

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

**HIDRO- & DEUTEROCARBAMOILAÇÃO DO ALCENO DE
KARADY-BECKWITH: SÍNTESE ESTEREOSELETIVA DA
ASPARAGINA E SEUS DERIVADOS N^4 -SUBSTITUÍDOS**

Pedro Augusto Marocco Moro*

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

Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

*bolsista CAPES

São Carlos - SP

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Pedro Augusto Marocco Moro, realizada em 31/07/2023.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga (UFSC)

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke (UFRGS)

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

Agradecimentos

Primeiramente, agradecer aos meus pais, que vem sempre me apoiando e proporcionando minha permanência na vida acadêmica longe de casa. E minhas irmãs Lilian e Marília pelo apoio desde sempre.

Aos meus amigos de toda a vida, sem vocês eu não chegaria até aqui, amigos que tenho de todos os lugares que morei e desde muito criança.

Agradecer aos amigos/irmãos da República Pulero, que tive a felicidade de morar no meu início de vida em São Carlos e foram essenciais para colecionar momentos inesquecíveis aqui durante esses anos.

Aos meus colegas de laboratório, por aguentar a minha pessoa durante esses anos e pela parceria e trocas realizadas durante o trabalho de bancada. Todos me ajudaram de alguma forma durante o mestrado e contribuíram muito para a minha formação.

Ao Prof. Márcio pela orientação e conversas durante esse período.

Por fim, agradecer a UFSCar, Departamento de Química da UFSCar, ao Programa de Pós-Graduação em Química UFSCar e a CAPES pela minha bolsa de mestrado e todas outras agências de fomento pelo financiamento indireto (CNPq, FAPESP, INCT Catálise).

Lista de abreviações

Alceno de Karady-Beckwith.....	AKB
Aminoácidos.....	AA
Carboxibenzil.....	Cbz
Conversão interna.....	IC
Correlated Spectroscopy.....	COSY
Cruzamento Intersistemas.....	ISC
Dehidroalanina.....	Dha
Diidropiridina.....	DHP
Espécie Química.....	EQ
Estado Excitado.....	EE
Estado Fundamental.....	EF
Estado singleto fundamental.....	S ₀
Éster de Hantzsch.....	HE
Fotocatalisador.....	FC
Grupos doadores de elétrons.....	GDE
Grupos retiradores de elétrons.....	GRE
Heteronuclear Multiple Quantum Coherence.....	HMBC
Heteronuclear Single Quantum Coherence.....	HSQC
Hydrogen Atom Transfer.....	HAT
Hydrogen Isotope Exchange.....	HIE
Natural Amino Acids.....	NAA
Ponto-zero de energia.....	PZE
Photo-induced electron transfer.....	PET
Post-translational modifications.....	PTM
Ressonância Magnética Nuclear.....	RMN
Ultravioleta.....	UV
Unnatural Amino Acids.....	UAA

Lista de tabelas

Tabela 1: Potenciais redox e tempo de meia vida de alguns fotocatalisadores.....	9
Tabela 2: Correlações entre ^1H - ^{13}C e os valores de $\delta^1\text{H}$ e $\delta^{13}\text{C}$	57

Lista de figuras

Figura 1: Excitação eletrônica.....	2
Figura 2: Diagrama de Jablonski resumido.....	4
Figura 3: Representação do espectro da radiação eletromagnética.....	6
Figura 4: Estrutura de fotocatalisadores complexos metálicos e cromóforos orgânicos.....	10
Figura 5: Aminoácidos não-proteinogênicos na estrutura química de fármacos.....	15
Figura 6: Dupla terminal com caráter eletrofílico e nucleofílico da Dehidroalanina.....	17
Figura 7: Precursores radicalares utilizados para reações de Giese com a Dha quiral reportados desde 2017.....	23
Figura 8: Diferentes metodologias para o acesso aos radicais carbamoil....	31
Figura 9: Isótopos do hidrogênio (Imagem adaptada).....	34
Figura 10: Exemplos de fármacos deuterados.....	37
Figura 11: Sistema de fluxo-contínuo utilizado em nosso laboratório.....	41
Figura 12: Tentativa de síntese do composto 3m e espectro de RMN de ^1H do composto 6 (400 MHz, CDCl_3).....	55
Figura 13: Experimento de COSY (f1: 400 MHz, f2: 400 MHz, CDCl_3) do composto isolado.....	56
Figura 14: Experimento de HSQC (f1: 100 MHz, f2: 400 MHz, CDCl_3) do composto isolado.....	58
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (100 MHz, CDCl_3)....	58
Figura 16: Espectrometria de massas do composto.....	59

Lista de esquemas

Esquema 1: Mecanismo da catálise fotoredox.....	8
Esquema 2: Síntese e estrutura do fotocatalisador orgânico 4CzIPN.....	11
Esquema 3: Adição de Michael seletiva à porção Dehidroalanina.....	18
Esquema 4: Exemplos selecionados de reações de Michael com a Dha.....	19
Esquema 5: Adição de Michael diastereoseletiva à derivado de Dha.....	20
Esquema 6: Primeira adição radicalar ao alceno de Karady-Beckwith.....	21
Esquema 7: Primeira adição radicalar fotocatalisada ao alceno de Karady-Beckwith.....	22
Esquema 8: Síntese de aminoácidos enantiomericamente enriquecidos através da utilização da Dha quirál.....	24
Esquema 9: Mecanismo proposto de síntese de aminoácidos não-naturais por Jui e colaboradores.....	24
Esquema 10: Síntese de aminoácidos enantioenriquecidos deuterados através da utilização da Dha quirál.....	25
Esquema 11: Mecanismo de síntese de aminoácidos não-naturais deuterados.....	25
Esquema 12: Síntese estereosseletiva de aminoácidos não-naturais através da utilização da Dha quirál.....	26
Esquema 13: Mecanismo de síntese de aminoácidos não-naturais via formação do complexo EDA.....	27
Esquema 14: A) Condensação multicomponente para a formação de DHPs; B) DHPs que apresentam atividade biológica.....	28
Esquema 15: Formação do radical derivado de DHPs 4-substituídas.....	29
Esquema 16: Faixa do potencial de oxirredução das DHPs 4-substituídas.....	30
Esquema 17: Síntese das 4-carbamoil-diidropiridinas.....	32
Esquema 18: Halotano e d-Fludalanina entre os primeiros fármacos testados na forma deuterada.....	36
Esquema 19: Metodologias de deuteração via Fotocatálise selecionadas.....	38
Esquema 20: Síntese de carbamoil hidroxilaminas através da utilização da DHPs 4-carbamoil.....	43

Esquema 21: Rota sintética para obtenção da Dha quiral.....	46
Esquema 22: Formação da oxazolidinona a partir da imina.....	47
Esquema 23: Síntese do derivado 4-carboxil DHP.....	48
Esquema 24: Síntese das 4-carbamoil DHPs.....	50
Esquema 25: Hidrocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith.....	53
Esquema 26: Tentativa de síntese do padrão racêmico para determinação do excesso enantiomérico.....	59
Esquema 27: Mecanismo plausível para a transformação.....	61
Esquema 28: Etapa determinante da estereosseletividade.....	61
Esquema 29: Etapa proposta para deuteração.....	62
Esquema 30: Deuterocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith.....	63
Esquema 31: Funcionalização/abertura da oxazolidinona.....	64
Esquema 32: Hidrocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith em regime de fluxo contínuo.....	65
Esquema 33: Deuterocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith em regime de fluxo contínuo.....	66
Esquema 34: Panorama dos resultados.....	69

RESUMO

HIDRO- & DEUTEROCARBAMOILAÇÃO DO ALCENO DE KARADY-BECKWITH: SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DA ASPARAGINA E SEUS DERIVADOS N^4 -SUBSTITUÍDOS. O desenvolvimento de metodologias estereosseletivas sustentáveis para obtenção de compostos de relevância sintética e biológica possui elevada importância na contemporaneidade. Nesse sentido, a obtenção de aminoácidos não-naturais aparece como possível ferramenta para a modulação de propriedades de pequenas moléculas, peptídeos e proteínas. A luz visível vem ganhando cada vez mais espaço dentre as metodologias utilizadas para obtenção de derivados de aminoácidos. O uso da luz apresenta-se como boa alternativa por apresentar condições reacionais geralmente brandas, comparada a metodologias térmicas clássicas. Nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido metodologias fotocatalíticas para a síntese de pequenas moléculas bem como aminoácidos e modificação de peptídeos. O presente trabalho explorou a obtenção estereosseletiva de aminoácidos não-naturais derivados da Asparagina. Foi utilizado o alceno de Karady-Beckwith como acceptor radicalar, 4-carbamoil diidropiridinas como fonte de radicais carbamoil e o organofotocatalisador 4CzIPN para o preparo de 23 derivados Hidro- e Deuterocarbamoilados em batelada e em fluxo-contínuo. A metodologia permitiu a obtenção estereosseletiva da Asparaginas e seus derivados com rendimentos bons a ótimos em condições brandas e livre de metais.

Palavras-chaves: Aminoácidos Não-Naturais, Organofotocatálise, Alceno de Karady-Beckwith, Dehidroalanina, Radicais Carbamoil, Fluxo-contínuo.

ABSTRACT

HYDRO- & DEUTEROCARBAMOYLATION OF KARADY-BECKWITH ALKENE: STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF ASPARINE AND *N*⁴-SUBSTITUTED DERIVATIVES. The development of sustainable stereoselective methodologies for obtaining compounds of synthetic and biological relevance is highly important in contemporary times. In this regard, the synthesis of non-natural amino acids appears as a possible tool for modulating the properties of small molecules, peptides, and proteins. Visible light has been gaining increasing prominence among the methodologies used for obtaining amino acid derivatives. The use of light presents a good alternative due to its generally mild reaction conditions compared to classical thermal methodologies. Our research group has been developing photocatalytic methodologies for the synthesis of small molecules as well as amino acids and peptide modification. The present work explored the stereoselective synthesis of non-natural amino acids derived from Asparagine. Karady-Beckwith alkene was used as a radical acceptor, 4-carbamoyl dihydropyridines as a source of carbamoyl radicals, and the organophotocatalyst 4CzIPN for the preparation of 23 hydro- and deuterocarbamoylated derivatives in batch and continuous flow. The methodology allowed for the stereoselective synthesis of amino acid derivatives with good to excellent yields under mild conditions and metal-free.

Keywords: Non-Natural Amino Acids, Organophotocatalysis, Karady-Beckwith Alkene, Dehydroalanine, Carbamoyl Radicals, Continuous Flow.

Sumário

1.Introdução.....	1
1.1.Fotoquímica e Fotocatálise.....	2
1.2.Aminoácidos proteinogênicos e não-proteinogênicos.....	12
1.2.1. Dehidroalanina (Dha)	16
1.2.2. Reações fotocatalisadas na funcionalização do alceno de Karady-Beckwith.....	21
1.3. Diidropiridinas e radicais carbamoil.....	28
1.4.Compostos Deuterados.....	33
1.5.Fluxo-contínuo.....	40
2.Objetivos.....	44
2.1.Gerais.....	44
2.2.Específicos.....	44
3.Justificativas.....	45
4.Resultados e Discussão.....	46
4.1.Preparação do alceno de Karady-Beckwith.....	46
4.2.Síntese das 4-carbamoil DHPs.....	47
4.3. Síntese da Asparagina e derivados não-naturais: Hidro- e Deuterocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith.....	51
5.Conclusões.....	68
Referências.....	70
6.Parte Experimental.....	76
6.1.Procedimento para a síntese do alceno de Karady-Beckwith.....	76
6.2. Procedimento para a síntese das DHPs 4-carbamoil.....	78
6.3. Procedimento geral para síntese fotocatalítica de asparaginas.....	82
7.Anexos.....	94

Introdução

O grande avanço e rápido desenvolvimento da humanidade vem intensificando a busca por materiais e processos cada vez mais sustentáveis, ou seja, que tenham o menor impacto negativo sobre o meio ambiente. Nesse sentido, para os químicos orgânicos sintéticos, a busca por processos mais sustentáveis torna-se relevante nos meios científico, acadêmico e industrial.^[1] Dentro da química, o campo que leva tais preocupações como cerne de suas investigações é a Química Verde.^[2] Reduzir ou eliminar o uso e/ou geração de substâncias tóxicas é a principal ideia que define a Química Verde. Para isso, um processo sustentável deve possuir alguma(s) das seguintes características: reagentes e materiais de partida de baixo custo, economia atômica, boa seletividade, simplicidade operacional, baixa ou nenhuma periculosidade, prevenção e segurança ambiental, entre outras.^[3]

O uso da luz como fonte de energia promotora de reações vem como uma alternativa sustentável frente à métodos convencionais de fornecimento de energia.^[4] Pouco mais de um século atrás, um dos pioneiros nos estudos fotoquímicos, Giacomo Ciamician, sugeriu que uma indústria química responsável ambientalmente seria capaz de substituir processos convencionais de alta energia por transformações fotoquímicas que sejam eficientes e utilizem comprimentos de onda da luz visível (abundantes luz do sol).^[5] A aplicação de reações fotoquímicas em escala industrial, entretanto, está limitado devido ao fato de a grande maioria das substâncias orgânicas não absorve em comprimentos de onda na faixa do visível. Por isso, a aplicação da fotoquímica na indústria fica limitada ao uso de radiação UV

¹ Deligeorgiev, T.; Gadjev, N.; Vasilev, A.; Kaloyanova, St.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *Mini Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 44-53.

² Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Sov. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.

³ Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T.; Erythropel, H. C.; Leitner, W. *Science* **2020**, *367*, 397-400.

⁴ Yoon T. P.; Ischay M.A.; Du, J. *Nature Chemistry*, **2010**, *2*, 527.

⁵ Ciamician, G. *Science*, **1912**, *36*, 385.

de alta energia conduzidas em fotoreatores específicos para geração da radiação de forma segura.

