

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ADIÇÃO DE ESPÉCIES RADICALARES A AZOMETINAS IMINAS
E NITRONAS: SÍNTESE E APLICAÇÃO DE C-GLICOSIL
PIRAZOLIDINONA E OBTENÇÃO DE AMINAS VIA LMCT**

Renan de Oliveira Gonçalves*

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

Orientador: Márcio Weber Paixão

***bolsista CAPES**

São Carlos - SP

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Renan de Oliveira Gonçalves, realizada em 05/08/2025.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

Prof. Dr. Francisco Favaro de Assis (UFSC)

Prof. Dr. Julio Cezar Pastre (UNICAMP)

Prof. Dr. Cristiano Raminelli (UNIFESP)

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke (UFRGS)

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

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus e a todas as forças do universo que guiam e sustentam os nossos caminhos;

Agradeço imensamente meus pais, Francisco José e Maria Lucilene, que não mediram esforços para me ajudar, e mesmo diante as dificuldades estiveram me apoiando, além do amor, carinho e atenção;

À minha única irmã, Ruth Kelly, pelo apoio, confiança e por sempre me incentivar nas minhas escolhas;

A toda minha família e pelo suporte;

Aos meus amigos — Alejandra Velez, Karen Kenlderi, Paulo Cardoso, Gabriela, Pedro e Iva de Jesus — por todo o suporte, pelas conversas que tornaram essa caminhada mais leve e pela amizade que me sustentou nos momentos de incerteza;

A todo o grupo MWP, pelos momentos compartilhados, pelo apoio e pelas discussões sobre Química que contribuíram significativamente para a minha formação;

Ao Professor Dr. Márcio Weber Paixão pela oportunidade, confiança e liberdade para o desenvolvimento deste projeto de pesquisa;

Aos Professores Diogo Seibert Lüdtko (UFRGS) e Rafael Victório Carvalho Guido (USP) pela colaboração;

Ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos pelo espaço e infraestrutura fundamentais para a realização deste trabalho;

Às agências de fomento FAPESP, CNPq e CAPES pelo auxílio financeiro ao grupo de pesquisa, pela manutenção do portal de periódicos e pela bolsa concedida, respectivamente;

Ao Dr. Pedro Ramos pela colaboração;

A Dra. Iva de Jesus pela colaboração;

A Dra. Natalí Debia pela colaboração;

A Alejandra Velez pela colaboração;

A banca pela disponibilidade e contribuições.

A todos e todas que apoiaram e ajudaram de forma direta e indireta para o êxito de tudo, o meu Muito Obrigado!!

LISTA DE ABREVIATURAS

- 4CzIPN:** 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno
- AcOH:** ácido acético
- Bn:** grupo benzil
- BnBr:** brometo de benzila
- BnNHOH:** *N*-benzil-hidroxilamina
- CCD:** cromatografia em camada delgada
- CDCl₃:** clorofórmio deuterado
- CIBFar:** Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos
- COSY:** do inglês, *Correlation Spectroscopy*
- CV:** voltametria cíclica
- d:** dubleto
- DCA:** 9,10-dicianoantraceno
- DCC:** *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
- DCM:** diclorometano
- dd:** duplo dubleto
- ddd:** duplo duplo dubleto
- DHP:** 1,4-di-idropiridina
- DMAP:** *N,N*-dimetil-4-aminopiridina
- DMF:** *N,N*-dimetilformamida
- DMSO:** dimetilsulfóxido
- dt:** duplo tripleto
- EBX:** etinilbenziodoxolonas
- Et₃N:** trietilamina
- EtOAc:** acetato de etila
- FC:** fotocatalisador
- FDA:** do inglês, *Food and Drug Administration*
- FLN:** flavina
- GCE:** eletrodo de trabalho de carbono vítreo
- HAT:** do inglês, *hydrogen atom transfer*
- HE:** éster de Hantzsch
- HepG2:** células de hepatocarcinoma

HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia
HRMS: do inglês, *High-Resolution Mass Spectrometry*
HSQC: do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*
IC₅₀: concentração inibitória de 50%
IS: índice de seletividade
J: constante de acoplamento
KAHA: do inglês, α -ketoacid-hydroxylamine ligation
LA: ácido de Lewis
LED: do inglês, *light-emitting diode*
LUMO: orbital molecular não ocupado de menor energia
m: multiplete
MBH: Morita–Baylis–Hillman
MeCN: acetonitrila
MeOH: álcool metílico
MHz: Megahertz
MLCT: do inglês, *metal-to-ligand charge transfer*
NHC: do inglês, *N-Heterocyclic Carbene*
NHPI ester: éster de *N*-hidroxiftalimida
NHPI: *N*-hidroxiftalimida
NOE: do inglês, *Nuclear Overhauser Effect*
OMS: Organização Mundial da Saúde
PET: do inglês, *photoinduced electron transfer*
ppm: partes por milhão
rd: razão diastereoisomérica
RMN de ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de ¹⁹F: ressonância magnética nuclear de flúor
RMN de ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio
SAR: relação estrutura-atividade
SET: do inglês, *single electron transfer*
S_N2: substituição nucleofílica bimolecular
TBADT: decatungstato de tetrabutilamônio
TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil
TFA: ácido trifluoroacético
THF: tetrahidrofurano

TTP⁺: cátion trifenilfosfônio

UV-vis: ultravioleta e visível

VBX: vinilbenziodoxonas

XAT: do inglês, *halogen-atom transfer*

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Otimização da condição reacional.	96
TABELA 2. Otimização reacional em fluxo contínuo.	120
TABELA 3. Resultados da avaliação da atividade antiplasmodial contra <i>Plasmodium falciparum</i> ($IC_{50}^{P.falc}$), citotoxicidade em células de hepatocarcinoma humano (IC_{50}^{HepG2}) e valores de índice de seletividade (IS) dos compostos..	130
TABELA 4. Otimização da condição reacional.	166
TABELA 5. Otimização da condição reacional utilizando ligantes bidentados.	169
TABELA 6. Análise reacional de formação <i>in situ</i> da hidroxilamina (3o) e sua conversão em amina (3ww).....	179
TABELA 7. Análise reacional de redução da hidroxilamina (3o) para amina (3ww)	181

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Exemplos de aplicações de compostos nitrogenados.	24
FIGURA 2. Principais heterociclos nitrogenados presentes em fármacos aprovados pela FDA.....	25
FIGURA 3. Estruturas de alguns fármacos e compostos bioativos contendo o núcleo pirazolidinona.....	27
FIGURA 4. Estruturas de alguns fármacos e compostos bioativos contendo a porção N-metil.....	28
FIGURA 5. Posição do C-glicosídeo “reverso” ou “não clássico” e do carbono anomérico, utilizando a estrutura da D-galactose como exemplo.....	62
FIGURA 6. C-glicosídeos reversos bioativos.....	62
FIGURA 7. Curva representativa da transmitância em função da concentração de uma espécie absorvente, conforme descrito pela Lei de Lambert-Beer. Adaptado da referência. ¹²⁵	73
FIGURA 8. Ilustração comparativa da área de contato com a luz entre sistemas em batelada e em fluxo contínuo. Adaptado da referência. ¹²⁹	75
FIGURA 9: Distribuição anual do número de publicações entre 2014 e 2025 contendo simultaneamente os termos “ <i>photochemistry</i> ” ou “ <i>photocatalysis</i> ” e “ <i>continuous flow</i> ”, com base em dados obtidos da base de dados <i>Web of Science</i>	76
FIGURA 10: Alguns dos principais tipos de fotorreatores empregados em fotoquímica em fluxo contínuo.	78
FIGURA 11: Representação esquemática do processo industrial de síntese da artemisinina desenvolvido pela Sanofi, destacando a reação fotoquímica com oxigênio singlete como etapa chave da transformação.	81
FIGURA 12: Alguns medicamentos comerciais antimaláricos.	84
FIGURA 13: Alguns núcleos N-heterocíclicos incorporados em agentes antimaláricos.....	85
FIGURA 14: 3- β -C-glucoconjugado-isopropilideno oxindol alquilado em N-1 como agentes antiplasmodiais.....	86
FIGURA 15: Série de derivados de glicosídeos contendo fração ureidil com atividade antiplasmodial frente às cepas <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 e K1....	87

FIGURA 16. Espectro de RMN de ^1H da mistura distereoisomérica (400 MHz, CDCl_3).	100
FIGURA 17. Espectro de RMN de ^{19}F da mistura diastereoisomérica (376 MHz, CDCl_3).	101
FIGURA 18. Espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica (101 MHz, CDCl_3).	102
FIGURA 19. Mapa de contornos parcial do experimento COSY em CDCl_3 da mistura de diastereoisômeros, destacando as correlações de acoplamento entre os hidrogênios do diastereoisômero majoritário do composto 3r	103
FIGURA 20. Mapa de contornos parcial do experimento COSY em CDCl_3 da mistura de diastereoisômeros, destacando as correlações de acoplamento entre os hidrogênios do diastereoisômero minoritário do composto 3r	104
FIGURA 21. Irradiação seletiva de pico em 3,53 ppm em um experimento NOE 1D.....	105
FIGURA 22. Irradiação seletiva de pico em 4,54 ppm em um experimento NOE 1D.....	106
FIGURA 23. Espectro parcial de HSQC do composto 6 , registrado a 400 MHz em MeOD-d_4 , destacando especialmente os sinais correspondentes ao carbono anomérico (C-1) e ao próton anomérico (H-1) nas formas α e β	112
FIGURA 24. Medidas de voltametria cíclica para o composto 1b	114
FIGURA 25. Espectro de emissão do 4CzIPN submetido a diferentes concentrações da DHP 1b , utilizando acetonitrila como solvente ($\lambda_{\text{exc}} = 450 \text{ nm}$).	115
FIGURA 26. Análise do gráfico de Stern-Volmer derivada dos dados extraídos da Figura 25.....	116
FIGURA 27. Espectro de massa obtido via infusão direta da mistura bruta da reação. As massas exatas dos compostos são reportadas como adutos $[\text{M}+\text{H}]^+$	117
FIGURA 28. Relação estrutura-atividade de derivados de C-glicosil pirazolidinona com e sem a porção fenila na posição C-5.	133
FIGURA 29. Compostos com atividade antiplasmodial contendo substituições na fenila em C-5 da pirazolidinona ou heterociclos na unidade fenila substituinte.	133

FIGURA 30. Derivados glicosilados com diferentes furanoses na porção glicosídica que apresentaram atividade antiplasmodial.	134
FIGURA 31. Derivados glicosídicos modificados estruturalmente com atividade antiplasmodial.....	135
FIGURA 32. Representação de exemplos de metais em altos estados de oxidação e ligantes eletronicamente ricos capazes de formar composto de coordenação ativos em processos LMCT.....	140
FIGURA 33. Espectro de RMN de ^1H do composto 3ww (400 MHz, CDCl_3). 170	170
FIGURA 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3ww (101 MHz, CDCl_3). 171	171
FIGURA 35. Espectros de UV-Vis da nitrona 1x (a), ácido carboxílico 2y (b), FeCl_3 (c), nitrona 1x + FeCl_3 (d), ácido carboxílico 2y + FeCl_3 (e) e mistura reacional completa (f), em diclorometano.....	177
FIGURA 36. Espectros de UV-Vis hidroxilamina (g), FeCl_3 (c), hidroxilamina + FeCl_3 (h) e hidroxilamina + FeCl_3 + Na_2CO_3 (e) em diclorometano.	178

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Alguns tipos de 1,3-dipolos.	29
ESQUEMA 2. 1,3-Dipolos: estrutura, reatividade de nitronas e azometinas iminas, e retróssíntese de classes de compostos derivadas desses dipolos. ...	31
ESQUEMA 3. Trabalhos pioneiros na área da fotocatalise orgânica: contribuições dos grupos de MacMillan, Yoon e Stephenson.	35
ESQUEMA 4. Representação do processo de fotossensibilização.	37
ESQUEMA 5. Mecanismos da catálise fotorredox, destacando as vias de quenching oxidativo e quenching redutivo.	38
ESQUEMA 6. (a) Compostos de coordenação polipiridínicos de rutênio e irídio utilizados na catálise fotorredox. (b) Representação esquemática da excitação fotoquímica desses compostos de coordenação, destacando a transição eletrônica entre os orbitais moleculares envolvidos no processo de MLCT.	40
ESQUEMA 7. Exemplos de foto-organocatalisadores e suas propriedades fotofísicas e eletroquímica, incluindo potenciais de redução e/ou oxidação (E°), comprimento de onda de absorção máxima (λ_{max}) e tempo de vida do estado excitado (τ_f).	41
ESQUEMA 8. Mecanismos da fotocatalise via HAT, destacando as vias de HAT direta (a) e HAT indireta (b).	43
ESQUEMA 9. Diferentes tipos de azometina iminas e suas respectivas estruturas.	44
ESQUEMA 10. Reações de cicloadição [3+2] envolvendo azometina iminas acíclicas.	46
ESQUEMA 11. Aplicação de <i>N</i> -alquilideno-3-oxopirazolidínio imidas (8) em reações de cicloadição.	48
ESQUEMA 12. Estratégias sintéticas envolvendo azometina iminas em reações nucleofílicas.	50
ESQUEMA 13. Estratégia sintética para a difluoroalquilação de azometina iminas via catálise fotorredox.	52
ESQUEMA 14. Estratégia sintética para a α -aminoalquilação e carbamoilação de azometina iminas via fotocatalise.	54
ESQUEMA 15. Estratégia sintética para a α -aminoalquilação, alquilação e acilação de azometina iminas via fotocatalise.	55

ESQUEMA 16. Estratégia sintética para a alquilação descarboxilativa de azometina iminas via fotocatalise.....	56
ESQUEMA 17. Estratégia sintética para a alquilação descarboxilativa de azometina iminas via LMCT.	57
ESQUEMA 18. Estratégia sintética para a alquilação descarboxilativa de azometina iminas via catálise fotorredox, utilizando ácidos carboxílicos secundários e terciários como precursores de radicais alquila.....	58
ESQUEMA 19. Estratégia sintética para a 1,3-hidro-di/monofluorometilação de azometina iminas via fotocatalise.....	60
ESQUEMA 20. Estratégias sintéticas de funcionalização de C-glicosídeos não clássicos por meio de química polar clássica.	64
ESQUEMA 21. Proposta mecanística para a geração do radical glicosil não clássico a partir de 4-glicosil-DHPs como fonte de radical glicosídico.....	66
ESQUEMA 22. Estratégia sintética via fotocatalise para a funcionalização C-glicosídeo reverso.	67
ESQUEMA 23. Estratégia sintética via fotocatalise para a obtenção de tioacetais glicosilados, bem como de vinil- e alquinil-C-glicosídeos.....	68
ESQUEMA 24. Estratégia sintética para a obtenção de fenantridinas C-glicosiladas.	69
ESQUEMA 25. Estratégia sintética para a obtenção de C-glicoaminoácidos e C-glicopeptidomiméticos.	71
ESQUEMA 26. Estratégia sintética para a obtenção de alquil-glicosídeos não clássico.....	72
ESQUEMA 27: Metodologias pioneiras que demonstraram a aplicação da fotoquímica sintética mediada por luz visível em sistemas de fluxo contínuo. .	80
ESQUEMA 28. Objetivo geral: desenvolver uma metodologia de glicosilação de azometina imina mediada por luz visível, em batelada (Parte I) e sob condições de fluxo contínuo (Parte II), visando à obtenção de C-glicosil pirazolidinonas e avaliação antiplasmodial.....	89
ESQUEMA 29. Mecanismo proposto para formação das pirazolidinonas.....	91
ESQUEMA 30. Mecanismo proposto para formação das azometina iminas....	91
ESQUEMA 31. Síntese de azometina iminas derivadas da pirazolidin-3-ona. .	92

ESQUEMA 32. Síntese das azometina iminas derivadas de análogos da 5-fenilpirazolidin-3-onas.....	93
ESQUEMA 33. Proposta de mecanismo para a reação de formação do núcleo 1,4-di-idropiridina.	94
ESQUEMA 34. Síntese das di-idropiridinas glicosídicas.....	95
ESQUEMA 35. Modelo de adição radicalar as azometina iminas.....	98
ESQUEMA 36. Escopo de radicais glicosil explorados na reação de glicosilação de azometina iminas.	107
ESQUEMA 37. Escopo de azometina iminas exploradas na reação de glicosilação fotocatalisada.	109
ESQUEMA 38. Escalabilidade do método fotocatalítico e transformações sintéticas de 3c	110
ESQUEMA 39. Experimento de captura de radicais com TEMPO.	116
ESQUEMA 40. Possível mecanismo para a reação de glicosilação de azometina iminas fotocatalisada.	118
ESQUEMA 41. Modelo de adição radicalar as azometina iminas derivadas dos análogos das 5-fenilpirazolidinonas.	122
ESQUEMA 42. Escopo de azometina iminas exploradas na reação de glicosilação fotocatalisada derivadas da D-ribose.	124
ESQUEMA 43. Escopo de azometina iminas exploradas na reação de glicosilação fotocatalisada derivadas da D-galactose.	125
ESQUEMA 44. Escopo de 5-fenilazometina iminas exploradas na reação de glicosilação fotocatalisada derivadas da D-ribose, L-ribose e D-xilose.....	126
ESQUEMA 45. Modificação estrutural dos produtos 3i e 3ae	128
ESQUEMA 46. Mecanismo geral de geração de radicais via excitação LMCT e clivagem homolítica da ligação metal-ligante. Adaptado da referência. ¹⁷²	141
ESQUEMA 47. Comparação entre os mecanismos de catálise fotorredox (SET via esfera externa) e reatividade LMCT (SET via esfera interna). Adaptado da referência. ¹⁷²	143
ESQUEMA 48. Estratégias de alquilação descarboxilativa de piridinas e outros heteroarenos via LMCT por sais de Fe(III), operando por mecanismo do tipo Minisci.....	145

ESQUEMA 49. Estratégia sintética para a alquilação descarboxilativa de olefinas deficientes em elétrons (aceptores de Michael ou azodicarboxilatos).	146
ESQUEMA 50. Estratégia de fluoropolihaloalquilação de alcenos não ativados via LMCT.....	148
ESQUEMA 51. Estratégia sintética de alquilação descarboxilativa de acetatos de Morita–Baylis–Hillman catalisada por sais de ferro(III) via LMCT.	149
ESQUEMA 52. Estratégia fotoinduzida de oxigenação descarboxilativa de ácidos carboxílicos catalisada por sais de ferro(III) via LMCT.	150
ESQUEMA 53. Estratégias de funcionalização de nitronas por adição nucleofílica em química polar.....	152
ESQUEMA 54. Estratégia fotocatalítica para a fluoroalquilação de nitronas empregando haletos de alquila como precursores radicais.....	153
ESQUEMA 55. Estratégia fotocatalítica para a fluoroalquilação de nitronas empregando haletos de alquila como precursores radicais.....	154
ESQUEMA 56. Estratégia fotocatalítica para a α -aminoalquilação de nitronas empregando N-arilaminas como precursores radicais.	154
ESQUEMA 57. Estratégia fotocatalítica para a α -aminoalquilação de nitronas empregando ácidos carboxílicos como precursores radicais.	156
ESQUEMA 58. Estratégia fotocatalítica para a carbamoilação de nitronas empregando DHPs como precursores radicais.	158
ESQUEMA 59. Estratégia sintética para a obtenção de glicopeptídeos a partir de N,N-alquil-hidroxilaminas.....	159
ESQUEMA 60. Métodos sintéticos de redução de hidroxilamina para amina.	160
ESQUEMA 61. Estratégia sintética para a obtenção de aminas a partir de nitronas.....	161
ESQUEMA 62. Objetivo do projeto: desenvolver uma metodologia para a síntese de aminas funcionalizadas a partir de nitronas e ácidos carboxílicos por meio de mecanismos fotoinduzidos via LMCT.	162
ESQUEMA 63. Etapas mecanísticas de formação de N-metil nitronas.....	163
ESQUEMA 64. N-metil nitronas sintetizadas neste trabalho por meio da metodologia <i>one-pot two-step</i> a partir de nitrocompostos e aldeídos.	164

ESQUEMA 65. Nitronas glicosídicas sintetizadas neste trabalho por condensação direta entre aldeídos glicosídicos e <i>N</i> -metilhidroxilamina ou <i>N</i> -benzilhidroxilamina.....	165
ESQUEMA 66. Escopo de nitronas explorados na reação de alquilação-redução via LMCT.....	172
ESQUEMA 67. Escopo de ácidos carboxílicos explorados na reação de alquilação-redução de nitronas via LMCT.....	174
ESQUEMA 68. Estratégia sintética de alquilação de nitronas <i>N</i> -benzílicas via LMCT.	175
ESQUEMA 69. Proposta mecanística para a obtenção de aminas a partir de nitronas via ativação fotocatalítica.	182

RESUMO

ADIÇÃO DE ESPÉCIES RADICALARES A AZOMETINAS IMINAS E NITRONAS: SÍNTESE E APLICAÇÃO DE C-GLICOSIL PIRAZOLIDINONA E OBTENÇÃO DE AMINAS VIA LMCT. Compostos nitrogenados desempenham um papel central em diversas áreas da química aplicada, estando presentes em agroquímicos, fármacos, aditivos alimentares e materiais poliméricos. Dentre as estratégias modernas para a obtenção e modificação dessas estruturas, destacam-se metodologias baseadas na fotocatalise, que permitem a geração seletiva de radicais sob luz visível. Neste contexto, esta tese descreve o desenvolvimento de abordagens sintéticas inovadoras para a funcionalização de espécies nitrogenadas do tipo azometinas iminas e nitronas, explorando sua capacidade como aceptores de radicais nucleofílicos em reações fotoinduzidas. No Projeto 1, foi desenvolvida uma metodologia fotocatalítica livre de metais para a C-glicosilação não anomérica de azometinas iminas, utilizando 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas (DHPs) como precursores radicais e 4CzIPN como fotocatalisador em acetonitrila. O protocolo resultou na obtenção de uma nova classe de C-glicosil pirazolidinonas, sob condições suaves, com amplo escopo e escalabilidade. Os derivados obtidos foram posteriormente modificados, incluindo acilação, desproteção dos acetoneos e redução, evidenciando o potencial sintético da metodologia. Além disso, a metodologia de C-glicosilação foi adaptada para sistemas de fluxo contínuo, viabilizando a síntese eficiente de uma biblioteca de 30 compostos com maior economia de tempo, reagentes e solventes. Os produtos obtidos foram submetidos a ensaios de atividade antiplasmodial em colaboração com o CIBFar-USP. Dezesesseis compostos demonstraram atividade significativa ($IC_{50} < 10 \mu M$) com baixa citotoxicidade e bom índice de seletividade. A análise de relação estrutura-atividade revelou que a presença de uma fenila na posição 5 da pirazolidinona e a porção glicosídica são determinantes para a bioatividade, consolidando essas unidades como fragmentos farmacofóricos promissores contra *Plasmodium falciparum*. No Projeto 2, foi desenvolvida uma nova estratégia para a alquilação de nitronas e subsequente redução de hidroxilamina a aminas, utilizando catálise baseada em transferência de carga do ligante para

o metal (LMCT) com Fe(III) sob luz visível. A metodologia emprega ácidos carboxílicos como fonte de radicais alquila e gera, inicialmente, hidroxilaminas *in situ*, que são reduzidas em aminas sem o uso de agentes redutores metálicos estequiométricos. De forma geral, os resultados obtidos ao longo desta tese demonstram o potencial das abordagens fotoquímicas no desenvolvimento de metodologias sustentáveis e eficientes para a funcionalização seletiva de sistemas nitrogenados, além de contribuir com novas perspectivas para a descoberta de compostos bioativos.

ABSTRACT

RADICAL ADDITION TO AZOMETHINE IMINES AND NITRONES: SYNTHESIS AND APPLICATION OF C-GLYCOSYL PYRAZOLIDINONES AND AMINE FORMATION VIA LMCT. Nitrogen compounds play a central role in several areas of applied chemistry, being present in agrochemicals, pharmaceuticals, food additives, and polymeric materials. Among the modern strategies for obtaining and modifying these structures, methodologies based on photocatalysis stand out, allowing the selective generation of radicals under visible light. In this context, this thesis describes the development of innovative synthetic approaches for the functionalization of nitrogenous species such as azomethine imines and nitrones, exploiting their capacity as nucleophilic radical acceptors in photoinduced reactions. In Project 1, a metal-free photocatalytic methodology was developed for the non-anomeric C-glycosylation of azomethine imines, using 4-glycosyl-1,4-dihydropyridines (DHPs) as radical precursors and 4CzIPN as a photocatalyst in acetonitrile. The protocol resulted in the development of a new class of C-glycosyl pyrazolidinones under mild conditions, with broad scope and scalability. The derivatives obtained were subsequently modified, including acylation, acetonide deprotection, and reduction, demonstrating the synthetic potential of the methodology. Furthermore, the C-glycosylation methodology was adapted to continuous flow systems, enabling the efficient synthesis of a library of 30 compounds with greater savings in time, reagents, and solvents. The products obtained were subjected to antiplasmodial activity assays in collaboration with CIBFar-USP. Sixteen compounds demonstrated significant activity ($IC_{50} < 10 \mu M$) with low cytotoxicity and good selectivity. Structure-activity relationship analysis revealed that the presence of a phenyl at position 5 of the pyrazolidinone and the glycosidic moiety are determinants of bioactivity, consolidating these units as promising pharmacophoric fragments against *Plasmodium falciparum*. In Project 2, a novel strategy was developed for the alkylation of nitrones and subsequent reduction of hydroxylamine to amines using ligand-to-metal charge transfer (LMCT) catalysis with Fe(III) under visible light. The methodology employs carboxylic acids as a source of alkyl radicals and initially generates hydroxylamines in situ, which are reduced to amines without the use of

stoichiometric metal reducing agents. Overall, the results obtained throughout this thesis demonstrate the potential of photochemical approaches in the development of sustainable and efficient methodologies for the selective functionalization of nitrogenous systems, in addition to contributing new perspectives for the discovery of bioactive compounds.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	iii
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE ESQUEMAS.....	x
RESUMO	xv
ABSTRACT.....	xvii
SUMÁRIO	xix
1. Introdução.....	23
1.1 Compostos nitrogenados	23
1.2 1,3-Dipolos	28
2. Capítulo 1: C-Glicosilação não anomérica de azometina iminas mediadas por luz visível: síntese em batelada e fluxo contínuo e avaliação da atividade antiplasmodial	32
2.1 Resumo	32
2.2 Introdução	32
2.2.1 Fotocatálise	32
2.2.1.1 Fotossensibilização	36
2.2.1.2 Fotorredox.....	37
2.2.1.3 Transferência de átomo de hidrogênio (HAT)	42
2.2.2 Azometina imina	43
2.2.3 Funcionalização de C-glicosídeos "reversos" ou "não clássicos"	60
2.2.4 Fluxo Contínuo.....	72
2.2.5 Malária.....	82
2.3 Objetivos.....	88
2.4 Resultados e discussões	90
2.4.1 Síntese de azometina iminas.....	90
2.4.2 Síntese de derivados 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas.....	93
2.5 Parte I: Síntese de derivados não anoméricos de C-glicosil pirazolidinonas via catálise fotorredox sob luz visível	95
2.5.1 Otimização da condição reacional	95

2.5.2	Determinação estrutural e diastereosseletividade da pirazolidinona C-glicosídica (3r).....	97
2.5.3	Avaliação do escopo reacional e derivatizações	106
2.5.4	Estudos mecanísticos	113
2.5.4.1	Voltametria cíclica.....	113
2.4.5.2	Stern-Volmer	114
2.4.5.3	Estudo de captura de radicais mediado por TEMPO.....	116
2.5.6	Proposta mecanística	117
2.6	Parte II: Síntese de análogos de C-glicosil pirazolidinona em fluxo contínuo via catálise fotorredox e avaliação antiplasmodial.....	119
2.6.1	Otimização reacional em fluxo contínuo.....	119
2.6.2	Determinação da relação diastereoisomérica.....	121
2.6.3	Síntese de derivados de C-glicosil pirazolidinonas em fluxo contínuo.....	122
2.6.4	Atividade antiplasmodial e citotoxicidade	129
2.6.5	Relação estrutura-atividade (RAS)	132
2.7	Conclusão	136
3.	Projeto 2: Alquilação-redução de nitronas a aminas catalisada por ferro via transferência de carga do ligante para o metal (LMCT).....	138
3.1	Resumo	138
3.2	Transferência de Carga do Ligante para o Metal (LMCT)	138
3.3	Ativação fotocatalítica de ácidos carboxílicos por sais de ferro (III) via LMCT	143
3.4	Nitronas	150
3.5	Objetivos.....	162
3.6	Resultados e Discussões.....	163
3.6.1	Preparo de N-metil nitronas.....	163
3.6.2	Otimização da condição reacional	165
3.6.3	Determinação estrutural da N-metil amina	169
3.6.4	Avaliação do escopo reacional	171
3.6.5	Estudo mecanístico.....	175
3.6.5.1	Experimento de UV-vis	175
3.6.5.2	Investigação da formação <i>in situ</i> de hidroxilaminas	178

3.6.5.3	Estudo de redução das hidroxilaminas em aminas	180
3.6.6	Proposta mecanística	181
3.7	Conclusão	183
4.	Parte Experimental.....	184
4.1	Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos dos compostos inéditos referentes ao Capítulo 1	184
4.1.1	Informações gerais.....	184
4.1.2	Síntese de azometina iminas.....	185
4.1.3	Dados espectroscópicos das azometinas iminas	186
4.1.4	Síntese de derivados 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas (DHPs) ¹¹⁵	190
4.1.5	Dados espectroscópicos das 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas ...	191
4.1.6	Procedimentos sintéticos e caracterização espectroscópica dos compostos relacionados à Parte I	194
4.1.6.1	Procedimento geral para C-glicosilação de iminas de azometina	194
4.1.6.2	Experimento de escalonamento reacional	195
4.1.6.3	Procedimento geral para a clivagem redutiva da pirazolidinona	196
4.1.6.4	Procedimento geral para N(2)-acilação da pirazolidinona .	196
4.1.6.5	Procedimento geral para remoção do grupo acetónídeo...	197
4.1.6.6	Dados espectroscópicos das C-glicosil pirazolidinonas	198
4.1.6.7	Dados espectroscópicos das derivatizações	221
4.1.6.8	Medições por voltametria cíclica	222
4.1.6.9	Estudo de Stern–Volmer	223
4.1.6.10	Experimento de captura de radicais com TEMPO.....	223
4.2	Procedimentos sintéticos e caracterização espectroscópica dos compostos relacionados à Parte II	224
4.2.1	Procedimento geral para glicosilação de azometina imina sob condições de fluxo contínuo	224
4.2.2	Procedimento para N(2)-metilação da pirazolidinona ²⁰³	225
4.2.3	Procedimento para a clivagem redutiva da pirazolidinona ²⁰²	225
4.2.4	Procedimento geral para aromatização de pirazolidinona .	226
4.2.5	Dados espectroscópicos das C-glicosil pirazolidinonas	227

4.2.6	Testes de atividade antiplasmodial e citotoxicidade: metodologia experimental	255
4.2.6.1	Preparação das amostras	255
4.2.6.2	Ensaio para determinação da atividade antiplasmodial	255
4.3	Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos dos compostos inéditos referentes ao Capítulo 2.....	257
4.3.1	Síntese de <i>N</i> -metil nitronas	257
4.3.2	Procedimento geral para síntese de ácido carboxílico.....	258
4.3.3	Procedimento geral para síntese de <i>N</i> -metil aminas	259
4.3.4	Dados espectroscópicos das <i>N</i> -metil aminas	259
5	Referências bibliográficas.....	271

1. Introdução

1.1 Compostos nitrogenados

Os compostos orgânicos nitrogenados desempenham um papel fundamental no ecossistema e na química da vida, estando envolvidos em uma ampla gama de processos biológicos e aplicações industriais (FIGURA 1).^{1,2} Eles apresentam uma notável diversidade estrutural, podendo conter átomos de nitrogênio em grupos funcionais simples, como aminas e amidas, ou em sistemas heterocíclicos complexos, como alcaloides e nucleotídeos.

Dentre os compostos nitrogenados mais relevantes de ocorrência natural, destacam-se as proteínas, formadas por aminoácidos essenciais para a estrutura e função celular, além de vitaminas e hormônios, que regulam inúmeras atividades fisiológicas. Além disso, os compostos nitrogenados estão presentes em uma grande variedade de metabólitos secundários e bioativos, tanto de origem natural quanto sintética. Muitos desses compostos apresentam propriedades farmacológicas, sendo amplamente utilizados no desenvolvimento de medicamentos, antibióticos, analgésicos e agentes quimioterápicos.³

No setor agrícola, fertilizantes nitrogenados são essenciais para o crescimento das plantas, fornecendo nutrientes como ureia e nitratos que promovem o desenvolvimento vegetal; além de defensores agrícolas, utilizados no controle de pragas e plantas indesejadas.⁴ Já na indústria cosmética, compostos contendo nitrogênio em sua estrutura são amplamente utilizados no desenvolvimento de cremes, perfumes e outras formulações, devido às suas

¹ Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., Jonnalagadda, S. B. A Review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules* **2020**, *25*, 1909. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>.

² Mensinga, T. T., Speijers G. J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol. Rev.* **2003**, *22*, 41-51. 10.2165/00139709-200322010-00005.

³ Grau, B. W., Kumar, P., Nilsen, A., Malhotra, S. V. Nitrogen-bridgehead compounds: overview, synthesis, and outlook on applications. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 1479-1532. <https://doi.org/10.1039/D4OB01589D>

⁴ Ali, A., Jabeen, N., Farruhbek, R., Chachar, Z., Laghar, A. A., Chachar, S., Ahmed, N., Ahmed, S., Yang, Z. Enhancing nitrogen use efficiency in agriculture by integrating agronomic practices and genetic advances. *Front. Plant. Sci.* **2025**, *16*, 1543714. 10.3389/fpls.2025.1543714.

propriedades farmacológicas e bioativas.⁵ Dessa forma, os compostos orgânicos nitrogenados possuem um impacto significativo na saúde, na indústria e no meio ambiente, demonstrando sua importância em diversos campos da ciência e da tecnologia.^{6,7}

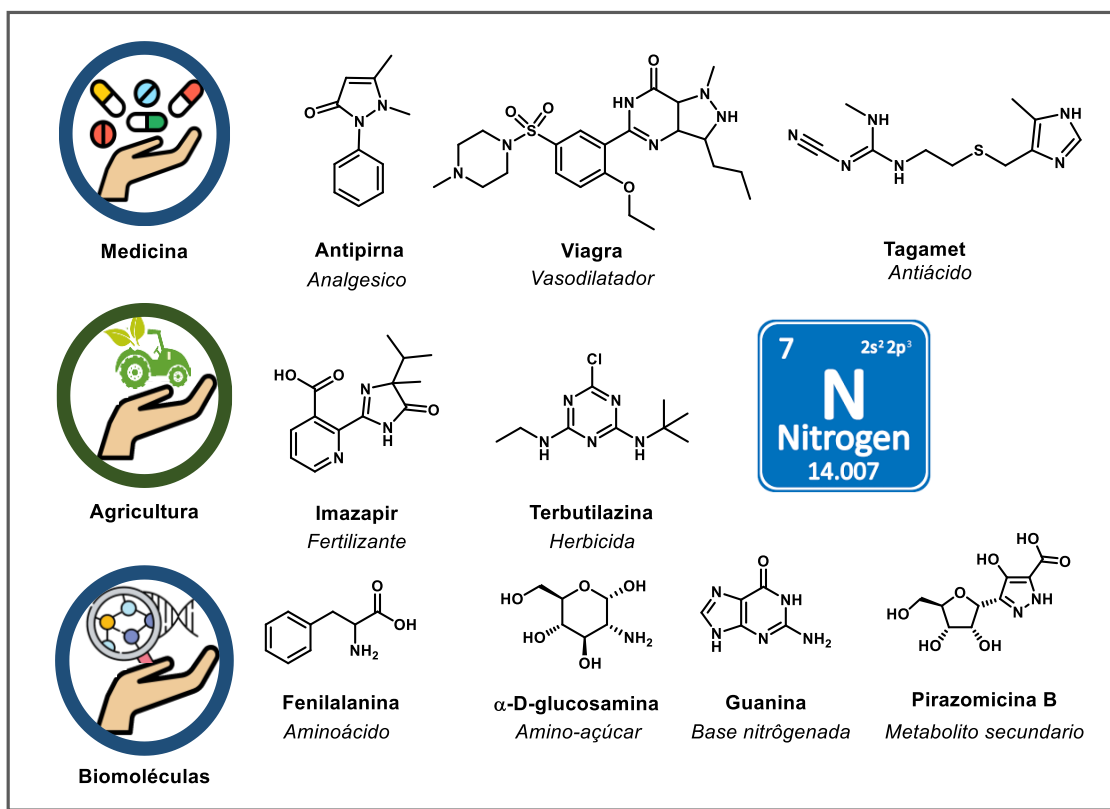


FIGURA 1. Exemplos de aplicações de compostos nitrogenados.

A construção e manipulação de arquiteturas de compostos nitrogenados desempenham um papel essencial tanto no desenvolvimento acadêmico quanto na inovação industrial. Essas estruturas são amplamente exploradas na síntese de moléculas bioativas, materiais avançados e insumos para diversos setores, incluindo o farmacêutico e o agroquímico.⁸

⁵ Xu, L., Shi, C., He, Z.; Zhang, H., Chen, M., Fang, Z., Zhang, Y. Recent advances of producing biobased N-containing compounds via thermo-chemical conversion with ammonia process. *Energy Fuels* **2020**, *34*, 9, 10441–10458. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.0c01993>.

⁶ Franklin, E. C. Heterocyclic nitrogen compounds. I. pentacyclic compounds. *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 305–361. <https://doi.org/10.1021/cr60055a001>.

⁷ Luo, W., Liu, Y., Qin, H., Zhao, Z., Wang, S., He, W., Tang, S., Peng, J. Nitrogen-containing heterocyclic drug products approved by the FDA in 2023: Synthesis and biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2024**, *279*, 116838. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116838>.

⁸ Taylor, R. D., MacCoss, M., Lawson, A. D. G. Rings in drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845 – 5859. <https://doi.org/10.1021/jm4017625>.

Dentre as diversas classes de compostos nitrogenados, os heterocíclicos têm despertado crescente interesse na comunidade científica e na indústria farmacêutica, especialmente devido à sua ampla presença em moléculas bioativas.⁹ Nos últimos anos, diversos fármacos contendo esqueletos heterocíclicos nitrogenados foram aprovados para uso clínico, reforçando a importância desses sistemas na descoberta e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.¹⁰

De acordo com dados da FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*), agência reguladora federal dos Estados Unidos, foram aprovados 321 novos medicamentos de pequenas moléculas no período de 2013 a 2023. Dentre esses, aproximadamente 82% apresentam pelo menos um heterociclo nitrogenado em sua estrutura. Entre os fármacos recentemente aprovados, destacam-se aqueles contendo anéis heterocíclicos de cinco ou seis membros, sendo os núcleos mais recorrentes a piridina, piperidina, pirrolidina, piperazina, pirimidina e indol, entre outros (FIGURA 2).¹¹

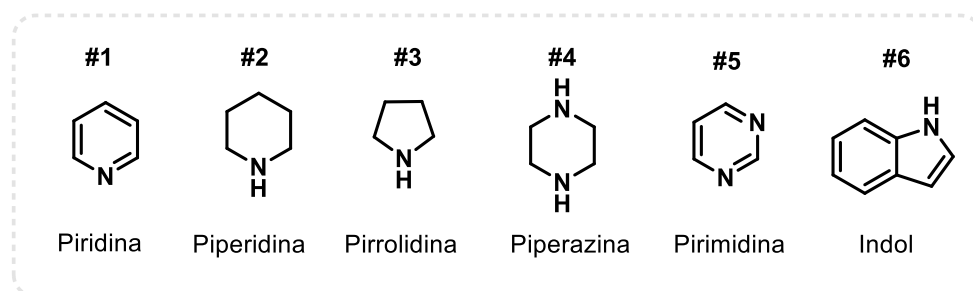


FIGURA 2. Principais heterociclos nitrogenados presentes em fármacos aprovados pela FDA.

Além de seu papel central em compostos bioativos, os heterociclos nitrogenados têm despertado notável interesse devido à sua versatilidade

⁹ Gao, B., Yang, B., Feng, X., Li, C. Recent advances in the biosynthesis strategies of nitrogen heterocyclic natural products. *Nat. Prod. Rep.* **2022**, 39, 139-162. <https://doi.org/10.1039/D1NP00017A>.

¹⁰ Luo, W., Liu, Y., Qin, H., Zhao, Z., Wang, S., He, W., Tang, S., Peng, J. Nitrogen-containing heterocyclic drug products approved by the FDA in 2023: Synthesis and biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2024**, 279, 116838. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116838>.

¹¹ Federice, J. G., Bell, C. N., CoxJon, P. B., Njardarson, J. T. Update on the nitrogen heterocycle compositions and properties of U.S. FDA-approved pharmaceuticals (2013–2023). *J. Med. Chem.* **2024**, 67, 14, 11622–11655. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01122>.

sintética, atuando como organocatalisadores¹² e ligantes metálicos¹³. Dada sua ampla aplicabilidade, os heterociclos merecem atenção significativa, tornando essencial o desenvolvimento de métodos eficientes e seletivos para a construção de novas estruturas heterocíclicas funcionalizadas.^{14,15}

Dentre as classes de heterociclos nitrogenados, tem-se as pirazolidinonas, que possuem um núcleo de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio e uma carbonila em sua estrutura. Essas estruturas ainda são relativamente pouco exploradas em termos de aplicabilidade biológica. No entanto, avanços recentes em metodologias sintéticas têm viabilizado a obtenção de pirazolidinonas altamente funcionalizadas, ampliando a diversidade estrutural de compostos contendo esse núcleo. Essa ampliação é relevante no contexto da química medicinal, uma vez que tais estruturas podem ser exploradas como esqueletos na busca por novos compostos bioativos.

Alguns fármacos já comercializados que contêm esse núcleo em sua composição, como a Fenazona, com atividade analgésica e antipirética, e a Fenilbutazona, com ação anti-inflamatória. Além disso, derivados de pirazolidinonas têm sido identificados em compostos com atividade anticonvulsivante,¹⁶ apresentando propriedades farmacológicas promissoras (FIGURA 3).

¹² Oliveira, V. D. G., Cardoso, M. F. D. C.; Forezi, L. D. S. M. Organocatalysis: A brief overview on its evolution and applications. *Catalysts* **2018**, *8*, 605. <https://doi.org/10.3390/catal8120605>.

¹³ Mohamed, A. A. Advances in the coordination chemistry of nitrogen ligand complexes of coinage metals. *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254*, 1918–1947. [10.1016/j.ccr.2010.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.02.003).

¹⁴ Amin, A., Qadir, T., Sharma, P. K., Jeelani, I., Abe, H. A Review on the medicinal and industrial applications of N-containing heterocycles, *The Open Medicinal Chemistry Journal* **2022**, *16*, 1-16. [10.2174/18741045-v16-e2209010](https://doi.org/10.2174/18741045-v16-e2209010).

¹⁵ Yu, H., Xu, F. Advances in the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds by *in situ* benzyne cycloaddition. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 8238-8253. <https://doi.org/10.1039/D3RA00400G>.

¹⁶ Cucurou, C., Battioni, J. P., Thang, D. C., Nam, N. H., Mansuy, D. Mechanisms of inactivation of lipoxygenases by phenidone and BW755C. *Biochemistry*, **1991**, *30*, *37*, 8964–8970. <https://doi.org/10.1021/bi00101a008>.

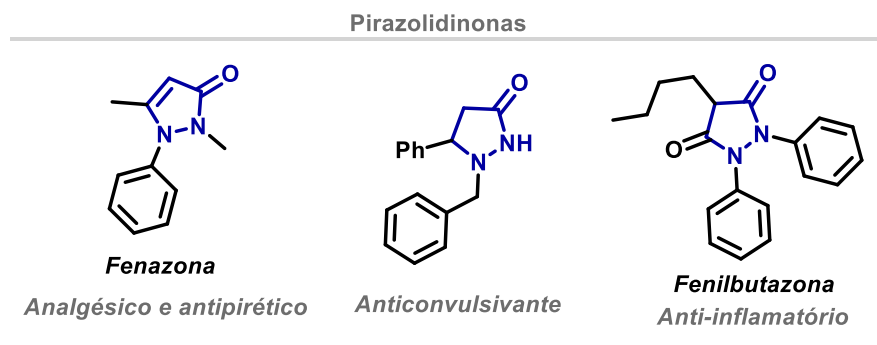


FIGURA 3. Estruturas de alguns fármacos e compostos bioativos contendo o núcleo pirazolidinona.

Além dessa classe de compostos, ainda no contexto da ampla diversidade estrutural dos compostos nitrogenados, destacam-se as aminas, entre as quais as *N*-metil aminas representam uma categoria de especial interesse devido ao seu elevado valor agregado e ampla aplicabilidade.¹⁷ Essas estruturas são blocos de construção importantes na síntese de uma variedade de compostos valiosos, incluindo corantes, surfactantes, produtos farmacêuticos, agroquímicos e materiais.¹⁸

As *N*-metilaminas atuam como precursores e intermediários sintéticos cruciais, tanto em pesquisas acadêmicas quanto na indústria para a produção de fármacos.¹⁹ Além disso, diversas moléculas de interesse neurofarmacológico tem a unidade *N*-metil, como é o caso de antidepressivos — por exemplo, fluoxetina, venlafaxina e duloxetina — e de psicoestimulantes, como a metanfetamina. Na área oncológica, destaca-se o inibidor de tirosina quinase ripretinibe (Qinlock®), aprovado para o tratamento de tumores estromais gastrointestinais, que também apresenta unidades *N*-metil em sua estrutura (FIGURA 4).

¹⁷ Goyala, V., Sarkia, N., Naranja, A., Naika, G., Natte, K., Jagadeesh, R. V. Recent advances in the catalytic *N*-methylation and *N*-trideuteromethylation reactions using methanol and deuterated methanol. *Coordination Chemistry Reviews* **2023**, *474*, 214827. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214827>.

¹⁸ Wang, X., Zhao, K., Wang, H., Shi, F. Selective synthesis of *N*-monomethyl amines with primary amines and nitro compounds. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 7239–7254. <https://doi.org/10.1039/D1CY01177D>.

¹⁹ Räder, A. F. B., Reichart, F., Weinmüller, M., Kessler, H. Improving oral bioavailability of cyclic peptides by *N*-methylation. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2766–2773. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.031>.

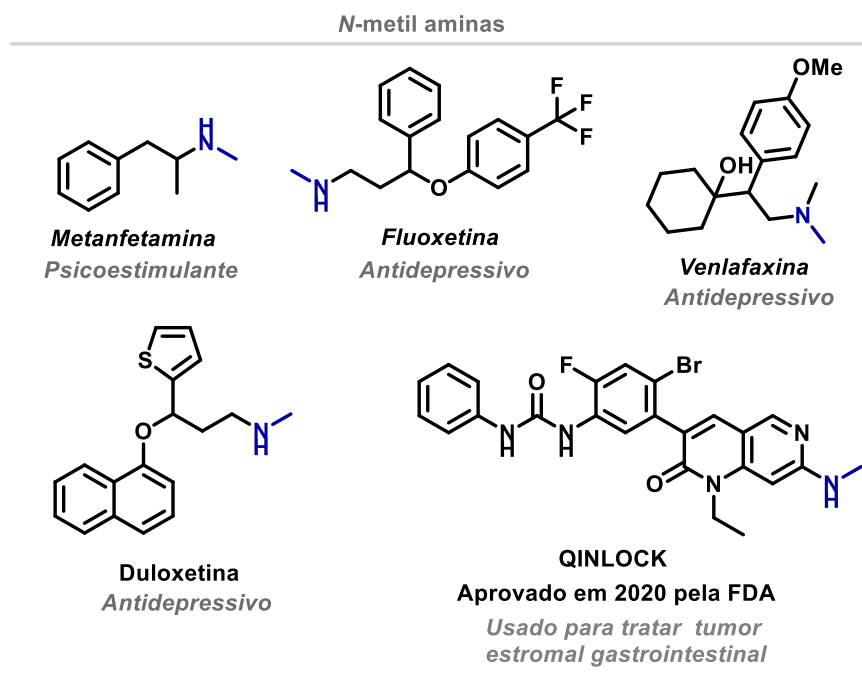


FIGURA 4. Estruturas de alguns fármacos e compostos bioativos contendo a porção N-metil.

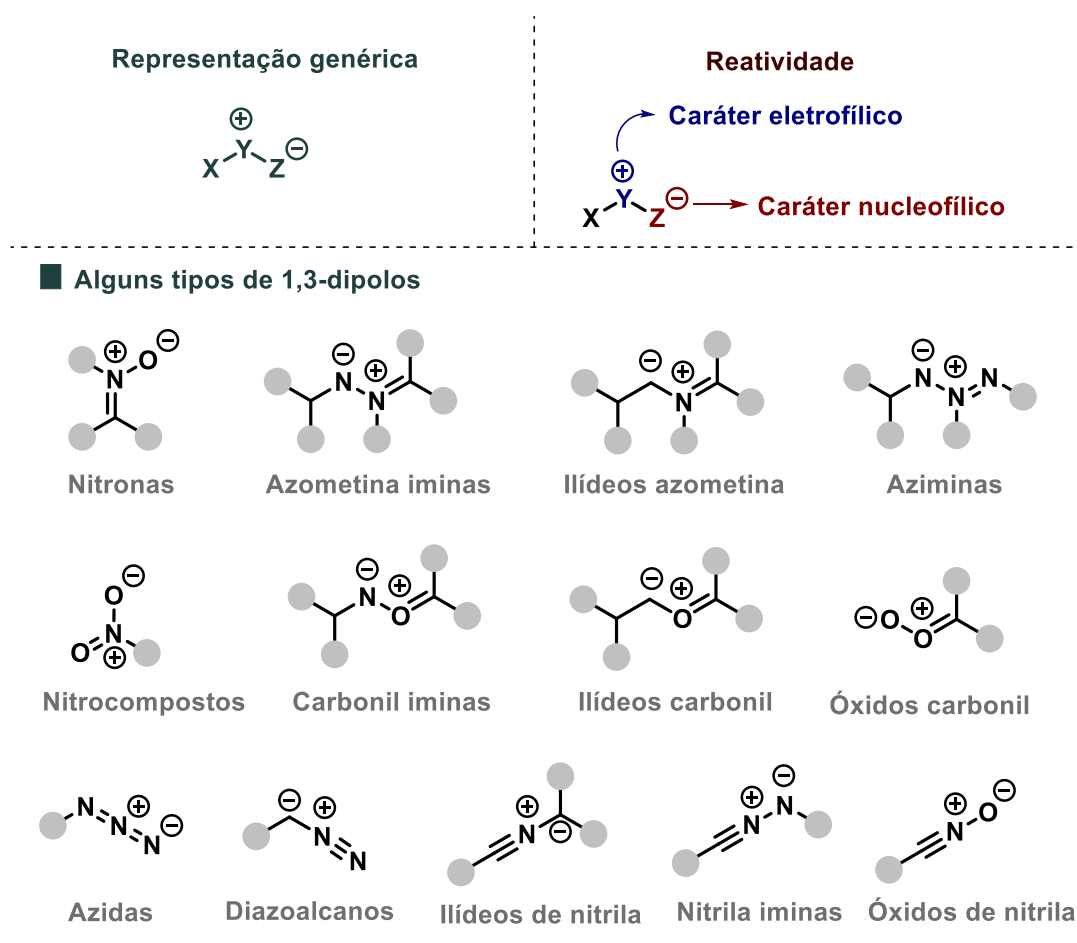
Dentro desse contexto, uma via eficiente para a síntese dos compostos nitrogenados mencionados envolve o uso de sistemas 1,3-dipolares, que se destacam como metais e partida, capazes de participar em uma variedade de transformações sintéticas.

1.2 1,3-Dipolos

Os 1,3-dipolos são espécies químicas reativas que possuem uma distribuição eletrônica caracterizada por uma separação formal de carga em três átomos consecutivos. Essa classe de compostos desempenha um papel fundamental em reações de cicloadições 1,3-dipolares, amplamente utilizadas para a construção de heterociclos e outros sistemas complexos.²⁰

²⁰ Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565–598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.

Os 1,3-dipolos podem ser descritos por estruturas ressonantes que enfatizam sua natureza dipolar, sendo representados genericamente pela fórmula $X-Y^+-Z^-$. Dependendo da natureza dos átomos X, Y e Z, os 1,3-dipolos podem ser classificados em nitronas, azometinas iminas, íldeos de azometina, aziminas, nitrocompostos, carbonil iminas, íldeos carbonil, óxidos carbonil, azidas, diazoalcanos, íldeos de nitrila, nitrila iminas, óxidos de nitrilas, entre outros (ESQUEMA 1).^{21,22}



ESQUEMA 1. Alguns tipos de 1,3-dipolos.

Do ponto de vista da reatividade, os 1,3-dipolos podem ter caráter nucleofílico e/ou eletrofílico, dependendo da distribuição da densidade eletrônica e da interação com dipolarófilos. Os 1,3-dipolos nucleofílicos apresentam um caráter nucleofílico acentuado no átomo terminal Z^- , reagindo preferencialmente

²¹ Kumar, M., Sadaf, I., Pamidighantam, J., Anamika, Kumar, S., Recent advance: sulfur ylides in organic synthesis. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2024**, *61*, 29-70. <https://doi.org/10.1002/jhet.4736>.

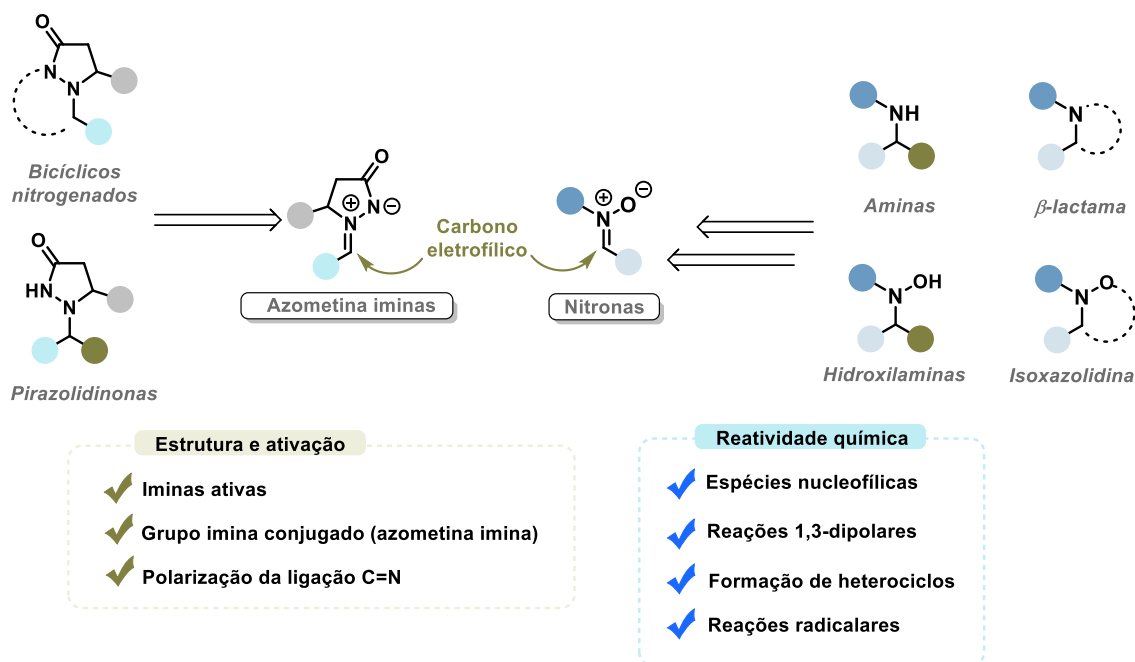
²² Breugst, M., Reissig, H-U. The huisgen reaction: milestones of the 1,3-dipolar cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12293 – 12307. doi.org/10.1002/ange.20200311512293.

com substratos eletrófilos. Já os 1,3-dipolos eletrofílicos possuem um centro positivo ativado no átomo Y⁺, tornando-os suscetíveis a ataques nucleofílicos.^{23,24}

Dentre os diversos sistemas 1,3-dipolares descritos na literatura, as nitronas e as azometinas iminas destacam-se como substratos-chave na síntese de compostos nitrogenados estruturalmente diversos (ESQUEMA 2). As nitronas têm sido amplamente exploradas na obtenção de aminas, hidroxilaminas, β -lactamas e isoxazolidinas, enquanto as azometinas iminas são particularmente relevantes na construção de pirazolidinonas e sistemas bicíclicos funcionalizados. Ambos os 1,3-dipolos compartilham uma característica estrutural comum: a presença de uma ligação C=N ativada, que confere ao carbono um caráter eletrofílico, tornando-o suscetível a ataques tanto nucleofílicos quanto radicais. Recentemente, seu uso como aceptor de radicais dentro da fotoquímica tem atraído grande interesse, oferecendo novas estratégias versáteis para a construção de arquiteturas moleculares nitrogenadas complexas com potencial interesse.

²³ Beutick, S. E.; Vermeeren, P.; Hamlin, T. A. The 1,3-Dipolar cycloaddition: from conception to quantum chemical design. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2022**, *17*, e202200553. <https://doi.org/10.1002/asia.202200553>.

²⁴ Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions: past and future. *Angewandte Chemie* **1963**, *2*, 565-598. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.196305651>.



ESQUEMA 2. 1,3-Dipolos: estrutura, reatividade de nitronas e azometinas iminas, e retróssíntese de classes de compostos derivadas desses dipolos.

Diante disso, vislumbramos a oportunidade de desenvolver novas metodologias utilizando 1,3-dipolos como substratos para a construção de compostos nitrogenados funcionalizados. Para isso, propomos o emprego de estratégias, visando à síntese eficiente de moléculas com potencial atividade biológica. Essa abordagem possibilita a obtenção de uma biblioteca de compostos nitrogenados de interesse tanto biológico quanto sintético.

2. Capítulo 1: C-Glicosilação não anomérica de azometina iminas mediadas por luz visível: síntese em batelada e fluxo contínuo e avaliação da atividade antiplasmodial

2.1 Resumo

Este capítulo descreve o desenvolvimento de uma nova metodologia de C-glicosilação não anomérica de azometina iminas visando à obtenção de C-glicosil pirazolidinonas. Inicialmente, foram sintetizados 33 exemplos de forma eficiente em batelada. Em seguida, buscando aprimorar a eficiência e a escalabilidade do processo, a reação foi adaptada para condições de fluxo contínuo, resultando na obtenção de outros 30 compostos com rapidez e reprodutibilidade, explorando a sinergia entre fotocatalise e tecnologia de fluxo. O protocolo desenvolvido emprega 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas como precursores de radicais glicosil, permitindo a formação seletiva da ligação C–C. A metodologia apresentou amplo escopo e alta tolerância a diferentes grupos funcionais e substratos estruturalmente complexos, demonstrando seu potencial para a síntese de bibliotecas de compostos bioativos.

Além disso, os compostos obtidos foram submetidos à avaliação quanto à atividade antiplasmodial, tendo alguns deles demonstrado resultados promissores na inibição do parasita *Plasmodium falciparum*. Esses resultados reforçam o potencial dessa abordagem sintética na identificação e desenvolvimento de novos compostos químicos com aplicação terapêutica no combate à malária.

2.2 Introdução

2.2.1 Fotocatalise

Ao longo das últimas décadas, a comunidade científica tem intensificado seus esforços no desenvolvimento de estratégias sintéticas mais eficientes, brandas e sustentáveis para a obtenção de compostos

estruturalmente relevantes. Nesse cenário, o estabelecimento do conceito de química verde foi fundamental para orientar a reestruturação de diversos processos químicos.^{25,26} Esse conceito enfatiza princípios como a redução do número de etapas reacionais e de purificação, o uso de reagentes acessíveis, seguros e de baixa toxicidade, bem como a economia atômica. Dentre os pilares que sustentam a química verde, destaca-se a catálise, reconhecida como uma ferramenta central na construção de metodologias sintéticas mais limpas e eficientes.²⁷

Os principais domínios da catálise abrangem a catálise metálica, a organocatálise, a biocatálise, entre outras abordagens. Dentre essas vertentes, a fotocatalise tem se consolidado como uma alternativa promissora, fundamentada na ativação de catalisadores por meio da absorção de luz e consequente transição para estados eletrônicos excitados. Essa ativação permite que o catalisador induza transformações químicas singulares, utilizando a energia fotônica em comprimentos de onda específicos.²⁸ Nos últimos anos, a fotocatalise tem emergido como uma ferramenta valiosa na química orgânica sintética, sobretudo pelo uso de luz visível como fonte de energia.²⁹ Essa abordagem está alinhada com alguns princípios estabelecidos pela química verde, pois promove o desenvolvimento de metodologias mais brandas, seletivas e eficientes, com menor geração de resíduos, maior economia atômica e maior compatibilidade com substratos funcionalizados.^{30,31}

Desde o início do século XXI, observou-se um crescimento exponencial nas pesquisas envolvendo fotocatalise mediada por luz visível,

²⁵ Lenardão, E. J., Freitag, R. A., Dabdoub, M. J., Batista, A. C. F., Silveira, C. C. "Green chemistry" – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123-129. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100020>.

²⁶ Yue, K., Zhou, Q., Bird, R., Zhu, L., Zhang, D., Li, D., Zou, L., Yang, J., Fu, X., Georges, G. P. Trends and opportunities in organic synthesis: global state of research metrics and advances in precision, efficiency, and green chemistry. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 13, 2167–2171. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03826>.

²⁷ Sheldon, R. A. Metrics of green chemistry and sustainability: past, present, and future. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32–48. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03505>.

²⁸ Marzo, L., Pagire, K. S., Reiser, O., König, B. Visible-light photocatalysis: does it make a difference in organic synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072. <https://doi.org/10.1002/anie.201709766>.

²⁹ Buzzetti, L., Crisenza, E. M. G., Melchiorre, P. Mechanistic studies in photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730 – 3747. <https://doi.org/10.1002/anie.201809984>.

³⁰ Quintavalla, A., Carboni, D., Lombardo, M. Green metrics and sustainability in photocatalysis. *ChemCatChem* **2024**, *16*, e202301225. <https://doi.org/10.1002/cctc.202301225>.

³¹ Dhinasekaran, D., Rakkesh, R. A., Rajendran, S., Naushad, M. (2020). Capítulo 1: *Green Photocatalysts*. Principles and Mechanisms of Green Photocatalysis. World 34. Pag. 1-24. https://doi.org/10.1007/978-3-030-15608-4_1.

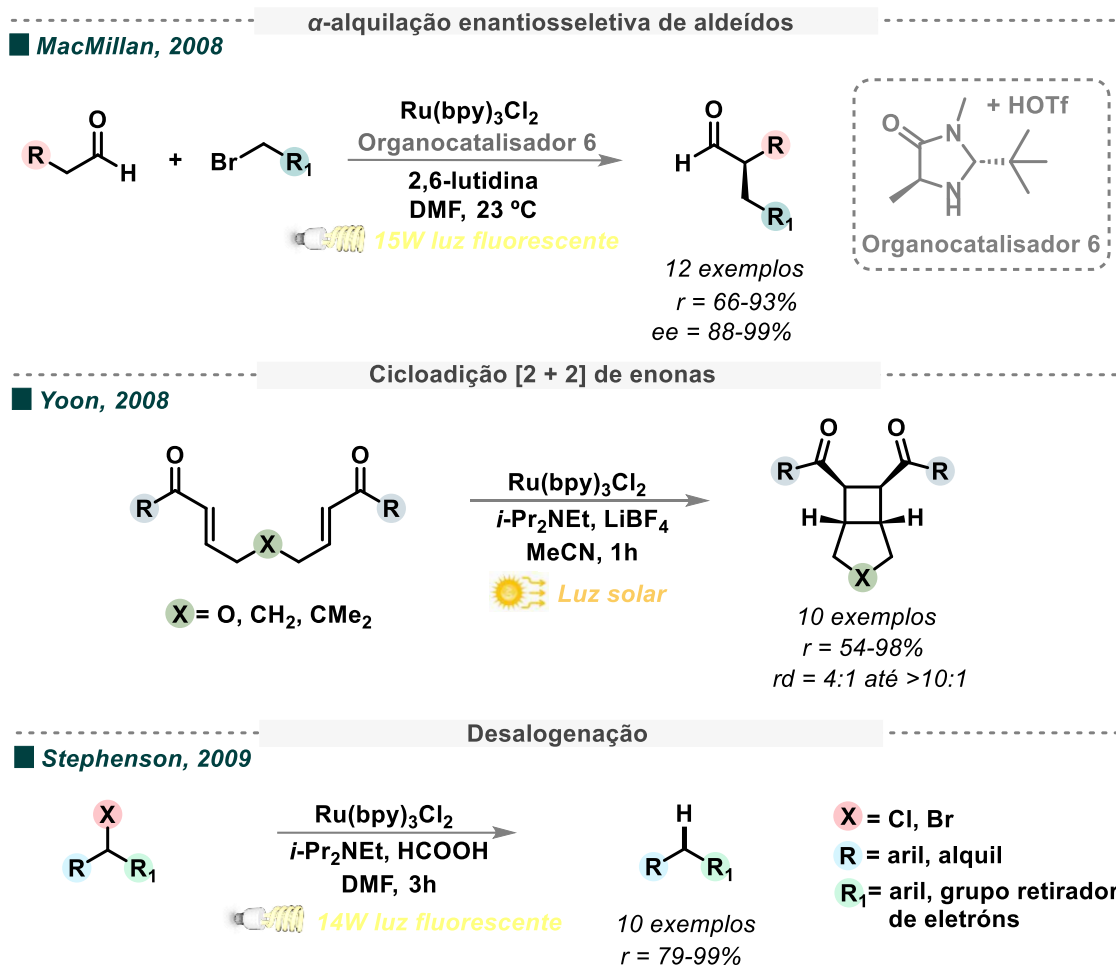
evidenciado pelo aumento expressivo no número de publicações na área a partir de 2008.³² Entre os estudos mais relevantes, destacam-se os trabalhos pioneiros de MacMillan,³³ Yoon³⁴ e Stephenson³⁵, que relataram, respectivamente, transformações como a α -alquilação intermolecular enantiosseletiva de aldeídos, cicloadições [2 + 2] de enonas e reações de desalogenação (ESQUEMA 3). Esses estudos não apenas evidenciaram o potencial da fotocatalise mediada por luz visível em promover transformações, como também estabeleceram as bases para o avanço de novas metodologias sintéticas mais sustentáveis e eficientes.

³² Narayanam, J., Stephenson, C. Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-13. <https://doi.org/10.1039/B913880N>.

³³ Nicewicz D. A., MacMillan D. W. C. Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes. *Science* **2008**, *322*, 77-80. 10.1126/science.1161976.

³⁴ Ischay, M. A., Anzovino, M. E., Du J., Yoon T. P. J. Efficient visible light photocatalysis of [2+2] enone cycloadditions. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12893. <https://doi.org/10.1021/ja805387f>.

³⁵ Narayanam J. M. R., Tucker J. W., Stephenson C. R. J. Electron-transfer photoredox catalysis: development of a tin-free reductive dehalogenation reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8763. <https://doi.org/10.1021/ja9033582>.



ESQUEMA 3. Trabalhos pioneiros na área da fotocatalise orgânica: contribuições dos grupos de MacMillan, Yoon e Stephenson.

A principal vantagem da fotocatalise reside no fato de ser um método mais brando, uma vez faz uso de radiação de maior comprimento de onda, como a luz visível, que possui menor energia em comparação à radiação ultravioleta empregada em processos fotoquímicos clássicos.³⁶ Enquanto a radiação ultravioleta pode excitar diversos grupos funcionais simultaneamente, favorecendo a quebra de ligações indesejadas e comprometendo a seletividade reacional, a fotocatalise com luz visível permite transformações mais seletivas, mesmo em moléculas estruturalmente complexas.^{37,38} Adicionalmente, essa

³⁶ Akita, M., Ceroni, P., Stephenson, C. R. J., Masson, G. Progress in photocatalysis for organic chemistry. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10, 6281–6283. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00812>.

³⁷ Crisenzam, G. E. M., Melchiorre, P., Chemistry glows green with photoredox catalysis, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 803. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13887-8>.

³⁸ Srivastava, V., Singh, P. K., Singh, P. P. Recent advances of visible-light photocatalysis in the functionalization of organic compounds. *Journal of Photochemistry & Photobiology, C: Photochemistry Reviews* **2020**, *50*, 100488. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2022.100488>.

abordagem opera, em geral, sob condições suaves — como temperatura ambiente — e dispensa o uso de quantidades estequiométricas de agentes redutores ou oxidantes tóxicos (ciclo redox-neutro), alinhando-se aos princípios da química verde.³⁹ O desenvolvimento e a disponibilidade de lâmpadas LED (do inglês, *light-emitting diode*)⁴⁰ foram determinantes para o avanço dessa área, uma vez que esses dispositivos oferecem emissão em faixas de comprimento de onda específicas, com alta intensidade e eficiência energética, viabilizando processos fotoquímicos mais seletivos.

Do ponto de vista mecanístico, as transformações fotoinduzidas têm início com a excitação eletrônica do fotocatalisador por meio da absorção de luz visível. A excitação leva o sistema ao estado triplete excitado, caracterizado por um tempo de vida mais longo, o que favorece sua interação com espécies presentes no meio reacional.^{41,42} A partir desses estados excitados, o fotocatalisador pode interagir em diferentes vias mecanísticas, incluindo: transferência de energia (ou fotossensibilização), transferência de único elétron (SET, do inglês, *single electron transfer*) (fotorredox), transferência de elétron fotoinduzida (PET, do inglês, *photoinduced electron transfer*), transferência de átomo de hidrogênio (HAT, do inglês, *hydrogen atom transfer*) e transferência de átomo de halogênio (XAT, do inglês, *halogen-atom transfer*). A escolha da via predominante dependerá da natureza eletrônica dos substratos, do potencial redox do fotocatalisador e das condições reacionais empregadas.^{28,43}

2.2.1.1 Fotossensibilização

³⁹ Michelin, C., Hoffmann, N. Photocatalysis applied to organic synthesis – a green chemistry approach, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2018**, *10*, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2018.02.009>.

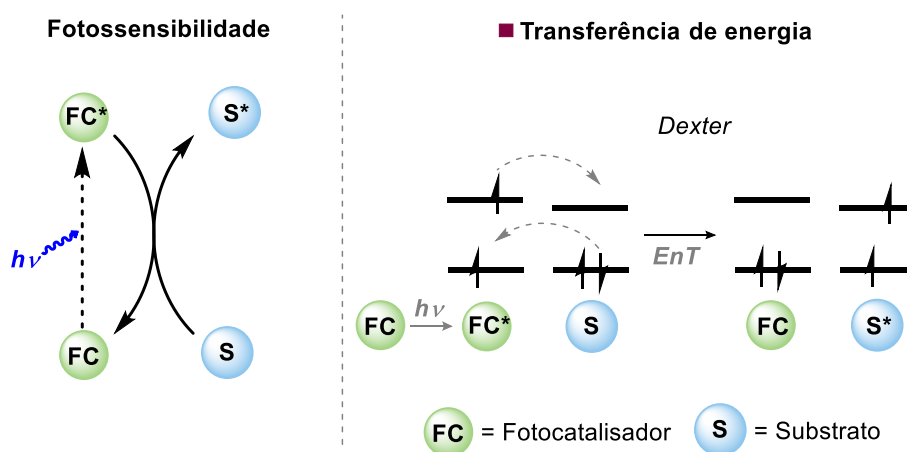
⁴⁰ Bhattarai, T., Ebong, A., Raja, M. Y. A. A review of light-emitting diodes and ultraviolet light-emitting diodes and their applications. *Photonics* **2024**, *11*, 491. <https://doi.org/10.3390/photonics11060491>.

⁴¹ Reckenthler, M., Griesbeck, A. G., Photoredox catalysis for organic syntheses, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727 – 2744. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300751>.

⁴² Romero, N. A., Nicewicz, D. A. Organic photoredox catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 17, 10075 – 10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.

⁴³ Juliá, F., Constantin, T., Leonori, D. Applications of Halogen-Atom Transfer (XAT) for the generation of carbon radicals in synthetic photochemistry and photocatalysis, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2, 2292–2352. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00558>.

No processo de fotossensibilização (ESQUEMA 4), a energia eletrônica do fotocatalisador excitado é transferida para o substrato, que por si só, não absorveria radiação na faixa comprimento de onda no visível. Essa transferência possibilita a ativação do substrato, promovendo sua participação em transformações químicas subsequentes. Um dos mecanismos mais proeminentes nesse contexto é o mecanismo de Dexter, que ocorre por meio de um contato direto entre o fotocatalisador e o substrato. Esse processo envolve a troca simultânea de elétrons entre as espécies sem alteração na carga líquida. Como consequência, o fotocatalisador retorna ao seu estado fundamental e o substrato atinge um estado excitado, tornando-se reativo sob as condições fotocatalíticas.^{44,45}



ESQUEMA 4. Representação do processo de fotossensibilização.

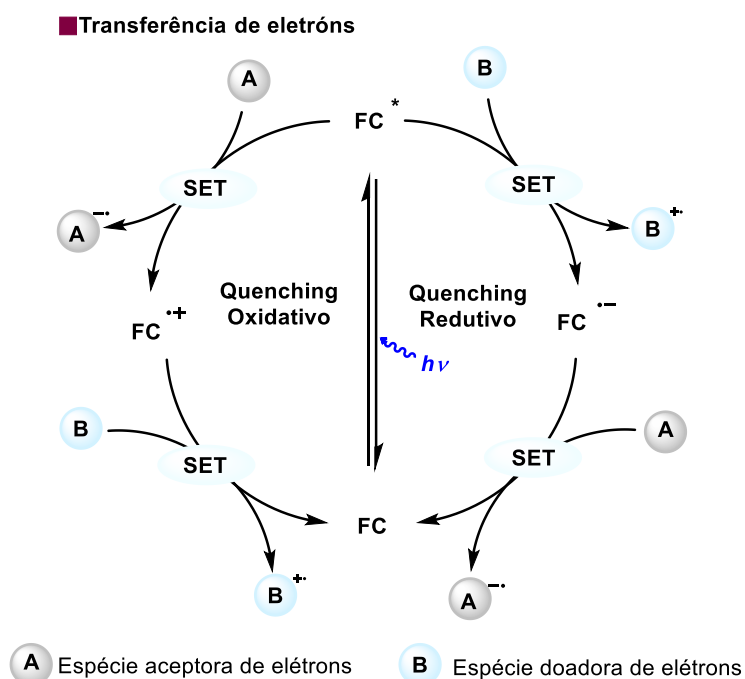
2.2.1.2 Fotorredox

Nos processos fotorredox que envolvem a transferência de um único elétron (SET) para o substrato, a ativação ocorre por dois mecanismos principais: *quenching* oxidativo e *quenching* redutivo (ESQUEMA 5). O termo *quenching* refere-se à desativação das espécies excitadas por meio da interação

⁴⁴ Dutta, S., Erchinger, J. E., Strieth-Kalthoff, F., Kleinmansa, R., Glorius, F. Energy transfer photocatalysis: exciting modes of reactivity. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, 53, 1068-1089. <https://doi.org/10.1039/D3CS00190C>.

⁴⁵ Michelin, C., Höffmann, N. Photosensitization and photocatalysis - perspectives in organic synthesis, *ACS Catal.* **2018**, 8, 12046-12055. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b03050>.

com substratos reativos no meio reacional, sendo um fenômeno fundamental em processos fotocatalíticos.²⁸



ESQUEMA 5. Mecanismos da catálise fotorredox, destacando as vias de *quenching* oxidativo e *quenching* redutivo.

No *quenching* oxidativo, o fotocatalisador no estado excitado (FC*) doa um elétron para uma espécie aceptora de elétrons, sendo oxidado no processo. Para completar o ciclo catalítico, o fotocatalisador deve ser regenerado por redução via SET, geralmente por meio de uma espécie doadora de elétrons, que pode ser o próprio substrato ou um aditivo apropriado. Por outro lado, no *quenching* redutivo, o fotocatalisador excitado recebe um elétron de uma espécie doadora, sendo inicialmente reduzido. Em seguida, ele é regenerado por oxidação via SET, interagindo com uma espécie aceptora de elétrons.^{42,29}

Nas reações fotorredox, a regeneração do ciclo catalítico pode requerer a presença de agentes redutores ou oxidantes de sacrifício, os quais atuam como doadores ou aceitadores externos de elétrons. Contudo, em determinadas reações, não é necessário o uso de tais aditivos, denominado de processos redox-neutro. Nesses casos, os próprios intermediários reacionais participam das etapas de redução e oxidação, permitindo a regeneração do fotocatalisador e garantindo a sustentabilidade do ciclo catalítico.^{28,36}

Os fotocatalisadores mais empregados em transformações mediadas por luz visível pertencem à classe dos compostos de coordenação polipiridínicos de rutênio e irídio. Sob irradiação com luz visível, esses compostos de coordenação sofrem uma transição eletrônica pela excitação de um elétron do orbital d do metal (t_{2g} , HOMO) para um orbital π^* do ligante (LUMO), processo conhecido como transferência de carga do metal para o ligante (MLCT, do inglês, *metal-to-ligand charge transfer*,) (ESQUEMA 6 b). A espécie excitada resultante apresenta longos tempos de vida e elevada reatividade, atuando tanto como agente oxidante quanto redutor, o que a torna adequada para participar em ciclos catalíticos fotorredox.^{46,47}

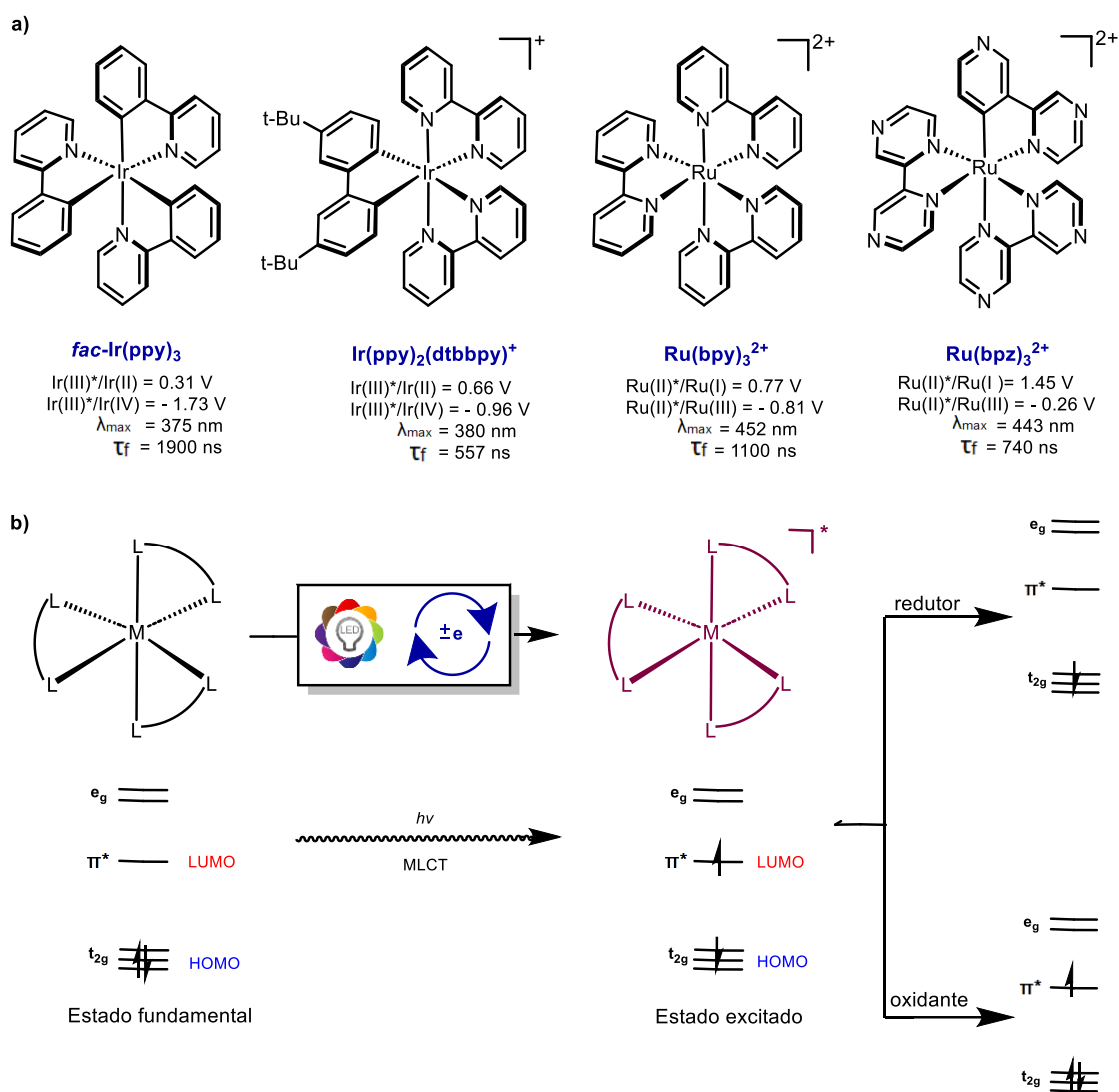
Além disso, esses compostos de coordenação exibem intensa absorção na região do visível (400–800 nm), o que os torna particularmente eficientes na captação de energia luminosa. Outro fator fundamental é o tempo de meia vida do estado excitado tripleto, geralmente na faixa de nano a microssegundos, o que aumenta significativamente a probabilidade de ocorrerem processos de transferência de carga e *quenching* com os reagentes presentes no meio reacional.^{48,49} No Esquema 6a, são ilustrados alguns exemplos de compostos de coordenação metálicos amplamente empregados como fotocatalisadores, acompanhados de suas propriedades fotoeletroquímicas, como potenciais de oxidação e redução nos estados excitado.

⁴⁶ K. Kalyanasundaram. Photophysics, photochemistry and solar energy conversion with tris(bipyridyl)ruthenium(II) and its analogues. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159-244. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(82\)85003-0](https://doi.org/10.1016/0010-8545(82)85003-0).

⁴⁷ Teegardin, K., Day, J. I.; Chan, J., Weaver, J. Advances in photocatalysis: a microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156–1163. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101>.

⁴⁸ Levin, M. D., Kim, S., Toste, F. D. Photoredox catalysis unlocks single-electron elementary steps in transition metal catalyzed cross-coupling. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *5*, 293–301. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00090>.

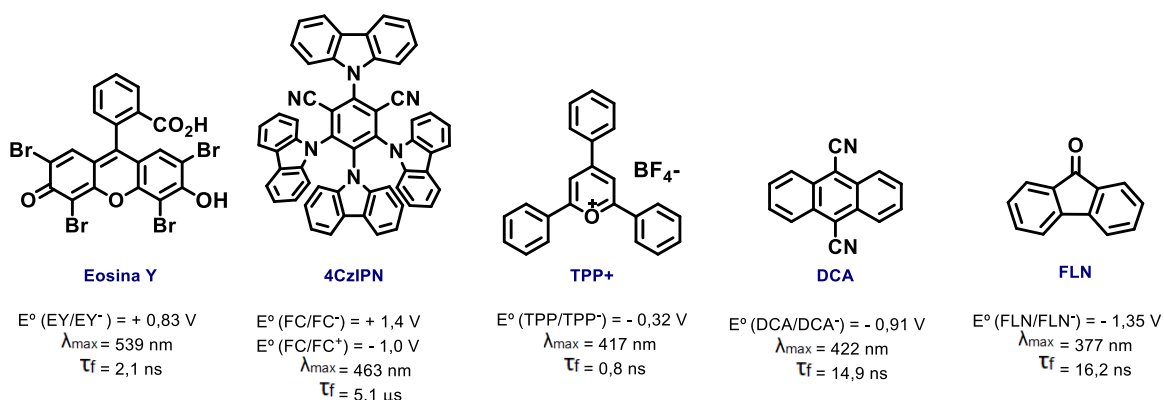
⁴⁹ Prier, C. K., Rankic, D. A., MacMillan, D. W. C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.



ESQUEMA 6. (a) Compostos de coordenação polipiridínicos de rutênio e irídio utilizados na catálise fotoredox. (b) Representação esquemática da excitação fotoquímica desses compostos de coordenação, destacando a transição eletrônica entre os orbitais moleculares envolvidos no processo de MLCT.

Além dos catalisadores metálicos, os foto-organocatalisadores têm despertado crescente interesse por serem livres de metais e exibirem propriedades fotofísicas e eletroquímicas comparáveis às dos compostos de coordenação metálicos tradicionalmente utilizados. Moléculas orgânicas altamente conjugadas, como os 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno (4CzIPN) e a eosina Y, destacam-se como exemplos

amplamente empregados no campo da fotocatalise.⁵⁰ Além desses, outros sistemas têm sido explorados, incluindo o cátion trifenilfosfônio (TPP⁺), o 9,10-dicianoantraceno (DCA) e a fluorenona (FLN), devido à sua capacidade de atuar em processos fotorredox mediados por luz visível (ESQUEMA 7).



ESQUEMA 7. Exemplos de foto-organocatalisadores e suas propriedades fotofísicas e eletroquímica, incluindo potenciais de redução e/ou oxidação (E°), comprimento de onda de absorção máxima (λ_{max}) e tempo de vida do estado excitado (τ_f).

Em comparação com os métodos clássicos de funcionalização, a catálise fotorredox representa uma alternativa valiosa, permitindo a geração catalítica de radicais centrados em átomos de carbono sp^3 e em heteroátomos sob condições brandas. Esses radicais podem ser explorados em uma variedade de transformações sintéticas estratégicas. Dentre as reações que têm sido desenvolvidas e aplicadas no contexto da fotocatalise, destacam-se os acoplamentos cruzados,^{51,52} a α -funcionalização de iminas,⁵³ cicloadições,⁵⁴ α -

⁵⁰ Liu, D., Jiao, M. J., Feng, Z. T., Wang, X. Z., Xu, G. Q., Xu, P. F. Design, synthesis, and application of highly reducing organic visible-light photocatalysts. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5700–5704. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02420>.

⁵¹ Wang, H., Xu, T. Dual nickel- and photoredox-catalyzed carbon-carbon bond formations via reductive cross-coupling involving organohalides. *Chem. Catalysis* **2024**, *4*, 100952. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2024.100952>.

⁵² Chakraborty, A., Roy, M., Alam, A., Adhikari, D., Pachfule, P. Covalent organic frameworks as heterogeneous photocatalysts for cross-coupling reactions. *Green Chem.* **2024**, *26*, 9619–9651. <https://doi.org/10.1039/D4GC03467H>.

⁵³ Garrido-Castro, A. F., Maestro, M. C., Alemán, J. α -Functionalization of imines via visible light photoredox catalysis. *Catalysts* **2020**, *10*, 562. <https://doi.org/10.3390/catal10050562>.

⁵⁴ Zhang, T., Zhang, Y., Das, S. Deal; Photoredox catalysis for the cycloaddition reactions. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 6173–6185. <https://doi.org/10.1002/cctc.202001195>.

alquilação de aldeídos,⁵⁵ perfluoroalquilação⁵⁶ e ciano-funcionalização⁵⁷. Tais avanços demonstram o enorme potencial da fotocatalise na construção seletiva de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, ampliando estratégias sintéticas para a modificação de moléculas.

2.2.1.3 Transferência de átomo de hidrogênio (HAT)

A transferência de átomo de hidrogênio (HAT) fotoinduzida é um processo no qual um próton e um elétron são simultaneamente removidos de uma ligação C–H e transferidos para uma espécie abstratora em uma única etapa cinética. Esse mecanismo pode ocorrer por duas estratégias distintas na ativação intermolecular de ligações C–H: a abordagem direta e a indireta (ESQUEMA 8).^{58,59}

Na catálise HAT direta, o fotocatalisador, após ser excitado pela luz e atingir seu estado tripleto excitado, abstrai diretamente um átomo de hidrogênio do substrato-alvo. Em contraste, no processo HAT indireto, o fotocatalisador excitado não atua diretamente como abstrator de hidrogênio, mas sim ativa um cocatalisador por meio de SET ou transferência de energia. Esse cocatalisador ativado, então, desempenha o papel de espécie abstratora, promovendo a remoção do hidrogênio do substrato em um estágio subsequente. Após essa etapa, a espécie abstratora é regenerada por meio da interação com o fotocatalisador, fechando o ciclo catalítico e possibilitando a continuidade do processo.⁶⁰

⁵⁵ Zhu, X., Lin, Y., Sun, Y., Beard, M. C., Yan, Y. Lead-halide perovskites for photocatalytic α -alkylation of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 733–738. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08720>.

⁵⁶ Xiao, Y., Chun, Y., Cheng, S., Liu, R., Tse, M., Ko, C. Visible light photocatalytic cross-coupling and addition reactions of arylalkynes with perfluoroalkyl iodides. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8686–8693. <https://doi.org/10.1039/D0OB01767A>.

⁵⁷ Patel, R. I., Sharma, S., Sharma, A. Cyanation: a photochemical approach and applications in organic synthesis, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3166–3200. <https://doi.org/10.1039/D1QO00162K>.

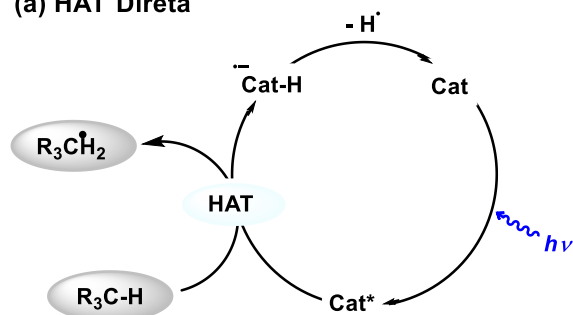
⁵⁸ Revathi, L., Ravindar, L., Fang, W., Y., Rakesh, K., P., Qin, H. L. Visible light-induced C–H bond functionalization: a critical review. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4652–4698. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800736>.

⁵⁹ Gensch, T., James, M. J., Dalton, T., Glorius, F. Increasing catalyst efficiency in C–H activation catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2296 – 2306. <https://doi.org/10.1002/anie.201710377>.

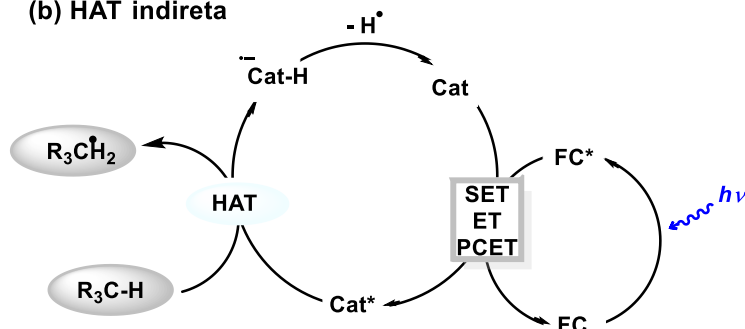
⁶⁰ Cao, H., Tang, X., Tang, H., Yuan, Y., Wu, J. Photoinduced intermolecular hydrogen atom transfer reactions in organic synthesis. *Chem. Catal.* **2021**, *1*, 523–598. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2021.04.008>.

■ Transferência de átomo hidrogênio (HAT)

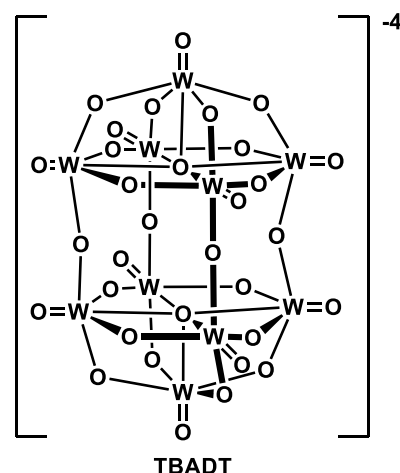
(a) HAT Direta



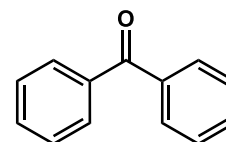
(b) HAT indireta



■ Alguns catalisadores HAT



TBADT



Benzofenona

ESQUEMA 8. Mecanismos da fotocatalise via HAT, destacando as vias de HAT direta (a) e HAT indireta (b).

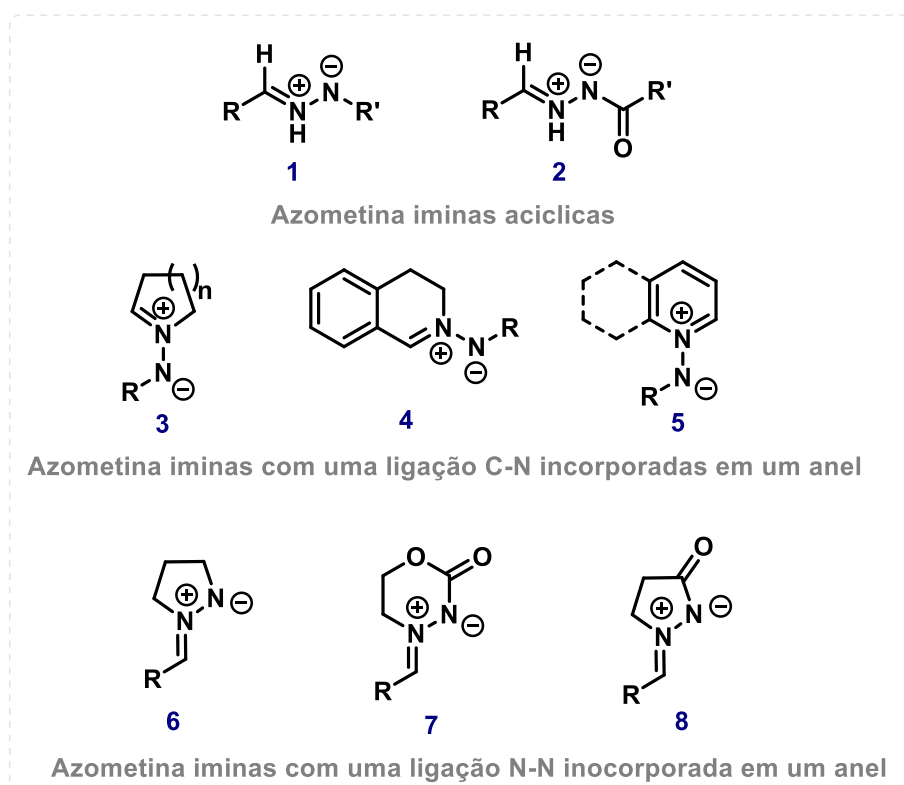
2.2.2 Azometina imina

As azometinas iminas são uma classe de compostos nitrogenados que atuam como 1,3-dipolos em reações de cicloadição, sendo empregadas na síntese de heterociclos nitrogenados.⁶¹ Estruturalmente, essas espécies apresentam um sistema eletrônico caracterizado pela presença de um grupo imina conjugado a um fragmento nitrogenado eletronegativo, o que possibilita a estabilização ressonante do dipolo. As formas ressonantes mais comuns incluem

⁶¹ Nair, V., Suja, T. D. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions in targeted syntheses. *Tetradron* **2007**, 63, 12247. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.09.065>.

a estrutura de imida de imínio e o íldeo de diazônio, conferindo-lhes versatilidade reativa.^{62,63}

As azometinas iminas podem ser classificadas em diferentes tipos, dependendo da disposição estrutural do sistema C=N–N. Elas podem existir na forma acíclica, onde a ligação dupla C=N não está incorporada em um anel, ou em sistemas cíclicos, nos quais a ligação C=N ou a ligação N–N fazem parte da estrutura anelar (ESQUEMA 9). Essa diversidade estrutural influencia diretamente sua reatividade, possibilitando distintas abordagens sintéticas para a construção de heterociclos complexos.⁶⁴



ESQUEMA 9. Diferentes tipos de azometina iminas e suas respectivas estruturas.

Dentro das subclasses das azometina iminas, as acíclicas (1 e 2) são as mais reativas, sendo amplamente estudadas como intermediários-chave

⁶² Dorn, H., Otto, A. Über die Reaktion von pyrazolidon-(3) mit carbonylverbindungen. *Chim. Ber.* **1968**, *101*, 3287 - 3301. <https://doi.org/10.1002/cber.19681010936>.

⁶³ Huisgen, R., Grashey, R., Laur, P., Leitermann, H. 1,3-Dipolare additionen der azomethin-imine. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 416-417. <https://doi.org/10.1002/ange.19600721209>.

⁶⁴ Nájera, C., Sansano, J. M., Yus, M. 1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine imines. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8596-8636. <https://doi.org/10.1039/C5OB01086A>.

em reações de cicloadição [3 + 2].⁶⁵ Essas espécies são geralmente derivadas de hidrazonas por meio de um equilíbrio de 1,2-prototropismo, que pode ser induzido por aquecimento, catálise com ácidos de Lewis ou protonação. Devido à sua reatividade, essas espécies podem interagir com dipolarófilos, resultando na formação seletiva de heterociclos dinitrogenados de cinco membros por meio de cicloadições inter e intramoleculares.⁶⁶

Dentro desse contexto, Yamashita e colaboradores⁶⁷ desenvolveram uma metodologia de cicloadição [3+2] entre hidrazonas e olefinas, utilizando ácidos de Lewis, como BF₃.OEt₂ em quantidades estequiométricas ou Zr(OTf)₄, Hf(OTf)₄ ou Sc(OTf)₃ em quantidades catalíticas. A reação ocorre de maneira estereosseletiva a 0 °C, proporcionando altos rendimentos, por meio da formação intermediária de azometina iminas, promovida pela ativação com BF₃ (ESQUEMA 10).

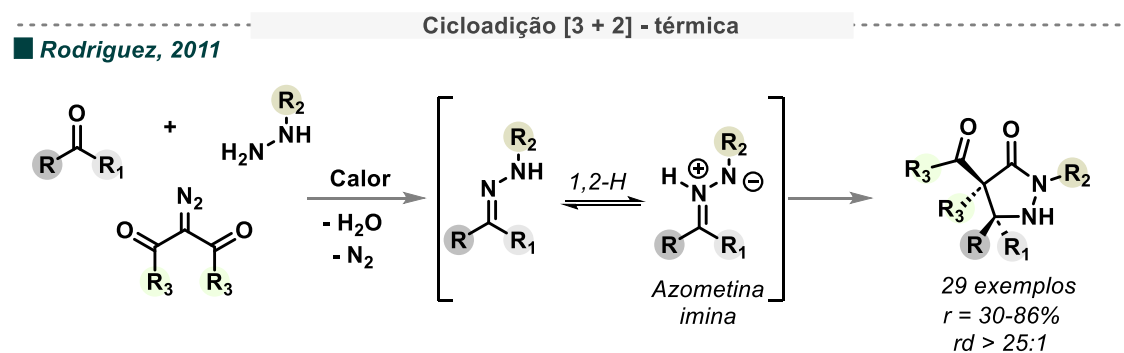
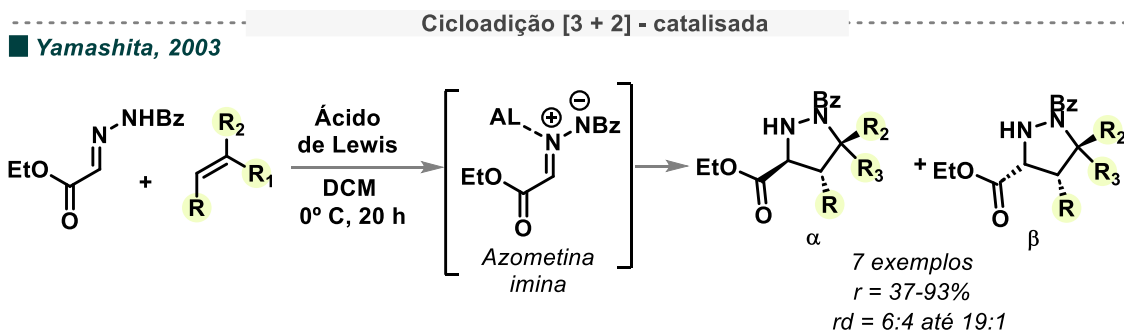
Rodriguez e colaboradores⁶⁸ demonstraram uma estratégia sintética para a obtenção de pirazolidinonas monocíclicas, espirobicíclicas e *bis*-espirotríclicas, baseada em uma reação tricomponente envolvendo cetonas, α -oxocetenos e hidrazina, sob condições térmicas (ESQUEMA 10). Inicialmente, a condensação entre a cetona e a hidrazina leva à formação de uma hidrazona, a qual, por meio de um 1,2-prototropismo, gera *in situ* uma azometina imina. Essa espécie reativa reage com α -oxocetenos, resultando na formação das pirazolidinonas de maneira estereosseletiva.

⁶⁵ Gothelf, K. V. Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–910. <https://doi.org/10.1021/cr970324e>.

⁶⁶ Deepthi, A., Thomasa, N. V., Sruthi, S. L. An overview of the reactions involving azomethine imines over half a decade. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 8847–8873. <https://doi.org/10.1039/D1NJ01090E>.

⁶⁷ Kobayashi, S., Hirabayashi, R., Shimizu, H., Ishitani, H., Yamashita, Y. Lewis acid-mediated [3+2] cycloaddition between hydrazones and olefins. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3351–3354. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00606-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00606-3).

⁶⁸ Presset, M., Mohanan, K., Hamann, M., Coquerel, Y., Rodriguez, J. 1,3-Dipolar Cycloaddition of hydrazones with α -oxo-ketenes: a three-component stereoselective entry to pyrazolidinones and an original class of spirooxindoles. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4124–4127. <https://doi.org/10.1021/ol2016669>.



ESQUEMA 10. Reações de cicloadição [3+2] envolvendo azometina iminas acíclicas.

Sistemas heterocíclicos contendo uma ligação dupla C-N ou uma ligação N–N incorporada a um anel têm sido amplamente estudados devido à sua importância sintética e versatilidade estrutural, permitindo a construção de heterociclos fundidos contendo unidades dinitrogenadas.⁶⁹ Entre as azometinas iminas cíclicas mais investigadas, destacam-se as *N*-alquilideno-3-oxopirazolidíno imidas (**8**, ESQUEMA 9), reconhecidas por sua estabilidade química e acessibilidade sintética. Essas espécies atuam como 1,3-dipolos em reações de cicloadição térmicas e em processos catalisados por metais ou organocatalisadores.⁶⁴

Além das tradicionais cicloadições {3 + 2}, abordagens sintéticas mais complexas, como {3 + 3} e {4 + 3}, têm sido exploradas, permitindo a construção de heterociclos fundidos (ESQUEMA 11).⁷⁰ Kerrigan e

⁶⁹ Belskaya, N. P., Bakulev, V. A., Fan, Z. Synthesis and [3+2] cycloaddition reactions of *N,N'*- and *C,N*-cyclic azomethine imines, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2016**, 52, 627–636. 10.1007/s10593-016-1943-2.

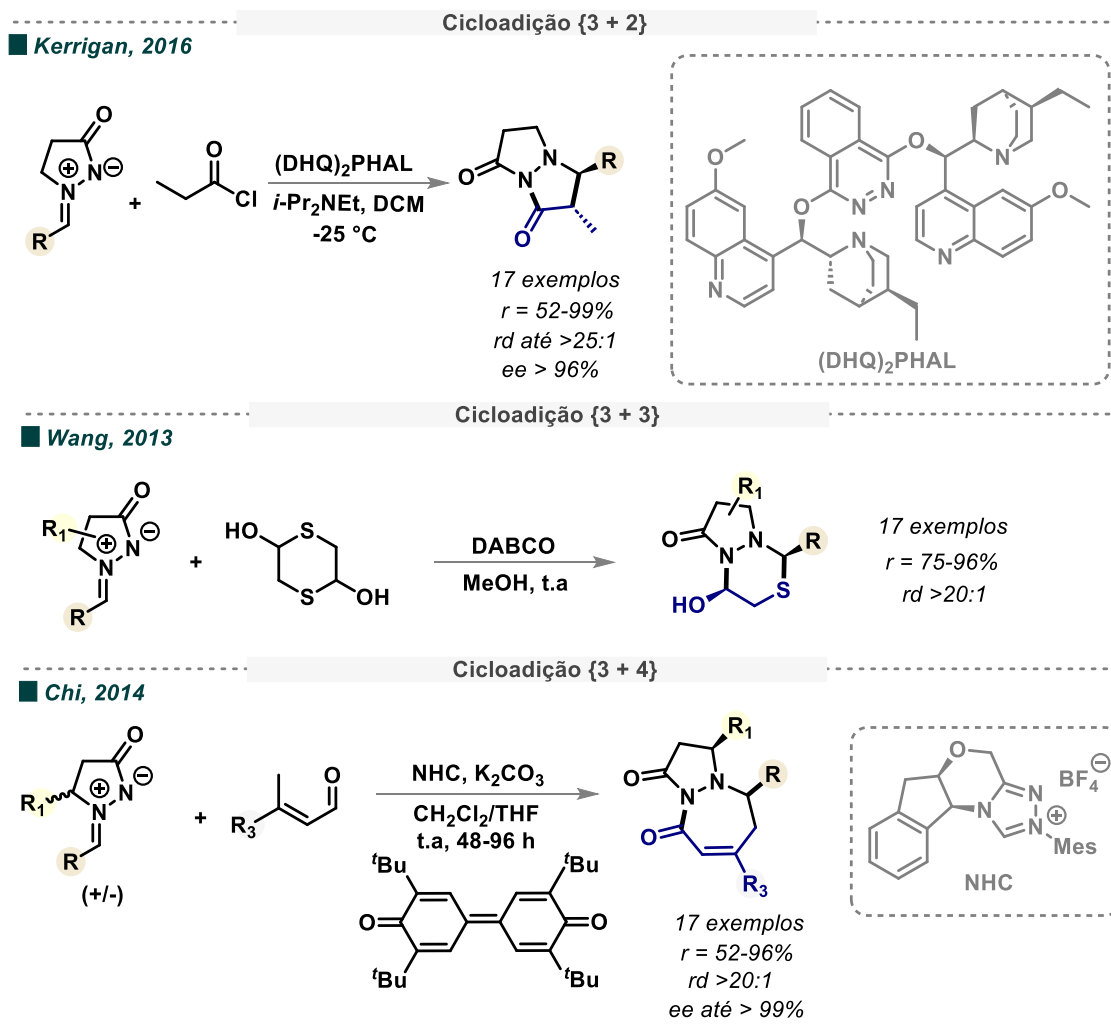
⁷⁰ Stanley, L. M., Sibi, M. P. Enantioselective copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 8, 2887–2902. <https://doi.org/10.1021/cr078371m>.

colaboradores⁷¹ demonstraram uma nova síntese assimétrica de pirazolidinonas bicíclicas por meio de uma cicloadição formal {3 + 2}, empregando azometina iminas e cetenos e geradas *in situ*, utilizando catalisadores baseados em alcaloides. Wang e colaboradores⁷² desenvolveram uma cicloadição diastereosseletiva {3 + 3} eficaz de 1,4-ditiano-2,5-diol com iminas azometinas, catalisada por DABCO. Chi e colaboradores⁷³ demonstraram pela primeira vez a cicloadição {3 + 4} catalisada por carbeno *N*-heterocíclico (NHC, do inglês, *N-Heterocyclic Carbene*) entre enais e azometina iminas. A ativação catalítica oxidativa de enais gera intermediários 1,4-dipolarófilos, os quais reagem com azometina iminas, 1,3-dipolos, para formar produtos heterocíclicos de sete membros fundidos com dinitrogênio.

⁷¹ Mondal, M., Wheeler, K. A., Kerrigan, N. J. Alkaloid-catalyzed enantioselective [3 + 2] cycloaddition of ketenes and azomethine imines. *Org. Lett.* **2016**, *18*(16), 4108–4111. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02038>.

⁷² Fang, X., Li, J., Tao, H.-Y., Wang, C.-J. Highly diastereoselective DABCO catalyzed [3 + 3]-cycloaddition of 1,4-dithiane-2,5-diol with azomethine imines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 21, 5554–5557. <https://doi.org/10.1021/ol402724h>.

⁷³ Chi, Y., Li, J., Hu, X., Zhang, W.; Zhang, Y. *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed [3+4] cycloaddition and kinetic resolution of azomethine imines *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12, 4567–4570. <https://doi.org/10.1021/ja411110f>.



ESQUEMA 11. Aplicação de *N*-alquilideno-3-oxopirazolidínio imidas (8) em reações de cicloadição.

As azometina iminas, além de sua aplicação em reações de cicloadição, foram investigadas em protocolos clássicos de química polar, nos quais funcionam como eletrófilos (ESQUEMA 12). Nessas reações, reagentes de Grignard, organocatalisadores e nucleófilos, são utilizados na adição nucleofílica, levando à formação de dialquilpirazolidin-3-onas. Além disso, Greenwald e Taylor⁷⁴ demonstraram a redução de azometina na presença de um agente redutor, como o borohidreto de sódio (NaBH₄), para a obtenção de alquilpirazolidin-3-onas.

⁷⁴ Greenwald, R. B., Taylor, E. C. Novel heterocyclic syntheses from azomethine imides. 2-Unsubstituted diazetidinones, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5273-5274. <https://doi.org/10.1021/ja01021a042>.

Dentro desta perspectiva, Graubaum e Dorn⁷⁵ demonstraram a adição de grupos alquila a azometinas iminas, utilizando reagentes de Grignard. Hayashi e colaboradores investigaram a arilação de azometina iminas, utilizando tetraarilboratos de sódio catalisada por ródio. Além disso, uma catálise assimétrica eficiente foi alcançada utilizando um ligante dieno quiral, resultando na obtenção de 1-(diarilmetil)pirazolidin-3-onas com alta enantiosseletividade.⁷⁶ Zhao e colaboradores relataram um sistema catalítico, composto por uma organofosfina multifuncional derivada de dipeptídeo quiral e acrilato de metila, que serve como um catalisador de base de Lewis altamente eficiente para a cianação assimétrica de cetiminas derivadas de isatina e azometina iminas com Me₃SiCN como fonte de cianato.⁷⁷

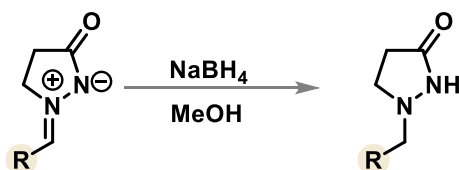
⁷⁵ Dorn, H., Graubaum, H. Allgemeine synthese 1-substituierter pyrazolidone-(3) durch nucleophile grignard-addition an carbonylstabilisierte azomethinimine. *Journal für Praktische Chemie* **1976**, *318*, 2, 253-260. <https://doi.org/10.1002/prac.19763180210>.

⁷⁶ Shintani, R., Soh, Y-T., Hayashi, T. Rhodium-catalyzed asymmetric arylation of azomethine imines. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4106–4109. <https://doi.org/10.1021/ol101700v>.

⁷⁷ Wang, H.-Y., Zheng, C.-W., Chai, Z., Zhang, J.-X., Zhao, G. Asymmetric cyanation of imines via dipeptide-derived organophosphine dual-reagent catalysis. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12720. <https://doi.org/10.1038/ncomms12720>.

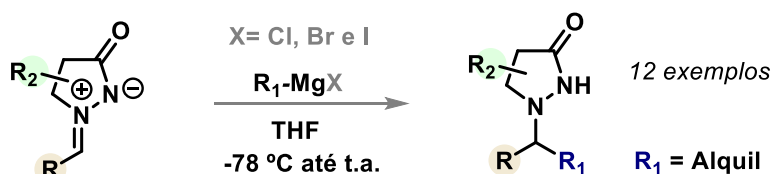
Redução de azometina iminas

■ Greenwald e Taylor, 1976



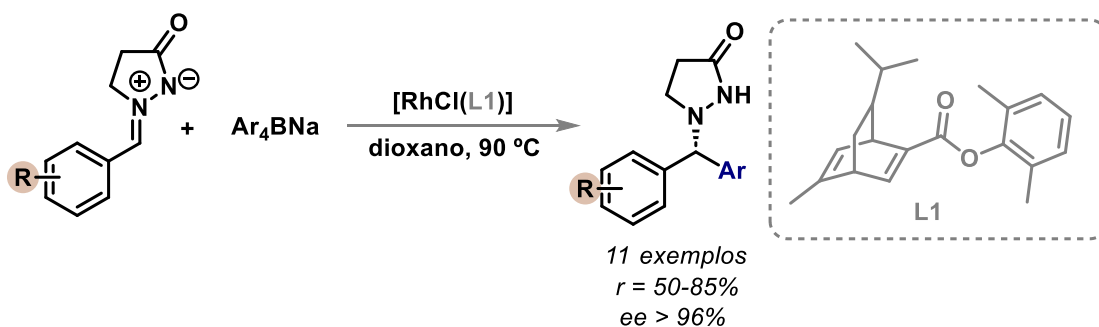
Alquilação de azometina iminas

■ Graubaum e Dorn, 1976



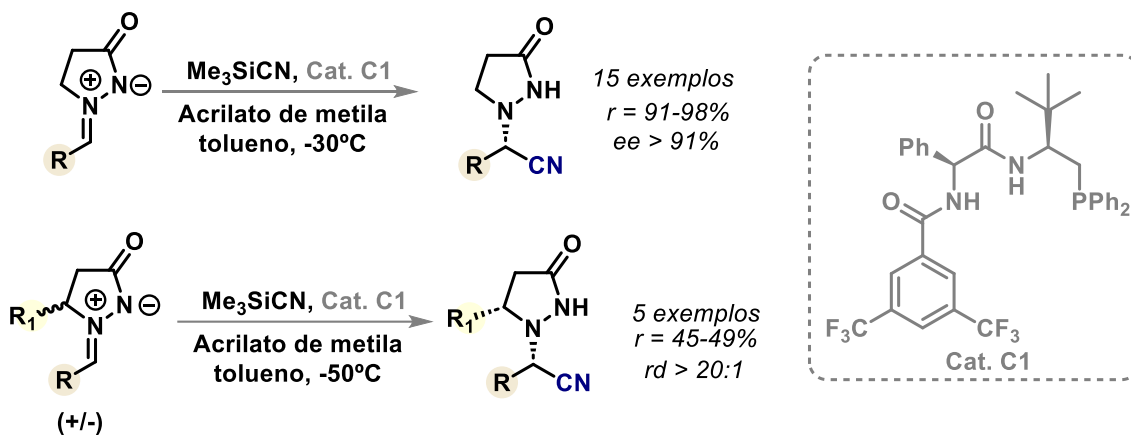
Arilação de azometina iminas

■ Hayashi, 2010



Cianação de azometina iminas

■ Zhao, 2016



ESQUEMA 12. Estratégias sintéticas envolvendo azometina iminas em reações nucleofílicas.

Embora esses protocolos sejam eficientes, eles apresentam algumas limitações, como a utilização de reagentes sensíveis à umidade, exigindo o uso de solventes secos, a baixa tolerância a determinados grupos funcionais, a necessidade de temperaturas reduzidas e a utilização de excessos

estequiométricos de alguns reagentes. Esses fatores reduzem a atratividade dessas metodologias, especialmente na síntese de moléculas complexas, que contêm um maior número de grupos funcionais. A presença desses grupos pode comprometer a compatibilidade reacional ou dificultar o controle seletivo das transformações, restringindo o uso dessas abordagens.

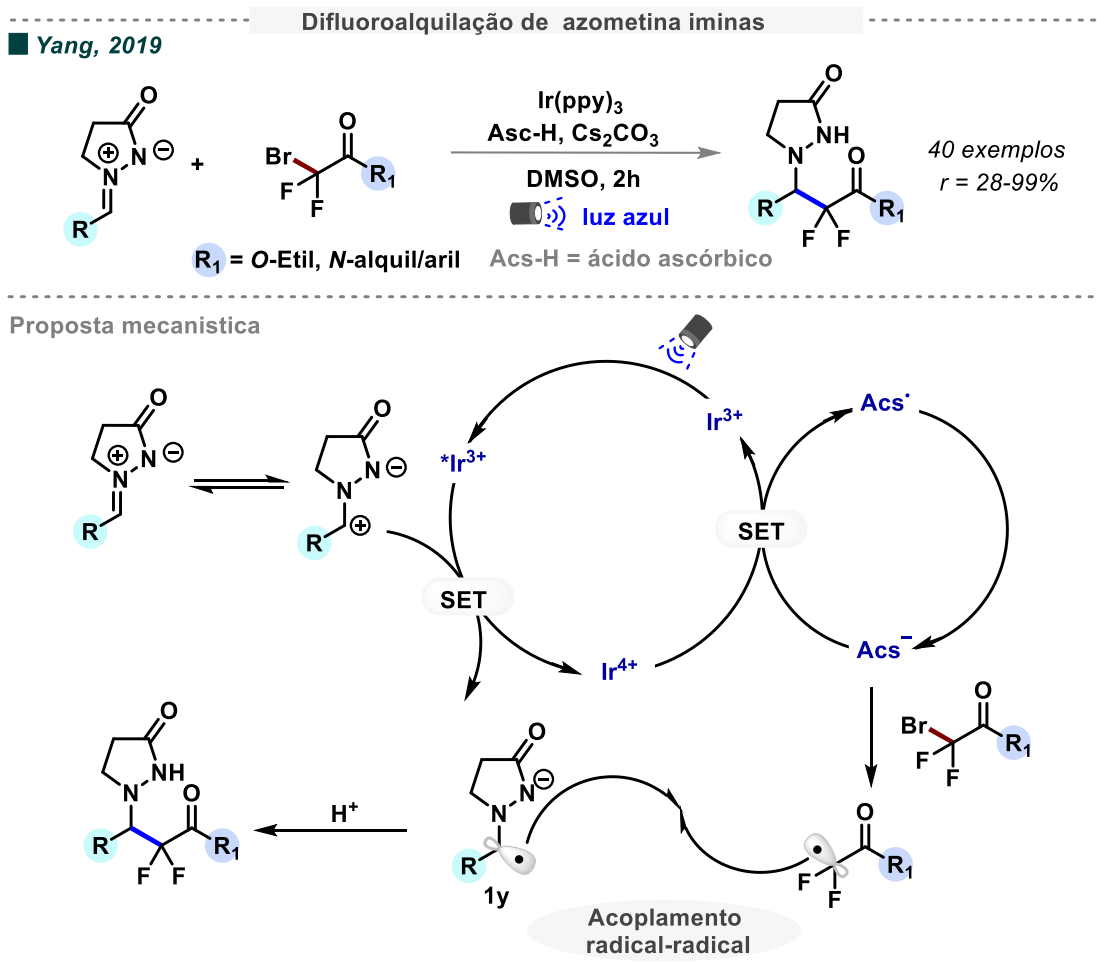
Azometina iminas, tradicionalmente utilizadas como substratos eletrofílicos, têm demonstrado reatividade em reações envolvendo radicais. Avanços recentes em fotocatalise expandiram significativamente essa área, permitindo a adição de radicais a compostos de azometina iminas sob irradiação de luz visível. Essas metodologias inovadoras viabilizam a utilização de diversos precursores de radicais, ampliando as possibilidades sintéticas e oferecendo novas estratégias para a funcionalização de compostos nitrogenados.

Nesse contexto, estudos têm demonstrado a funcionalização fotocatalítica de azometinas iminas por meio da formação de novas ligações C–C. Esses processos permitem a obtenção de compostos estruturalmente diversos de forma seletiva e eficiente. Portanto, o desenvolvimento de estratégias fotocatalíticas para a funcionalização e construção desses sistemas é de grande importância para a síntese orgânica e da química medicinal.

Pesquisas têm investigado a reatividade das azometina iminas no contexto da fotocatalise, destacando seu papel tanto como aceptores quanto como fontes de radicais. Estudos têm demonstrado a capacidade das azometina iminas de participar de reações de acoplamento radical-radical. Yang e colaboradores⁷⁸ desenvolveram uma reação de difluoroalquilação induzida por luz visível de azometina iminas, empregando uma estratégia de acoplamento cruzado radical–radical por via fotorredox (ESQUEMA 13). Em seu trabalho, foi empregado o fotocatalisador *fac*-Iridio Ir(ppy)₃, que, ao ser excitado por luz visível, gerou o redutor *Ir(ppy)₃ (E_{red} = -1,82 V vs Ag/AgCl em DMSO). Este, por sua vez, reduziu as azometina iminas (E_{red} = -1,76 V vs Ag/AgCl em DMSO) via

⁷⁸ Xia, P. J., Ye, Z. P., Song, D., Ren, J. W., Wu, H. W., Xiao, J.A., Xiang, H. Y., Chen, X. Q., Yang, H. Photocatalytic reductive radical–radical coupling of *N,N'*-cyclicazomethine imines with difluorobromo derivatives, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2712-2715. <https://doi.org/10.1039/C8CC09385G>.

SET, gerando o ânion radical **1y**, que posteriormente sofre acoplamento radical-radical para formar o produto desejado.



ESQUEMA 13. Estratégia sintética para a difluoroalquilação de azometina iminas via catálise fotorredox.

Estudos conduzidos pelo nosso grupo, Paixão e colaboradores,^{79,80} demonstraram um protocolo fotocatalítico para a adição de radicais a azometina iminas por meio de reações fotorredox, seguindo uma via mecanística de *quenching* redutivo, permitindo reações de α -aminoalquilação e carbamoilação sob luz visível. No entanto, as azometina iminas apresentam um alto potencial de redução ($E_{\text{red}} = -1,66 \text{ V vs SCE em MeCN}$) e não podem ser reduzidas pelos

⁷⁹ Matsuo, B. T., Oliveira, P. H. R., Correia, J. T. M., Paixão, M. W. Carbamoylation of azomethine imines via visible-light photoredox catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6775-6779. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02353>.

⁸⁰ Matsuo, B. T., Correia, J. T. M., Paixão, M. W. Visible-light-mediated α -amino alkylation of azomethine imines: an approach to *N*-(β -aminoalkyl)pyrazolidinones. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7891-7896. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02821>.

estados excitados de Ru(bpy)₃(PF₆)₂, Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))PF₆ ou 4CzIPN (E_{1/2} = +0,77 V vs SCE em MeCN, E_{1/2} = +1,21 V vs SCE em MeCN e E_{1/2} = +1,35 V vs SCE em MeCN, respectivamente).^{81,82} Esses fatores descartam a possibilidade de um mecanismo baseado em acoplamento radical-radical.

Entretanto, esses fotocatalisadores (FC) possuem potencial suficiente para oxidação via SET das 4-carbamoil-1,4-di-idropiridinas (E_{ox} = +1,21 V vs SCE em MeCN). Esse processo resulta na fragmentação da di-idropiridina e na geração do radical carbamoil. Em seguida, essas espécies radicalares podem se adicionar às azometina iminas, que, posteriormente, são reduzidas e protonadas, levando à formação do produto de interesse, conforme ilustrado no Esquema 14. De forma semelhante, as amins alquílicas (E_{ox} = +0,80 V vs SCE em MeCN)⁸³ sofrem oxidação para gerar inicialmente o cátion radical α -aminoalquil, que, na presença de uma base, é convertido no respectivo intermediário radical α -aminoalquil, o qual, em seguida, adiciona-se às azometina iminas, originando os produtos de adição desejados.

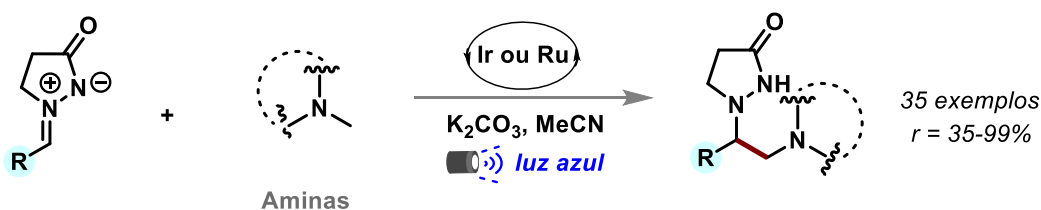
⁸¹ Teegardin, K., Day, J. I., Chan, J., Weaver, J. Advances in photocatalysis: a microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156–1163. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101>.

⁸² Shang, T.-Y., Lu, L.-H., Cao, Z., Liu, Y., He, W.-M., Yu, B. Recent advances of 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) in photocatalytic transformations, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408–5419. <https://doi.org/10.1039/C9CC01047E>.

⁸³ Luo, P., Feinberg, A. M., Guirado, G., Farid, S., Dinnocenzo, J. P. Accurate oxidation potentials of 40 benzene and biphenyl derivatives with heteroatom substituents. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9297–9304. <https://doi.org/10.1021/jo501761c>.

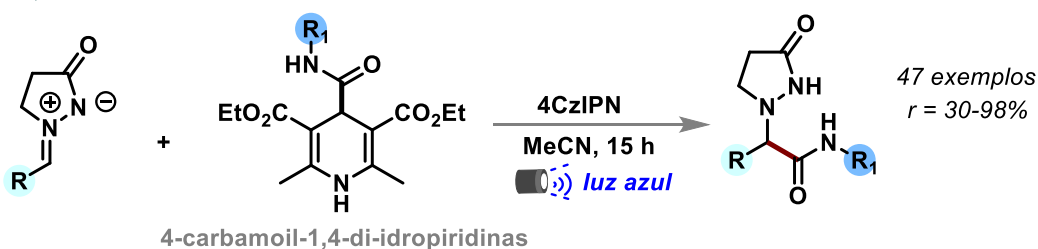
α-aminoalquilação de azometina iminas

■ Paixão, 2020



Carbamoilação de azometina iminas

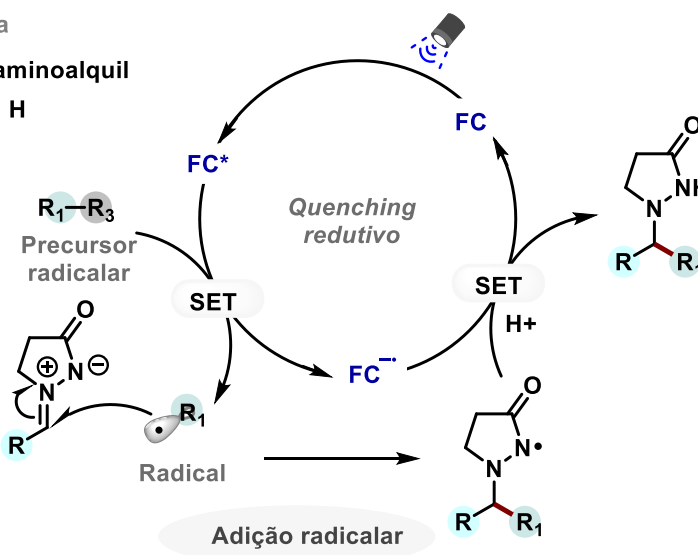
■ Paixão, 2021



Proposta mecanística

R₁ = carbamoil, α-aminoalquil

R₃ = di-idropiridina, H

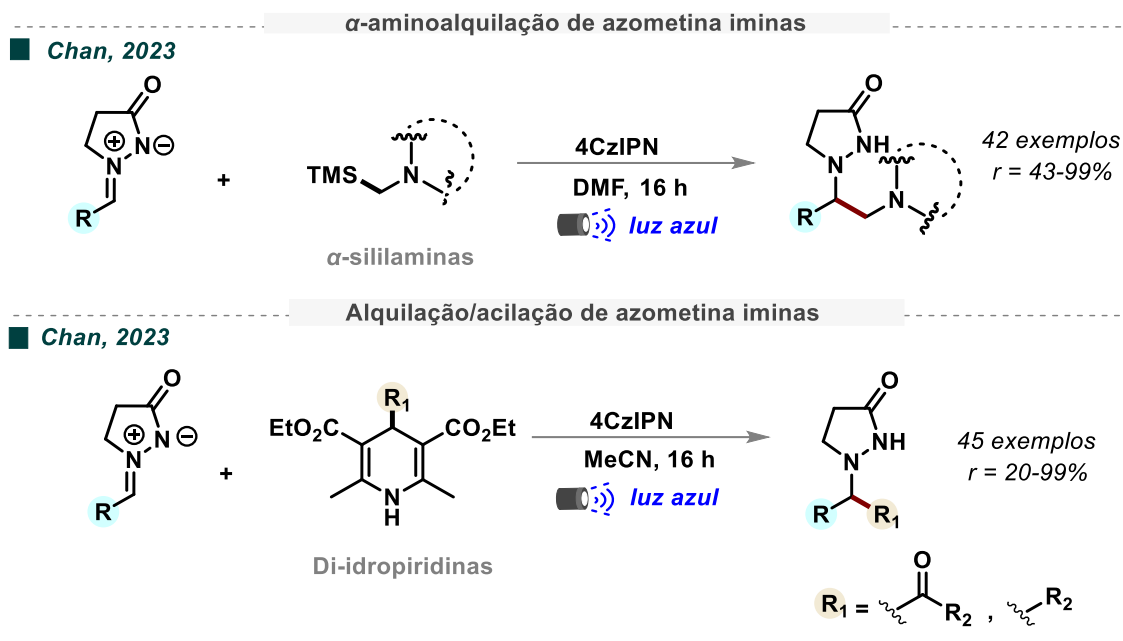


ESQUEMA 14. Estratégia sintética para a α-aminoalquilação e carbamoilação de azometina iminas via fotocatalise.

Outra possível estratégia sintética reportada por Chan e colaboradores⁸⁴ foi a α-aminoalquilação catalisada por 4CzIPN de azometina iminas, utilizando α-sililaminas como precursores radicalares. Outro método

⁸⁴ Li, J., Carli, L., Kyne, S. H., Chan, P. W. H. Organocatalytic α-aminoalkylation of azomethine imines by α-silylamines under blue LED light. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 2422 – 2427. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300463>.

sintético reportada pelo mesmo grupo de pesquisa⁸⁵ foi a alquilação e acilação de azometina iminas, utilizando 4CzIPN como catalisador e 4-alkil- ou 4-acil-1,4-di-idropiridinas (DHPs) como fontes de radicais sob luz visível (ESQUEMA 15).



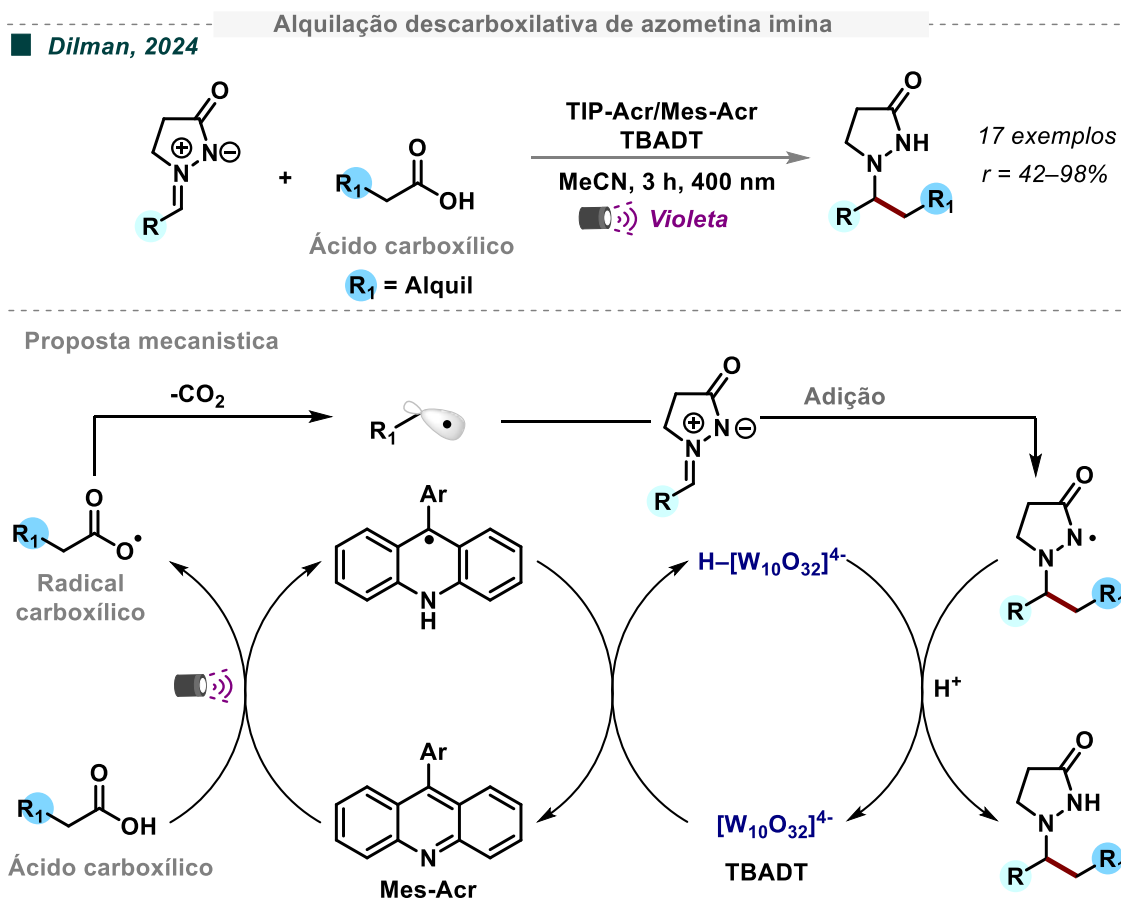
ESQUEMA 15. Estratégia sintética para a α -aminoalquilação, alquilação e acilação de azometina iminas via fotocatalise.

Além disso, Dilman e colaboradores⁸⁶ desenvolveram um método de alquilação de azometina iminas utilizando ácidos carboxílicos, sob irradiação com luz de 400 nm (violeta), empregando um sistema catalítico duplo composto por 9-arilacridina e decatungstato de tetrabutilamônio (TBADT) (ESQUEMA 16). A proposta mecanística para essa transformação inicia-se com a ativação do ácido carboxílico pela acridina fotoexcitada, levando à formação de um radical carboxílico. Esse radical sofre descarboxilação, liberando dióxido de carbono (CO_2) e gerando o radical alquil. Em seguida, a adição do radical alquil à ligação $C=N$ da azometina imina resulta na formação de um radical centrado em nitrogênio, que ocorre um rearranjo para um radical intermediário amidil mais

⁸⁵ Li, J., Phetcharawetch, J., Qi, M., Kyne, S. H., Kuhakarn, C., Zhong, B., Chan P. W. H. Organocatalytic alkylation and photoorganocatalyst-free acylation of azomethine imines by Hantzsch esters under blue LED light. *New J. Chem.* **2023**, *47*, 19421-19427. <https://doi.org/10.1039/D3NJ03780K>.

⁸⁶ Rubanov, Z. M.; Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Dilman, A. D. Visible light-driven decarboxylative alkylation of azomethine imines with carboxylic acids. *Mendeleev Commun.* **2024**, *34*, 673-675. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.09.015>.

estável. Por fim, ocorre a transferência de hidrogênio, promovida pelo decatungstato, levando a formação do produto.

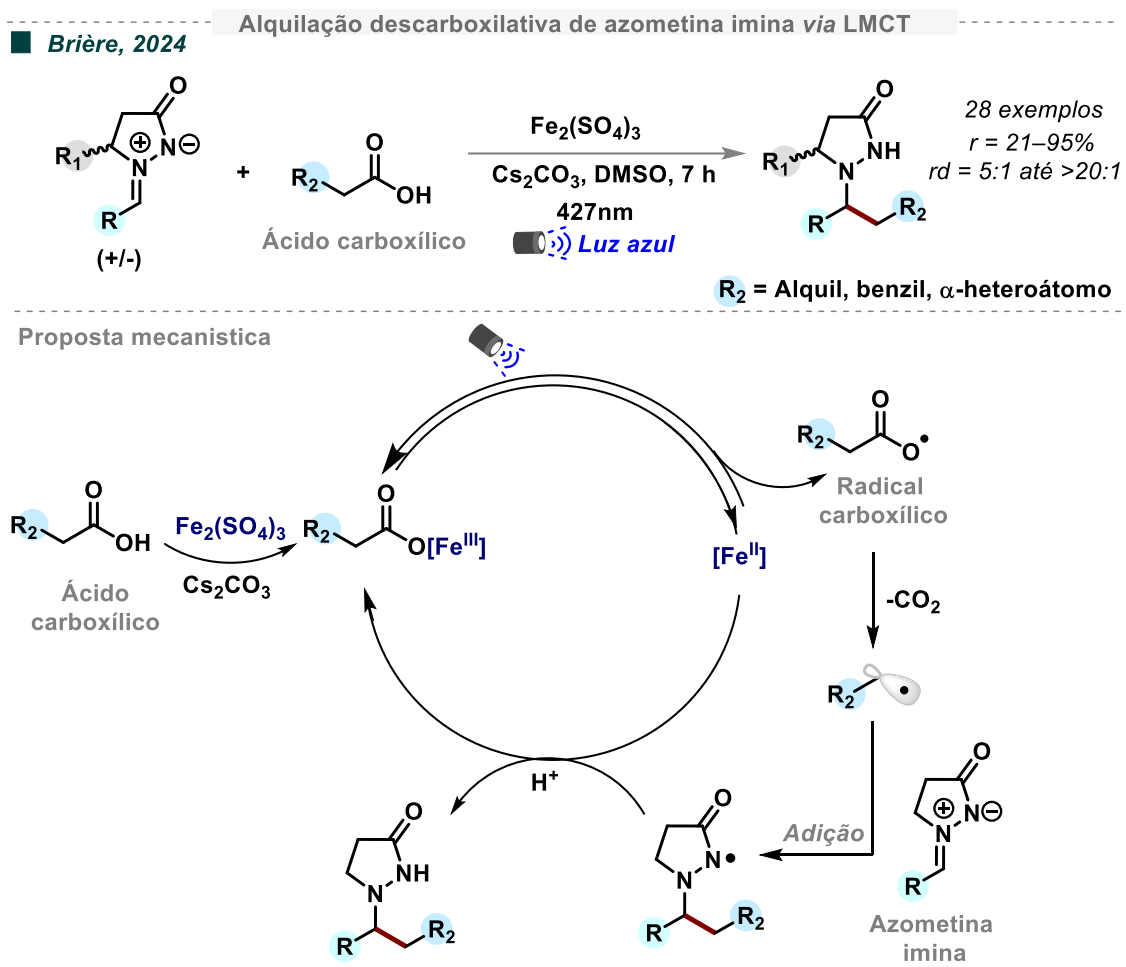


ESQUEMA 16. Estratégia sintética para a alquilação descarboxilativa de azometina iminas via fotocatalise.

Posteriormente, Brière e colaboradores⁸⁷ desenvolveram uma transformação semelhante baseada no conceito de transferência de carga de ligante para metal (LMCT, do inglês, *ligand-to-metal charge transfer*) para ativar ácidos carboxílicos, gerando radicais alquila em reações com azometina imina como acceptor desses radicais (ESQUEMA 17). No processo, o ácido carboxílico é complexado com sulfato de ferro (III) na presença de carbonato de céσιο e irradiado com luz de 427 nm, promovendo a geração do radical carboxílico. Esse radical então sofre descarboxilação, liberando CO₂ e formando o radical alquila, enquanto o ferro (III) é reduzido a ferro (II). Em seguida, o radical alquila

⁸⁷ Fall, A., Magdei, M., Savchuk, M., Oudeyer, S., Beucher, H., Brière, J.-F. Iron-catalyzed decarboxylative radical addition to chiral azomethine imines upon visible light. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 6316–6319. <https://doi.org/10.1039/D4CC01766H>.

adiciona-se à azometina imina, originando um intermediário que é posteriormente reduzido pelo ferro (II). Esse processo regenera o catalisador e completa o ciclo catalítico, resultando na formação do produto de interesse. No entanto, em contraste com a abordagem utilizando 9-arilacridina e decatungstato de tetrabutilamônio (TBADT), o método baseado em LMCT mostrou-se mais eficiente para a adição de radicais benzílicos e substituídos por α -heteroátomos.



ESQUEMA 17. Estratégia sintética para a alquilação descarboxilativa de azometina iminas via LMCT.

Além disso, Singh e colaboradores⁸⁸ desenvolveram uma metodologia fotorredox de aminoalquilação descarboxilativa organofotocatalisada de azometina iminas sob luz visível, utilizando ácidos

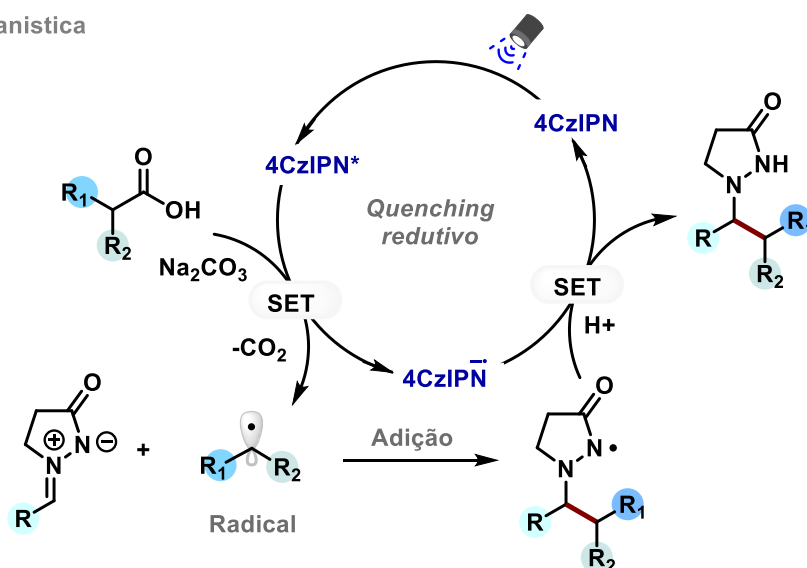
⁸⁸ Nasireddy, S. R., Sharma, P., Khanna, K., Singh, A. Visible-light-mediated decarboxylative (amino)alkylation of azomethine imines. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 15, 5226–5230. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00159>.

carboxílicos prontamente disponíveis como agentes alquilantes (ESQUEMA 18). O fotocatalisador 4CzIPN foi empregado, permitindo a aplicação de ácidos carboxílicos secundários, terciários não benzílicos e α -substituídos com grupos nitrogenados. A proposta mecanística para essa transformação envolve etapas semelhantes às relatadas anteriormente. Nesse caso, o 4CzIPN, via processo fotorredox (SET), oxida o ácido carboxílico, gerando um radical carboxílico que sofre descarboxilação com liberação de CO_2 , formando o radical alquil. Este, por sua vez, adiciona-se à azometina imina, originando um radical amidil, o qual é subsequentemente reduzido e protonado, fornecendo o produto de interesse.

----- Alquilação descarboxilativa de azometina imina -----
 ■ Singh, 2025



----- Proposta mecanística -----



ESQUEMA 18. Estratégia sintética para a alquilação descarboxilativa de azometina iminas via catálise fotorredox, utilizando ácidos carboxílicos secundários e terciários como precursores de radicais alquila.

Chen e colaboradores⁸⁹ investigaram a 1,3-hidro-di/monofluorometilação de azometina iminas cíclicas utilizando sulfinatos de sódio fluoroalquil ($\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Na}/\text{H}_2\text{CF}\text{SO}_2\text{Na}$) via catálise fotorredox (ESQUEMA 19). No entanto, a tentativa de utilizar sulfinato de sódio trifluoroalquil ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) não resultou na formação do produto trifluorometilado. Cálculos de DFT revelaram que a energia de ativação do estado de transição para a trifluorometilação radicalar era significativamente maior.

Os autores propuseram dois possíveis caminhos mecanísticos (ESQUEMA 19). No caminho A, o composto de coordenação $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ é excitado pela luz visível, gerando $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ no estado excitado ($E_{1/2} = +0,77 \text{ V}$ vs SCE em MeCN).⁹⁰ Esse intermediário é capaz de oxidar $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Na}/\text{H}_2\text{CF}\text{SO}_2\text{Na}$ ($E_{\text{ox}} \approx +0,65 \text{ V}$ vs SCE em MeCN), resultando na formação de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ e nos radicais $\cdot\text{CF}_2\text{H}/\cdot\text{CFH}_2$, com liberação de dióxido de enxofre (SO_2). Em seguida, esses radicais se adicionam às azometinas iminas, gerando um intermediário radicalar centrado em nitrogênio. Esse intermediário rapidamente se rearranja para um radical amidil mais estável, que é reduzido por $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ e, eventualmente, protonado, levando à formação do produto final. No caminho B, o efeito significativo de *quenching* da luminescência do carbonato de potássio (K_2CO_3) no fotocatalisador de Ru sugere que o $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ excitado provavelmente também é reduzido por CO_3^{2-} , gerando $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ e $\text{CO}_3^{\cdot-}$. O radical $\text{CO}_3^{\cdot-}$ ($E_{\text{ox}} = 1,32 \text{ V}$ vs SCE),⁹¹ por sua vez, oxida $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Na}/\text{H}_2\text{CF}\text{SO}_2\text{Na}$, facilitando a geração dos radicais $\cdot\text{CF}_2\text{H}/\cdot\text{CFH}_2$, acompanhada da regeneração de CO_3^{2-} .⁹²

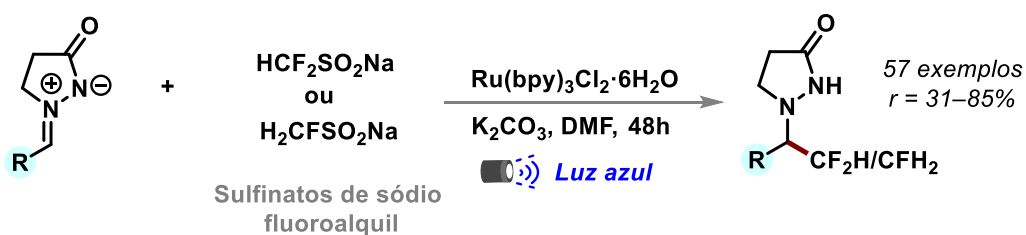
⁸⁹ Kou, M., Zheng, J., Li, F., Huang, L., Cao, D., Zhong, A., Yang, J., Chen, D. 1,3-hydro-di/monofluoromethylation of *N,N'*-cyclic azomethine imines with $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Na}/\text{H}_2\text{CF}\text{SO}_2\text{Na}$ via photocatalytic radical addition *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 11747–11752. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00679>.

⁹⁰ Day, J. I., Teegardin, K., Weaver, J. Chan, J. Advances in photocatalysis: a microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations. *J. Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1156–1163. [10.1021/acs.oprd.6b00101](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101).

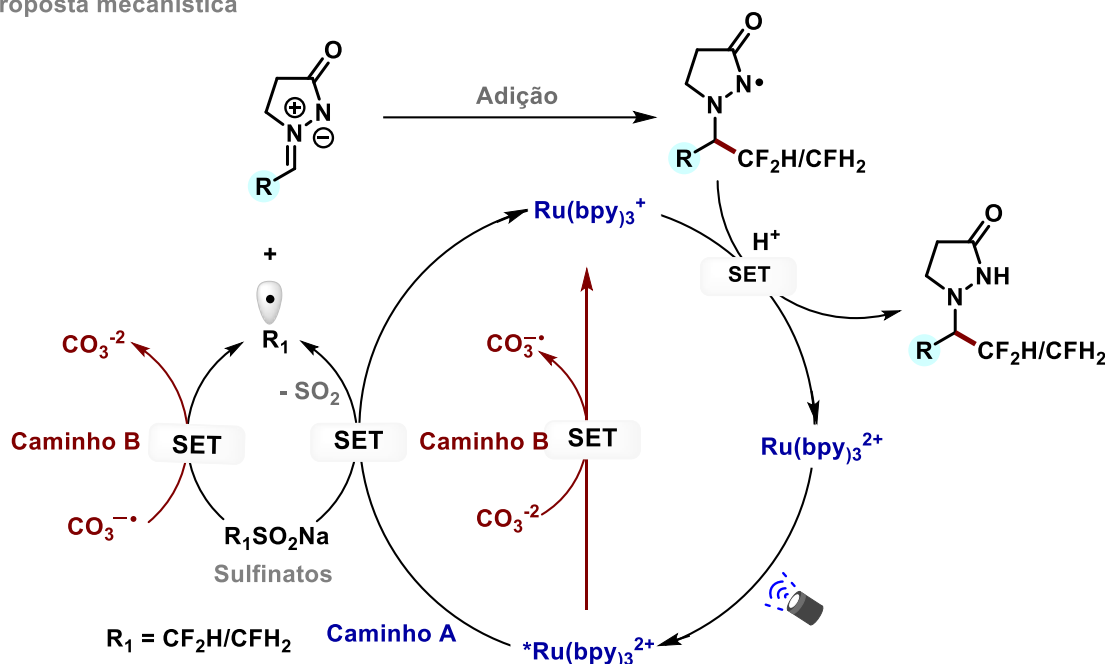
⁹¹ Armstrong, D. A., Huie, R. E., Koppenol, W. H., Lymar, S. V., Merényi, G., Neta, P., Ruscic, B., Stanbury, D. M., Steenken, S., Wardman, P. Standard electrode potentials involving radicals in aqueous solution: inorganic radicals (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2015**, 87, 1139–1150. doi.org/10.1515/pac-2014-0502.

⁹² Rong, J., Deng, L., Tan, P., Ni, C., Gu, Y., Hu, J. Radical fluoroalkylation of isocyanides with fluorinated sulfones by visible-light photoredox catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 2743–2747. [10.1002/anie.201510533](https://doi.org/10.1002/anie.201510533).

■ Chen, 2024



Proposta mecanística



ESQUEMA 19. Estratégia sintética para a 1,3-hidro-di/monofluorometilação de azometina iminas via fotocatalise.

Nesse contexto, o avanço da fotocatalise possibilitou a realização de transformações em azometina iminas sob condições brandas, temperatura ambiente e reduzindo a necessidade de reagentes em grandes excessos estequiométricos. Além disso, a fotocatalise viabiliza reações que seriam inviáveis pelos métodos tradicionais da química polar, proporcionando novas funcionalizações seletivas de substratos complexos e ampliando a aplicabilidade dessas metodologias na síntese orgânica e química medicinal.

2.2.3 Funcionalização de C-glicosídeos "reversos" ou "não clássicos"

Glicosídeos são compostos que consistem em uma fração glicona unida a uma aglicona, que não é um açúcar, por meio de ligações glicosídicas. Eles representam uma categoria importante de produtos naturais e farmacêuticos. Portanto, a instalação de uma fração glicosil em arquiteturas químicas é, de fato, uma estratégia valiosa, especialmente na descoberta de medicamentos.^{93,94}

As moléculas glicosídicas exibem uma variedade estrutural, a qual é determinada pelo tipo de ligação entre as frações açúcar e aglicona. As principais categorias dessa classe de compostos incluem C-glicosídeos, N-glicosídeos, O-glicosídeos e S-glicosídeos, sendo que cada uma é caracterizada por um tipo específico de ligação glicosídica. Esse padrão de ligação confere a cada classe de glicosídeos propriedades químicas e biológicas distintas, influenciando suas atividades farmacológicas, estabilidade e interações com alvos biológicos.⁹⁵

A resistência das ligações C-glicosídicas, por exemplo, representa uma vantagem significativa em relação a outras classes de glicosídeos, como os N/O/S-glicosídeos, em termos de estabilidade química e enzimática. Isso é crucial em muitas situações, pois a estabilidade melhora a eficácia terapêutica e reduz os riscos de degradação durante a metabolização.^{96,97}

Os glicosídeos podem ser funcionalizados em diversas posições ao longo da molécula. A forma clássica geralmente apresenta substituintes na posição anomérica (C-1), enquanto uma forma menos explorada, conhecida como glicosídeos não clássicos, também chamados de glicosídeos 'não-anoméricos' ou 'reversos' (FIGURA 5).

⁹³ Ernst, B., Magnani, J. L. From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 661–77. <https://doi.org/10.1038/nrd2852>.

⁹⁴ Wang, J., Zhang, Y., Lu, Q., Xing, D., Zhang, R. Exploring carbohydrates for therapeutics: a review on future directions. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 756724. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.756724>.

⁹⁵ Chen, A., Cheng, G., Zhu, F. Recent advances in stereoselective synthesis of non-classical glycosides. *Tetrahedron Chem.* **2024**, *9*, 100068. <https://doi.org/10.1016/j.tchem.2024.100068>.

⁹⁶ Bokor, É., Kun, S., Goyard, D., Tóth, M., Praly, J. -P., Vidal, S., Somsák, L. C-Glycopyranosyl arenes and hetarenes: synthetic methods and bioactivity focused on antidiabetic potential. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687–1764. [10.1021/acs.chemrev.6b00475](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00475).

⁹⁷ Mori, T., Kumano, T., He, H., Watanabe, S., Senda, M., Moriya, T., Adachi, N., Hori, S., Terashita, Y., Kawasaki, M., Hashimoto, Y., Awakawa, T., Senda, T., Abe, I., Kobayashi, M. C-Glycoside metabolism in the gut and in nature: Identification, characterization, structural analyses and distribution of C-C bond-cleaving enzymes. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 6294. [10.1038/s41467-021-26585-1](https://doi.org/10.1038/s41467-021-26585-1).

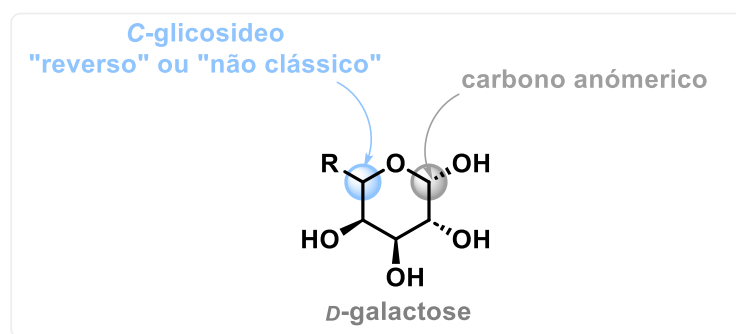


FIGURA 5. Posição do C-glicosídeo “reverso” ou “não clássico” e do carbono anomérico, utilizando a estrutura da D-galactose como exemplo.

A crescente atenção aos C-glicosídeos reversos ou não anoméricos tem ampliado o campo de aplicação dos carboidratos. Sua capacidade de preservar a funcionalidade anomérica permite que sejam usados como alvos para modificações específicas, criando compostos mais complexos e com diversas propriedades biológicas. O potencial dos C-glicosídeos reversos como agentes terapêuticos está crescendo, especialmente no combate a doenças como câncer⁹⁸ (alvaradoins), além de suas promissoras aplicações no desenvolvimento de antibióticos^{99,100} (lincomicina e nikkomicina) (FIGURA 6).

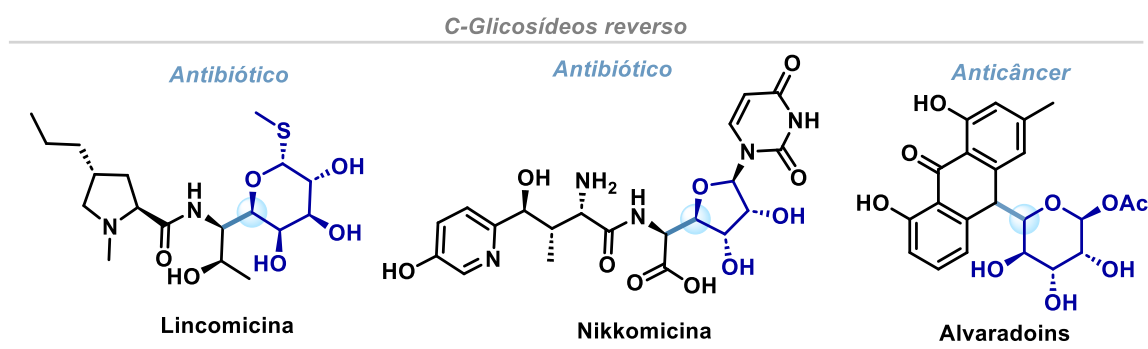


FIGURA 6. C-glicosídeos reversos bioativos.

⁹⁸ Phifer, S. S., Lee, D., Seo, E.-K., Kim, N.-C., Graf, T. N., Kroll, D. J., Navarro, H. A., Izydore, R. A., Jiménez, F., Garcia, R., Rose, W. C., Fairchild, C. R., Wild, R., Soejarto, D. D., Farnsworth, N. R., Kinghorn, A. D., Oberlies, N. H., Wall, M. E., Wani, M. C., Alvaradoins E-N, antitumor and cytotoxic anthracenone C-glycosides from the leaves of alvaradoa haitiensis. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 954–961. <https://doi.org/10.1021/np070005a>.

⁹⁹ Hacksell, U., Daves, G. D. *Progress in medicinal chemistry*. Vol. 22, Elsevier, Amsterdam, 1985, p. 1–65.

¹⁰⁰ Buchanan, J. G., *Progress in the chemistry of organic natural products*. Vol. 44, Springer, New York, 1985, p. 243.

Entre as estratégias mais tradicionais para a síntese de C-glicosídeos não clássicos, destacam-se a adição de organometálicos a aldeídos de açúcares,^{101,102} nitronas^{103,104} ou tosilhidrazonas;¹⁰⁵ reações de cicloadição [4+2] utilizando dienos glicosil para a formação de aril-glicosídeos;^{106,107} o alongamento de cadeias de aldeídos glicosil com fosfonatos;¹⁰⁸ a oxidação de Wacker com olefinas glicosil terminais;¹⁰⁹ e acoplamentos catalisados por metais de glicosídeos C-tioésteres com ácidos borônicos, com o objetivo de acessar glicosídeos C-acil.¹¹⁰

¹⁰¹ Wouters, A. D., Lüdtke, D. S. Diastereoselective addition of arylzinc reagents to sugar aldehydes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962-3965. <https://doi.org/10.1021/ol301724x>.

¹⁰² Lindbäck, E., Zhou, Y., Marinescu, L., Pedersen, C. M., Bols, M. The Grignard reaction of cyclodextrin-6-aldehydes revisited: a study of the stereoselectivity upon addition of organometallic reagents to aldehydes and ketones. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *20*, 3883-3896. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201000295>.

¹⁰³ O'Dowd, H., Lewis, J. G., Gordeev, M. F. Novel 6-position modified 1-thioalkyl-lincosamines. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2979-2981. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.02.167>.

¹⁰⁴ Basha, A., Henry, R., McLaughlin, M. A., Ratajczyk, J. D., Wittenberger, S. J. Addition of organometallic reagents to *N*-glycosyl nitrones. enantioselective syntheses of (+)-(*R*)- and (-)-(*S*)-Zileuton. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6103-6106. <https://doi.org/10.1021/jo00099a052>.

¹⁰⁵ Myers, A. G., Movassaghi, M. Highly efficient methodology for the reductive coupling of aldehyde tosylhydrazones with alkyllithium reagents. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8891-8892. <https://doi.org/10.1021/ja981918h>.

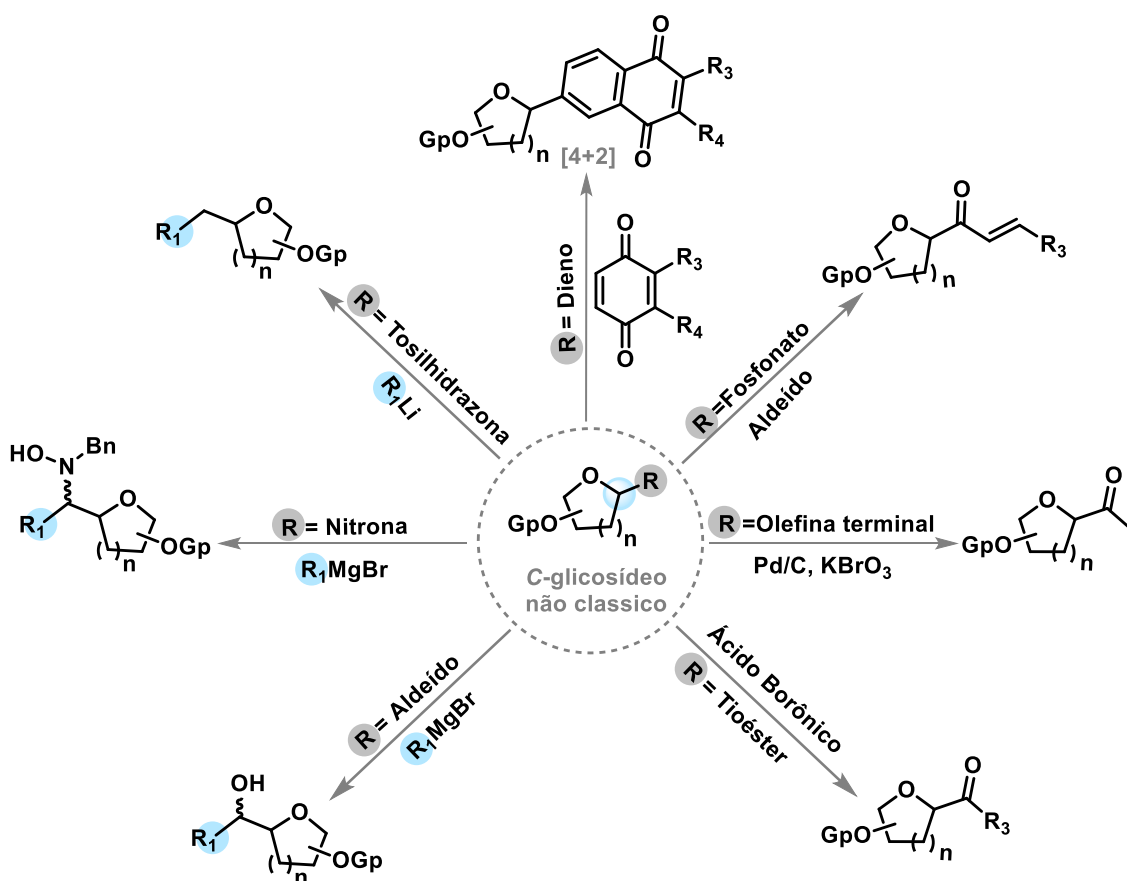
¹⁰⁶ Chakraborty, S., Das, G., Ghosh, S., Mal, D. Regioselective synthesis of naphthoquinone/naphthoquinol-carbohydrate hybrids by [4 + 2] anionic annulations and studies on their cytotoxicity. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10636-10647. <https://doi.org/10.1039/C6OB02154A>.

¹⁰⁷ Kaliappan, K. P., Subrahmanyam, A. V. A New versatile strategy for C-aryl glycosides. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1121-1124. <https://doi.org/10.1021/ol0701159>.

¹⁰⁸ Potopnyk, M. A., Cmoch, P., Cieplak, M., Gajewska, A., Jarosz, S. The synthesis of higher carbon sugars: a study on the rearrangement of higher sugar allylic alcohols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 780-786. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.04.021>.

¹⁰⁹ Kulkarni, M. G., Shaikh, Y. B., Borhade, A. S., Chavhan, S. W., Dhondge, A. P., Gaikwad, D. D., Desai, M. P., Birhade, D. R., Dhattrak, N. R. Greening the Wacker process. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2293-2295. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.082>.

¹¹⁰ Zhang, Z. -T., Ma, Y., Fan, N. -L., Hu, X. -G. Synthesis of (non-classical) C-acyl-glycosides via Liebeskind-Srogl coupling: Scope, limitation, improved synthesis and antioxidant activity of scleropentaside A. *Tetrahedron*, **2021**, *92*, 132255. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132255>.



ESQUEMA 20. Estratégias sintéticas de funcionalização de C-glicosídeos não clássicos por meio de química polar clássica.

Apesar de sua utilidade sintética, muitos dos protocolos acima mencionados exigem o uso de metais preciosos, como Paládio, bases fortes e organometálicos sob condições sensíveis à umidade, o que frequentemente limita sua viabilidade e/ou tolerância ao grupo funcional. Por outro lado, a fotocatalise de luz visível surgiu como uma abordagem suave e operacionalmente simples para a preparação de uma ampla variedade de C-glicosídeos modificados.¹¹¹

A pesquisa sobre reações de C-glicosilação na posição não clássica ainda é limitada, mas essa área de estudo tem se expandido com os avanços nas reações fotocatalíticas. Nos últimos seis anos, importantes contribuições voltadas ao desenvolvimento de metodologias sintéticas para essa

¹¹¹ Shatskiy, A., Stepanova, E. V., Kärkäs, M. D., Exploiting photoredox catalysis for carbohydrate modification through C-H and C-C bond activation. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, 6, 782–805. 10.1038/s41570-022-00422-5.

classe de compostos têm sido publicadas, oferecendo uma nova perspectiva para as reações de C-glicosilação reversa.

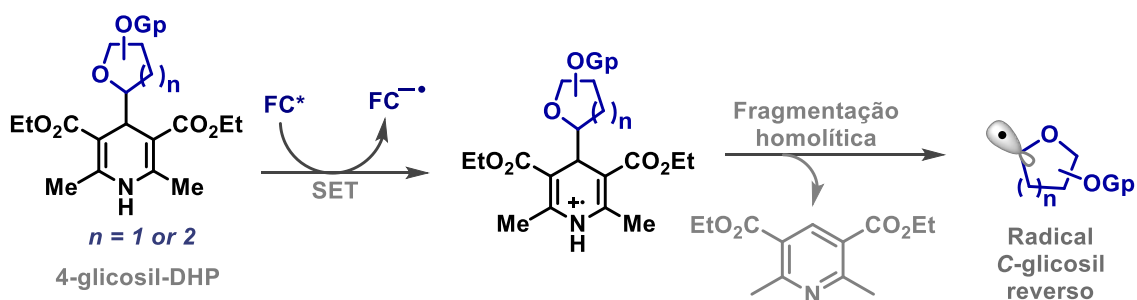
Dentro desse contexto, a fotocatalise tem possibilitado a exploração da reatividade de radicais glicosídeos reverso, os quais podem ser gerados por diferentes estratégias. Uma das abordagens mais promissoras envolve o uso de 1,4-di-idropiridinas (DHPs). Derivados de DHPs ativados por luz visível têm despertado considerável interesse devido à sua capacidade de gerar radicais alquila sob condições brandas, viabilizando o desenvolvimento de metodologias sintéticas eficientes. Estudos recentes demonstraram que as 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas (4-glicosil-DHPs) atuam como precursores de radicais glicosídeos reversos em reações de glicosilação, permitindo a síntese estereocontrolada de glicosídeos não clássicos.¹¹²

A proposta mecanística para a formação do radical glicosídeo reverso a partir de 4-glicosil-DHPs tem início com a excitação do fotocatalisador (FC*) por luz visível. No estado excitado, o fotocatalisador atua como agente oxidante, oxidando a 4-glicosil-DHP (processo via SET), resultando na formação do radical catiônico da DHP e na espécie reduzida do fotocatalisador (FC⁻). O radical catiônico da DHP, por sua vez, é altamente instável e sofre rápida fragmentação homolítica na posição C-4, impulsionada pela aromatização do anel, liberando o radical glicosídeo e um subproduto aromático, uma piridina funcionalizada (ESQUEMA 21).^{113,114}

¹¹² Chen, A.; Cheng, G.; Zhu, F. Recent advances in stereoselective synthesis of non-classical glycosides. *Tetrahedron Chem.* **2024**, *9*, 100068. <https://doi.org/10.1016/j.tchem.2024.100068>.

¹¹³ Nakajima, K., Nojima, S., Sakata, K., Nishibayashi, Y. Visible-light-mediated aromatic substitution reactions of cyanoarenes with 4-alkyl-1,4-dihydropyridines through double carbon-carbon bond cleavage. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1028 – 1032. <https://doi.org/10.1002/cctc.201600037>.

¹¹⁴ Matsui, J. K., Lang, S. B., Heitz, D. R., Molander, G. A. Photoredox-mediated routes to radicals: the value of catalytic radical generation in synthetic methods development. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4, 2563–2575. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00094>.



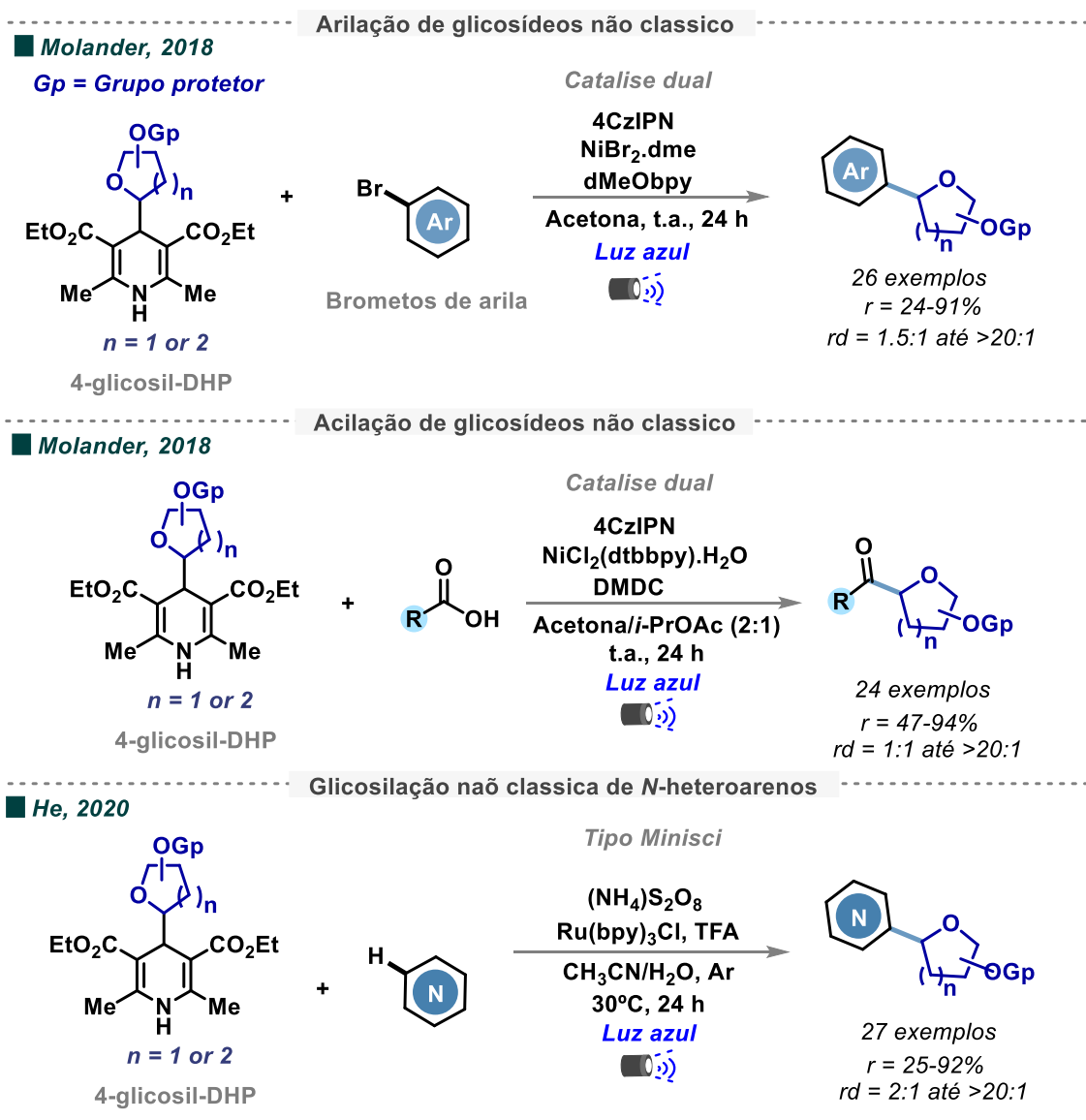
ESQUEMA 21. Proposta mecanística para a geração do radical glicosil não clássico a partir de 4-glicosil-DHPs como fonte de radical glicosídico.

Em 2018, Molander e colaboradores foram pioneiros na síntese de aril¹¹⁵ e acil¹¹⁶ C-glicosídeos não clássicos por meio de uma catalise dual níquel/fotocatalisador entre derivados de 4-glicosil-DHPs e brometos de arila ou ácidos carboxílicos, respectivamente. Além disso, He e colaboradores¹¹⁷¹¹⁷ também exploraram 4-glicosil-DHPs como um precursor de radical glicosil para a preparação de *N*-heteroaril C-glicosídeos por meio de uma alquilação do tipo Minisci fotocatalisada (ESQUEMA 22).

¹¹⁵ Dumoulin, A., Matsui, J. K., Gutiérrez-Bonet, Á., Molander, G. A. Synthesis of non-classical arylated C-saccharides through nickel/photoredox dual catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 6724–6728. <https://doi.org/10.1002/ange.201802282>.

¹¹⁶ Badir, S. O., Dumoulin, A., Matsui, J. K., Molander, G. A. Synthesis of reversed C-acyl glycosides through Ni/photoredox dual catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 6720–6723. <https://doi.org/10.1002/ange.201800701>.

¹¹⁷ Wang, Q., Duan, J., Tang, P., Chen, G., He, G. Synthesis of non-classical heteroaryl C-glycosides via Minisci-type alkylation of *N*-heteroarenes with 4-glycosyl-dihydropyridines. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 1613–1618. <https://doi.org/10.1007/s11426-020-9813-5>.

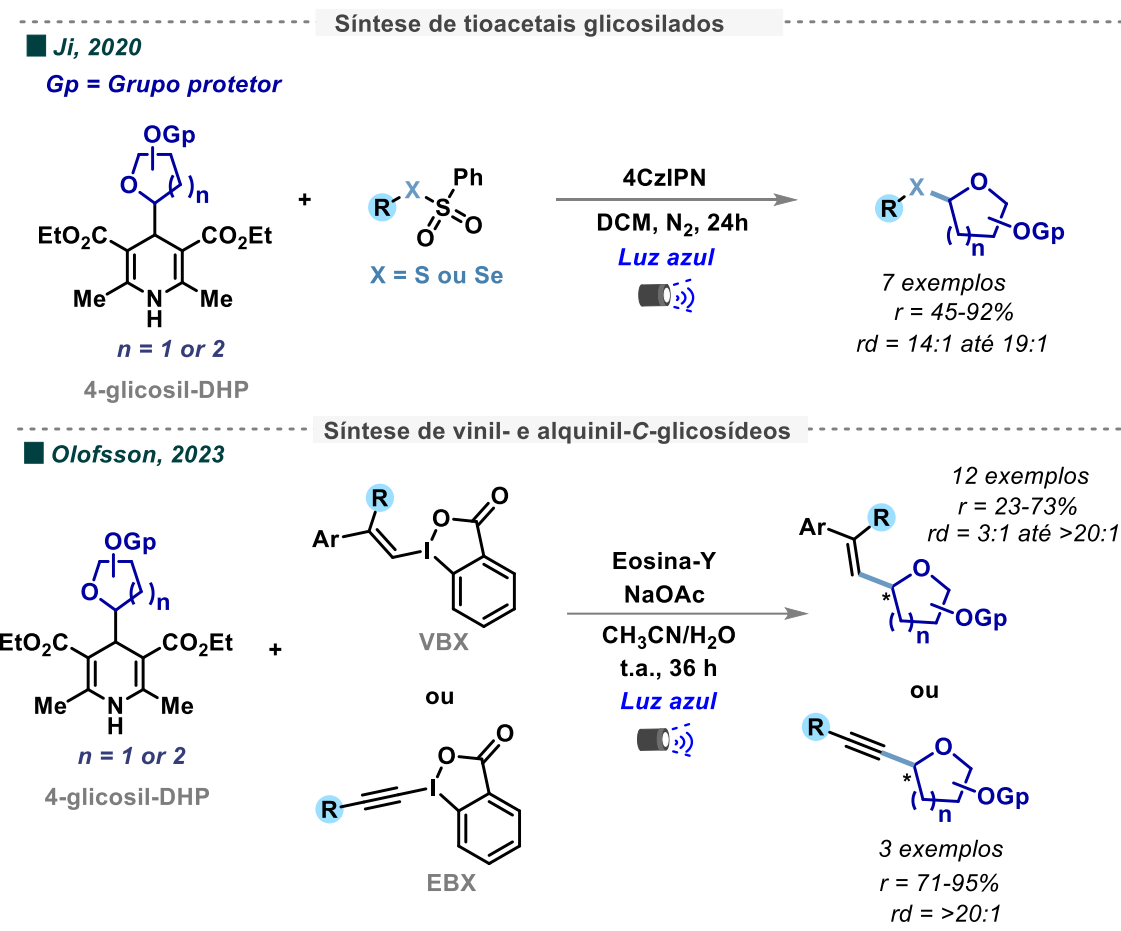


ESQUEMA 22. Estratégia sintética via fotocatalise para a funcionalização C-glicosídeo reverso.

Ji e colaboradores¹¹⁸ demonstraram um acoplamento cruzado promovido por luz visível entre 4-glicosil-DHPs e sulfonatos de tioxido/selênio, estabelecendo uma nova estratégia para a síntese direta de tioacetais glicosilados com alta diastereosseletividade (ESQUEMA 23). Já Olofsson e

¹¹⁸ Li, J., Yang, X.-E., Wang, S.-L., Zhang, L.-L., Zhou, X.-Z., Wang, S.-Y., Ji, S.-J. Visible-light-promoted cross-coupling reactions of 4-alkyl-1,4-dihydropyridines with thiosulfonate or selenium sulfonate: a unified approach to sulfides, selenides, and sulfoxides. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 12, 4908–4913. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01776>.

colaboradores¹¹⁹ desenvolveram um acoplamento C–C mediado por radicais, empregando reações fotoredox catalisadas para acoplar 4-glicosil-DHPs não clássicos a vinilbenziodoxolonas (VBX) ou etinilbenziodoxolonas (EBX). Essa abordagem permitiu a síntese direta de vinil C-glicosídeos e alquinil C-glicosídeos não clássicos com moderada diastereosseletividade.



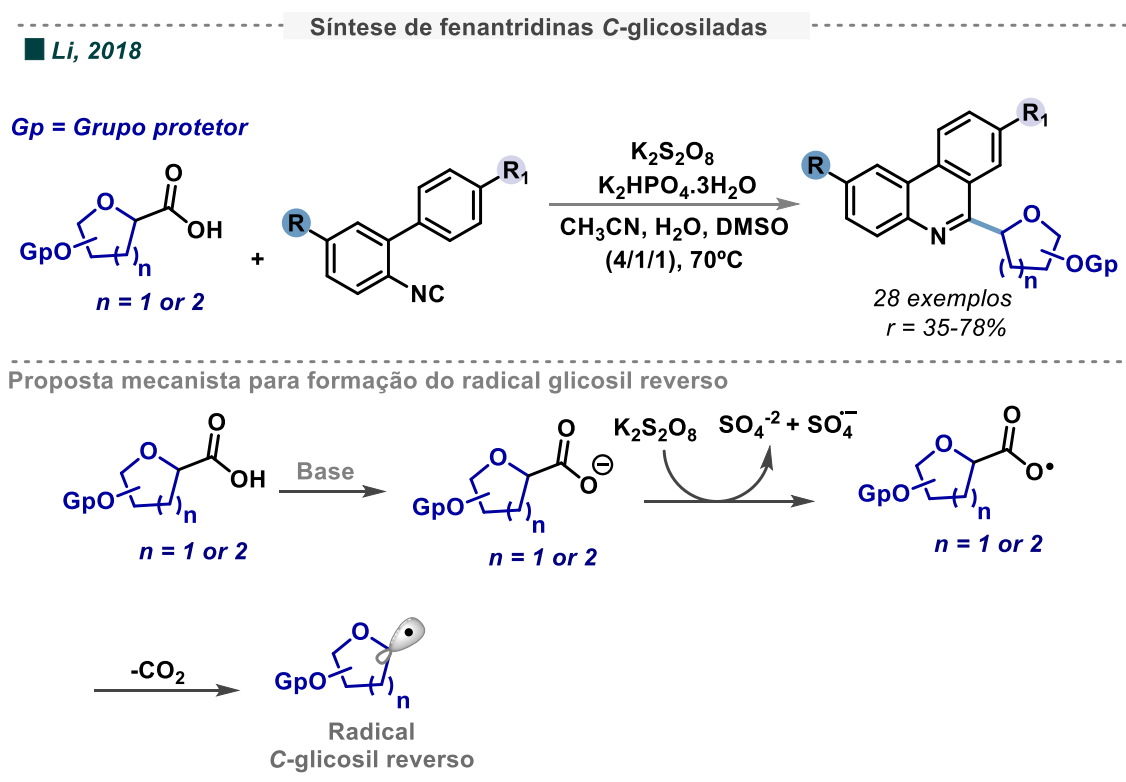
ESQUEMA 23. Estratégia sintética via fotocatalise para a obtenção de tioacetais glicosilados, bem como de vinil- e alquinil-C-glicosídeos.

Além das 4-glicosil-DHPs, ácidos carboxílicos e ésteres redox-ativos derivados de *N*-hidroxiftalimida são precursores eficientes de radicais livres em reações de funcionalização descarboxilativa. Como resultado, ácidos carboxílicos glicosil ou glicosil-*N*-ftalimidias não clássicos, podem ser convertidos

¹¹⁹ Pal, K. B., Tommaso, E. M. D., Inge, A. K., Olofsson, B. Stereospecific photoredox-catalyzed vinylations to functionalized alkenes and C-glycosides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202301368. <https://doi.org/10.1002/anie.202301368>.

em intermediários radiculares glicosil por meio de descarboxilação sob diversas condições catalíticas.

Li e colaboradores¹²⁰ introduziram uma abordagem inovadora para a síntese de fenantridinas C-glicosiladas não clássicas por meio de um processo de ciclização por adição de radical glicosil envolvendo ácidos urônicos e 2-isocianobifenil (ESQUEMA 24). Os radicais glicosil, gerados a partir da descarboxilação oxidativa mediada por $K_2S_2O_8$ de ácidos glicosil, sofrem ataque a 2-isocianodifenils e conseqüente substituição homolítica aromática para fornecer diversas fenantridinas C-glicosiladas em rendimentos satisfatórios sem recorrer a metais de transição. Vale ressaltar que esta metodologia não é fotocatalítica.



ESQUEMA 24. Estratégia sintética para a obtenção de fenantridinas C-glicosiladas.

¹²⁰ Zhou, X., Wang, P., Zhang, L., Chen, P., Ma, M., Song, N., Ren, S., Li, M. Transition-metal-free synthesis of C-glycosylated phenanthridines via $K_2S_2O_8$ -mediated oxidative radical decarboxylation of uronic acids. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 2, 588–603. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02346>.

Wang e colaboradores¹²¹ desenvolveram uma abordagem eficiente para a síntese de C-glicoaminoácidos por meio de uma reação de adição fotocatalisada entre ésteres de glicosil-*N*-ftalimidas e iminas, empregando *i*Pr₂NEt·HBF₄ e éster de Hantzsch (HE). Nesse contexto, o éster de Hantzsch exerce um papel duplo, atuando tanto como doador de elétrons ativado por luz para os ésteres redox-ativos quanto como fonte de átomos de hidrogênio (ESQUEMA 25).

