

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

**Aplicações de Estratégias Fotoquímicas para a Síntese de
Moléculas com Potencial Atividade Biológica:
Funcionalização de Nitronas e β -Glicosil β -Lactamas**

Éverton Alves Tordato*

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

Orientador: Márcio Weber Paixão

*** bolsista CNPq (processo: 141429/2020-8)**

São Carlos

2024



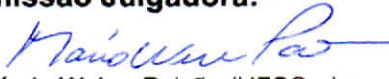
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

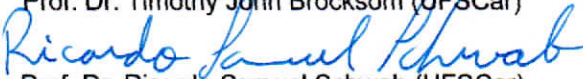
Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Éverton Alves Tordato, realizada em 20/09/2024.

Comissão Julgadora:


Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)


Prof. Dr. Timothy John Brocksom (UFSCar)


Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)


Prof. Dr. Diogo de Oliveira Silva (UNIFESP)


Prof. Dr. Paulo Cezar Vieira (FCFRP/USP)

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

EPÍGRAFE

“A utopia está lá no horizonte. Me aproximo dois passos, ela se afasta dois passos. Caminho dez passos e o horizonte corre dez passos. Por mais que eu caminhe, jamais a alcançarei. Para que serve a utopia? Serve para isso: para que eu não deixe de caminhar.”

Fernando Birri

“A estrutura conhecida, mas ainda não acessível por síntese, é para o químico o que a montanha não escalada, o mar inexplorado, o campo não cultivado, o planeta inalcançável, são para outros homens... O desafio único que a síntese química proporciona para a imaginação criativa e a mão habilidosa garante que ela perdurará enquanto os homens escreverem livros, pintarem quadros e criarem coisas que sejam bonitas, ou práticas, ou ambas.”

“A química orgânica literalmente colocou uma nova natureza ao lado da antiga. E não apenas para o deleite e informação de seus devotos; toda a face e maneira da sociedade foram alteradas por seus produtos. Somos vestidos, ornamentados e protegidos por formas de matéria estranhas à Natureza; viajamos e somos impulsionados, dentro, sobre e por elas. Sua conquista de nossos poderosos insetos inimigos, sua capacidade de modificar o solo e controlar sua flora microscópica, sua habilidade de purificar e proteger nossa água, aumentaram a superfície habitável da Terra e multiplicaram nosso suprimento de alimentos; e os avanços dramáticos na química medicinal sintética nos confortam e nos mantêm, e criam oportunidades sociais (e problemas) inigualáveis.”

Robert Burns Woodward

AGRADECIMENTOS

À sociedade brasileira que contribui com seus impostos, tornando possível a existência das universidades públicas e pesquisas de excelência e qualidade neste país;

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

À minha família, pela ajuda, apoio, confiança e incentivo, fundamental para que eu chegasse até aqui;

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

Aos Professores Diogo Seibert Lüttke (UFRGS) e Claudio A. Jiménez (Universidad de Concepción) pela colaboração;

Ao Dr. Lucas Loss Baldassari (UFSCar) pela colaboração;

Ao Ms. Renan Gonçalves de Oliveira (UFSCar) pela colaboração;

Ao Dr. Thiago Sabino da Silva (UFSCar) pelas discussões e contribuições na confecção dessa tese, ao Dr. José Antonio Campos Delgado (UFSCar) e Dr. Vitor Alcantara Fernandes da Silva (Universidade de Hokkaido) pelas proveitosas discussões durante o doutorado;

Aos Professores do Departamento de Química da UFSCar Marco Antonio Barbosa Ferreira, Romeu Cardozo Rocha Filho, Joaquim de Araújo Nobrega e Edénir Rodrigues Pereira Filho pelo conhecimento compartilhado e contribuição em minha formação;

À Professora Rose Maria Carlos e ao Ms. Marco Antonio Tiburcio pelas análises realizadas. Ao pessoal do RMN e ao Ms. Carlos André Ferreira Moraes pelas análises de espectrometria de massas;

À Professora Luciana Ferracini dos Santos (FHO/UNIARARAS) e ao Professor Fabiano Rodrigo da Silva Santos (UNESP/Assis) pelas fantásticas aulas durante a graduação e por me incentivarem a trilhar o caminho da pesquisa.

LISTA DE ABREVIATURAS

- Acetona-*d*⁶**: acetona deuterada
- AIBN**: 2,2'-azobisisobutironitrila
- BIOS**: síntese orientada pela biologia
- BDE**: energia de dissociação de ligação
- Bn**: grupo benzil
- BnCl**: cloreto de benzila
- BnBr**: brometo de benzila
- BnNHOH**: *N*-benzil-hidroxilamina
- brine***: solução aquosa saturada de cloreto de sódio
- Bzh**: grupo benzidril
- CDCl₃**: clorofórmio deuterado
- CT**: transferência de carga
- CV**: voltametria cíclica
- DBU**: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
- DCC**: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
- DCM**: diclorometano
- DHP**: 1,4-di-hidropiridina
- DIPEA**: *N,N*-di-isopropiletilamina
- DMAc**: *N,N*-dimetilacetamida
- DMAP**: *N,N*-dimetil-4-aminopiridina
- DME**: 1,2-dimetóxietano
- DMF**: *N,N*-dimetilformamida
- DMP**: Periodinana de Dess-Martin
- DMSO**: dimetilsulfóxido
- DMSO-*d*⁶**: dimetilsulfóxido deuterado
- d**: dubleto
- dd**: duplo dubleto
- ddd**: duplo duplo dubleto
- dt**: duplo tripleto
- DTS**: síntese total desviada
- EDA complex**: complexo doador-aceptor de elétrons

EnT: transferência de energia
FC1: fotocatalisador orgânico 4CzIPN
FC2: fotocatalisador metálico de irídio [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbpy)]PF₆
FOS: síntese orientada pela função
HAT: transferência de um átomo de hidrogênio
HE: éster de Hantzsch
HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia
HRMS: espectrometria de massas de alta resolução (EMAR)
^tBuCOOCi: cloroformato de isobutila
IC: conversão interna
ISC: cruzamento intersistema
J: constante de acoplamento
K_i: constante de inibição
LA: ácido de Lewis
LED: diodo emissor de luz
LUMO: orbital molecular não ocupado de menor energia
MeCN: acetonitrila
MeOH: álcool metílico
MHz: Megahertz
m: multiplete
NHPI: *N*-hidroxiftalimida
NHPI ester: éster de *N*-hidroxiftalimida ou *N*-(acilóxi)ftalimida
NMM: *N*-metilmorfolina
Overnight: tempo reacional entre 15 e 18 horas
pH: potencial hidrogeniônico
Ph: grupo fenil
PMP: grupo *para*-metóxifenil
ppm: partes por milhão
RMN de ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono
rd: razão diastereoisomérica
R_f: fator de retenção

s: singleto

sl: singleto largo

SET: transferência de um elétron

t: tripleto

ta: temperatura ambiente

td: triplo dubleto

^tBu: grupo *terc*-butil

TBTU: 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3 tetrafluoroborato de tetrametilamínio

TCCA: ácido triclorocianúrico

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

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografia em camada delgada (CCD)

TsCl: cloreto de tosila

TsN₃: tosil azida

UV: ultravioleta

UV-Vis: ultravioleta-visível

α: alfa; primeiro átomo de carbono referente ao carbono da carbonila

β: beta; segundo átomo de carbono referente ao carbono da carbonila

δ: delta; deslocamento químico em ppm

τ: tau; tempo de vida de um fluoróforo

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Avaliação dos parâmetros da reação em batelada.....	51
TABELA 2. Avaliação dos parâmetros reacionais sob condições de fluxo contínuo. .	53
TABELA 3. Otimização da condição reacional.....	102
TABELA 4. Dados de cristal, coleta de dados e refinamento de estrutura para o composto 4a.	211

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Algumas das contribuições da química orgânica sintética para a sociedade na mitigação de crises mundiais de saúde.	1
FIGURA 2. Etapas simplificadas para o descobrimento e desenvolvimento de compostos bioativos.	6
FIGURA 3. Abrangência do espaço químico por diferentes estratégias sintéticas. Adaptado da referência. ^{12,13}	7
FIGURA 4. Representação geral da estratégia BIOS – enovelamento de proteínas e arcabouços de produtos naturais direcionam os grupos nas periferias para se ligarem nos sítios ativos das enzimas. Adaptado da referência. ¹⁶	10
FIGURA 5. Correlação entre comprimentos de onda e energia. Adaptado da referência. ²⁵	15
FIGURA 6. Diagrama de Jablonski.	16
FIGURA 7. Representação geral de um processo fotorredox neutro <i>via</i> transferência de um elétron.	18
FIGURA 8. Representação geral de um processo <i>via</i> transferência de energia.	19
FIGURA 9. Representação geral de um processo <i>via</i> complexo doador-aceptor de elétron.	20
FIGURA 10. Representação geral de um processo <i>via</i> HAT	20
FIGURA 11. Figuras ilustrativas referentes à tecnologia de fluxo contínuo. Adaptado das referências. ^{36,37}	21
FIGURA 12. Estrutura geral de uma nitrona e reatividade.	26
FIGURA 13. a) Voltametria cíclica da DHP 2a. b) Voltametria cíclica da nitrona 1a, [0,5 mM] em TBAPF6 [0,1 M] em MeCN. Taxa de varredura 50 mV.s ⁻¹ , E _{ox} (1a ⁺ /1a) = +1,09 V e E _{red} (2a/2a ⁻) = -1,83 V.	59
FIGURA 14. Varredura completa do experimento de captura de radicais utilizando infusão direta da massa bruta da reação.	60
FIGURA 15. Espectro de UV-Vis em DCM 0,1 M da nitrona 1a (linha azul), 4-carbamoíla 1,4-di-hidropiridinas 2a (linha preta) e mistura equimolar de 1a e 2a (linha vermelha).	61
FIGURA 16. Emissão da solução de Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbpy))PF ₆ em DCM registrada na presença de quantidades crescentes da DHP 2a como supressor em $\lambda_{ex} = 456$ nm.	63
FIGURA 17. Análise do gráfico de <i>Stern-Volmer</i> derivada dos dados extraídos da Figura 16 em 468 nm.	63
FIGURA 18. Prescrição de antibióticos nos EUA de 2004 até 2014. Adaptado da referência. ¹¹⁸	69
FIGURA 19. Espectro de RMN de ¹ H do substrato 2h (CDCl ₃ , 400 MHz).	101
FIGURA 20. Espectro de RMN de ¹ H do bruto da reação com expansão em H3, referente ao novo centro estereogênico formado na etapa de funcionalização	103
FIGURA 21. Espectro de RMN de ¹ H do produto 3f (CDCl ₃ , 400 MHz).	107
FIGURA 22. Solução reacional heterogênea antes de ligar a fonte luminosa. B) Solução reacional alguns instantes após ligar a fonte luminosa. C) Solução reacional completamente homogênea após 20 minutos de ligar a fonte luminosa. D) Solução reacional com fonte luminosa desligada após término da reação. E) Produto isolado 3f (escala de 1,15 mmol). F) Produto isolado 4c (escala de 0,49 mmol).	108

FIGURA 23. Raio X da estrutura cristalina de 4a.	111
FIGURA 24. A) Compostos utilizados no experimento de espectroscopia de absorção no UV-Vis. B) Soluções dos compostos individuais e combinados em DMSO 0,1 M (evidência visual). C) Espectro de absorção no UV-Vis.	114
FIGURA 25. Monitoramento dos hidrogênios metilênicos de HE.	115
FIGURA 26. A) Aceptor de radical não consumido. B) Produto do acoplamento radical-radical oriundo do radical terciário <i>endo</i> -cíclico e TEMPO. C) Produto do acoplamento radical-radical oriundo do éster de NHPI e TEMPO.	116
FIGURA 27. Configuração experimental para as reações fotocatalisadas em fluxo contínuo. Esquerda: Configuração completa, incluindo fotorreator com fonte de irradiação e resfriamento externo. Direita: Aproximação do fotorreator e fonte de irradiação.	122
FIGURA 28. A) Transferência <i>via</i> cânula da solução de nitrona (amarela) sobre a solução do complexo de cobre (verde) durante a reação de Kinugasa. B) Produto 2f isolado.	190
FIGURA 29. Vista da estrutura molecular de 4a (uma molécula selecionada da unidade assimétrica). Os elipsóides de deslocamento atômico são desenhados no nível de probabilidade de 50% para todos os átomos que não sejam de hidrogênio.	212
FIGURA 30. Vista da unidade assimétrica de 4a com o esquema de numeração da estrutura molecular. Os elipsóides de deslocamento atômico são desenhados no nível de probabilidade de 50%	212

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Exemplos da estratégia FOS.	11
ESQUEMA 2. Exemplo da estratégia DTS.	12
ESQUEMA 3. Exemplos de processos fotoquímicos em escala de gramas para obtenção de IFAs.	23
ESQUEMA 4. Reator fotoquímico em escala piloto para síntese da artemisinina da empresa Sanofi. Imagem retirada da referência. ³⁸	23
ESQUEMA 5. Estratégia fotocatalítica para a fluoroalquilação de nitronas <i>via</i> adição radicalar.	27
ESQUEMA 6. Estratégia fotocatalítica para a síntese estereosseletiva de amino álcoois vicinais a partir da adição de radicais cetil em nitronas.	28
ESQUEMA 7. Estratégia fotocatalítica para a síntese de β -aminohidroxilaminas a partir da adição de radicais α -amino em nitronas.	29
ESQUEMA 8. Estratégias para a funcionalização de nitronas a partir da adição de nucleófilos por <i>via</i> polar.	29
ESQUEMA 9. Estratégia sintética da empresa farmacêutica Boehringer Ingelheim para a obtenção do núcleo α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amida.	30
ESQUEMA 10. Exemplos de compostos bioativos contendo a função <i>N</i> -hidroxilamina e α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amida oriundos de produtos naturais produzidos por bactérias, esponja marinha e de origem sintética	31
ESQUEMA 11. Possíveis aplicações sintéticas de compostos contendo o núcleo α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amidas.	32
ESQUEMA 12. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino éster a partir de α -bromoácido.	33
ESQUEMA 13. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino éster a partir de α -oxoácido.	33
ESQUEMA 14. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amida a partir da clivagem de α -amino γ -lactama.	34
ESQUEMA 15. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amida a partir da clivagem de oxaziridina.	34
ESQUEMA 16. Estratégia sintética assimétrica para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino ácido.	35
ESQUEMA 17. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino éster a partir da oxidação da amina primária de α -aminoéster.	35
ESQUEMA 18. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino éster a partir da diazotação/bromação e substituição de α -aminoácido.	36
ESQUEMA 19. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino éster a partir da reação de Ugi 4 componentes.	37
ESQUEMA 20. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amida a partir da hidroxilação de compostos 2-óxi-indólicos.	37
ESQUEMA 21. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amida para aplicação em ligação KAHA.	38
ESQUEMA 22. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino ésteres. ...	39
ESQUEMA 23. Estratégia sintética para o preparo de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amida com crescimento da cadeia lateral.	40

ESQUEMA 24. Objetivo geral do projeto: funcionalização de nitronas mediada por luz visível sob regime de fluxo contínuo para a obtenção de α -(<i>N</i> -hidroxi)amino amidas.	42
ESQUEMA 25. Preparo de <i>N</i> -metil α -aril nitronas <i>one-pot two-step</i> .	44
ESQUEMA 26. Preparo de <i>N</i> -benzil nitronas exploradas durante o estudo de escopo.	45
ESQUEMA 27. Preparo de <i>N</i> -benzil-hidroxilamina.	46
ESQUEMA 28. Preparo da D-manose-hidroxilamina.	47
ESQUEMA 29. Preparo do aldeído da D-frutose bis-acetonideo.	47
ESQUEMA 30. Preparo do aldeído da D-ribose protegida.	48
ESQUEMA 31. Preparo de <i>N</i> -Boc α -aminoaldeído (<i>N</i> -Boc-D-Phe-al) derivado da D-fenilalanina.	48
ESQUEMA 32. Extração de IFAs e preparo dos aldeídos correspondentes.	49
ESQUEMA 33. Preparo de 4-COOH-1,4-DHP.	50
ESQUEMA 34. Preparo de 4-carbamoíla-1,4-di-hidropiridinas.	50
ESQUEMA 35. Preparo do fotocatalisador orgânico 4CzIPN.	51
ESQUEMA 36. Escopo de nitronas exploradas na reação de carbamoilação fotocatalisada.	54
ESQUEMA 37. Escopo de radicais carbamoíla foto-gerados explorados na reação de carbamoilação de nitronas.	56
ESQUEMA 38. Escopo de α -(<i>N</i> -hidróxi)peptídeos.	57
ESQUEMA 39. Derivatização da glicosil nitrona funcionalizada.	58
ESQUEMA 40. Experimento de captura de radicais com TEMPO.	59
ESQUEMA 41. Possível mecanismo para a reação de carbamoilação de nitronas fotocatalisada.	65
ESQUEMA 42. Principais classes de antibióticos β -lactâmico e seu mecanismo de ação.	68
ESQUEMA 43. Importância da substituição em C6 para atividade antibacteriana da penicilina.	71
ESQUEMA 44. Outras aplicações de azetidín-2-onas, além da atividade antibacteriana. Adaptado da referência. ¹³⁰	72
ESQUEMA 45. Aplicação do núcleo β -lactâmico como intermediário avançado na semissíntese do fármaco Taxol®.	72
ESQUEMA 46. <i>N</i> -fenil β -lactamas monocíclicas biologicamente ativas.	73
ESQUEMA 47. Glicuronídeo ativo do fármaco ezetimiba.	73
ESQUEMA 48. Exemplo da estratégia de <i>chiral template</i> promovida por Hanessian.	75
ESQUEMA 49. Formação de ceteno <i>via</i> E1cB e subsequente reação de cicloadição [2+2].	76
ESQUEMA 50. Exemplos de aplicações de β -lactamas como <i>scaffolds</i> para o preparo de moléculas bioativas.	77
ESQUEMA 51. Uso de monossacarídeos como indutores de assimetria e diversificação estrutural de β -lactamas.	78
ESQUEMA 52. Protocolos para a obtenção de β -lactamas por <i>via</i> fotoquímica.	79
ESQUEMA 53. Protocolo seminal da reação de Kinugasa.	80
ESQUEMA 54. Preparo de glicosil β -lactamas a partir da reação de Kinugasa.	81
ESQUEMA 55. Possível mecanismo para a reação de Kinugasa.	82

ESQUEMA 56. Uso do intermediário enolato para o preparo β -lactamas com C(3) quaternário.	82
ESQUEMA 57. Variante da reação de Kinugasa para à obtenção de 3- <i>exo</i> -metileno β -lactama.	83
ESQUEMA 58. Primeiro e único protocolo catalítico e enantiosseletivo para a síntese de 3- <i>exo</i> -metileno β -lactama utilizando a reação de Kinugasa.	84
ESQUEMA 59. Preparo do substrato 3- <i>exo</i> -metileno β -xilossil β -lactama.	84
ESQUEMA 60. Ciclização do substrato α -metileno β -amino éster(ácido) para obtenção de 3- <i>exo</i> -metileno β -lactama.	85
ESQUEMA 61. Transformações realizadas em 3- <i>exo</i> -metileno β -lactamas por <i>via</i> polar.	86
ESQUEMA 62. Núcleos utilizados como nucleófilos ou parceiros de reações de acoplamento para a funcionalização de C(3) de β -lactamas ou modificação de β -lactamas funcionalizadas.	87
ESQUEMA 63. β -lactamas monocíclicas eletrofílicas utilizados para funcionalização em C3.	88
ESQUEMA 64. Objetivo geral do projeto: Síntese e funcionalização diastereosseletiva de <i>N</i> -fenil 3- <i>exo</i> -metileno β -glicosil β -lactamas.	90
ESQUEMA 65. Rota sintética para o preparo de 3- <i>exo</i> -metileno β -glicosil β -lactama.	91
ESQUEMA 66. Preparo do (<i>R</i>)-gliceraldeído.	92
ESQUEMA 67. Preparo do aldeído da D-lixose-OMe.	93
ESQUEMA 68. Preparo do aldeído da D-lixose-OBn.	93
ESQUEMA 69. Preparo do aldeído da D-xilose-OMe.	94
ESQUEMA 70. Preparo de <i>N</i> -fenil-hidroxilaminas.	95
ESQUEMA 71. Preparo de <i>N</i> -alquil-hidroxilaminas.	95
ESQUEMA 72. Preparo de <i>N-terc</i> -butilhidroxilamina.	96
ESQUEMA 73. Preparo de nitronas derivadas de monossacarídeos.	97
ESQUEMA 74. Preparo de 3- <i>exo</i> -metileno β -glicosil β -lactama.	99
ESQUEMA 75. Escopo explorado na reação fotoquímica <i>via</i> EDA.	104
ESQUEMA 76. Derivatização do produto 3e para a obtenção de β -glicoamino éster.	109
ESQUEMA 77. Condição reacional utilizada para a reação de epimerização.	110
ESQUEMA 78. Rota sintética para o preparo do alcino terminal.	111
ESQUEMA 79. Reação de Kinugasa para a síntese de um análogo do produto 3e.	112
ESQUEMA 80. Possível estratégia para investigação do mecanismo durante a etapa de formação do centro estereogênico.	117
ESQUEMA 81. Possível mecanismo para a adição conjugada radicalar <i>via</i> fotoindução de complexo EDA.	117
ESQUEMA 82. Preparo de <i>N</i> -metil nitronas derivadas de aldeídos aromáticos exploradas durante o estudo de escopo.	123
ESQUEMA 83. Possível mecanismo para a redução do grupo nitro para hidroxilamina.	124
ESQUEMA 84. Preparo de <i>N</i> -benzil nitronas exploradas durante o estudo de escopo.	125
ESQUEMA 85. Preparo de <i>N</i> -benzil-hidroxilamina.	128

ESQUEMA 86. Preparo do aldeído da D-frutose bis-acetonideo.	129
ESQUEMA 87. Possível mecanismo para a reação de acetalização. Adaptado da referência. ²⁸⁴	130
ESQUEMA 88. Possível mecanismo para a reação de oxidação de álcool primário com TCCA/TEMPO em meio levemente ácido ou neutro.	130
ESQUEMA 89. Preparo do aldeído da D-ribose protegida.....	131
ESQUEMA 90. Preparo da hidroxilamina da D-manose bis-acetonideo.....	132
ESQUEMA 91. Preparo de α -aminoaldeído derivado da D-fenilalanina (<i>N</i> -Boc-D-Phe-al).	133
ESQUEMA 92. Extração e preparo dos aldeídos derivados de fármacos.	134
ESQUEMA 93. Possível mecanismo para a reação de esterificação de Steglich. ..	135
ESQUEMA 94. 4-carbamóila-1,4-di-hidropiridinas utilizadas no escopo.	136
ESQUEMA 95. Preparo de 4-COOH-1,4-DHP.....	136
ESQUEMA 96. Possível mecanismo para a reação de condensação três componentes para obtenção de 4-COOH-1,4-DHP.	137
ESQUEMA 97. Preparo de 4-carbamóila-1,4-di-hidropiridinas 2a e 2m - 2s.....	137
ESQUEMA 98. Possível mecanismo para a reação de acoplamento entre 4-COOH-1,4-DHP e amina.	138
ESQUEMA 99. Preparo de 4-carbamóila-1,4-di-hidropiridinas derivadas de α -aminoácidos.	139
ESQUEMA 100. Preparo de 4-carbamóila-1,4-di-hidropiridinas derivada do dipeptídeo 2l.....	140
ESQUEMA 101. Preparo do éster de Hantzsch.	164
ESQUEMA 102. <i>N</i> -(acilóxi)ftalimidas (ésteres redox ativos) utilizadas neste trabalho como fonte de radicais.	165
ESQUEMA 103. Preparo da <i>N</i> -(acilóxi)ftalimida 1b.....	166
ESQUEMA 104. Preparo da <i>N</i> -(acilóxi)ftalimida 1e.....	167
ESQUEMA 105. Preparo de <i>N</i> -fenil-hidroxilaminas.....	169
ESQUEMA 106. Preparo de <i>N</i> -alquil-hidroxilaminas.....	171
ESQUEMA 107. Preparo de <i>N</i> - <i>tert</i> -butilhidroxilamina.....	172
ESQUEMA 108. Preparo do reagente de Ohira-Bestmann.	173
ESQUEMA 109. Preparo do alcino terminal.	174
ESQUEMA 110. Possível mecanismo para a reação de Ohira-Bestmann. Adaptado da referência. ³¹¹	176
ESQUEMA 111. Preparo do produto de Kinugasa.....	177
ESQUEMA 112. Preparo do (<i>R</i>)-gliceraldeído acetonídeo.	178
ESQUEMA 113. Possível mecanismo para a clivagem oxidativa 1,2-diol.	179
ESQUEMA 114. Preparo do aldeído da D-lixose OMe protegida.....	179
ESQUEMA 115. Preparo do aldeído da D-lixose OBn protegida.	181
ESQUEMA 116. Preparo do aldeído da D-xilose protegida.....	182
ESQUEMA 117. Preparo de nitronas glicosídicas.	184
ESQUEMA 118. Procedimento geral para a síntese de 3- <i>exo</i> -metileno β -lactamas.	189
ESQUEMA 119. Procedimento geral para a alquilação de β -lactamas <i>via</i> fotoindução de complexo EDA.....	197
ESQUEMA 120. Síntese de β -glicoamino éster a partir da clivagem da β -lactama.....	209

RESUMO

APLICAÇÕES DE ESTRATÉGIAS FOTOQUÍMICAS PARA A SÍNTESE DE MOLÉCULAS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA: FUNCIONALIZAÇÃO DE NITRONAS E β -GLICOSIL β -LACTAMAS. Nitronas e β -lactamas são importantes classes de compostos devido sua grande relevância para a comunidade de química orgânica sintética e medicinal. Nitronas são 1,3-dipolos muito utilizados em reações de cicloadição para a síntese de produtos naturais (inclusive β -lactamas) e heterociclos, bem como parceiros eletrofílicos em reações de adição. β -lactamas, além de sua reconhecida atividade antibacteriana, também possuem outras atividades biológicas, bem como podem ser utilizadas como síntons avançados na obtenção de outros compostos valiosos como β -aminoácidos e peptídeos. Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem trabalhando, dentre outras temáticas, com a funcionalização de compostos por *via* fotoquímica, a partir da adição de radicais carbamoíla ou alquila. Nesse sentido, visualizamos a possibilidade de explorar a adição de radicais à nitronas e em utilizá-las como materiais de partida para o preparo de β -lactamas eletrofílicas para serem submetidas à funcionalização fotoquímica. No primeiro trabalho, uma grande diversidade estrutural de nitronas foram funcionalizadas a partir da adição de radicais carbamoíla, oriundos da oxidação do precursor radicalar 4-carbamoíla 1,4-dihidropiridinas utilizando o fotocatalisador 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno (4CzIPN), sob regime de fluxo contínuo. Foi possível obter 49 exemplos de α -(*N*-hidroxi)amino amidas, núcleo presente em diversos compostos bioativos, com rendimentos de 26 a 95% e razões diastereoisoméricas (*rd*) de 1:1 até 20:1, a partir da formação de uma ligação C(sp²)-C(sp³). Vale ressaltar que a reação em batelada foi de 15 h e sob regime de fluxo contínuo se completou em apenas 30 min. No segundo trabalho, o núcleo *N*-fenil 3-*exo*-metileno β -glicosil β -lactama, sintetizado a partir de uma variante da reação de Kinugasa, utilizando *N*-fenil α -glicosil nitronas e álcool propargílico, foi funcionalizado a partir da adição de radicais alquila gerados *via* fotoindução de complexo EDA entre éster de Hantzsch (HE) e *N*-(acilóxi)-ftalimidas. Foi possível obter 19 exemplos com rendimento de 37 a 66% e excelentes *rd cis/trans*, majoritariamente 20:1, em apenas 2 h de reação proporcionando a expansão do espaço químico desta importante classe de heterociclo, a partir da formação de uma ligação C(sp³)-C(sp³) diastereosseletiva. A configuração absoluta *cis* do núcleo β -lactâmico funcionalizado foi inequivocadamente determinada a partir

da análise de difração de raio-X de um monocristal. Foi possível obter evidências de que um dos caminhos envolvidos na etapa de formação do centro estereogênico em C3 ocorre *via* transferência de um átomo de hidrogênio diastereosseletiva provavelmente pelo HE. Isso pôde ser observado a partir da análise de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) onde foi possível constatar a massa do produto de acoplamento radical-radical entre o intermediário radicalar com TEMPO. Em suma, foi possível sintetizar dezenas de moléculas inéditas utilizando importantes classes de compostos como substratos a partir da adição de radicais foto-gerados de compostos biorrelevantes como aminoácidos, fármacos, monossacarídeos e outros produtos naturais em condições reacionais brandas, escalonáveis e rápidas.

ABSTRACT

APPLICATIONS OF PHOTOCHEMICAL STRATEGIES FOR THE SYNTHESIS OF MOLECULES WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY: FUNCTIONALIZATION OF NITRONES AND β -GLYCOSYL β -LACTAMS. Nitrones and β -lactams are important classes of compounds due to their great relevance to the synthetic and medicinal organic chemistry community. Nitrones are 1,3-dipoles widely used in cycloaddition reactions for the synthesis of natural products (including β -lactams) and heterocycles, as well as electrophilic partners in addition reactions. β -lactams, in addition to their recognized antibacterial activity, also have other biological activities, and can be used as advanced synthons in the production of other valuable compounds such as β -amino acids and peptides. In recent years, our research group has been working, among other topics, with the functionalization of compounds by photochemical route, from the addition of carbamoyl or alkyl radicals. In this sense, we visualize the possibility of exploring the addition of radicals to nitrones and using them as starting materials for the preparation of electrophilic β -lactams to be submitted to photochemical functionalization. In the first work, a great structural diversity of nitrones was functionalized from the addition of carbamoyl radicals, originating from the oxidation of the substrate 4-carbamoyl 1,4-dihydropyridines using the photocatalyst 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN), under continuous flow regime. It was possible to obtain 49 examples of α -(*N*-hydroxy)amino amides, a nucleus present in several bioactive compounds, with yields of 26 to 95% and diastereoisomeric ratios (*rd*) of 1:1 to 20:1, from the formation of a C(sp²)-C(sp³) bond. It is worth mentioning that the batch reaction lasted 15 hours and under continuous flow regime it was completed in only 30 minutes. In the second work, *N*-phenyl 3-exo-methylene β -glycosyl β -lactam scaffold, synthesized from a variant of the Kinugasa reaction, using *N*-phenyl α -glycosyl nitrones and propargyl alcohol, was functionalized from the addition of alkyl radicals generated via photoinduction of EDA complex between Hantzsch ester (HE) and *N*-(acyloxy)phthalimides. It was possible to obtain 19 examples with yields of 37 to 66% and excellent *cis/trans* *rd*, mostly 20:1, in only 2 hours of reaction providing the expansion of the chemical space of this important class of heterocycles, from the formation of a diastereoselective C(sp³)-C(sp³) bond. The absolute *cis* configuration of the functionalized β -lactam scaffold was unequivocally determined from the X-ray diffraction analysis of a single crystal. It was possible to

obtain evidence that one of the pathways involved in the step of the stereogenic center formation step at C3 occurs *via* diastereoselective hydrogen atom transfer probably by HE. This could be observed from the high-resolution mass spectrometry (HRMS) analysis where it was possible to determine the mass of the radical-radical coupling product between the radical intermediate with TEMPO. In short, it was possible to synthesize dozens of new molecules using important classes of compounds as substrates from the addition of photogenerated radicals of biorelevant compounds such as amino acids, drugs, monosaccharides and other natural products under mild, scalable and fast reaction conditions.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	vi
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE ESQUEMAS	xii
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT	xviii
SUMÁRIO.....	xx
1. Introdução geral.....	1
1.1 Síntese orientada	5
1.1.1 BIOS (<i>Biology-Oriented Synthesis</i>)	8
1.1.2 FOS (<i>Function-Oriented Synthesis</i>).....	10
1.1.3 DTS (<i>Diverted Total Synthesis</i>)	11
1.2 Princípios de fotoquímica	13
1.3 Fluxo Contínuo	20
2. Capítulo 1 - Carbamoilação de nitronas mediada por luz visível sob regime de fluxo contínuo.....	25
2.1 Resumo	25
2.2 Introdução.....	26
2.3 Objetivos.....	42
2.4 Resultados e Discussão	43
2.4.1 Preparo de <i>N</i> -metil α -aril nitronas.....	43
2.4.2 Preparo de <i>N</i> -benzil nitronas	44
2.4.3 Preparo de BnNHOH e D-manose-hidroxilamina	45
2.4.4 Preparo de aldeídos de monossacarídeos protegidos	47
2.4.5 Preparo de α -aminoaldeídos	48
2.4.6 Preparo de aldeídos de fármacos comerciais.....	49
2.4.7 Preparo de 4-COOH 1,4-di-hidropiridinas.....	49
2.4.8 Preparo de 4-carbamoíla 1,4-di-hidropiridinas.....	50
2.4.9 Otimização da condição reacional e escopo	51
2.4.10 Estudos Mecanísticos.....	58
2.4.10.1 Voltametria Cíclica	58
2.4.10.2 Experimento de captura de radicais	59
2.4.10.3 Espectro UV-Vis.....	60
2.4.10.4 Experimento de supressão de fluorescência	61

2.4.10.5 Relação de <i>Stern-Volmer</i>	64
2.5 Conclusão.....	66
3. Capítulo 2 – Funcionalização diastereosseletiva de <i>N</i> -fenil 3- <i>exo</i> -metileno β -glicosil β -lactamas <i>via</i> fotoindução de complexo EDA	67
3.1 Resumo	67
3.2 Introdução.....	68
3.3 Objetivos.....	90
3.4 Resultados e Discussão	91
3.4.1 Preparo dos aldeídos de monossacarídeos protegidos.....	92
3.4.2 Preparo de hidroxilaminas	94
3.4.3 Preparo de nitronas derivadas de monossacarídeos	97
3.4.4 Preparo de 3- <i>exo</i> -metileno β -glicosil β -lactama	98
3.4.5 Otimização da condição reacional e escopo	101
3.4.6 Estudos mecanísticos.....	112
3.4.6.1 Absorção UV-Vis.....	113
3.4.6.2 Titulação por RMN	114
3.4.6.3 Experimento de captura de radicais	115
3.5 Conclusão.....	119
4. Parte Experimental	121
4.1 Materiais e Métodos	121
4.2 Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos dos compostos inéditos referentes ao Capítulo 1	122
4.2.1 Síntese de <i>N</i> -metil α -(hetero)aril nitronas (1a – 1j).....	122
4.2.2 Síntese de <i>N</i> -benzil nitronas (1k – 1y).....	124
4.2.2.1 Dados espectroscópicos dos compostos 1o, 1u, 1x, 1y.....	126
4.2.3 Síntese do reagente <i>N</i> -benzil-hidroxilamina	128
4.2.4 Síntese dos aldeídos de monossacarídeos protegidos.....	129
4.2.5 Síntese de α -aminoaldeídos protegidos.....	133
4.2.7 Síntese de 4-carbamoíla-1,4-di-hidropiridinas	135
4.2.8 Síntese do reagente Ácido 3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4 dihidropiridina-4-carboxílico (4-COOH-1,4-DHP)	136
4.2.9 Síntese de 4-carbamoíla-1,4-DHP (2a, 2m – 2s).....	137
4.2.9.1 Dados espectroscópicos do composto 2p	138
4.2.10 Síntese de 4-carbamoíla-1,4-DHP (2b – 2k).....	139
4.2.11 Síntese de 4-carbamoíla-1,4-DHP (2l).....	140
4.2.11.1 Dados espectroscópicos do composto 2l.....	141

4.3 Procedimento geral para a carbamoilação de nitronas sob regime de fluxo contínuo	142
4.3.1 Dados espectroscópicos dos compostos 3 – 52.....	142
4.4 Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos dos compostos inéditos referentes ao Capítulo 2	164
4.4.1 Síntese do éster de Hantzsch.....	164
4.4.2 Síntese de <i>N</i> -(acilóxi)ftalimidas	165
4.4.2.1 Dados espectroscópicos dos compostos 1a, 1b e 1e	168
4.4.3 Síntese do reagente <i>N</i> -fenil-hidroxilamina e análogos	169
4.4.4 Síntese dos reagentes <i>N</i> -benzil, <i>N</i> -ciclopentil, <i>N</i> -ciclooctil e <i>N</i> -benzidril-hidroxilaminas.....	170
4.4.5 Síntese do reagente <i>N</i> - <i>terc</i> -butilhidroxilamina.....	172
4.4.6 Síntese do reagente de Ohira-Bestmann	173
4.4.7 Síntese do alcino terminal	174
4.4.7.1 Dados espectroscópicos do alcino terminal.....	176
4.4.8 Reação de Kinugasa	176
4.4.8.1 Dados espectroscópicos do produto de Kinugasa.....	177
4.4.9 Síntese dos aldeídos de monossacarídeos protegidos	178
4.4.10 Síntese de nitronas glicosídicas	184
4.4.10.1 Dados espectroscópicos dos compostos (Nit. 1 – Nit. 13).....	184
4.4.11 Síntese do núcleo 3- <i>exo</i> -metileno β -glicosil β -lactamas.....	189
4.4.11.1 Dados espectroscópicos dos compostos (2a – 2m).....	190
4.4.12 Procedimento geral para a reação <i>via</i> complexo EDA	197
4.4.12.1 Dados Espectroscópicos dos compostos (3a – 3n; 4a – 4e).....	197
4.4.13 Aplicação sintética do produto 3e.....	209
4.4.13.1 Dados espectroscópicos do β -glicoamino éster	209
4.4.14 Parâmetros da análise de raio-X	210
5. Referências Bibliográficas	213

1. Introdução geral

A química orgânica sintética está entre os esforços humanos mais criativos e gratificantes, em uma busca constante por novas maneiras de construção de arquiteturas moleculares multifuncionais e complexas.^{1,2} Desde seu início tem contribuído na mitigação das crises mundiais de saúde que ocorreram e ainda ocorrem de tempos em tempos devido a uma série de motivos. Nesse sentido, químicos orgânicos sintéticos e medicinais têm proporcionado um aumento na qualidade e expectativa de vida da sociedade (FIGURA 1).³

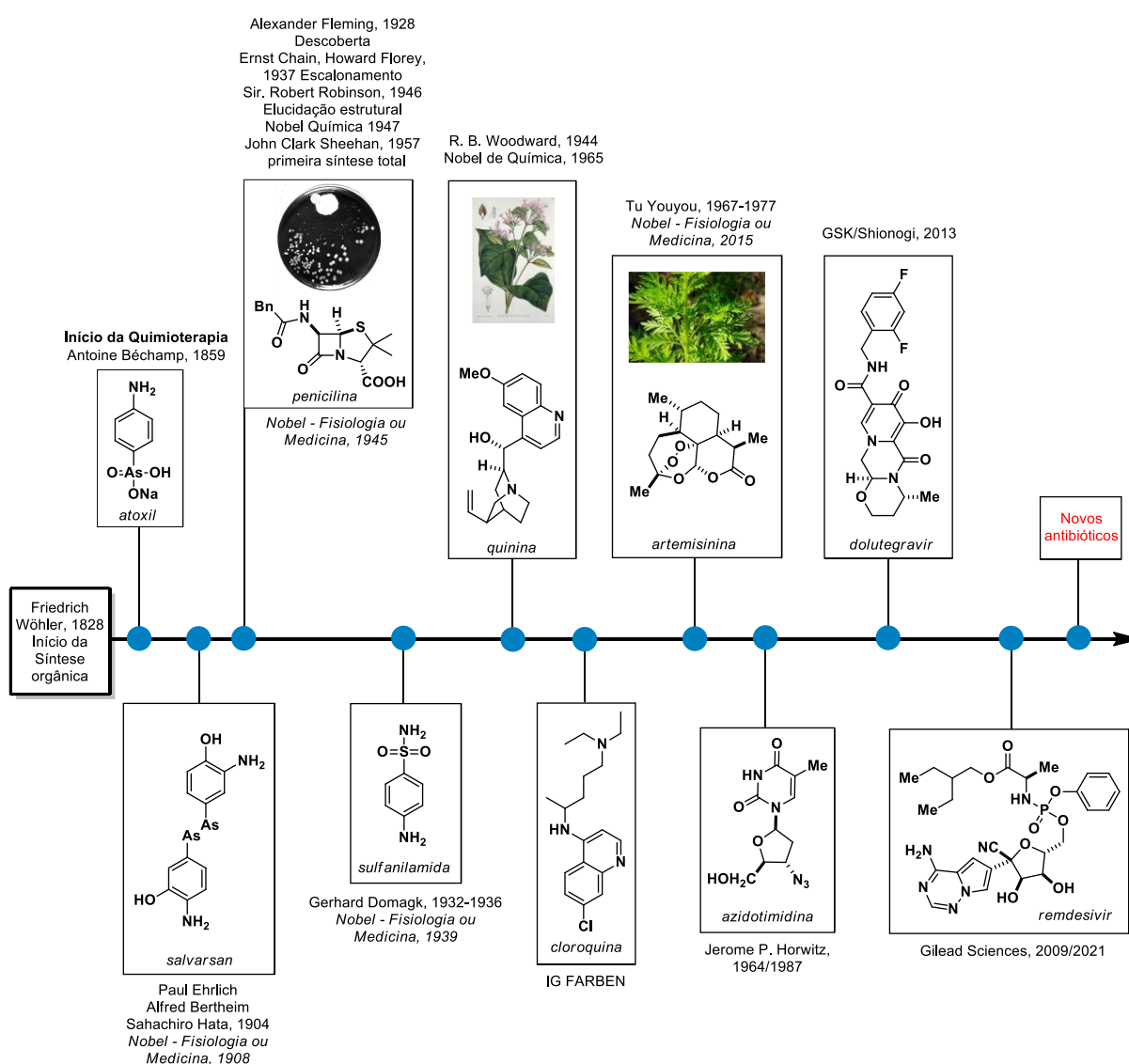


FIGURA 1. Algumas das contribuições da química orgânica sintética para a sociedade na mitigação de crises mundiais de saúde.

Em apenas três décadas após o nascimento da química orgânica como disciplina promovida por Friedrich Wöhler, Antoine Béchamp inaugura a quimioterapia com a síntese do atoxil, fármaco utilizado para o tratamento de infecções de pele (FIGURA 1).³ Nos primeiros anos do século XX, Paul Ehrlich,ⁱ juntamente com Alfred Berthelm e Sahachiro Hata, inspirados pelo trabalho de Béchamp, sintetizaram centenas de análogos do atoxil e, dentre esses, descobrem a arsfenamina (nome comercial do Salvarsan – provavelmente o primeiro antibiótico sintético da história), amplamente utilizado para eliminar a bactéria da sífilis (*Treponema pallidum*), grave problema de saúde pública naquela época. Devido à essas contribuições para a sociedade, Paul Ehrlich foi agraciado com Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1908 (FIGURA 1).³ Em 1928, os primeiros relatos sobre *T. pallidum* resistentes ao Salvarsan foram reportados.ⁱⁱ

Em 1928, um marco na história da humanidade ocorre, a descoberta da penicilina por Alexander Fleming.ⁱⁱⁱ Entretanto, somente após 10 anos começaram os estudos mais profundos como isolamento, caracterização e modificação molecular, em virtude dos esforços de Florey e Chain na ampliação da escala deste composto. Após cinco anos do início destas pesquisas, a penicilina passou a ser utilizada especialmente na segunda guerra mundial, evitando a morte de milhares de pessoas das infecções. Fleming, Florey e Chain foram agraciados com o Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1945 por estas contribuições humanitárias.^{1,3} A elucidação estrutural da penicilina foi realizada por Sir. Robert Robinson^{iv} em 1946 e a primeira síntese total por John Clark Sheenan^v em 1957 (FIGURA 1).

ⁱ Paul Ehrlich – médico e cientista alemão (1854 – 1915). Agraciado com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1908 conjuntamente com Ilya Ilyich Mechnikov "em reconhecimento ao seu trabalho sobre imunidade."

ⁱⁱ Zorzetto, R. O avanço das superbactérias. 2024. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/leia-a-edicao-de-janeiro-de-2024/>> Acesso em: 15 out. 2024.

ⁱⁱⁱ Sir. Alexander Fleming – bacteriologista escocês (1881 – 1955). Agraciado com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1945 conjuntamente com, Ernst Boris Chain e Sir Howard Walter Florey "pela descoberta da penicilina e seu efeito curativo em várias doenças infecciosas."

^{iv} Sir. Robert Robinson – químico britânico (1886 – 1975). Agraciado com o Prêmio Nobel de Química de 1947 "por suas investigações sobre produtos vegetais de importância biológica, especialmente os alcalóides."

^v Corey, E. J. John Clark Sheenan. 1992. Disponível em: <<https://www.orgsyn.org/content/pdfs/bios/sheehan.pdf>> Acesso em: 02 set. 2024.

Entre os anos de 1932 e 1936, Gerhard Domagk,^{vi} inspirado pelos trabalhos de Paul Ehrlich, começou a trabalhar com uma substância chamada prontossil, talvez o primeiro pró-fármaco da história. Este bioprecursor é um dímero (diazó composto) que libera o princípio ativo *in vivo*, *p*-amino benzeno sulfonamida. Gerhard foi agraciado com prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em 1939. Após a introdução deste antibiótico e da penicilina, a expectativa de vida, que era de apenas 35 anos naquela época, aumentou para 65 anos.³

Por volta dos anos de 1950, o conglomerado de indústrias químico-farmacêuticas alemã IG Farben produziu um análogo sintético derivado de quinina, a cloroquina, também para tratar a malária.^{vii} Entretanto, na década de 1960, na Ásia, começaram a surgir os primeiros casos de malária resistentes a cloroquina, com alta taxa de mortalidade. Logo, uma equipe de pesquisadores foi reunida, dentre eles a farmacologista chinesa Tu Youyou,^{viii} onde trabalharam por 10 anos com centenas de extratos de plantas utilizados na medicina popular chinesa, e descobriram a artemisinina, isolada da planta *Artemisia annua*, mostrando-se muito eficaz no tratamento da malária. Em 2015, Tu Youyou foi agraciada com o prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina pela sua contribuição na descoberta da artemisinina, isolamento e obtenção do cristal para determinação estrutural, que possibilitou a síntese de análogos.⁴

Ainda na década de 1960, o químico Jerome Horwitz,^{ix} trabalhando com o desenvolvimento de fármaco com atividade antitumoral, sintetizou a zidovudina ou azidotimidina (AZT). Alguns anos mais tarde, a AZT mostrou-se eficiente como antiviral, inibidor da transcriptase reversa do vírus do HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*), um problema grave de saúde pública nas décadas de 1980 e 1990. Em 1987, foi aprovado pelo FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*), poupando muitas vidas. Já em 2013, a empresa farmacêutica *GlaxoSmithKline* (GSK)

^{vi} Gerhard Johannes Paul Domagk – patologista e bacteriologista alemão (1895 – 1964). Agraciado com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1939 "pela descoberta dos efeitos antibacterianos do prontossil."

^{vii} da Silva, A. F. C. A origem da cloroquina: uma história acidentada. 2020. Disponível em: <<https://www.cafehistoria.com.br/a-origem-da-cloroquina/>> Acesso em: 02 set. 2024.

^{viii} Tu Youyou – farmacologista chinesa (1930). Agraciada com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2015 "por suas descobertas sobre uma nova terapia contra a malária" conjuntamente com William C. Campbell e Satoshi Ōmura "por suas descobertas sobre uma nova terapia contra infecções causadas por parasitas de lombrigas."

^{ix} University of Michigan. UM does big things. 2017. Disponível em: <http://um2017.org/Jerome_Horwitz.html> Acesso em: 02 set. 2024.

juntamente com a empresa japonesa *Shionogi* lançam o fármaco dolutegravir, também para tratamento do HIV, porém mais eficaz do que o AZT.⁵

Por fim, a empresa *Gilead Sciences*, que havia iniciado o desenvolvimento de fármacos para combater vírus respiratórios em 2009, especialmente devido às pandemias do EBOLA e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e dentre outras, produziu uma molécula chamada remdesivir, aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2021 para o tratamento de problemas respiratórios provocada pelo SARS-CoV-2^x (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Este fármaco impede a replicação do vírus no organismo, reduzindo o processo de infecção.⁵

Recentemente, a pandemia do SARS-CoV-2 além de ter provocado milhões de mortes em todo mundo e outros problemas de saúde, além do respiratório, também trouxe à tona o aumento na incidência de “superbactérias”. Um dos motivos constatados foi novamente o consumo indiscriminado de antibióticos. Mais de 70% dos pacientes internados com Covid-19 foram tratados com antibióticos, sendo que somente 8% possuíam infecção bacteriana. No ano de 2019, foram registrados 1000 testes positivos referentes às análises realizadas de amostras coletadas de hospitais. Em 2021, o número de testes positivos subiu para 4000. Isso é um alerta de que no futuro poderemos ficar sem antibióticos.^{xi}

Os principais patógenos causadores de infecções nosocomiais (hospitalares) são designados pela sigla ESKAPE, que são as iniciais das seguintes bactérias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp., as quais possuem altas taxas de resistência frente aos antibióticos disponíveis.⁶ Em maio de

^x Coronavírus: nome dado a uma extensa família de vírus; SARS-CoV-2: vírus da família Coronavírus; Covid-19: doença que se manifesta nos seres humanos após infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2. Jorge, S. A. C. Qual a diferença entre SARS-CoV-2 e Covid-19? Prevalência e incidência são a mesma coisa? E mortalidade e letalidade? 2021. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/qual-a-diferenca-entre-sars-cov-2-e-covid-19-prevalencia-e-incidencia-sao-a-mesma-coisa-e-mortalidade-e-letalidade>> Acesso em: 21 ago. 2024.

^{xi} a) World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>> Acesso em: 31 jul. 2024. b) Menezes, M. Detecção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia. 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-triplicou-na-pandemia>> Acesso em: 31 jul. 2024. c) Santos, T. Superbactérias: o que são e porque ameaçam o planeta. 2022. Disponível em: <<https://www.invivo.fiocruz.br/saude/superbacterias/>> Acesso em: 31 jul. 2024.

2024, a Organização Mundial da Saúde (do inglês, *World Health Organization*) divulgou uma Lista de Patógenos Bacterianos Prioritários (do inglês, *Bacterial Priority Pathogens List*, BPPL), apresentando 15 famílias de bactérias resistentes a antibióticos agrupadas em categorias críticas, altas e médias para priorização.^{xii}

Outro fato que agrava esta situação é que empresas farmacêuticas estão reduzindo ou deixando de investir em pesquisas para o desenvolvimento de novos antibióticos devido ao seu baixo retorno financeiro. Isso está relacionado aos curtos períodos de tratamento e necessidade de conservação dos antibióticos nas prateleiras. Em nenhuma outra classe de medicamento as vendas dos fármacos mais inovadores devem ser mantidas o mais baixo possível, devido à ameaça do surgimento de uma nova resistência bacteriana.⁷ Porém, atualmente no mundo, no mínimo 700 mil pessoas morrem por ano devido às infecções provocadas por superbactérias, sem contar àquelas que ficam com algum tipo de sequela ou incapacitadas. O número de mortes pode chegar a 10 milhões até 2050.^{xiC}

A resistência bacteriana é um problema de saúde pública extremamente grave e complexo e há uma necessidade crescente e vital na busca de novas entidades químicas capazes de amenizar este problema. Conseqüentemente, torna-se necessário maiores investimentos em pesquisas para o descobrimento e desenvolvimento de novas moléculas com atividade biológica, especialmente as com atividade antibacteriana.

1.1 Síntese orientada

O descobrimento de moléculas biologicamente ativas se dá basicamente em quatro etapas, sendo a (i) identificação do alvo biológico, (ii) descoberta e (iii) otimização do composto principal e (iv) testes pré-clínico. A síntese orgânica atua diretamente em duas delas: na descoberta e otimização do composto principal (FIGURA 2).⁸

Dentre as estratégias sintéticas utilizadas, a síntese total orientada ao alvo (do inglês, *Target-Oriented Synthesis - TOS*) dominou todo o campo da química

^{xii} World Health Organization. WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health. 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>> Acesso em: 17 out. 2024.

orgânica durante cerca de 50 anos, entretanto, importantes mudanças de direcionamento ocorreram a partir da década de 1980 nesta área, especialmente devido aos aumentos nos custos com recursos humanos e materiais, aplicação e redução drástica do financiamento de pesquisas em alguns países. Dessa forma, o campo da síntese orgânica total foi conduzido à uma reavaliação com o intuito de encontrar novas estratégias e soluções.⁹

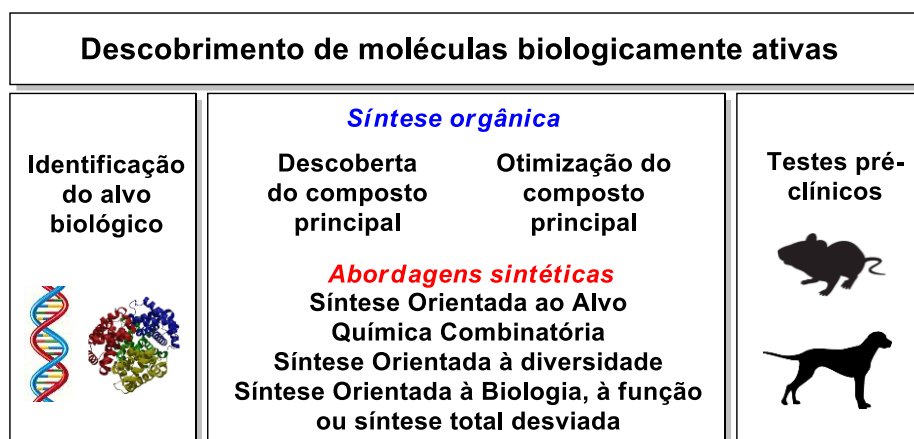


FIGURA 2. Etapas simplificadas para o descobrimto e desenvolvimento de compostos bioativos.

Uma das soluções encontradas foi a síntese orientada para a diversidade e suas variações, numa tentativa de abranger o “espaço químico”^{10xiii} de forma mais completa. Além disso, sínteses práticas, eficientes, escalonáveis e robustas tornaram-se os principais objetivos, além de questões de sustentabilidade como economia atômica e redução na geração de resíduos.¹¹

Além da abordagem TOS, outras estratégias sintéticas orientadas que podem ser citadas são: a diversidade (do inglês, *Diversity-Oriented Synthesis* - DOS), biologia (do inglês, *Biology-Oriented Synthesis* – BIOS), função (do inglês, *Function-Oriented Synthesis* – FOS), síntese total desviada (do inglês, *Diverted-Total Synthesis* – DTS) e a química combinatória (do inglês, *Combinatorial Chemistry*, CQ).

^{xiii} O espaço químico está associado a um conjunto de todas as moléculas possíveis descritas por um espaço multidimensional que representa suas propriedades funcionais e estruturais e a relação das moléculas entre si. As estimativas do número de pequenas moléculas orgânicas bioativas possíveis (até 800 g/mol) excedem a 10⁶⁰.

Na Figura 3 abaixo encontra-se ilustrado o espaço químico que estas estratégias abrangem, onde a química combinatória e a síntese total orientada para um alvo não abrangem de forma tão ampla o espaço químico.

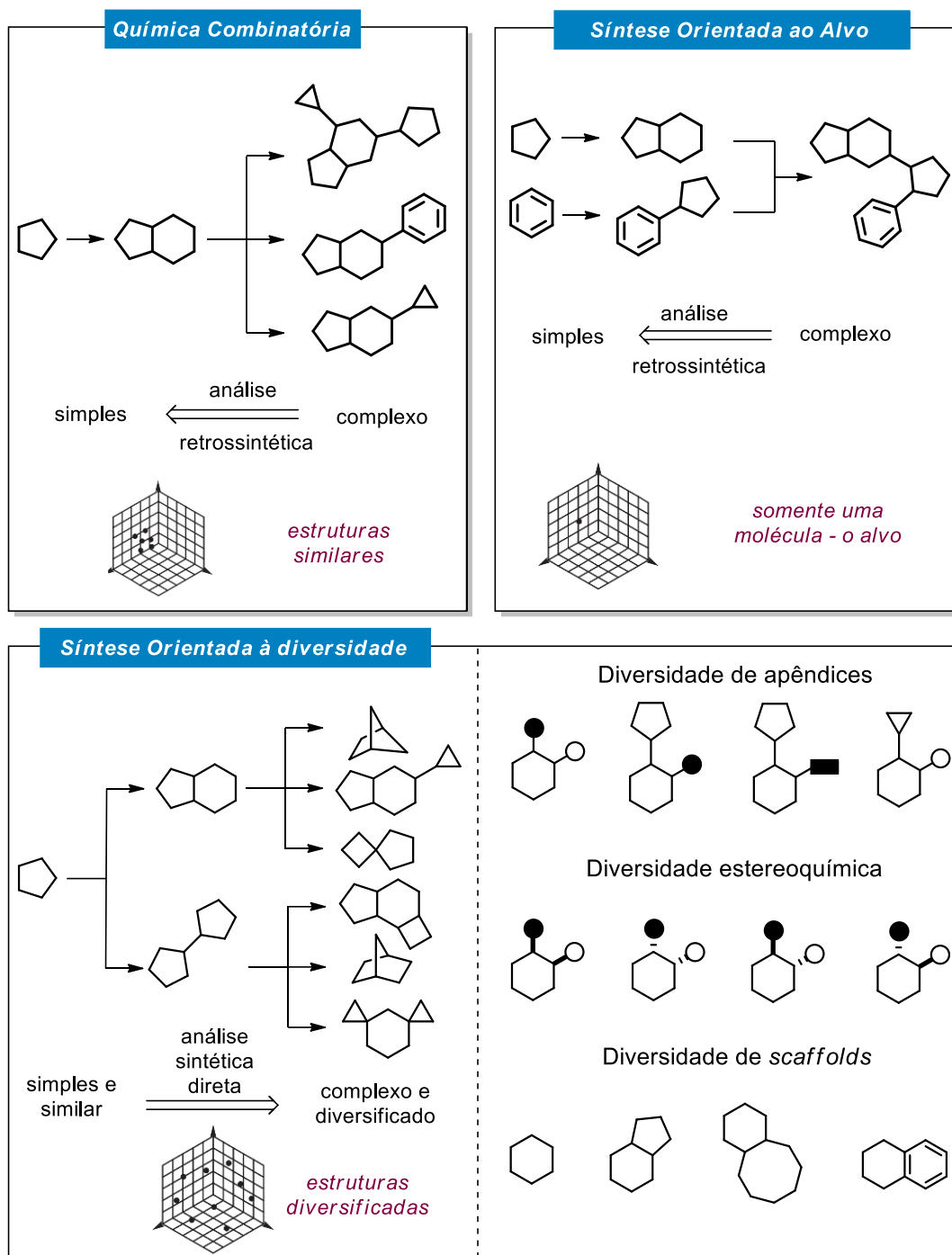


FIGURA 3. Abrangência do espaço químico por diferentes estratégias sintéticas. Adaptado da referência.^{12,13}

A síntese total orientada para um alvo não abrange por razões óbvias, mas importante ressaltar e sempre lembrar dos avanços científicos que esta área já proporcionou até o momento para a química orgânica e sociedade.

A química combinatória realiza a síntese e triagens rápidas (*High Throughput Screening*) de bibliotecas de compostos variados para identificar agentes com propriedades funcionais desejadas. Essa estratégia foi rapidamente adotada pela indústria farmacêutica com a esperança de que vários medicamentos líderes fossem produzidos, entretanto, o aumento esperado na produtividade não se materializou, devido à natureza das bibliotecas produzidas, sendo as primeiras descritas como pouco úteis para a descoberta de fármacos devido às grandes semelhanças e diversidade estrutural limitada. Este grau limitado de diversidade estrutural foi o resultado de um alto grau de diversidade de apêndices, mas pouca variedade na natureza do arcabouço molecular central (*scaffolds*).¹⁴

Uma das formas de superar essas limitações foi o surgimento da estratégia DOS, onde a diversificação da estrutura molecular pode ocorrer em quatro componentes principais, sendo a diversificação de apêndices, de grupos funcionais, de estereoquímica e arcabouços. Dessa forma, abrange amplamente o espaço químico.¹²

Além dessas estratégias, há também a BIOS e suas variantes onde o objetivo é direcionar as sínteses e navegar pelo espaço químico biologicamente relevante baseadas ou inspiradas em produtos naturais e em arcabouços sintéticos com reconhecida atividade biológica. Nesse sentido, os próximos tópicos abordarão algumas estratégias utilizadas no presente trabalho como BIOS e FOS e também, a sinergia entre a fotoquímica e a tecnologia de fluxo contínuo.

1.1.1 BIOS (*Biology-Oriented Synthesis*)

Herbert Waldmann¹⁵ propôs o conceito de BIOS como uma abordagem que emprega a relevância biológica codificada em produtos naturais e seus arcabouços para orientar o *design* e a síntese de coleções de compostos, simplificando e mantendo o nível de bioatividade. Em vez de mirar em todo o espaço químico, a chave para a descoberta de pequenas moléculas bioativas é o

desenvolvimento e a aplicação de métodos que permitam identificar, mapear e navegar pelo espaço químico biologicamente relevante.¹⁶

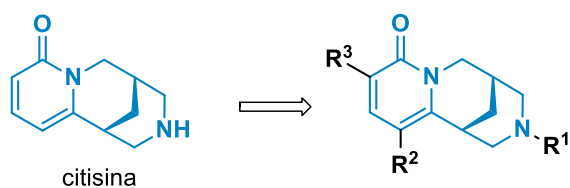
Esta estratégia está baseada na ideia de que a natureza é econômica no *design* e síntese de proteínas e metabólitos, uma vez que emprega e explora uma fração minúscula do espaço químico selecionado durante o processo evolutivo, evitando a necessidade de abrangê-lo extensivamente. Por exemplo, as proteínas possuem em média 300 resíduos de aminoácidos composta por 20 aminoácidos diferentes. Dessa forma, são possíveis mais de 10^{390} combinações únicas. Entretanto, o genoma humano codifica apenas 25.000 proteínas.

Por analogia à conservação da estrutura do enovelamento de proteínas, o número de arcações em produtos naturais também é limitado, sendo os mesmos diferenciados pela diversidade de grupos funcionais ligados aos arcações comuns. Logo, a conservação estrutural (enovelamento de proteínas e arcações) quanto à diversidade (cadeias laterais de aminoácidos e substituintes no arcação) são características de ambos os mundos (FIGURA 4). Além disso, as proteínas sintetizam produtos naturais que podem se ligar a uma variedade de proteínas durante a biossíntese que frequentemente apresentam atividades biológicas.

Esses *insights* sugerem que os parâmetros estruturais que permitem a interação à sítios de ligação de proteínas evolutivamente conservadas podem ser codificados na estrutura de produtos naturais no nível de arcação e ajustados pela decoração de substituintes (ou apêndices, periferia do arcação) (FIGURA 4).

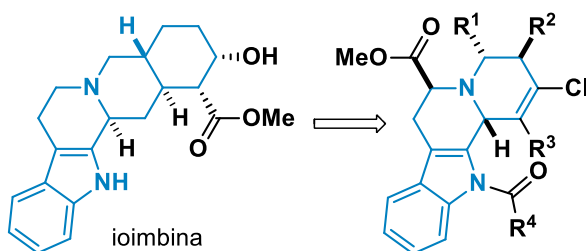
No BIOS, a análise de estruturas de produtos naturais selecionadas evolutivamente é empregada para definir pontos de partida pré-validados e de suposição fundamentada para a síntese e desenvolvimento posterior de pequenas moléculas biologicamente relevantes para a pesquisa em biologia química e química medicinal. A estratégia BIOS não está restrita somente aos produtos naturais, mas também aos arcações sintéticos com reconhecida atividade biológica.¹⁷

Coleção derivada de produto natural (PN)

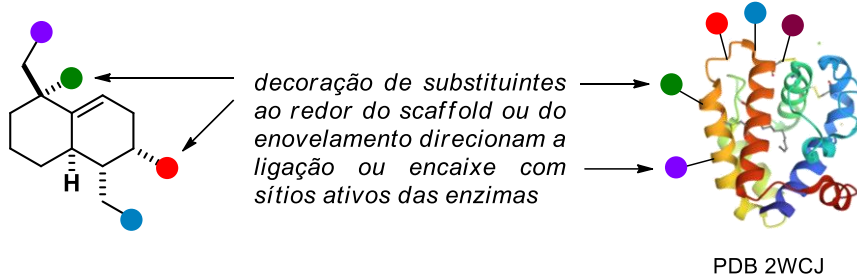


- i) scaffold indêntico ao do PN
- ii) scaffold obtido pela desconstrução do PN
- iii) padrão de substituição pré-determinado pela reatividade e scaffold do PN
- iv) nenhuma variação na estereoquímica

Coleção inspirada em produto natural (PN)



- i) scaffold muito similar ao do PN
- ii) scaffold construído pela síntese de novo
- iii) substituintes introduzidos durante a síntese
- iv) padrão de substituição podem diferir do PN
- v) estereoquímica variável



* **scaffold** = arcabouço

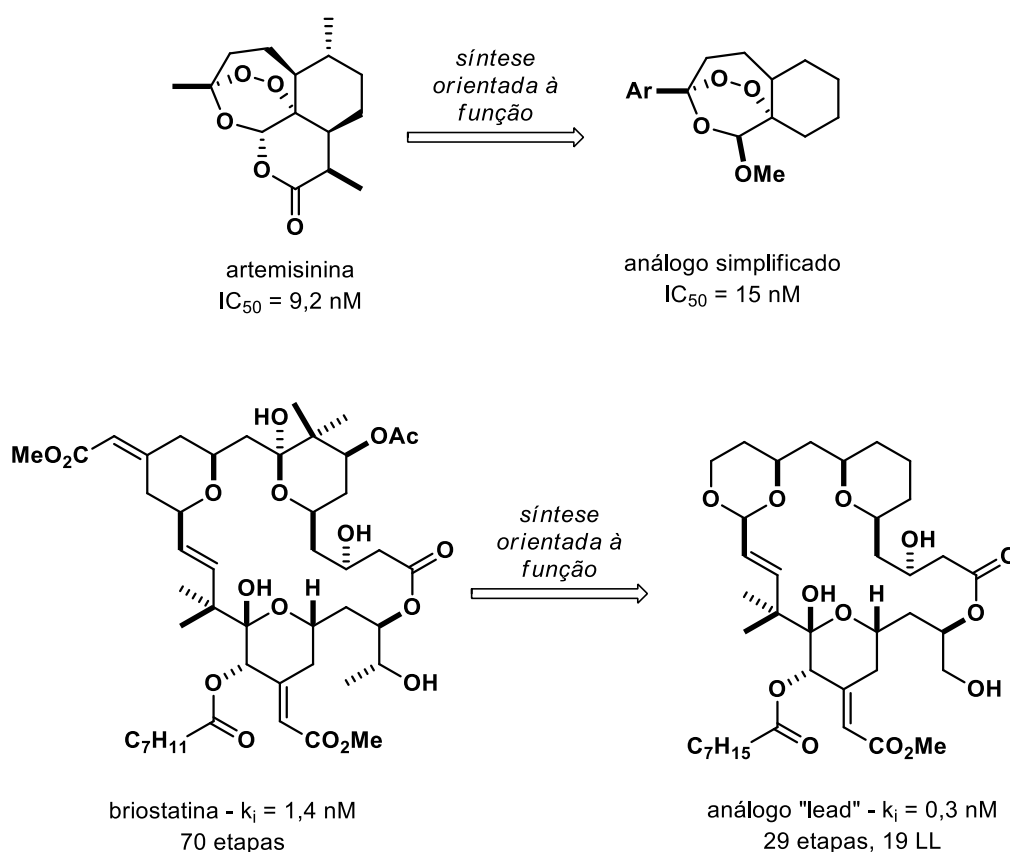
FIGURA 4. Representação geral da estratégia BIOS – enovelamento de proteínas e arcabouços de produtos naturais direcionam os grupos nas periferias para se ligarem nos sítios ativos das enzimas. Adaptado da referência.¹⁶

1.1.2 FOS (*Function-Oriented Synthesis*)

Paul Wender¹⁸ propôs o conceito de FOS, no qual a molécula alvo é analisada estruturalmente para determinar as reais necessidades dos grupos funcionais em relação à atividade biológica. Esta análise permite uma simplificação da estrutura complexa original, levando a uma molécula muito mais acessível e, portanto, a uma proposta sintética mais viável.⁹

Nesse sentido, cadeias carbônicas complexas e sinteticamente desafiadoras podem estar atuando apenas como “cabides” que simplesmente transportam os grupos funcionais. Embora esta abordagem ainda seja orientada para um alvo, o alvo é agora mais fácil de ser alcançado, ou seja, em menos etapas sintéticas e em maior quantidade, tornando-se atraente para a indústria farmacêutica.⁹

Como exemplos dessa estratégia sintética é possível citar a artemisinina e briostatina, sendo esta última preparada pela estratégia TOS em até 70 etapas. Porém, seus análogos determinados por FOS podem ser acessados em cerca de 30 etapas (ESQUEMA 1).



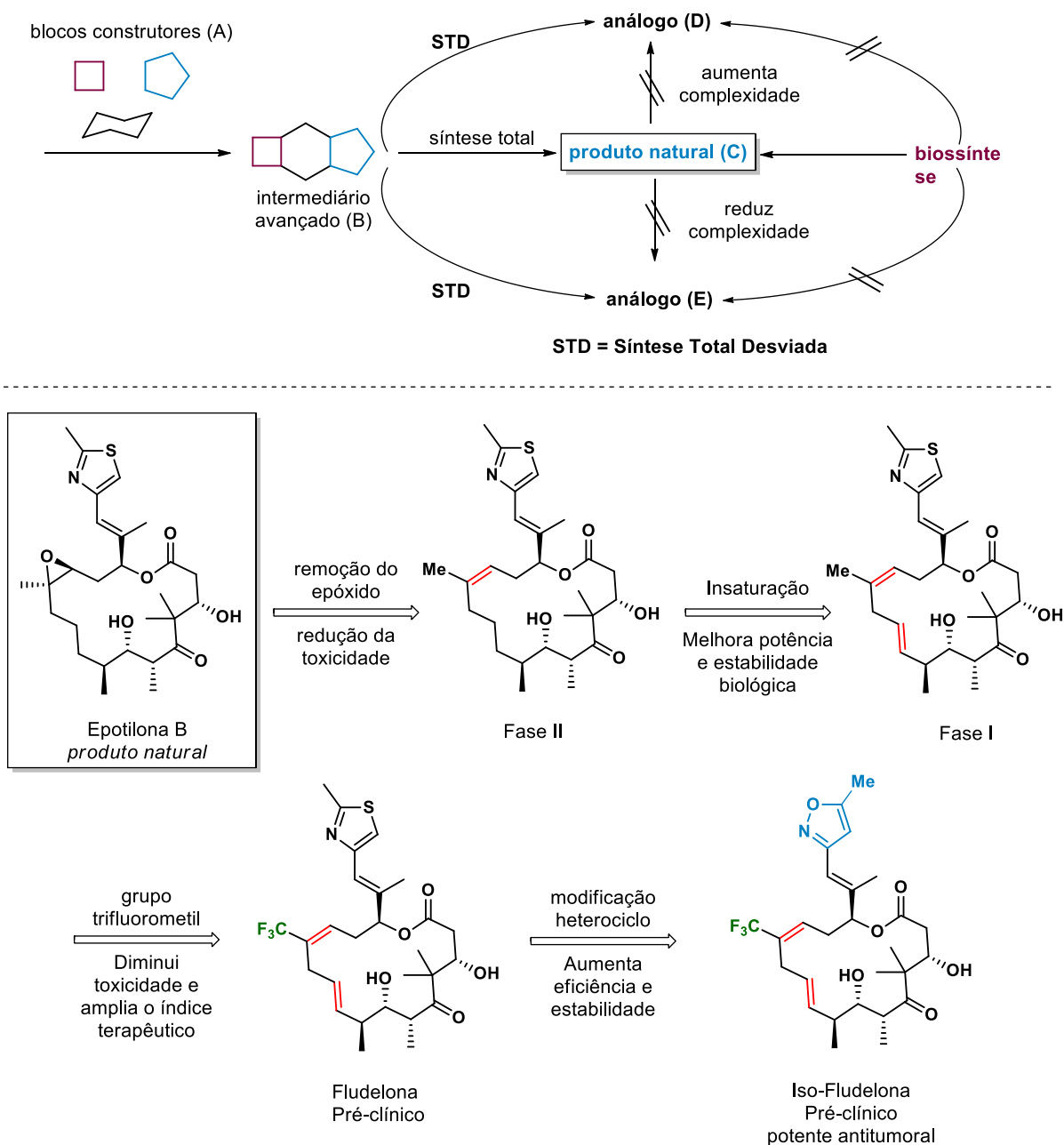
ESQUEMA 1. Exemplos da estratégia FOS.

1.1.3 DTS (*Diverted Total Synthesis*)

Samuel Danishefsky^{19,20} propôs o conceito de DTS como uma combinação das estratégias TOS, FOS e DOS. Nesta abordagem, os intermediários sintéticos podem ser avançados na direção das moléculas alvo (produto natural) ou desviadas de modo a se tornarem mais simples ou mais complexas, levando a obtenção de compostos fora do alcance das rotas biossintéticas convencionais (ESQUEMA 2).

Estes alvos desviados não são produzidos pela Natureza, mas estão estruturalmente relacionados com produtos naturais, podendo ser ainda mais biologicamente ativos. O grupo de pesquisa de Danishefsky investigou a bioatividade dos produtos naturais da epotilona B e determinou modificações estruturais que

aumentaram os efeitos desejados e simplificaram a síntese, levando assim à iso-fludelona, um potente candidato à fármaco com atividade antitumoral. Outro exemplo desta abordagem é a síntese das prostaglandinas.



ESQUEMA 2. Exemplo da estratégia DTS.

O grupo de Elias Corey^{xiv} estabeleceu rotas sintéticas tanto para as prostaglandinas naturais (como a PGF_{2a}), quanto para os análogos não naturais que apresentam propriedades terapêuticas mais importantes.²¹

1.2 Princípios de fotoquímica

Classicamente, a geração de intermediários reativos contendo um elétron desemparelhado (radical) é promovida por iniciadores radicalares, como, por exemplo, reagentes potencialmente explosivos como 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN), reagentes pirofóricos como trietilborana (BET₃), reagentes tóxicos como tributilestanana (Bu₃SnH), sob aquecimento e excitação direta (UV).²² Devido às transformações ocorridas no mundo nas últimas décadas, relacionadas à necessidade de desenvolvimento de processos industriais mais sustentáveis, especificamente, transformações químicas mais seletivas e condições reacionais brandas,¹¹ essas abordagens caíram em desuso. Entretanto, com o renascimento da fotoquímica nos últimos 15 anos,²³ utilizando de um fotocatalisador em quantidades catalíticas capaz de absorver fótons de uma fonte luminosa em maiores comprimentos de onda e transferir a energia para a reação, torna-se possível a geração de intermediários reativos em condições reacionais brandas, podendo promover reações mais limpas, seletivas e com maiores rendimentos. Vale destacar também a importância dos diodos emissores de luz (do inglês, *Light-Emitting Diode*) que contribuíram para o desenvolvimento da fotocatalise, uma vez que eles apresentam uma banda de emissão estreita, permitindo que os cromóforos sejam seletivamente excitados.

A fotoquímica é definida^{xv} pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*, IUPAC) como “o ramo da química que estuda os efeitos da luz, abrangendo do ultravioleta ao infravermelho” – interação luz-matéria. As espécies capazes de absorver luz podem ser substrato, intermediário e fotocatalisador (cromóforos). Se a transformação química envolver a excitação direta dos intermediários ou substratos é chamada de fotoquímica direta ou fotoexcitação direta. Como as moléculas orgânicas normalmente

^{xiv} Elias James Corey químico norte-americano (1928). Agraciado com Prêmio Nobel de Química em 1990 “por seu desenvolvimento da teoria e metodologia da síntese orgânica” especificamente a análise retrossintética.

^{xv} 'photochemistry' in *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 3rd ed. International Union of Pure and Applied Chemistry; 2006. Online version 3.0.1, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1351/goldbook.P04588>> Acesso em: 26 ago. 2024.

não absorvem na região do visível do espectro eletromagnético, é necessária irradiação de alta energia, na região do ultravioleta, para fotoexcitar o substrato. Dessa forma, reações paralelas podem ocorrer, formando subprodutos e conseqüentemente tornando a reação de interesse menos seletiva. Caso haja uma espécie na reação que seja capaz de absorver ou captar a energia da fonte luminosa, especificamente na região do visível (400 – 700 nm) e transferir para o substrato é chamado de fotocatalise, definida^{xvi} pela IUPAC como “alteração na velocidade de uma reação química ou no seu início sob a ação da radiação ultravioleta, visível ou infravermelha na presença de uma substância – o fotocatalisador – que absorve luz e está envolvida na transformação química dos parceiros da reação”. O fotocatalisador é definido^{xvii} pela IUPAC como “catalisador capaz de produzir, mediante absorção de luz, transformações químicas dos parceiros de reação. O estado excitado do fotocatalisador interage repetidamente (*turnover*) com os parceiros de reação formando intermediários de reação e se regenera após cada ciclo de tais interações”.

O espectro eletromagnético pode ser considerado um ponto de referência útil para a compreensão da fotoquímica e de acordo com a equação $E=h\nu=h(c/\lambda)$. Sabe-se que a energia da luz monocromática (E) é proporcional à sua frequência (ν) e inversamente proporcional ao seu comprimento de onda (λ). Considerando que a energia necessária para que um processo fotoquímico ocorra está na faixa de irradiação da luz ultravioleta e visível, se for realizada uma correlação desses comprimentos de onda com a energia a eles associada, será percebido que essa faixa de energia corresponde a um valor entre 40 e 140 kcal/mol (FIGURA 5). Pela associação de tais valores com as energias de dissociação de ligação (do inglês, *Bond Dissociation Energy*, BDE) de ligações comuns encontradas em compostos orgânicos, é possível observar que as energias de ligação são facilmente cobertas pela região do espectro UV-Vis, que tem energia suficiente para quebrar a maioria das ligações orgânicas e levar a intermediários reativos que poderão participar de outras transformações.²⁴

^{xvi}'photocatalysis' in IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 3rd ed. International Union of Pure and Applied Chemistry; 2006. Online version 3.0.1, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1351/goldbook.P04580>> Acesso em: 26 ago. 2024.

^{xvii}'photocatalyst' in IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 3rd ed. International Union of Pure and Applied Chemistry; 2006. Online version 3.0.1, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1351/goldbook.PT07446>> Acesso em: 26 ago. 2024.

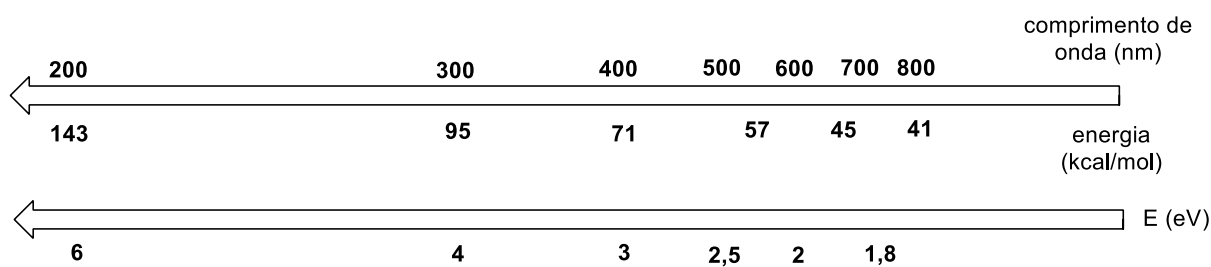


FIGURA 5. Correlação entre comprimentos de onda e energia. Adaptado da referência.²⁵

Os processos que ocorrem entre a absorção e emissão de luz em uma molécula são descritas pelo Diagrama²⁶ de Jablonski²⁷ (FIGURA 6) que trata dos processos fotofísicos, ou seja, os que estão envolvidos nas transformações fotoquímicas e não levam a mudanças na estrutura química das espécies. A eficiência da absorção de fótons é indicada pelo coeficiente de absorvidade molar (ϵ) dado pela lei de Lambert-Beer $\log(I_0/I) = A = \epsilon bc$, onde A = absorção; I_0 = intensidade da luz incidente; I = intensidade da luz transmitida; b = caminho óptico (cm); c = concentração (mol/L) e ϵ = absorvidade molar (mol/L.cm). Altos valores de absorvidade molar indicam uma absorção eficiente, permitindo a utilização desses compostos em concentrações muito baixas. O comprimento de onda de absorção é essencial para escolher a fonte de irradiação apropriada para promover a excitação eletrônica necessária sem promover reatividades paralelas competitivas.²⁴

Uma molécula ao ser irradiada com uma fonte luminosa em seu comprimento de onda correspondente (diferença de energia entre o estado fundamental e o excitado), ocorrerá a absorção de um fóton (fotoexcitação) e transição eletrônica única, onde um elétron será promovido do estado fundamental (S_0) para o excitado (S_1), ou seja, com conservação de *spin*. Em termos dos orbitais moleculares de fronteira (do inglês, *Frontiers, Molecular Orbitals*, FMO), um elétron será promovido de um orbital ligante para um antiligante, isto é, do HOMO (do inglês, *Highest-energy Occupied Molecular Orbital*) para o LUMO (do inglês, *Lowest-energy Unoccupied Molecular Orbital*).

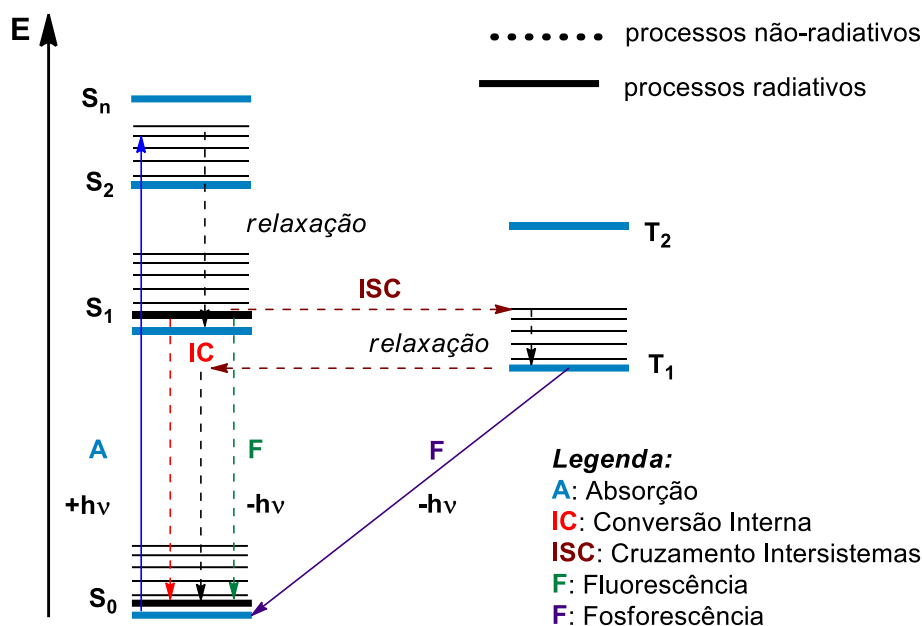


FIGURA 6. Diagrama de Jablonski.

Dependendo da energia da irradiação incidente, outros estados excitados também poderão ser alcançados (S_1 , S_2 , S_n), entretanto, apenas S_1 (menor energia) é considerado para a emissão radiativa (fluorescência), pois os processos fotoquímicos são iniciados a partir dos estados excitados de menor energia (Lei de Kasha)²⁸ devido ao decaimento não-radiativo de conversão interna (do inglês, *Internal Conversion*, IC) para S_1 ser tão rápido a ponto de não ser possível a detecção da emissão de luz desses outros estados. Os eventos fotofísicos do estado excitado alcançado envolvem transições para estados de energia mais baixos por meio de mecanismos radiativos, emitindo luz (fluorescência ou fosforescência) e não-radiativos (energia dissipada como calor). No decaimento para o estado fundamental *via* conversão interna (IC) pode ocorrer a liberação de energia na forma de calor (mecanismo não-radiativo) ou a partir da emissão de um fóton onde o elétron passa de $S_1 \rightarrow S_0$ (fluorescência). Um outro evento possível é o cruzamento intersistema (do inglês, *InterSystem Conversion*, ISC) que pode ocorrer em dois momentos: passagem de S_1 para T_1 ou quando há a relaxação não-radiativa de T_1 para S_0 , competindo com a fosforescência (mecanismo radiativo). Os tempos de vida de T_1 geralmente são maiores do que os de S_1 . O ISC ($S_1 \rightarrow T_1$) e a fosforescência ($T_1 \rightarrow S_0$) são eventos proibidos de *spin* e, portanto, mais lentos do que a fluorescência. Quanto maior o tempo de vida da fosforescência, maior a probabilidade de o estado tripleto participar

de um processo de transferência de um elétron (do inglês, *Single Electron Transfer*, SET) antes da desativação para o estado fundamental. Os estados singlete e tripleto são aqueles que geralmente participam de processos bimoleculares por meio de eventos de SET ou de transferência de energia (do inglês, *Energy Transfer*, EnT), dado que seus tempos de vida variam de milissegundos a nanossegundos, longos o suficiente para se envolverem em transformações subsequentes por eventos de supressão, ou seja em eventos bimoleculares (processos fotoquímicos)²⁹ (FIGURA 6).

Uma vez fotoexcitado, o fotocatalisador com estados excitados de longa duração para a difusão para o supressor (do inglês, *quencher*, Q) e formação do complexo inicial antes que ocorra o decaimento do fluoróforo (do inglês, *fluorophore*, F) para o estado fundamental, poderá interagir de diferentes modos, dependendo do substrato ou Q utilizado e de seu potencial redox (voltametria cíclica). Quando houver compatibilidade entre os potenciais de um fotocatalisador (FC) e do substrato ou Q ocorrerá o *quenching* do fotocatalisador, caracterizado pela sua supressão no estado fotoexcitado a partir de colisões com o substrato.³⁰ Esse evento é considerado como uma relaxação do FC fotoexcitado para o estado fundamental. Para que ocorra este processo bimolecular (colisões), é necessário que a taxa da colisão seja competitiva com a taxa de decaimento do estado excitado. Em uma definição, o termo *quenching* pode ser usado para se referir a uma diminuição na intensidade de fluorescência de um F. O contato molecular entre o F e Q é necessário para que esse evento fotofísico ocorra, levando à formação de um complexo inicial não emissivo.³¹

Os principais modos de interação das espécies eletronicamente excitadas são a partir de SET, EnT e HAT (do inglês, *Hydrogen Atom Transfer* – HAT). Em uma reação fotocatalisada *via* SET o FC ao atingir o estado fotoexcitado poderá atuar tanto como uma espécie fortemente redutora, devido ao elétron desemparelhado presente em um orbital de alta energia, como uma espécie fortemente oxidante, devido à presença de um orbital semipreenchido de baixa energia (FIGURA 7).

O caminho que o FC irá seguir, dependerá do potencial redox do substrato utilizado. Nesse sentido, dois caminhos são possíveis. No *quenching* oxidativo, o FC em seu estado excitado [FC]* transfere um elétron *via* SET para o substrato, reduzindo-o, e simultaneamente é convertido em sua forma oxidada no estado fundamental ([FC]•+). Após interagir com uma espécie doadora de elétrons, o FC é regenerado, retornando para seu estado fundamental. No *quenching* redutivo,

ocorre o caminho inverso. O FC em seu estado excitado $[FC]^*$ excitado abstrai um elétron do substrato *via* SET, oxidando-o, e simultaneamente é convertido em sua forma reduzida no estado fundamental ($[FC]^{•-}$). Após interagir com uma espécie aceptora de elétrons, o FC é regenerado, retornando para seu estado fundamental.³²

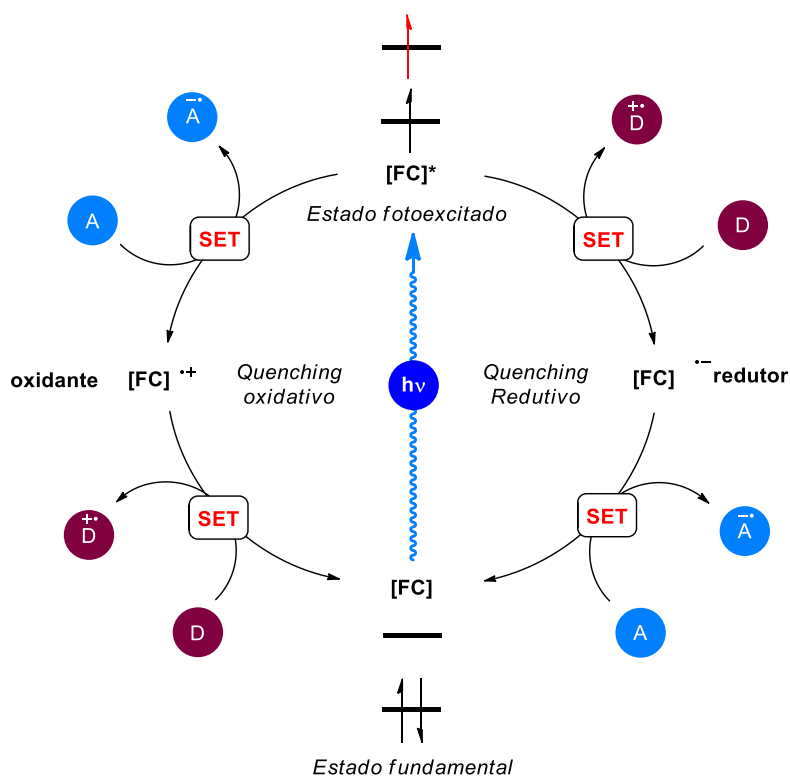


FIGURA 7. Representação geral de um processo fotorredox neutro *via* transferência de um elétron.

Além deste mecanismo fotorredox neutro, o acesso ao estado tripleto excitados de substratos orgânicos também pode ser alcançado a partir do mecanismo *via* EnT (FIGURA 8). A catálise de EnT é um processo fotofísico onde um fotossensibilizador (FS) no estado excitado tripleto ($^3FS^*$) (doador de elétron, D) é desativado para um estado de menor energia após o processo de transferência de energia (Dexter ou Förster)³³ para um substrato aceptor de elétron (A), que é elevado ao estado tripleto, tornando-se susceptível a participar de reações radiculares subsequentes.

Por definição, o termo fotossensibilizador é usado para o FC^* que está envolvido em eventos de EnT, embora os catalisadores fotorredox (que participam de eventos SET) também possam exibir essa propriedade e vice-versa.

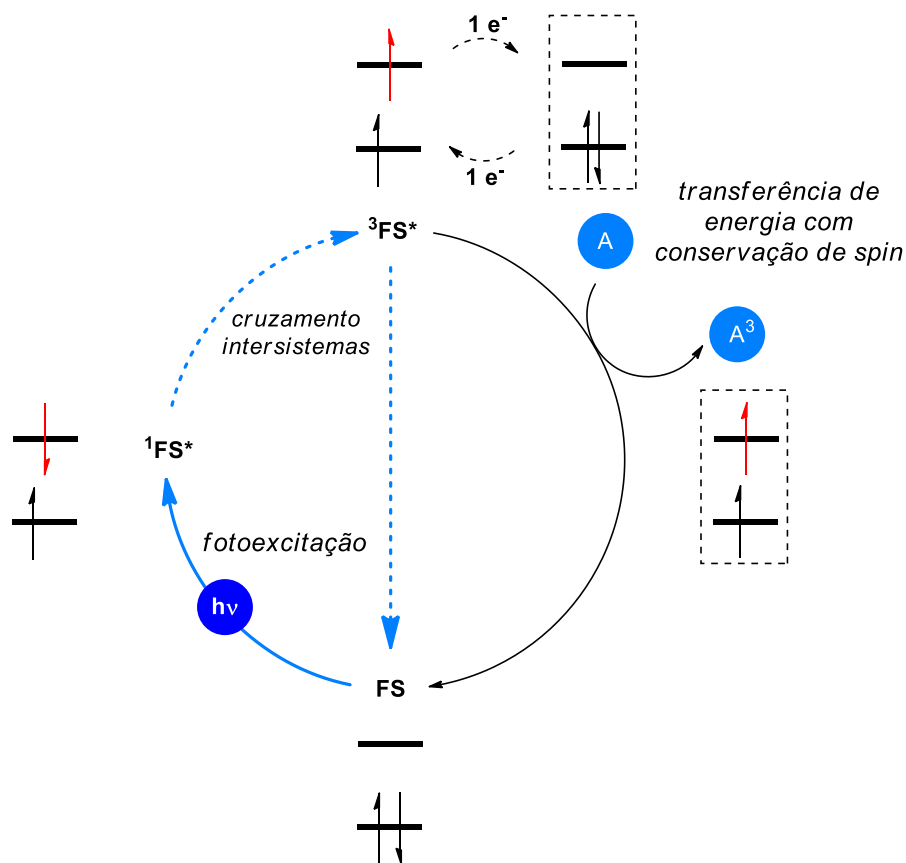


FIGURA 8. Representação geral de um processo via transferência de energia.

O evento de SET também pode ocorrer na ausência de um FC ou FS, a partir da interação de espécies doadoras eceptoras de elétrons - baixo potencial de ionização e alta afinidade eletrônica - (do inglês, *Electron-Donor Acceptor Complex*, EDA complex) ou complexo de transferência de carga (do inglês, *charge-transfer complexes*, CT). Essas espécies se combinam rapidamente, ocorrendo o surgimento de coloração da solução reacional e passam a absorver em maiores comprimentos de onda (deslocamento batocrômico) (FIGURA 9).

Após a irradiação de luz no comprimento de onda de sua CT, o complexo EDA pode evoluir para um complexo reativo excitado ($[D,A]^*$), e produzir um evento de SET, gerando assim um par de íons radicais aprisionados na esfera de solvente (solvatação – *solvent-cage*) $[D^{\bullet+}, A^{\bullet-}]_{\text{solv}}$. Finalmente, este par de íons radicais pode participar de diferentes vias de reação (por exemplo, rearranjos, adições, eliminações, etc.), escapar da esfera de solvatação para produzir íons radicais livres e se envolver numa série de transformações radicalares ou sofrer um processo chamado de *Back Electron Transfer* (BET). Simultaneamente a este

processo, a irradiação local de bandas individuais de qualquer um dos componentes, D (ou A), leva a formas excitadas D^* (ou A^*), que podem se combinar com sua contraparte não excitada A (ou D), levando assim a formação de um *exciplex* $D^*(A)$ ou $(A^*(D))$, respectivamente. Esta espécie pode produzir uma SET, sendo assim convertido no mesmo par íon-radical descrito anteriormente $[D^{\bullet+}, A^{\bullet-}]_{\text{SOLV}}$.³⁴

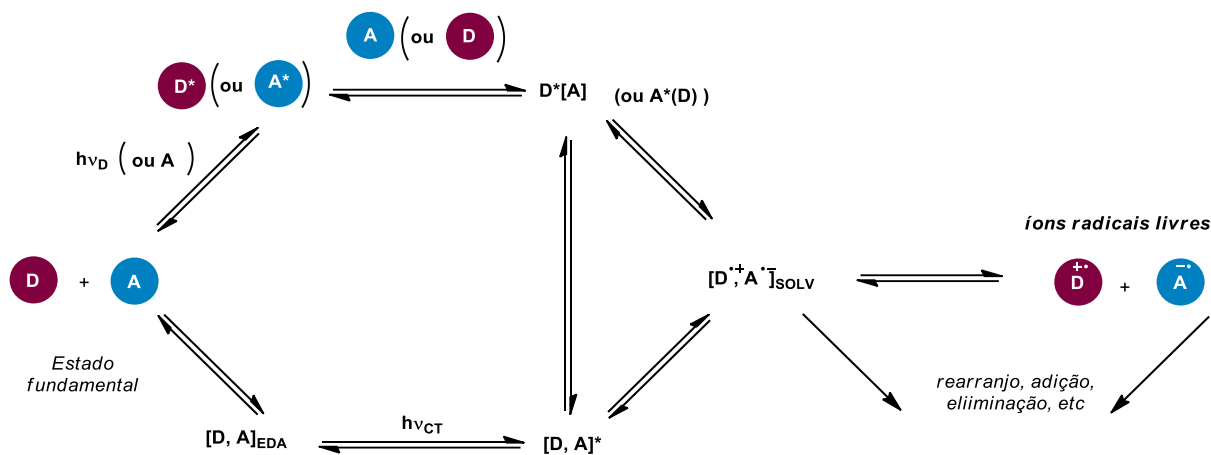


FIGURA 9. Representação geral de um processo *via* complexo doador-aceptor de elétron.

Por fim, o modo de interação *via* HAT ocorre a partir da abstração do mesmo na posição mais rica em elétron (posição hidrídica) de uma espécie doadora por um radical eletrofílico, geralmente centrado em nitrogênio, oxigênio, cloro ou enxofre, formando uma espécie hidrogenada e um radical nucleofílico. A nova ligação formada geralmente apresenta BDE maior do que a ligação que sofreu a clivagem homolítica.³⁵

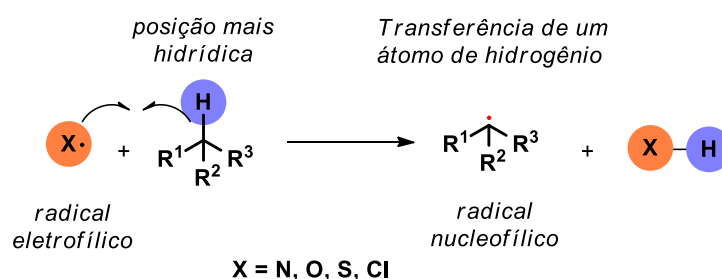


FIGURA 10. Representação geral de um processo *via* HAT

1.3 Fluxo Contínuo

A fotocatalise aliada à tecnologia de fluxo contínuo pode contribuir no aumento da eficiência das reações, acelerando a obtenção de novas moléculas pelo fato de promover uma mistura rápida e eficiente do solvente, reagentes e catalisador e troca de calor mais eficiente. Devido à essas características, as reações podem se processar mais rapidamente e facilitar seu escalonamento. Conseqüentemente, isso pode acelerar pesquisas de descobrimento de novas entidades químicas (*Drug Discovery*). A maior eficiência das reações pode ser explicada pela maior razão área/volume do microtubo de fluxo contínuo em relação ao reator em batelada (FIGURA 11).

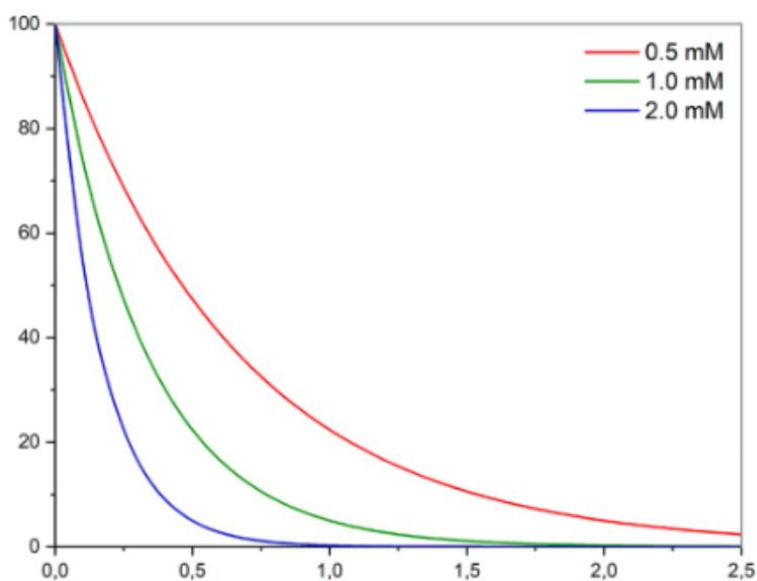
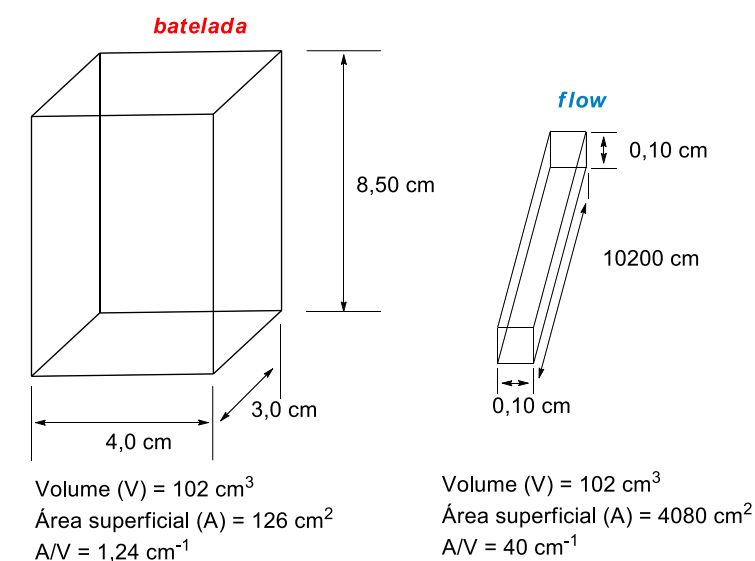


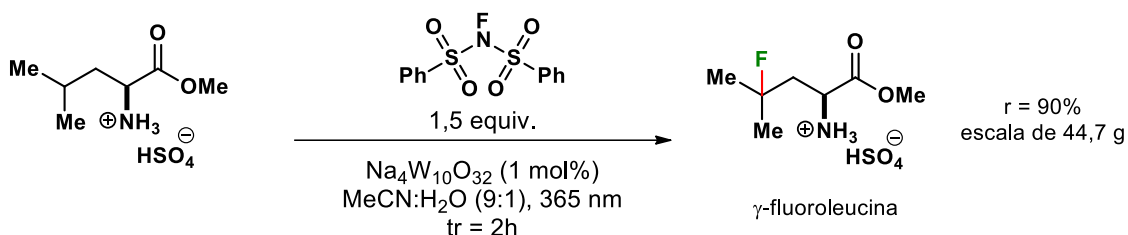
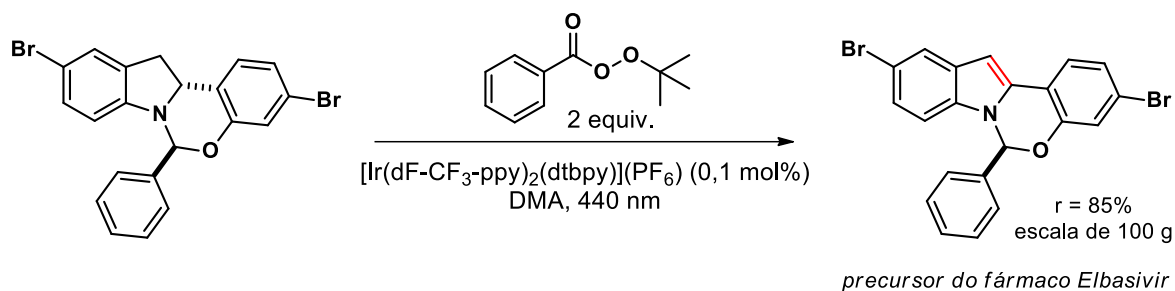
FIGURA 11. Figuras ilustrativas referentes à tecnologia de fluxo contínuo. Adaptado das referências.^{36,37}

Dessa forma, o fluxo contínuo pode contribuir na resolução de um “velho” problema inerente da fotoquímica que se trata da atenuação do transporte de fótons (Lei de Lambert-Beer – aumento da concentração ou distância – redução da transmitância – ver página 15) em reações em grande escala realizada em batelada onde há aumento do tempo de reação e conseqüentemente irradiação excessiva da mistura reacional, podendo resultar na formação de subprodutos e dificultar processos de purificação. Pelo fato de menores volumes estarem reagindo de forma contínua, uma reação em fluxo torna-se mais segura do que em batelada, especialmente quando há necessidade de alta pressão, temperatura e uso de reagentes potencialmente explosivos (FIGURA 11).

Embora esses inconvenientes inerentes ao uso da fotoquímica em processos de grande escala sejam bem conhecidos, é possível citar várias aplicações industriais utilizando-a na síntese de diversos compostos como por exemplo, na síntese da caprolactama, vitamina D3, artemisinina, “*rose oxide*”, cloreto de benzila e dentre outros.³⁸²⁵

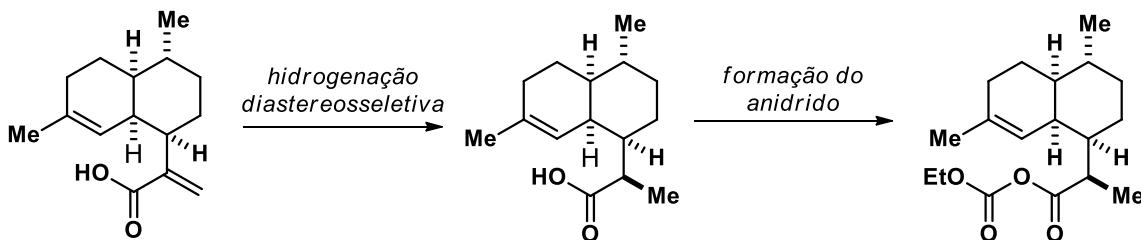
Do ponto de vista da indústria farmacêutica, a fotoquímica é uma ferramenta poderosa, uma vez que pode facilitar o acesso à intermediários de alta energia, a partir de novas reatividades e desconexões (exemplo: cicloadição 2+2 de alcenos), permitindo a exploração de sínteses orientadas para alvos e diversidades, devido à necessidade cada vez maior de invenção de novas reações ou estratégias químicas, que possam contribuir na descoberta de novas moléculas bioativas, a partir da expansão do espaço químico e, conseqüentemente, aumentar a probabilidade de encontrar novos compostos *lead*.³⁹

A fotoquímica tem sido utilizada em projetos de química medicinal, mas ainda não foi extensivamente empregada na fabricação comercial de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs). Entretanto, alguns blocos construtores já podem ser obtidos em escala de vários gramas unindo de forma sinérgica fotoquímica e fluxo contínuo como é o caso da desidrogenação da indolina para a síntese do fármaco elbasivir, na síntese da γ -fluoroleucina (ESQUEMA 3) e da 10-hidróxicamptotecina.³⁸



ESQUEMA 3. Exemplos de processos fotoquímicos em escala de gramas para obtenção de IFAs.

Um exemplo importante da aplicação da tecnologia de fluxo contínuo é a oxidação fotoquímica do ácido artemisínico para a artemisinina (ESQUEMA 4).³⁸



ESQUEMA 4. Reator fotoquímico em escala piloto para síntese da artemisinina da empresa Sanofi.

Imagem retirada da referência.³⁸

Esse processo trata-se de uma semissíntese, uma vez que o ácido artemisínico é um produto natural de origem microbiana que é submetido à uma hidrogenação diastereosseletiva utilizando catalisador de rutênio. O produto obtido é convertido em anidrido misto que alimenta o reator fotoquímico, sob atmosfera de oxigênio, contendo o fotocatalisador tetrafenilporfirina. Uma clivagem de Hock subsequente, oxigenação e ciclização resultam na formação de artemisinina com rendimento global de 55%.

Diante da importante função da síntese orgânica para a sociedade e do aumento da incidência de cepas bacterianas multirresistentes aos antibióticos, especialmente durante a pandemia do SARS-CoV-2, visualizamos a possibilidade de construir uma biblioteca de compostos, utilizando estratégias fotoquímicas aliada à tecnologia de fluxo contínuo para a síntese de moléculas com potencial atividade biológica, utilizando *scaffolds* privilegiados inspirados em produtos naturais com reconhecida atividade biológica ou no grupo funcional. Dessa forma, as abordagens utilizadas no presente trabalho foram direcionadas aos preceitos da química sintética moderna.

2. Capítulo 1 - Carbamoilação de nitronas mediada por luz visível sob regime de fluxo contínuo

2.1 Resumo

Este capítulo descreve o desenvolvimento de uma nova metodologia de carbamoilação de nitronas para obtenção de compostos contendo o núcleo central α -(*N*-hidroxi)amino amidas. Foram preparados 49 exemplos de forma rápida e escalonável a partir da sinergia entre fotocatalise e fluxo contínuo. Este protocolo utilizou substratos 4-amido-1,4-di-hidropiridinas que podem ser facilmente preparados como precursores do radical carbamoíla. O escopo desta transformação apresentou alta compatibilidade com estruturas complexas e biorrelevantes contendo aminoácidos, peptídeos, monossacarídeos e fármacos.

2.2 Introdução

Nitronas são substratos interessantes e versáteis, pois representa um grupo funcional muito útil na química orgânica sintética, cujos limites sintéticos continuam sendo explorados mesmo sua descoberta tendo ocorrido há mais de um século.^{xviii} As propriedades intrínsecas de nitronas (FIGURA 12) refletem em transformações fundamentais e essenciais para a síntese orgânica, como, por exemplo, a formação de ligação C-C a partir de reações de adição de nucleófilos ou radicais e de cicloadição [3+2], permitindo a síntese de núcleos com reconhecida atividade biológica (por exemplo, β -lactamas), o aumento da complexidade molecular e diversificação estrutural.⁴⁰⁻⁴³

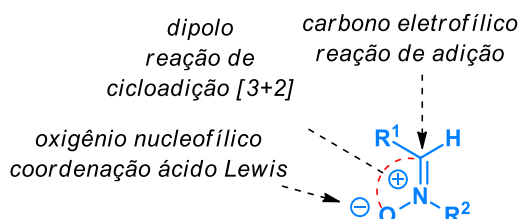


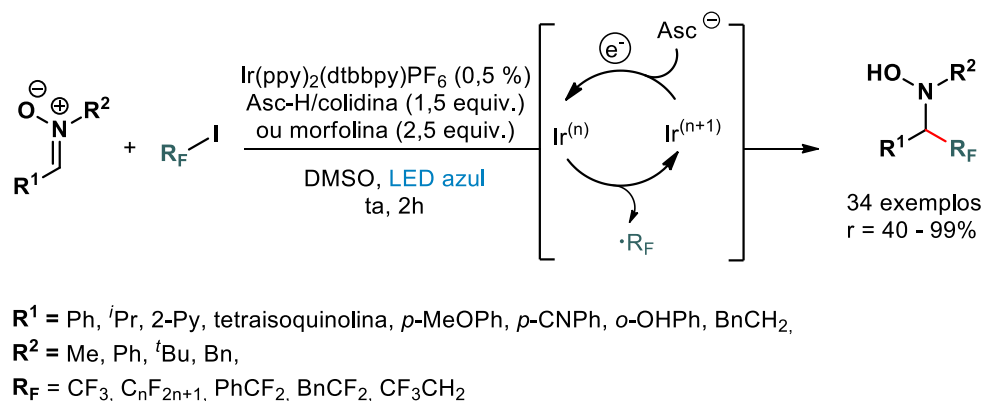
FIGURA 12. Estrutura geral de uma nitrona e reatividade.

Nesse sentido, protocolos fotocatalíticos para a geração de radicais nucleofílicos visando a funcionalização de nitronas a partir de reações de adição já foram reportados. Dilman e colaboradores⁴⁴ relataram a fluoroalquilação de nitronas levando a formação de hidroxilaminas fluoradas, utilizando fotocatalisador de irídio e ácido ascórbico como agente redutor de sacrifício. A geração do radical fluorado pode ocorrer tanto a partir da oxidação do fotocatalisador fotoexcitado pelo substrato iodeto de fluoroalquila (*quenching* oxidativo) como pela redução do fotocatalisador pelo íon ascorbato (*quenching* redutivo), tornando o FC um potente agente redutor, transferindo um elétron para o substrato fluorado. No Esquema 5 abaixo é mostrado o *quenching* oxidativo do FC. Uma vez gerado o radical, o mesmo se adiciona ao

^{xviii} Sintetizada pela primeira vez em 1890 pelo químico alemão Ernst Otto Beckmann (1852 – 1923), muito conhecido pelo rearranjo de Beckmann, especialmente na transformação da ciclohexanona para caprolactama *via* oxima.

carbono eletrofílico da nitrona que após a transferência de um elétron do FC ou íon ascorbato e subsequente protonação leva a formação de hidroxilaminas fluoradas.

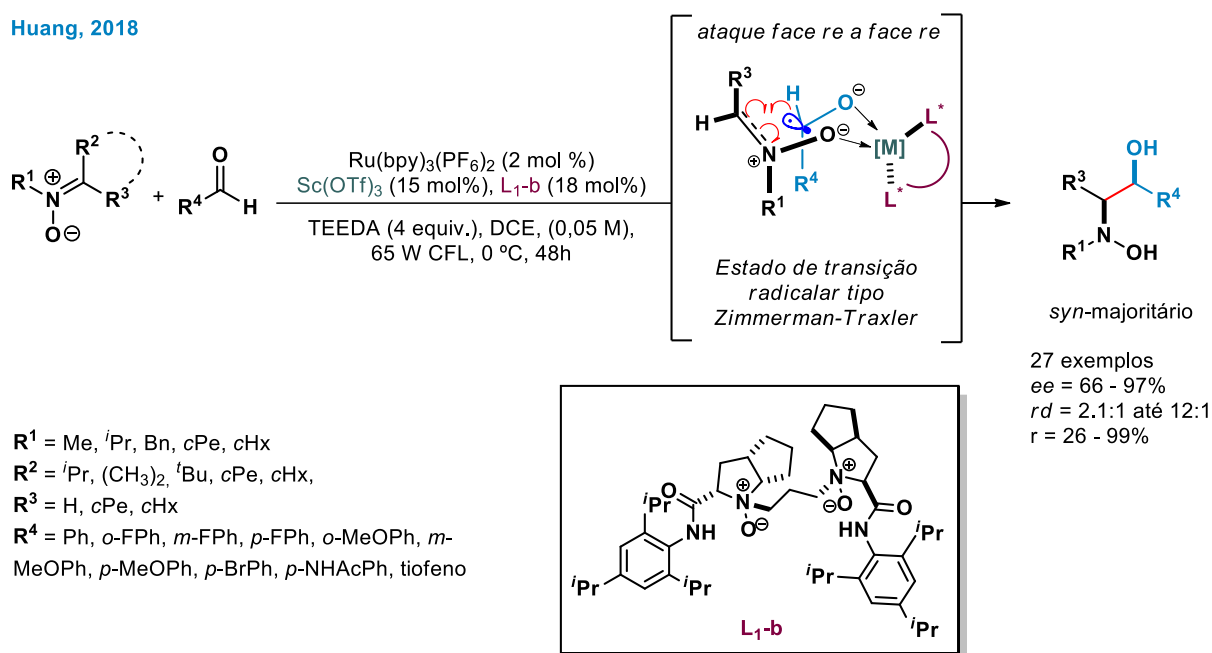
Dilman, 2018



ESQUEMA 5. Estratégia fotocatalítica para a fluoroalquilação de nitronas *via* adição radicalar.

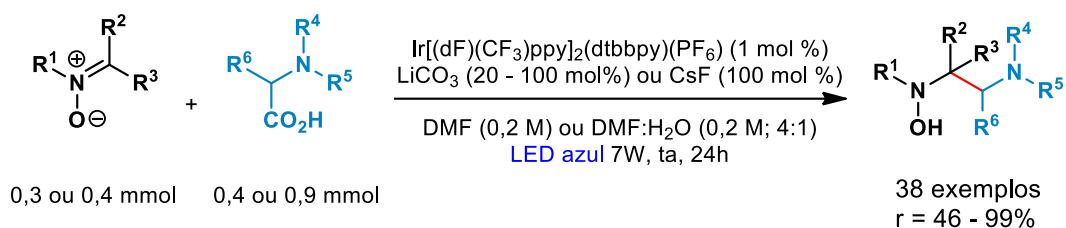
Huang e colaboradores⁴⁵ relataram uma estratégia de fotocatalise dual, utilizando $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ como FC e metais de terras raras, escândio (Sc) ou lantânio (La) como ácidos de Lewis (LA) para a síntese convergente enantiosseletiva de aminoálcoois vicinais. O mecanismo proposto pelos autores apresenta estado de transição radicalar do tipo Zimmerman-Traxler entre a nitrona, o radical cetil gerado a partir da transferência de um elétron do FC, previamente reduzido em seu estado fotoexcitado por uma base de sacrifício (*quenching* redutivo), para o aldeído e o ácido de Lewis na presença de ligantes quirais de Feng do tipo *N,N'*-dióxido. (ESQUEMA 6). Além disso, os autores demonstraram a aplicação do protocolo desenvolvido na síntese estereosseletiva de três compostos bioativos e de interesse comercial como a (1*S*,2*R*)-Efedrina, (*R*)-Metanfetamina e (*R*)-Selegilina.

Huang, 2018



ESQUEMA 6. Estratégia fotocatalítica para a síntese estereosseletiva de amino álcoois vicinais a partir da adição de radicais cetil em nitronas.

O mesmo grupo de pesquisa também desenvolveu⁴⁶ uma metodologia visando a adição de radicais α -amino, oriundos da descarboxilação oxidativa de α -aminoácidos, à nitronas levando a moléculas contendo β -aminohidroxilaminas (ESQUEMA 7). Após a desprotonação do ácido carboxílico, o FC oxida o carboxilato (*quenching* redutivo), ocorrendo a extrusão de dióxido de carbono (CO_2) e formação do radical nucleofílico centrado no átomo de carbono na posição α -amino. Na sequência, ocorre a adição deste radical na nitrona e subsequente transferência de um elétron do FC reduzido (regeneração do FC) para o intermediário formado e protonação, leva a formação do produto desejado.

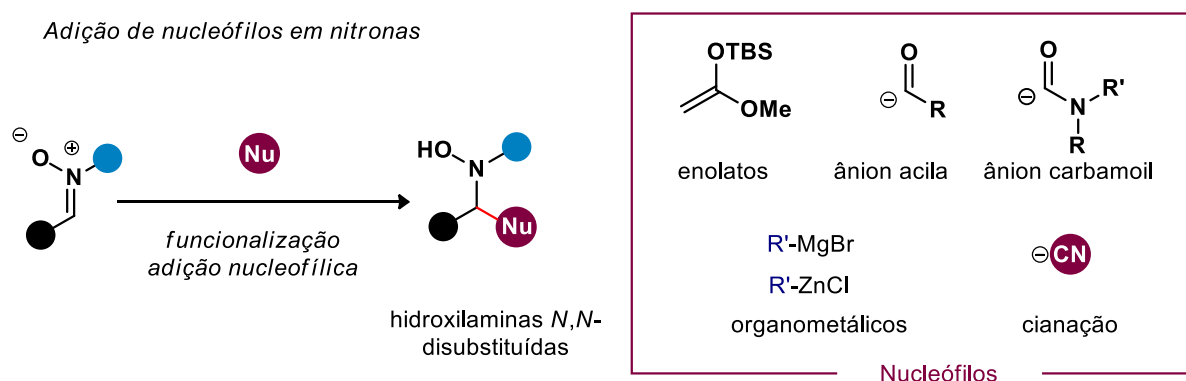


R^1 = Me, *i*Pr, Ph, *c*Pe, *c*Hx, Bn, *p*-MeOBn,
 R^2 = H, Me, *i*Pr, *n*Pr, *t*Bu, *c*Hx, Ph, *p*-MeOPh, *p*-ClPh
 R^3 = H, *c*Pe, *c*Hep

R^4 = H, Me, ciclopropil
 R^5 = Me, *p*-FPh, *p*-ClPh, *p*-CNPh, *p*-OMe, *m*-ClPh, *m*-BrPh,
o-ClPh, 1,3,5-MePh, Boc; R^6 = H, Et, Bn, indol,

ESQUEMA 7. Estratégia fotocatalítica para a síntese de β -aminohidroxilaminas a partir da adição de radicais α -amino em nitronas.

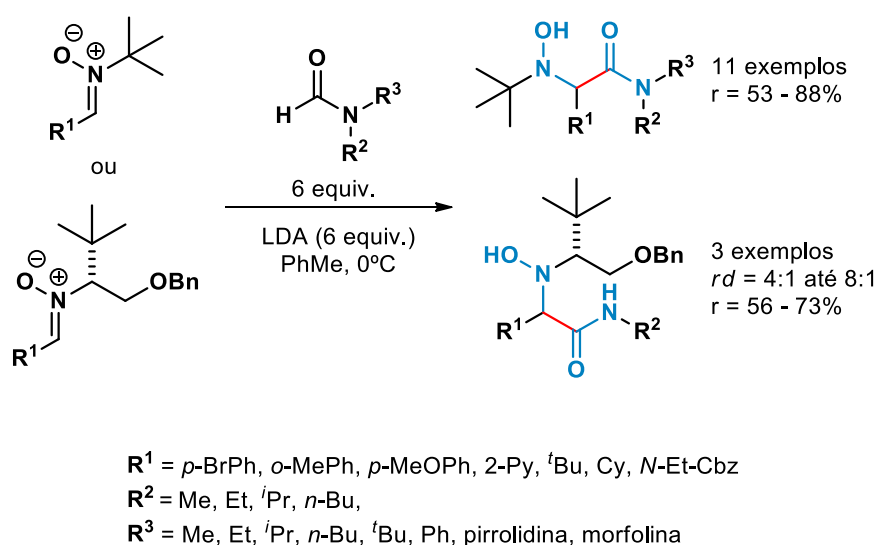
Além desses, protocolos clássicos (química polar) utilizando nitronas como eletrófilos envolvem o uso de reagentes de Grignard,^{47,48} organozinco,⁴⁹ e nucleófilos como enolatos,⁴⁹ ânions cianeto,⁴⁷ acil⁵⁰ e carbamoila,⁵¹ fornecendo hidroxilaminas *N,N*-disubstituídas (ESQUEMA 8). Embora estes protocolos sejam interessantes, podem apresentar algumas desvantagens como o uso de reagentes sensíveis à umidade e excesso de bases fortes, o que pode levar à uma menor atratividade de sua aplicação devido a incompatibilidade com moléculas mais complexas com maior número de grupos funcionais.



ESQUEMA 8. Estratégias para a funcionalização de nitronas a partir da adição de nucleófilos por *via* polar.

Dentre essas abordagens, vale destacar a adição de ânions carbamoíla em nitronas realizada por pesquisadores da empresa farmacêutica Boehringer Ingelheim para a obtenção de 14 exemplos de compostos contendo o grupo funcional α -(*N*-hidroxi)amino amida.⁵¹ A geração do ânion carbamoíla foi alcançada a partir do uso em excesso (6 equivalentes cada) de derivados de formamidas *N,N*-dissubstituídas e da base di-isopropilamida de lítio (LDA) (ESQUEMA 9). O uso de *tert*-leucinol como auxiliar quiral forneceu produtos com *rd* de 4:1 até 8:1.

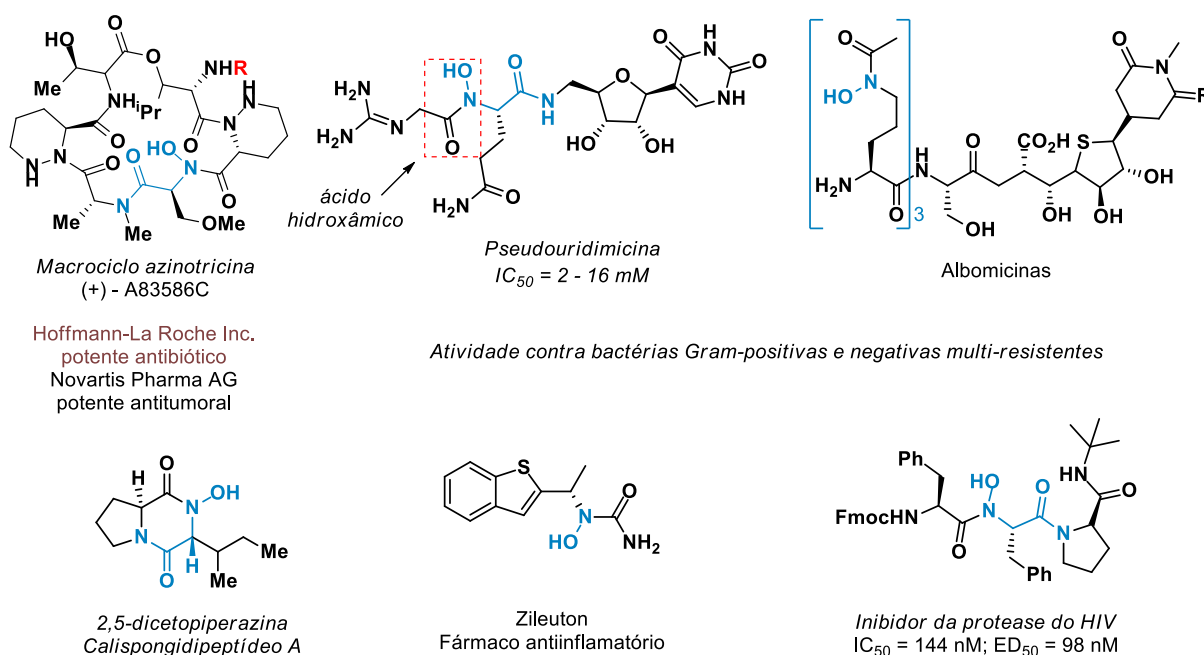
Reeves, 2014



ESQUEMA 9. Estratégia sintética da empresa farmacêutica Boehringer Ingelheim para a obtenção do núcleo α -(*N*-hidroxi)amino amida.

Compostos contendo uma porção *N*-hidroxilamina ou α -(*N*-hidroxi)amino podem ser encontrados em produtos naturais bioativos produzidos por bactérias da família *Streptomycetaceae*,⁵²⁻⁵⁴ com atividade antibiótica para bactérias Gram-positivas e negativas bem como podem ser produzidos por esponjas marinha do gênero *Callyspongia*⁵⁵ que são conhecidas por produzirem compostos bioativos. Além desses, esta função pode ser encontrada em fármacos de origem sintética como Zileuton e em inibidor de proteases do HIV (ESQUEMA 10). Recentemente, foi reportada^{56,57} a síntese total do antibiótico da pseudouridimicina que apresentou promissora bioatividade contra cepas de bactérias Gram-positivas e negativas

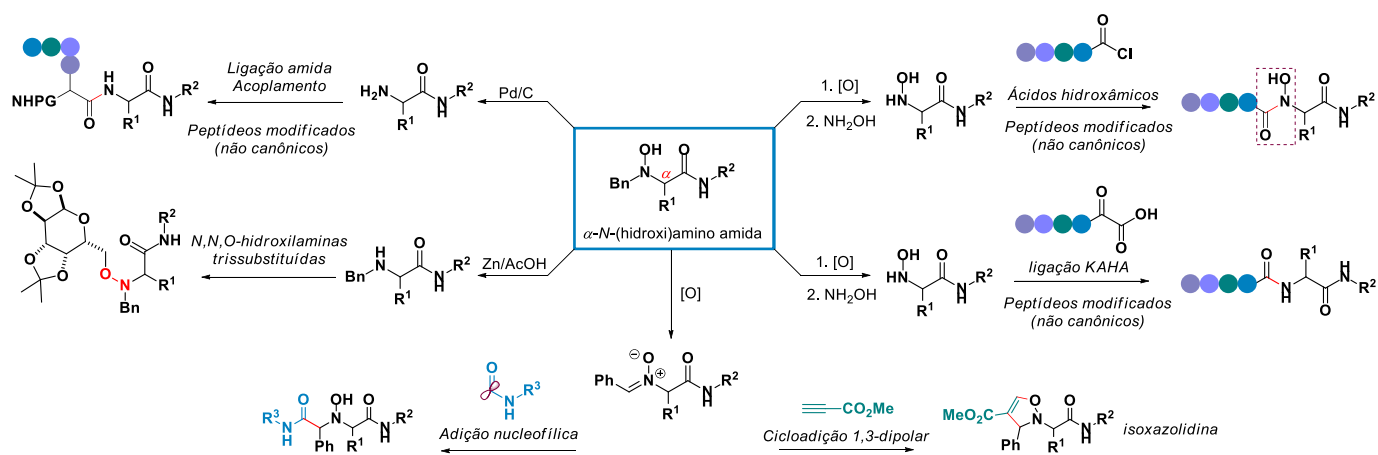
resistentes a diversos antibióticos (*multidrug-resistant strains*).⁵⁷ Outro detalhe dessas moléculas é que apresentam uma porção de ácido hidroxâmico,⁵⁸ cuja característica é atuar como sideróforos (quelantes ou carreadores de ferro). O complexo sideróforo-fármaco é reconhecido por receptores específicos da bactéria patogênica e é transportado através da membrana externa para dentro da célula bacteriana (*Trojan horse strategy*). Essa estratégia pode reduzir a frequência de mutantes de resistência e melhorar o transporte celular.⁵⁹



ESQUEMA 10. Exemplos de compostos bioativos contendo a função *N*-hidroxilamina e α -(*N*-hidroxi)amino amida oriundos de produtos naturais produzidos por bactérias, esponja marinha e de origem sintética

Do ponto de vista sintético e medicinal, compostos contendo α -(*N*-hidroxi)amino amida são valiosos blocos de construção, cujas aplicações são diversas. Por exemplo, a partir de uma reação de oxidação⁴² e subsequente clivagem com hidrocloreto de hidroxilamina ($NH_2OH.HCl$),⁶⁰ este bloco construtor^{61,62} pode ser utilizado no preparo de ácidos hidroxâmicos,⁵⁸ grupo funcional encontrado em diversos produtos naturais biologicamente ativos ou em ligação KAHA⁶³ (do inglês, *α -ketoacid-hydroxylamine ligation*) para a obtenção de peptídeos modificados a partir da formação de uma nova ligação amida com um α -cetoácido. Além dessas aplicações,

ao ser tratado com Pd/C⁶⁴ leva a formação de α -aminoamida que podem ser utilizados como parceiro de acoplamento para formação de uma nova ligação amida e obtenção de peptídeos modificados. Adicionalmente, ao reagir com zinco em pó (Zn⁰) e ácido acético glacial (AcOH) ocorre a redução da ligação N-OH,⁶⁵ levando a formação de uma amina secundária que poderá ser utilizada no preparo *N,N,O*-hidroxilaminas trissubstituídas,^{66,67} promissor grupo farmacofórico. Além dessas, a oxidação de α -(*N*-hidroxi)amino amidas à nitronas mais complexas e diversificadas estruturalmente podem ser utilizadas novamente em reações de adição ou cicloadição [3+2]⁴² (ESQUEMA 11).

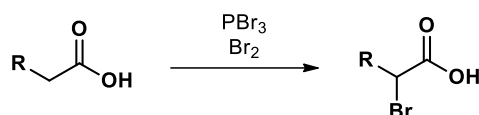


ESQUEMA 11. Possíveis aplicações sintéticas de compostos contendo o núcleo α -(*N*-hidroxi)amino amidas.

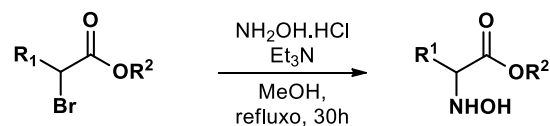
O preparo de α -(*N*-hidroxi)amino amidas utilizando protocolos de química clássica podem ser realizadas a partir de seus correspondentes análogos como α -bromoácido, α -oxoácido, α -aminoamida ou α -aminoácido. Nos próximos parágrafos serão ilustradas e discutidas as estratégias para a obtenção destes compostos e de seus análogos.

A α -bromação de ácidos carboxílicos promovida pela reação de Hell-Volhard-Zelinsky, utilizando tribrometo de fósforo (PBr₃) e bromo molecular (Br₂) pode levar a obtenção de ácido α -bromo carboxílico, substrato que pode ser utilizado em reação de substituição nucleofílica, conforme protocolo reportado por Yoshimura e colaboradores,⁶⁸ levando a obtenção de α -(*N*-hidroxi)amino ésteres (ESQUEMA 12).

Hell-Volhard-Zelinsky



Yoshimura, 1974



R¹ = H, Me, Et, Ph

R² = Et, ^tBu

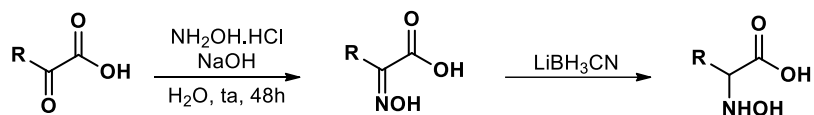
6 exemplos

r = 39 - 98%

ESQUEMA 12. Estratégia sintética para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino éster a partir de α -bromoácido.

Outra possível estratégia⁶⁹ é a partir da reação de condensação entre $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ com α -oxoácidos e subsequente redução da oxima obtida com cianoborohidreto de lítio (LiBH_3CN), conforme o Esquema 13 abaixo.

Ahmad, 1974



r = 38 - 53%

8 exemplos

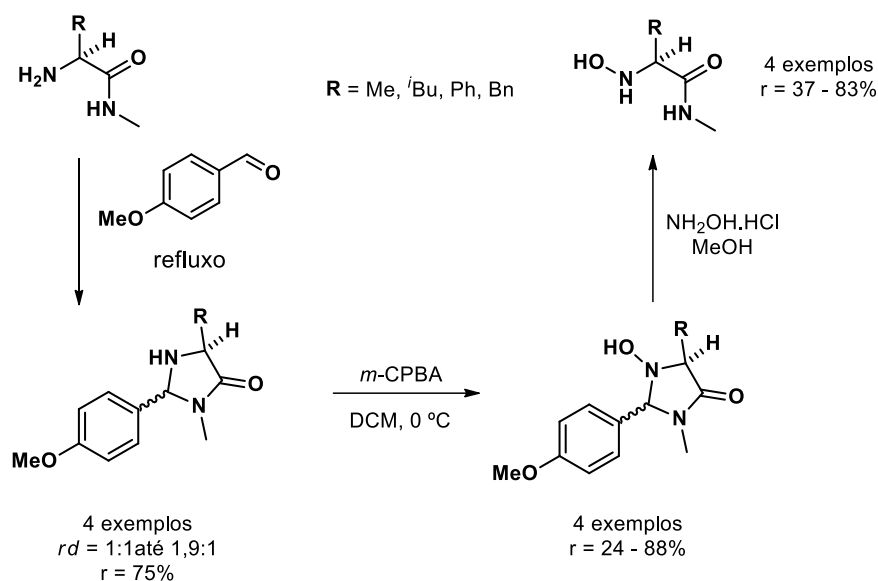
r = 48 - 71%

R = H, Me, Et, Pr, ⁱPr, $\text{HOOC(CH}_2)_2$, Ph, Bn

ESQUEMA 13. Estratégia sintética para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino éster a partir de α -oxoácido.

Além desses protocolos, Ottenheijm e colaboradores⁷⁰ reportaram a obtenção de um análogo em três etapas sintéticas, partindo de α -amino *N*-metilamida. Na primeira etapa, a partir da reação de condensação sob refluxo com *p*-metóxi-benzaldeído (PMB), ocorre a formação da imina e subsequente ataque nucleofílico do nitrogênio da *N*-metilamida leva ao produto de ciclização (α -amino γ -lactama). Na sequência, o grupo amino é oxidado para hidroxilamina com ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) e subsequente clivagem com $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ leva à obtenção do produto de interesse (ESQUEMA 14).

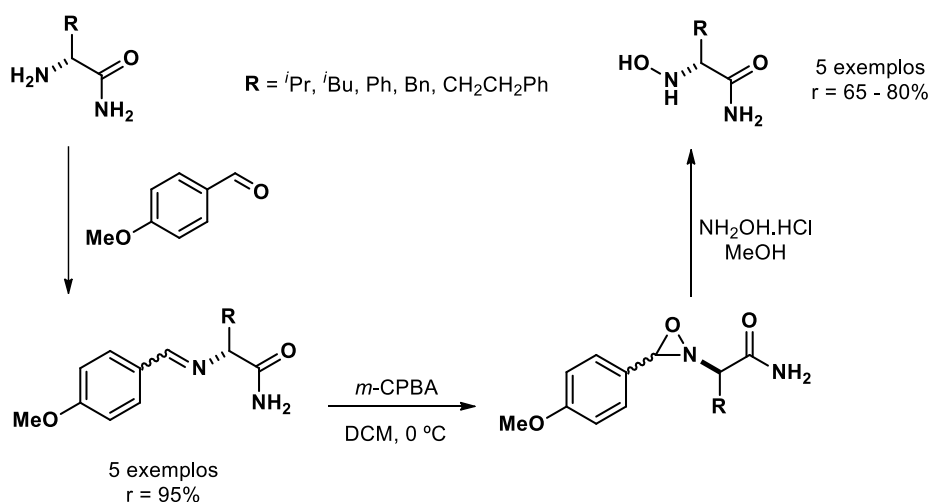
Ottenheijm, 1990



ESQUEMA 14. Estratégia sintética para o preparo de α -(N-hidroxi)amino amida a partir da clivagem de α -amino γ -lactama.

Outra possível estratégia sintética reportada pelo mesmo grupo de pesquisa foi utilizando o substrato α -aminoamida. A rota sintética também ocorre em três etapas, entretanto, a imina em vez de ser ciclizada é oxidada para a oxaziridina. Subsequente clivagem redutiva com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, leva a formação do produto desejado⁷⁰ (ESQUEMA 15).

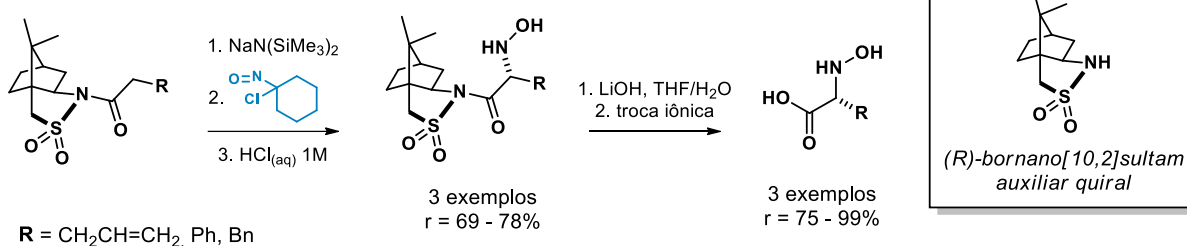
Ottenheijm, 1990



ESQUEMA 15. Estratégia sintética para o preparo de α -(N-hidroxi)amino amida a partir da clivagem de oxaziridina.

Uma abordagem interessante para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino ácidos e α -aminoácidos foi desenvolvida por Oppolzer e colaboradores,⁷¹ utilizando como auxiliar quiral o composto (*R*)-bornano[10,2]sultam (ESQUEMA 16). Uma das características dessa abordagem é o emprego de forma elegante do composto 1-nitroso-1-cloro-ciclohexano que atua como uma hidroxilamina mascarada.

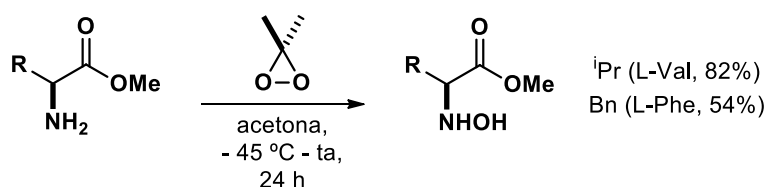
Oppolzer, 1990



ESQUEMA 16. Estratégia sintética assimétrica para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino ácido.

Um inconveniente que ocorre ao realizar a oxidação de aminas primárias e secundárias (especialmente primária) para a hidroxilamina correspondente é a superoxidação, ou seja, ocorre a formação do composto nitro. Entretanto, uma abordagem para a obtenção de α -(*N*-hidroxi)amino éster a partir da oxidação de aminas primárias de α -aminoácidos protegidos foi desenvolvida por Danishefsky e colaboradores,⁷² utilizando dimetildioxirana^{xix} como oxidante (ESQUEMA 17). Este protocolo, inclusive, permitiu a obtenção de glicosil hidroxilaminas.

Danishefsky, 1990

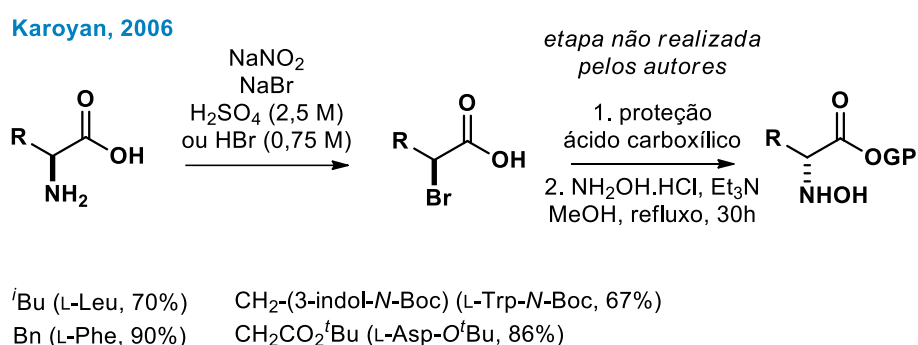


ESQUEMA 17. Estratégia sintética para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino éster a partir da oxidação da amina primária de α -aminoéster.

^{xix} Protocolo para o preparo do reagente DMDO: *Org. Process Res. Dev.* 2013, 17, 2, 313–316

Karoyan e colaboradores⁷³ realizaram a diazotação de α -aminoácidos, gerando *in situ* ácido nitroso (HNO_2) a partir da reação ácido-base entre nitrito de sódio (NaNO_2) e ácido sulfúrico (H_2SO_4) ou bromídrico (HBr) (ESQUEMA 18). A abordagem utilizando H_2SO_4 foi originalmente proposta por Izumiya e Negamtsu em 1952, entretanto, Ellman e colaboradores,⁷⁴ com o intuito de aumentarem a compatibilidade com grupos funcionais, desenvolveram um protocolo utilizando HBr em concentração mais baixas (0,75M) e em baixas temperaturas (-5 °C até 0 °C).

A configuração do centro estereogênico permanece praticamente inalterada devido a ocorrência de uma dupla inversão. Após a diazotação do grupo amino e ataque nucleofílico do carboxilato ao átomo de carbono eletrofílico, ocorre a formação do intermediário α -lactona, invertendo o centro estereogênico. Subsequente ataque do íon brometo ao intermediário α -lactona, ocorre sua abertura e formação do α -bromoácido, ocorrendo a segunda inversão de configuração e retornando para a configuração inicial.⁷⁵



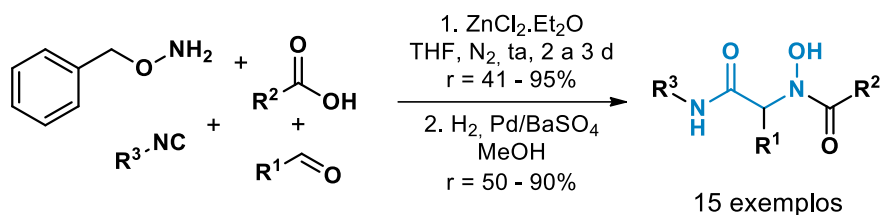
ESQUEMA 18. Estratégia sintética para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino éster a partir da diazotação/bromação e substituição de α -aminoácido.

Uma vez realizada a bromação de α -aminoácidos, uma possibilidade de obtenção de α -(*N*-hidroxi)amino ésteres é a partir da proteção do ácido carboxílico e subsequente substituição do bromo com $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ em meio básico, conforme reportado por Yoshimura e colaboradores.⁶⁸ Provavelmente, nesta etapa, ocorreria a inversão da configuração do centro estereogênico.

Guanti e colaboradores⁷⁶ realizaram a síntese de α -(*N*-hidroxi)amino amidas a partir de uma reação de Ugi 4 componentes, utilizando *O*-benzil hidroxilamina, aldeído, ácido carboxílico e isonitrila em duas etapas sintéticas. O uso

do LA cloreto de zinco eterato ($\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) teve a função de ativar a oxima formada entre *O*-benzil hidroxilamina e aldeído para a reação se processar (ESQUEMA 19).

Guanti, 2004



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, i\text{Pr}, i\text{Bu}, t\text{Bu}, \text{Bn}$

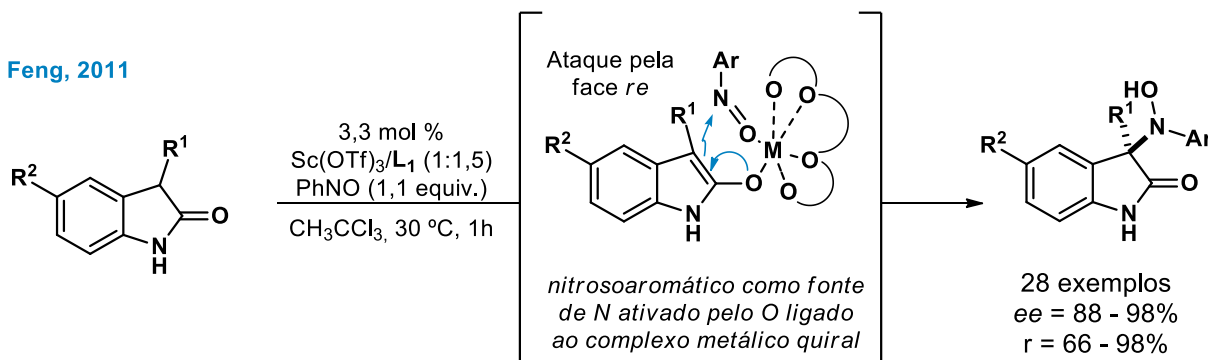
$\text{R}^2 = \text{Me}, \text{L-Val-N-Boc}, \text{L-Val-N-Fmoc}, \text{Ph}, \text{Pr}, \text{Gly-N-Boc}, \text{L-Trp-N-Boc}$

$\text{R}^3 = \text{Cy}, t\text{Bu}, \text{Bn}, \text{isocianato de etila}$

ESQUEMA 19. Estratégia sintética para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino éster a partir da reação de Ugi 4 componentes.

Feng e colaboradores⁷⁷ realizaram a hidróxiaminação de compostos 2-óxi-indólicos, utilizando o catalisador triflato de escândio $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ e nitrosobenzeno (ArNO). Este protocolo permitiu a obtenção de 28 exemplos com excelentes rendimentos e enantiosseletividades (ESQUEMA 20).

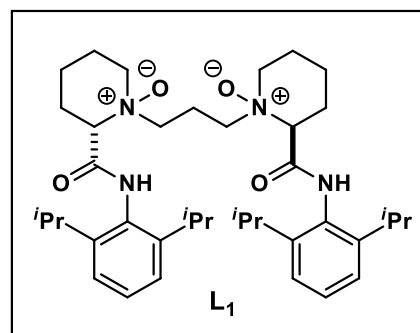
Feng, 2011



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Pr}, n\text{-Bu}, \text{alil}, \text{Bn}, p\text{-MeOBn}, \text{piperonil}, m\text{-OPhBn}, p\text{-PhBn}, o\text{-ClBn}, p\text{-ClBn}, o,p\text{-ClBn}, p\text{-BrBn}, 2\text{-MeNaph}$

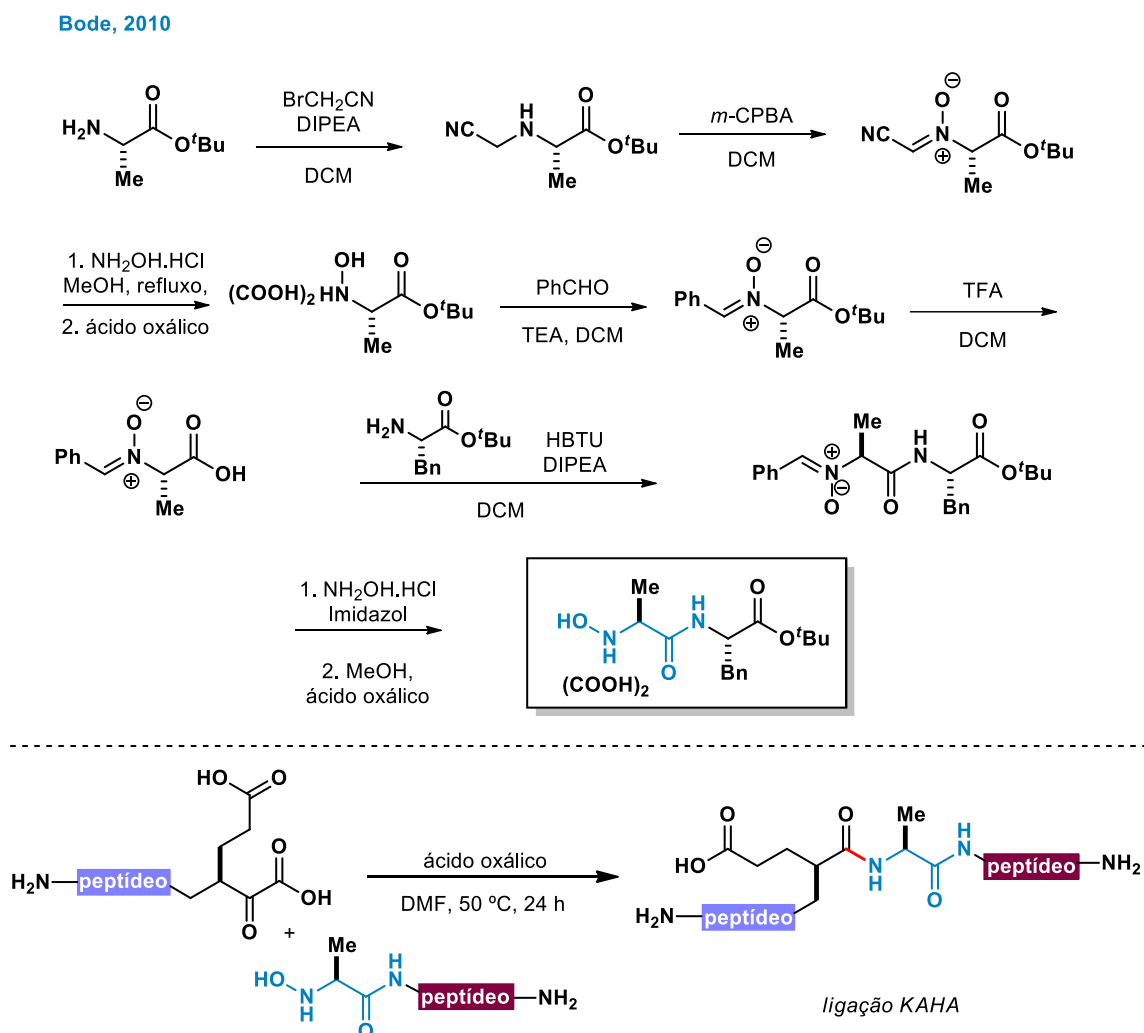
$\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Br}, \text{OMe}$

$\text{Ar} = \text{Ph}, o\text{-ClPh}, m\text{-ClPh}, p\text{-BrPh}, o\text{-MePh}, m\text{-MePh}, p\text{-MePh}, p\text{-MeOPh}$



ESQUEMA 20. Estratégia sintética para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino amida a partir da hidróxiaminação de compostos 2-óxi-indólicos.

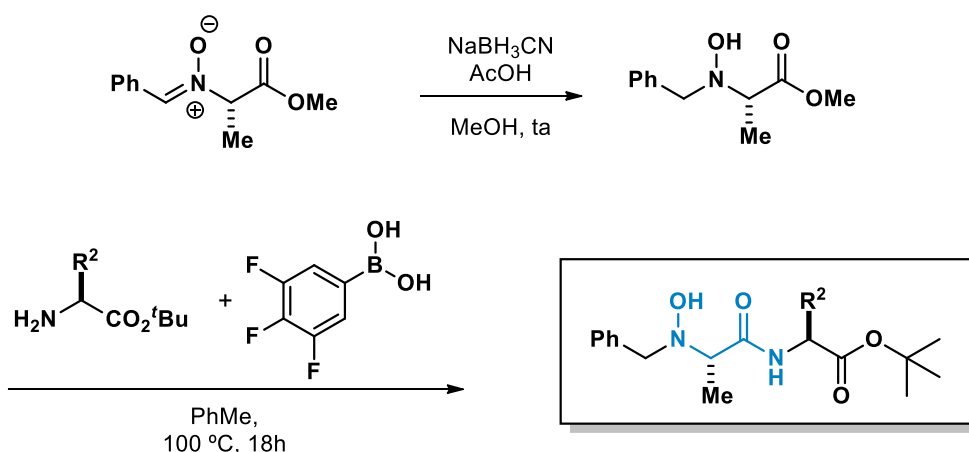
Bode e colaboradores⁷⁸ realizaram a síntese de diversos *N*-hidróxiamino peptídeos contendo a porção hidroxilamina terminal para uso em ligações quimiosseletivas, mais especificamente para a ligação KAHA, conforme ilustrado no Esquema 21 abaixo. A rota sintética inicia-se com a obtenção do oxalato de hidroxilamina, conforme reportado por Fukuyama e colaboradores.⁷⁹ Logo após, é realizada uma reação de condensação com benzaldeído, levando a formação da nitrona que atua como um grupo de proteção da hidroxilamina. Na sequência, o éster *tert*-butílico é desprotegido em meio ácido, formando ácido carboxílico. Subsequente reação de acoplamento e clivagem redutiva, leva a obtenção de α -(*N*-hidroxi)amino amida.⁷⁸



ESQUEMA 21. Estratégia sintética para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino amida para aplicação em ligação KAHA.

Recentemente, Yamamoto e Tsuji⁶⁴ realizaram o acoplamento entre α -(*N*-hidroxi)amino ésteres e α -aminoácidos catalisado por ácido aril borônico⁸⁰ sob refluxo em tolueno e atmosfera inerte para obtenção de *N*-hidroxi-dipeptídeos. A nitrona previamente obtida a partir do protocolo descrito no Esquema 21 foi reduzida com cianoborohidreto de sódio (NaBH₃CN) em meio ácido para a hidroxilamina correspondente e subsequente reação de amidação direta com α -aminoéster catalisado por ácido 3,4,5-trifluorofenilborônico levou a obtenção da α -(*N*-hidroxi)amino amida desejada (ESQUEMA 22).

Yamamoto e Tsuji, 2018

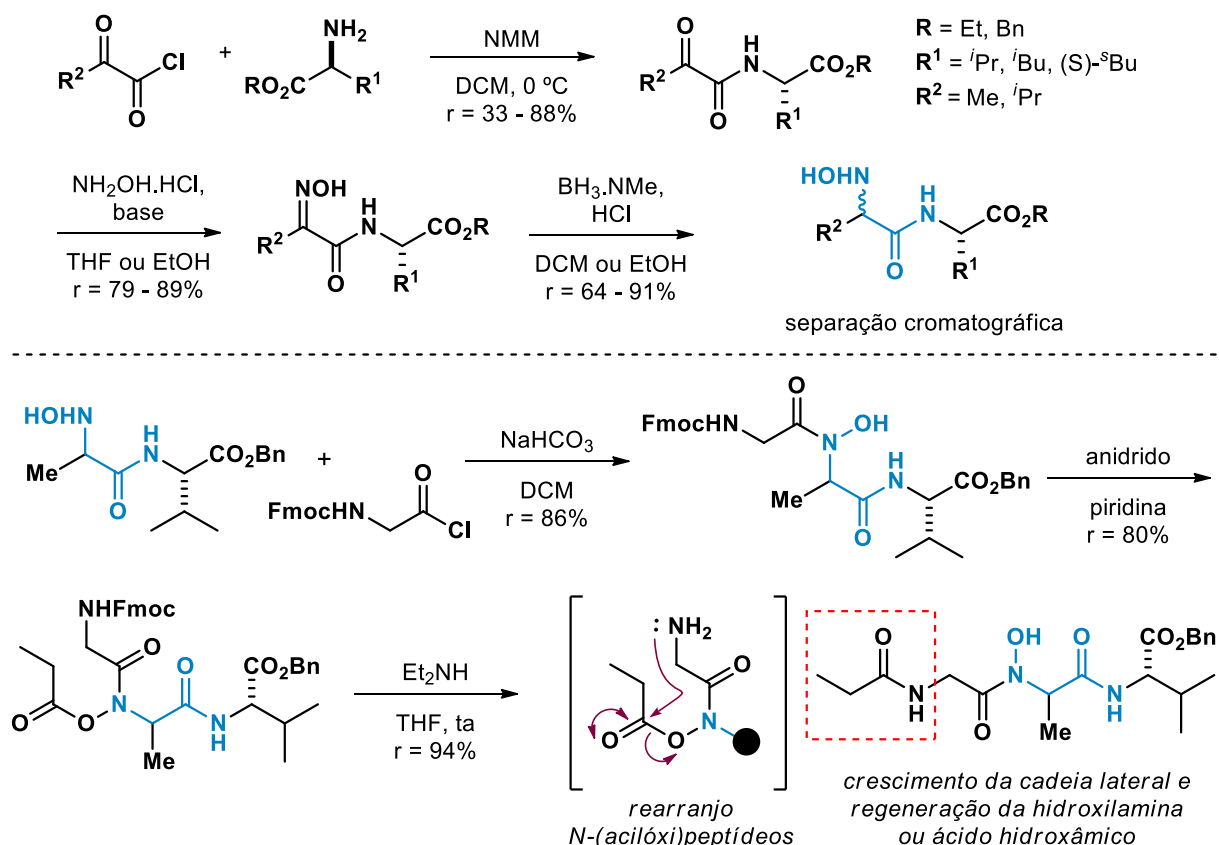


ESQUEMA 22. Estratégia sintética para o preparo de α -(*N*-hidroxi)amino ésteres.

Blandin e colaboradores⁸¹ prepararam α -(*N*-hidroxi)amino amidas a partir do acoplamento entre aminas primárias e α -oxoácidos ativados em meio básico. Na sequência, a carbonila foi reduzida até hidroxilamina a partir de uma reação de condensação com NH₂OH.HCl e redução com o complexo de trimetilamina borana, (BH₃.NMe₃) levando a formação de uma mistura de diastereoisômeros (1:1), sendo os mesmos separados por coluna cromatográfica. Um detalhe que vale a pena destacar é a possibilidade de diversificação estrutural a partir do crescimento da cadeia lateral com simultânea regeneração do ácido hidroxâmico ou da α -(*N*-hidroxi)amino amida (ESQUEMA 23). Isto pode ser realizado a partir da reação de acilação do *N*-hidróxi peptídeo, formando *N*-(acilóxi)peptídeo. Após a desproteção do grupo amino em meio

básico, ocorre o rearranjo do ácido O-acil hidroxâmico, aumentando a cadeia lateral e regenerando a hidroxilamina ou ácido hidroxâmico.

Blandin, 2006



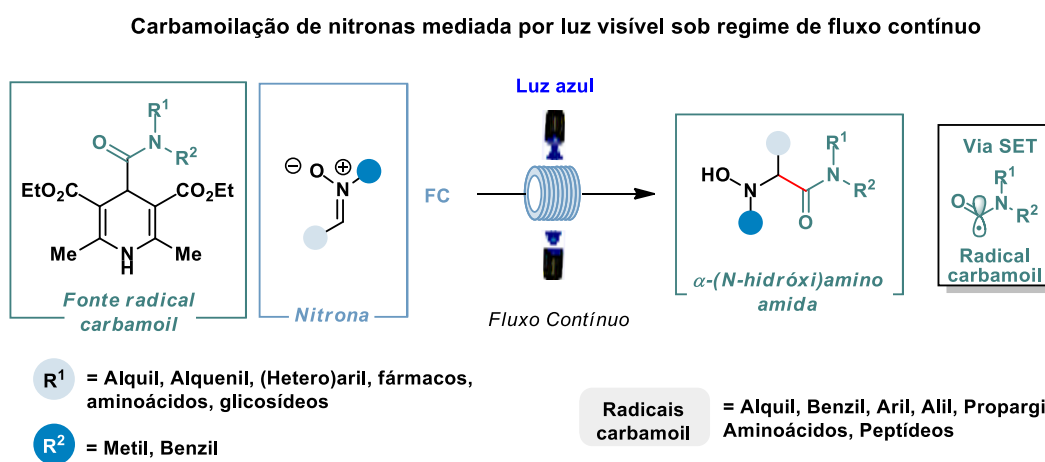
ESQUEMA 23. Estratégia sintética para o preparo de α -(N-hidroxi)amida com crescimento da cadeia lateral.

Neste cenário, abordagens fotocatalíticas para a instalação do radical carbamóila⁸² em nitronas pode ser uma estratégia direta na obtenção de compostos de interesse industrial e biorrelevantes, como α -(N-hidroxi)amida, a partir da formação de ligação Csp³-Csp². Nesse sentido, o uso de 4-amido 1,4-di-hidropiridina, relatado no estudo seminal de Melchiorre e colaboradores,⁸³ provou ser um caminho eficiente e biocompatível⁸⁴ para a geração de radicais carbamóila. Além disso, a adição desse radical em nitronas também é uma fonte de diversificação da fonte radicalar, uma vez que na literatura haviam sido reportados apenas radicais alquila centrado em Csp³ (páginas 26 – 29).

Diante deste panorama e baseados no *know-how* de nosso grupo em reações de carbamoilação radicalar,^{85,86} bem como em resultados preliminares obtidos, vislumbramos a possibilidade de explorar a adição de radicais carbamoíla utilizando a catálise fotorredox sob regime de fluxo contínuo e expandir o espaço químico de compostos contendo α -(*N*-hidroxi)amino amida, que são de grande importância para as comunidades de química sintética e medicinal.

2.3 Objetivos

O objetivo deste capítulo consistiu na síntese de nitronas estruturalmente diversificadas e subsequente funcionalização a partir de uma abordagem fotorredox neutra sob regime de fluxo contínuo (ESQUEMA 24). Especificamente, envolve a adição de radicais carbamoila provenientes de uma gama de amins alquílicas, benzílicas, alílicas, propargílicas e derivadas de aminoácidos e peptídeos. Dessa forma, o objetivo final foi a exploração do protocolo fotoquímico desenvolvido e a criação de uma biblioteca de compostos contendo o núcleo α -(*N*-hidróxi)amino amida, encontrado em produtos naturais e compostos bioativos. Importante destacar que não são muitos os exemplos na literatura que descrevem a síntese de compostos contendo este núcleo e o escopo de substratos pode ser melhor explorado. Nesse sentido, no presente trabalho, visamos expandir o espaço químico desses compostos e obtê-los de forma abrangente e rápida a partir da combinação sinérgica entre fotocatalise e fluxo contínuo.



ESQUEMA 24. Objetivo geral do projeto: funcionalização de nitronas mediada por luz visível sob regime de fluxo contínuo para a obtenção de α -(*N*-hidróxi)amino amidas.

2.4 Resultados e Discussão

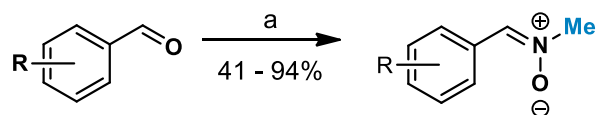
Antes de mostrarmos os resultados obtidos com o protocolo fotocatalítico desenvolvido, serão mostradas as sínteses dos intermediários e substratos utilizados neste projeto. A unidade utilizada nas condições e reagentes abaixo das equações químicas está em mmol e refere-se às reações na escala de 1 mmol, tendo como limitante os substratos ilustrados. Para uma descrição mais detalhada ver Parte Experimental

2.4.1 Preparo de *N*-metil α -aril nitronas

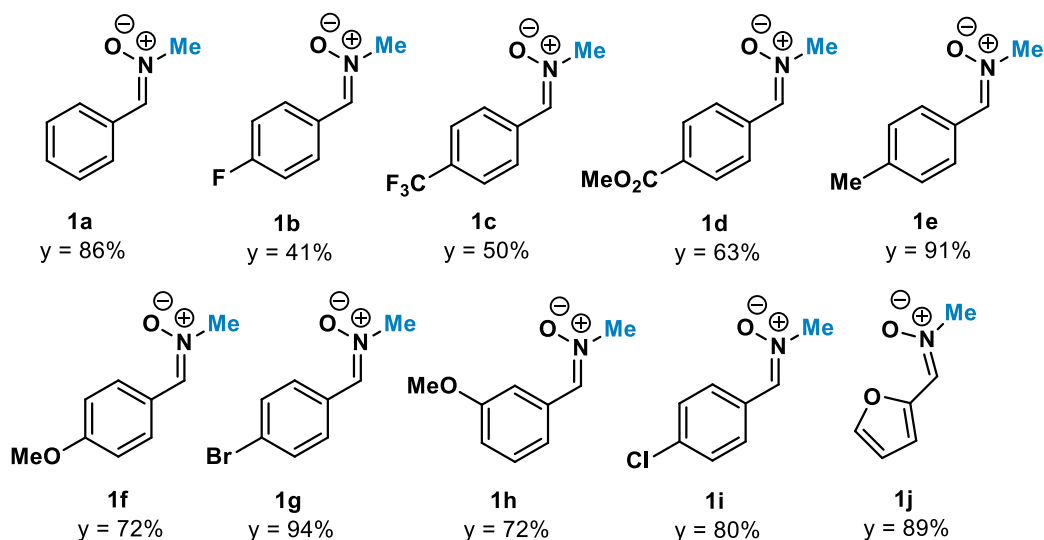
Provavelmente as duas estratégias mais utilizadas para a síntese de nitronas são a redução de nitrocompostos para hidroxilamina seguida de condensação com aldeído *one-pot two-step* e a condensação de aldeídos com hidroxilamina previamente sintetizadas e isoladas.^{42,43} Obviamente, a primeira estratégia é mais elegante em termos de menor número de etapas e, conseqüentemente, traz maior praticidade, uma vez que não tem a necessidade de sintetizar e isolar a hidroxilamina separadamente. Entretanto, nos exemplos onde foram utilizados monossacarídeos protegidos como acetonídeos, a primeira estratégia não foi possível de ser utilizada, uma vez que esta condição reacional é incompatível⁸⁷ com este grupo de proteção, ou seja, ocorre a desproteção das hidroxilas. Dessa forma, utilizamos a segunda estratégia para a obtenção das nitronas glicosídicas.

No Esquema 25 abaixo, encontra-se a condição reacional para a síntese de nitronas do tipo *N*-metil α -aril utilizadas na etapa de carbamoilação. Foram obtidos 10 exemplos com rendimentos isolados de 41 a 94% a partir da redução *in situ* do nitrometano para *N*-metil hidroxilamina utilizando Zn⁰/AcOH e subsequente condensação com aldeído.⁸⁸ Um possível mecanismo referente à redução do grupo nitro para hidroxilamina, encontra-se ilustrado na parte experimental (página 124).

De acordo com a literatura,⁸⁹ nitronas oriundas de aldeídos (aldonitronas) levam à formação do isômero(*Z*).



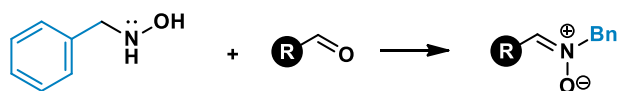
Reagentes e Condições: a) i. MeNO₂ (4 mmol), aldeído (1 mmol), AcOH glacial (7 mmol), Zn⁰ em pó (6 mmol.), EtOH:H₂O (1:1; 0,2 M), banho de gelo, 20 h; ii. ta, 20 h



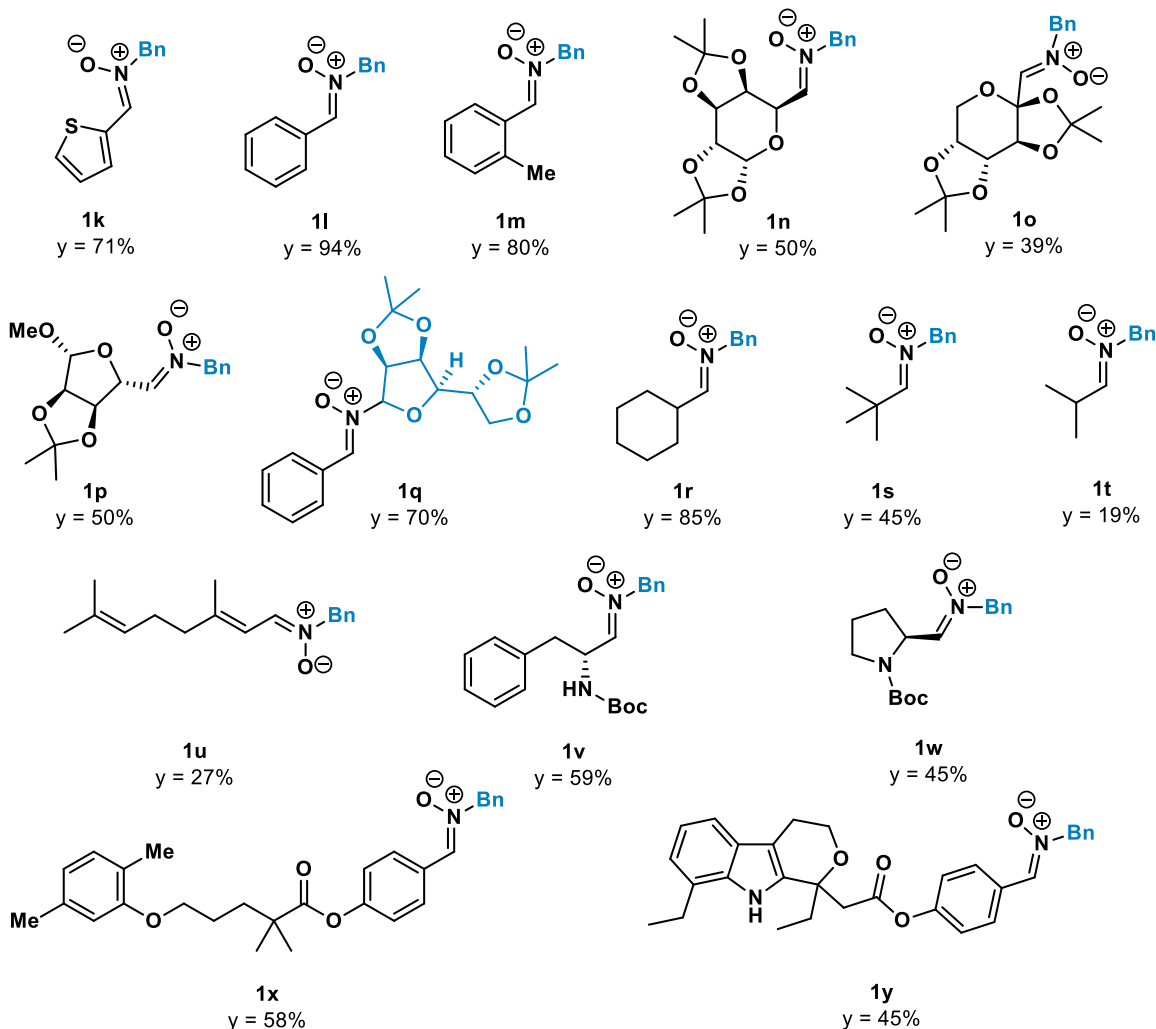
ESQUEMA 25. Preparo de *N*-metil α -aril nitronas *one-pot two-step*.

2.4.2 Preparo de *N*-benzil nitronas

As *N*-benzil nitronas foram preparadas a partir da reação de condensação entre *N*-benzil-hidroxiimina (BnNHOH) previamente sintetizada⁹⁰⁻⁹² e os aldeídos correspondentes.⁹³ Foram obtidos 15 exemplos de *N*-benzil nitronas diversificadas estruturalmente, abrangendo núcleos (hetero)aromáticos, monossacarídeos, produtos naturais, α -aminoácidos e fármacos com rendimentos isolados de 19 a 94% (ESQUEMA 26).



Reagentes e Condições: Aldeído (1 mmol), BnNHOH (1 mmol), MgSO₄ anidro (1 mmol), DCM (0,2 M), N₂, ta, 24h



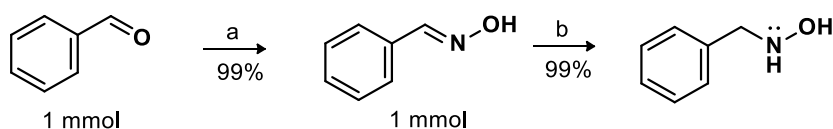
ESQUEMA 26. Preparo de *N*-benzil nitronas exploradas durante o estudo de escopo.

2.4.3 Preparo de BnNHOH e D-manose-hidroxilamina

O reagente BnNHOH pôde ser preparado em escala de gramas com rendimentos quantitativos em duas etapas sintéticas (ESQUEMA 27). Na primeira etapa foi realizada uma condensação em meio básico entre benzaldeído NH₂OH.HCl, levando a formação da oxima correspondente.⁹⁰ Na sequência a oxima foi reduzida em meio ácido com NaBH₃CN,^{91,92} levando a obtenção de BnNHOH que, após tratamento (ajuste de pH para 9 – 10 e extração), foi obtida como óleo viscoso levemente amarelado, solidificando no *freezer* como sólido branco granular. Na etapa

de redução com NaBH_3CN , é importante ajustar previamente o pH no início da reação (antes da adição da oxima e NaBH_3CN), estabilizar a temperatura em banho de gelo (próximo de $1\text{ }^\circ\text{C}$) e tempo reacional para evitar a formação de subprodutos que podem reduzir drasticamente o rendimento.⁹¹ Para verificar se o pH está na faixa desejada, pode-se adicionar uma gota do indicador verde de bromocresol e adicionar ácido até que se verifique a fixação da cor verde na solução reacional. Devido a polaridade e susceptibilidade à degradação de hidroxilaminas (energia de dissociação de ligação de N-O $\sim 48 - 54\text{ kcal/mol}$),⁹⁴ não é aconselhável realizar a purificação em coluna cromatográfica. Geralmente baixos rendimentos são obtidos a um custo de grandes volumes de solventes utilizados.

