CDCl₃, 101 MHz).



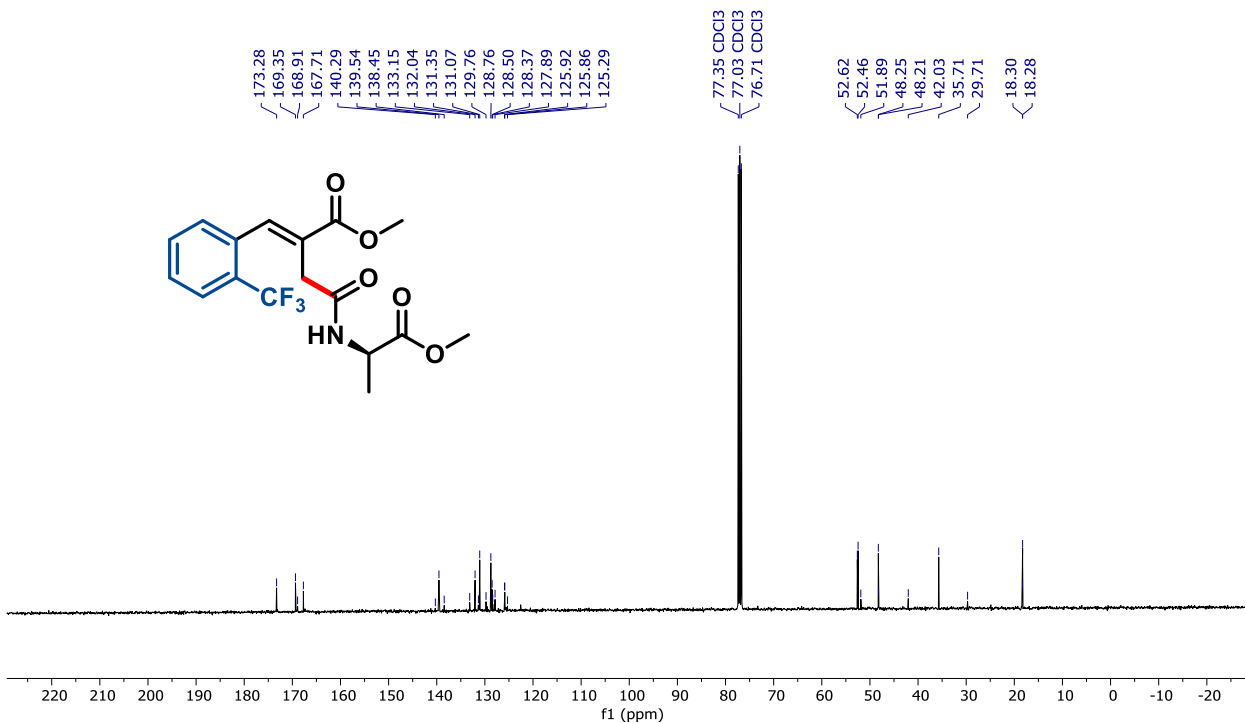
Espectro S17. RMN de ¹H do composto **3i** (CDCl₃, 400 MHz).



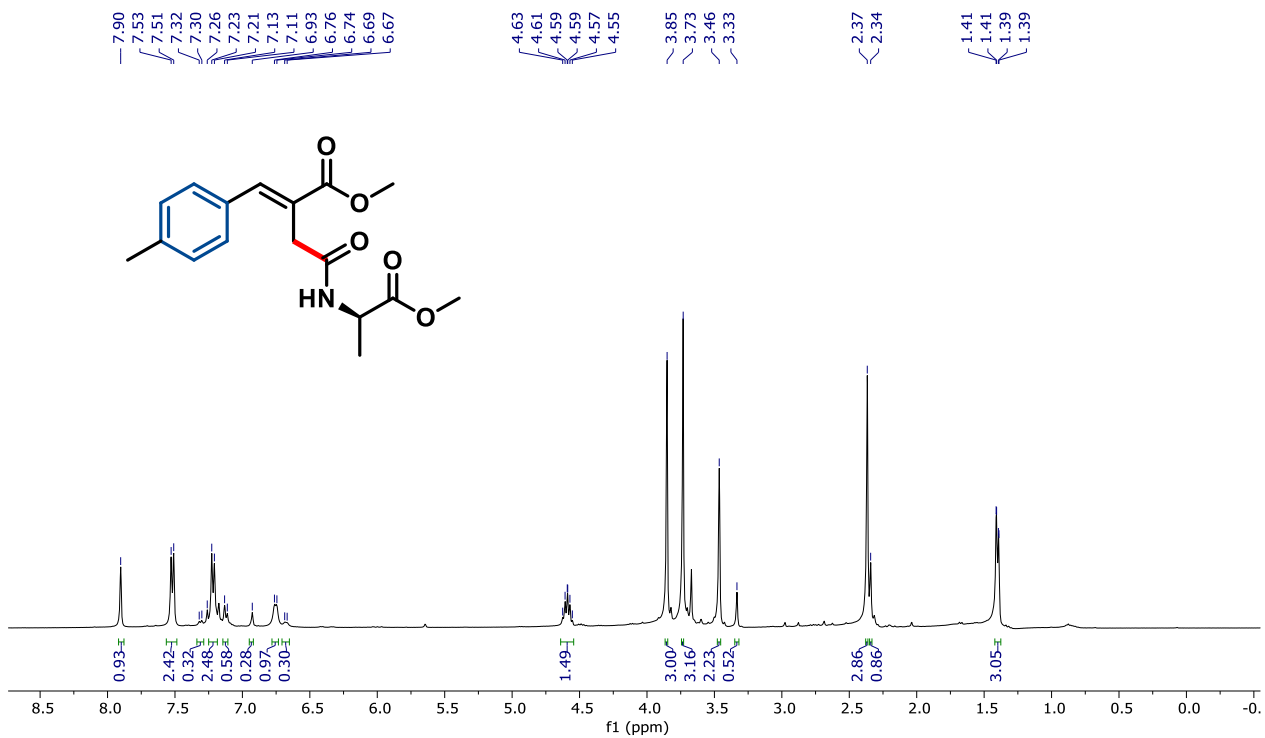
Espectro S18. RMN de ¹³C do composto **3i** (CDCl₃, 101 MHz).



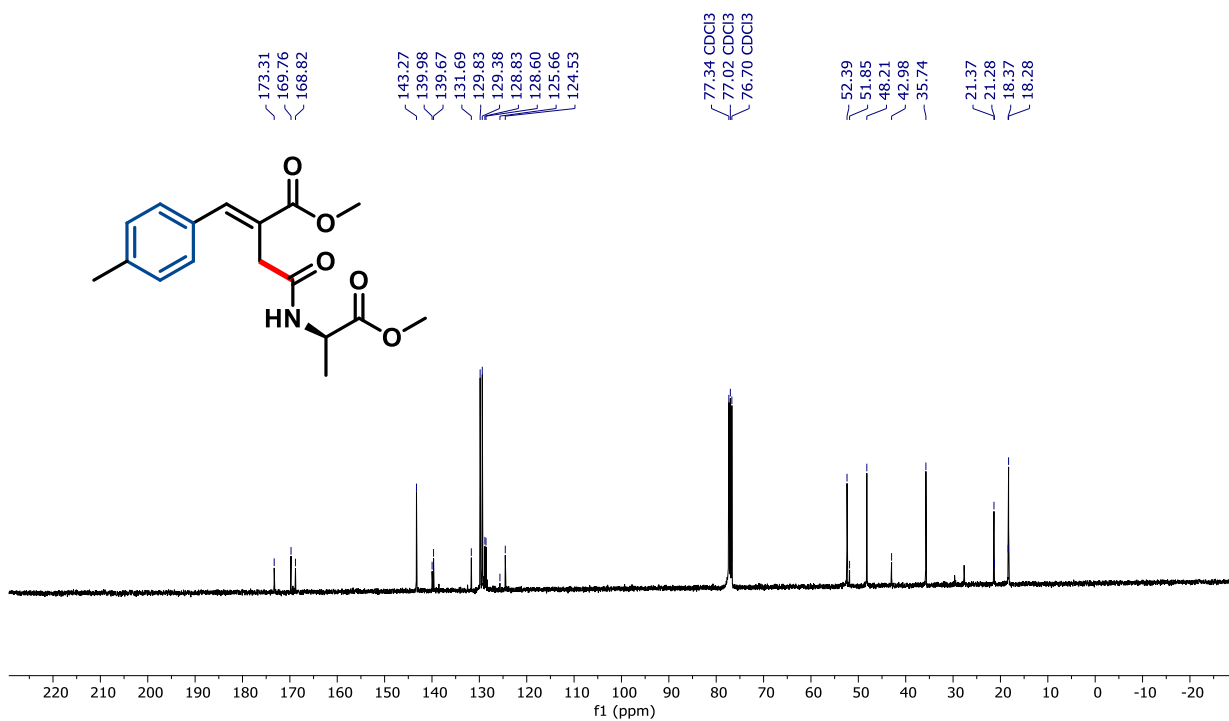
Espectro S19. RMN de ¹H do composto **3j** (CDCl₃, 400 MHz).



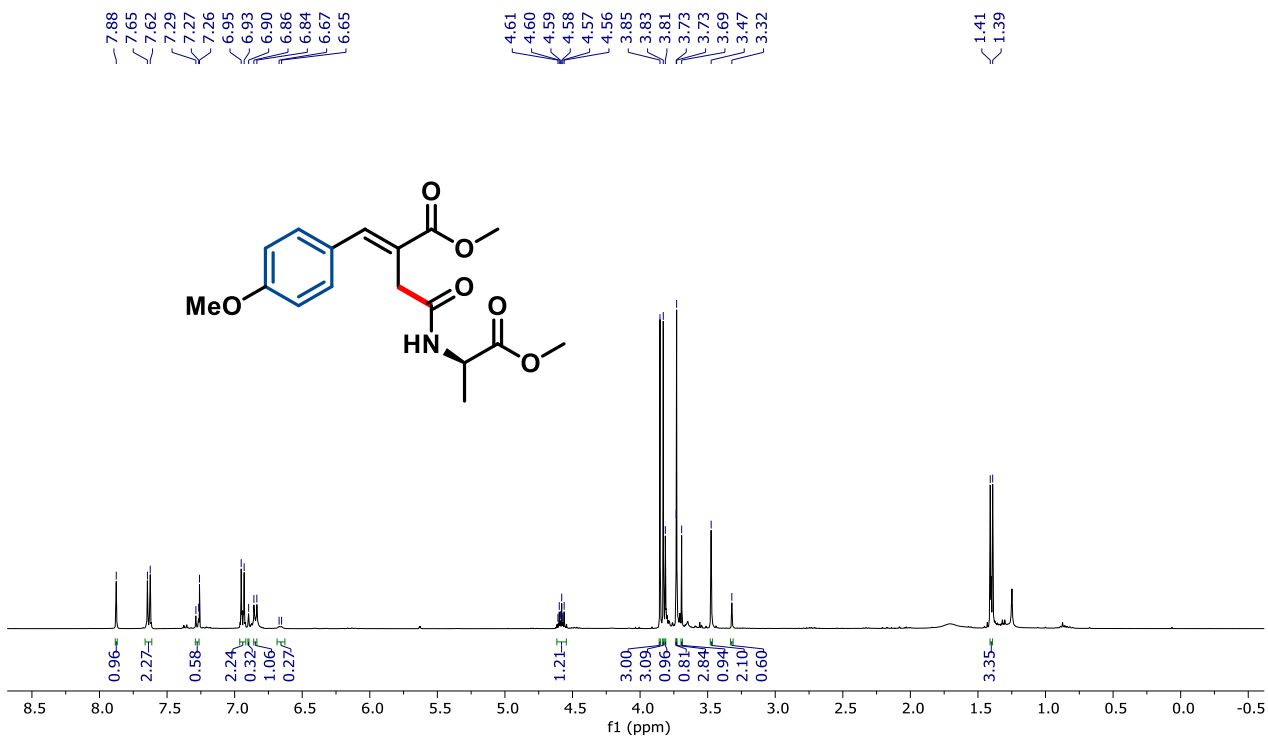
Espectro S20. RMN de ¹³C do composto **3j** (CDCl₃, 101 MHz).



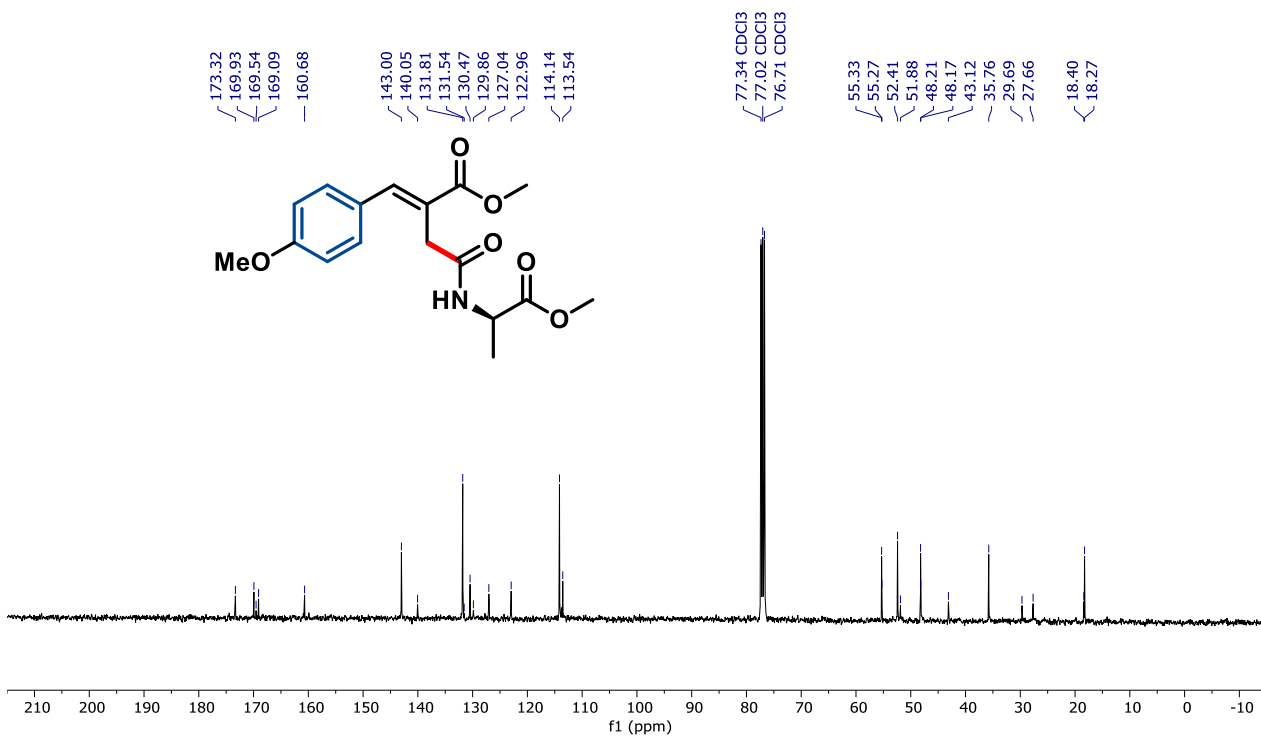
Espectro S21. RMN de ¹H do composto **3k** (CDCl₃, 400 MHz).



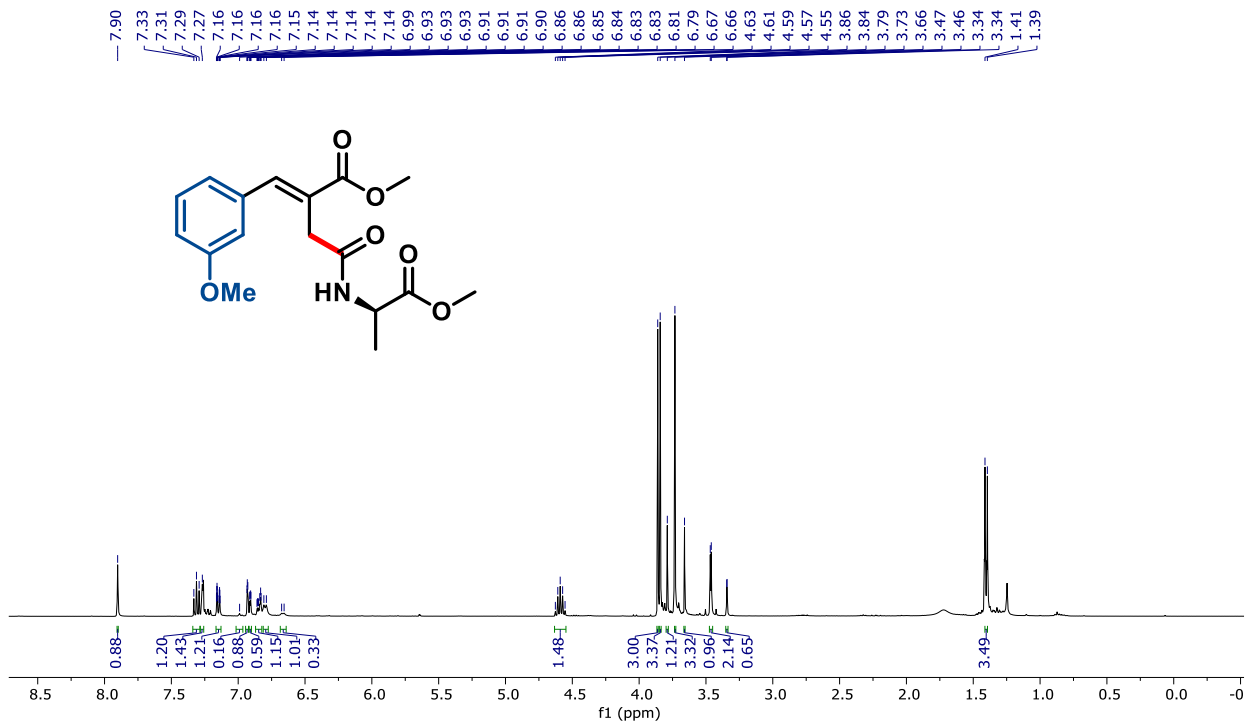
Espectro S22. RMN de ¹³C do composto **3k** (CDCl₃, 101 MHz).



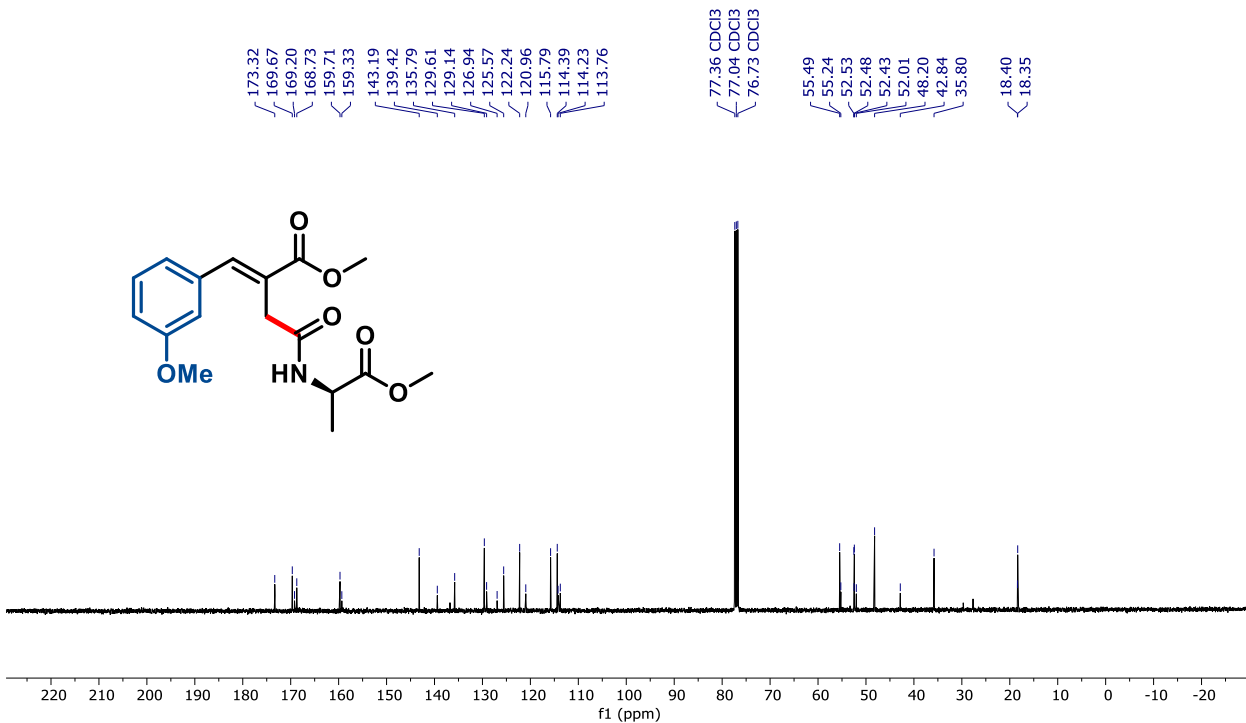
Espectro S23. RMN de ¹H do composto **3I** (CDCl₃, 400 MHz).



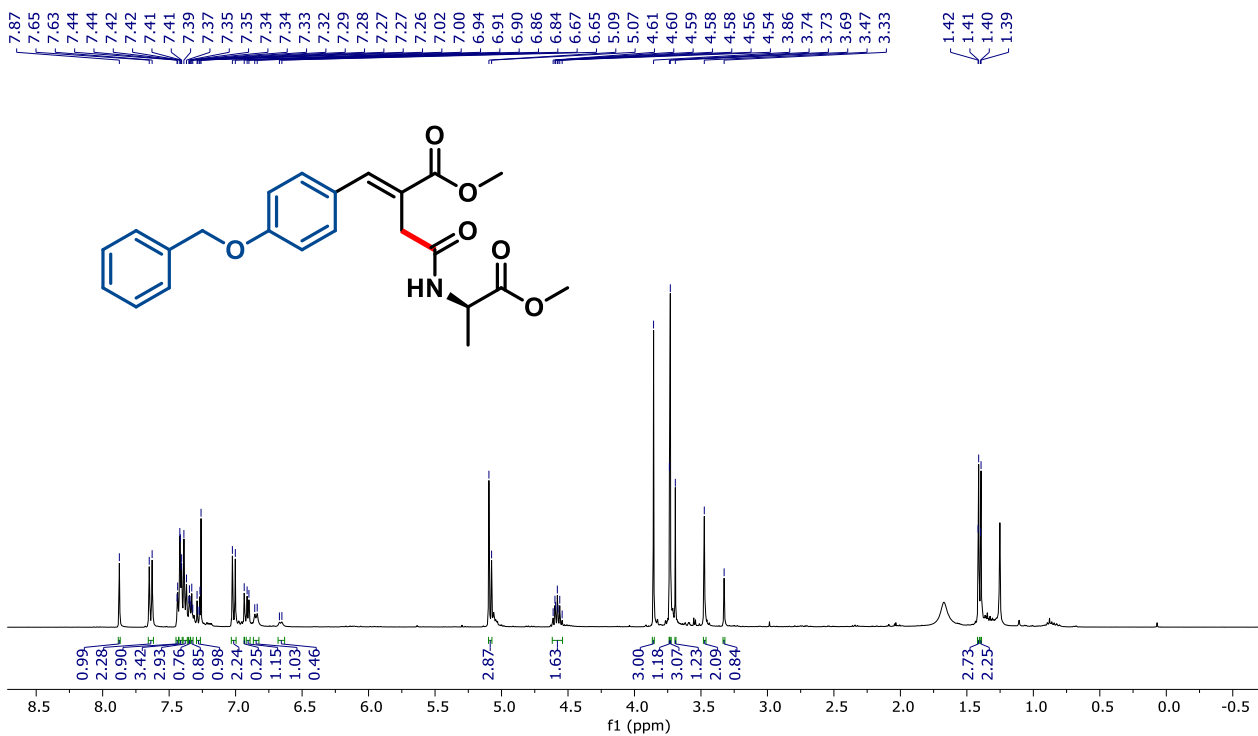
Espectro S24. RMN de ¹³C do composto **3I** (CDCl₃, 101 MHz).



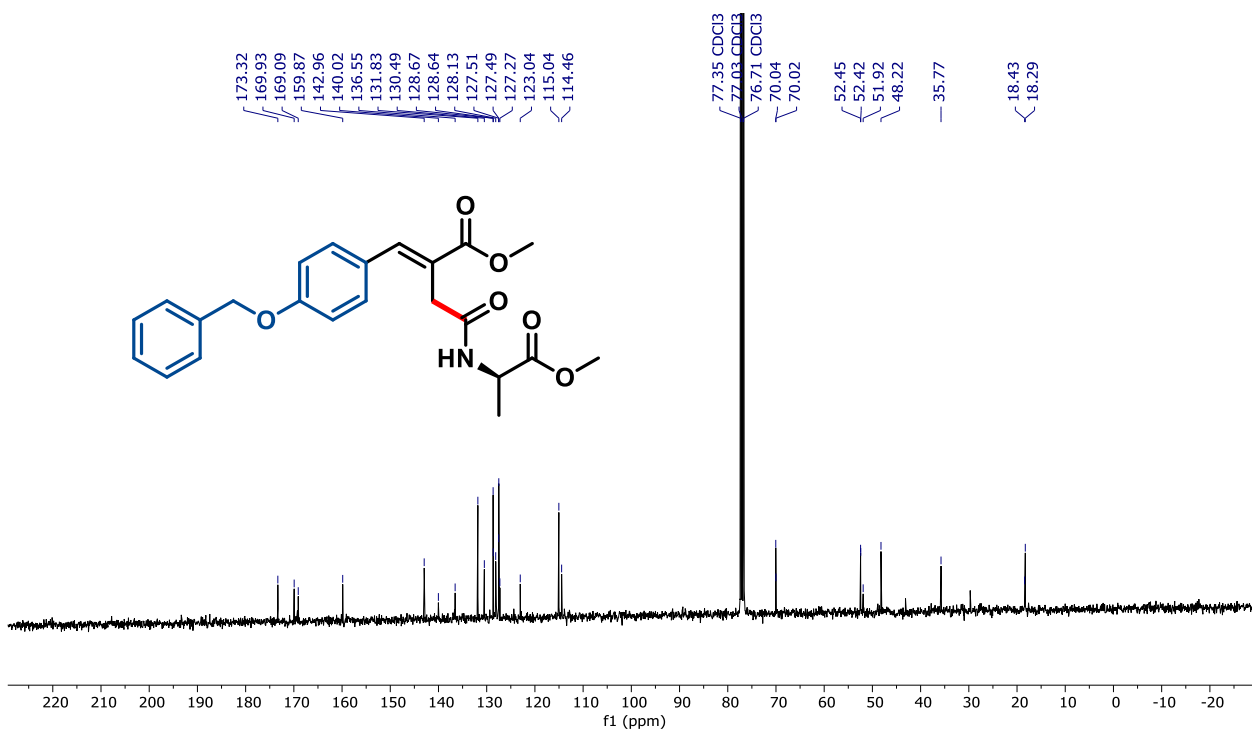
Espectro S25. RMN de ¹H do composto **3m** (CDCl₃, 400 MHz).



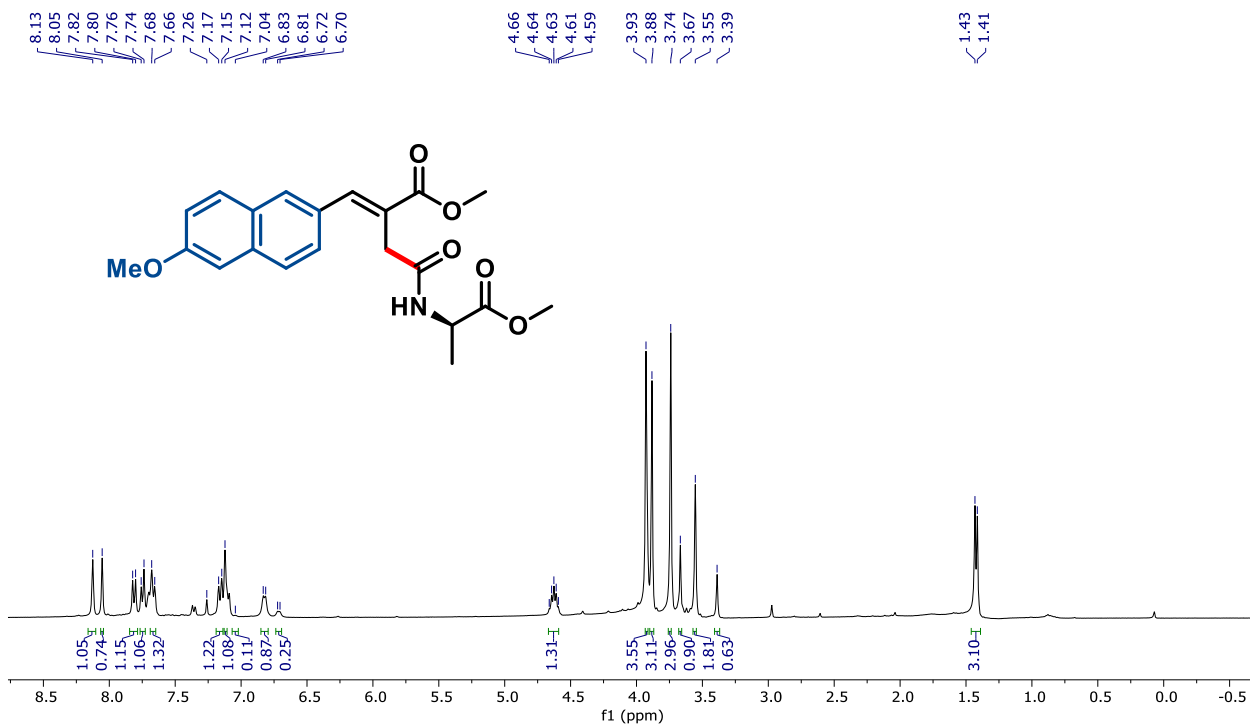
Espectro S26. RMN de ¹³C do composto **3m** (CDCl₃, 101 MHz).



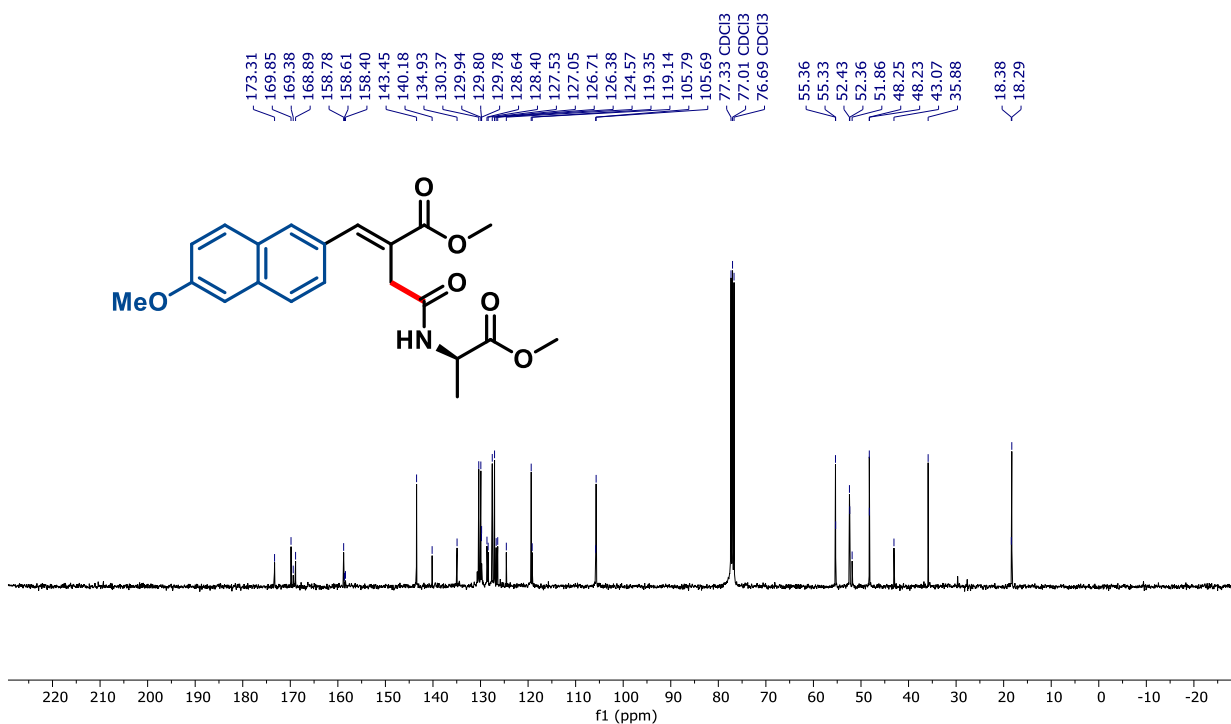
Espectro S27. RMN de ¹H do composto 3n (CDCl₃, 400 MHz).



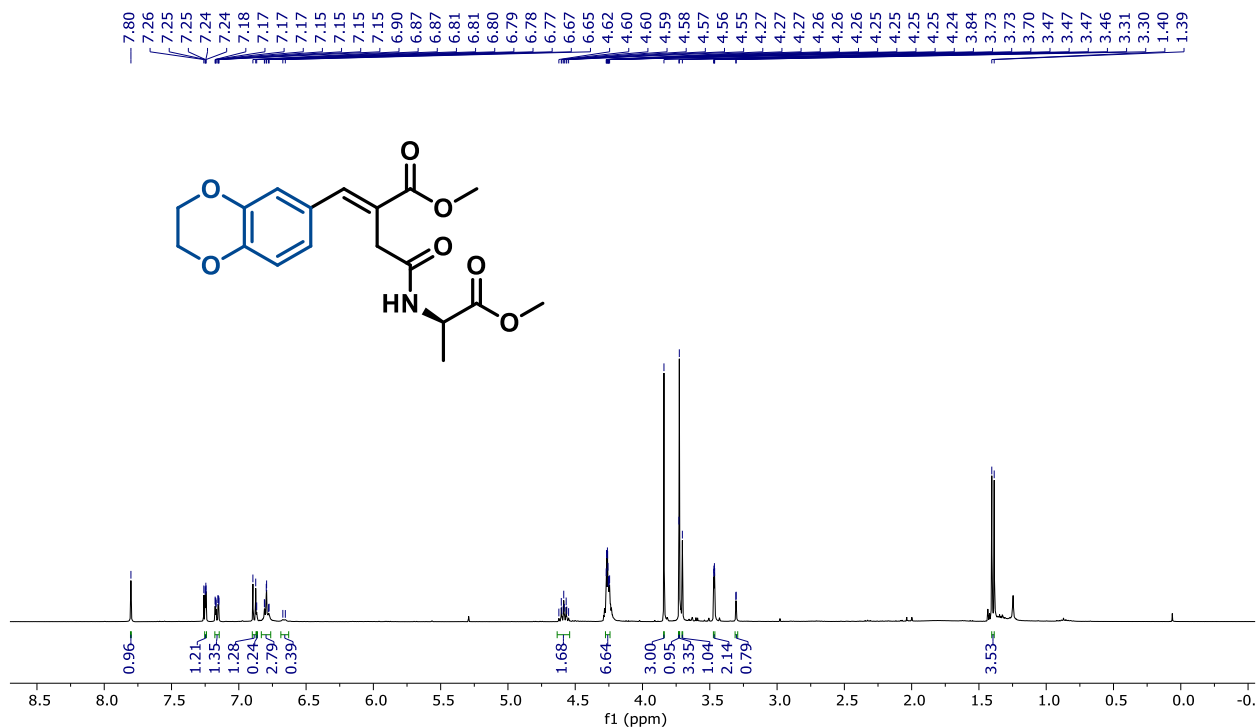
Espectro S28. RMN de ¹³C do composto 3n (CDCl₃, 101 MHz).