Além disso, Xu e colaboradores¹²² demonstraram uma reação de glicosilação C(sp³)-H estereosseletiva, promovida por luz visível e catalisada por cobre, empregando ésteres de glicosil-*N*-ftalimida não clássicos. Essa estratégia permitiu a síntese de uma ampla variedade de C-glicoaminoácidos e C-glicopeptidomiméticos com altos rendimentos e excelente controle estereosseletivo. A proposta mecanística para os ésteres de glicosil-*N*-ftalimida difere daquela observada para as 4-glicosil-DHPs na catálise fotorredox, ocorrendo através de um processo de *quenching* oxidativo, enquanto no caso das DHPs ocorre *quenching* redutivo. Após a interação com o fotocatalisador no estado excitado, os ésteres de glicosil-*N*-ftalimida são reduzidos, originando um intermediário radicalar que sofre fragmentação homolítica, liberando a ftalimida e o radical carboxílico correspondente. Este, por sua vez, sofre descarboxilação, gerando dióxido de carbono (CO₂) e formando o radical C-glicosídeo reverso (ESQUEMA 25).

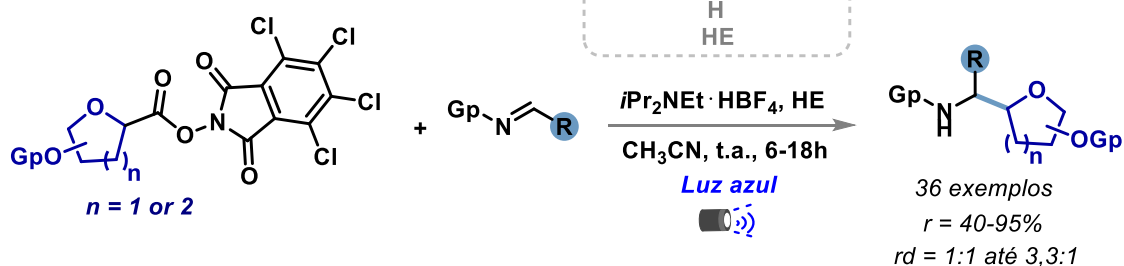
¹²¹ Ji, P., Zhang, Y., Wei, Y., Huang, H., Hu, W., Mariano, P. A., Wang, W. Visible-light-mediated, chemo- and stereoselective radical process for the synthesis of C-glycoamino acids, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9, 3086–3092. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00724>.

¹²² Qi, R., Wang, C., Ma, Z., Wang, H., Chen, Q., Liu, L., Pan, D., Ren, X., Wang, R., Xu, Z., Visible-light-promoted stereoselective C(sp³)-H glycosylation for the synthesis of C-glycoamino acids and C-glycopeptides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200822. <https://doi.org/10.1002/anie.202200822>.

Síntese de C-glicoaminoácidos

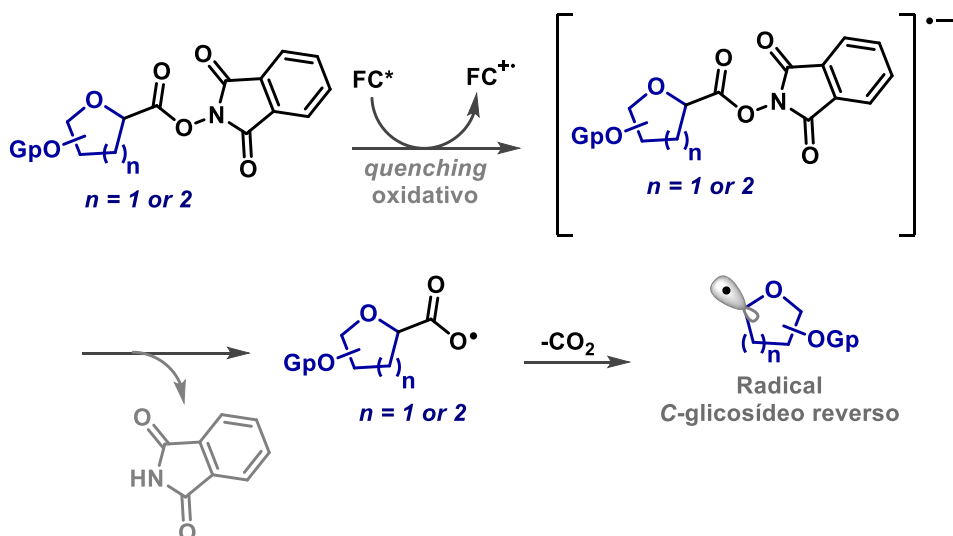
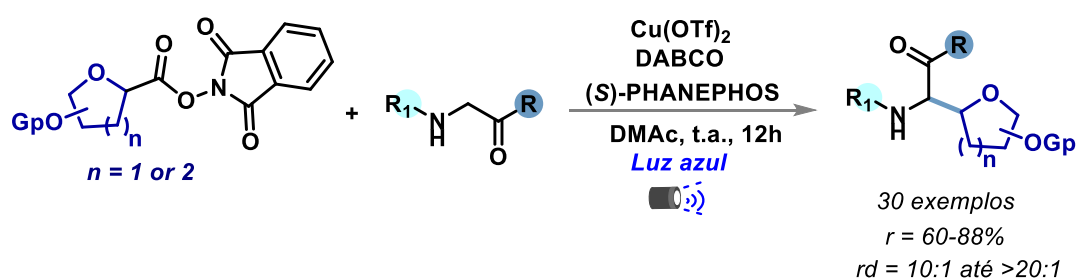
Wang, 2019

Gp = Grupo protetor



Síntese de C-glicoaminoácidos e C-glicopeptidomiméticos

Xu, 2019

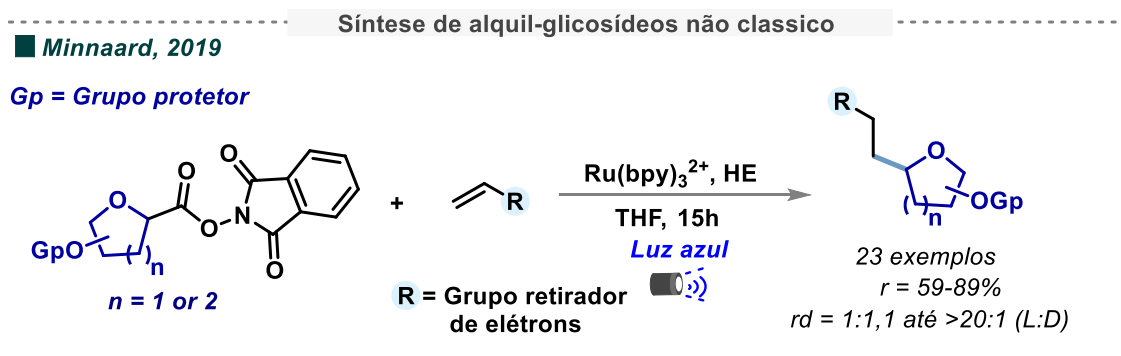


ESQUEMA 25. Estratégia sintética para a obtenção de C-glicoaminoácidos e C-glicopeptidomiméticos.

Adicionalmente, Minnaard e colaboradores¹²³ desenvolveram um método para sintetizar glicosídeos alquilados não clássicos por meio da

¹²³ Wan, I. C. S., Witte, M. D., Minnaard, A. J., From D- to L-monosaccharide derivatives via photodecarboxylation-alkylation, *Org. Lett.* **2019**, 21, 18, 7669–7673. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03016>.

fotoalquilação descarboxilativa de ésteres de glicosil-*N*-ftalimida e alcenos ativados (ESQUEMA 26). Os resultados mostraram que fotodescarboxilação-alquilação de monossacarídeos conformacionalmente bloqueados leva à inversão da estereoquímica em C-5 (C-reverso). Isso permite a síntese de L-sacarídeos a partir de suas contrapartes D-sacarídeos prontamente disponíveis.



ESQUEMA 26. Estratégia sintética para a obtenção de alquil-glicosídeos não clássico.

Apesar desses avanços significativos, o desenvolvimento de novos métodos catalíticos para a síntese de C-glicosídeos não clássicos ainda é extremamente desejável, especialmente no que diz respeito à preparação de compostos que possuam grupos funcionais adicionais.

2.2.4 Fluxo Contínuo

A fotocatalise tem se consolidado como uma abordagem poderosa na síntese orgânica moderna, permitindo transformações sob condições brandas e com excelente controle sobre a geração de espécies reativas, como discutido anteriormente. A eficiência de processos fotocatalíticos está diretamente relacionada à interação entre a radiação eletromagnética e os componentes da mistura reacional. Nesse sentido, a Lei de Lambert-Beer oferece uma base teórica fundamental para compreender a absorção de luz por espécies fotocatalíticas em solução.¹²⁴ De acordo com essa lei, a absorvância (A) é

¹²⁴ Crawford, R., Baumann, M. Continuous flow technology enabling photochemistry, *Adv. Synth. Catal.* **2025**, 367, e202500133. <https://doi.org/10.1002/adsc.202500133>.

proporcional à concentração da espécie absorvente (c), ao coeficiente de absorção molar (ϵ) e ao caminho óptico (l), segundo a equação:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l$$

De acordo com a Figura 7, que representa a variação da transmitância em função da distância (cm) percorrida pela luz (caminho óptico), observa-se que, à medida que essa distância aumenta, a transmitância diminui exponencialmente, indicando uma maior absorção da radiação incidente. Esse comportamento está de acordo com a Lei de Lambert-Beer, que também prevê que o aumento da concentração de espécies absorventes resulta em menor transmitância.^{125,126}

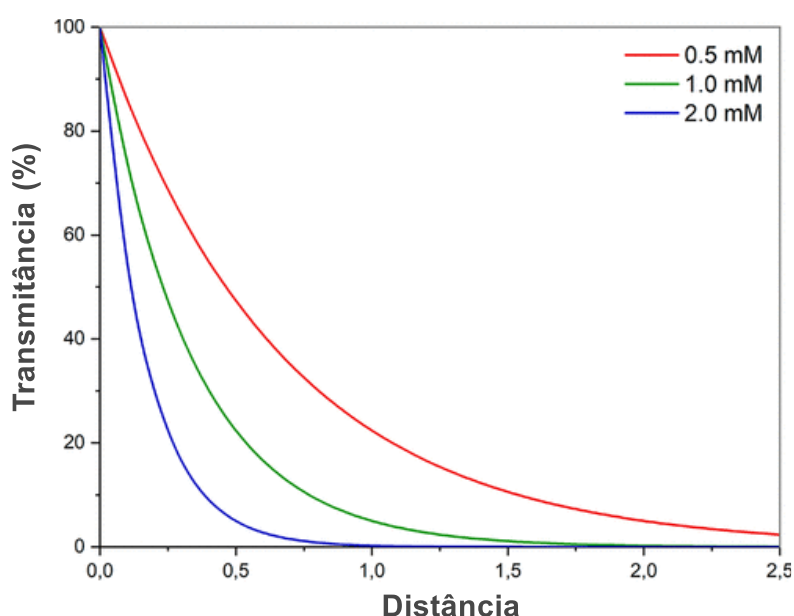


FIGURA 7. Curva representativa da transmitância em função da concentração de uma espécie absorvente, conforme descrito pela Lei de Lambert-Beer. Adaptado da referência.¹²⁵

No entanto, a transição de metodologias em batelada para abordagens mais escaláveis e eficientes ainda constitui um desafio significativo, sobretudo devido às limitações inerentes ao uso de sistemas reacionais de

¹²⁵ Cambie, D., Bottecchia, C., Straathof, N. J. W., Hessel, V., Noel, T. Applications of continuous-flow photochemistry in organic synthesis, material science, and water treatment. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2, 2752–2906. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00332>.

¹²⁶ Gilmore, K. Seeberger, P. H. Continuous flow photochemistry. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 410–418. <https://doi.org/10.1002/tcr.201402035>.

grande volume, nos quais a distribuição homogênea da luz torna-se ineficiente, comprometendo o desempenho fotocatalítico global. Nesse contexto, a aplicação de reatores de fluxo contínuo tem emergido como uma estratégia central para a superação de barreiras cinéticas e operacionais associadas aos processos fotocatalíticos convencionais. Tais sistemas permitem não apenas uma maior uniformidade na exposição à radiação ao longo do percurso reacional, como também possibilitam um controle preciso de variáveis, como tempo de residência, temperatura, estequiometria e intensidade luminosa.¹²⁷

Em reações realizadas em batelada, o caminho óptico é limitado pelo diâmetro do reator, o que pode resultar em baixa penetração da luz, especialmente em meios mais concentrados ou turvos. Isso leva à absorção desigual da luz, afetando a eficiência da excitação do fotocatalisador e, conseqüentemente, a conversão da reação. Por outro lado, reatores de fluxo contínuo, apresentam alta razão área/volume, o que garante uma exposição uniforme da solução reacional à luz ao longo de todo o percurso do reator (FIGURA 8). Isso resulta em uma fotoconversão mais eficiente e em melhor aproveitamento da energia luminosa.^{128,129}

¹²⁷ Rehm, T. H. Flow photochemistry as a tool in organic synthesis. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16952 – 16974. <https://doi.org/10.1002/chem.202000381>.

¹²⁸ Tordato, E. A. Aplicações de Estratégias Fotoquímicas para a Síntese de Moléculas com Potencial Atividade Biológica: Funcionalização de Nitronas e β -Glicosil β -Lactamas. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2024. 21 p.

¹²⁹ Su, Y., Straathof, N. J. W., Hessel, V. Noël, T. Photochemical transformations accelerated in continuous-flow reactors: basic concepts and applications. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562 – 10589. <https://doi.org/10.1002/chem.201400283>.

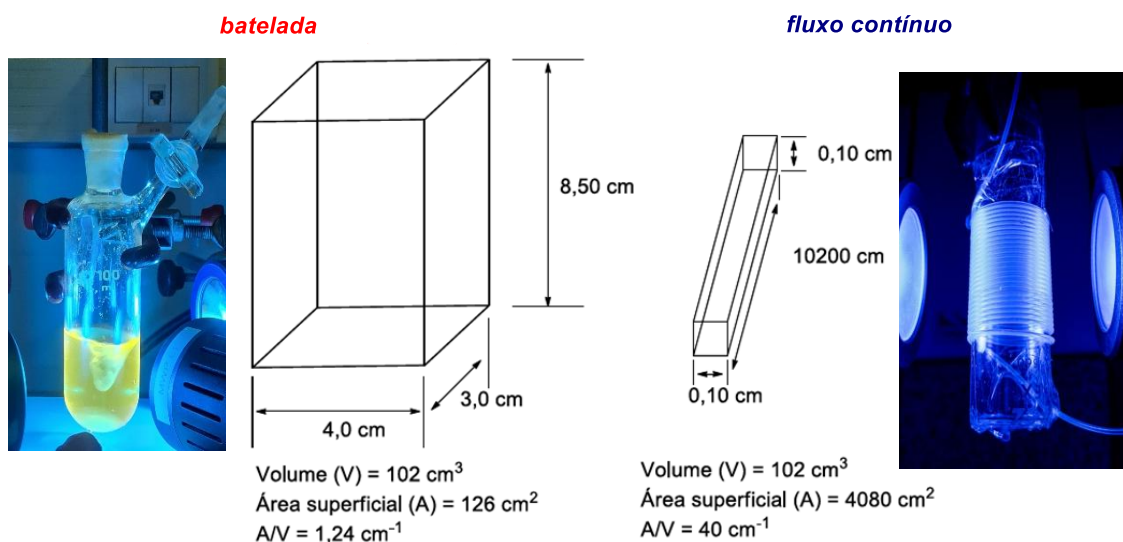


FIGURA 8. Ilustração comparativa da área de contato com a luz entre sistemas em batelada e em fluxo contínuo. Adaptado da referência.¹²⁹

A introdução das tecnologias de fluxo contínuo na fotocatalise resultou em avanços substanciais no desempenho de reações fotoquímicas, com melhorias significativas em termos de eficiência, controle reacional, produtividade e escalabilidade. Essa abordagem não apenas permitiu a otimização de transformações previamente estabelecidas em batelada, mas também possibilitou o desenvolvimento de novas metodologias com maior desempenho sob condições de fluxo.¹³⁰ Nos últimos anos, observa-se um crescimento consistente no número de publicações científicas voltadas a reações fotoquímicas em sistemas de fluxo contínuo, refletindo o crescente interesse e consolidação dessa estratégia no campo da síntese orgânica moderna (FIGURA 9).

¹³⁰ Oksdath-Mansilla, G., Bisogno, F. R., Pijper, B., Alcázar, J. Challenge and opportunity: The two edges of continuous-flow photochemistry, *Chem Catalysis*, **2023**, 3, 100487. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2022.100487>

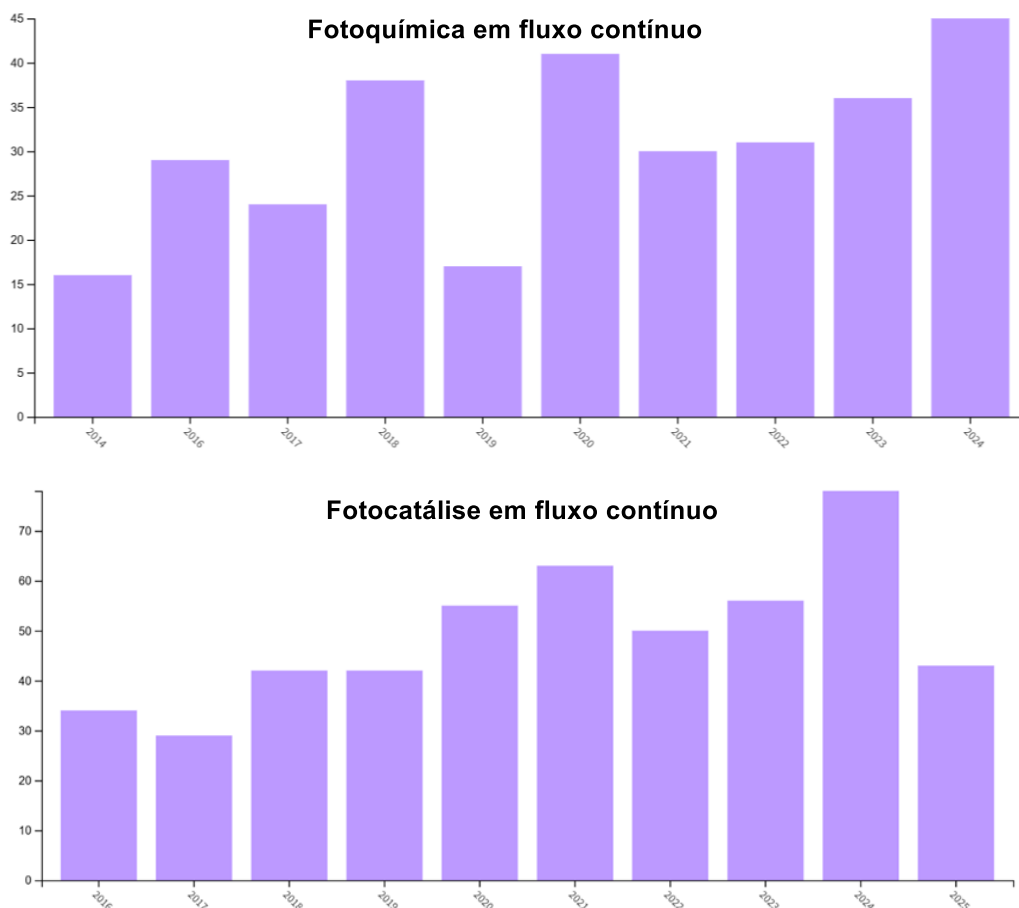


FIGURA 9: Distribuição anual do número de publicações entre 2014 e 2025 contendo simultaneamente os termos “*photochemistry*” ou “*photocatalysis*” e “*continuous flow*”, com base em dados obtidos da base de dados *Web of Science*.

Além disso, o controle preciso sobre o tempo de residência e a temperatura, proporcionado pela configuração de fluxo, permite uma otimização mais fina das condições reacionais, favorecendo a seletividade e a reprodutibilidade. A melhoria da cinética reacional também se dá pelo contato constante e homogêneo entre os reagentes e o fotocatalisador, o que reduz o tempo necessário para atingir conversões elevadas, muitas vezes com cargas catalíticas mais baixas.¹³¹

¹³¹ Donnelly, K., Baumann, M. Scalability of photochemical reactions in continuous flow mode. *J. Flow Chem.* **2021**, *11*, 223–241. <https://doi.org/10.1007/s41981-021-00168-z>.

Embora a química em fluxo contínuo apresente inúmeras vantagens, essa abordagem também possui limitações e desafios operacionais. Um dos principais obstáculos está relacionado ao manuseio de sólidos, precipitados ou sedimentos, que podem ocasionar o entupimento dos canais do sistema. No entanto, tais limitações podem ser atenuadas por meio da escolha criteriosa de solventes compatíveis e, em determinadas aplicações, pelo emprego de canais com maior diâmetro ou dispositivos especialmente projetados para tolerância a sólidos.¹³²

Diversos tipos de fotorreatores têm sido empregados para viabilizar essas reações, sendo escolhidos com base nas necessidades específicas de cada processo. Entre os principais modelos utilizados, tem-se os reatores do tipo microchip, que apresentam canais micrométricos integrados aos substratos reacionais, possibilitando excelente controle de parâmetros reacionais e alta eficiência na irradiação. Outros formatos amplamente adotados incluem os reatores de canal serpentino e os reatores de tubo reto, sendo especialmente indicados para sistemas heterogêneos com catalisadores imobilizados ou reagentes suportados em fase sólida (FIGURA 10).^{133,134}

¹³² Loubière, K., Oelgemöller, M., Aillet, T., Dechy-Cabaret, O., Prat, L. Continuous-flow photochemistry: a need for chemical engineering. *Chemical Engineering and Processing* **2016**, *104*, 120–132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cep.2016.02.008>.

¹³³ Neyt, N. C., Riley, D. L. Application of reactor engineering concepts in continuous flow chemistry: a review, *React. Chem. Eng.*, **2021**, *6*, 1295–1326. [10.1039/d1re00004g](https://doi.org/10.1039/d1re00004g)

¹³⁴ Crawford, R., Baumann, M. Continuous Flow Technology Enabling Photochemistry, *Adv. Synth. Catal.* **2025**, *367*, e202500133. <https://doi.org/10.1002/adsc.202500133>

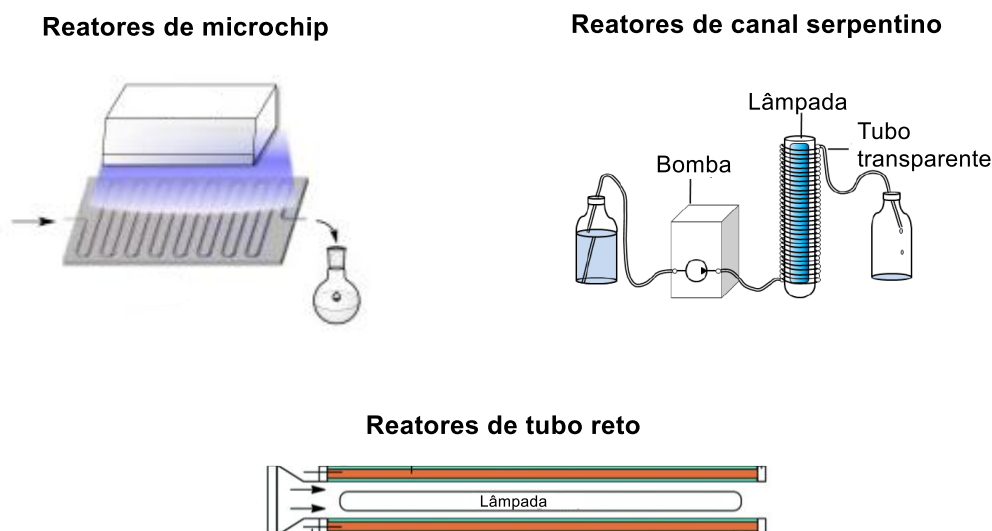


FIGURA 10: Alguns dos principais tipos de fotorreatores empregados em fotoquímica em fluxo contínuo.

Os fotorreatores do tipo espiral estão entre os mais comuns e acessíveis para aplicações de fotoquímica em fluxo contínuo, sobretudo em contextos laboratoriais. Sua ampla utilização deve-se à simplicidade de construção, baixo custo operacional e elevada eficiência na exposição da mistura reacional à radiação. Nos últimos anos, uma variedade de modelos espiralados foi desenvolvida, com variações em relação ao diâmetro interno dos tubos, aos materiais utilizados — como PFA (perfluoroalcoxi alcano), FEP (fluoroetileno propileno) ou vidro —, bem como à configuração das fontes de luz, que podem incluir LEDs de diferentes comprimentos de onda ou, em alguns casos, luz solar concentrada.¹³⁵

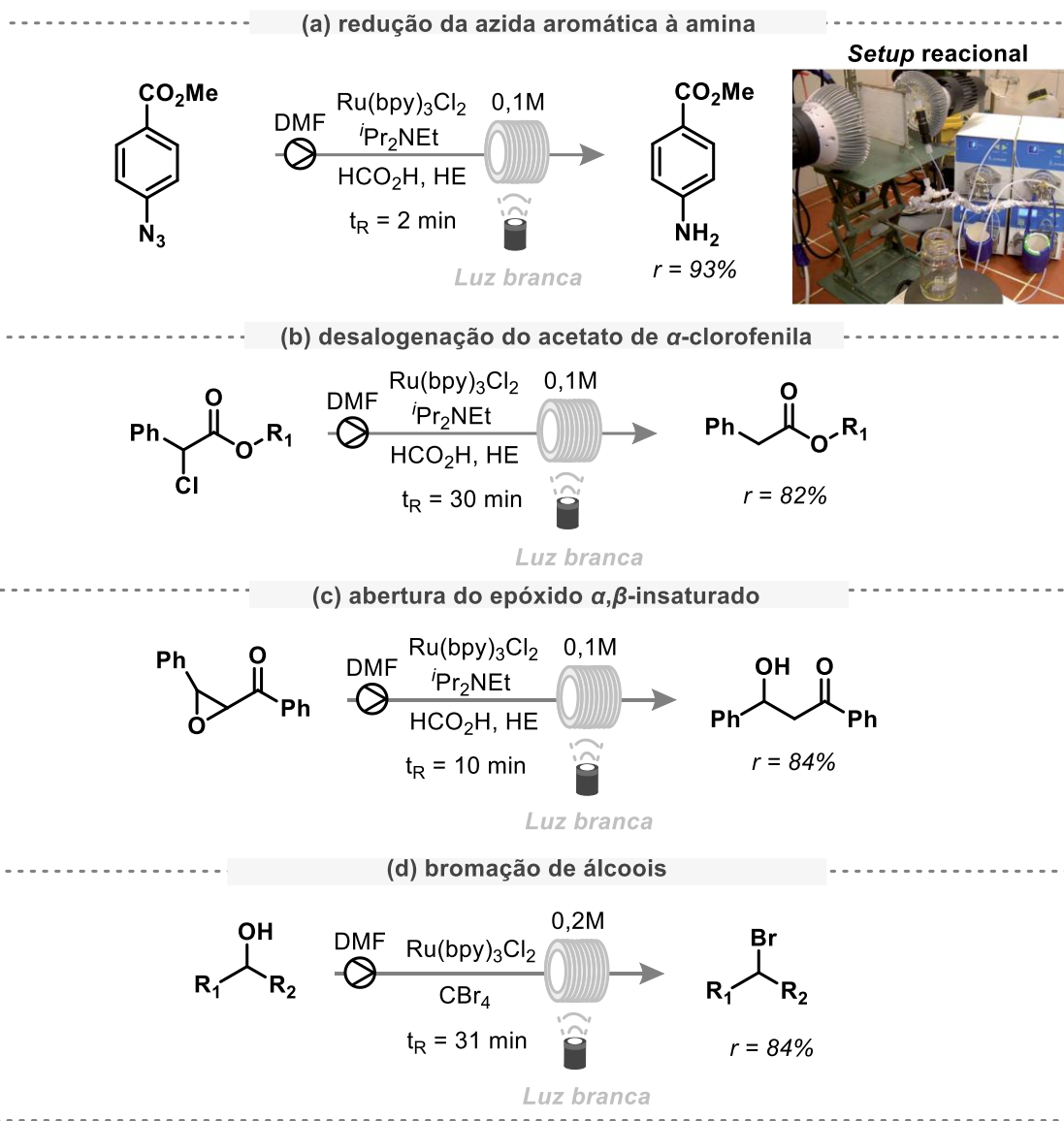
A escolha adequada do tipo de fotorreator é essencial para o sucesso da transformação desejada e deve considerar fatores como propriedades dos reagentes, absorção da luz, tempo de residência, compatibilidade com sólidos, e requisitos de escalabilidade.¹³⁶

¹³⁵ Zhang, M., Roth, P. Flow photochemistry — from microreactors to large-scale processing, *Current Opinion in Chemical Engineering* **2023**, 39, 100897. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2023.100897>

¹³⁶ Bhaskar, K. V., Kim, K-H. Rashed, M., Buruga, K., Bhat K. S., Lee, J. A continuous flow microreactor as a practical tool for the synthesis of active pharmaceutical ingredients, *Process Safety and Environmental Protection*, **2024**, 192, 437–449. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2024.09.122>

Os pesquisadores Seeberger e Bou-Hamdan¹³⁷ publicaram um estudo pioneiro sobre reações mediadas por luz visível em fluxo contínuo, utilizando o composto de coordenação Ru(bpy)₃Cl₂ como fotocatalisador (ESQUEMA 27). No trabalho, observaram-se ganhos de eficiência significativos, com melhorias de 10 a 15 vezes em relação aos métodos convencionais em batelada. Entre as transformações avaliadas destacam-se: a redução da azida aromática à amina correspondente (**a**), a desalogenação do acetato de α -clorofenila (**b**), a abertura do epóxido α,β -insaturado derivado de chalcona (**c**), e a bromação de álcoois aos produtos bromados correspondentes (**d**).

¹³⁷ Bou-Hamdanab, F. R., Seeberger, P. H. Visible-light-mediated photochemistry: accelerating Ru(bpy)₃²⁺ catalyzed reactions in continuous flow, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 1612. <https://doi.org/10.1039/C2SC01016J>.



ESQUEMA 27: Metodologias pioneiras que demonstraram a aplicação da fotoquímica sintética mediada por luz visível em sistemas de fluxo contínuo.

As reações foram conduzidas em dimetilformamida (DMF), sob irradiação com duas lâmpadas LED brancas de 17 W, posicionadas em paralelo. O sistema reacional consistia em tubos de politetrafluoroetileno (PTFE) enrolados em torno de duas hastes metálicas verticais, posicionadas entre as fontes de luz, assegurando uma irradiação homogênea. Todas as reações testadas apresentaram conversões quantitativas ($\approx 100\%$) com tempos de residência inferiores a 31 minutos, evidenciando a eficiência do sistema em fluxo contínuo sob condições fotocatalíticas suaves.

A implementação de processos fotoquímicos em fluxo contínuo e em escala industrial tem se consolidado como uma estratégia tecnicamente viável, destacando-se a produção da artemisinina como um dos exemplos mais bem-sucedidos atualmente disponíveis na indústria farmacêutica. A artemisinina, um dos antimaláricos mais eficazes em uso clínico, pode ser obtida por meio de uma rota sintética que inclui uma etapa fotoquímica crucial. Em 2013, a empresa Sanofi¹³⁸ inaugurou uma unidade de produção em larga escala em Garessio, na Itália, com o objetivo de comercializar esse processo inovador, marcando um avanço significativo na aplicação de tecnologias fotoquímicas em modo semi-batelada na indústria farmacêutica (FIGURA 11). Nessa abordagem, o ácido dihidroartemisinínico (DHAA) é inicialmente convertido em um anidrido misto, o qual é, em seguida, alimentado a um reator fotoquímico contínuo. Durante essa etapa, ocorre a fotooxidação, seguida por algumas etapas reacionais, culminando na formação da artemisinina com um rendimento global de 55%.

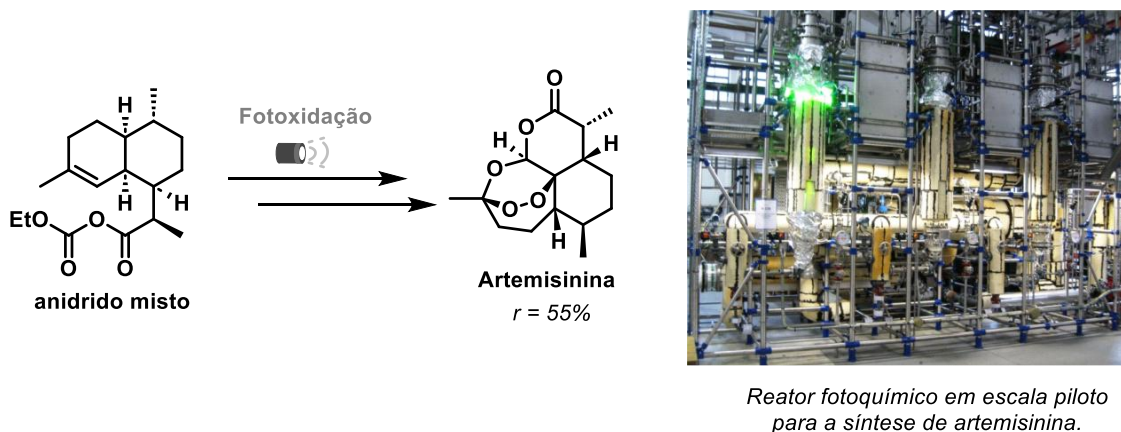


FIGURA 11: Representação esquemática do processo industrial de síntese da artemisinina desenvolvido pela Sanofi, destacando a reação fotoquímica com oxigênio singlete como etapa chave da transformação.

No mesmo ano, Seeberger e colaboradores¹³⁹ deram uma contribuição fundamental ao demonstrar a viabilidade da síntese contínua de fármacos mediada por luz UV, empregando reatores de fluxo contínuo em todas as etapas

¹³⁸ Turconi, J., Griolet, F., Guevel, R., Oddon, G., Villa, R., Geatti, A., Hvala, M., Rossen, K., Goeller R., Burgard, A. Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 417–422. <https://doi.org/10.1021/op4003196>.

¹³⁹ Kopetzki, D., Lévesque, F., Seeberger, P. H. A continuous-flow process for the synthesis of artemisinin, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5450–5456. <https://doi.org/10.1002/chem.201204558>.

da rota sintética, desde a geração do intermediário fotoativo até a formação do princípio ativo final, reforçando a aplicabilidade dessa tecnologia para a produção de ativos farmacêuticos em escala.

Do ponto de vista prático, os sistemas de fluxo contínuo oferecem vantagens, como a maior segurança na manipulação de reagentes sensíveis ou instáveis, escalabilidade e maior sustentabilidade, ao reduzir o consumo de energia e de insumos químicos. Tais características tornam o fluxo contínuo uma plataforma altamente atrativa para o desenvolvimento de processos fotocatalíticos aplicáveis em larga escala, tanto na academia quanto na indústria.

140

2.2.5 Malária

A malária é uma das doenças infecciosas mais antigas da humanidade, causada por parasitas protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos aos seres humanos por meio da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles*.¹⁴¹ A malária continua sendo um dos desafios de saúde pública global, afetando principalmente as regiões tropicais e subtropicais, onde as condições ambientais favorecem o ciclo de vida dos mosquitos. De acordo com os dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2023, foram registrados aproximadamente 263 milhões de casos de malária em 83 países endêmicos, um aumento de 11 milhões em relação a 2022. O número de óbitos permaneceu estável em cerca de 597.000, com uma taxa de mortalidade de 13,7 por 100.000 habitantes. A região africana foi a mais afetada, representando 94% dos casos e 95% das mortes por malária no mundo.¹⁴²

No Brasil, a região amazônica é considerada uma área endêmica para malária, concentrando mais de 99% dos casos autóctones do país. De

¹⁴⁰ Rehm, T. H. Reactor technology concepts for flow photochemistry. *ChemPhotoChem* **2020**, *4*, 235 – 254. doi.org/10.1002/cptc.201900247235.

¹⁴¹ Sinden, R. E., Gilles, H. M. The malaria parasites, in: *Essential Malariology*, fourth ed., CRC Press, 2017.

¹⁴² WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World malaria report 2024*. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>. Acesso em: 26 mar. 2025.

acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2023, foram registrados casos autóctones de malária, representando um aumento de 8,8% em relação ao ano anterior. Desses casos, 17,3% foram de malária por *Plasmodium falciparum* e malária mista, enquanto os outros 82,7% foram causados por *Plasmodium vivax* e outras espécies.¹⁴³

O gênero *Plasmodium* é composto por várias espécies que causam a malária humana, as principais espécies de *Plasmodium* responsáveis pela malária humana são: *plasmodium falciparum*, *plasmodium vivax*, *plasmodium malariae*, *plasmodium ovale* e *plasmodium knowlesi*. Dentre essas espécies, o *plasmodium falciparum* é responsável pela forma grave da malária e está associada a uma alta taxa de mortalidade.¹⁴⁰

Atualmente, a artemisinina é amplamente utilizada no tratamento da malária, sendo componente central das terapias combinadas baseadas em artemisinina (ACTs). No entanto, a emergência e disseminação de cepas de *Plasmodium falciparum* com resistência parcial a esse tratamento têm sido crescentemente documentadas em diferentes regiões endêmicas.^{144,145} Esse cenário reforça a urgência no desenvolvimento de novos agentes antimaláricos com mecanismos de ação distintos,¹⁴⁶ tornando a pesquisa em novas terapias e estratégias de controle uma prioridade para a saúde pública global.

O avanço no controle da malária tem sido impulsionado pelo desenvolvimento e uso de uma ampla variedade de agentes terapêuticos, tais como 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas, 4-aminoálcoois, endoperóxidos, antifolatos, entre outros compostos antimaláricos (FIGURA 12).¹⁴⁷ Notavelmente, muitos desses agentes compartilham a característica estrutural de conter sistemas heterocíclicos, que têm despertado crescente interesse na comunidade

¹⁴³ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Volume 55 | N.º 1 | 18 jan. 2024.

¹⁴⁴ Siddiqui, F. A., Liang, X., Cui, L. *Plasmodium falciparum* resistance to ACTs: emergence, mechanisms, and outlook. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2021**, *16*, 102–118. 10.1016/j.ijpddr.2021.05.007.

¹⁴⁵ Nsanzabana, C. Resistance to artemisinin combination therapies (ACTs): do not forget the partner drug. *Trav. Med. Infect. Dis.* **2019**, *4*, 26. 10.3390/tropicalmed4010026.

¹⁴⁶ Uwimana, A., Umulisa, N., Venkatesan, M., Savigel, S. S., Zhou, Z., *et al.*, Association of *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study. *Lancet Infect. Dis.* **2021**, *21*, 1120–1128. 10.1016/S1473-3099(21)00142-0.

¹⁴⁷ Ravindar, L., Hasbullah, S., A., Rakesh, K. P., Hassan, N. I. Triazole hybrid compounds: A new frontier in malaria treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2023**, *259*, 115694. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115694>

científica devido ao seu potencial farmacológico.¹⁴⁸ Os compostos heterocíclicos vêm sendo intensamente investigados por sua capacidade de interferir no ciclo de vida do parasita *Plasmodium*, agente causador da doença, configurando-se como uma classe promissora para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.¹⁴⁹ A ampla diversidade estrutural dos heterociclos permite a concepção racional de moléculas capazes de atuar seletivamente em diferentes estágios do desenvolvimento do parasita, o que representa uma abordagem estratégica fundamental para superar a resistência emergente aos tratamentos atualmente disponíveis.¹⁵⁰

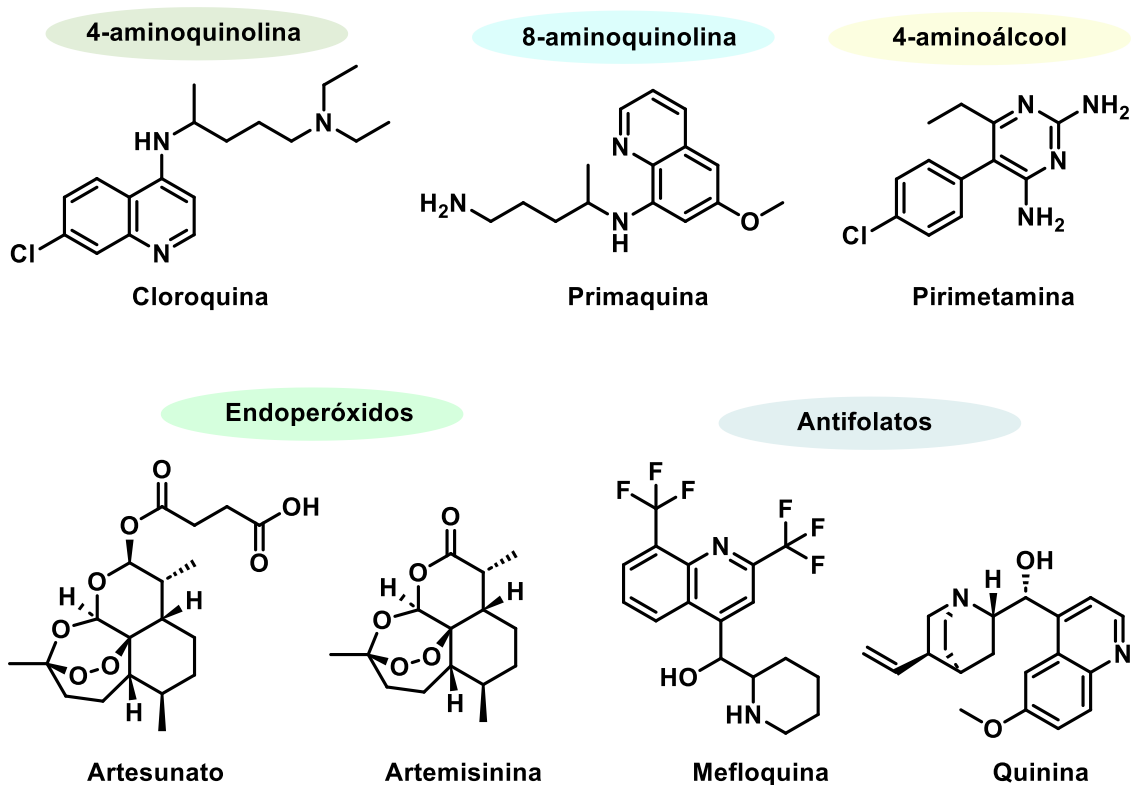


FIGURA 12: Alguns medicamentos comerciais antimaláricos.

¹⁴⁸ Tahlan, S., Singh, S., Kaira, M., Dey, H., Pandey, K. C. A progress report in advancements of heterocyclic compounds as novel antimalarial agents over the last 5 years, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2025**, 289, 117393. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117393>

¹⁴⁹ Kumar, A., Srivastava, K., Raja Kumar, S., Puri, S. K., Chauhan, P. M. S. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline–acridine hybrids as antimalarial agentes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7059e7063. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.09.107>

¹⁵⁰ Lombard, M. C., N'Da, D. D., Breytenbach, J. C., Smith, P. J., Lategan, C. A. Synthesis, in vitro antimalarial and cytotoxicity of artemisinin-aminoquinoline hybrids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 1683e1686. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.103>

Entre os sistemas heterocíclicos de maior interesse, destacam-se aqueles contendo átomos de nitrogênio em sua estrutura, uma vez que exibem propriedades químicas e biológicas particularmente favoráveis à atividade antimalárica. Diversas subclasses de *N*-heterocíclicos têm apresentado atividade antiplasmodial promissora, incluindo triazina, pirazol, imidazol, pirimidina, pirazolina, indol, isoquinolina, triazol e benzoimidazol (FIGURA 13).¹⁵¹

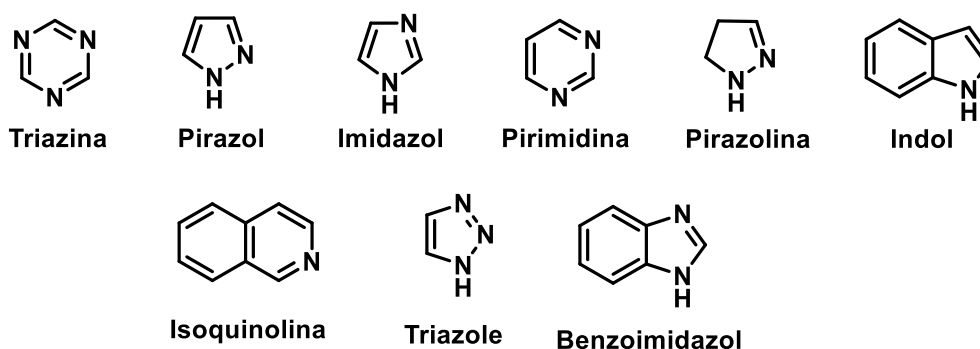


FIGURA 13: Alguns núcleos *N*-heterocíclicos incorporados em agentes antimaláricos.

Conforme discutido na seção anterior, destacam-se as pirazolidinonas, pertencentes à classe dos *N*-heterocíclicos, que, apesar de apresentarem atividade biológica em outros sistemas, permanecem inexploradas na literatura quanto ao seu potencial como candidatas ao desenvolvimento de novos agentes antimaláricos. Essa lacuna evidencia uma oportunidade estratégica para a investigação de seus derivados no contexto da descoberta de novos fármacos. A exploração de novos núcleos estruturais, como as pirazolidinonas, pode contribuir de forma significativa para a ampliação do arsenal terapêutico contra a malária e para o enfrentamento dos desafios impostos pela resistência do *Plasmodium* às terapias convencionais.

Outra classe estrutural ainda pouco explorada no contexto do desenvolvimento de novos agentes antimaláricos são os glicosídeos. Essas estruturas, devido ao seu reconhecido potencial de interação com alvos biológicos, quando associadas a núcleos *N*-heterocíclicos, podem originar candidatos promissores ao desenvolvimento de novos fármacos contra a

¹⁵¹ Ravindar, L., Hasbullah, S. A., Rakesh, K. P., Hassan, N. I. Pyrazole and pyrazoline derivatives as antimalarial agents: A key review, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2023**, 183, 106365. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106365>

malária. Em 2019, Kumar e colaboradores¹⁵² relataram a síntese de uma nova classe de oxindóis isopropilideno 3- β -C-glicoconjugados, alquilados na posição N-1, visando o estágio eritrocítico do *Plasmodium* infectado, por meio de uma abordagem de reação aldólica cruzada. A atividade antiplasmodial dos compostos foi avaliada frente às cepas *P. falciparum* 3D7 (sensível à cloroquina, CQ) e K1 (resistente à CQ). No conjunto de derivados obtidos, onze apresentaram atividade contra ambas as cepas, destacando-se os compostos **1za** e **2zb**, com valores de IC₅₀ de 0,24 e 0,18 μ M contra a cepa 3D7, e 0,15 e 0,31 μ M contra a cepa K1, respectivamente (FIGURA 14).

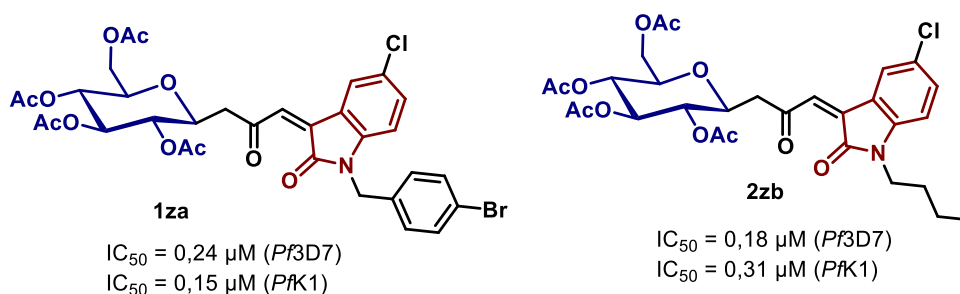


FIGURA 14: 3- β -C-glicoconjugado-isopropilideno oxindol alquilado em N-1 como agentes antiplasmodiais.

Além disso, Tripathi e colaboradores¹⁵³ relataram a síntese e avaliação biológica de uma série de glicosídeos, funcionalizados com frações ureidil (ou tioureidil) e sulfonamidil nos anéis fenílicos. Esses derivados foram testados quanto à atividade antiplasmodial *in vitro* frente às cepas *Plasmodium falciparum* 3D7 e K1. Dentre os compostos avaliados, destacaram-se os glicosídeos contendo fração ureidil (**3zc** e **4zd**), que apresentaram atividades promissoras contra ambas as cepas, com valores de IC₅₀ na faixa micromolar e baixa citotoxicidade (FIGURA 15). Esses resultados apontam tais derivados

¹⁵² Thakur, R. K., Joshi, P., Upadhyaya, K., Singh, K., Sharma, G., Shukla, S. K., Tripathi, R., Tripathi, R. P. Synthesis of isatin based *N*¹-alkylated 3- β -C-glycoconjugated-oxopropylidene oxindoles as potent antiplasmodial agentes, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 448. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.008>

¹⁵³ Ramakrishna, K. K. G., Gunjan, S., Shukla, A. K., Pasam, V. R., Balaramnavar, V. M., Sharma, A., Jaiswal, S., Lal, J., Tripathi, R., Ramachandran, R., Tripathi, R. P. Identification of novel phenyl butenonyl C-glycosides with ureidyl and sulfonamidyl moieties as antimalarial agentes, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 878–883. <https://doi.org/10.1021/ml500211c>

como novos *hits* com potencial para estudos adicionais no desenvolvimento de agentes antimaláricos.

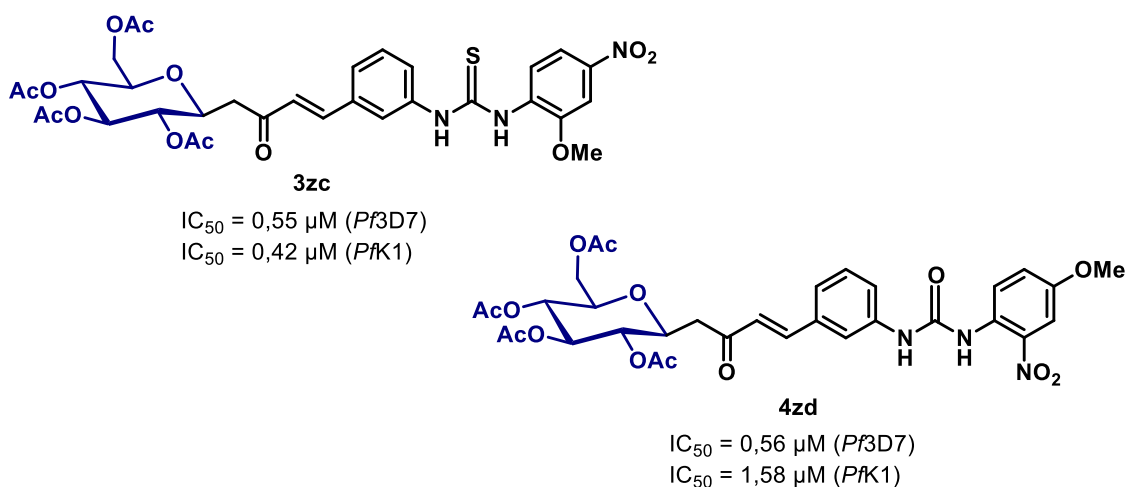


FIGURA 15: Série de derivados de glicosídeos contendo fração ureidil com atividade antiplasmodial frente às cepas *Plasmodium falciparum* 3D7 e K1.

Diante dos desafios impostos pela resistência do *Plasmodium* aos tratamentos disponíveis, a busca por novos agentes antimaláricos baseados em estruturas inovadoras é de grande relevância. Nesse contexto, núcleos *N*-heterocíclicos, como as pirazolidinonas, e sistemas glicosídicos associados a essas unidades estruturais representam abordagens promissoras, em virtude de suas propriedades químicas e biológicas favoráveis. A ausência de estudos sobre o potencial antiplasmodial das pirazolidinonas revela uma lacuna no conhecimento que merece ser explorada. A combinação estratégica desses núcleos com fragmentos glicosídicos pode, portanto, oferecer novas perspectivas para o desenvolvimento de candidatos capazes de superar os mecanismos de resistência e contribuir para o avanço do arsenal terapêutico contra a malária.

2.3 Objetivos

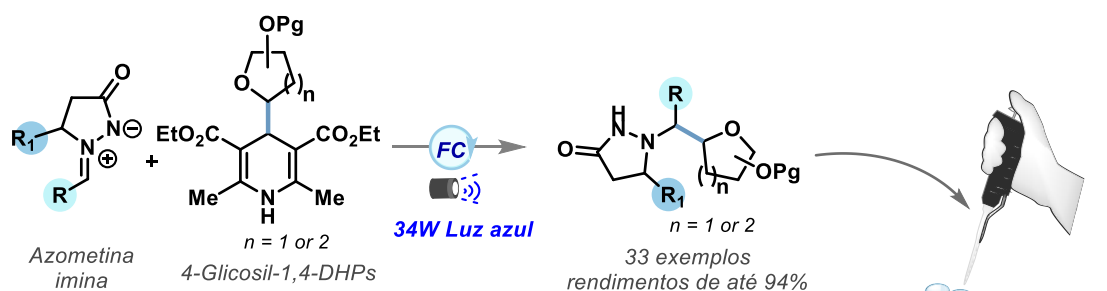
- **Objetivo Geral**

Desenvolver uma metodologia fotocatalítica eficiente para a C-glicosilação não anomérica de azometina iminas mediadas por luz visível, inicialmente em sistema de batelada (Parte I) e posteriormente sob condições de fluxo contínuo (Parte II), empregando 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas como precursores de radicais glicosil, com o propósito de obter C-glicosil pirazolidinonas inéditas e investigar o potencial antiplasmodial das moléculas sintetizadas (ESQUEMA 28).

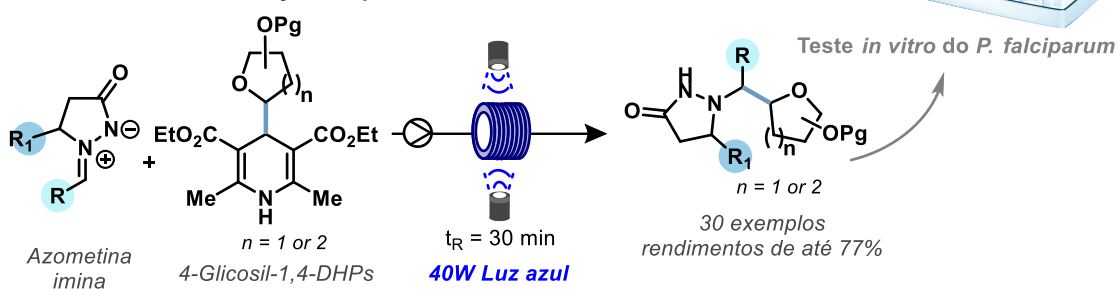
- **Objetivos Específicos**

- Otimizar as condições reacionais em batelada para a C-glicosilação fotocatalítica de azometina iminas, avaliando a influência de parâmetros como solvente, estequiometria, catalisador e tempo de reação, visando uma melhor condição reacional.
- Expandir o escopo e a eficiência da reação por meio da implementação da metodologia em sistema de fluxo contínuo, explorando a sinergia entre fotocatalise e tecnologia de fluxo para aprimorar a reprodutibilidade, escalabilidade e sustentabilidade do processo.
- Construir uma biblioteca de C-glicosil pirazolidinonas derivadas de diferentes açúcares (piranoses e furanoses) e azometina iminas com variados substituintes aromáticos, heterocíclicos e alifáticos, visando ampliar a diversidade estrutural das moléculas obtidas.
- Avaliar a atividade antiplasmodial *in vitro* dos compostos sintetizados frente ao *Plasmodium falciparum*, com o intuito de identificar novos esqueletos bioativos com potencial aplicação no desenvolvimento de agentes antimaláricos.

Parte I: Síntese de derivados não anoméricos de C-glicosil pirazolidinonas via catálise fotoredox sob luz visível



Parte II: Síntese de análogos de C-glicosil pirazolidinona em fluxo contínuo via catálise fotoredox e avaliação antiplasmodial



ESQUEMA 28. Objetivo geral: desenvolver uma metodologia de glicosilação de azometina imina mediada por luz visível, em batelada (Parte I) e sob condições de fluxo contínuo (Parte II), visando à obtenção de C-glicosil pirazolidinonas e avaliação antiplasmodial.

2.4 Resultados e discussões

Antes de apresentar os resultados obtidos com o protocolo fotocatalítico desenvolvido, serão detalhadas as sínteses dos substratos empregados neste estudo. A obtenção desses compostos seguiu metodologias previamente descritas na literatura e adaptadas no âmbito deste trabalho, garantindo a pureza e reprodutibilidade necessárias para as etapas subsequentes.

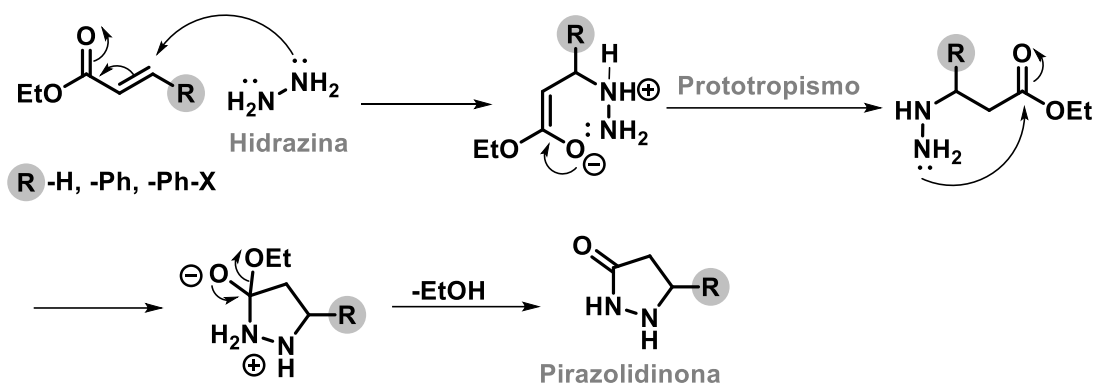
Além disso, são discutidos os resultados das modificações estruturais realizadas nos produtos obtidos sob as condições fotocatalíticas empregadas, evidenciando a versatilidade do método desenvolvido.

2.4.1 Síntese de azometina iminas

Para a obtenção das azometina iminas, é necessário, inicialmente, a síntese das pirazolidinonas, um núcleo heterocíclico de cinco membros. As pirazolidinonas são sintetizadas a partir da reação entre hidrazina ou seus derivados e compostos contendo funções carbonílicas ativadas, como ésteres ou cetonas α,β -insaturadas, exemplificado pelo cinamato de etila. Esse processo ocorre por meio de uma adição nucleofílica, seguida de uma ciclização intramolecular, resultando na formação da pirazolidinona (ESQUEMA 29).^{154,155}

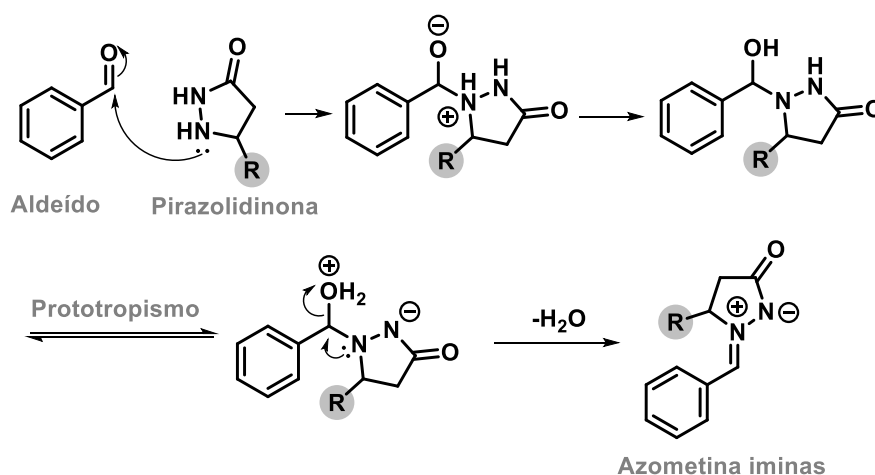
¹⁵⁴ Perez, F., Leveille, T., Bertolotti, M., Rodriguez, J., Coquerel, Y. Spirobicyclic and tetracyclic pyrazolidinones: syntheses and properties. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *35*, 6034-6043. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900989>.

¹⁵⁵ Fustero, S., Simón-Fuentes, A., Sanz-Cervera, J. F. Recent advances in the synthesis of pyrazoles. *A Review Organic Preparations and Procedures International* **2009**, *41*, 253-290. <http://dx.doi.org/10.1080/00304940903077832>.



ESQUEMA 29. Mecanismo proposto para formação das pirazolidinonas.

Na etapa subsequente, a pirazolidinona obtida é submetida a uma reação de condensação com os aldeídos correspondentes, levando à formação das azometina iminas desejadas. O detalhamento desse processo está representado no Esquema 30 apresentado a seguir.



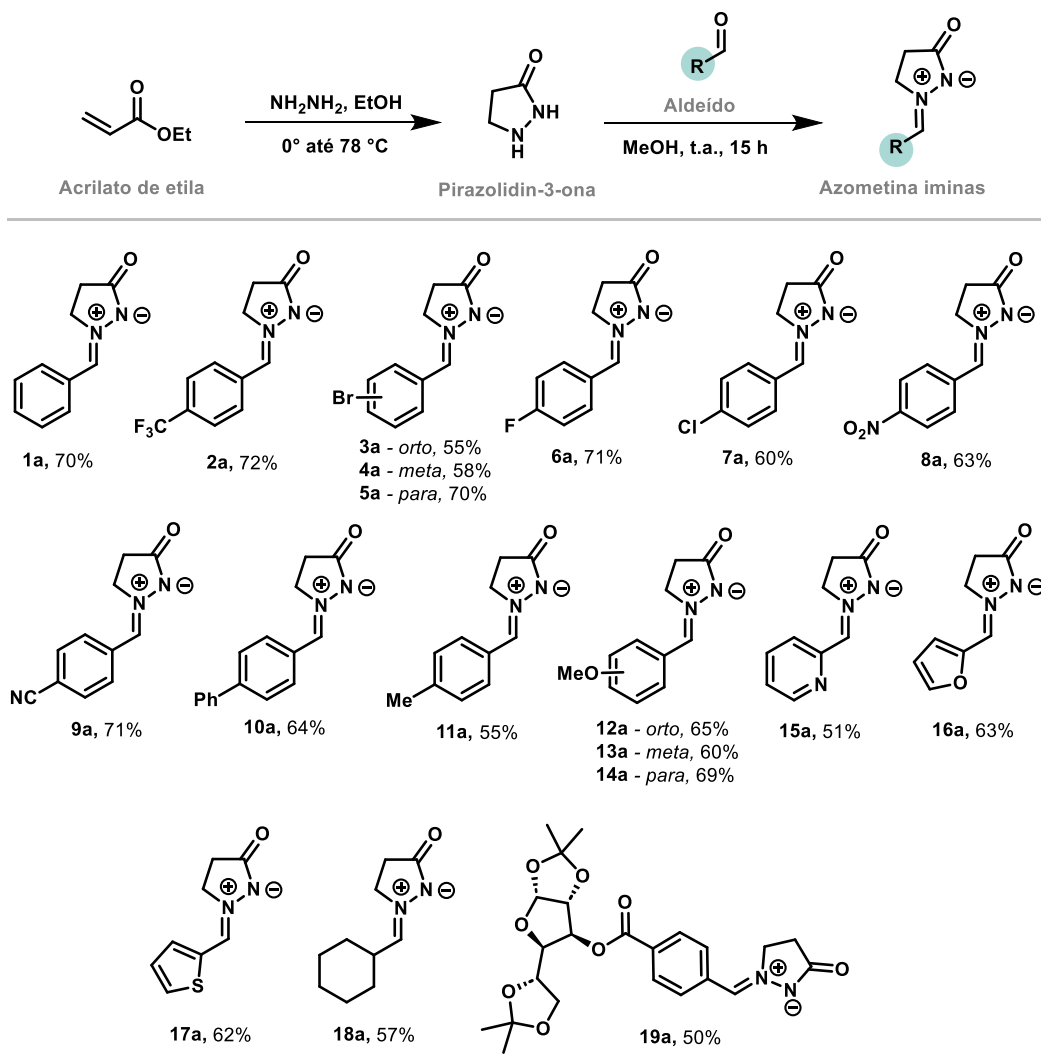
ESQUEMA 30. Mecanismo proposto para formação das azometina iminas.

As condições reacionais^{156,157} utilizadas para esta etapa estão detalhadas nos Esquemas 31 e 32. Neste estudo, foram sintetizadas 19 azometina iminas derivadas das pirazolidin-3-onas, com rendimentos variando entre 50% e 71% (ESQUEMA 31). Adicionalmente, foram sintetizados 14 análogos da 5-fenilpirazolidin-3-ona, cujos rendimentos ficaram na faixa de 46% a 72% (ESQUEMA 32), totalizando 33 compostos. Esses produtos foram

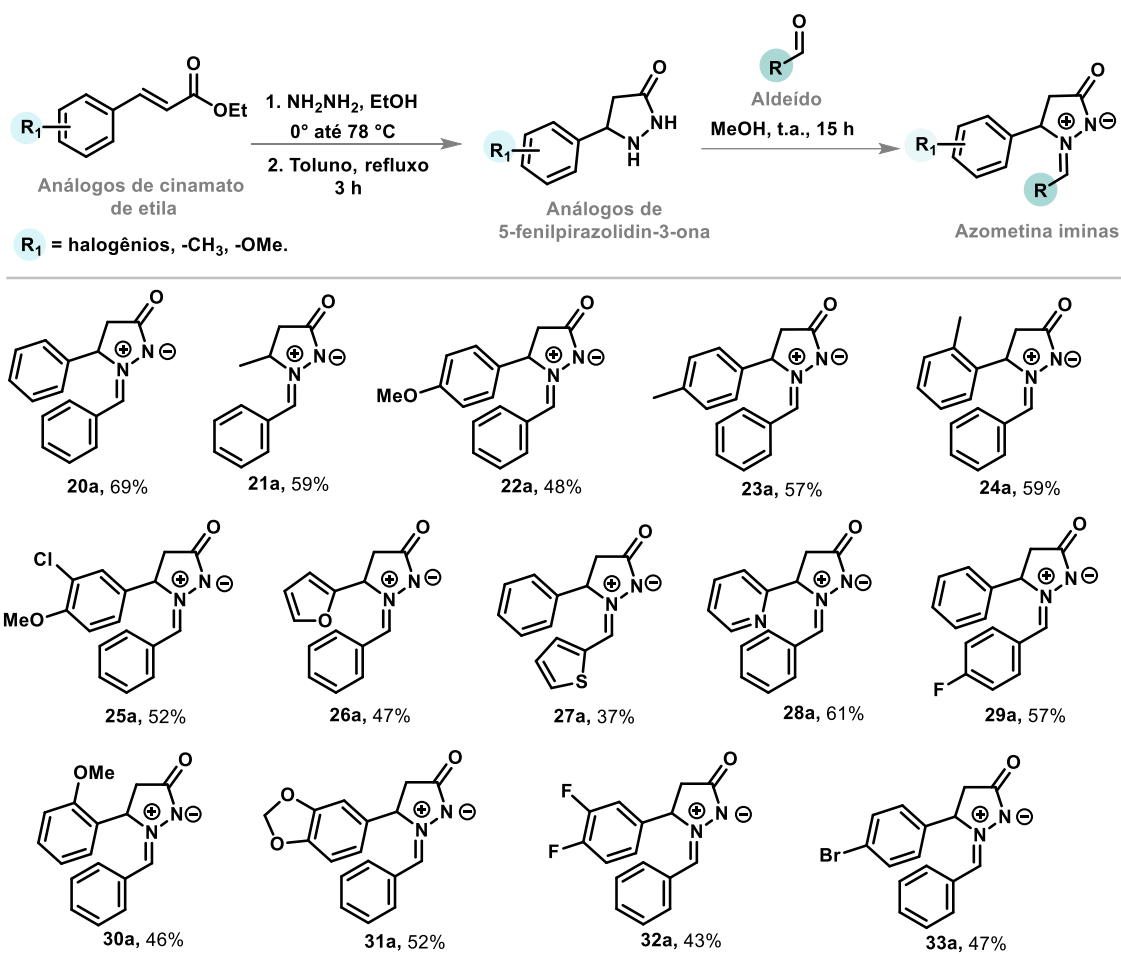
¹⁵⁶ Winterton, S. E., Ready, J. M. [3 + 2]-Cycloadditions of azomethine imines and ynoates. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2608–2611. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01104>.

¹⁵⁷ Gould, E., Lebl, T., Slawin, A. M. Z., Reid, M., Smith, A. D. Structural effects in pyrazolidinone-mediated organocatalytic Diels–Alder reactions. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8992–9008. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.02>.

empregados como materiais de partida para a avaliação do escopo reacional. Vale ressaltar que, entre esses 33 compostos, 11 são inéditos (compostos **19a**, **22a**, **23a**, **24a**, **25a**, **26a**, **27a**, **28a**, **29a**, **30a** e **31a**). A caracterização dessas moléculas foi realizada por meio de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , bem como espectrometria de massa de alta resolução (HRMS, do inglês, *High-Resolution Mass Spectrometry*).



ESQUEMA 31. Síntese de azometina iminas derivadas da pirazolidin-3-ona.



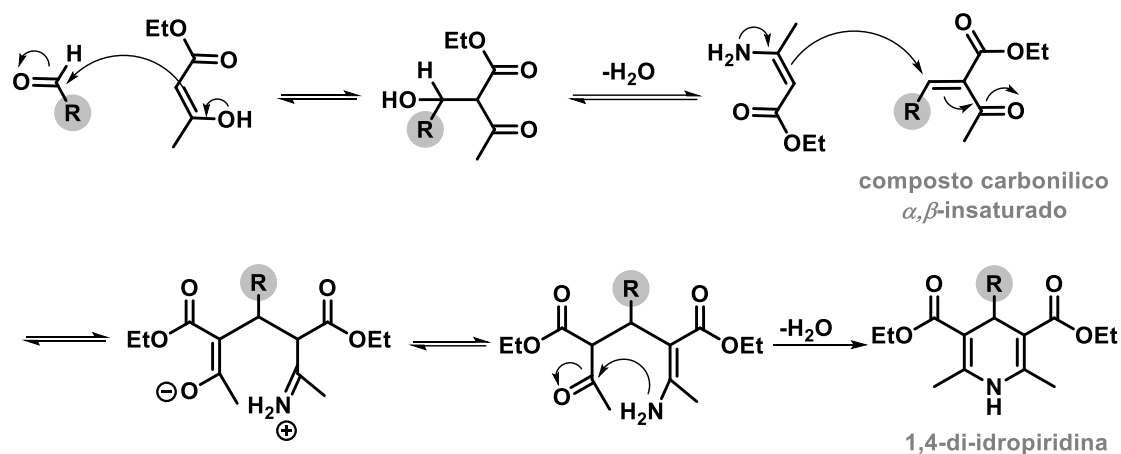
ESQUEMA 32. Síntese das azometina iminas derivadas de análogos da 5-fenilpirazolidin-3-onas.

2.4.2 Síntese de derivados 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas

Os derivados 4-glicosil-1,4-di-idropiridina (DHPs) foram sintetizados por meio de um protocolo baseado na reação de Hantzsch¹⁵⁸ modificada, utilizando precursores glicosídicos. A síntese foi realizada pela combinação de um β -cetoéster e 3-aminocrotonato na presença de um aldeído glicosídico. O preparo do aldeído glicosídico está descrito na seção experimental. O processo reacional ocorre por condensação sequencial, seguida

¹⁵⁸ Hantzsch, A. Ueber die synthese pyridinderivate aus acetessigäther und aldehyden. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2756–2766. <https://doi.org/10.1002/jlac.18822150102>.

de ciclização intramolecular, resultando na formação seletiva do núcleo 1,4-di-idropiridina (ESQUEMA 33).^{159,160}

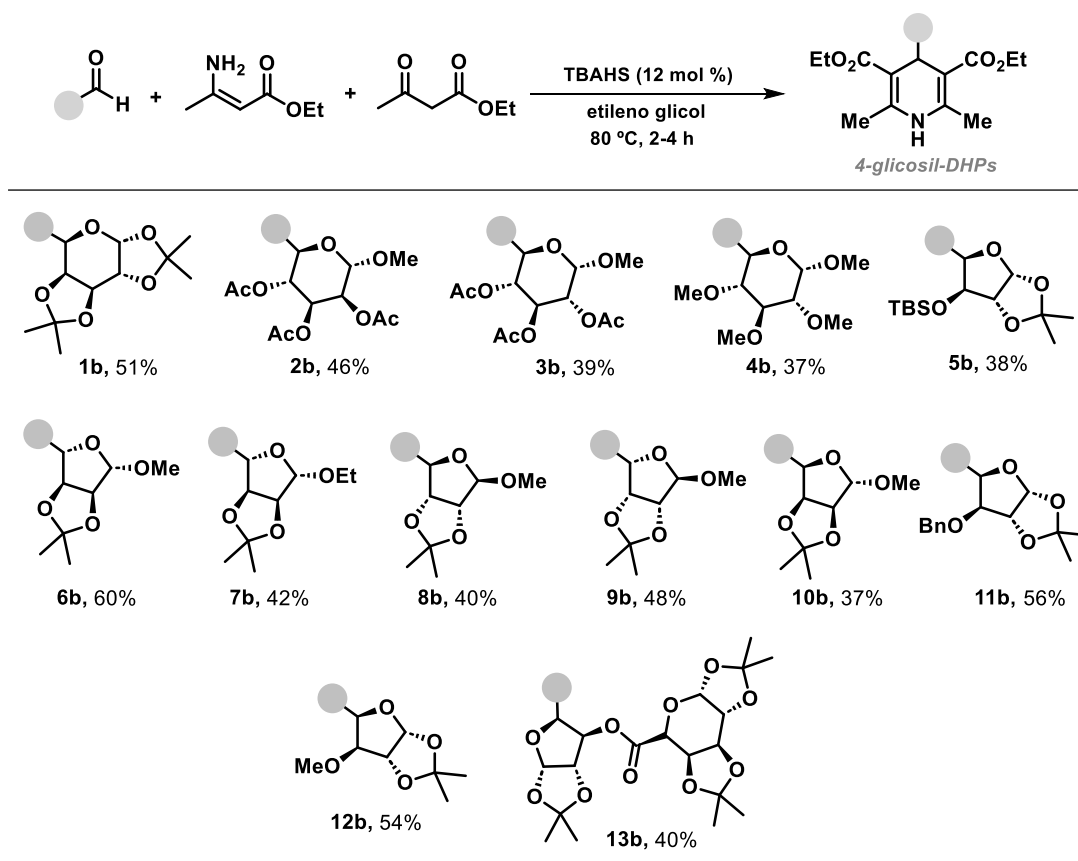


ESQUEMA 33. Proposta de mecanismo para a reação de formação do núcleo 1,4-di-idropiridina.

Foram sintetizadas treze 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas, que foram utilizadas como precursores radicalares para avaliar o escopo reacional (ESQUEMA 34). Dentre esses compostos, seis são inéditos (**2b**, **3b**, **6b**, **9b**, **10b** e **13b**). Esses compostos foram sintetizados e caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , além de espectrometria de massa de alta resolução (HRMS).

¹⁵⁹ Kappe, C. O. A Reexamination of the mechanism of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. support for an *N*-acyliminium ion intermediate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201–7204. <https://doi.org/10.1021/jo971010u>.

¹⁶⁰ Kappe, C. O. Recent advances in the biginelli dihydropyrimidine synthesis. new tricks from an old dog. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879–888. <https://doi.org/10.1021/ar000048h>.



ESQUEMA 34. Síntese das di-idropiridinas glicosídicas.

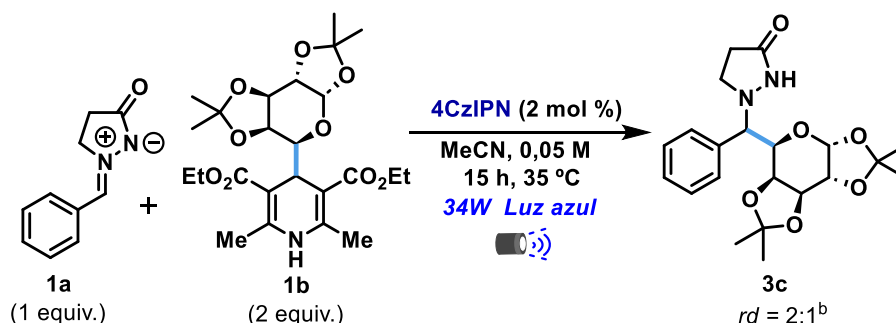
2.5 Parte I: Síntese de derivados não anoméricos de C-glicosil pirazolidinonas via catálise fotorredox sob luz visível

2.5.1 Otimização da condição reacional

Iniciamos nosso estudo com uma reação modelo entre a azometina imina **1a** e a 4-glicofuranosil-1,4-di-idropiridina **1b**, utilizando 4CzIPN como fotocatalisador orgânico. Após investigações preliminares (Tabela 1), identificamos as condições ótimas de reação, nas quais o produto desejado **3c** foi obtido com rendimento de 82% e diastereosseletividade moderada ($rd = 2:1$). As condições ideais foram determinadas como 2 mol% de fotocatalisador, 2,0 equiv. de **1b** em acetonitrila, sob irradiação de LED azul (lâmpada Kessil de 34 W – $\lambda_{max} = 456$ nm) por 15 horas (Tabela 1, entrada 1). A formação do produto **3c** foi confirmada por técnicas espectroscópicas, incluindo RMN de ^1H e ^{13}C ,

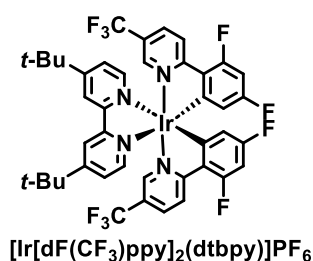
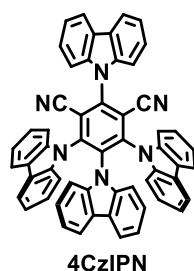
além de espectrometria de massa de alta resolução (HRMS), que corroboraram tanto a identificação do composto quanto a relação diastereoisomérica.

TABELA 1. Otimização da condição reacional.



Entradas	Desvio da condição ótima	Rendimento 3c (%) ^a
1	Nenhuma	82
2	[1a] = 0,1 M	40
3	CH ₂ Cl ₂ invés de MeCN	25
4	DMSO invés de MeCN	51
5	Acetona invés de MeCN	28
6	THF invés de MeCN	30
7	(Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbpy))PF ₆ invés de 4CzIPN	51
8	1,5 equiv. 1b	69
9	4CzIPN (1 mol %)	74
10	Estequiometria invertida	46
11	4CzIPN (1 mol %) e 1,2 equiv. 1b	51
12	Na presença de TEMPO	traço
13	Sem freeze-pump-thaw	nd
14	Ausência de FC ou Luz	nd

Fotocatalisadores



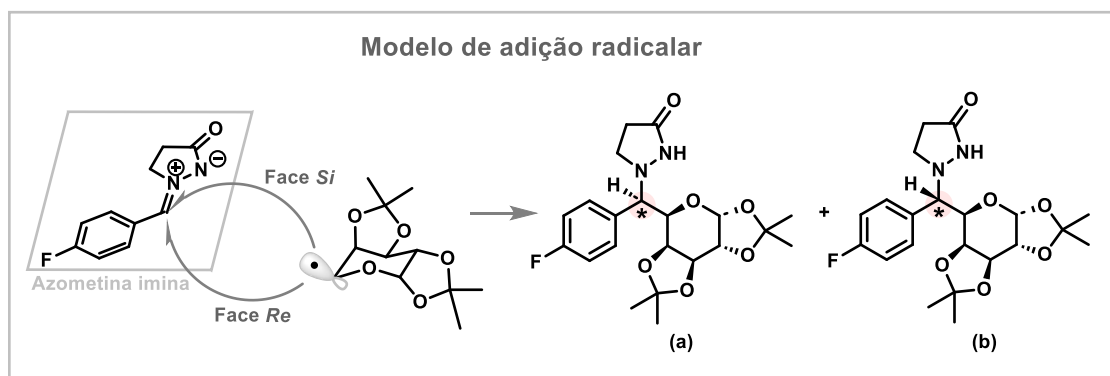
^aOs rendimentos foram determinados por RMN de ¹H, utilizando trimetoxibenzeno como padrão interno. ^bAs diastereosseletividades foram analisadas por RMN de ¹H a partir da mistura bruta, apresentando uma razão de 2:1,2 em todos os casos.

De acordo com os diversos parâmetros avaliados em nosso estudo, uma maior concentração molar resultou em uma diminuição significativa no rendimento (Tabela 1, entrada 2). A triagem de solventes mostrou que a acetonitrila foi o meio mais eficiente para a reação (Tabela 1, entradas 3–6).

Também testamos o fotocatalisador $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6^+$, mas o produto **3c** foi obtido com rendimento reduzido (Tabela 1, entrada 7). A diminuição da quantidade de **2b** e a estequiometria reversa afetaram levemente os resultados da reação (Tabela 1, entradas 8 e 9). Além disso, quantidades menores de fotocatalisador, junto com 1,2 equiv. de **2b**, tiveram um impacto negativo no rendimento (Tabela 1, entradas 10 e 11). Experimentos de controle mostraram que, na presença de TEMPO e na ausência de *freeze-pump-thaw*, a reação não ocorreu (Tabela 1, entradas 12 e 13). Por fim, tanto a luz quanto o fotocatalisador foram essenciais para o sucesso da reação (Tabela 1, entrada 14).

2.5.2 Determinação estrutural e diastereosseletividade da pirazolidinona C-glicosídica (**3r**)

As azometina iminas apresentam um centro pró-quiral, o que permite o ataque do radical glicosídico por ambas as faces, resultando na formação de dois diastereoisômeros, conforme ilustrado no Esquema 35. Considerando que o centro quiral do radical glicosídico está definido, como foi observado e confirmado pelos experimentos de NOE 1D e pelas constantes de acoplamento (J), há um favorecimento na formação de um diastereoisômero em relação ao outro, aproximadamente na proporção de 2:1. Dessa forma, é possível a formação desses dois diastereoisômeros. A determinação da diastereosseletividade foi realizada por meio da análise dos sinais de RMN de ^1H (FIGURA 16) referentes aos hidrogênios anoméricos. Foram observados dois dupletos na região de 5,56 ppm (isômero majoritário) e 5,39 ppm (isômero minoritário).



ESQUEMA 35. Modelo de adição radicalar as azometina iminas.

A caracterização estrutural do composto **3r** foi realizada por meio de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), utilizando os experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F e o experimento bidimensional COSY (do inglês, *Correlation Spectroscopy*). O assinalamento dos sinais no espectro foi fundamentado na análise do mapa de contornos obtido no experimento COSY, que permitiu a correlação entre os hidrogênios acoplados vicinais (FIGURAS 19 e 20).

No espectro de RMN de ^1H (ver FIGURA 16), observam-se dois multipletos nas regiões de 7,34 – 7,29 e 7,20 – 6,98 ppm. Esses sinais, com integrais relativas correspondentes a dois hidrogênios cada, são atribuídos aos hidrogênios ligados ao anel aromáticos. A complexidade dos multipletos resulta do acoplamento com o flúor, além da sobreposição dos sinais dos dois diastereoisômeros presentes na amostra. Em seguida, são observados dois dupletos em 5,56 ppm (majoritário) e 5,39 ppm (minoritário), com integral para um hidrogênio cada, apresentando constante de acoplamento de 5,1 Hz, atribuídos aos hidrogênios na posição α do carbono anomérico (C-1).

Em 4,57 e 4,47 ppm, observam-se dois duplos dupletos referentes aos hidrogênios H-3 e H-4 do diastereoisômero minoritário. Um duplo duplete em 4,35 ppm corresponde ao H-3 do diastereoisômero majoritário. Em 4,25 e 4,23 ppm, encontram-se dois duplos dupletos muito próximos, com integral relativa para um hidrogênio cada, atribuídos aos hidrogênios H-2 de ambos os diastereoisômeros.

Um multiplete na região de 4,07 – 4,00 ppm, com integral correspondente a três hidrogênios, é atribuído aos hidrogênios H-5 e H-6 do

produto minoritário, além do hidrogênio H-5 do produto majoritário. Essa sobreposição de sinais sugere similaridade no ambiente químico desses hidrogênios nos dois diastereoisômeros, resultando em deslocamentos químicos próximos. O duplete em 3,86 ppm, com $J = 9,4$ Hz e integral relativa para um hidrogênio, é atribuído ao hidrogênio H-6 do produto majoritário. Em seguida, o duplo duplete em 3,47 ppm do mesmo produto refere-se ao hidrogênio H-4.

Um multiplete na região de 3,35 – 3,21 ppm é atribuído aos dois hidrogênios H-10 do produto minoritário. Já na região de 3,08 – 2,99 ppm, observa-se um multiplete correspondente ao hidrogênio H-9a do produto majoritário. Além disso, um singlete em 2,87 ppm é atribuído ao hidrogênio amídico presente em ambos os diastereoisômeros. Em seguida, um multiplete com integral para três hidrogênios é atribuído aos hidrogênios H-9b e H-10.

Dois multipletos nas regiões de 1,86 – 1,73 ppm e 1,70 – 1,59 ppm são atribuídos aos hidrogênios H-9a e H-9b do produto minoritário. Por fim, oito singletos na faixa de 1,57 a 1,12 ppm, com integral relativa para três hidrogênios cada, correspondem aos grupos metila dos grupos *bis*-acetonídeo dos dois produtos, que não são equivalentes devido às diferenças nos ambientes químicos.

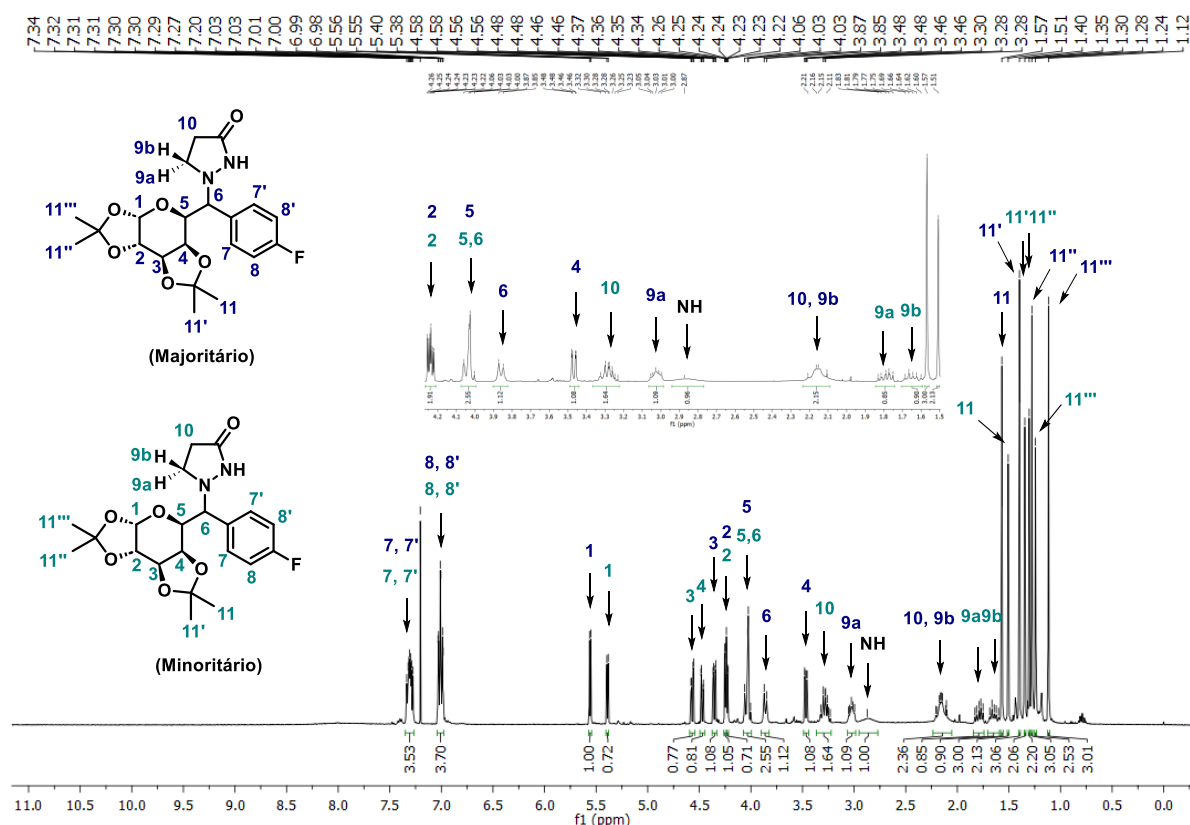


FIGURA 16. Espectro de RMN de ^1H da mistura distereoisomérica (400 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{19}F (FIGURA 17), observou-se um sinal singlete em δ -112.43 ppm para o majoritário e δ -113.61 para o minoritário, característico de átomos de flúor ligados a anéis aromáticos. O acoplamento spin-spin com prótons aromáticos vicinais foi detectado indiretamente no espectro de RMN de ^1H , que exibiu sinais em 7,31 e 7,01 ppm com multiplicidade de duplo doubleto, atribuídos ao acoplamento de longo alcance ($^3J_{\text{H-F}}$) com constantes de acoplamento de 8,4 Hz, típicas de acoplamentos *orto* em sistemas aromáticos.

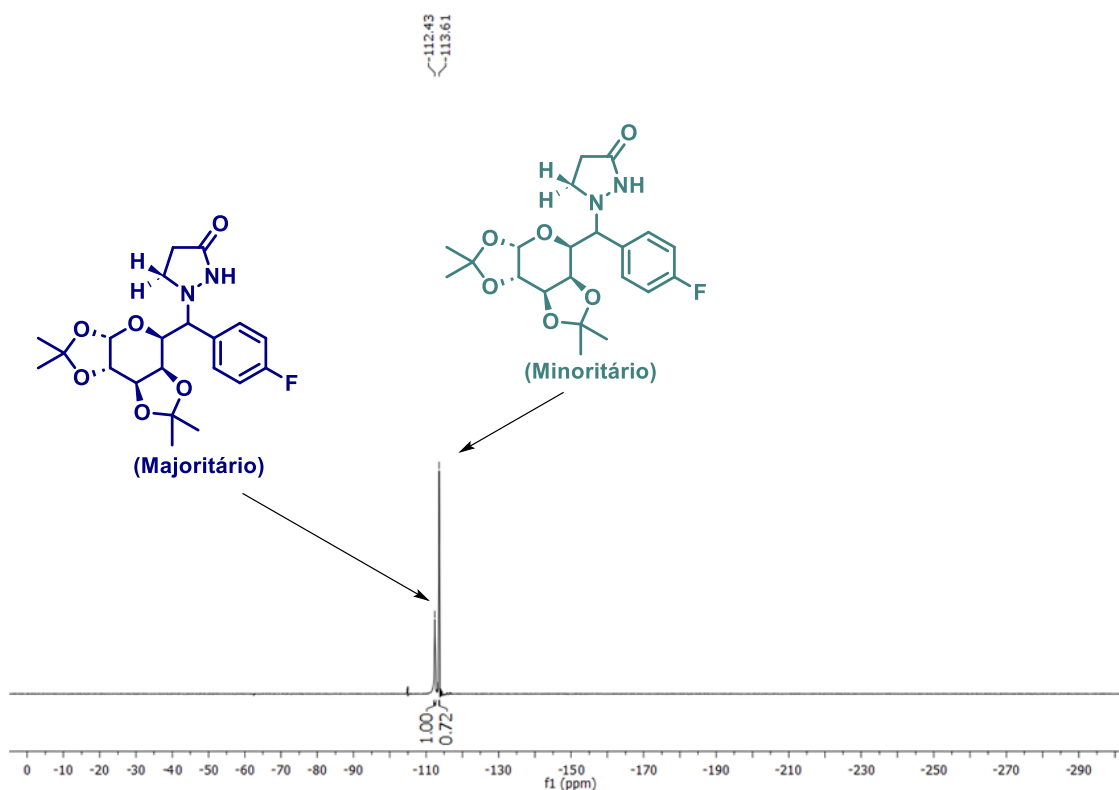


FIGURA 17. Espectro de RMN de ^{19}F da mistura diastereoisomérica (376 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 18), foram observados sinais característicos dos carbonos do anel aromático, influenciados pelo acoplamento direto com o átomo de flúor. O carbono diretamente ligado ao flúor (C-F) apresentou um sinal médio em 162,8 ppm, com um padrão de duplete devido ao acoplamento $^1J_{\text{C-F}}$, exibindo uma constante de acoplamento ($^1J_{\text{C-F}}$) de aproximadamente 247,5 Hz, valor típico para ligações C-F em anéis aromáticos.

Os carbonos *orto* ao flúor mostraram sinais proximamente em 115 ppm, com acoplamentos menores ($^2J_{\text{C-F}} \sim 20$ Hz), enquanto os carbonos *meta* apareceram próximos a 130 ppm, com acoplamentos ainda mais sutis ($^3J_{\text{C-F}} \sim 8$ Hz).

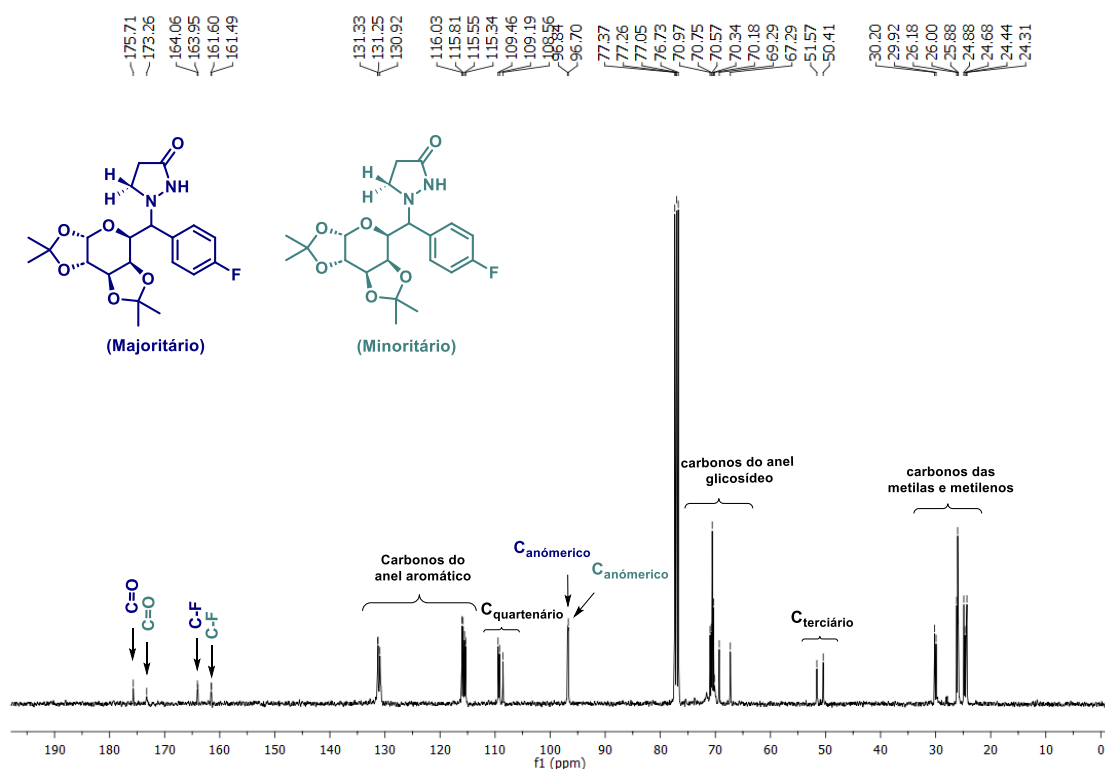


FIGURA 18. Espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica (101 MHz, CDCl_3).

No espectro de RMN de ^1H , observou-se um sinal em 5,56 ppm, apresentando multiplicidade de duplete, o que indica acoplamento com apenas um hidrogênio vizinho. A presença de uma única correlação para esse sinal no mapa COSY sugeriu que o próton responsável está localizado em um ambiente químico específico, característico de um próton anomérico. Considerando a estrutura da unidade de galactose presente no composto, esse padrão de acoplamento foi atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico (C-1), cuja região de deslocamento químico é compatível com o valor observado.

A partir dessa atribuição inicial, foi realizado o assinalamento sequencial dos demais hidrogênios da unidade de galactose, utilizando as correlações cruzadas presentes no espectro COSY. Esse procedimento permitiu identificar e diferenciar todos os prótons dos dois diastereoisômeros formados na reação, confirmando as configurações relativas e as interações estereoquímicas entre os centros quirais do composto **3r**.

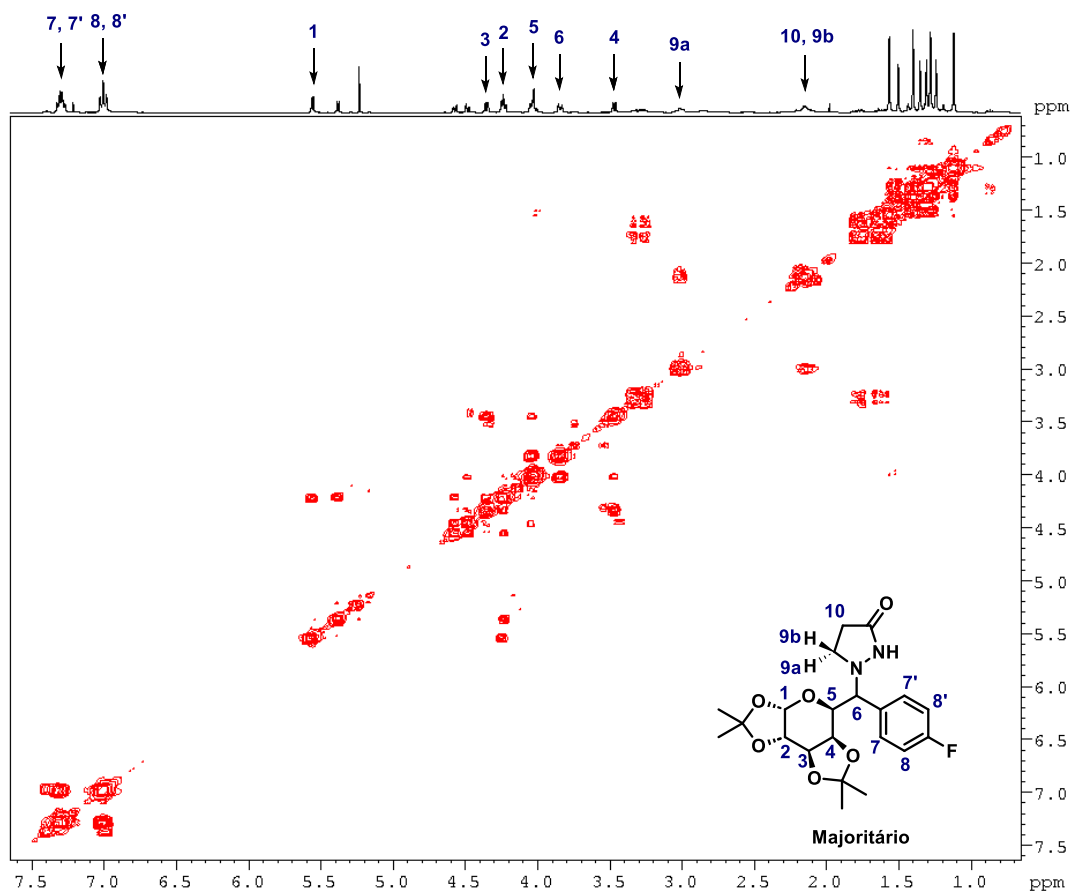


FIGURA 19. Mapa de contornos parcial do experimento COSY em CDCl_3 da mistura de diastereoisômeros, destacando as correlações de acoplamento entre os hidrogênios do diastereoisômero majoritário do composto **3r**.

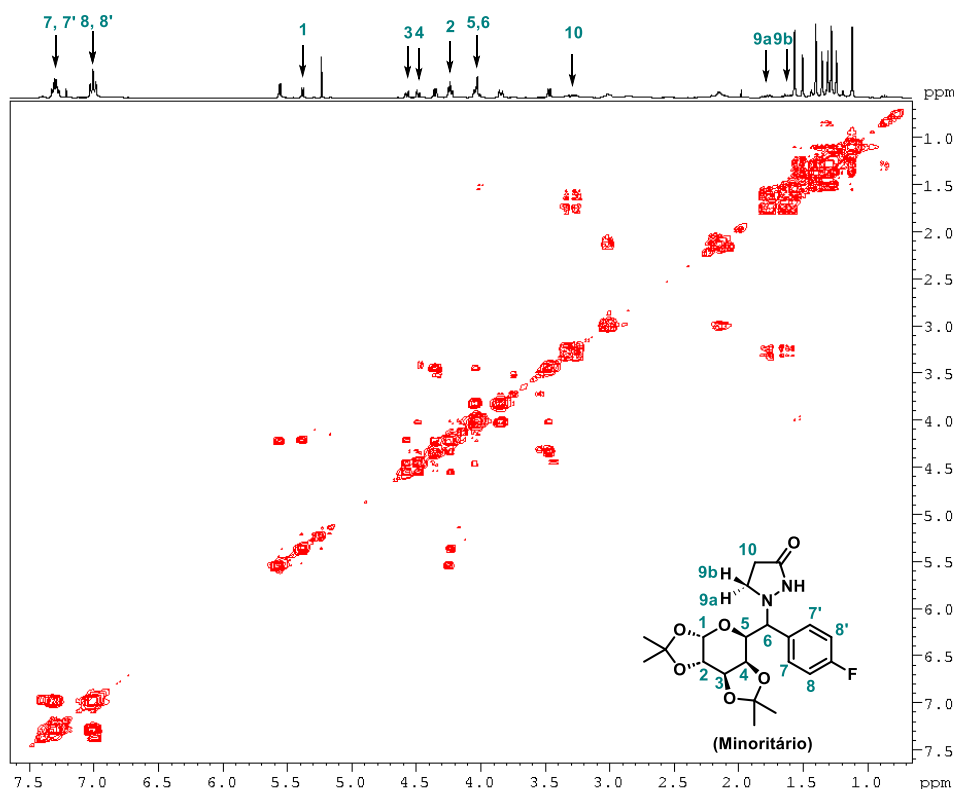


FIGURA 20. Mapa de contornos parcial do experimento COSY em CDCl_3 da mistura de diastereoisômeros, destacando as correlações de acoplamento entre os hidrogênios do diastereoisômero minoritário do composto **3r**.

Após a atribuição dos sinais no espectro de RMN, com o objetivo de verificar se o centro estereogênico formado na posição glicosídica reteve sua configuração original, foi realizado um experimento de NOE 1D. Nesse experimento, aplicou-se um pulso seletivo inicial em 3,46 ppm (sinal referente ao diastereoisômero majoritário), correspondente ao sinal de um dos hidrogênios de interesse. Esse procedimento resultou no aparecimento de um pico em 4,05 ppm, bem como de um segundo pico, de mesma fase, em 3,34 ppm, ambos atribuídos ao acoplamento dipolar entre os núcleos de hidrogênio (FIGURA 21).

Em contraste, os efeitos normais do NOE, que ocorrem devido à transferência de magnetização entre núcleos espacialmente próximos, geralmente se manifestam em fase oposta ao sinal do pulso seletivo. O fato de os picos observados estarem na mesma fase sugere que os hidrogênios em questão estão fortemente acoplados dipolar, indicando uma proximidade espacial significativa.

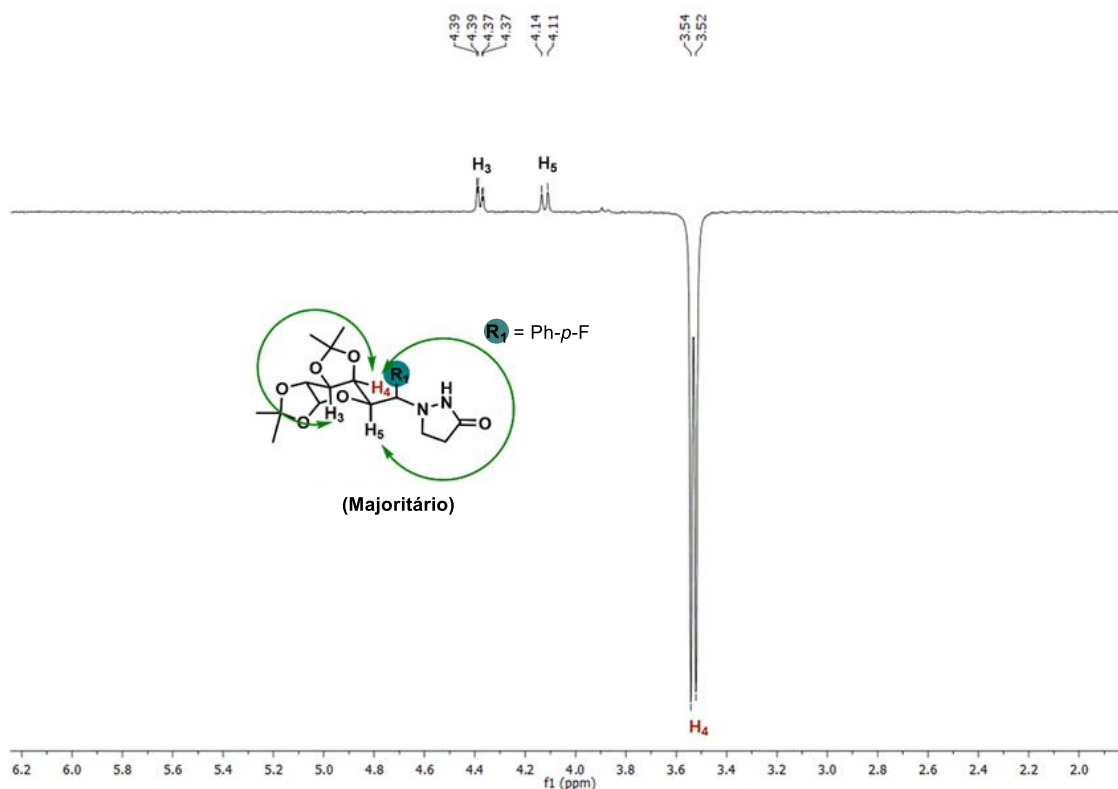


FIGURA 21. Irradiação seletiva de pico em 3,53 ppm em um experimento NOE 1D.

Considerando que a orientação espacial do hidrogênio H-4 já está bem estabelecida com base em dados espectroscópicos anteriores, a observação do NOE positivo para o hidrogênio H-5 permite inferir que ambos estão localizados na mesma região do espaço molecular. Essa correlação espacial é consistente com uma orientação *syn* entre H-4 e H-5, indicando que esses hidrogênios estão do mesmo lado do plano do anel glicosídico.

O mesmo experimento de NOE 1D foi aplicado ao composto minoritário com o objetivo de investigar a relação espacial entre os hidrogênios. A irradiação seletiva do pico correspondente ao H-5, localizado em 4,43 ppm (FIGURA 22), resultou na observação de dois picos negativos nas frequências de 4,10 ppm (envolvendo o hidrogênio H-5), e 4,63 ppm (associado ao hidrogênio H-3).

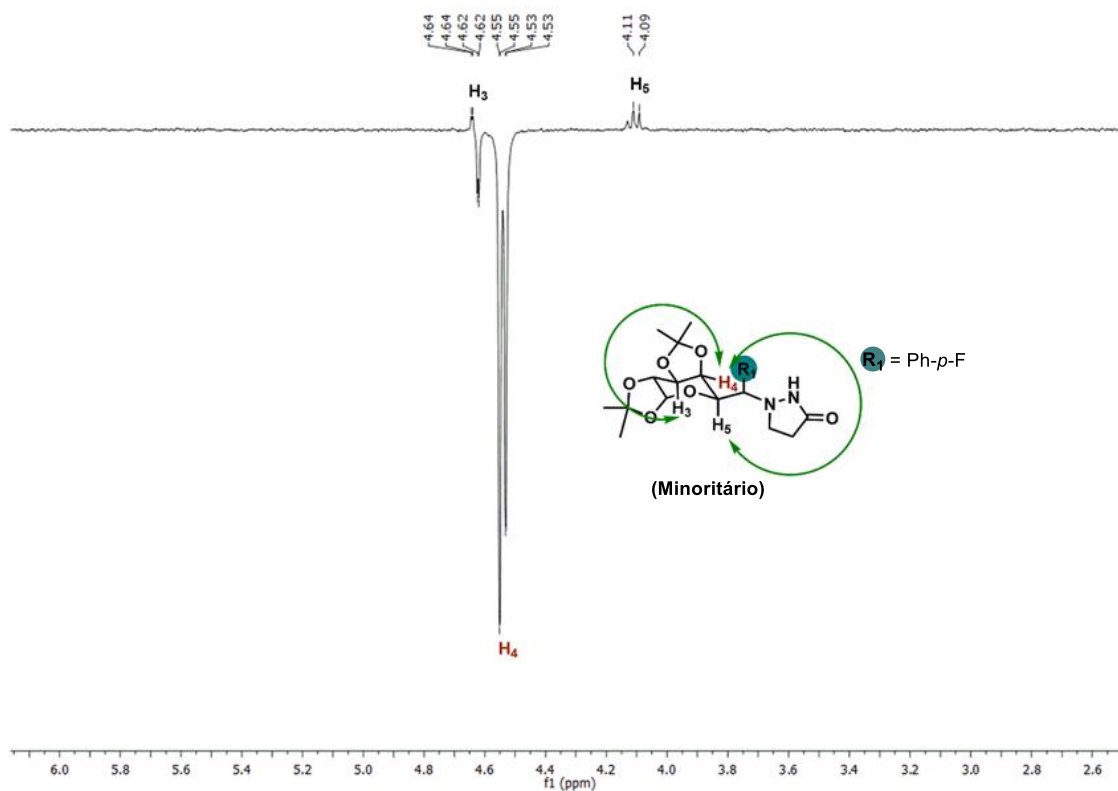


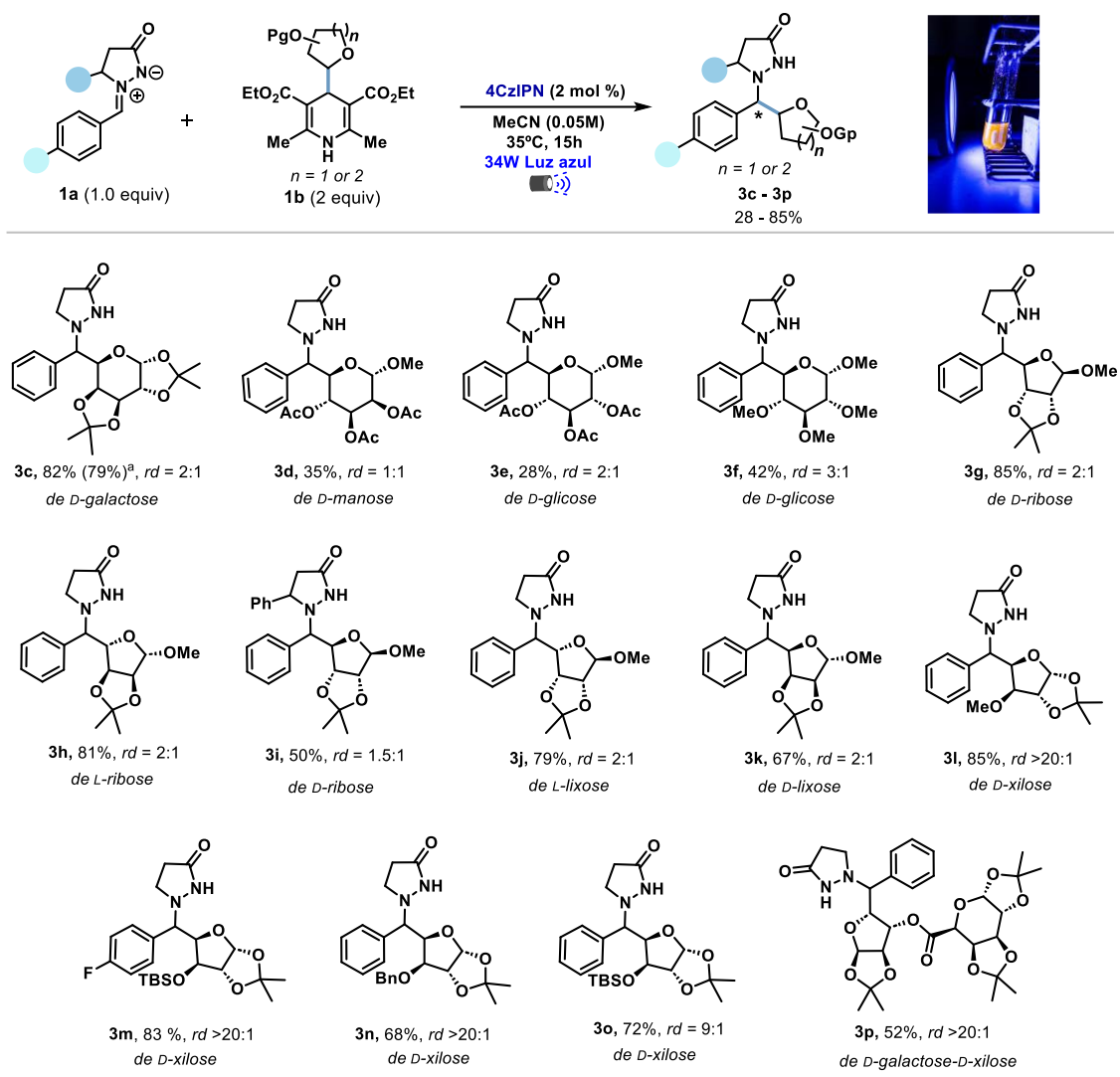
FIGURA 22. Irradiação seletiva de pico em 4,54 ppm em um experimento NOE 1D.

A análise desses resultados permite inferir que os hidrogênios envolvidos estão localizados na mesma região espacial. A correlação entre H-4 e H-5 é consistente com uma orientação *syn* entre esses hidrogênios, conforme ilustrado na Figura 15. Esses dados reforçam a hipótese de que, no composto minoritário, há uma preservação da configuração estereoquímica.

Essa evidência experimental confirma a preservação da configuração no centro glicosídico ao longo da reação, indicando que o mecanismo radicalar envolvido favorece a manutenção da orientação original dos substituintes. Esse resultado é particularmente relevante para a compreensão da estereoquímica da transformação, fornecendo informações fundamentais sobre o controle da seletividade durante o processo fotocatalítico.

2.5.3 Avaliação do escopo reacional e derivatizações

Com as condições ótimas de reação estabelecidas, foi realizada a avaliação do escopo e das limitações da adição do radical glicosil ao sistema de azometina iminas. Conforme apresentado no Esquema 36, foram exploradas uma série de unidades de piranose e furanose derivadas de diferentes precursores de carboidratos, cada um contendo distintas estratégias de proteção dos grupos hidroxila.



ESQUEMA 36. Escopo de radicais glicosil explorados na reação de glicosilação de azometina iminas.

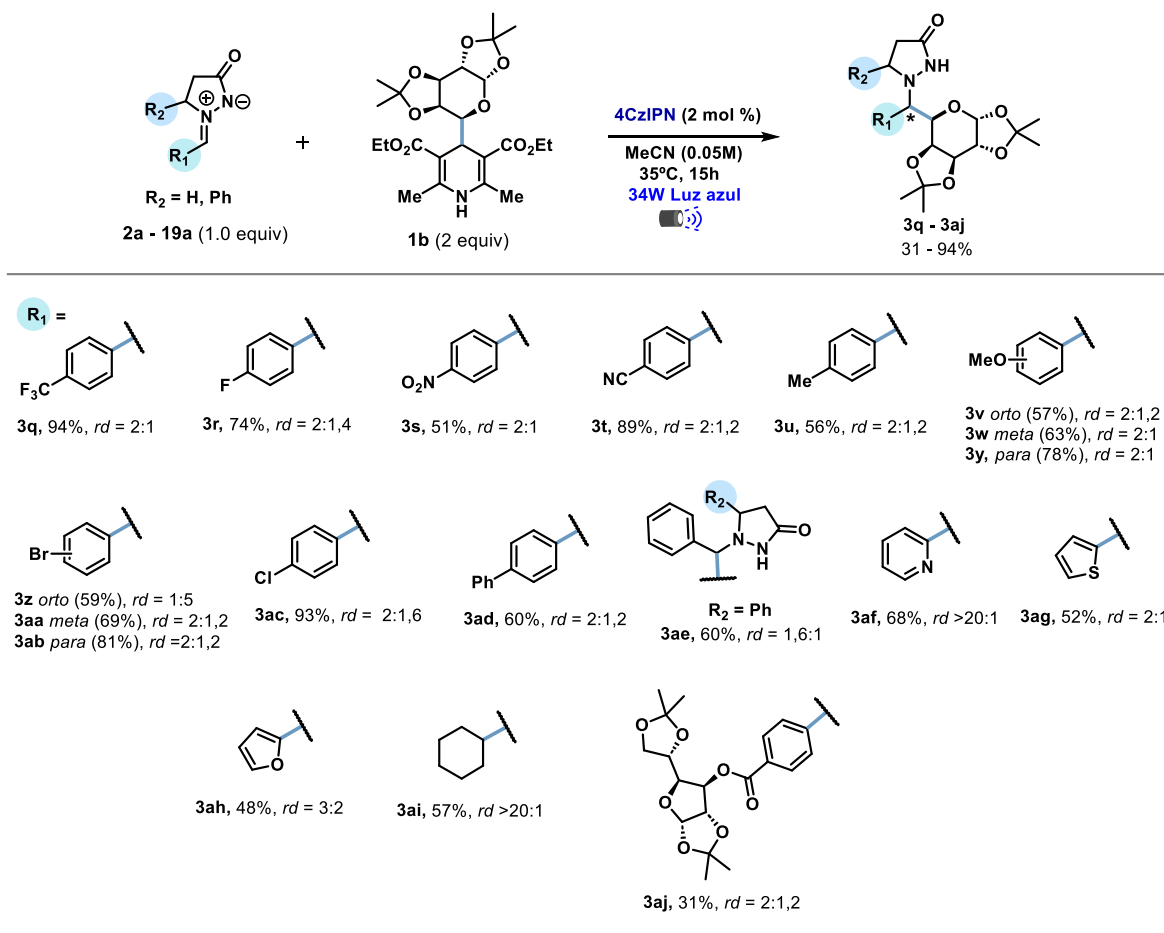
Dentro do escopo dos derivados de piranose, observamos que o radical glicosil gerado a partir do *bis*-acetonídeo de *D*-galactose, uma estrutura rigidamente confinada, levou à formação do produto de adição desejado (**3c**) com um rendimento satisfatório e diastereosseletividade moderada (*rd* = 2:1).

Em contraste, os derivados mais flexíveis de D-manose e D-glicose resultaram nos produtos **3d–3f**, respectivamente, mas com rendimentos reduzidos.

Na sequência, dentro da série de piranoses, os derivados de D- e L-ribose (**3g**, **3h** e **3i**) e de L- e D-lixose (**3j** e **3k**) forneceram os produtos de glicosilação desejados com bons rendimentos. No entanto, o composto **3i**, que apresenta um substituinte no anel da pirazolidinona, foi obtido com menor rendimento e leve diminuição na diastereosseletividade.

Por outro lado, os derivados de D-xilofuranose protegidos como -OMe, -OBn e -OTBS levaram à formação dos produtos correspondentes (**3l**, **3m**, **3n** e **3o**) com diastereosseletividade alta ($rd > 20:1$) e com rendimentos bons. Notavelmente, um precursor radicalar dissacarídeo não convencional demonstrou ser altamente compatível com as condições fotoquímicas empregadas, resultando na obtenção do produto **3p** com 52% de rendimento e alta diastereosseletividade ($rd > 20:1$).

Além disso, a investigação foi expandida para avaliar a compatibilidade de diferentes iminas de azometina (**2a-19a**) na reação com a DHP-**1b** sob as condições otimizadas (ESQUEMA 37). Observou-se que o protocolo desenvolvido tolera uma ampla variedade de iminas de azometina, incluindo aquelas contendo grupos retiradores de elétrons (*p*-CF₃ **3q**, *p*-F **3r**, *p*-NO₂ **3s** e *p*-CN **3t**) e grupos doadores de elétrons (*p*-Me **3u** e *p*-OMe **3y**), resultando na formação dos produtos desejados em bons a excelentes rendimentos.



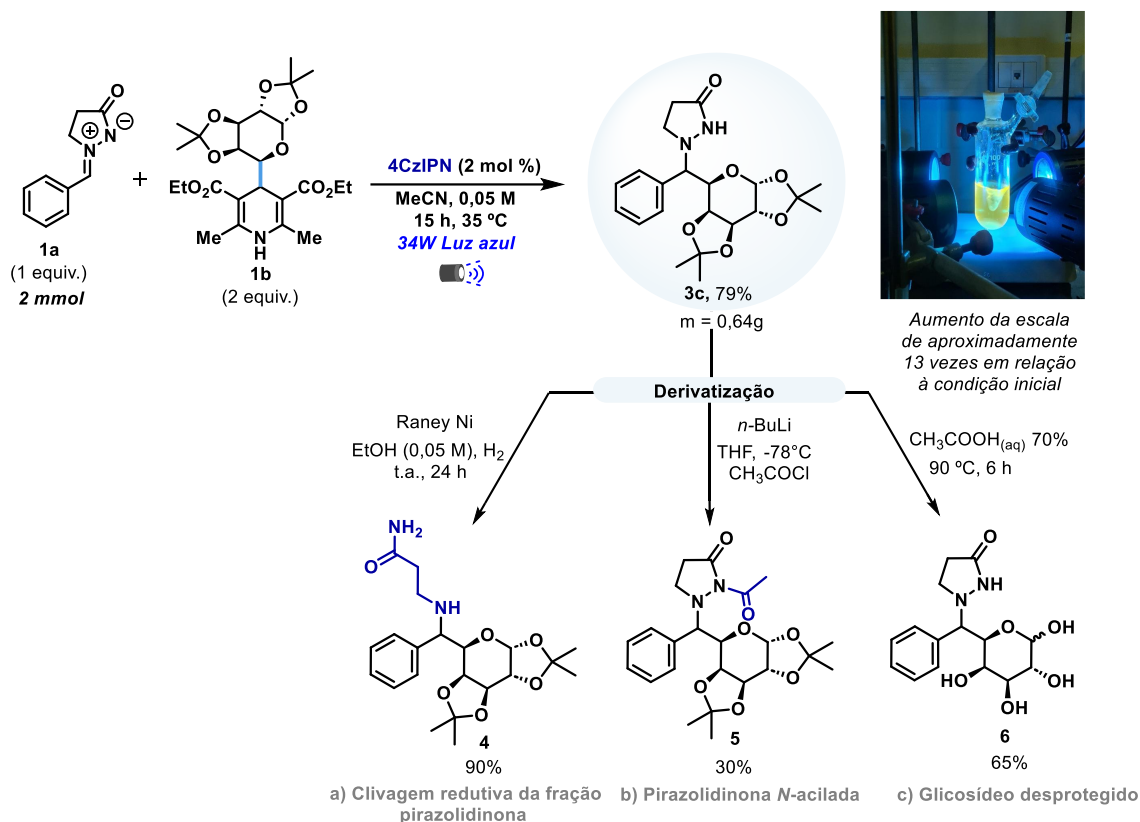
ESQUEMA 37. Escopo de azometina iminas exploradas na reação de glicosilação fotocatalisada.

As azometina iminas com substituintes nas posições *orto* e *meta* forneceram os produtos correspondentes (**3v**, **3w**, **3z** e **3aa**) com rendimentos satisfatórios, demonstrando a tolerância do método a diferentes padrões de substituição no anel aromático. Notavelmente, iminas contendo halogênios, como *p*-Br e *p*-Cl, também foram eficientemente convertidas nos produtos desejados (**3ab** e **3ac**), o que abre possibilidades para modificações posteriores por reações de acoplamento cruzado mediadas por metais de transição.

Avaliou-se ainda a compatibilidade de azometina iminas derivadas de bifenilas e pirazolidinonas, que foram convertidas nos produtos **3ad** e **3ae**, respectivamente, com rendimentos de 60%. Além disso, estruturas heterocíclicas de interesse medicinal, como piridina (**3af**), tiofeno (**3ag**) e furano (**3ah**), demonstraram ser compatíveis com o protocolo, expandindo a aplicabilidade da metodologia.

Curiosamente, a azometina imina alifática mais estericamente congestionada, derivada de cicloexila, levou à formação de **3ai** com bom rendimento e alta diastereosseletividade. Por fim, a utilização de uma imina de azometina derivada de carboidrato resultou no produto **3aj**, contendo duas unidades glicosídicas, embora com rendimento reduzido.

Em seguida, a escalabilidade do protocolo foi demonstrada ao se realizar a reação modelo em escala de 2,0 mmol, o que representa um aumento de aproximadamente 13 vezes em relação à condição inicial. Nessa ampliação, o composto **3c** foi obtido em 0,640 g, correspondendo a um rendimento de 79% (ESQUEMA 38).



ESQUEMA 38. Escalabilidade do método fotocatalítico e transformações sintéticas de **3c**.

Na sequência, a fim de demonstrar a versatilidade sintética dos produtos glicosilados obtidos, foram realizadas transformações químicas divergentes, explorando a reatividade da unidade pirazolidinona e da porção glicosídica sob diferentes condições reacionais (ESQUEMA 39). A estrutura pirazolidinona pode ser considerada uma forma mascarada do aminoácido não

proteínogênico β -alanina, e sua abertura gera uma amida primária, funcionalidade amplamente encontrada em moléculas bioativas e que pode atuar como um ponto estratégico para modificações estruturais adicionais, incluindo funcionalizações seletivas e ancoragem de novos grupos farmacofóricos.

Inicialmente, investigamos a redução seletiva do composto **3c** utilizando RANEY® Ni, sob atmosfera de H₂ à temperatura ambiente, em meio etanólico. Após o tempo reacional de 24 horas, observou-se a formação da glicosil amino propenamida **4**, isolada com um rendimento de 90%. Esse resultado demonstra a eficácia do processo redutivo seletivo do anel da pirazolidinona, sem comprometer a integridade da porção glicosídica.

Em seguida, investigou-se a funcionalização da pirazolidinona via *N*-acilação. O tratamento de **3c** com *n*-BuLi a -78 °C, seguido pela adição de cloreto de acetila, levou à formação da pirazolidinona *N*-acilada **5**. O produto foi isolado com um rendimento de 30%, sugerindo que a reatividade da pirazolidinona pode ser influenciada por efeitos eletrônicos ou estéricos do substrato.

Por fim, foi explorada a desproteção glicosídica por meio do tratamento de **3c** com ácido acético 70% a 90 °C por 6 h. Essa reação resultou na obtenção do derivado **6**, no qual os grupos protetores foram removidos seletivamente, preservando a estrutura central do composto. O produto foi obtido com 65% de rendimento, indicando a viabilidade do processo para a obtenção de glicoconjugados.

Após a desproteção dos grupos acetonídicos, foi possível observar a formação de uma mistura anomérica dos compostos correspondentes, contendo as formas α e β no centro anomérico para cada diastereoisômero (FIGURA 23). Esse resultado sugere a ocorrência de um equilíbrio dinâmico entre as formas cíclica e aberta do carboidrato, um fenômeno característico de sistemas glicosídicos em solução.

A comprovação da mistura anomérica foi realizada por meio de experimentos de RMN de ¹H e HSQC (do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*). No espectro de RMN de ¹H, os sinais característicos do próton anomérico (H-1) foram observados como dois conjuntos distintos de

ressonâncias, compatíveis com os deslocamentos químicos esperados para os anômeros α e β (detalhado na sessão experimental). Além disso, os experimentos de HSQC confirmaram a correlação desses prótons com os respectivos carbonos anoméricos (C-4), reforçando a coexistência das duas formas cíclicas (FIGURA 23).

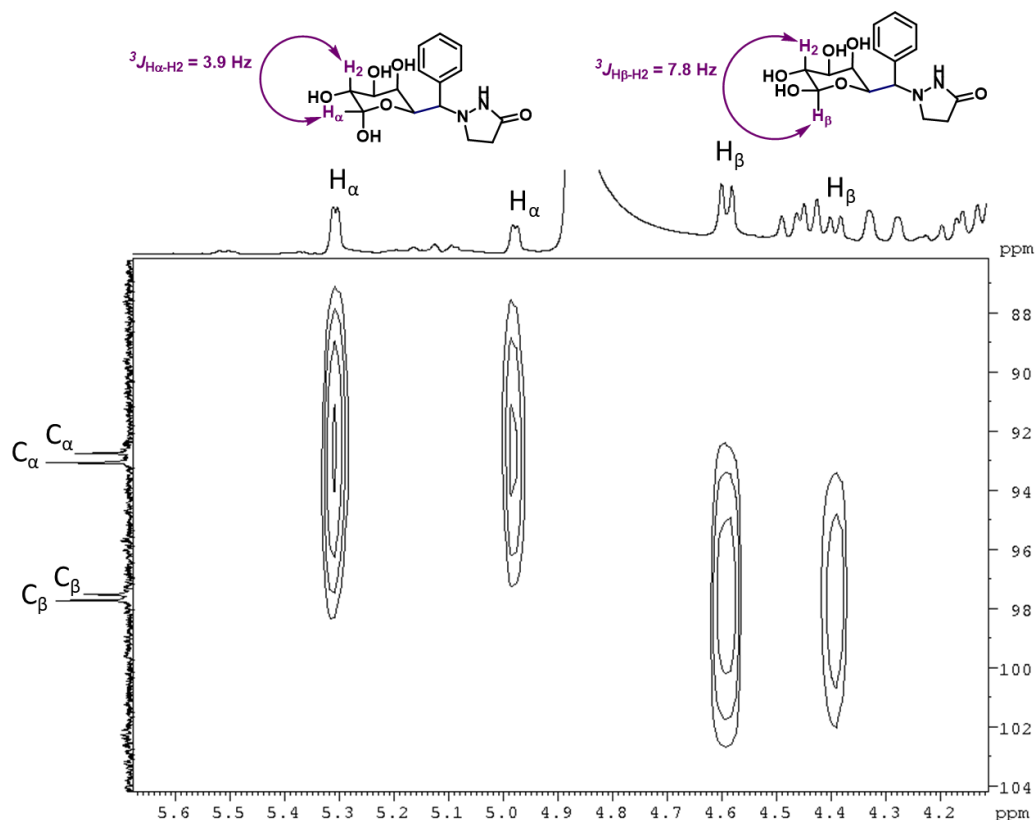


FIGURA 23. Espectro parcial de HSQC do composto **6**, registrado a 400 MHz em MeOD- d_4 , destacando especialmente os sinais correspondentes ao carbono anomérico (C-1) e ao próton anomérico (H-1) nas formas α e β .

A análise detalhada do RMN de ^1H revelou que os sinais do H-1 apresentaram deslocamentos químicos distintos para cada diastereoisômero. O anômero α exibiu sinais em δ 5,25 ppm (diastereoisômero majoritário) e δ 4,92 ppm (diastereoisômero minoritário), com uma constante de acoplamento $^3J \approx 3,8$ Hz, indicando um acoplamento fraco, típico de uma relação *cis* entre H-1 e H-2, compatível com uma conformação axial-equatorial.

Já o anômero β apresentou deslocamentos químicos em δ 4,53 ppm (diastereoisômero majoritário) e δ 4,33 ppm (diastereoisômero minoritário),

com uma constante de acoplamento $^3J \approx 7,8$ Hz, característica de uma relação *trans*, associada a uma configuração axial-axial no anel piranosídico.

Esses resultados demonstram a presença de um equilíbrio conformacional entre os anômeros α e β , fenômeno amplamente descrito em sistemas glicosídicos em solução.

Portanto, essas modificações estruturais ressaltam a versatilidade dos produtos glicosilados sintetizados, permitindo sua aplicação na modificação seletiva de carboidratos, no desenvolvimento de novos análogos estruturais para investigações em química medicinal. Além disso, a manutenção da integridade da porção glicosídica durante essas transformações demonstra a robustez da metodologia empregada.

2.5.4 Estudos mecanísticos

Para investigar o mecanismo da reação fotocatalítica, foram realizados experimentos de Stern-Volmer, voltametria cíclica (VC) e captura de radicais com TEMPO. Esses estudos forneceram evidências sobre a participação de espécies excitadas e intermediários radicalares no processo reacional.

2.5.4.1 Voltametria cíclica

A voltametria cíclica é uma técnica eletroquímica fundamental para a compreensão de processos redox envolvidos em reações fotocatalíticas. A VC permite determinar os potenciais de pico de oxidação (E_{pa}) e redução (E_{pc}), essenciais para avaliar a capacidade redox dos fotocatalisadores e reagentes.¹⁶¹ Esses dados ajudam a identificar se um fotocatalisador possui potencial suficiente para ativar substratos específicos ou gerar espécies reativas, como

¹⁶¹ Bard, A. J., & Faulkner, L. R. (2001). *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications* (2nd ed.). Wiley.

radicais livres. Em sistemas fotocatalíticos, a comparação entre o potencial do estado excitado do fotocatalisador e o potencial dos substratos define a viabilidade termodinâmica da transferência de elétrons.^{32,33} No presente estudo, o potencial de oxidação encontrado para a DHP **1b** foi + 1,17 V (FIGURA 24), indicando uma capacidade significativa de ser oxidado sob condições fotocatalíticas.

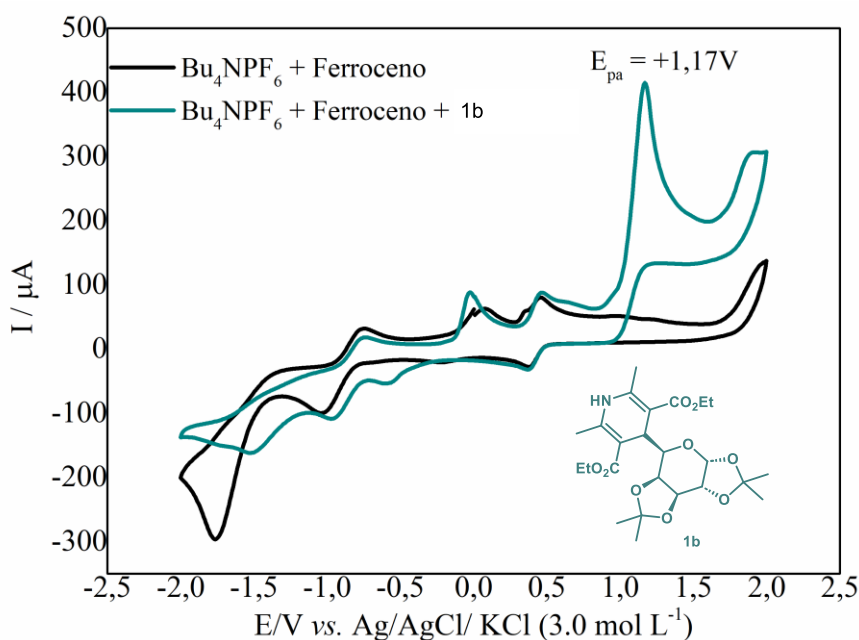


FIGURA 24. Medidas de voltametria cíclica para o composto **1b**.

Comparando-se com o fotocatalisador 4CzIPN, que apresenta um potencial redox de aproximadamente +1,35 V vs Ag/AgCl, observa-se que o potencial de oxidação do composto **1b** (1,17 V) é menor. Isso sugere que a transferência de elétrons da DHP para o 4CzIPN é termodinamicamente favorável, facilitando o processo de oxidação da DHP em condições fotocatalíticas.

2.4.5.2 Stern-Volmer

Foi realizado um estudo de Stern-Volmer para investigar a interação entre o fotocatalisador 4CzIPN e as 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas. A análise dos dados mostrou uma diminuição progressiva na intensidade de

fluorescência do 4CzIPN à medida que a concentração da DHP aumentava, indicando um *quenching* eficiente causado pelo inibidor (FIGURA 25).

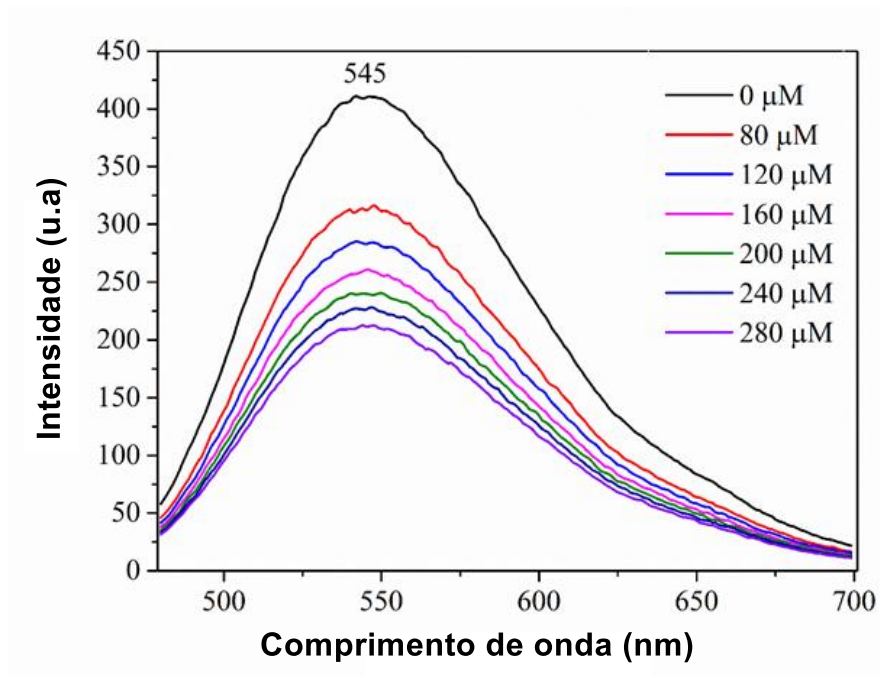


FIGURA 25. Espectro de emissão do 4CzIPN submetido a diferentes concentrações da DHP **1b**, utilizando acetonitrila como solvente ($\lambda_{exc} = 450$ nm).

A análise do *quenching* revelou uma relação linear entre a intensidade da fluorescência do 4CzIPN e a concentração das DHPs (FIGURA 26), sugerindo uma interação direta entre o fotocatalisador e as DHPs. Esse fenômeno indica que o mecanismo de *quenching* pode estar associado a processos de transferência de energia ou carga entre o 4CzIPN e as DHPs.

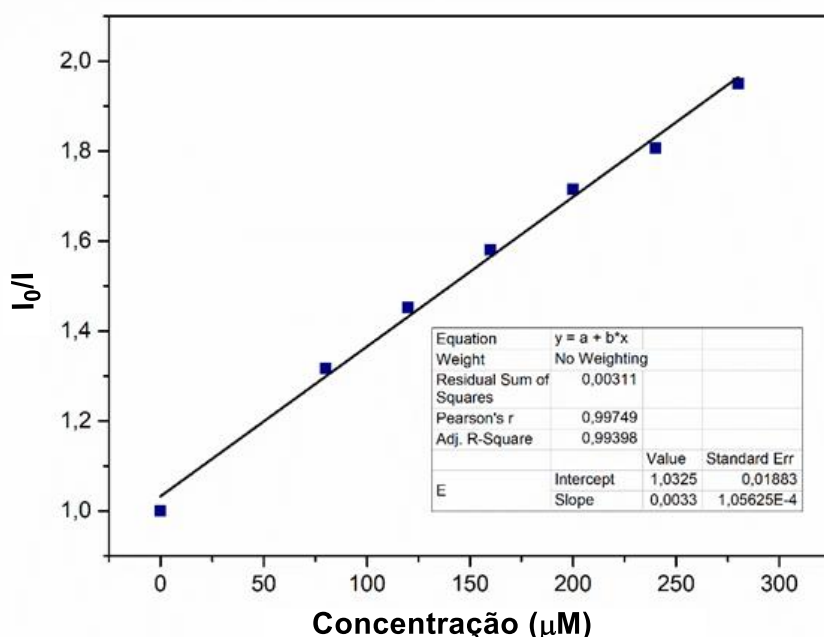
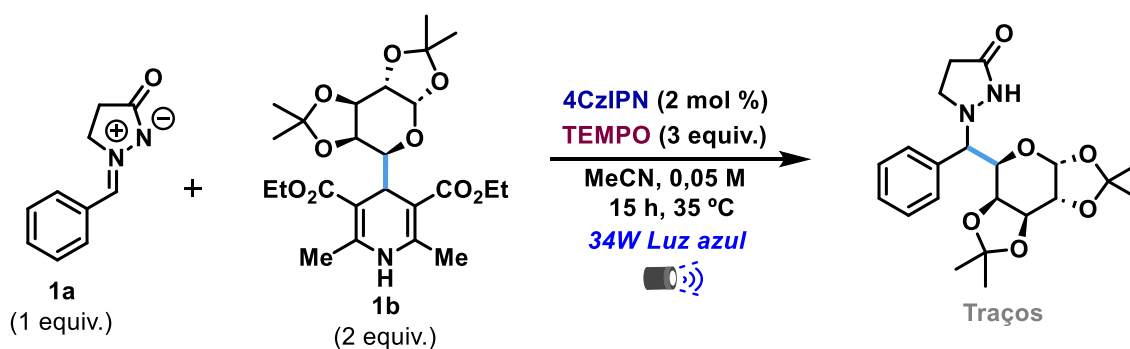


FIGURA 26. Análise do gráfico de Stern-Volmer derivada dos dados extraídos da Figura 25.

2.4.5.3 Estudo de captura de radicais mediado por TEMPO

Para investigar a formação de radicais durante a reação, um experimento de trapeamento foi realizado utilizando 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO) como sequestrador de radicais. A reação foi conduzida sob as mesmas condições padrão, na presença de três equivalente de TEMPO, conforme é mostrado no Esquema 39.



ESQUEMA 39. Experimento de captura de radicais com TEMPO.

A análise por espectrometria de massas de varredura completa indicou a presença do aduto hidrogenado do sequestrador de radicais em m/z 158,7397, conforme evidenciado na Figura 27. Além disso, a detecção de um sinal em m/z 386,2837 foi atribuída ao acoplamento do sequestrador de radicais com o radical glicosídeo, sugerindo a formação desse intermediário radicalar. Notavelmente, um pico em m/z 405,1819 foi observado, correspondente ao produto **3c**, porém apenas em quantidades traço, indicando que a adição do TEMPO inibiu significativamente a reação principal.

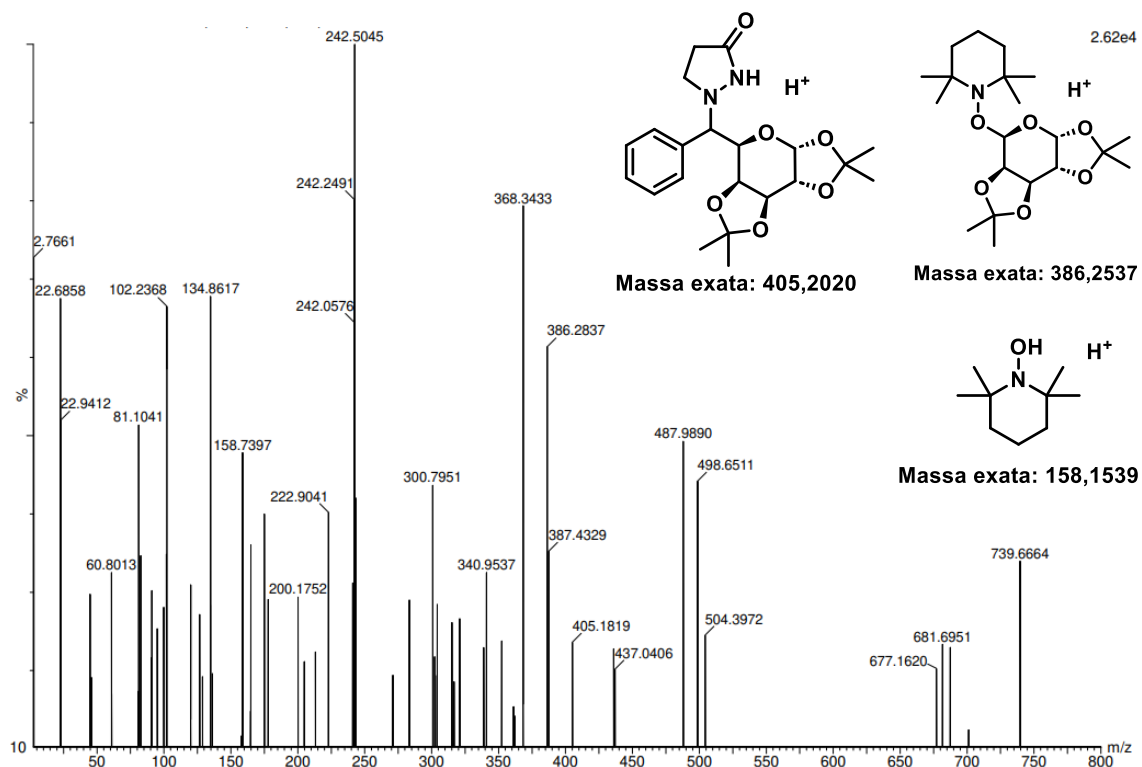


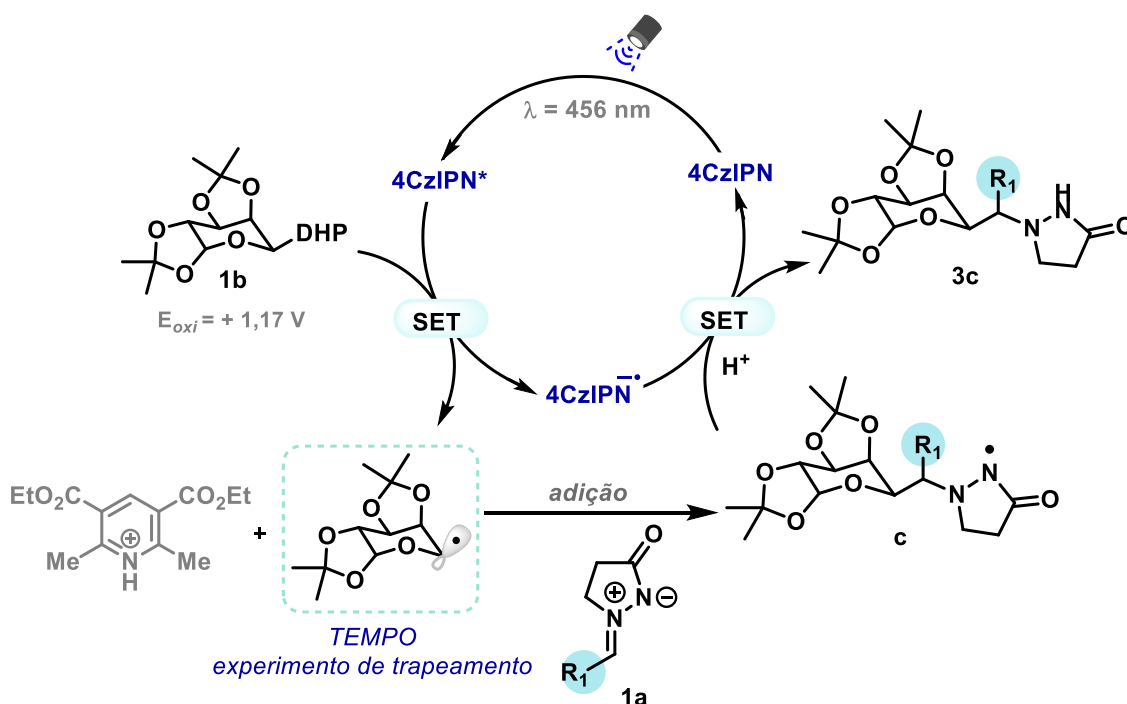
FIGURA 27. Espectro de massa obtido via infusão direta da mistura bruta da reação. As massas exatas dos compostos são reportadas como adutos $[M+H]^+$.

Esses resultados reforçam a hipótese de um mecanismo radicalar, uma vez que a presença do sequestrador levou à supressão da formação do produto desejado.

2.5.6 Proposta mecanística

Com base em estudos anteriores¹¹⁵⁻¹¹⁷ e nos experimentos de controle realizados, propõe-se um mecanismo plausível para a reação (ESQUEMA 40). A investigação do *quenching* da luminescência do 4CzIPN na presença de DHP **1b**, por meio de experimentos de Stern–Volmer, indicou uma interação efetiva entre o fotocatalisador e o substrato, sugerindo um processo de transferência de elétron.

No estágio inicial, o 4CzIPN* fotoexcitado ($E_{1/2}(PC^*/PC^-) = +1,35$ V vs. SCE) promove a oxidação de **1b** (E_{ox} **1b** = +1,17 V vs. SCE) por meio de um processo de transferência de único elétron (SET), gerando um radical C-glicosil após fragmentação da di-idropiridina. Esse radical adiciona-se à azometina imina (**1a**), levando à formação de um intermediário radical N-centro (**c**). Em seguida, esse intermediário sofre outro processo SET com o fotocatalisador reduzido, resultando na regeneração do sistema catalítico e na formação da pirazolidinona C-glicosídica (**3c**), após protonação final. A viabilidade desse mecanismo foi corroborada por experimentos de trapeamento de radicais com TEMPO, os quais confirmaram a participação de espécies radiculares no processo.



ESQUEMA 40. Possível mecanismo para a reação de glicosilação de azometina iminas fotocatalisada.

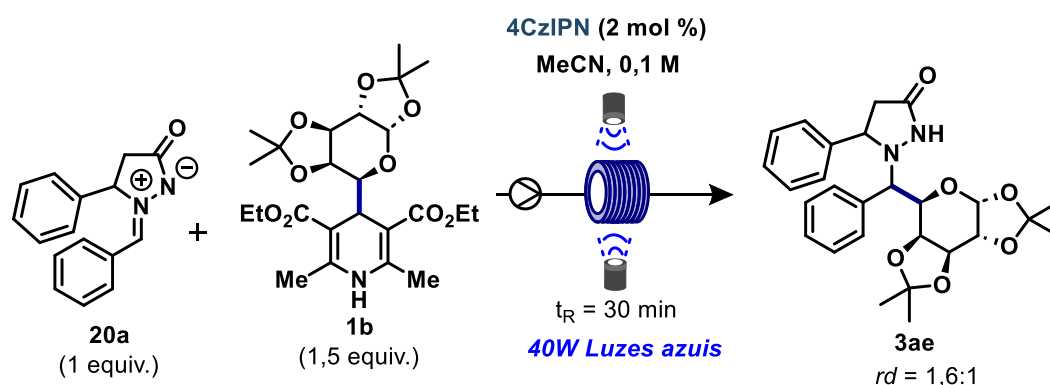
2.6 Parte II: Síntese de análogos de C-glicosil pirazolidinona em fluxo contínuo via catálise fotorredox e avaliação antiplasmodial

Neste tópico, adaptamos a metodologia fotocatalítica desenvolvida na Parte I para um protocolo em fluxo contínuo. Testes preliminares de atividade antiplasmodial indicaram que os produtos fotocatalíticos contendo o núcleo 5-fenilpirazolidinona apresentaram os melhores resultados. Assim, discutiremos aqui os resultados desses testes realizados com os compostos sintetizados tanto neste Parte II quanto na Parte I. Além disso, investigamos a aplicação de azometina iminas derivadas de análogos das 5-fenilpirazolidin-3-onas para a obtenção de novos derivados, com o intuito de otimizar a atividade biológica e elucidar aspectos da relação estrutura-atividade (SAR).

2.6.1 Otimização reacional em fluxo contínuo

Na Parte I, descrevemos a reação entre a imina azometina **20a** e a 4-glicosil-di-idropiridina **1b** na presença do fotocatalisador orgânico 4CzIPN, em acetonitrila (0,1 M), resultando no produto **3ae** com um rendimento de 60% em batelada. Com base nesses resultados, realizamos uma otimização sistemática em fluxo contínuo (TABELA 2) na escala de 0,15 mmol, utilizando um microrreator com diâmetro interno de 0,03 mm e volume total de 1 mL, irradiado por dois LEDs azuis de 456 nm (lâmpada Kessil de 40 W, $\lambda_{\max} = 456$ nm).

TABELA 2. Otimização reacional em fluxo contínuo.



Entradas	Desvio da condição ótima	Rendimento 3ae (%) ^a
1	nenhuma	73
2	batelada (2 equiv. 1b , [1] = 0,05 M)	60
3	batelada, 30 min	24
4	$t_R = 15 \text{ min}$	56
5	$t_R = 60 \text{ min}$	72
6	[20a] = 0,05 M	59
7	4CzIPN (1 mol %)	52
8	2 equiv. 1b	72
9	MeCN/H ₂ O (14:1)	70
10	DMSO	14
11	DMF	25
12	DMA	35
13	(Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbpy))PF ₆ ao invés 4CzIPN	50
14	Ausência de FC ou luz	nd

^aO rendimento refere-se aos compostos isolados após o isolamento por cromatografia em coluna.

A condição ótima identificada resultou no produto **3ae** com rendimento de 73% e diastereosseletividade moderada ($rd = 1,6:1$), utilizando 2 mol% do fotocatalisador e 1,5 equivalentes de **1b** em acetonitrila, na concentração de 0,5 M, com um tempo de residência de 30 minutos e a vazão de (TABELA 2, entrada 1). Notavelmente, este novo protocolo apresentou vantagens significativas em relação ao método em batelada, como menor tempo de reação, volumes reduzidos de solvente, menores equivalentes de **1b** e a eliminação da necessidade de *freeze-pump-thaw* (TABELA 2, entrada 2). No entanto, ao usar o mesmo tempo de reação do fluxo contínuo (TABELA 2, entrada 3), o rendimento em batelada foi inferior ao obtido em fluxo contínuo. Além disso, em apenas 15 minutos de tempo de residência, o produto **3ae** desejado foi obtido com rendimento semelhante ao de uma reação em batelada de 15 horas, evidenciando o impacto positivo das condições de fluxo na cinética

da reação (TABELA 2, entrada 4). O tempo de residência de 60 minutos gerou resultados comparáveis (TABELA 2, entrada 5). Por outro lado, uma maior diluição e uma carga de catalisador de 1 mol% (4CzIPN) resultaram em rendimentos menores (TABELA 2, entradas 6 e 7), enquanto o uso de 2,0 equivalentes de **1b** ou a adição de água na reação não afetaram significativamente o desempenho (TABELA 2, entradas 8 e 9). A triagem de solventes indicou que a acetonitrila foi o meio mais eficiente para a transformação (TABELA 2, entradas 10-12). Além disso, exploramos o uso de $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ como fotocatalisador, mas os resultados foram inferiores (TABELA 2, entrada 13). Por fim, experimentos de controle confirmaram que tanto a luz quanto o fotocatalisador são essenciais para o sucesso da reação (TABELA 2, entrada 14).

2.6.2 Determinação da relação diastereoisomérica

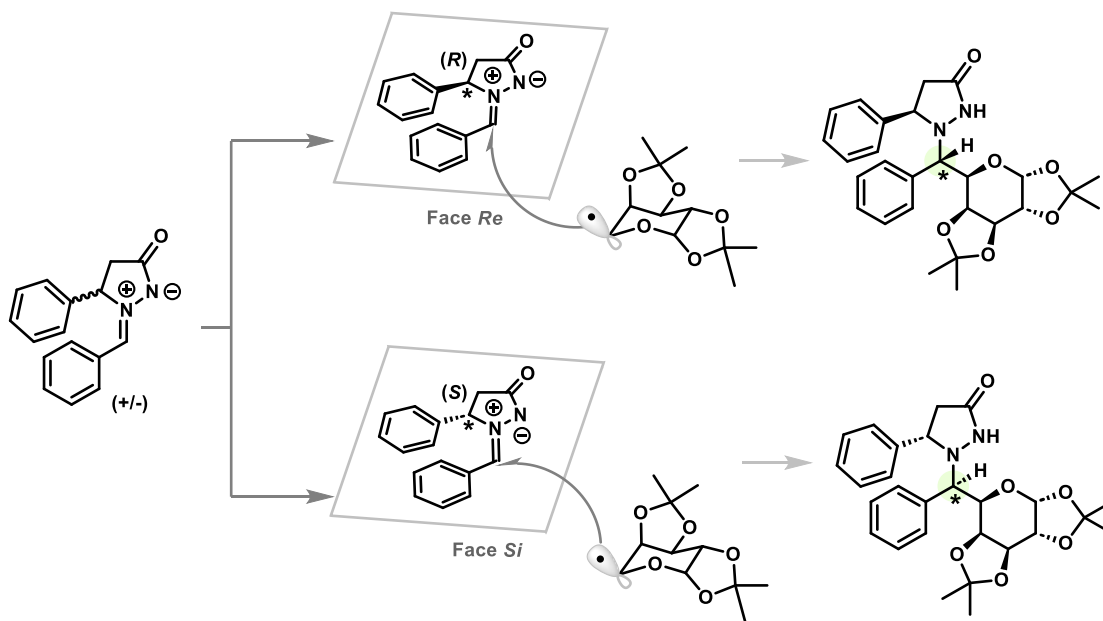
Como discutido anteriormente, as azometinas iminas apresentam um centro pró-quiral. No entanto, as azometinas derivadas das 5-fenilpirazolidinonas contêm também um centro estereogênico devido à presença do grupo fenila, que pode influenciar a acessibilidade das faces do centro pró-quiral. A partir de uma mistura racêmica, após o ataque do radical glicosídico, seria esperado o surgimento de quatro diastereoisômeros. Contudo, em todos os casos, observou-se a formação de apenas dois diastereoisômeros, com exceção dos compostos derivados da azometina imina contendo o fragmento 5-metilpirazolidinona.

Estudos na literatura^{87,162,163} relataram comportamentos semelhantes, sugerindo que, para as azometinas iminas derivadas das 5-fenilpirazolidinonas, o ataque radical ocorre preferencialmente pela face oposta

¹⁶² Leleu, L., Martzel, T., Fall, A., Sanselme, M., Levacher, V., Oudeyer, S., Brière, J-F. Diastereoselective addition of redox active esters to azomethine imines by electroynthesis. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6100-6103. <https://doi.org/10.1039/D2CC01795D>.

¹⁶³ Pinheiro, A. C., de Souza, M. V. N., Wardell, S. M. S. V., Wardell, J. L. Crystal structure of the chiral azomethine imine, (Z)-(S)-4-(tert-Butylcarbonylamino)-2-(2-methoxybenzylidene)-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide, obtained by the cyclization of tert-butyl (S)-2-[2-(methoxybenzylidene)hydrazine]-1-(hydroxymethyl)-2-oxocarbamate. *Journal of Chemical Crystallography* **2019**, 49, 147–154. <https://doi.org/10.1007%2Fs10870-018-0751-1>.

à posição da fenila, resultando na formação de dois diastereoisômeros, conforme observado neste estudo. Esse comportamento é atribuído à repulsão estérica entre o radical e o grupo fenila, que favorece o ataque pela face "não bloqueada". Conseqüentemente, a adição ocorre estereoquimicamente controlada, resultando na formação de apenas dois diastereoisômeros, em vez dos quatro esperados em uma mistura racêmica. O modelo proposto para a adição ilustrado no Esquema 41 abaixo, é consistente com as observações experimentais.



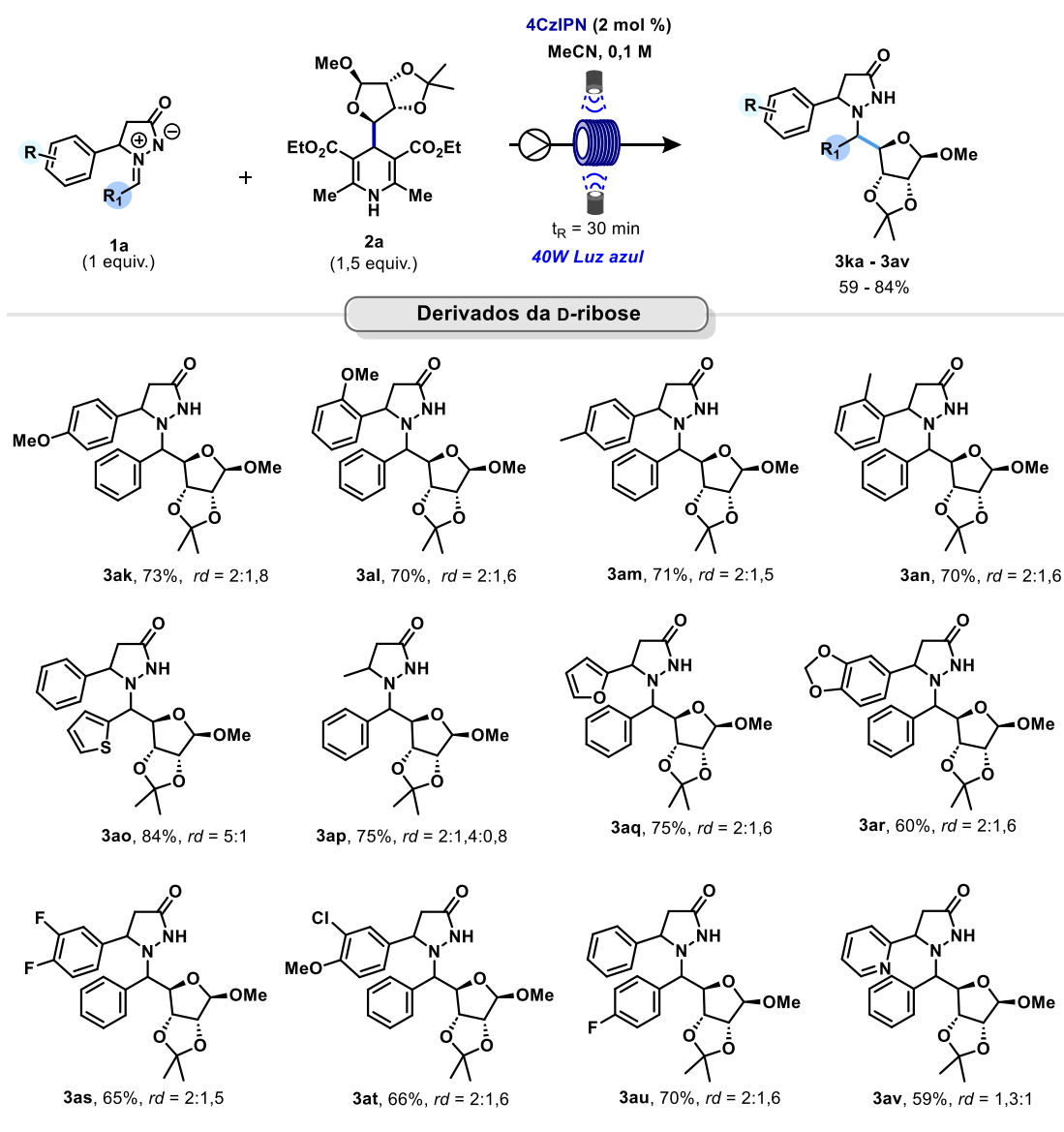
ESQUEMA 41. Modelo de adição radicalar as azometina iminas derivadas dos análogos das 5-fenilpirazolidinonas.

2.6.3 Síntese de derivados de C-glicosil pirazolidinonas em fluxo contínuo

Os estudos preliminares de atividade antiplasmodial indicaram que os derivados contendo o núcleo 5-fenilpirazolidinona exibiram maior potencial biológico. Além disso, a natureza dos substituintes na posição 5 do anel pirazolinico pode demonstrar influência significativa na seletividade e na eficácia dos compostos. Esses resultados sugerem que a modulação eletrônica e estérica nos substituintes desse núcleo pode ser um fator determinante para a otimização da atividade biológica dos compostos sintetizados.

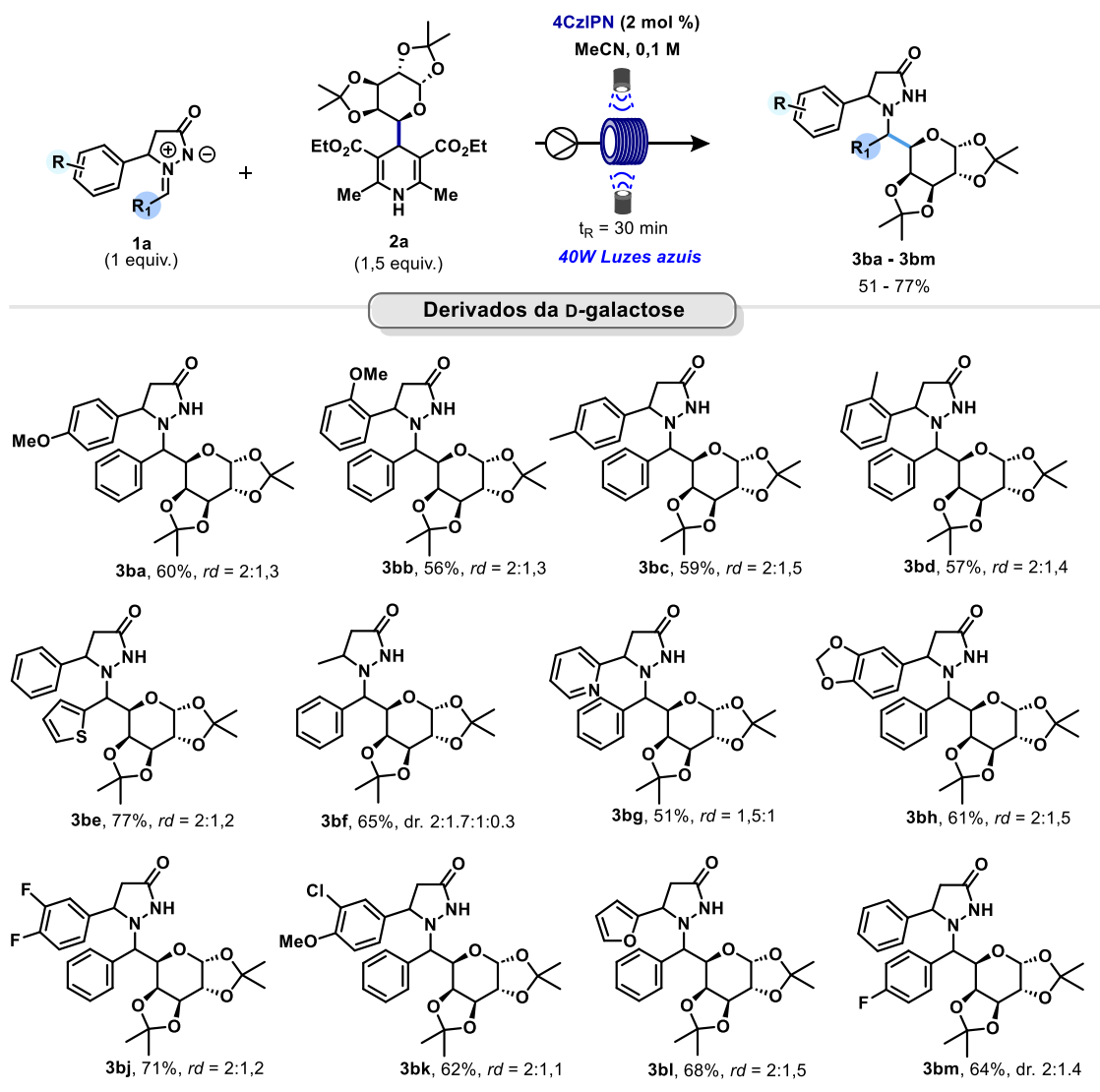
Observou-se também que as C-glicosil pirazolidinonas contendo os fragmentos D-galactose (**3ae**) e D-ribose (**3i**) apresentaram melhor atividade antiplasmodial. Com base nesses resultados, foram sintetizados vinte e cinco compostos sob condições otimizadas em fluxo contínuo, utilizando glicopiranoses e glicosilfuranoses. Além disso, uma série de iminas azometina foi explorada na síntese de diferentes C-glicosil pirazolidinonas, incorporando grupos funcionais e padrões de substituição na fenila na posição C-5 do núcleo da pirazolidinona, com o objetivo de estabelecer uma correlação entre estrutura e atividade biológica.

Nos derivados da D-ribose (ESQUEMA 42), foram sintetizados nove compostos (**3ak** – **3av**), com rendimentos variando de 59% a 83%. Nessa série, a relação diastereoisomérica variou conforme o grupo substituinte na posição fenila, apresentando uma relação diastereoisomérica aproximada de $rd = 2:1,6$ para a maioria dos casos. Em relação, ao derivado **3ap**, que contém o grupo metil na posição 5 do núcleo da pirazolidinona, a relação diastereoisomérica foi de 2:1,4:0,8. Esse resultado pode ser atribuído ao fato de o grupo metila ser estericamente menos volumoso que o grupo fenila, o que reduz a diastereosseletividade da reação.



ESQUEMA 42. Escopo de azometina iminas exploradas na reação de glicosilação fotocatalisada derivadas da D-ribose.

Por outro lado, nos derivados da D-galactose (ESQUEMA 43), foram também obtidos nove compostos (**3ba – 3bm**), com rendimentos variando entre 51% e 77%. Nessa série, a relação diastereoisomérica também variou conforme o grupo substituinte na posição fenila. No caso do derivado **3bf**, que contém o grupo metil na posição 5 do núcleo da pirazolidinona, a relação diastereoisomérica foi de 2:1,7:1:0,3.

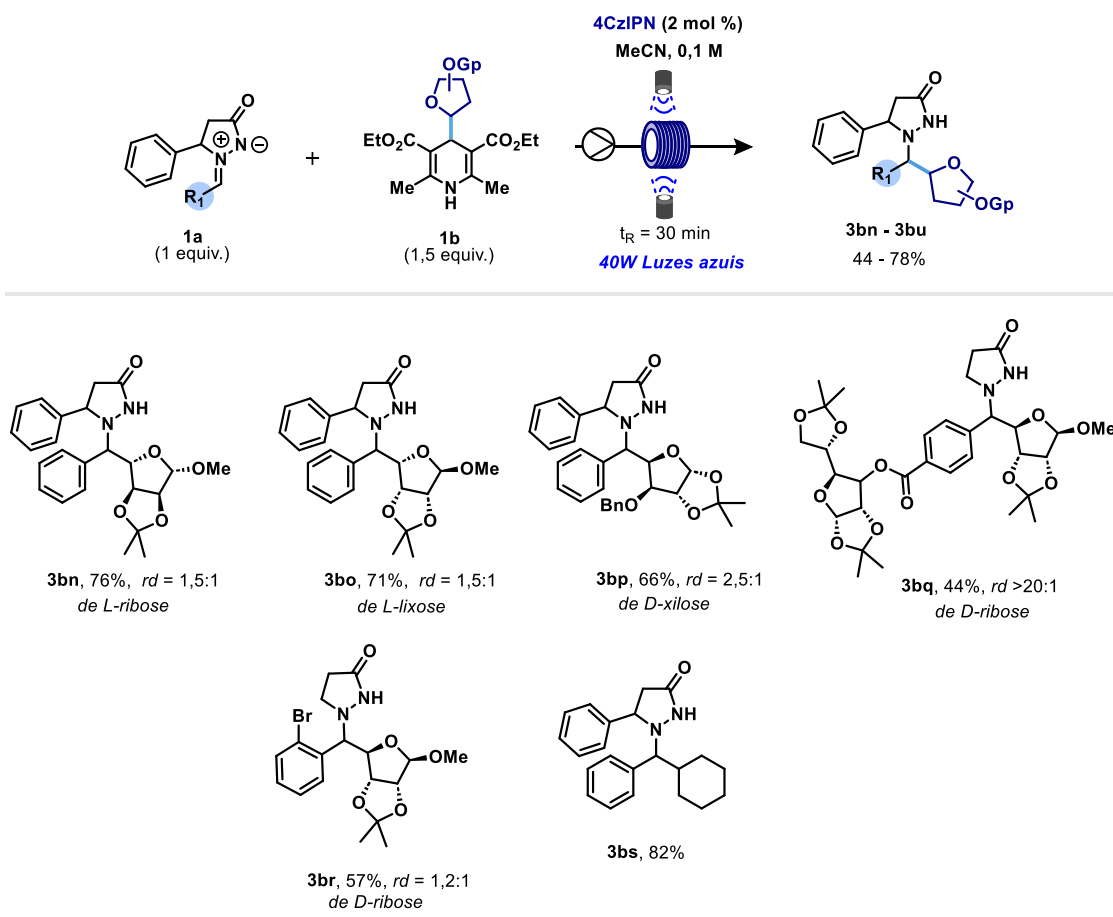


ESQUEMA 43. Escopo de azometina iminas exploradas na reação de glicosilação fotocatalisada derivadas da D-galactose.

Em ambos os escopos, observou-se que o protocolo desenvolvido apresenta uma boa tolerância a diversas azometina iminas. No que se refere ao núcleo da pirazolidinona, foram empregadas azometinas iminas com substituições específicas na posição C-5 do anel, incluindo grupos retiradores de elétrons na fenila (**3as** e **3bj**) e doadores de elétrons (**3ak**, **3al**, **3am**, **3an**, **3ar**, **3ba**, **3bb**, **3bc**, **3bd** e **3bh**), resultando na formação dos produtos desejados com bons rendimentos. Além disso, azometinas iminas contendo substituintes heterocíclicos levaram à obtenção dos compostos correspondentes (**3aq**, **3av**, **3bg** e **3bl**) com rendimentos satisfatórios. Adicionalmente, foram empregadas azometinas contendo grupos metila na posição C-5 da pirazolidinona (**3bf** e **3ap**),

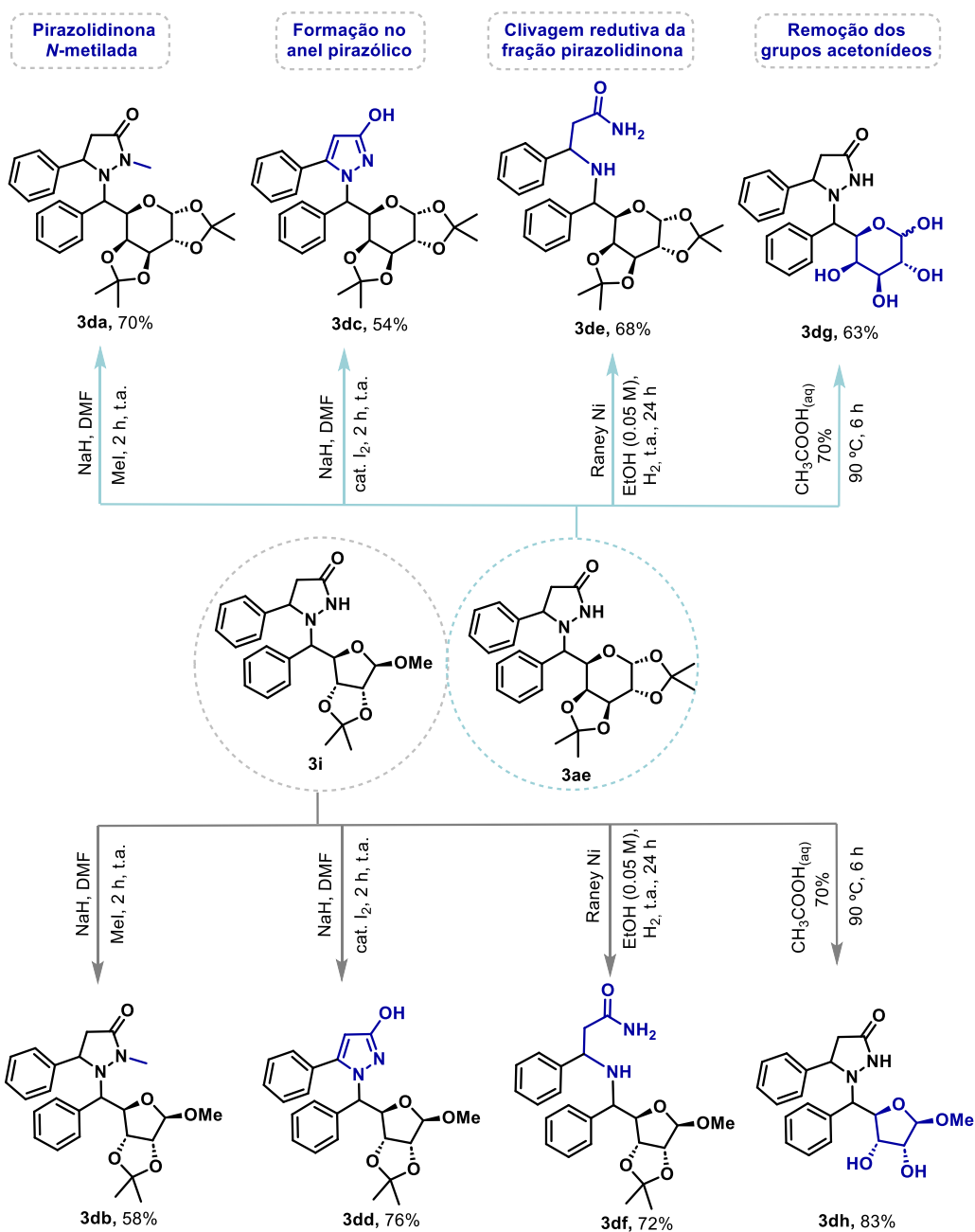
ampliando ainda mais a diversidade estrutural dos produtos obtidos, afim de verificar se a porção fenila é um grupo importante para a atividade.

Além disso, foram sintetizados compostos glicosilfuranos derivados da L-ribose (**3bn**) e da L-lixose (**3bo**) com o objetivo de investigar se a estereoquímica desses compostos influencia na atividade biológica. Também foi obtido um derivado da D-xilose (**3bp**) que contém o grupo protetor -OBn. A D-ribose foi também sintetizada, modificada com um fragmento glicosídico na posição *para* da porção fenila (**3bq**). Essas modificações foram realizadas para avaliar a expansão da cadeia poderia impactar a atividade dos compostos. Para controle, foi obtido o composto **3bs** com o fragmento ciclohexil, a fim de determinar se a porção glicosídica é um grupo essencial para a atividade (ESQUEMA 44).



ESQUEMA 44. Escopo de 5-fenilazometina iminas exploradas na reação de glicosilação fotocatalisada derivadas da D-ribose, L-ribose e D-xilose.

Modificações estruturais foram realizadas nos compostos **3ae** e **3i** com o objetivo de aprimorar a atividade antiplasmodial e identificar quais grupos estruturais contribuem para essa atividade (ESQUEMA 45). Inicialmente, a metilação do nitrogênio da pirazolidinona foi conduzida por meio de uma reação de substituição nucleofílica (S_N2), utilizando iodeto de metila na presença de uma base, resultando nos derivados **3da** e **3db**. Além disso, a conversão do núcleo da pirazolidinona para um sistema pirazólico foi realizada empregando hidreto de sódio e iodo molecular catalítico, levando à obtenção dos compostos **3dc** e **3dd**.



ESQUEMA 45. Modificação estrutural dos produtos **3i** e **3ae**.

Outra modificação realizada foi a clivagem redutiva do núcleo pirazolidinônico, convertendo-o para sua forma aberta, resultando nos compostos **3de** e **3df**. Adicionalmente, a remoção do grupo protetor acetônídeo foi realizada utilizando ácido acético a 70%, a 90 °C, fornecendo os compostos **3dg** e **3ah**. Todas as transformações ocorreram com bons rendimentos. Essas modificações foram conduzidas com o objetivo de avaliar a influência do núcleo pirazolidínico e do grupo acetônídeo na atividade biológica dos compostos.

Essa abordagem permitiu a síntese de uma gama de C-glicosil pirazolidinonas com distintas características estruturais, demonstrando a versatilidade do método desenvolvido e fornecendo uma biblioteca de compostos para estudos adicionais de correlação entre estrutura e atividade biológica.

2.6.4 Atividade antiplasmodial e citotoxicidade

Os compostos sintetizados neste capítulo foram avaliados quanto à atividade antiplasmodial frente ao *Plasmodium falciparum* e à citotoxicidade na linhagem de células de hepatocarcinoma (HepG2), em colaboração com o Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar), sob a coordenação do Prof. Dr. Rafael Victório Carvalho Guido, no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC-USP).

Inicialmente, todos os compostos, totalizando 75, foram submetidos a uma triagem preliminar utilizando uma concentração única de 25 μM . Com base nos resultados obtidos, aqueles que apresentaram porcentagem de inibição superior a 60% foram selecionados para a determinação da concentração inibitória de 50% (IC_{50}). O antimalárico artesunato foi utilizado como controle positivo de inibição. Além disso, foi calculado o índice de seletividade ($\text{IS} = \text{IC}_{50}^{\text{HepG2}} / \text{IC}_{50}^{\text{P.falc}}$), o qual expressa a diferença entre a concentração do composto necessária para inibir o *Plasmodium falciparum* e a concentração tóxica para células de mamíferos. Valores de IS superiores a 10 indicam compostos bem tolerados pelo modelo celular utilizado.

Diante disso, a Tabela 3 apresenta os resultados dos compostos que exibiram taxa de inibição superior a 60% na triagem inicial, juntamente com os respectivos valores de IC_{50} para a atividade antiplasmodial, índice de seletividade e citotoxicidade. Dos 75 compostos testados, 35 apresentaram taxa de inibição superior a 60% frente à atividade antiplasmodial e bom índice de seletividade ($\text{SI} > 10$). Entre os compostos avaliados estão: **3i, 3m, 3n, 3o, 3z, 3aa, 3ab, 3ad, 3ae, 3ag, 3ai, 3aj, 3ak, 3al, 3am, 3ao, 3ar, 3as, 3at, 3au, 3ba,**

3bb, 3bd, 3be, 3bj, 3bk, 3bm, 3bn, 3bo, 3bp, 3bq, 3da, 3dc, 3de e 3dd. Vale ressaltar que os testes foram realizados utilizando as misturas diastereoisoméricas, de acordo com suas respectivas proporções. Em alguns casos, foi possível realizar a separação dos diastereoisômeros por cromatografia; nesses casos, os dados correspondentes estão devidamente indicados na Tabela 3.

Entretanto, com base nos valores de IC₅₀ e nos índices de seletividade (IS), apenas os compostos **3i, 3z, 3ae, 3ai, 3aj, 3am, 3bc, 3be, 3bk, 3bn, 3bo, 3bp, 3da, 3dc, 3de e 3dd** demonstraram atividade antiplasmodial promissora (IC₅₀ < 10 µM) nas condições do ensaio contra a cepa avaliada, além de apresentarem boa seletividade frente às células de hepatocarcinoma humano testadas. O composto **3aj** apresentou o resultado mais promissor, com o menor valor de IC₅₀ frente ao *Plasmodium falciparum* (1,42 µM). No entanto, devido à presença de um grupo funcional éster em sua estrutura, existe a possibilidade de sofrer hidrólise enzimática, o que pode levar a um resultado de falso positivo. Além disso, observou-se que compostos com menor massa molar, como **3i, 3z, 3ae, 3bq e 3dc**, também apresentaram valores de IC₅₀ próximos, sendo respectivamente 2,60 µM, 2,60 µM, 3,00 µM, 2,70 µM e 2,60 µM.

TABELA 3. Resultados da avaliação da atividade antiplasmodial contra *Plasmodium falciparum* (IC₅₀^{P.falc}), citotoxicidade em células de hepatocarcinoma humano (IC₅₀^{HepG2}) e valores de índice de seletividade (IS) dos compostos.