1.1. Fotoquímica e Fotocatálise

A fotoquímica é uma área da química que vem sendo investigada há mais de um século atrás. Um processo fotoquímico consiste primeiro, na absorção de radiação por uma espécie química (EQ) fotossensível, em que um elétron é promovido do seu estado fundamental (EF) para um estado excitado (EE) de maior energia (**Figura 1**).

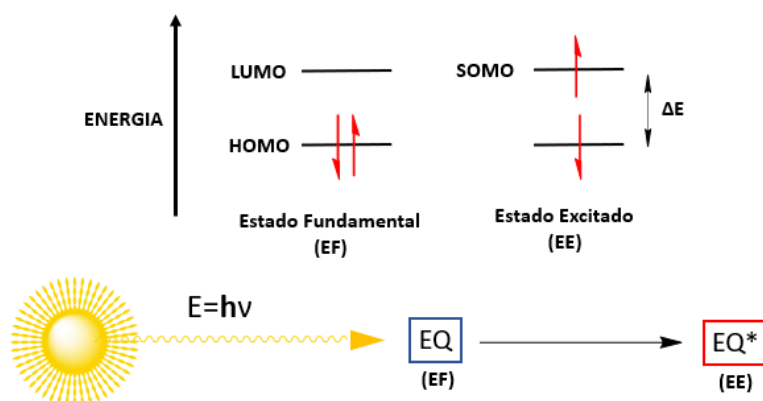


Figura 1: Excitação eletrônica.

A transição eletrônica resultante da interação de determinada substância com a radiação eletromagnética é entendida como uma transição de estados, sendo o elétron da espécie promovido do orbital HOMO (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital*) no estado fundamental S_0 para o orbital LUMO (LUMO, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) de maior energia S_1 , ocasionando o surgimento de um orbital SOMO (do inglês *Singly Occupied Molecular Orbital*). O estado excitado apresenta diferentes propriedades quando comparado ao estado fundamental. Porém, para se atingir o *EE* é necessário que a molécula absorva o comprimento de onda emitido pela fonte luminosa.

Em seu estado excitado, a espécie química irá liberar energia por meio de processos físicos de desativação, voltando, assim, para a configuração do estado fundamental. O diagrama de Jablonski^[6] (1933)(**Figura 2**) descreve os processos de absorção e emissão da luz em uma molécula, como os diferentes mecanismos de desativação envolvendo liberação de energia. Tais processos podem ser radiativos (emissão de fótons/luz) e não-radiativos (liberam energia por dissipação de calor).^[7,8]

Uma espécie química sofre um processo de absorção de energia em que um elétron é promovido do estado singleto fundamental (S_0) para um estado singleto de maior energia (S_n) formando um estado eletronicamente excitado. Conquanto seja possível estados excitados de maior energia, somente S_1 é levado em conta para a emissão. Mesmo que estados S_n excitados de maior energia que S_1 sejam atingidos pela absorção, seu decaimento não-radiativo (IC conversão interna) para S_1 é muito rápido e não é possível a detecção da energia emitida desses outros estados S_n de maior energia (**Figura 2**).^[9]

Os processos radiativos ocorrem com emissão de fóton, em que fenômenos de fluorescência ou fosforescência acontecem. No caso da fluorescência, ocorre a excitação para um estado S_1 , sem mudança no spin do elétron, com posterior emissão radiativa retornando ao estado S_0 . Por outro lado, na fosforescência, há uma mudança no spin do elétron ($S_1 \rightarrow T_n$). Tais transições eletrônicas pela absorção de fótons são regidas pelas Regras de Seleção de Spin da mecânica quântica, que exigem a conservação de spin durante o processo de excitação/decaimento. Portanto, as transições envolvendo inversão de spin, tais com as transições entre estados de

⁶ Jablonski, A. *Nat.* **1933**, *131*, 839–840.

⁷ Turro, N. J. *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction*. Sausalito, *California, University Science Books*, **2009**.

⁸ Wardle, B. *Principles and Applications of Photochemistry*. *John Wiley & Sons Ltd*, **2009**.

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

diferentes multiplicidades ($S_1 \rightarrow T_n$ ou $T_1 \rightarrow S_0$), são denominadas proibidas por spin, ou seja, processos desfavorecidos.^[8] No decaimento do estado tripleto ($T_1 \rightarrow S_0$) há uma transição proibida por spin, e por isso ocorre de maneira mais lenta. Portanto, a espécie excitada no estado T_1 exibe uma meia-vida prolongada (comparada com a espécie em S_1 , cujo decaimento é mais rápido), o que possibilita a participação dessas moléculas em reações químicas.^[10] Em processos não radiativos, a energia é liberada pela dissipação de calor por meio dos fenômenos de IC, que envolvem a relaxação entre estados de mesma multiplicidade ($S_2 \rightarrow S_1$, $S_1 \rightarrow S_0$, $T_2 \rightarrow T_1$), e de Cruzamento Intersistemas (ISC) ($S_1 \rightarrow T_n$) multiplicidades diferentes (**Figura 2**).^[11]

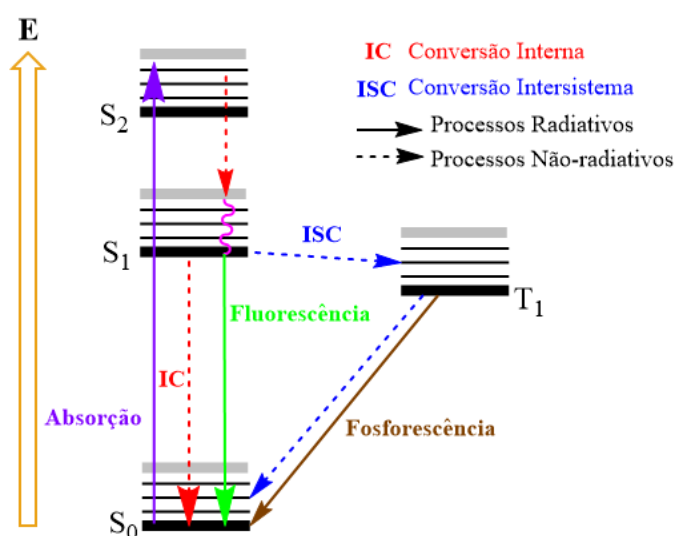


Figura 2: Diagrama de Jablonski resumido.

Os meios de desativação descrito no Diagrama de Jablonski estão relacionados à determinadas taxas de velocidade e tempo de vida do estado excitado. Uma vez excitada, a espécie que presente um tempo de vida suficientemente longo pode interagir com outros componentes da mistura

¹⁰ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.

¹¹ Klán, P.; Wirz, J. *Photochemistry of Organic Compounds: from concepts to practice. John Wiley & Sons, Hoboken 2009.*

reacional, resultando na desativação do estado excitado por processos cinéticos de segunda ordem que ocorrem por transferência de elétrons ou de energia. Para tal finalidade, o estado excitado deve apresentar um tempo de vida superior a 1ns, maior que a taxa de difusão do meio ($k = 2 \cdot 10^{10} \text{s}^{-1}$). [10, 12]

A fotoquímica surgiu como alternativa aos métodos térmicos de fornecimento de energia para que as reações ocorram, transformando a luz (energia luminosa) em energia química. Nas duas últimas décadas, as reações químicas mediadas por luz vem ganhando espaço como objeto de investigação em diversos grupos de pesquisa espalhados pelo mundo. O uso da luz impactou o meio científico pelo alcance de reatividades inéditas e/ou alternativas, como novas metodologias para formação de ligações C-C e C-heteroátomo, por exemplo. [13, 14, 15]

Como já citado, uma das limitações da fotoquímica clássica é de que a maioria dos compostos orgânicos absorvem fótons na região do ultravioleta (UV) (**Figura 3**), e não da luz visível. A radiação UV de maior energia geralmente leva à decomposição ou baixa seletividade na formação de produtos em processos sintéticos. Isso ocorre especialmente quando a espécie química possui ligações relativamente fracas ou compostos com uma alta complexidade estrutural. [4] Portanto, a utilização de luz visível para iniciar reações orgânicas é de interesse da comunidade científica devido à redução de reações colaterais (aumento da seletividade e maior controle sobre o processo). [16]

¹² Ceroni P.; Balzani V. *The Exploration of Supramolecular Systems and Nanostructures by Photochemical Techniques*, Heildeberg, *Springer*, **2012**.

¹³ Narayanam J.M.R. Stephenson C.R.J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**; *40*, 102-113.

¹⁴ a) Holmberg-Douglas, N.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1925–2016; b) Pitre, S. P.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1717–1751; c) Xuan J.; Xiao W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828-6838.

¹⁵ König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979–1981.

¹⁶ Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.

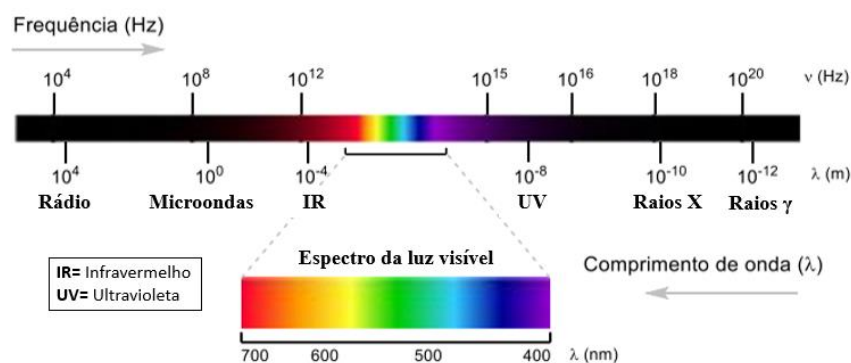


Figura 3: Representação do espectro da radiação eletromagnética.

A não-absorbância de luz visível pela maioria dos compostos orgânicos (pequenas moléculas) faz necessário o uso de fotocatalisadores (FC) para promoção das reações. Os FC são geralmente complexos metálicos de metais de transição ou cromóforos orgânicos. É fundamental que esse FC tenha a capacidade de absorver fótons, proveniente da luz na região do visível (400-700 nm) para poder fazer o seu papel de catalisador em reações fotocatalíticas (**Figura 3**).

Com a absorção da energia luminosa pelo FC, um elétron é promovido para um estado excitado de maior energia. Quando no estado excitado, o FC pode prosseguir por diferentes maneiras que irão depender dos substratos manipulados e sua natureza. Ademais, os fotocatalisadores devem apresentar um tempo de meia-vida no estado T_n relativamente alto o bastante para que seja possível a promoção de reações de transferências de elétrons ou transferência de energia, maneiras de desativação do estado excitado. A utilização dessas espécies para excitação dos reagentes e promoção de reações é chamada de fotocatalise. ^[17]

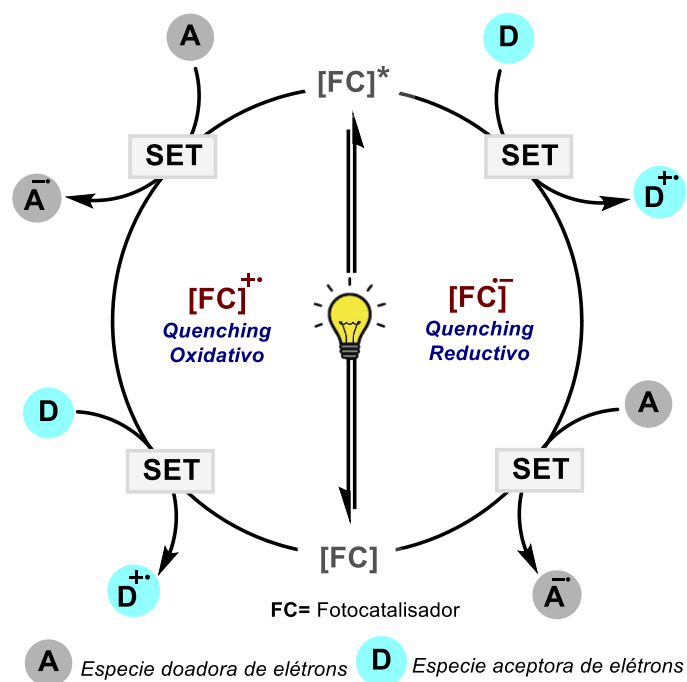
Para que uma reação fotoredox se processe, é fundamental que o FC esteja na presença de um substrato que tenha um potencial REDOX

¹⁷ Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3730 – 3747.

compatível para reagir por meio de um *quenching*, ou seja, desativação da espécie no estado excitado por meio de colisões com uma segunda molécula, o *quencher*. Esse processo de *quenching* pode atuar como iniciador em reações em cadeia de natureza radicalar.^[17] No estado excitado a existência de um elétron desemparelhado em um orbital de alta energia e a presença de um orbital semipreenchido de baixa energia, faz com que o FC tenha a possibilidade de operar tanto como uma espécie redutora ou oxidante, respectivamente.^[11] Qual dos *quenching* oxidativo ou redutivo que irá acontecer dependerá do potencial redox do substrato utilizado e, após esse *quench* (interação) entre as espécies, a molécula redutora ou oxidante é gerada, promovendo diversas transformações de substratos.

O mecanismo geral para a catálise fotoredox, comentada acima, dois caminhos são prováveis de acontecer (**Esquema 1**):

- i) ***quenching oxidativo***: o estado excitado $[FC]^*$ fornece um elétron (SET, do inglês *Single Electron Transfer*) para o substrato, reduzindo-o, formando a espécie oxidada no estado fundamental ($[FC]^{*+}$);
- ii) ***quenching redutivo***: abstração de um elétron do substrato (SET) pelo $[FC]^*$, oxidando-o, formando a espécie na forma reduzida no estado fundamental ($[FC]^{*-}$).



Esquema 1: Mecanismo geral da catálise fotoredox.