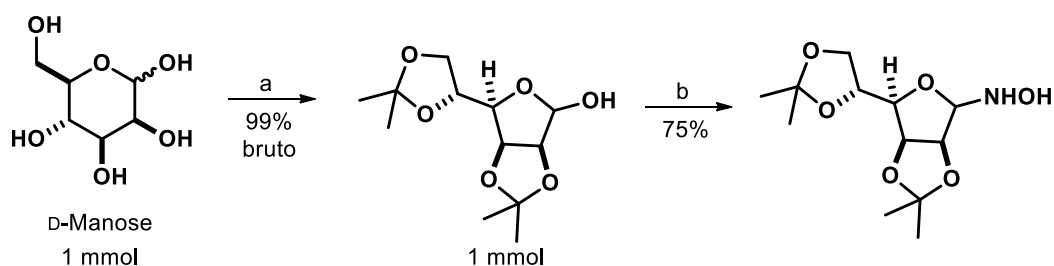
Outra possível rota para o preparo deste reagente é a partir da oxidação da dibenzilamina (Bn_2NH) com peróxido de hidrogênio 30% (H_2O_2 30%) e tungstato de sódio diidratado ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e subsequente tratamento ácido com HCl 20%, leva à formação do hidrocloreto de *N*-benzil-hidroxilamina com rendimento de 72% em duas etapas sintéticas.⁹⁵



Reagentes e Condições: a) NaOH (1,1 mmol), $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1,1 mmol), EtOH: H_2O (1:1, 0,33 M), ta, 2h. b) NaBH_3CN (1,5 mmol), MeOH (0,6 M), banho de gelo - ta, pH \approx 3, 75 min.

ESQUEMA 27. Preparo de *N*-benzil-hidroxilamina.

Aproveitando a formação do hemiacetal após a reação de proteção da D-manose, foi possível obter a hidroxilamina correspondente (em equilíbrio com a oxima) após reação de condensação com $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ^{96,97} (ESQUEMA 28).

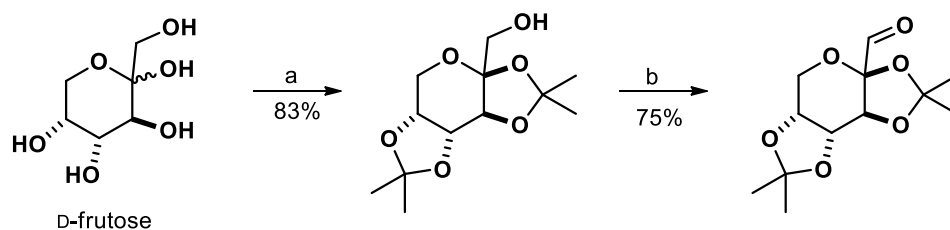


Reagentes e Condições: a) i. Acetona anidra (0,5 M), P_2O_5 (24 mol %), ta, 25h; ii. $Ca(OH)_2$ (1,8 mmol), Carvão ativado 70 mg/mmol, 20 min. b) $NH_2OH.HCl$ (1,5 mmol), $NaOAc.3H_2O$ (1,5 mmol), EtOH (0,7M), 70 °C, 1h.

ESQUEMA 28. Preparo da D-manose-hidroxilamina.

2.4.4 Preparo de aldeídos de monossacarídeos protegidos

As sínteses dos aldeídos dos monossacarídeos D-galactose e D-frutose foram realizadas em duas etapas, sendo a acetalização⁹⁸ seguida de oxidação⁹⁹ da hidroxila primária para aldeído (ESQUEMA 29). A acetalização foi realizada em acetona acidificada com H_2SO_4 98% e a oxidação com ácido tricloroisocianúrico (TCCA) e *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO). Possíveis mecanismo para estas transformações encontram-se parte experimental (página 130).



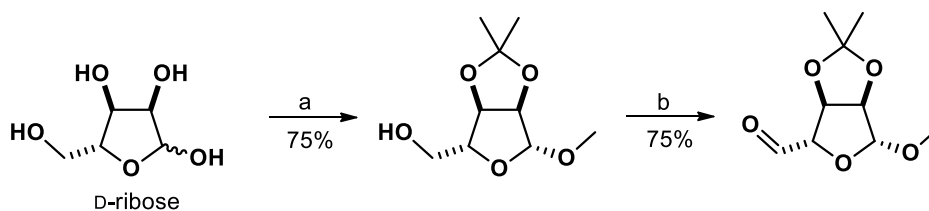
Reagentes e Condições: a) i: Acetona (0,25 M), H_2SO_4 98% (0,86 M), 0 °C, 30 min. ii: ta, 3,5 h. b) TCCA (1,05 mmol), TEMPO (1 mol %), DCM (0,5 M), 0 °C, 50 min.

ESQUEMA 29. Preparo do aldeído da D-frutose bis-acetonideo.

Outra metodologia testada para obtenção do aldeído (com substrato D-galactose bis-acetonideo) foi a oxidação de Anelli¹⁰⁰ que também é bastante interessante, pois utiliza oxidantes baratos como hipoclorito de sódio ($NaOCl$) em meio tamponante, brometo de potássio (KBr) e TEMPO em quantidades catalíticas e com rendimento similar ao da metodologia descrita acima. Entretanto, devido a maior

simplicidade da metodologia TCCA/TEMPO, optou-se por utilizar este protocolo para o desenvolvimento dos projetos.

O preparo do aldeído da D-ribose foi realizado em duas etapas sintéticas, sendo que a primeira etapa¹⁰¹ consiste na acetalização e metilação do carbono anomérico simultaneamente no mesmo balão reacional seguida da oxidação⁹⁹ da hidroxila com TCCA/TEMPO (ESQUEMA 30).

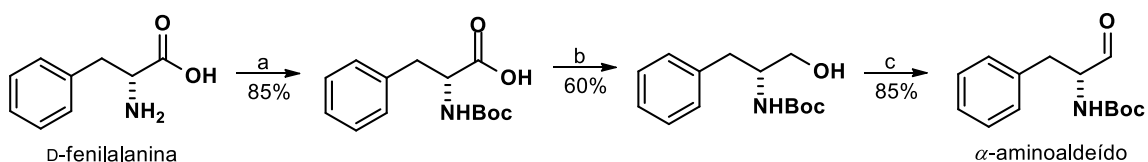


Reagentes e Condições: a) Acetona:MeOH (1:1 / 0,3 M), HCl 37% (0,12 M), 60 °C, 4h. b) TCCA (1,05 mmol), TEMPO (1 mol %), DCM (0,5 M), banho de gelo - ta, 50 min.

ESQUEMA 30. Preparo do aldeído da D-ribose protegida.

2.4.5 Preparo de α -aminoaldeídos

O preparo dos aldeídos derivados dos α -aminoácidos D-fenilalanina e L-prolina foi realizado em três etapas sintéticas. Na primeira etapa foi realizada a proteção¹⁰² do grupo amino com di-*tert*-butil-dicarbonato (Boc_2O) em meio básico. Na segunda etapa o grupo funcional ácido carboxílico do aminoácido protegido foi reduzido¹⁰³ para a hidroxila primária a partir da formação do anidrido misto com cloroformato de isobutila ($i\text{BuCOOCl}$) seguida de redução com borohidreto de sódio (NaBH_4). Na terceira etapa, a hidroxila obtida foi oxidada¹⁰⁴ com o reagente periodinana de Dess-Martin (DMP), levando a formação do α -aminoaldeído com rendimento de 43% em 3 etapas sintéticas, conforme ilustrado no Esquema 31 utilizando o substrato D-fenilalanina.

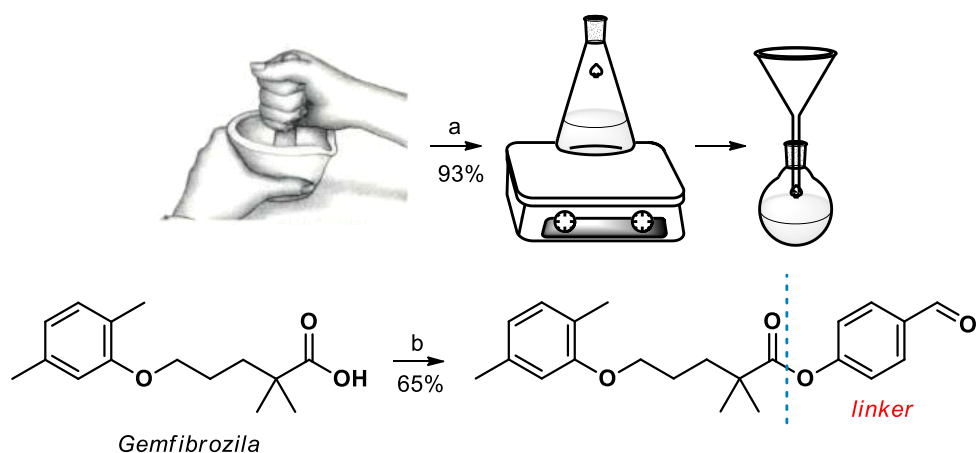


Reagentes e Condições: a) Na_2CO_3 (1,5 mmol), NaHCO_3 (1,5 mmol), Boc_2O (1 mmol), MeCN: H_2O (2:3; 0,15 M), banho de gelo - ta, *overnight*. b) i. NMM (1 mmol), $i\text{BuCOOCl}$ (1 mmol), DME (1 M), 45 min., 0 °C; ii. NaBH_4 (1,5 mmol, 3 M em H_2O), banho de gelo, 30 min. c) DMP (1,25 mmol), $i\text{BuOH}$ (1,1 mmol), DCM (0,5 M), banho de gelo - ta, N_2 , 1h

ESQUEMA 31. Preparo de *N*-Boc α -aminoaldeído (*N*-Boc-D-Phe-al) derivado da D-fenilalanina.

2.4.6 Preparo de aldeídos de fármacos comerciais

Os IFAs dos fármacos foram obtidos a partir da maceração e extração dos comprimidos. Na sequência, em vez de realizarmos as reações de redução e oxidação, submetemos a molécula do princípio ativo à uma reação de esterificação de Steglich¹⁰⁵ com *p*-hidróxibenzaldeído que atua como um *linker* e fornece o aldeído desejado, como, por exemplo, da gemfibrozila (ESQUEMA 32) para ser utilizado na reação de condensação para a obtenção da nitrona. Um possível mecanismo desta transformação encontra-se na seção experimental (página 135).

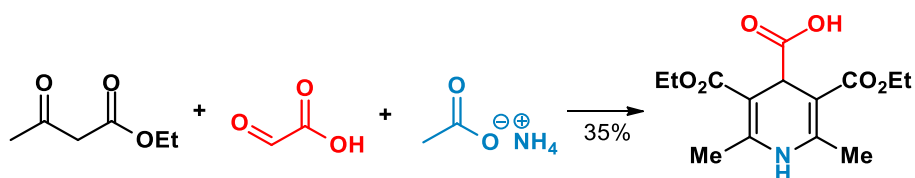


Reagentes e Condições: a) AcOEt (100 mL), 30 minutos. b) ácido carboxílico (1 mmol), DCC (1,1 mmol), DMAP (10 mol %), *p*-hidroxibenzaldeído (1,1 mmol), DCM (0,15M), banho de gelo - ta, *overnight*

ESQUEMA 32. Extração de IFAs e preparo dos aldeídos correspondentes.

2.4.7 Preparo de 4-COOH 1,4-di-hidropiridinas

O preparo dos substratos precursores dos radicais carbamóila se iniciou com a síntese de 1,4-di-hidropiridinas a partir da reação de Hantzsch,¹⁰⁶ tendo ácido carboxílico na posição 4, cuja função é participar das reações de acoplamento com aminas. Este substrato (4-COOH-DHP) foi preparado a partir da reação condensação multicomponente entre um β -cetoéster, acetato de amônio e aldeído com rendimento de 35% (Esquema 33). Um possível mecanismo desta transformação encontra-se na seção experimental (página 137).

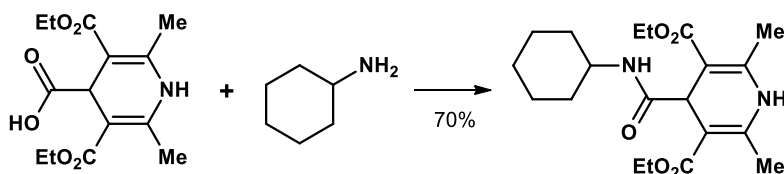


Reagentes e Condições: acetoacetato de etila (2 mmol), ácido glioxílico 50% (1 mmol), NH_4Ac (1 mmol), H_2O , banho de óleo, *overnight*.

ESQUEMA 33. Preparo de 4-COOH-1,4-DHP.

2.4.8 Preparo de 4-carbamoíla 1,4-di-hidropiridinas

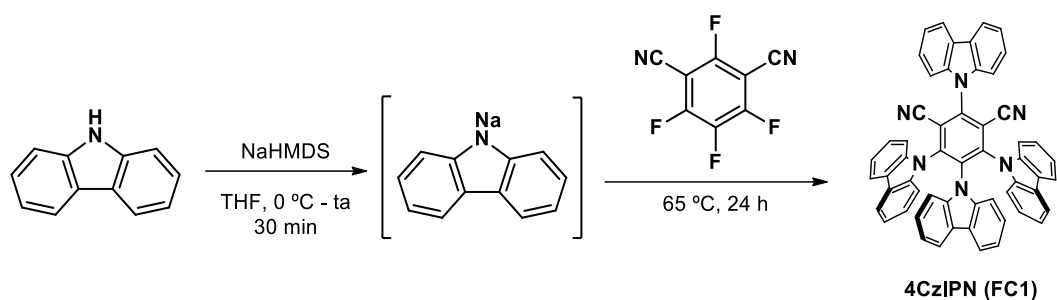
Na sequência o substrato 4-COOH-1,4-DHP foi submetido à reação de acoplamento com aminas secundárias e terciárias.⁸³ A título de exemplo, no Esquema 34 abaixo encontra-se representado o substrato utilizado na etapa de otimização da condição reacional da reação fotocatalisada. A reação ocorre a partir da ativação do ácido carboxílico *via* formação do anidrido misto entre o carboxilato e $t\text{BuCOOCl}$ e subsequente ataque nucleofílico do grupo amino, levando a formação do produto da reação de acoplamento 4-amido-1,4-di-hidropiridina. Um possível mecanismo para esta transformação encontra-se na seção experimental (página 138).



Reagentes e Condições: 4-COOH-1,4-DHP (1 mmol), Et_3N (1,2 mmol), $t\text{BuCOOCl}$ (1,2 mmol), DCM (0,2 M), banho de gelo - ta, 30 min; ii. amina (1,5 mmol), *overnight*

ESQUEMA 34. Preparo de 4-carbamoíla-1,4-di-hidropiridinas.

Finalmente, realizamos a síntese do fotocatalisador orgânico 4CzIPN, que torna o custo muito mais baixo do que a aquisição comercial (ESQUEMA 35). A síntese se inicia com a desprotonação do substrato 9H-carbazol promovida pela base bis(trimetilsilil) amida de sódio (NaHMDS), formando o sal de 9H-carbazol e então, adiciona-se o substrato tetrafluoro isoftalonitrila, levando a obtenção do 4CzIPN.¹⁰⁷



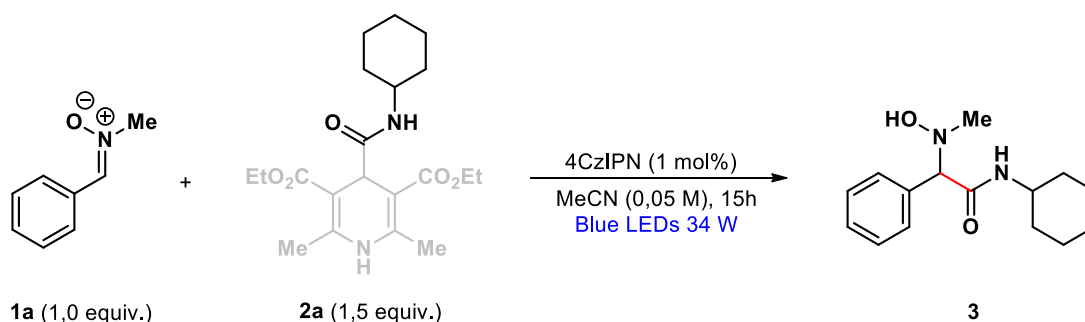
ESQUEMA 35. Preparo do fotocatalisador orgânico 4CzIPN.

Com os substratos e fotocatalisador sintetizados, nossos esforços foram direcionados para a otimização da condição reacional, exploração do escopo de substratos e a realização de estudos mecanísticos para melhor compreensão da reação.

2.4.9 Otimização da condição reacional e escopo

Iniciamos nossos estudos com uma investigação preliminar da reação de carbamilação fotoinduzida em batelada (TABELA 1).

TABELA 1. Avaliação dos parâmetros da reação em batelada.



Entrada	Desvio da condição padrão	Rendimento (%)
1	Nenhum	50
2	Estequiometria inversa	38
3	DMSO	Traços
4	DMF	10
5	Acetona	48
6	DCM	44
7	DCM 0,1 M	49

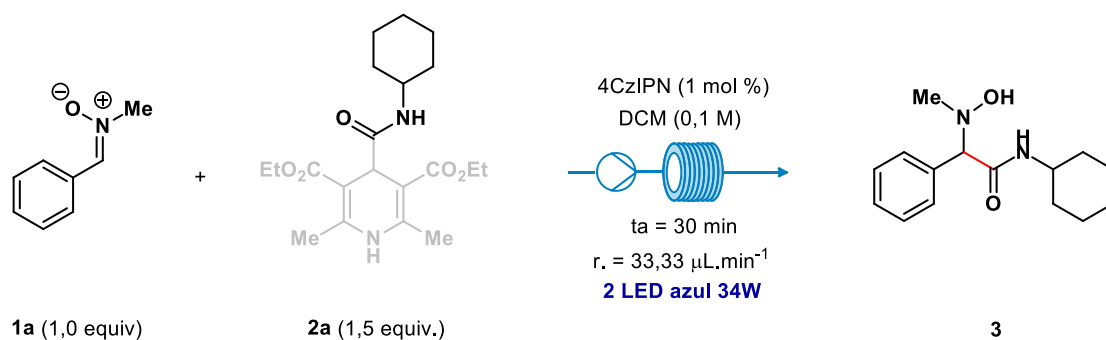
Empregando a condição reacional padrão **1a** (1,0 equiv.; 0,15 mmol), **2a** (1,5 equiv.; 0,225 mmol), **FC1** (1 mol %; ~1,2 mg) em acetonitrila (3 mL; 0,05 M), dois

LEDs azuis de 34 W e 15 horas de reação,^{85,108} o produto de carbamoilação foi isolado com rendimento de 50% (Entrada 1). A reação também foi testada com a estequiometria inversa, levando a uma queda no rendimento (Entrada 2). Além destas entradas, uma triagem de solventes foi realizada, levando a rendimentos isolados similares (Entradas 5 e 7). Como não houve diferenças substanciais nos rendimentos destas entradas, a entrada 7 foi escolhida para a continuidade dos estudos, uma vez que o solvente diclorometano (DCM) proporcionou melhor homogeneização da solução reacional, que vai de encontro as boas práticas de fluxo contínuo, já que a presença de particulados em suspensão pode ocasionar o entupimento do microrreator.

Após esta prévia otimização da condição reacional, realizamos um ajuste fino para a otimização da reação em fluxo contínuo (TABELA 2). No experimento inicial empregando a condição reacional padrão **1a** (1,0 equiv.; 0,15 mmol), **2a** (1,5 equiv.; 0,225 mmol), **FC1** (1 mol %; ~1,2 mg) em DCM (1,5 mL; 0,1 M), dois LEDs azuis de 34 W e 30 minutos de tempo de residência, o produto de carbamoilação foi isolado com rendimento de 72% (Entrada 1). $[\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ (**FC2**) forneceu resultado similar (Entrada 2). A redução da concentração e aumento da carga do **FC1** levaram a uma queda nos rendimentos (Entradas 3 e 4). O uso de ácidos e bases de Lewis e de Brønsted também não promoveram maiores rendimentos (Entradas 5, 6, 7 e 8). O uso de 2 equivalentes de **2a** ou tempo de residência de 60 min não afetou o resultado da reação (Entradas 9 e 10).

Na entrada 11 é possível constatar o impacto positivo na cinética da reação promovido pelo fluxo contínuo. Em apenas 15 minutos de tempo de residência, o produto **3** foi obtido com rendimento semelhante ao da reação em batelada de 15 horas. Por fim, experimentos controle foram realizados confirmando a dependência da reação tanto de uma fonte luminosa quanto de um fotocatalisador para se processar (Entrada 12). O escalonamento desta reação também foi realizado e não foi observada variação significativa no rendimento da reação na escala de 5 mmol (aumento da escala em 33,33 vezes). O produto **3** foi isolado com rendimento de 68% (890 mg) após 16,7 horas de infusão.

TABELA 2. Avaliação dos parâmetros reacionais sob condições de fluxo contínuo.

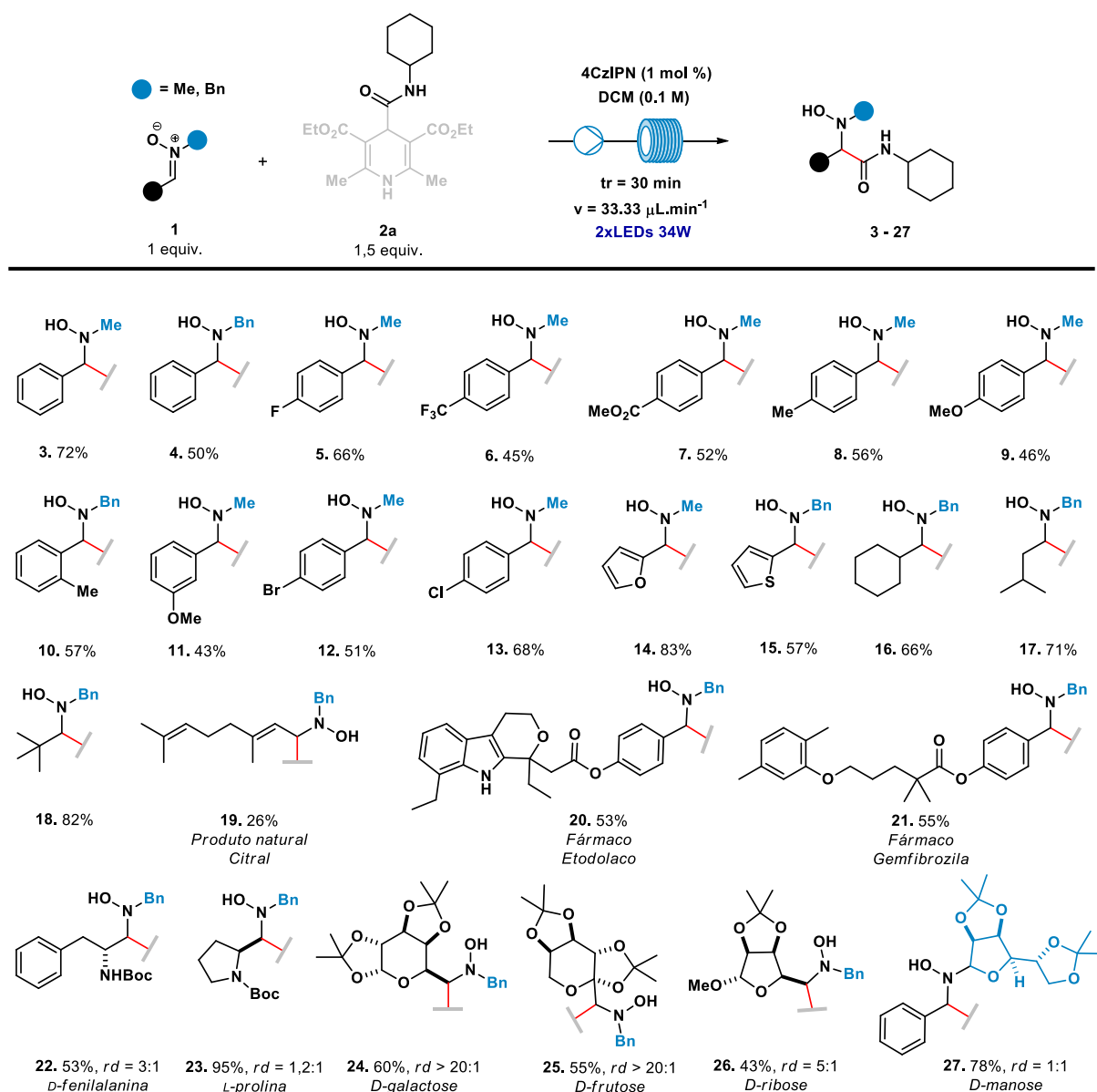


Entrada	Desvio da condição padrão	Rendimento (%)
1	Nenhum	72
2	(Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbpy))PF ₆ (1 mol %) FC2	68
3	0,05 M	58
4	4CzIPN (2 mol%)	60
5	BF ₃ OEt ₂ (20 mol %)	57
6	TFA (20 mol %)	43
7	PhCO ₂ H (10 mol %)	53
8	Lutidina (1 equiv.)	55
9	2a (2 equiv.)	71
10	t = 60 min	70
11	t = 15 min	45
12	Ausência de FC ou luz	n.r
13	Escalonamento (1a = 5 mmol)	68

Com a condição reacional de fluxo otimizada, exploramos o escopo e as limitações dessa transformação com uma ampla variedade de *N*-metil e *N*-benzil nitronas (ESQUEMA 36).

Nitronas não substituídas (**4**) e aril nitronas contendo substituintes retiradores de elétrons (**5**, **6** e **7**) e doadores de elétrons (**8** e **9**) na posição *para* foram funcionalizados com radical carbamoíla com rendimentos de 45 a 66%. Substituintes na posição *orto* (**10**) e *meta* (**11**) também foram tolerados no protocolo desenvolvido. Além disso, nitronas substituídas com halogênios na posição *para* (**12** e **13**) levaram a formação do produto desejado com rendimentos de 51 e 68%.

Compostos heterocíclicos, que são amplamente explorados na química medicinal, como furano (**14**) e tiofeno (**15**) forneceram as hidroxilaminas correspondentes com rendimentos de 83 e 57%, respectivamente.



ESQUEMA 36. Escopo de nitronas exploradas na reação de carbamoilação fotocatalisada.

Alquil nitronas cíclicas (**16**), ramificadas (**17**) e estericamente impedidas (**18**) forneceram o produto de carbamoilação com rendimentos de 66 a 82%. Além disso, a nitrona conjugada derivada de terpeno (**19**) forneceu exclusivamente o produto de adição 1,2, embora com um rendimento um pouco inferior de 26%.

Para destacar a aplicabilidade sintética desse protocolo na modificação em estágio tardio de ingredientes farmacêuticos ativos, submetemos as nitronas derivadas do etodolaco (anti-inflamatório e analgésico) e gemfibrozila (dislipidêmico) ao protocolo fotocatalítico de fluxo contínuo. Os fármacos modificados (**20**) e (**21**) foram obtidos com rendimentos de 53% e 55%, respectivamente.

Além disso, devido à importância dos α,β -diaminoácidos como unidades estruturais chave de compostos biologicamente ativos e como componentes estruturais de biomoléculas mais complexas, avaliamos a possibilidade de instalar a funcionalidade amida em nitronas derivadas de α -aminoácidos. As nitronas derivadas da D-fenilalanina e L-prolina foram funcionalizadas, proporcionando os compostos α,β -diaminoamida correspondentes com rendimentos de 53% e razão diastereoisomérica (*rd*) = 3:1 (**22**) e rendimento de 95% e *rd* = 1,2:1 (**23**).

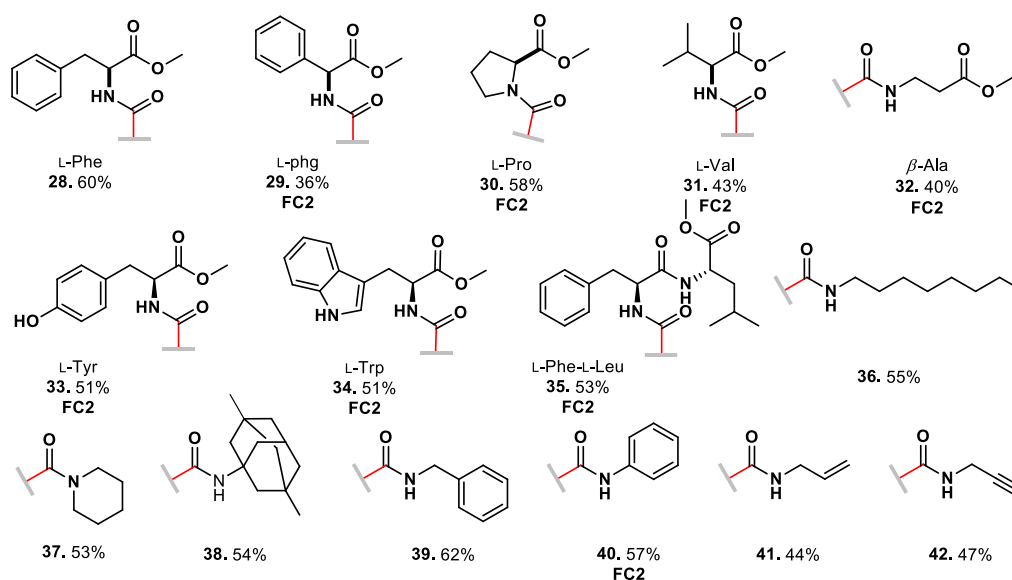
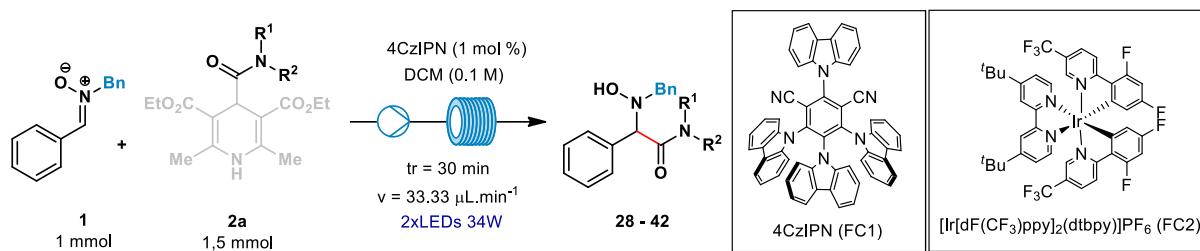
Conforme reportado na literatura,^{60,109} nitronas C e N-glicosil atuam como substratos importantes em reação de adição diastereosseletiva de nucleófilos centrado em carbono. Nesse sentido, um conjunto de N-benzil α -glicosil nitronas não-anoméricas compreendendo D-galactose, D frutose e D-ribose (**24-26**) foram funcionalizadas, fornecendo C-glicosil amidas com rendimentos de 43 – 60% e *rd* de 5:1 até 20:1.

Em contraste, a reação de **2a** com a nitrona derivada do monossacarídeo D-manose forneceu a amida correspondente (**27**) com rendimento de 78%, porém como uma mistura diastereoisomérica equimolar, demonstrando a importância do ambiente quiral na cadeia lateral da nitrona para fornecer um alto grau de estereoindução.

Na sequência, exploramos o escopo de radicais carbamoíla (ESQUEMA 37). Dado o papel central dos aminoácidos e peptídeos na química biológica, começamos a explorar a adição dos radicais carbamoíla na nitrona **1a**. Nesta etapa, foram constatadas algumas tentativas malsucedidas e baixos rendimentos. Entretanto, ao trocar o 4CzIPN (**FC1**) para $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ (**FC2**), alguns exemplos de radicais carbamoíla derivados de aminoácidos e dipeptídeo (**29 – 35**) e *p*-anisidina (**40**) foram incorporados com êxito em **1a** com rendimentos consistentes. Vale ressaltar que ambos os catalisadores são oxidantes em estado fotoexcitado com a janela de potencial redox semelhantes e são utilizados de forma complementar.¹¹⁰

Além desses radicais carbamoíla, amidas alifáticas secundárias e terciárias (**36** e **37**) também foram exploradas com rendimentos de 55%. O radical derivado da memantina (**38**), utilizada como tratamento para a doença de Alzheimer também foi possível de ser incorporado à **1a** com rendimento de 54%. Por fim, os radicais derivados de benzil, alil e propargilamina (**39**, **41** e **42**), importantes cadeias laterais devido sua versatilidade para outras transformações (ex. bioconjugação),

também foi contemplado pelo nosso protocolo com rendimentos de 62, 44 e 47%, respectivamente.

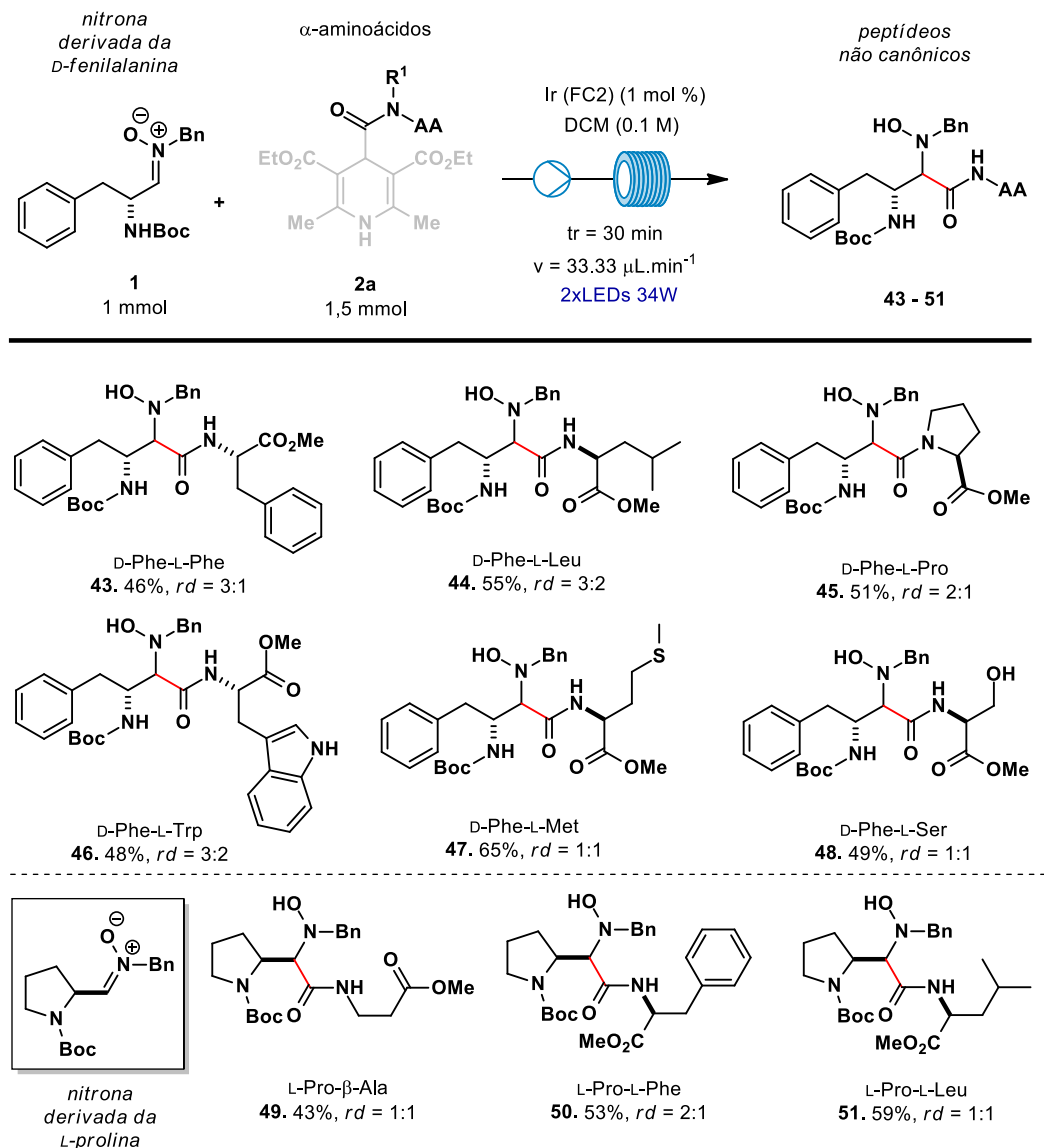


* produtos 28 ao 35 foram obtidos com $rd = 1:1$.

ESQUEMA 37. Escopo de radicais carbamoíla foto-gerados explorados na reação de carbamoilação de nitronas.

Em seguida, decidimos explorar a adição do radical carbamoíla em substratos mais complexos (ESQUEMA 38). Nesse sentido, visualizamos a possibilidade de preparar *N*-hidróxi-peptídeos, a partir da adição de radicais carbamoíla em nitronas ambos derivados de α -aminoácidos. Nestes exemplos, as nitronas utilizadas foram oriundas de D-Phe (**1b**) e L-Pro (**1c**). Esta transformação fornece uma nova alternativa para a síntese de peptídeos modificados de particular interesse em programas de descoberta de fármacos. Gratificadamente, foi possível obter os peptídeos desejados (**43-48**) com rendimentos de 46 a 65% e rd de 1:1 até 3:1. Vale destacar que o protocolo tolerou a adição de radical carbamoíla em substrato contendo a função hidroxila livre (**48**). Também foi possível adicionar radicais

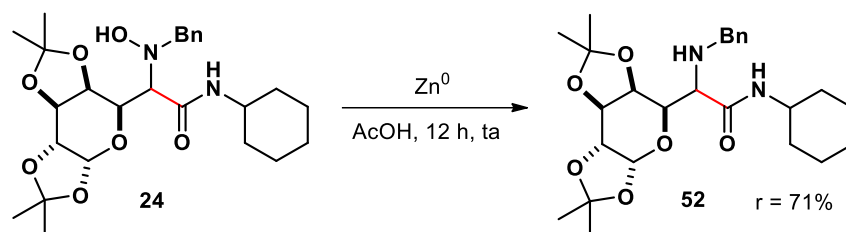
carbamoila na nitrona derivada da L-Pro (**49-51**) com rendimentos de 43 a 59% e *rd* de 1:1 até 2:1.



ESQUEMA 38. Escopo de α -(*N*-hidróxi)peptídeos.

A excelente tolerância desta metodologia oferece oportunidades na química de peptídeos, uma vez que métodos para modificação de aminoácidos podem aumentar sua utilidade como blocos de construção para a síntese de novas moléculas biologicamente ativas. Além disso, uma vez que os carboidratos *N*-funcionalizados desempenham um papel importante na glicobiologia,¹¹¹ selecionamos o produto **24** como substrato modelo para demonstrar a utilidade do protocolo desenvolvido como

uma alternativa para acessar compostos do tipo α -glicoamino amida. A clivagem reductiva⁶⁵ da ligação N-O utilizando $Zn^0/AcOH$ possibilitou a obtenção do produto (**52**) com rendimento de 71% (ESQUEMA 39).

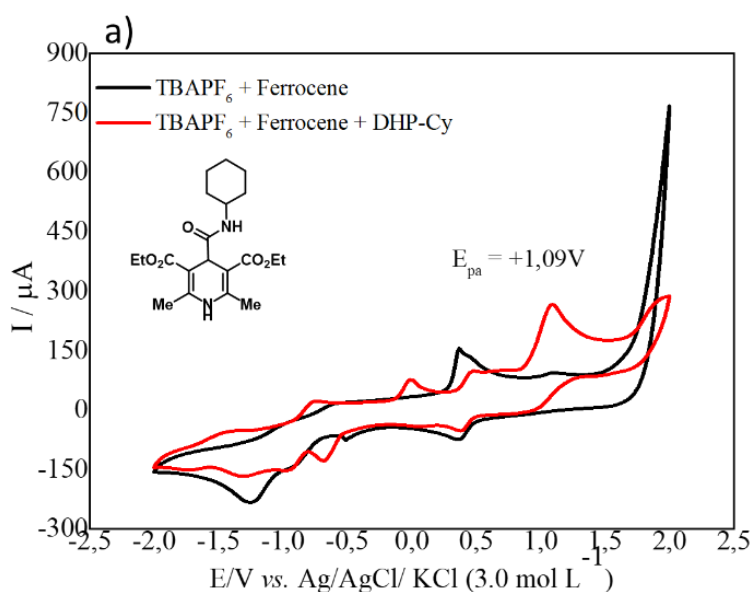


ESQUEMA 39. Derivatização da glicosil nitrona funcionalizada.

2.4.10 Estudos Mecanísticos

2.4.10.1 Voltametria Cíclica

Na Figura 13 abaixo encontram-se os resultados de voltametria cíclica realizados com os substratos **1a** e DHP **2a**, onde os potenciais redox encontrados foram de $-1,83\text{ V}$ e $+1,09\text{ V}$, respectivamente. Conforme já relatado,⁸⁵ os potenciais do fotocatalisador 4CzIPN são $E_{1/2}(FC^*/FC^-) = +1,35\text{ V}$ e $E_{1/2}(FC^+/FC^*) = -1,04\text{ V}$. Dessa forma, é esperado que o **FC** irá oxidar a DHP **2a** e não irá interagir com **1a**, uma vez que o potencial de redução do 4CzIPN também não é compatível com o do mesmo.



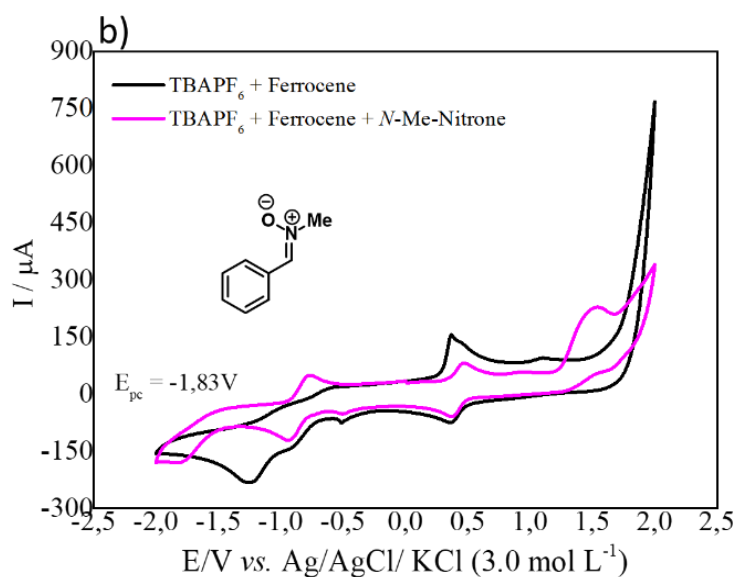
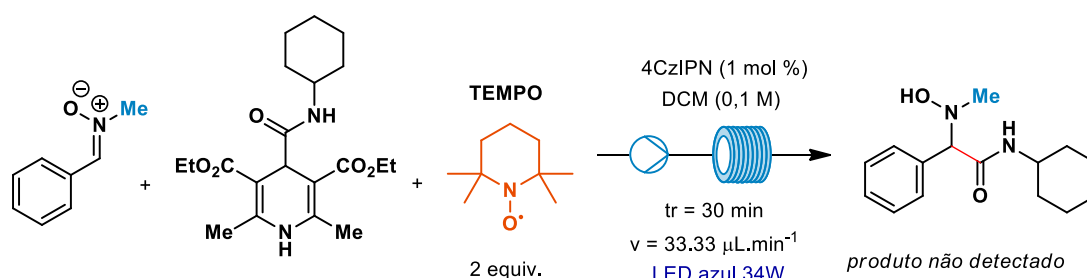


FIGURA 13. a) Voltametria cíclica da DHP **2a**. b) Voltametria cíclica da nitrona **1a**, [0,5 mM] em TBAPF₆ [0,1 M] em MeCN. Taxa de varredura 50 mV.s⁻¹, E_{ox} (1a⁺ /1a) = +1,09 V e E_{red} (2a/2a⁻) = -1,83 V.

2.4.10.2 Experimento de captura de radicais

Com o intuito de elucidar as espécies radicalares que estão sendo formadas em nosso protocolo de carbamoição e obter mais informações sobre o mecanismo de reação, realizamos um experimento para a captura de radicais. A natureza transiente dos radicais torna seu isolamento e caracterização difíceis de serem alcançados. Devido à natureza paramagnética dessas espécies, elas são suscetíveis de serem detectadas por espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR). Outro indicativo de espécies radicalares geradas *in situ* pode ser observado capturando-as com “sequestradores” de radicais, como o TEMPO (ESQUEMA 40) que captura os radicais formados a partir de uma reação de acoplamento radical-radical.



ESQUEMA 40. Experimento de captura de radicais com TEMPO.

Conforme mostrado na Figura 14 a seguir, os intermediários capturados foram os produtos de acoplamento radical-radical entre TEMPO + radical carbamoíla (m/z 283,2380) e o de homo-acoplamento entre radicais carbamoíla (m/z 253,1911). Além disso, o produto de adição entre nitrona + radical carbamoíla (m/z 263,1754) e nitrona + TEMPO (m/z 293,2224), não foram detectados

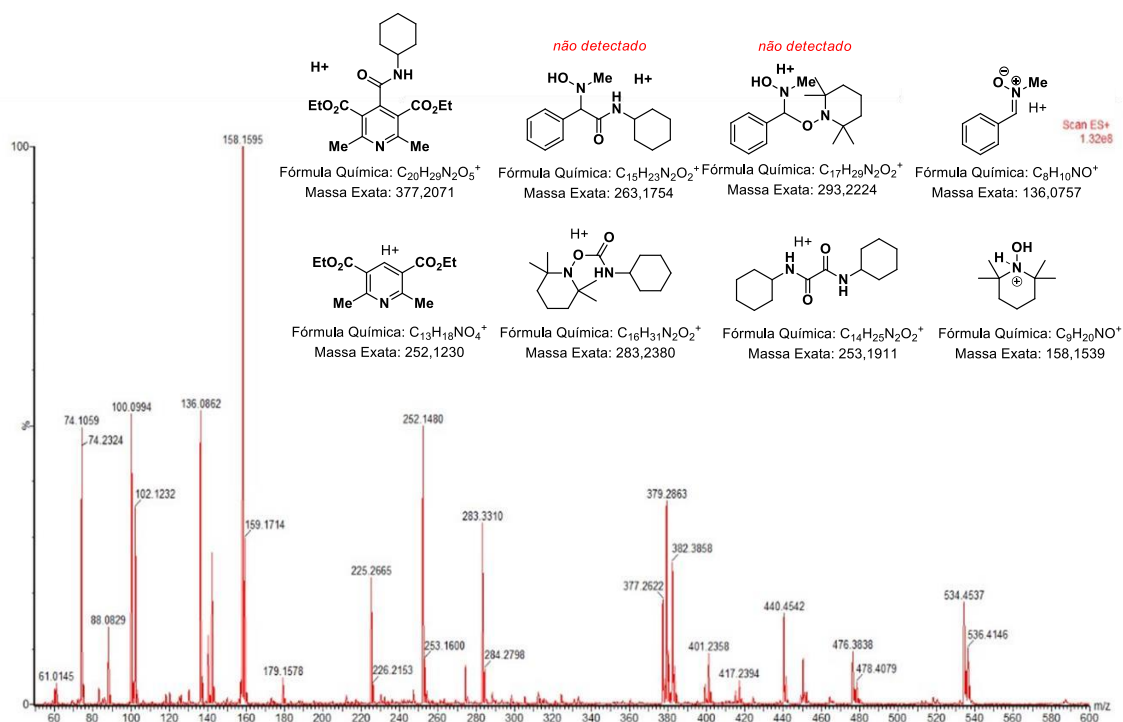


FIGURA 14. Varredura completa do experimento de captura de radicais utilizando infusão direta da massa bruta da reação.

Como há uma incompatibilidade entre os potenciais redox da nitrona (conforme verificado no experimento de voltametria cíclica) e o fotocatalisador, não observamos nenhum pico correspondente à captura do radical de **1a** em m/z 293,2224. Além disso, notamos também a ausência de pico em m/z 263,1754, indicando que nenhuma reação ocorreu entre **1a** e **2a**.

2.4.10.3 Espectro UV-Vis

Os espectros de UV-Vis de **1a**, **2a** e de sua mistura equimolar descartaram uma possível formação de um complexo EDA, uma vez que nenhum

deslocamento batocrômico pôde ser observado quando os espectros da mistura equimolar foram registrados (FIGURA 15).

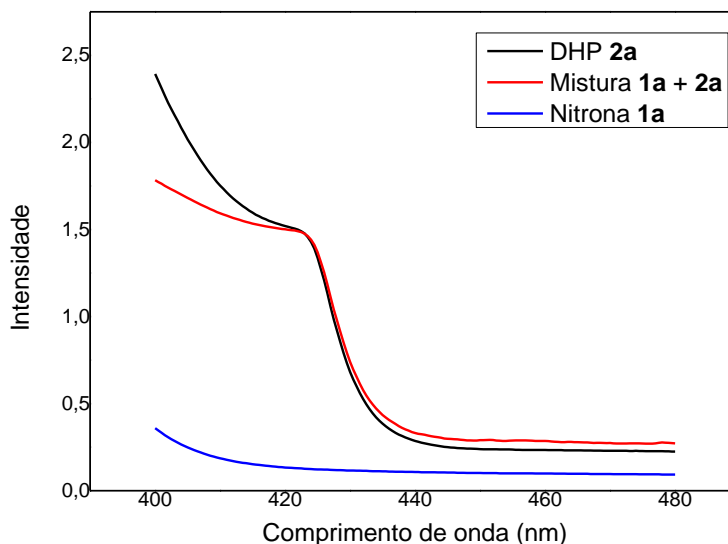


FIGURA 15. Espectro de UV-Vis em DCM 0,1 M da nitrona **1a** (linha azul), 4-carbamóila 1,4-dihidropiridinas **2a** (linha preta) e mistura equimolar de **1a** e **2a** (linha vermelha).

2.4.10.4 Experimento de supressão de fluorescência

Conforme mencionado no capítulo introdutório, a desativação de estados excitados leva ao evento de luminescência e a extinção de luminescência se refere a qualquer processo que diminui a intensidade de fluorescência/fosforescência de uma amostra. A luminescência pode ser caracterizada como fluorescência (de estados *S_1) ou fosforescência (de estados *T_1) e as taxas desses eventos variam de mili/micro a nanossegundos. O evento de fosforescência, por envolver uma transição de *spin* proibido (*T_1 para S_0), decai mais lentamente para o estado fundamental, fazendo com que o estado tripleto excitado tenha uma vida útil mais longa, o suficiente para se envolver em um processo bimolecular. A extinção de colisão com outra espécie reativa, chamada *quencher*, é o evento de desativação mais comum e implica em uma competição cinética, que é governada pela equação de *Stern-Volmer*. Esta análise correlaciona a intensidade de emissão do fluoróforo conforme a concentração de *quencher* na amostra varia. Portanto, é um experimento que fornece informações úteis sobre as espécies que interagem entre si no processo de desativação do estado

excitado, fornecendo um indicativo se o evento tem mais probabilidade de prosseguir por meio de uma extinção oxidativa ou redutiva.

A extinção colisional da fluorescência é dada pela relação *Stern–Volmer*:

$$I_0/I = 1 + K_D \times [Q]$$

$$K_D = k_q \times t_0 \quad - \quad \text{Equação 1}$$

Considerando:

I_0 = intensidade, ou taxa de fluorescência do catalisador, sem o supressor

I = intensidade, ou taxa de fluorescência do catalisador, com o supressor

K_D = constante de supressão de *Stern-Volmer*

$[Q]$ = concentração do supressor (*quencher*)

k_q = coeficiente de taxa do supressor (constante de extinção bimolecular)

t_0 = tempo de vida da emissão do estado excitado do catalisador sem o supressor

O tempo de vida do estado excitado ou intensidade de emissão do fluoróforo pode ser determinado na ausência (I_0) e presença (I) do supressor, levando à determinação da constante de supressão de *Stern-Volmer* (K_D). A análise de supressão é representada como o gráfico de I_0/I como uma função de $[Q]$ com uma inclinação igual a K_D . A constante de supressão bimolecular (k_q) derivada de tal medição é considerada um indicativo sobre a eficiência do processo de supressão.

A relação *Stern-Volmer* considera as intensidades de fluorescência observadas na ausência e presença do supressor. Como a intensidade de fluorescência observada para um fluoróforo é proporcional à sua concentração no estado excitado, sob iluminação contínua, uma população constante de fluoróforos excitados é estabelecida. No entanto, na presença de um supressor, espera-se que a intensidade de fluorescência diminua proporcionalmente ao aumento da concentração do supressor. Essa diminuição ocorre porque a supressão despovoava o estado excitado, reduzindo a emissão de fluorescência.

O perfil de emissão da solução continuamente irradiada de $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ foi registrado inicialmente com [60 nM] do supressor **2a**,

com emissão máxima em $\lambda = 468$ nm. Então, soluções com concentrações crescentes de **2a** em DCM foi adicionada sucessivamente, indicadas na FIGURA 16, e as emissões correspondentes foram registradas. Conforme observado na razão de I_0/I vs $\lambda(\text{nm})$, ocorreu uma desativação radiativa dos estados excitados à medida que a concentração do supressor foi aumentada, ocorrendo a desativação em 456 nm (λ_{ex}).

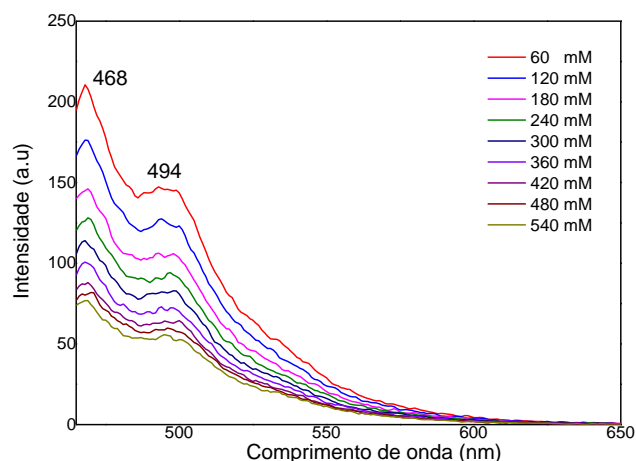


FIGURA 16. Emissão da solução de $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ em DCM registrada na presença de quantidades crescentes da DHP **2a** como supressor em $\lambda_{\text{ex}} = 456$ nm.

O gráfico I_0/I em função de $[Q]$ seguindo a equação de *Stern-Volmer* fornece uma relação linear conforme mostrado na FIGURA 17.

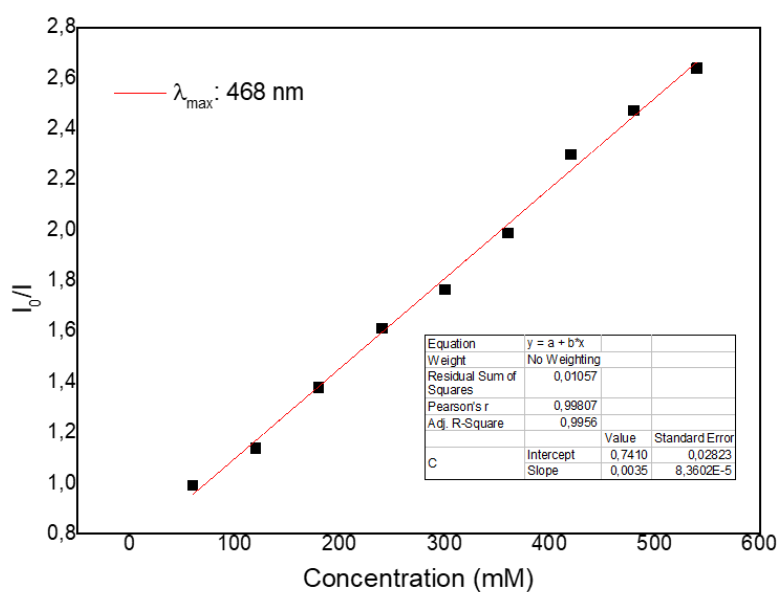


FIGURA 17. Análise do gráfico de *Stern-Volmer* derivada dos dados extraídos da Figura 16 em 468 nm.

2.4.10.5 Relação de Stern-Volmer

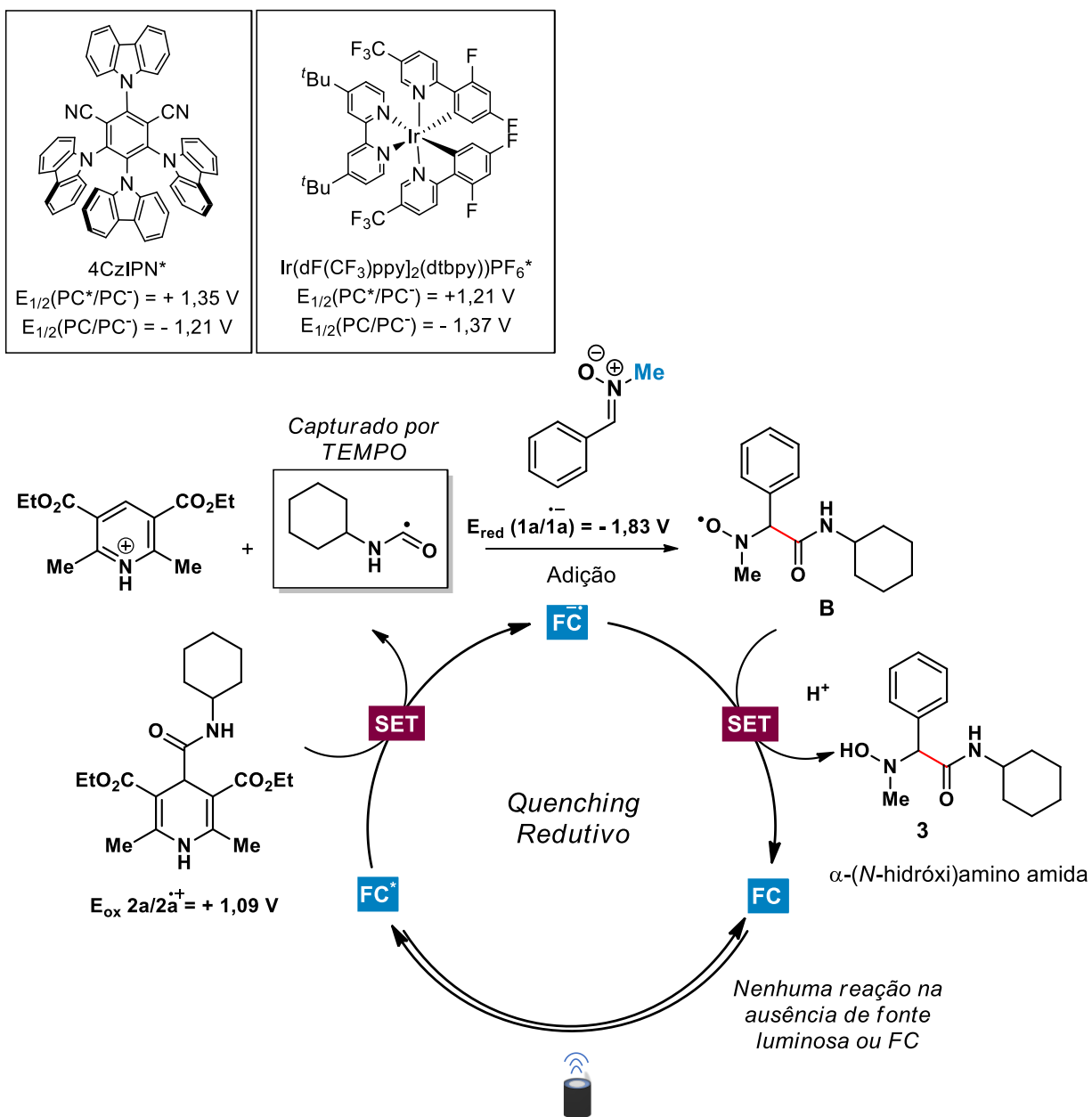
Os dados obtidos na análise de *Stern-Volmer* permitiram a determinação da cinética do processo fotofísico de desativação intermolecular, seguindo a relação de *Stern-Volmer*. O coeficiente de taxa de supressão foi determinado a partir de sua equação e usando um tempo de vida de $t_0 = 1498$ ns para $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$.¹¹²

$$K_q = 2,3 \times 10^9 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$$

A constante de extinção bimolecular resultante (k_q) indica a eficiência da extinção ou a acessibilidade do fluoróforo ao supressor. O valor corresponde aos valores típicos de extinção controlada por difusão ($k_q \sim 10^{10} \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$)³⁰ e indica uma alta eficiência de supressor de **2a**. Valores de k_q menores que o valor controlado por difusão podem ser resultado de blindagem estérica do fluoróforo ou de uma baixa eficiência de supressão.

De acordo com as nossas observações experimentais e relatos anteriores⁸⁵, é proposto o mecanismo ilustrado no Esquema 41 abaixo.

Após a fotoexcitação, tanto FC1^* ($E_{1/2}(\text{PC}^*/\text{PC}^-) = +1,35 \text{ V vs SCE}$) como FC2^* ($E_{1/2}(\text{PC}^*/\text{PC}^-) = +1,21 \text{ V vs SCE}$) formam uma espécie suficientemente oxidante para ocorrer a transferência de um elétron de **2a** ($E_{\text{ox}} = +1,09 \text{ V vs SCE}$) para FC (*quenching* redutivo). Após a fragmentação de **2a** oxidado e geração do radical nucleofílico carbamoíla, ocorre a adição do radical em **1a**, formando o radical intermediário B que é reduzido a partir da transferência de um elétron de FC reduzido, formando carbânion que pode ser protonado pelo hidrogênio ácido do íon piridínio, fornecendo o produto desejado **3** e regenerando o FC. As reações controles e o experimento de captura de radicais com TEMPO também corroboram com o mecanismo proposto.



ESQUEMA 41. Possível mecanismo para a reação de carbamilação de nitronas fotocatalisada.

2.5 Conclusão

Foi desenvolvido um protocolo fotocatalítico brando e operacionalmente simples para a carbamoilação de nitronas levando a obtenção de compostos contendo uma porção α -(*N*-hidroxi)amino amida. 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 carbamoíla em nitronas biologicamente relevantes, como glicosídeos modificados, fármacos e substratos com grupos reativos. Notavelmente, esta estratégia de formação de ligações C(sp²)-C(sp³) também se mostrou adequada para a diversificação de α -aminoácidos e peptídeos a partir de nitronas modificadas, abrindo novas oportunidades na química de peptídeos.

Trabalho publicado: Visible-Light Mediated Carbamoylation of Nitrones under a Continuous Flow Regime. Pedro H. R. Oliveira, **Éverton A. Tordato**, Jeimy A. C. Vélez, Pablo S. Carneiro, and Márcio W. Paixão. *The Journal of Organic Chemistry* 2023 88 (10), 6407-6419.

3. Capítulo 2 – Funcionalização diastereosseletiva de *N*-fenil 3-exo-metileno β -glicosil β -lactamas *via* fotoindução de complexo EDA

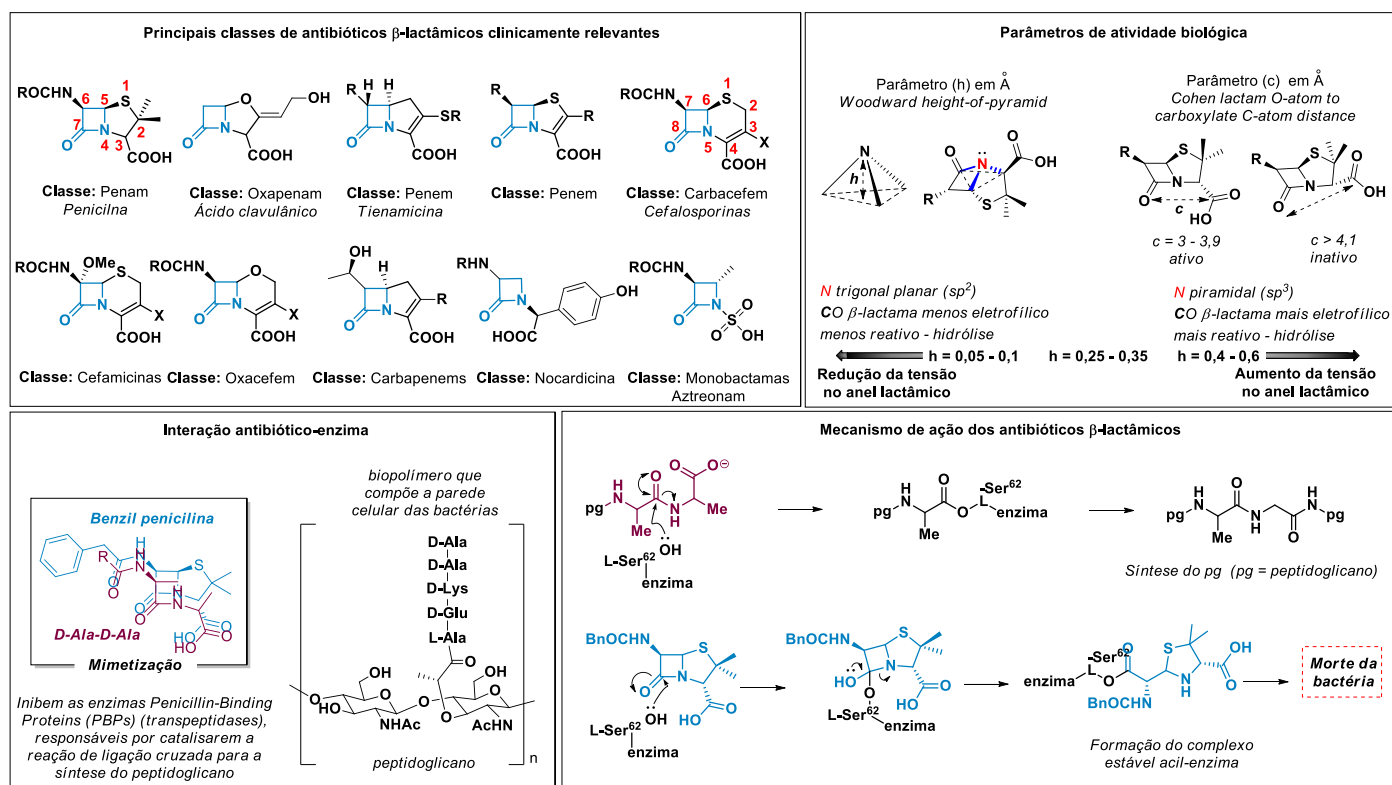
3.1 Resumo

Este capítulo descreve a síntese e funcionalização diastereosseletiva de β -glicosil β -lactamas. A etapa de funcionalização foi realizada a partir da reação de Giese *via* fotoindução de complexos EDA formados entre o éster de Hantzsch e *N*-(acilóxi)ftalimidas. Há indícios de que um dos caminhos para a formação do centro estereogênico ocorra a partir de uma transferência de átomo de hidrogênio diastereosseletiva para o radical intermediário terciário *endo*-cíclico formado na posição C(3) do núcleo β -lactâmico. Este procedimento livre de metal e fotocatalisador é simples, brando e escalonável. Foram preparados 19 exemplos explorando a adição de radicais nucleofílicos alquílicos com diferentes reatividades, contemplando produtos naturais e fármacos, permitindo, dessa forma, a diversificação e ampliação do espaço químico de núcleos biorrelevantes do tipo *N*-fenil β -glicosil β -lactama.

3.2 Introdução

Desde a introdução da penicilina na década de 1940, que foi um marco na história da humanidade e da quimioterapia moderna, o anel β -lactâmico (azetidina-2-ona) se constituiu como uma importante e extensa classe de antibióticos,^{xx} devido às modificações que foram realizadas em suas estruturas moleculares.¹¹³

Essas modificações foram realizadas para direcionar suas propriedades medicinais de acordo com o tipo de bactéria bem como pelo surgimento de resistência bacteriana^{114,115} (ESQUEMA 42). Dessa forma, o núcleo β -lactâmico tornou-se uma das estruturas aza-heterocíclicas de maior relevância e amplamente estudadas em química orgânica.



ESQUEMA 42. Principais classes de antibióticos β -lactâmico e seu mecanismo de ação.

^{xx} Substância produzida por um microrganismo capaz de inibir o crescimento ou exterminar outro microrganismo.

O mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos ocorre a partir da mimetização da sequência de aminoácidos D-Ala-D-Ala, componente estrutural da parede do peptidoglicano, biopolímero que reveste as células bacterianas, conferindo rigidez e proteção contra a *lise* osmótica celular.^{114,116}

Ao ocorrer a mimetização, o grupo hidroxila do resíduo de aminoácido L-Ser⁶² do sítio ativo da enzima conhecida pela sigla PBP (do inglês, *Penicillin-Binding Proteins*), pertencentes ao subgrupo das transpeptidases, essenciais por catalisarem a reação de ligação cruzada para a síntese do peptidoglicano, realiza um ataque nucleofílico no carbono da carbonila da β -lactama, levando a formação do complexo estável acil-enzima.¹¹⁴ Dessa forma, a formação desta nova ligação covalente, inibe a atividade da PBN, interrompendo a síntese dos peptidoglicanos e, conseqüentemente, compromete a integridade da parede celular da bactéria, a partir da redução da capacidade de crescimento e divisão e remoção da proteção do *stress* osmótico.¹¹⁷

De acordo com uma pesquisa realizada pela empresa farmacêutica AstraZeneca de 2004 até 2014, a prescrição de β -lactâmicos correspondia por 65% do mercado de antibióticos nos EUA (FIGURA 18), pelo fato de apresentarem grande eficácia e segurança.¹¹⁸ Provavelmente, os antibióticos β -lactâmicos ainda é a classe mais prescrita globalmente.^{119,120}

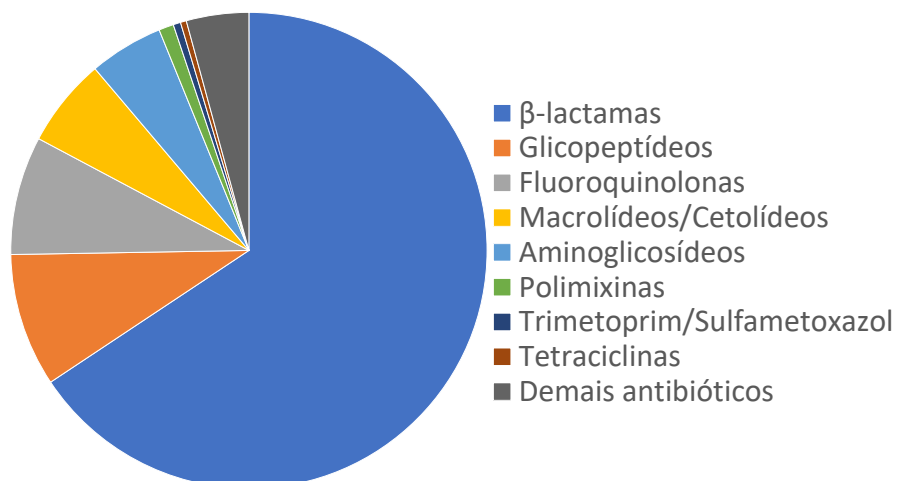


FIGURA 18. Prescrição de antibióticos nos EUA de 2004 até 2014. Adaptado da referência.¹¹⁸

A reatividade química e biológica dos antibióticos β -lactâmicos pode ser associada com a geometria do átomo de nitrogênio e o grau de tensão do anel. Este parâmetro geométrico *h* (do inglês, *height*) foi inicialmente estudado de forma empírica por Woodward^{xxi} e refere-se a altura da pirâmide formada pelo átomo de nitrogênio no vértice e os três átomos de carbono adjacentes na base.¹²¹

Este parâmetro reflete, através da efetividade da ressonância da amida (planaridade ou piramidalização do átomo de nitrogênio do biciclo), a força da ligação C-N. Se a ligação C-N for muito forte (menores valores de *h*), ela poderá não ser reativa e a inativação covalente da PBP não ocorrerá. Por outro lado, se for muito fraca (maiores valores de *h*), o antibiótico pode ser destruído pela reação com nucleófilos aleatórios antes de atingir o local de ação.¹²² Geralmente, os valores de *h* para os antibióticos bicíclicos β -lactâmicos apresentam valores intermediário de *h* entre 0,25 – 0,50 Å.

Já o parâmetro *c* (do inglês, *β -lactam O-atom to carboxylate C-atom distance*) determinado por Cohen, refere-se a distância entre o átomo de carbono da carbonila da β -lactama com o átomo de carbono do carboxilato. Este parâmetro atribui a atividade biológica com a conformação tridimensional do composto.¹²³

Foi observado que, para um biciclo contendo anel β -lactâmico apresentar atividade biológica, as distâncias dos átomos supracitados devem estar na faixa de 3 até 3,9 Å. Foi demonstrado que uma orientação *pseudo*-equatorial do grupo ácido carboxílico, em que está mais próximo do átomo de oxigênio da carbonila da β -lactama, adota determinada conformação espacial que é decisiva na atividade antibiótica.

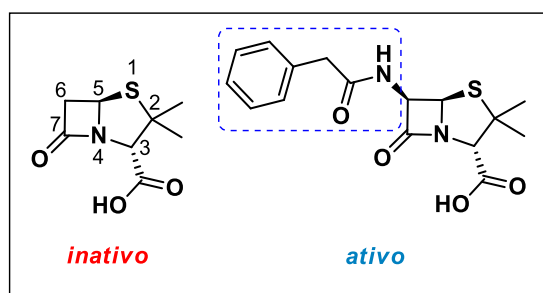
Um estudo¹²² realizado por Desiraju, Nangia e Biradha onde foram analisadas 114 estruturas de β -lactamas a partir de uma análise conjunta dos parâmetros *h* e *c* foi observado que, de forma geral, quando *h* e *c* possuem valores altos e baixos simultaneamente, a molécula possui bioatividade e quando esses valores estão opostos não possui atividade biológica.

^{xxi} Robert Burns Woodward - cientista norte-americano (1917 - 1979), considerado por muitos como o químico orgânico sintético mais proeminente do século XX devido suas inúmeras sínteses totais de produtos naturais complexos. Agraciado com Nobel de Química em 1965 “por suas contribuições notáveis na arte da síntese orgânica”. Poderia ter sido agraciado com segundo Nobel de Química em 1981, juntamente com Kenichi Fukui (1918 – 1998) e Roald Hoffmann (1937) “pelas suas teorias, desenvolvidas de forma independente, relativas ao curso das reações químicas”

A partir destas análises, os autores concluíram que as moléculas bioativas adotam uma conformação muito similar entre elas no átomo de carbono da porção ácido carboxílico e as que não apresentam atividade antimicrobiana apresentam diversas variações espaciais (conformacionais).

Estes resultados indicam que a cavidade receptora da enzima PBP de ligação à penicilina tem uma geometria muito bem definida e pouco ajustável (enzima não-promíscua) e o reconhecimento da conformação é um requisito importante para a ligação de antibióticos β -lactâmicos e subsequente atividade biológica.

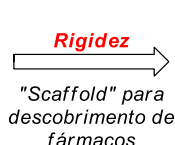
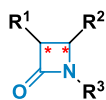
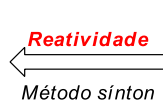
Nos extensos estudos¹²¹ realizados por Woodward em relação às modificações nas estruturas das classes de antibióticos penams e penems e suas influências na atividade biológica, foi observada, dentre diversas outras constatações, a importância da substituição na posição C(6) (ou C(3) para β -lactamas monocíclicas) na estrutura da penicilina (penams) para atividade antibacteriana (ESQUEMA 43)



ESQUEMA 43. Importância da substituição em C6 para atividade antibacteriana da penicilina.

O núcleo β -lactâmico tornou-se muito conhecido e associado pela sua atividade antibiótica, entretanto, além desta, também apresenta outras propriedades bioativas,¹²⁴⁻¹²⁸ além de ser reconhecido como um núcleo bastante versátil, sendo criado um termo por Iwao Ojima conhecido como " *β -lactam synthon method*"^{129,130} para designar outros possíveis usos (ESQUEMA 44), como, por exemplo, como intermediário avançado na síntese de β -aminoácidos¹³¹ e peptídeos¹³² bem como na construção de arquiteturas moleculares complexas, como heterociclos,^{133,134} alcalóides e como cadeia lateral na semissíntese do Taxol®.^{135,136}

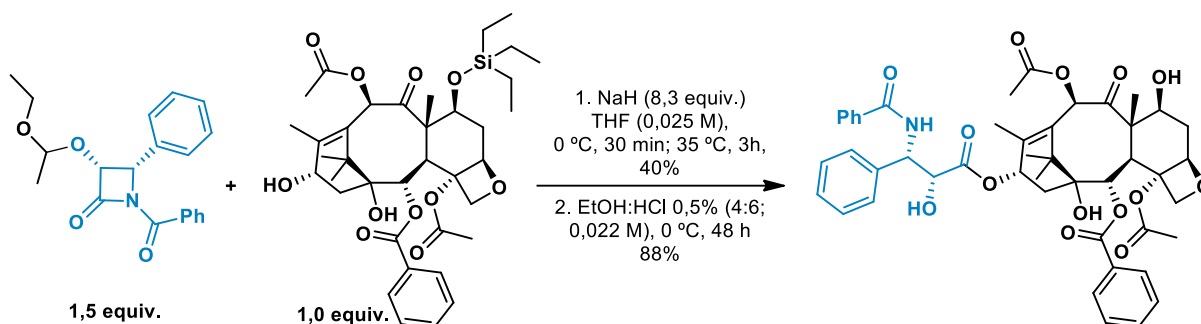
Aminoácidos não-proteinogênicos
 Peptídeos
 Poliaminas
 Produtos Naturais
 Peptidomiméticos
 Taxóides



Mimetização da combrestatina
 Antagonista da vasopressina
 Inibidor de absorção do colesterol

ESQUEMA 44. Outras aplicações de azetidin-2-onas, além da atividade antibacteriana. Adaptado da referência.¹³⁰

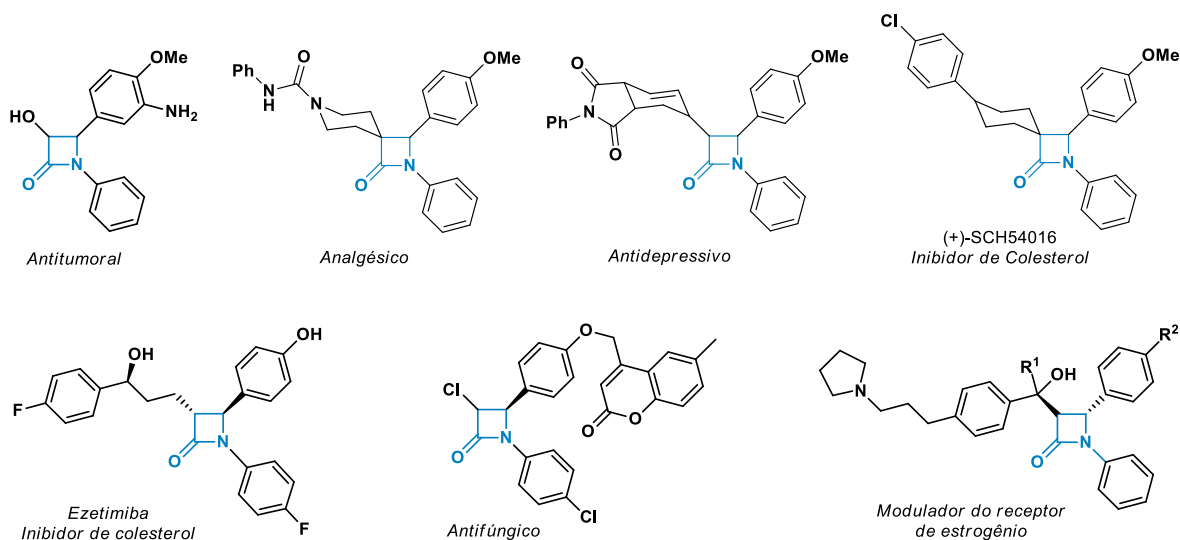
Conforme será mostrado outros exemplos e discutido em maiores detalhes nas próximas páginas, para o preparo do precursor do composto *cis-N*-benzoil-3-hidróxi-4-fenil-β-lactama (ESQUEMA 45), pode ser utilizado monossacarídeo como auxiliar quiral na reação de cicloadição [2+2].¹³⁷



ESQUEMA 45. Aplicação do núcleo β-lactâmico como intermediário avançado na semissíntese do fármaco Taxol®.

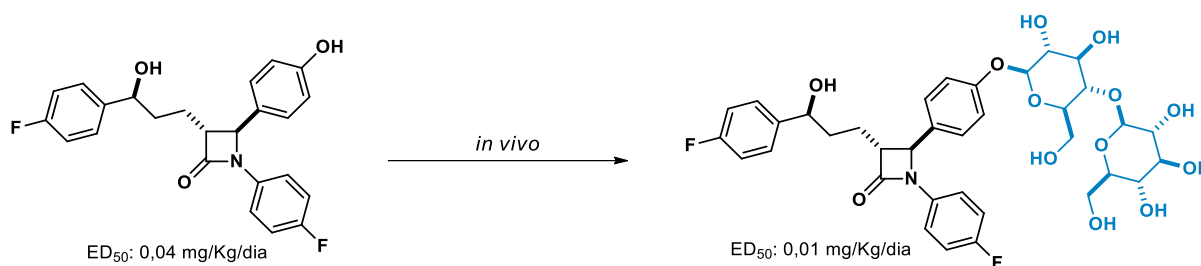
Devido às características intrínsecas deste núcleo, continua atraindo muita atenção da comunidade científica de diversas áreas, e em especial da química orgânica sintética e medicinal, tanto para o desenvolvimento de novas metodologias de síntese e diversificação estrutural como na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos.

Dentre os vários tipos de azetidin-2-onas, as *N*-fenil β-lactamas monocíclicas se destacam por sua atividade nos mais diversos campos da biologia.^{124,126,128} Desses elencados no ESQUEMA 46, o fármaco ezetimiba já está disponível comercialmente, sendo utilizado como inibidor de absorção do colesterol no intestino.



ESQUEMA 46. *N*-fenil β -lactamas monocíclicas biologicamente ativas.

Pesquisadores da Schering-Plough,^{138–141} descobriram que o fármaco ezetimiba ao ser metabolizado (metabolismo produtivo¹⁴²) conjugava com o ácido glicurônico formando um glicuronídeo ativo. Esse metabólito se concentra na parede do intestino, justamente no local de ação, aumentando sua atividade biológica em quatro vezes provavelmente devido sua maior biodisponibilidade (ESQUEMA 47).



ESQUEMA 47. Glicuronídeo ativo do fármaco ezetimiba.

Um exemplo importante sobre a inserção de sacarídeos em compostos bioativos com alterações benéficas de suas propriedades biológicas e físico-químicas^{141,143} é a vancomicina (glicopeptídeo), considerada como *ultimum refugium* (último possível tratamento) contra infecções causadas por bactérias Gram-positivas resistentes à meticilina, tais como, *Staphylococcus aureus* (do inglês, *methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) ou *Enterococcus faecium*,¹⁴⁴ embora cepas resistentes à vancomicina também já foram observadas.¹⁴⁵ Além da vancomicina, outros

antibióticos glicopeptídicos importantes são a teicoplanina, oritavancina e dalbavancina.¹⁴⁶ Algumas estratégias¹⁴⁷ utilizadas para a inserção de sacarídeos em antibióticos glicopeptídicos e diversificação de produtos naturais são a glicorandomização *in vitro* ou glicorandomização quimioenzimática,^{148, xxii} e a neoglicorandomização.

Além dessas propriedades biológicas, os monossacarídeos também podem ser utilizados como indutores de seletividade e assimetria (*chiral pool*), bem como blocos de construção para o preparo de diversos produtos naturais,¹⁴⁹ inclusive de β -lactamas.¹⁵⁰

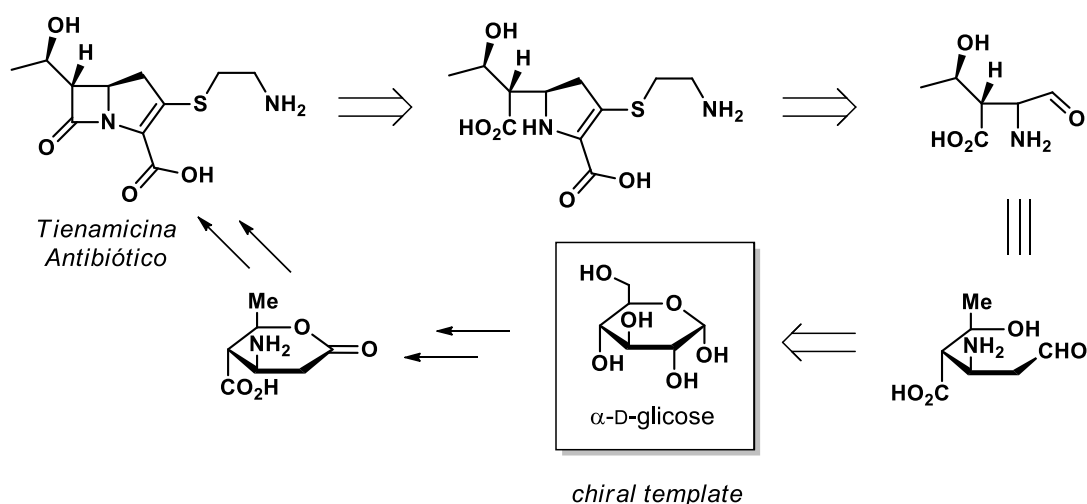
Stephen Hanessian¹⁵¹ no final da década de 1970 criou um termo conhecido como *chiral template*,^{xxiii} cujo princípio é encontrar a informação estereoquímica de um alvo em determinado carboidrato e utilizá-lo como material de partida na síntese da molécula alvo desejada, embasado no fato de que os carboidratos são matérias-primas baratas e abundantes e possibilitam diversas manipulações sintéticas em suas estruturas, uma vez que carregam vários grupos funcionais, estereoquímicas e conformações. A título de exemplo (ESQUEMA 48), este conceito pode ser ilustrado a partir da síntese do antibiótico tienamicina, utilizando D-glicose como *chiral template* para a obtenção de um intermediário avançado deste antibiótico carregando consigo a configuração correta dos centros estereogênicos encontrados na tienamicina.¹⁵²

Após a divulgação desta abordagem, diversos outros grupos utilizaram deste princípio,^{153–159} bem como tentativas de utilizar sacarídeos como indutores de assimetria para o preparo de β -lactamas^{160–163} e subsequente hidrólise em meio ácido ou básico.

^{xxii} Glicorandomização quimioenzimática: abordagem biocatalítica que depende da promiscuidade da enzima (ex. glicosiltransferases) para ativar e inserir sacarídeos em produtos naturais. Neoglicorandomização: abordagem química baseada em uma reação de ligação de sacarídeo sem que haja proteção ou ativação prévia do mesmo.

^{xxiii} A abordagem sintética de preparo de antibióticos β -lactâmicos baseada no conceito de *chiral template* utilizando carboidratos foi divulgada por S. Hanessian e R. Fortin no livro de resumos da 181ª Reunião Nacional da Sociedade Americana de Química em 1981 em Atlanta.

Hanessian, 1982



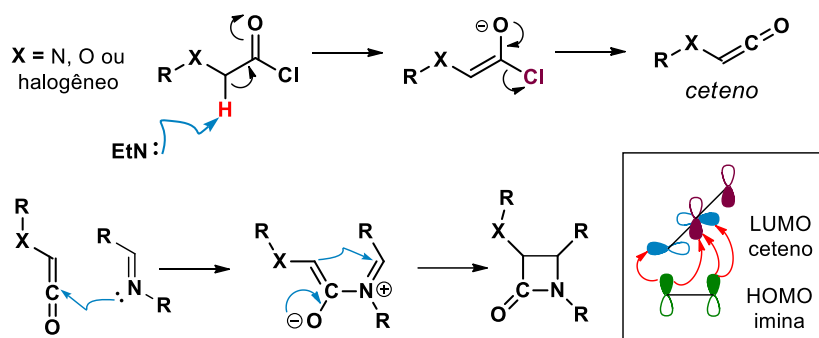
ESQUEMA 48. Exemplo da estratégia de *chiral template* promovida por Hanessian.

Provavelmente, a estratégia sintética para o preparo de β-lactamas mais amplamente utilizada é a reação de cicloadição [2+2] entre ceteno e imina (Reação de Staudinger)^{164,165} (ESQUEMA 49), mesmo sua descoberta tendo sido realizada há mais de um século.^{xxiv}

A reação se processa a partir da geração *in situ* do ceteno devido sua alta reatividade a partir de uma reação de eliminação E1cB (do inglês, *Elimination Unimolecular conjugate Base*) entre cloreto de acila (também pode ser gerado *in situ* a partir de ácido carboxílico) contendo grupo amino, óxi ou haleto na posição α-carbonila e uma base. Após a formação do ceteno ocorre a reação de cicloadição [2+2] com a imina.¹⁶⁶

Esta reação de cicloadição é possível de ocorrer pelo fato do ceteno possuir um orbital p extra oriundo do átomo de carbono central com hibridização sp. Este orbital extra, que se encontra na extremidade do orbital LUMO de baixa energia do ceteno (eletrofílico), possui um ângulo reto de modo que ambos os orbitais HOMO da imina (nucleofílica) conseguem se ligar, ocorrendo a formação de quatro interações de ligação e apenas duas antiligantes.¹⁶⁶

^{xxiv} Sintetizado pela primeira vez em 1907 pelo químico alemão Hermann Staudinger (1881 – 1965) a partir da reação de cicloadição 2+2 entre ceteno e imina. Agraciado com Nobel de Química de 1953 “pelas contribuições na área da química macromolecular”.



ESQUEMA 49. Formação de ceteno *via* E1cB e subsequente reação de cicloadição [2+2].

A reação de cicloadição [2+2] pode se expandir para aleno/isocianato ou enol éter/isocianato. Algumas aplicações desta transformação são mostradas abaixo utilizando sacarídeos tanto como componente da estrutura molecular de β -lactamas ou auxiliar quiral para a obtenção de compostos bioativos (ESQUEMA 50) como para a indução de assimetria e diversificação estrutural do anel β -lactâmico (ESQUEMA 51).

Vishwakarma e colaboradores¹⁶⁷ realizaram a síntese de dissacarídeos β -lactâmicos 1-oxabíclicos, com atividade inibidora da enzima eMPT (do inglês, *α -D-Mannosyl Phosphate Transferase*), enzima-chave envolvida na biossíntese iterativa de fosfoglicanos da superfície celular do parasito da *leishmania*, a partir de uma reação de cicloadição [2+2] entre enol éter da lactose e isocianato.

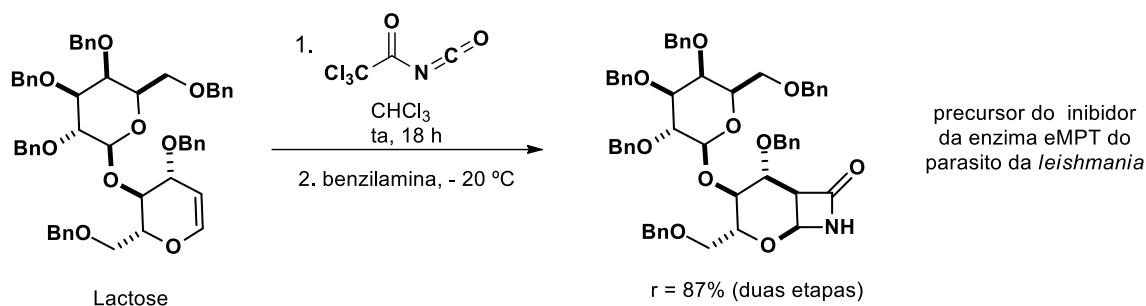
Iadonisi e colaboradores¹⁶⁸ realizaram a glicosilação do anel β -lactâmico utilizando triflato de bismuto Bi(OTf)₃ como ativador do doador de dissacarídeo, constituído por unidades de D-manose, para promover essa transformação, visando a obtenção de um glicoconjugado inspirado em um glicopeptídeo natural com propriedade antibiótica contra “superbactérias” resistentes à meticilina e vancomicina.

Banik e colaboradores¹⁶⁹ realizaram a síntese de um antitumoral a partir da formação *in situ* do cloreto de acila entre o ácido carboxílico e o reagente de Mukaiyama,^{xxv170,171} seguida de uma reação E1cB e formação do ceteno, seguida da cicloadição [2+2] com a imina, utilizando um derivado de monossacarídeo como

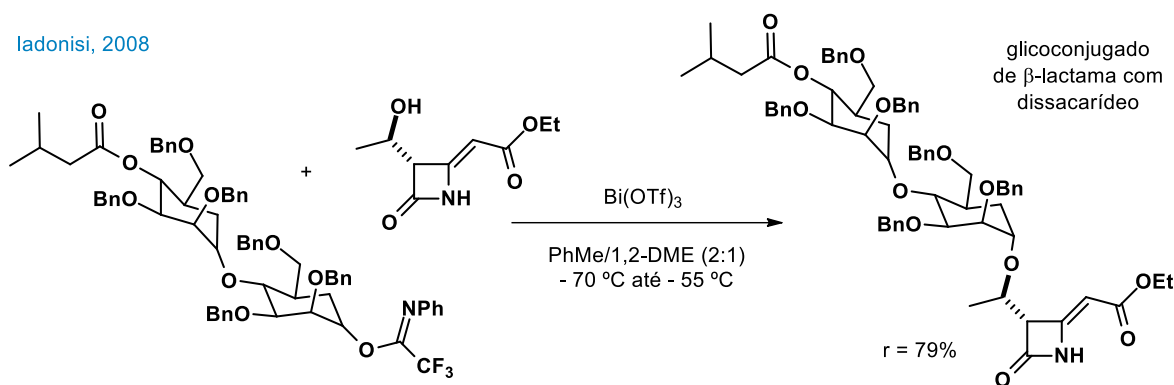
^{xxv} Teruaki Mukaiyama (1927 – 2018) químico japonês muito conhecido pela reação de adição aldólica de Mukaiyama; reação de adição entre sililenoléter e aldeído. Também realizou a síntese total do Taxol.

auxiliar quiral. Subsequente hidrólise em meio ácido e acetilação da hidroxila em C(3) leva a formação do composto alvo.

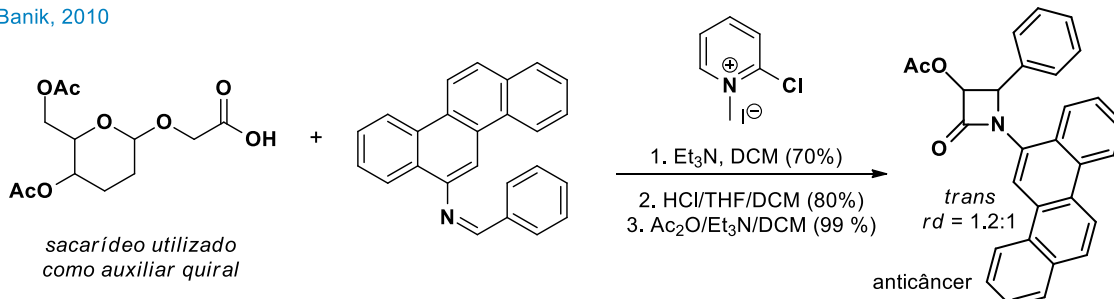
Vishwakarma, 2005



Iadonisi, 2008



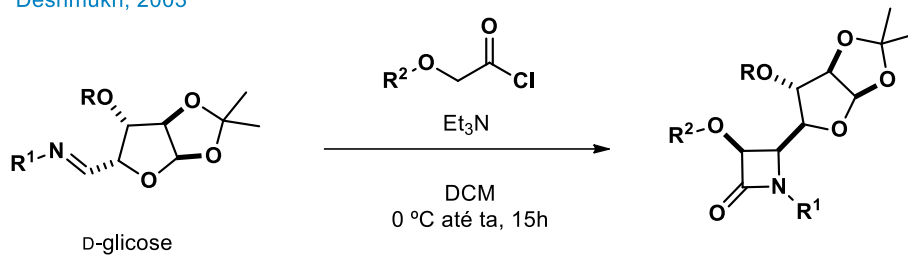
Banik, 2010



ESQUEMA 50. Exemplos de aplicações de β -lactamas como *scaffolds* para o preparo de moléculas bioativas.

O uso de sacarídeos visando a indução de seletividade e diversificação estrutural de β -lactamas também já foram realizadas nas posições N(1), C(3) (escopo com poucos exemplos) e C(4). Com intuito de transmitir uma maior representatividade, os trabalhos^{160,161,163} foram selecionados pelo fato de terem explorados maior número de substratos (ESQUEMA 51).

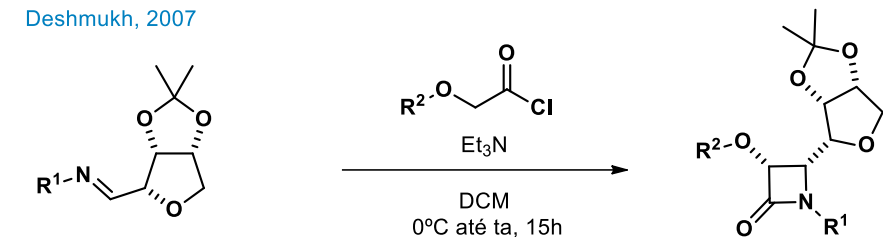
Deshmukh, 2003



$R = Bn, Alil, Ac; R^1 = Ph, PMP, Bn, Alil; R^2 = Me, Ph, Ac$

cis - 12 exemplos
 $r = 68 - 79\%$

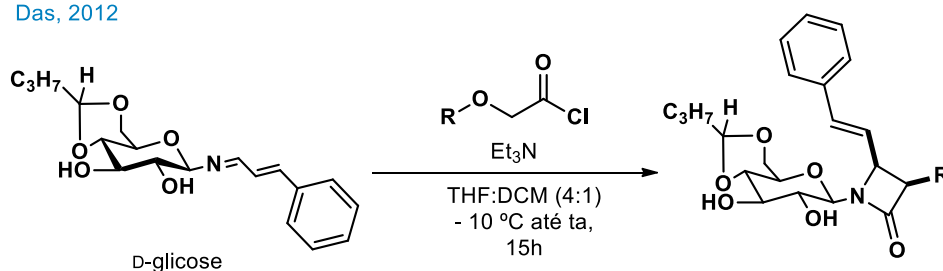
Deshmukh, 2007



$R^1 = PMP, Bn, p-CIPh; R^2 = OMe, OBn, OPh, OAc$

cis - 11 exemplos
 $r = 60 - 78\%$

Das, 2012



$R = ftalimida, Ar, Bn$

cis - 5 exemplos
 $r = 63 - 80\%$

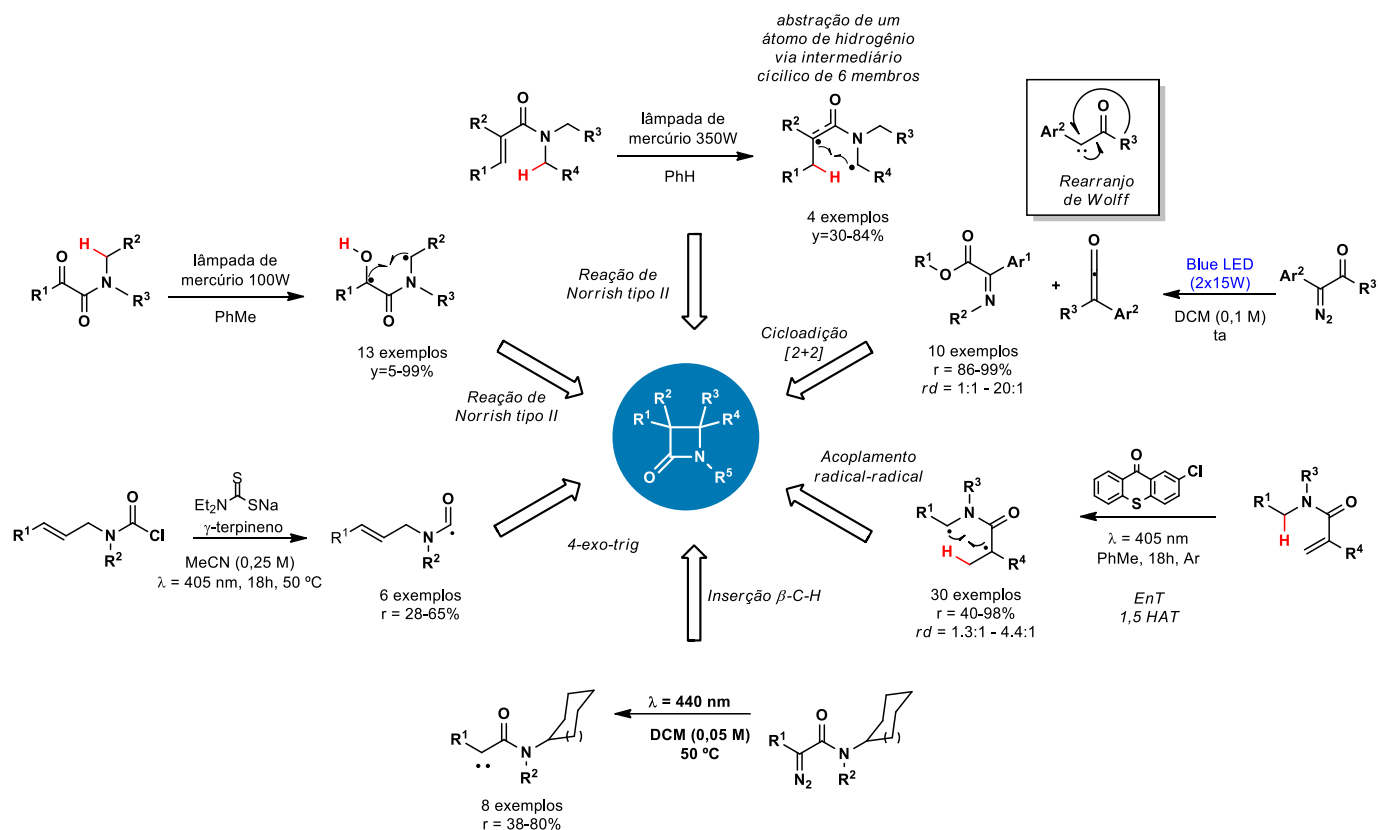
ESQUEMA 51. Uso de monossacarídeos como indutores de assimetria e diversificação estrutural de β -lactamas.

Observa-se que a estratégia de obtenção dos núcleos β -lactâmicos é praticamente a mesma: formação *in situ* do ceteno e subsequente cicloadição [2+2], levando à formação de *cis*- β -lactamas, com rendimentos de 60 até 80% e, segundo os autores dos trabalhos, as reações levaram a formação exclusiva do diastereoisômero *cis*, não sendo informado um valor.

Outros estudos envolvendo o uso de sacarídeos para o preparo de β -lactamas ou como auxiliar quiral podem ser encontrados nas seguintes referências.^{162,172,173}

Além da reação de Staudinger para o preparo de β -lactamas, este núcleo também pode ser obtido por *via* fotoquímica, embora na maioria dos casos ou o

escopo é bastante restrito ou existem problemas de seletividade (ESQUEMA 52). Algumas das estratégias encontradas na literatura utilizam amida α,β -insaturada¹⁷⁴ (fotoquímica de carbonila – tipo Norrish) ou *via* EnT,¹⁷⁵ fotoexcitação de α -cetoamida,¹⁷⁶ ciclização 4-*exo*-trig do radical carbamoíla,¹⁷⁷ rearranjo de Wolff seguido de cicloadição [2+2],¹⁷⁸ inserção β -CH¹⁷⁹ e dentre outros.^{180,181}

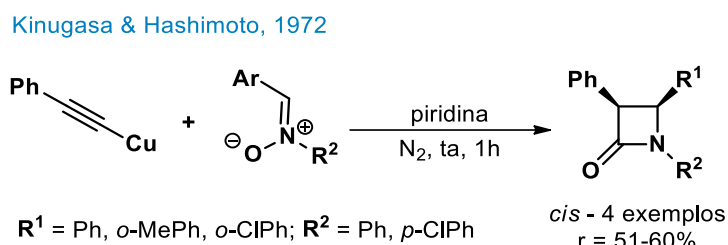


ESQUEMA 52. Protocolos para a obtenção de β -lactamas por *via* fotoquímica.

Dentre esses protocolos, vale a pena destacar o uso do fotossensibilizador tioxantona. Após sua fotoexcitação e processo de EnT em comprimento de onda menos energéticos foi possível expandir o escopo de β -lactamas (30 exemplos), partindo de amidas α,β -insaturada,¹⁷⁵ mesmo substrato utilizado por Aoyama e colaboradores¹⁷⁴ onde conseguiram obter apenas 4 exemplos utilizando fotoquímica direta, ou seja, fotoexcitação do substrato.

Além dos protocolos supracitados para o preparo de β -lactamas, a reação de Kinugasa é uma opção atrativa por ser uma abordagem direta, convergente, com alta economia atômica e condição reacional branda. A reação de Kinugasa foi

descoberta em 1972¹⁸² onde Kinugasa e Hashimoto sintetizaram β -lactamas a partir de uma reação de cicloadição [3+2] entre fenilacetileno de cobre e arilnitronas em piridina sob atmosfera inerte. Quatro exemplos foram obtidos, exclusivamente do diastereoisômero *cis* com rendimento de 51 a 60% (ESQUEMA 53).

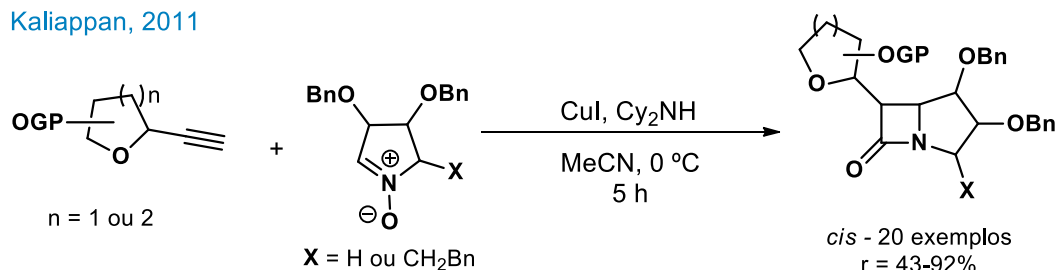


ESQUEMA 53. Protocolo seminal da reação de Kinugasa.

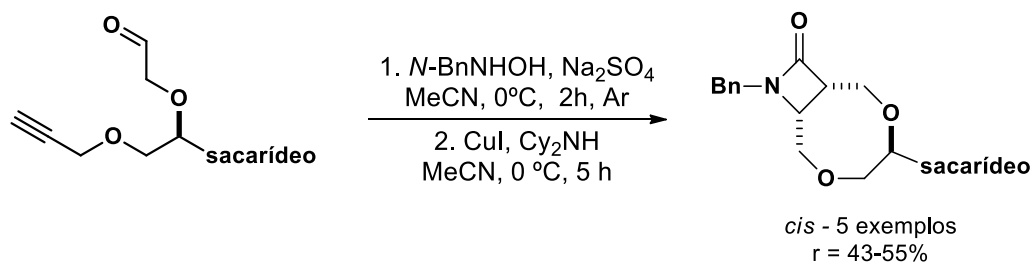
Esta reação foi pouco explorada até início dos anos 2000, entretanto, alguns estudos^{183–189} contribuíram para o desenvolvimento desta reação durante este período. Com o passar dos anos, várias revisões sobre a reação de Kinugasa foram publicadas,^{42,43,190–197} incluindo os desenvolvimentos iniciais,¹⁹¹ discussão sobre a utilidade sintética da reação,¹⁹² detalhes sobre o mecanismo e aspectos estereoquímicos,¹⁹⁰ e uma visão geral da reação de Kinugasa em meios aquosos.¹⁹⁶ A reação de Kinugasa também foi incluída em revisões sobre reações de cicloadição,¹⁹⁷ na química de nitronas^{42,43} e a síntese assimétrica de β -lactamas.^{194,195} Em março de 2024, um capítulo de livro relatando¹⁹⁸ o desenvolvimento desta química até os anos de 2021 foi publicado. Inclusive, a reação de Kinugasa tornou-se um experimento a ser realizado na disciplina de química orgânica experimental.¹⁹⁹

A reação de Kinugasa também já foi aplicada no preparo de β -lactamas a partir de carboidratos,^{200,201} conforme mostrado no Esquema 54 abaixo. Kaliappan e colaboradores²⁰⁰ utilizaram alcinos e nitronas (ambos substratos derivados de sacarídeos) e obtiveram 20 exemplos de *cis*- β -lactamas com rendimentos de 43 até 92%. Chmielewski e colaboradores²⁰¹ desenvolveram uma abordagem interessante onde a reação de condensação entre aldeído e BnNH₂OH para a formação da nitrona e subsequente reação de Kinugasa foram realizadas *one-pot*. Os autores sintetizaram 5 exemplos com rendimentos de 43 até 55% referente a formação de anéis fundidos de 7 ou 8 membros. Para anel de 6 membros o rendimento foi de 17%.

Kaliappan, 2011



Chmielewski, 2020



nitrona gerada in situ seguida da reação de Kinugasa

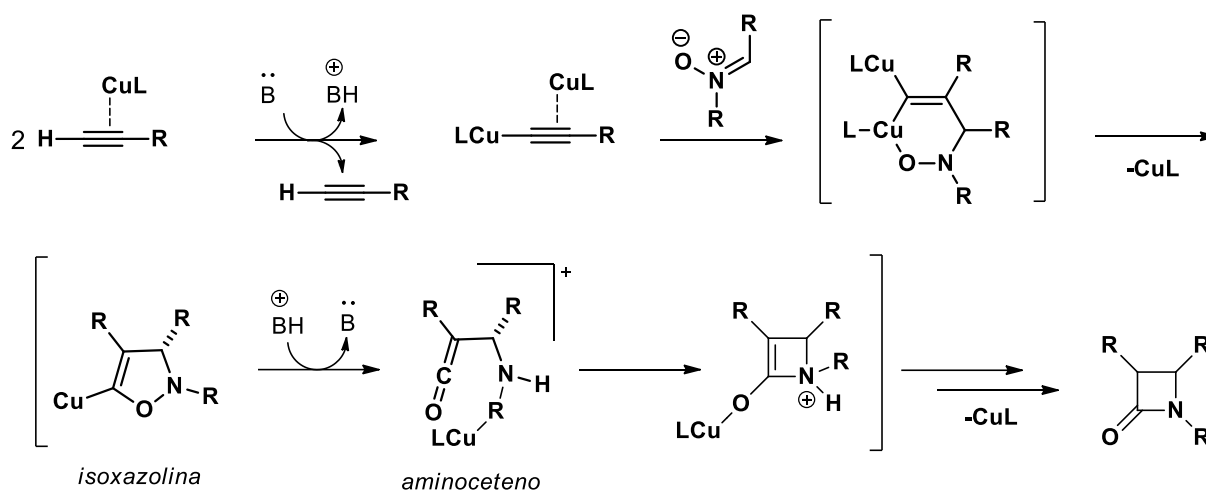
ESQUEMA 54. Preparo de glicosil β -lactamas a partir da reação de Kinugasa.

Segundo os autores dos trabalhos, as reações foram altamente diastereosseletivas, levando majoritariamente a formação do produto *cis*. Nesta segunda abordagem, o sacarídeo foi capaz de induzir seletividade mesmo a uma distância de três ligações entre o local de cicloadição e o centro estereogênico localizado no anel fundido ao de quatro membros, determinando a configuração dos centros estereogênicos do anel β -lactâmico, causando localização *anti* em relação aos grupos do sacarídeo.

Não há um consenso a respeito do mecanismo da reação de Kinugasa, sendo debatido mais recentemente por Jason Hein²⁰² e Fahmi Himo.^{203,204} Os cálculos da teoria funcional da densidade (do inglês, *Density Functional Theory*) dão suporte ao rearranjo da isoxazolina para a formação do ceteno.^{203,205} Além disso, estudos computacionais²⁰³ estabeleceram que o mecanismo da reação de Kinugasa envolve dois átomos de cobre, semelhante ao que foi sugerido para as reações de cicloadição de azida-alcino (CuAAC) catalisadas por cobre(I).^{206–208}

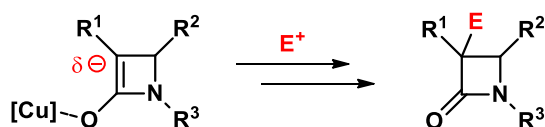
No Esquema 55 a seguir encontra-se ilustrado um possível e mais amplamente aceito mecanismo para a reação de Kinugasa. O sal de cobre aumenta a acidez do alcino terminal, facilitando a desprotonação por uma base. O acetilato de cobre resultante reage com a nitrona de forma gradual para fornecer um intermediário

de isoxazolina metalado.²⁰³ A protonação do átomo de nitrogênio gera um aminoceteno, que sofre ciclização para o enolato de β -lactama de cobre. Finalmente, a tautomerização fornece o produto β -lactama.



ESQUEMA 55. Possível mecanismo para a reação de Kinugasa.

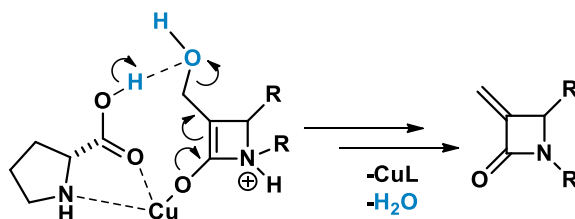
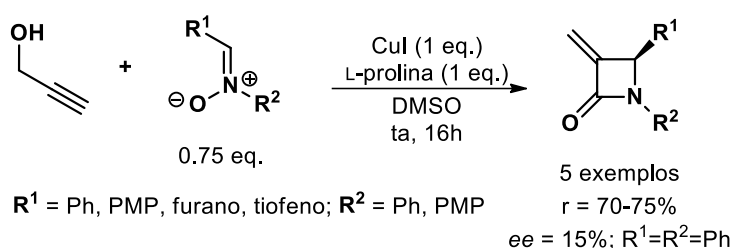
Embora nenhum mecanismo tenha sido decisivamente comprovado, a quimio e estereosseletividade observadas em todas as variedades de reações de Kinugasa são consistentes com um mecanismo que assume a formação de um enolato de cobre de quatro membros, antes da formação do anel β -lactâmico. Este intermediário (ESQUEMA 56) não é previsto pelo modelo proposto por Jason Hein e colaboradores,²⁰² que acredita que o intermediário isoxazolina sofra uma retrocicloadição [3+2], formando uma imina e um ceteno, passando por uma reação de Staudinger [2+2] para a formação da β -lactama. Entretanto, o mecanismo que passa pela formação do enolato de cobre de quatro membros mostra-se mais sólido, uma vez que vários trabalhos^{185,209-214} tem explorado sua formação para o preparo de centros quaternários na posição α -carbonila de β -lactamas, a partir da captura de eletrófilos (ESQUEMA 57).



ESQUEMA 56. Uso do intermediário enolato para o preparo β -lactamas com C(3) quaternário.

Em 2004, foi reportada por Basak e Ghosh²¹⁵ uma variante da reação de Kinugasa onde foram obtidos 5 exemplos de 3-*exo*-metileno β -lactama com rendimento de 70 até 75%, utilizando *N*-fenil α -(hetero)aril nitronas e álcool propargílico mediada por iodeto de cobre (CuI) e L-prolina em DMSO. Baseado no mecanismo acima e na proposta de Basak e Ghosh, uma possível β -eliminação de uma molécula de água assistida pela prolina coordenada com o sal de cobre é mostrada no Esquema 57.

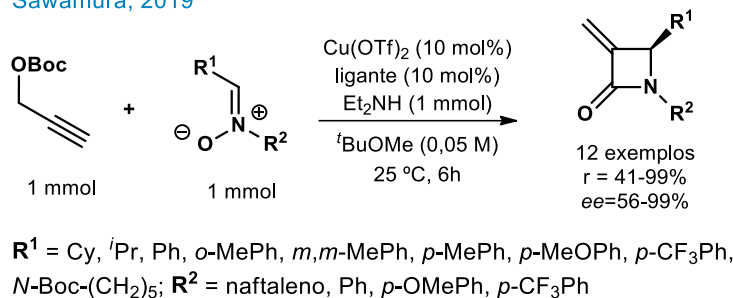
Basak & Ghosh, 2004



ESQUEMA 57. Variante da reação de Kinugasa para à obtenção de 3-*exo*-metileno β -lactama.

Somente em 2019, Sawamura e colaboradores^{216,217} reportaram pela primeira vez um protocolo catalítico e enantiosseletivo utilizando triflato de cobre $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, dietilamina (Et_2NH) e um ligante também derivado da L-prolina, levando diretamente a obtenção do núcleo 3-*exo*-metileno β -lactamas, sendo reportados 12 exemplos com rendimentos de 41 a 99% e excesso enantiomérico (*ee*) de 56 até 99% (ESQUEMA 58).

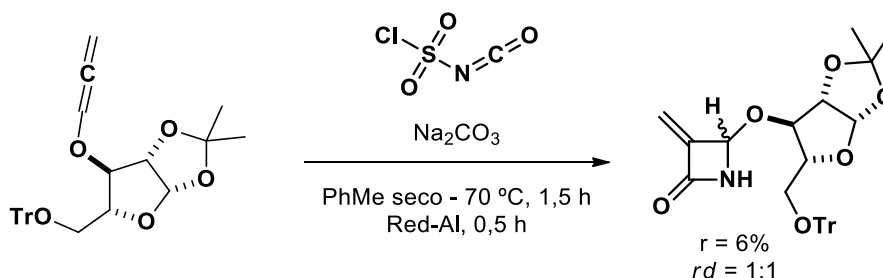
Sawamura, 2019



ESQUEMA 58. Primeiro e único protocolo catalítico e enantiosseletivo para a síntese de 3-*exo*-metileno β -lactama utilizando a reação de Kinugasa.

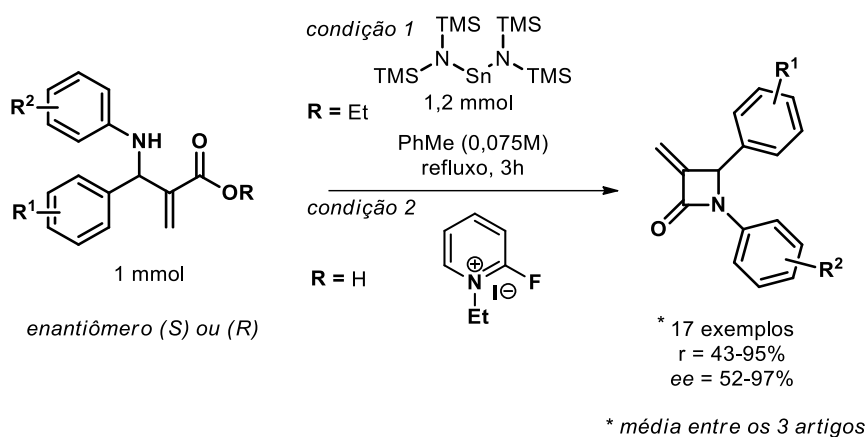
Uma tentativa de preparo deste composto a partir da hidroxila secundária do sacarídeo D-xilose foi realizada por Chmielewski e colaboradores,²¹⁸ a partir de uma reação de cicloadição [2+2] entre um aleno e o clorosulfonil isocianato (SO_2CINCO). Entretanto, o rendimento foi de apenas 6% e *rd* de 1:1 (ESQUEMA 59).

Chmielewski, 2000



ESQUEMA 59. Preparo do substrato 3-*exo*-metileno β -xilossil β -lactama.

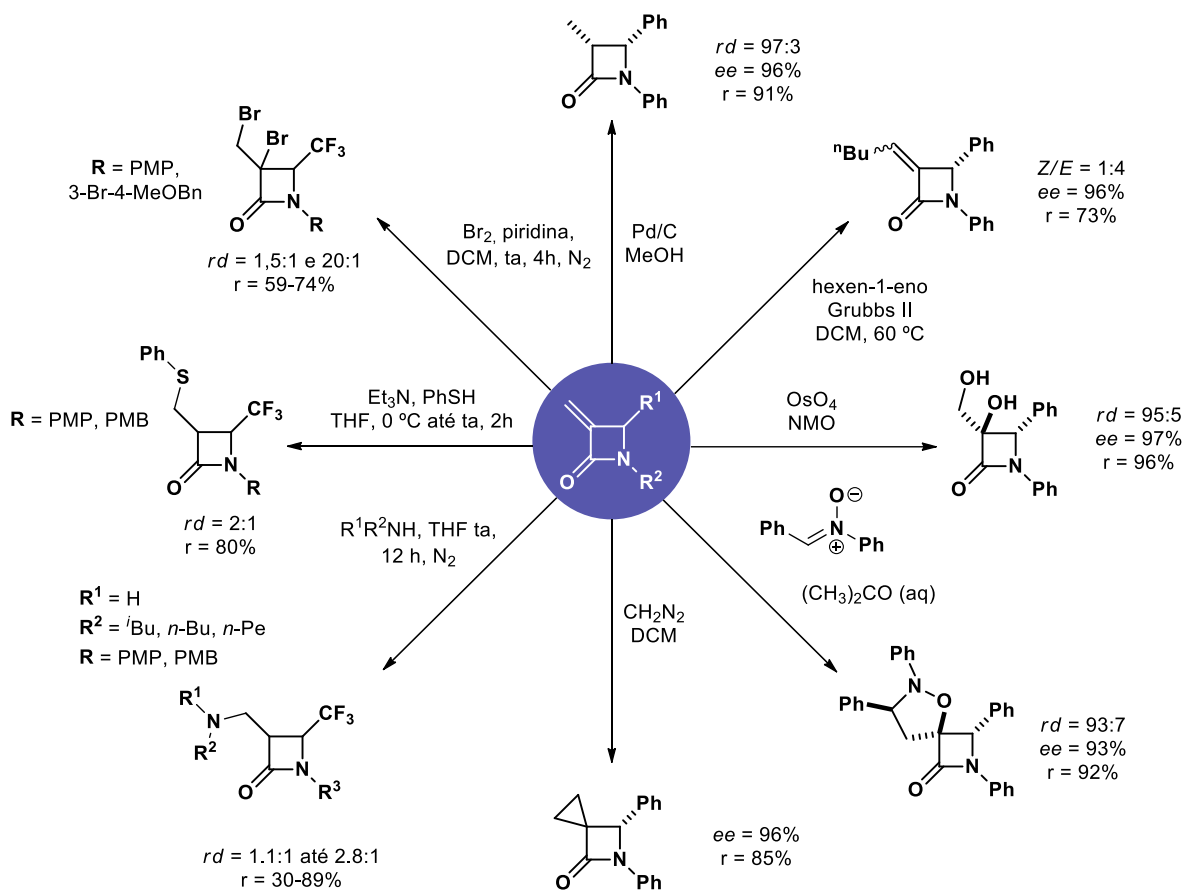
Além destas abordagens, 3-*exo*-metileno β -lactamas com elevada pureza óptica podem ser preparados a partir da ciclização de α -metileno β -amino ésteres enantiomericamente puros obtidos a partir da aminação alílica assimétrica de adutos de Morita-Baylis-Hillman racêmicos catalisado por complexo organometálico de paládio.²¹⁹ Este protocolo tornou-se uma patente.²²¹ O produto obtido foi submetido a uma reação de ciclização mediada por bis[bis(trimetilsilil)amino]estanho II $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$.²²⁰ Além deste, outros relatos utilizam de organocatalisadores derivados da cinchona para a resolução de adutos de MBH racêmicos e subsequente ciclização ou com $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ ²²² ou com reagente de condensação de Mukaiyama.^{223,170,171} (Esquema 60).



ESQUEMA 60. Ciclização do substrato α -metileno β -amino éster(ácido) para obtenção de 3-exo-metileno β -lactama.

Outros protocolos²²⁴⁻²³⁴ não seletivos para a obtenção de 3-exo-metileno β -lactama envolvem o uso de reagentes e metais preciosos como o paládio, escopo limitado, longos tempos reacionais, reações em refluxo, rota sintética com etapas adicionais ou a obtenção de β -lactamas não completamente substituídas.

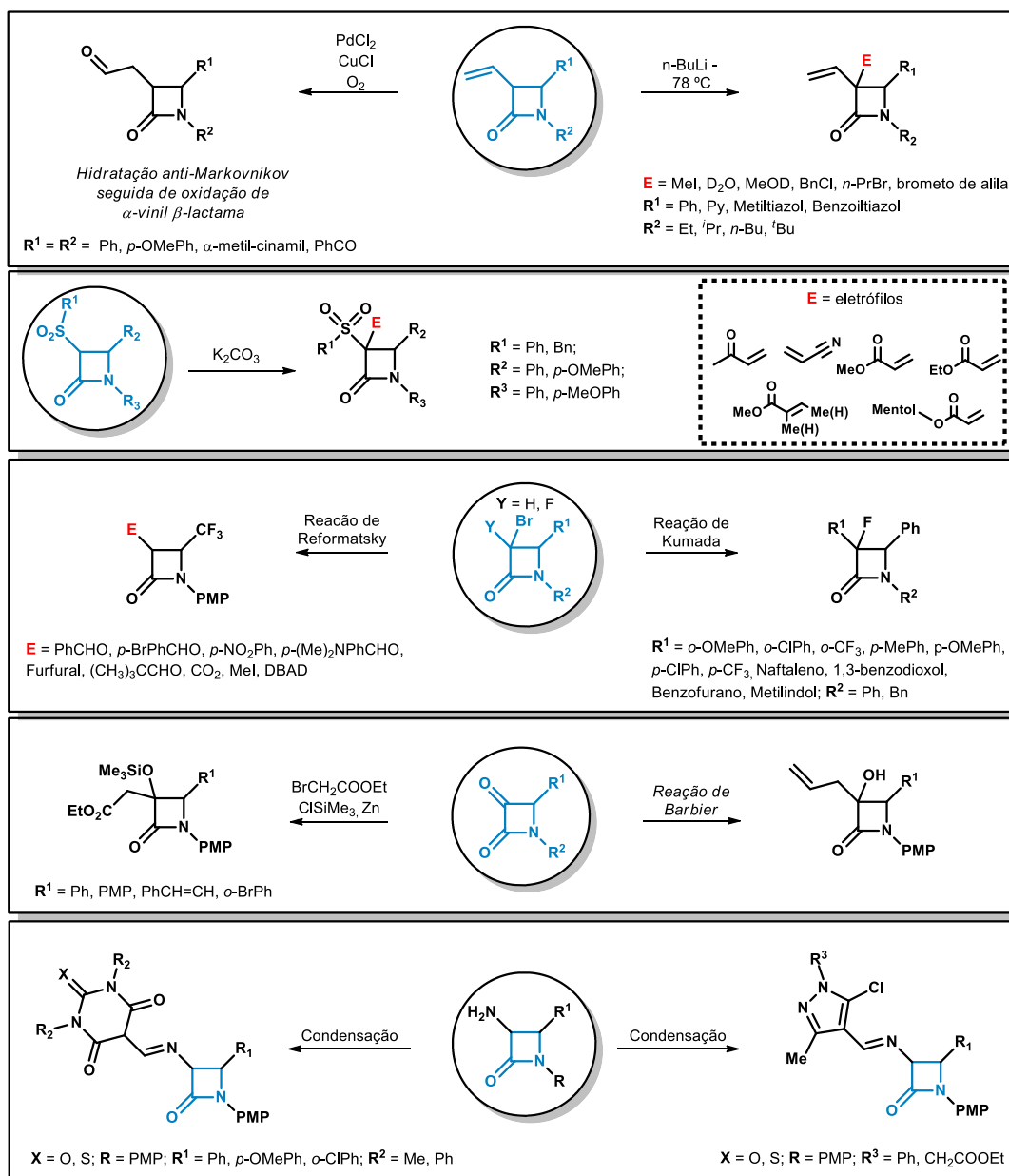
As aplicações sintéticas desta classe de composto são enormes (ESQUEMA 61), como por exemplo, a redução da ligação dupla *exo*-metilênica, metátese de olefina, di-hidroxilação ou di-bromação, cicloadição [3+2] com nitronas, ciclopropanação,²¹⁹ reações de aza e tia-Michael²³⁵ e acoplamento de Mizoroki-Heck.²²⁶



ESQUEMA 61. Transformações realizadas em 3-*exo*-metileno β -lactamas por *via* polar.

Conforme comentado anteriormente (ESQUEMA 43), a funcionalização na posição C(6) da penicilina é reconhecida como crucial, dada a sua correlação direta com a atividade biológica deste composto. Dentre os métodos disponíveis para funcionalização de C(6) ou C(3)^{xxvi} para β -lactamas monocíclicas, a estratégia de funcionalização mediada por base através do intermediário enolato é amplamente estudada^{185,209-214} e o escopo de substratos bem explorado, conforme discutido acima a partir de seu uso na captura de eletrófilos, e também na compilação de estratégias²³⁶ ilustradas no Esquema 62.

^{xxvi} De acordo com alguns exemplos citados no *review*,²³⁶ a funcionalização em C(3) pode ser tanto no carbono α -carbonila do anel β -lactâmico, como em grupos funcionais adjacentes conectados na cadeia carbônica ligada em C(3).



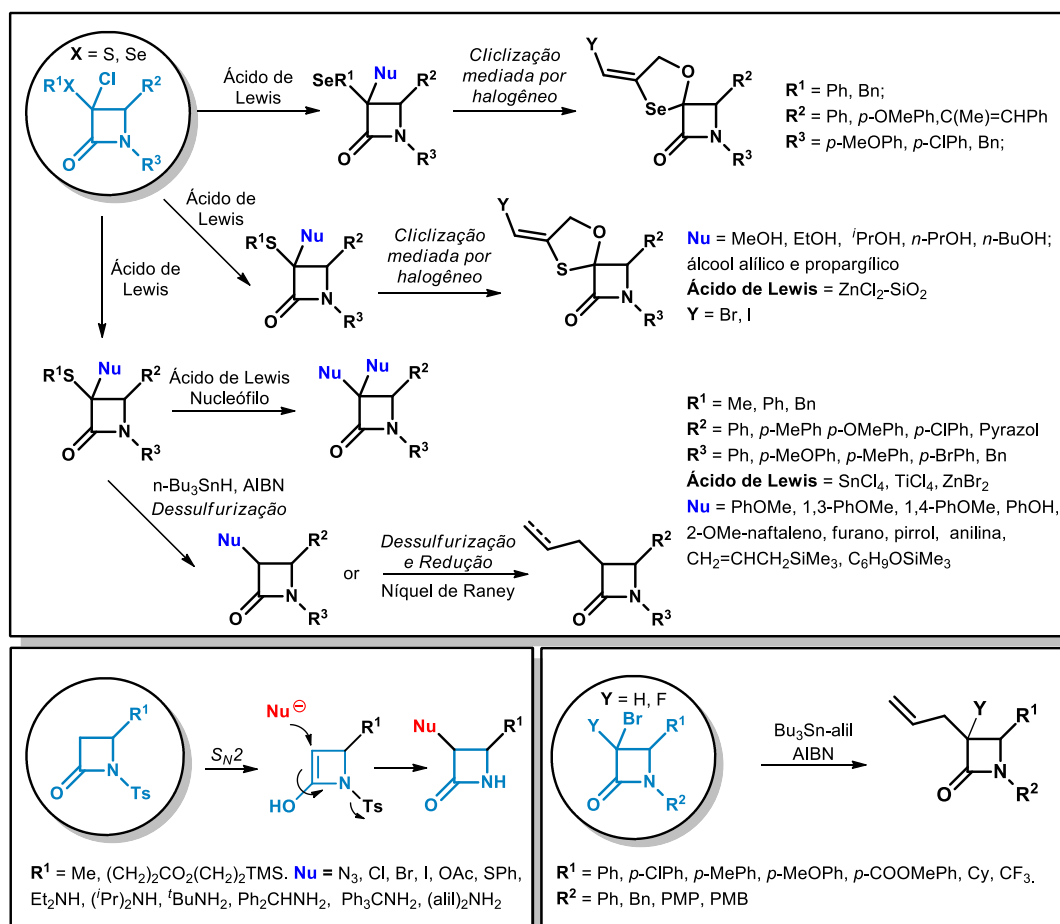
ESQUEMA 62. Núcleos utilizados como nucleófilos ou parceiros de reações de acoplamento para a funcionalização de C(3) de β -lactamas ou modificação de β -lactamas funcionalizadas.

Entretanto, a funcionalização de β -lactamas eletrofílicas^{xxvii} é menos explorada e o escopo de substratos é bastante limitado (ESQUEMA 63). Normalmente, envolvem o uso de ácidos de Lewis para complexar com halogênio para ativação de C(3) e se comportarem como equivalentes de carbocátions para a substituição com nucleófilos. Dentre os poucos relatos sobre a funcionalização de C(3)

^{xxvii} β -lactama eletrofílica no contexto de química medicinal farmacêutica refere-se à reatividade frente às enzimas *Penicillin-Binding Protein*. Aqui estamos nos referindo ao centro eletrofílico, adjacente ao C(3) ou aceptor de Michael.

de β -lactamas eletrofílicas, vale a pena destacar a abordagem desenvolvida por Teng e colaboradores,²³⁷ que, após a desprotonação na posição α -carbonila, a carga negativa gerada é estabilizada, deslocada e concentrada *via* ressonância no grupo tosil (Ts) ligado ao átomo de nitrogênio, fazendo com que C(3) se comporte como um centro eletrofílico para reagir em reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) com azida (N_3), halogênios (Cl, Br e I), OAc e SPh.

Os relatos sobre funcionalização de β -lactamas eletrofílicas por *via* radicalar são ainda mais escassos, utilizando-se de AIBN como iniciador e aliltributilestanana (Bu_3Sn -alil) como propagador da reação em cadeia a partir da produção de radicais tributilestanho, desalogenação seguida da alilação em C(3).



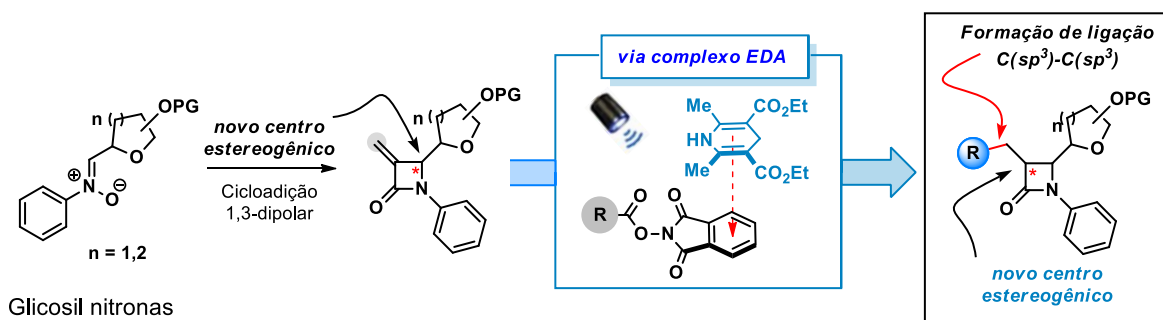
ESQUEMA 63. β -lactamas monocíclicas eletrofílicas utilizados para funcionalização em C3.

Baseado nesta exposição de informações e no *know-how* que o nosso grupo adquiriu no preparo de diferentes nitronas²³⁸ e em processos fotoinduzidos por

complexo EDA,²³⁹ visualizamos a possibilidade de preencher essa lacuna metodológica na literatura referente a funcionalização de β -lactamas eletrofílicas. Nesse sentido, buscamos ampliar a diversidade estrutural da importante classe *N*-fenil 3-*exo*-metileno β -lactama^{124–126,128} decorados com uma porção de monossacarídeo a partir de seu uso como substratos aceptores de radicais nucleofílicos gerados por *via* fotoquímica (reação de Giese). Com excessão de uma publicação recente,²⁴⁰ ainda não havia sido reportado protocolo algum utilizando o núcleo 3-*exo*-metileno β -lactama em processos foto-induzidos.

3.3 Objetivos

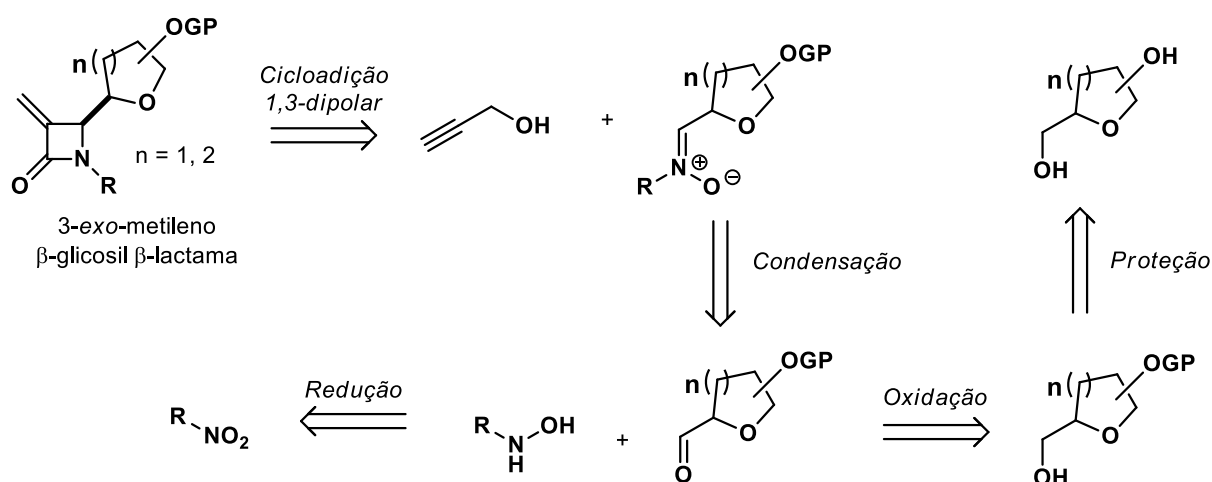
O objetivo deste capítulo é realizar a síntese diastereosseletiva de *N*-fenil 3-*exo*-metileno β -glicosil β -lactamas utilizando a reação de Kinugasa seguida pela sua funcionalização a partir da adição de radicais alquílicos gerados pela fotoindução de complexos EDA formado entre éster de Hantzsch e *N*-(acilóxi)ftalimidas (ESQUEMA 64). A ligação dupla *exo*-cíclica atuará como uma âncora para a captura de grupos diversificados para funcionalização em C(3). A estereoquímica *cis/trans* dos produtos funcionalizados também será investigada. É importante observar que são escassos os exemplos na literatura que exploraram a funcionalização de β -lactamas eletrofílicas na posição C(3) e o escopo de substratos relatados é bastante limitado. Além disso, a clivagem da ligação amida da β -lactama (posição N(1)-C(2)) poderá levar a obtenção de glicopeptídeos, importante classe de composto com reconhecida atividade biológica. Esta estratégia pode permitir a expansão do espaço químico de β -lactamas eletrofílicas, pois tolera a introdução de diferentes grupos funcionais a arquiteturas altamente elaboradas. Adicionalmente, poderemos contribuir com o preenchimento desta lacuna metodológica a partir de um protocolo livre de metal ou fotocatalisador, simples, brando e escalonável.



ESQUEMA 64. Objetivo geral do projeto: Síntese e funcionalização diastereosseletiva de *N*-fenil 3-*exo*-metileno β -glicosil β -lactamas.

3.4 Resultados e Discussão

Como um dos desafios deste projeto de pesquisa é a obtenção de β -lactamas completamente substituídas, é de suma importância a obtenção destes substratos com alta seletividade nas etapas sintéticas onde ocorrem a formação dos centros estereogênicos devido ao interesse de realização de testes biológicos. Além disso, caso a formação dos centros estereogênicos ocorra com baixa seletividade, a elucidação estrutural dos sinais de RMN seria bastante dificultada, uma vez que uma mistura de 4 diastereoisômeros poderia ser formada. Dessa forma, uma rota sintética convergente foi elaborada para a obtenção, inicialmente, do núcleo *N*-fenil 3-*exo*-metileno β -galactosil β -lactama e posteriormente expandido para outros substratos (ESQUEMA 65).



Monossacarídeos = D-ribose, D-lixose, D-xilose, D-galactose ou (*R*)-gliceraldeído

GP = grupo de proteção. **R** = Ph, 4-CO₂MePh, 4-BrPh, 4-FBn, ^tBu, ciclopentil, ciclooctil

ESQUEMA 65. Rota sintética para o preparo de 3-*exo*-metileno β -glicosil β -lactama.

Com o intuito de investigar as melhores características estruturais da nitrona visando a indução de seletividade durante a etapa de síntese do substrato 3-*exo*-metileno β -lactama, foi escolhido como precursor nitronas do tipo *N*-fenil α -glicosil. Esta escolha foi baseada em três motivos; (i) atuar como indutor de seletividade (*chiral pool*) para obter β -lactamas de forma diastereosseletiva durante a formação do centro estereogênico na etapa de cicloadição [3+2]; (ii) a glicosilação

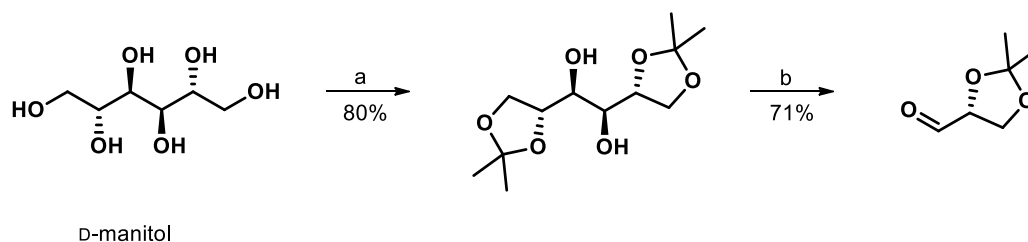
pode alterar significativamente as propriedades biológicas e físico-químicas de pequenas moléculas e (iii) há várias β -lactamas descritas na literatura com diferentes atividades biológicas ou *hits* candidatos à fármacos com a porção *N*-fenil no núcleo β -lactâmico. De forma geral, a rota sintética consiste inicialmente na proteção das hidroxilas dos monossacarídeos de 3, 5 e 6 membros, oxidação da hidroxila primária para formação do aldeído, condensação com hidroxilaminas previamente sintetizadas e isoladas e por fim, reação de cicloadição [3+2] com a nitrona obtida na etapa de condensação.

Com o propósito de investigar a influência dos grupos na seletividade da reação de cicloadição [3+2], foram utilizados monossacarídeos de diferentes tamanhos e grupos de proteção. As hidroxilaminas contemplam as alquílicas, benzílicas e arílicas.

Para melhor entendimento, os resultados e discussão sobre o preparo dos substratos será dividido em três momentos; i) preparo dos aldeídos de monossacarídeos protegidos; ii) preparo das hidroxilaminas/nitronas e iii) preparo das β -lactamas.

3.4.1 Preparo dos aldeídos de monossacarídeos protegidos

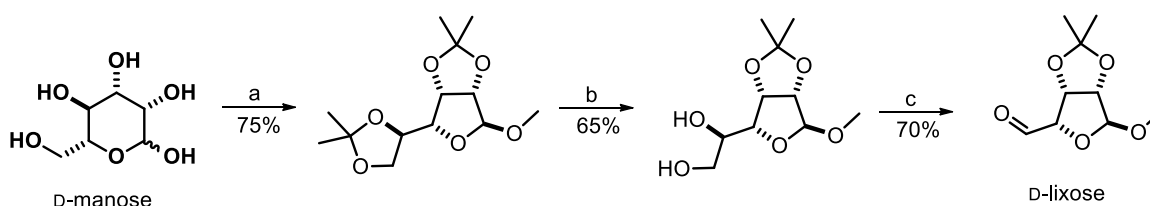
O composto (*R*)-gliceraldeído foi obtido em duas etapas sintéticas, partindo do D-manitol. Na primeira etapa, o D-manitol foi tratado com cloreto de zinco ($ZnCl_2$) em acetona, para a reação de acetalização, levando a formação do D-manitol di-acetalizado com 80% de rendimento.²⁴¹ Na sequência, o diol foi tratado com uma solução aquosa de periodato de sódio ($NaIO_4$) em metanol, fornecendo o (*R*)-gliceraldeído com 71% de rendimento.²⁴² Mecanismo página 179.



Reagentes e Condições: a) i: $ZnCl_2$ (2,7 mmol), acetona (0,14 M), ta, 5h. ii: K_2CO_3 (aq) (6,37 M), 0 °C, 15 min.
b) $NaIO_4$ (aq) (1,15 M), MeOH (0,3 M), banho de gelo - ta, 1h.

ESQUEMA 66. Preparo do (*R*)-gliceraldeído.

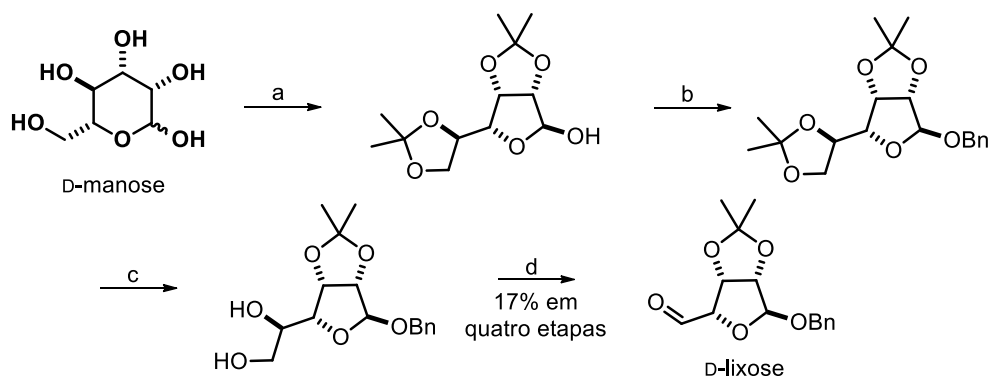
Os aldeídos da D-lixose foram preparados em sua forma metilada e benzilada (C-anomérico) partindo do monossacarídeo D-manose (ESQUEMA 67). No caso do carbono anomérico metilado, o aldeído foi obtido em três etapas sintéticas. A primeira etapa consiste em uma reação *one-pot two-step*, ou seja, duas transformações no mesmo balão reacional (acetalização e metilação) em uma mistura de solventes composta por acetona/metanol catalisada por HCl 37% sob refluxo. Na segunda etapa²⁴³ o bis-acetonideo foi desprotegido em meio ácido, levando a formação do diol, que foi clivado²⁴² ao ser reagido com NaIO₄, formando o aldeído com rendimento de 34% em três etapas sintéticas.



Reagentes e Condições: a) Acetona:MeOH (3:2 / 0,6 M), HCl 37% (0,24 M), 60 °C, *overnight*. b) AcOH glacial: H₂O (3:2 / 0,15M), *overnight*. c) NaIO_{4(aq)} (1,15 M), MeOH (0,3 M), banho de gelo - ta, 1h.

ESQUEMA 67. Preparo do aldeído da D-lixose-OMe.

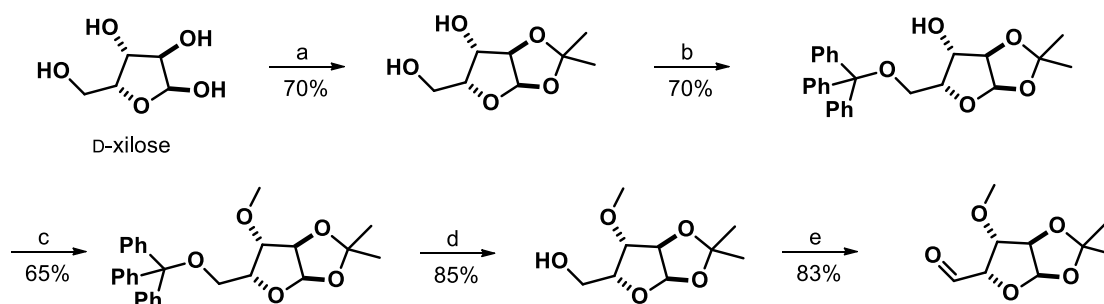
O preparo do aldeído da D-lixose-OBn foi realizado em 4 etapas sintéticas (ESQUEMA 68). A diferença em relação a rota sintética anterior é que o carbono anomérico não foi protegido simultaneamente com a reação de acetalização, sendo a benzilação realizada posteriormente. Este aldeído foi obtido com rendimento de 17% em quatro etapas sintéticas. Não foi realizada a purificação dos intermediários.



Reagentes and Condições: a) Acetona (0,5 M), HCl 37% (0,20 M), ta, 24 h. b) i: NaH (2 mmol), DMF (0,3 M), banho de gelo, N₂, 15 min. ii: BnCl (1,5 mmol), banho de gelo, 16h. c) AcOH glacial: H₂O (3:2; 0,15 M), *overnight*. d) NaIO_{4(aq)} (1,15 M), MeOH (0,3 M), banho de gelo - ta, 1h.

ESQUEMA 68. Preparo do aldeído da D-lixose-OBn.

O aldeído da D-xilose foi obtido em 5 etapas sintéticas (ESQUEMA 69). Na primeira etapa, ^{244,245} o mono-acetonídeo foi obtido com rendimento de 70%. Na sequência a hidroxila primária foi tritilada²⁴⁶ com rendimento de 70% para finalmente, a hidroxila em C4 ser metilada com rendimento de 65%. Por fim, o grupo de proteção trítio foi removido²⁴⁵ em meio ácido, regenerando a hidroxila, que foi oxidada⁹⁹ para o aldeído com rendimento de 83%. O rendimento global foi de 22%.



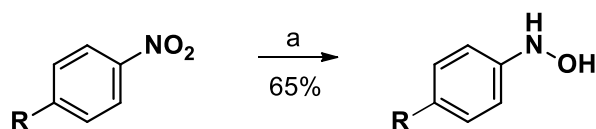
Reagentes e Condições: a) Acetona (0,2 M), H₂SO₄ 98% (0,38 M), ta, 30 min. b) TrCl (1,5 mmol), Et₃N (1,5 mmol), DMAP (10 mol %), DMF (0,42 M), ta, N₂, 18 h. c) i: NaH (1,5 mmol), DMF (0,3 M), banho de gelo, N₂, 15 min. ii: MeI (1,5 mmol), banho de gelo, 14h. d) TFA (3 mmol), DCM (0,24 M), banho de gelo, 1h. e) TCCA (1,05 mmol), TEMPO (1 mol %), DCM (0,5 M), banho de gelo, 50 min.

ESQUEMA 69. Preparo do aldeído da D-xilose-OMe.

O aldeído da D-galactose bis-acetonídeo foi obtido^{98,99} conforme descrito na página 47. Também foi testada a oxidação de Aneli¹⁰⁰ para este substrato, levando a rendimentos similares ao da oxidação TCCA/TEMPO. Devido a maior praticidade desta última condição reacional, optou-se por utilizá-la durante o desenvolvimento do trabalho. O aldeído da D-ribose foi obtido conforme descrito na página 48.

3.4.2 Preparo de hidroxilaminas

O reagente *N*-fenil-hidroxilamina e seus análogos foram preparados^{247,248} a partir da redução de nitrocompostos com Zn⁰ em pó e NH₄Cl e foram utilizadas no mesmo dia do preparo devido à possibilidade de degradação (ESQUEMA 70).

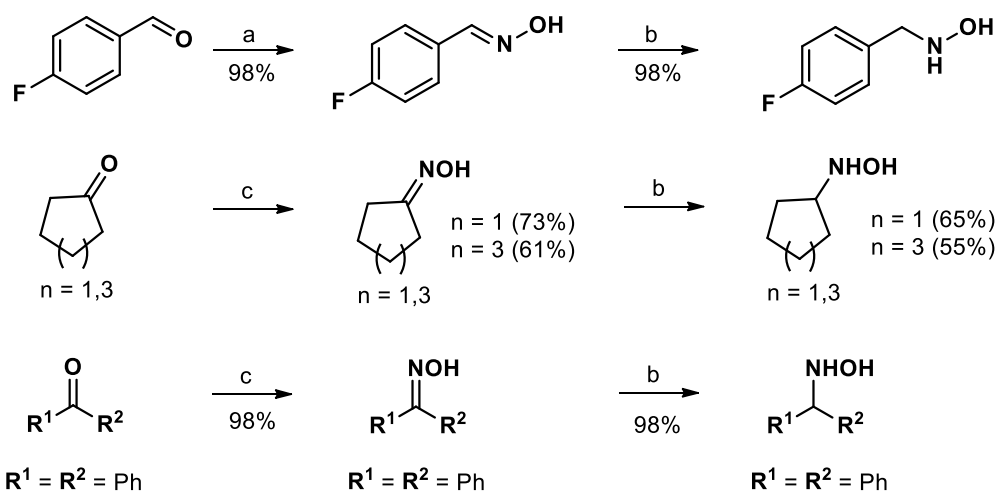


R = H, Br ou CO₂Me

Reagentes e Condições: a) NH₄Cl (1,2 mmol), Zn⁰ em pó (2,4 mmol), EtOH:H₂O (1:1; 0,5 M), banho de gelo - ta, 2h.

ESQUEMA 70. Preparo de *N*-fenil-hidroxilaminas.

As hidroxilaminas derivadas de aldeído ou cetona foram obtidas em duas etapas sintéticas. Na primeira etapa foi realizada uma reação de condensação com NH₂OH.HCl em meio básico e temperatura ambiente (aldeídos⁹⁰) ou refluxo (cetonas²⁴⁹), levando a formação da oxima. Na segunda etapa, a oxima foi reduzida para a hidroxilamina correspondente em meio ácido com NaBH₃CN^{91,92} (ESQUEMA 71).

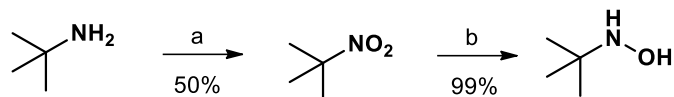


Reagentes and Condições: a) NH₂OH.HCl (1,1 mmol), NaOH (1,1 mmol), EtOH:H₂O (1:1; 0,33 M), ta, 2h. b) NaBH₃CN (1,5 mmol), HCl 37%, pH = 1-3, MeOH (0,5 M), banho de gelo - ta, 75 min. c) NH₂OH.HCl (1,5 mmol), NaOH (1,5 mmol), EtOH:H₂O (5:1; 0,25 M), refluxo, 15 min.

ESQUEMA 71. Preparo de *N*-alquil-hidroxilaminas.

A síntese da *N-terc*-butilhidroxilamina também foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa ²⁵⁰ a *N-terc*-butilamina foi oxidada com Na₂WO₄.2H₂O e H₂O₂, levando a formação de 2-metil 2-nitropropano com rendimento de 50%. Na

seqüência, o grupo nitro foi reduzido^{251,252} para hidroxilamina com Zn⁰/AcOH glacial com rendimento quantitativo (ESQUEMA 72).



Reagentes e Condições: a) Na₂WO₄·2H₂O (2,4 mol%), H₂O₂ (3,15 mmol), H₂O (9,3 M), MeOH (4,7 M), banho de gelo, 5 h. b) Zn⁰ em pó (1,5 mmol), AcOH glacial (3 mmol), EtOH (0,2 M), banho de gelo - ta, 3h.

ESQUEMA 72. Preparo de *N*-*tert*-butilhidroxilamina.

Também foi realizada algumas tentativas para a obtenção de *N*-(4-metóxfenil) hidroxilamina, que poderia levar a obtenção de β-lactamas *N*-PMP (*p*-metóxfenil), grupo que poderia ser facilmente removido com nitrato de amônio de cério (CAN),²⁵³ possibilitando que novas transformações fossem realizadas com o núcleo obtido.^{134,136,165}

Entretanto, a obtenção desta hidroxilamina utilizando a condição reacional Zn⁰/NH₄Cl mostrou-se incompatível. Além da elevada exotermicidade, a decomposição desta hidroxilamina ocorreu rapidamente, sendo possível visualizar grande alteração de cor (amarela para marrom escuro/preto) no momento da extração e evaporação do solvente no rotaevaporador.

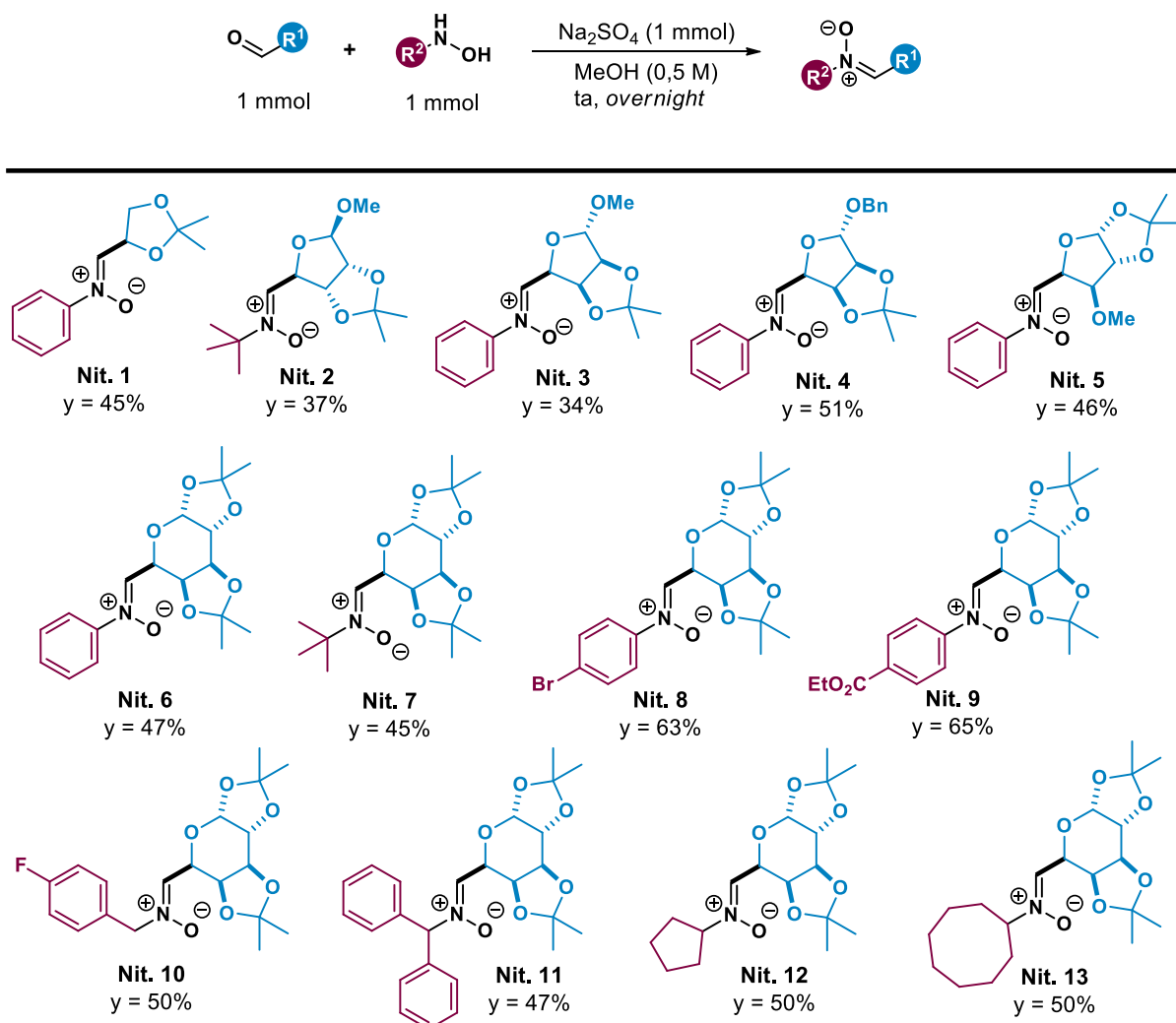
De acordo com a literatura²⁵⁴ esta transformação é mais eficiente utilizando protocolos de redução baseado em Rh/C ou então com hidrazina monohidratada (NH₂NH₂·H₂O) e níquel de Raney. Uma tentativa de sintetizar esta hidroxilamina foi realizada com este segundo protocolo, entretanto a formação do produto foi muito lenta, não sendo observada a conversão completa do substrato. Dessa forma, não foi dado continuidade com esta hidroxilamina.

Talvez uma outra possibilidade (não realizada) seria proteger os monossacarídeos com grupos que são estáveis⁸⁷ à condição reacional redutora Zn⁰/NH₄Cl ou Zn⁰/AcOH glacial, tais como acetil ou benzil e realizar a síntese da nitrona de forma clássica, ou seja, redução do grupo nitro seguida de condensação com aldeído *one pot*. Ao final, as hidroxilaminas sintetizadas foram três arílicas, duas

benzílicas e três alquílicas, totalizando oito hidroxilaminas para serem submetidas a reação de condensação com os aldeídos de monossacarídeos protegidos.

3.4.3 Preparo de nitronas derivadas de monossacarídeos

A condição reacional²⁵⁵ utilizada e as nitronas obtidas encontram-se elencadas no Esquema 73 abaixo. Treze nitronas foram sintetizadas com rendimentos de 34 a 65%. Constatou-se que as nitronas alquílicas apresentaram maior estabilidade em relação às nitronas arílicas. Foi possível visualizar um grau de degradação nos compostos **Nit.1**, **Nit.4**, **Nit.6** e **Nit.8** após algumas horas do isolamento ou solubilização em clorofórmio ou acetona deuterada para a realização das análises de RMN.



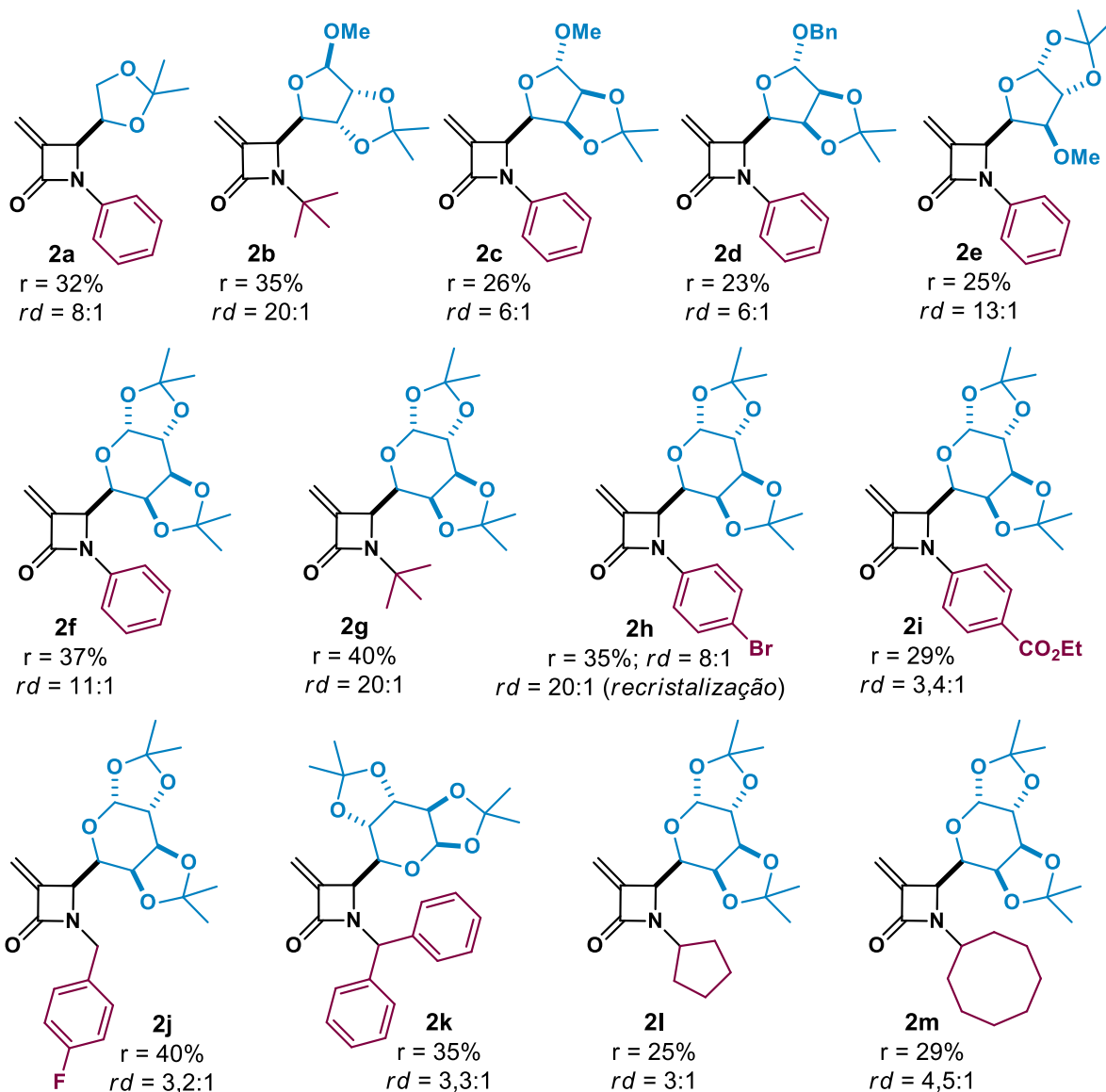
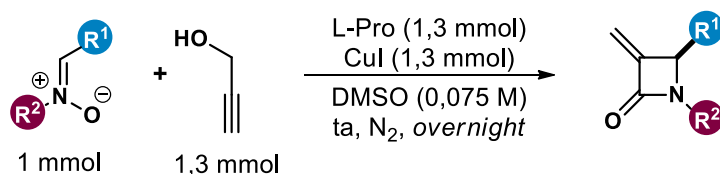
ESQUEMA 73. Preparo de nitronas derivadas de monossacarídeos.

Conforme reportado na literatura²⁵⁶ para **Nit.1**, as nitronas *N*-fenil α -glicosil talvez possam ser sensíveis ao oxigênio atmosférico. Devido à susceptibilidade de degradação, tornou-se difícil obter espectro de RMN desses compostos. Dessa forma, recomenda-se utilizar estes compostos o mais rápido possível. Contudo, devido aos resultados positivos das análises de EMAR e da síntese dos substratos 3-*exo*-metileno β -glicosil β -lactamas, é evidente que conseguimos obter tais nitronas.

3.4.4 Preparo de 3-*exo*-metileno β -glicosil β -lactama

Por fim, a etapa final da rota sintética de 3-*exo*-metileno- β -lactamas a serem funcionalizadas foi realizada a partir de uma variação da reação de Kinugasa, conforme reportado por Basak e Ghosh,²¹⁵ utilizando as *N*-fenil α -glicosil nitronas e álcool propargílico mediado por CuI, tendo como ligante anfótero o aminoácido L-prolina (ESQUEMA 74). Importante destacar que todo o sistema foi seco previamente com soprador térmico, resfriado sob atmosfera inerte de nitrogênio e o solvente seco e degaseificado.

A reação de Kinugasa ocasionalmente sofre de algumas reações colaterais, por exemplo, o acoplamento de Glaser²⁵⁷ que se refere a um homo-acoplamento de alcino terminal catalisado por cobre na presença de oxigênio. Após a complexação do sal de cobre (I) com alcino terminal, o oxigênio presente no meio oxida o cobre, ocorrendo uma clivagem homolítica. Então, forma-se um radical no alcino, promovendo o acoplamento radical-radical com outro radical alcino. A oxidação do cobre também pode ocorrer ao reagir com nitronas muito reativas, a partir da desoxigenação da nitrona, fornecendo a imina correspondente.^{198,258} Outra possível reação colateral reportada para a reação de Kinugasa é a adição nucleofílica do acetileno de cobre. Ao se complexar com determinados ligantes, o carbono terminal pode ficar mais eletronegativo e ao invés de se coordenar com oxigênio da nitrona, ataca o carbono eletrofílico.²⁵⁹



As diastereosseletividades reportadas são referentes aos produtos isolados. Não foi possível observar separação dos spots dos diastereoisômeros na placa de CCD.

ESQUEMA 74. Preparo de 3-exo-metileno β -glicosil β -lactama.

Os produtos da reação de Kinugasa foram obtidos com rendimentos de 23 a 40% e rd de 3:1 até 20:1, onde foi possível observar que tanto a porção glicosídica R^1 quanto a oriunda da hidroxilamina R^2 influenciam na seletividade durante a etapa de cicloadição. Importante deixar claro que as diastereosseletividades se referem aos

produtos isolados. Não foi observado separação dos *spots* referentes aos diastereoisômeros na placa de Cromatografia em Camada Delgada (CCD).

A variante da reação de Kinugasa mostrou-se sensível aos efeitos estereoelétrônicos. Por exemplo, em **2f** e **2g** onde **R**¹ é proveniente da D-galactose para ambos substratos e **R**² é fenil para **2f** e *terc*-butil para **2g**, a influência estérica pôde ser claramente observada nesta posição, com a *rd* variando de 11:1 (*N*-Ph) para 20:1 (*N-terc*-butil).

Por outro lado, quando comparamos os substratos **2f** e **2i** onde **R**¹ é D-galactose e **R**² é Ph ou 4-CO₂MePh a *rd* reduz de 11:1 para 3,4:1 na presença de um grupo retirador de elétrons no anel aromático, ou seja, também há uma influência eletrônica na seletividade desta reação de cicloadição. No caso do substrato **2h** onde há *p*-Br, a *rd* foi de 8:1, porém a partir de uma recristalização em hexano, foi possível isolar o produto com *rd* > 20:1 com rendimento de 35%.

A comparação entre os grupos em **R**¹ parece não ser tão direta. Por exemplo, se compararmos **2a** e **2c**, açúcar de 3 e 5 membros, respectivamente, a *rd* tem uma leve redução de 8:1 para 6:1. No caso de **2b**, onde **R**² é *terc*-butil a *rd* aumenta para 20:1. Nesse sentido, a maior influência na seletividade parece ocorrer com aumento do impedimento estérico, embora a influência eletrônica da porção oriunda da hidroxilamina também foi observada.

A formação dos compostos 3-*exo*-metileno β-glicosil β-lactama puderam ser confirmados a partir do surgimento dos singletos correspondentes aos hidrogênios *exo*-metilênicos em 5,91 e 5,60 ppm, conforme mostrado no exemplo ilustrativo na Figura 19 a seguir. Também é possível visualizar os quatro hidrogênios aromáticos com seus sinais característicos da substituição na posição para do fenil. Em 5,5 ppm observa-se o hidrogênio referente ao carbono anomérico. Na região de 4,75 até 4 ppm é possível observar os demais sinais do sacarídeo e o dubleto referente ao hidrogênio na posição C(4) do anel β-lactâmico em 4,73 ppm acoplando com o hidrogênio do monossacarídeo com ³*J* = 6,2 Hz. Por fim, na região que compreende de 1,5 até 1,3 ppm observa-se os quatro singletos referentes ao grupo de proteção acetnídeo da D-galactose.

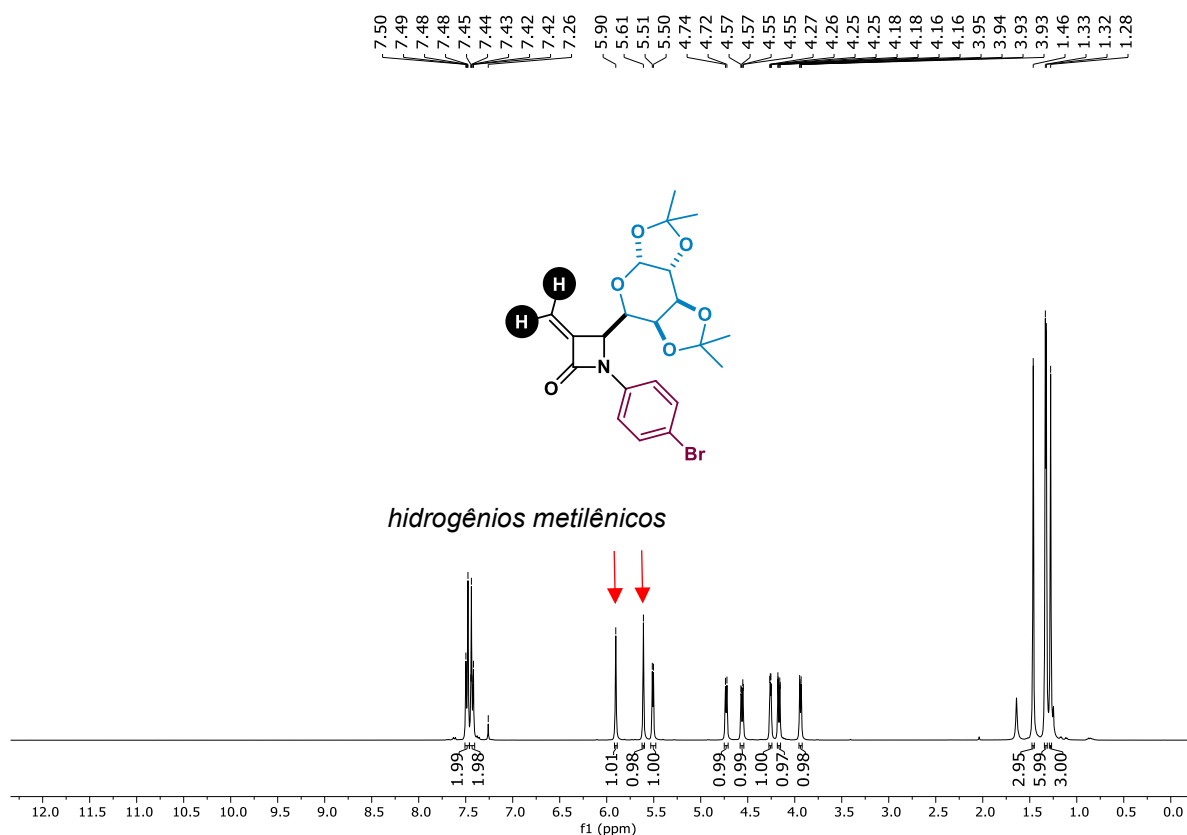


FIGURA 19. Espectro de RMN de ^1H do substrato **2h** (CDCl_3 , 400 MHz).