Compostos	IC ₅₀ ^{P.falc} (µM) Média ± DP	IC ₅₀ ^{HepG2} (µM) Média ± DP	IS
3i	2,60 ± 0,20	320 ± 40	125
3i^a	7,00 ± 0,20	nd	nd
3i^b	2,70 ± 1,00	> 100	> 37
3m	15,90 ± 0,70	nd	nd
3n	17,00 ± 3,00	nd	nd
3o	16,00 ± 2,00	100 ± 60	6 ± 4
3z	2,60 ± 0,04	> 400	> 154
3aa	18,00 ± 4,00	> 400	> 22

3ab	18,00 ± 4,00	> 400	> 22
3ad	18,00 ± 4,00	> 200 ± 100	13 ± 6
3ae	3,00 ± 0,02	240 ± 60	79
3ae^b	1,90 ± 0,30	> 100	> 53
3ag	13,00 ± 2,00	> 400	> 31
3ai	4,80 ± 0,30	nd^c	nd
3aj	1,42 ± 0,02	> 400	> 281
3ak	17,00 ± 4,00	nd	nd
3al	10,00 ± 2,00	nd	nd
3am	8,90 ± 0,40	> 100	> 11
3ao	10,30 ± 0,04	nd	nd
3ar	14,90 ± 0,70	nd	nd
3as	16,30 ± 0,50	> 100	> 18
3at	11,00 ± 2,00	nd	nd
3au	15,00 ± 1,00	nd	nd
3ba	16,00 ± 8,00	nd	nd
3bb	14,00 ± 8,00	nd	nd
3bd	11,00 ± 4,00	nd	nd
3be	6,60 ± 0,50	> 200	> 22
3bj	18,00 ± 4,00	nd	nd
3bk	6,00 ± 2,00	> 100	> 16
3bm	10,00 ± 3,00	nd	nd
3bn	6,00 ± 1,00	> 100	> 20
3bo	7,00 ± 2,00	> 100	> 15
3bp	2,70 ± 0,40	> 50	> 18
3bq	10,00 ± 1,00	nd	nd
3da^a	6,00 ± 1,00	nd	nd
3da^b	9,00 ± 1,00	nd	nd
3dc^a	6,70 ± 0,80	> 100	> 17
3dc^b	2,60 ± 0,50	> 100	> 38

3de	4,83 ± 0,02	> 100	> 21
3dd^a	5,00 ± 1,00	> 100	> 20
3dd^b	6,00 ± 2,00	> 100	> 17
artesanato	0,014 ± 0,004	nd	nd

^aDiastereoisômero majoritário, separado por cromatografia de coluna. ^bDiastereoisômero minoritário, separado por cromatografia de coluna. ^cA avaliação da citotoxicidade foi inviabilizada devido à baixa solubilidade do composto em DMSO, o que impediu a obtenção de dados reprodutíveis. nd = não determinado.

2.6.5 Relação estrutura-atividade (RAS)

A análise da relação estrutura-atividade (RAS) dos compostos avaliados permitiu identificar fragmentos estruturais relevantes para a atividade antiplasmodial. Observou-se que os compostos contendo o grupo fenila na posição C-5 da pirazolidinona, como **3i** ($IC_{50}^{P.falc} = 2,60 \mu M$) e **3ae** ($IC_{50}^{P.falc} = 3,00 \mu M$), apresentaram atividade antiplasmodial significativa. Por outro lado, os análogos estruturais **3g** e **3c**, que não possuem o grupo fenila na posição 5 da pirazolidinona, foram inativos (FIGURA 28). Da mesma forma, a substituição do grupo fenila por um grupo metila, como nos compostos **3bf** e **3ap**, também resultou em perda de atividade. Esses resultados sugerem que a presença do grupo fenila nessa posição é essencial para a atividade antiplasmodial nesta série de compostos.

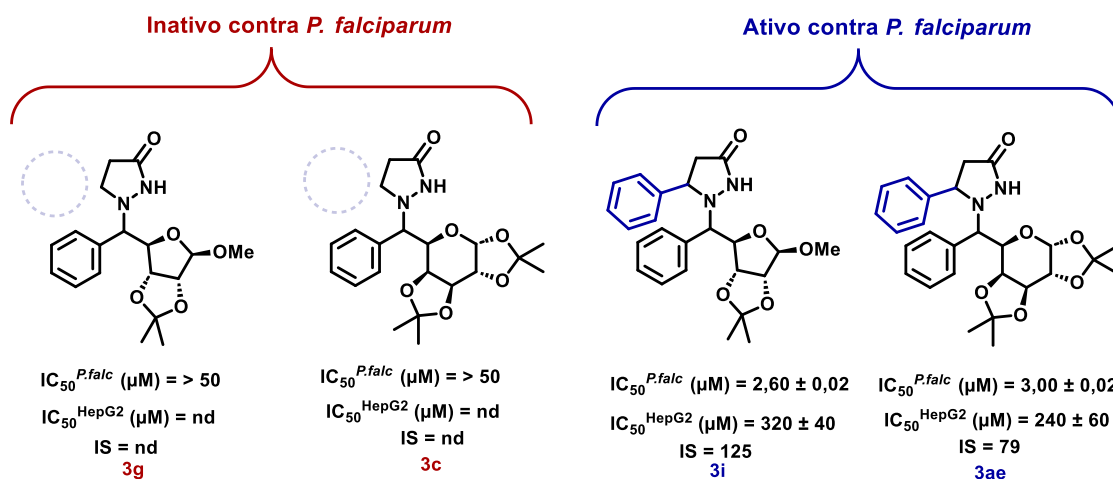


FIGURA 28. Relação estrutura-atividade de derivados de C-glicosil pirazolidinona com e sem a porção fenila na posição C-5.

Com base nos resultados obtidos e na discussão apresentada na seção anterior, foi realizada a síntese de uma série de compostos contendo diferentes substituintes no grupo fenila posicionado na posição C-5 da pirazolidinona e no grupo fenila. No entanto, não houve aumento da atividade, observou-se uma diminuição da potência antiplasmodial. Apenas os compostos **3am** ($IC_{50}^{P.falc} = 8,90 \mu M$), **3be** ($IC_{50}^{P.falc} = 6,60 \mu M$) e **3bk** ($IC_{50}^{P.falc} = 6,0 \mu M$) apresentaram valores de IC_{50} inferiores a $10 \mu M$ (FIGURA 29).

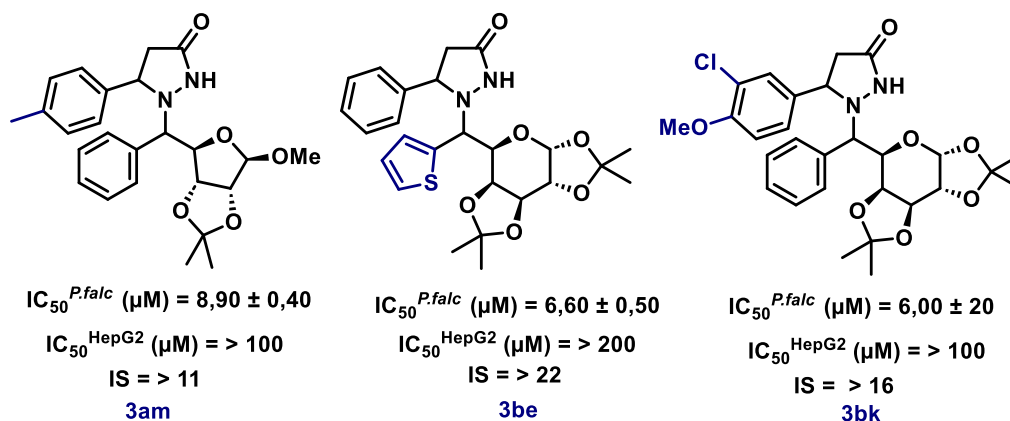


FIGURA 29. Compostos com atividade antiplasmodial contendo substituições na fenila em C-5 da pirazolidinona ou heterociclos na unidade fenila substituinte.

Além disso, foram sintetizados compostos contendo a porção glicosídica com estereoquímica distinta, como os derivados das furanoses L-ribose **3bn** ($IC_{50}^{P.falc} = 6,00 \mu M$) e L-lixose **3bo** ($IC_{50}^{P.falc} = 7,00 \mu M$), análogos

estruturais do composto **3i** ($IC_{50}^{P.falc} = 2,60 \mu M$) derivado da D-ribose. No entanto, esses derivados apresentaram uma diminuição na atividade antiplasmodial, refletida por valores de IC_{50} mais elevados. O composto **3bp** ($IC_{50}^{P.falc} = 2,70 \mu M$), derivado da furanose D-xilose, apresentou valor de IC_{50} próximo ao do composto **3i**. No entanto, a unidade glicosídica de **3bp** possui um grupo protetor benzílico (-OBn) na posição C-3 do anel furanosílico (FIGURA 30). A comparação entre esses compostos sugere que, além da estereoquímica, a natureza e a posição dos grupos protetores na unidade glicosídica também podem exercer influência significativa sobre a atividade antiplasmodial.

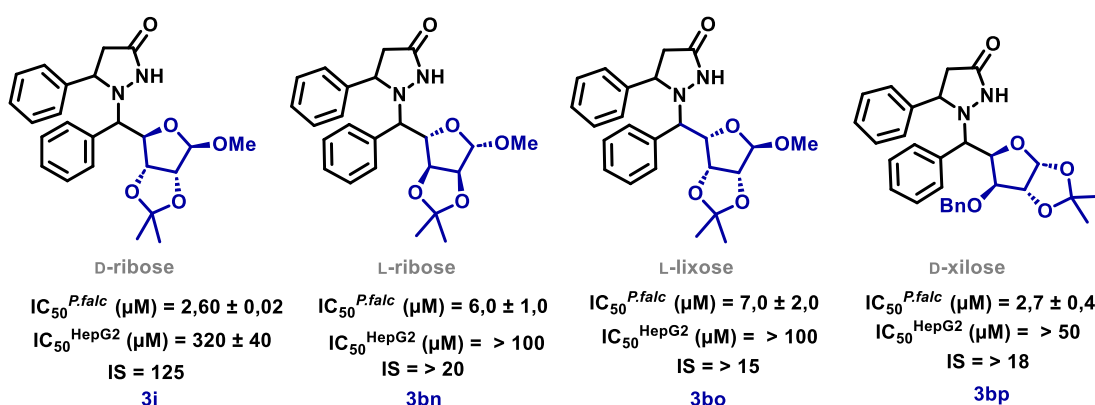


FIGURA 30. Derivados glicosilados com diferentes furanoses na porção glicosídica que apresentaram atividade antiplasmodial.

Diante desses resultados, foram realizados testes com os diastereoisômeros majoritário e minoritário isoladamente. Observou-se que, em todos os casos avaliados, o diastereoisômero minoritário apresentou maior atividade antiplasmodial em comparação ao majoritário, com exceção do composto **3dd**, para o qual não foi observada essa tendência. Esses dados reforçam a relevância da estereoquímica na modulação da atividade antiplasmodial dessa classe de compostos.

Modificações estruturais foram realizadas com o objetivo de identificar quais fragmentos moleculares, funções orgânicas ou núcleos heterocíclicos são essenciais para a atividade antiplasmodial. Os derivados **3da** e **3db**, análogos dos compostos **3i** e **3ae**, respectivamente, apresentam um grupo metila ligado ao nitrogênio do anel pirazolidínico. Observou-se uma redução da atividade no composto **3da** ($IC_{50}^{P.falc} = 6,00 \mu M$, diastereoisômeros

minoritário) em comparação ao **3i**, enquanto o derivado **3db** foi inativo. Adicionalmente, a substituição do núcleo pirazolidinônico por um anel pirazólico, como nos compostos **3dc** ($IC_{50}^{P.falc} = 6,70 \mu M$, diastereoisômeros majoritário; $IC_{50}^{P.falc} = 2,60 \mu M$, diastereoisômeros minoritário) e **3dd** ($IC_{50}^{P.falc} = 6,00 \mu M$, diastereoisômeros majoritário; $IC_{50}^{P.falc} = 5,00 \mu M$, diastereoisômeros minoritário), resultou em uma diminuição da atividade antiplasmodial, exceto para o diastereoisômeros minoritário de **3dc** (FIGURA 31).

De forma complementar, foi realizada a abertura do anel pirazolidínico, resultando nos compostos **3de** e **3df**, o que levou à redução da atividade antiplasmodial no caso do composto **3de** ($IC_{50}^{P.falc} = 4,83 \mu M$), enquanto o composto **3df** se mostrou inativo. Adicionalmente, a remoção dos grupos acetnídeos originou os compostos **3dj** e **3dh**, ambos inativos. Esses resultados sugerem que tanto a integridade do anel pirazolidínico quanto a presença dos grupos protetores são fatores importantes para a manutenção da atividade antiplasmodial.

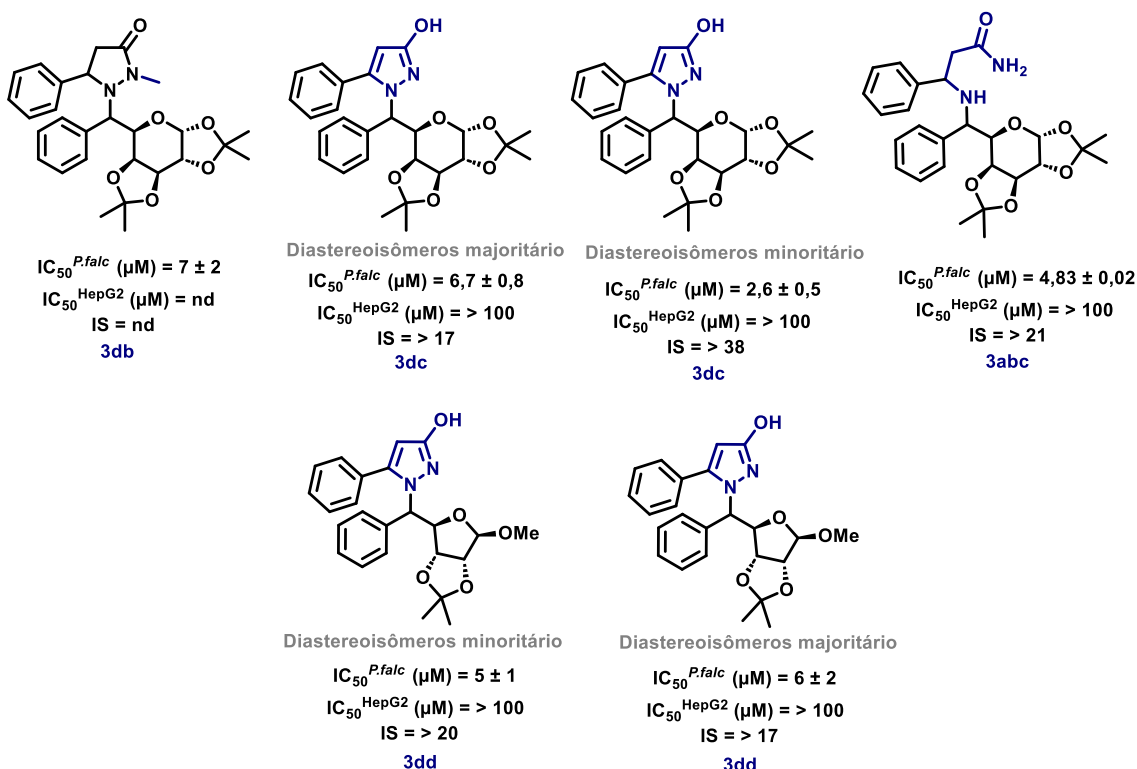


FIGURA 31. Derivados glicosídicos modificados estruturalmente com atividade antiplasmodial.

Com o intuito de investigar a contribuição estrutural da unidade glicosídica para a atividade biológica, foi sintetizado o análogo **3bs**, contendo a porção cicloexil em substituição ao fragmento glicosídico presente nos demais compostos da série. Este análogo não apresentou atividade frente ao *Plasmodium falciparum*. Esse resultado evidencia a importância da unidade glicosídica para a atividade antiparasitária, considerada um requisito estrutural essencial para a atividade antiplasmodial dos compostos avaliados.

2.7 Conclusão

Neste capítulo, foi desenvolvido um protocolo fotocatalítico brando e operacionalmente simples para a C-glicosilação não anomérica de azometina iminas, levando a obtenção de C-glicosil pirazolidinonas. Foi utilizado o 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas (0,3 mmol) como precursores de radicais, as azometina iminas (0,15 mmol) como acceptora de radicais e 4CzIPN como fotocatalisador (1% mol). A estratégia desenvolvida demonstrou versatilidade ao permitir a síntese de uma variedade de derivados tanto em batelada (33 exemplos) quanto sob condições de fluxo contínuo (30 exemplos). A abordagem sinérgica entre catálise fotorredox e da tecnologia de fluxo contínuo permitiu o desenvolvimento de um processo aprimorado em comparação com as condições de batelada. Importante destacar que a reação leva apenas 30 minutos e pode ser facilmente ampliada sem redução de eficiência. O método apresenta tolerância a grupos funcionais e representa uma ferramenta robusta para a adição de radicais glicosídeos reversos em azometina iminas.

A avaliação biológica dos compostos sintetizados revelou atividade antiplasmodial promissora contra *Plasmodium falciparum*, destacando o potencial da classe de compostos obtida. Dos 75 compostos testados, 35 apresentaram taxa de inibição superior a 60% frente à atividade antiplasmodial na triagem inicial e bom índice de seletividade. Dentre esses, os compostos **3i** ($IC_{50} = 2,60 \mu M$) e **3ae** ($IC_{50} = 3,00 \mu M$) se destacaram por exibirem os melhores valores de inibição. Atualmente, estudos estão sendo conduzidos pelo grupo CIBFar com o objetivo de elucidar o modo de inibição desses compostos. Dessa

forma, este trabalho contribui significativamente tanto para o avanço das metodologias sintéticas fotocatalíticas quanto para o desenvolvimento de novos candidatos bioativos no combate à malária.

Parte I publicado: Synthesis of non-anomeric C-glycosyl pyrazolidinone derivatives via visible-light photoredox catalysis. **Renan O. Oliveira**, Pedro H. R. Oliveira, Iva S. de Jesus, Natalí P. Debia, Diogo S. Lüttke, Márcio W. Paixão, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2023**, *21*, 5516-5520. <https://doi.org/10.1039/D3OB00775H>.

3. Projeto 2: Alquilação-redução de nitronas a aminas catalisada por ferro via transferência de carga do ligante para o metal (LMCT)

3.1 Resumo

As nitronas têm se destacado como aceptores versáteis de radicais em reações fotocatalíticas fotorredox, reagindo preferencialmente com radicais nucleofílicos para formar hidroxilaminas. Essas espécies são intermediários valiosos na síntese de diversos compostos nitrogenados, como oximas e aminas. Tradicionalmente, a redução de hidroxilaminas a aminas envolve o uso de excessos estequiométricos de metais, o que gera resíduos metálicos indesejáveis. Nesse contexto, desenvolvemos uma metodologia fotocatalítica baseada em transferência de carga do ligante para o metal (LMCT), utilizando ferro como catalisador sob luz visível. O protocolo permite a geração de radicais alquílicos a partir de ácidos carboxílicos e sua adição a nitronas, com posterior redução das hidroxilaminas formadas a aminas no mesmo sistema reacional, de forma sequencial e eficiente, promovendo uma alternativa sintética mais sustentável.

3.2 Transferência de Carga do Ligante para o Metal (LMCT)

As transições de transferência de carga do ligante para o metal (LMCT, do inglês, *Ligand-to-Metal Charge Transfer*,) representam um tipo específico de excitação eletrônica em compostos de coordenação, no qual um elétron é promovido de um orbital localizado no ligante para um orbital desocupado do metal. Esse fenômeno, induzido por luz, tem despertado crescente interesse na área da fotoquímica e fotocatalise, especialmente por sua capacidade de gerar estados excitados altamente reativos a partir de compostos de coordenação metálicos abundantes e economicamente viáveis.¹⁶⁴ A ativação

¹⁶⁴ Vogler, A. Photoreactivity of metal-to-ligand charge transfer excited states. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *177*, 81–96. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00131-3](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00131-3).

de substratos via mecanismos LMCT tem se mostrado uma estratégia eficiente para promover reações de clivagem homolítica de ligações, formação de radicais e transformação de substratos sob condições brandas e seletivas, constituindo uma alternativa promissora aos sistemas fotorredox convencionais.¹⁶⁵

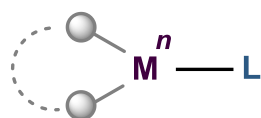
Para que essa transição ocorra, é necessário que o orbital metálico vazio (geralmente um orbital d^*) tenha energia suficientemente baixa para ser acessível pela excitação. Por isso, estados excitados de LMCT são mais comumente observados em composto de coordenação contendo centros metálicos eletrofílicos de alta valência, com alto estado de oxidação, como Ti(IV), Ce(IV), Ni(III), Co(III), Fe(III) e Cu(II), dentro do bloco dos metais de transição 3d (FIGURA 32).¹⁶⁶

Além disso, como o ligante atua como fonte interna de elétrons na transição eletrônica, a presença de ligantes ricos em elétrons, doadores n , σ ou $\sigma + \pi$, favorece o surgimento de bandas de LMCT em regiões de menor energia no espectro UV-Vis. Entre os ligantes mais comuns associados a esse tipo de transição estão haletos, alcoóxidos, carboxilatos e azidas, os quais contribuem significativamente para a formação do estado excitado do tipo LMCT (FIGURA 32).¹⁶⁷

¹⁶⁵ An, Q., Chang, L., Pan, H., Zuo, Z. Ligand-to-Metal Charge Transfer (LMCT) catalysis: harnessing simple cerium catalysts for selective functionalization of inert C–H and C–C bonds. *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 19, 2915–2927. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.4c00510>.

¹⁶⁶ Vlček Jr, A. Mechanistic roles of metal-to-ligand charge-transfer excited states in organometallic photochemistry. *Coordination Chemistry Reviews* **1998**, *177*, 219–256. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2014.10.016>.

¹⁶⁷ Yang, Y., Huang, X., Jin, Y. Photoinduced ligand-to-metal charge transfer (LMCT) in organic synthesis: reaction modes and research advances. *Chem. Commun.* **2025**, *61*, 1944-1961. <https://doi.org/10.1039/D4CC06099G>.



$M^n = Ti^{+4}, Ce^{+4}, Fe^{+3}, Ni^{+3}, Co^{+3}$ e $Cu^{2+} \dots$
(Centro metálicos de alta valência)

$L =$ Haletos, $RCOOH$, HOR e $N_3 \dots$
(doadores n , σ ou $\sigma + \pi$)

FIGURA 32. Representação de exemplos de metais em altos estados de oxidação e ligantes eletronicamente ricos capazes de formar composto de coordenação ativos em processos LMCT.

Para a maioria das reações fotoquímicas, a fotorreatividade está diretamente associada ao estado excitado de menor energia. Por isso, é essencial o desenho de composto de coordenação que apresentem estados excitados do tipo LMCT energeticamente acessíveis. Para atender a esse requisito, muitos compostos de coordenação que exibem estados LMCT de baixa energia incorporam ligantes fortemente doadores de π . A natureza aniônica desses ligantes π -doadores contribui para estabilizar centros metálicos de alta valência, ao mesmo tempo em que favorece a formação de orbitais antiligantes metálicos de baixa energia (baixa altitude energética), os quais que podem ser preenchidos por fotoexcitação.^{168,169}

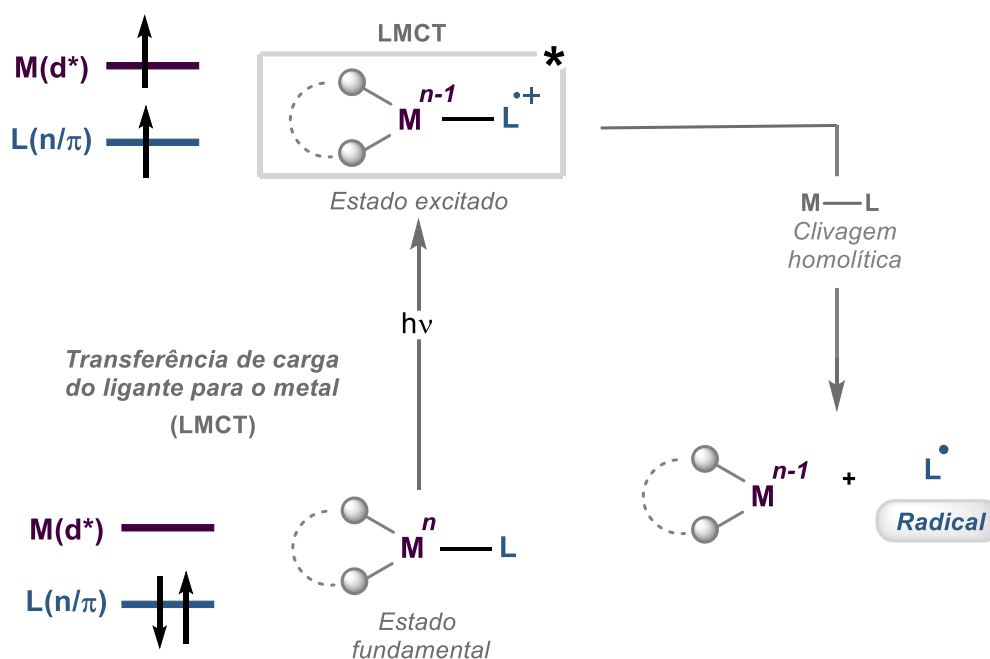
Do ponto de vista estrutural, as transições LMCT envolvem a população de orbitais antiligantes (geralmente do tipo d^* ou $d\sigma^*$) e a densidade eletrônica de orbitais localizados no ligante (como p ou π) ou da própria ligação metal-ligante ($d\sigma$). Como consequência, há uma diminuição na ordem de ligação entre o metal e o ligante ($M-L$), tornando essas ligações mais lábeis e susceptíveis à clivagem. Esse enfraquecimento estrutural se reflete em uma

¹⁶⁸ May, A. M.; Dempsey, J. L. A New era of LMCT: leveraging ligand-to-metal charge transfer excited states for photochemical reactions. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 6661–6678. <https://doi.org/10.1039/D3SC05268K>.

¹⁶⁹ Gavelle, S., Innocent, M., Aubineau, T., Guérinota, A. Photoinduced ligand-to-metal charge transfer of carboxylates: decarboxylative functionalizations, lactonizations, and rearrangements. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 4189 – 4230. <https://doi.org/10.1002/adsc.202201149>.

superfície de energia potencial de caráter dissociativo, o que confere ao estado excitado LMCT uma natureza tipicamente não emissiva.^{170,171}

Portanto, para que ocorra a LMCT, é necessário, inicialmente, que o ligante se coordene ao centro metálico, formando um composto de coordenação estável no estado fundamental. Esse composto de coordenação, ao ser irradiado com luz de comprimento de onda apropriado, é promovido a um estado excitado do tipo LMCT. Nessa condição eletronicamente ativada, ocorre a clivagem homolítica da ligação metal-ligante (M–L), gerando uma espécie radicalar derivada do ligante e simultaneamente reduzindo o centro metálico (de M^n para M^{n-1}). O metal reduzido pode, então, ser reoxidado e reintegrado ao ciclo catalítico, possibilitando a continuidade da reação de forma eficiente (ESQUEMA 46).¹⁷²



ESQUEMA 46. Mecanismo geral de geração de radicais via excitação LMCT e clivagem homolítica da ligação metal-ligante. Adaptado da referência.¹⁷²

¹⁷⁰ Mereshchenko, A. S., Olshin, P. K., Karimov, A. M., Skripkin, M. Yu, Burkov, K. A., Tveryanovich, Y. S., Tarnovsky, A. N., Photochemistry of copper(II) chlorocomplexes in acetonitrile: Trapping the ligand-to-metal charge transfer excited state relaxations pathways. *Chem. Phys. Lett.* 2014, 615,105–110. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2014.10.016>.

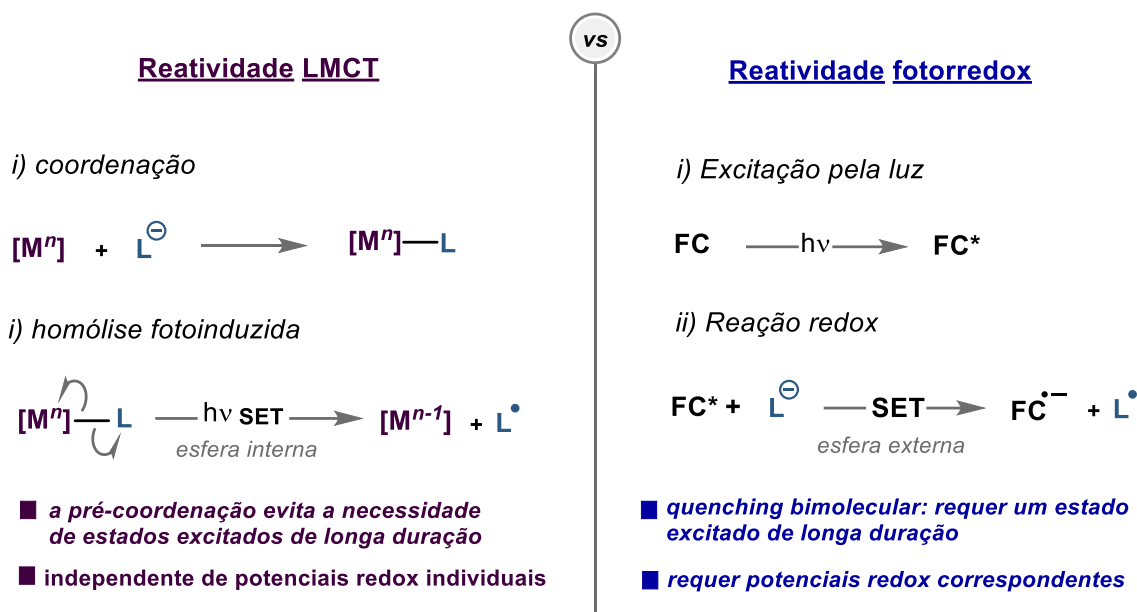
¹⁷¹ Ando, K. Excited state potentials and ligand force field of a blue copper protein plastocyanin. *J. Phys. Chem. B.* 2004, 108, 3940–3946. <https://doi.org/10.1021/jp037412p>.

¹⁷² Juliá, F. Ligand-to-Metal Charge Transfer (LMCT) photo-chemistry at 3d-metal complexes: an emerging tool for sustainableorganic synthesis. *ChemCatChem.* 2022, 14, e202200916. <https://doi.org/10.1002/cctc.202200916>.

Comparando a reatividade da catálise fotorredox com a reatividade mediada por LMCT, observa-se que, nas reações fotoinduzidas envolvendo mecanismos de reatividade LMCT, ocorre uma transferência de elétron entre o metal — que atua como agente oxidante — e o ligante ou substrato, que é oxidado ($M^{n+}-L^- \rightarrow M^{n-1} + L\bullet$). No entanto, diferentemente das reações fotorredox clássicas, nesse caso o processo de SET é intrínseco ao mecanismo de esfera interna, ocorrendo no interior do próprio composto de coordenação. A excitação por luz promove a população de um estado LMCT, no qual a transferência de elétron é facilitada pela proximidade espacial entre o metal e o ligante dentro da estrutura do composto de coordenação, eliminando a necessidade de colisões entre espécies difusivas. Embora essa prerrogativa exija que o substrato L seja capaz de se coordenar ao centro metálico M^{n+} antes da excitação, ela garante uma pré-associação eficaz entre as duas espécies reativas, eliminando a necessidade de encontros difusivos e favorecendo a eficiência do processo fotoinduzido (ESQUEMA 46).^{170,173}

Como discutido no capítulo anterior sobre reações fotorredox, esses processos geralmente ocorrem por meio de um mecanismo de esfera externa, no qual a transferência eletrônica (SET) ocorre entre duas espécies eletronicamente compatíveis, mas fisicamente separadas. Contudo, a simples correspondência redox entre o doador e o aceptor não é suficiente: é necessário que ambas as espécies se encontrem no meio reacional, o que depende da difusão no solvente e da duração do estado excitado do fotocatalisador (ESQUEMA 47).

¹⁷³ Li, C., Kong, X. Y., Tan, Z. H., Yang, C. T., Soo, H. S. Emergence of ligand-to-metal charge transfer in homogeneous photocatalysis and photosensitization. *Chemical Physics Reviews*. **2022**, *3*, 021303. <https://doi.org/10.1063/5.0086718>.



ESQUEMA 47. Comparação entre os mecanismos de catálise fotorredox (SET via esfera externa) e reatividade LMCT (SET via esfera interna). Adaptado da referência.¹⁷²

Em conjunto, as estratégias LMCT vêm ganhando atenção na construção de metodologias sustentáveis e economicamente viáveis, abrindo novas fronteiras na geração de radicais para síntese orgânica, no desenvolvimento de catálise e na aplicação de reações fotoinduzidas.

3.3 Ativação fotocatalítica de ácidos carboxílicos por sais de ferro (III) via LMCT

O ferro é o metal de transição mais abundante na crosta terrestre e, devido ao baixo custo e à disponibilidade de diversos sais (por exemplo, $FeCl_3$, $Fe_2(SO_4)_3$, $Fe(NO_3)_3$), sistemas reacionais baseados em ferro tornam-se particularmente atraentes para aplicações em larga escala. Além disso, os ácidos carboxílicos se coordenam facilmente a esses sais e apresentam clivagem homolítica da ligação Fe-OOCR sob irradiação, que sofre descarboxilação, liberando CO_2 , gerando radicais alquila (R^\bullet) e reduzindo o ferro(III) a ferro(II). Essa combinação de abundância e baixo custo dos sais de ferro, aliada à reatividade dos carboxilatos, torna o desenvolvimento de

metodologias mediadas por LMCT com essas espécies de grande interesse para a síntese orgânica.¹⁷⁴

Ademais, essa reatividade fotoinduzida com ferro(III) já vinha sendo explorada há décadas. Em 1986, Sugimori e Yamada¹⁷⁵ reportaram o primeiro protocolo de alquilação de piridinas sob irradiação com lâmpada de xenônio, utilizando sulfato de ferro (III) em quantidade estequiométrica e ácidos alquilcarboxílicos em excesso, em um mecanismo do tipo Minisci. Apesar de utilizar quantidades estequiométricas de Fe(III) e de requerer excesso de ácido carboxílico, esse estudo representou a primeira aplicação sintética da descarboxilação via LMCT mediada por sais de ferro.

Diante desse precedente, em 2019, Jin e colaboradores¹⁷⁶ desenvolveram uma versão catalítica dessa reação, tornando-a mais prática e sinteticamente atraente. Nesse protocolo (ESQUEMA 48), a irradiação com luz azul em presença de 10 equivalentes de ácido carboxílico, bromato de sódio (NaBrO₃)/clorato de sódio (NaClO₃) e 5 mol % de sulfato de Fe(III) permitiu a geração eficiente de radicais alquila via LMCT, seguido de adição ao heteroareno ativado através do ácido picolínico (tipo Minisci). A utilização de quantidades catalíticas de ferro e de um excesso moderado de carboxilato representou um avanço significativo em relação ao método estequiométrico original, demonstrando a viabilidade de processos fotocatalíticos sustentáveis para a alquilação descarboxilativa de heteroarenos.

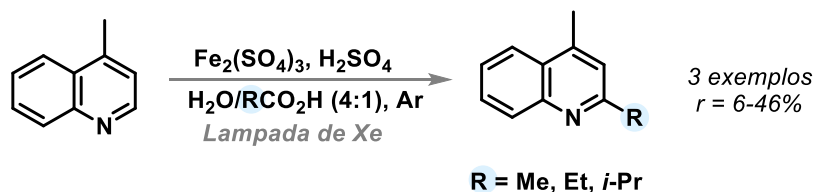
¹⁷⁴ Qin, J., Lei, H., Gao, C., Zheng, Y., Zhao, Y., Xia, W. Light-induced ligand-to-metal charge transfer of Fe(III)-OR species in organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22, 6034-6044. <https://doi.org/10.1039/D4OB00876F>.

¹⁷⁵ Sugimori, A., Yamada, T. Visible light- and radiation-induced alkylation of pyridine ring with alcanoic acid. Effective alkylation in the presence of iron(III) sulfate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3911–3915. <https://doi.org/10.1246/bcsj.59.3911>.

¹⁷⁶ Li, Z., Wang, X., Xia, S., Jin, J., Ligand-accelerated iron photocatalysis enabling decarboxylative alkylation of heteroarenes. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4259–4265. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01439>.

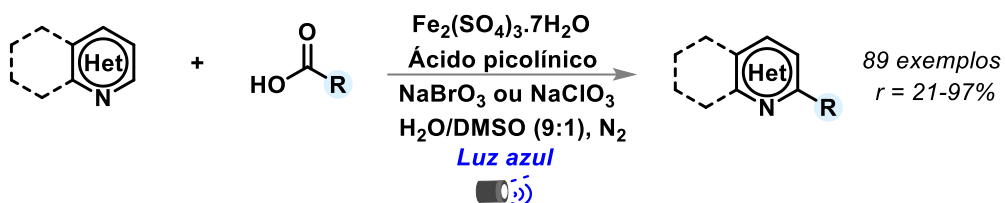
Alquilação de piridina

■ Sugimori e Yamada, 1986

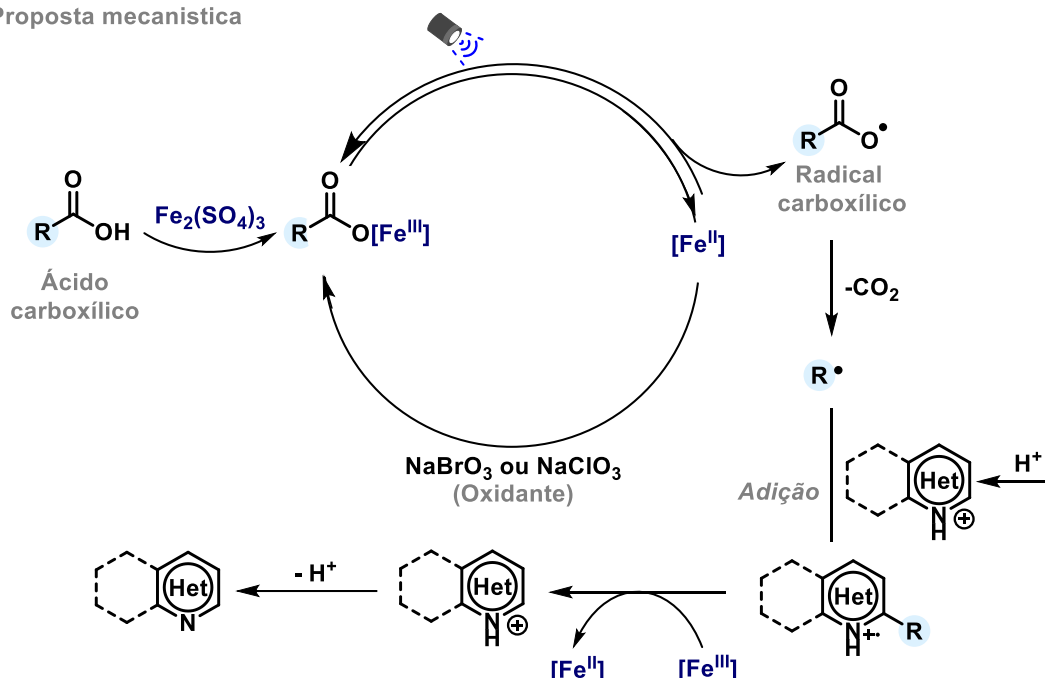


Alquilação de heteroarenos

■ Jin, 2019



Proposta mecanística

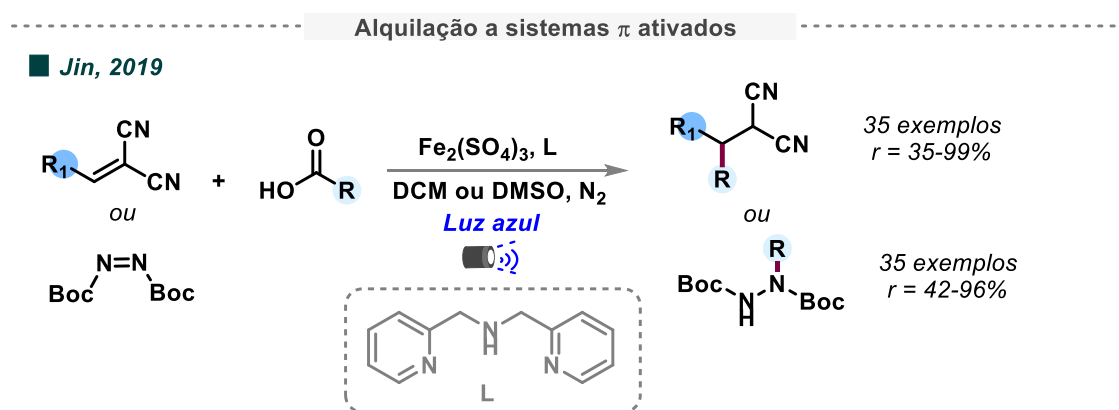


ESQUEMA 48. Estratégias de alquilação descarboxilativa de piridinas e outros heteroarens via LMCT por sais de Fe(III), operando por mecanismo do tipo Minisci.

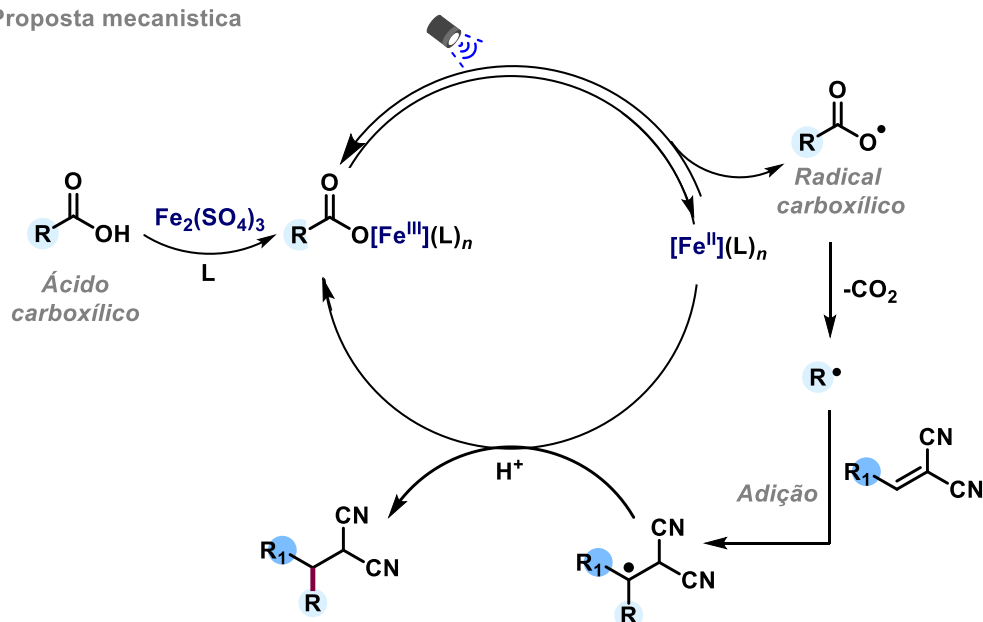
Adicionalmente, o mesmo grupo¹⁷⁷ desenvolveu um protocolo suave e eficiente para a formação descarboxilativa de ligações C–C e C–N em olefinas deficientes em elétrons (aceptores do tipo reação de Giese ou

¹⁷⁷ Feng, G., Wang, X., Jin, J. Decarboxylative C–C and C–N bond formation by ligand accelerated iron photocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 6728–6732. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901381>.

azodicarboxilatos) (ESQUEMA 49). Inicialmente, a combinação de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ e ácido picolínico sob irradiação luminosa não gerou produto algum. Contudo, a substituição do ligante por di(2-picolil)amina — um doador de elétrons mais forte — resultou em rendimento quase quantitativo do aduto de Giese, sem necessidade de qualquer oxidante externo, em contraste com o protocolo de reação Minisci relatado anteriormente. De modo análogo ao mecanismo apresentado no Capítulo 1 para a alquilação descarboxilativa de azometina iminas via LMCT (ver Esquema 17), os radicais formados atuam como oxidantes, promovendo a oxidação de $\text{Fe}(\text{II})$ a $\text{Fe}(\text{III})$ via transferência eletrônica (SET). Essa etapa garante o *turnover* do catalisador de ferro sem a necessidade de um oxidante externo e formando o produto após a protonação final.



Proposta mecanística



ESQUEMA 49. Estratégia sintética para a alquilação descarboxilativa de olefinas deficientes em elétrons (aceptores de Michael ou azodicarboxilatos).

Em 2024, Niu e colaboradores¹⁷⁸ demonstraram uma metodologia de fluoropolihaloalquilação de alcenos não ativados que combina a geração de radicais via LMCT com a introdução seletiva de flúor (ESQUEMA 50). No protocolo, utiliza-se ácido trifluoroacético (TFA) como ligante carboxilato para formar o composto de coordenação ativo com sais de ferro(III), enquanto o reagente *Selectfluor* atua como fonte de flúor e como agente oxidante. Sob irradiação por luz visível, o composto de coordenação Fe(III)–O₂CCF₃ sofre excitação LMCT, promovendo homólise da ligação Fe–O₂CR, seguida da descarboxilação e geração de um radical CF₃•. Esse radical adiciona-se ao alceno, formando um radical secundário que, subseqüentemente, é “trapeado” pelo *Selectfluor*, introduzindo o átomo de flúor e regenerando Fe(III) via SET com o ferro reduzido (Fe(II)→Fe(III)).

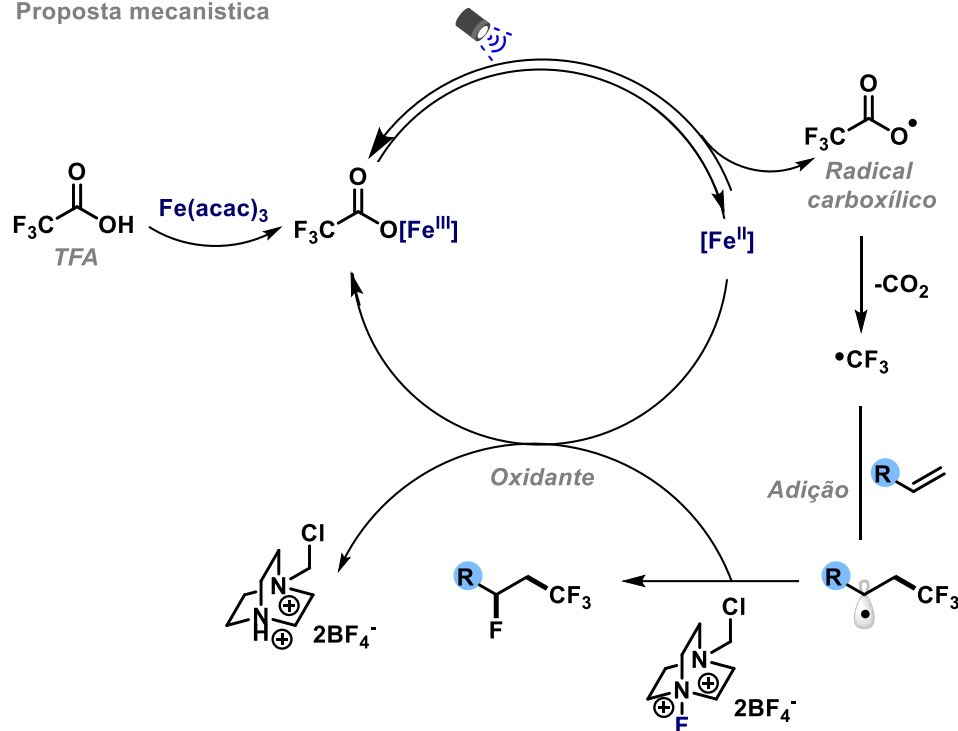
¹⁷⁸ Jiang, X., Lan, Y., Hao, Y. Jiang, K., He, J., Zhu, J., Jia, S., Song, J., Li, S-J., Niu, L. Iron photocatalysis via Brønsted acid-unlocked ligand-to-metal charge transfer. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 6115. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50507-6>.

Fluoropolihaloalquilação de alcenos não ativados

■ Niu, 2024



Proposta mecanística



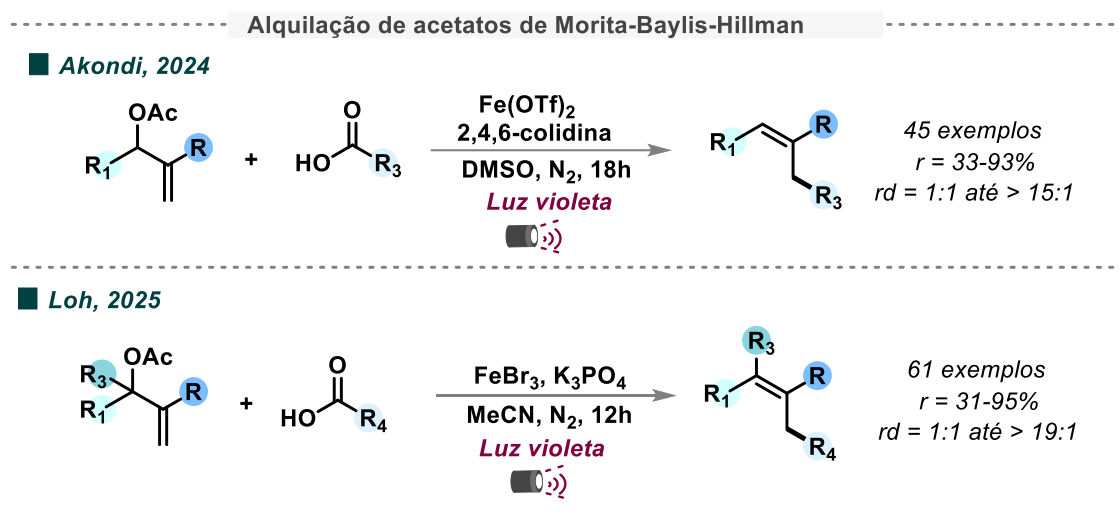
ESQUEMA 50. Estratégia de fluoropolihaloalquilação de alcenos não ativados via LMCT.

Akondi e colaboradores¹⁷⁹ desenvolveram uma metodologia de fotoindução ($\lambda_{max} = 390$ nm) para a alquilação de acetatos de Morita–Baylis–Hillman (MBH), catalisada por sais de ferro(III) e utilizando ácidos carboxílicos como precursores radicais, com elevado controle regio- e estereosseletivo. No protocolo, emprega-se carbonato de dimetila como solvente verde e não há necessidade de oxidantes externos. Posteriormente, Loh e colaboradores¹⁸⁰ estenderam essa estratégia ao uso de ácidos carboxílicos para a

¹⁷⁹ Golagani, D., Prakash, K. K., Thapa, S., Naik, M. B. S., Akondi, S. M. Visible-light-promoted iron(II)/Lewis base catalysis for the alkylation of Morita–Baylis–Hillman acetates using carboxylic acids. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 40, 8583–8588. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c03216>.

¹⁸⁰ Yin, Y., Chen, F., Chen, D., Xie, P., Wang, D., Loh, T-P. Iron-photocatalyzed decarboxylative alkylation of carboxylic acids with Morita–Baylis–Hillman acetates. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 1, 269–274. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c04267>

descarboxilativa alquilação de acetatos MBH, obtendo alcenos tri- e tetrasubstituídos do tipo *E* com estereosseletividade moderada a excelente (razão *E/Z* > 19:1) (ESQUEMA 51).

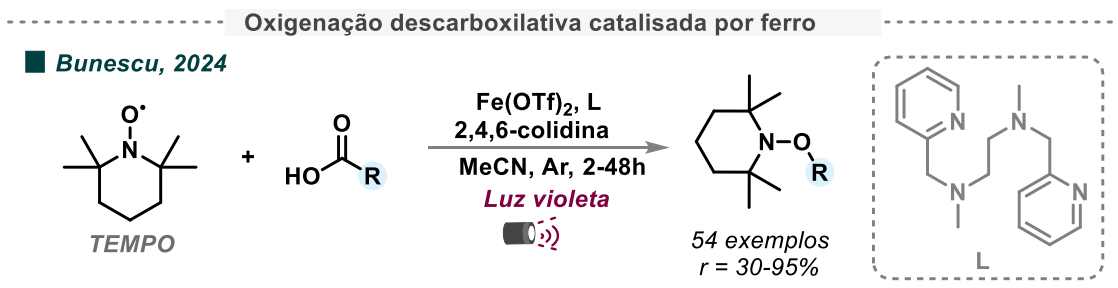


ESQUEMA 51. Estratégia sintética de alquilação descarboxilativa de acetatos de Morita–Baylis–Hillman catalisada por sais de ferro(III) via LMCT.

Bunescu e colaboradores¹⁸¹ descreveram uma metodologia fotocatalítica suave para a formação descarboxilativa de ligações C(sp³)–O, empregando ácidos carboxílicos estruturalmente diversos, sais de ferro(III) e derivados de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila (TEMPO) sob irradiação de luz visível, sem necessidade de bases externas (ESQUEMA 52). Nesse protocolo, a excitação LMCT do composto de coordenação Fe(III)–O₂CR gera radicais carboxilatos que, após descarboxilação, formam intermediários alquila que reagem com o radical TEMPO para formar o éter correspondente. Estudos mecanísticos detalhados revelaram que o TEMPO desempenha um papel triplo: (i) atua como agente de oxigenação, capturando o radical alquila; (ii) oxida o ferro(II) gerado de volta ao estado ferro(III), promovendo o turnover catalítico; e (iii) serve como base interna para a desprotonação do ácido carboxílico, facilitando a formação do composto de coordenação inicial. Essa contribuição

¹⁸¹ Denkler, L. M., Shekar, M. A., Ngan, T. S. J., Wylie, L., Abdullin, D., Engeser, M., Schnakenburg, G., Hett, T., Pilz, F. H., Kirchner, B., Schiemann, O., Kielb, P., Bunescu, A. A General iron-catalyzed decarboxylative oxygenation of aliphatic carboxylic acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202403292. <https://doi.org/10.1002/anie.202403292>.

fundamenta o desenvolvimento de novas metodologias descarboxilativas fotocatalisadas por ferro.



ESQUEMA 52. Estratégia fotoinduzida de oxigenação descarboxilativa de ácidos carboxílicos catalisada por sais de ferro(III) via LMCT.

Diante dos trabalhos apresentados neste tópico, evidencia-se que as metodologias baseadas em transferência de carga ligante–metal (LMCT) empregando sais de ferro (III) e ácidos carboxílicos têm alcançado avanços notáveis em termos de versatilidade, sustentabilidade e desempenho catalítico. A geração fotoinduzida de radicais a partir do composto de coordenação [Fe(III)–RCOO] sob irradiação de luz visível possibilita uma gama de transformações — incluindo reações de Minisci, Giese, oxigenação com TEMPO e fluoroalquilação — operando sob condições brandas.

3.4 Nitronas

As nitronas são compostos que contêm a ligação dupla C=N e são amplamente utilizadas como blocos de construção valiosos na síntese de substâncias contendo nitrogênio. Sua reatividade como eletrofilo se manifesta em diversas reações clássicas de formação de ligações C-C.¹⁸² As nitronas atuam como armadilhas universais eficientes para a interceptação de radicais alquila nucleofílicos e eletrofilicos. Além disso, adição radical à ligação dupla C=N é conhecida há muito tempo; contudo, o desenvolvimento de novos métodos para a geração de radicais livres, especialmente por meio de

¹⁸² Murahashi, S.-I. Imada, Y. Synthesis and transformations of nitrones for organic synthesis. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 7, 4684–4716. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00476>.

abordagens fotocatalíticas, impulsionou avanços significativos nessa área na última década.¹⁸³

Protocolos clássicos de química polar que utilizam nitronas como eletrófilos envolvem o uso de organometálicos¹⁸⁴ e nucleófilos, como enolatos,¹⁸⁵ ânions cianeto,¹⁸⁶ acila¹⁸⁷ e carbamoíla,¹⁸⁸ levando à formação de hidroxilaminas *N,N*-dissubstituídas (ESQUEMA 53). Embora esses protocolos sejam interessantes, metodologias clássicas para sua obtenção podem apresentar algumas desvantagens, como a necessidade de reagentes sensíveis à umidade e o uso de excesso de bases fortes, o que reduz sua atratividade devido à incompatibilidade com moléculas mais complexas e ricas em grupos funcionais. Além disso, as reações radicalares oferecem maior tolerância a grupos funcionais em comparação com muitos processos que envolvem reagentes organometálicos polares convencionais.

¹⁸³ Yi, H., Zhang, G., Wang, H., Huang, Z., Wang, J., Singh, A. K., Lei, A. Recent advances in radical C–H activation/radical cross-coupling. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13, 9016–9085. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00620>.

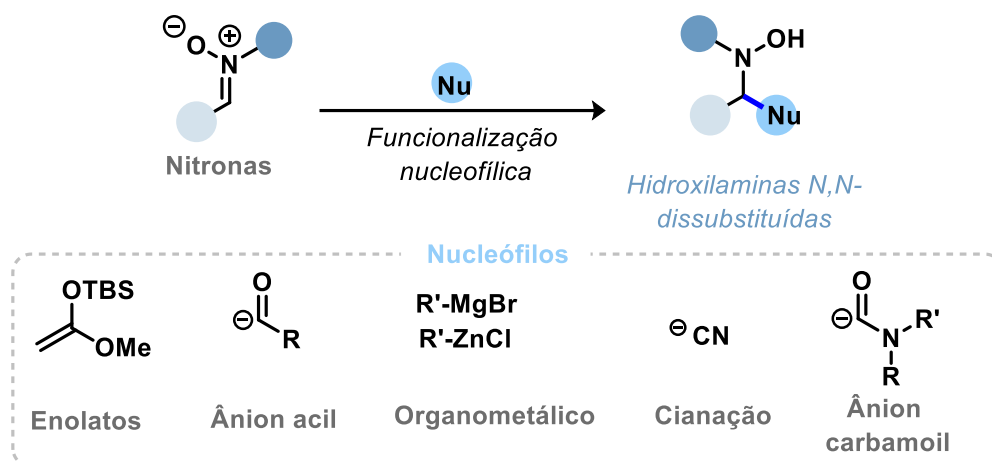
¹⁸⁴ Delso, I., Tejero, T., Goti, A., Merino, P. Sequential nucleophilic addition/intramolecular cycloaddition to chiral nonracemic cyclic nitrones: a highly stereoselective approach to polyhydroxynortropane alkaloids. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 10, 4139–4143. <https://doi.org/10.1021/jo200315k>.

¹⁸⁵ Merino, P., Jimenez, P., Tejero, T. Enantiodivergent synthesis of D- and L-Erythro-Sphingosines through Mannich-type reactions of *N*-benzyl-2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde nitrone. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 12, 4685–4688. <https://doi.org/10.1021/jo060465t>.

¹⁸⁶ Sakai, T., Soeta, T., Endo, K., Fujinami, S., Ukaji, Y. Magnesium-Tartramide Complex Mediated Asymmetric Strecker-Type Reaction of Nitrones Using Cyanohydrin. *Org Lett* **2013**, *15*, 10, 2422–2425. <https://doi.org/10.1021/ol400898p>.

¹⁸⁷ Garrett, M. R., Tarr, J. C., Johnson, J. S. Enantioselective metallophosphite-catalyzed C-acylation of nitrones. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 43, 12944–12945. <https://doi.org/10.1021/ja076095n>.

¹⁸⁸ Reeves, J. T., Lorenc, C., Camara, K., Li, Z., Lee, H., Busacca, C. A., Senanayake, C. H. Carbamoyl anion addition to nitrones. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 12, 5895–5902. <https://doi.org/10.1021/jo500848a>.



ESQUEMA 53. Estratégias de funcionalização de nitronas por adição nucleofílica em química polar.

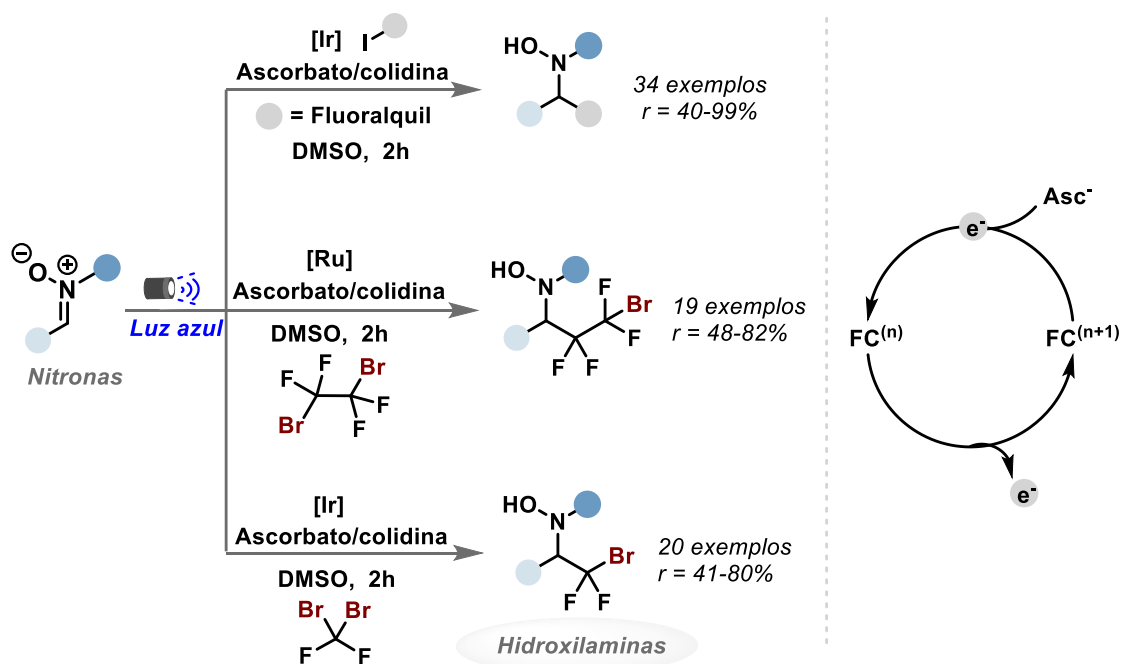
O grupo de pesquisa de Dilman e colaboradores^{189,190,191} desenvolveram uma metodologia geral para a fluoroalquilação redutiva de nitronas com haletos de fluoroalquila, levando à formação de hidroxilaminas. O protocolo emprega ácido ascórbico como agente redutor estequiométrico em combinação com fotocatalisadores de irídio [Ir] e rutênio [Ru] (ESQUEMA 54). Foi sugerido que o ascorbato desempenha duas funções principais: primeiro, reduz o fotocatalisador excitado, gerando uma espécie fortemente redutora capaz de reduzir o haleto de alquila; segundo, converte o radical nitroxil intermediário na hidroxilamina por meio de redução de elétron único (SET) ou transferência de átomo de hidrogênio (HAT). O método demonstrou ampla aplicabilidade, sendo empregado em diversas classes de haletos fluorados, incluindo iodetos perfluorados, dibromodifluorometano e 1,2-dibromotetrafluoroetano.

¹⁸⁹ Supranovich, V. I., Levin, V. V., Struchkova, M. I., Dilman, A. D. Photocatalytic reductive fluoroalkylation of nitrones. *Org. Lett.* **2018**, 20, 840–843. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03987>.

¹⁹⁰ Dmitriev, I. A., Supranovich, V. I., Levin, V. V., Dilman, A. D. Reductive bromodifluoromethylation of nitrones promoted by visible light. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 4119–4122. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900274>.

¹⁹¹ Dmitriev, A., Supranovich, V. I., Levin, V. V., Struchko-va, M. I., Dilman, A. D. Visible light promoted 2-bromotetrafluoroethylation of nitrones. *Adv. Synth. Cat.* **2018**, 360, 3788–3792. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800802>.

Dilman, 2018 e 2019



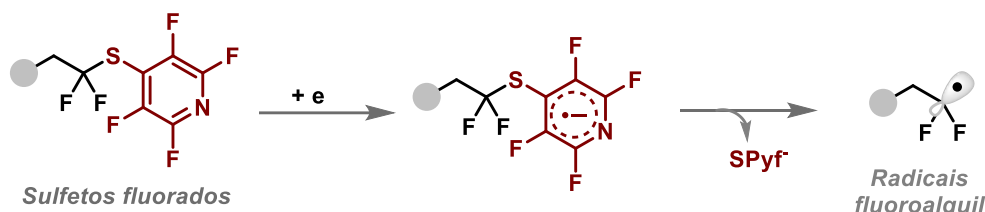
ESQUEMA 54. Estratégia fotocatalítica para a fluoroalquilação de nitronas empregando haletos de alquila como precursores radicais.

O mesmo grupo de pesquisa¹⁹² também desenvolveu uma metodologia geral para a fluoroalquilação de nitronas, empregando sulfetos fluorados como precursores radicais (ESQUEMA 55). Nesse protocolo, a ativação fotocatalítica dos sulfetos fluorados gera radicais fluoroalquila, que posteriormente reagem com as nitronas, resultando na formação seletiva de hidroxilaminas fluoroalquiladas. Essa abordagem expande o escopo das fluoroalquilações, oferecendo uma alternativa aos haletos fluorados como fontes de radicais.

¹⁹² Zubkov, M. O., Kosobokov, M. D., Levin, V. V., Kokor-ekin, V. A., Korlyukov, A. A., Hu, J., Dilman, A. D. A novel photoredox-active group for the generation of fluorinated radicals from difluorostyrenes. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 737–741. <https://doi.org/10.1039/C9SC04643G>.

Fluoroalquilação de nitronas

■ *Dilman, 2020*

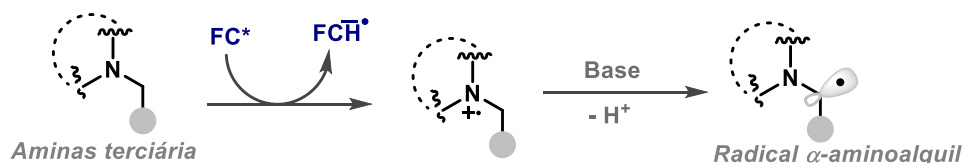
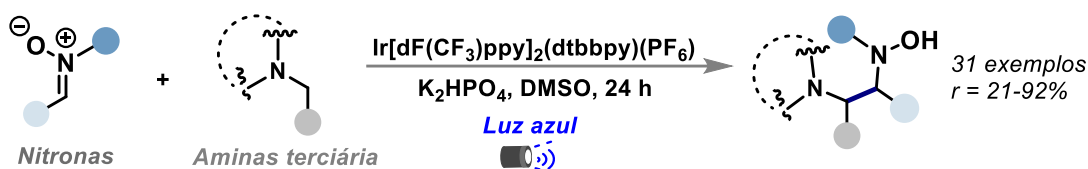


ESQUEMA 55. Estratégia fotocatalítica para a fluoroalquilação de nitronas empregando haletos de alquila como precursores radicais.

Huang e colaboradores¹⁹³ desenvolveram uma estratégia sintética para a α -aminoalquilação de nitronas, utilizando aminas terciárias aromáticas por meio de catálise fotoredox induzida por luz visível (ESQUEMA 56). A reação entre *N*-arilaminas e nitronas, realizada na presença de um fotocatalisador de irídio, resultou na formação de β -aminohidroxilaminas substituídas.

α -aminoalquilação de nitronas

■ *Huang, 2019*



ESQUEMA 56. Estratégia fotocatalítica para a α -aminoalquilação de nitronas empregando *N*-arilaminas como precursores radicais.

¹⁹³ Liu, Y.-C., Zheng, X., Huang, P.-Q. Photoredox catalysis for the coupling reaction of nitrones with aromatic tertiary amines. *Acta Chim. Sinica* **2019**,77, 850–855. 10.6023/A19040150.

O mesmo grupo de pesquisa¹⁹⁴ desenvolveram uma reação descarboxilativa de α -aminoácidos com nitronas via catálise fotorredox induzida por luz visível, resultando na obtenção de β -aminohidroxilaminas. De maneira semelhante, Jin e colaboradores¹⁹⁵ relataram uma reação de acoplamento cruzado fotorredox entre ácidos *N*-indolilacéticos e nitronas, levando à formação de indol-*N*-etilhidroxilaminas (ESQUEMA 57). De maneira análoga, a reação entre ácidos *N*-indolilacéticos e nitronas foi realizada na presença de um fotocatalisador de irídio, utilizando carbonato de potássio (K₂CO₃) em vez de carbonato de lítio (Li₂CO₃).

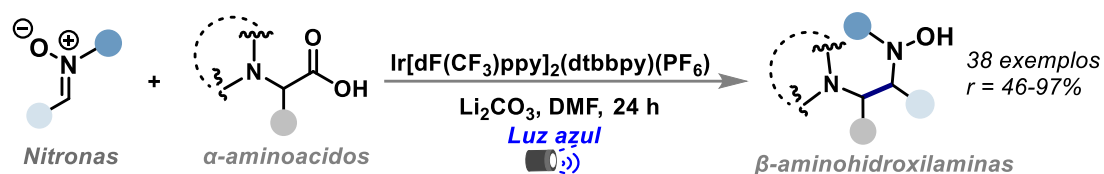
Neste processo, a transformação inicia-se com a desprotonação do ácido carboxílico, seguida da oxidação do carboxilato pelo fotocatalisador via *quenching* redutivo, formando um radical carboxílico. Esse radical sofre descarboxilação (liberação de CO₂), gerando um radical nucleofílico centrado no carbono α -amino. Em seguida, ocorre a adição desse radical à nitrona, seguida pela transferência de um elétron do fotocatalisador reduzido (regeneração do fotocatalisador) para o intermediário formado. Por fim, ocorre a protonação levando a formação do produto desejado.^{193,80,88}

¹⁹⁴ Li, H.-H., Li, J.-Q., Zheng, X., Huang, P.-Q. Photoredox-catalyzed decarboxylative cross-coupling of α -amino acids with nitrones. *Org. Lett.* **2021**, 23, 876–880. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c04101>.

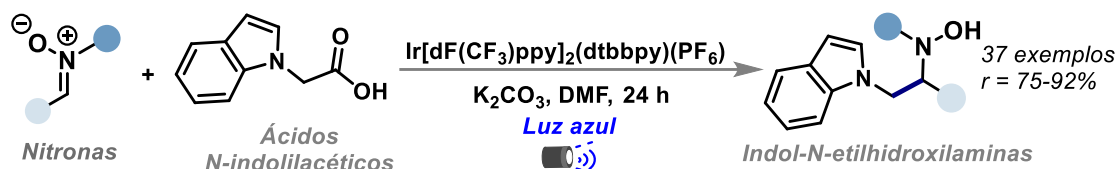
¹⁹⁵ He, N., Yang, Y.Y., Qiao, Z., Zhu, F., Lin, J., Song, X.Z., Jin, Y. Photoredox-catalyzed cross-coupling of *N*-indolylacetic acids with nitrones: Access to indole-*N*-ethylamines. *Tetrahedron Lett.* **2023**, 128, 154712. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154712>.

α-aminoalquilação de nitronas

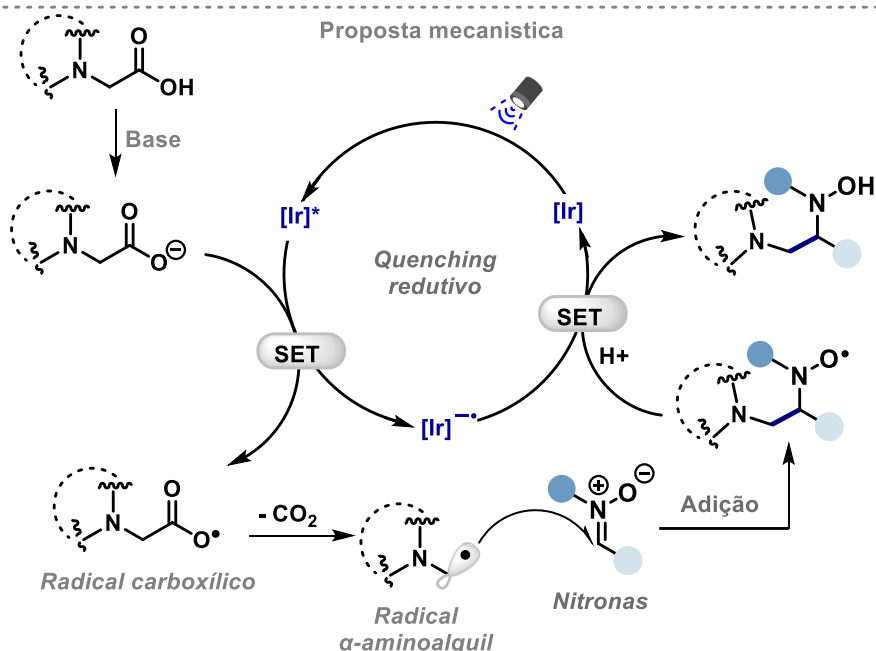
Huang, 2021



Jin, 2023



Proposta mecanística



ESQUEMA 57. Estratégia fotocatalítica para a α-aminoalquilação de nitronas empregando ácidos carboxílicos como precursores radicais.

Nosso grupo de pesquisa, Paixão e colaboradores,¹⁹⁶ desenvolveram uma abordagem fotocatalítica de fluxo contínuo para a carbamoilação de nitronas (ESQUEMA 58). Esse protocolo utiliza 4-amido-1,4-di-idropiridinas como precursores de radicais carbamoil, levando à formação de α-(N-hidroxi)amino amidas. Além disso, demonstrou-se eficiente na obtenção de aminoácidos não naturais a partir de nitronas derivadas de aminoácidos. Nesta

¹⁹⁶ Oliveira, H. R., Tordato, É. A., Vélez, J. A. C., Carneiro, P. S., Paixão, M. W. Visible-light mediated carbamylation of nitrones under a continuous flow regime, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6407–6419. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02266>.

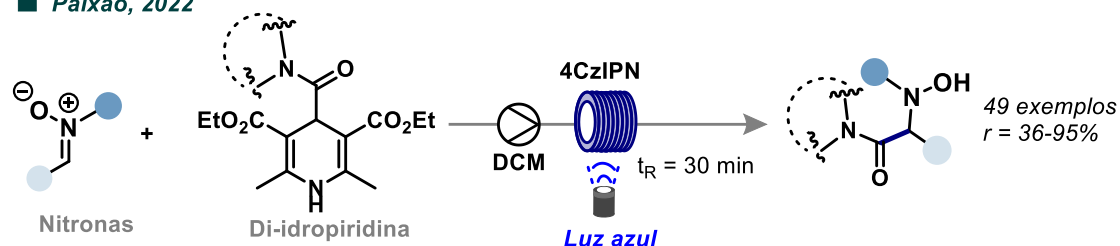
transformação fotocatalítica, utilizou-se o organofotocatalisador 4CzIPN, que, por meio de um *quenching* redutivo com a di-idropiridina via transferência eletrônica (SET), gera a di-idropiridina oxidada. Esta, por sua vez, sofre uma fragmentação oxidativa, formando o radical carbamoil, que se adiciona à nitrona.

Ainda dentro desse contexto, Paixão e colaboradores¹⁹⁷ desenvolveram um protocolo de fotoquímica com luz visível para a síntese de glicopeptídeos miméticos. Este método utiliza 1,4-di-idropiridinas contendo a porção de aminoácidos e peptídeos, juntamente com nitronas glicosídicas, alcançando boa estereosseletividade. O protocolo utiliza um fotocatalisador de irídio e etanol como solvente. Os produtos obtidos abrangem glicosídeos modificados e estruturas de peptídeos.

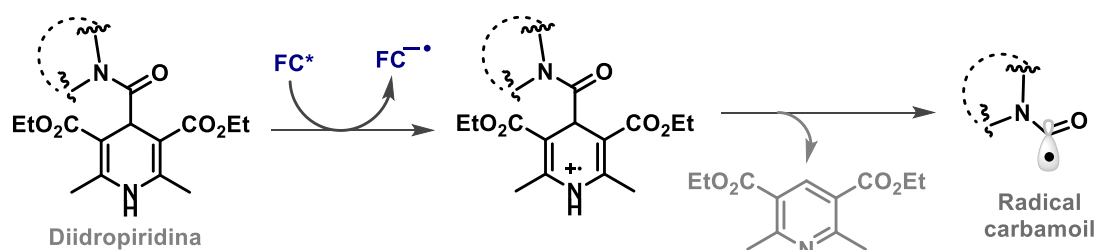
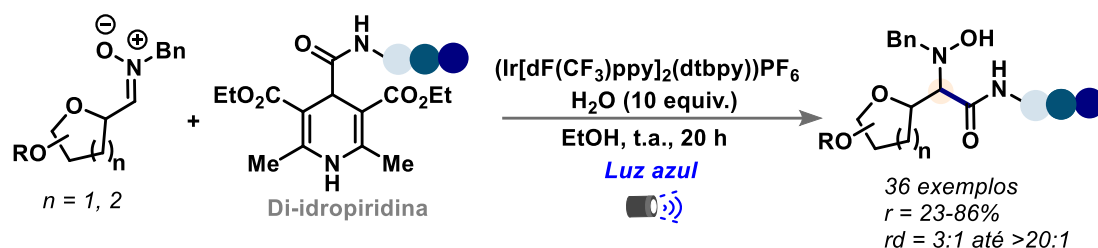
¹⁹⁷ Vélez, J. A. C., Gonçalves, R. O., Oliveira, P. H. R., Forster, R., Demel, S. I., Schpector, J. Z., Opatz, T., Paixão, M. W. Visible light-mediated diastereoselective synthesis of novel glycopeptide mimetics. *Chem. Eur. J.* **2025**, e202404457. <https://doi.org/10.1002/chem.202404457>.

Carbamoilação de nitronas

■ Paixão, 2022



■ Paixão, 2025



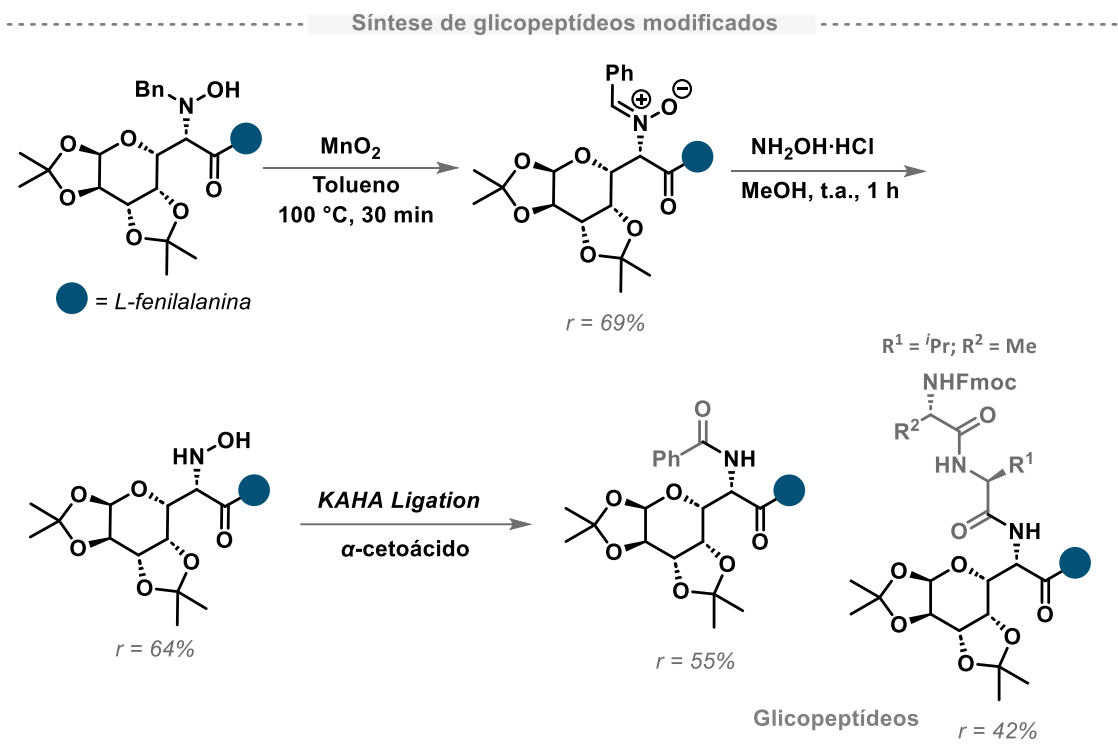
ESQUEMA 58. Estratégia fotocatalítica para a carbamoilação de nitronas empregando DHPs como precursores radicais.

Além disso, no ponto de vista sintético, demonstram a aplicabilidade dos compostos α -(N-hidroxi)amido amidas como blocos construtores para a obtenção de glicopeptídeos modificados (ESQUEMA 59). Esses compostos podem ser oxidados¹⁹⁸ para nitrona novamente e, em seguida, submetidos à clivagem com hidróxido de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$),¹⁹⁹ resultando na formação de N-hidroxilaminas secundária. A partir disso, é possível realizar a ligação KAHA (do inglês, α -ketoacid-hydroxylamine

¹⁹⁸ Burchak, O. N.; Le Pihive, E.; Maigre, L.; Guinchard, X.; Bouhours, P.; Jolival, C.; Denis, J. N. Synthesis and evaluation of 1-(1H-indol-3-yl)ethanamine derivatives as new antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**, *19*, 10, 3204-3215. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.03.060>.

¹⁹⁹ Fässler, R.; Frantz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. First synthesis of optically pure propargylic N-hydroxylamines by direct, highly diastereoselective addition of terminal alkynes to nitrones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 16, 3054-3056. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020816\)41:16<3054::AID-ANIE3054>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020816)41:16<3054::AID-ANIE3054>3.0.CO;2-B).

ligation),²⁰⁰ utilizando um α -cetoácido, o que permite a obtenção de peptídeos modificados por meio da formação de uma nova ligação amida.



ESQUEMA 59. Estratégia sintética para a obtenção de glicopeptídeos a partir de *N,N*-alquil-hidroxilaminas.

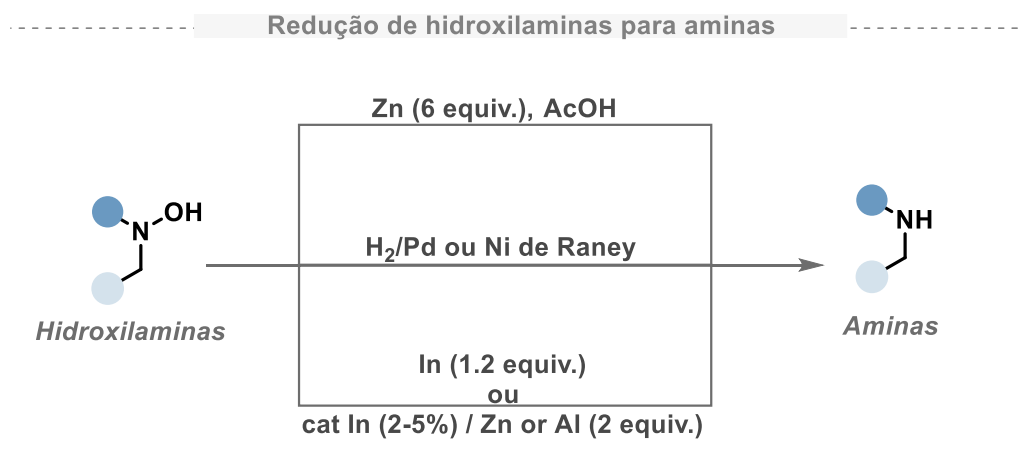
Dentro do contexto da aplicabilidade das hidroxilaminas *N,N*-disubstituídas, esses compostos atuam como precursores versáteis para a formação de aminas, desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento de novas estratégias para a modificação de compostos. A conversão de hidroxilaminas em aminas ocorre por meio da redução da ligação N–O, resultando na formação da amina correspondente. Esse processo pode ser realizado por diferentes métodos redutivos (ESQUEMA 60), incluindo a redução com zinco em ácido acético (Zn/AcOH), um método clássico que promove a clivagem eficiente da ligação N–O;²⁰¹ a hidrogenação catalítica (H₂/Pd²⁰² ou Ni

²⁰⁰ Bode, J. W. Chemical protein synthesis with the α -ketoacid-hydroxylamine ligation. *Acc Chem. Res.* **2017**, *50*, 9, 2104–2115. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00277>.

²⁰¹ Coldham, I.; Hufton, R.; Rathmell, R. E. Stereoselective anionic cyclizations to pyrrolidines. *Pergamon Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 43, 7617–7620. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01808-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01808-X).

²⁰² Murahashi, S.-I.; Shiota, T. Short-step synthesis of amino acids and *N*-hydroxyamino acids from amines. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6469–6472. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96890-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96890-4).

de Raney²⁰³), que utiliza hidrogênio molecular na presença de catalisadores metálicos para a redução seletiva; e a redução mediada por ligas metálicas de índio (2–5% In) na presença de outros metais, como zinco e alumínio, explorando a sinergia entre os metais para ativação seletiva da hidroxilamina.²⁰⁴



ESQUEMA 60. Métodos sintéticos de redução de hidroxilamina para amina.

Loh e colaboradores²⁰⁵ desenvolveram um método eficiente para a alquilação de nitronas com haletos de alquila em meio aquoso, utilizando sistemas In/CuI ou Zn/CuI (ESQUEMA 61). Quando In/CuI é empregado, a reação leva predominantemente à formação de aminas, enquanto o uso de Zn/CuI resulta na obtenção de hidroxilaminas como produtos finais. Essa transformação tem início com a transferência de elétron único (SET) do sistema índio-cobre para o iodeto de alquila, gerando um radical alquila. Esse radical então ataca a nitrona, resultando em sua redução pelo índio, seguida pela protonação que forma a hidroxilamina. Finalmente, a hidroxilamina é reduzida por meio de outro processo SET mediado por índio, gerando a amina desejada como produto final.

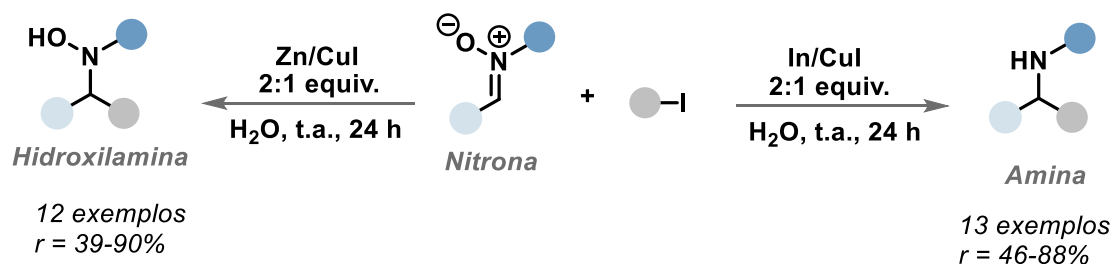
²⁰³ Murahashi, S.-I., Sun, J., Tsuda, T. The reaction of nitrones with (*R*)-(+)-methyl *p*-tolyl sulfoxide anion; asymmetric synthesis of optically active secondary amines. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2645-2648. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)77646-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77646-5).

²⁰⁴ Cicchi, S., Bonanni, M.; Cardona, F., Revuelta, J., Goti, A. Indium-mediated reduction of hydroxylamines to amines. *Org. Lett.* **2003**, *5*, *10*, 1773–1776. <https://doi.org/10.1021/ol034434l>.

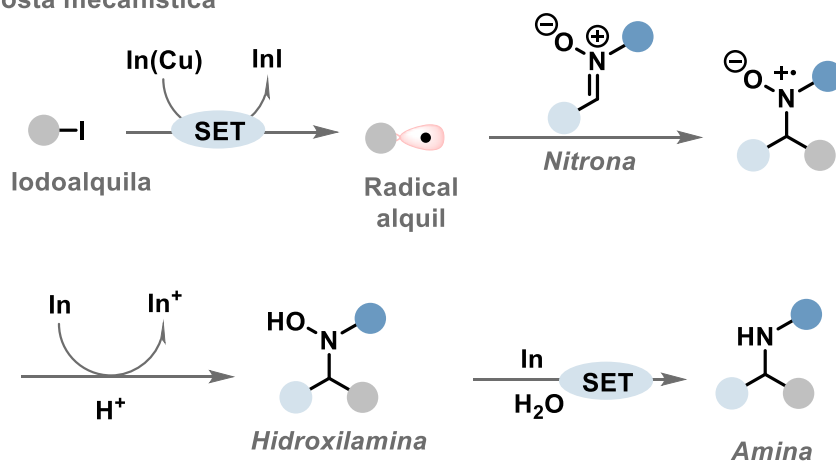
²⁰⁵ Yang, Y.-S., Shen Z.-L., Loh, T.-P. Indium (zinc)-copper-mediated Barbier-type alkylation reaction of nitrones in water: synthesis of amines and hydroxylamines. *Org. Lett.* **2009**, *11*, *6*, 1209–1212. <https://doi.org/10.1002/chem.200701468>

----- Alquilação de nitronas e redução de hidroxilamina para aminas -----

■ Loh, 2009



Proposta mecanística



ESQUEMA 61. Estratégia sintética para a obtenção de aminas a partir de nitronas.

A versatilidade das hidroxilaminas como blocos construtores possibilita sua aplicação na síntese de compostos nitrogenados, como aminas funcionalizadas, peptídeos e glicopeptídeos, destacando sua importância na química medicinal e no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas. Entretanto, muitos dos métodos tradicionais para a redução de hidroxilaminas exigem um excesso de metal, o que pode gerar resíduos metálicos e impactar a sustentabilidade do processo.

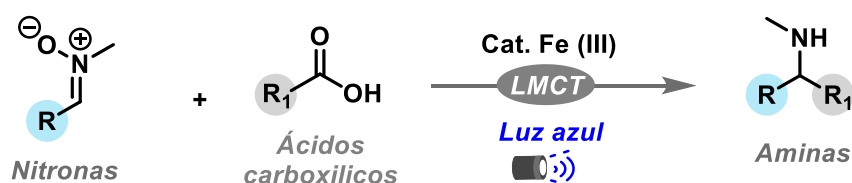
3.5 Objetivos

- **Objetivo Geral**

Desenvolver uma metodologia fotocatalítica via transferência de carga ligante–metal (LMCT), empregando sais de ferro(III) como catalisadores sob luz visível, para gerar radicais alquílicos a partir de ácidos carboxílicos, que se adicionam a nitronas, seguidos pela redução das hidroxilaminas formadas, possibilitando o acesso direto a *N*-metilaminas funcionalizadas (ESQUEMA 62).

- **Objetivos Específicos**

- Explorar a geração de radicais alquila via processo LMCT, utilizando sais de ferro(III) e ácidos carboxílicos como precursores de radicais sob irradiação de luz visível.
- Desenvolver condições reacionais brandas, avaliando diferentes solventes, bases, ligantes e fontes de luz para otimizar a eficiência do processo fotocatalítico.
- Estabelecer uma etapa subsequente de redução seletiva das hidroxilaminas, permitindo o acesso direto a *N*-metilaminas funcionalizadas em um processo *one-pot*.
-



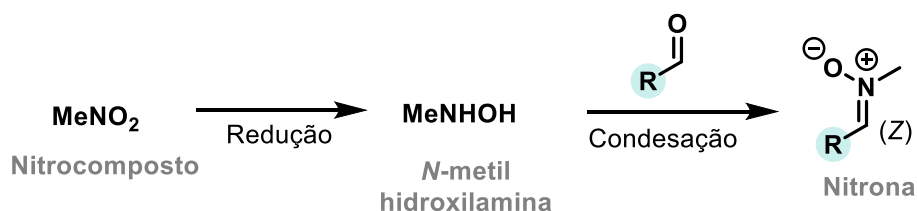
ESQUEMA 62. Objetivo do projeto: desenvolver uma metodologia para a síntese de aminas funcionalizadas a partir de nitronas e ácidos carboxílicos por meio de mecanismos fotoinduzidos via LMCT.

3.6 Resultados e Discussões

Antes da apresentação dos resultados obtidos com o protocolo fotocatalítico desenvolvido, serão descritas as sínteses das nitronas utilizadas neste projeto. A maioria dos ácidos empregados neste estudo é de origem comercial; aqueles que não são comerciais encontram-se descritos de forma mais detalhada na Parte Experimental.

3.6.1 Preparo de *N*-metil nitronas

Para a preparação das *N*-metil nitronas, foi empregada uma estratégia sintética baseada na redução de nitrocompostos a hidroxilaminas, seguida de condensação com aldeídos em um processo *one-pot two-step*.²⁰⁶ Trata-se de uma metodologia vantajosa, pois apresenta um menor número de etapas reacionais e elimina a necessidade de isolar a hidroxilamina intermediária. Mecanicamente (ESQUEMA 63), a redução do grupo nitro ocorre por meio de transferência de elétrons e prótons, utilizando zinco (Zn^0) em meio ácido (AcOH), resultando na formação da hidroxilamina.²⁰⁷ Na mesma etapa reacional, a adição de um aldeído promove a condensação nucleofílica entre a hidroxilamina gerada *in situ* e o aldeído, levando à formação das nitronas. De acordo com a literatura,²⁰⁸ nitronas oriundas de aldeídos levam à formação do isômero (*Z*).



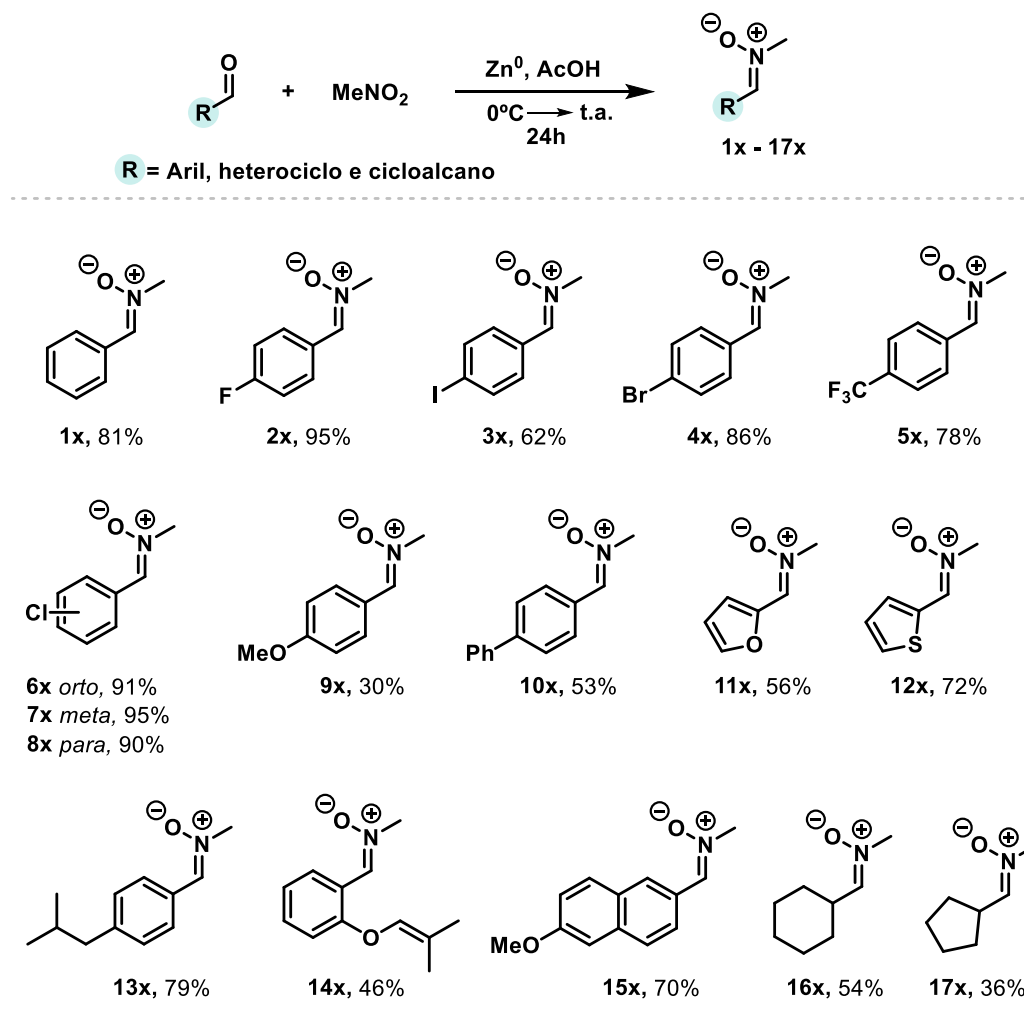
ESQUEMA 63. Etapas mecanísticas de formação de *N*-metil nitronas.

²⁰⁶ Murahashi, S. I., Imada, Y. Synthesis and transformations of nitrones for organic synthesis. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7, 4684–4716. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00476>.

²⁰⁷ West, P. R., Spa, B., Davis, G. C. Process for Producing Nitrones. *4*, 709, 107, November 24, **1987**.

²⁰⁸ Roca-López, D., Tejero, T., Merino, P. DFT Investigation of the mechanism of *E/Z* isomerization of nitrones. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 17, 8358–8365. <https://doi.org/10.1021/jo501698y>.

A condição reacional para a síntese das *N*-metil α -aril nitronas utilizadas neste trabalho está representada no Esquema 64. Foram obtidos 17 exemplos com rendimentos isolados variando de 30 a 95%, utilizando a metodologia descrita acima.

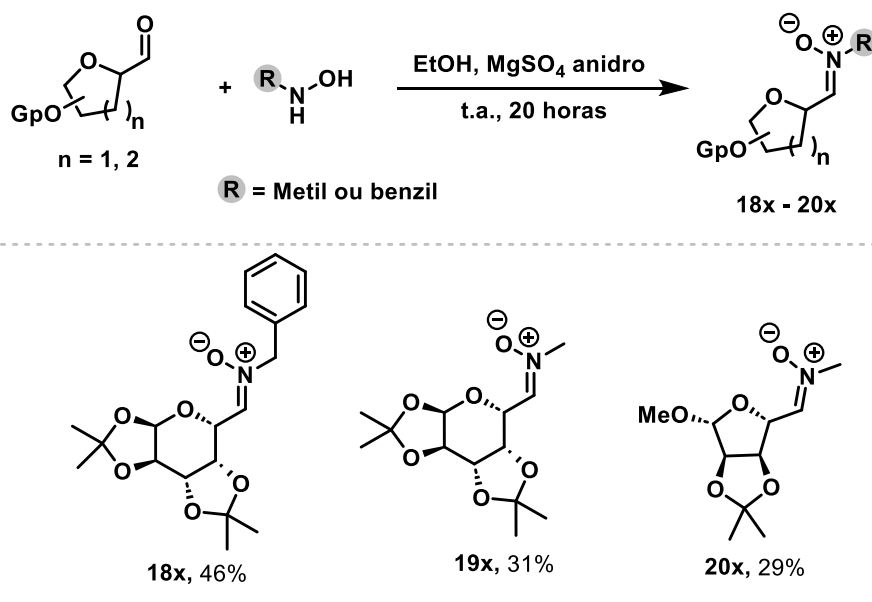


ESQUEMA 64. *N*-metil nitronas sintetizadas neste trabalho por meio da metodologia *one-pot two-step* a partir de nitrocompostos e aldeídos.

No entanto, nos casos em que foram empregados aldeídos derivados de glicosídeos, essa abordagem não pôde ser aplicada, uma vez que os grupos de proteção acetonídicos presentes nos glicosídeos são incompatíveis com as condições ácidas do processo,²⁰⁹ sofrendo desproteção durante a reação. Para esses casos, foi empregada uma estratégia alternativa, baseada na condensação direta entre os aldeídos glicosídicos e a *N*-metilhidroxilamina ou

²⁰⁹ Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fifth Edition. John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2014.

N-benzilhidroxilamina,²¹⁰ permitindo assim a formação das respectivas nitronas glicosídicas. Utilizando essa metodologia, foram sintetizadas três nitronas glicosídicas com rendimentos variando entre 29 e 46%, conforme ilustrado no Esquema 65.



ESQUEMA 65. Nitronas glicosídicas sintetizadas neste trabalho por condensação direta entre aldeídos glicosídicos e *N*-metilhidroxilamina ou *N*-benzilhidroxilamina.

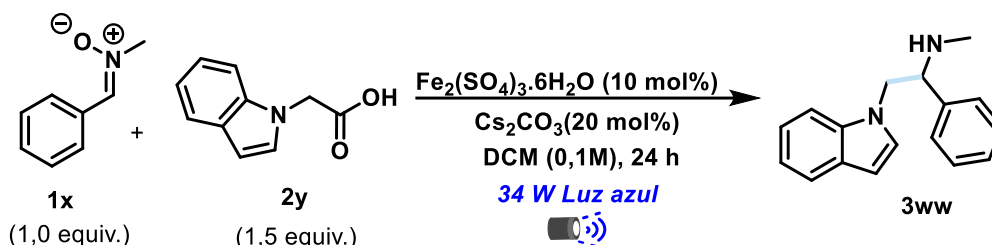
3.6.2 Otimização da condição reacional

Iniciamos nossa investigação com uma reação de transferência de carga ligante-metal (LMCT) entre a nitrona (**1x**) e o ácido 2-(1*H*-indol-1-il)acético (**2y**), avaliando diferentes parâmetros reacionais (TABELA 4). Após a avaliação de diversos experimentos preliminares, foram determinadas as condições otimizadas da reação, nas quais o produto **3ww** foi obtido com rendimento de 61%. O protocolo otimizado empregou 10 mol% de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, 20 mol% de Cs_2CO_3 como base e diclorometano (DCM, 0,1 M) como

²¹⁰ Feuer, H. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, Second Edition.; Feuer, H., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: New Jersey, 2008.

solvente. A reação foi irradiada com luz azul (lâmpada Kessil de 34 W, $\lambda_{\max} = 456$ nm) por 24 horas (TABELA 4, Entrada 1).

TABELA 4. Otimização da condição reacional.



Entradas	Desvio da condição ótima	Rendimento 3ww % ^a
1	Nenhum	61
2	DMF	29
3	MeCN	27
4	EtOH	29
5	Dioxano	nd
6	DMSO	41
7	FeCl ₃ ·6H ₂ O	61
8	Fe(NH ₃)(SO ₄) ₂ ·6H ₂ O	45
9	Fe(NO ₃) ₃	35
10	15% Fe ₂ (SO ₄) ₃ ·6H ₂ O	54
11	10% Cs ₂ CO ₃	54
12	Na ₂ CO ₃	53
13	Et ₃ N	54
14	Estequiometria invertida	43
15	2y (2 equiv.)	37
16	[1x] = 0,05 M	40
17	0,683 mW, 25 °C	56
18	Ausencia base	nd
19	Ausencia de luz e ferro	nd
20	Sem freeze-pump-thaw	43

Condições, salvo indicação em contrário: **1x** (1 equiv., 0,15 mmol), **2y** (1,5 equiv., 0,225 mmol) e Cs₂CO₃ (20%) em 0,1 M de DCM como solvente, sob irradiação de luz azul ($\lambda_{\max} = 456$ nm) à temperatura ambiente por 24 horas. ^aO rendimento refere-se aos compostos isolados por cromatografia em coluna.

As entradas 2-6 investigam o efeito do solvente na eficiência da transformação fotocatalítica. A triagem demonstrou que as propriedades físico-químicas do solvente influenciam diretamente o rendimento da reação. Solventes apróticos polares, como o DMSO (TABELA 4, entrada 6), apresentaram melhor desempenho dentro dessa classe, fornecendo o produto desejado com rendimento de 41%. Em contrapartida, solventes próticos, como etanol (TABELA 4, entrada 4), e solventes apróticos moderadamente polares,

como acetonitrila (TABELA 4, entrada 3), resultaram em rendimentos inferiores (27–29%). O uso de 1,4-dioxano (TABELA 4, entrada 5) não levou à formação do produto, evidenciando sua incompatibilidade com o sistema catalítico empregado.

As entradas 7 a 13 exploram a modulação do sistema catalítico por meio da variação de sais de ferro e bases. O uso de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (TABELA 4, entrada 7) como fotocatalisador forneceu rendimento comparável à condição padrão (61%), validando sua eficácia como alternativa viável. Por outro lado, a substituição de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ por $\text{Fe}(\text{NH}_3)(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (TABELA 4, entrada 8) e $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ (TABELA 4, entrada 9) resultou em rendimento inferior de 45% e 35%, respectivamente, evidenciando o impacto da natureza do ânion no desempenho catalítico.

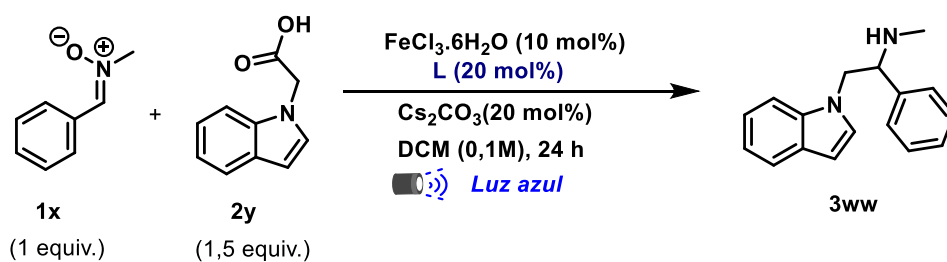
Entretanto, o aumento da carga catalítica para 15 mol% de $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (TABELA 4, entrada 10) resultou em um rendimento ligeiramente inferior (54%). Com a diminuição da quantidade de base (TABELA 4, entrada 11), mantendo o mesmo catalisador, houve uma diminuição no rendimento 54%. A escolha da base também demonstrou influência significativa na eficiência do processo: Na_2CO_3 (TABELA 4, entrada 12) proporcionou rendimento de 53%, enquanto Et_3N (TABELA 4, entrada 13) levou a um rendimento ligeiramente superior (54%), ambos mostrando-se compatíveis com o sistema reacional.

As entradas 14 a 20 abordam a influência de parâmetros reacionais adicionais na eficiência do processo. A inversão da estequiometria do material de partida (TABELA 4, entrada 14) resultou em uma diminuição moderada no rendimento (43%). O aumento da equivalência do substrato ácido **2y** para 2,0 equivalentes (TABELA 4, entrada 15), bem como a diminuição da concentração da nitrona **1x** para 0,05 M (TABELA 4, entrada 16), não resultaram em melhorias significativas na eficiência da reação, com rendimentos de 37% e 40%, respectivamente. Por outro lado, a redução da intensidade luminosa (TABELA 4, entrada 17) ainda permitiu a obtenção do produto com rendimento satisfatório (56%), indicando certa tolerância do sistema quanto à densidade de fluxo fotônico.

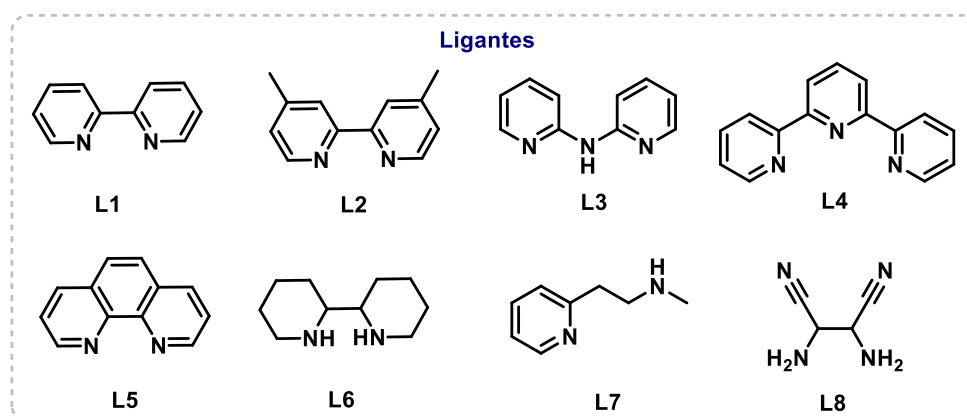
Adicionalmente, foram realizados experimentos de controle, na ausência de base (TABELA 4, entrada 18) ou componentes chaves da reação, como a luz e o sal de ferro (TABELA 4, entrada 19), que não resultaram na formação do produto desejado. Por fim, a realização do protocolo em condições simplificadas, sem a aplicação do procedimento freeze-pump-thaw (TABELA 4, entrada 20), ainda permitiu a obtenção do produto com rendimento moderado (43%), demonstrando a relativa robustez e praticidade operacional da metodologia desenvolvida.

Além disso, foram realizados estudos utilizando diferentes ligantes bidentados (TABELA 5). Com os ligantes L1, L2 e L3, observou-se que praticamente não houve variação significativa no rendimento da reação (TABELA 5, entradas 21–23). No entanto, a utilização do ligante L4 resultou na completa inibição do processo reacional. Para os demais ligantes testados (L5, L6, L7 e L8), foi observada uma diminuição no rendimento (TABELA 5, entradas 25-28).

TABELA 5. Otimização da condição reacional utilizando ligantes bidentados.



Entradas	Desvio da condição ótima	Rendimento 3ww %
21	L1	61
22	L2	60
23	L3	60
24	L4	nd
25	L5	48
26	L6	19
27	L7	32
28	L8	34



Condições: **1x** (1 equiv., 0,15 mmol), **2y** (1,5 equiv., 0,225 mmol), Cs_2CO_3 (20%) e o ligante correspondente (**L**, 20%) em 0,1 M de DCM como solvente, sob irradiação de luz azul ($\lambda_{\text{max}} = 456 \text{ nm}$) à temperatura ambiente por 24 horas. ^aO rendimento refere-se aos compostos isolados por cromatografia em coluna.

3.6.3 Determinação estrutural da N-metil amina

A estrutura do composto **3ww** foi confirmada por meio de técnicas espectroscópicas, incluindo HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C . A análise por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), obtida no modo de ionização por eletrospray positivo (ESI^+), identificou um pico correspondente ao

íon protonado em m/z 251,1541 $[M + H]^+$, correspondente ao valor calculado para a fórmula molecular $C_{17}H_{19}N_2$ (m/z 251,1542).

No espectro de RMN de 1H apresentou sinais consistentes com a estrutura proposta (FIGURA 33). O próton do grupo N–H foi observado como um singlete largo em δ 2,10 ppm (1H), característico de hidrogênios envolvidos em interações de hidrogênio. O grupo N–CH₃ foi identificado como um singlete bem definido em δ 2,14 ppm (3H). O próton do centro benzílico (CH) apareceu como um duplo duplete em δ 3,97 ppm (1H), com constantes de acoplamento $J = 8,3$ e $5,2$ Hz, atribuídas aos acoplamentos com os hidrogênios diastereotópicos vicinais, os quais foram observados como um múltiplo entre δ 4,41–4,14 ppm (2H). O sistema aromático do anel fenil foi identificado por um multiplete entre δ 7,32–7,20 ppm, correspondentes a cinco hidrogênios. Já os prótons do anel indólico foram distribuídos na região δ 6,39–7,56 ppm, totalizando seis hidrogênios, de acordo com o padrão esperado para esse sistema heteroaromático.

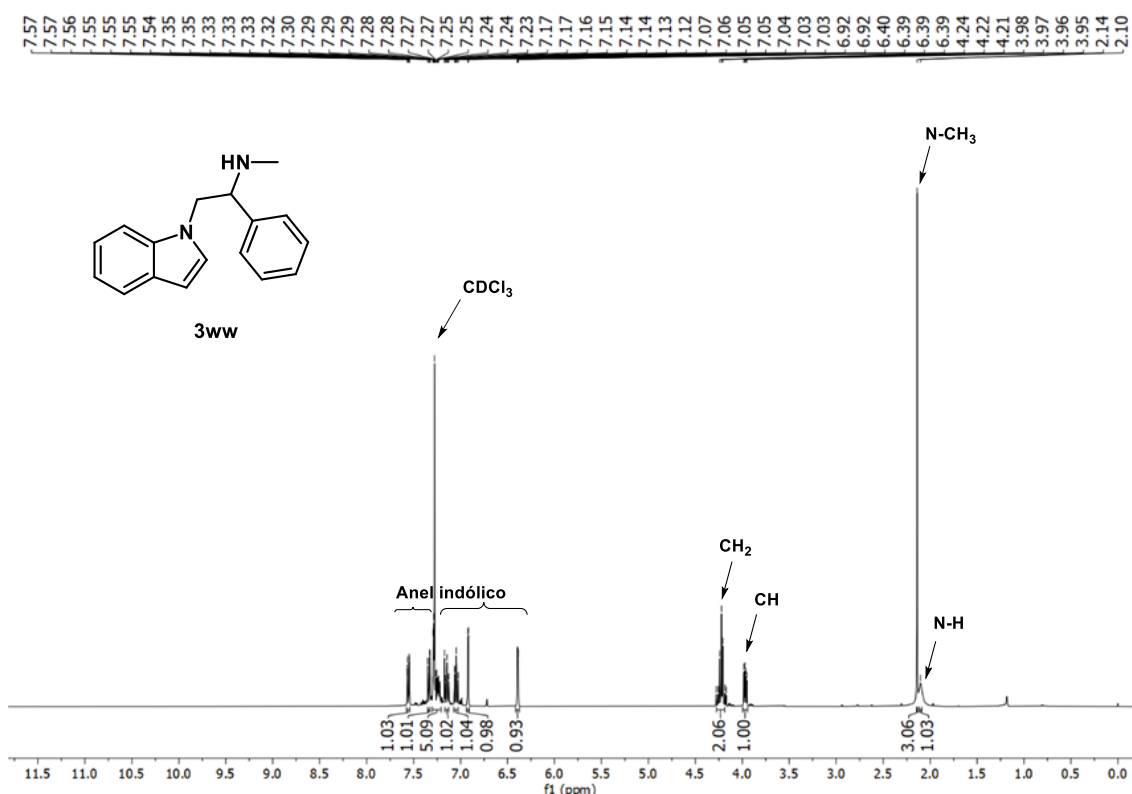


FIGURA 33. Espectro de RMN de 1H do composto **3ww** (400 MHz, $CDCl_3$).

No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 34), os sinais localizados entre δ 101,1–140,3 ppm foram atribuídos aos carbonos pertencentes aos anéis

fenila e indólico, consistentes com sistemas conjugados aromáticos. O carbono benzílico (CH) foi observado em δ 65,2 ppm, enquanto o carbono metilênico (CH₂), adjacente ao grupo indol, apareceu em δ 53,5 ppm. O sinal referente ao grupo N-CH₃ foi identificado em δ 34,4 ppm.

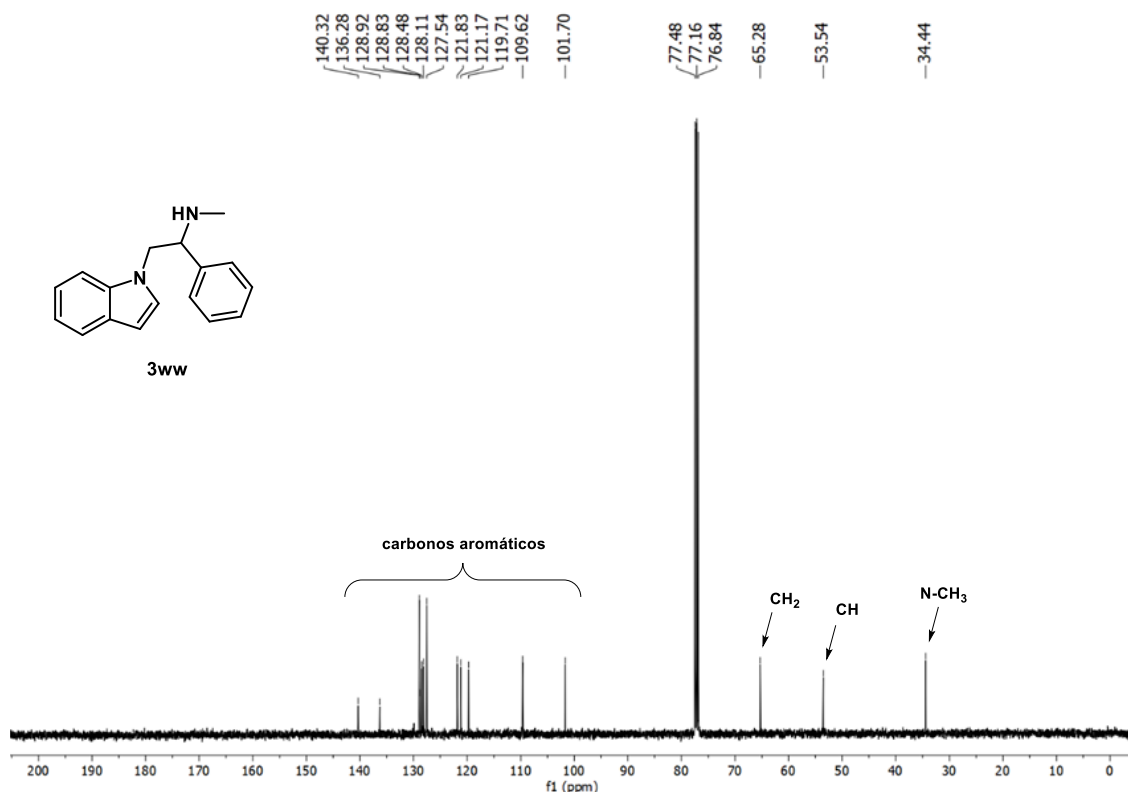
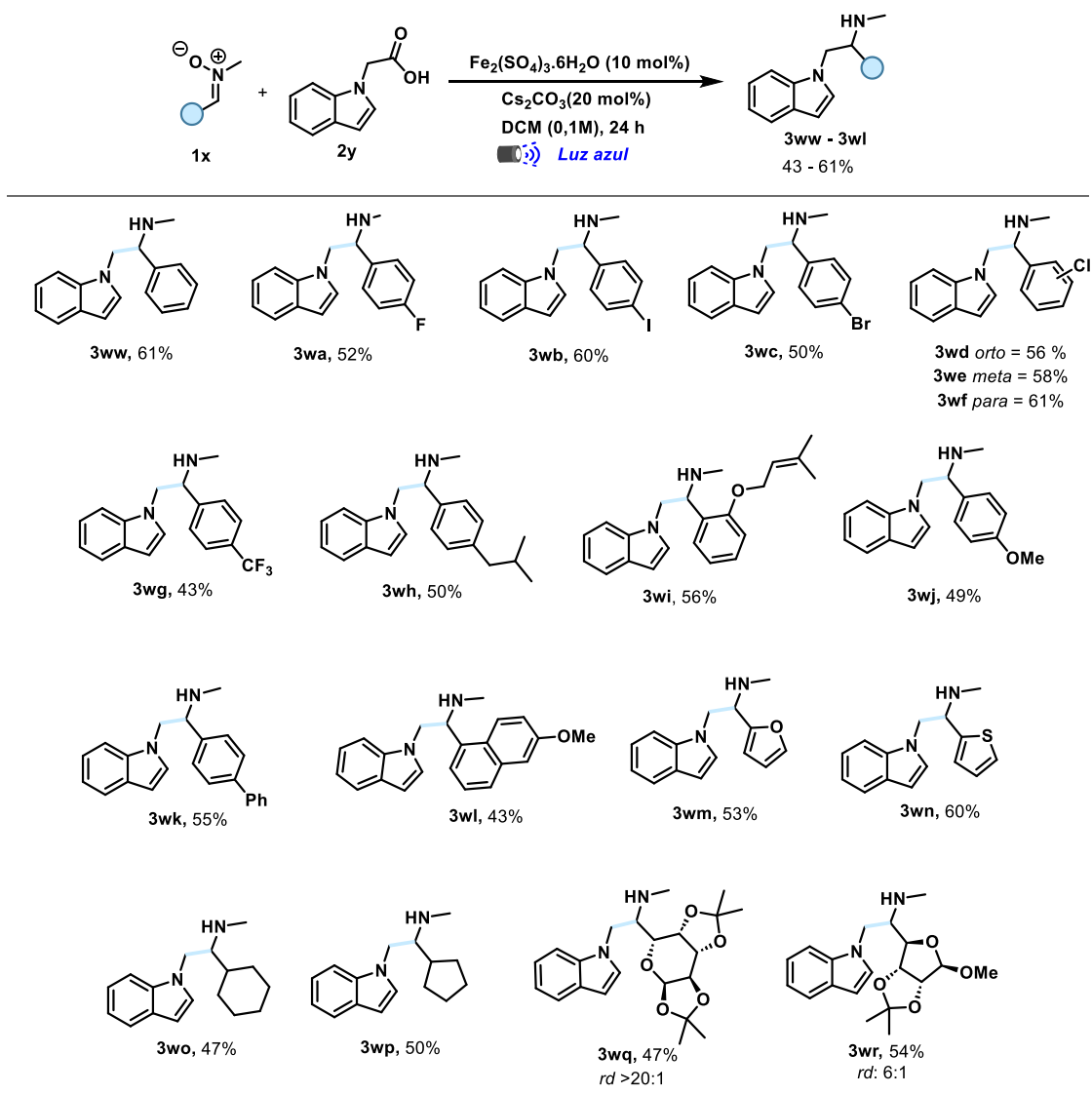


FIGURA 34. Espectro de RMN de ¹³C do composto **3ww** (101 MHz, CDCl₃).

3.6.4 Avaliação do escopo reacional

Com as condições reacionais otimizadas em mãos, partimos para a avaliação do escopo da reação com o objetivo de investigar a aplicabilidade e a versatilidade da metodologia desenvolvida na síntese de aminas. Foi avaliado o potencial sintético da metodologia desenvolvida para a obtenção de aminas foi avaliado a partir de uma série de nitronas com diferentes padrões de substituição. Conforme apresentado no Esquema 66, substratos halogenados mostraram-se compatíveis com o protocolo reacional, fornecendo bons rendimentos com variações mínimas. Por exemplo, o derivado 3-fluorofenil (**3wa**) levou à formação do produto correspondente com rendimento de 52%, enquanto os derivados 3-bromofenil (**3wb**) e 3-iodofenil (**3wc**) resultaram em rendimentos

de 50% e 60%, respectivamente. Já o derivado clorofenil apresentou uma dependência significativa da posição do halogênio: os rendimentos obtidos foram de 56% na posição *orto* (**3wd**), 68% na posição *meta* (**3we**) e 61% na posição *para* (**3wf**). O substrato contendo o grupo trifluorometila (**3wg**) forneceu o produto com rendimento de 43%.



ESQUEMA 66. Escopo de nitronas explorados na reação de alquilação-redução via LMCT.

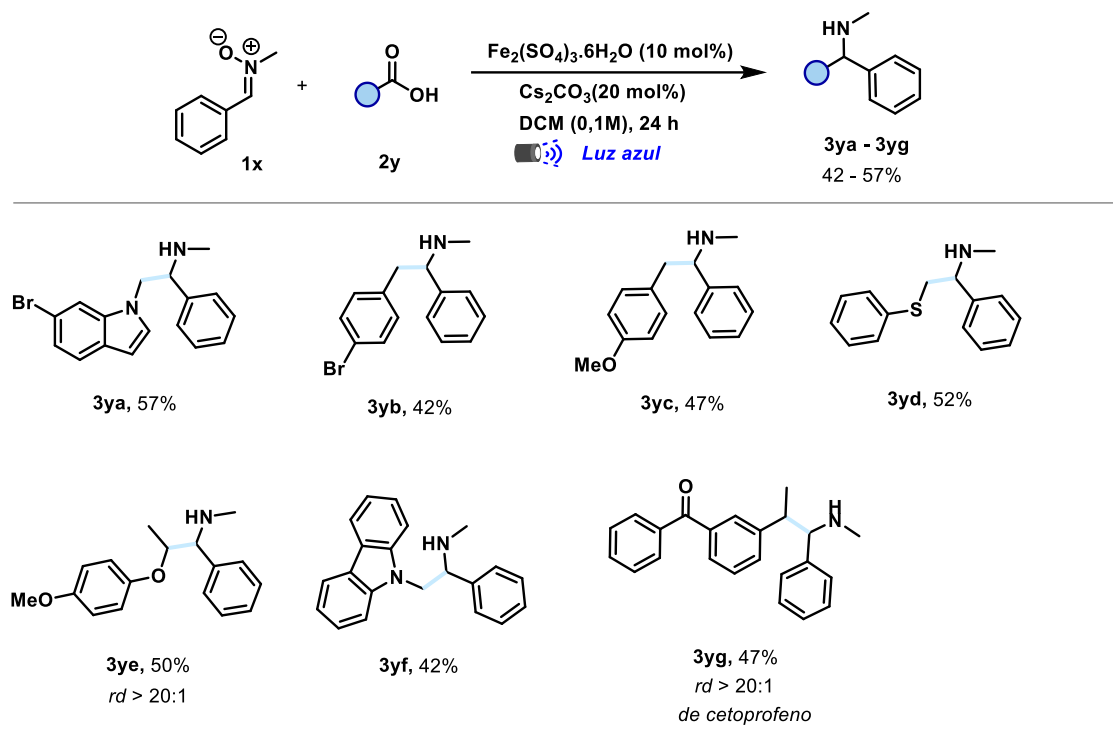
A versatilidade da metodologia também foi confirmada com a utilização de nitronas derivadas de aromáticos não halogenados. O composto isobutilbenzeno (**3wh**) forneceu o produto desejado com rendimento de 50%,

enquanto o derivado ((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)benzeno (**3wi**) apresentou rendimento de 56%. Além disso, outros substratos contendo grupos doadores de elétrons, como anisol (**3wj**, 49%), 1,1'-bifenil (**3wk**, 55%) e 2-metoxinaftaleno (**3wl**), que apresentou rendimento ligeiramente inferior (43%). Esses resultados demonstram a boa tolerância da metodologia a diferentes grupos funcionais e padrões eletrônicos, evidenciando sua aplicabilidade na síntese de aminas funcionalizadas.

A metodologia também demonstrou excelente compatibilidade com heterociclos contendo heteroátomos, como furano (**3wm**) e tiofeno (**3wn**), que forneceram os produtos desejados com rendimentos de 53% e 60%, respectivamente. Além disso, o protocolo mostrou-se eficiente para substratos alifáticos, incluindo sistemas cíclicos saturados. O derivado do ciclohexano (**3wo**) foi obtido com rendimento de 47%. Notavelmente, o ciclopentano (**3wp**) resultou no maior rendimento dentre essa classe (50%).

Para demonstrar ainda mais a versatilidade do protocolo, sua aplicação foi estendida a sistemas glicosídicos. A partir da D-galactose, foi obtido o composto **3wq** com rendimento de 47% e excelente razão diastereoisomérica ($rd > 20:1$). De forma semelhante, a D-ribose levou à formação do produto **3wr** com rendimento de 54% e rd de 6:1. Esses resultados reforçam o potencial da metodologia para a síntese de aminas altamente funcionalizadas e com controle estereoquímico.

Com o objetivo de expandir o espaço químico acessado por nossa estratégia, diferentes ácidos carboxílicos foram avaliados (ESQUEMA 67). Os resultados demonstraram uma boa tolerância da metodologia tanto a grupos retiradores quanto doadores de elétrons. Por exemplo, os derivados bromados **3ya** e **3yb** foram obtidos com rendimentos de 57% e 42%, respectivamente, enquanto o ácido contendo grupo metoxi originou o composto **3yc** com rendimento de 47%.



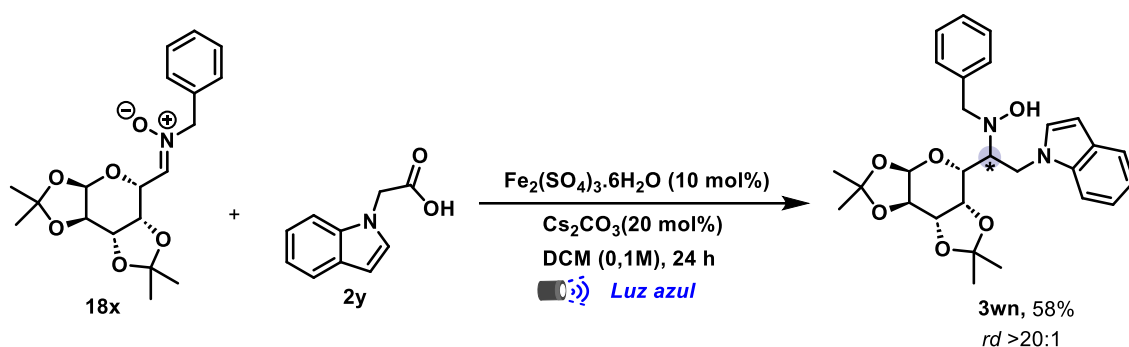
ESQUEMA 67. Escopo de ácidos carboxílicos explorados na reação de alquilação-redução de nitronas via LMCT.

Adicionalmente, a metodologia demonstrou compatibilidade com radicais vicinais a heteroátomos. O derivado **3yd**, obtido a partir do ácido 2-(feniltio)acético, contendo uma fração tiofenílica, foi isolado com rendimento de 52%. O ácido 2-(4-metoxifenoxi)propanóico forneceu o composto **3ye** com rendimento de 50% e excelente razão diastereoisomérica ($rd > 20:1$). Além disso, o ácido 2-(9*H*-carbazol-9-il)acético levou à formação do produto **3yf** com rendimento de 42%.

A aplicabilidade da metodologia também foi demonstrada com derivados de fármacos. O cetoprofeno, foi utilizado como substrato e levou à formação do composto **3yg** com rendimento de 47% e excelente razão diastereoisomérica ($rd > 20:1$). Esses resultados reforçam a ampla aplicabilidade do protocolo, que abrange eficientemente ácidos aromáticos, heterocíclicos e estruturas bioativas, fornecendo os produtos desejados com rendimentos moderados.

Além disso, foram avaliadas nitronas *N*-benzílicas como substratos na reação. No entanto, sob as condições reacionais utilizadas, não foi observada

a formação da amina desejada (ESQUEMA 68). Em vez disso, o produto **3wn** isolado foi a correspondente hidroxilamina, obtida com rendimento de 58% e excelente razão diastereoisomérica ($rd > 20:1$). Esse resultado indica que a metodologia desenvolvida é altamente eficiente para a conversão de nitronas *N*-metiladas em aminas, mas, no caso de nitronas *N*-benzílicas, a reação não evolui para a etapa de redução da hidroxilamina intermediária. Ainda assim, o protocolo demonstrou boa eficiência e seletividade na formação de hidroxilaminas, inclusive ao empregar nitronas glicosídicas como aceitadores de radical.



ESQUEMA 68. Estratégia sintética de alquilação de nitronas *N*-benzílicas via LMCT.

3.6.5 Estudo mecanístico

3.6.5.1 Experimento de UV-vis

Com o intuito de obter evidências experimentais da formação de espécies ativas via transferência de carga ligante-metal (LMCT), foram conduzidos estudos por espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-vis). As análises foram realizadas utilizando soluções do composto de coordenação de ferro(III) em diferentes condições, contendo ou não o ligante carboxilato, nitrona, hidroxilamina e base (FIGURA 35). Ressalta-se que alguns espectros foram obtidos em concentrações de $0,0025 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, a fim de favorecer a complexação entre as espécies envolvidas e permitir a observação das bandas de absorção. Devido à alta absorvidade molar do do

composto de coordenação de Fe (III), algumas bandas apresentaram saturação nos espectros.

O espectro UV-Vis da nitrona (**a**) utilizada apresentou uma banda de absorção característica centrada em aproximadamente 300 nm, atribuída à transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$ do sistema conjugado $C=N^+-O^-$.²¹¹ Por sua vez, o espectro do sal de $FeCl_3$ (**c**) exibiu bandas de absorção na região de 300 a 370 nm, compatíveis com transições $d-d$ típicas sais de ferro(III).²¹²

Notavelmente, na presença de ácidos carboxílicos (**d**), observou-se o surgimento de uma nova banda larga de absorção abaixo de 460 nm, consistente com a formação de um composto de coordenação fotoativo ferro(III)-carboxilato, atribuída a um processo de transferência de carga do ligante para o metal (LMCT). Esse comportamento espectral sugere a ativação do ferro(III) por coordenação com o ácido carboxílico, promovendo a geração de espécies eletronicamente excitadas sob irradiação com luz visível, as quais podem sofrer clivagem homolítica, originando radicais alquilas.

Adicionalmente, a nitrona (**e**) também demonstrou afinidade de coordenação com o ferro(III), atuando como uma base de Lewis e o íon metálico como o ácido de Lewis. Essa interação foi evidenciada pelo aparecimento de uma banda de absorção adicional na região próxima a 470 nm, sugerindo a formação de um segundo composto de coordenação Fe(III)-nitrona.

²¹¹ Skakuj, K., Iglhaut, M., Shao, Q., Garcia, F. J., Huang, B-Y., Brittain, S. M., Nesvizhskii, A. I., Schirle, M., Nomura, D. K., Toste, F. D. Light-activated reactivity of nitrones with amino acids and proteins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202415976. <https://doi.org/10.1002/anie.202415976>.

²¹² Venkatramana, R. K., Tolbab, A. H., Cibulka, R., El-Zohry, A. M. Ultrafast excited state dynamics for $FeCl_3$ as an efficient photo-oxidant. *ChemRxiv* **2023**, 1-12. 10.26434/chemrxiv-2023-zbcgc.

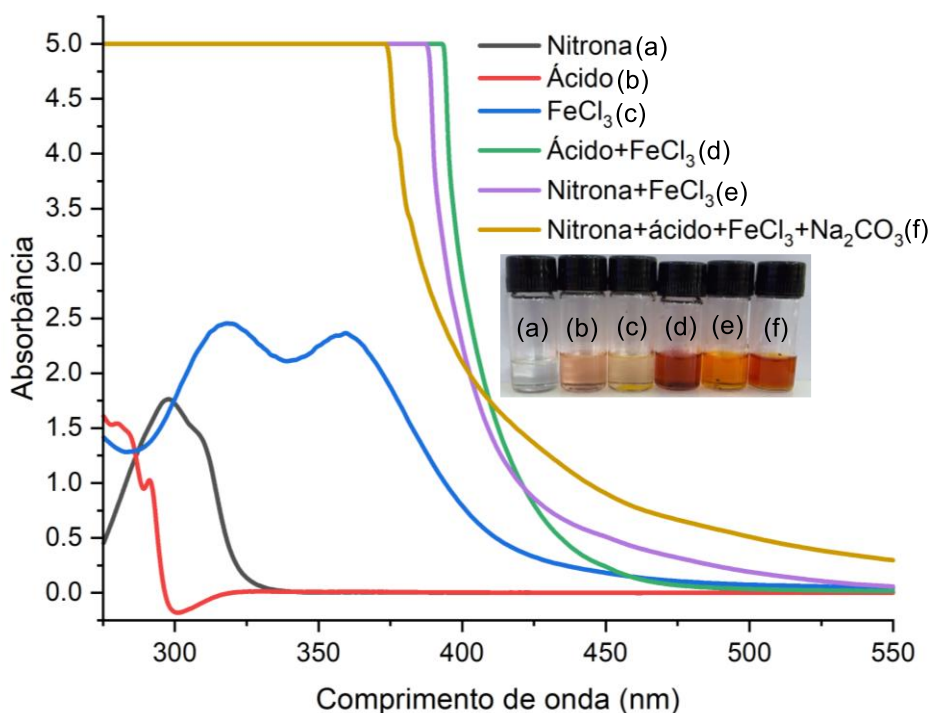
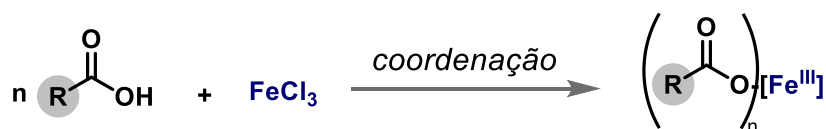


FIGURA 35. Espectros de UV-Vis da nitrona **1x** (a), ácido carboxílico **2y** (b), FeCl_3 (c), nitrona **1x** + FeCl_3 (d), ácido carboxílico **2y** + FeCl_3 (e) e mistura reacional completa (f), em diclorometano.

Com base nos estudos de UV-vis, evidencia-se a formação do composto de coordenação fotoativo ferro(III)-carboxilato. Em comparação com os mecanismos previamente descritos na literatura para processos mediados por LMCT envolvendo ferro(III), propõe-se que o mecanismo reacional ocorra por meio da excitação do composto de coordenação ferro(III)-carboxilato via LMCT, sob irradiação com luz visível, promovendo a clivagem homolítica da ligação Fe(III)-O . Esse processo resulta na geração de um radical carboxila e de uma espécie Fe(II) , que participa do ciclo catalítico subsequente.

Adicionalmente, realizou-se o experimento com a hidroxilamina na presença de FeCl_3 , no qual foi observada uma banda de absorção aproximadamente em 470 nm, indicando que houve uma complexação entre a hidroxilamina e ferro(III) (FIGURA 36). Na presença de base, essa banda apresentou um deslocamento para aproximadamente 380 nm, sugerindo uma

modificação no ambiente de coordenação do ferro, possivelmente decorrente de alterações estruturais do composto de coordenação. Esses dados são consistentes com o comportamento observado nas condições reacionais, onde, sob irradiação com luz azul ($\lambda_{\text{máx}} = 456 \text{ nm}$) e na presença de base, foram detectadas quantidades traço da amina derivada da hidroxilamina.

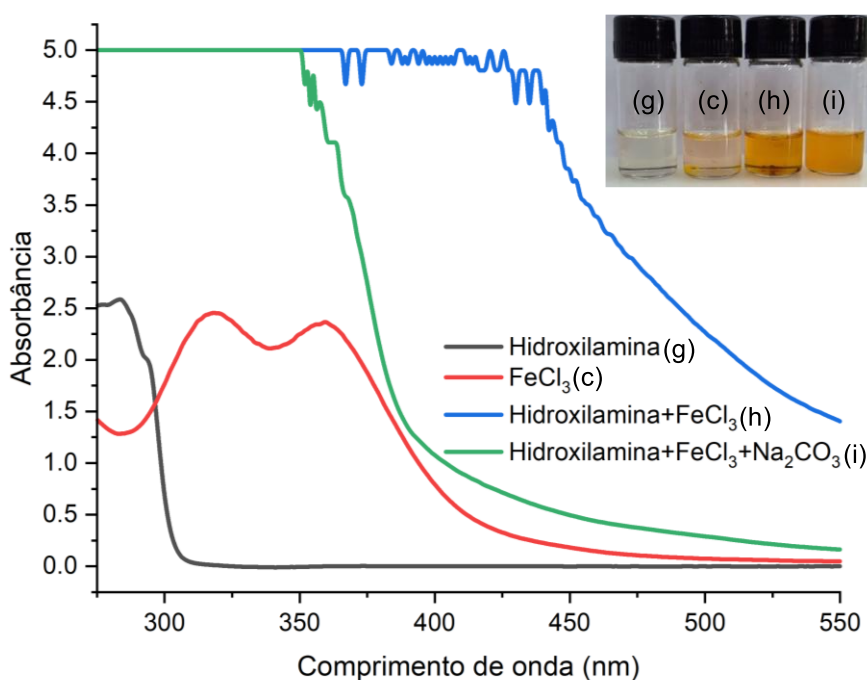
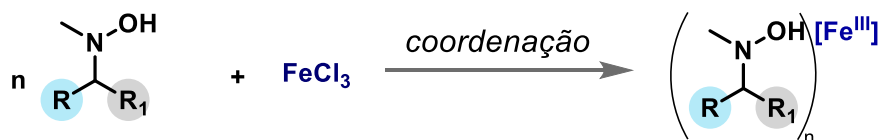
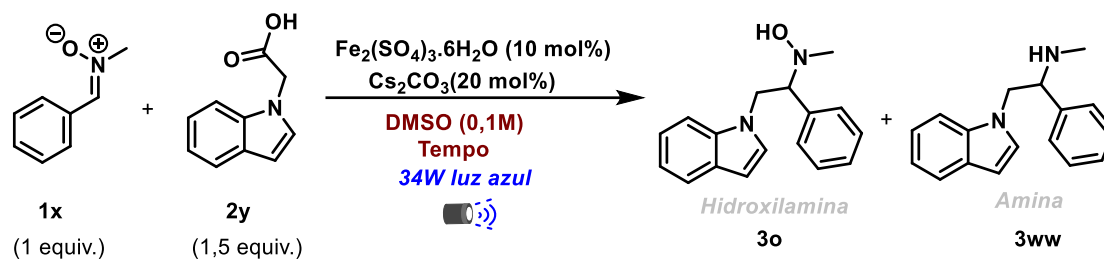


FIGURA 36. Espectros de UV-Vis hidroxilamina (g), FeCl₃ (c), hidroxilamina + FeCl₃ (h) e hidroxilamina + FeCl₃ + Na₂CO₃ (e) em diclorometano.

3.6.5.2 Investigação da formação *in situ* de hidroxilaminas

Com o objetivo de entender a formação dos intermediários reacionais, realizou-se um estudo da transformação em diferentes tempos reacionais, utilizando DMSO como solvente. A escolha do DMSO deve-se à sua característica de retardar o progresso da reação em comparação ao DCM, o que permite uma análise mais detalhada da formação e consumo das espécies ao longo do tempo. Os resultados obtidos estão contidos na Tabela 6.

TABELA 6. Análise reacional de formação *in situ* da hidroxilamina (**3o**) e sua conversão em amina (**3ww**)



Entradas	Tempo reacional	Rendimento 3o:3ww % ^a
1	48h	traços : 53
2	36h	3 : 53
3	30h	8 : 48
4	24h	13 : 41
5	12h	18 : 27
6	6h	43 : traços
7	3h	40 : traços

^aO rendimento refere-se aos compostos isolados por cromatografia em coluna.

Durante o monitoramento da reação em DMSO, foi possível observar a formação *in situ* da hidroxilamina (**3o**) como intermediário da reação de adição radicalar à nitrona. Nos primeiros tempos reacionais, especialmente entre 3 e 6 horas (TABELA 6, entradas 7 e 6, respectivamente), o composto **3o** foi o principal composto isolado, com rendimentos próximos de 43%. Esses dados sugerem que a adição radicalar ocorre nesse intervalo de tempo, com acúmulo de **3o** antes de sua conversão subsequente.

A partir de 12 horas de reação (TABELA 6, entrada 5), já é possível observar o início da conversão da hidroxilamina em sua correspondente amina (**3ww**), evidenciando o início do processo de redução. Entre 12 e 36 horas, esse processo se intensifica, com a diminuição dos rendimentos de **3o** e o aumento da concentração de **3ww** (TABELA 6, entradas 5 a 2). Na entrada 1 da Tabela 6 (48 horas), a conversão foi praticamente completa, com formação majoritária de **3ww** em 53% de rendimento e apenas traços de **3o**.

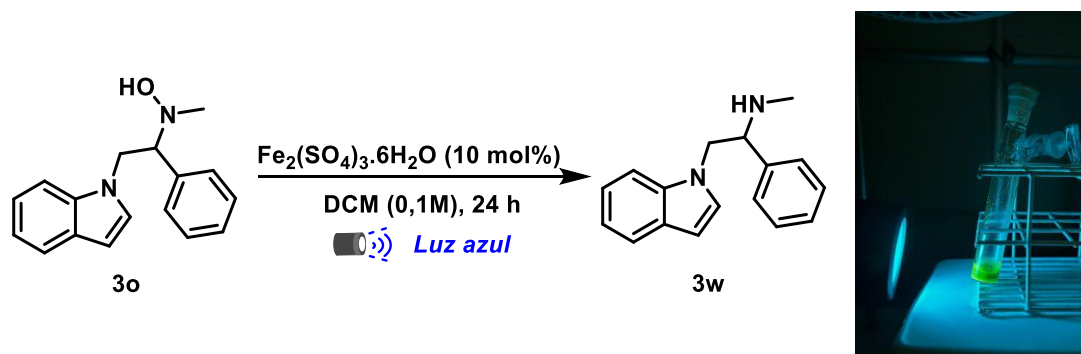
Esses dados são consistentes com um mecanismo reacional que envolve, inicialmente, uma etapa de adição radicalar à nitrona, seguida pela formação *in situ* da hidroxilamina, a qual atua como intermediário. Em uma

sequência reacional subsequente, essa hidroxilamina é gradualmente reduzida ao longo do tempo, culminando na formação da amina como produto final.

3.6.5.3 Estudo de redução das hidroxilaminas em aminas

Com o objetivo de investigar quais condições reacionais influenciam a redução da hidroxilamina à amina, realizamos inicialmente a síntese do composto **3o** (TABELA 7). Em seguida, este composto foi submetido às condições reacionais utilizando $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) em diclorometano (0,1 M), sob irradiação com luz azul ($\lambda_{\text{max}} = 456 \text{ nm}$) por 24 horas. Nessas condições, o produto **3w** foi obtido com 59% de rendimento (TABELA 7, entrada 8). A adição de 20% em mol e de 1 equivalente da base Cs_2CO_3 (entradas 9 e 10, respectivamente) resultou apenas em traços do produto **3ww**, sugerindo que a presença de base inibe a transformação. Com base nos espectros de UV-Vis, selecionou-se o comprimento de onda de 390 nm como o mais adequado para a absorção do sistema catalítico. No entanto, mesmo sob essas condições (TABELA 7, entrada 11), na presença de 20 mol% de Cs_2CO_3 , observou-se apenas traços de **3ww**. A fim de verificar o impacto da presença de uma fonte de prótons, adicionou-se 30% em mol de ácido acético à reação, o que resultou em uma diminuição do rendimento para 30% (TABELA 7, entrada 12). Além disso, um experimento controle na ausência de luz não resultou na formação de **3ww** (TABELA 7, entrada 13), reforçando o caráter fotocatalítico da transformação.

TABELA 7. Análise reacional de redução da hidroxilamina (**3o**) para amina (**3ww**)



Entradas	Desvio da condição ótima	Rendimento 3w % ^a
1	Nenhuma	59
2	20% Cs_2CO_3	traços
3	1 equiv. de Cs_2CO_3	traços
4	390 nm, 20% Cs_2CO_3	traços
5	30% AcOH	30
6	Ausencia de Luz	nd

^aO rendimento refere-se aos compostos isolados por cromatografia em coluna. *nd = nada

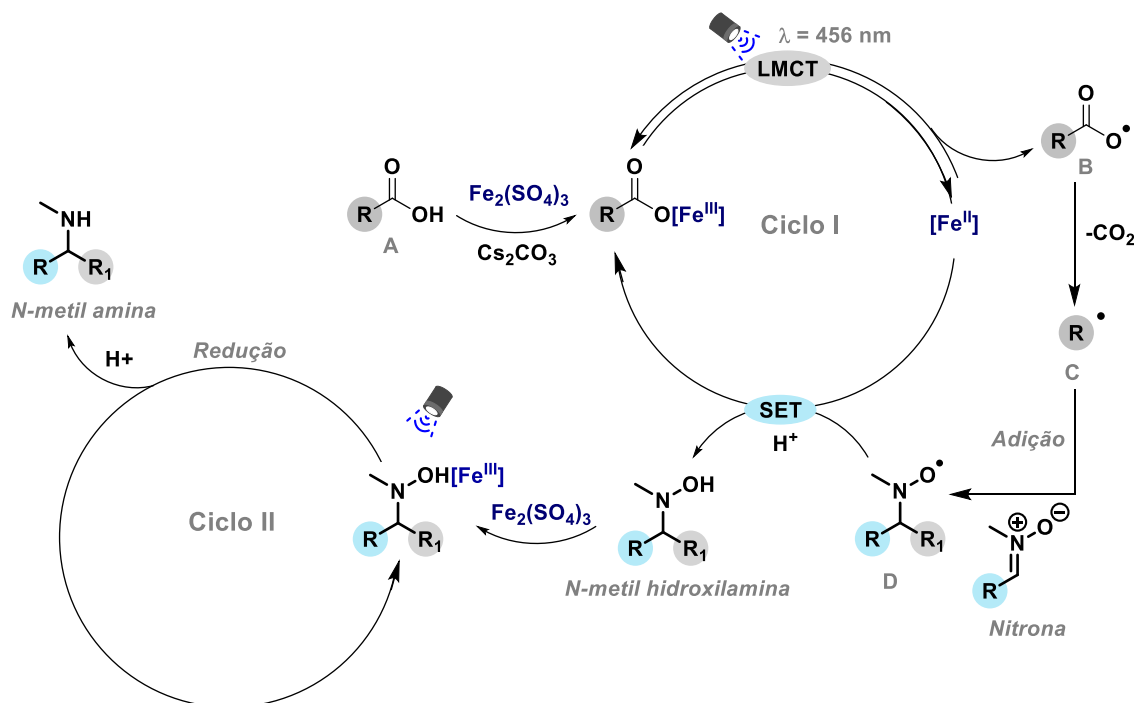
Dessa forma, os resultados obtidos confirmam que a metodologia é dependente da irradiação luminosa, evidenciando seu caráter fotocatalítico, e demonstram seu potencial na redução direta de *N*-metil hidroxilaminas a *N*-metil aminas.

3.6.6 Proposta mecanística

Com base nos dados da literatura^{87,178,179} e nos resultados obtidos a partir dos experimentos mecanísticos realizados, propõe-se um mecanismo para essa transformação, o qual envolve dois ciclos catalíticos (ESQUEMA 69). No primeiro ciclo (Ciclo I), o ácido carboxílico (**A**) é coordenado ao sulfato de Fe(III) na presença de carbonato de céσιο e, sob irradiação com luz azul de 456 nm, ocorre a ativação via LMCT, promovendo a geração do radical carboxílico (**B**). Esse radical sofre descarboxilação, liberando CO_2 e formando o radical alquila (**C**), enquanto o Fe(III) é reduzido a Fe(II). Em seguida, o radical alquila adiciona-se à nitrona, originando o intermediário radicalar (**D**), que é subsequentemente reduzido pelo Fe(II) e protonado, gerando a *N*-metil

hidroxilamina correspondente. Essa etapa final também regenera o Fe(III), completando o primeiro ciclo catalítico.

No segundo ciclo (Ciclo II), a *N*-metil hidroxilamina formada atua como substrato e se coordena ao centro férrico. A partir dessa interação, ocorre sua redução a *N*-metil amina. No entanto, os detalhes mecanísticos envolvidos nesse segundo ciclo, especialmente no que diz respeito ao *turnover* do ferro(III) e às etapas exatas de transferência eletrônica e protonação, ainda não estão completamente elucidados. Assim, mais estudos são necessários para compreender de forma precisa o funcionamento desse segundo ciclo catalítico e validar o ciclo redox.



ESQUEMA 69. Proposta mecanística para a obtenção de aminas a partir de nitronas via ativação fotocatalítica.

3.7 Conclusão

Neste trabalho, demonstramos uma reação eficiente de alquilação de nitronas *N*-metil e subsequente redução das *N*-metilhidroxilaminas a aminas, utilizando sais de ferro(III) ativados por luz visível via transferência de carga do ligante para o metal (LMCT). Em comparação com os métodos tradicionais da química polar clássica, que frequentemente requerem quantidades estequiométricas de metais, a estratégia fotocatalítica desenvolvida destaca-se por operar sob condições brandas, com uso catalítico de ferro. Apesar do avanço metodológico, a eficiência do protocolo foi, até o momento, limitada a substratos *N*-metilaminas, sendo ineficaz para hidroxilaminas do tipo *N*-benzil. Esses resultados evidenciam a necessidade de investigações adicionais para a ampliação do escopo da metodologia, com o objetivo de torná-la mais geral e aplicável a uma gama mais ampla de substratos nitrogenados.

4. Parte Experimental

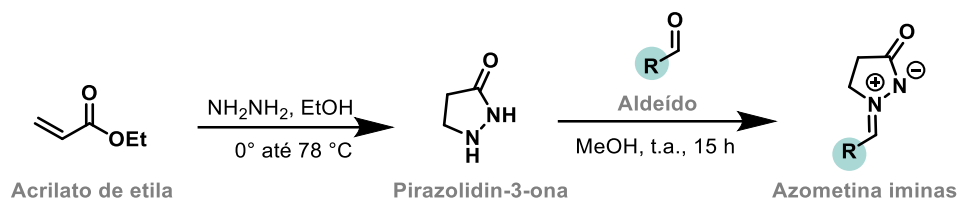
4.1 Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos dos compostos inéditos referentes ao Capítulo 1

4.1.1 Informações gerais

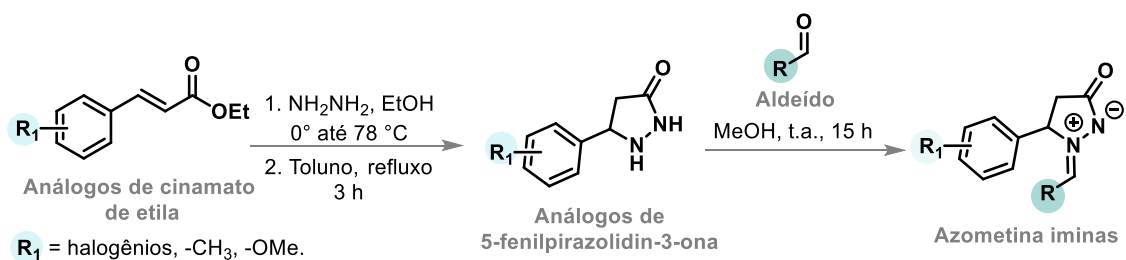
Todas as reações foram conduzidas utilizando técnicas padrão de Schlenk, sob atmosfera de nitrogênio. Nas reações fotocatalisadas, empregaram-se solventes de grau HPLC. O tetrahidrofurano (THF) foi previamente destilado sob atmosfera de nitrogênio, a partir do ânion benzofenona-sódio. Exceto quando indicado de outra forma, todos os reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais e utilizados sem purificação adicional. Reações sensíveis ao ar ou à umidade foram realizadas em vidraria previamente seca à chama, sob atmosfera de nitrogênio. Os fotocatalisadores utilizados foram adquiridos comercialmente ou sintetizados, conforme indicado. Como fonte de luz visível, utilizou-se um LED azul Kessil H150 de 36 W ou 40W ($\lambda_{\text{max}} = 456 \text{ nm}$). O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de sílica gel Merck 60 F254 sobre alumínio. Como sistemas eluentes, foram utilizados solventes como hexano, acetato de etila (EtOAc), diclorometano (DCM) e metanol (MeOH), em combinações apropriadas. A visualização foi feita por irradiação com lâmpada UV, solução de permanganato de potássio, vanilina ou de timol. A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna flash, empregando sílica gel 60 (malha 230–400). Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F foram registrados em espectrômetros Bruker (400 MHz para ^1H , 100 MHz para ^{13}C e 376 MHz para ^{19}F). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados aos sinais de solvente residual: CDCl_3 , $\delta \text{ H} = 7,26 \text{ ppm}$ e $\delta \text{ C} = 77,16 \text{ ppm}$. Os valores de constante de acoplamento (J) são fornecidos em hertz (Hz), e as multiplicidades dos sinais são indicadas como: s = singuleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplete de dupletos, dt = duplete de tripletos, dq = duplete de quartetos e m = múltiplo. As análises de espectrometria

de massas de alta resolução (HRMS, do inglês *High-Resolution Mass Spectrometry*) foram realizadas na Waters Technologies (Brasil), utilizando um espectrômetro Xevo G2-XS QTOF (ESI-QTOF).

4.1.2 Síntese de azometina iminas



Síntese da pirazolidin-3-ona:²¹³ Em um balão de fundo redondo, uma solução de monohidrato de hidrazina 78% (1,0 equiv.) em etanol absoluto (4,0 M) foi resfriada a 0 °C em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se lentamente acrilato de etila (1,0 equiv.), mantendo a agitação da mistura a 0 °C por 30 minutos. Posteriormente, a reação foi aquecida a refluxo em banho de óleo até sua completa conversão, conforme monitoramento por TLC. Após o término, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo, obtendo-se a pirazolidin-3-ona bruta como um óleo de aspecto amarelo claro. O produto foi utilizado diretamente na etapa subsequente, sem necessidade de purificação adicional.



Síntese dos análogos 5-fenilpirazolidin-3-ona:²¹⁴ uma solução de monohidrato de hidrazina (1,0 equiv.) em EtOH anidro (1,65 M) foi preparada, e o análogos de cinamato de etila (1,0 equiv.) foi adicionado lentamente, sob

²¹³ Winterton, S. E.; Ready, J. M. [3 + 2]-Cycloadditions of azomethine imines and ynolates. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2608–2611. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01104>.

²¹⁴ Gould, E.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Reid, M.; Smith, A. D. Structural effects in pyrazolidinone-mediated organocatalytic Diels–Alder reactions. *Tetrahedron* 2010, **66**, 8992–9008. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.021>.

agitação. Após a adição, a mistura foi aquecida a refluxo a 78 °C e mantida *overnight*, até que a reação fosse completa, conforme análise por TLC. Em seguida, a solução foi concentrada sob vácuo, e tolueno anidro foi adicionado ao resíduo. A mistura foi novamente aquecida a refluxo por 3 horas. Após o resfriamento, a solução foi concentrada sob vácuo, obtendo-se o produto bruto, que foi utilizado diretamente na etapa seguinte, sem purificação adicional.

Condensação com os aldeídos: Uma solução de pirazolidin-3-ona ou análogos de cinamato de etila (1,0 equiv.), metanol anidro (1,0 M) e aldeído correspondente (1,1 equiv.) foi preparada e mantida sob agitação à temperatura ambiente *overnight*. Após o término da reação, o solvente foi removido por concentração a vácuo. Em seguida, acetato de etila (EtOAc) foi adicionado à mistura para induzir a precipitação do produto. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com EtOAc e seco, obtendo-se o produto final. Nos casos em que não ocorreu precipitação, o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando DCM/MeOH (20:1) como sistema de eluente.

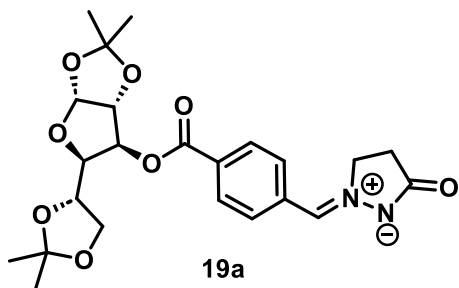
Os dados espectroscópicos das azometinas sintetizadas estão detalhados na seção apropriada. Para as azometinas iminas já relatadas na literatura, os respectivos dados espectroscópicos podem ser encontrados nas seguintes referências: **1a – 18a e 22a – 33a**.^{215,216}

4.1.3 Dados espectroscópicos das azometinas iminas

2-((Z)-4-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)oxi)carbonil)benzilideno)-5-oxopirazolidin-2-ilo-1-ida (19a)

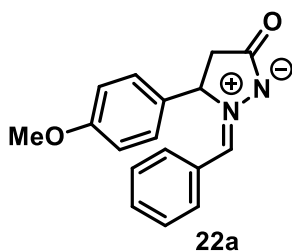
²¹⁵ Du, Q., Neudörfel, J.-M. Schmalz, H.-G. Chiral phosphine–phosphite ligands in asymmetric gold catalysis: highly enantioselective synthesis of furo[3,4-d]-tetrahydropyridazine derivatives through [3+3]-cycloaddition. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2379–2383. <https://doi.org/10.1002/chem.201800042>.

²¹⁶ Li, C., Wang, C.-S., Li, T.-Z., Mei, G.-J., Shi, F. Brønsted acid-catalyzed (4 + 3) cyclization of *N,N'*-cyclic azomethine imines with isatoic anhydrides, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 598–602. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03604>.



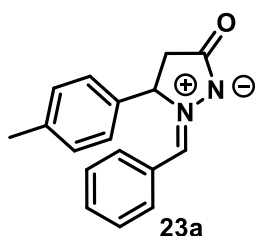
O rendimento foi de 50%, resultando em um sólido branco. **RMN de ^1H (400 MHz, MeOD)** δ 8,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,90 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,64 – 4,56 (m, 3H), 4,29 (ddd, $J = 7,9, 6,0, 5,0$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 8,5, 6,1$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 8,6, 4,9$ Hz, 1H), 3,21 (dt, $J = 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOD)** δ 187,5, 164,2, 134,6, 133,6, 131,5, 131,5, 129,3, 112,0, 109,2, 105,3, 83,2, 79,8, 76,9, 72,6, 66,8, 58,0, 28,9, 25,6, 25,5, 24,9, 23,9 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8$ 461,1918, encontrado: 461,1925.

(Z)-2-benzilideno-3-(4-metoxifenil)-5-oxopirazolidin-2-io-1-ida (22a)



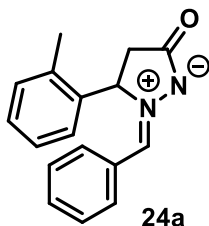
O rendimento foi de 48%, resultando em um sólido branco. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,34 – 8,18 (m, 2H), 7,45 (d, 3H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,52 (dd, $J = 9,6, 6,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,27 (dd, $J = 16,8, 9,8$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 16,8, 6,0$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 183,4, 160,6, 133,2, 132,0, 131,7, 128,8, 128,5, 115,2, 73,9, 55,5, 39,0 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 281,1285, encontrado: 281,1279.

(Z)-2-benzilideno-5-oxo-3-(p-tolil)pirazolidin-2-io-1-ida (23a)



O rendimento foi de 57%, resultando em um sólido branco. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,26 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 2H), 7,53 – 7,40 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 6,86 (s, 1H), 5,54 (dd, $J = 9,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J = 16,9, 9,8$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 16,9, 5,8$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 183,3, 139,8, 135,0, 131,9, 131,7, 130,4, 128,7, 126,9, 74,0, 38,9, 21,2 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 265,1335, encontrado: 265,1336.

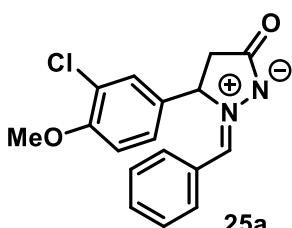
(Z)-2-benzilideno-5-oxo-3-(o-tolil)pirazolidin-2-io-1-ida (24a)



24a

O rendimento foi de 59%, resultando em um sólido amarelo. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,35 – 8,23 (m, 2H), 7,52 – 7,41 (m, 3H), 7,24 (ddd, $J = 30,8, 17,9, 7,3$ Hz, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,27 (dd, $J = 16,7, 10,0$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 16,6, 4,1$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 183,1, 136,6, 135,4, 133,4, 132,0, 131,8, 131,4, 129,3, 128,8, 127,6, 71,4, 38,3, 19,4 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 265,1335, encontrado: 265,1335.

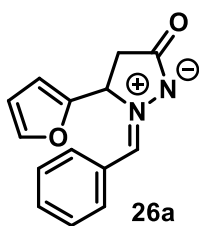
(Z)-2-benzilideno-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-oxopirazolidin-2-ido-1-ida (25a)



25a

O rendimento foi de 52%, resultando em um sólido branco. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,30 – 8,22 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 15,3, 4,8$ Hz, 4H), 7,26 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,51 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,27 (dd, $J = 16,9, 9,9$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 16,8, 5,6$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 183,1, 156,1, 133,5, 132,2, 131,8, 131,1, 129,1, 129,0, 128,9, 126,5, 113,0, 73,2, 56,4, 38,9 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 315,0895, encontrado: 315,0893.

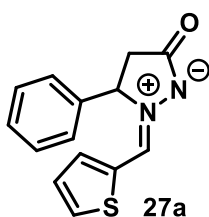
(Z)-2-benzilideno-3-(furan-2-il)-5-oxopirazolidin-2-ido-1-ida (26a)



26a

O rendimento foi de 47%, resultando em um sólido branco. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,39 – 8,21 (m, 2H), 7,58 – 7,40 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,69 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,24 – 3,08 (m, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 182,9, 148,2, 144,7, 132,8, 132,2, 131,9, 129,1, 128,9, 111,7, 111,2, 66,9, 34,7 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ 241,0972, encontrado: 241,0973.

(Z)-5-oxo-3-fenil-2-(tiofen-2-ilmetileno)pirazolidin-2-ido-1-ida (27a)

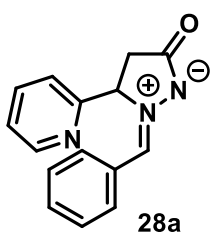


27a

O rendimento foi de 37%, resultando em um sólido laranja. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 13,7, 6,0, 4,2$ Hz, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 5,53 (dd, $J = 9,3, 6,1$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 16,8, 9,8$ Hz, 1H), 2,90

(dd, $J = 16,8, 5,8$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 181,5, 137,8, 136,1, 133,9, 132,5, 129,9, 129,8, 127,7, 127,1, 71,9, 40,3 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}$ 257,0743, encontrado: 257,0738.

(Z)-2-benzilideno-5-oxo-3-(piridin-2-il)pirazolidin-2-io-1-ida (28a)



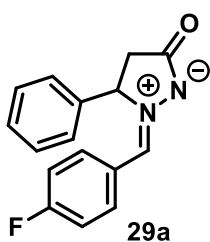
28a

O rendimento foi de 61%, resultando em um sólido marrom.

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,57 – 7,38 (m, 5H), 5,99 (dd, $J = 9,7, 4,3$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 16,9, 9,9$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 16,9, 4,2$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C**

(101 MHz, MeOD) δ 186,0, 151,3, 149,1, 139,4, 136,8, 135,8, 133,9, 133,4, 130,5, 129,9, 126,3, 72,4, 39,7 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ 252,1131, encontrado: 252,1134.

(Z)-2-(4-fluorobenzilideno)-5-oxo-3-fenilpirazolidin-2-io-1-ida (29a)

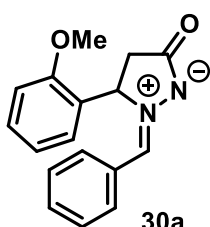


29a

O rendimento foi de 57%, resultando em um sólido branco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (dd, $J = 8,5, 5,6$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 17,0, 14,4$ Hz, 5H), 7,11 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,59 (dd, $J = 9,6, 5,7$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J = 16,9, 9,9$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 16,8, 5,6$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 183,3, 165,8, 163,2 (d, $J = 256,6$ Hz), 138,1, 134,3, 134,2, 132,2, 129,9, 129,8, 126,9, 116,3, 116,0 (d, $J = 22,0$ Hz), 74,1, 39,1 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$ 269,1085, encontrado: 269,1089.

(Z)-2-benzilideno-3-(2-metoxifenil)-5-oxopirazolidin-2-io-1-ida (30a)

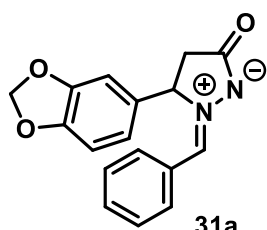


30a

O rendimento foi de 46%, resultando em um sólido branco.

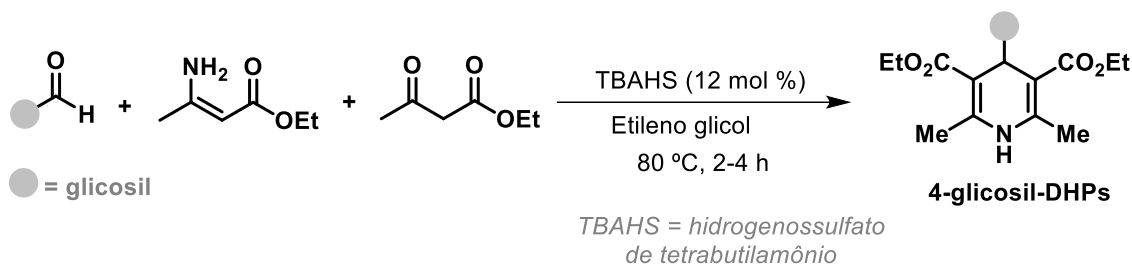
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (dd, $J = 6,7, 3,1$ Hz, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 7,17 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,80 (dd, $J = 9,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,06 (dd, $J = 16,6, 10,0$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 16,6, 5,8$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 183,9, 156,8, 132,4, 131,6, 131,6, 130,9, 129,4, 128,6, 128,4, 125,6, 121,4, 111,4, 55,7, 37,3 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 281,1285, encontrado: 281,1288.

(Z)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-benzilideno-5-oxopirazolidin-2-io-1-ida (31a)



O rendimento foi de 52%, resultando em um sólido branco. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,26 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 6,95 – 6,71 (m, 4H), 6,00 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,46 (dd, $J = 9,5, 5,9$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 16,8, 9,9$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 16,9, 5,7$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 183,2, 149,2, 149,0, 133,2, 132,1, 131,8, 131,7, 129,3, 128,9, 121,7, 108,9, 106,5, 101,8, 74,2, 38,9 ppm. **HRMS (ESI+)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ 295,1077, encontrado: 295,1069.

4.1.4 Síntese de derivados 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas (DHPs)¹¹⁵

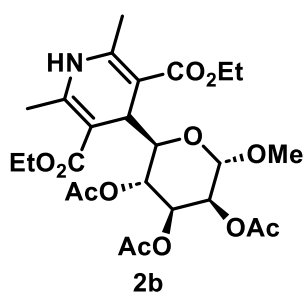


Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução de 3-aminocrotonato de etila (1,0 equiv.), acetoacetato de etila (1,0 equiv.) e o aldeído correspondente (1,0 equiv.) em etilenoglicol (2,5M). Em seguida, adicionou-se sulfato de hidrogênio de tetrabutilamônio (Bu_4NHSO_4) (TBAHS) (12 mol%) à mistura. Devido à alta viscosidade dos aldeídos, eles foram dissolvidos em CH_2Cl_2 antes de serem adicionados à mistura de reação, sem efeito perceptível. O balão foi selado e a reação foi aquecida a 80 °C por 2-4 horas. Após a completa reação do aldeído, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A mistura foi então transferida para um funil de separação contendo brine e extraída três vezes com EtOAc. A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e evaporada até secar. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em gel de sílica usando hexanos/EtOAc como eluente.

As 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas foram utilizadas como materiais de partida na avaliação do escopo reacional. Todos os compostos foram sintetizados e caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , além de espectrometria de massa de alta resolução (HRMS). Os dados espectroscópicos dos compostos foram previamente reportados na literatura: **1b**, **4b**, **5b**, **7b**, **8b**, **11b** e **12b**.¹¹⁵

4.1.5 Dados espectroscópicos das 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas

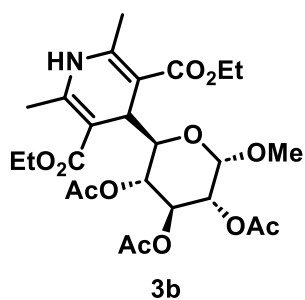
Dietil 2,6-dimetil-4-((2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (2b)



Seguindo o procedimento geral, utilizou-se o aldeído ((2S,3S,4S,5S,6S)-2-formil-6-metoxitetra-hidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (2,1 g, 6,6 mmol, 1,0 equiv). O produto obtido foi isolado como um sólido amarelo, com rendimento de 46% (1,6 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 5,69 (s, 1H), 5,21 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 1H), 5,10

(t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,03 – 4,96 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 4H), 3,69 (dd, $J = 9,9, 3,9$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,29 (q, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,3, 170,3, 169,8, 168,0, 167,8, 145,5, 145,3, 99,1, 98,3, 97,4, 72,6, 70,3, 70,1, 67,8, 59,9, 59,7, 54,4, 35,8, 21,0, 20,9, 20,8, 19,70, 19,05, 14,4, 14,3 ppm. **HRMS (ESI+)** $[M + H]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_{12}$ 542,2232, encontrado: 542,2226.

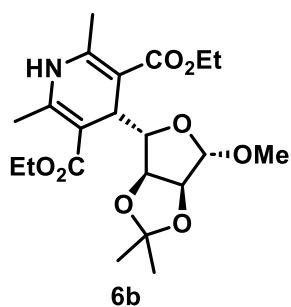
Dietil 2,6-dimetil-4-((2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (3b)



Seguindo o procedimento geral, utilizou-se o aldeído (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-formil-6-metoxitetra-hidro-2*H*-piran-3,4,5-triil triacetato (0,6 g, 1,89 mmol, 1,0 equiv). O produto obtido foi isolado como um sólido branco, com rendimento de 39% (0,39 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 5,85 (s, 1H), 5,29 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,87 – 4,72

(m, 3H), 4,41 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,04 (m, 4H), 3,68 (dd, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,33 – 1,24 (m, 6H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,5, 170,3, 169,9, 168,0, 167,5, 146,3, 145,6, 98,6, 97,8, 95,8, 71,6, 71,5, 70,7, 69,6, 60,1, 59,8, 54,4, 34,7, 21,0, 20,8, 20,7, 19,9, 19,2, 14,3, 14,3 ppm. **HRMS (ESI+)** [M + H]⁺ *m/z*: calculado para C₂₅H₃₆NO₁₂ 542,2216. encontrado: 542,2232.

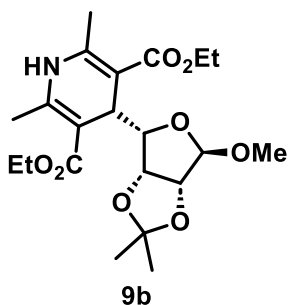
Dietil 4-((3*aS*,4*S*,6*S*,6*aS*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (6b)



Seguindo o procedimento geral, utilizou-se o aldeído (3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carbaldeído (0,86 g, 4,33 mmol, 1,0 equiv). O produto obtido foi isolado como um sólido branco, com rendimento de 60% (1,12 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 5,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 8,2 Hz,

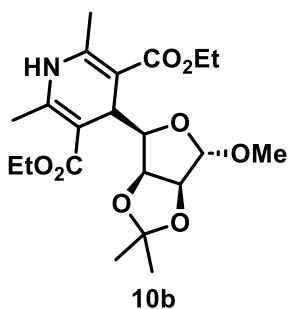
1H), 4,48 (dd, *J* = 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,28 – 4,02 (m, 4H), 3,59 (dd, *J* = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,38 – 1,21 (m, 9H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 168,5, 168,2, 144,5, 144,3, 112,4, 106,5, 100,8, 99,7, 85,3, 81,7, 79,6, 59,8, 59,4, 53,9, 33,5, 26,3, 25,8, 19,1, 18,5, 14,3, 14,2 ppm. **HRMS (ESI+)** [M + H]⁺ *m/z*: calculado para C₂₁H₃₂NO₈ 426,2122, encontrado: 426,2118.

Dietil 4-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (9b)



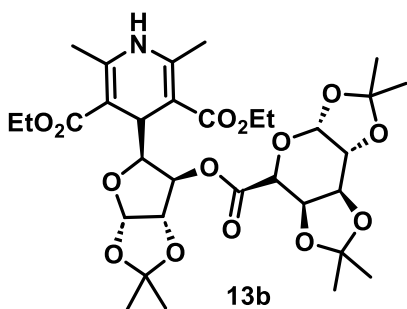
Seguindo o procedimento geral, utilizou-se o aldeído (3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldeído (0,60 g, 4,33 mmol, 1,0 equiv). O produto obtido foi isolado como um sólido branco, com rendimento de 48% (0,61 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 5,81 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 5H), 3,59 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,33 – 1,21 (m, 9H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 168,5, 168,1, 144,5, 144,3, 112,4, 106,5, 100,8, 99,8, 85,3, 81,8, 79,6, 59,8, 59,4, 53,9, 33,5, 26,3, 25,8, 19,1, 18,5, 14,3, 14,2 ppm. **HRMS (ESI+)** [M + H]⁺ *m/z*: calculado para C₂₁H₃₂NO₈ 426,2122, encontrado: 426,2115.

Dietil 4-((3aS,4R,6S,6aS)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (10b)



Seguindo o procedimento geral, utilizou-se o aldeído (3aS,4S,6S,6aS)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldeído (0,40 g, 1,98 mmol, 1,0 equiv). O produto obtido foi isolado como um sólido branco, com rendimento de 37% (0,4 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 5,77 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,29 – 4,04 (m, 4H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,32 – 1,18 (m, 9H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 168,5, 168,1, 144,5, 144,2, 112,4, 106,5, 100,8, 99,8, 85,3, 81,8, 79,6, 59,8, 59,4, 53,9, 33,6, 26,3, 25,8, 19,1, 18,5, 14,3, 14,2 ppm. **HRMS (ESI+)** [M + H]⁺ *m/z*: calculado para C₂₁H₃₂NO₈ 426,2122, encontrado: 426,2114.

Dietil 4-((3aS,5S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-(((3aR,5R,5aR,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-carbonil)oxi)tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (13b):

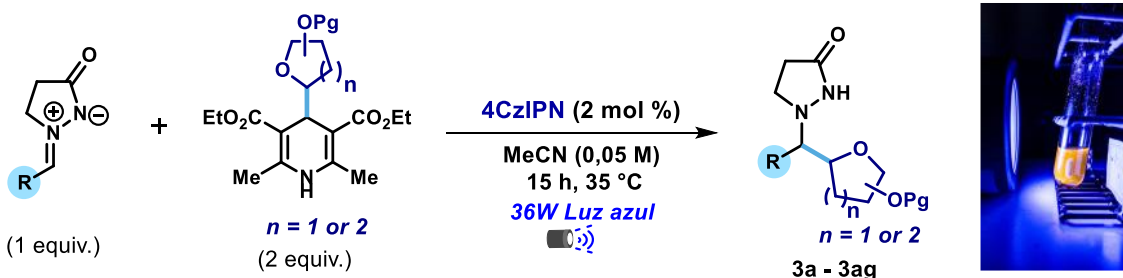


Seguindo o procedimento geral, utilizou-se o aldeído (3a*S*,5*R*,6*R*,6a*S*)-5-formil-2,2-dimetil tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-il (3a*R*,5*R*,5a*R*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro -5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-carboxilato (0,80 g, 1,80 mmol,

1,0 equiv). O produto obtido foi isolado como um sólido branco, com rendimento de 40% (0,47 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 5,76 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 5,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 2H), 4,42 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 5,0, 2,7 Hz, 1H), 4,29 – 4,06 (m, 4H), 4,00 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,29 – 1,20 (m, 9H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 167,7, 167,5, 167,3, 145,5, 145,1, 111,8, 110,0, 109,3, 104,5, 100,6, 99,6, 96,6, 82,7, 80,5, 76,0, 71,1, 70,5, 68,7, 60,3, 59,7, 32,8, 26,8, 26,3, 26,1, 25,8, 25,1, 25,0, 19,7, 19,4, 14,5, ppm. **HRMS (ESI+)** [M + H]⁺ *m/z*: calculado para C₃₂H₄₆NO₁₄ 668,2913, encontrado: 668,2909.

4.1.6 Procedimentos sintéticos e caracterização espectroscópica dos compostos relacionados à Parte I

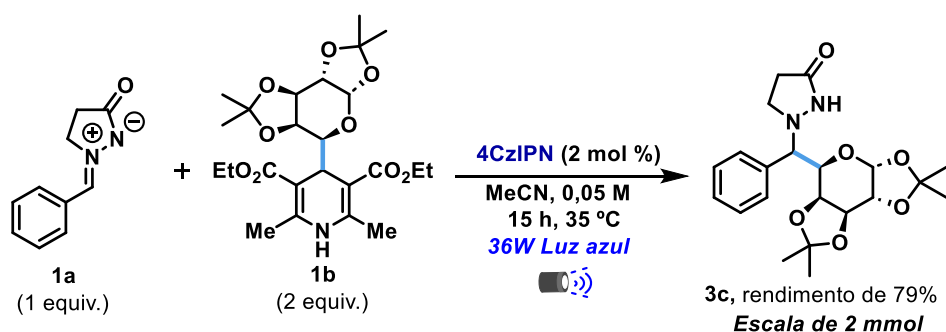
4.1.6.1 Procedimento geral para C-glicosilação de iminas de azometina



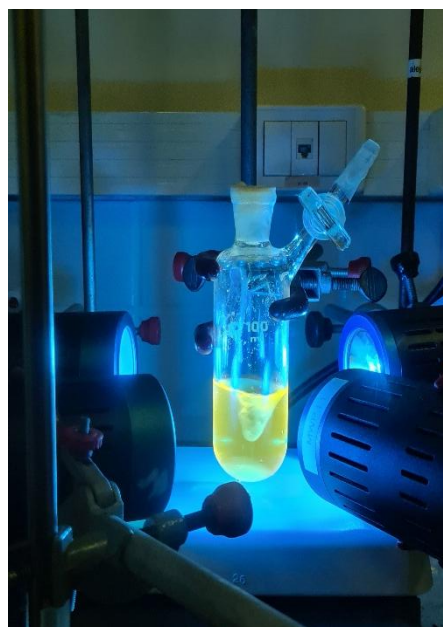
Em um tubo de Schlenk de vidro borossilicato seco, equipado com uma barra de agitação magnética, foi adicionado a azometina imina (0,15 mmol, 1,0 equiv), o 4-glicosil-1,4-di-hidropiridina (0,30 mmol, 2,0 equiv) e o

fotocatalisador 4CzIPN (2 mol%). Em seguida, adicionou-se acetonitrila (3 mL), o tubo foi selado com septo de PTFE/silicone e conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada por três ciclos de *freeze-pump-thaw* e irradiada com luz azul ($\lambda_{max} = 456$ nm), sob agitação e controle de temperatura (~ 35 °C) com auxílio de ventilador externo. Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash, utilizando uma mistura de hexano/ EtOAc (7:3) como eluente, fornecendo os compostos desejados.

4.1.6.2 Experimento de escalonamento reacional



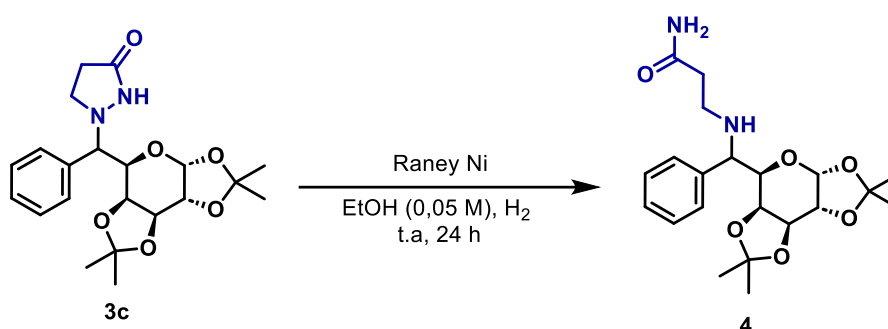
Em um tubo de vidro de borosilicato Schlenk seco de 100 mL equipado com uma barra de agitação, foi adicionado a azometina imina **1a** (349 mg, 2,00 mmol), 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas **1b** (1,93 g, 2,0 equiv) e fotocatalisador 4CzIPN (32 mg, 2 mol%). Acetonitrila (40 mL) foi adicionada, e o tubo Schlenk foi selado com um septo de PTFE/silício e conectado a uma linha de vácuo. A solução foi desgaseificada 3 vezes usando um procedimento de *freeze-pump-thaw*, em seguida, a reação foi agitada sob irradiação por



15 h por quatro lâmpadas de luz azul ($\lambda_{max} = 456$ nm) com a temperatura controlada por dois ventiladores (a distância entre o tubo Schlenk e a lâmpada foi de ~ 4 cm e a temperatura de reação atingida foi de 35 °C). Após o término

da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash usando hexano/EtOAc (3:7) como uma mistura de solventes para fornecer o composto **3c** como um sólido branco (639 mg, 79%).