As espécies formadas em ambos casos retornam aos seus estados fundamentais de origem por meio de reação de redução e de oxidação, respectivamente, envolvendo reagentes de externos (conhecidos como reagentes de sacrifício) ou um intermediário reacional avançado que leve o FC novamente ao seu EF.^[17]

A **Tabela 1** traz um compilado de informações de alguns fotocatalisadores. Os dados mostrados na tabela (comprimento máximo de absorção, potenciais redox do ciclo oxidativo e redutivo e tempo de meia vida no estado excitado) auxiliam na escolha dos fotocatalisadores que serão testados em determinada reação. Observa-se os maiores valores de potencial no estado excitado e os tempos de meia vida relativamente altos dos complexos de metais de transição faz com que sejam interessantes para aplicação em reações fotocatalíticas.

Tabela 1: Potenciais redox e tempo de meia vida de alguns fotocatalisadores.

<i>Fotocatalisador</i>	λ_{abs} <i>máx</i> (nm)	Potenciais redox no <i>quenching</i> oxidativo (V)		Potenciais redox no <i>quenching</i> redutivo (V)		<i>t</i> _{1/2} no <i>estado</i> <i>excitado</i> (μ s)	Refs
		E _{1/2} (P ⁺ /P [*])	E _{1/2} (P ⁺ /P)	E _{1/2} (P [*] /P ⁺)	E _{1/2} (P/P ⁺)		
4CzIPN	435	-1.18	+1.49	+1.43	-1.24	5.1	18
Rosa bengala	549	-0.99	+0.81	+0.84	-0.96	5,0x10 ⁻⁴	19
Eosina Y	520	-1.11	+0.78	+0.83	-1.06	2,1x10 ⁻³	
Mês-Acr ⁺	424	-	-	+2.08	-0.57	-	15
<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	375	-1.73	+0.77	+0.31	-2.19	1.9	
[Ru(bpy) ₃](PF ₆)	452	-0.81	+1.29	+0.77	-1.33	1.1	20

Os FC mais utilizados nessas reações são os baseados em metais de transição, como por exemplo, os complexos polipiridínicos de rutênio e irídio. FCs orgânicos também estão sendo utilizados e podem ser uma opção mais barata e de fácil acesso, livre de metais, e desta forma, mais sustentável (**Figura 4**).^[21] Visto a grande variedade de fotocatalisadores que vem sendo empregados nos últimos anos, algumas questões precisam ser consideradas para a escolha de um FC para determinada reação orgânica. Primeiro é preciso que a espécie absorva luz em uma considerável faixa de comprimento de onda dentro do espectro da luz visível. Segundo: o tempo de meia-vida no estado excitado dessas espécies necessita ser alto suficiente para que possa participar das reações com outras espécies. Terceiro: o FC deve voltar para seu estado fundamental (regenerar-se), sem sofrer modificação na sua estrutura, para que o ciclo catalítico se mantenha.

¹⁸ Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. *Nature*, **2012**, 492, 234–238.

¹⁹ Lambert, C. R.; Kochevar, I. E. *Photochem. Photobiol.* **1997**, 66, 15–25.

²⁰ DiRocco, D. Electrochemical Series of Photocatalysts and Common Organic Compounds. *Merck*, **2014**.

²¹ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.

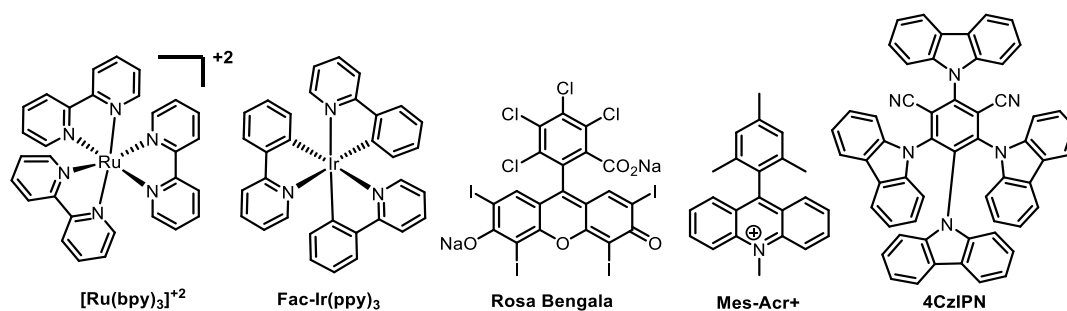


Figura 4: Estrutura de fotocatalisadores complexos metálicos e cromóforos orgânicos.

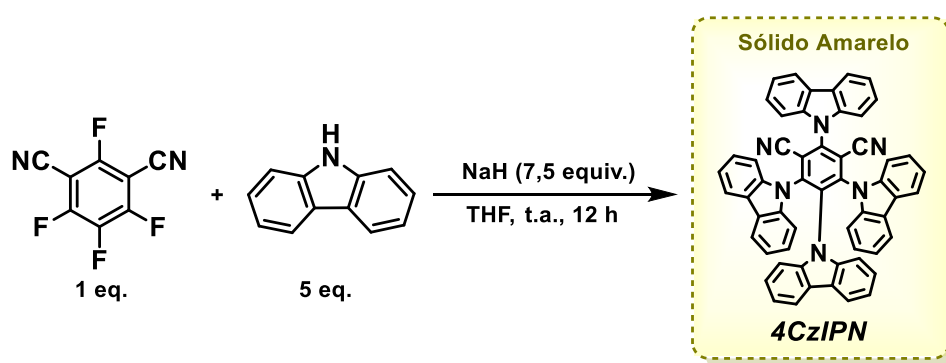
Para entender melhor os processos de oxiredução de cada substrato e fotocatalisadores, normalmente são executados estudos de voltametria cíclica das espécies com intuito de verificar se o potencial de oxirredução do FC no estado excitado é suficiente para ativar esses reagentes em reações fotocatalíticas. Além da voltametria cíclica, que é um método eletroquímico, estudos envolvendo potencial redox dos substratos podem ser conduzidos via cálculos computacionais.^[17]

Zhang e Luo em 2016^[22] foram um dos primeiros grupos a documentar o emprego como FC do 4CzIPN (1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno) e uma variedade de seus análogos. Além de sintetizar e caracterizar diversos análogos desse fotocatalisador, foi demonstrada a aplicação uma reação de catálise dual Ni/Fotoredox (ciclo da catálise metálica combinado a um ciclo fotoredox) para acoplamento de ácidos carboxílicos e alquiltrifluoroboratos com haletos de arila. Desde então, por exibir propriedades fotofísicas semelhantes aos fotocatalisadores organometálicos (potenciais no estado excitado equiparáveis), maior custo-benefício e de fácil síntese (**Esquema 2**), o 4CzIPN vem se mostrando como um FC promissor.^[23]

²² Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, 6, 873–877.

²³ Pugnall, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2021**, 44, 3, 301-317.

Desde meados de 2015/2016, esse fotocatalisador vem sendo empregado por vários grupos de pesquisa ao redor do mundo em diversas metodologias reacionais^[24] como: síntese de carbo- e heterocíclos^[25] e diversos reações de funcionalização e/ou acoplamento.^[26] Portanto, o 4CzIPN pode ser visto como um fotocatalisador mais sustentável, visto ser livre de metais e possuir uma rota para sua obtenção relativamente simples (**Esquema 2**).



Esquema 2: Síntese e estrutura do 4CzIPN.

²⁴ Shang, T.; Lu, L.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.; Yu, B. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 5408–5419.

²⁵ a) Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8037-8047; b) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Polites, V. C.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6840-6844; c) Lu, M.; Liu, Z.; Zhang, J.; Tian, Y.; Qin, H.; Huang, M.; Hu, S.; Cai, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6564-6568; d) Milligan, J. A.; Burns, K. L.; Le, A. V.; Polites, V. C.; Wang, Z-J.; Molander, G. A.; Kelly, C. B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 242-247.

²⁶ a) Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1766-1770; c) Matsui, J. K.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 436-439; d) Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1500-1505; e) Cai, S.; Tian, Y.; Zhang, J.; Liu, Z.; Lu, M.; Weng, W.; Huang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4084-4088; f) Santos, M. S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2367-2372.

1.2. Aminoácidos Proteinogênicos e Não-Proteinogênicos

Aminoácidos naturais (proteinogênicos) (NAA, do inglês *natural amino acids*) e não-naturais (não-proteinogênicos) (UAA, do inglês *unnatural amino acids*) constituem uma das 5 famílias de produtos naturais mais importantes.^[27a] Os AAs (*Aminoácidos*) são empregados geralmente na elaboração de peptídeos e proteínas como catalisadores quirais, ligantes quirais e blocos de construção na síntese total.^[28] A grande variedade de aplicações dos NAAs e UAAs enantioenriquecidos tem atraído a atenção de pesquisadores em todo mundo.

A Asparagina é um NAA que possui grande importância biológica relacionada a porção $-CONH_2$ (amida primária). O estudo do metabolismo desse aminoácido direcionado ao tratamento do câncer^[27b] e tumores (ativação de células T)^[27c] vem trazendo bons resultados, visto a relação desse aminoácido com o crescimento das células tumorais/cancerígenas, que se esforçam para adquirir quantidades adequadas de Asparagina para resistir ao crescimento da células do câncer/tumor.

Na elaboração de peptídeos e proteínas, as técnicas utilizadas de engenharia de proteínas limitavam os usuários nos primórdios, aos vinte aminoácidos comumente encontrados. Sendo assim, as possibilidades de obtenção de proteínas modificadas com novas propriedades ou funções usando os métodos padrão de engenharia eram restringidos. Para contornar esse obstáculo, muitas metodologias para incorporar UAA em proteínas e peptídeos naturais foram desenvolvidas, quebrando a limitação do uso

²⁷ a) Chemistry of Natural Products; Bhat, S. V., Nagasampagi, B. A., Sivakumar, M., Eds.; Springer: Narosa, **2005**; p 317; b) Jiang, J.; Batra, S.; Zhang, J. *Metabolites* **2021**, *11*, 402; c) Wu, J.; Li, G.; Li, L.; Li, D.; Dong, Z.; Jiang, P. *Nat. Cell Biol.* **2021**, *23*, 75–86.

²⁸ a) Kaiser, J.; Kinderman, S. S.; van Esseveldt, B. C. J.; van Delft, F. L.; Schoemaker, H. E.; Blaauw, R. H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3435. (b) Vicario, J. L.; Badí'a, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Etxebarri'a, J. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 219. (c) Kazmaier, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2186.

apenas dos NAA e abrindo a possibilidade de cadeias laterais muito variadas dos UAA.

Por serem AAs que “*não são codificados e introduzidos naturalmente pelo código genético do ser humano ou em rotas biossintéticas de proteínas em seres vivos*” (Blaskovich)^[29] os UAAs aparecem como resultado do metabolismo dos organismos vivos ou são sintetizados em laboratórios.^[29, 30] Sua síntese em laboratório tem crescido nos últimos anos visto a relevância reconhecida dos UAAs nos campos da química medicinal e biológica. Tal interesse na obtenção dessas moléculas é devido a algumas tendências como: 1) “fuga da planaridade”^[29, 31] 2) crescente aparecimento de peptídeos e peptídeos modificados como drogas (antibióticos Vancomicina e Bacitracina;^[32, 34b] 3) crescente disponibilidade comercial e facilidade na síntese de uma vasta gama de UAAs com cadeias laterais variadas.^[29]

Atualmente, a aplicabilidade desses UAAs vai desde estudos de mecanismos enzimáticos/metabólicos,^[33a] modulação na função de enzimas (tanto catalíticas quanto terapêuticas),^[33b-d] blocos de construção na síntese de novos candidatos a fármacos,^[33e] até organocatalisadores em reações assimétricas^[34], entre outras. A atividade biológica variada e potente dos UAAs (quando comparados a pequenas moléculas normalmente com massa molecular menor que 500 g/mol), faz crescer o interesse na descoberta de novos peptídeos modificados candidatos a fármacos.^[35] Tais AAs são

²⁹ Blaskovich, M. A. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10807-10836.

³⁰ Narancic, T.; Almahboub, S. A.; O'Connor, K. E. *World J Microbiol Biotechnol.* **2019**, *35*, 67-78.

³¹ Lovering, F. *MedChemComm* **2013**, *4*, 515-519.

³² Fosgerau, K.; Hoffmann, T. *Drug Discovery Today* **2015**, *20*, 122-128.

³³ a) Maas, M. N.; Hintzen, J. C. J.; Mecinović, J. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 7216-7231.; b) Drienovská, I.; Roelfes, G. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 193-202; c) Adhikari, A.; Bhattarai, B.R.; Aryal, A.; Thapa, N.; Puja, K.C.; Adhikari, A.; Maharjan, S.; Chanda, P.B.; Regmi, B.P.; Parajuli, N. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 38126; d) Nödling, A. R.; Spear, L. A.; Williams, T. L.; Luk, L. Y. P.; Tsai, Y.-H. *Essays Biochem.* **2019**, *63*, 237-266; e) Zhu, Z.; Shaginian, A.; Grady, L. C.; O'Keeffe, T.; Shi, X. E.; Davie, C. P.; Simpson, G. L.; Messer, J. A.; Evindar, G.; Bream, R. N.; Thansandote, P. P.; Prentice, N. R.; Mason, A. M.; Pal, S. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 53-59.

³⁴ Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189.

³⁵ Wang, L.; Wang, N.; Zhang, W.; Cheng, X.; Yan, Z.; Shao, G.; Wang, X.; Wang, R.; Fu, C. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7*, 1- 27.

bioquimicamente e terapeuticamente distintos tanto das pequenas moléculas quanto das proteínas. Os peptídeos, são moléculas de sinalização intrínsecas para muitas funções fisiológicas, possibilitando o uso dessas moléculas para intervenções terapêuticas. Vários fármacos peptídicos são, em sua essência, terapias de reposição que complementam/suplementam hormônios peptídicos em casos de níveis baixos (exemplo: insulina).^[35] Por apresentarem maior especificidade aos alvos, os peptídeos possuem potenciais de ação maiores e com menores efeitos colaterais fora do alvo patógeno.^[36] Além disso, apresentam baixa toxicidade, visto que sua degradação libera fragmentos de aminoácidos que são facilmente degradados e excretados pelo organismo, sem trazer efeitos colaterais para o paciente.^[37]

Algumas desvantagens são observadas quando estes tipos de compostos (AAs e/ou peptídeos) são utilizados como fármacos. A degradação no trato gastrointestinal faz com que a biodisponibilidade oral de peptídeos e proteínas seja bastante limitada. Outro obstáculo, é a alta dificuldade de cruzar a barreira epitelial altamente lipofílica. Tais fatores ocasionam a rápida degradação que se resume em um baixo tempo de meia vida ($t_{1/2}$) *in vivo*.