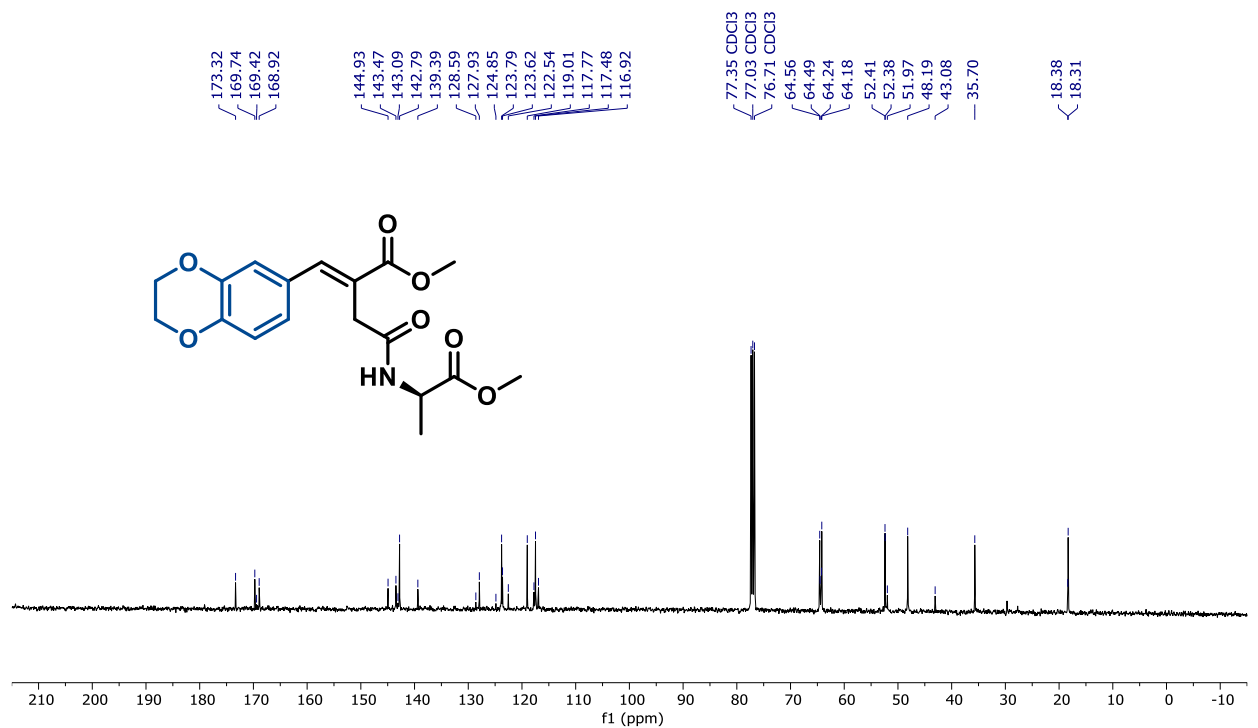
Espectro S29. RMN de ^1H do composto **3o** (CDCl_3 , 400 MHz).



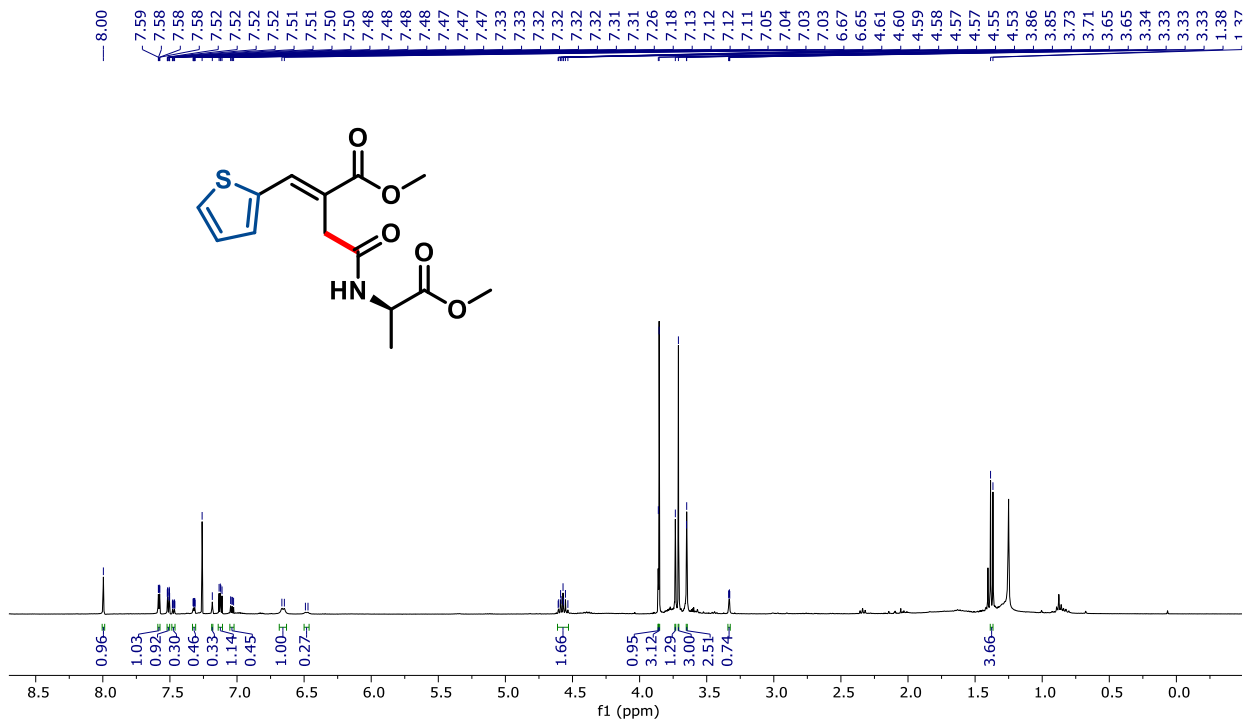
Espectro S30. RMN de ^{13}C do composto **3o** (CDCl_3 , 101 MHz).



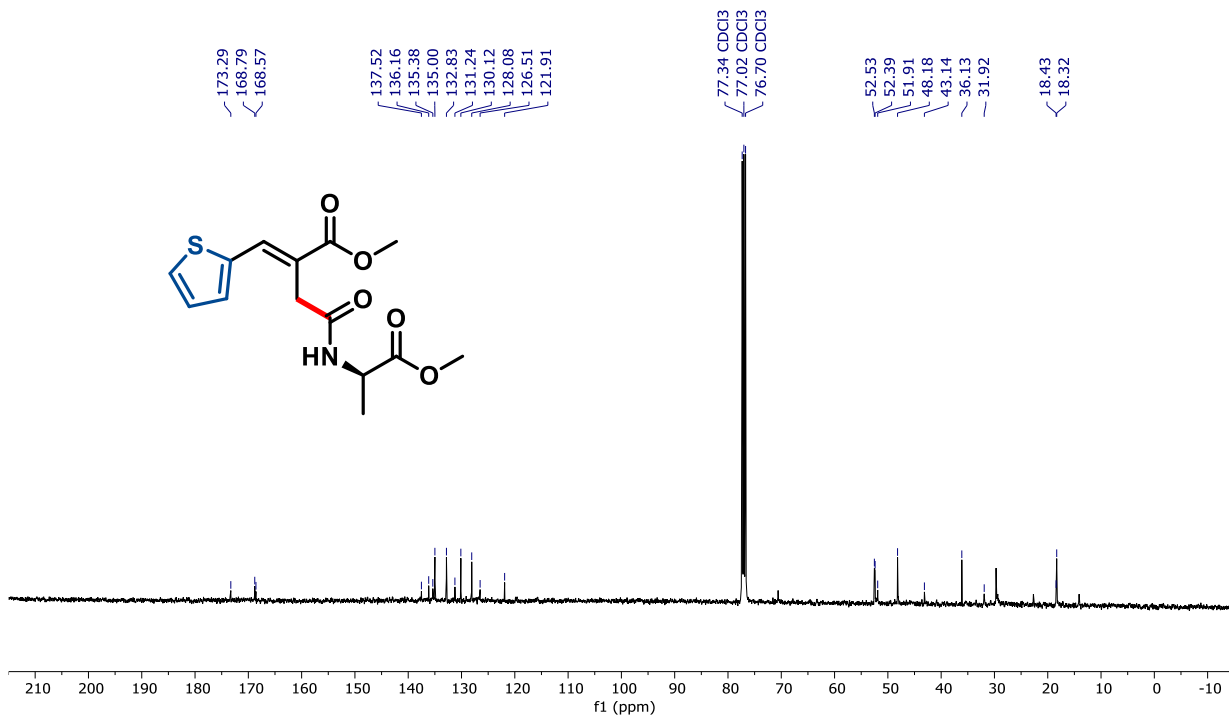
Espectro S31. RMN de ^1H do composto **3p** (CDCl_3 , 400 MHz).



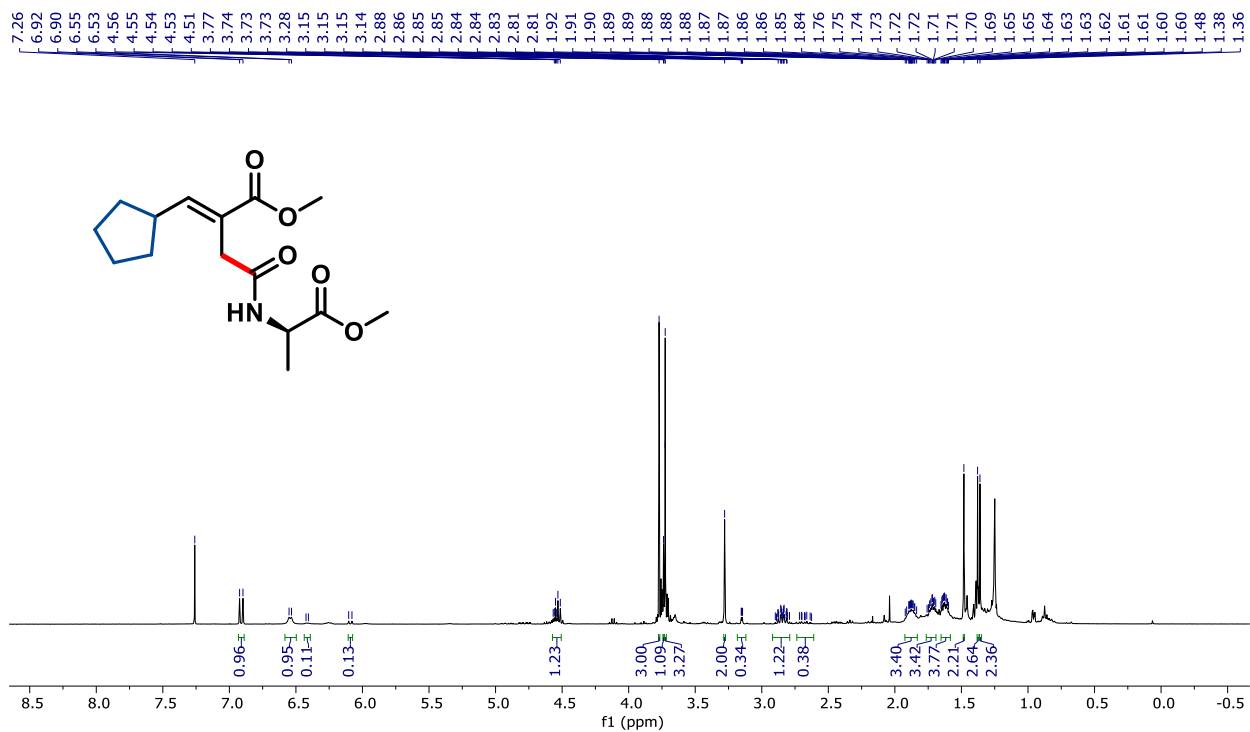
Espectro S32. RMN de ^{13}C do composto **3p** (CDCl_3 , 101 MHz).



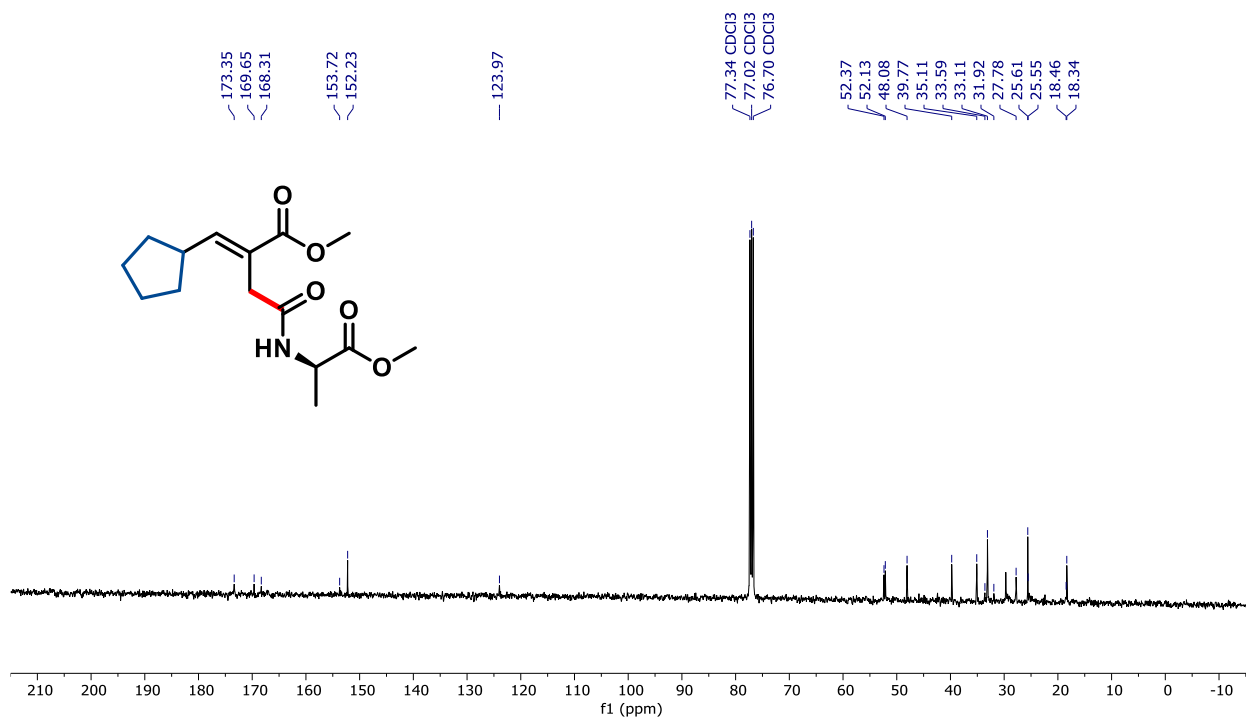
Espectro S33. RMN de ¹H do composto **3q** (CDCl₃, 400 MHz).



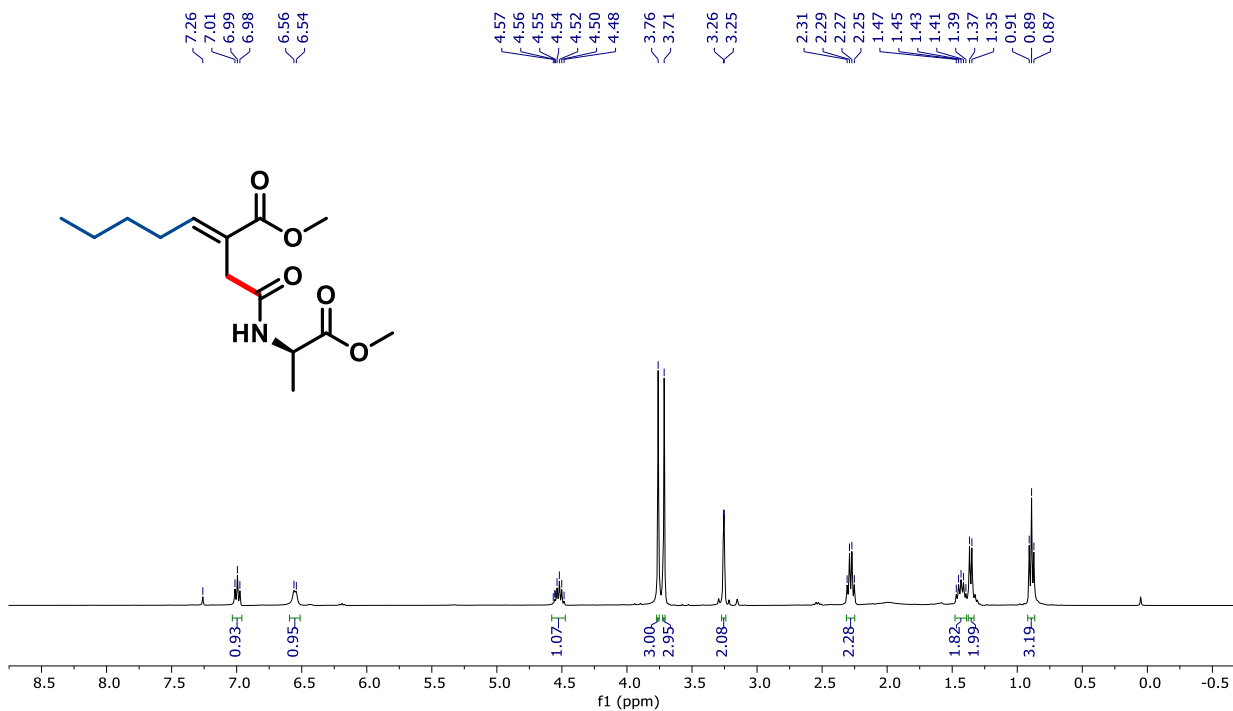
Espectro S34. RMN de ¹³C do composto **3q** (CDCl₃, 101 MHz).



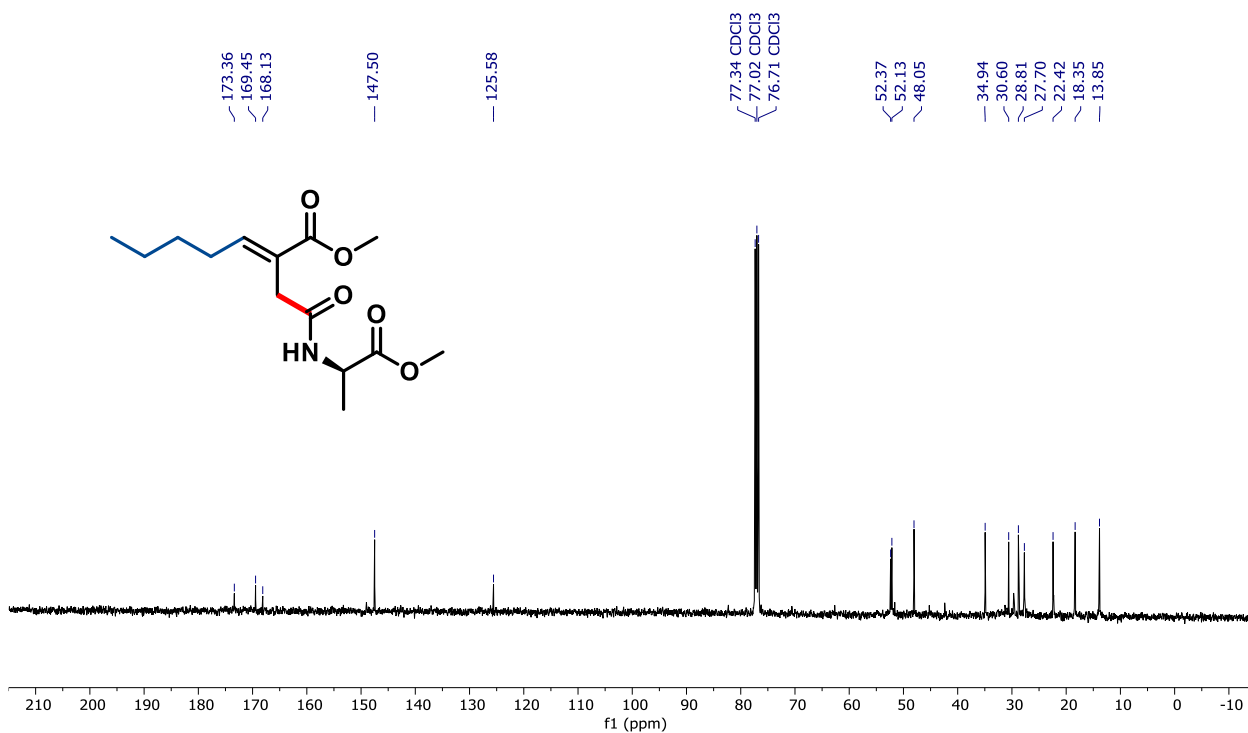
Espectro S35. RMN de ¹H do composto **3r** (CDCl₃, 400 MHz).



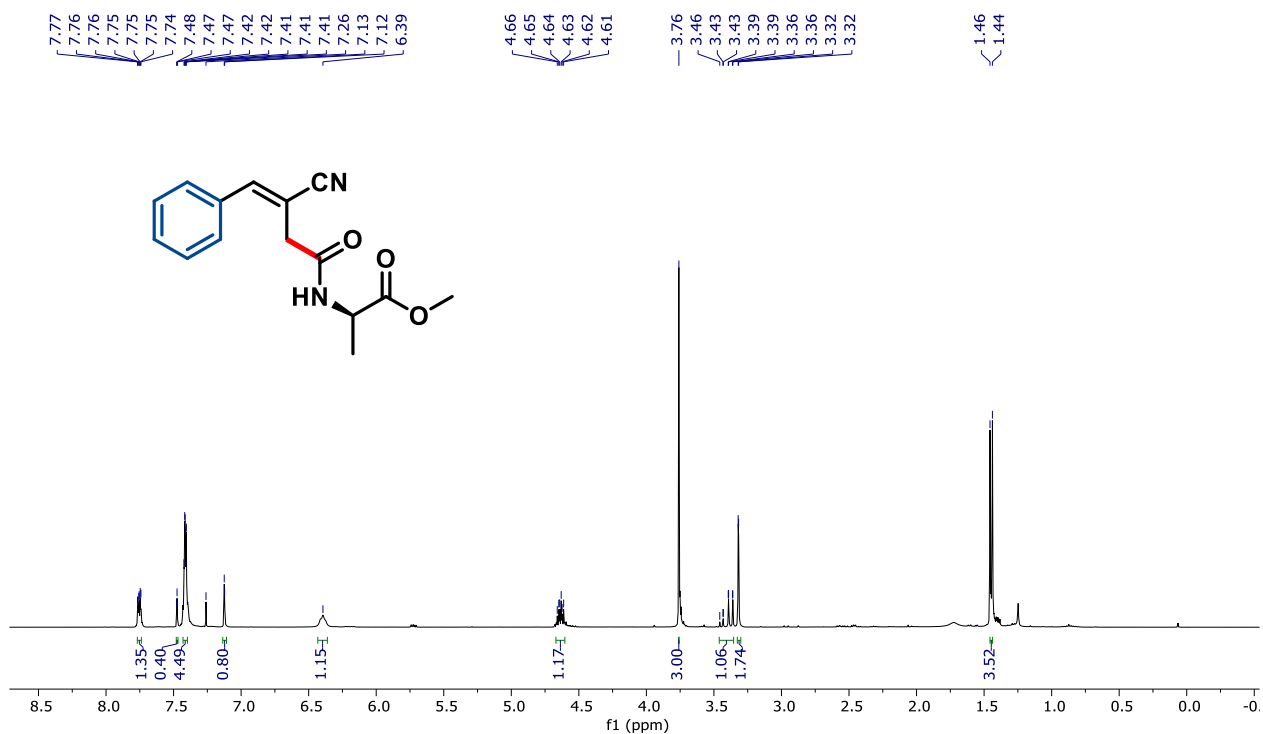
Espectro S36. RMN de ¹³C do composto **3r** (CDCl₃, 101 MHz).



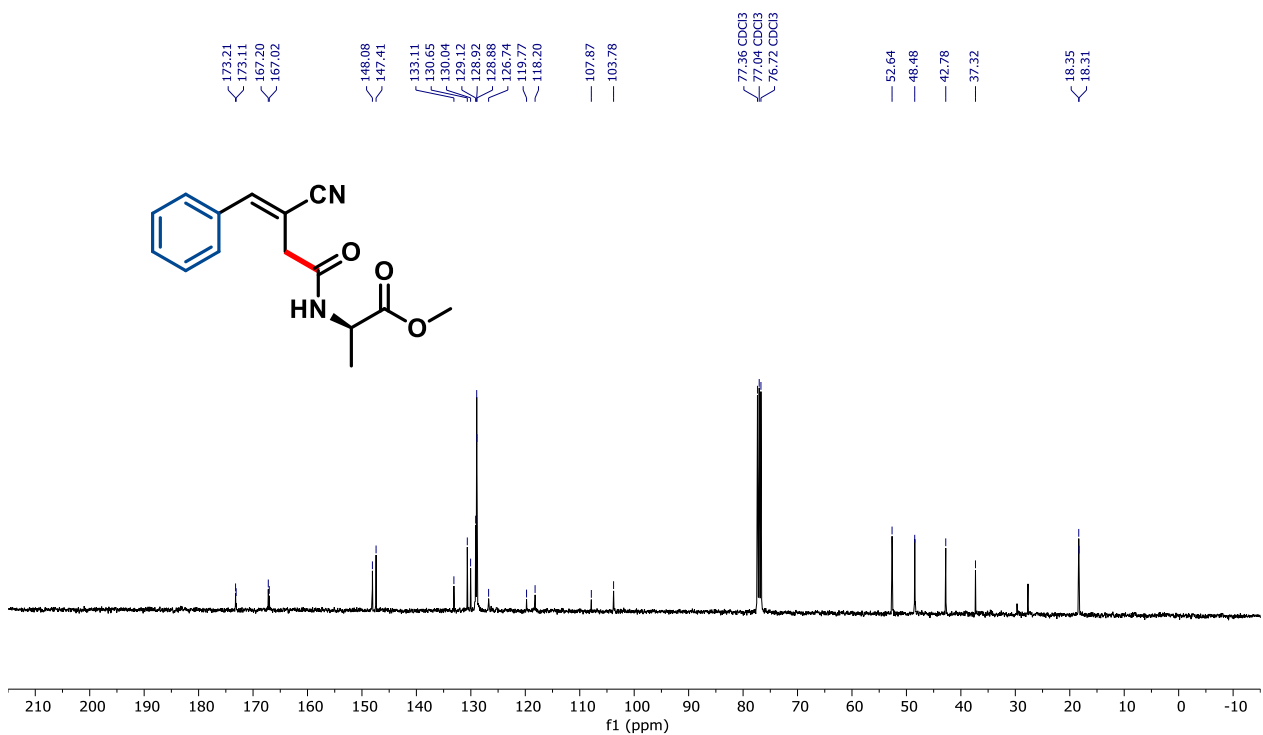
Espectro S37. RMN de ¹H do composto 3s (CDCl₃, 400 MHz).



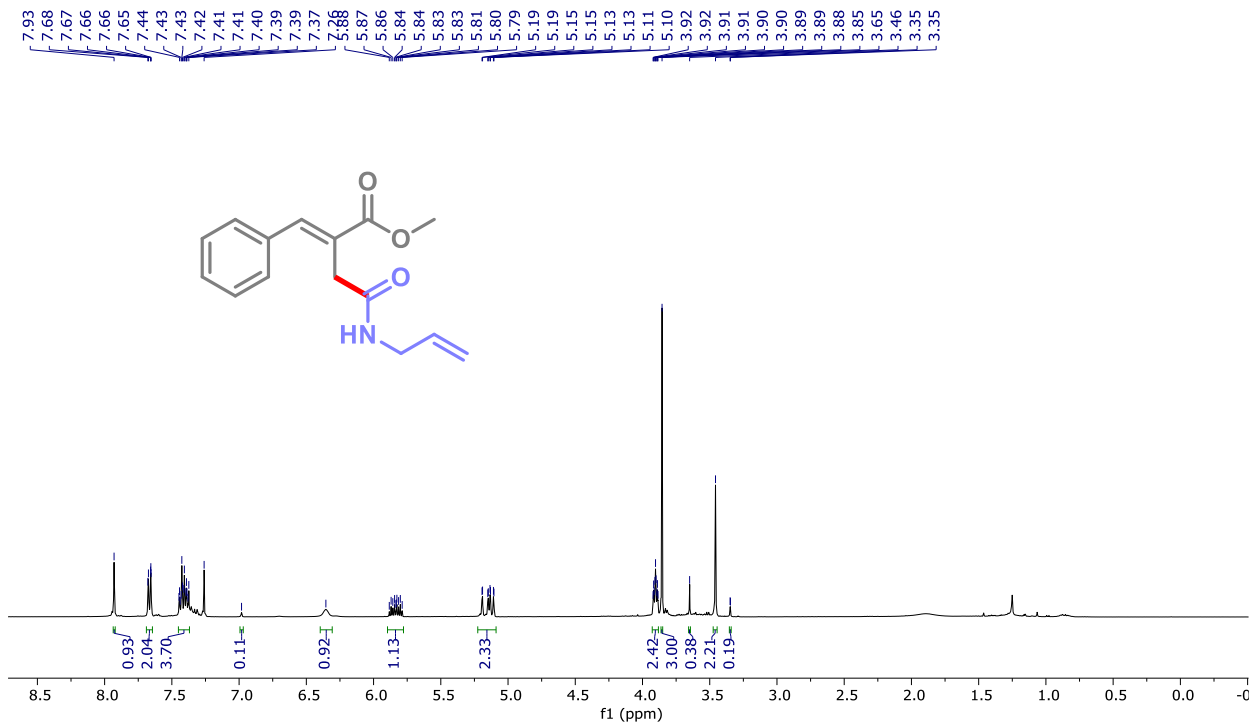
Espectro S38. RMN de ¹³C do composto 3s (CDCl₃, 101 MHz).



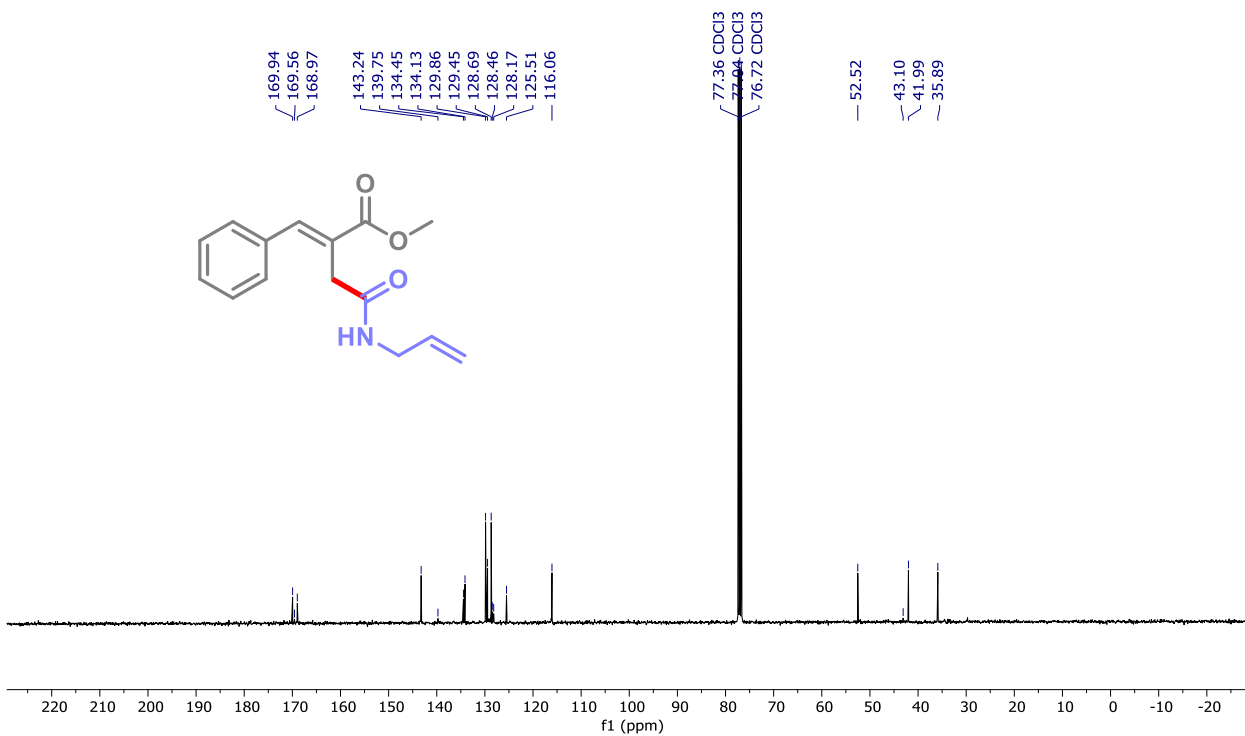
Espectro S39. RMN de ¹H do composto **3t** (CDCl₃, 400 MHz).



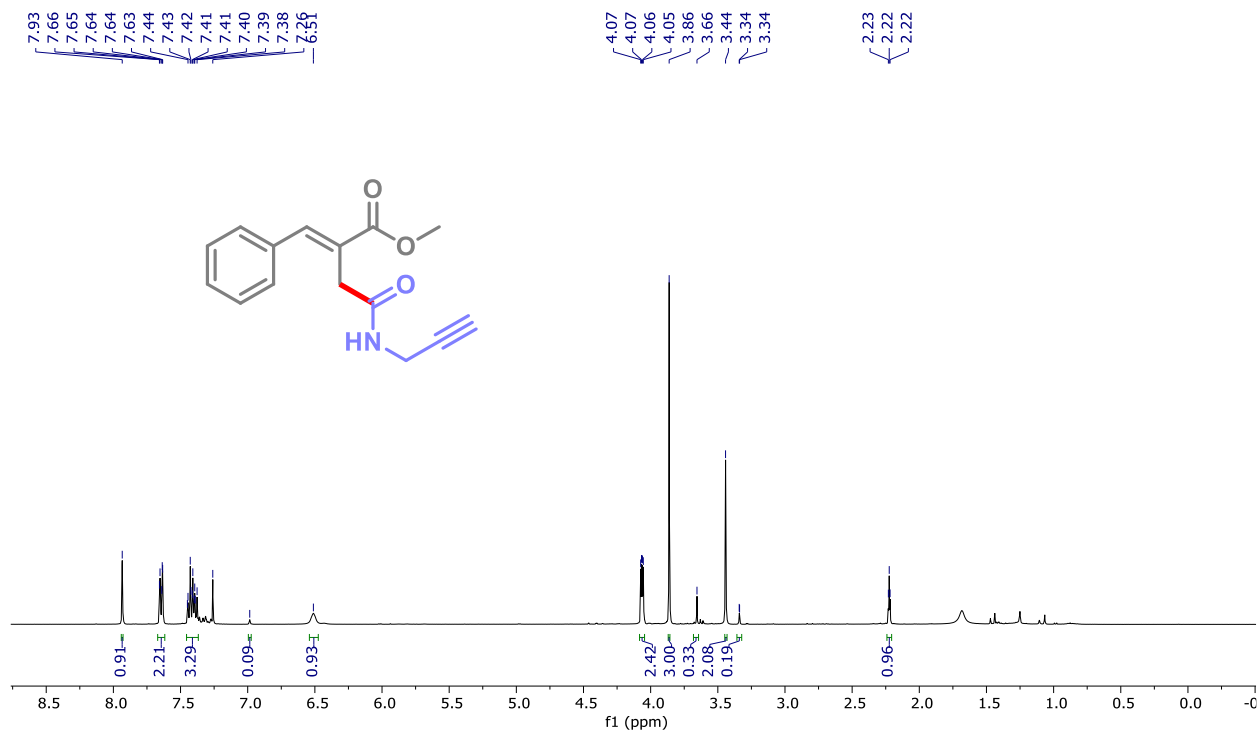
Espectro S40. RMN de ¹³C do composto **3t** (CDCl₃, 101 MHz).