4.1.6.3 Procedimento geral para a clivagem reductiva da pirazolidinona²¹⁷

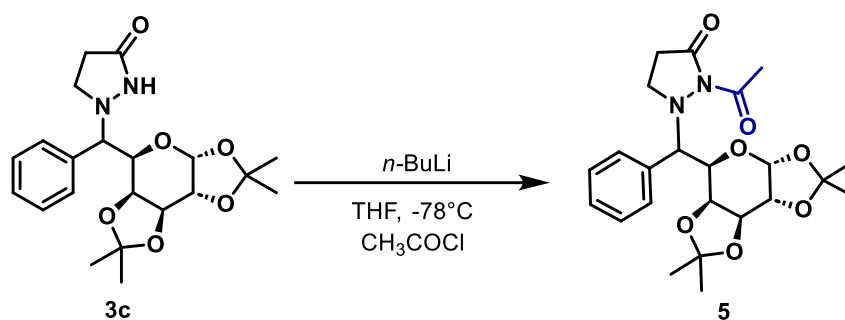


Raney®-Nickel 2800 (700 mg, pasta em H₂O) foi transferido para um pequeno frasco e lavado três vezes com etanol. Em seguida, uma solução do composto **3c** (0,2 mmol) em etanol (4 mL) foi adicionada ao frasco contendo o catalisador, que foi selado com um septo. A mistura reacional foi submetida à atmosfera de hidrogênio, utilizando balões contendo H₂, e mantida sob agitação vigorosa por 24 horas à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura foi filtrada sobre celite, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila/metanol (9:1) como eluente, fornecendo o composto **4** correspondente.

4.1.6.4 Procedimento geral para N(2)-acilação da pirazolidinona²¹⁸

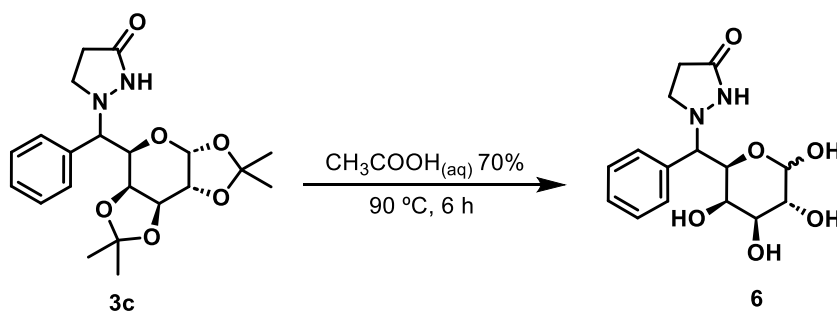
²¹⁷ Woydowski, K., Liebscher, J. Synthesis of optically active 4-hydroxypyrazolidin-3-ones as precursors for β-Amino-γ-hydroxycarboxylic acid derivatives. *J. Prakt. Chem.*, **1998**, 340, 567 - 571.

²¹⁸ Sibi, M. P., Stanley, L. M., Nie, X., Venkatraman, L., Liu, M., Jasperse, C. P. The role of achiral pyrazolidinone templates in enantioselective Diels–Alder reactions: scope, limitations, and conformational insights. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 395–405. <https://doi.org/10.1021/ja066425o>.



Uma solução agitada do composto **3c** em THF seco (0,3 M), resfriada a -78°C , foi adicionado *n*-BuLi (1,0 equivalente). Após 30 minutos, foi adicionado o cloreto de acila (1,1 equivalentes), e a mistura reacional foi mantida sob agitação a -78°C por 3 horas, até o consumo completo do reagente de partida (monitoramento por CCD). A reação foi extinta com solução saturada de cloreto de amônio aquoso, e o THF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em diclorometano (CH_2Cl_2) e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio aquoso. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando uma mistura de acetato de etila/metanol (9:1) como eluente, obtendo o composto **5**.

4.1.6.5 Procedimento geral para remoção do grupo acetonídeo²¹⁹

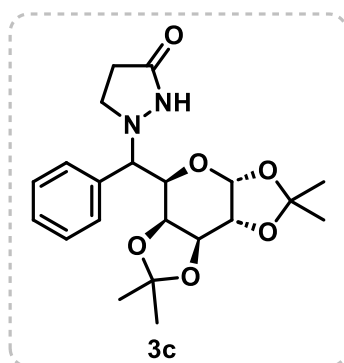


²¹⁹ Gupta, D., Surolia, A. Synthesis of specifically deuteriated derivatives of D-galactose and D-galactosamine. *J. Carbohydr. Chem.*, **1992**, *11*, 171-182. <https://doi.org/10.1080/07328309208017798>.

O composto **3c** (40,0 mg, 100 μ mol) foi aquecido em refluxo por 6 horas a 90 °C em ácido acético aquoso a 70% (10 mL). Após esse período, a solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando uma mistura de DCM/MeOH (8:2) como eluente, fornecendo o composto **6** correspondente.

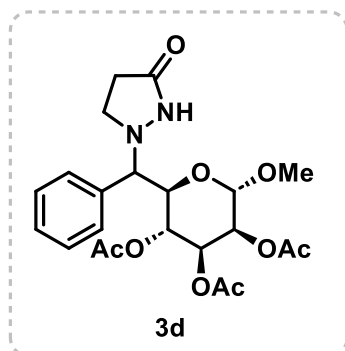
4.1.6.6 Dados espectroscópicos das C-glicosil pirazolidinonas

1-(fenil((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (**3c**):



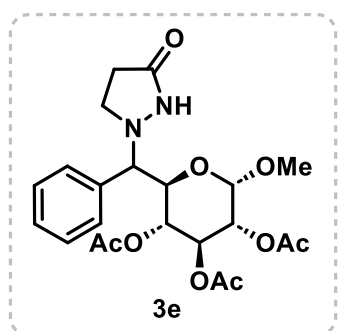
O produto **3c** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido branco (50 mg, rendimento de 82%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,45 – 7,30 (m, 5H), 5,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,45 – 7,29 (m, 5H), 5,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 5,1, 2,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,42 – 3,26 (m, 1H), 1,95 – 1,68 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,2, 134,9, 129,3, 128,9, 128,5, 109,4, 109,2, 96,7, 70,6, 70,5, 70,4, 67,6, 51,5, 30,1, 26,1, 26,0, 24,9, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,2, 135,0, 129,5, 128,9, 128,3, 109,2, 108,5, 96,8, 71,2, 71,0, 70,5, 70,5, 50,7, 29,8, 26,1, 25,8, 24,7, 24,3 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ 405,2020, encontrada: 405,2014.

(2S,3S,4S,5R,6R)-2-metoxi-6-((3-oxopirazolidin-1-il)(fenil)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (3d):



O produto **3d** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (20 mg, rendimento de 35%). *rd* = 1:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,41 – 7,35 (m, 5H), 5,63 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 5,36 – 5,26 (m, 1H), 5,24 – 5,22 (m, 1H), 4,79 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 9,7, 3,5 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,36 – 3,34 (m, 2H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,84 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,47 – 7,40 (m, 5H), 5,36 – 5,27 (m, 2H), 5,15 – 5,11 (m, 1H), 4,95 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,92 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 174,0, 170,0, 169,9, 169,7, 135,2, 129,9, 128,7, 128,5, 98,6, 73,5, 69,3, 69,1, 69,1, 67,5, 56,0, 51,1, 29,8, 20,9, 20,7, 20,6 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,0, 170,0, 169,9, 169,8, 135,2, 131,0, 129,3, 128,8, 98,4, 71,6, 70,4, 69,4, 69,0, 67,5, 56,1, 51,0, 29,6, 20,8, 20,7, 20,6 ppm. **HRMS (ESI) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ *m/z*:** calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_9$ 465,1868, encontrada: 465,1863.

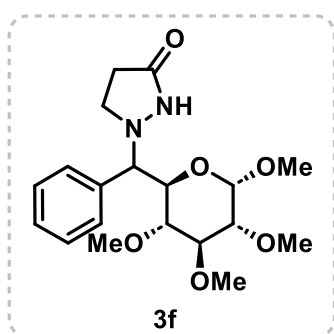
(2S,3R,4S,5R,6R)-2-metoxi-6-((3-oxopirazolidin-1-il)(fenil)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (3e):



O produto **3e** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 80/20%) para fornecer um líquido viscoso amarelo claro (19 mg, rendimento de 28%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,43 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 5H), 5,43 – 5,30 (m, 1H), 4,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 9,3, 3,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,3, 3,6 Hz, 1H), 3,60 – 3,57 (m, 3H), 3,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H),

3,17 – 3,06 (m, 1H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,93 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,43 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 4,91 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,66 (dd, $J = 10,3, 3,7$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 10,1, 9,2$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 10,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,62 – 3,57 (m, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,78 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 170,1, 170,1, 170,1, 169,6, 134,8, 130,5, 130,1, 128,6, 96,9, 72,3, 70,5, 70,1, 69,8, 56,2, 51,2, 29,7, 20,7, 20,6, 20,6, 14,1 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 170,1, 170,1, 169,1, 169,0, 134,8, 129,1, 128,8, 128,7, 96,9, 70,7, 70,4, 70,3, 70,2, 56,1, 51,2, 31,9, 29,3, 22,6, 20,8, 20,6 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_9$ 465,1868, encontrada: 465,1867.

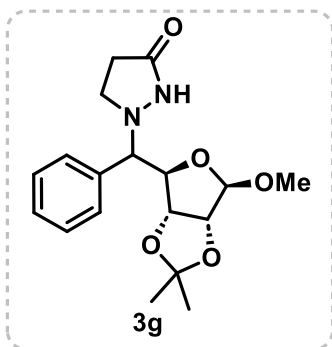
1-(fenil((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5,6-tetrametoxitetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)pirazolidin-3-ona (3f):



O produto **3f** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 80/20%) para fornecer um líquido viscoso amarelo claro (24 mg, rendimento de 42%). $rd = 3:1$ com base no NMR de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,40 (s, 1H), 7,31 –

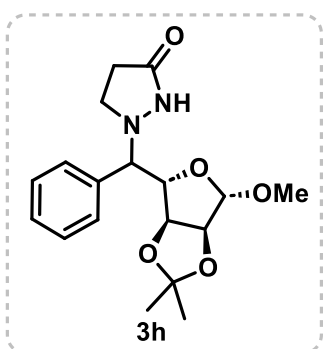
7,25 (m, 5H), 4,80 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 9,6, 1,8$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 9,4, 3,6$ Hz, 1H), 3,06 (ddd, $J = 10,8, 9,2, 6,9$ Hz, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 173,9, 135,5, 131,1, 130,5, 128,3, 97,8, 83,5, 81,6, 79,7, 74,5, 66,8, 60,9, 60,6, 59,1, 55,9, 50,6, 30,0 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ 381,2020, encontrada: 381,2011.

1-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3g):



O produto **3g** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (44 mg, rendimento de 85%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,18 (s, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 10,0, 1,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 6,0, 1,3 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,22 – 2,04 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,09 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,13 (s, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 5H), 5,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,61 – 1,52 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 176,9, 135,6, 129,2, 128,9, 128,4, 112,5, 110,4, 85,5, 84,3, 82,0, 74,2, 56,3, 51,5, 30,1, 25,0 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,7, 134,6, 129,9, 128,9, 128,3, 112,6, 109,6, 90,8, 85,1, 82,9, 72,6, 55,6, 50,3, 29,8, 26,5 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ 349,1758, encontrada: 349,1752.

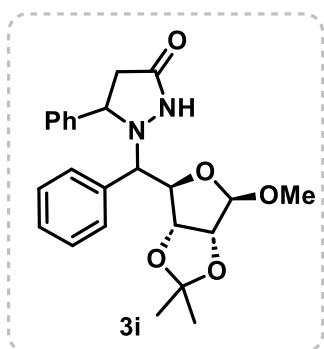
1-(((3aS,4S,6S,6aS)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3h):



O produto **3h** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (42 mg, rendimento de 81%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,97 (s, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 6,0, 1,7 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,09 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** 7,72 (s, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 5H), 5,07 (dd, J =

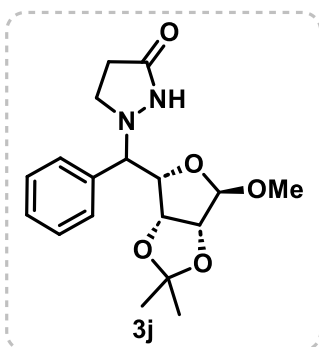
6,0, 1,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,46 – 4,41 (m, 1H), 3,67 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,64 – 1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 173,6, 135,7, 129,2, 128,9, 128,5, 112,5, 110,5, 85,1, 84,3, 82,0, 74,3, 56,3, 51,6, 30,1, 26,5, 25,0 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 176,9, 134,7, 129,8, 128,9, 128,3, 112,7, 109,5, 91,0, 85,8, 85,1, 82,8, 72,6, 64,3, 55,6, 29,7, 26,5 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ 349,1758, encontrado: 349,1758.

1-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-fenilpirazolidin-3-ona (3i):



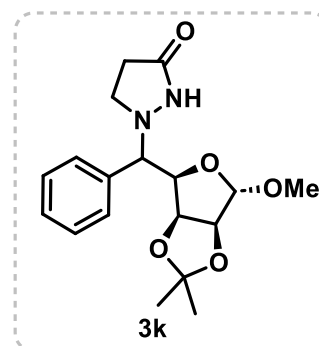
O produto **3i** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (22 mg, rendimento de 50%). $rd = 1,5:1$ com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,27 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 6H), 7,01 – 6,98 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,59 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 6,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,84 (dd, $J = 17,0, 9,2$ Hz, 1H), 2,01 – 1,97 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,07 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,18 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 4H), 7,20 – 7,15 (m, 4H), 5,06 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,05 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J = 16,9, 4,6$ Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,0, 141,2, 135,1, 129,2, 129,1, 128,7, 128,6, 128,4, 126,5, 112,6, 110,6, 85,1, 84,3, 82,1, 74,5, 63,8, 56,7, 36,9, 26,7 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,7, 141,5, 135,6, 129,0, 128,6, 128,4, 127,6, 127,2, 112,7, 109,5, 91,7, 85,4, 83,2, 72,3, 60,7, 55,6, 37,3, 25,2 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ 425,2071, encontrada: 425,2075.

1-(((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3j):



O produto **3j** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um óleo amarelo (41 mg, rendimento de 79%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8 7,86 (s, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 6,0, 1,7 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,25 – 2,03 (m, 2H), 1,37 (s, 4H), 1,10 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 173,4, 135,7, 129,3, 128,9, 128,9, 112,5, 110,5, 84,3, 81,9, 74,4, 56,4, 51,7, 30,1, 26,6, 25,0 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ 349,1758, encontrado: 349,1751.

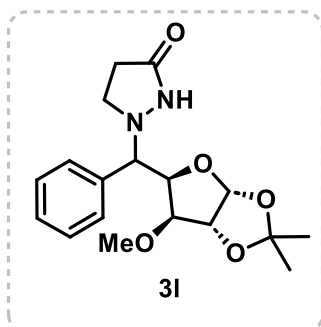
1-(((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3k):



O produto **3k** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (35 mg, rendimento de 67%). *rd* = 1:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,59 (s, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 5H), 5,07 (dd, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,40 (m, 1H), 3,67 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,27 (ddd, J = 11,8, 9,0, 5,2 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,26 – 2,03 (m, 2H), 1,60 (ddd, J = 16,3, 8,7, 5,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,94 (s, 1H), 7,36 – 7,21 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,45 – 4,40 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 6,0, 1,7 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,43 – 1,34 (m, 4H), 1,09 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 176,8, 134,7, 129,8, 129,2, 128,5, 110,5, 109,5, 85,1, 84,3, 82,7, 72,7, 55,6, 51,6, 26,0, 25,0 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,5, 135,7, 129,8, 128,9, 128,4,

112,7, 112,5, 85,8, 84,3, 82,0, 74,3, 72,7, 56,3, 30,1, 29,7 ppm. **HRMS (ESI)** [M + H]⁺ *m/z*: calculado para C₁₈H₂₅N₂O₅ 349,1758, encontrado: 349,1757.

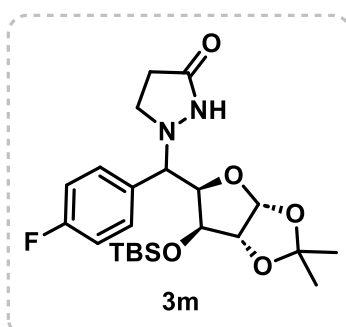
1-(((3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3l):



O produto **3l** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (44 mg, rendimento de 85%). *rd* = >20:1 com base no RMN de ¹H da mistura isolada.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário) δ 8,09 (s, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 5H), 5,92 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 172,6, 135,9, 129,1, 129,0, 128,8, 113,2, 106,3, 89,1, 85,0, 83,8, 73,4, 57,0, 52,1, 30,3, 26,8, 26,0 ppm. **HRMS (ESI)** [M + H]⁺ *m/z*: calculado para C₁₈H₂₅N₂O₅ 349,1758, encontrado: 349,1769.

1-(((3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)(4-fluorofenil)metil)pirazolidin-3-ona (3m):

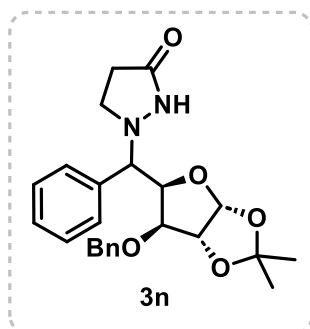


O produto **3m** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (53 mg, rendimento de 83%). *rd* = >20:1 com base no RMN de ¹H da mistura isolada.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário) δ 7,32 (dd, *J* = 8,4, 5,4 Hz, 2H), 7,08 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,86 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 1H), 2,31 – 2,25 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,72 (s, 9H), -0,25 (s, 3H), -0,38 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 172,4, 164,0, 161,6 (d, *J* = 248,6 Hz), 132,1 (d, *J* = 4 Hz), 130,9, 130,8 (d, *J* = 7,5 Hz), 116,3, 116,1 (d, *J*

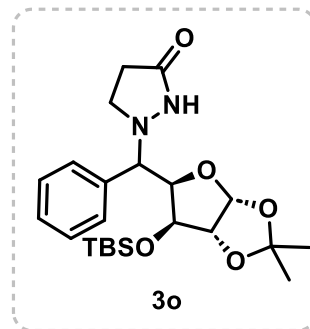
= 21,4 Hz), 112,9, 106,7, 93,4, 86,1, 76,4, 72,0, 52,0, 30,2, 26,5, 25,84, 25,70, 25,4, 17,6, -5,3, -5,6 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ -112,37 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Si}$ 467,2372, encontrado: 467,2360.

1-(((3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-(benziloxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3n):



O produto **3n** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (43 mg, rendimento de 68%). *rd* = >20:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,09 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 6H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 6,5, 2,8 Hz, 2H), 5,90 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 3,96 (q, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,25 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,6, 136,6, 136,0, 129,1, 129,1, 128,8, 128,3, 127,8, 127,7, 113,2, 106,4, 89,5, 84,1, 82,5, 73,4, 71,3, 52,0, 30,3, 26,8, 26,1 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ 425,2071, encontrado: 425,2080.

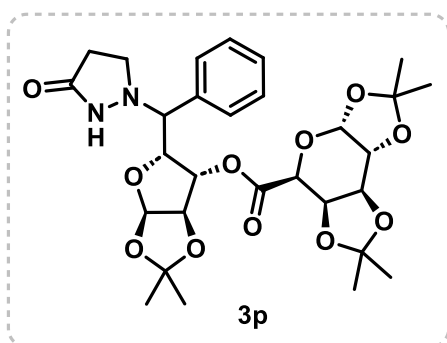
1-(((3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3o):



O produto **3o** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (46 mg, rendimento de 72%). *rd* = 9:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,42 – 7,29 (m, 5H), 5,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,34 – 4,28 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,85 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,70 (s, 9H), -0,31 (s, 3H), -0,43 (s, 3H) ppm.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário) δ 7,40 – 7,29 (m, 5H), 5,73 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 4,1, 1,8$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 5,6, 1,5$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,07 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,4, 136,2, 130,1, 129,2, 112,8, 106,8, 93,7, 86,1, 76,4, 72,9, 52,1, 30,3, 26,4, 25,8, 25,4, 17,6, -5,4, -5,6 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 175,1, 134,0, 130,1, 128,8, 128,6, 128,5, 113,8, 104,4, 87,7, 84,6, 77,7, 71,5, 50,7, 29,9, 29,7, 27,2, 26,9, 25,7, 24,8, 17,6, -4,5, -5,0 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ 449,2466, encontrado: 449,2463.

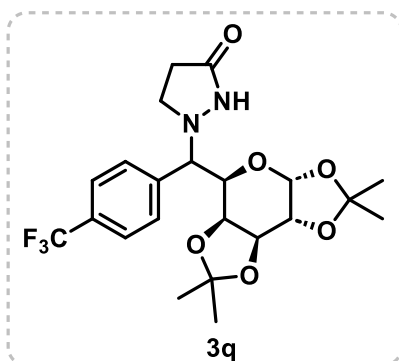
(3aR,5R,6S,6aR)-2,2-dimetil-5-((3-oxopirazolidin-1-il)(fenil)metil)tetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-il **(3aS,5R,5aS,8aR,8bS)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-carboxilato**
(3p):



O produto **3p** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (46 mg, rendimento de 52%). $rd = >20:1$ com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3**

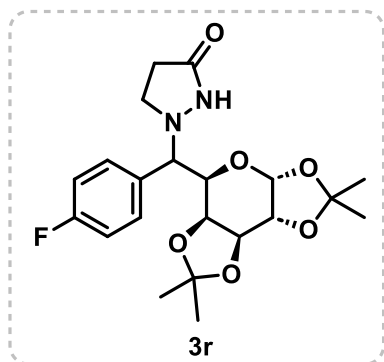
diastereoisômero majoritário) δ 8,01 (s, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 5H), 5,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 7,5, 2,7$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,3, 1,9$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 5,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,08 (dt, $J = 10,4, 6,8$ Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,25 – 2,18 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,27 – 1,23 (m, 9H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,9, 166,4, 135,1, 129,1, 129,0, 113,6, 110,1, 109,0, 106,2, 96,3, 88,6, 83,4, 77,8, 72,7, 72,1, 70,6, 69,9, 68,3, 52,0, 30,2, 26,5, 25,9, 25,9, 24,9, 24,7 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{11}$ 591,2548, encontrado: 591,2546.

1-(((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)(4-(trifluorometil)fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3q):



O produto **3q** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido branco (60 mg, rendimento de 94%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ¹H da mistura isolada. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 5,1, 2,4 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 16,2, 9,4 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero minoritário)** δ 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 6,3, 2,2 Hz, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 2H), 3,42 – 3,28 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 175,7, 166,0, 141,9, 139,7, 131,4, 131,1, 130,7, 130,5, 129,6, 127,9, 125,7, 123,9 (q, *J* = 271,3 Hz), 122,4, 122,4 (q, *J* = 3,8 Hz), 119,7, 109,5, 109,2, 96,6, 70,7, 70,5, 70,2, 69,5, 51,7, 26,1, 26,0, 24,8, 24,3 ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero minoritário)** δ 173,1, 139,2, 131,3, 131,1, 130,8, 130,5, 130,4, 130,1, 127,9, 124,1 (q, *J* = 266,2 Hz), 112,8, 122,7 (q, *J* = 5,6 Hz), 109,4, 108,6, 96,8, 71,7, 70,9, 70,5, 70,5, 67,1, 50,4, 29,9, 25,9, 25,8, 24,6, 24,4 ppm. **RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ -62,68 ppm. **RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃ diastereoisômero minoritário)** δ -62,55 ppm. **HRMS (ESI) [M + H]⁺ *m/z*:** calculado para C₂₂H₂₈F₃N₂O₆ 473,1894, encontrado: 473,1886.

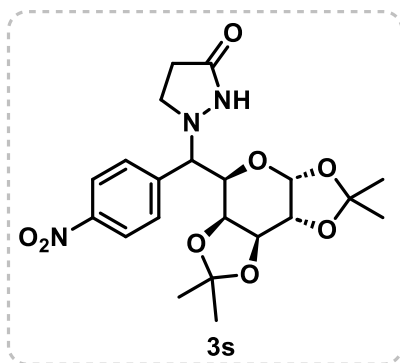
1-((4-fluorofenil)((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3r):



O produto **3r** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido amarelo (47 mg, rendimento de 74%). *rd* = 2:1,4 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,31 (m, 2H),

7,01 (m, 2H), 5,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 4,9, 2,3 Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 3,86 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 1,57 (s, J = 12,7 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,12 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,31 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 5,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 5,1, 2,2 Hz, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 2H), 3,35 – 3,21 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,7, 164,0, 161,6 (d, J = 248,1 Hz), 131,3, 131,2 (d, J = 8,0 Hz), 116,0, 115,8 (d, J = 21,3 Hz), 109,4, 109,1, 96,7, 70,5, 70,3, 70,1, 69,2, 50,4, 30,2, 26,0, 24,8, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,2, 163,9, 161,4 (d, J = 247,5 Hz), 130,9, 130,8 (d, J = 6,5 Hz), 115,5, 115,3 (d, J = 21,2 Hz), 109,3, 108,5, 96,8, 71,5, 70,9, 70,7, 70,5, 67,2, 51,5, 29,9, 26,1, 25,8, 24,6, 24,4 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ -112,43 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ -113,61 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_6$ 423,1926, encontrado: 423,1920.

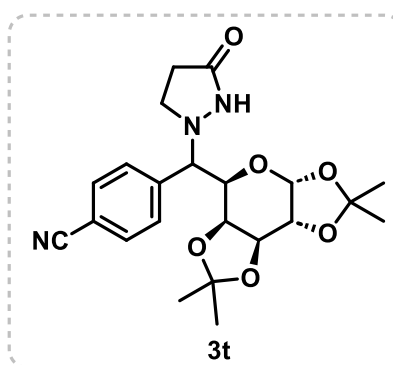
1-((4-nitrofenil)((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d'*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3s):



O produto **3s** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido amarelo (32 mg, rendimento de 51%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,18 (d,

$J = 8,3$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,56 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,31 – 2,12 (m, 3H), 1,56 (s, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,11 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 5,3, 2,1$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,35 – 3,27 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,6, 148,1, 143,0, 130,2, 123,9, 109,6, 109,3, 96,6, 70,5, 70,4, 70,2, 69,3, 51,8, 30,1, 26,1, 25,9, 24,8, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,0, 147,7, 143,0, 130,8, 123,2, 109,5, 108,7, 96,8, 71,7, 70,9, 70,8, 70,5, 67,2, 50,4, 29,8, 25,9, 25,7, 24,6, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_8$ 450,1871, encontrado: 450,1865.

4-((3-oxopirazolidin-1-il)((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametil tetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)benzonitrila (3t):



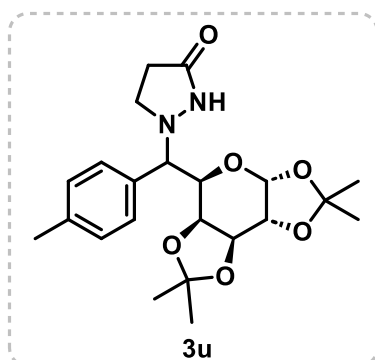
O produto **3t** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido branco (57 mg, rendimento de 88%). *rd* = 2:1,2 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ

7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 12,7, 6,7$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H),

3,38 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,11 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 2H), 4,06 (dd, $J = 12,7, 6,7$ Hz, 1H), 3,33 – 3,23 (m, 2H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,25 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,7, 141,0, 132,5, 130,0, 118,2, 112,7, 109,6, 109,2, 96,6, 70,5, 70,4, 70,2, 69,4, 51,8, 30,1, 26,1, 25,9, 24,8, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,1, 140,8, 131,8, 130,7, 118,5, 112,0, 109,4, 108,6, 96,8, 71,6, 70,9, 70,8, 70,5, 66,9, 50,4, 29,9, 25,9, 25,7, 24,6, 24,4. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6$ 430,1973, encontrado: 430,1966.

1-(((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-

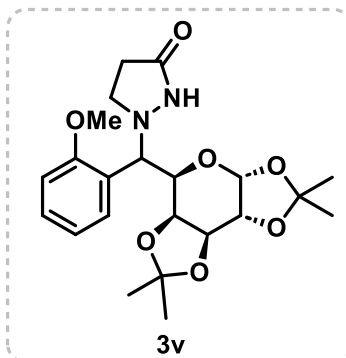
bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-*il*)(*p*-tolil)metilpirazolidin-3-ona (3u):



O produto **3u** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido ligeiramente amarelado (36 mg, rendimento de 56%). $rd = 2:1,2$ com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,62 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 5,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,11 – 3,05 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 – 1,99 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (m, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,45 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 5,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 3,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,6, 138,5, 131,8, 129,5, 129,2, 109,3, 109,0, 96,7, 70,6, 70,4, 70,0, 50,6, 30,2, 26,1, 26,0, 24,9, 24,3, 21,2 ppm.

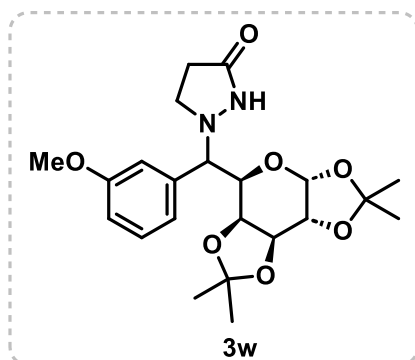
RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário) δ 173,6, 138,0, 132,2, 129,3, 129,1, 109,3, 108,4, 96,8, 71,3, 71,0, 70,6, 67,5, 51,3, 30,0, 26,0, 25,9, 24,7, 24,4, 21,2 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ 419,2177, encontrado: 419,2170.

1-((2-metoxifenil)((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3v):



O produto **3v** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (36 mg, rendimento de 57%). *rd* = 2:1,2 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 5,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 1H), 3,90 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,27 – 2,24 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,20 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,01 – 6,86 (m, 3H), 5,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 6,0, 2,3 Hz, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,44 – 3,26 (m, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,5, 159,7, 136,6, 129,8, 121,9, 114,0, 109,3, 109,0, 96,7, 70,6, 70,4, 70,2, 55,2, 51,4, 30,3, 26,1, 26,0, 24,9, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,5, 159,5, 137,0, 129,4, 121,4, 114,8, 109,0, 108,4, 96,9, 71,5, 71,0, 70,6, 67,6, 55,2, 51,4, 30,0, 26,0, 25,9, 24,7, 24,4, **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$ 435,2126, encontrado: 435,2121.

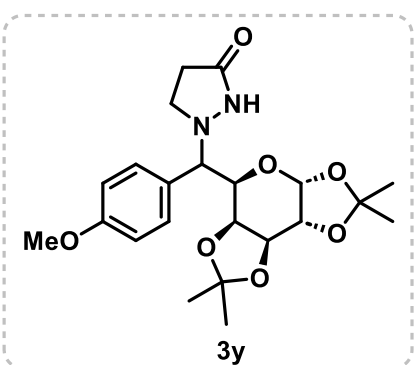
1-((3-metoxifenil)((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3w):



O produto **3w** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (40 mg, rendimento de 63%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ

7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,98 – 6,84 (m, 3H), 5,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 1H), 3,87 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (dd, J = 8,0, 1,0, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,28 – 2,13 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,30 – 7,21 (m, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 3H), 5,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 5,4, 2,3 Hz, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,38 – 3,28 (m, 2H), 1,90 – 1,73 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,4, 159,7, 137,1, 129,8, 121,9, 114,8, 113,9, 109,3, 109,0, 96,7, 70,6, 70,4, 70,3, 55,2, 51,4, 30,3, 26,1, 26,0, 24,9, 24,3. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,4, 159,5, 136,6, 129,5, 121,4, 114,0, 109,0, 108,4, 96,9, 71,6, 71,0, 70,6, 67,6, 55,2, 50,6, 29,9, 26,1, 25,9, 24,7, 24,3. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$ 435,2126, encontrado: 435,2120.

1-((4-metoxifenil)((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-*il*)metil)pirazolidin-3-ona (3y):

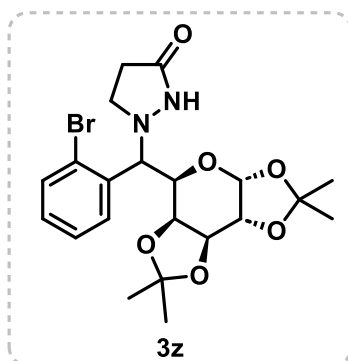


O produto **3y** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (49 mg, rendimento de 77%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ

7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 5,1, 2,5 Hz, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,88

(d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,25 – 2,04 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 5,3, 2,3$ Hz, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,8, 159,7, 130,6, 127,3, 114,1, 109,3, 109,0, 96,7, 70,6, 70,4, 69,8, 69,4, 55,2, 51,3, 30,3, 26,1, 26,0, 24,9, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,6, 159,5, 130,2, 126,7, 113,9, 109,2, 108,4, 96,8, 70,9, 70,7, 70,6, 67,3, 55,1, 50,4, 30,0, 26,0, 25,9, 24,7, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$ 435,2126, encontrado: 435,2121.

1-((2-bromofenil)((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3z):

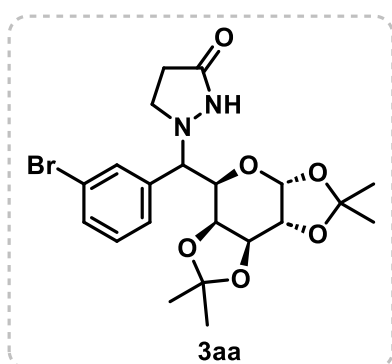


O produto **3z** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (37 mg, rendimento de 59%). $rd = 1:5$ com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H),

7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 5,1, 2,1$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 4,9, 2,7$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,0, 135,5, 133,0, 130,7, 129,5, 127,3,

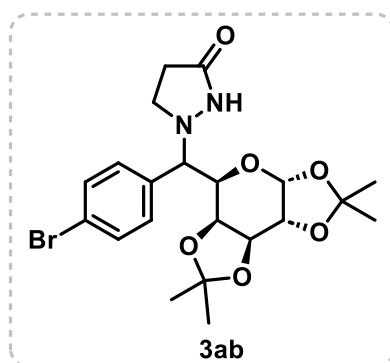
125,9, 109,4, 108,6, 96,8, 71,2, 70,6, 70,5, 68,3, 68,0, 51,2, 29,9, 25,9, 25,8, 24,6, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 175,0, 135,1, 133,8, 129,9, 129,4, 127,8, 126,6, 109,7, 109,1, 96,8, 70,8, 70,7, 70,3, 68,0, 60,4, 50,2, 30,3, 26,2, 26,0, 24,8, 24,6 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$** m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_6$ 483,1125, encontrado: 483,1113.

1-((3-bromofenil)((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3aa):



O produto **3aa** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (44 mg, rendimento de 69%). $rd = 2:1,2$ com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 5,60 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 5,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,10 – 4,06 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,11 – 3,06 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,33 – 2,11 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,33– 7,29 (m, 2H), 5,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 5,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,10 – 4,06 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,37 – 3,29 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,6, 138,0, 132,8, 131,8, 130,3, 128,2, 122,8, 109,4, 109,1, 96,6, 70,5, 70,5, 70,3, 69,5, 51,6, 30,2, 26,1, 25,9, 24,8, 24,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,2, 137,6, 132,2, 131,2, 129,8, 127,7, 122,4, 109,4, 108,6, 96,8, 71,6, 70,9, 70,7, 70,5, 67,2, 50,5, 30,0, 25,9, 25,8, 24,7, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$** m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_6$ 483,1125, encontrado: 483,1119.

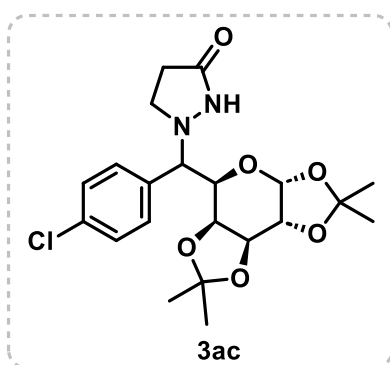
1-((4-bromofenil)((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3ab):



O produto **3ab** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido amarelo (51 mg, rendimento de 81%). *rd* = 2:1,2 com base no RMN de ¹H da mistura isolada. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 7,58 (d,

J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,26 – 2,08 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,12 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero minoritário)** δ 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 5,2, 2,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,35 – 3,21 (m, 2H), 1,83 – 1,78 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 175,8, 139,7, 130,1, 129,6, 125,7, 125,2, 109,5, 109,2, 96,6, 70,5, 70,5, 70,2, 69,4, 51,7, 30,2, 26,1, 26,0, 24,8, 24,3 ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero minoritário)** δ 173,2, 139,2, 130,1, 129,6, 125,79, 125,2, 109,4, 108,6, 96,8, 71,7, 70,9, 70,7, 70,5, 67,0, 50,3, 29,9, 25,9, 25,8, 24,6, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) [M + H]⁺ *m/z***: calculado para C₂₁H₂₈BrN₂O₆ 483,1125, encontrado: 483,1115.

1-((4-clorofenil)((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3ac):

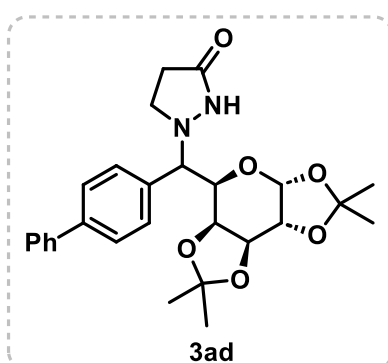


O produto **3ac** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido levemente amarelado (59 mg, rendimento de 93%). *rd* = 2:1,6 com base no RMN de ¹H da mistura isolada. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 7,36 –

7,39 (m, 4H), 5,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 5,0, 2,3 Hz, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 7,9

Hz, 1H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,32 – 2,12 (m, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,45 (s, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,36 – 7,39 (m, 4H), 5,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 5,2, 1,9$ Hz, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 3,43 – 3,27 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,8, 134,2, 133,6, 130,9, 129,1, 109,4, 109,1, 96,7, 70,5, 70,3, 70,1, 69,3, 50,5, 30,2, 26,1, 26,0, 24,8, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,3, 134,6, 134,1, 130,5, 128,6, 109,3, 108,5, 96,8, 71,6, 70,9, 70,7, 70,5, 67,2, 51,5, 29,9, 25,9, 25,9, 24,6, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_6$ 439,1630, encontrado: 439,1628.

1-([1,1'-bifenil]-4-il((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d'*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3ad):

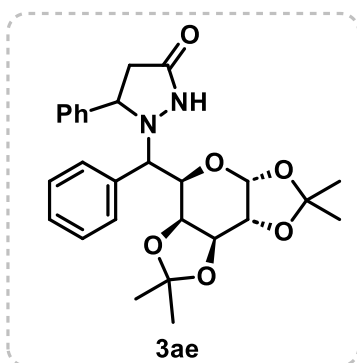


O produto **3ad** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (38 mg, rendimento de 60%). *rd* = 2:1,2 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,63 –

7,59 (m, 4H), 7,49 – 7,31 (m, 5H), 5,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 5,3, 2,5$ Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,97 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,32 – 2,13 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,20 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,63 – 7,59 (m, 4H), 7,49 – 7,31 (m, 5H), 5,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 1,93 – 1,71 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,6, 141,5, 140,2, 134,0, 129,9, 128,9, 127,4, 127,0, 127,0, 109,4, 109,1, 96,8, 70,6, 70,4, 50,6, 30,3, 26,2, 26,0, 24,9, 24,4 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,4, 141,0, 140,4, 134,4, 129,6, 128,7,

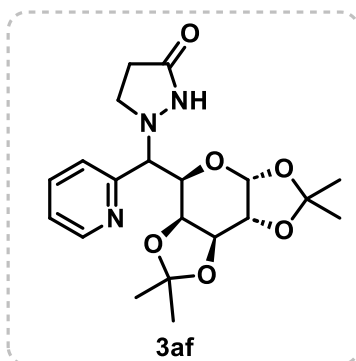
127,6, 127,1, 127,0, 109,3, 108,5, 96,9, 71,0, 70,6, 69,9, 67,5, 51,5, 30,0, 26,0, 25,9, 24,7, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) [M + H]⁺ m/z**: calculado para C₂₇H₃₃N₂O₆ 481,2333, encontrado: 481,2325.

5-fenil-1-(fenil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3ae):



O produto **3ae** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (43 mg, rendimento de 60%). *rd* = 1,6:1 com base no RMN de ¹H da mistura isolada. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 7,20 – 7,11 (m, 8H), 7,06 – 7,03 (m, 2H), 5,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,34 (m, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J* = 16,9, 9,3 Hz, 1H), 2,31 (dd, *J* = 16,9, 5,2 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero minoritário)** δ 7,35 (dd, *J* = 9,7, 3,5 Hz, 4H), 7,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 7,24 – 7,20 (m, 3H), 5,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 4,39 – 4,34 (m, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 2H), 4,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 17,4, 9,8 Hz, 1H), 1,99 (dd, *J* = 16,8, 3,9 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 171,4, 142,5, 135,8, 129,2, 128,5, 128,4, 128,1, 126,7, 126,3, 109,2, 109,1, 96,5, 71,0, 70,7, 70,5, 68,9, 64,1, 38,1, 26,1, 26,0, 25,0, 24,2 ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero minoritário)** δ 173,2, 141,8, 134,4, 129,7, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 127,4, 126,3, 109,3, 108,4, 97,0, 72,9, 71,5, 70,5, 66,5, 61,3, 38,2, 26,0, 25,9, 24,7, 24,6 ppm. **HRMS (ESI) [M + H]⁺ m/z**: calculado para C₂₇H₃₃N₂O₆ 481,2333, encontrado: 481,2328.

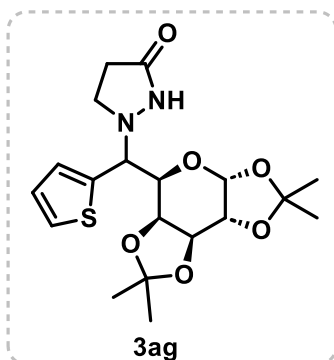
1-(piridin-2-il((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3af):



O produto **3af** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (41 mg, rendimento de 68%). *rd* = >20:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,54 (d, *J* =

4,9 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 14,7, 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 5,0, 2,3 Hz, 1H), 3,43 (t, 2H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,67 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,25 – 1,22 (m, 9H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,2, 155,5, 149,1, 126,0, 123,4, 109,3, 108,9, 96,6, 77,3, 77,0, 76,7, 71,0, 70,8, 70,6, 67,8, 50,3, 29,9, 25,8, 25,7, 24,9, 24,3 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ *m/z***: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6$ 406,1973, encontrado: 406,1973.

1-(((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d'*]piran-5-il)(tiofen-2-il)metil)pirazolidin-3-ona (3ag):

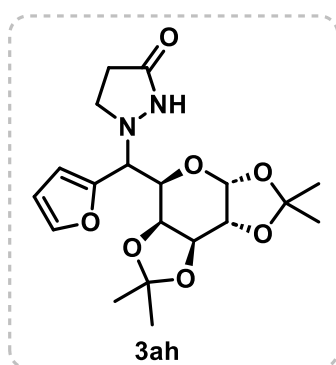


O produto **3ag** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (32 mg, rendimento de 52%). *rd* = 2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ

7,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 5,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 5,1, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,22 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 5,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,2, 2,7 Hz, 1H), 4,07 – 4,03 (m, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 1,87 – 1,68 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN**

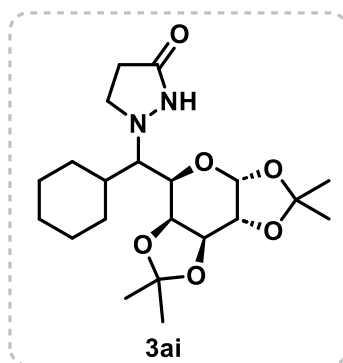
de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário) δ 176,5, 136,4, 128,5, 126,9, 126,6, 109,6, 109,2, 97,1, 70,8, 70,5, 70,4, 68,5, 50,3, 30,3, 26,0, 25,9, 24,9, 24,4 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 175,5, 136,2, 128,4, 126,8, 126,6, 109,3, 108,7, 96,8, 70,8, 70,5, 65,4, 64,7, 50,2, 30,0, 26,0, 25,9, 24,8, 24,5 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 411,1584, encontrado: 411,1581.

1-(furan-2-il((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3ah):



O produto **3ah** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (31 mg, rendimento de 48%). $rd = 6:4$ com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,38 – 6,33 (m, 2H), 5,60 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 5,1, 2,5$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 1H), 3,24 (ddd, $J = 11,8, 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,2, 148,5, 143,4, 111,1, 111,0, 109,8, 109,2, 97,1, 70,9, 70,7, 70,4, 67,1, 50,2, 29,7, 25,9, 25,8, 24,9, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ 395,1813, encontrado: 395,1809.

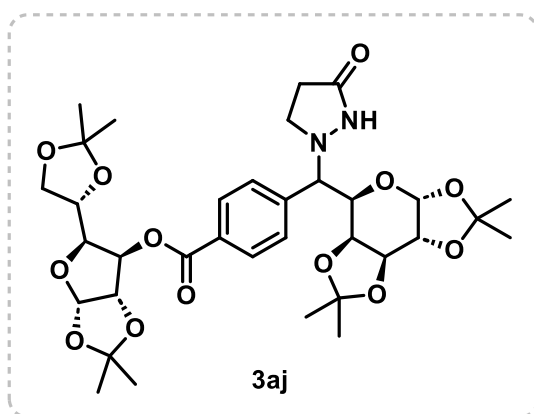
1-(ciclohexil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3ai):



O produto **3ai** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (35 mg, rendimento de 57%). $rd = > 20:1$ com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 5,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 4,19 (d,

$J = 8,2$ Hz, 2H), 3,94 – 3,81 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 2,97 – 2,81 (m, 2H), 2,41 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,82 – 1,54 (m, 8H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,26 – 1,14 (m, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,9, 109,4, 109,1, 96,3, 77,3, 77,0, 76,7, 71,9, 70,9, 70,2, 65,5, 54,3, 39,2, 30,6, 29,3, 26,8, 26,6, 26,3, 26,0, 25,6, 24,9, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ 411,2490, encontrado: 411,2485.

(3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-il 4-((3-oxopirazolidin-1-il)((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)benzoato (3aj):



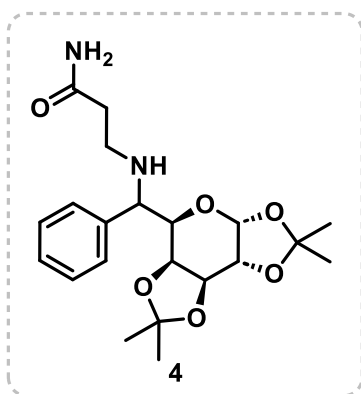
O produto **3aj** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (32 mg, rendimento de 31%). $rd = 2:1,2$ com base no RMN de ^1H da mistura isolada.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário) δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,89 – 5,86 (m, 1H), 5,43 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 2H), 4,57 (dd, $J = 11,4, 3,6$ Hz, 2H), 4,30 (dd, $J = 9,2, 4,0$ Hz, 2H), 4,27 – 4,21 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 3H), 3,39 – 3,27 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,90 – 5,82 (m, 1H), 5,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 11,4, 3,6$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 4,10 – 3,95 (m, 3H), 3,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,11 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,5, 164,8, 140,8, 130,2, 130,1, 129,6, 112,3, 109,4, 105,1, 96,7, 83,3, 79,9, 72,4, 70,9, 70,7, 70,5, 69,7, 67,2, 50,6,

26,9, 26,7, 26,1, 26,0, 25,8, 25,2, 24,6 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 175,5, 164,6, 140,8, 130,1, 129,6, 129,4, 112,4, 109,6, 109,3, 108,6, 105,0, 96,6, 79,8, 72,5, 70,9, 70,7, 70,5, 70,26, 69,7, 67,3, 51,7, 29,9, 29,8, 26,0, 25,8, 24,8, 24,6, 24,4, 24,3 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{13}$ 691,3073, encontrado: 691,3073.

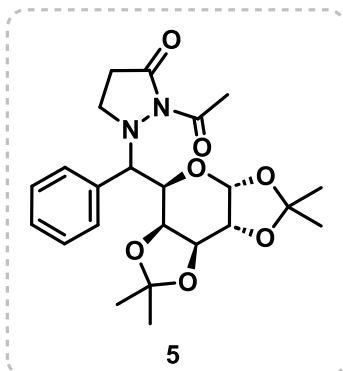
4.1.6.7 Dados espectroscópicos das derivatizações

3-((fenil((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)amino)propanamida (4):



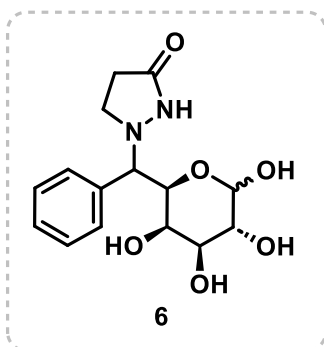
O produto **4** foi obtido como um líquido viscoso incolor (73 mg, rendimento de 89%) seguindo o procedimento geral **4.1.6.3**. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (DCM/MeOH 80/20%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,50 (s, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 5,77 (s, 1H), 5,58 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,29 – 4,25 (m, 1H), 3,91 – 3,89 (m, 1H), 3,81 (dd, $J = 9,6, 0,9$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,41 – 2,15 (m, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,22 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,78 (s, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 5H), 5,77 (s, 1H), 5,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,28 – 4,25 (m, 1H), 3,91 – 3,89 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 175,4, 139,0, 128,5, 128,4, 127,6, 109,0, 108,6, 96,5, 71,6, 70,9, 70,6, 70,1, 62,9, 43,4, 36,0, 26,1, 26,0, 24,9, 24,1 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 175,8, 140,1, 128,5, 127,9, 127,5, 109,3, 108,4, 96,5, 71,0, 70,8, 70,5, 69,9, 62,7, 43,1, 35,6, 26,0, 25,9, 24,8, 24,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ 407,2177, encontrado: 407,2179.

2-acetil-1-(fenil((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametil-tetra-hidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (5):



O produto **5** foi obtido como um óleo incolor (20 mg, rendimento de 30%) seguindo o procedimento geral **4.1.6.4**. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (EtOAc/hexano 40/60%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 5,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 5,1, 2,3 Hz, 1H), 3,62 – 3,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (td, *J* = 6,8, 4,2 Hz, 1H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃ diastereoisômero majoritário)** δ 175,0, 167,9, 134,5, 130,0, 128,6, 109,0, 108,3, 97,0, 71,1, 71,0, 70,8, 65,9, 32,3, 26,0, 24,8, 24,5, 24,5 ppm. **HRMS (ESI) [M + H]⁺ *m/z*:** calculado para C₂₃H₃₁N₂O₇ 447,2126, encontrado: 447,2127.

1-(fenil((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-tetra-hidroxitetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metil)pirazolidin-3-ona (6):



O produto **6** foi obtido como um óleo incolor (21 mg, rendimento de 65%) seguindo o procedimento geral **4.1.6.5**. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (DCM/MeOH 70/30%). **RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD)** δ 5,24 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H_α), 4,91 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H_α), 4,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H_β), 4,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H_β) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, MeOD)** δ 97,7 (C_β), 97,4 (C_β), 93,0 (C_α), 92,7 (C_α) ppm. **HRMS (ESI) [M + H]⁺ *m/z*:** calculado para C₂₂H₂₉N₂O₉ 325,1394, encontrado: 325,1396.

4.1.6.8 Medições por voltametria cíclica

A medição eletroquímica por voltametria cíclica foi realizada em um potenciostato/galvanostato modelo Autolab PGSTAT-204 (EcoChemie, Holanda), operado com o software NOVA 2.1.2. Utilizou-se uma célula convencional de três eletrodos, composta por um eletrodo de trabalho de carbono vítreo (GCE), um eletrodo auxiliar de platina e um eletrodo de referência Ag/AgCl/KCl (3,0 mol.L⁻¹). A eletrólise foi conduzida em uma solução de Bu₄NPF₆ (0,10 mol.L⁻¹) em MeCN previamente desgaseificado, contendo ferroceno como referência interna ($E_{1/2} = +0,40$ V) e o composto **1b** (0,1 mmol.L⁻¹). A varredura de potencial foi realizada no intervalo de -2,0 a +2,0 V, à velocidade de 50 mV.s⁻¹, sendo obtidos três ciclos consecutivos para garantir a reprodutibilidade da medição.

4.1.6.9 Estudo de Stern–Volmer

As medições de fluorescência foram realizadas em temperatura ambiente utilizando um espectrofotômetro de fluorescência RF-5301 PC, com fendas de excitação ajustadas para 1,5 nm e fenda de emissão para 3,0 nm. Todas as soluções foram previamente desgaseificadas. O fotocatalisador 4CzIPN (1,67 mM) foi dissolvido em diferentes concentrações de **1b** (0, 80, 120, 160, 200, 240 e 280 µM), empregando acetonitrila como solvente. O comprimento de onda de excitação utilizado foi de 545 nm.

4.1.6.10 Experimento de captura de radicais com TEMPO

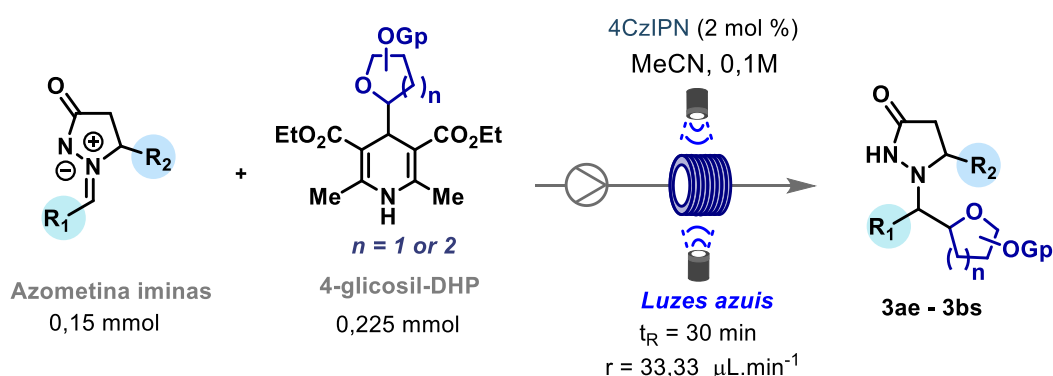
O experimento de captura de radicais foi conduzido utilizando TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) como eliminador de radicais livres. O material de partida **1a** (0,15 mmol, 1,0 equiv), o composto **1b** (0,30 mmol, 2,0 equiv), o fotocatalisador 4CzIPN (2 mol%) e TEMPO (3,0 equiv) foram dissolvidos em 3,0 mL de MeCN em um tubo de Schlenk seco, equipado com barra magnética de agitação. O tubo foi selado com septo de PTFE/silicone, conectado a uma linha de vácuo e a solução foi desgaseificada por três ciclos de

freeze-pump-thaw. Em seguida, a mistura reacional foi irradiada por 15 horas a uma distância de aproximadamente 4 cm de uma lâmpada de luz azul, sob agitação constante.

Ao término do tempo reacional, o produto **3c** não foi detectado por CCD. Uma alíquota da mistura reacional bruta foi coletada, preparada em solução de HCOOH/MeOH (1%) e submetida à análise por espectrometria de massas, utilizando o sistema ACQUITY UPC²-MS por infusão direta.

4.2 Procedimentos sintéticos e caracterização espectroscópica dos compostos relacionados à Parte II

4.2.1 Procedimento geral para glicosilação de azometina imina sob condições de fluxo contínuo

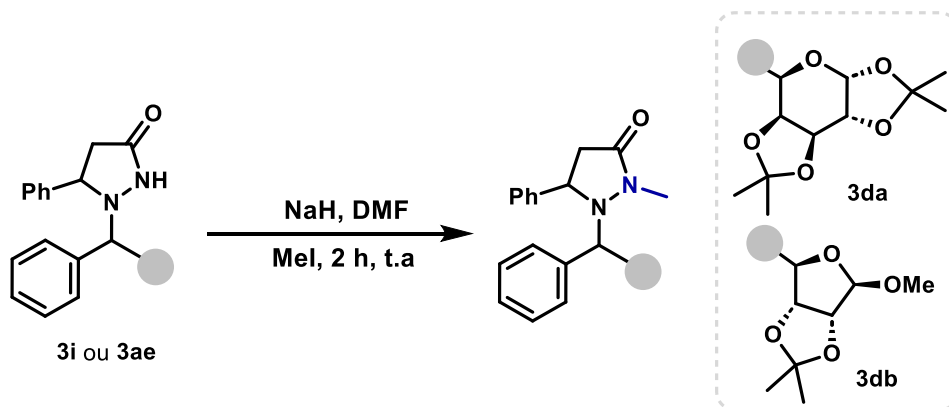


Em um frasco de 4 mL foram adicionados a imina azometina apropriada (0,15 mmol, 1,0 equiv), as 4-glicosil-1,4-di-idropiridinas (0,225 mmol, 1,5 equiv), o fotocatalisador (4CzIPN, 2 mol%) e 1,5 mL (0,1 M) de acetonitrila. A solução resultante foi sonicada por 1 minuto para garantir homogeneidade total. A mistura de reação foi subsequentemente levada para uma seringa de aço inoxidável S7 de 8 mL (10 mm de diâmetro), posicionada na bomba de seringa Harvard Apparatus e



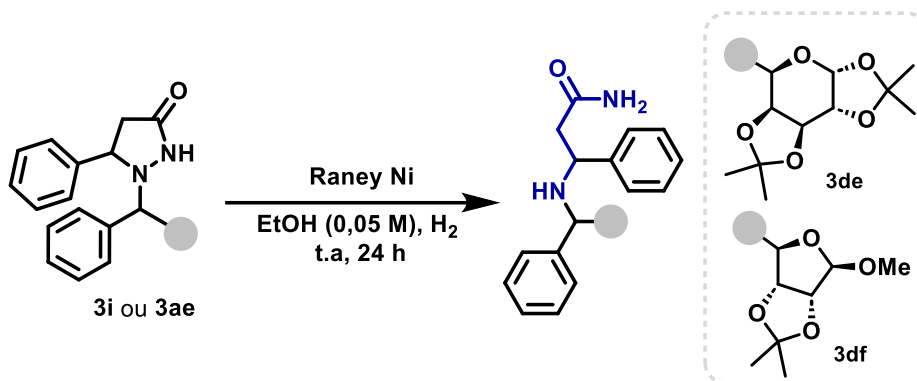
conectada a uma válvula de corte (OD 1/16", furo passante 0,03") que leva ao reator cônico (1 mL). A solução foi bombeada com uma vazão total de 33,33 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, passando por um reator sob irradiação de duas fontes de luz azul Kessil H150 de 40 W ($\lambda_{\text{max}} = 456 \text{ nm}$), e coletada no final do sistema de fluxo. O solvente da mistura de reação resultante foi removido sob pressão reduzida e a purificação por cromatografia em coluna flash em sílica gel (EtOAc/hexano) forneceu as C-glicosil pirazolidinonas correspondentes.

4.2.2 Procedimento para N(2)-metilação da pirazolidinona²⁰³



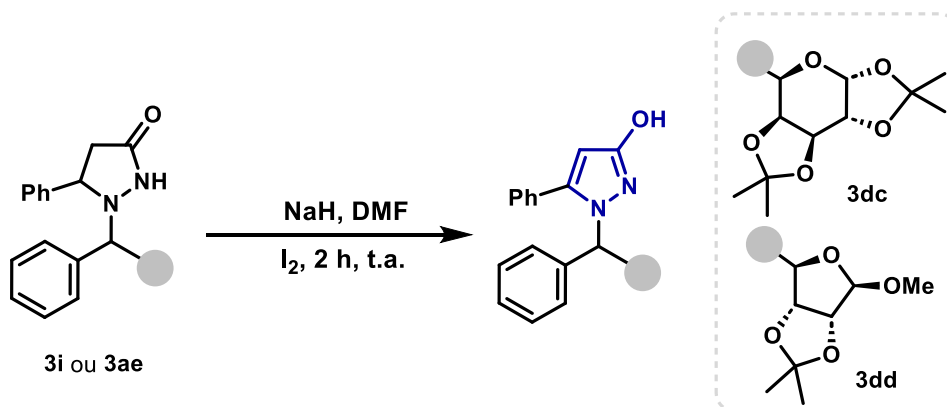
A uma solução de **3i** ou **3ae** (100 μmol) em DMF (0,5 M), adicionou-se NaH (150 μmol , 1,5 equiv.) sob agitação, mantendo-se a mistura por 10 minutos. Em seguida, foi adicionado MeI (150 μmol , 1,5 equiv.), e a reação foi agitada por mais 2 horas. Após o término da reação, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl . A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 \times), e as fases orgânicas foram reunidas, lavadas com água e secas sobre Na_2SO_4 anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/ EtOAc como eluente.

4.2.3 Procedimento para a clivagem redutiva da pirazolidinona²⁰²



A metodologia empregada seguiu os mesmos procedimentos descritos na Seção 4.1.6.5.

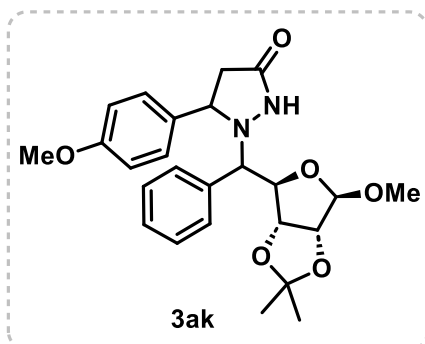
4.2.4 Procedimento geral para aromatização de pirazolidinona



A uma solução de **3i** ou **3ae** (100 μ mol) em DMF (0,5 M), foi adicionado NaH (150 μ mol, 1,5 equiv.), e a mistura foi agitada por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se I₂ (60 μ mol, 0,6 equiv.), e a reação foi mantida sob agitação por mais 2 horas. Após esse período, adicionou-se solução saturada de NH₄Cl para o tratamento da reação. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x), e as fases orgânicas foram reunidas, lavadas com água e secas sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano/acetato de etila como sistema de eluente.

4.2.5 Dados espectroscópicos das C-glicosil pirazolidinonas

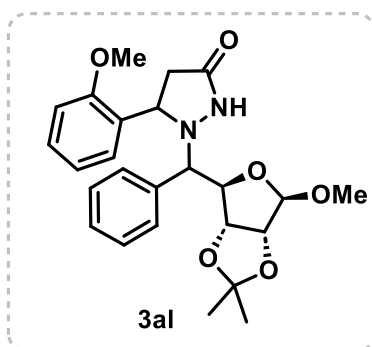
1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-(4-metoxifenil)pirazolidin-3-ona (3ak)



O produto **3ak** foi preparado de acordo com o processo geral e purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um sólido amarelo (50 mg, rendimento de 73%). *rd* = 1,1:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário) δ**

8,22 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 5H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 9,5, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,79 (dd, J = 16,9, 9,0 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 16,9, 4,3 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,07 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário) δ** 8,27 (s, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 3H), 7,14 – 7,11 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,04 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,43 (dd, J = 10,7, 1,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,30 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,79 (dd, J = 16,9, 9,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário) δ** 172,4, 158,7, 135,2, 133,4, 129,9, 129,0, 127,7, 127,6, 114,0, 112,5, 110,5, 91,8, 84,3, 82,1, 74,3, 62,9, 55,5, 55,3, 37,1, 26,7, 25,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário) δ** 174,9, 159,0, 136,1, 134,1, 129,1, 129,0, 128,8, 128,5, 128,3, 113,7, 112,6, 109,5, 85,4, 85,1, 83,3, 72,2, 60,1, 56,5, 55,3, 36,9, 26,7, 25,2 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ 455,2177, encontrado: 455,2167.

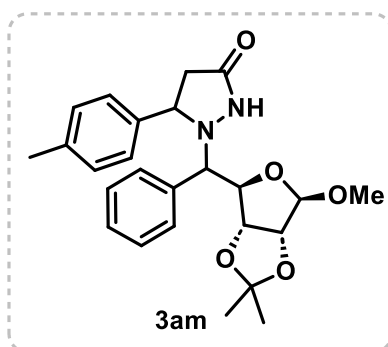
1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-(2-metoxifenil)pirazolidin-3-ona (3al)



O produto **3al** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (32 mg, rendimento de 70%). *rd* = 1,4:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,22 (s,

1H), 7,40 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,18 – 7,11 (m, 3H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 – 6,55 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,71 (dd, J = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 17,1, 9,4 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 17,1, 4,0 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,19 (s, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,16 – 7,12 (m, 2H), 7,05 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 2H), 6,83 (dtd, J = 8,4, 7,5, 0,8 Hz, 3H), 5,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,56 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,52 – 4,46 (m, 2H), 3,92 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,78 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,9, 155,7, 136,1, 129,9, 129,0, 128,8, 128,5, 128,5, 128,1, 127,6, 120,4, 112,5, 110,5, 110,0, 91,5, 84,4, 82,1, 74,1, 58,4, 56,4, 55,0, 36,9, 26,7, 25,1 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 175,7, 155,9, 135,1, 130,1, 129,8, 128,8, 128,5, 128,2, 127,0, 120,6, 112,3, 110,2, 109,9, 85,1, 84,8, 83,5, 72,5, 55,5, 55,4, 55,2, 36,5, 26,6, 25,1 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ 455,2177, encontrado: 455,2190.

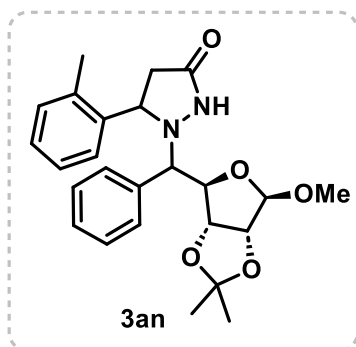
1-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-(*p*-tolil)pirazolidin-3-ona (3am)



O produto **3am** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um sólido amarelo (47 mg, 72% de rendimento). *rd* = 2,2:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,11 (s, 1H),

7,32 – 7,28 (m, 2H), 7,20 – 7,17 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,57 (dd, $J = 9,5, 1,9$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 6,0, 1,9$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 9,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,83 (dd, $J = 16,9, 9,0$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 16,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,93 (s, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,04 (dd, $J = 6,0, 1,4$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 10,5, 1,5$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 – 1,96 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,5, 138,9, 136,8, 136,3, 129,8, 129,1, 129,1, 129,0, 126,3, 112,6, 110,6, 92,0, 84,3, 82,1, 74,3, 63,2, 56,6, 37,0, 26,7, 25,2, 21,1 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,9, 138,3, 137,2, 135,4, 129,3, 128,9, 128,6, 128,4, 126,5, 112,7, 109,5, 85,6, 85,1, 83,2, 72,4, 60,6, 55,6, 36,6, 26,7, 25,2, 21,1 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 439,2227, encontrado 439,2241.

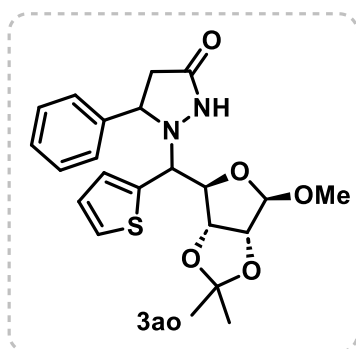
1-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-(*o*-tolil)pirazolidin-3-ona (3an)



O produto **3an** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (44 mg, 59% de rendimento). $rd = 1,1:1$ com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,41 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 5H), 6,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, $J = 9,5, 1,9$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 6,0, 1,8$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,95 (dd, $J = 16,9, 9,8$ Hz, 1H), 2,13 (dd, $J = 16,9, 5,3$ Hz, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,37 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,21 – 7,05 (m, 5H), 7,02 (dd, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 5,11 (dd, $J = 6,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,59 (dd, $J = 5,9, 3,2$ Hz, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 2H),

4,05 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,17 (dd, $J = 16,6, 9,1$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,80 (dd, $J = 3,5$ Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,3, 140,7, 135,7, 133,5, 129,7, 129,1, 128,9, 128,5, 126,8, 126,6, 126,2, 112,6, 110,7, 92,1, 84,3, 82,1, 75,0, 60,9, 56,6, 37,3, 26,7, 25,1, 18,8 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,1, 139,8, 135,2, 133,7, 130,5, 130,0, 128,8, 128,4, 127,2, 126,4, 126,2, 112,7, 109,6, 85,5, 85,1, 83,1, 72,6, 58,6, 55,6, 37,4, 26,7, 25,2, 19,1 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 439,2227, encontrado: 439,2252.

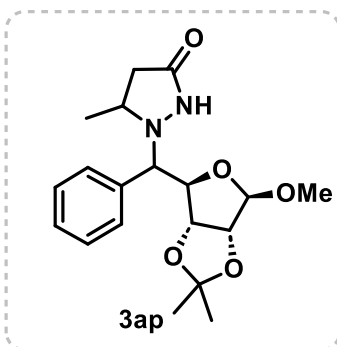
1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(tiofen-2-il)metil)-5-fenilpirazolidin-3-ona (3ao)



O produto **3ao** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (41 mg, rendimento de 84%). $rd = 5:1$. com base em RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,14 (s, 1H), 7,26

(d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 5H), 6,93 (dd, $J = 3,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,50 (dd, $J = 9,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,40 – 4,35 (m, 2H), 4,17 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,69 (dd, $J = 16,8, 9,0$ Hz, 1H), 2,27 – 2,22 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,13 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 173,0, 141,7, 137,7, 128,7, 128,4, 127,8, 127,3, 127,1, 126,9, 126,6, 126,4, 112,8, 110,5, 90,9, 84,3, 82,4, 68,8, 62,9, 56,4, 37,3, 26,7, 25,2 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 431,1635, encontrado: 431,1685.

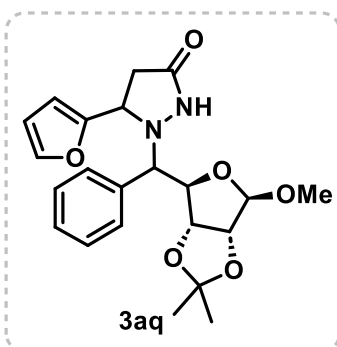
1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)(phenyl)methyl)-5-methylpyrazolidin-3-one (3ap)



O produto **3ap** foi preparado de acordo com o processo geral e purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para gerar um líquido viscoso amarelo (40 mg, rendimento de 75%). *rd* = 2:1,5:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 3,72 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 9,5

Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 177,8, 176,1, 175,4 (C=O) ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ 363,1914, encontrado: 363,1914.

5-(furan-2-il)-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3aq)

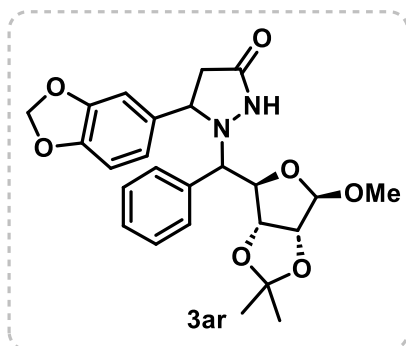


O produto **3aq** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um sólido amarelo (50 mg, rendimento de 80%). *rd* = 1,7:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,07 (s, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 6H), 6,12

(dd, J = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 6,0, 1,9 Hz, 1H), 4,25 – 4,21 (m, 1H), 3,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,69 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 16,8, 3,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,09 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,96 (s, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 6H), 6,24 (dd, J = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 2H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 3,90 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,11 (dd, J = 16,8, 2,3 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,5, 153,4, 142,1, 136,4, 129,3, 128,9, 128,6, 112,6, 110,6, 110,3, 106,7, 91,7, 84,3, 82,1, 73,9, 57,8, 56,5, 33,4, 26,7, 25,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,8, 153,5, 142,5, 134,9, 129,8, 129,0, 128,5, 112,6, 110,5, 109,7, 107,0, 85,2, 85,1, 83,4, 72,0,

55,5, 55,3, 33,3, 26,7, 25,2 ppm. **HRMS** (ESI) $[M + H]^+$ m/z : calculado para $C_{22}H_{27}N_2O_6$ 415,1864, encontrado: 415,1852.

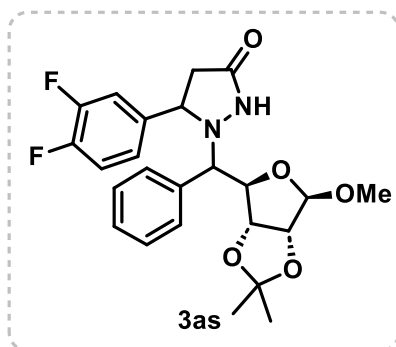
5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3ar)



O produto **3ar** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um sólido amarelo (42 mg, rendimento de 60%). $rd = 1,3:1$ com base na RMN de 1H da mistura isolada. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$ diastereoisômero majoritário)** δ 8,22 (s,

1H), 7,21 – 7,17 (m, 3H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 6,67 – 6,61 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,58 (dd, $J = 9,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 6,0, 1,8$ Hz, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,81 (dd, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,22 (dd, $J = 17,0, 4,6$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,07 (s, 3H) ppm. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$ diastereoisômero minoritário)** δ 8,14 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,67 – 6,61 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,03 (dd, $J = 6,0, 1,4$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 8,7, 3,7$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 7,9, 4,0$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,99 (dd, $J = 11,0, 6,8$ Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$ diastereoisômero majoritário)** δ 172,0, 147,6, 147,0, 135,3, 135,1, 129,2, 129,0, 128,5, 119,7, 112,6, 110,6, 108,0, 107,3, 101,0, 91,8, 84,3, 82,1, 74,4, 60,6, 56,6, 37,3, 26,7, 25,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$ diastereoisômero minoritário)** δ 174,5, 148,0, 146,6, 135,9, 135,8, 129,2, 129,0, 128,9, 128,4, 119,7, 112,7, 109,5, 108,2, 107,1, 101,1, 85,5, 85,1, 83,2, 72,3, 63,5, 55,6, 37,4, 26,7, 25,2 ppm. **HRMS** (ESI) $[M + H]^+$ m/z : calculado para $C_{25}H_{29}N_2O_7$ 469,1969, encontrado: 469,1954.

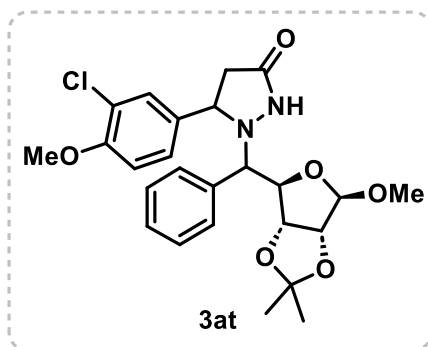
5-(3,4-difluorophenyl)-1-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)(phenyl)methyl)pyrazolidin-3-one (3as)



O produto **3as** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (45 mg, rendimento de 65%). *rd* = 2:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,28 (s,

1H), 7,21 – 7,07 (m, 6H), 6,92 – 6,82 (m, 1H), 6,71 – 6,66 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,60 – 4,56 (m, 1H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,22 – 4,20 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 9,2, 4,9 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,81 (dd, J = 17,0, 9,2 Hz, 1H), 2,20 (dd, J = 17,0, 4,9 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,19 (s, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 6H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 5,04 – 5,01 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (ddd, J = 11,6, 8,3, 2,2 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 12,8, 5,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,2, 149,3, 149,2 (d, J = 12,6 Hz), 148,9, 148,8 (d, J = 13,0 Hz), 148,2, 148,1 (d, J = 12,7 Hz), 139,1, 139,1, 139,1, 139,0, 135,6, 129,1, 128,7, 122,3, 122,3, 122,3, 122,2 (dd, J = 6,2, 3,7 Hz), 117,2, 117,0 (d, J = 17,3 Hz), 115,7, 115,5 (d, J = 18,3 Hz), 112,7, 110,7, 91,9, 84,3, 82,1, 74,5, 62,8, 56,6, 37,6, 25,1 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,0, 151,4, 151,3 (d, J = 12,7 Hz), 151,0, 150,9 (d, J = 12,5 Hz), 150,7, 150,5 (d, J = 12,8 Hz), 138,6, 138,6, 138,5, 134,8, 129,7, 129,1, 128,6, 122,3, 122,3, 122,2, 122,2 (dd, J = 5,8, 2,0 Hz), 117,5, 117,3 (d, J = 17,3 Hz), 115,9, 115,7 (d, J = 18,6 Hz), 112,8, 109,4, 85,4, 85,1, 83,2, 72,5, 59,6, 55,6, 37,1, 26,7, 25,1 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** -137,69 (d, J = 21,0 Hz), -140,08 (d, J = 21,4 Hz) ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ -137,23 (d, J = 21,0 Hz), -139,61 (d, J = 21,0 Hz) ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ 461,1883, encontrado: 461,1897.

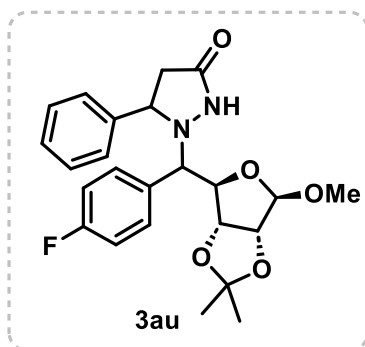
5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)pirazolidin-3-ona (3at)



O produto **3at** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (48 mg, 66% de rendimento). *rd* = 1,2:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz,**

CDCl_3 diastereoisômero majoritário) δ 8,24 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 5H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,58 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,08 – 4,04 (m, 1H), 3,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 17,0, 9,1 Hz, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,07 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,12 (s, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 4H), 7,10 (dd, J = 6,4, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,42 – 4,38 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 7,2, 4,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,25 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,6, 154,0, 135,8, 134,9, 129,1, 129,0, 128,6, 128,5, 125,7, 122,2, 112,6, 111,9, 110,6, 91,9, 84,3, 82,1, 74,5, 62,8, 56,6, 56,3, 37,4, 26,7, 25,1 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,3, 154,4, 135,2, 134,5, 129,7, 129,0, 128,8, 128,6, 125,6, 122,7, 112,7, 112,0, 109,5, 85,4, 85,0, 83,2, 72,3, 59,5, 56,3, 55,5, 36,8, 26,6, 25,1 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_6$ 489,1787, encontrado: 489,1777.

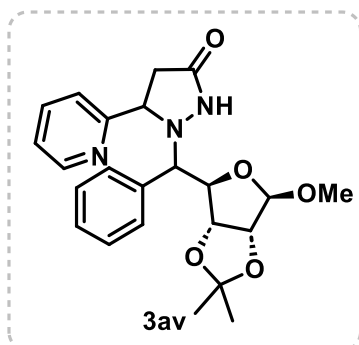
1-((4-fluorophenyl)((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)methyl)-5-phenylpyrazolidin-3-one (3au)



O produto **3au** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (48 mg, rendimento de 64%). *rd* = 1,4:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,24 (s,

1H), 7,28 – 6,91 (m, 8H), 6,71 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 16,9, 9,4 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,51 (s, 1H), 7,31 – 6,90 (m, 8H), 6,71 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 16,8, 4,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 170,9, 163,8, 161,4 (d, J = 247,6 Hz), 142,5, 131,1, 131,0 (d, J = 8,0 Hz), 128,8, 128,3, 126,9, 126,5, 115,4, 115,2 (d, J = 21,4 Hz), 109,4, 109,3, 96,7, 73,1, 71,1, 70,8, 70,6, 70,5, 64,9, 38,6, 26,3, 26,1, 25,1, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,3, 163,9, 161,5 (d, J = 247,5 Hz), 141,7, 131,6, 131,5 (d, J = 8,0 Hz), 128,3, 127,7, 126,9, 126,4, 115,5, 115,3 (d, J = 21,3 Hz), 109,5, 109,3, 97,1, 71,2, 71,1, 70,6, 68,3, 66,6, 61,6, 38,4, 26,0, 26,0, 24,8, 24,7 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** -113,05 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ -113,70 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_6$ 499,2239, encontrado: 499,2208.

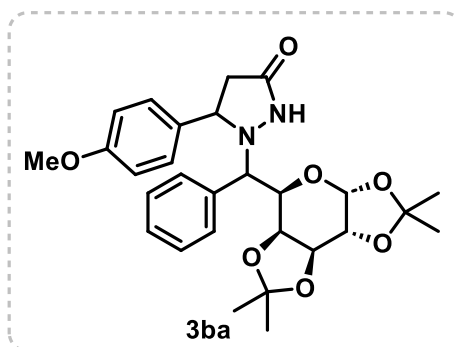
1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-(piridin-2-il)pirazolidin-3-ona (3av)



O produto **3av** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (36 mg, 59% de rendimento). *rd* = 1:1,2 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,47 (d, J = 9,1 Hz,

2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,23 – 6,99 (m, 6H), 5,02 (s, 1H), 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 6,3, 3,8 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,81 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 17,0, 5,1 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,22 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,39 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 6H), 5,02 (dd, J = 4,9, 2,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 9,7, 1,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 21,7, 5,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,07 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 173,9, 148,6, 148,0, 137,6, 134,9, 134,3, 129,7, 129,2, 128,7, 123,4, 112,8, 109,4, 85,4, 85,0, 83,1, 72,6, 61,7, 55,6, 36,8, 26,7, 25,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 171,0, 148,2, 148,0, 137,3, 135,4, 134,3, 129,2, 129,1, 128,7, 123,7, 112,7, 110,7, 91,8, 85,4, 84,2, 82,0, 74,6, 58,5, 56,7, 37,4, 26,7, 25,1 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ 426,2023, encontrado: 426,2038.

5-(4-metoxifenil)-1-(fenil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3ba)

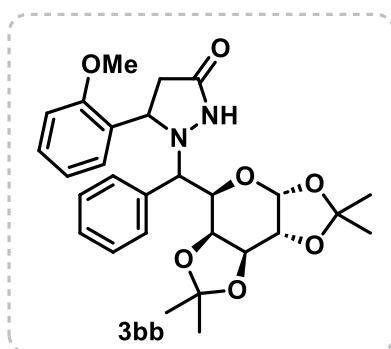


O produto **3ba** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (46 mg, 60% de rendimento). *rd* = 1,6:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz,**

CDCl_3 diastereoisômero majoritário) δ 8,21 (s, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 5H), 6,95

(d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,62 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,37 – 4,33 (m, 1H), 4,29 – 4,26 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 16,9, 9,2$ Hz, 1H), 2,31 – 2,25 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,58 (s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 5H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,48 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 4,37 – 4,33 (m, 1H), 4,29 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 4,13 (m, 1H), 4,07 (dd, $J = 9,3, 1,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,12 (dd, $J = 16,8, 8,8$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 16,7, 4,2$ Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,7, 158,5, 136,1, 134,9, 129,3, 128,5, 128,4, 127,5, 113,6, 109,3, 109,2, 96,7, 73,2, 71,6, 70,9, 70,6, 66,6, 63,6, 55,3, 38,0, 26,3, 26,1, 25,1, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,5, 159,0, 134,6, 134,0, 129,8, 128,3, 127,6, 127,5, 114,1, 109,4, 108,5, 97,1, 71,2, 71,1, 70,6, 70,6, 68,9, 61,0, 55,3, 38,4, 26,1, 26,0, 24,8, 24,7 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ 511,2439, encontrado: 511,2419.

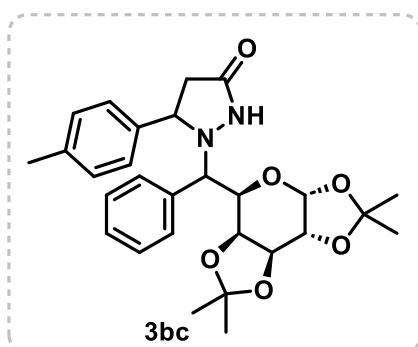
5-(2-metoxifenil)-1-(fenil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametil-tetra-hidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3bb)



O produto **3bb** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um sólido cristalino amarelo (43 mg, 56% de rendimento). $rd = 1,6:1$ com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,18 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 5H), 6,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,8, 2,5$ Hz, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,46 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 17,1, 9,6$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 17,1, 4,4$ Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,47

(dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 5H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,66 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 4,44 – 4,41 (m, 1H), 4,34 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 9,4, 1,3$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,86 (dd, $J = 16,9, 8,7$ Hz, 1H), 1,76 (dd, $J = 17,0, 2,4$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,4, 155,8, 136,2, 130,9, 129,2, 128,2, 127,9, 127,6, 120,4, 110,0, 109,3, 109,2, 96,7, 73,2, 71,4, 70,9, 70,6, 66,3, 58,6, 55,0, 37,2, 26,2, 26,1, 25,1, 24,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,6, 155,8, 134,7, 130,2, 129,7, 128,5, 128,2, 128,2, 127,1, 120,7, 110,2, 109,3, 108,5, 97,1, 71,2, 71,1, 70,8, 70,6, 55,9, 55,1, 37,0, 26,1, 25,8, 24,9, 24,6 ppm, **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ 511,2439, encontrado: 511,2420.

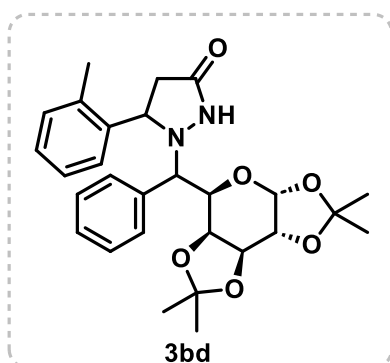
1-(fenil((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)-5-(*p*-tolil)pirazolidin-3-ona (3bc)



O produto **3bc** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 50/50%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (44 mg, 59% de rendimento). $rd = 1,1:1$ com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)**

7,35 – 7,25 (m, 6H), 7,06 – 7,01 (m, 4H), 5,41 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 5,2, 2,3$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 8,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 9,2, 1,5$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (dd, $J = 16,8, 8,8$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 16,7, 4,0$ Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 173,6, 139,0, 137,2, 134,7, 129,8, 129,4, 128,6, 128,3, 126,4, 109,4, 108,5, 97,1, 71,2, 71,2, 70,7, 69,0, 66,6, 61,2, 38,3, 26,1, 25,9, 24,8, 24,7, 21,1 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 495,2490, encontrado: 495,2463.

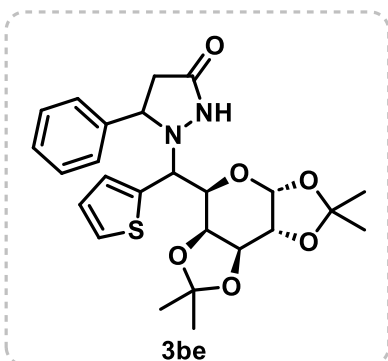
1-(fenil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)-5-(o-tolil)pirazolidin-3-ona (3bd)



O produto **3bd** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um sólido amarelo (42 mg, 47% de rendimento). *rd* = 1,4:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,38 (s, 1H),

7,50 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,23 – 6,99 (m, 5H), 6,87 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 2H), 4,30 – 4,24 (m, 2H), 4,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 16,9, 10,0$ Hz, 1H), 2,11 (dd, $J = 16,9, 5,7$ Hz, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,23 – 7,01 (m, 6H), 5,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 9,3, 4,1$ Hz, 1H), 4,40 – 4,34 (m, 1H), 4,30 – 4,26 (m, 1H), 4,05 (dd, $J = 9,3, 1,4$ Hz, 1H), 2,12 (dd, $J = 16,1, 9,3$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,77 (dd, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 170,7, 141,4, 135,7, 133,6, 129,9, 130,5, 128,6, 128,3, 126,7, 126,6, 126,2, 109,4, 109,3, 96,6, 73,3, 72,2, 70,9, 70,7, 70,6, 61,1, 37,6, 26,2, 26,1, 25,2, 24,3, 18,8 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 172,8, 140,2, 134,5, 133,8, 129,9, 129,7, 128,4, 128,3, 127,2, 126,4, 126,1, 109,4, 108,5, 97,1, 71,2, 71,1, 70,6, 69,4, 66,7, 58,6, 38,0, 26,1, 25,9, 24,8, 24,7, 18,9 ppm. **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ *m/z*: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 495,2490, encontrado: 495,2468.

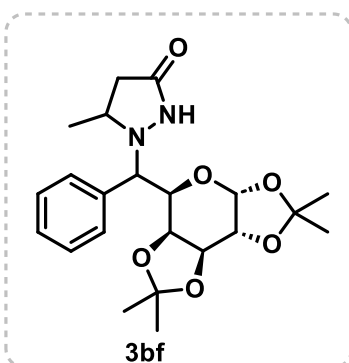
5-phenyl-1-(((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pyran-5-yl)(thiophen-2-yl)methyl)pyrazolidin-3-one (3be)



O produto **3be** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (41 mg, rendimento de 84%). *rd* = 1,6:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,98 (s,

1H), 7,30 – 7,09 (m, 6H), 6,89 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,39 – 4,34 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,9, 9,3 Hz, 1H), 2,25 (dd, J = 16,9, 4,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,12 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,43 (s, 1H), 7,31 – 7,08 (m, 6H), 7,05 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 5,4, 2,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,8, 1,5 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 16,8, 9,0 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 16,8, 3,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,4, 142,5, 138,3, 128,9, 128,3, 127,0, 126,4, 126,3, 109,5, 109,4, 96,7, 72,9, 71,0, 70,6, 66,0, 63,9, 38,1, 26,1, 26,1, 25,1, 24,4 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,0, 142,0, 136,5, 128,8, 128,0, 127,7, 126,5, 126,3, 126,2, 109,4, 108,8, 97,0, 71,3, 70,9, 67,6, 64,7, 61,2, 38,6, 26,1, 24,9, 24,7 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 487,1897, encontrado: 487,1919.

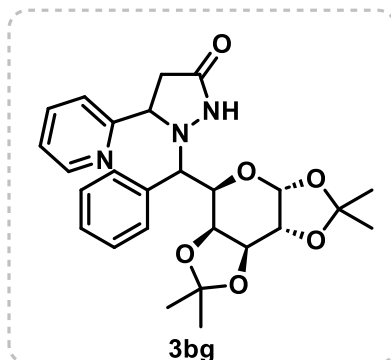
5-metil-1-(fenil((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d'*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3bf)



O produto **3bf** foi preparado de acordo com o processo geral e purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%), resultando em um líquido viscoso amarelo (41 mg, rendimento de 65%). *rd* = 6:6:3:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 5,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 5,2 Hz, H), 5,44 (d, J

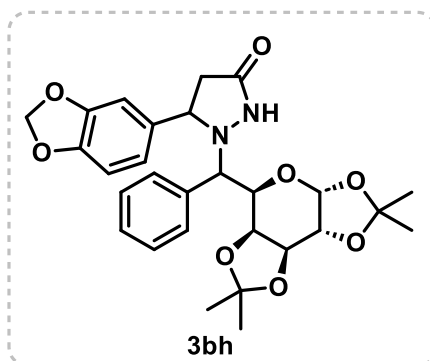
= 5,2 Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 97,3, 96,8, 96,8, 96,7 ppm (carbono anomérico). **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ 419,2177, encontrado: 419,2183.

1-(fenil((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d'*]piran-5-il)metil)-5-(piridin-2-il)pirazolidin-3-ona (3bg)



O produto **3bg** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (36 mg, 51% de rendimento). $rd = 1,6:1$ com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,37 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,25 – 7,06 (m, 6H), 5,61 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,27 (ddd, $J = 11,9, 7,5, 1,8$ Hz, 2H), 4,20 (dd, $J = 9,3, 5,6$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,47 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 16,9, 9,4$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J = 16,9, 5,6$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,13 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,50 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 6H), 5,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 4,32 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 4,29 – 4,25 (m, 1H), 4,06 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 2,33 (dd, $J = 16,7, 9,0$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 16,8, 3,0$ Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 170,6, 148,1, 148,0, 138,2, 135,5, 134,2, 129,3, 128,8, 128,6, 123,3, 109,4, 109,3, 96,6, 73,0, 71,8, 70,8, 70,6, 62,3, 38,0, 26,3, 26,1, 25,1, 24,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 172,4, 148,7, 148,0, 137,6, 135,0, 134,1, 129,4, 128,9, 128,6, 123,7, 109,5, 108,6, 97,1, 71,2, 70,7, 69,9, 67,4, 59,7, 37,6, 26,1, 26,0, 24,8, 24,5 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ 482,2286, encontrado: 482,2263.

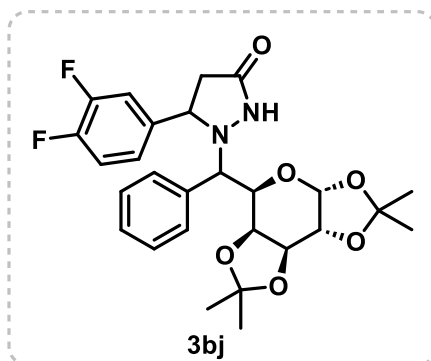
5-(benzo[*d*] [1,3]dioxol-5-il)-1-(fenil((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d'*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3bh)



O produto **3bh** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (45 mg, 57% de rendimento). *rd* = 1,4:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz,**

CDCl_3 diastereoisômero majoritário) δ 8,23 (s, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 5H), 6,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 2H), 5,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 6,0, 1,9 Hz, 1H), 4,29 – 4,26 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 16,9, 9,3 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 16,9, 5,3 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,59 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 5H), 6,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 – 6,60 (m, 1H), 5,93 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 2H), 5,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,29 – 4,26 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 16,7, 8,9 Hz, 1H), 1,96 (dd, J = 16,7, 4,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,4, 147,5, 146,3, 136,7, 136,0, 129,4, 128,5, 128,4, 119,6, 109,2, 108,3, 107,9, 107,0, 100,9, 96,6, 73,1, 71,7, 70,8, 70,6, 70,6, 64,0, 38,3, 26,3, 26,1, 25,1, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,2, 148,0, 146,9, 136,0, 134,7, 129,7, 128,4, 128,3, 119,6, 109,5, 109,4, 108,5, 107,0, 101,1, 97,1, 71,2, 71,1, 70,7, 69,1, 66,8, 61,3, 38,5, 26,1, 26,0, 24,8, 24,7 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$ 525,2231, encontrado: 525,2232.

5-(3,4-difluorofenil)-1-(fenil((3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahydro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3bj)



O produto **3bj** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (45 mg, rendimento de 66%). *rd* = 1,7:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3**

diastereoisômero majoritário) δ 8,22 (s, 1H), 7,18 – 6,96 (m, 5H), 6,84 (ddd, J = 12,5, 7,1, 4,0 Hz, 2H), 6,67 – 6,62 (m, 1H), 5,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 2H), 4,08 – 4,01 (m, 2H), 3,41 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 16,9, 9,4 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 16,9, 5,5 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,07 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3**

diastereoisômero minoritário) δ 7,67 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 6H), 7,18 – 6,95 (m, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 1H), 5,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,99 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 2,25 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 16,7, 3,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3**

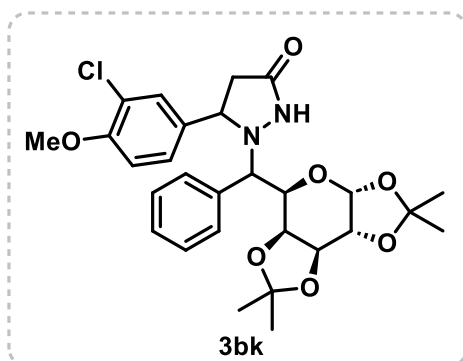
diastereoisômero majoritário) δ 170,7, 150,5, 150,4 (d, J = 12,8 Hz), 148,1, 148,0 (d, J = 12,8 Hz), 139,8, 139,7, 139,7, 135,6, 129,3, 128,7, 128,6, 122,3, 122,2, 122,2, 122,2 (dd, J = 6,1, 3,5 Hz), 117,1 (d, J = 17,4 Hz), 116,9 (d, J = 18,2 Hz), 115,6, 115,4, 109,4, 109,3, 96,6, 73,0, 71,7, 70,8, 70,6, 63,3, 38,2, 26,3, 26,1, 25,1, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3**

diastereoisômero minoritário) δ 172,5, 151,4, 151,3 (d, J = 12,6 Hz), 148,9, 148,8 (d, J = 12,9 Hz), 139,2, 139,2, 139,1, 135,0, 129,5, 128,8, 128,6, 128,5, 122,2, 122,2, 122,2, 122,1 (dd, J = 6,0, 3,7 Hz), 117,6, 117,4 (d, J = 17,3 Hz), 115,7, 115,5 (d, J = 18,3 Hz), 109,5, 108,6, 97,1, 71,2, 70,8, 70,7, 69,7, 67,4, 60,8, 38,0, 26,3, 26,1, 24,8, 24,5 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3**

diastereoisômero majoritário) δ -137,94 (d, J = 21,1 Hz), -140,48 (d, J = 21,5 Hz) ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3**

diastereoisômero minoritário) δ -137,05 (d, J = 21,5 Hz), -139,62 (d, J = 21,1 Hz) ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ 517,2145, encontrado: 517,2123.

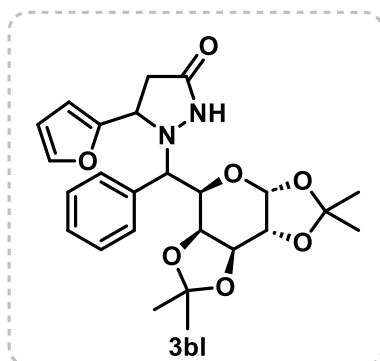
5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(fenil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3bk)



O produto **3bk** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (51 mg, 62% de rendimento). *rd* = 2:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz,**

CDCl_3 diastereoisômero majoritário) δ 8,26 (s, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 5H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 4,29 – 4,27 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 9,2, 1,0 Hz, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 16,9, 9,3 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 16,9, 5,5 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,66 (s, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 5H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,29 – 4,27 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,22 (dd, J = 17,5, 8,2 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 16,7, 3,7 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,1, 153,9, 135,8, 134,8, 129,3, 128,7, 128,6, 128,5, 125,6, 122,1, 111,9, 109,4, 109,3, 96,6, 73,1, 71,7, 70,8, 70,6, 63,3, 56,3, 38,1, 26,3, 26,1, 25,1, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 172,9, 154,3, 135,9, 135,1, 129,6, 128,6, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 125,6, 122,6, 112,2, 109,5, 108,5, 97,1, 71,2, 70,9, 70,7, 69,3, 67,1, 60,7, 38,1, 26,1, 26,0, 24,8, 24,6 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_7$ 545,2049, encontrado: 545,2032.

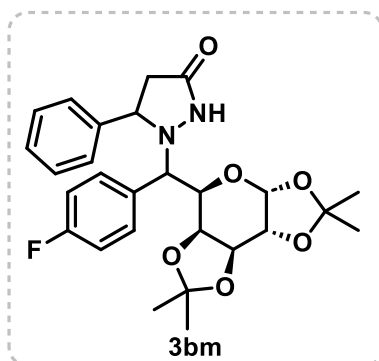
5-(furan-2-yl)-1-(phenyl((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pyran-5-yl)methyl)pyrazolidin-3-one (3bl)



O produto **3bl** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (48 mg, rendimento de 68%). *rd* = 1,4:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,95 (s,

1H), 7,40 – 7,14 (m, 6H), 6,14 – 6,08 (m, 1H), 5,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,34 – 4,14 (m, 3H), 4,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 16,8, 9,0 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 16,8, 3,6 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,40 – 7,14 (m, 7H), 6,22 (s, 1H), 6,15 – 6,06 (m, 1H), 5,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 4,35 – 4,13 (m, 5H), 2,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,01 (dd, J = 16,9, 2,0 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,3, 154,0, 141,9, 136,6, 129,8, 129,0, 128,8, 110,2, 109,3, 109,2, 106,5, 96,6, 72,7, 71,2, 70,9, 70,6, 58,2, 33,8, 26,2, 26,1, 25,1, 24,3 ppm. **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,9, 154,1, 142,6, 134,1, 128,7, 128,6, 128,4, 110,4, 109,4, 109,3, 108,7, 97,3, 70,6, 70,5, 68,7, 66,0, 55,3, 33,6, 26,2, 26,1, 24,9, 24,8 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$ 471,2126, encontrado: 471,2152.**

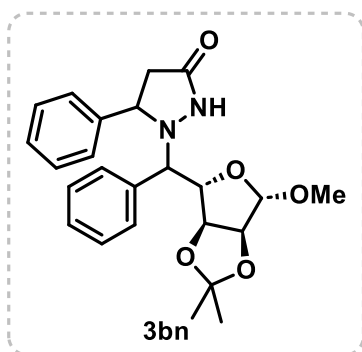
1-((4-fluorofenil)((3*aR*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d'*]piran-5-il)metil)-5-fenilpirazolidin-3-ona (3bm)



O produto **3bm** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (48 mg, rendimento de 64%). *rd* = 1,4:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,24 (s,

1H), 7,28 – 6,91 (m, 8H), 6,71 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 16,9, 9,4 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,51 (s, 1H), 7,31 – 6,90 (m, 8H), 6,71 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 16,8, 4,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 170,9, 163,8, 161,4 (d, J = 247,6 Hz), 142,5, 131,1, 131,0 (d, J = 8,0 Hz), 128,8, 128,3, 126,9, 126,5, 115,4, 115,2 (d, J = 21,4 Hz), 109,4, 109,3, 96,7, 73,1, 71,1, 70,8, 70,6, 70,5, 64,9, 38,6, 26,3, 26,1, 25,1, 24,3 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,3, 163,9, 161,5 (d, J = 247,5 Hz), 141,7, 131,6, 131,5 (d, J = 8,0 Hz), 128,3, 127,7, 126,9, 126,4, 115,5, 115,3 (d, J = 21,3 Hz), 109,5, 109,3, 97,1, 71,2, 71,1, 70,6, 68,3, 66,6, 61,6, 38,4, 26,0, 26,0, 24,8, 24,7 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** -113,05 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ -113,70 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_6$ 499,2239, encontrado: 499,2208.

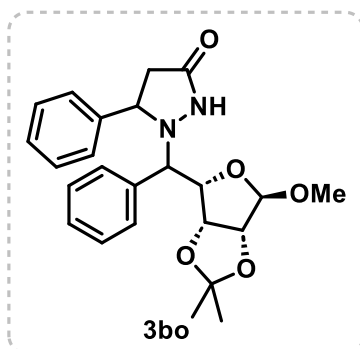
1-(((3a*S*,4*S*,6*S*,6a*S*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-fenilpirazolidin-3-ona (3bn)



O produto **3bn** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (48 mg, rendimento de 76%). *rd* = 1,5:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,15 (s, 1H), 7,24 –

7,13 (m, 8H), 7,05 – 7,02 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 5,9, 1,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,95 (dd, J = 17,0, 9,1 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 16,9, 4,6 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,15 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,36 – 7,27 (m, 5H), 7,26 – 7,17 (m, 5H), 5,04 (dd, J = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 2H), 3,97 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,14 (dd, J = 16,9, 8,5 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 16,9, 3,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,1, 141,9, 136,0, 134,6, 129,9, 129,2, 129,1, 128,9, 128,4, 127,1, 126,5, 112,6, 110,7, 92,1, 84,3, 82,1, 74,6, 63,7, 56,7, 37,4, 26,7, 25,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 174,7, 135,4, 129,8, 128,7, 128,7, 128,5, 127,7, 126,6, 112,9, 109,4, 86,0, 85,1, 83,0, 72,8, 61,3, 55,7, 36,4, 26,8, 25,3 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ 425,2071, encontrado: 425,2071.

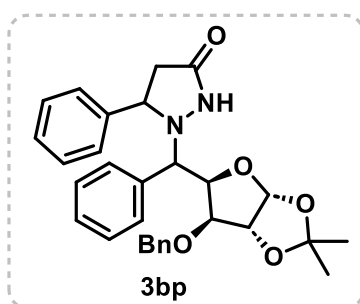
1-(((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-fenilpirazolidin-3-ona (3bo)



O produto **3bo** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (45 mg, 71% de rendimento). *rd* = 5:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,16 (s, 1H), 7,31

– 7,06 (m, 8H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,60 (dd, $J = 9,5, 1,8$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 6,0, 1,7$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 9,1, 4,7$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,87 (dd, $J = 17,0, 9,1$ Hz, 1H), 2,29 (dd, $J = 17,0, 4,7$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,08 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,0, 141,8, 135,9, 129,2, 129,1, 129,0, 128,4, 127,2, 126,5, 112,6, 110,7, 92,1, 84,3, 82,1, 74,7, 63,9, 56,7, 37,4, 26,7, 25,2 ppm.

1-(((3aR,5R,6S,6aR)-6-(benziloxi)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)(fenil)metil)-5-fenilpirazolidin-3-ona (3bp)



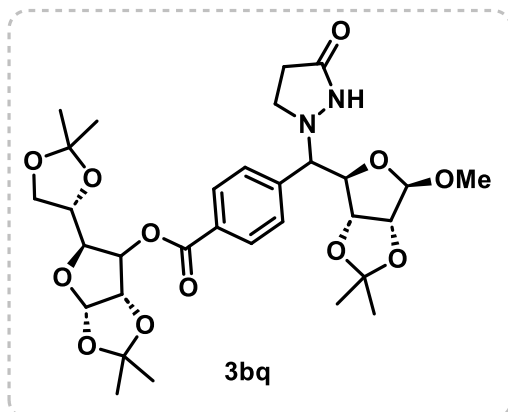
O produto **3bp** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (50 mg, rendimento de 66%). $rd = 2,5:1$ com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3**

diastereoisômero majoritário) δ 8,29 (s, 1H), 7,21 – 7,04 (m, 11H), 6,99 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 2H), 6,85 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 2H), 5,90 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 8,0, 3,7$ Hz, 2H), 4,13 – 4,09 (m, 2H), 3,98 (q, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 16,9, 9,1$ Hz, 1H), 2,29 (dd, $J = 17,0, 4,7$ Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 8,12 (s, 1H), 7,28 (dd, $J = 10,9, 7,0$ Hz, 4H), 7,20 – 7,05 (m, 9H), 6,94 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 2H), 5,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,10 – 4,04 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 16,9, 9,1$ Hz, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,21 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,6, 142,1, 136,7, 135,9, 129,5, 128,8, 128,6, 128,4, 128,4, 128,0, 127,9, 127,1, 126,6, 126,5, 113,4, 106,3, 88,9, 84,4, 82,4, 73,5, 71,4, 64,3, 37,7, 26,7, 26,2 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 171,5, 142,2, 137,2, 135,7, 129,8, 129,3, 128,8, 128,6, 128,5, 128,3, 128,1, 127,7, 127,0, 126,3, 112,0, 105,7, 84,8, 82,8, 80,8, 72,1, 71,2, 64,0, 37,9, 26,8, 26,2 ppm.

(3aS,5S,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il

4-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-

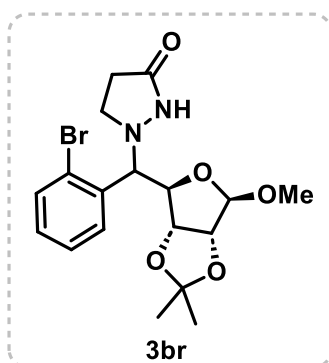
dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(3-oxopirazolidin-1-il)metil)benzoate (3bq)



O produto **3bq** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um sólido cristalino amarelo (42 mg, 44% de rendimento). *rd* = > 20:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,04 (d, J = 8,1 Hz,

2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,63 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,29 (m, 2H), 4,11 (p, J = 8,6 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,77 (ddd, J = 16,3, 8,6, 4,5 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 176,9, 164,9, 141,2, 130,2, 129,8, 129,7, 113,0, 112,4, 109,7, 109,6, 105,2, 86,0, 85,1, 83,4, 82,7, 80,0, 76,9, 72,6, 72,6, 67,4, 55,9, 29,8, 27,0, 26,8, 26,7, 26,3, 25,3, 25,2 ppm. **HRMS (ESI)** $[\text{M} + \text{H}]^+$ *m/z*: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 635,2811, encontrado: 635,2814.

1-((2-bromofenil)((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)pirazolidin-3-ona (3br)

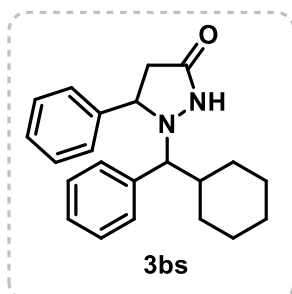


O produto **3br** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (43 mg, 57% de rendimento). *rd* = 1,2:1 com base no RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 8,08 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 15,5, 7,7 Hz,

2H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 4,41 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,16 (td, J = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,86 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,12 (d,

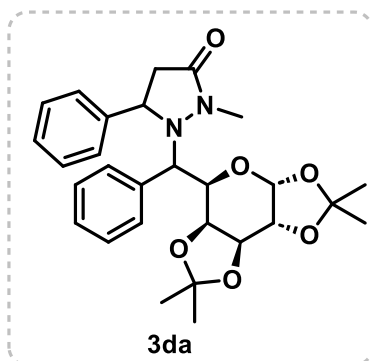
$J = 5,8$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,57 – 4,45 (m, 3H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,88 (ddd, $J = 16,4, 8,4, 4,3$ Hz, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 176,9, 135,7, 133,4, 130,2, 129,8, 128,6, 126,5, 112,7, 110,9, 85,2, 84,6, 81,8, 69,1, 55,7, 51,3, 30,2, 25,1 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 173,7, 134,9, 133,4, 131,1, 130,2, 130,0, 127,6, 126,5, 112,8, 109,7, 91,6, 86,1, 83,1, 70,9, 56,5, 51,2, 30,1, 26,7 ppm, **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_5$ 427,0863, encontrado: 427,0874.

1-(ciclohexil(fenil)metil)-5-fenilpirazolidin-3-ona (3bs)



O produto **3bs** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 60/40%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (41 mg, rendimento de 82%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,86 (s, 1H), 7,41 – 7,09 (m, 10H), 4,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 16,8, 8,7$ Hz, 1H), 2,14 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 1,85 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,66 – 1,43 (m, 4H), 1,23 – 1,07 (m, 2H), 0,92 – 0,56 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 175,5, 142,4, 137,7, 129,3, 128,5, 127,9, 127,7, 127,2, 126,2, 76,4, 62,6, 39,7, 36,8, 31,2, 27,1, 26,6, 26,5, 26,1 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ 335,2118, encontrado: 335,2126.

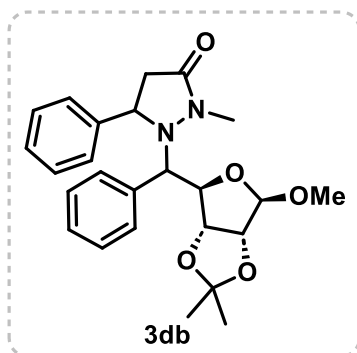
2-metil-5-fenil-1-(fenil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)pirazolidin-3-ona (3da)



O produto **3da** foi preparado de acordo com o processo 4.1.7.2 e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 20/80%) para fornecer um sólido amarelo (36 mg, 70% de rendimento). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,38 – 7,30 (m, 5H), 7,23 – 7,06 (m, 5H), 5,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (dd, $J = 4,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 1,89 – 1,84 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H),

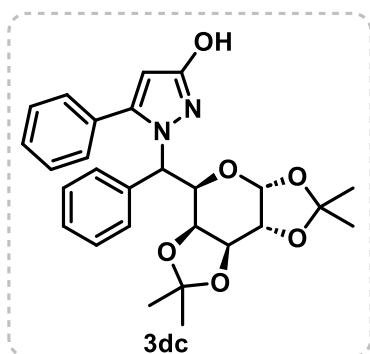
1,10 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,39 – 7,08 (m, 10H), 5,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 14,3, 6,5$ Hz, 2H), 4,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,27 – 4,19 (m, 2H), 4,12 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,68 (dd, $J = 16,1, 6,3$ Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,1, 142,2, 135,1, 129,4, 128,9, 128,7, 128,4, 127,1, 126,6, 109,5, 108,6, 96,8, 71,6, 71,0, 70,6, 66,4, 64,7, 58,7, 37,9, 30,9, 26,1, 26,0, 25,0, 24,6 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 170,7, 142,8, 133,8, 129,6, 129,0, 128,8, 128,4, 127,5, 125,8, 109,3, 108,5, 97,1, 71,6, 70,9, 70,6, 65,0, 62,0, 58,1, 38,7, 29,5, 26,2, 26,1, 24,9, 24,9 ppm, **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z** : calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ 495,2490, encontrado: 495,2465.

1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-2-metil-5-fenilpirazolidin-3-ona (3db)



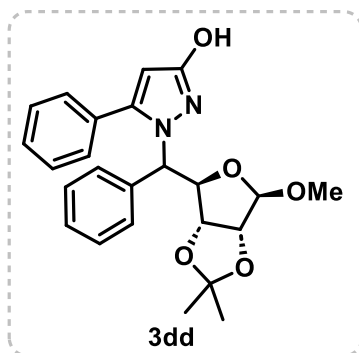
O produto **3db** foi preparado de acordo com o processo **4.1.7.2** e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 20/80%) para fornecer um sólido amarelo (30 mg, 58% de rendimento). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,28 – 7,15 (m, 10H), 5,00 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 2H), 4,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,98 – 1,82 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,42 – 7,28 (m, 10H), 5,06 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 2H), 4,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (dd, $J = 16,5, 8,9$ Hz, 1H), 1,46 (dd, $J = 16,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,25 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,8, 142,3, 134,9, 129,6, 129,3, 128,9, 128,7, 128,6, 128,5, 127,3, 126,1, 112,6, 110,4, 86,1, 85,0, 83,8, 66,5, 57,0, 56,2, 37,5, 29,9, 26,6, 24,9 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 171,5, 142,0, 134,5, 129,6, 129,3, 128,9, 128,7, 128,6, 128,5, 127,4, 126,1, 112,5, 110,0, 85,2, 84,0, 83,0, 66,2, 57,3, 55,4, 37,4, 29,7, 26,6, 25,2 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z** : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 439,2227, encontrado: 439,2252.

5-fenil-1-(fenil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)-1H-pirazol-3-ol (3dc)



O produto **3dc** foi preparado de acordo com o **4.1.7.4** e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 25/75%) para fornecer um sólido amarelo (38 mg, 54% de rendimento). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,49 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 5H), 7,18 (dd, $J = 12,6, 6,8$ Hz, 4H), 5,52 (s, 1H), 5,47 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 7,8, 2,1$ Hz, 1H), 4,22 (dd, $J = 4,8, 2,3$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,47 – 7,33 (m, 8H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,23 (dd, $J = 4,9, 2,3$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (s, 3H) ppm. **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 161,6, 147,0, 135,9, 131,2, 130,1, 129,1, 128,6, 128,4, 128,4, 128,2, 109,5, 109,2, 96,3, 91,7, 71,3, 71,0, 70,6, 68,3, 61,2, 26,0, 25,4, 25,0, 24,7 ppm. **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 162,4, 148,3, 137,7, 130,9, 130,9, 129,6, 128,9, 128,5, 128,3, 128,2, 128,0, 109,2, 96,7, 92,3, 71,2, 70,7, 70,4, 68,7, 60,3, 25,8, 25,7, 25,0, 24,9 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ 479,2177, encontrado: 479,2196.

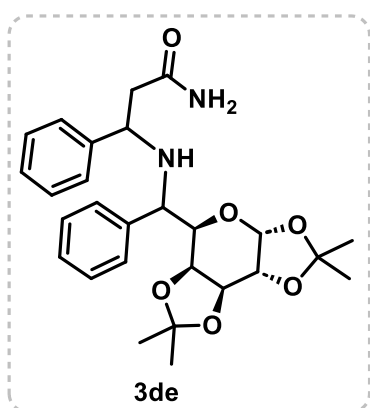
1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)-5-fenil-1H-pirazol-3-ol (3dd)



O produto **3dd** foi preparado de acordo com o processo **4.1.7.4** e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 25/75%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (38 mg, rendimento de 76%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,63 – 7,07 (m, 11H), 5,66 (s, 1H), 5,18 (q, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,42 (s, 3H),

1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 7,52 – 7,09 (m, 11H), 5,65 (s, 1H), 5,19 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,12 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 161,9, 146,8, 138,0, 130,4, 129,4, 129,2, 128,8, 128,5, 128,4, 128,0, 112,8, 110,4, 92,8, 87,3, 85,2, 82,1, 62,7, 55,7, 26,7, 25,5 ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero minoritário)** δ 161,5, 147,1, 142,9, 137,4, 130,6, 129,4, 129,1, 128,9, 128,5, 128,2, 112,9, 110,3, 92,6, 87,5, 85,2, 82,0, 65,6, 56,0, 26,7, 25,5 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$** m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ 423,1914, encontrado: 423,1932.

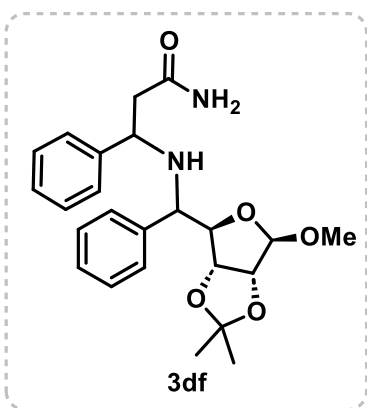
3-fenil-3-((fenil((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-c]piran-5-il)metil)amino)propanamida (3de)



O produto **3de** foi preparado de acordo com o processo **4.1.7.3** e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (DCM/MeOH 95/5%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (34 mg, rendimento de 68%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,41 – 7,12 (m, 11H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,33 – 4,15 (m, 4H),

3,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 16,9, 9,4$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J = 16,9, 5,2$ Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 171,5, 142,6, 135,9, 129,4, 128,6, 128,5, 128,3, 126,9, 126,5, 109,4, 109,3, 96,7, 73,1, 71,7, 70,9, 70,6, 64,2, 38,2, 26,3, 26,1, 25,1, 24,3 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$** m/z : calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 483,2490, encontrado: 483,2052.

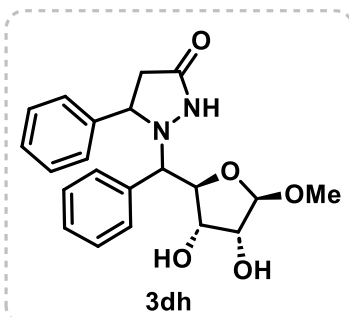
3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metil)amino)-3-fenilpropanamida (3df)



O produto **3df** foi preparado de acordo com o processo **4.1.7.3** e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (DCM/MeOH 95/5%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (36 mg, rendimento de 72%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 78,21 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 – 7,15 (m, 7H), 7,11 – 7,01 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,68 (dd, $J = 9,4, 1,6$ Hz, 1H), 4,49

(d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 5,8, 1,5$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 9,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,96 (dd, $J = 17,0, 9,2$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 16,9, 4,6$ Hz, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,0, 141,9, 136,0, 129,8, 129,2, 129,1, 128,9, 128,7, 128,4, 127,2, 126,5, 112,6, 110,7, 92,1, 84,3, 82,1, 74,6, 63,8, 56,7, 37,3, 26,7, 25,2 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 427,2227, encontrado: 427,2131.

1-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-di-hidroxi-5-metoxitetra-hidrofuran-2-il)(fenil)metil)-5-fenilpirazolidin-3-ona (3dh)



O produto **3dh** foi preparado de acordo com o processo **4.1.6.5** e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (DCM/MeOH 98/2%) para fornecer um líquido viscoso amarelo (38 mg, rendimento de 83%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 7,41 – 7,36 (m,

1H), 7,31 – 7,14 (m, 8H), 7,13 – 7,05 (m, 8H), 4,38 (dd, $J = 15,2, 7,7$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,17 – 4,12 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,09 (dd, $J = 17,1, 9,1$ Hz, 1H), 2,39 (dd, $J = 17,1, 4,1$ Hz, 1H), 2,08 (s, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 diastereoisômero majoritário)** δ 172,8, 141,7, 135,2, 129,3, 128,9, 128,8, 128,4, 127,2, 126,4, 108,4, 85,8, 75,8, 74,5, 72,8, 64,0, 55,9, 37,3 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ 385,1758, encontrado: 385,1775.

4.2.6 Testes de atividade antiplasmodial e citotoxicidade: metodologia experimental

4.2.6.1 Preparação das amostras

Todos os compostos foram diluídos a 20 mM em DMSO, e armazenados a -20 °C.

4.2.6.2 Ensaio para determinação da atividade antiplasmodial

A cepa 3D7 de *P. falciparum* foi mantida em cultura em uma incubadora umidificada a 37 °C em meio RPMI-1640, 25 mM NaHCO₃, 25 mM HEPES (pH 7,4), 11 mM glicose, 3,67 mM hipoxantina e 50 µg/mL gentamicina suplementado com 0.5% (m/v) Albumax II. O meio de cultura foi trocado diariamente e a parasitemia percentual mantida abaixo de 10% a um hematócrito de 2,5% em eritrócitos humanos O⁺.

Para montagem dos experimentos, os parasitos foram sincronizados através de tratamento com D-sorbitol 5% (m/v) estéril durante 10 minutos a 37 °C para enriquecimento dos parasitos em estágio de anel. As culturas de parasito foram peletizadas através de centrifugação a 600×g por 5 minutos. As parasitemias das culturas celulares foram determinadas através de microscopia a partir da coloração de esfregaços de sangue com Giemsa 10% após fixação com metanol. A parasitemia foi calculada a partir de 1000 hemácias, e as culturas foram diluídas a 0,5% de parasitemia e 2% de hematócrito através da adição de volumes apropriados de eritrócitos mantidos a um hematócrito de 50% em meio incompleto. Uma alíquota de 180 µL de parasitos foi distribuída em placas de 96 poços pré-preparadas com 20 µL de soluções dos compostos avaliados 10× concentrados. Poços de controle negativo correspondentes a eritrócitos não parasitados e a cultivos de parasitos na ausência de antimaláricos foram montados paralelamente. As concentrações de DMSO foram mantidas sempre abaixo de 0.05%. As placas foram incubadas por 72 h a 37 °C em uma incubadora umidificada com 5% CO₂. Após incubação, o meio de cultura foi

removido, as células foram ressuspensas com 100 µL de tampão PBS (NaCl 116 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, KH₂PO₄ 3 mM) e lisadas com 100 µL de tampão de lise (Tris-Base 20 mM, EDTA 5 mM, 0.0008% (v/v) Triton X-100, 0,008% (m/v) saponina, pH 8) adicionado de 0.002% (v/v) SYBR green I. As placas foram incubadas a temperatura ambiente por 30 min e a fluorescência correspondente à densidade de parasitos foi determinada usando-se um leitor de placas SpectraMAX Gemini EM (excitação a 485 nm e emissão a 535 nm). A concentração inibitória 50% (IC₅₀^{3D7}) foi 2 determinada por análise de regressão não-linear da curva concentração-resposta resultante usando-se o software GraphPad Prism 8.

Os compostos tiveram sua citotoxicidade avaliada frente à linhagem de hepatocarcinoma humano HepG2. As células foram cultivadas em meio RPMI-1640 suplementado com soro fetal bovino 10% (v/v) e 50 µg/mL gentamicina. A adição de antibióticos ao meio foi feita visando-se eliminar potenciais interferências de contaminação microbiana. As células foram cultivadas a 37 °C e 5% CO₂. O meio suplementado foi trocado a cada 2 ou 3 dias.

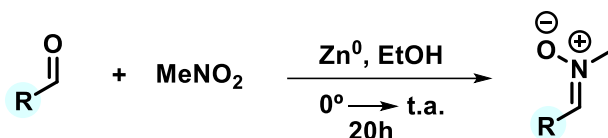
Para a montagem dos experimentos, as células foram transferidas a uma placa de 96 poços a uma concentração de 30 000 células por poço, e incubadas a 37 °C por 24 h para adesão à placa. Procedeu-se à adição de uma diluição seriada dos compostos avaliados, com a primeira fileira da placa sendo composta por poços mantidos em ausência de inibidores (controle positivo de crescimento) e poços em ausência de células (controle negativo de crescimento). As concentrações de DMSO foram mantidas sempre abaixo de 2%. As placas foram incubadas na presença de diferentes concentrações de compostos (400 µM – 3,1 µM) por 72 h a 37 °C e 5% de CO₂. Após incubação, a placa foi inspecionada por microscopia, para avaliação da maior concentração a ser considerada (ausência de precipitação do composto avaliado). A citotoxicidade dos compostos foi avaliada por meio da adição de 40 µL de resazurina (0,15 mg/mL) em cada poço e as placas foram mantidas durante 4 horas, a 37°C. A leitura da fluorescência foi realizada em um leitor de placas SpectraMAX Gemini EM (excitação a 560 nm e emissão a 590 nm). A concentração citotóxica 50% (CC₅₀^{HepG2}) foi determinada por análise de

regressão não-linear da curva concentração-resposta usando-se o software GraphPad Prism 8.

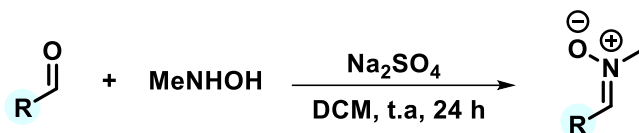
O índice de seletividade (IS) foi calculado como a razão entre citotoxicidade e atividade antiplasmodial ($IS = CC_{50}^{\text{HepG2}} / IC_{50}^{3D7}$).

4.3 Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos dos compostos inéditos referentes ao Capítulo 2

4.3.1 Síntese de *N*-metil nitronas²²⁰



A uma solução de aldeído (1,0 mmol), nitrometano (4,0 mmol) e zinco em pó (Zn^0 , 6,0 mmol) em etanol absoluto 95% (0,19 M), previamente resfriada em banho de gelo, adicionou-se ácido acético glacial (7,0 mmol) gota a gota. Após a adição completa, a mistura reacional foi mantida sob agitação por 20 horas, permitindo o retorno gradual à temperatura ambiente. Ao final da reação, a suspensão foi filtrada e lavada com acetato de etila. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como fase móvel acetato de etila/metanol (9,5:0,5), fornecendo os produtos.

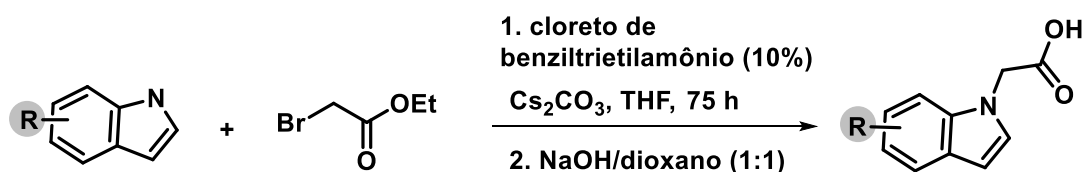


Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se diclorometano (0,2 M), sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4 , 1,0 mmol), *N*-metil-hidroxilamina (1,0 mmol) e o aldeído correspondente (1,0 mmol). A solução reacional foi agitada

²²⁰ Dondoni, A., Franco, S., Junquera, F., Merino, M. P., Tejero, T. Synthesis of *N*-benzyl nitrones. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 18, 2537–2550. 10.1080/00397919408010565.

vigorosamente por 24 horas à temperatura ambiente. Ao término da reação, a mistura foi filtrada e lavada com DCM. O filtrado resultante foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como fase móvel acetato de etila/metanol (9,5:0,5), fornecendo os produtos isolados.

4.3.2 Procedimento geral para síntese de ácido carboxílico



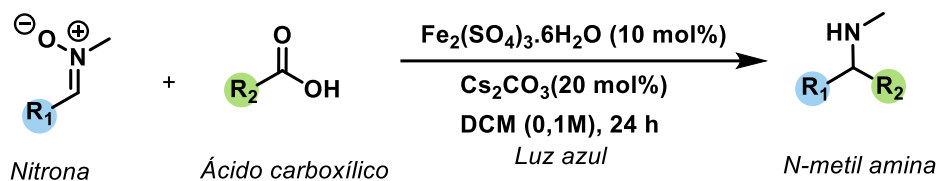
Derivados do ácido indol acético foram sintetizados usando um procedimento modificado.^{221,222} A uma solução do derivado de 1*H*-indol (1 equiv.) em THF anidro (40 mL) foram adicionados bromoacetato de etila (1,5 equiv.), carbonato de cézio (Cs₂CO₃, 1,5 equiv.) e cloreto de benziltriethylamônio (10 mol%). A mistura reacional foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 75 horas. Após esse período, a reação foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo o éster correspondente, que foi empregado na etapa subsequente sem purificação adicional. O material bruto foi então dissolvido em uma mistura de 1,4-dioxano (20 mL) e solução aquosa de NaOH (1 M, 20 mL), sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante a noite. Finalizado o tempo reacional, a mistura foi acidificada cuidadosamente com solução aquosa de HCl (10%, até pH ≈ 3), e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 × 40 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto obtido foi purificado por

²²¹ Leleu, L., Martzel, T., Fall, A., Sanselme, M., Levacher, V., Oudeyer, S., Brière, J. F. Diastereoselective addition of redox active esters to azomethine imines by electrosynthesis. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6100-6103. <https://doi.org/10.1039/D2CC01795D>.

²²² Brogan, J. T., Stoops, S. L., Lindsley, C. W. Total synthesis and biological evaluation of phidianidines a and b uncovers unique pharmacological profiles at CNS targets. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, 3, 658-664. 10.1021/cn300064r.

cromatografia em coluna de sílica gel, resultando no ácido carboxílico correspondente.

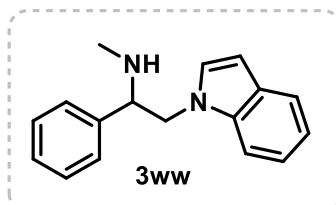
4.3.3 Procedimento geral para síntese de *N*-metil aminas



Um tubo de reação de vidro borossilicato seco, equipado com barra magnética de agitação, foi adicionado a nitrona (0,15 mmol, 1,0 equivalente), o respectivo ácido carboxílico (0,225 mmol, 1,5 equivalente), o catalisador de Fe(III) (10 mol%) e Cs₂CO₃ (20 mol%). Em seguida, adicionou-se diclorometano (1,5 mL, 0,1 M). O tubo foi vedado com um septo de PTFE/silicone e conectado a uma linha de vácuo. A solução foi degaseificada três vezes pelo método de congelamento–vácuo–descongelamento (*freeze–pump–thaw*) e então agitada sob irradiação de luz azul proveniente de uma lâmpada Kessil H150 (34 W, λ_{max} = 456 nm), à temperatura ambiente, por 24 horas. Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (6:4), fornecendo os compostos-alvo.

4.3.4 Dados espectroscópicos das *N*-metil aminas

2-(1*H*-indol-1-il)-*N*-metil-1-feniletan-1-amina (3ww)

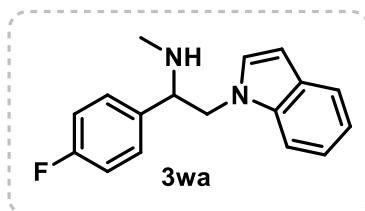


O produto **3ww** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (23 mg, rendimento de 61%). **RMN**

de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (dq, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 5H), 7,14 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,14 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 1H) ppm. **RMN**

de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 140,3, 136,2, 128,9, 128,8, 128,4, 128,1, 127,5, 121,8, 121,1, 119,7, 109,6, 101,7, 65,2, 53,5, 34,4 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2$ 251,1542, encontrado: 251,1541.

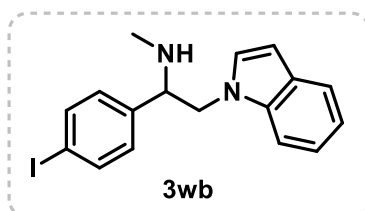
1-(4-fluorofenil)-2-(1H-indol-1-il)-N-metiletan-1-amina (3wa)



O produto **3wa** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (21 mg, rendimento de

52%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,15 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 1H), 3,94 (dd, $J = 8,3, 5,3$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 163,7, 161,3, 136,2, 129,0, 128,9, 128,8, 128,3, 121,8, 121,2, 119,7, 115,8, 115,6, 109,5, 101,8, 64,6, 53,6, 34,4 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_2$ 269,1448, encontrado: 269,1447.

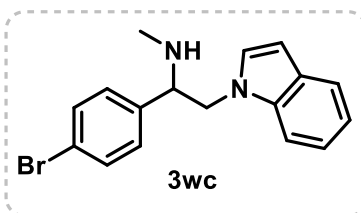
2-(1H-indol-1-il)-1-(4-iodofenil)-N-metiletan-1-amina (3wb)



O produto **3wb** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 30/70%) para fornecer um líquido amarelo (28 mg, rendimento de

56%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,56 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,16 (dt, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,33 – 4,05 (m, 2H), 3,91 (dd, $J = 8,0, 5,5$ Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,71 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 140,3, 137,9, 136,2, 129,5, 128,8, 128,3, 121,9, 121,2, 119,8, 109,5, 101,9, 93,4, 64,9, 53,4, 34,5 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{IN}_2$ 377,0509, encontrado: 377,0507.

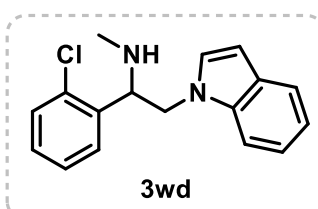
1-(4-bromofenil)-2-(1H-indol-1-il)-N-metiletan-1-amina (3wc)



O produto **3wc** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 20/80%) para fornecer um líquido amarelo (25 mg, rendimento de

50%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,61 – 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 7,04 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,35 – 4,01 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 8,1, 5,4$ Hz, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,83 (s, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 139,67, 136,22, 131,99, 129,20, 128,82, 128,35, 121,90, 121,77, 121,23, 119,79, 109,50, 101,87, 64,78, 53,43, 34,50 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$** m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_2$ 329,0647, encontrado: 329,0645.

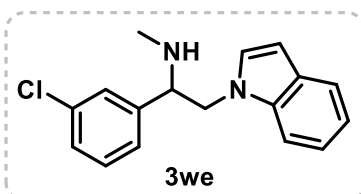
1-(2-clorofenil)-2-(1H-indol-1-il)-N-metiletan-1-amina (3wd)



O produto **3wd** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 20/80%) para fornecer um líquido amarelo (24 mg, rendimento de 56%). **RMN de ^1H (400**

MHz, CDCl_3) δ 7,56 (dt, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,23 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 3,2, 0,9$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 9,2, 3,8$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 14,4, 3,9$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 14,4, 9,2$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,82 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 137,2, 136,4, 134,0, 129,9, 128,9, 128,8, 128,4, 128,4, 127,5, 121,98, 121,1, 119,7, 109,7, 101,9, 61,3, 51,7, 34,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$** m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2$ 285,1153, encontrado: 285,1151.

1-(3-clorofenil)-2-(1H-indol-1-il)-N-metiletan-1-amina (3we)

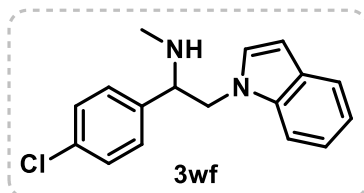


O produto **3we** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 30/70%) para fornecer um líquido amarelo (25 mg, rendimento de

58%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,56 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,05 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H),

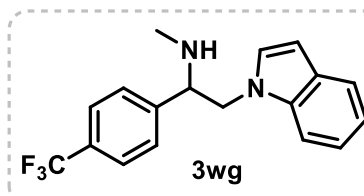
4,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,76 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 142,8, 136,2, 134,8, 130,1, 128,8, 128,3, 128,2, 127,5, 125,8, 121,9, 121,2, 119,8, 109,5, 101,9, 64,9, 53,4, 34,5 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2$ 285,1153, encontrado: 285,1152.

1-(4-clorofenil)-2-(1H-indol-1-il)-N-metiletan-1-amina (3wf)



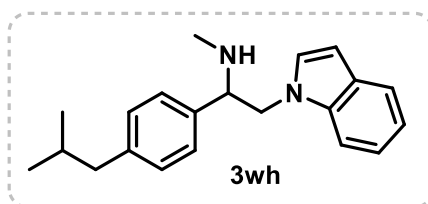
O produto **3wf** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (26 mg, rendimento de 61%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 5H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,47 – 6,34 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 3,95 (dd, $J = 8,2, 5,3$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,76 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 139,0, 136,2, 133,7, 129,0, 128,8, 128,8, 128,3, 121,9, 121,2, 119,8, 109,5, 101,8, 64,7, 53,4, 34,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2$ 285,1153, encontrado: 285,1151.

2-(1H-indol-1-il)-N-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (3wg)



O produto **3wg** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 30/70%) para fornecer um líquido amarelo (20 mg, rendimento de 43%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,61 – 7,48 (m, 3H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 8,0, 5,4$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,73 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 144,8, 136,2, 130,4, 130,1, 128,8, 128,2, 127,9, 125,8, 125,8, 125,8, 125,7, 125,5, 122,8, 121,9, 121,2, 119,8, 109,4, 102,0, 65,1, 53,4, 34,5 ppm. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)** δ -62,54 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2$ 319,1416, encontrado: 319,1414.

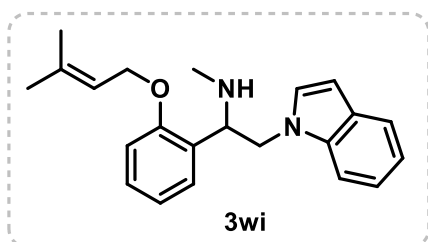
2-(1H-indol-1-il)-1-(4-isobutilfenil)-N-metiletan-1-amina (3wh)



O produto **3wh** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um

líquido amarelo (23 mg, rendimento de 50%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,55 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 3H), 7,08 – 7,00 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 6,8, 4,3$ Hz, 2H), 3,92 (dd, $J = 8,0, 5,4$ Hz, 1H), 2,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,80 (dq, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 2H), 0,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 141,5, 137,6, 136,3, 129,6, 128,7, 128,5, 127,2, 121,7, 121,1, 119,6, 109,6, 101,6, 65,0, 53,6, 45,2, 34,5, 30,3, 22,5, 22,5 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2$ 307,2168, encontrado: 307,2167.

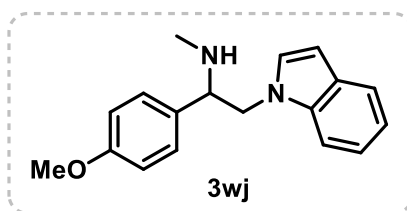
2-(1H-indol-1-il)-N-metil-1-(2-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)etan-1-amina (3wi)



O produto **3wi** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 20/80%) para fornecer um líquido amarelo (28 mg, rendimento de 56%). **RMN de ^1H (400 MHz,**

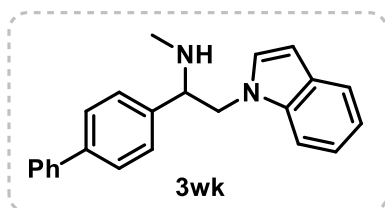
CDCl_3) δ 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,51 (dq, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 6,38 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 5,52 (tdd, $J = 5,4, 2,9, 1,4$ Hz, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 2H), 4,42 – 4,29 (m, 1H), 3,99 (dd, $J = 15,0, 9,7$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,80 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 1,70 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 157,0, 138,6, 136,3, 128,8, 128,7, 128,4, 128,3, 127,8, 121,5, 120,9, 120,8, 119,7, 119,5, 111,7, 110,2, 101,2, 65,0, 59,3, 52,1, 34,6, 26,0, 18,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ 335,2117, encontrado: 335,2115.

2-(1H-indol-1-il)-1-(4-metoxifenil)-N-metiletan-1-amina (3wj)



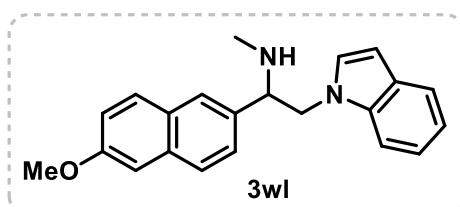
O produto **3wj** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (21 mg, rendimento de 50%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,55 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,15 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,04 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,38 (dd, $J = 3,2, 0,8$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 14,3, 8,4$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 14,3, 5,2$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 8,3, 5,2$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 159,5, 136,2, 128,8, 128,6, 128,5, 121,8, 121,1, 119,6, 114,3, 109,6, 101,6, 64,5, 55,4, 53,4, 34,2 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ 281,1648, encontrado: 281,1647.

1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(1H-indol-1-il)-N-metiletan-1-amina (3wk)



O produto **3wk** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (27 mg, rendimento de 55%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,62 – 7,47 (m, 5H), 7,36 (q, $J = 7,3$ Hz, 5H), 7,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,96 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 140,9, 140,8, 139,5, 136,3, 128,9, 128,8, 128,5, 127,9, 127,6, 127,4, 127,2, 121,8, 121,1, 119,7, 109,6, 101,7, 65,0, 53,6, 34,6 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2$ 327,1855, encontrado: 327,1854.

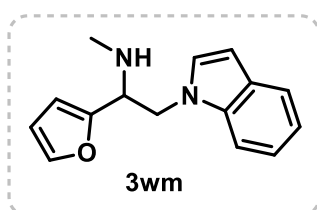
2-(1H-indol-1-il)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)-N-metiletan-1-amina (3wl)



O produto **3wl** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (21 mg, rendimento de 43%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,57 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 0H), 7,41 (ddd, $J = 8,5, 2,3, 1,4$ Hz, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 3H), 6,93 (d,

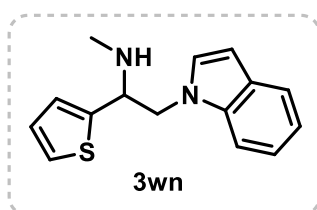
$J = 3,1$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 3,2, 0,9$ Hz, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 2H), 4,09 (dd, $J = 8,3, 5,1$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,93 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 157,9, 136,3, 135,4, 134,5, 129,4, 129,0, 128,8, 128,5, 127,6, 126,6, 125,6, 121,8, 121,2, 119,7, 119,2, 109,6, 105,8, 101,7, 65,3, 55,4, 53,6, 34,5 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ 331,1805, encontrado: 331,1804.

1-(furan-2-il)-2-(1H-indol-1-il)-N-metiletan-1-amina (3wm)



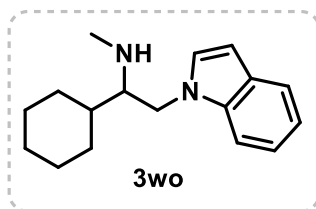
O produto **3wm** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (19 mg, rendimento de 53%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 3,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J = 3,2, 0,8$ Hz, 1H), 4,43 – 4,19 (m, 2H), 4,01 (dd, $J = 7,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 152,9, 142,3, 136,2, 128,7, 128,4, 121,7, 121,1, 119,6, 110,4, 109,4, 108,5, 101,7, 58,4, 50,3, 34,2 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 241,1335, encontrado: 241,1334.

2-(1H-indol-1-il)-N-metil-1-(tiofen-2-il)etan-1-amina (3wn)



O produto **3wn** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 20/80%) para fornecer um líquido amarelo (23 mg, rendimento de 60%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,56 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 7,05 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 3,5, 1,3$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,75 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 144,9, 136,2, 128,8, 128,4, 126,9, 125,4, 125,0, 121,9, 121,2, 119,7, 109,5, 101,8, 60,9, 54,0, 34,5 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$ 257,1107, encontrado: 257,1105.

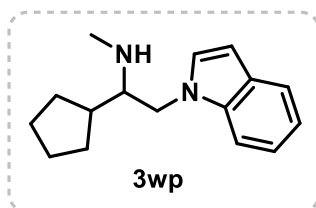
1-ciclohexil-2-(1H-indol-1-il)-N-metiletan-1-amina (3wo)



O produto **3wo** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (19 mg, rendimento de 47%). **RMN de ^1H (400**

MHz, CDCl_3) δ 7,56 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,04 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 14,4, 4,9$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 14,4, 8,5$ Hz, 1H), 2,90 – 2,68 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,94 – 1,59 (m, 5H), 1,50 (td, $J = 9,7, 4,3$ Hz, 1H), 1,24 – 1,05 (m, 5H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 136,3, 128,8, 128,6, 121,6, 121,2, 119,5, 109,5, 101,5, 64,4, 47,7, 39,2, 34,9, 29,0, 28,7, 26,7, 26,6 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2$ 257,2012, encontrado: 257,2010.

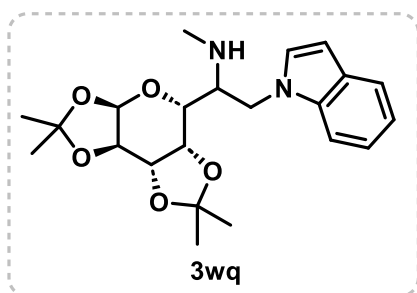
1-ciclopentil-2-(1*H*-indol-1-il)-*N*-metiletan-1-amina (3wp)



O produto **3wp** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (19 mg, rendimento de 50%). **RMN de ^1H (400**

MHz, CDCl_3) δ 7,56 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 7,03 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 14,4, 4,8$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 14,4, 7,9$ Hz, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 2H), 1,38 – 1,24 (m, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 136,4, 128,7, 128,6, 121,5, 121,1, 119,4, 109,5, 101,4, 63,8, 48,8, 42,0, 34,3, 29,7, 29,1, 25,8, 25,6 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2$ 243,1855, encontrado: 243,1855.

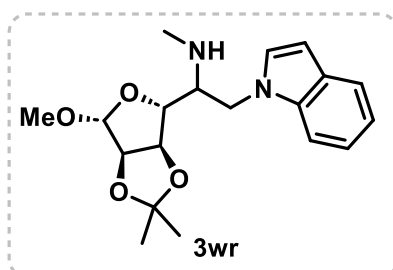
2-(1*H*-indol-1-il)-*N*-metil-1-((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetra-hidro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)etan-1-amina (3wq)



O produto **3wq** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 30/70%) para fornecer um líquido amarelo (28 mg, rendimento de 46%). *rd* = >20:1 com base na RMN de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400**

MHz, CDCl_3) δ 7,54 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J = 7,9, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 3,2, 0,8$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,60 – 4,51 (m, 2H), 4,38 (dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 5,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 14,8, 6,9$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1H), 3,17 (td, $J = 7,2, 3,5$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 136,9, 129,4, 128,6, 121,6, 121,0, 119,4, 109,5, 109,3, 108,7, 101,6, 96,8, 71,6, 71,0, 70,7, 67,3, 59,1, 45,0, 33,9, 26,2, 26,0, 25,0, 24,6 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ 403,2227, encontrado: 403,2225.

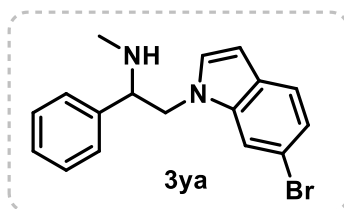
2-(1H-indol-1-il)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-metiletan-1-amina (3wr)



O produto **3wr** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 30/70%) para fornecer um líquido amarelo (28 mg, rendimento de 54%). *rd* = 6:1 com base na RMN

de ^1H da mistura isolada. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,55 (ddt, $J = 7,8, 3,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,17 – 6,99 (m, 3H), 6,46 (dt, $J = 3,1, 1,2$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,85 (dd, $J = 6,0, 1,6$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 14,8, 4,5$ Hz, 1H), 4,22 (dd, $J = 14,8, 5,3$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 9,5, 1,6$ Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,80 (dt, $J = 9,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 137,0, 129,1, 128,6, 121,8, 121,0, 119,6, 112,7, 110,1, 109,3, 103,0, 102,0, 87,4, 85,1, 82,1, 70,0, 61,8, 56,1, 45,2, 34,3, 26,6, 25,1 ppm. **HRMS** (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 347,1965, encontrado: 347,1963.

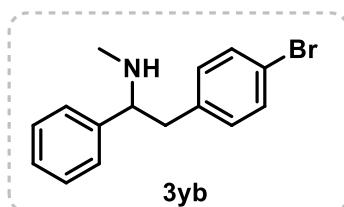
2-(6-bromo-1H-indol-1-il)-N-metil-1-feniletan-1-amina (3ya)



O produto **3ya** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 40/60%) para fornecer um líquido amarelo (28 mg, rendimento de

57%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,31 – 7,11 (m, 7H), 6,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), δ 4,21 (dd, $J = 14,3, 8,0$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 14,3, 5,4$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 8,0, 5,4$ Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,93 (s, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 140,2, 135,0, 130,4, 129,6, 128,9, 128,1, 127,4, 124,6, 123,5, 112,9, 111,0, 101,2, 65,2, 53,6, 34,5 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_2$ 329,0647, encontrado: 329,0646.

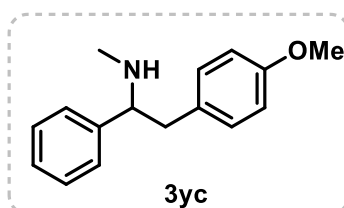
2-(4-bromofenil)-*N*-metil-1-feniletan-1-amina (3yb)



O produto **3yb** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 30/70%) para fornecer um líquido amarelo claro (18 mg, rendimento de

42%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,30 – 7,17 (m, 8H), 6,94 – 6,77 (m, 2H), 3,88 – 3,66 (m, 2H), 3,14 (dd, $J = 13,4, 6,4$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 13,3, 8,0$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 136,7, 131,5, 131,2, 128,8, 128,2, 127,9, 120,6, 66,5, 42,8, 33,3 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}$ 290,0538, encontrado: 290,0537.

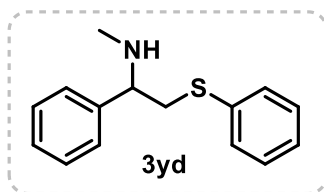
2-(4-metoxifenil)-*N*-metil-1-feniletan-1-amina (3yc)



O produto **3yc** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 30/70%) para fornecer um líquido amarelo claro (17 mg, rendimento de

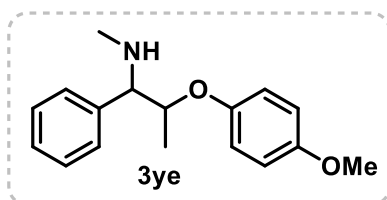
47%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,29 – 7,13 (m, 5H), 7,06 – 6,86 (m, 2H), 6,87 – 6,68 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (dd, $J = 7,6, 6,5$ Hz, 1H), 3,19 – 2,77 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,16 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 158,3, 142,6, 130,6, 130,4, 128,5, 127,6, 127,3, 113,9, 67,1, 55,3, 43,9, 34,4 ppm. **HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z :** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}$ 242,1539, encontrado: 242,1537.

N-metil-1-fenil-2-(feniltio)etan-1-amina (3yd)



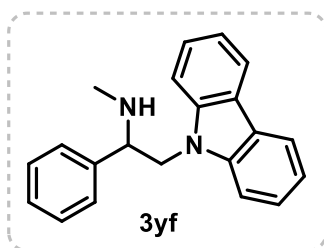
O produto **3yd** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 20/80%) para fornecer um líquido amarelo (19 mg, rendimento de 52%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,32 – 7,17 (m, 10H), 3,65 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 135,3, 130,0, 129,9, 129,2, 128,9, 128,2, 128,2, 127,7, 126,6, 63,6, 40,9, 33,7 ppm. **HRMS (ESI) [M + H]⁺ *m/z***: calculado para C₁₅H₁₈NS 244,1154, encontrado: 244,1153.

2-(4-metoxifenoxi)-N-metil-1-fenilpropan-1-amina (3ye)



O produto **3ye** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 20/80%) para fornecer um líquido amarelo (18 mg, rendimento de 50%). *rd* = >20:1 com base na RMN de ¹H da mistura isolada. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,36 – 7,26 (m, 5H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,79 – 6,72 (m, 2H), 4,44 (qd, *J* = 6,3, 3,6 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 154,4, 151,6, 128,5, 128,4, 127,5, 118,1, 114,8, 78,6, 68,0, 55,8, 34,4, 14,8 ppm. **HRMS (ESI) [M + H]⁺ *m/z***: calculado para C₁₇H₂₂NO₂ 272,1645, encontrado: 272,1642.

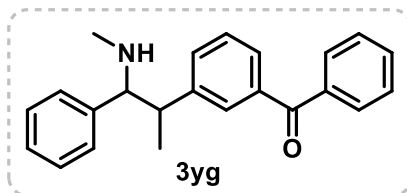
2-(9H-carbazol-9-il)-N-metil-1-feniletan-1-amina (3yf)



O produto **3yf** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 30/70%) para fornecer um líquido amarelo (19 mg, rendimento de 42%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,01 (dt, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 2H), 7,39 – 7,36 (m, 6H), 7,33 – 7,13 (m, 5H), 4,54 (dd, *J* = 14,8, 8,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 14,8, 5,1 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 140,7, 129,0, 128,2, 127,6, 125,9, 123,1, 120,4, 119,3, 109,1,

64,8, 50,4, 34,3 ppm. **HRMS** (ESI) $[M + H]^+$ m/z : calculado para $C_{21}H_{21}N_2$ 301,1699, encontrado: 301,1697.

(3-(1-(metilamino)-1-fenilpropan-2-il)fenil)(fenil)metanona (3yg)



O produto **3yg** foi preparado de acordo com o processo geral e foi purificado por cromatografia flash em gel de sílica (EtOAc/hexano 70/30%) para fornecer um líquido amarelo claro (22 mg,

rendimento de 47%). $rd = >20:1$ com base na RMN de 1H da mistura isolada.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 – 7,91 (m, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 2H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,45 – 7,25 (m, 8H), 4,34 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,27 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 0,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ 196,8, 144,0, 138,1, 137,6, 132,6, 132,5, 132,0, 130,2, 129,9, 129,2, 129,0, 128,9, 128,8, 128,6, 128,4, 128,3, 128,1, 71,2, 45,7, 33,5, 19,3 ppm. **HRMS** (ESI) $[M + H]^+$ m/z : calculado para $C_{23}H_{24}NO$ 330,1852, encontrado: 330,1850.

5 Referências bibliográficas

- (1) Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., Jonnalagadda, S. B. A Review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules* **2020**, *25*, 1909. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>.
- (2) Mensinga, T. T., Speijers G. J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol. Rev.* **2003**, *22*, 41-51. [10.2165/00139709-200322010-00005](https://doi.org/10.2165/00139709-200322010-00005).
- (3) Grau, B. W., Kumar, P., Nilsen, A., Malhotra, S. V. Nitrogen-bridgehead compounds: overview, synthesis, and outlook on applications. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 1479-1532. <https://doi.org/10.1039/D4OB01589D>
- (4) Ali, A., Jabeen, N., Farruhbek, R., Chachar, Z., Laghar, A. A., Chachar, S., Ahmed, N., Ahmed, S., Yang, Z. Enhancing nitrogen use efficiency in agriculture by integrating agronomic practices and genetic advances. *Front. Plant. Sci.* **2025**, *16*, 1543714. [10.3389/fpls.2025.1543714](https://doi.org/10.3389/fpls.2025.1543714).
- (5) Xu, L., Shi, C., He, Z.; Zhang, H., Chen, M., Fang, Z., Zhang, Y. Recent advances of producing biobased N-containing compounds via thermo-chemical conversion with ammonia process. *Energy Fuels* **2020**, *34*, 9, 10441–10458. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.0c01993>.
- (6) Franklin, E. C. Heterocyclic nitrogen compounds. I. pentacyclic compounds. *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 305–361. <https://doi.org/10.1021/cr60055a001>.
- (7) Luo, W., Liu, Y., Qin, H., Zhao, Z., Wang, S., He, W., Tang, S., Peng, J. Nitrogen-containing heterocyclic drug products approved by the FDA in 2023: Synthesis and biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2024**, *279*, 116838. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116838>.
- (8) Taylor, R. D., MacCoss, M., Lawson, A. D. G. Rings in drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845 – 5859. <https://doi.org/10.1021/jm4017625>.
- (9) Gao, B., Yang, B., Feng, X., Li, C. Recent advances in the biosynthesis strategies of nitrogen heterocyclic natural products. *Nat. Prod. Rep.* **2022**, *39*, 139-162. <https://doi.org/10.1039/D1NP00017A>.
- (10) Luo, W., Liu, Y., Qin, H., Zhao, Z., Wang, S., He, W., Tang, S., Peng, J. Nitrogen-containing heterocyclic drug products approved by the FDA in 2023: Synthesis and biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2024**, *279*, 116838. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116838>.
- (11) Federice, J. G., Bell, C. N., CoxJon, P. B., Njardarson, J. T. Update on the nitrogen heterocycle compositions and properties of U.S. FDA-approved pharmaceuticals (2013–2023). *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, *14*, 11622–11655. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01122>.

- (12) Oliveira, V. D. G., Cardoso, M. F. D.C.; Forezi, L.D.S.M. Organocatalysis: A brief overview on its evolution and applications. *Catalysts* **2018**, *8*, 605. <https://doi.org/10.3390/catal8120605>.
- (13) Mohamed, A. A. Advances in the coordination chemistry of nitrogen ligand complexes of coinage metals. *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254*, 1918–1947. [10.1016/j.ccr.2010.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.02.003).
- (14) Amin, A., Qadir, T., Sharma, P. K., Jeelani, I., Abe, H. A Review on the medicinal and industrial applications of *N*-containing heterocycles, *The Open Medicinal Chemistry Journal* **2022**, *16*, 1-16. [10.2174/18741045-v16-e2209010](https://doi.org/10.2174/18741045-v16-e2209010).
- (15) Yu, H., Xu, F. Advances in the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds by *in situ* benzyne cycloaddition. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 8238-8253. <https://doi.org/10.1039/D3RA00400G>.
- (16) Cucurou, C., Battioni, J. P., Thang, D. C., Nam, N. H., Mansuy, D. Mechanisms of inactivation of lipoxygenases by phenidone and BW755C. *Biochemistry*, **1991**, *30*, *37*, 8964–8970. <https://doi.org/10.1021/bi00101a008>.
- (17) Goyala, V., Sarkia, N., Naranja, A., Naika, G., Natte, K., Jagadeesh, R. V. Recent advances in the catalytic *N*-methylation and *N*-trideuteromethylation reactions using methanol and deuterated methanol. *Coordination Chemistry Reviews* **2023**, *474*, 214827. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214827>.
- (18) Wang, X., Zhao, K., Wang, H., Shi, F. Selective synthesis of *N*-monomethyl amines with primary amines and nitro compounds. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 7239–7254. <https://doi.org/10.1039/D1CY01177D>.
- (19) Räder, A. F. B., Reichart, F., Weinmüller, M., Kessler, H. Improving oral bioavailability of cyclic peptides by *N*-methylation. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2766–2773. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.031>.
- (20) Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.
- (21) Kumar, M., Sadaf, I., Pamidighantam, J., Anamika, Kumar, S., Recent advance: sulfur ylides in organic synthesis. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2024**, *61*, 29-70. <https://doi.org/10.1002/jhet.4736>.
- (22) Breugst, M., Reissig, H-U. The huisgen reaction: milestones of the 1,3-dipolar cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12293 – 12307. doi.org/10.1002/ange.20200311512293.
- (23) Beutick, S. E.; Vermeeren, P.; Hamlin, T. A. The 1,3-Dipolar cycloaddition: from conception to quantum chemical design. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2022**, *17*, e202200553. <https://doi.org/10.1002/asia.202200553>.
- (24) Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions: past and future. *Angewandte Chemie* **1963**, *2*, 565-598. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.196305651>.

- (25) Lenardão, E. J., Freitag, R. A., Dabdoub, M. J., Batista, A. C. F., Silveira, C. C. "Green chemistry" – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123-129. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100020>.
- (26) Yue, K., Zhou, Q., Bird, R., Zhu, L., Zhang, D., Li, D., Zou, L., Yang, J., Fu, X., Georges, G. P. Trends and opportunities in organic synthesis: global state of research metrics and advances in precision, efficiency, and green chemistry. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 13, 2167–2171. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03826>.
- (27) Sheldon, R. A. Metrics of green chemistry and sustainability: past, present, and future. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32–48. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03505>.
- (28) Marzo, L., Pagire, K. S., Reiser, O., König, B. Visible-light photocatalysis: does it make a difference in organic synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072. <https://doi.org/10.1002/anie.201709766>.
- (29) Buzzetti, L., Crisenza, E. M. G., Melchiorre, P. Mechanistic studies in photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730 – 3747. <https://doi.org/10.1002/anie.201809984>.
- (30) Quintavalla, A., Carboni, D., Lombardo, M. Green metrics and sustainability in photocatalysis. *ChemCatChem* **2024**, *16*, e202301225. <https://doi.org/10.1002/cctc.202301225>.
- (31) Dhinasekaran, D., Rakkesh, R. A., Rajendran, S., Naushad, M. (2020). Capítulo 1: *Green Photocatalysts*. Principles and Mechanisms of Green Photocatalysis. World 34. Pag. 1-24. https://doi.org/10.1007/978-3-030-15608-4_1.
- (32) Narayanam, J., Stephenson, C. Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-13. <https://doi.org/10.1039/B913880N>.
- (33) Nicewicz D. A., MacMillan D. W. C. Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes. *Science* **2008**, *322*, 77-80. [10.1126/science.1161976](https://doi.org/10.1126/science.1161976).
- (34) Ischay, M. A., Anzovino, M. E., Du J., Yoon T. P. J. Efficient visible light photocatalysis of [2+2] enone cycloadditions. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12893. <https://doi.org/10.1021/ja805387f>.
- (35) Narayanam J. M. R., Tucker J. W., Stephenson C. R. J. Electron-transfer photoredox catalysis: development of a tin-free reductive dehalogenation reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8763. <https://doi.org/10.1021/ja9033582>.
- (36) Akita, M., Ceroni, P., Stephenson, C. R. J., Masson, G. Progress in photocatalysis for organic chemistry. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10, 6281–6283. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00812>.

- (37) Crisenzam, G. E. M., Melchiorre, P., Chemistry glows green with photoredox catalysis, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 803. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13887-8>.
- (38) Srivastava, V., Singh, P. K., Singh, P. P. Recent advances of visible-light photocatalysis in the functionalization of organic compounds. *Journal of Photochemistry & Photobiology, C: Photochemistry Reviews* **2020**, *50*, 100488. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2022.100488>.
- (39) Michelin, C., Hoffmann, N. Photocatalysis applied to organic synthesis – a green chemistry approach, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2018**, *10*, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2018.02.009>.
- (40) Bhattarai, T., Ebong, A., Raja, M. Y. A. A review of light-emitting diodes and ultraviolet light-emitting diodes and their applications. *Photonics* **2024**, *11*, 491. <https://doi.org/10.3390/photonics11060491>.
- (41) Reckenthler, M., Griesbeck, A. G., Photoredox catalysis for organic syntheses, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727 – 2744. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300751>.
- (42) Romero, N. A., Nicewicz, D. A. Organic photoredox catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 17, 10075 – 10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (43) Juliá, F., Constantin, T., Leonori, D. Applications of Halogen-Atom Transfer (XAT) for the generation of carbon radicals in synthetic photochemistry and photocatalysis, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2, 2292–2352. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00558>.
- (44) Dutta, S., Erchinger, J. E., Strieth-Kalthoff, F., Kleinmansa, R., Glorius, F. Energy transfer photocatalysis: exciting modes of reactivity. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, *53*, 1068-1089. <https://doi.org/10.1039/D3CS00190C>.
- (45) Michelin, C., Hóffmann, N. Photosensitization and photocatalysis - perspectives in organic synthesis, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 12046–12055. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b03050>.
- (46) K. Kalyanasundaram. Photophysics, photochemistry and solar energy conversion with tris(bipyridyl)ruthenium(II) and its analogues. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159-244. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(82\)85003-0](https://doi.org/10.1016/0010-8545(82)85003-0).
- (47) Teegardin, K., Day, J. I.; Chan, J., Weaver, J. Advances in photocatalysis: a microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156–1163. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101>.
- (48) Levin, M. D., Kim, S., Toste, F. D. Photoredox catalysis unlocks single-electron elementary steps in transition metal catalyzed cross-coupling. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *5*, 293–301. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00090>.

- (49) Prier, C. K., Rankic, D. A., MacMillan, D. W. C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- (50) Liu, D., Jiao, M. J., Feng, Z. T., Wang, X. Z., Xu, G. Q., Xu, P. F. Design, synthesis, and application of highly reducing organic visible-light photocatalysts. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5700–5704. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02420>.
- (51) Wang, H., Xu, T. Dual nickel- and photoredox-catalyzed carbon-carbon bond formations via reductive cross-coupling involving organohalides. *Chem. Catalysis* **2024**, *4*, 100952. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2024.100952>.
- (52) Chakraborty, A., Roy, M., Alam, A., Adhikari, D., Pachfule, P. Covalent organic frameworks as heterogeneous photocatalysts for cross-coupling reactions. *Green Chem.* **2024**, *26*, 9619-9651. <https://doi.org/10.1039/D4GC03467H>.
- (53) Garrido-Castro, A. F., Maestro, M. C., Alemán, J. α -Functionalization of imines via visible light photoredox catalysis. *Catalysts* **2020**, *10*, 562. <https://doi.org/10.3390/catal10050562>.
- (54) Zhang, T., Zhang, Y., Das, S. Deal; Photoredox catalysis for the cycloaddition reactions. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 6173–6185. <https://doi.org/10.1002/cctc.202001195>.
- (55) Zhu, X., Lin, Y., Sun, Y., Beard, M. C., Yan, Y. Lead-halide perovskites for photocatalytic α -alkylation of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 733-738. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08720>.
- (56) Xiao, Y., Chun, Y., Cheng, S., Liu, R., Tse, M., Ko, C. Visible light photocatalytic cross-coupling and addition reactions of arylalkynes with perfluoroalkyl iodides. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8686-8693. <https://doi.org/10.1039/D0OB01767A>.
- (57) Patel, R. I., Sharma, S., Sharma, A. Cyanation: a photochemical approach and applications in organic synthesis, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3166-3200. <https://doi.org/10.1039/D1QO00162K>.
- (58) Revathi, L., Ravindar, L., Fang, W. Y., Rakesh, K. P., Qin, H. L. Visible light-induced C–H bond functionalization: a critical review. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4652-4698. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800736>.
- (59) Gensch, T., James, M. J., Dalton, T., Glorius, F. Increasing catalyst efficiency in C–H activation catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2296 – 2306. <https://doi.org/10.1002/anie.201710377>.
- (60) Cao, H., Tang, X., Tang, H., Yuan, Y., Wu, J. Photoinduced intermolecular hydrogen atom transfer reactions in organic synthesis. *Chem. Catal.* **2021**, *1*, 523–598. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2021.04.008>.

- (61) Nair, V., Suja, T. D. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions in targeted syntheses. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.09.065>.
- (62) Dorn, H., Otto, A. Über die Reaktion von pyrazolidon-(3) mit carbonylverbindungen. *Chim. Ber.* **1968**, *101*, 3287 - 3301. <https://doi.org/10.1002/cber.19681010936>.
- (63) Huisgen, R., Grashey, R., Laur, P., Leitermann, H. 1.3-Dipolare additionen der azomethin-imine. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 416-417. <https://doi.org/10.1002/ange.19600721209>.
- (64) Nájera, C., Sansano, J. M., Yus, M. 1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine imines. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8596-8636. <https://doi.org/10.1039/C5OB01086A>.
- (65) Gothelf, K. V. Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–910. <https://doi.org/10.1021/cr970324e>.
- (66) Deepthi, A., Thomasa, N. V., Sruthi, S. L. An overview of the reactions involving azomethine imines over half a decade. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 8847-8873. <https://doi.org/10.1039/D1NJ01090E>.
- (67) Kobayashi, S., Hirabayashi, R., Shimizu, H., Ishitani, H., Yamashita, Y. Lewis acid-mediated [3+2] cycloaddition between hydrazones and olefins. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3351–3354. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00606-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00606-3).
- (68) Passet, M., Mohanan, K., Hamann, M., Coquerel, Y., Rodriguez, J. 1,3-Dipolar Cycloaddition of hydrazones with α -oxo-ketenes: a three-component stereoselective entry to pyrazolidinones and an original class of spirooxindoles. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 15, 4124–4127. <https://doi.org/10.1021/ol2016669>.
- (69) Belskaya, N. P., Bakulev, V. A., Fan, Z. Synthesis and [3+2] cycloaddition reactions of *N,N'*- and *C,N*-cyclic azomethine imines, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2016**, *52*, 627–636. [10.1007/s10593-016-1943-2](https://doi.org/10.1007/s10593-016-1943-2).
- (70) Stanley, L. M., Sibi, M. P. Enantioselective copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 8, 2887–2902. <https://doi.org/10.1021/cr078371m>.
- (71) Mondal, M., Wheeler, K. A., Kerrigan, N. J. Alkaloid-catalyzed enantioselective [3 + 2] cycloaddition of ketenes and azomethine imines. *Org. Lett.* **2016**, *18*(16), 4108-4111. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02038>.
- (72) Fang, X., Li, J., Tao, H.-Y., Wang, C.-J. Highly diastereoselective DABCO catalyzed [3 + 3]-cycloaddition of 1,4-dithiane-2,5-diol with azomethine imines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 21, 5554–5557. <https://doi.org/10.1021/ol402724h>.
- (73) Chi, Y., Li, J., Hu, X., Zhang, W.; Zhang, Y. *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed [3+4] cycloaddition and kinetic resolution of azomethine imines *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12, 4567–4570. <https://doi.org/10.1021/ja411110f>.

- (74) Greenwald, R. B., Taylor, E. C. Novel heterocyclic syntheses from azomethine imides. 2-Unsubstituted diazetidinones, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5273-5274. <https://doi.org/10.1021/ja01021a042>.
- (75) Dorn, H., Graubaum, H. Allgemeine synthese 1-substituierter pyrazolidone-(3) durch nucleophile grignard-addition an carbonylstabilisierte azomethinimine. *Journal für Praktische Chemie* **1976**, *318*, 2, 253-260. <https://doi.org/10.1002/prac.19763180210>.
- (76) Shintani, R., Soh, Y.-T., Hayashi, T. Rhodium-catalyzed asymmetric arylation of azomethine imines. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4106–4109. <https://doi.org/10.1021/ol101700v>.
- (77) Wang, H.-Y., Zheng, C.-W., Chai, Z., Zhang, J.-X., Zhao, G. Asymmetric cyanation of imines via dipeptide-derived organophosphine dual-reagent catalysis. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12720. <https://doi.org/10.1038/ncomms12720>.
- (78) Xia, P. J., Ye, Z. P., Song, D., Ren, J. W., Wu, H. W., Xiao, J.A., Xiang, H. Y., Chen, X. Q., Yang, H. Photocatalytic reductive radical–radical coupling of *N,N'*-cyclicazomethine imines with difluorobromo derivatives, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2712-2715. <https://doi.org/10.1039/C8CC09385G>.
- (79) Matsuo, B. T., Oliveira, P. H. R., Correia, J. T. M., Paixão, M. W. Carbamoylation of azomethine imines via visible-light photoredox catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6775-6779. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02353>.
- (80) Matsuo, B. T., Correia, J. T. M., Paixão, M. W. Visible-light-mediated α -amino alkylation of azomethine imines: an approach to *N*-(β -aminoalkyl)pyrazolidinones. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7891–7896. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02821>.
- (81) Teegardin, K., Day, J. I., Chan, J., Weaver, J. Advances in photocatalysis: a microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156–1163. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101>.
- (82) Shang, T.-Y., Lu, L.-H., Cao, Z., Liu, Y., He, W.-M., Yu, B. Recent advances of 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) in photocatalytic transformations, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408–5419. <https://doi.org/10.1039/C9CC01047E>.
- (83) Luo, P., Feinberg, A. M., Guirado, G., Farid, S., Dinnocenzo, J. P. Accurate oxidation potentials of 40 benzene and biphenyl derivatives with heteroatom substituents. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9297–9304. <https://doi.org/10.1021/jo501761c>.
- (84) Li, J., Carli, L., Kyne, S. H., Chan, P. W. H. Organocatalytic α -aminoalkylation of azomethine imines by α -silylamines under blue LED light. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 2422 – 2427. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300463>.
- (85) Li, J., Phetcharawetch, J., Qi, M., Kyne, S. H., Kuhakarn, C., Zhong, B., Chan P. W. H. Organocatalytic alkylation and photoorganocatalyst-free acylation

of azomethine imines by Hantzsch esters under blue LED light. *New J. Chem.* **2023**, *47*, 19421-19427. <https://doi.org/10.1039/D3NJ03780K>.

(86) Rubanov, Z. M.; Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Dilman, A. D. Visible light-driven decarboxylative alkylation of azomethine imines with carboxylic acids. *Mendeleev Commun.* **2024**, *34*, 673–675. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.09.015>.

(87) Fall, A., Magdei, M., Savchuk, M., Oudeyer, S., Beucher, H., Brière, J.-F. Iron-catalyzed decarboxylative radical addition to chiral azomethine imines upon visible light. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 6316–6319. <https://doi.org/10.1039/D4CC01766H>.

(88) Nasireddy, S. R., Sharma, P., Khanna, K., Singh, A. Visible-light-mediated decarboxylative (amino)alkylation of azomethine imines. *J. Org. Chem.* **2025**, *90*, 15, 5226–5230. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00159>.

(89) Kou, M., Zheng, J., Li, F., Huang, L., Cao, D., Zhong, A., Yang, J., Chen, D. 1,3-hydro-di/monofluoromethylation of *N,N'*-cyclic azomethine imines with HCF₂SO₂Na/H₂CF₂SO₂Na via photocatalytic radical addition. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 11747–11752. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00679>.

(90) Day, J. I., Teegardin, K., Weaver, J. Chan, J. Advances in photocatalysis: a microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations. *J. Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156–1163. [10.1021/acs.oprd.6b00101](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101).

(91) Armstrong, D. A., Huie, R. E., Koppenol, W. H., Lyman, S. V., Merényi, G., Neta, P., Ruscic, B., Stanbury, D. M., Steenken, S., Wardman, P. Standard electrode potentials involving radicals in aqueous solution: inorganic radicals (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2015**, *87*, 1139–1150. doi.org/10.1515/pac-2014-0502.

(92) Rong, J., Deng, L., Tan, P., Ni, C., Gu, Y., Hu, J. Radical fluoroalkylation of isocyanides with fluorinated sulfones by visible-light photoredox catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2743–2747. [10.1002/anie.201510533](https://doi.org/10.1002/anie.201510533).

(93) Ernst, B., Magnani, J. L. From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 661–77. <https://doi.org/10.1038/nrd2852>.

(94) Wang, J., Zhang, Y., Lu, Q., Xing, D., Zhang, R. Exploring carbohydrates for therapeutics: a review on future directions. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 756724. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.756724>.

(95) Chen, A., Cheng, G., Zhu, F. Recent advances in stereoselective synthesis of non-classical glycosides. *Tetrahedron Chem.* **2024**, *9*, 100068. <https://doi.org/10.1016/j.tchem.2024.100068>.

(96) Bokor, É., Kun, S., Goyard, D., Tóth, M., Praly, J. -P., Vidal, S., Somsák, L. C-Glycopyranosyl arenes and hetarenes: synthetic methods and bioactivity focused on antidiabetic potential. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687–1764. [10.1021/acs.chemrev.6b00475](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00475).

- (97) Mori, T., Kumano, T., He, H., Watanabe, S., Senda, M., Moriya, T., Adachi, N., Hori, S., Terashita, Y., Kawasaki, M., Hashimoto, Y., Awakawa, T., Senda, T., Abe, I., Kobayashi, M. C-Glycoside metabolism in the gut and in nature: Identification, characterization, structural analyses and distribution of C-C bond-cleaving enzymes. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 6294. [10.1038/s41467-021-26585-1](https://doi.org/10.1038/s41467-021-26585-1).
- (98) Phifer, S. S., Lee, D., Seo, E.-K., Kim, N.-C., Graf, T. N., Kroll, D. J., Navarro, H. A., Izydore, R. A., Jiménez, F., Garcia, R., Rose, W. C., Fairchild, C. R., Wild, R., Soejarto, D. D., Farnsworth, N. R., Kinghorn, A. D., Oberlies, N. H., Wall, M. E., Wani, M. C., Alvaradoins E–N, antitumor and cytotoxic anthracenone C-glycosides from the leaves of *alvaradoa haitiensis*. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 954–961. <https://doi.org/10.1021/np070005a>.
- (99) Hacksell, U., Daves, G. D. Progress in medicinal chemistry. Vol. 22, Elsevier, Amsterdam, 1985, p. 1–65.
- (100) Buchanan, J. G., Progress in the chemistry of organic natural products. Vol. 44, Springer, New York, 1985, p. 243.
- (101) Wouters, A. D., Lüdtke, D. S. Diastereoselective addition of arylzinc reagents to sugar aldehydes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962–3965. <https://doi.org/10.1021/ol301724x>.
- (102) Lindbäck, E., Zhou, Y., Marinescu, L., Pedersen, C. M., Bols, M. The Grignard reaction of cyclodextrin-6-aldehydes revisited: a study of the stereoselectivity upon addition of organometallic reagents to aldehydes and ketones. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *20*, 3883–3896. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201000295>.
- (103) O'Dowd, H., Lewis, J. G., Gordeev, M. F. Novel 6-position modified 1-thioalkyl-lincosamines. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2979–2981. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.02.167>.
- (104) Basha, A., Henry, R., McLaughlin, M. A., Ratajczyk, J. D., Wittenberger, S. J. Addition of organometallic reagents to *N*-glycosyl nitrones. enantioselective syntheses of (+)-(*R*)- and (-)-(*S*)-Zileuton. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6103–6106. <https://doi.org/10.1021/jo00099a052>.
- (105) Myers, A. G., Movassaghi, M. Highly efficient methodology for the reductive coupling of aldehyde tosylhydrazones with alkyl lithium reagents. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8891–8892. <https://doi.org/10.1021/ja981918h>.
- (106) Chakraborty, S., Das, G., Ghosh, S., Mal, D. Regioselective synthesis of naphthoquinone/naphthoquinol–carbohydrate hybrids by [4 + 2] anionic annulations and studies on their cytotoxicity. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10636–10647. <https://doi.org/10.1039/C6OB02154A>.
- (107) Kaliappan, K. P., Subrahmanyam, A. V. A New versatile strategy for C-aryl glycosides. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1121–1124. <https://doi.org/10.1021/ol0701159>.

- (108) Potopnyk, M. A., Cmoch, P., Cieplak, M., Gajewska, A., Jarosz, S. The synthesis of higher carbon sugars: a study on the rearrangement of higher sugar allylic alcohols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 780–786. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.04.021>.
- (109) Kulkarni, M. G., Shaikh, Y. B., Borhade, A. S., Chavhan, S. W., Dhondge, A. P., Gaikwad, D. D., Desai, M. P., Birhade, D. R., Dhatrak, N. R. Greening the Wacker process. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2293–2295. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.082>.
- (110) Zhang, Z. -T., Ma, Y., Fan, N. -L., Hu, X. -G. Synthesis of (non-classical) C-acyl-glycosides via Liebeskind–Srogl coupling: Scope, limitation, improved synthesis and antioxidant activity of scleropentaside A. *Tetrahedron*, **2021**, *92*, 132255. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132255>.
- (111) Shatskiy, A., Stepanova, E. V., Kärkäs, M. D., Exploiting photoredox catalysis for carbohydrate modification through C-H and C-C bond activation. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *6*, 782–805. [10.1038/s41570-022-00422-5](https://doi.org/10.1038/s41570-022-00422-5).
- (112) Chen, A.; Cheng, G.; Zhu, F. Recent advances in stereoselective synthesis of non-classical glycosides. *Tetrahedron Chem.* **2024**, *9*, 100068. <https://doi.org/10.1016/j.tchem.2024.100068>.
- (113) Nakajima, K., Nojima, S., Sakata, K., Nishibayashi, Y. Visible-light-mediated aromatic substitution reactions of cyanoarenes with 4-alkyl-1,4-dihydropyridines through double carbon–carbon bond cleavage. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1028 – 1032. <https://doi.org/10.1002/cctc.201600037>.
- (114) Matsui, J. K., Lang, S. B., Heitz, D. R., Molander, G. A. Photoredox-mediated routes to radicals: the value of catalytic radical generation in synthetic methods development. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4, 2563–2575. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00094>.
- (115) Dumoulin, A., Matsui, J. K., Gutiérrez-Bonet, Á., Molander, G. A. Synthesis of non-classical arylated C-saccharides through nickel/photoredox dual catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 6724–6728. <https://doi.org/10.1002/ange.201802282>.
- (116) Badir, S. O., Dumoulin, A., Matsui, J. K., Molander, G. A. Synthesis of reversed C-acyl glycosides through Ni/photoredox dual catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 6720–6723. <https://doi.org/10.1002/ange.201800701>.
- (117) Wang, Q., Duan, J., Tang, P., Chen, G., He, G. Synthesis of non-classical heteroaryl C-glycosides via Minisci-type alkylation of N-heteroarenes with 4-glycosyl-dihydropyridines. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 1613–1618. <https://doi.org/10.1007/s11426-020-9813-5>.
- (118) Li, J., Yang, X.-E., Wang, S.-L., Zhang, L.-L., Zhou, X.-Z., Wang, S.-Y., Ji, S.-J. Visible-light-promoted cross-coupling reactions of 4-alkyl-1,4-dihydropyridines with thiosulfonate or selenium sulfonate: a unified approach to sulfides, selenides, and sulfoxides. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 12, 4908–4913. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01776>.

- (119) Pal, K. B., Tommaso, E. M. D., Inge, A. K., Olofsson, B. Stereospecific photoredox-catalyzed vinylations to functionalized alkenes and C-glycosides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202301368. <https://doi.org/10.1002/anie.202301368>.
- (120) Zhou, X., Wang, P., Zhang, L., Chen, P., Ma, M., Song, N., Ren, S., Li, M. Transition-metal-free synthesis of C-glycosylated phenanthridines via K₂S₂O₈-mediated oxidative radical decarboxylation of uronic acids. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2, 588–603. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02346>.
- (121) Ji, P., Zhang, Y., Wei, Y., Huang, H., Hu, W., Mariano, P. A., Wang, W. Visible-light-mediated, chemo- and stereoselective radical process for the synthesis of C-glycoamino acids, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9, 3086–3092. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00724>.
- (122) Qi, R., Wang, C., Ma, Z., Wang, H., Chen, Q., Liu, L., Pan, D., Ren, X., Wang, R., Xu, Z., Visible-light-promoted stereoselective C(sp³)-H glycosylation for the synthesis of C-glycoamino acids and C-glycopeptides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200822. <https://doi.org/10.1002/anie.202200822>.
- (123) Wan, I. C. S., Witte, M. D., Minnaard, A. J., From D- to L-monosaccharide derivatives via photodecarboxylation–alkylation, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 18, 7669–7673. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03016>.
- (124) Rehm, T. H. Flow photochemistry as a tool in organic synthesis, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16952 – 16974. <https://doi.org/10.1002/chem.202000381>.
- (125) Oksdath-Mansilla, G., Bisogno, F. R., Pijper, B., Alcázar, J. Challenge and opportunity: The two edges of continuous-flow photochemistry, *Chem Catalysis* **2023**, *3*, 100487. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2022.100487>
- (126) Crawford, R., Baumann, M. Continuous flow technology enabling photochemistry, *Adv. Synth. Catal.* **2025**, *367*, e202500133. <https://doi.org/10.1002/adsc.202500133>.
- (127) Cambie, D., Bottecchia, C., Straathof, N. J. W., Hessel, V., Noël, T. Applications of continuous-flow photochemistry in organic synthesis, material science, and water treatment. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2, 2752–2906. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00332>.
- (128) Gilmore, K. Seeberger, P. H. Continuous flow photochemistry. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 410–418. <https://doi.org/10.1002/tcr.201402035>.
- (129) Tordato, E. A. Aplicações de Estratégias Fotoquímicas para a Síntese de Moléculas com Potencial Atividade Biológica: Funcionalização de Nitronas e β-Glicosil β-Lactamas. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar, 2024. 21 p.
- (130) Su, Y., Straathof, N. J. W., Hessel, V., Noël, T. Photochemical transformations accelerated in continuous-flow reactors: basic concepts and applications. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562 – 10589. <https://doi.org/10.1002/chem.201400283>.