Métodos de administração alternativos desses fármacos, visando superar as desvantagens citadas, podem ser realizadas, como por exemplo pelas vias subcutânea ou intravenosa. Entretanto, outros fatores colaterais acabam interferindo na biodisponibilidade deles, por exemplo, proteases, metabolismo acelerado, mudança na conformação, complexação com hemoderivados e até sofrer desnaturação.^[38]

³⁶ a) Vargason, A. M.; Anselmo, A. C.; Mitragotri, S. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**; b) Saw, P. E.; Song, E. *Protein & Cell*, **2019**, *10*, *11*, 787-807.

³⁷ Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 136-147.

³⁸ Bruno, B. J.; Miller, G. D.; Lim, C. S. *Ther. Deliv.* **2013**, *4*, *11*, 1443-1467.

Para contornar as desvantagens advindas de suas características estruturais, o peptídeo deve apresentar alta estabilidade, atividade biológica e boa biodisponibilidade. Para isso, podem ser realizadas modificações químicas nesses peptídeos. Tal estratégia de modificação é conhecida como meio de obtenção de compostos peptidomiméticos, que é quando os compostos apresentam semelhanças e imitam os peptídeos naturais. Exemplos de algumas modificações comumente empregadas são inserção de D-aminoácidos ou aminoácidos não-naturais, glicosilação, ciclização, entre outras.^[34b, 39] Na **figura 5**, derivados de UAA encontrados em estrutura de fármacos comerciais.

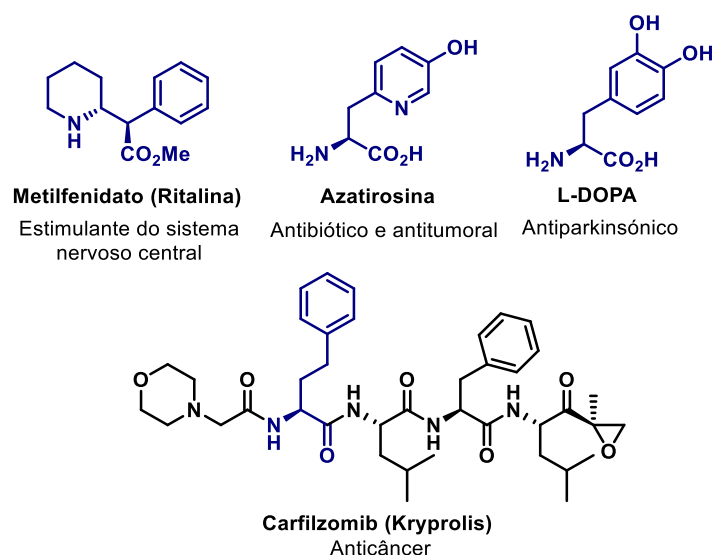


Figura 5: Aminoácidos não-proteinogênicos na estrutura química de fármacos.

Diversos medicamentos derivados de peptídeos/proteínas que possuem em sua estrutura UAAs, vêm oferecendo algumas vantagens para a molécula e seu papel como fármaco. Devido a relevância química e biológica,^[33, 37, 40] envolvendo a inserção de UAA a peptídeos e proteínas faz crescer entre a comunidade científica o interesse pelo desenvolvimento de

³⁹ Gentilucci, L.; De Marco, R.; Cerisoli, L. *Curr. Pharm. Des.* **2010**, *16*, 3185-3203.

⁴⁰ Stevenazzi, A.; Marchini, M.; Sandrone, G.; Vergani, B.; Lattanzio, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5349–5356.

novas metodologias de bioconjugação.^[41] Tornou-se pertinente a investigação em abordagens metodológicas inovadoras com o objetivo de executar transformações químicas seletivas para funcionalizar AAs. Tais procedimentos simples e eficientes podem ser empregados para introduzir uma variedade de grupos, incluindo grupos farmacologicamente relevantes, em peptídeos e proteínas.

Os UAAs podem ser obtidos por síntese a partir de muitas metodologias diferentes. Dentre os métodos clássicos reações envolvendo catálise de metais de transição e catálise assimétrica,^[42, 43, 44, 45, 46,] bem como a modificação da cadeia lateral dos NAAs para a obtenção dos derivados não-naturais. Tais métodos já descritos na literatura, geralmente apresentam condições reacionais pouco seletivas e não-brandas (como o uso de fortes nucleófilos e eletrófilos), emprego de reagentes tóxicos, temperaturas altas ou muito baixas (gasto energético), metais de transição de alto custo, quantidades estequiométricas de oxidantes ou redutores, entre outros pontos negativos. Novas estratégias para esse tipo de transformação necessitam ser desenvolvidas com condições reacionais brandas visando um processo mais sustentável (como o uso de temperatura ambiente, pressão atmosférica, soluções-tampão como solvente, reagentes de baixo-custo, processos simples e menor geração de resíduos).^[47]

⁴¹ Hoyt, E. A.; Cal, P. M. S. D.; Oliveira, B. L.; Bernardes, G. J. L. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 3, 147–171.

⁴² Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947–6983.

⁴³ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.

⁴⁴ a) Rilatt, I.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Synlett* **2005**, 2701-2719; b) Jackson, R. F. W. *ACS Symposium Series* **2009**, *1009*, 2-12.

⁴⁵ Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671.

⁴⁶ a) Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5052-5055; b) Qian, B.; Chen, S.; Wang, T.; Zhang, X.; Bao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13076-13082.

⁴⁷ Vinogradova, E. V.; Zhang, C.; Spokoyny, A. M.; Pentelute, B. L.; Buchwald, S. L. *Nature* **2015**, *526*, 687- 691.

1.2.1. Dehidroalanina (Dha)

Muito empregada na preparação de derivados de UAA e na modificação de peptídeos e proteínas, a Dha (**Figura 6**) é um UAA de extrema importância tanto sintética como biológica.^[48] Em seres vivos, a Dha encontra-se em peptídeos e proteínas, como decorrência de transformações pós-traducionais (PTM, do inglês *post-translational modifications*) que ocorrem em cadeias metabólicas, por exemplo.^[49] Sua importância em estruturas de produtos naturais está na conformação quase planar com orientação *s-trans* (entre dupla-carbonila) tornando-a um forte indutor de rotação que promovem conformações peptídicas não alcançadas com resíduos saturados.^[46a]

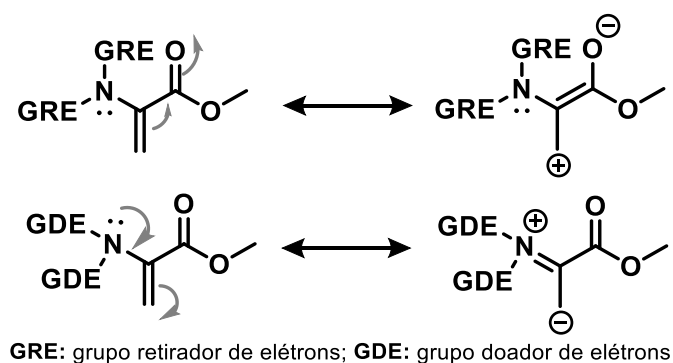


Figura 6: Ligação dupla terminal com caráter eletrofílico e nucleofílico da Dehidroalanina.

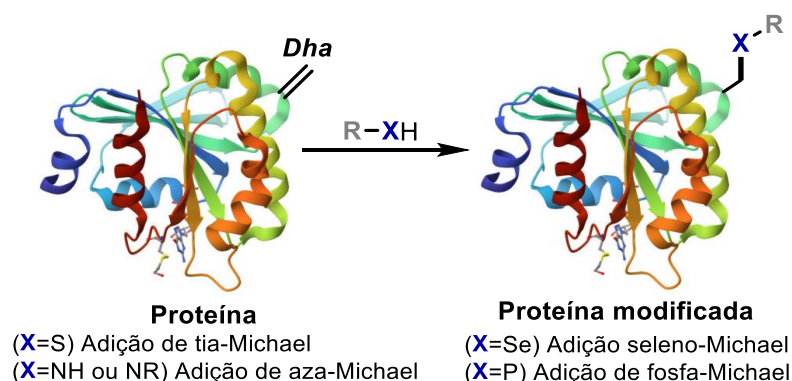
A Dha, UAA derivado da Alanina, apresenta uma característica interessante: uma dupla ligação polar terminal. Essa dupla ligação pode ser classificada como rica em elétrons, quando ocorre a conjugação do par eletrônico livre do nitrogênio, ou pobre em elétrons, quando a carbonila retira elétrons e não há conjugação. No último caso, a presença de grupos retiradores de elétrons (GRE) ligados ao nitrogênio dificulta a conjugação

⁴⁸ a) Bogart, J. W.; Bowers, A. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3653–3669; b) Troyano, F. J. A.; Merckens, K.; Anwar, K.; Gómez-Suárez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1098–1115.

⁴⁹ Willey, J. M.; van der Donk, W. A. *Annu. Rev. Microbiol.* **2007**, *61*, 477–501.

do par de elétrons com a ligação dupla. Em vez disso, a conjugação ocorre entre a ligação dupla e a carbonila. Isso acontece porque o fluxo de elétrons entre o nitrogênio e a dupla terminal fica impedido, resultando em um aumento na eletrofilicidade da dupla ligação terminal em questão (**Figura 6**). Por outro lado, quando grupos doadores de elétrons (GDE) estão ligados ao nitrogênio, a conjugação do par de elétrons é favorecida com a dupla, aumentando a nucleofilicidade da dupla ligação terminal. ^[46a]

Devido a essa facilidade em modular a polarizabilidade desses blocos de construção que são os AAs, uma reação amplamente explorada para a funcionalização de resíduos Dha é a Adição de Michael (**Esquema 3**) proporcionando um grande leque de possibilidades para a realização de *post-translational modifications* em peptídeos e proteínas. ^[50]



Esquema 3: Adição de Michael seletiva à porção da Dehidroalanina.

Bernardes e colaboradores (2017) reportaram uma metodologia de bioconjugação sítio-seletiva em proteínas, via adição aza-Michael em resíduos de Dehidroalanina quimiosseletivamente e biocompatível (**Esquema 4**). ^[51a] O trabalho demonstra a aplicação do protocolo na obtenção de proteínas conjugadas com aminas e subsequente aplicação na construção de

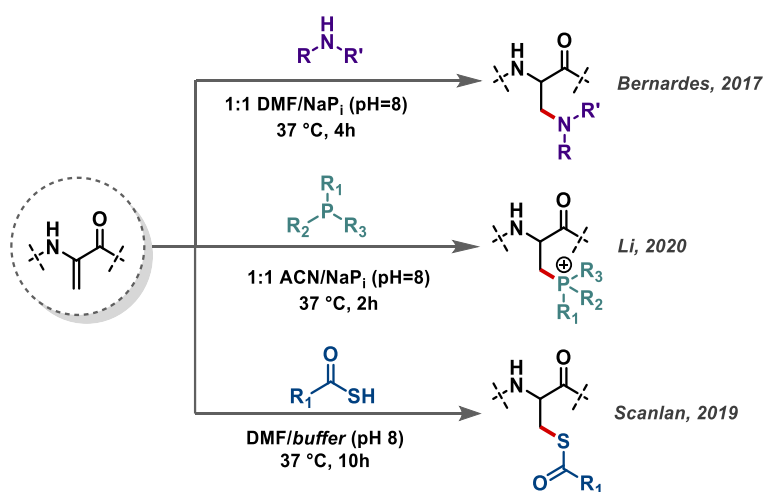
⁵⁰ Dadová, J.; Galan, S. R. G.; Davis, B. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, *46*, 71–81.

⁵¹ a) Freedy, A. M.; Matos, M. J.; Boutureira, O.; Corzana, F.; Guerreiro, A.; Akkapeddi, P.; Somovilla, V. J.; Rodrigues, T.; Nicholls, K.; Xie, B.; Jiménez-Osés, G.; Brindle, K. M.; Neves, A. A.; Bernardes, G. J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, *50*, 18365-18375; b) He, PH.; Chen, H.; Hu, H-G.; Hu, JJ.; Lim, Y-J.; Li, Y-M. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12632-12635; c) Petracca, R.; Bowen, K. A.; McSweeney, L.; O’Flaherty, S.; Genna, V.; Twamley, B.; Devocelle, M.; Scanlan, E. M. *Organic Letters* **2019**, *21*, 3281-3285.

uma molécula biologicamente ativa derivada de uma conjugação entre um anticorpo e um fármaco. O produto desta conjugação foi utilizado para inibir a expressão de uma enzima que leva ao surgimento de células cancerígenas. Além disso, este protocolo não interferiu na estrutura e função de outras proteínas, demonstrando sítio-seletividade.

Li e colaboradores ^[51b] desenvolveram um método para modificação de peptídeos e proteínas específicas contendo a porção Dha, por meio de uma adição do tipo fosfa-Michael mediada por fosfinas substituídas a partir de uma metodologia livre de metais (**Esquema 4**).^[51b] Foram anexados às estruturas de peptídeos e proteínas contendo a porção Dha, resíduos de aminoácidos, grupos aromáticos, fármacos, carboidratos e fluoróforos. As modificações realizadas foram aplicadas para melhorar a penetrabilidade de uma das estruturas na membrana celular.