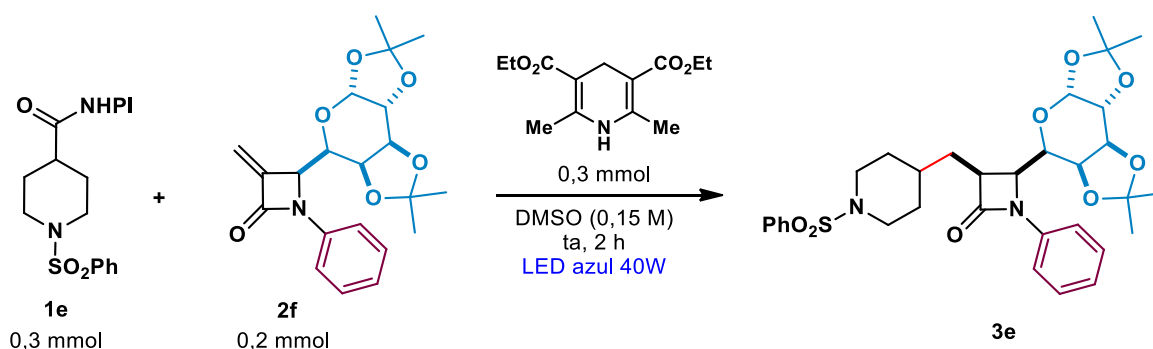
Com uma rota sintética viável e seletiva para a obtenção do substrato de interesse, os próximos passos foram a otimização da condição da reação fotoquímica, exploração do escopo de substratos e experimentos mecanísticos para melhor compreensão desta reação fotoinduzida.

3.4.5 Otimização da condição reacional e escopo

A otimização da condição reacional foi realizada com **1e**, **2f** e éster de Hantzsch (**HE**). Definimos desde o início que o reagente limitante da reação seria a β -lactama α,β -insaturada pelo fato de ser o substrato mais laborioso de ser obtido e valioso. Dessa forma, os parâmetros avaliados foram solventes, estequiometria de **HE** e *N*-(acilóxi)ftalimida (**NHPI**), desoxigenação do meio reacional, comprimento de onda da fonte luminosa, e tempo reacional, além das reações controle (sem **HE** e fonte luminosa). Na Tabela 3 abaixo encontram-se os experimentos realizados durante a etapa de otimização da condição reacional.

No experimento inicial empregando a condição reacional padrão **1e** (1,5 equiv.), **2f** (1,0 equiv.), **HE** (1,5 equiv.), LED azul 40 W, 2 h, ta (ventilador sobre o frasco reacional) em DMSO (0,15 M), o produto de alquilação, ou seja, a β -lactama funcionalizada **3e** foi isolada com rendimento de 50% e *rd* >20:1 (entrada 1). Este rendimento e *rd* é a média desta entrada que foi realizada em triplicata. O nitrogênio foi protegido com o grupo SO₂Ph pelo fato de que sulfonamidas apresentam atividade antibacteriana.²⁶⁰

TABELA 3. Otimização da condição reacional.



Entrada	Desvio da condição padrão	Rendimento (%) ^b	Diastereosseletividade ^b
1	Nenhum	50	>20:1 ^c
2 ^d	DMAc	42	6:1
3 ^d	MeCN	traços	-
4 ^d	HE = 2 equiv.	48	>20:1
5 ^d	1e = 2 equiv.	46	>20:1
6 ^d	HE e 1e = 1,1 equiv. cada	43	>20:1
7 ^d	HE e 1e = 2,2 equiv. cada	47	19:1
8 ^d	Desgaseificado	43	>20:1
9	390 nm/40W	43	19:1
10 ^e	390 nm/40W	46	14:1
11 ^f	Reações controle	n.r.	-

^a Condição padrão: **1e** (1,5 equiv.), **2f** (1,0 equiv.), **HE** (1,5 equiv.), LED azul 40 W, 2 h, 25 °C, DMSO (0,15 M). ^b Determinado por RMN de ¹H da massa bruta utilizando como padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno. ^c Rendimentos isolados determinados pela média da triplicata. ^d Tempo reacional, t = 24 h, DMSO (0,10 M). ^e **HE** e **NHPI** (1,1 equiv. cada), DMSO (0,20 M), t = 4 h. ^f Experimento controle, sem HE ou fonte luminosa. ^g Legenda: **HE** = éster de Hantzsch e **NHPI** = éster de *N*-(acilóxi)ftalimida, n.r. = nenhuma reação.

Além disso, foi realizada uma triagem de solventes, mostrando que o DMSO foi o melhor dos três solventes testados (entradas 2 e 3). As tentativas de utilizar diferentes quantidades estequiométricas dos reagentes **HE** e **NHPI** também não melhoraram o rendimento, mesmo em tempos de reação mais longos (entradas 4-7). A desgaseificação do solvente de reação também foi verificada, resultando em um rendimento levemente menor para a formação do composto **3a** (entrada 8). A irradiação da reação com uma fonte luminosa mais energética (390 nm/40 W), foi observada uma ligeira diminuição no rendimento, juntamente com uma queda na seletividade (entradas 9-10). Realizamos então a reação na ausência de uma fonte luminosa ou de **HE** como experimentos de controle, e em ambas as condições não foi observada a formação do produto desejado (entrada 11). Portanto, a condição padrão descrita na entrada 1 foi escolhida para estudos adicionais e exploração do escopo do substrato. Na Figura 20 abaixo é mostrado o espectro de RMN de ^1H do produto **3e** bruto da reação com expansão no sinal referente à formação do centro estereogênico na posição C(3) da β -lactama funcionalizada onde é possível verificar a alta seletividade da reação.

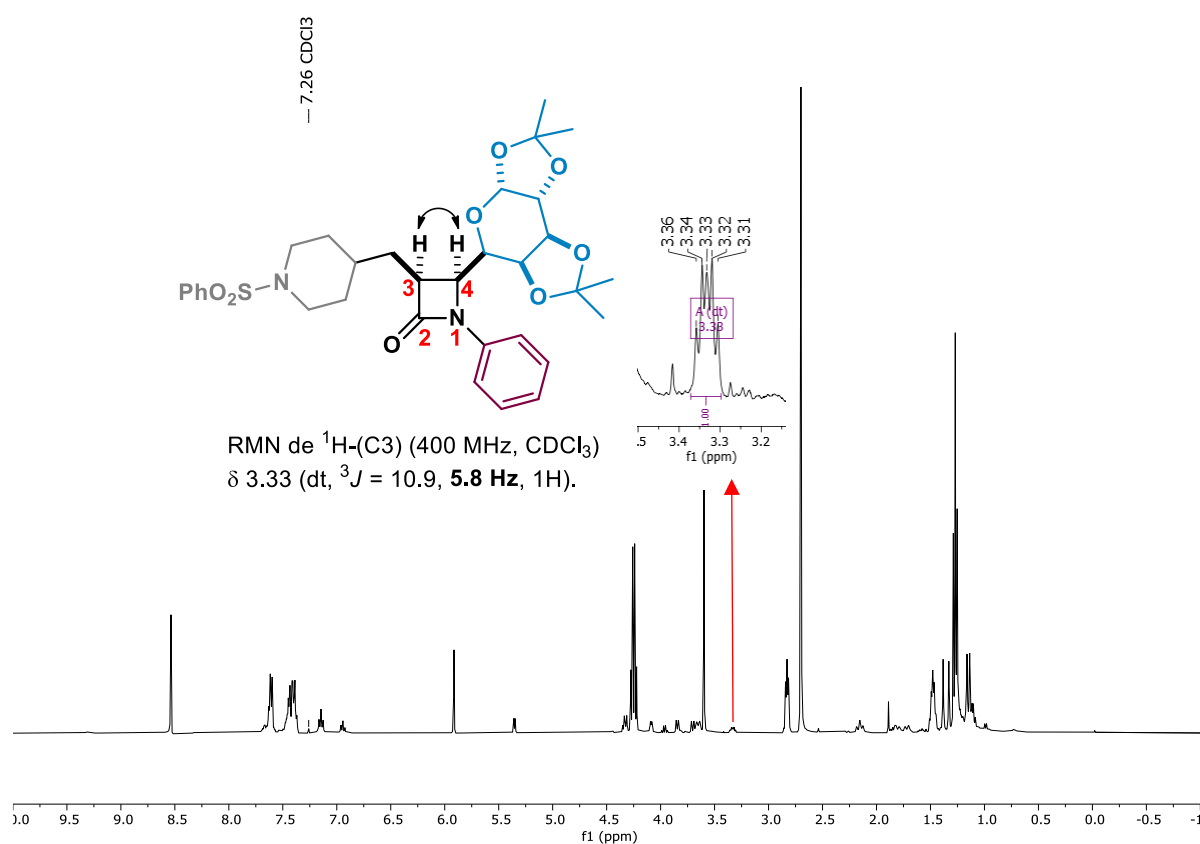
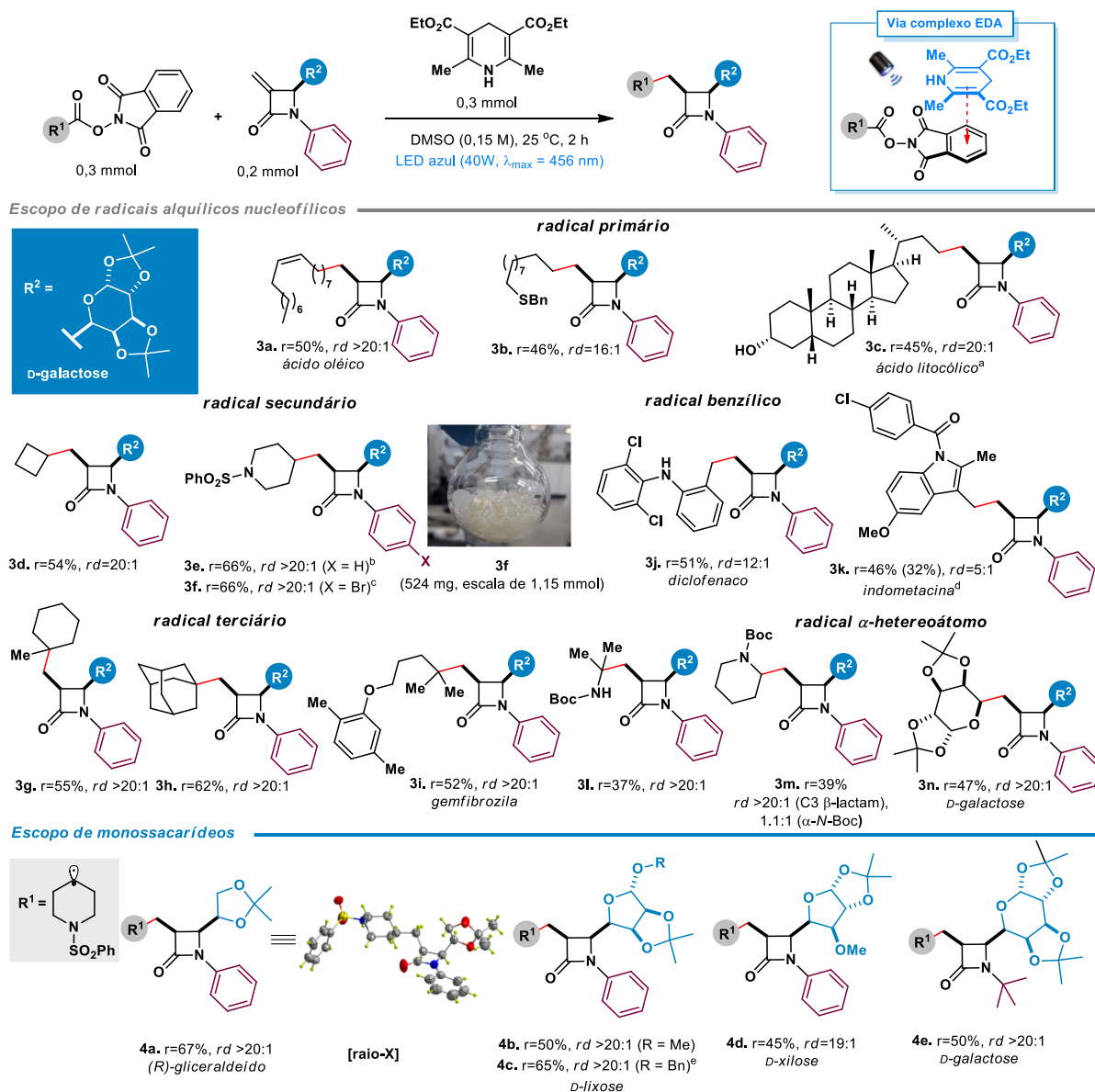


FIGURA 20. Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação com expansão em H3, referente ao novo centro estereogênico formado na etapa de funcionalização

Com a condição reacional otimizada, o estudo do escopo de substratos foi realizado para verificação do potencial da reação fotoinduzida. Vários ésteres de **NHPI** e β -glicosil β -lactamas foram avaliados para confirmar a eficiência e generalidade da metodologia (ESQUEMA 75).



* Salvo indicação contrária, todas as reações foram realizadas na escala de 0,2 mmol. ^a 0,5 mL de THF foi utilizado para solubilizar **1c**. ^b Reação realizada em uma escala de 0,82 mmol. ^c Reação realizada em uma escala de 1,15 mmol. ^d A reação não terminou mesmo após 7 horas. O material de partida (14%) foi recuperado juntamente com o produto de alquilação. ^e Reação realizada em uma escala de 0,49 mmol.

ESQUEMA 75. Escopo explorado na reação fotoquímica via EDA.

Os substratos **2i**, **2j**, **2k**, **2l** e **2m** não foram utilizados nesta etapa do projeto e somente os substratos obtidos com $rd \geq 6:1$ foram utilizados na etapa de funcionalização fotoinduzida, sendo que a grande maioria dos substratos funcionalizados *via* EDA apresentavam $rd = 11:1$.

Uma gama de ésteres de **NHPI** cíclicos e acíclicos, como precursores de radicais primários e secundários, foram empregados na reação, formando produtos com bons rendimentos e excelente diastereosseletividade (**3a-3f**). Particularmente interessante é o produto **3c**, derivado do composto natural ácido litocólico, cujo produto foi formado, tolerando a presença de um grupo hidroxila desprotegida com rendimento de 45% e $rd > 20:1$. Além disso, vale destacar que 10 centros estereogênicos foram introduzidos no produto final em apenas uma etapa sintética.

Também foram utilizados ésteres de **NHPI** derivados de princípios ativos farmacêuticos, levando à obtenção dos derivados β -lactâmicos de diclofenaco **3j** e indometacina **3k**, com rendimentos de 51 e 32% e diastereosseletividades de 12:1 e 5:1, respectivamente.

A reação também foi compatível com radicais α -heteroátomos como álcoois protegidos (**3n**) e carbamatos (**3l-3m**), bem como para substratos aromáticos (**3i**) e impedidos estericamente (**3g-3h**). Um exemplo bastante interessante foi a possibilidade de adicionar o radical da D-galactose bis-acetonideo, produzindo o composto **3n** contendo duas unidades de carboidrato e introduzindo 6 centros estereogênicos no produto final em apenas uma etapa sintética.

A porção glicosídica também foi investigada e foram avaliadas variações nas unidades de carboidratos presentes no núcleo β -lactâmico. A reação tolerou a presença de (*R*)-gliceraldeído (**4a**), D-xilose (**4d**) e seu epímero D-lixose (**4b-4c**), mantendo excelente rd e bons rendimentos, especialmente para o composto **4c** (65%). Por fim, vale ressaltar que a utilização do grupo *N-terc*-butil também foi eficiente para formar o composto derivado da D-galactose (**4e**) com rendimento de 50% e $rd > 20:1$.

Uma limitação observada no protocolo desenvolvido foi com radicais secundários benzílicos, como por exemplo, os derivados dos fármacos naproxeno e ibuprofeno. Duas tentativas foram realizadas com **NHPI** do naproxeno, entretanto, não

foi observado nenhum sinal do produto no espectro de RMN, sendo recuperada 30% da massa do acceptor de radical.

No caso da reação com o radical do ibuprofeno, o acceptor de radical foi consumido, entretanto, foi recuperada uma massa de um produto que não foi possível de ser identificado por RMN e na análise de EMAR não foi detectada a massa esperada do produto de funcionalização.

Por fim, resultados negativos e inesperados foram observados com o sacarídeo D-ribose. Inicialmente, duas tentativas de síntese foram realizadas para a obtenção do composto *N*-fenil 3-exometileno β -ribosil β -lactama, entretanto na etapa da reação de condensação para a obtenção da nitrona, ocorreu a degradação dos compostos. Isto pôde ser observado pela coloração incomum para esta reação que normalmente é amarela e estava marrom escuro. Além disso, na análise por CCD, observou enorme quantidade de *spots*, tornando impossível o isolamento de qualquer produto. Após substituir a *N*-fenil hidroxilamina pela *N*-*terc*-butilhidroxilamina foi possível sintetizar a nitrona correspondente como um composto estável, sendo possível a síntese de **2b** com excelente *rd*. Entretanto, na etapa fotoinduzida o produto funcionalizado (não mostrado no escopo) foi obtido com *rd* = 2,7:1.

Na Figura 21 abaixo é mostrado de forma geral as atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ^1H do produto de funcionalização **3f**. Não foram realizadas análises de RMN bidimensionais. No espectro de RMN de ^1H , observa-se na região compreendida entre 7,8 e 7,4 ppm os multipletos referentes aos 9 hidrogênios aromáticos. Em 5.5 ppm, encontra-se um sinal de dubleto ($^3J = 5 \text{ hz}$) referente ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico do sacarídeo acoplado com o hidrogênio adjacente ambos na posição equatorial. Na região compreendida entre 4,49 até 3,35 ppm encontram-se os sinais referentes aos outros quatro hidrogênios do sacarídeo, aos dois hidrogênios diastereotópicos e os dois hidrogênios correspondentes ao anel β -lactâmico, sendo que esses dois últimos acoplam entre si com $^3J = 5,7 \text{ Hz}$, indicando estereoquímica *cis*. Na região compreendida entre 2,32 a 1,55 ppm encontram-se os sinais dos nove hidrogênios referentes ao anel da piperidina, sendo que o sinal de um hidrogênio se encontra entre os singletos do grupo de proteção acetonídeo do sacarídeo. Finalmente, na região de 1,5 até 1,29 ppm encontram-se os sinais dos doze hidrogênios referentes aos quatro singletos do acetonídeo.

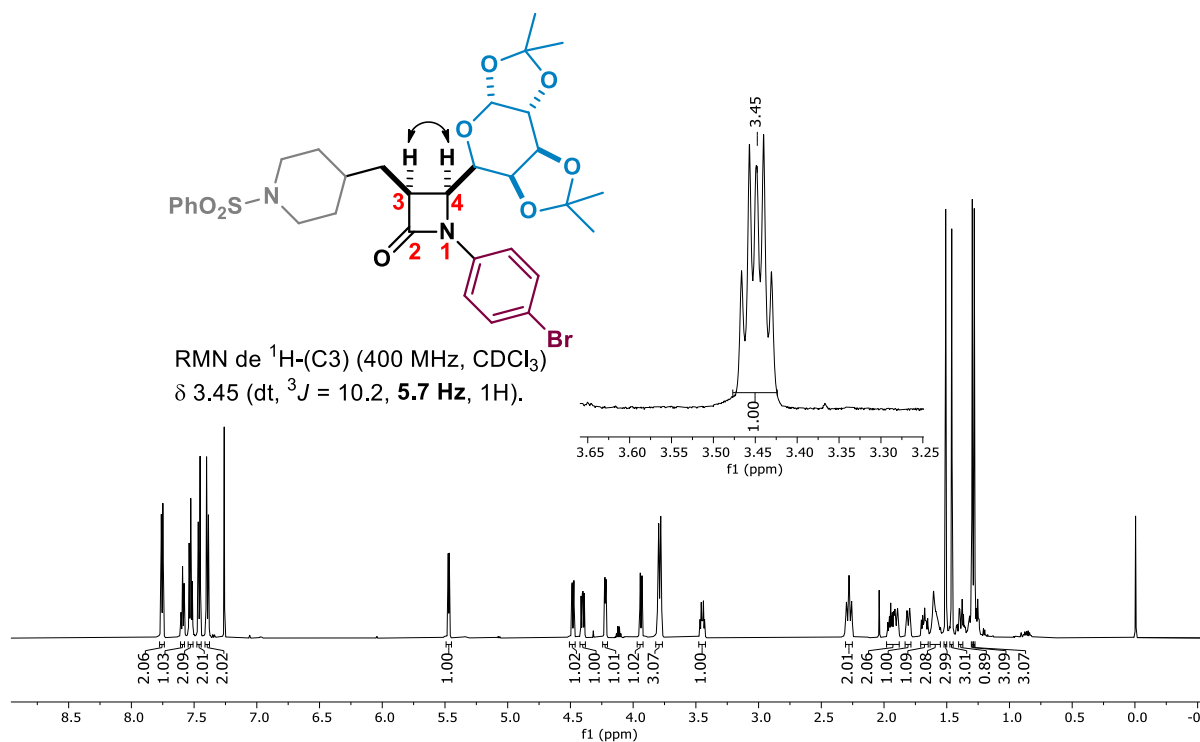


FIGURA 21. Espectro de RMN de ^1H do produto **3f** (CDCl_3 , 400 MHz).

Na sequência, decidimos realizar o escalonamento da reação em quase 6 vezes; de 0,2 para 1,15 mmol, onde foi possível obter o produto funcionalizado **3f** com rendimento de 65%, mantendo excelente diastereosseletividade ($rd > 20:1$). Também foi realizado um escalonamento de 2,45 vezes para o produto **4c** que foi obtido com rendimento de 65% e $rd > 20:1$. Nas Figuras 22 A até 22 F abaixo encontra-se o *set-up* utilizado e a reação em diferentes tempos reacionais, bem como os produtos **3f** e **4c** isolados.

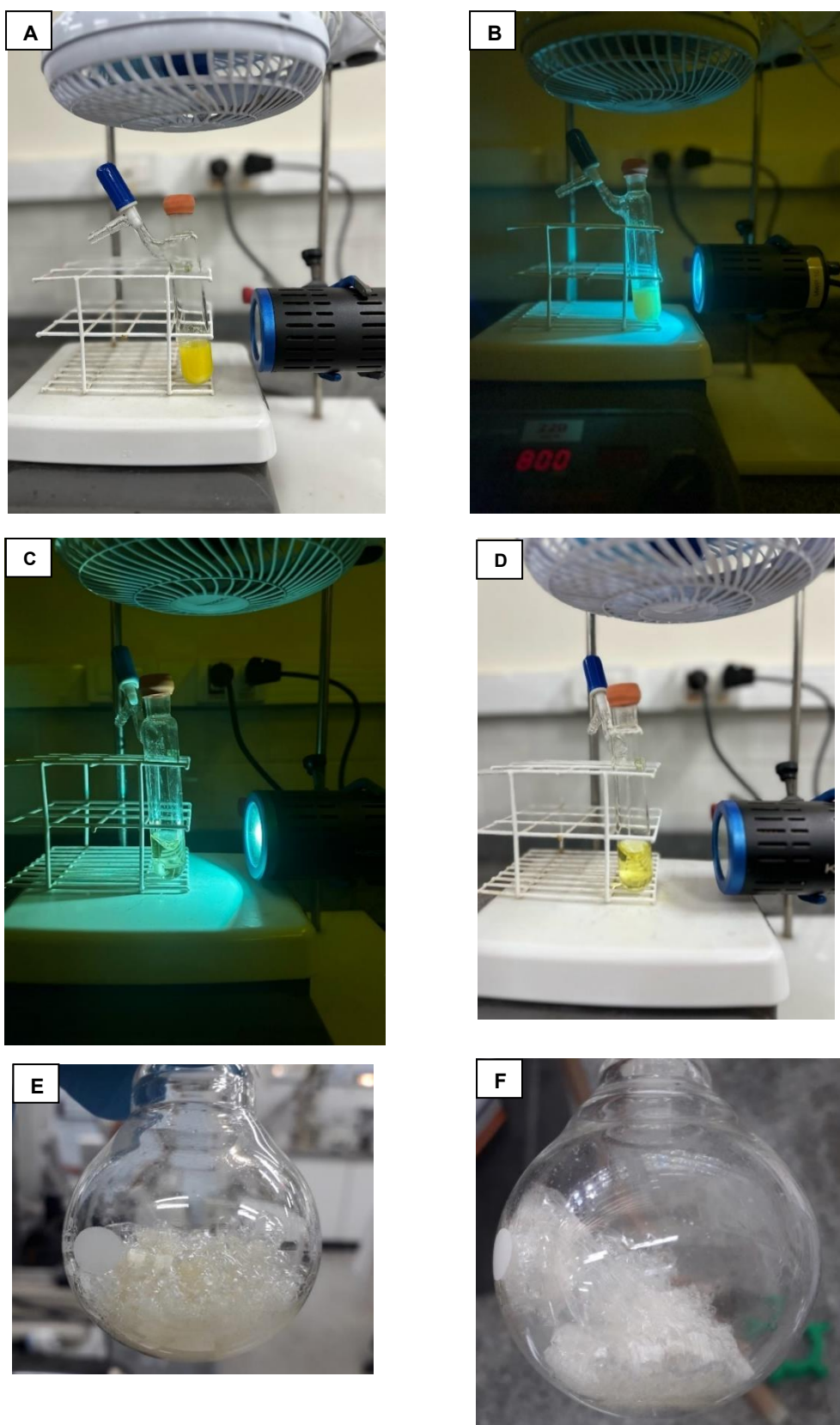
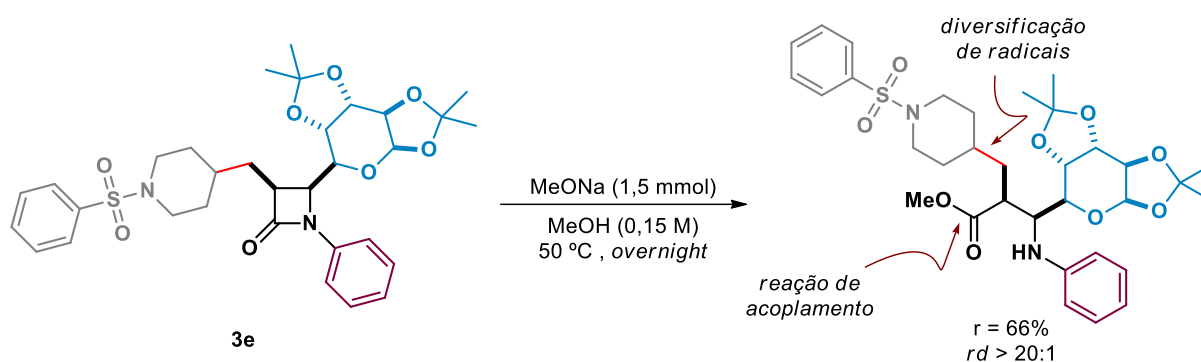


FIGURA 22. Solução reacional heterogênea antes de ligar a fonte luminosa. B) Solução reacional alguns instantes após ligar a fonte luminosa. C) Solução reacional completamente homogênea após 20 minutos de ligar a fonte luminosa. D) Solução reacional com fonte luminosa desligada após término da reação. E) Produto isolado **3f** (escala de 1,15 mmol). F) Produto isolado **4c** (escala de 0,49 mmol).

Para destacar a utilidade dos compostos sintetizados, submetemos o composto **3e** à uma reação com metóxido de sódio (ESQUEMA 76), levando à formação do produto β-glicoamino éster (**5**) com rendimento de 66%, mantendo a pureza estereoquímica obtida na adição radicalar fotoinduzida. Este produto de derivatização pode ser utilizado para a obtenção de glicopeptídeos modificados a partir da introdução de diferentes radicais e reação de acoplamento.



ESQUEMA 76. Derivatização do produto **3e** para a obtenção de β-glicoamino éster.

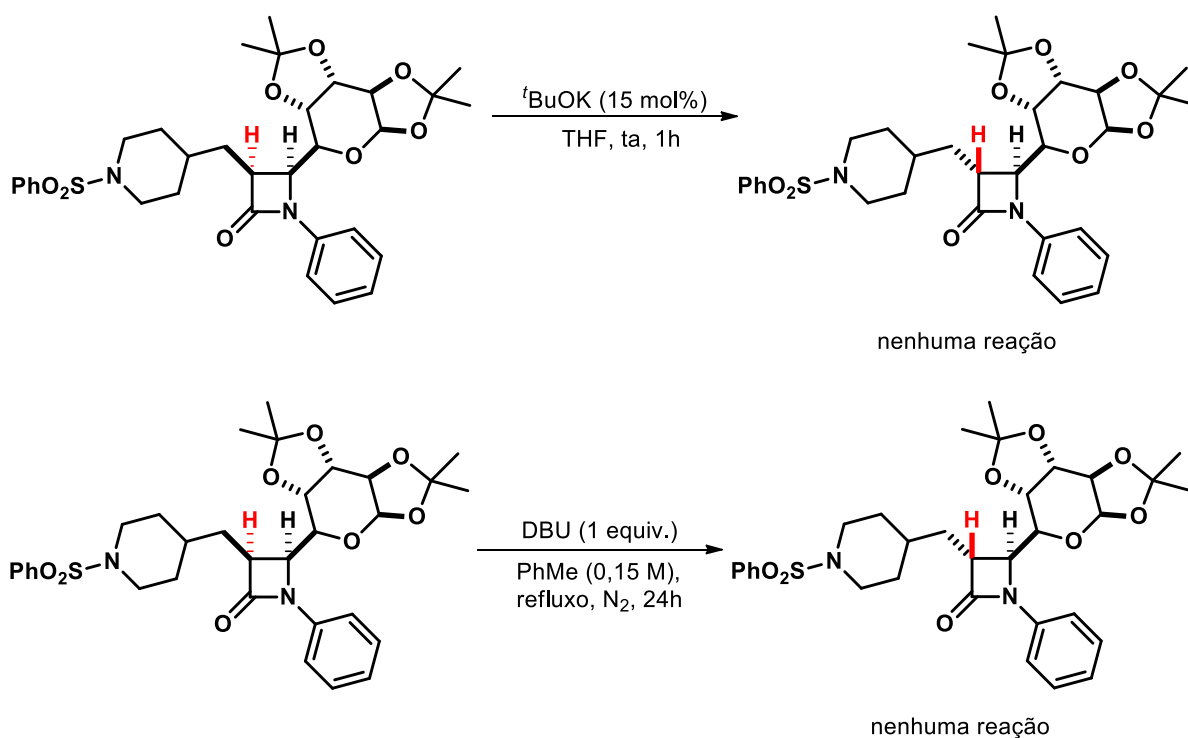
Baseados na literatura,²⁶¹ a reação de fotoindução levou a obtenção de produtos *cis*-β-lactamas, uma vez que as constantes de acoplamento 3J são de aproximadamente 6,0 Hz entre os prótons H3-H4. Isso pode ser explicado pelo ângulo diedro (ϕ) e calculado de forma aproximada pela equação de Karplus²⁶² ($J_{HH'} = A + B \cos \phi + C \cos 2\phi$; onde A = 4,22; B = -0,5 e C = 4,5).

De acordo com a literatura,²⁶³ o ângulo da estereoquímica *cis/trans* entre H3 e H4 é de aproximadamente 0° e 120°, respectivamente. Substituindo esses valores na equação de Karplus, tem-se para o produto *cis* $^3J = 8,22$ Hz e para o produto *trans* $^3J = 2,22$ Hz. O valor de *cis* está um pouco acima do esperado (5-6,5 Hz) e o de *trans* está muito próximo do esperado (~2,5 Hz). Vale lembrar que essa equação é uma aproximação e esses cálculos são realizados de forma mais precisa por supercomputadores,^{xxviii} considerando outros parâmetros, como por exemplo a influência dos grupos adjacentes.

^{xxviii} A maioria dos cálculos foram realizados no computador ILLIAC na Universidade de Illinois durante os anos de 1959-1960 e relatados no Simpósio da Sociedade Americana de Química sobre RMN de Alta Resolução, realizado em Boulder, Colorado, de 2 a 4 de julho de 1962. <https://physics.illinois.edu/people/history/ILLIAC-I>.

Com intuito de obtermos maiores evidências de que os produtos obtidos eram todos *cis*, alguns experimentos foram realizados com a finalidade de epimerizar C(3) e obtermos o produto *trans* (ESQUEMA 77). Dessa forma, foi realizado um experimento utilizando a condição descrita por Sawamura e colaboradores²¹⁶ que utilizaram *tert*-butóxido de potássio (^tBuOK) em THF anidro, tendo o grupo *n*-pentil em C(3). Entretanto, nenhuma epimerização foi observada, conforme verificado pela constante de acoplamento no RMN que permaneceu a mesma (³J = 5-6 Hz).

Uma outra tentativa foi realizada e desta vez baseada no protocolo de Bose e colaboradores²⁶⁴ que utilizaram a base orgânica não nucleofílica 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) sob refluxo em benzeno (PhH), tendo um grupo ftalimida em C(3). Substituímos DBN por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e PhH por tolueno (PhMe). Porém, também não observamos a epimerização em C(3).



ESQUEMA 77. Condição reacional utilizada para a reação de epimerização.

Contudo, após algumas tentativas de obtenção de um monocristal de algum dos produtos funcionalizados, foi possível obter do produto **4a**. Este monocristal

foi analisado por difração de raio X e a estereoquímica *cis* foi confirmada inequivocadamente pela análise de sua estrutura cristalina (FIGURA 23).

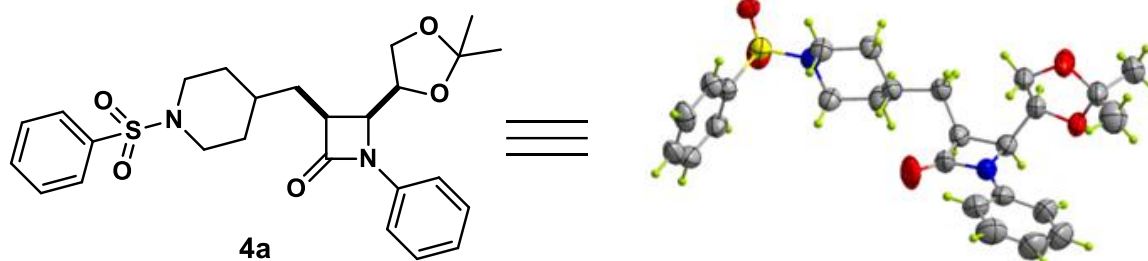
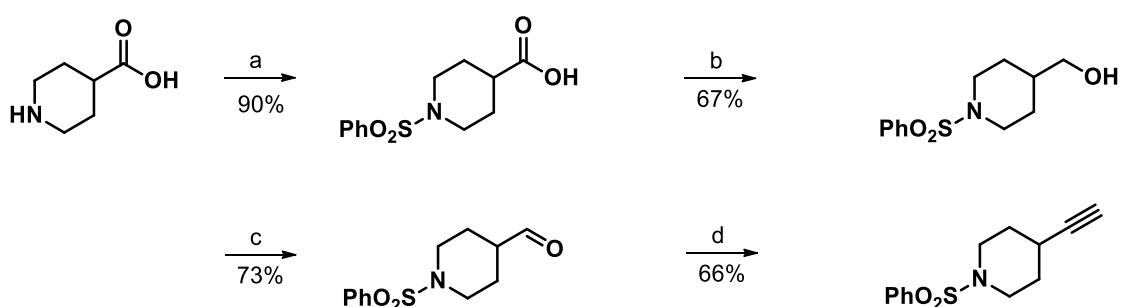


FIGURA 23. Raio X da estrutura cristalina de **4a**.

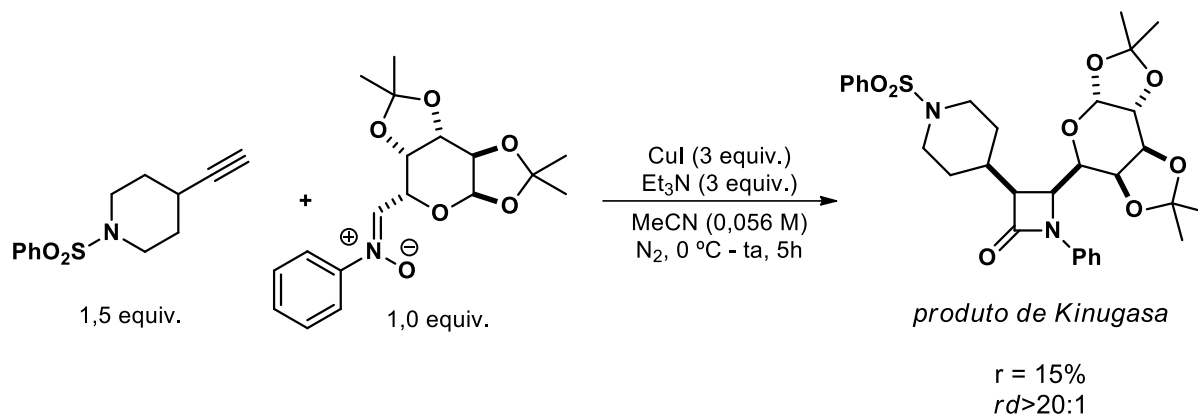
Também realizamos o preparo de um análogo do produto **3e** utilizando a reação de Kinugasa para fins de comparação de rendimento e seletividade em relação ao protocolo fotoquímico. Para isso, foram sintetizados os substratos *N*-fenil α -galactosil nitrona e o alcino mostrado no Esquema 78 abaixo em quatro etapas. Após as reações de proteção,¹⁰² redução¹⁰³ e oxidação,²⁶⁵ o aldeído protegido obtido foi transformado no alcino terminal, utilizando o reagente de Ohira-Bestmann, previamente sintetizado.^{266,267} Um possível mecanismo para a transformação do aldeído para o alcino terminal encontra-se ilustrado na página 178 da parte experimental.



Reagentes e Condições: a) NaHCO_3 (1,5 equiv.), Na_2CO_3 (1,5 equiv.), PhSO_2Cl (1,0 equiv.), $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (2:3; 0,12 M), banho de gelo - ta, 18h. b) i: NMM (1,0 equiv.), $t\text{BuCOCl}$ (1,0 equiv.), DME (1,0 M), banho de gelo - ta, 45 min. ii: NaBH_4 (1,5 equiv.) H_2O (3,0 M), banho de gelo - ta, 30 min. c) $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mol %), NaOCl (1 equiv.), TEMPO (1 mol %), DCM (0,33 M), 0 °C - rt, 30h. d) Reagente de Ohira-Bestmann (1,3 equiv.), K_2CO_3 (1,7 equiv.), MeOH (0,1 M), ta, 18h.

ESQUEMA 78. Rota sintética para o preparo do alcino terminal.

A reação de Kinugasa foi realizada de acordo com o protocolo de Khangarot e Kaliappan,²⁰⁰ que utilizaram alcinos terminais e nitronas ambos derivados de monossacarídeos e obtiveram bons rendimentos e excelentes diastereosseletividades. Em nosso caso, o produto de Kinugasa foi isolado com baixo rendimento (15%) e $rd > 20:1$ (ESQUEMA 79).



ESQUEMA 79. Reação de Kinugasa para a síntese de um análogo do produto **3e**.

Embora a reação de Kinugasa permita a funcionalização em todas as posições e leva a formação de dois centros estereogênicos em uma única etapa, alcançar um nível de diversidade química requer substratos adequadamente substituídos contendo o grupo funcional alcino terminal, que pode ser desafiador ou laborioso para sintetizar devido à baixa abundância quando comparados com substratos contendo a porção ácido carboxílico, que são substratos muito mais abundantes e comercialmente disponíveis, de menor custo e estáveis.

3.4.6 Estudos mecanísticos

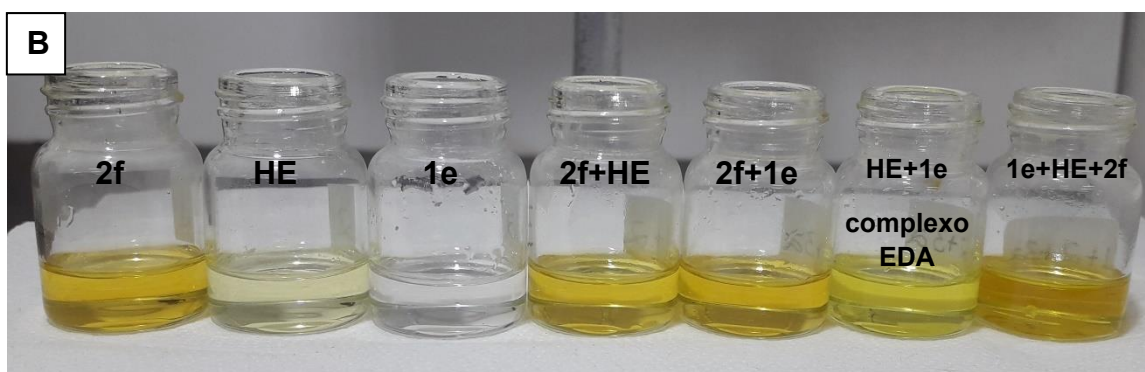
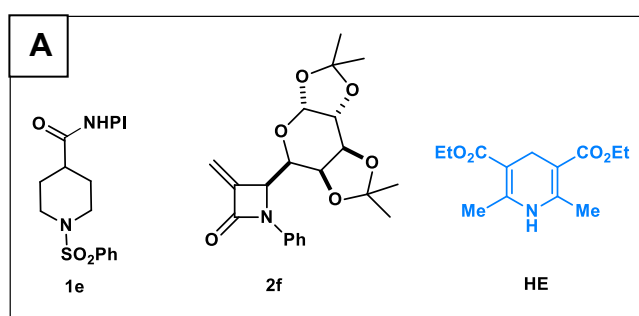
Com o intuito de verificarmos a formação do complexo EDA, a possibilidade de formação de um complexo ternário e formação de radicais, realizamos, além dos experimentos controle (ausência de **HE** ou fonte luminosa), um experimento UV/Vis, titulação de RMN e de captura de radicais, respectivamente.

A falta de reatividade na ausência do **HE** é um bom indicativo da formação do complexo EDA. Além disso, na ausência de uma fonte luminosa, a

solução reacional permaneceu heterogênea, mesmo após 30 minutos de agitação no escuro. Isso é mais um indicativo de se tratar de um processo fotoquímico.

3.4.6.1 Absorção UV-Vis

Para este experimento foram preparadas sete soluções em DMSO 0,1 M composta pelos substratos individuais mostrados abaixo e suas combinações (FIGURA 24). É possível constatar que **2f** absorve em cerca de 480 nm. Desta forma, é esperado que sua mistura com os demais componentes da reação, que apresentam coloração amarela, seja absorvida em regiões de menor energia (maiores comprimentos de onda). Nesse sentido, não foram observadas alterações significativas nas absorções UV-Vis para as soluções **1e**, **2f**, **1e+2f** ou **2f+HE** e a absorbância de **2f** na presença de **HE** é reduzida em 480 nm. Porém, a intensificação da cor é observada na solução contendo **1e+HE**. Isso pode ser atribuído à formação de um complexo EDA entre os reagentes. A banda de transferência de carga (**CT**) foi observada na região da luz visível com **1e+HE**, onde o deslocamento batocrômico pôde ser observado, o que é um indicativo de um complexo doador-aceptor de elétrons. As absorções máximas observadas entre as combinações das misturas dos componentes da reação ficaram em torno de 435 - 438 nm.



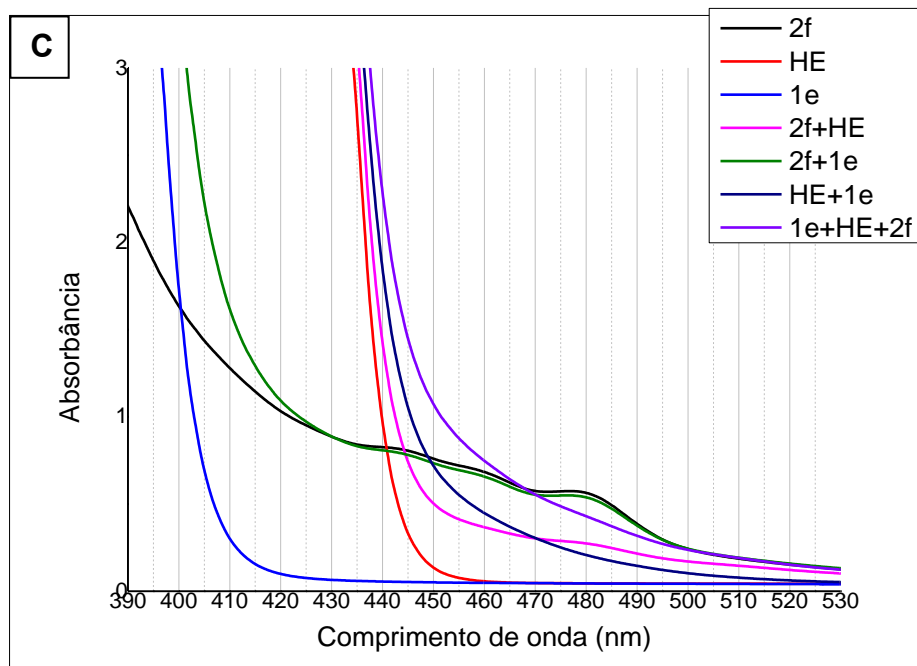


FIGURA 24. A) Compostos utilizados no experimento de espectroscopia de absorção no UV-Vis. B) Soluções dos compostos individuais e combinados em DMSO 0,1 M (evidência visual). C) Espectro de absorção no UV-Vis.

3.4.6.2 Titulação por RMN

Os experimentos de RMN de ^1H foram realizados a partir do preparo das soluções de DMSO- d^6 (mesmo solvente da reação fotoquímica) contendo **HE** e **1e** em três proporções diferentes, mantendo constante a quantidade de HE (0,05 mol/L) e aumentando a quantidade de **1e**. A Figura 25 mostra a expansão dos espectros de RMN coletados nos quais o deslocamento dos hidrogênios metilênicos do **HE** foram monitorados. A partir deste conjunto de experimentos é possível observar a mudança nos deslocamentos químicos dos hidrogênios monitorados com a adição de quantidades crescentes de **1e** para campo baixo do RMN. Na presença de **2c**, os hidrogênios metilênicos são deslocados para o campo alto, descartando a possibilidade de um complexo EDA ternário. Assim, o composto 3-*exo*-metileno β -lactama parece “atrapalhar” a complexação EDA entre **HE** e **NHPI**.

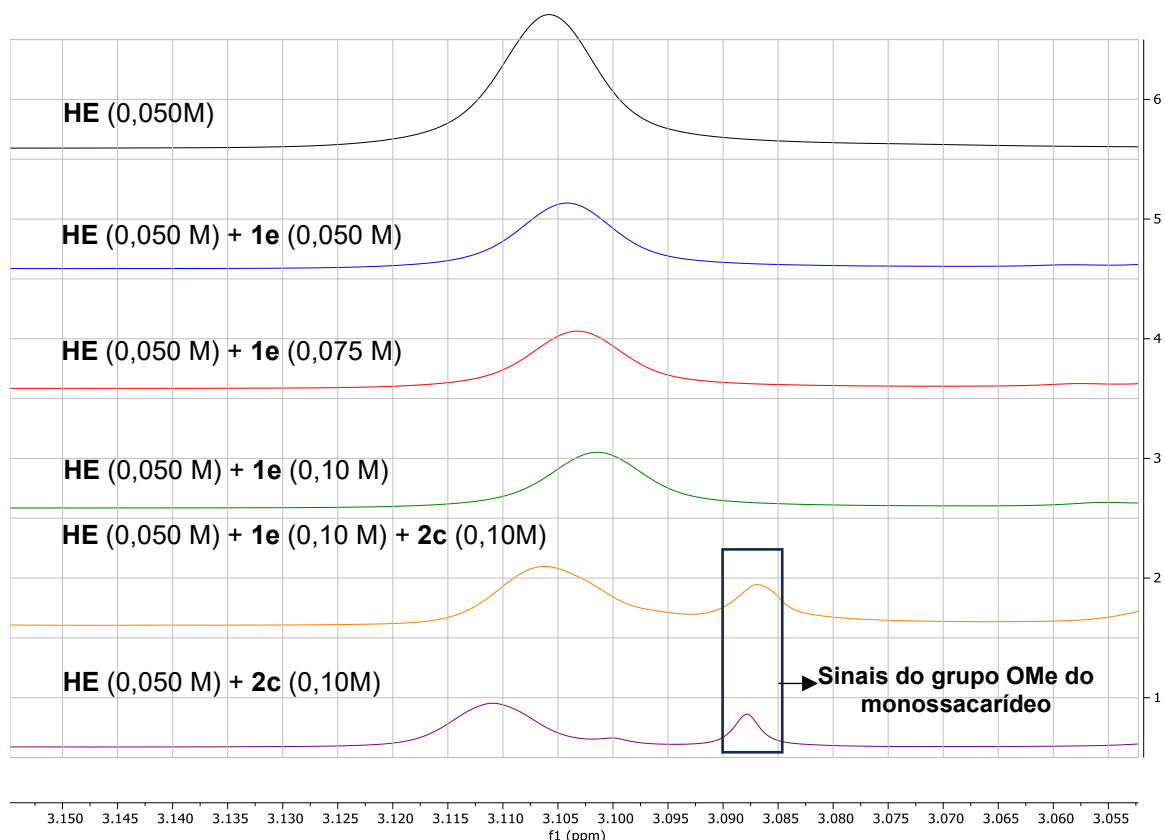
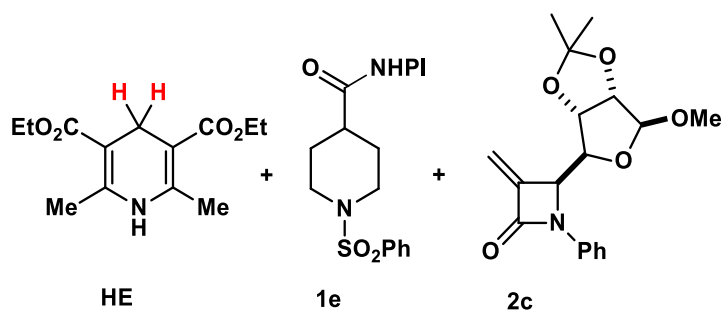


FIGURA 25. Monitoramento dos hidrogênios metilênicos de HE.

3.4.6.3 Experimento de captura de radicais

Realizamos um experimento com o reagente/radical TEMPO. Para isso, utilizou-se a condição reacional otimizada com a adição de 2 equivalentes de TEMPO. Após duas horas de reação, a reação foi interrompida e uma alíquota foi analisada por EMAR, onde foi possível detectar os compostos mostrados nas Figuras 26 A, B e C abaixo.

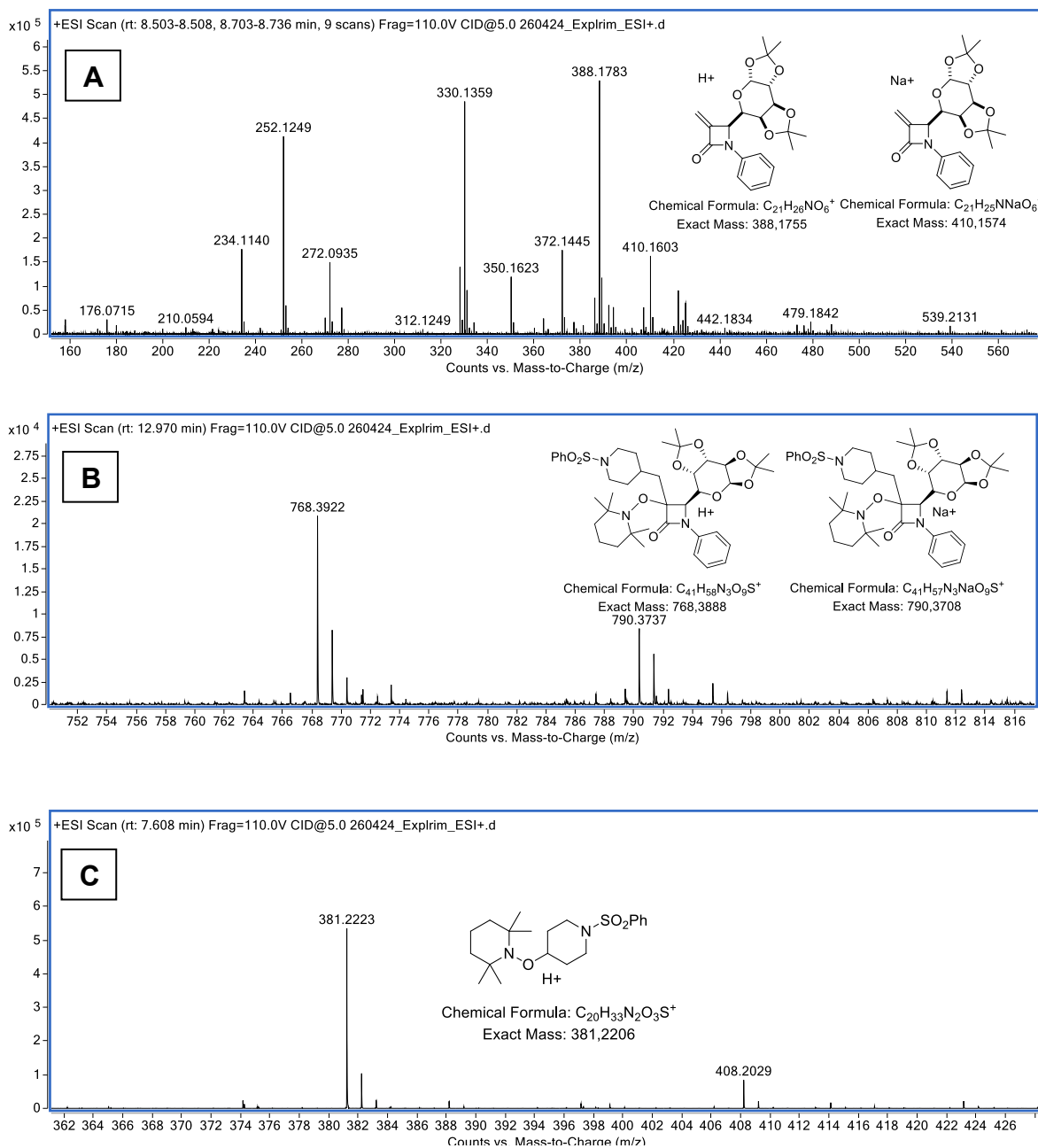
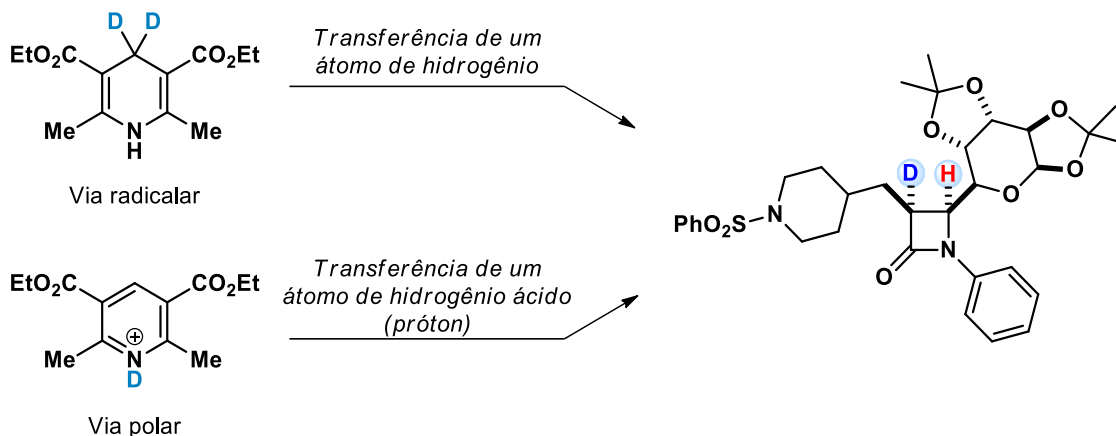


FIGURA 26. A) Aceptor de radical não consumido. B) Produto do acoplamento radical-radical oriundo do radical terciário *endo*-cíclico e TEMPO. C) Produto do acoplamento radical-radical oriundo do éster de NHPI e TEMPO.

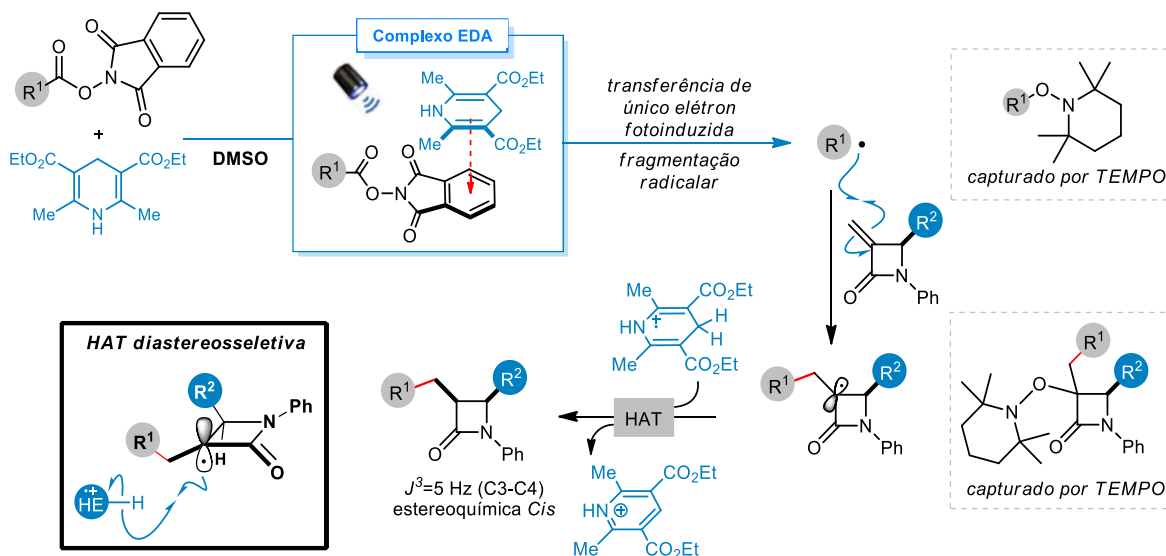
Outra forma possível de investigar o mecanismo da reação durante a etapa de formação do centro estereogênico é a partir da síntese²⁶⁸ do **HE** deuterado na posição C(4) e na posição N(1). Com esses experimentos também é possível adquirir informações sobre a etapa de formação do centro estereogênico se ocorre por *via* polar ou radical. Se for por *via* radicalar, é esperado que ocorra a abstração de um átomo de hidrogênio (ou deutério) na posição C(4) de **HE**. Caso contrário, ocorreria

a abstração do hidrogênio ácido (ou deutério) ligado ao nitrogênio e, dessa forma, esta etapa estaria ocorrendo por *via* polar (ESQUEMA 80).



ESQUEMA 80. Possível estratégia para investigação do mecanismo durante a etapa de formação do centro estereogênico.

Baseado nestes resultados e suportados por relatos da literatura,²³⁹ o seguinte mecanismo para esta transformação foi proposto (ESQUEMA 81).



ESQUEMA 81. Possível mecanismo para a adição conjugada radicalar *via* fotoindução de complexo EDA.

Após a formação do complexo EDA entre **HE** e **NHPI**, ocorre um processo de transferência de único elétron fotoinduzida, formando o **NHPI** reduzido (ânion radical) e **HE** oxidado (cátion radical). Em seguida, ocorre um rearranjo eletrônico no ânion radical, sofrendo fragmentação e liberando dióxido de carbono e o radical nucleofílico centrado no átomo de carbono. A etapa seguinte envolve a adição conjugada radicalar com 3-*exo*-metileno β -lactama, formando o radical *endo*-cíclico terciário intermediário. Finalmente, este intermediário é suprimido a partir de uma transferência de átomo de hidrogênio do cátion radical, formando o produto desejado funcionalizado. A etapa que determina a seletividade é a etapa de supressão do radical terciário a partir da transferência de um átomo de hidrogênio diastereosseletiva pela face menos impedida da β -lactama, *trans* ao monossacarídeo (face oposta), levando dessa forma a estereoquímica *cis* observada no produto funcionalizado. Conforme, mostrado acima, esta etapa pôde ser demonstrada experimentalmente através da reação na presença capturador de radicais (TEMPO), onde o intermediário destacado na caixa foi efetivamente capturado e detectado por espectrometria de massa. Foi possível obter indicativos que esta etapa ocorra via HAT, porém pode não ser o único caminho. A transferência de um próton não é descartada.²³⁹

3.5 Conclusão

Foi possível desenvolver um protocolo para a obtenção de núcleos do tipo *N*-fenil 3-*exo*-metileno β -glicosil β -lactamas de forma diastereosseletiva utilizando nitronas derivadas de monossacarídeos como *chiral pool* na reação de Kinugasa. Estes núcleos foram utilizados como substratos aceptores de radicais nucleofílicos em um protocolo fotoquímico que provou ser eficiente e altamente diastereosseletivo (quimiosseletivo em alguns casos) com condição reacional branda, simples, rápida e escalonável para a obtenção de *N*-fenil β -glicosil β -lactamas funcionalizadas com produtos naturais, fármacos e outros radicais de interesse, a partir da formação de uma ligação C(sp³)-C(sp³) diastereosseletiva. Além disso, a configuração absoluta do produto funcionalizado pôde ser determinada a partir da análise de difração de raio-X, constatando-se estereoquímica *cis*. Adicionalmente, a estratégia desenvolvida oferece uma forma alternativa de funcionalização da posição C(3) de núcleos β -lactâmicos que poderão ainda ser transformados em outros produtos interessantes como glicopeptídeos. Por fim, a partir do embasamento científico apresentado e dos resultados obtidos no presente estudo, novas oportunidades poderão emergir para explorar a versatilidade do núcleo 3-*exo*-metileno β -lactamas a partir do desenvolvimento de novas metodologias ou a aplicação de outras estratégias fotoquímicas, tanto para ampliação do espaço químico como para obtenção de novas entidades químicas para uso em química farmacêutica medicinal.

Trabalho publicado: Expanding the Chemical Space of Electrophilic β -Glycosyl β -Lactams through Photoinduced Diastereoselective Functionalization. **Éverton A. Tordato**, Renan O. Gonçalves, Lucas L. Baldassari, Claudio A. Jiménez, Diogo S. Lüdtkke, and Márcio W. Paixão. *Organic Letters* **2024** 26 (26), 5500-5505.

4. Parte Experimental

4.1 Materiais e Métodos

Todos os solventes foram utilizados conforme recebidos e, quando indicado, secos e destilados antes da utilização por procedimentos padrão.²⁶⁹ Os reagentes foram adquiridos das marcas Êxodo Científica, Sigma-Aldrich, TCI Chemicals, AmBeed e utilizados conforme recebidos. Os fotocatalisadores 2,4,5,6-tetra(carbazol-9-il)isoftalonitrila (4CzIPN)²⁷⁰ e (Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy))PF₆²⁷¹ foram preparados de acordo com os procedimento reportados na literatura. Todas as reações sensíveis ao ar ou à umidade foram realizadas em vidraria seca à chama e resfriada sob atmosfera de nitrogênio. Os experimentos fotoquímicos foram realizados utilizando LED azul da marca Kessil modelo H150 de 34 W (reação de carbamoilação) ou 40 W (reação de alquilação) com comprimento de onda de 456 nm ($\lambda_{\text{max}} = 456 \text{ nm}$) como fonte de luz visível em frascos do tipo Schlenk. Para a realização dos experimentos em fluxo contínuo, utilizou-se uma bomba de seringa *Harvard Apparatus* (*Pump* 11 Elite) para bombear a solução reacional através de uma seringa de aço inoxidável conectada à uma tubulação de etileno propileno fluorado (FEP, OD 1/16", ID 0,03") e à uma válvula T ou válvula de corte (OD 1/16", furo passante 0,03") (abre/fecha do sistema). O reator tubular foi enrolado em torno de um tubo de vidro (1 mL) e irradiado por duas lâmpadas LED azuis (34W) a 4 cm de distância. Também foi utilizado o regulador de contrapressão (100 psi). A saída da tubulação do reator foi inserida em um batoque e este conectado a um *vial* ou diretamente em um balão de fundo redondo para a coleta do fluxo da solução reacional (FIGURA 27). As reações foram monitoradas por CCD em sílica gel sobre folhas de alumínio com indicador fluorescente 254 nm com espessura de 0,20 mm da marca Supelco. As placas foram reveladas sob luz UV (254 nm) e, quando necessário, tratadas com permanganato de potássio, timol ou vanilina. Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna com sílica gel (*flash*) (tamanho de poro 60 Å, tamanho de partícula 40-63 μM) usando fases móveis apropriadas conforme descrito para cada composto. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados no espectrômetro de RMN Bruker (400 MHz para ¹H e 100 MHz para ¹³C. Os deslocamentos químicos (δ) para os espectros de RMN de ¹H e ¹³C estão em ppm e os sinais residuais do solvente CDCl₃ foram usados como referência para o ¹H e ¹³C; $\delta \text{ H} = 7, 26 \text{ ppm}$, $\delta \text{ C} = 77, 16 \text{ ppm}$. Os valores das constantes de acoplamento (*J*) são dados em Hertz. As multiplicidades

são descritas como: s = singleto, d = dupletto, t = tripleto, q = quarteto, dd = dupletto de dupletos, dt = dupletto de tripletos, dq = dupletto de quartetos, m = multipletto. Espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram registrados no espectrômetro Xevo G2 XS QTOF (ESI-QTOF).

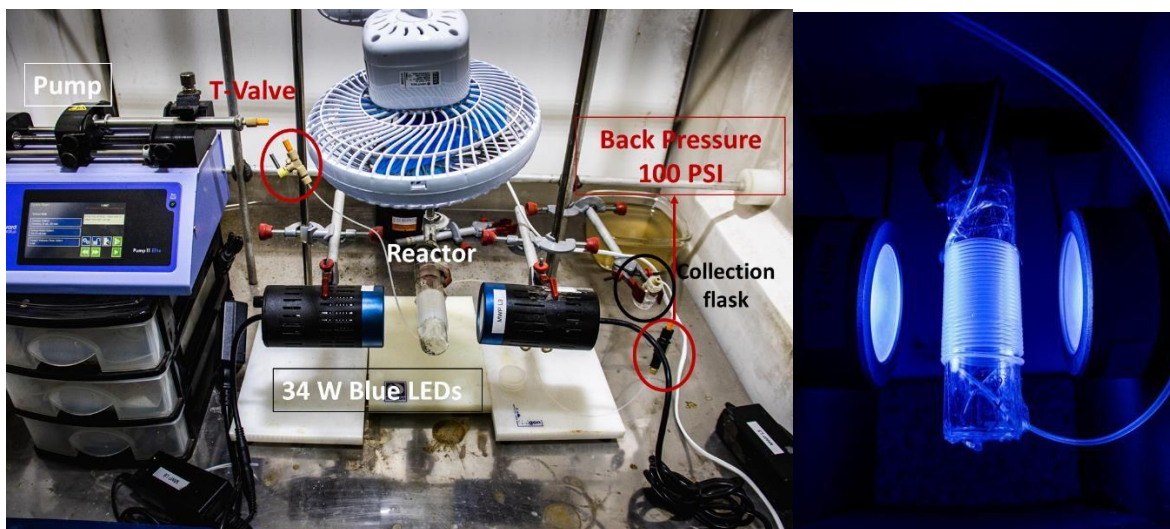


FIGURA 27. Configuração experimental para as reações fotocatalisadas em fluxo contínuo. Esquerda: Configuração completa, incluindo fotorreator com fonte de irradiação e resfriamento externo. Direita: Aproximação do fotorreator e fonte de irradiação.

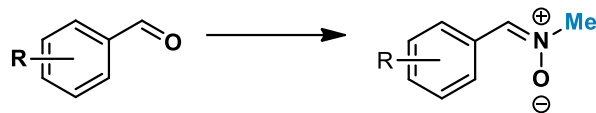
4.2 Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos dos compostos inéditos referentes ao Capítulo 1

4.2.1 Síntese de *N*-metil α -(hetero)aril nitronas (1a – 1j)

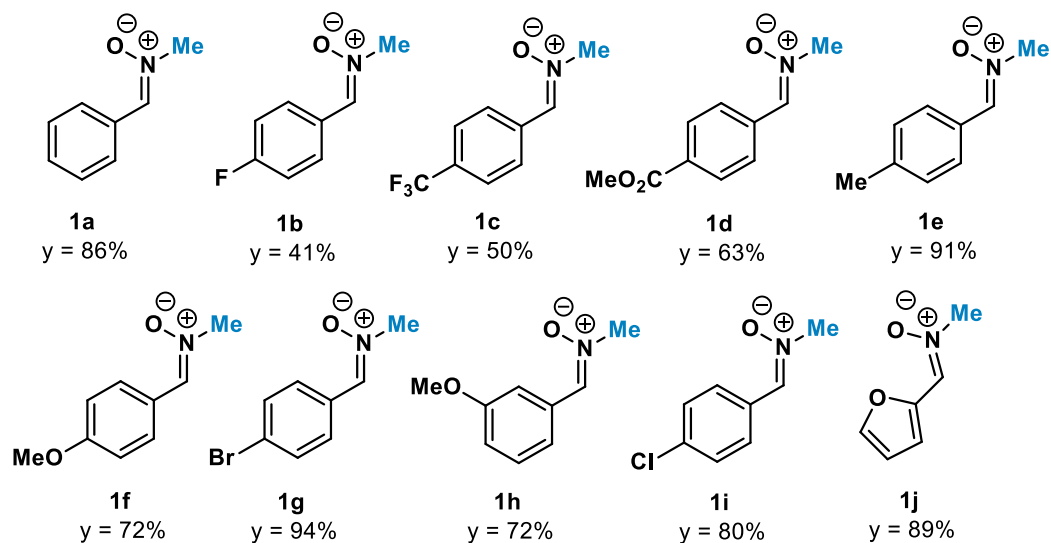
Os substratos *N*-metil α -(hetero)aril nitronas foram preparados a partir da reação de redução do nitrometano para *N*-metil hidroxilamina e subsequente reação de condensação com os aldeídos correspondentes, conforme mostrado no ESQUEMA 82 e 83 abaixo.

Reação de Redução/Condensação:^{88,272} À uma solução de aldeído (1,0 mmol), nitrometano (4,0 mmol), e Zn⁰ (6 mmol) em EtOH absoluto 95% (0,19 M) resfriado em banho de gelo, adicionou-se AcOH glacial (7 mmol) gota a gota durante 1 horas. Após a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 20 horas com retorno gradual à temperatura ambiente. Em seguida a suspensão foi filtrada e lavada com AcOEt. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e a massa

bruta purificada. Fase móvel: AcOEt/MeOH (50:1). Os produtos isolados foram obtidos como sólido branco com rendimentos de 41 a 94%.

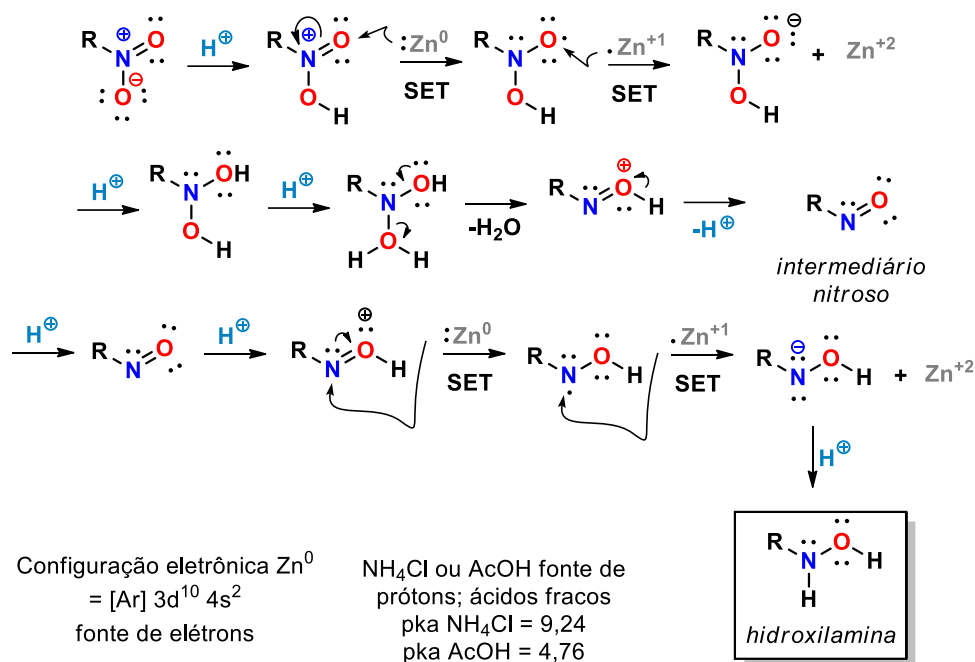


Reagentes e Condições: a) MeNO₂ (4 mmol), aldeído (1 mmol), AcOH glacial (7 mmol), Zn⁰ em pó (6 mmol), EtOH:H₂O (1:1; 0,2 M), banho de gelo, 20 h; ii. ta, 20 h



ESQUEMA 82. Preparo de *N*-metil nitronas derivadas de aldeídos aromáticos exploradas durante o estudo de escopo.

Os dados espectroscópicos das seguintes nitronas podem ser encontrados na literatura: **1a**, **1e** e **1i**,²⁷³ **1b**,²⁷⁴ **1c**,²⁷⁵ **1d**,²⁷⁶ **1f**,²⁷² **1g**, **1h** e **1j**.²⁷⁷ Um possível mecanismo para a redução do grupo nitro para hidroxilamina encontra-se ilustrado no Esquema 83 a seguir.



ESQUEMA 83. Possível mecanismo para a redução do grupo nitro para hidroxilamina.

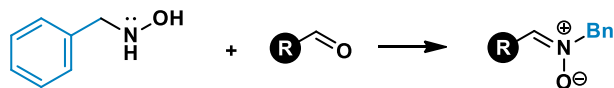
4.2.2 Síntese de *N*-benzil nitronas (**1k** – **1y**)

As *N*-benzil nitronas (ESQUEMA 84) foram preparadas a partir da reação de condensação entre *N*-benzil-hidroxilamina e os aldeídos correspondentes.²⁷⁸ A obtenção do reagente *N*-benzil-hidroxilamina e dos aldeídos serão descritos a seguir.

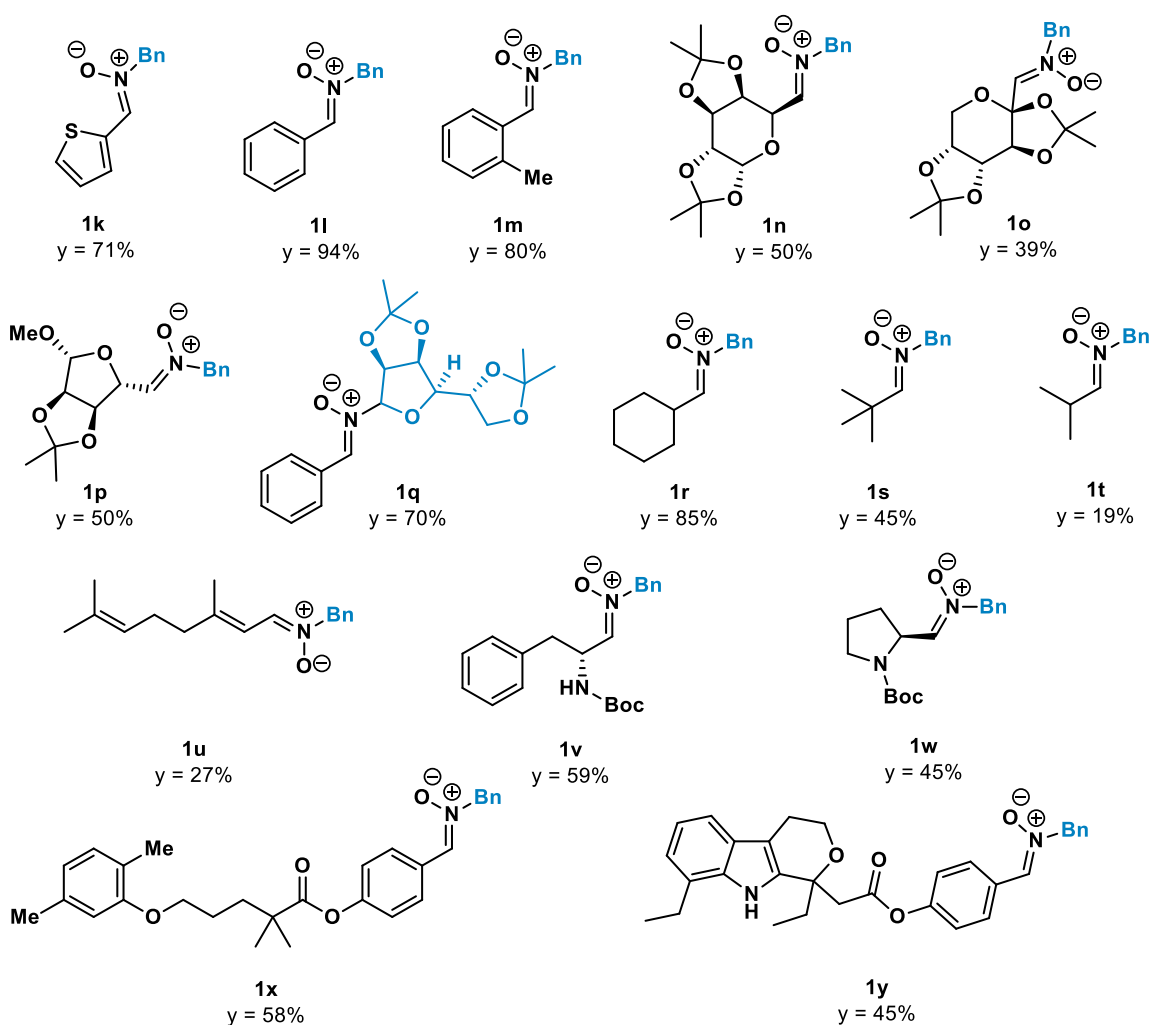
Reação de Condensação:²⁷⁸ Em um balão de fundo redondo bitubulado, previamente seco com soprador térmico e resfriado sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se DCM (5 mL; 0,2 M), Na_2SO_4 anidro (120 mg; 1 mmol), *N*-benzil-hidroxilamina (123 mg; 1 mmol) e o aldeído (1 mmol). A solução reacional foi agitada vigorosamente por 24 horas sob atmosfera inerte e temperatura ambiente. Ao término, foi filtrada e lavada com DCM. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e purificado. Fase móvel: gradiente de 10 a 40% AcOEt em Hexano.

As nitronas **1k**, **1l**, **1m**, **1r**, **1s**, **1t** e **1u** foram obtidas utilizando-se aldeídos comerciais da Sigma-Aldrich. A síntese das nitronas *N*-benzil glicosídicas foram realizadas utilizando-se de D-galactose (**1n**), D-frutose (**1o**), D-ribose (**1p**) e D-manose (**1q**). Estes monossacarídeos foram protegidos e oxidados para os aldeídos correspondentes. Para a obtenção dos aldeídos protegidos da D-galactose e D-frutose utilizou-se o mesmo protocolo sintético, conforme descrito abaixo.

As nitronas derivadas de aminoácidos foram obtidas a partir da obtenção do intermediário-chave α -aminoaldeído da D-fenilalanina (**1v**) e L-prolina (**1w**). As nitronas **1x** e **1y** foram obtidas a partir da maceração e extração do princípio ativo de fármacos comerciais, esterificação de Steglich e condensação.



Reagentes e Condições: Aldeído (1 mmol), BnNHOH (1 mmol), MgSO₄ anidro (1 mmol), DCM (0,2 M), N₂, ta, 24h

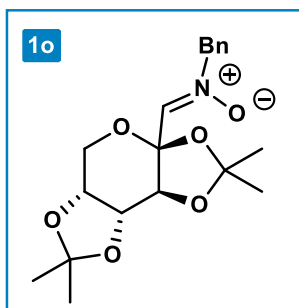


ESQUEMA 84. Preparo de *N*-benzil nitronas exploradas durante o estudo de escopo.

Os dados espectroscópicos das seguintes nitronas podem ser encontrados na literatura: **1k**,²⁷³ **1l**, **1r** e **1s**,²⁷⁹ **1m**,²⁸⁰ **1n** e **1t**,²⁷⁸ **1p**,²⁷⁸ **1q**,⁶⁰ **1v**,²⁸¹ e **1w**.²⁸²

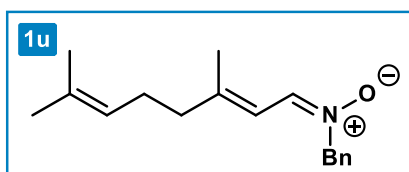
4.2.2.1 Dados espectroscópicos dos compostos 1o, 1u, 1x, 1y

(Z)-N-benzil-1-((3aS,5aR,8aR,8bS)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-3aH bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-3a-il)óxido de metanimina (1o)



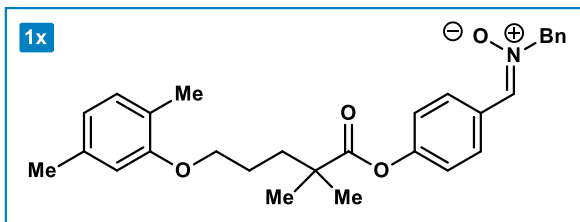
O produto **1o** foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 39%. Fase móvel: gradiente de 10 a 50% AcOEt em Hexano. **RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7,38–7,34 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 5,32 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J = 8,0, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 4,05–4,04 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 12,9, 0,9 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 135,4, 132,4, 129,6, 129,3, 129,2, 129,2, 128,8, 110,6, 109,0, 99,7, 71,3, 70,9, 69,6, 68,6, 61,5, 57,5, 27,1, 26,2, 25,8, 24,1 ppm. **EM (ESI+):** [M+H]⁺ m/z calculada para C₁₉H₂₅NO₆H 364,1755; encontrada 364,1765.

Óxido de (E)-N-((E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dien-1-ilideno)-1-fenilmetanamina (1u)



O produto **1u** foi obtido como óleo viscoso amarelo com rendimento de 27% e *rd* = 2:1 (67:33). Fase móvel: gradiente de 0 a 5% AcOEt em Hexano. O valor de *rd* foi calculado a partir da análise de ¹H RMN da massa bruta. (*) indica o diastereoisômero minoritário quando o sinal não está sobreposto. **RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7,43–7,36 (m, 10H), 7,24 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 10,1 Hz, 1H)*, 6,60 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 5,06 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H)*, 4,91 (s, 2H), 4,90 (s, 2H)*, 2,19–2,06 (m, 8H), 1,90 (s, 3H)*, 1,76 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,65 (s, 3H)*, 1,58 (s, 3H), 1,54 (s, 3H)* ppm. **RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ 150,9, 150,7, 134,4, 134,2, 133,4, 133,3, 133,0, 132,5, 129,2, 129,0, 128,9, 123,3, 122,9, 116,8, 115,9, 69,1, 69,1, 40,5, 33,7, 26,6, 26,4, 25,8, 24,6, 18,1, 17,8 ppm. **EM (ESI+):** [M+H]⁺ m/z calculada para C₁₇H₂₃NOH 258,1852; encontrada 258,1862.

(Z)-N-Benzil-1-(4-((5-(2,5-dimetilfenóxi)-2,2-dimetilpentanoil)oxi)fenil)óxido de metanimina (1x)

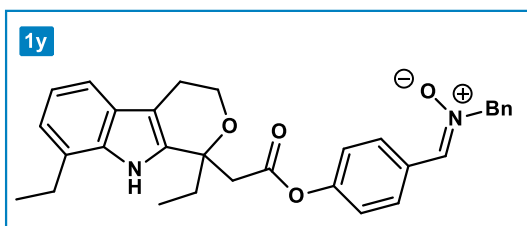


O produto **1x** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 58%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 5H), 7,09

(d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,00 – 3,98 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 4H), 1,38 (s, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 176,1, 156,9, 152,3, 136,6, 133,5, 133,2, 130,4, 130,0, 129,3, 129,1, 128,1, 123,7, 121,7, 120,9, 112,0, 71,2, 67,8, 42,6, 37,2, 25,3, 25,2, 21,5, 15,9 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ 460,2482; encontrada 460,2491.

(Z)-N-benzil-1-(4-(2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indol-1il)acetoxi)fenil)- metanimina óxido (1y)

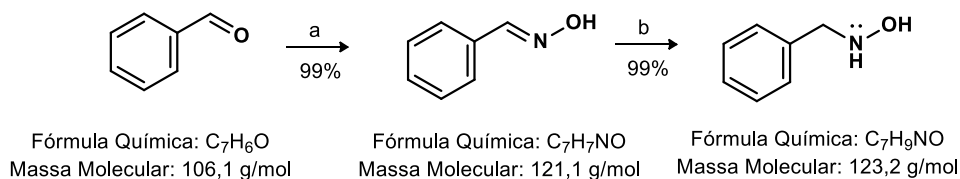


O produto **1y** foi obtido como sólido branco com rendimento de 45%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,74 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,49–7,37 (m, 6H),

7,08 (dt, $J = 7,6,3,1$ Hz, 3H), 7,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,16–4,06 (m, 1H), 4,01 (dq, $J = 7,7, 4,2$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 2,91–2,75 (m, 4H), 2,24–2,17 (m, 1H), 2,11 (dt, $J = 14,5, 7,2$ Hz, 1H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 171,2, 151,5, 135,4, 134,6, 133,4, 133,2, 131,4, 130,2, 129,4, 129,2, 129,2, 128,6, 126,8, 126,3, 122,5, 121,8, 120,7, 119,9, 116,1, 108,9, 74,9, 71,4, 60,9, 43,3, 30,9, 24,2, 22,5, 13,9, 7,8 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ 497,2440; encontrada 497,2435.

4.2.3 Síntese do reagente *N*-benzil-hidroxiilamina



Reagentes e Condições: a) NaOH (1,1 equiv.), NH₂OH.HCl (1,1 equiv.), EtOH:H₂O (1:1, 0,33 M), ta, 2h.
b) NaBH₃CN (1,5 equiv.), MeOH (0,6 M), banho de gelo - ta, pH =<3, 75 min.

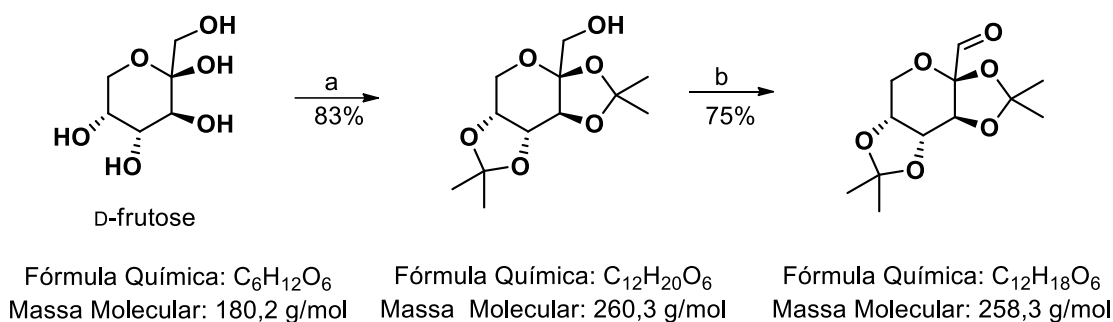
ESQUEMA 85. Preparo de *N*-benzil-hidroxiilamina.

Primeira-etapa:⁹⁰ À uma solução de benzaldeído (2 mL; 20 mmol; 1,0 equiv.) em EtOH:H₂O (1:1; 0,33 M; 60 mL), adicionou-se NaOH (0,880 g; 22 mmol; 1,1 equiv.). Após completa solubilização de NaOH, adicionou-se NH₂OH:HCl (1,53 g; 22 mmol; 1,1 equiv.) em pequenas porções. A solução reacional permaneceu sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Logo após, o etanol foi evaporado sob pressão reduzida e a fase aquosa resultante extraída com AcOEt (3 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada, fornecendo um óleo levemente amarelado. R_f = 0,30 (20% AcOEt em Hexano).

Segunda etapa:^{91,92} Duas soluções em MeOH foram preparadas; uma contendo a oxima bruta obtida na etapa anterior (~20 mmol; 7 mL; 2,86 M) e outra contendo NaBH₃CN (30 mmol; 1,5 equiv.; 1,89 g; 10 mL; 3M), foram simultaneamente adicionadas em uma solução de MeOH (15 mL) em banho de gelo, previamente acidificada com HCl 37% (pH < 3; ~2,5 mL). A solução reacional foi mantida sob agitação durante 75 minutos com retorno gradual à temperatura ambiente. Logo após, H₂O (10 mL) foi adicionada e o MeOH foi evaporado sob pressão reduzida. O pH da fase aquosa foi ajustado para 9-10 a partir da adição de uma solução aquosa 6 M de NaOH. Então, a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (2x50 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo *N*-benzil-hidroxiilamina como um óleo viscoso amarelo-claro (solidificando-se no *freezer* como um sólido branco) com rendimento de 98% (2,46 g) em duas etapas. R_f = 0,30 (50% AcOEt em Hexano).

4.2.4 Síntese dos aldeídos de monossacarídeos protegidos

(3a*R*,5a*R*,8a*R*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3a*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-3a-carbaldeído



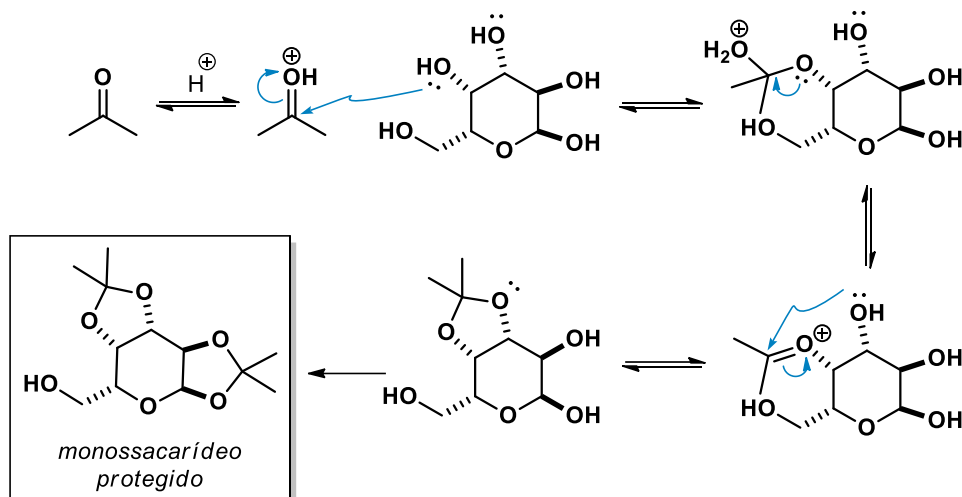
Reagentes e Condições: a) i: Acetona (0,25 M), H₂SO₄ 98% (0,86 M), 0 °C, 30 min. ii: ta, 3,5 h.
b) TCCA (1,05 equiv.), TEMPO (1 mol %), DCM (0,5 M), 0 °C, 50 min.

ESQUEMA 86. Preparo do aldeído da D-frutose bis-acetonideo.

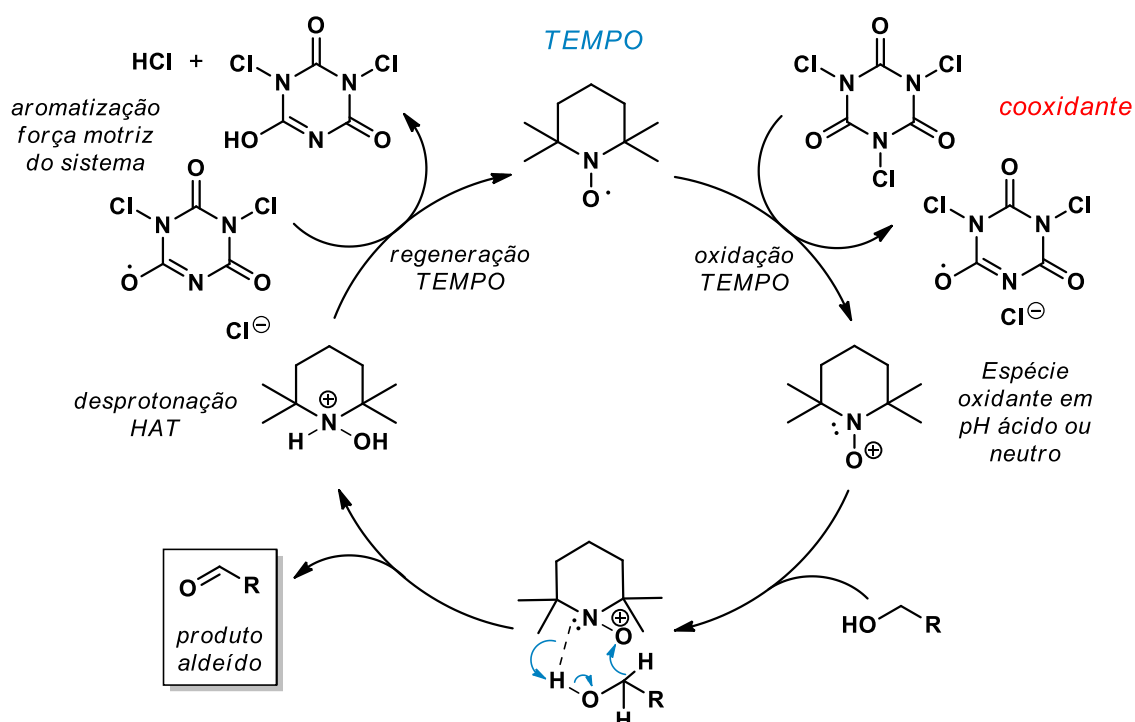
Primeira etapa (proteção):⁹⁸ À uma solução de D-frutose (30 mmol; 5,4 g) em acetona (120 mL) resfriada em banho de gelo, adicionou-se H₂SO₄ 98% (5,5 mL). Após 30 minutos, o banho de gelo foi removido, e a reação foi mantida sob agitação vigorosa por 3,5 horas. Logo após, foi neutralizada com NaHCO_{3(s)}, filtrada e o sólido lavado com acetona (50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um óleo viscoso amarelado com rendimento de 83 % (24,9 mmol, 6,48 g). Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Segunda etapa (Oxidação):^{99,283} O produto obtido na etapa anterior (24,9 mmol; 1 equiv.; 6,48 g) foi solubilizado em DCM (50 mL; 0,5 M) e esta solução resfriada em banho de gelo. TCCA (26,1 mmol; 1,05 equiv.; 6,1 g) foi adicionado à solução seguido de TEMPO (0,25 mmol; 1 mol%; 39 mg). Após adição de TEMPO, o banho de gelo foi removido e a solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 50 minutos. Logo após, foi filtrada sob vácuo em funil de placa sinterizada contendo Celite e o sólido lavado com DCM (60 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (2 x 30 mL), solução aquosa de HCl 10 % (2 x 30 mL) e *brine* (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob

pressão reduzida, fornecendo um óleo viscoso com rendimento de 75 % (18,7 mmol; 4,82 g). Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

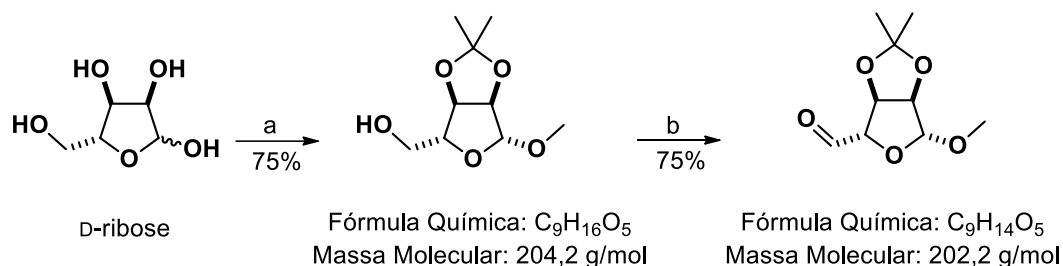


ESQUEMA 87. Possível mecanismo para a reação de acetalização. Adaptado da referência.²⁸⁴



ESQUEMA 88. Possível mecanismo para a reação de oxidação de álcool primário com TCCA/TEMPO em meio levemente ácido ou neutro.

(3aR,4R,6R,6aR)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4 d][1,3]dioxol-4-carbaldeído



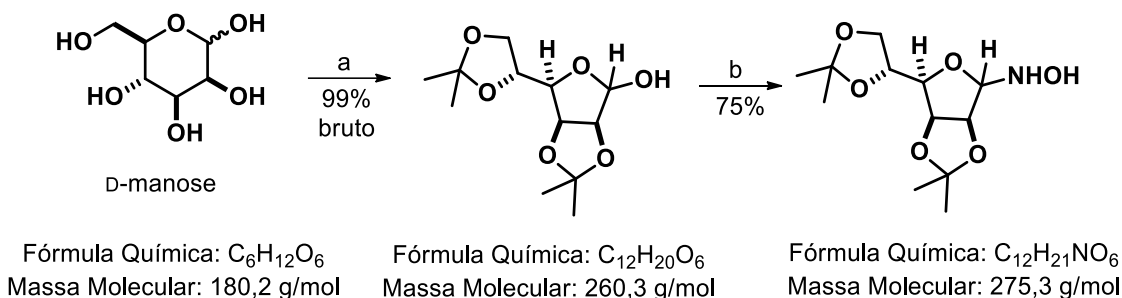
Reagentes e Condições: a) Acetona:MeOH (1:1 / 0,3 M), HCl 37% (0,12 M), 60 °C, 4h.
b) TCCA (1,05 equiv.), TEMPO (1 mol %), DCM (0,5 M), banho de gelo - ta, 50 min.

ESQUEMA 89. Preparo do aldeído da D-ribose protegida.

Primeira etapa (Proteção):¹⁰¹ À uma solução de D-ribose (30 mmol, 4,5 g) em acetona:MeOH (1:1; 0,3 M), adicionou-se HCl 37% (1 mL). Esta solução reacional foi agitada durante 4 horas a 60 °C. Após o término, foi resfriada até temperatura ambiente e então neutralizada com NaHCO_{3(s)} e filtrada. O sólido branco foi lavado com acetona. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um óleo amarelado com rendimento de 75%. Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Segunda etapa (Oxidação):⁹⁹ O produto obtido na etapa anterior (22,5 mmol; 1 equiv.; 4,6 g) foi submetido as mesmas condições de oxidação com TCCA/TEMPO, conforme descrito na página 129. O produto foi obtido como óleo viscoso com rendimento de 75%. Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

(3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldeído



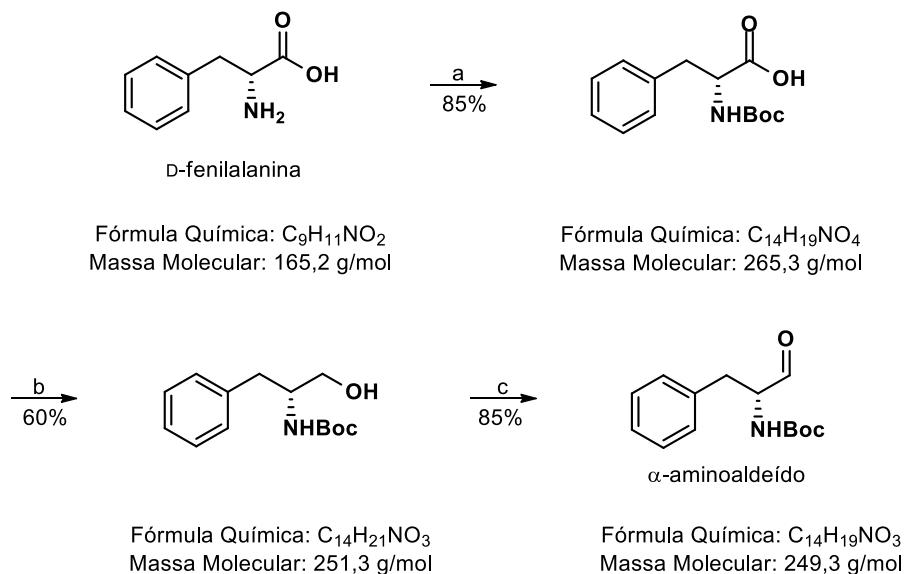
Reagentes e Condições: a) i. Acetona anidra (0,5 M), P_2O_5 (24 mol %), ta, 25h; ii. $Ca(OH)_2$ (1,8 equiv.), Carvão ativado 70 mg/mmol, 20 min. b) $NH_2OH.HCl$ (1,5 equiv.), $NaOAc.3H_2O$ (1,5 equiv.), EtOH (0,7M), 70 °C, 1h.

ESQUEMA 90. Preparo da hidroxilamina da D-manose bis-acetonideo.

Primeira etapa (proteção):⁹⁷ À uma suspensão de D-manose (30 mmol; 5,4 g; 1 equiv.) em acetona (60 mL; 0,5 M), adicionou-se em porções P_2O_5 (7,2 mmol; 24 mol %; ~1 g). Após o término da adição, a solução reacional foi mantida sob agitação por 24 horas em temperatura ambiente. Logo após, $Ca(OH)_2$ (54 mmol; 1,8 equiv. 4 g) e carvão ativado (2,1 g) foram adicionados e a mistura foi agitada por 20 minutos. Na sequência, foi filtrada em terra diatomácea (Celite) e lavada com acetona. O filtrado foi seco, fornecendo um sólido amarelo claro. Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Segunda etapa (condensação):⁹⁷ À uma solução da D-manose protegida (29,7 mmol; 1 equiv.; 7,73 g) em EtOH absoluto (50 mL; 0,6 M), adicionou-se $NH_2OH.HCl$ (44,5 mmol; 1,5 equiv.; 3,1 g) e $NaOAc.3H_2O$ (44,5 mmol; 1,5 equiv.; ~6 g). A solução reacional foi mantida sob agitação a 65-70°C durante 1 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, evaporou-se o etanol e ao conteúdo resultante, adicionou-se AcOEt (60 mL) e solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (30 mL). A fase aquosa foi extraída novamente com AcOEt (2 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (2 x 50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e evaporadas sob vácuo, fornecendo a D-manose hidroxilamina como um sólido amarelo-claro com rendimento de 75%. Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

4.2.5 Síntese de α -aminoaldeídos protegidos



Reagentes e Condições: a) Na_2CO_3 (1,5 mmol), $NaHCO_3$ (1,5 equiv.), Boc_2O (1 equiv.), MeCN: H_2O (2:3; 0,15 M), 0 °C - ta, *overnight*. b) i. NMM (1 equiv.), IBCF (1 equiv.), DME (1 M), 45 min., 0 °C; ii. $NaBH_4$ (1,5 equiv., 3 M em H_2O), 30 min, 0 °C. c) Periodinana de Dess-Martin (1,25 equiv.), $tBuOH$ (1,1 mmol), DCM (0,5 M), 0 °C - ta, N_2 , 1h

ESQUEMA 91. Preparo de α -aminoaldeído derivado da D-fenilalanina (*N*-Boc-D-Phe-al).

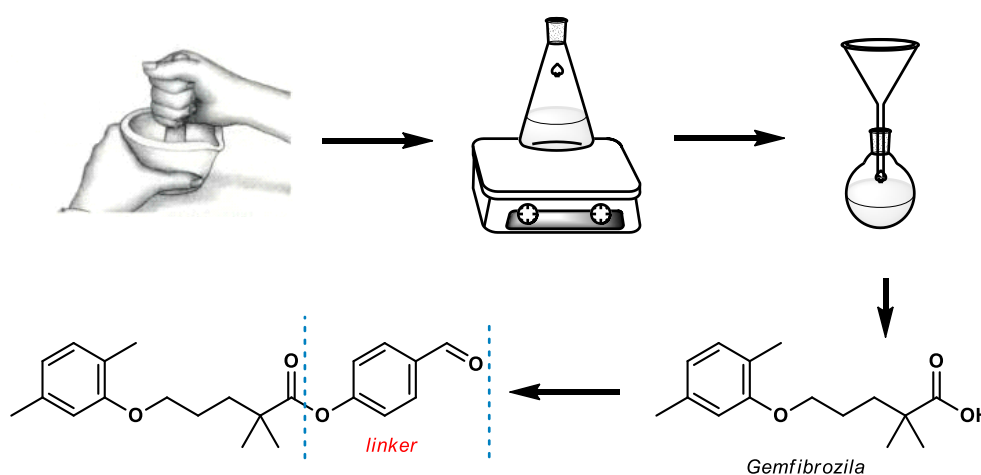
Primeira etapa (proteção):¹⁰² À uma solução de D-fenilalanina (6 mmol; 1 equiv.; 1 g) em MeCN: H_2O (2:3; 0,12 M; 50 mL) resfriada em banho de gelo, adicionou-se $NaHCO_3$ (9 mmol; 1,5 equiv.; 756 mg) e Na_2CO_3 (9 mmol; 1,5 equiv.; 954 mg), permanecendo sob agitação por 15 minutos. Logo após, adicionou-se Boc_2O gota a gota (6 mmol; 1 equiv.; 1,4 mL) e manteve-se sob agitação vigorosa por 18 horas com retorno gradual à temperatura ambiente. Ao término, a solução reacional foi colocada novamente em banho de gelo e acidificada com HCl 1 M até pH 2. O solvente MeCN foi evaporado sob pressão reduzida e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um óleo viscoso incolor com rendimento de 85% (5,1 mmol; 1,35 g). Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Segunda etapa (redução):¹⁰³ À uma solução de *N*-Boc-D-fenilalanina (5,1 mmol; 1 equiv.; 1,35 g) em DME (5 mL, 1 M) resfriada em banho de gelo, adicionou-se NMM (5,1 mmol; 1 equiv.; 0,561 mL) seguido de $tBuCOOCl$ (5,1 mmol,

1 equiv.; 0,661 mL). Esta solução reacional foi agitada durante 45 minutos. Em seguida foi filtrada e o sal de hidrocloreto de *N*-metil morfolina lavado com DME (25 mL). Logo após, a formação do anidrido misto, adicionou-se uma solução 3 M de NaBH₄ em água (7,65 mmol; 1,5 equiv.; 290 mg/2,6 mL). Após 30 minutos sob agitação vigorosa em banho de gelo, adicionou-se H₂O (50 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 60 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida, fornecendo o produto como sólido branco com rendimento de 60% (3,1 mmol; 770 mg). Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia. R_f = 0,54 (50% AcOEt em Hexano).

Terceira etapa (oxidação).⁹⁹ O produto obtido na etapa anterior (3,1 mmol; 770 mg) foi submetido as mesmas condições de oxidação com TCCA/TEMPO, conforme descrito na página 129. O produto foi obtido como sólido branco com rendimento de 75% (2,33 mmol; 580 mg). Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia. R_f = 0,62 (50% AcOEt em Hexano). Outro protocolo de oxidação utilizado foi com o reagente de Dess-Martin.¹⁰⁴ Neste caso o produto foi obtido com 85% de rendimento.

4.2.6 Síntese dos aldeídos derivados de fármacos

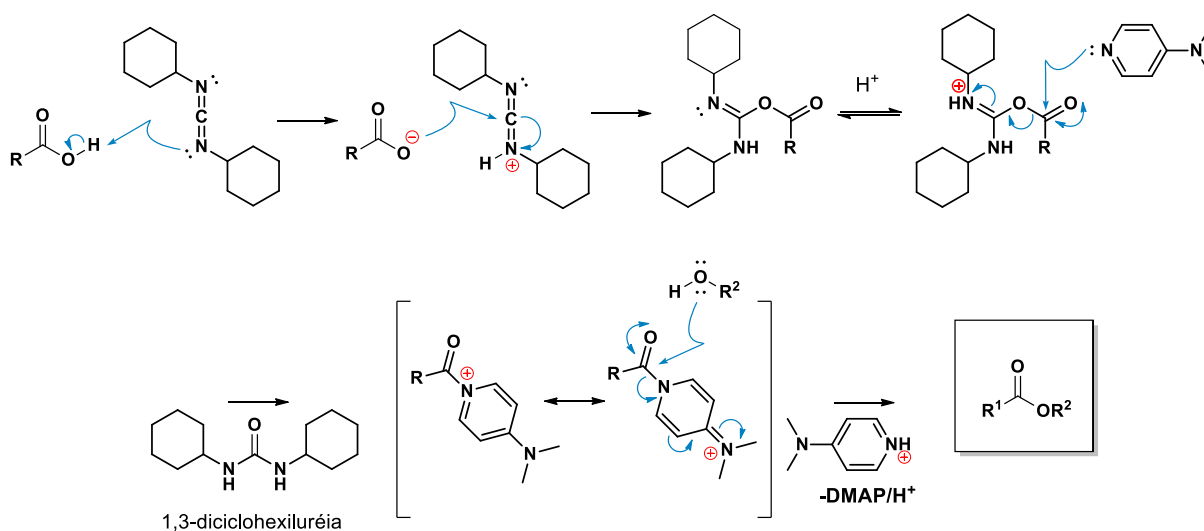


Reagentes e Condições: a) AcOEt (100 mL), 30 minutos. b) ácido carboxílico (1 equiv.), DCC (1,1 equiv.), DMAP (10 mol %), *p*-hidroxibenzaldeído (1,1 equiv.), DCM (0,15M), banho de gelo - ta, *overnight*

ESQUEMA 92. Extração e preparo dos aldeídos derivados de fármacos.

Maceração/Extração: Os fármacos comerciais Gemfibrozila e Etodolaco em suas formas neutras foram macerados e o pó obtido (de 2 a 3 g) mantido sob agitação com AcOEt (100 mL) por 30 minutos. Logo após, a solução foi filtrada e o solvente evaporado, fornecendo os ácidos carboxílicos correspondentes (princípios ativos) com rendimentos em torno de 93%. Em seguida foram submetidos à reação de esterificação de Steglich.

Esterificação de Steglich:¹⁰⁵ À uma solução de ácido carboxílico (3 mmol) em DCM (0,15 M) resfriada em banho de gelo, adicionou-se DCC (3,3 mmol, 1,1 equiv.; 687 mg), DMAP (10 mol %; 0,3 mmol; 37 mg) e *p*-hidróxibenzaldeído (3,3 mmol; 1,1 equiv.; 538 mg). Após a solução reacional ser agitada *overnight*, filtrou-se para remoção do precipitado formado que foi lavado com DCM (60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL), solução aquosa de HCl 10% (2 x 30 mL) e *brine* (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A massa bruta obtida foi purificada em coluna cromatográfica com sílica *flash*, fornecendo os ésteres com rendimentos em torno de 65%.

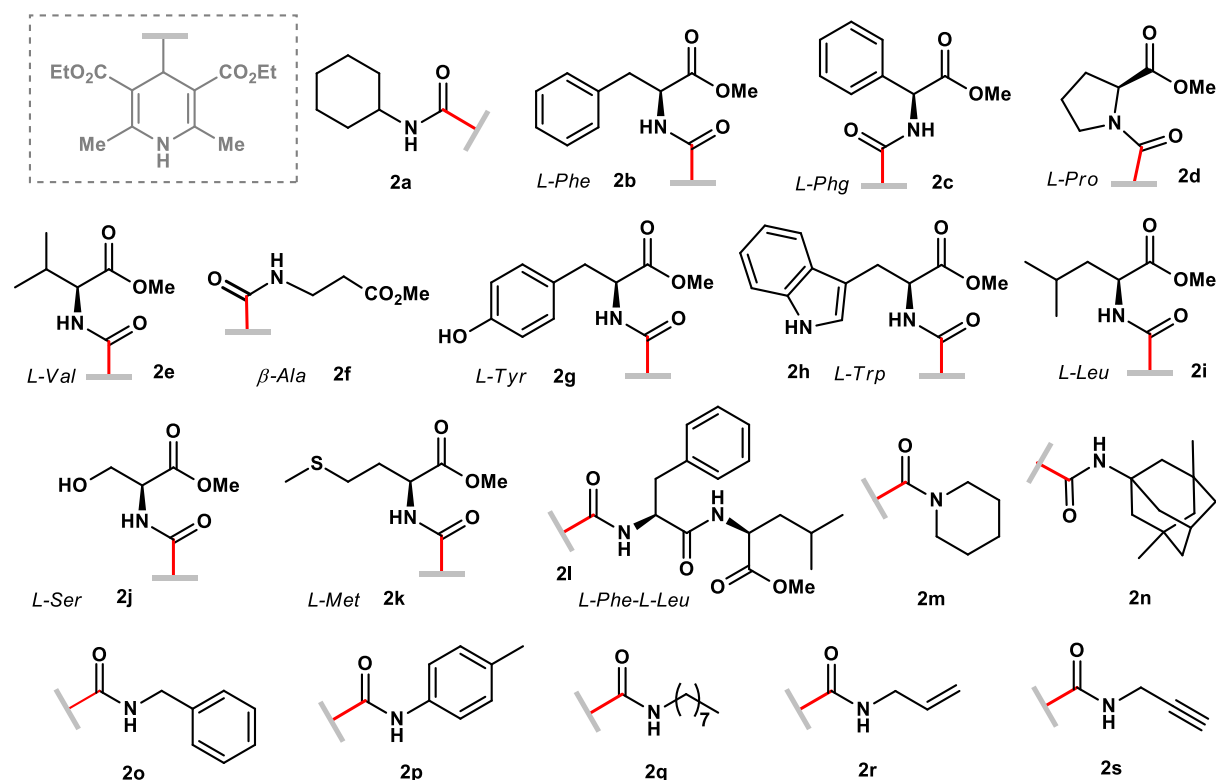


ESQUEMA 93. Possível mecanismo para a reação de esterificação de Steglich.

4.2.7 Síntese de 4-carbamoíla-1,4-di-hidropiridinas

Para a síntese dos precursores de radicais carbamoíla foram utilizadas aminas comercialmente disponíveis da Sigma-Aldrich, tais como aminas alquílicas, alílicas, propargílicas, benzílicas, arílicas e derivadas de α -amino ácidos e dipeptídeos

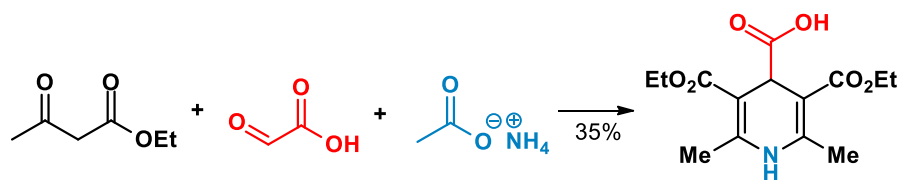
(ESQUEMA 94).



ESQUEMA 94. 4-carbamóia-1,4-dihidropiridinas utilizadas no escopo.

Importante também mencionar a síntese de um análogo do éster de Hantzsch chamado ácido 3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4 dihidropiridina-4-carboxílico, que é o parceiro de acoplamento das aminas para a geração dos precursores dos radicais carbamoíla.

4.2.8 Síntese do reagente Ácido 3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4 dihidropiridina-4-carboxílico (4-COOH-1,4-DHP)

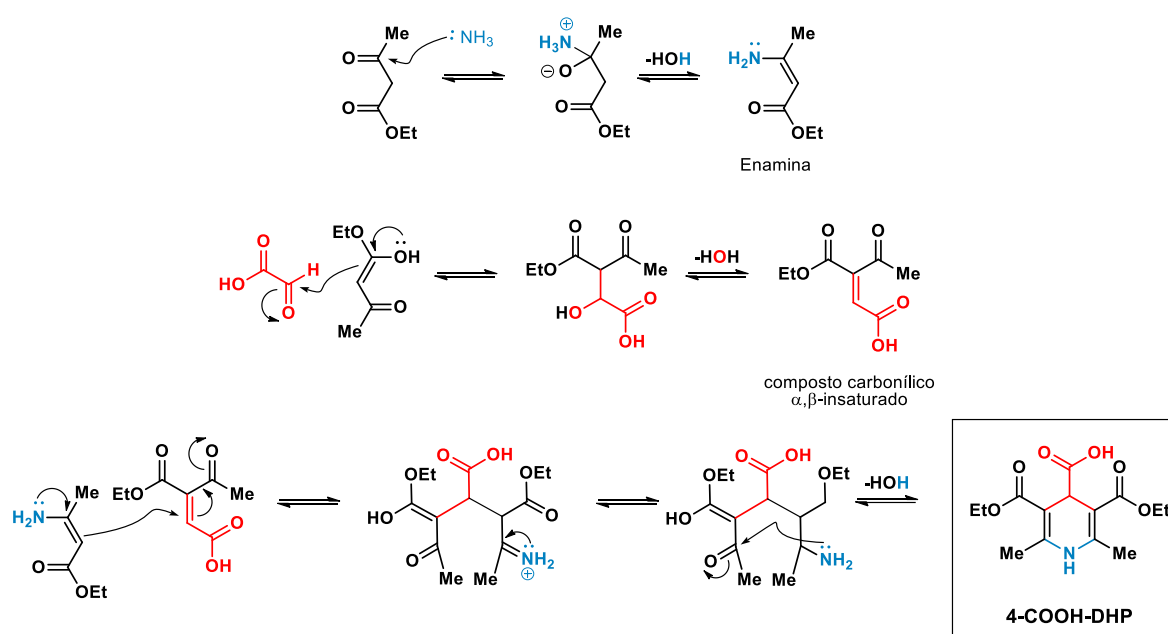


Fórmula Química: $C_{14}H_{19}NO_6$
 Massa Molecular: 297,3 g/mol

Reagentes e Condições: acetoacetato de etila (2 equiv.), ácido glicoxílico 50% (1 equiv.), NH_4Ac (2 equiv.), H_2O , banho de óleo, *overnight*.

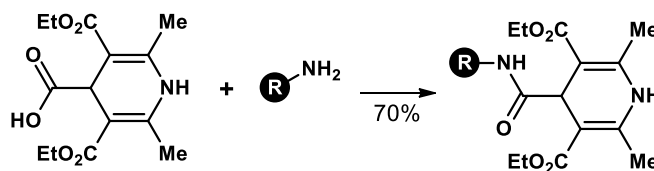
ESQUEMA 95. Preparo de 4-COOH-1,4-DHP.

Condensação:¹⁰⁶ Ácido glicólico (solução aquosa a 50%; 5,52 ml; 50 mmol, 1 equiv.), acetoacetato de etila (12,6 mL; 100 mmol; 2 equiv.), acetato de amônio (7,7 g; 100 mmol; 1 equiv.) e água (50 mL) foram adicionados a um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com um condensador de refluxo. A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de banho de óleo de 86°C e mantido sob agitação vigorosa por 4 horas. O precipitado foi recuperado por filtração à vácuo e o sólido lavado com água e acetona geladas. O sólido foi seco em bomba de alto vácuo, fornecendo 4-COOH-1,4-DHP como sólido branco fino com rendimento de 35 % (17,5 mmol; 5,2 g).



ESQUEMA 96. Possível mecanismo para a reação de condensação três componentes para obtenção de 4-COOH-1,4-DHP.

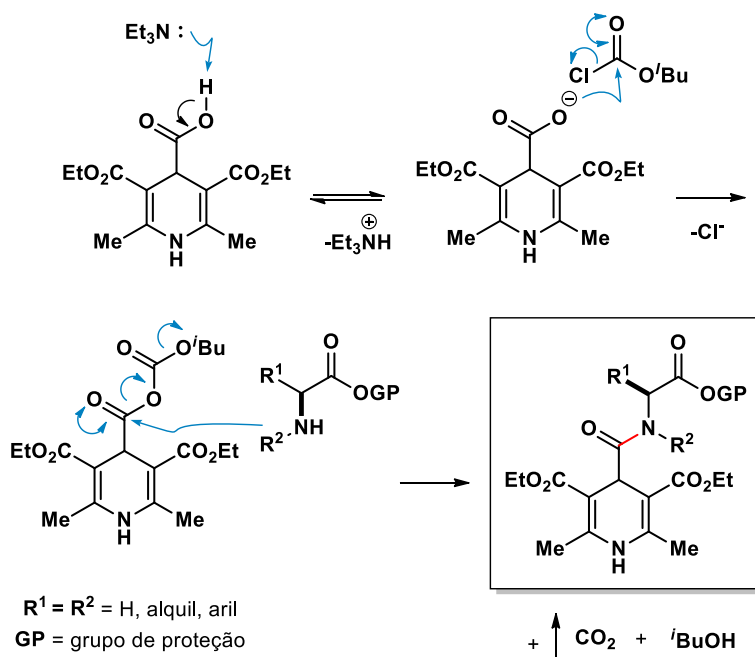
4.2.9 Síntese de 4-carbamoíla-1,4-DHP (2a, 2m – 2s)



Reagentes e Condições: 4-COOH-1,4-DHP (1 equiv.), Et_3N (1,2 equiv.), $^t\text{BuCOCl}$ (1,2 equiv.), DCM (0,2 M), banho de gelo - ta, 30 min; ii. amina (1,5 equiv.), overnight

ESQUEMA 97. Preparo de 4-carbamoíla-1,4-di-hidropiridinas **2a** e **2m** - **2s**.

Reação de Acoplamento:⁸³ À uma suspensão de 4-COOH-1,4-DHP (3 mmol; 1 equiv.) em DCM (15 mL; 0,2 M) resfriada em banho de gelo, adicionou-se Et₃N (3,6 mmol; 1,2 equiv.; 0,5 mL) e ^tBuCOOCl (3,6 mmol; 1,2 equiv.; 0,47 mL) gota a gota. Após 10 minutos, o banho de gelo foi removido e a solução reacional foi mantida sob agitação por mais 20 minutos. Na sequência, adicionou-se a amina (4,5 mmol; 1,5 equiv.; 0,515 mL) e a solução resultante foi mantida sob agitação *overnight* à temperatura ambiente. Em seguida, a solução reacional foi diluída com DCM, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 30 mL) e *brine* (1 x 50mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas. A massa bruta resultante dos substratos 4-carbamóila 1,4-DHP sintetizados (**2a** – **2s**), foram purificadas por coluna cromatográfica ou solubilizadas com mínimo volume de AcOEt ou DCM e precipitadas em hexano ou Et₂O.

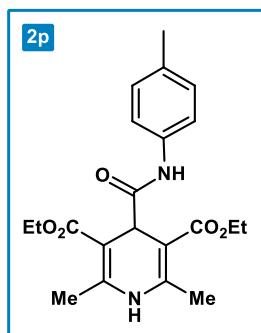


ESQUEMA 98. Possível mecanismo para a reação de acoplamento entre 4-COOH-1,4-DHP e amina.

Com exceção dos compostos **2i** e **2p**, os dados espectroscópicos das seguintes DHPs carbamóila podem ser encontrados na literatura: **2a**,²⁸⁵ **2b**, **2e**, **2g**, **2h**, **2j**, **2k**, **2m**, **2n**, **2o** e **2r**,⁸³ **2i**,²⁸⁶ **2d**, **2f**, **2c**, **2q** e **2s**.⁸⁵

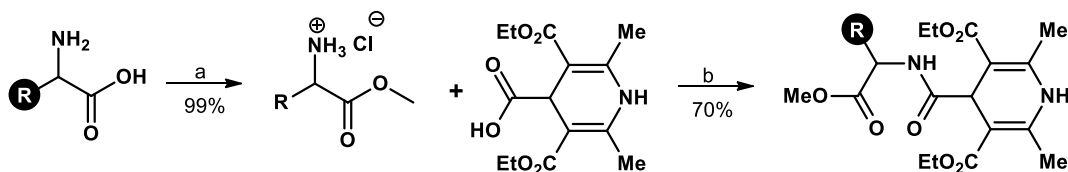
4.2.9.1 Dados espectroscópicos do composto **2p**

2,6-dimetil-4-(*p*-tolilcarbamoila)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietil (2p)



O produto **2p** foi obtido como óleo viscoso amarelo com rendimento de 44%. Fase móvel: gradiente de 30 a 60% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 8,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 7H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 73,0, 168,3, 147,8, 136,1, 133,5, 129,5, 119,7, 97,8, 60,4, 42,8, 20,9, 19,3, 14,5 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$ 345,2535; encontrada 345,2537.

4.2.10 Síntese de 4-carbamoila-1,4-DHP (2b – 2k)



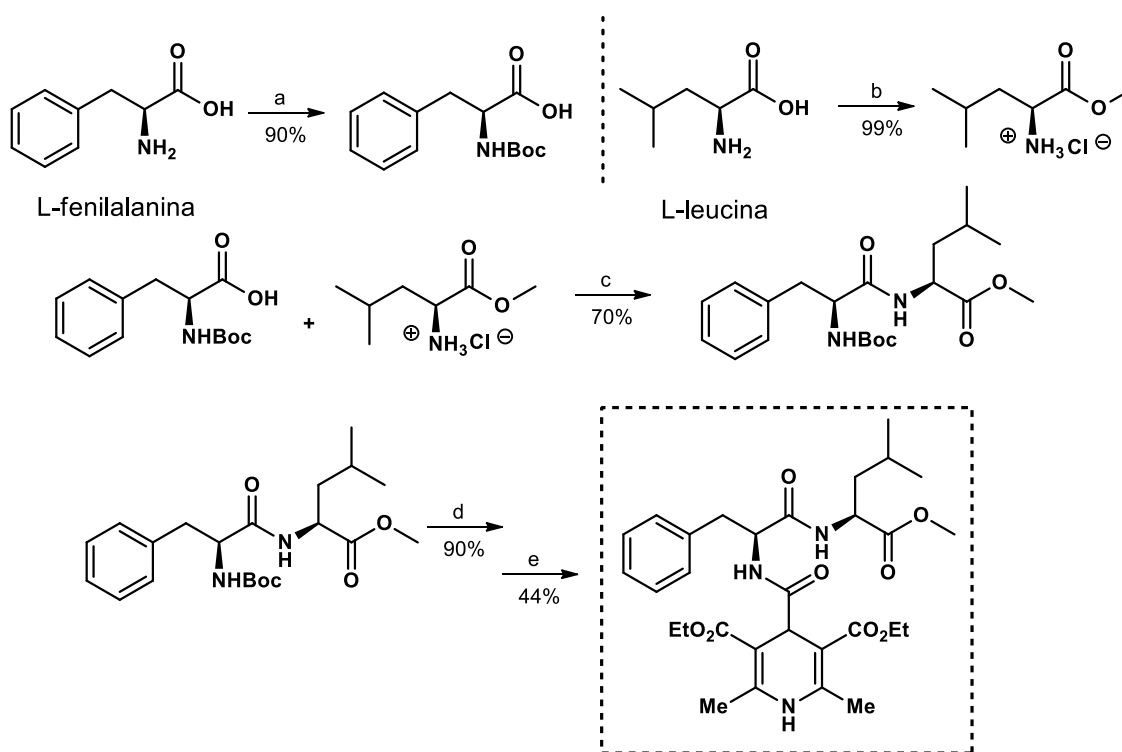
Reagentes e Condições: a) α -amino ácido (1 equiv.), SOCl_2 (1,2 equiv.), MeOH (0,2 M), banho de gelo - ta, *overnight*. b) 4-COOH-1,4-DHP (1 equiv.), Et_3N (2,2 equiv.), $t\text{BuCOOCl}$ (1,2 equiv.), DCM (0,2 M), banho de gelo - ta, 30 min; ii. amina (1,5 equiv.), *overnight*

ESQUEMA 99. Preparo de 4-carbamoila-1,4-di-hidropiridinas derivadas de α -aminoácidos.

Reação de Esterificação:²⁸⁷ À uma solução de α -aminoácido (3 mmol; 1 equiv.) em MeOH (15 mL; 0,2 M) resfriada em banho de gelo, adicionou-se gota a gota SOCl_2 (3,6; 1,2 equiv.; 0,263 mL). A solução reacional foi mantida sob agitação *overnight* com retorno gradual a temperatura ambiente. Em seguida, foi concentrada e a massa bruta lavada com PhMe, MeOH e Et_2O para a remoção do subproduto dimetil sulfito.

Reação de Acoplamento:⁸³ Reação realizada conforme descrito na página 138, porém, a adição de Et_3N foi de 2,2 equiv., devido ao uso do hidrocloreto de aminoácido.

4.2.11 Síntese de 4-carbamoíla-1,4-DHP (2I)



Reagentes e Condições: a) L-Phe-OH (1 equiv.), NaOH 1 M:1,4-dioxano (1:1; 0,4M), Boc₂O (1,5 equiv.), banho de gelo - ta, *overnight*. b) L-Leu-OMe (1 equiv.), SOCl₂ (1,2 equiv.), MeOH (0,2 M), banho de gelo - ta, *overnight*. c) *N*-Boc-L-Phe-OH (1,2 equiv.), DCM (0,3 M), TBTU (1,5 equiv.), DIPEA (3,5 equiv.), banho de gelo - ta, 30 min; ii. L-Leu-OMe (1 equiv.), 24h. d) *N*-Boc-L-Phe-L-Leu-OMe (1 equiv.), DCM/TFA (3:2; 15 mL; 0,2 M), banho de gelo - ta, 3h. e) 4-COOH-1,4-DHP (1 equiv.), Et₃N (1,2 equiv.), ^tBuCOOCl (1,2 equiv.), DCM (0,2 M), banho de gelo - ta, 30 min; ii. amina (1,5 equiv.), *overnight*

ESQUEMA 100. Preparo de 4-carbamoíla-1,4-di-hidropiridinas derivada do dipeptídeo **2I**.

Reação de Proteção:^{287,288} À uma solução de L-fenilalanina (6 mmol; 1 equiv.; 1 g) em NaOH_(aq) 1M e 1,4-dioxano (1:1; 15 mL; 0,4 M) resfriada em banho de gelo, adicionou-se Boc₂O gota a gota (9 mmol; 1,5 equiv.; ~ 2 mL). Esta solução reacional foi mantida sob agitação *overnight* com retorno gradual à temperatura ambiente. Na sequência, o pH da solução foi ajustado para 2-3 com a adição de uma solução de HCl 10%. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo, fornecendo um óleo viscoso incolor com rendimento de 90%.

Reação de Esterificação:²⁸⁷ realizada com o α-aminoácido L-leucina, conforme descrito na página 139.

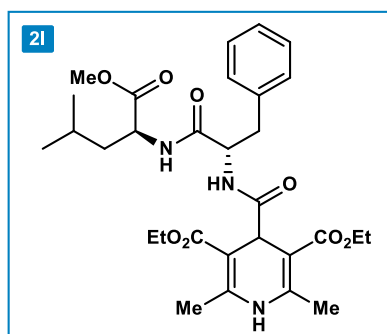
Reação de Acoplamento (Dipeptídeo):^{288,289} À uma solução de *N*-Boc-L-Phe-OH (5,4 mmol; 1,2 equiv.; 1,43 g) em DCM (15 mL; 0,3 M) resfriado em banho de gelo, adicionou-se TBTU (6,75 mmol; 1,5 equiv.; 2,2 g) e DIPEA (15,75 mmol; 3,5 equiv.; 2,7 mL). Esta solução reacional foi mantida sob agitação por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se hidrocloreto de L-Leu-OMe (4,5 mmol; 1 equiv.; 818 mg) sendo a solução reacional mantida sob agitação por 24 horas com retorno gradual à temperatura ambiente. Logo após, a agitação foi interrompida, adicionou-se DCM (70 mL) e a solução foi lavada com HCl 10% (3 x 30 mL), com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 30 mL) e *brine* (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo, fornecendo o dipeptídeo com 70% de rendimento. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Reação de Desproteção:²⁸⁸ À uma mistura de DCM/TFA (3:2; 15 mL) resfriada em banho de gelo, adicionou-se o dipeptídeo (3,15 mmol; 1,24 g). Esta solução reacional foi mantida sob agitação por 3 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a massa bruta no balão solubilizada algumas vezes com DCM e evaporado para remoção de TFA.

Reação de Acoplamento (DHP):⁸³ Reação realizada conforme descrito na página 138.

4.2.11.1 Dados espectroscópicos do composto 2I

Dietil 4-(((S)-1-(((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentan-2-il)-amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoíla)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (2I)



O produto **2I** foi obtido como óleo viscoso amarelado com rendimento de 44%. Fase móvel: gradiente de 30 a 60% AcOEt em Hexano. **RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7,31–7,24 (m, 5H), 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,74 (td, *J* = 7,9,5,5 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J* = 6,2, 5,3 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,21–4,06(m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,22 (dd, *J* = 14,2, 5,3 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 14,2, 7,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,30–1,24 (m, 7H), 0,93–0,92 (m, 6H) ppm. **RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ 174,8, 173,1, 170,9, 168,4,

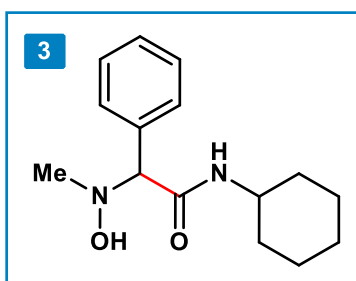
167,7, 147,4, 147,3, 136,9, 129,4, 128,6, 126,9, 98,4, 97,8, 60,5, 60,3, 54,3, 52,2, 50,9, 42,7, 41,1, 37,4, 24,8, 22,9, 21,9, 19,3, 19,2, 14,6, 14,4 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{30}H_{41}N_3O_8H$ 572,2966; encontrada 572,2971.

4.3 Procedimento geral para a carbamoilação de nitronas sob regime de fluxo contínuo

Em um frasco de 4 mL adicionou-se nitrona (0,15 mmol; 1,0 equiv), 4-carbamóila-1,4-di-hidropiridina (0,225 mmol; 1,5 equiv), o fotocatalisador FC1 (4CzIPN) ou FC2 ($Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$) (1 mol%) e DCM (0,1 M; 1,5 mL). A solução reacional foi ao mesmo tempo sonicada e desgaseificada com auxílio de uma bexiga contendo $N_{2(g)}$ por 1 minuto. Na sequência, foi succionada com auxílio de uma seringa de aço inoxidável de 8 mL (10 mm de diâmetro), posicionada na bomba de seringa do *Harvard Apparatus* e conectada a uma válvula de corte (OD 1/16", furo passante 0,03") que conduz para o reator cônico (1 mL). A solução foi bombeada com vazão de 33,33 mL/min, passando por um reator sob irradiação de duas lâmpadas Kessil H150 Blue de 34W (emissão em 456 nm), e coletada no final do sistema de fluxo. O solvente da mistura reacional resultante foi evaporado sob pressão reduzida e a massa bruta purificada, fornecendo os produtos α -(*N*-hidroxi)amino amidas correspondentes.

4.3.1 Dados espectroscópicos dos compostos 3 – 52

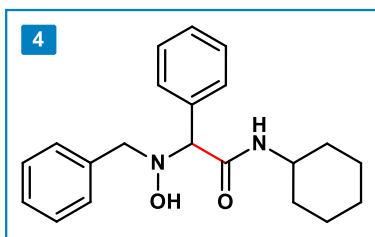
N-ciclohexil-2-(hidroxi(metil)amino)-2-fenilacetamida (3)



O produto **3** foi obtido como óleo amarelo com rendimento de 72%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,39 – 7,32 (m, 5H), 6,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,81-7,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,17 – 1,10 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C**

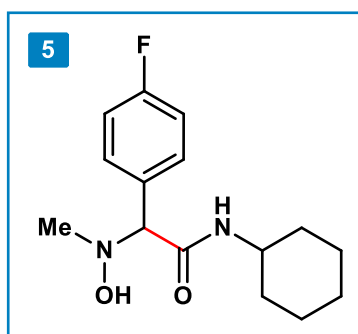
($CDCl_3$, 100 MHz): δ 170,0, 160,4, 136,0, 128,9, 128,7, 78,9, 48,1, 45,7, 33,0, 25,6, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{15}H_{23}N_2O_2H$ 263,1754; encontrada 263,1754.

***N*-ciclohexil-2-(benzil(hidroxi)amino)-2 fenilacetamida (4)**



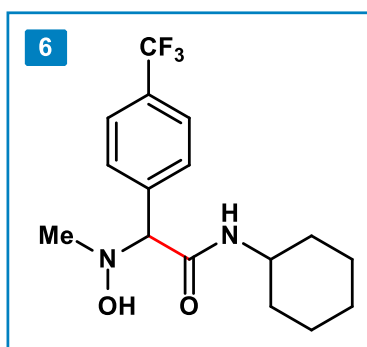
O produto **4** foi obtido como sólido branco com rendimento de 50%. Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,45 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 8H), 6,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,85 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 3,69 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,88 – 1,86 (m, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 2H), 1,19 – 1,11 (m, 3H) ppm. **RNM de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 169,7, 137,1, 135,9, 129,6, 128,9, 128,7, 128,5, 127,7, 76,6, 61,3, 48,1, 33,1, 25,6, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ 339,2067; encontrada 333,2066.

2-(4-fluorofenil)-*N*-ciclohexil-2-(hidroxi(metil)amino)acetamida (5)



O produto **5** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 66%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,43 – 7,40 (m, 2H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 3H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 1,21 – 1,08 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 169,5, 164,2, 161,8, 131,1, 130,6, 130,6, 115,9, 115,8, 77,4, 48,4, 45,5, 32,9, 32,9, 25,6, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{H}$ 281,1660; encontrada 281,1659.

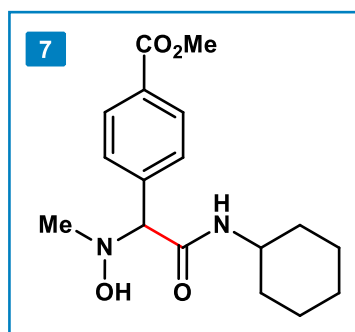
2-(4-trifluomethyl-phenyl)-*N*-ciclohexil-2-(hidroxi(metil)amino)acetamida (6)



O produto **6** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 45%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,62 – 7,57 (m, 4H), 6,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,87 – 1,85 (m, 2H), 1,70 – 1,58 (m, 3H), 1,37 – 1,24 (m, 2H), 1,21 – 1,09 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 168,90, 139,26, 131,69, 131,6 (q, $J = 32,2$ Hz), 129,3, 125,8 ($J = 3,9$ Hz), 122,66 ($J = 271,9$ Hz), 77,8, 48,5,

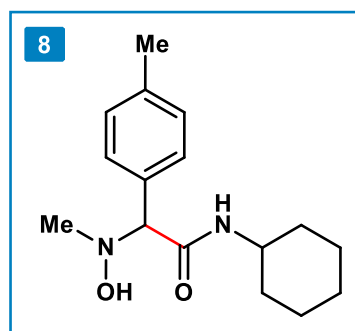
45,8, 32,95, 32,9, 25,5, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{16}H_{21}F_3N_2O_2H$ 331,3587; encontrada 331,1631.

Metil-4-(2-(ciclohexilamino)-1-(hidroxi(metil)amino)-2-oxoetil)benzoato (7)



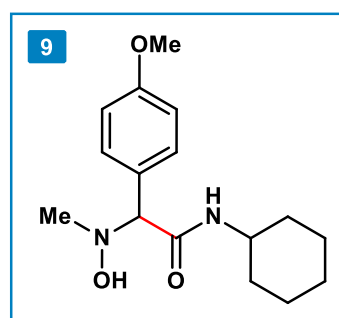
O produto **7** foi obtido como sólido branco com rendimento de 52%. Fase móvel: gradiente de 0 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 – 3,69 (m, 1H) 2,57 (s, 3H), 1,85 – 1,82 (m, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 3H), 1,35 – 1,24 (m, 2H), 1,13 (qd, $J = 12,2, 3,3$ Hz, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 169,1, 166,8, 140,5, 130,5, 130,1, 128,8, 78,3, 52,4, 48,4, 45,8, 32,9, 32,9, 25,5, 24,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{17}H_{24}N_2O_4H$ 321,1809; encontrada 321,1809.

2-(4-metil-fenil)-*N*-ciclohexil-2-(hidroxi(metil)amino)acetamida (8)



O produto **8** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 56%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,78 – 3,72 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 3H), 1,37 – 1,24 (m, 3H), 1,18 – 1,07 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 170,1, 138,5, 132,5, 129,5, 128,6, 78,3, 48,1, 45,5, 32,9, 32,8, 25,5, 24,8, 21,2 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{16}H_{25}N_2O_2H$ 277,1911; encontrada 277,1911.

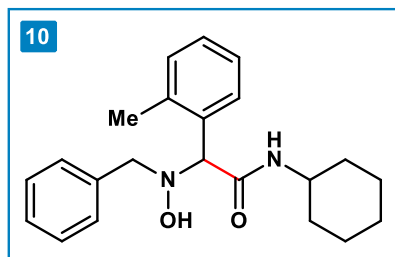
N-ciclohexil-2-(hidroxi(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)acetamida (9)



O produto **9** foi obtido como sólido branco com rendimento de 46%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 – 3,74 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,87 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 170,3, 159,9,

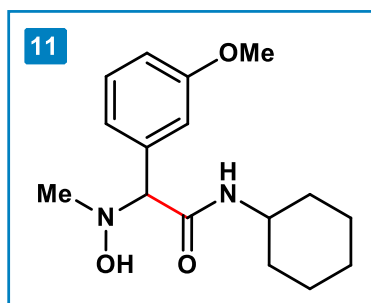
129,9, 114,3, 78,2, 55,4, 48,1, 45,5, 33,1, 25,6, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{16}H_{25}N_2O_3H$ 293,1860; encontrada 293,1861.

2-(benzil(hidroxi)amino)-*N*-ciclohexil-2-(*o*-tolil)acetamida (10)



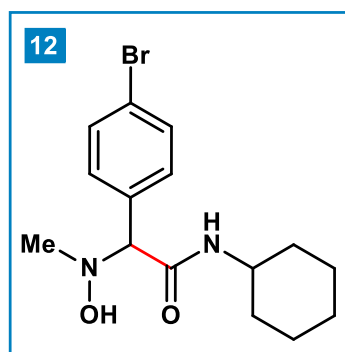
O produto **10** foi obtido como sólido branco com rendimento de 57%. Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,50 – 7,48 (m, 1), 7,32 – 7,27 (m, 5H), 7,22 – 7,19 (m, 3H), 6,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,88 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,80 – 3,74 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,90 – 1,82 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 3H), 1,36 – 1,28 (m, 2H), 1,19 – 1,07 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 170,1, 137,5, 137,3, 134,9, 131,2, 129,5, 128,4, 128,3, 127,7, 127,6, 126,5, 72,5, 61,1, 48,1, 33,1, 32,9, 25,6, 24,9, 20,3 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{22}H_{28}N_2O_2H$ 353,2224; encontrada 353,2223.

2-(3-metoxi-fenil)-*N*-ciclohexil-2-(hidroxi(metil)amino)acetamida (11)



O produto **11** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 43%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,28 – 7,24 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,69 – 1,56 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 2H), 1,19 – 1,10 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 169,4, 159,9, 136,8, 129,9, 120,9, 114,5, 113,9, 78,4, 55,3, 48,1, 45,4, 32,9, 25,5, 24,7 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{16}H_{24}N_2O_3H$ 293,1866; encontrada 293,1860.

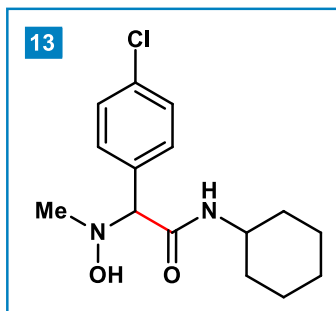
2-(4-bromofenil)-*N*-ciclohexil-2-(hidroxi(metil)amino)acetamida (12)



O produto **12** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 51%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,87 – 1,84 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 2H), 1,19 – 1,11 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 169,3,

134,5, 132,1, 130,5, 123,0, 77,8, 48,4, 45,7, 32,9, 32,9, 25,5, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{15}H_{21}BrN_2O_2H$ 341,0859; encontrada 341,0839.

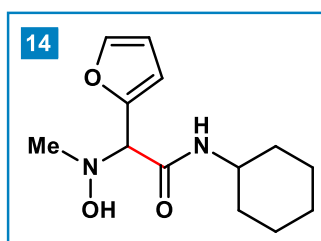
2-(4-clorofenil)-*N*-ciclohexil-2-(hidroxi(metil)amino)acetamida (13)



O produto **13** foi obtido como sólido amarelo com rendimento de 68%. Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,37 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,29 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 3H), 1,37 – 1,26 (m, 2H), 1,19 – 1,08 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 169,3,

134,9, 130,2, 129,1, 77,4, 48,4, 45,6, 32,9, 32,9, 29,8, 25,5, 24,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{15}H_{22}ClN_2O_2H$ 297,1364; encontrada 297,1363.

N-ciclohexil-2-(furan-2-il)-2-(hidroxi(metil)amino)acetamida (14)

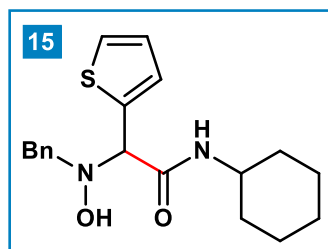


O produto **14** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 83%. Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,40 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 3,3, 0,5$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,85 – 3,76 (m,

1H), 2,57 (s, 3H), 1,94 – 1,88 (m, 2H), 1,72 – 1,58 (m, 3H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 1,24 – 1,13 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 166,9, 147,5, 143,5, 111,6, 110,9, 70,8, 48,6, 45,2, 32,9, 25,6, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{13}H_{20}N_2O_3H$ 253,1547; encontrada 253,1548.

2-(benzil(hidroxi)amino)-*N*-ciclohexil-2-(tiofen-2-il)acetamida (15)



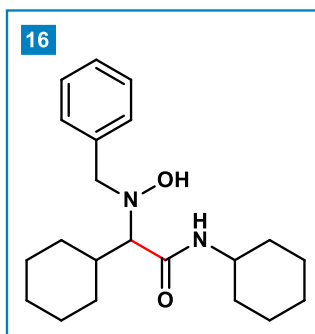
O produto **15** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 57%. Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,36 – 7,30 (m, 7H), 7,18 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 4,9, 3,6$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,98 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H),

3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,77 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,70 – 1,58 (m, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 2H), 1,23 – 1,11 (m, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 168,4, 135,8, 129,9, 129,1, 128,6, 128,1, 127,3, 126,9, 70,9, 60,9, 48,5, 32,9, 32,8,

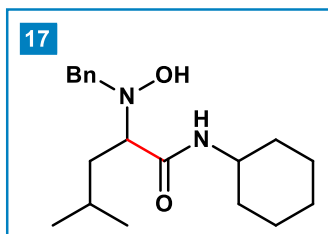
25,6, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{19}H_{24}N_2O_2SH$ 345,1631; encontrada 345,1632.

2-(benzil(hidroxi)amino)-*N*,2-diciclohexilacetamida (16)



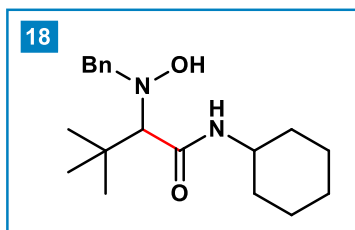
O produto **16** foi obtido como sólido branco com rendimento de 66%. Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,27 – 7,19 (m, 5H), 6,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,07 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,91 – 1,88 (m, 3H), 1,64 (ddd, $J = 11,5, 7,9, 3,6$ Hz, 4H), 1,56 (dd, $J = 12,7, 2,9$ Hz, 3H), 1,38 – 1,26 (m, 2H), 1,23 – 1,04 (m, 6H), 0,95 – 0,82 (m, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** 171,4, 137,8, 129,2, 128,5, 127,5, 74,8, 61,8, 47,8, 37,7, 33,5, 33,4, 30,6, 29,9, 26,7, 26,2, 26,1, 25,6, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{21}H_{32}N_2O_2H$ 345,2537; encontrada 345,2535.

2-(benzil(hidroxi)amino)-*N*-ciclohexil-4-metilpentanamida (17)



O produto **17** foi obtido como sólido branco com rendimento de 71%. Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,27 – 7,20 (m, 5H), 6,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 13,3$ Hz, 3H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,89 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 3H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,39 – 1,28 (m, 2H), 1,13 (ddd, $J = 15,1, 13,0, 5,5$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** 171,9, 137,6, 129,4, 128,5, 127,6, 68,6, 61,5, 47,9, 39,2, 33,3, 25,6, 25,3, 24,8, 22,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{19}H_{30}N_2O_2H$ 319,2380; encontrada 319,2381.

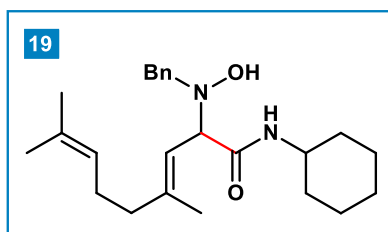
2-(benzil(hidroxi)amino)-*N*-ciclohexil-3,3-dimetilbutanamida (18)



O produto **18** foi obtido como sólido branco com rendimento de 82%. Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,26 – 7,19 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 6,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 13,1$

Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 2H), 1,21 – 1,09 (m, 3H), 1,03 (s, 9H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 171,1, 137,8, 128,9, 128,5, 127,4, 75,8, 63,7, 47,7, 34,4, 33,4, 33,3, 28,7, 25,5, 24,8 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ 319,2380; encontrado 319,2379.

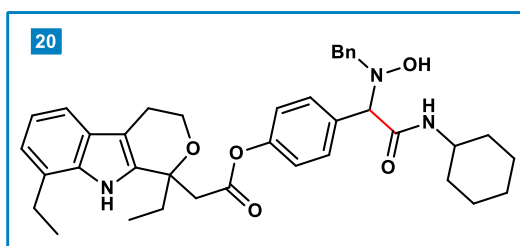
(E)-2-(benzil(hidroxi)amino)-N-ciclohexil-4,8-dimetilnona-3,7-dienamida (19)



O produto **19** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 26%. Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,28 – 7,19 (m, 5H), 6,17 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,05 – 4,99 (m, 1H), 4,03 (t, $J = 9,8$ Hz,

1H), 3,97 (dd, $J = 13,4, 6,3$ Hz, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,61 (dd, $J = 13,4, 6,6$ Hz, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 4H), 1,83 (dd, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 1H), 1,61 – 1,51 (m, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 – 1,24 (m, 2H), 1,14 – 1,03 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 170,3, 143,5, 137,3, 132,1, 129,7, 128,5, 127,6, 123,8, 118,9, 70,4, 60,9, 48,0, 39,9, 33,2, 26,3, 25,9, 25,7, 24,9, 23,9, 17,9, 17,4 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ 385,2850; encontrada 385,2848.

4-(2-(ciclo-hexilamino)-2-oxo-1-((benzil(hidroxi)amino)-etil)fenil 2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetra-hidropirano[3,4 -b]indol-1-il)acetato (20)



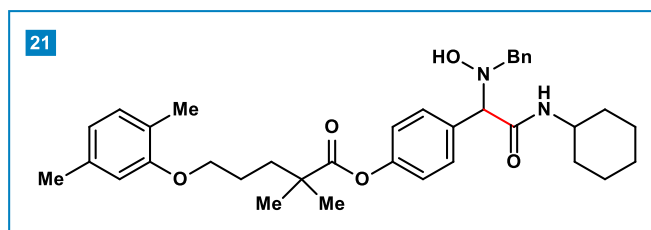
O produto **20** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 53%. Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 8,71 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,24 – 7,22

(m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 5H), 6,33 (dd, $J = 8,0, 4,3$ Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,02 (dt, $J = 9,8, 4,6$ Hz, 1H), 3,94 (ddd, $J = 11,6, 7,5, 4,4$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 13,4, 1,4$ Hz, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 1H), 3,66 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,82 – 2,69 (m, 5H), 2,52 (s, 1H), 2,13 (dd, $J = 14,5, 7,3$ Hz, 1H), 2,03 (dd, $J = 14,5, 7,3$ Hz, 1H), 1,84 – 1,78 (m, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 3H), 1,30 – 1,17 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,14 – 1,04 (m, 3H), 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** 171,3, 169,4, 150,5, 137,0, 135,6, 134,7, 133,9, 129,9, 129,6, 128,6, 127,8, 126,8, 126,3, 121,9, 120,7, 119,9, 116,1, 108,9, 75,7, 74,9, 62,3,

61,5, 60,9, 48,2, 43,3, 33,1, 30,9, 25,6, 24,9, 24,2, 22,5, 13,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{38}H_{45}N_3O_5H$ 624,3420; encontrada 624,3428.

4-(1-(benzil(hidroxi)amino)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)fenil dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoato (21)

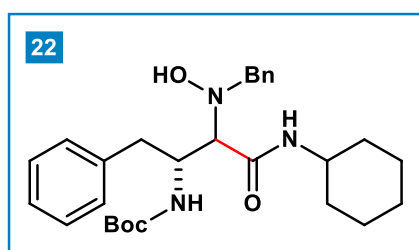
5-(2,5-



O produto **21** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 55%). Fase móvel: gradiente de 0 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** 7,95 (s, 2H), 7,40

(d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,92 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,81 – 3,76 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,88 – 1,82 (m, 7H), 1,68 – 1,54 (m, 4H), 1,33 – 1,26 (m, 6H), 1,15 – 1,08 (m, 5H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 176,4, 169,7, 163,7, 160,5, 156,9, 151,1, 137,3, 136,6, 133,7, 130,5, 129,8, 129,6, 128,9, 128,4, 127,9, 127,6, 123,7, 121,9, 120,9, 112,1, 75,7, 67,8, 61,4, 51,1, 48,2, 47,2, 42,6, 37,22, 34,7, 33,1, 33,0, 25,6, 25,5, 25,4, 25,2, 25,1, 24,9, 24,8, 21,5, 15,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{36}H_{46}N_2O_5H$ 587,3479; encontrada 587,3480.

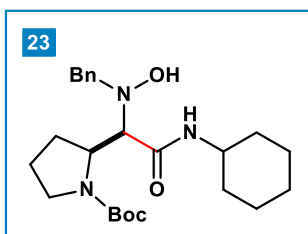
terc-butil ((2R)-3-(benzil(hidroxi)amino)-4-(ciclohexilamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)carbamato (22)



O produto **22** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 53% e $rd = 3:1$ (75:25). Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 4,1$ Hz, 5H), 7,23 – 7,17 (m, 5H), 4,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,18 – 4,12 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 14,3$ Hz, 2H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 3,09 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 14,5, 4,4$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 14,5, 7,8$ Hz, 1H), 1,98 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,73 – 1,55 (m, 3H), 1,38 – 1,33 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,27 – 1,17 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 170,4, 158,0, 137,7, 136,9, 129,8, 129,5, 128,7, 128,6, 128,3,

127,3, 126,9, 80,7, 74,3, 60,6, 51,9, 47,9, 36,9, 33,3, 33,1, 28,4, 25,7, 24,7 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{28}H_{39}N_3O_4H$ 482,3013; encontrada 482,3006.

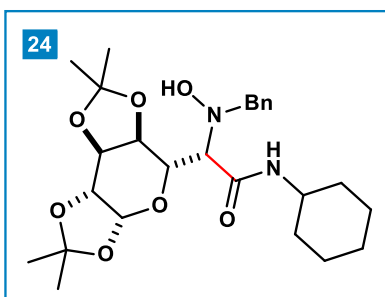
terc-butil (2S)-2-(1-(benzil(hidroxi)amino)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (23)



O produto **23** foi obtido óleo amarelo-claro com rendimento de 95% e $rd = 1,2:1$ (54,5:45,5). Diastereoisômero majoritário (**23a**) 51% e minoritário 43%. Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. Diastereoisômeros *Anti/Syn* atribuído de acordo com a literatura. Diastereoisômero *Anti*

(**23a**): **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** 8,48 (s, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 4H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,72 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,45 (dt, $J = 10,7, 8,2$ Hz, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,24 – 2,17 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 3H), 1,80 – 1,68 (m, 3H), 1,58 – 1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,42 – 1,30 (m, 3H), 1,22 – 1,05 (m, 4H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** 169,4, 157,0, 138,3, 128,3, 128,2, 127,1, 80,7, 60,9, 56,9, 48,6, 47,3, 32,7, 32,6, 28,5, 28,1, 25,5, 24,5, 24,4, 23,4 ppm. Diastereoisômero *Syn* (**23b**): **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,43 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 5H), 4,23 (dd, $J = 10,4, 7,3$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 11,0, 8,1$ Hz, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,01 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,95 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,75 – 1,66 (m, 2H), 1,61 – 1,56 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,45 – 1,36 (m, 4H), 1,28 – 1,19 (m, 5H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** 170,6, 157,2, 138,4, 128,2, 127,9, 126,9, 80,7, 73,2, 59,9, 57,5, 47,6, 46,5, 33,3, 33,1, 28,6, 27,1, 25,7, 24,7, 23,3 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{24}H_{37}N_3O_4H$ 432,2857; encontrada 432,2856.

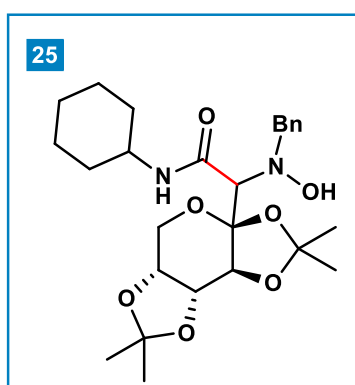
2-(benzil(hidroxi)amino)-N-ciclohexil-2-((3aR,5S,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo) [4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)acetamida (24)



O produto **24** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 60% e $rd > 20:1$ ($> 95:05$). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** 7,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 3H), 5,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 3,2$

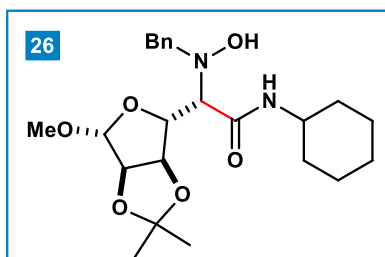
Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,27 (dd, $J = 4,8, 2,2$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,43 – 1,32 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,31 (s, 3H), 1,23 – 1,10 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** 170,8, 129,2, 128,3, 127,5, 109,2, 108,9, 96,4, 71,2, 70,7, 70,61, 67,1, 64,9, 62,8, 48,4, 33,1, 32,9, 26,3, 26,0, 25,6, 25,2, 24,9, 24,9, 24,2 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{H}$ 491,2752; encontrada 491,2750.

2-(benzil(hidroxi)amino)-*N*-ciclohexil-2-((3a*S*,5a*R*,8a*R*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametil tetrahidro-3a*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-3a-il)acetamida (25)



O produto **25** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 55% e $rd > 20:1$ ($> 95:05$). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** 7,39 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 7,9, 2,8$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 12,9, 1,9$ Hz, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,73 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,71 – 1,55 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,44 – 1,33 (m, 2H), 1,29 – 1,20 (m, 3H), 1,26 (s, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz):** 167,3, 129,5, 128,4, 127,4, 109,7, 109,2, 103,2, 71,4, 71,1, 70,8, 70,3, 63,3, 61,7, 48,1, 32,9, 32,8, 26,9, 25,8, 25,7, 25,6, 24,7, 24,7, 24,0 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{H}$ 491,2752; encontrada 491,2753.

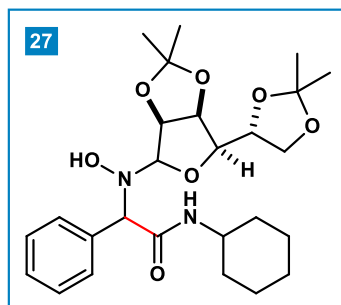
2-(benzil(hidroxi)amino)-*N*-ciclohexil-2-((3a*S*,4*S*,6*S*,6a*S*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro [3,4-*d*][1,3]dioxol- 4-il)acetamida (26)



O produto **26** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 43% e $rd = 5:1$ (83,5:16,5). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** 7,36 – 7,28 (m, 5H), 6,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,66 (dd, $J = 10,8, 0,7$ Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,16 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,29 – 1,17 (m, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** 169,6, 129,7, 129,4, 128,5, 127,8, 112,7, 110,9, 110,5, 85,6,

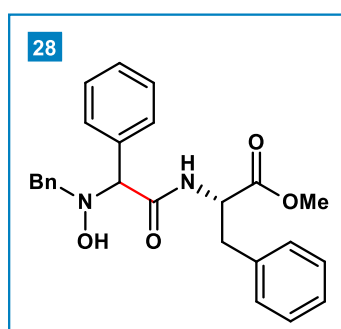
84,7, 82,3, 69,9, 62,1, 55,9, 48,2, 33,2, 33,1, 26,6, 25,6, 25,2, 24,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{23}H_{34}N_2O_6H$ 435,2490; encontrada 435,2487.

***N*-ciclohexil-2-(((3*aS*,6*R*,6*aS*)-6-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(hidroxi)amino)-2-fenilacetamida (27)**



O produto **27** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 78% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,08 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 3H), 7,37 – 7,30 (m, 6H), 6,12 (bs, 1H), 5,76 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,57 (bs, 1H), 5,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,88 (dd, $J = 5,9, 4,6$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 6,0, 3,6$ Hz, 1H), 4,64 – 4,61 (m, 2H), 4,52 (dd, $J = 7,4, 4,5$ Hz, 1H), 4,24 (ddd, $J = 10,7, 9,4, 5,2$ Hz, 2H), 4,15 – 4,09 (m, 2H), 4,03 – 3,98 (m, 2H), 3,85 – 3,81 (m, 2H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 4H), 1,74 – 1,57 (m, 10H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (dt, $J = 13,8, 10,9, 3,3$ Hz, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** 170,2, 169,2, 163,8, 160,5, 134,5, 128,9, 128,9, 128,7, 128,6, 112,6, 112,4, 111,9, 109,1, 109,1, 101,4, 95,3, 85,5, 84,6, 80,8, 80,5, 80,2, 79,6, 74,1, 73,7, 73,3, 71,3, 66,7, 66,6, 66,5, 51,2, 48,5, 48,3, 47,2, 34,6, 33,0, 32,7, 32,7, 32,5, 26,9, 26,9, 25,9, 25,7, 25,4, 25,2, 25,1, 24,7, 24,4, 23,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{26}H_{38}N_2O_7H$ 491,2752; encontrada 491,2754.

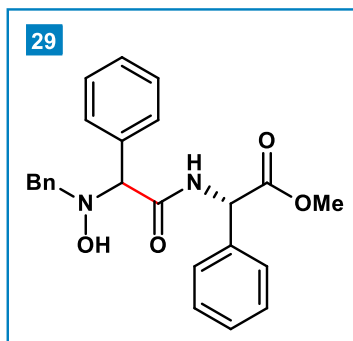
(2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetil)-L-fenilalaninato de metila (28)



O produto **28** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 60% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,37 (dd, $J = 6,5, 2,9$ Hz, 3H), 7,30 (dd, $J = 8,1, 3,0$ Hz, 4H), 7,24 – 7,16 (m, 15H), 7,09 (t, $J = 5,5$ Hz, 3H), 6,96 (dd, $J = 6,4, 3,0$ Hz, 3H), 6,90 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 2H), 4,83 (ddd, $J = 16,5, 10,9, 6,4$ Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,75 (t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,55 (dd, $J = 27,8, 14,1$ Hz, 2H), 3,11 (dd, $J = 13,8, 5,4$ Hz, 1H), 3,06 – 2,97 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 172,9, 172,2, 170,6, 170,1, 137,1, 136,8, 135,9, 135,8, 135,3, 134,7, 134,6, 130,7, 130,5, 129,4, 129,4, 129,3, 128,9, 128,9, 128,8, 128,8, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 127,7,

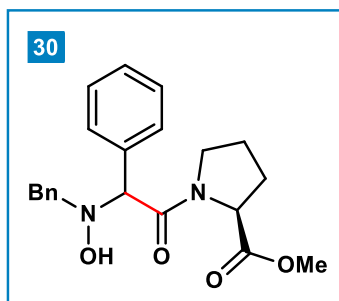
127,6, 127,3, 127,3, 77,4, 76,1, 60,8, 60,6, 52,9, 52,7, 52,6, 52,5, 37,7, 37,6 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{25}H_{26}N_2O_4H$ 419,1965; encontrada 419,1965.

Metil 2-(2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetamido)-2-fenilacetato (29)



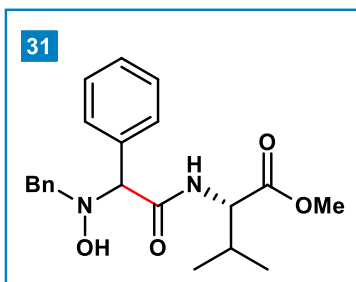
O produto **29** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 36% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** 7,50 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 13,1, 6,6$ Hz, 6H), 7,35 – 7,28 (m, 20H), 5,63 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,91 (dd, $J = 13,2, 11,0$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 172,1, 171,5, 170,5, 170,1, 137,3, 137,1, 136,4, 136,2, 135,4, 135,1, 130,0, 129,5, 129,2, 129,1, 129,0, 128,9, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,5, 127,7, 127,6, 127,3, 77,3, 76,2, 61,3, 61,0, 56,3, 56,0, 53,1, 52,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{24}H_{24}N_2O_4H$ 405,1809; encontrada 405,1811.

(2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetil)-L-prolinato de metila (30)



O produto **30** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 58% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,46 (t, $J = 8,1$ Hz, 3H), 7,38 – 7,28 (m, 7H), 4,64 (s, 1H), 4,49 (dd, $J = 8,4, 4,0$ Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (dd, $J = 15,4, 7,2$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 16,4, 6,9$ Hz, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 2H), 1,85 – 1,79 (m, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 172,5, 170,5, 136,7, 133,9, 129,8, 129,6, 128,9, 128,5, 127,7, 70,2, 61,3, 59,2, 52,6, 46,9, 29,0, 24,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{21}H_{24}N_2O_4H$ 369,1809; encontrada 369,1812.

(2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetil)-L-valinato de metila (31)

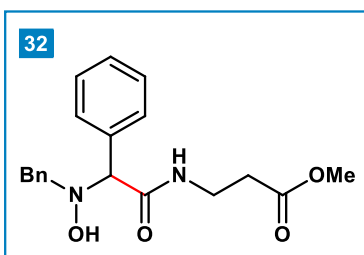


O produto **31** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 43% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,52 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H), 7,42 – 7,29 (m, 15H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,59 (dt, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,96 (dd, $J = 13,3, 7,2$ Hz, 2H), 3,76 – 3,75 (m, 2H), 3,72

(s, 6H), 2,26 – 2,15 (m, 2H), 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H) ppm.

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173,6, 172,8, 171,1, 170,6, 137,2, 136,8, 135,8, 134,9, 129,5, 129,4, 129,1, 128,9, 128,8, 128,6, 128,5, 128,4, 127,8, 127,6, 77,9, 75,9, 61,2, 60,8, 57,0, 56,6, 52,6, 52,4, 31,4, 31,2, 19,2, 19,2, 17,9, 17,7 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{21}H_{26}N_2O_4H$ 371,1965; encontrada 371,1967.

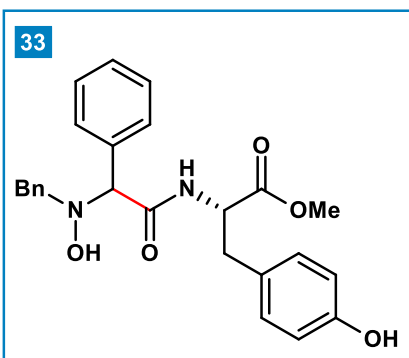
3-(2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetamido)propanoato de metila (32)



O produto **32** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 40%. Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 8H), 4,38 (s, 1H), 3,87 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,57 (dd, $J = 14,6,$

7,5 Hz, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 173,7, 170,8, 136,9, 135,4, 129,5, 129,0, 128,9, 128,7, 128,5, 127,7, 60,9, 52,1, 35,0, 33,6 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{21}H_{26}N_2O_4H$ 343,1652; encontrada 343,1659.

(2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetil)-L-tirosinato de metila (33)

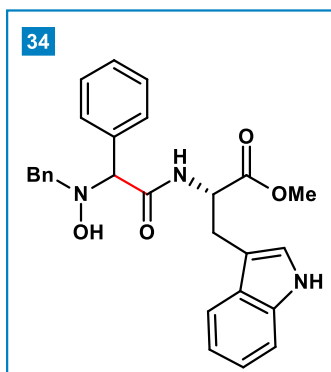


O produto **33** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 51% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 40% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,35 – 7,14 (m, 20H), 6,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,79 (dd, $J = 10,2,$

4,2 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,56 – 3,50 (m, 2H), 3,04 – 2,94 (m, 2H) 2,89 (dd, $J = 14,1, 6,5$ Hz, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 173,2, 172,4, 170,9, 170,5, 155,4, 130,2, 129,4, 129,3, 128,9, 128,9, 128,8, 128,5, 128,4, 127,7, 127,5, 126,9, 126,7, 115,7,

115,6, 77,3, 60,8, 60,6, 53,2, 52,7, 52,7, 52,6, 36,9, 36,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{25}H_{26}N_2O_5H$ 435,1914; encontrada 435,1917.

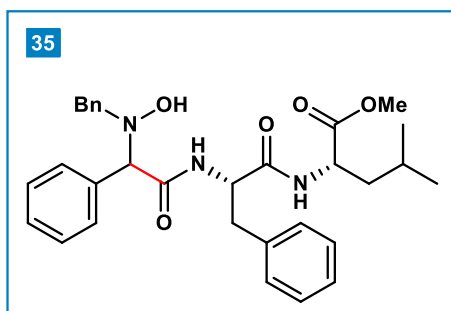
(2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetil)-L-triptofanato de metila (34)



O produto **34** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 51% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 35% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 6H), 7,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 10H), 7,23 – 7,09 (m, 9H), 6,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,94 (dd, $J = 14,0, 5,7$ Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,78 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 5,9$

Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,37 – 3,30 (m, 4H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 173,3, 172,6, 170,9, 170,5, 137,0, 136,2, 136,1, 135,3, 134,9, 129,5, 129,3, 128,9, 128,9, 128,7, 128,6, 128,4, 128,4, 127,6, 127,6, 127,5, 123,2, 123,1, 122,5, 122,4, 119,8, 118,6, 118,1, 111,6, 111,5, 109,9, 109,7, 77,4, 76,4, 60,8, 60,4, 52,9, 52,7, 52,6, 27,4, 27,2 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{27}H_{27}N_3O_4H$ 458,2074; encontrada 458,2076.

(2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetil)-L-fenilalanil-L-leucinato de metila (35)

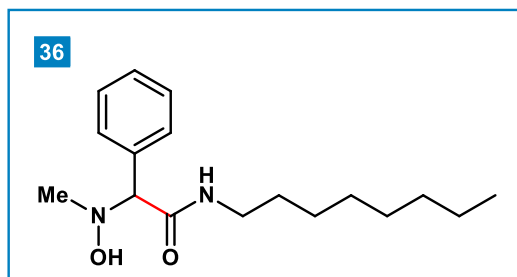


O produto **35** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 53% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 40% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,32 – 7,13 (m, 25H), 7,10 – 6,98 (m, 5H), 6,83 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 15,5, 7,1$ Hz, 1H), 4,54

(dd, $J = 15,3, 6,5$ Hz, 1H), 4,42 – 4,36 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,48 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,12 (dd, $J = 14,2, 5,7$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,47 – 1,30 (m, 5H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 0,76 – 0,73 (m, 9H), 0,66 (dd, $J = 6,5, 1,9$ Hz, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** 173,1, 171,4, 171,3, 170,8, 136,4, 129,5, 129,4, 129,1, 129,1, 128,9, 128,8, 128,5, 128,4, 127,8, 127,6, 127,2, 60,7, 60,6, 54,1, 53,6, 52,4, 52,4, 51,2,

50,9, 41,1, 40,9, 37,5, 36,6, 24,7, 24,6, 22,9, 22,8, 21,9, 21,6 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{31}H_{37}N_3O_5H$ 532,2806; encontrada 532,2795.

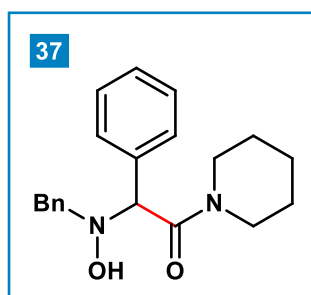
2-(hidroxi(metil)amino)-*N*-octil-2-fenilacetamida (36)



O produto **36** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 55%. Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,42 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Hz, 2H), 7,36 – 7,33 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,50 –

1,43 (m, 2H), 1,28 – 1,22 (m, 10H), 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 170,9, 135,7, 128,9, 128,9, 128,8, 78,9, 45,7, 39,6, 31,9, 29,6, 29,3, 29,3, 26,9, 22,8, 14,2 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{17}H_{28}N_2O_2H$ 293,2224; encontrada 293,2228.

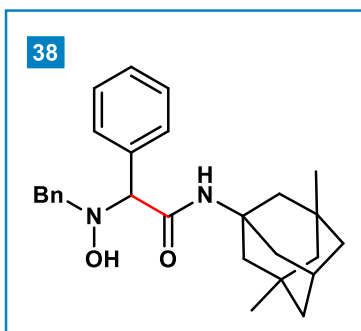
2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenil-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona (37)



O produto **37** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 53%). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,42 – 7,28 (m, 10H), 4,95 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,73 (ddd, $J = 13,0, 6,5, 3,7$ Hz, 1H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 3,17 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,61 – 1,49 (m, 3H), 1,47 – 1,39,

(m, 1H), 1,33 – 1,30 (m, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 168,7, 129,9, 129,8, 129,0, 128,5, 127,9, 69,56, 60,8, 46,7, 43,2, 25,6, 25,5, 24,3 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{20}H_{24}N_2O_2H$ 325,1911; encontrada 325,1903.

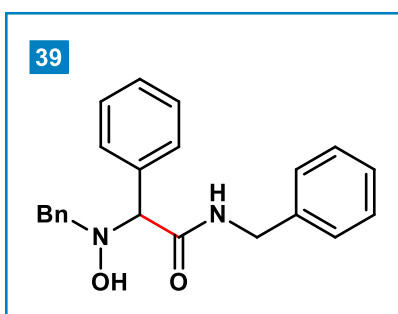
2-(benzil(hidroxi)amino)-*N*-((1*R*,3*S*)-3,5-dimetiladamantan-1-il)-2-fenilacetamida (38)



O produto **38** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 54%). Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,53 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,33 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,99 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,12 – 2,09 (m, 1H), 1,81 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,66 – 1,55 (m, 4H), 1,34 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,25

(dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 0,81 (s, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 168,7, 134,3, 131,4, 130,3, 129,3, 129,2, 129,1, 128,5, 128,3, 77,4, 60,9, 54,1, 50,6, 47,3, 42,7, 39,9, 32,5, 30,2 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ 419,2693; encontrada 419,2700.