- (131) Donnelly, K., Baumann, M. Scalability of photochemical reactions in continuous flow mode. *J. Flow Chem.* **2021**, *11*, 223–241. <https://doi.org/10.1007/s41981-021-00168-z>.
- (132) Loubière, K., Oelgemöller, M., Ailleta, T., Dechy-Cabaret, O., Prat, L. Continuous-flow photochemistry: a need for chemical engineering. *Chemical Engineering and Processing* **2016**, *104*, 120–132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cep.2016.02.008>.
- (133) Neyt, N. C., Riley, D. L. Application of reactor engineering concepts in continuous flow chemistry: a review, *React. Chem. Eng.*, **2021**, *6*, 1295–1326. [10.1039/d1re00004g](https://doi.org/10.1039/d1re00004g).
- (134) Crawford, R., Baumann, M. Continuous Flow Technology Enabling Photochemistry, *Adv. Synth. Catal.* **2025**, *367*, e202500133. <https://doi.org/10.1002/adsc.202500133>
- (135) Zhang, M., Roth, P. Flow photochemistry — from microreactors to large-scale processing, *Current Opinion in Chemical Engineering* **2023**, *39*, 100897. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2023.100897>.
- (136) Bhaskar, K. V., Kim, K-H. Rashed, M., Buruga, K., Bhat K. S., Lee, J. A continuous flow microreactor as a practical tool for the synthesis of active pharmaceutical ingredients, *Process Safety and Environmental Protection*, **2024**, *192*, 437–449. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2024.09.122>.
- (137) Bou-Hamdan, F. R., Seeberger, P. H. Visible-light-mediated photochemistry: accelerating Ru(bpy)₃²⁺ catalyzed reactions in continuous flow, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 1612. <https://doi.org/10.1039/C2SC01016J>.
- (138) Turconi, J., Grioret, F., Guevel, R., Oddon, G., Villa, R., Geatti, A., Hvala, M., Rossen, K., Goeller R., Burgard, A. Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 417–422. <https://doi.org/10.1021/op4003196>.
- (139) Kopetzki, D., Lévesque, F., Seeberger, P. H. A continuous-flow process for the synthesis of artemisinin, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5450–5456. <https://doi.org/10.1002/chem.201204558>.
- (140) Rehm, T. H. Reactor technology concepts for flow photochemistry. *ChemPhotoChem* **2020**, *4*, 235 – 254. doi.org/10.1002/cptc.201900247.
- (141) Sinden, R. E., Gilles, H. M. The malaria parasites, in: *Essential Malariology*, fourth ed., CRC Press, 2017.
- (142) WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World malaria report 2024*. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>. Acesso em: 26 mar. 2025.
- (143) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Volume 55 | N.º 1 | 18 jan. 2024.

- (144) Siddiqui, F. A., Liang, X., Cui, L. *Plasmodium falciparum* resistance to ACTs: emergence, mechanisms, and outlook. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2021**, *16*, 102–118. [10.1016/j.ijpddr.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.05.007).
- (145) Nsanzabana, C. Resistance to artemisinin combination therapies (ACTs): do not forget the partner drug. *Trav. Med. Infect. Dis.* **2019**, *4*, 26. [10.3390/tropicalmed4010026](https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010026).
- (146) Uwimana, A., Umulisa, N., Venkatesan, M., Szigel, S. S., Zhou, Z., *et al.*, Association of *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study. *Lancet Infect. Dis.* **2021**, *21*, 1120–1128. [10.1016/S1473-3099\(21\)00142-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00142-0).
- (147) Ravindar, L., Hasbullah, S. A., Rakesh, K. P., Hassan, N. I. Triazole hybrid compounds: A new frontier in malaria treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2023**, *259*, 115694. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115694>.
- (148) Tahlan, S., Singh, S., Kaira, M., Dey, H., Pandey, K. C. A progress report in advancements of heterocyclic compounds as novel antimalarial agents over the last 5 years, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2025**, *289*, 117393. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117393>.
- (149) Kumar, A., Srivastava, K., Raja Kumar, S., Puri, S. K., Chauhan, P. M. S. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline–acridine hybrids as antimalarial agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7059e7063. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.09.107>.
- (150) Lombard, M. C., N'Da, D. D., Breytenbach, J. C., Smith, P. J., Lategan, C. A. Synthesis, in vitro antimalarial and cytotoxicity of artemisinin-aminoquinoline hybrids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1683e1686. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.103>.
- (151) Ravindar, L., Hasbullah, S. A., Rakesh, K. P., Hassan, N. I. Pyrazole and pyrazoline derivatives as antimalarial agents: A key review, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2023**, *183*, 106365. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106365>.
- (152) Thakur, R. K., Joshi, P., Upadhyaya, K., Singh, K., Sharma, G., Shukla, S. K., Tripathi, R., Tripathi, R. P. Synthesis of isatin based *N*¹-alkylated 3- β -C-glycoconjugated-oxopropylidene oxindoles as potent antiplasmodial agents, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 448. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.008>.
- (153) Ramakrishna, K. K. G., Gunjan, S., Shukla, A. K., Pasam, V. R., Balaramnavar, V. M., Sharma, A., Jaiswal, S., Lal, J., Tripathi, R., Ramachandran, R., Tripathi, R. P. Identification of novel phenyl butenonyl C-glycosides with ureidyl and sulfonamidyl moieties as antimalarial agents, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 878–883. <https://doi.org/10.1021/ml500211c>
- (154) Perez, F., Leveille, T., Bertolotti, M., Rodriguez, J., Coquerel, Y. Spirobicyclic and tetracyclic pyrazolidinones: syntheses and properties.

European Journal of Organic Chemistry **2019**, *35*, 6034-6043.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201900989>.

(155) Fustero, S., Simón-Fuentes, A., Sanz-Cervera, J. F. Recent advances in the synthesis of pyrazoles. *A Review Organic Preparations and Procedures International* **2009**, *41*, 253–290. <http://dx.doi.org/10.1080/00304940903077832>.

(156) Winterton, S. E., Ready, J. M. [3 + 2]-Cycloadditions of azomethine imines and ynolates. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2608–2611.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01104>.

(157) Gould, E., Lebl, T., Slawin, A. M. Z., Reid, M., Smith, A. D. Structural effects in pyrazolidinone-mediated organocatalytic Diels–Alder reactions. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8992–9008. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.02>.

(158) Hantzsch, A. Ueber die synthese pyridinderivate aus acetessigäther und aldehyden. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2756–2766.
<https://doi.org/10.1002/jlac.18822150102>.

(159) Kappe, C. O. A Reexamination of the mechanism of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. support for an *N*-acyliminium ion intermediate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201–7204.
<https://doi.org/10.1021/jo971010u>.

(160) Kappe, C. O. Recent advances in the biginelli dihydropyrimidine synthesis. new tricks from an old dog. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879–888.
<https://doi.org/10.1021/ar000048h>.

(161) Bard, A. J., & Faulkner, L. R. (2001). *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications* (2nd ed.). Wiley.

(162) Leleu, L., Martzel, T., Fall, A., Sanselme, M., Levacher, V., Oudeyer, S., Brière, J-F. Diastereoselective addition of redox active esters to azomethine imines by electrosynthesis. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 6100-6103.
<https://doi.org/10.1039/D2CC01795D>.

(163) Pinheiro, A. C., de Souza, M. V. N., Wardell, S. M. S. V., Wardell, J. L. Crystal structure of the chiral azomethine imine, (Z)-(S)-4-(tert-Butylcarbonylamino)-2-(2-methoxybenzylidene)-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide, obtained by the cyclization of tert-butyl (S)-2-[2-(methoxybenzylidene)hydrazine]-1-(hydroxymethyl)-2-oxocarbamate. *Journal of Chemical Crystallography* **2019**, *49*, 147–154. <https://doi.org/10.1007%2Fs10870-018-0751-1>.

(164) Vogler, A. Photoreactivity of metal-to-ligand charge transfer excited states. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *177*, 81–96. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00131-3](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00131-3).

(165) An, Q., Chang, L., Pan, H., Zuo, Z. Ligand-to-Metal Charge Transfer (LMCT) catalysis: harnessing simple cerium catalysts for selective functionalization of inert C–H and C–C bonds. *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 19, 2915–2927. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.4c00510>.

- (166) Vlček Jr, A. Mechanistic roles of metal-to-ligand charge-transfer excited states in organometallic photochemistry. *Coordination Chemistry Reviews* **1998**, *177*, 219–256. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2014.10.016>.
- (167) Yang, Y., Huang, X., Jin, Y. Photoinduced ligand-to-metal charge transfer (LMCT) in organic synthesis: reaction modes and research advances. *Chem. Commun.* **2025**, *61*, 1944-1961. <https://doi.org/10.1039/D4CC06099G>.
- (168) May, A. M.; Dempsey, J. L. A New era of LMCT: leveraging ligand-to-metal charge transfer excited states for photochemical reactions. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 6661–6678. <https://doi.org/10.1039/D3SC05268K>.
- (169) Gavelle, S., Innocent, M., Aubineau, T., Guérinota, A. Photoinduced ligand-to-metal charge transfer of carboxylates: decarboxylative functionalizations, lactonizations, and rearrangements. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 4189 – 4230. <https://doi.org/10.1002/adsc.202201149>.
- (170) Mereshchenko, A. S., Olshin, P. K., Karimov, A. M., Skripkin, M. Yu, Burkov, K. A., Tveryanovich, Y. S., Tarnovsky, A. N., Photochemistry of copper(II) chlorocomplexes in acetonitrile: Trapping the ligand-to-metal charge transfer excited state relaxations pathways. *Chem. Phys. Lett.* **2014**, *615*, 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2014.10.016>.
- (171) Ando, K. Excited state potentials and ligand force field of a blue copper protein plastocyanin. *J. Phys. Chem. B.* **2004**, *108*, 3940–3946. <https://doi.org/10.1021/jp037412p>.
- (172) Juliá, F. Ligand-to-Metal Charge Transfer (LMCT) photo-chemistry at 3d-metal complexes: an emerging tool for sustainable organic synthesis. *ChemCatChem.* **2022**, *14*, e202200916. <https://doi.org/10.1002/cctc.202200916>.
- (173) Li, C., Kong, X. Y., Tan, Z. H., Yang, C. T., Soo, H. S. Emergence of ligand-to-metal charge transfer in homogeneous photocatalysis and photosensitization. *Chemical Physics Reviews.* **2022**, *3*, 021303. <https://doi.org/10.1063/5.0086718>.
- (174) Qin, J., Lei, H., Gao, C., Zheng, Y., Zhao, Y., Xia, W. Light-induced ligand-to-metal charge transfer of Fe(III)-OR species in organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 6034-6044. <https://doi.org/10.1039/D4OB00876F>.
- (175) Sugimori, A., Yamada, T. Visible light- and radiation-induced alkylation of pyridine ring with alkanolic acid. Effective alkylation in the presence of iron(III) sulfate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3911–3915. <https://doi.org/10.1246/bcsj.59.3911>.
- (176) Li, Z., Wang, X., Xia, S., Jin, J., Ligand-accelerated iron photocatalysis enabling decarboxylative alkylation of heteroarenes. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4259–4265. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01439>.
- (177) Feng, G., Wang, X., Jin, J. Decarboxylative C–C and C–N bond formation by ligand accelerated iron photocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 6728–6732. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901381>.

- (178) Jiang, X., Lan, Y., Hao, Y. Jiang, K., He, J., Zhu, J., Jia, S., Song, J., Li, S.-J., Niu, L. Iron photocatalysis via Brønsted acid-unlocked ligand-to-metal charge transfer. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 6115. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50507-6>.
- (179) Golagani, D., Prakash, K. K., Thapa, S., Naik, M. B. S., Akondi, S. M. Visible-light-promoted iron(II)/Lewis base catalysis for the alkylation of Morita–Baylis–Hillman acetates using carboxylic acids. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 40, 8583–8588. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c03216>.
- (180) Yin, Y., Chen, F., Chen, D., Xie, P., Wang, D., Loh, T-P. Iron-photocatalyzed decarboxylative alkylation of carboxylic acids with Morita–Baylis–Hillman acetates. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 1, 269–274. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c04267>.
- (181) Denkler, L. M., Shekar, M. A., Ngan, T. S. J., Wylie, L., Abdullin, D., Engeser, M., Schnakenburg, G., Hett, T., Pilz, F. H., Kirchner, B., Schiemann, O., Kielb, P., Bunescu, A. A General iron-catalyzed decarboxylative oxygenation of aliphatic carboxylic acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202403292. <https://doi.org/10.1002/anie.202403292>.
- (182) Murahashi, S.-I. Imada, Y. Synthesis and transformations of nitrones for organic synthesis. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7, 4684–4716. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00476>.
- (183) Yi, H., Zhang, G., Wang, H., Huang, Z., Wang, J., Singh, A. K., Lei, A. Recent advances in radical C–H activation/radical cross-coupling. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13, 9016–9085. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00620>.
- (184) Delso, I., Tejero, T., Goti, A., Merino, P. Sequential nucleophilic addition/intramolecular cycloaddition to chiral nonracemic cyclic nitrones: a highly stereoselective approach to polyhydroxynortropine alkaloids. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 10, 4139–4143. <https://doi.org/10.1021/jo200315k>.
- (185) Merino, P., Jimenez, P., Tejero, T. Enantiodivergent synthesis of D- and L-Erythro-Sphingosines through Mannich-type reactions of *N*-benzyl-2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde nitron. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 12, 4685–4688. <https://doi.org/10.1021/jo060465t>.
- (186) Sakai, T., Soeta, T., Endo, K., Fujinami, S., Ukaji, Y. Magnesium-Tartramide Complex Mediated Asymmetric Strecker-Type Reaction of Nitrones Using Cyanohydrin. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 10, 2422–2425. <https://doi.org/10.1021/ol400898p>.
- (187) Garrett, M. R., Tarr, J. C., Johnson, J. S. Enantioselective metallophosphite-catalyzed C-acylation of nitrones. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 43, 12944–12945. <https://doi.org/10.1021/ja076095n>.
- (188) Reeves, J. T., Lorenc, C., Camara, K., Li, Z., Lee, H., Busacca, C. A., Senanayake, C. H. Carbamoyl anion addition to nitrones. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 12, 5895–5902. <https://doi.org/10.1021/jo500848a>.

- (189) Supranovich, V. I., Levin, V. V., Struchkova, M. I., Dilman, A. D. Photocatalytic reductive fluoroalkylation of nitrones. *Org. Lett.* **2018**, 20, 840–843. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03987>.
- (190) Dmitriev, I. A., Supranovich, V. I., Levin, V. V., Dilman, A. D. Reductive bromodifluoromethylation of nitrones promoted by visible light. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 4119–4122. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900274>.
- (191) Dmitriev, A., Supranovich, V. I., Levin, V. V., Struchko-va, M. I., Dilman, A. D. Visible light promoted 2-bromotetrafluoroethylation of nitrones. *Adv. Synth. Cat.* **2018**, 360, 3788–3792. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800802>.
- (192) Zubkov, M. O., Kosobokov, M. D., Levin, V. V., Kokor-ekin, V. A., Korlyukov, A. A., Hu, J., Dilman, A. D. A novel photoredox-active group for the generation of fluorinated radicals from difluorostyrenes. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 737–741. <https://doi.org/10.1039/C9SC04643G>.
- (193) Liu, Y.-C., Zheng, X., Huang, P.-Q. Photoredox catalysis for the coupling reaction of nitrones with aromatic tertiary amines. *Acta Chim. Sinica* **2019**, 77, 850–855. [10.6023/A19040150](https://doi.org/10.6023/A19040150).
- (194) Li, H.-H., Li, J.-Q., Zheng, X., Huang, P.-Q. Photoredox-catalyzed decarboxylative cross-coupling of α -amino acids with nitrones. *Org. Lett.* **2021**, 23, 876–880. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c04101>.
- (195) He, N., Yang, Y.Y., Qiao, Z., Zhu, F., Lin, J., Song, X.Z., Jin, Y. Photoredox-catalyzed cross-coupling of *N*-indolylacetic acids with nitrones: Access to indole-*N*-ethylamines. *Tetrahedron Lett.* **2023**, 128, 154712. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154712>.
- (196) Oliveira, H. R., Tordato, É. A., Vélez, J. A. C., Carneiro, P. S., Paixão, M. W. Visible-light mediated carbamoylation of nitrones under a continuous flow regime, *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 6407–6419. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02266>.
- (197) Vélez, J. A. C., Gonçalves, R. O., Oliveira, P. H. R., Forster, R., Demel, S. I., Schpector, J. Z., Opatz, T., Paixão, M. W. Visible light-mediated diastereoselective synthesis of novel glycopeptide mimetics. *Chem. Eur. J.* **2025**, e202404457. <https://doi.org/10.1002/chem.202404457>.
- (198) Burchak, O. N., Le Pihive, E., Maigre, L., Guinchard, X., Bouhours, P., Jolival, C., Denis, J. N. Synthesis and evaluation of 1-(1*H*-indol-3-yl)ethanamine derivatives as new antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**, 19, 10, 3204–3215. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.03.060>.
- (199) Fässler, R.; Frantz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. First synthesis of optically pure propargylic *N*-hydroxylamines by direct, highly diastereoselective addition of terminal alkynes to nitrones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 16, 3054–3056. [https://doi.org/10.1002/1522-3773\(20020816\)41:16<3054::AID-ANIE3054>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1522-3773(20020816)41:16<3054::AID-ANIE3054>3.0.CO;2-B).

- (200) Bode, J. W. Chemical protein synthesis with the α -ketoacid-hydroxylamine ligation. *Acc Chem. Res.* **2017**, *50*, 9, 2104–2115. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00277>.
- (201) Coldham, I.; Hufton, R.; Rathmell, R. E. Stereoselective anionic cyclizations to pyrrolidines. *Pergamon Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 43, 7617–7620. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01808-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01808-X).
- (202) Murahashi, S.-I.; Shiota, T. Short-step synthesis of amino acids and *N*-hydroxyamino acids from amines. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6469–6472. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96890-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96890-4).
- (203) Murahashi, S.-I., Sun, J., Tsuda, T. The reaction of nitrones with (*R*)-(+)-methyl *p*-tolyl sulfoxide anion; asymmetric synthesis of optically active secondary amines. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2645–2648. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)77646-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77646-5).
- (204) Cicchi, S., Bonanni, M.; Cardona, F., Revuelta, J., Goti, A. Indium-mediated reduction of hydroxylamines to amines. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 10, 1773–1776. <https://doi.org/10.1021/ol034434l>.
- (205) Yang, Y.-S., Shen Z.-L., Loh, T.-P. Indium (zinc)–copper-mediated Barbier-type alkylation reaction of nitrones in water: synthesis of amines and hydroxylamines. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 6, 1209–1212. <https://doi.org/10.1002/chem.200701468>.
- (206) Murahashi, S. I., Imada, Y. Synthesis and transformations of nitrones for organic synthesis. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7, 4684–4716. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00476>.
- (207) West, P. R., Spa, B., Davis, G. C. Process for Producing Nitrones. 4, 709, 107, November 24, **1987**.
- (208) Roca-López, D., Tejero, T., Merino, P. DFT Investigation of the mechanism of *E/Z* isomerization of nitrones. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 17, 8358–8365. <https://doi.org/10.1021/jo501698y>.
- (209) Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fifth Edition. John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2014.
- (210) Feuer, H. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, Second Edition.; Feuer, H., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: New Jersey, 2008.
- (211) Skakuj, K., Iglhaut, M., Shao, Q., Garcia, F. J., Huang, B.-Y., Brittain, S. M., Nesvizhskii, A. I., Schirle, M., Nomura, D. K., Toste, F. D. Light-activated reactivity of nitrones with amino acids and proteins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202415976. <https://doi.org/10.1002/anie.202415976>.
- (212) Venkatramana, R. K., Tolbab, A. H., Cibulka, R., El-Zohry, A. M. Ultrafast excited state dynamics for FeCl₃ as an efficient photo-oxidant. *ChemRxiv* **2023**, 1–12. [10.26434/chemrxiv-2023-zbcgc](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-zbcgc).

- (213) Winterton, S. E., Ready, J. M. [3 + 2]-Cycloadditions of azomethine imines and ynolates. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 2608–2611. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01104>.
- (214) Gould, E.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Reid, M.; Smith, A. D. Structural effects in pyrazolidinone-mediated organocatalytic Diels–Alder reactions. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8992–9008. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.021>.
- (215) Du, Q., Neudörfl, J.-M. Schmalz, H.-G. Chiral phosphine–phosphite ligands in asymmetric gold catalysis: highly enantioselective synthesis of furo[3,4-*d*]-tetrahydropyridazine derivatives through [3+3]-cycloaddition. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2379–2383. <https://doi.org/10.1002/chem.201800042>.
- (216) Li, C., Wang, C.-S., Li, T.-Z., Mei, G.-J., Shi, F. Brønsted acid-catalyzed (4 + 3) cyclization of *N,N'*-cyclic azomethine imines with isatoic anhydrides, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 598–602. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03604>.
- (217) Woydowski, K., Liebscher, J. Synthesis of optically active 4-hydroxypyrazolidin-3-ones as precursors for β-Amino- -hydroxycarboxylic acid derivatives. *J. Prakt. Chem.*, **1998**, *340*, 567 - 571.
- (218) Sibi, M. P., Stanley, L. M., Nie, X., Venkatraman, L., Liu, M., Jasperse, C. P. The role of achiral pyrazolidinone templates in enantioselective Diels–Alder reactions: scope, limitations, and conformational insights. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 395–405. <https://doi.org/10.1021/ja066425o>.
- (219) Gupta, D., Surolia, A. Synthesis of specifically deuteriated derivatives of D-galactose and D-galactosamine. *J. Carbohydr. Chem.*, **1992**, *11*, 171–182. <https://doi.org/10.1080/07328309208017798>.
- (220) Dondoni, A., Franco, S., Junquera, F., Merino, M. P., Tejero, T. Synthesis of *N*-benzyl nitrones. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 18, 2537–2550. [10.1080/00397919408010565](https://doi.org/10.1080/00397919408010565).
- (221) Leleu, L., Martzel, T., Fall, A., Sanselme, M., Levacher, V., Oudeyer, S., Brière, J. F. Diastereoselective addition of redox active esters to azomethine imines by electrosynthesis. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 6100–6103. <https://doi.org/10.1039/D2CC01795D>.
- (222) Brogan, J. T., Stoops, S. L., Lindsley, C. W. Total synthesis and biological evaluation of phidianidines a and b uncovers unique pharmacological profiles at CNS targets. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 658–664. [10.1021/cn300064r](https://doi.org/10.1021/cn300064r).

Apêndice – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

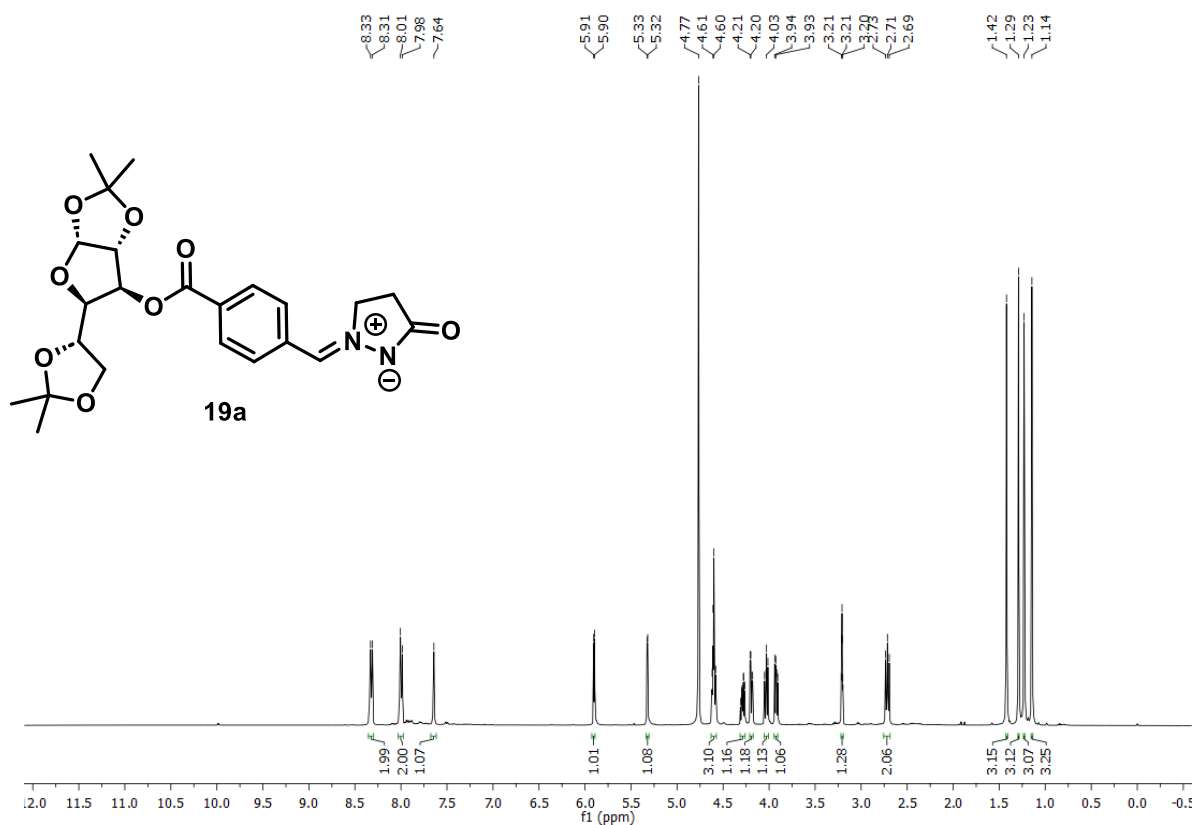


Figura 1A. RMN de ^1H de **19a** (400 MHz, MeOD)

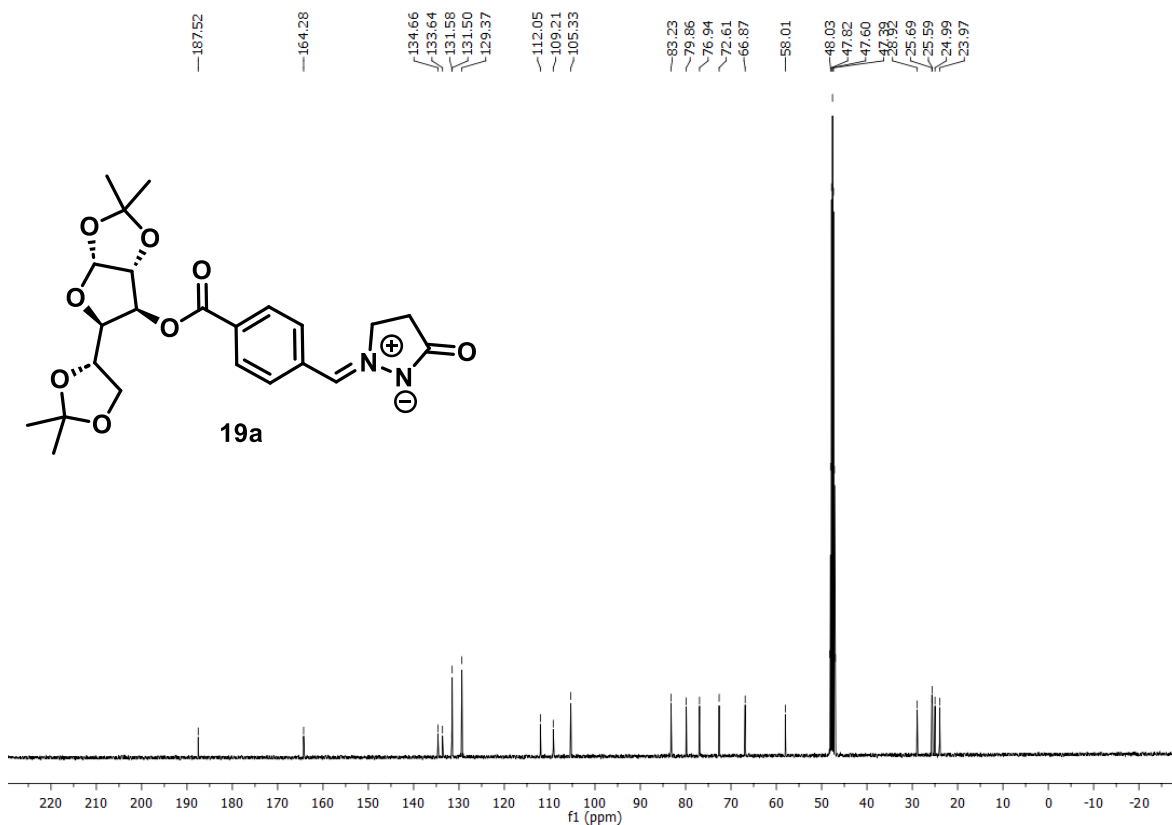


Figura 2A. RMN de ^{13}C de **19a** (101 MHz, MeOD)

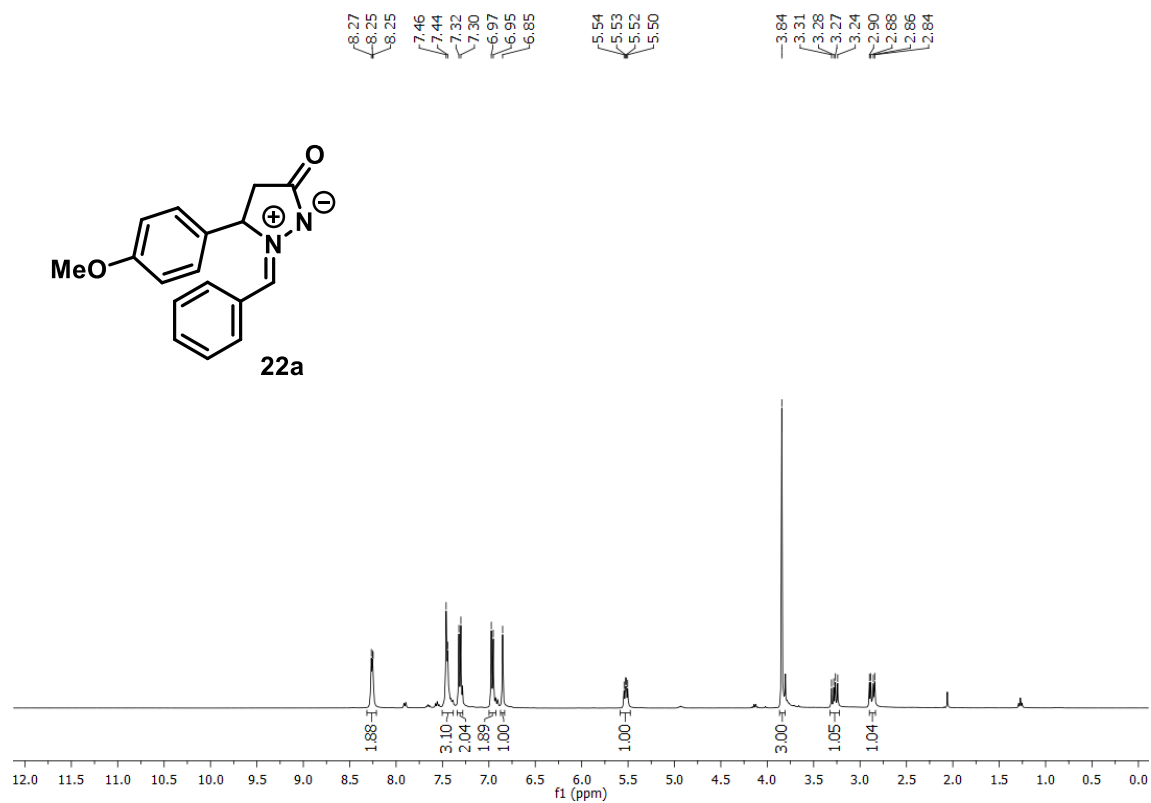


Figura 3A. RMN de ^1H de **22a** (400 MHz, CDCl_3)

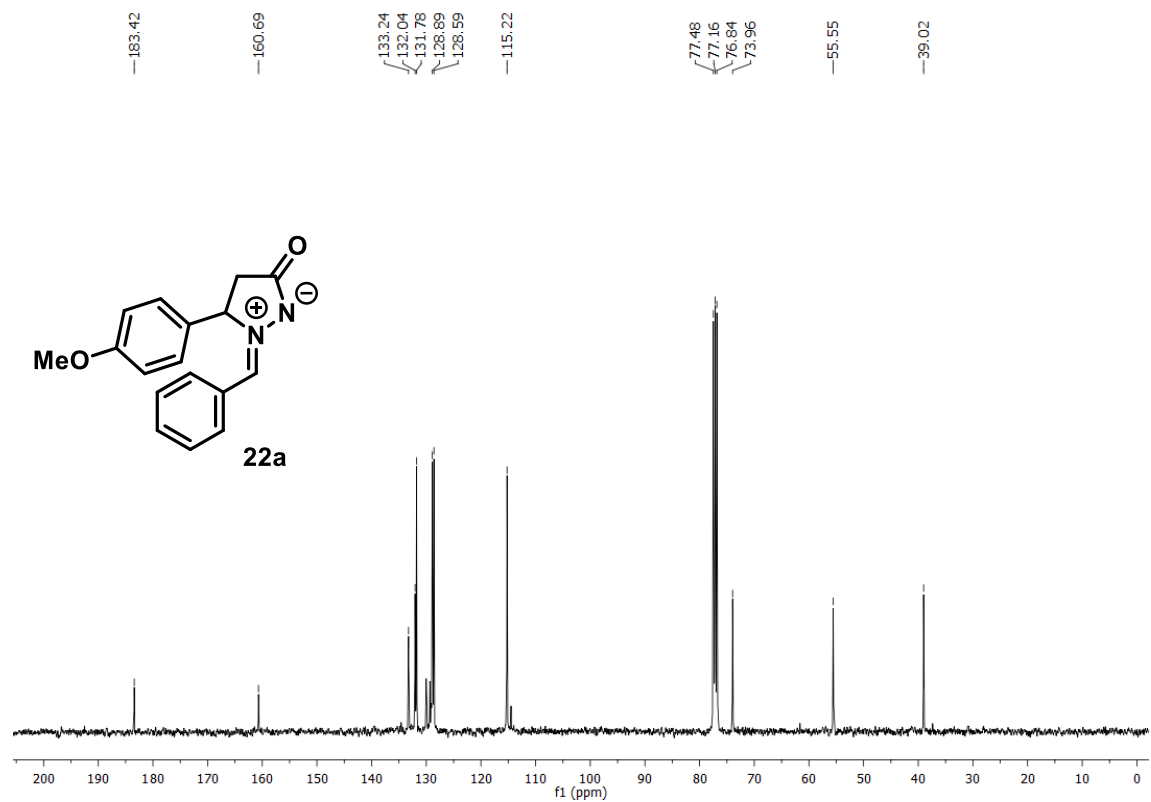


Figura 4A. RMN de ^{13}C de **22a** (101 MHz, CDCl_3)

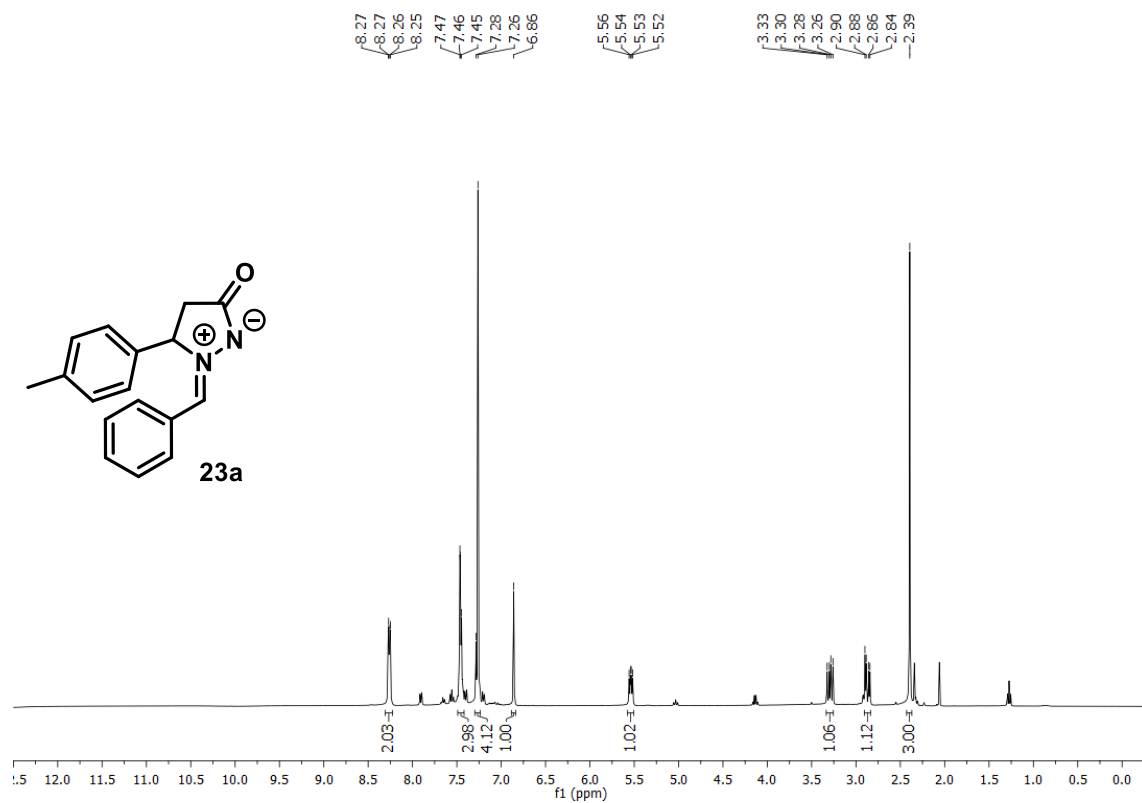


Figura 5A. RMN de ¹H de **23a** (400 MHz, CDCl₃)

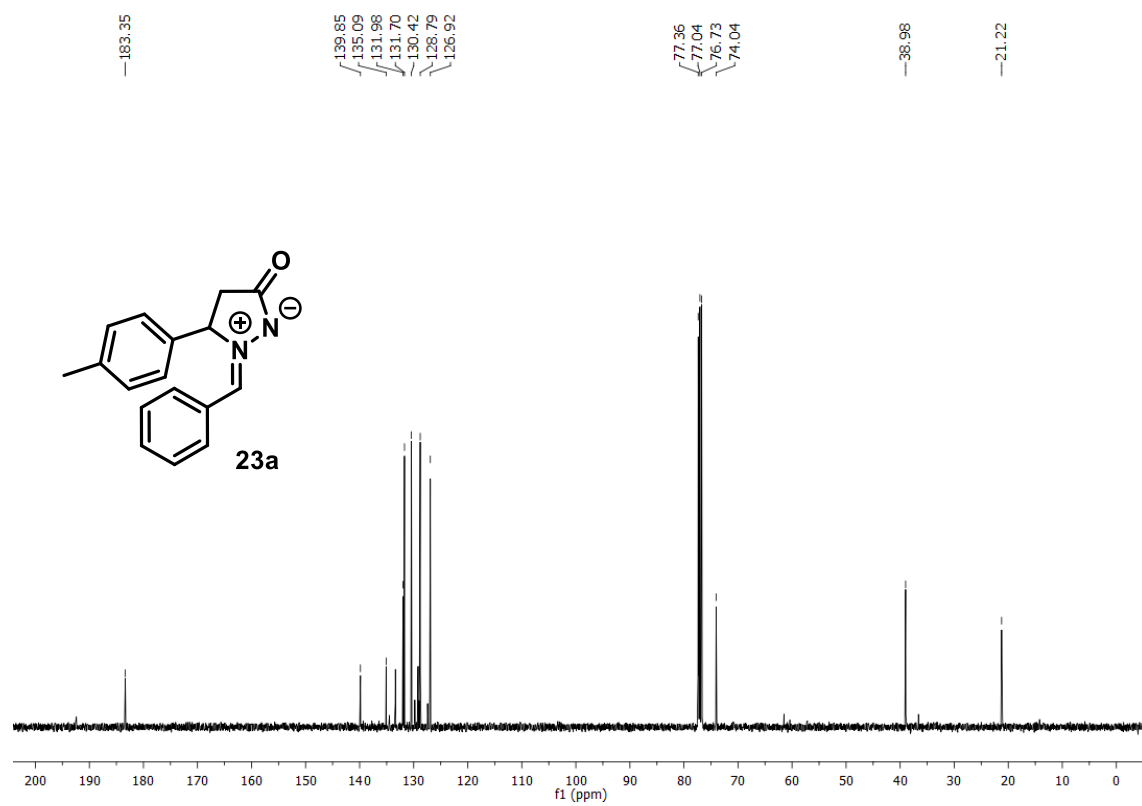


Figura 6A. RMN de ¹³C de **23a** (101 MHz, CDCl₃)

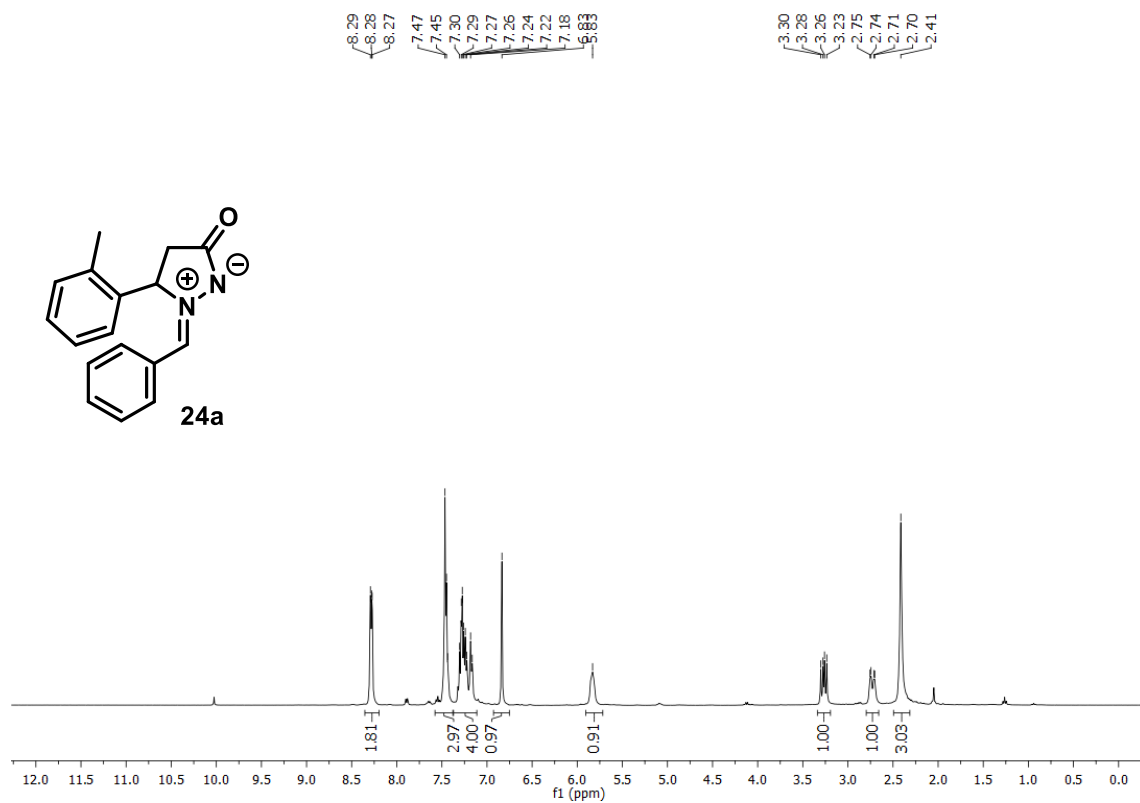


Figura 7A. RMN de ^1H de **24a** (400 MHz, CDCl_3)

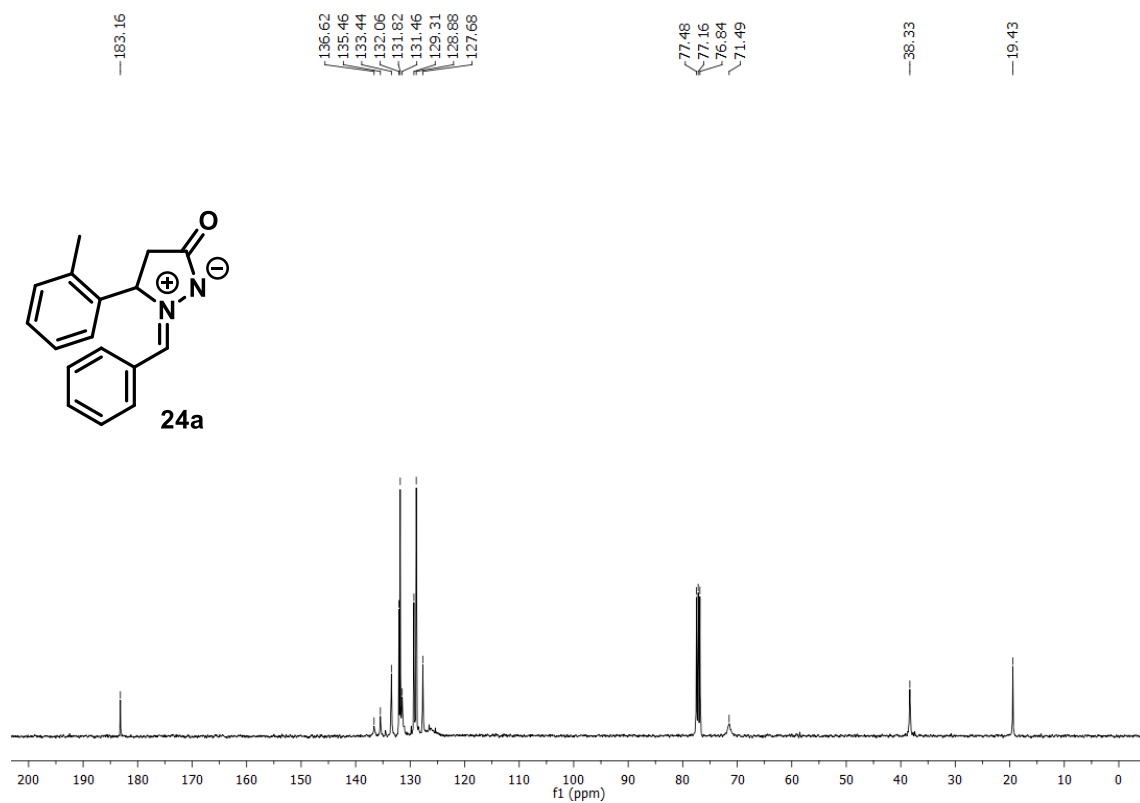


Figura 8A. RMN de ^{13}C de **24a** (101 MHz, CDCl_3)

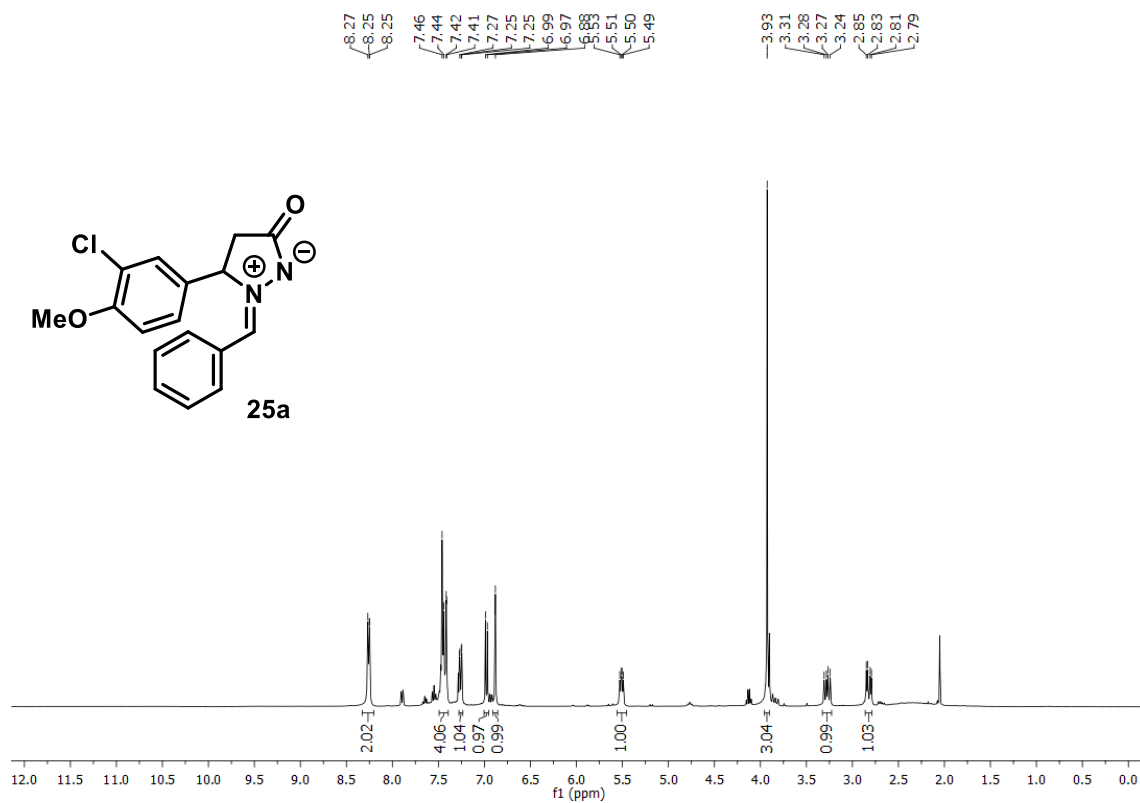


Figura 9A. RMN de ^1H de **25a** (400 MHz, CDCl_3)

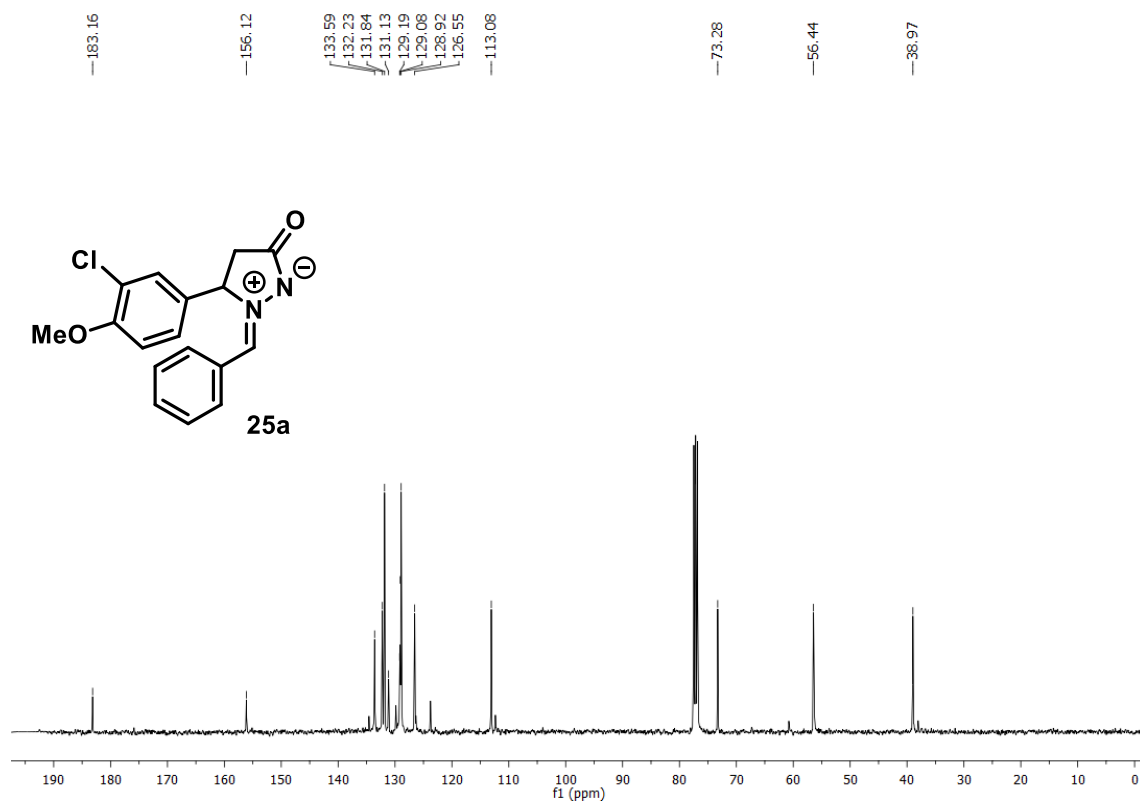


Figura 10A. RMN de ^{13}C de **25a** (101 MHz, CDCl_3)

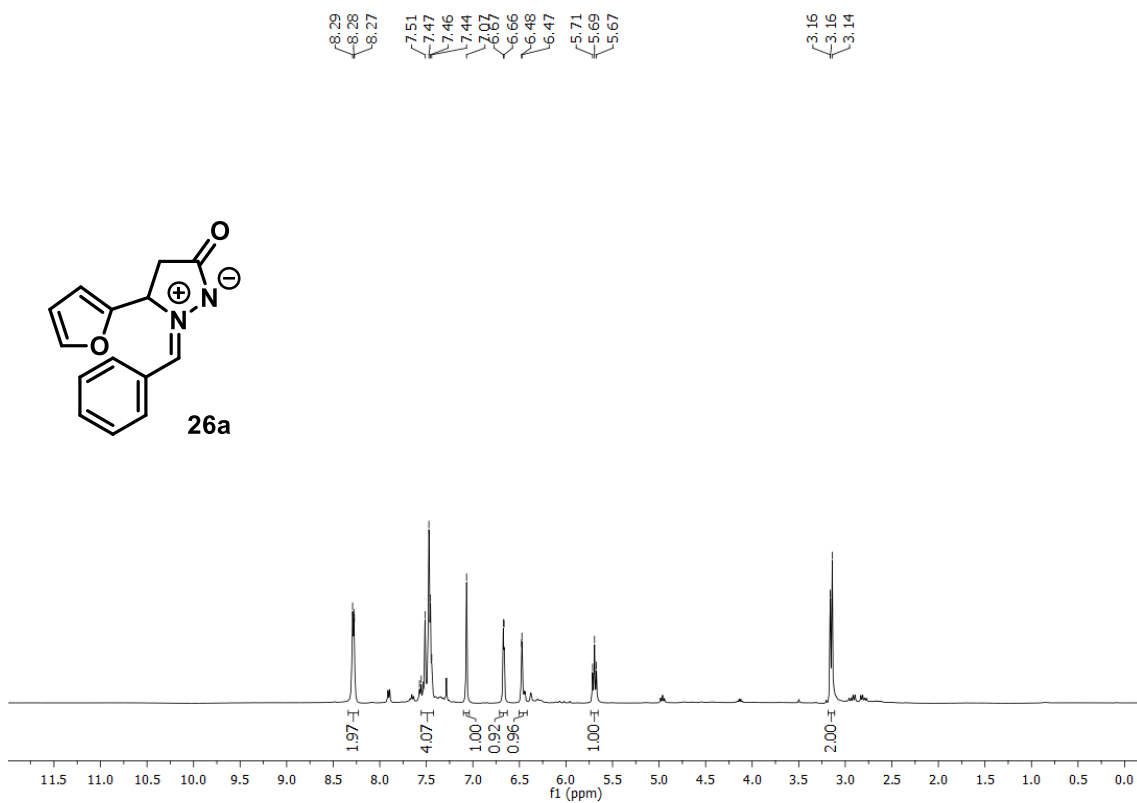


Figura 11A. RMN de ^1H de **26a** (400 MHz, CDCl_3)

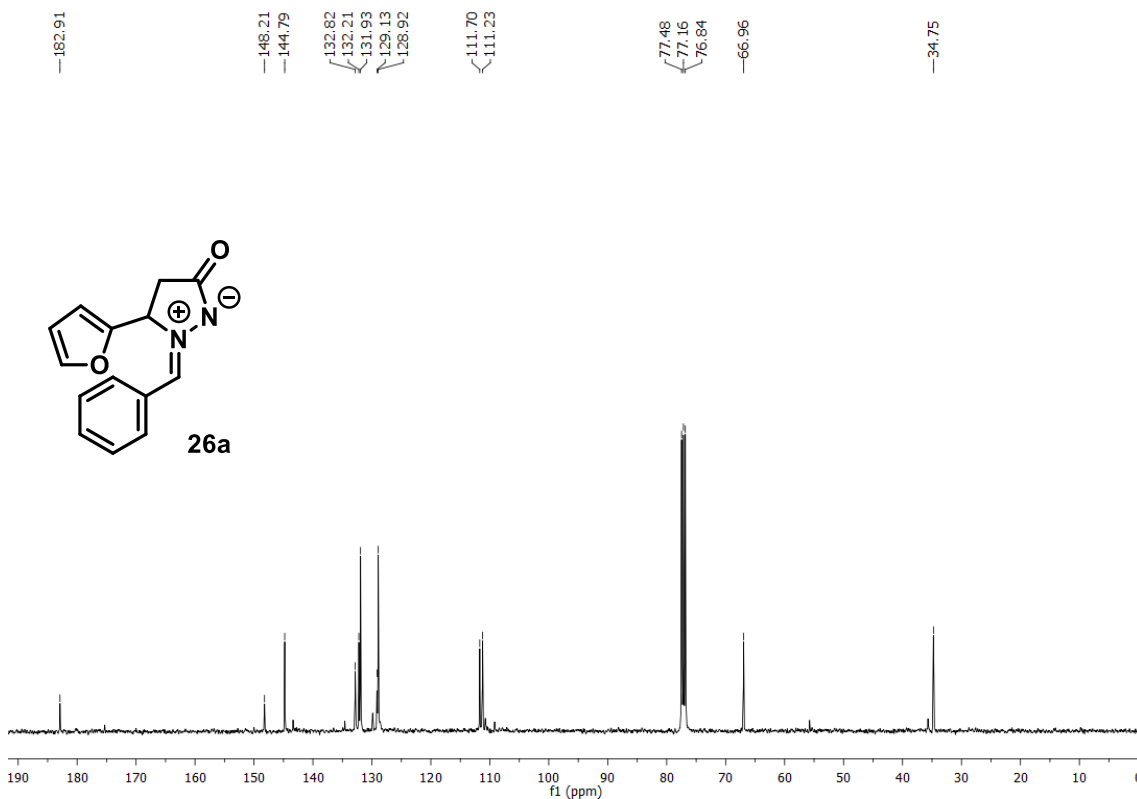


Figura 12A. RMN de ^{13}C de **26a** (101 MHz, CDCl_3)

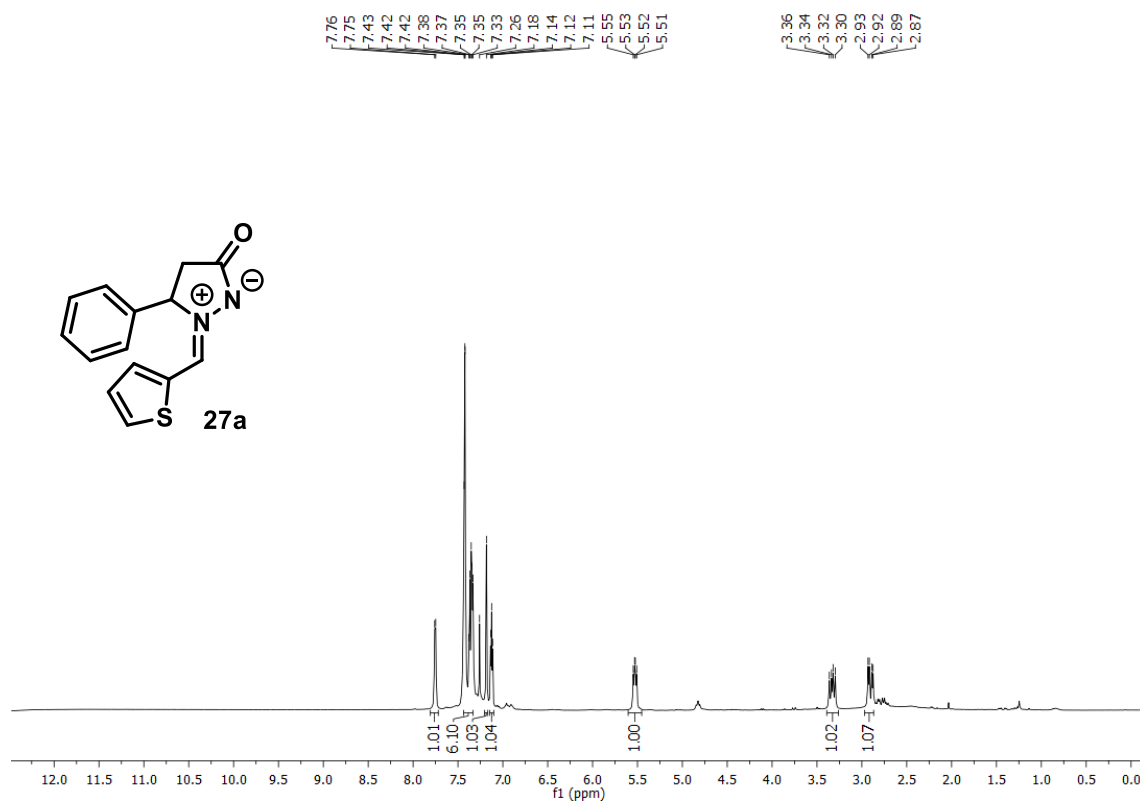


Figura 13A. RMN de ^1H de **27a** (400 MHz, CDCl_3)

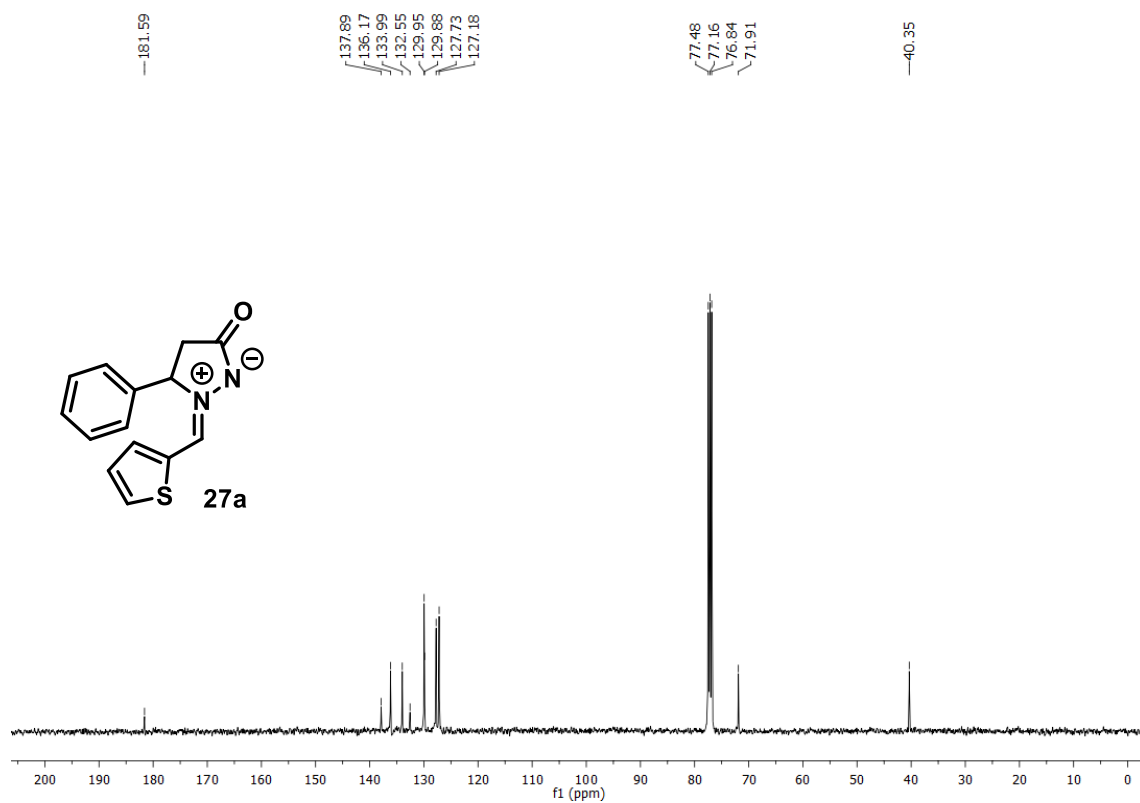


Figura 14A. RMN de ^{13}C de **27a** (101 MHz, CDCl_3)

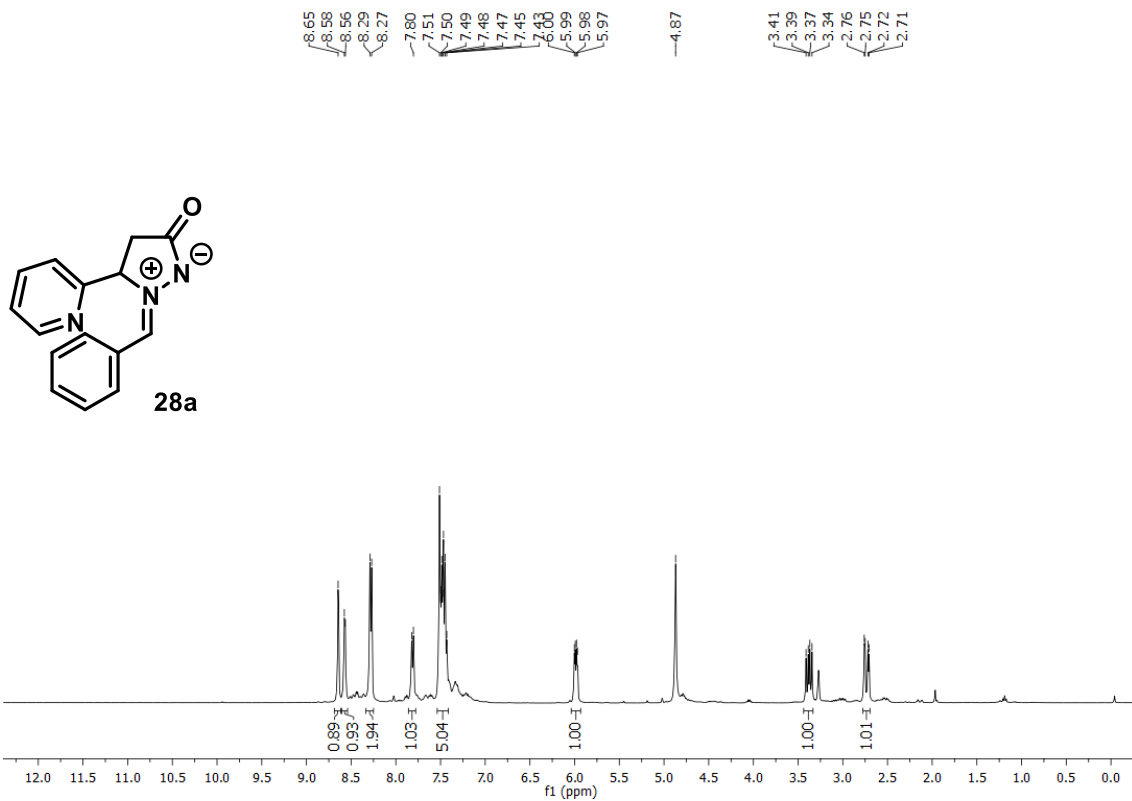


Figura 15A. RMN de ¹H de **28a** (400 MHz, MeOD)

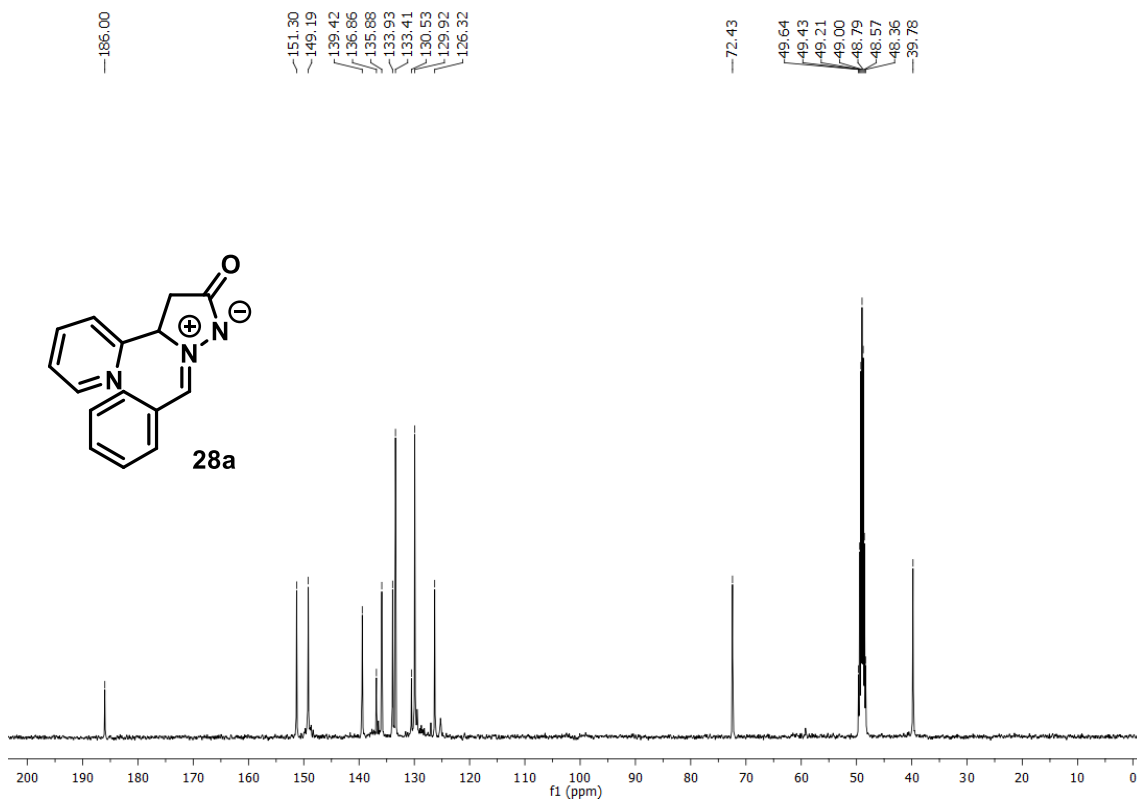


Figura 16A. RMN de ¹³C de **28a** (101 MHz, MeOD)

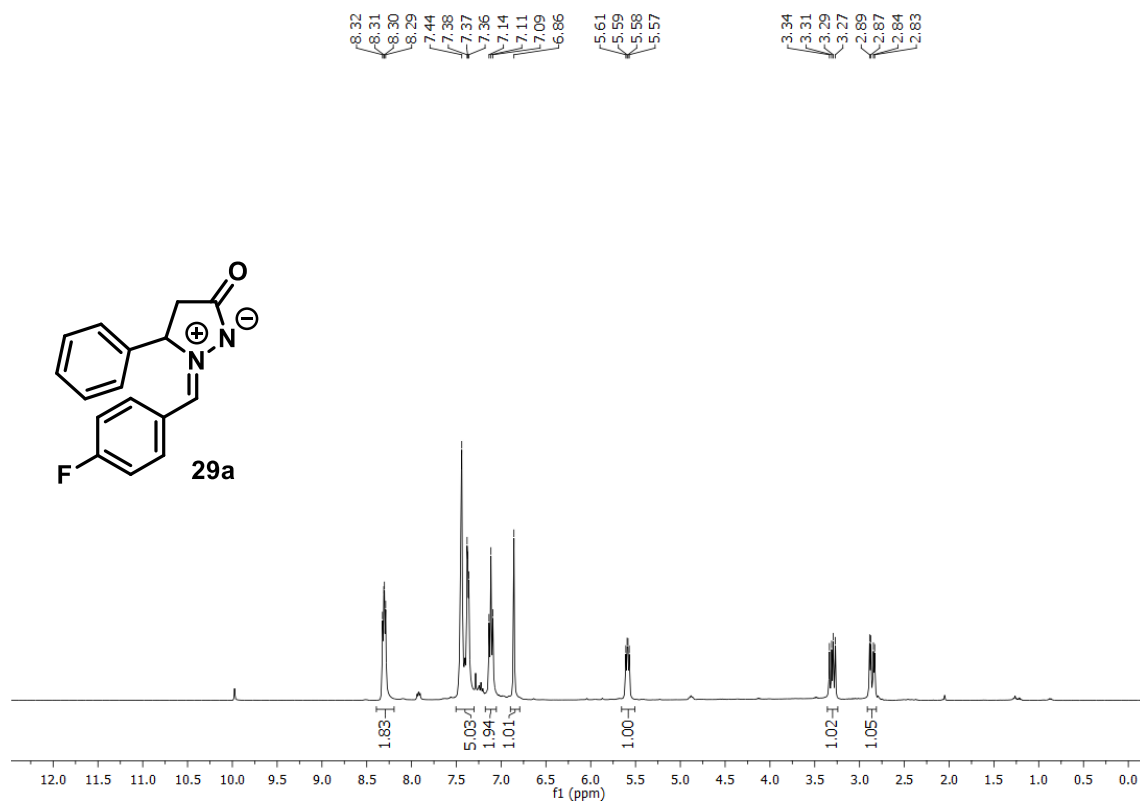


Figura 17A. RMN de ^1H de **29a** (400 MHz, CDCl_3)

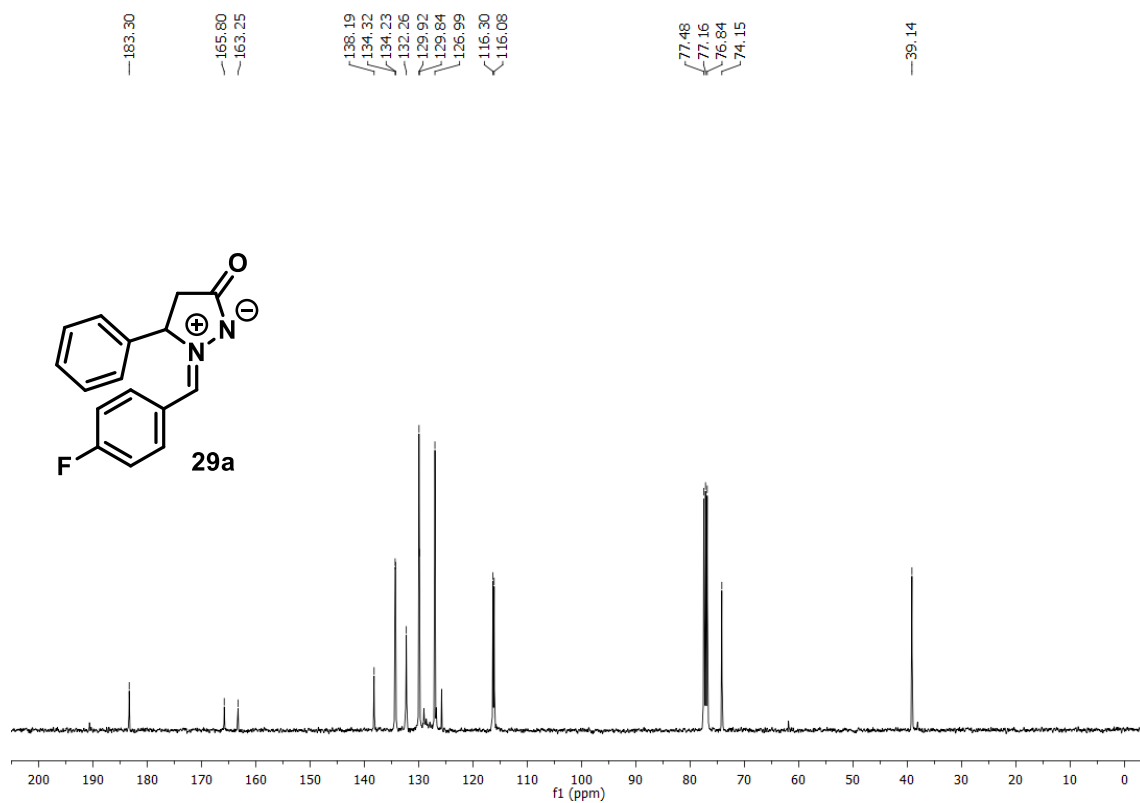


Figura 18A. RMN de ^{13}C de **29a** (101 MHz, CDCl_3)

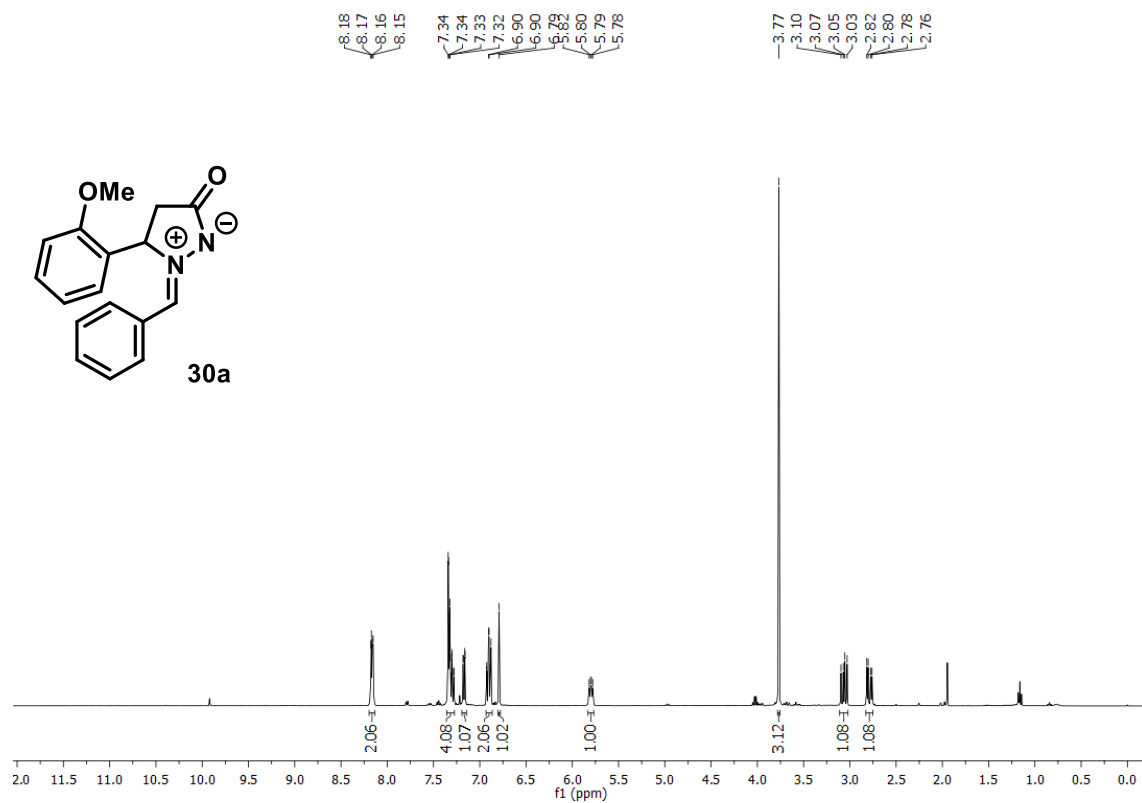


Figura 19A. RMN de ^1H de **30a** (400 MHz, CDCl_3)

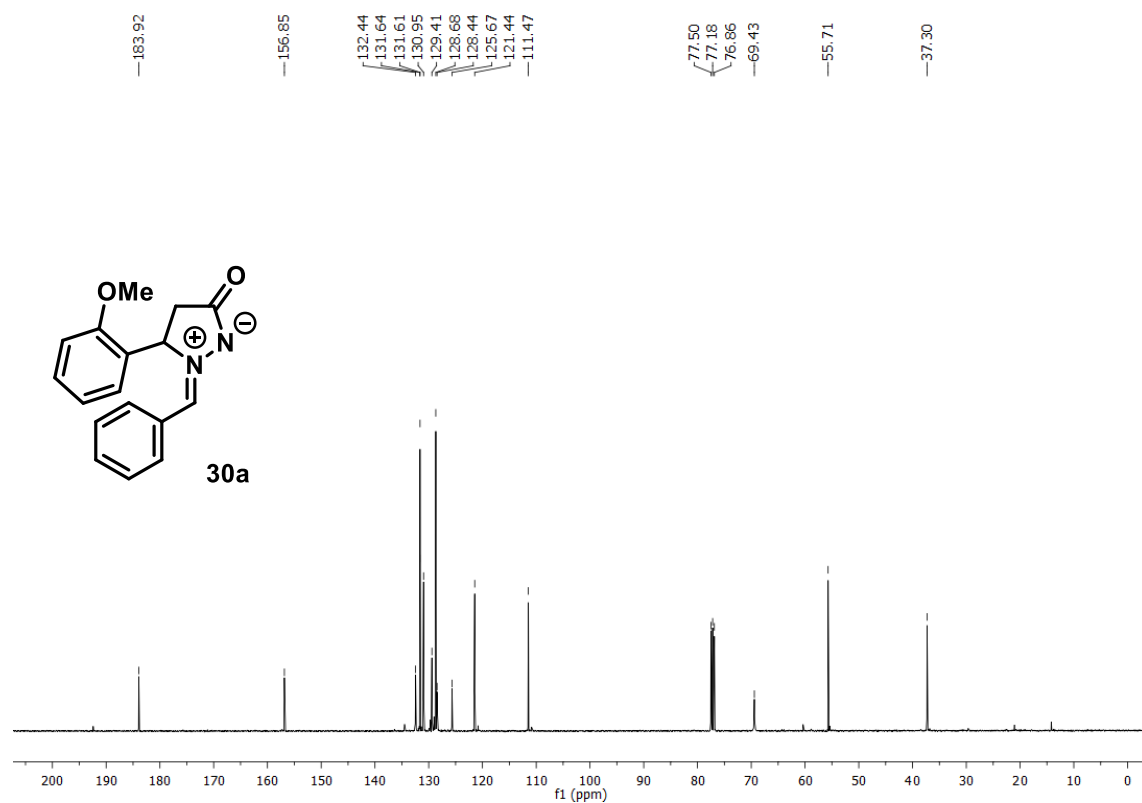


Figura 20A. RMN de ^{13}C de **30a** (101 MHz, CDCl_3)

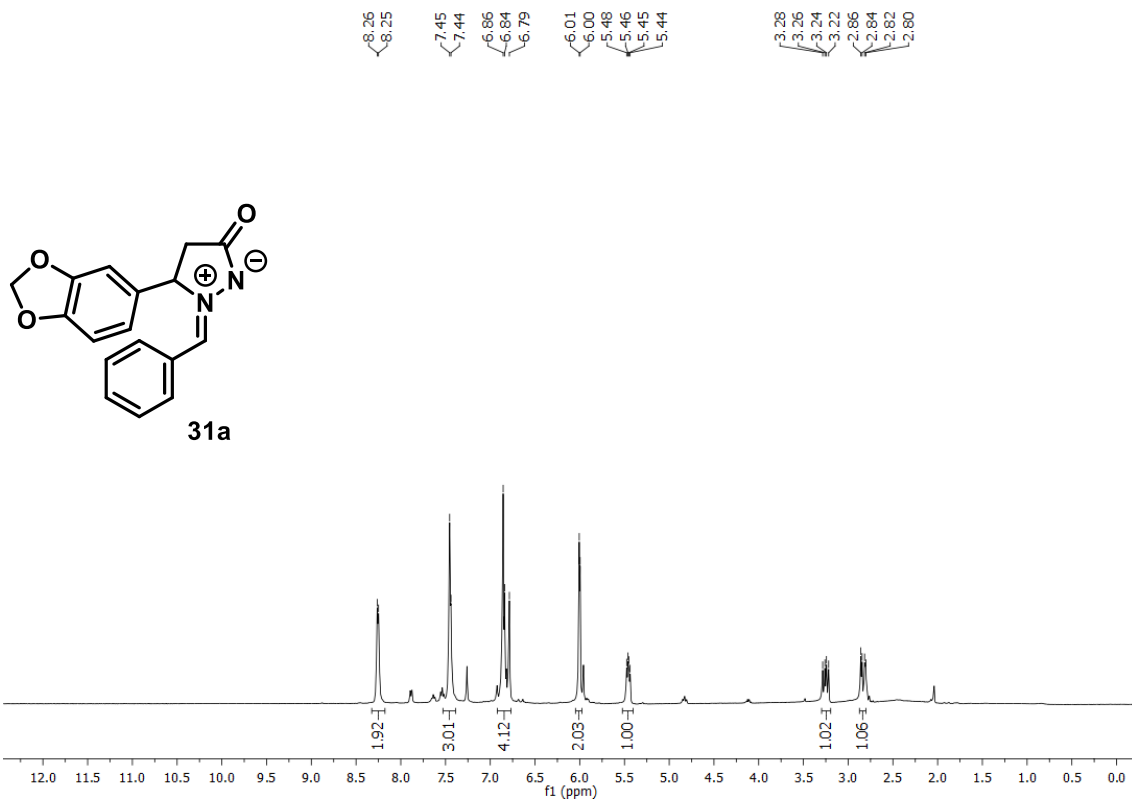


Figura 21A. RMN de ^1H de **31a** (400 MHz, CDCl_3)

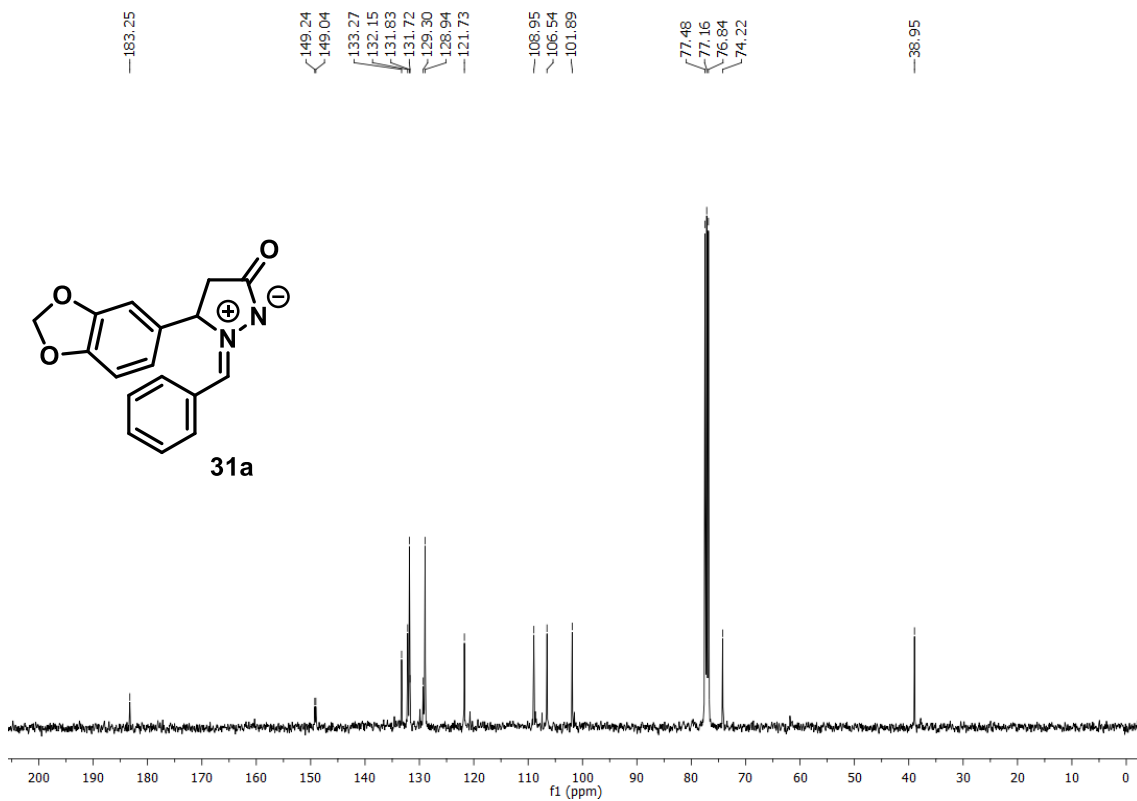


Figura 22A. RMN de ^{13}C de **31a** (101 MHz, CDCl_3)

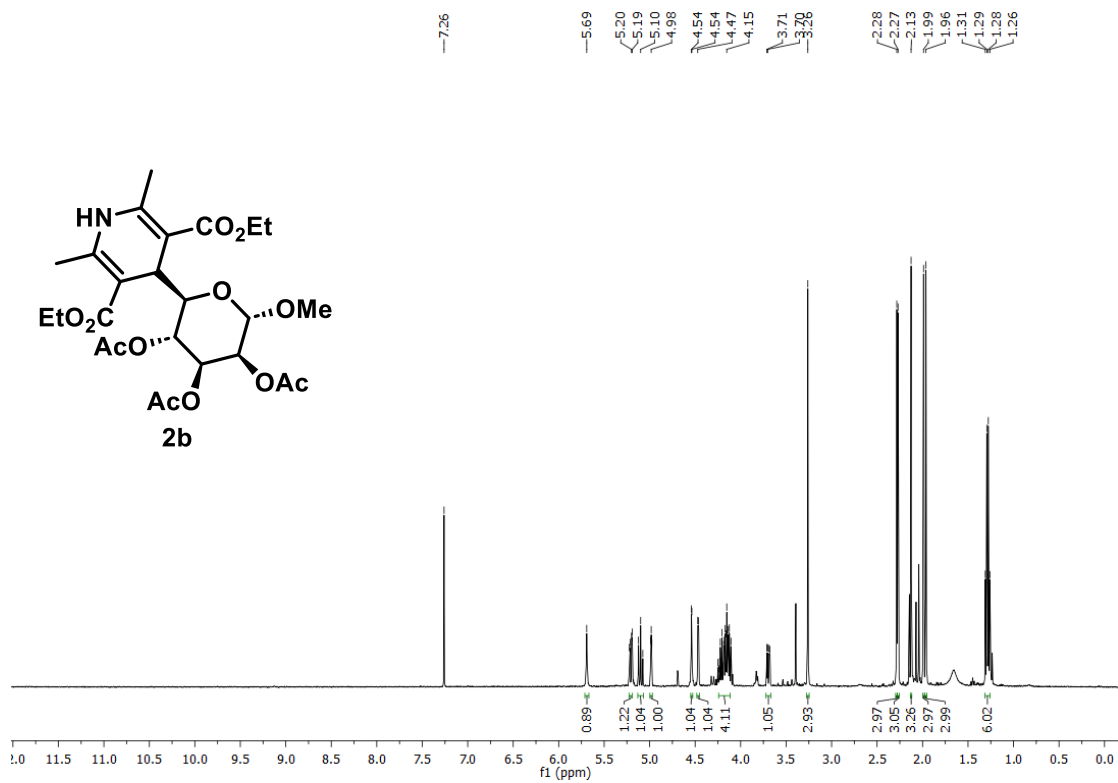


Figura 23A. RMN de ^1H de **2b** (400 MHz, CDCl_3)

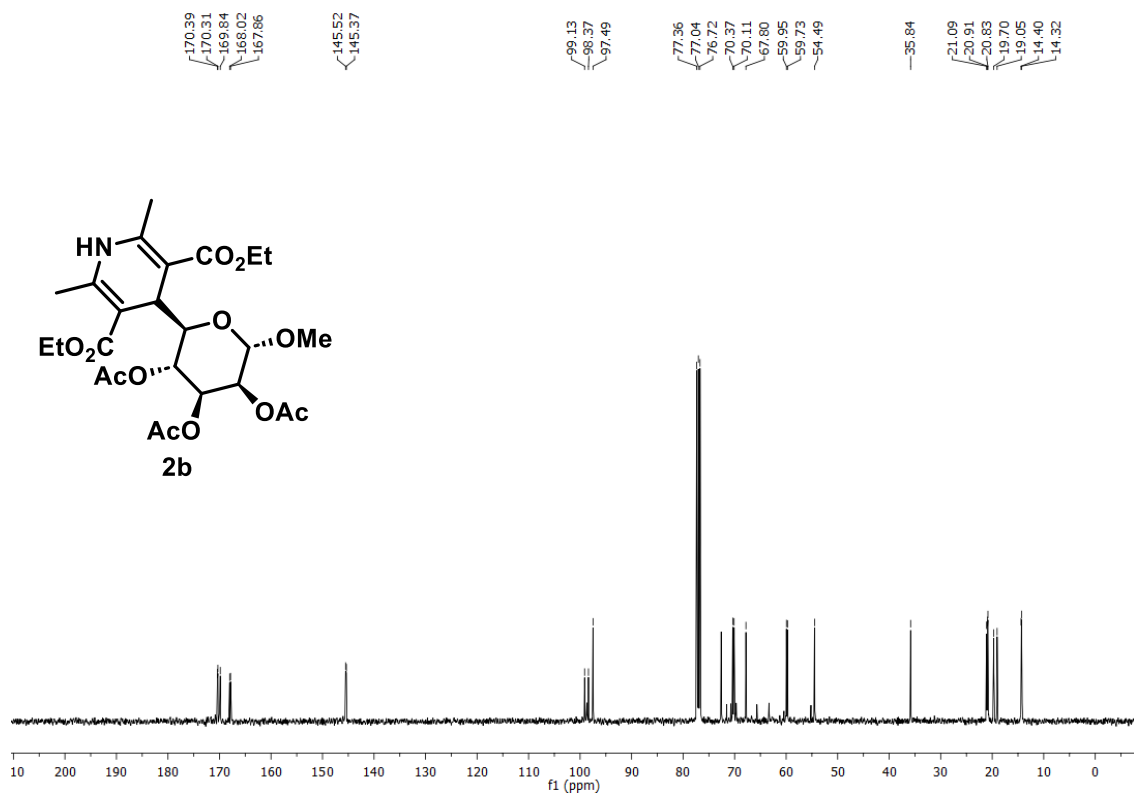


Figura 24A. RMN de ^{13}C de **2b** (101 MHz, CDCl_3)

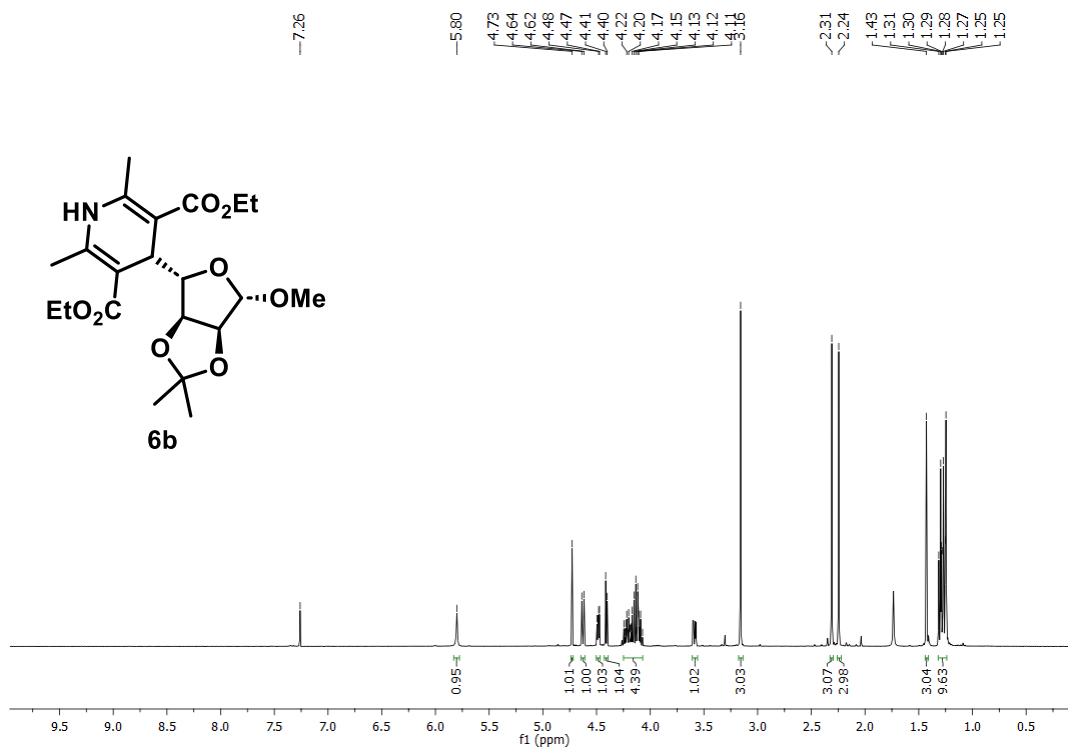


Figura 27A. RMN de ^1H de **6b** (400 MHz, CDCl_3)

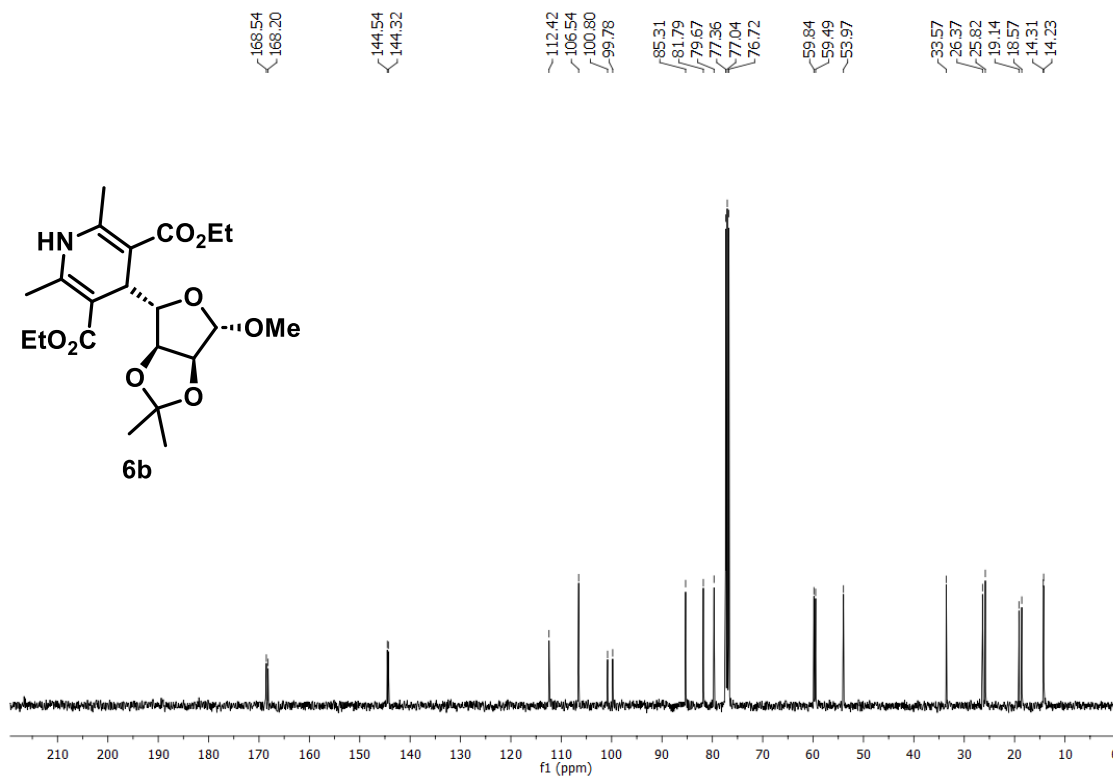


Figura 28A. RMN de ^{13}C de **6b** (101 MHz, CDCl_3)

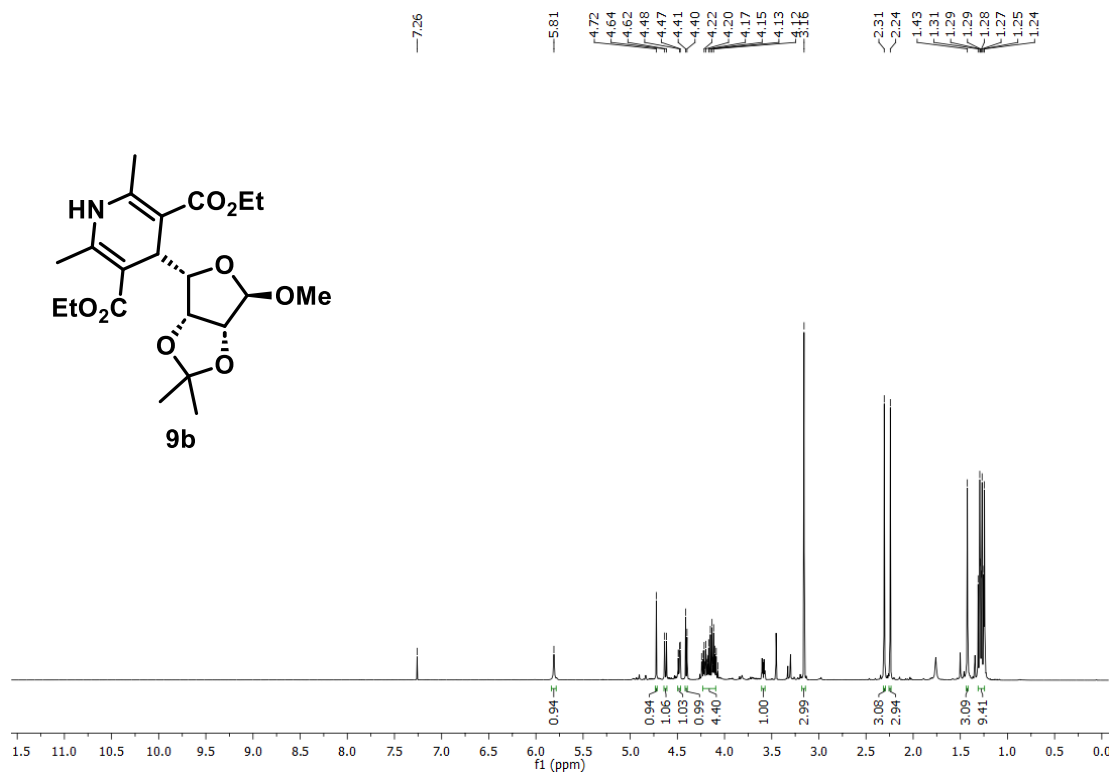


Figura 29A. RMN de ¹H de **9b** (400 MHz, CDCl₃)

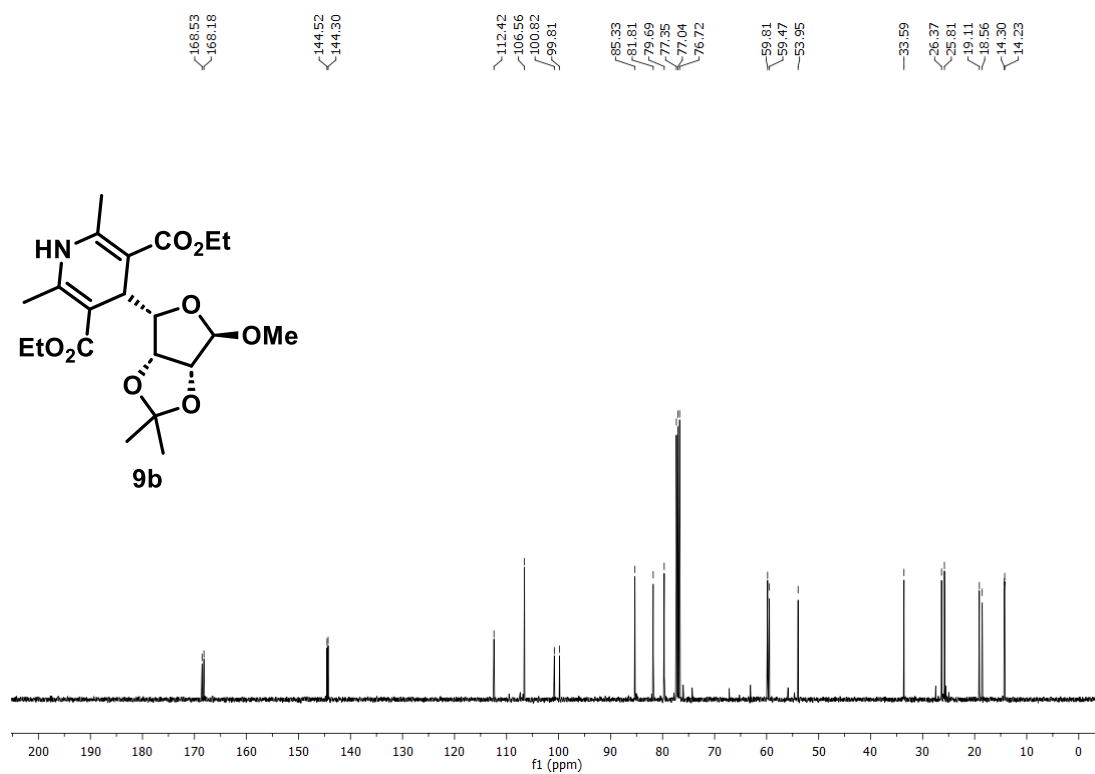


Figura 30A. RMN de ¹³C de **9b** (101 MHz, CDCl₃)

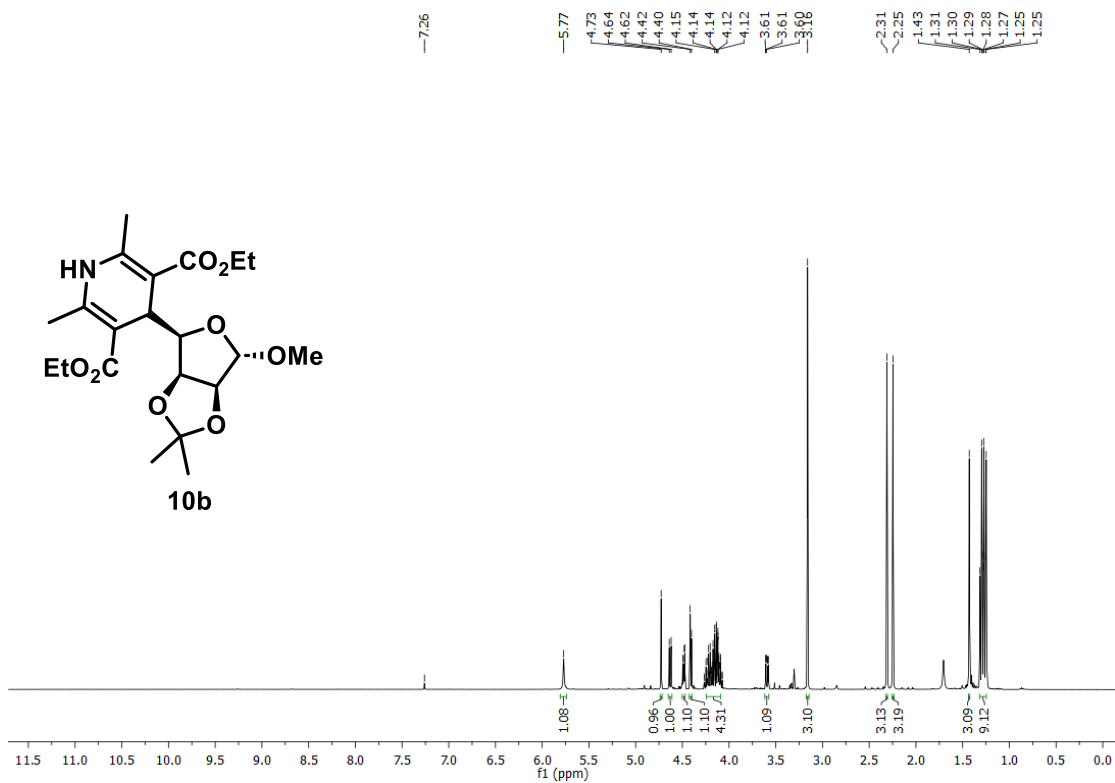


Figura 31A. RMN de ^1H de **10b** (400 MHz, CDCl_3)

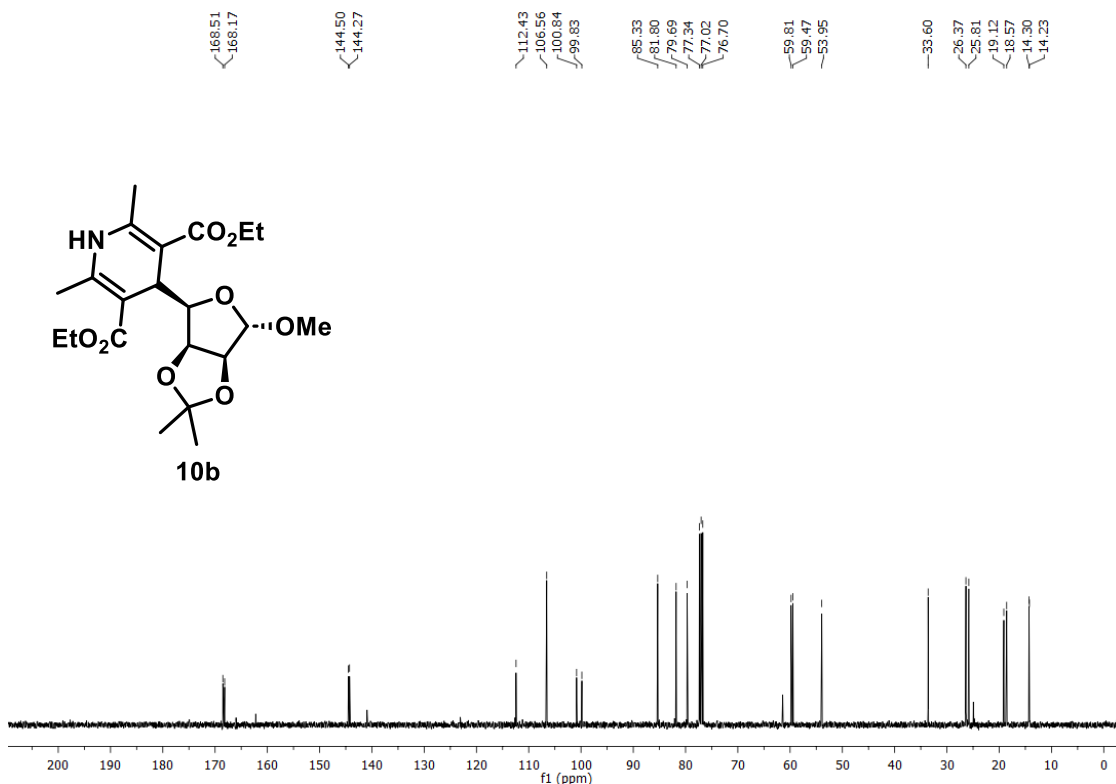


Figura 32A. RMN de ^{13}C de **10b** (101 MHz, CDCl_3)

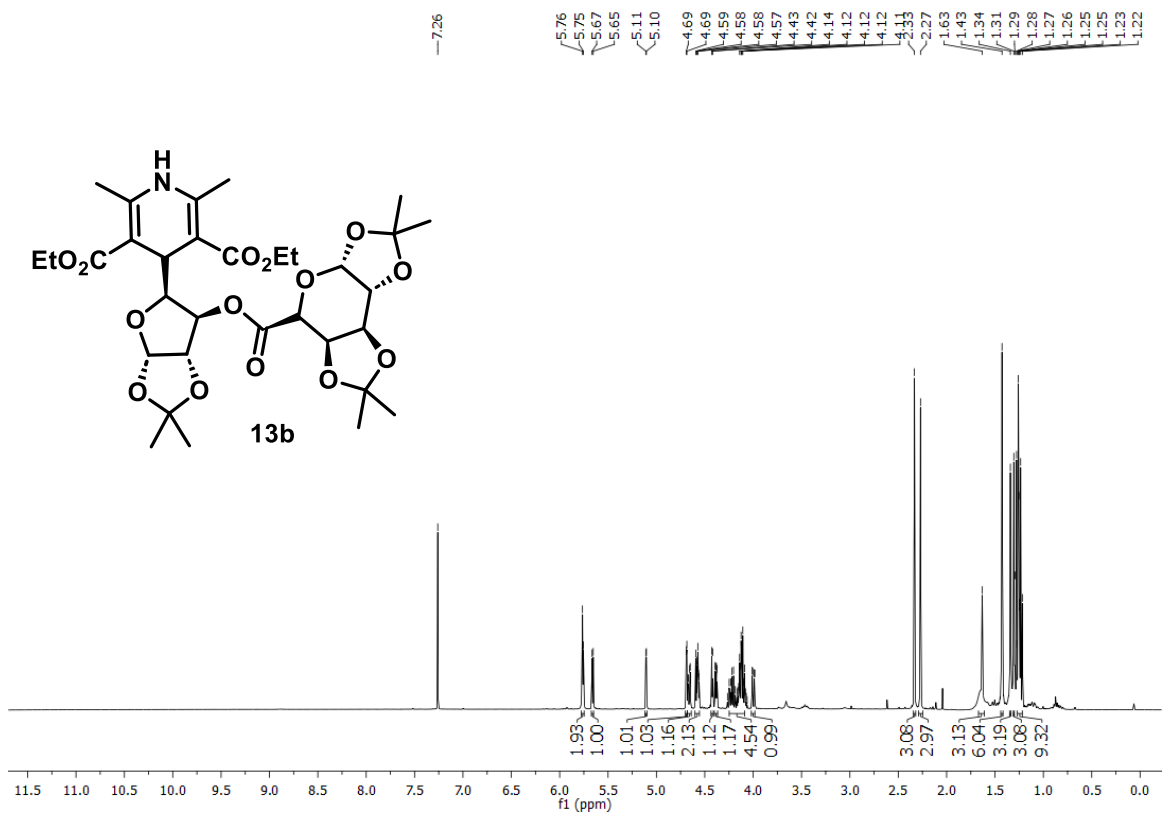


Figura 33A. RMN de ^1H de **13b** (400 MHz, CDCl_3)

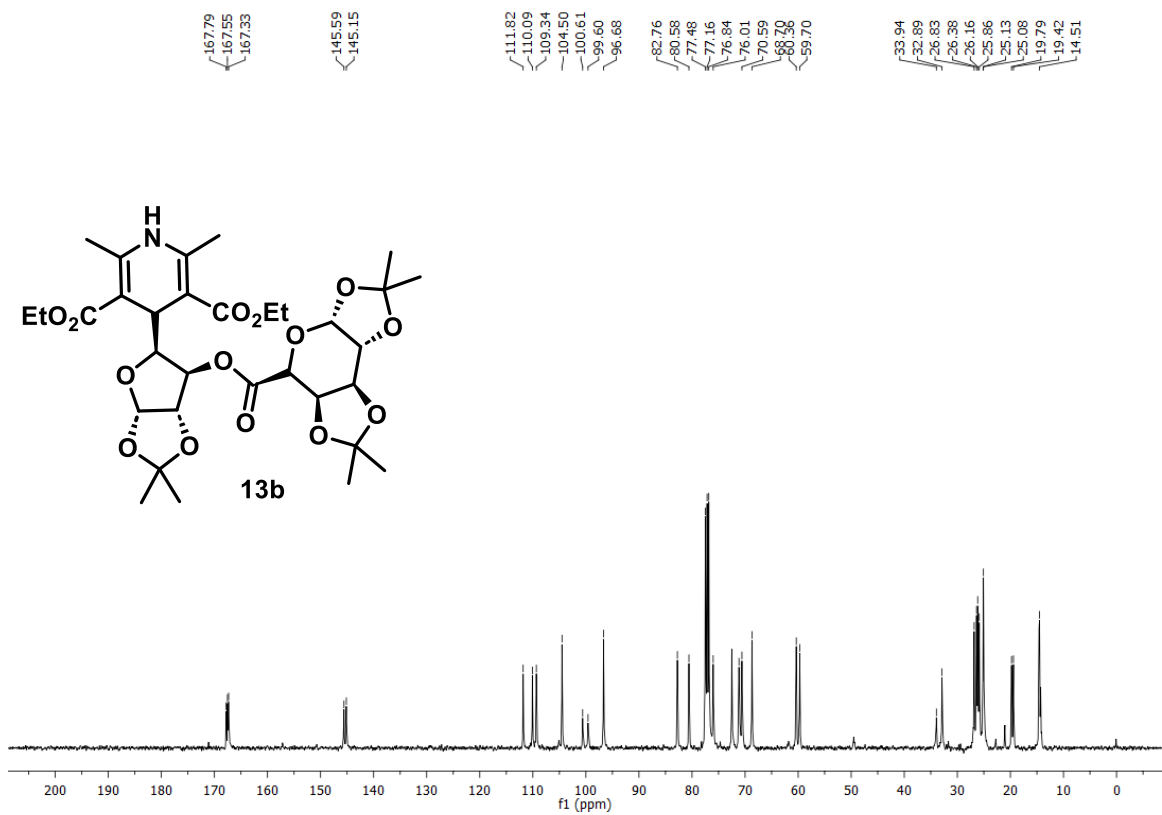


Figura 34A. RMN de ^{13}C de **13b** (101 MHz, CDCl_3)

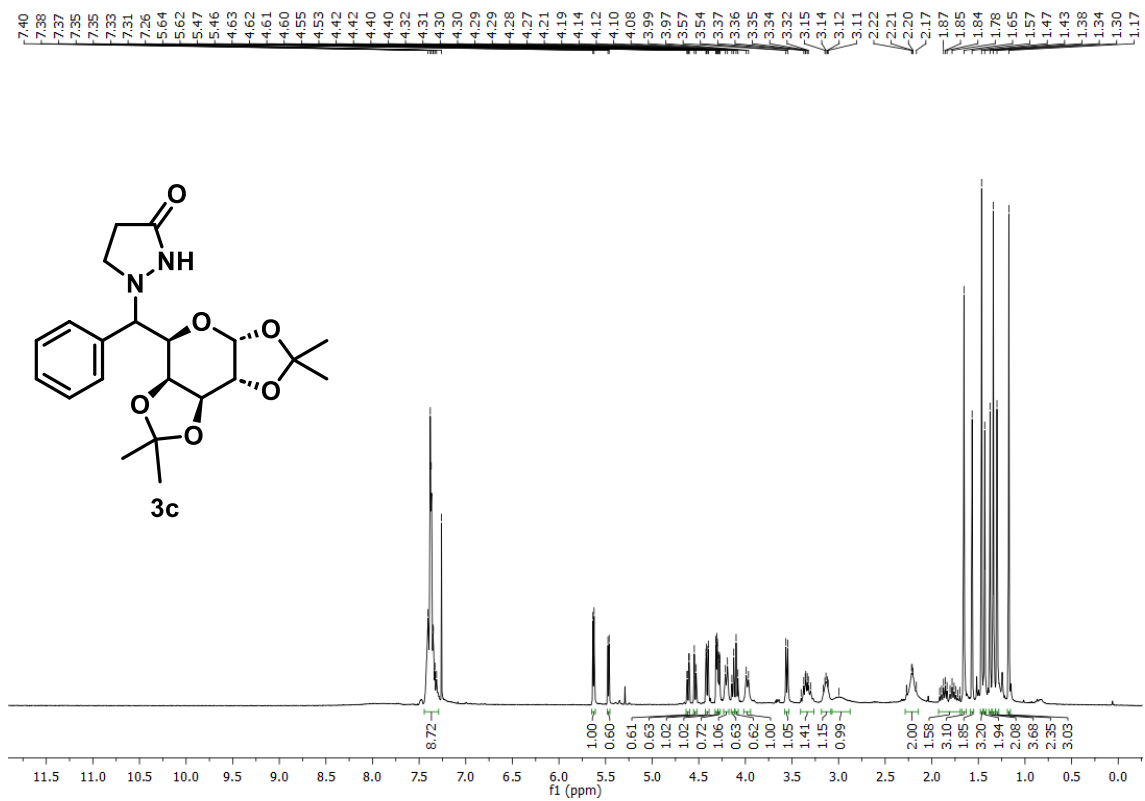


Figura 35A. RMN de ¹H de **3c** (400 MHz, CDCl₃)

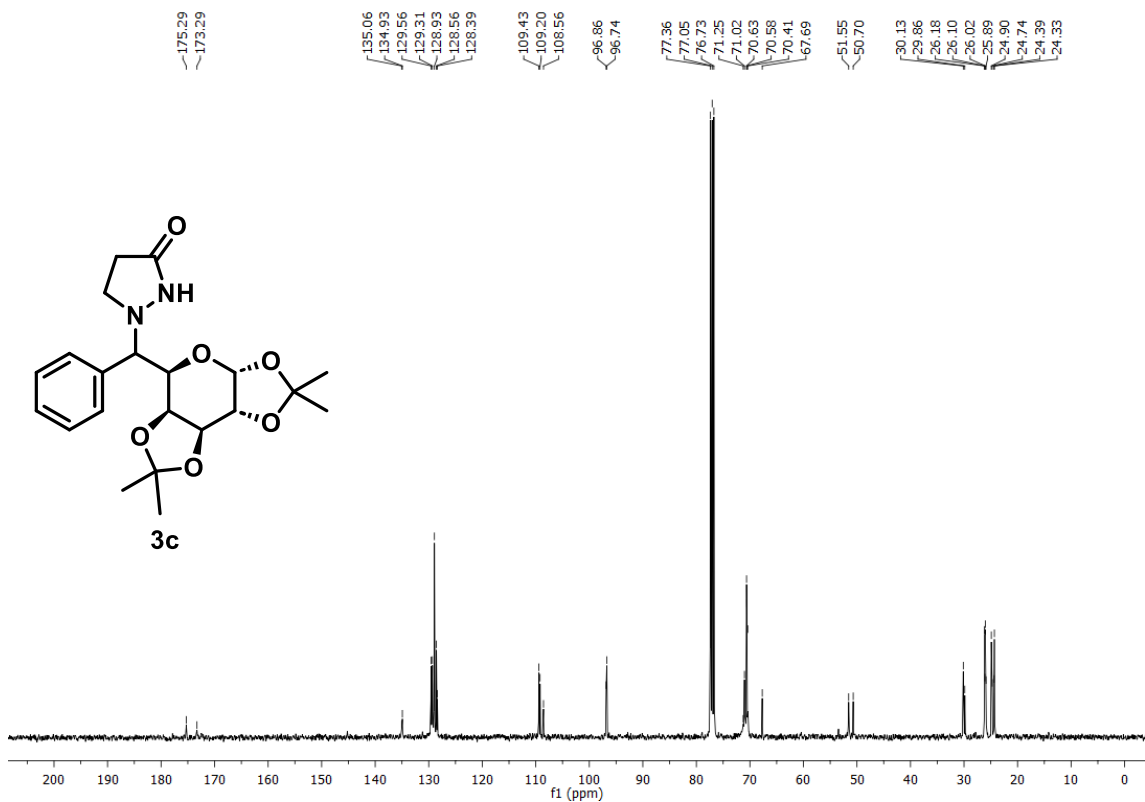


Figura 36A. RMN de ¹³C de **3c** (101 MHz, CDCl₃)

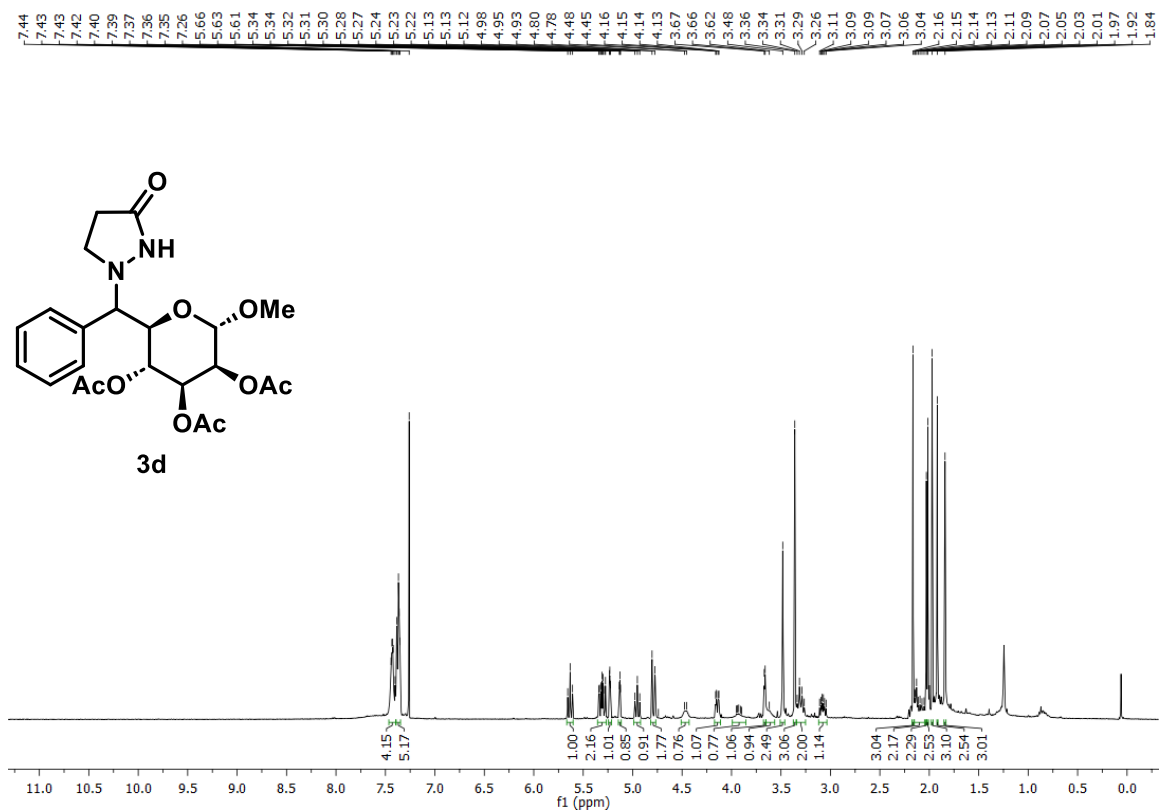


Figura 37A. RMN de ¹H de **3d** (400 MHz, CDCl₃)

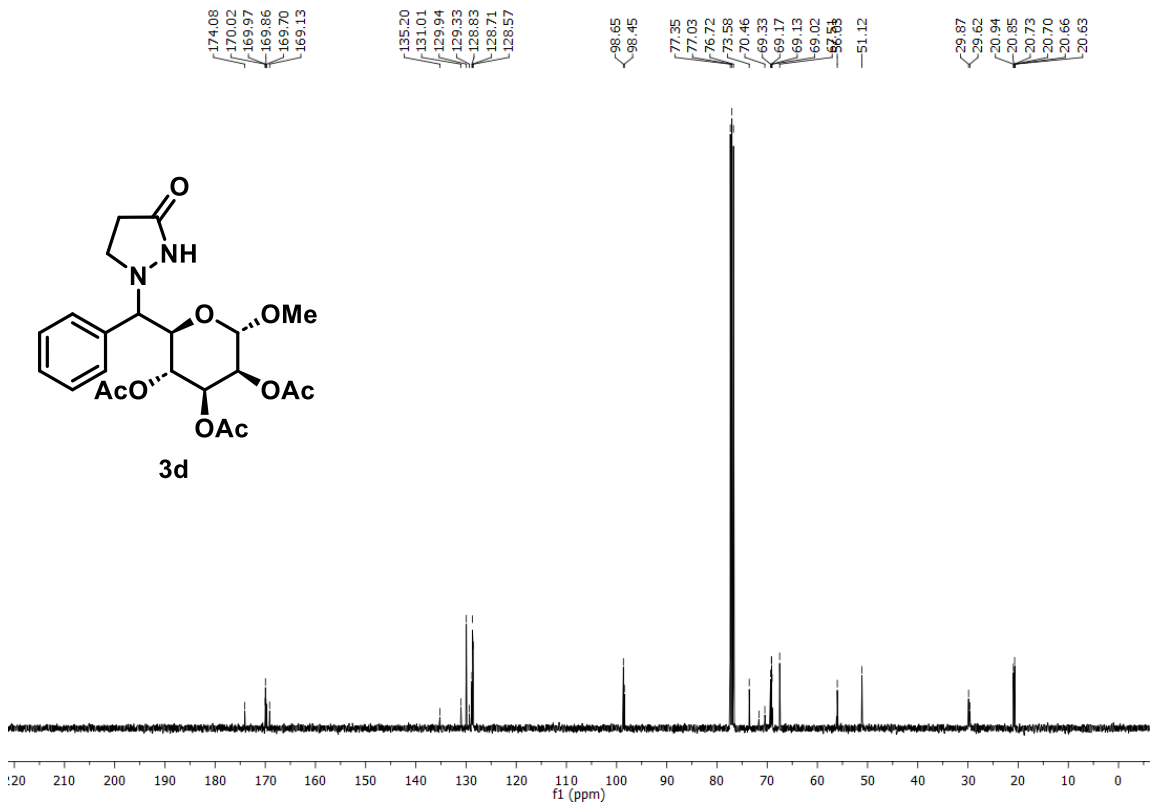


Figura 38A. RMN de ¹³C de **3d** (101 MHz, CDCl₃)

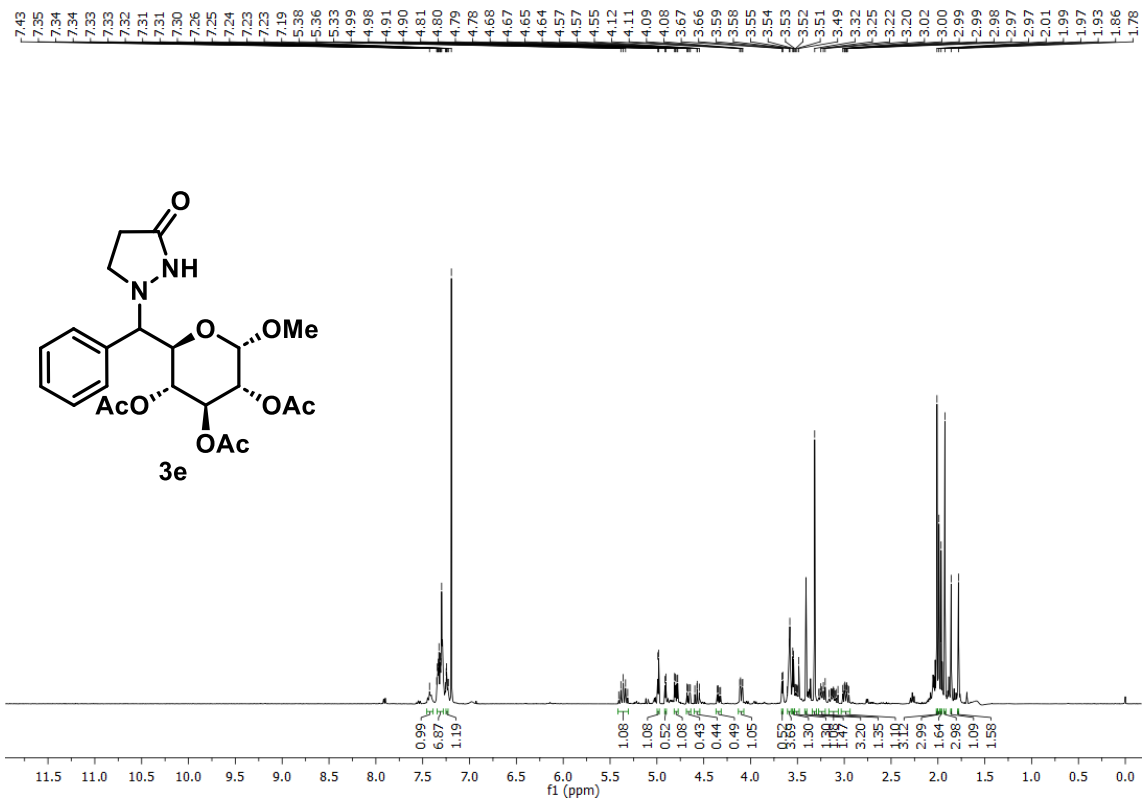


Figura 39A. RMN de ¹H de **3e** (400 MHz, CDCl₃)

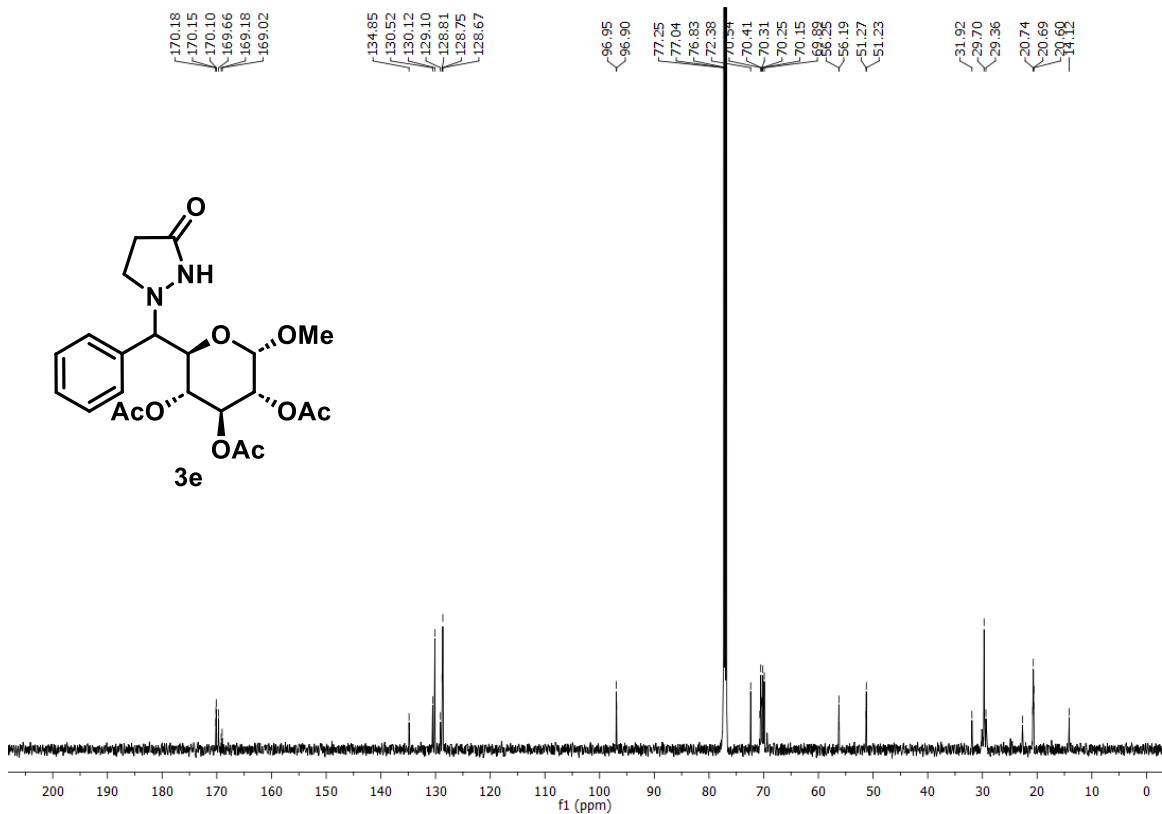


Figura 40A. RMN de ¹³C de **3e** (101 MHz, CDCl₃)

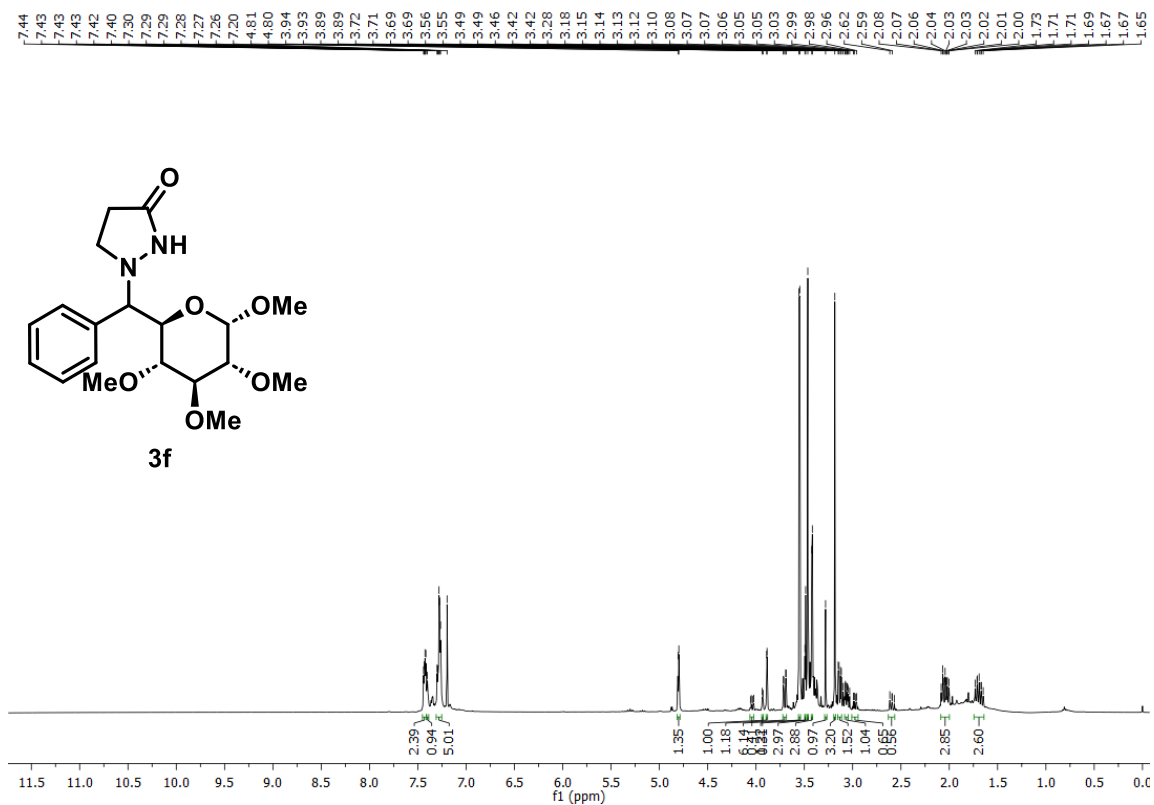


Figura 41A. RMN de ¹H de **3f** (400 MHz, CDCl₃)

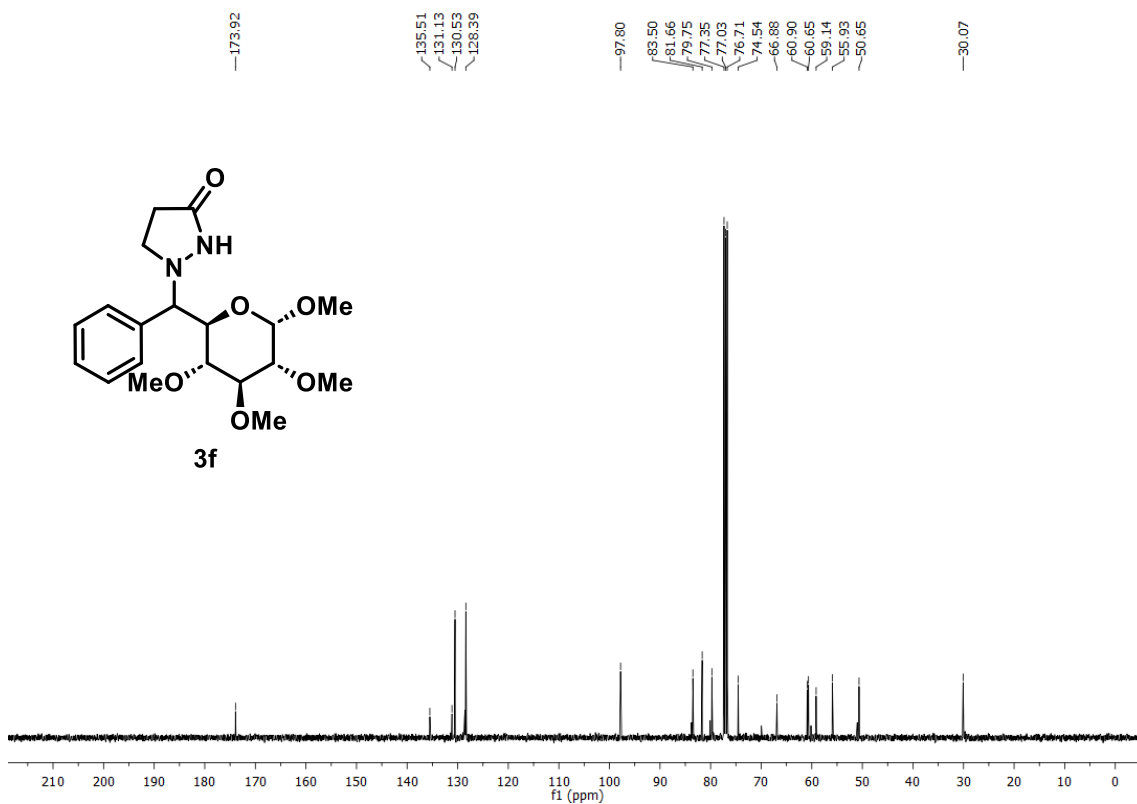


Figura 42A. RMN de ¹³C de **3f** (101 MHz, CDCl₃)

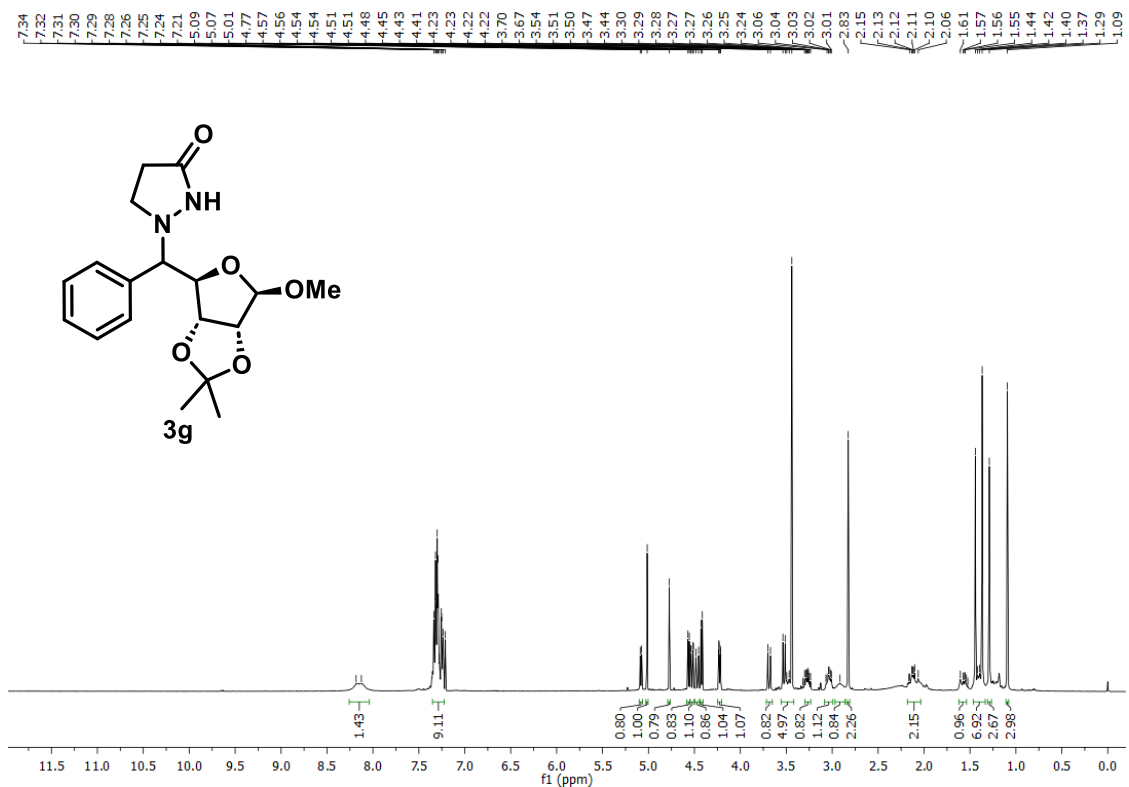


Figura 43A. RMN de ¹H de **3g** (400 MHz, CDCl₃)

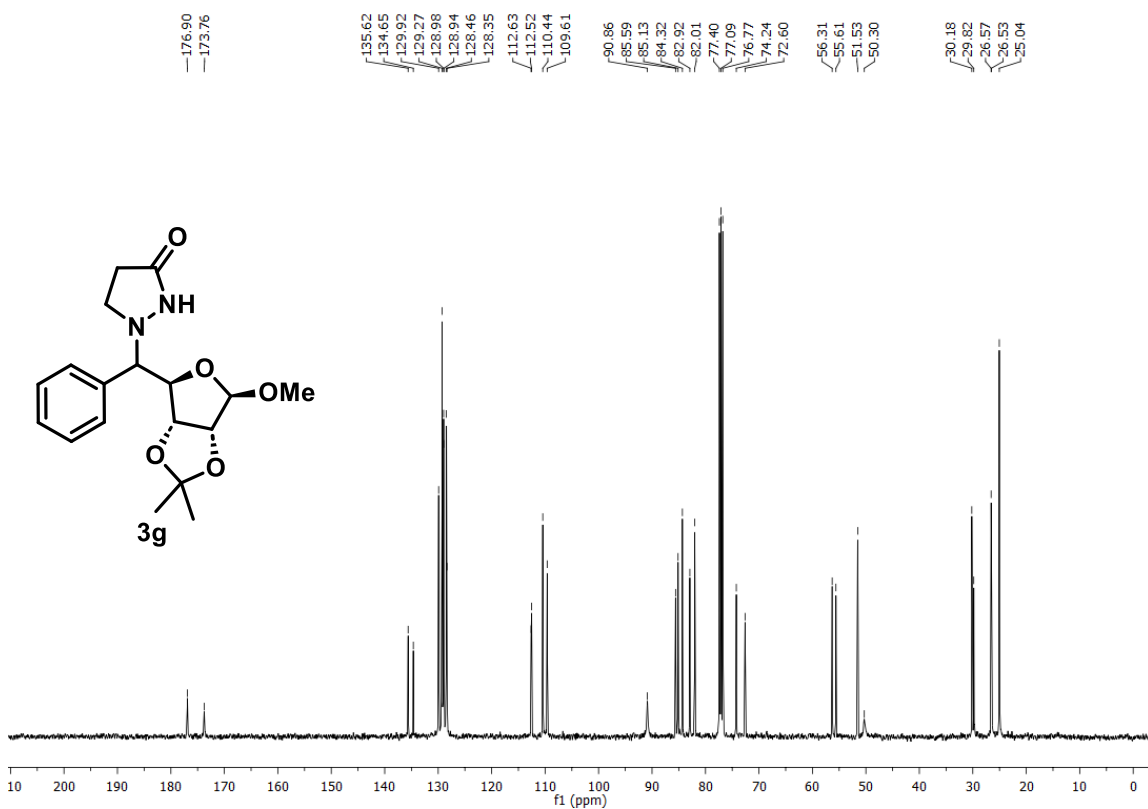


Figura 44A. RMN de ¹³C de **3g** (101 MHz, CDCl₃)

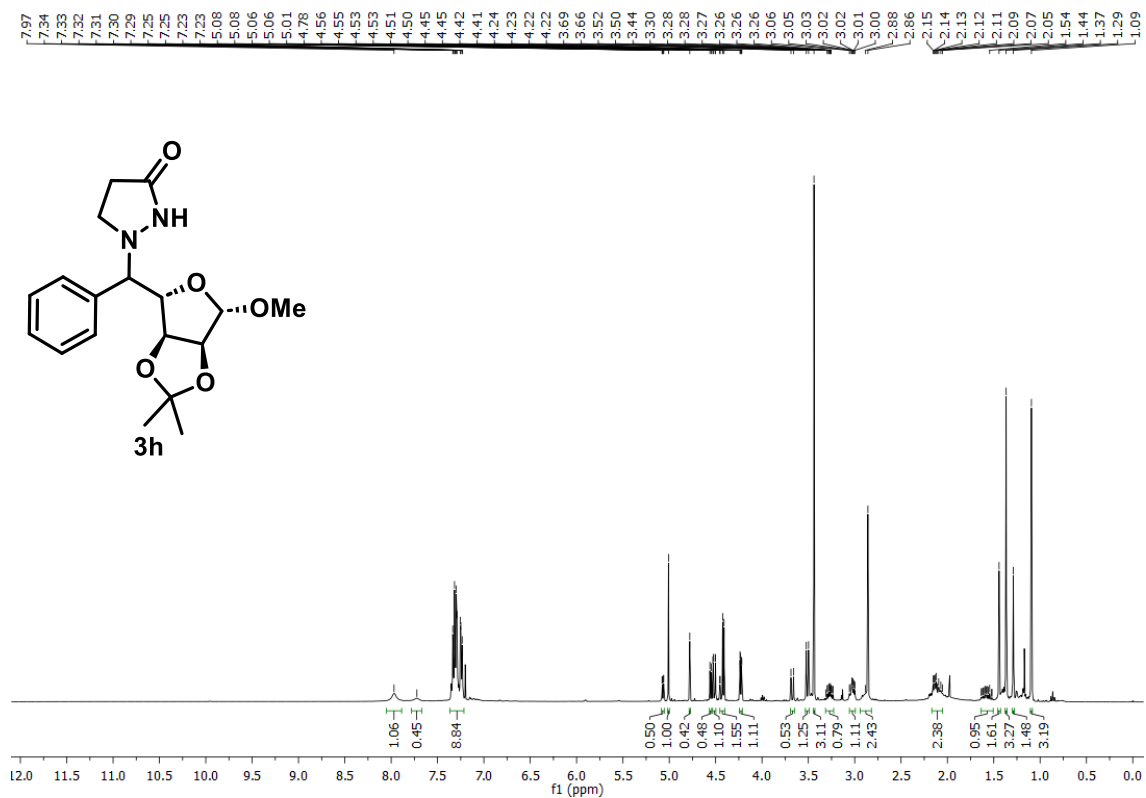


Figura 45A. RMN de ¹H de **3h** (400 MHz, CDCl₃)

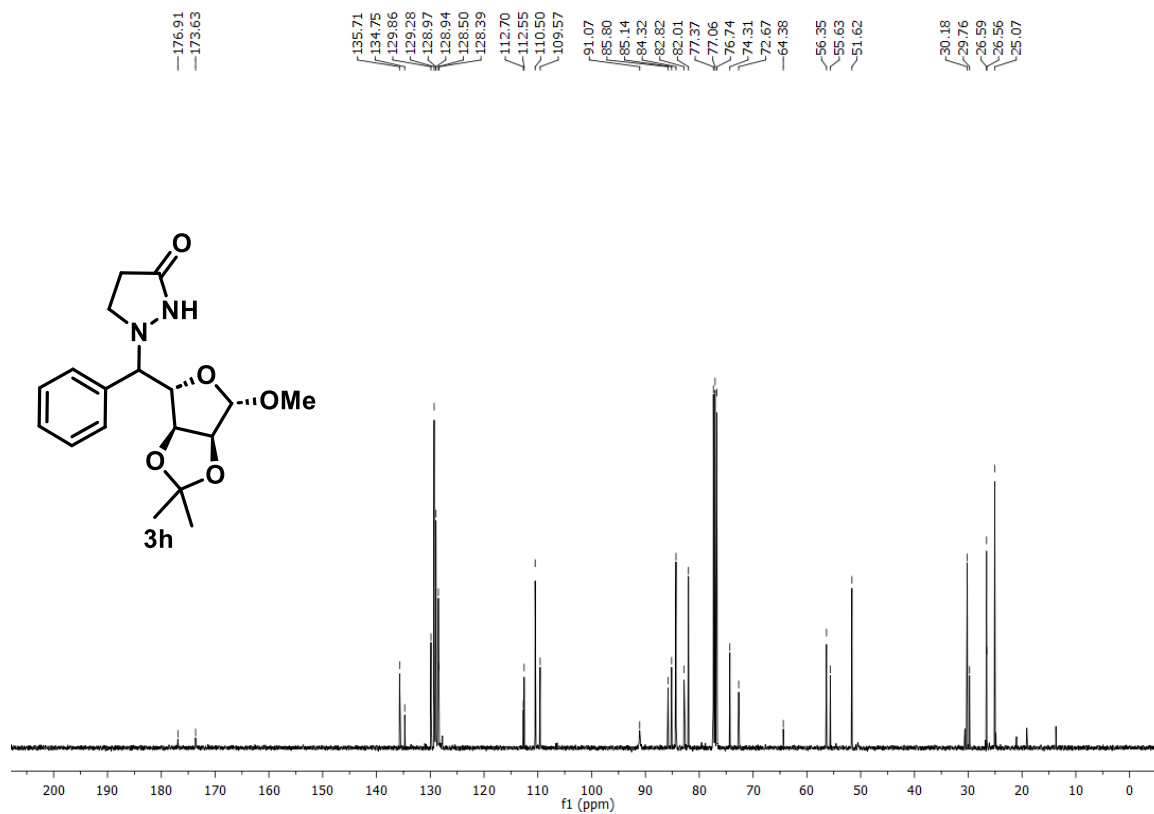


Figura 46A. RMN de ¹³C de **3h** (101 MHz, CDCl₃)

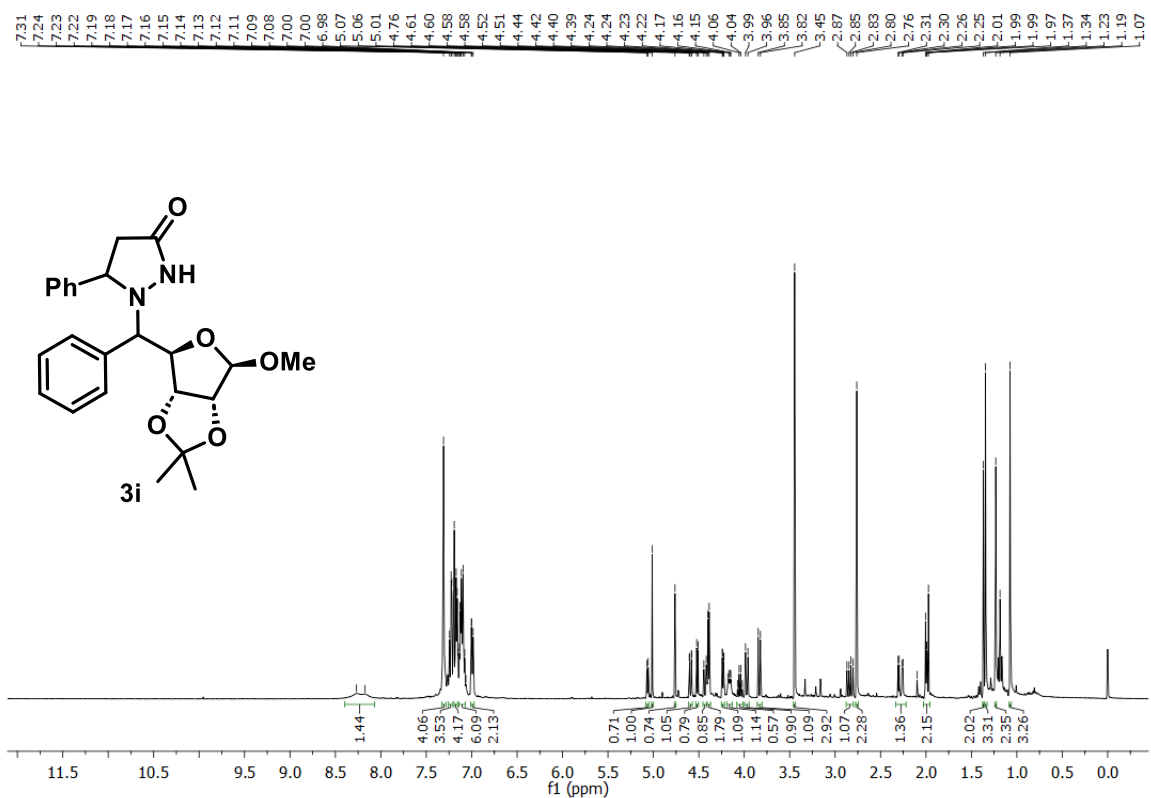


Figura 47A. RMN de ¹H de **3i** (400 MHz, CDCl₃)

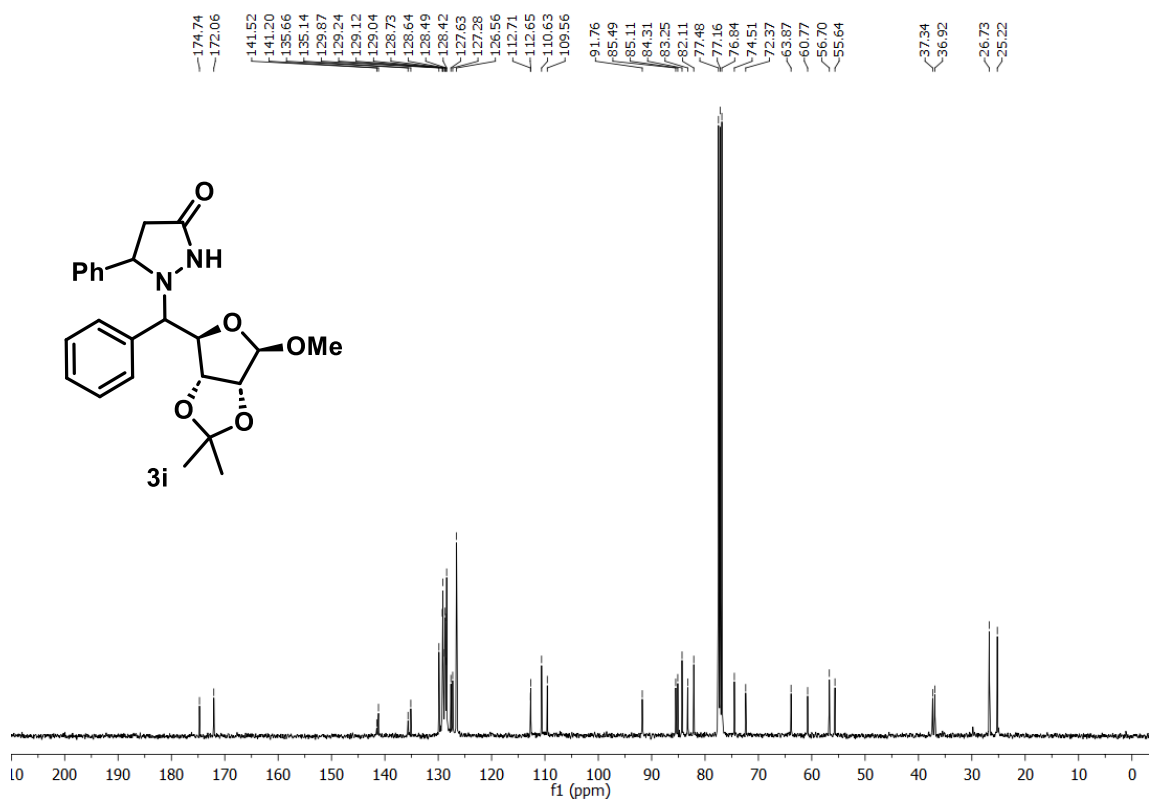


Figura 48A. RMN de ¹³C de **3i** (101 MHz, CDCl₃)

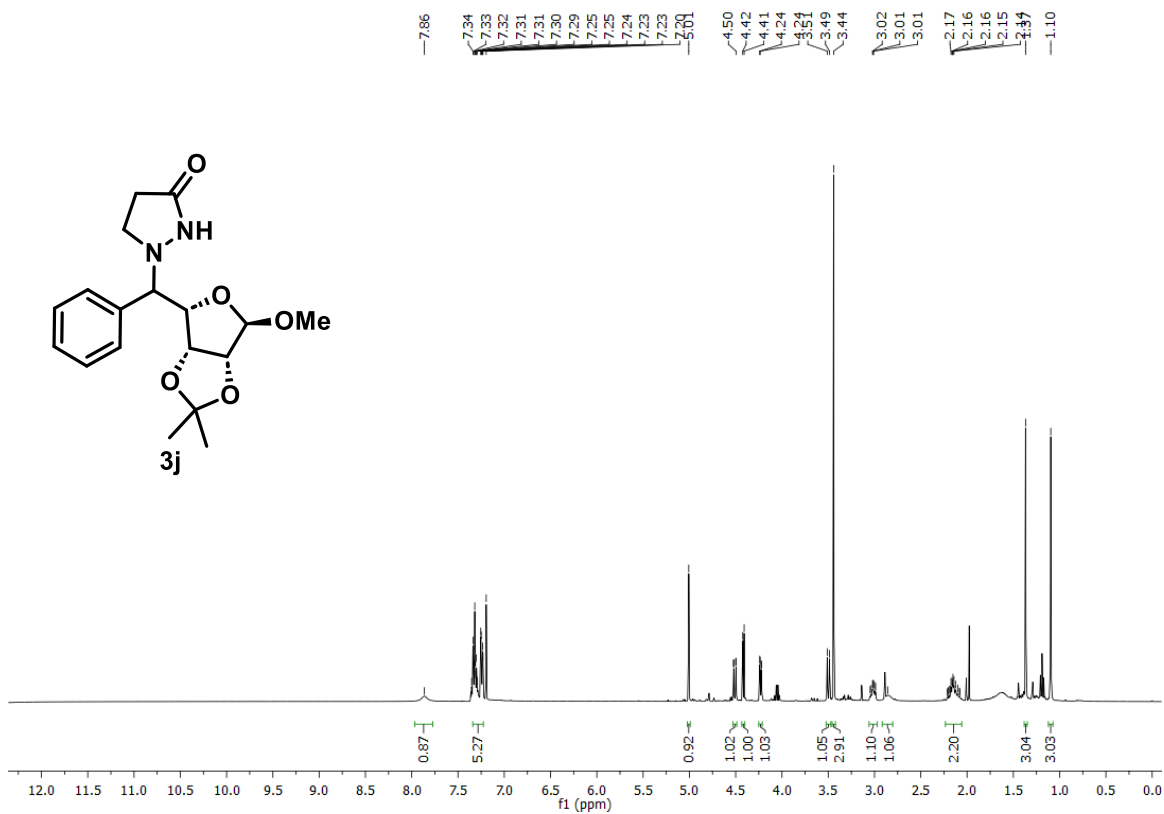


Figura 49A. RMN de ^1H de **3j** (400 MHz, CDCl_3)

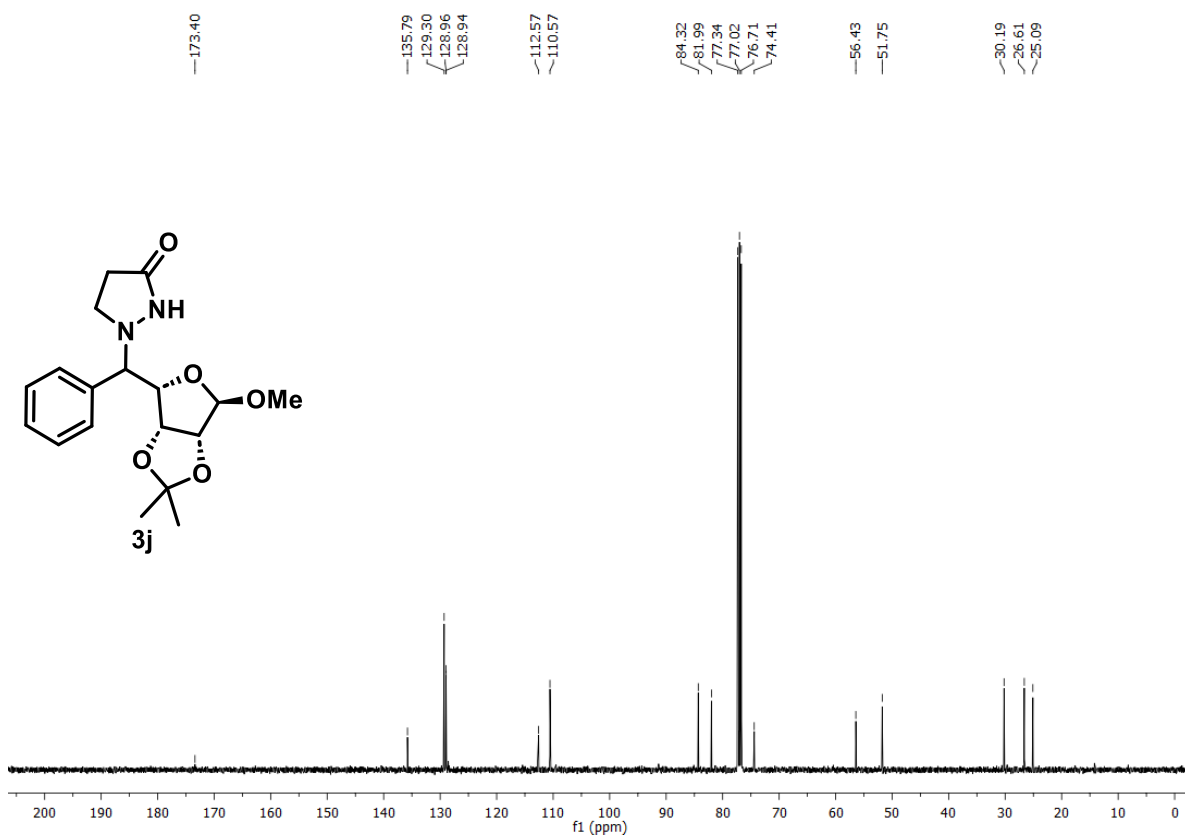


Figura 50A. RMN de ^{13}C de **3j** (101 MHz, CDCl_3)

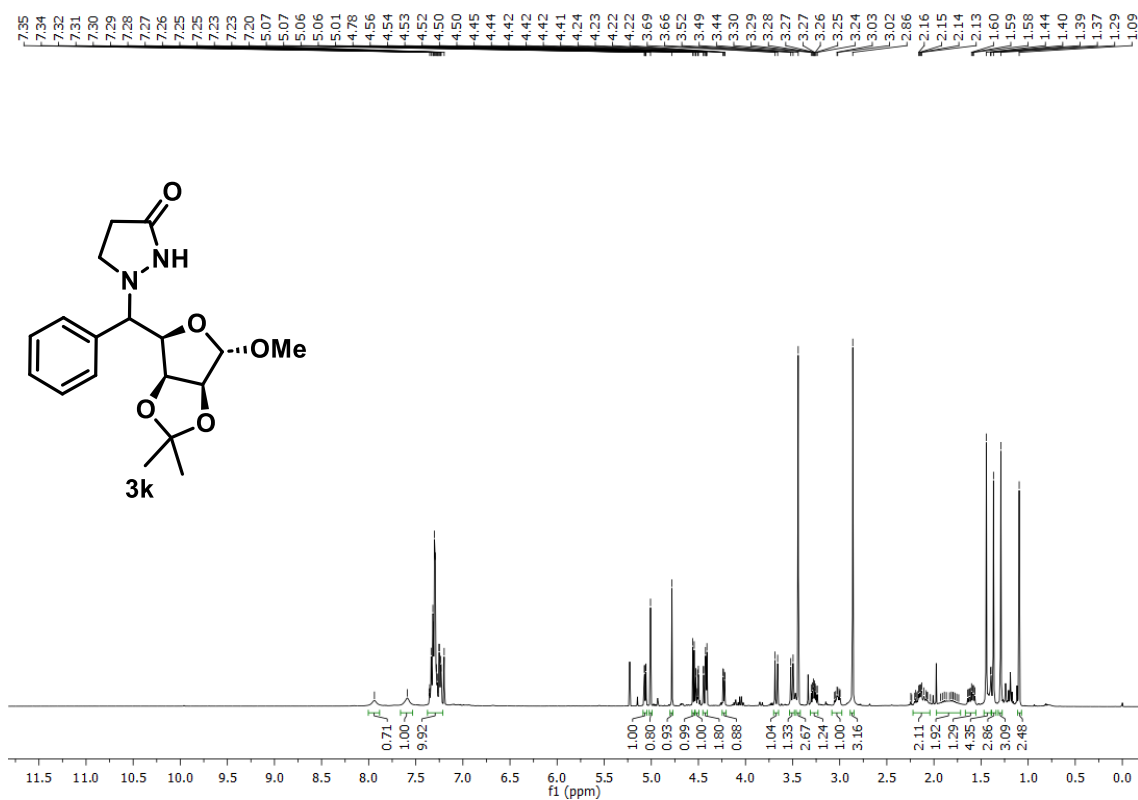


Figura 51A. RMN de ^1H de **3k** (400 MHz, CDCl_3)

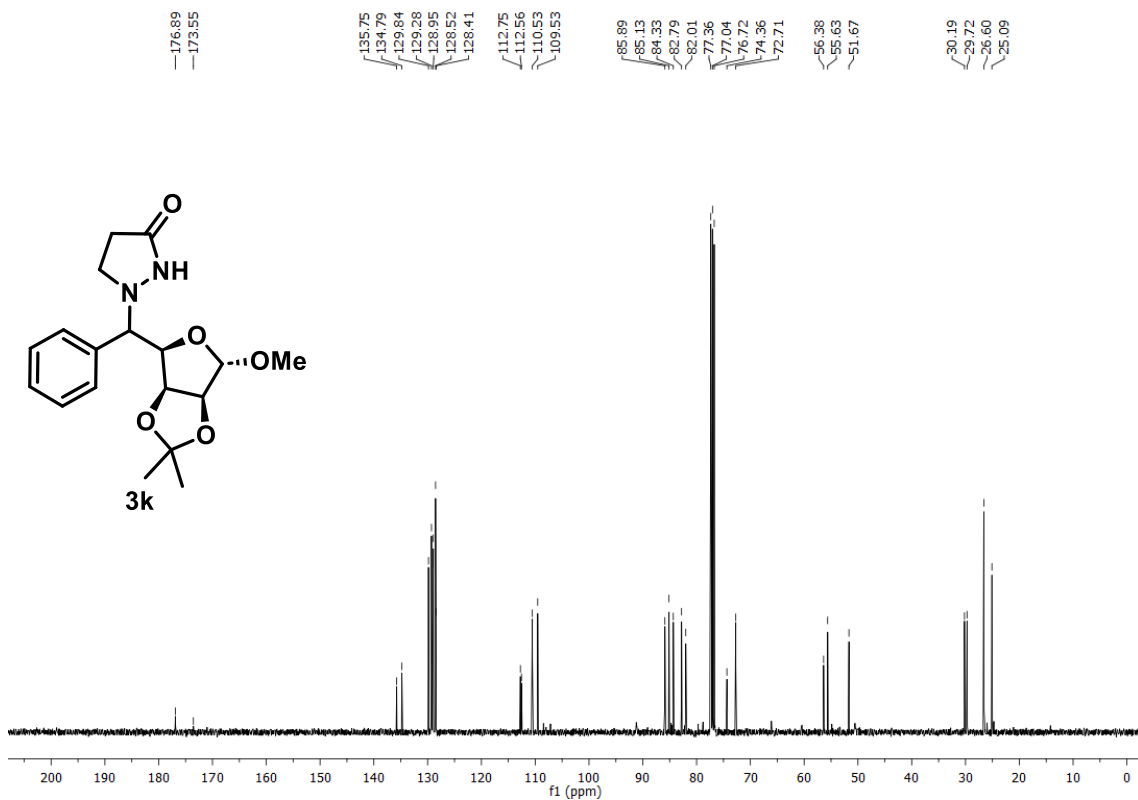


Figura 52A. RMN de ^{13}C de **3k** (101 MHz, CDCl_3)

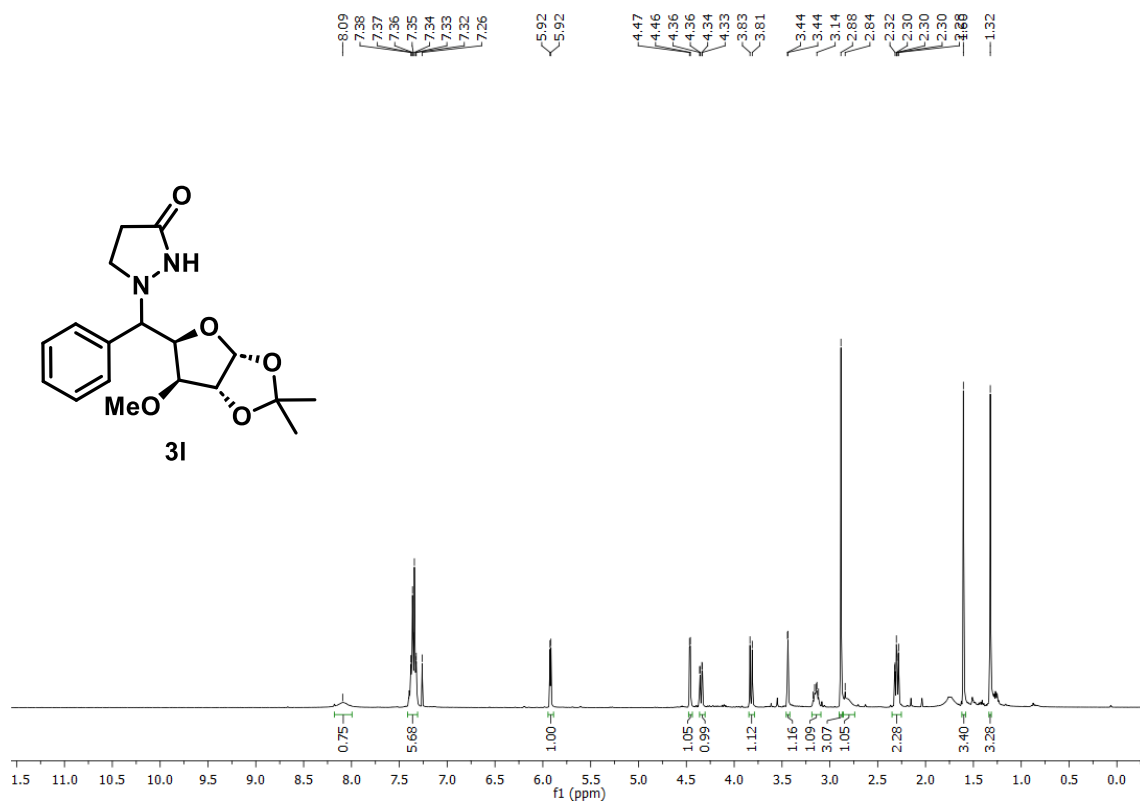


Figura 53A. RMN de ^1H de **3l** (400 MHz, CDCl_3)

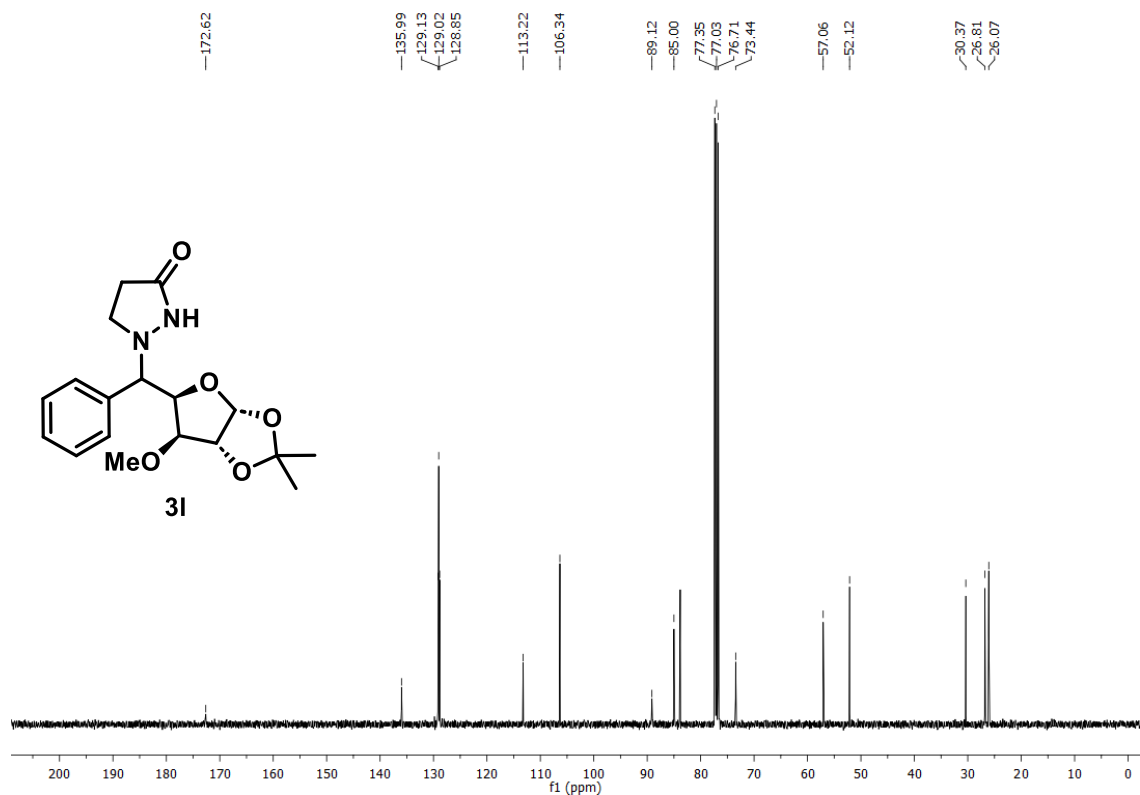


Figura 54A. RMN de ^{13}C de **3l** (101 MHz, CDCl_3)

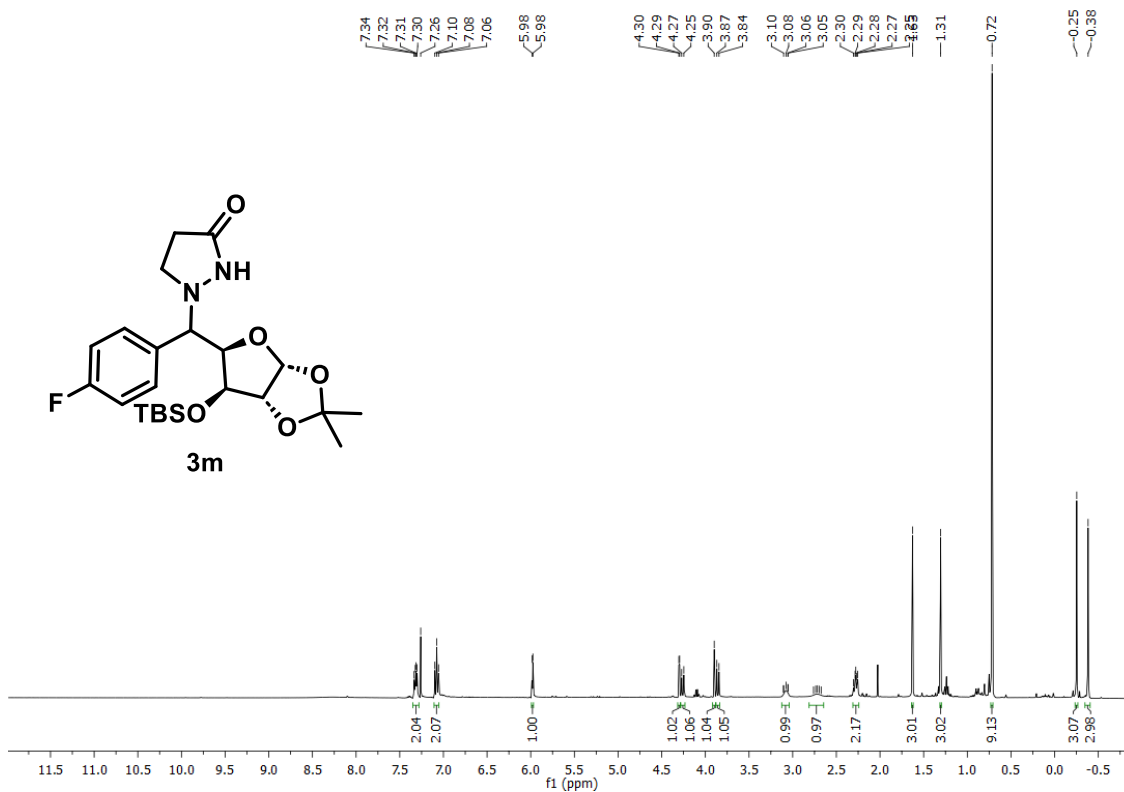


Figura 55A. RMN de ^1H de **3m** (400 MHz, CDCl_3)

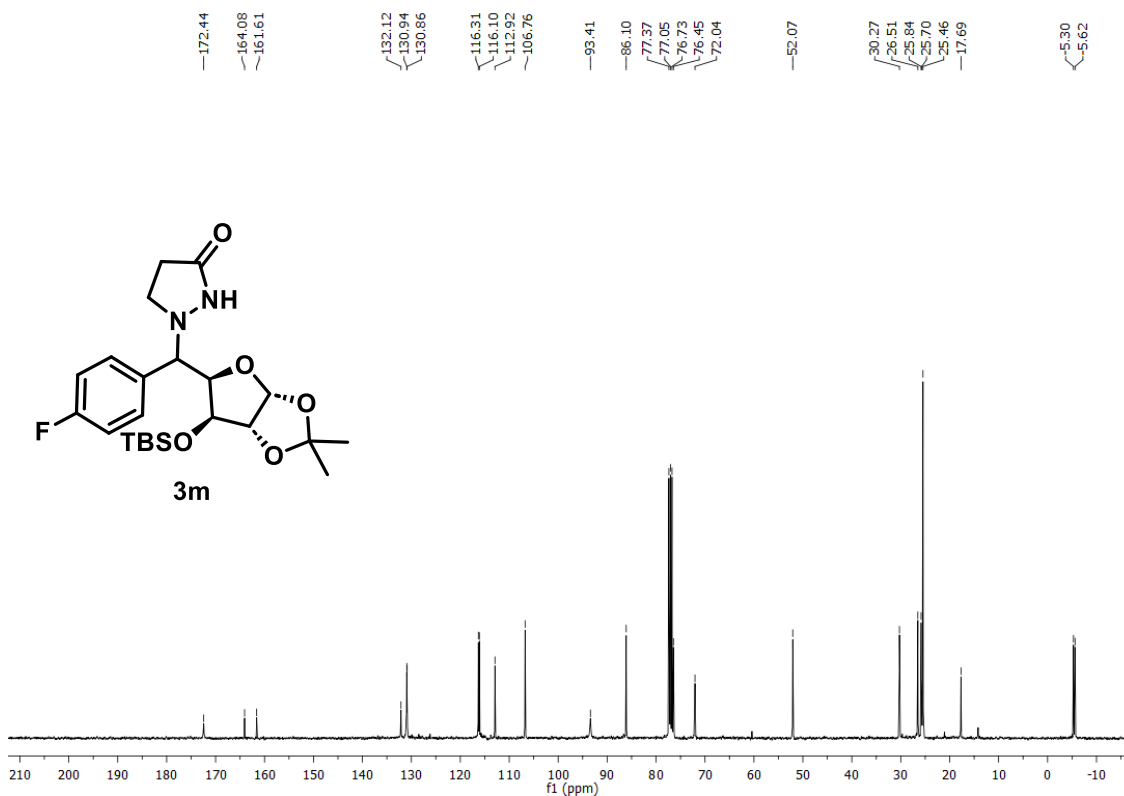


Figura 56A. RMN de ^{13}C de **3m** (101 MHz, CDCl_3)