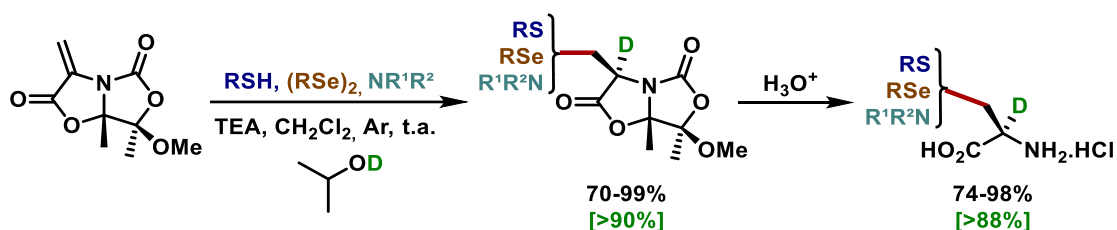
O grupo de Scanlan ^[51c] relatou uma adição do tipo tia-Michael fornecendo análogos cisteinotioéster N-terminais, realizando a transformação tanto da forma iônica como radicalar com processos eficientes em ambas (**Esquema 4**).^[51c] Os autores constataram que o ambiente estérico e eletrônico próximo do centro eletrofílico (Dha) é crucial para o sucesso da adição conjugada.



Esquema 4: Exemplos selecionados de reações de Michael com a Dha.

O uso de métodos convencionais que envolvem o uso de bases fortes para formar o carbânion e promover a formação de ligações C-C na Dha não se mostrou uma abordagem adequada para transformações em peptídeos e proteínas. Desta forma, nos últimos anos a química radicalar vem ganhando espaço dentre os métodos de funcionalização para essa classe de moléculas via adição de Giese ^[52] (adição de radicais livres de carbono à alcenos desativados) permitindo a mutagênese química de proteínas. ^[53]

Uma reação de adição de Michael estereoseletiva foi documentada por Jiménez-Osés e colaboradores ^[54] recentemente. É realizado no trabalho os processos adição de Michael/ α -deuteração seletiva com estereoseletividade induzida pelo substrato, no caso um análogo de Dha. Os autores obtiveram produtos de adições de Michael com rendimentos acima de 82% e incorporações de deutério acima de 88%. A metodologia se mostrou eficiente na preparação de AAs não-naturais enantioenriquecidos deuterados tio-, seleno- e aza-derivados (**Esquema 5**).



Esquema 5: Adição de Michael diastereoseletiva à derivado de Dha.

⁵² Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753-764.

⁵³ a) Wright, T. H.; Bower, B. J.; Chalker, J. M.; Bernardes, G. J. L.; Wiewiora, R.; Ng, W. L.; Raj, R.; Faulkner, S.; Vallée, M. R. J.; Phanumartwiwath, A.; Coleman, O. D.; Thézénas, M. L.; Khan, M.; Galan, S. R. G.; Lercher, L.; Schombs, M. W.; Gerstberger, S.; Palm-Espling, M. E.; Baldwin, A. J.; Kessler, B. M.; Claridge, T. D. W.; Mohammed, S.; Davis, B. G. *Science* **2016**, *354*, 597-aag1465; b) Yang, A.; Ha, S.; Ahn, J.; Kim, R.; Kim, S.; Lee, Y.; Kim, J.; Söll, D.; Lee, H. Y.; Park, H. S. *Science* **2016**, 623-626. c) J. R. Immel, M. Chilamari and S. Bloom, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 10083.

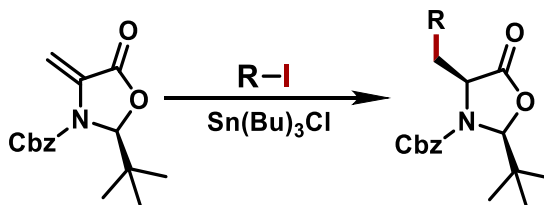
⁵⁴ Navo, C. D.; Oroz, P.; Mazo, N.; Blanco, M.; Peregrina, J. M.; Jimenez-Oses, G. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6810-6815.

Modificações de Dha radicalares via fotocatalise na obtenção de aminoácidos e peptídeos não-naturais têm sido um foco de pesquisa de diversos grupos pelo mundo, com ótimos resultados já relatados obtendo aminoácidos não-naturais inéditos.

Visto sua biocompatibilidade com peptídeos e proteínas, e ainda a variedade de métodos para geração de diferentes radicais, a funcionalização via radical se mostra como um interessante campo de investigação, visando o desenvolvimento de novos métodos para preparação de bioconjugados contendo AAs e peptídeos.

1.2.2. Reações fotocatalisadas na funcionalização do alceno de Karady-Beckwith

O alceno de Karady-Beckwith (AKB) foi empregado por Beckwith (1995)^[55] em reação radicalar com iodetos de alquila como precursores radicalares e cloreto de tributilestanho como iniciador. Beckwith e Axon obtiveram bons rendimentos e estereosseletividades excelentes, com indução da esteroquímica promovida pelo grupo *terc*-butil quiral, em que a protonação do intermediário carbânion formado acontece preferencialmente na face contrária ao grupo *terc*-butil (**Esquema 6**).

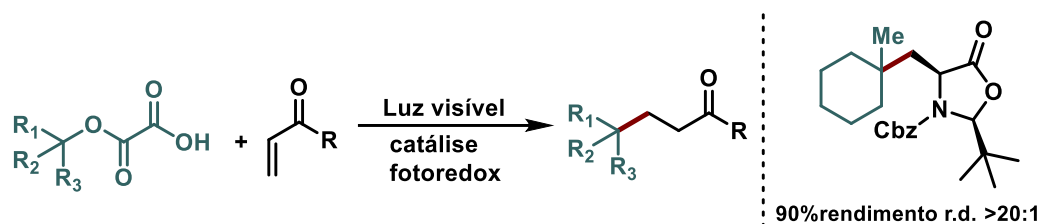


Esquema 6: primeira adição radicalar ao alceno de Karady-Beckwith.

Muitos anos se passaram, até o AKB ser empregado em reações de funcionalização radicalar fotocatalisadas. Apenas 20 anos depois,

⁵⁵ Axon, J. R.; Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 549–550.

MacMillan, Overman e colaboradores^[56] empregando um fotocatalisador de Irídio e oxalatos como precursores de radicais alquil resultantes de um processo de dupla descarboxilação, obtiveram produtos de funcionalização de aceptores de Michael. O AKB neste caso foi utilizado como uma variação estrutural do substrato, obtendo ótimo rendimento e alta razão diastereoisomérica (**Esquema 7**).



Esquema 7: primeira adição radicalar fotocatalisada ao alceno de Karady-Beckwith.

A partir do trabalho de MacMillan e Overman em 2015, vários metodologias de funcionalização do AKB foram documentadas até o momento, empregando diferentes tipos de precursores radiculares como: ésteres de N-ftalimidas,^[57a] sais de Katrizsky,^[57a,b] ácidos carboxílicos,^[57c,d,e,f] α -ceto ácidos,^[57d] haletos de (hetero)arila,^[57g] aminas terciárias,^[57h] iminas,^[57i] acil-diidropiridinas,^[57j] aldeídos,^[57k] etioéteres^[57l] e ácidos borônicos.^[57m] Tais metodologias ilustram a versatilidade da Dha na

⁵⁶ Nawrat, C. C.; Jamison, C. R.; Slutskyy, Y.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270–11273.

⁵⁷ a) Delgado, J. A. C.; Correia, J. T. M.; Pissinati, E. F.; Paixão, M. W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 13, 5251–5255; b) M. Wang, C. Wang, Y. Huo, X. Dang, H. Xue, L. Liu, H. Chai, X. Xie, Z. Li, D. Lu and Z. Xu, *Nat. Commun.*, **2021**, *12*, 6873; c) P. Ji, Y. Zhang, Y. Dong, H. Huang, Y. Wei and W. Wang, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 1557–1562; d) Merkens, K.; Troyano, F. J. A.; Djossou, J.; Gómez-Suárez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2354–2359; e) Zhang, O.; Schubert, J. W. J. *Org. Chem.* **2020**, *85*, 6225–6232; f) Merkens, K.; Aguilar Troyano, F. J.; Anwar, K.; GómezSuárez, A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8448; g) Aycock, R. A.; Vogt, D. B.; Jui, N. T. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 12, 7998–8003; h) Aycock, R. A.; Pratt, C. J.; Jui, N. T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10, 9115–9119; i) Trowbridge1, A., Reich, D., Gaunt, M. J. *Nature*, **2018**, *561*, 522-527; j) Liu, L.; Deng, Z. K.; Xu, K.; Jiang, P. X.; Du, H. G.; Tan, J. J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5299–5304; k) Wang, X.; Chen, Y.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2199–2204; l) Knowles, O. J., Johannissen, L. O., Crisenza, G. E. M., Hay, S., Leys, D., Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202212158; m) Dong, Y.; Meng, X.; Gnawali, G.; Chang, M.; Wang, W. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4745-4749.

preparação de AAs não-naturais inéditos, visto o crescente interesse da química biológica nas possíveis aplicações desses compostos (**Figura 7**).

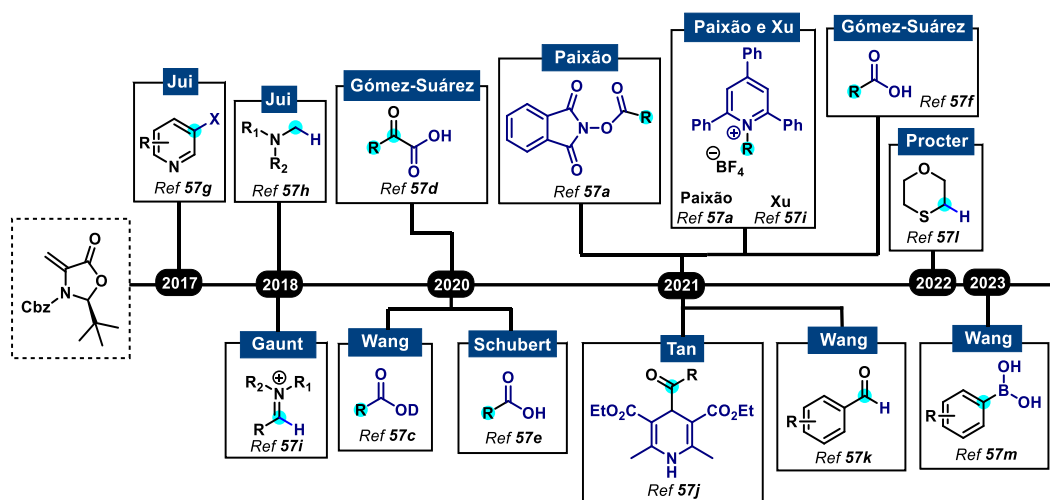
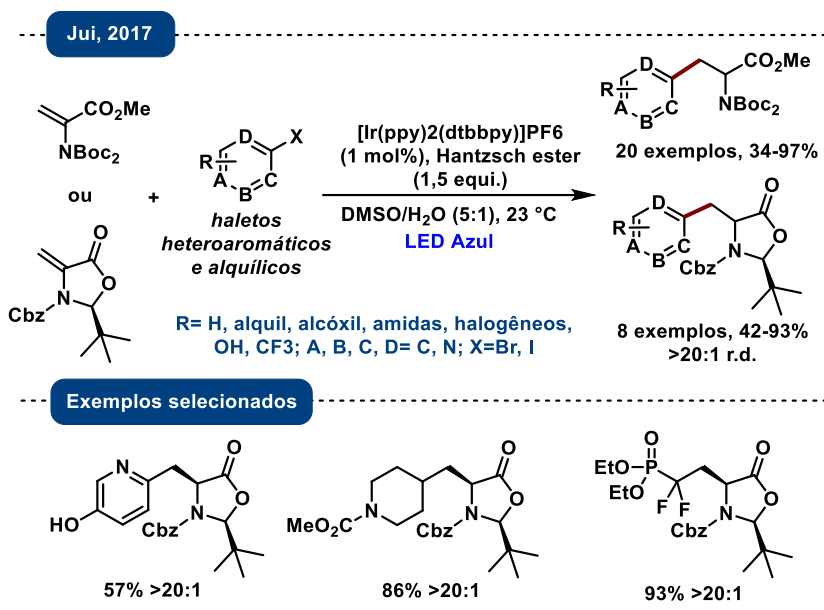


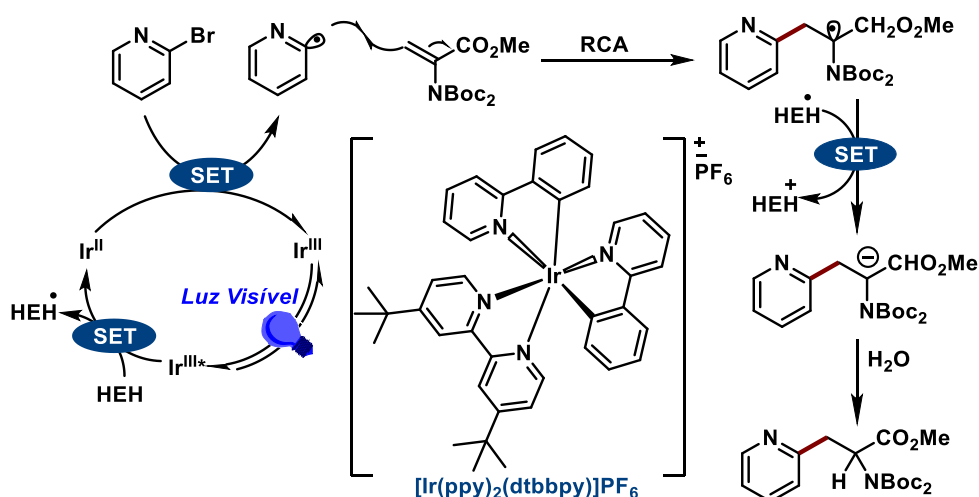
Figura 7: Precursores radiculares utilizados para reações de Giese com a Dha quiral reportados desde 2017.