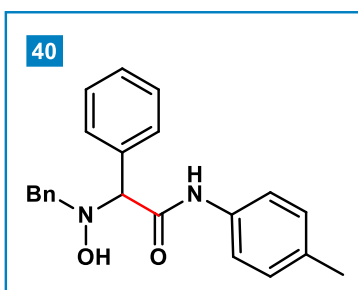
N-benzil-2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetamida (39)



O produto **39** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 62%. Fase móvel: gradiente de 10 a 15% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,50 – 7,48 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 4H), 7,29 – 7,25 (m, 7H), 7,20 – 7,18 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,44 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 13,4 Hz,

1H), 3,68 (d, J = 13,3 Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** 170,4, 138,2, 136,4, 135,1, 134,6, 129,8, 129,1, 128,9, 128,8, 128,5, 127,9, 127,7, 127,6, 76,5, 61,3, 43,4 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ 347,1754; encontrada 347,1756.

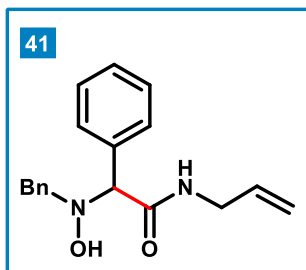
2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenil-N-(p-tolil)acetamida (40)



O produto **40** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 57%. Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 8,58 (s, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 10H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 ,**

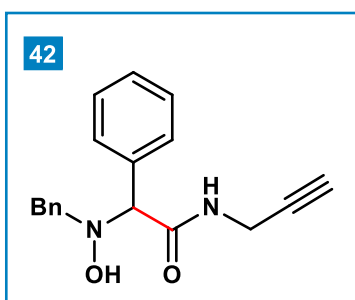
100 MHz): δ 168,3, 134,9, 134,1, 129,8, 129,4, 129,0, 128,5, 127,9, 120,0, 61,2, 20,9 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ 347,1754; encontrada 347,1757.

N-alil-2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenilacetamida (41)



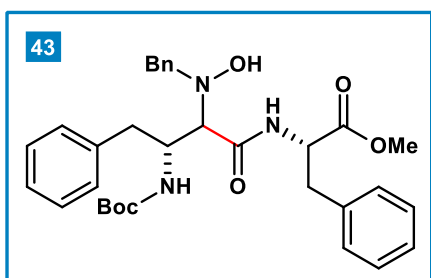
O produto **41** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 44%. Fase móvel: gradiente de 10 a 15% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,45 – 7,43 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 5,77 – 5,67 (m, 1H), 5,03 (t, $J = 13,6$ Hz, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,87 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,80 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,66 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 170,3, 135,8, 134,7, 133,9, 129,9, 129,1, 128,5, 128,0, 116,6, 76,2, 61,1, 41,8 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ 297,1598; encontrada 297,1591.

2-(benzil(hidroxi)amino)-2-fenil-N-(prop-2-in-1-il)acetamida (42)



O produto **42** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 47%. Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 8,12 (dd, $J = 6,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,47 – 7,45 (m, 2H), 7,34 – 7,31 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 5H), 4,94 (s, 1H), 3,93 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 3H), 3,74 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,11 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 169,6, 135,1, 134,6, 130,9, 130,3, 129,4, 129,2, 128,9, 128,6, 79,2, 71,9, 71,2, 60,9, 29,3 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$ 295,1441; encontrada 295,1434.

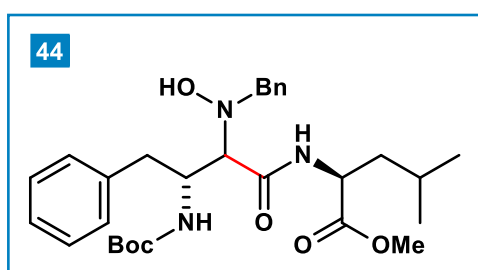
((3R)-2-(benzil(hidroxi)amino)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fenilbutanoil)-L-fenilalaninato de metila (43)



O produto **43** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 46% e $rd = 3:1$ (67:33). Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. (*) indica diastereoisômero minoritário quando não sobreposto. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 – 7,11 (m, 20H), 7,06 – 7,05 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,01 (td, $J = 10,1, 5,2$ Hz, 1H)*, 4,94 (ddd, $J = 9,1, 7,7, 4,7$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,28 (bs, 1H)*, 4,15 (qd, $J = 10,0$,

4,3 Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H)*, 3,64 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)*, 3,55 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,36 (dd, $J = 14,2, 4,6$ Hz, 1H)*, 3,26 (dd, $J = 14,1, 4,7$ Hz, 1H), 2,99 – 2,93 (m, 3H), 2,62 (dd, $J = 14,4, 8,1$ Hz, 1H), 1,35 (s, 9H)* 1,30 (s, 9H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz):** δ 171,9, 171,7, 171,5, 158,0, 137,8, 137,0, 136,3, 129,8, 129,4, 129,3, 129,1, 128,9, 128,7, 128,5, 128,3, 128,1, 127,6, 127,3, 127,1, 126,7, 80,6, 74,4, 60,9, 60,1, 53,2, 52,7, 52,5, 51,7, 50,7, 37,9, 37,7, 36,4, 28,4 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para C₃₂H₃₉N₃O₆H 562,2912; encontrada 562,2920.

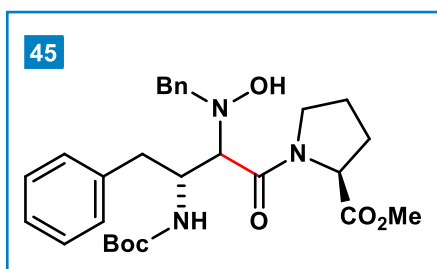
Metil ((3R)-2-(benzil(hidroxi)amino)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fenilbutanoil)-L-leucinato (44)



O produto **44** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 55% e $rd = 3:2$ (60:40). Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. (*) indica diastereoisômero minoritário quando não sobreposto. **RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 8,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H),

7,32 – 7,14 (m, 15H), 4,63 – 4,59 (m, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 2H), 4,29 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H)*, 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,99 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,89 – 3,82 (m, 1,65H), 3,72 (s, 3H)*, 3,64 (s, 3H), 3,11 (bs, 1H), 3,01 (dd, $J = 14,5, 4,3$ Hz, 2H), 2,93 (dd, $J = 14,6, 4,3$ Hz, 1H)*, 2,89 – 2,77 (m, 1H)*, 2,69 (dd, $J = 14,4, 7,6$ Hz, 1H), 1,78 (dq, $J = 13,3, 6,7$ Hz, 1H)*, 1,67 – 1,59 (m, 4,25H), 1,33 (s, 5H)*, 1,32 (s, 9H), 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H)*, 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H)*, 0,89 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz):** δ 172,4, 171,9, 170,1, 169,6, 157,1, 156,3, 137,9, 137,7, 129,5, 129,4, 129,3, 129,2, 128,7, 128,6, 128,5, 128,3, 127,4, 126,7, 126,4, 79,8, 79,7, 79,4, 79,3, 67,2, 64,5, 60,9, 58,9, 53,8, 52,6, 51,6, 47,5, 37,9, 37,6, 29,8, 29,1, 28,5, 25,1, 24,8 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para C₂₉H₄₁N₃O₆H 528,3068; encontrada 528,3079.

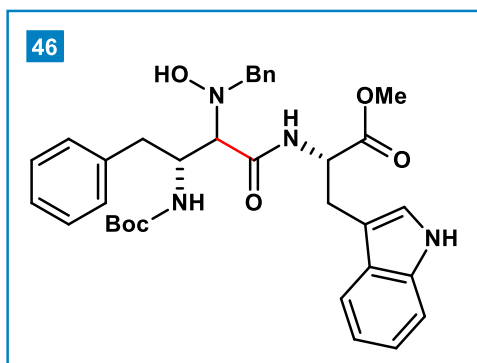
((3R)-2-(benzil(hidroxi)amino)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-fenilbutanoil)-L-prolinato de metila (45)



O produto **45** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 51% e *rd* = 2:1 (67:33). Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. (*) indica diastereoisômero minoritário quando não sobreposto. **RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 10H), 7,15 – 7,09

(m, 5H), 5,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H)*, 5,62 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,72 (bs, 1H), 4,52 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 0,5H)*, 4,45 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,43 – 4,40 (m, 1H), 4,27 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H)*, 4,11 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H)*, 3,65 (s, 3H), 3,60 – 3,57 (m, 2H), 3,47 (dd, *J* = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 3,04 – 2,97 (m, 1H), 2,76 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,31 (s, 9H)* ppm. **RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):** δ 172,3, 171,8, 169,9, 169,5, 157,0, 156,2, 137,8, 137,6, 129,4, 129,3, 129,2, 129,1, 128,6, 128,5, 128,3, 128,2, 127,2, 126,5, 126,3, 79,7, 79,6, 79,3, 79,2, 67,0, 64,4, 60,8, 58,9, 53,7, 52,5, 51,4, 47,4, 37,7, 37,5, 29,7, 28,9, 28,4, 24,9, 24,7 ppm. **EM (ESI+):** [M+H]⁺ *m/z* calculada para C₂₈H₃₇N₃O₆H 512,2755; encontrado 512,2762.

((3*R*)-2-(benzil(hidroxi)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-fenilbutanoil)-L-triptofanato de metila (46)

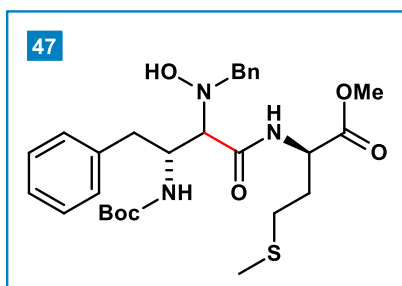


O produto **46** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 48% e *rd* = 3:2 (60:40). Fase móvel: gradiente de 10 a 30% AcOEt em Hexano. (*) indica diastereoisômero minoritário quando não sobreposto. **RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,02 (m, 25H),

5,93 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H)*, 5,00 (dd, *J* = 12,8, 7,9 Hz, 2H), 4,56 – 4,45 (m, 2H), 4,29 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H)*, 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,88 (dd, *J* = 14,3, 6,1 Hz, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,46 (dd, *J* = 14,6, 8,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (s, 9H)* ppm. **RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz):** δ 173,6, 172,4, 171,9, 169,5, 157,9, 157,5, 137,9, 136,8, 136,2, 129,5, 129,3, 129,3, 128,6, 128,6, 128,5, 128,5, 128,1, 128,1, 127,1, 126,9, 126,6, 126,5, 126,4, 122,9, 122,7, 122,5, 122,3, 119,8, 119,7, 118,5, 118,3, 111,5, 111,4, 110,4, 109,3, 80,5, 80,0, 74,7, 74,3, 60,4, 60,1, 52,9, 52,5, 51,9,

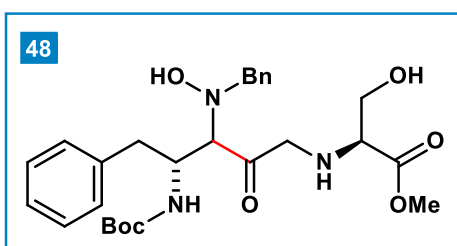
51,3, 51,2, 37,5, 36,2, 28,3, 28,3 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{31}H_{37}N_3O_6H$ 601,3033; encontrada 601,3033.

Metil ((3R)-2-(benzil(hidroxi)amino)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-fenilbutanoil)-D-metioninato (47)



O produto **47** foi obtido como sólido branco com rendimento de 65% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. Espectro de RMN exibe sinais extras devido à presença de rotâmeros, como visto pelo experimento de troca química²⁹⁰. (*) indica rotâmeros. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,26 – 7,13 (m, 20H), 5,89 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,89 – 3,81 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)*, 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H)*, 3,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 2H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,69 (dt, $J = 14,2, 7,2$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,52 – 2,47 (m, 2H), 2,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H)*, 2,00 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,33 (s, 9H) ppm. **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ 173,3, 172,2, 172,1, 171,3, 158,0, 157,6, 137,8, 137,6, 137,5, 136,85, 136,5, 129,8, 129,8, 129,4, 129,4, 129,2, 128,7, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 127,3, 127,2, 126,9, 126,8, 126,7, 126,6, 80,7, 80,7, 74,5, 74,3, 74,2, 72,9, 61,3, 60,9, 60,6, 60,2, 53,1, 52,7, 52,6, 51,7, 51,5, 51,4, 51,3, 51,1, 50,9, 38,5, 37,5, 36,6, 36,5, 31,2, 31,2, 30,4, 30,3, 30,1, 30,0, 28,4, 15,6, 15,5, 15,5, 15,4 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{28}H_{39}N_3O_6SH$ 546,2632; encontrada 546,2624.

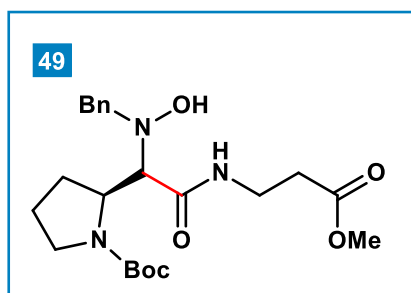
((4R)-3-(benzil(hidroxi)amino)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-oxo-5-fenilpentil)-L-serinato de metila (48)



O produto **48** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 49% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 40% AcOEt em Hexano. Espectro de RMN exibe sinais extras devido à presença de rotâmeros, como visto pelo experimento de troca química²⁹⁰ (*) indica rotâmeros. **RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz):**

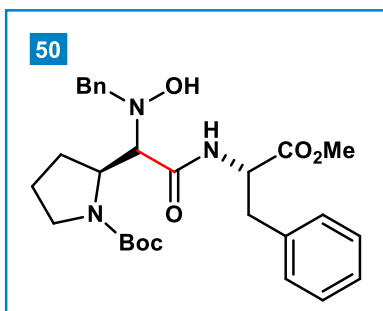
δ 7,39 – 7,19 (m, 20H), 5,88 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 2H), 4,63 – 4,57 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)*, 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)*, 3,43 (s, 1H), 3,27 (dd, $J = 15,9, 7,2$ Hz, 1H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,88 – 2,75 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,35 (s, 9H)* ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz):** δ 171,9, 171,6, 170,7, 170,3, 157,9, 157,6, 157,0, 137,9, 137,3, 137,2, 136,9, 129,8, 129,6, 129,4, 129,3, 128,8, 128,7, 128,6, 128,4, 128,4, 128,3, 127,6, 127,5, 127,3, 126,9, 126,8, 126,6, 80,7, 80,6, 74,6, 73,7, 73,7, 70,8, 63,0, 62,5, 62,3, 61,7, 61,5, 61,3, 60,6, 54,7, 54,55, 53,9, 53,2, 52,9, 52,9, 51,9, 51,4, 51,2, 38,1, 37,7, 37,6, 37,2, 28,3 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para C₂₆H₃₅N₃O₇H 502,2548; encontrado 502,2542.

terc-butil (S)-2-((R)-1-(benzil(hidroxi)amino)-2-((3-metóxi-3-oxopropil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (49)



O produto **49** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 43% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 8,01 (s, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 10H), 4,62 (s, 1H), 4,21 (dd, $J = 9,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,74 – 3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 4H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,62 – 2,56 (m, 4H), 2,14 (s, 2H), 2,04 – 1,98 (m, 2H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,81 (dt, $J = 14,8, 7,5$ Hz, 2H), 1,51 (s, 18H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz):** δ 173,1, 172,5, 172,3, 171,8, 157,3, 157,1, 138,3, 128,4, 128,2, 127,9, 126,9, 80,6, 73,1, 60,9, 59,9, 57,3, 51,9, 51,8, 48,3, 46,4, 34,7, 34,4, 33,5, 28,5, 28,4, 27,1, 23,4, 23,2 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para C₃₁H₃₇N₃O₆H 436,2442; encontrado 436,2434.

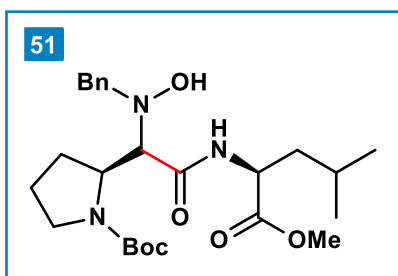
terc-butil (S)-2-((R)-1-(benzil(hidroxi)amino)-2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (50)



O produto **50** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 53% e $rd = 2:1$ (67:33). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. (*) indicativo para o diastereoisômero minoritário quando não está sobreposto. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 8,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 6,0$

Hz, 1H), 7,24 – 7,09 (m, 17H), 4,89 – 4,79 (m, 2H), 4,49 (s, 1H)*, 4,22 (dd, $J = 10,5, 6,4$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 10,2, 7,6$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H)*, 3,65 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 3,21 (dd, $J = 14,2, 4,9$ Hz, 4H), 2,96 – 2,84 (m, 3H), 1,97 – 1,90 (m, 2H), 1,82 (dd, $J = 13,1, 6,1$ Hz, 2H), 1,75 (td, $J = 9,7, 5,5$ Hz, 1H), 1,62 – 1,56 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,42 (s, 9H)* ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** 171,9, 171,9, 171,8, 171,7, 156,9, 156,9, 138,3, 138,2, 136,5, 136,3, 129,3, 129,1, 128,7, 128,6, 128,3, 128,0, 127,9, 127,9, 127,1, 127,1, 126,9, 126,8, 80,5, 72,7, 72,6, 59,6, 59,5, 57,1, 57,0, 53,2, 52,7, 52,4, 52,3, 46,4, 46,2, 38,0, 37,8, 28,4, 28,4, 26,9, 26,7, 23,1, 23,0 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{H}$ 512,2755; encontrada 512,2748.

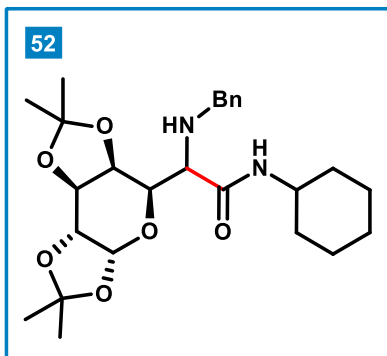
terc-butil (2S)-2-(1-(benzil(hidroxi)amino)-2-(((S)-1-metoxi-4-metil-1-oxopentano-2-il)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato (51)



O produto **51** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 59% e $rd = 1:1$ (50:50). Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,45

– 3,38 (m, 2H), 2,09 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 4H), 1,71 – 1,62 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 0,93 (dd, $J = 7,7, 6,0$ Hz, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 173,1, 157,4, 128,6, 128,3, 127,3, 81,1, 72,5, 59,9, 57,2, 52,4, 50,7, 46,6, 40,6, 29,8, 28,5, 25,2, 23,3, 23,1, 21,5 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{H}$ 478,2912; encontrada 478,2906.

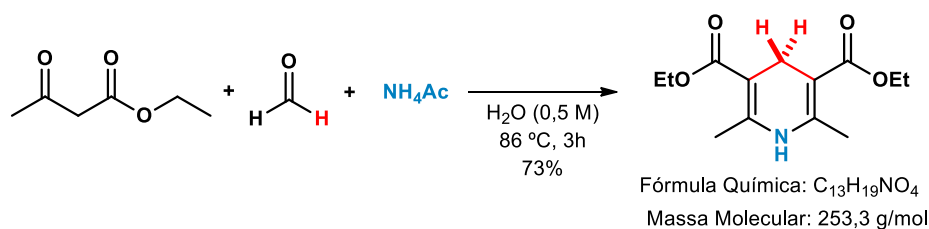
2-(benzilamino)-N-ciclohexil-2-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahydro-5H-bis ([1,3]dioxolo) [4,5 -b:4',5'-d]piran-5-il)acetamida (52)



O produto **52** foi obtido como óleo incolor com rendimento de 71%. Fase móvel: gradiente de 10 a 15% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 7,31 – 7,18 (m, 5H), 5,48 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 4,9, 2,1$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,69 (dt, $J = 14,7, 8,5$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,80 – 1,76 (m, 2H), 1,65 – 1,60 (m, 2H), 1,52 (dt, $J = 7,7, 3,4$ Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33 – 1,29 (m, 2H) 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,15 – 1,07 (m, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 170,8, 140,1, 128,4, 128,4, 127,1, 109,0, 108,9, 96,6, 71,2, 70,9, 70,9, 67,8, 62,5, 53,7, 48,1, 33,1, 32,8, 26,3, 26,0, 25,6, 25,1, 24,8, 23,9 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ 475,2803; encontrada 475,2797.

4.4 Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos dos compostos inéditos referentes ao Capítulo 2

4.4.1 Síntese do éster de Hantzsch



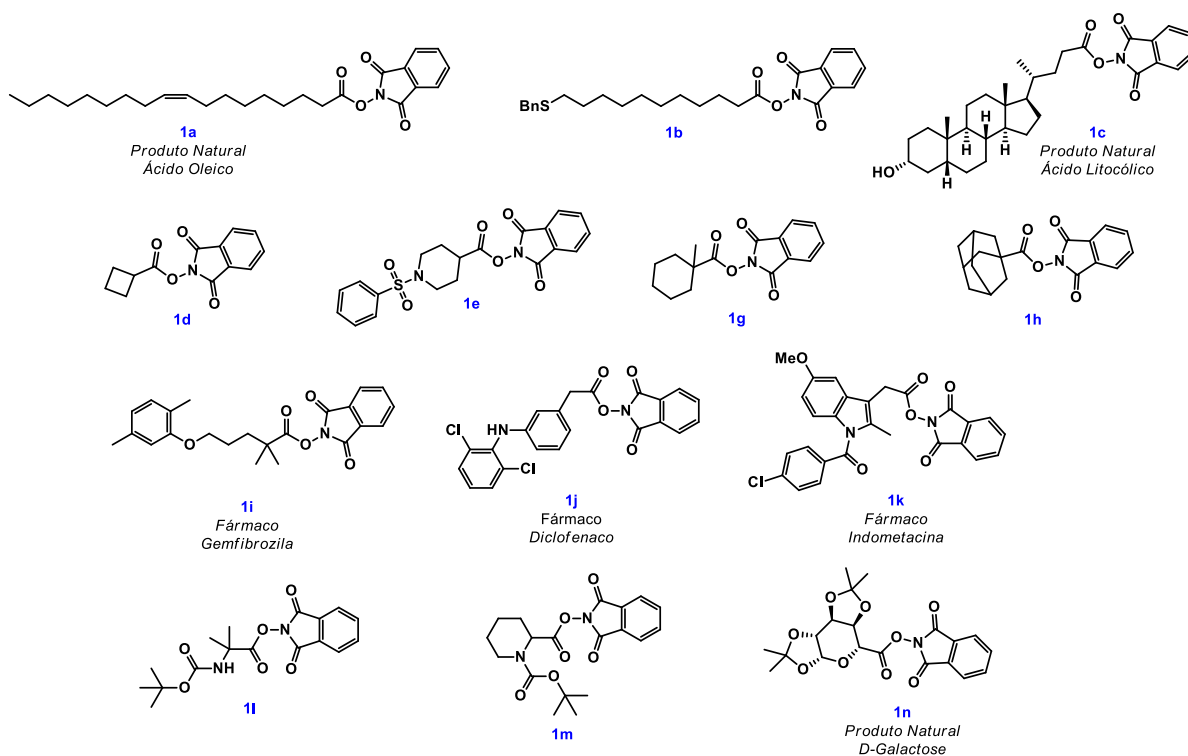
ESQUEMA 101. Preparo do éster de Hantzsch.

Protocolo:²⁹¹ Uma mistura reacional constituída de formaldeído 37% em água (35 mmol, 1 equiv.; 2,63 mL), acetoacetato de etila (140 mmol, 4 equiv.; 18 mL) e NH_4OAc (70 mmol, 2 equiv.; 5,4 g) em H_2O (70 mL; 0,5 M) a 86 °C, foi agitada durante 3 horas (produto precipita no decorrer da reação). Após o término, a solução foi resfriada a temperatura ambiente, filtrada sob vácuo em funil de placa sinterizada ou funil de Büchner. O sólido formado foi lavado com acetona gelada e deixado secar

à temperatura ambiente na capela de exaustão durante a noite e sob vácuo por algumas horas, fornecendo um sólido fino amarelo com 73% de rendimento (25,6 mmol; 6,5 g).

4.4.2 Síntese de *N*-(acilóxi)ftalimidias

Os substratos *N*-(acilóxi)ftalimidias foram sintetizados a partir do protocolo de esterificação de Steglich¹⁰⁵ adaptado. À uma solução de ácido carboxílico (3 mmol) em DCM (0,15 M) em banho de gelo, adicionou-se DCC (3,3 mmol; 1,1 equiv.; 687 mg), DMAP (10 mol %; 0,3 mmol; 37 mg) e *N*-hidroxiftalimida (3,3 mmol; 1,1 equiv.; 538 mg). Após a solução reacional ser agitada *overnight*, filtrou-se para remoção do precipitado formado que foi lavado com DCM (60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosas saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL), de HCl 10% (2 x 30 mL) e *brine* (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A massa bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica *flash*, fornecendo as *N*-(acilóxi)ftalimidias com rendimentos de 50 a 80%.

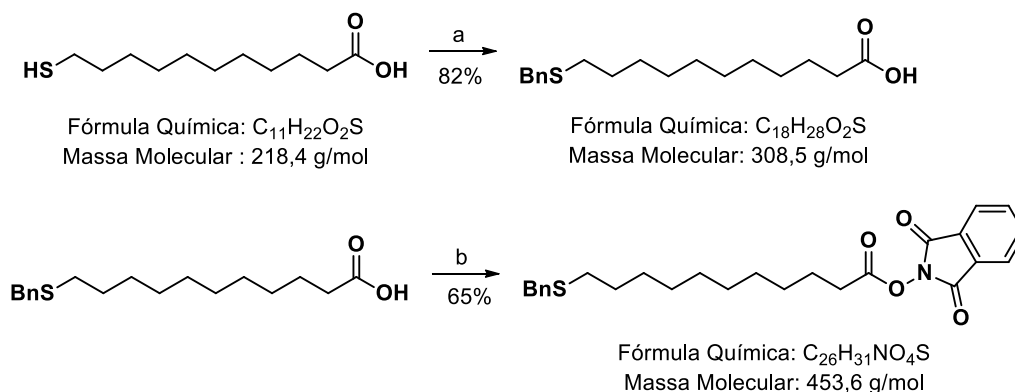


ESQUEMA 102. *N*-(acilóxi)ftalimidias (ésteres redox ativos) utilizadas neste trabalho como fonte de radicais.

As *N*-(acilóxi)ftalimidias **1a**, **2c**, **1d**, **1g** e **1h** foram obtidas em uma única etapa sintética, partindo dos ácidos carboxílicos correspondentes comerciais. O substrato **1b** foi obtido em duas etapas: benzilação²⁹² e esterificação.¹⁰⁵ Os substratos **1e**, **1l** e **1m** foram obtidos em duas etapas: proteção do grupo amino¹⁰² e esterificação.¹⁰⁵ Substratos **1i**, **1j** e **1k** foram obtidos a partir da maceração e extração com AcOEt de seus princípios ativos de fármacos comerciais quando em sua forma neutra ou previamente tratados a partir do ajuste de pH para recuperação de seu princípio ativo e subsequente extração com AcOEt. Os comprimidos (3 gramas) foram macerados e o pó obtido mantido sob agitação com AcOEt (100 mL) por 30 minutos. Logo após, a solução foi filtrada e o solvente evaporado, fornecendo os princípios ativos com rendimentos em torno de 93%. Em seguida foram submetidos a esterificação. Os substratos **2m** e **2n** foram obtidos a partir da proteção do grupo amino e subsequente esterificação. O substrato **2o** foi obtido a partir da reação de proteção de suas hidroxilas⁹⁸ (procedimento adaptado), oxidação²⁹³ da hidroxila primária para o ácido carboxílico e esterificação.

Síntese da *N*-(acilóxi)ftalimida (**1a**): Obtida a partir do protocolo de esterificação descrito na página 165 como óleo viscoso com rendimento de 80%.

Síntese da *N*-(acilóxi) ftalimida (**1b**):



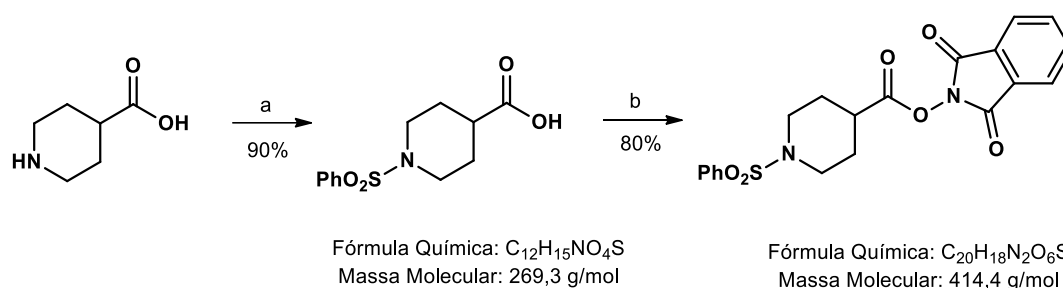
Reagentes e Condições: a) NaOH 2,0 M (0,5 M), BnBr (1 equiv.), EtOH (0,2 M), ta, 3 h; b) *N*-hidróxiftalimida (1,1 equiv.), DMAP (10 mol %), DCC (1,1 equiv.), DCM (0,15 M), banho de gelo - ta, *overnight*.

ESQUEMA 103. Preparo da *N*-(acilóxi)ftalimida **1b**.

Primeira etapa (benzilação):²⁹² À uma solução aquosa de NaOH (2 M, 6 mL) e EtOH (15 mL), adicionou-se ácido 11-mercaptoundecanóico (3 mmol; 1 equiv.; 655 mg) e BnBr (3 mmol; 1 equiv.; 0,360 mL). A solução reacional permaneceu em

agitação vigorosa durante 3 horas. Logo após, foi acidificada com HCl até pH 2. O etanol foi evaporado e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo um sólido branco ceroso com 82% de rendimento (2,46 mmol; 760 mg). Este produto foi utilizado na etapa de esterificação sem purificação prévia. A etapa de esterificação foi realizada conforme descrito acima. O produto foi isolado por coluna cromatográfica como um óleo viscoso amarelo que solidificou no freezer como um sólido amarelo ceroso com rendimento de 65% (1,6 mmol; 725 mg).

Síntese da *N*-(acilóxi)ftalimida (**1e**):



Reagentes e Condições: a) NaHCO₃ (1,5 equiv.), Na₂CO₃ (1,5 equiv.), PhSO₂Cl (1,0 equiv.), MeCN:H₂O (2:3; 0,12 M), 0 °C - rt, 18h. b) N-OH-Phth (1,1 equiv.), DMAP (10 mol %), DCC (1,1 equiv.), DCM (0,15 M), 0 °C - rt, overnight.

ESQUEMA 104. Preparo da *N*-(acilóxi)ftalimida **1e**.

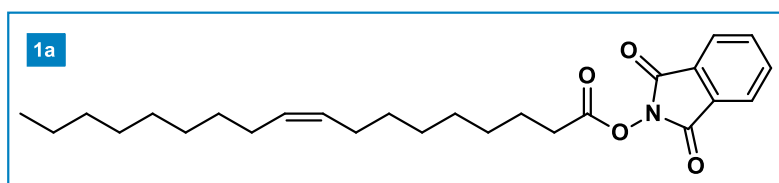
Primeira etapa (proteção):¹⁰² À uma solução de ácido isonipecótico (7,74 mmol; 1 equiv.; 1 g) em MeCN:H₂O (2:3; 0,12 M; 65 mL) resfriada em banho de gelo, adicionou-se NaHCO₃ (11,6 mmol; 1,5 equiv.; 974 mg) e Na₂CO₃ (11,6 mmol; 1,5 equiv.; 1,23 g). Esta solução reacional foi agitada durante 15 minutos. Logo após, adicionou-se PhSO₂Cl gota a gota (7,74 mmol; 1 equiv.; 1 mL), permanecendo sob agitação por 18 horas com retorno gradual à temperatura ambiente. Ao término, a solução reacional foi colocada novamente em banho de gelo e acidificada com HCl 1,0 M até pH 2, precipitando uma porção da massa do produto que foi recuperada por filtração. A solução reacional acidificada foi então extraída com AcOEt (3 x 70 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre

Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada, fornecendo sólido branco com rendimento de 90% (junto com material precipitado inicialmente). Este produto foi utilizado na etapa de esterificação sem purificação prévia (6,98 mmol; 1,88 g). A etapa de esterificação foi realizada conforme descrito na página 165. O produto foi isolado como um sólido branco em escamas com rendimento de 80% (5,6 mmol; 2,3 g). Fase móvel – gradiente de 70 a 100% DCM em Hexano. R_f = 0,4 (100% DCM)

4.4.2.1 Dados espectroscópicos dos compostos 1a, 1b e 1e

Os dados espectroscópicos das *N*-(acilóxi)ftalimidias inéditas são reportados a seguir:

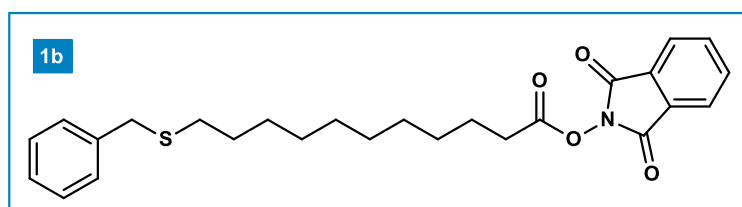
oleato de 1,3-dioxoisindolina-2-il (1a)



O produto **1a** foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 80%.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 – 7,56 (dd, *J* = 5,2, 3,1 Hz, 2H), 7,54 – 7,49 (dd, *J* = 5,1, 3,0 Hz, 2H), 5,15 – 5,05 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 2,44 – 2,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,83 – 1,71 (s, 4H), 1,57 – 1,49 (m, 2H), 1,22 – 1,16 (m, 2H), 1,11 – 0,99 (d, *J* = 30,1 Hz, 18H), 0,66 – 0,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169,6, 162,0, 134,7, 130,0, 129,7, 129,0, 123,9, 77,5, 77,2, 76,8, 31,9, 31,0, 29,8, 29,7, 29,6, 29,4, 29,1, 29,0, 28,8, 27,25, 27,2, 24,7, 22,7, 14,1 ppm. **EM (ESI+):** [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₂₆H₃₇NO₄Na 450,2615; encontrada 450,2613.

1,3-dioxoisindolin-2-il 11-(benziltio) undecanoato (1b)

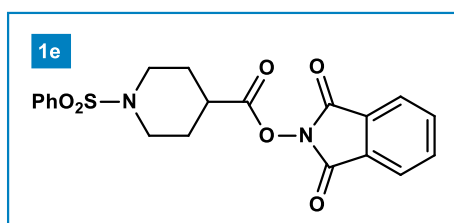


O produto **1b** foi obtido como sólido amarelo ceroso com rendimento de 65%. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,95 – 7,86 (m, 2H), 7,86 – 7,77 (m,

2H), 7,33 (d, *J* = 4,1 Hz, 4H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 2H), 1,44 (dd, *J* = 14,2, 6,2 Hz, 2H), 1,36 – 1,23 (m, 9H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz,**

CDCl₃): δ 169,8, 162,1, 138,8, 134,8, 129,1, 128,9, 128,6, 127,0, 124,1, 36,4, 31,5, 31,1, 29,5, 29,4, 29,33, 29,27, 29,2, 29,0, 28,9, 24,8 ppm. **EM (ESI+)**: [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₂₆H₃₁NO₄Na 476,1866; encontrada 476, 1869.

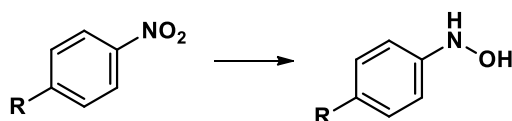
1,3-dioxoisindolin-2-il 1-(fenilsulfonil) piperidina-4-carboxilato (1e)



O produto 1e foi obtido como sólido branco em escamas com rendimento de 80%. Fase móvel: gradiente de 70 a 100% DCM em Hexano. R_f = 0,4 (100% DCM). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,81 – 7,76 (m, 4H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,65 (dt, *J* = 8,9, 4,2 Hz, 2H), 2,80 – 2,61 (m, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 2H), 2,03 (dtd, *J* = 13,8, 10,0, 3,8 Hz, 2H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 170,2, 161,9, 136,2, 134,9, 133,0, 129,2, 128,9, 127,7, 124,1, 44,9, 37,5, 27,3 ppm. **EM (ESI+)**: [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₂₀H₁₈N₂O₆Na 437,0778; encontrada 437,0777.

Os dados espectroscópicos das demais *N*-(acilóxi)ftalimidas já foram publicados em trabalhos anteriores e podem ser encontrados na seguinte literatura: **1c**,²⁹⁴ **1d**, **1g** e **1h**,^{295, 296} **1i**,²⁹⁷ **1j**,²⁹⁸ **1k** e **1l**,²⁹⁹ **1m**,³⁰⁰ **1n**^{301,302} e **1o**.³⁰³

4.4.3 Síntese do reagente *N*-fenil-hidroxilamina e análogos



R = H, Br, COOEt

Reagentes e Condições: a) NH₄Cl (1,2 equiv.), Zn⁰ em pó (2,4 equiv.), EtOH:H₂O (1:1; 0,5 M), banho de gelo - ta, 2h.

ESQUEMA 105. Preparo de *N*-fenil-hidroxilaminas.

Literatura:^{247,248} À uma solução de nitrobenzeno (20 mmol; 1 equiv.; 2,06 mL), NH₄Cl (24 mmol; 1,2 equiv.; 1,3 g) em EtOH:H₂O (1:1; 0,5M) resfriada em banho de gelo, adicionou-se Zn⁰ em pó (48 mmol; 2,4 equiv.; 3,14 g). A solução reacional foi

mantida sob agitação vigorosa durante 2 horas com retorno gradual à temperatura ambiente. Logo após, foi filtrada em papel de filtro ou Celite e o sal de zinco lavado com AcOEt (100 mL). As fases foram separadas em funil de separação e a fase aquosa extraída com AcOEt (60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (2 x 50 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida até obtenção de um xarope amarronzado. Neste xarope adicionou-se hexano para a precipitação e subsequente filtração para obtenção do produto *N*-fenil-hidroxilamina como um sólido bege com rendimento de 65%.

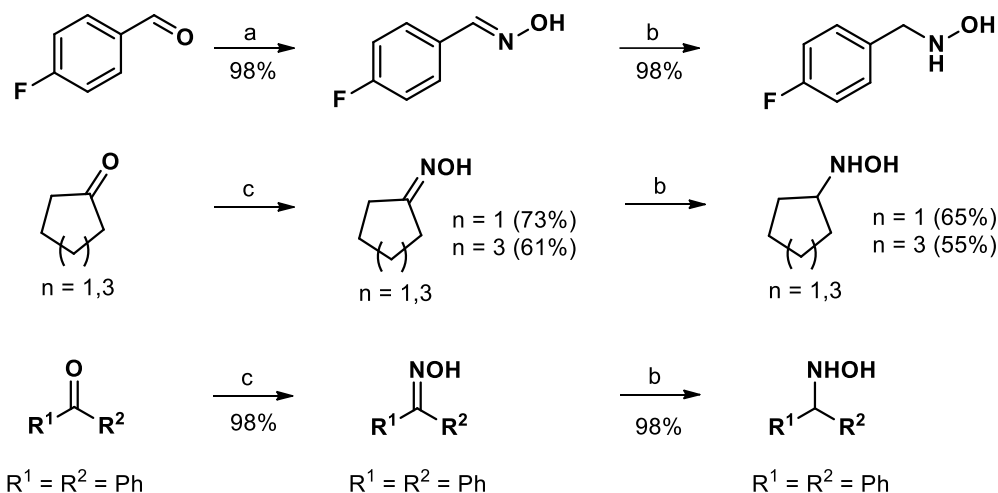
Produtos ainda mais puros podem ser obtidos a partir da solubilização deste precipitado em volume mínimo de AcOEt e adição de hexano e posterior armazenamento no *freezer* por algumas horas. Forma-se um sólido cristalino em formato de agulhas. Este sólido torna-se amarronzado em pouco tempo em temperatura ambiente e mesmo armazenando no freezer a -18 °C, indicando possivelmente sua degradação parcial. Estes compostos foram preparados e utilizados no mesmo dia.

N-aril hidroxilaminas também podem ser obtidas a partir da redução do grupo nitro com hidrazina monohidratada e níquel de Raney ou Rh/C. Estes métodos são especialmente úteis, de acordo com a literatura,²⁵⁴ para a obtenção de *N*-fenil-hidroxilaminas substituídas em *orto*, *meta* e *para* com grupos halogêneos e doadores de elétrons.

Os dados espectroscópicos das hidroxilaminas acima podem ser encontrados nas seguintes literaturas: *N*-fenil-hidroxilamina,^{254,304} *N*-(4-bromofenil) hidroxilamina,³⁰⁴ *N*-(4-etiléster) fenil-hidroxilamina

Cuidado: *N*-fenil-hidroxilamina provoca alergias respiratórias e cutâneas e risco de explosão.^{305,306}

4.4.4 Síntese dos reagentes *N*-benzil, *N*-ciclopentil, *N*-ciclooctil e *N*-benzidril-hidroxilaminas



Reagentes and Condições: a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,1 equiv.), NaOH (1,1 equiv.), $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1; 0,33 M), ta, 2h. b) NaBH_3CN (1,5 equiv.), HCl 37%, $\text{pH} = 1-3$, MeOH (0,5 M), banho de gelo - ta, 75 min. c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,5 equiv.), NaOH (1,5 equiv.), $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (5:1; 0,25 M), refluxo, 15 min.

ESQUEMA 106. Preparo de *N*-alquil-hidroxilaminas.

Primeira etapa (condensação – aldeído):⁹⁰ À uma solução de aldeído (20 mmol; 1 equiv.) em $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1; 0,33 M), adicionou-se NaOH (22 mmol; 1,1 equiv.; 880 mg). Após completa solubilização, adicionou-se $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (22 mmol; 1,1 equiv.; 1,53 g). Esta solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 2 horas. Ao término, o solvente EtOH foi evaporado e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo a oxima que foi utilizada na próxima etapa sem purificação prévia.

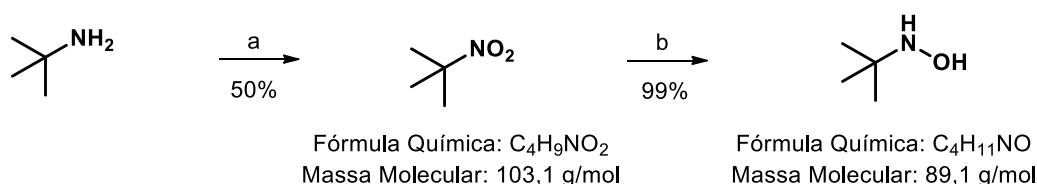
Primeira etapa (condensação – cetonas):²⁴⁹ À uma solução de cetona (20 mmol, 1 equiv.) em $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (5:1; 0,25 M), adicionou-se NaOH (30 mmol; 1,5 equiv.; 1,2 g) e $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (30 mmol; 1,5 equiv.; 2,08 g). Esta solução reacional foi refluxada durante 15 minutos. Ao término, foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 60 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo a oxima que foi utilizada na próxima etapa sem purificação prévia.

Segunda etapa (redução):^{91,92} MeOH (0,5 M) foi acidificado com HCl 37% (~2,5 mL) até $\text{pH} 1-3$ em banho de gelo. Após esta solução agitar por 5 minutos,

adicionou-se a oxima e na sequência NaBH₃CN (1,5 equiv.) em porções durante 10 minutos. Logo após, a solução reacional permaneceu sob agitação vigorosa durante 15 minutos em banho de gelo e por mais 1 hora em temperatura ambiente. Ao término, adicionou-se H₂O (10 mL) e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. A massa bruta contida no balão foi ressuspensa com uma solução de NaOH (6M) com a fase aquosa mantida em pH = 9-10. Pode ocorrer precipitação do produto durante nesta etapa. Caso não ocorra, a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 60 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo as hidroxilaminas como sólidos granulares branco.

Os dados espectroscópicos destes compostos podem ser encontrados nas seguintes literaturas: *N*-(4-fluorobenzil) hidroxilamina,³⁰⁷ *N*-cicloentilhidroxilamina,³⁰⁸ *N*-ciclooctilhidroxilamina,³⁰⁹ *N*-benzidrilhidroxilamina.³¹⁰

4.4.5 Síntese do reagente *N*-*terc*-butilhidroxilamina



Reagentes e Condições: a) Na₂WO₄·2H₂O (2,4 mol%), H₂O₂ (3,15 equiv.), H₂O (9,3 M), MeOH (4,7 M), 0 °C, 5h. b) Zn⁰ em pó (1,5 equiv.), AcOH glacial (3 equiv.), EtOH (0,2 M), banho de gelo - ta, 3h

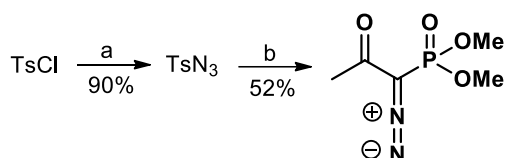
ESQUEMA 107. Preparo de *N*-*terc*-butilhidroxilamina.

Primeira etapa (oxidação):²⁵⁰ À uma solução de *terc*-butilamina (280 mmol, 1 equiv.; 30 mL), Na₂WO₄·2H₂O (2,4 mol %; 6,72 mmol; 2,2 g) e H₂O (30 mL) em banho de gelo, adicionou-se lentamente (3 horas de adição) H₂O₂ 30% (881 mmol; 3,15 equiv.; 90 mL). Após 5 minutos do início da adição de H₂O₂, adicionou-se MeOH (60 mL). A solução reacional adquire cor azul. Após o término da adição de H₂O₂, a solução reacional permaneceu sob agitação por mais 2 horas em banho de gelo com retorno gradual à temperatura ambiente. Logo após, H₂O (200 mL) foi adicionada e a solução reacional foi armazenada na capela de exaustão durante dois dias (desaparecimento da cor azul). Então, esta solução foi extraída com DCM (4 x 150

mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida (40 °C – 650 mmbar). Após o término da evaporação do DCM, o líquido bruto contido no balão correspondia a 50% de rendimento e foi utilizado diretamente na próxima etapa.

Segunda etapa (redução):^{251,252} À uma solução de 2-metil-2-nitropropano (70 mmol; 1 equiv.; 7,22 g), Zn⁰ em pó (105 mmol; 1,5 equiv.; 6,86 gramas) em EtOH (0,2 M) em banho de gelo, adicionou-se gota a gota, com auxílio de um funil de adição, AcOH glacial (210 mmol; 3 equiv.; 12 mL). Após o término da adição de AcOH glacial, o banho de gelo foi removido e a solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa por mais 3 horas em temperatura ambiente. Em seguida, a solução foi filtrada e o sal de zinco formado lavado com DCM. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. A massa bruta contida no balão foi ressuspendida em DCM, filtrada e evaporada duas vezes, fornecendo um óleo viscoso incolor com rendimento quantitativo.

4.4.6 Síntese do reagente de Ohira-Bestmann



Fórmula Química: C₅H₉N₂O₄P

Massa Molecular: 192,1 g/mol

Reagentes e Condições: a) NaN₃ (1 equiv.), Acetona: H₂O (1:1 / 0,17M), 0 °C, 2 h. b) i: NaH (1,2 equiv.), fosfonato (1 equiv.), THF (0,18 M), 0 °C, 1h. ii: TsN₃ (1 equiv. em THF 1,8M), banho de gelo, 30 min.

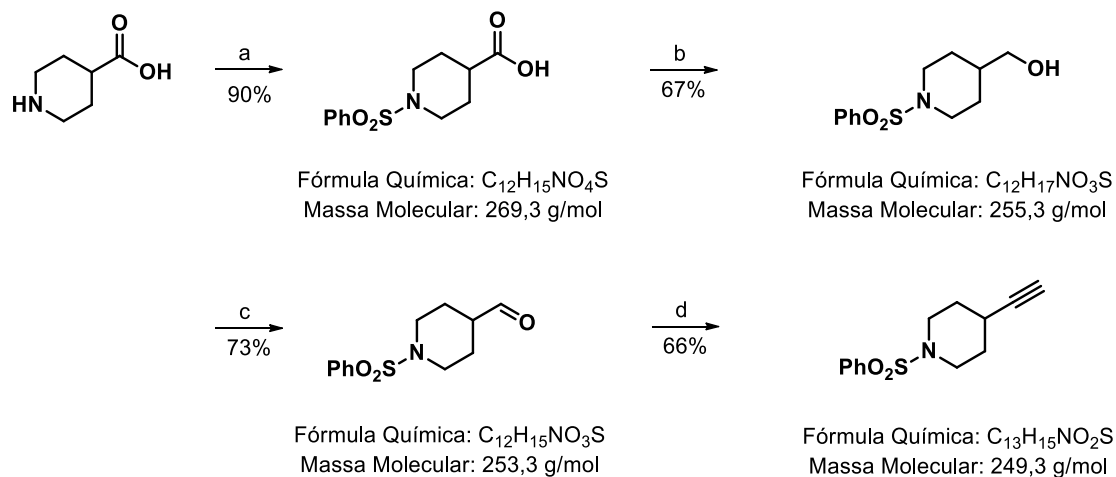
ESQUEMA 108. Preparo do reagente de Ohira-Bestmann.

Literatura:^{266,267} Uma solução de TsCl (20,0 mmol; 1 equiv.; 3,8 g) e NaN₃ (20,0 mmol; 1 equiv.; 1,2 g) em acetona:H₂O (1:1; 0,17 M) foi agitada vigorosamente a 0 °C por 2 horas. A acetona foi evaporada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄ anidro e

concentrada sob vácuo fornecendo TsN₃ como líquido incolor com rendimento de 90% (3,5 g; 18 mmol) que foi utilizado sem prévia purificação na próxima etapa.

Uma solução de NaH (60% em óleo mineral; 0,872 g; 21,6 mmol) em THF anidro (50 mL) foi resfriado a 0 °C. O reagente dimetil 2-oxopropilfosfonato (18 mmol, 1 equiv.; 2,5 mL) em THF anidro (50 mL) foi adicionado gota a gota à solução, sendo a mistura mantida sob agitação durante 1 hora a 0 °C. (A mistura reacional torna-se muito densa, sendo importante iniciar a reação com barra magnética grande para facilitar a agitação). TsN₃ (18 mmol, 1equiv.; 3,5 g) em THF (10 mL) foi então adicionado em uma porção e a mistura resultante mantida sob agitação por 30 minutos a esta mesma temperatura. A mistura reacional foi então filtrada sob vácuo em funil de placa sinterizada com Celite, o solvente evaporado sob pressão reduzida e o óleo resultante purificado por cromatografia *flash* (AcOEt) fornecendo o reagente de Ohira-Bestmann (9,44 mmol) como um óleo amarelo e rendimento de 52%.

4.4.7 Síntese do alcino terminal



Reagentes e Condições: a) NaHCO₃ (1,5 equiv.), Na₂CO₃ (1,5 equiv.), PhSO₂Cl (1,0 equiv.), MeCN:H₂O (2:3; 0,12 M), banho de gelo - ta, 18h. b) i: NMM (1,0 equiv.), ^tBuCOOCl (1,0 equiv.), DME (1,0 M), banho de gelo - ta, 45 min. ii: NaBH₄ (1,5 equiv.) H₂O (3,0 M), banho de gelo - ta, 30 min. c) NaHSO₄.H₂O (5 mol %), NaOCl (1 equiv.), TEMPO (1 mol %), DCM (0,33 M), 0 °C - rt, 30h. d) reagente de Ohira-Bestmann (1,3 equiv.), K₂CO₃ (1,7 equiv.), MeOH (0,1 M), ta, 18h.

ESQUEMA 109. Preparo do alcino terminal.

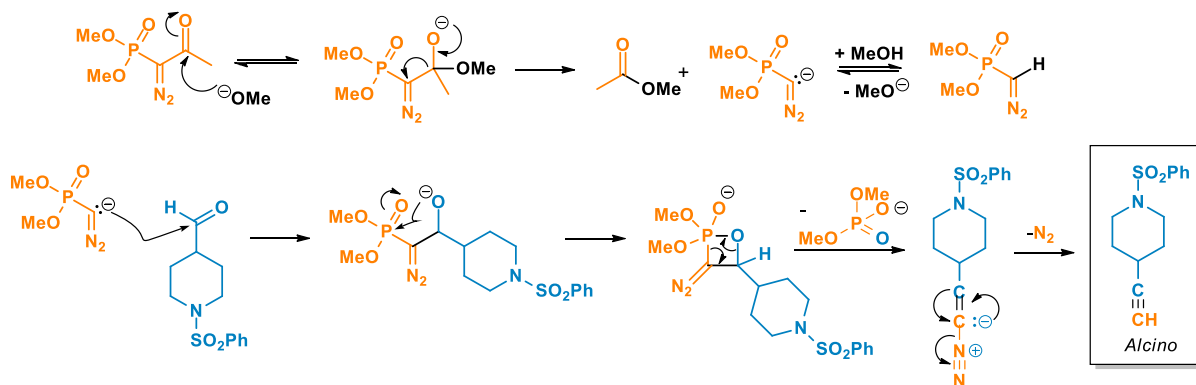
Primeira etapa (proteção):¹⁰² Realizada de acordo com o protocolo descrito na página 167.

Segunda etapa (redução):¹⁰³ À uma solução de ácido isonipecótico protegido (15 mmol; 1 equiv.; 4 g) em DME (1 M) em banho de gelo, adicionou-se NMM (15 mmol; 1 equiv.; 1,7 mL) e *t*BuCOOCl (15 mmol; 1 equiv.; 2 mL). Esta solução reacional foi agitada durante 45 minutos e em seguida foi filtrada e o sal de hidrocloreto de *N*-metil morfolina lavado com DME (50 mL). Logo após a formação do anidrido misto, adicionou-se uma solução 3 M de NaBH₄ em água (22,5 mmol; 1,5 equiv.; 850 mg). Após 30 minutos de agitação vigorosa em banho de gelo, extraiu-se com AcOEt (3 x 80 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 60 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida, fornecendo um sólido branco granular com rendimento de 67% (2,55 g). Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Terceira etapa (oxidação):²⁶⁵ À uma solução de NaHSO₄.H₂O (0,5 mmol, 5 mol%; 70 mg) em DCM (30 mL; 0,33 M) resfriada em banho de gelo, adicionou-se NaOCl 13% (10 mmol; 1 equiv.; 4,8 mL) seguido de TEMPO (0,1 mmol; 1 mol%, 16 mg). Logo após, adicionou-se o álcool (10 mmol; 1 equiv.; 2,55 g) e a mistura reacional permaneceu sob agitação vigorosa durante 30 horas. Novas cargas de NaHSO₄.H₂O, NaOCl e TEMPO foram adicionadas após 6 e 18 horas de reação. Após 30 horas, interrompeu-se a reação (material de partida ainda pôde ser visualizado na CCD). As fases foram separadas em funil de separação e a fase aquosa extraída com DCM (2 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada, fornecendo o aldeído com rendimento de 73%. Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Quarta etapa (alcino):^{266,267} À uma solução contendo o aldeído protegido (7,26 mmol, 1 equiv.; 1,84 g) e o reagente de Ohira-Bestmann (9,44 mmol, 1,3 equiv.; 1,81 g) em MeOH (0,1 M), adicionou-se K₂CO₃ (12,3 mmol, 1,7 equiv.; 1,7 g). A mistura reacional foi vigorosamente agitada a temperatura ambiente durante 18 horas e interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. A solução reacional foi evaporada a pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas secas sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo, fornecendo um sólido amorfo amarelado que foi purificado por

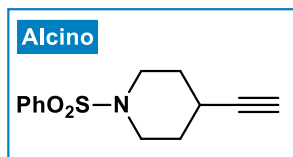
cromatografia *flash* (10% AcOEt em hexano) obtendo o alcino como um sólido branco com 66% de rendimento. $R_f = 0,28$ (10% AcOEt em Hexano)



ESQUEMA 110. Possível mecanismo para a reação de Ohira-Bestmann. Adaptado da referência.³¹¹

4.4.7.1 Dados espectroscópicos do alcino terminal

4-etinil-1-(fenilsulfonil)piperidina



Produto obtido como sólido branco com rendimento de 66%.

Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,27$ (10% AcOEt em Hexano). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ

7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H),

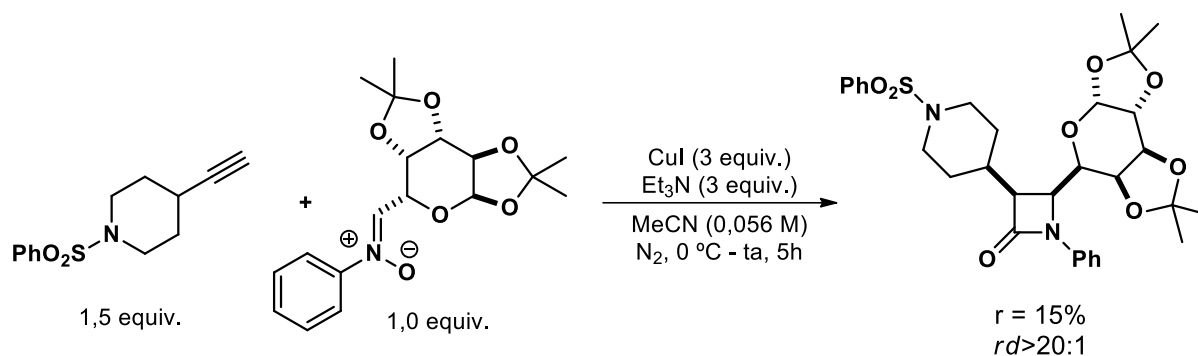
3,26 (ddd, $J = 11,3, 7,2, 3,6$ Hz, 2H), 2,83 (ddd, $J = 11,7, 8,0, 3,4$ Hz, 2H), 2,42 (ttd, J

$= 7,9, 4,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,86 (ddt, $J = 14,3, 7,4, 3,8$ Hz, 2H),

1,70 (m, 2H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 132,8, 129,1, 127,6, 85,4, 70,2,

44,3, 30,7, 25,8 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SH}$ 250,0896; encontrada 250,0890.

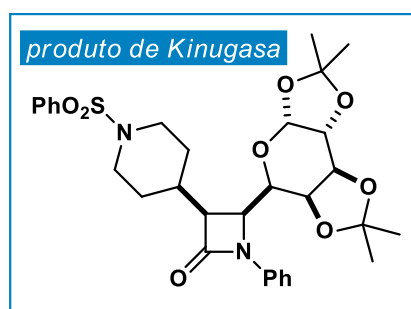
4.4.8 Reação de Kinugasa



ESQUEMA 111. Preparo do produto de Kinugasa.

Literatura:²⁰⁰ *MeCN seca e degaseificada. À uma suspensão de CuI (4,02 mmol; 3 equiv.; 766 mg) em MeCN (20 mL), resfriada em banho de gelo sob atmosfera de $\text{N}_2(\text{g})$, adicionou-se Et_3N (4,02 mmol; 3 equiv.; 0,560 mL). Em seguida, adicionou-se uma solução do alcino (2 mmol; 1,5 equiv.; 500 mg) em MeCN (2 mL) sendo esta solução reacional mantida sob agitação por 5 minutos. Então, uma solução de nitrona (1,34 mmol; 1 equiv.; 470 mg) em MeCN (2 mL) foi adicionada à solução reacional que permaneceu sob agitação em banho de gelo por mais 15 minutos. Logo após, o banho de gelo foi removido e agitou-se por mais 5 horas em temperatura ambiente. Ao término, evaporou-se o solvente, adicionou-se *brine* (30 mL) e a solução reacional foi extraída com AcOEt (3 x 60 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentradas sob vácuo. A massa bruta contida no balão foi purificada por coluna cromatográfica em sílica *flash* gradiente de AcOEt em Hexano (15 – 25%), fornecendo um produto como uma espuma branca com rendimento de 15% e $rd > 20:1$.

4.4.8.1 Dados espectroscópicos do produto de Kinugasa

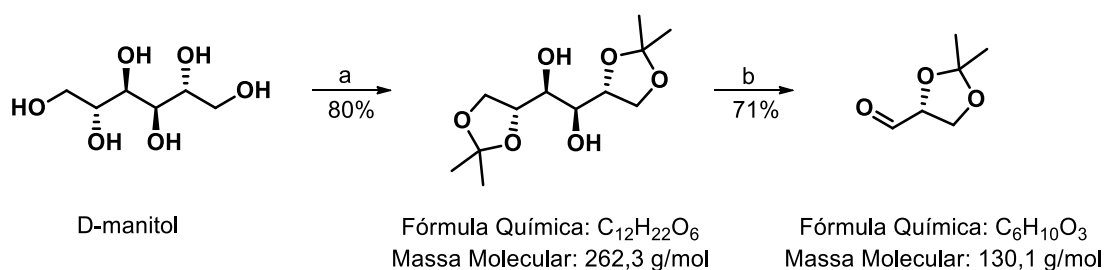


Produto obtido como espuma branca com rendimento isolado de 15% (123 mg) e $rd > 20:1$. Fase móvel: gradiente de 15 a 25% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.59 – 7.40 (m, 5H), 7.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 14.3,$

9.4 Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J = 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.38 – 2.08 (m, 4H), 1.79 (q, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.61 (tt, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 167.4, 137.2, 135.8, 132.6, 128.9, 128.7, 128.1, 124.8, 119.3, 109.1, 108.1, 96.2, 70.6, 70.6, 70.5, 68.2, 57.1, 53.6, 46.6, 45.9, 32.3, 31.5, 29.4, 26.0, 25.9, 24.5, 23.6. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa}$ 621,2241; encontrada 621,2236.

4.4.9 Síntese dos aldeídos de monossacarídeos protegidos

(R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído

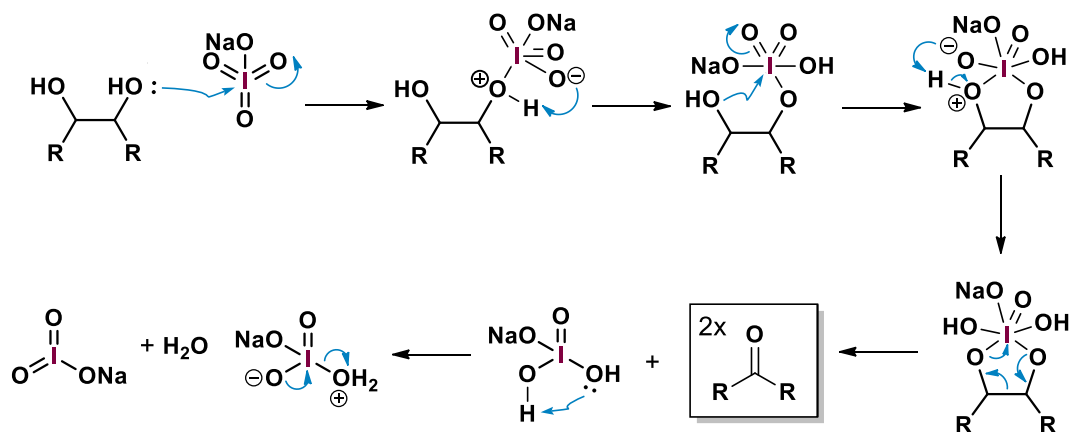


Reagentes e Condições: a) i: ZnCl_2 (2,7 equiv.), Acetona (0,14 M), rt, 5h. ii: $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ (6,37 M), 0 °C, 15 min. b) $\text{NaIO}_4(\text{aq})$ (1,15 M), MeOH (0,3 M), banho de gelo - ta 1h

ESQUEMA 112. Preparo do (R)-gliceraldeído acetonideo.

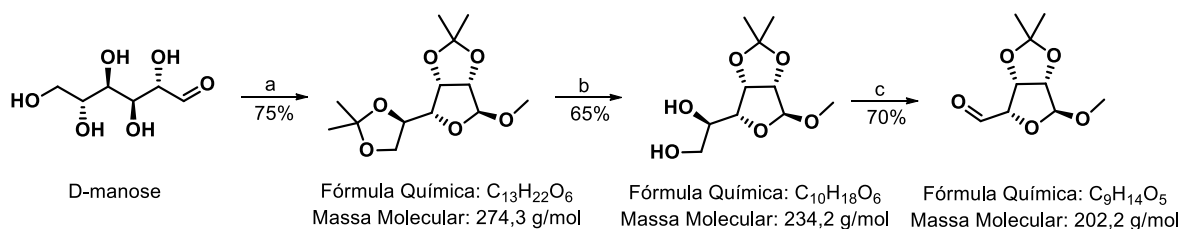
Primeira etapa (proteção):²⁴¹ Em um balão contendo o ZnCl_2 previamente tratado foram adicionados 400 mL de acetona anidra, sendo agitada a mistura vigorosamente até a sua completa dissolução. Após a solução ser resfriada a temperatura ambiente, adicionou-se D-manitol (10 g; 55 mmol) e a solução permaneceu sob agitação vigorosa por 5 h até a solução tornar-se límpida. A solução reacional foi colocada em banho de gelo e então adicionou-se uma solução de K_2CO_3 (22 g) em H_2O (25 mL). Esta mistura reacional foi vigorosamente agitada por 15 min. O carbonato de zinco foi filtrado e lavado com acetona. O filtrado foi concentrado e o sólido branco formado foi solubilizado em Et_2O (50 mL) e transferido a um funil de separação. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com Et_2O (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo fornecendo um sólido branco com rendimento de 80%.

Segunda etapa (clivagem oxidativa 1,2-diol).^{242,312-314} À uma solução de 1,2-diol (20,9 mmol, 1 equiv.; 5,48 g) em MeOH (70 mL, 0,3 M) resfriada em banho de gelo, adicionou-se gota a gota, com auxílio de um funil de adição, uma solução de NaIO₄ (23 mmol 1,1 equiv.; 4,93 g) solubilizado em H₂O destilada (20 mL). Após o término da adição, a solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 1 hora com retorno gradual a temperatura ambiente. Em seguida foi filtrada e o sólido branco formado lavado com DCM. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 80 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo, fornecendo um óleo incolor com 71% de rendimento. Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.



ESQUEMA 113. Possível mecanismo para a clivagem oxidativa 1,2-diol.

(3aS,4S,6S,6aS)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldeído



Reagentes e Condições: a) Acetona:MeOH (3:2 / 0,6 M), HCl 37% (0,24 M), 60 °C, *overnight*. b) AcOH glacial: H₂O (3:2 / 0,15M), *overnight*. c) NaIO₄(aq) (1,15 M), MeOH (0,3 M), banho de gelo-ta, 1h.

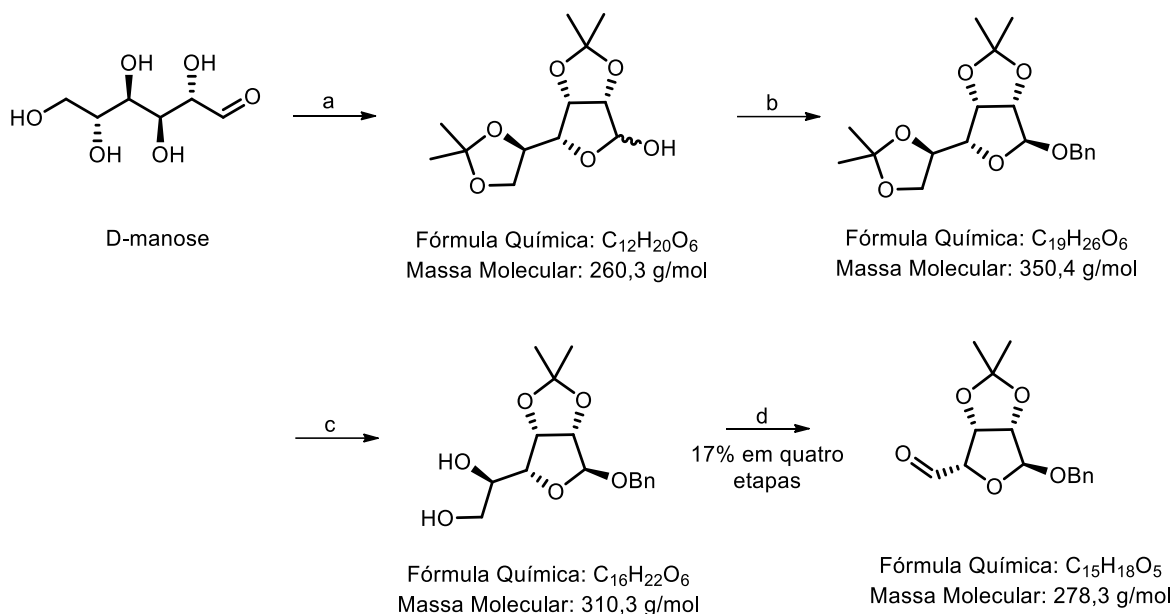
ESQUEMA 114. Preparo do aldeído da D-lixose OMe protegida.

Primeira etapa (proteção): À uma solução de D-manose (30 mmol; 5,4 g) em acetona (30 mL) e MeOH (20 mL), adicionou-se HCl 37% (1 mL). Esta solução reacional foi mantida sob agitação *overnight* a 60 °C. Logo após, foi deixada resfriando a temperatura ambiente e então foi neutralizada com NaHCO_{3(s)} e filtrada. O sólido branco foi lavado com acetona. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um óleo amarelo com rendimento de 75%. Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Segunda etapa (desproteção):²⁴³ O produto obtido na etapa anterior (22,5 mmol; 6,17 g) foi mantido sob agitação vigorosa em temperatura ambiente por 16 horas em uma solução de AcOH glacial/H₂O (3:2). Logo após, a solução foi evaporada sob pressão reduzida, lavada com PhMe (3 x 20 mL). O produto bruto foi solubilizado em AcOEt (120 mL) e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e *brine* (1 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um óleo incolor com rendimento de 65%. Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Terceira etapa (clivagem oxidativa 1,2-diol):³¹⁴ Na sequência, o diol obtido na etapa anterior (14,6 mmol; 3,43 g) foi submetido às mesmas condições reacionais, conforme descrito na página 179. O aldeído foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 70% (10,2 mmol; 2,1 g). Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

(3aS,4S,6S,6aS)-6-(benziloxi)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldeído



Reagentes e Condições: a) Acetona (0,5 M), HCl 37% (0,20 M), ta, 24 h. b) i: NaH (2 equiv.), DMF (0,3 M), banho de gelo, N_2 , 15 min. ii: BnCl (1,5 equiv.), banho de gelo, 16h. c) AcOH glacial: H_2O (3:2 / 0,15M), *overnight*. d) $NaIO_4(aq)$ (1,15 M), MeOH (0,3 M), banho de gelo - ta, 1h.

ESQUEMA 115. Preparo do aldeído da D-lixose OBn protegida.

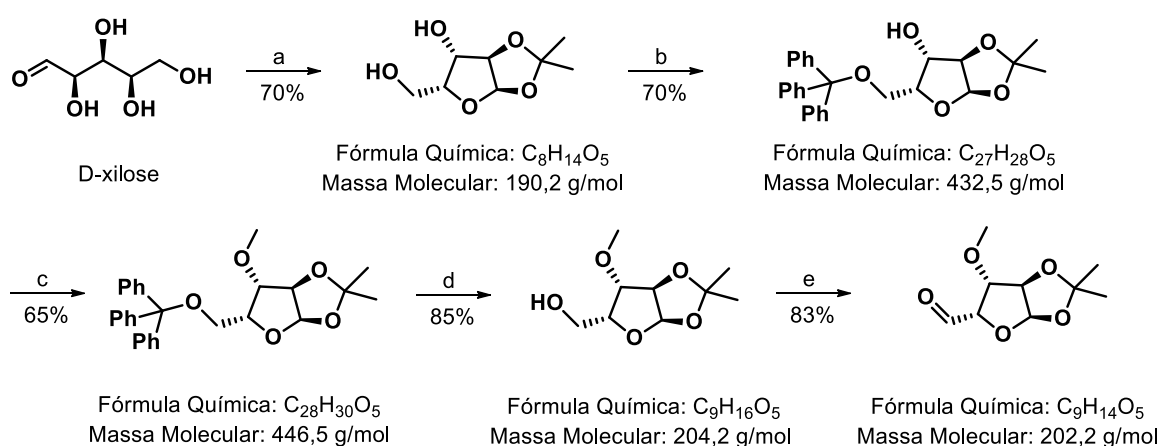
Primeira etapa (proteção): À uma solução de D-manose (30 mmol; 5,4 g) em acetona (60 mL), adicionou-se HCl 37% (1 mL). Esta solução reacional foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. Na sequência, foi neutralizada com $NaHCO_3(s)$ e filtrada. O sal formado foi lavado com acetona. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um sólido branco com rendimento de 30 %. Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Segunda etapa (benzilação): O bis-acetonideo (9 mmol; 1 equiv.; 2,34 g) obtido na etapa anterior foi solubilizado em DMF anidro, sob atmosfera de N_2 , e resfriado em banho de gelo. NaH (60 % em óleo mineral) foi adicionado (18 mmol; 2 equiv.; 720 mg) e a solução reacional permaneceu sob agitação vigorosa por 15 minutos. Logo após, BnCl (13,5 mmol; 1,5 equiv.; 1,55 mL) foi adicionado gota a gota e a reação permaneceu sob agitação vigorosa por mais 16 horas com retorno gradual à temperatura ambiente. Ao término, a solução reacional foi filtrada e o sólido formado lavado com DCM (150 mL). A fase orgânica foi lavada com *brine* (3 x 60 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo um líquido.

Terceira etapa (desproteção):²⁴³ Esta etapa foi realizada conforme descrito na página 180, fornecendo um óleo viscoso incolor com rendimento de 75%. Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Quarta etapa (clivagem oxidativa 1,2-diol):³¹⁴ Na sequência, o diol obtido foi submetido às mesmas condições reacionais, conforme descrito na página 179. O aldeído foi obtido como um óleo viscoso incolor com rendimento de 75%. Este produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

(3aR,5S,6S,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-carbaldeído



Reagentes e Condições: a) Acetona (0,2 M), H₂SO₄ 98% (0,38 M), ta, 30 min. b) TrCl (1,5 equiv.), Et₃N (1,5 equiv.), DMAP (10 mol %), DMF (0,42 M), ta, N₂, 18 h. c) i: NaH (1,5 equiv.), DMF (0,3 M), banho de gelo, N₂, 15 min. ii: MeI (1,5 equiv.), banho de gelo, 14h. d) TFA (3 equiv.), DCM (0,24 M), banho de gelo, 1h. e) TCCA (1,05 equiv.), TEMPO (1 mol %), DCM (0,5 M), banho de gelo, 50 min.

ESQUEMA 116. Preparo do aldeído da D-xilose protegida.

Primeira etapa (proteção):^{244,245} À uma solução de D-xilose (30 mmol; 4,5 g) em acetona (150 mL; 0,2 M), adicionou-se H₂SO₄ 98% (3 mL). Esta solução reacional foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Logo após, foi resfriada em banho de gelo e neutralizada com a adição de uma solução aquosa de NaOH (6 M). Em seguida, a solução foi filtrada e o sal formado lavado com acetona (80 mL). Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 80 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 50 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo

um óleo amarelado com rendimento de 70%. Este produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Segunda etapa (tritilação):²⁴⁶ O produto obtido na etapa anterior (21 mmol; 4 g) foi solubilizado em DMF anidro (50 mL; 0,42 M) e na sequência adicionou-se Et₃N (31,5 mmol; 1,5 equiv.; 4,4 mL), TrCl (31,5 mmol; 1,5 equiv.; 8,78 g) e DMAP (2,1 mmol; 10 mol%, 257 mg), sob atmosfera de N_{2(g)}. Esta solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa em temperatura ambiente por 18 horas. Ao término, adicionou-se água gelada e extraiu-se com DCM (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NH₄Cl (2 x 60 mL), *brine* (1 x 60 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo um sólido branco com rendimento de 70%. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

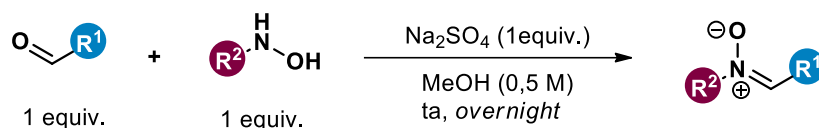
Terceira etapa (metilação): O produto obtido na etapa anterior (14,7 mmol; 1 equiv.; 6,36 g) foi solubilizado em DMF anidro (50 mL; 0,3 M), sob atmosfera de N_{2(g)} e resfriado em banho de gelo. À esta solução, adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (22 mmol; 1,5 equiv.; 882 mg). A solução reacional foi mantida sob agitação durante 15 minutos e então adicionou-se MeI gota a gota (22 mmol; 1,5 equiv.; 1,4 mL). Logo após, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida em temperatura ambiente sob agitação por 14 horas. Ao término, adicionou-se H₂O gelada (50 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (2 x 80 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo um sólido branco com rendimento de 65 %. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

Quarta etapa (detrilação):²⁴⁵ O produto obtido na etapa anterior (9,6 mmol; 1 equiv.; 4,27 g) foi solubilizado em DCM (40 mL; 0,24 M) e resfriado em banho de gelo. À esta solução adicionou-se TFA (28,8 mmol; 3 equiv.; 2,2 mL) e manteve-se sob agitação por 60 minutos. Ao término, foi neutralizada com solução aquosa saturada de Na₂CO₃, filtrada e o sólido lavado com DCM (60 mL). As fases foram separadas em funil de separação e a fase aquosa extraída com DCM (1 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine* (1 x 60 mL), secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob vácuo, fornecendo óleo viscoso com 85% de rendimento.

Quinta etapa (oxidação):⁹⁹ O produto obtido na etapa anterior (8,12 mmol; 1 equiv.; 1,66 g) foi submetido às mesmas condições de oxidação descrita na página 129. O aldeído foi obtido como óleo viscoso branco com 83% de rendimento (6,74 mmol; 1,36 g).

4.4.10 Síntese de nitronas glicosídicas

Os aldeídos obtidos de monossacarídeos protegidos foram submetidos a condensação com as hidroxilaminas sintetizadas. O protocolo²⁵⁵ (adaptado) de condensação é descrito a seguir:



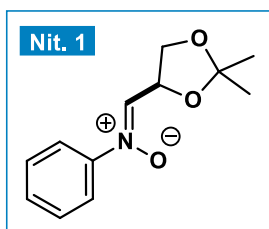
ESQUEMA 117. Preparo de nitronas glicosídicas.

À uma solução de aldeído (1 equiv.), Na₂SO₄ anidro (1 equiv.) em MeOH (0,5 M), adicionou-se a hidroxilamina (1 equiv.). A solução reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 16 horas. Logo após, foi filtrada e o sólido lavado com AcOEt. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a massa bruta foi purificada em sílica *flash* por coluna cromatográfica com rendimentos de 34 - 51 %.

Observação: Recomenda-se a utilização de *N*-fenil α-glicosil nitronas o mais rápido possível. Observamos um grau de degradação (a cor foi alterada e alguns novos *spots* apareceram na TLC). Talvez essas nitronas possam ser sensíveis ao ar.²⁵⁶ A degradação do composto **Nit.6** também foi observada mesmo armazenado em *freezer* (-20 °C) por algumas semanas. Devido à decomposição de compostos **Nit. 4**, **Nit. 6** e **Nit. 8** os espectros de RMN não puderam ser integrados. A decomposição foi evidente (ou seja, escurecimento dos produtos isolados em CDCl₃). Mas, devido aos resultados positivos da análise HRMS e da síntese dos substratos 3- exometileno β-glicosil β-lactamas, é evidente que conseguimos obter tais nitronas.

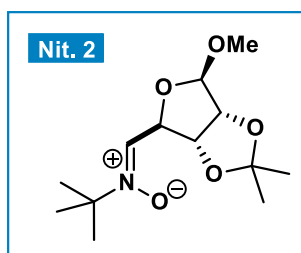
4.4.10.1 Dados espectroscópicos dos compostos (Nit. 1 – Nit. 13)

Óxido de (S,Z)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metileno)anilina



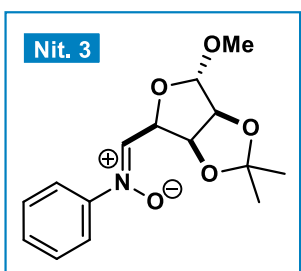
O produto **Nit. 1** foi obtido como óleo viscoso amarelo com rendimento de 45%. Fase móvel: 100% DCM; 5% AcOEt em DCM. $R_f = 0,11$ (100% DCM). Dados espectroscópicos podem ser encontrados na literatura.²⁵⁶ **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{15}H_{15}NO_3H$ 222,1130, encontrada: 222,1125.

(Z)-N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metileno)-2-óxido de metilpropan-2-amina



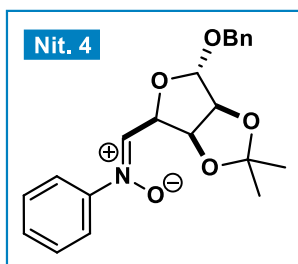
O produto **Nit. 2** foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 37%. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 6,86 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,73 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,48 (s, 12H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 134,2, 112,8, 110,1, 84,3, 82,7, 79,7, 69,4, 55,2, 27,9, 26,5, 25,1 ppm. **EM (ESI+):** $[M+Na]^+$ m/z calculada para $C_{13}H_{23}NO_5Na$ 296,1468; encontrada 296,1464.

Óxido de (Z)-N-(((3aS,4S,6S,6aS)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metileno)anilina



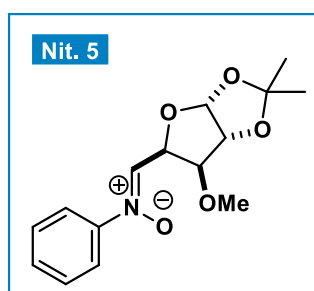
O produto **Nit. 3** foi obtido como espuma amarela com rendimento de 34%. Fase móvel: gradiente de 20 a 40% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,44$ (50% AcOEt em Hexano). **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,47 – 7,44 (m, 3H), 7,43 – 7,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,29 – 5,20 (ddd, $J = 17,0, 5,9, 2,8$ Hz, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,64 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 135,6, 130,5, 129,2, 121,7, 112,9, 107,4, 84,7, 80,1, 54,9, 26,3, 24,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{15}H_{19}NO_5H$ 294,1336; encontrada 294,1341 ppm.

(Z)-N-(((3aS,4S,6S,6aS)-6-(benziloxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metileno)anilina óxido



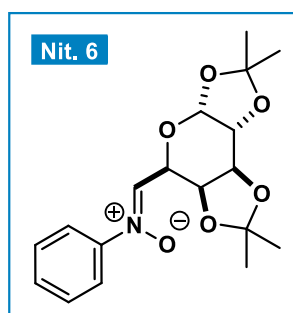
O produto **Nit. 4** foi obtido como espuma amarela com rendimento de 51%. Fase móvel: gradiente de 20 a 40% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,36$ (30% AcOEt em Hexano). **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{21}H_{23}NO_5H$ 370,1649; encontrada 370,1643.

Óxido de (Z)-N-(((3aR,5S,6S,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)metileno)anilina



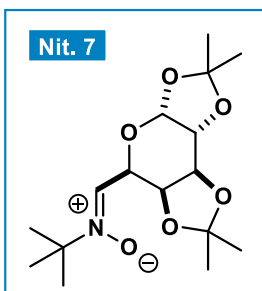
O produto **Nit. 5** foi obtido como espuma marrom-alaranjada com rendimento de 46%. Fase móvel: gradiente de 25 a 40% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,25$ (50% AcOEt em Hexano). **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 4,7, 3,3$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,16 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 146,8, 136,3, 130,6, 129,3, 121,5, 112,4, 105,2, 84,3, 82,3, 78,4, 58,5, 27,1, 26,5 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{15}H_{19}NO_5H$ 294,1336; encontrada 294,1333.

(Z)-N-(((3aR,5S,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4' óxido de ,5'-d]piran-5-il)metileno)anilina



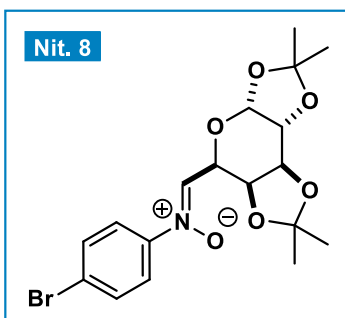
O produto **Nit. 6** foi obtido como espuma branca com rendimento de 47%. Fase móvel: gradiente de 15 a 30% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,15$ (30% AcOEt em Hexano). **EM (ESI+):** $[M+Na]^+$ m/z calculada para $C_{18}H_{23}NO_6Na$ 372,1418; encontrada 372,1415.

(Z)-2-metil-N-(((3aR,5S,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5- b:4',5'-d]piran-5-il)metileno)propan-2-óxido de amina



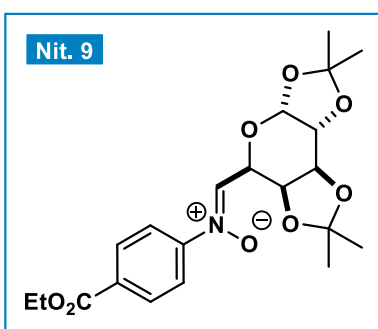
O produto **Nit. 7** foi obtido como espuma branca com rendimento de 45%. Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,2$ (50% AcOEt em Hexano). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 6,65 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 7,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,21 (s, 3H), 1,10 (d, $J = 13,7$ Hz, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 132,2, 108,8, 108,6, 95,8, 70,1, 70,0, 69,5, 69,2, 65,6, 27,5, 25,8, 25,7, 24,6, 24,0. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ 352,1731; encontrada 352,1727.

(Z)-4-bromo-*N*-(((3*aR*,5*S*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3*aH*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metileno)óxido de anilina



O produto **Nit. 8** foi obtido como espuma amarelo-clara com rendimento de 63%. Fase móvel: gradiente de 15 a 35% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,3$ (40% AcOEt em Hexano). **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{BrNa}$ 450,0523; encontrada 450,0511.

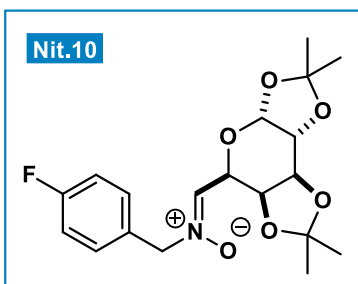
(Z)-4-(etoxicarbonil)-*N*-(((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3*aH*-bis([1,3]dioxolo)[4, óxido de 5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metileno)anilina



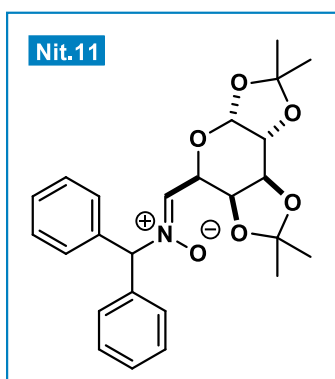
Obtido como óleo viscoso laranja avermelhado (espuma no vácuo) com rendimento de 65%. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{H}$ 422,1809; encontrada: 422,1803.

(Z)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3*aH*-bis([1,3]dioxolo)[Óxido de 4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metileno)metanamina

Caracterização não realizada.

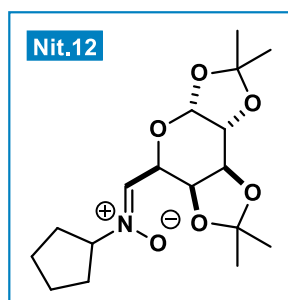


(Z)-1,1-difenil-N-(((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4, Óxido de 5-b:4',5'-d]piran-5-il)metileno)metanamina



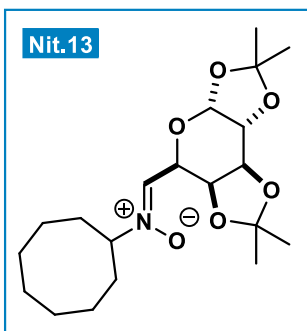
Obtido como sólido branco com rendimento de 47%. Fase móvel: gradiente de 3-15% AcOEt em DCM. $R_f = 0,33$ (5% AcOEt em DCM). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,33 – 7,25 (m, 8H), 7,22 – 7,19 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 4,6, 2,1$ Hz, 1H), 4,89 (dd, $J = 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J = 7,8, 2,5$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 138,4, 136,6, 136,5, 129,2, 128,9, 128,8, 128,7, 128,7, 128,5, 109,4, 109,1, 96,1, 82,4, 70,5, 70,4, 69,6, 66,5, 26,2, 26,1, 25,0, 24,6 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ 440,2068; encontrada 440,2062.

(Z)-N-(((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4' óxido de ,5'-d]piran-5-il)metileno)ciclopentanamina



$R_f = 0,5$ (50% AcOEt em Hexano). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 6,84 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,04 (dd, $J = 5,3, 1,9$ Hz, 1H), 4,66 (dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 7,8, 2,5$ Hz, 1H), 4,31 (ddt, $J = 7,4, 4,5, 2,2$ Hz, 2H), 2,17 – 1,80 (m, 8H), 1,58 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 134,4, 109,4, 109,2, 96,3, 74,8, 70,6, 70,5, 70,2, 65,1, 31,5, 26,3, 25,5, 25,1 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ 342,1911; encontrada 342,1913.

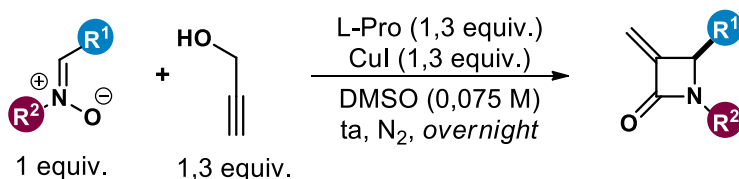
(Z)-N-(((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4' óxido de ,5'-d]piran-5-il)metileno)ciclooctanamina



$R_f = 0,3$ (50% AcOEt em Hexano). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 6,75 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,99 (dd, $J = 5,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J = 7,9, 2,7$ Hz, 1H), 4,29 – 4,27 (m, 1H), 3,89 (td, $J = 9,5, 4,7$ Hz, 1H), 2,06 (ddt, $J = 12,3, 8,8, 4,4$ Hz, 2H), 1,94 (dtd, $J = 14,4, 7,5, 7,0, 3,1$ Hz, 2H), 1,79 – 1,71 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,54 – 1,47 (m, 8H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s,

3H) ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{H}$ 384,2381; encontrada 384,2383.

4.4.11 Síntese do núcleo 3-exo-metileno β -glicosil β -lactamas



ESQUEMA 118. Procedimento geral para a síntese de 3-exo-metileno β -lactamas.

Literatura:²¹⁵ Em um balão bitubulado de 50 mL, previamente seco com soprador térmico e resfriado sob atmosfera de $\text{N}_2(\text{g})$, adicionou-se DMSO seco (20 mL), L-prolina (4 mmol; 1,33 equiv.; 460 mg) e álcool propargílico (4 mmol; 1,33 equiv.; 0,233 mL) (Solução A). Em outro balão de 25 mL, adicionou-se a nitrona (3 mmol.) e 15 mL de DMSO seco (Solução B). Ambas soluções foram desgaseificadas por borbulhamento de $\text{N}_2(\text{g})$ durante 20 minutos. (Desgaseificação utilizando *freeze-pump-thaw cycles* também foi testada para o substrato **Nit.6** e o resultado foi similar). Em seguida, CuI (4 mmol; 1,33 equiv.; 762 mg) foi adicionado na solução A onde permaneceu sob agitação por mais 10 minutos. Na sequência, a solução B foi transferida *via* cânula gota a gota na solução A durante 15 minutos. Então, o balão contendo todos os componentes da solução reacional foi vedado com *parafilm* e mantido sob agitação durante 16 horas. Ao término, adicionou-se *brine* (50 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O

produto foi isolado por sílica *flash* em coluna cromatográfica com rendimentos de 22 a 40%.

Na Figura 28 abaixo, encontra-se o sistema utilizado para esta transformação, bem como o aspecto físico do produto isolado.

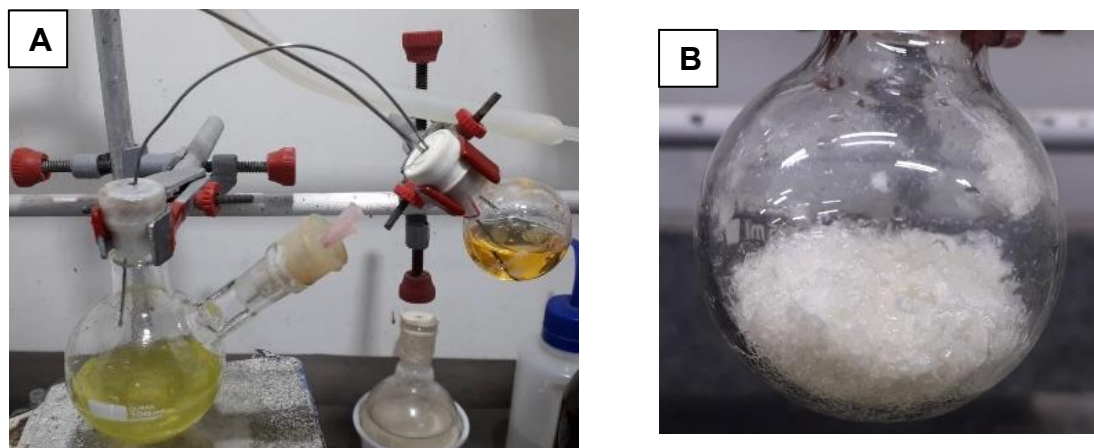
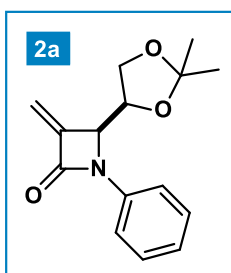


FIGURA 28. A) Transferência *via* cânula da solução de nitrona (amarela) sobre a solução do complexo de cobre (verde) durante a reação de Kinugasa. B) Produto **2f** isolado.

Observação: após adição do *brine*, uma porção de cobre é precipitado devido à baixa solubilidade de CuI em água e sua remoção foi realizada tanto por filtração sob vácuo em funil com placa sinterizada contendo Celite quanto por filtração em papel de filtro durante a coleta da fase orgânica na etapa de extração. Esta segunda opção foi utilizada na maioria das vezes devido sua praticidade.

4.4.11.1 Dados espectroscópicos dos compostos (2a – 2m)

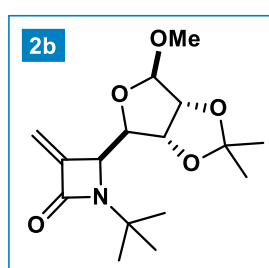
(S)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metileno-1-fenilazetidín-2-ona (2a)



O produto **2a** foi obtido como sólido branco impregnado com óleo viscoso marrom. Este produto foi lavado com hexano e filtrado, fornecendo sólido branco com rendimento de 32% e $rd = 8:1$ (89:11). Fase móvel: gradiente de 5 a 25% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,42$ (30% AcOEt em Hexano). **RMN DE 1H (400 MHz, $CDCl_3$,**

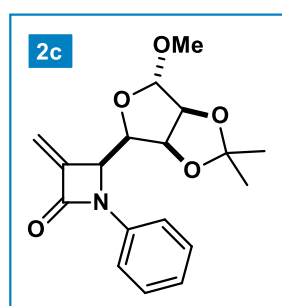
diastereoisômero majoritário): δ 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 1H), 5,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,38 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,82 – 4,78 (m, 1H), 4,53 (td, $J = 6,7, 3,3$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 8,6, 6,8$ Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 160,8, 145,0, 137,7, 129,0, 124,6, 118,0, 111,9, 110,0, 75,5, 65,1, 60,7, 26,0, 25,1 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{H}$ 260,1281; encontrada 260,1281.

(S)-1-(terc-butil)-4-((3aR,4R,6R,6aR)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-3-metilenoazetidina-2-ona (2b)



O produto **2b** foi obtido com rendimento de 35% e $rd = 20:1$ (>95:05). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,64 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,73 (dd, $J = 6,2, 2,6$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 5,4, 2,5$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 4,9, 1,4$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,31 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 163,2, 145,8, 113,3, 109,2, 109,0, 86,8, 85,6, 81,2, 61,0, 55,6, 54,5, 28,6, 26,9, 25,2 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ 334,1625; encontrada 334,1616.

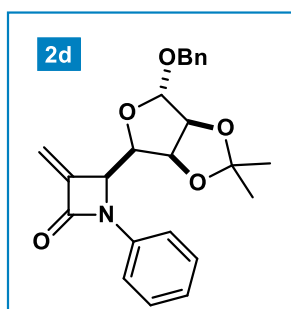
(S)-4-((3aS,4R,6S,6aS)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-3-metileno-1-fenilazetidina-2-ona (2c)



O produto **2c** foi obtido como óleo viscoso com rendimento de 26% e $rd = 6:1$ (86:14). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,64$ (30% AcOEt em Hexano). (*) indica diastereoisômero minoritário quando não sobreposto. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros):** δ 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H)*, 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H)*, 5,92 (s, 1H), 5,67 (s, 1H)*, 5,59 (s, 1H), 5,01 (s, 1H)*, 4,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,62 (dd, $J = 5,7, 3,0$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H)*, 4,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 7,1, 3,1$ Hz, 1H)*, 4,00 (dd, $J = 7,2, 3,0$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,16 (s, 3H)*, 1,54 (s, 3H)*, 1,50 (s, 3H), 1,38 (s, 1H)*, 1,35 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros):** δ 161,0, 145,6, 137,7, 129,1, 128,9*, 124,4,

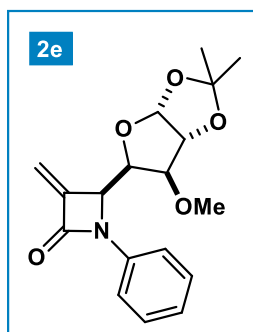
124,3*, 118,0, 117,9*, 113,1, 112,9*, 106,9, 85,7, 84,6*, 82,2*, 81,2*, 79,9, 61,9*, 57,6, 54,7*, 54,6, 26,6*, 26,2, 25,0*, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{18}H_{21}NO_5H$ 332,1492; encontrada 332,1487.

(S)-4-((3aS,4R,6S,6aS)-6-(benzilóxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)-3-metileno -1-fenilazetidina-2-ona (2d)



O produto **2d** foi obtido como óleo viscoso marrom-claro com rendimento de 23% e $rd = 6:1$ (86:14). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,5$ (30% AcOEt em Hexano). (*) indica diastereoisômero minoritário quando não sobreposto. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, mistura de diastereoisômeros):** δ 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H)*, 7,55 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,37 – 7,11 (m, 8H), 7,16 – 7,02 (m, 8H)*, 5,59 (s, 1H)*, 5,86 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,20 (s, 1H)*, 5,09 (s, 1H)*, 4,98 (s, 1H), 4,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 5,8, 3,9$ Hz, 1H)*, 4,65 – 4,62 (m, 2H)*, 4,61 – 4,53 (m, 2H), 4,46 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H)*, 4,04 (dd, $J = 6,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 8,6, 3,9$ Hz, 1H)*, 1,46 (s, 3H)*, 1,43 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)* ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, mistura de diastereoisômeros):** δ 161,0, 145,5, 144,6*, 137,6, 137,1, 129,4*, 129,3*, 129,2, 128,9, 128,68*, 128,6, 128,5*, 128,4, 128,2, 128,0, 127,2*, 124,5, 124,4*, 118,1*, 118,0, 115,4*, 113,4*, 113,2, 112,9, 105,5*, 105,0, 84,6*, 82,5*, 81,2*, 79,9, 79,8, 69,1, 68,9*, 61,7*, 57,7, 26,6*, 26,1, 24,9*, 24,8 ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{24}H_{25}NO_5H$ 408,1805; encontrada 408,1811.

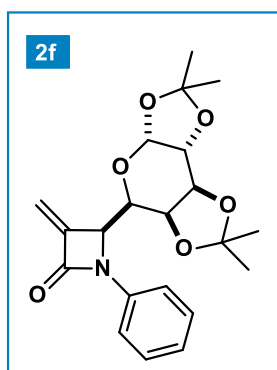
(S)-4-((3aR,5R,6S,6aR)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-metileno-1-fenilazetidina-2-ona (2e)



O produto **2e** foi obtido como óleo viscoso marrom com rendimento de 25% e $rd = 13:1$ (93:7). Fase móvel: isocrático 90% DCM em Hexano. $R_f = 0,7$ (50% AcOEt em Hexano). (*) indica o diastereoisômero minoritário quando não sobreposto. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, mistura de diastereoisômeros):** δ 7,72 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 2H)*, 7,38 (dd, $J = 8,6, 1,1$ Hz, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H)*, 5,81 (t, $J = 3,1$ Hz, 2H), 5,50 (s, 1H)*, 5,48 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,82 (dt, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H)*, 4,80 (dt,

$J = 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 7,1, 3,2$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H)*, 3,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)*, 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)*, 1,22 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros):** δ 161,0, 145,2, 144,7*, 138,2*, 137,2, 129,1, 128,9*, 124,5, 124,2*, 117,8, 113,6, 111,9, 105,7*, 104,4, 85,6*, 83,7, 82,6*, 80,9, 80,4, 80,0*, 57,0, 56,9, 26,7, 26,6*, 26,1, 26,19* ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ 354,1312; encontrada 354,1306.

(S)-3-metileno-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidín-2-ona (2f)

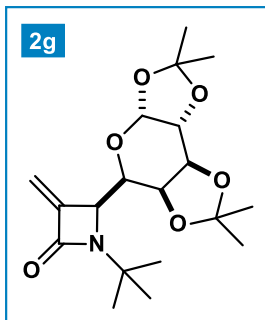


O produto **2f** foi obtido como espuma branca com rendimento de 37% e $rd = 11:1$ (91,5:8,5). Fase móvel: gradiente de 10 a 25% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,63$ (40% AcOEt em Hexano). (*) indica o diastereoisômero minoritário quando não sobreposto.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros): δ 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H)*, 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,95 (s, 1H)*, 5,90 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,60 (s, 0H)*, 5,51 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 4,37 – 4,30 (m, 1H)*, 4,25 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H)*, 1,53 (s, 3H)*, 1,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)*, 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)*, 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros):** δ 161,4, 145,1, 137,5, 129,1, 128,8, 128,5*, 124,4, 118,4*, 118,1, 113,4, 113,3*, 109,5, 108,8, 96,3*, 96,2, 72,1*, 71,3, 70,8, 70,6, S24 70,2*, 68,0, 63,1*, 59,2, 26,1*, 26,0, 25,9, 24,6*, 24,9, 23,9 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ 410,1574; encontrada 410,1566.

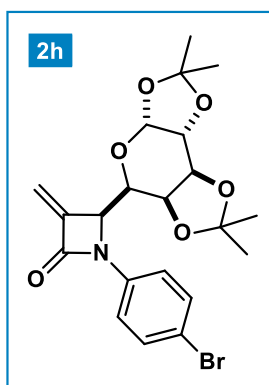
(S)-1-(terc-butil)-3-metileno-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3] dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidín-2-ona (2g)

O produto **2g** foi obtido como espuma branca com rendimento de 40% e $rd = 20:1$



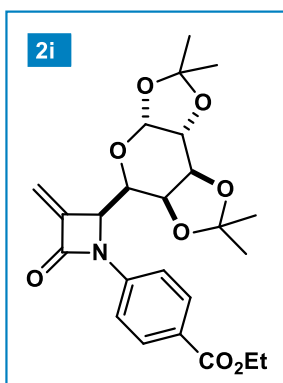
($>95:05$). Fase móvel: gradiente de 10 a 50% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,43$ (50% AcOEt em Hexano). **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 5,64 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,29 – 4,22 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 164,0, 144,2, 110,3, 109,1, 107,9, 96,5, 71,4, 70,9, 70,1, 66,3, 60,9, 54,0, 28,3, 25,9, 25,6, 24,5, 23,7 ppm. **EM (ESI+):** $[M+Na]^+$ m/z calculada para $C_{19}H_{29}NO_6Na$ 390,1887; encontrada 390,1885.

(S)-1-(4-bromofenil)-3-metileno-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3] dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (2h)



O produto **2h** foi obtido como sólido branco impregnado com óleo amarelo claro. Este produto foi lavado com hexano e filtrado, fornecendo um sólido branco com rendimento de 35% e $rd = 20:1$ ($>95:05$). Fase móvel: gradiente de Hexano/DCM/AcOEt – 53/42/5 - 50/42/8 - 46/42/12 - 42/42/16. $R_f = 0.37$ (30% AcOEt em Hexano). **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 4,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 6,3, 1,5$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 4,3$ Hz, 6H), 1,27 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 161,3, 145,1, 136,8, 132,1, 119,7, 117,1, 113,8, 109,7, 108,9, 96,2, 71,3, 70,9, 70,7, 68,3, 59,5, 26,1, 25,9, 25,0, 24,1 ppm. **EM (ESI+):** $[M+Na]^+$ m/z calculada para $C_{21}H_{24}NO_6BrNa$ 488,0685; encontrada 488,0679.

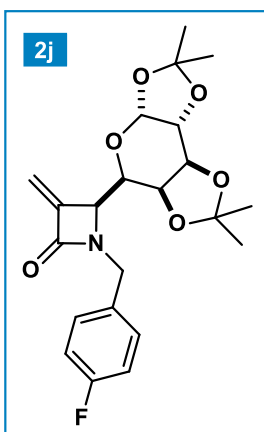
etil 4-((S)-3-metileno-2-oxo-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3] dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-1-il)benzoato



O produto **2i** foi obtido como óleo viscoso amarelo-claro com rendimento de 29% e $rd = 3,4:1$ (77,5:22,5). **RMN de ^1H (400 MHz, Acetona – d^6 , diastereoisômero majoritário):** δ 8,00 – 7,95 (m, 2H), 7,65 – 7,61 (m, 2H), 5,82 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,43 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,02 (dd, $J = 3,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,30 – 4,26 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz,**

Acetona – d^6 , diastereoisômero majoritário): δ 166,2, 156,9, 145,7, 142,4, 131,4, 131,3, 117,8, 114,0, 112,7, 110,1, 109,0, 72,3, 71,7, 71,4, 66,1, 61,9, 61,3, 60,7, 26,1, 25,0, 24,2, 14,6 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_8\text{Na}$ 482,1785; encontrada 482,1780.

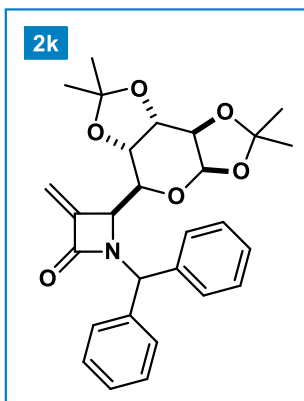
(S)-1-(4-fluorobenzil)-3-metileno-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3] dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (2j)



O produto **2j** foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 40% e $rd = 3,2:1$ (76:24). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , diastereoisômero majoritário):** δ 7,25 – 7,18 (m, 2H), 6,95 – 6,89 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,68 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,24 – 4,22 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,00 (td, $J = 5,3, 2,3$ Hz, 2H), 3,68 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 ,**

diastereoisômero majoritário): δ 164,5, 163,3, 160,9, 147,1, 132,3, 132,3, 129,9, 129,8, 115,5, 115,3, 111,0, 109,5, 108,6, 96,0, 70,8, 70,5, 70,1, 68,6, 58,5, 44,8, 25,9, 25,8, 24,8, 24,2 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_6\text{H}$ 420,1817; encontrada 420,1822.

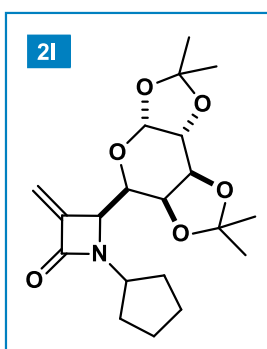
(S)-1-benzidril-3-metileno-4-((3aR,5S,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (2k)



O produto **2k** foi obtido com rendimento de 35% e $rd = 3,3:1$ (77:23). **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, diastereoisômero majoritário):** δ 7,33 – 7,14 (m, 10H), 5,80 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 5,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 6,5, 1,9$ Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$,**

diastereoisômero majoritário): δ 164,3, 146,5, 139,7, 139,0, 129,2, 128,7, 128,6, 128,6, 128,4, 128,1, 128,1, 127,8, 127,7, 127,5, 127,4, 111,5, 109,5, 108,7, 96,3, 71,0, 70,7, 70,3, 68,7, 62,9, 60,1, 26,1, 26,0, 25,0, 24,3 ppm.

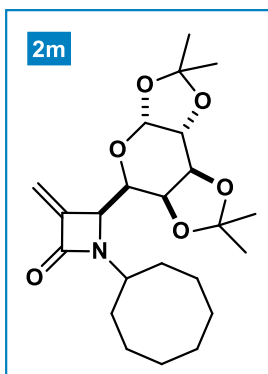
(S)-1-ciclopentil-3-metileno-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidin-2-ona (2l)



O produto **2l** foi obtido como óleo viscoso com rendimento de 25% e $rd = 3:1$ (75:25). Fase móvel: gradiente de 25 a 40% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,5$ (50% AcOEt em Hexano). **RMN de 1H (400 MHz, Acetona – d_6 , diastereoisômero majoritário):** δ 5,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,67 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 5,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 3,3, 2,1$ Hz, 1H),

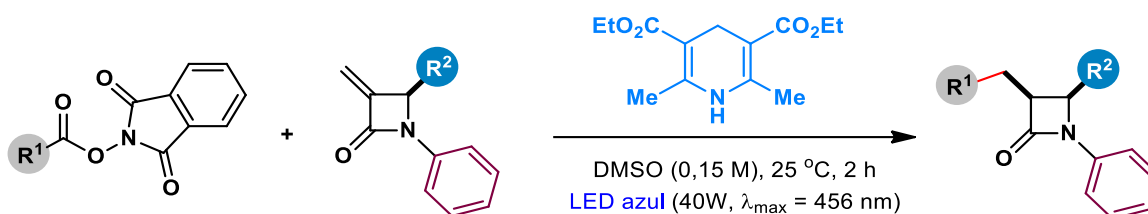
3,98 (dd, $J = 4,1, 1,9$ Hz, 1H), 3,82 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,93 – 1,66 (m, 6H), 1,61 – 1,49 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) ppm. **EM (ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $C_{20}H_{29}NO_6H$ 380,2068; encontrada 380,2064.

(S)-1-ciclooctil-3-metileno-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidin-2-ona (2m)



O produto **2m** foi obtido como sólido amarelo com rendimento de 29% e $rd = 4,5:1$ (82:18). Fase móvel: gradiente de 25 a 40% AcOEt em Hexano. $R_f = 0,59$ (50% AcOEt em Hexano). **NMR de ^1H (400 MHz, Acetona – d^6 , diastereoisômero majoritário):** δ 5,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 2H), 4,27 – 4,23 (m, 1H), 3,94 (dd, $J = 4,6, 1,9$ Hz, 1H), 3,56 (ddt, $J = 10,4, 9,1, 3,9$ Hz, 1H), 1,84 – 1,48 (m, 14H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H) ppm. **EM-(ESI+):** $[M+H]^+$ m/z calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{H}]^+$ 422,2537; encontrada 422,2542.

4.4.12 Procedimento geral para a reação *via* complexo EDA

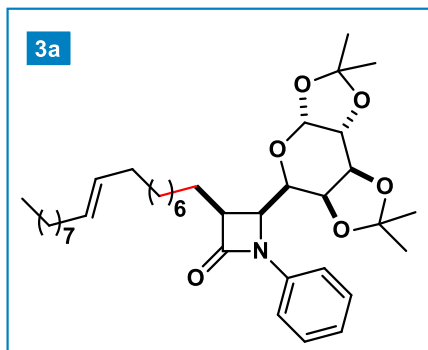


ESQUEMA 119. Procedimento geral para a alquilação de β -lactamas *via* fotoindução de complexo EDA.

Em um frasco de *Schlenk*, adicionou-se *N*-(acilóxi)ftalimida (0,3 mmol, 1,5 equiv.), HE (0,3 mmol, 1,5 equiv.), 3-*exo*-metileno β -lactama (0,2 mmol, 1 equiv.; 77,5 mg) e DMSO (1,3 mL; 0,15M). Esta solução reacional foi colocada em frente (4 cm de distância) a uma lâmpada azul (40W) e mantida sob agitação por 2 horas. Ao término, verteu-se a solução reacional em um funil de separação, adicionou-se AcOEt (80 mL), lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de NaOH 1M (3 x 30 mL), solução de HCl 10% (3 x 30 mL) e *brine* (1 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e o concentrada sob vácuo. Os produtos foram isolados por coluna cromatográfica em sílica *flash* com rendimento de 37 a 66% e rd de 5 a 20:1.

4.4.12.1 Dados Espectroscópicos dos compostos (3a – 3n; 4a – 4e)

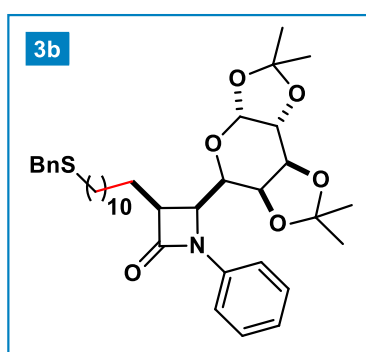
(3S,4S)-3-((Z)-octadec-9-en-1-il)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3a)



O produto **3a** foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 50% e $rd > 20:1$ ($> 95:05$). Fase móvel: gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,40 – 5,30 (m, 2H), 4,47 (dd, $J = 9,3, 6,2$ Hz, 2H), 4,22 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Hz, 1H),

3,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,39 (dt, $J = 10,1, 5,7$ Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 5H), 1,80 – 1,62 (m, 3H), 1,52 (d, $J = 12,1$ Hz, 7H), 1,34 – 1,25 (m, 27H), 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 170,0, 137,6, 130,0, 128,8, 124,5, 119,3, 109,0, 108,5, 96,3, 67,7, 53,3, 52,8, 32,3, 32,0, 29,9, 29,8, 29,7, 29,66, 29,55, 29,5, 29,3, 28,5, 27,4, 26,2, 26,1, 25,4, 24,9, 23,7, 22,8, 14,2 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{NO}_6$ 626,4415; encontrada 626,4421.

(3S,4S)-3-(11-(benziltio)undecil)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3b)

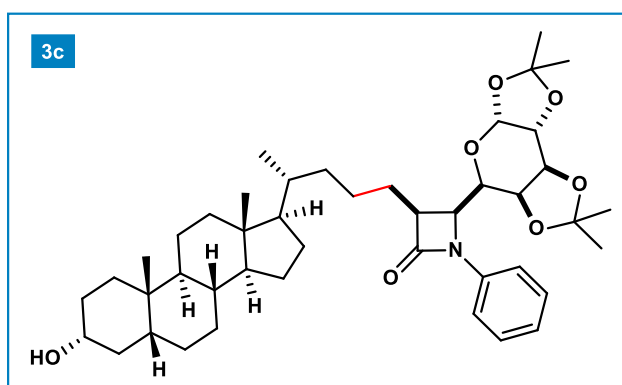


O produto **3b** foi obtido como óleo viscoso amarelo-claro com rendimento de 46% e $rd = 16:1$ (94:06). Fase móvel: isocrático 50% DCM em Hexano. $R_f = 0,55$ (50% DCM em Hexano). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 6H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (m, 2H), 4,14 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 8,1,$

1,0 Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,30 (dt, $J = 10,3, 5,7$ Hz, 1H), 2,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,64 – 1,56 (m, 1H), 1,55 – 1,40 (m, 9H), 1,25 – 1,15 (m, 20H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 169,9, 138,8, 137,6, 128,9, 128,7, 128,5, 126,9, 124,5, 119,2, 109,0, 108,4, 96,2, 70,9, 70,8, 70,6, 67,6, 53,2, 52,7, 36,3, 32,0, 31,4, 29,8, 29,74, 29,7, 29,67, 29,62, 29,6, 29,54, 29,5, 29,44, 29,4, 29,34, 29,31, 29,3, 29,0, 28,95, 28,4, 26,1, 26,0, 25,3, 24,8, 23,6,

22,8, 14,2 ppm. **EM (ESI+):** $[M+Na]^+$ m/z calculada para $C_{38}H_{53}NO_6SNa$ 674,3491; encontrada 674,3481.

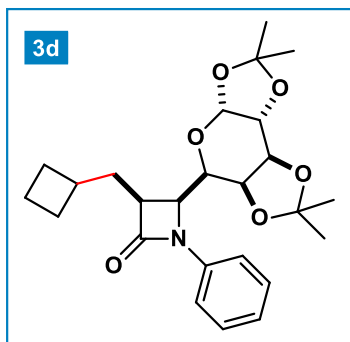
(3S,4S)-3-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentil)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahydro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3c)



O produto **3c** foi obtido como óleo viscoso incolor (solidificando-se ao ser resfriado) com rendimento de 45% e $rd > 20:1$ ($> 95:05$). Fase móvel: isocrático 15% AcOEt em Hexano. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 7,9$ S27 Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 5,0$ Hz,

1H), 4,57 – 4,39 (m, 2H), 4,22 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 9,5, 1,3$ Hz, 1H), 3,62 (tt, $J = 10,8, 4,6$ Hz, 1H), 3,39 (dt, $J = 9,6, 5,8$ Hz, 1H), 2,01 – 1,60 (m, 11H), 1,59 – 1,49 (m, 8H), 1,48 – 1,34 (m, 8H), 1,33 – 1,24 (m, 8H), 1,23 – 1,08 (m, 8H), 1,04 – 0,87 (m, 8H), 0,64 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 169,9, 137,6, 128,7, 124,5, 119,2, 109,0, 108,4, 96,3, 72,0, 70,9, 70,8, 70,6, 67,6, 56,6, 56,4, 53,3, 52,8, 42,8, 42,2, 40,5, 40,3, 36,5, 35,9, 35,7, 35,4, 34,7, 30,7, 28,4, 27,3, 26,5, 26,2, 26,0, 25,6, 25,1, 24,8, 24,4, 23,7, 23,5, 20,9, 18,7, 12,1 ppm. **EM (ESI+):** $[M+Na]^+$ m/z calculada para $C_{44}H_{65}NO_7Na$ 742,4653; encontrada 742,4653.

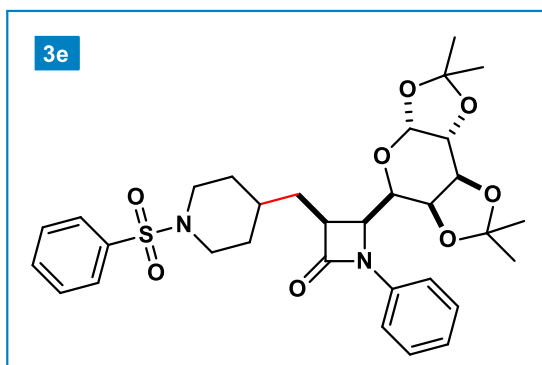
(3S,4S)-3-(ciclobutilmetil)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahydro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3d)



O produto **3d** foi obtido como espuma branca com rendimento de 54% e $rd = 20:1$ ($>95:05$). Fase móvel: isocrático 50% DCM em Hexano. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,51 (dd, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 2H), 4,15 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,23 (dt, $J = 10,3,$

5,6 Hz, 1H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 3H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 169,8, 137,5, 128,7, 124,5, 119,24, 119,22, 109,0, 108,5, 96,2, 70,9, 70,8, 70,6, 67,5, 53,1, 50,4, 34,1, 32,2, 28,4, 28,0, 26,2, 26,0, 24,8, 23,6, 18,3 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$ 466,2200; encontrada 466,2190.

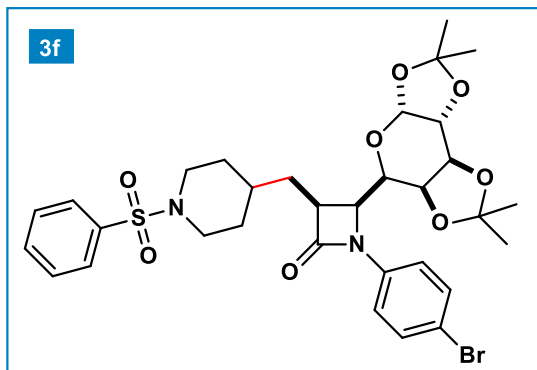
(3S,4S)-1-fenil-3-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetramiltetrahydro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3e)



O produto **3e** foi obtido como espuma branca com rendimento de 66% e $rd > 20:1$ ($>95:05$). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,77 – 7,74 (m, 2H), 7,61 – 7,52 (m, 5H), 7,29 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 5,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 2H),

4,21 (dt, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 10,7, 7,4$ Hz, 3H), 3,44 (dt, $J = 9,6, 5,7$ Hz, 1H), 2,31 – 2,25 (m, 2H), 1,95 – 1,56 (m, 7H), 1,52 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,26 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 169,3, 137,3, 136,2, 132,8, 129,1, 128,8, 127,8, 124,7, 119,2, 109,1, 108,5, 96,2, 70,8, 70,7, 70,5, 67,5, 53,1, 49,5, 46,5, 33,4, 32,1, 31,1, 30,8, 26,2, 26,0, 24,8, 23,6 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa}$ 635,2398; encontrada 635,2385.

3S,4S)-1-(4-bromofenil)-3-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3f)

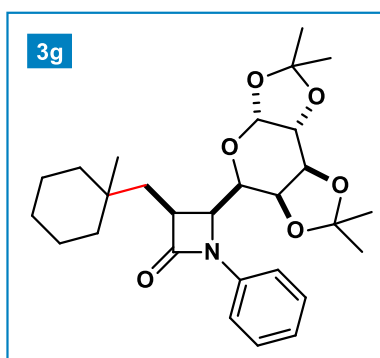


O produto **3f** foi obtido como espuma amarelo-clara com rendimento de 66% e $rd > 20:1$ ($>95:05$). Fase móvel: gradiente de 75 a 100% DCM em Hexano; 5% AcOEt em DCM.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 – 7,75 (m, 2H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H),

7,27 (s, 1H), 5,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,5, 5,8$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 5,1, 1,9$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 9,6, 1,4$ Hz, 3H), 3,45 (dt, $J = 10,2, 5,7$ Hz, 1H), 2,32 – 2,25 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,84 – 1,78 (m, 1H), 1,72 – 1,65 (m, 1H), 1,63 – 1,55 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 169,2, 136,5, 132,7, 131,8, 129,1, 127,8, 120,7, 117,5, 109,2, 108,6, 96,3, 77,2, 70,9, 70,7, 70,6, 67,5, 53,4, 49,9, 46,5, 33,5, 32,1, 31,0, 30,9, 26,2, 26,0, 24,8, 23,8 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{SBrNa}$ 713,1503; encontrada 713,1511.

(3S,4S)-3-((1-metilciclohexil)metil)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3g)

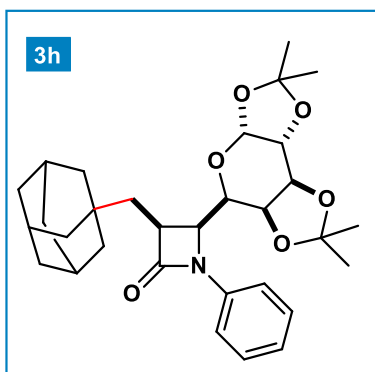


O produto **3g** foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 55% e $rd > 20:1$ ($>95:05$). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,5, 5,8$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 8,2$

Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 2,28 (dd, $J = 14,4, 2,5$ Hz, 1H), 1,66 – 1,49 (m, 9H), 1,48 – 1,29 (m, 12H), 1,23 (s, 3H), 0,99 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 170,2, 137,6, 128,6, 124,4, 119,3, 108,9, 108,5, 96,2, 71,0, 70,7, 70,6, 67,6, 53,2, 48,3, 38,0, 37,7, 35,1, 32,8, 26,5, 26,2, 26,0, 24,8, 23,6, 22,1, 22,1

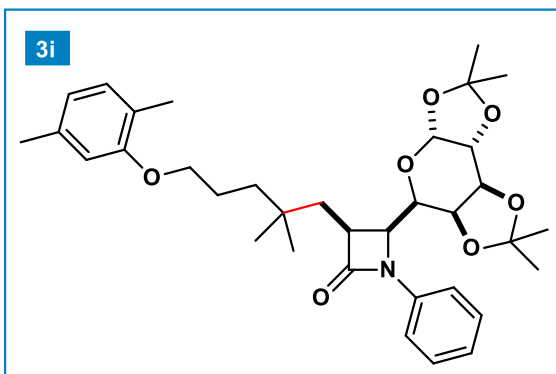
ppm. **EM (ESI+):** $[M+Na]^+$ m/z calculada para $C_{28}H_{39}NO_6Na$ 508,2670; encontrada 508,2667.

(3S,4S)-3-(adamantan-1-ilmetil)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3h)



O produto **3h** foi obtido como espuma amarelo-clara com rendimento de 62% e $rd > 20:1$ ($>95:05$). Fase móvel: isocrático Hexano/DCM/AcOEt 6:2,5:1,5. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 9,4, 5,8$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,55 (ddd, $J = 10,0, 5,8, 2,4$ Hz, 1H), 2,13 (dd, $J = 14,3, 2,5$ Hz, 1H), 1,99 – 1,98 (m, 3H), 1,73 – 1,56 (m, 13H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 170,3, 137,6, 128,6, 124,5, 119,4, 109,0, 108,6, 96,2, 71,0, 70,7, 70,6, 67,6, 53,1, 47,5, 42,4, 37,7, 37,1, 32,2, 28,8, 26,3, 26,1, 26,1, 24,9, 23,6 ppm. **EM (ESI+):** $[M+Na]^+$ m/z calculada para $C_{31}H_{41}NO_6Na$ 546,2826; encontrada 546,2809.

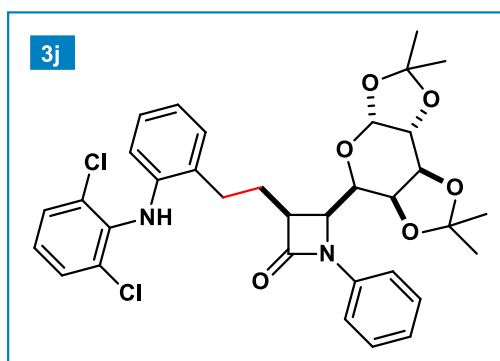
(3S,4S)-3-(5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentil)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3i)



O produto **3i** foi obtido como óleo viscoso marrom com rendimento de 52% e $rd > 20:1$ ($>95:05$). Fase móvel: isocrático 80% DCM em Hexano. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 5,56 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 2H), 4,23 (dt, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 3H), 3,86 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,51 (ddd, $J = 9,2, 5,8, 2,4$ Hz, 1H), 2,34 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,90 –

1,79 (m, 2H), 1,66 (dd, $J = 14,2, 9,5$ Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 12,5$ Hz, 5H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 170,0, 157,2, 137,6, 136,5, 130,3, 128,6, 124,5, 123,6, 120,6, 119,4, 112,1, 109,0, 108,5, 96,2, 70,9, 70,7, 70,6, 68,8, 67,6, 53,1, 48,8, 38,4, 34,9, 32,7, 27,3, 27,1, 26,2, 26,0, 24,8, 24,4, 23,6, 21,5, 15,9. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{Na}$ 616,3245; encontrada 616,3238.

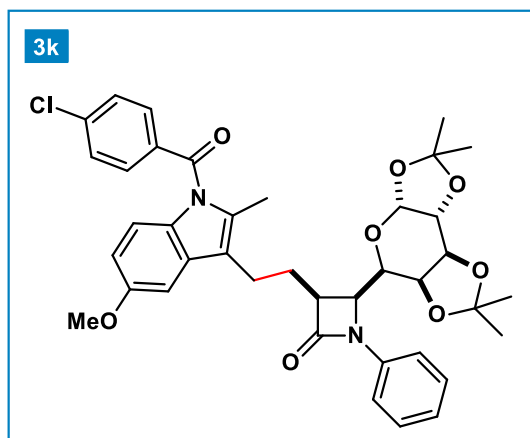
(3S,4S)-3-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenetil)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahydro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)azetidina-2-ona (3j)



O produto **3j** foi obtido como espuma branca com rendimento de 51% e $rd = 12:1$ (92,5:7,5). Fase móvel: gradiente de 20 a 60% DCM em Hexano. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,51 (dd, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 7,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,78 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H),

6,27 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 9,5, 5,7$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 5,1, 2,0$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,50 (dt, $J = 8,9, 6,9$ Hz, 1H), 3,09 – 2,92 (m, 2H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 169,8, 141,9, 137,3, 132,0, 130,1, 128,7, 128,6, 128,2, 126,6, 125,2, 124,5, 120,4, 119,1, 114,6, 108,9, 108,5, 96,2, 70,8, 70,5, 70,4, 67,6, 53,6, 51,4, 29,2, 25,9, 25,7, 25,1, 24,6, 23,6 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ 661,1843; encontrada 661,1823.

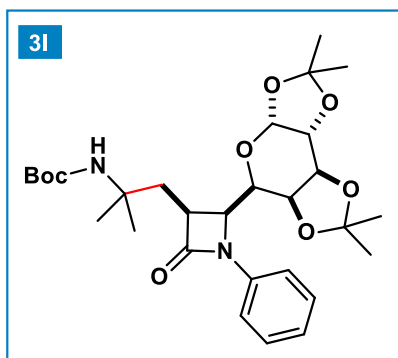
(3*S*,4*S*)-3-(2-(1-(4-clorobenzoi)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-1-fenil-4-((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3*aH*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il) azetidina-2-ona (3*k*)



O produto **3k** foi obtido como espuma amarela com rendimento de 46% e *rd* = 5:1 (83,5:16,5). A reação não foi completada mesmo após sete horas de reação e diversas tentativas de purificação foram realizadas para isolar o produto, mas sem sucesso em todos os casos. Mistura inseparável de produto alquilado (32%) e **2f** (14%). Fase móvel:

gradiente de 5 a 10% AcOEt em Hexano. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,18 – 4,11 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37 – 3,29 (m, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,87 (dt, *J* = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 2,37 (dt, *J* = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 (dt, *J* = 15,6, 6,9 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,20 (s, 6H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169,7, 168,4, 156,0, 139,0, 137,5, 134,7, 134,4, 131,6, 131,2, 131,0, 129,2, 129,1, 128,8, 124,6, 119,2, 119,1, 118,2, 115,0, 111,5, 109,1, 108,5, 101,6, 96,3, 70,9, 70,8, 70,6, 67,6, 59,3, 55,8, 53,4, 51,3, 26,0, 25,2, 24,8, 23,7, 21,9, 13,5 ppm. **EM (ESI+):** [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₃₉H₄₁ClN₂O₈Na 723,2444; encontrada 723,2426.

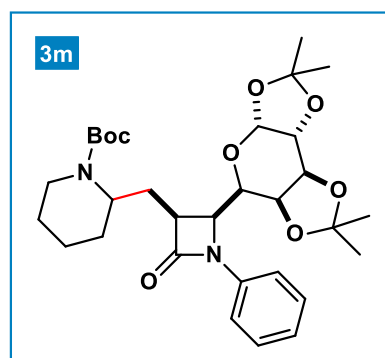
terc-butil (2-metil-1-((3*S*,4*S*)-2-oxo-1-fenil-4-((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3*aH*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)azetidina-3-il)propan-2-il)carbamato (3l)



O produto **3l** foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 37% e *rd* > 20:1 (>95:05). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 9,3, 5,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 5,0, 1,3

Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,64 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 11,7, 5,7 Hz, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169,9, 156,6, 137,4, 128,7, 124,7, 119,2, 109,1, 108,4, 96,3, 70,8, 70,6, 70,5, 67,9, 54,9, 53,4, 50,2, 31,9, 28,5, 28,3, 26,1, 26,0, 24,8, 23,6, 18,9, 17,1 ppm. **EM (ESI+):** [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₂₉H₄₂N₂O₈Na 569,2833; encontrada: 569,2864.

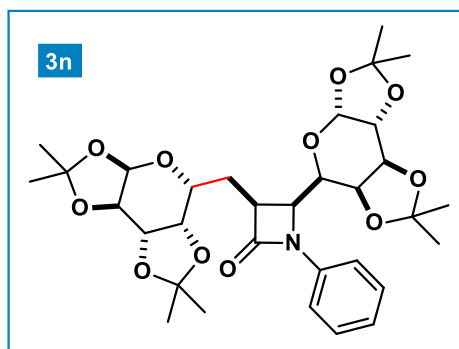
terc-butil 2-(((3S,4S)-2-oxo-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-yl)azetidino-3-yl)methyl)piperidina-1-carboxilato (3m)



O produto **3m** foi obtido como óleo viscoso incolor com rendimento de 39% e *rd* = 20:1 (C3 β-lactam) e 1,1:1 (α-*N*-Boc). Fase móvel: gradiente de 10 a 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisomêros):** δ 7,60 (dt, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,09 (td, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,66 –

4,56 (m, 1H), 4,47 (tdd, *J* = 16,6, 9,5, 5,7 Hz, 2H), 4,22 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 4,14 – 3,96 (m, 2H), 3,83 (ddd, *J* = 9,3, 7,6, 1,4 Hz, 1H), 3,41 – 3,31 (m, 1H), 2,93 – 2,75 (m, 1H), 2,20 (ddd, *J* = 15,1, 10,4, 4,9 Hz, 1H), 1,72 – 1,53 (m, 7H), 1,52 – 1,38 (m, 16H), 1,37–1,27 (m, 6H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisomêros):** δ 169,5, 155,5, 137,7, 137,5, 128,7, 124,5, 124,4, 119,2, 118,9, 109,1, 109,0, 108,4, 96,3, 96,2, 70,9, 70,8, 70,6, 68,0, 67,7, 53,6, 52,8, 49,5, 49,1, 28,7, 28,5, 26,1, 26,0, 26,0, 25,9, 24,8, 23,6, 23,6, 19,0 ppm. **EM (ESI+):** [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₃₁H₄₄N₂O₈Na 595,2990; encontrada 595,2993.

(3S,4S)-1-fenil-4-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)-3-(((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)metil)azetidina-2-ona (3n)

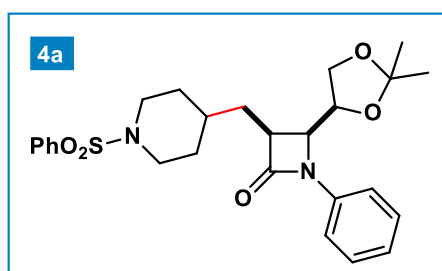


O produto **3n** foi obtido como espuma branca com rendimento de 47% e *rd* > 20:1 (>95:05). Fase móvel: gradiente de 5 a 15% AcOEt em Hexano.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 2H), 4,26

(dd, *J* = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 4,22 – 4,17 (m, 2H), 3,99 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 2H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 2,49 (ddd, *J* = 14,4, 6,4, 5,0 Hz, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 169,1, 137,5, 128,7, 124,4, 119,1, 110,6, 109,0, 108,8, 108,5, 96,9, 96,2, 76,1, 74,6, 74,1, 70,8, 70,7, 70,6, 70,2, 67,5, 52,9, 47,6, 28,1, 28,0, 27,6, 26,14, 26,11, 26,0, 25,9, 24,8, 23,7 ppm. **EM (ESI+):** [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₃₂H₄₃NO₁₁Na 640,2728; encontrada 640,2712.

(3S,4S)-4-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-fenil-3-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metil) azetidina-2-ona (4a)

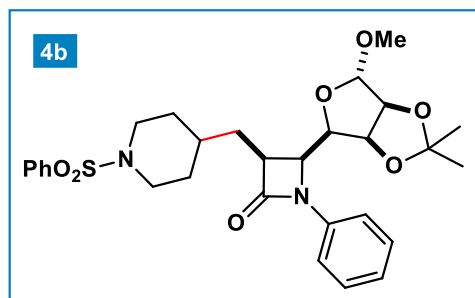


O produto **4a** foi obtido como sólido branco com rendimento de 67% e *rd* > 20:1 (>95:05). Fase móvel: gradiente de 20 a 30% AcOEt em Hexano.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H),

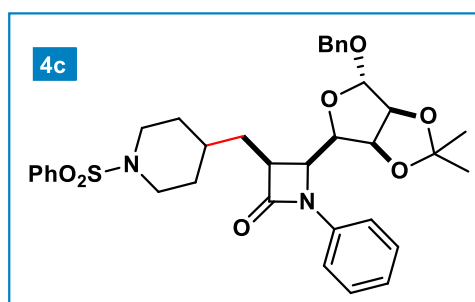
7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 15,2, 7,7 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,39 (dt, *J* = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 2,21 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,80 (dd, *J* = 21,2, 13,5 Hz, 2H), 1,63 – 1,45 (m, 4H), 1,39 – 1,18 (m, 8H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 167,9, 137,3, 136,1, 132,8, 129,1, 129,0, 127,7, 124,8, 118,7, 109,0, 75,4, 66,5, 55,6, 48,8, 46,48, 46,43, 33,6, 32,3, 31,8, 31,0, 26,3, 25,1 ppm. **EM (ESI+):** [M+H]⁺ *m/z* calculada para C₂₆H₃₃N₂O₅SH 485,2105; encontrada 485,2103.

(3S,4S)-4-((3aS,4R,6S,6aS)-6-metóxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-fenil-3-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metil)azetidín-2-ona (4b)



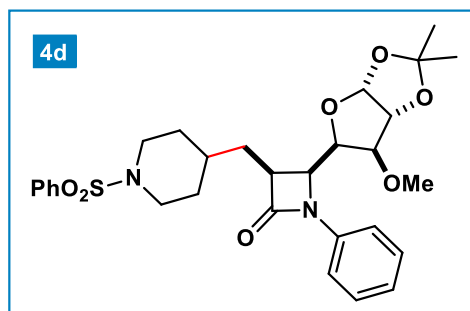
O produto **4b** foi obtido como espuma branca com rendimento de 50% e *rd* > 20:1 (>95:05). Fase móvel: isocrático 20% AcOEt em Hexano. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,75 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,60 – 7,51 (m, 5H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,09 (ddd, *J* = 7,5, 4,2, 1,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,59 (dd, *J* = 9,4, 5,7 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 2H), 3,53 (dt, *J* = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,30 (td, *J* = 11,9, 2,6 Hz, 2H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,66 (m, 5H), 1,51 (s, 3H), 1,39 – 1,27 (m, 5H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 168,2, 137,1, 136,1, 132,8, 129,0, 128,8, 127,7, 124,6, 119,1, 112,6, 107,8, 85,3, 80,1, 78,8, 55,3, 52,3, 49,3, 46,4, 46,4, 33,0, 32,6, 32,0, 30,8, 26,3, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** [M+H]⁺ *m/z* calculada para C₂₉H₃₆N₂O₇SH 557,2316; encontrada 557,2313.

(3S,4S)-4-((3aS,4R,6S,6aS)-6-(benziloxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-fenil-3-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metil)azetidín-2-ona (4c)



O produto **4c** foi obtido como espuma branca com rendimento de 65% e *rd* > 20:1 (>95:05). Fase móvel: gradiente de 75 a 100% DCM em Hexano e 5% AcOEt em DCM. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H), 5,03 (s, 1H), 4,64 – 4,55 (m, 3H), 4,45 (dd, *J* = 10,0, 5,5 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 9,2, 3,5 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,80 (dt, *J* = 15,9, 7,9 Hz, 2H), 3,61 – 3,54 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 2H), 1,99 – 1,66 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,39 – 1,26 (m, 5H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 168,1, 136,7, 136,1, 136,0, 132,8, 131,8, 129,0, 128,7, 128,2, 127,7, 127,7, 120,6, 117,4, 112,8, 105,6, 85,4, 80,0, 78,8, 69,5, 52,5, 49,5, 46,4, 46,4, 33,0, 32,6, 32,1, 30,7, 26,2, 24,9 ppm. **EM (ESI+):** [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₃₅H₄₀N₂O₇SNa 655,2448; encontrada 655,2440.

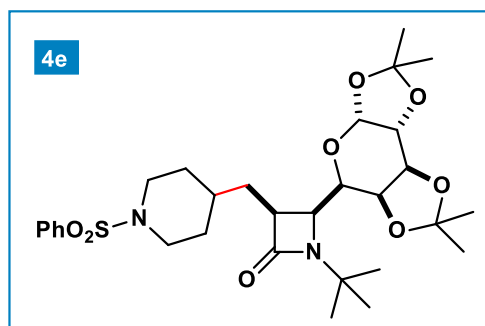
(3*S*,4*S*)-4-((3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-fenil -3-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metil)azetidín-2-ona (4d)



O produto **4d** foi obtido como espuma branca com rendimento de 45% e *rd* = 19:1 (95:05). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 5,79 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 9,5, 5,6

Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 2H), 3,48 (dt, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,25 (tdd, *J* = 11,7, 4,1, 2,4 Hz, 2H), 1,88 – 1,59 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 5H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 168,5, 136,6, 136,1, 134,3, 132,74, 132,71, 129,04, 129,01, 127,7, 125,0, 123,6, 119,3, 112,0, 104,3, 83,3, 80,1, 79,0, 77,2, 56,6, 51,6, 49,8, 46,52, 46,48, 33,4, 31,9, 31,1, 30,7, 26,8, 26,2 ppm. **EM (ESI⁺):** [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₂₉H₃₆N₂O₇SNa 579,2135; encontrada 579,2131.

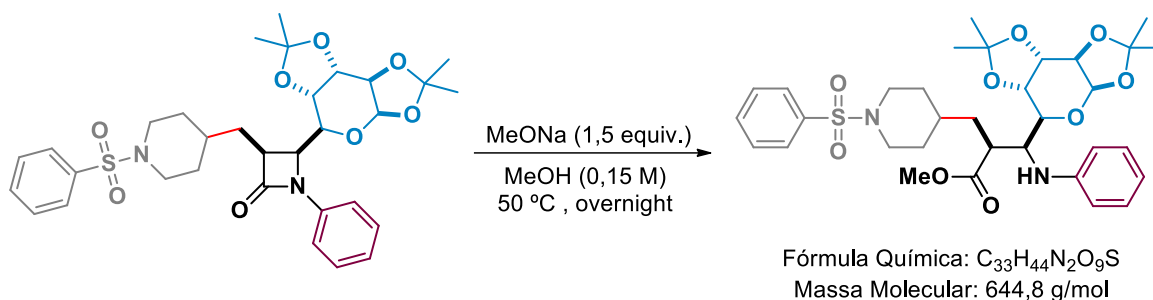
(3*S*,4*S*)-1-(*terc*-butil)-3-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-4-((3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2 ,7,7-tetrametiltetrahidro-3*aH*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)azetidín-2-ona (4e)



O produto **4e** foi obtido como espuma branca com rendimento de 50% e *rd* >20:1 (>95:05). Fase móvel: gradiente de 20 a 50% AcOEt em Hexano. R_f = 0,35 (50% AcOEt em Hexano). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,59 – 7,47 (m, 3H), 5,51 (d, *J* = 5,3 Hz,

1H), 4,58 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,16 (dt, *J* = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 2,26 – 2,18 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,76 (ddd, *J* = 28,5, 10,9, 6,5 Hz, 4H), 1,45 (d, *J* = 12,4 Hz, 6H), 1,35 – 1,26 (m, 17H) ppm. **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 172,2, 136,1, 132,7, 129,04, 128,99, 127,8, 109,1, 108,2, 96,4, 71,4, 71,1, 70,3, 67,6, 54,7, 54,5, 49,0, 46,7, 46,6, 33,5, 32,6, 32,4, 30,6, 28,74, 28,65, 26,0, 25,9, 24,7, 23,6 ppm. **EM (ESI⁺):** [M+Na]⁺ *m/z* calculada para C₃₀H₄₄N₂O₈SNa 615,2711; encontrada 615,2697.

4.4.13 Aplicação sintética do produto 3e

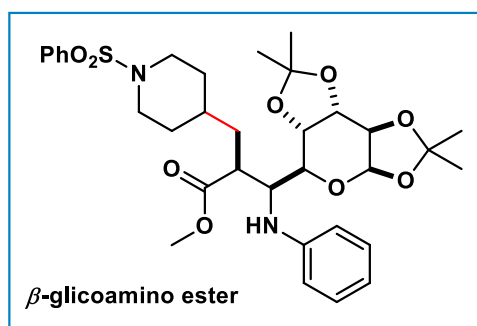


ESQUEMA 120. Síntese de β -glicoamino éster a partir da clivagem da β -lactama.

Clivagem na posição N1-C2.³¹⁵ À uma solução de **3e** (0,93 mmol; 1 equiv.; 570 mg) em MeOH (0,12 M; 8 mL), adicionou-se MeONa (1,4 mmol; 1,5 equiv.; 75 mg). Esta solução reacional foi mantida sob agitação *overnight* a 50 °C. Logo após, H₂O (10 mL) foi adicionada, ocorrendo precipitação parcial do produto (205 mg; 33%) que foi recuperado por filtração. A solução reacional foi extraída com AcOEt (3x30 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo a segunda porção do produto (200 mg; 33%). O produto foi obtido como sólido branco com rendimento de 66% e *rd* > 20:1 (>95:05).

4.4.13.1 Dados espectroscópicos do β -glicoamino éster

(2S,3S)-metil 3-(fenilamino)-2-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-3-((3aR,5S,5aS,8aS,8bR)-2,2, 7,7-tetrametiltetrahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il)propanoato (β -glicoamino éster)



O produto **β -glicoamino éster** foi obtido por precipitação aquosa como sólido branco com rendimento de 66 % e *rd* > 20:1 (>95:05). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,2 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,69 – 6,63 (m, 3H), 5,49 (d, *J* = 5,0

Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,37 – 4,34 (m, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 2H), 3,78 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,90 (dt, $J = 11,9, 3,3$ Hz, 1H), 2,16 (ddt, $J = 21,0, 11,9, 5,9$ Hz, 2H), 1,79 – 1,53 (m, 6H), 1,50 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H), 1,40 (ddd, $J = 16,7, 8,1, 3,3$ Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 174,7, 147,7, 136,2, 132,7, 129,1, 129,15, 127,8, 118,1, 114,3, 109,2, 108,5, 96,7, 71,0, 70,9, 70,7, 67,7, 55,0, 51,6, 46,6, 43,2, 33,6, 32,7, 30,8, 30,5, 26,2, 24,9, 24,4 ppm. **EM (ESI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_9\text{SH}$ 645,2840; encontrada 645,2831.

4.4.14 Parâmetros da análise de raio-X

Procedimento geral para o crescimento de monocristal: Em um *vial* de vidro de 15 ml, 35 mg do composto 4a foram solubilizados em 6 ml de DCM:MeOH (5:1) como sistema de solvente. O frasco foi fechado com batoque e vários furos foram realizados com uma agulha. A amostra foi colocada sobre uma superfície livre de vibrações e deixada por 8 dias em temperatura ambiente para a evaporação do solvente e o crescimento dos cristais.

Descrição da instrumentação utilizada: Os dados cristalográficos para **4a** (Tabela 4) foram coletados em um difratômetro, modelo Bruker D8 VENTURE com radiação Cu-K α (1,54178 Å) a 296 K. O D8 VENTURE incorpora um fóton CMOS bidimensional Detector de próxima geração III-C14.

TABELA 4. Dados de cristal, coleta de dados e refinamento de estrutura para o composto **4a**.

Compound	4a
Empirical formula	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₅ S
Formula weight (mol/g)	483.62
Temperature (K)	296
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	6.049(1)
b (Å)	24.322(4)
c (Å)	33.702(6)
Volume (Å ³)	4958(14)
Z	4
r calcg (cm ³)	1.298
m (mm ⁻¹)	1.483
F(000)	2064
Crystal size (mm ³)	0.68 × 0.12 × 0.12
Radiation	Cu Ka (λ = 1.54178)
2θ range for data collection (°)	7.4 to 68.3
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 6 / -29 ≤ k ≤ 29 / -40 ≤ l ≤ 40
Reflections collected	144932
Independent reflections	8952 [R _{int} = 0.086]
Data/restraints/parameters	8821/618
Goodness-of-fit on F ²	1.036
Final R indexes [all data]	R ¹ = 0.0320 / wR ² = 0.0862
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.35/-0.27

Todos os padrões de difração foram integrados ao software APEX4 e correção de absorção multi-scan com SADABS³¹⁶. O conjunto de dados foi refinado com ShelXL³¹⁷ por mínimos quadrados usando a versão³¹⁸ OLEX2 1.5. As estruturas foram resolvidas com o programa ShelXT utilizando o método Intrinsic Phasing. Todos os átomos foram refinados com parâmetros anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram calculados e refinados a partir de parâmetros térmicos isotrópicos com coordenadas de pilotagem. Para o **4a**, os parâmetros de deslocamento dos átomos C35-C36-O8-C37-O7 foram tratados usando RIGU com sigma para 1-2 distâncias de 0,004 e sigma para 1-3 distâncias de 0,004. A configuração absoluta de **4a** foi estabelecida por efeitos de dispersão anômala em medições de difração no cristal, com uma fração de pares de Friedel de 0,984 (completo). Finalmente, o refinamento dos dados geminados mostra escalas de 0,937(13) para o componente (S,S,S).

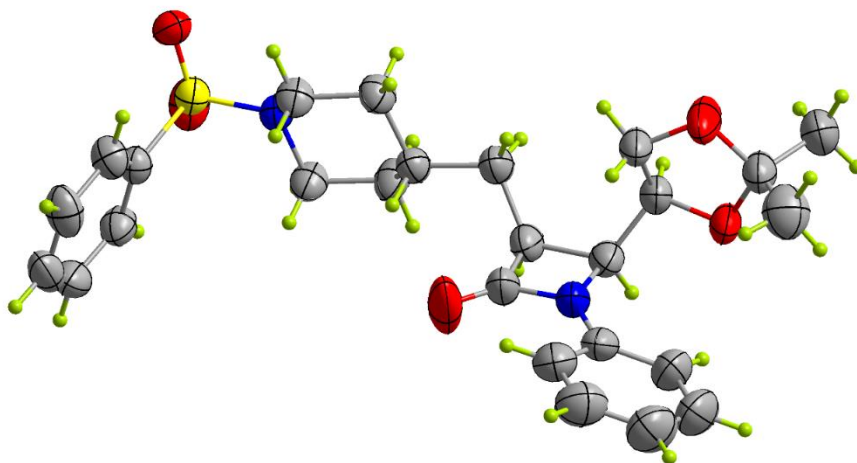


FIGURA 29. Vista da estrutura molecular de **4a** (uma molécula selecionada da unidade assimétrica). Os elipsóides de deslocamento atômico são desenhados no nível de probabilidade de 50% para todos os átomos que não sejam de hidrogênio.

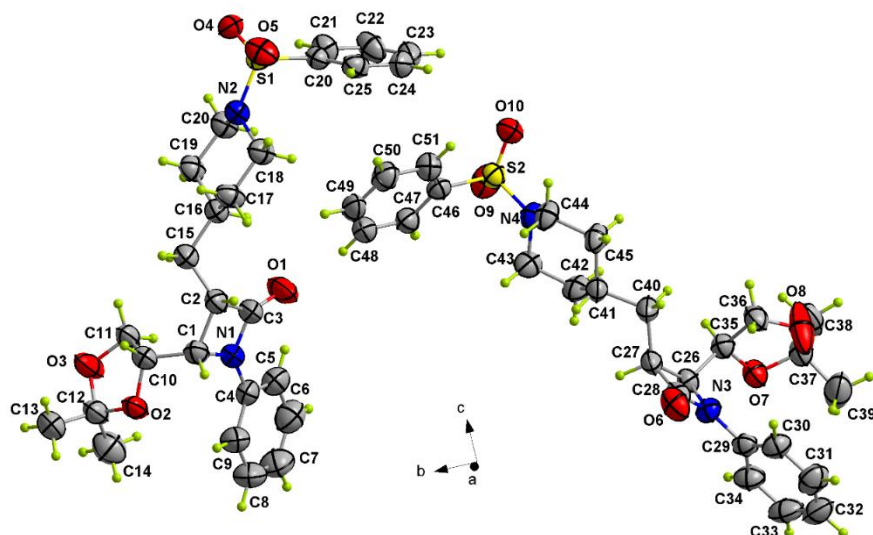


FIGURA 30. Vista da unidade assimétrica de **4a** com o esquema de numeração da estrutura molecular. Os elipsóides de deslocamento atômico são desenhados no nível de probabilidade de 50%

5. Referências Bibliográficas

- (1) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. *Molecules That Changed the World*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008.
- (2) Nicolaou, K. C. Organic Synthesis: The Art and Science of Replicating the Molecules of Living Nature and Creating Others like Them in the Laboratory. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **2014**, *470* (2163). <https://doi.org/10.1098/rspa.2013.0690>.
- (3) De Souza, M. V. N. História e Desenvolvimento Da Síntese Orgânica. In *Estudo da Síntese Orgânica Baseado em Substâncias Bioativas*; Editora Átomo, 2010; p 316.
- (4) de Oliveira, R. G.; dos Reis Cruz, L.; Dias, L. C. Artemisinina e Derivados: Descoberta, Estratégias Sintéticas e Obtenção Industrial. *Quim Nova* **2022**, *45* (7), 831–846. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170888>.
- (5) Hardy, M. A.; Wright, B. A.; Bachman, J. L.; Boit, T. B.; Haley, H. M. S.; Knapp, R. R.; Lusi, R. F.; Okada, T.; Tona, V.; Garg, N. K.; Sarpong, R. Treating a Global Health Crisis with a Dose of Synthetic Chemistry. *ACS Cent Sci* **2020**, *6* (7), 1017–1030. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00637>.
- (6) Miethke, M.; Pieroni, M.; Weber, T.; Brønstrup, M.; Hammann, P.; Halby, L.; Arimondo, P. B.; Glaser, P.; Aigle, B.; Bode, H. B.; Moreira, R.; Li, Y.; Luzhetskyy, A.; Medema, M. H.; Pernodet, J. L.; Stadler, M.; Tormo, J. R.; Genilloud, O.; Truman, A. W.; Weissman, K. J.; Takano, E.; Sabatini, S.; Stegmann, E.; Brötz-Oesterhelt, H.; Wohlleben, W.; Seemann, M.; Empting, M.; Hirsch, A. K. H.; Loretz, B.; Lehr, C. M.; Titz, A.; Herrmann, J.; Jaeger, T.; Alt, S.; Hesterkamp, T.; Winterhalter, M.; Schiefer, A.; Pfarr, K.; Hoerauf, A.; Graz, H.; Graz, M.; Lindvall, M.; Ramurthy, S.; Karlén, A.; van Dongen, M.; Petkovic, H.; Keller, A.; Peyrane, F.; Donadio, S.; Fraise, L.; Piddock, L. J. V.; Gilbert, I. H.; Moser, H. E.; Müller, R. Towards the Sustainable Discovery and Development of New Antibiotics. *Nat Rev Chem* **2021**, *5* (10), 726–749. <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1>.
- (7) Årdal, C.; Balasegaram, M.; Laxminarayan, R.; McAdams, D.; Outterson, K.; Rex, J. H.; Sumpradit, N. Antibiotic Development — Economic, Regulatory and Societal Challenges. *Nat Rev Microbiol* **2020**, *18* (5), 267–274. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0293-3>.
- (8) Hughes, J. P.; Rees, S. S.; Kalindjian, S. B.; Philpott, K. L. Principles of Early Drug Discovery. *Br J Pharmacol* **2011**, *162* (6), 1239. <https://doi.org/10.1111/J.1476-5381.2010.01127.X>.
- (9) Brocksom, T. J.; Desiderá, A. L.; De, L.; Alves, C.; Thiago De Oliveira, K. The New Directions of Organic Synthesis. *Curr Org Synth* **2015**, *12*, 496–522.
- (10) Medina-Franco, J. L.; Chávez-Hernández, A. L.; López-López, E.; Saldívar-González, F. I. Chemical Multiverse: An Expanded View of Chemical Space. *Mol Inform* **2022**, *41* (11). <https://doi.org/10.1002/MINF.202200116>.

- (11) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem Soc Rev* **2009**, *39* (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>.
- (12) O'connell, K. M. G.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *THE BASICS OF DIVERSITY-ORIENTED SYNTHESIS*; 2013.
- (13) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. *Angewandte Chemie - International Edition* **2011**, *50* (28), 6234–6246. <https://doi.org/10.1002/anie.201006515>.
- (14) Galloway, W. R. J. D.; Spandl, R. J.; Bender, A.; Thomas, G. L.; Diaz, M.; Kieron, G.; O'connell, M. G.; Spring, D. R. Diversity-Oriented Synthesis.
- (15) Herbert Waldmann—Celebrating More than Three Decades in Academia. *J Med Chem* **2023**, *66* (22), 15055–15060. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c02001>.
- (16) Wetzel, S.; Bon, R. S.; Kumar, K.; Waldmann, H. Biology-Oriented Synthesis. *Angewandte Chemie - International Edition* **2011**, *50* (46), 10800–10826. <https://doi.org/10.1002/anie.201007004>.
- (17) Bon, R. S.; Waldmann, H. Bioactivity-Guided Navigation of Chemical Space. *Acc Chem Res* **2010**, *43* (8), 1103–1114. <https://doi.org/10.1021/ar100014h>.
- (18) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. Function-Oriented Synthesis, Step Economy, and Drug Design. *Accounts of Chemical Research*. January 2008, pp 40–49. <https://doi.org/10.1021/ar700155p>.
- (19) Danishefsky, S. On the Potential of Natural Products in the Discovery of Pharma Leads: A Case for Reassessment. *Natural Product Reports*. August 2010, pp 1114–1116. <https://doi.org/10.1039/c003211p>.
- (20) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. Small Molecule Natural Products in the Discovery of Therapeutic Agents: The Synthesis Connection. *Journal of Organic Chemistry*. October 27, 2006, pp 8329–8351. <https://doi.org/10.1021/jo0610053>.
- (21) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. Stereo-Controlled Synthesis of Prostaglandins F₂α E₂ (DI). *J Am Chem Soc* **1969**, *91* (20), 5675–5677.
- (22) Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V. The Barton Ester Free-Radical Reaction: A Brief Review of Applications. *Tetrahedron* **2009**, *65* (18), 3563–3572. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.01.103>.
- (23) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (32), 10034–10072. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201709766>.
- (24) Anslyn, E. V.; Dougherty, E. V. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science, 2006. Print: Sausalito, CA.
- (25) Wayne, R. P. *Principles and Applications of Photochemistry*; Oxford University Press, 1988.

- (26) Jabłoński, A.; Jabłoński, A. Efficiency of Anti-Stokes Fluorescence in Dyes. *Natur* **1933**, 131 (3319), 839–840. <https://doi.org/10.1038/131839B0>.
- (27) Davidson, M. W. Fluorescence Spectroscopy. *Lab Med* **2009**, 40 (11), 694–695. <https://doi.org/10.1309/lmyh007zkwvxffrc>.
- (28) Kasha, M. Characterization of Electronic Transitions in Complex Molecules. *Discuss Faraday Soc* **1950**, 9 (0), 14–19. <https://doi.org/10.1039/DF9500900014>.
- (29) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem Rev* **2016**, 116 (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.6B00057>.
- (30) Lakowicz, J. R. Quenching of Fluorescence. In *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Springer, Boston, MA, 2006; pp 277–330. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46312-4_8.
- (31) Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. The Photophysics of Photoredox Catalysis: A Roadmap for Catalyst Design. *Chem Soc Rev* **2016**, 45 (21), 5803–5820. <https://doi.org/10.1039/C6CS00526H>.
- (32) Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Mechanistic Studies in Photocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, 58 (12), 3730–3747. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201809984>.
- (33) Souza, E. R.; Sigoli, F. A. Princípios Fundamentais e Modelos de Transferência de Energia Inter e Intramolecular. *Quim. Nova* **2012**, 35 (9), 1841–1847.
- (34) Lima, C. G. S.; Lima, T. D. M.; Duarte, M.; Jurberg, I. D.; Paixão, M. W. Organic Synthesis Enabled by Light-Irradiation of EDA Complexes: Theoretical Background and Synthetic Applications. *ACS Catal* **2016**, 6 (3), 1389–1407. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02386>.
- (35) Capaldo, L.; Ravelli, D. Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis. *European J Org Chem* **2017**, 2017 (15), 2056–2071. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601485>.
- (36) De Souza, J. M.; Galaverna, R.; De Souza, A. A. N.; Brocksom, T. J.; Pastre, J. C.; Souza, R. O. M. A. De; De Oliveira, K. T.; Brocksom, T. J.; Pastre, J. C.; De Souza, R. Impact of Continuous Flow Chemistry in the Synthesis of Natural and Active Pharmaceutical Ingredients. *An Acad Bras Cienc* **2018**, No. 1, 1131–1174. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170778>.
- (37) Buglioni, L.; Raymenants, F.; Slattery, A.; Zondag, S. D. A.; Noël, T. Technological Innovations in Photochemistry for Organic Synthesis: Flow Chemistry, High-Throughput Experimentation, Scale-up, and Photoelectrochemistry. *Chem Rev* **2022**, 122 (2), 2752–2906. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00332>.
- (38) Noël, T.; Gelonch, M. E.; Huvaere, K. Industrial Photochemistry: From Laboratory Scale to Industrial Scale; 2017; pp 245–267.

- (39) Bonfield, H. E.; Knauber, T.; Lévesque, F.; Moschetta, E. G.; Susanne, F.; Edwards, L. J. Photons as a 21st Century Reagent. *Nat Commun* **2020**, *11* (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13988-4>.
- (40) Padwa, A.; Pearson, W. H. *Synthetic Applications of 1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products*; J. Wiley, 2002; Vol. 59.
- (41) Thakur, S.; Das, A.; Das, T. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones: Synthesis of Multisubstituted, Diverse Range of Heterocyclic Compounds. *New Journal of Chemistry* **2021**, *45* (26), 11420–11456. <https://doi.org/10.1039/d1nj02023d>.
- (42) 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>.
- (43) Feuer, H. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, Second Edition.; Feuer, H., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: New Jersey, 2008.
- (44) Supranovich, V. I.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. Photocatalytic Reductive Fluoroalkylation of Nitrones. *Org Lett* **2018**, *20* (3), 840–843. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03987>.
- (45) Ye, C. X.; Melcamu, Y. Y.; Li, H.-H.; Cheng, J.-T.; Zhang, T.-T.; Ruan, Y.-P.; Zheng, X.; Lu, X.; Huang, P.-Q. Dual Catalysis for Enantioselective Convergent Synthesis of Enantiopure Vicinal Amino Alcohols. *Nat Commun* **2018**, *9* (1), 410. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02698-4>.
- (46) 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* (3), 876–880. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c04101>.
- (47) 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>.
- (48) 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>.
- (49) 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>.
- (50) 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>.

- (51) 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>.
- (52) Maehr, H.; Liu, C.-M.; Palleroni, N. J.; Smallheer, J.; Todaro, L.; Williams, T. H.; Blount, J. F. Azinothricin, a Novel Hexadepsipeptide Antibiotic. *J Antibiot (Tokyo)* **1986**, *39* (1), 17–25.
- (53) Hale, K. J.; Manaviazar, S.; George, J. Total Synthesis of (+)-A83586C, (+)-Kettapeptin and (+)-Azinothricin: Powerful New Inhibitors of β -Catenin/TCF4- and E2F-Mediated Gene Transcription. *Chemical Communications* **2010**, *46* (23), 4021–4042. <https://doi.org/10.1039/c000603c>.
- (54) Hale, K. J.; Manaviazar, S.; Lazarides, L.; George, J.; Walters, M. A.; Cai, J.; Delisser, V. M.; Bhatia, G. S.; Peak, S. A.; Dalby, S. M.; Lefranc, A.; Chen, Y. N. P.; Wood, A. W.; Crowe, P.; Erwin, P.; El-Tanani, M. Synthesis of A83586C Analogs with Potent Anticancer and β -Catenin/TCF4/Osteopontin Inhibitory Effects and Insights into How A83586C Modulates E2Fs and PRb. *Org Lett* **2009**, *11* (3), 737–740. <https://doi.org/10.1021/ol802818f>.
- (55) Yang, B.; Dong, J.; Zhou, X.; Yang, X.; Lee, K. J.; Wang, L.; Zhang, S.; Liu, Y. Proline-Containing Dipeptides from a Marine Sponge of a Callyspongia Species. *Helv Chim Acta* **2009**, *92*, 1112–1117.
- (56) Wang, X. K.; Jia, Y. M.; Li, Y. X.; Yu, C. Y. Total Synthesis of Pseudouridimycin. *Org Lett* **2022**, *24* (2), 511–515. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03914>.
- (57) Hanessian, S.; Machaalani, R. A Highly Stereocontrolled and Efficient Synthesis of α - and β -Pseudouridines. *Tetrahedron Lett* **2003**, *44* (45), 8321–8323. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.09.103>.
- (58) Citarella, A.; Moi, D.; Pinzi, L.; Bonanni, D.; Rastelli, G. Hydroxamic Acid Derivatives: From Synthetic Strategies to Medicinal Chemistry Applications. *ACS Omega* **2021**, *6* (34), 21843–21849. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03628>.
- (59) Górska, A.; Sloderbach, A.; Marszałł, M. P. Siderophore-Drug Complexes: Potential Medicinal Applications of the “Trojan Horse” Strategy. *Trends Pharmacol Sci* **2014**, *35* (9), 442–449. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.06.007>.
- (60) 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. *Angewandte Chemie - International Edition* **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).
- (61) Miret-Casals, L.; Baelo, A.; Julián, E.; Astola, J.; Lobo-Ruiz, A.; Albericio, F.; Torrents, E. Hydroxylamine Derivatives as a New Paradigm in the Search of Antibacterial Agents. *ACS Omega* **2018**, *3* (12), 17057–17069. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01384>.
- (62) Wencewicz, T. A.; Yang, B.; Rudloff, J. R.; Oliver, A. G.; Miller, M. J. N-O Chemistry for Antibiotics: Discovery of N-Alkyl-N-(Pyridin-2-Yl) Hydroxylamine

- Scaffolds as Selective Antibacterial Agents Using Nitroso Diels-Alder and Ene Chemistry. *J Med Chem* **2011**, *54* (19), 6843–6858. <https://doi.org/10.1021/jm200794r>.
- (63) 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>.
- (64) Tsuji, H.; Yamamoto, H. Synthesis of Dipeptides by Boronic Acid Catalysis. *Synlett* **2018**, *29* (3), 318–321. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589130>.
- (65) Coldham, I.; Huffton, R.; Rathmell, R. E. Stereoselective Anionic Cyclizations to Pyrrolidines. *Pergamon Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (43), 7617–7620.
- (66) Hill, J.; Hettikankanamalage, A. A.; Crich, D. Diversity-Oriented Synthesis of N, N, O-Trisubstituted Hydroxylamines from Alcohols and Amines by N-O Bond Formation. *J Am Chem Soc* **2020**, *142* (35), 14820–14825. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05991>.
- (67) Hill, J.; Beckler, T. D.; Crich, D. Recent Advances in the Synthesis of Di- and Trisubstituted Hydroxylamines. *Molecules* **2023**, *28* (6), 2816. <https://doi.org/10.3390/molecules28062816>.
- (68) Shin, C.; Nanjo, K.; Ando, E.; Yoshimura, J. α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Derivatives. VI. New Synthesis of N-Acyl- α -Dehydroamino Acid Esters. *Bull Chem Soc Jpn* **1974**, *47* (12), 3109–3113.
- (69) Ahmad, A. Syntheses of α -Hydroxyamino Acids from α -Keto Acids. *Bull Chem Soc Jpn* **1974**, *47* (7), 1819–1820.
- (70) Feenstra, R. W.; Stokkmgreef, E. H. M.; Reichwein, A. M.; Lousberg, W. B. H.; Ottenheijm, H. C. J. Oxidative Preparation of Optically Active N-Hydroxy- α -Amino Acid Amides. *Tetrahedron* **1990**, *46* (5), 1745–1756.
- (71) Oppolzer, W.; Tamura, O. Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids and α -N-Hydroxyamino Acids via Electrophilic Amination of Bornanesultam-Derived Enolates with 1-Chloro-1-Nitrosocyclohexane. *Tetrahedron Lett* **1990**, *31* (7), 991–994.
- (72) Wittman, Mark. D.; Halcomb, Randall. L.; Danishefsky, S. J. On the Conversion of Biologically Interesting Amines to Hydroxylamines. *J. Org. Chem* **1990**, *55* (7), 1981–1983.
- (73) Moumne, R.; Lavielle, S.; Karoyan, P. Efficient Synthesis of B₂-Amino Acid by Homologation of α -Amino Acids Involving the Reformatsky Reaction and Mannich-Type Imminium Electrophile. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (8), 3332–3334. <https://doi.org/10.1021/jo060316a>.
- (74) Souers, A. J.; Schürer, S.; Kwack, H.; Virgilio, A. A.; Ellman, J. A. Preparation of Enantioenriched α -Bromo Acids Incorporating Diverse Functionality. *Synthesis (Stuttg)* **1999**, No. 4, 583–585.

- (75) Samuels, E. R.; Sevrioukova, I. F. Direct Synthesis of α -Thio Aromatic Acids from Aromatic Amino Acids. *Tetrahedron Lett* **2018**, *59* (12), 1140–1142. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.030>.
- (76) Basso, A.; Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Riu, A. Ugi Multicomponent Reaction with Hydroxylamines: An Efficient Route to Hydroxamic Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45* (32), 6109–6111. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.06.068>.
- (77) Shen, K.; Liu, X.; Wang, G.; Lin, L.; Feng, X. Facile and Efficient Enantioselective Hydroxyamination Reaction: Synthesis of 3-Hydroxyamino-2-Oxindoles Using Nitrosoarenes. *Angewandte Chemie - International Edition* **2011**, *50* (20), 4684–4688. <https://doi.org/10.1002/anie.201100758>.
- (78) Medina, S. I.; Wu, J.; Bode, J. W. Nitrene Protecting Groups for Enantiopure N-Hydroxyamino Acids: Synthesis of N-Terminal Peptide Hydroxylamines for Chemoselective Ligations. *Org Biomol Chem* **2010**, *8* (15), 3405–3417. <https://doi.org/10.1039/c004490c>.
- (79) Tokuyama, H.; Kuboyama, T.; Amano, A.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. A Novel Transformation of Primary Amines to N-Monoalkylhydroxylamines. *Synthesis (Stuttg)* **2000**, No. 9, 1299–1304.
- (80) Hall, D. G. Boronic Acid Catalysis. *Chem Soc Rev* **2019**, *48* (13), 3475–3496. <https://doi.org/10.1039/c9cs00191c>.
- (81) Lawrence, J.; Cointeaux, L.; Maire, P.; Vallée, Y.; Blandin, V. N-Hydroxy and N-Acyloxy Peptides: Synthesis and Chemical Modifications. *Org Biomol Chem* **2006**, *4* (16), 3125–3141. <https://doi.org/10.1039/b606677a>.
- (82) Matsuo, B. T.; Oliveira, P. H. R.; Pissinati, E. F.; Vega, K. B.; de Jesus, I. S.; Correia, J. T. M.; Paixao, M. Photoinduced Carbamoylation Reactions: Unlocking New Reactivities towards Amide Synthesis. *Chemical Communications* **2022**, *58* (60), 8322–8339. <https://doi.org/10.1039/d2cc02585j>.
- (83) Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. Amide Synthesis by Nickel/Photoredox-Catalyzed Direct Carbamoylation of (Hetero)Aryl Bromides. *Angewandte Chemie* **2020**, *132* (13), 5286–5291. <https://doi.org/10.1002/ange.202000224>.
- (84) Wang, S.; Zhou, Q. Q.; Zhang, X.; Wang, P. Site-Selective Itaconation of Complex Peptides by Photoredox Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *61* (5), e202111388. <https://doi.org/10.1002/anie.202111388>.
- (85) 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* (17), 6775–6779. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02353>.
- (86) Pissinati, E. F.; Delgado, J. A. C.; Moro, P. A. M.; Correia, J. T. M.; Berlinck, R. G. S.; Paixão, M. W. Expanding the Chemical Space of Non-Proteinogenic N4-Substituted Asparagine: Racemic, Enantioenriched, and Deuterated Derivatives. *European J Org Chem* **2023**, *26* (21). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300274>.

- (87) Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fifth Edition.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2014.
- (88) West, P. R.; Spa, B.; Davis, G. C. Process for Producing Nitrones. 4,709,107, November 24, 1987.
- (89) 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>.
- (90) He, C. T.; Han, X. L.; Zhang, Y. X.; Du, Z. T.; Si, C. M.; Wei, B. G. Sc(OTf)₃-Catalyzed [3 + 2]-Cycloaddition of Nitrones with Ynones. *Org Biomol Chem* **2021**, *19* (2), 457–466. <https://doi.org/10.1039/d0ob02158j>.
- (91) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. The Cyanohydridoborate Anion as a Selective Reducing Agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (12), 2897–2904. <https://doi.org/10.1021/JA00741A013>.
- (92) Lane, C. F. Sodium Cyanoborohydride - A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups. *Synthesis (Stuttg)* **1975**, *1975* (3), 135–146.
- (93) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F.; Merino, P.; Tejero, T. Synthesis of N-Benzyl Nitrones. *Synth Commun* **1994**, *24* (18), 2537–2550. <https://doi.org/10.1080/00397919408010565>.
- (94) Bach, R. D.; Schlegel, H. B. The Bond Dissociation Energy of the N-O Bond. *Journal of Physical Chemistry A* **2021**, *125* (23), 5014–5021. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c02741>.
- (95) Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. A Large-Scale Low-Cost Preparation of N-Benzylhydroxylamine Hydrochloride. *Synthesis (Stuttg)* **2009**, No. 18, 3174–3176. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216932>.
- (96) Vasella, A. 25. Stereoselektivität Und Reaktivität Bei Der 1,3-Dipolaren Cycloaddition Chiraler N-(Alkoxyalkyl)Nitrone. *Helv Chim Acta* **1977**, *60* (4), 1273–1295.
- (97) 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.
- (98) Banks, M. R.; Cadogan, J. I. G.; Gosney, I.; Gould, R. O.; Hodgson, P. K. G.; Mcdougall, D. Preparation of Enantiomerically Pure Fructose-Derived 1,3-Oxazin-2-One by INIR Methodology and Its Application as a Chiral Auxiliary in Some Model Asymmetric Reactions. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9765–9784.
- (99) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. A Very Mild and Chemoselective Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2001**, *3* (19), 3041–3043. <https://doi.org/10.1021/OL016501M>.
- (100) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. Fast and Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes or to Carboxylic Acids and of Secondary Alcohols to Ketones Mediated by Oxoammonium Salts under Two-Phase Conditions.

- Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52* (12), 2559–2562.
<https://doi.org/10.1021/JO00388A038>.
- (101) Paquette, L. A.; Bailey, S. Evaluation of D-Ribose as an Enantiopure Building Block for Construction of the C-Ring of Taxol and Its Congeners. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (24), 7849–7856.
- (102) Shao, Y. M.; Yang, W. Bin; Peng, H. P.; Hsu, M. F.; Tsai, K. C.; Kuo, T. H.; Wang, A. H. J.; Liang, P. H.; Lin, C. H.; Yang, A. S.; Wong, C. H. Structure-Based Design and Synthesis of Highly Potent SARS-CoV 3CL Protease Inhibitors. *ChemBioChem* **2007**, *8* (14), 1654–1657.
<https://doi.org/10.1002/cbic.200700254>.
- (103) Rodriguez, M.; Llinares, M.; Doulut, S.; Heitz, A.; Martinez, J. A Facile Synthesis of Chiral N-Protected β -Amino Alcohols. *Tetrahedron Lett* **1991**, *32* (7), 923–926.
- (104) Soucek, M.; Urban, J. An Efficient Method for Preparation of Optically Active N-Protected α -Amino Alcohols. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 693–696.
- (105) Neises, B.; Steglich, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17* (7), 522–524.
<https://doi.org/10.1002/ANIE.197805221>.
- (106) Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; De Souza, R. O. M. A.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. The Multicomponent Hantzsch Reaction: Comprehensive Mass Spectrometry Monitoring Using Charge-Tagged Reagents. *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20* (40), 12808–12816.
<https://doi.org/10.1002/chem.201303065>.
- (107) Engle, S. Preparation of 2,4,5,6-Tetra(9H-Carbazol-9-Yl)Isophthalonitrile. *Organic Syntheses* **2019**, *96*, 455–473.
<https://doi.org/10.15227/orgsyn.096.0455>.
- (108) 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* (20), 7891–7896.
<https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.0C02821>.
- (109) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Scherrmann, M.-C.; Tejero, T. Stereoselective Addition of 2-Furyllithium and 2-Thiazollyllithium to Sugar Nitrones. Synthesis of Carbon-Linked Glycoglycines. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5484–5496.
- (110) 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. *Chemical Communications* **2019**, *55* (38), 5408–5419.
<https://doi.org/10.1039/c9cc01047e>.
- (111) Sangwan, R.; Khanam, A.; Mandal, P. K. An Overview on the Chemical N-Functionalization of Sugars and Formation of N-Glycosides. *European J Org Chem* **2020**, *2020* (37), 5949–5977. <https://doi.org/10.1002/EJOC.202000813>.

- (112) Till, N. A.; Tian, L.; Dong, Z.; Scholes, G. D.; MacMillan, D. W. C. Mechanistic Analysis of Metallaphotoredox C-N Coupling: Photocatalysis Initiates and Perpetuates Ni(I)/Ni(III) Coupling Activity. *J Am Chem Soc* **2020**, *142* (37), 15830–15841. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05901>.
- (113) Essack, S. Y. The Development of β -Lactam Antibiotics in Response to the Evolution of β -Lactamases. *Pharm Res* **2001**, *18* (10), 1391–1399.
- (114) Wang, Z. *The Chemistry and Biology of Beta-Lactams*; 2023.
- (115) Page, M. I. *The Chemistry of β -Lactams*, First.; Page, M. i., Ed.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1992. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-2928-2>.
- (116) Lima, L. M.; Silva, B. N. M. da; Barbosa, G.; Barreiro, E. J. β -Lactam Antibiotics: An Overview from a Medicinal Chemistry Perspective. *Eur J Med Chem* **2020**, *208*, 112829. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>.
- (117) Turner, J.; Muraoka, A.; Bedenbaugh, M.; Childress, B.; Pernot, L.; Wiencek, M.; Peterson, Y. K. The Chemical Relationship Among Beta-Lactam Antibiotics and Potential Impacts on Reactivity and Decomposition. *Front Microbiol* **2022**, *13*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.807955>.
- (118) Bush, K.; Bradford, P. A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2016**, *6* (8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>.
- (119) Klein, E. Y.; Van Boeckel, T. P.; Martinez, E. M.; Pant, S.; Gandra, S.; Levin, S. A.; Goossens, H.; Laxminarayan, R. Global Increase and Geographic Convergence in Antibiotic Consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2018**, *115* (15), E3463–E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>.
- (120) Browne, A. J.; Chipeta, M. G.; Haines-Woodhouse, G.; Kumaran, E. P. A.; Hamadani, B. H. K.; Zarea, S.; Henry, N. J.; Deshpande, A.; Reiner, R. C.; Day, N. P. J.; Lopez, A. D.; Dunachie, S.; Moore, C. E.; Stergachis, A.; Hay, S. I.; Dolecek, C. Global Antibiotic Consumption and Usage in Humans, 2000–18: A Spatial Modelling Study. *Lancet Planet Health* **2021**, *5* (12), e893–e904. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00280-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00280-1).
- (121) Woodward, R. B. Penems and Related Substances. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **1980**, *289* (1036), 239–250. <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0042>.
- (122) Nangia, A.; Biradha, K.; Desiraju, G. R. Correlation of Biological Activity in β -Lactam Antibiotics with Woodward and Cohen Structural Parameters - A Cambridge Database Study. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2* **1996**, *5*, 943–953. <https://doi.org/10.1039/P29960000943>.
- (123) Cohen, N. C. β -Lactam Antibiotics: Geometrical Requirements for Antibacterial Activities. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 259–264.
- (124) Singh, G. S.; Sudheesh, S. Advances in Synthesis of Monocyclic Beta-Lactams. *Arkivoc* **2014**, *2014* (1), 337–385. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.524>.

- (125) Deketelaere, S.; Van Nguyen, T.; Stevens, C. V.; D'hooghe, M. Synthetic Approaches toward Monocyclic 3-Amino- β -Lactams. *ChemistryOpen*. Wiley-VCH Verlag June 1, 2017, pp 301–319. <https://doi.org/10.1002/open.201700051>.
- (126) Grabrijan, K.; Strašek, N.; Gobec, S. Monocyclic Beta–Lactams for Therapeutic Uses: A Patent Overview (2010–2020). *Expert Opin Ther Pat* **2021**, 31 (3), 247–266. <https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1865919>.
- (127) Turos, E.; Konaklieva, M. I.; X-F Ren, R.; Shi, H.; Gonzalez, J.; Dickey, S.; Lim, D. N-Thiolated Bicyclic and Monocyclic β -Lactams. *Tetrahedron* **2000**, 5571–5578.
- (128) Galletti, P.; Giacomini, D. Monocyclic β -Lactams: New Structures for New Biological Activities. *Curr Med Chem* **2011**, 18, 4265–4283.
- (129) Ojima, I. Recent Advances in the β -Lactam Synthon Method. *Acc. Chem. Res* **1995**, 28, 383–389.
- (130) Kamath, A.; Ojima, I. Advances in the Chemistry of β -Lactam and Its Medicinal Applications. *Tetrahedron* **2012**, 68 (52), 10640–10664. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.07.090>.
- (131) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. From β -Lactams to α - and β -Amino Acid Derived Peptides. *Amino Acids* **1999**, 16, 321–343.
- (132) Ojima, I.; Delalogue, F. Asymmetric Synthesis of Building-Blocks for Peptides and Peptidomimetics by Means of the β -Lactam Synthon Method. *Chem Soc Rev* **1997**, 26, 377–386.
- (133) Fu, D. J.; Zhang, Y. F.; Chang, A. Q.; Li, J. β -Lactams as Promising Anticancer Agents: Molecular Hybrids, Structure Activity Relationships and Potential Targets. *Eur J Med Chem* **2020**, 201, 112510. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112510>.
- (134) Alcaide, B.; Almendros, P. β -Lactams as Versatile Synthetic Intermediates for the Preparation of Heterocycles of Biological Interest. *Curr Med Chem* **2004**, 11, 1921–1949.
- (135) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Hoon Park, Y.; Ming Sun, C.; Brigaud, T. New and Efficient Approaches to the Semisynthesis of Taxol and Its C-13 Side Chain Analogs by Means of β -Lactam Synthon Method. *Tetrahedron* **1992**, 48 (34), 6985–7012.
- (136) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. β -Lactams: Versatile Building Blocks for the Stereoselective Synthesis of Non- β -Lactam Products. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (11), 4437–4492. <https://doi.org/10.1021/cr0307300>.
- (137) Srirajan, V.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. An Efficient Synthesis of Cis-3-Hydroxy-4-Phenyl- β -Lactams: Precursor for Taxol Side Chain. *Tetrahedron* **1996**, 52 (96), 5585–5590.

- (138) Vaccaro, W. D.; Davis, H. R. Sugar-Substituted 2-Azetidinone Cholesterol Absorption Inhibitors: Enhanced Potency by Modification of the Sugar. *Bioorg Med Chem Lett* **1998**, *8*, 313–318.
- (139) Clader, J. W. The Discovery of Ezetimibe: A View from Outside the Receptor. *J Med Chem* **2004**, *47* (1), 1–9. <https://doi.org/10.1021/JM030283G>.
- (140) Gomes Pereira, D. IMPORTÂNCIA DO METABOLISMO NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS. *Quim. Nova* **2007**, *30* (1), 171–177.
- (141) Decuyper, L.; Franceus, J.; Dhaene, S.; Debruyne, M.; Vandoorne, K.; Piens, N.; Dewitte, G.; Desmet, T.; D'Hooghe, M. Chemoenzymatic Approach toward the Synthesis of 3- O-(α/β)-Glucosylated 3-Hydroxy- β -Lactams. *ACS Omega* **2018**, *3* (11), 15235–15245. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01969>.
- (142) Gomes Pereira, D. Importância Do Metabolismo No Planejamento de Fármacos. *Quim. Nova* **2007**, *30* (1), 171–177.
- (143) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. Chemistry, Biology, & Medicine of the Glycopeptide Antibiotics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096–2152.
- (144) Křen, V.; Řezanka, T. Sweet Antibiotics - The Role of Glycosidic Residues in Antibiotic and Antitumor Activity and Their Randomization. *FEMS Microbiol Rev* **2008**, *32* (5), 858–889. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00124.x>.
- (145) Griffith, B. R.; Krepel, C.; Fu, X.; Blanchard, S.; Ahmed, A.; Edmiston, C. E.; Thorson, J. S. Model for Antibiotic Optimization via Neoglycosylation: Synthesis of Liponeoglycopeptides Active against VRE. *J Am Chem Soc* **2007**, *129* (26), 8150–8155. <https://doi.org/10.1021/ja068602r>.
- (146) Van Bambeke, F.; Laethem, Y. Van; Courvalin, P.; Tulkens, P. M. Glycopeptide Antibiotics from Conventional Molecules to New Derivatives. *Drugs* **2004**, *64* (9), 913–936.
- (147) Langenhan, J. M.; Griffith, B. R.; Thorson, J. S. Neoglycorandomization and Chemoenzymatic Glycorandomization: Two Complementary Tools for Natural Product Diversification. *J Nat Prod* **2005**, *68* (11), 1696–1711. <https://doi.org/10.1021/np0502084>.
- (148) Fu, X.; Albermann, C.; Jiang, J.; Liao, J.; Zhang, C.; Thorson, J. S. Antibiotic Optimization via in Vitro Glycorandomization. *Nat Biotechnol* **2003**, *21* (12), 1467–1469. <https://doi.org/10.1038/nbt909>.
- (149) Nakata, M. Monosaccharides as Chiral Pools for the Synthesis of Complex Natural Compounds. In *Glycoscience*; Fraser-Reid, B. O., Tatsuta, K., Thiem, J., Eds.; Springer, Berlin, Heidelberg., 2008; pp 957–994.
- (150) Furman, B.; Kałuža, Z.; Stencel, A.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. β -Lactams from Carbohydrates. *Top Heterocycl Chem* **2007**, 101–132. https://doi.org/10.1007/7081_2006_046.

- (151) Hanessian, S. Approaches to the Total Synthesis of Natural Products Using “Chiral Templates” Derived from Carbohydrates. *Acc Chem Res* **1979**, *12*, 159–165.
- (152) Hanessian, S.; Desilets, D.; Rancourt, G.; Fortin, R. The Total, Stereocontrolled Synthesis of a Chemical Precursor to (+)-Thienamycin. A Formal Synthesis of the Antibiotic. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2292.
- (153) De Bernardo, S.; Tengji, J. P.; Sasso, G. J.; Weigele, M.; Sojci, B. Clavulanine (Ro 22-5417), a New Clavam Antibiotic from *Streptomyces Clavuligerus*. 4. A Stereoselective Synthesis. *J. Org. Chem* **1985**, *50*, 3457–3462.
- (154) Ikota, N.; Yoshino, O.; Koga, J. Synthetic Studies on Optically Active β -Lactams Stereocontrolled Synthesis of Chiral Thienamycin Intermediate from D-Glucose. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30* (5), 1929–1982.
- (155) Katusza, Z.; Fudong, W.; Bettecki, C.; Chmielewski, M. Synthesis of β -Lactams from Sugar Vinyl Ethers and Isocyanates. *Tetrahedron Lett* **1989**, *30* (38), 5171–5172.
- (156) Miyashita, M.; Chida, N.; Yoshikoshi, A. Synthesis of the Precursor of (+)-Thienamycin Utilizing D-Glucosamine. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1354–1356.
- (157) Knierzinger, A.; Vasella, A. Synthesis of 6-Epithienamycin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 9–11.
- (158) Matsunaga, H.; Sakamaki, T.; Nagaoka, H.; Yamada, Y. Enantioselective Synthesis of (R) - and (S)-4- [(Methoxycarbonyl)-Methyl]-2-Azetidinones from D-Glyceraldehyde Acetonide. *Tetrahedron Lett* **1983**, *24* (29), 3009–3012.
- (159) Hubschwerlin, C. A Convenient Synthesis of L-(S)-Glyceraldehyde Acetonide from L-Ascorbic Acid. *Synthesis (Stuttg)* **1986**, 962–964.
- (160) Arun, M.; Joshi, S. N.; Puranik, V. G.; Bhawal, B. M.; Deshmukh, A. R. A. S. Asymmetric Synthesis of Azetidin-2-Ones by [2+2] Cycloaddition Using Chiral Imines Derived from D-(+)-Glucose. *Tetrahedron* **2003**, *59* (13), 2309–2316. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00239-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00239-4).
- (161) Chincholkar, P. M.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S. Stereoselective Synthesis of Spiro- β -Lactams Using d-(+)-Glucose Derived Chiral Pool: Remarkable Influence of the Torquoelectronic Effect. *Tetrahedron* **2007**, *63* (37), 9179–9187. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.06.073>.
- (162) Shaikh, A. L.; Kale, A. S.; Shaikh, M. A.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S. Asymmetric Synthesis of β -Lactams by [2+2] Cycloaddition Using 1,4:3,6-Dianhydro-D-Glucitol (Isosorbide) Derived Chiral Pools. *Tetrahedron* **2007**, *63* (16), 3380–3388. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.02.022>.
- (163) Nagarajan, S.; Arjun, P.; Raaman, N.; Shah, A.; Sobhia, M. E.; Das, T. M. Stereoselective Synthesis of Sugar-Based β -Lactam Derivatives: Docking Studies and Its Biological Evaluation. *Tetrahedron* **2012**, *68* (14), 3037–3045. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.02.017>.

- (164) Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. The Mechanism of the Ketene-Imine (Staudinger) Reaction in Its Centennial: Still an Unsolved Problem? *Acc Chem Res* **2008**, *41* (8), 925–936. <https://doi.org/10.1021/ar800033j>.
- (165) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. Asymmetric Synthesis of β -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223–3235.
- (166) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, Second.; Oxford University Press Inc.: New York, 2012.
- (167) Ruhela, D.; Chatterjee, P.; Vishwakarma, R. A. 1-Oxabicyclic β -Lactams as New Inhibitors of Elongating MPT-a Key Enzyme Responsible for Assembly of Cell-Surface Phosphoglycans of Leishmania Parasite. *Org Biomol Chem* **2005**, *3* (6), 1043–1048. <https://doi.org/10.1039/b418247b>.
- (168) Adinolfi, M.; Giacomini, D.; Iadonisi, A.; Quintavalla, A.; Valerio, S. Synthesis of the Mannopeptimycin Disaccharide and Its Conjugation with 4-Alkylidene- β -Lactams. *European J Org Chem* **2008**, No. 17, 2895–2899. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200701159>.
- (169) Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. Asymmetric Synthesis of Anticancer β -Lactams via Staudinger Reaction: Utilization of Chiral Ketene from Carbohydrate. *Eur J Med Chem* **2010**, *45* (2), 846–848. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.024>.
- (170) Novosjolova, I. The Mukaiyama Reagent: An Efficient Condensation Agent. *Synlett* **2013**, *24* (1), 135–136. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317530>.
- (171) Huang, H.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. A Convenient Method for the Construction of β -Lactam Compounds from β -Amino Acids Using 2-Chloro-1-Methylpyridinium Iodide as Condensing Reagent. *Chem Lett* **1984**, 1465–1466.
- (172) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A. J. Synthesis of 4-Octuloses. Part 7: Highly Stereoselective Synthesis of 2,3-Anhydrosugar Derivatives as Key Intermediates in the Preparation of Sugar β -Lactams. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 4509–4519.
- (173) Sánchez, I. P.; Turos, E. Glycosylated Vinyl Ethers by the Julia-Lythgoe-Kocienski Olefination: Application to the Synthesis of 2',5'-Dideoxydisaccharides and Carbohydrated β -Lactams. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20* (14), 1646–1660. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.05.039>.
- (174) Hasegawa, T.; Watabe, M.; Aoyama, H.; Omote, Y. The Photochemical Reactions of N,N-Dialkyl α,β -Unsaturated Amides. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 485–488.
- (175) Oddy, M. J.; Kusza, D. A.; Epton, R. G.; Lynam, J. M.; Unsworth, W. P.; Petersen, W. F. Visible-Light-Mediated Energy Transfer Enables the Synthesis of β -Lactams via Intramolecular Hydrogen Atom Transfer. *Angewandte Chemie - International Edition* **2022**, *61* (48), e202213086. <https://doi.org/10.1002/anie.202213086>.

- (176) Aoyama, H.; Hasegawa, T.; Watabe, M.; Shiraishi, H.; Omote, Y. Photochemical Reactions of N,N-Disubstituted α -Oxoamides. *J. Org. Chem* **1978**, *43* (3), 419–422.
- (177) De Pedro Beato, E.; Mazzarella, D.; Balletti, M.; Melchiorre, P. Photochemical Generation of Acyl and Carbamoyl Radicals Using a Nucleophilic Organic Catalyst: Applications and Mechanism Thereof. *Chem Sci* **2020**, *11* (24), 6312–6324. <https://doi.org/10.1039/d0sc02313b>.
- (178) Munaretto, L. S.; Dos Santos, C. Y.; Gallo, R. D. C.; Okada, C. Y.; Deflon, V. M.; Jurberg, I. D. Visible-Light-Mediated Strategies to Assemble Alkyl 2-Carboxylate-2,3,3-Trisubstituted β -Lactams and 5-Alkoxy-2,2,4-Trisubstituted Furan-3(2H)-Ones Using Aryldiazoacetates and Aryldiazoketones. *Org. Lett.* **2021**, *23* (23), 9292–9296. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03662>.
- (179) Samim Mondal, A. R.; Ghorai, B.; Hari, D. P. Photoinduced Temperature-Regulated Selective Carbene C-H Insertion for the Synthesis of Functionalized Spiro- β -Lactones and -Lactams. *Org. Lett.* **2023**, *25* (27), 4974–4979. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01549>.
- (180) Aoyama, H.; Hasegawa, T.; Omote, Y. Solid State Photochemistry of N,N-Dialkyl- α -Oxoamides. Type II Reactions in the Crystalline State. *J Am Chem Soc* **1979**, *101* (18), 5343–5347.
- (181) Vaske, Y. S. M.; Mahoney, M. E.; Konopelski, J. P.; Rogow, D. L.; McDonald, W. J. Enantiomerically Pure Trans - β -Lactams from α -Amino Acids via Compact Fluorescent Light (CFL) Continuous-Flow Photolysis. *J Am Chem Soc* **2010**, *132* (32), 11379–11385. <https://doi.org/10.1021/ja1050023>.
- (182) Kinugasa, M.; Hashimoto, S. The Reactions of Copper(I) Phenylacetylide with Nitrones. *J Chem Soc Chem Commun* **1972**, *0* (8), 466–467. <https://doi.org/10.1039/C39720000466>.
- (183) Ding, L. K.; Irwin, W. J. Cis-and Trans-Azetidin-2-Ones from Nitrones and Copper Acetylide. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1976**, *1*, 2382–2386.
- (184) Lo, M. M. C.; Fu, G. C. Cu(I)/Bis(Azaferrocene)-Catalyzed Enantioselective Synthesis of β -Lactams via Couplings of Alkynes with Nitrones. *J Am Chem Soc* **2002**, *124* (17), 4572–4573. <https://doi.org/10.1021/ja025833z>.
- (185) Shintani, R.; Fu, G. C. Catalytic Enantioselective Synthesis of β -Lactams: Intramolecular Kinugasa Reactions and Interception of an Intermediate in the Reaction Cascade. *Angewandte Chemie* **2003**, *115* (34), 4216–4219. <https://doi.org/10.1002/ange.200352103>.
- (186) Ye, M. C.; Zhou, J.; Huang, Z. Z.; Tang, Y. Chiral Tris(Oxazoline)/Cu(I) Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes and Nitrones. *Chemical Communications* **2003**, *3* (20), 2554–2555. <https://doi.org/10.1039/b306653c>.
- (187) Ye, M. C.; Zhou, J.; Tang, Y. Trisoxazoline/Cu(II)-Promoted Kinugasa Reaction. Enantioselective Synthesis of β -Lactams. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (9), 3576–3582. <https://doi.org/10.1021/jo0602874>.

- (188) Coyne, A. G.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. The Asymmetric Synthesis of β -Lactams: HETPHOX/Cu(I) Mediated Synthesis via the Kinugasa Reaction. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18* (2), 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.01.006>.
- (189) Saito, T.; Kikuchi, T.; Tanabe, H.; Yahiro, J.; Otani, T. Enantioselective Synthesis of β -Lactams via the IndaBox-Cu(II)-Catalyzed Kinugasa Reaction. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50* (35), 4969–4972. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.06.050>.
- (190) Stecko, S.; Furman, B.; Chmielewski, M. Kinugasa Reaction: An “ugly Duckling” of β -Lactam Chemistry. *Tetrahedron* **2014**, *70* (43), 7817–7844. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.06.024>.
- (191) Marco-Contelles, J. β -Lactam Synthesis by the Kinugasa Reaction. *Angewandte Chemie - International Edition* **2004**, *43* (17), 2198–2200. <https://doi.org/10.1002/anie.200301730>.
- (192) Khangarot, R. K.; Kaliappan, K. P. Kinugasa Reaction: A Direct One-Pot Route to Highly Functionalized β -Lactams. *European J Org Chem* **2013**, No. 34, 7664–7677. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300597>.
- (193) Pal, R.; Ghosh, S. C.; Chandra, K.; Basak, A. Synthesis of β -Lactams Using the Kinugasa Reaction. *Synlett* **2007**, No. 15, 2321–2330. <https://doi.org/10.1055/s-2007-986637>.
- (194) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. Novel Achievements with an Old Metal: Copper-Promoted Synthesis of Four-Membered Azacycles. *RSC Adv* **2014**, *4* (4), 1689–1707. <https://doi.org/10.1039/c3ra43861a>.
- (195) Pitts, C. R.; Lectka, T. Chemical Synthesis of β -Lactams: Asymmetric Catalysis and Other Recent Advances. *Chem Rev* **2014**, *114* (16), 7930–7953. https://doi.org/10.1021/CR4005549/ASSET/IMAGES/CR4005549.SOCIAL.JPEG_V03.
- (196) Chigrinova, M.; MacKenzie, D. A.; Sherratt, A. R.; Cheung, L. L. W.; Pezacki, P. Kinugasa Reactions in Water: From Green Chemistry to Bioorthogonal Labelling. *Molecules* **2015**, *20* (4), 6959–6969. <https://doi.org/10.3390/molecules20046959>.
- (197) Banik, B. K. *β -Lactams: Unique Structures of Distinction for Novel Molecules*; Banik, B. K., Ed.; Topics in Heterocyclic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-33188-6>.
- (198) Chmielewski, M.; Kutaszewicz, R.; Ulikowski, A.; Michalak, M.; Wołosewicz, K.; Stecko, S.; Furman, B. The Kinugasa Reaction. In *Org. React.*; Wiley, 2024; Vol. 114, pp 1–284. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or114.01>.
- (199) Sun, S.; Wang, L.; Qi, J.; Xu, Z. Copper(I)-Catalyzed Kinugasa Reactions in an Undergraduate Organic Chemistry Laboratory. *J Chem Educ* **2023**, *100* (8), 2986–2991. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.2c01007>.

- (200) Khangarot, R. K.; Kaliappan, K. P. A Stereoselective Synthesis of Sugar-Derived Chiral β -Lactams. *European J Org Chem* **2011**, No. 30, 6117–6127. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100953>.
- (201) Popik, O.; Grzeszczyk, B.; Staszewska-Krajewska, O.; Furman, B.; Chmielewski, M. Synthesis of β -Lactams via Diastereoselective, Intramolecular Reactions. *Org Biomol Chem* **2020**, *18*, 2852–2860. <https://doi.org/10.1039/x0xx00000x>.
- (202) Malig, T. C.; Yu, D.; Hein, J. E. A Revised Mechanism for the Kinugasa Reaction. *J Am Chem Soc* **2018**, *140* (29), 9167–9173. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04635>.
- (203) Santoro, S.; Liao, R. Z.; Marcelli, T.; Hammar, P.; Himo, F. Theoretical Study of Mechanism and Stereoselectivity of Catalytic Kinugasa Reaction. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80* (5), 2649–2660. <https://doi.org/10.1021/jo502838p>.
- (204) Santoro, S.; Himo, F. Mechanism of the Kinugasa Reaction Revisited. *Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86* (15), 10665–10671. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01351>.
- (205) Darroudi, M.; Sarrafi, Y.; Hamzehloueian, M. Theoretical Exploration of Mechanism of Carbapenam Formation in Catalytic Kinugasa Reaction. *Tetrahedron* **2017**, *73* (13), 1673–1681. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.071>.
- (206) Meldal, M.; Tomøe, C. W. Cu-Catalyzed Azide - Alkyne Cycloaddition. *Chem Rev* **2008**, *108* (8), 2952–3015. <https://doi.org/10.1021/cr0783479>.
- (207) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Díaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report. *J Am Chem Soc* **2007**, *129* (42), 12705–12712. <https://doi.org/10.1021/ja072679d>.
- (208) Hein, J. E.; Fokin, V. V. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and beyond: New Reactivity of Copper(i) Acetylides. *Chem Soc Rev* **2010**, *39* (4), 1302–1315. <https://doi.org/10.1039/b904091a>.
- (209) Shu, T.; Zhao, L.; Li, S.; Chen, X.; von Essen, C.; Rissanen, K.; Enders, D. Asymmetric Synthesis of Spirocyclic β -Lactams through Copper-Catalyzed Kinugasa/Michael Domino Reactions. *Angewandte Chemie* **2018**, *130* (34), 11151–11154. <https://doi.org/10.1002/ange.201806931>.
- (210) Qi, J.; Wei, F.; Tung, C. H.; Xu, Z. Modular Synthesis of α -Quaternary Chiral β -Lactams by a Synergistic Copper/Palladium-Catalyzed Multicomponent Reaction. *Angewandte Chemie - International Edition* **2021**, *60* (25), 13814–13818. <https://doi.org/10.1002/anie.202100601>.
- (211) Qi, J.; Wei, F.; Huang, S.; Tung, C. H.; Xu, Z. Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Interrupted Kinugasa Reaction: Synthesis of α -Thiofunctional Chiral β -Lactams. *Angewandte Chemie - International Edition* **2021**, *60* (9), 4561–4565. <https://doi.org/10.1002/anie.202013450>.

- (212) Zhong, X.; Huang, M.; Xiong, H.; Liang, Y.; Zhou, W.; Cai, Q. Asymmetric Synthesis of Spiro[Azetidine-3,3'-Indoline]-2,2'-Diones via Copper(I)-Catalyzed Kinugasa/C–C Coupling Cascade Reaction. *Angewandte Chemie - International Edition* **2022**, *61* (42), e202208323. <https://doi.org/10.1002/anie.202208323>.
- (213) Qi, J.; Song, T.; Yang, Z.; Sun, S.; Tung, C. H.; Xu, Z. Simultaneous Dual Cu/Ir Catalysis: Stereodivergent Synthesis of Chiral β -Lactams with Adjacent Tertiary/Quaternary/Tertiary Stereocenters. *ACS Catal* **2023**, *13* (4), 2555–2564. <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c04926>.
- (214) Torelli, A.; Choi, E. S.; Dupeux, A.; Perner, M. N.; Lautens, M. Stereoselective Kinugasa/Aldol Cyclization: Synthesis of Enantioenriched Spirocyclic β -Lactams. *Org Lett* **2023**, *25* (47), 8520–8525. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03534>.
- (215) Basak, A.; Ghosh, S. C. L-Proline-Mediated One-Pot Synthesis of 3-Exomethylene β -Lactams via Kinugasa Reaction. *Synlett* **2004**, No. 9, 1637–1639. <https://doi.org/10.1055/s-2004-829097>.
- (216) Imai, K.; Takayama, Y.; Murayama, H.; Ohmiya, H.; Shimizu, Y.; Sawamura, M. Asymmetric Synthesis of α -Alkylidene- β -Lactams through Copper Catalysis with a Prolinol-Phosphine Chiral Ligand. *Org Lett* **2019**, *21* (6), 1717–1721. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00276>.
- (217) Takayama, Y.; Ishii, T.; Ohmiya, H.; Iwai, T.; Schwarzer, M. C.; Mori, S.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Sawamura, M. Asymmetric Synthesis of β -Lactams through Copper-Catalyzed Alkyne–Nitron Coupling with a Prolinol–Phosphine Chiral Ligand. *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23* (35), 8400–8404. <https://doi.org/10.1002/chem.201702070>.
- (218) Furman, omiej; Ka, Z.; Frelek, J.; SuwinÂ ska, K.; czyk-Lipkowska, U.; Chmielewski, M. [2+2] Cycloaddition of Chlorosulfonyl Isocyanate to Allenyl-Sugar Ethers. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3131–3150.
- (219) Wang, X.; Meng, F.; Wang, Y.; Han, Z.; Chen, Y. J.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K. Aromatic Spiroketal Bisphosphine Ligands: Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination of Racemic Morita-Baylis-Hillman Adducts. *Angewandte Chemie - International Edition* **2012**, *51* (37), 9276–9282. <https://doi.org/10.1002/anie.201204925>.
- (220) Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. Conversion of β -Amino Esters to β -Lactams via Tin(II) Amides. *J. Am. Chem. Soc* **1993**, *115*, 9417–9420.
- (221) Kuiling, D.; Xiaoming, W.; Fanye, M.; Zheng, W. Chiral Alpha-Methylene-Beta-Lactam Compound and Preparation Method and Application Thereof. WO2014012495A1, 2014.
- (222) Zi, Y.; Lange, M.; Schüler, P.; Kriek, S.; Westerhausen, M.; Vilotijevic, I. Synthesis of β -Lactams via Enantioselective Allylation of Anilines with Morita-Baylis-Hillman Carbonates. *Synlett* **2020**, *31* (6), 575–580. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691570>.

- (223) Dočekal, V.; Šimek, M.; Dračínský, M.; Veselý, J. Decarboxylative Organocatalytic Allylic Amination of Morita–Baylis–Hillman Carbamates. *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24* (51), 13441–13445. <https://doi.org/10.1002/chem.201803677>.
- (224) Zhao, Q.; Li, C. Preference of β -Lactam Formation in Cu(I)-Catalyzed Intramolecular Coupling of Amides with Vinyl Bromides. *Org Lett* **2008**, *10* (18), 4037–4040. <https://doi.org/10.1021/ol801545a>.
- (225) Zhu, L.; Xiong, Y.; Li, C. Synthesis of α -Methylene- β -Lactams via PPh₃-Catalyzed Umpolung Cyclization of Propiolamides. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80* (1), 628–633. <https://doi.org/10.1021/jo502265a>.
- (226) Riemer, N.; Riemer, M.; Krüger, M.; Clarkson, G. J.; Shipman, M.; Schmidt, B. Synthesis of Arylidene- β -Lactams via Exo-Selective Matsuda-Heck Arylation of Methylene- β -Lactams. *Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86* (13), 8786–8796. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00638>.
- (227) Joyeau, R.; Kobaiter, R.; Sadet, J.; Wakselman, M. Carbacephems and 4-Methylene-Azetidin-2-Ones by Copper-Mediated Amide Nitrogen-Vinyl Carbon Ring Closure. *Tetrahedron Lett* **1989**, *30* (3), 337–340.
- (228) Basak, A.; Bhattacharya, G.; Bdour, H. M. M. PPL-Catalysed Hydrolysis of 3,4-Disubstituted β -Lactams: Effect of Chain Length and Stereochemistry on the Enantioselectivity. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6529–6538.
- (229) Hussein, M.; Nasr El Dine, A.; Farès, F.; Dorcet, V.; Hachem, A.; Grée, R. A New Direct Synthesis of α -Methylene- and α -Alkyldiene- β -Lactams. *Tetrahedron Lett* **2016**, *57* (18), 1990–1993. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.03.083>.
- (230) Basak, A.; Bdour, H. M. M.; Bhattacharya, G. Enantiospecific Nitronc Cycloaddition Route to 3-Hydroxy-2-Azetidinones. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (14), 2535–2538.
- (231) Agawa, T.; Ishida, M.; Ohshiro, Y. Novel Synthesis of α -Methylene β -Lactams. *Synthesis (Stuttgart)* **1980**, 933–935.
- (232) Minami, T.; Ishida, M.; Agawa, T. New Synthesis of α -Methylenecyclobutanones and α -Methylenazetidin-2-One Derivatives. *J. C. S. Chem. Comm* **1978**, 12–13.
- (233) Basak, A.; Bhattacharya, G.; Bdour, H. M. M. PPL-Catalysed Hydrolysis of 3,4-Disubstituted β -Lactams: Effect of Chain Length and Stereochemistry on the Enantioselectivity. *Tetrahedron* **1998**, *54* (23), 6529–6538. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00313-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00313-5).
- (234) Ishida, M.; Minami, T.; Agawa, T. Synthetic Application of Methyl(Phenylthio)Ketene. Synthesis of Vicinal-Substituted Cyclopentene Derivatives. *Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44* (13), 2067–2073.
- (235) Dao Thi, H.; Danneels, B.; Desmet, T.; Van Hecke, K.; Van Nguyen, T.; D'hooghe, M. Synthesis and Applications of 3-Methylene-4-(Trifluoromethyl)Azetidin-2-Ones as Building Blocks for the Preparation of Mono- and Spirocyclic 4-CF₃- β -

- Lactams. *Asian J Org Chem* **2016**, *5* (12), 1480–1491. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201600387>.
- (236) Nagpal, R.; Bhalla, J.; Bari, S. S. A Comprehensive Review on C-3 Functionalization of β -Lactams. *Curr Org Synth* **2019**, *16* (1), 3–16. <https://doi.org/10.2174/1570179415666181116103341>.
- (237) Teng, M.; Miller, M. J. Diastereoselective Addition of Nucleophiles to the C3 Position of N-(Tosyloxy)- β -Lactams. *J Am Chem Soc* **1993**, *115* (2), 548–554. <https://doi.org/10.1021/JA00055A026>.
- (238) Oliveira, P. 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. *Journal of Organic Chemistry* **2023**, *88* (10), 6407–6419. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02266>.
- (239) Delgado, J. A. C.; Correia, J. T. M.; Pissinati, E. F.; Paixão, M. W. Biocompatible Photoinduced Alkylation of Dehydroalanine for the Synthesis of Unnatural α -Amino Acids. *Org Lett* **2021**, *23* (13), 5251–5255. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01781>.
- (240) Xiao, R. X.; Tian, T.; Yang, T. Y.; Lan, M. X.; Lv, S.; Mou, X. Q.; Chen, Y. Z.; Cui, B. D. 2,2'-Bipyridine-Enabled Photocatalytic Radical [4+2] Cyclization of N-Aryl- α -Amino Acids for Synthesizing Polysubstituted Tetrahydroquinolines. *Org Lett* **2024**, *26* (15), 3195–3201. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00794>.
- (241) de Alvarenga, E. S.; Carneiro, V. M. T.; Silvério, F. O.; Saliba, W. A. A High Yield Synthesis of 1,2:5,6-Di-O-Isopropylidene-D-Mannitol. *J. Chil. Chem. Soc* **2006**, *51* (3), 986–988.
- (242) Schmidt, A. K. C.; Stark, C. B. W. The Glycol Cleavage in Natural Product Synthesis: Reagent Classics and Recent Advances. *Synthesis (Stuttg)* **2014**, *46* (24), 3283–3308. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338650>.
- (243) Gautam, D.; Kumar, D. N.; Rao, B. V. Chiron Approach for the Synthesis of (1S,2R,5R,7S)-2-Hydroxy-Exo-Brevicomine. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (5), 819–821. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.02.020>.
- (244) Poopeiko, N. E.; Kvasnyuk, E. I.; Mikhailopulo, I. A. Stereospecific Synthesis of Beta-D-Xylofuranosides of Adenine and Guanine. *Synthesis (Stuttg)* **1985**, *6* (7), 605–609.
- (245) Martinková, M.; Mezeiová, E.; Gonda, J.; Jacková, D.; Pomikalová, K. Total Synthesis of (-)-Jaspine B and Its 4-Epi-Analogue from d-Xylose. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25* (9), 750–766. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.04.002>.
- (246) Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. A SIMPLIFIED PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF TRIPHENYLMETHYLETERS. *Tetrahedron Lett* **1979**, *2*, 95–98.
- (247) Patrick, T. B.; Schield, J. A.; Kirchner, D. G. Synthesis of Fluoroaromatic Amines. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (12), 1758–1761.

- (248) Ram, R. N.; Soni, V. K. Synthesis of 3-Alkylbenzoxazolones from N-Alkyl-N-Arylhydroxylamines by Contiguous O-Trichloroacetylation, Trichloroacetoxy Ortho-Shift, and Cyclization Sequence. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (23), 11935–11947. <https://doi.org/10.1021/JO401985H>.
- (249) Lachman, A. BENZOPHENONE OXIME. *Organic Syntheses* **1930**, *10*, 10. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.010.0010>.
- (250) Stowell, J. C. Tert-Alkyl Nitroso Compounds. Synthesis and Dimerization Equilibria. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (20), 3055–3056. <https://doi.org/10.1021/JO00819A038>.
- (251) Carney, J. M. 2,4-Disulfo Phenyl Butyl Nitron, Its Salts and Their Use as Pharmaceuticals, 1998.
- (252) Greene, F. D.; Pazos, J. F. Diaziridinones. IV. Formation by Condensation of Alkyl Isocyanide with Nitrosoalkane. Evidence for a Carbodiimide N-Oxide. *J. Org. Chem.* **1969**, *34* (8), 2269–2274. <https://doi.org/10.1021/JO01260A007>.
- (253) Palorno, C.; Aizpurua, J. M.; Cuevas, C. A Route to Dipeptides Containing β -Amino- α -Hydroxy Acid Fragments by Coupling of N-Boc- β -Lactams with α -Amino Esters. Application to the Synthesis of (-)-Bestatin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1957–1958.
- (254) Ayyangar, N. R.; Brahme, K. C.; Kalkote, U. R.; Srinivasan, K. V. Facile Transfer-Reduction of Nitronarenes to N-Arylhydroxylamines with Hydrazine in the Presence of Raney Nickel. *Synthesis (Stuttg)* **1984**, *1984* (11), 938–941.
- (255) Shariatipour, M.; Jadidinejad, M.; Heydari, A. A Green Synthesis of Nitrones in Glycerol. *J. Chem. Sci.* **2019**, *131*, 102.
- (256) Richmond, E.; Ling, K. B.; Duguet, N.; Manton, L. B.; Çelebi-Ölçüm, N.; Lam, Y. H.; Alsancak, S.; Slawin, A. M. Z.; Houk, K. N.; Smith, A. D. An Asymmetric Pericyclic Cascade Approach to 3-Alkyl-3-Aryloxindoles: Generality, Applications and Mechanistic Investigations. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (6), 1807–1817. <https://doi.org/10.1039/C4OB02526A>.
- (257) Li, J. J. *Name Reaction: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, Sixth.; Springer, 2021.
- (258) Singh, S. K.; Srinivasa Reddy, M.; Mangle, M.; Ravi Ganesh, K. Cu(I)-Mediated Deoxygenation of N-Oxides to Amines. *Tetrahedron* **2007**, *63* (1), 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.10.031>.
- (259) Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M. Copper-Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Nitrones. Selective Synthesis of 1-Aza-1-Buten-3-Yne and 2-Azetidinone Derivatives. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999–5004.
- (260) Ovung, A.; Bhattacharyya, J. Sulfonamide Drugs: Structure, Antibacterial Property, Toxicity, and Biophysical Interactions. *Biophys. Rev.* **2021**, *13*, 259–272. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>.

- (261) Manhas, M. S.; Lai, B.; Amin, S. G.; Bose, A. K. α -Substituted β -Lactams via a Convenient Annulation Of Imines. *Synth Commun* **1976**, *6* (6), 435–441. <https://doi.org/10.1080/00397917608065592>.
- (262) Karplus, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J Am Chem Soc* **1963**, *85*, 2870–2871.
- (263) Barrow, K. D.; Spotswood, T. M. Stereochemistry and P.M.R. Spectra of β -Lactams. *Tetrahedron Lett* **1965**, *37*, 3325–3335.
- (264) Brown, A. G.; Roberts, S. M.; Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T.; Takano, S.; Rnumata, H.; Ogasawara, K.; Kronenthal, K.; Han, C. Y.; Taylor, M. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K.; Khajavi, M. S.; Arrieta, A.; Aizpurua, J. M.; Palomo, C.; Sahu, D. P.; Narayanan, C. S.; Kukulja, S.; Lammert, S. R.; Kemp, J. E. Studies on Lactams. 81. Enantiospecific Synthesis and Absolute Configuration of Substituted β -Lactams from D-Glyceraldehyde Acetonide. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4227–4236.
- (265) Hinzmann, A.; Stricker, M.; Busch, J.; Glinski, S.; Oike, K.; Gröger, H. Selective TEMPO-Oxidation of Alcohols to Aldehydes in Alternative Organic Solvents. *European J Org Chem* **2020**, *2020* (16), 2399–2408. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901365>.
- (266) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. An Improved One-Pot Procedure for the Synthesis of Alkynes from Aldehydes. *Synlett* **1996**, 521–522.
- (267) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. Further Improvements of the Synthesis of Alkynes from Aldehydes. *Synthesis (Stuttg)* **2004**, No. 1, 59–62. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44346>.
- (268) Bergamaschi, E.; Mayerhofer, V. J.; Teskey, C. J. Light-Driven Cobalt Hydride Catalyzed Hydroarylation of Styrenes. *ACS Catal* **2022**, *12* (24), 14806–14811. <https://doi.org/10.1021/ACSCATAL.2C05109>.
- (269) Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Eighth Edition.; 2017.
- (270) Luo, J.; Zhang, J. Donor-Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(Sp³)-C(Sp²) Cross-Coupling. *ACS Catal* **2016**, *6* (2), 873–877. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02204>.
- (271) Oderinde, M. S.; Johannes, J. W. Practical Syntheses of [2,2'-Bipyridine]Bis[3,5-Difluoro-2-[5-(Trifluoromethyl)-2-Pyridinyl]Phenyl]Iridium(III) Hexafluorophosphate, [Ir{dF(CF₃)Ppy}2(Bpy)]PF₆ and [4,4'-Bis(Tert-Butyl)-2,2'-Bipyridine]Bis[3,5-Difluoro-2-[5-(Trifluoromethyl)-2-Pyridinyl]Phenyl]Iridium(III) Hexafluorophosphate, [Ir{dF(CF₃)Ppy}2(Dtbbpy)]PF₆. *Organic Syntheses* **2017**, *94*, 77–92. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.094.0077>.
- (272) Andrade, M. M.; Barros, M. T.; Pinto, R. C. Exploiting Microwave-Assisted Neat Procedures: Synthesis of N-Aryl and N-Alkylnitrones and Their Cycloaddition En Route for Isoxazolidines. *Tetrahedron* **2008**, *64* (46), 10521–10530. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.08.101>.

- (273) Pagoti, S.; Dutta, D.; Dash, J. A Magnetoclick Imidazolidinone Nanocatalyst for Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Adv Synth Catal* **2013**, *355* (18), 3532–3538. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300624>.
- (274) Cordier, M.; Archambeau, A. (3 + 3) Cycloaddition of Oxyallyl Cations with Nitrones: Diastereoselective Access to 1,2-Oxazinanones. *Org Lett* **2018**, *20* (8), 2265–2268. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00617>.
- (275) Honda, K.; Mikami, K. Asymmetric “Acetylenic” [3+2] Cycloaddition of Nitrones Catalyzed by Cationic Chiral PdII Lewis Acid. *Chem Asian J* **2018**, *13* (19), 2838–2841. <https://doi.org/10.1002/ASIA.201801016>.
- (276) Yoshimura, F.; Abe, T.; Tanino, K. Nucleophilic Addition Reactions of Nitriles to Nitrones under Mild Silylation Conditions. *Synlett* **2014**, *25* (13), 1863–1868. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378274>.
- (277) Li, T. Z.; Liu, S. J.; Sun, Y. W.; Deng, S.; Tan, W.; Jiao, Y.; Zhang, Y. C.; Shi, F. Regio- and Enantioselective (3+3) Cycloaddition of Nitrones with 2-Indolylmethanols Enabled by Cooperative Organocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60* (5), 2355–2363. <https://doi.org/10.1002/ANIE.202011267>.
- (278) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merino, M. P.; Tejero, T. Synthesis of N-Benzyl Nitrones. *Synth Commun* **1994**, *24* (18), 2537–2550.
- (279) Aschwanden, P.; Kværnø, L.; Geisser, R. W.; Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. Reduction of 2,3-Dihydroisoxazoles to β -Amino Ketones and β -Amino Alcohols. *Org Lett* **2005**, *7* (25), 5741–5742. <https://doi.org/10.1021/ol052540c>.
- (280) Poulsen, P. H.; Vergura, S.; Monleón, A.; Jørgensen, D. K. B.; Jørgensen, K. A. Controlling Asymmetric Remote and Cascade 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions by Organocatalysis. *J Am Chem Soc* **2016**, *138* (20), 6412–6415. <https://doi.org/10.1021/JACS.6B03546>.
- (281) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. Stereoselective Grignard Reactions To-Amino Nitrones. Synthesis of Optically Active α -Aminohydroxylamines and 1,2-Diamines. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (14), 2381–2401.
- (282) Merino, P.; Franco, S.; Gascon, J. M.; Merchan, F. L.; Tejero, T. Highly Diastereoselective Nucleophilic Addition of Organometallic Reagents to 2-Pyrrolidinyll Nitrones: A Semiempirical Approach. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10* (10), 1867–1871. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00203-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00203-7).
- (283) Bobbitt, J. M. Oxoammonium Salt Oxidations of Alcohols.
- (284) *Carbohydrate Chemistry- Ben Davis A Fairbanks.*
- (285) Luo, X.; Wang, P. Ynylation of Acyl Radicals by Electroinduced Homolysis of 4-Acyl-1,4-Dihydropyridines. *Org Lett* **2021**, *23* (13), 4960–4965. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01243>.

- (286) Guo, T.; Wang, H.; Wang, C.; Tang, S.; Liu, J.; Wang, X. Nonenzymatic Asparagine Motif Synthesis by Photoredox-Catalyzed Carbamoylation of Dehydroalanine. *Journal of Organic Chemistry* **2022**, *87* (10), 6852–6859. <https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.2C00524>.
- (287) Aycock, R. A.; Vogt, D. B.; Jui, N. T. A Practical and Scalable System for Heteroaryl Amino Acid Synthesis. *Chem Sci* **2017**, *8* (12), 7998–8003. <https://doi.org/10.1039/C7SC03612D>.
- (288) Mali, S. M.; Ganesh Kumar, M.; Katariya, M. M.; Gopi, H. N. HBTU Mediated 1-Hydroxybenzotriazole (HOBt) Conjugate Addition: Synthesis and Stereochemical Analysis of β -Benzotriazole N-Oxide Substituted γ -Amino Acids and Hybrid Peptides. *Org Biomol Chem* **2014**, *12* (42), 8462–8472. <https://doi.org/10.1039/C4OB01548G>.
- (289) El-Faham, A.; Albericio, F. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. *Chem Rev* **2011**, *111* (11), 6557–6602. <https://doi.org/10.1021/CR100048W>.
- (290) Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. V. Rotamers or Diastereomers? An Overlooked NMR Solution. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (11), 5198–5202. <https://doi.org/10.1021/JO300734R>.
- (291) Schneider, L. M.; Schmiedel, V. M.; Pecchioli, T.; Lentz, D.; Merten, C.; Christmann, M. Asymmetric Synthesis of Carbocyclic Propellanes. *Org. Lett.* **2017**, *19* (9), 2310–2313. <https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.7B00836>.
- (292) Jia, Y.; Dong, X.; Zhou, P.; Liu, X.; Pan, L.; Xin, H.; Zhun Zhu, Y.; Wang, Y. The Synthesis and Biological Evaluation of Novel Danshensuecysteine Analog Conjugates as Cardiovascular-Protective Agents. *Eur J Med Chem* **2012**, *55*, 176–187. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.07.016>.
- (293) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Masala, S.; Porcheddu, A. Trichloroisocyanuric/TEMPO Oxidation of Alcohols under Mild Conditions: A Close Investigation. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (12), 4999–5001. <https://doi.org/10.1021/JO034276B>.
- (294) Tortajada, A.; Duan, Y.; Sahoo, B.; Cong, F.; Toupalas, G.; Sallustrau, A.; Loreau, O.; Audisio, D.; Martin, R. Catalytic Decarboxylation/Carboxylation Platform for Accessing Isotopically Labeled Carboxylic Acids. *ACS Catal* **2019**, *9* (7), 5897–5901. <https://doi.org/10.1021/ACSCATAL.9B01921>.
- (295) Toriyama, F.; Cornella, J.; Wimmer, L.; Chen, T. G.; Dixon, D. D.; Creech, G.; Baran, P. S. Redox-Active Esters in Fe-Catalyzed C-C Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (35), 11132–11135. <https://doi.org/10.1021/JACS.6B07172>.
- (296) Cornella, J.; Edwards, J. T.; Qin, T.; Kawamura, S.; Wang, J.; Pan, C. M.; Gianatassio, R.; Schmidt, M.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. Practical Ni-Catalyzed Aryl-Alkyl Cross-Coupling of Secondary Redox-Active Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (7), 2174–2177. <https://doi.org/10.1021/JACS.6B00250>.
- (297) Pratsch, G.; Lackner, G. L.; Overman, L. E. Constructing Quaternary Carbons from N-(Acyloxy)Phthalimide Precursors of Tertiary Radicals Using Visible-Light

- Photocatalysis. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (12), 6025–6036. <https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.5B00795>.
- (298) Wang, D.; Zhu, N.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. Enantioselective Decarboxylative Cyanation Employing Cooperative Photoredox Catalysis and Copper Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (44), 15632–15635. <https://doi.org/10.1021/JACS.7B09802>.
- (299) Zhang, Z.; Cernak, T. The Formal Cross-Coupling of Amines and Carboxylic Acids to Form Sp³–Sp³ Carbon–Carbon Bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (52), 27293–27298. <https://doi.org/10.1002/anie.202112454>.
- (300) Correia, J. T. M.; Piva Da Silva, G.; Kisukuri, C. M.; André, E.; Pires, B.; Carneiro, P. S.; Paixão, M. W. Metal-Free Photoinduced Hydroalkylation Cascade Enabled by an Electron-Donor-Acceptor Complex. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (15), 9820–9834. <https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.0C01130>.
- (301) Zhang, Y. L.; Yang, L.; Wu, J.; Zhu, C.; Wang, P. Vinyl Sulfonium Salts as the Radical Acceptor for Metal-Free Decarboxylative Alkenylation. *Org. Lett.* **2020**, *22* (19), 7768–7772. <https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.0C03074>.
- (302) Mills, L. R.; Zhou, C.; Fung, E.; Rousseaux, S. A. L. Ni-Catalyzed β -Alkylation of Cyclopropanol-Derived Homo-enolates. *Org. Lett.* **2019**, *21* (21), 8805–8809. <https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.9B03435>.
- (303) 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* (24), e202200822. <https://doi.org/10.1002/anie.202200822>.
- (304) Hojczyk, K. N.; Feng, P.; Zhan, C.; Ngai, M. Y. Trifluoromethoxylation of Arenes: Synthesis of Ortho-Trifluoromethoxylated Aniline Derivatives by OCF₃ Migration. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (52), 14559–14563. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201409375>.
- (305) Gad, S. E. Hydroxylamine. *Elsevier Inc* **1998**, *2*, 107–108.
- (306) Rondestvedt, C. S.; Jr; Johnson, T. A. Explosion of an Arylhydroxylamine During Preparation of 2-Chloro-5-Methylaniline. Failure of the Palladium-Catalyzed Hydrazine Reduction. *Synthesis (Stuttg)* **1977**, 851–852.
- (307) Geffken, D.; Kçllner, M. A. *Product Class 5: Hydroxylamines Product Subclass 1: Acyclic N-Alkylhydroxylamines, N,N-Dialkylhydroxylamines, and Alkoxyammonium Salts Synthesis of Product Subclass 1 Acyclic N-Alkylhydroxylamines*.
- (308) Wertz, S.; Studer, A. Metal-Free 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-Yloxy Radical (TEMPO) Catalyzed Aerobic Oxidation of Hydroxylamines and Alkoxyamines to Oximes and Oxime Ethers. *Helv Chim Acta* **2012**, *95* (10), 1758–1772. <https://doi.org/10.1002/HLCA.201200175>.

- (309) Reddy, G. S.; Corey, E. J. Synthetically Useful Transformations of Olefins via Cationic 1,2-Oxazetium Intermediates. *Org Lett* **2023**, *25* (39), 7160–7164. <https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.3C02700>.
- (310) Malkov, A. V.; Bourhani, Z.; Kočovský, P. Amino Acid-Derived Hydroxamic Acids as Chiral Ligands in the Vanadium Catalysed Epoxidation. *Org Biomol Chem* **2005**, *3* (17), 3194–3200. <https://doi.org/10.1039/B505324B>.
- (311) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press, 2005.
- (312) Perlin, A. S. Glycol-Cleavage Oxidation. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Academic Press Inc. 2006, pp 183–250. [https://doi.org/10.1016/S0065-2318\(06\)60005-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2318(06)60005-X).
- (313) Zhong, Y.-L.; Shing, T. K. M. Efficient and Facile Glycol Cleavage Oxidation Using Improved Silica Gel-Supported Sodium Metaperiodate. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (8), 2622–2624. <https://doi.org/10.1021/JO9621581>.
- (314) Bobbitt, J. M. PERIODATE OXIDATION OF CARBOHYDRATES. *Adv Carbohydr Chem* **1956**, *11*, 1–41.
- (315) Angelaud, R.; Zhong, Y. L.; Maligres, P.; Lee, J.; Askin, D. Synthesis of a β -Amino Acid Pharmacophore via a β -Lactam Intermediate. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (5), 1949–1952. <https://doi.org/10.1021/JO048249C>.
- (316) Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. Comparison of Silver and Molybdenum Microfocus X-Ray Sources for Single-Crystal Structure Determination. *J Appl Crystallogr* **2015**, *48* (1), 3–10. <https://doi.org/10.1107/S1600576714022985>.
- (317) Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr C Struct Chem* **2015**, *71*, 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- (318) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J Appl Crystallogr* **2009**, *42* (2), 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.

Apêndice – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

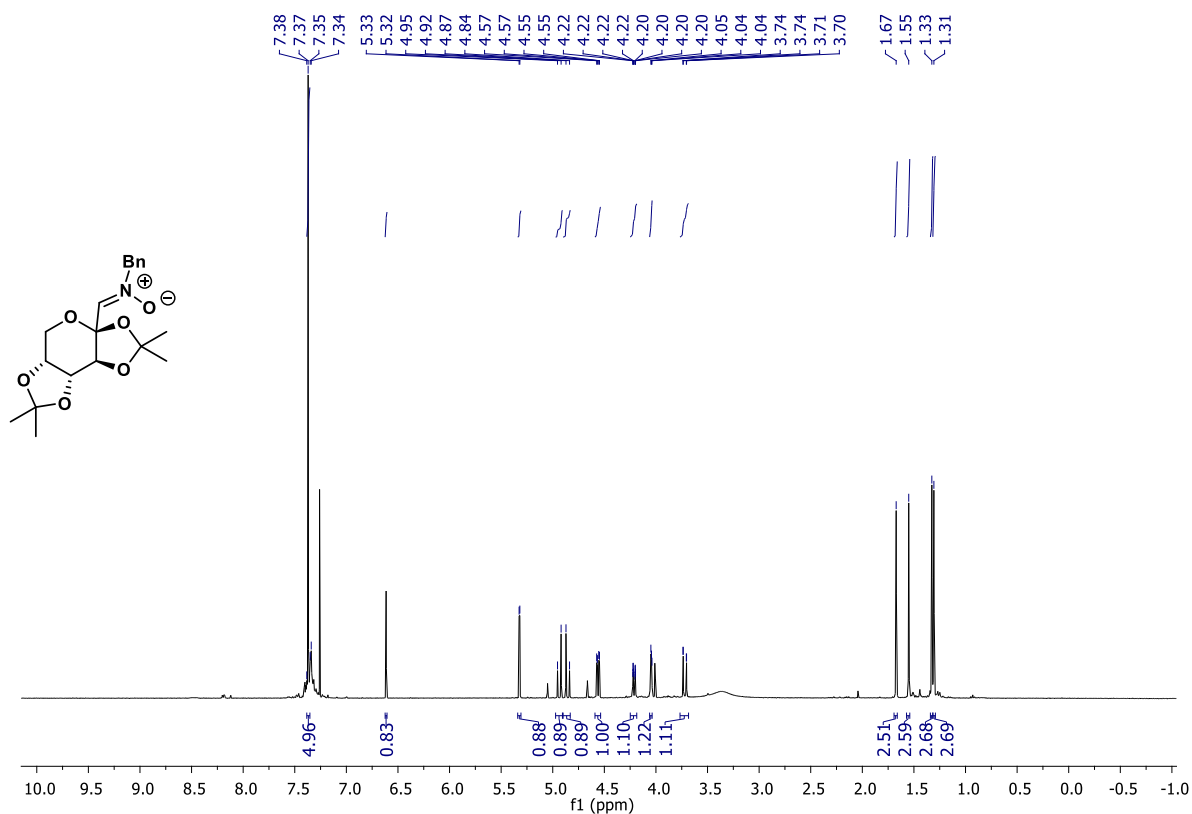
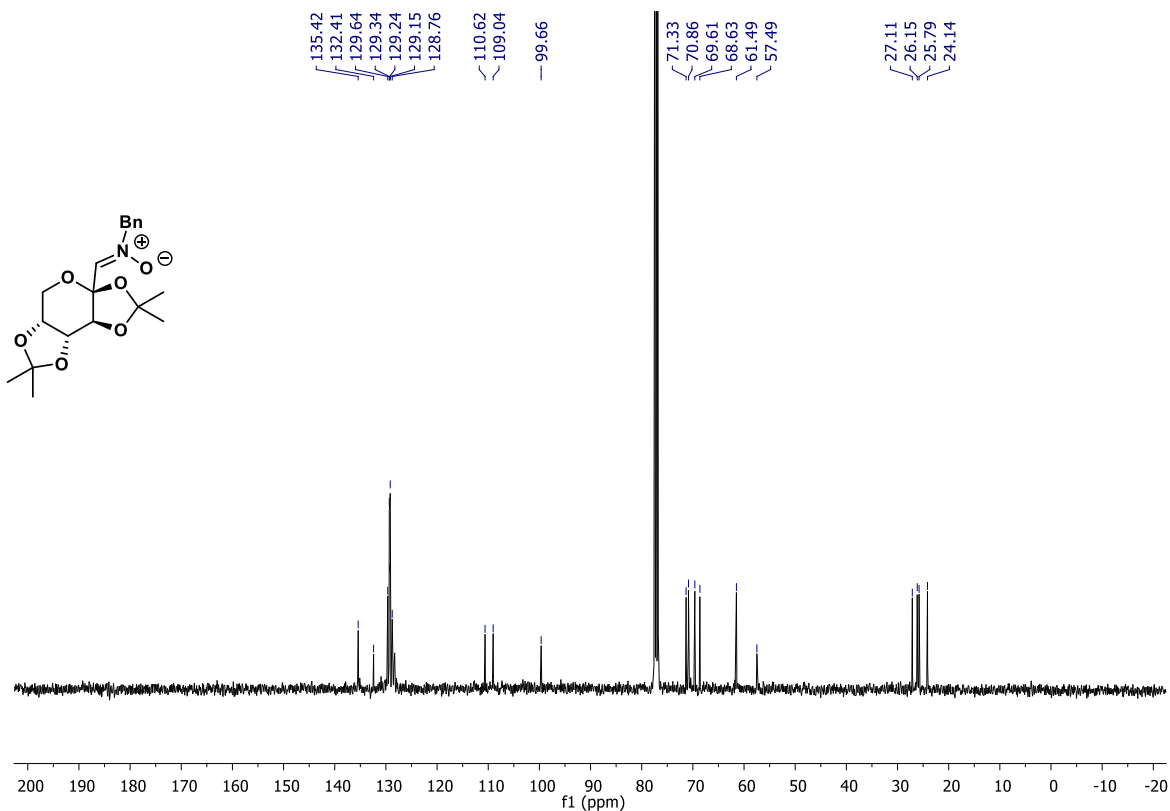


FIGURA A1 – RMN de ^1H de **1o** (400 MHz, CDCl_3)



FIGURAA2 – RMN de ^{13}C de **1o** (100 MHz, CDCl_3)

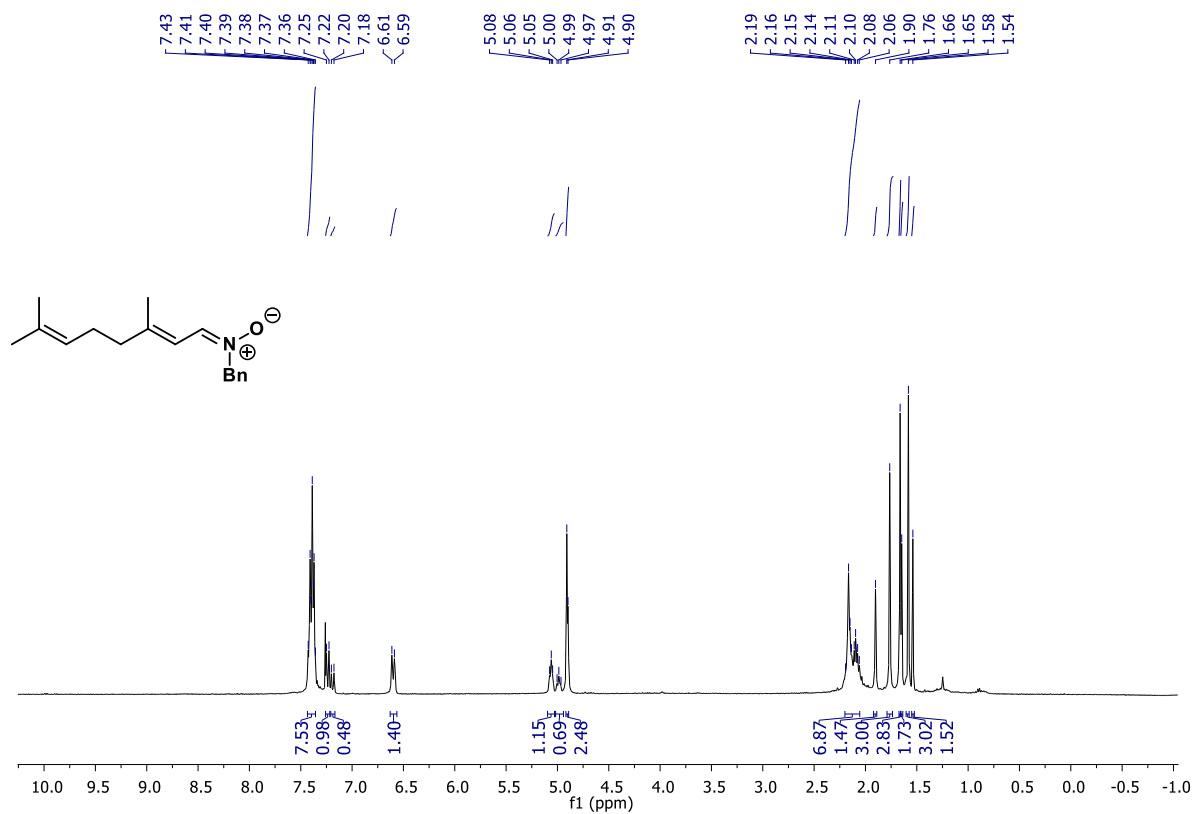
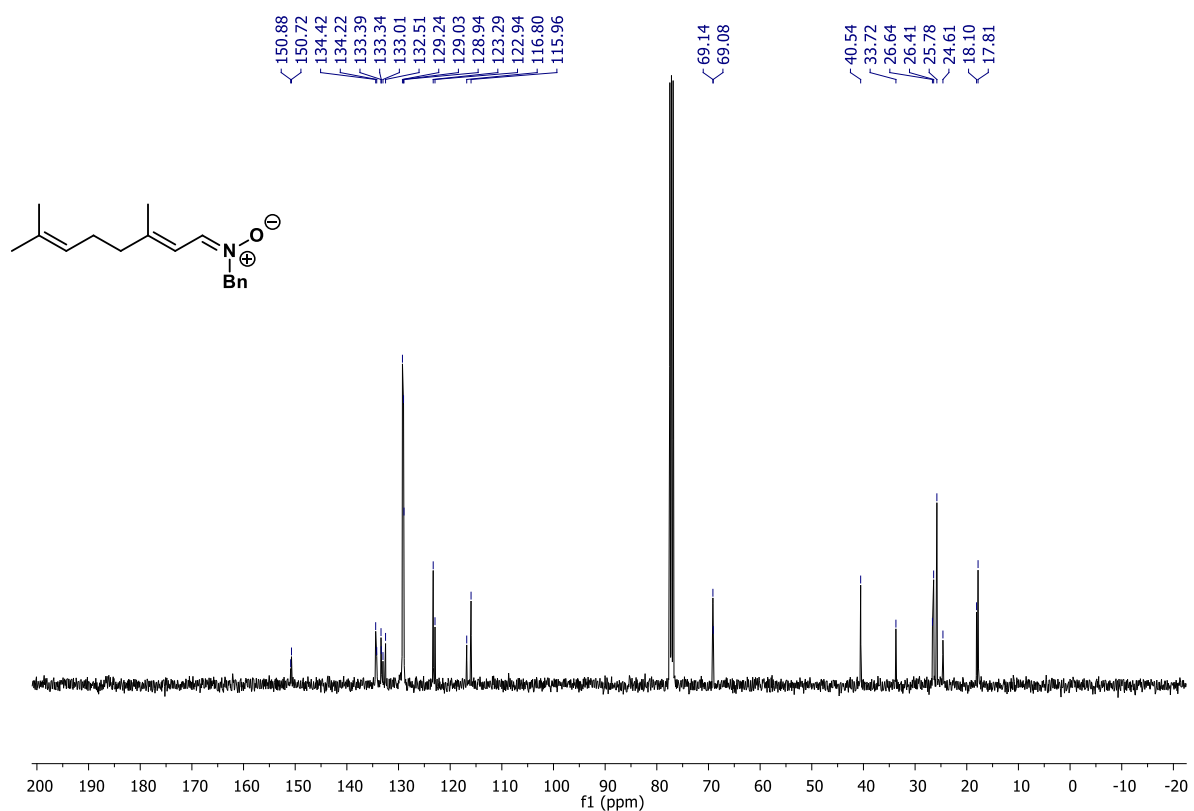


FIGURA A3 – RMN de ¹H de **1u** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA4 – RMN de ¹³C de **1u** (100 MHz, CDCl₃)

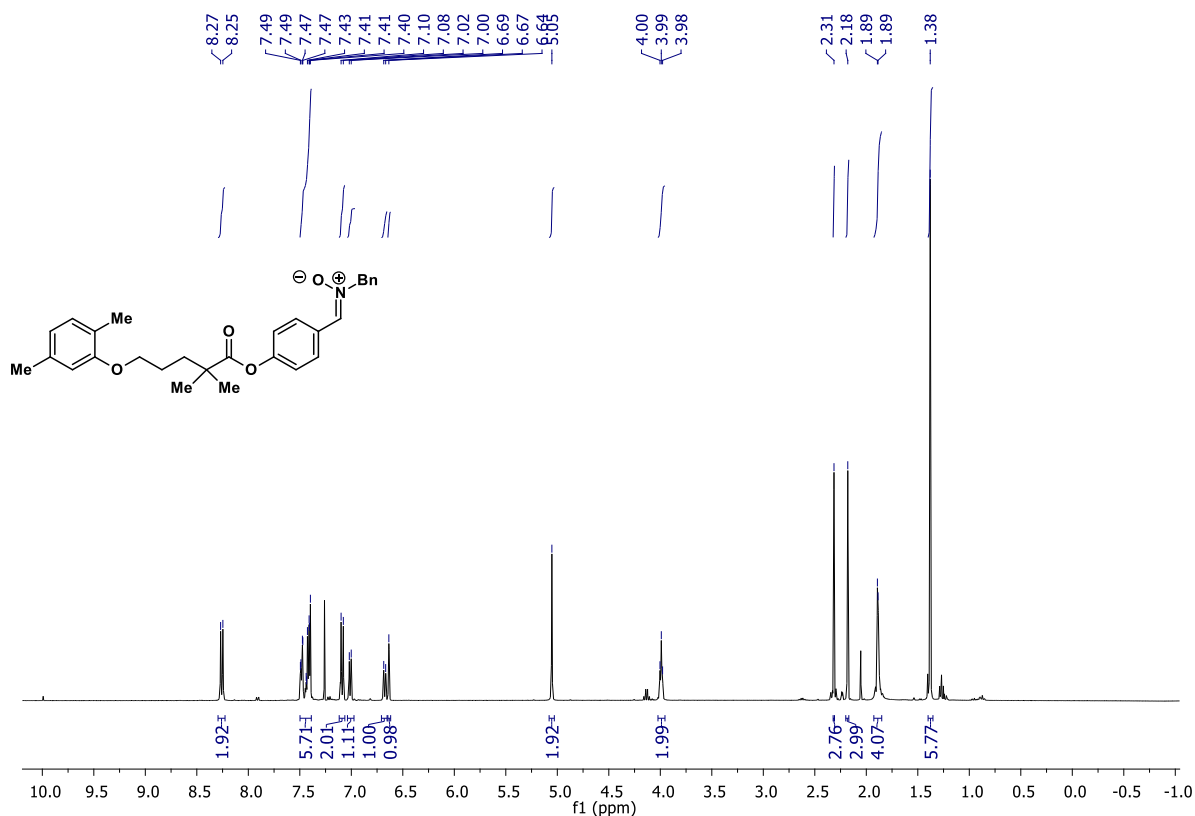


FIGURA A5 – RMN de ^1H de **1x** (400 MHz, CDCl_3)

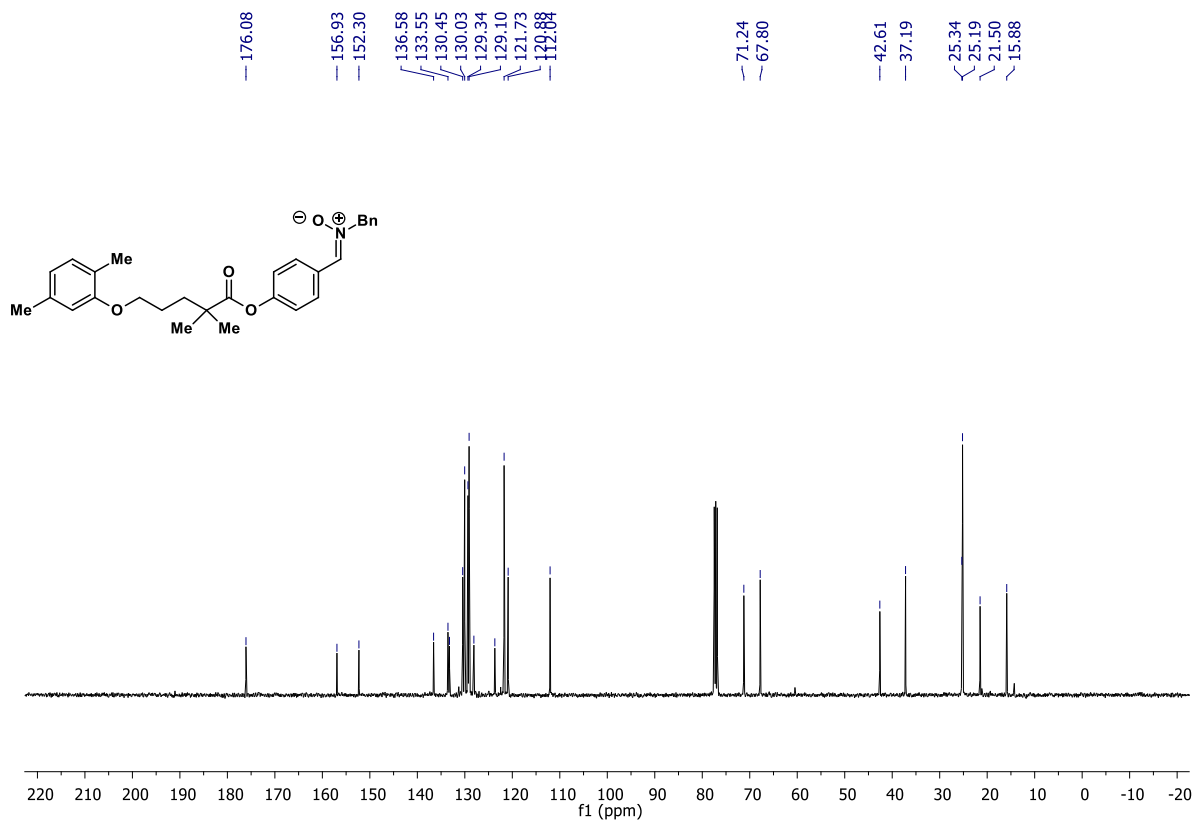


FIGURA A6 – RMN de ^{13}C de **1x** (100 MHz, CDCl_3)

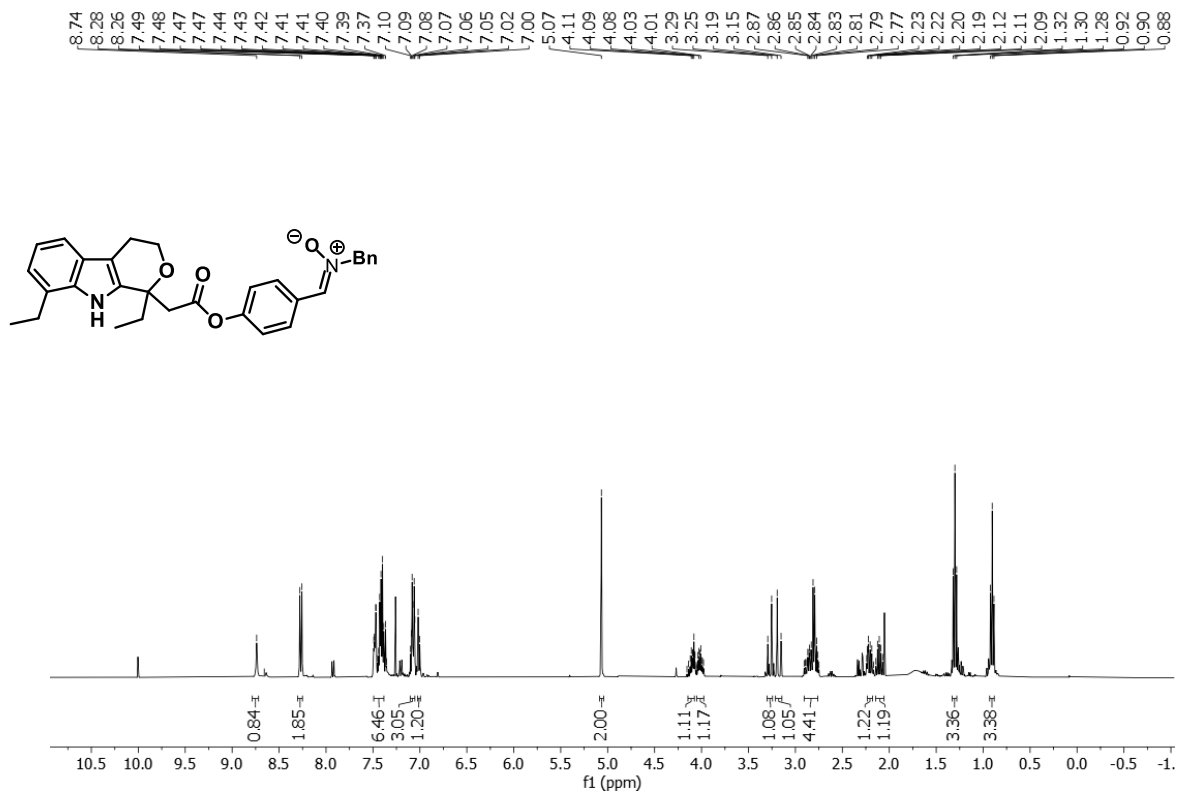


FIGURA A7 – RMN de ^1H de **1y** (400 MHz, CDCl_3)

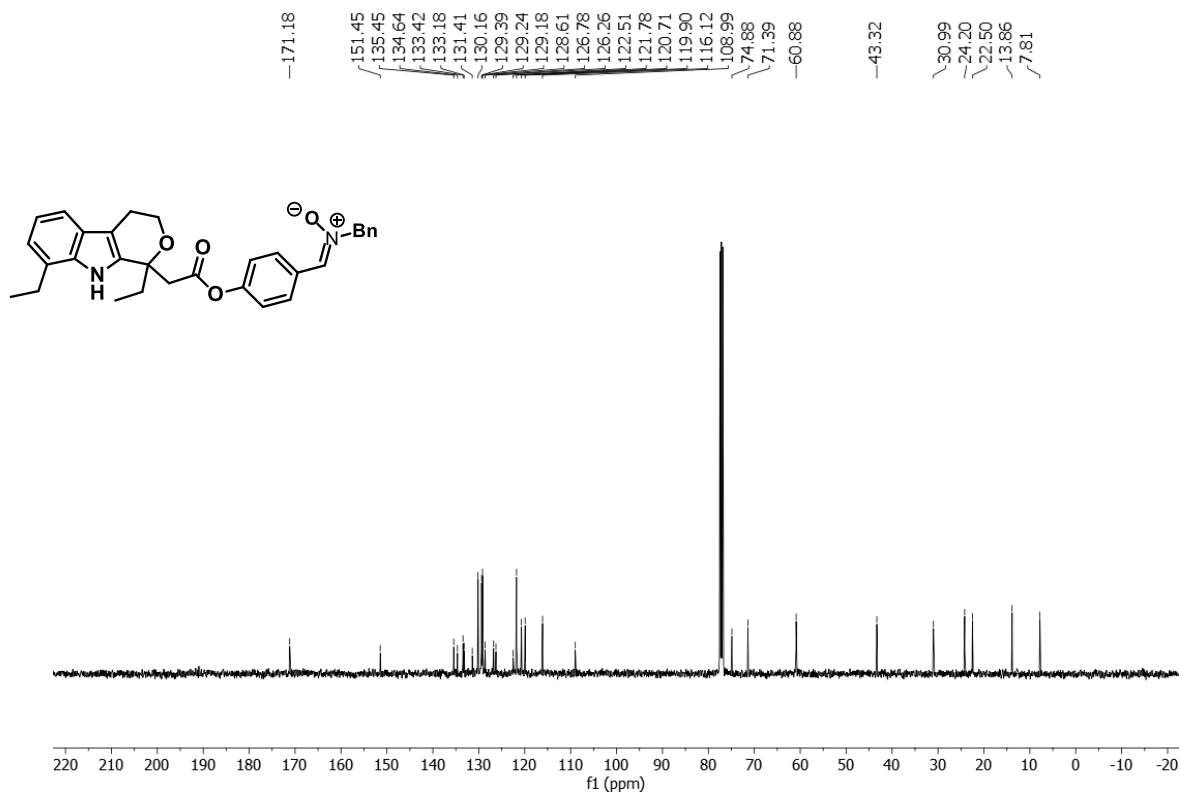
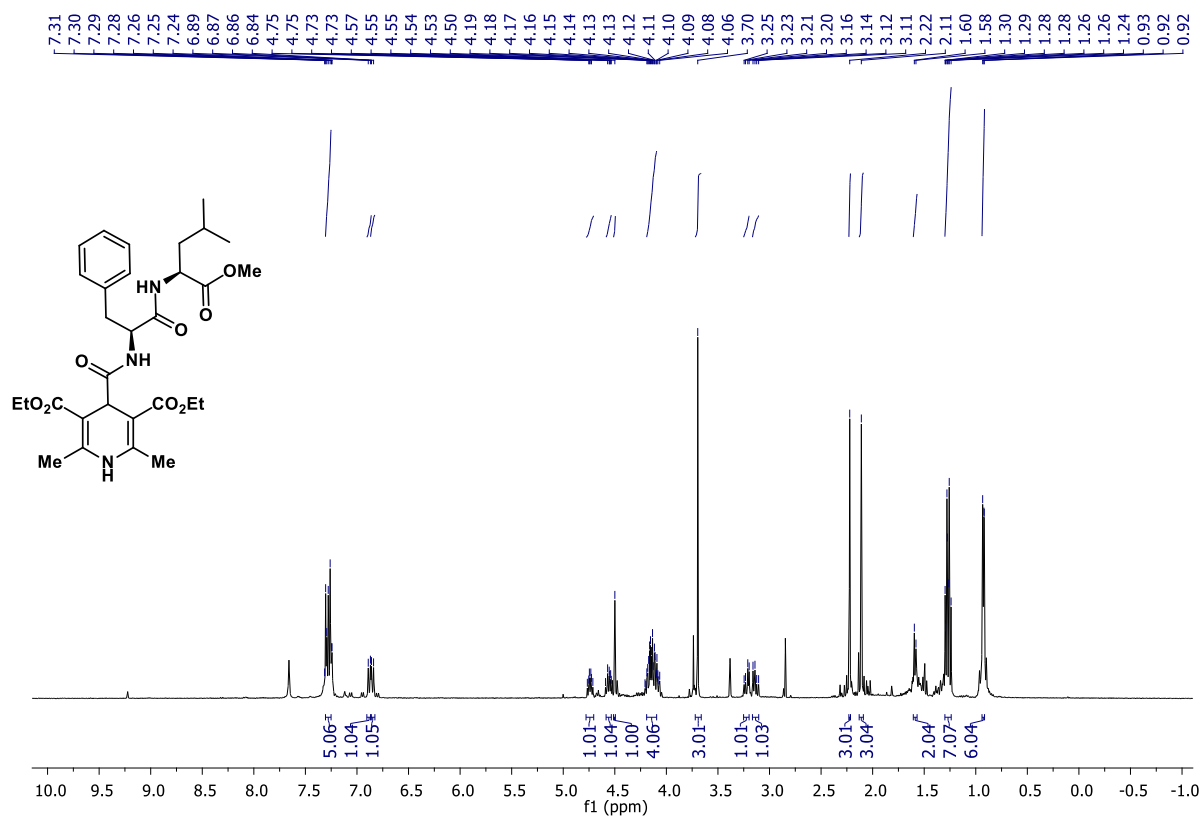
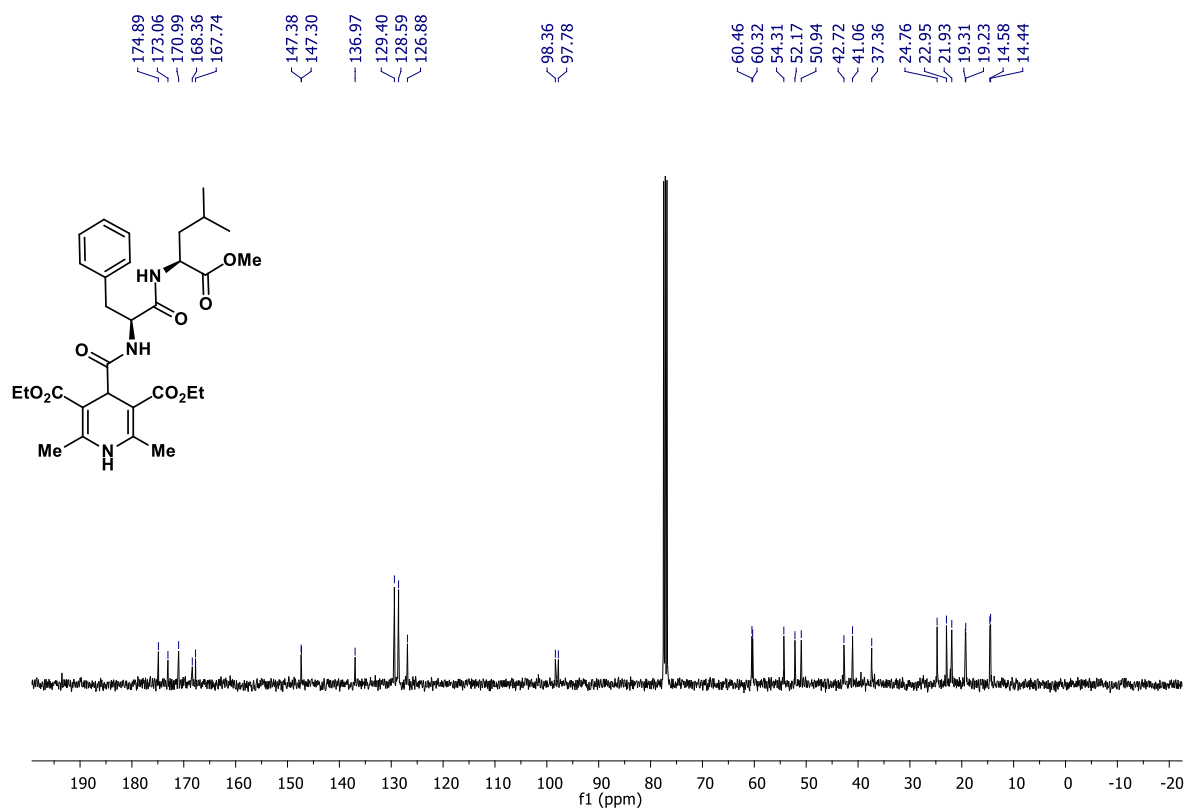


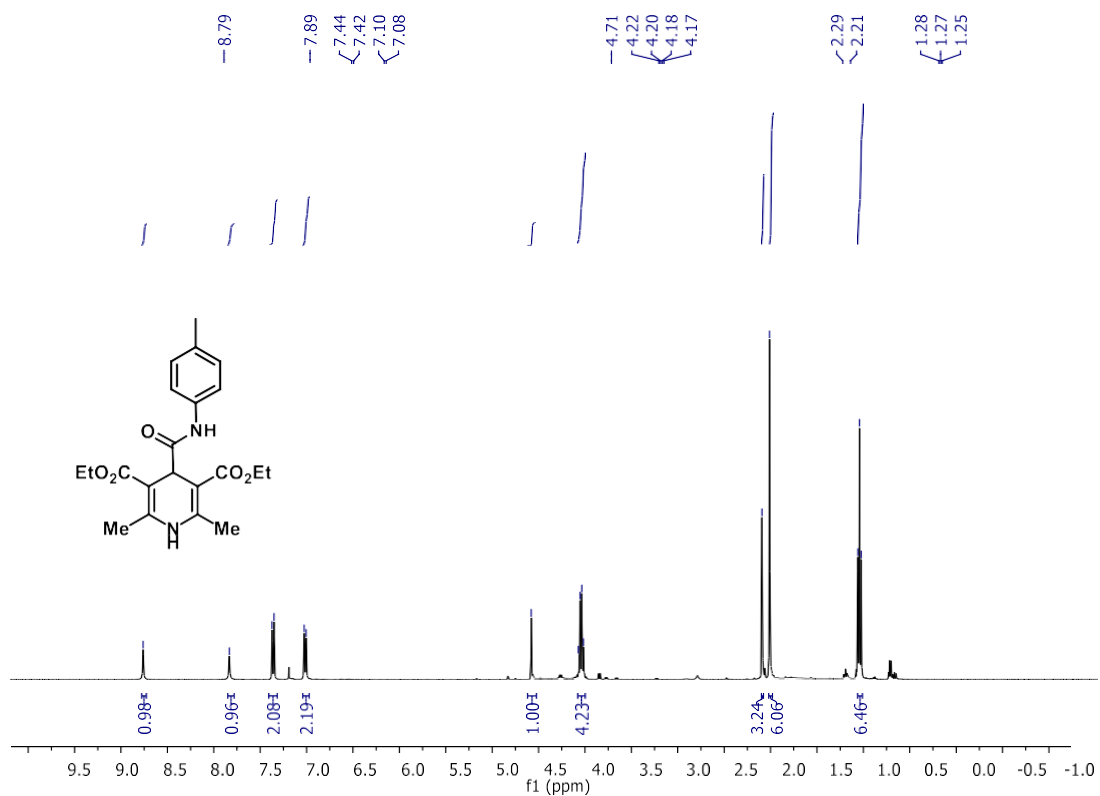
FIGURA A8 – RMN de ^{13}C de **1y** (100 MHz, CDCl_3)



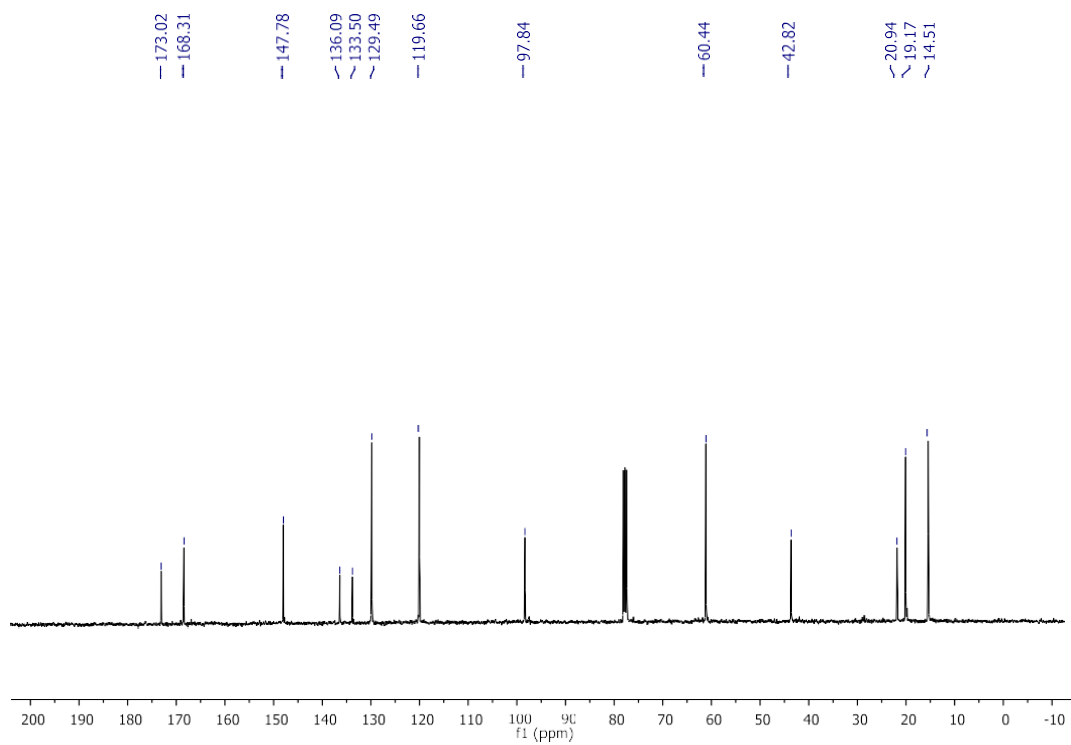
FIGURAA9 – RMN de ¹H de **2I** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA10 – RMN de ¹³C de **2I** (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA11 – RMN de ^1H de **2p** (400 MHz, CDCl_3)



FIGURAA12 – RMN de ^{13}C de **2p** (100 MHz, CDCl_3)

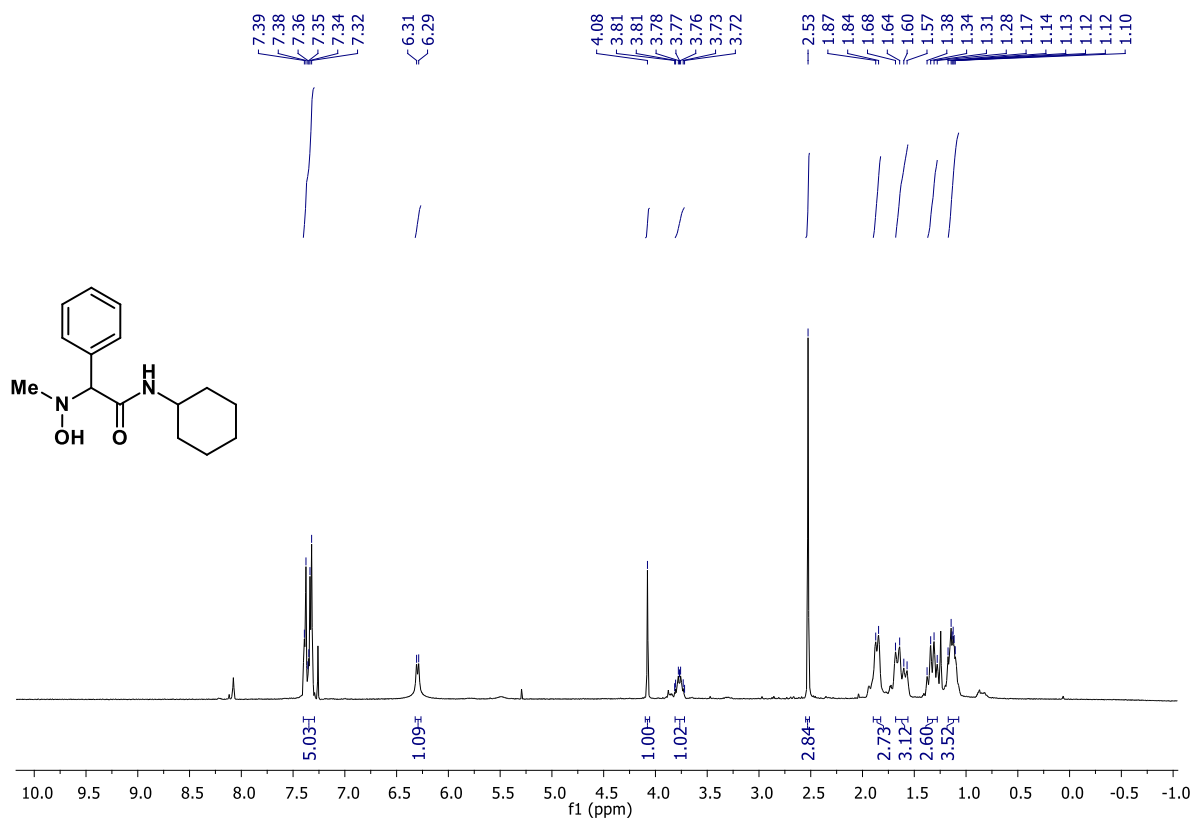


FIGURA A13 – RMN de ¹H de **3** (400 MHz, CDCl₃)

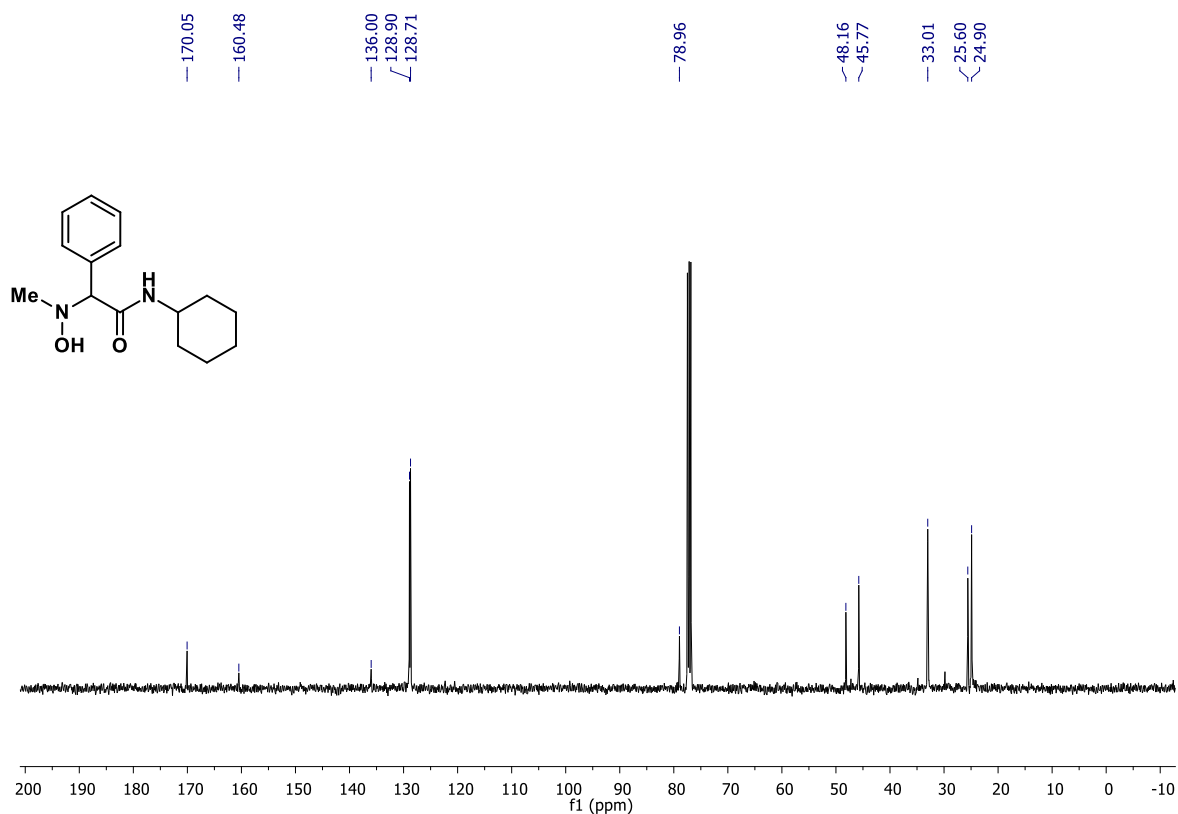


FIGURA A14 – RMN de ¹³C de **3** (100 MHz, CDCl₃)

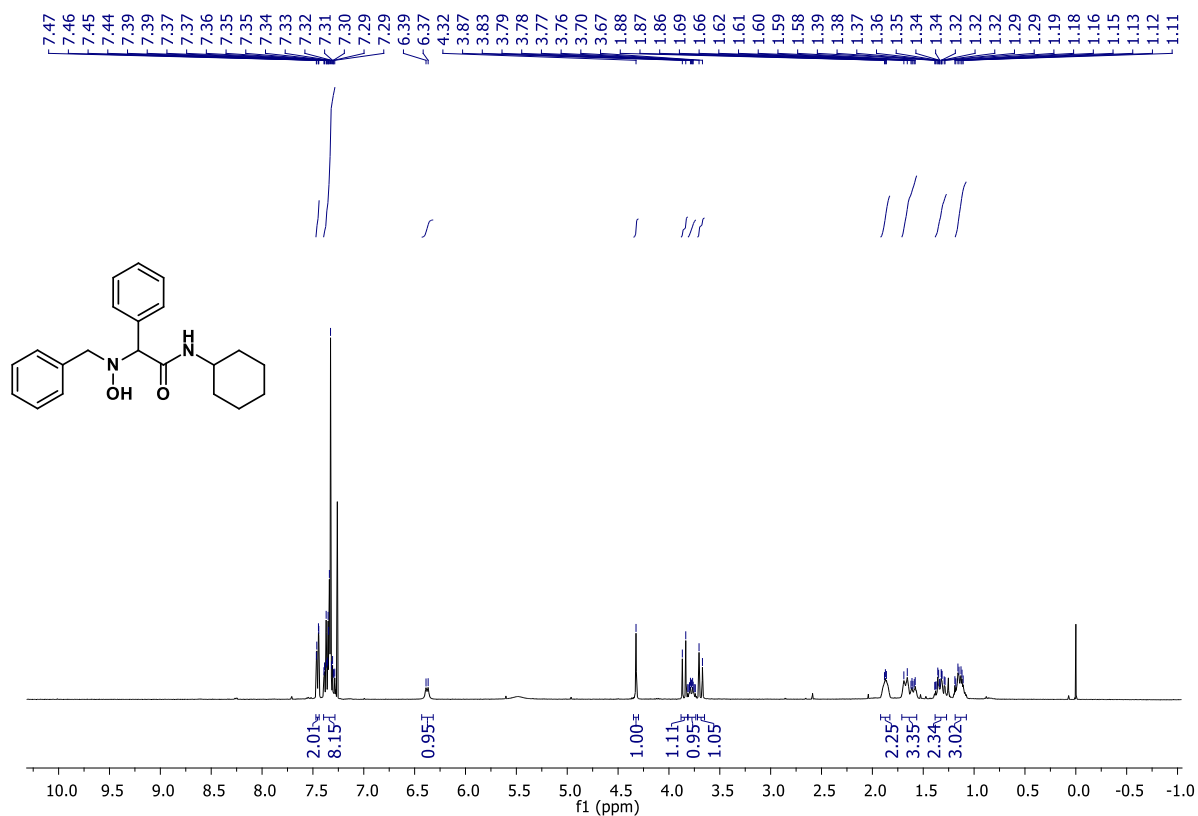


FIGURA A15 – RMN de ^1H de 4 (400 MHz, CDCl_3)

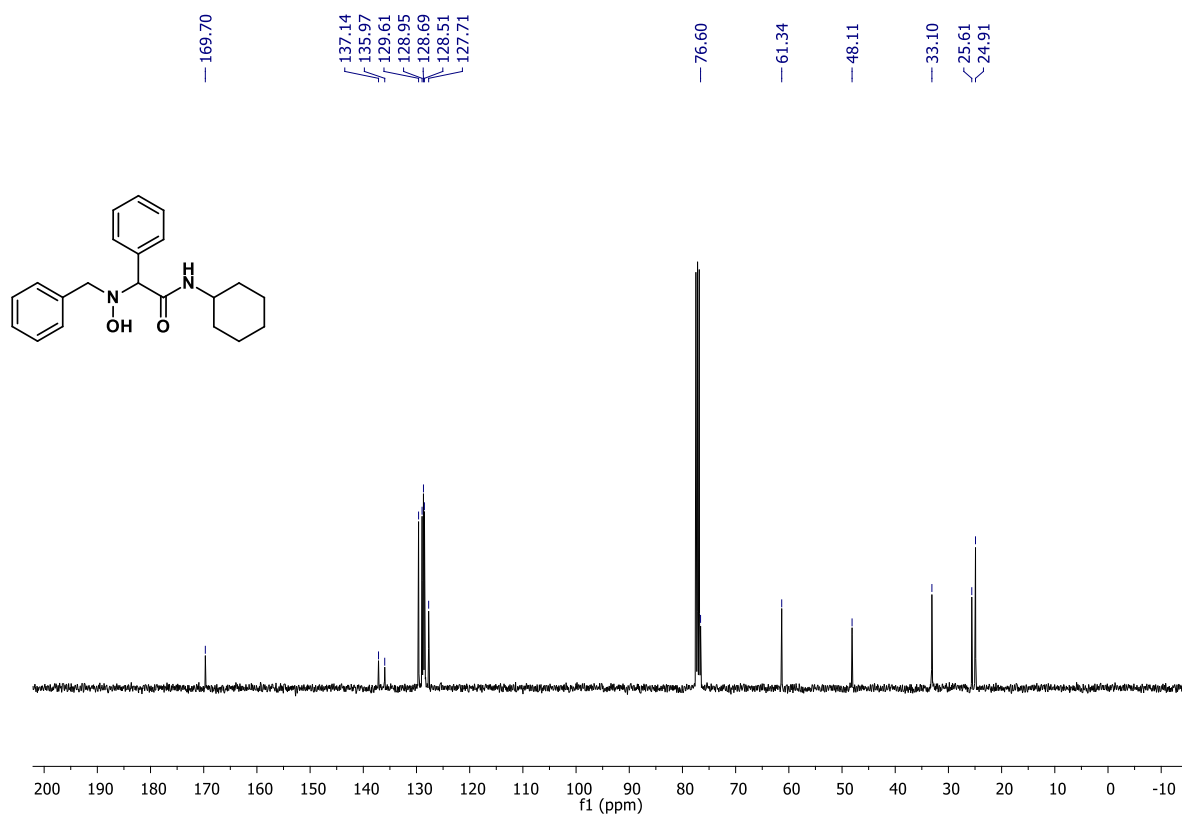


FIGURA A16 – RMN de ^{13}C de 4 (100 MHz, CDCl_3)

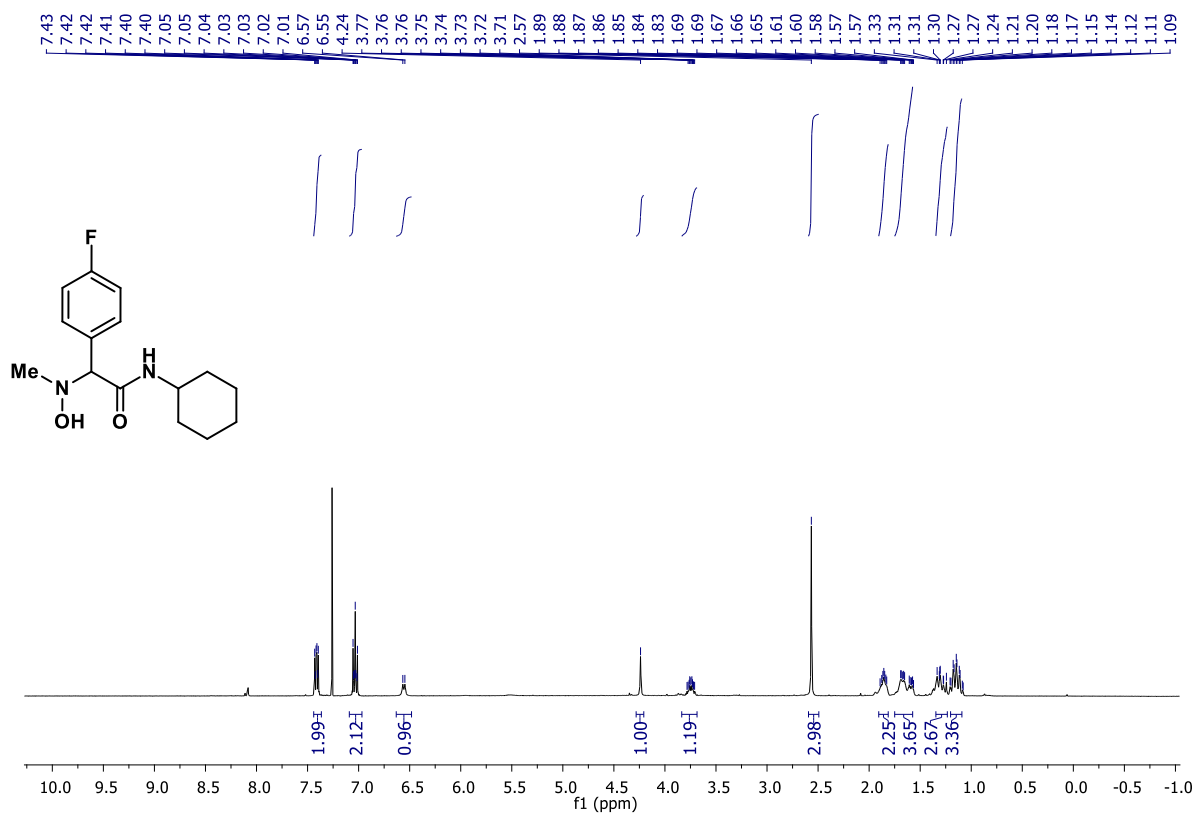


FIGURA A17 – RMN de ¹H de 5 (400 MHz, CDCl₃)

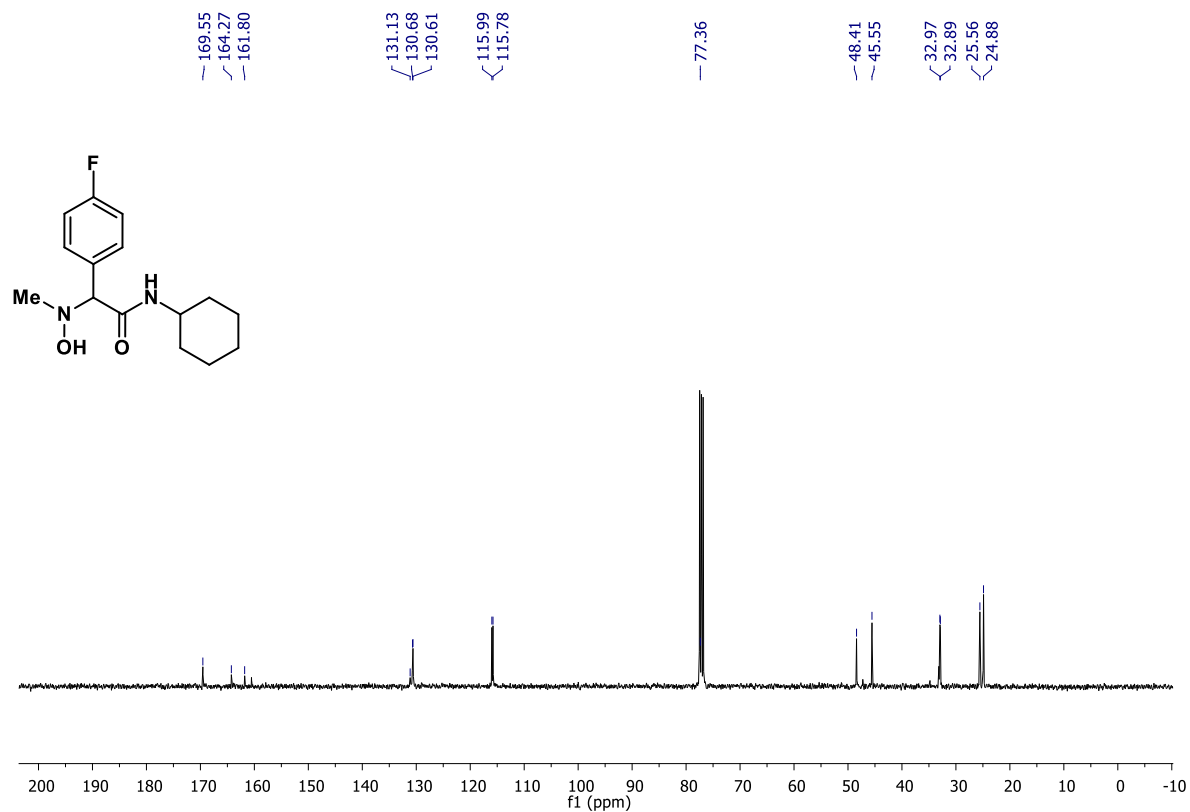


FIGURA A18 – RMN de ¹³C de 5 (100 MHz, CDCl₃)

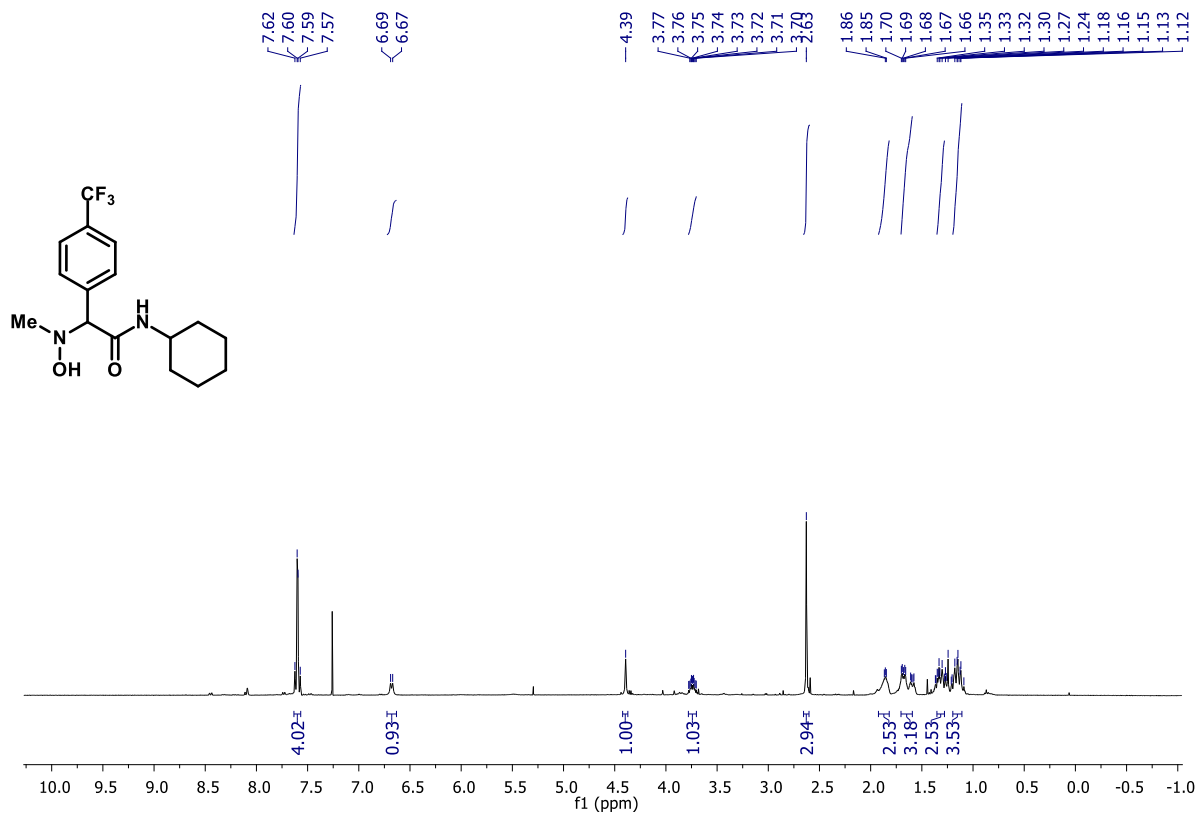


FIGURA A19 – RMN de ¹H de **6** (400 MHz, CDCl₃)

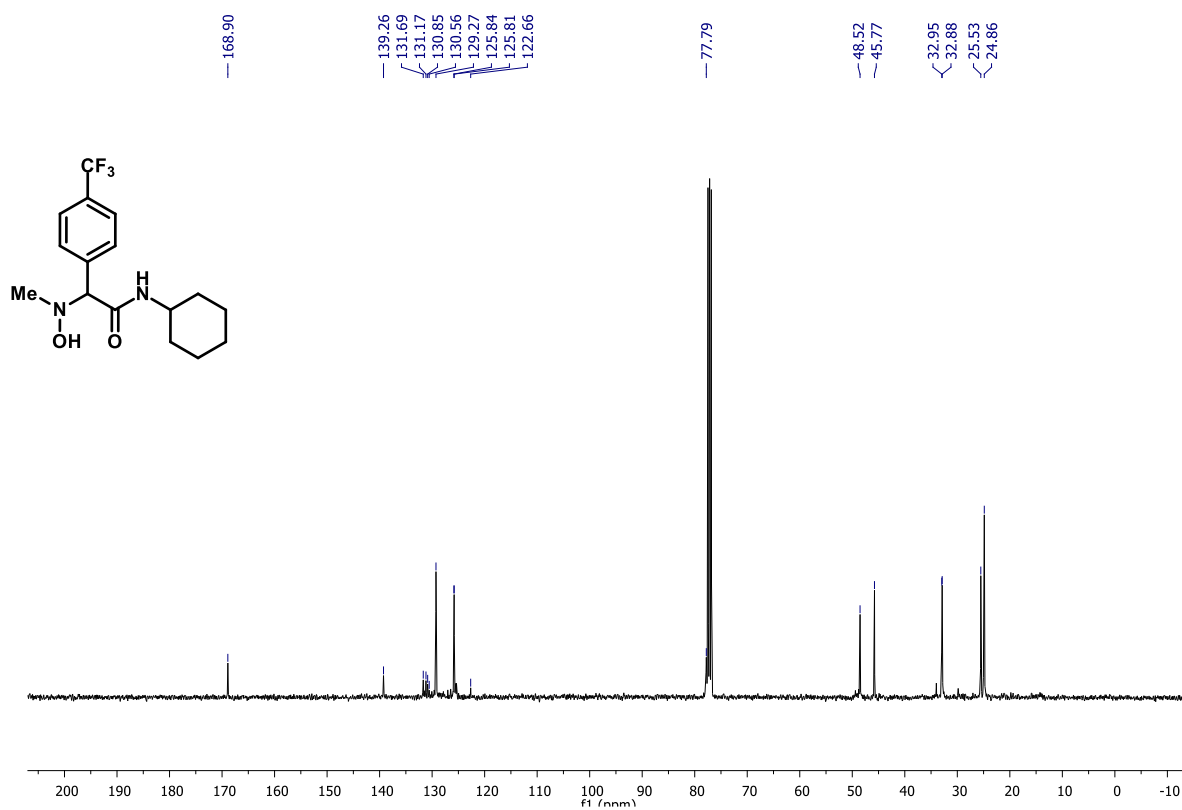


FIGURA A20 – RMN de ¹³C de **6** (100 MHz, CDCl₃)

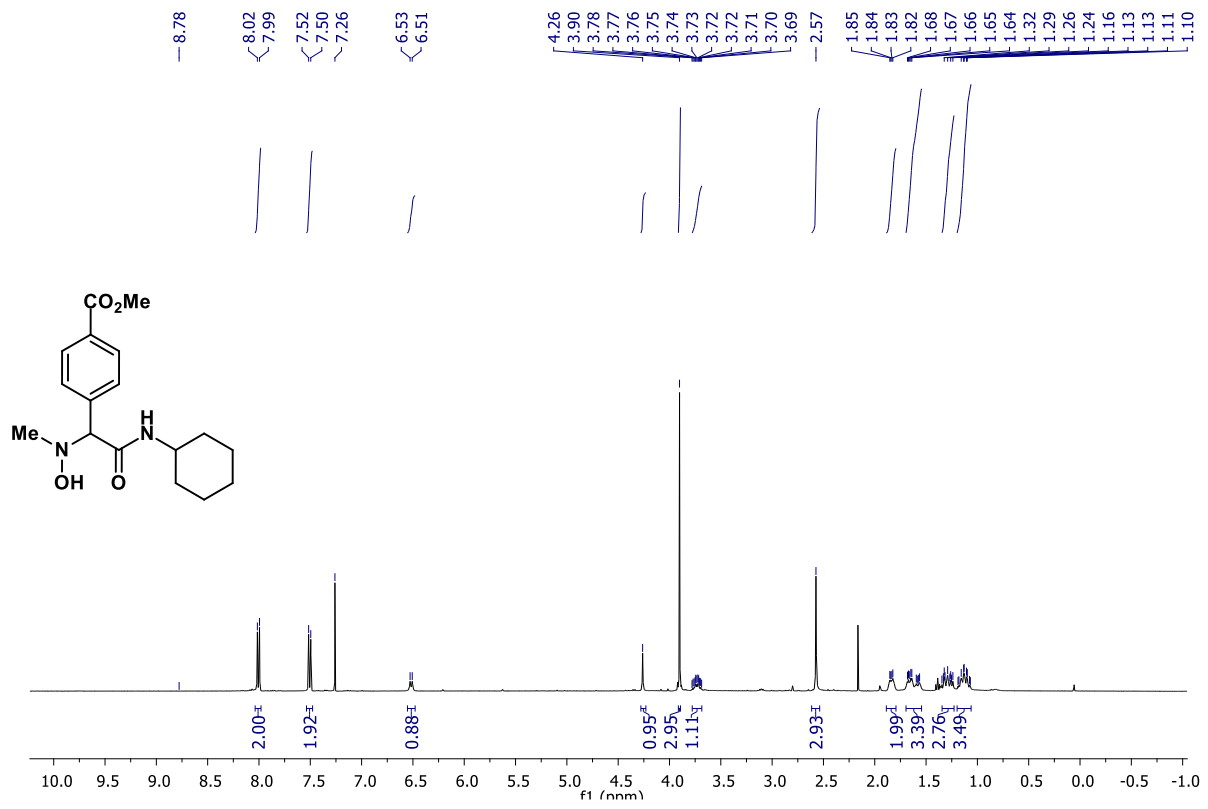


FIGURA A21 – RMN de ¹H de 7 (400 MHz, CDCl₃)

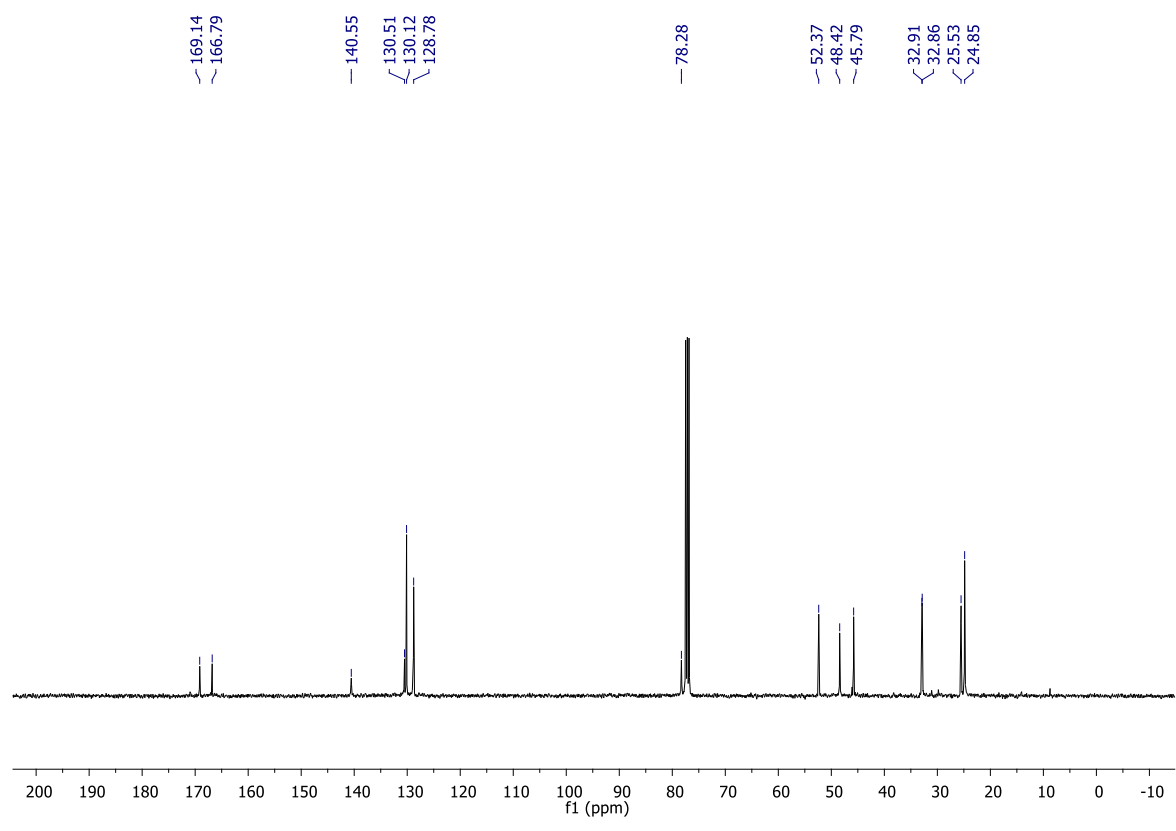


FIGURA A22 – RMN de ¹³C de 7 (100 MHz, CDCl₃)

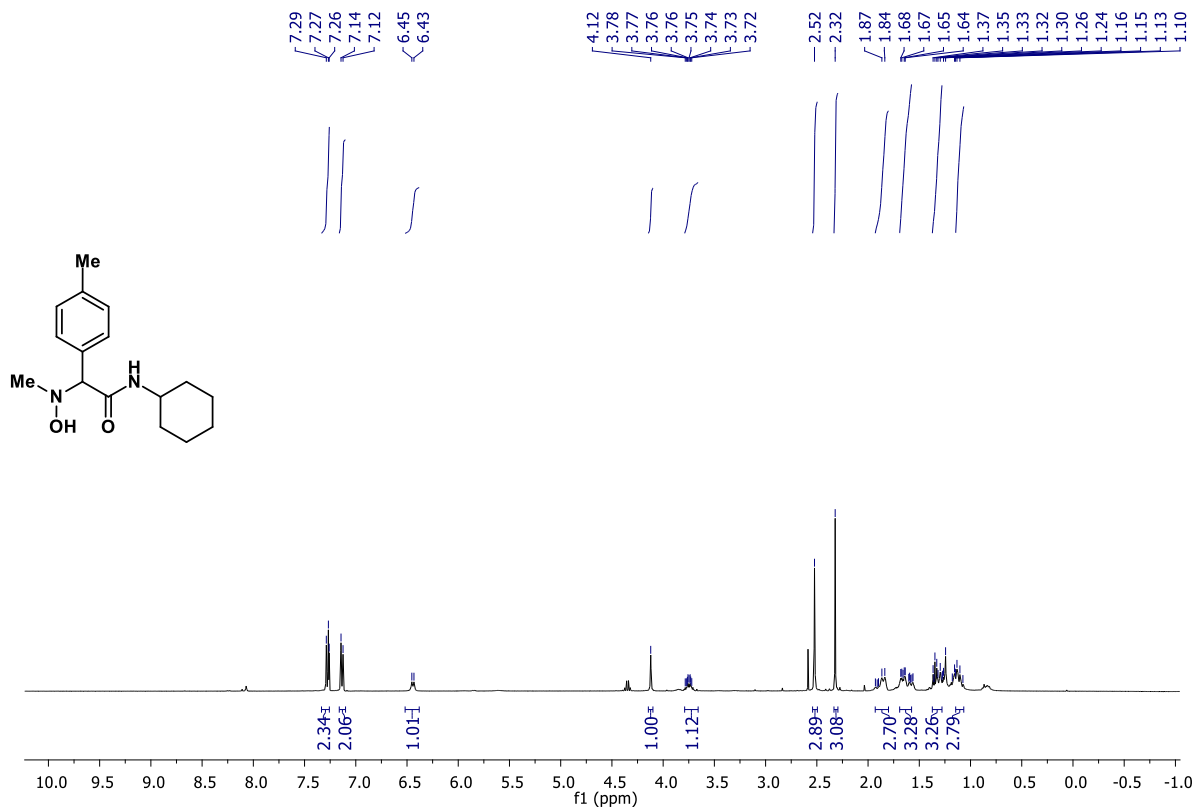


FIGURA A23 – RMN de ¹H de **8** (400 MHz, CDCl₃)

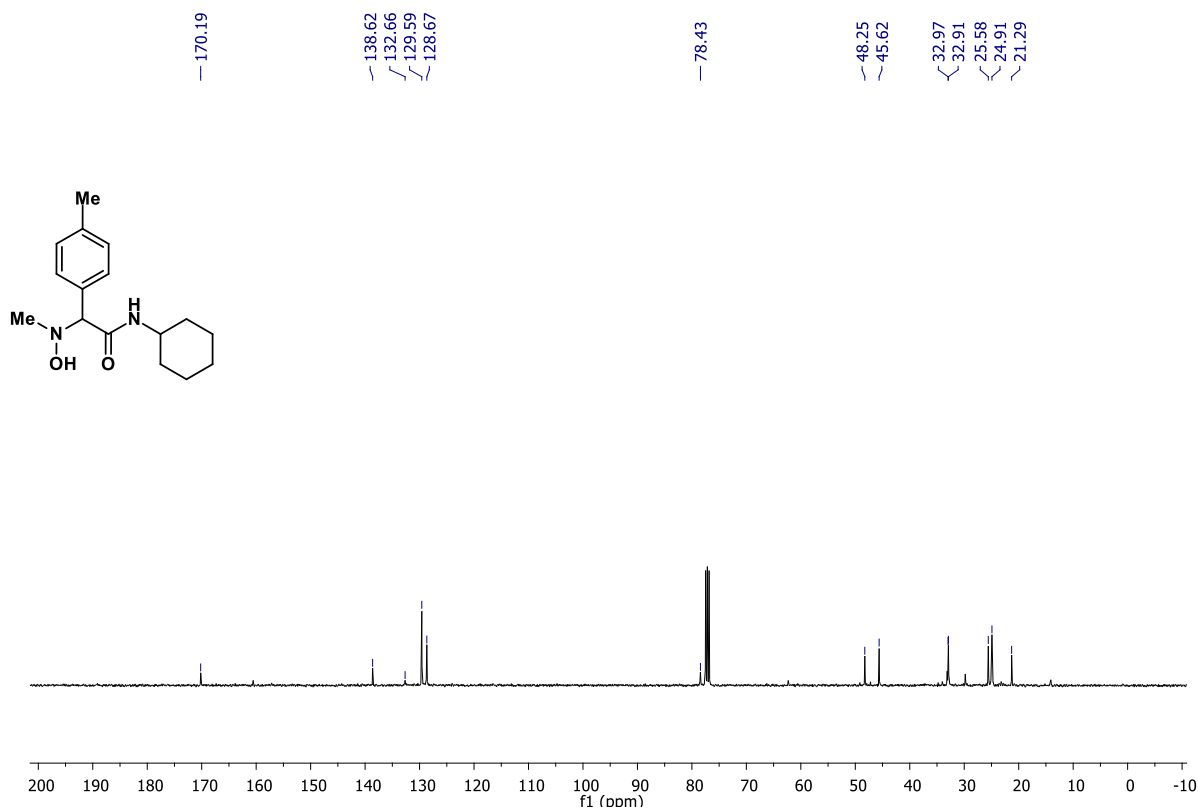


FIGURA A24 – RMN de ¹³C de **8** (100 MHz, CDCl₃)

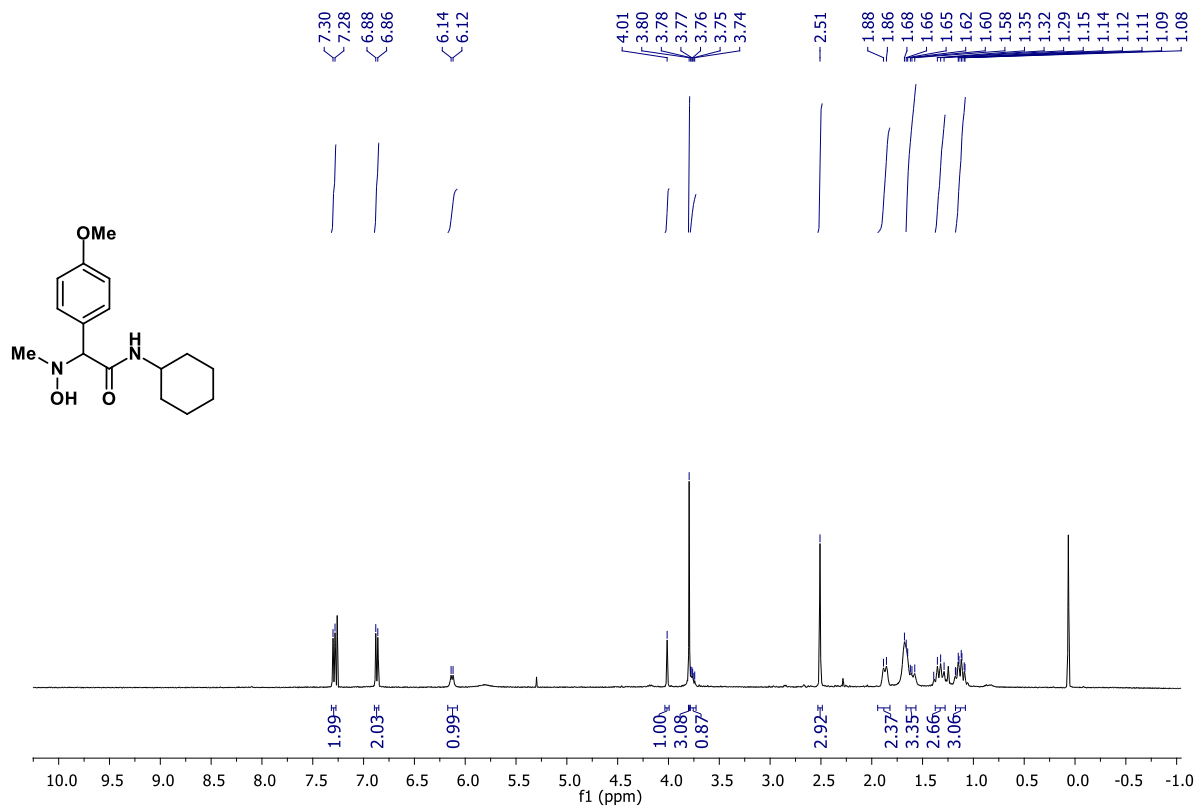


FIGURA A25 – RMN de ¹H de **9** (400 MHz, CDCl₃)

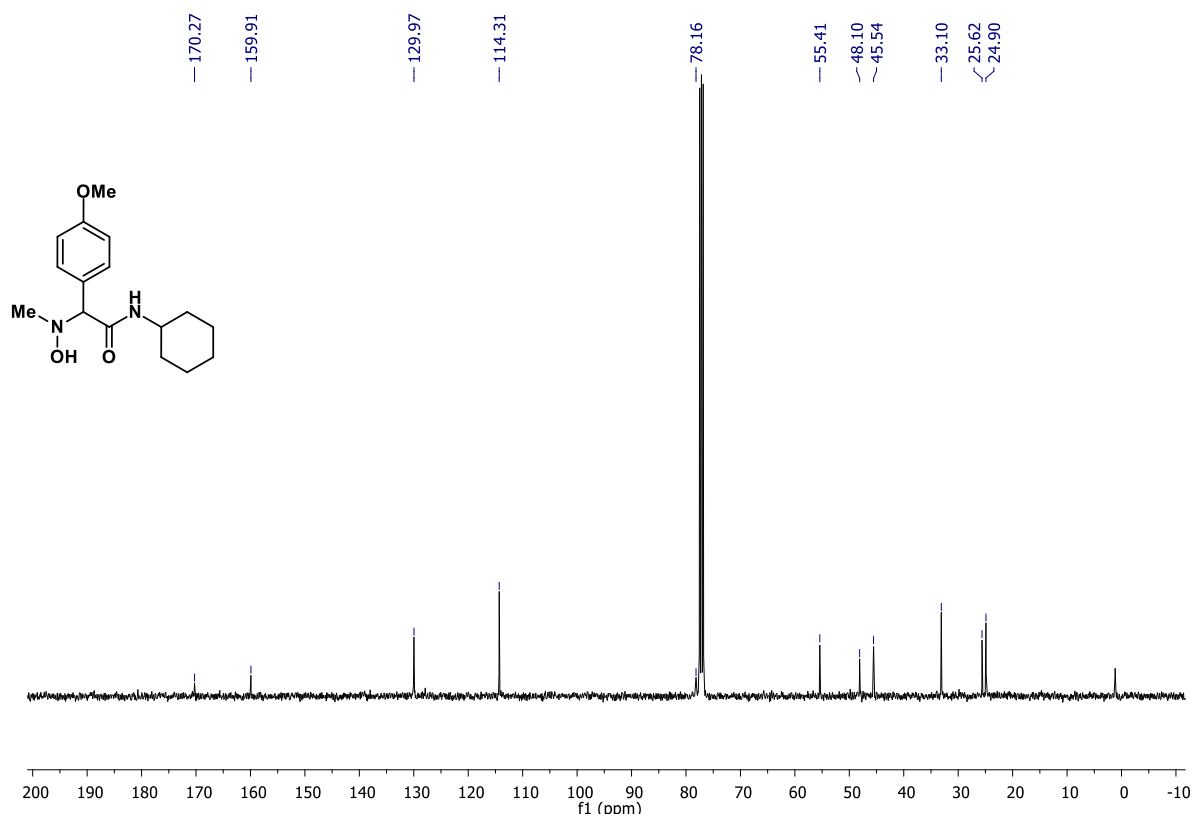
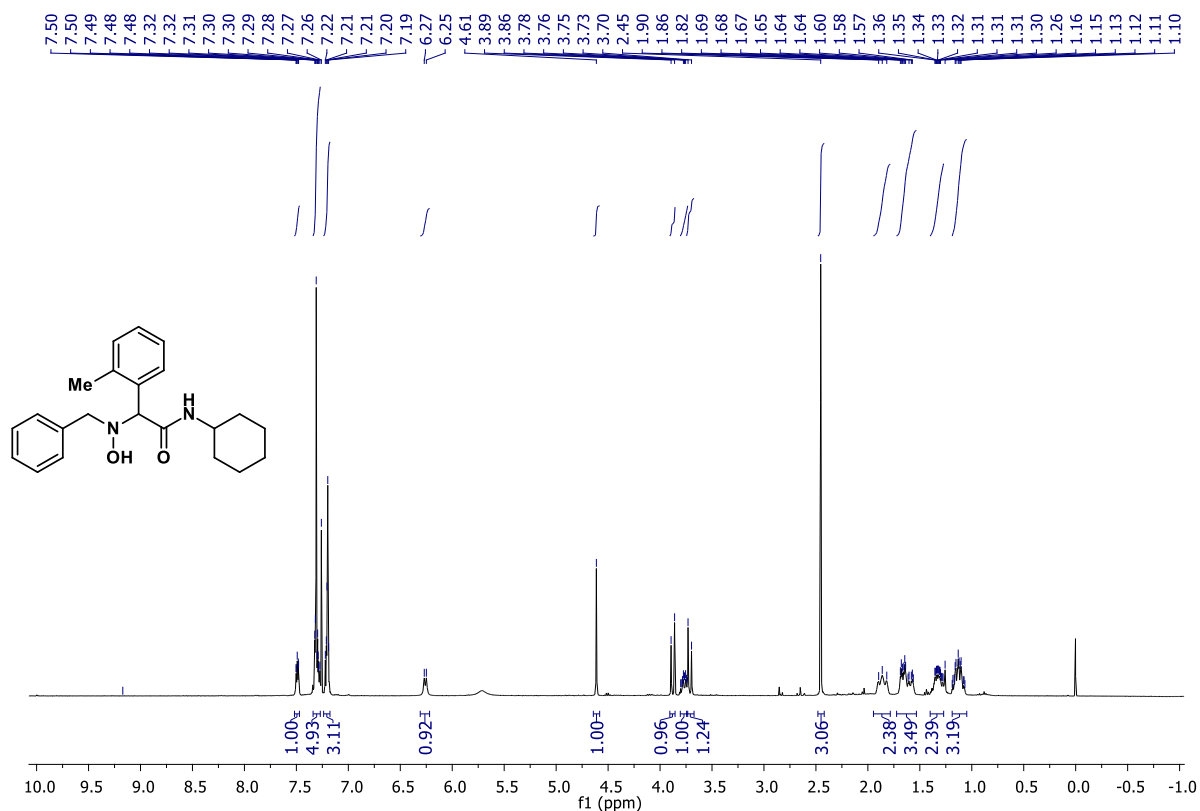
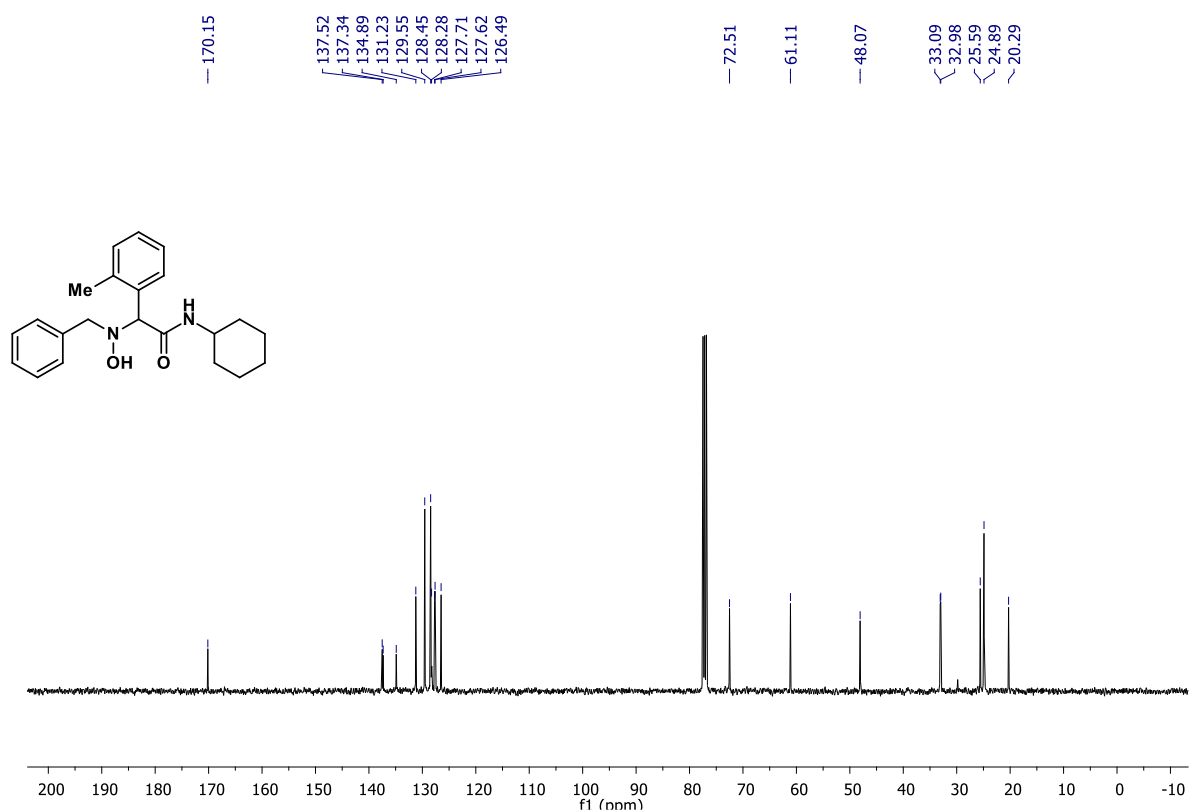


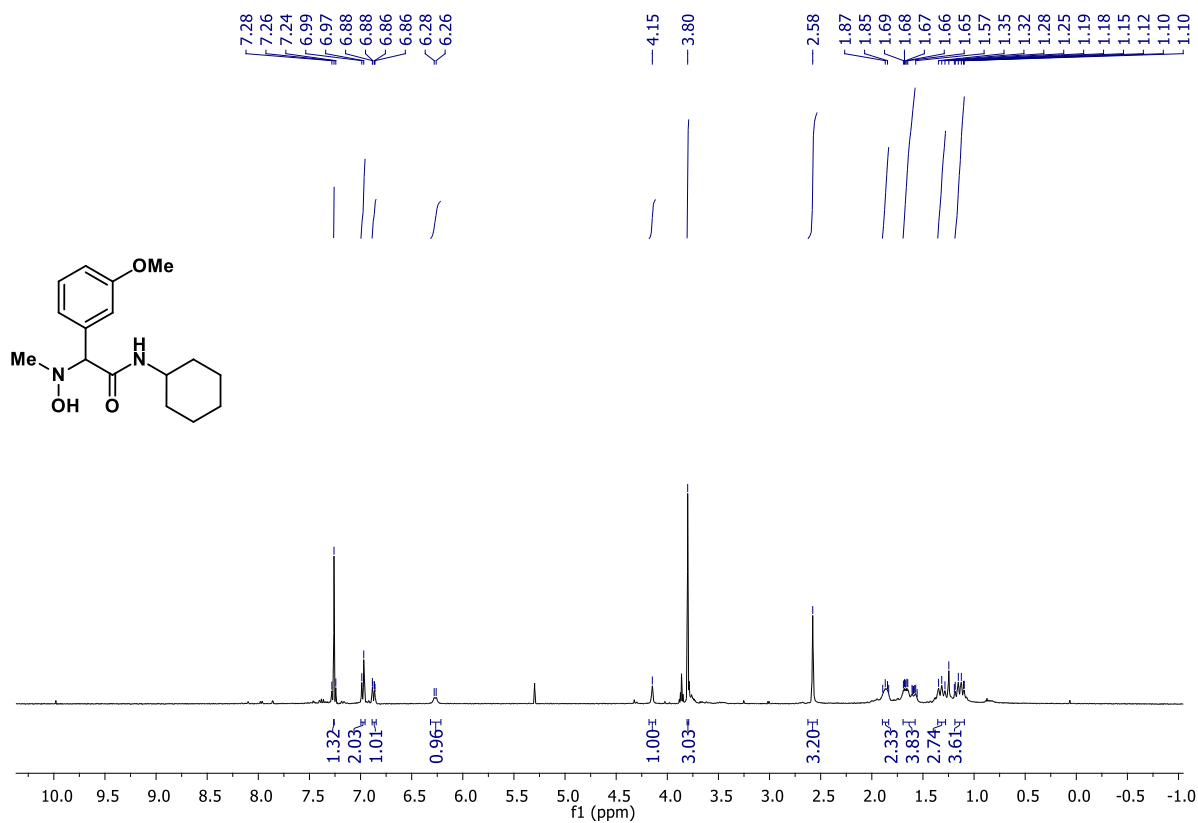
FIGURA A26 – RMN de ¹³C de **9** (100 MHz, CDCl₃)



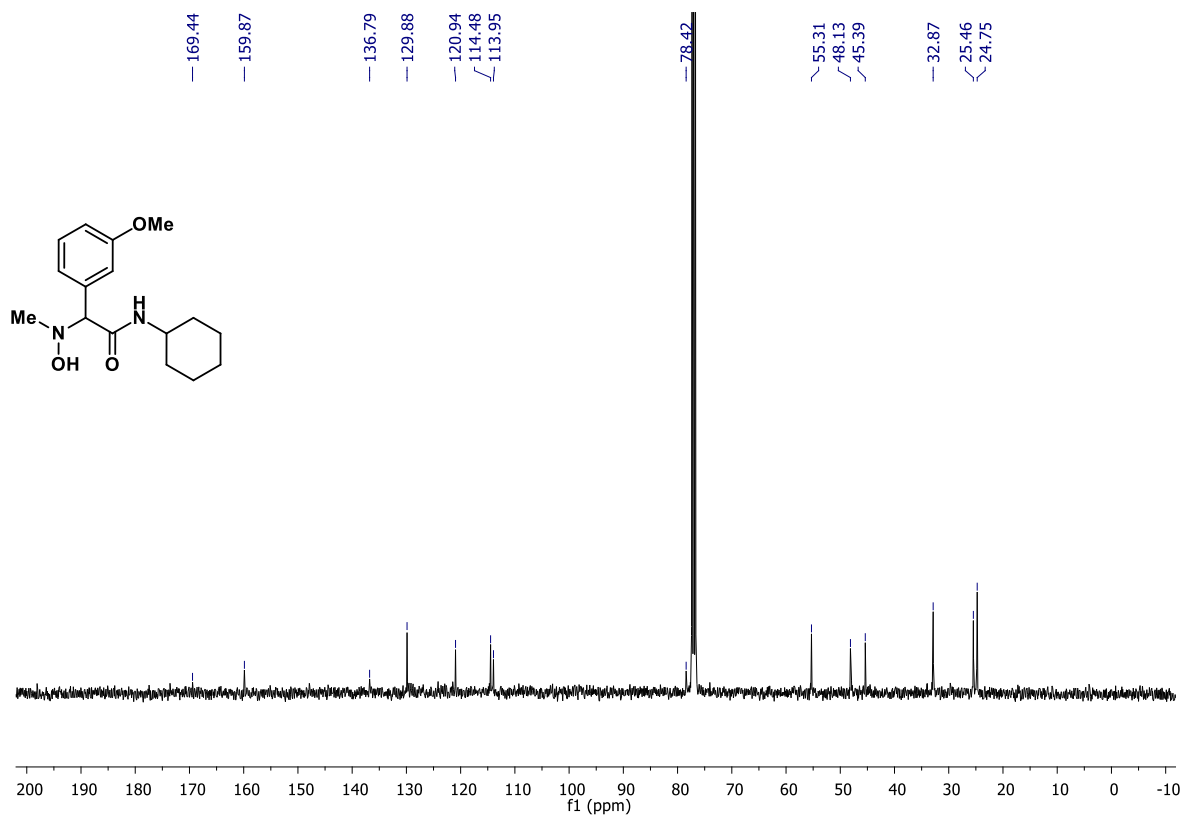
FIGURAA27 – RMN de ¹H de 10 (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA28 – RMN de ¹³C de 10 (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA29 – RMN de ¹H de **11** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA30 – RMN de ¹³C de **11** (100 MHz, CDCl₃)

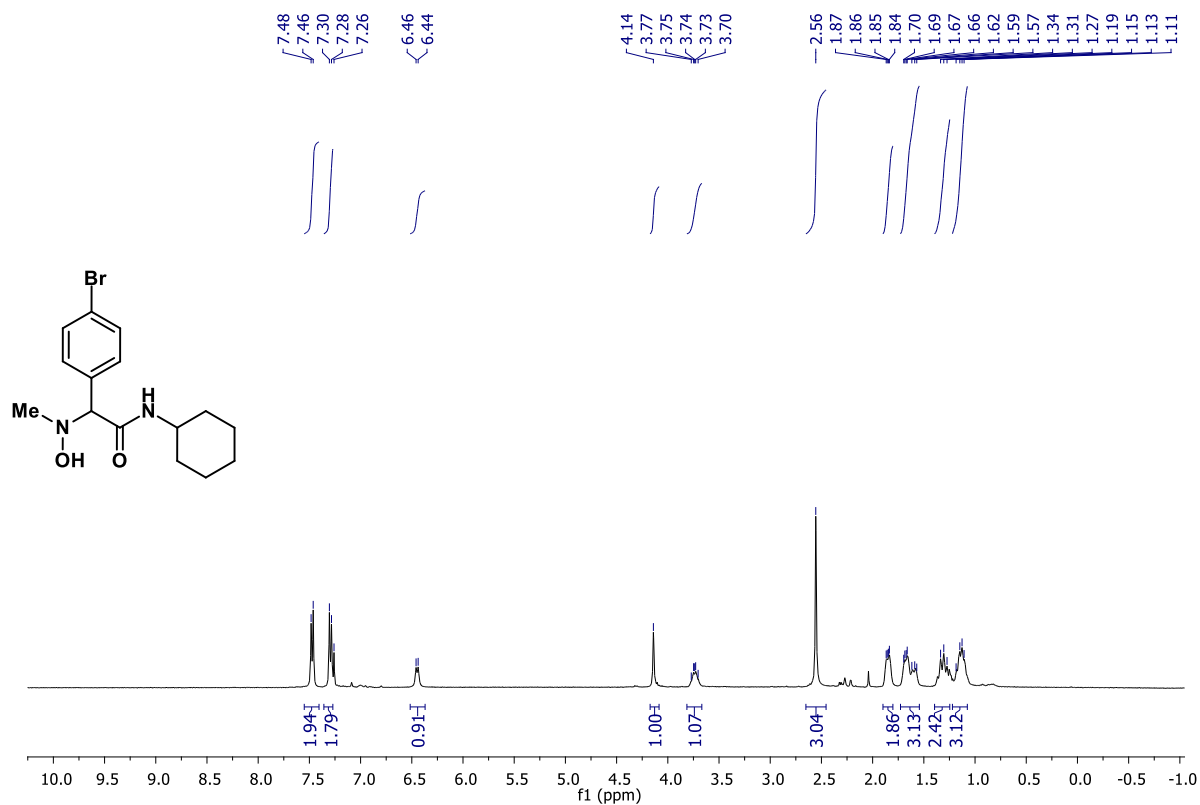


FIGURA A31 – RMN de ¹H de **12** (400 MHz, CDCl₃)

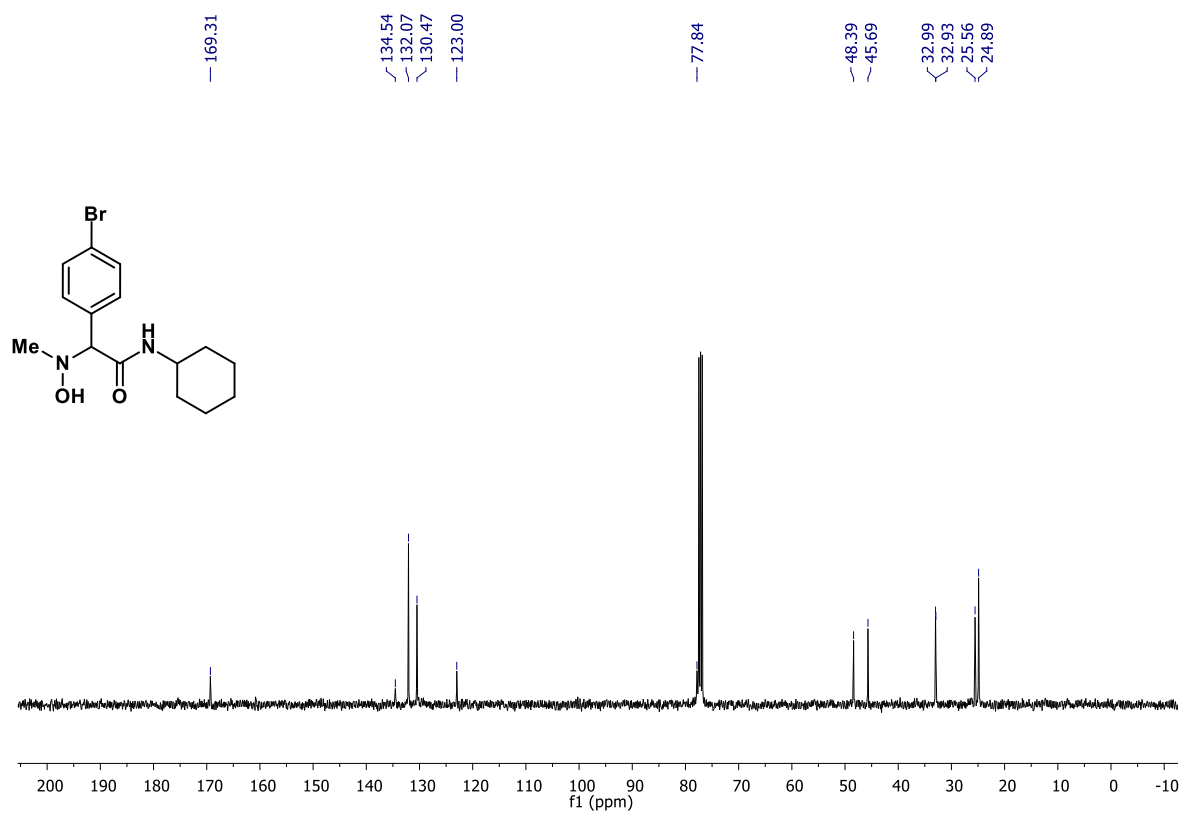


FIGURA A32 – RMN de ¹³C de **12** (100 MHz, CDCl₃)

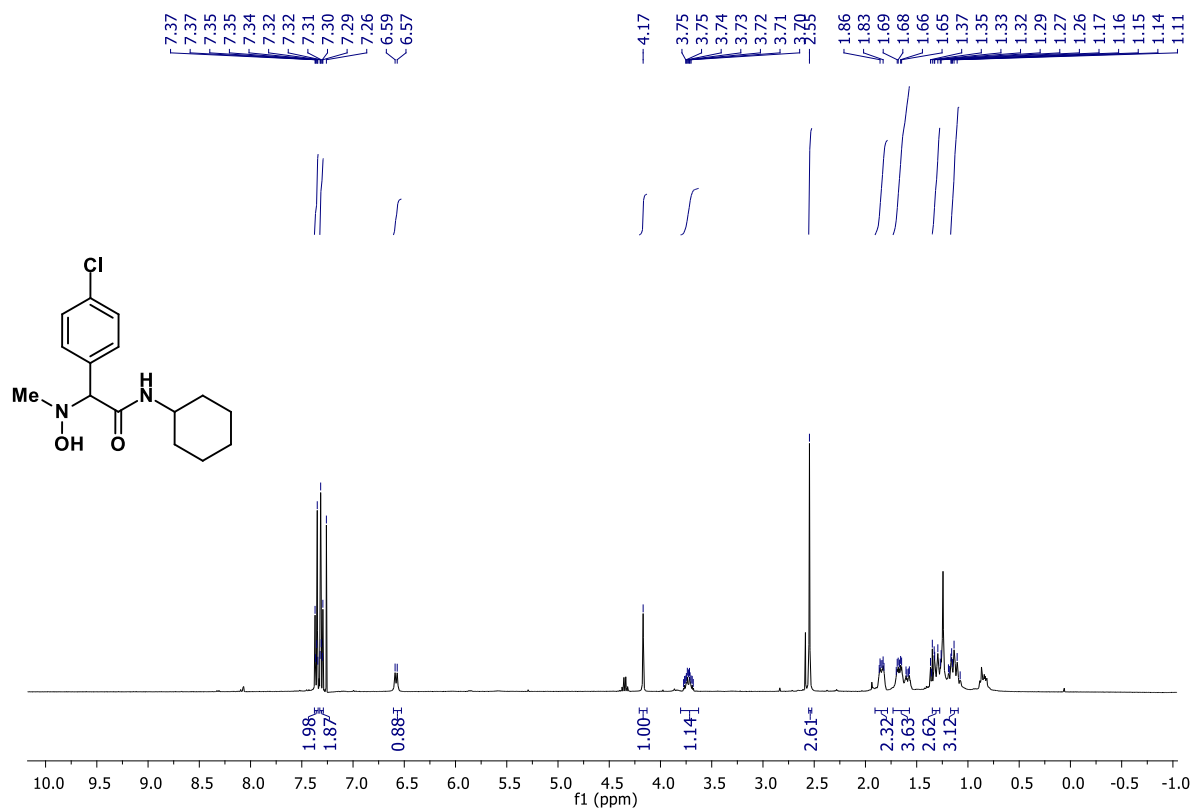


FIGURA A33 – RMN de ¹H de **13** (400 MHz, CDCl₃)

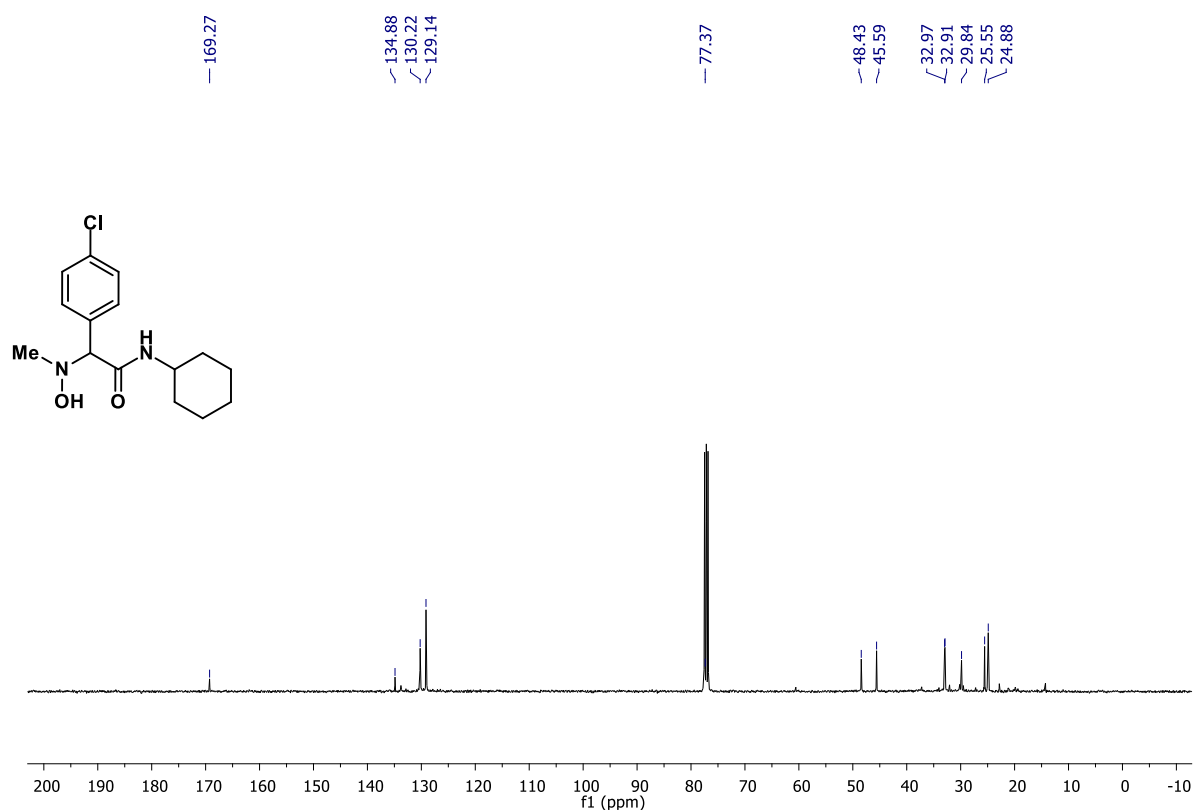


FIGURA A34 – RMN de ¹³C de **13** (100 MHz, CDCl₃)

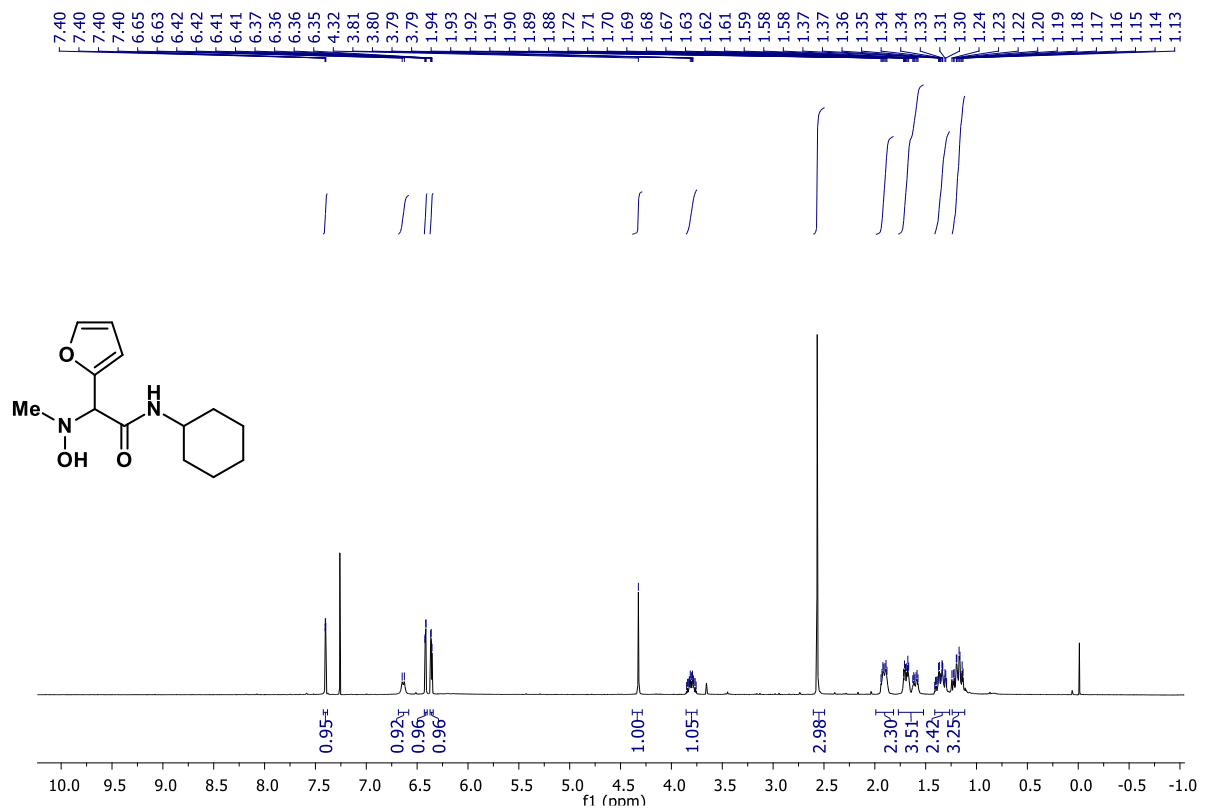


FIGURA A35 – RMN de ¹H de 14 (400 MHz, CDCl₃)

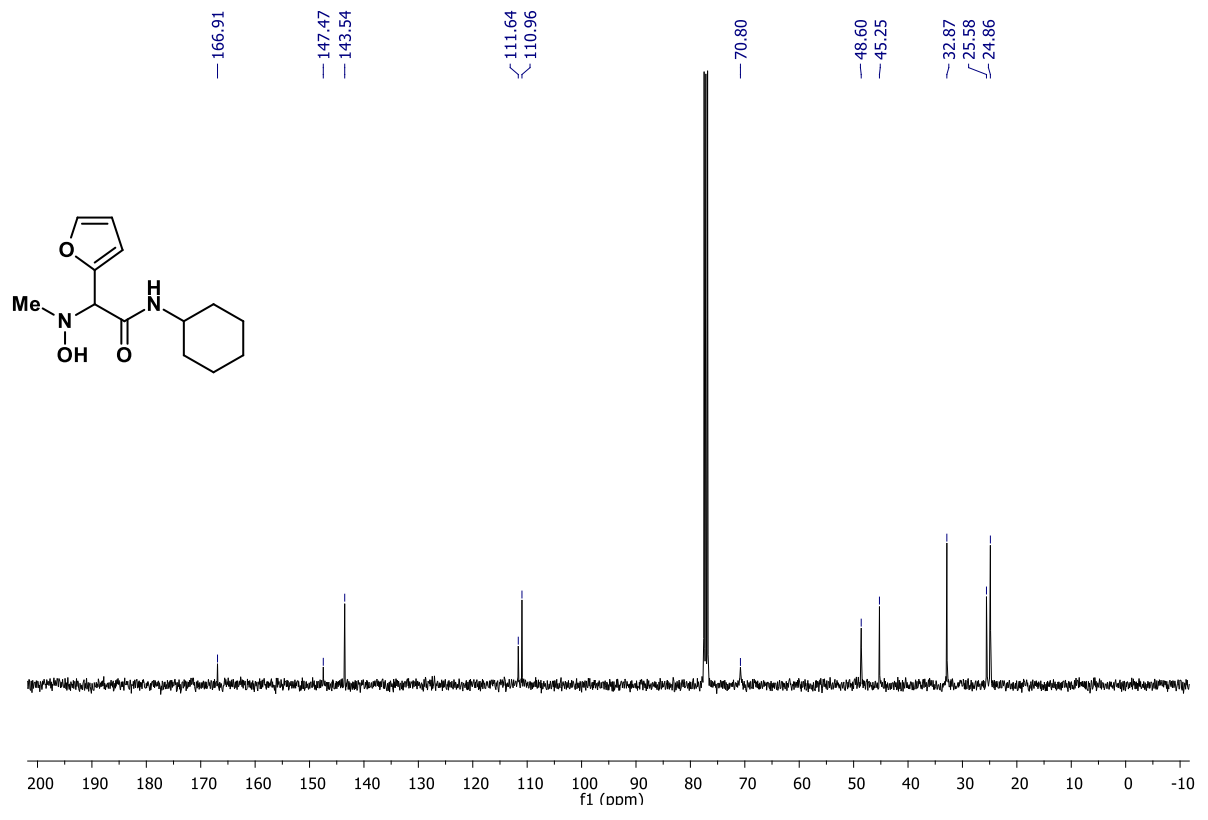
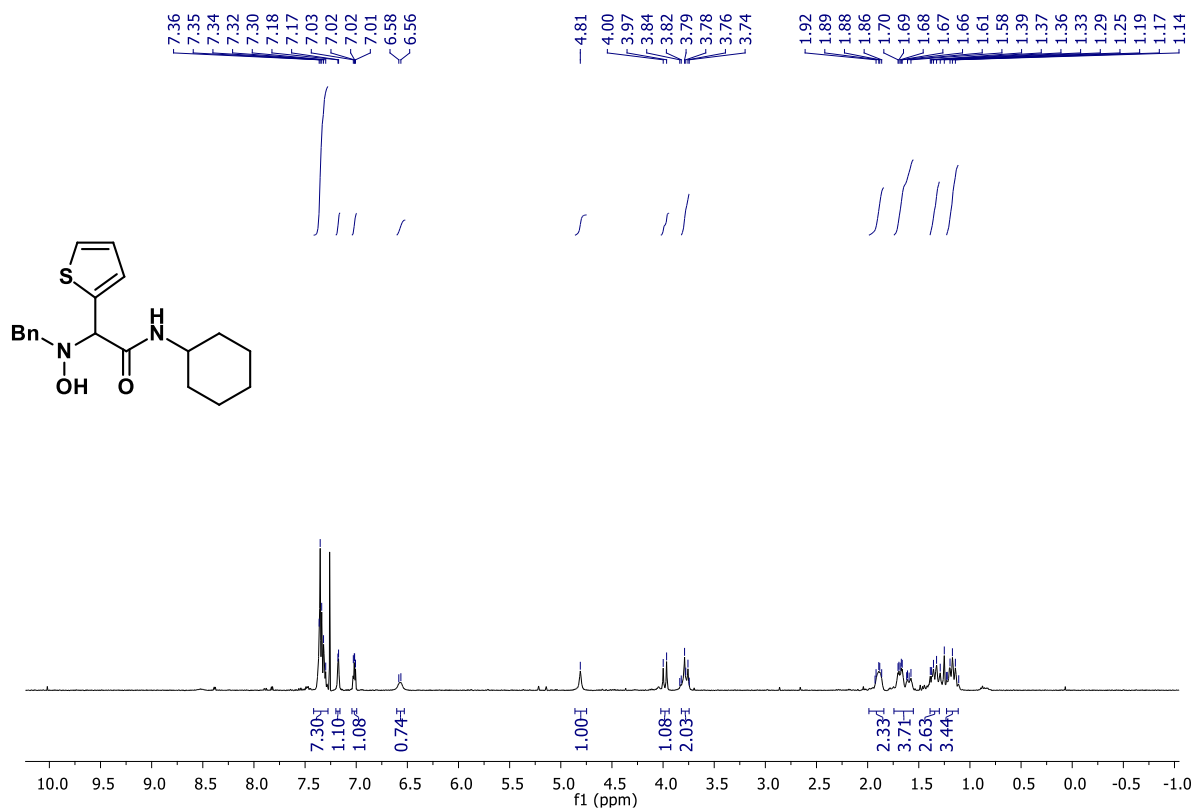
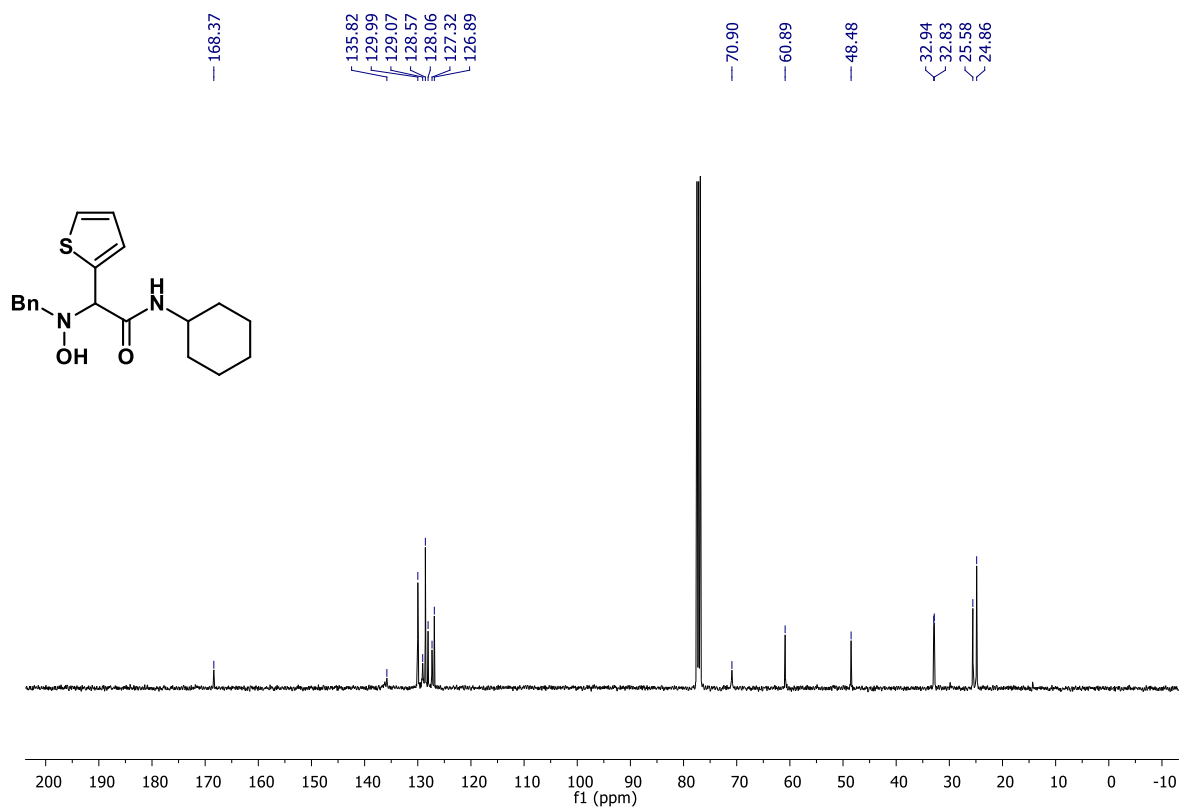