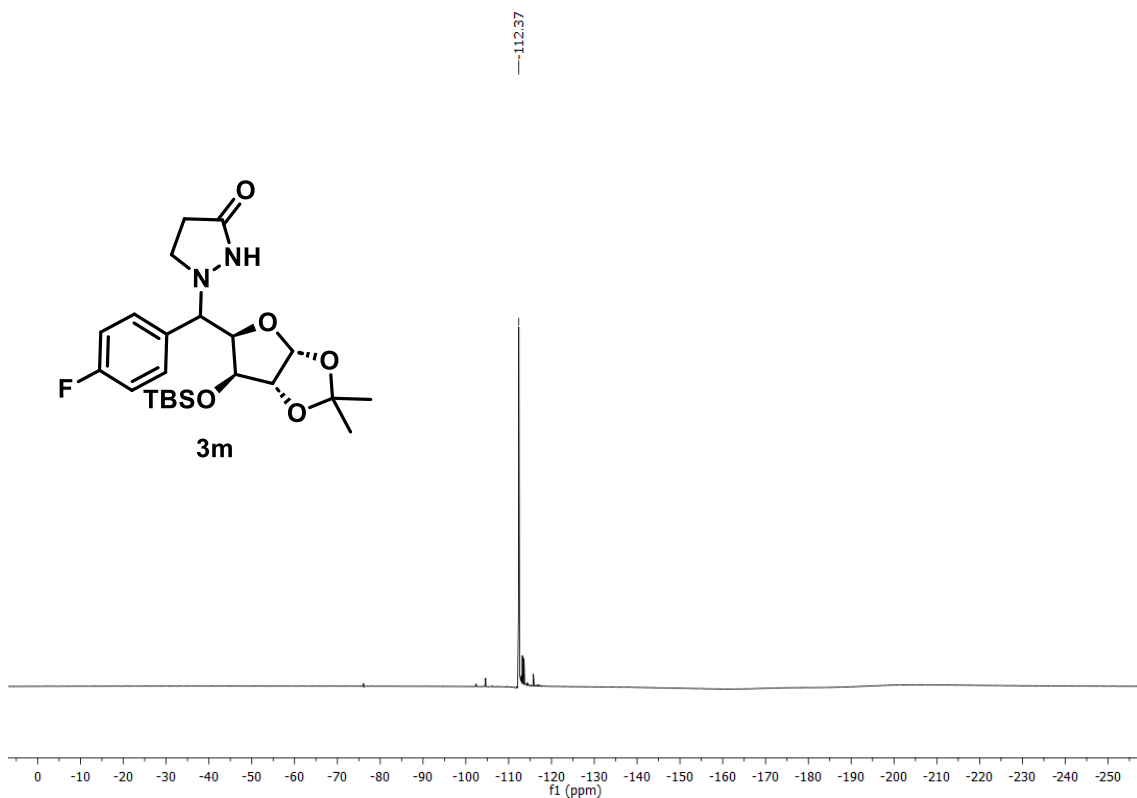


Figura 57A. RMN de ^{19}F de **3m** (376 MHz, CDCl_3)

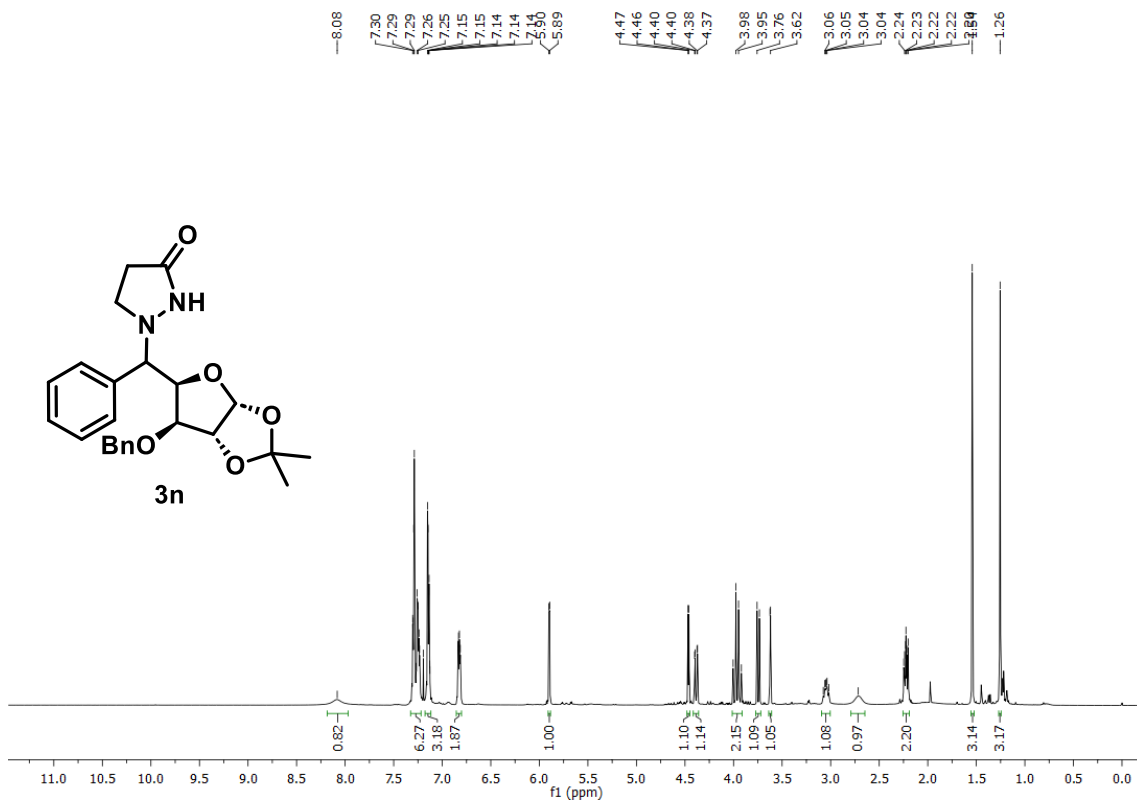


Figura 58A. RMN de ^1H de **3n** (400 MHz, CDCl_3)

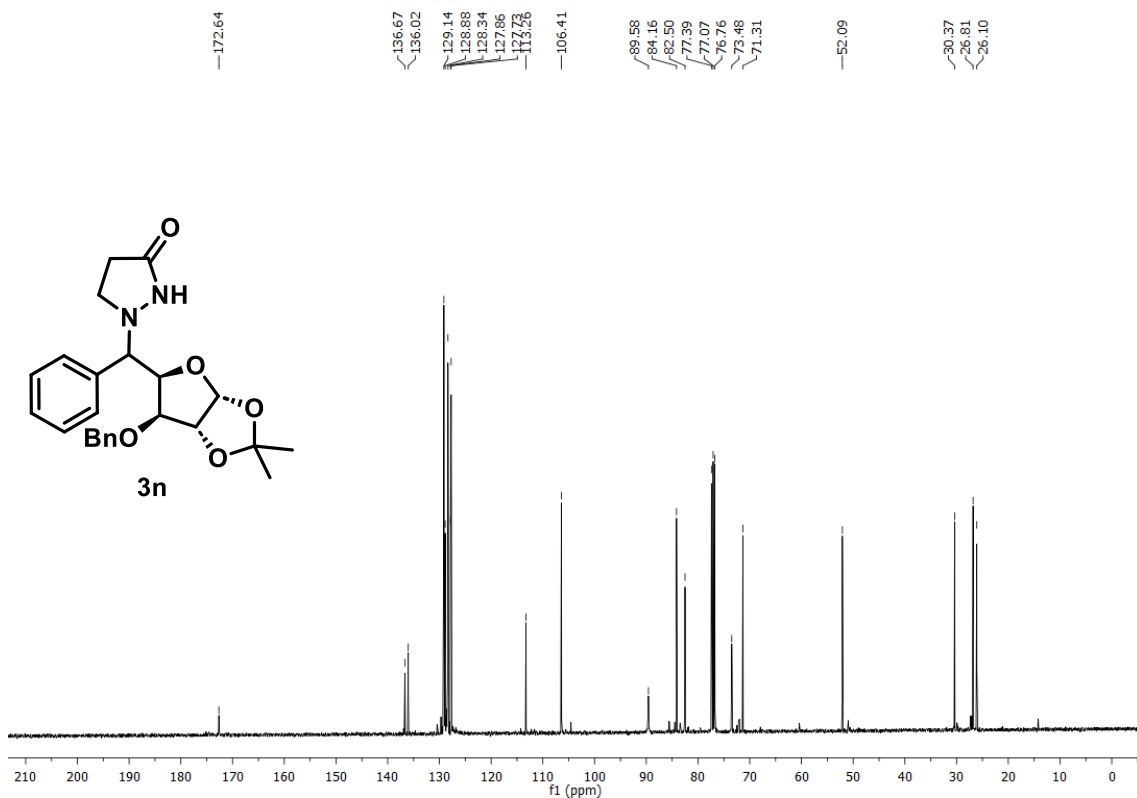


Figura 59A. RMN de ¹³C de **3n** (101 MHz, CDCl₃)

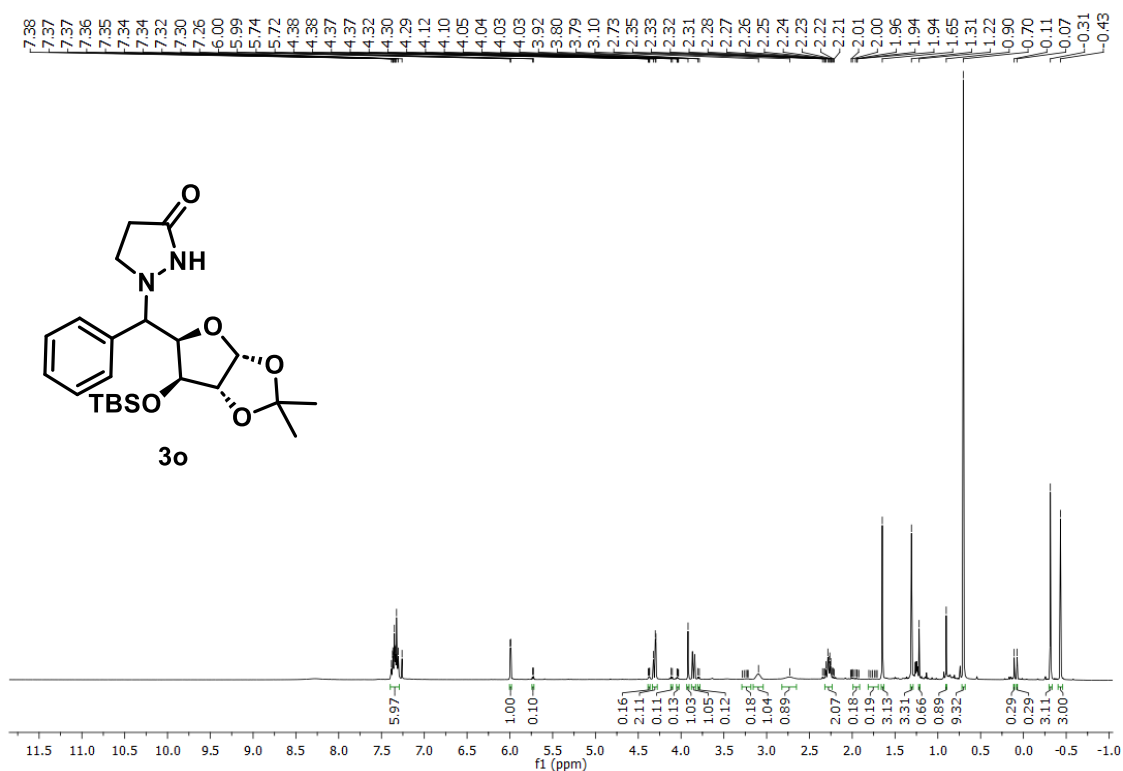


Figura 60A. RMN de ¹H de **3o** (400 MHz, CDCl₃)

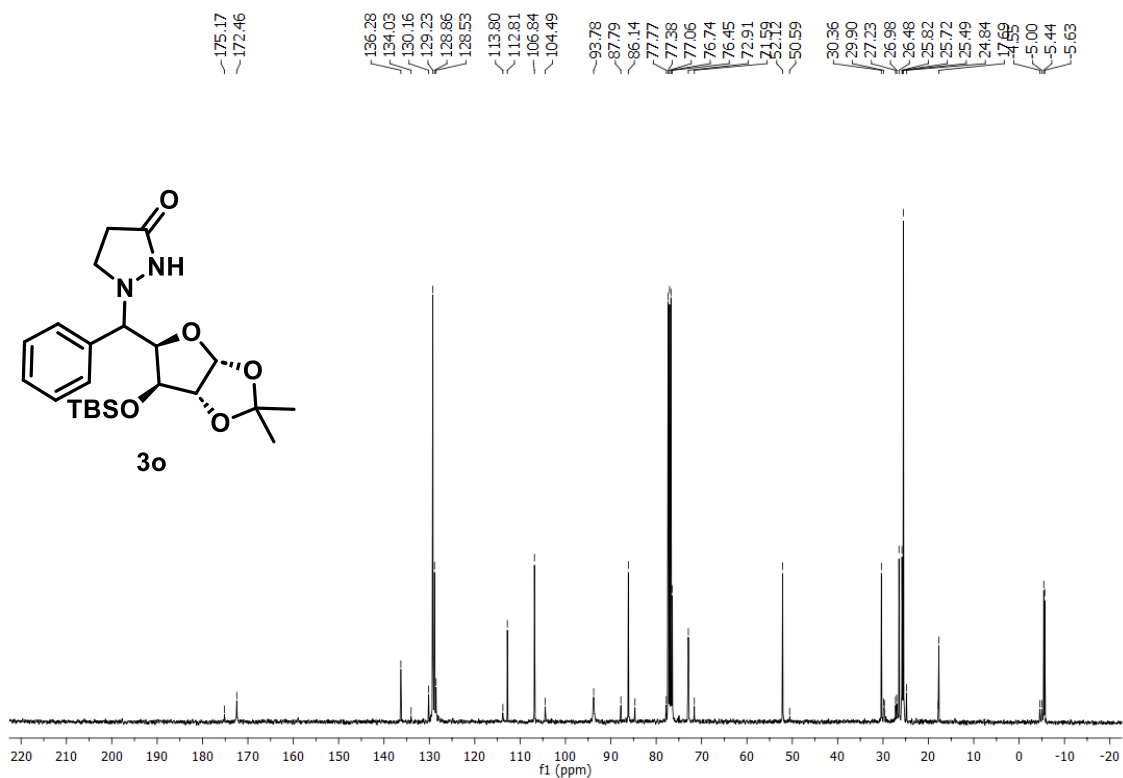


Figura 61A. RMN de ^{13}C de **3o** (101 MHz, CDCl_3)

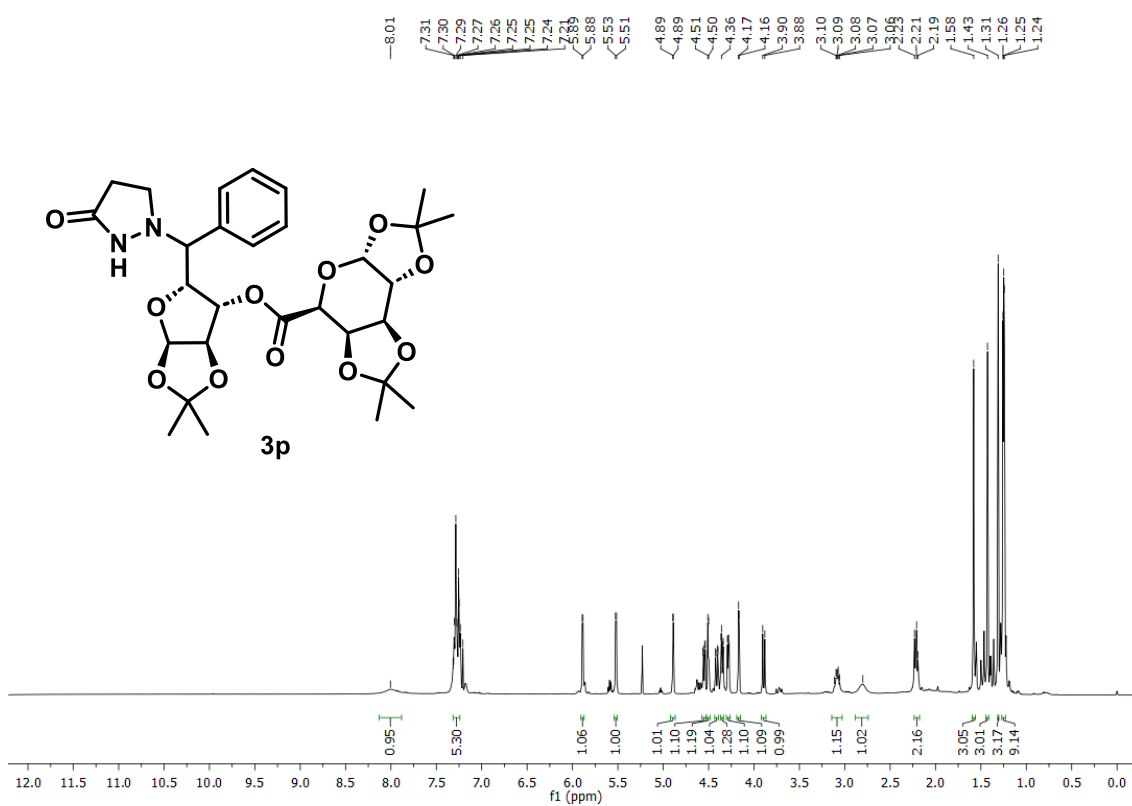


Figura 62A. RMN de ^1H de **3p** (400 MHz, CDCl_3)

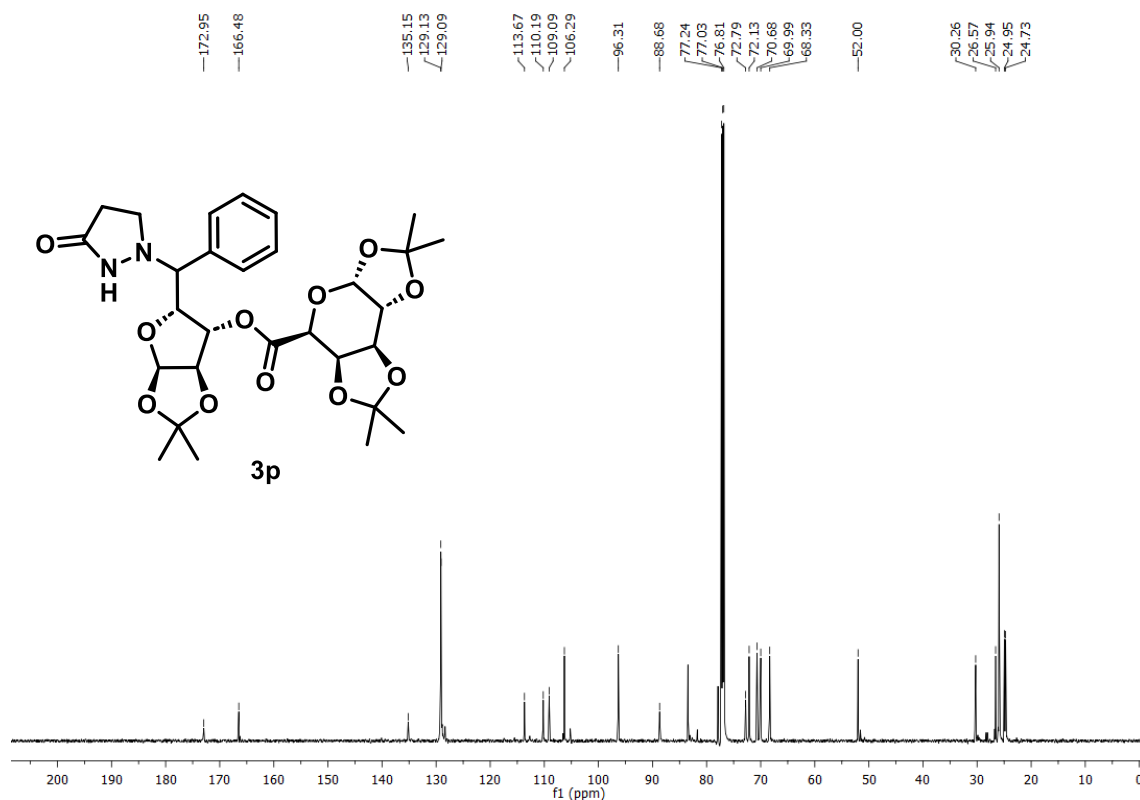


Figura 63A. RMN de ^{13}C de **3p** (101 MHz, CDCl_3)

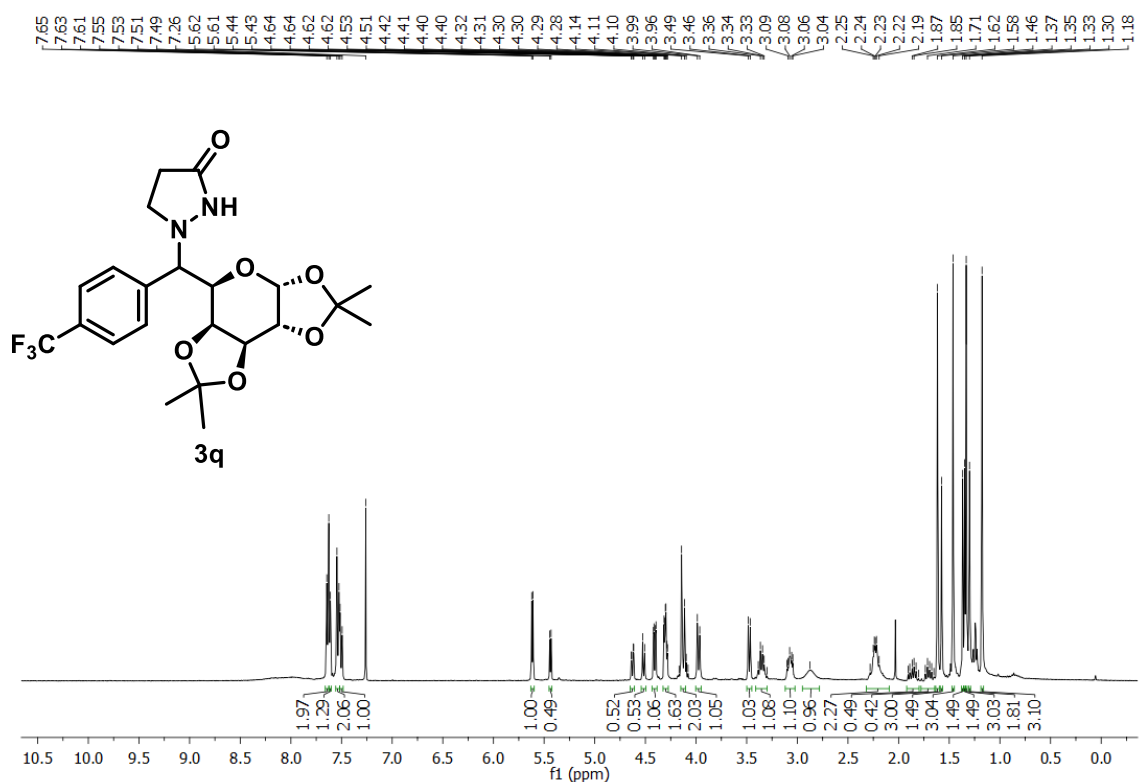


Figura 64A. RMN de ^1H de **3q** (400 MHz, CDCl_3)

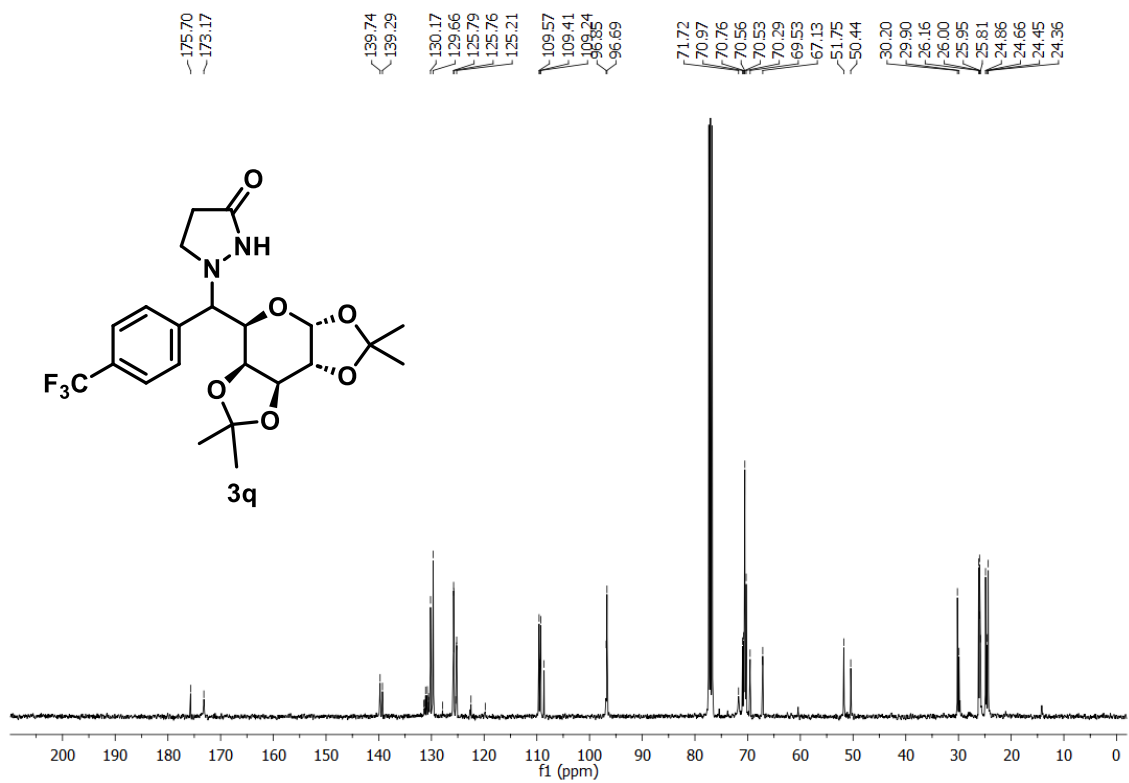


Figura 65A. RMN de ^{13}C de **3q** (101 MHz, CDCl_3)

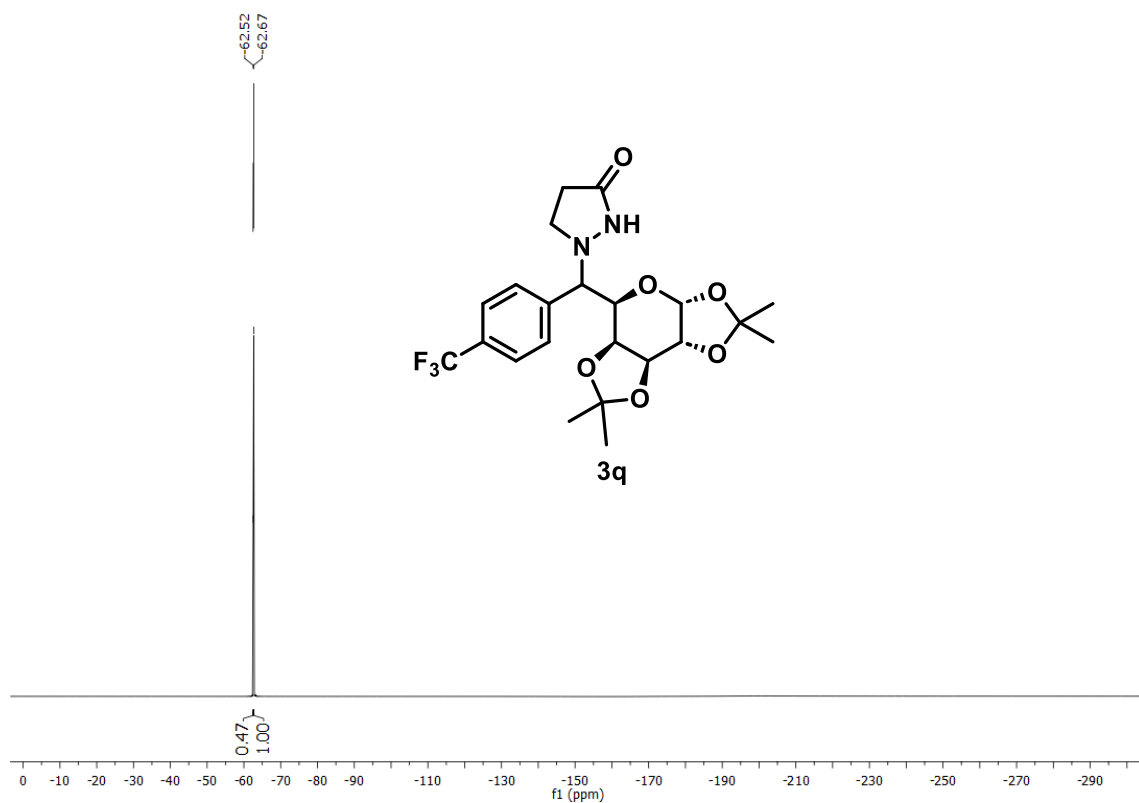


Figura 66A. RMN de ^{19}F de **3q** (376 MHz, CDCl_3)

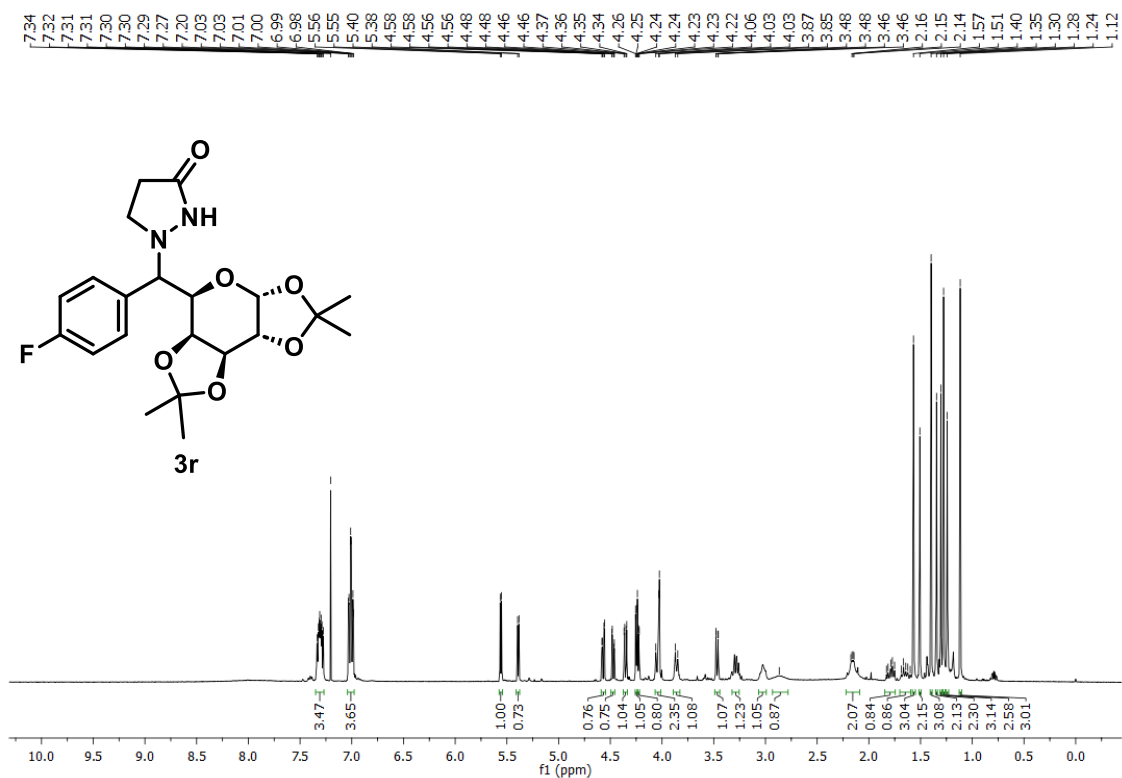


Figura 67A. RMN de ^1H de **3r** (400 MHz, CDCl_3)

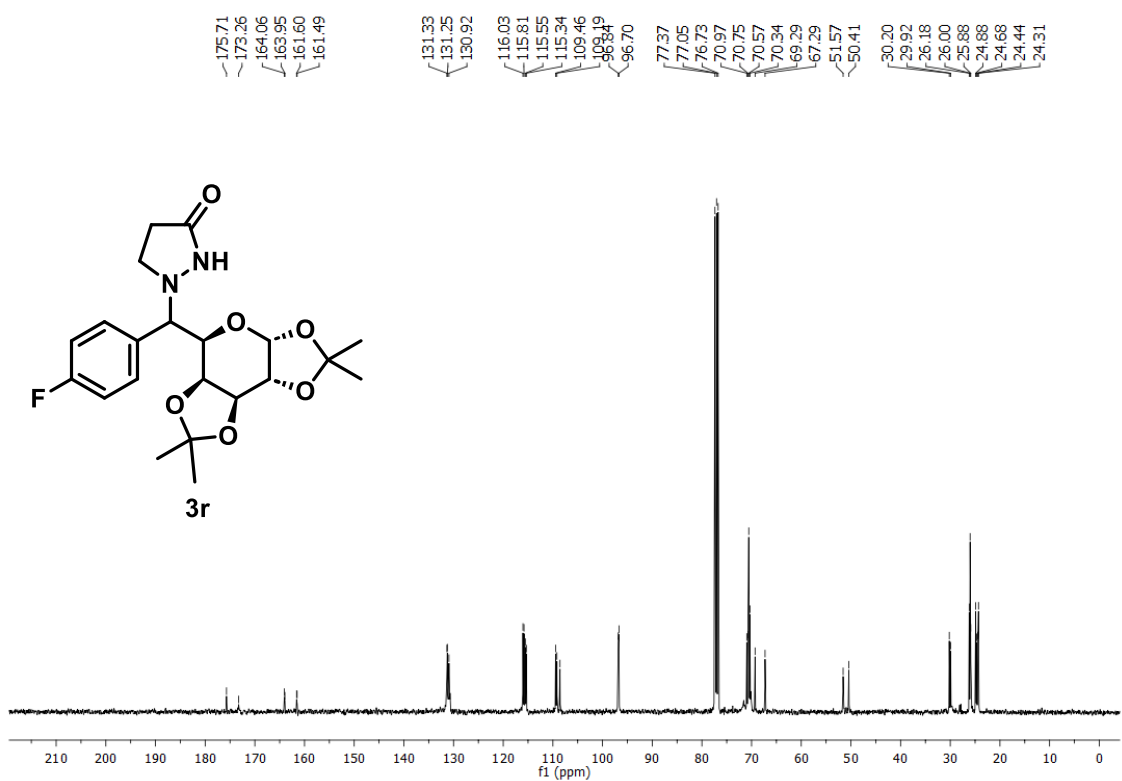


Figura 68A. RMN de ^{13}C de **3r** (101 MHz, CDCl_3)

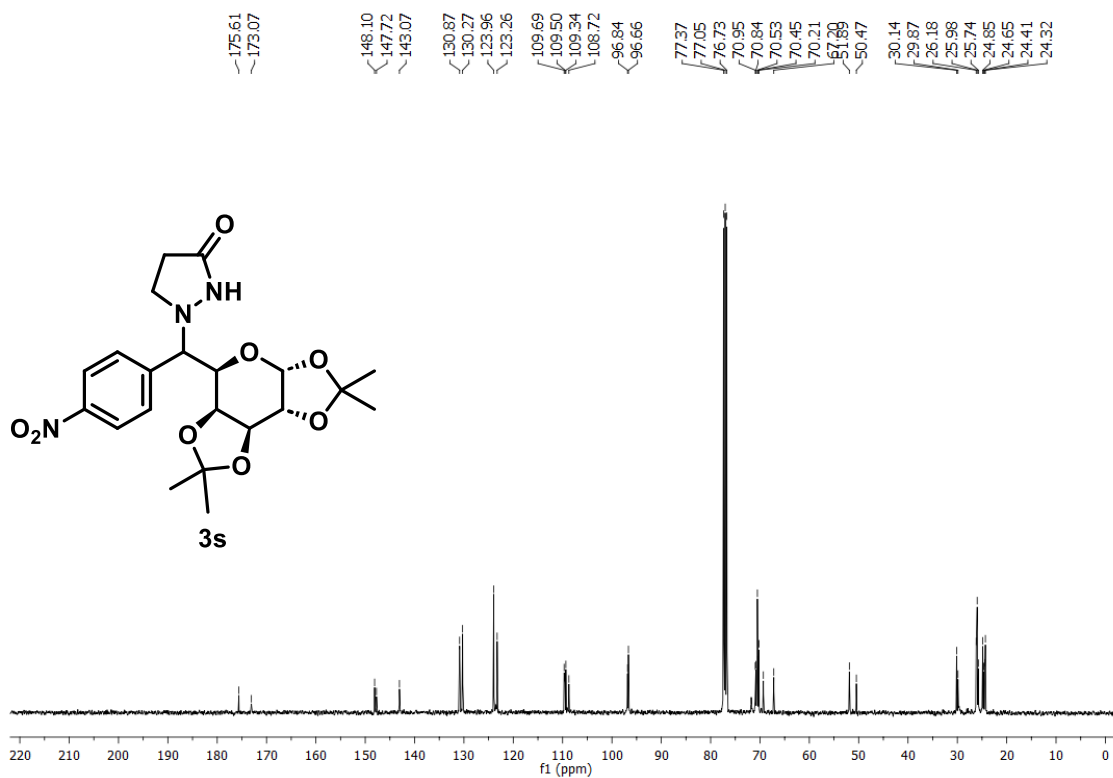


Figura 71A. RMN de ^{13}C de **3s** (101 MHz, CDCl_3)

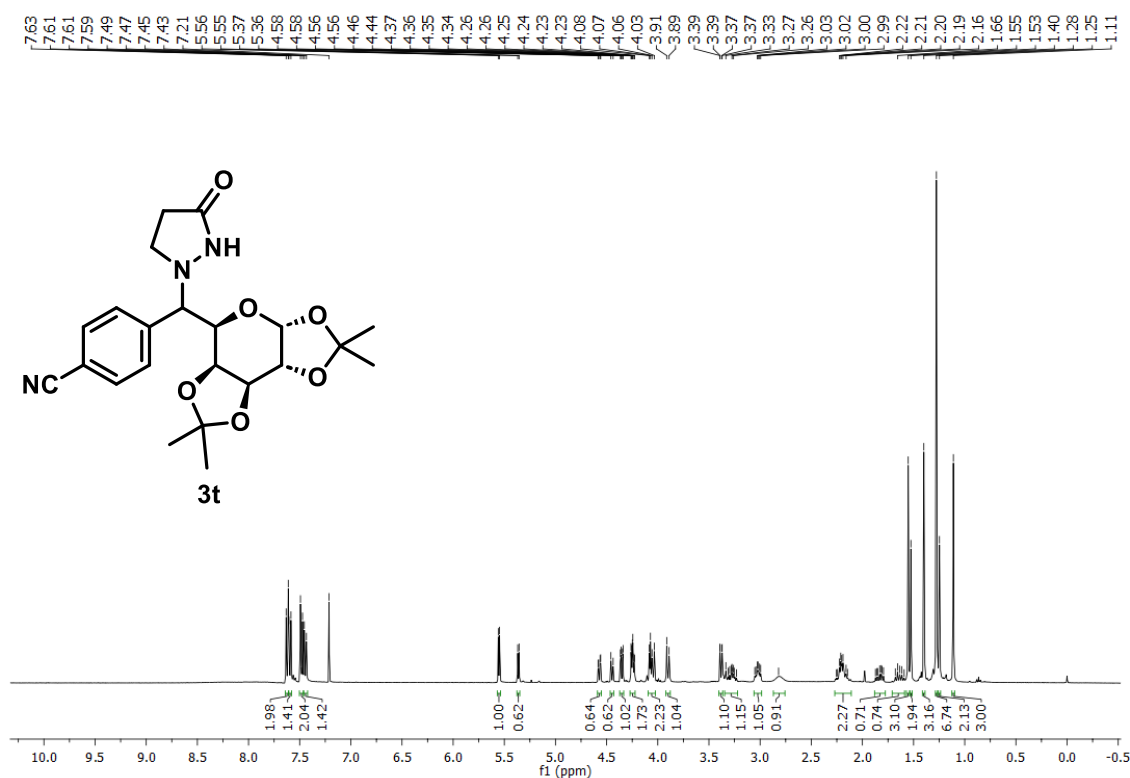


Figura 72A. RMN de ^1H de **3t** (400 MHz, CDCl_3)

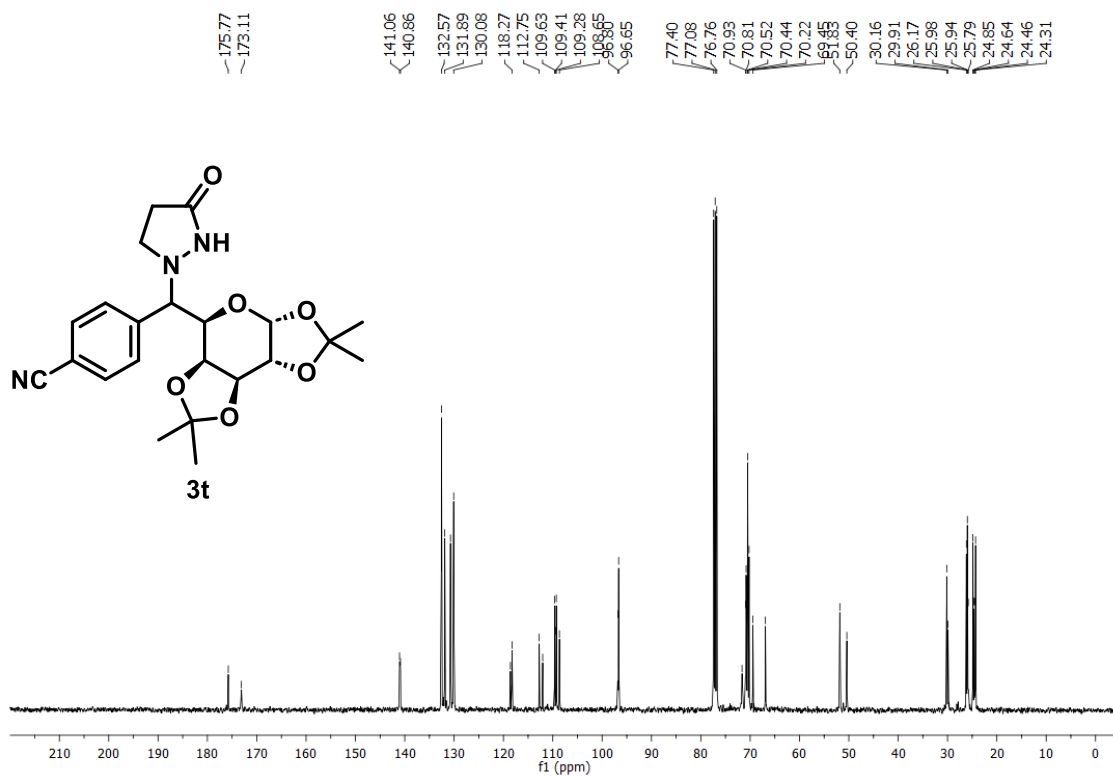


Figura 73A. RMN de ¹³C de **3t** (101 MHz, CDCl₃)

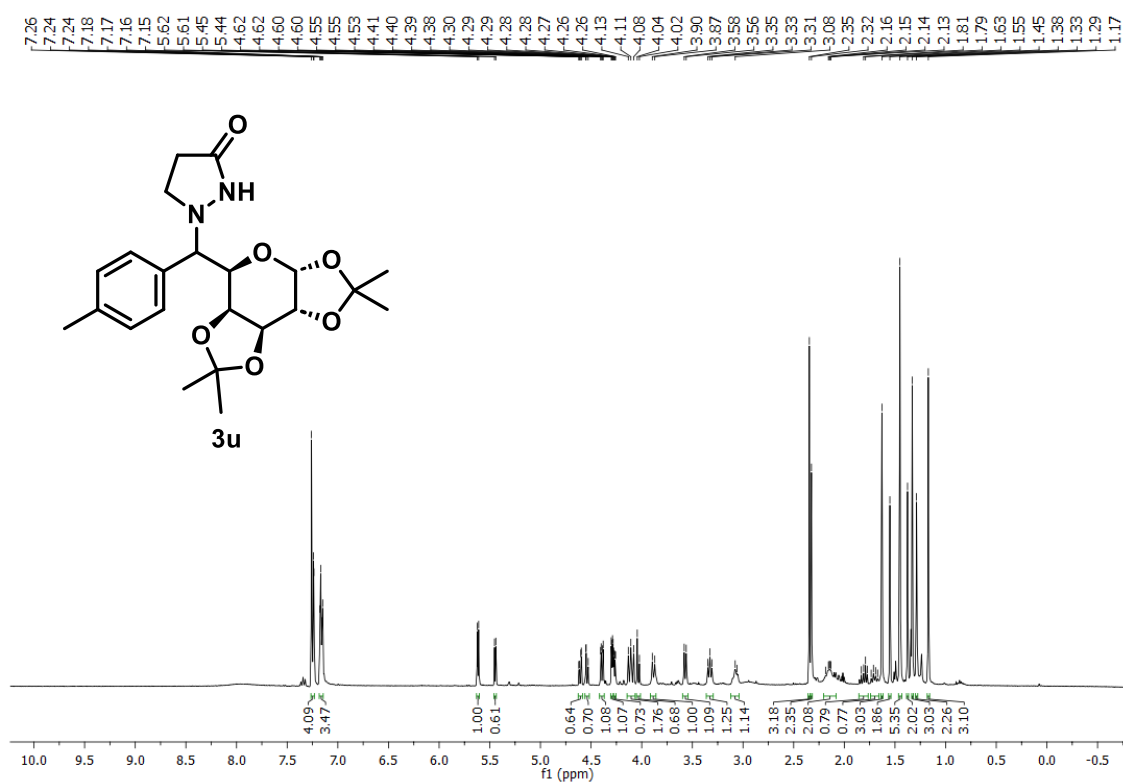


Figura 74A. RMN de ¹H de **3u** (400 MHz, CDCl₃)

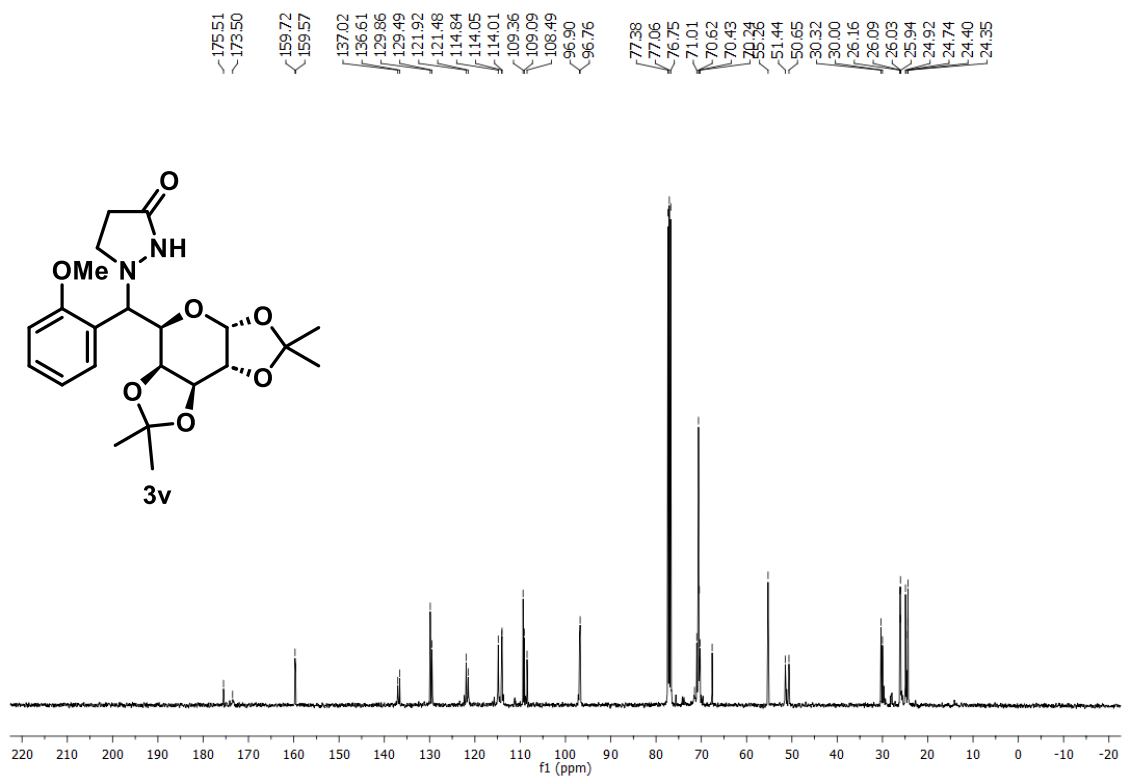


Figura 77A. RMN de ^{13}C de **3v** (101 MHz, CDCl_3)

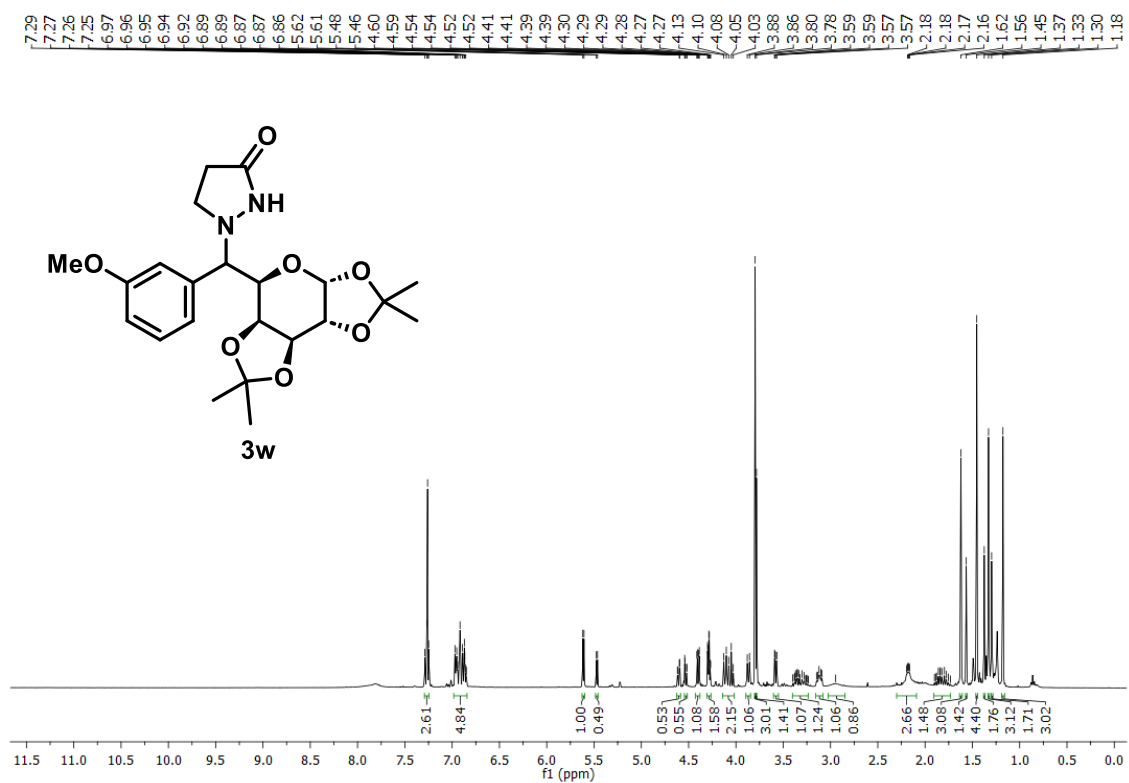


Figura 78A. RMN de ^1H de **3w** (400 MHz, CDCl_3)

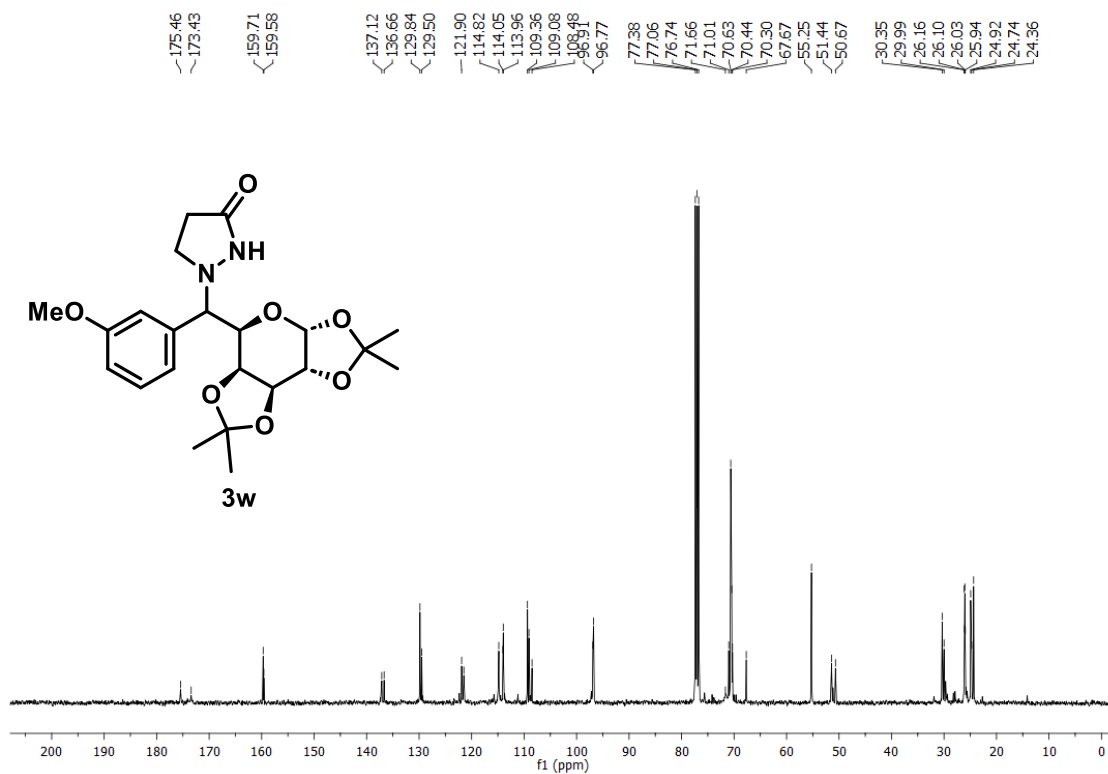


Figura 79A. RMN de ^{13}C de **3w** (101 MHz, CDCl_3)

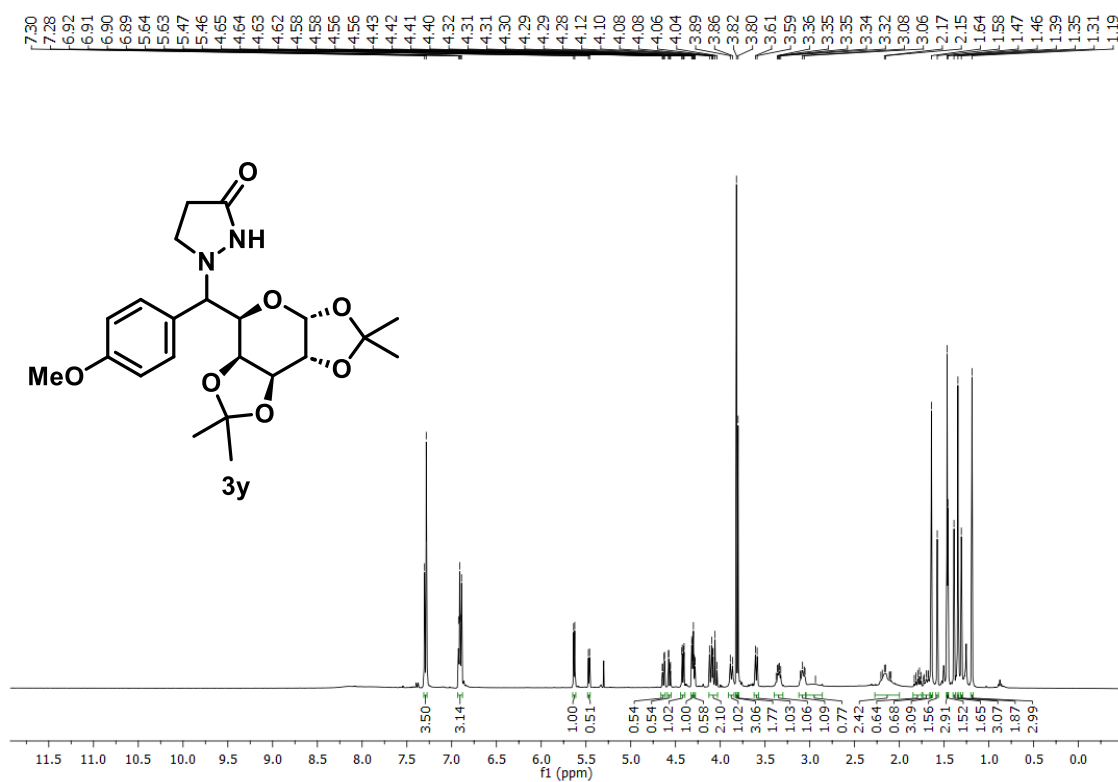


Figura 80A. RMN de ^1H de **3y** (400 MHz, CDCl_3)

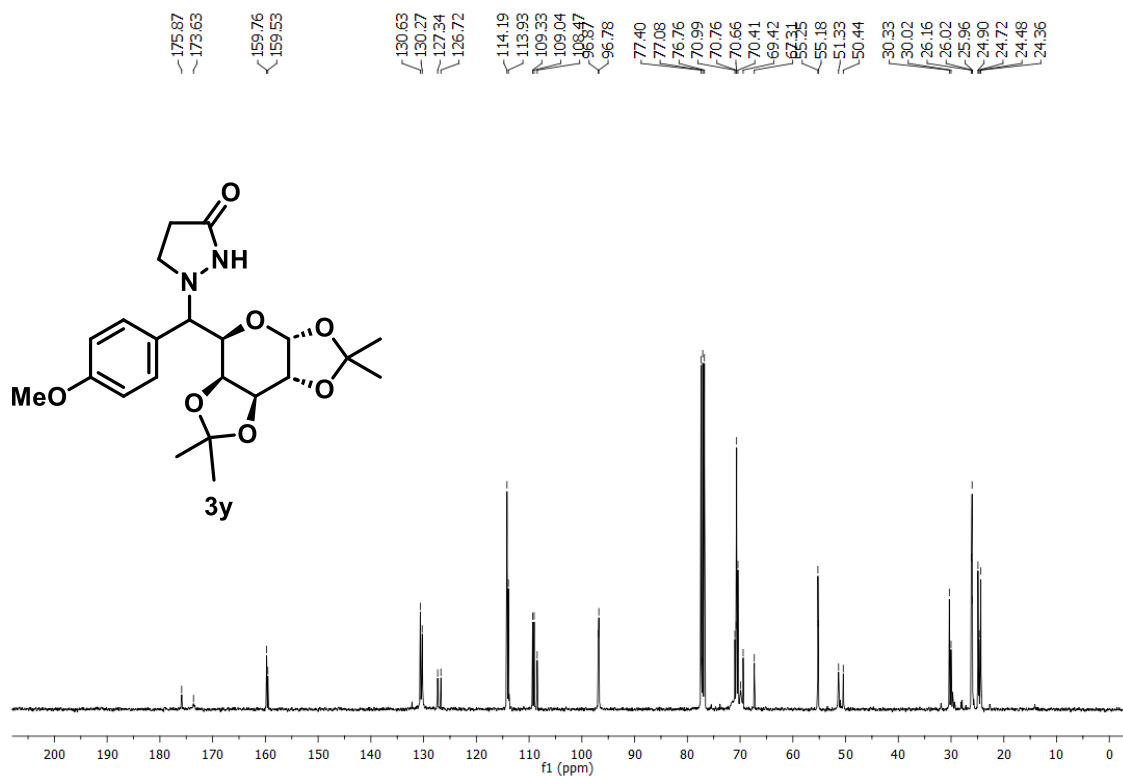


Figura 81A. RMN de ^{13}C de **3y** (101 MHz, CDCl_3)

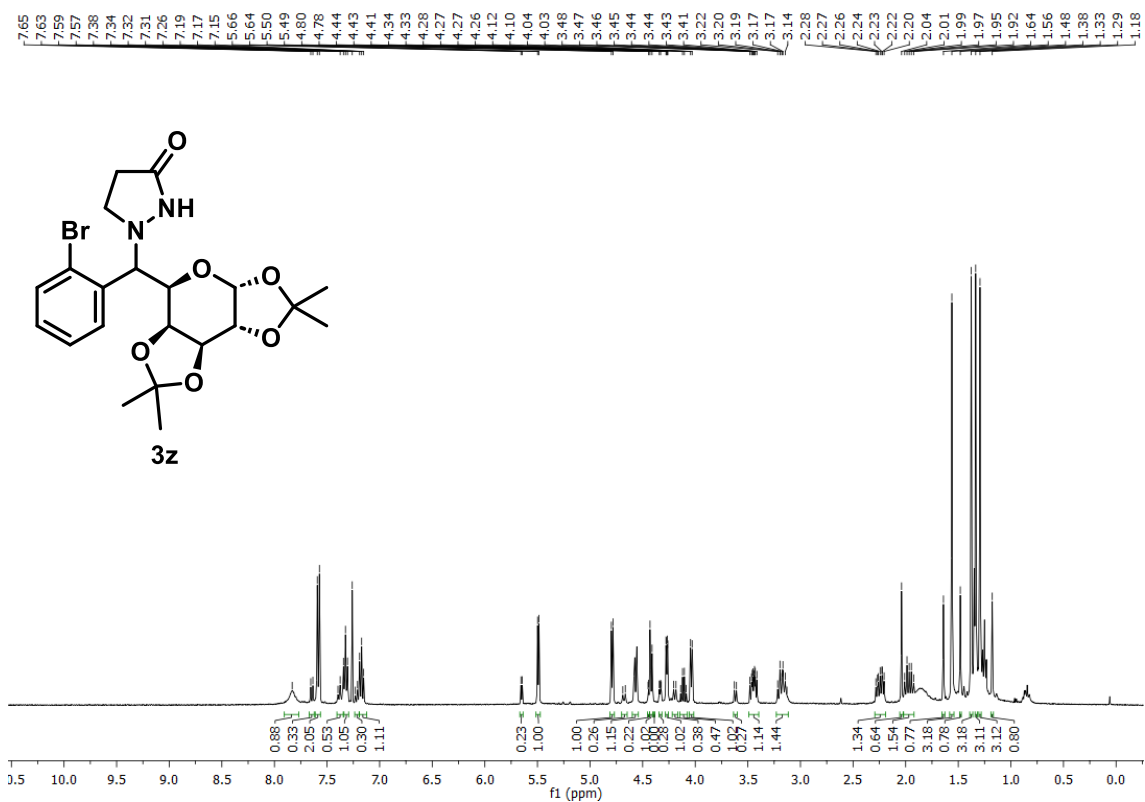


Figura 82A. RMN de ^1H de **3z** (400 MHz, CDCl_3)

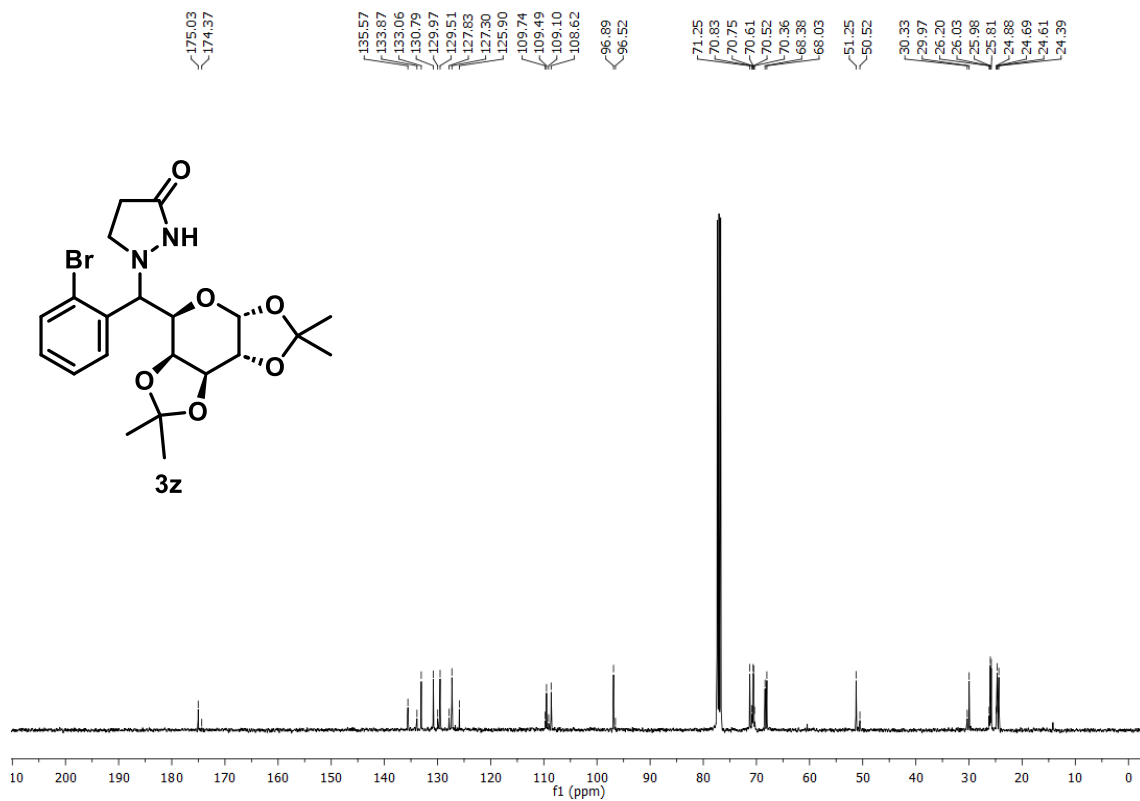


Figura 83A. RMN de ^{13}C de **3z** (101 MHz, CDCl_3)

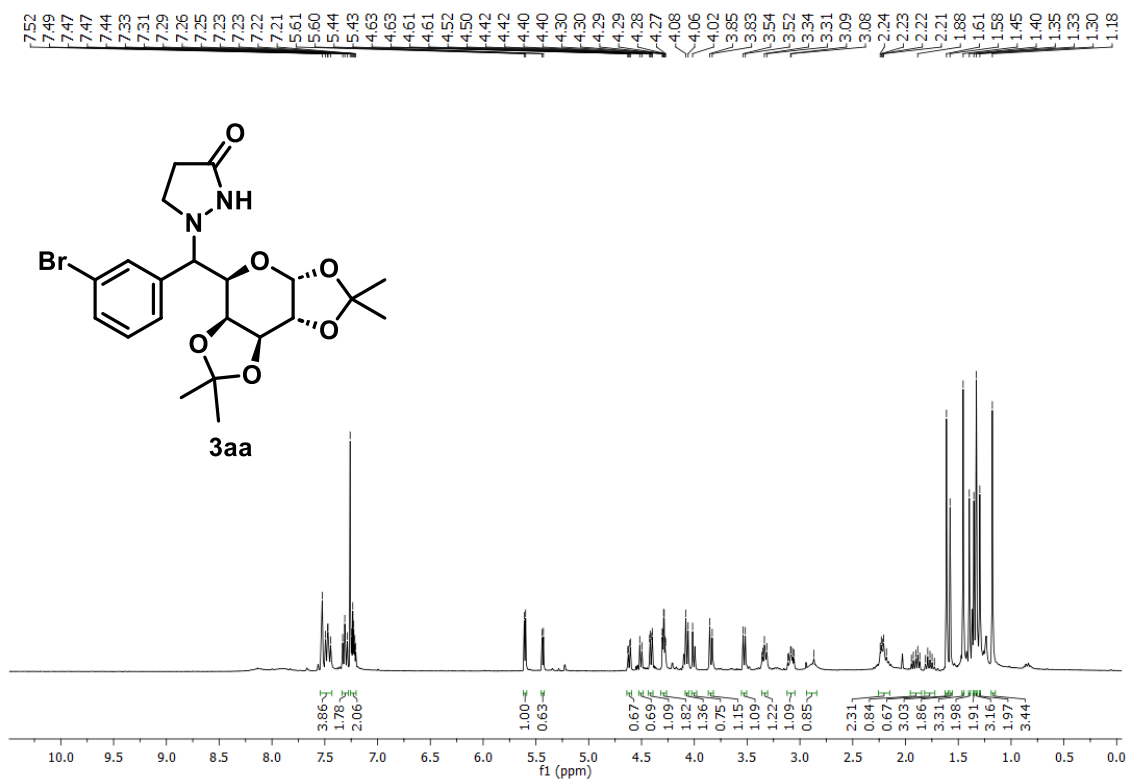


Figura 84A. RMN de ^1H de **3aa** (400 MHz, CDCl_3)

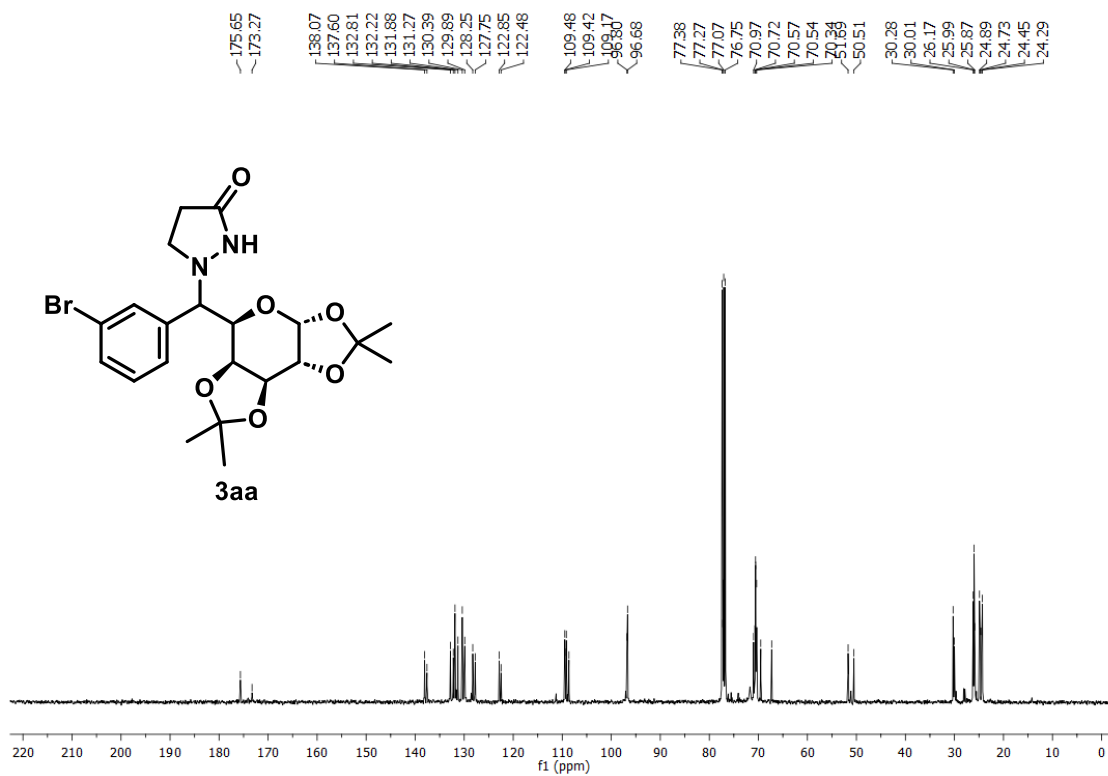


Figura 85A. RMN de ^{13}C de **3aa** (101 MHz, CDCl_3)

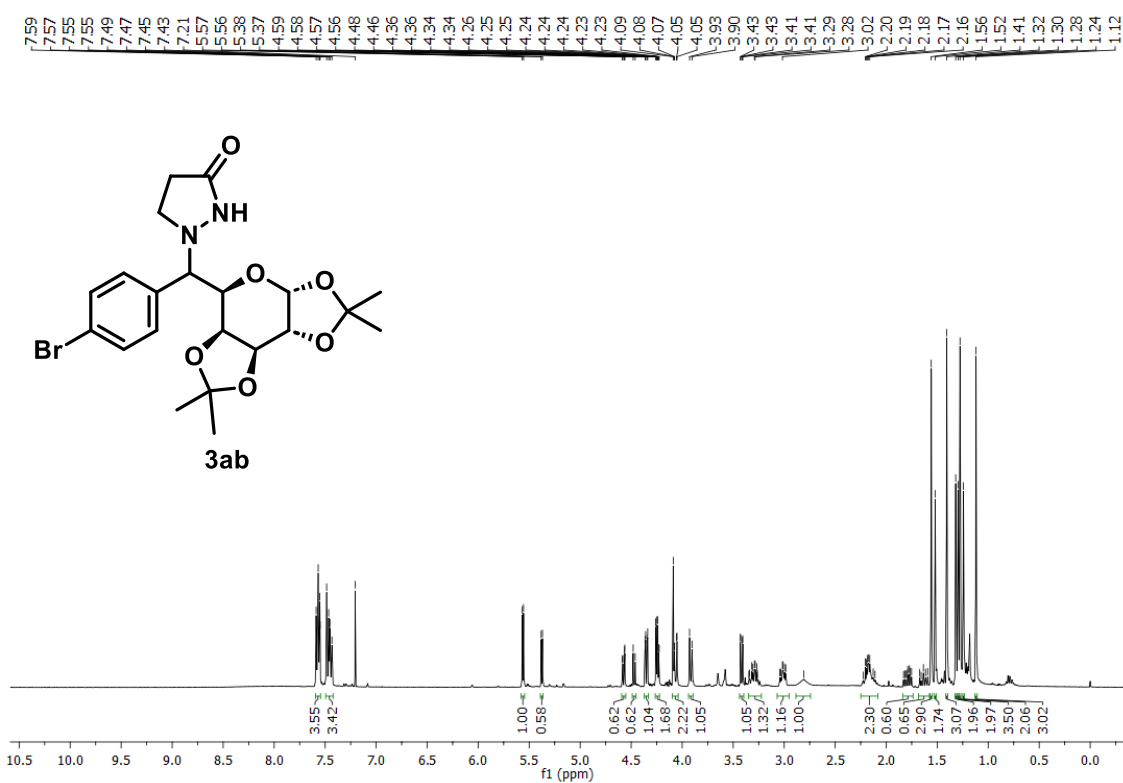


Figura 86A. RMN de ^1H de **3ab** (400 MHz, CDCl_3)

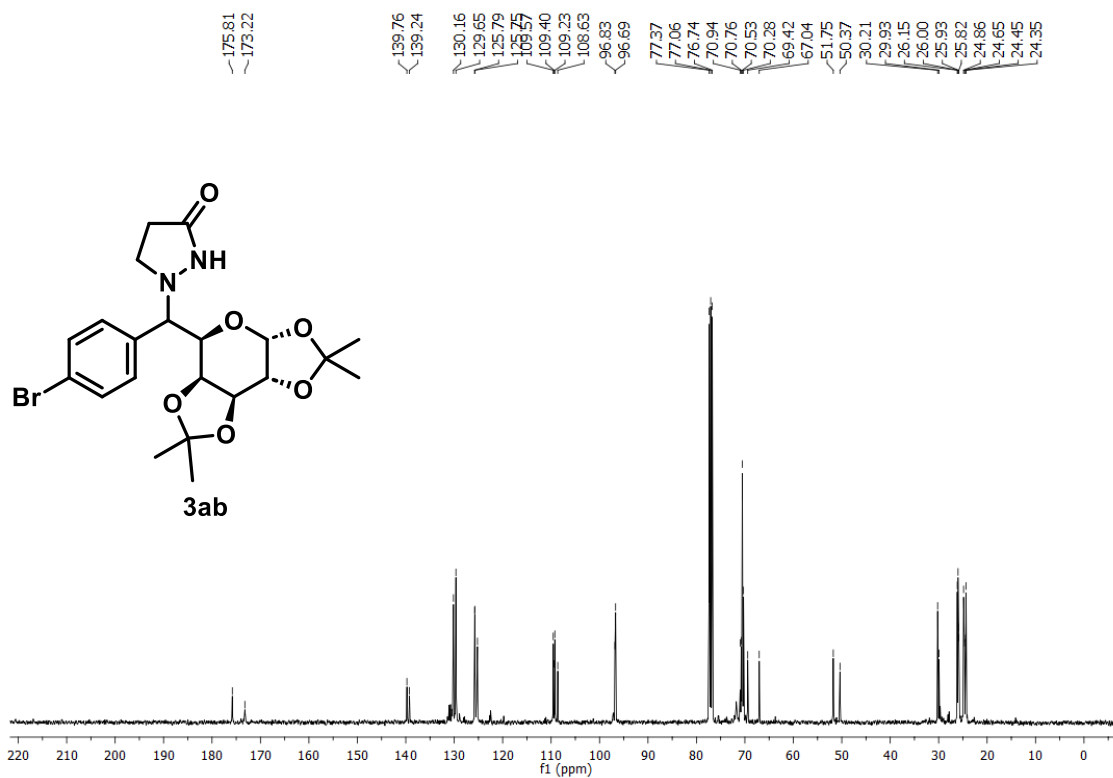


Figura 87A. RMN de ¹³C de **3ab** (101 MHz, CDCl₃)

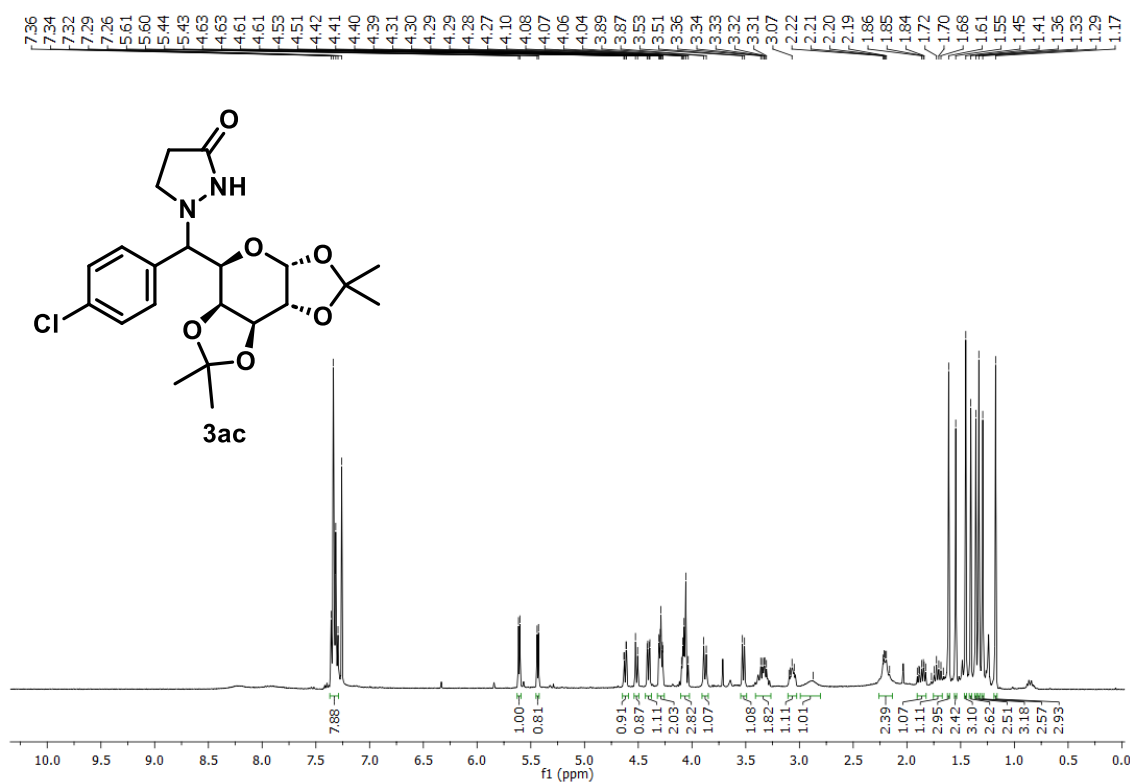


Figura 88A. RMN de ¹H de **3ac** (400 MHz, CDCl₃)

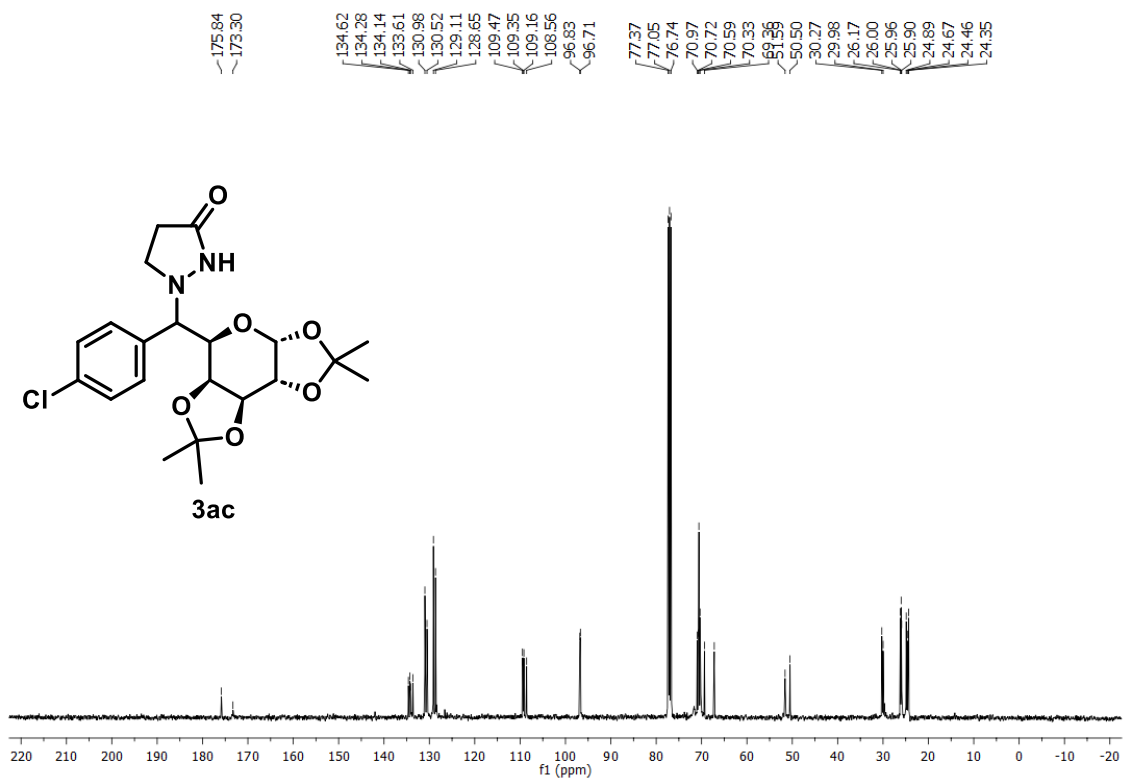


Figura 89A. RMN de ^{13}C de **3ac** (101 MHz, CDCl_3)

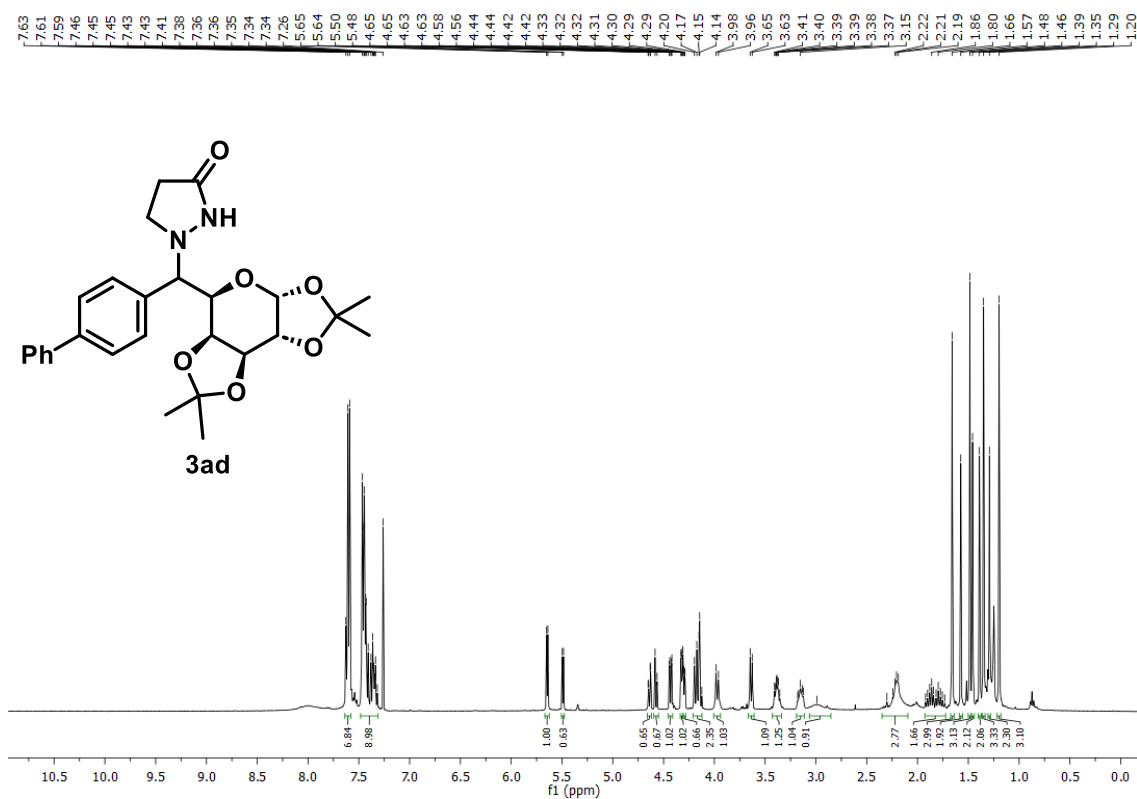


Figura 89A. RMN de ^1H de **3ad** (400 MHz, CDCl_3)

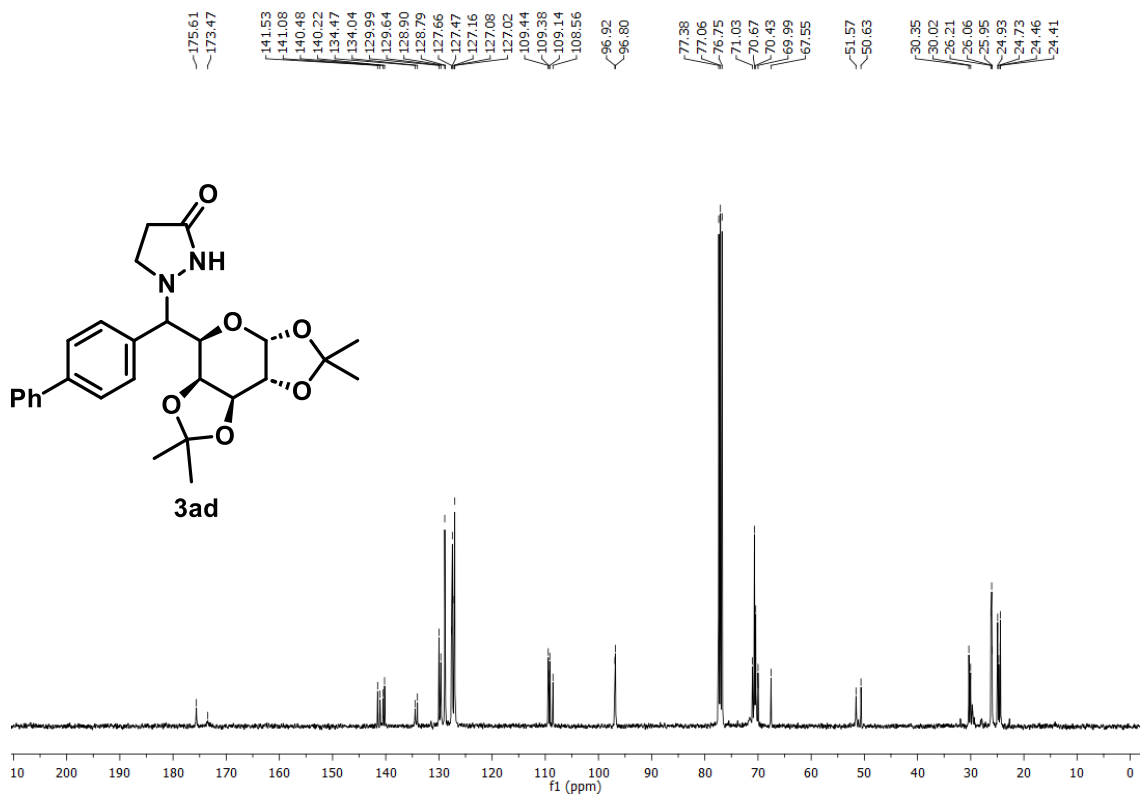


Figura 90A. RMN de ^{13}C de **3ad** (101 MHz, CDCl_3)

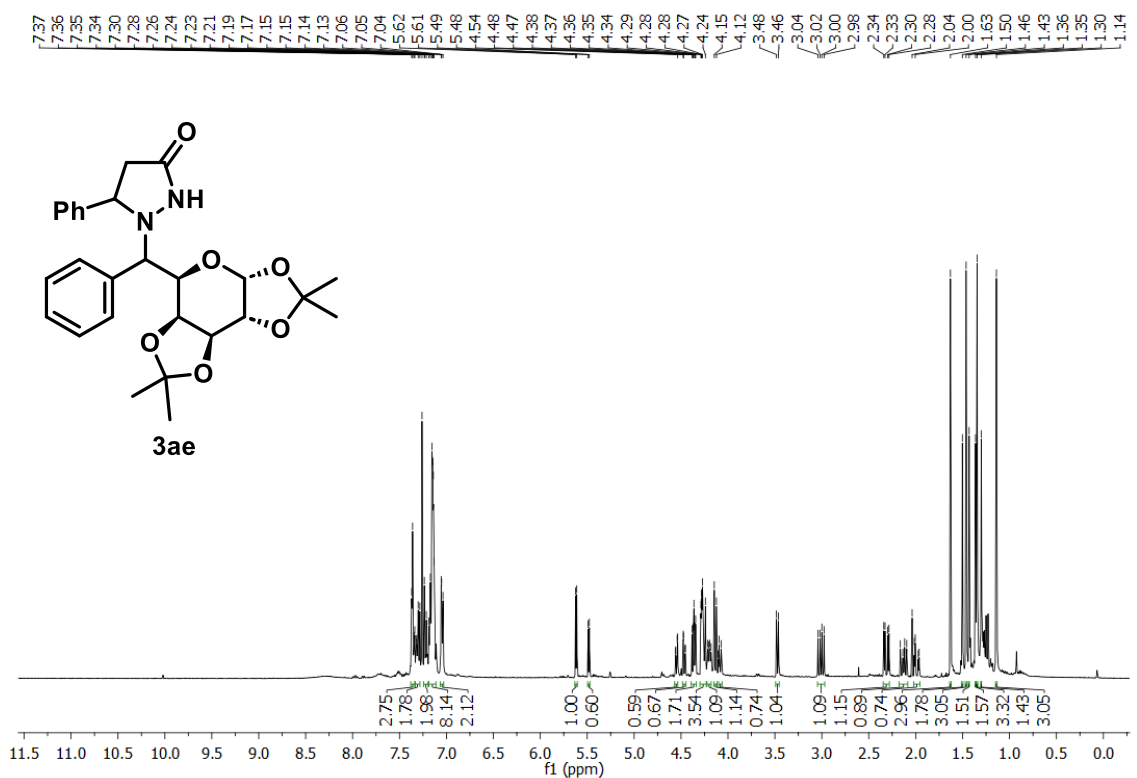


Figura 91A. RMN de ^1H de **3ae** (400 MHz, CDCl_3)

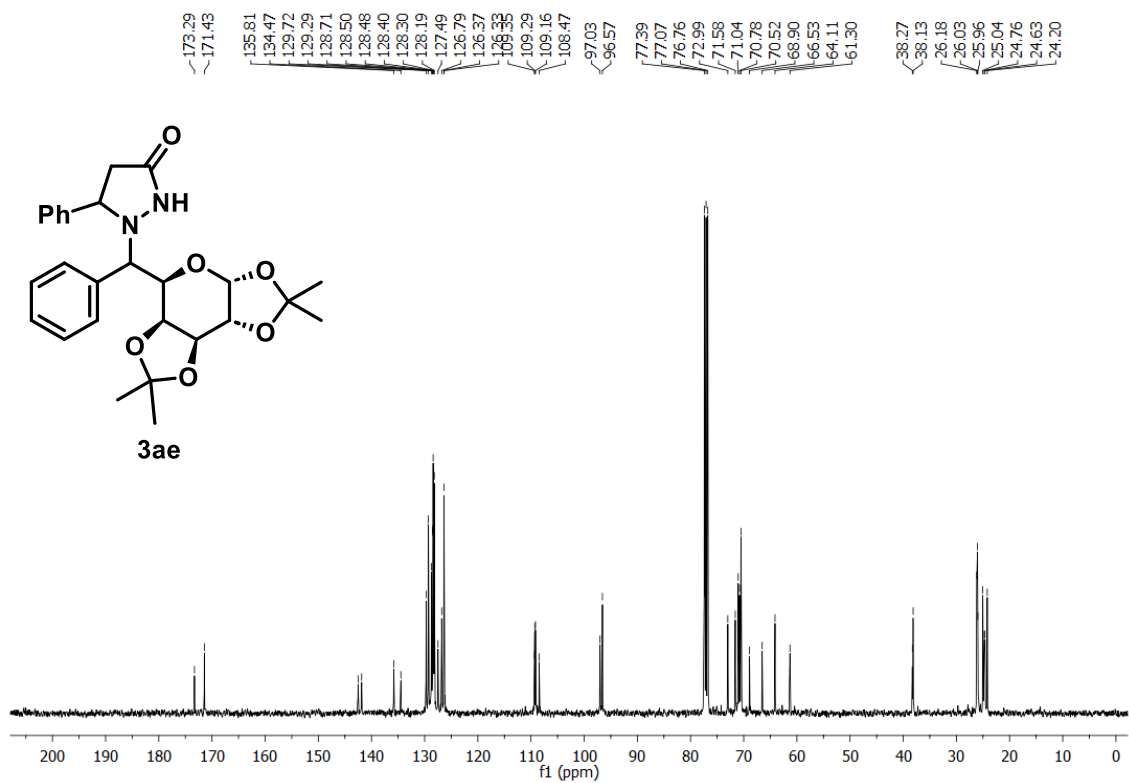


Figura 92A. RMN de ^{13}C de **3ae** (101 MHz, CDCl_3)

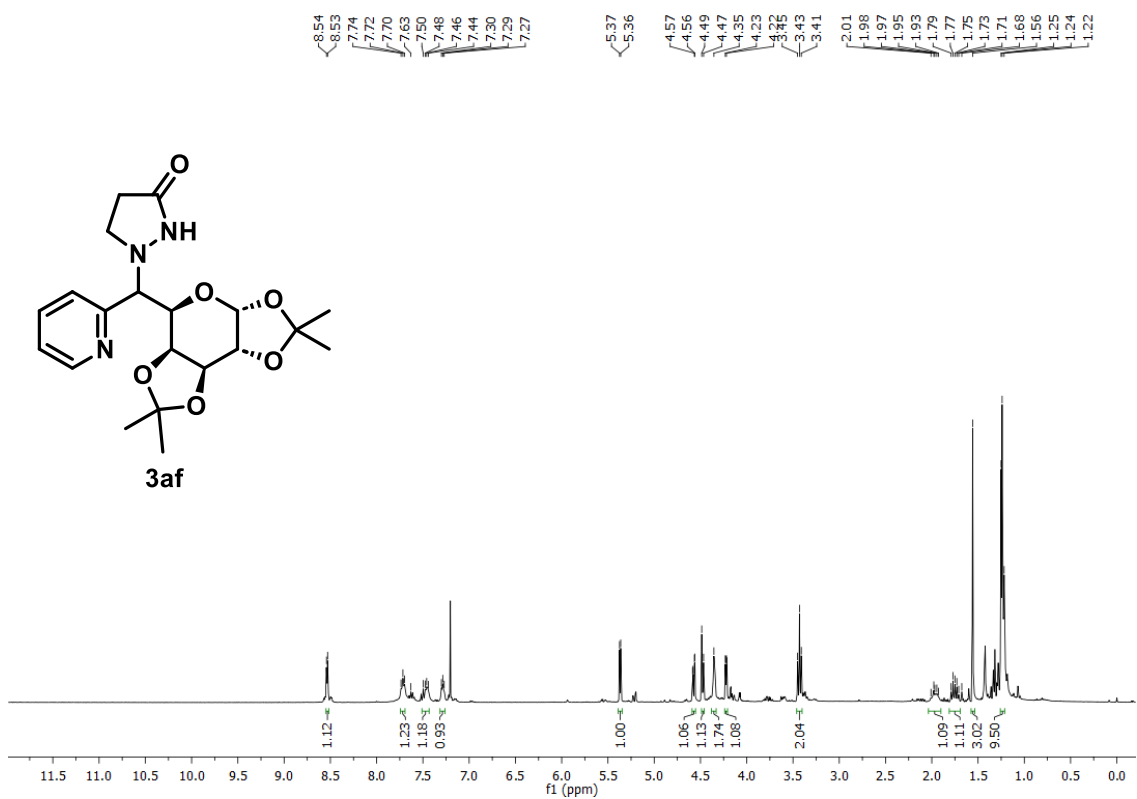


Figura 93A. RMN de ^1H de **3af** (400 MHz, CDCl_3)

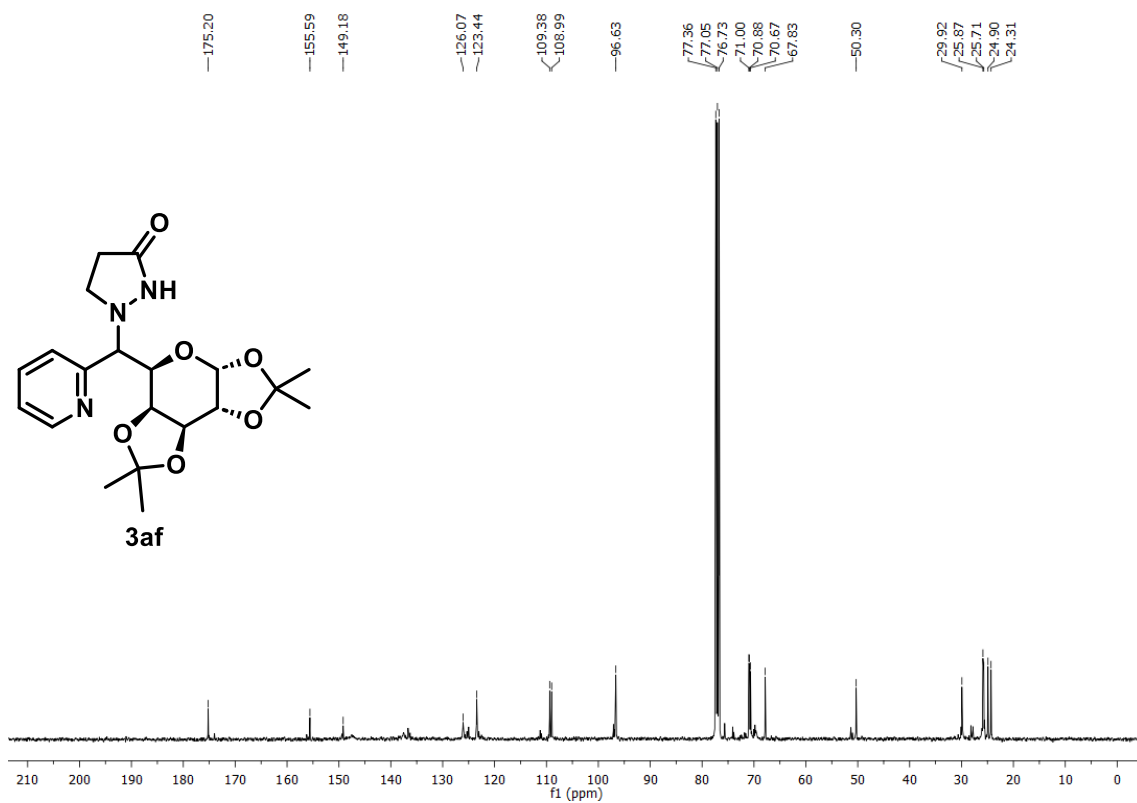


Figura 94A. RMN de ^{13}C de **3af** (101 MHz, CDCl_3)

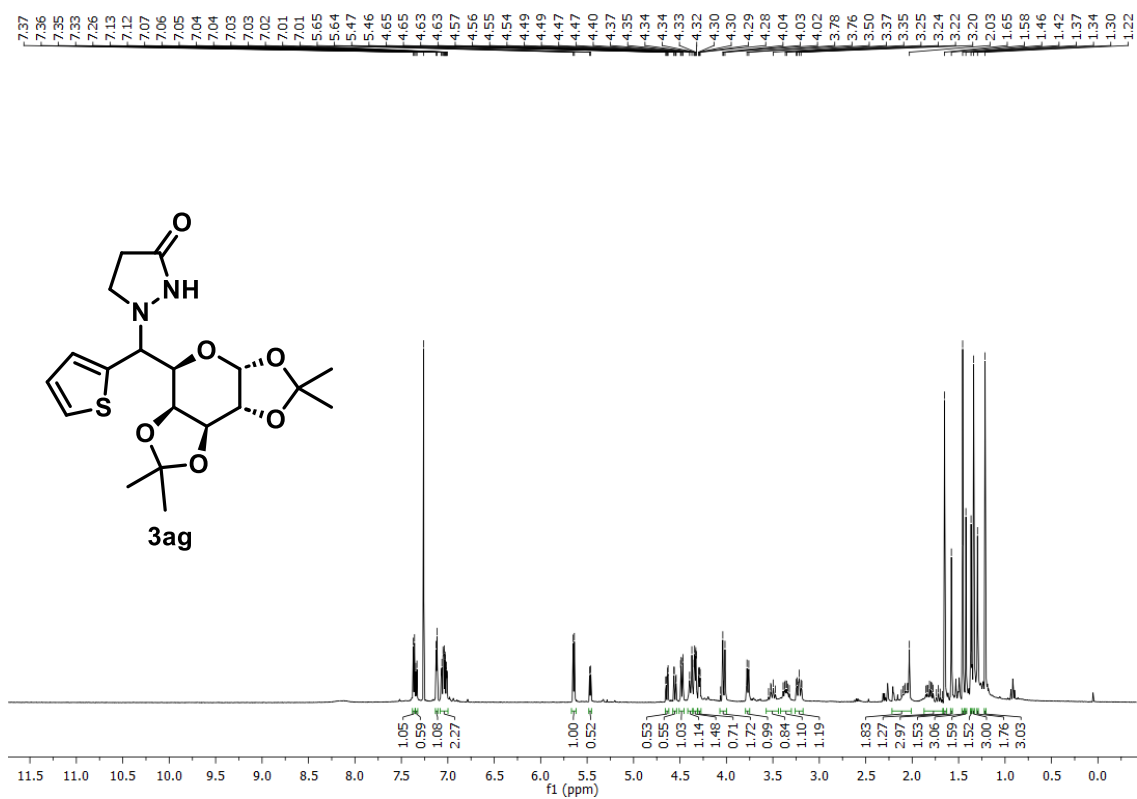


Figura 95A. RMN de ^1H de **3ag** (400 MHz, CDCl_3)

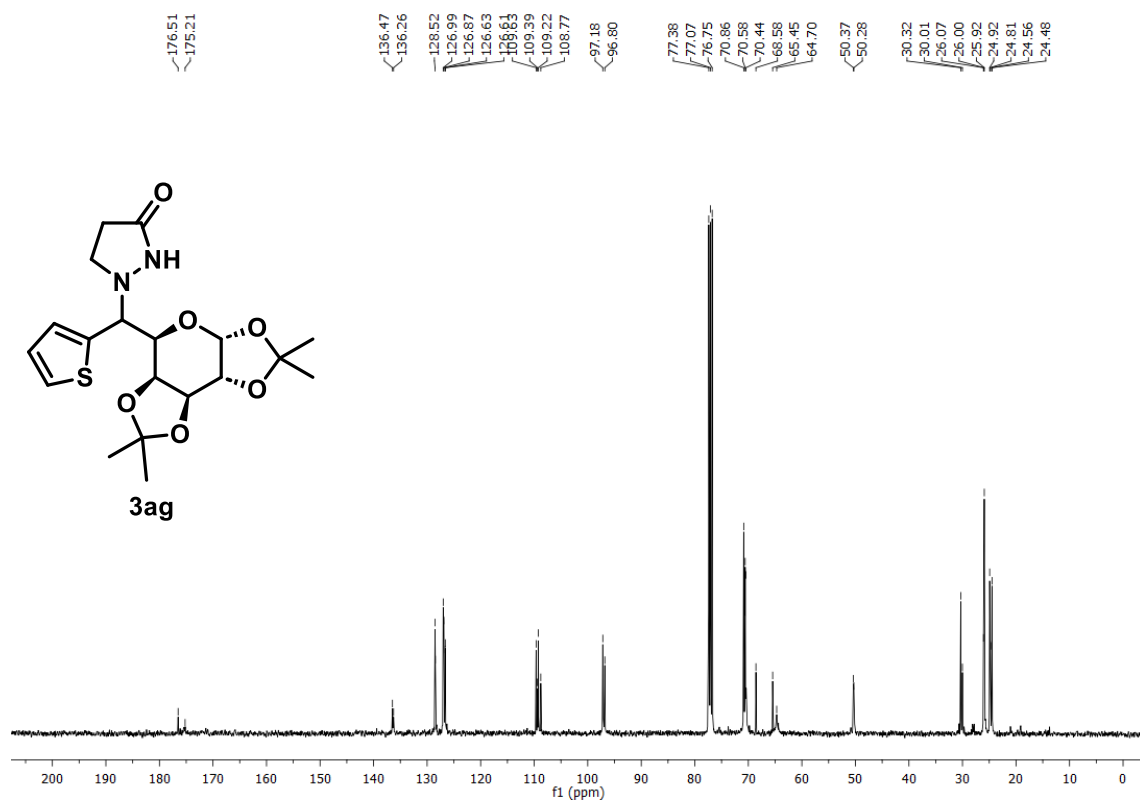


Figura 96A. RMN de ^{13}C de **3ag** (101 MHz, CDCl_3)

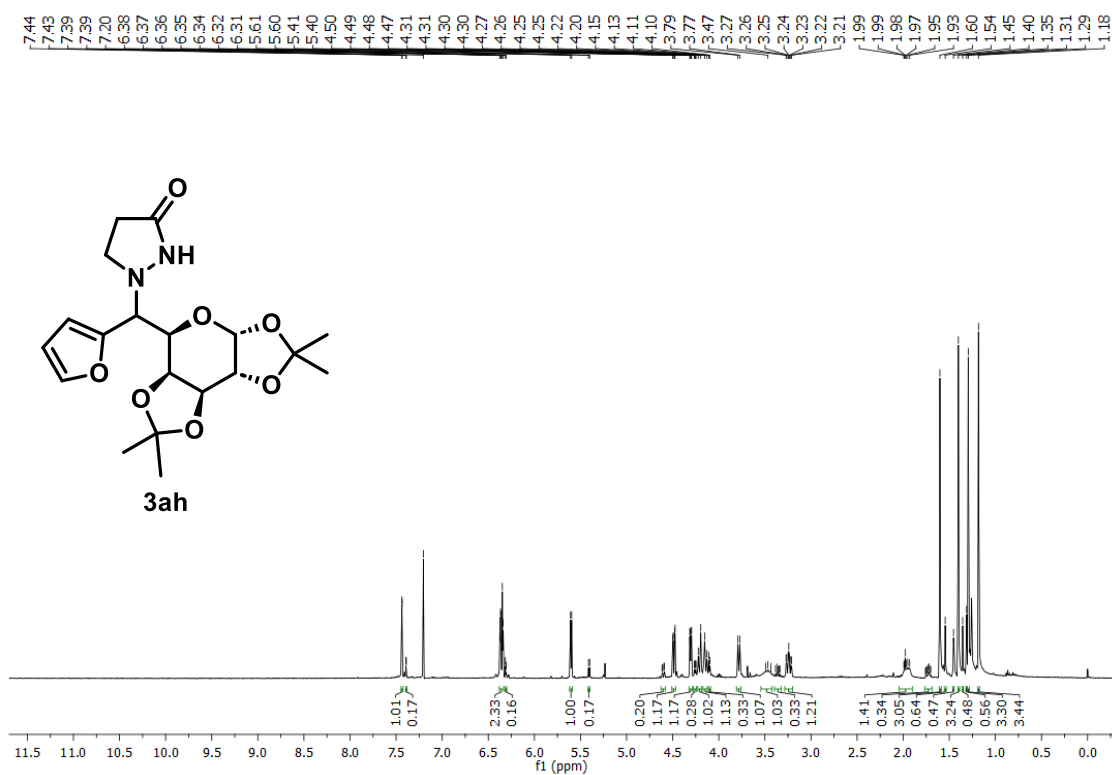


Figura 97A. RMN de ^1H de **3ah** (400 MHz, CDCl_3)

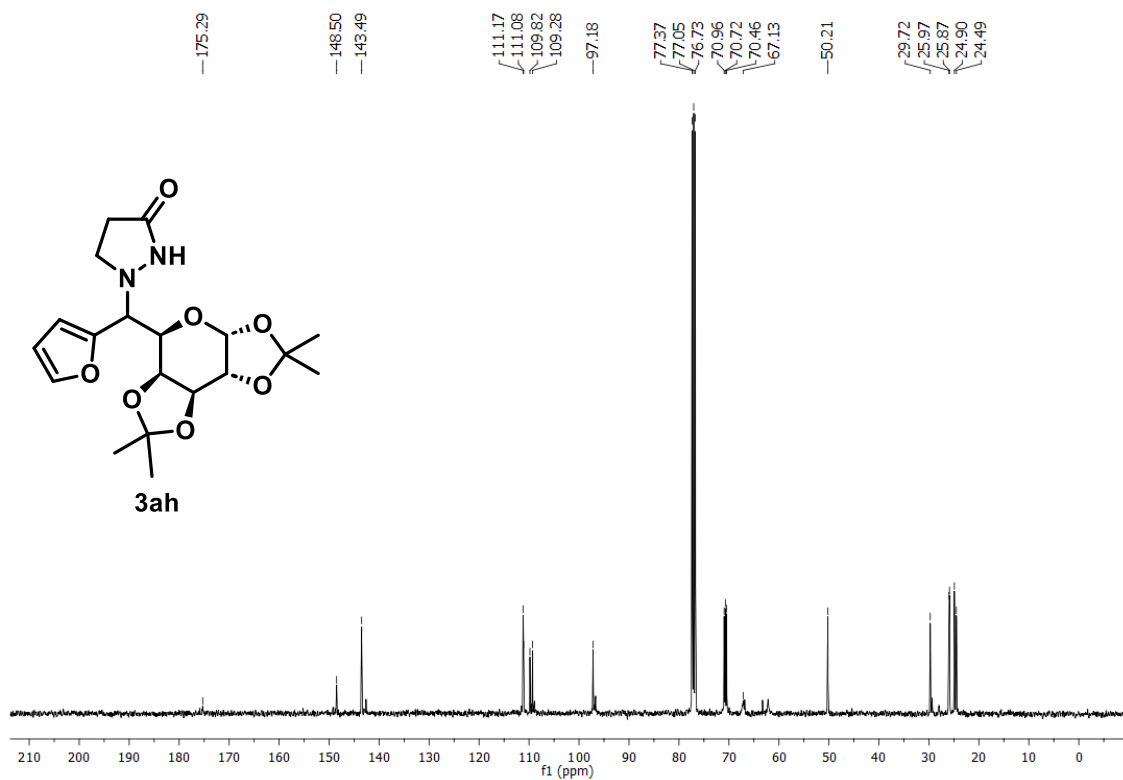


Figura 98A. RMN de ¹³C de **3ah** (101 MHz, CDCl₃)

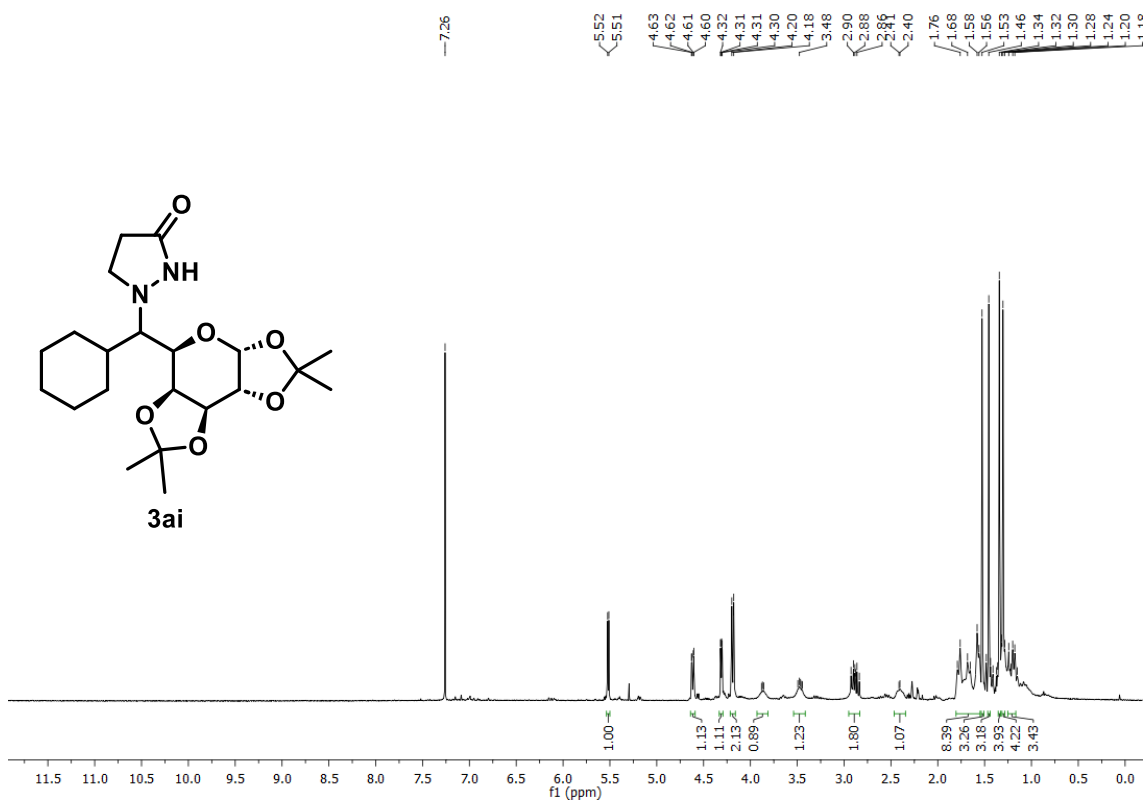


Figura 99A. RMN de ¹H de **3ai** (400 MHz, CDCl₃)

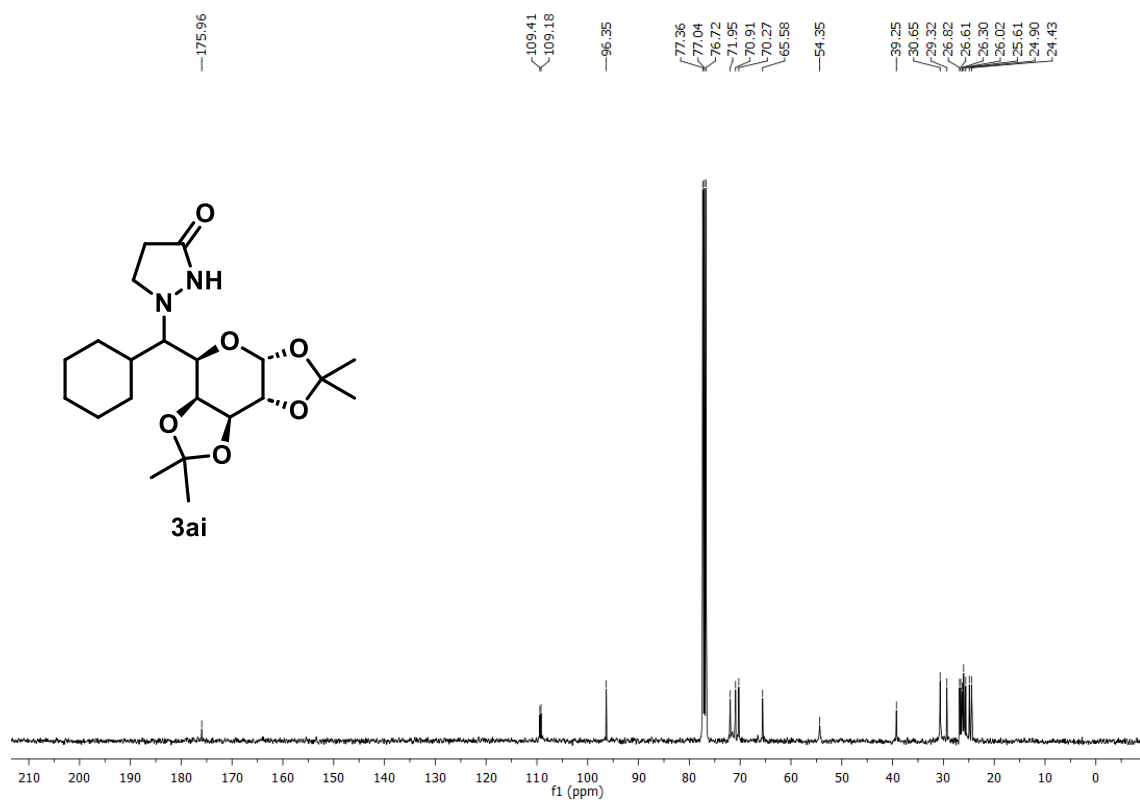


Figura 100A. RMN de ^{13}C de **3ai** (101 MHz, CDCl_3)

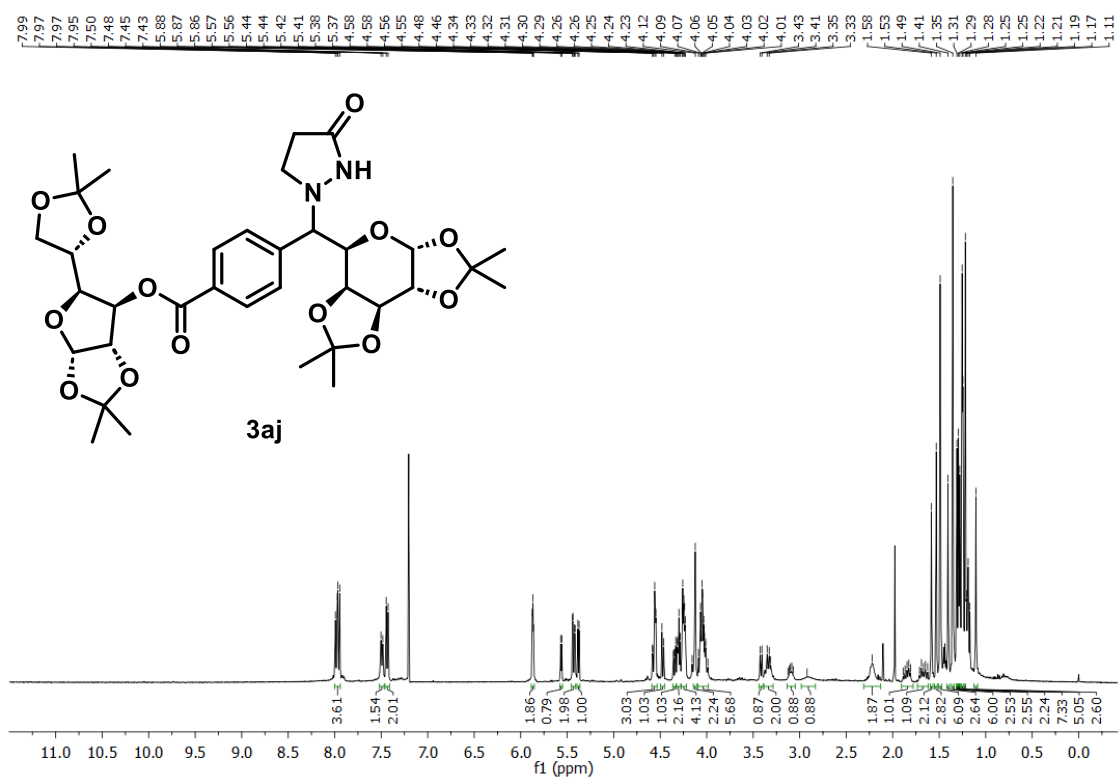


Figura 101A. RMN de ^1H de **3aj** (400 MHz, CDCl_3)

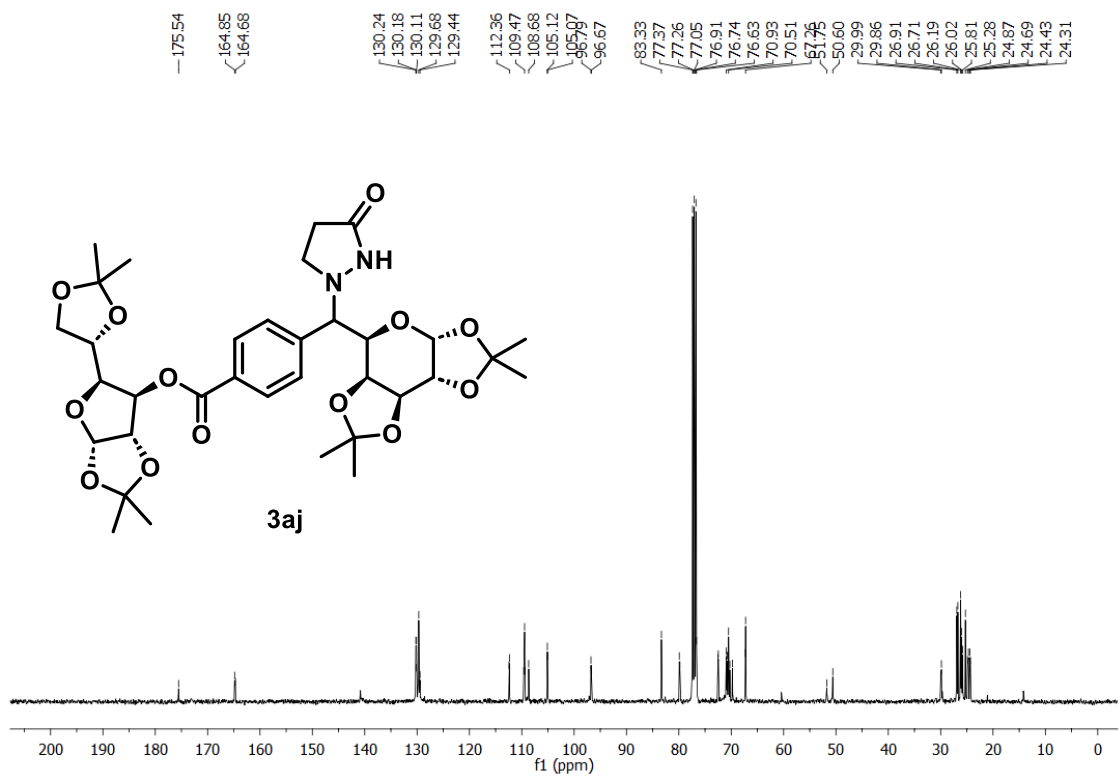


Figura 102A. RMN de ^{13}C de **3aj** (101 MHz, CDCl_3)

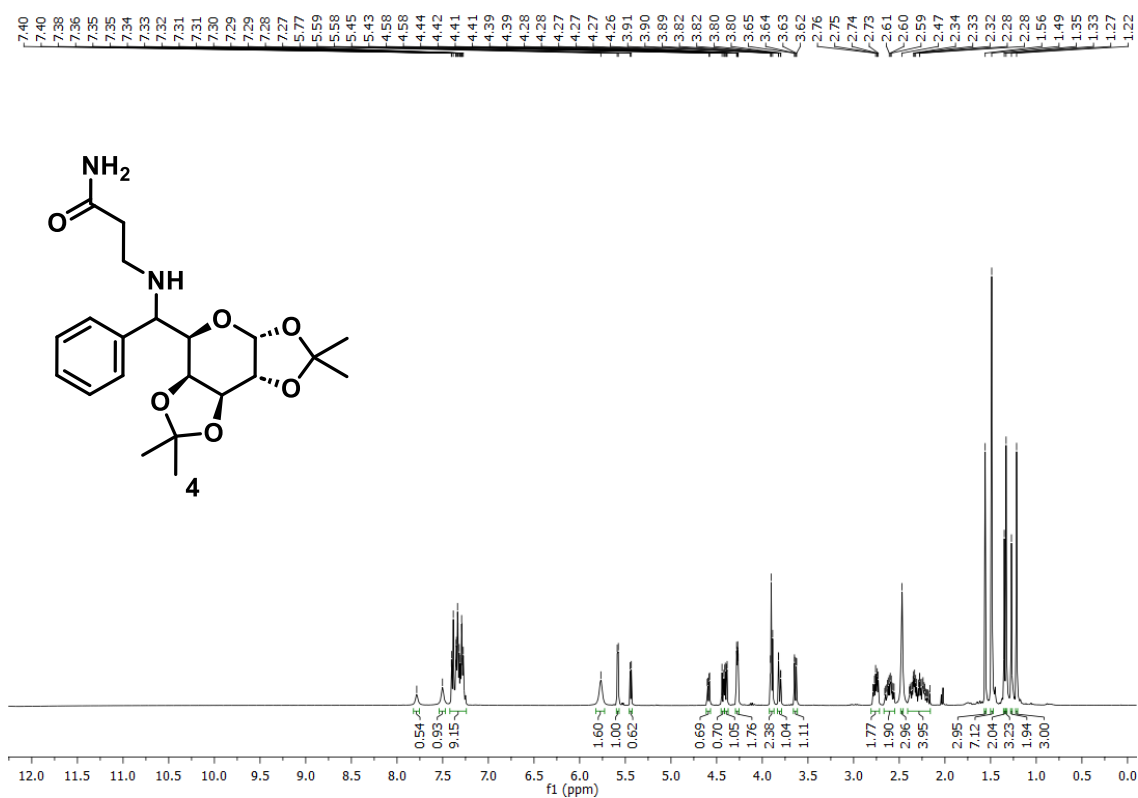


Figura 101A. RMN de ^1H de **4** (400 MHz, CDCl_3)

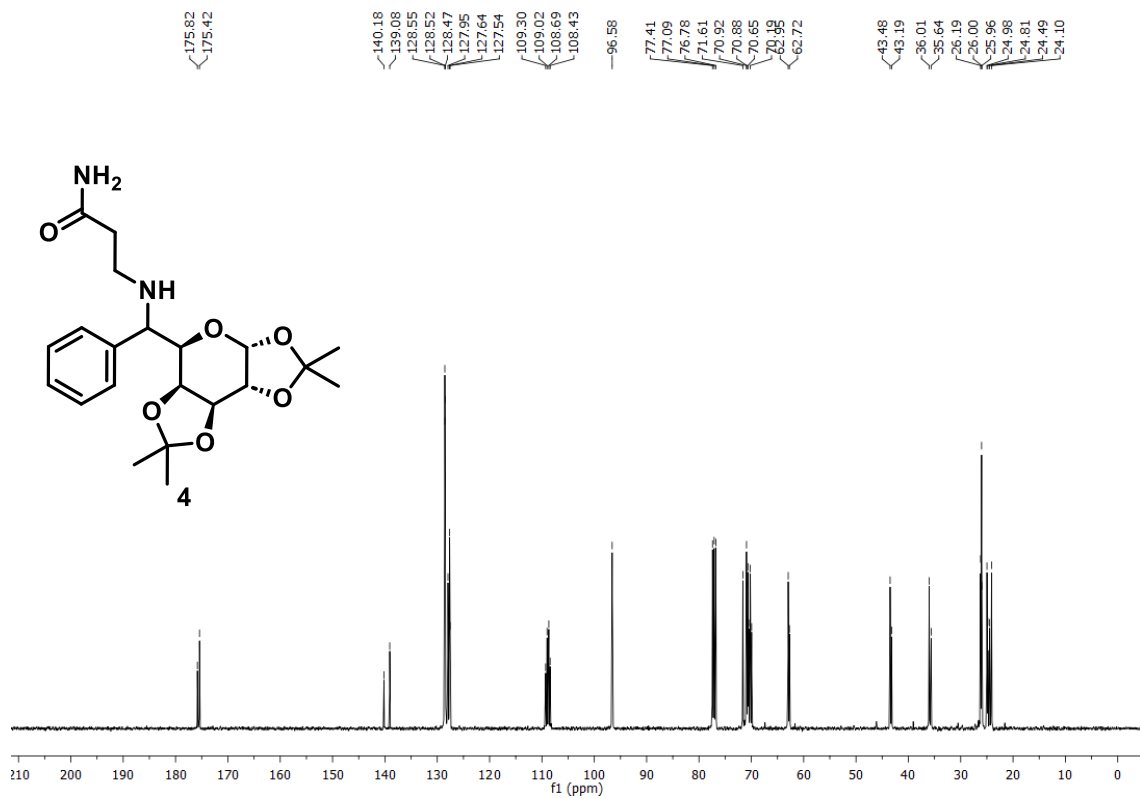


Figura 102A. RMN de ^{13}C de **4** (101 MHz, CDCl_3)

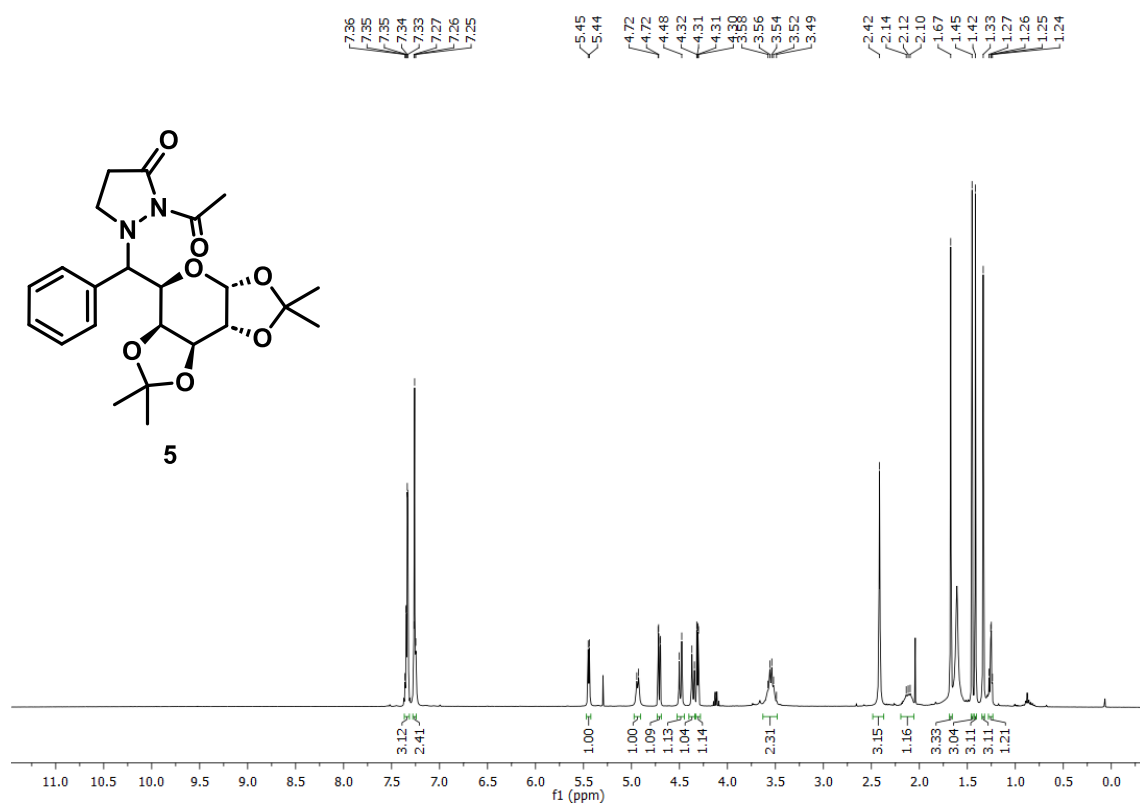


Figura 103A. RMN de ^1H de **5** (400 MHz, CDCl_3)

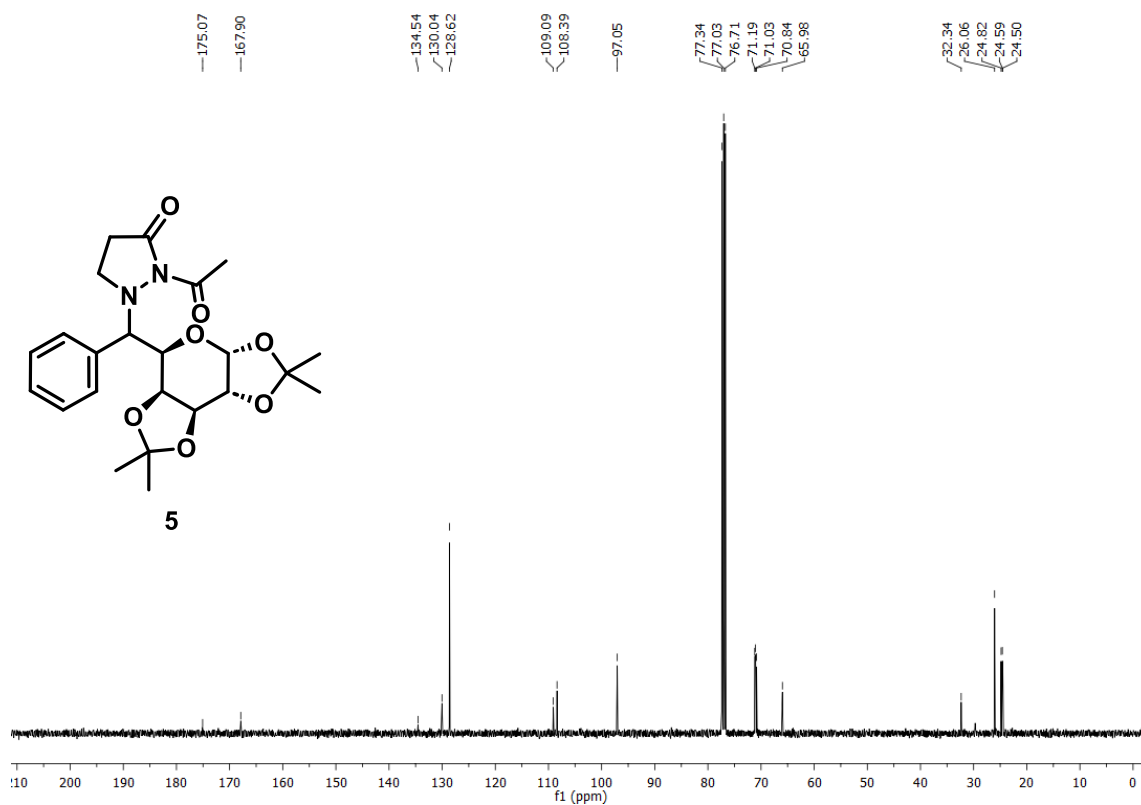


Figura 104A. RMN de ^{13}C de **5** (101 MHz, CDCl_3)

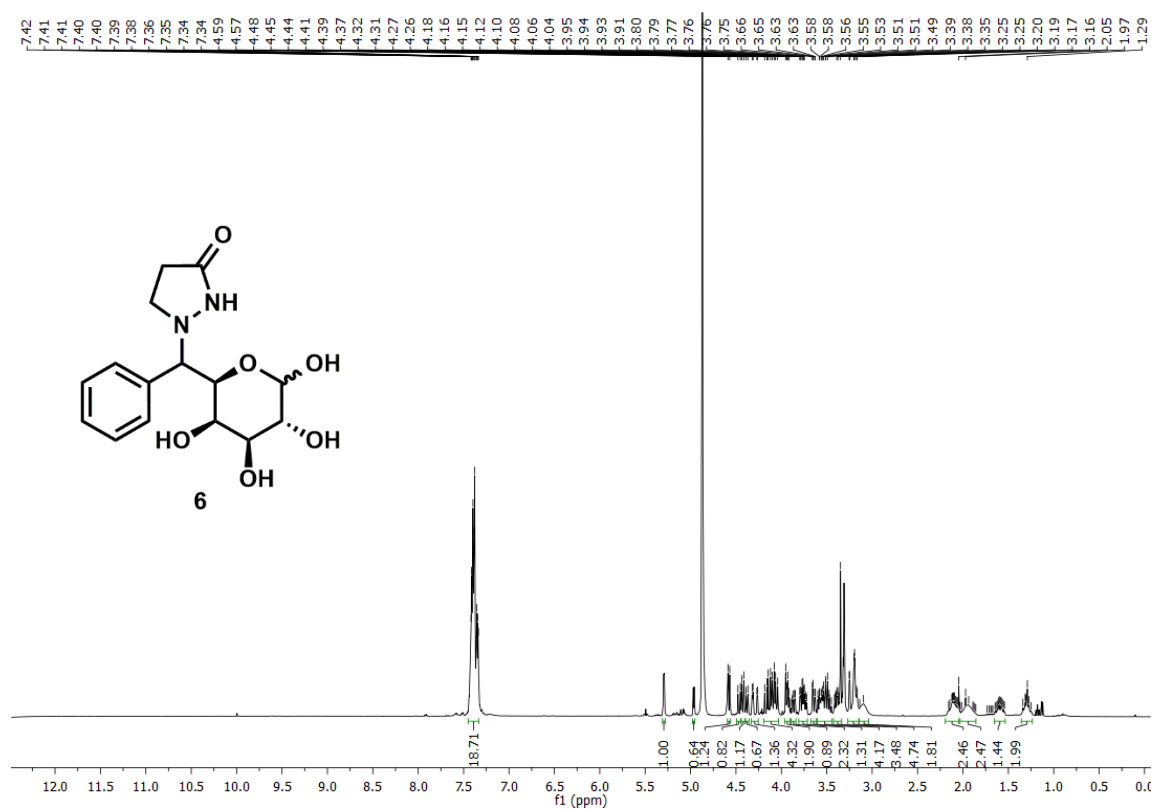


Figura 105A. RMN de ^1H de **6** (400 MHz, CDCl_3)

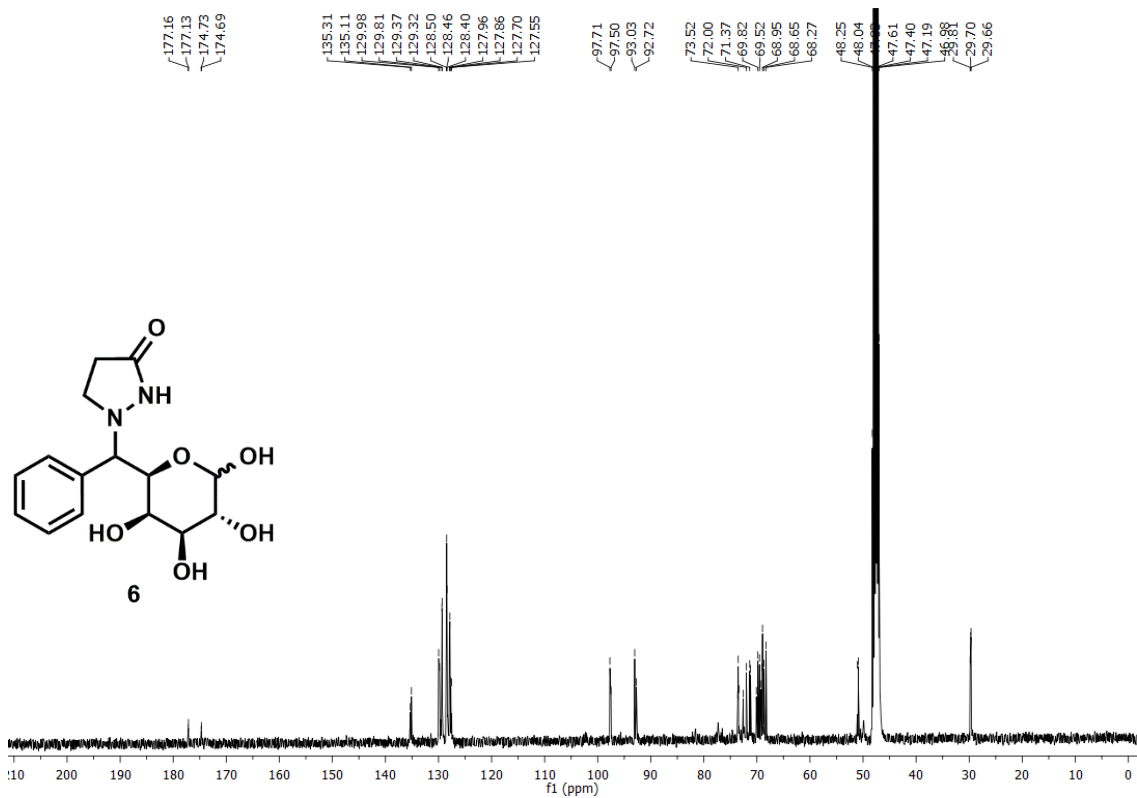


Figura 106A. RMN de ^{13}C de **6** (101 MHz, CDCl_3)

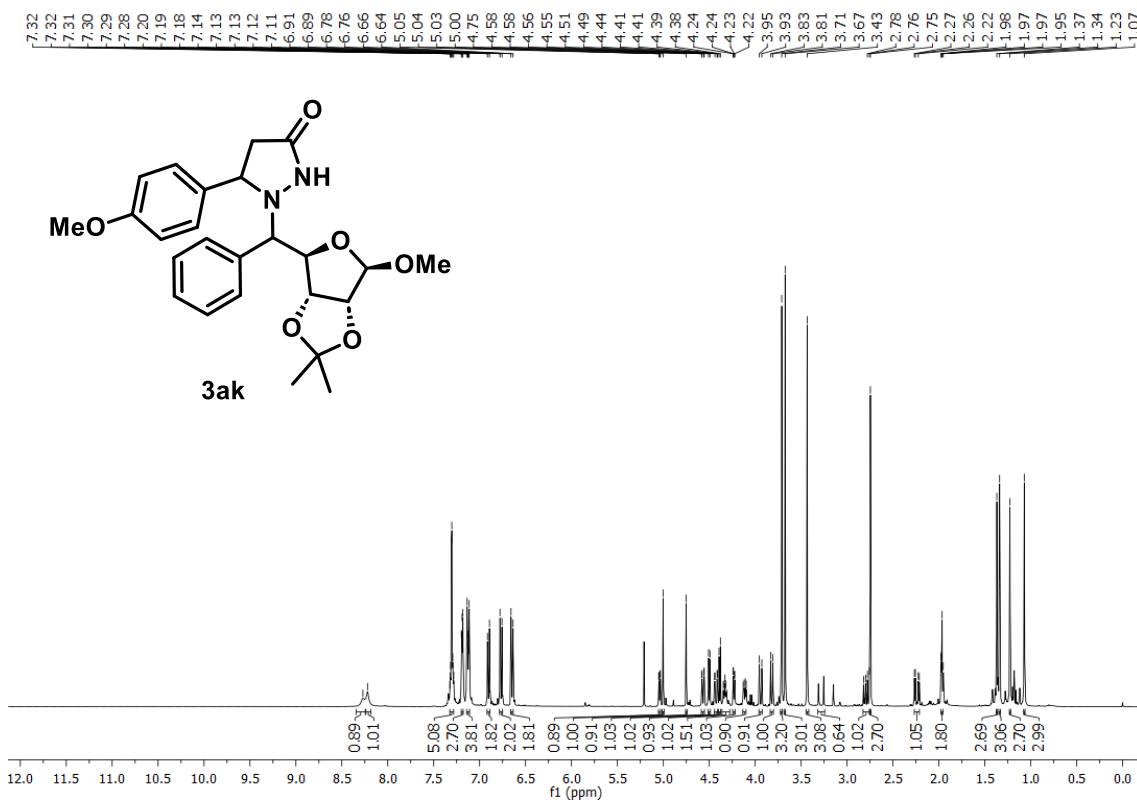


Figura 107A. RMN de ^1H de **3ak** (400 MHz, CDCl_3)

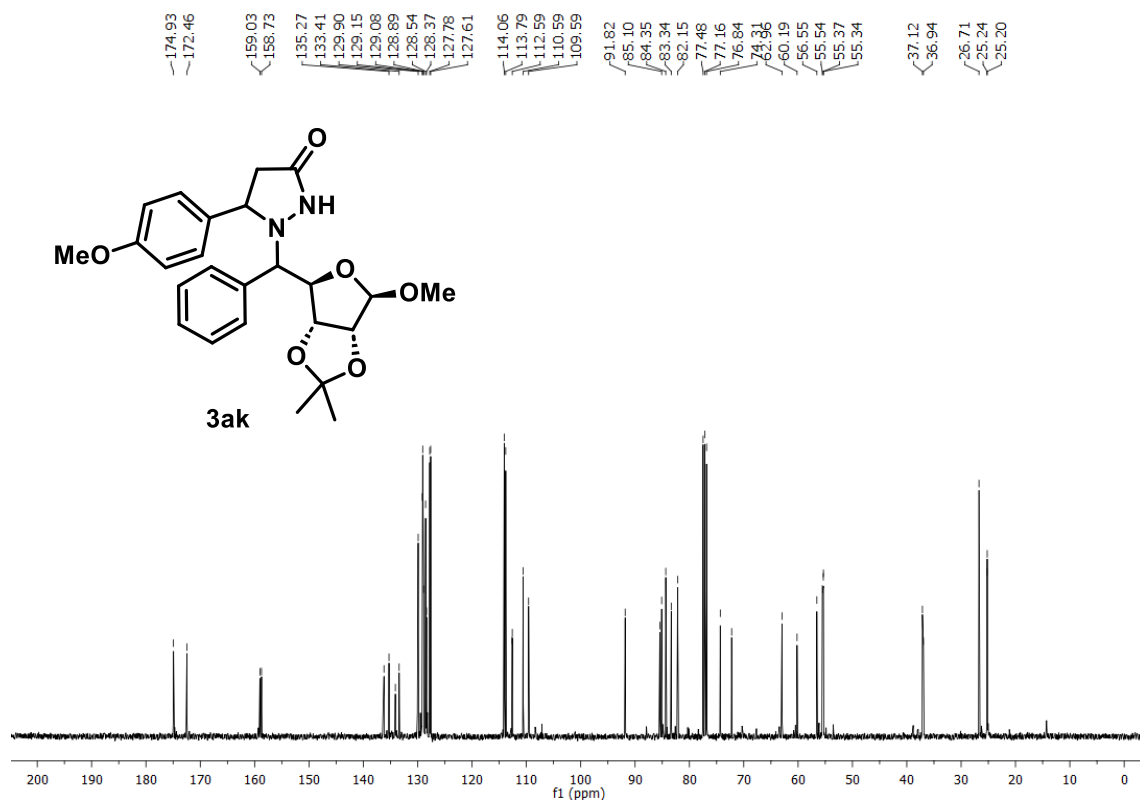


Figura 108A. RMN de ^{13}C de **3ak** (101 MHz, CDCl_3)

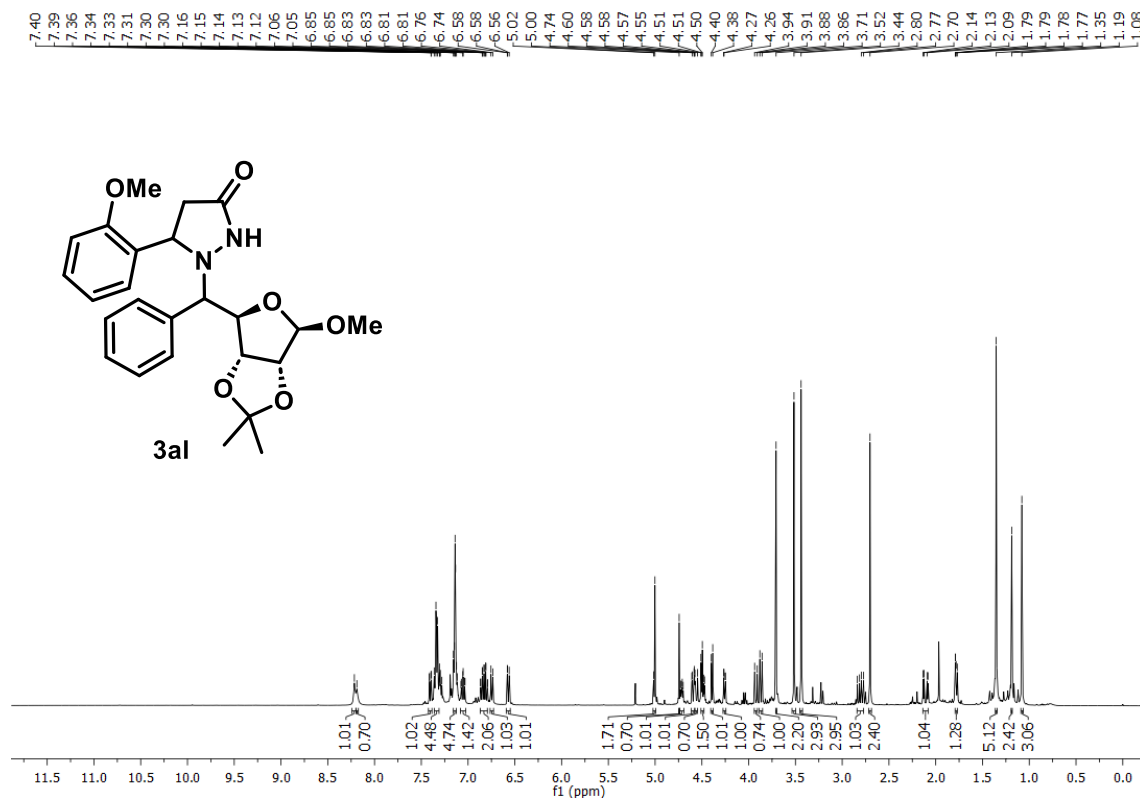


Figura 109A. RMN de ^1H de **3al** (400 MHz, CDCl_3)

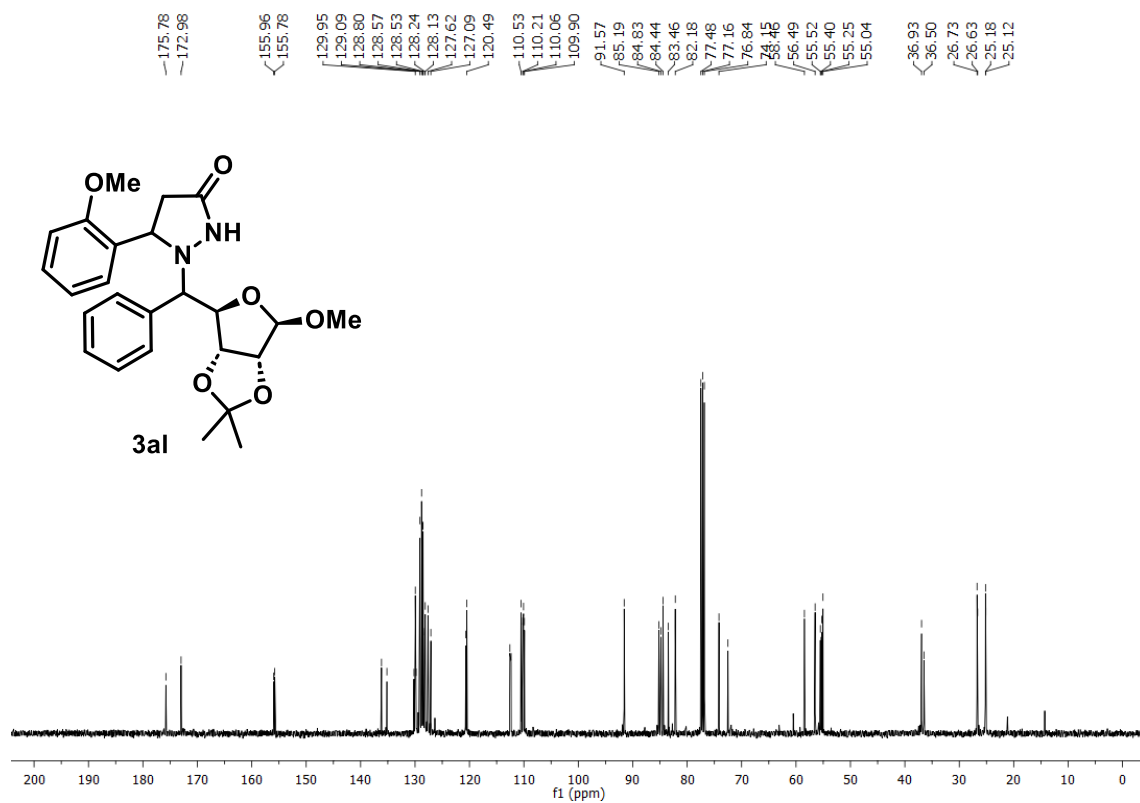


Figura 110A. RMN de ^{13}C de **3al** (101 MHz, CDCl_3)

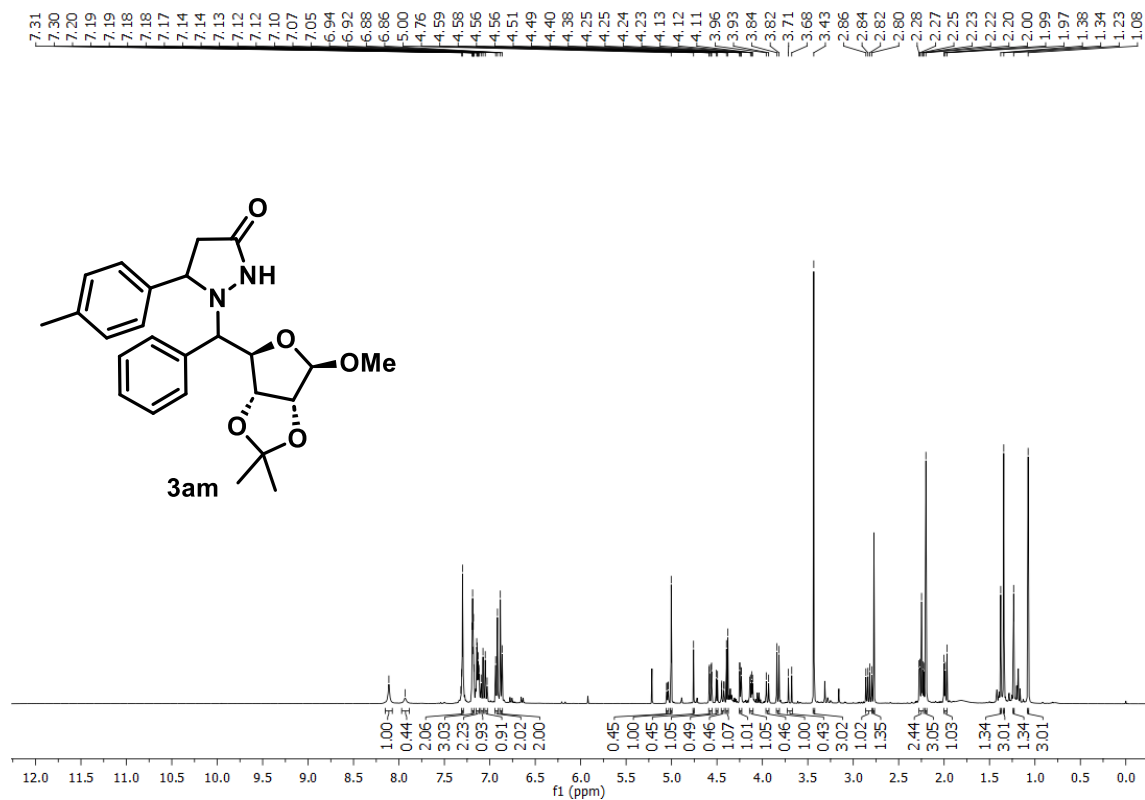


Figura 111A. RMN de ^1H de **3am** (400 MHz, CDCl_3)

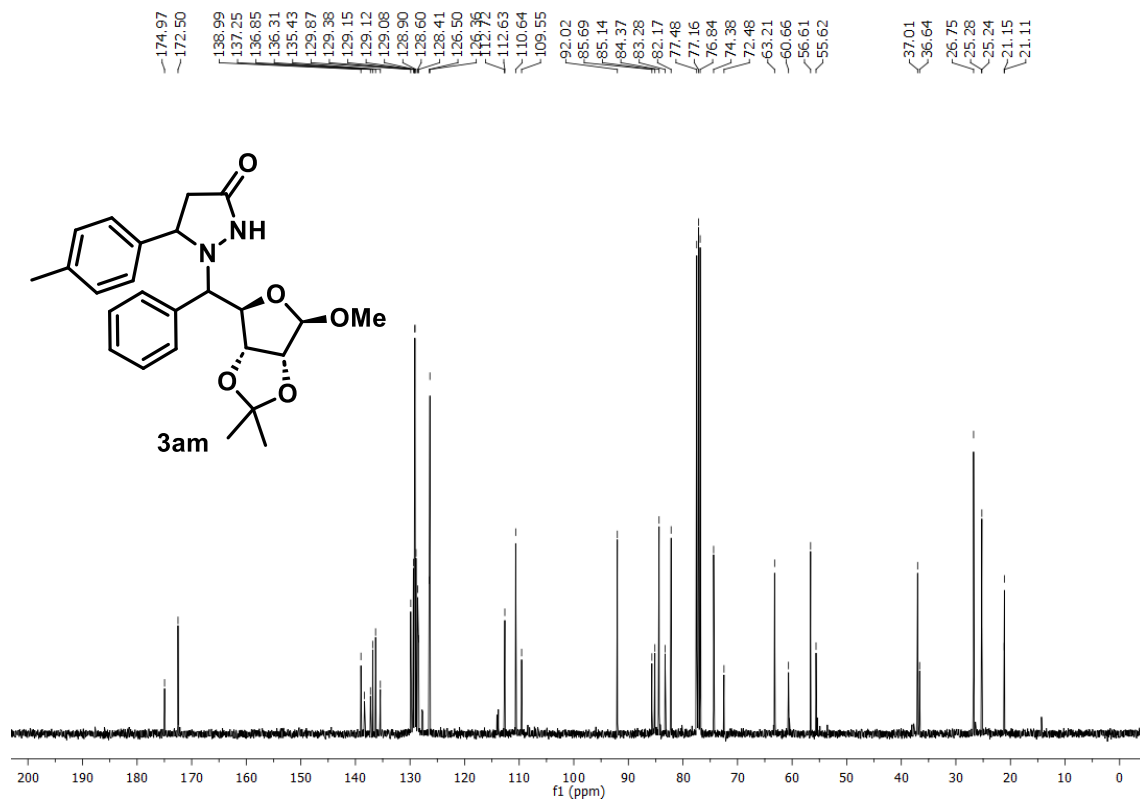


Figura 112A. RMN de ^{13}C de **3am** (101 MHz, CDCl_3)

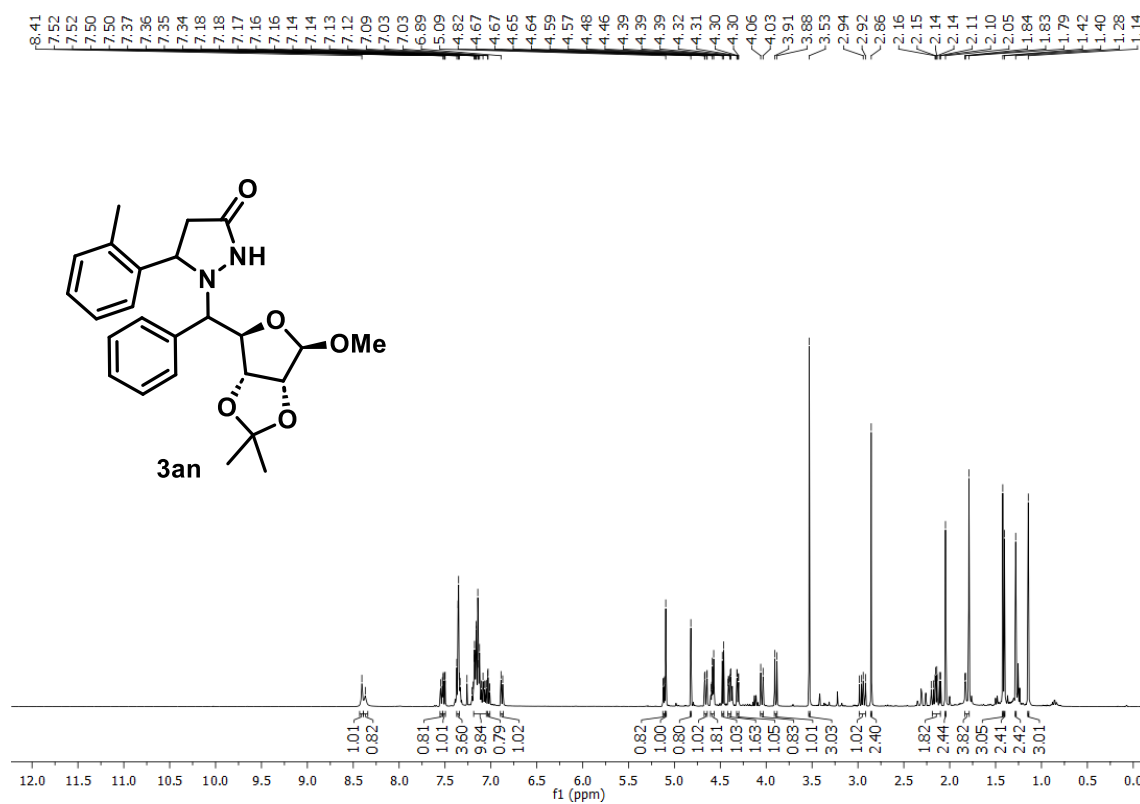


Figura 113A. RMN de ^1H de **3an** (400 MHz, CDCl_3)

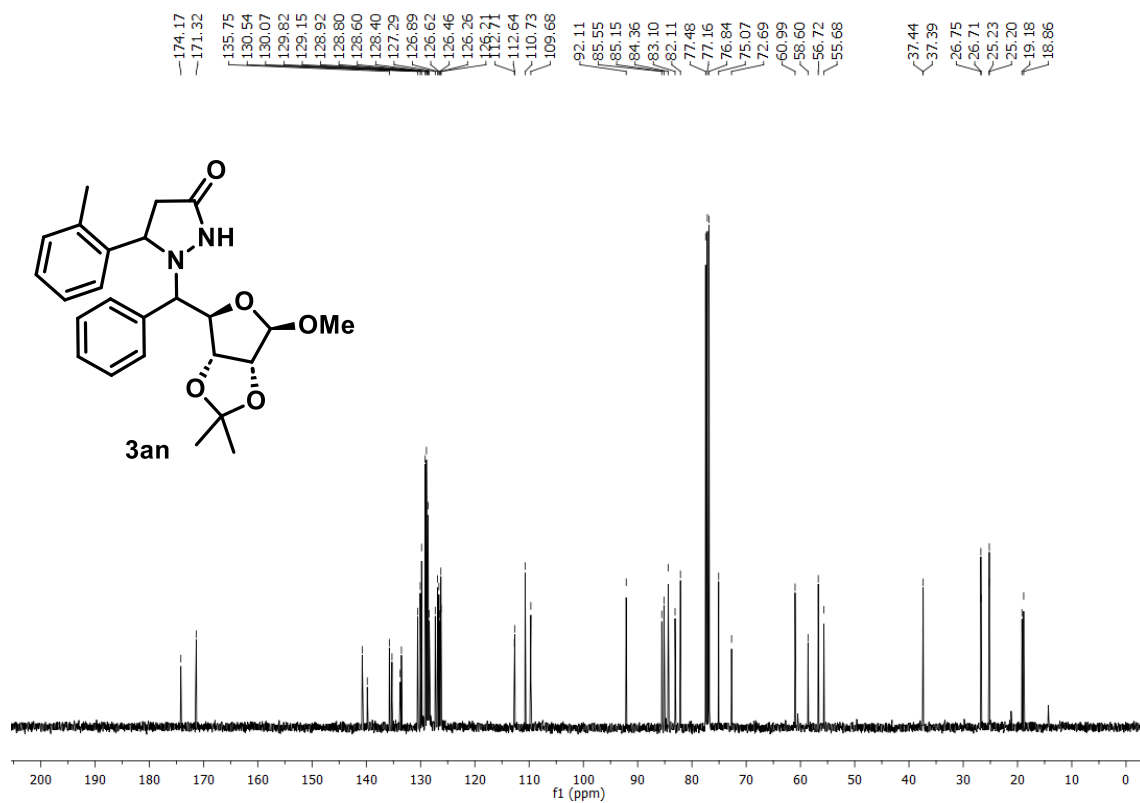


Figura 114A. RMN de ^{13}C de **3an** (101 MHz, CDCl_3)

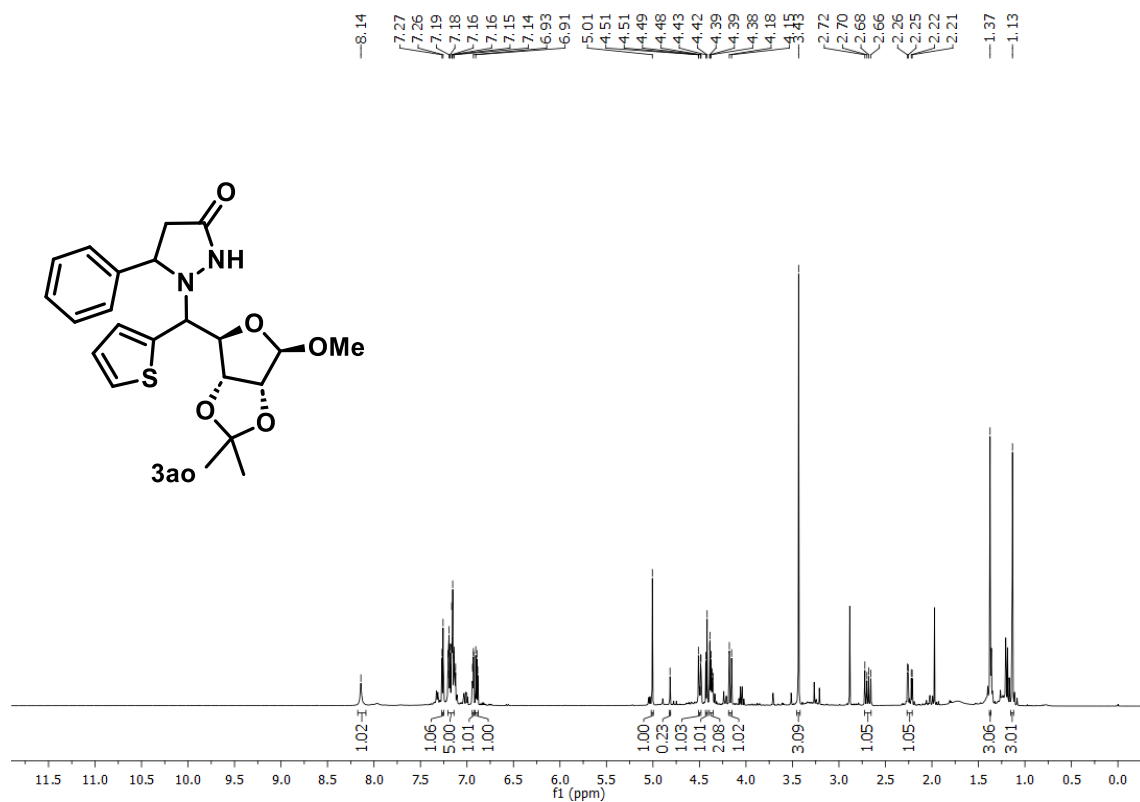


Figura 115A. RMN de ^1H de **3ao** (400 MHz, CDCl_3)

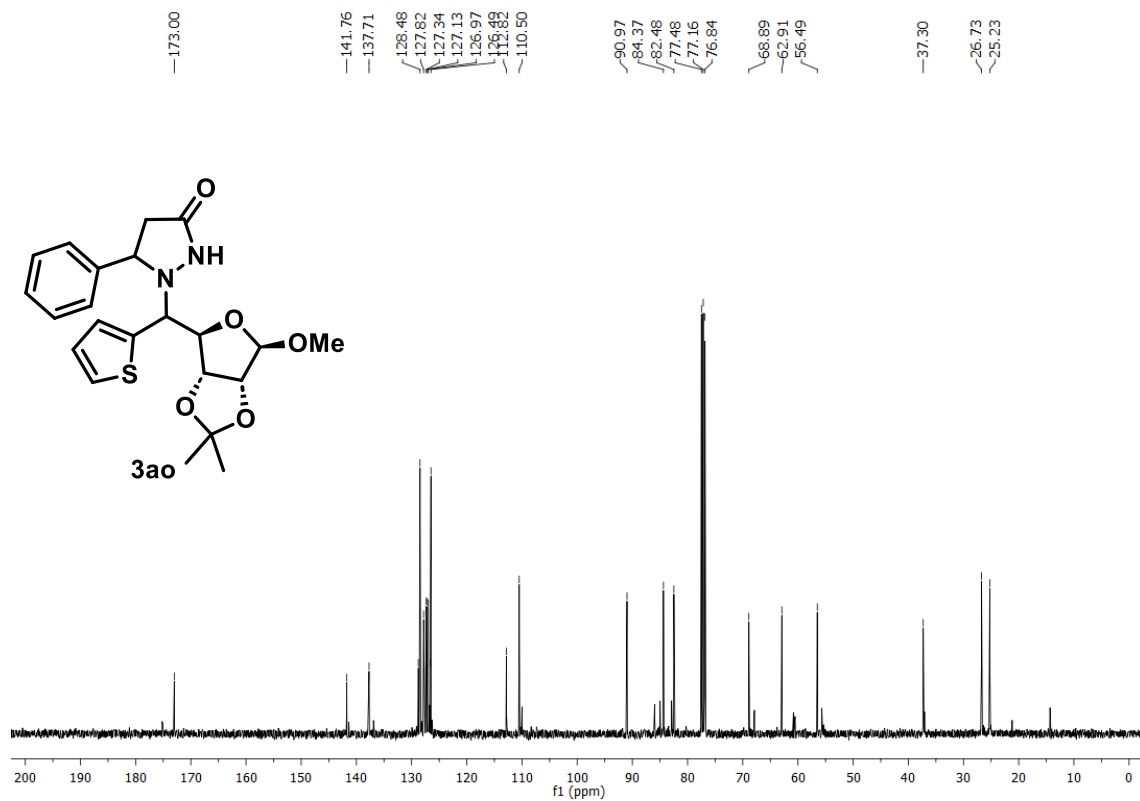


Figura 116A. RMN de ^{13}C de **3ao** (101 MHz, CDCl_3)

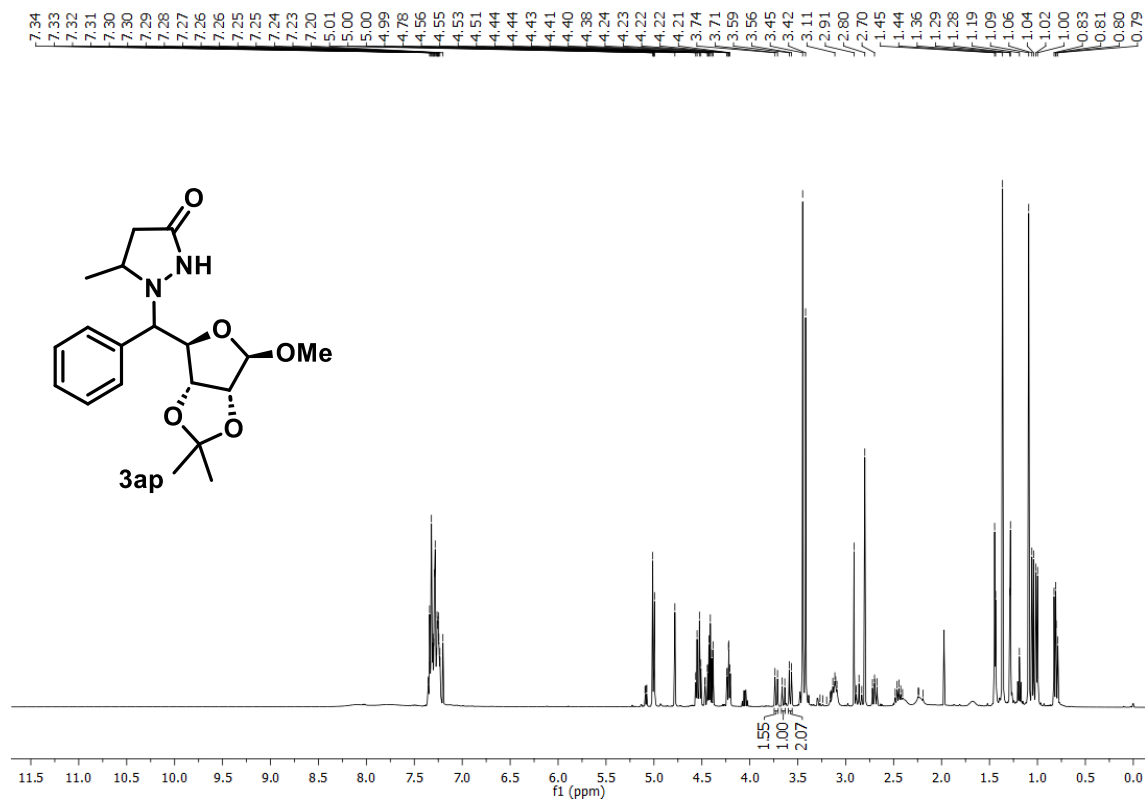


Figura 117A. RMN de ^1H de **3ap** (400 MHz, CDCl_3)

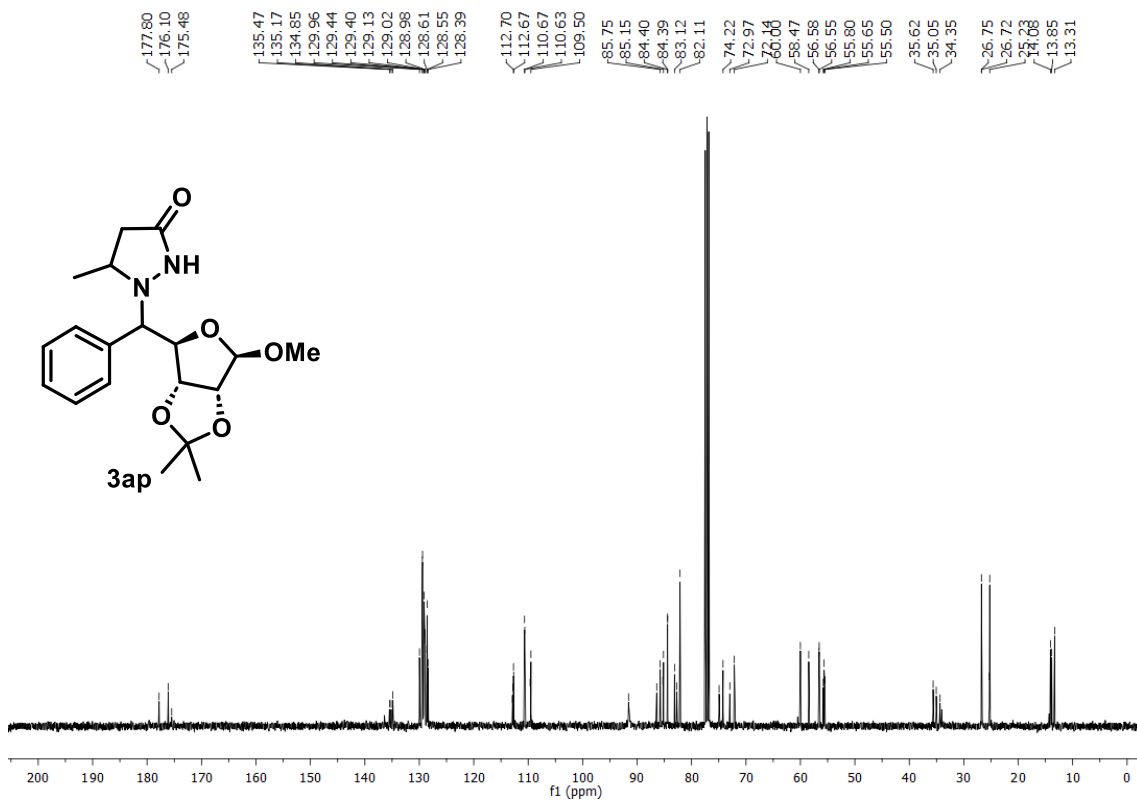


Figura 118A. RMN de ^{13}C de **3ap** (101 MHz, CDCl_3)

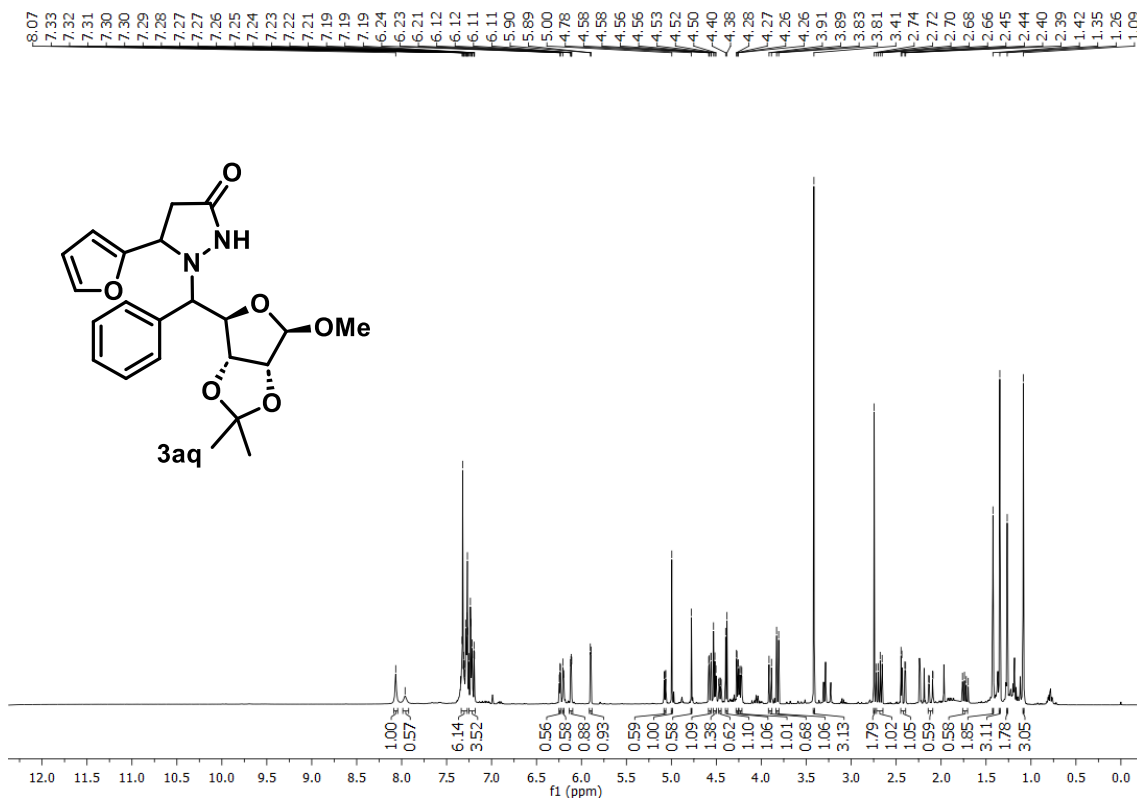


Figura 119A. RMN de ^1H de **3aq** (400 MHz, CDCl_3)

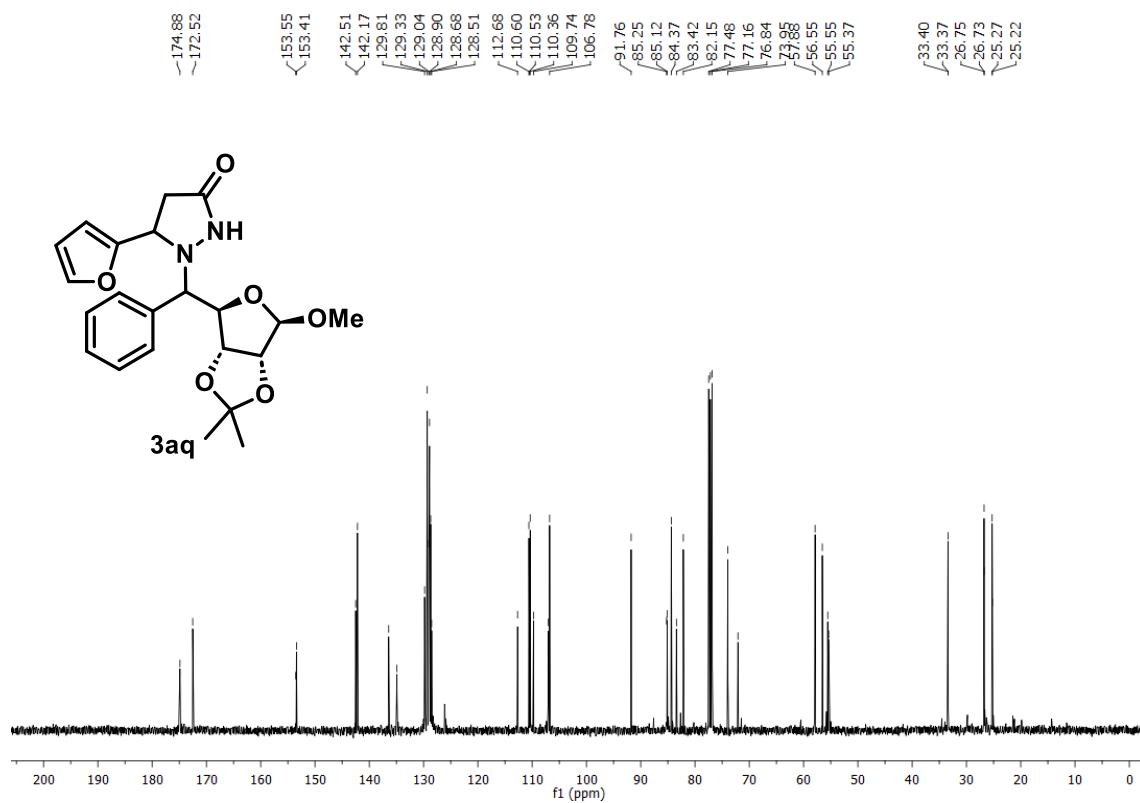


Figura 120A. RMN de ^{13}C de **3aq** (101 MHz, CDCl_3)