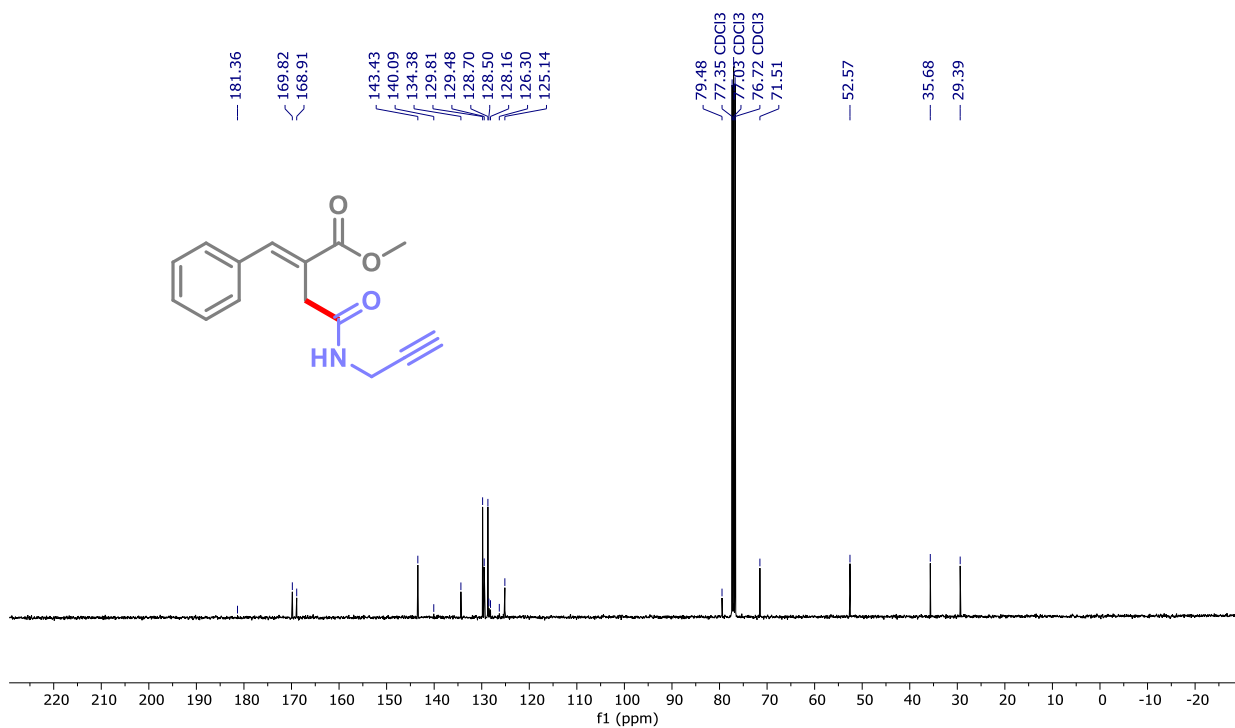
Espectro S41. RMN de ¹H do composto **4a** (CDCl₃, 400 MHz).



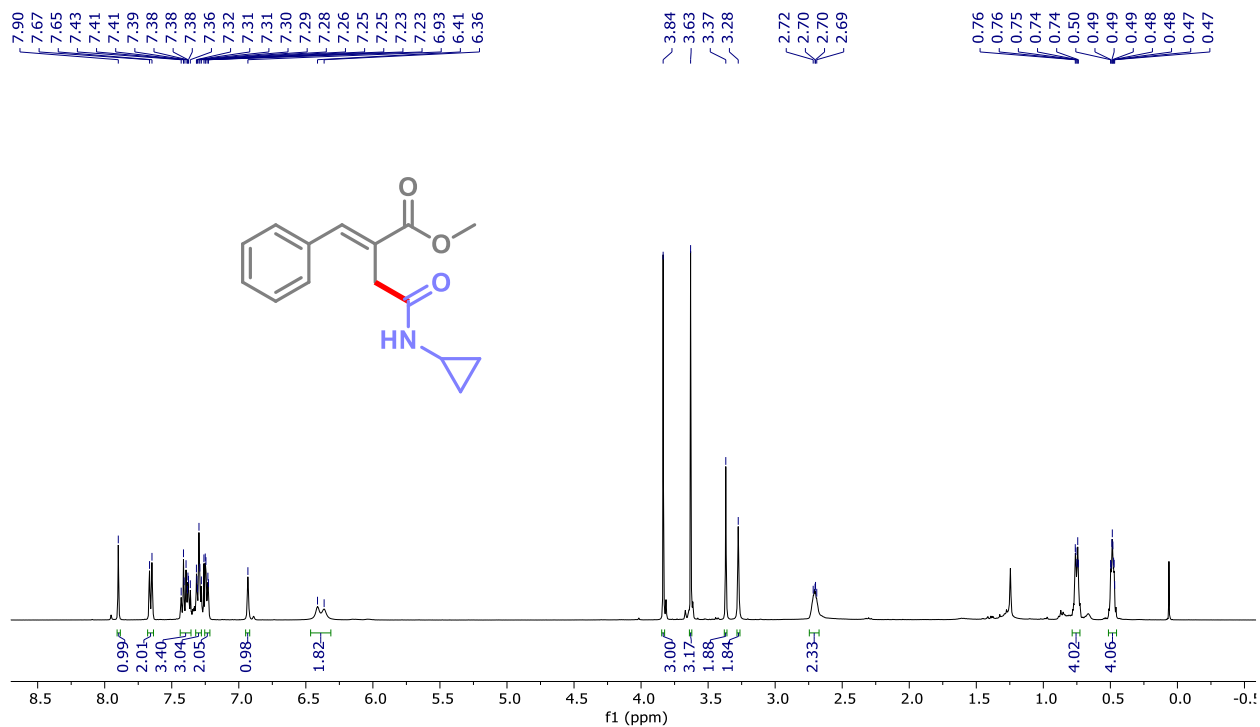
Espectro S42. RMN de ¹³C do composto **4a** (CDCl₃, 101 MHz).



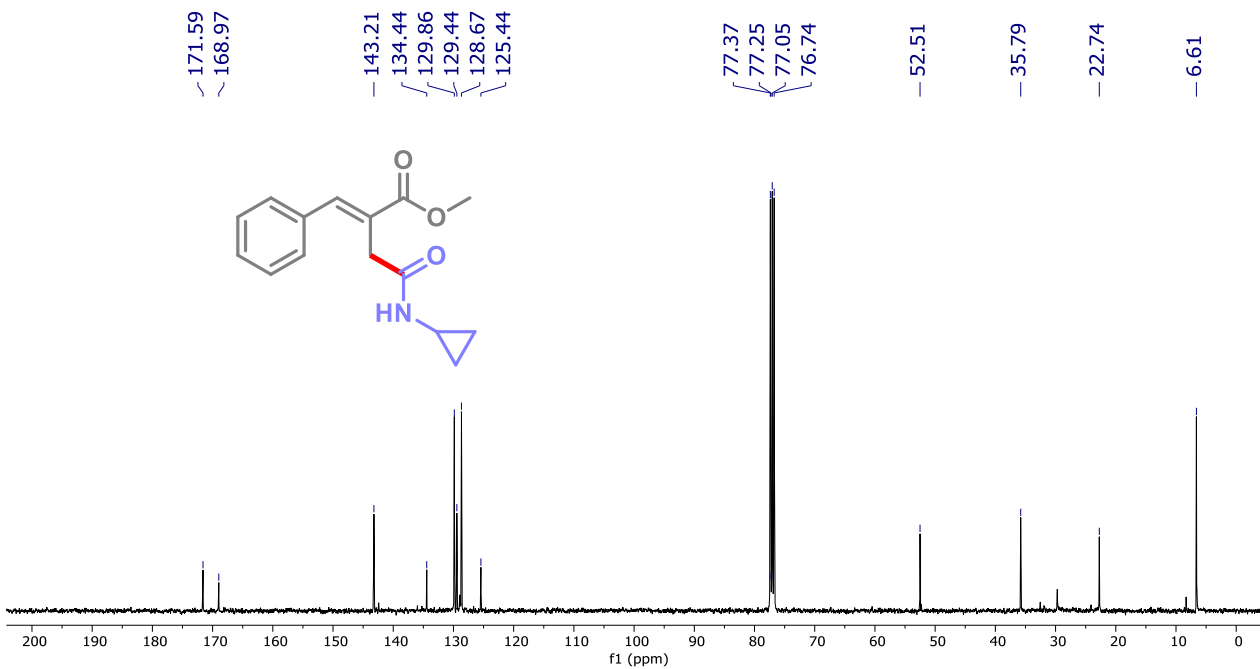
Espectro S43. RMN de ¹H do composto **4b** (CDCl₃, 400 MHz).



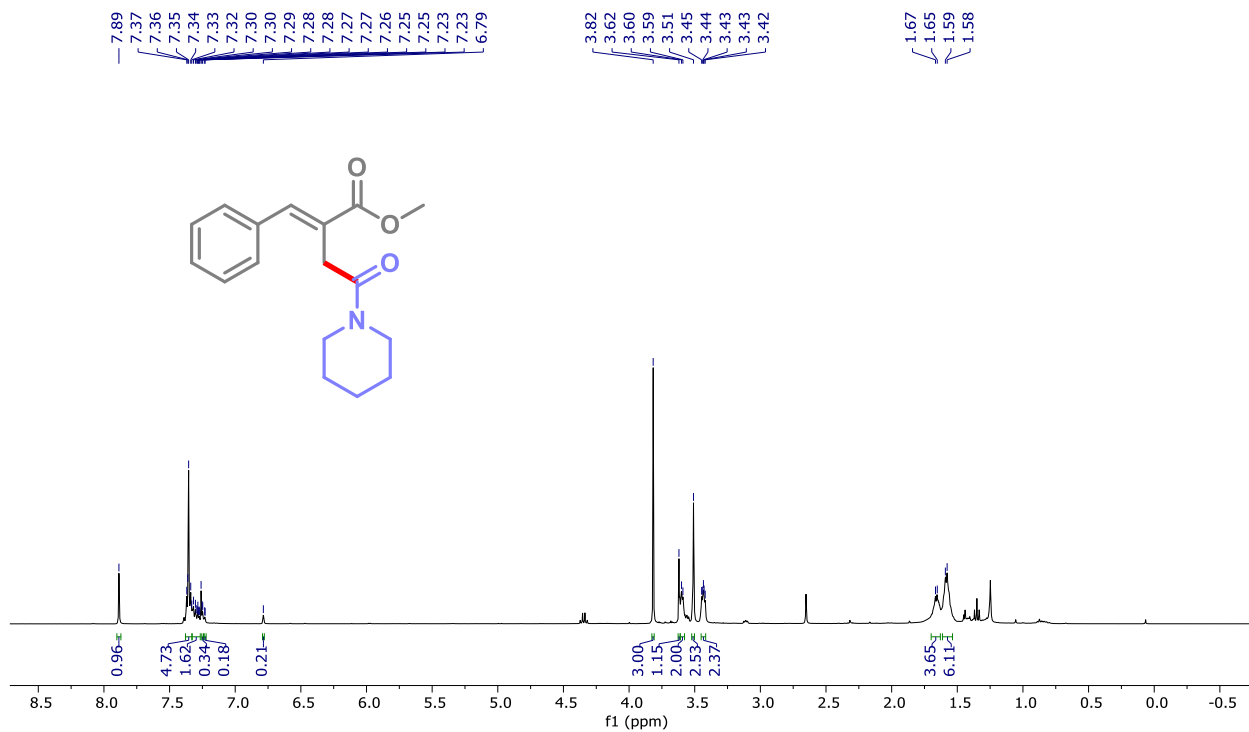
Espectro S44. RMN de ¹³C do composto **4b** (CDCl₃, 101 MHz).



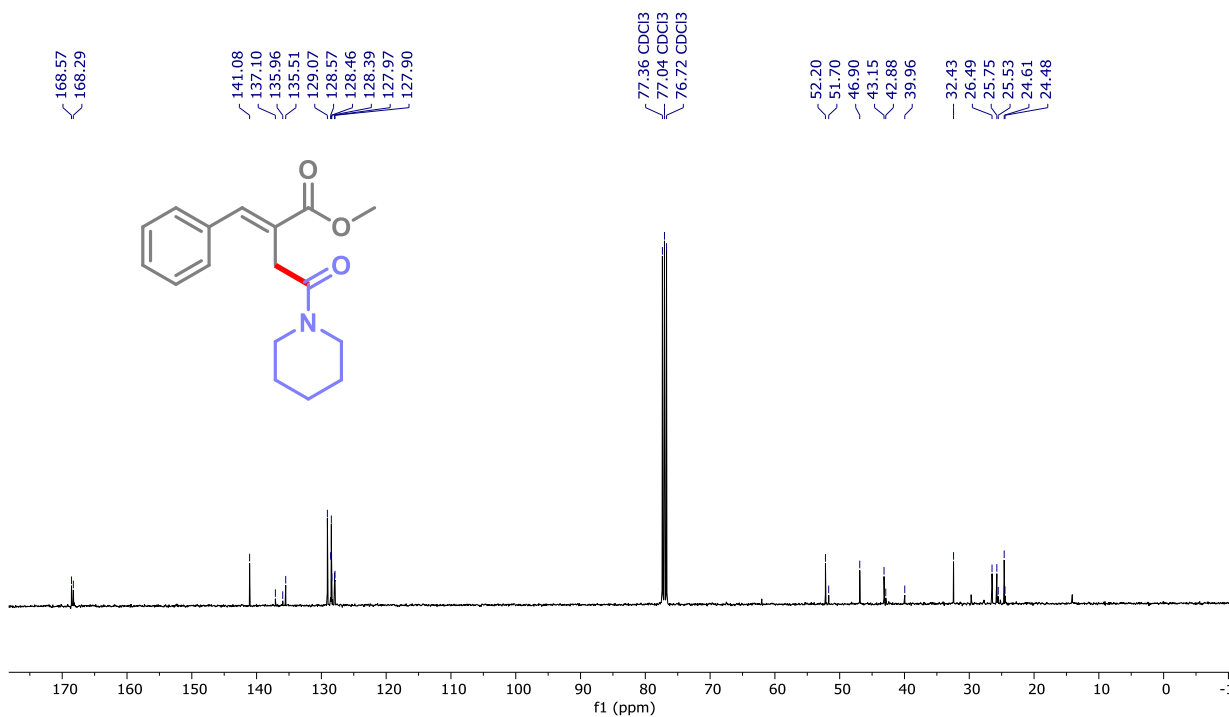
Espectro S45. RMN de ¹H do composto 4c (CDCl₃, 400 MHz).



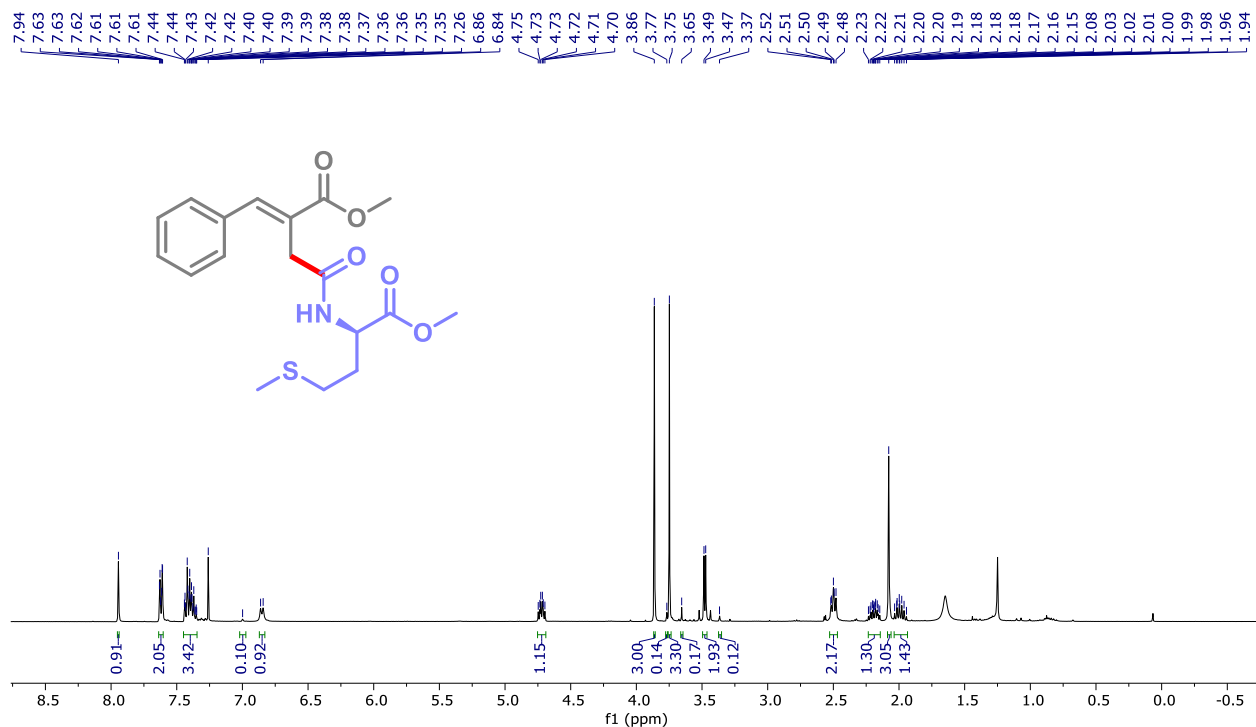
Espectro S46. RMN de ¹³C do composto 4c (CDCl₃, 101 MHz).



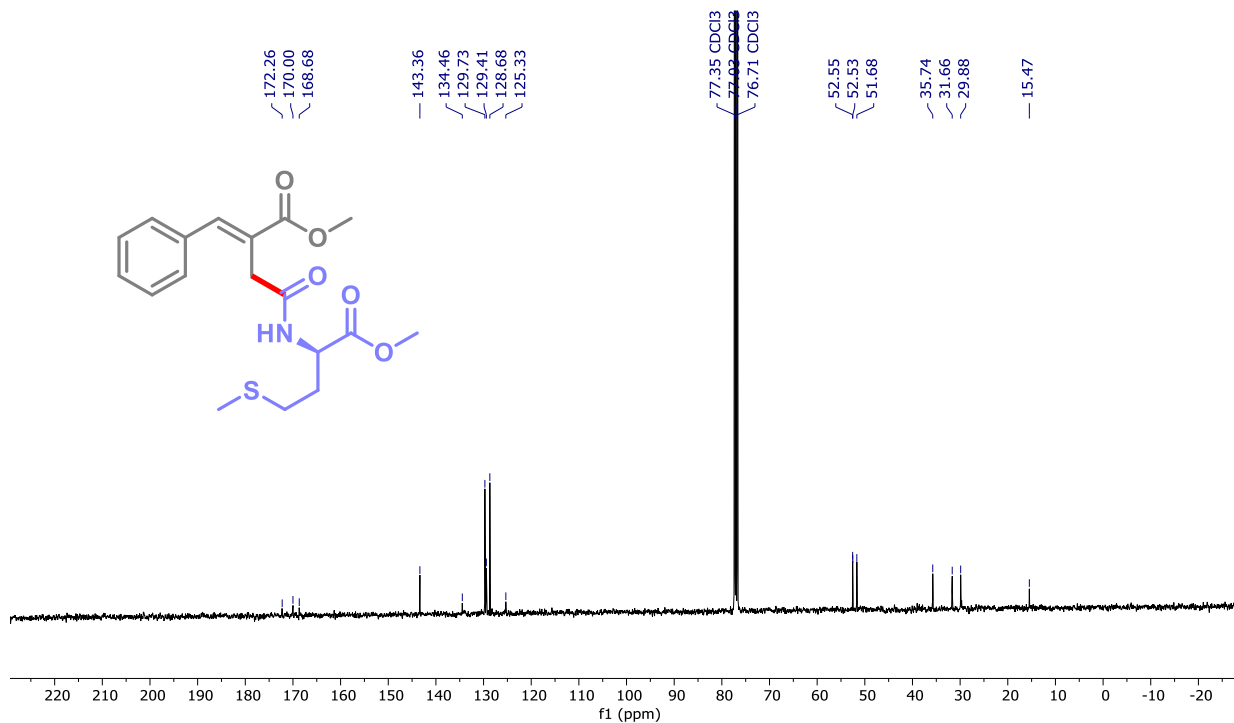
Espectro S47. RMN de ¹H do composto **4d** (CDCl₃, 400 MHz).



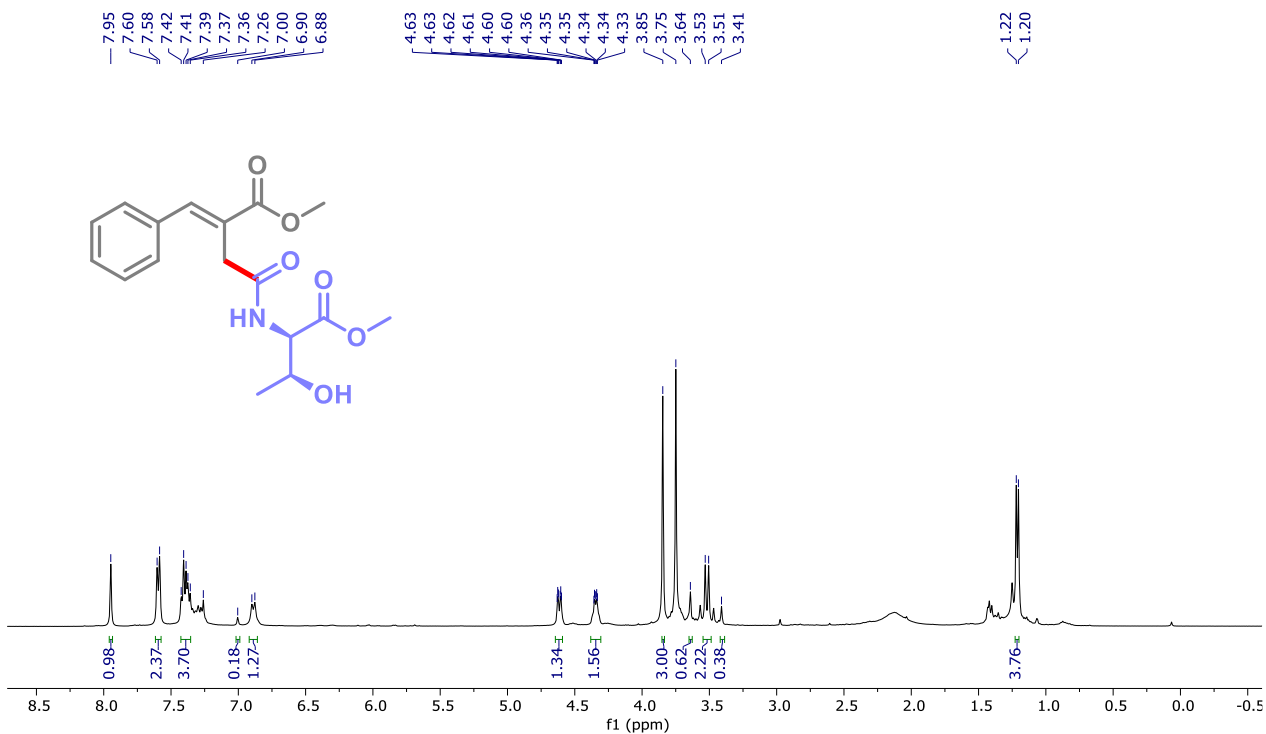
Espectro S48. RMN de ¹³C do composto **4d** (CDCl₃, 101 MHz).



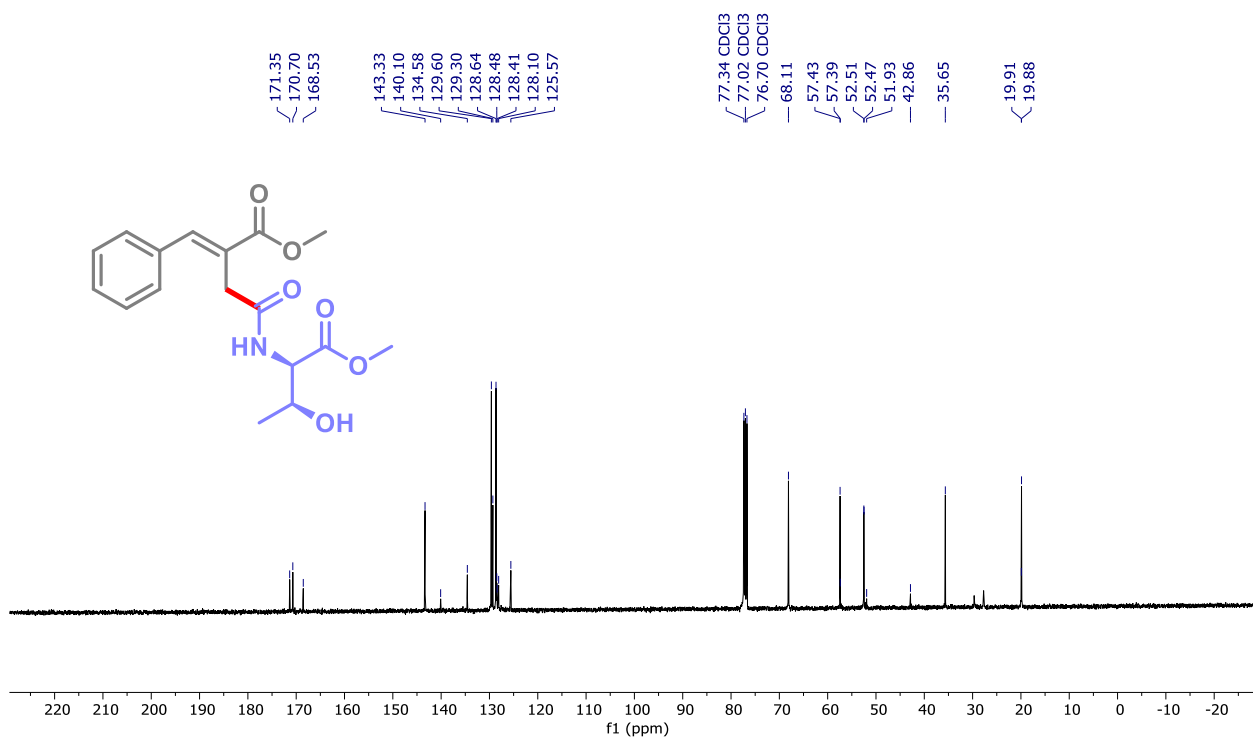
Espectro S49. ¹H NMR of compound 4e (400 MHz, CDCl₃)



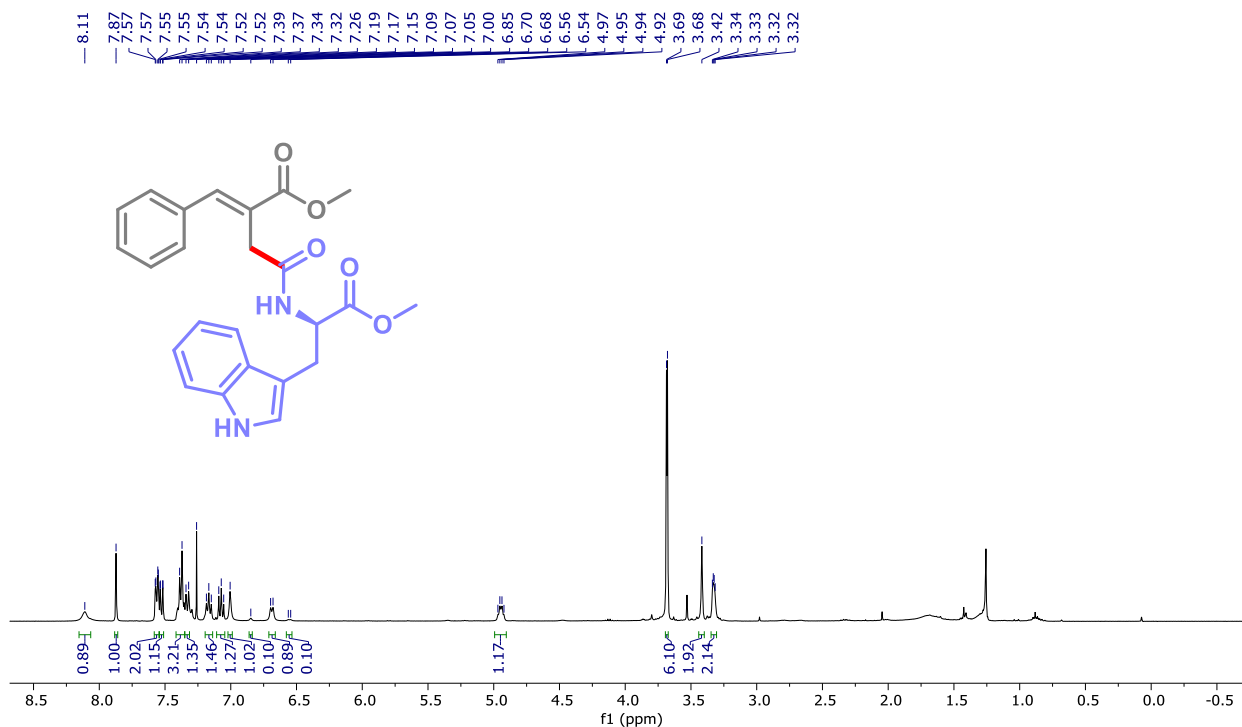
Espectro S50. ¹³C NMR of compound 4e (400 MHz, CDCl₃)



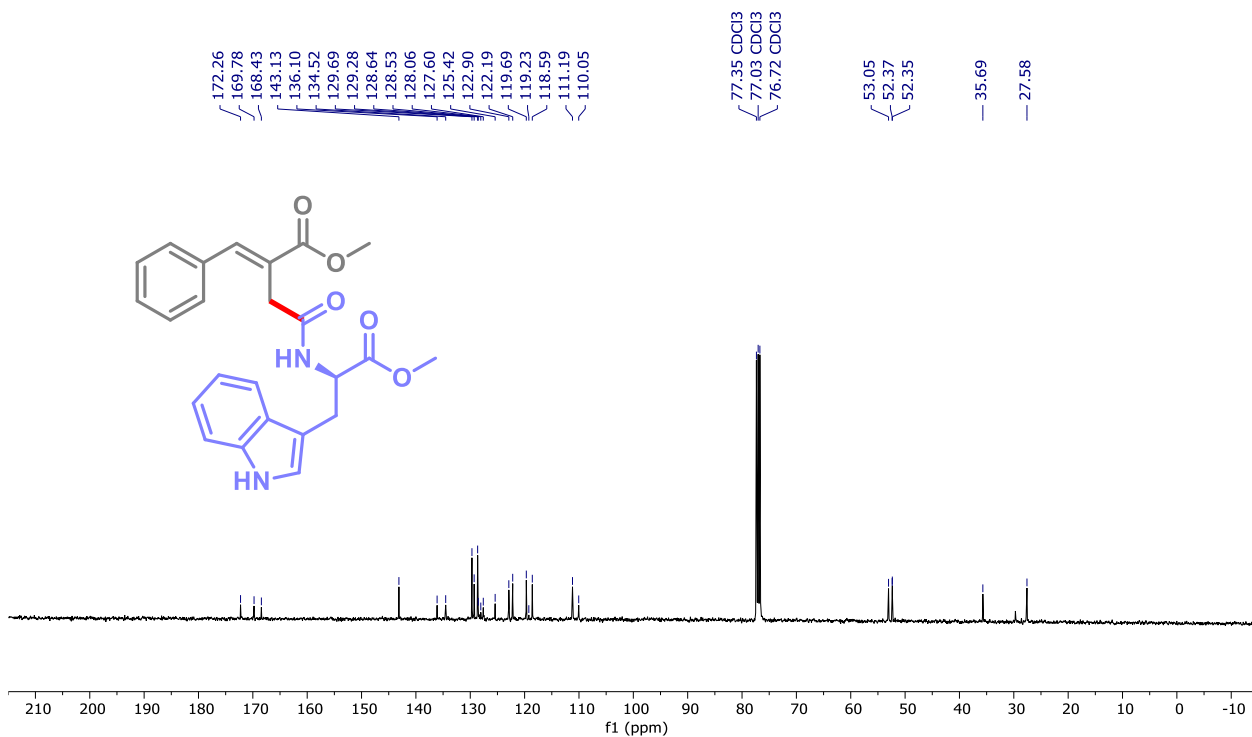
Espectro S51. RMN de ^1H do composto **4f** (CDCl_3 , 400 MHz).



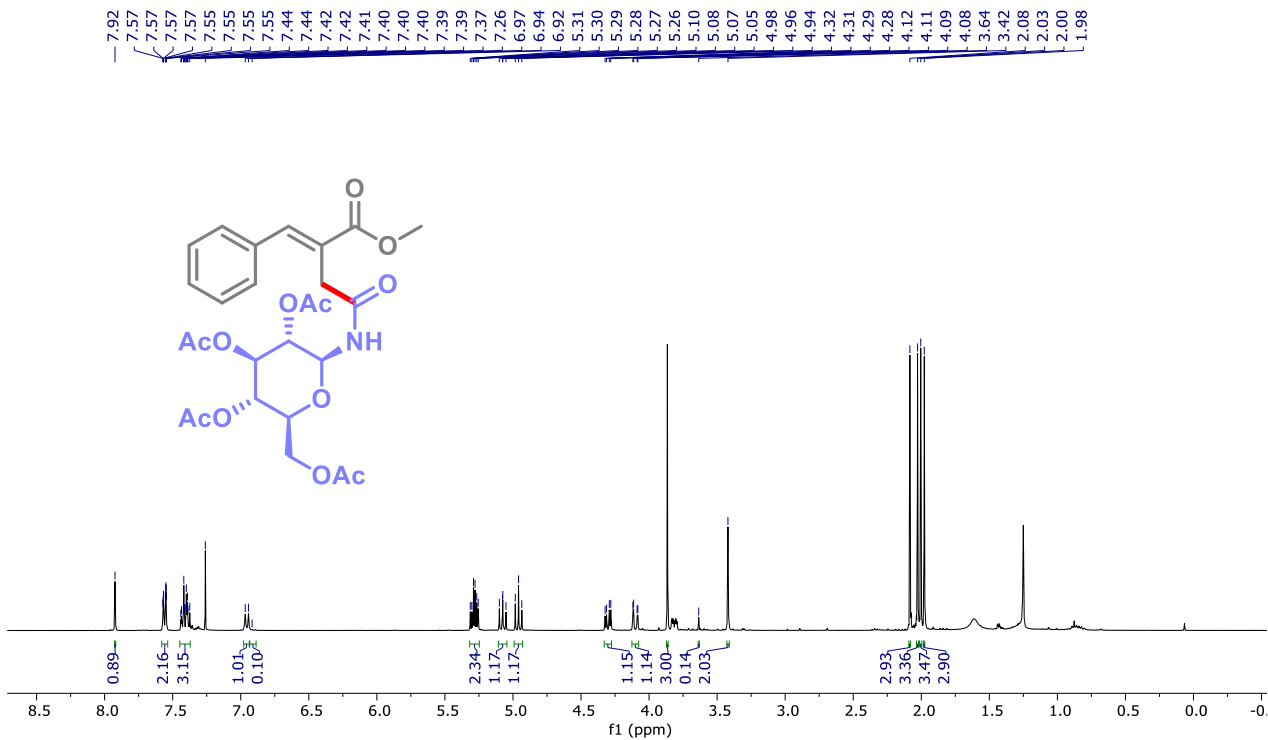
Espectro S52. RMN de ^{13}C do composto **4f** (CDCl_3 , 101 MHz).