Jui e coautores, em 2017, investigaram a síntese de AAs não-naturais utilizando brometos como precursores radicalar fotocatalisada por complexo de Ir. Foram obtidos 8 exemplos de AAs não-naturais com o estereocentro α -carboxila já definido por um protocolo que não utiliza catalisadores quirais e ainda com uma ótima tolerância à grupos funcionais (**Esquema 8**).^[57g]

Os aminoácidos não-naturais foram obtidos através do mecanismo sintético na **Esquema 9**. Após ser excitado, o fotocatalisador de irídio possui a habilidade de oxidar o éster de Hantzsch (HE) para HE_H^+ e, em seguida ele reduz o haleto. O radical formado derivado do haleto faz uma adição de Giese na Dha, formando um radical no carbono α que é reduzido pela espécie HE_H^+ formando o carbânion que é protonado no meio reacional levando a formação do AA em questão (**Esquema 9**).^[57g]



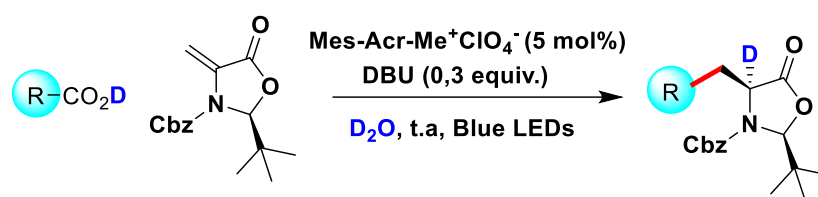
Esquema 8: Síntese de aminoácidos enantioméricamente enriquecidos através da utilização da Dha quiral.



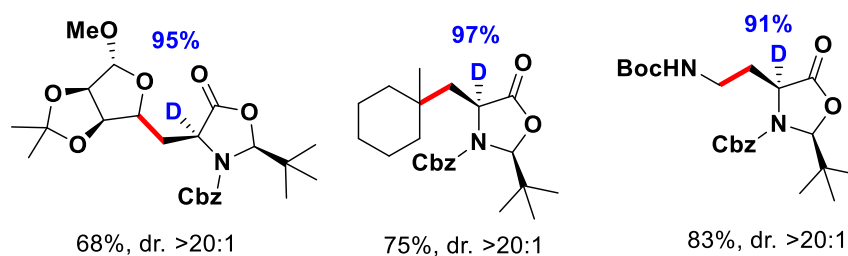
Esquema 9: Mecanismo proposto de síntese de aminoácidos não-naturais por Jui e colaboradores.

Em 2020, Wang e colaboradores, desenvolveram um método de preparação de AAs não-naturais deuterados com o estereocentro α -carboxila definido sem a presença de catalisadores quirais, em condições brandas e com alta tolerância de grupos funcionais (**Esquema 10**).^[57c]

Wang, 2020

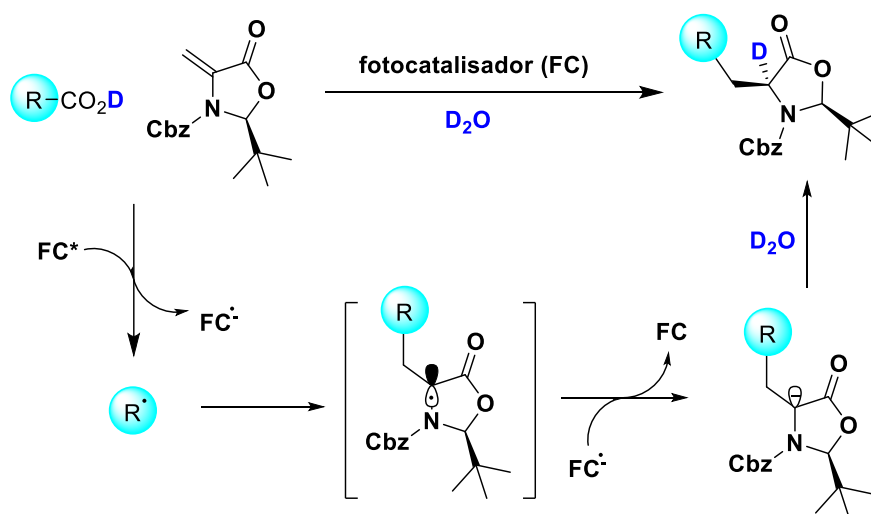


exemplos selecionados



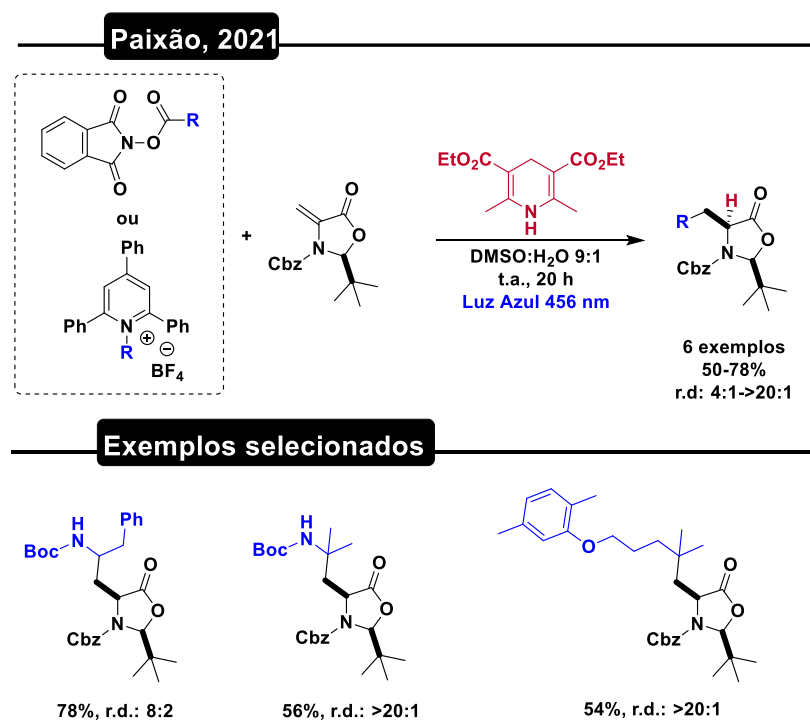
Esquema 10: Síntese de aminoácidos enantioenriquecidos deuterados através da utilização da Dha quiral.

O mecanismo da transformação de Wang inicia com o fotocatalisador no estado excitado, que sofre um *quenching redutivo* em que oxida o carboxilato, ocorrendo uma descarboxilação liberando CO₂ e o radical. O radical então é inserido na Dha, gerando um radical no carbono α, que é reduzido ao carbânion pelo fotocatalisador reduzido, que retorna ao seu estado fundamental. O carbânion por sua vez é protonado pela D₂O presente no meio, formando o AA não-natural deuterado (**Esquema 11**).^[57c]



Esquema 11: Mecanismo de síntese de aminoácidos não-naturais deuterados.

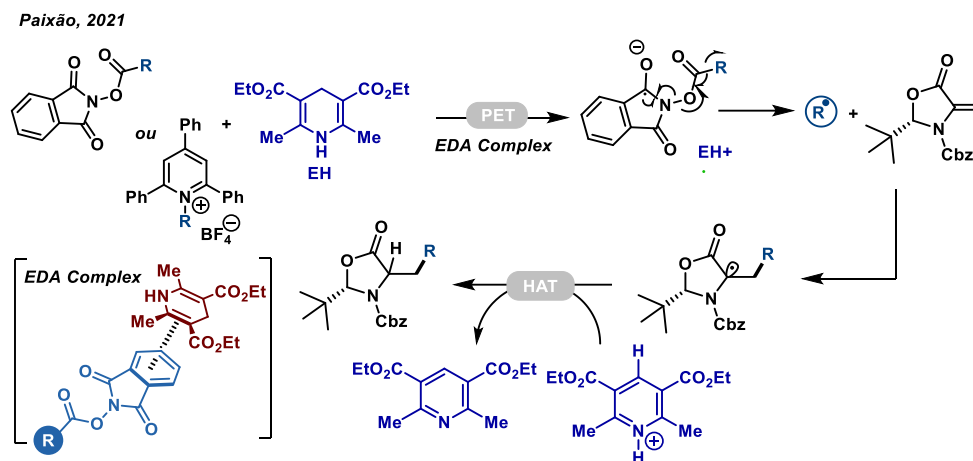
Em 2021, nosso grupo de pesquisa publicou um artigo descrevendo uma metodologia biocompatível para a hidroalquilação de Dha através da formação de um complexo EDA, que não envolve o uso de metais ou fotocatalisadores. O estudo utilizou ésteres de ftalimidias alquílicas ou sais de N-alquilpiridínio (Sal de Katritzky), juntamente com Dha e um éster de Hantzsch, sob irradiação de LED azul (456 nm). A metodologia demonstrou uma boa tolerância a uma variedade de grupos funcionais, assim permitindo a preparação de diversos UAAs com rendimentos que variam de 50-78% e r.d. 4:1 a >20:1 (Esquema 12).^[57a]



Esquema 12: Síntese estereosseletiva de aminoácidos não-naturais através da utilização da Dha quiral.

O mecanismo da transformação, inicia a partir da excitação do complexo EDA entre ésteres de N-hidroftalimidias (espécie elétron deficiente) - ou os sais de N-alquilpiridínio - com éster de Hantzsch (espécie rica em elétrons), sendo capazes de absorver luz e sofrer transferência de elétrons fotoinduzida (PET, do inglês *photo-induced electron transfer*) que após fragmentação e extrusão da ftalimida e do CO₂, gera os radicais

alquílicos. Em seguida, esses radicais são inseridos na Dha e após um processo de HAT (do inglês, *Hydrogen Atom Transfer*), os AAs não-naturais são obtidos (**Esquema 13**).^[57a]

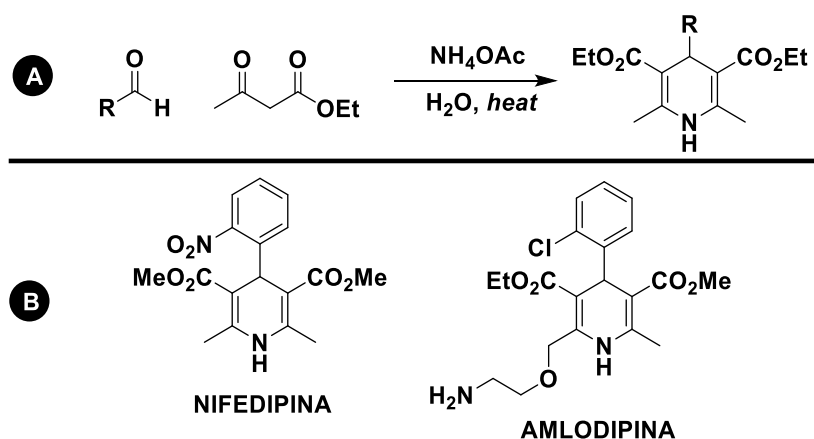


Esquema 13: Mecanismo de síntese de aminoácidos não-naturais via formação do complexo EDA.

Como já mencionado, transformações químicas com boa seletividade tanto na construção quanto na modificação de AAs e peptídeos possuem fundamental importância em áreas de interface entre química e biologia. Dado as condições brandas de várias dessas metodologias fotocatalíticas, tais abordagens sintéticas passaram a ganhar evidência e espaço na química moderna, tornando-se interesse de pesquisa de inúmeros grupos ao redor do mundo.^[57]

1.3. Diidropiridinas como fonte de radicais carbamoiil

Sintetizadas pela primeira vez por Arthur Rudolf Hantzsch, em 1881, as diidropiridinas (DHPs) foram obtidas através de uma reação de condensação multicomponente entre aldeídos, β -ceto ésteres e acetato de amônio (**Esquema 14A**).^[58] Primordialmente, as DHPs foram aplicadas, por reações de oxidação, na obtenção de derivados de piridina substituídos.^[59] São ainda empregadas como fonte de hidrogênio em reações de transferência de hidrogênio em catálise assimétrica.^[60] A Nifedipina e a Amlodipina são algumas DHPs que possuem atividade biológica frente ao tratamento de hipertensão (**Esquema 14B**).^[61]



Esquema 14: A) Condensação multicomponente para a formação de DHPs; B) DHPs que apresentam atividade biológica.

Reações fotocatalisadas utilizando DHPs como fonte de radicais, vem despertando interesse dos químicos sintéticos pela habilidade de gerar radicais, após oxidação, além do fornecimento o sal de piridínio, que atua normalmente como fonte de H^+ . O fotocatalisador sofre um *quenching* redutivo da DHP que por sua vez é oxidada. É gerado um cátion radical que se fragmenta em uma piridina N-protonada e um radical livre (**Esquema 15**).

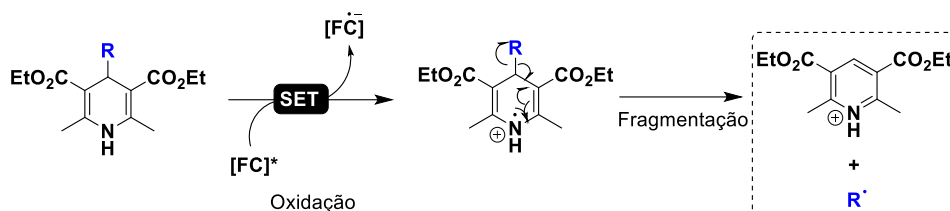
⁵⁸ Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637-1638.

⁵⁹ Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77-277.

⁶⁰ Zheng, C.; You, S.L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498-2518.

⁶¹ Toal, C.B.; Meredith, P. A.; Elliott, H. L. *Blood Pressure*, **2012**, *21*, 3-10.

As DHP's podem participar como fonte de radicais de de diversas classes de reações para a formação de novas ligações C-C, devido a sua versatilidade, síntese direta e de baixo custo. Conseqüentemente, tornou-se muito popular no meio acadêmico.^[62]



Esquema 15: Formação do radical derivado de DHPs 4-substituídas.