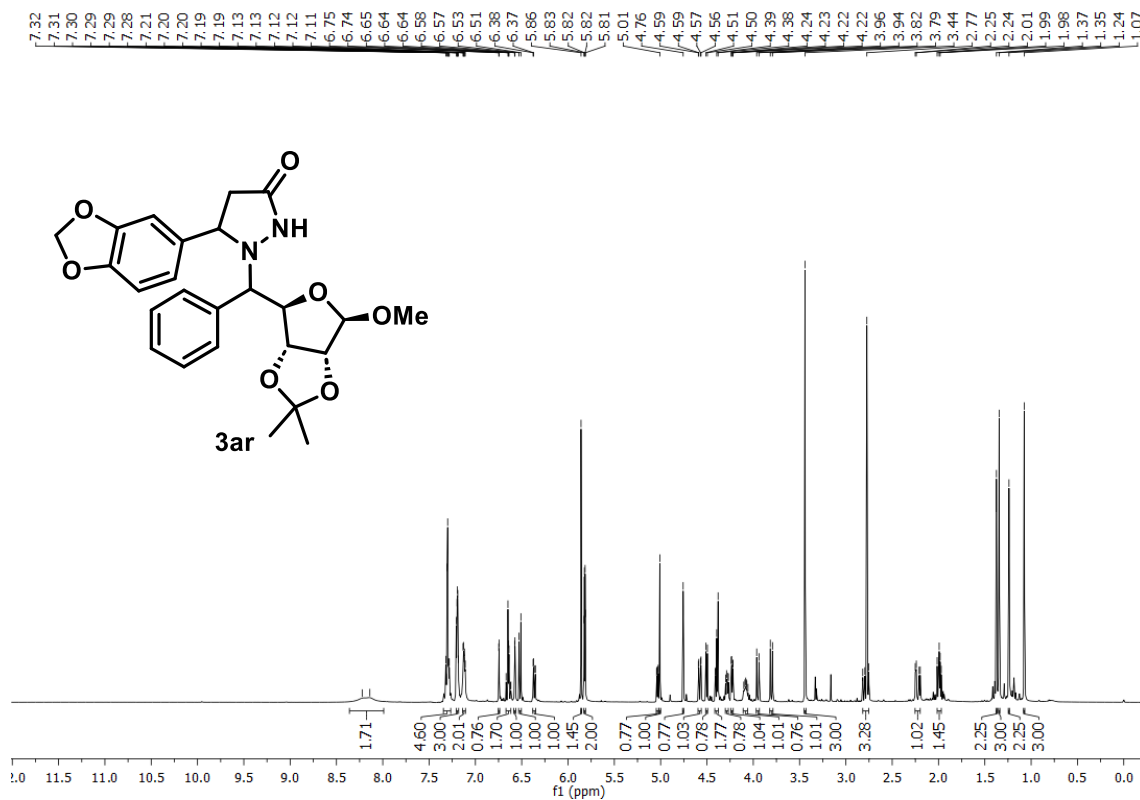


Figura 121A. RMN de ^1H de **3ar** (400 MHz, CDCl_3)

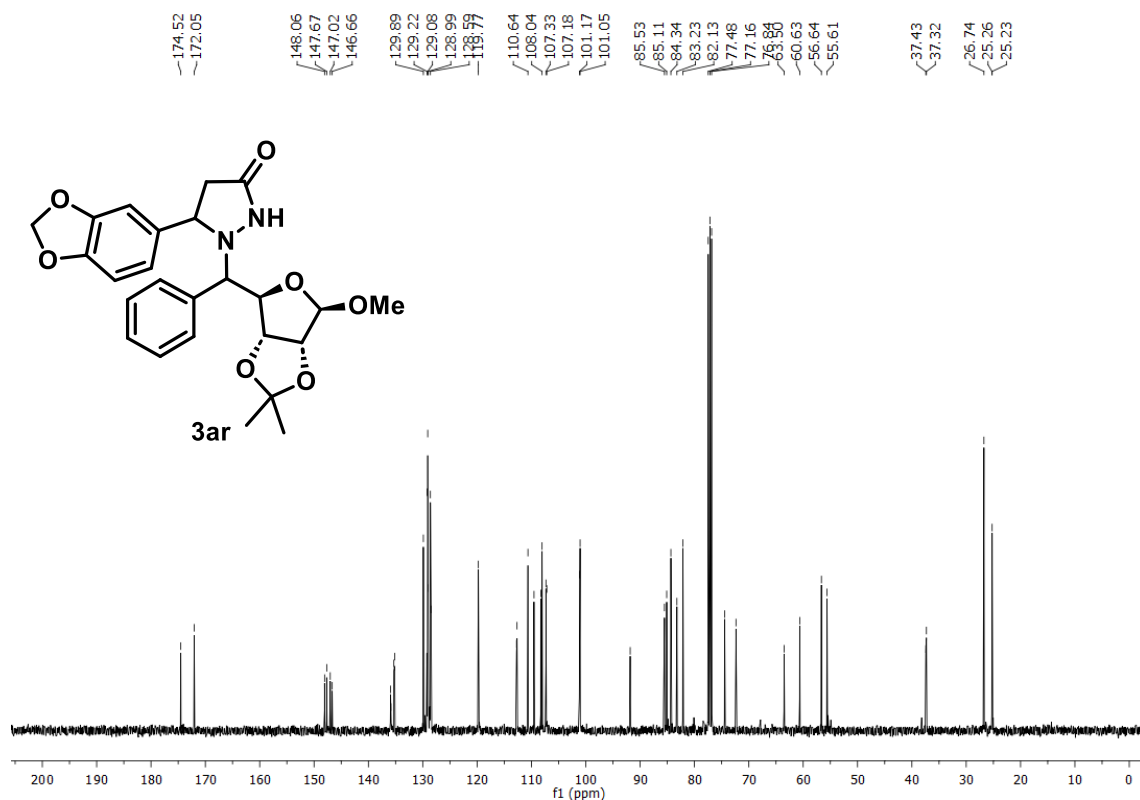


Figura 122A. RMN de ^{13}C de **3ar** (101 MHz, CDCl_3)

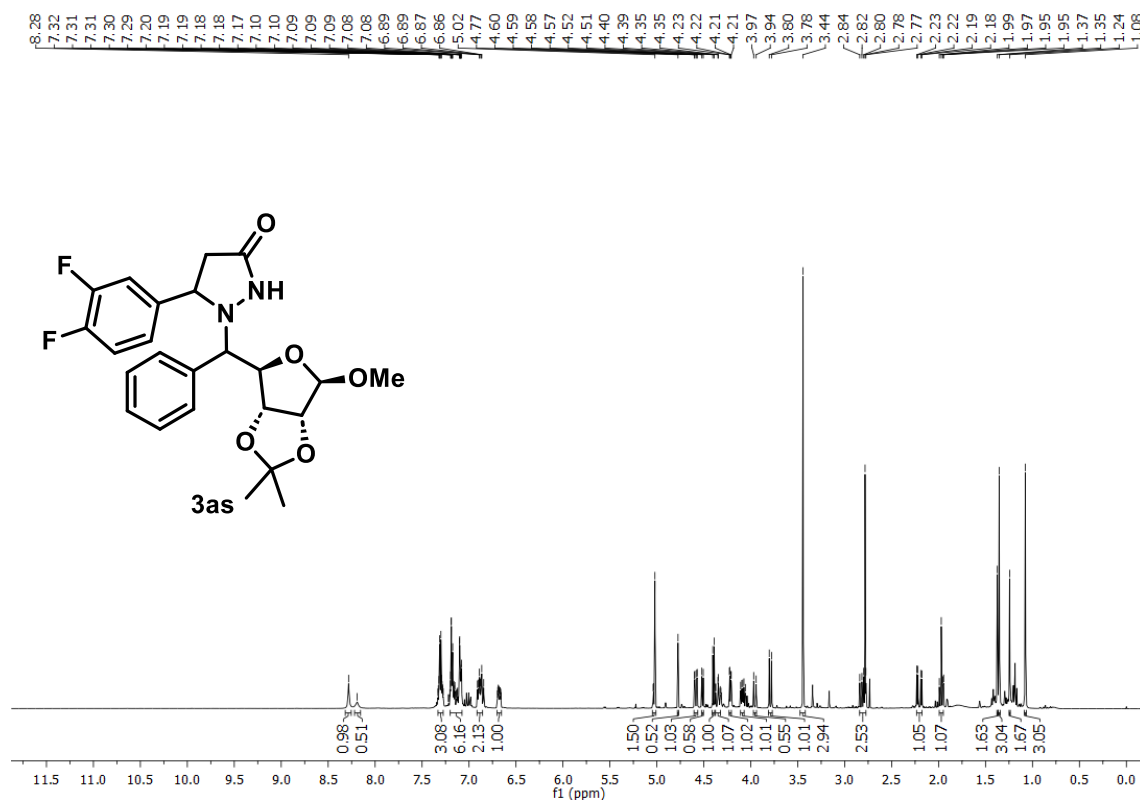


Figura 123A. RMN de ^1H de **3as** (400 MHz, CDCl_3)

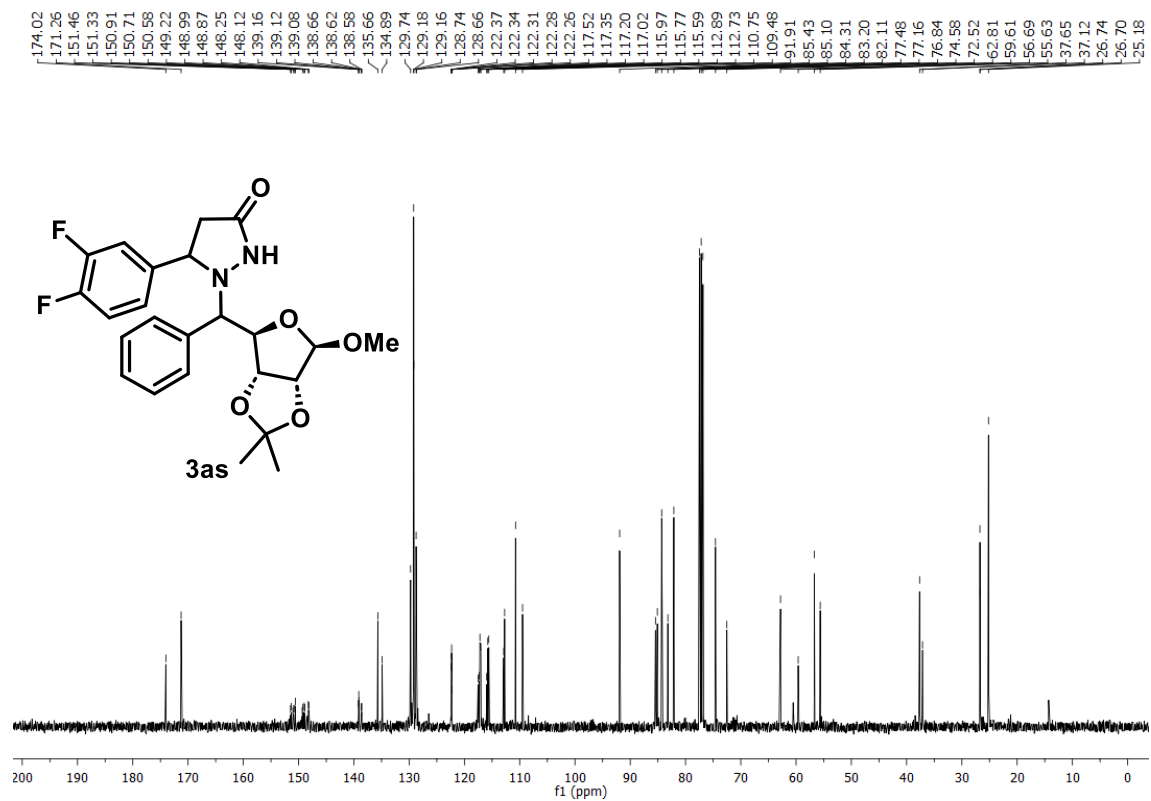


Figura 124A. RMN de ^{13}C de **3as** (101 MHz, CDCl_3)

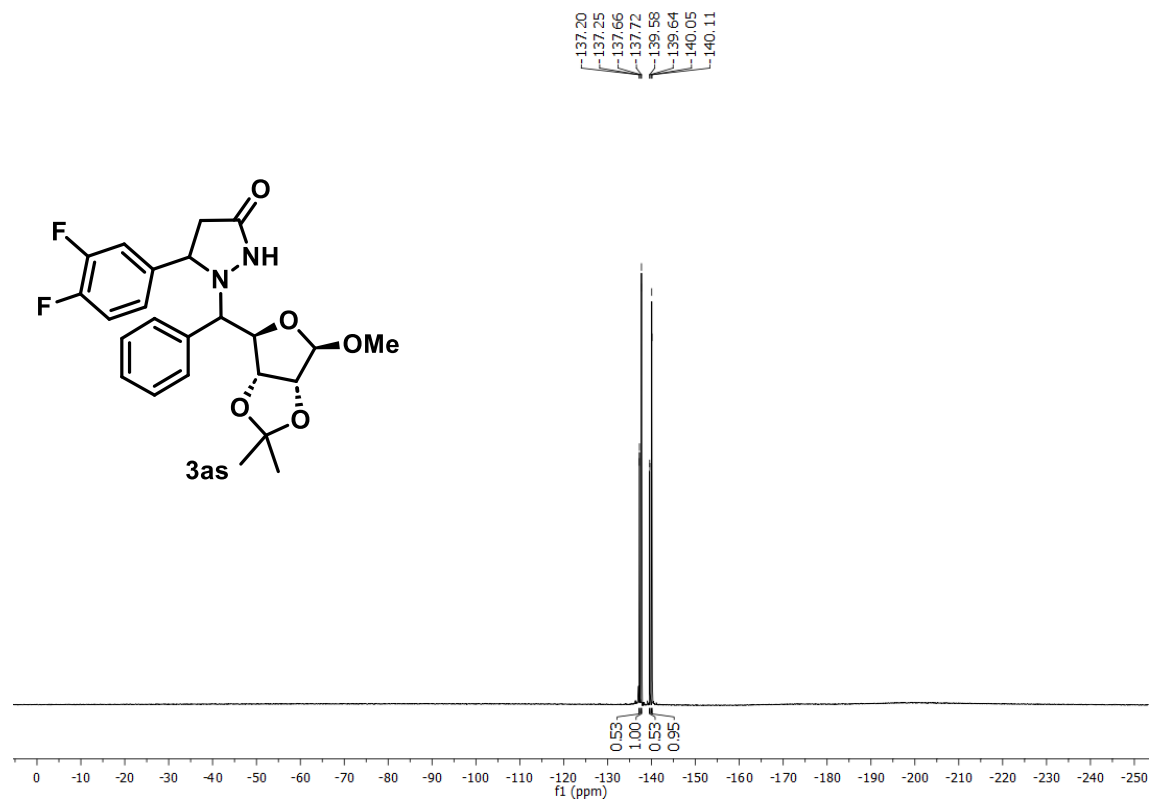


Figura 125A. RMN de ^{19}F de **3as** (376 MHz, CDCl_3)

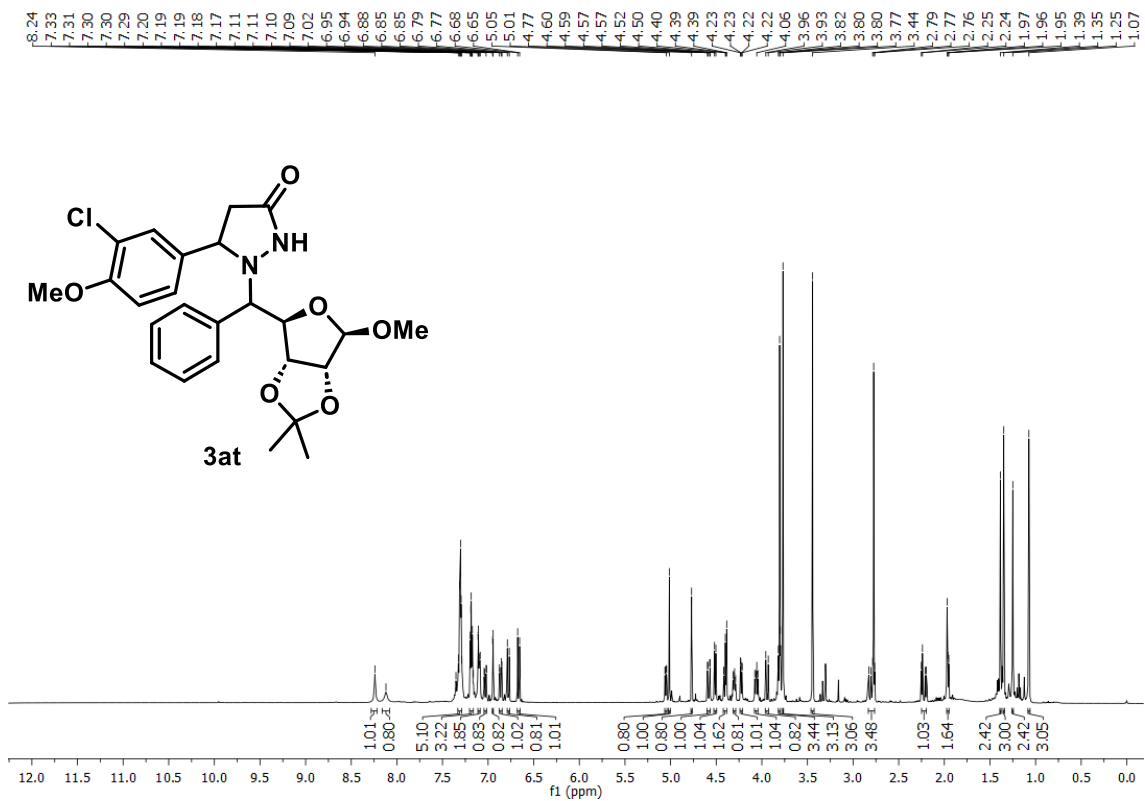


Figura 126A. RMN de ^1H de **3at** (400 MHz, CDCl_3)

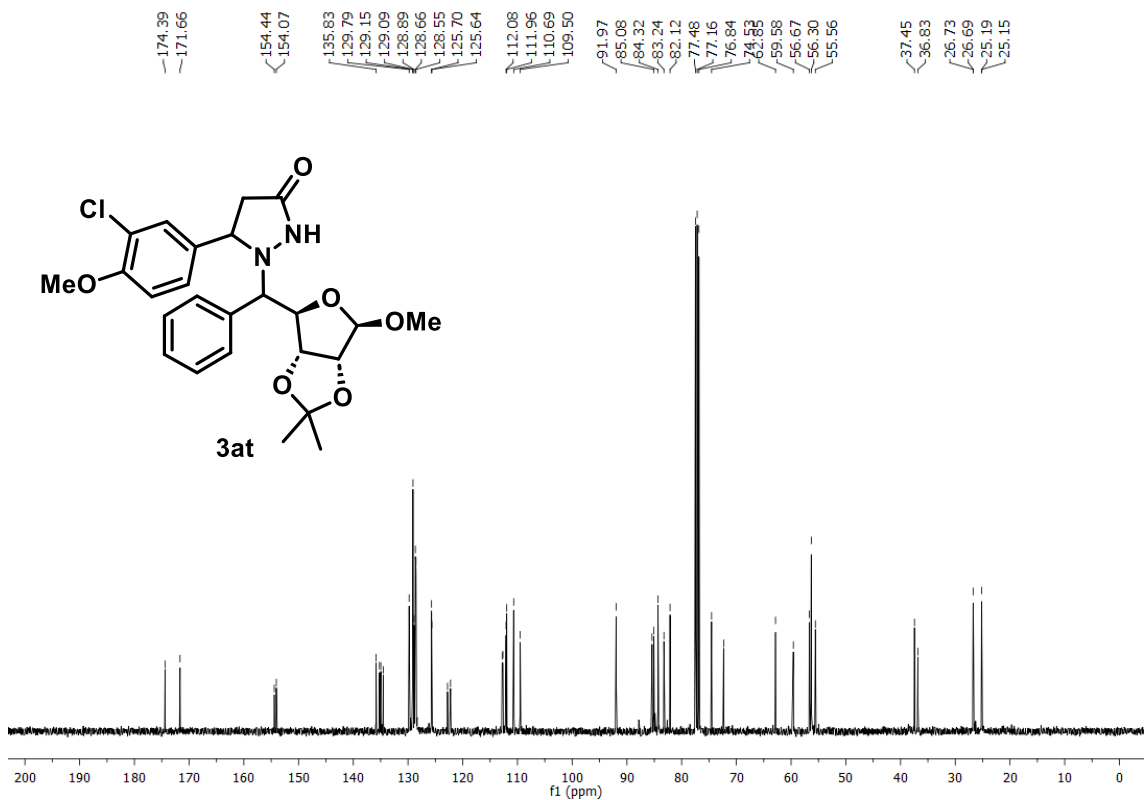


Figura 127A. RMN de ^{13}C de **3at** (101 MHz, CDCl_3)

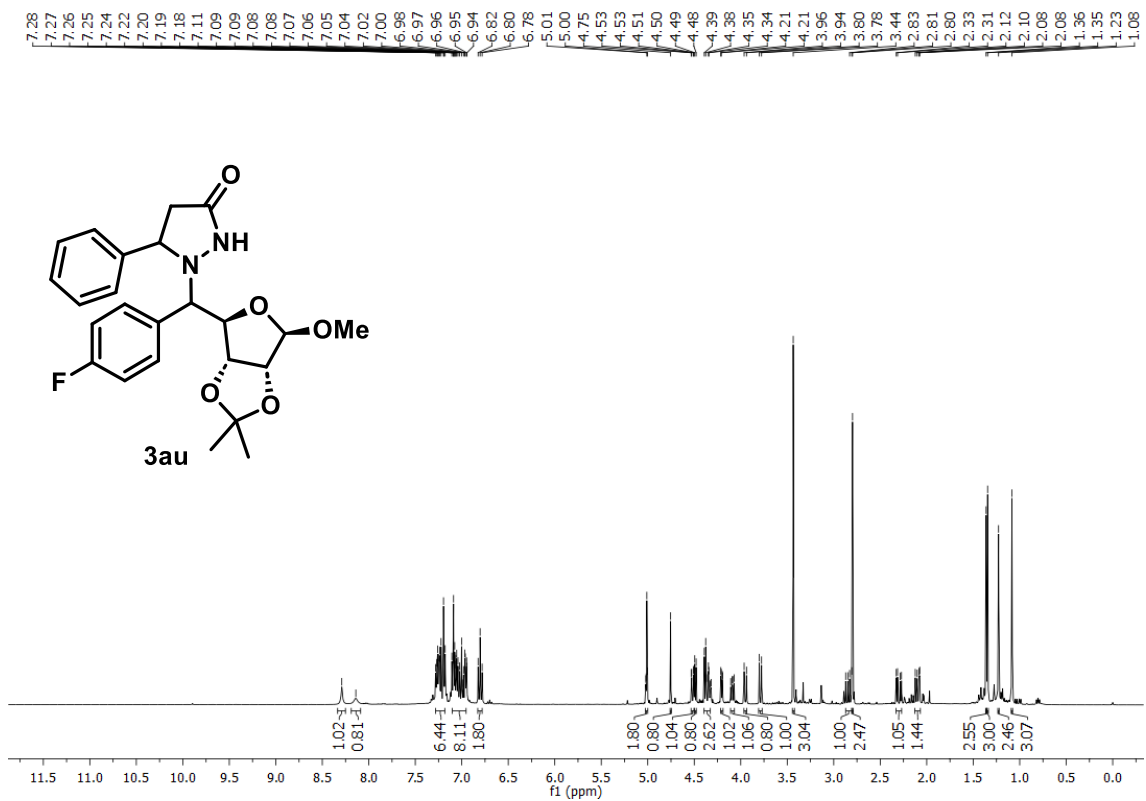


Figura 128A. RMN de ¹H de **3au** (400 MHz, CDCl₃)

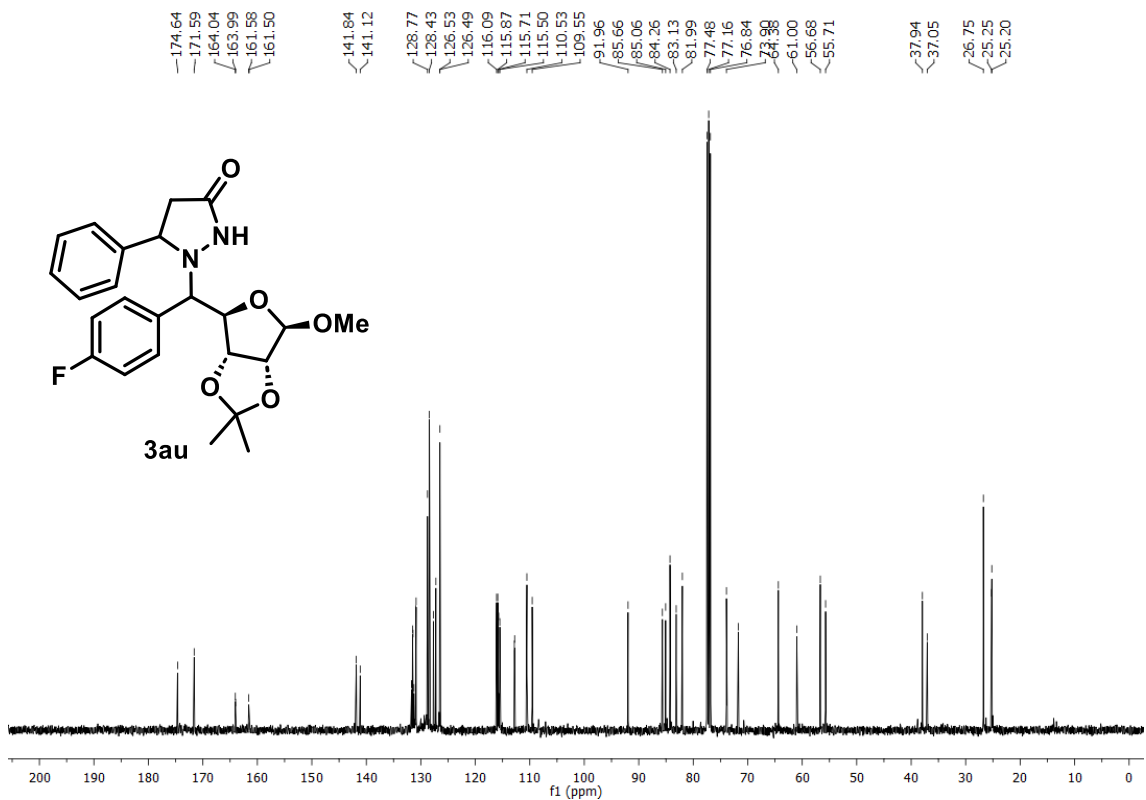


Figura 129A. RMN de ¹³C de **3au** (101 MHz, CDCl₃)

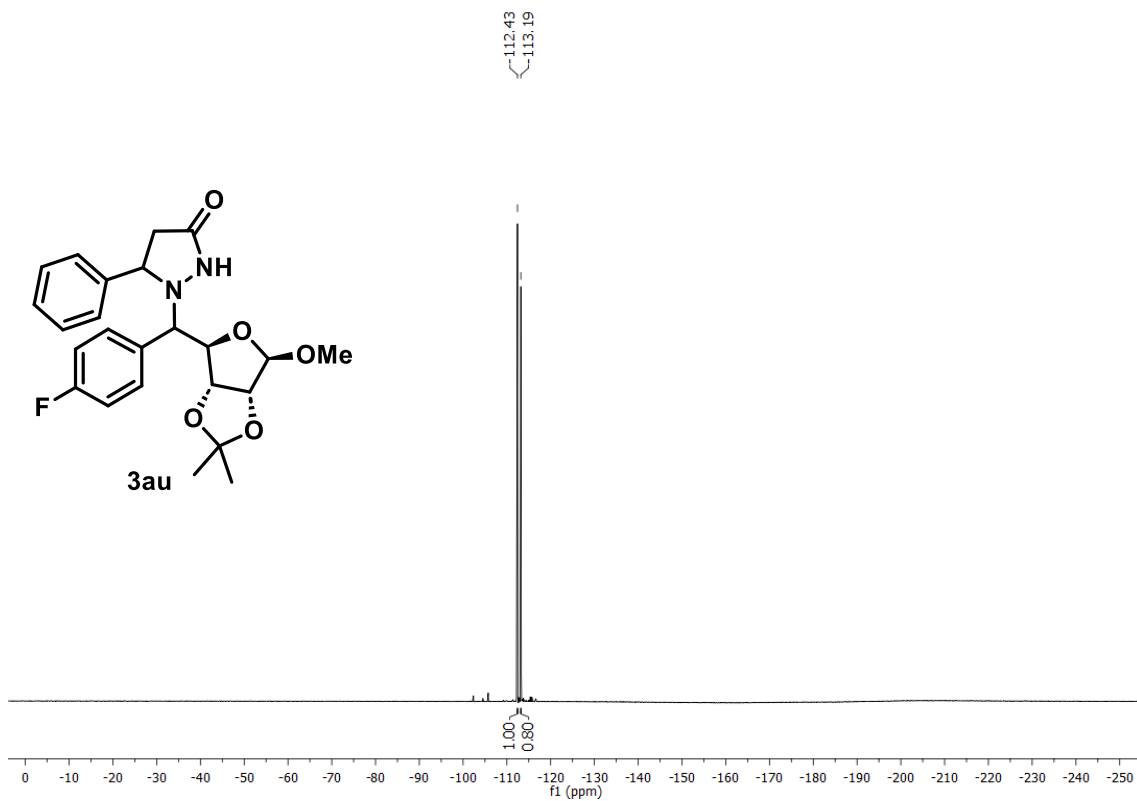


Figura 130A. RMN de ^{19}F de **3au** (376 MHz, CDCl_3)

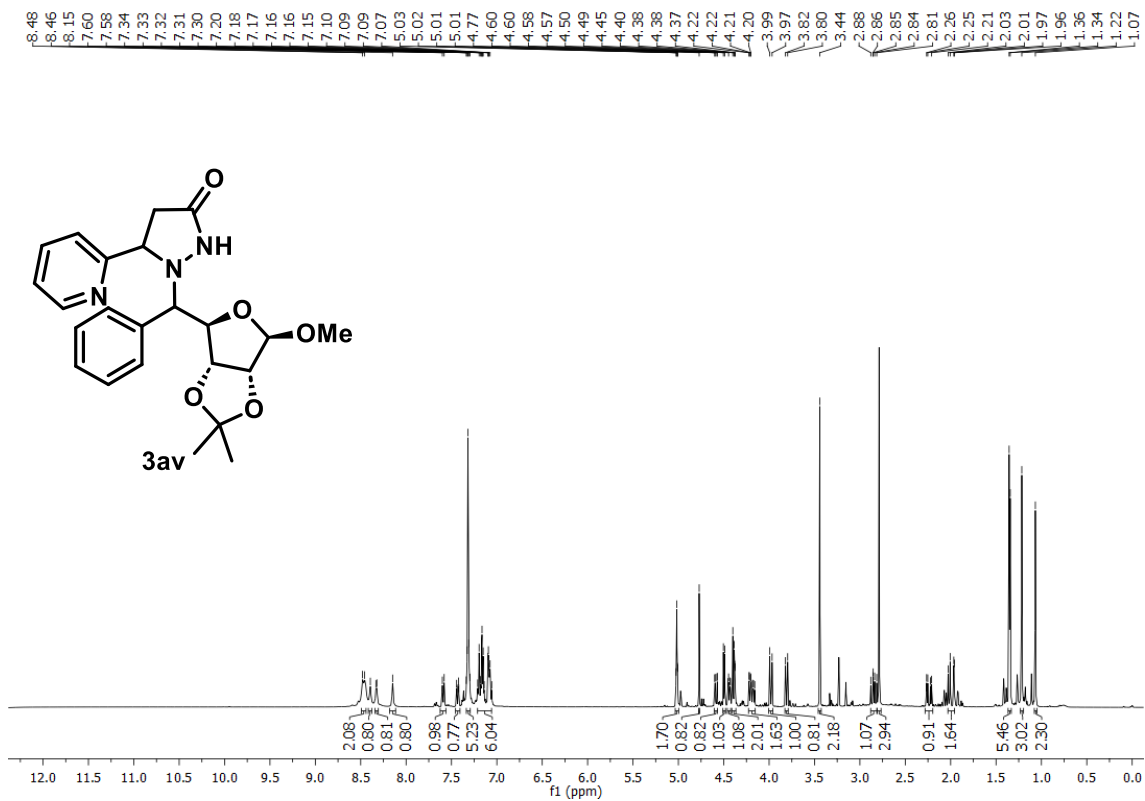


Figura 131A. RMN de ^1H de **3av** (400 MHz, CDCl_3)

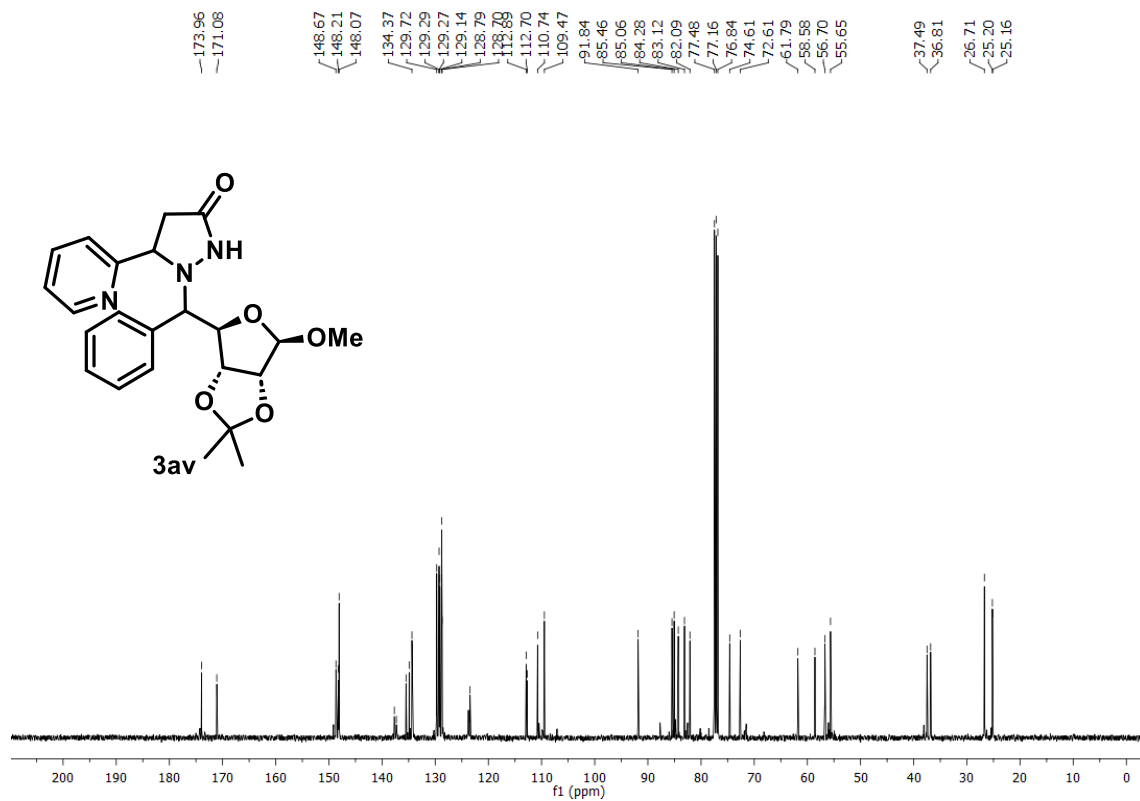


Figura 132A. RMN de ^{13}C de **3av** (101 MHz, CDCl_3)

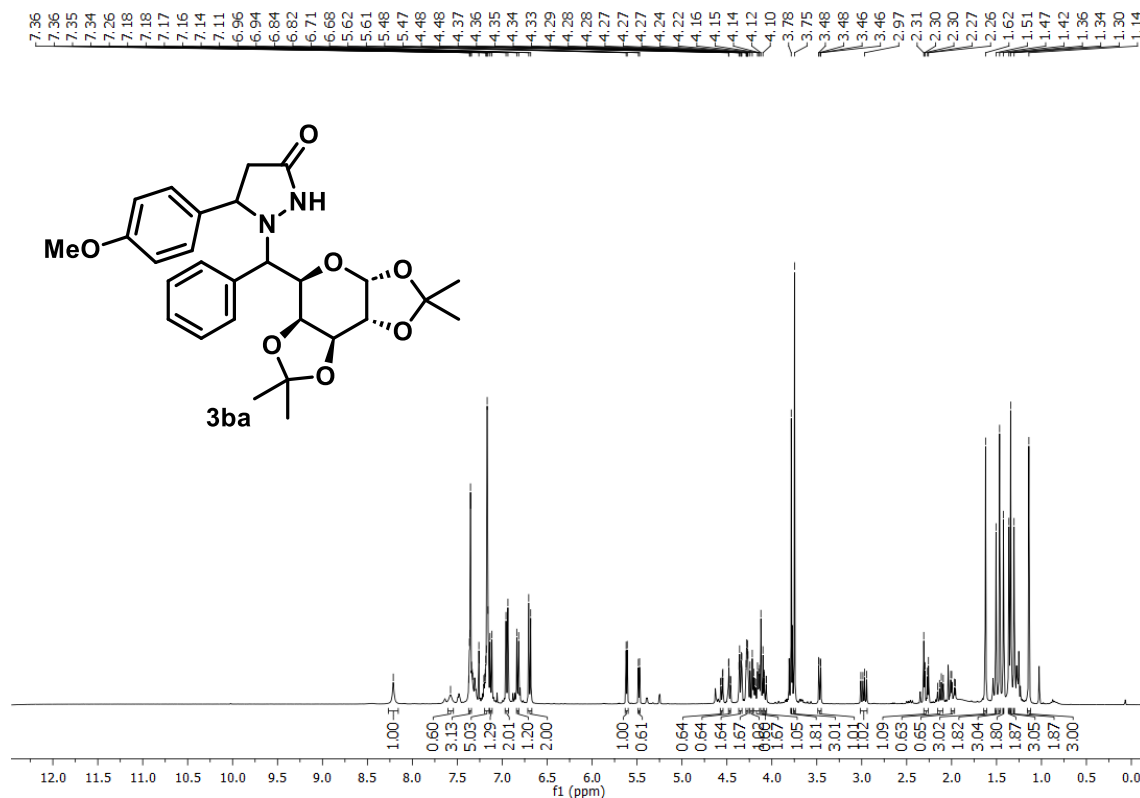


Figura 133A. RMN de ^1H de **3ba** (400 MHz, CDCl_3)

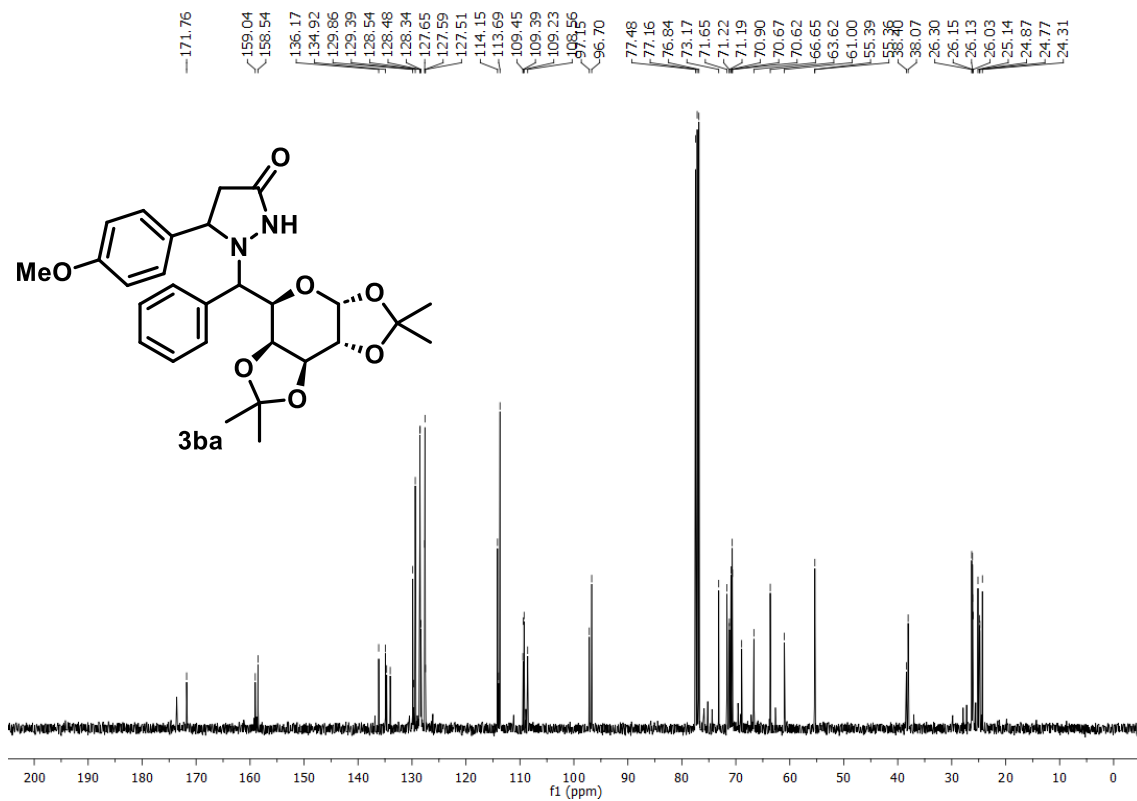


Figura 134A. RMN de ^{13}C de **3ba** (101 MHz, CDCl_3)

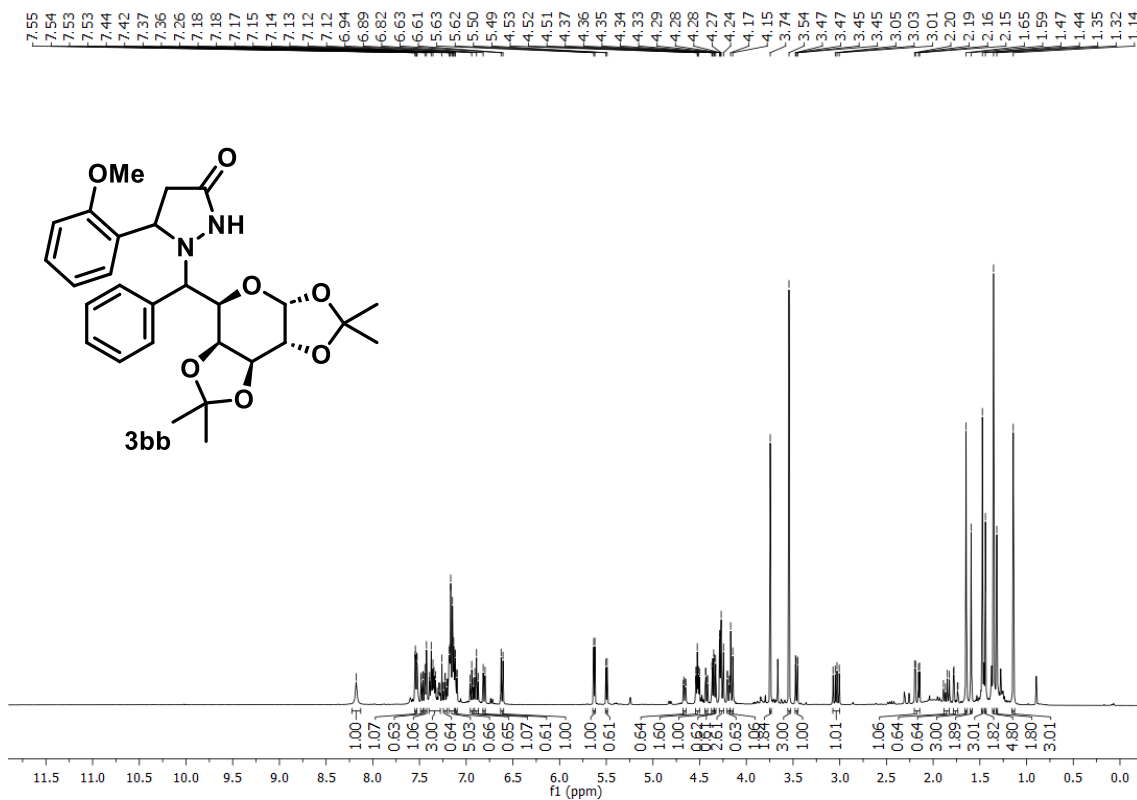


Figura 135A. RMN de ^1H de **3bb** (400 MHz, CDCl_3)

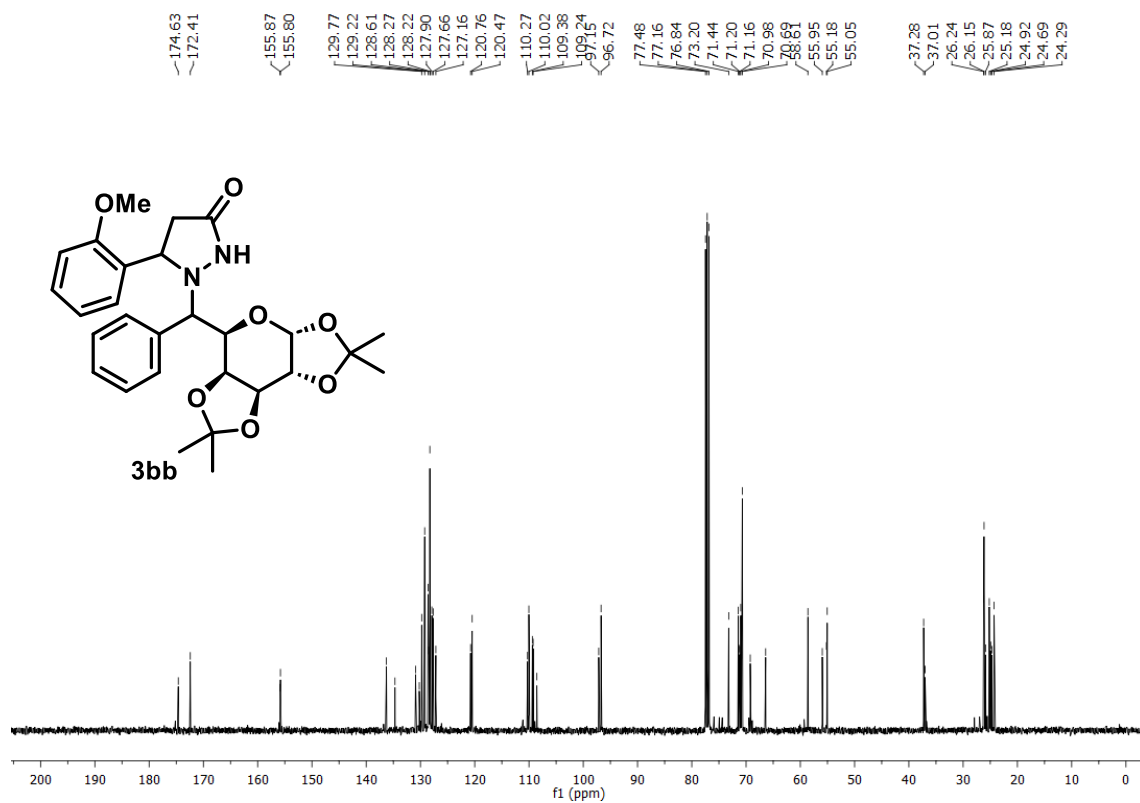


Figura 136A. RMN de ^{13}C de **3bb** (101 MHz, CDCl_3)

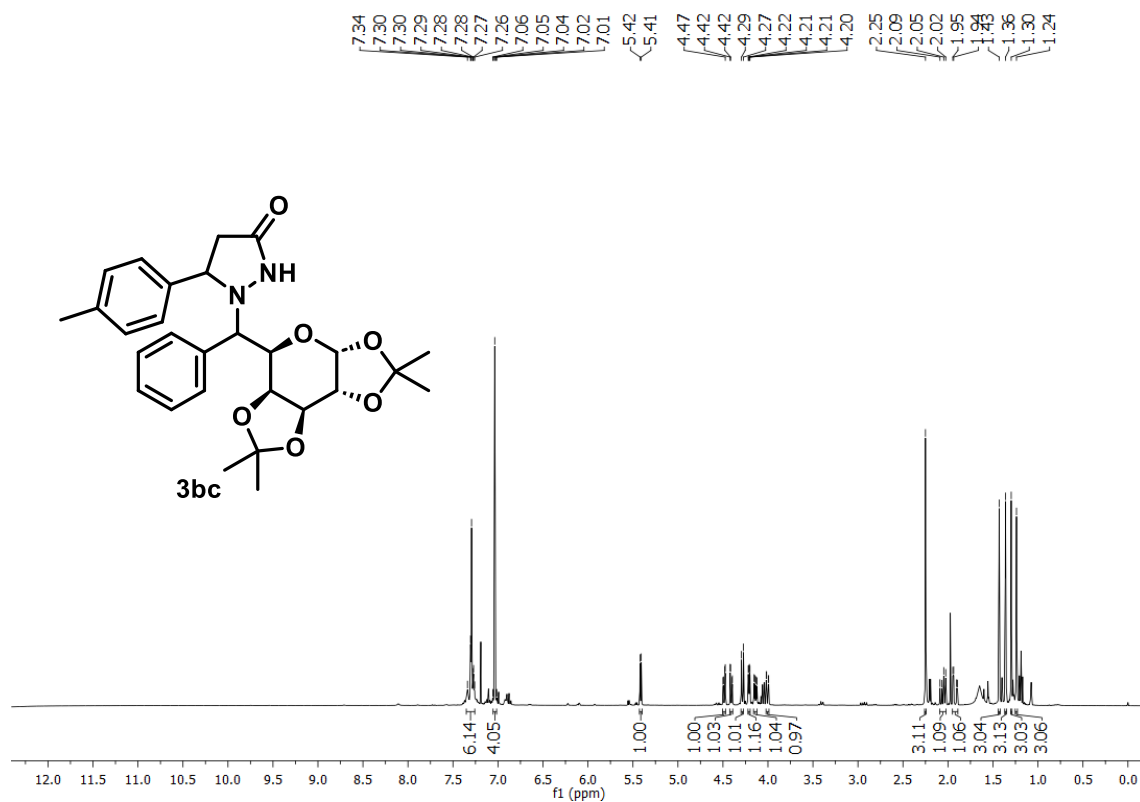


Figura 137A. RMN de ^1H de **3bc** (400 MHz, CDCl_3)

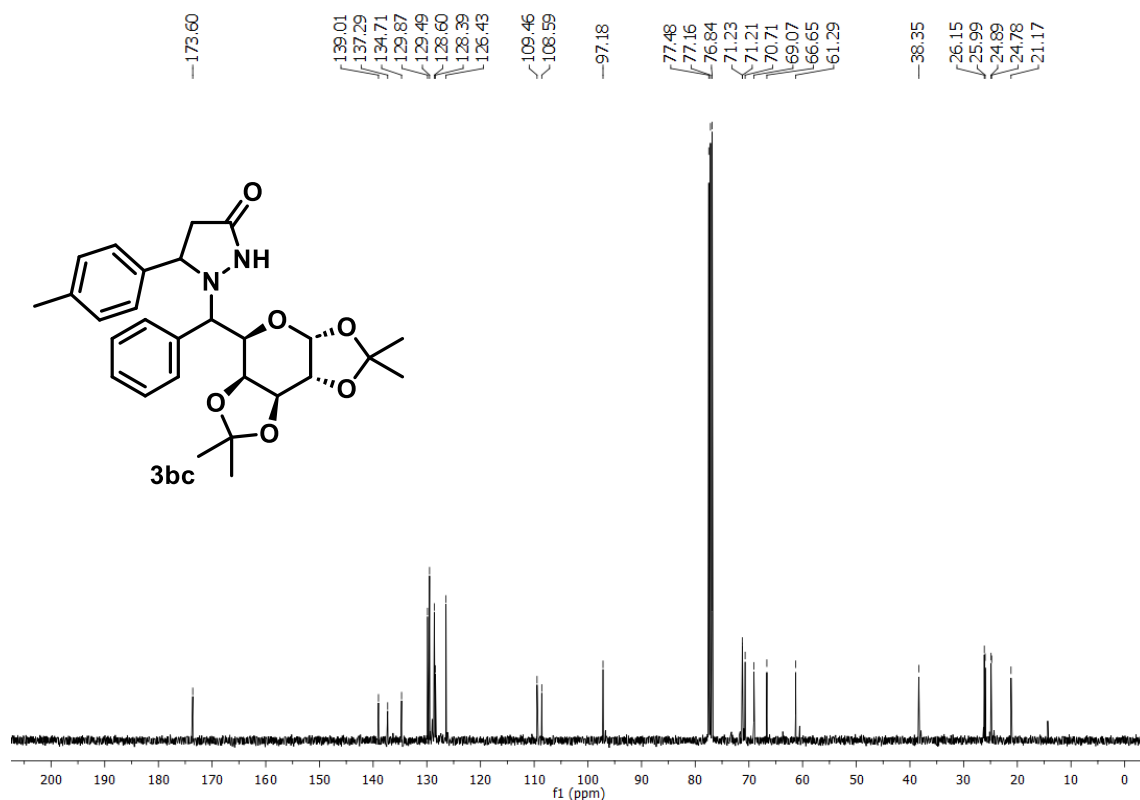


Figura 138A. RMN de ^{13}C de **3bc** (101 MHz, CDCl_3)

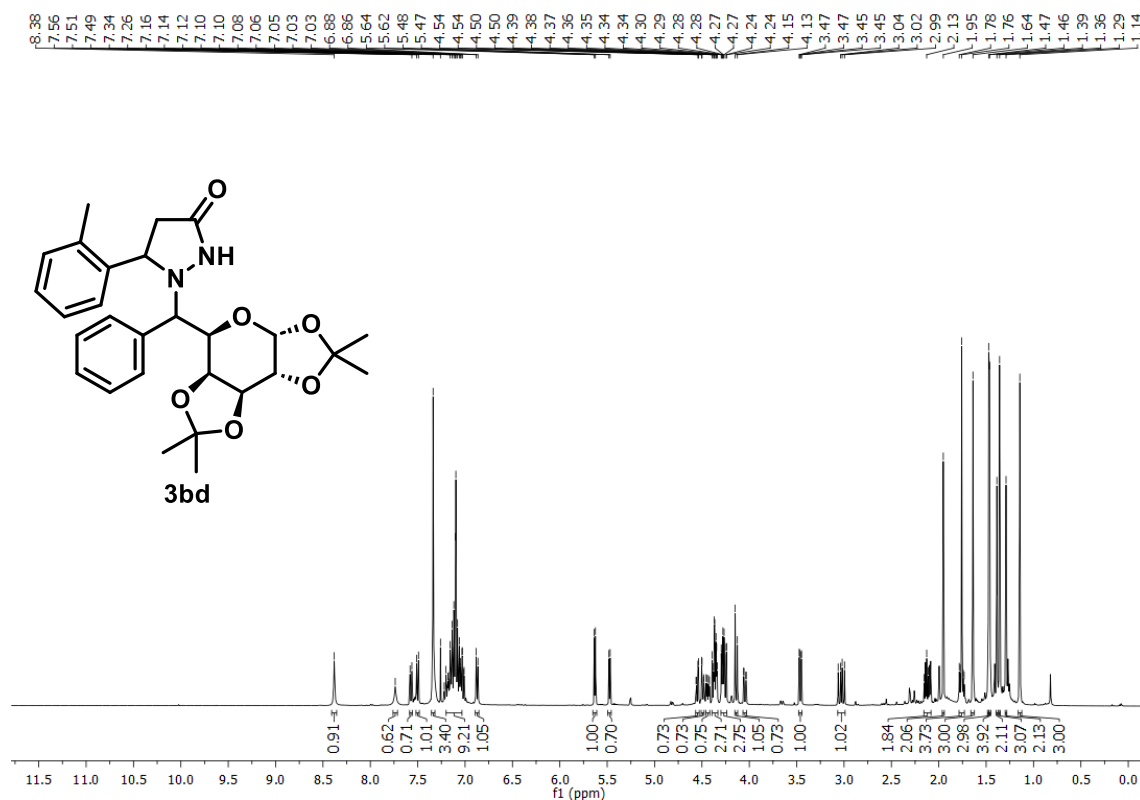


Figura 139A. RMN de ^1H de **3bd** (400 MHz, CDCl_3)

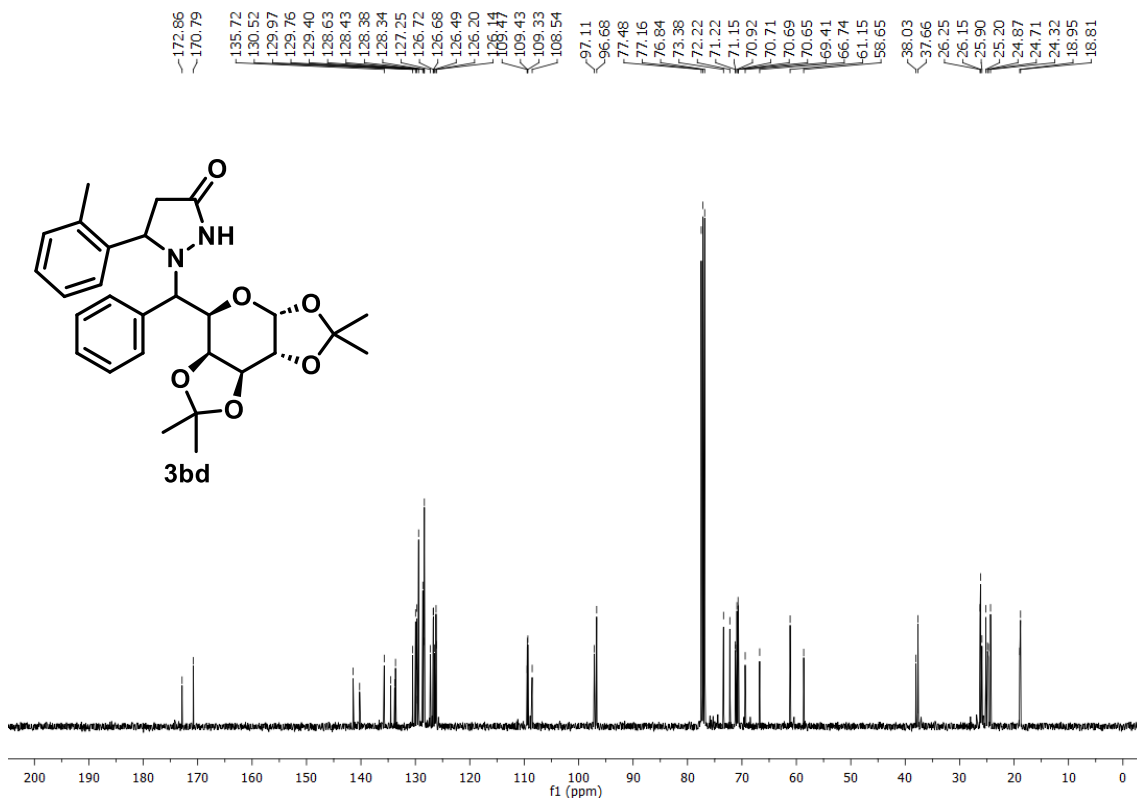


Figura 140A. RMN de ^{13}C de **3bd** (101 MHz, CDCl_3)

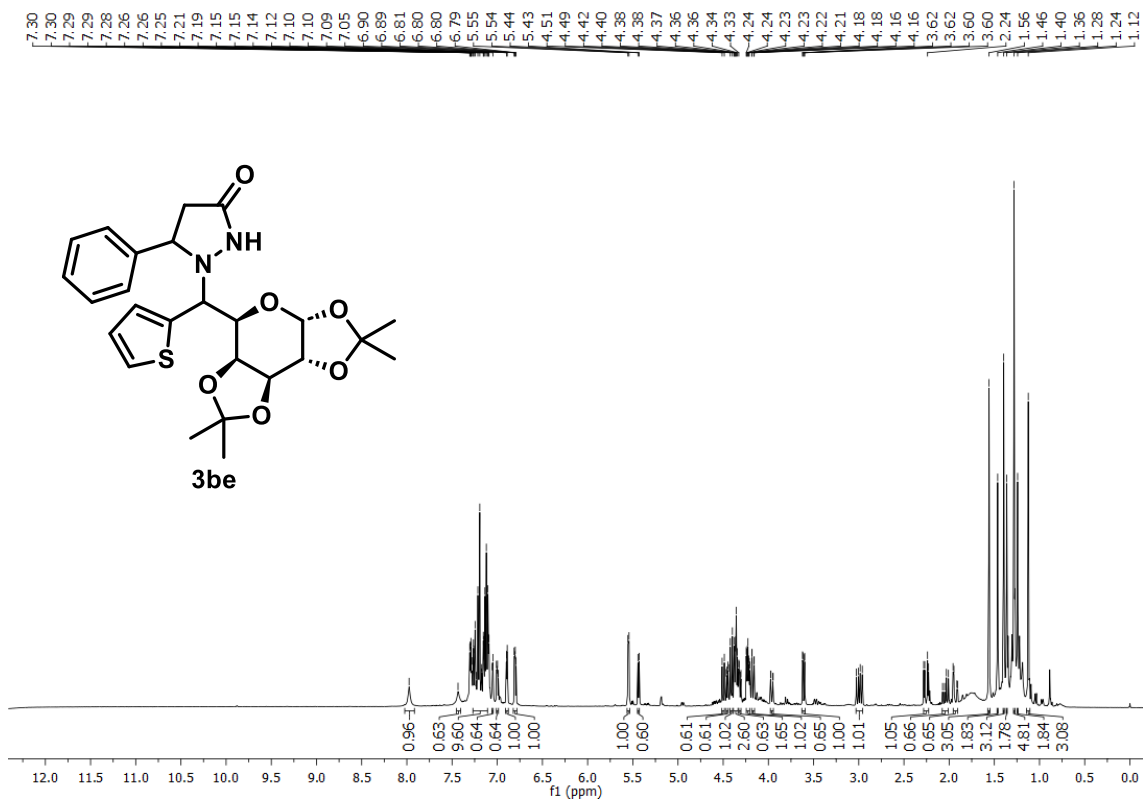


Figura 141A. RMN de ^1H de **3be** (400 MHz, CDCl_3)

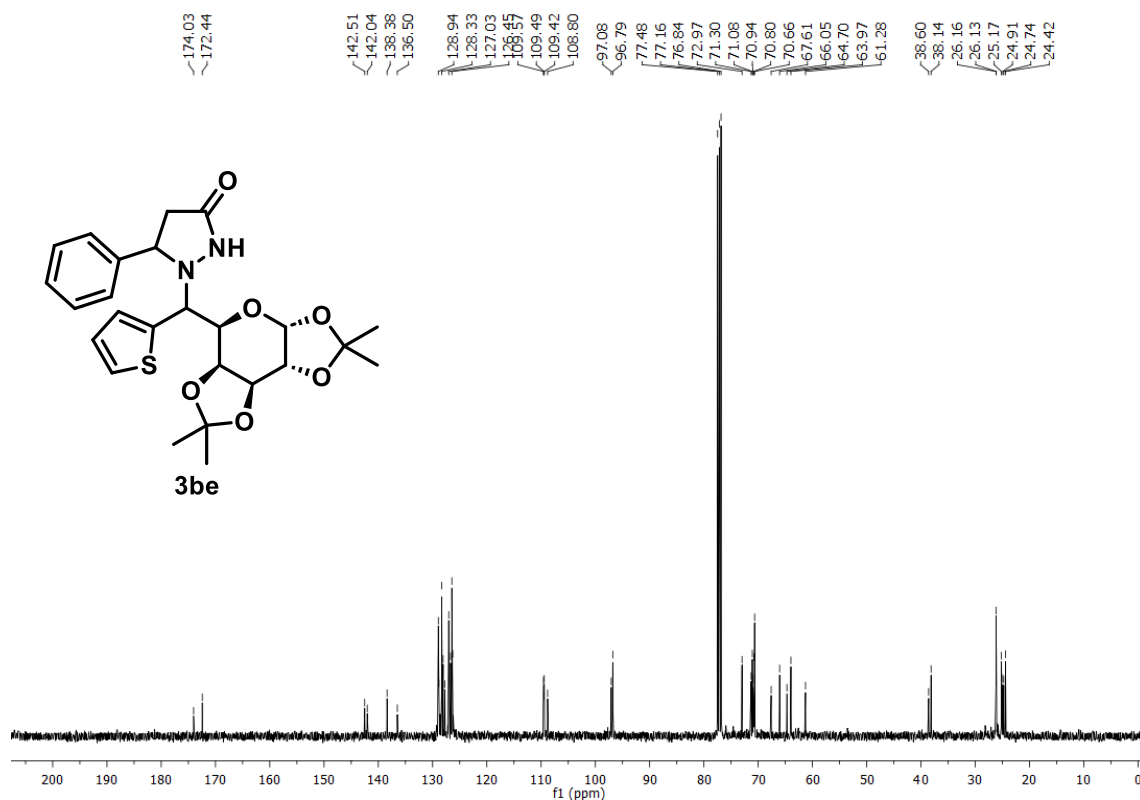


Figura 142A. RMN de ^{13}C de **3be** (101 MHz, CDCl_3)

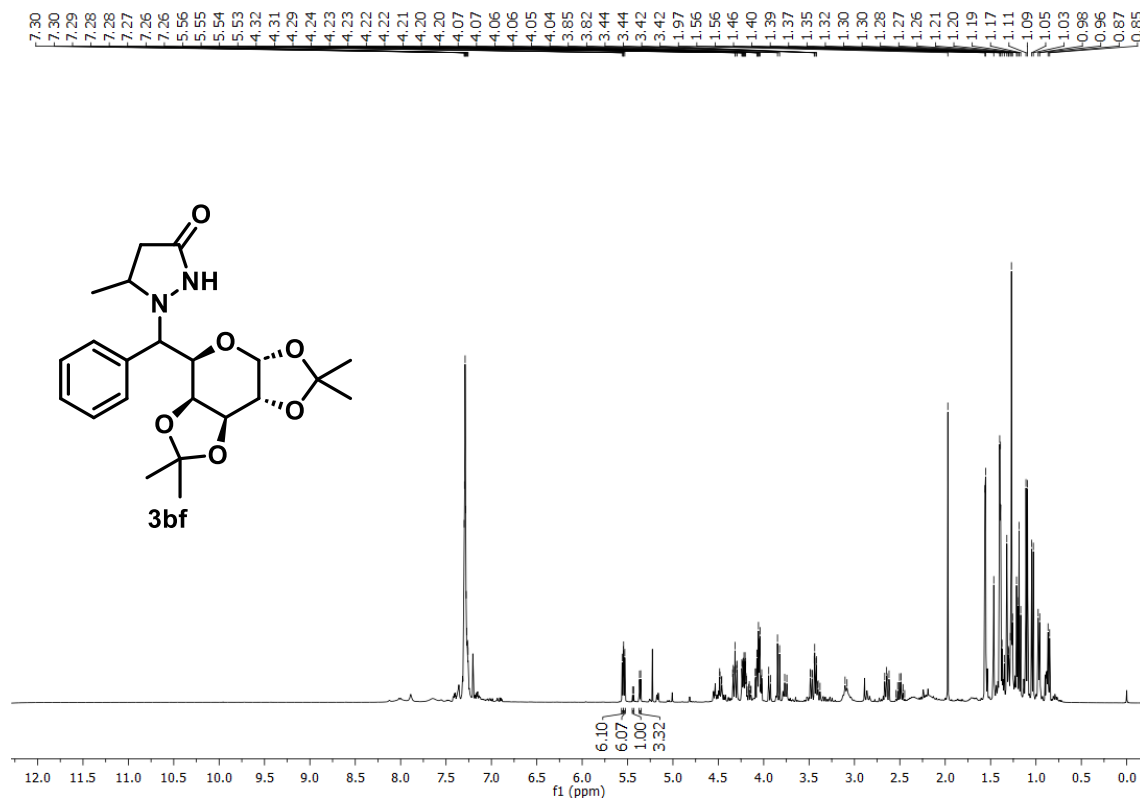


Figura 143A. RMN de ^1H de **3bf** (400 MHz, CDCl_3)

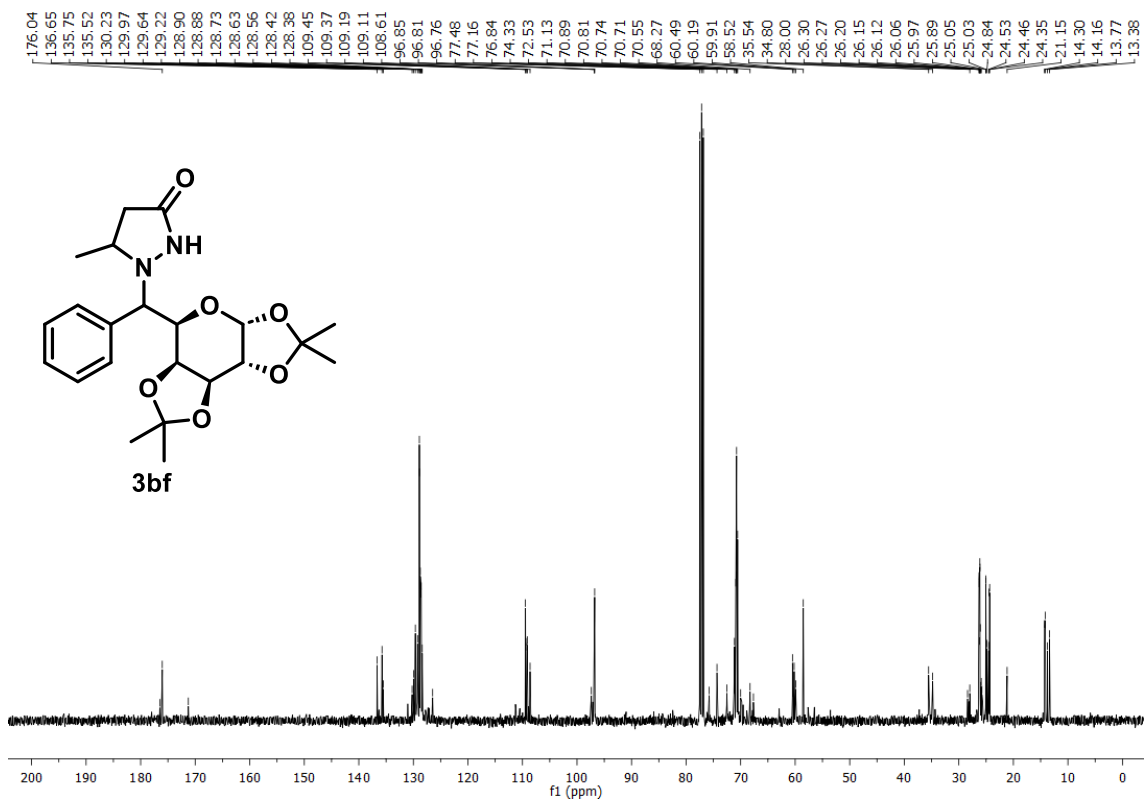


Figura 144A. RMN de ^{13}C de **3bf** (101 MHz, CDCl_3)

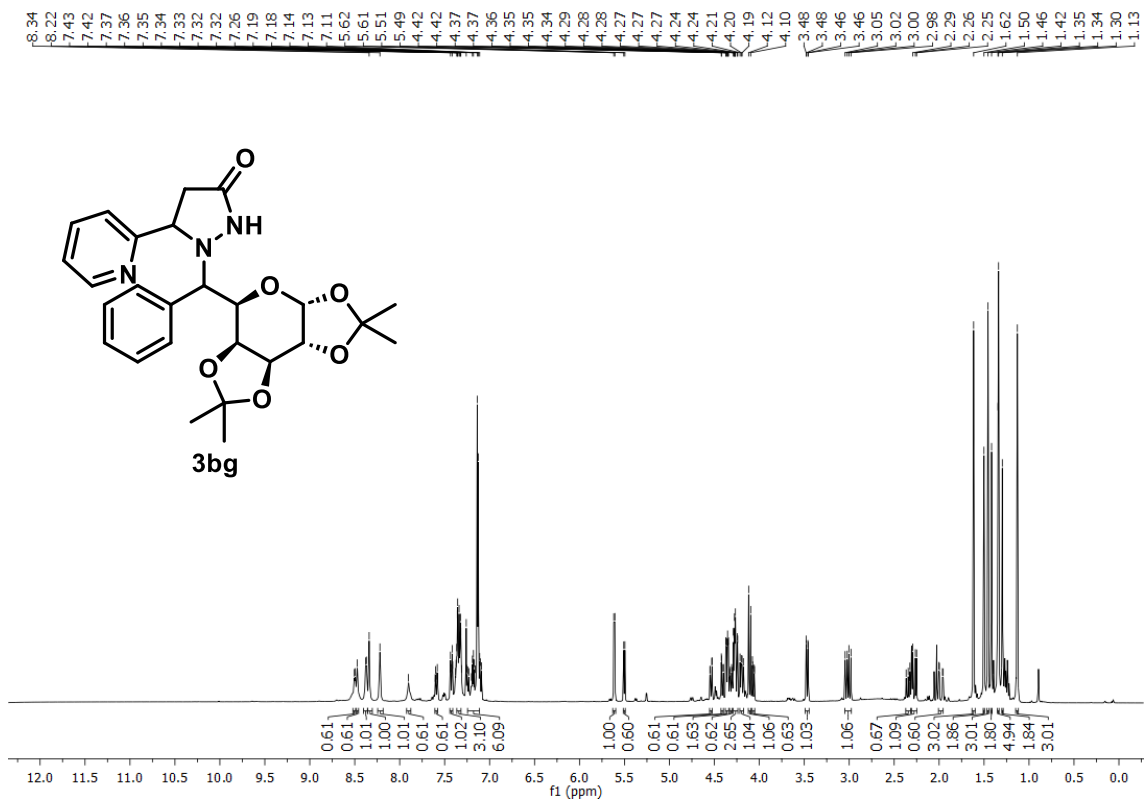


Figura 145A. RMN de ^1H de **3bg** (400 MHz, CDCl_3)

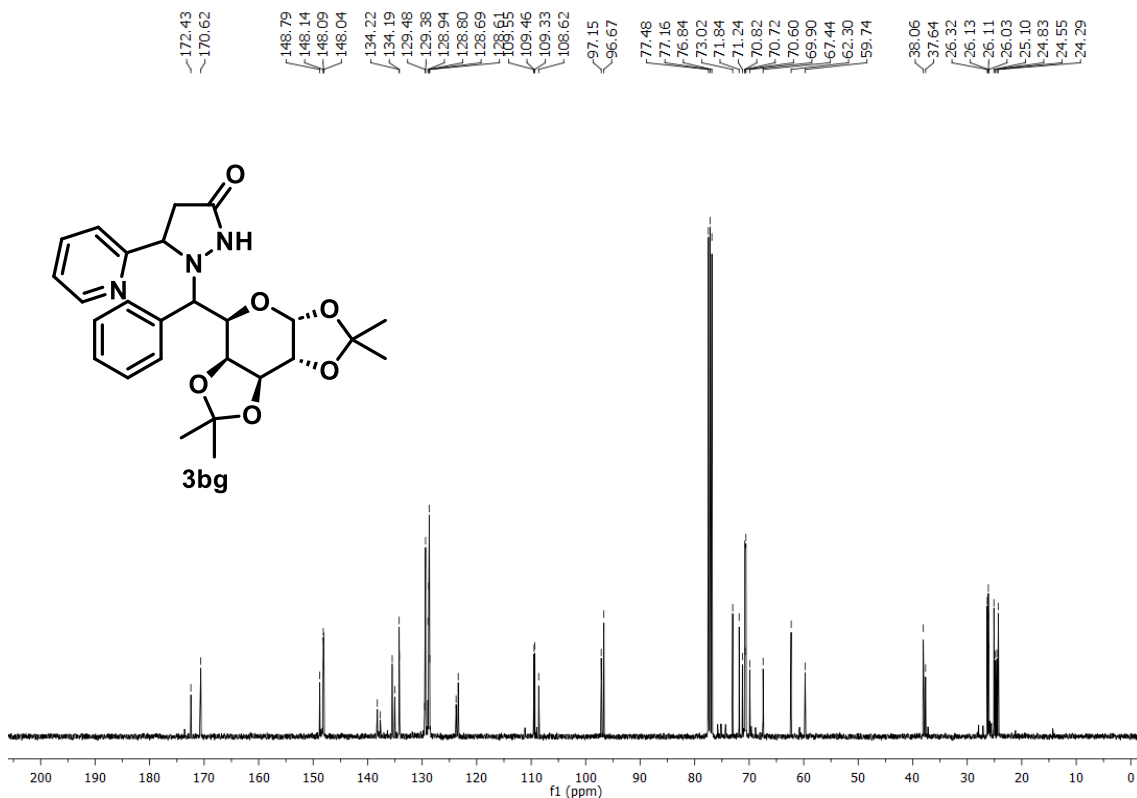


Figura 146A. RMN de ^{13}C de **3bg** (101 MHz, CDCl_3)

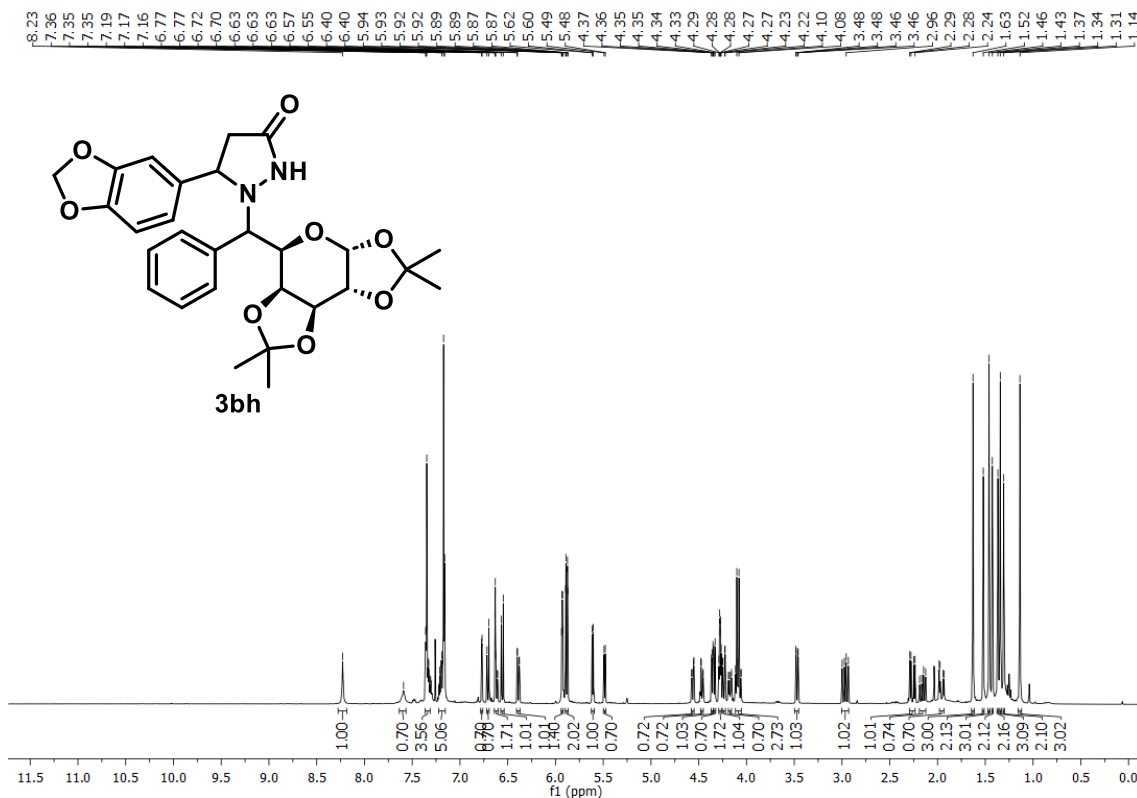


Figura 147A. RMN de ^1H de **3bh** (400 MHz, CDCl_3)

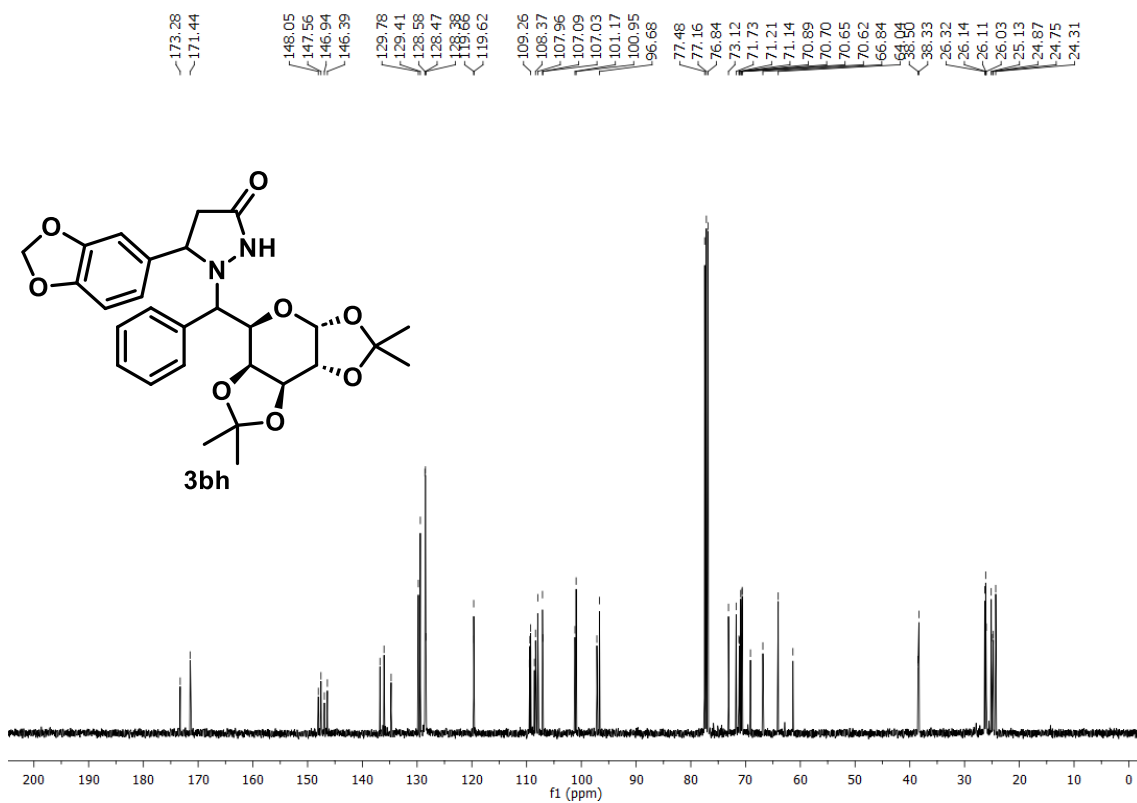


Figura 148A. RMN de ^{13}C de **3bh** (101 MHz, CDCl_3)

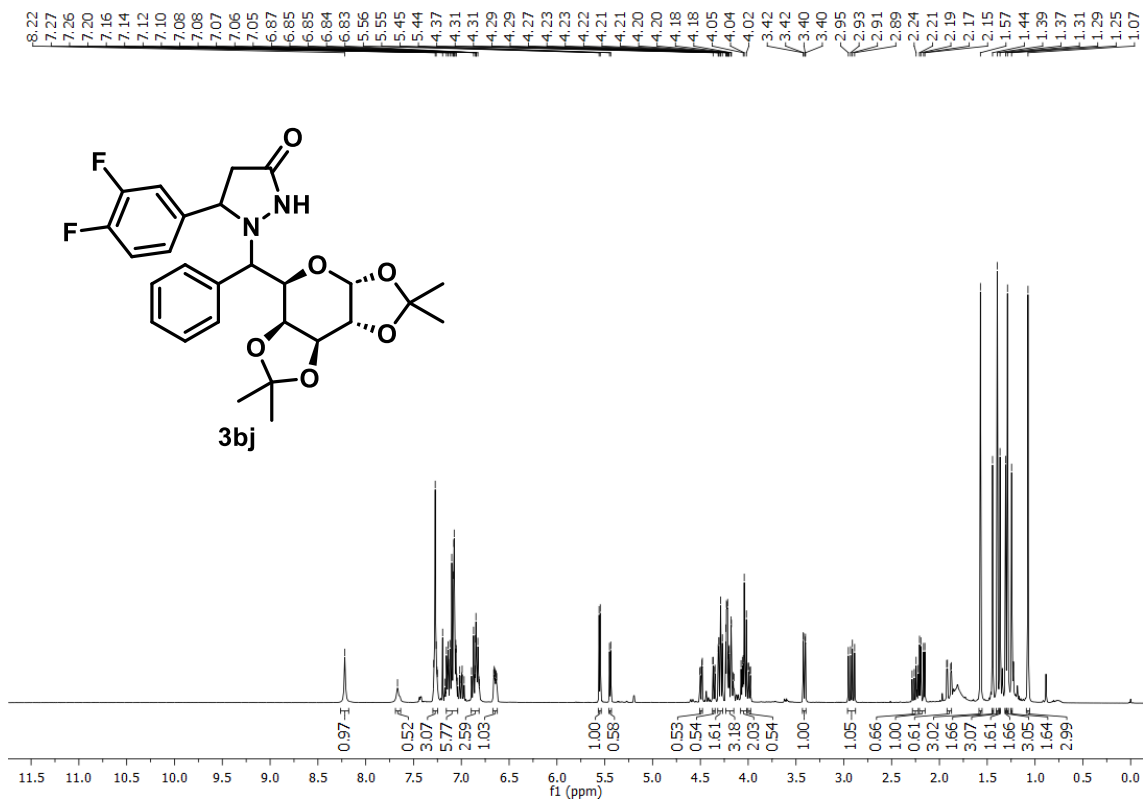


Figura 149A. RMN de ^1H de **3bj** (400 MHz, CDCl_3)

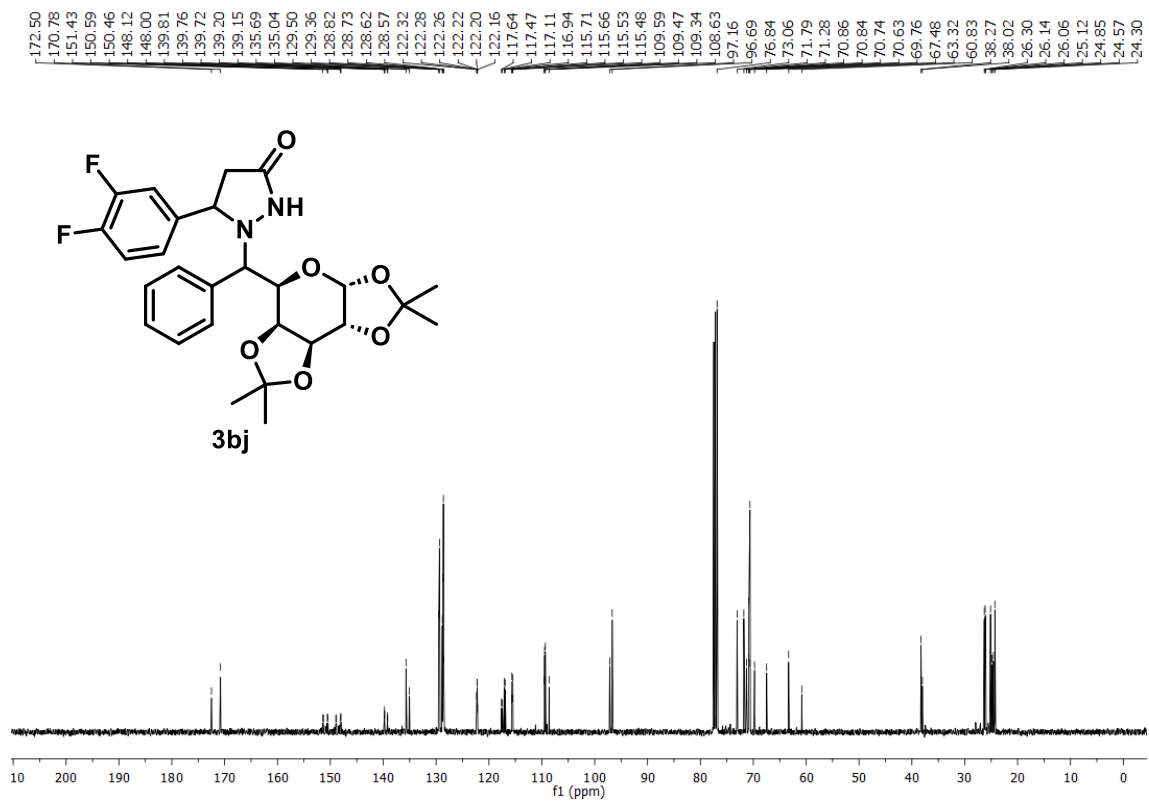


Figura 150A. RMN de ^{13}C de **3bj** (101 MHz, CDCl_3)

137.02
137.08
137.91
137.97
139.59
139.65
140.45
140.51

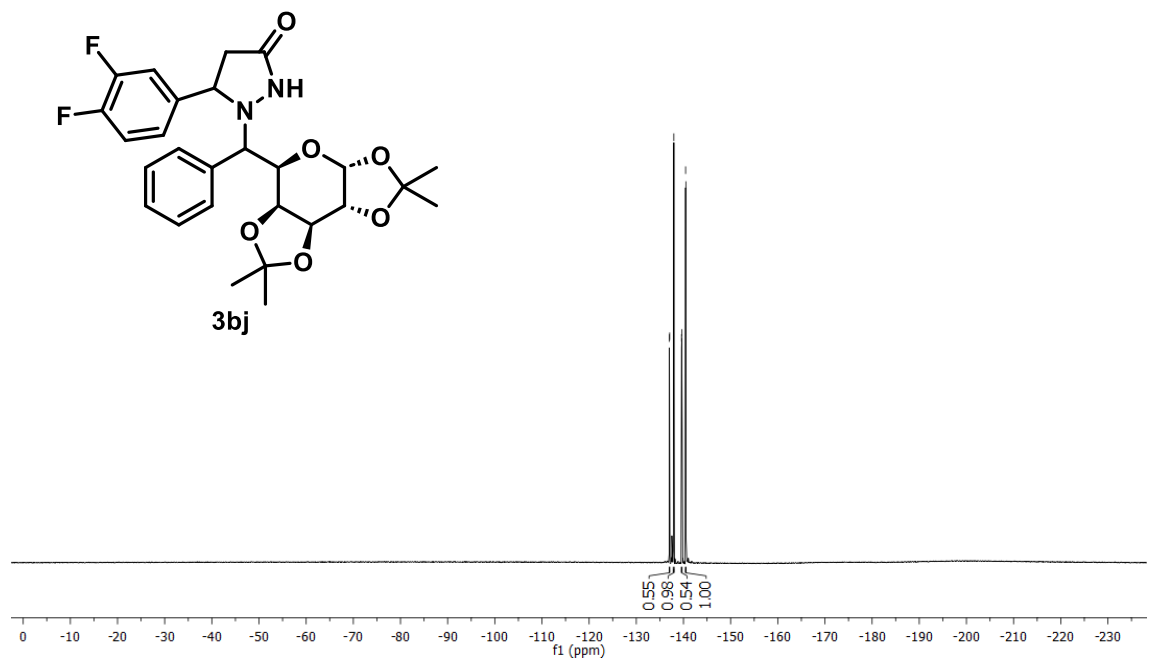


Figura 151A. RMN de ^{19}F de **3bj** (376 MHz, CDCl_3)

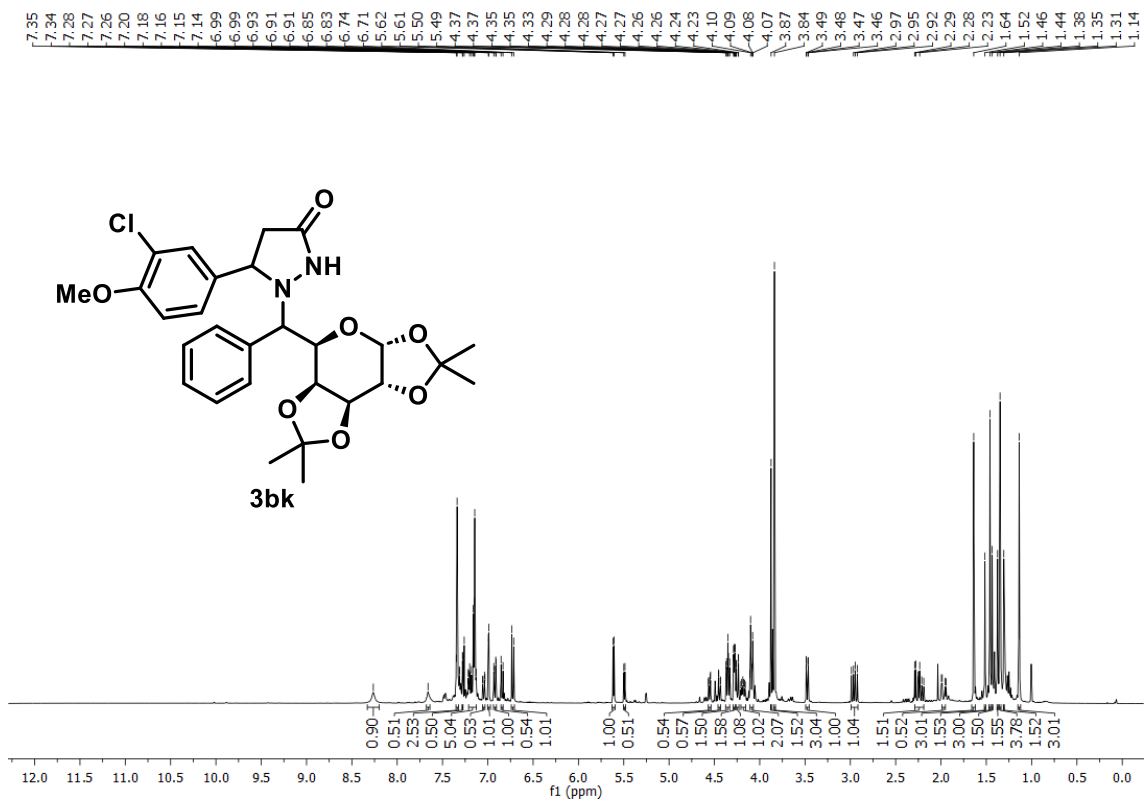


Figura 152A. RMN de ^1H de **3bk** (400 MHz, CDCl_3)

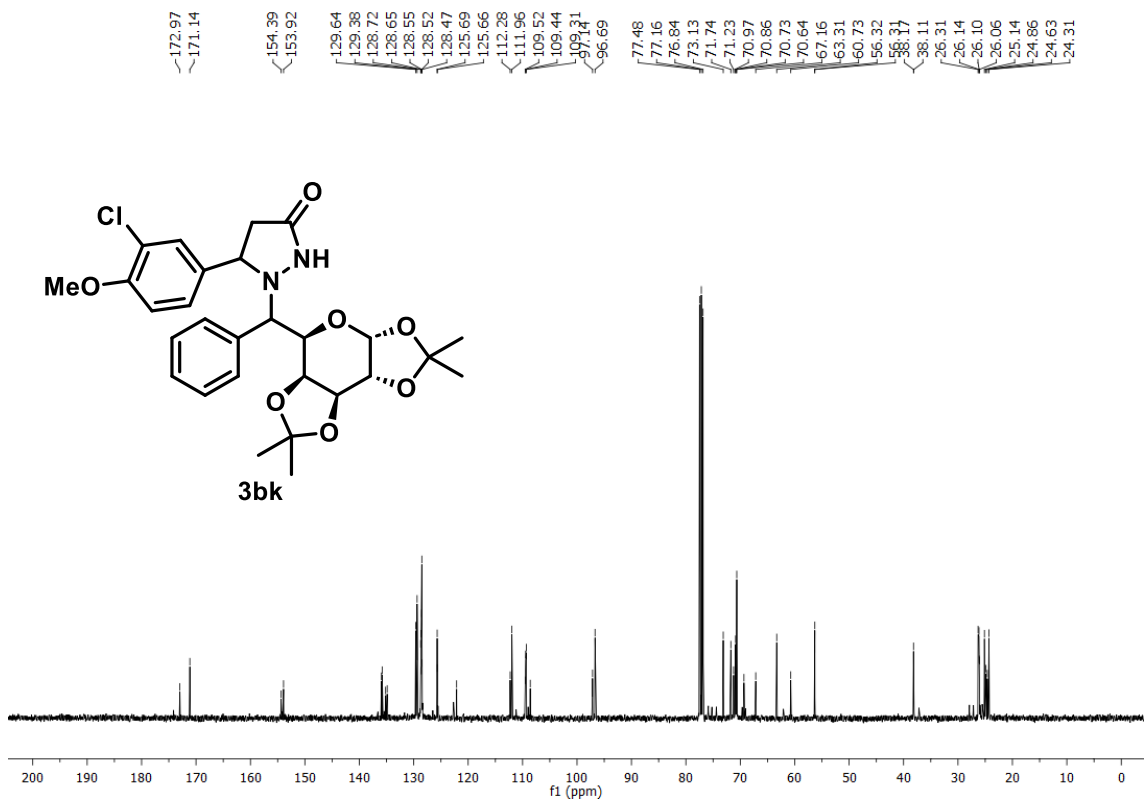


Figura 153A. RMN de ^{13}C de **3bk** (101 MHz, CDCl_3)

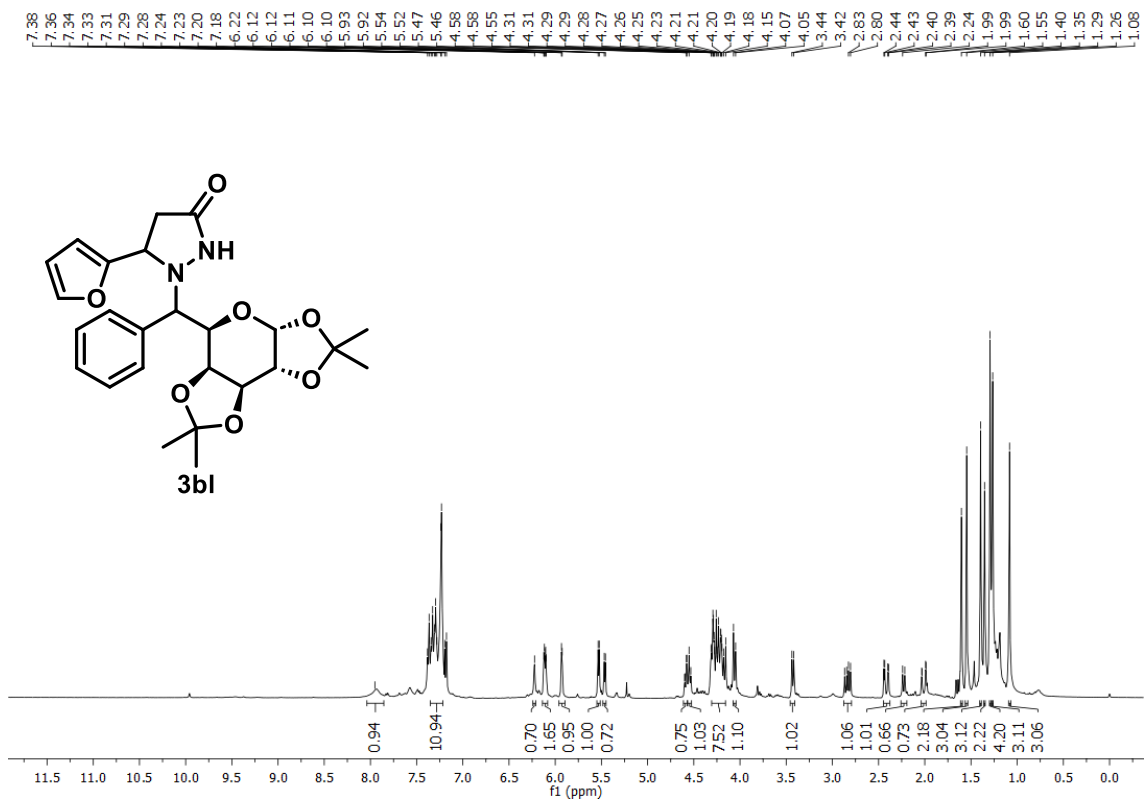


Figura 154A. RMN de ^1H de **3bl** (400 MHz, CDCl_3)

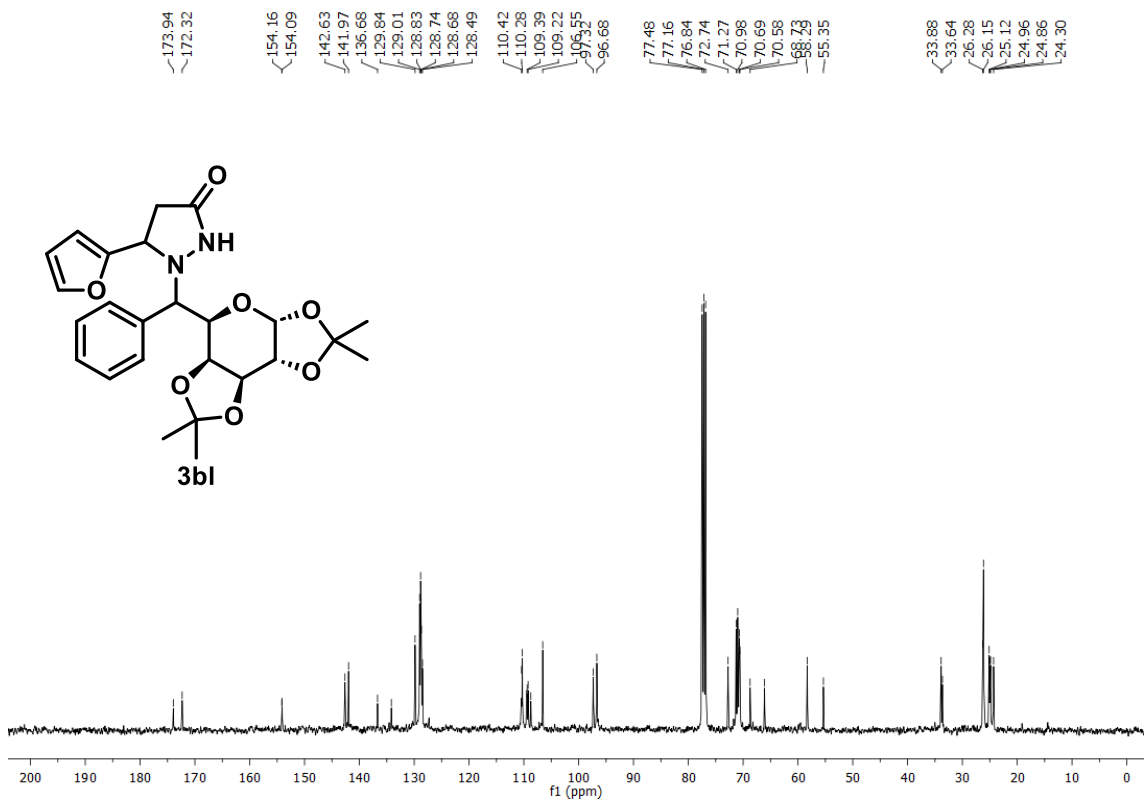


Figura 155A. RMN de ^{13}C de **3bl** (101 MHz, CDCl_3)

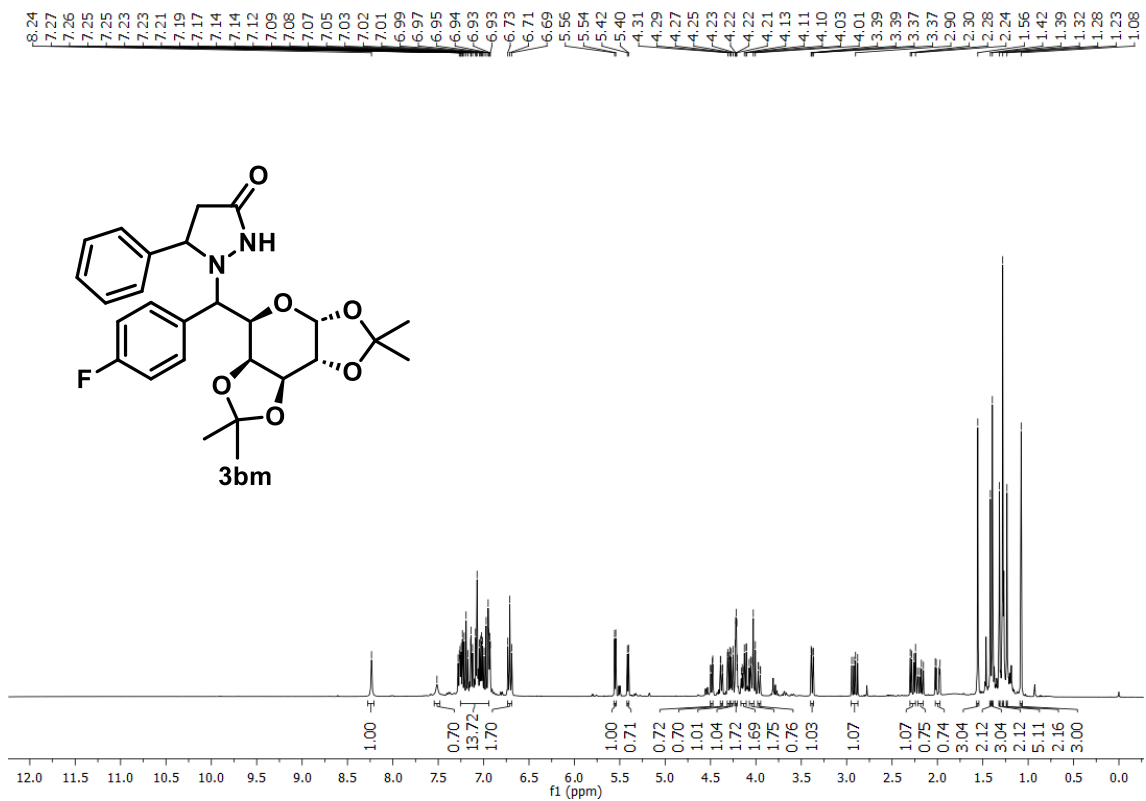


Figura 156A. RMN de ^1H de **3bm** (400 MHz, CDCl_3)

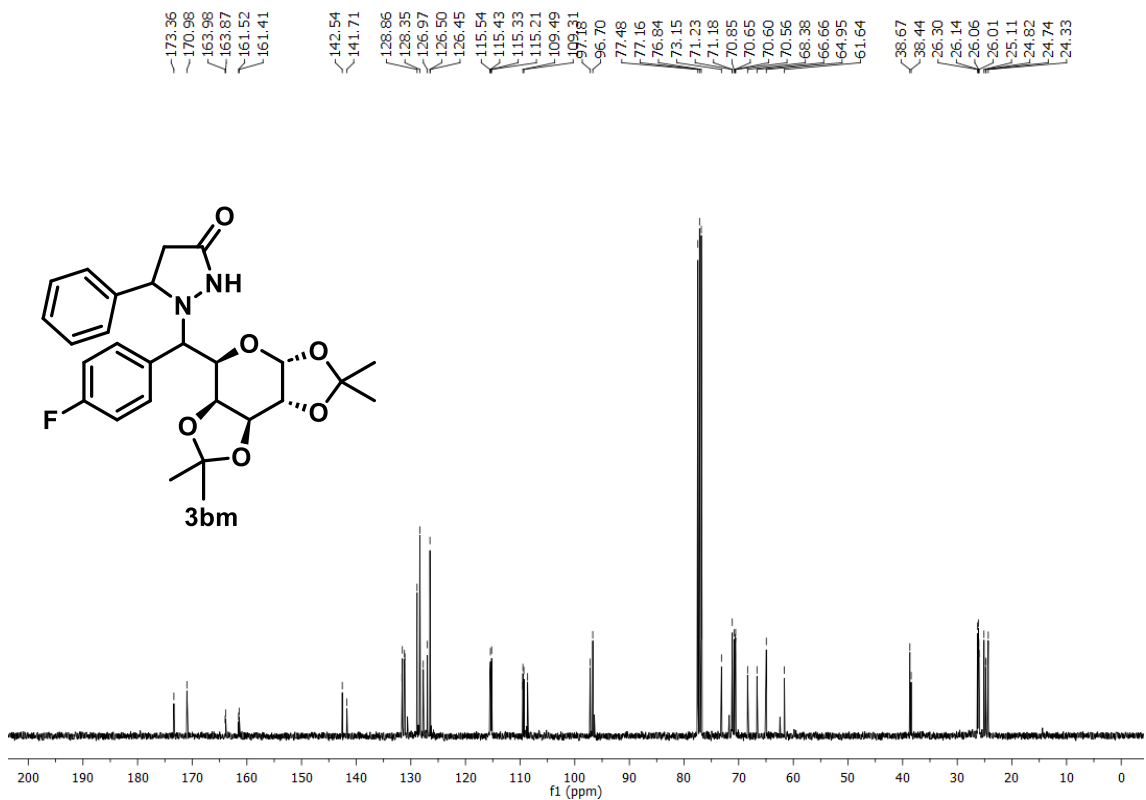


Figura 157A. RMN de ^{13}C de **3bm** (101 MHz, CDCl_3)



Figura 158A. RMN de ^{19}F de **3bm** (376 MHz, CDCl_3)

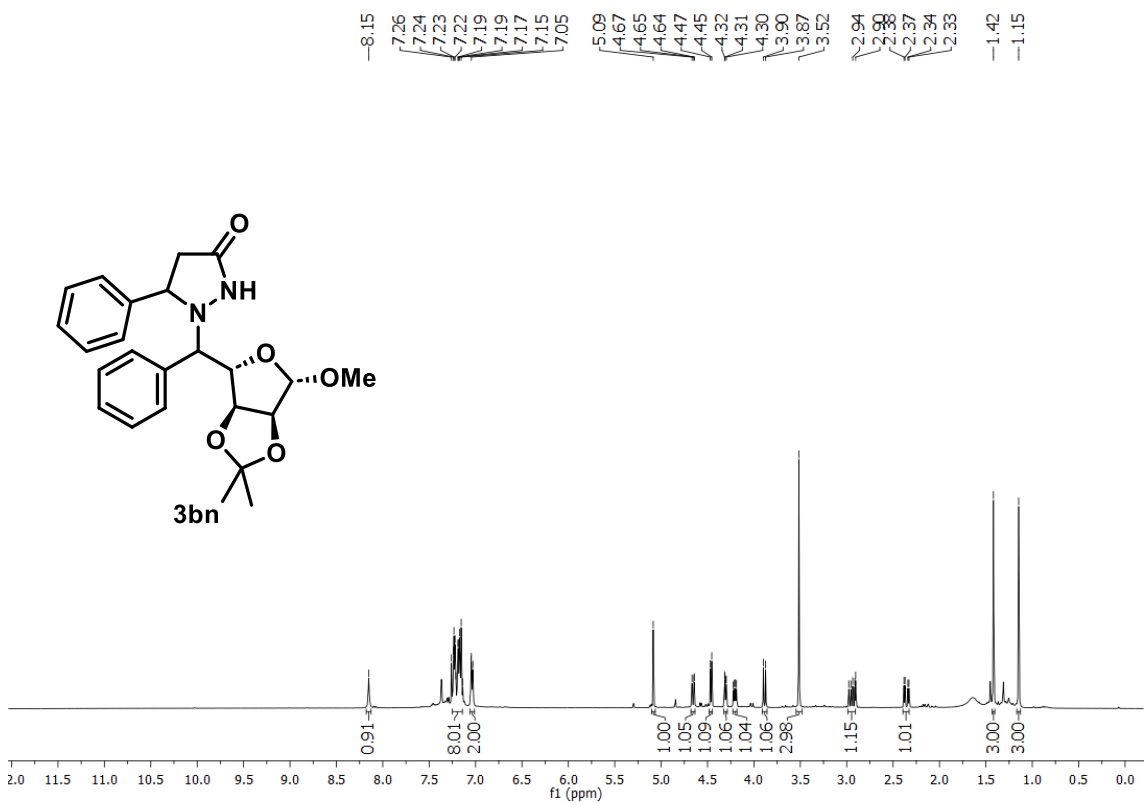


Figura 159A. RMN de ^1H de **3bn** (diastereoisômero majoritário) (400 MHz, CDCl_3)

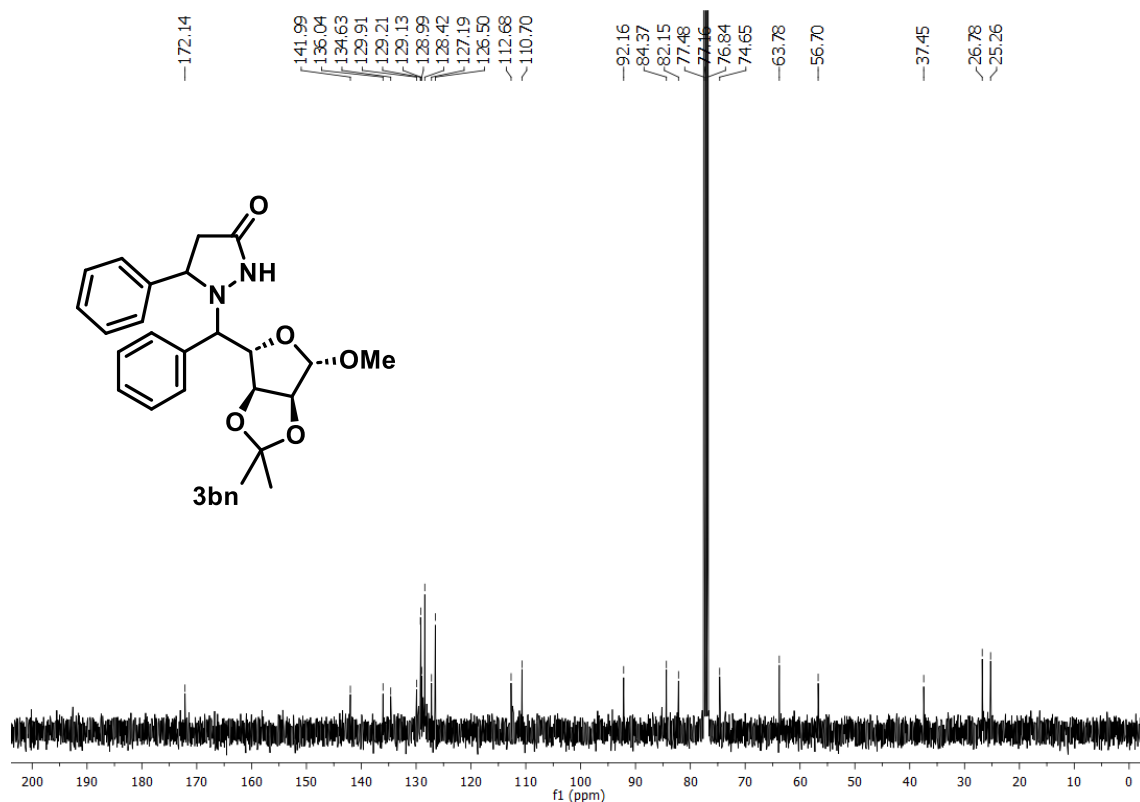


Figura 160A. RMN de ¹³C de **3bn** (diastereoisômero majoritário) (101 MHz, CDCl₃)

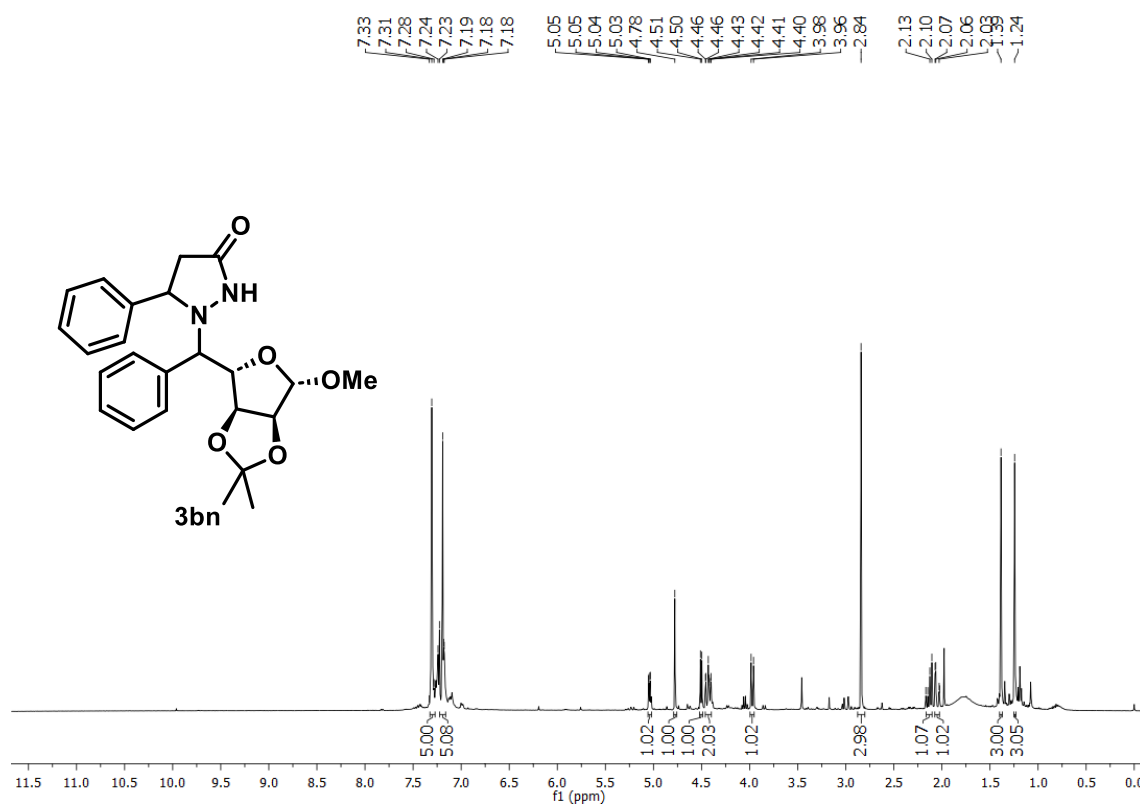


Figura 161A. RMN de ¹H de **3bn** (diastereoisômero minoritário) (400 MHz, CDCl₃)

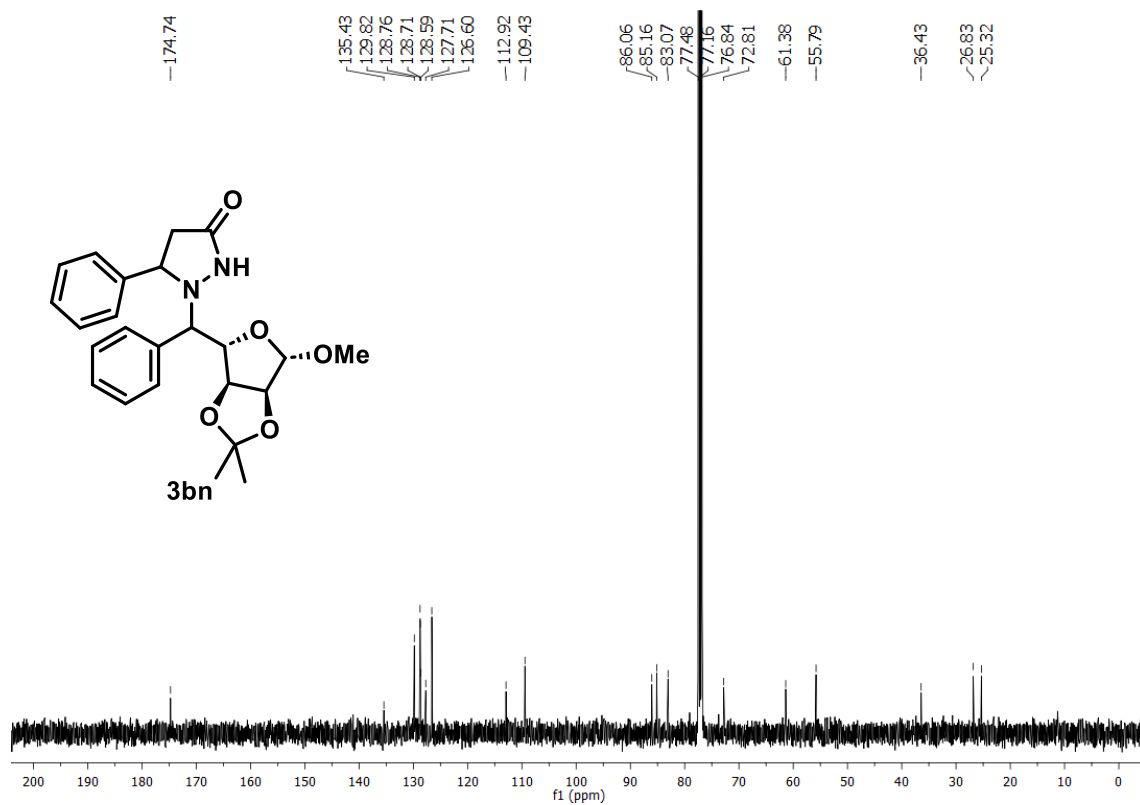


Figura 162A. RMN de ^{13}C de **3bn** (diastereoisômero minoritario) (101 MHz, CDCl_3)

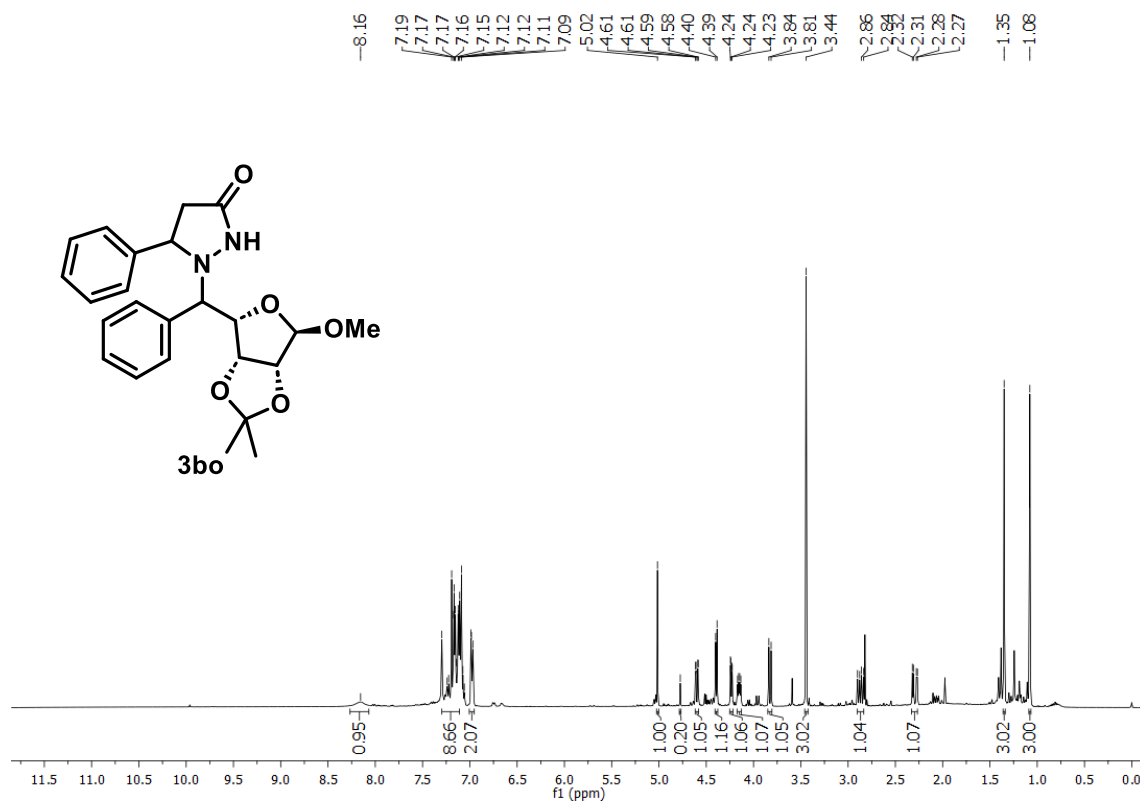


Figura 163A. RMN de ^1H de **3bo** (400 MHz, CDCl_3)

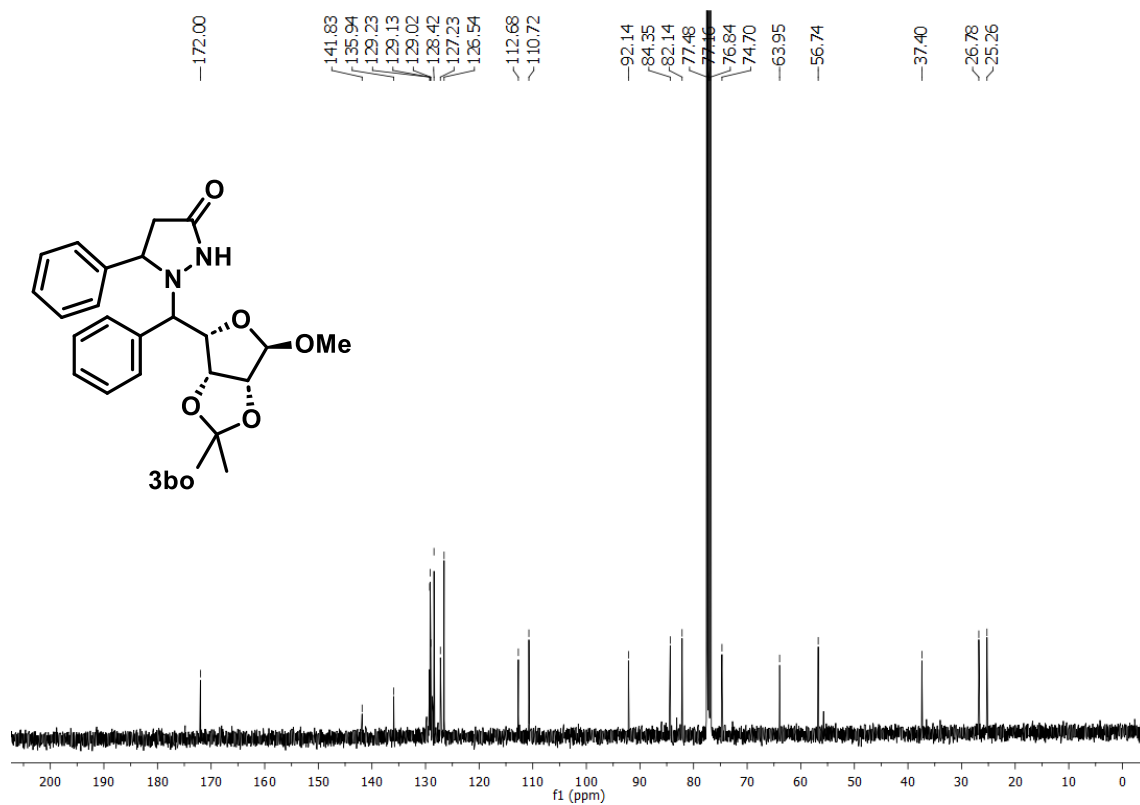


Figura 164A. RMN de ^{13}C de **3bo** (101 MHz, CDCl_3)

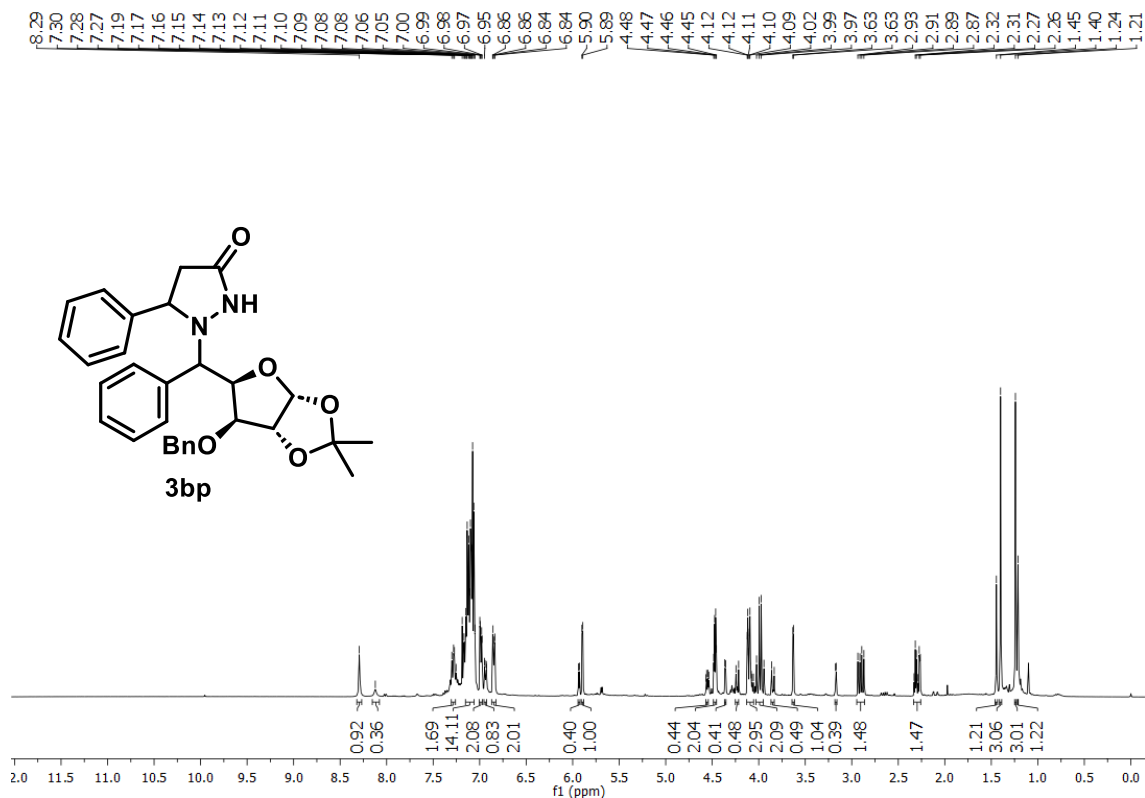


Figura 165A. RMN de ^1H de **3bp** (400 MHz, CDCl_3)

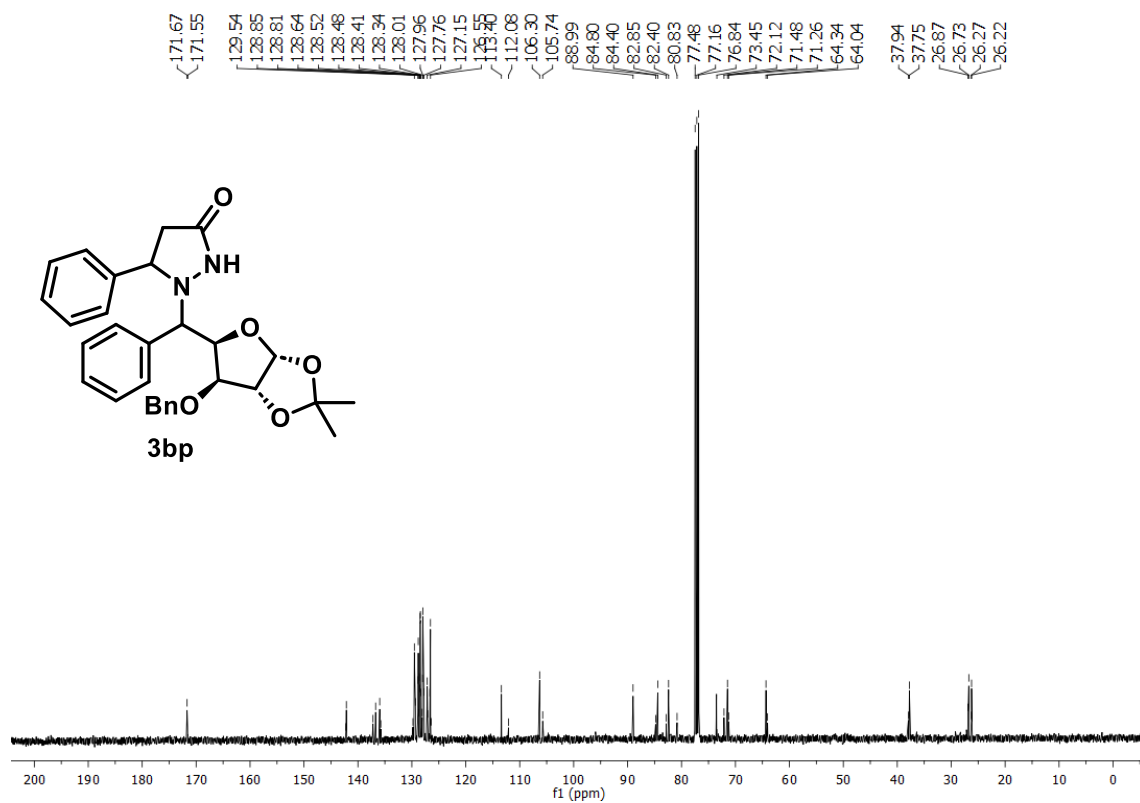


Figura 166A. RMN de ^{13}C de **3bp** (101 MHz, CDCl_3)

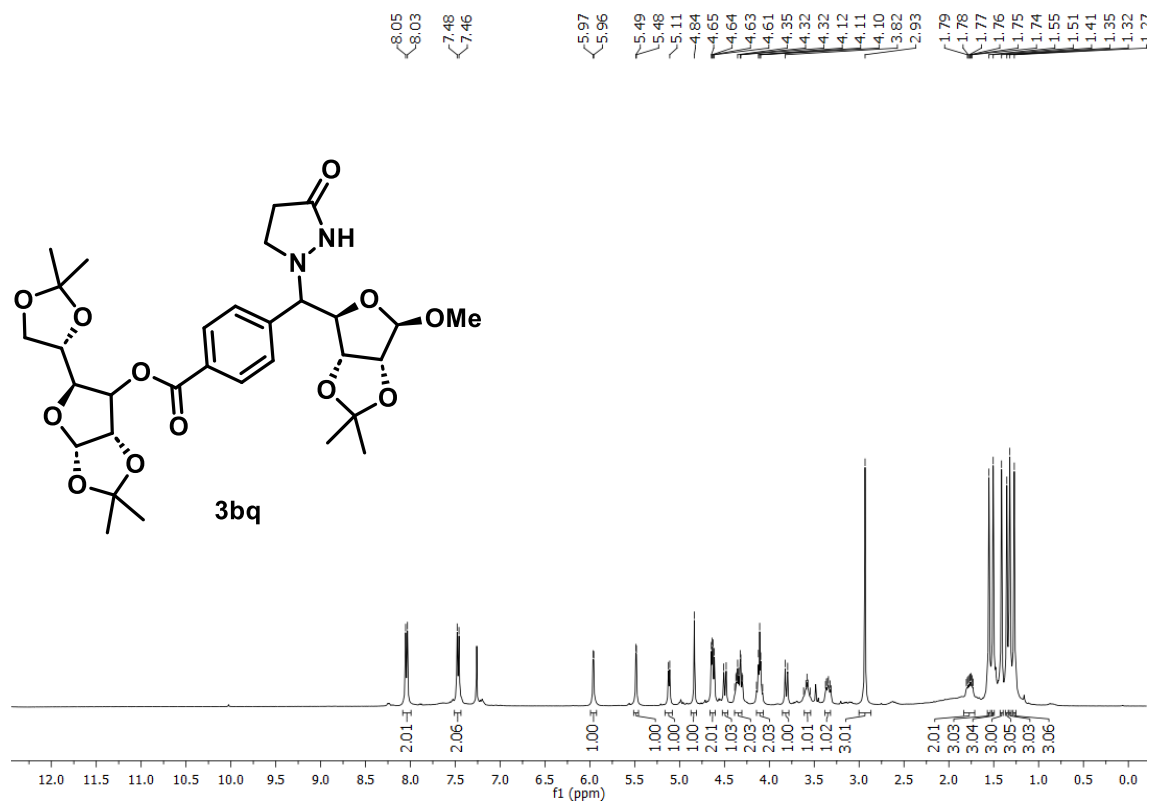


Figura 167A. RMN de ^1H de **3bq** (400 MHz, CDCl_3)

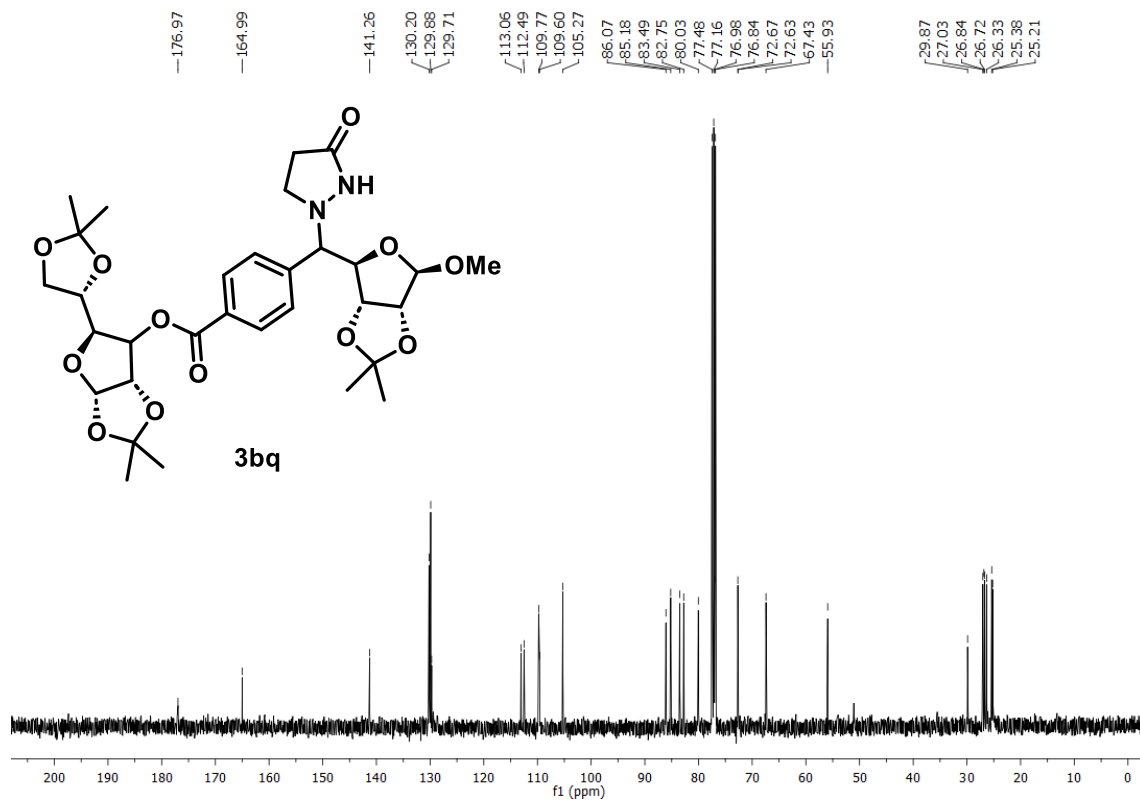


Figura 168A. RMN de ^{13}C de **3bq** (101 MHz, CDCl_3)

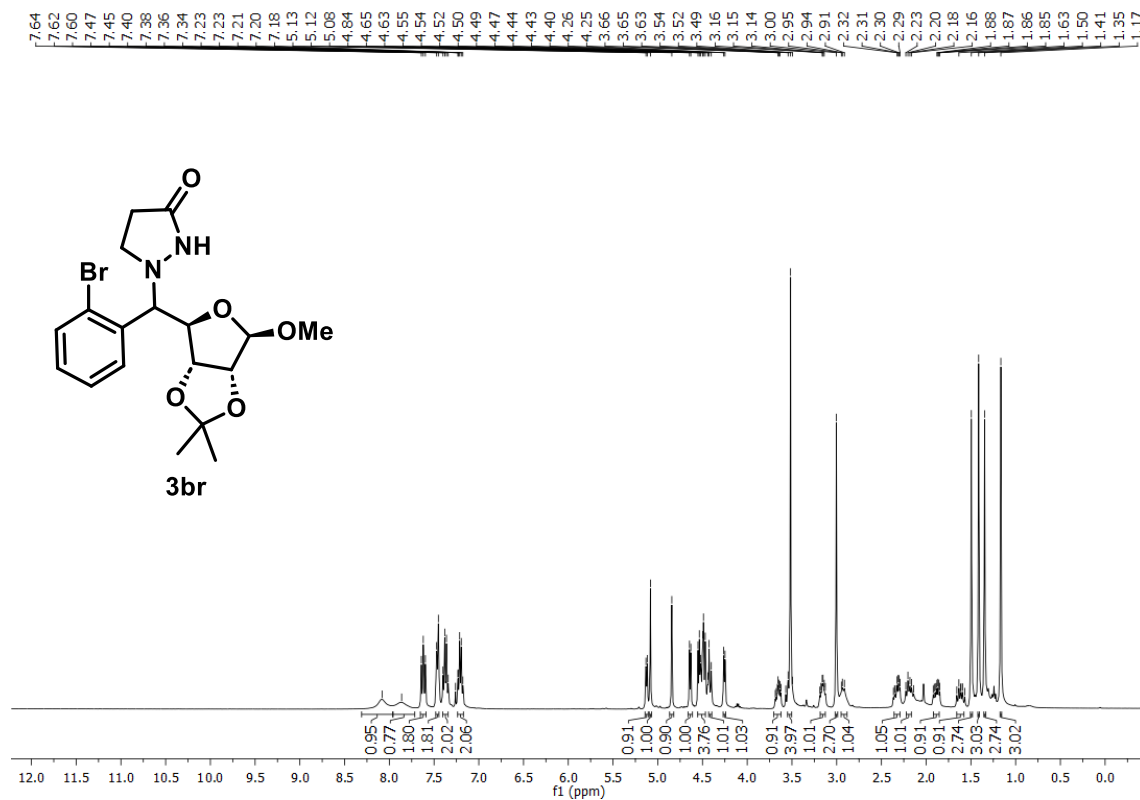


Figura 169A. RMN de ^1H de **3br** (400 MHz, CDCl_3)

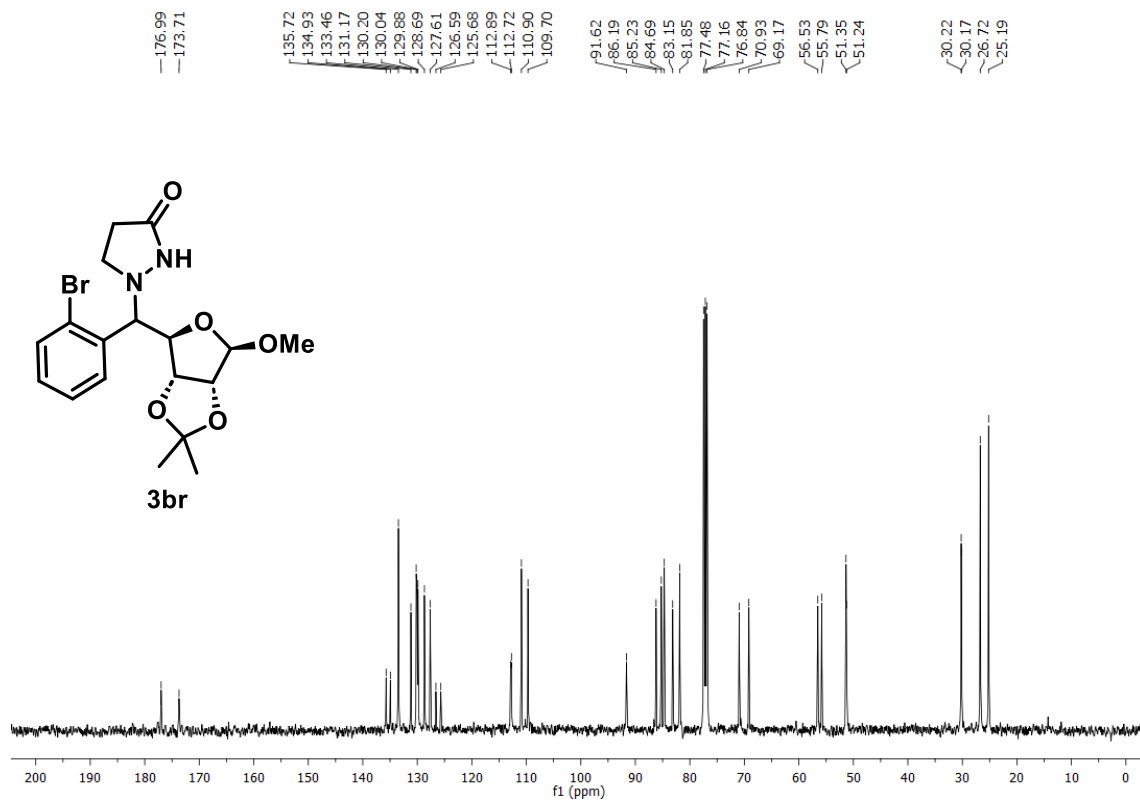


Figura 170A. RMN de ¹³C de **3br** (101 MHz, CDCl₃)

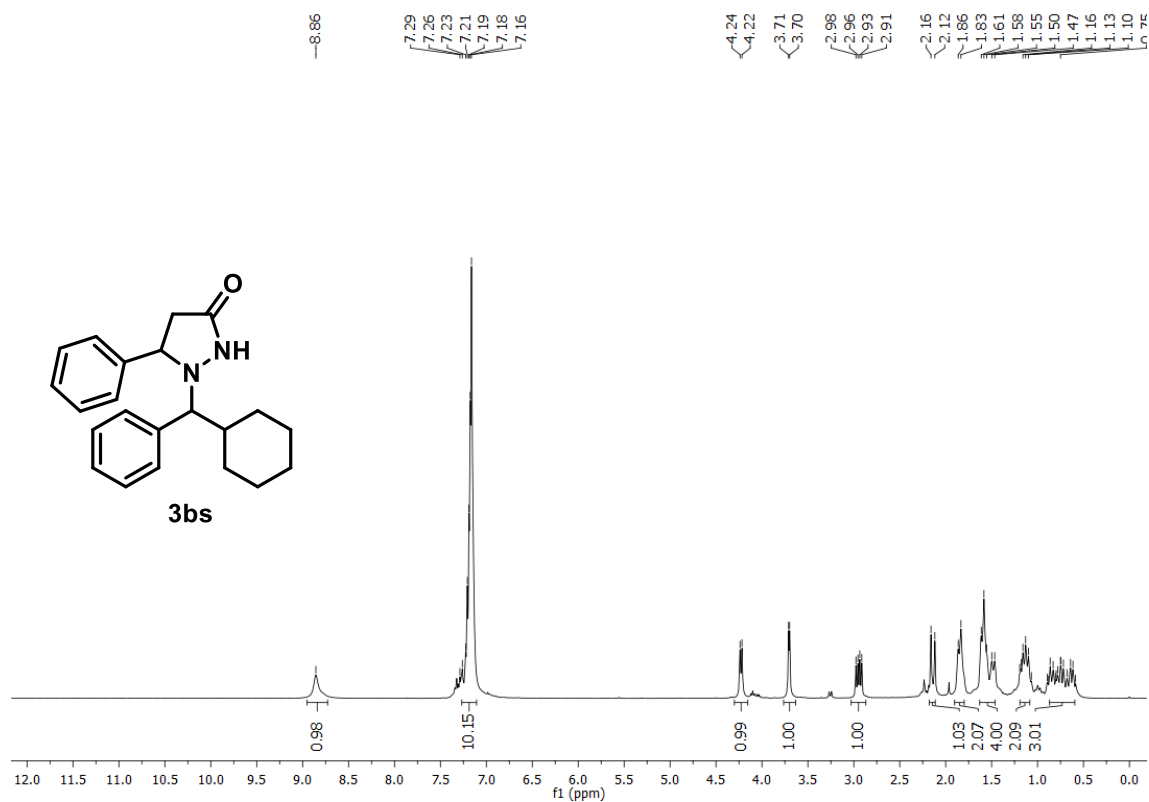


Figura 171A. RMN de ¹H de **3bs** (400 MHz, CDCl₃)

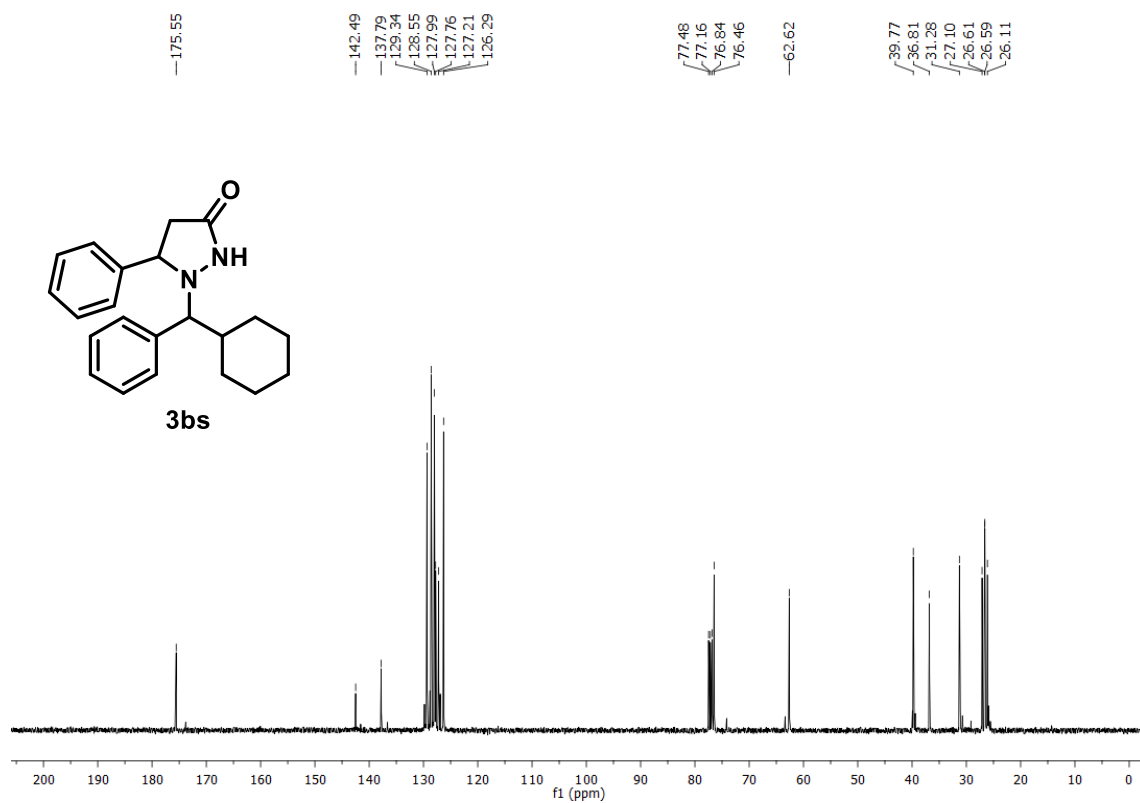


Figura 172A. RMN de ^{13}C de **3bs** (101 MHz, CDCl_3)

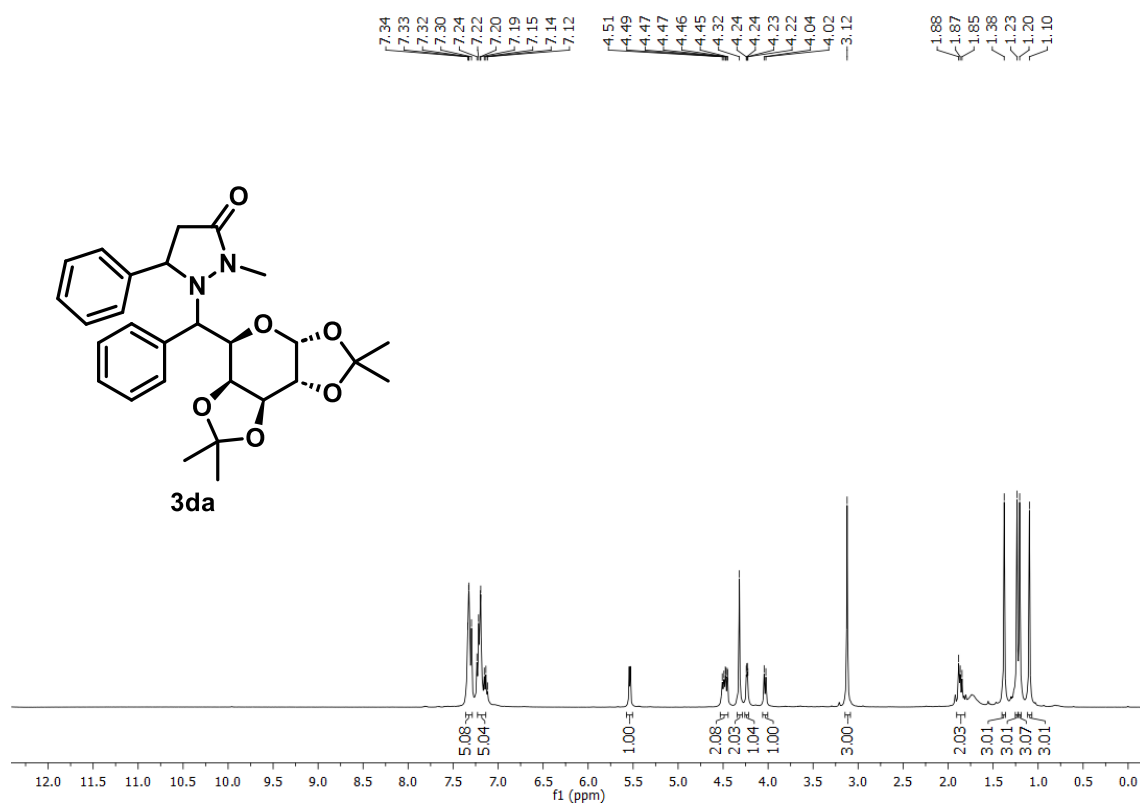


Figura 173A. RMN de ^1H de **3da** (diastereoisômero majoritário) (400 MHz, CDCl_3)

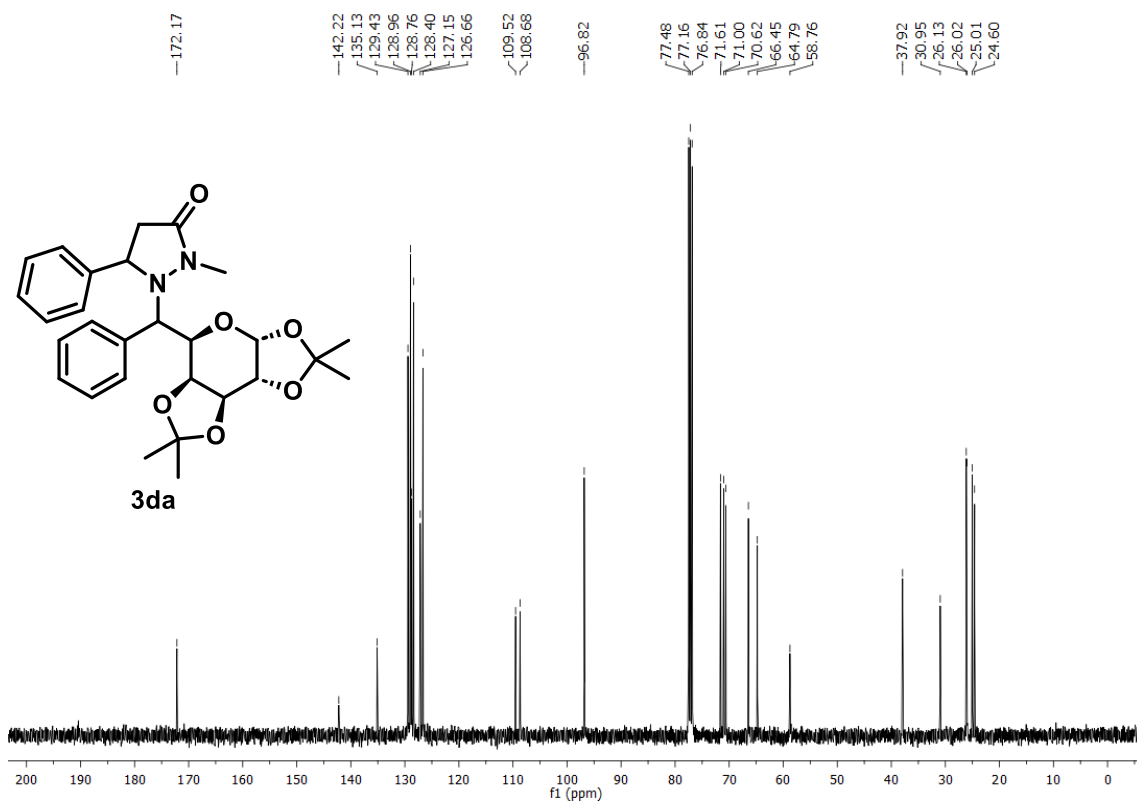


Figura 174A. RMN de ^{13}C de **3da** (diastereoisômero majoritário) (101 MHz, CDCl_3)

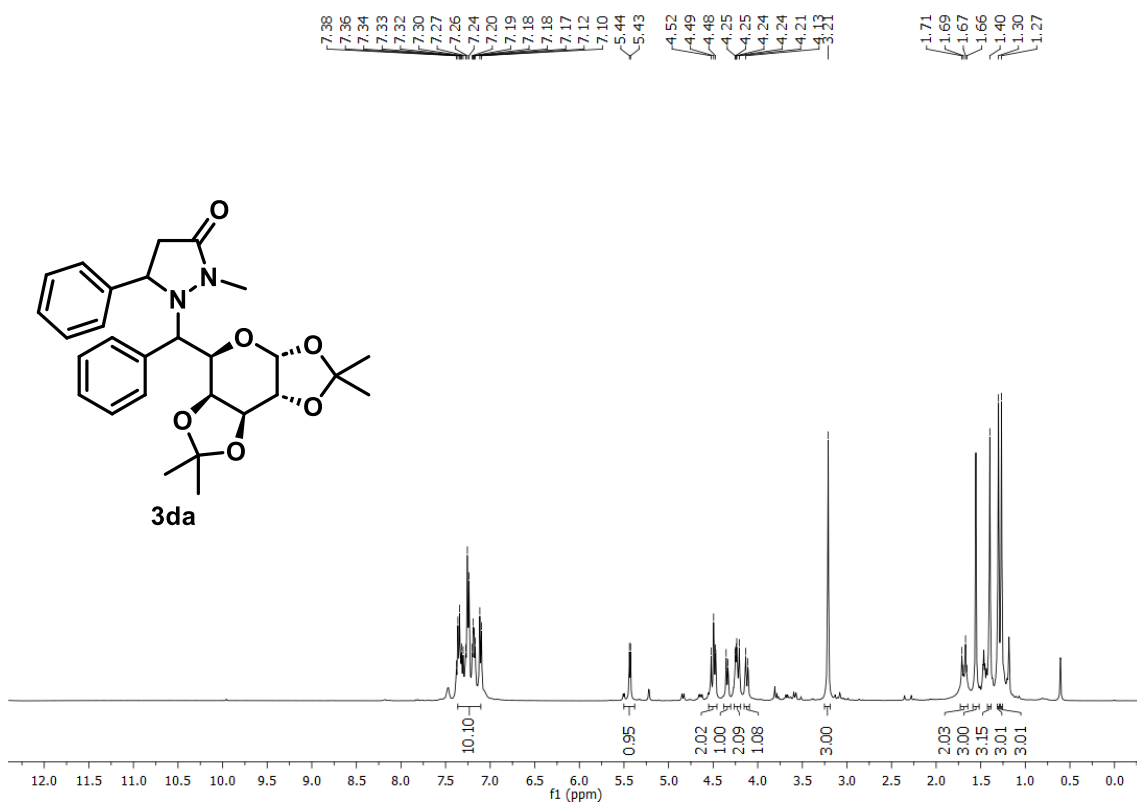


Figura 175A. RMN de ^1H de **3da** (diastereoisômero minoritário) (400 MHz, CDCl_3)

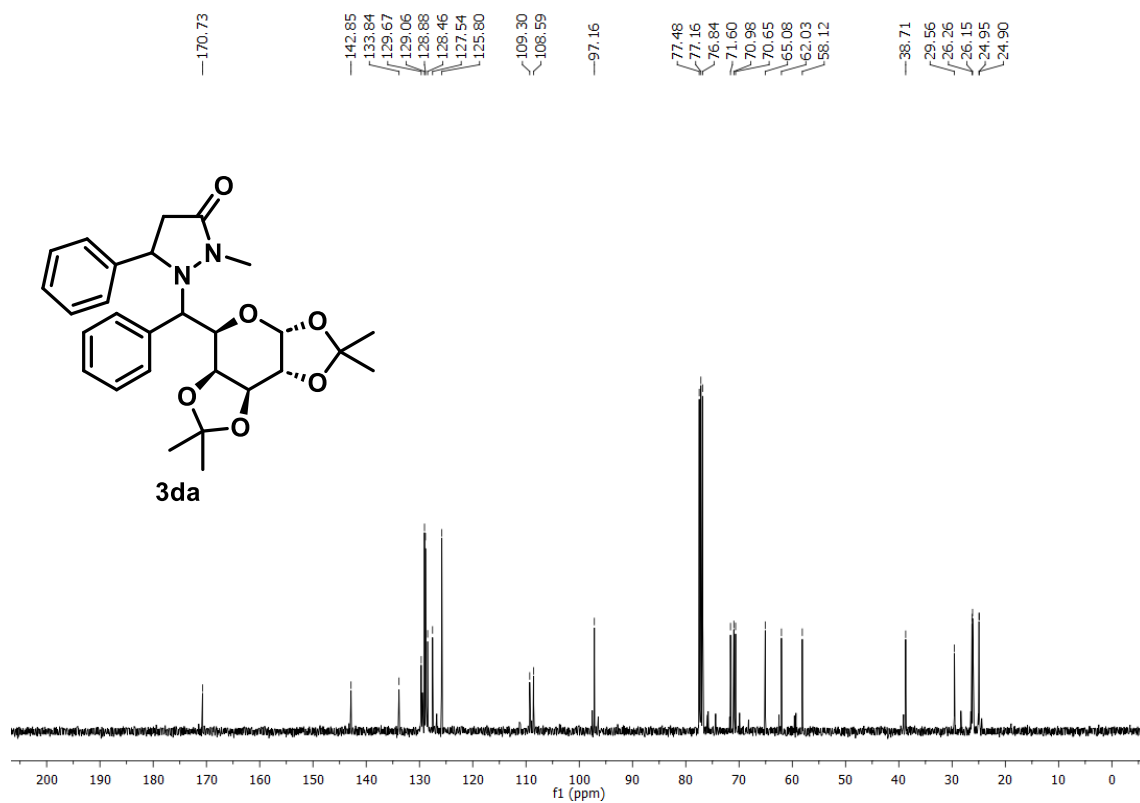


Figura 176A. RMN de ^{13}C de **3da** (diastereoisômero minoritário) (101 MHz, CDCl_3)

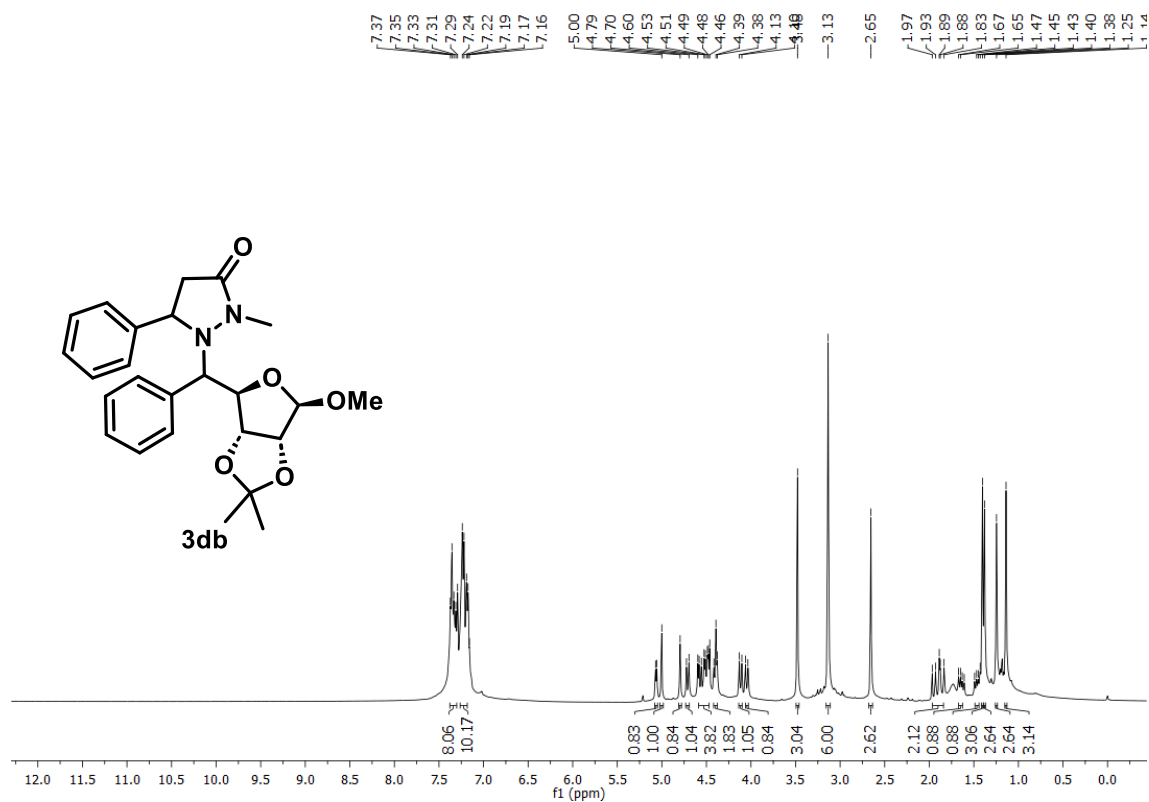


Figura 177A. RMN de ^1H de **3db** (400 MHz, CDCl_3)

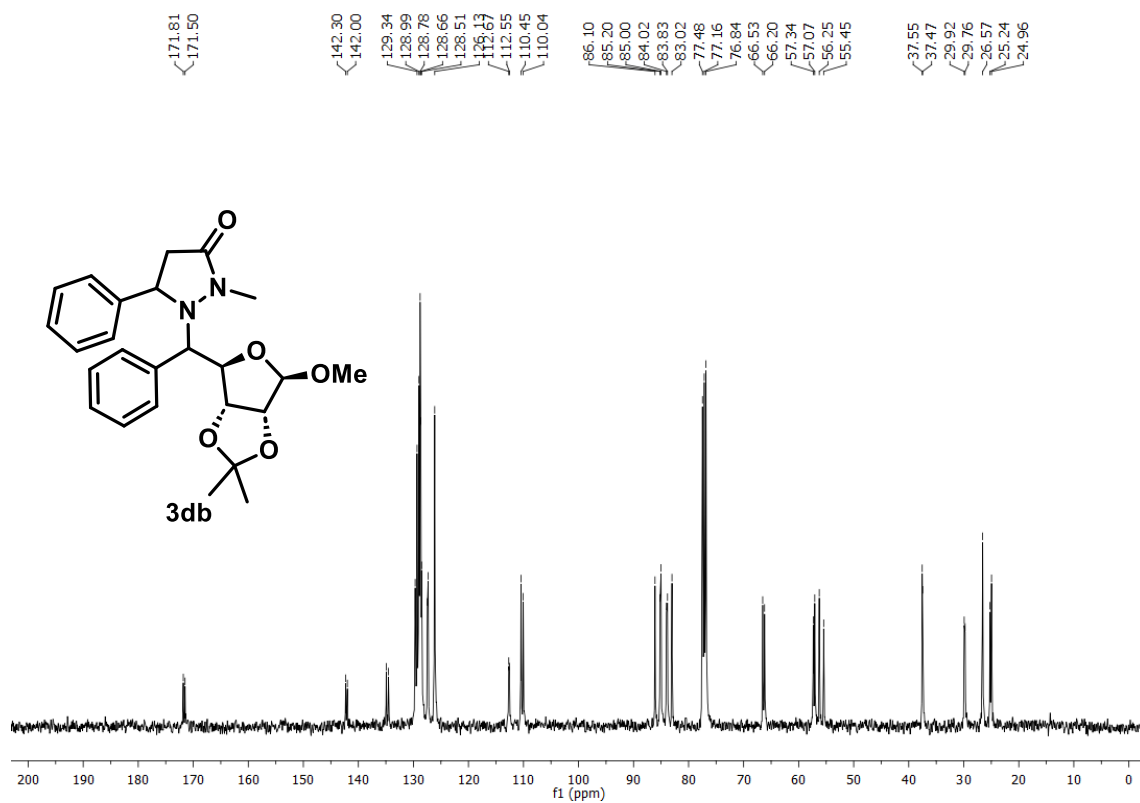


Figura 178A. RMN de ^{13}C de **3db** (101 MHz, CDCl_3)

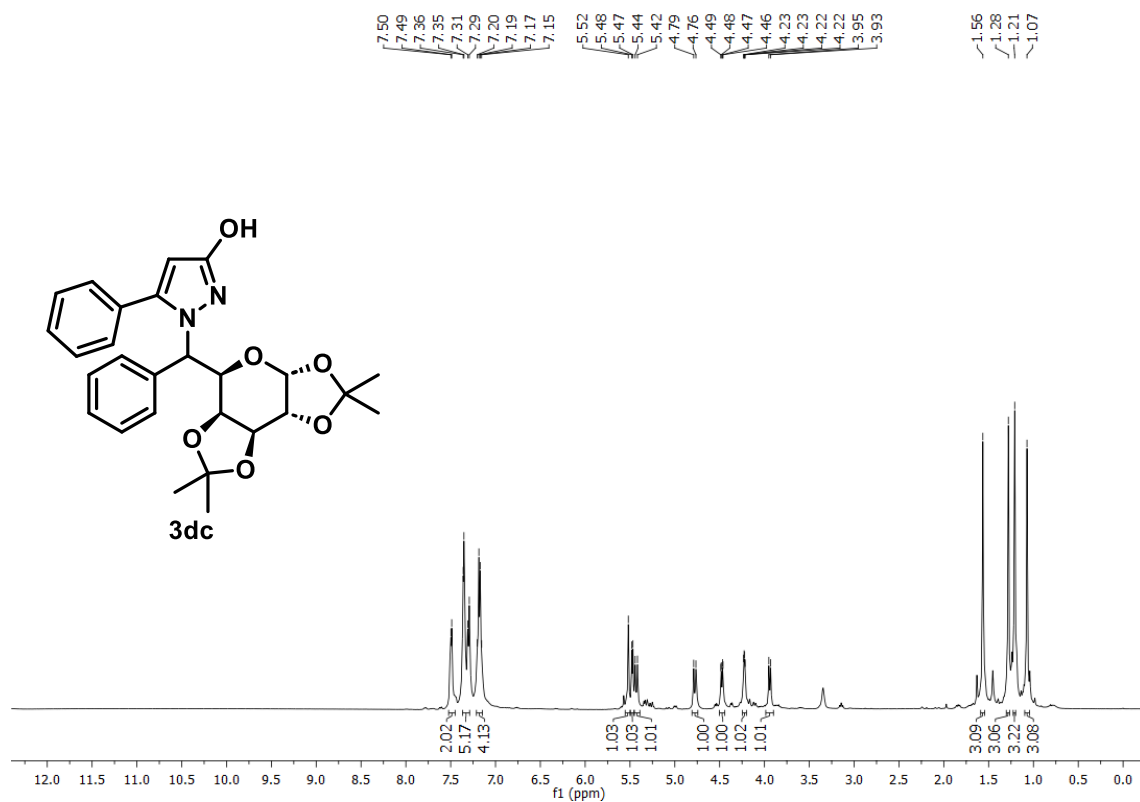


Figura 179A. RMN de ^1H de **3dc** (diastereoisômero majoritário) (400 MHz, CDCl_3)

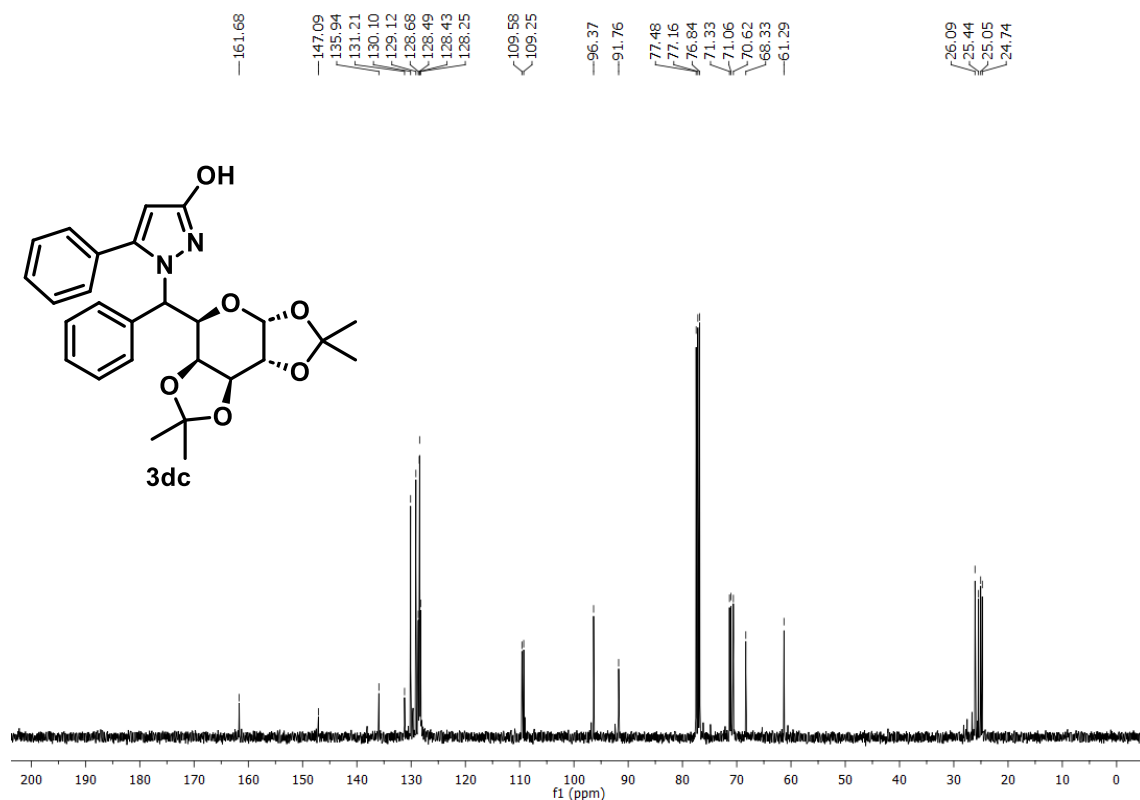


Figura 180A. RMN de ^{13}C de **3dc** (diastereoisômero majoritário) (101 MHz, CDCl_3)

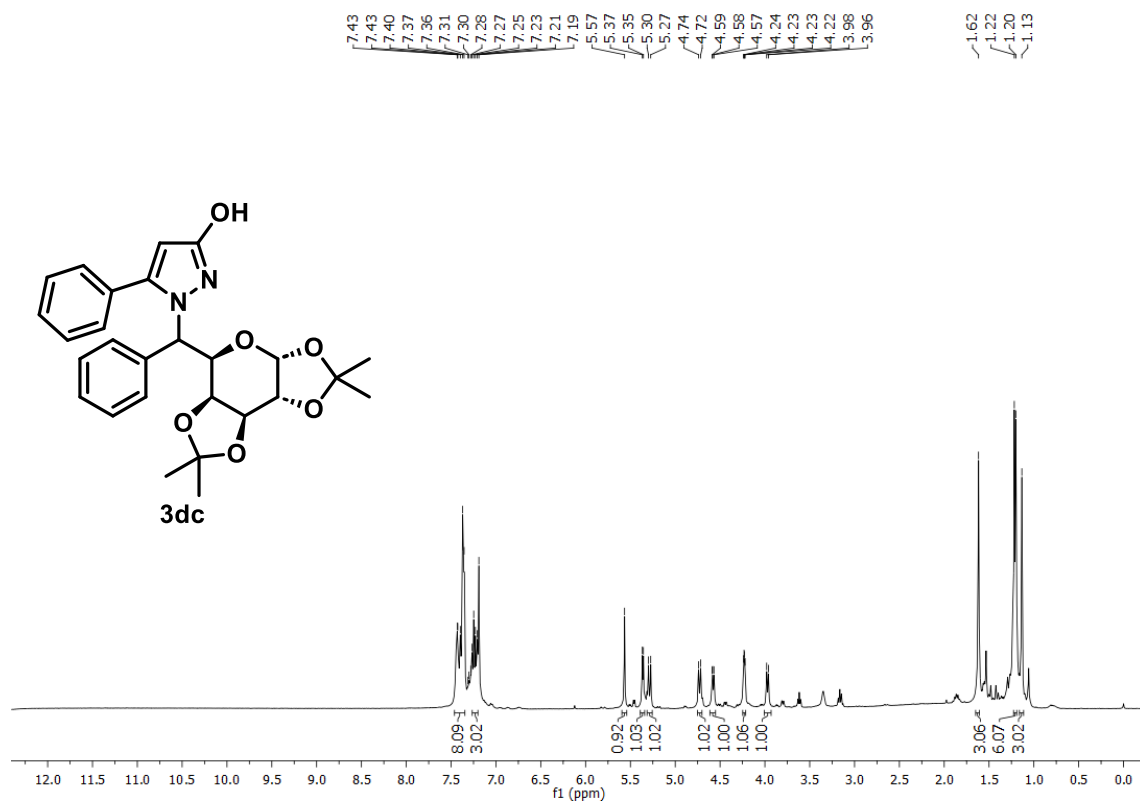


Figura 181A. RMN de ^1H de **3dc** (diastereoisômero minoritário) (400 MHz, CDCl_3)

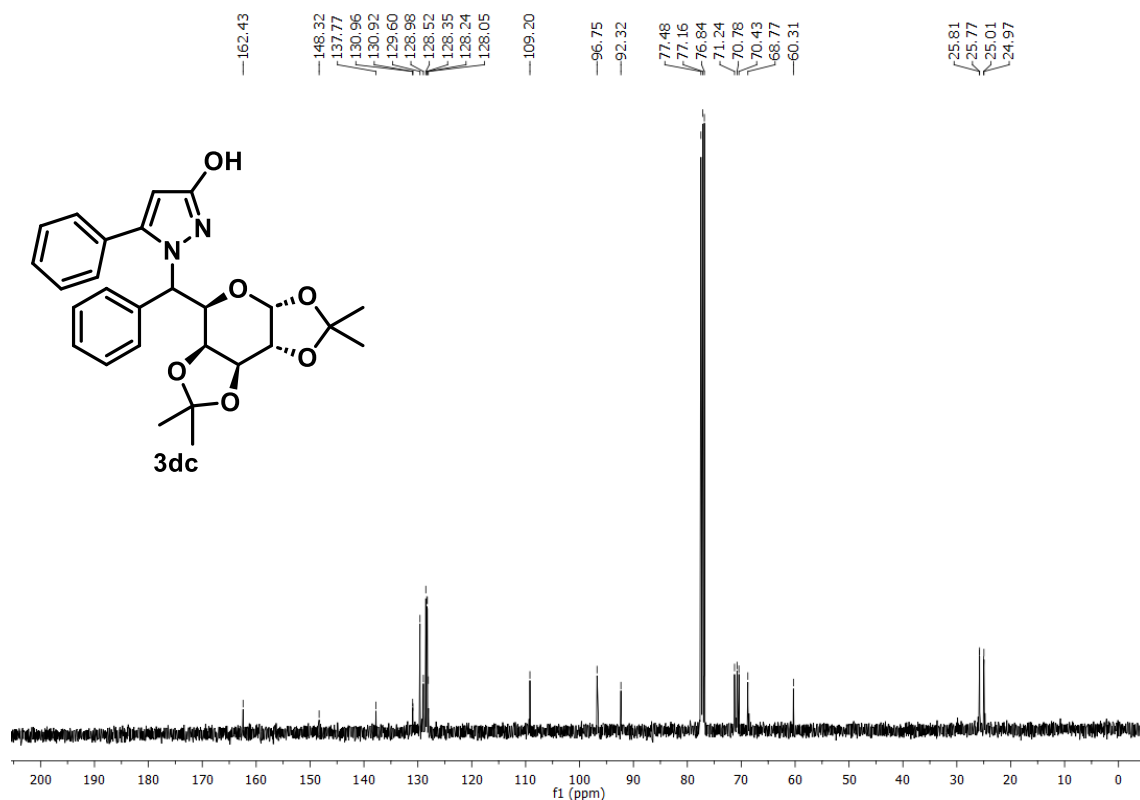


Figura 182A. RMN de ^{13}C de **3dc** (diastereoisômero minoritário) (101 MHz, CDCl_3)

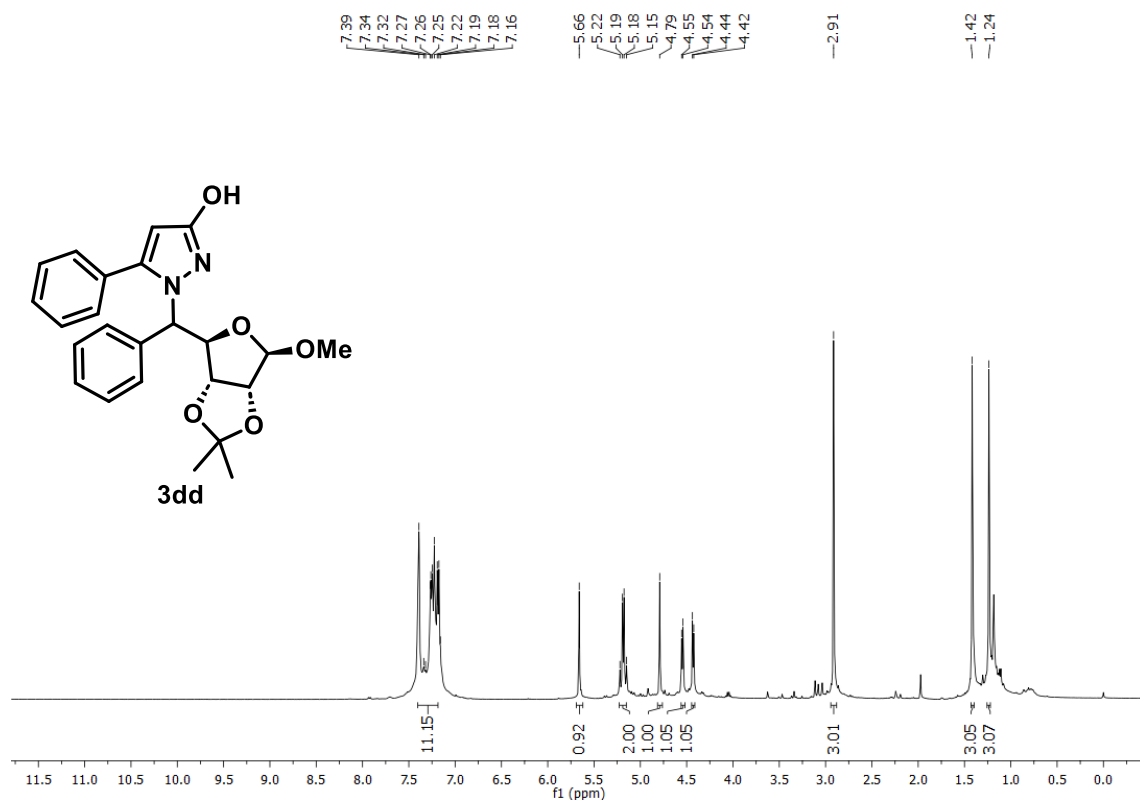


Figura 179A. RMN de ^1H de **3dd** (diastereoisômero majoritário) (400 MHz, CDCl_3)