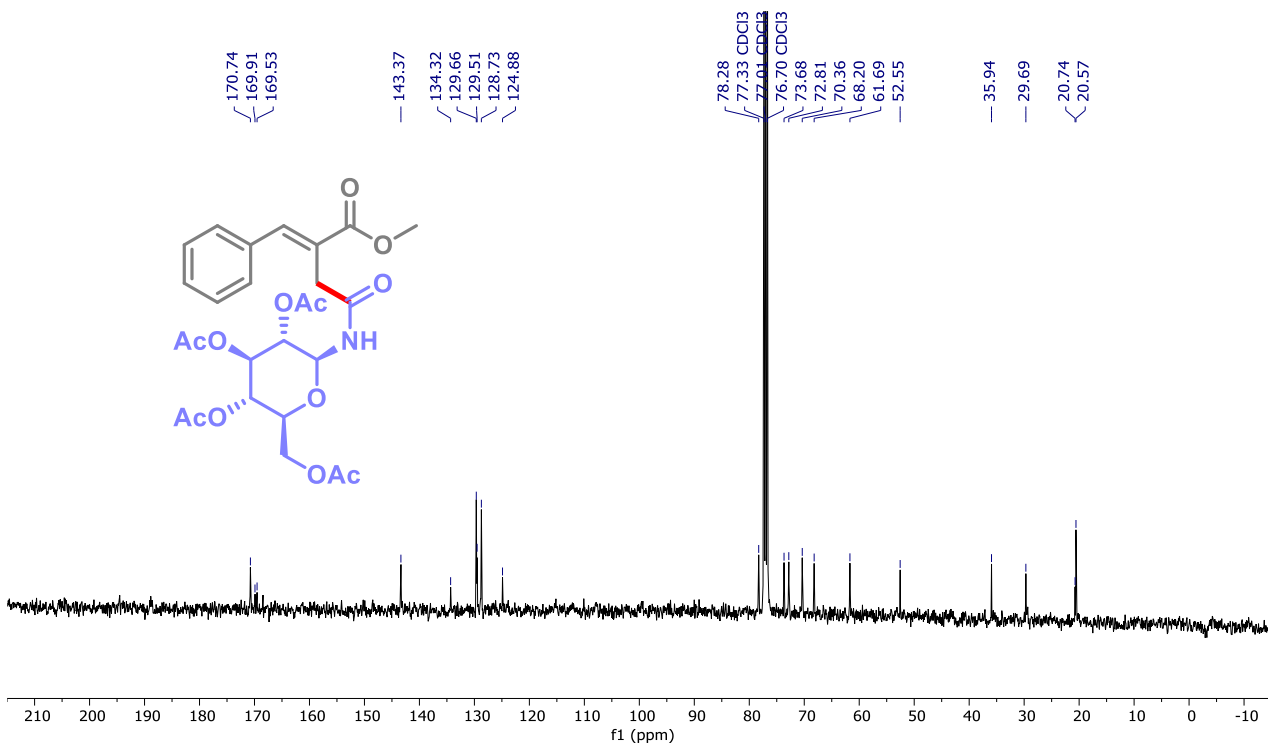
Espectro S53. RMN de ¹H do composto **4g** (CDCl₃, 400 MHz).



Espectro S54. RMN de ¹³C do composto **4g** (CDCl₃, 101 MHz).



Espectro S55. RMN de ^1H do composto **4h** (CDCl_3 , 400 MHz).



Espectro S56. RMN de ^{13}C do composto **4h** (CDCl_3 , 101 MHz).

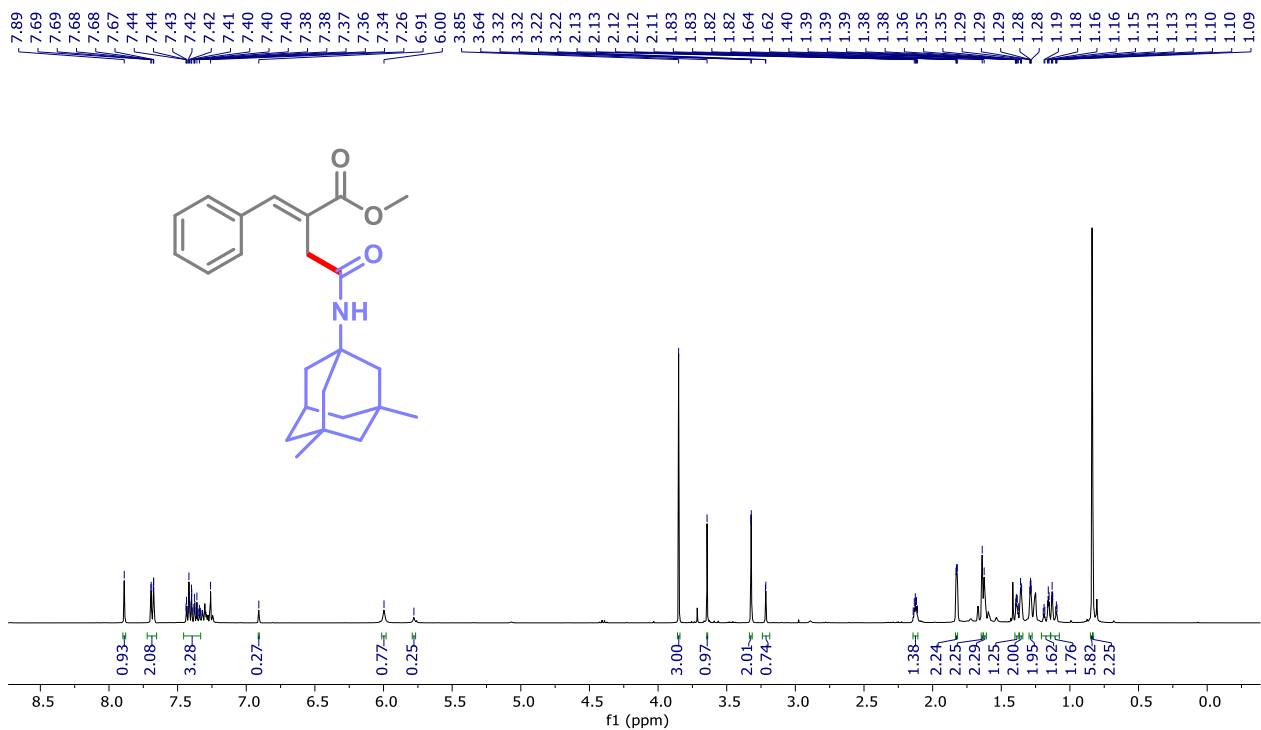


Figure S57. ¹H NMR of compound 4i (400 MHz, CDCl₃)

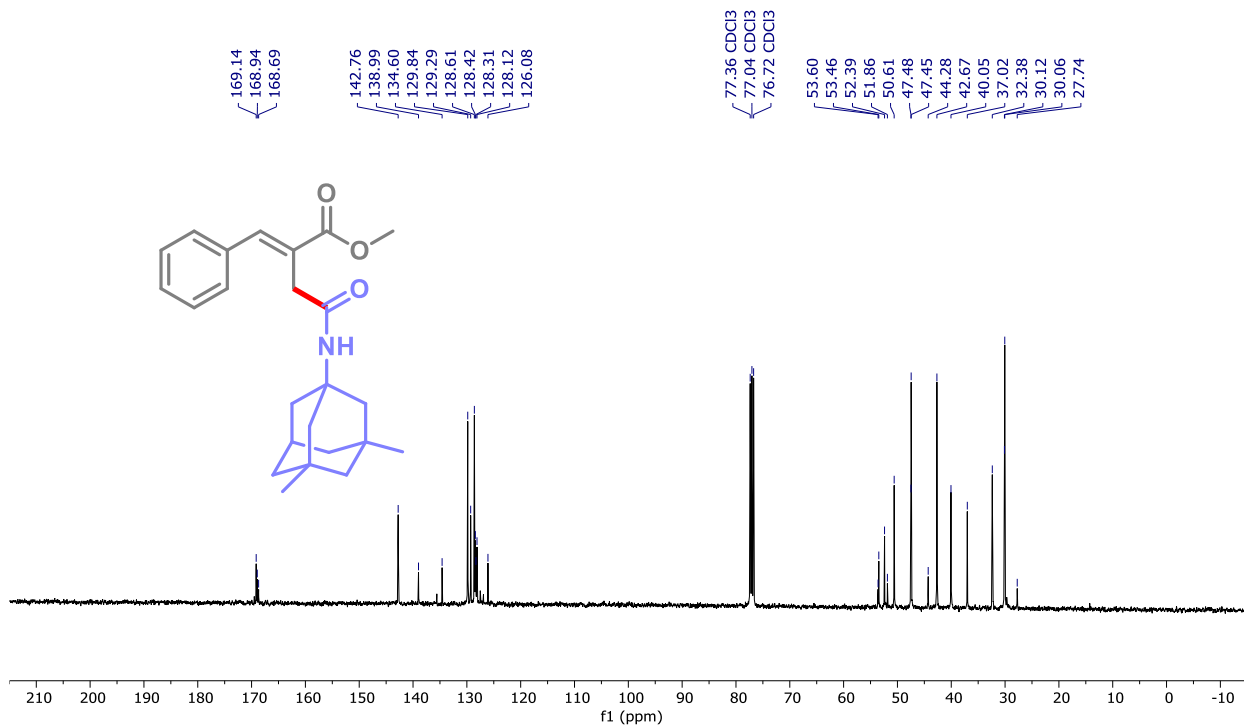


Figure S58. ¹³C NMR of compound 4i (400 MHz, CDCl₃)

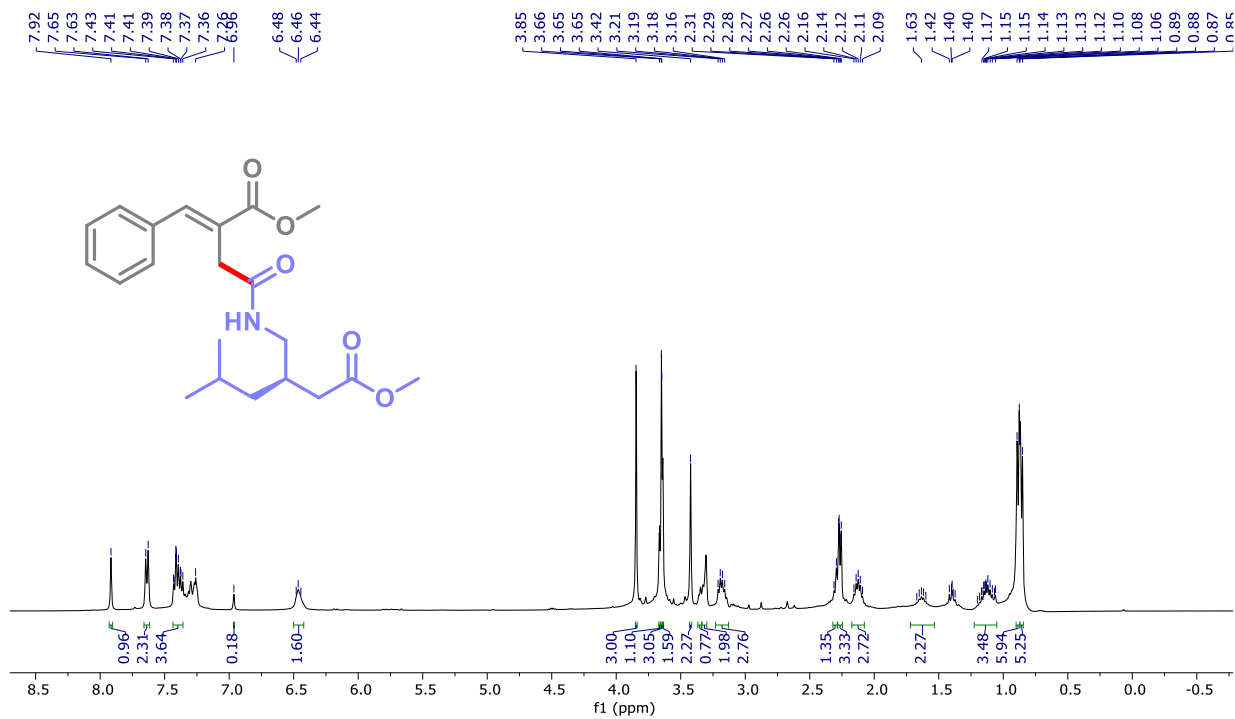


Figure S59. ^1H NMR of compound 4j (400 MHz, CDCl_3)

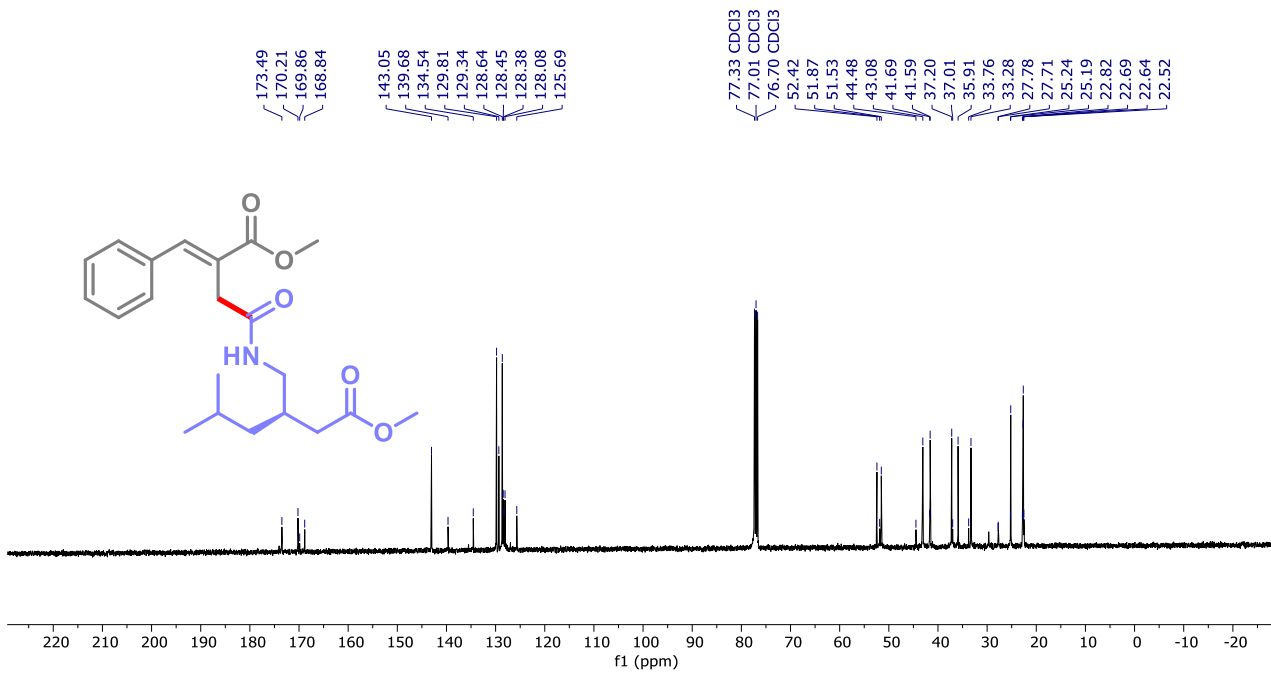
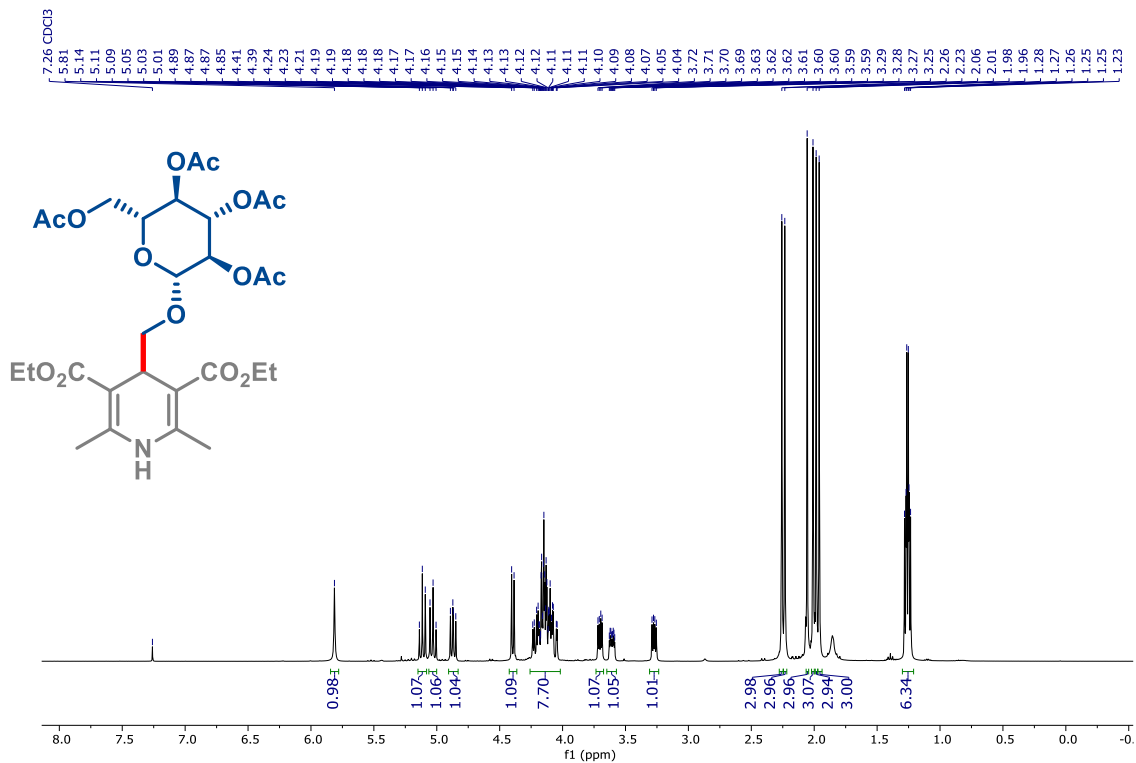
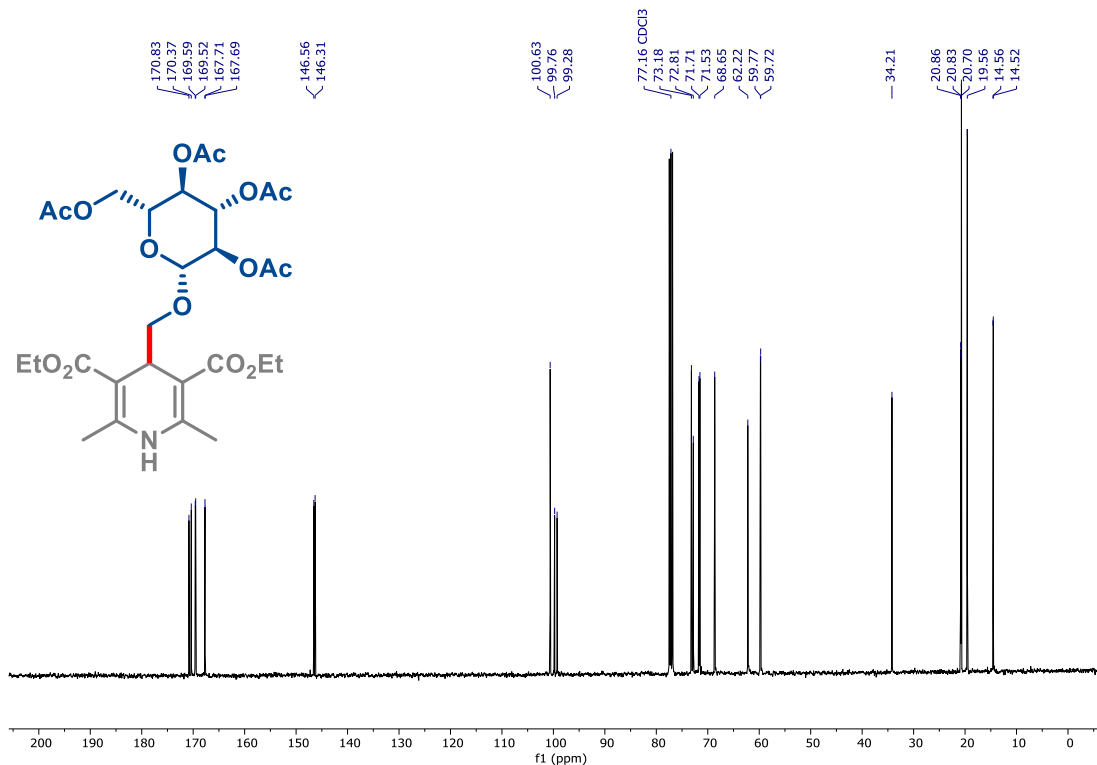


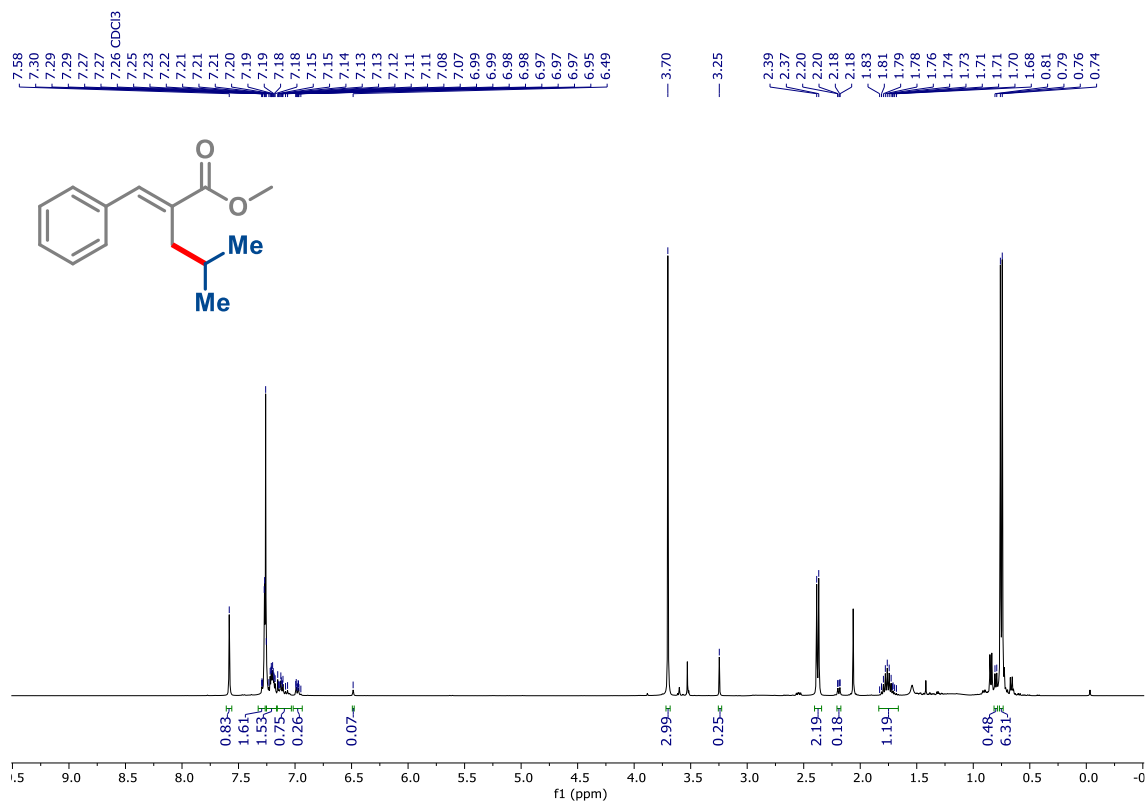
Figure S60. ^{13}C NMR of compound 4j (400 MHz, CDCl_3)



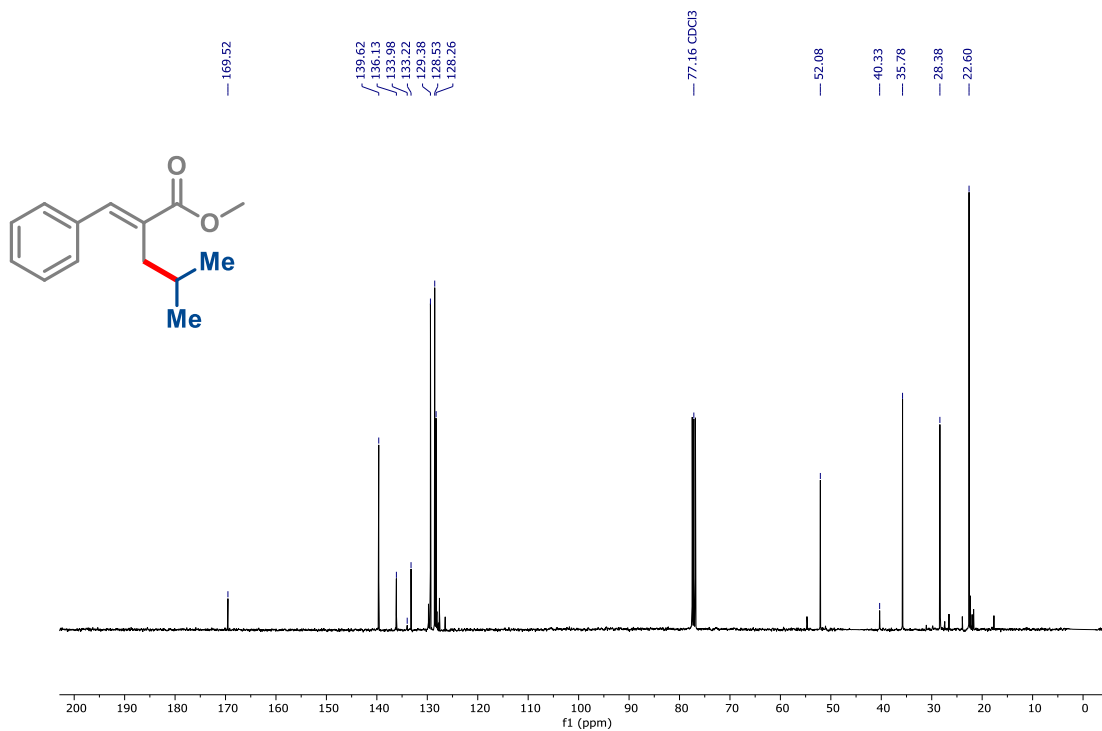
Espectro S61: RMN de ¹H da DHP 2.2e (CDCl₃, 400 MHz).



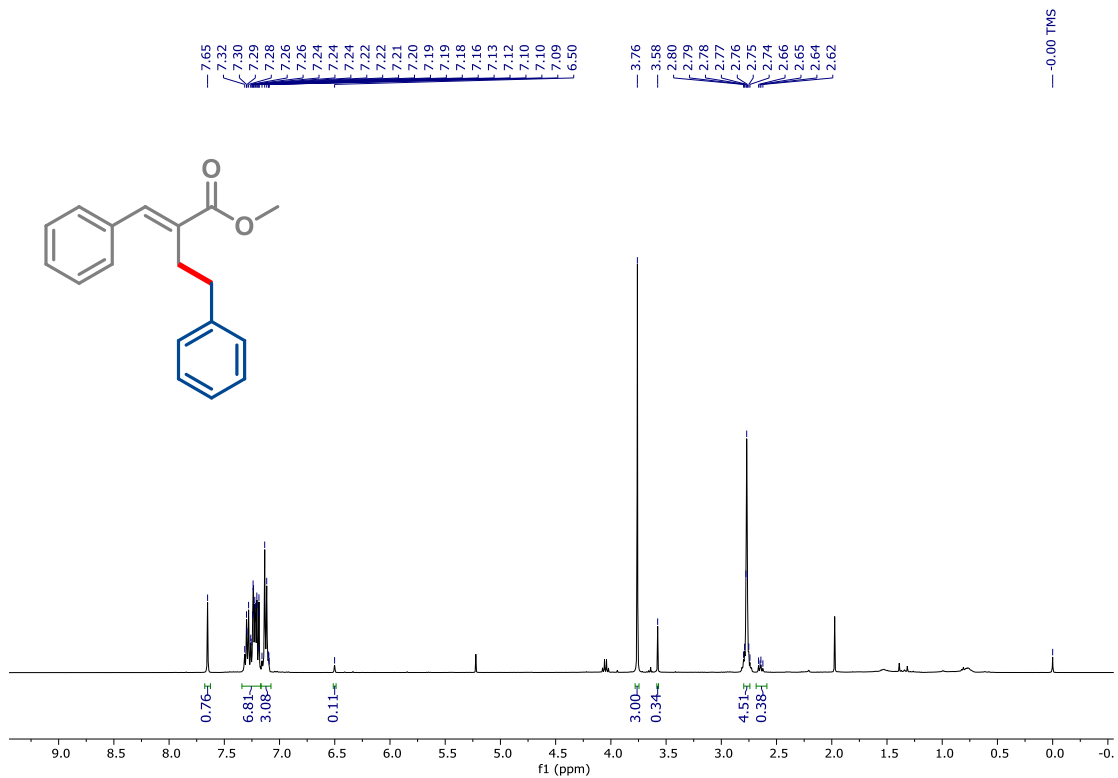
Espectro S62: RMN de ¹³C da DHP 2.2e (CDCl₃, 101 MHz).



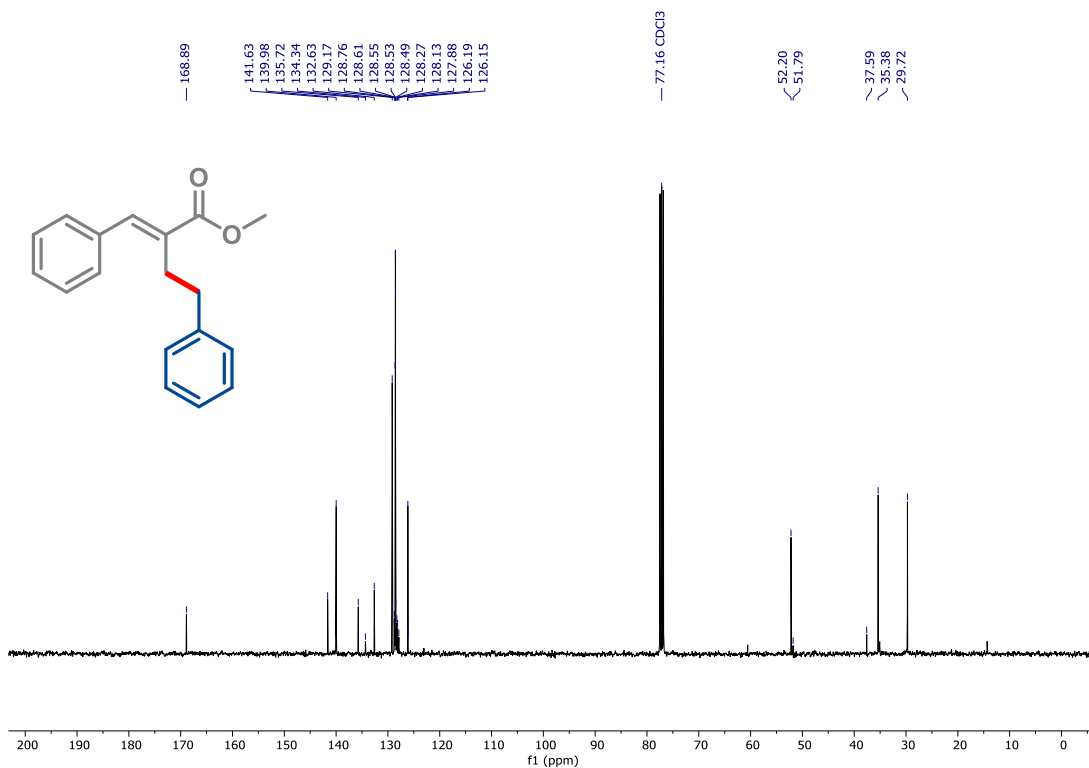
Espectro S63: RMN de ¹H do composto 5a (CDCl₃, 400 MHz).



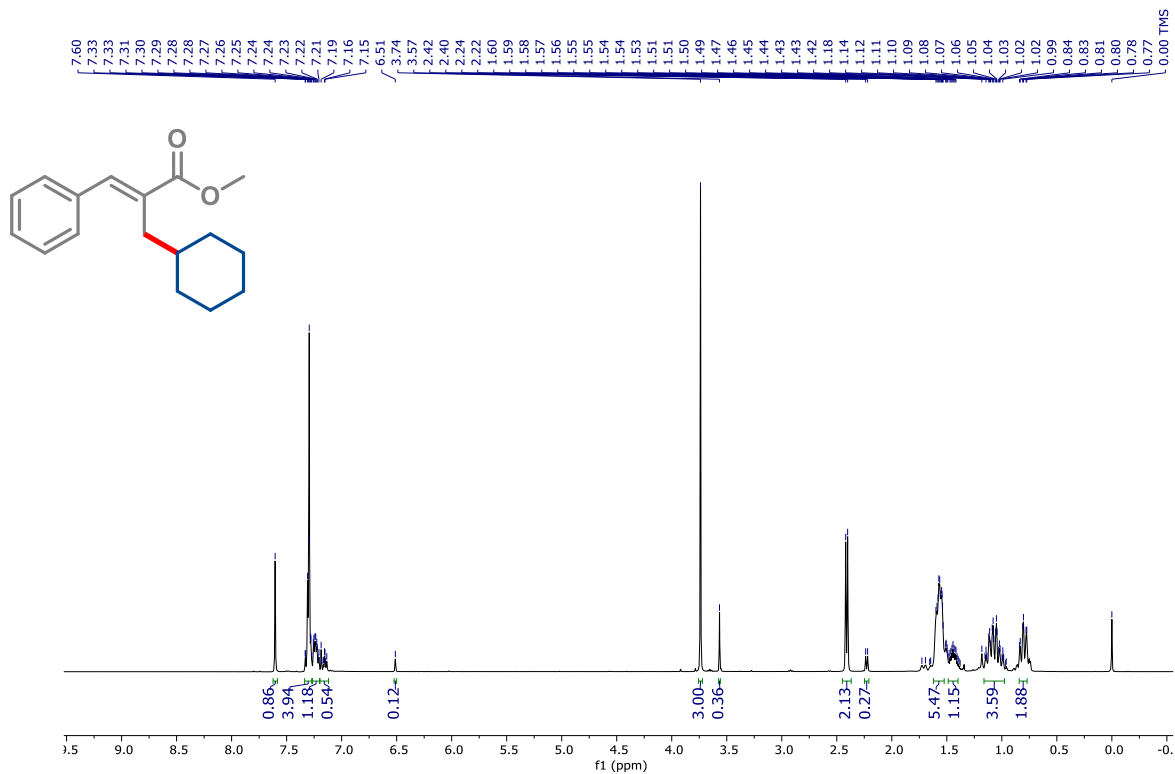
Espectro S64: RMN de ¹³C do composto 5a (CDCl₃, 101 MHz).