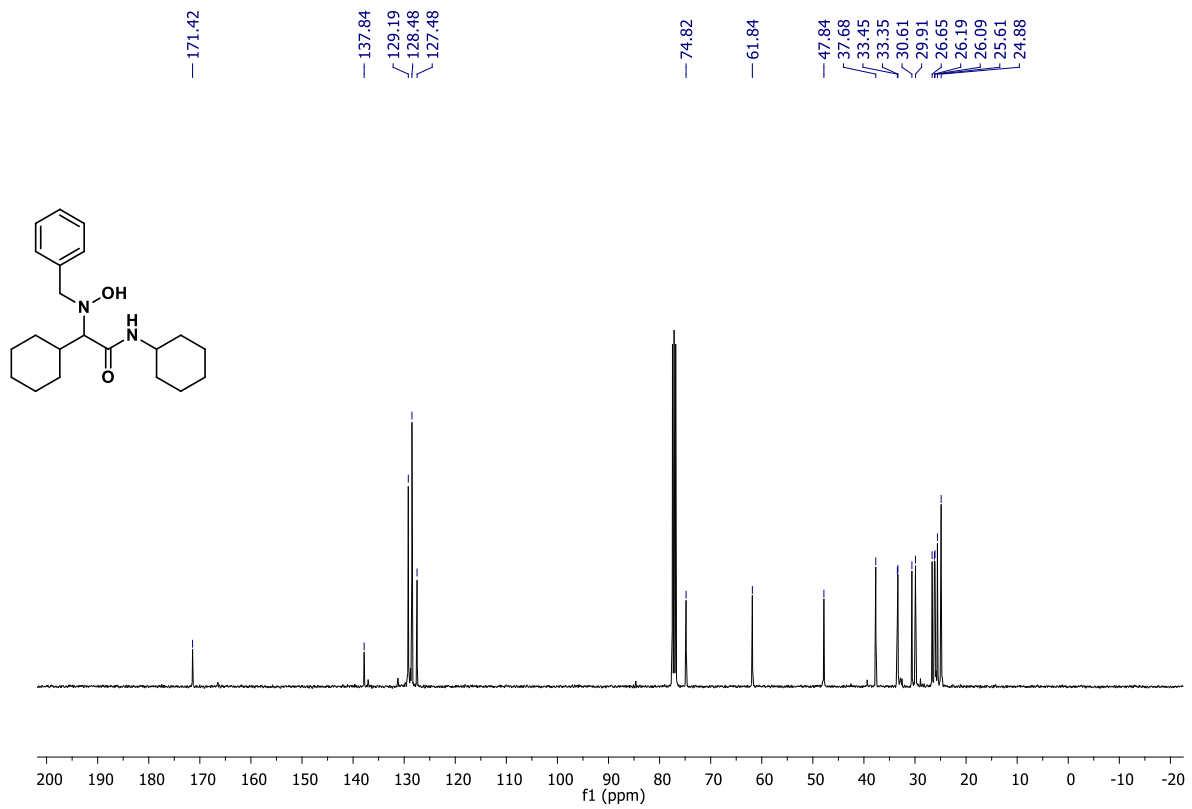
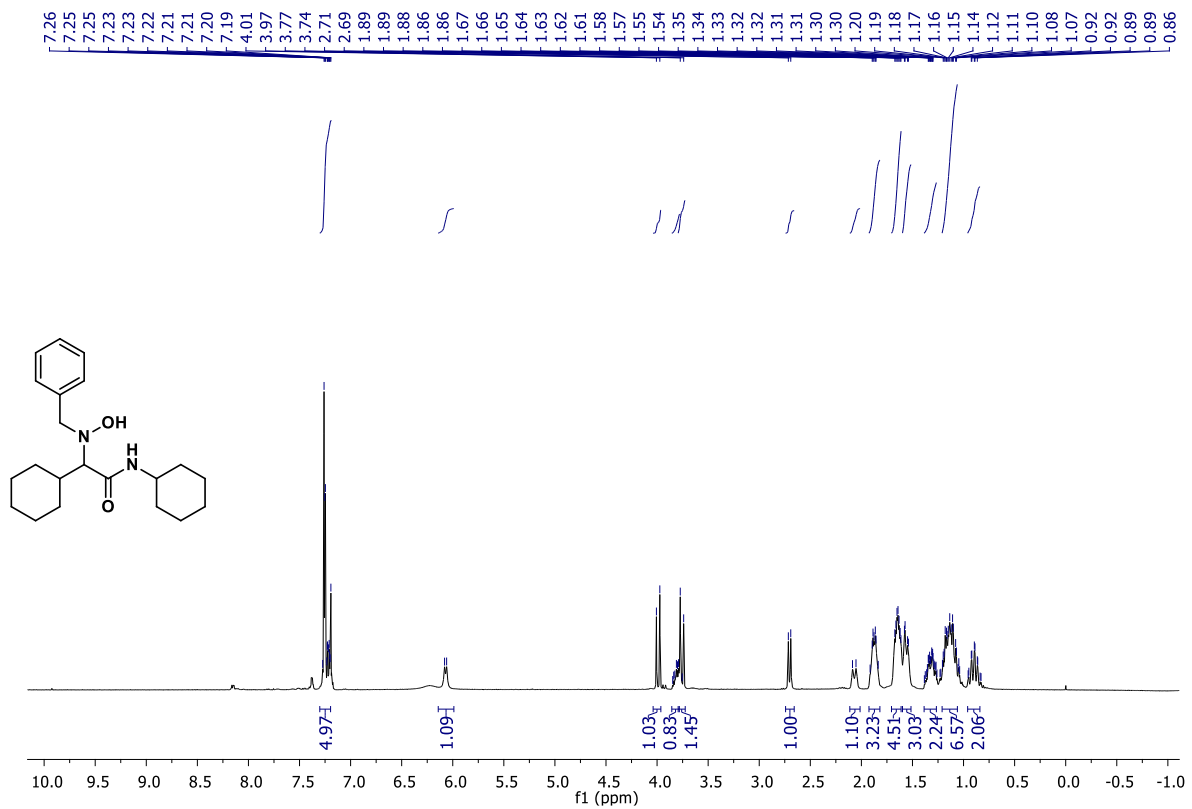
FIGURA A36 – RMN de ¹³C de 14 (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA37 – RMN de ¹H de **15** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA38 – RMN de ¹³C de **15** (100 MHz, CDCl₃)



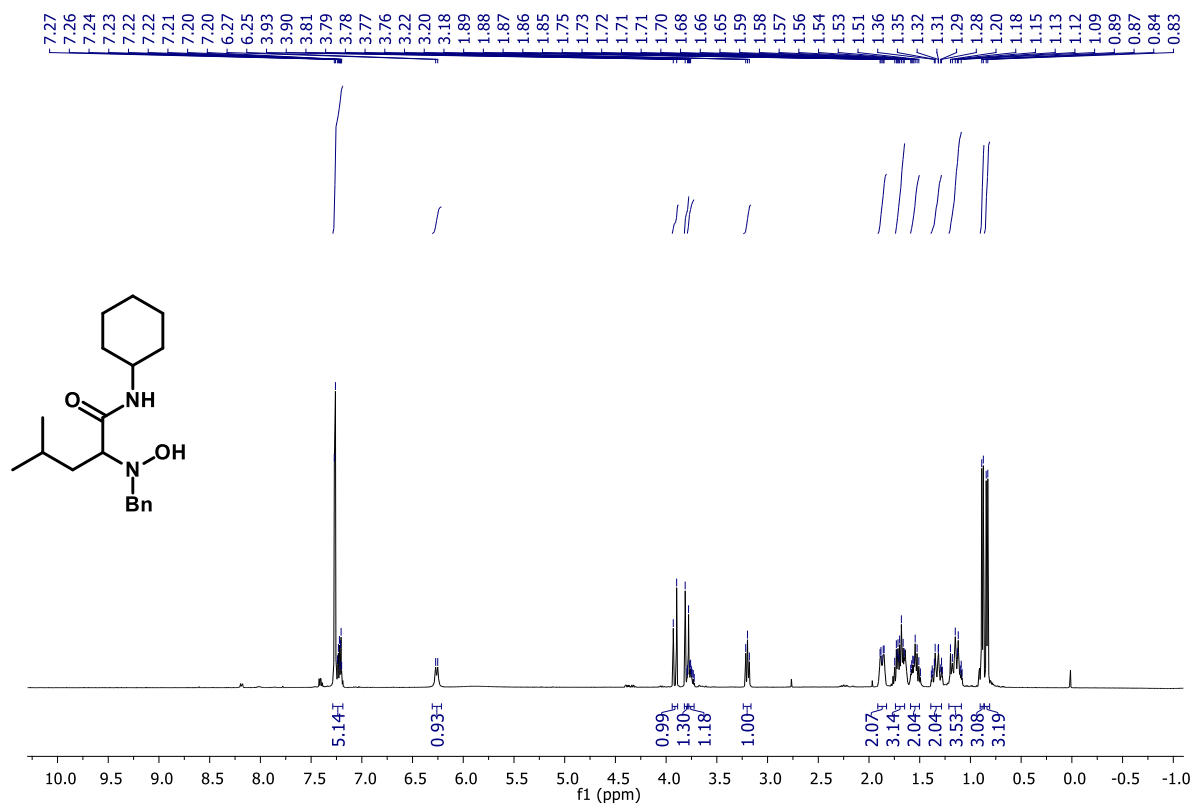


FIGURA A41 – RMN de ¹H de 17 (400 MHz, CDCl₃)

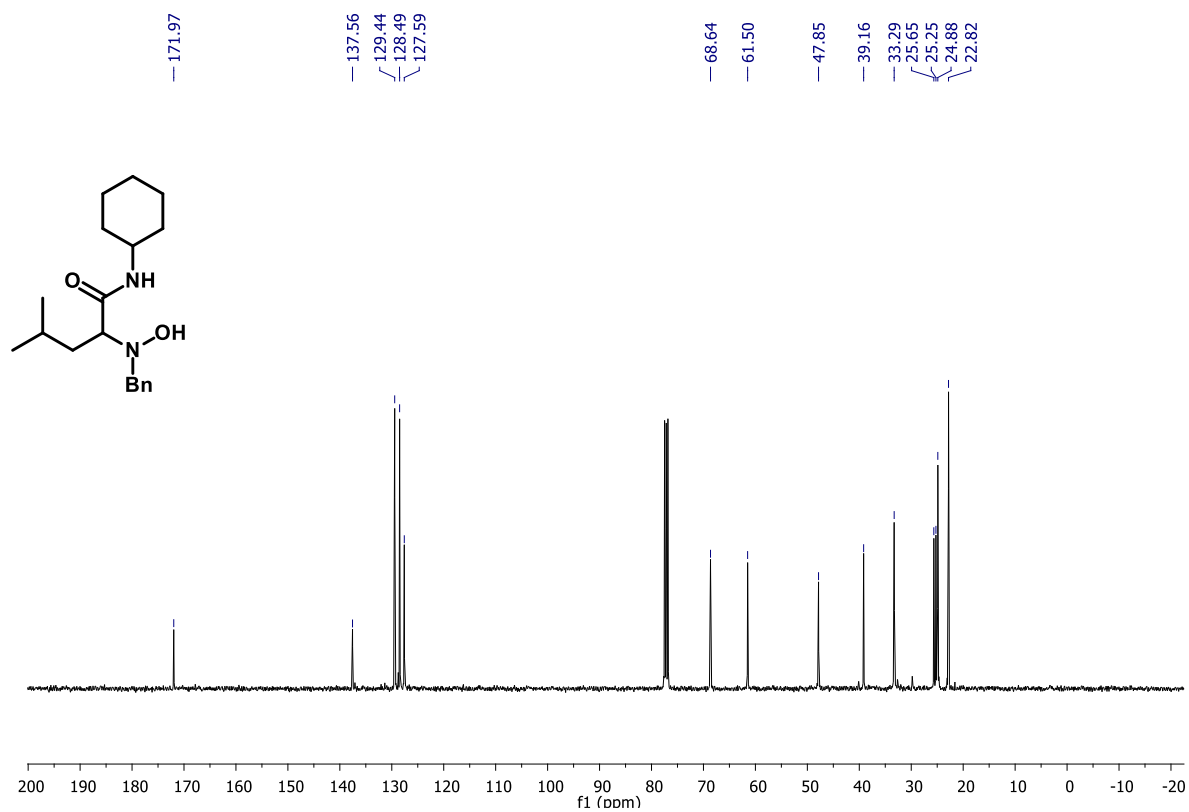


FIGURA A42 – RMN de ¹³C de 17 (100 MHz, CDCl₃)

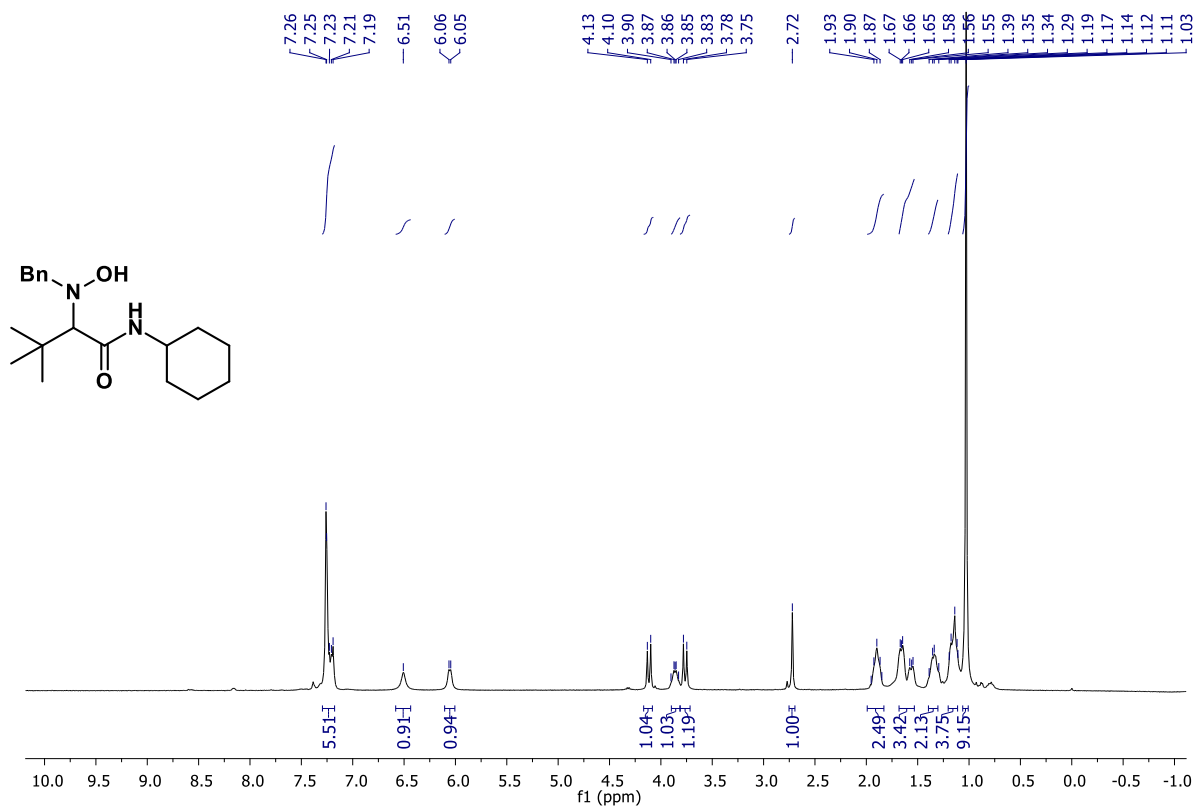


FIGURA A43 – RMN de ¹H de **18** (400 MHz, CDCl₃)

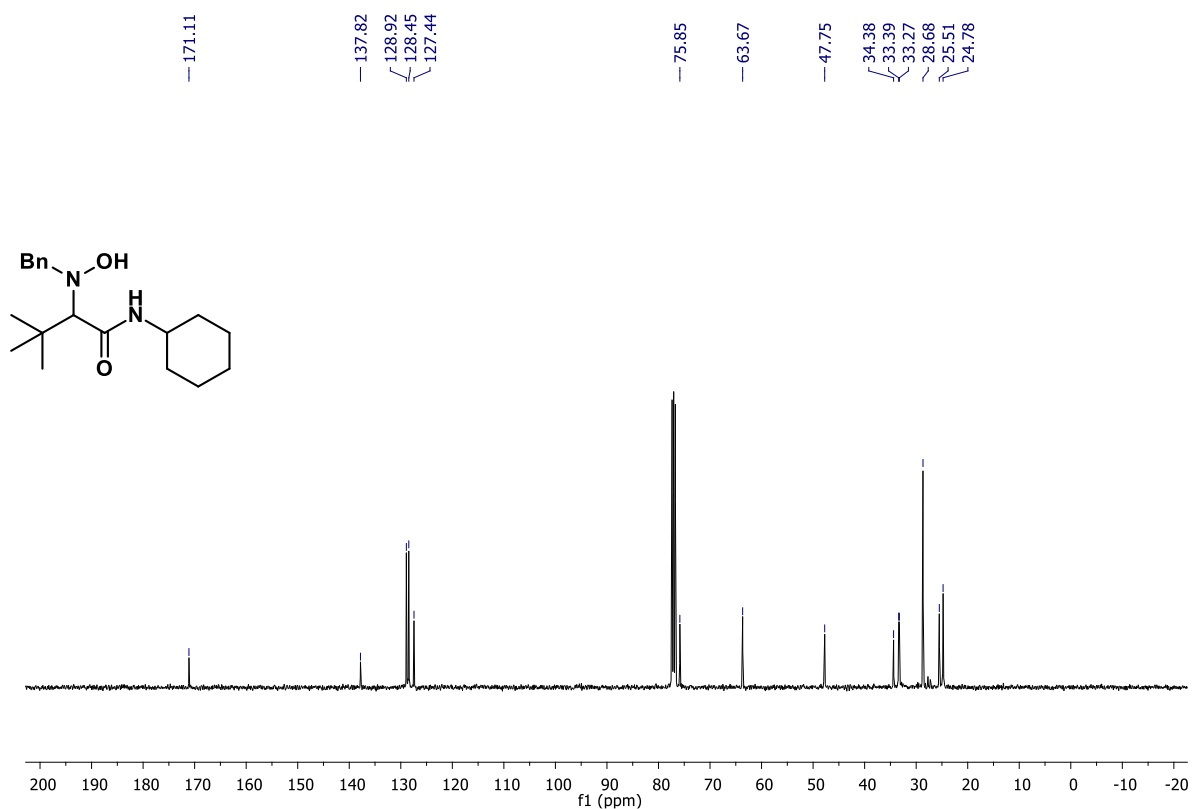


FIGURA A44 – RMN de ¹³C de **18** (100 MHz, CDCl₃)

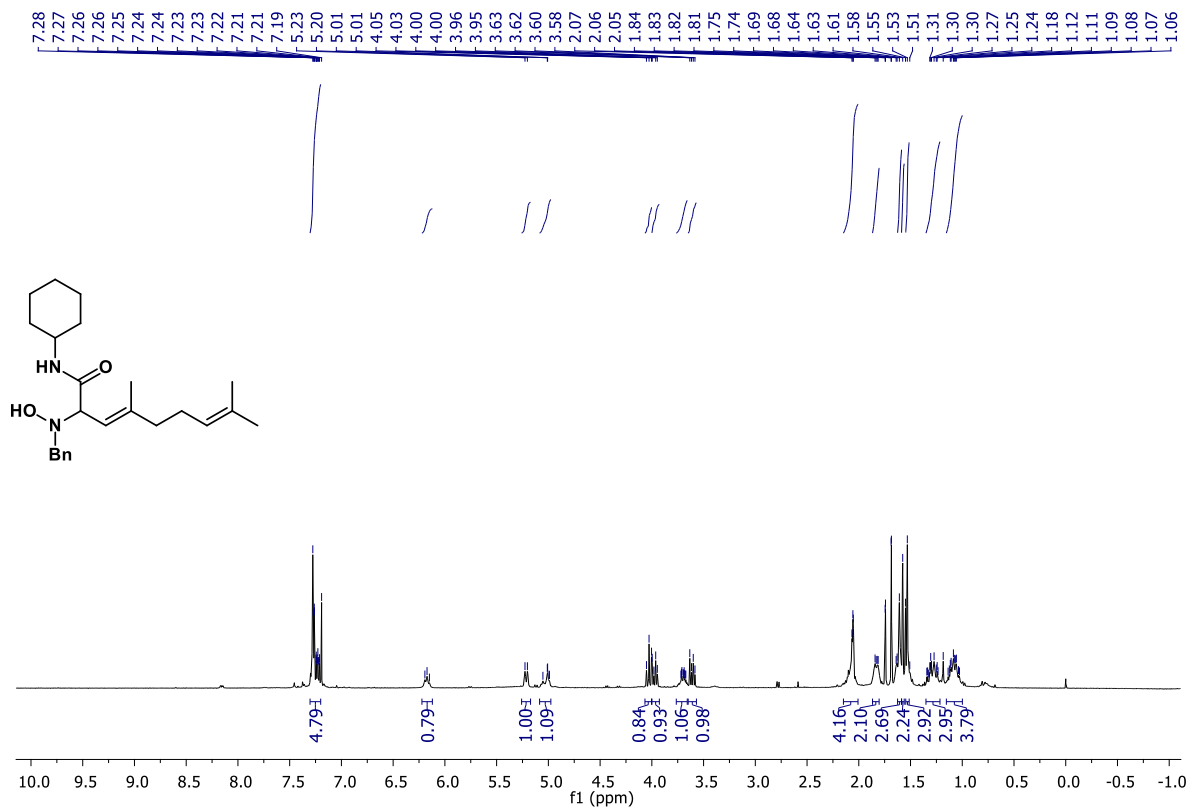


FIGURA A45 – RMN de ^1H de **19** (400 MHz, CDCl_3)

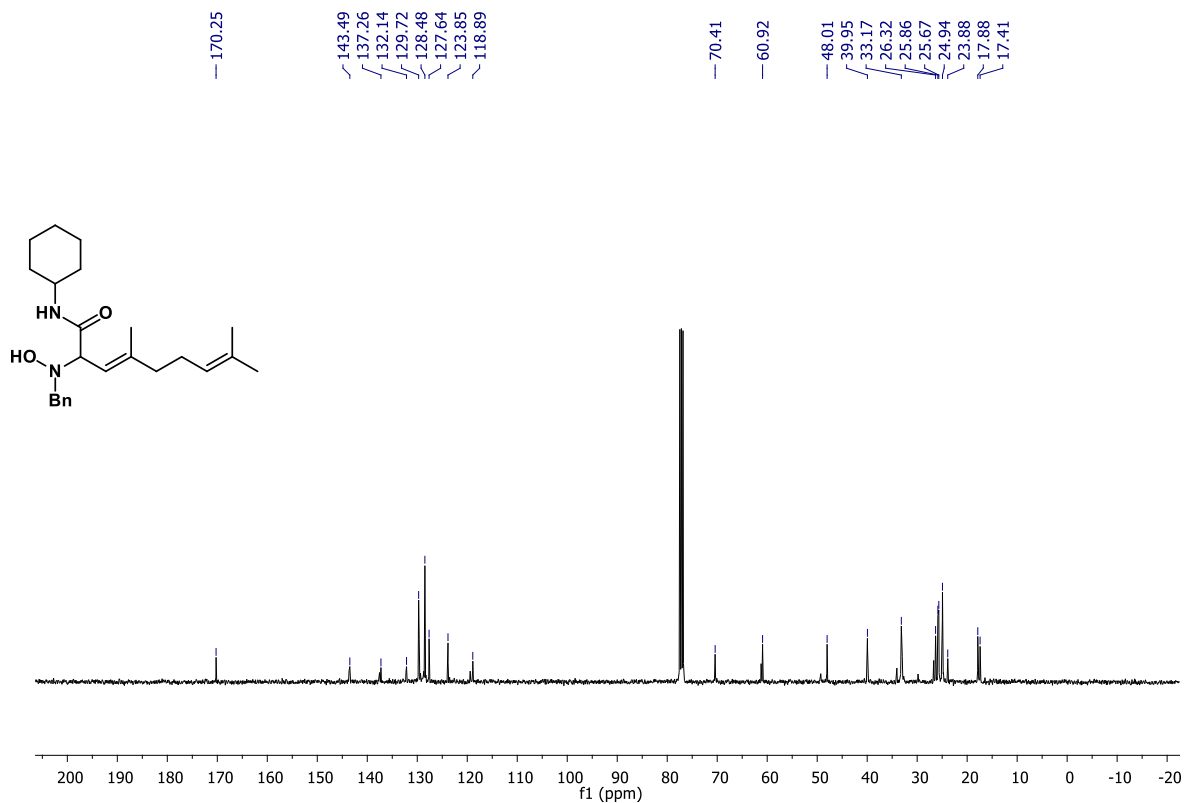


FIGURA A46 – RMN de ^{13}C de **19** (100 MHz, CDCl_3)

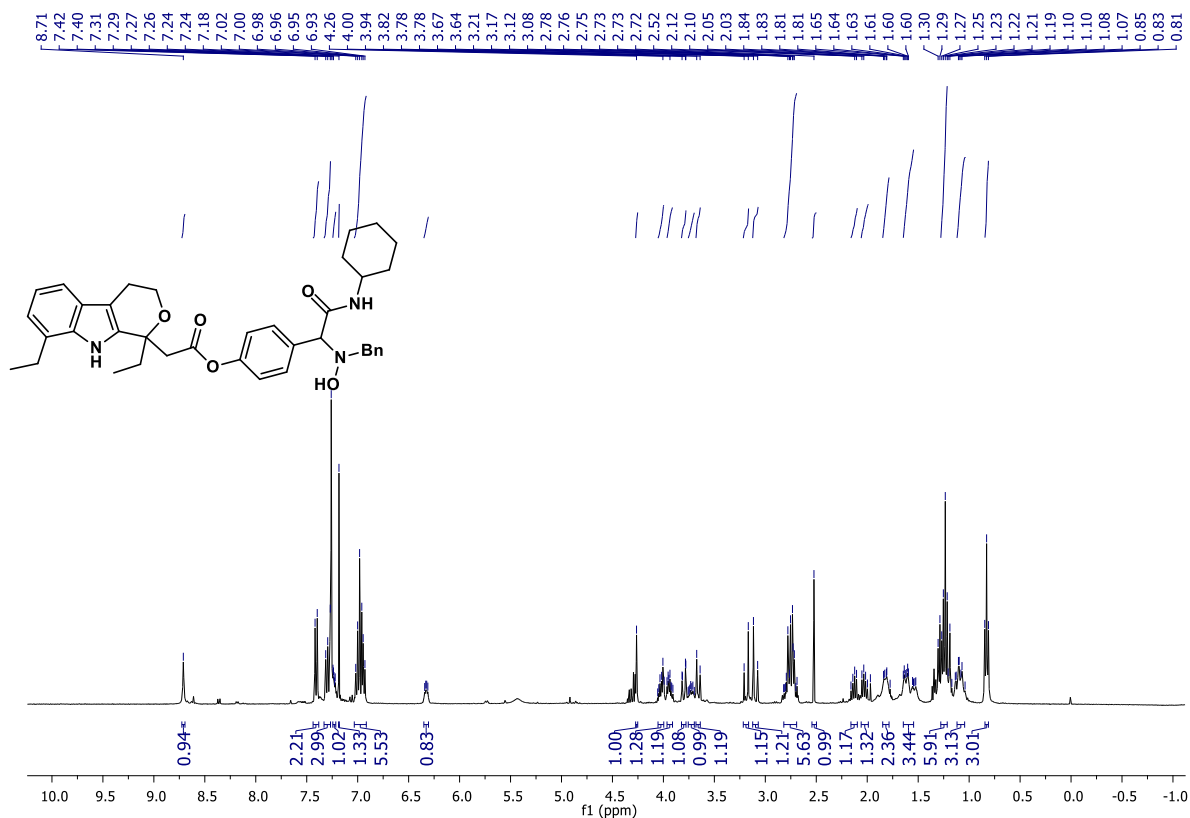


FIGURA A47 – RMN de ¹H de **20** (400 MHz, CDCl₃)

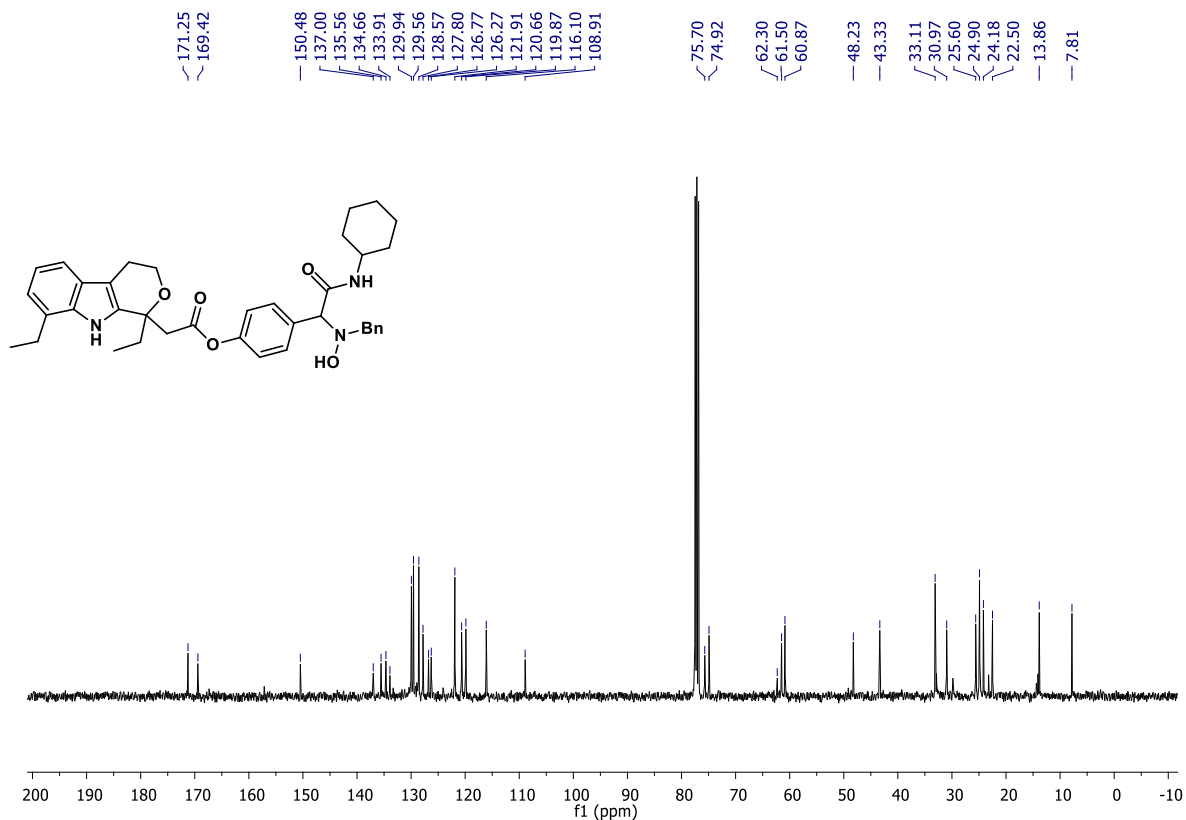


FIGURA A48 – RMN de ¹³C de **20** (100 MHz, CDCl₃)

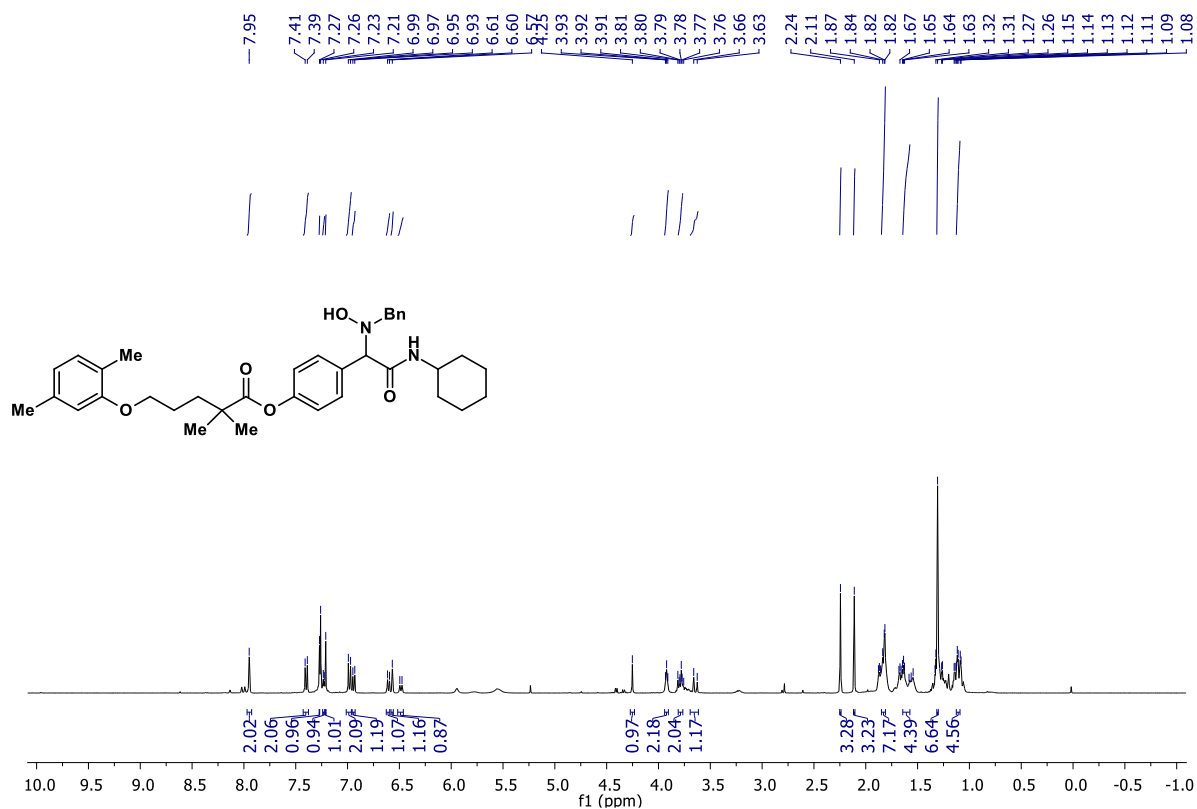


FIGURA A49 – RMN de ¹H de 21 (400 MHz, CDCl₃)

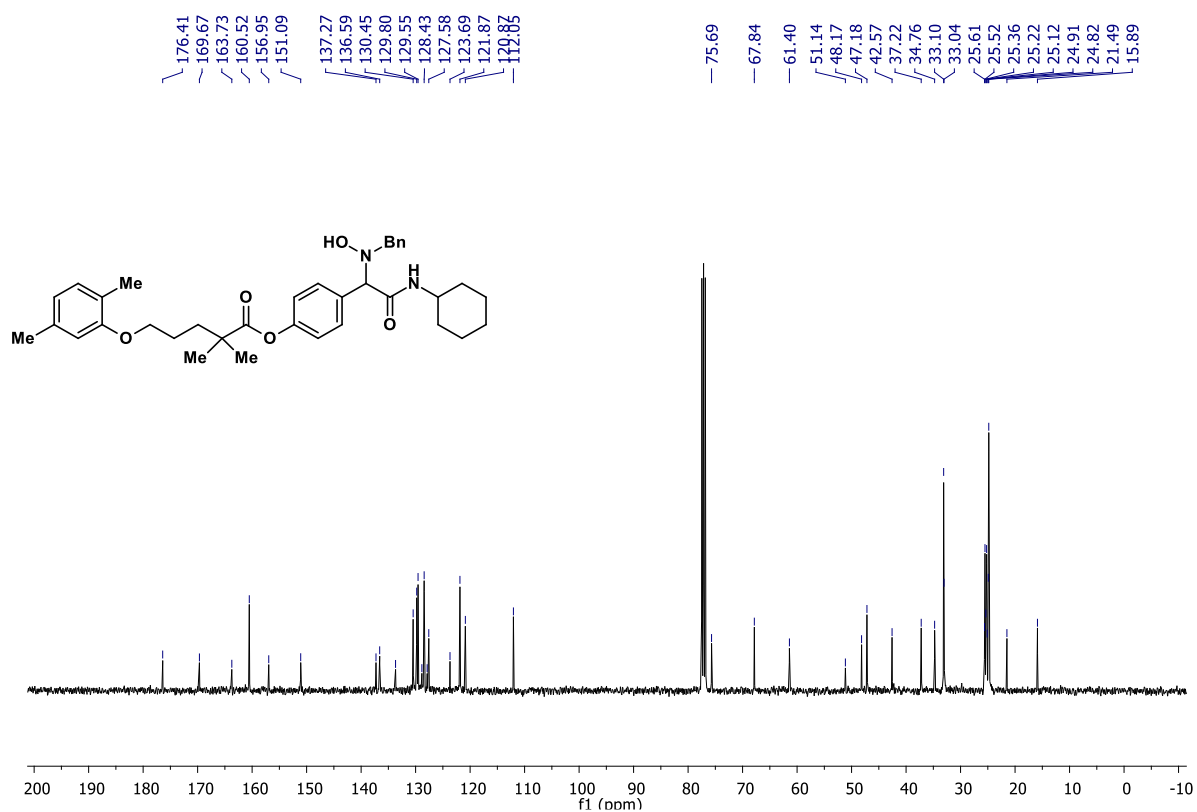


FIGURA A50 – RMN de ¹³C de 21 (100 MHz, CDCl₃)

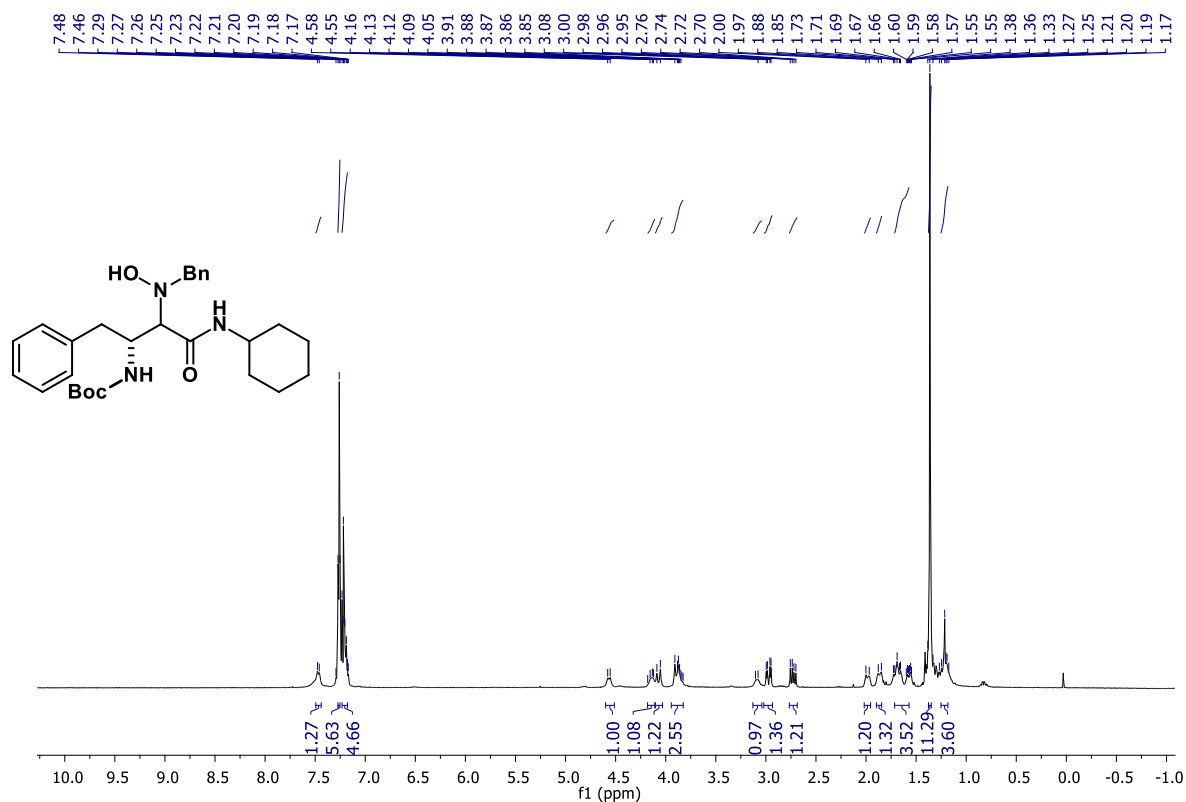


FIGURA A51 – RMN de ¹H de **22** (400 MHz, CDCl₃)

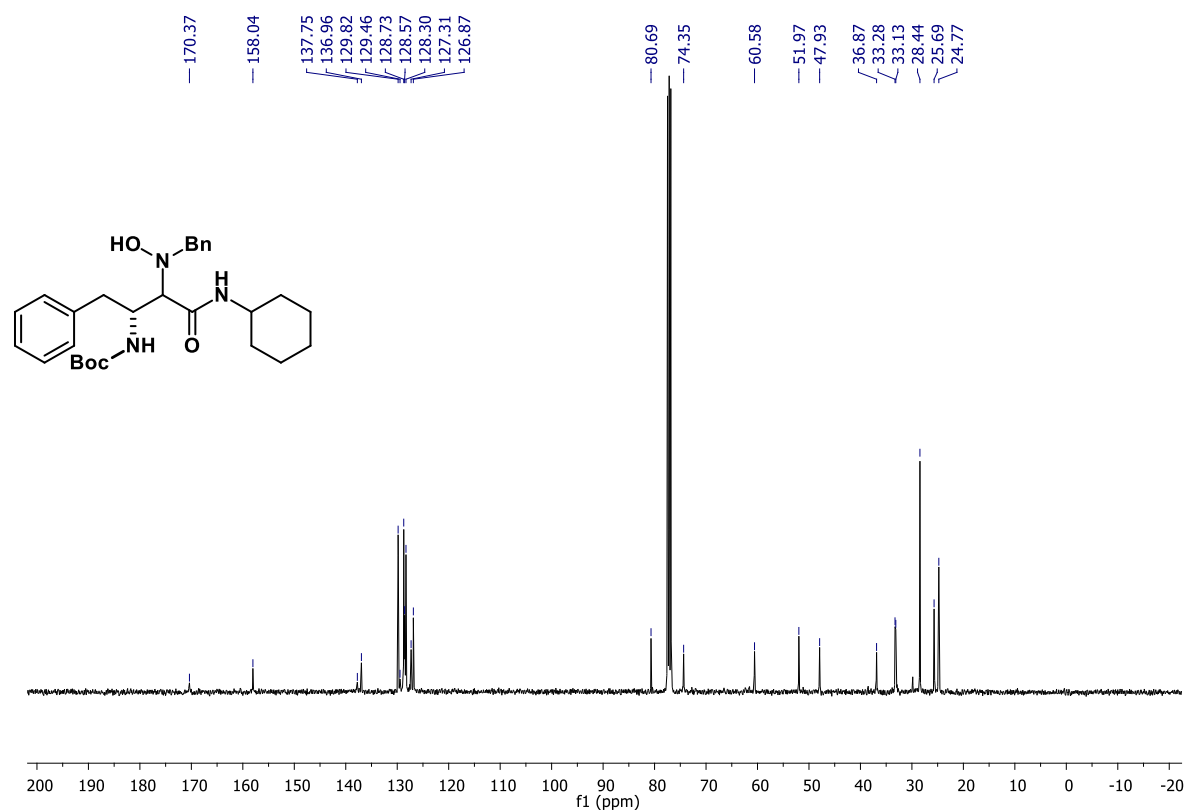


FIGURA A52 – RMN de ¹³C de **22** (100 MHz, CDCl₃)

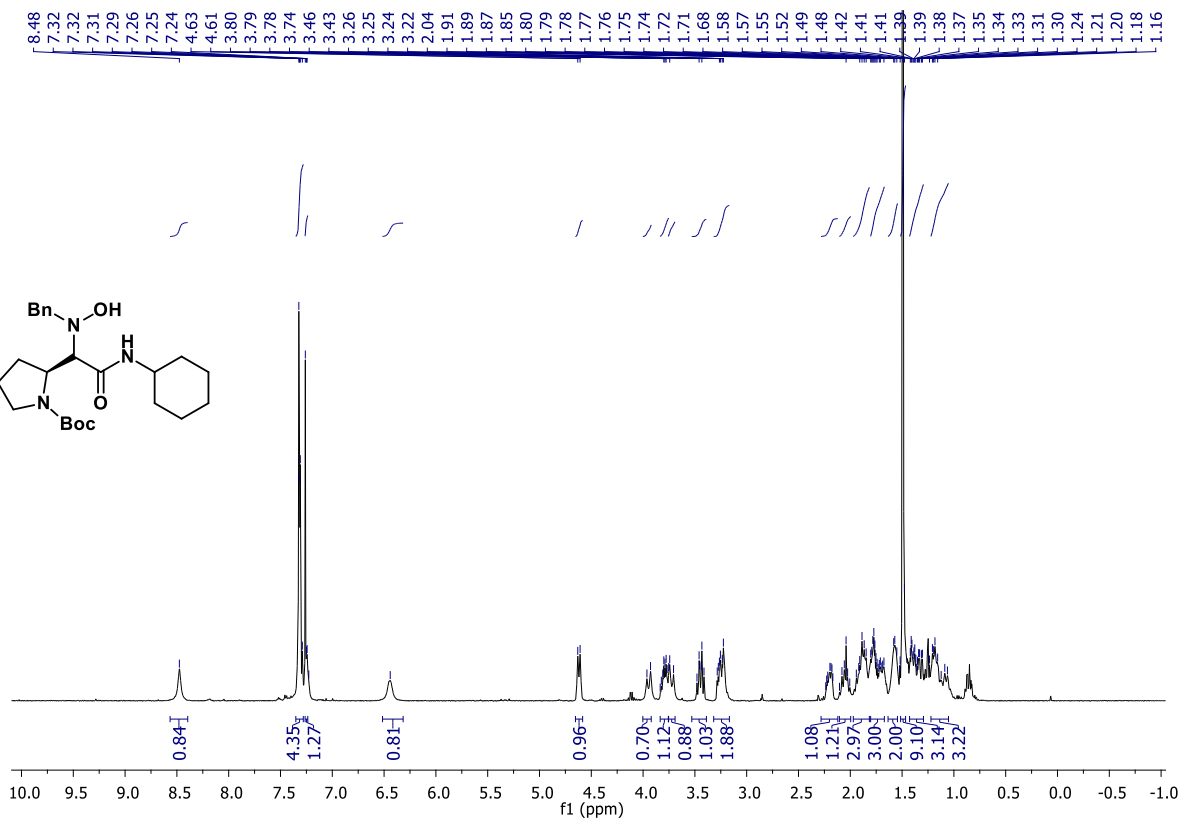


FIGURA A53 – RMN de ¹H de **23a** (400 MHz, CDCl₃)

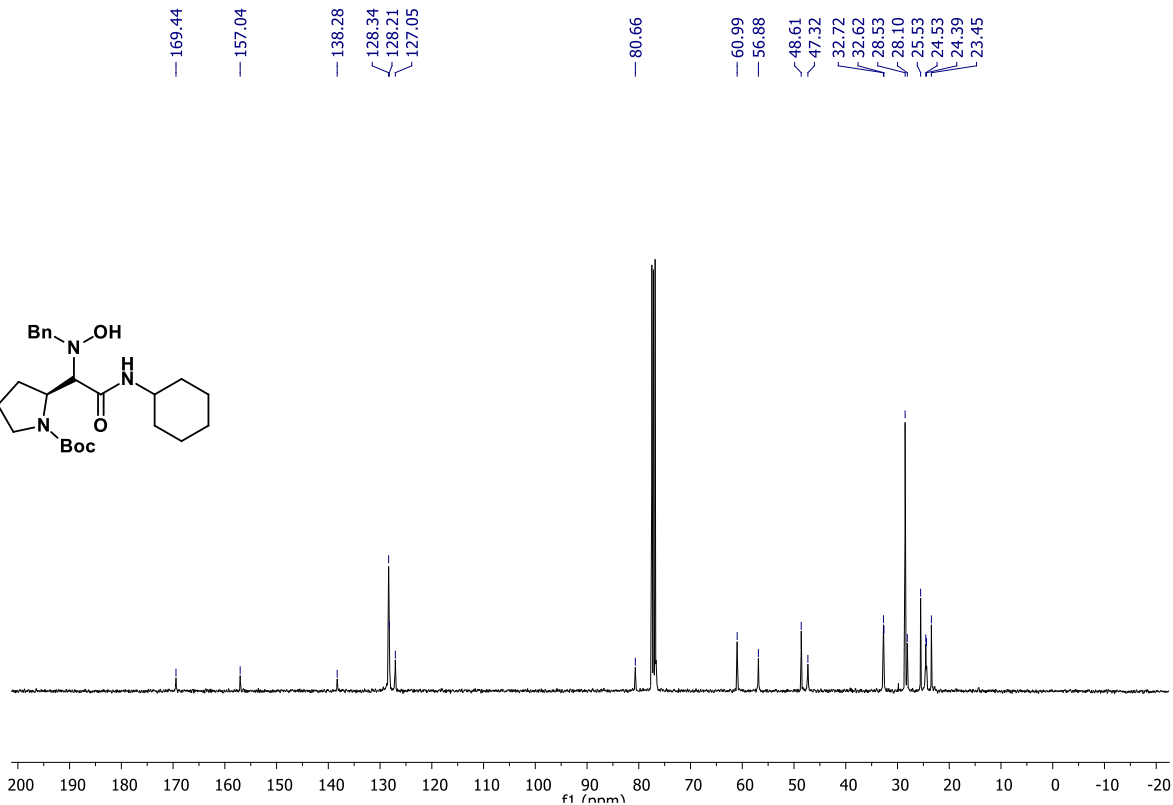


FIGURA A54 – RMN de ¹³C de **23a** (100 MHz, CDCl₃)

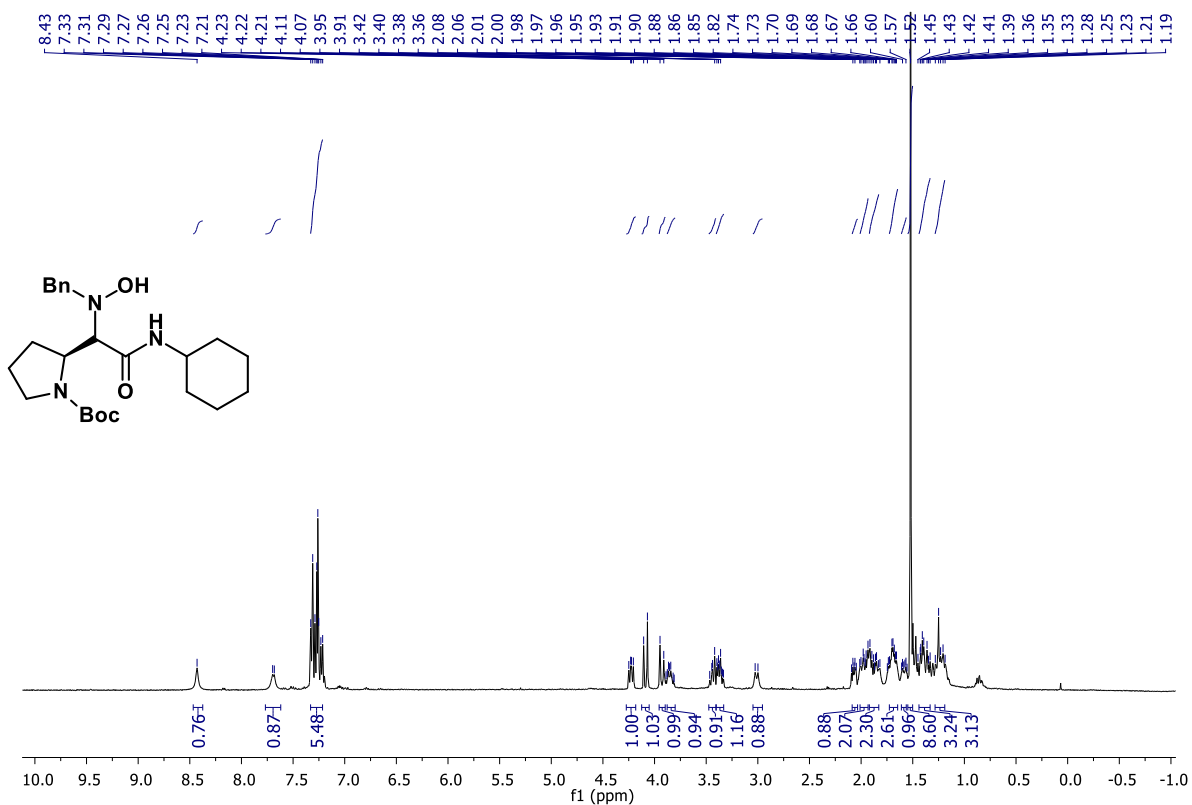


FIGURA A55 – RMN de ¹H de **23b** (400 MHz, CDCl₃)

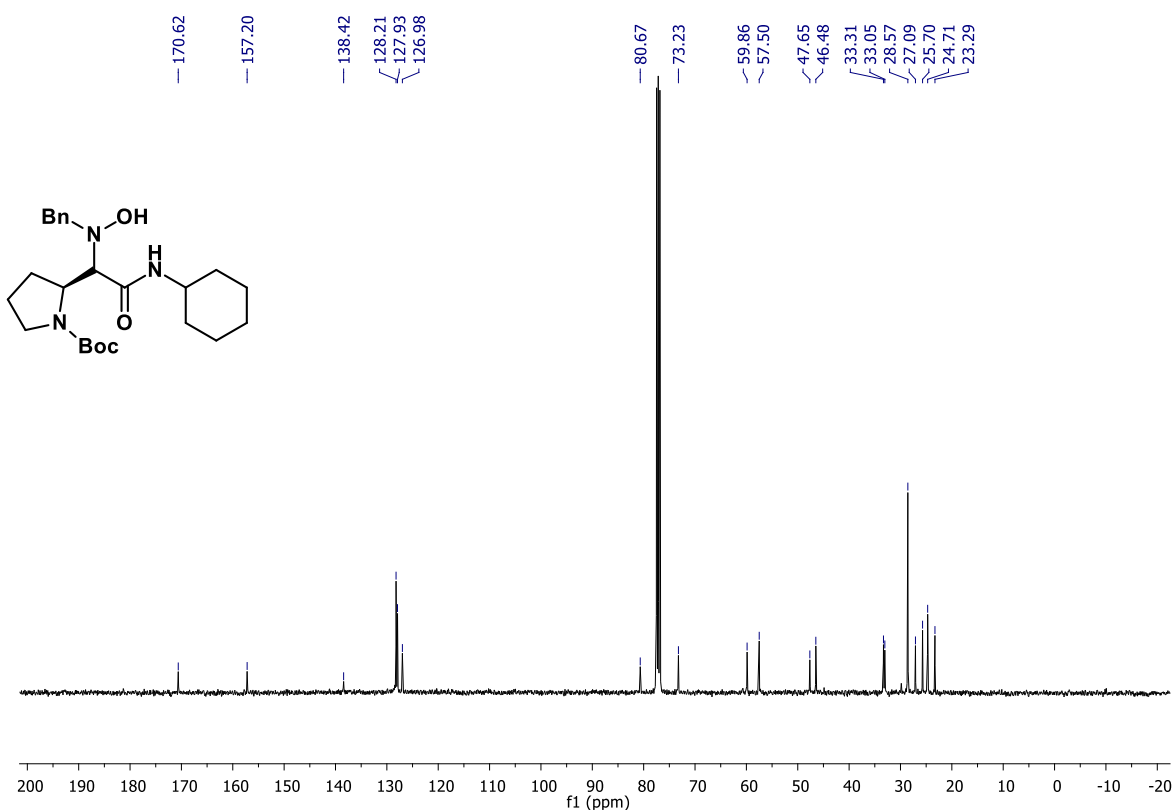


FIGURA A56 – RMN de ¹³C de **23b** (100 MHz, CDCl₃)

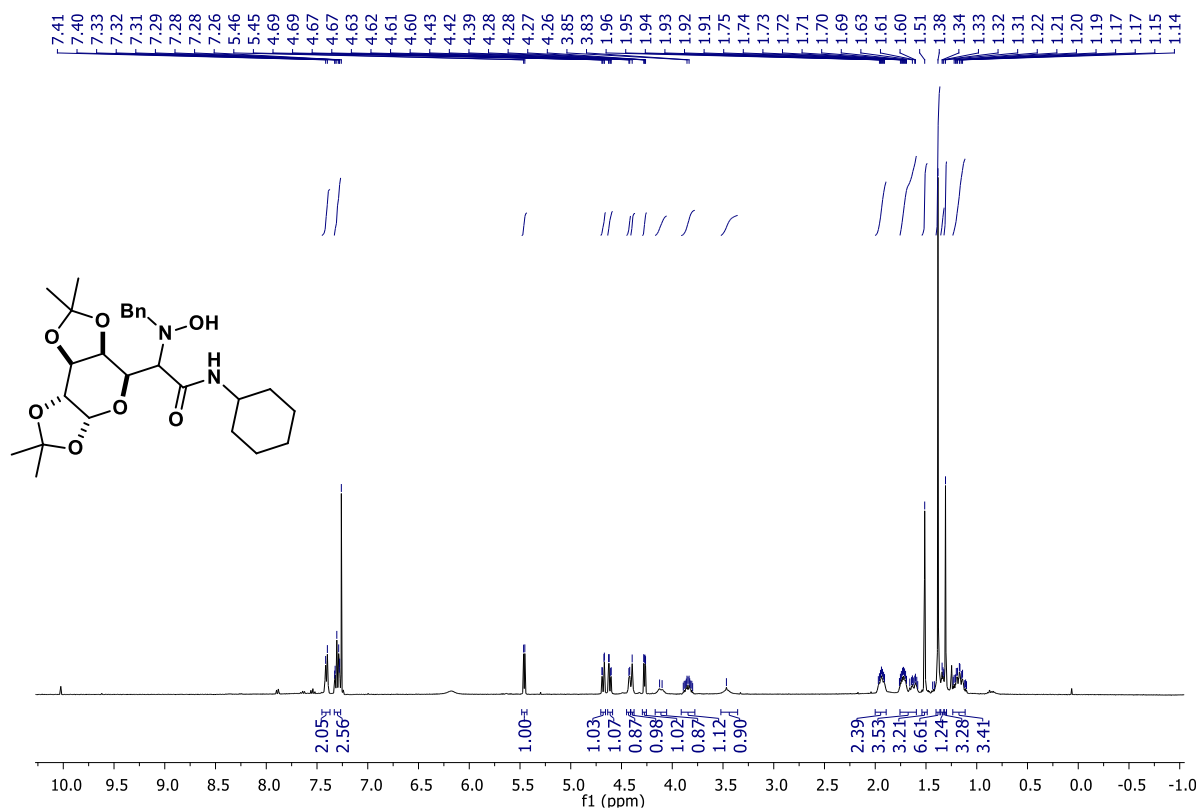


FIGURA A57 – RMN de ^1H de **24** (400 MHz, CDCl_3)

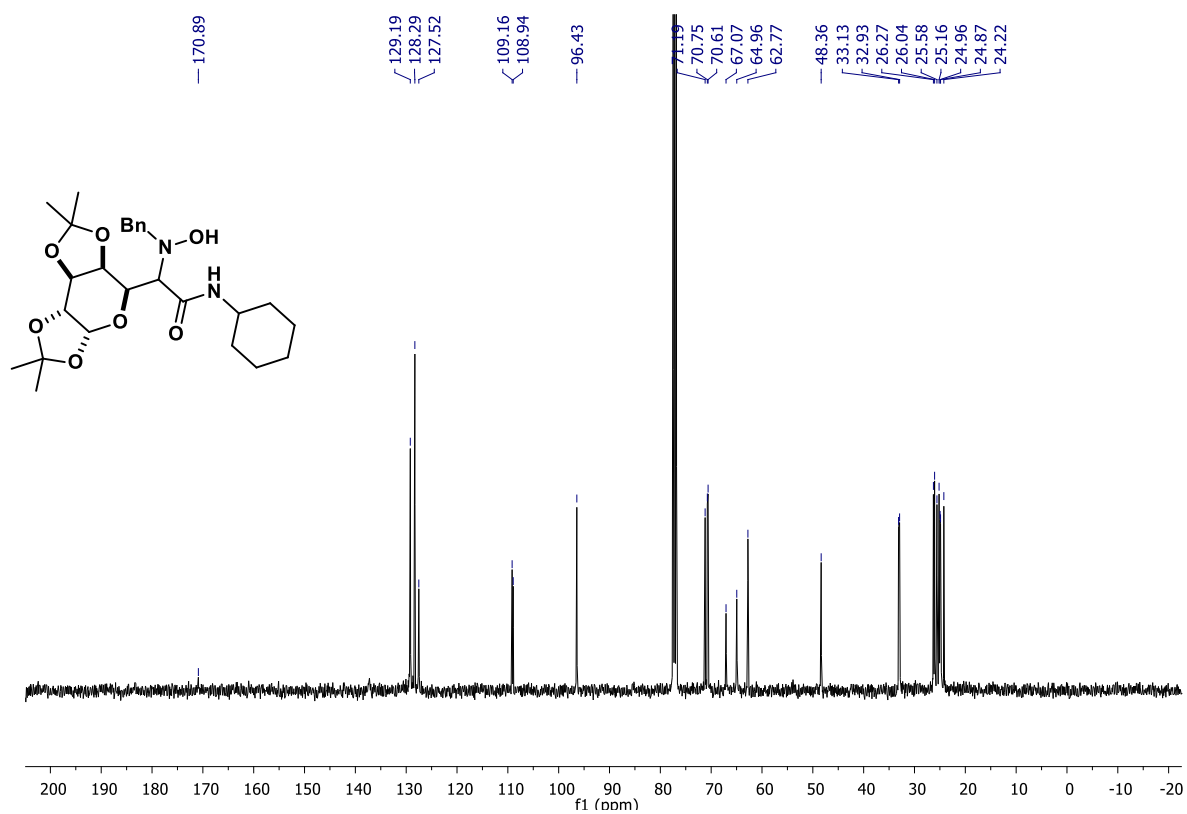


FIGURA A58 – RMN de ^{13}C de **24** (100 MHz, CDCl_3)

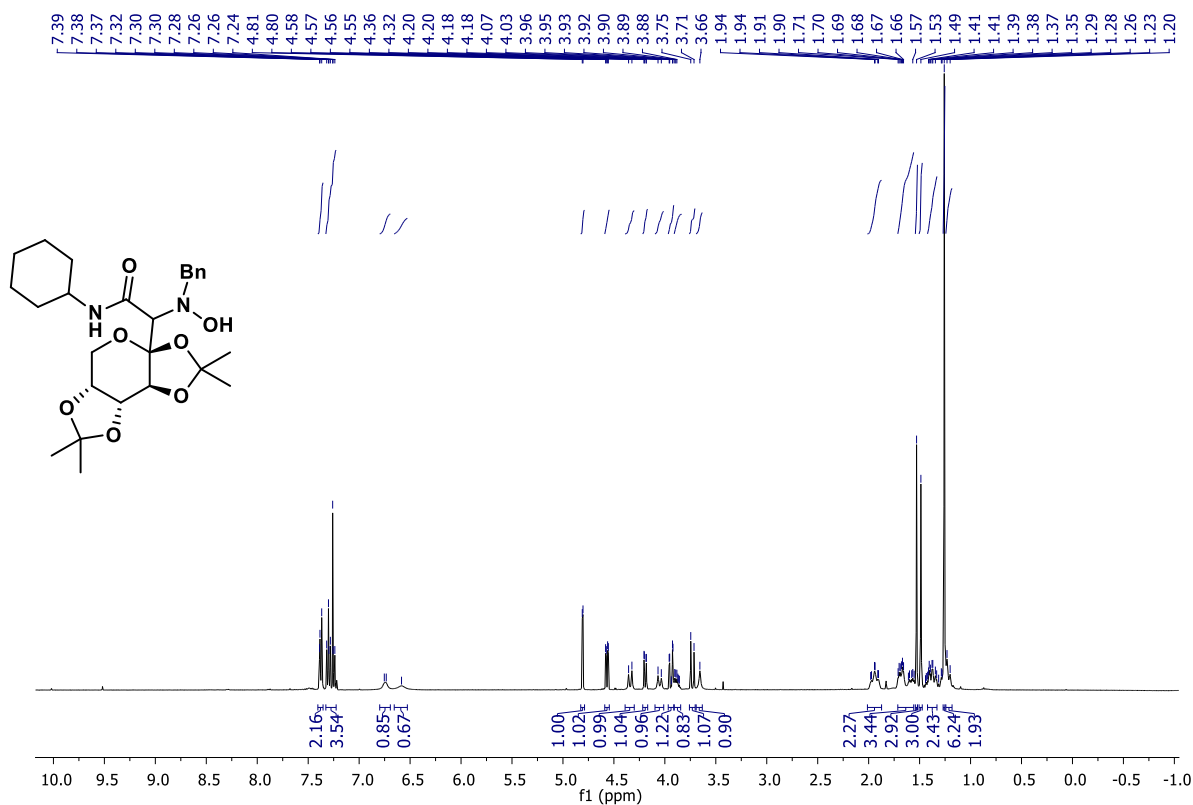


FIGURA A59 – RMN de ¹H de 25 (400 MHz, CDCl₃)

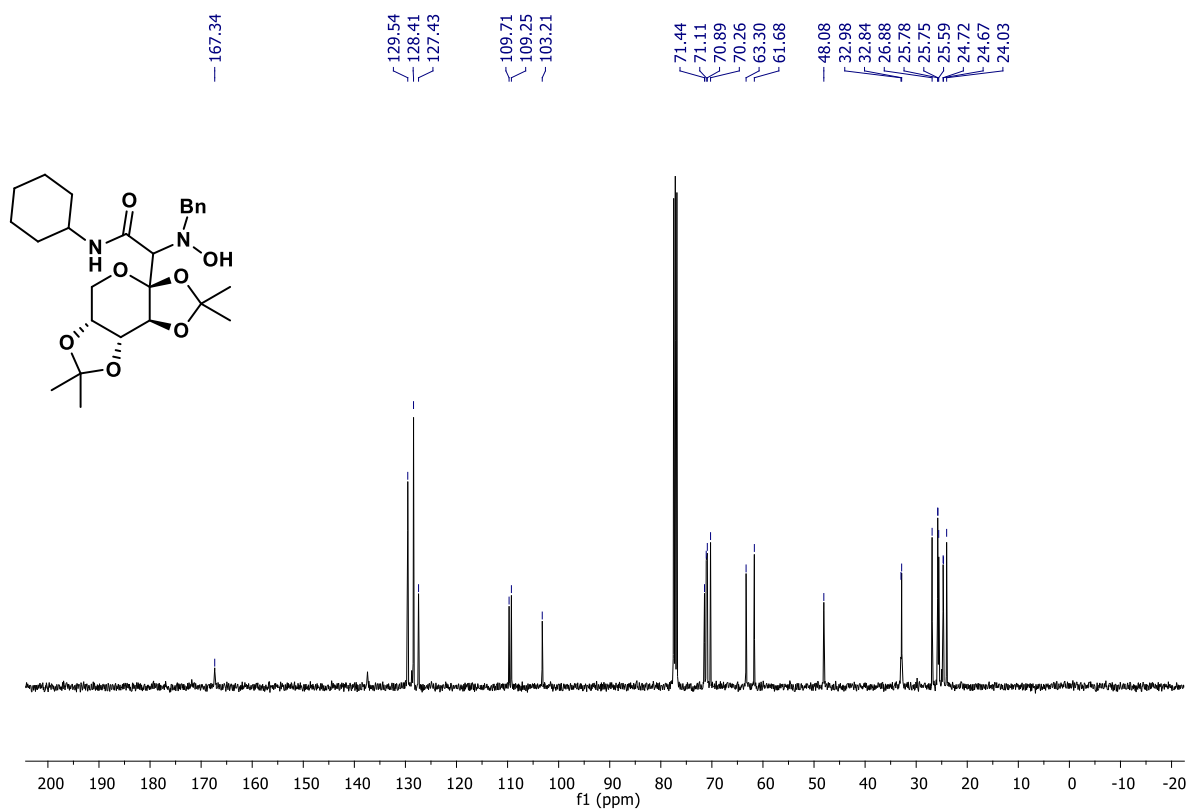


FIGURA A60 – RMN de ¹³C de 25 (100 MHz, CDCl₃)

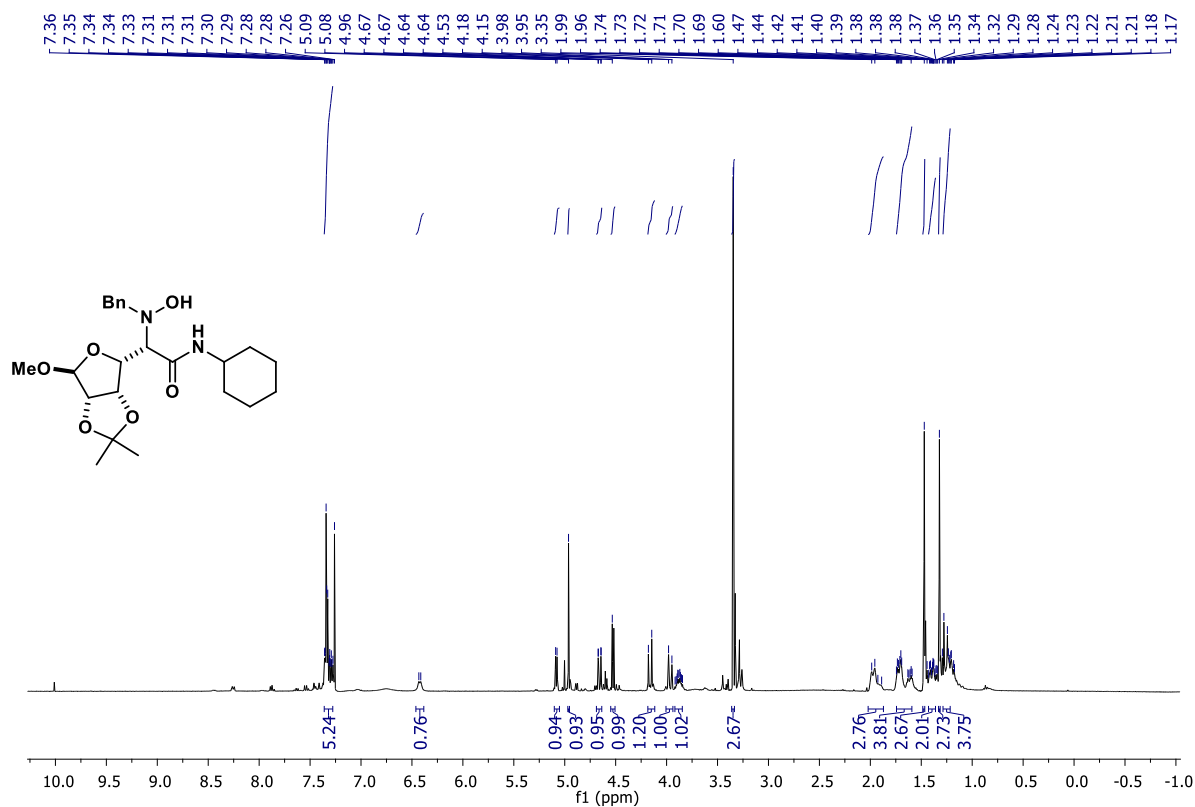


FIGURA A61 – RMN de ^1H de **26** (400 MHz, CDCl_3)

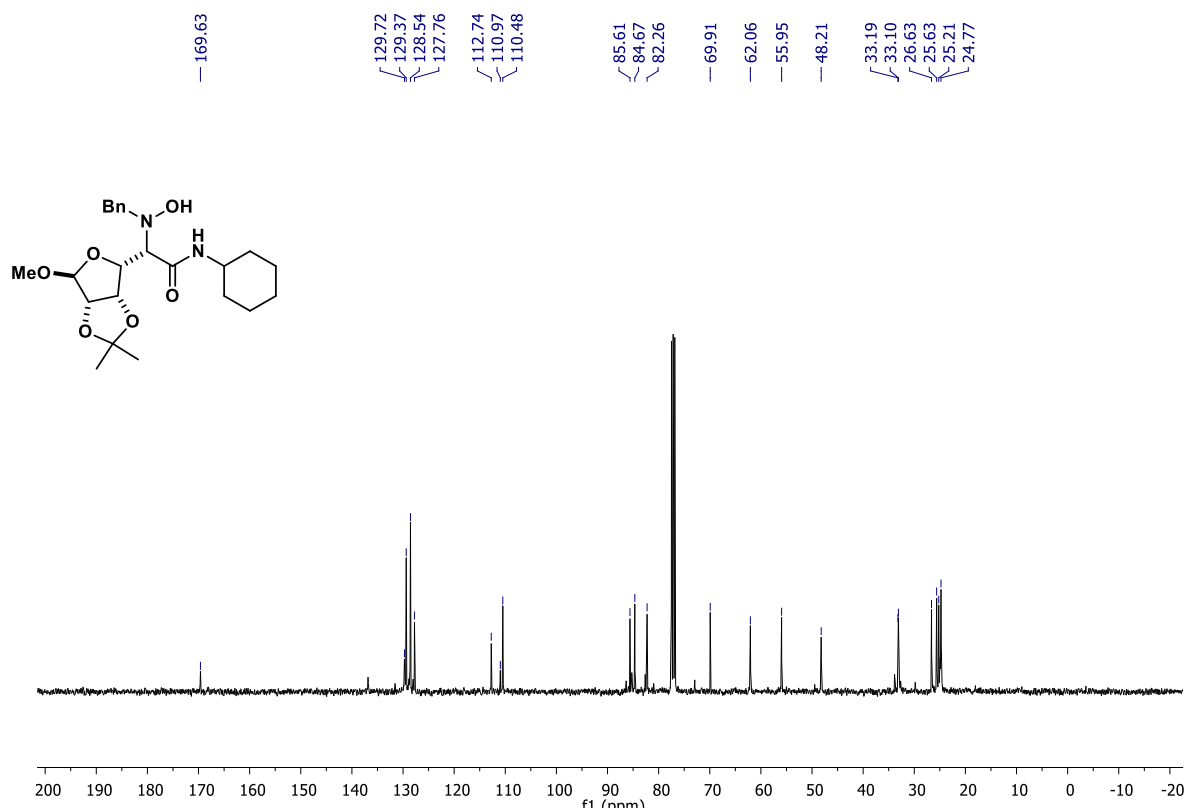


FIGURA A62 – RMN de ^{13}C de **26** (100 MHz, CDCl_3)

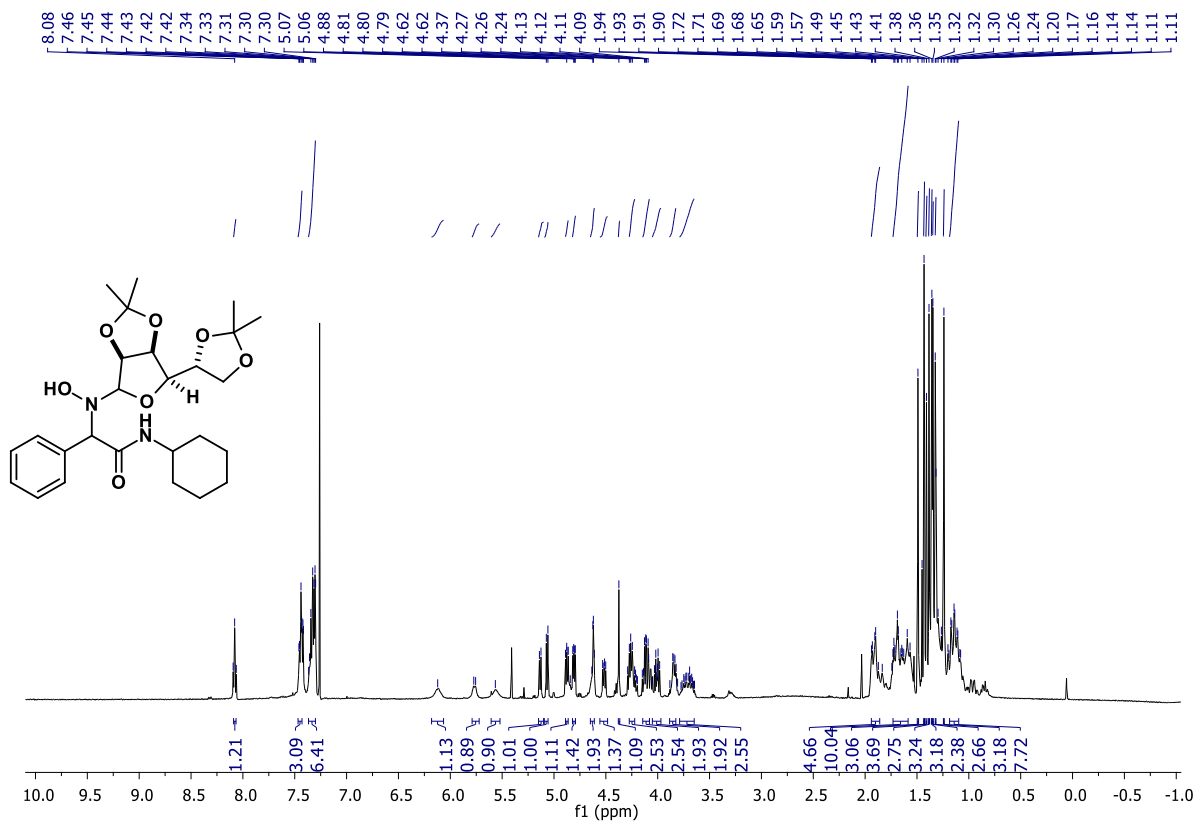


FIGURA A63 – RMN de ¹H de 27 (400 MHz, CDCl₃)

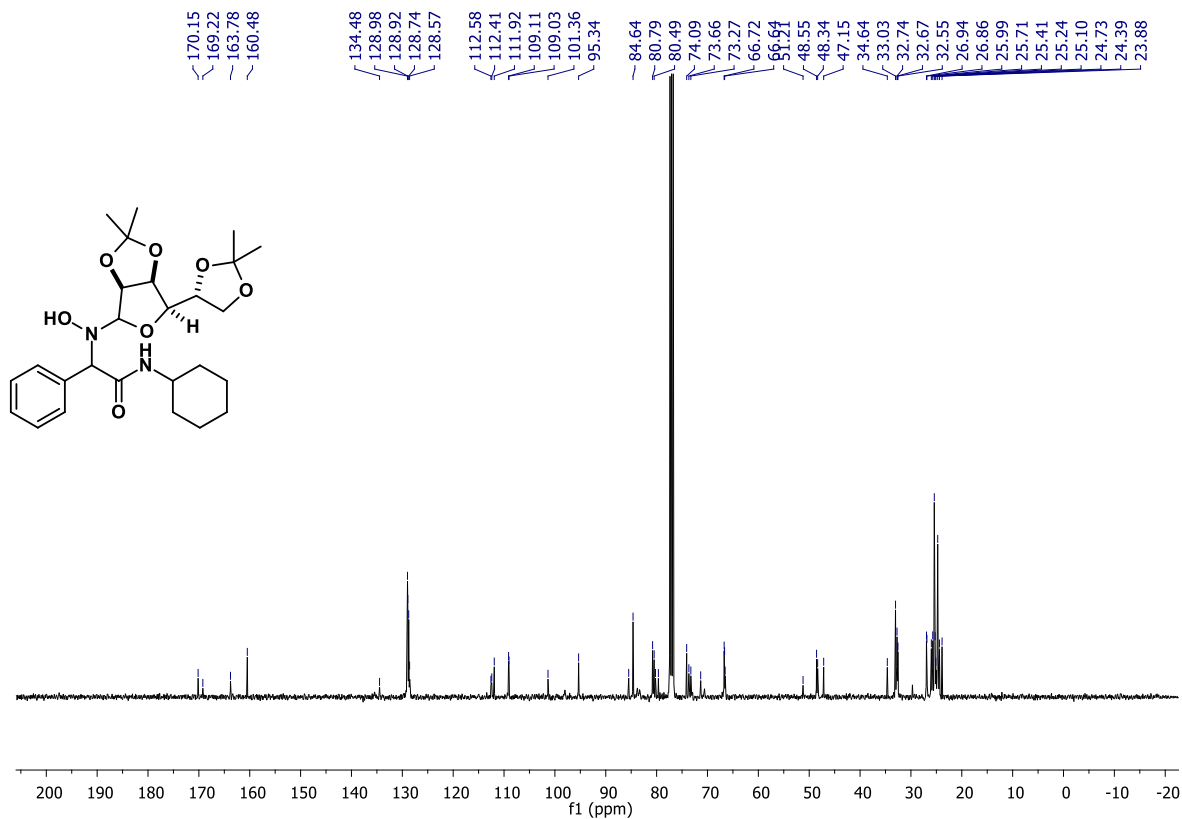


FIGURA A64 – RMN de ¹³C de 27 (100 MHz, CDCl₃)

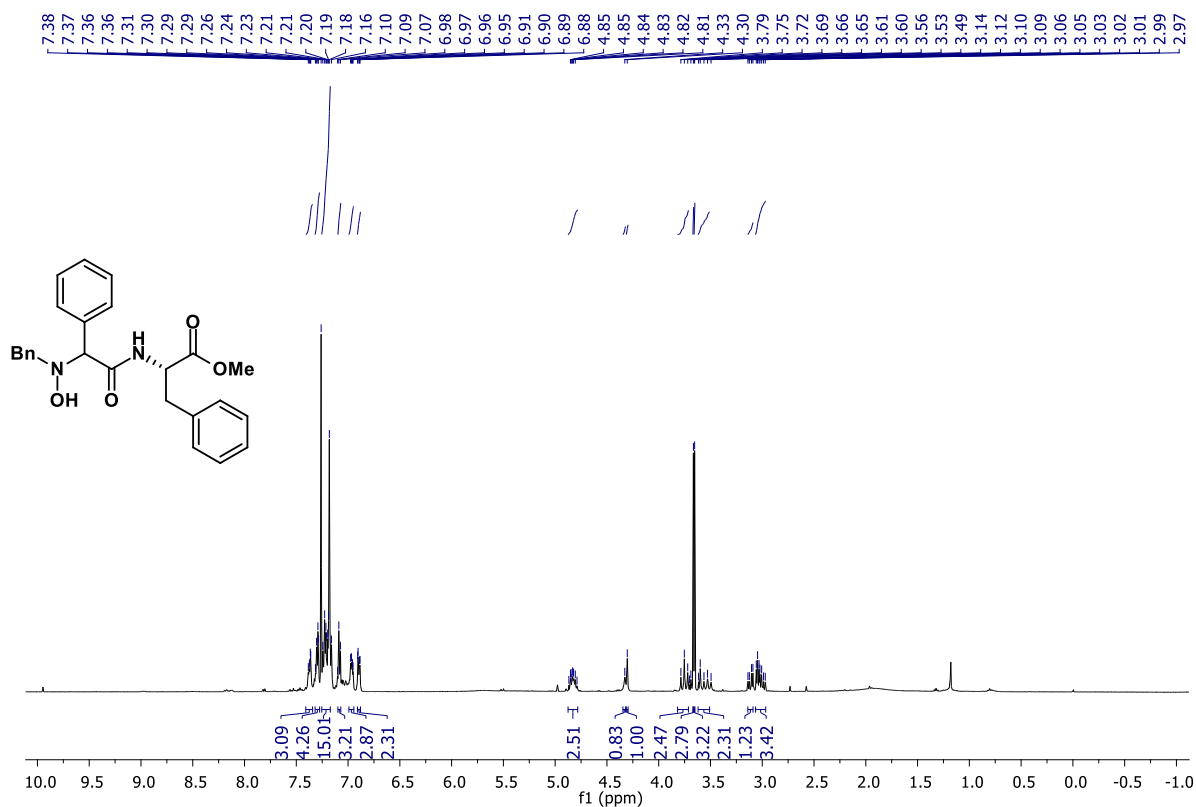


FIGURA A65 – RMN de ¹H de 28 (400 MHz, CDCl₃)

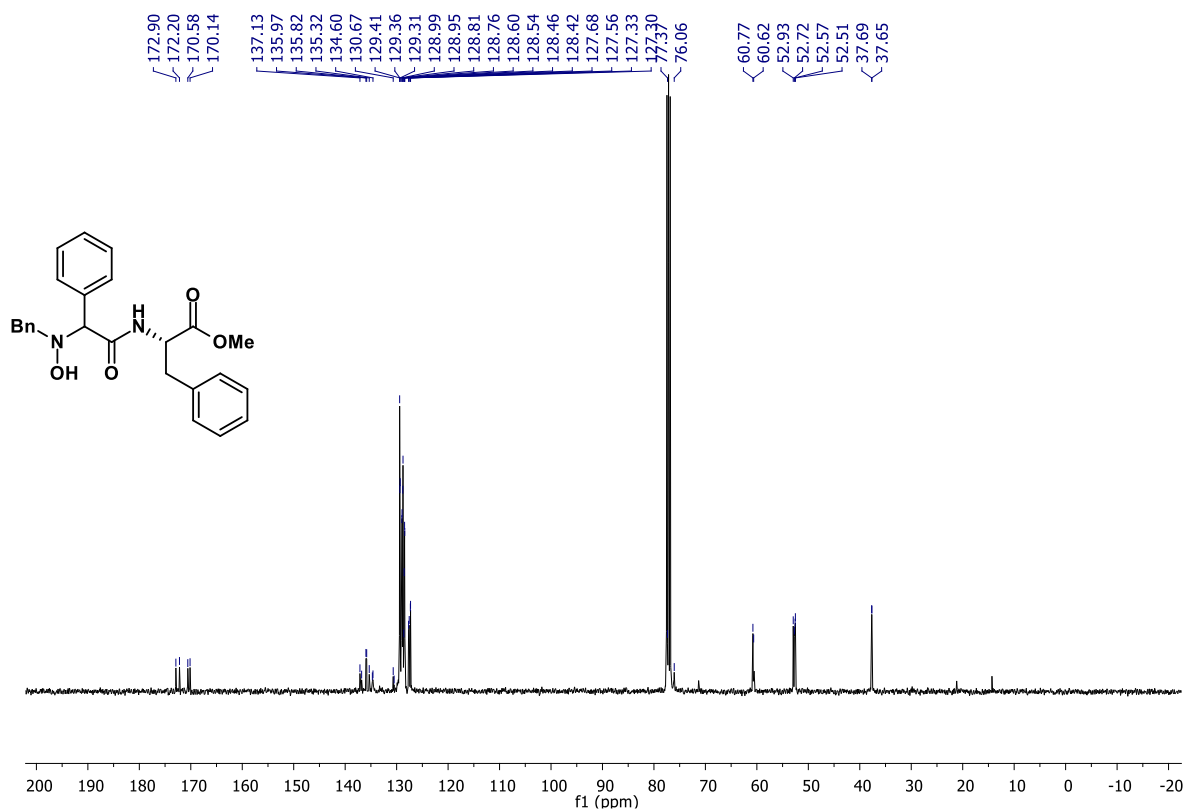


FIGURA A66 – RMN de ¹³C de 28 (100 MHz, CDCl₃)

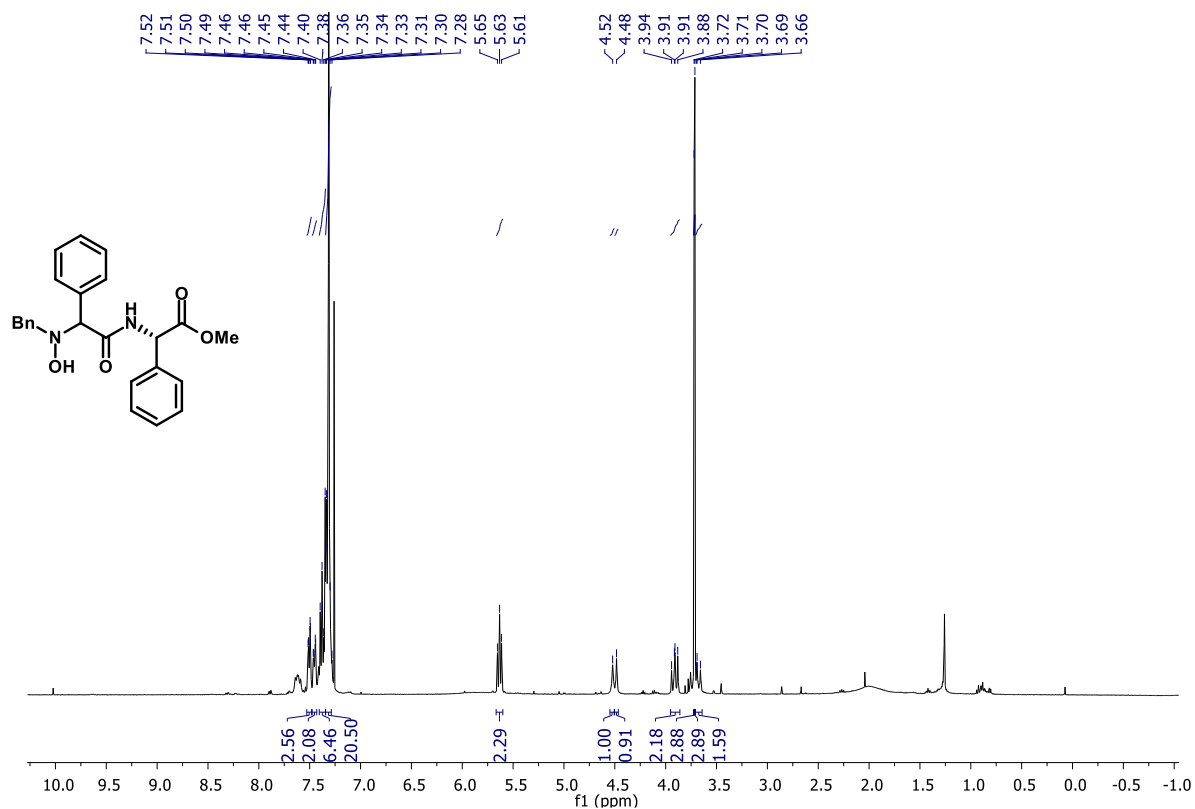


FIGURA A67 – RMN de ^1H de **29** (400 MHz, CDCl_3)

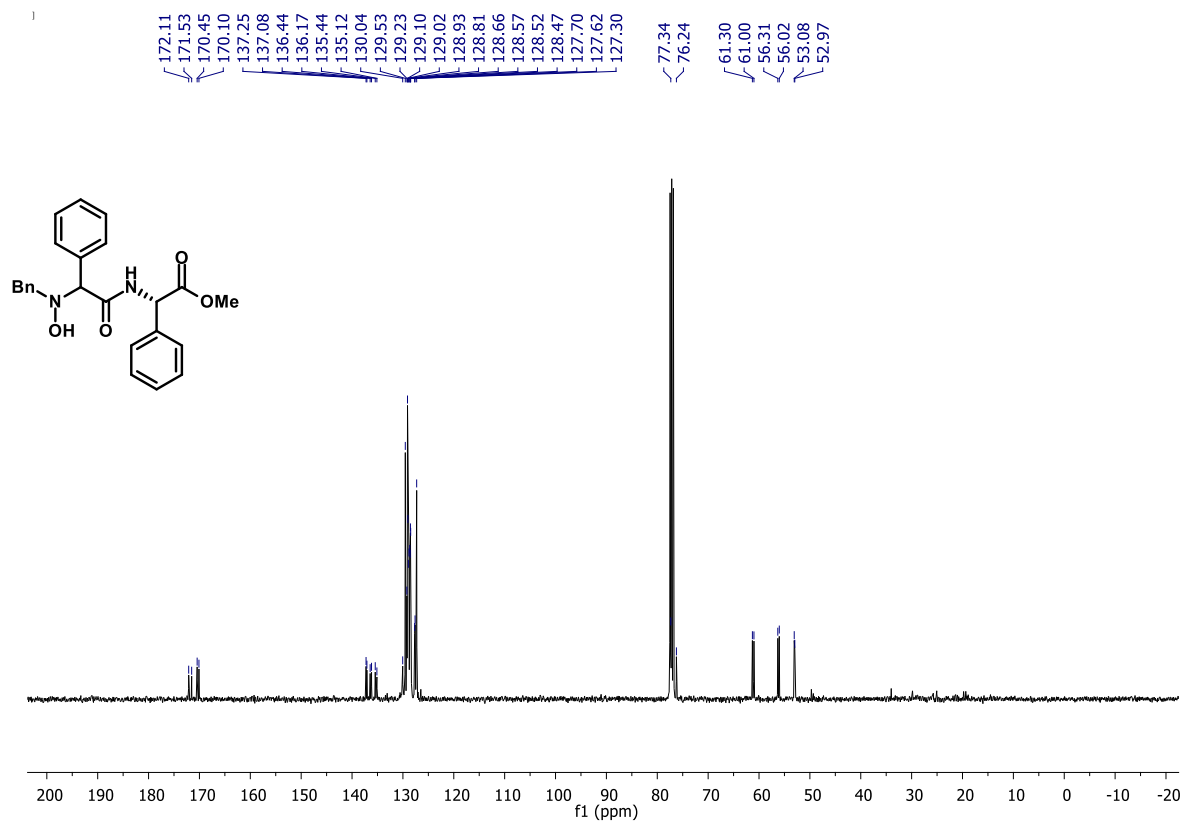


FIGURA A68 – RMN de ^{13}C de **29** (100 MHz, CDCl_3)

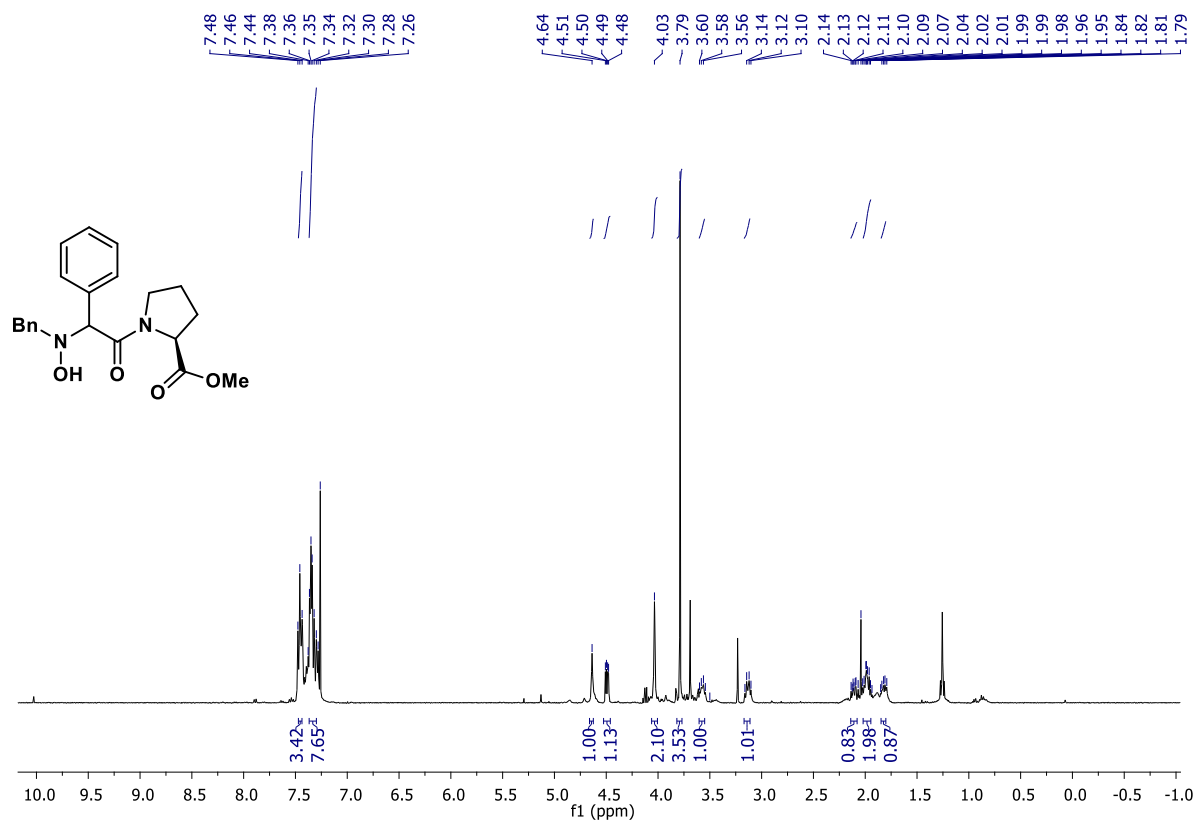


FIGURA A69 – RMN de ¹H de **30** (400 MHz, CDCl₃)

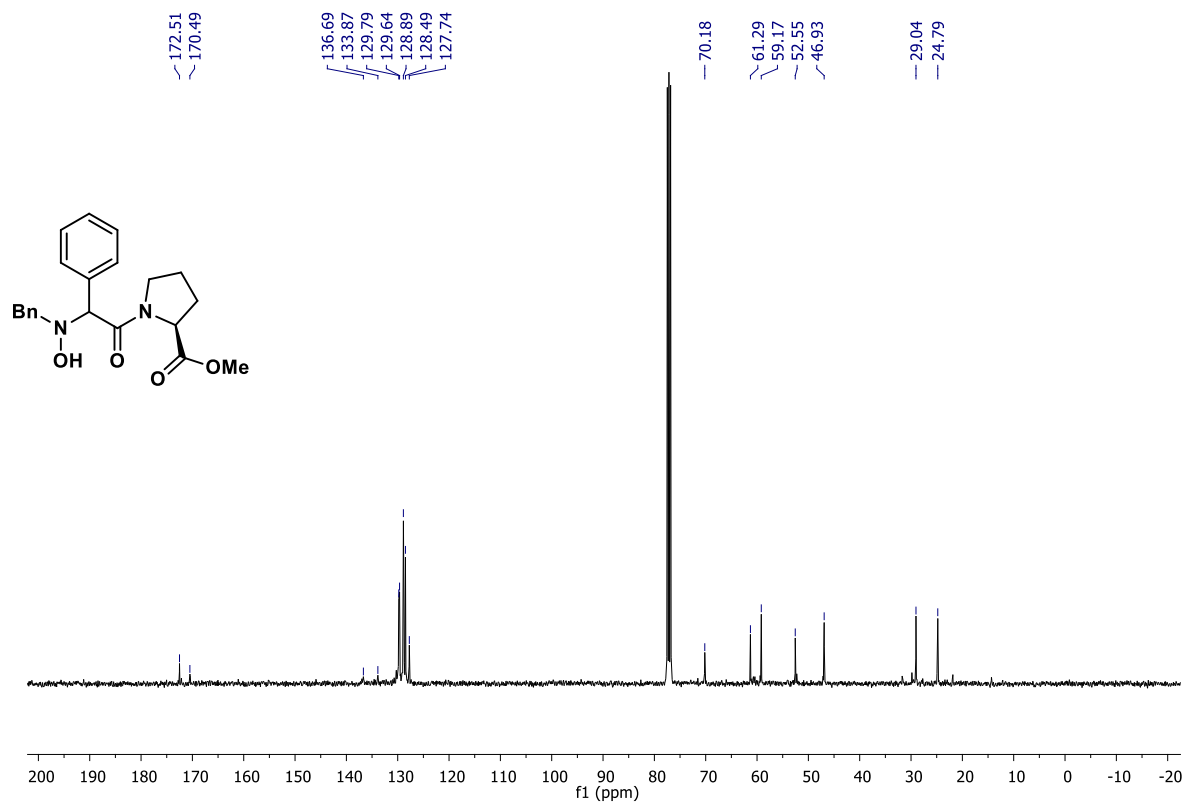
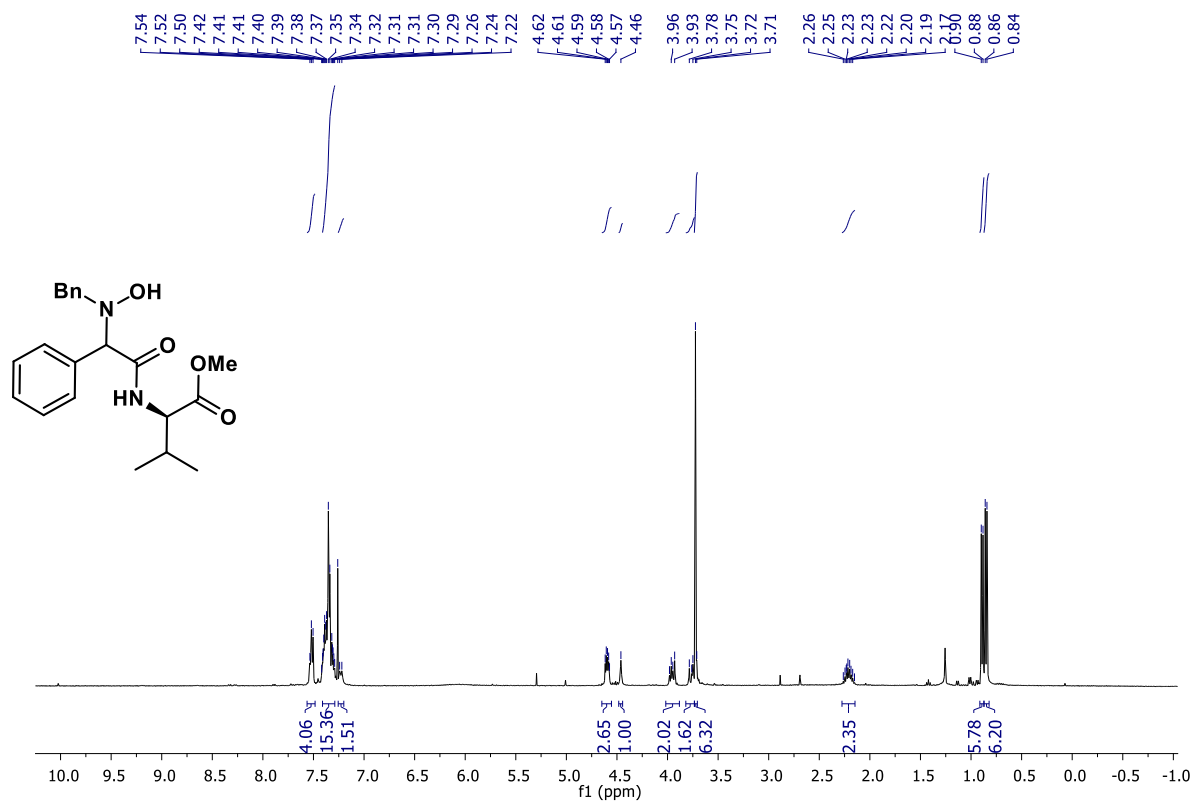
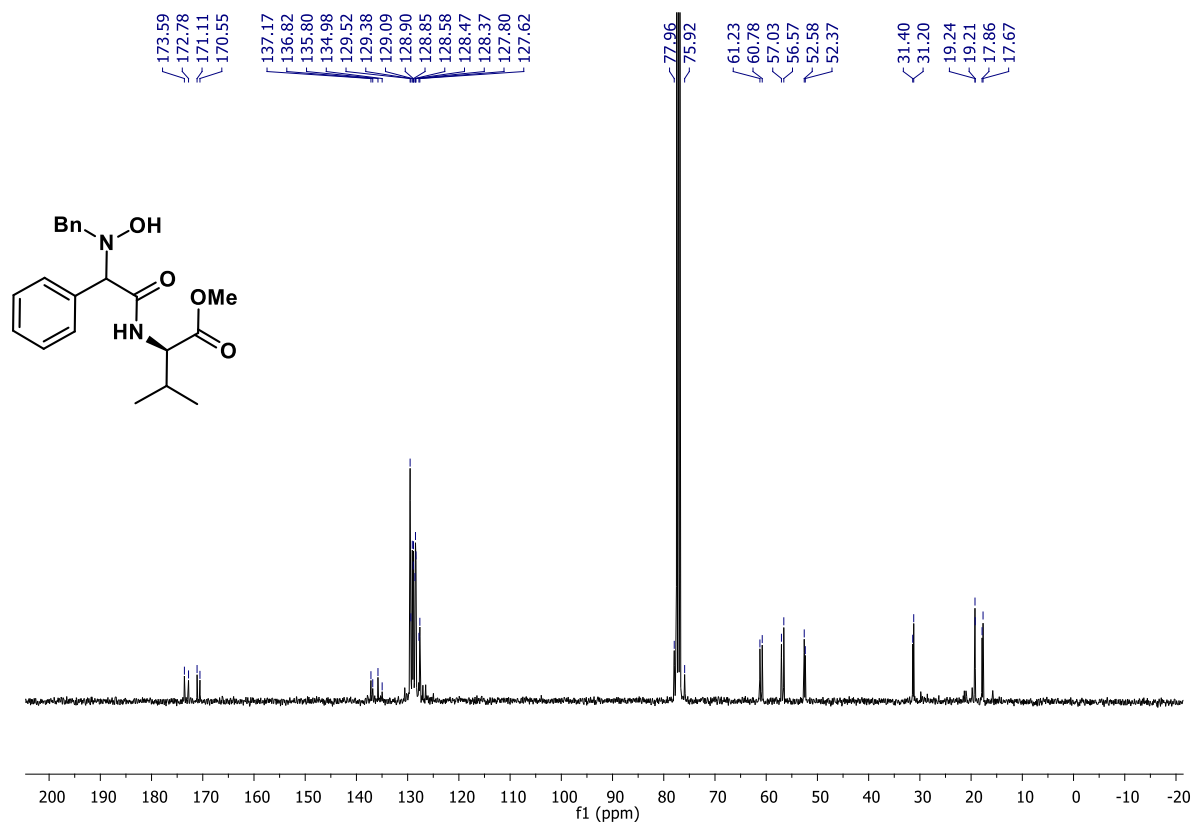


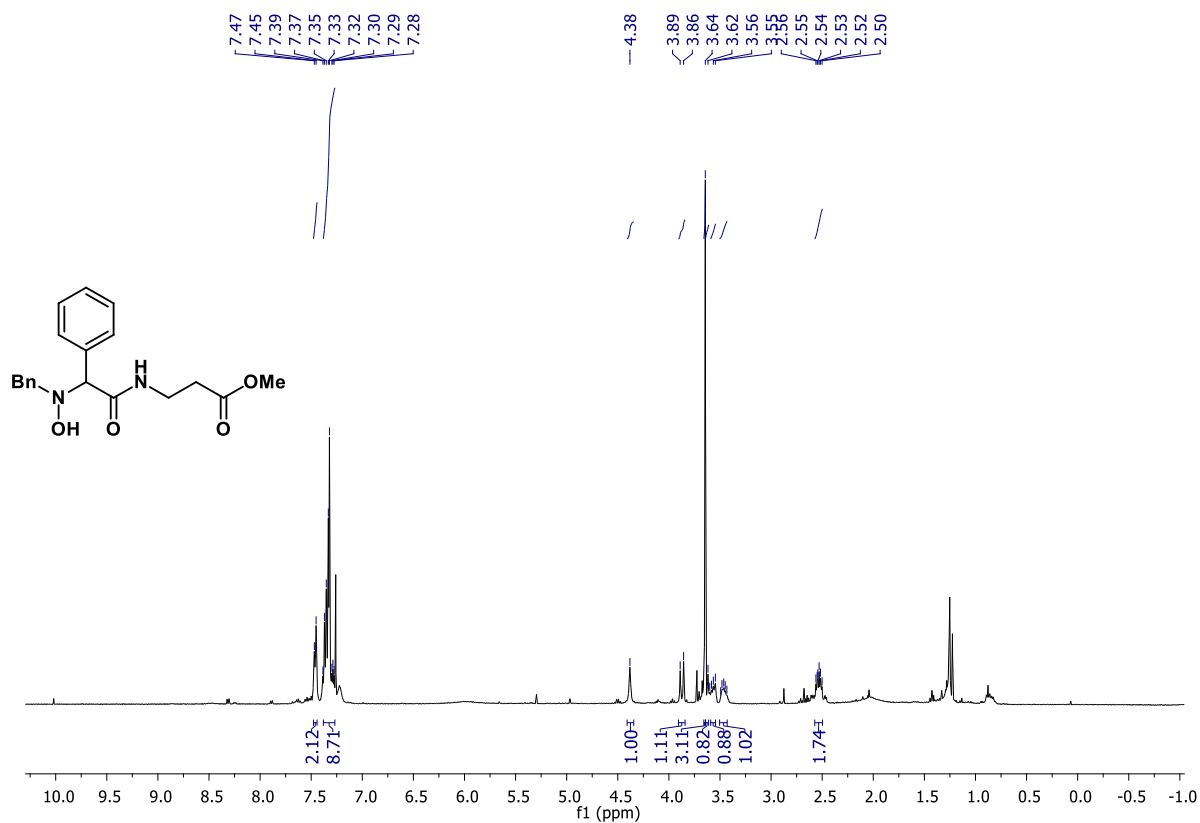
FIGURA A70 – RMN de ¹³C de **30** (100 MHz, CDCl₃)



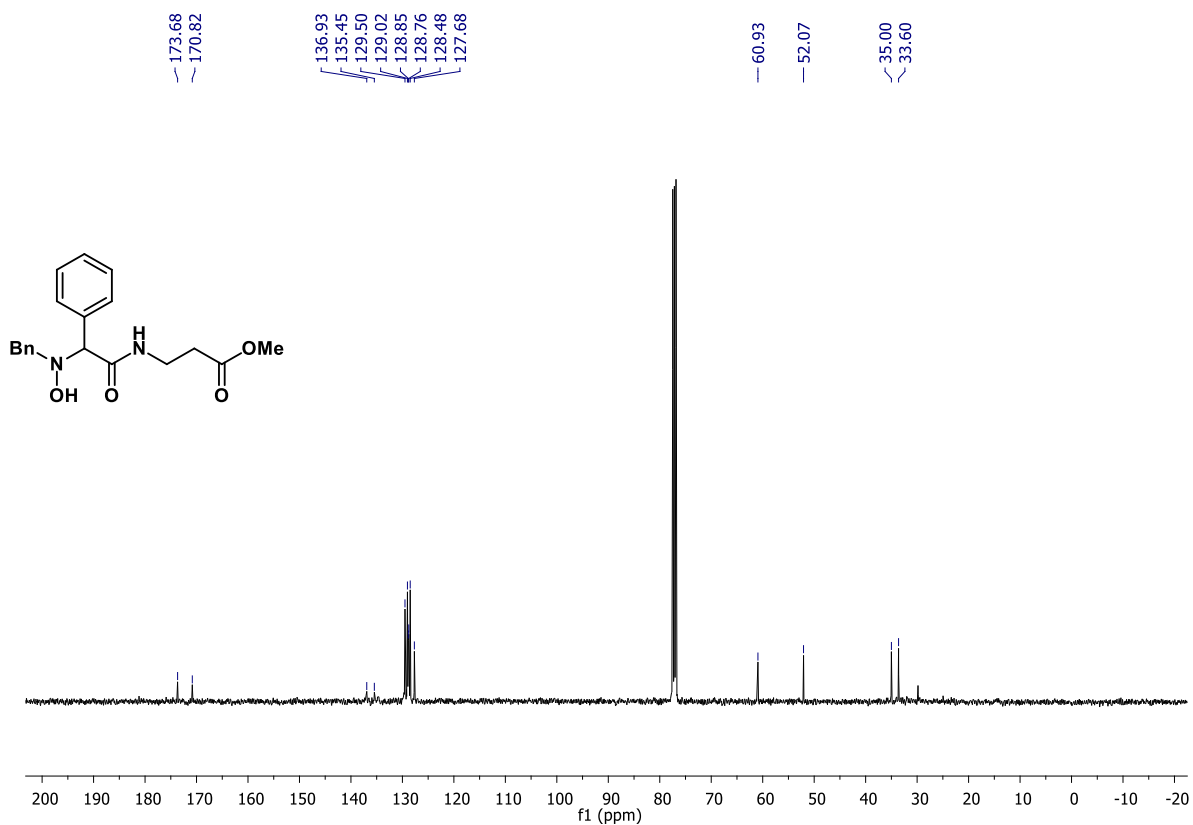
FIGURAA71 – RMN de ¹H de **31** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA72 – RMN de ¹³C de **31** (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA73 – RMN de ¹H de **32** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA74 – RMN de ¹³C de **32** (100 MHz, CDCl₃)

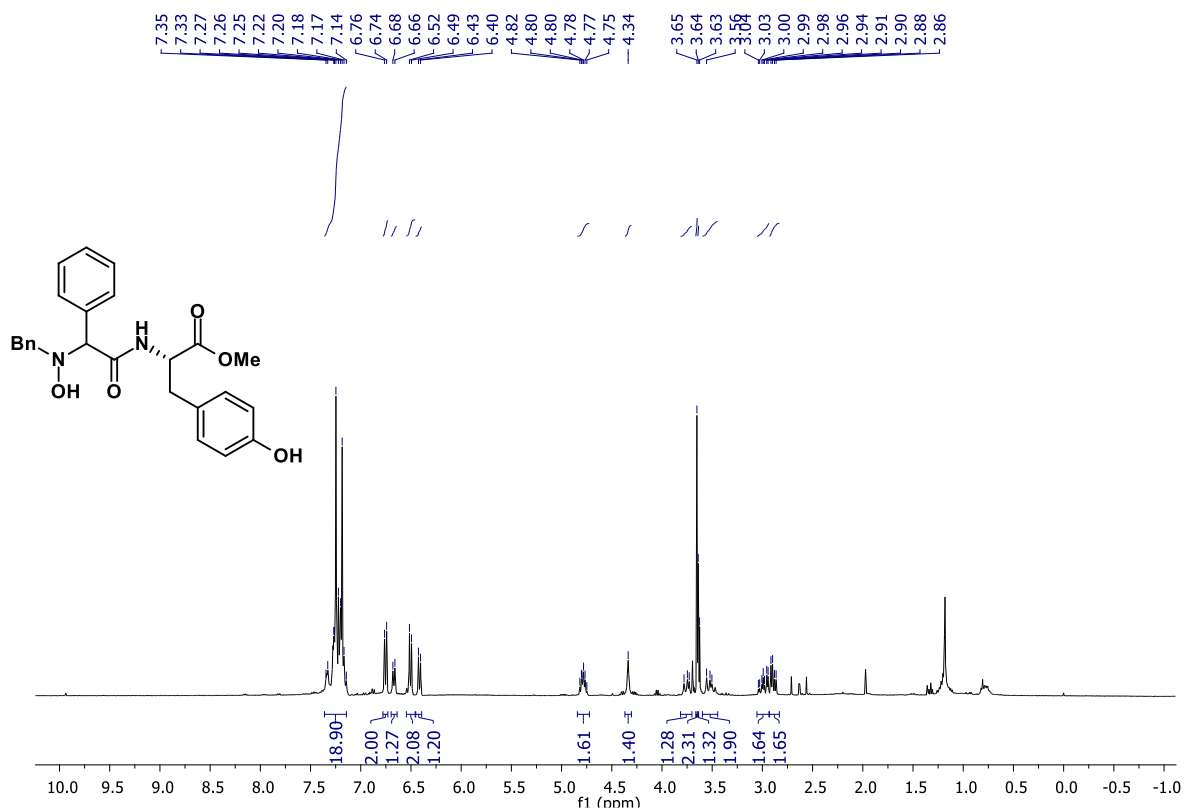


FIGURA A75 – RMN de ¹H de **33** (400 MHz, CDCl₃)

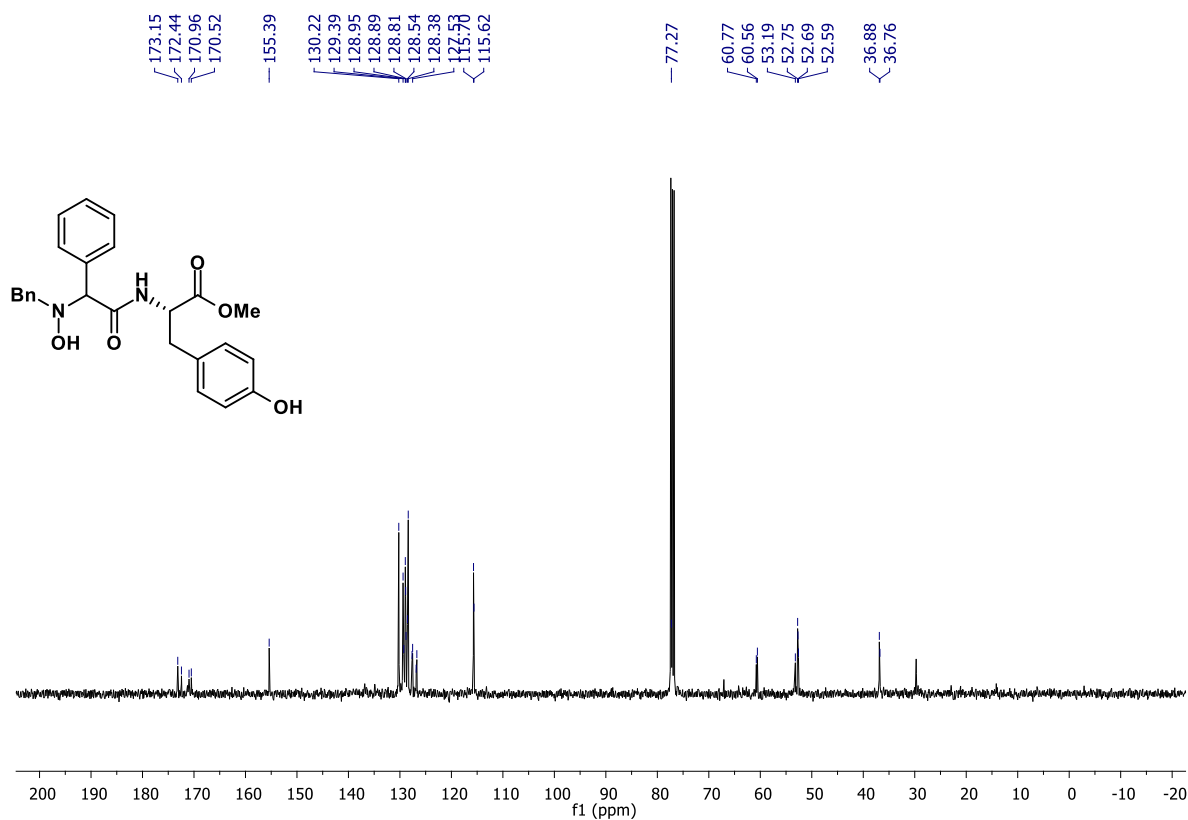


FIGURA A76 – RMN de ¹³C de **33** (100 MHz, CDCl₃)

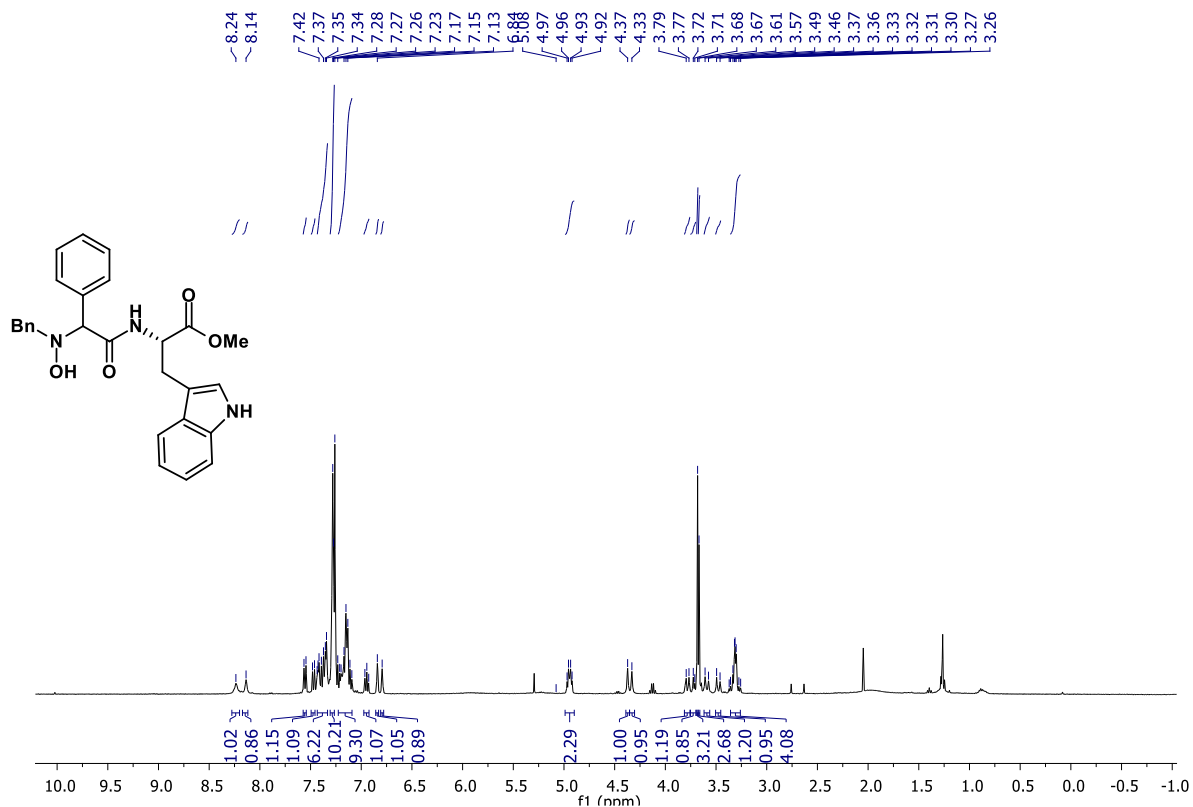


FIGURA A77 – RMN de ¹H de **34** (400 MHz, CDCl₃)

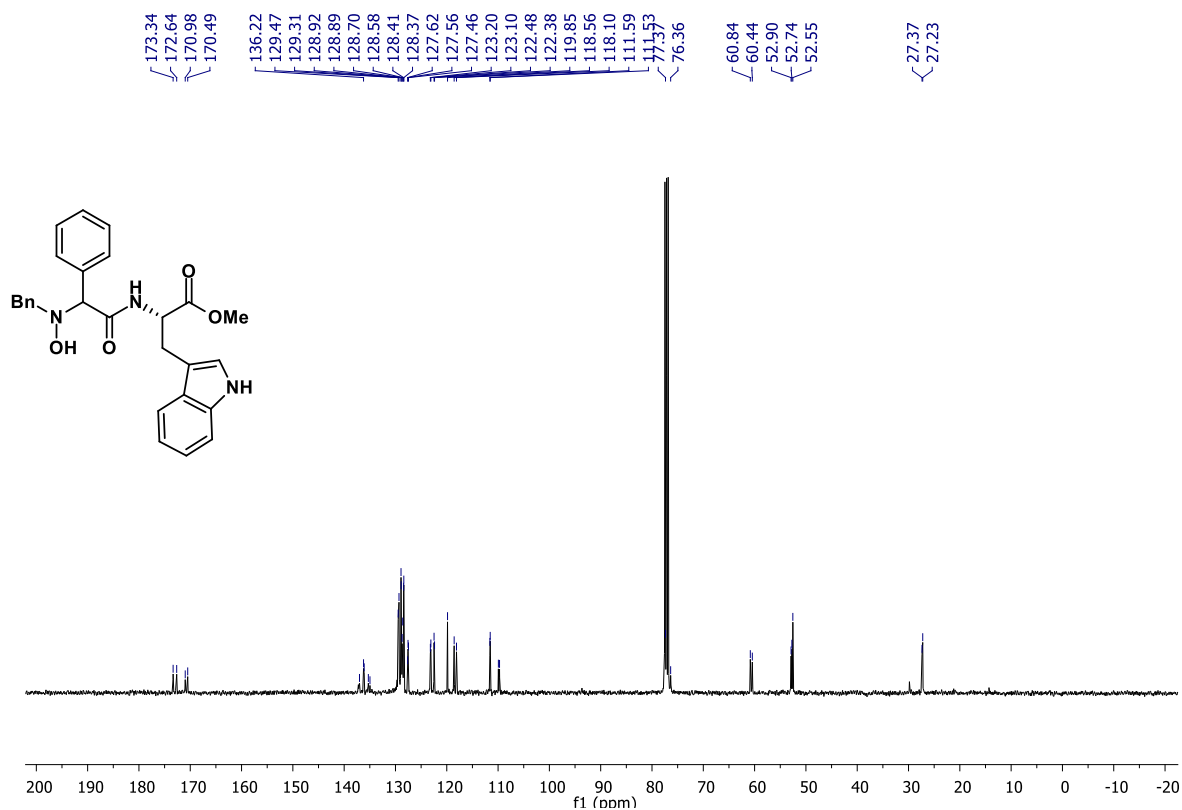
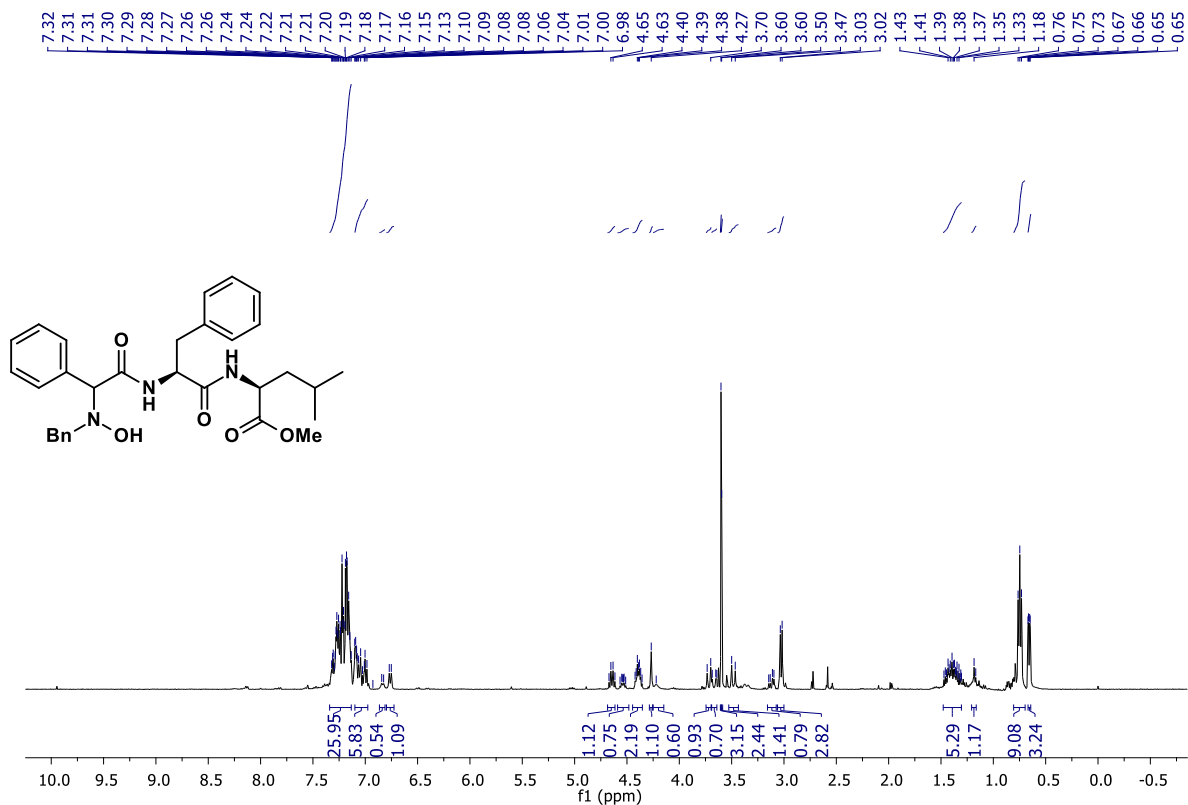
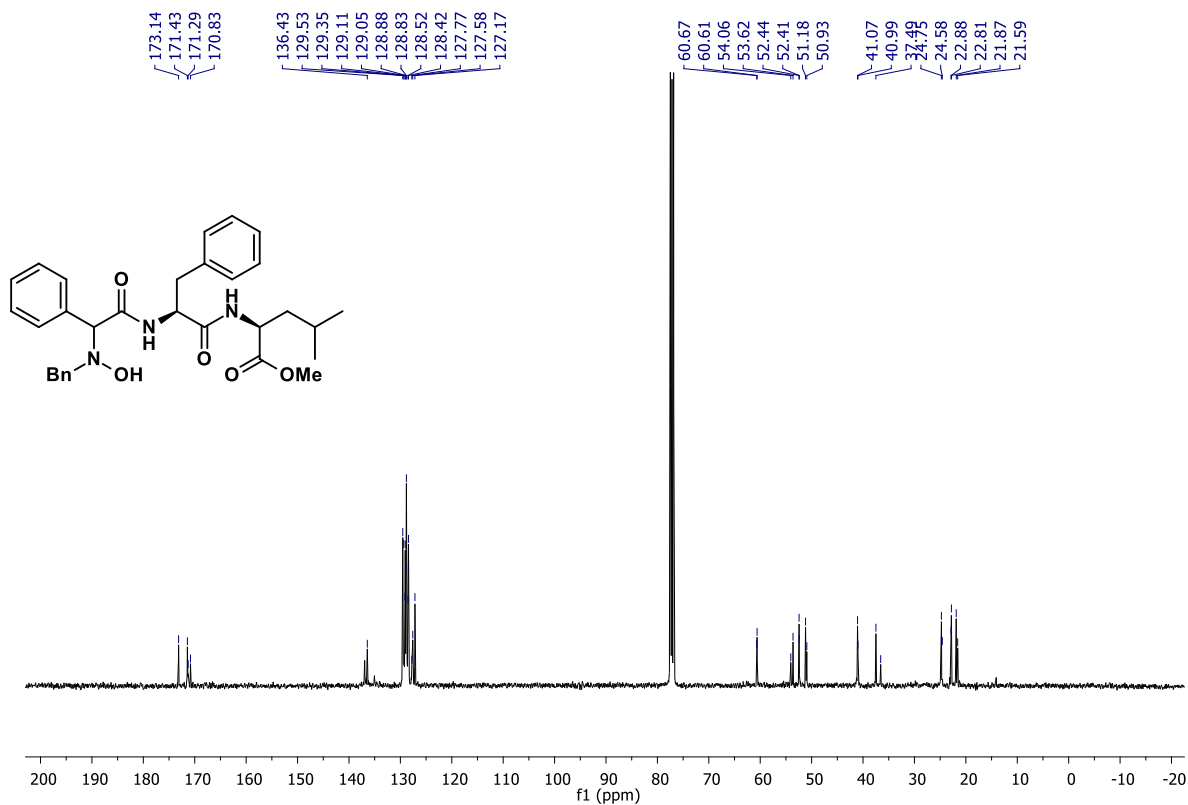


FIGURA A78 – RMN de ¹³C de **34** (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA79 – RMN de ¹H de **35** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA80 – RMN de ¹³C de **35** (100 MHz, CDCl₃)

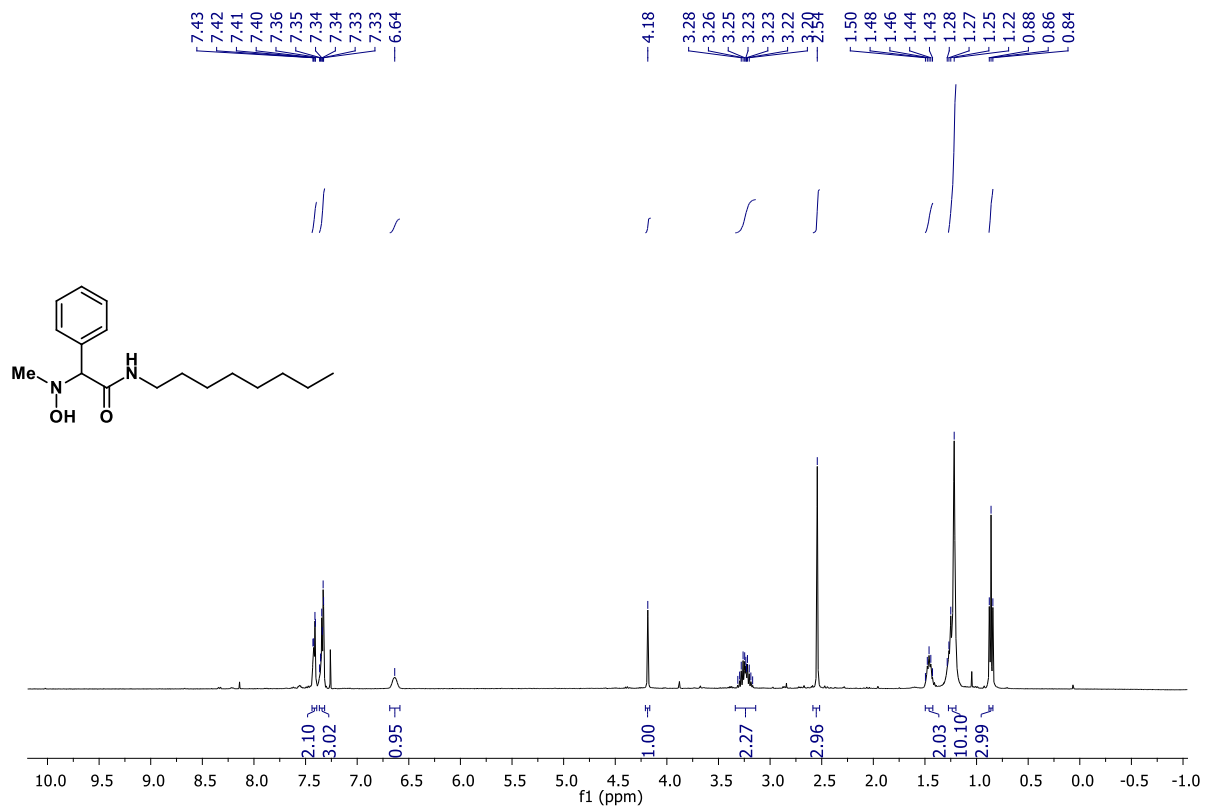


FIGURA A81 – RMN de ¹H de **36** (400 MHz, CDCl₃)

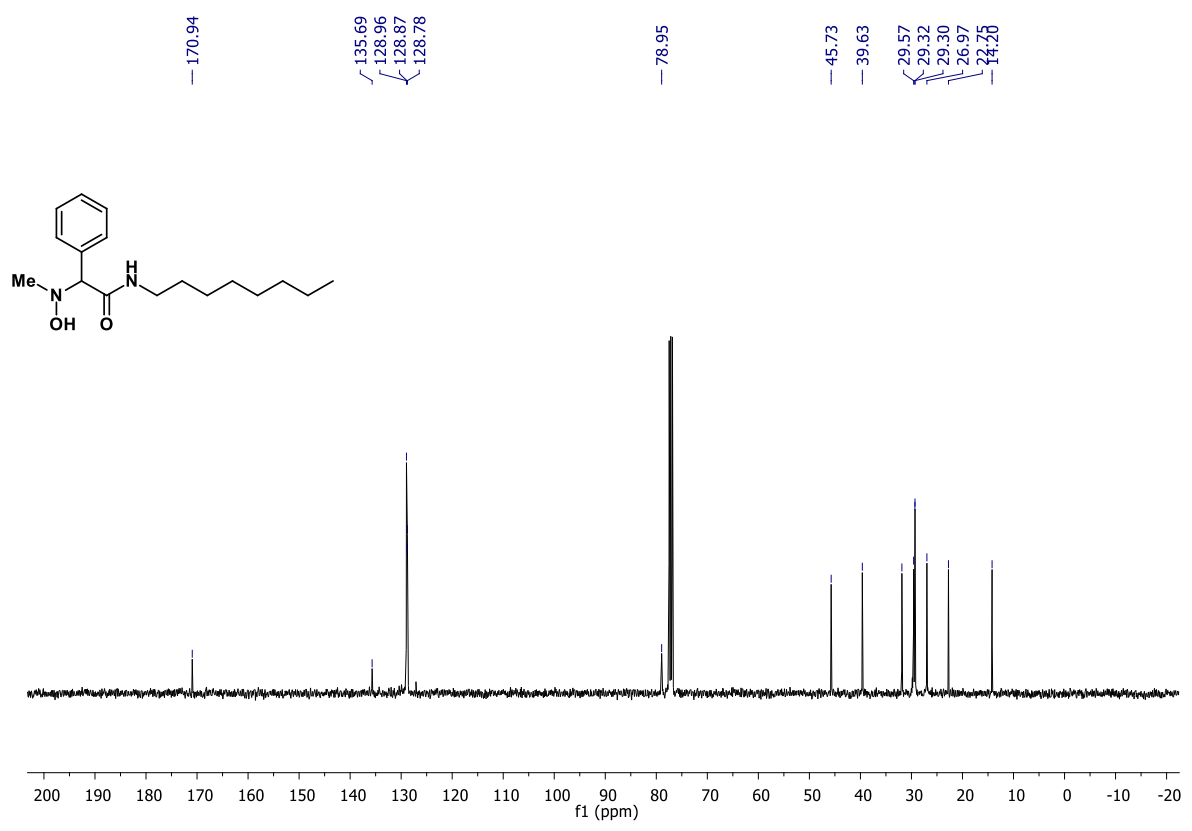


FIGURA A82 – RMN de ¹³C de **36** (100 MHz, CDCl₃)

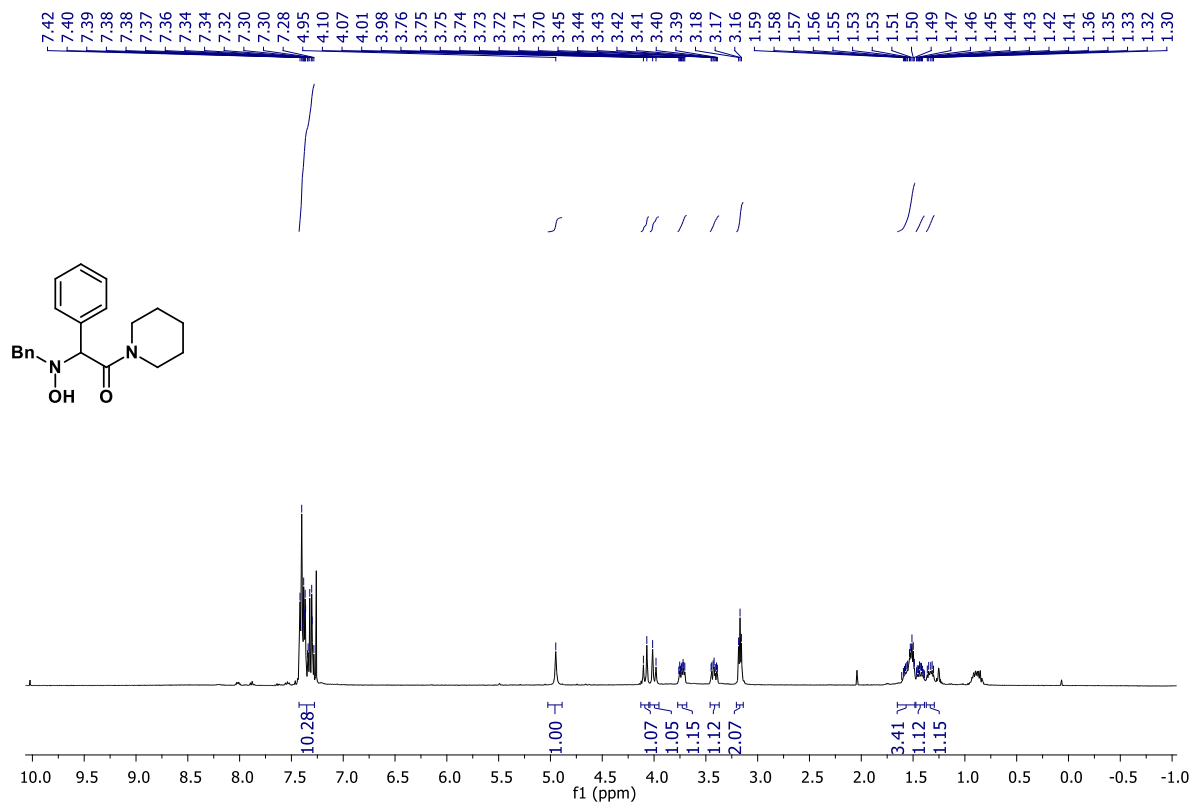


FIGURA A83 – RMN de ¹H de **37** (400 MHz, CDCl₃)

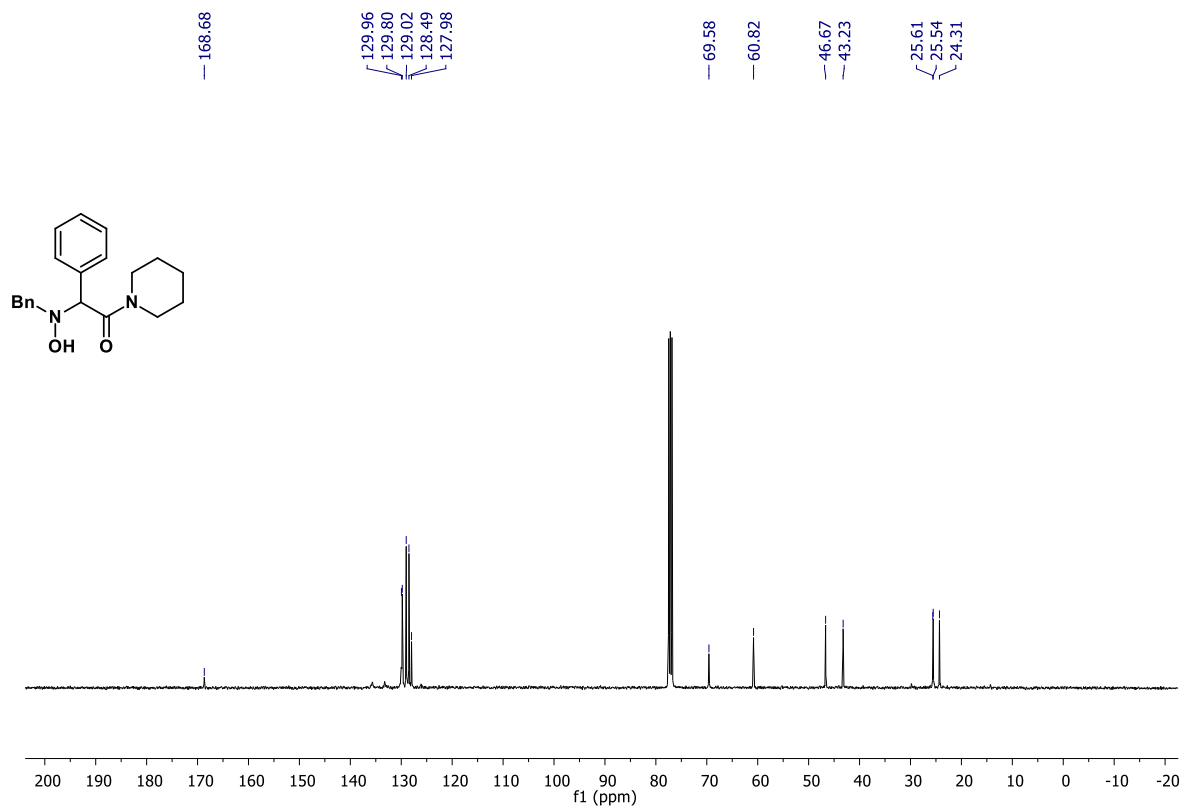


FIGURA A84 – RMN de ¹³C de **37** (100 MHz, CDCl₃)

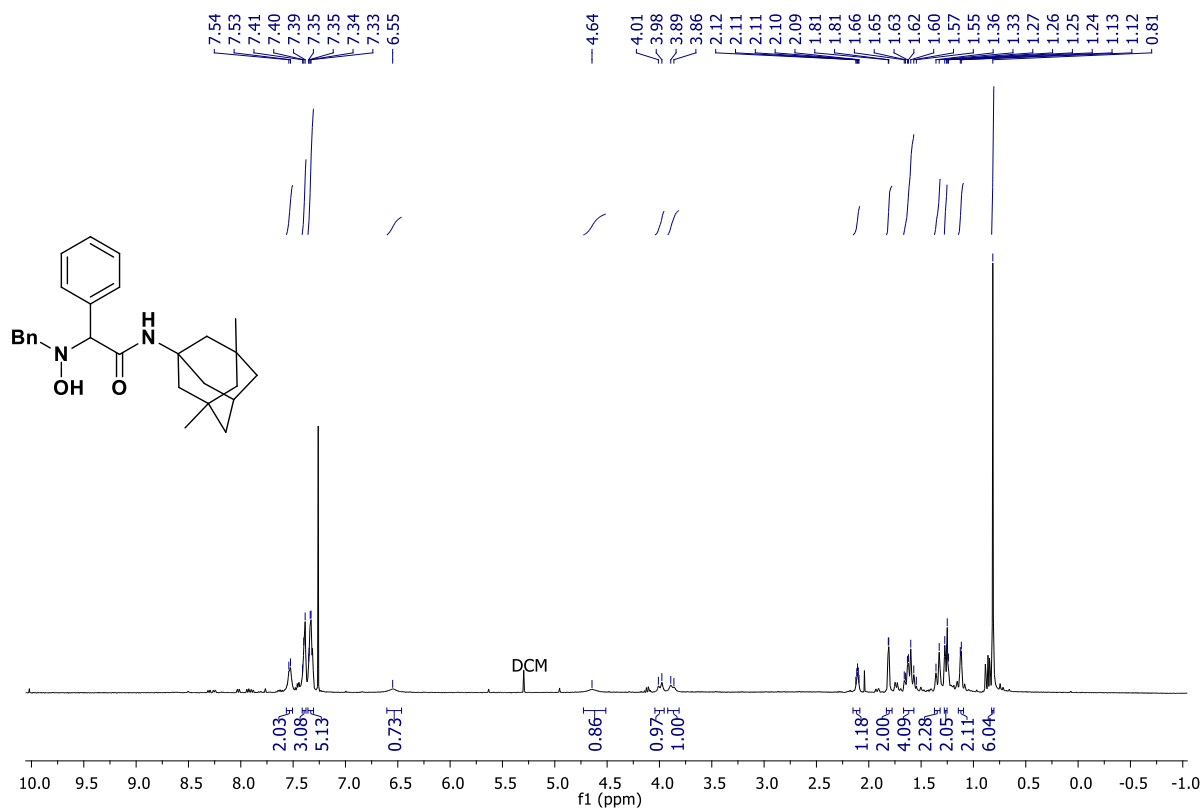


FIGURA A85 – RMN de ^1H de **38** (400 MHz, CDCl_3)

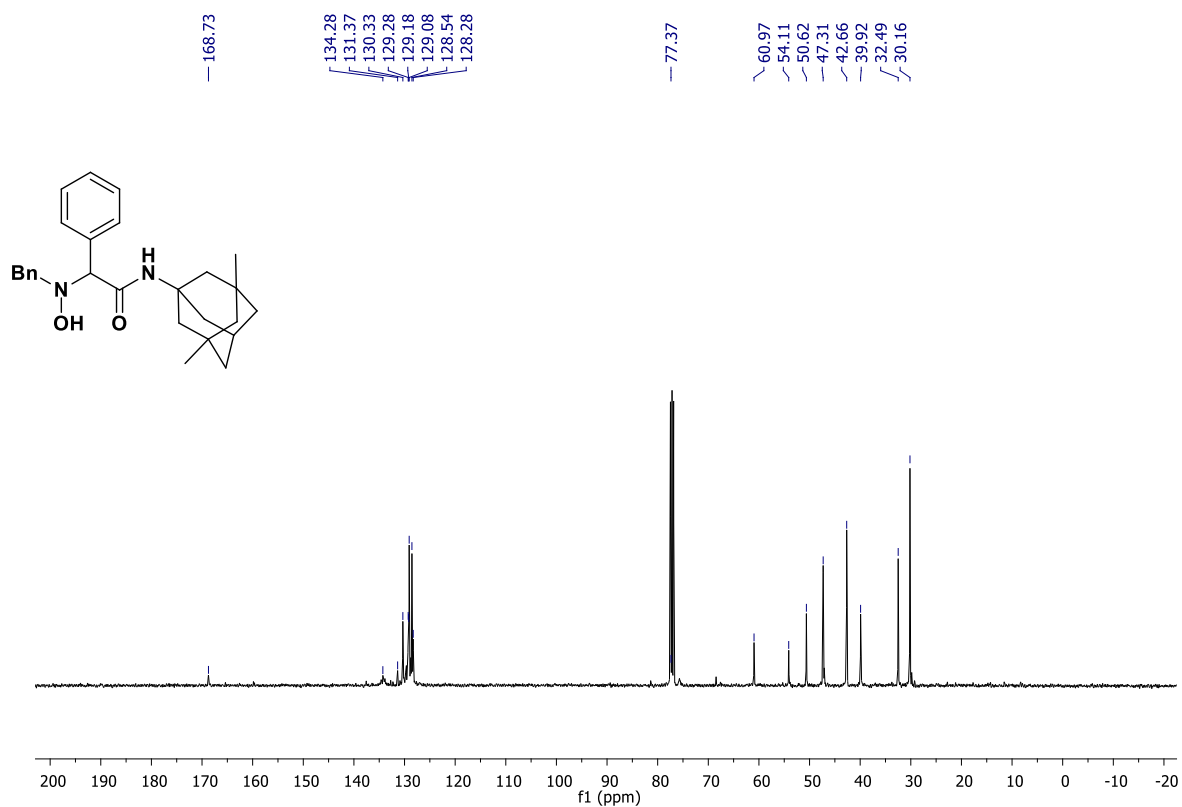


FIGURA A86 – RMN de ^{13}C de **38** (100 MHz, CDCl_3)

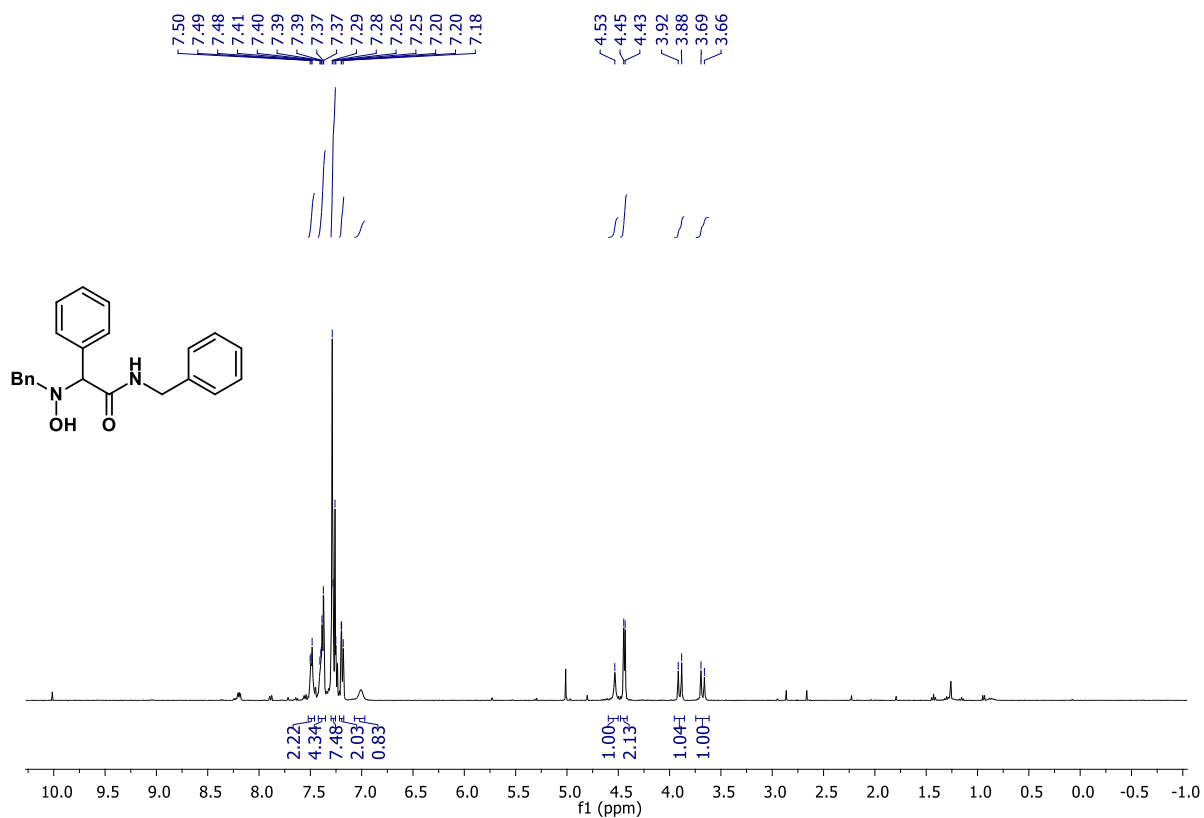


FIGURA A87 – RMN de ¹H de **39** (400 MHz, CDCl₃)

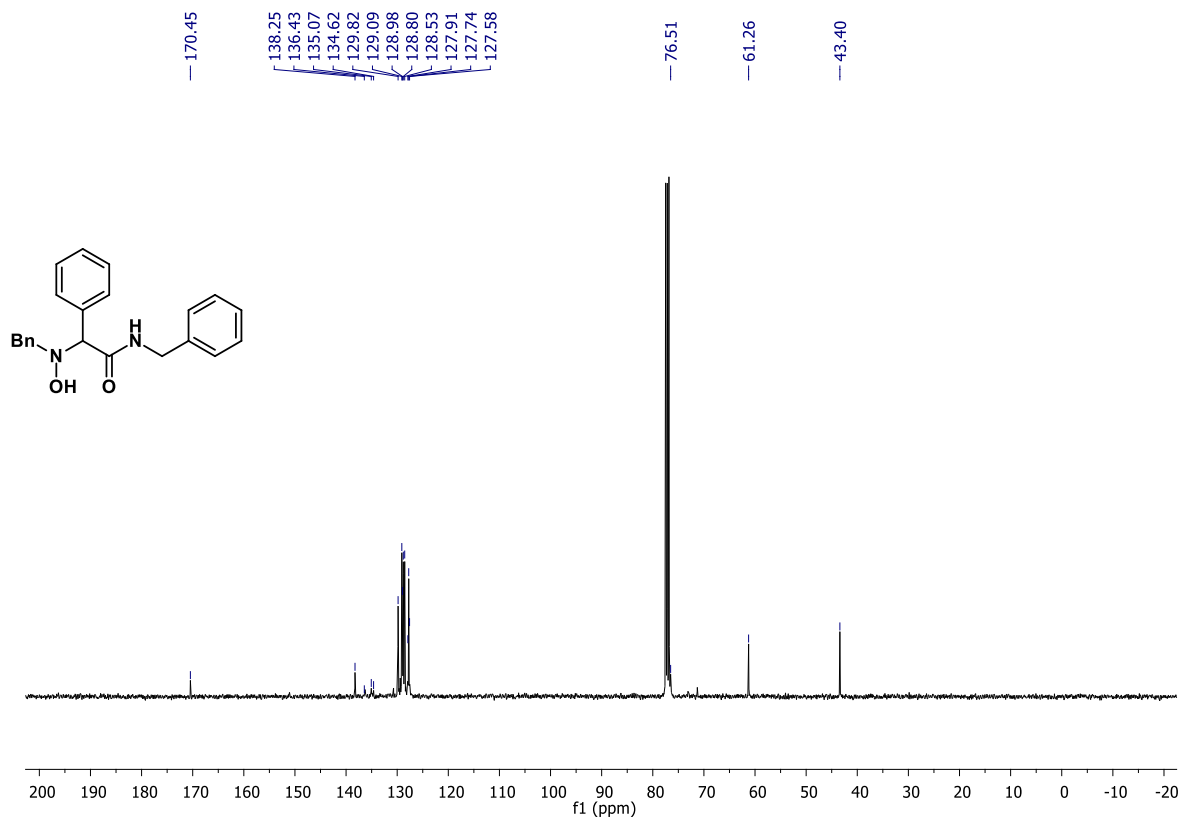


FIGURA A88 – RMN de ¹³C de **39** (100 MHz, CDCl₃)

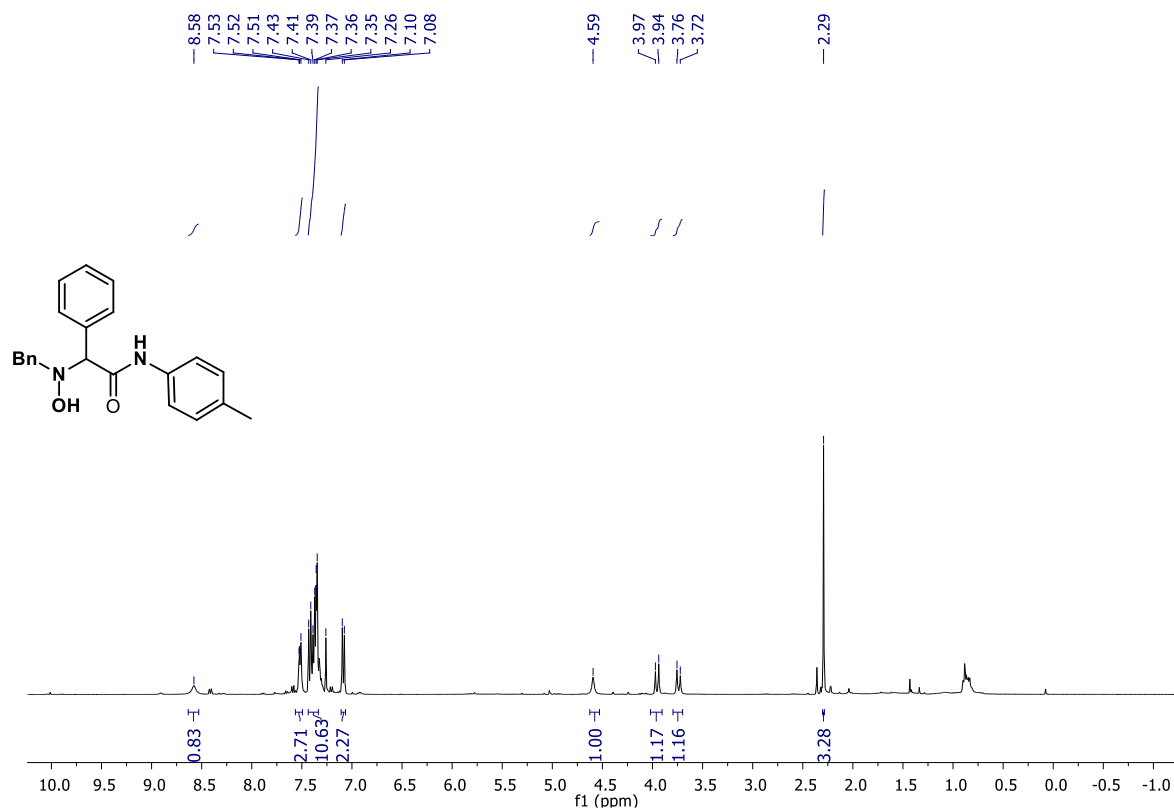


FIGURA A89 – RMN de ¹H de **40** (400 MHz, CDCl₃)

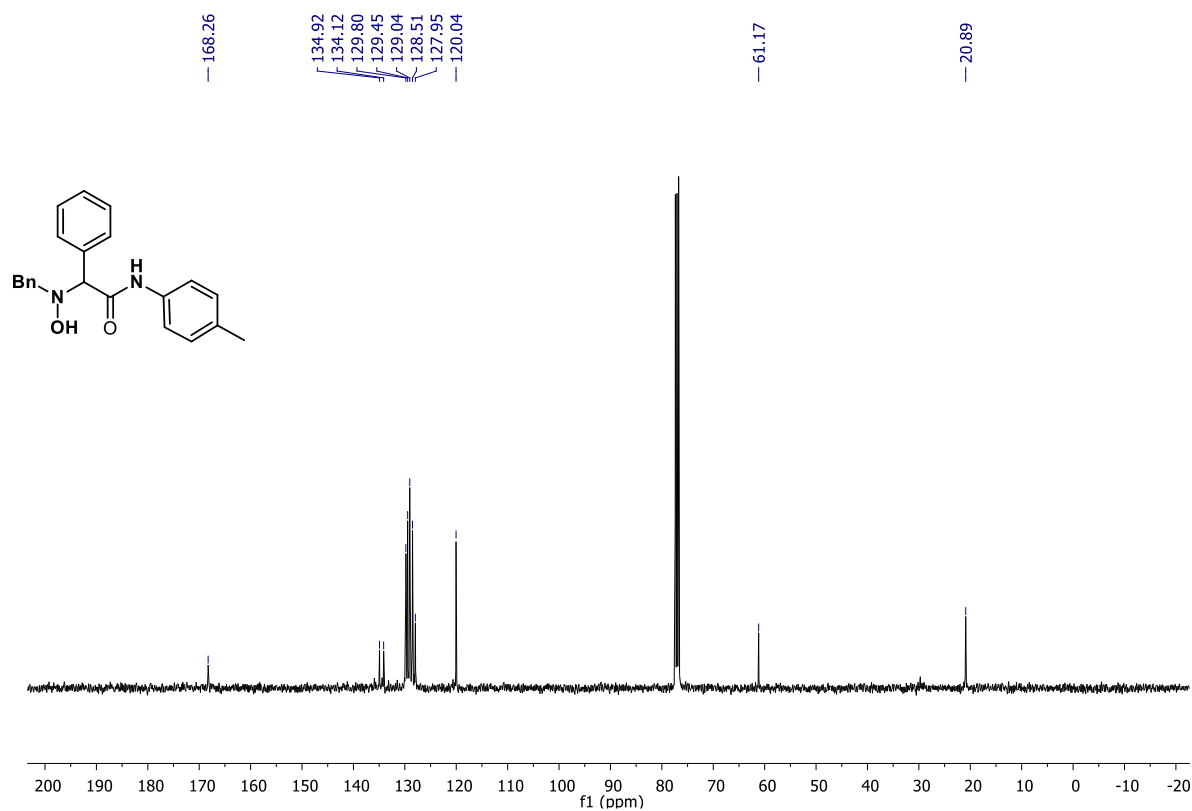
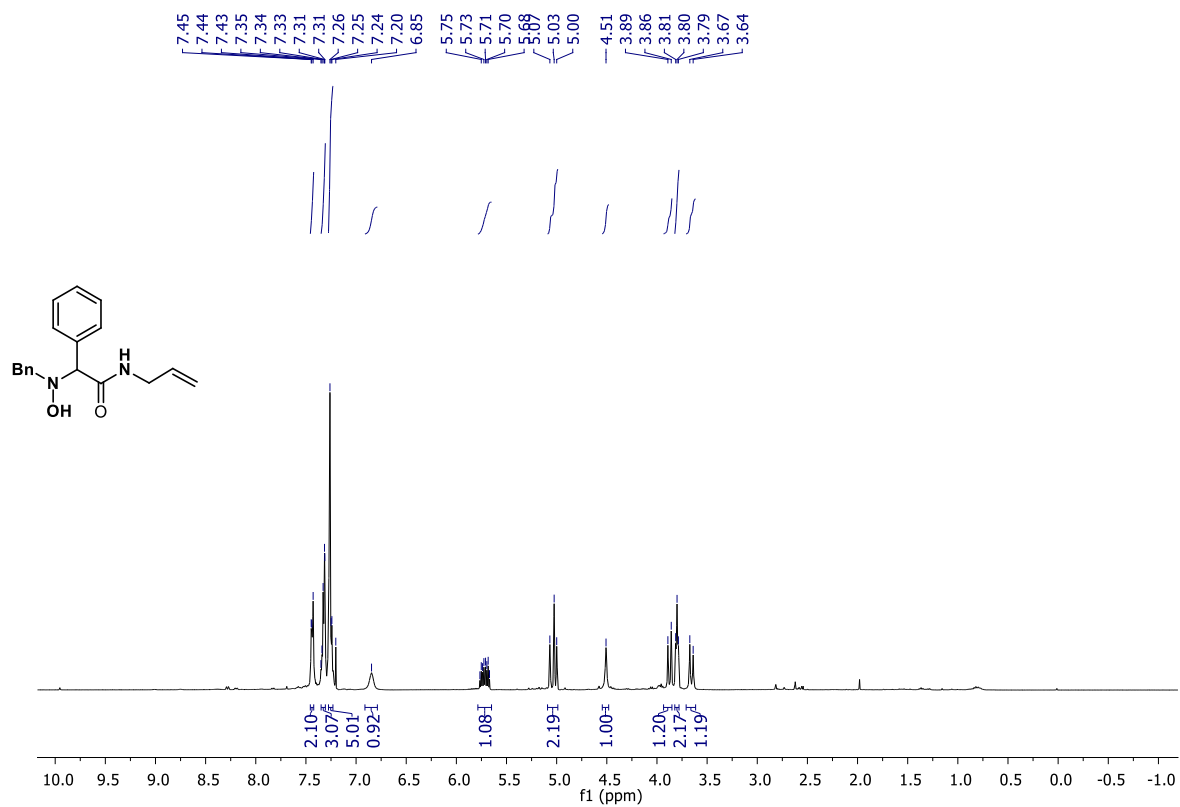
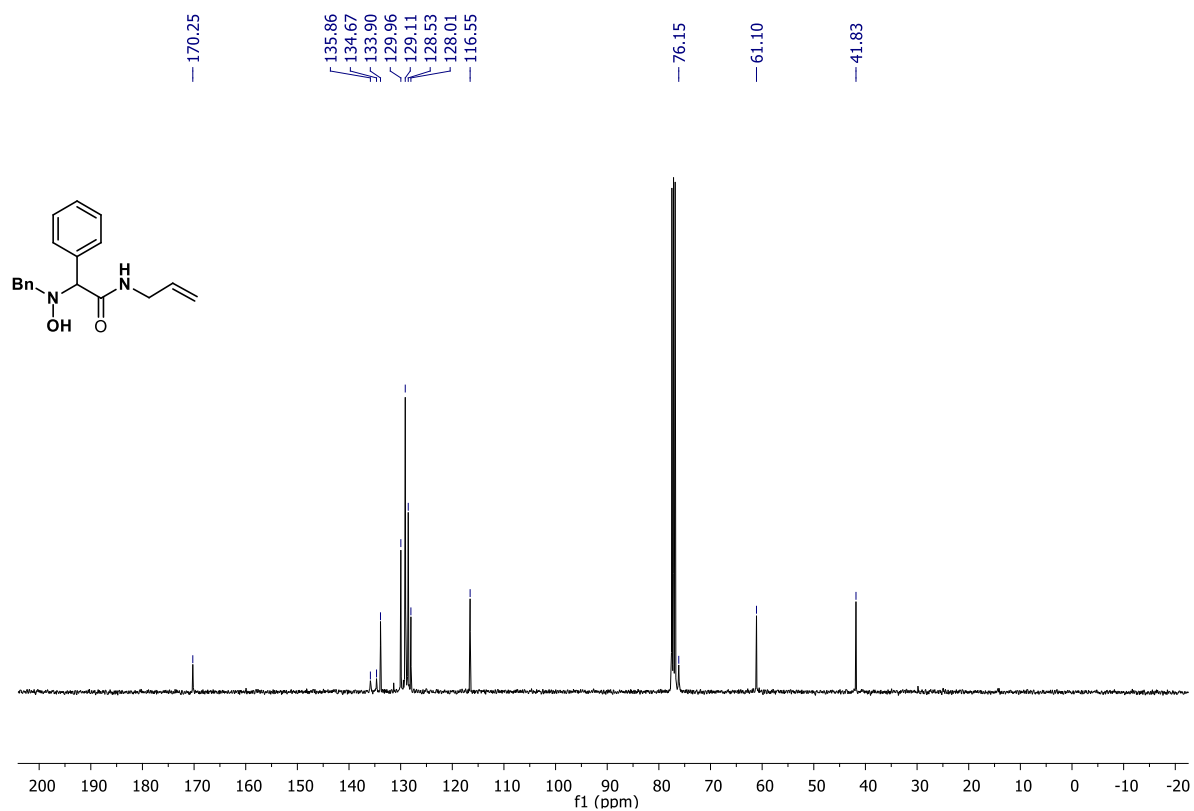


FIGURA A90 – RMN de ¹³C de **40** (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA91 – RMN de ¹H de **41** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA92 – RMN de ¹³C de **41** (100 MHz, CDCl₃)

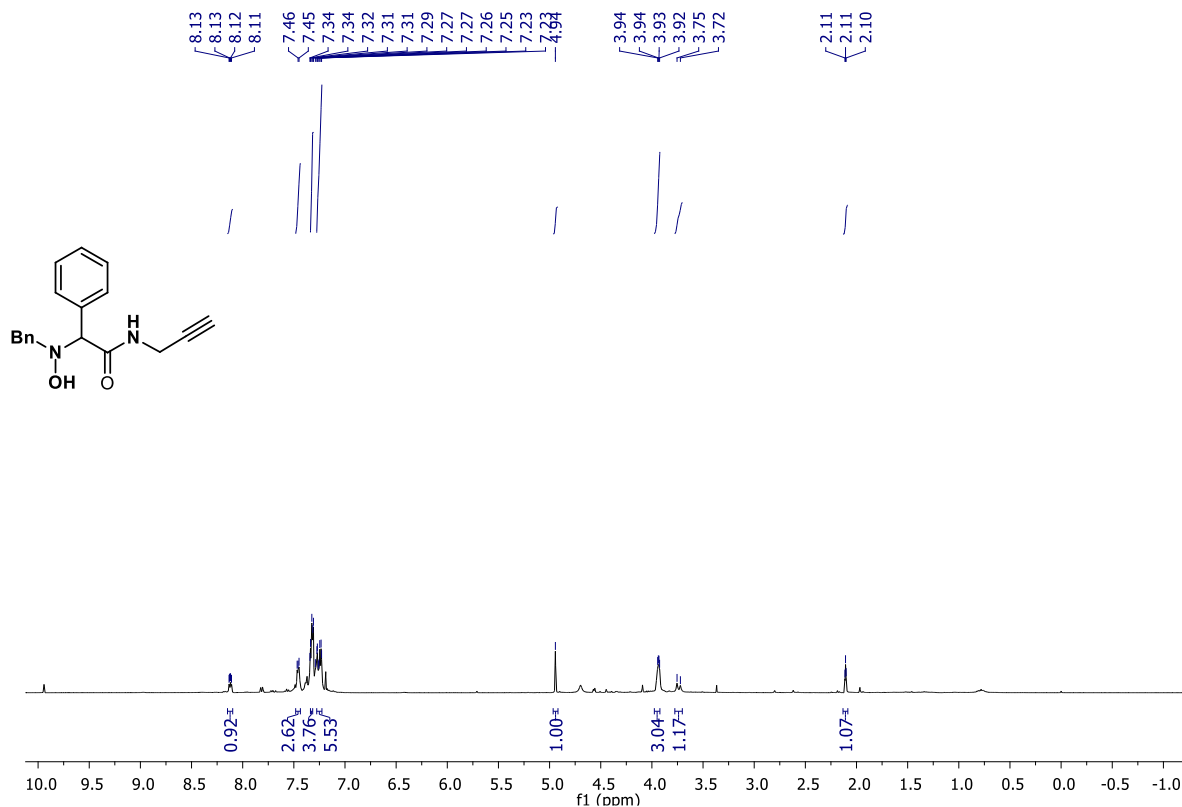


FIGURA A93 – RMN de ¹H de 42 (400 MHz, CDCl₃)

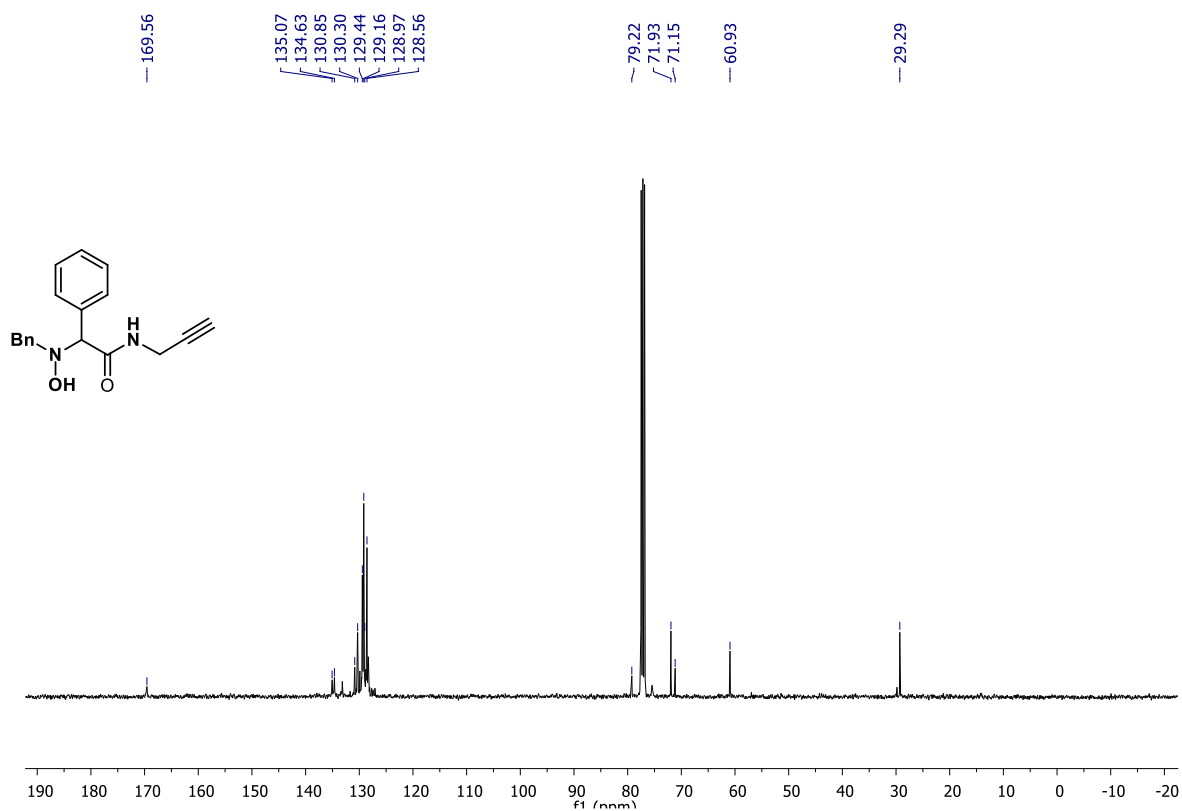


FIGURA A94 – RMN de ¹³C de 42 (100 MHz, CDCl₃)