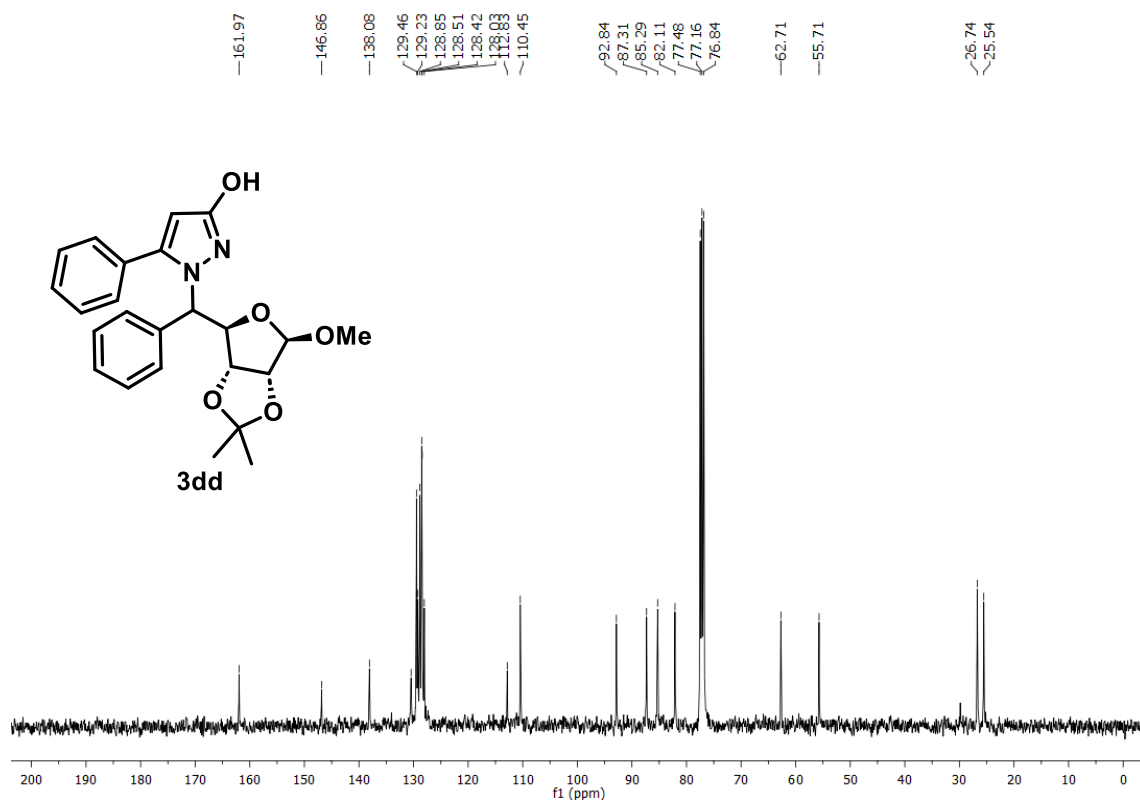


Figura 180A. RMN de ^{13}C de **3dd** (diastereoisômero majoritário) (101 MHz, CDCl_3)

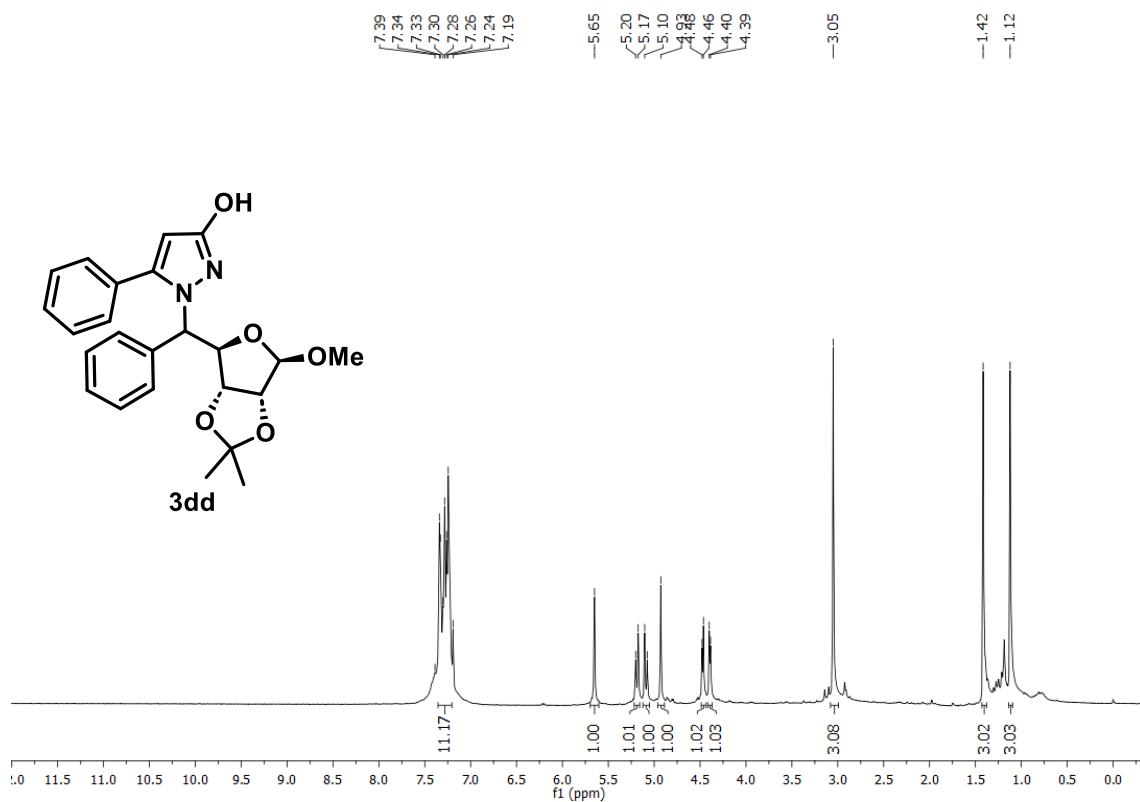


Figura 181A. RMN de ^1H de **3dd** (diastereoisômero minoritário) (400 MHz, CDCl_3)

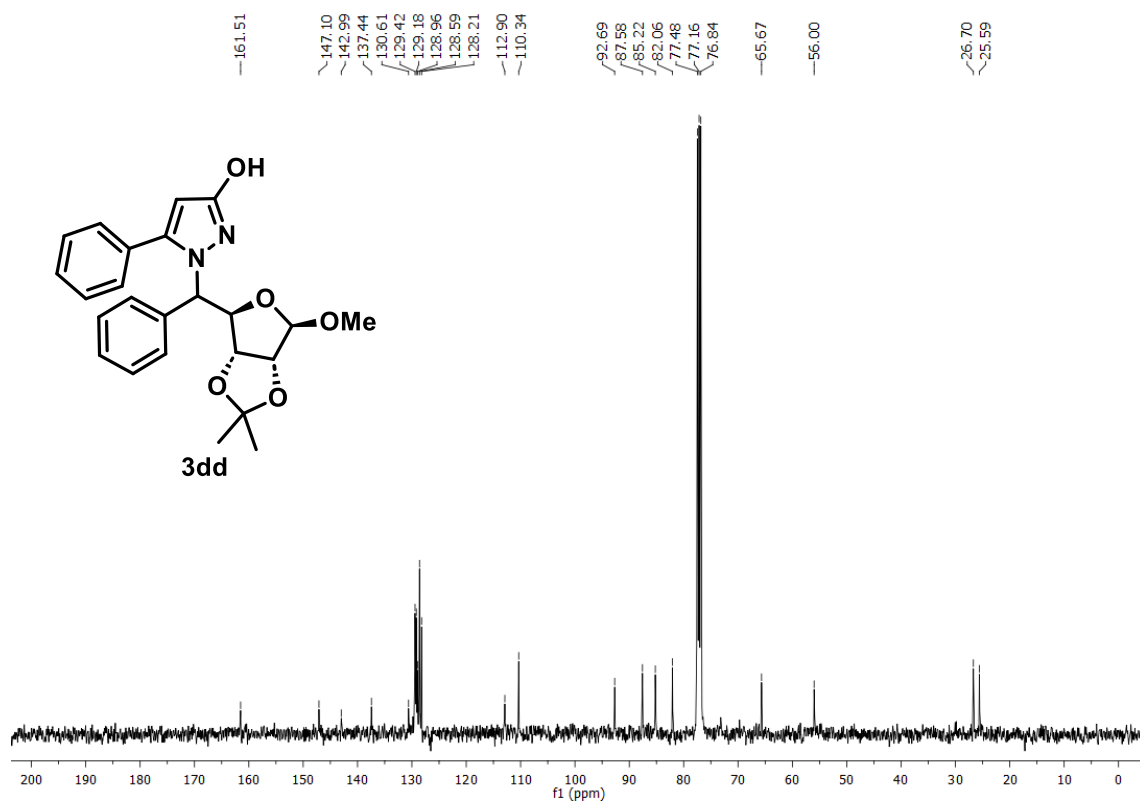


Figura 182A. RMN de ¹³C de **3dd** (diastereoisômero minoritário) (101 MHz, CDCl₃)

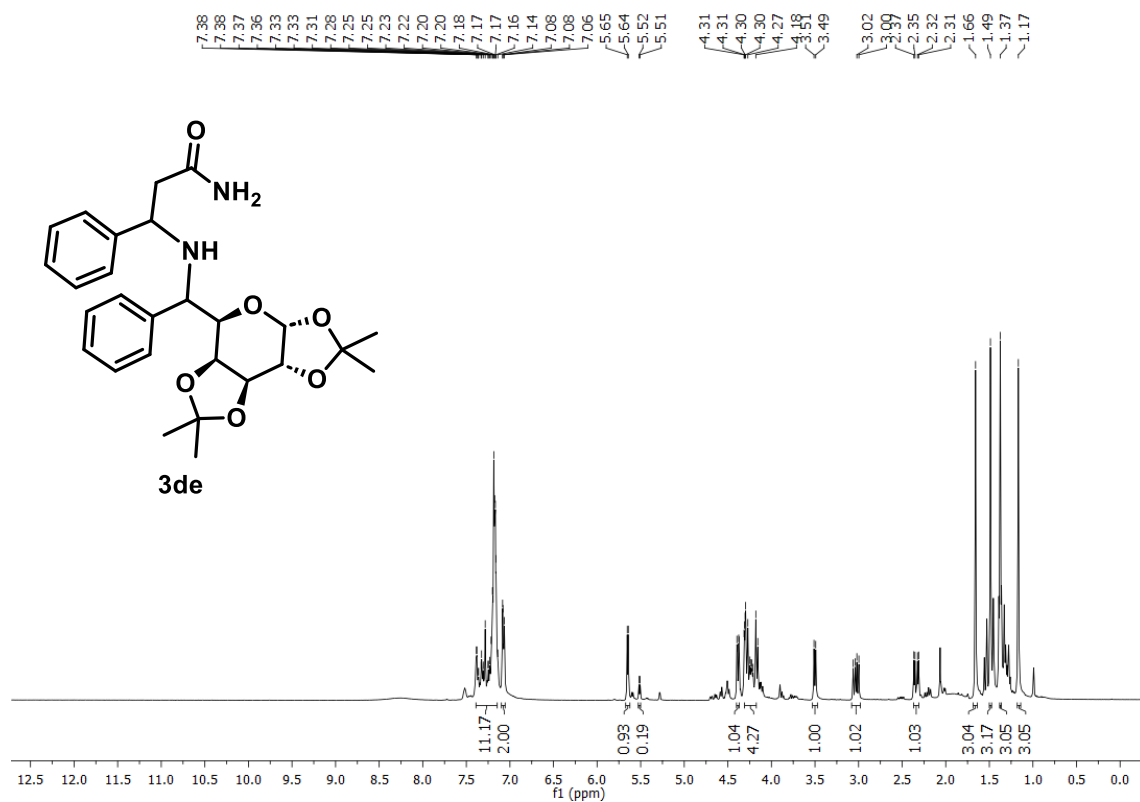


Figura 183A. RMN de ¹H de **3de** (400 MHz, CDCl₃)

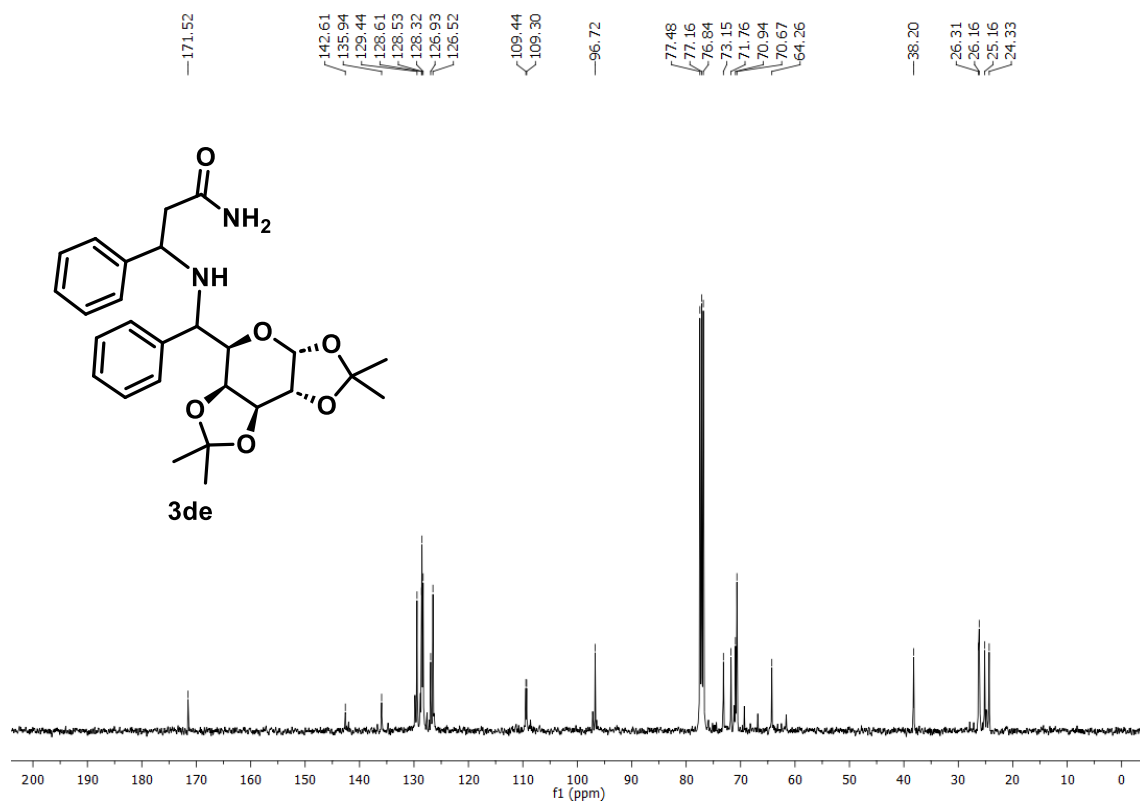


Figura 184A. RMN de ^{13}C de **3de** (101 MHz, CDCl_3)

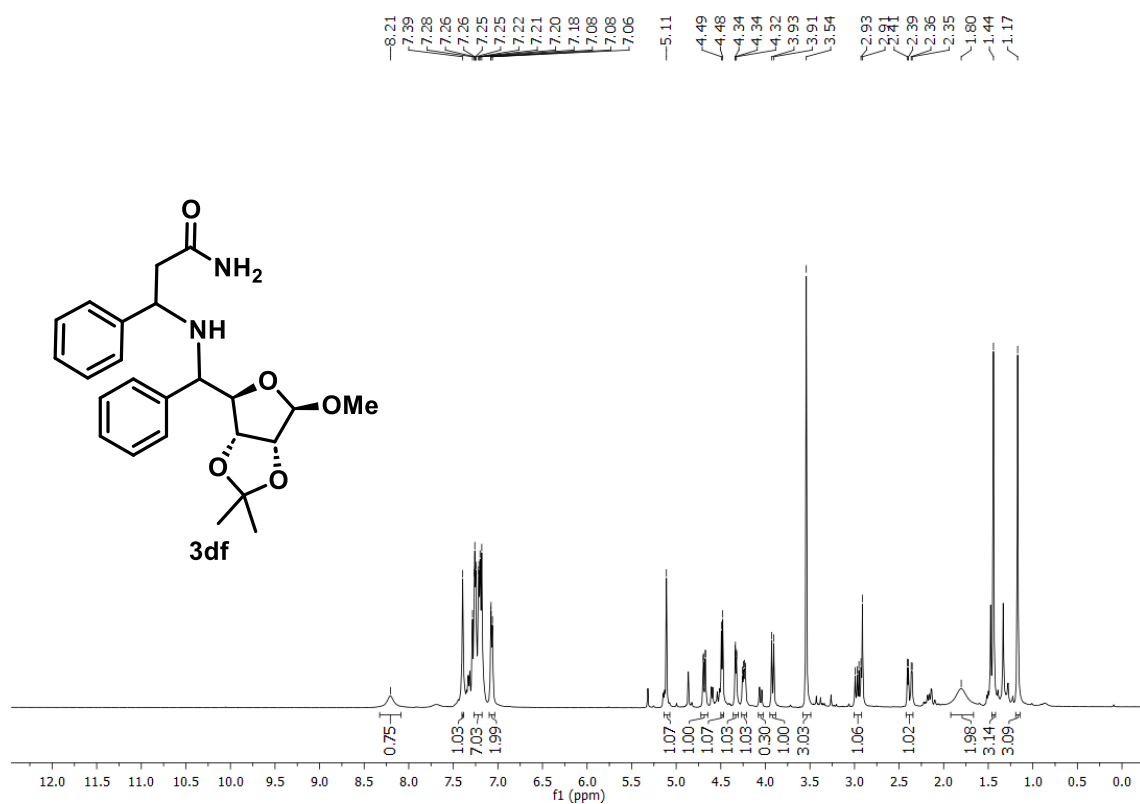


Figura 185A. RMN de ^1H de **3df** (400 MHz, CDCl_3)

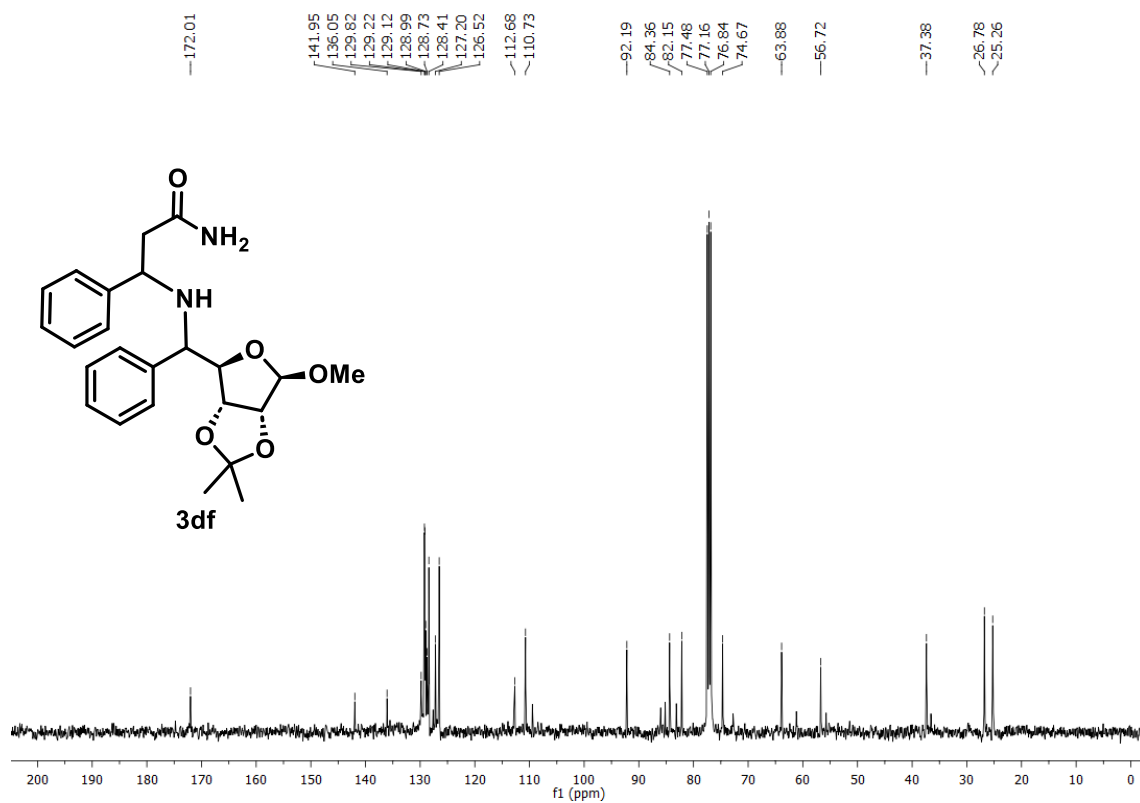


Figura 186A. RMN de ^{13}C de **3df** (101 MHz, CDCl_3)

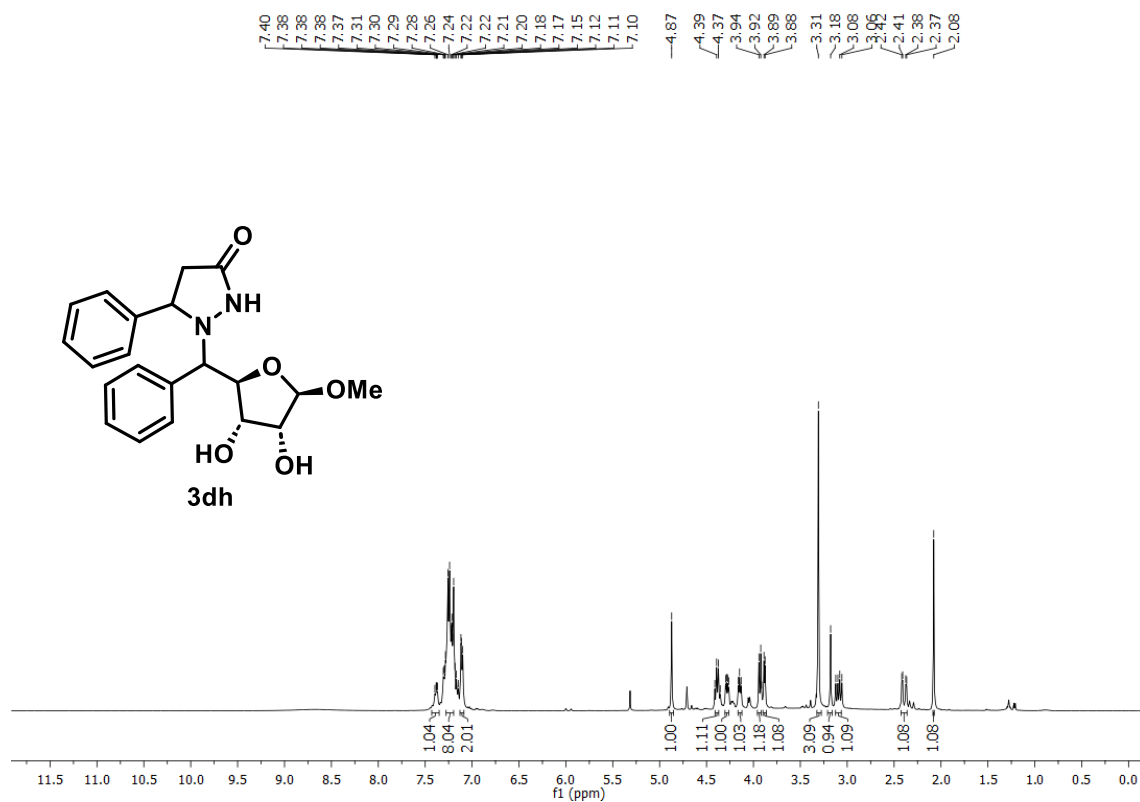


Figura 187A. RMN de ^1H de **3dh** (400 MHz, CDCl_3)

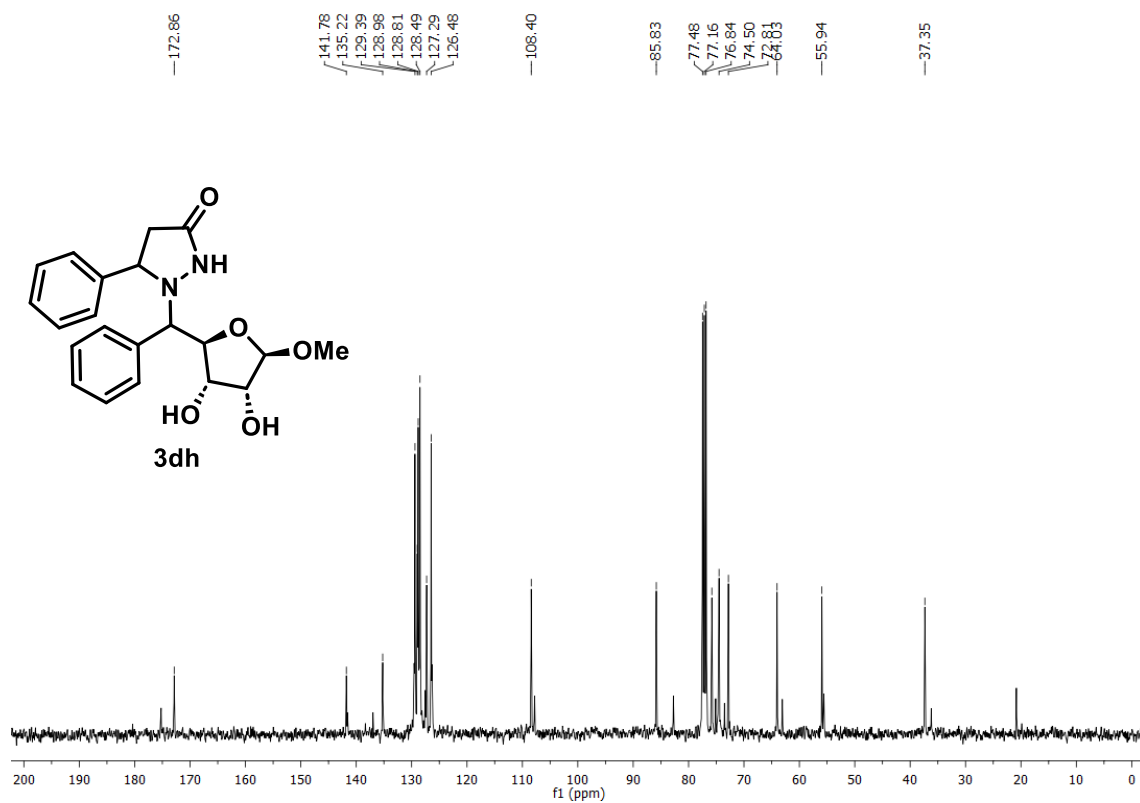


Figura 188A. RMN de ^{13}C de **3dh** (101 MHz, CDCl_3)

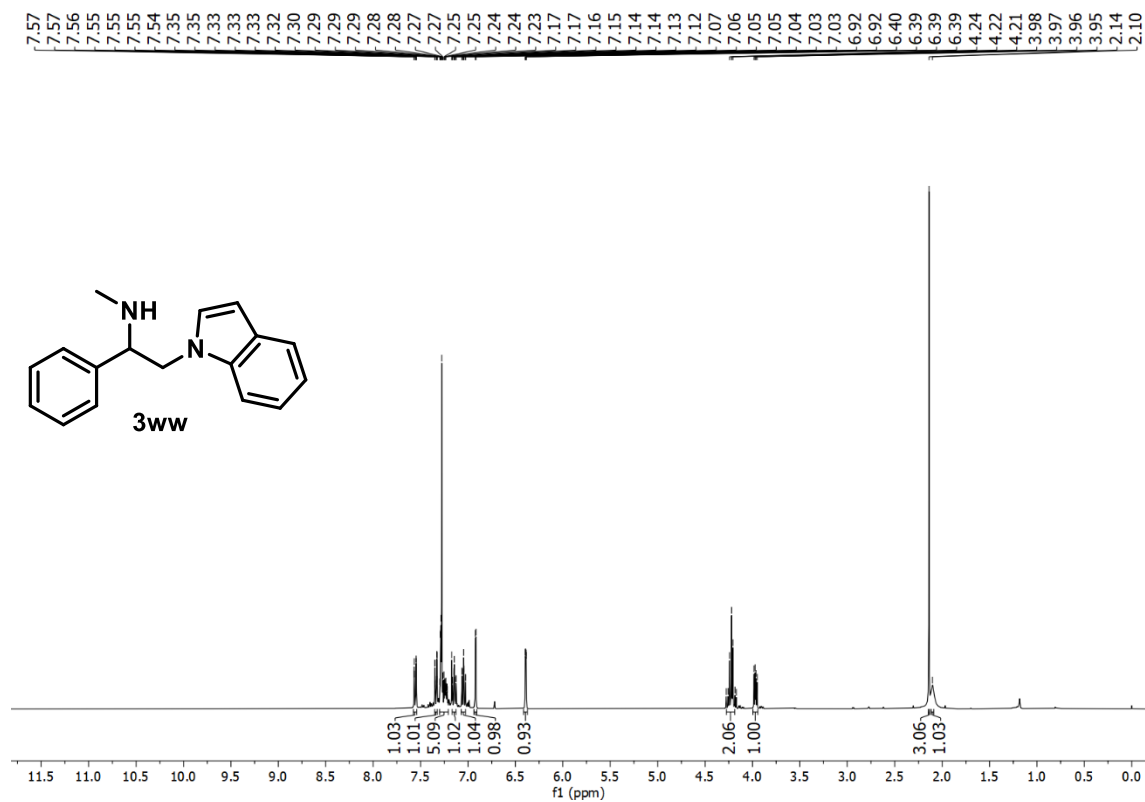


Figura 189A. RMN de ^1H de **3ww** (400 MHz, CDCl_3)

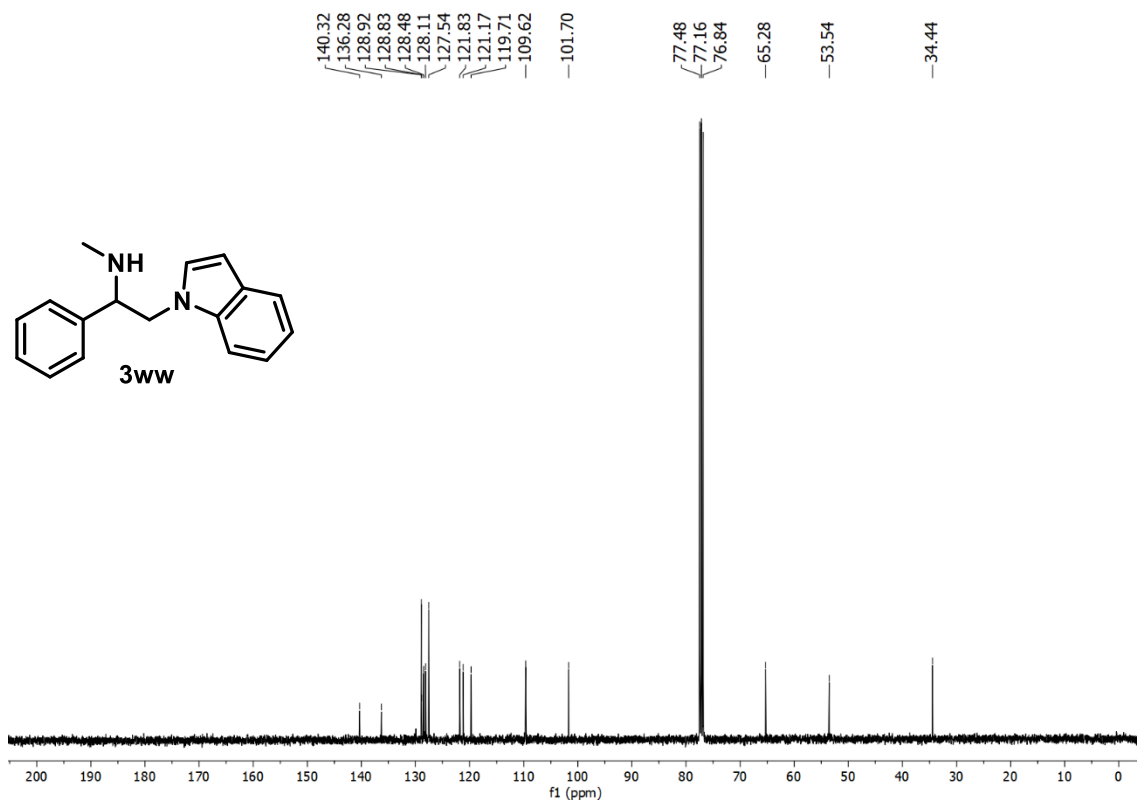


Figura 190A. RMN de ¹³C de **3ww** (101 MHz, CDCl₃)

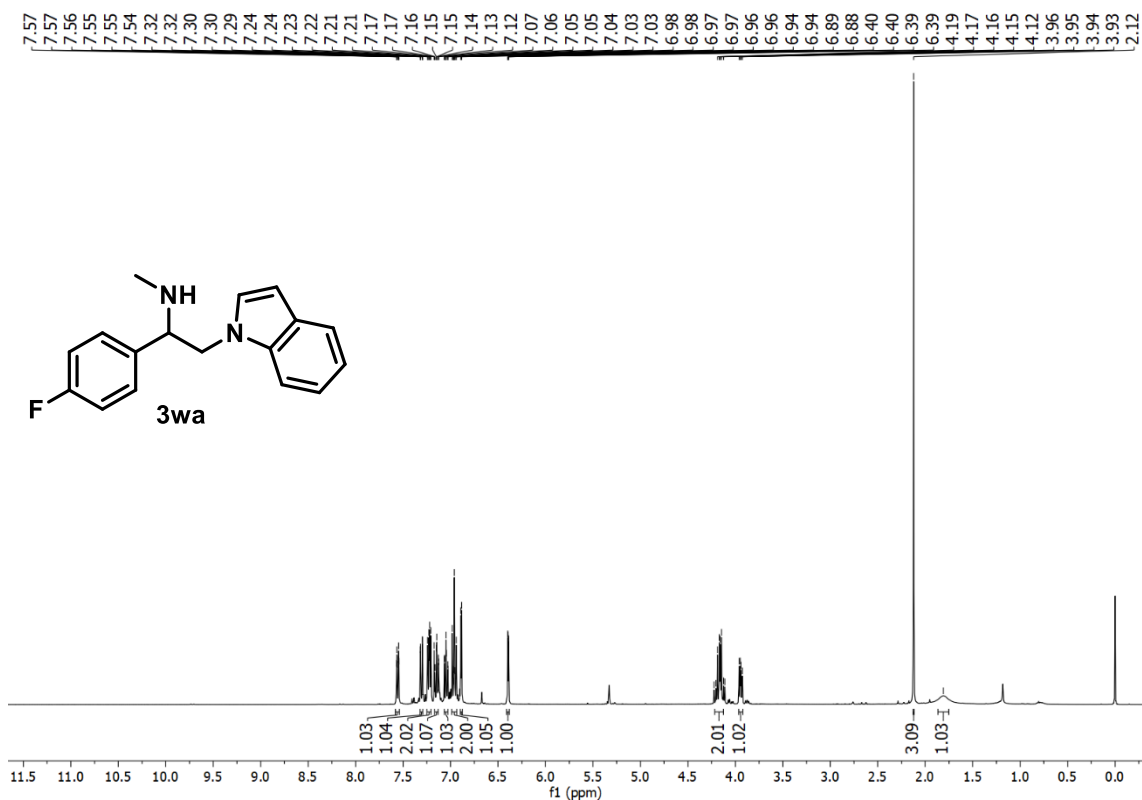


Figura 191A. RMN de ¹H de **3wa** (400 MHz, CDCl₃)

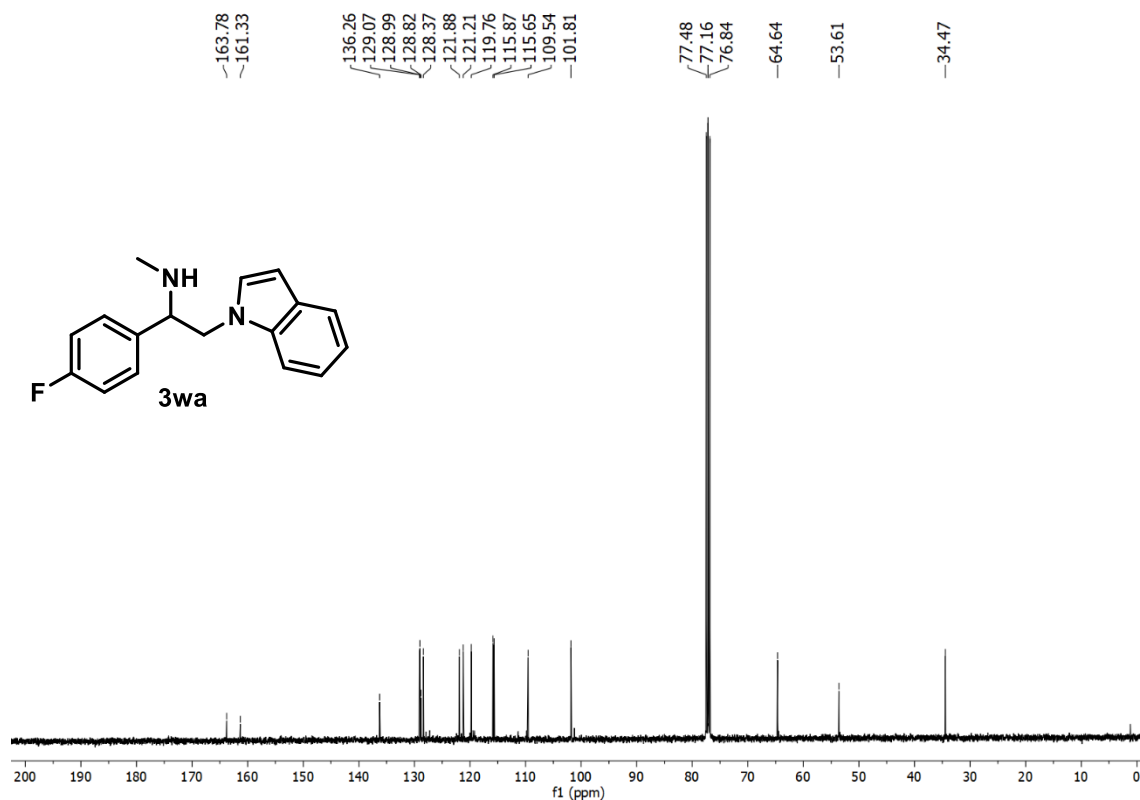


Figura 192A. RMN de ¹³C de **3wa** (101 MHz, CDCl₃)

Figura 193A. RMN de ¹⁹F de **3wa** (376 MHz, CDCl₃)

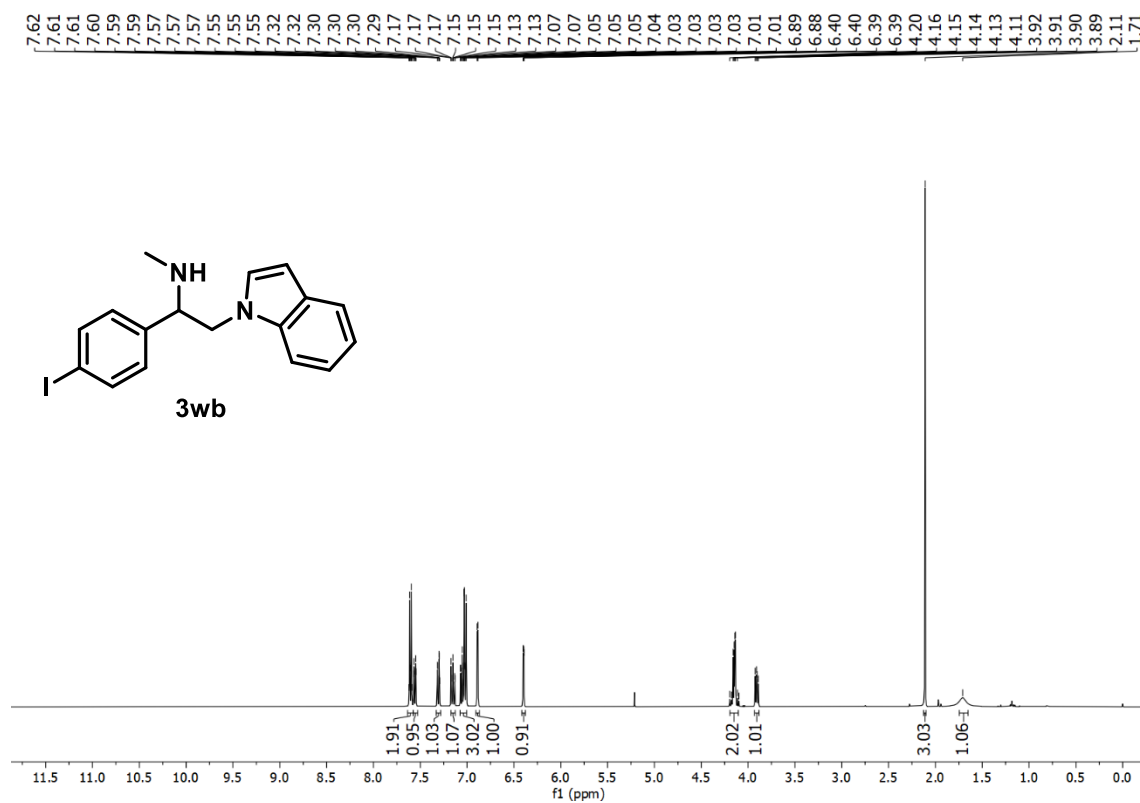


Figura 194A. RMN de ¹H de **3wb** (400 MHz, CDCl₃)

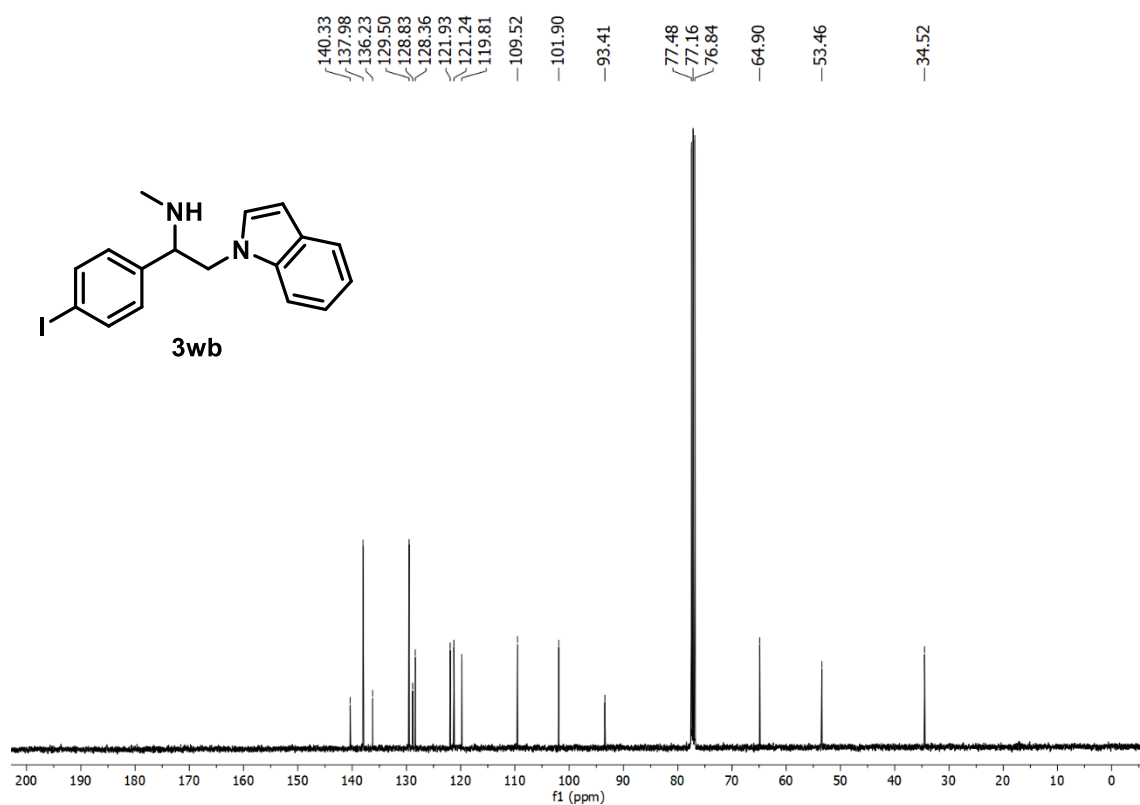


Figura 195A. RMN de ¹³C de **3wb** (101 MHz, CDCl₃)

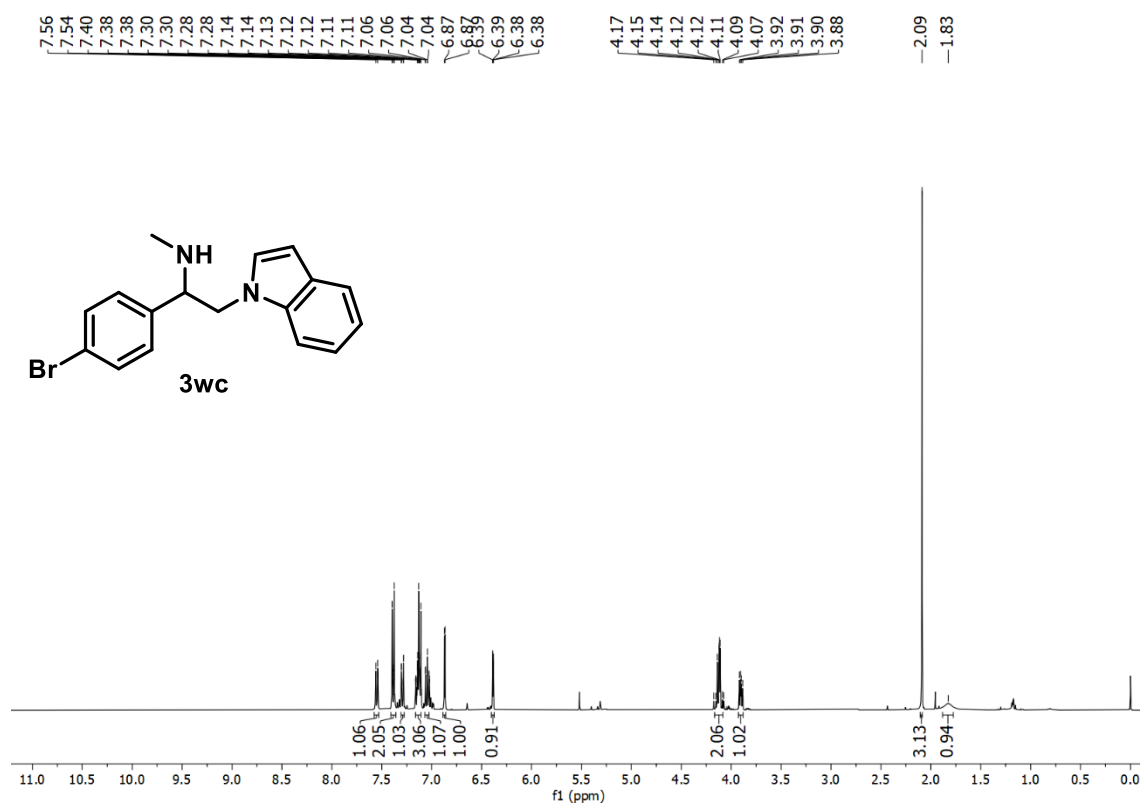


Figura 196A. RMN de ¹H de **3wc** (400 MHz, CDCl₃)

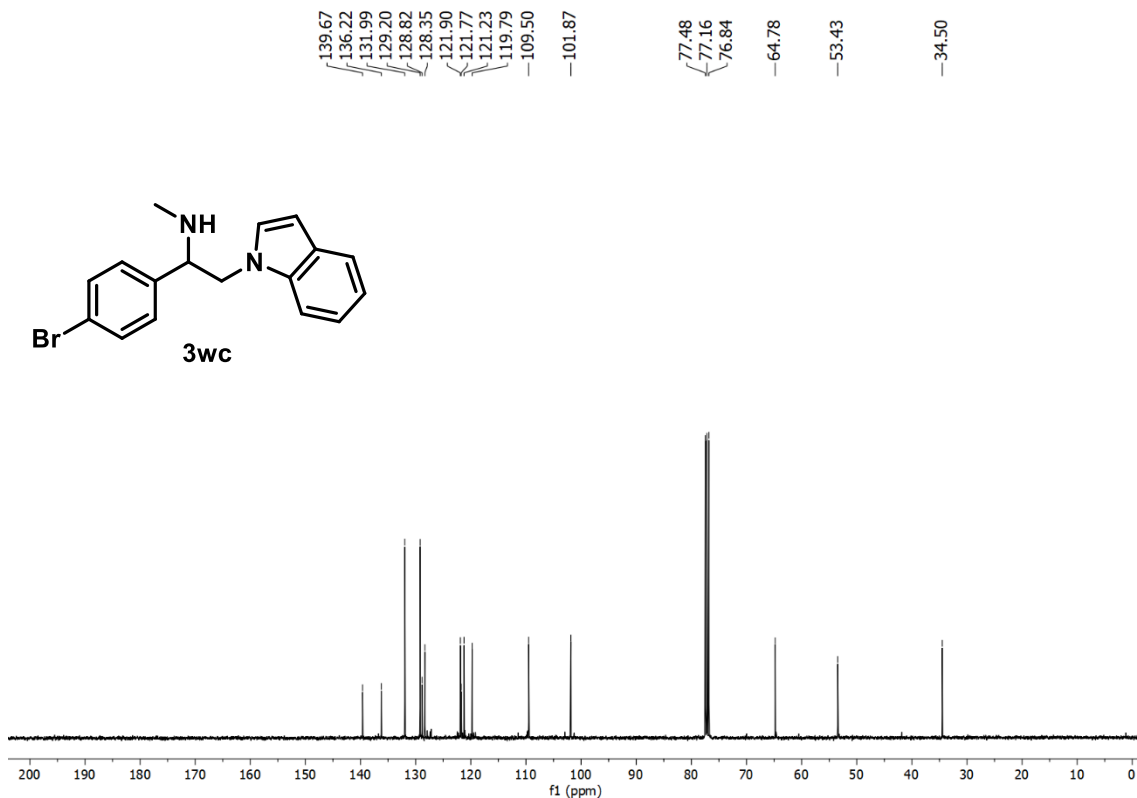


Figura 197A. RMN de ¹H de **3wc** (400 MHz, CDCl₃)

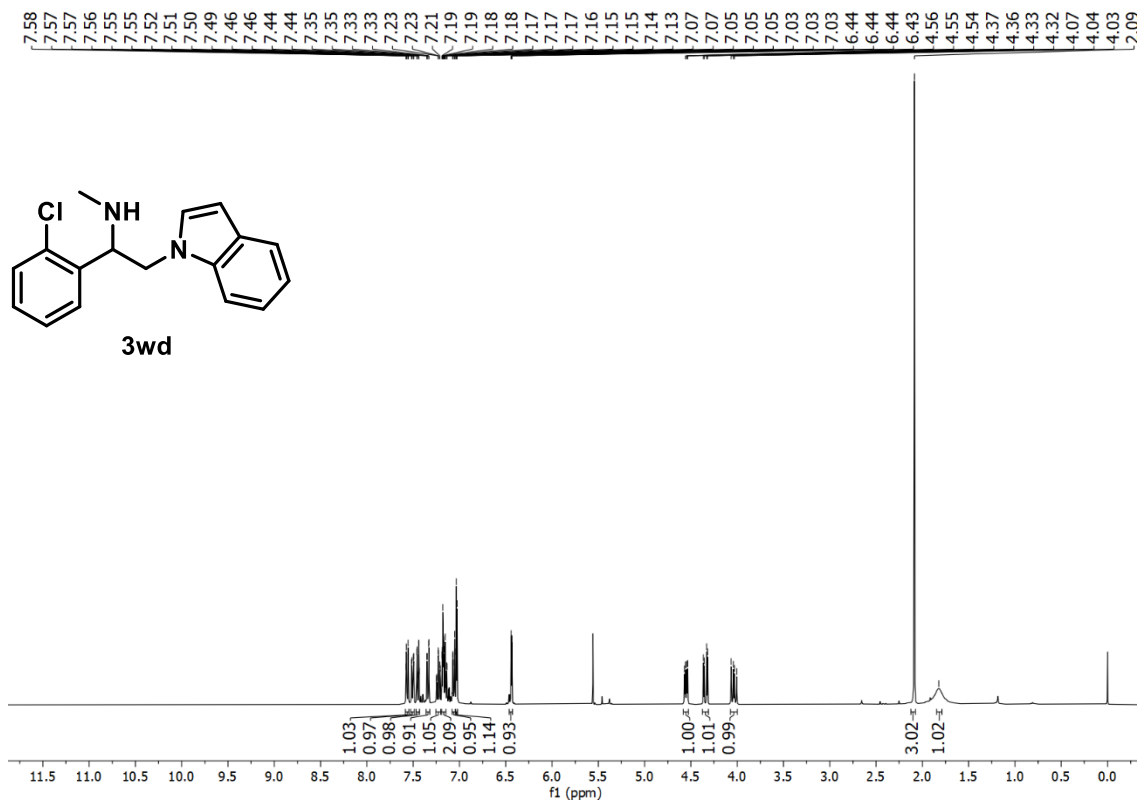


Figura 198A. RMN de ¹H de **3wd** (400 MHz, CDCl₃)

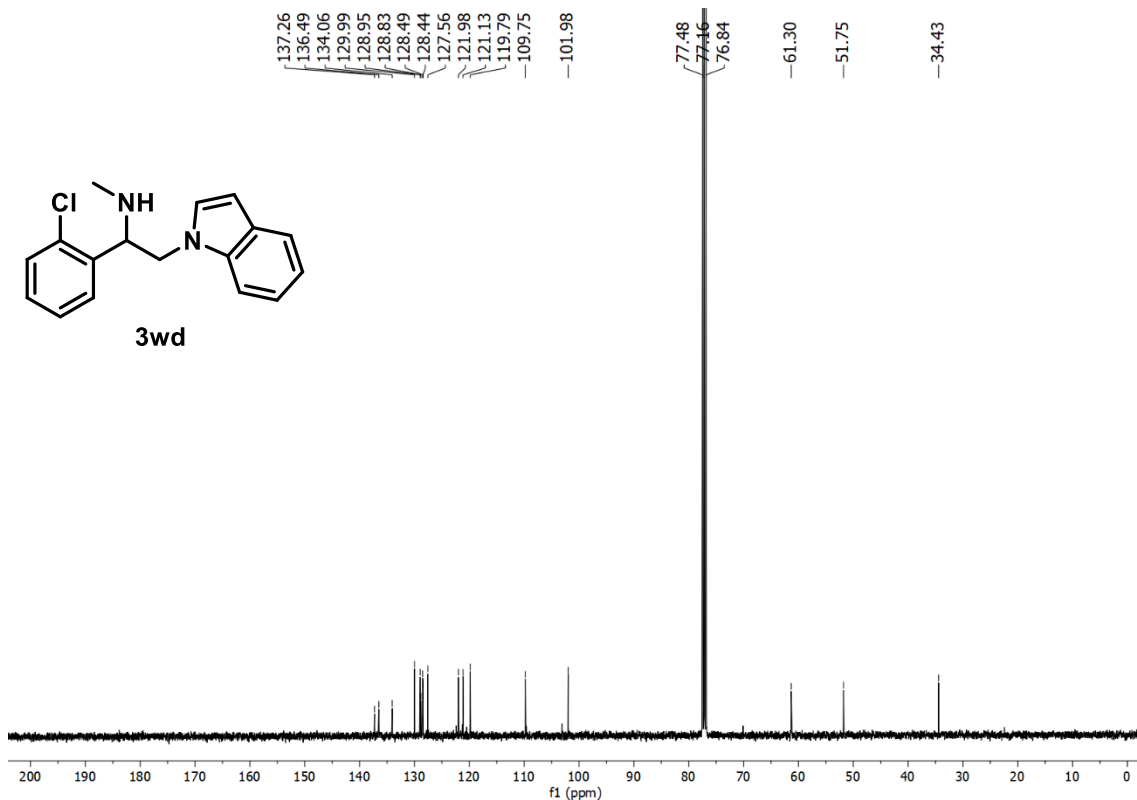


Figura 199A. RMN de ¹³C de **3wd** (101 MHz, CDCl₃)

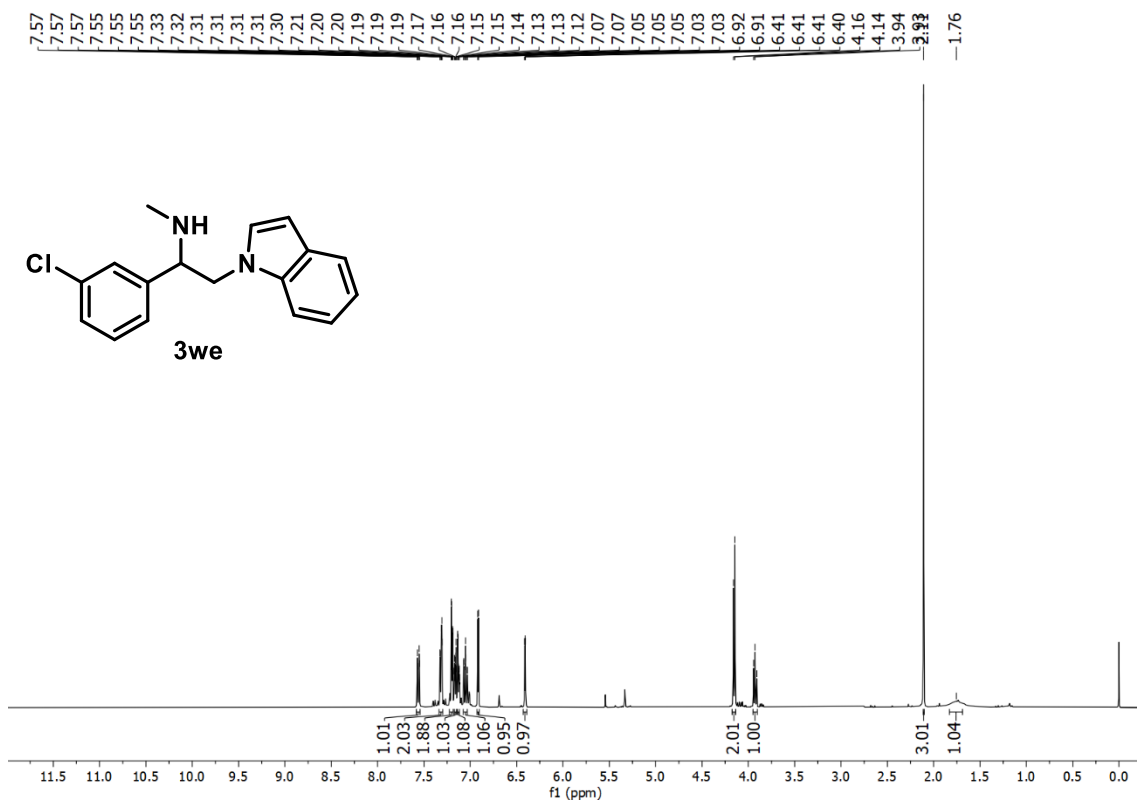


Figura 200A. RMN de ¹H de **3we** (400 MHz, CDCl₃)

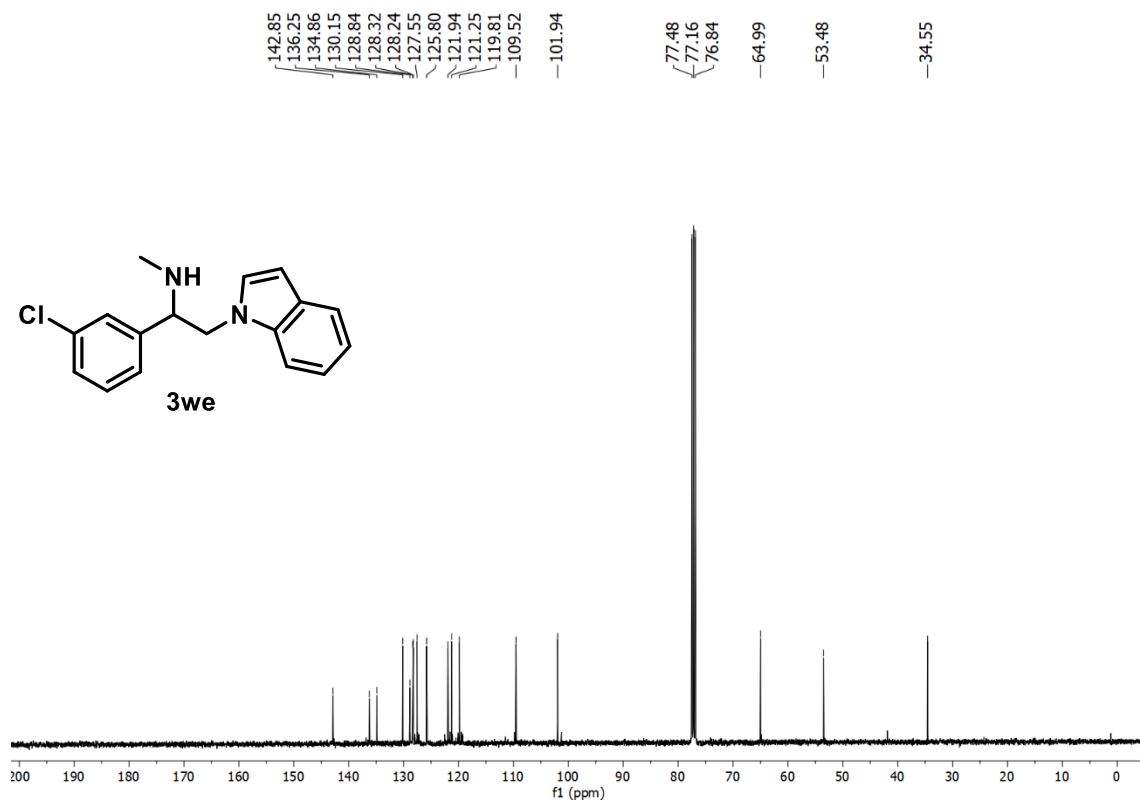


Figura 201A. RMN de ¹³C de **3we** (101 MHz, CDCl₃)

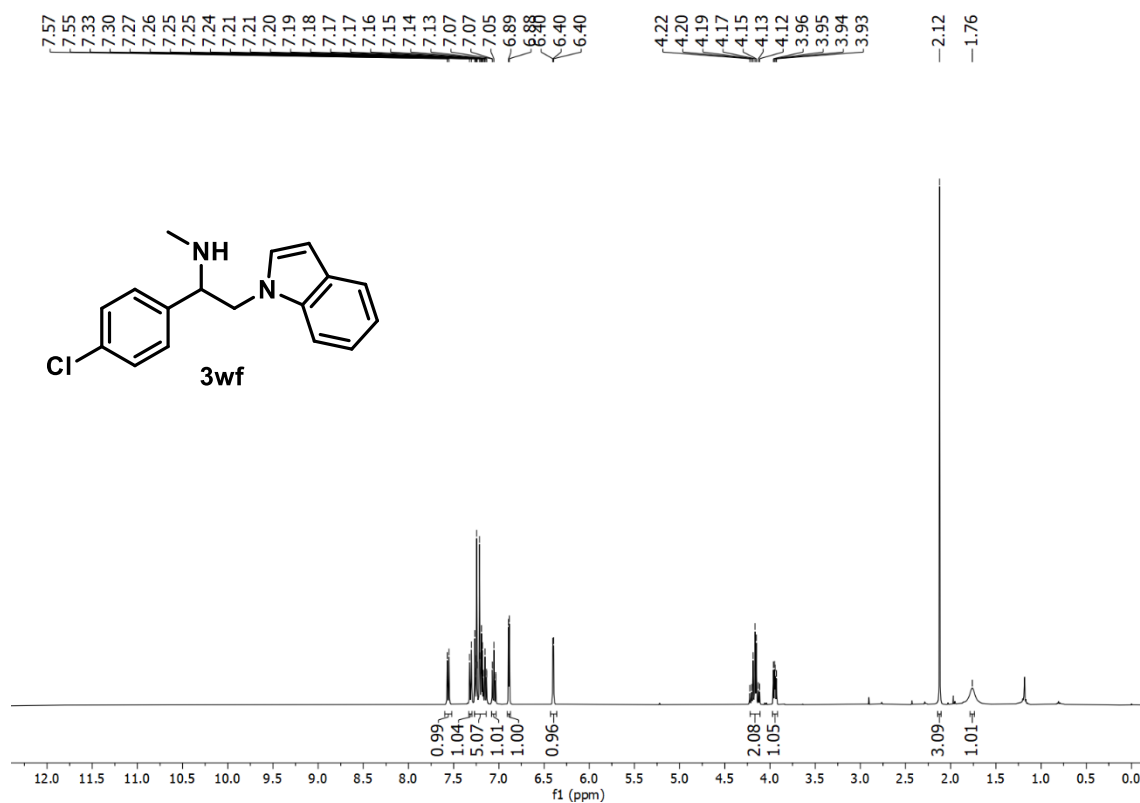


Figura 202A. RMN de ¹H de **3wf** (400 MHz, CDCl₃)

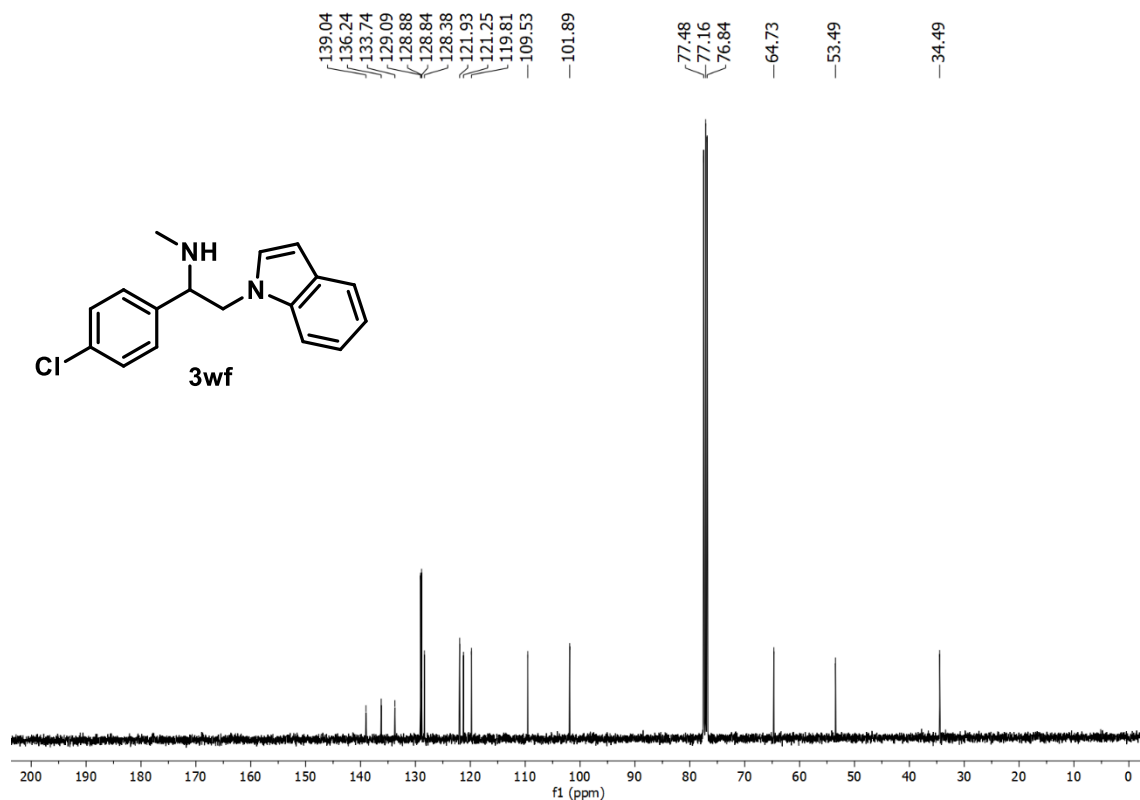


Figura 203A. RMN de ¹³C de **3wf** (101 MHz, CDCl₃)

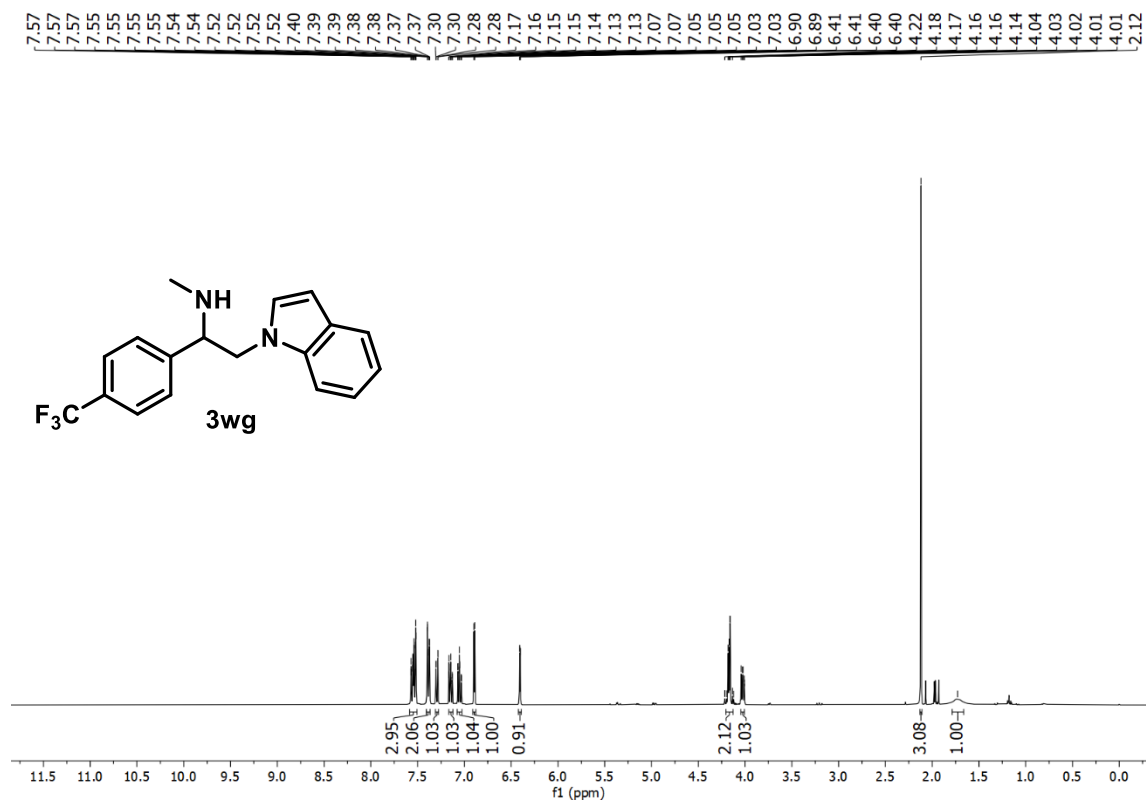


Figura 204A. RMN de ¹H de **3wg** (400 MHz, CDCl₃)

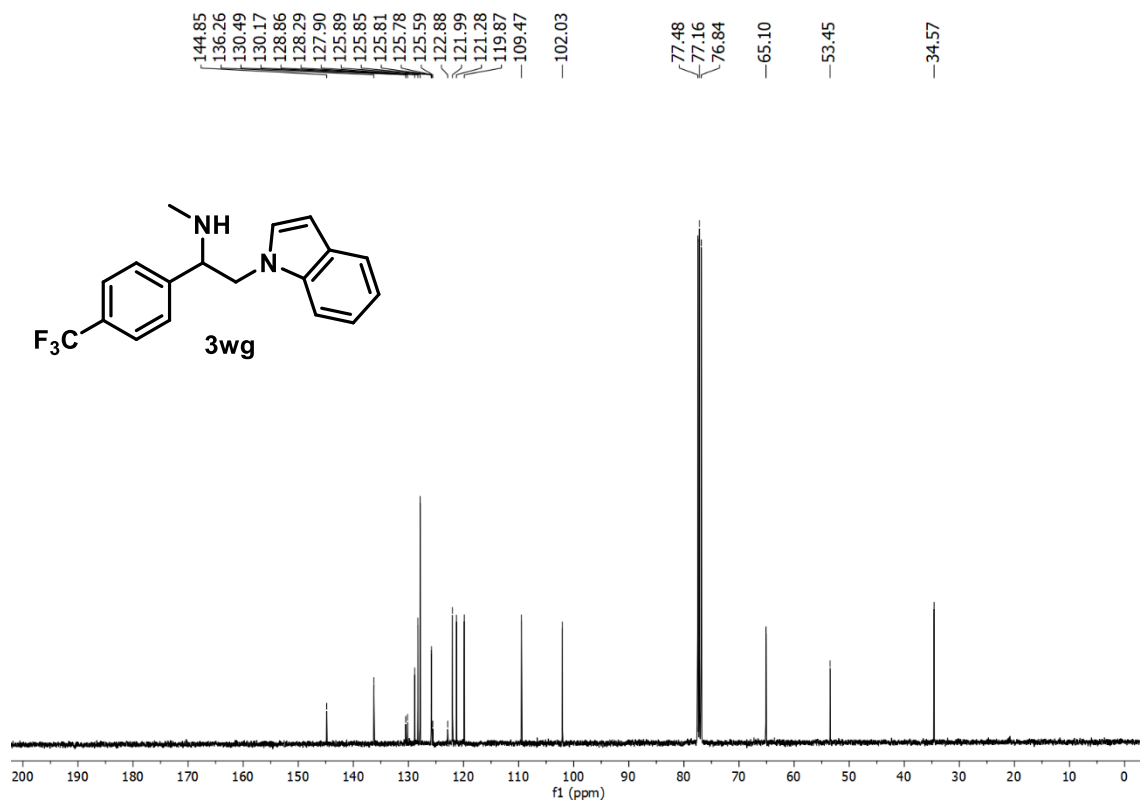


Figura 205A. RMN de ^{13}C de **3wg** (101 MHz, CDCl_3)

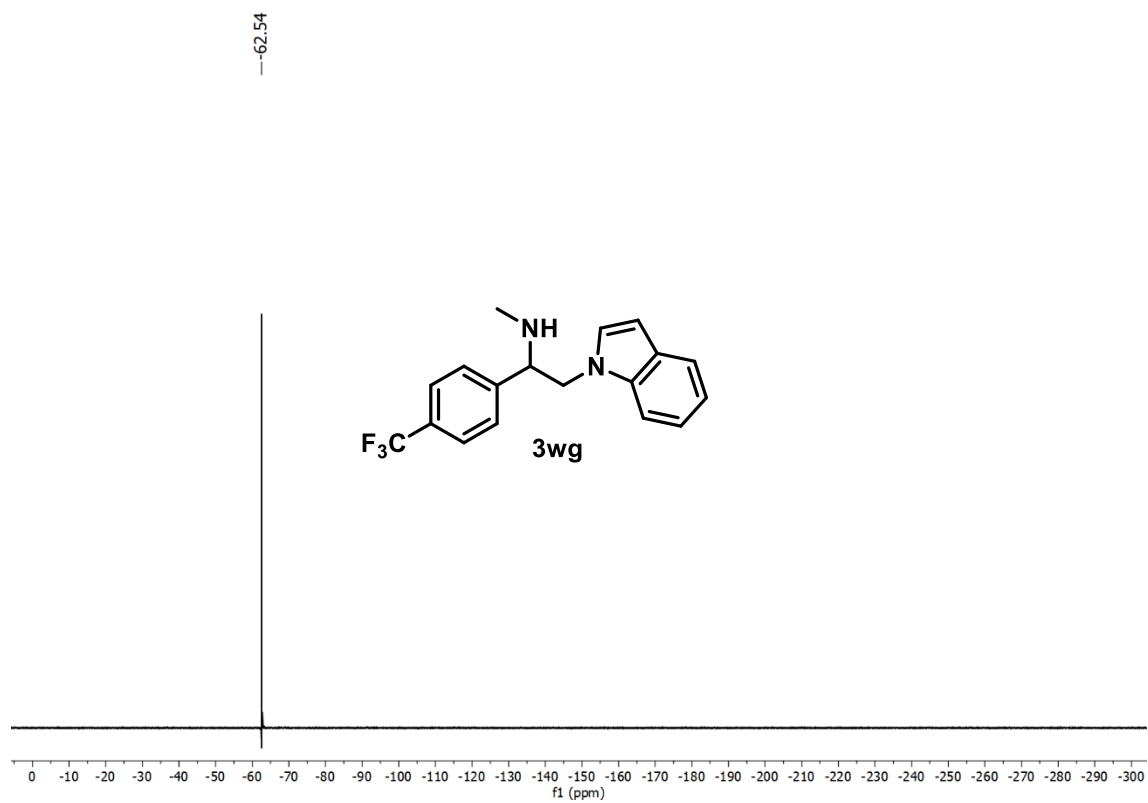


Figura 206A. RMN de ^{19}F de **3wg** (376 MHz, CDCl_3)

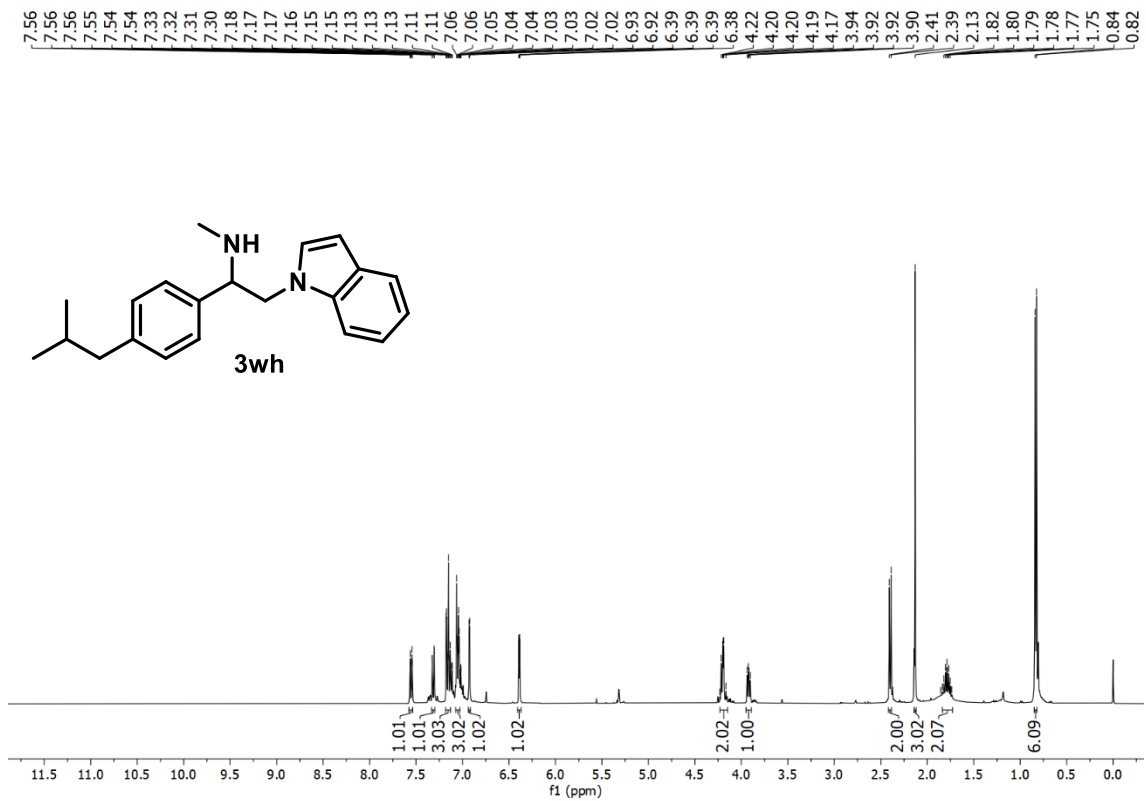


Figura 207A. RMN de ¹H de **3wh** (400 MHz, CDCl₃)

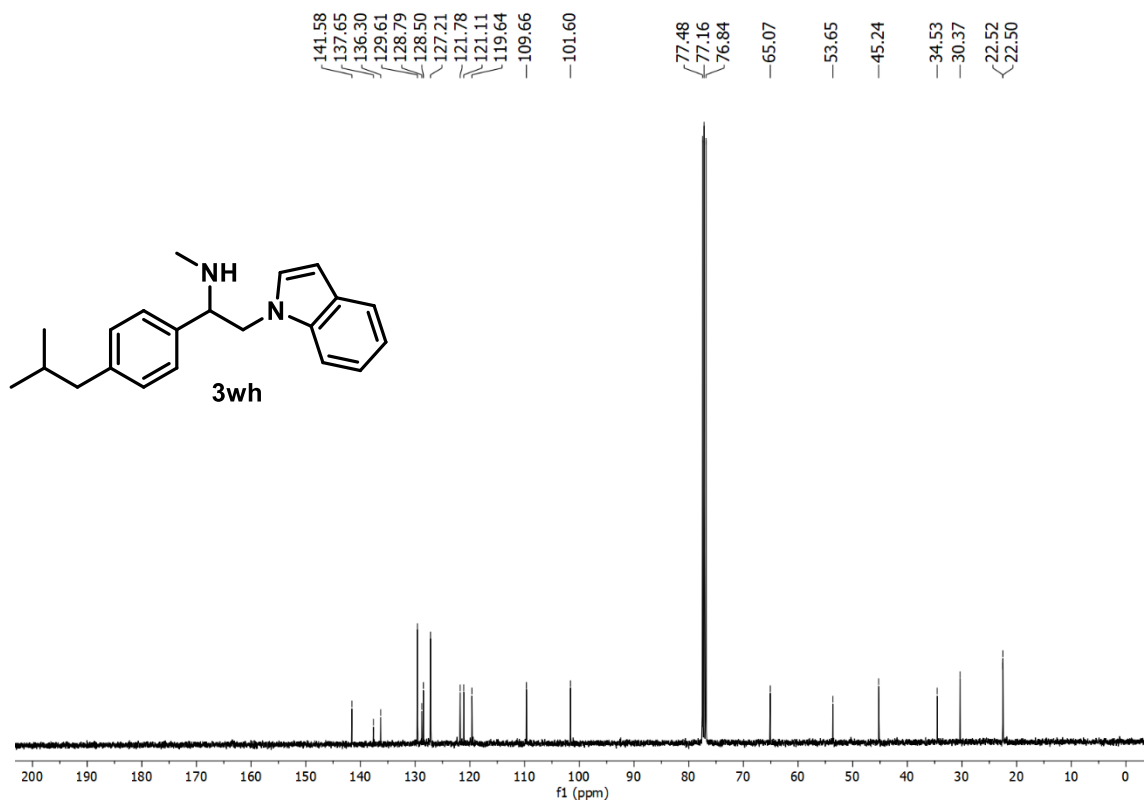


Figura 208A. RMN de ¹³C de **3wh** (101 MHz, CDCl₃)

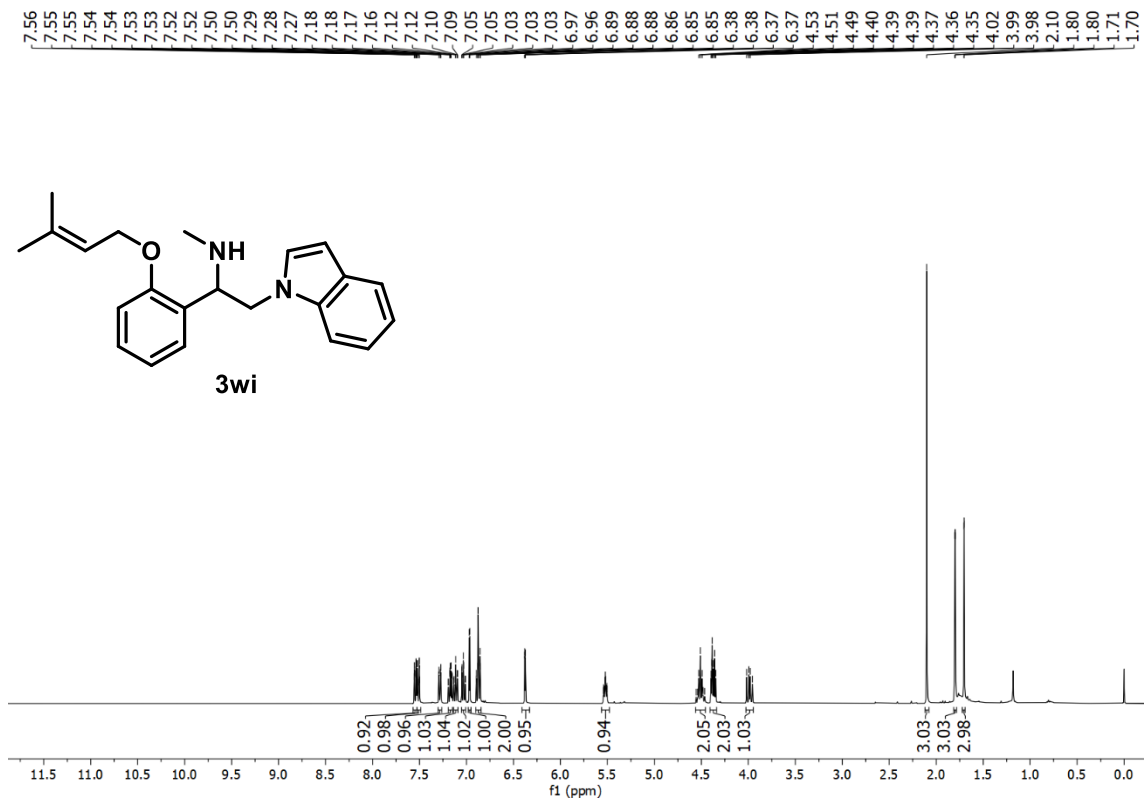


Figura 209A. RMN de ^1H de **3wi** (400 MHz, CDCl_3)

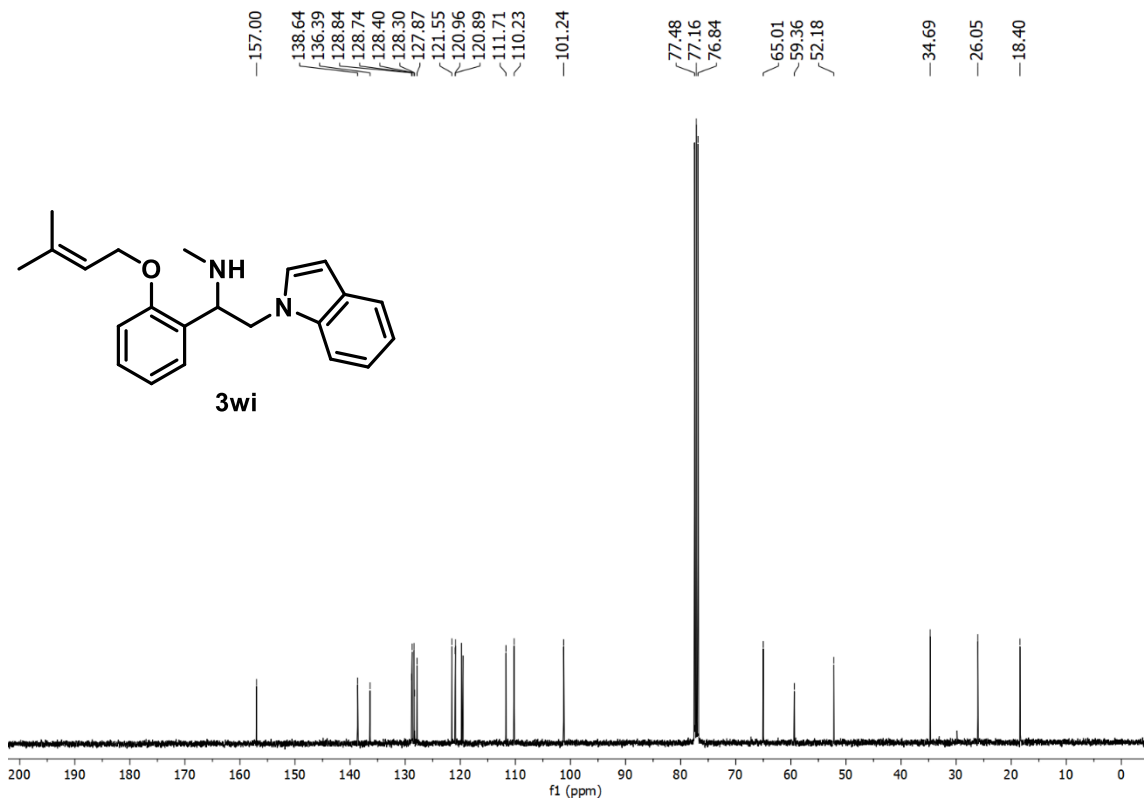


Figura 210A. RMN de ^{13}C de **3wi** (101 MHz, CDCl_3)

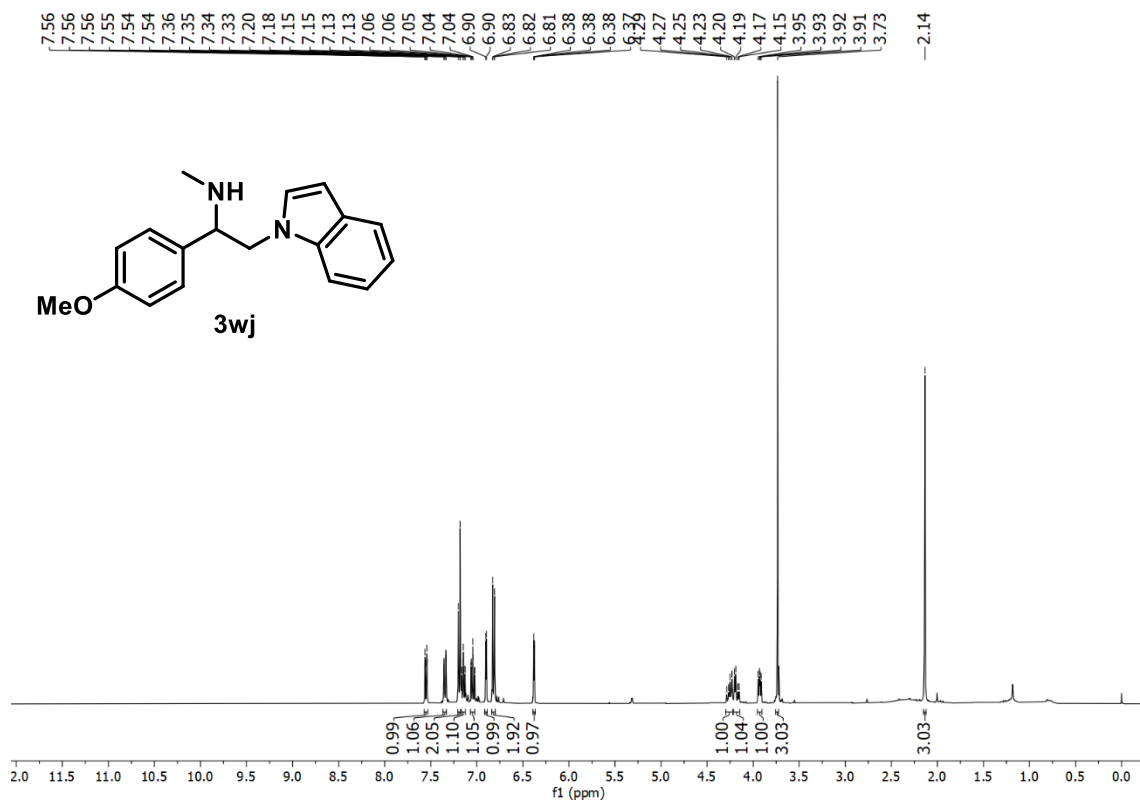


Figura 211A. RMN de ¹H de **3wj** (400 MHz, CDCl₃)

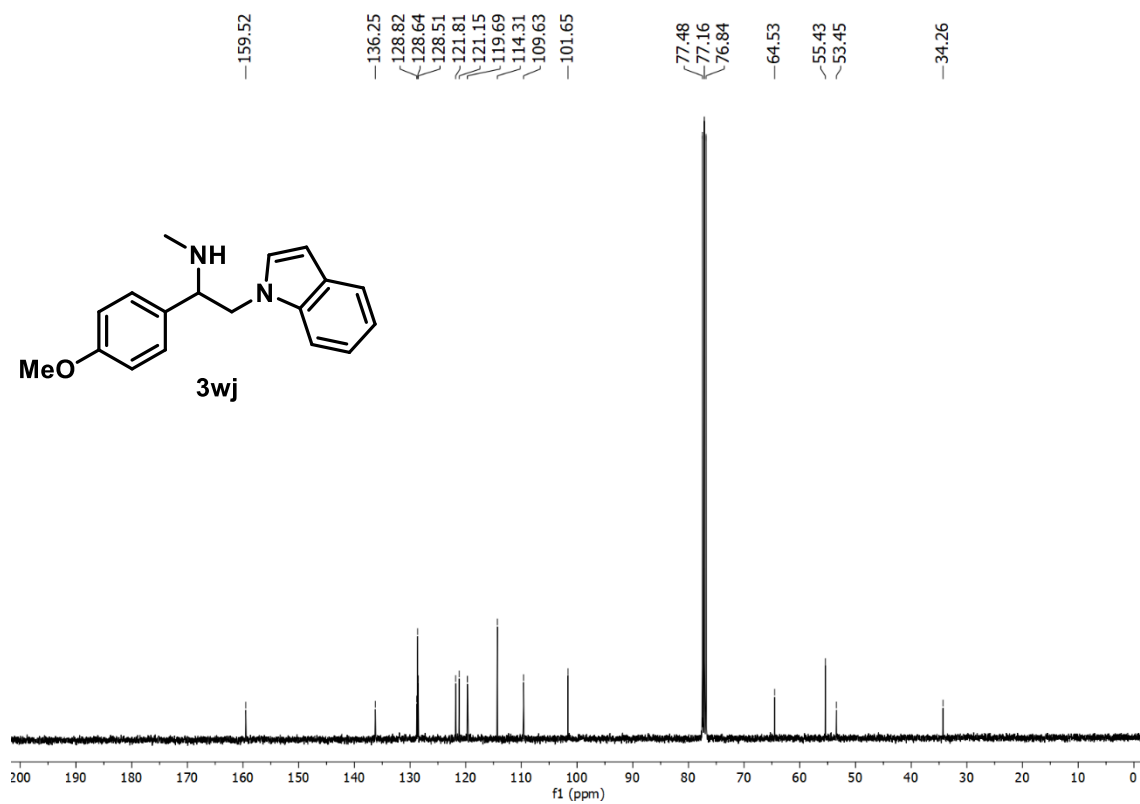


Figura 212A. RMN de ¹³C de **3wj** (101 MHz, CDCl₃)

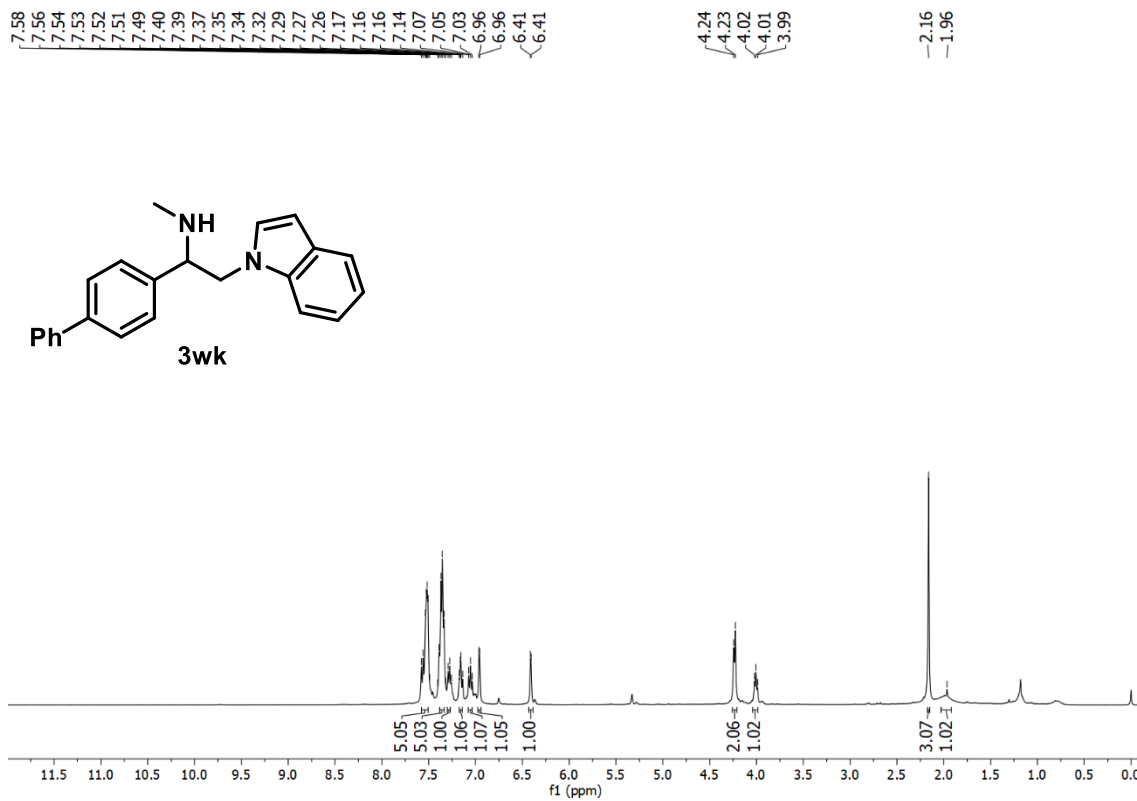


Figura 211A. RMN de ¹H de **3wk** (400 MHz, CDCl₃)

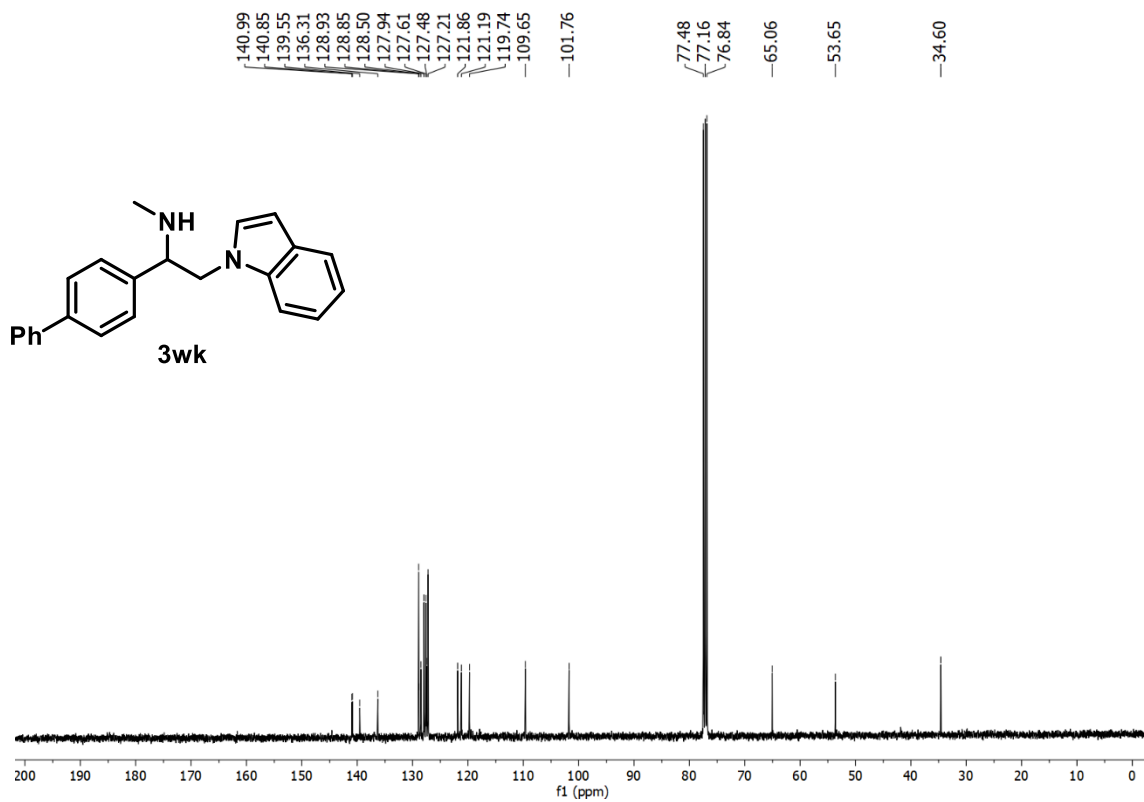


Figura 212A. RMN de ¹³C de **3wk** (101 MHz, CDCl₃)

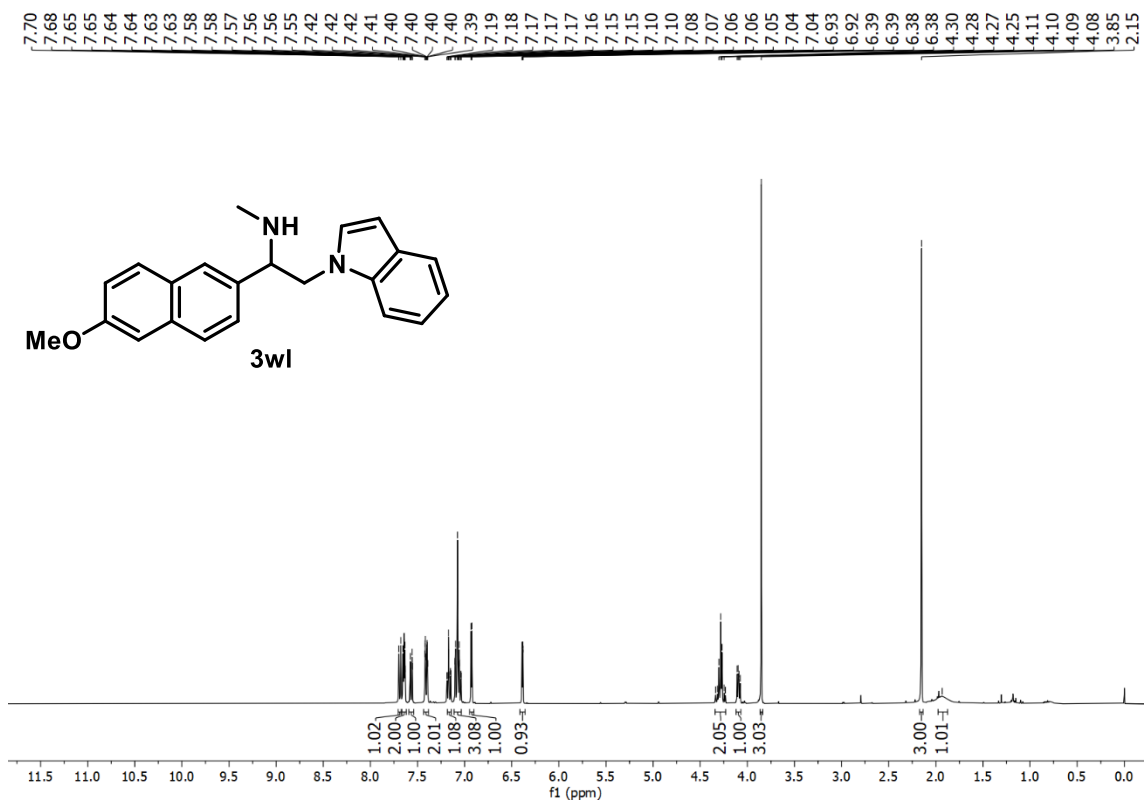


Figura 213A. RMN de ¹H de **3wk** (400 MHz, CDCl₃)

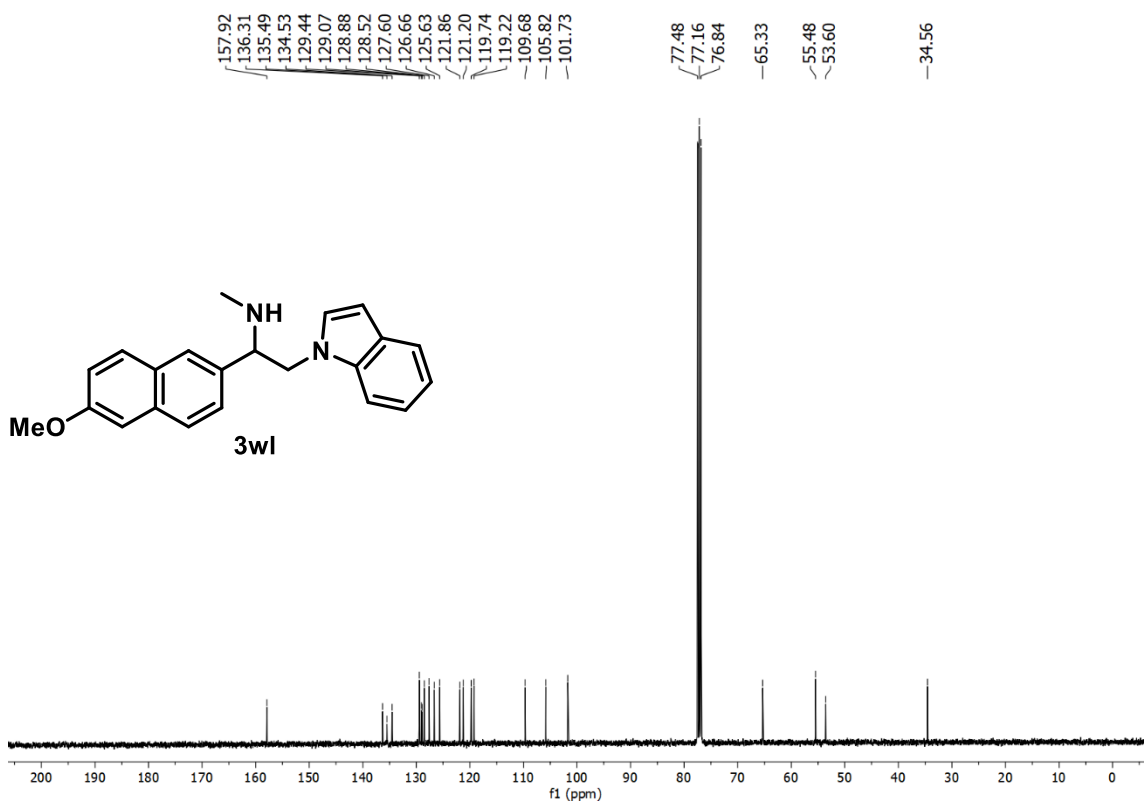


Figura 214A. RMN de ¹³C de **3wk** (101 MHz, CDCl₃)

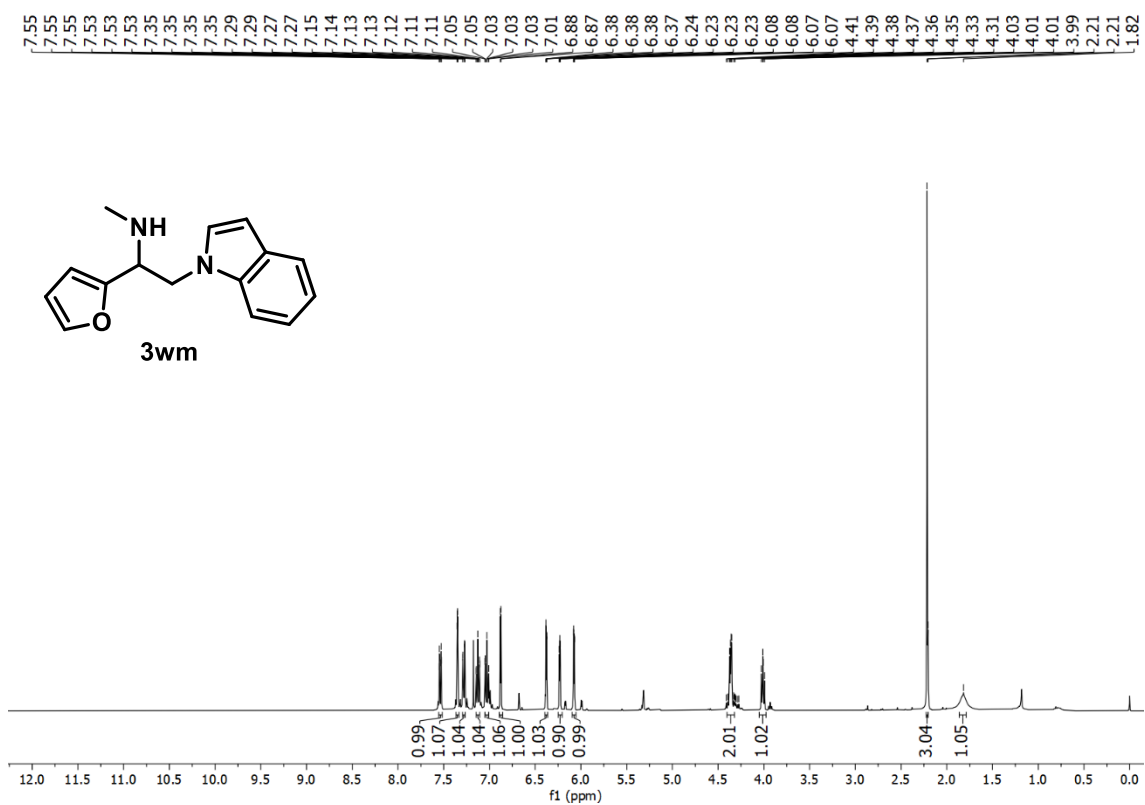


Figura 215A. RMN de ^1H de **3wm** (400 MHz, CDCl_3)

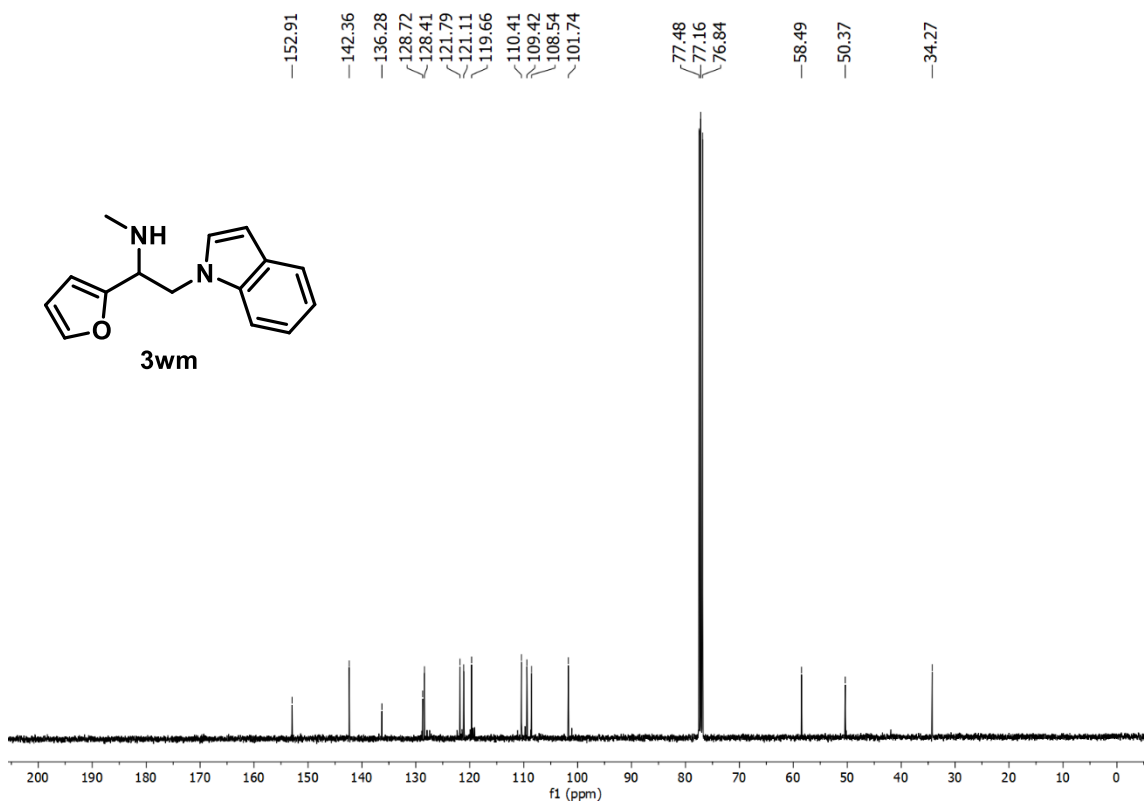


Figura 216A. RMN de ^{13}C de **3wm** (101 MHz, CDCl_3)

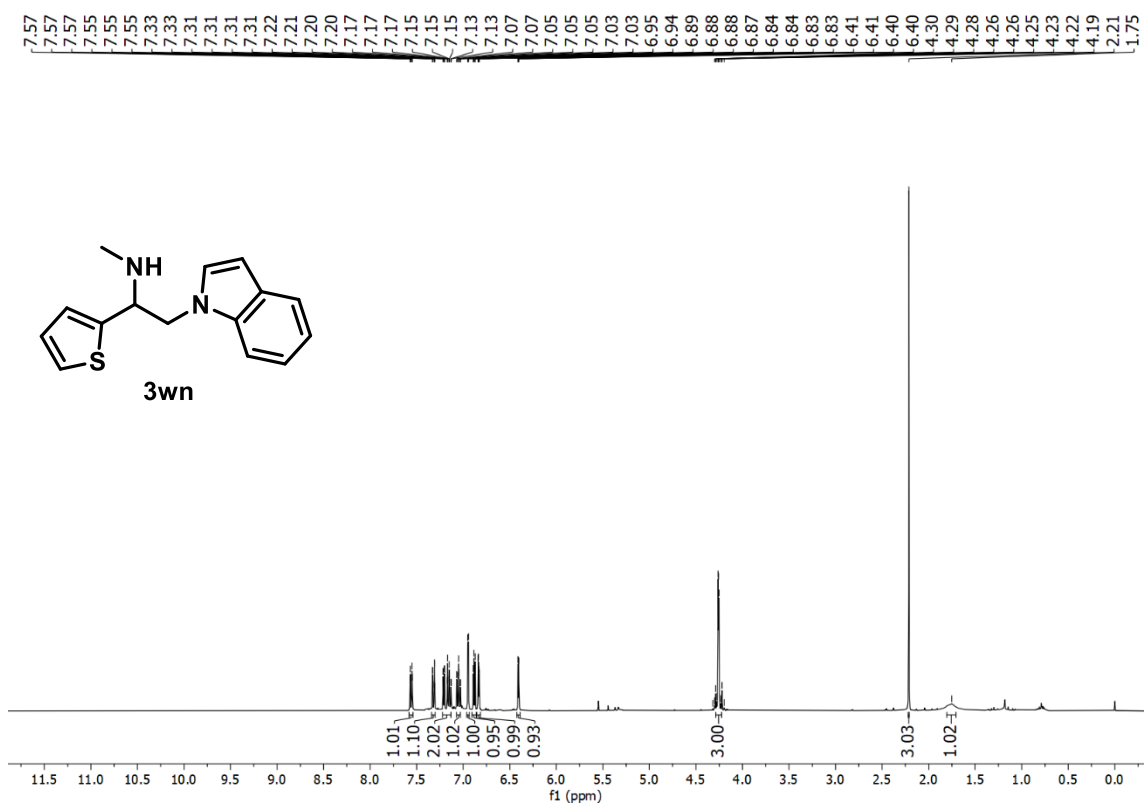


Figura 217A. RMN de ^1H de **3wn** (400 MHz, CDCl_3)

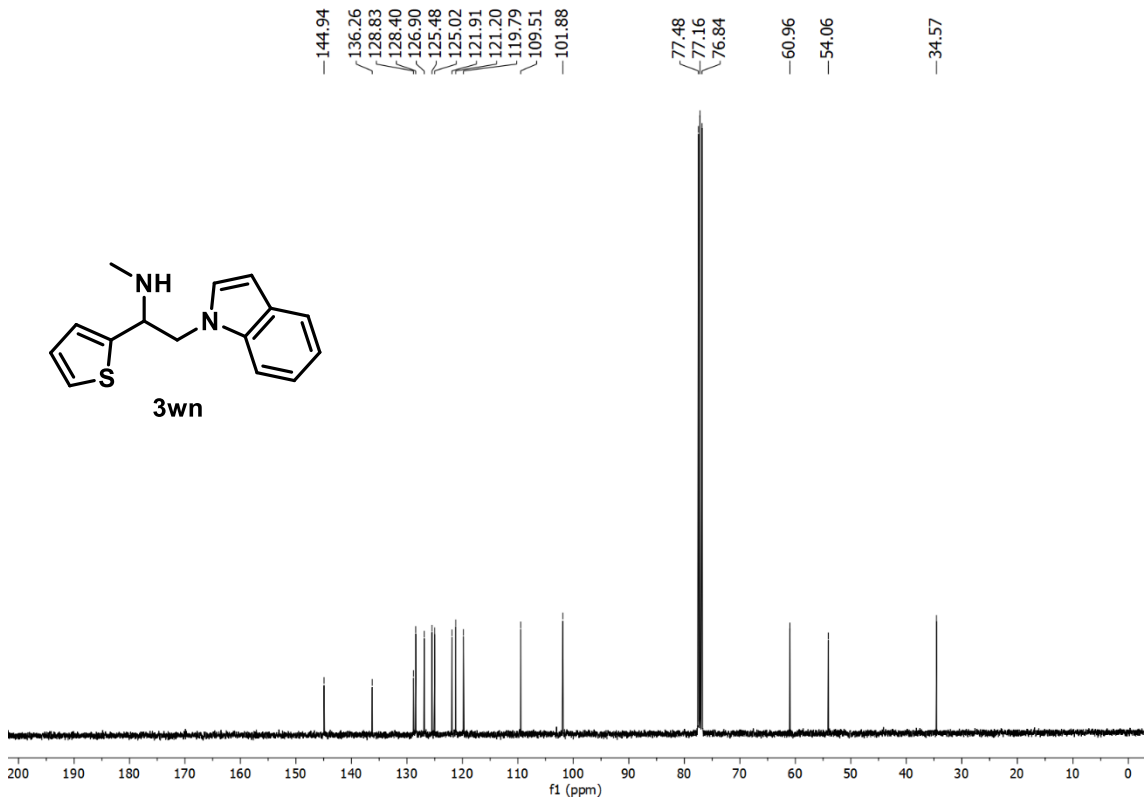


Figura 218A. RMN de ^{13}C de **3wn** (101 MHz, CDCl_3)

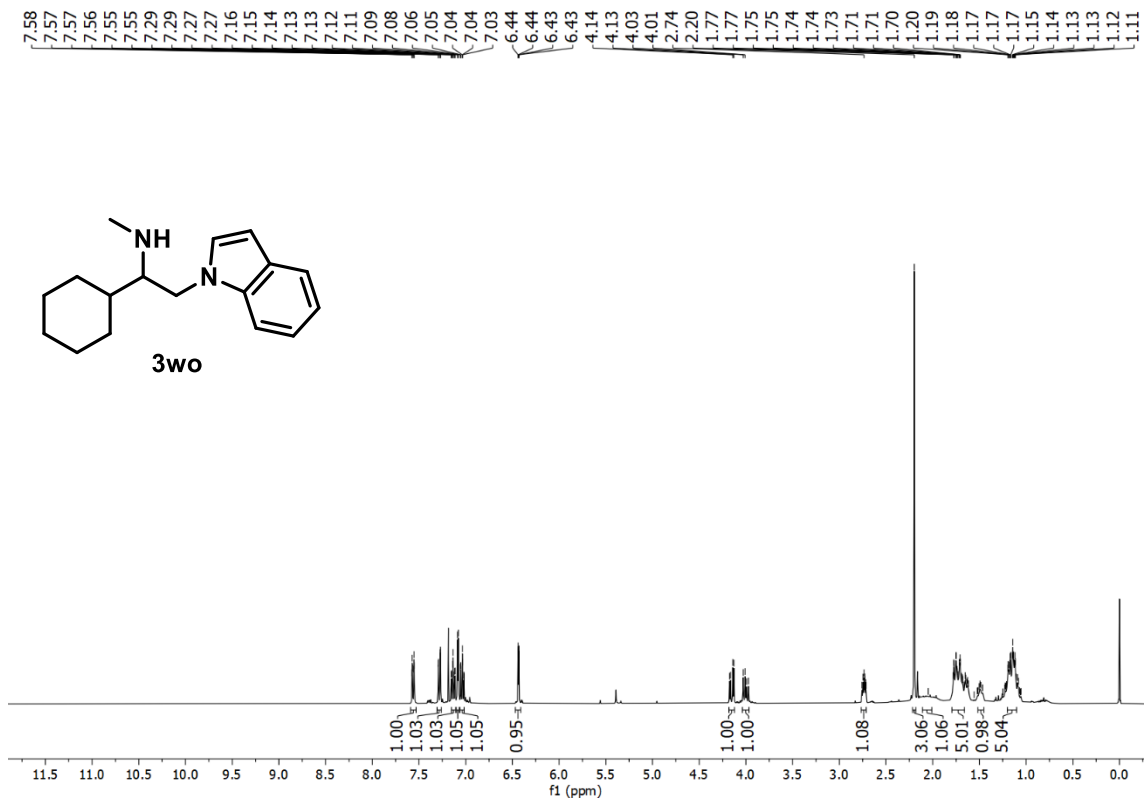


Figura 219A. RMN de ¹H de **3wo** (400 MHz, CDCl₃)

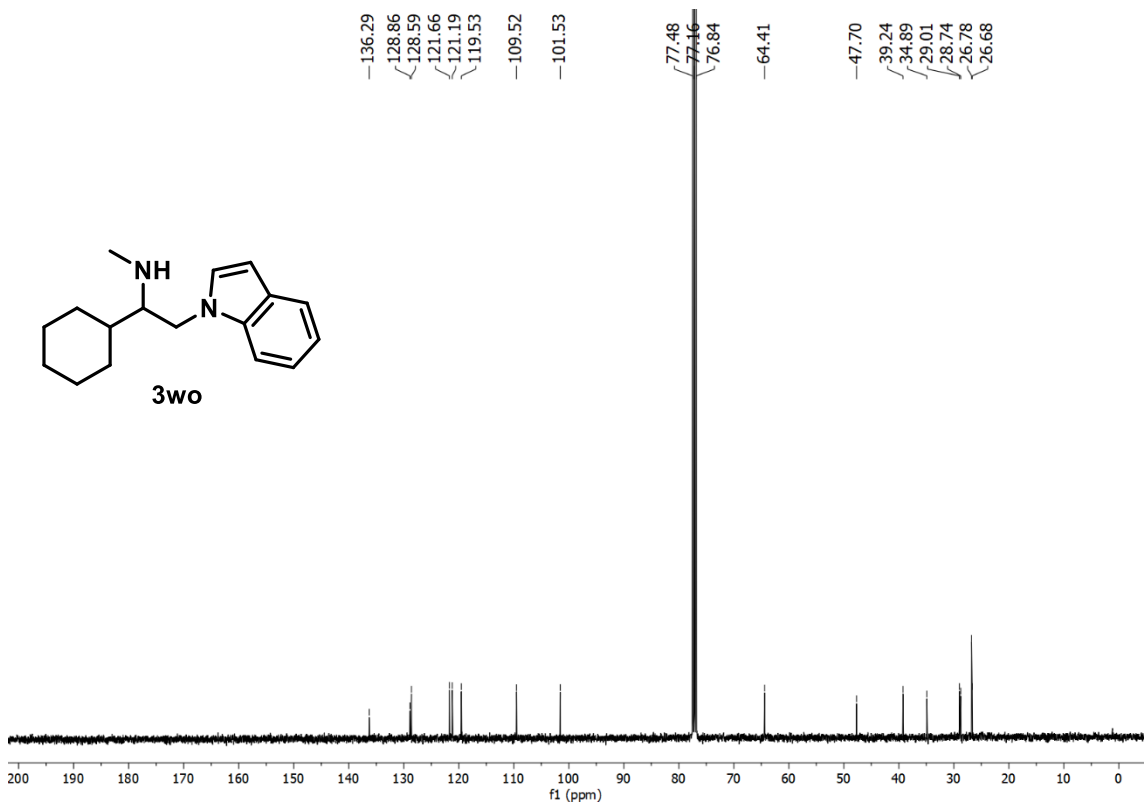


Figura 220A. RMN de ¹³C de **3wo** (101 MHz, CDCl₃)

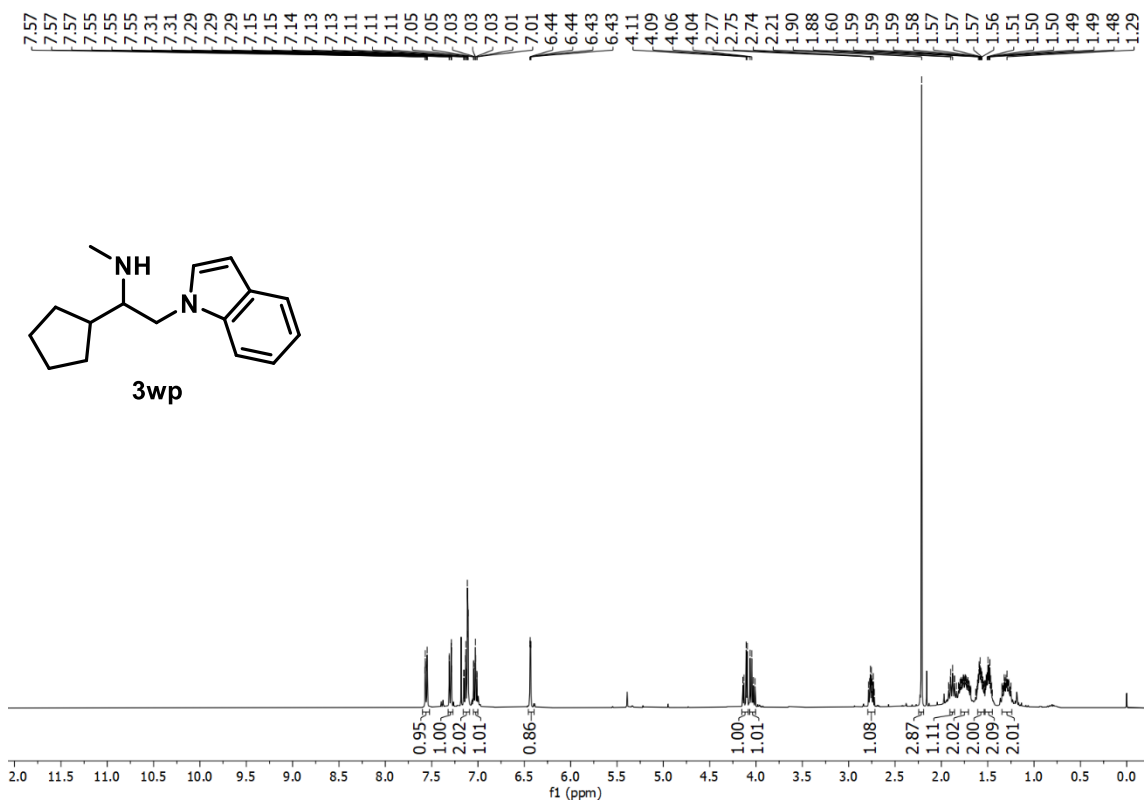


Figura 221A. RMN de ¹H de **3wp** (400 MHz, CDCl₃)

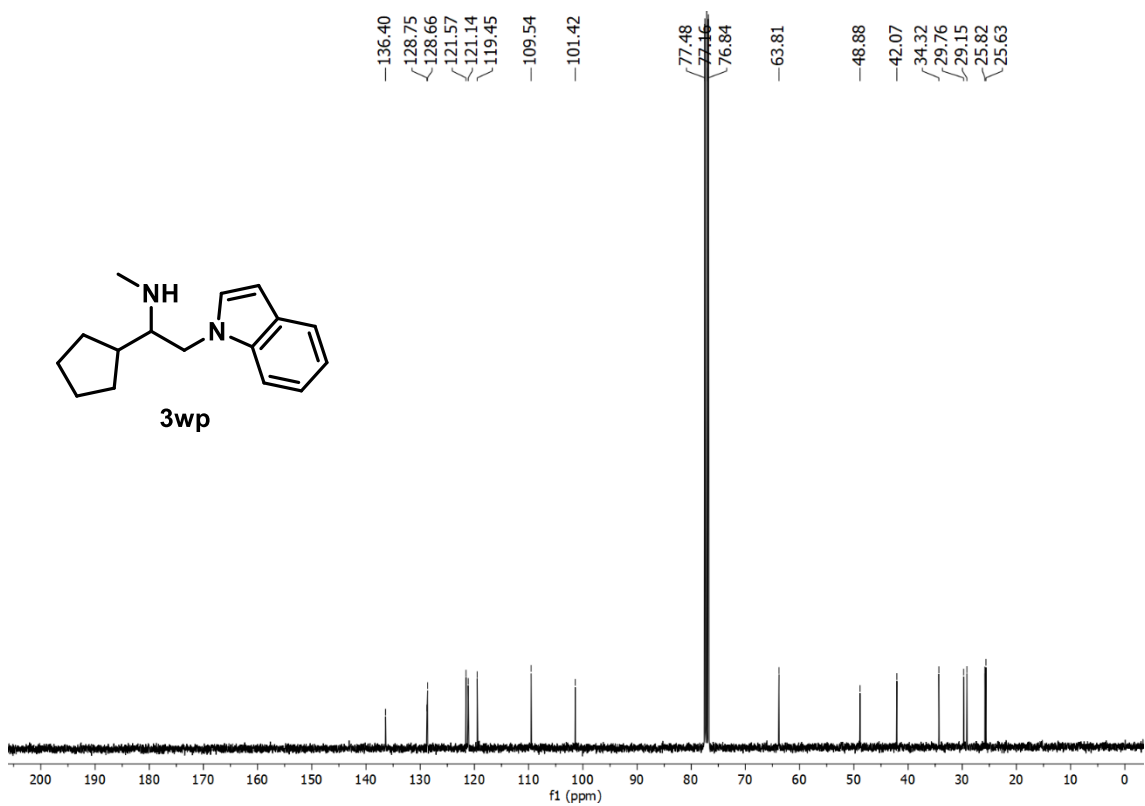


Figura 222A. RMN de ¹³C de **3wp** (101 MHz, CDCl₃)

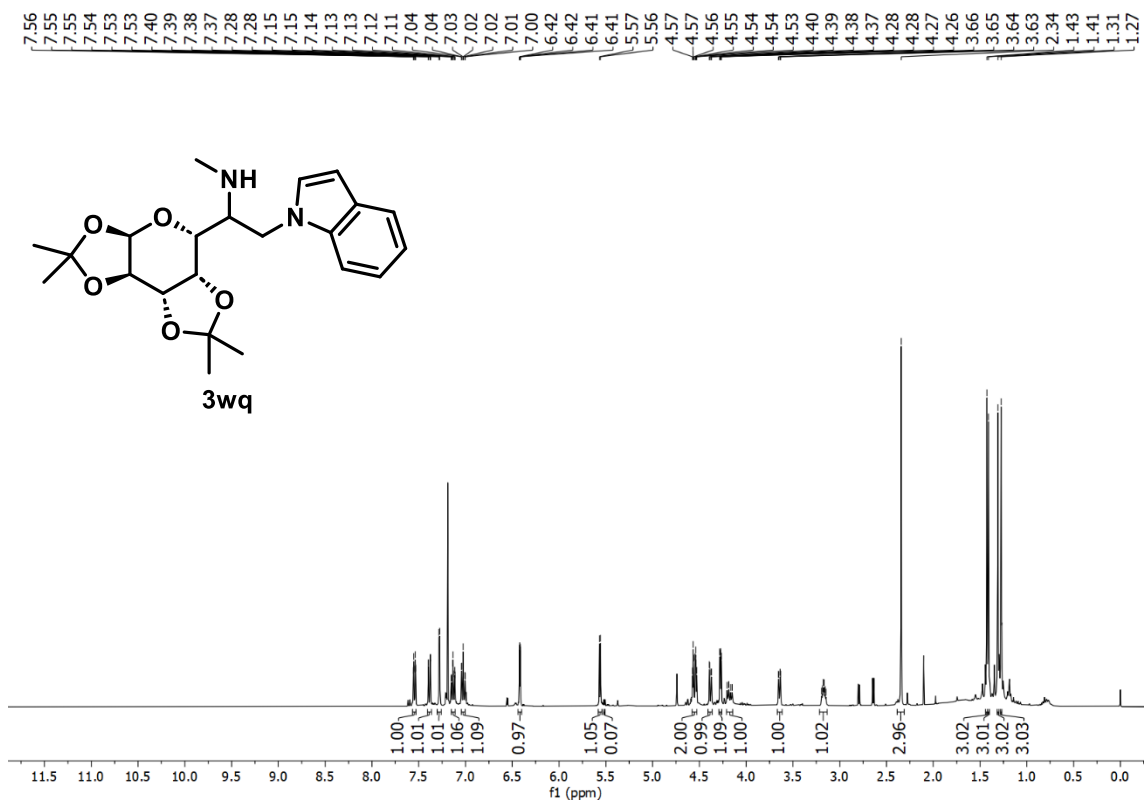


Figura 223A. RMN de ¹H de **3wq** (400 MHz, CDCl₃)

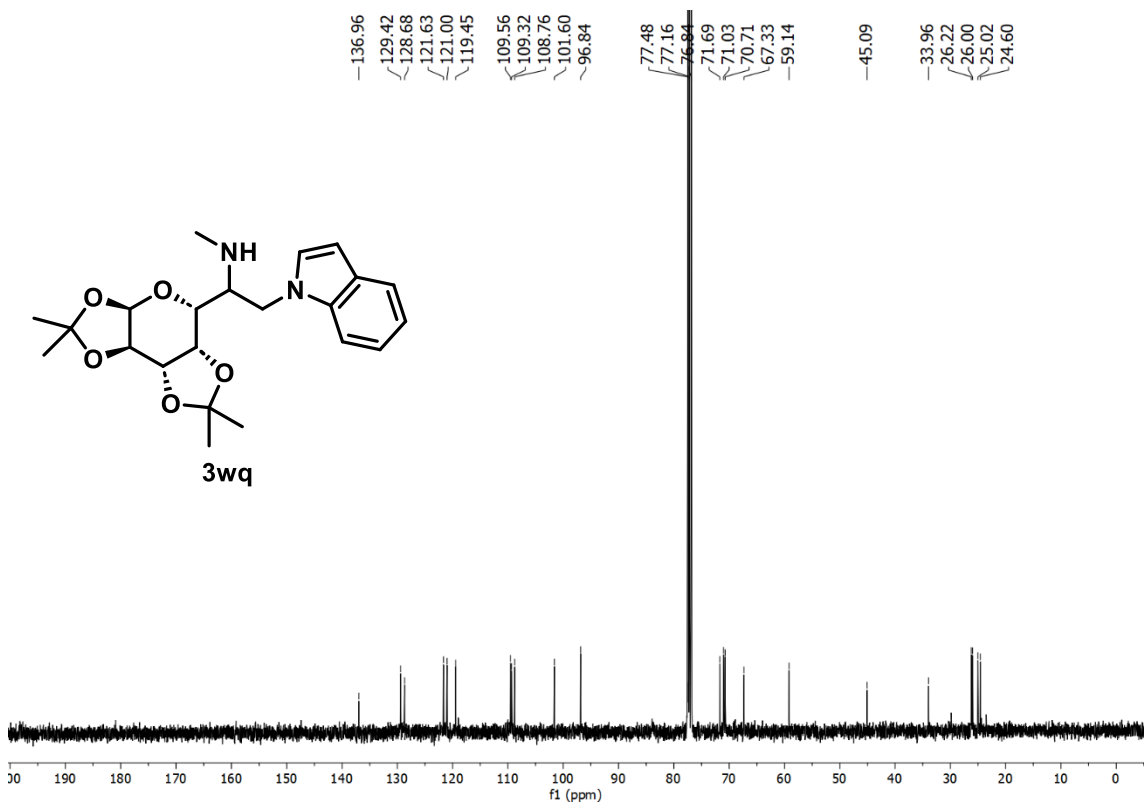


Figura 224A. RMN de ¹³C de **3wq** (101 MHz, CDCl₃)

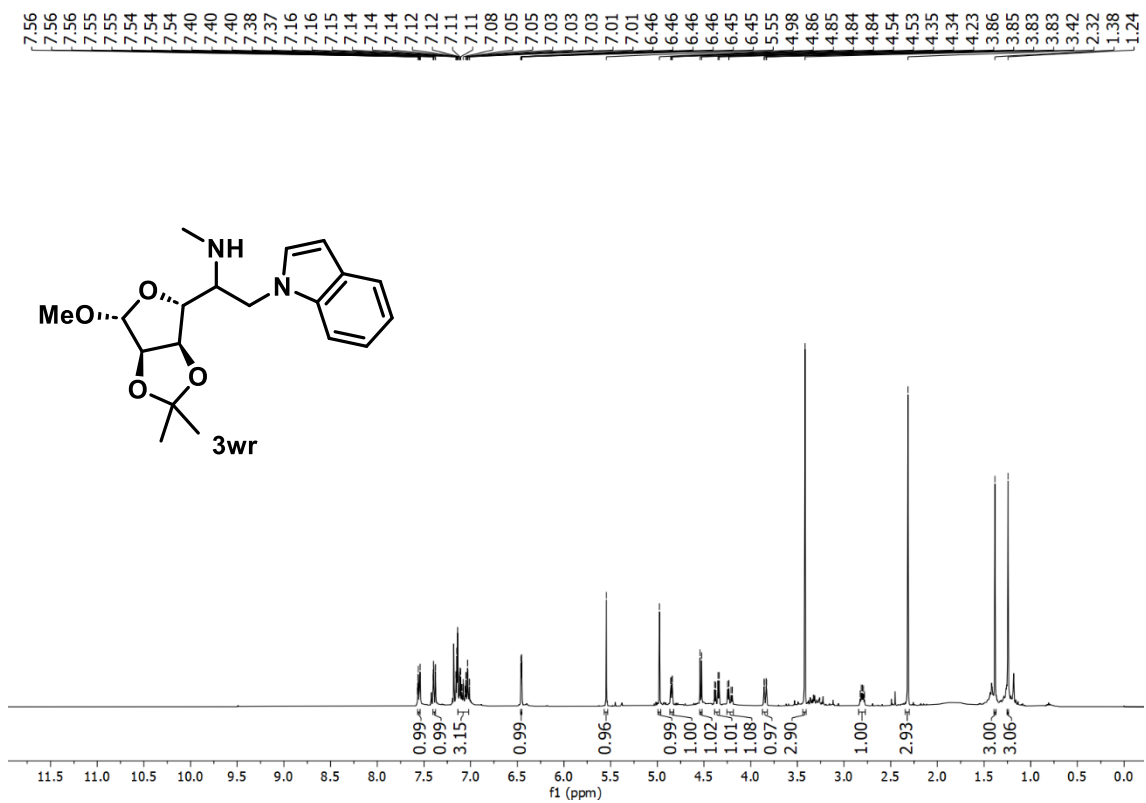


Figura 223A. RMN de ¹H de **3wr** (400 MHz, CDCl₃)

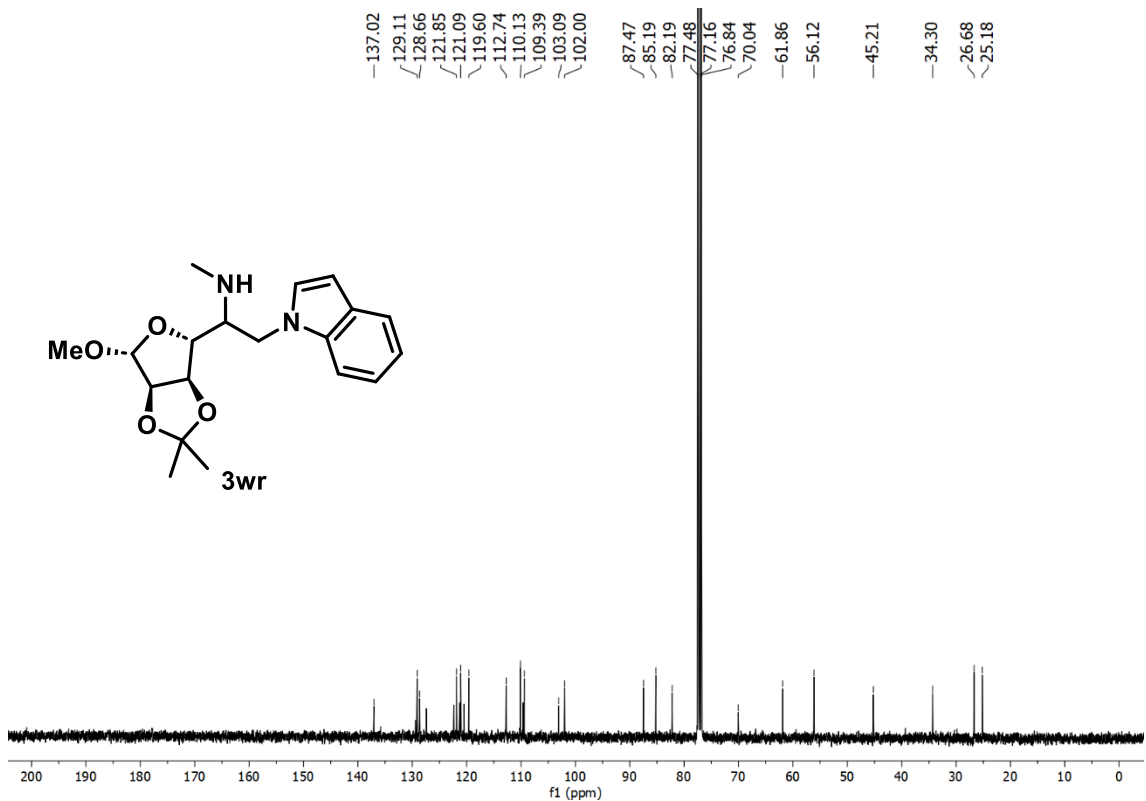


Figura 224A. RMN de ¹³C de **3wr** (101 MHz, CDCl₃)

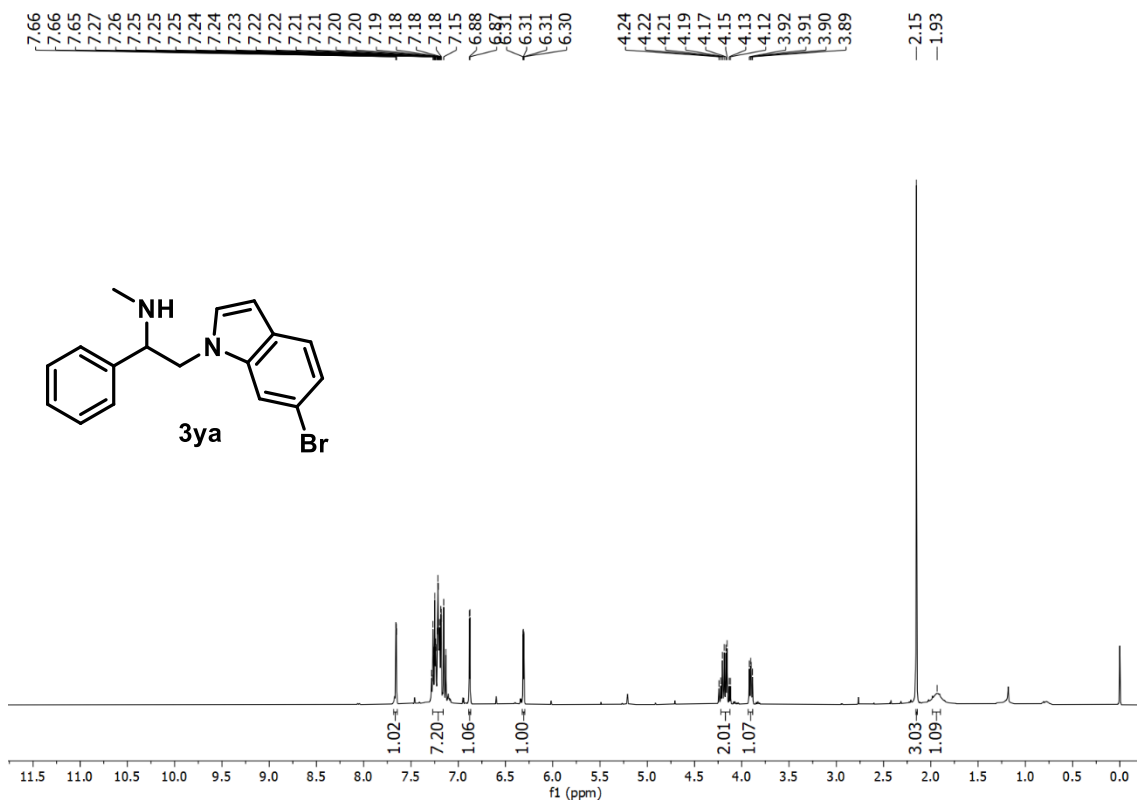


Figura 225A. RMN de ¹H de **3ya** (400 MHz, CDCl₃)

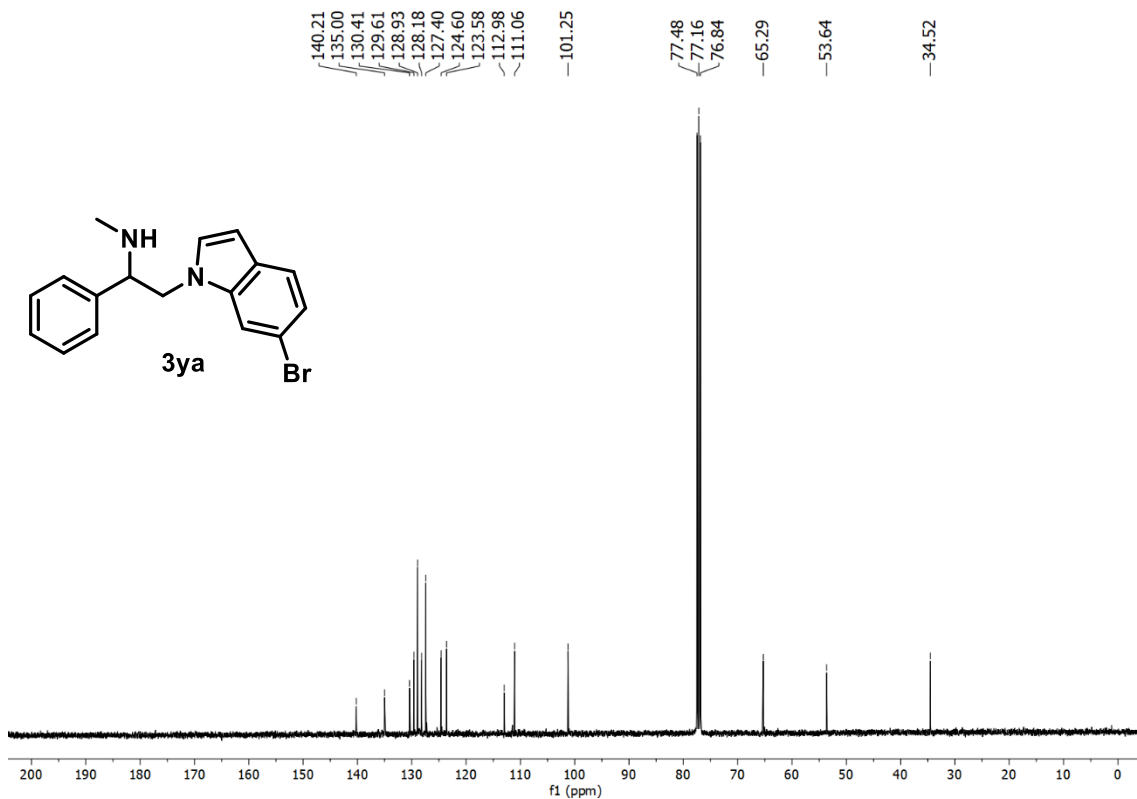


Figura 226A. RMN de ¹³C de **3ya** (101 MHz, CDCl₃)

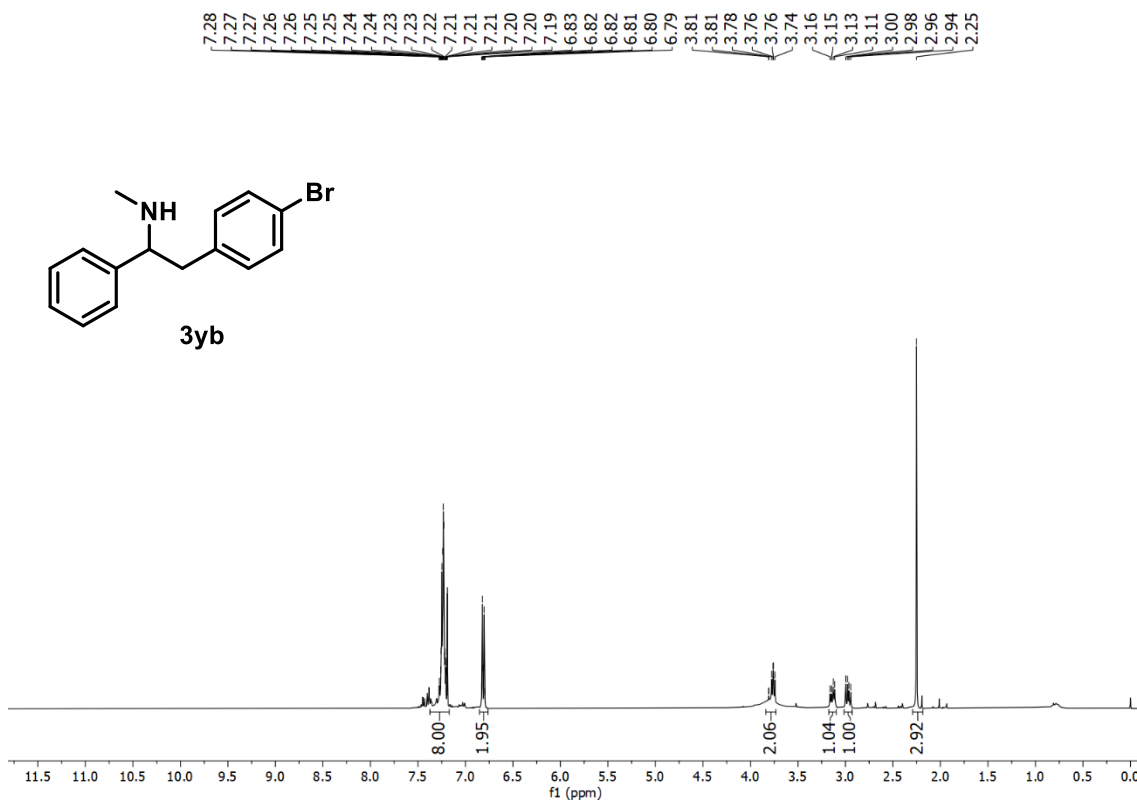


Figura 227A. RMN de ^1H de **3yb** (400 MHz, CDCl_3)

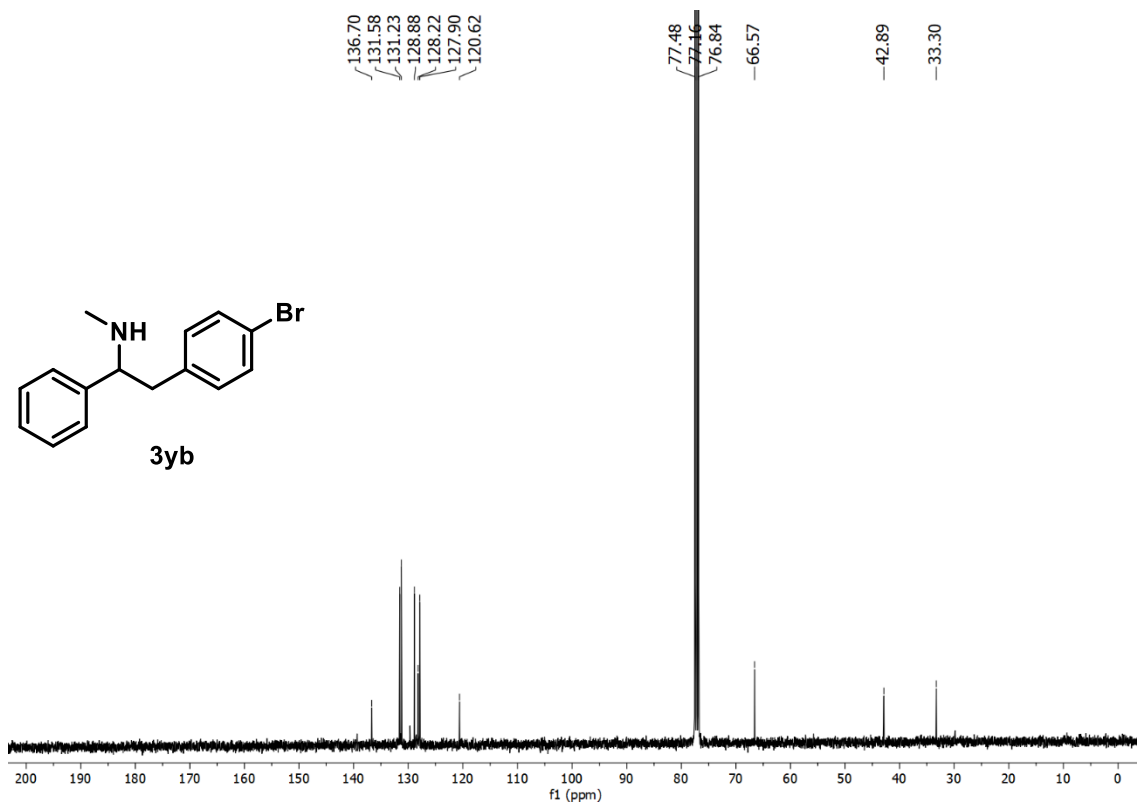


Figura 228A. RMN de ^{13}C de **3yb** (101 MHz, CDCl_3)

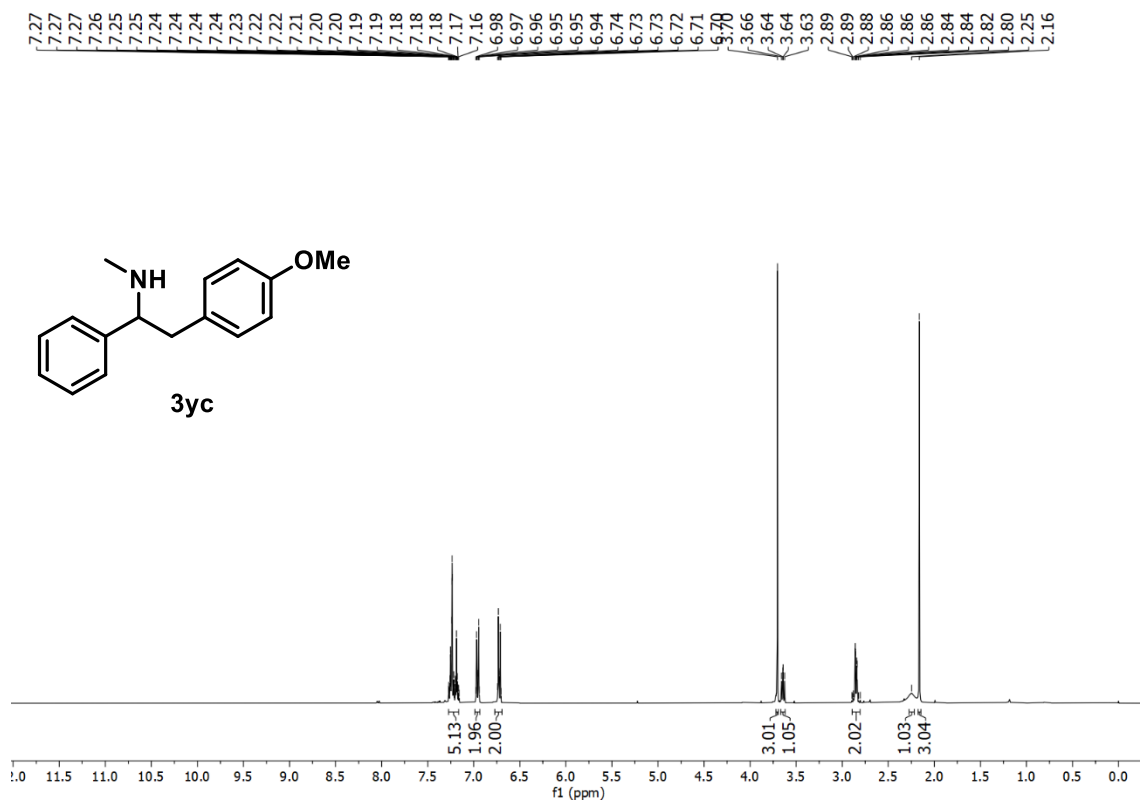


Figura 229A. RMN de ¹H de **3yc** (400 MHz, CDCl₃)

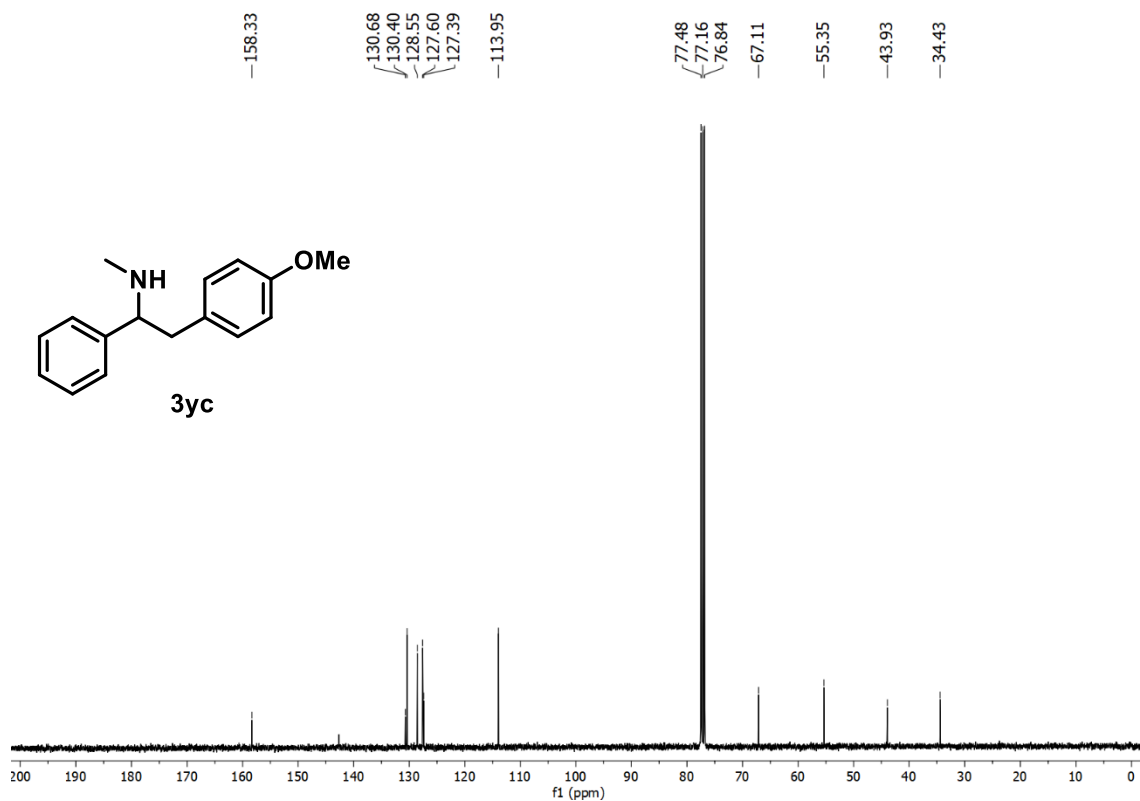


Figura 230A. RMN de ¹³C de **3yc** (101 MHz, CDCl₃)

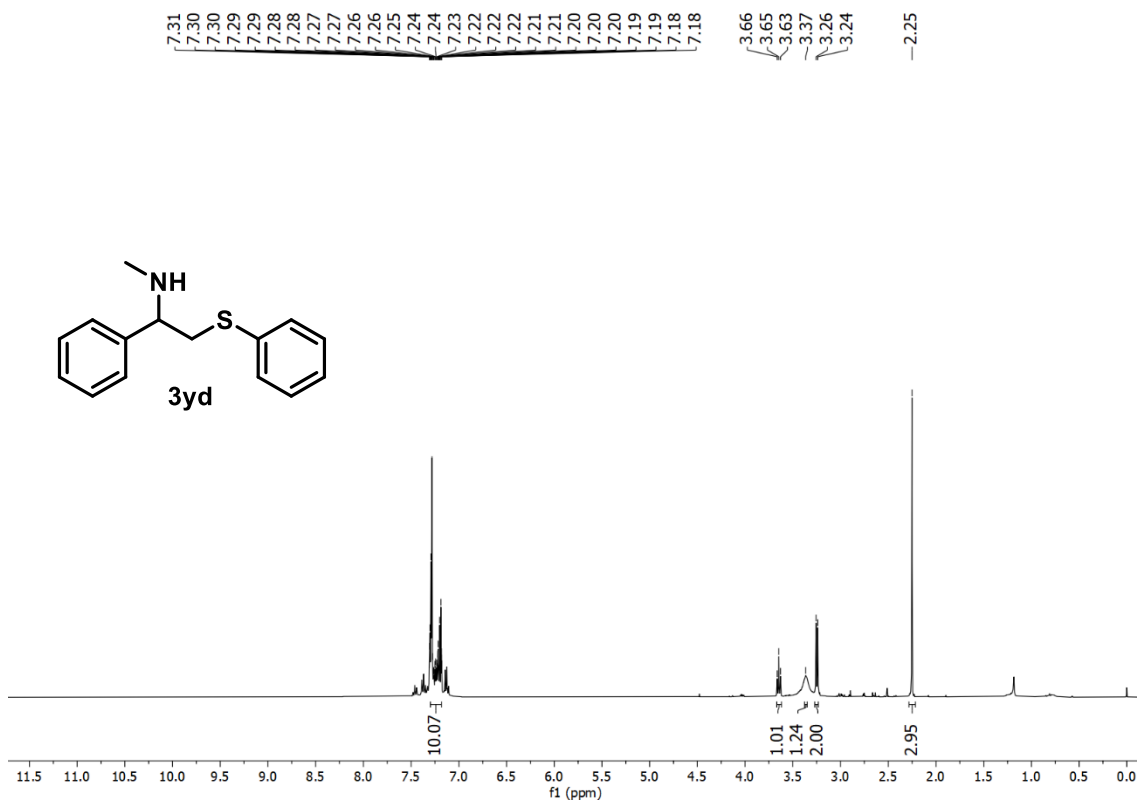


Figura 231A. RMN de ¹H de **3yd** (400 MHz, CDCl₃)

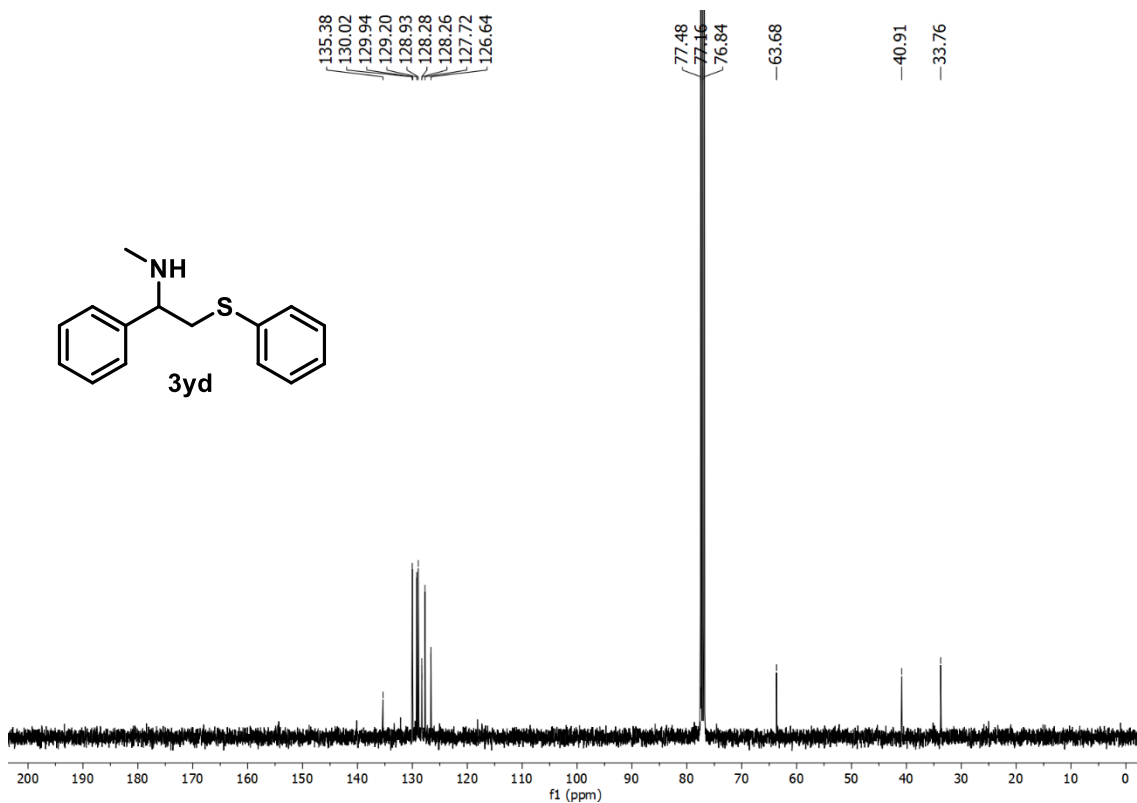


Figura 232A. RMN de ¹³C de **3yd** (101 MHz, CDCl₃)

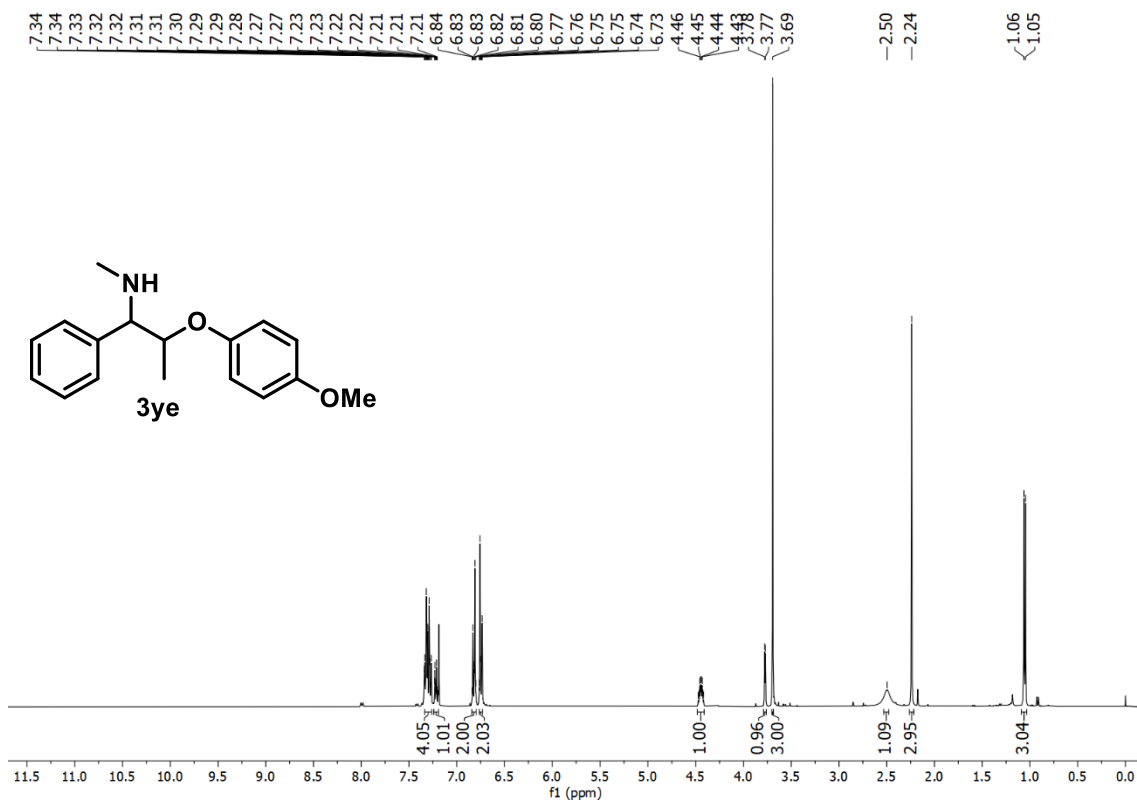


Figura 233A. RMN de ^1H de **3ye** (400 MHz, CDCl_3)

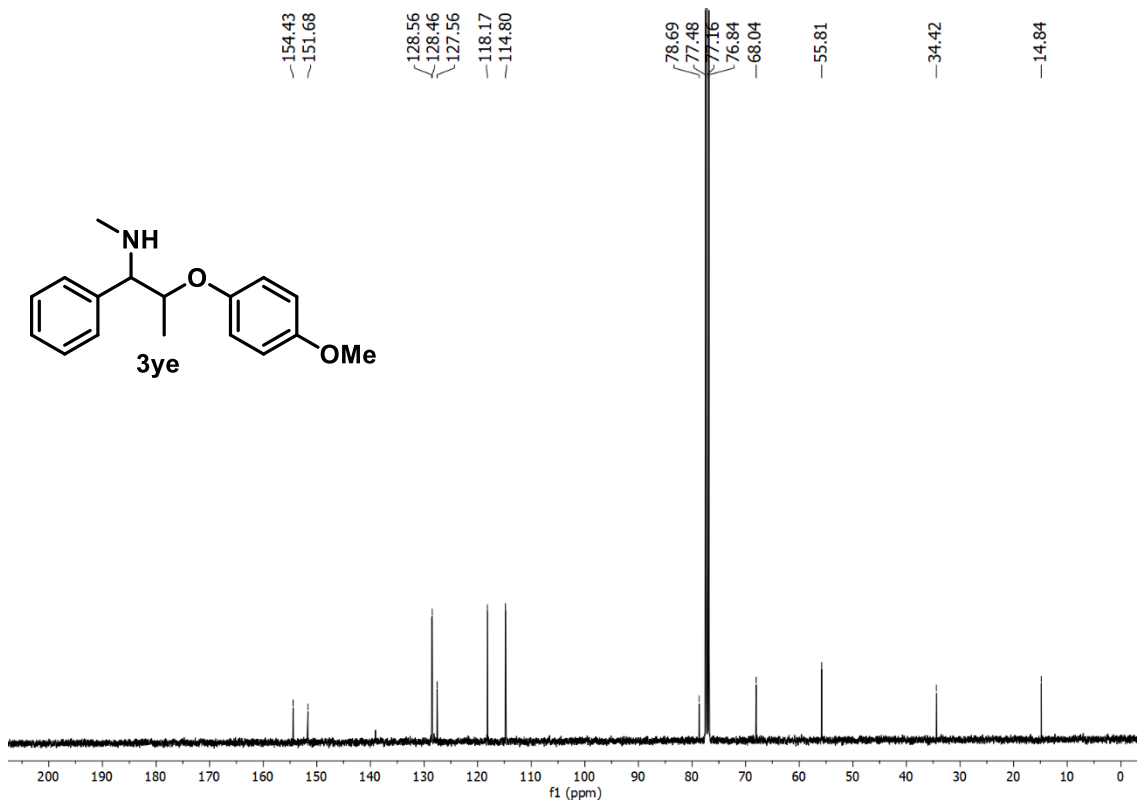


Figura 234A. RMN de ^{13}C de **3ye** (101 MHz, CDCl_3)

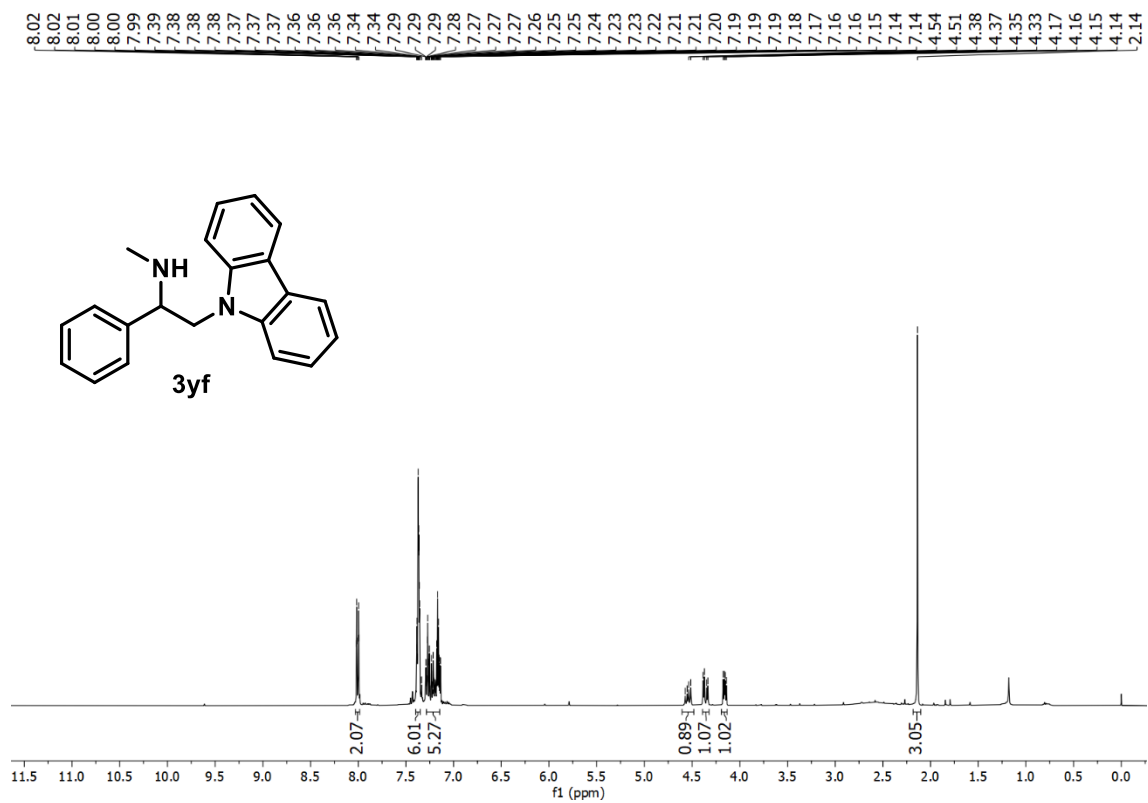


Figura 235A. RMN de ¹H de **3yf** (400 MHz, CDCl₃)

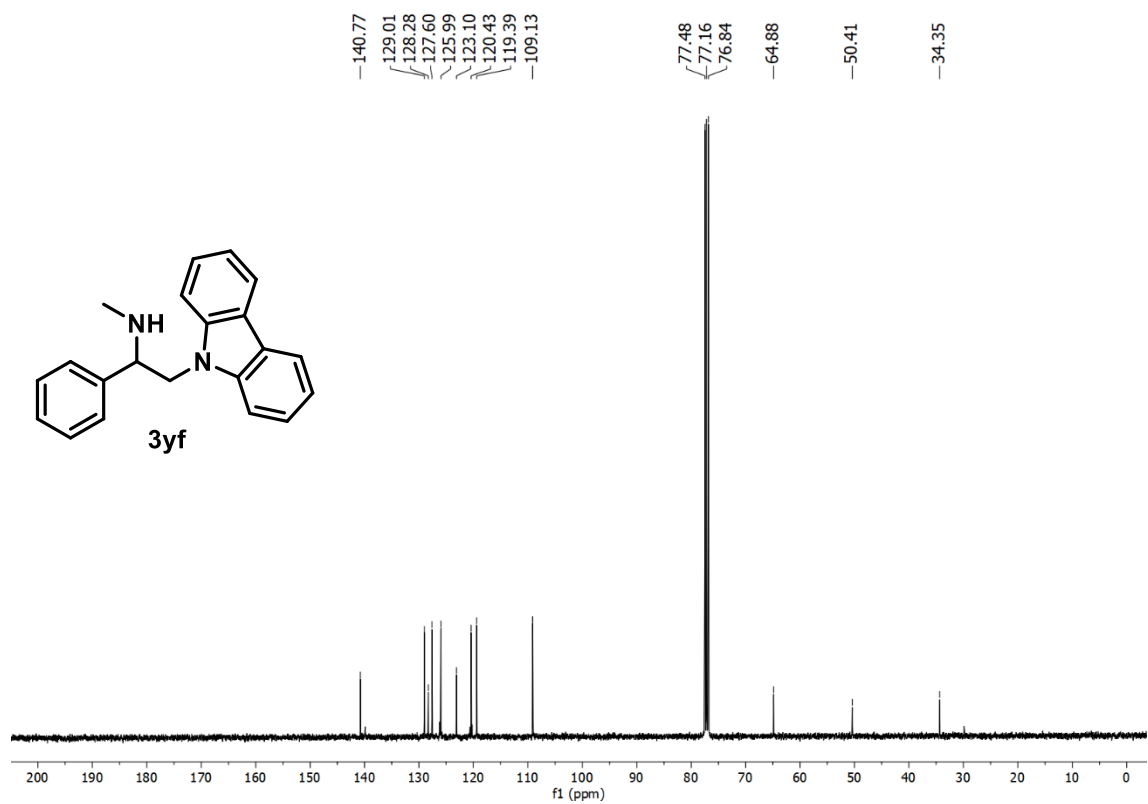


Figura 236A. RMN de ¹³C de **3yf** (101 MHz, CDCl₃)

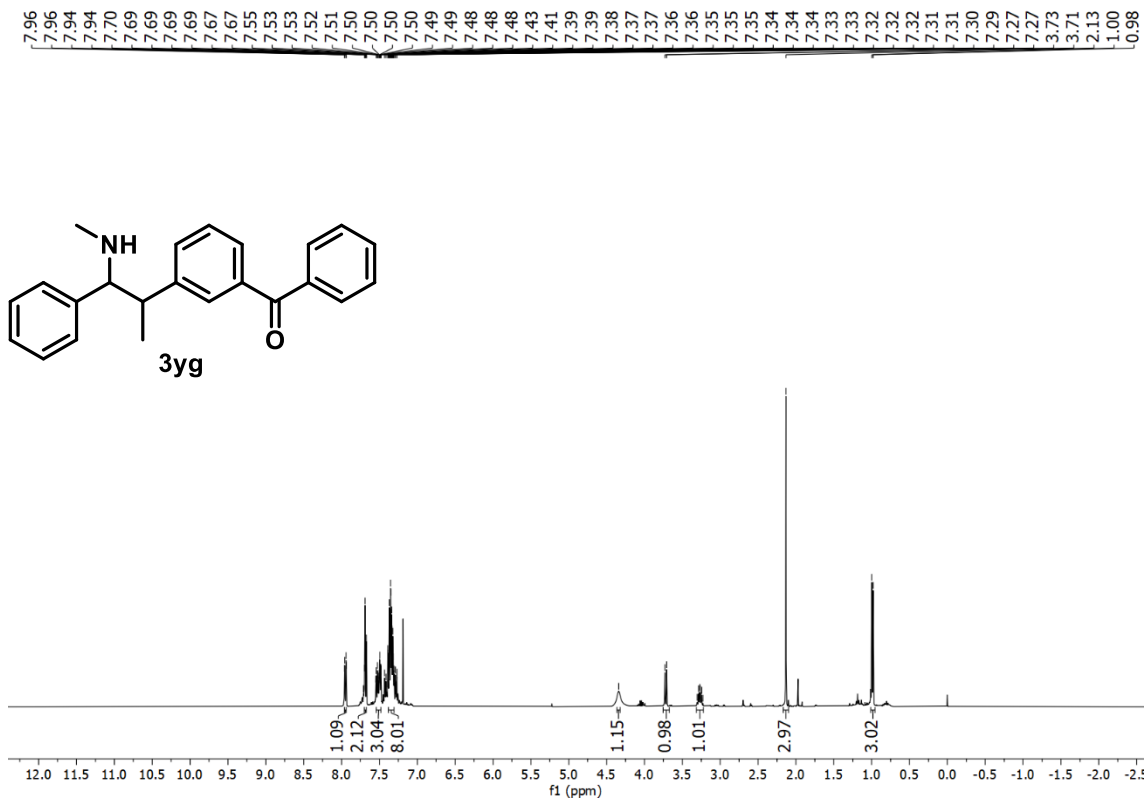


Figura 237A. RMN de ^1H de **3yg** (400 MHz, CDCl_3)

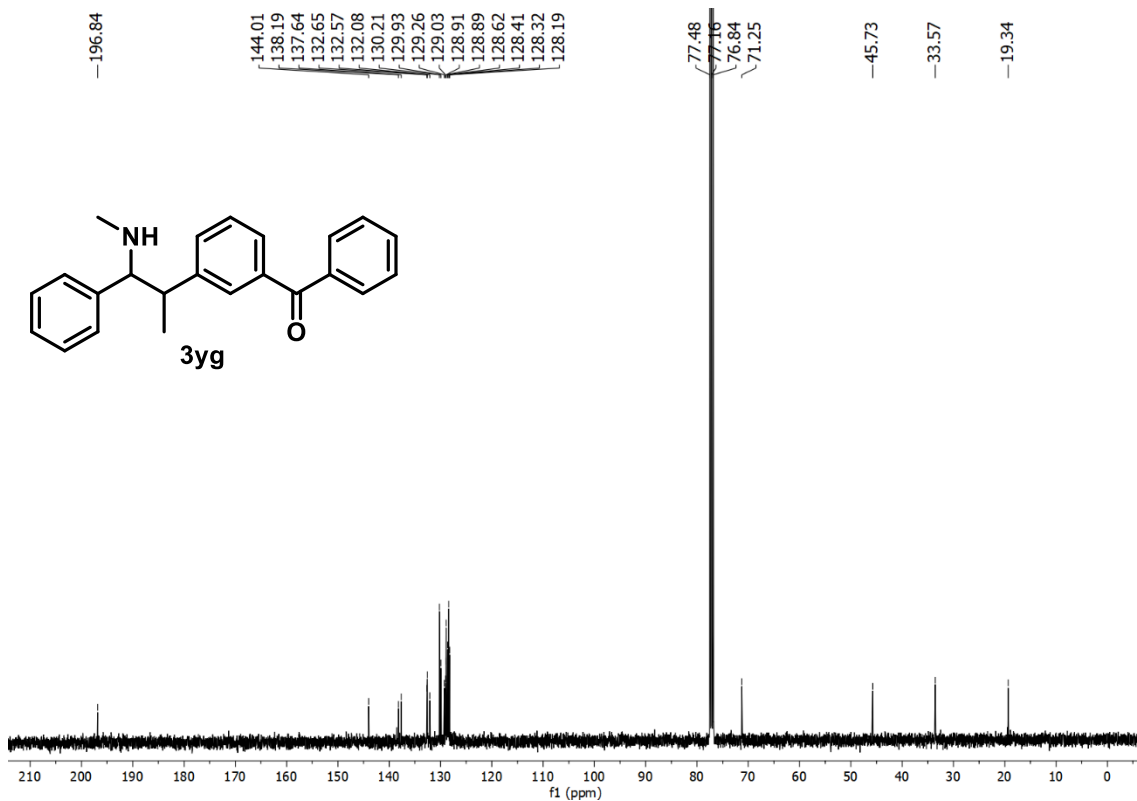


Figura 238A. RMN de ^{13}C de **3yg** (101 MHz, CDCl_3)