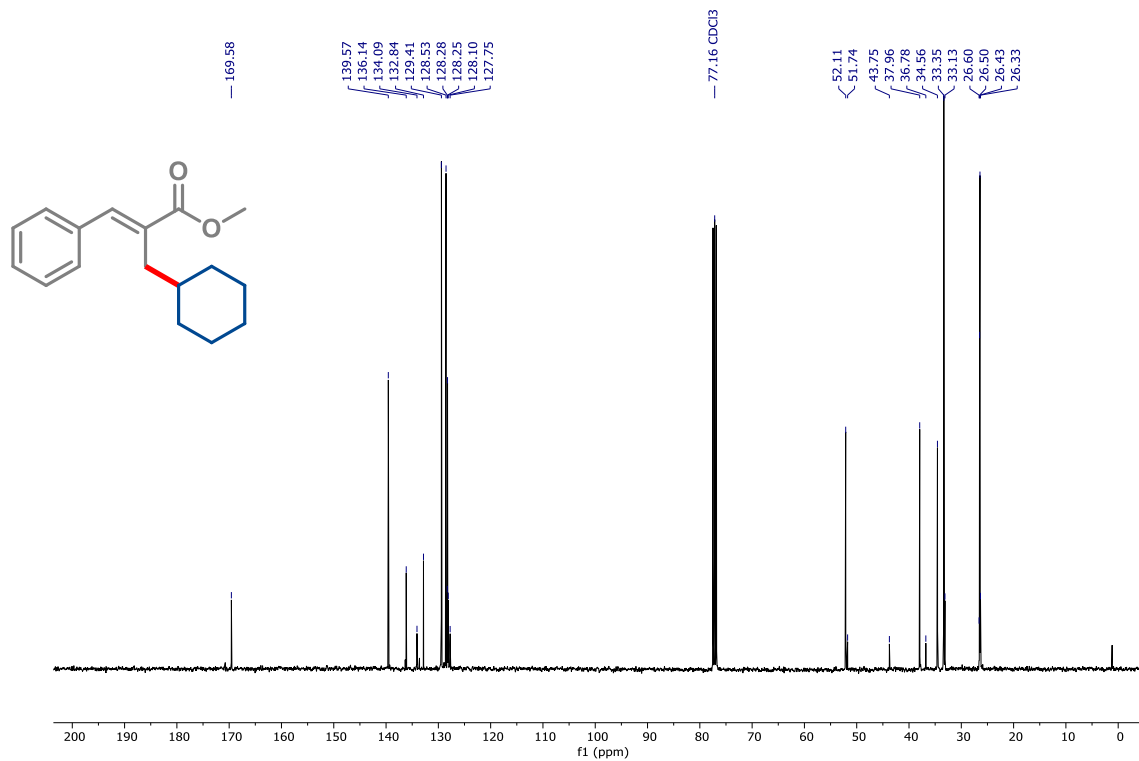
Espectro S65: RMN de ¹H do composto **5b** (CDCl₃, 400 MHz).



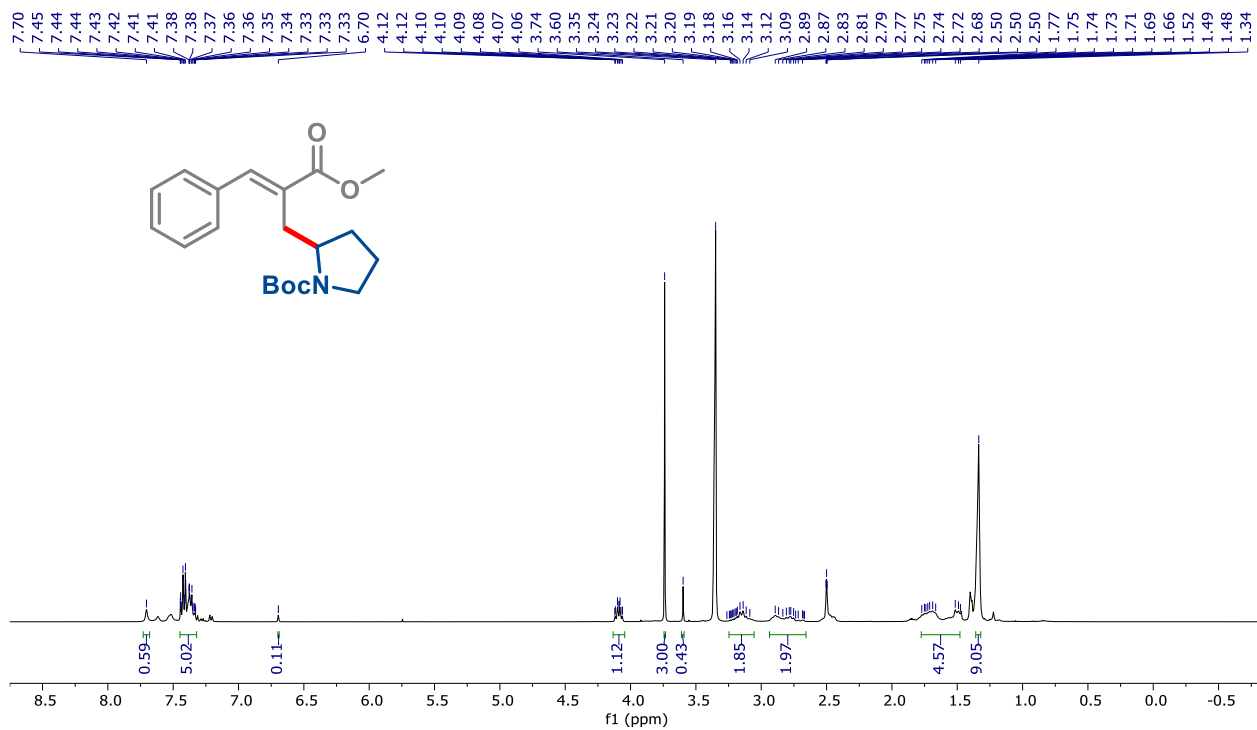
Espectro S66: RMN de ¹³C do composto **5b** (CDCl₃, 101 MHz).



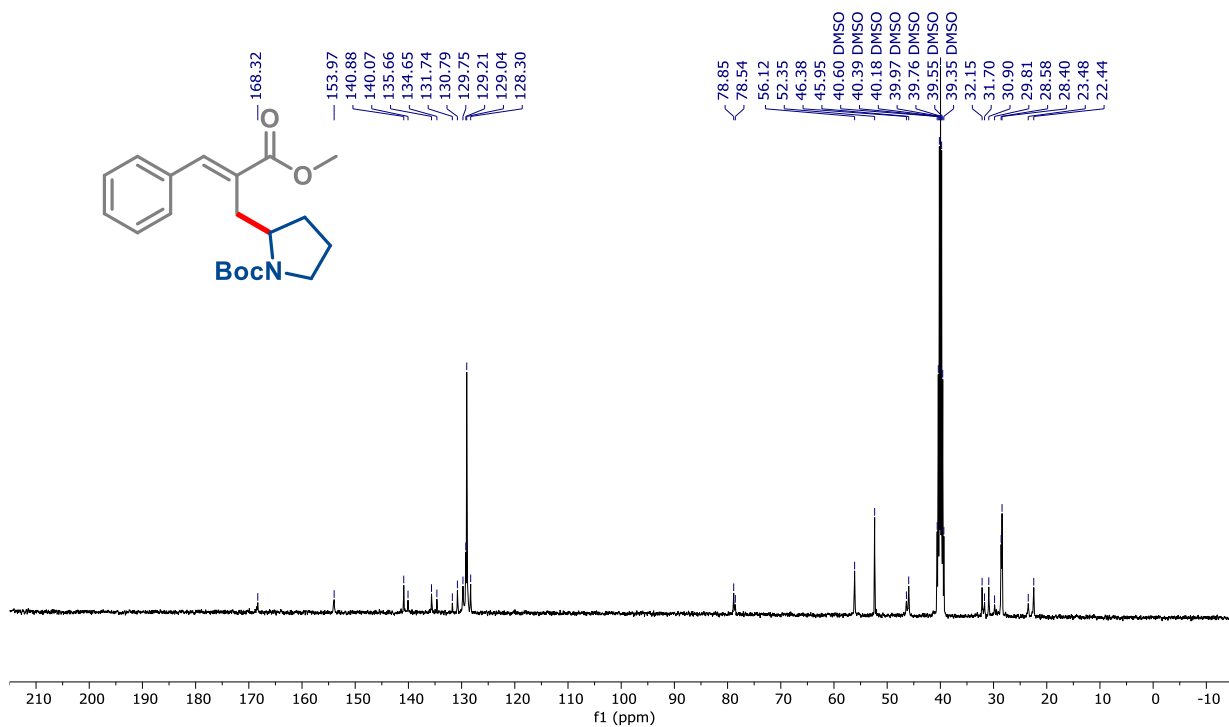
Espectro S67: RMN de ¹H do composto **5c** (CDCl₃, 400 MHz).



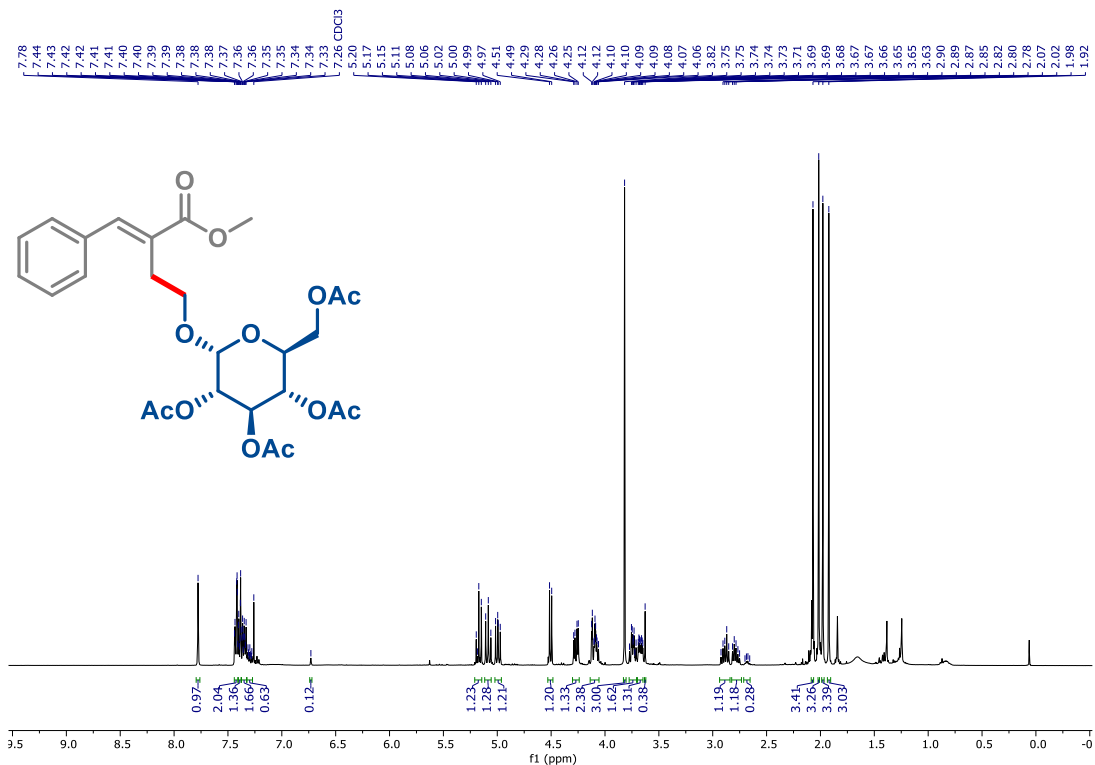
Espectro S68: RMN de ¹³C do composto **5c** (CDCl₃, 101 MHz).



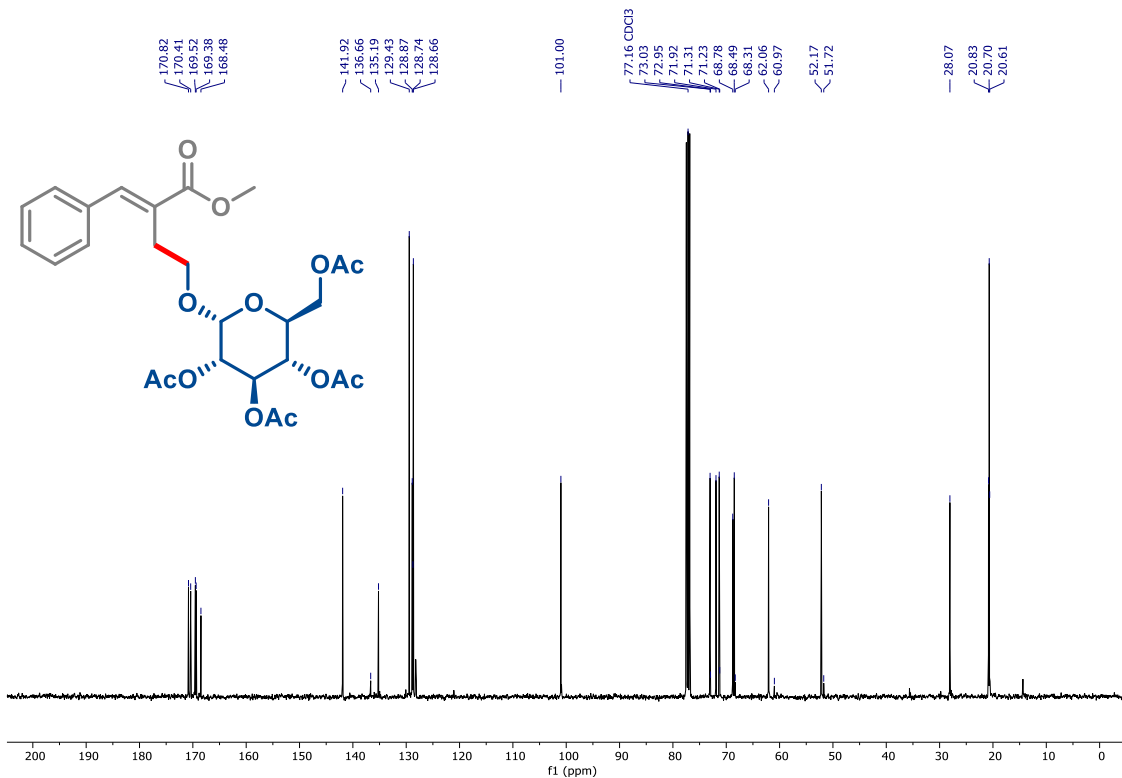
Espectro S69: RMN de ¹³C do composto 5d (CDCl₃, 101 MHz).



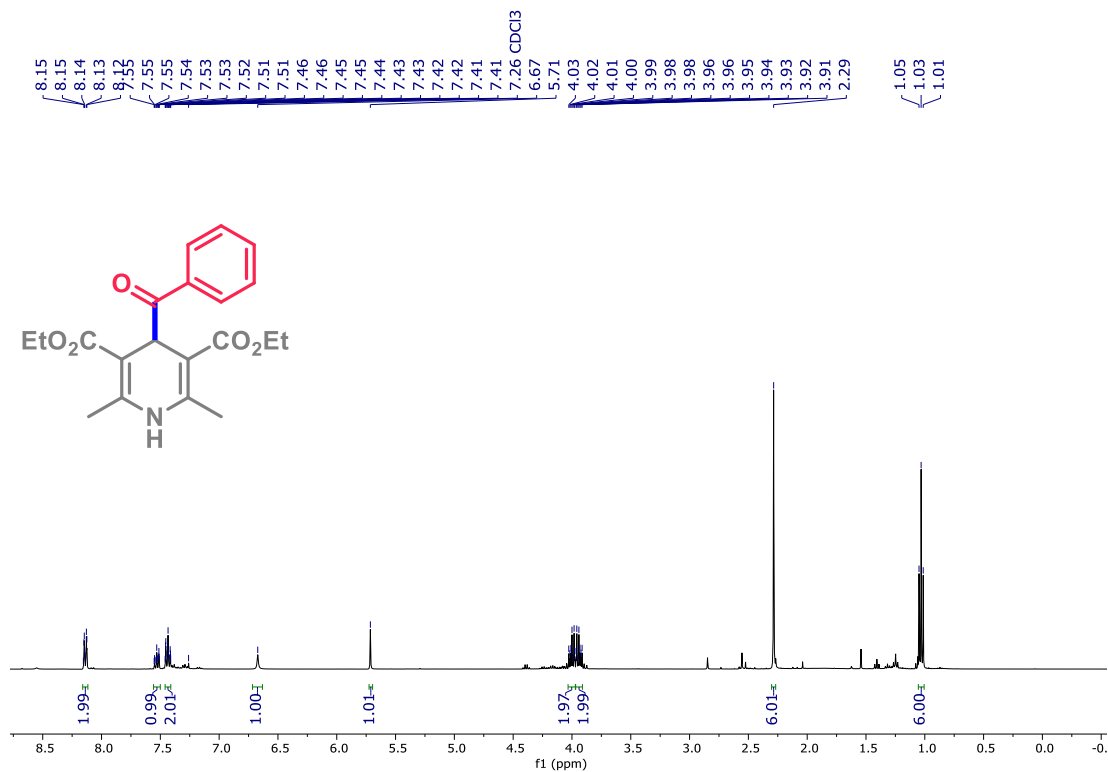
Espectro S70: RMN de ¹³C do composto 5d (CDCl₃, 101 MHz).



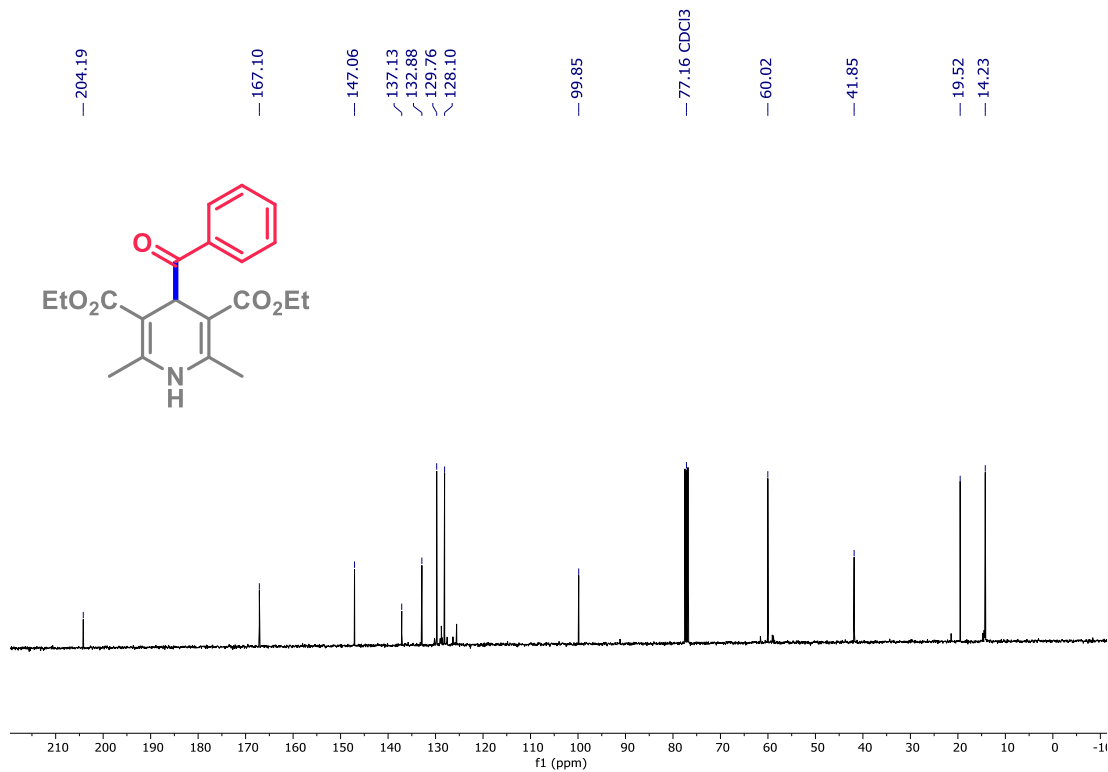
Espectro S71: RMN de ¹H do composto **5e** (CDCl₃, 400 MHz).



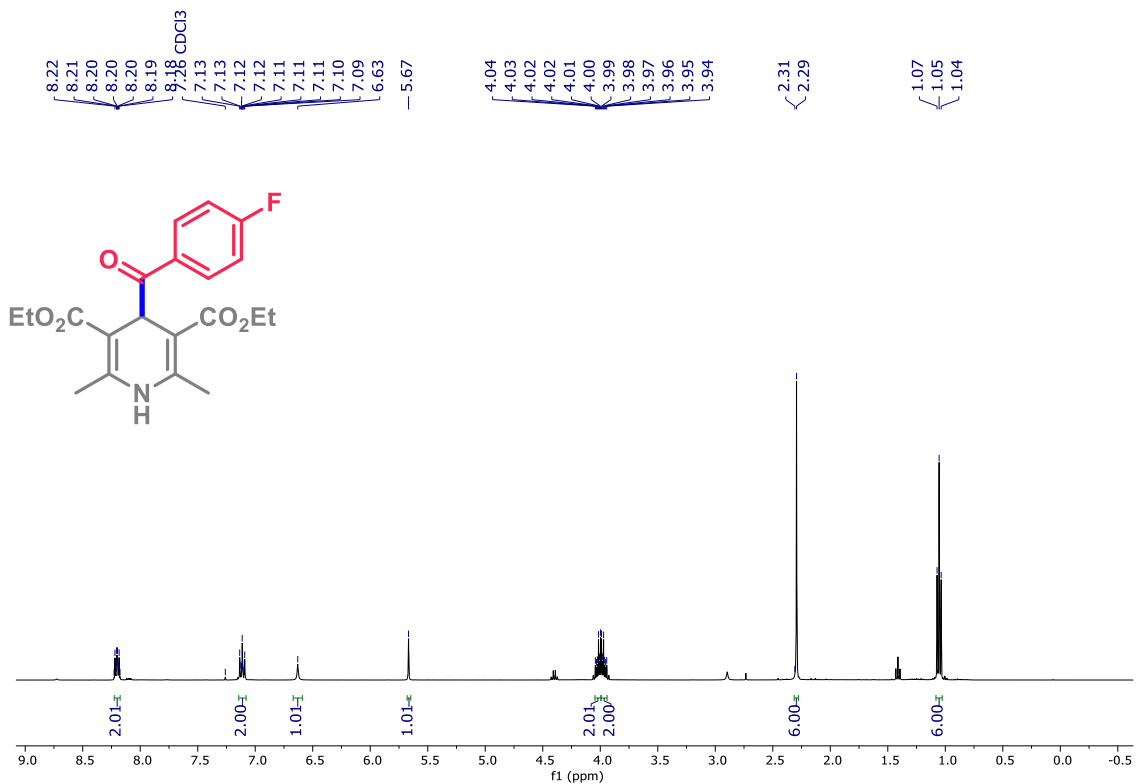
Espectro S72: RMN de ¹³C do composto **5e** (CDCl₃, 101 MHz).



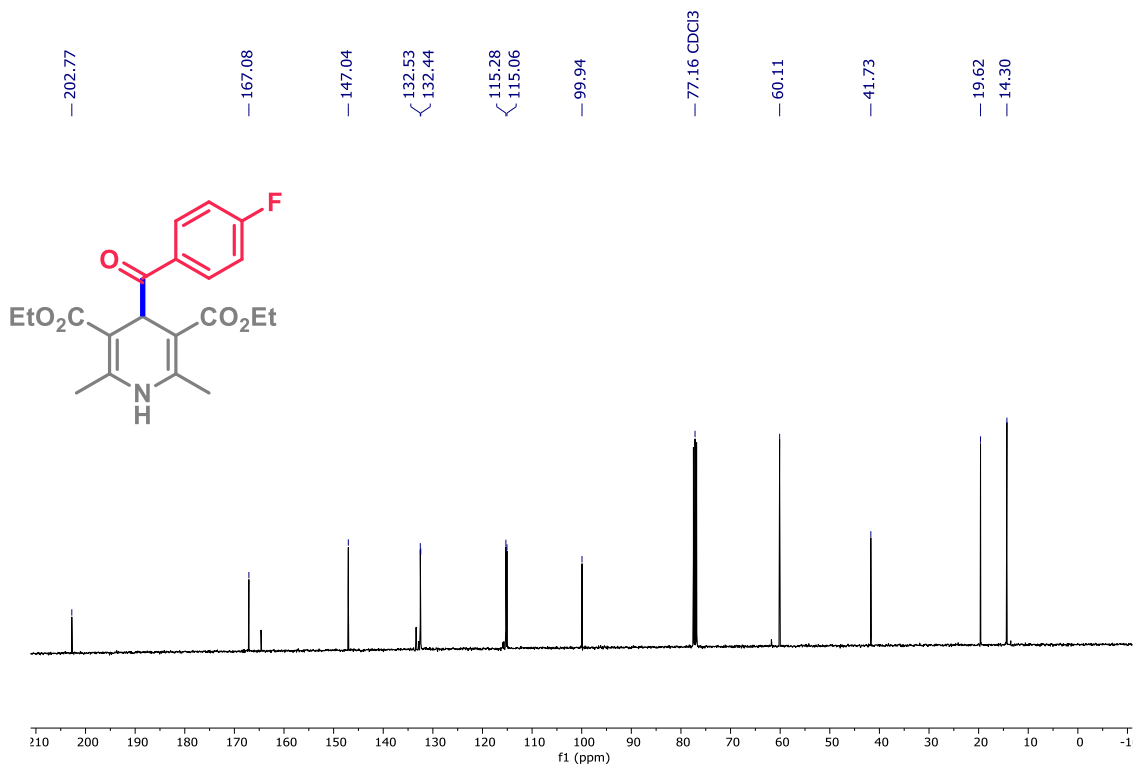
Espectro S75: RMN de ¹H da DHP Acila **2.3a** (CDCl₃, 400 MHz).



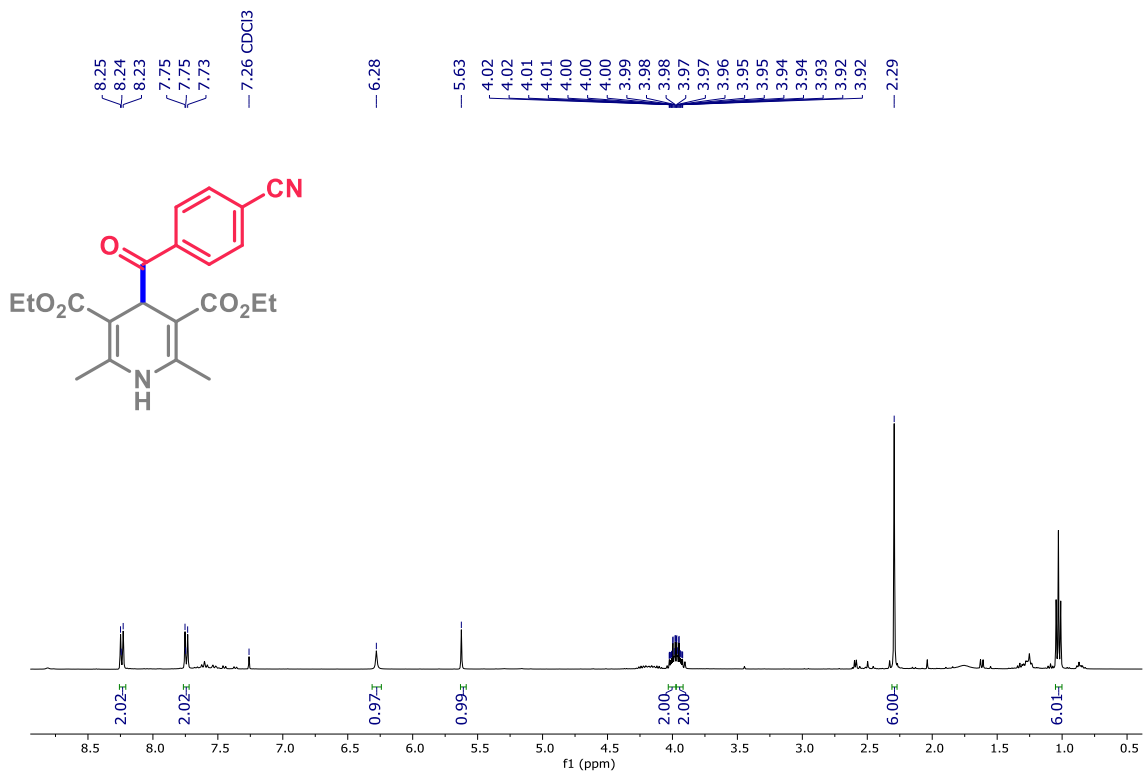
Espectro S76: RMN de ¹³C da DHP Acila **2.3a** (CDCl₃, 101 MHz).



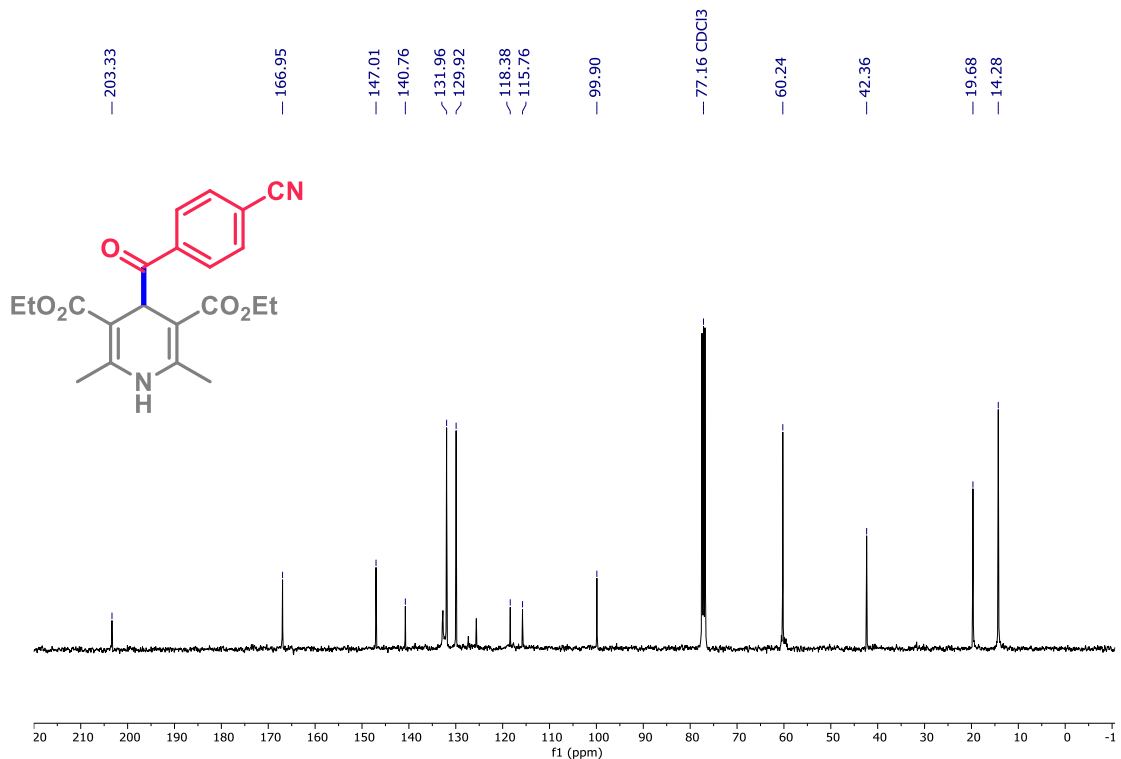
Espectro S77: RMN de ¹H da DHP Acila **2.3b** (CDCl₃, 400 MHz).



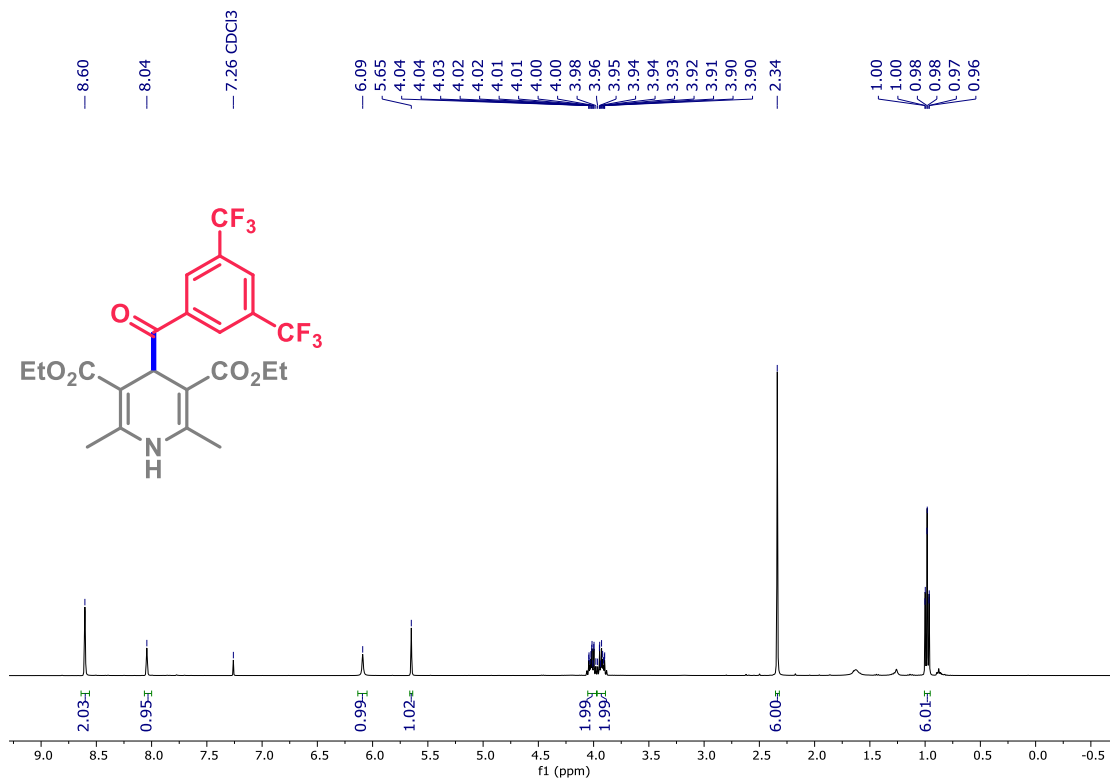
Espectro S78: RMN de ¹³C da DHP Acila **2.3b** (CDCl₃, 101 MHz).



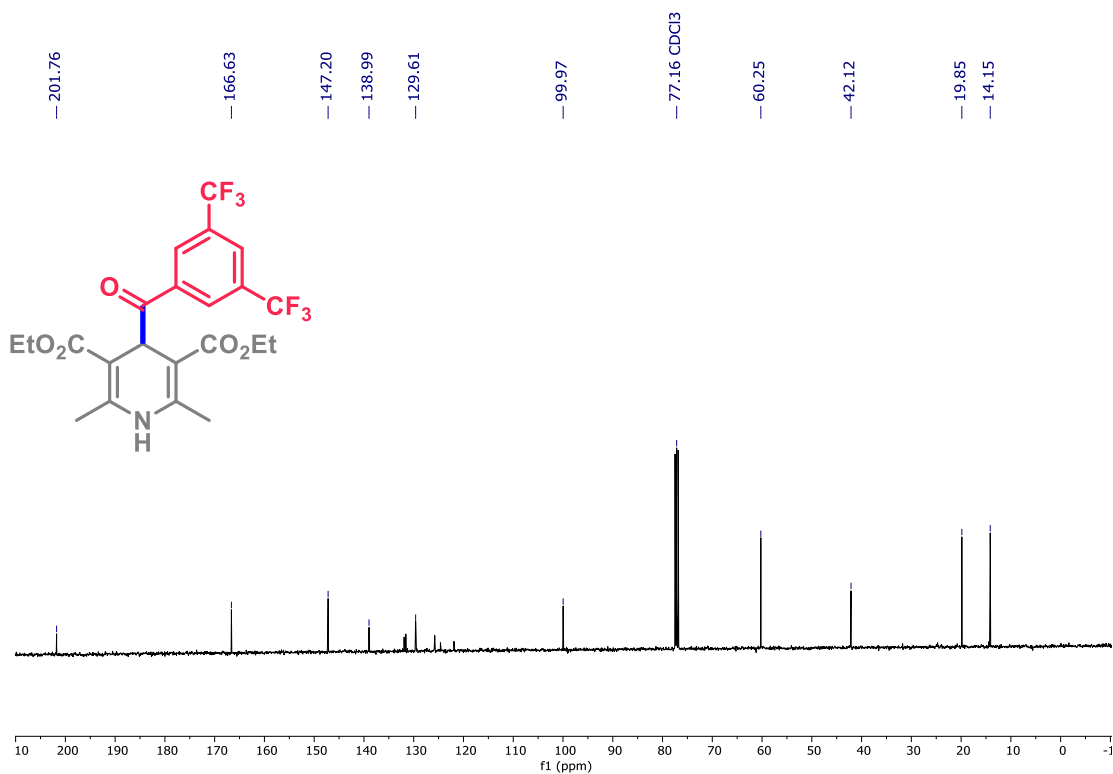
Espectro S78: RMN de ¹H da DHP Acila **2.3c** (CDCl₃, 400 MHz).