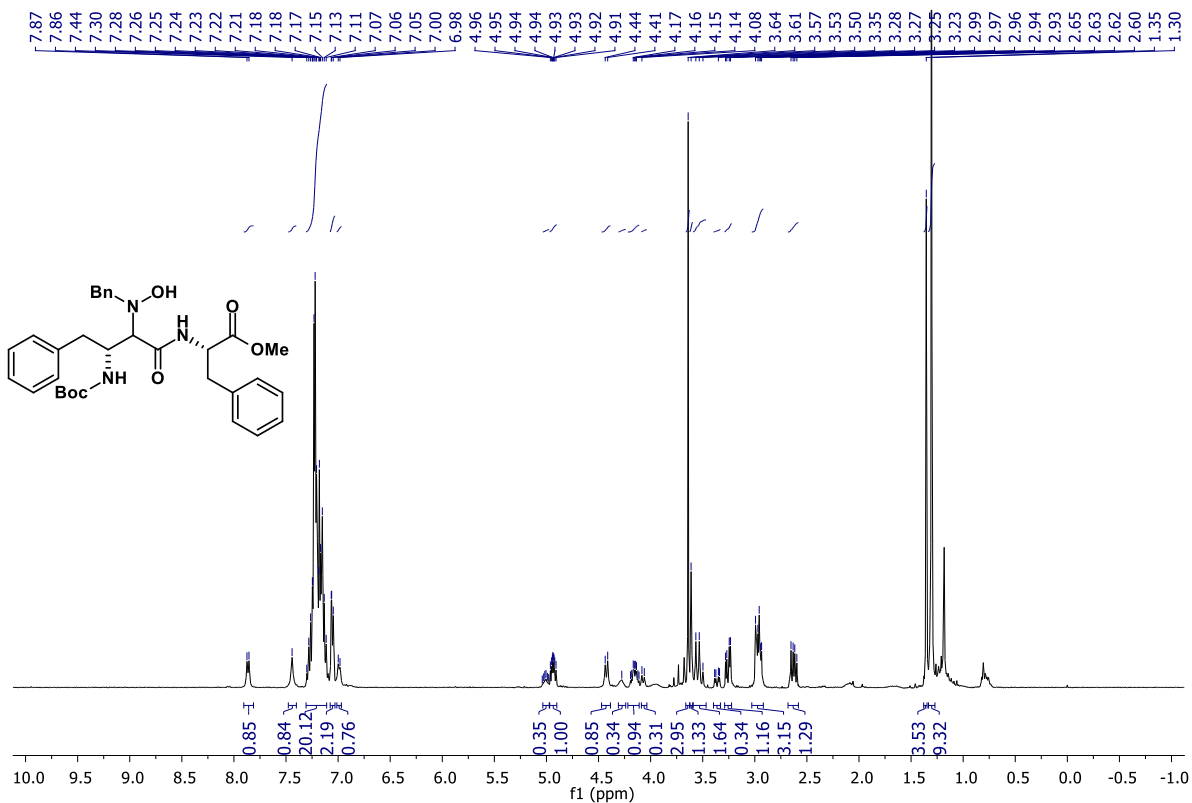


FIGURA A95 – RMN de ^1H de **43** (400 MHz, CDCl_3)

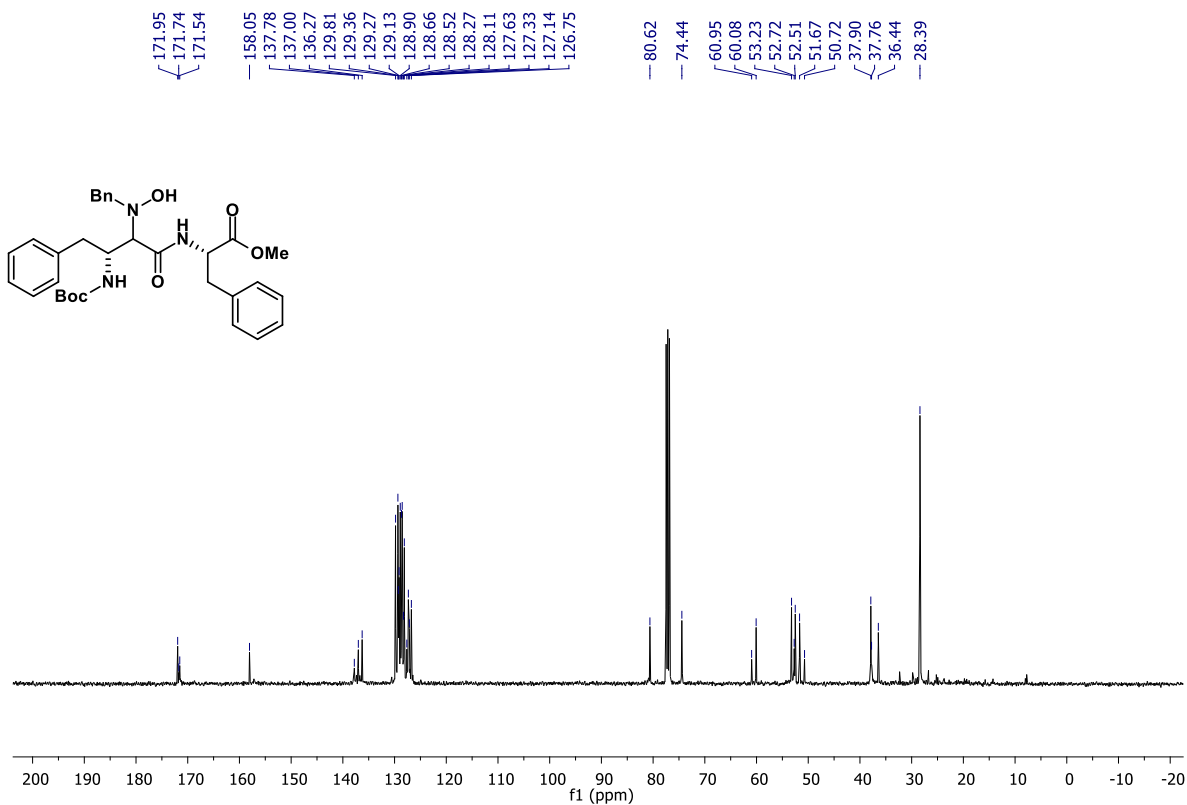


FIGURA A96 – RMN de ^{13}C de **43** (100 MHz, CDCl_3)

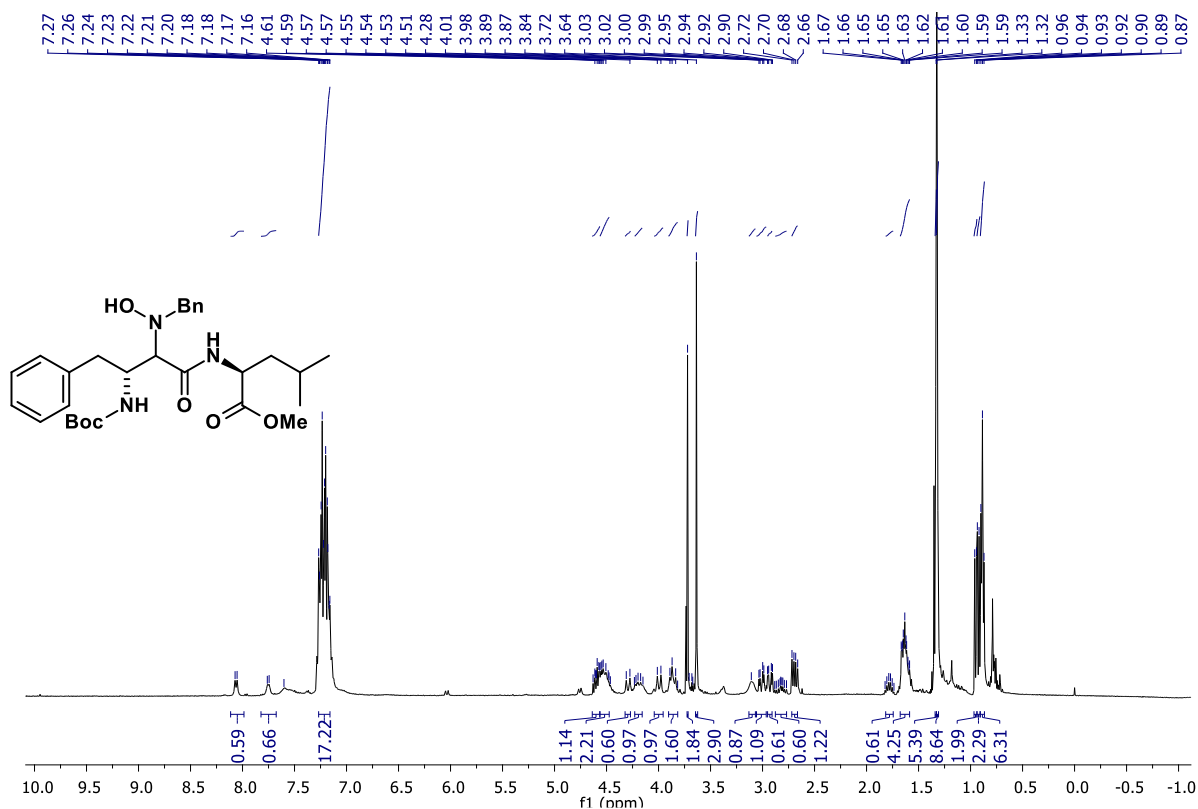


FIGURA A97 – RMN de ^1H de **44** (400 MHz, CDCl_3)

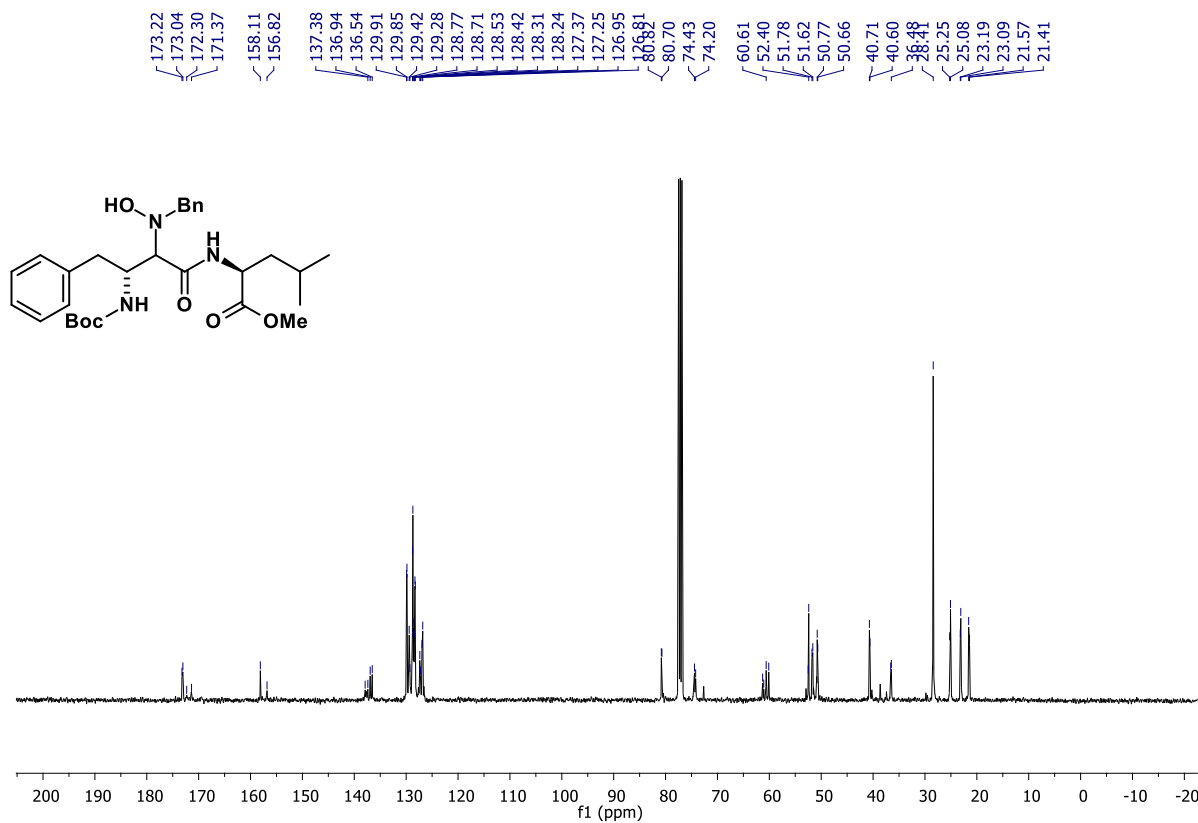


FIGURA A98 – RMN de ^{13}C de **44** (100 MHz, CDCl_3)

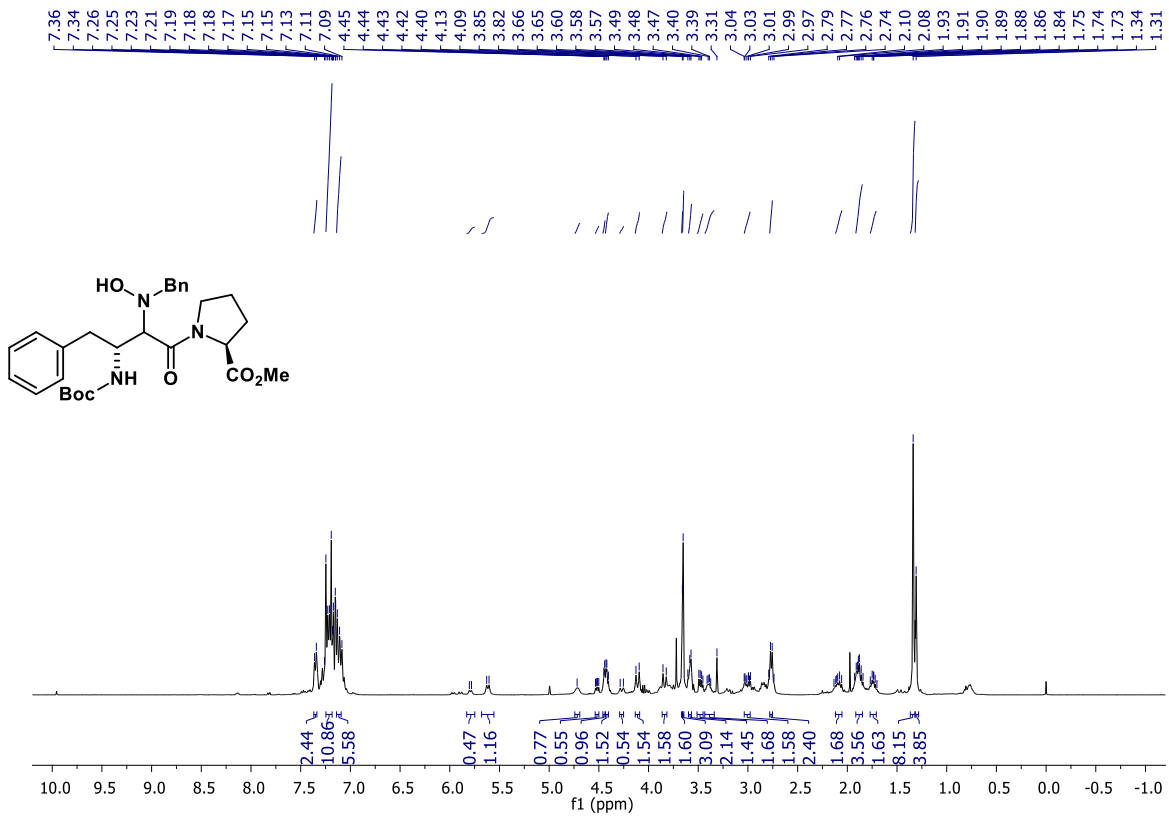


FIGURA A99 – RMN de ¹H de **45** (400 MHz, CDCl₃)

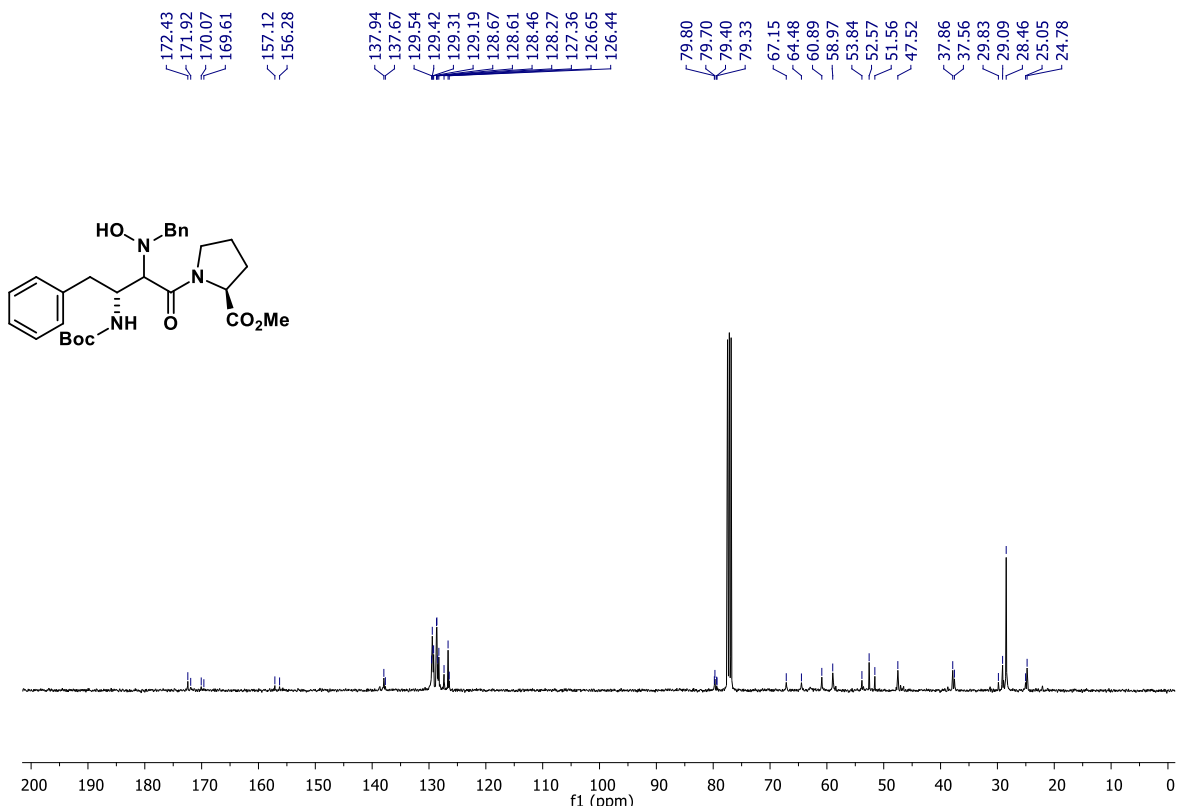


FIGURA A100 – RMN de ¹³C de **45** (100 MHz, CDCl₃)

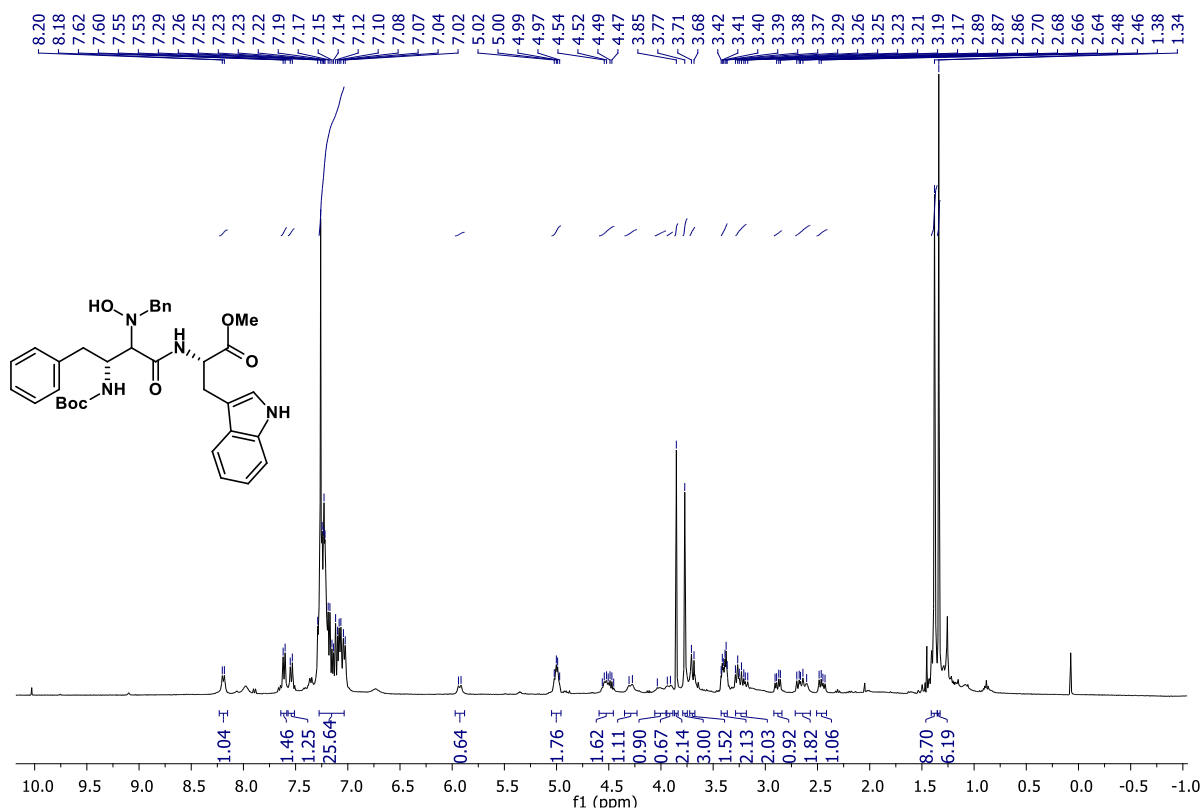


FIGURA A101 – RMN de ¹H de **46** (400 MHz, CDCl₃)

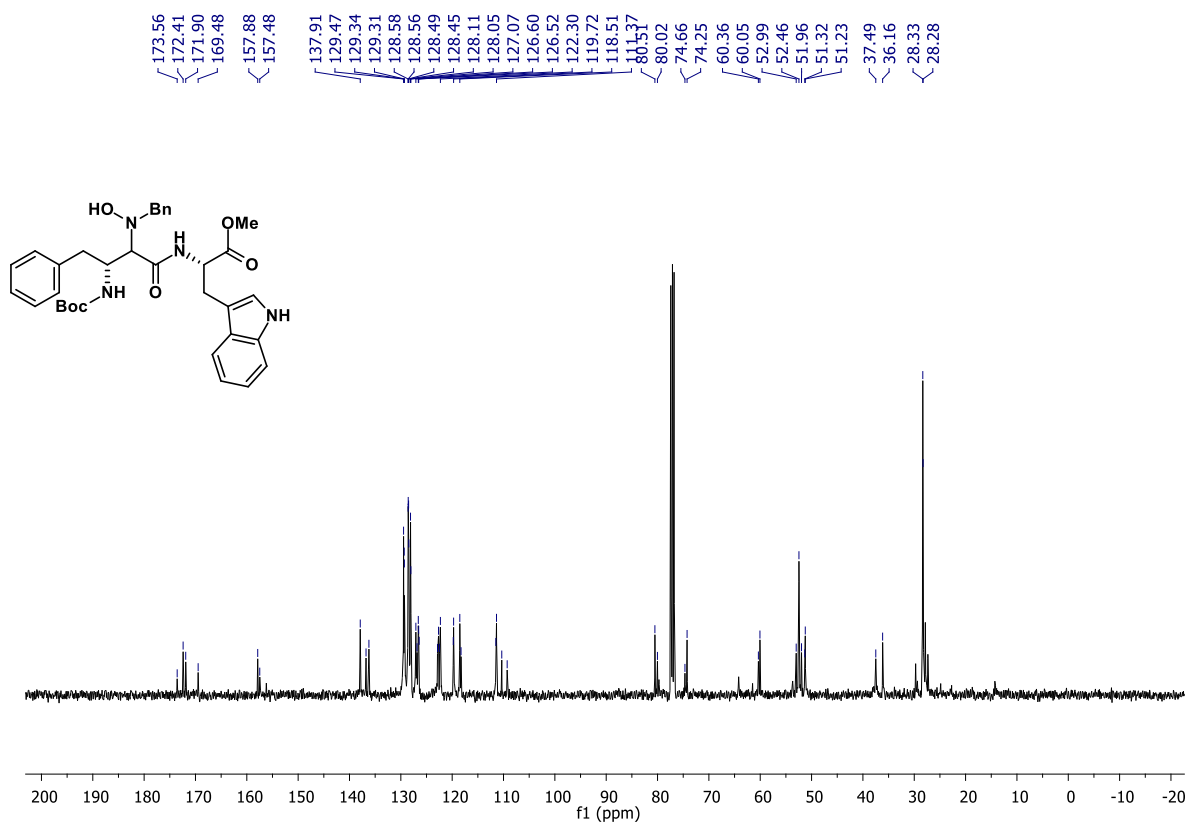


FIGURA A102 – RMN de ¹³C de **46** (100 MHz, CDCl₃)

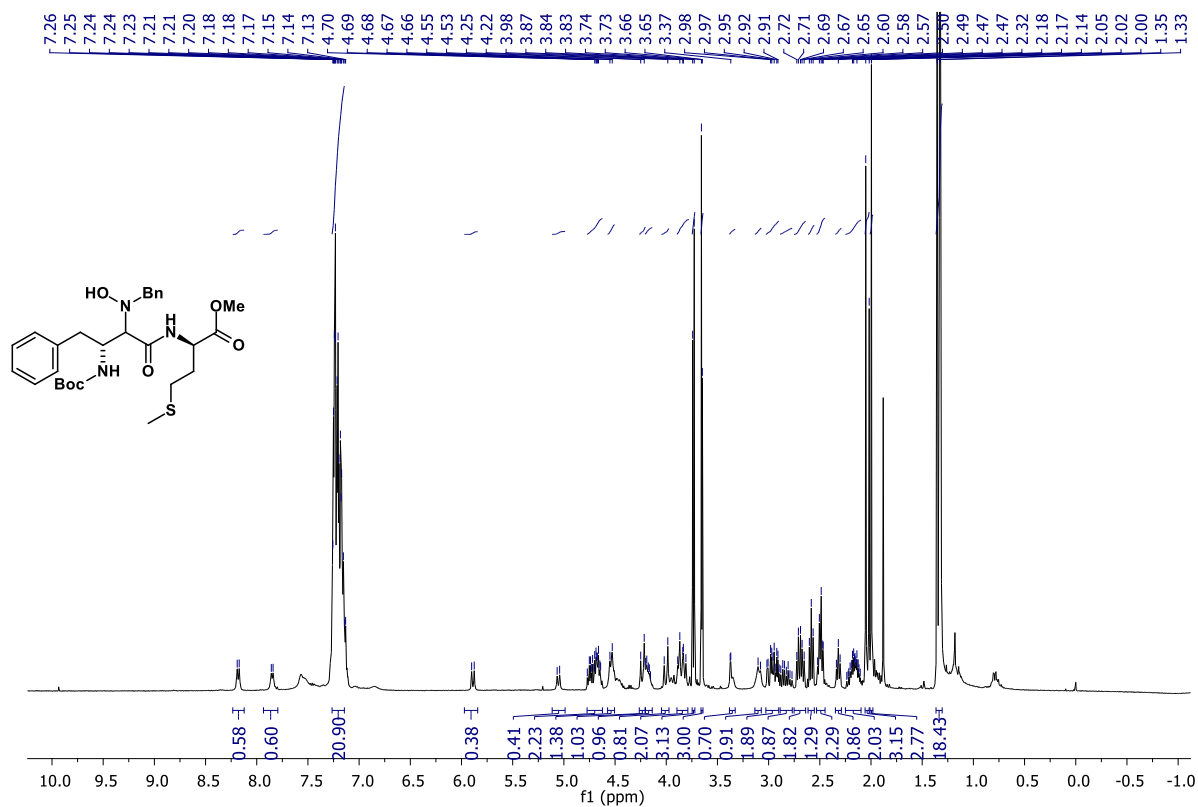


FIGURA A103 – RMN de ^1H de **47** (400 MHz, CDCl_3)

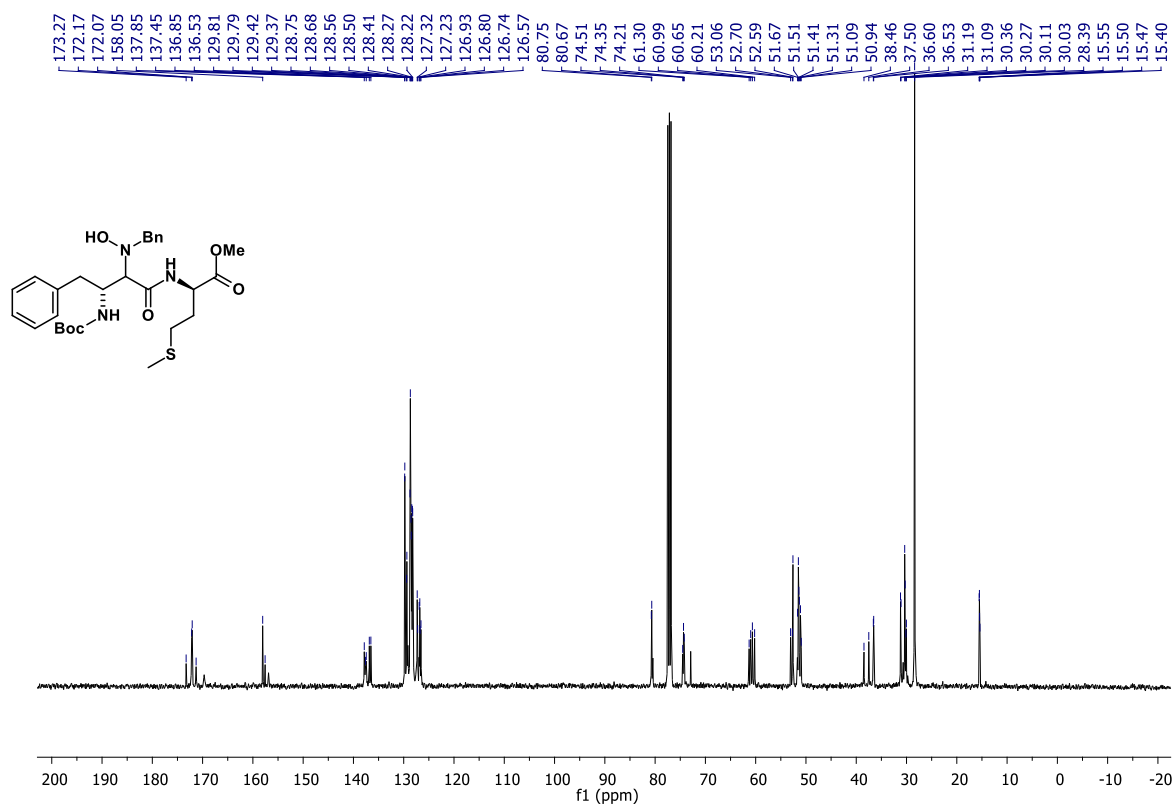


FIGURA A104 – RMN de ^{13}C de **47** (100 MHz, CDCl_3)

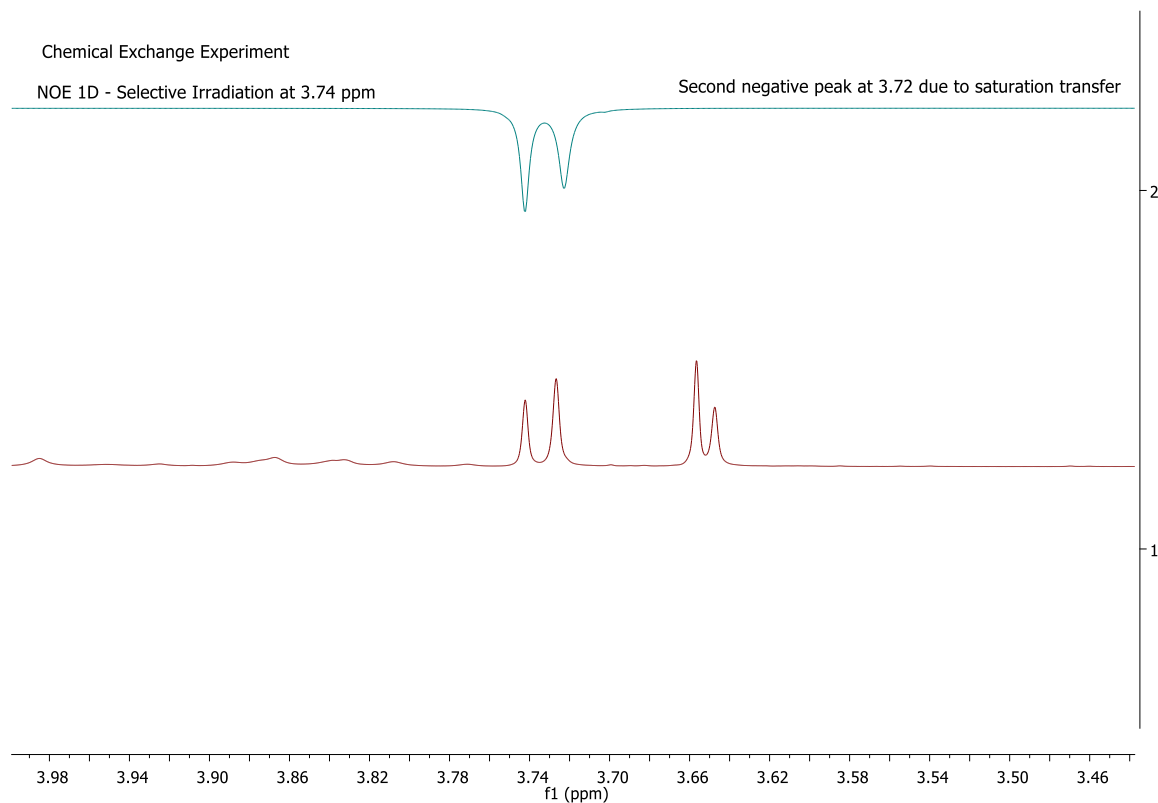


FIGURA A105 – RMN de ^1H de **47** (400 MHz, CDCl_3). Experimento de NOE 1D indicando a existência de rotâmeros

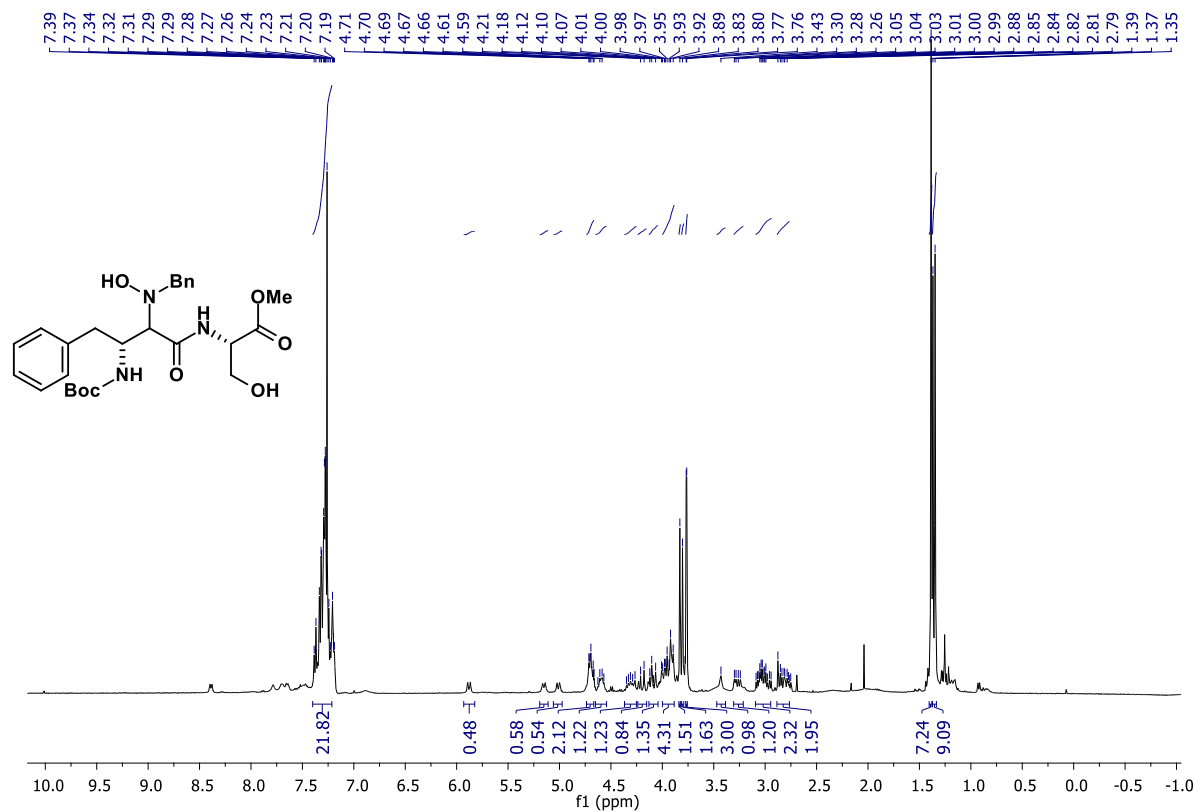


FIGURA A106 – RMN de ^1H de **48** (400 MHz, CDCl_3)

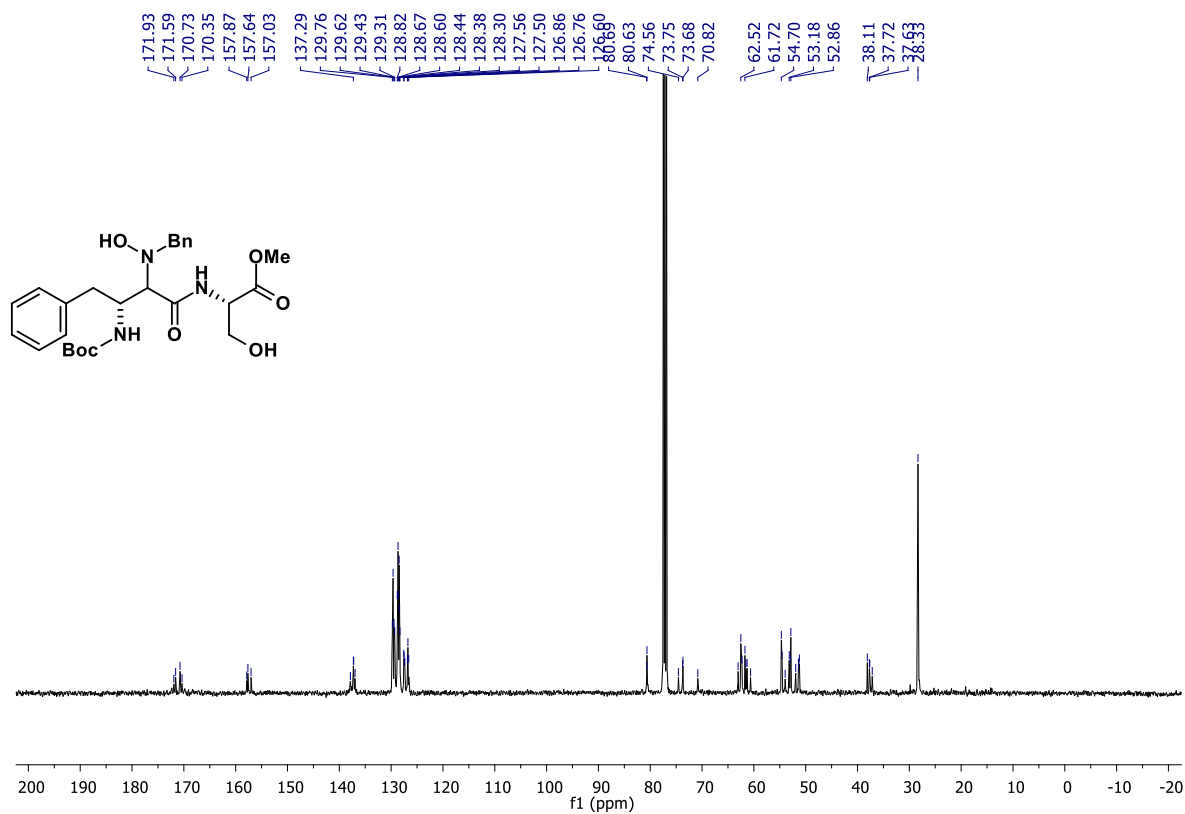


FIGURA A107 – RMN de ¹³C de **48** (100 MHz, CDCl₃)

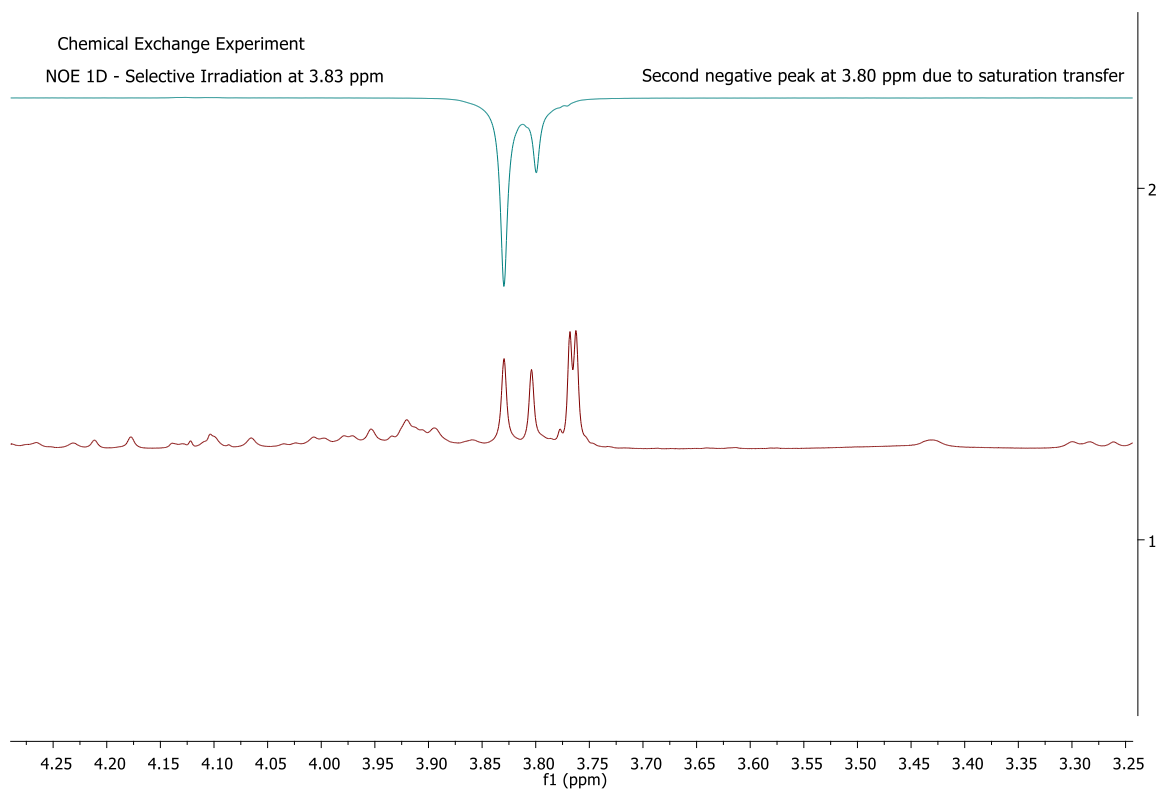


FIGURA A108 – RMN de ¹H de **48** (400 MHz, CDCl₃). Experimento de NOE 1D indicando a existência de rotâmeros

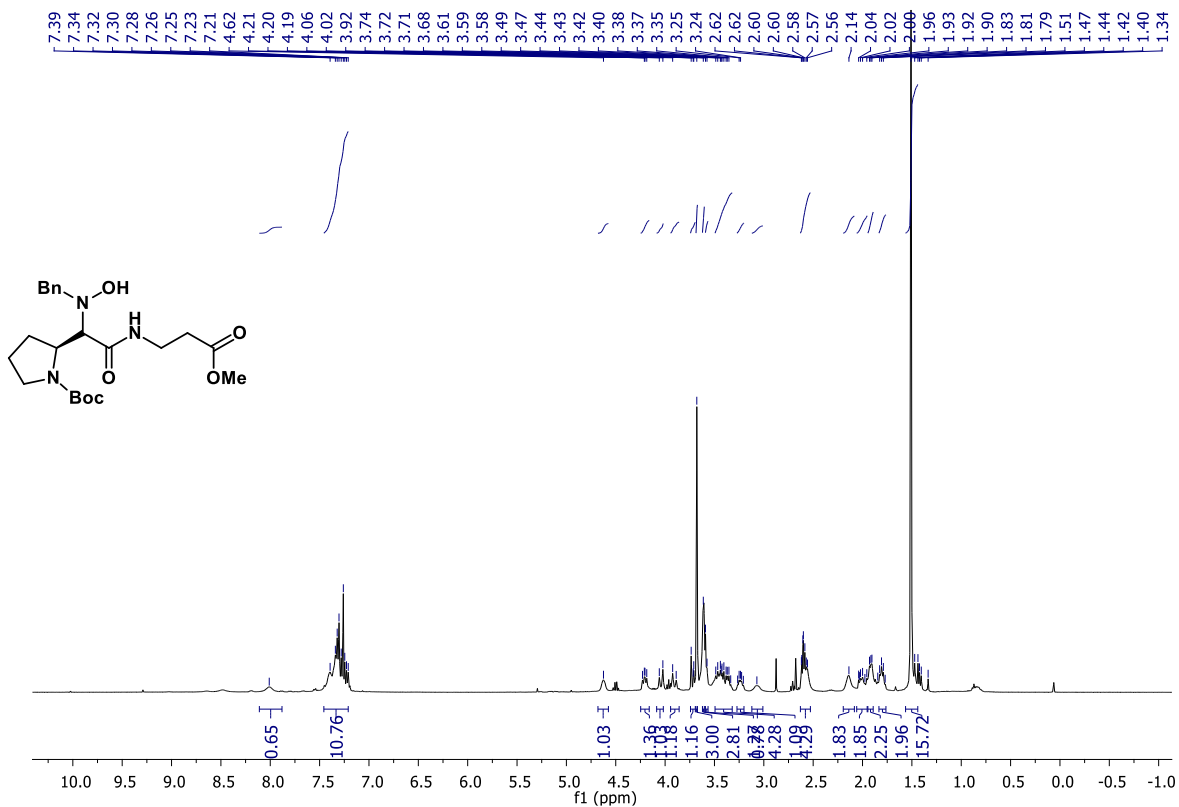


FIGURA A109 – RMN de ¹H de **49** (400 MHz, CDCl₃)

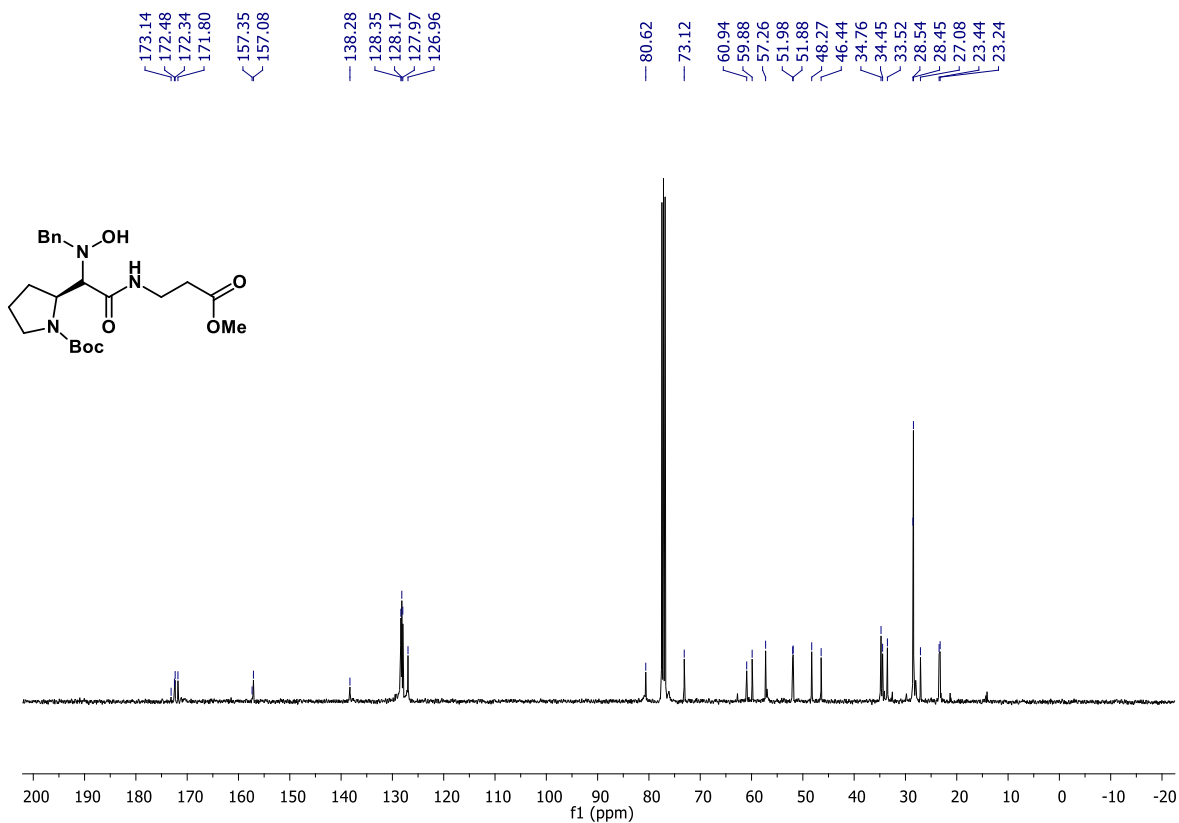


FIGURA A110 – RMN de ¹³C de **49** (100 MHz, CDCl₃)

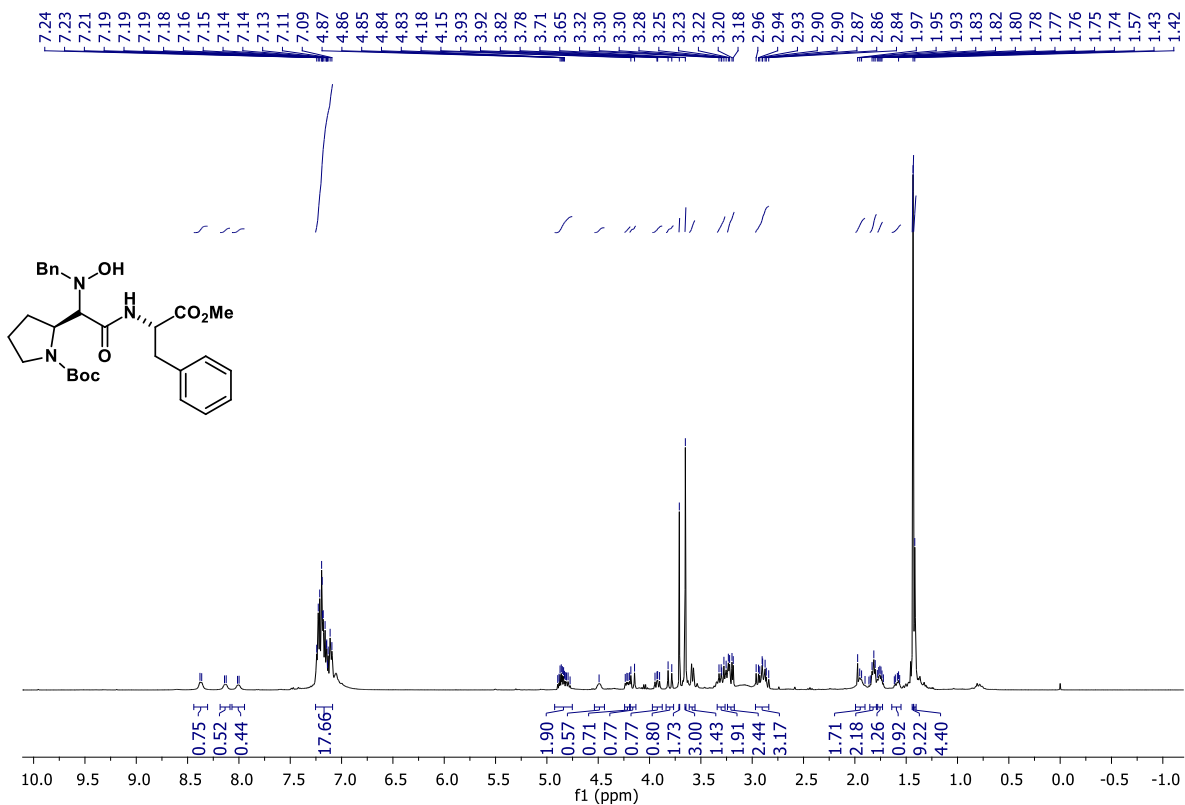


FIGURA A111 – RMN de ¹H de **50** (400 MHz, CDCl₃)

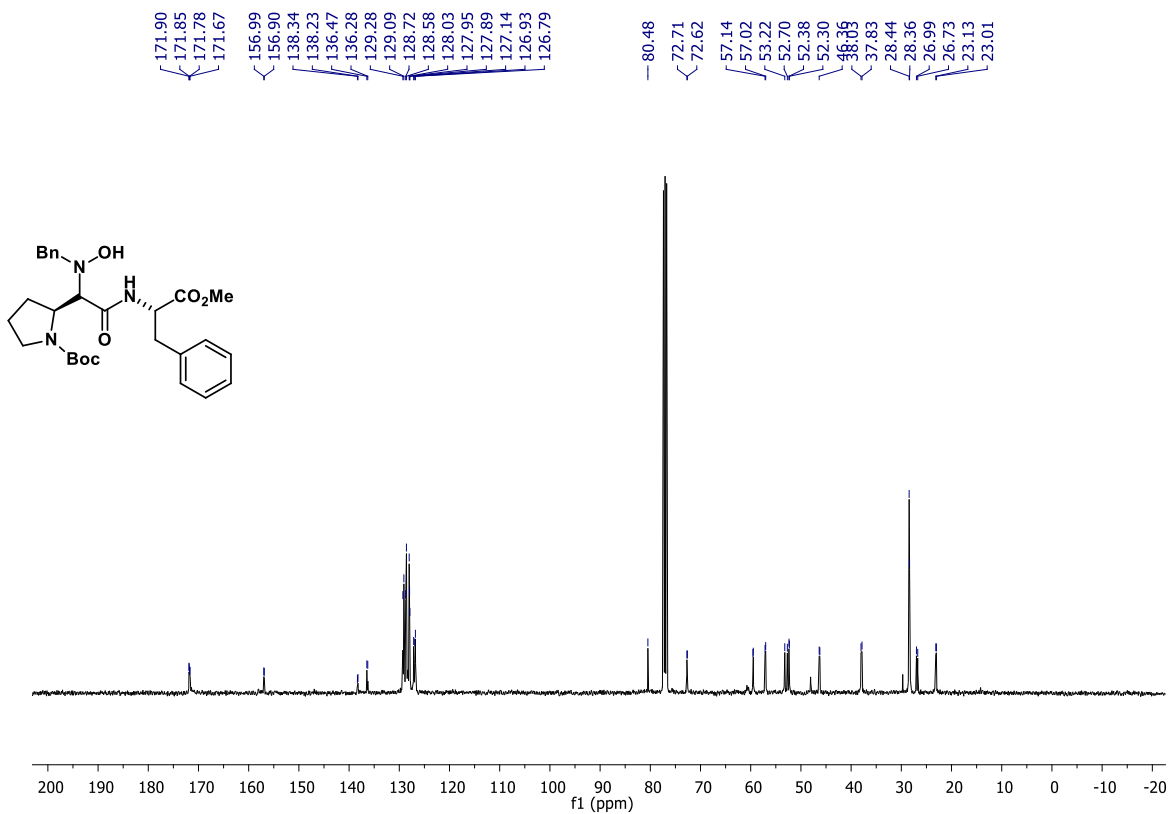


FIGURA A112 – RMN de ¹³C de **50** (100 MHz, CDCl₃)

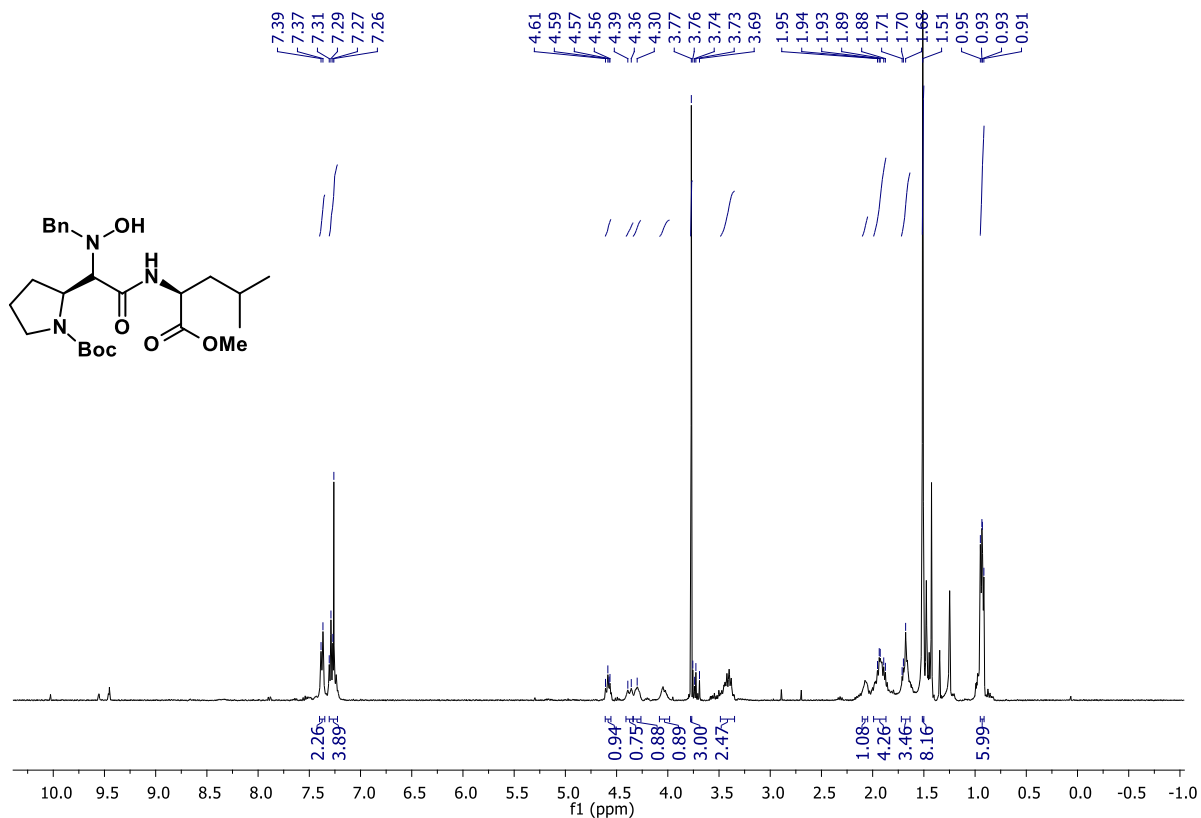


FIGURA A113 – RMN de ^1H de **51** (400 MHz, CDCl_3)

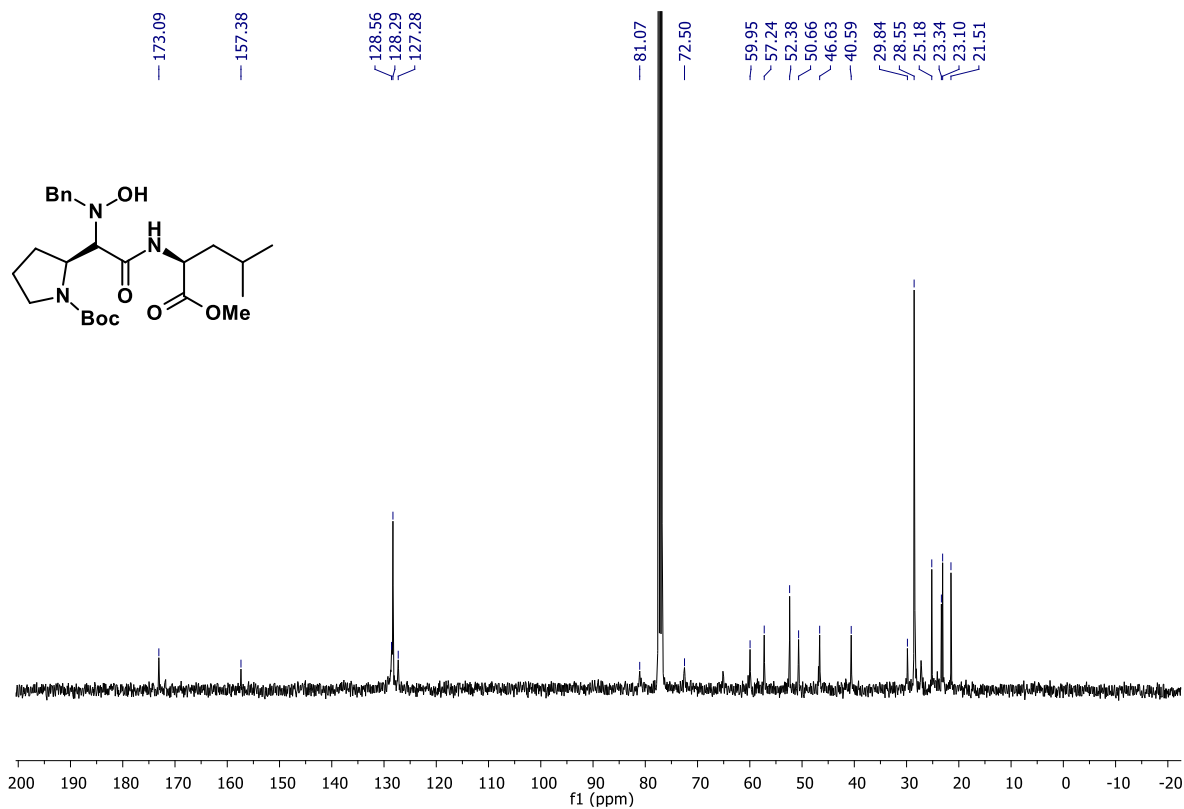
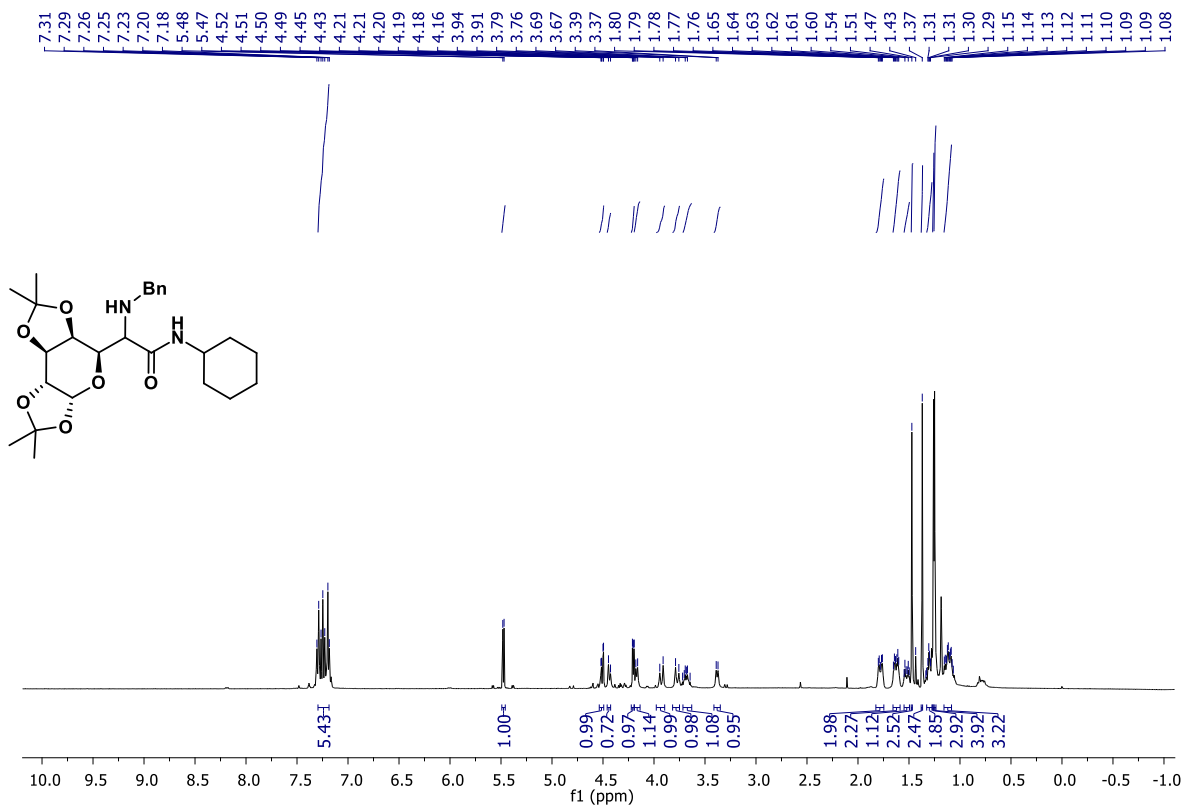
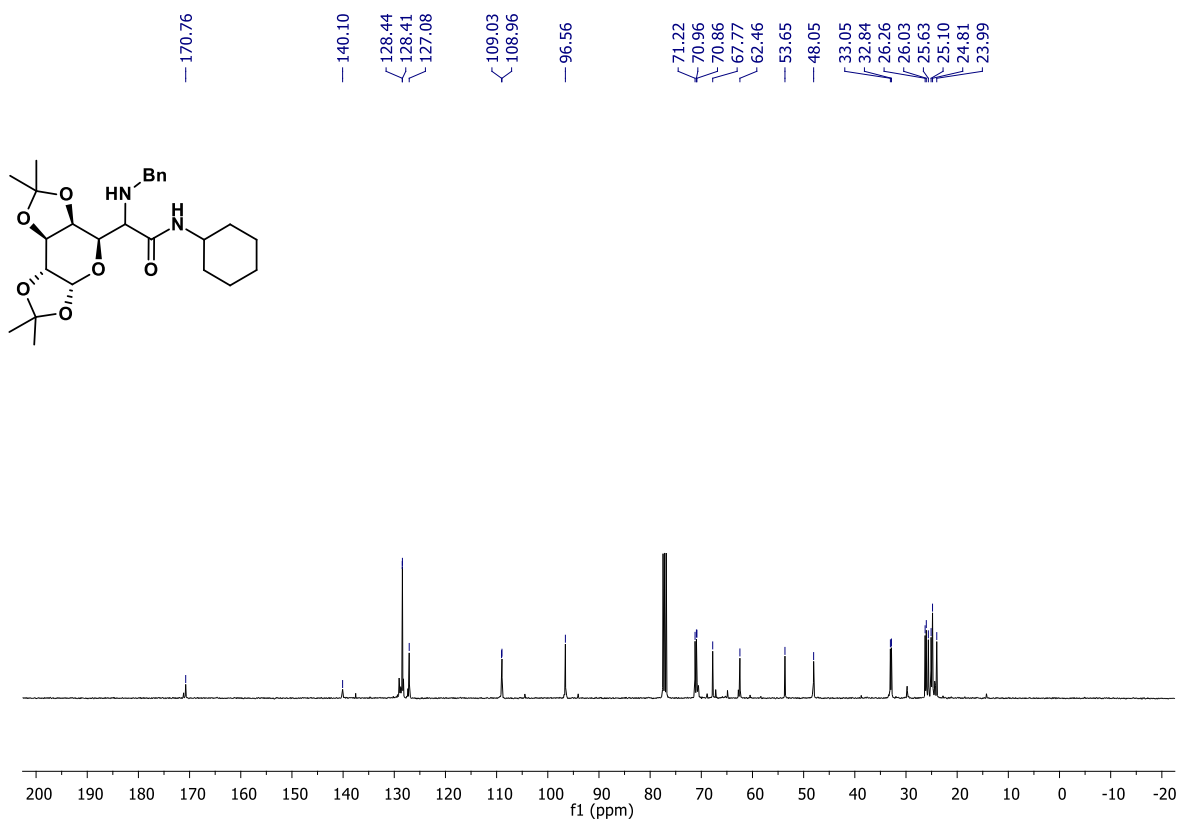


FIGURA A114 – RMN de ^{13}C de **51** (100 MHz, CDCl_3)

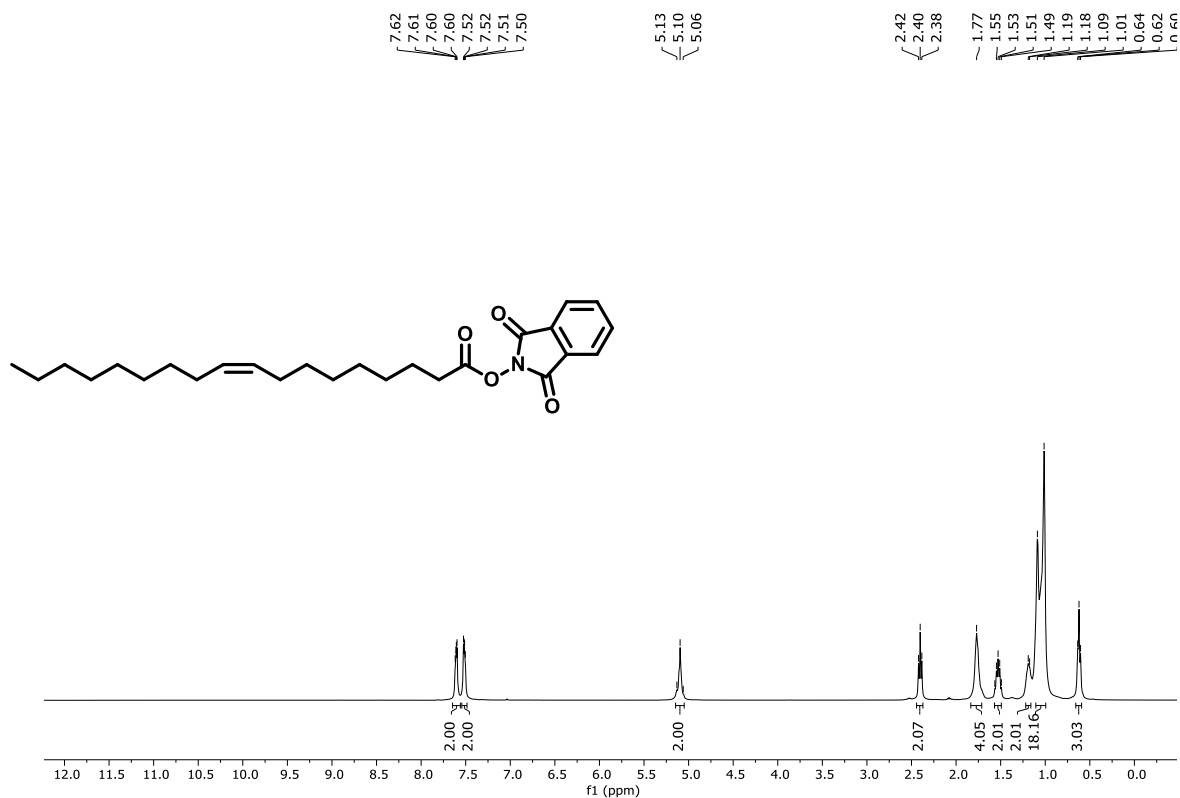


FIGURAA115 – RMN de ¹H de **52** (400 MHz, CDCl₃)

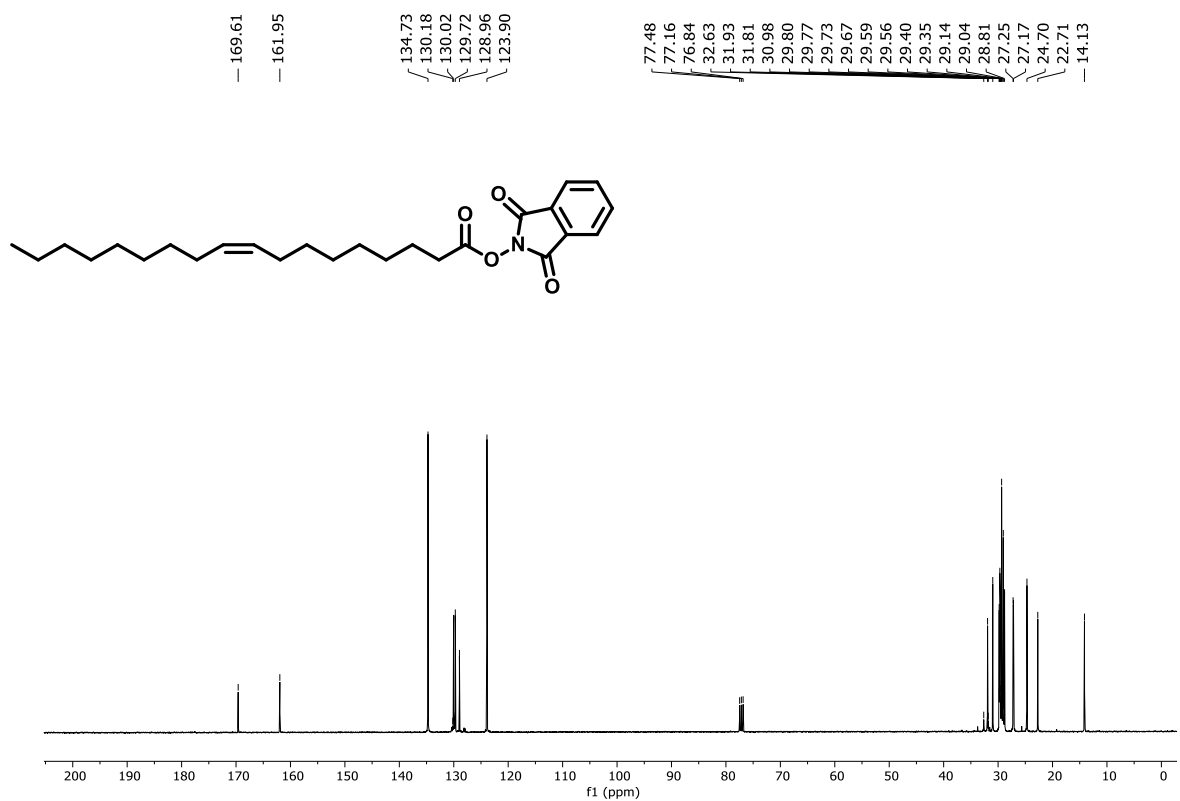


FIGURAA116 – RMN de ¹³C de **52** (100 MHz, CDCl₃)

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C – Capítulo 2



FIGURAA1 – RMN de ^1H de **1a** (400 MHz, CDCl_3)



FIGURAA2 – RMN de ^{13}C de **1a** (100 MHz, CDCl_3)

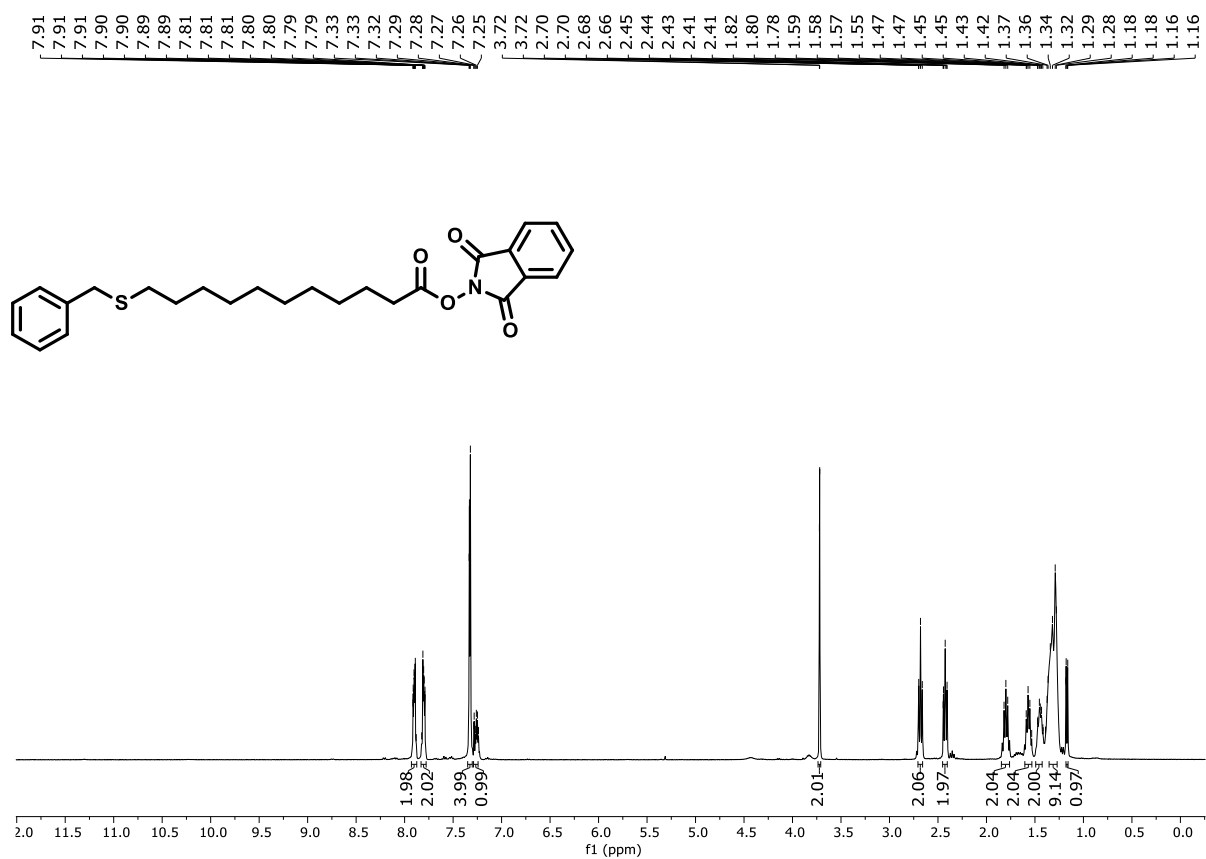


FIGURA A3 – RMN de ^1H de **1b** (400 MHz, CDCl_3)

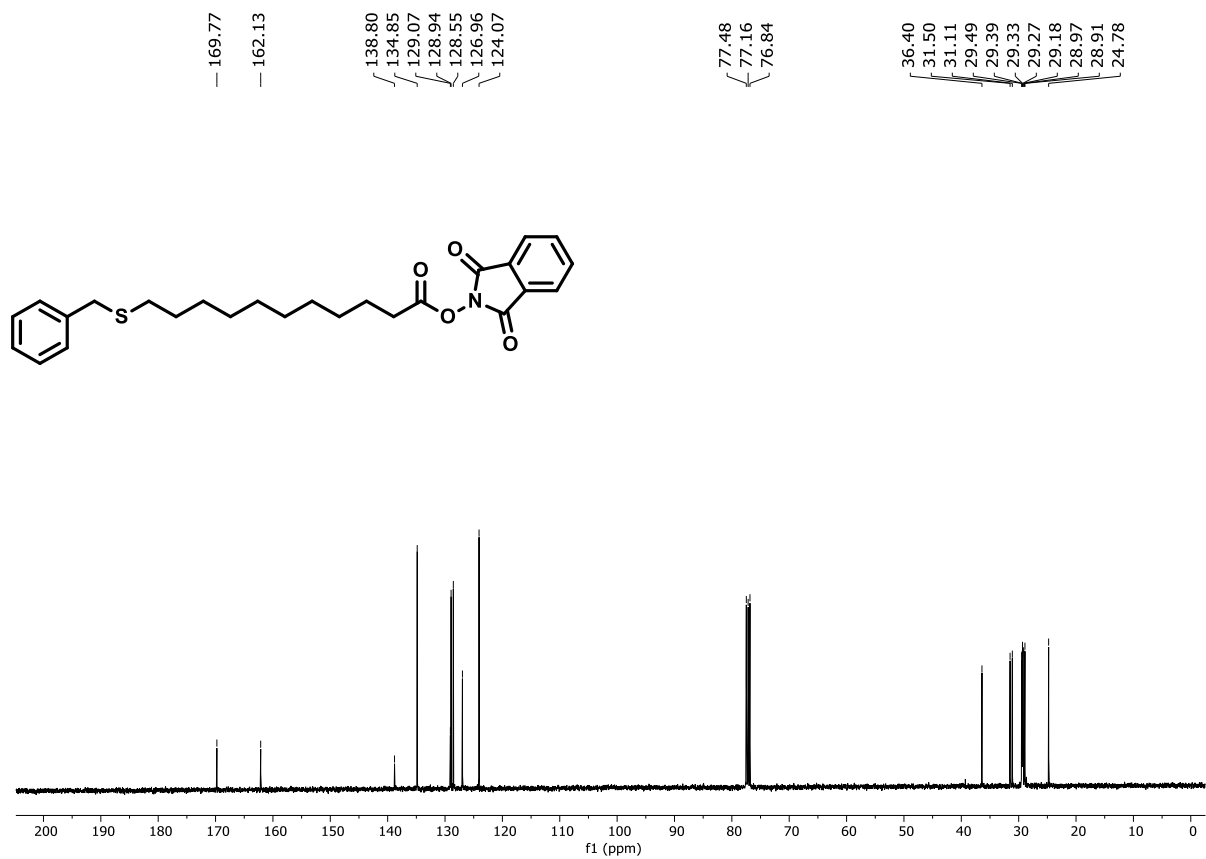


FIGURA A4 – RMN de ^{13}C de **1b** (100 MHz, CDCl_3)

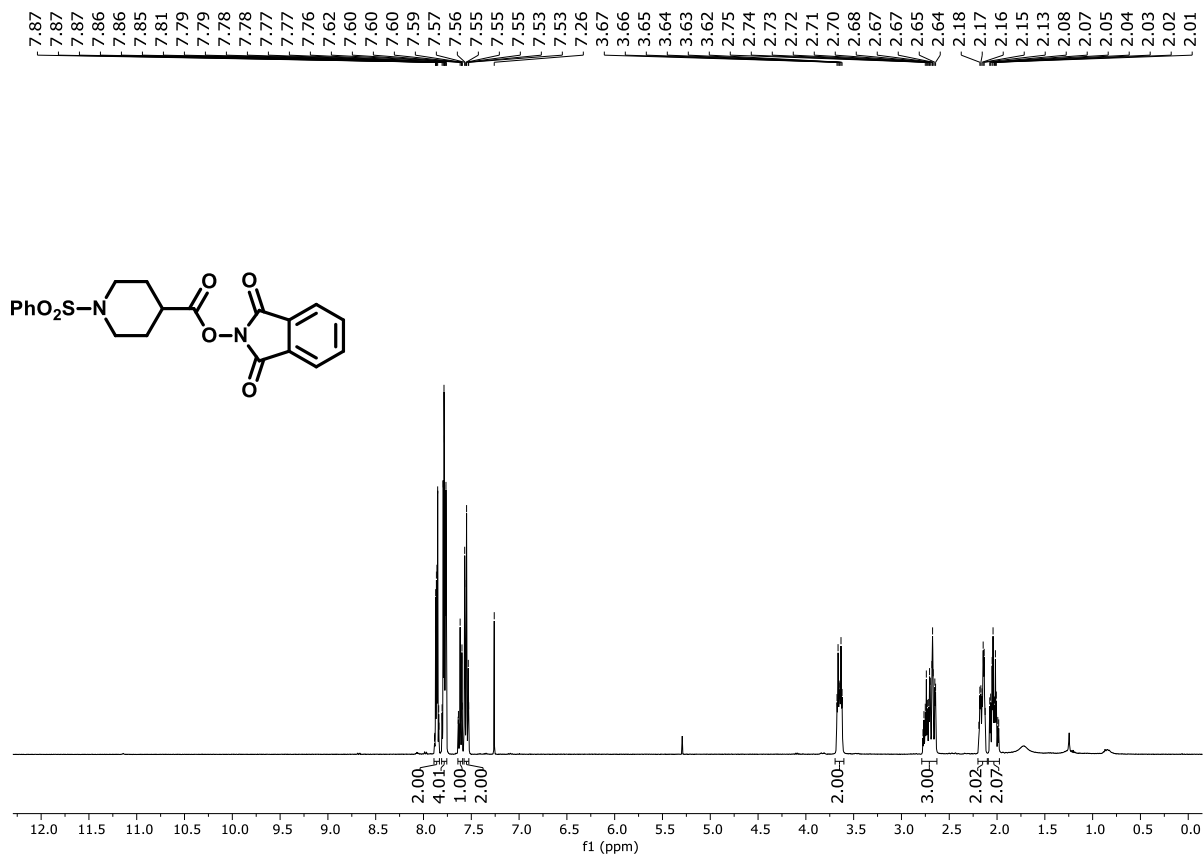


FIGURA A5 – RMN de ¹H de **1e** (400 MHz, CDCl₃)

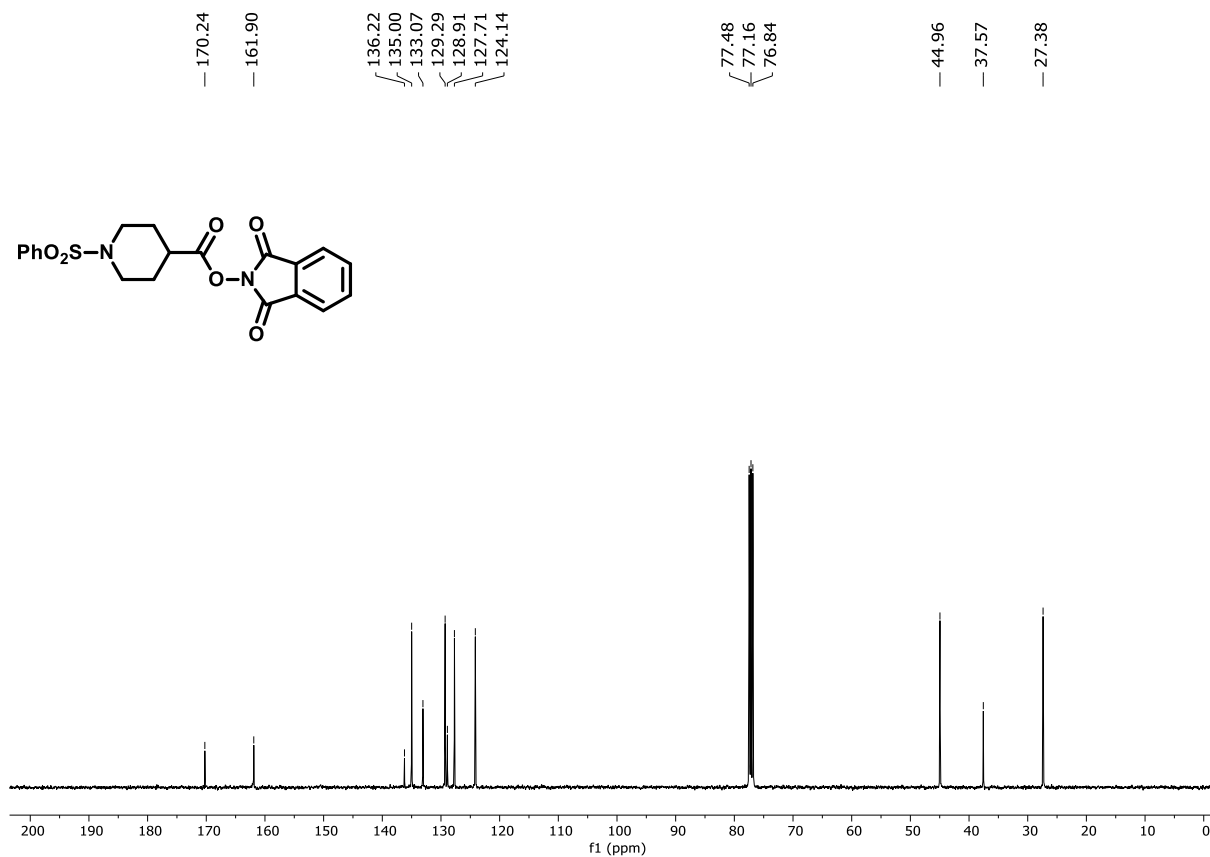


FIGURA A6 – RMN de ¹³C de **1e** (100 MHz, CDCl₃)

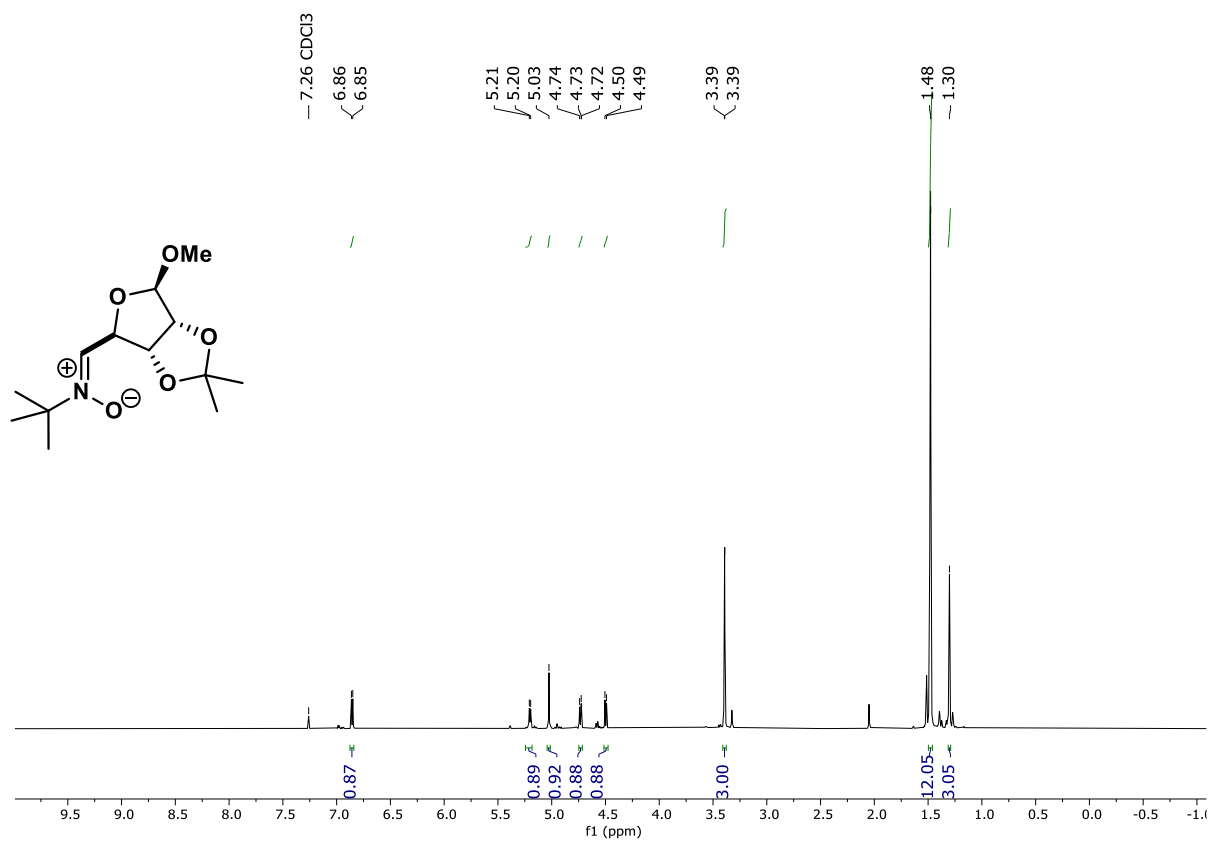


FIGURA A7 – RMN de ¹H de Nit.2 (400 MHz, CDCl₃)

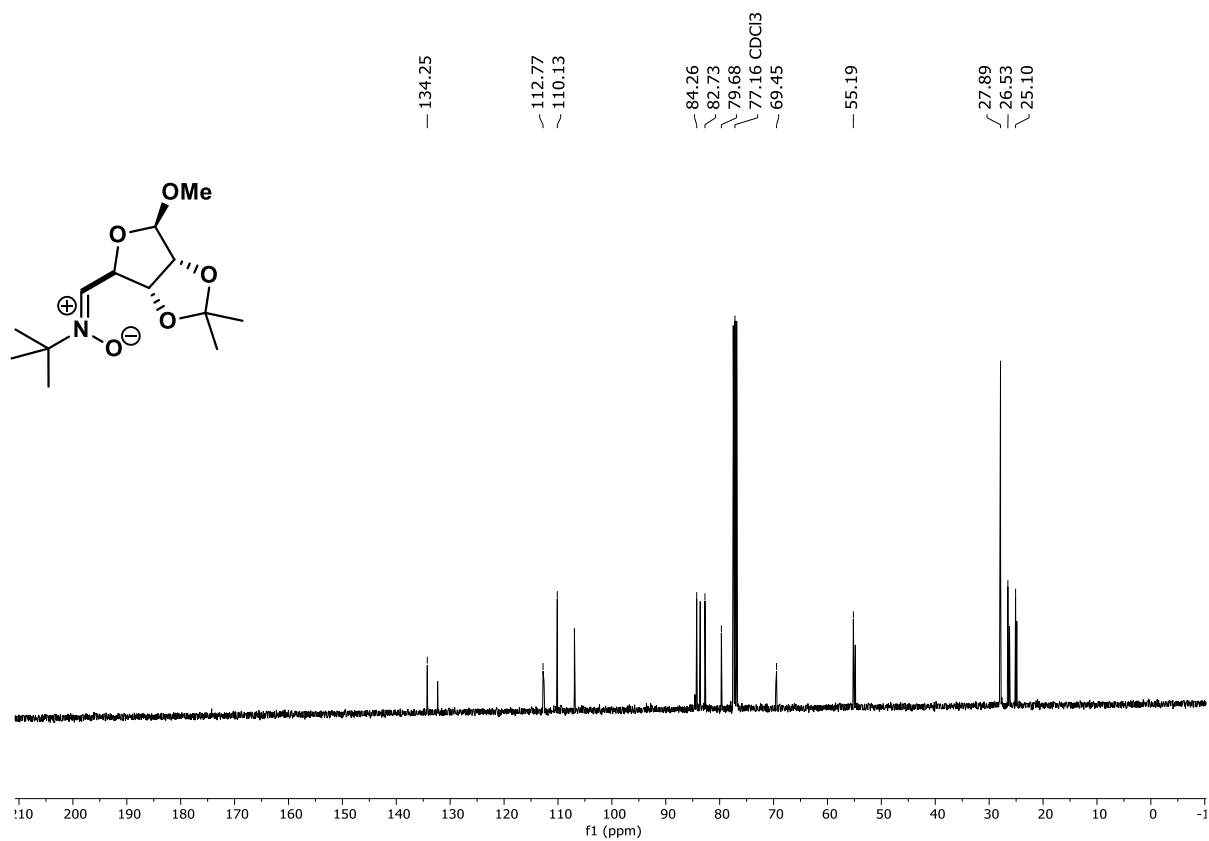


FIGURA A8 – RMN de ¹³C de Nit.2 (100 MHz, CDCl₃)

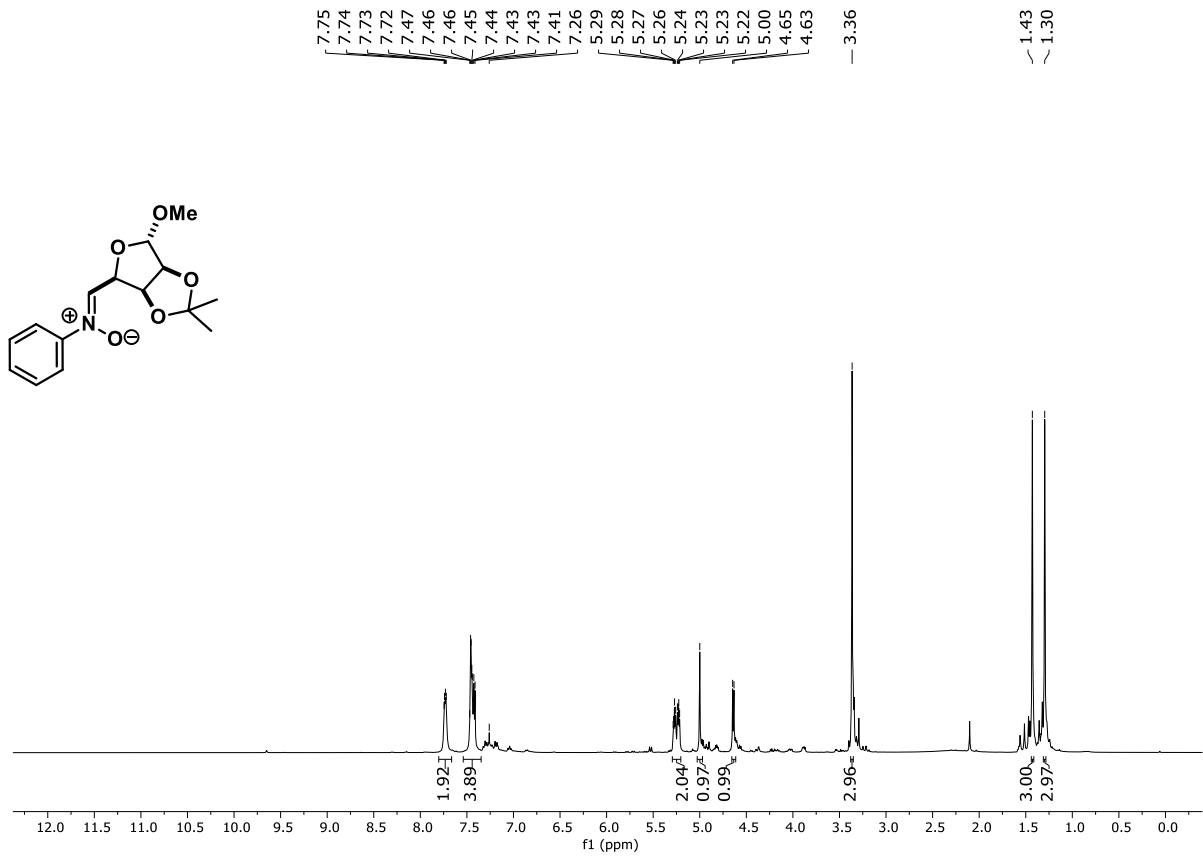


FIGURA A9 – RMN de ¹H de Nit.3 (400 MHz, CDCl₃)

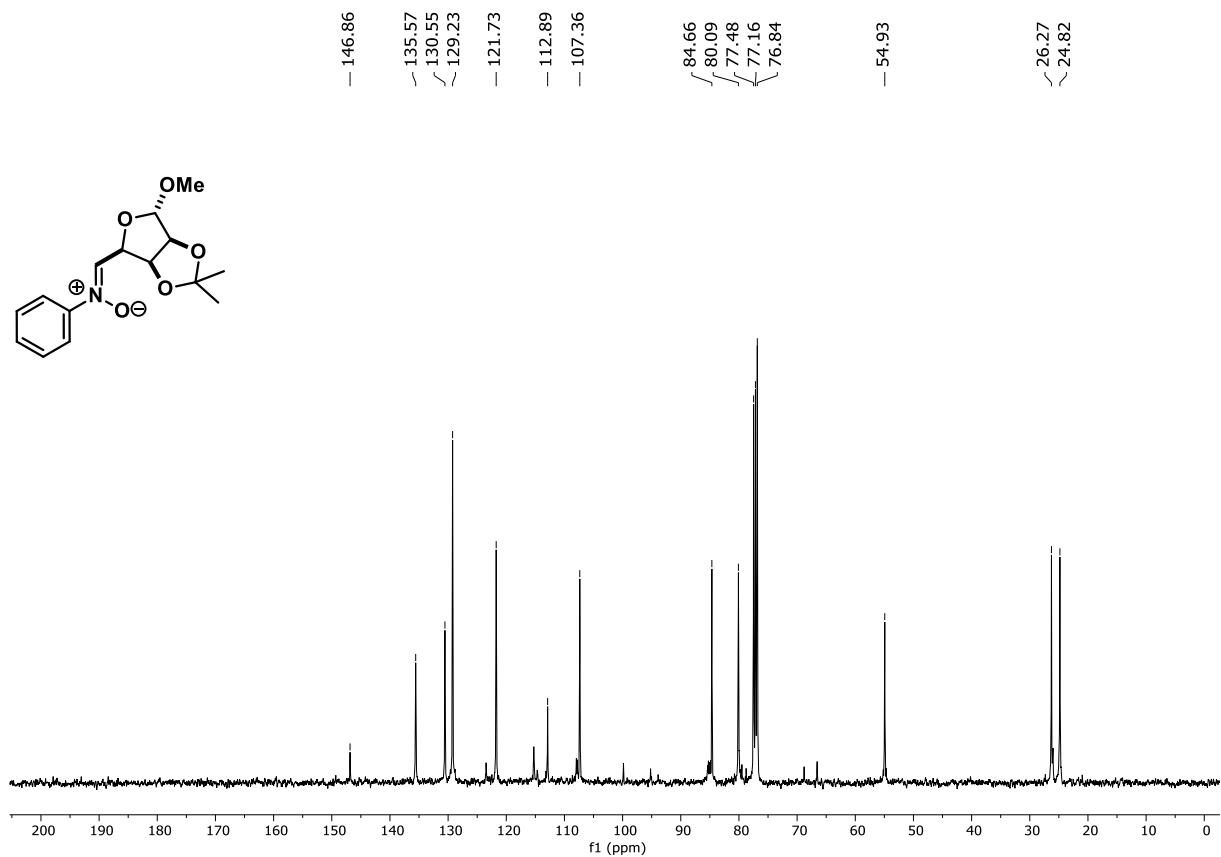
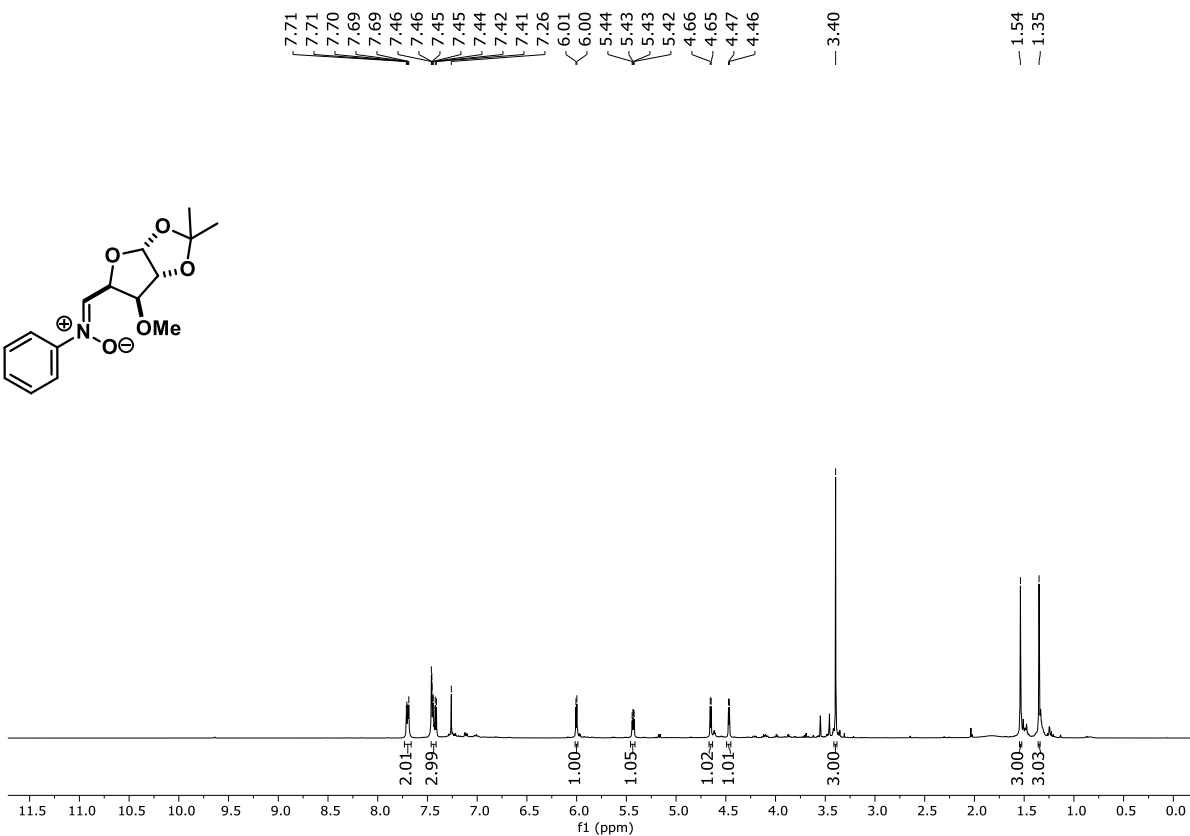
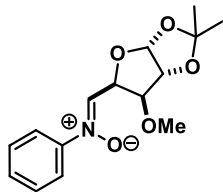
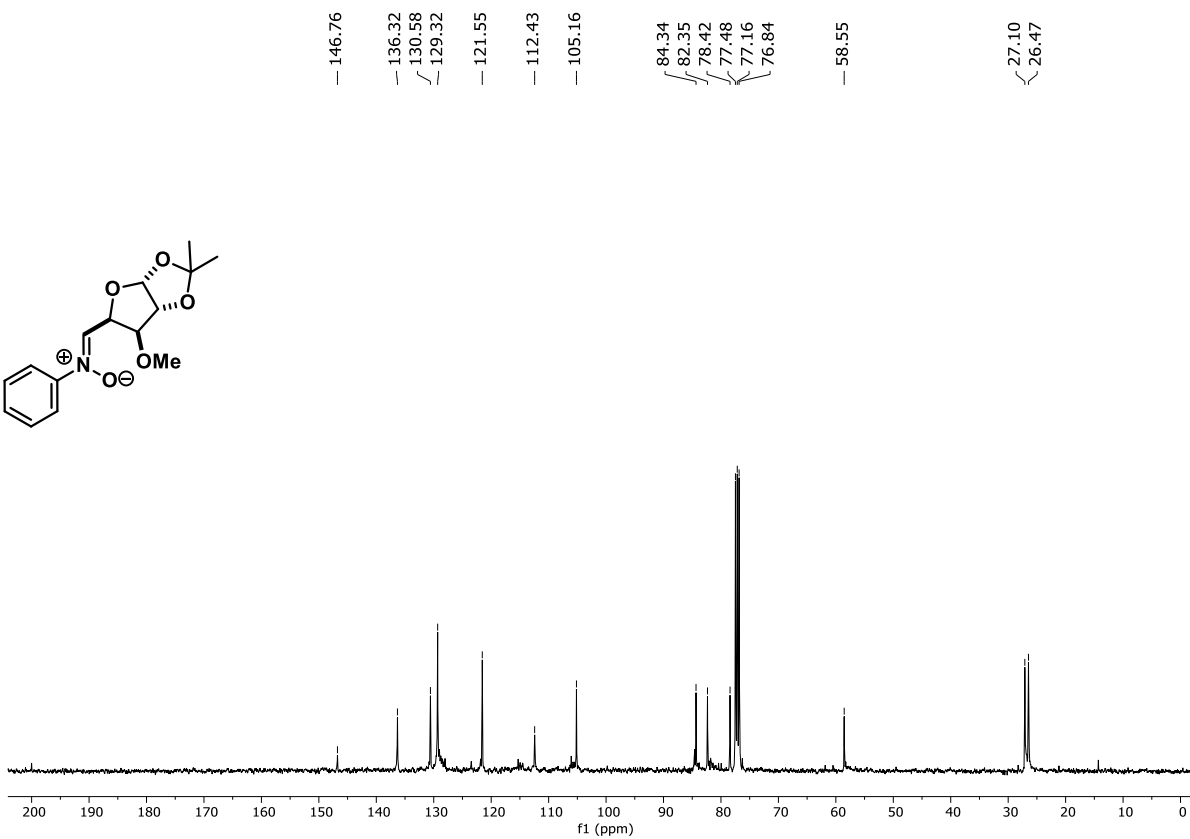
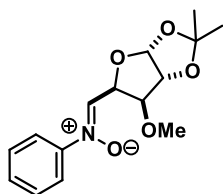


FIGURA A10 – RMN de ¹³C de Nit.3 (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA11 – RMN de ^1H de **Nit.5** (400 MHz, CDCl_3)



FIGURAA12 – RMN de ^{13}C de **Nit.5** (100 MHz, CDCl_3)

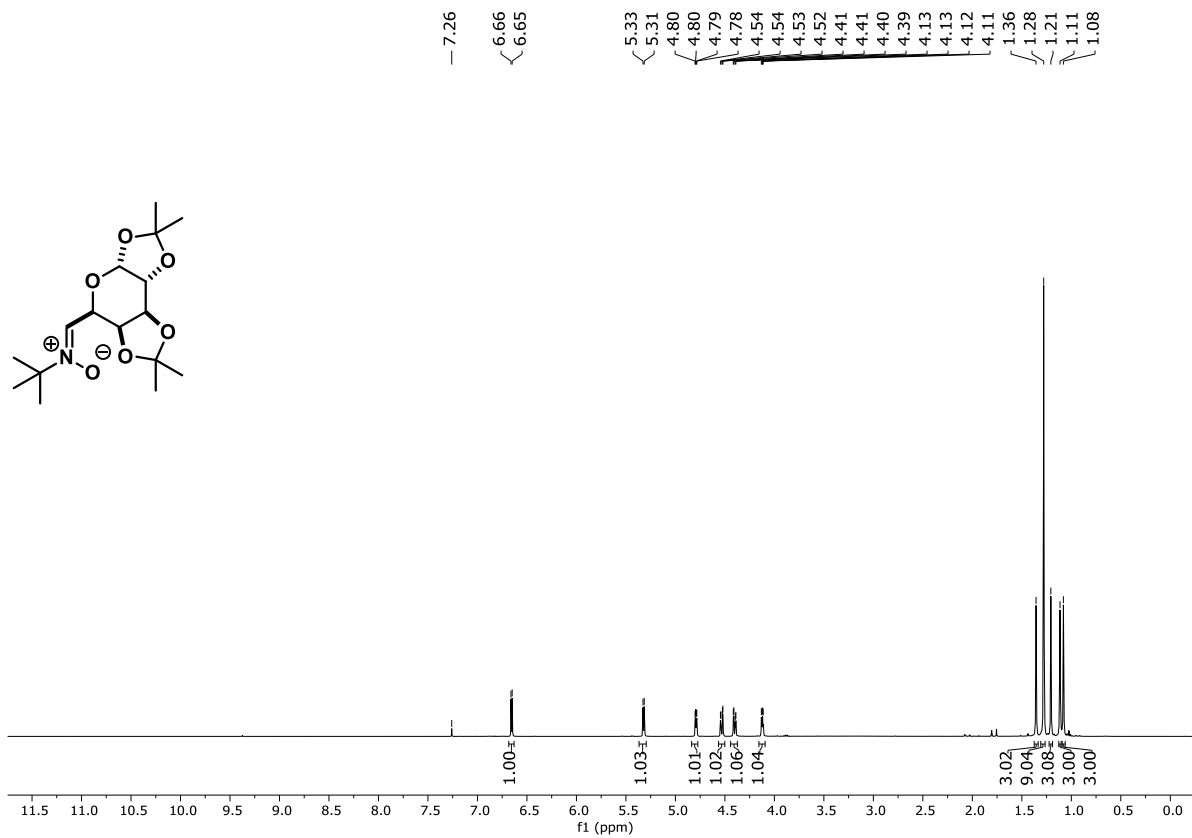


FIGURA A13 – RMN de ¹H de Nit.7 (400 MHz, CDCl₃)

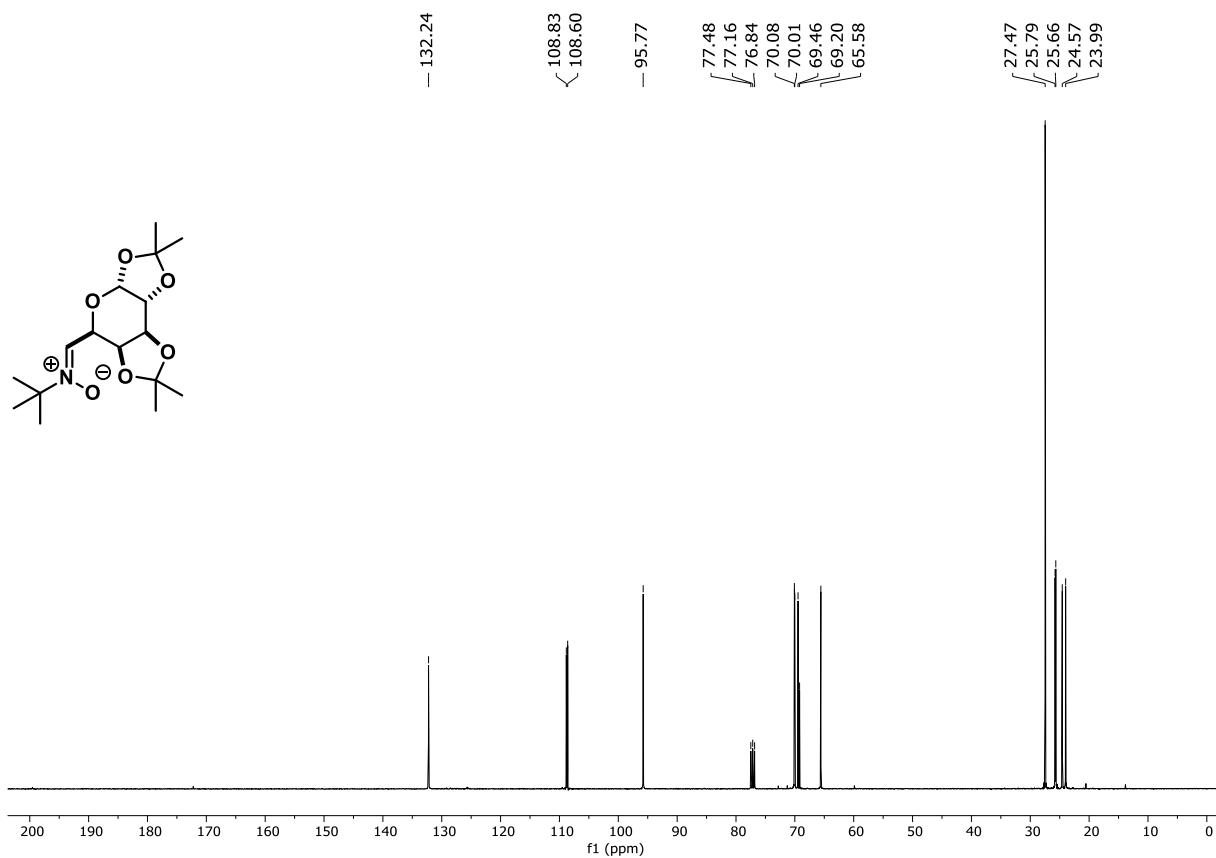


FIGURA A14 – RMN de ¹³C de Nit.7 (100 MHz, CDCl₃)

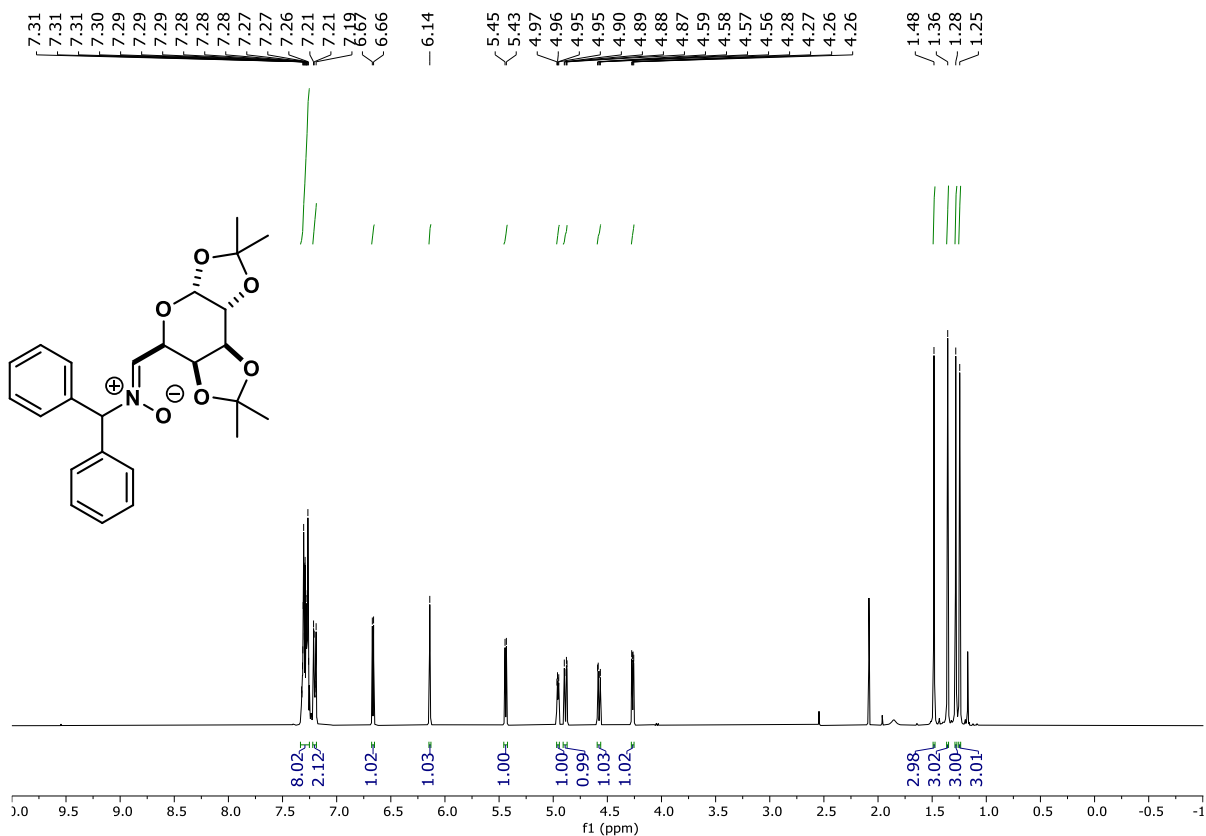


FIGURA A15 – RMN de ¹H de Nit.11 (400 MHz, CDCl₃)

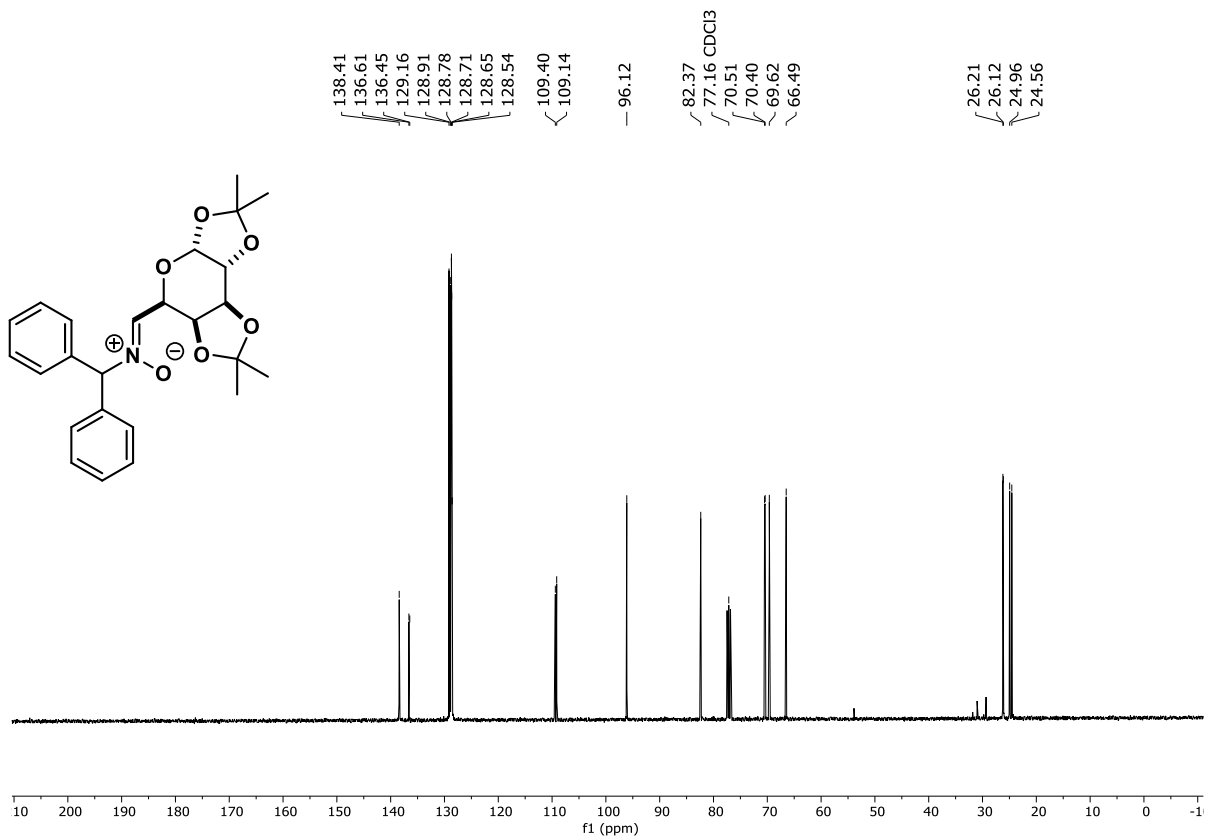


FIGURA A16 – RMN de ¹³C de Nit.11 (100 MHz, CDCl₃)

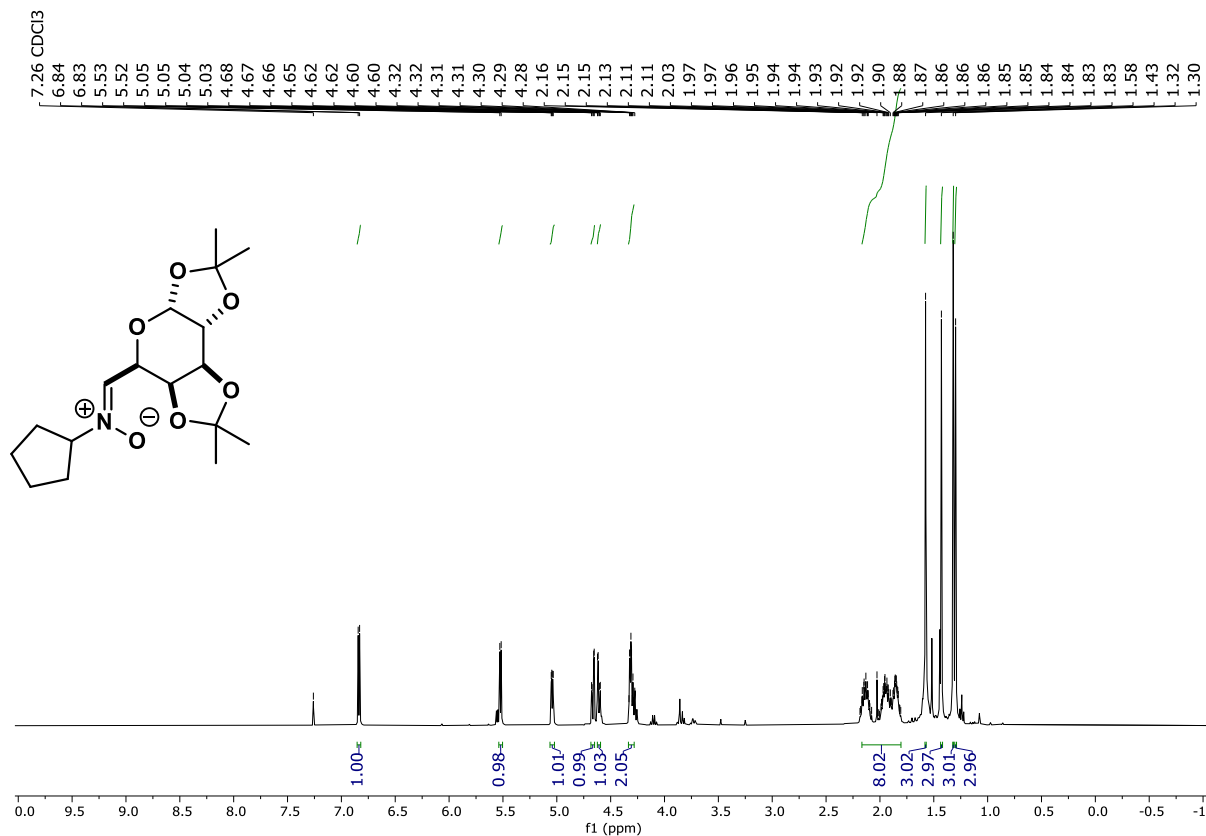


FIGURA A17 – RMN de ^1H de Nit.12 (400 MHz, CDCl_3)

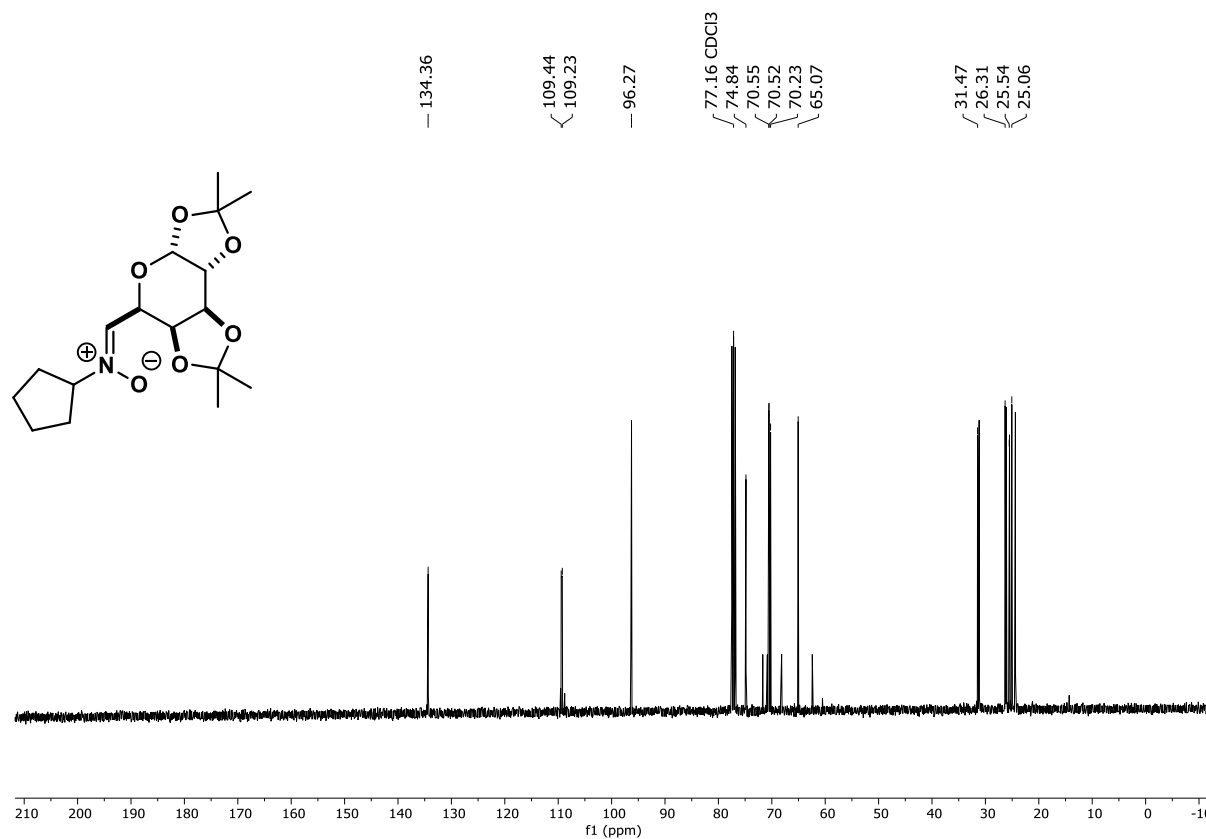
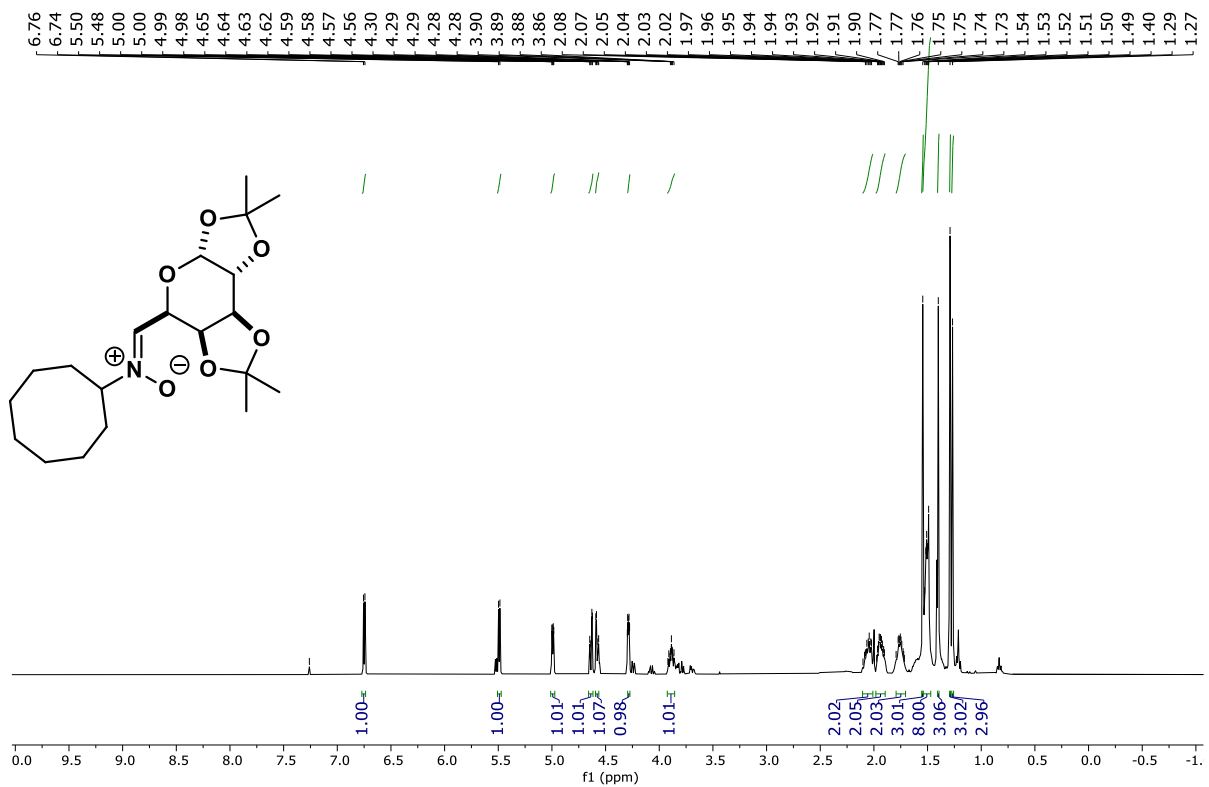
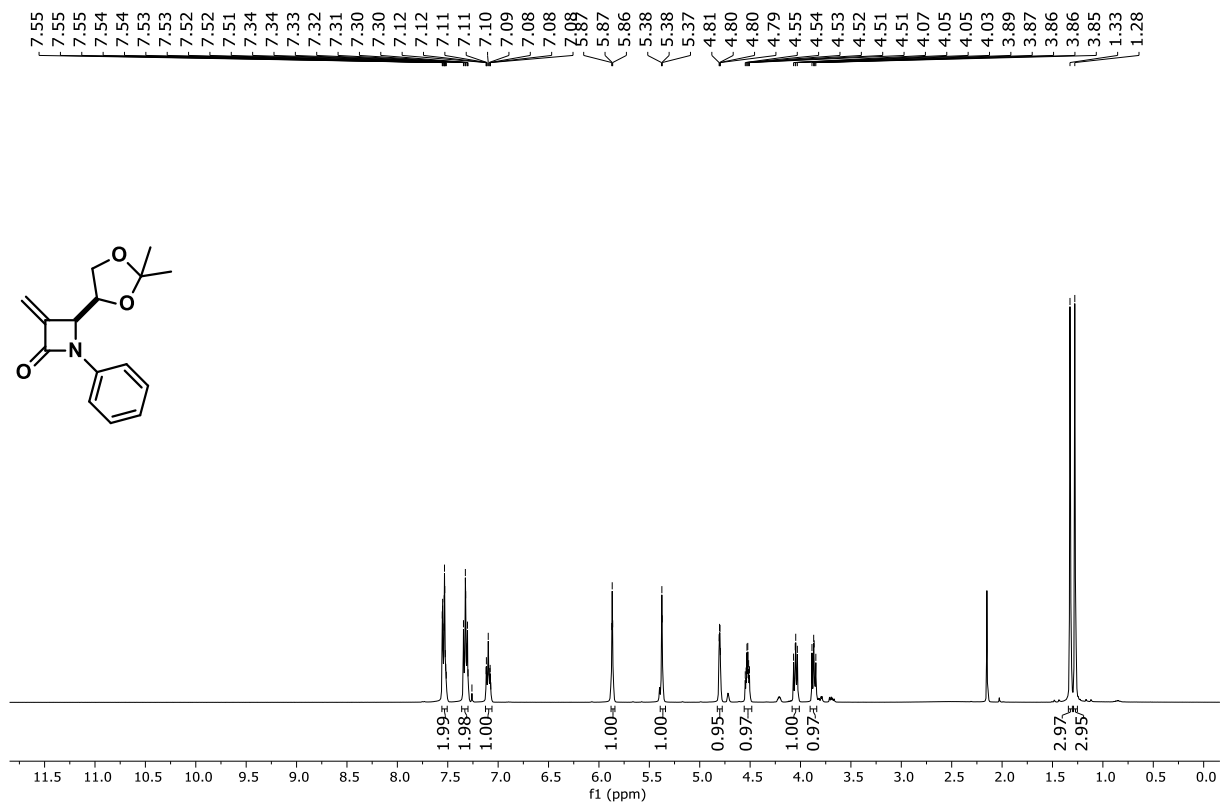


FIGURA A18 – RMN de ^{13}C de Nit.12 (100 MHz, CDCl_3)



FIGURAA19 – RMN de ^1H de Nit.13 (400 MHz, CDCl_3)



FIGURAA20 – RMN de ^1H de 2a (400 MHz, CDCl_3)

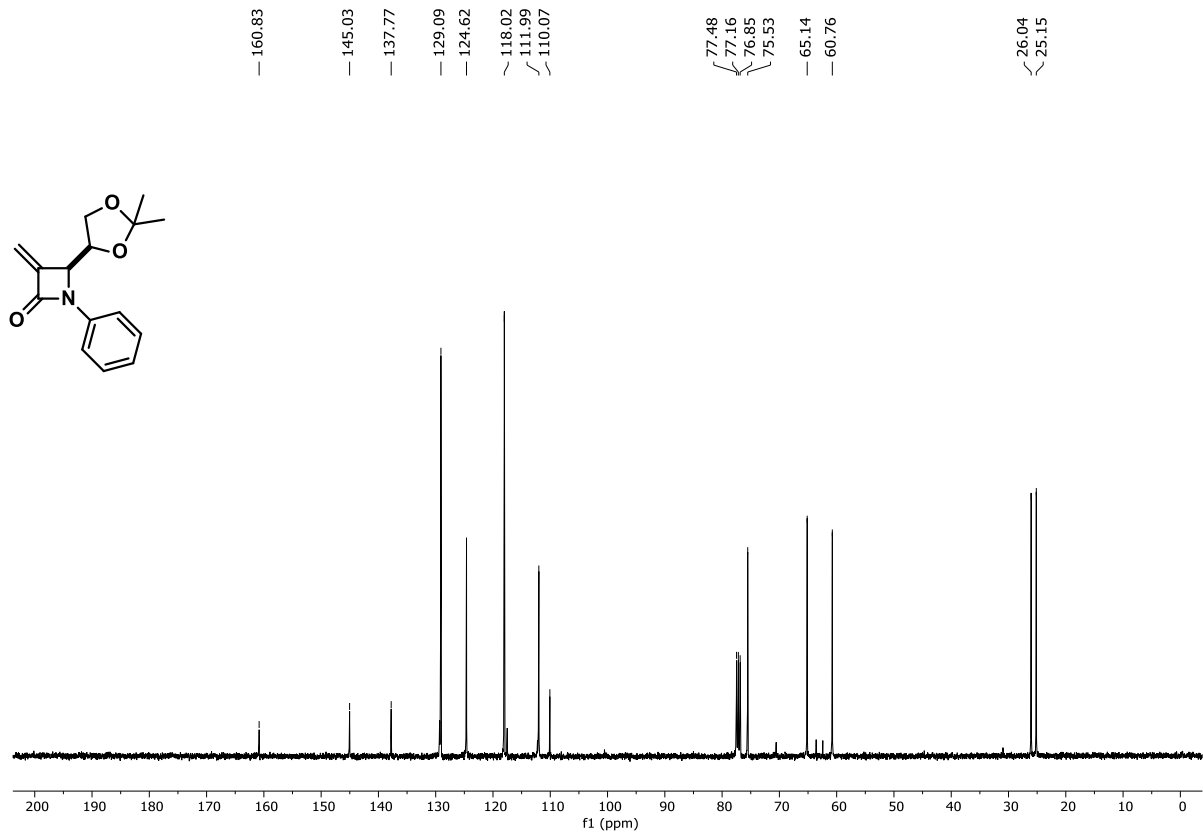


FIGURA A21 – RMN de ^{13}C de **2a** (100 MHz, CDCl_3)

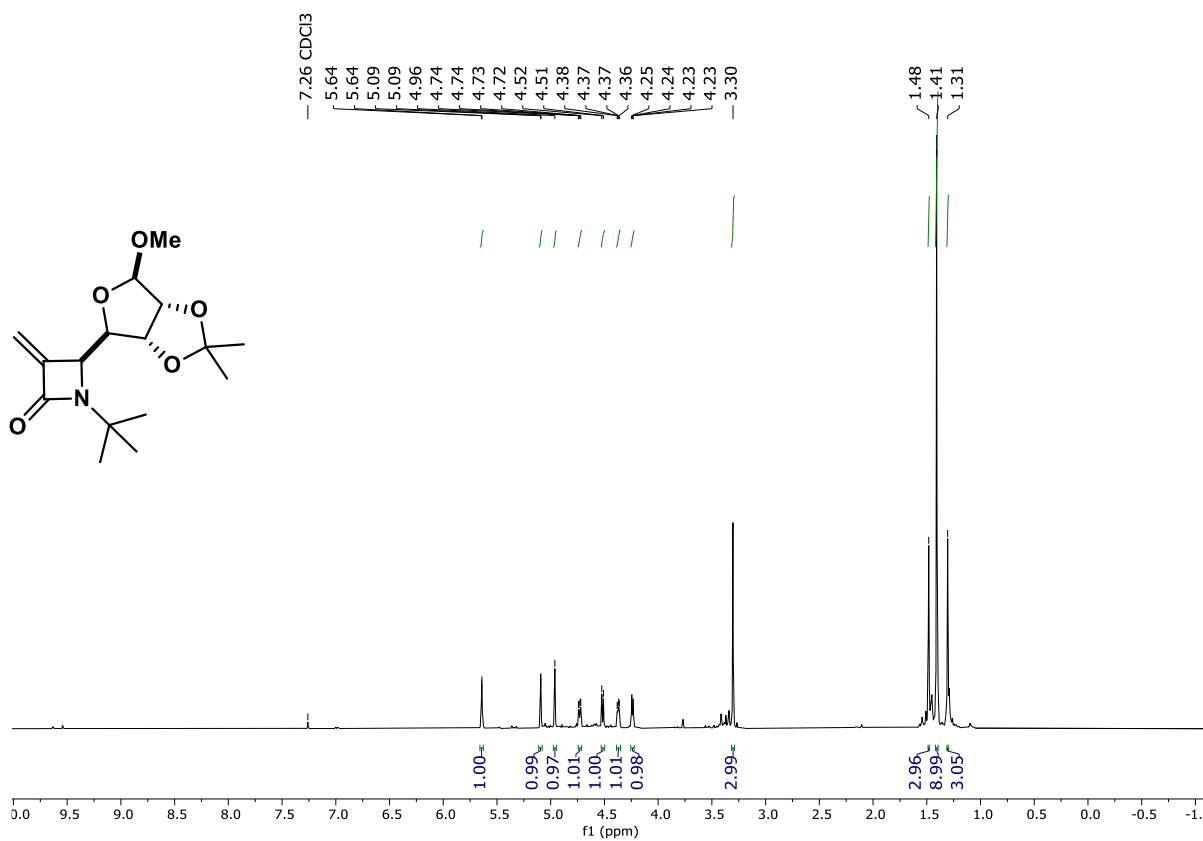


FIGURA A22 – RMN de ^1H de **2b** (400 MHz, CDCl_3)

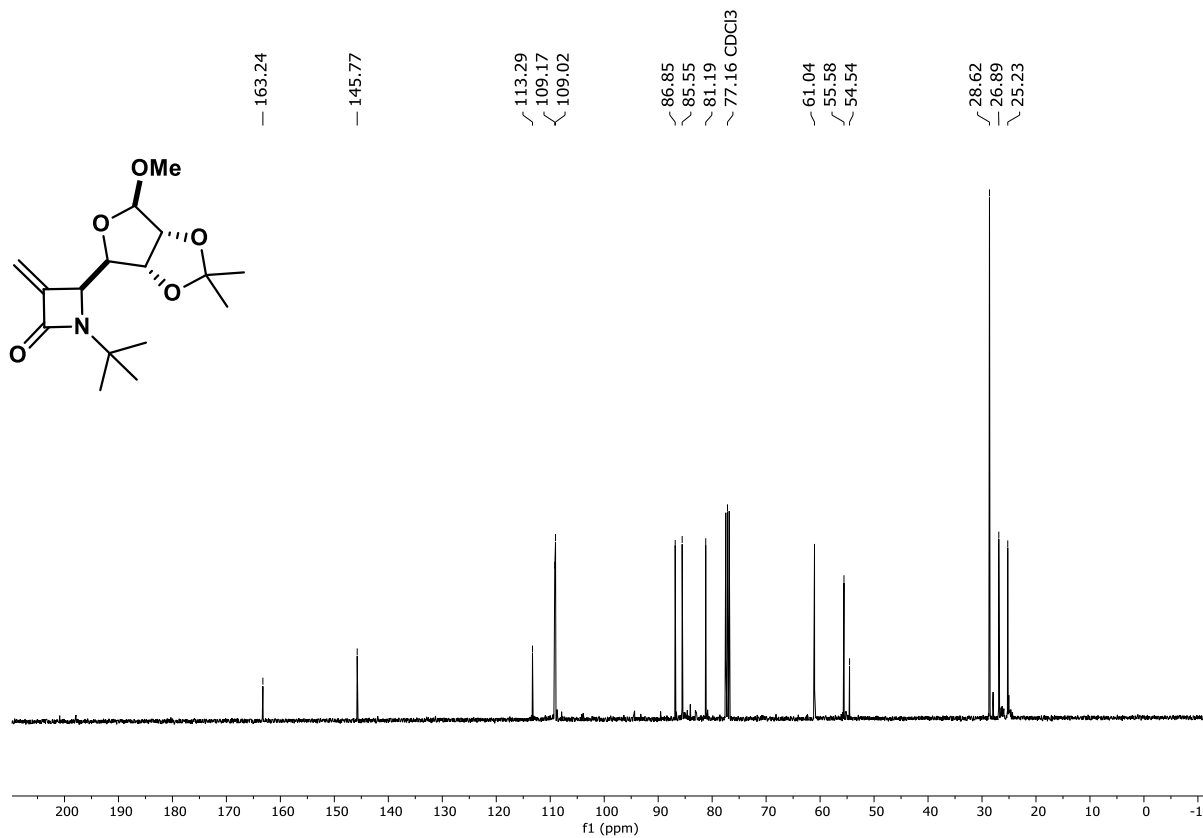


FIGURA A23 – RMN de ^{13}C de **2b** (100 MHz, CDCl₃)

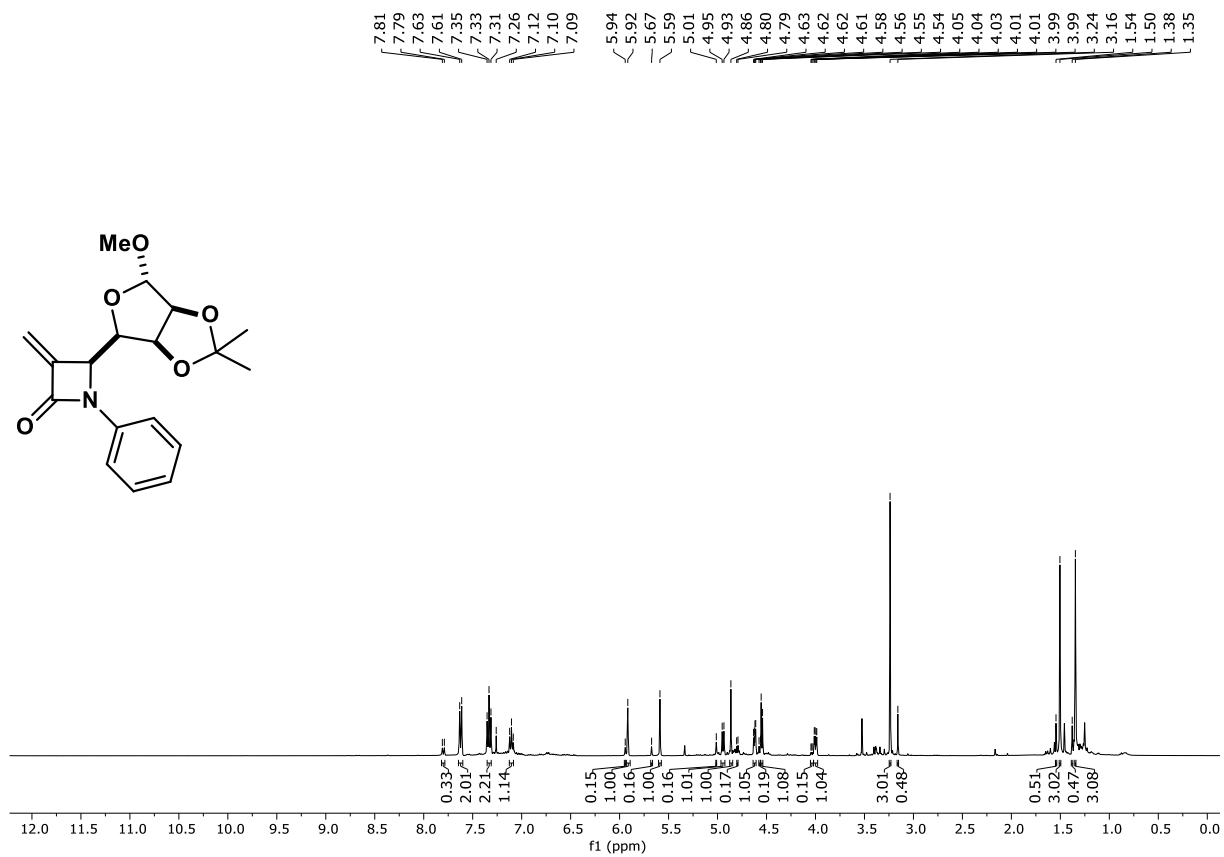


FIGURA A24 – RMN de ^1H de **2c** (400 MHz, CDCl₃)

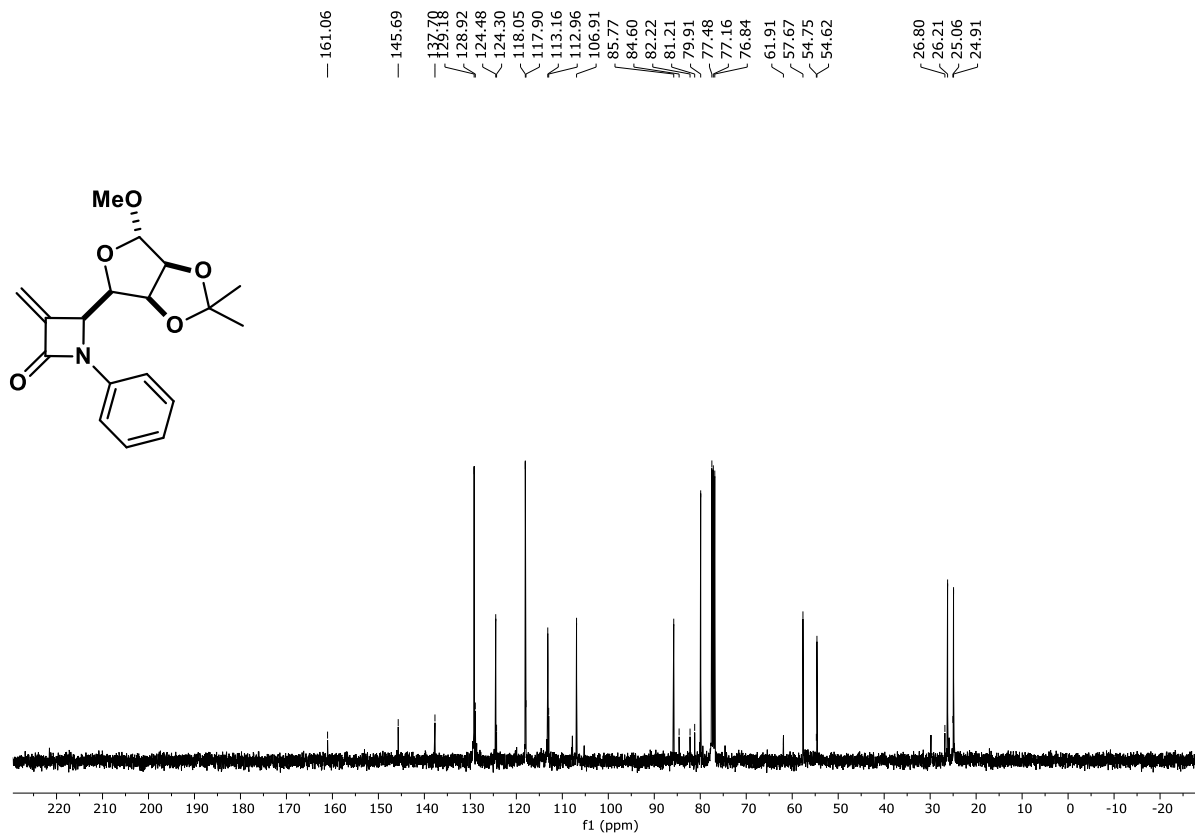


FIGURA A25 – RMN de ^{13}C de **2c** (100 MHz, CDCl_3)

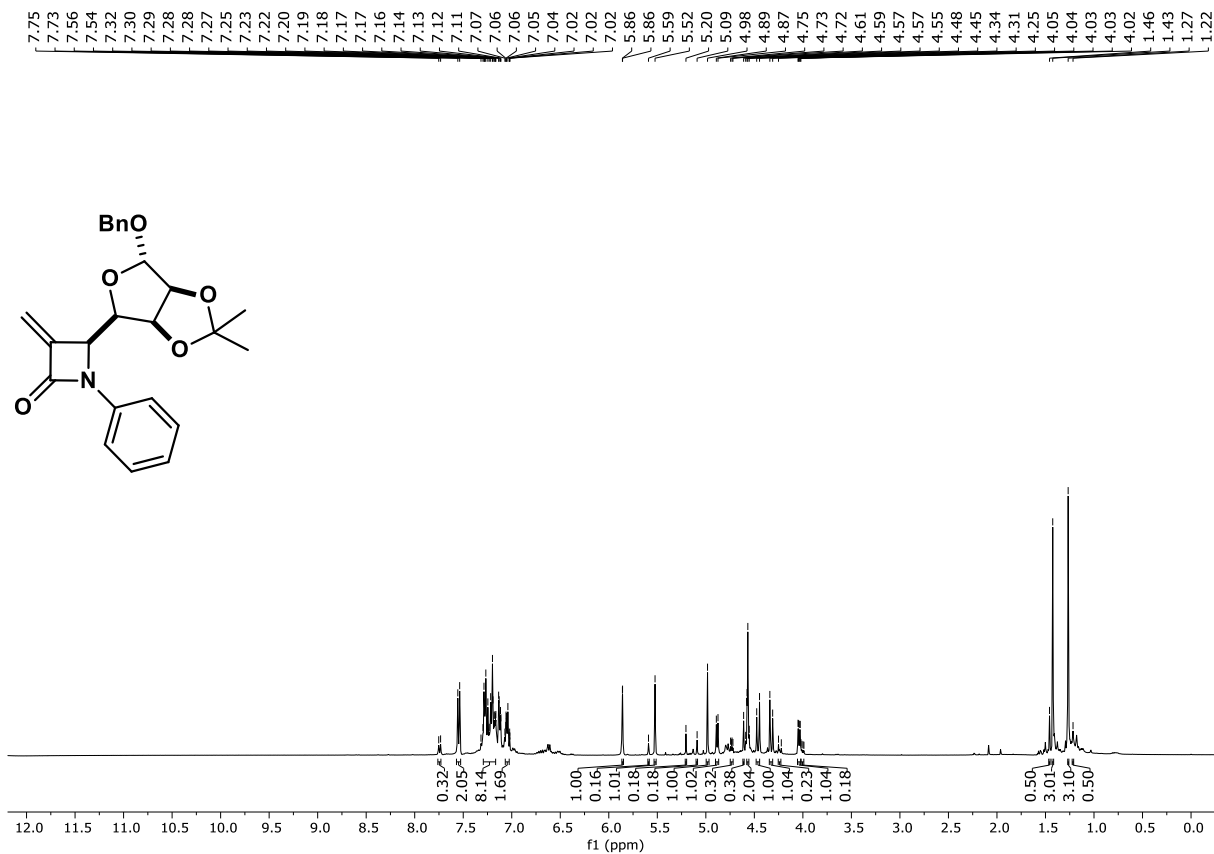


FIGURA A26 – RMN de ¹H de **2d** (400 MHz, CDCl₃)

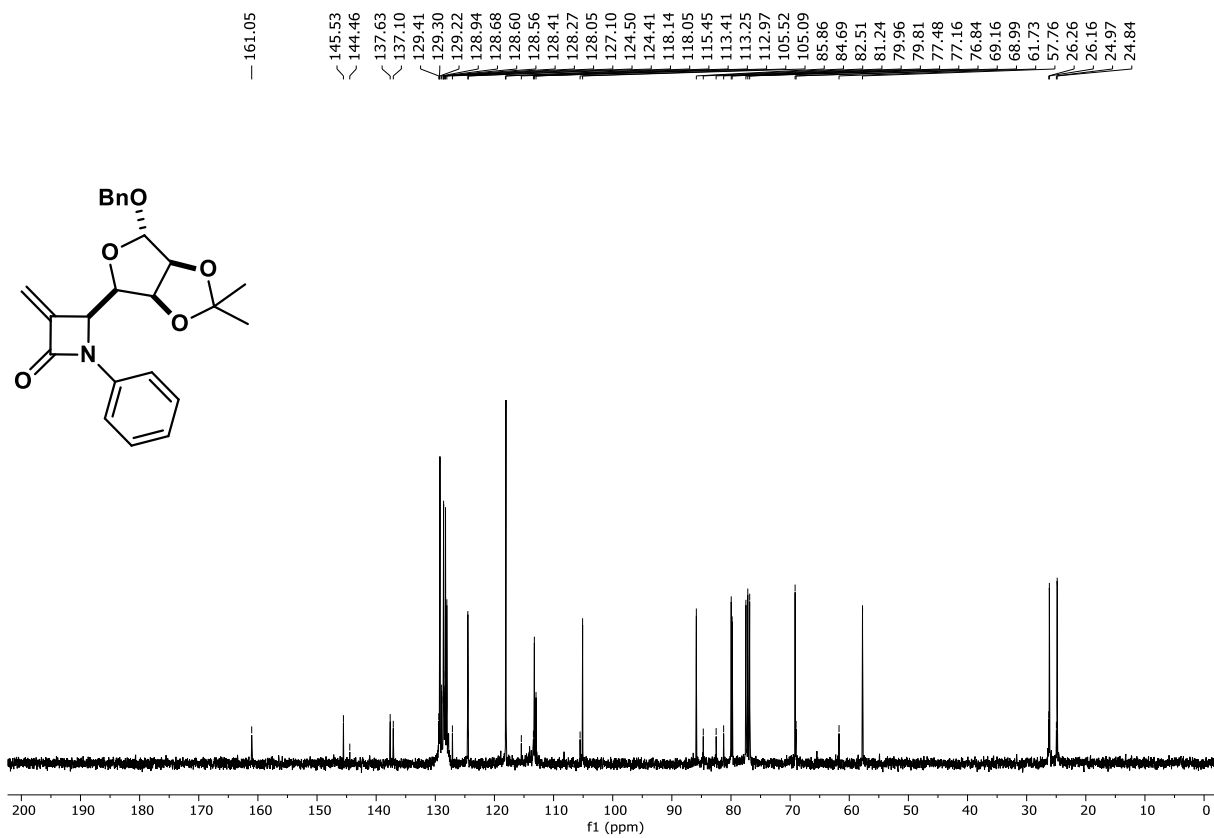


FIGURA A27 – RMN de ¹³C de **2d** (100 MHz, CDCl₃)

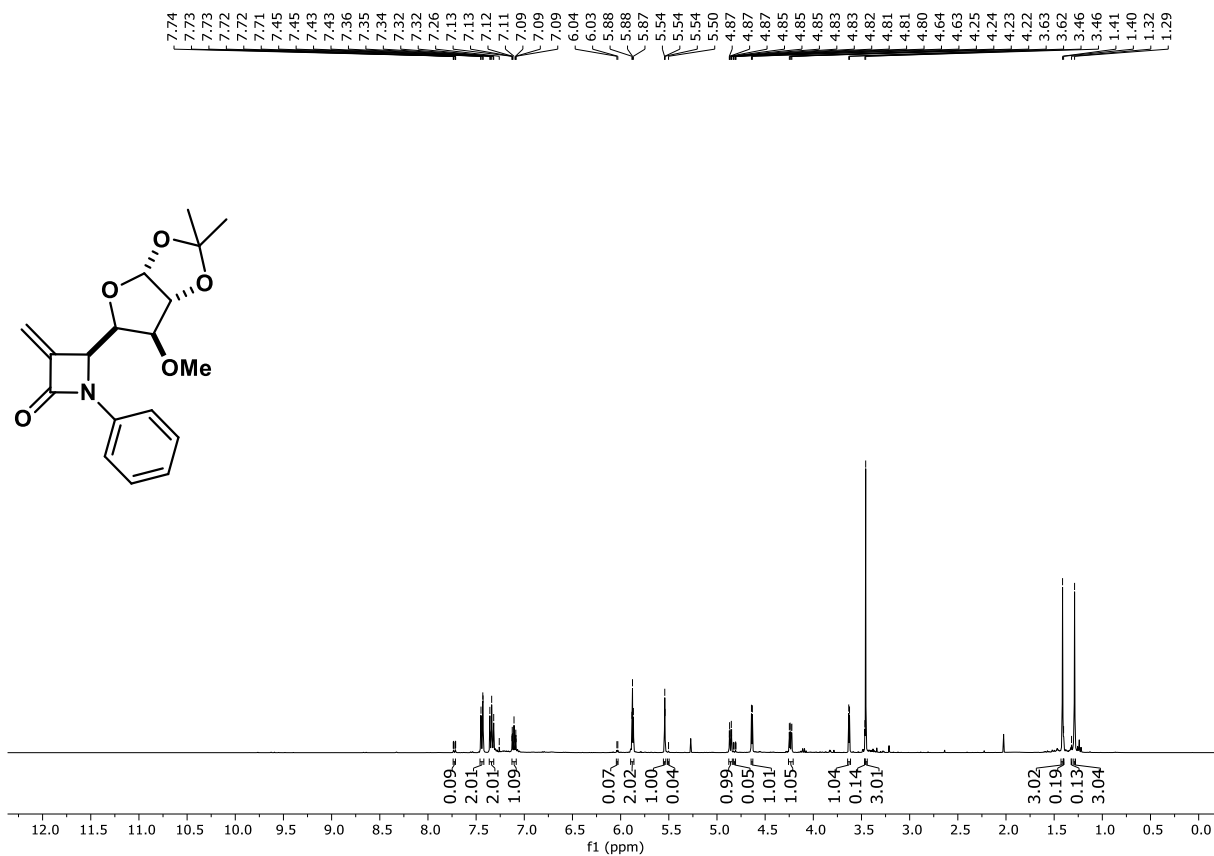


FIGURA A28 – RMN de ¹H de **2e** (400 MHz, CDCl₃)

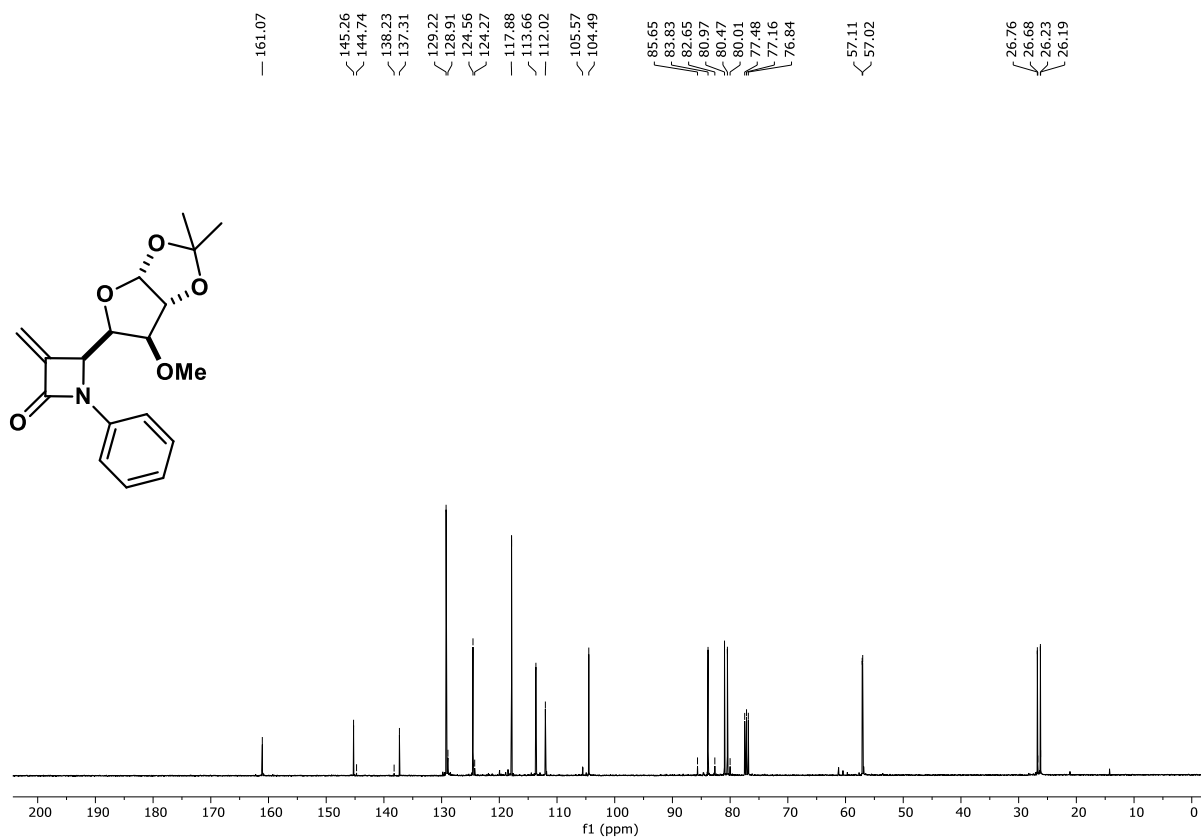


FIGURA A29 – RMN de ¹³C de **2e** (100 MHz, CDCl₃)

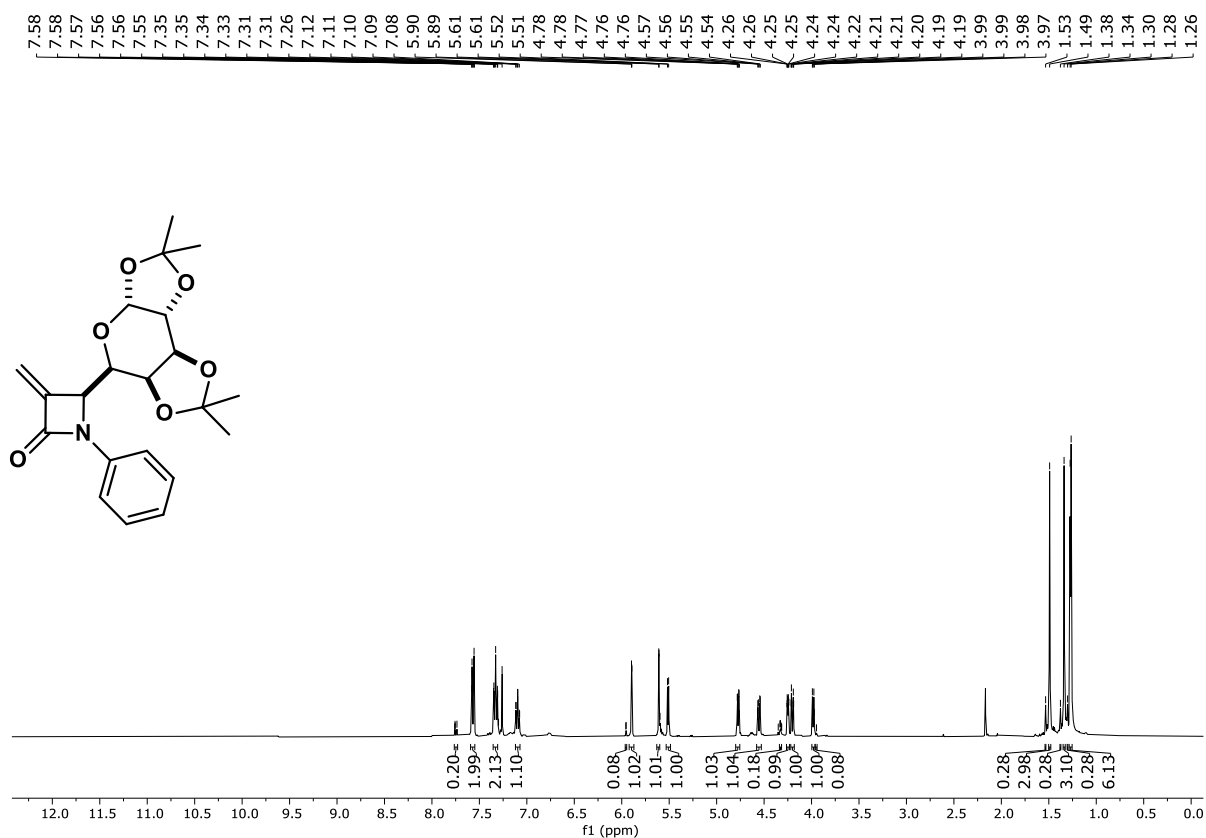


FIGURA A30 – RMN de ^1H de **2f** (400 MHz, CDCl_3)

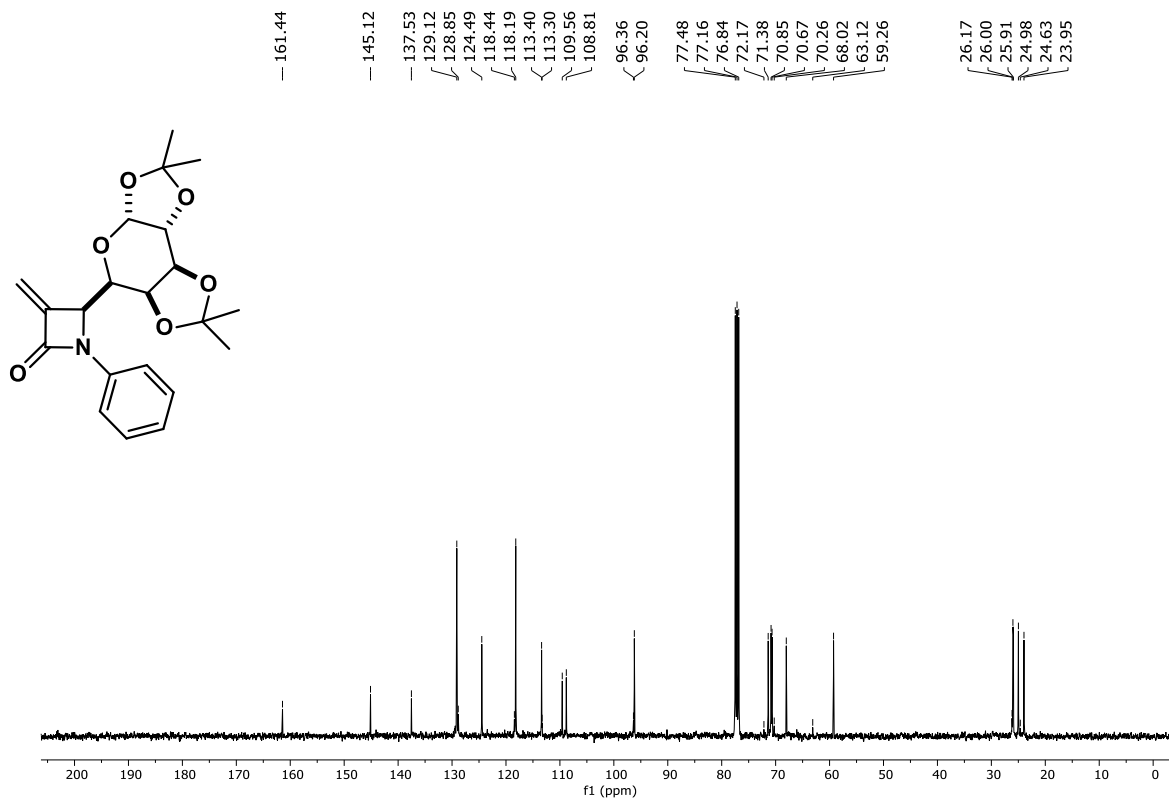


FIGURA A31 – RMN de ^{13}C de **2f** (100 MHz, CDCl_3)

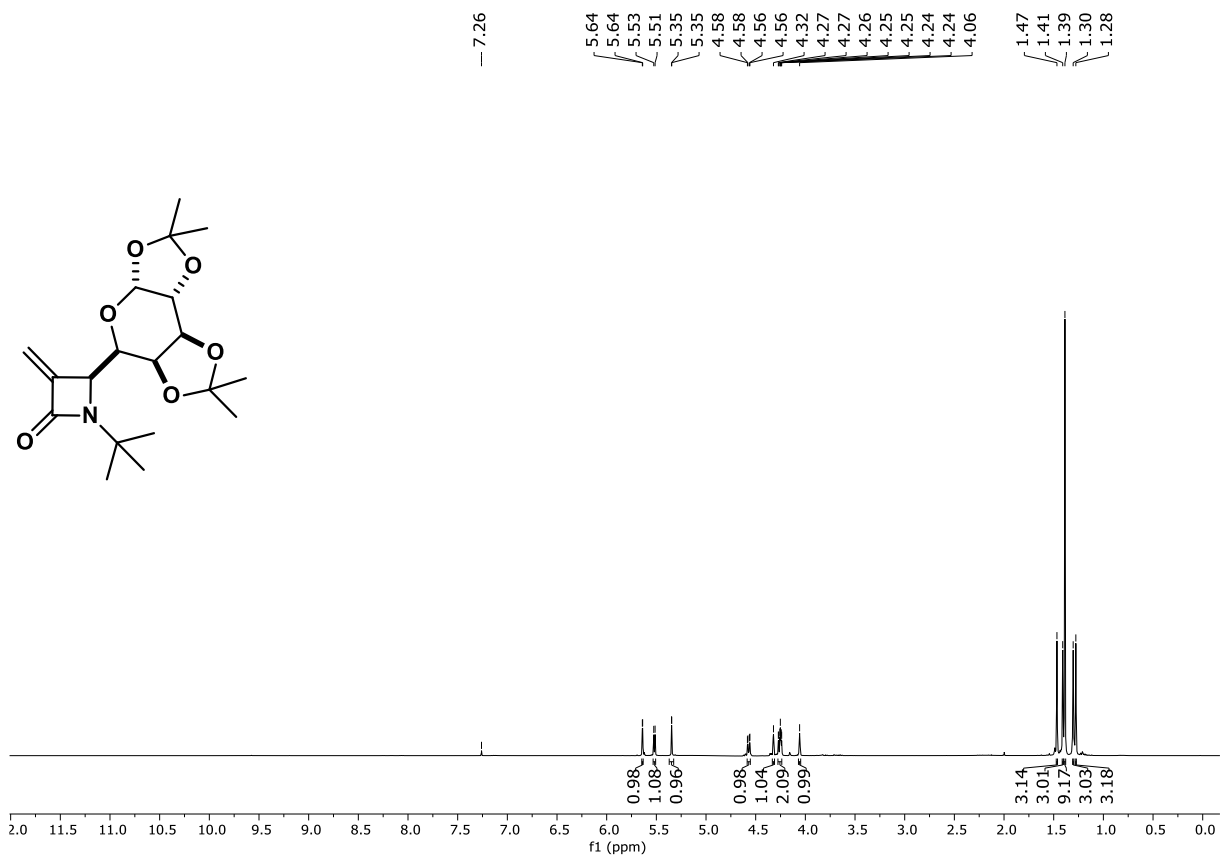


FIGURA A32 – RMN de ¹H de **2g** (400 MHz, CDCl₃)