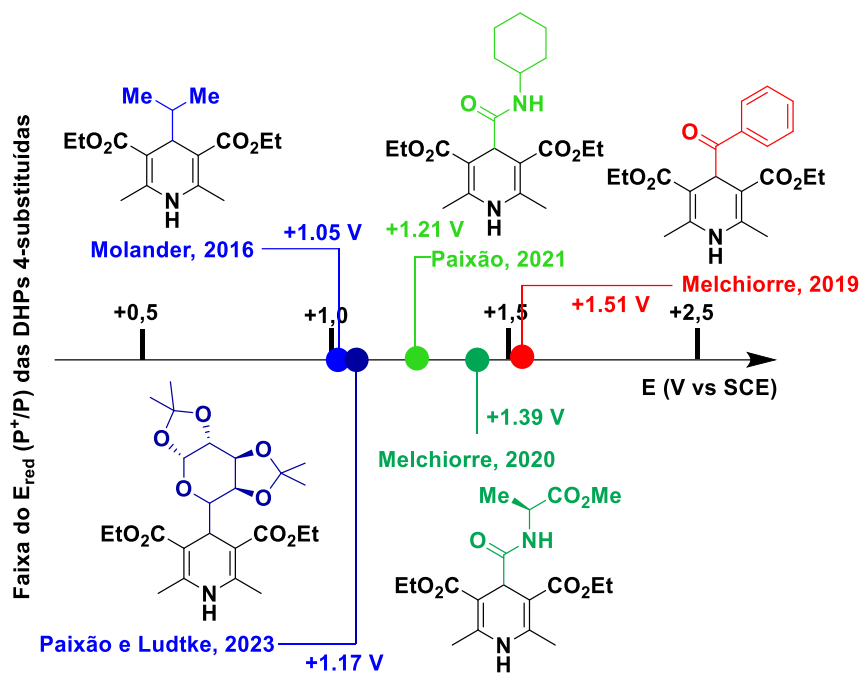
A **Esquema 16** mostra os potenciais de oxidação para diferentes DHPs, com vários exemplos com diferenças estruturais. A faixa de potencial para as DHPs serem oxidadas através de um *quenching* de um fotocatalisador irá variar com direta relação com a substituição no anel e seguida formação do radical. O potencial mais baixo é para a oxidação das DHPs alquílicas, a 4-isopropil DHP com +1.05 V vs. Ag/Ag⁺ in CH₃CN e 4-glicosil DHP com +1.17 V vs. Ag/Ag⁺ in CH₃CN.^[63, 62c] A 4-carbamoil DHP derivada da ciclohexilamina apresenta potencial de +1.21 V vs. Ag/Ag⁺ in CH₃CN, enquanto quando derivada de aminoácido (alanina) apresenta potencial maior de +1.39 V vs. Ag/Ag⁺ in CH₃CN.^[64, 66a] Por fim os potenciais mais altos são DHPs acila, +1.51 V vs. Ag/Ag⁺ in CH₃CN (**Esquema 16**).^[65]

⁶² a) Huang, W.; Cheng, X. *Synlett* **2017**, 28, 148–158; b) Wang, PZ.; Chen, JR.; Xiao, WJ. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 6936-6951; c) Gonçalves, R. O.; Oliveira, P. H. R.; de Jesus, I. S.; Debia, N. P.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 5516-5520.

⁶³ a) Gutierrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2016**, 6, 8004–8008.

⁶⁴ Matsuo, B. T.; Oliveira, P. H. R.; Correia, J. T. M.; Paixão, M. W. *Org. Lett.* **2021**, 23, 17, 6775-6779.

⁶⁵ Goti, G.; Bieszczad, B.; Vega-Peñalosa, A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1213-1217.



Esquema 16: Faixa do potencial de oxirredução das DHPs 4-substituídas.

A DHP 4-substituída com grupos alquílicos, devido a sua característica de doar elétrons (por efeito indutivo), aumenta a densidade eletrônica no anel, facilitando a retirada do elétron para posterior oxidação da DHP, resultando em um menor potencial. Em contrapartida, grupos retiradores de elétrons, como exemplo da porção acila e carbamoila na DHP, dificultam a remoção do elétron para oxidação, resultando em potenciais maiores necessários. A diferença entre as estruturas reside na conjugação do par eletrônico do nitrogênio da amida, que diminui o efeito retirador de elétrons na DHP-4-carbamoil. Entretanto, a DHP-acil não possui conjugação, e assim apresenta um maior potencial para a remoção do elétron ocorrer.

Podendo ser acessados de variadas formas (**Figura 8**), os radicais carbamoil formados a partir da oxidação de DHPs foram reportados, em 2020, pelo grupo do professor Paolo Melchiorre^[66a] e pelo grupo do

⁶⁶ a) Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5248–525; b) Cardinale, L.; Konev, M. O.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 8239–8243.

professor Wangelin,^[66b] ambos via catálise fotoredox. Tais radicais de caráter nucleofílico, são inseridos mais facilmente em porções eletrofílicas, pobre em elétrons (**Figura 8D**). Outras formas para obtenção de tais radicais carbamoil é pela química radicalar clássica (**Figura 8A**), onde é necessário que ocorra a quebra homolítica da ligação C-X (X sendo um halogênio, hidrogênio, entre outros) pela irradiação de luz UV, aquecimento ou emprego de iniciador radicalar.

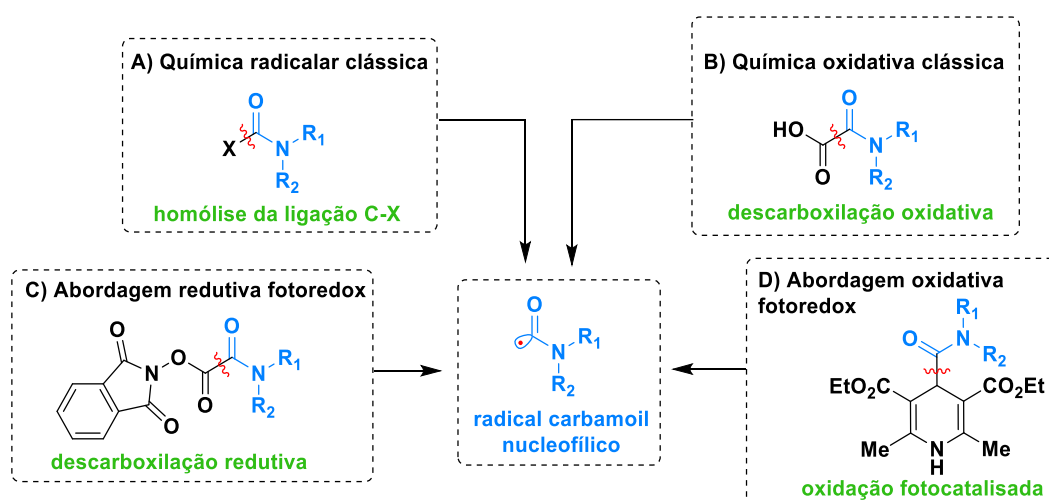


Figura 8: Diferentes metodologias para o acesso aos radicais carbamoil.

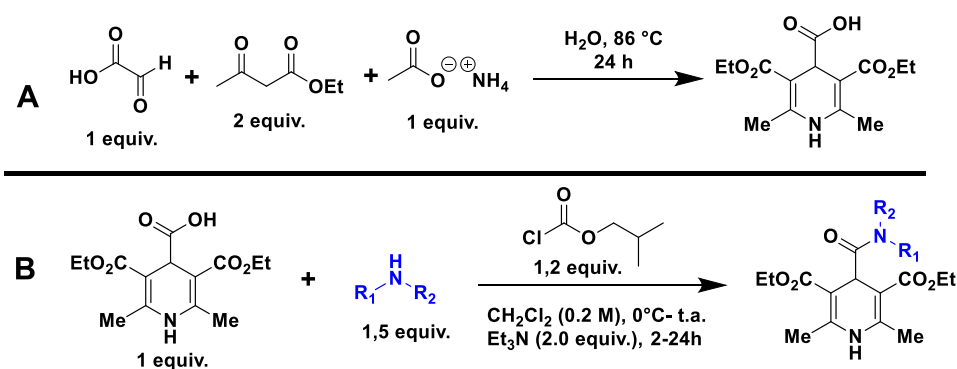
Outra maneira de obtenção desses radicais é por métodos utilizando ácidos carboxílicos e posterior oxidação, resultando na extrusão do CO₂ e formando o radical carbamoil (**Figura 8B**). Em 2017, Donald e colaboradores,^[67] relataram um novo método de obtenção de radicais carbamoila via redução fotorredox de *N*-hidroxiftalimidas (**Figura 8C**).

Em algumas reações, o fotocatalisador excitado passa pelo processo de *quenching* e não necessita de oxidantes ou redutores de sacrifício, pois o próprio substrato em questão suprime tal necessidade. São os chamados ciclos redox neutro.^[10] As DHPs são um exemplo desse tipo de substrato, que tendem a se fragmentar, formando uma espécie de camada fechada

⁶⁷ Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4, 874–877.

(neutra ou iônica) assim como um novo radical, depois de serem oxidados por meio desse *quenching* com o fotocatalisador.^[68] Dado que as reações fotocatalíticas geralmente se propagam por radicais, essas espécies se estabeleceram dentro da fotocatalise devido a tal capacidade de atuarem como precursores de radicais, muitas vezes sem precedentes.

A utilização desses compostos como fonte de radical carbamóil é uma atraente ferramenta, visto que tais compostos são facilmente preparadas, sendo necessárias apenas 2 etapas sintéticas, com reagente de fácil manipulação e purificação simples (maioria das DHPs podem ser obtidas por precipitação seguida de filtragem à vácuo). A primeira etapa envolve a formação da 4-carboxi DHP, realizada utilizando ácido glicólico, acetoacetato de etila e acetato de amônio, água como solvente, após as 12h de reação resulta no produto desejado (**Esquema 17A**). Na etapa seguinte, ocorre uma substituição nucleofílica na DHP derivada do ácido carboxílico com as aminas primárias/secundárias, empregando cloroformato de isobutila (**Esquema 17B**). Maiores detalhes sobre a preparação desses substratos serão discutidos na sessão de resultados.



Esquema 17: Síntese das 4-carbamóil-diidropiridinas.

O uso de DHPs carbamóil tornou-se uma atraente estratégia para a introdução de fragmentos amidas^[64, 66] em diferentes estruturas,

⁶⁸ Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563–2575.

considerando a facilidade sintética na obtenção, como também o baixo preços das aminas (na maioria dos casos) e ampla possibilidade de substituintes. Vale ressaltar que os métodos clássicos conhecidos para a formação desse tipo de ligação não são abrangentes,^[69] visto isso, o uso das DHPs possui alto potencial de utilização na síntese orgânica moderna pelas condições reacionais brandas para se trabalhar com essa classe de compostos.

1.4. Compostos deuterados

O deutério é um dos isótopos do hidrogênio, sendo pouco abundante, estável e não radiativo. É produzido em grande quantidade nas estrelas e pode ser encontrado na Terra com uma abundância natural de 0,0156% de toda ocorrência natural de hidrogênio na crosta terrestre(**Figura 9A**).^[70]

Harold Urey descreveu o deutério em 1932,^[71] praticamente um ano antes da descoberta do nêutron, por James Chadwick.^[72] Urey também ganhou muita notoriedade no meio científico nos anos 1950s pelo famoso experimento de Miller-Urey,^[73] demonstrando que descargas elétricas através de uma atmosfera redutora simulada produz AAs a partir de uma “sopa primitiva” de compostos (CH₄, H₂O, NH₃ e H₂) , um experimento clássico da química prebiótica.^[74] Desde então a incorporação do deutério ao invés do hidrogênio tem sido explorada em diferentes áreas como

⁶⁹ a) Gelens, E.; Smeets, L.; Sliedregt, L. A. J. M.; van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leurs, R.; Orru, R. V. *A. Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3751–3754. b) Wang, X.-J.; Yang, Q.; Liu, F.; You, Q.-D. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1028–1035. c) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. *Synthesis* **2009**, 160–164.

⁷⁰ Rosman, K. J. R.; Taylor, P. D. P. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 217–235.

⁷¹ Urey, H. C.; Brickwedde, F. G.; Murphy, G. M. *Phys. Rev.* **1932**, *40*, 1–15.

⁷² Chadwick, J. *Nature* **1932**, *129*, 312.

⁷³ Miller, S. L. *Science* **1953**, *117*, 528–529.

⁷⁴ Zaia, D. A. M. *Química Nova*, **2003**, *26*, 260- 264.

proteômica, metabolômica, diagnósticos e outras áreas de fronteira entre as ciências da vida.^[75]

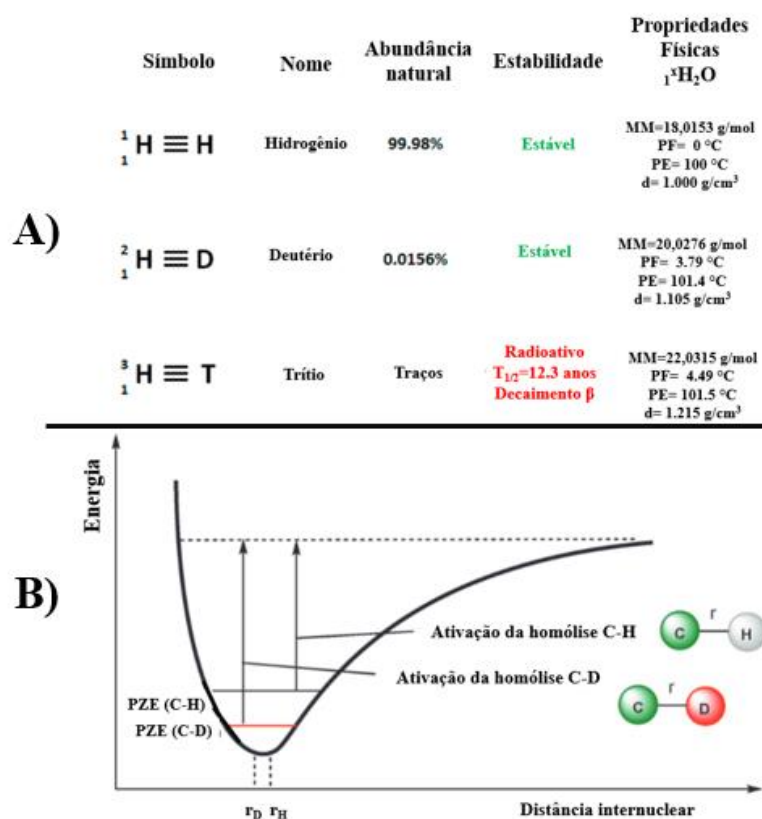


Figura 9: Isótopos do hidrogênio (Imagem adaptada).^[73]

O deutério possui o dobro da massa do hidrogênio (por possuir um nêutron a mais, **Figura 9A**), que resulta em uma frequência de alongamento vibracional reduzida da ligação C-D em relação à C-H, logo, uma menor energia do estado fundamental. Isso é ilustrado na **Figura 9B**, em que a energia de ativação necessária para atingir o estado de transição para a clivagem da ligação é maior para C-D do que para C-H (ponto-zero de energia (PZE) menor para C-D). Portanto, a taxa de reação – constante K – é mais lenta ($K_H > K_D$). Tal fato explica a maior estabilidade da ligação C-D (menor labilidade, maior pK_a).^[76]

⁷⁵ Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1758–1784.