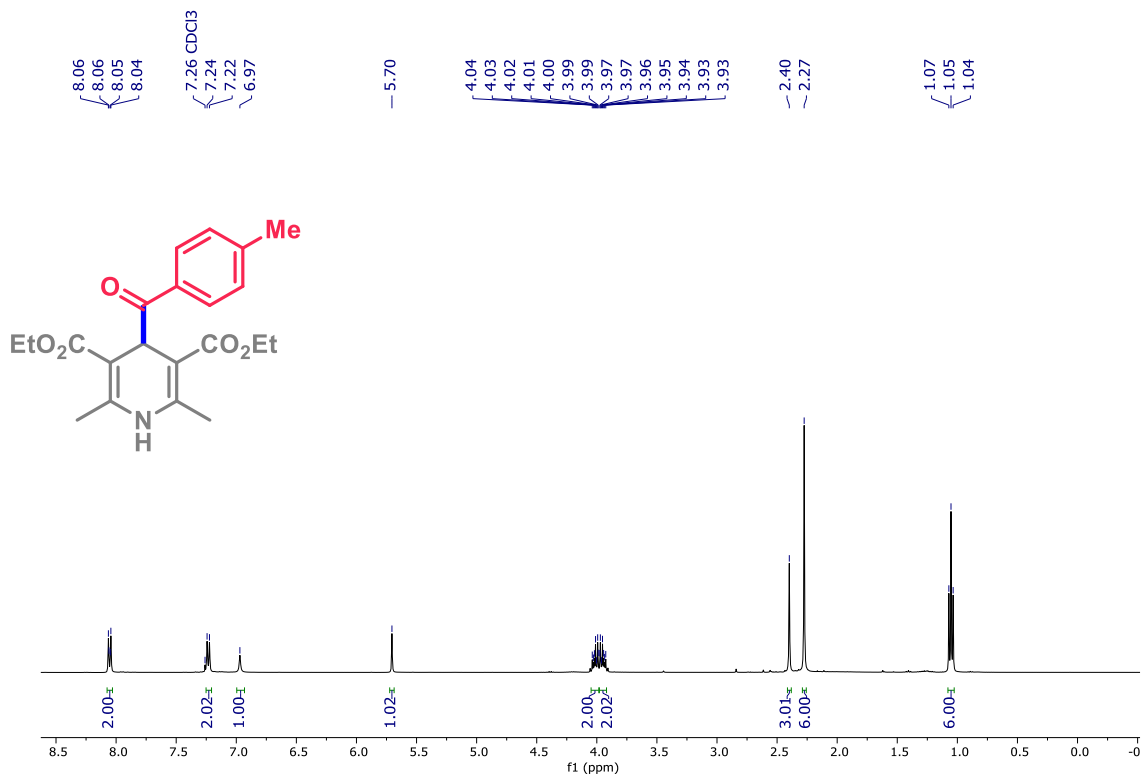
Espectro S79: RMN de ¹³C da DHP Acila **2.3c** (CDCl₃, 101 MHz).



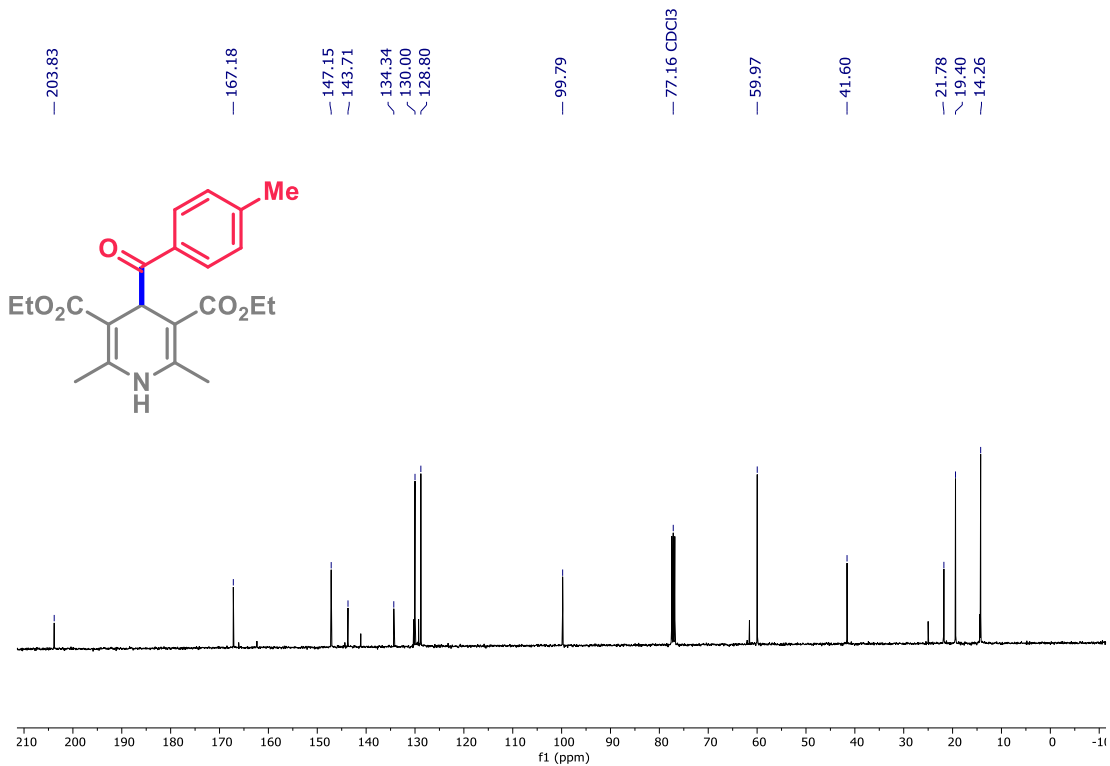
Espectro S80: RMN de ¹H da DHP Acila **2.3d** (CDCl₃, 400 MHz).



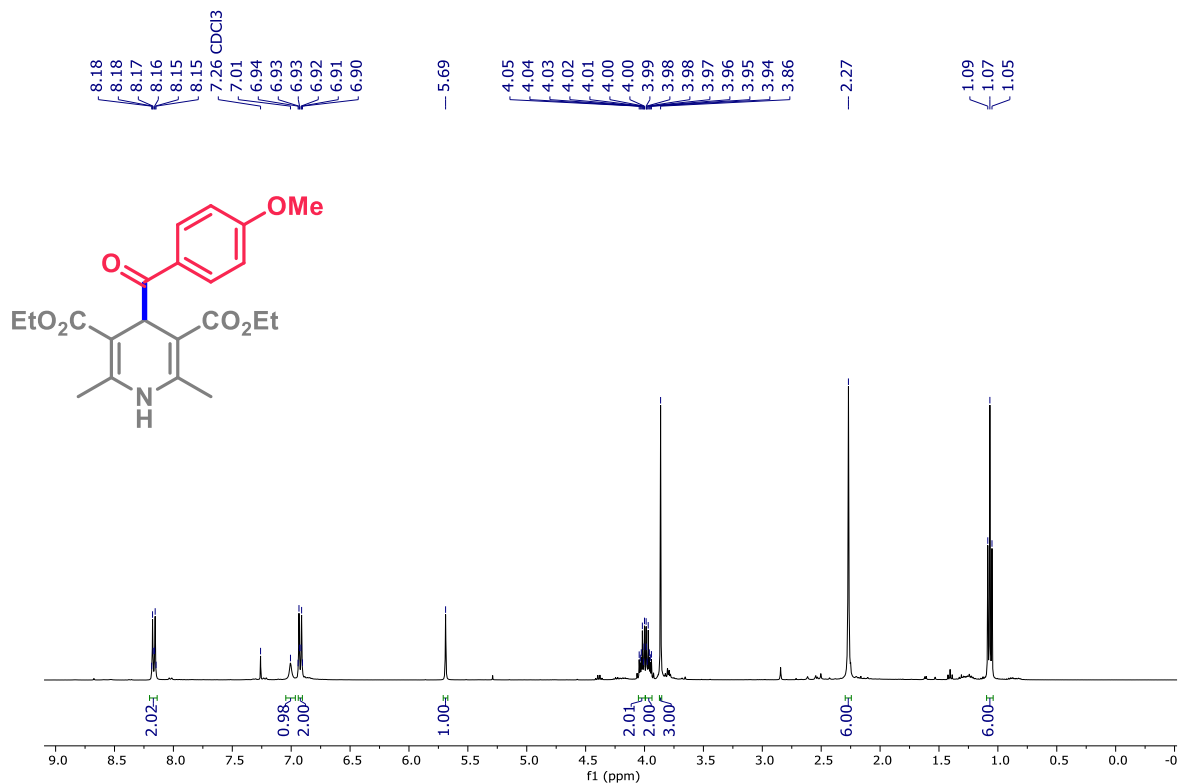
Espectro S81: RMN de ¹³C da DHP Acila **2.3d** (CDCl₃, 101 MHz).



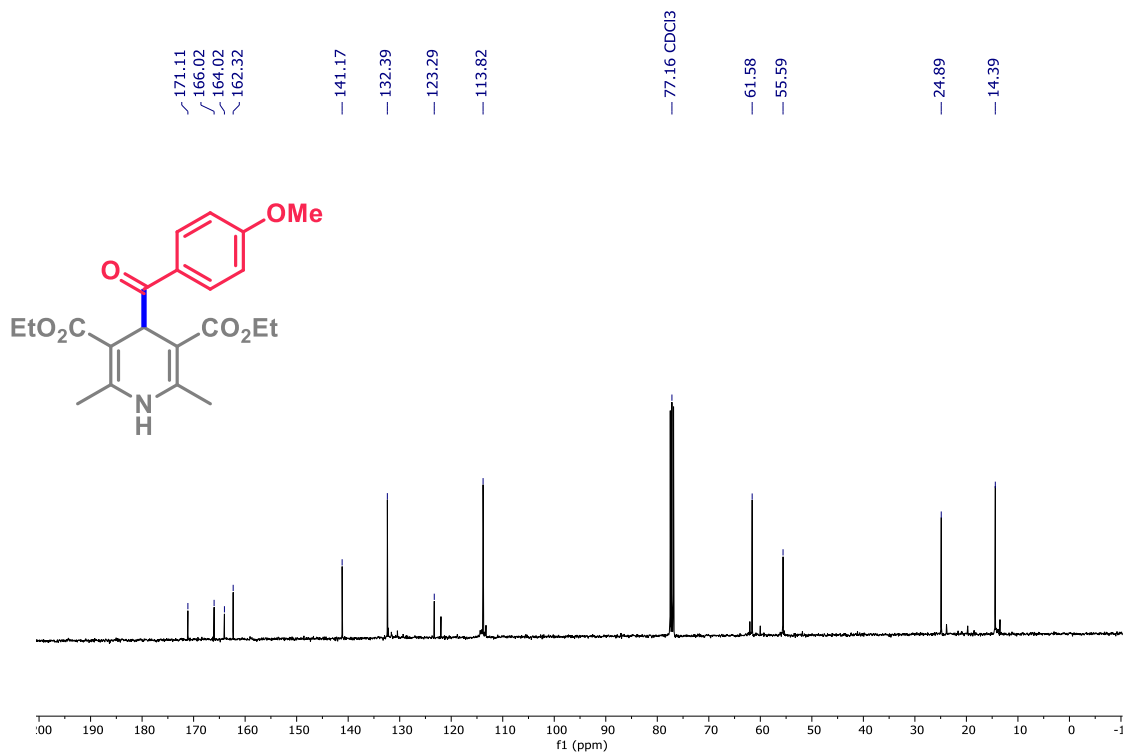
Espectro S82: RMN de ¹H da DHP Acila **2.3e** (CDCl₃, 400 MHz).



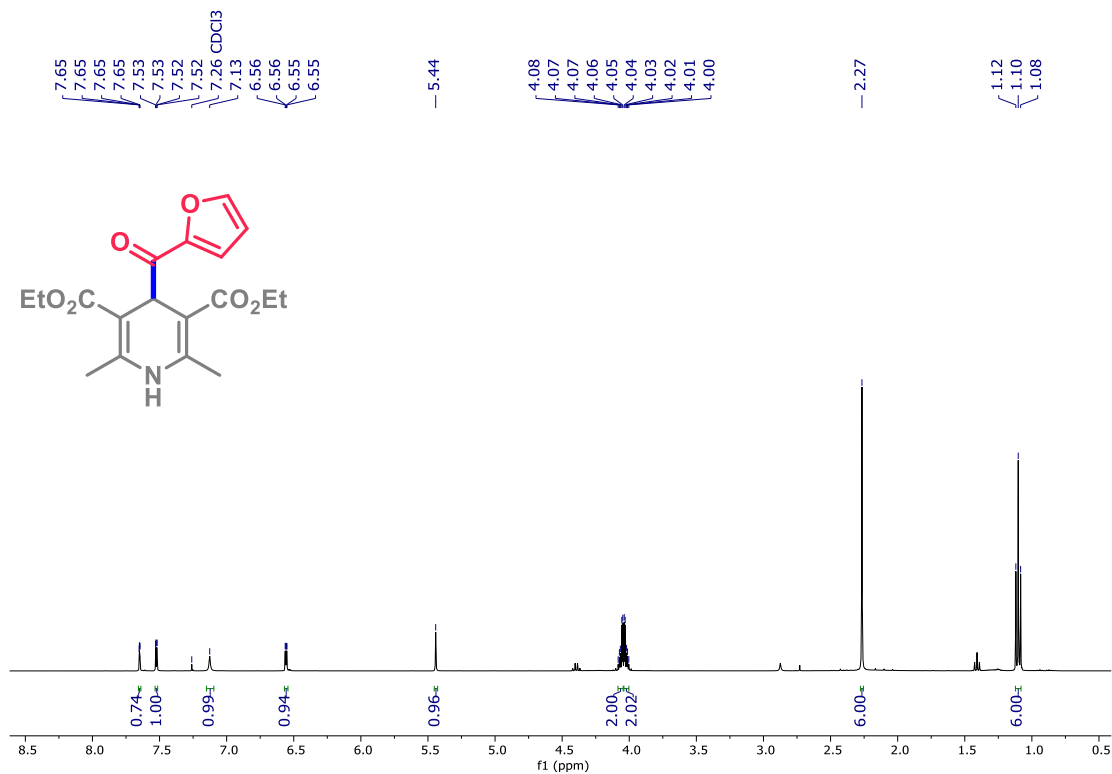
Espectro S83: RMN de ¹³C da DHP Acila **2.3e** (CDCl₃, 101 MHz).



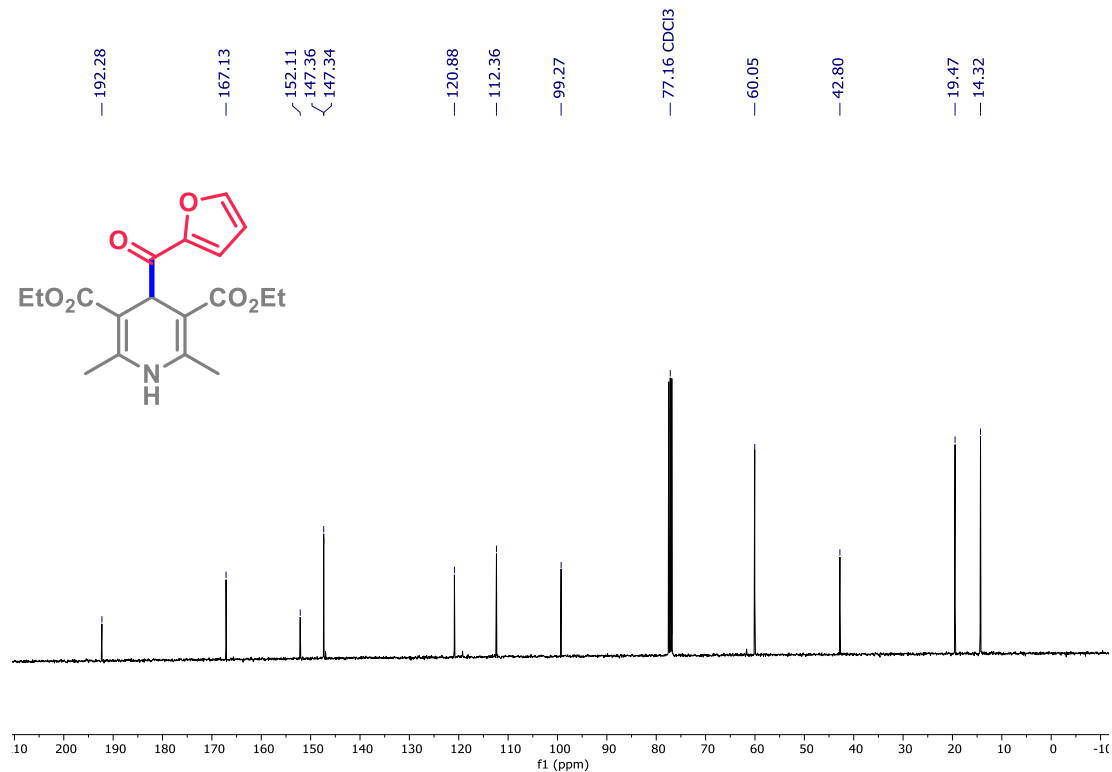
Espectro S84: RMN de ¹H da DHP Acila **2.3f** (CDCl₃, 400 MHz).



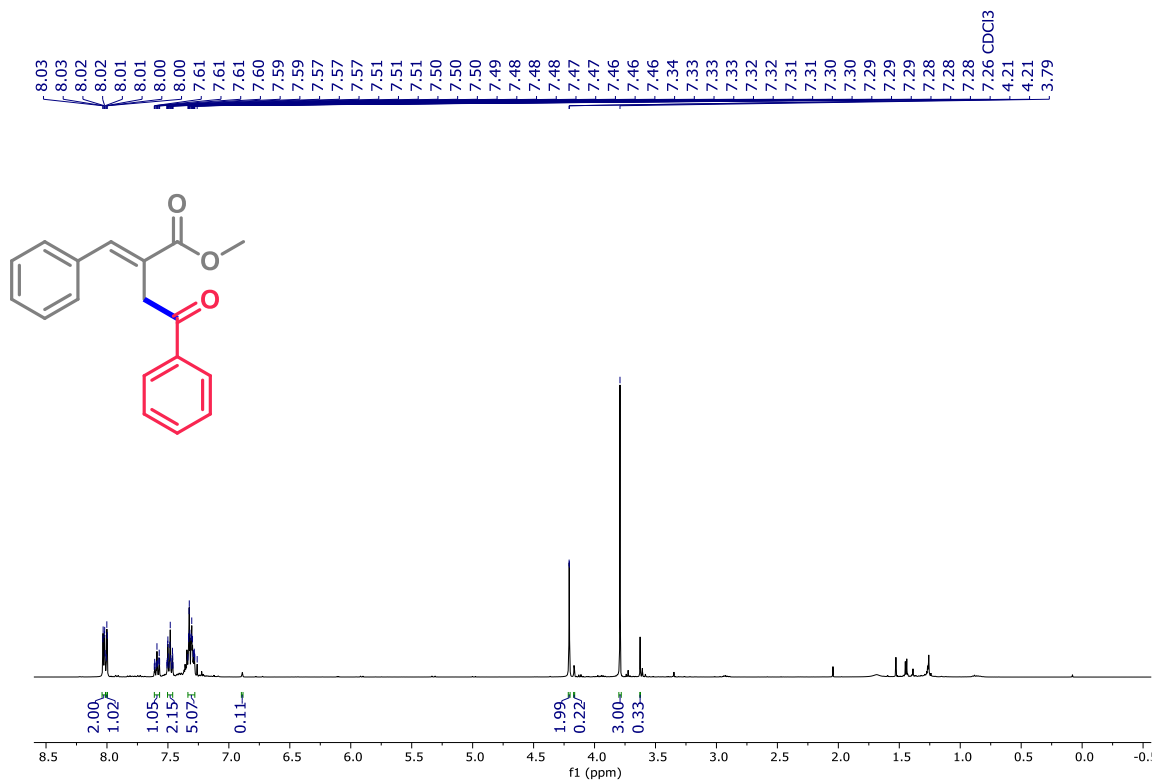
Espectro S85: RMN de ¹³C da DHP Acila **2.3f** (CDCl₃, 101 MHz).



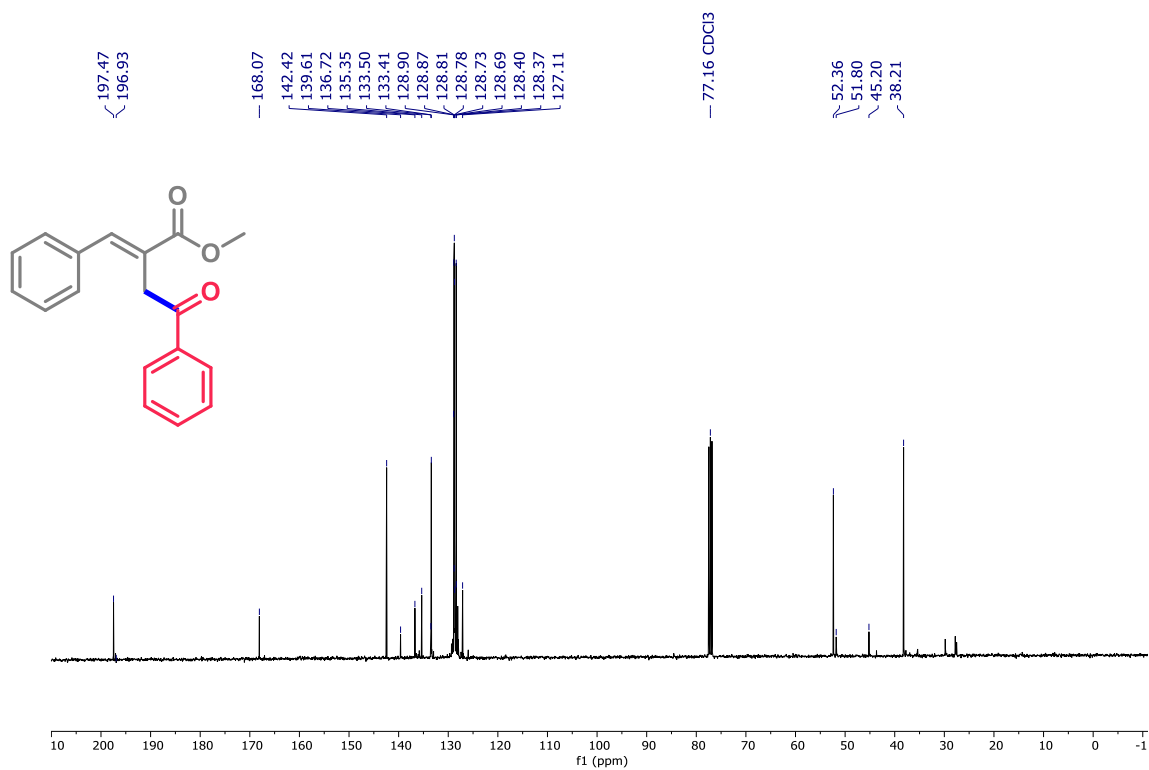
Espectro S86: RMN de ¹H da DHP Acila **2.3g** (CDCl₃, 400 MHz).



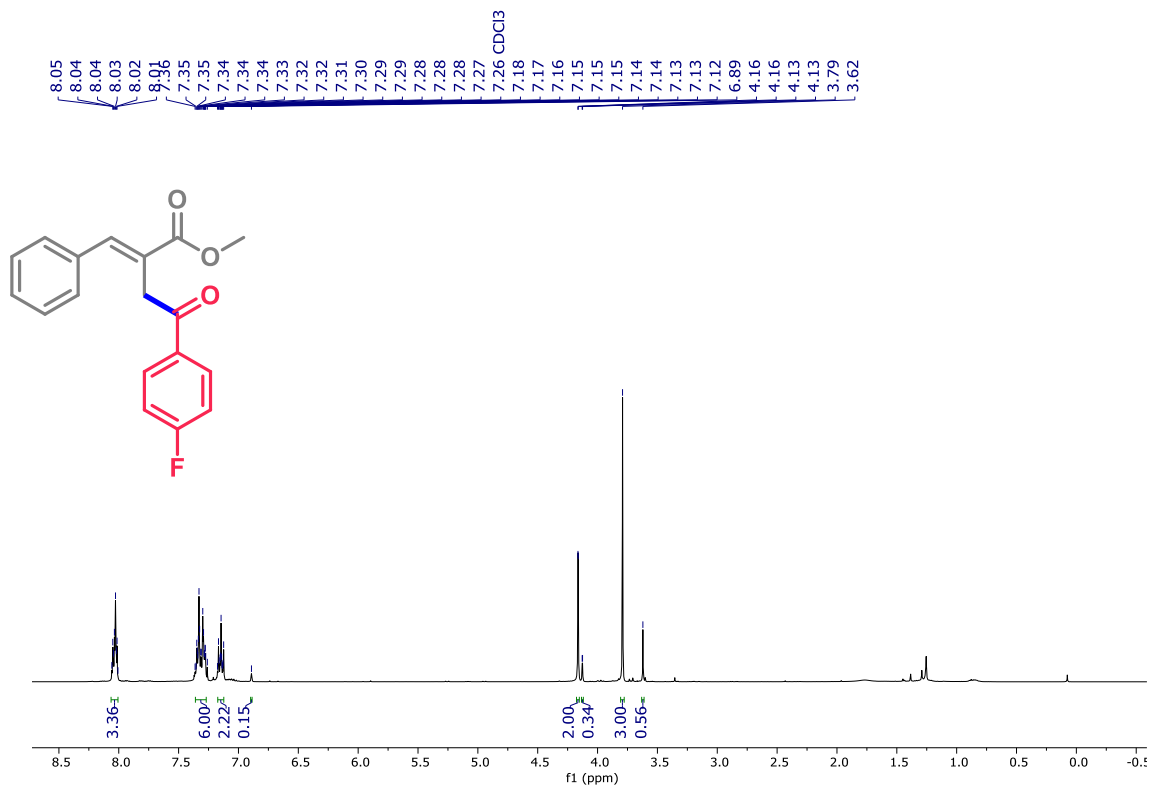
Espectro S87: RMN de ¹³C da DHP Acila **2.3g** (CDCl₃, 101 MHz).



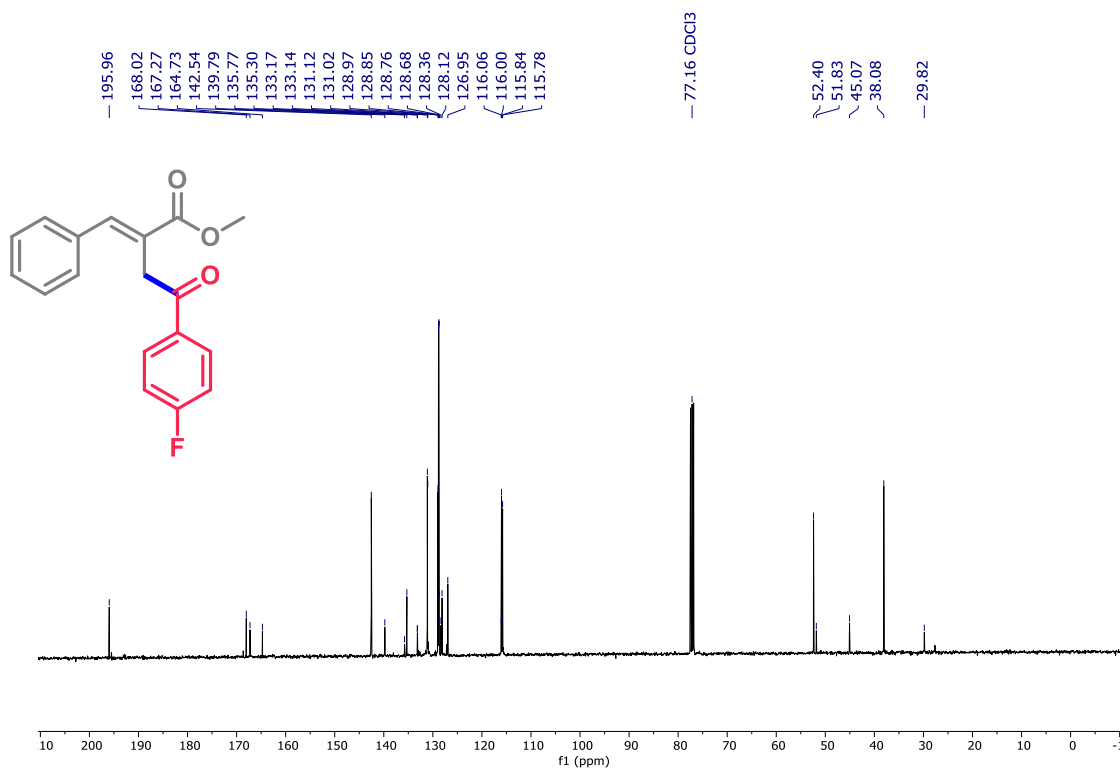
Espectro S88: RMN de ¹H do composto **6a** (CDCl₃, 400 MHz).



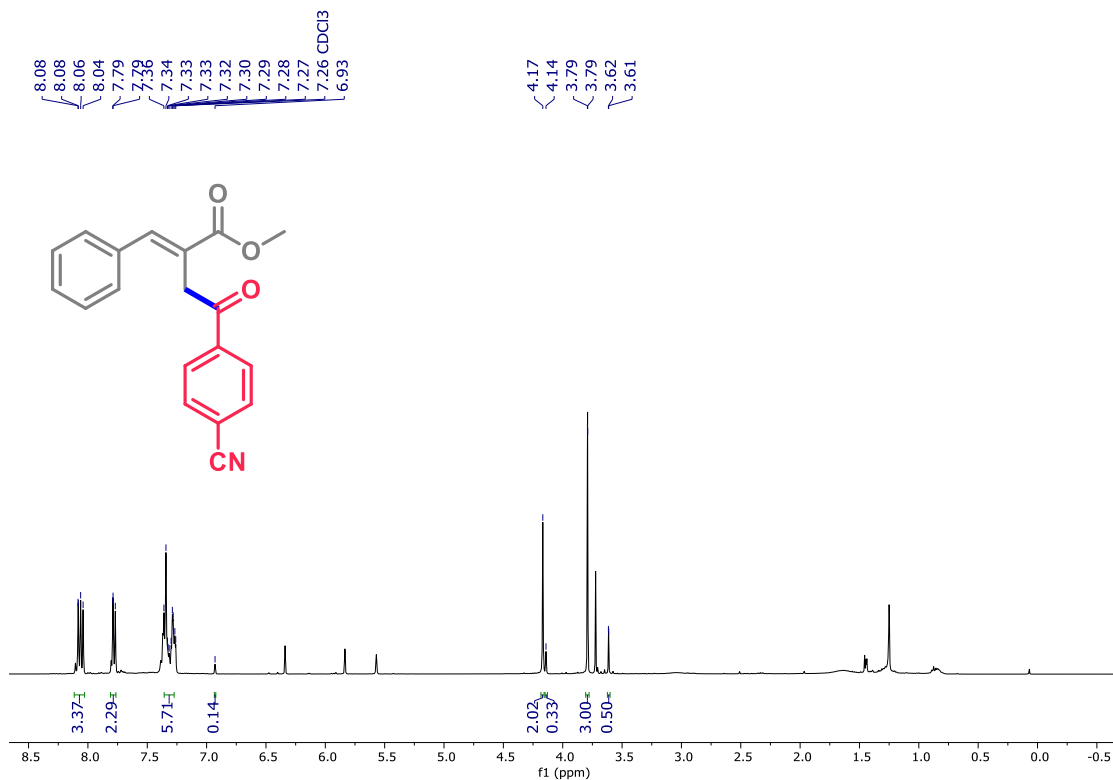
Espectro S89: RMN de ¹³C do composto **6a** (CDCl₃, 101 MHz).



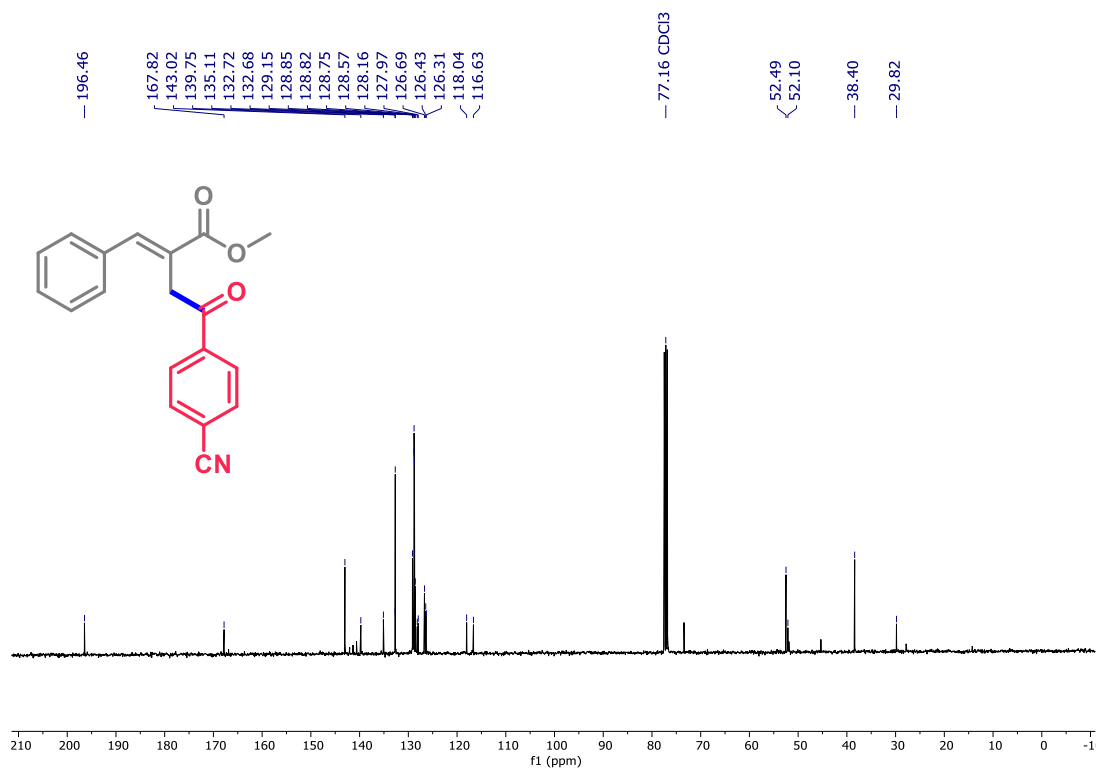
Espectro S90: RMN de ¹H do composto **6b** (CDCl₃, 400 MHz).