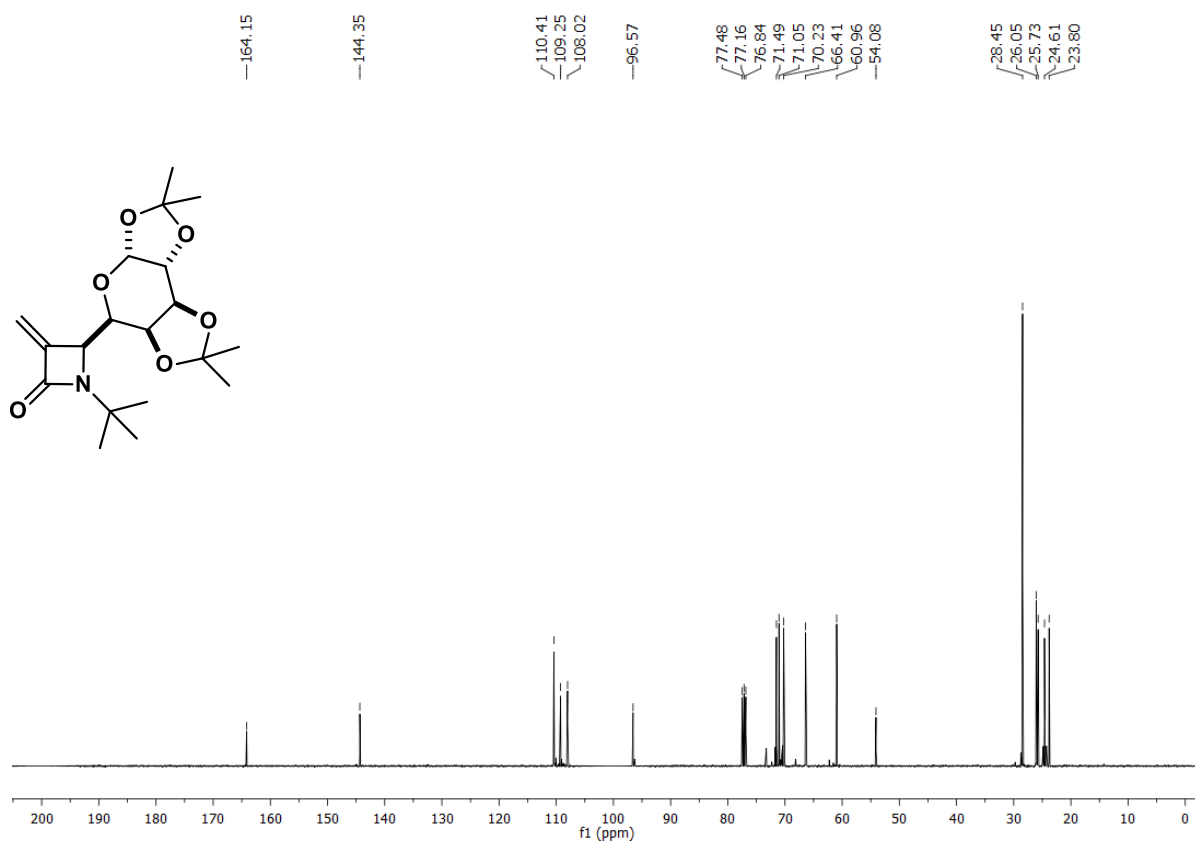


FIGURA A33 – RMN de ¹³C de **2g** (100 MHz, CDCl₃)

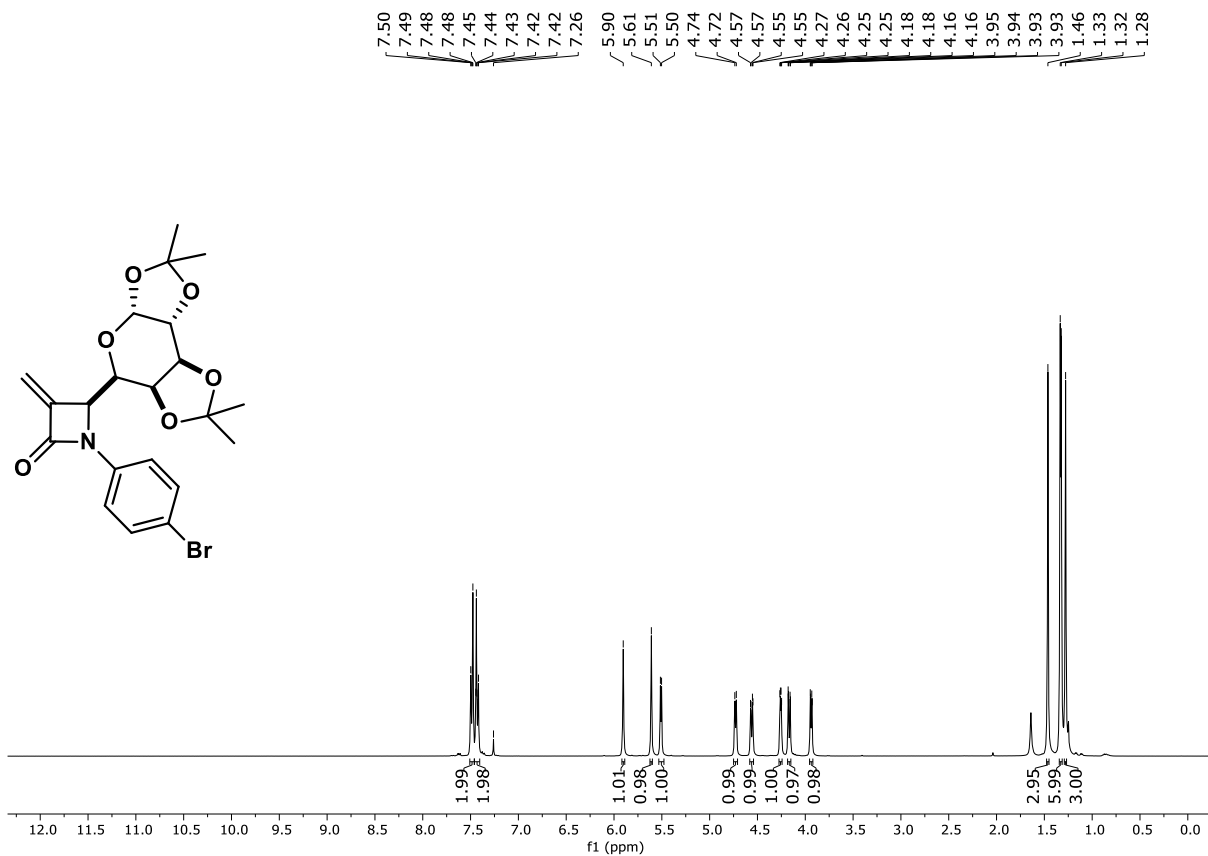


FIGURA A34 – RMN de ^1H de **2h** (400 MHz, CDCl_3)

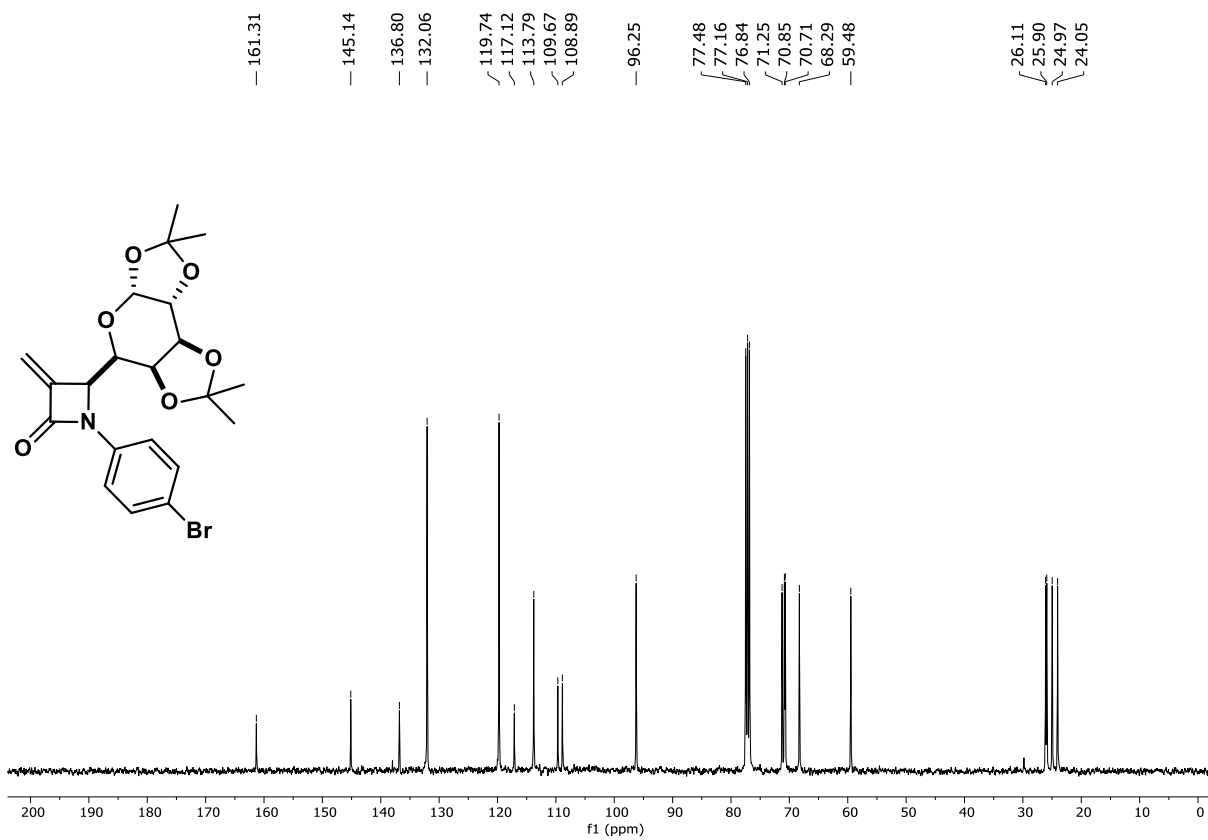


FIGURA A35 – RMN de ^{13}C de **2h** (100 MHz, CDCl_3)

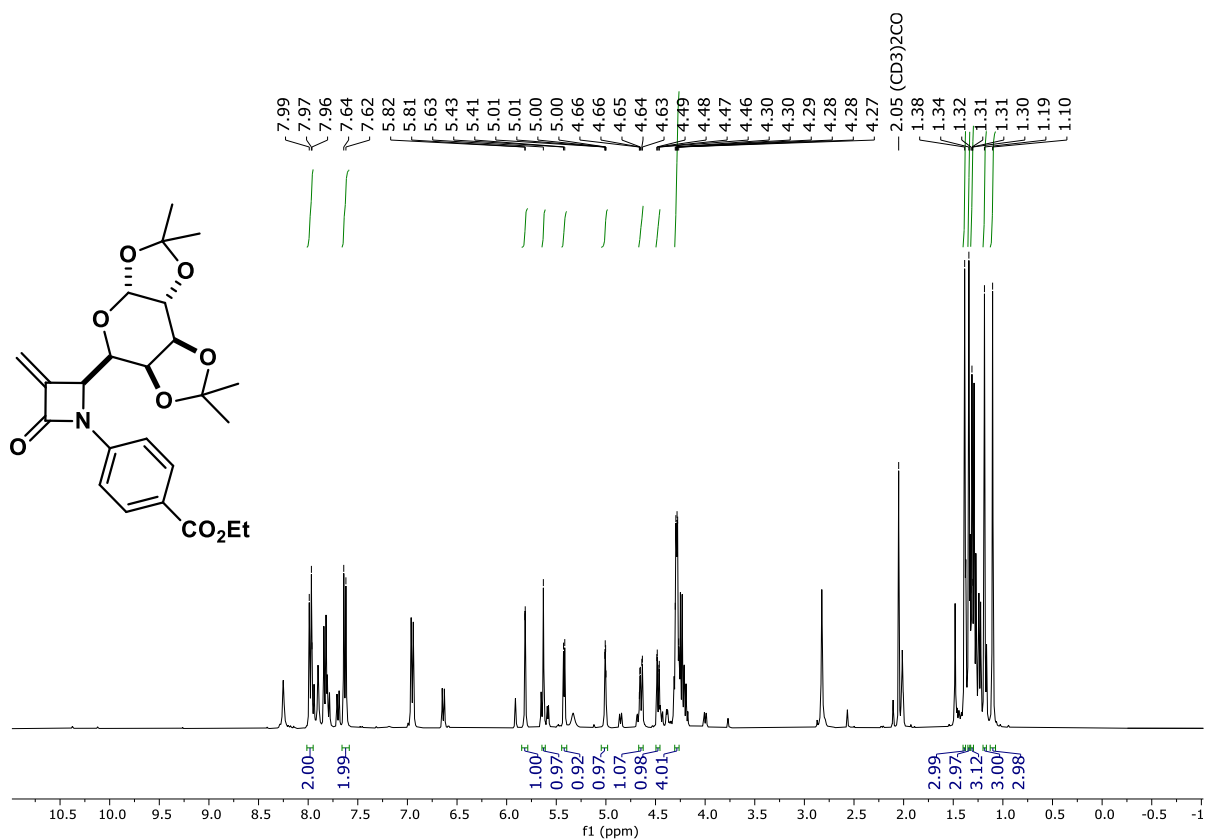


FIGURA A36 – RMN de ¹H de **2i** (400 MHz, (CD₃)₂CO)

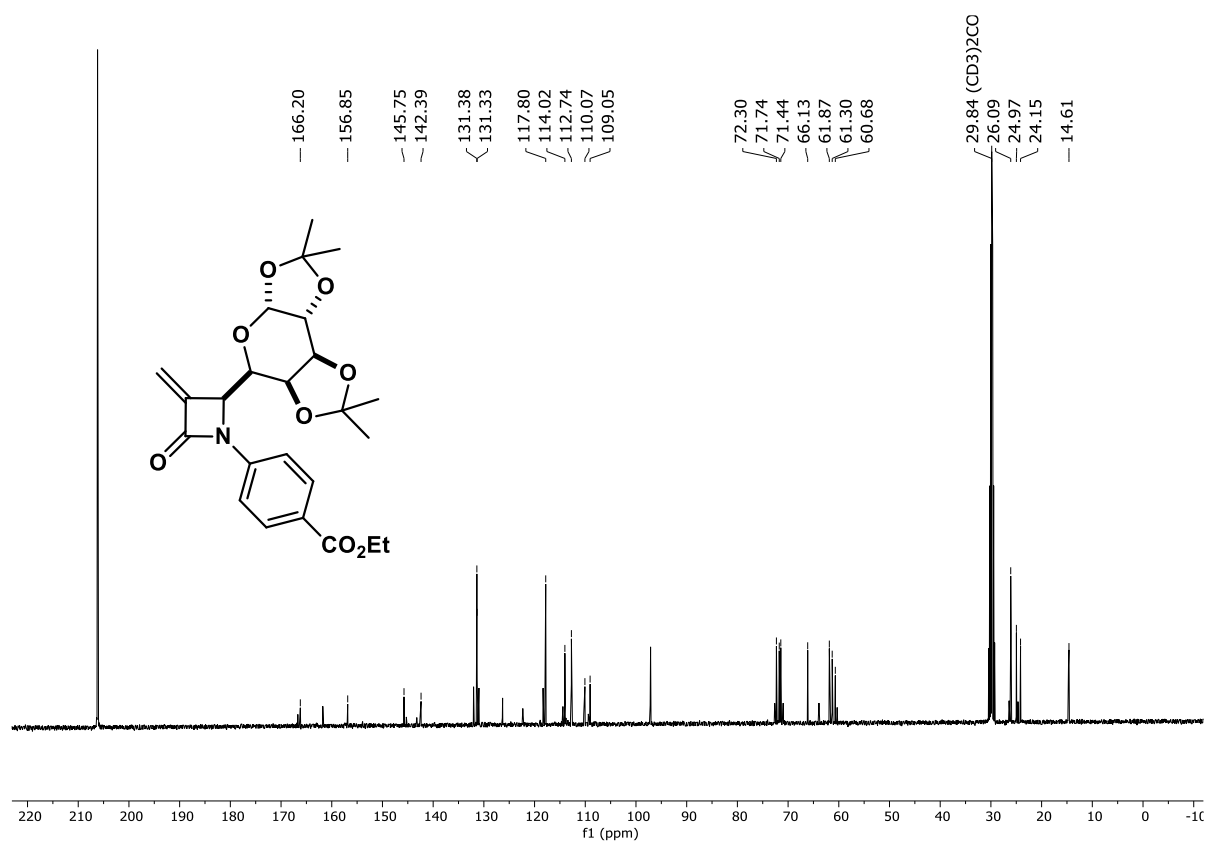


FIGURA A37 – RMN de ¹³C de **2i** (100 MHz, (CD₃)₂CO)

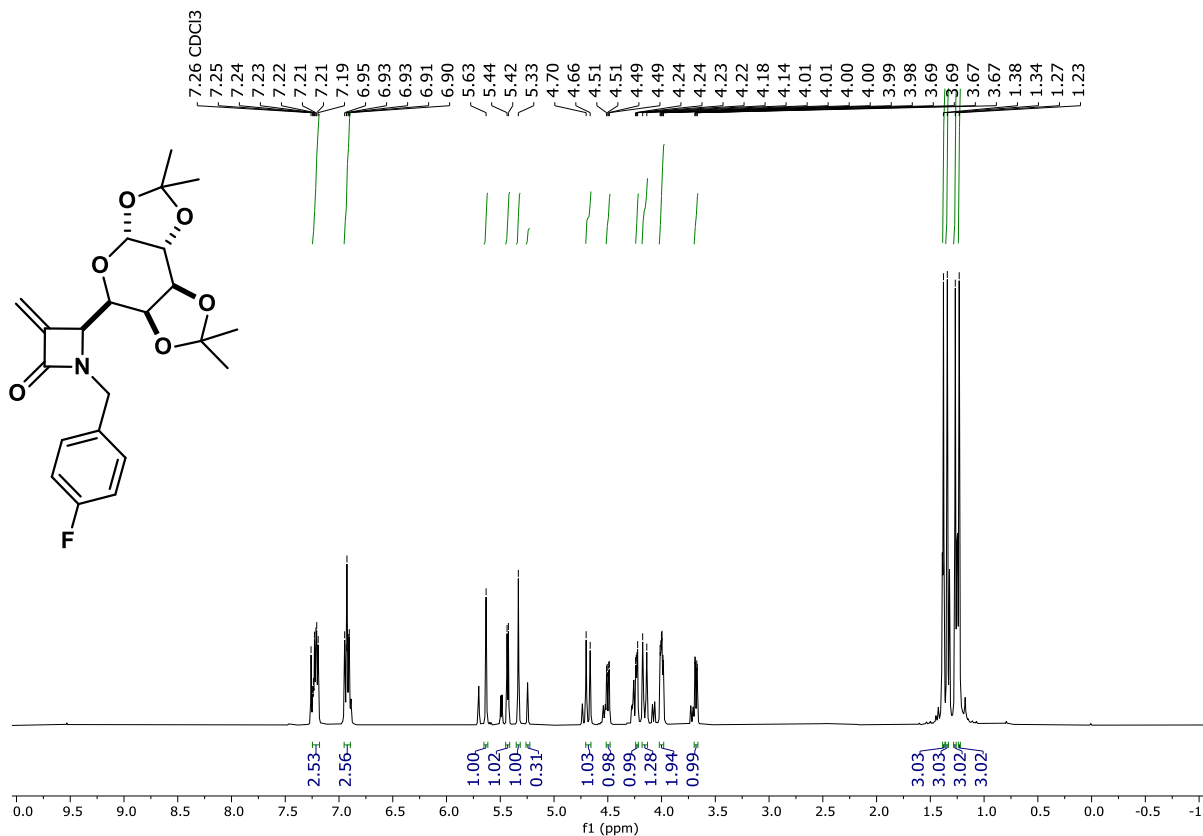


FIGURA A38 – RMN de ^1H de **2j** (400 MHz, CDCl_3)

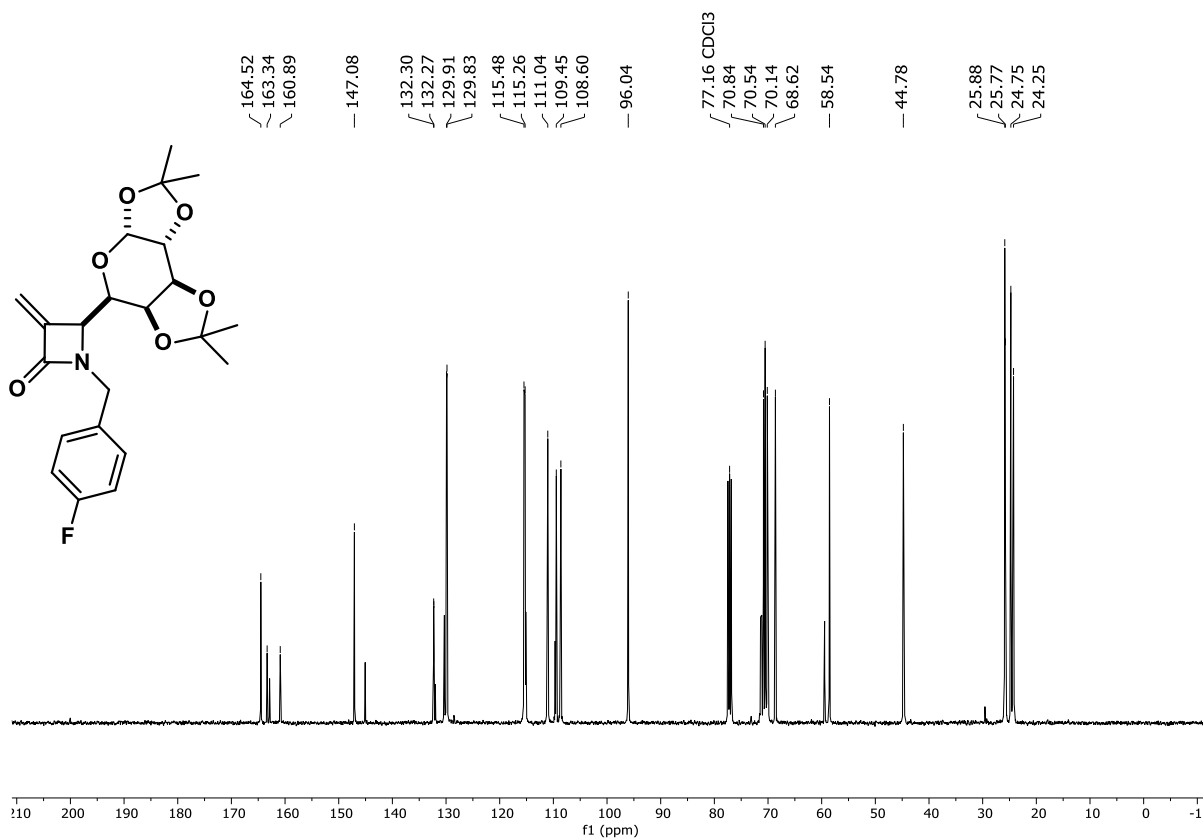


FIGURA A39 – RMN de ^{13}C de **2j** (100 MHz, CDCl_3)

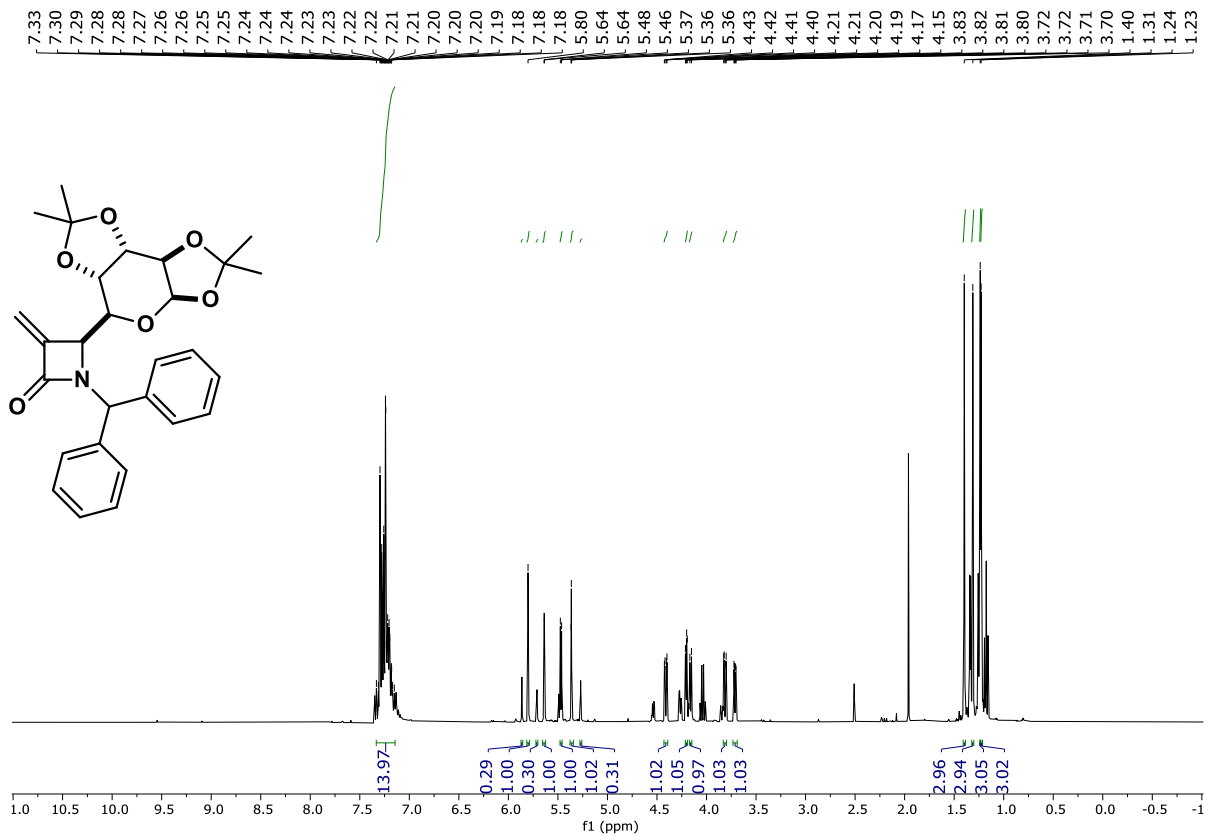


FIGURA A40 – RMN de ¹H de **2k** (400 MHz, CDCl₃)

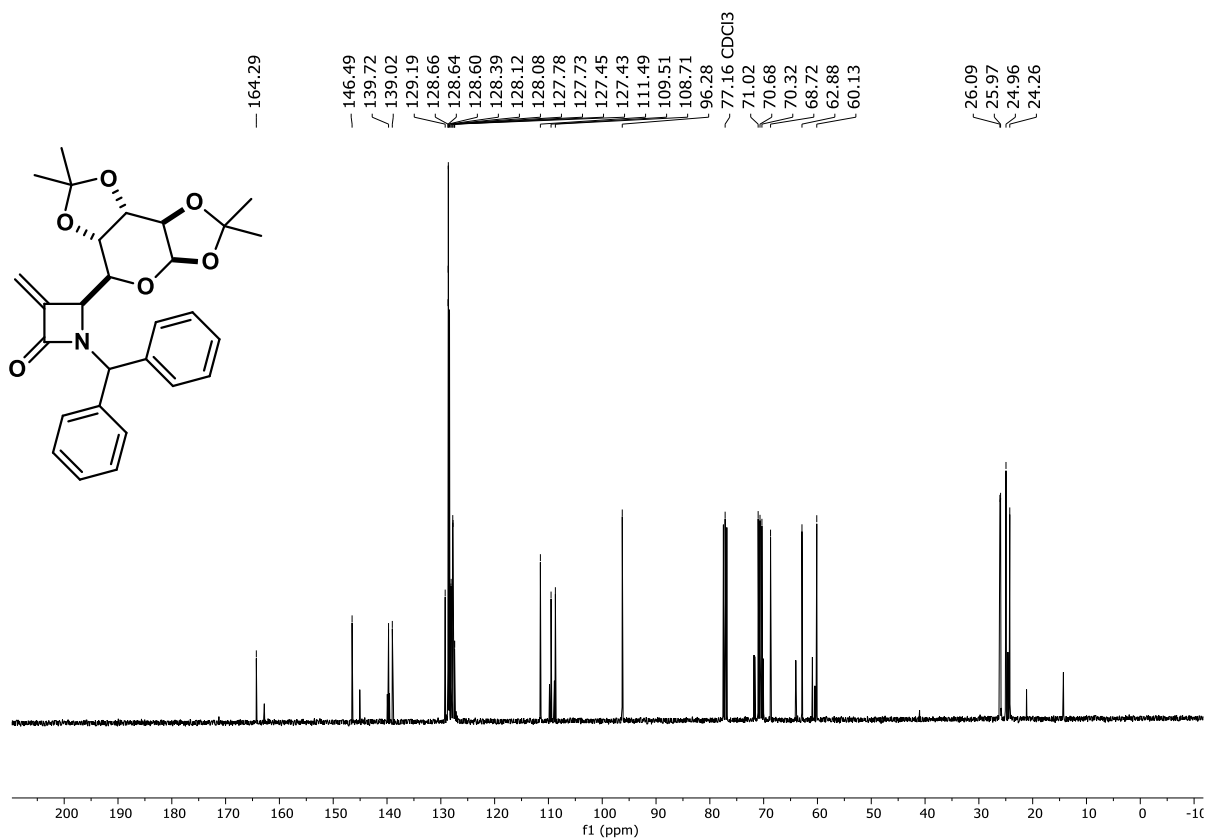


FIGURA A41 – RMN de ¹³C de **2k** (100 MHz, CDCl₃)

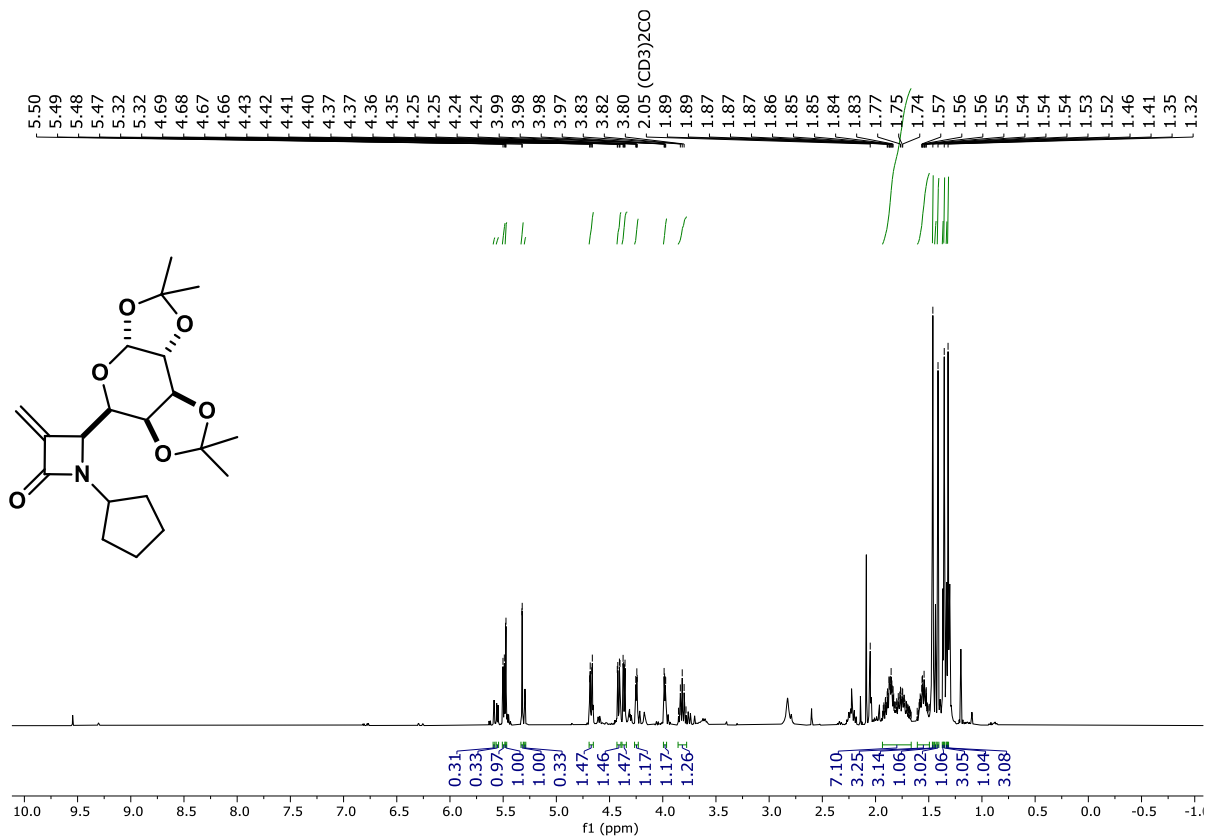


FIGURA A42 – RMN de ¹H de **2l** (400 MHz, (CD₃)₂CO)

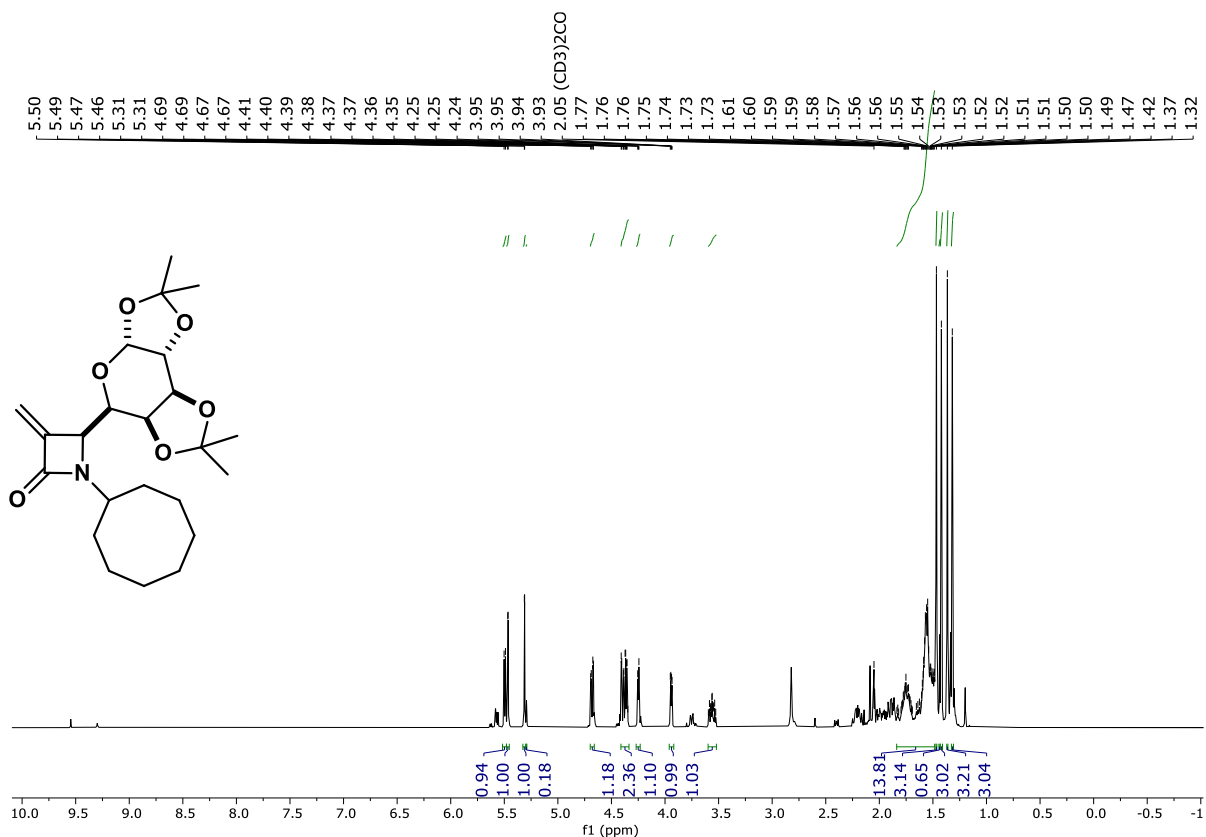


FIGURA A43 – RMN de ¹H de **2m** (400 MHz, (CD₃)₂CO)

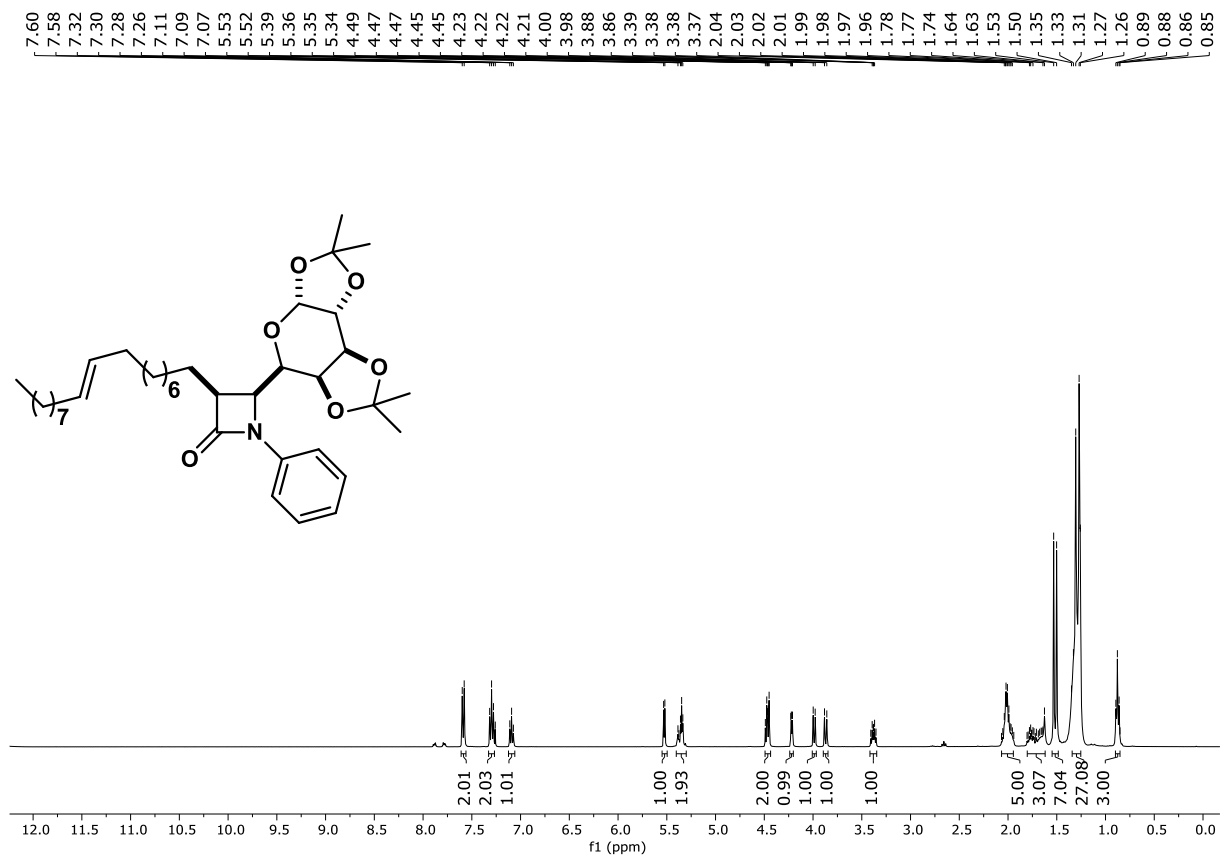


FIGURA A44 – RMN de ^1H de **3a** (400 MHz, CDCl_3)

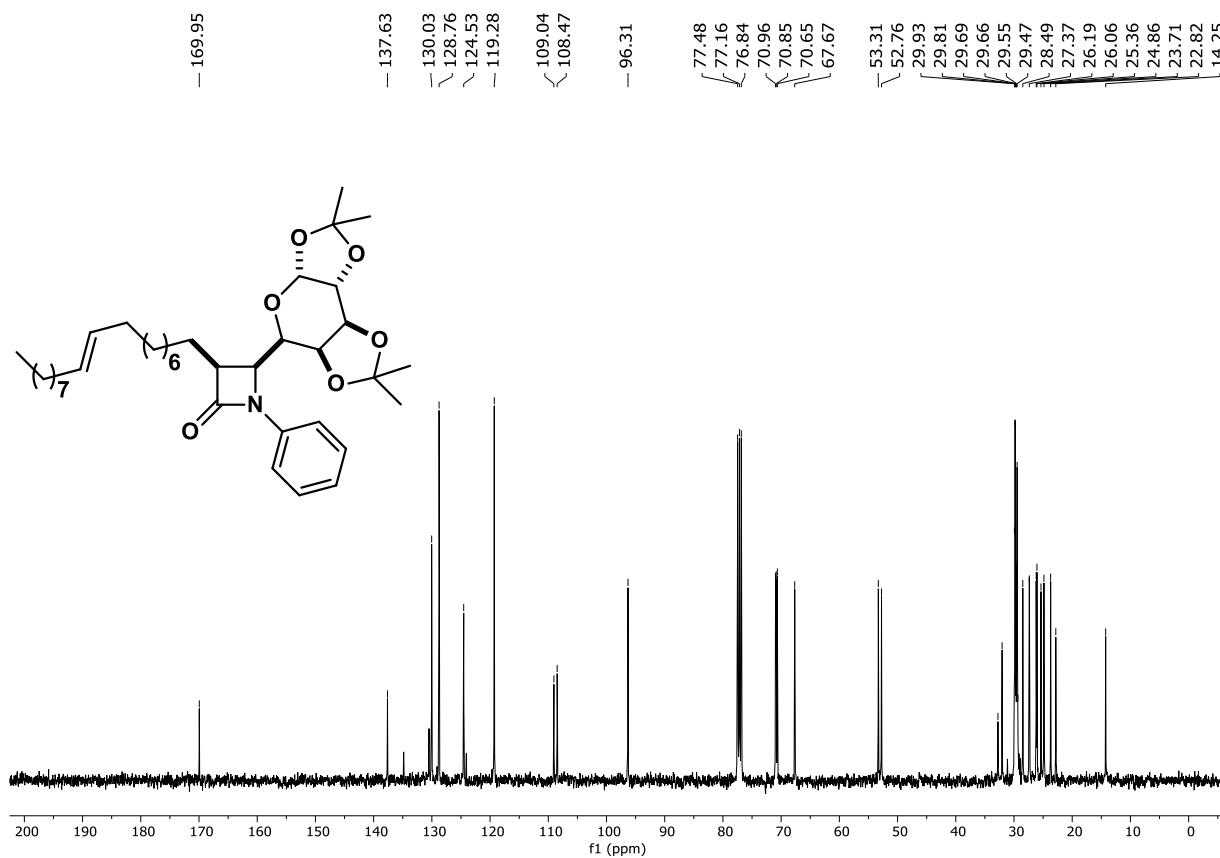
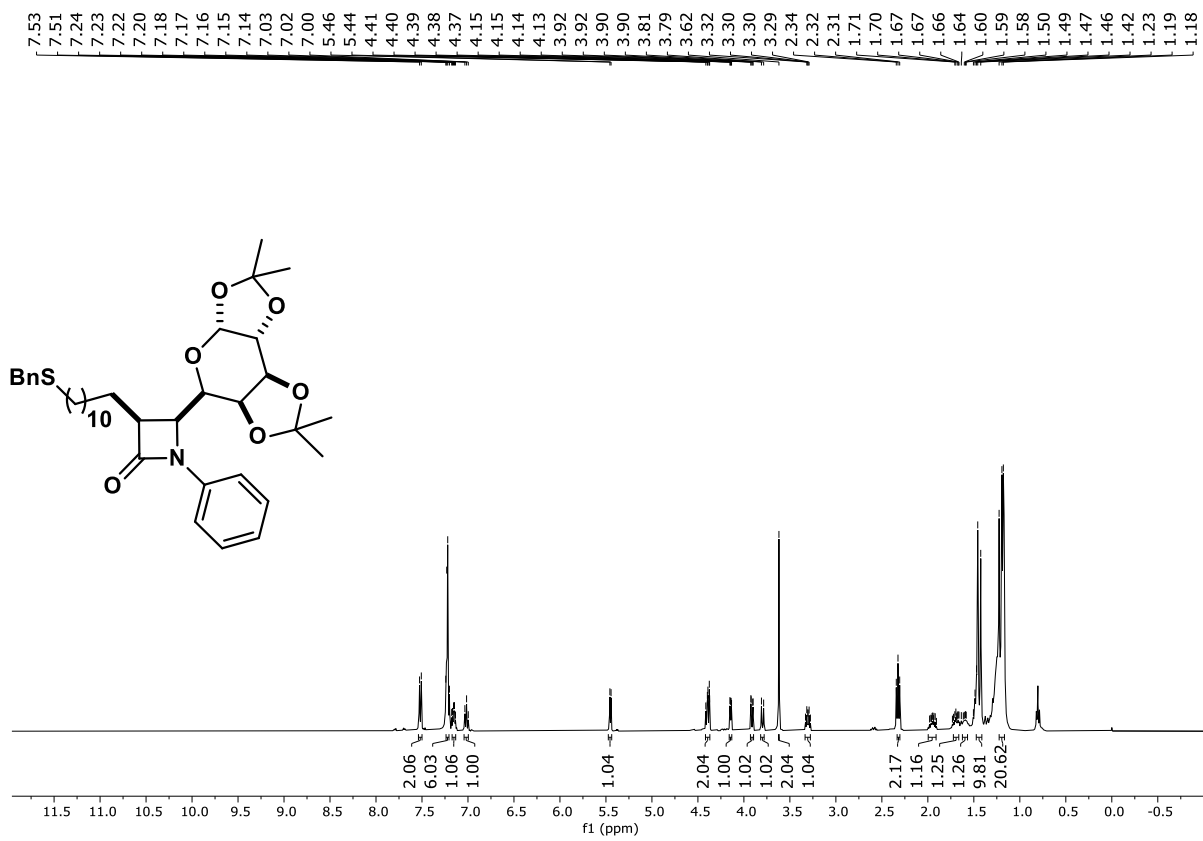


FIGURA A45 – RMN de ^{13}C de **3a** (100 MHz, CDCl_3)



FIGURAA46 – RMN de ^1H de **3b** (400 MHz, CDCl_3)

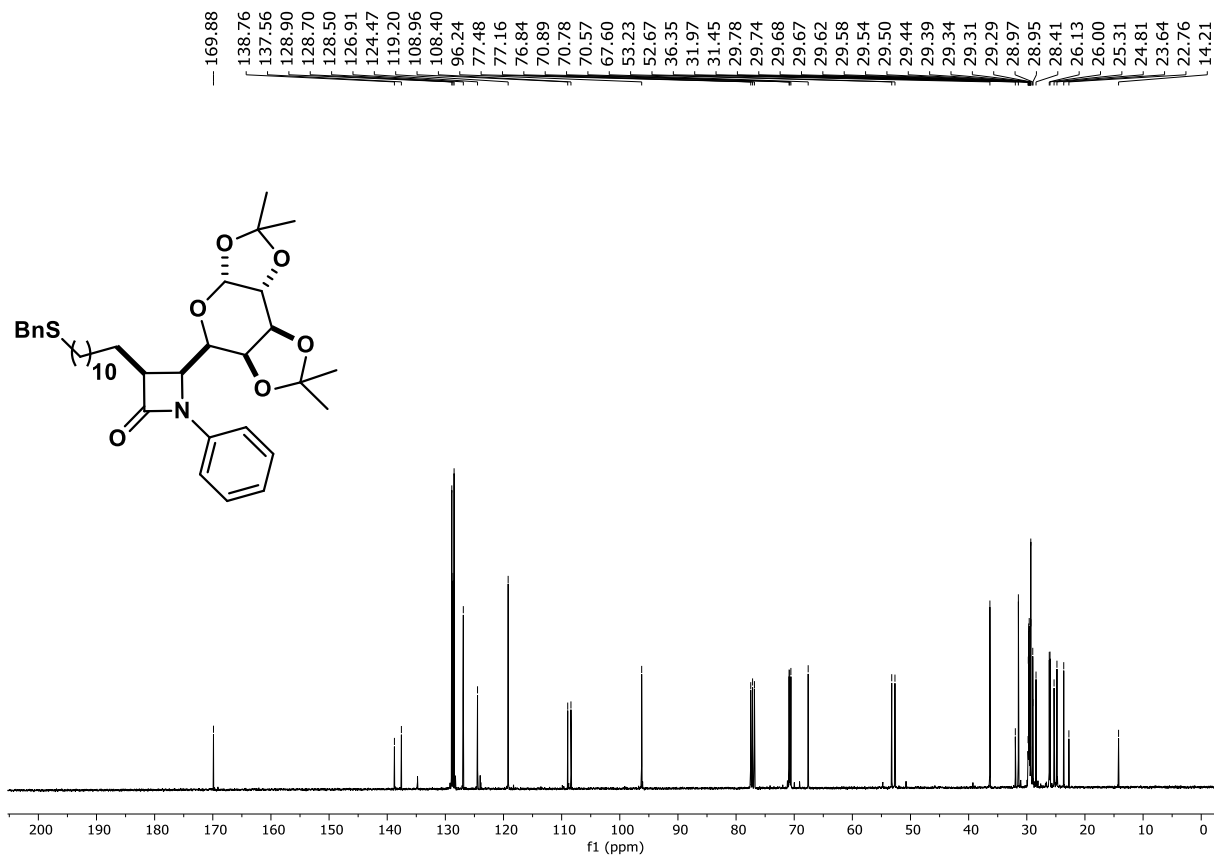


FIGURA A47 – RMN de ^{13}C de **3b** (100 MHz, CDCl_3)

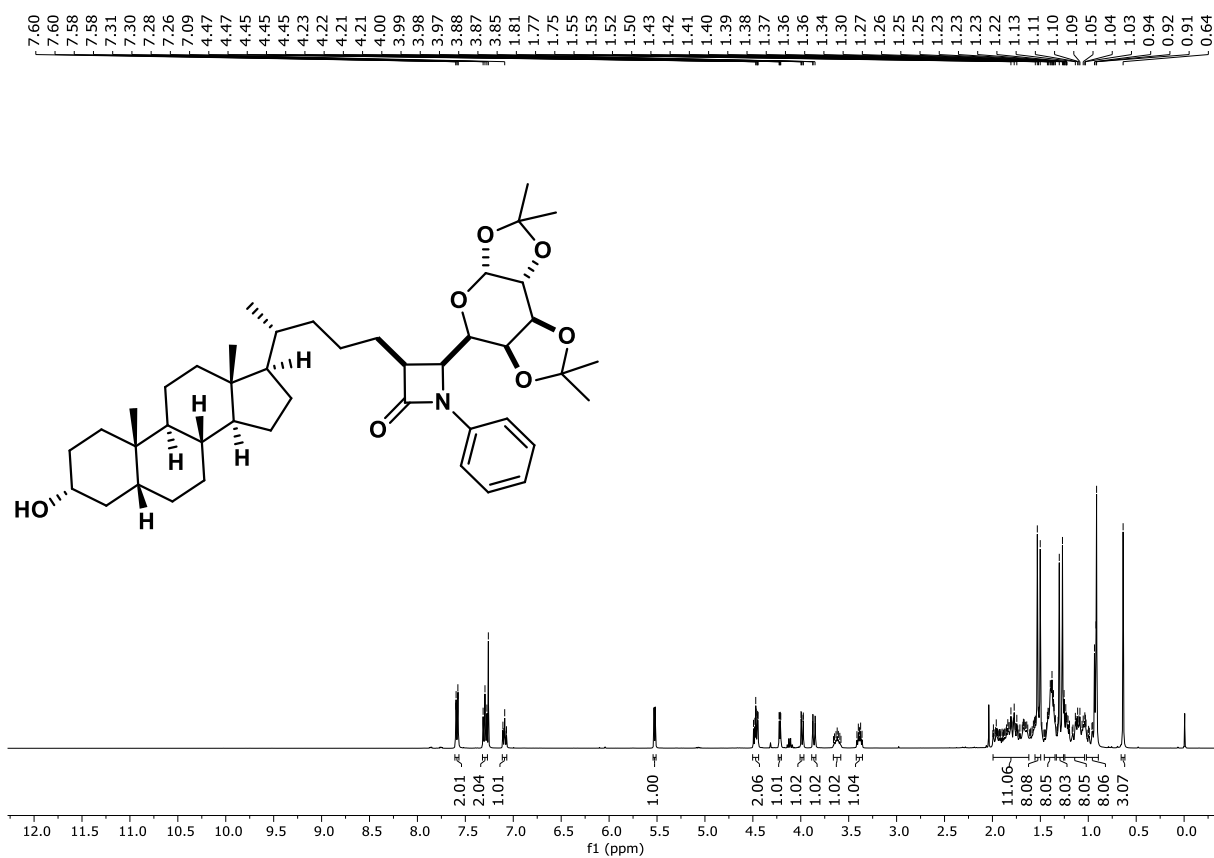
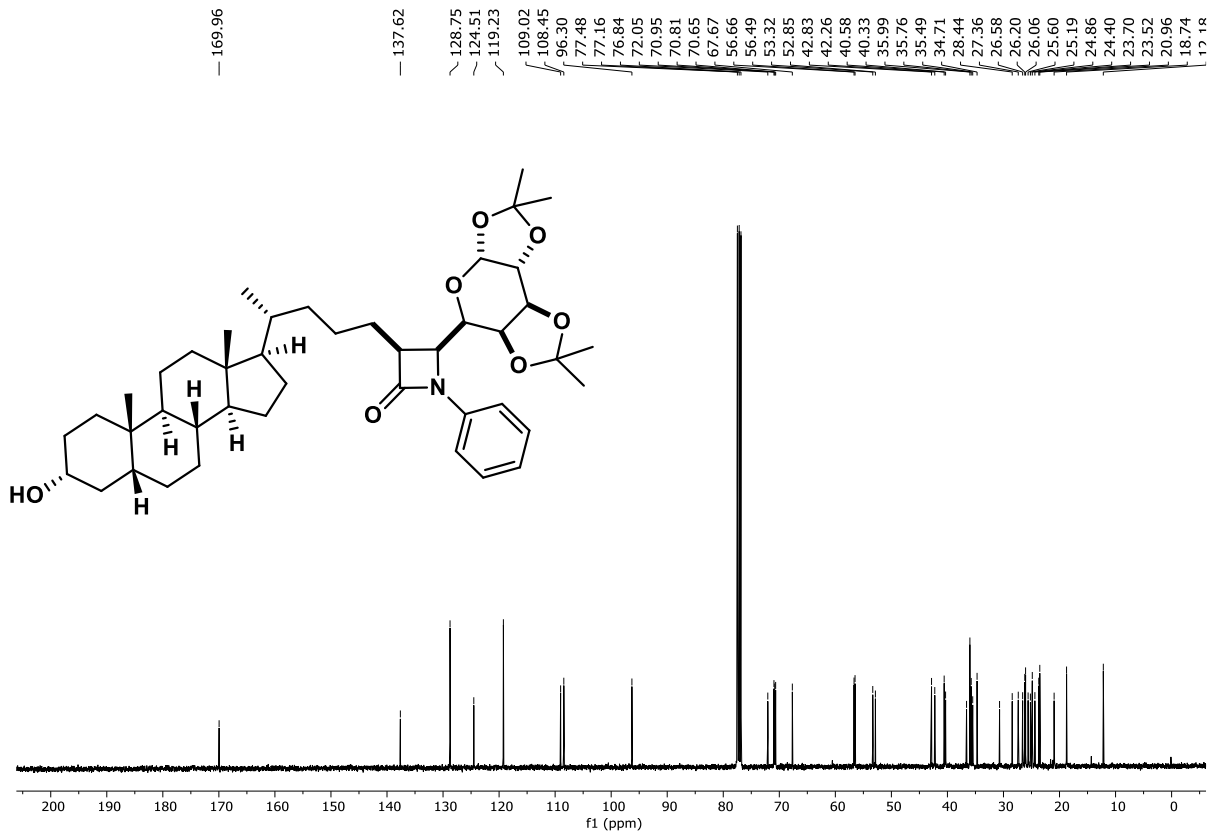
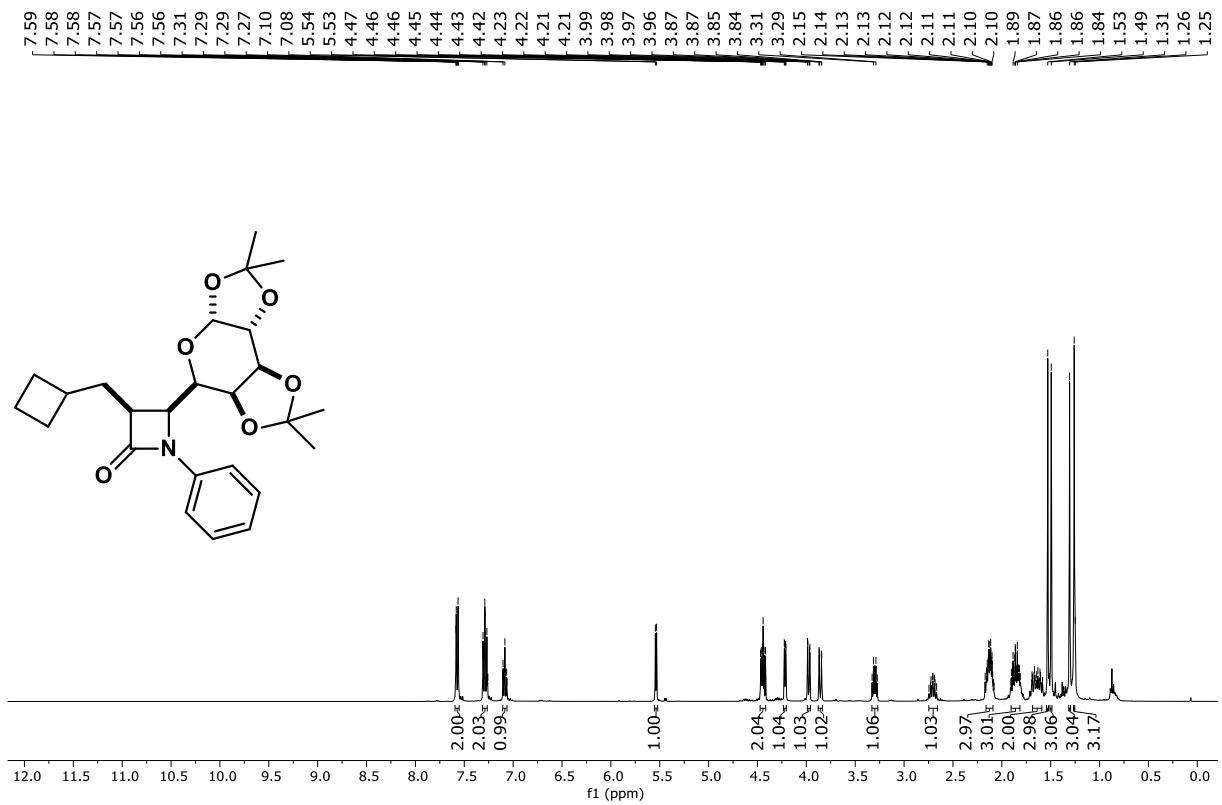


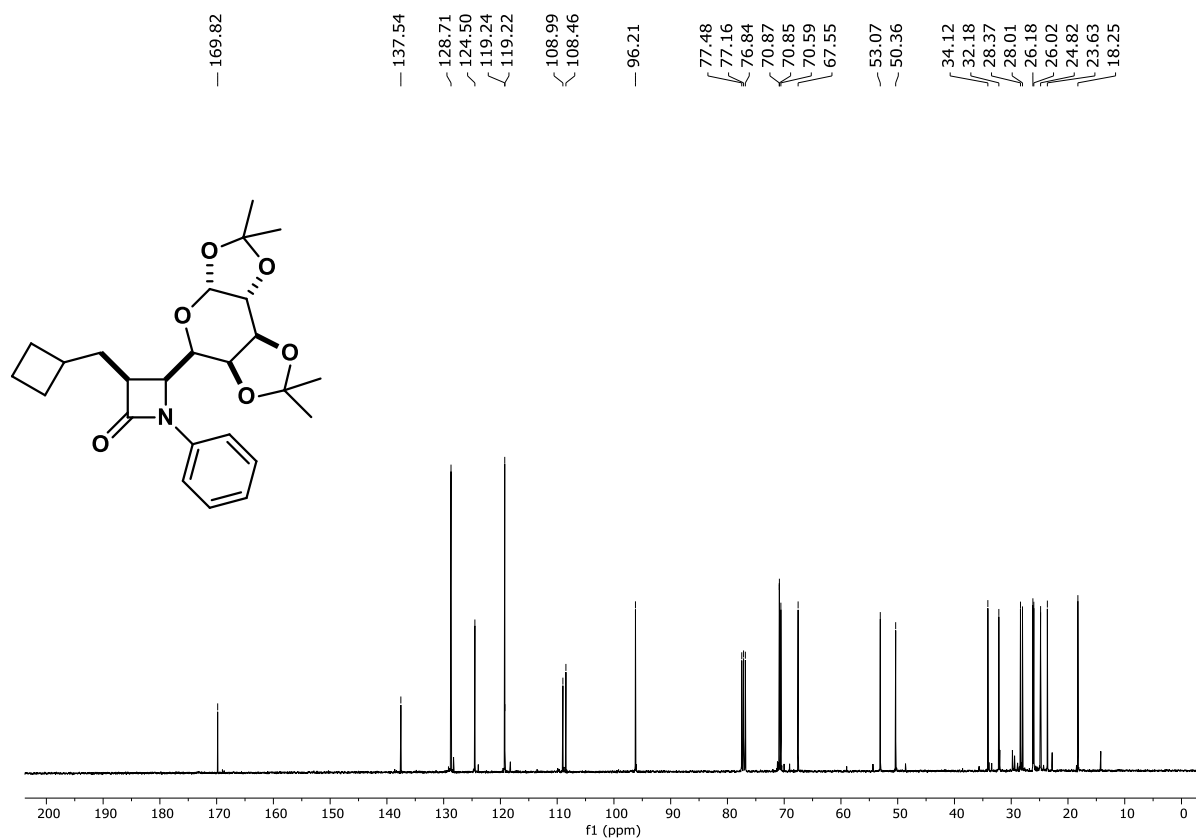
FIGURA A48 – RMN de ^1H de **3c** (400 MHz, CDCl_3)



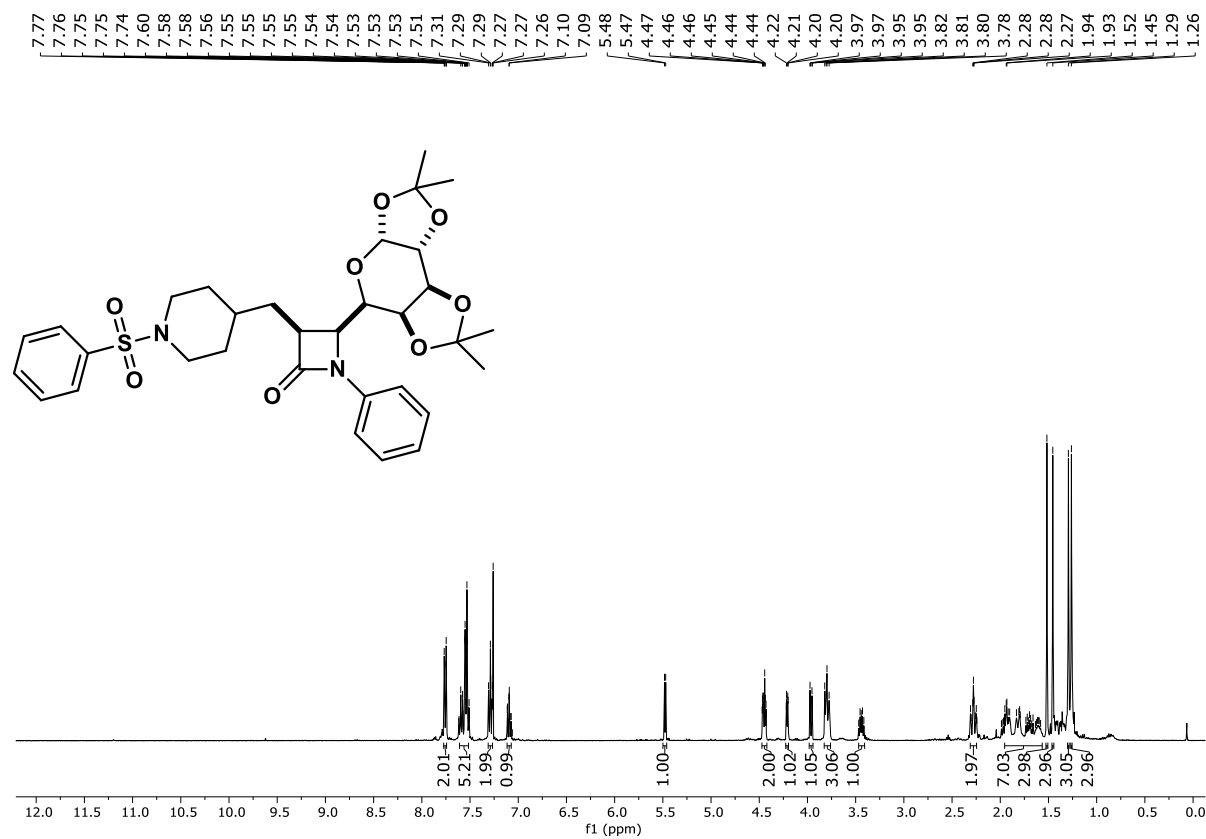
FIGURAA49 – RMN de ¹³C de **3c** (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA50 – RMN de ¹H de **3d** (400 MHz, CDCl₃)



FIGURAA51 – RMN de ^{13}C de **3d** (100 MHz, CDCl_3)



FIGURAA52 – RMN de ^1H de **3e** (400 MHz, CDCl_3)

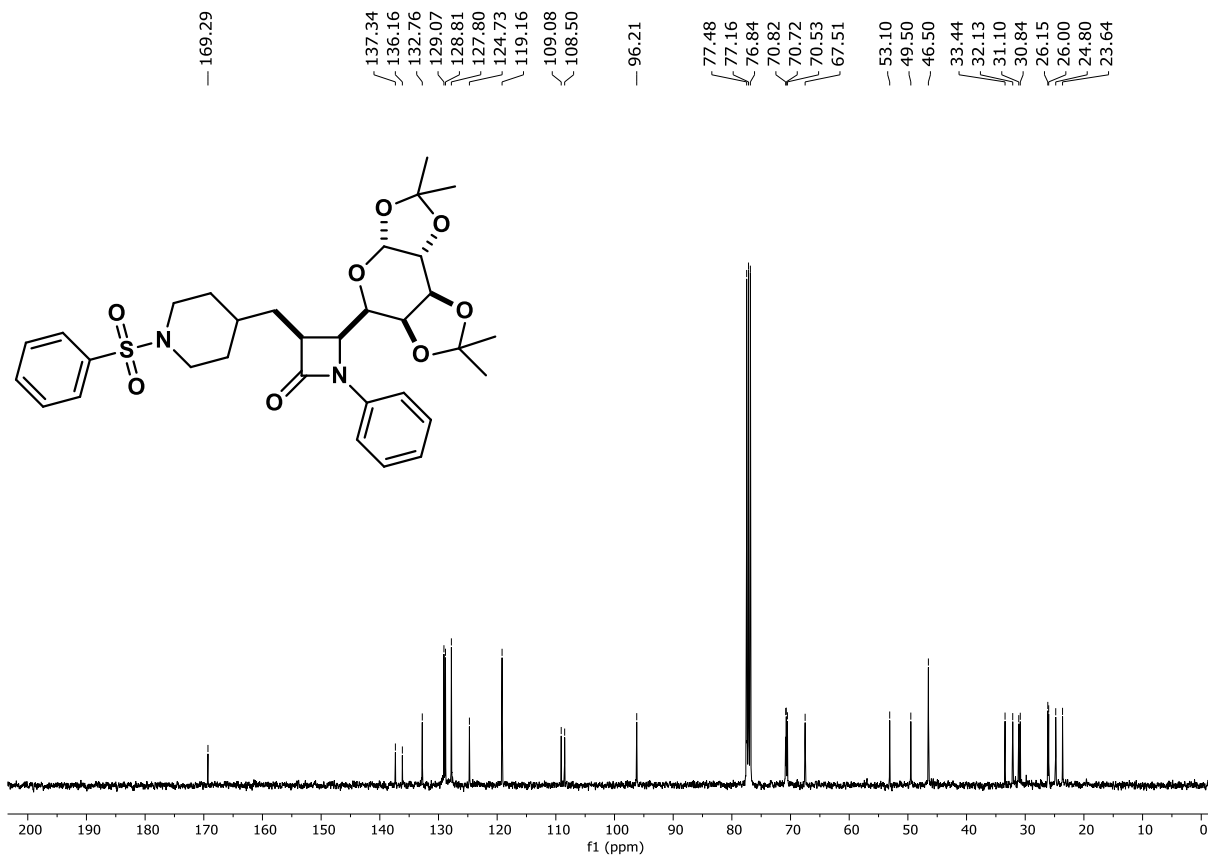


FIGURA A53 – RMN de ^{13}C de **3e** (100 MHz, CDCl_3)

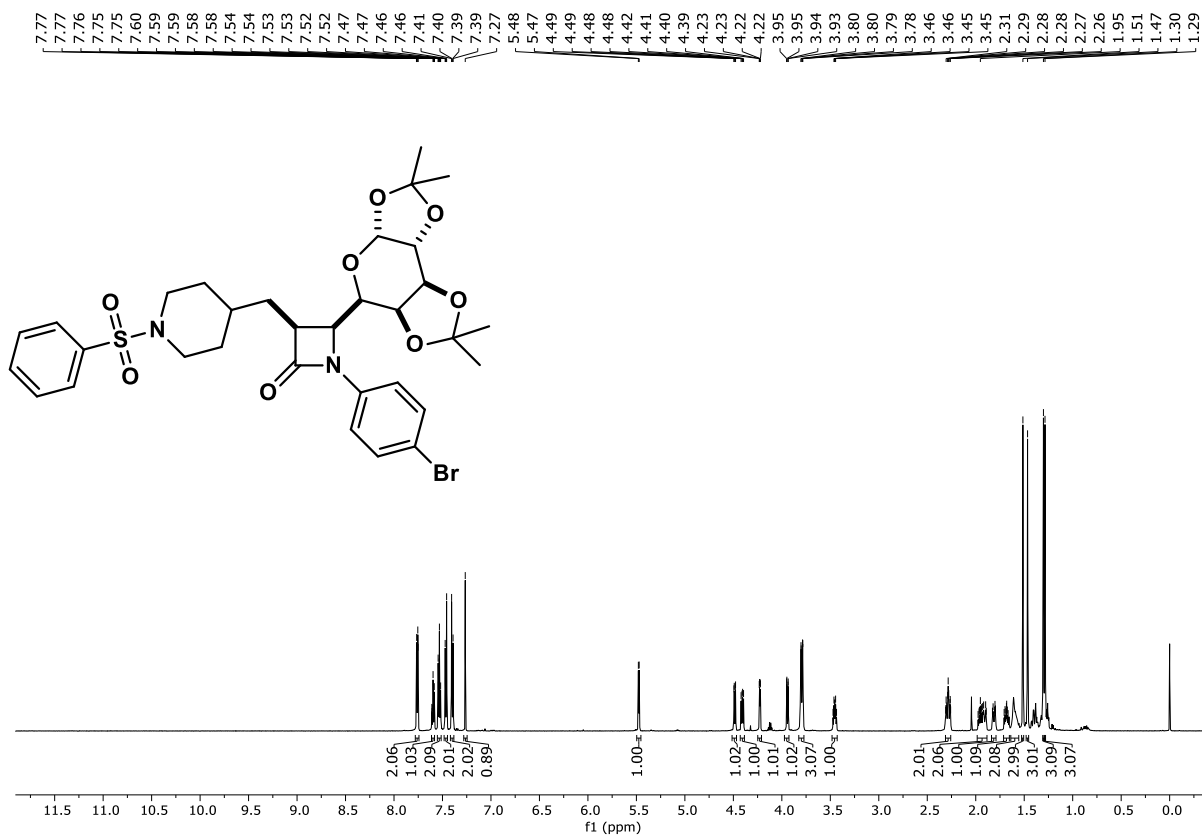


FIGURA A54 – RMN de ^1H de **3f** (400 MHz, CDCl_3)

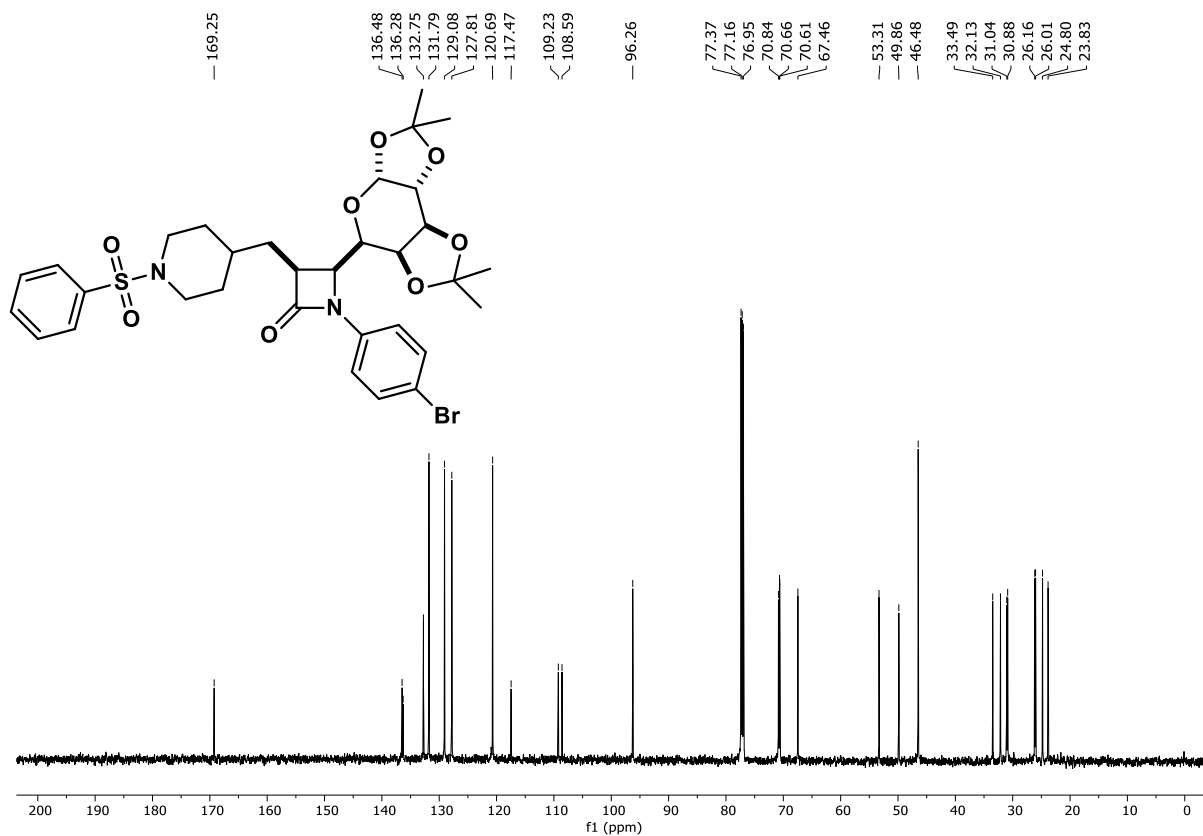


FIGURA A55 – RMN de ^{13}C de **3f** (100 MHz, CDCl_3)

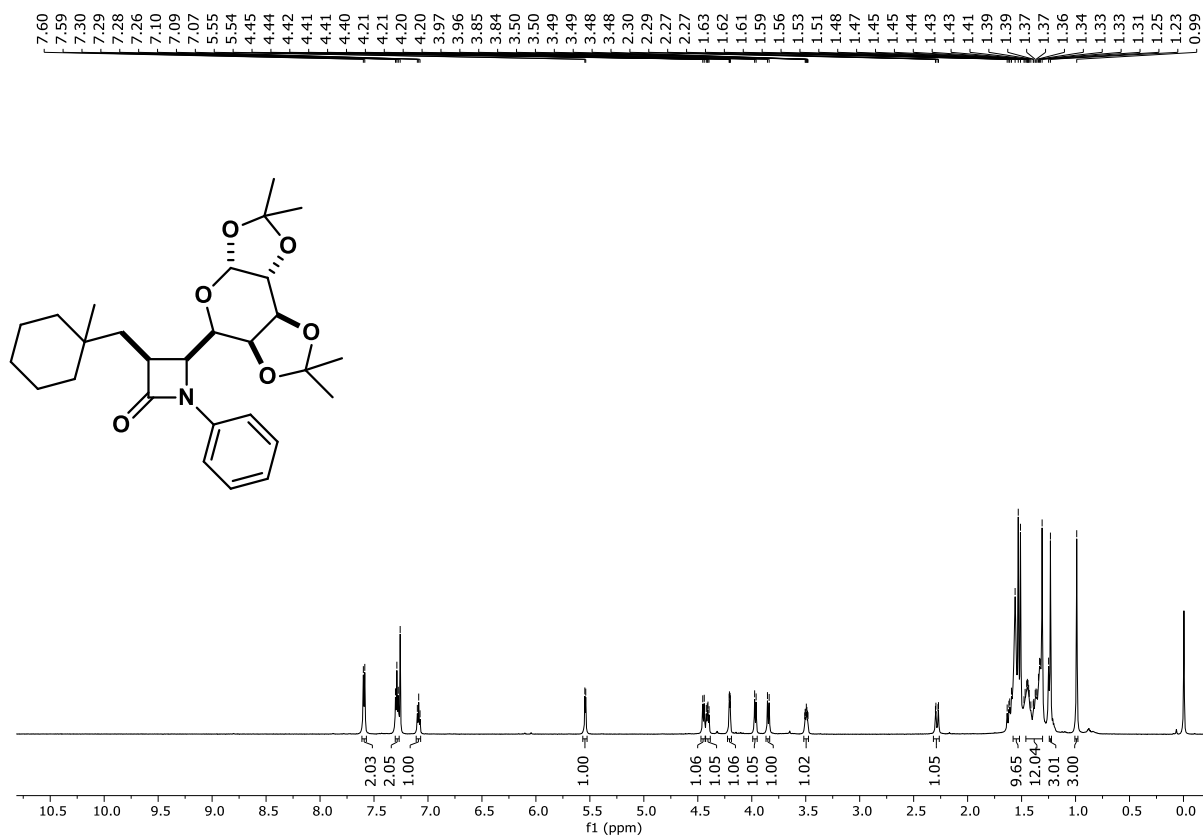


FIGURA A56 – RMN de ^1H de **3g** (400 MHz, CDCl_3)

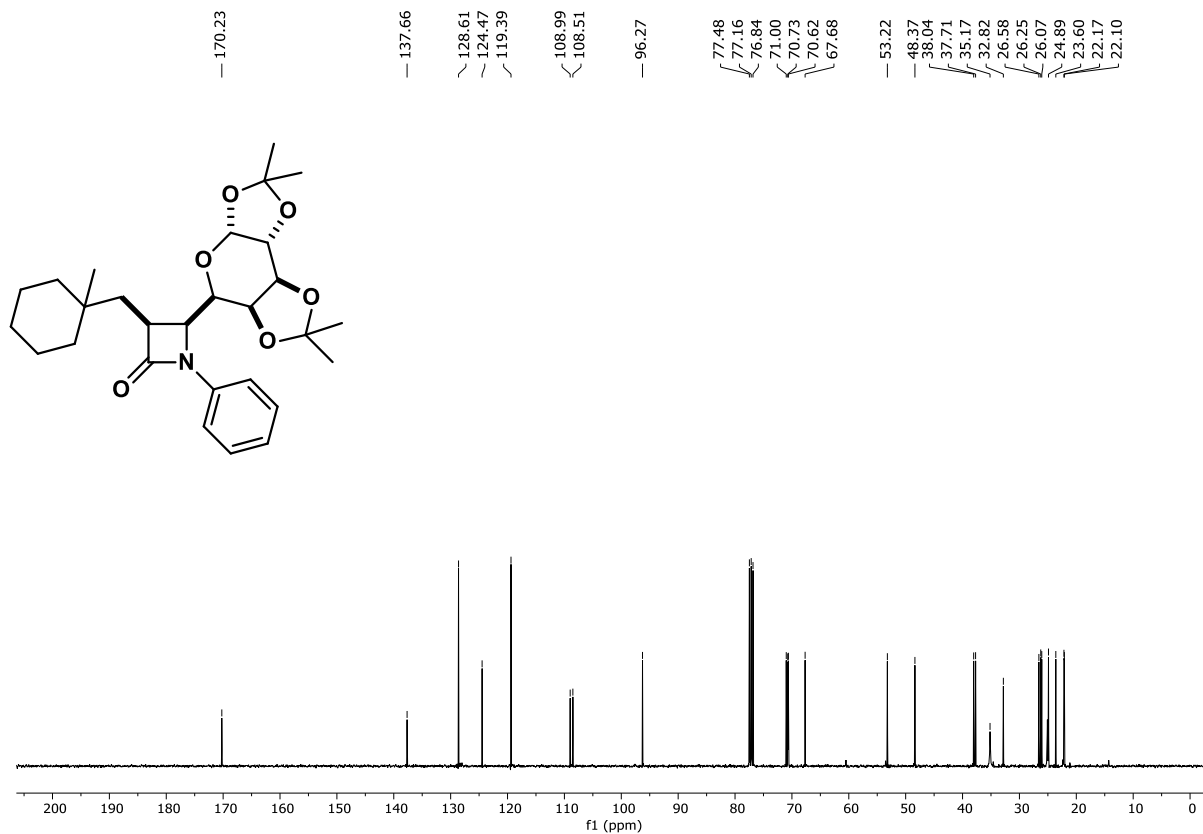


FIGURA A57 – RMN de ^{13}C de **3g** (100 MHz, CDCl_3)

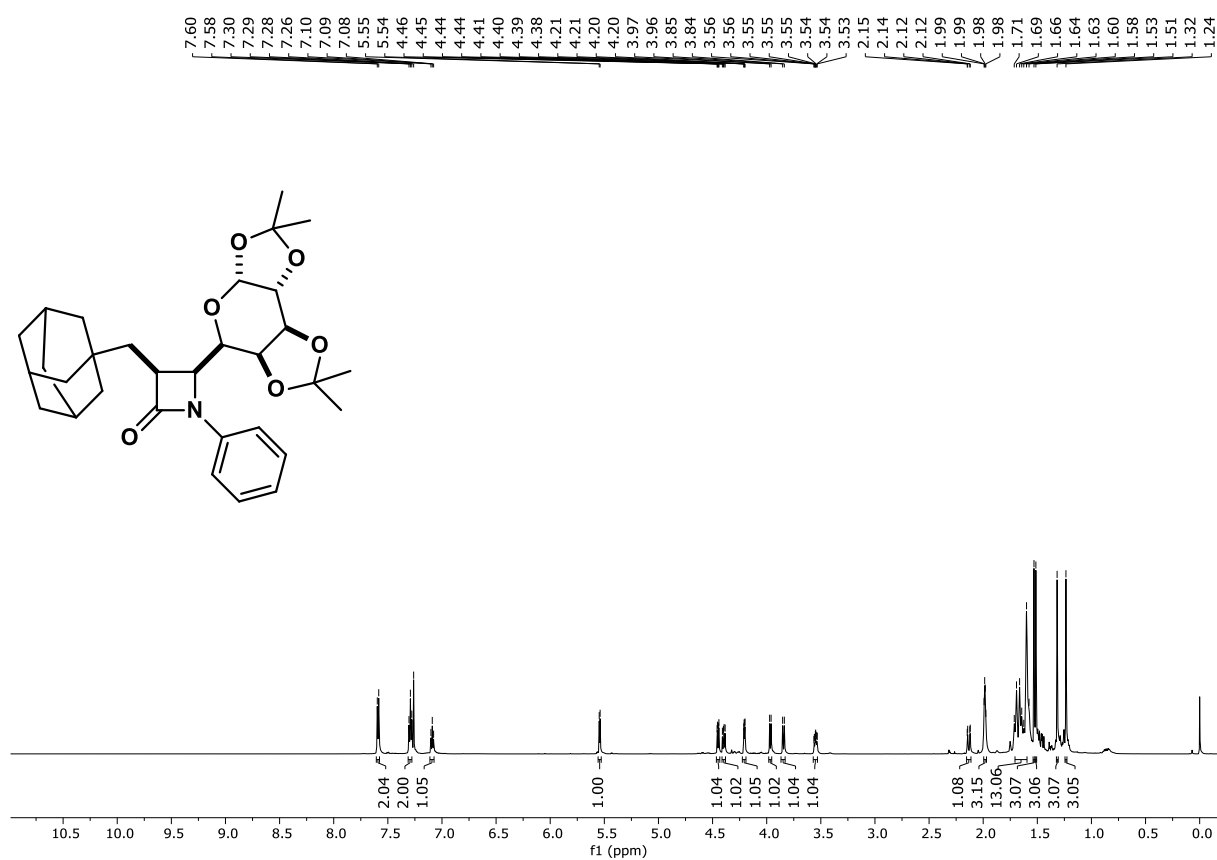


FIGURA A58 – RMN de ^1H de **3h** (400 MHz, CDCl_3)

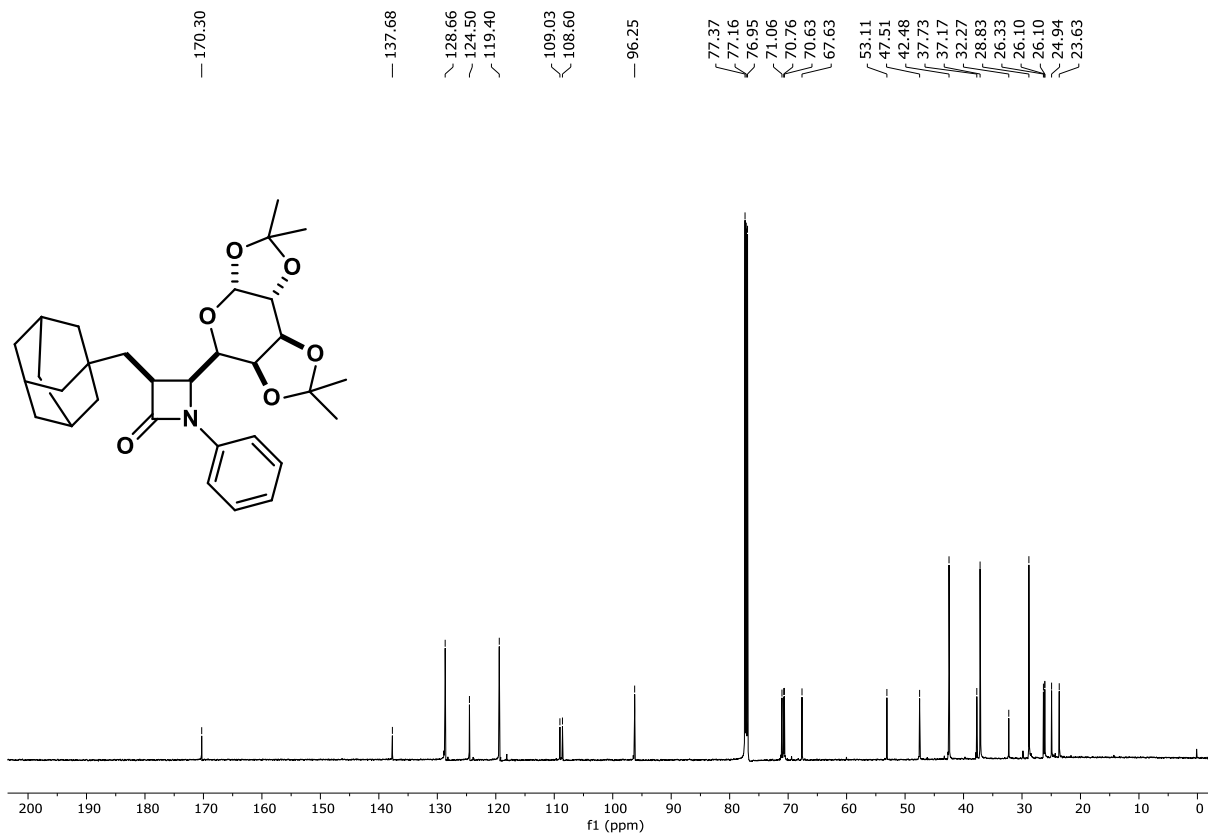


FIGURA A59 – RMN de ^{13}C de **3h** (100 MHz, CDCl_3)

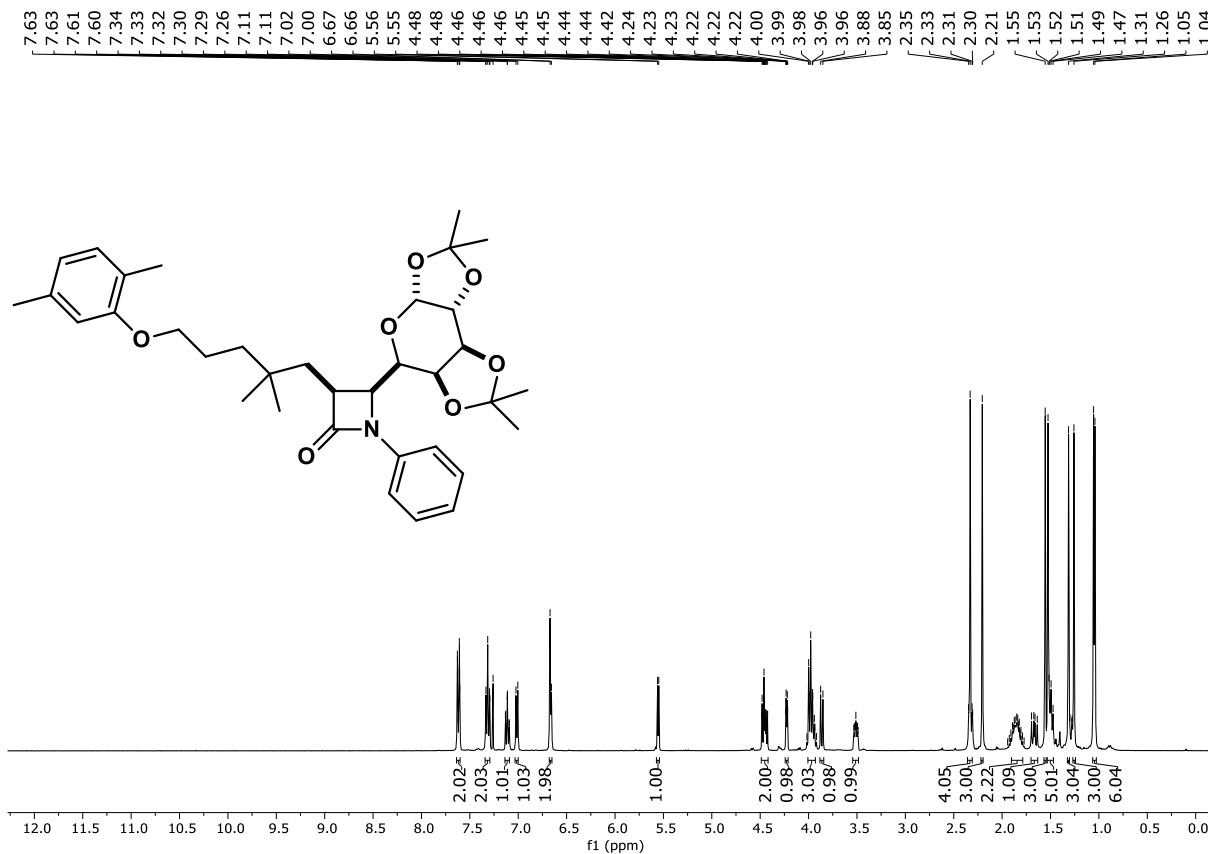


FIGURA A60 – RMN de ^1H de **3i** (400 MHz, CDCl_3)

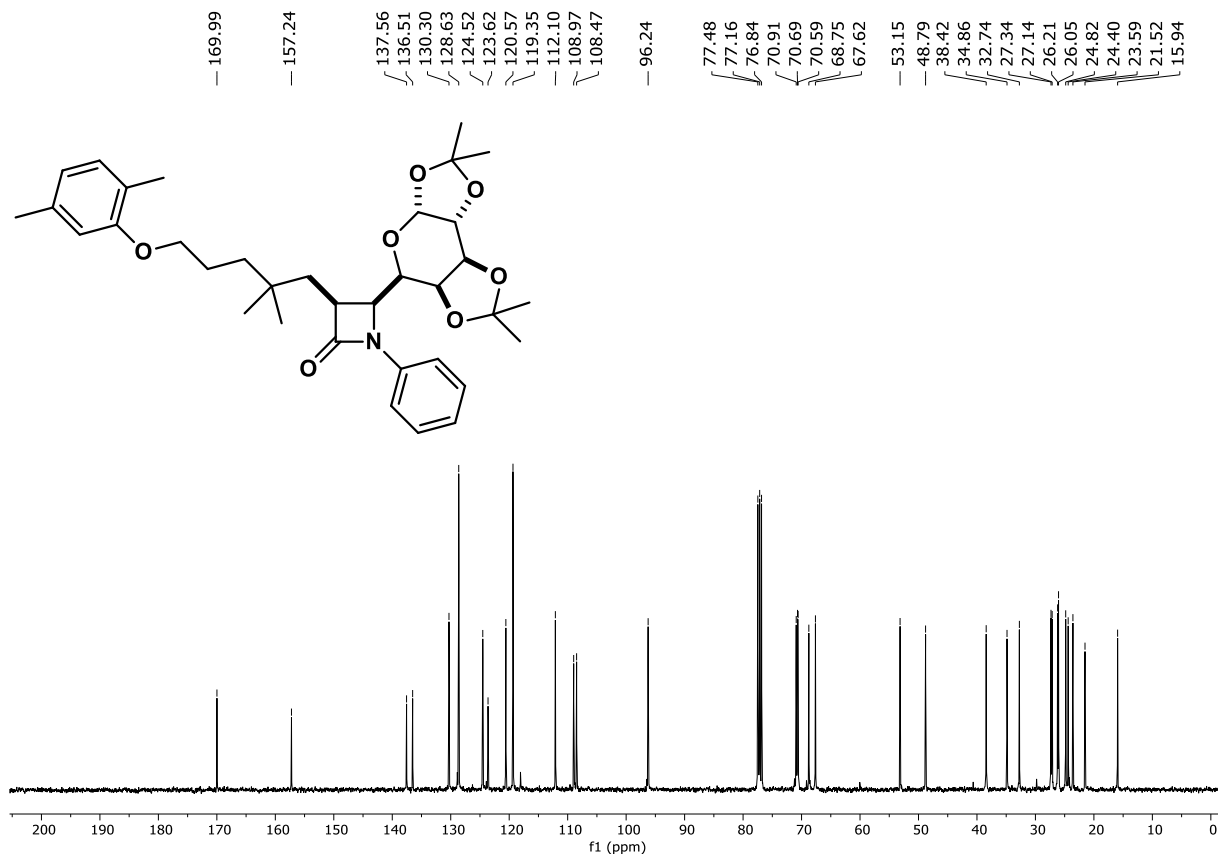


FIGURA A61 – RMN de ^{13}C de **3i** (100 MHz, CDCl_3)

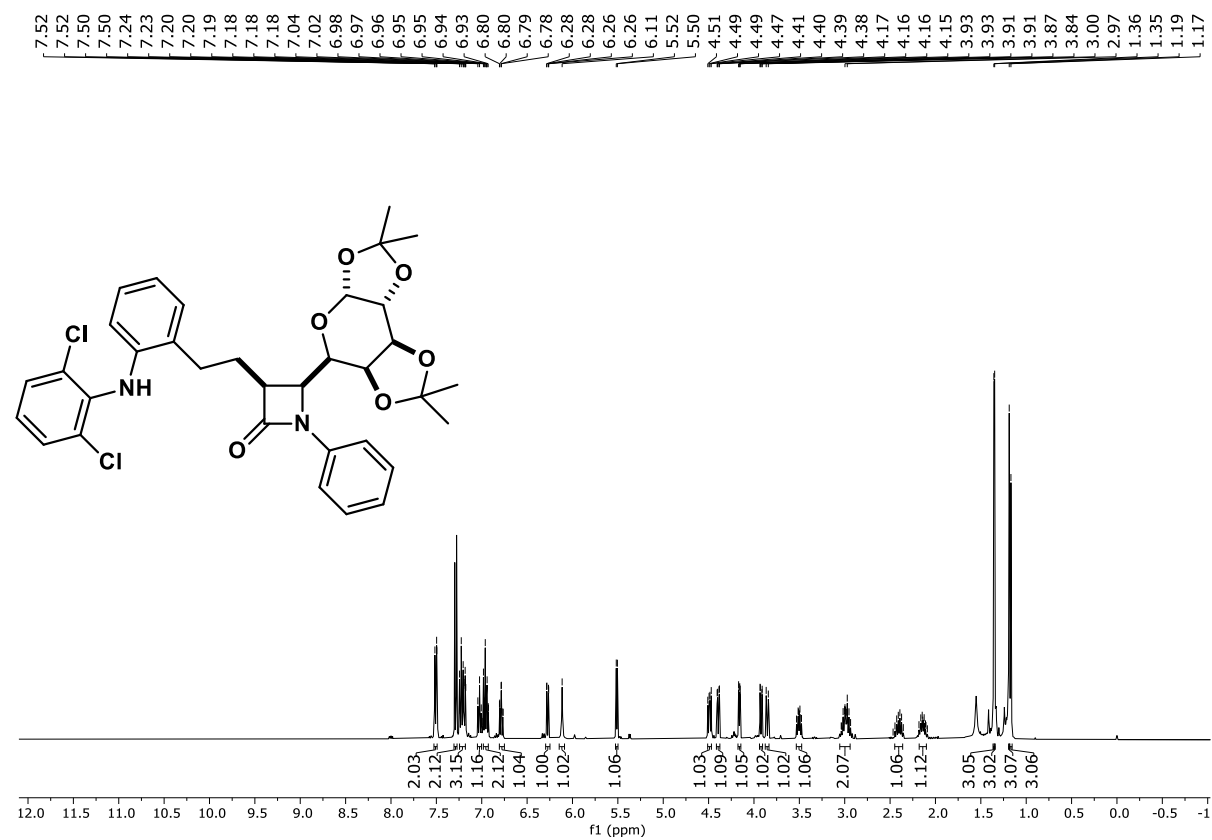


FIGURA A62 – RMN de ^1H de **3j** (400 MHz, CDCl_3)

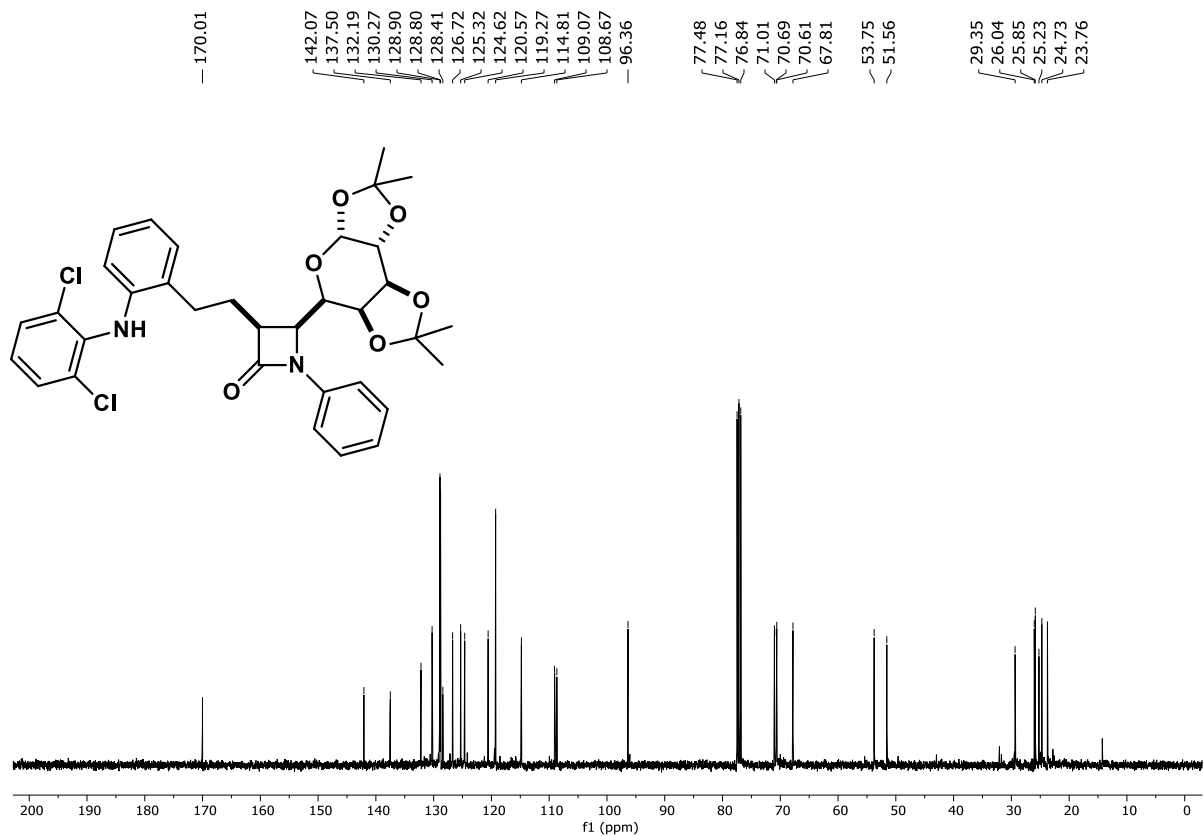


FIGURA A63 – RMN de ^{13}C de **3j** (100 MHz, CDCl_3)

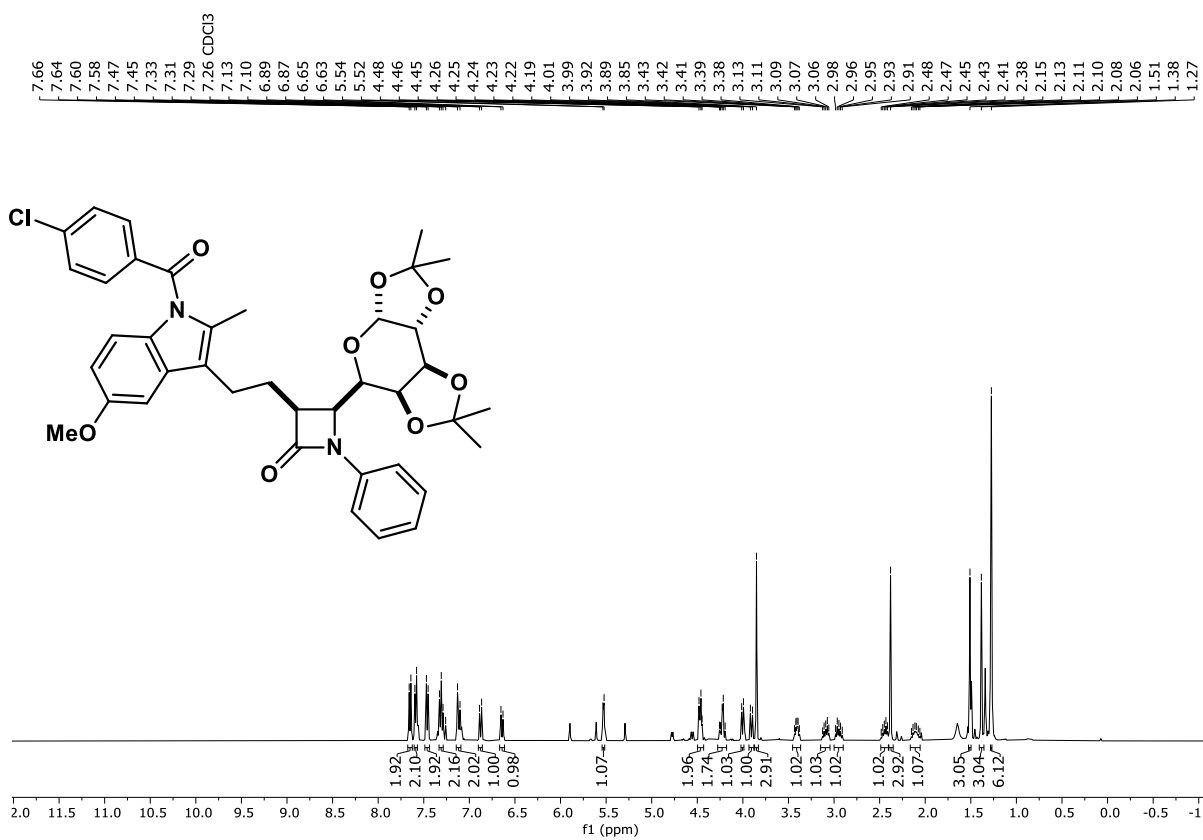


FIGURA A64 – RMN de ^1H de **3k** (400 MHz, CDCl_3)

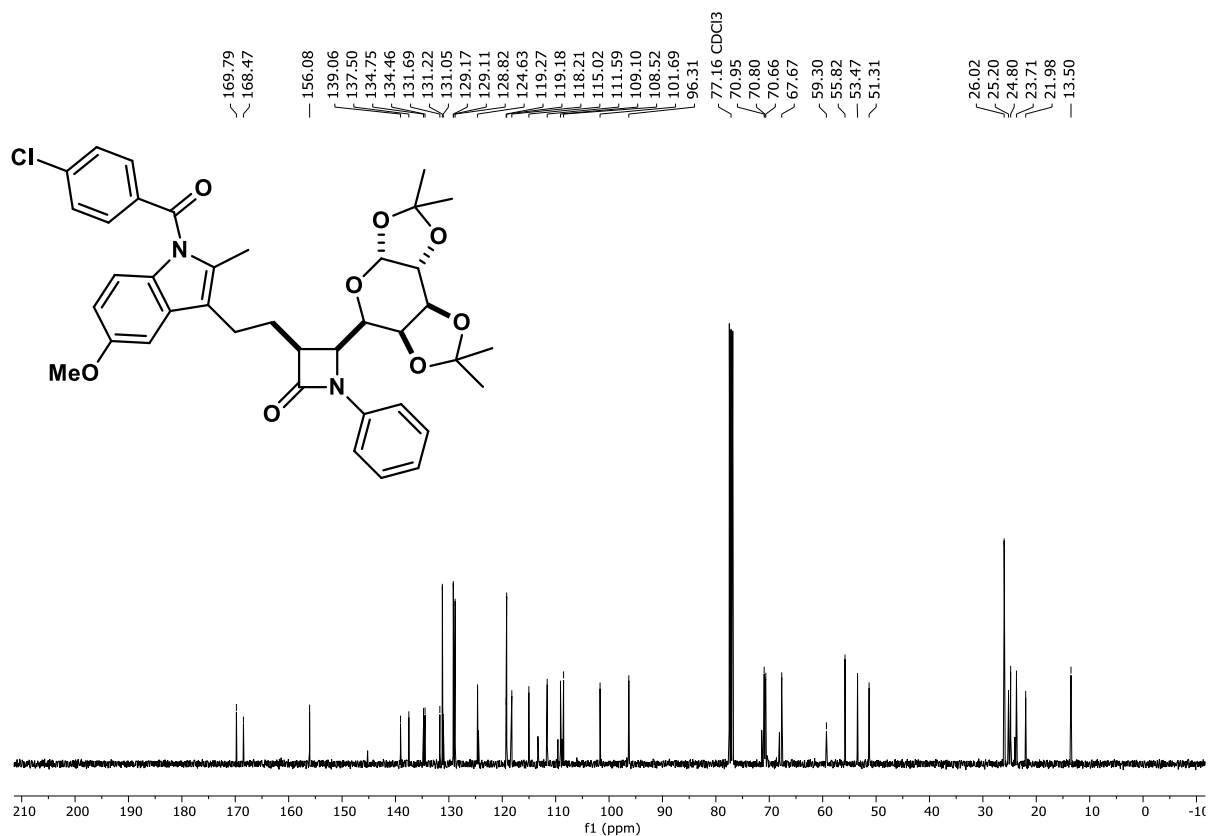


FIGURA A65 – RMN de ^{13}C de **3k** (100 MHz, CDCl_3)

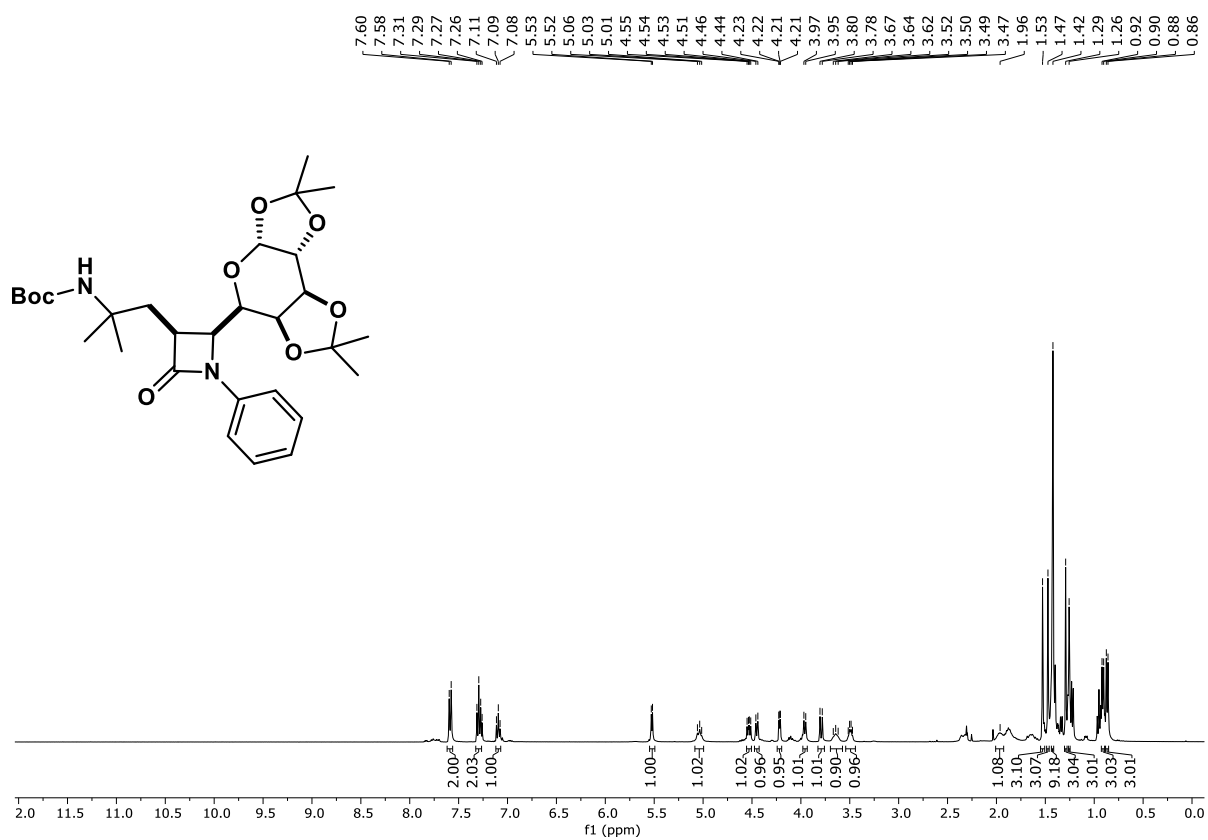


FIGURA A66 – RMN de ^1H de **3l** (400 MHz, CDCl_3)

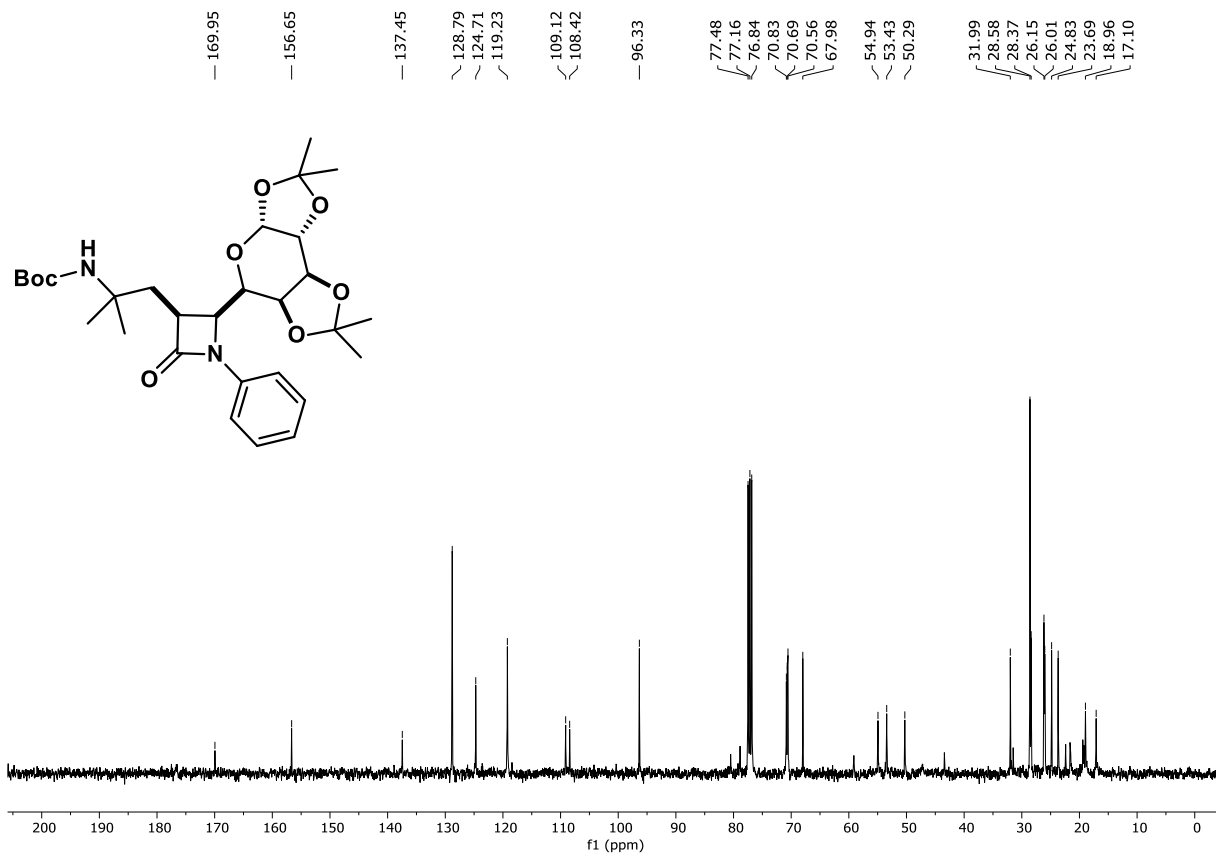


FIGURA A67 – RMN de ^{13}C de **3l** (100 MHz, CDCl_3)

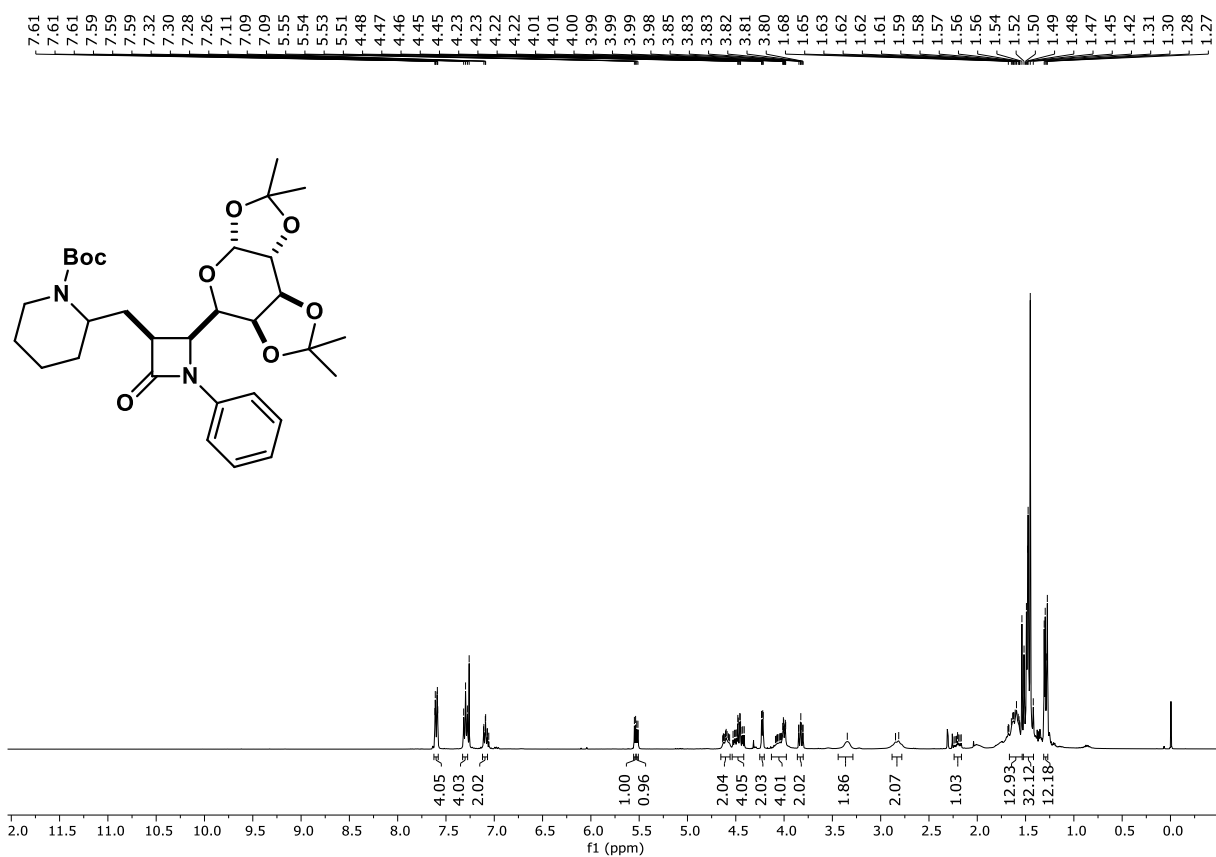


FIGURA A68 – RMN de ^1H de **3m** (400 MHz, CDCl_3)

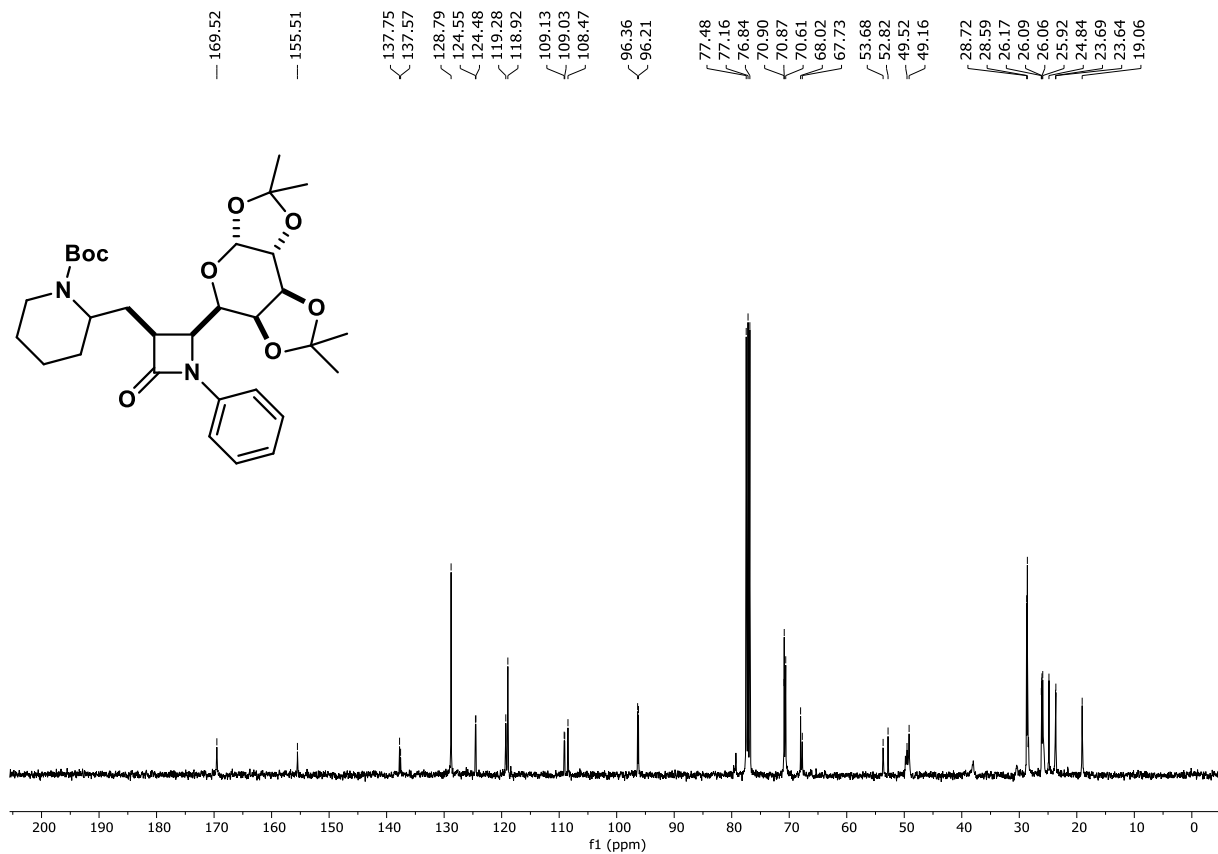


FIGURA A69 – RMN de ^{13}C de **3m** (100 MHz, CDCl_3)

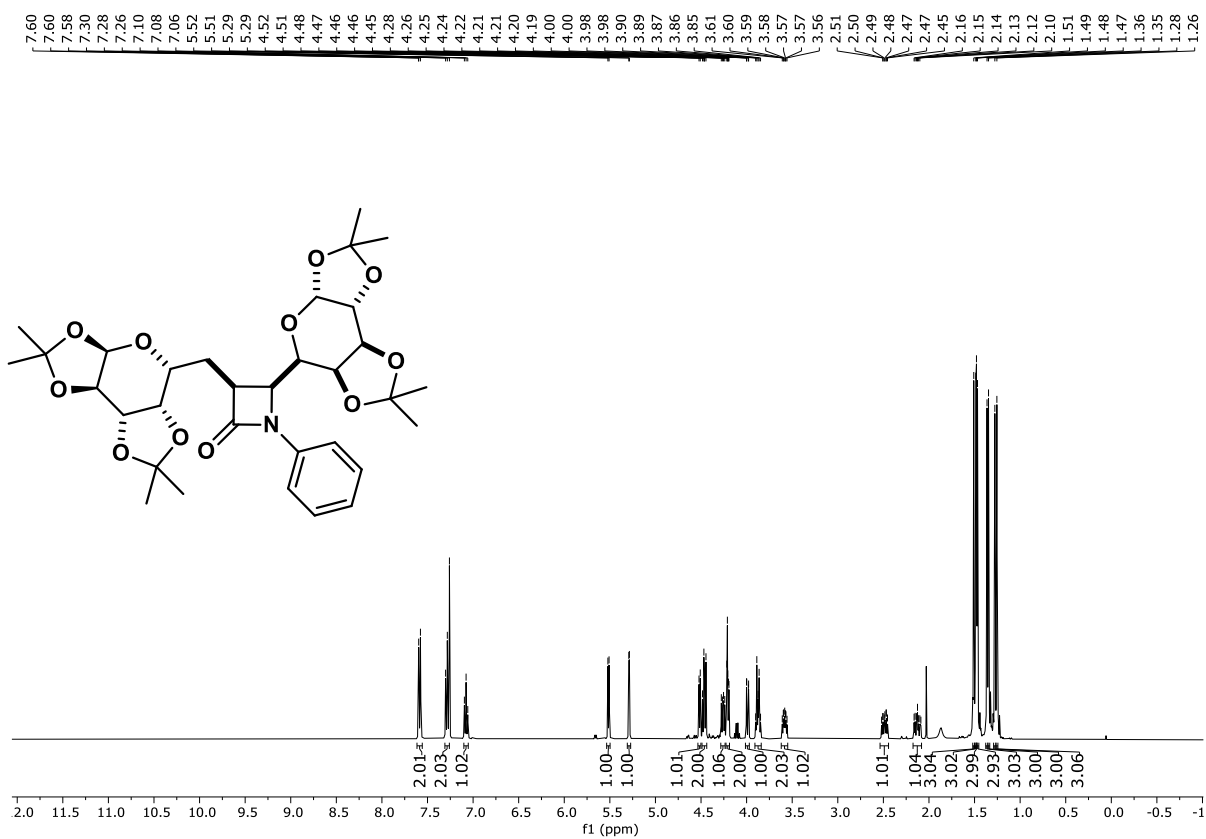
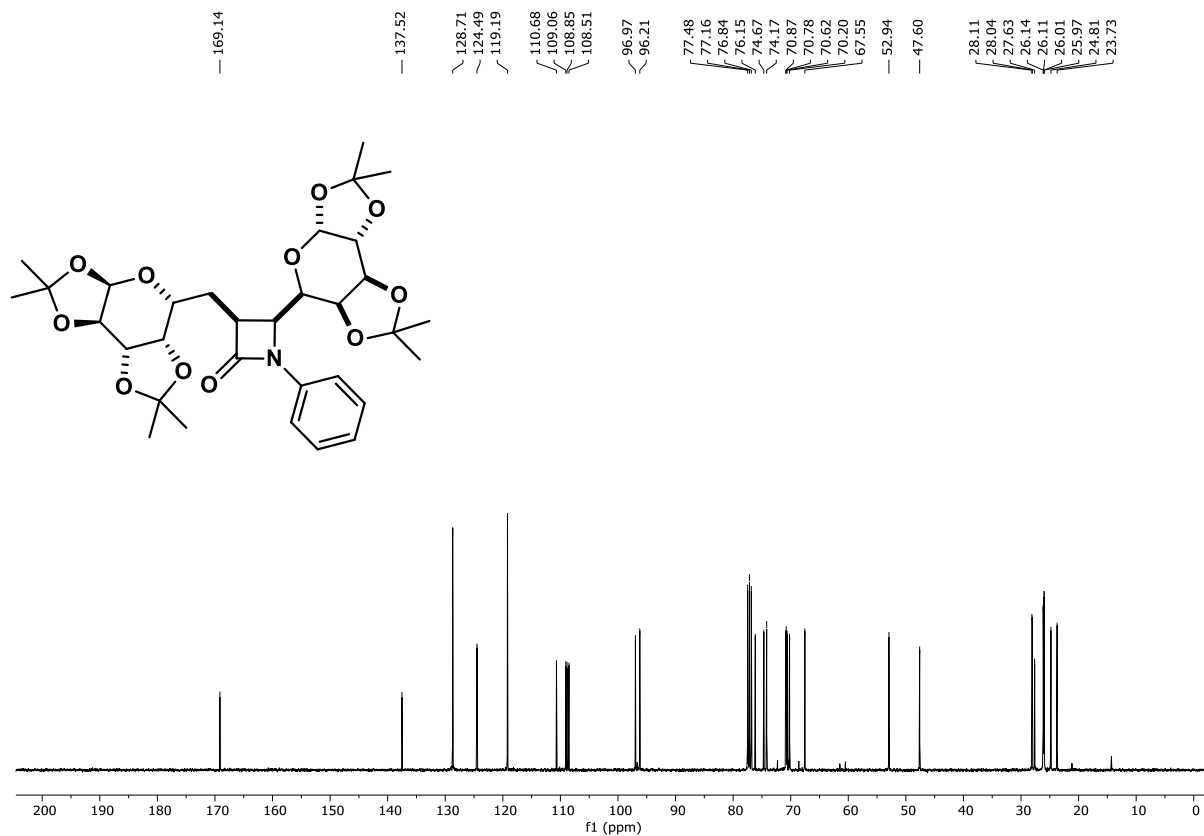
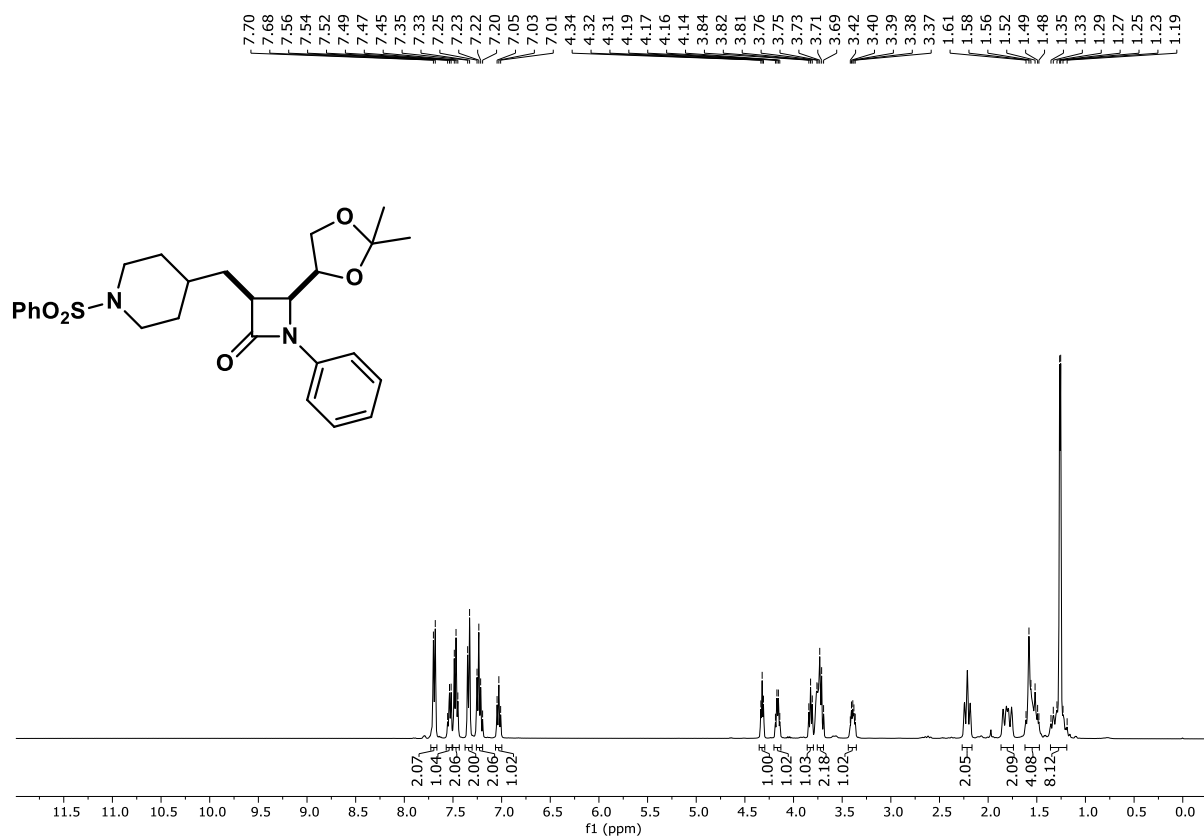


FIGURA A70 – RMN de ^1H de **3n** (400 MHz, CDCl_3)



FIGURAA71 – RMN de ^{13}C de **3n** (100 MHz, CDCl_3)



FIGURAA72 – RMN de ^1H de **4a** (400 MHz, CDCl_3)

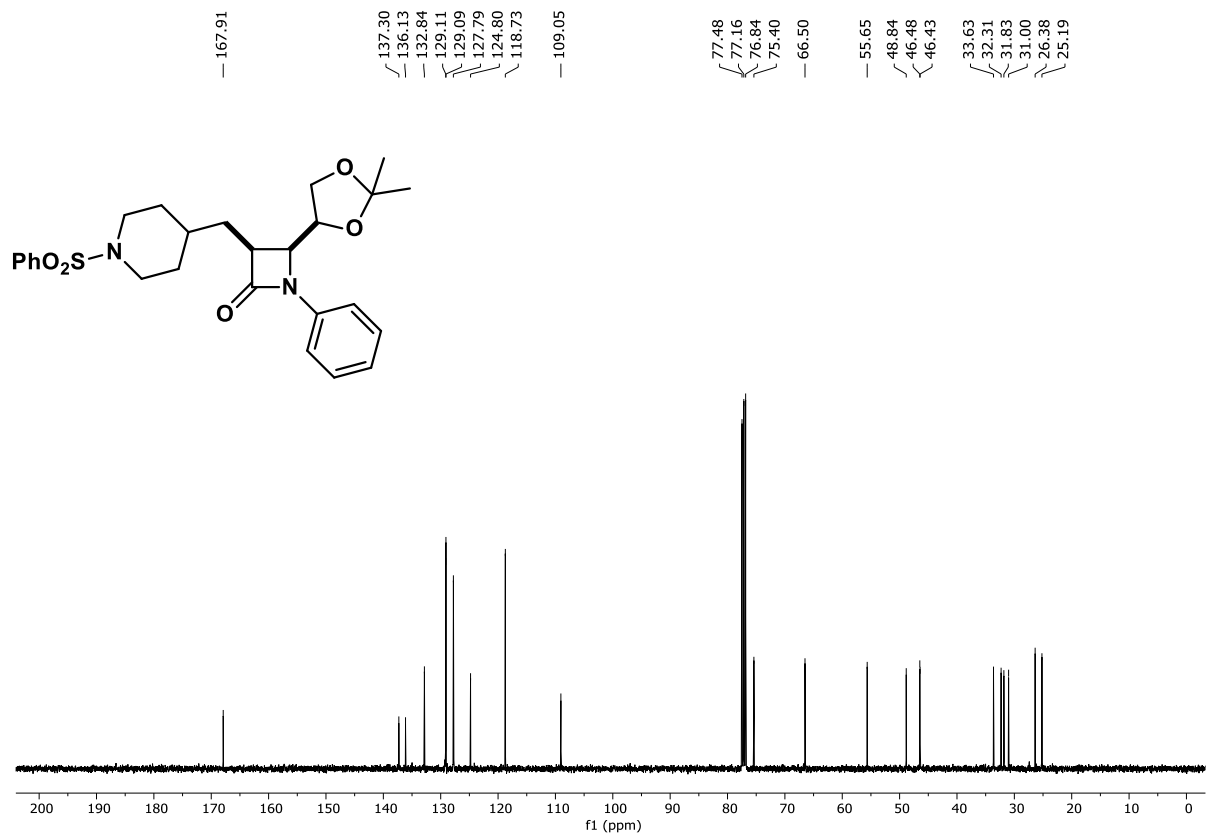


FIGURA A73 – RMN de ^{13}C de **4a** (100 MHz, CDCl_3)

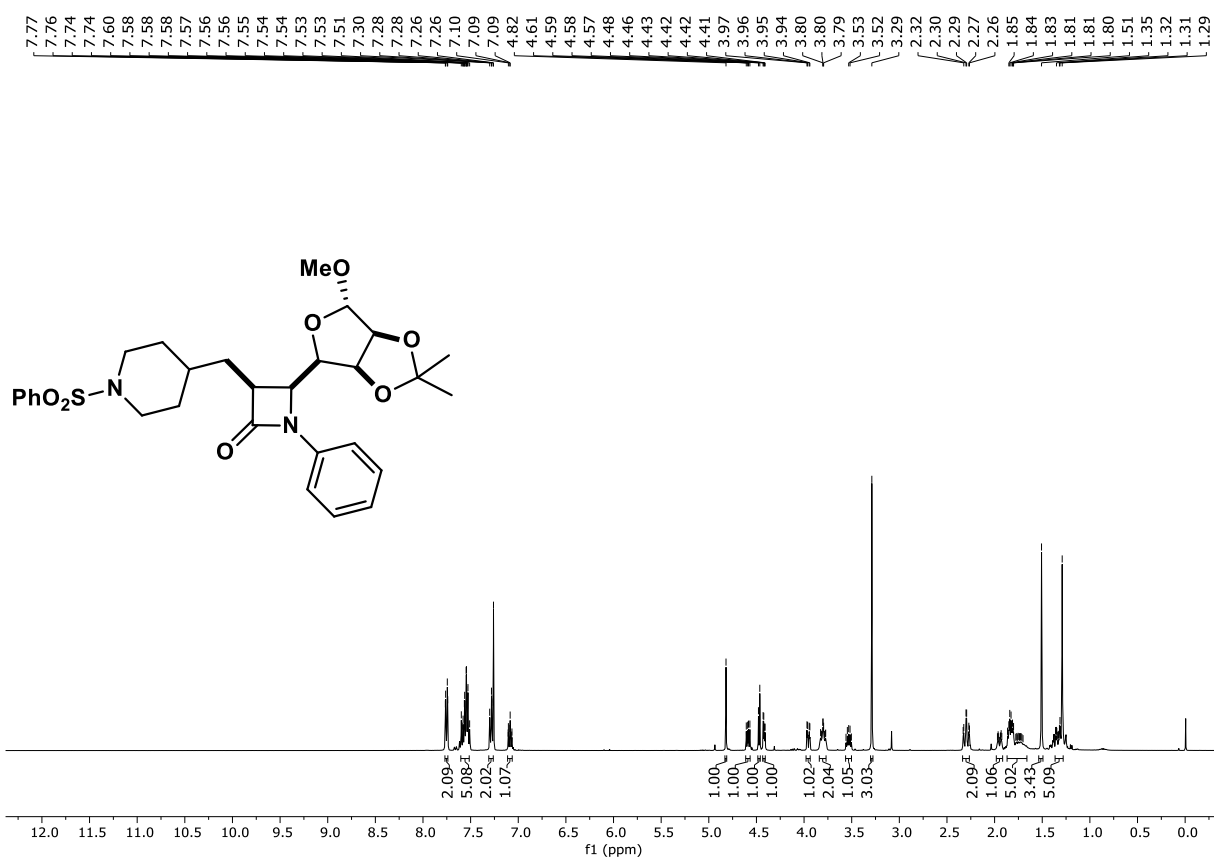


FIGURA A74 – RMN de ^1H de **4b** (400 MHz, CDCl_3)

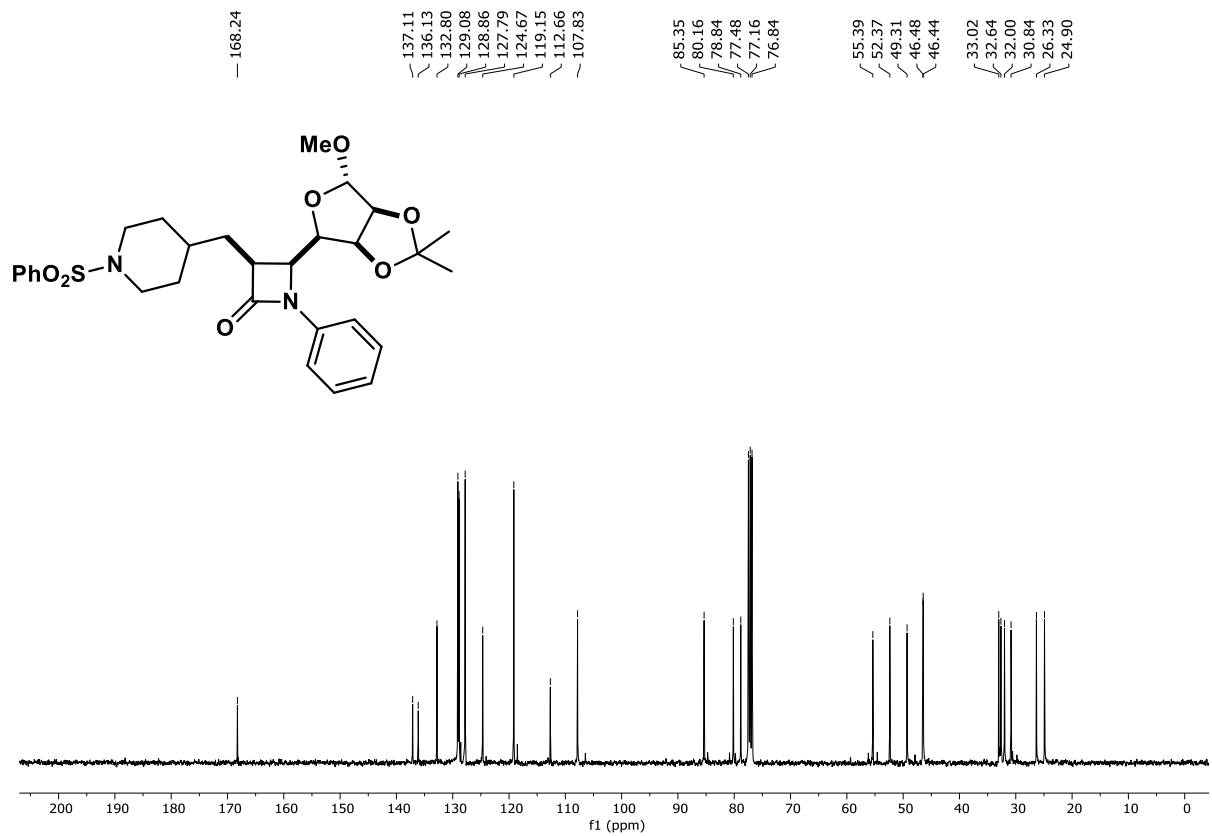


FIGURA A75 – RMN de ^{13}C de **4b** (100 MHz, CDCl_3)

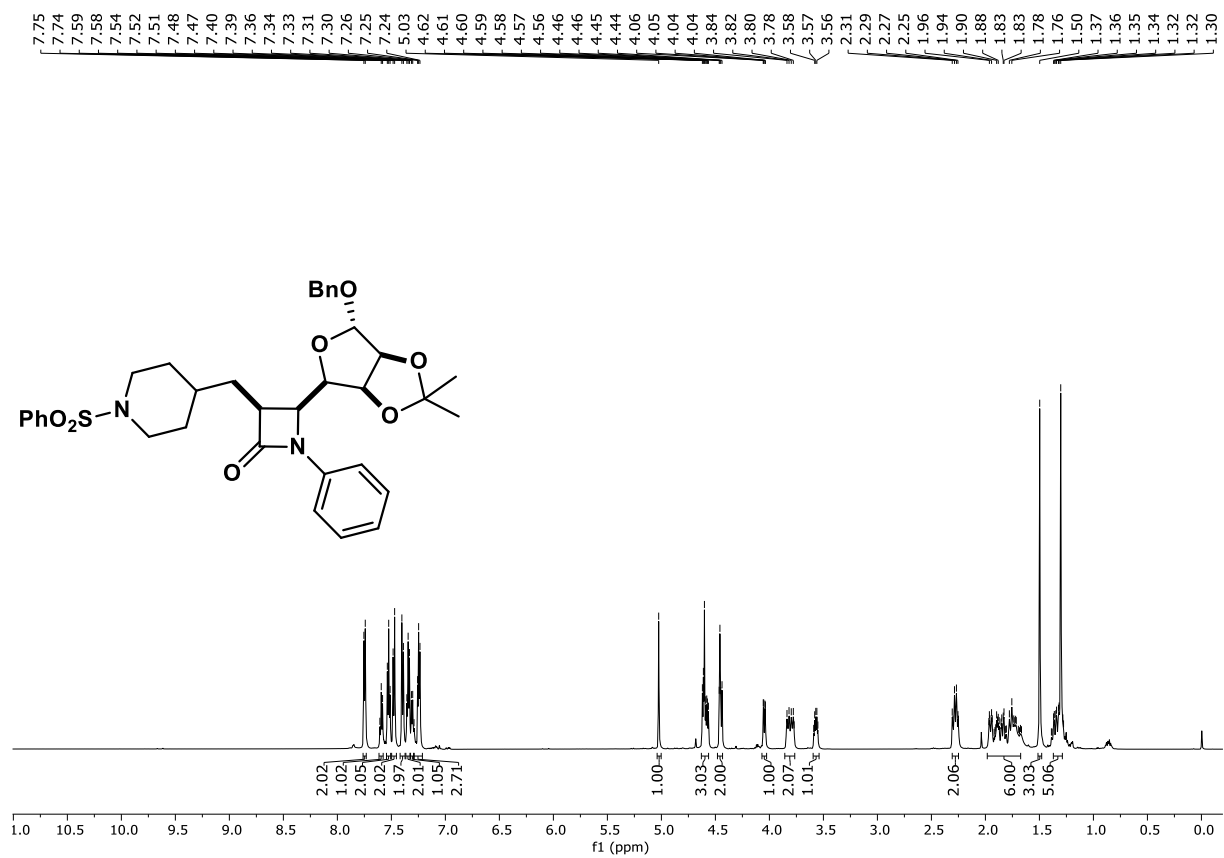
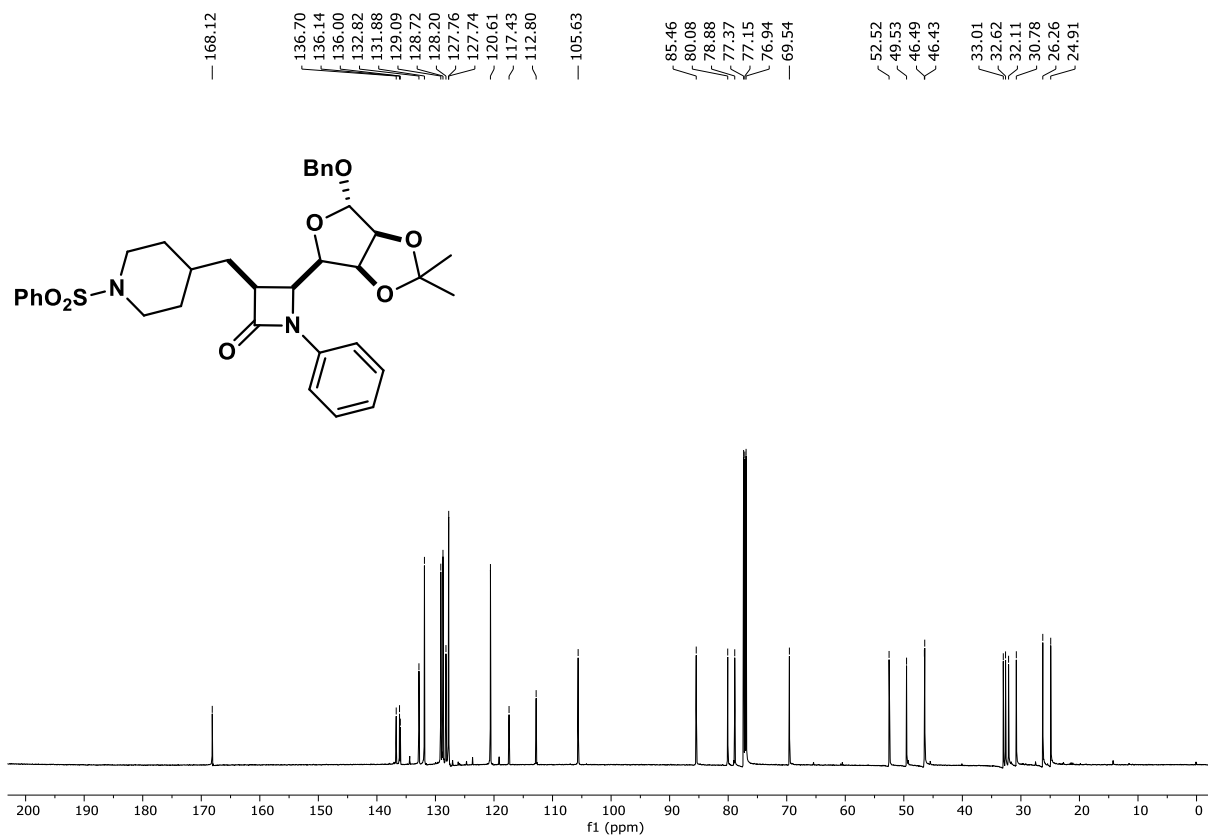
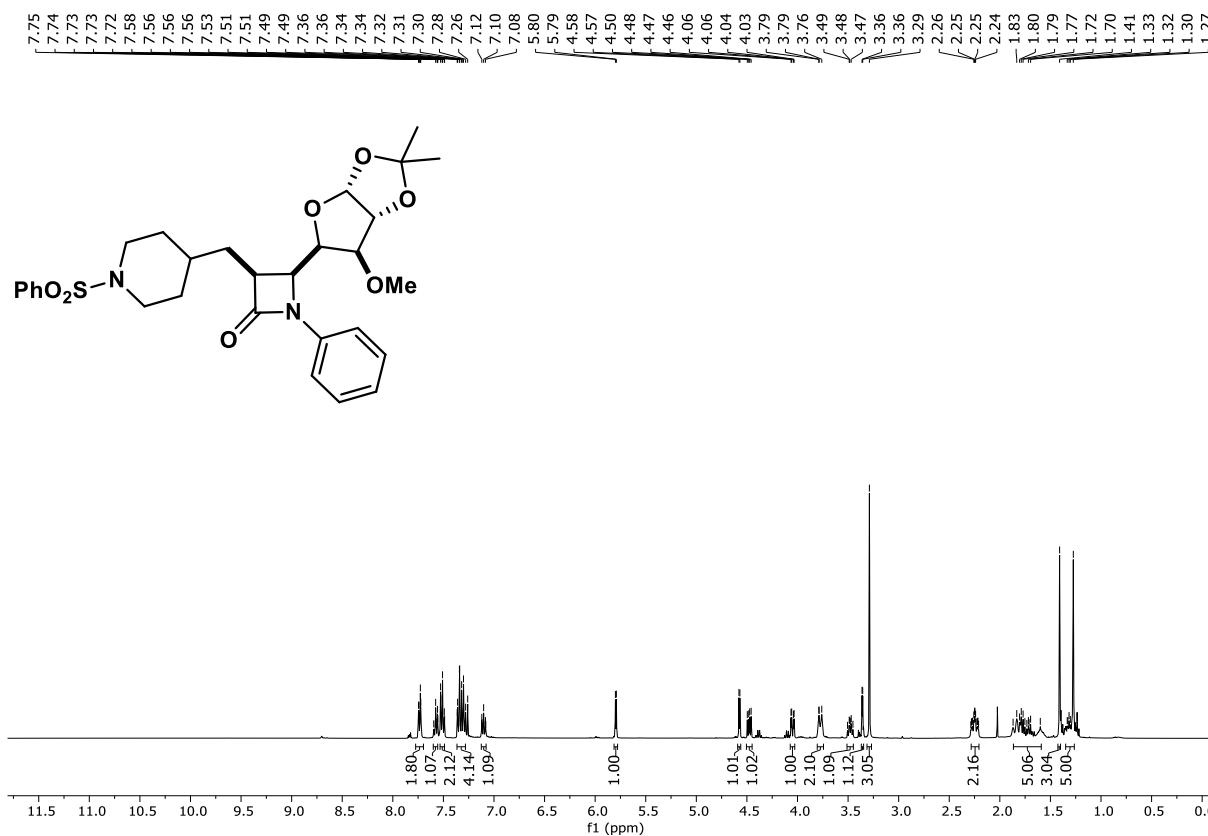


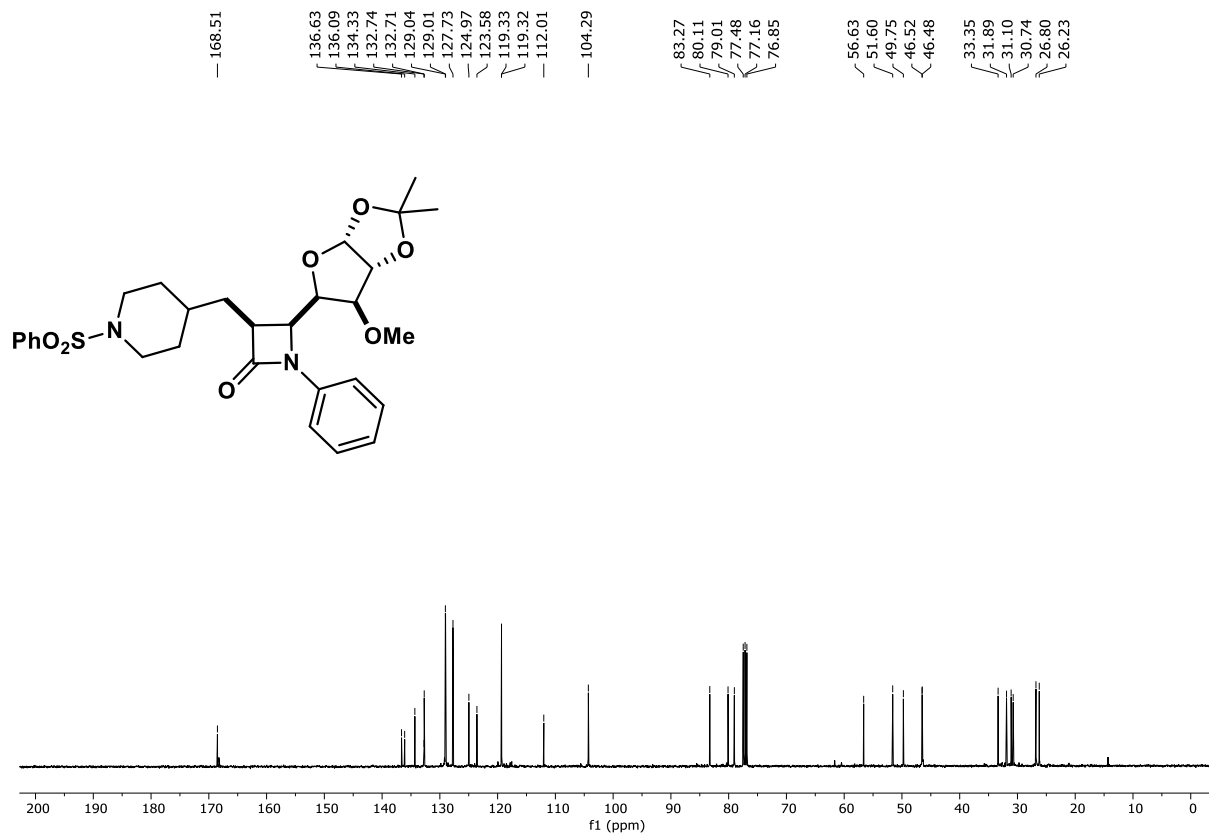
FIGURA A76 – RMN de ^1H de **4c** (400 MHz, CDCl_3)



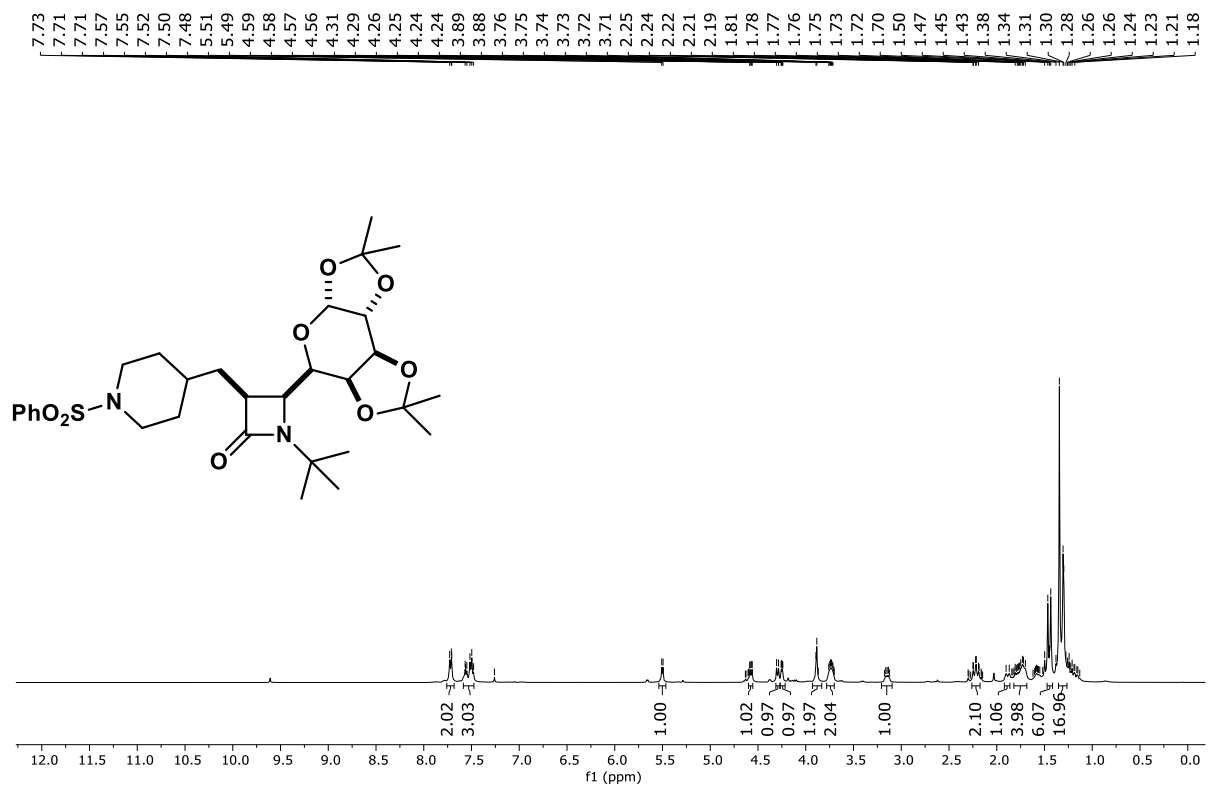
FIGURAA77 – RMN de ^{13}C de **4c** (100 MHz, CDCl_3)



FIGURAA78 – RMN de ^1H de **4d** (400 MHz, CDCl_3)



FIGURAA79 – RMN de ¹³C de **4d** (100 MHz, CDCl₃)



FIGURAA80 – RMN de ¹H de **4e** (400 MHz, CDCl₃)

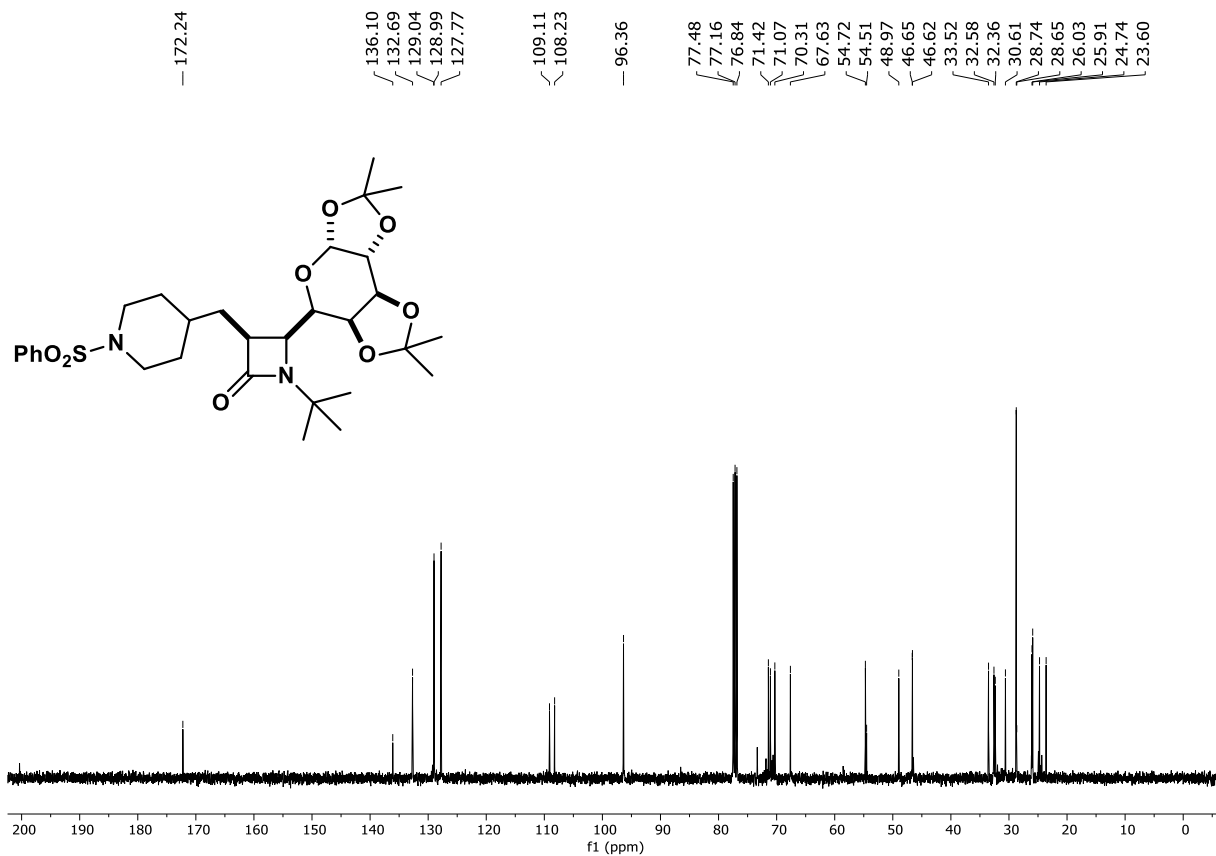


FIGURA A81 – RMN de ^{13}C de **4e** (100 MHz, CDCl_3)

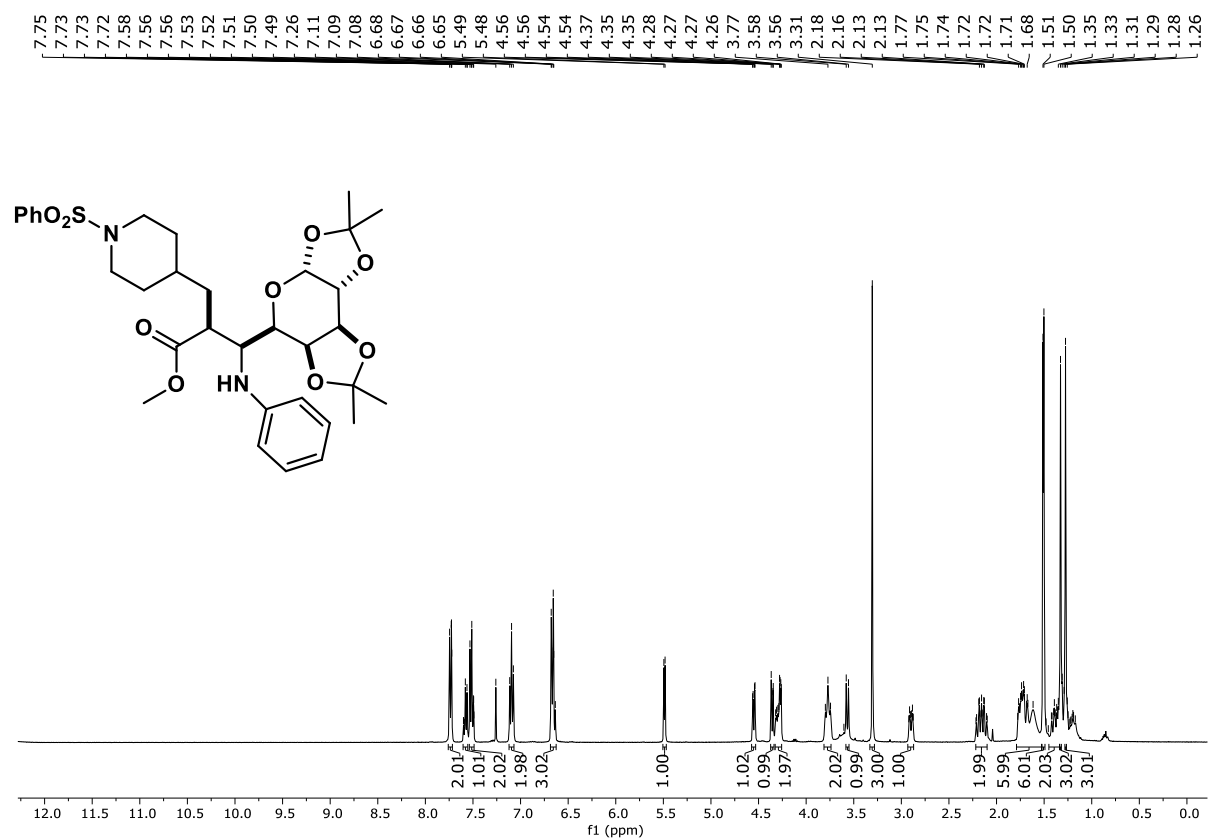


FIGURA A82 – RMN de ^1H de β -glycoamino éster (400 MHz, CDCl_3)

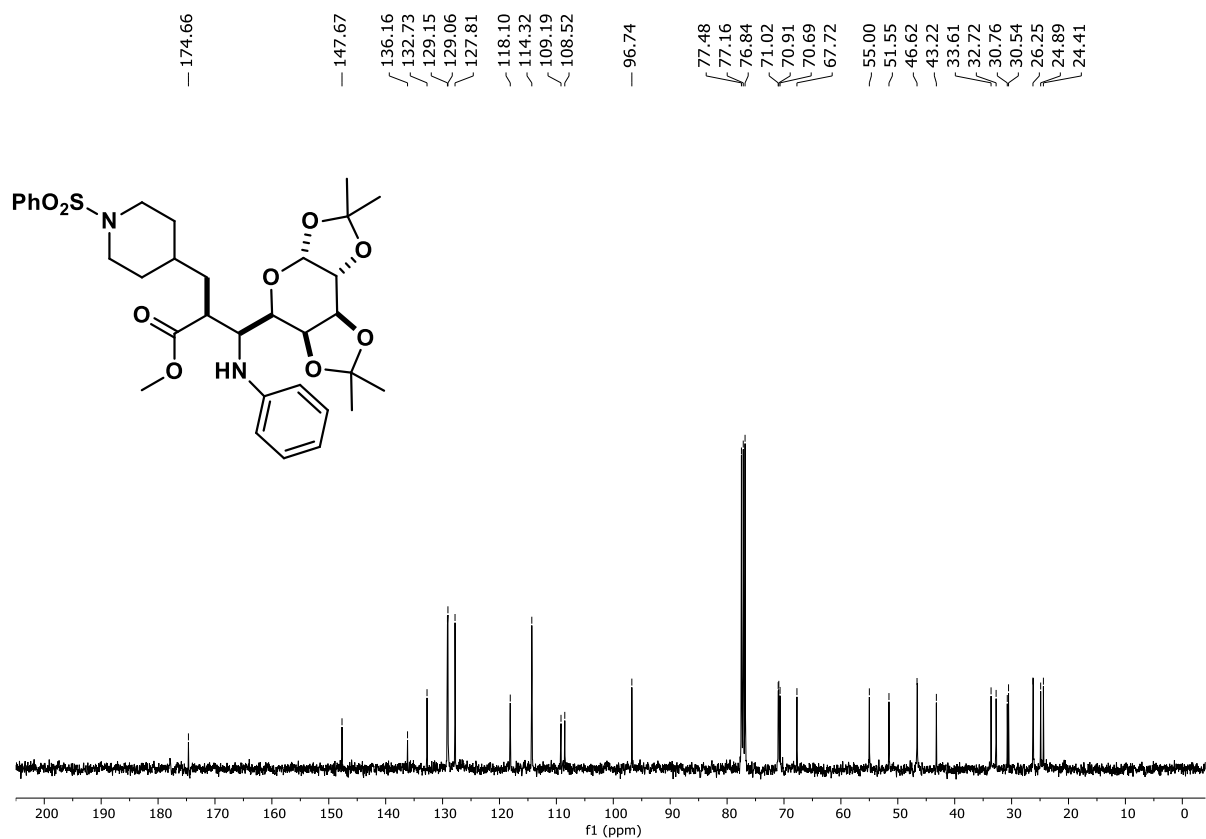


FIGURA A83 – RMN de ^{13}C de β -glicoamino éster (100 MHz, CDCl_3)

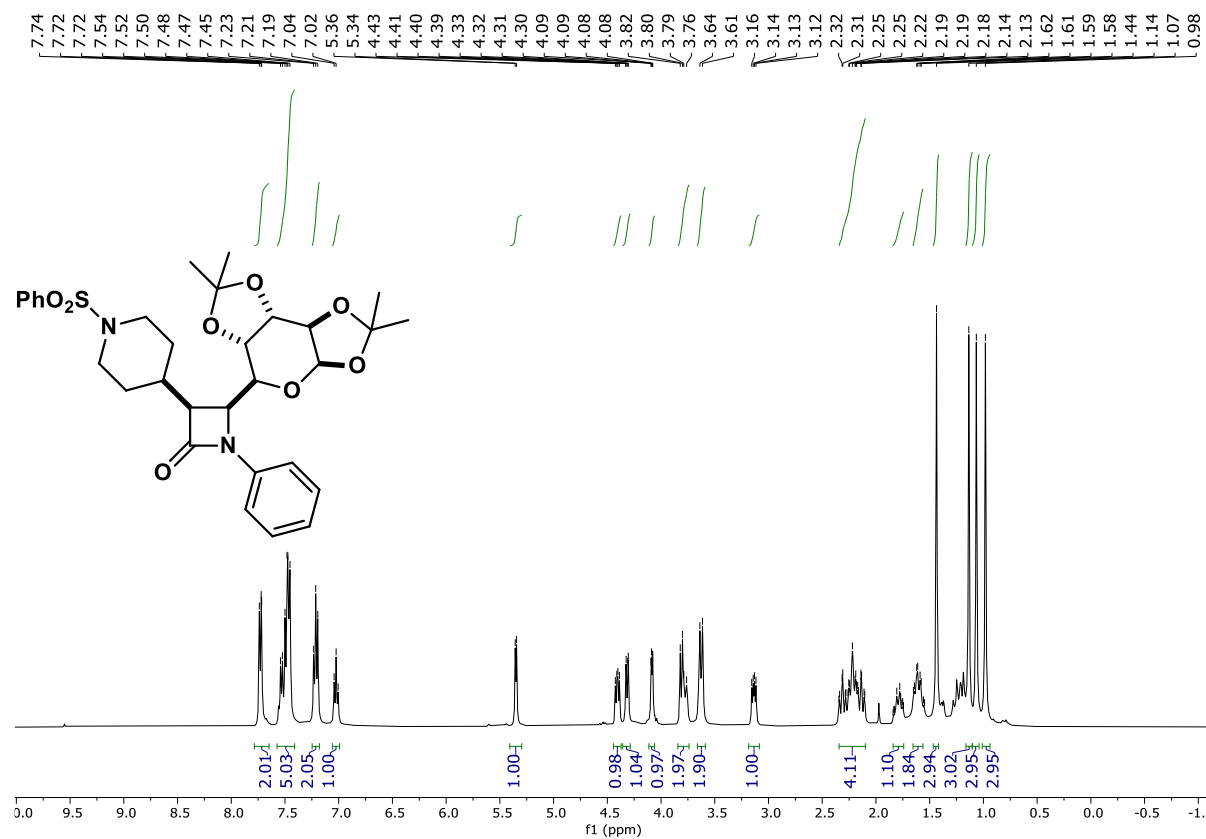


FIGURA A84 – RMN de ^1H do produto de Kinugasa (400 MHz, CDCl_3)

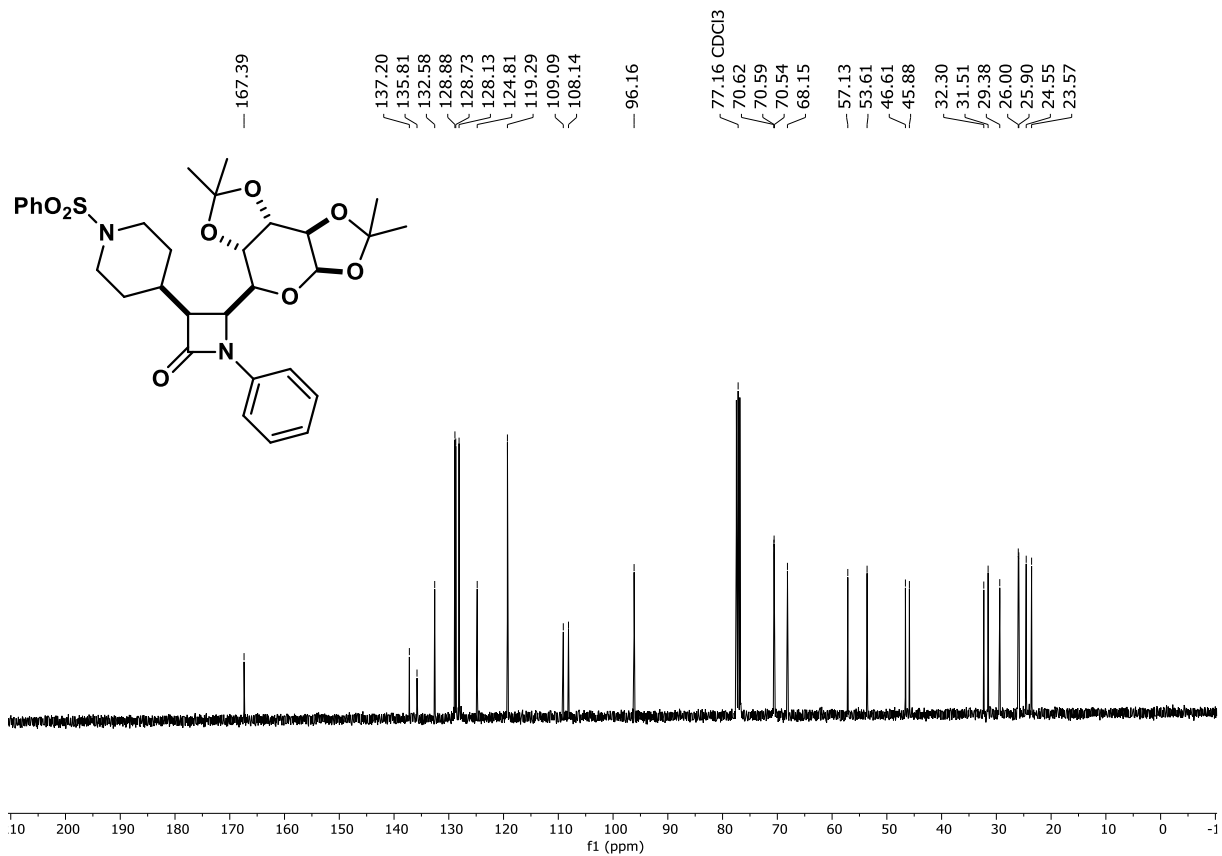


FIGURA A85 – RMN de ^{13}C do produto de Kinugasa (100 MHz, CDCl₃)