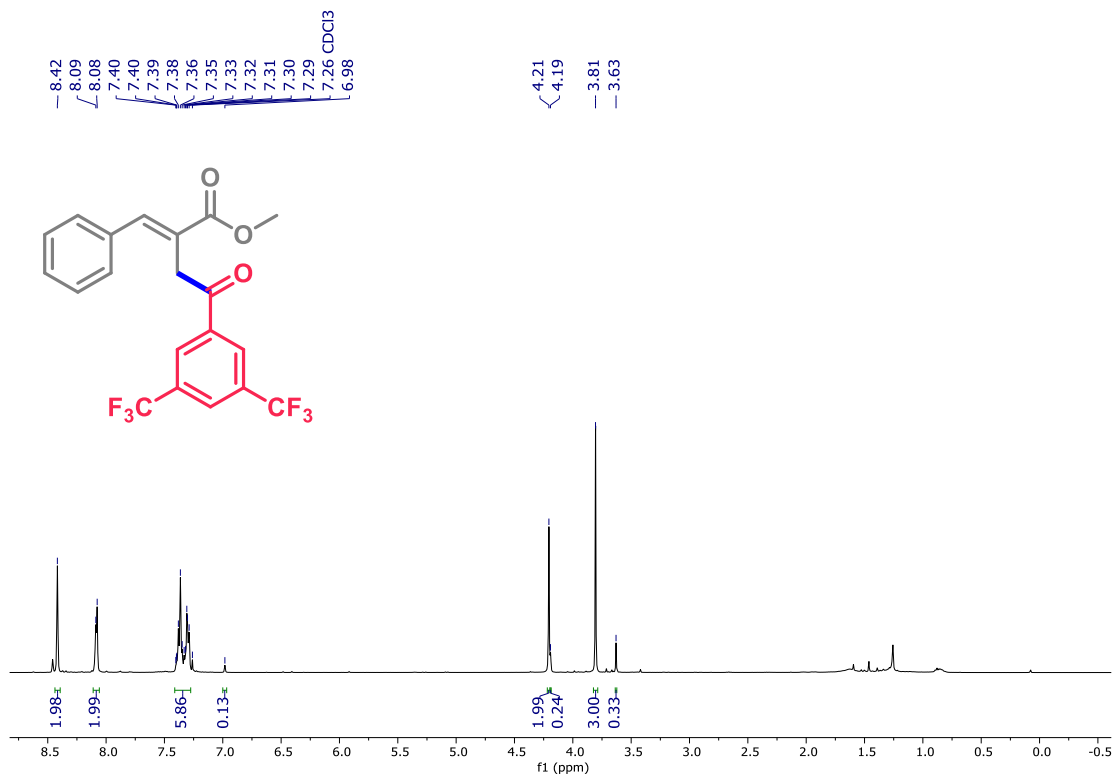
Espectro S91: RMN de ¹³C do composto **6b** (CDCl₃, 101 MHz).



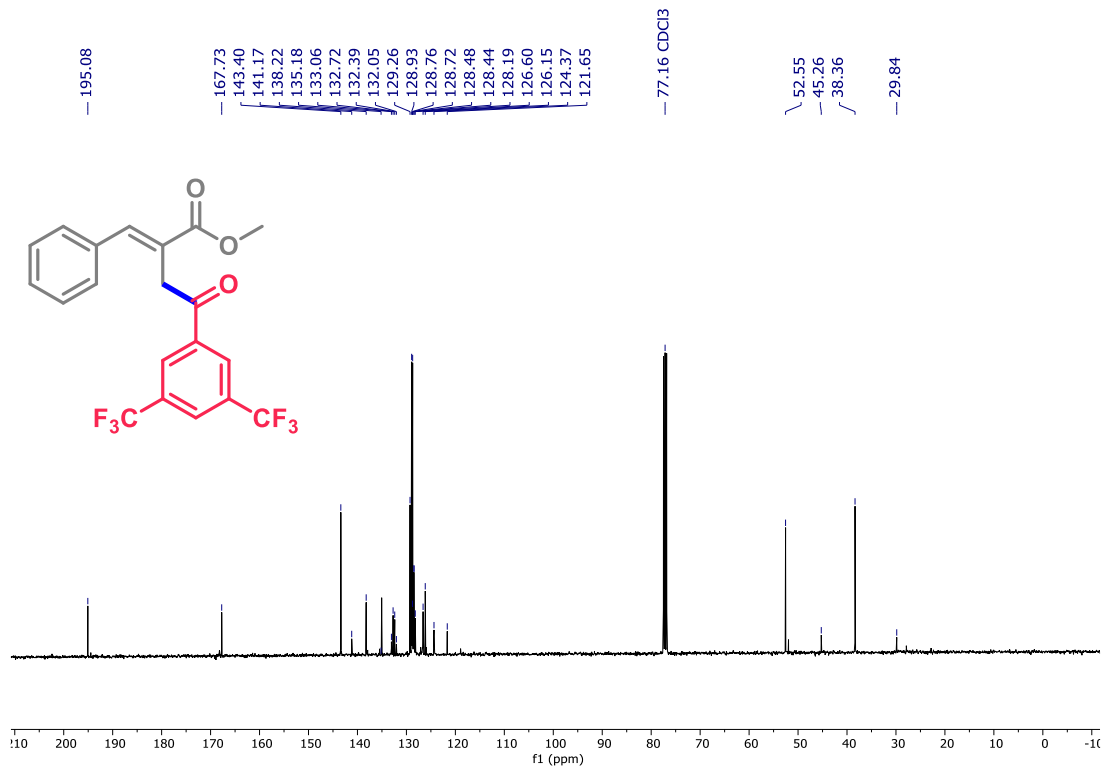
Espectro S92: RMN de ¹H do composto **6c** (CDCl₃, 400 MHz).



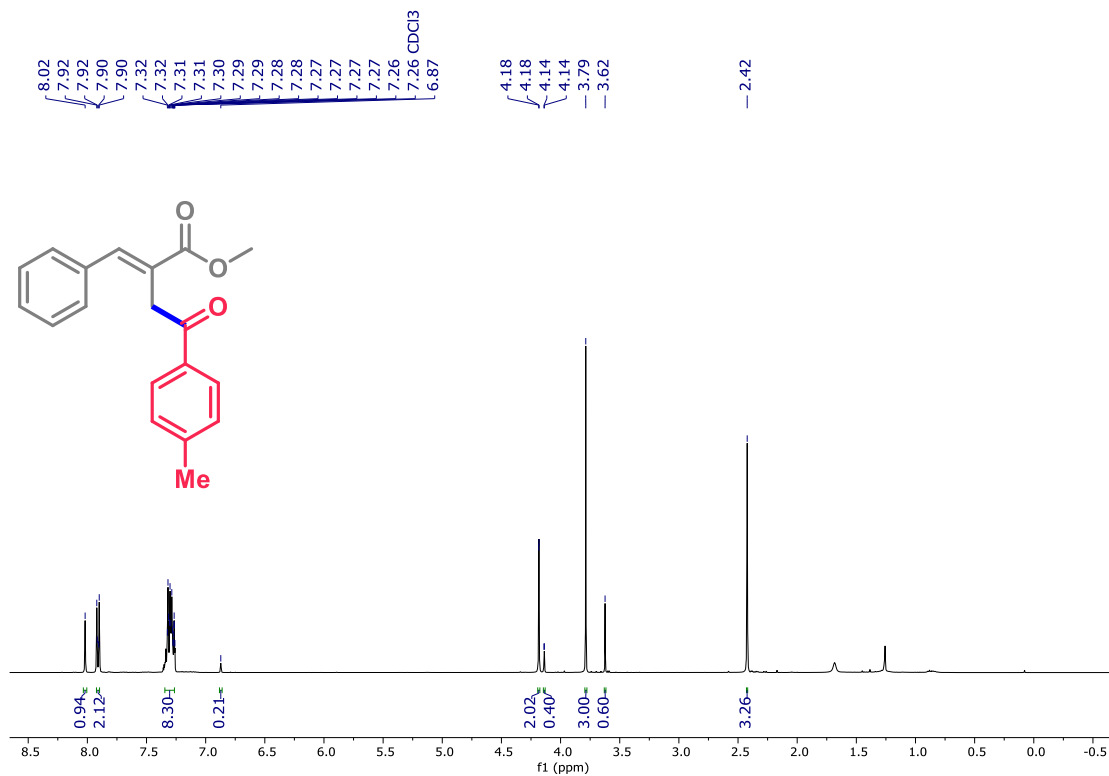
Espectro S93: RMN de ¹³C do composto **6c** (CDCl₃, 101 MHz).



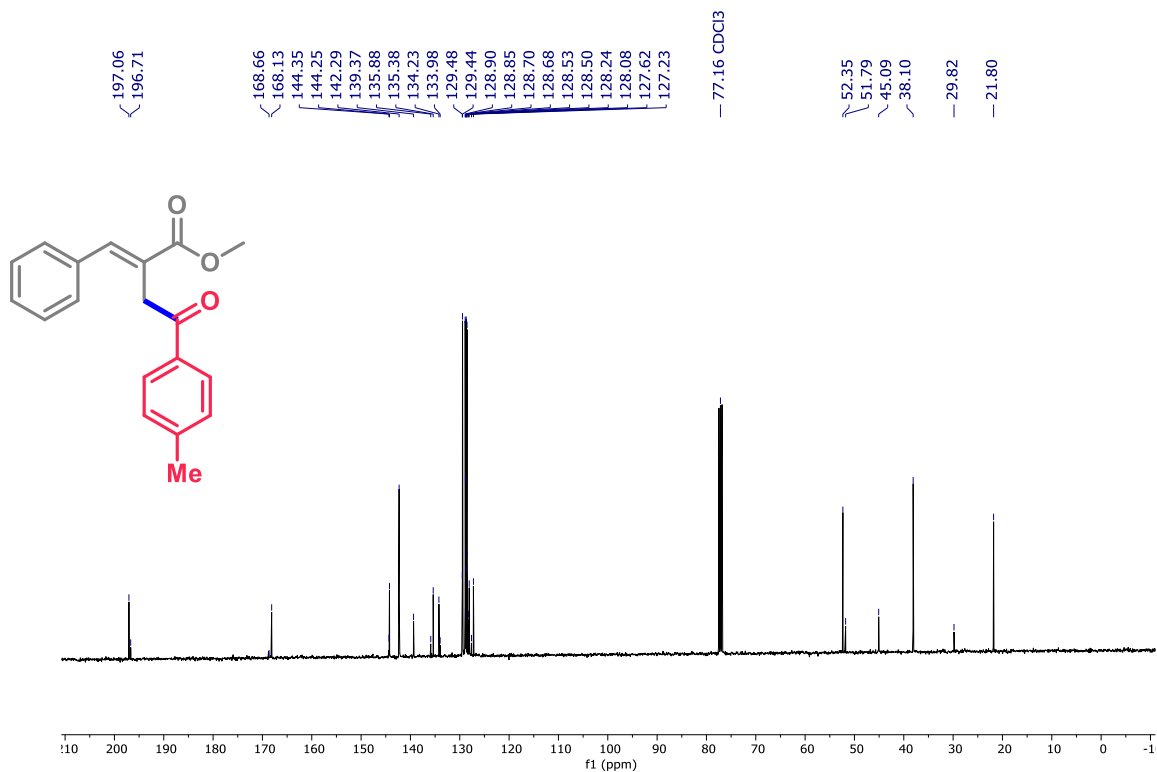
Espectro S94: RMN de ¹H do composto **6d** (CDCl₃, 400 MHz).



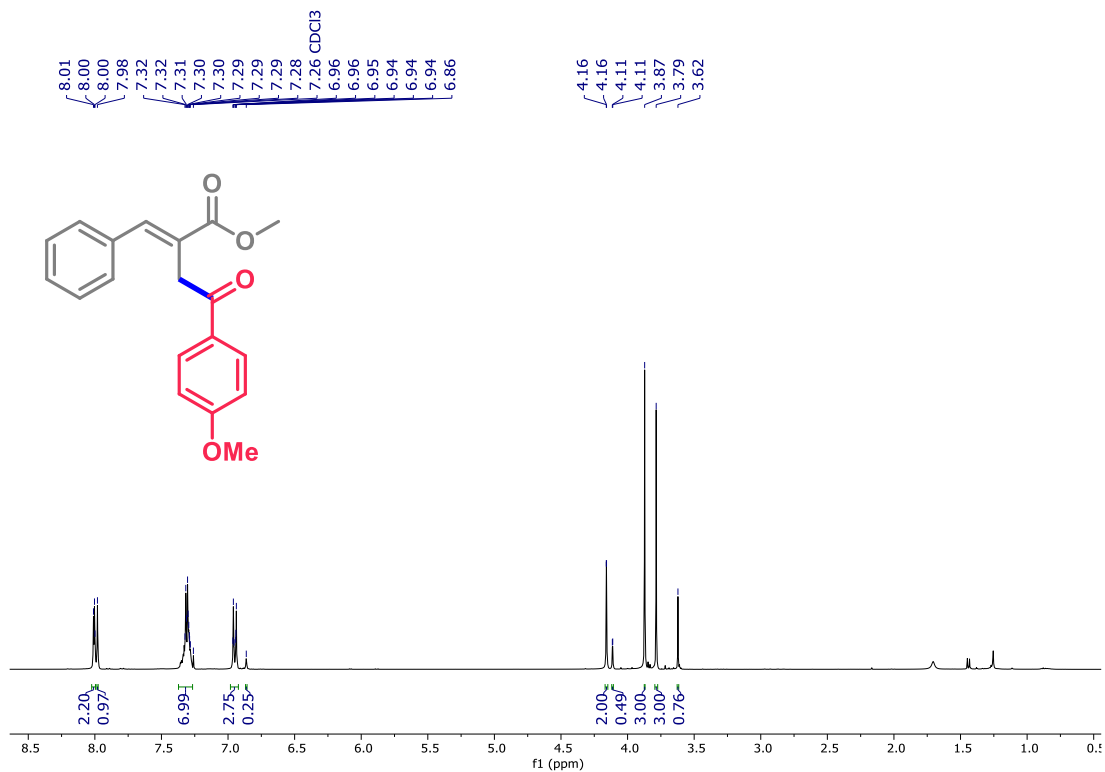
Espectro S95: RMN de ¹³C do composto **6d** (CDCl₃, 101 MHz).



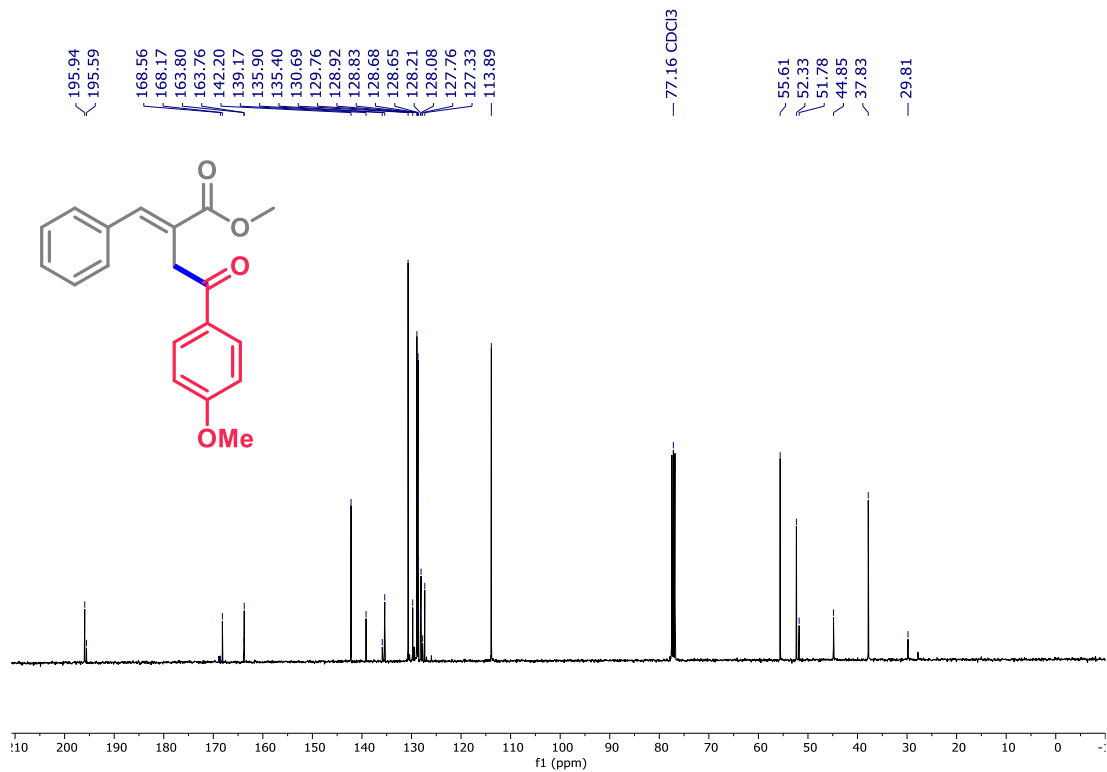
Espectro S97: RMN de ¹H do composto **6e** (CDCl₃, 400 MHz).



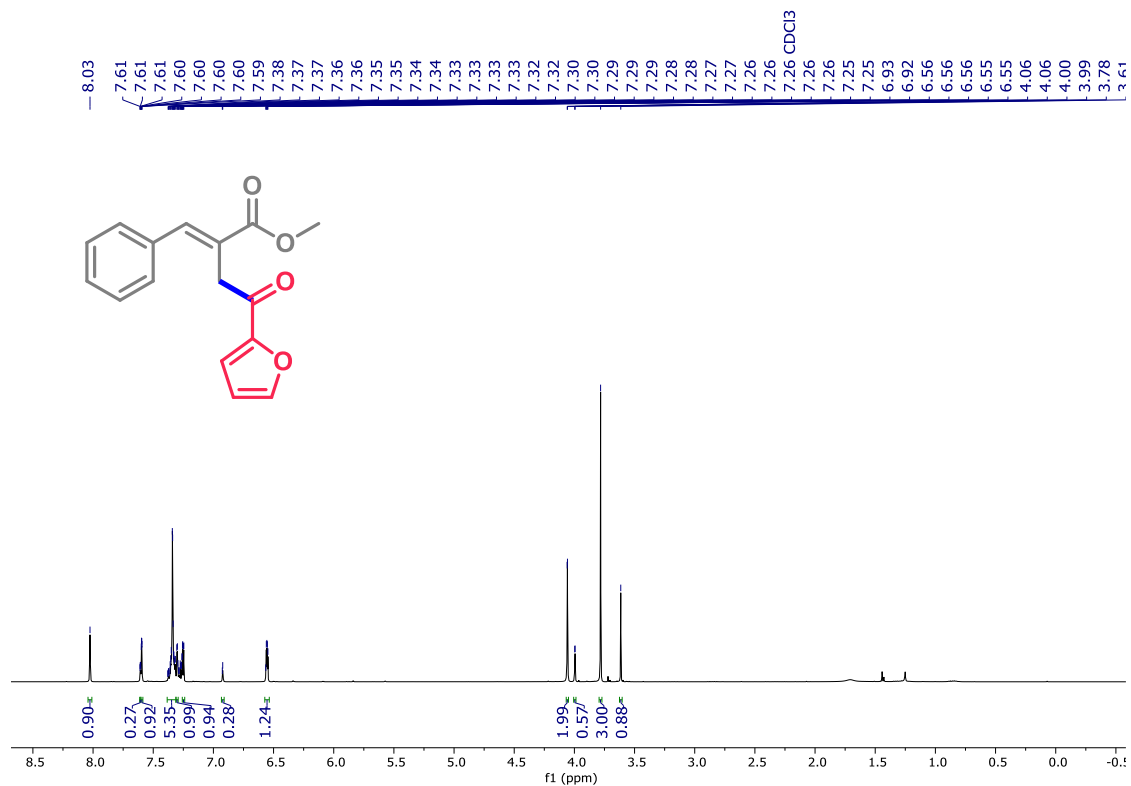
Espectro S98: RMN de ¹³C do composto **6e** (CDCl₃, 101 MHz).



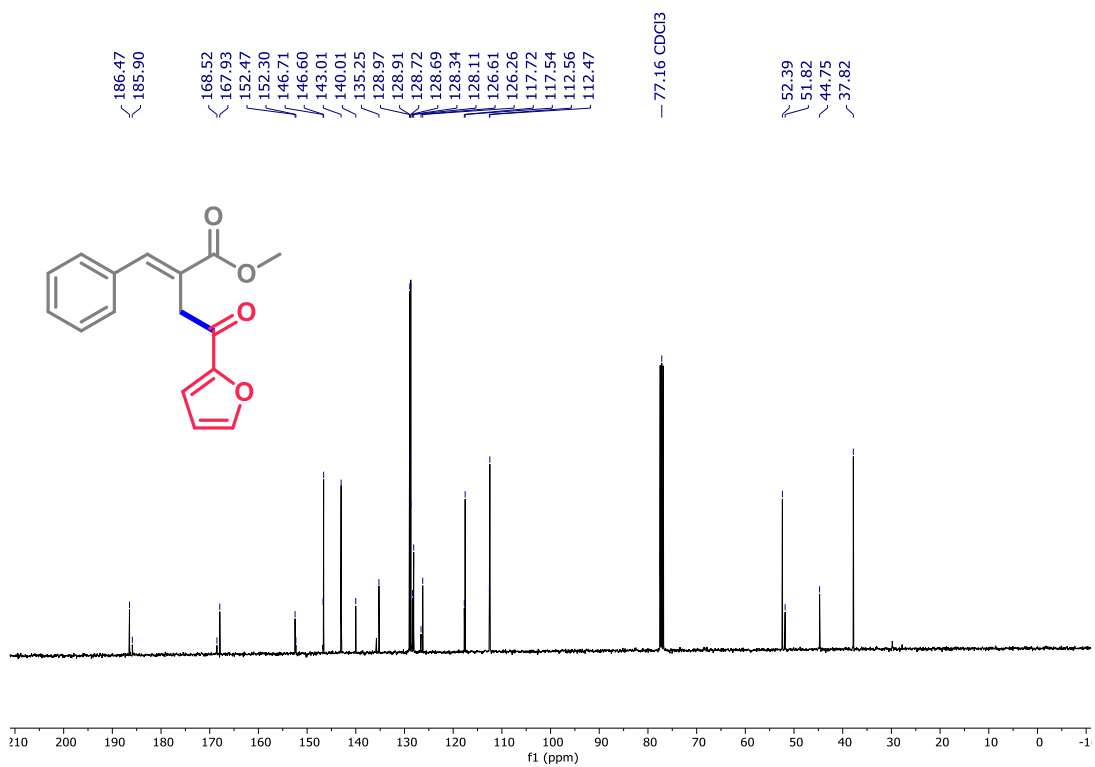
Espectro S99: RMN de ¹H do composto **6f** (CDCl₃, 400 MHz).



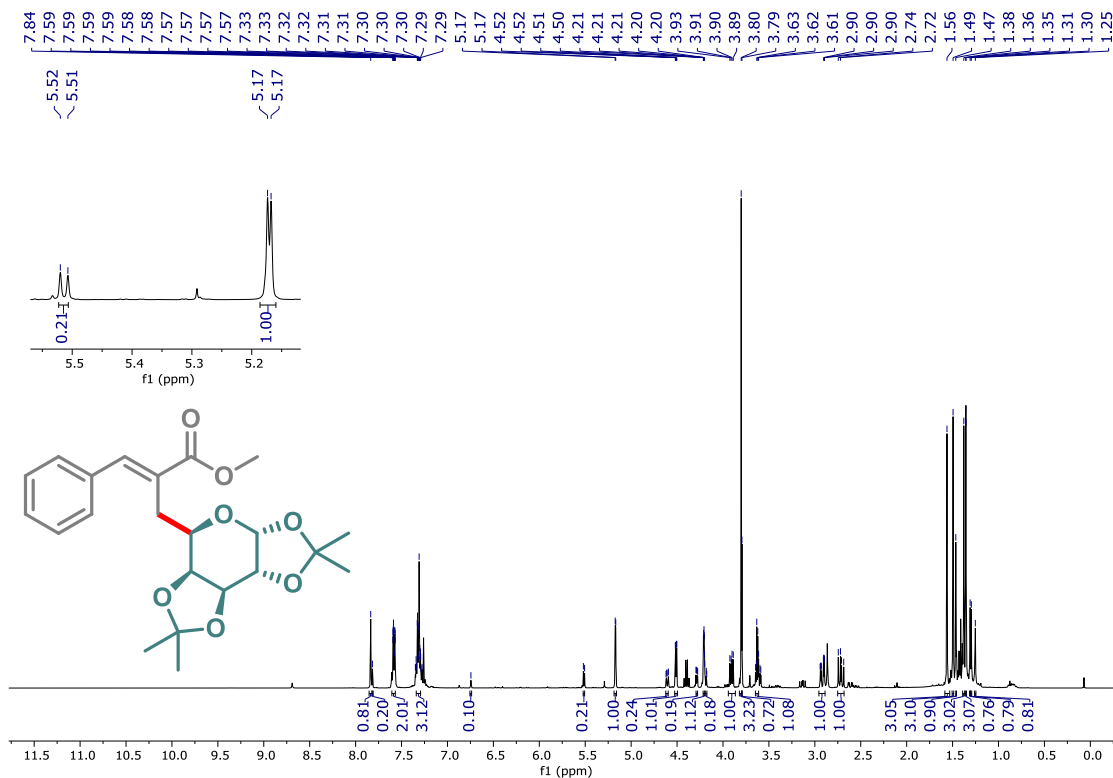
Espectro S100: RMN de ¹³C do composto **6f** (CDCl₃, 101 MHz).



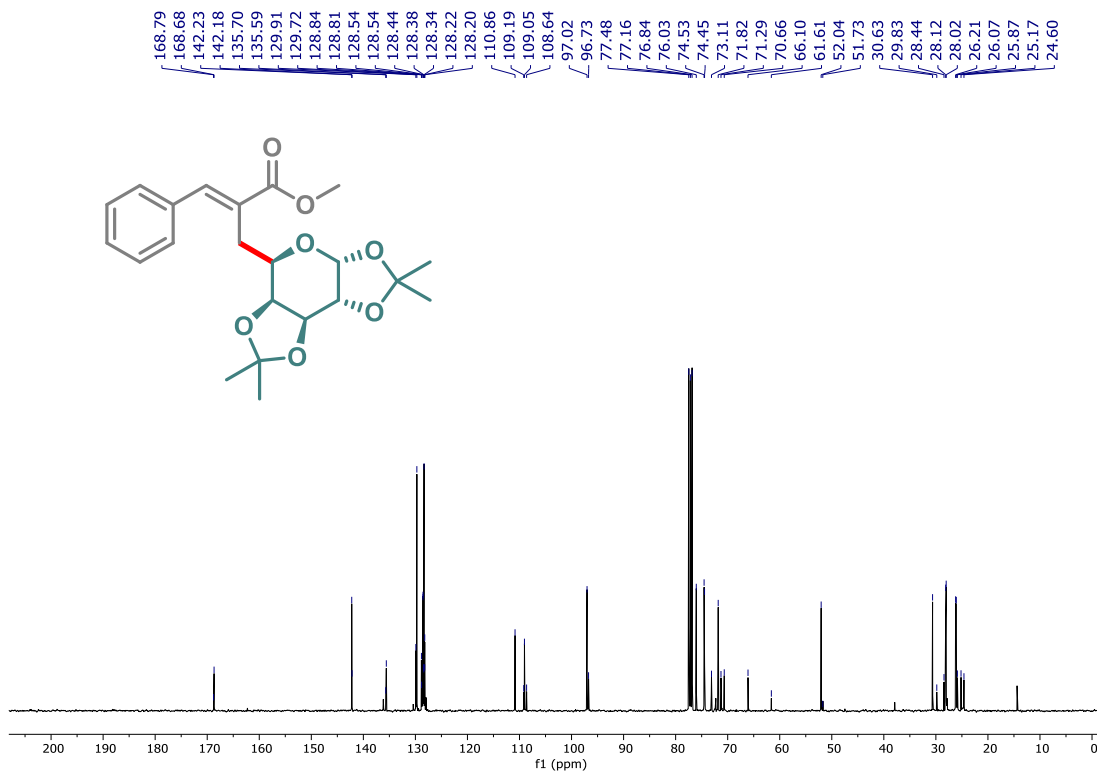
Espectro S101: RMN de ¹H do composto **6g (CDCl₃, 400 MHz).**



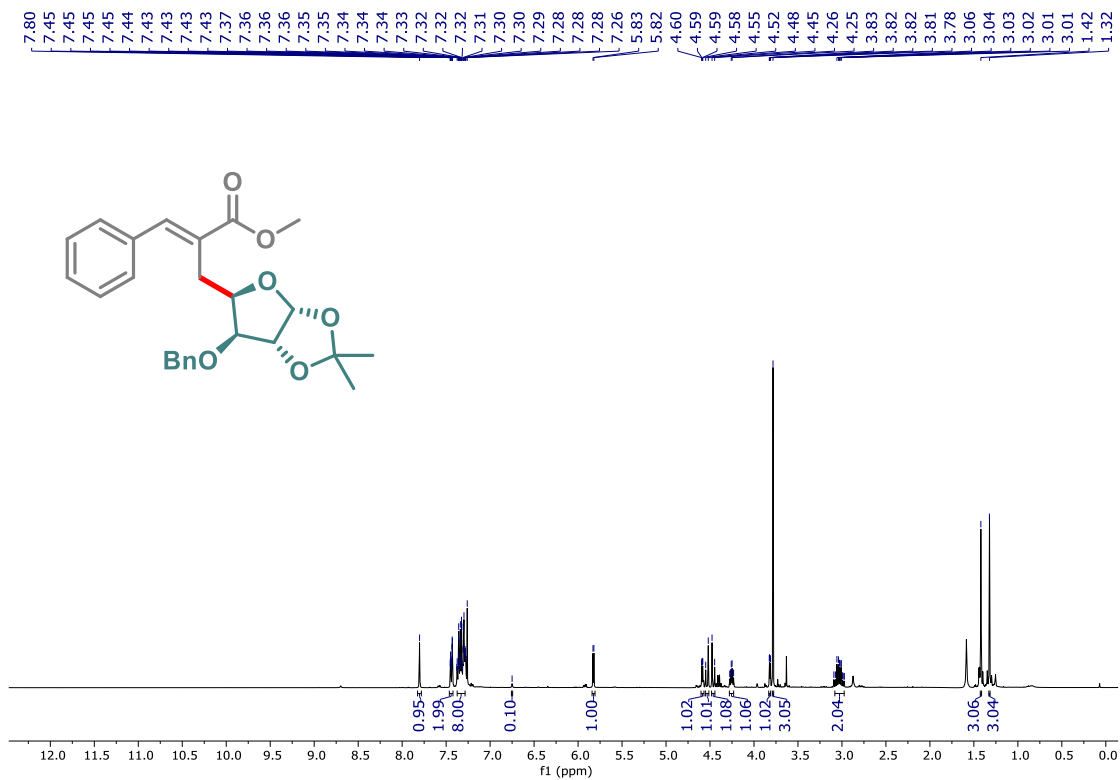
Espectro S102: RMN de ¹³C do composto **6g (CDCl₃, 101 MHz).**



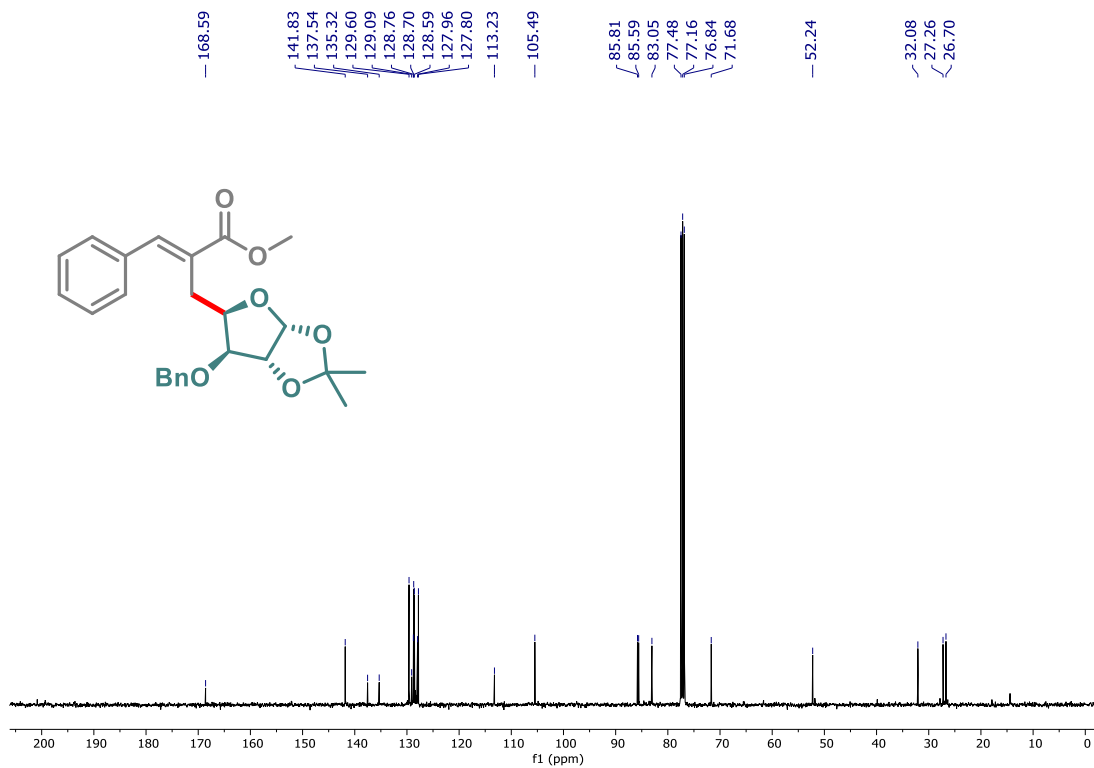
Espectro S103: RMN de ¹H do composto 7a (CDCl₃, 400 MHz).



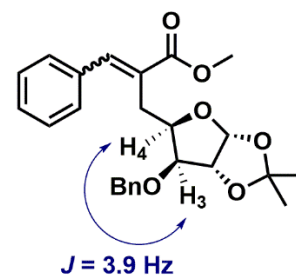
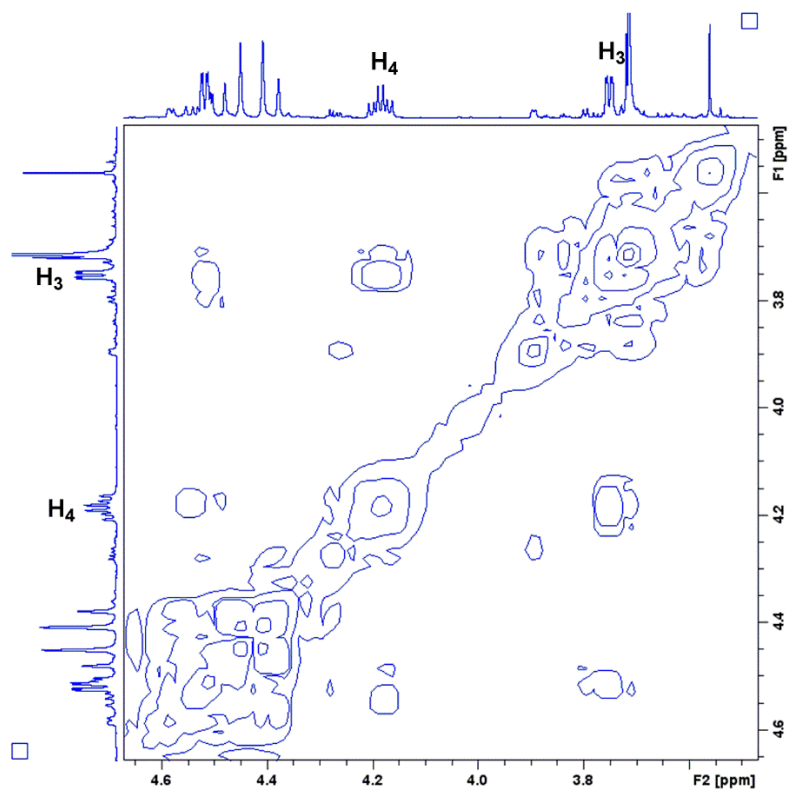
Espectro S104: RMN de ¹³C do composto 7a (CDCl₃, 101 MHz).



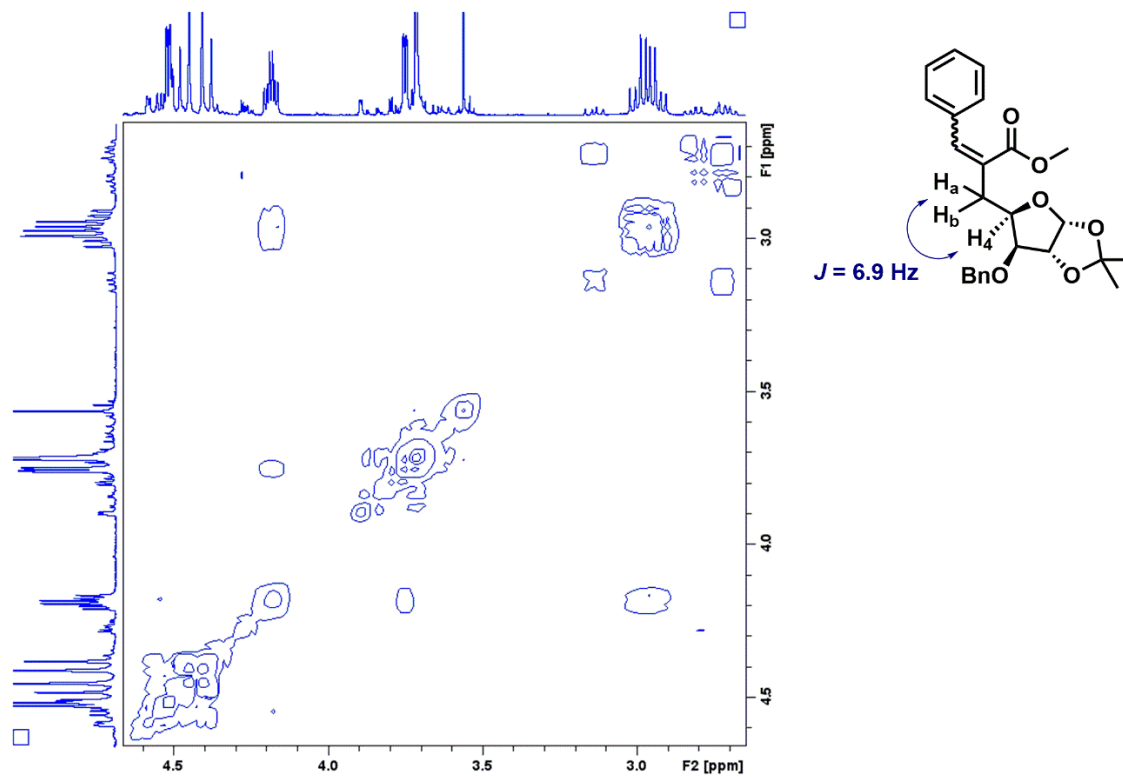
Espectro S105: RMN de ^1H do composto 7b (CDCl_3 , 400 MHz).



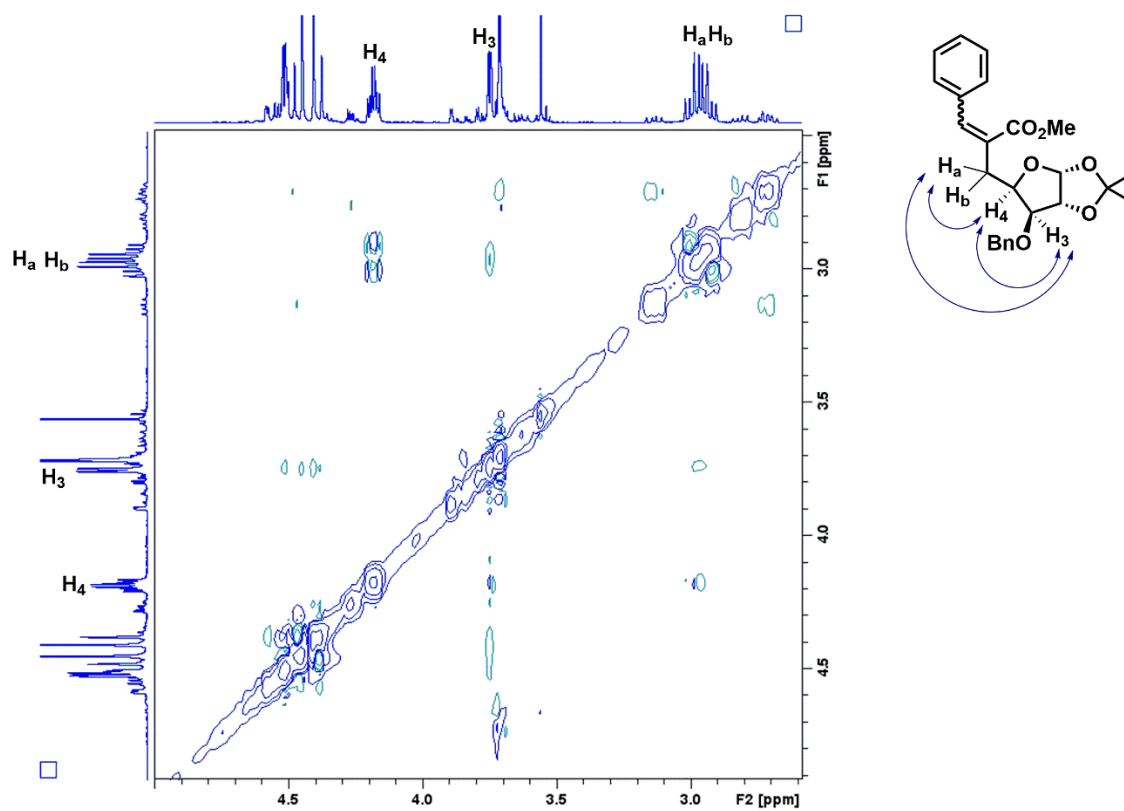
Espectro S106: RMN de ^{13}C do composto 7b (CDCl_3 , 101 MHz).



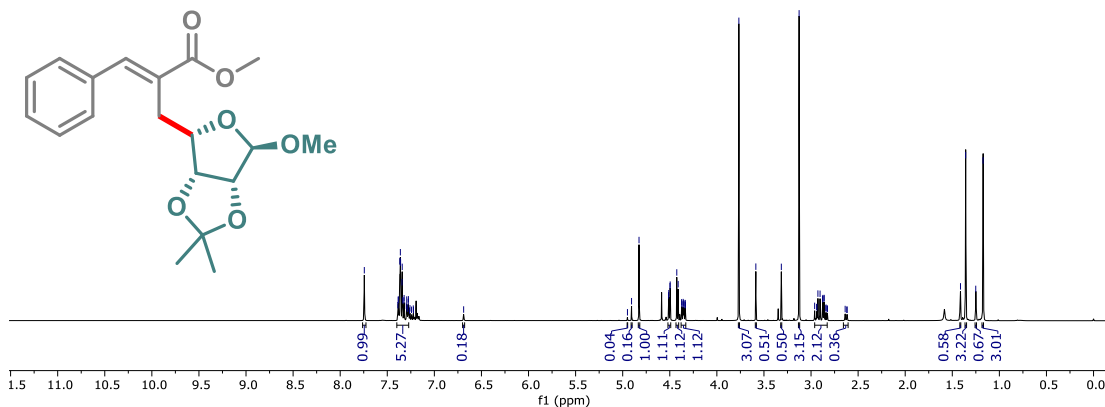
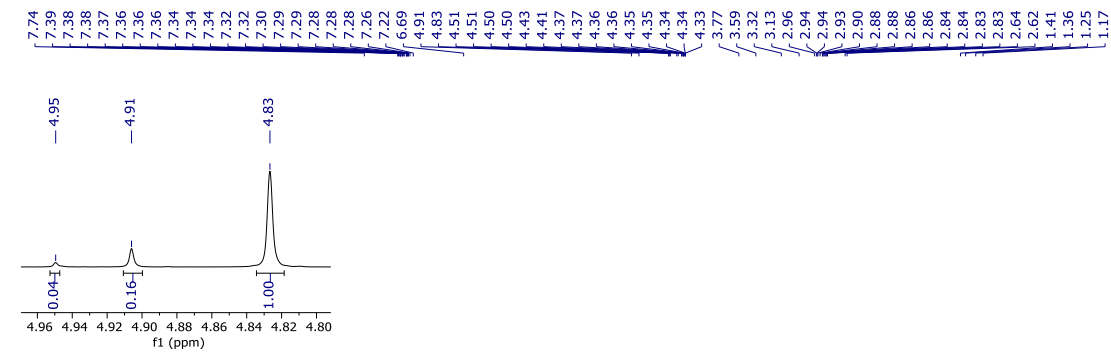
Espectro S107. Espectro COSY parcial do composto **7b** (400 MHz, CDCl_3)



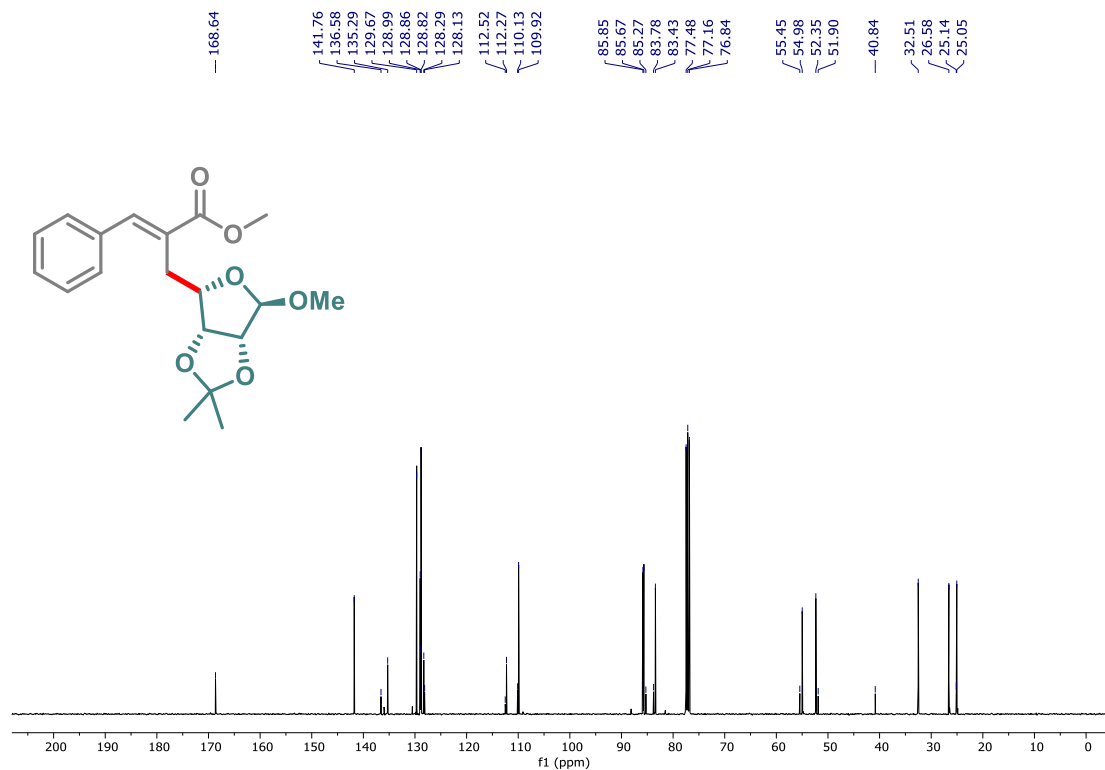
Espectro S108. Espectro COSY parcial do composto **7b** (400 MHz, CDCl₃)



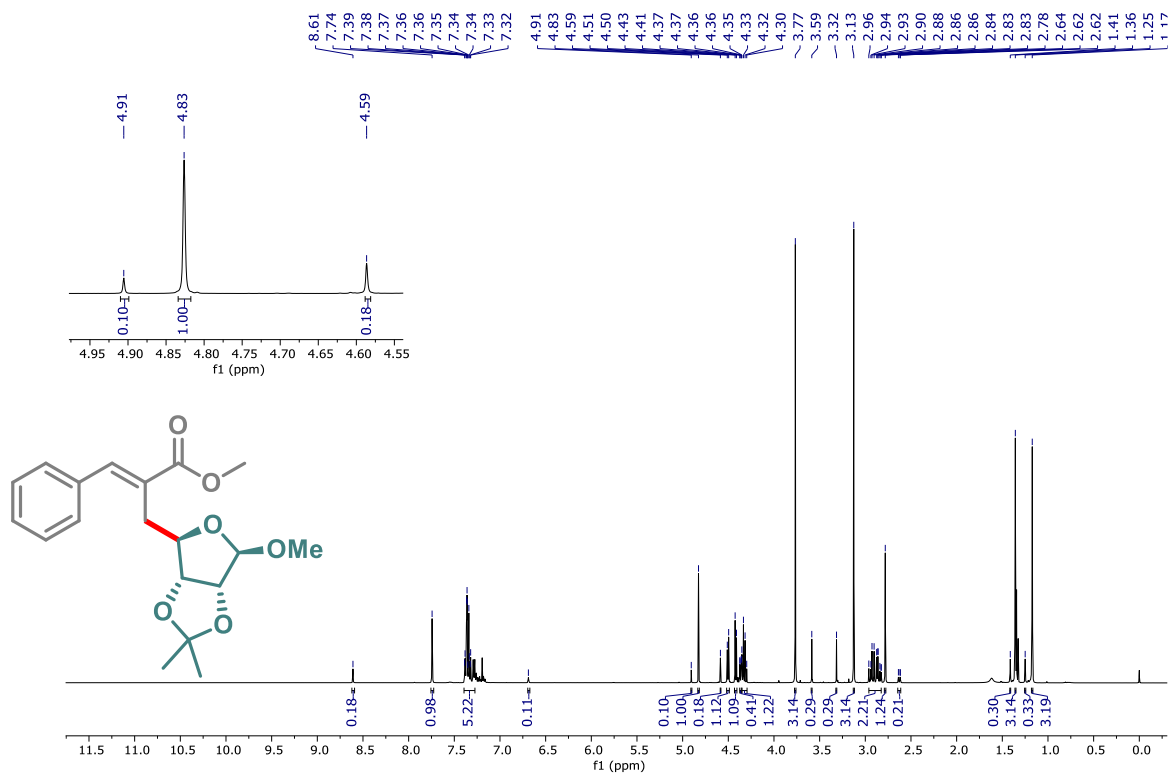
Espectro S109. Espectro COSY parcial do composto **7b** (400 MHz, CDCl₃)



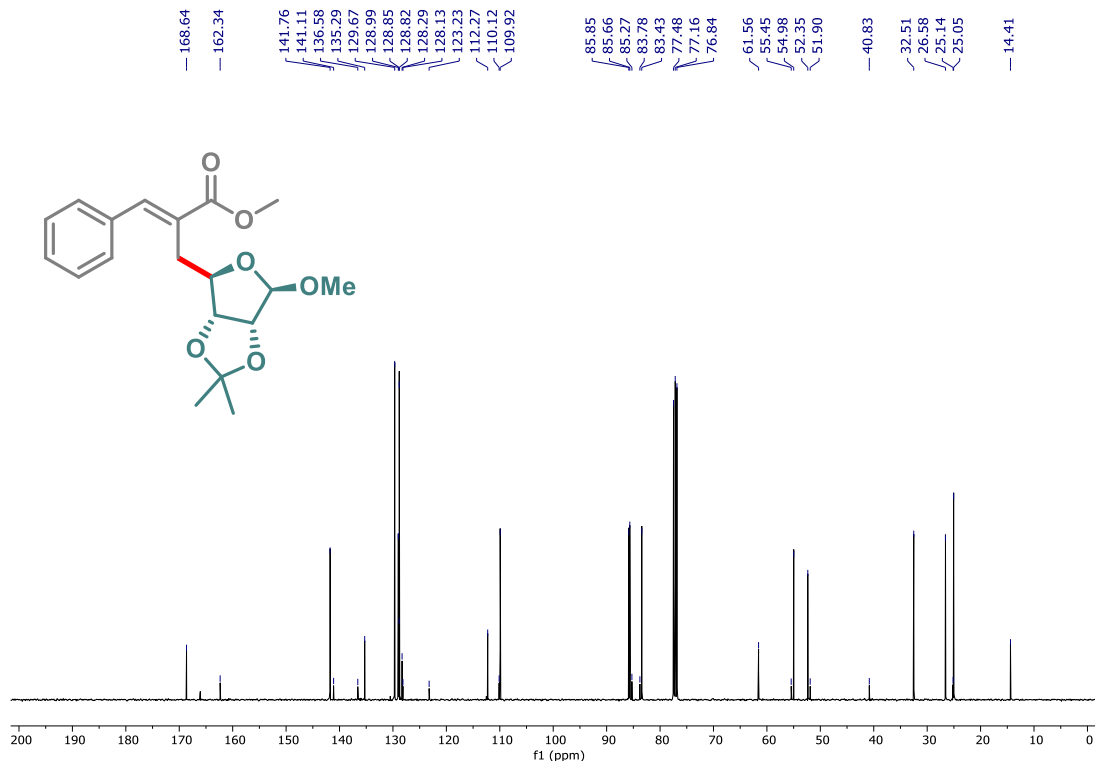
Espectro S110: RMN de ^1H do composto 7c (CDCl_3 , 400 MHz).



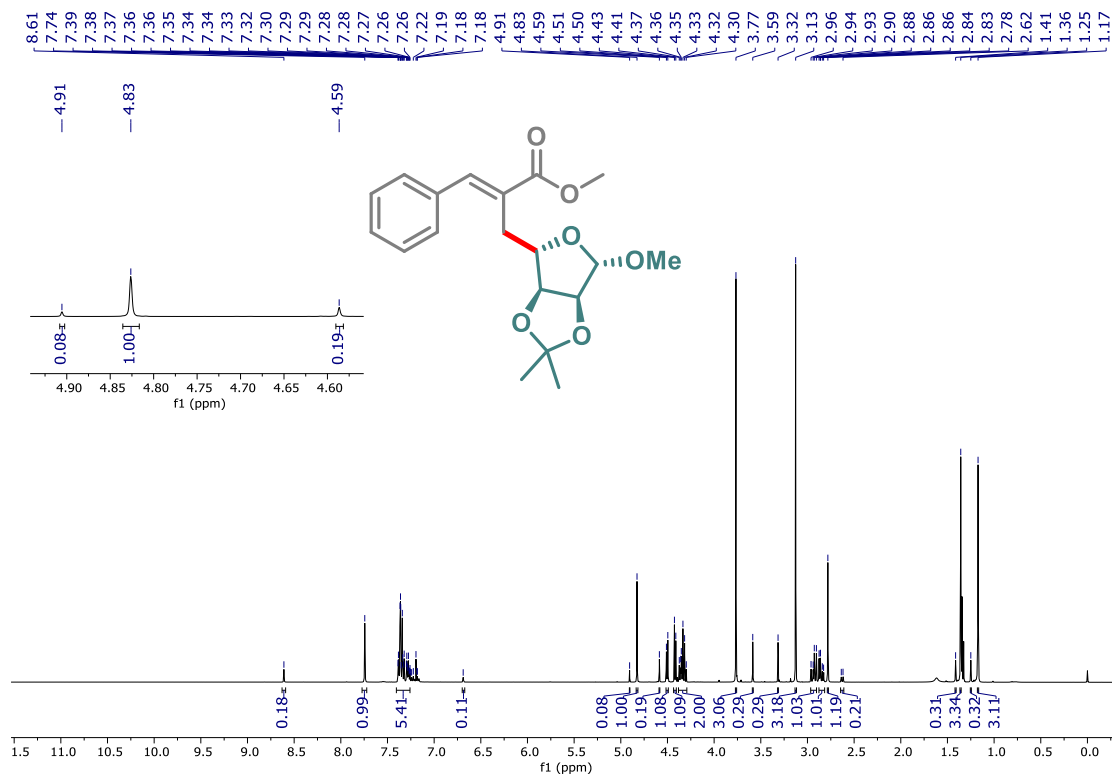
Espectro S111: RMN de ^{13}C do composto 7c (CDCl_3 , 101 MHz).



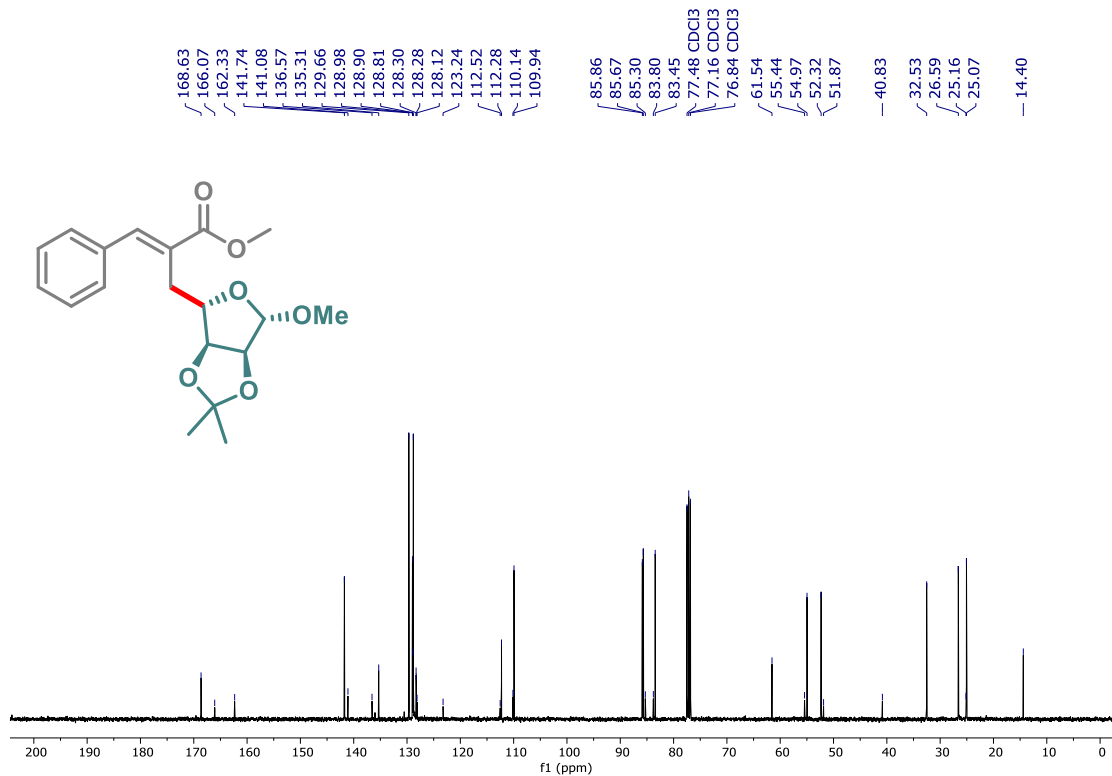
Espectro S112: RMN de ^1H do composto **7d (CDCl_3 , 400 MHz).**



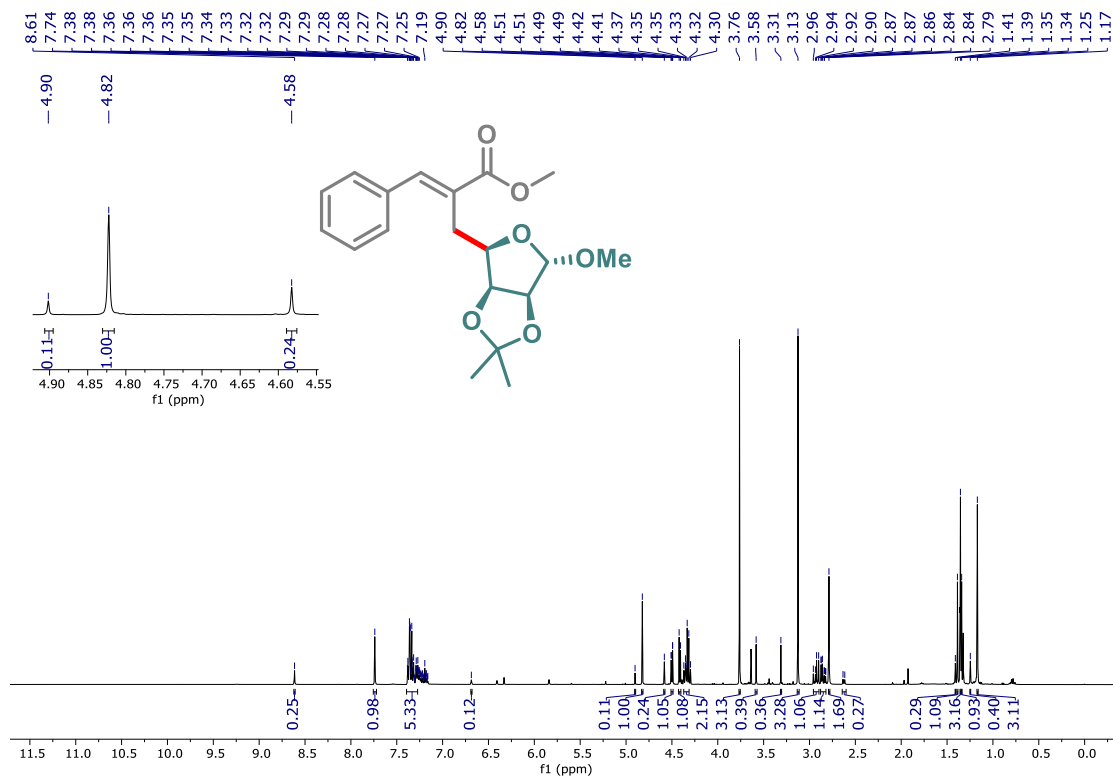
Espectro S113: RMN de ^{13}C do composto **7d (CDCl_3 , 101 MHz).**



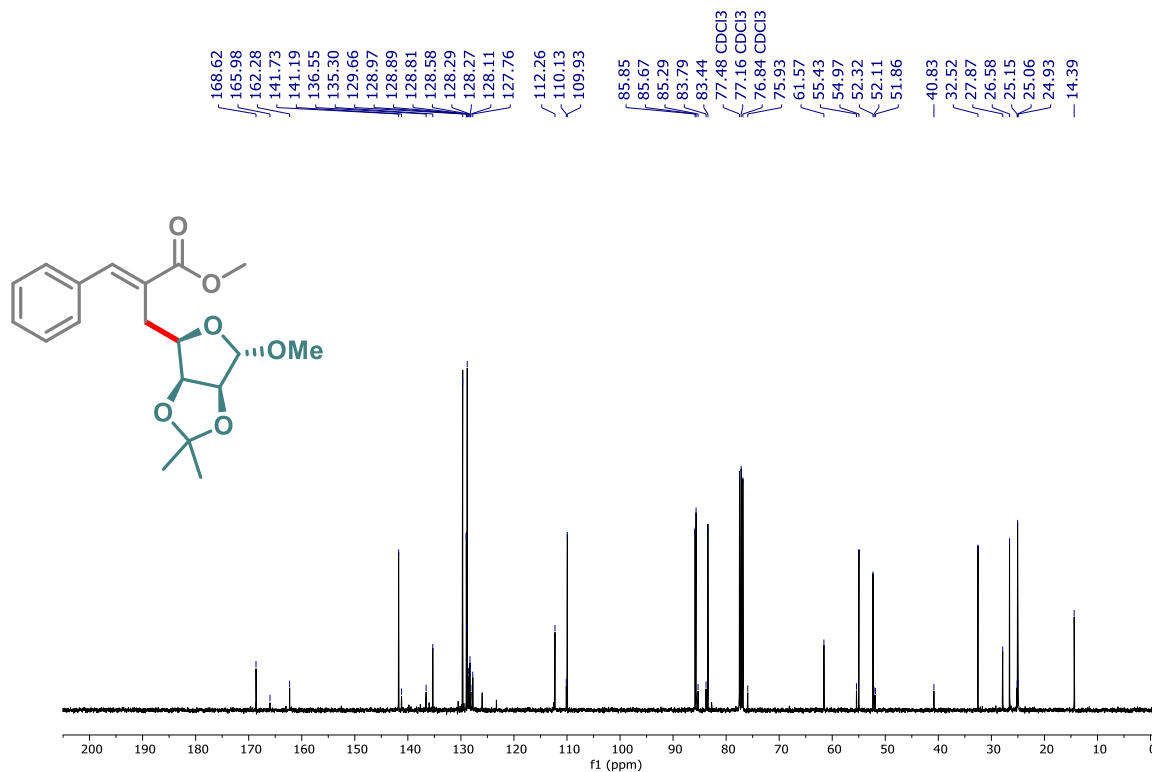
Espectro S114: RMN de ^1H do composto **7e** (CDCl_3 , 400 MHz).



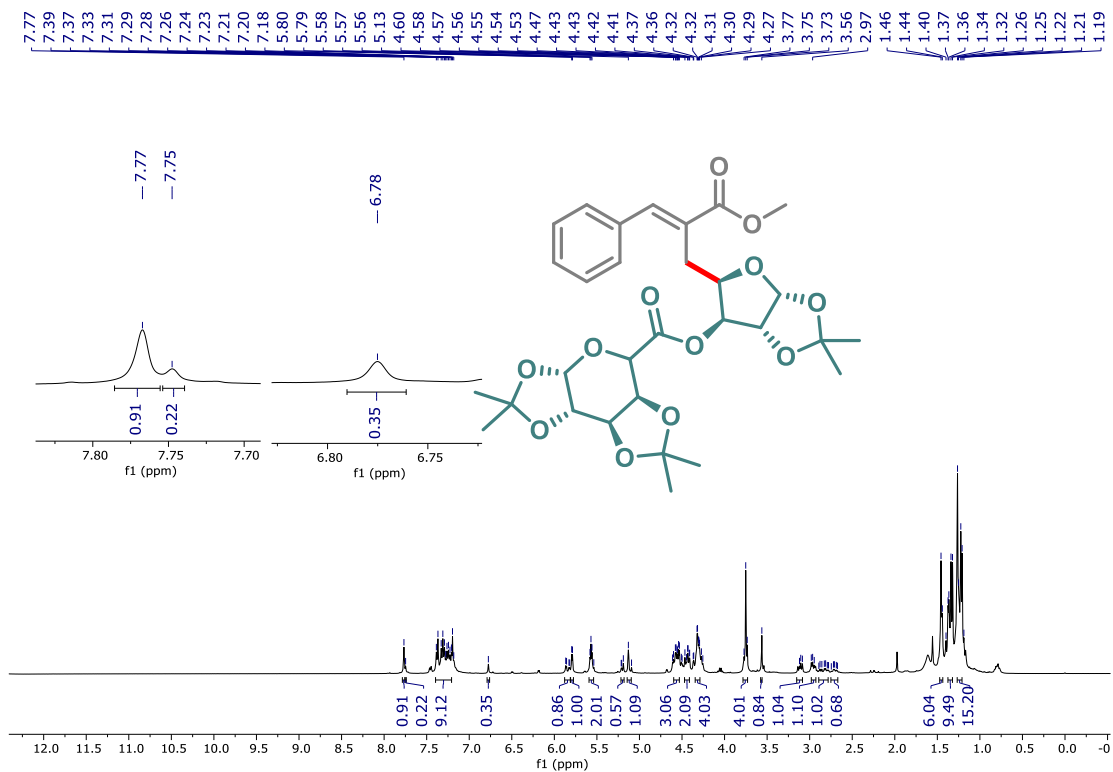
Espectro S115: RMN de ^{13}C do composto **7e** (CDCl_3 , 101 MHz).



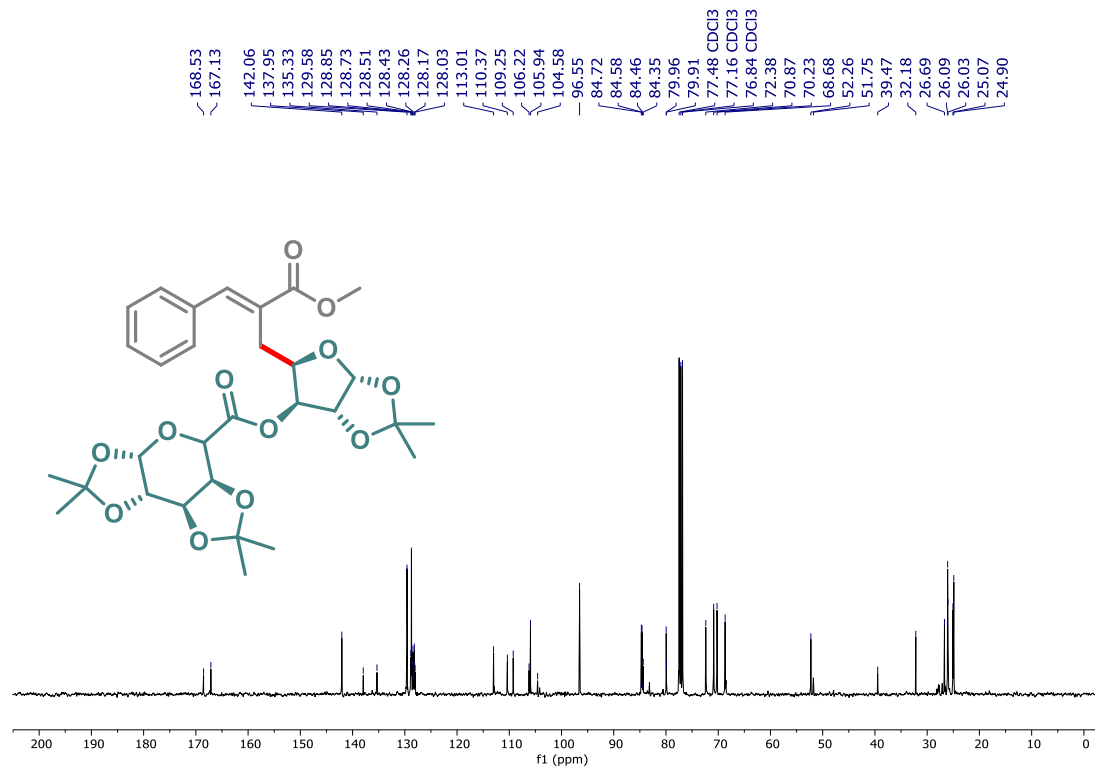
Espectro S116: RMN de ¹H do composto 7f (CDCl₃, 400 MHz).



Espectro S117: RMN de ¹³C do composto 7f (CDCl₃, 101 MHz).



Espectro S118: RMN de ^1H do composto **7g** (CDCl_3 , 400 MHz).



Espectro S119: RMN de ^{13}C do composto **7g** (CDCl_3 , 101 MHz).