⁷⁶ Pirali, T.; Serafini, M.; Cargnin, S.; Genazzani, A. A. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276.

A diferença da ligação C-D e C-H tratado no parágrafo anterior, não reflete da mesma forma quando comparamos ambas no campo da química medicinal. Isso quer dizer que, C-D e C-H são indistinguíveis em suas propriedades biológicas (diferentemente quando comparadas a ligação C-F).^[77] As semelhanças relacionadas a parte biológica e as diferenças em questões de reatividade, levaram os compostos deuterados a um patamar de interesse dentro das investigações na área.

A primeira incorporação de deutério em moléculas bioativas é datada dos anos 1960 onde, de forma independentemente, dois grupos de pesquisa relataram a diminuição da degradação metabólica de dois fármacos, d₂-tiramina^[78a] e d₂-morfina^[76b] comparadas aos análogos não-deuterados. Nas décadas seguintes também foram investigadas a substituição de deutério no halotano^[79] (agente anestésico volátil halogenado) com consequente diminuição da toxicidade hepática, e da fludalanina^[80] (antibiótico) diminuindo a toxicidade para o sistema nervoso central (**Esquema 18**).

Por exemplo no halotano, em que existe um único hidrogênio que é suscetível a sofrer uma oxidação (que envolve a quebra da ligação C-H), formando o respectivo cloreto de acila pela eliminação de HBr. O derivado cloreto de acila reage com o DNA humano, causando a toxicidade hepática citada anteriormente. Desta forma, a substituição desse átomo de hidrogênio, pelo seu isótopo deutério, dificulta a oxidação do carbono. Esse caso ilustra o fato de hidrogênio e deutério terem as mesmas propriedades biológicas (halotano e d-halotano possuem mesmas propriedades anestésicas), mas propriedades químicas que os diferenciam (diferença na estabilidade da

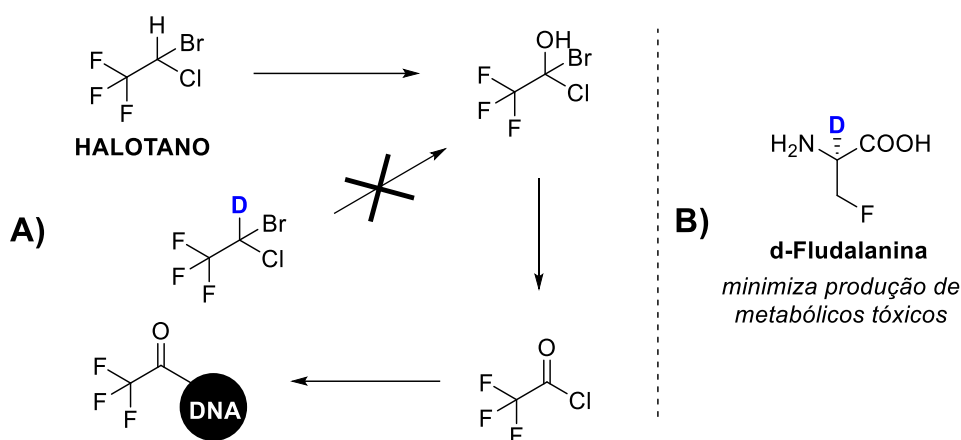
⁷⁷ Gant, T. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3595.

⁷⁸ a) Belleau, B.; Burba, J.; Pindell, M.; Reiffenstein, J. *Science* **1961**, *133*, 102–104; b) Elison, C.; Rapoport, H.; Laursen, R.; Elliott, H. W. *Science* **1961**, *134*, 1078–1079.

⁷⁹ Sipes, I. G.; Gandolfi, A. J.; Pohl, L. R.; Krishna, G.; Brown, B. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1980**, *214*, 716–720.

⁸⁰ Darland, G. K.; Hajdu, R.; Kropp, H.; Kahan, F. M.; Walker, R. W.; Vandenhoevel, W. J. *Drug Metab. Dispos.* **1986**, *14*, 668–673.

ligação C-D e da ligação C-H), tornando o deutério uma ferramenta de interesse para a química medicinal (**Esquema 18A**).



Esquema 18: Halotano e d-Fludalanina entre os primeiros fármacos testados na forma deuterada.

A fludalanina, é um fármaco que fracassou na sua propriedade antibiótica devido à alta resistência desenvolvida com o seu uso. Quando ainda estudada, a fludalanina deuterada reduziu a depuração oxidativa *in vivo*, ou seja, aumentou sua estabilidade. Isso foi demonstrado em um modelo primata reduzindo a taxa de depuração em cerca de 2,5 vezes.^[78] A substituição hidrogênio/deutério melhorou características do composto (estabilidade/toxicidade), mas não houve melhora do desempenho clínico do medicamento oriundo da substituição isotópica, reforçando a indiferenciação de H/D em questão de atividade biológica.

O caso da fludalanina abre espaço para falar dos AAs marcados isotopicamente com deutério, que são utilizados em muitos campos das ciências da vida em estudos de vias biosintéticas,^[81] mecanismos enzimáticos^[82] e na caracterização de estruturas de peptídeos e proteínas por

⁸¹ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Marquess, D. G.; Pitt, A. R.; Porter, M. J.; Russell, A. T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2515.

⁸² Rose, J. E.; Leeson, P. D.; Gani, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1784.

ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massas.^[83] A presença de deutério na posição α - de AAs pode melhorar a estabilidade metabólica e reduzir a taxa de epimerização de terapêuticos derivados de peptídeos aumentando a eficácia e/ou diminuindo a toxicidade.^[73]

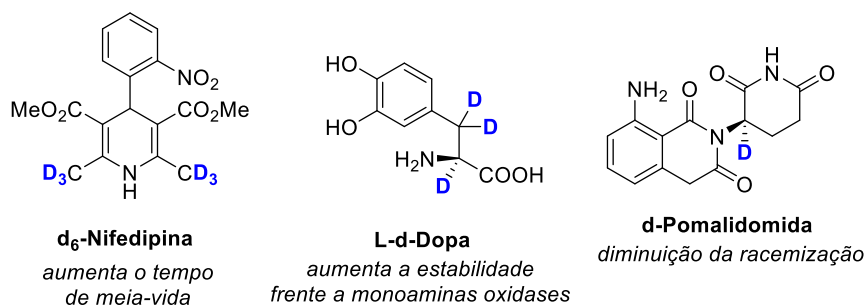


Figura 10: exemplos de fármacos deuterados.

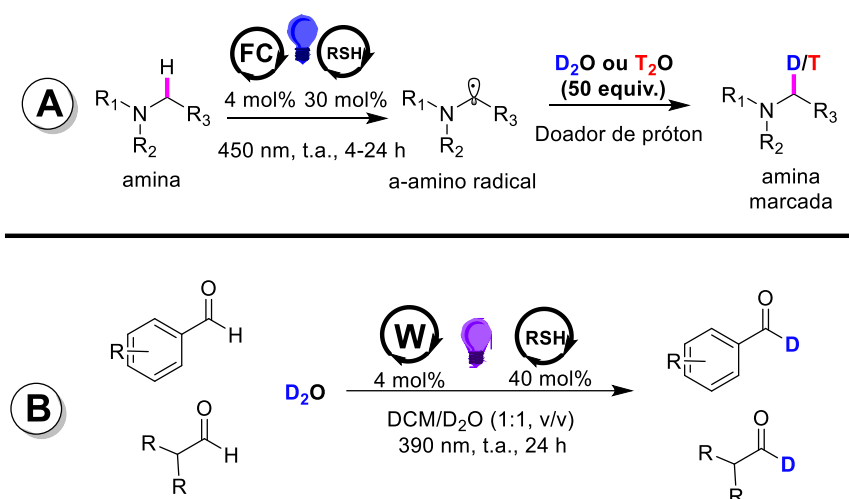
No caso na nifedipina, molécula já citada anteriormente neste texto, a deuteração das metilas das posições 2 e 6 levaram a um aumento da meia-vida do composto, apresentando um aumento de 34% na eficácia do fármaco em roedores. Testes clínicos mais avançados não foram realizados com a substância deuterada. Aumentar a meia-vida de um medicamento é muito mais do que somente ampliar a duração dele no corpo. Amplificar a meia-vida também inclui vantagens como: dosagem em menor frequência e diminuição dos efeitos adversos relacionados, logo, melhora eficiência e segurança para os pacientes.^[75, 84]

Metodologias de deuteração brandas e simples operacionalmente de moléculas, principalmente AAs e peptídeos, são objetivos de investigação devido a relevância relacionada as moléculas deuteradas. Nesse sentido, em 2017, MacMillan relatou a deuteração e tritiação de aminas terciárias complexas (fármacos) na posição α -nitrogênio com alta seletividade via

⁸³ a) Gardner, K. H.; Kay, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7599; b) Lastra, E.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 87.

⁸⁴ Rosenbaum, J. F.; Fava, M.; Hoog, S. L.; Ascroft, R. C.; Krebs, W. B. *Biol. Psychiatry* **1998**, *44* (2), 77–87.

hydrogen isotope exchange (HIE) obtendo produtos de marcação isotópica derivados de 18 fármacos diferentes.^[85] Para isso foram utilizados um fotocatalisador de Ir ou organofotocatalisador 4CzIPN juntamente com triisopropilsilanotiol, um sistema catalítico sinérgico entre ciclo fotoredox e HAT (**Esquema 19A**). Pouco depois, em 2019, Wang desenvolveu um protocolo utilizando um complexo de tungstênio como fotocatalisador para a deuteração de aldeídos aromáticos e alifáticos também utilizando de um sistema sinérgico com o 2,4,6-triisopropilbenzenotiol como catalisador de HAT. Foram sintetizadas 44 aldeídos isotopicamente marcados, sendo 5 destes derivados de moléculas biologicamente relevantes (fármacos/produtos naturais) (**Esquema 19B**).^[86]



Esquema 19: metodologias de deuteração via Fotocatálise selecionadas.

A deuteração de moléculas não se dá somente pela troca de hidrogênio por deutério, mas também de inúmeras outras que envolvam alguma particularidade no mecanismo que abre a possibilidade da inserção do deutério. Como já visto anteriormente para o caso da síntese de AAs não-naturais, Wang (2020, **Esquema 10**)^[55c] desenvolveu uma metodologia de

⁸⁵ Loh, Y. Y.; Nagao, K.; Hoover, A. J.; Hesk, D.; Rivera, N. R.; Coletti, S. L.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2017**, *358*, 1182–1187.

⁸⁶ Dong, J.; Wang, X.; Wang, Z.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1026–1031.

deutero-alkilação de dehidroalanina utilizando ácidos carboxílicos deuterados e 80 equivalentes de D₂O, com altas incorporação de deutério de até 99%. Tal metodologia envolve em seu mecanismo a formação de um carbânion, que por sua vez abstrai do meio um D (**Esquema 11**). Paixão (2021, **Esquema 12**)^[55a] por outro lado, utilizando 3,5 equivalentes de D₂O, relatou apenas 23% de deuteração. O menor índice de deuteração deve estar relacionado a quantidade muito menor de equivalentes de H₂O/ D₂O utilizada na metodologia quando comparada a de Wang (**Esquema 10**).

Em 2019, Brandhofer e Mancheño,^[87] realizaram a funcionalização de dehidroaminoácidos utilizando um complexo de rutênio e éster de Hantzsch (2 equiv.) e como solvente uma mistura 5:1 MeCN/H₂O (9,25 equiv. de H₂O). Em experimentos com compostos deuterados, utilizando o éster de Hantzsch deuterado obtiveram o produto apenas com 9% de deuteração. Já com o uso de D₂O, foi atingido um nível de >90% de deuteração.

Logo, a incorporação de deutério na funcionalização de aminoácidos não se resume a presença de D₂O, pois diferentes comportamentos da incorporação do deutério nessas moléculas são vistos em cada uma dessas metodologias, que possuem ambientes químicos de espécies muito distintos. Visto isso, se faz importante que as investigações de funcionalizações acompanhadas de incorporação de deutério sejam desenvolvidas para a obtenção de estruturas deuteradas sem precedentes.

⁸⁷ Brandhofer, T.; Mancheño, O. G. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 3797 – 3801.

1.5. Fluxo Contínuo

A luz como reagente verde advindo de fonte renovável e que não deixa rastros (*traceless*)^[88c] no meio reacional chama atenção na questão do aproveitamento energético em determinada reação. Visto que, nos últimos anos, a catálise fotoredox mediada por luz visível tornou-se uma poderosa ferramenta para ativação de pequenas moléculas, e a ativação por luz permite a obtenção de compostos que não são obtidos por ativação termoquímica clássica,^[86] muitos cientistas passaram a investigar meios para melhorar a eficiência do uso da luz nesses processos.^[89]

A fotoquímica traz consigo alguns problemas antigos já enfrentados desde seu surgimento, problemas associados a complexidade dos processos fotoquímicos e o aumento da escala de reação que dificulta a permeação dos fótons no meio reacional. Na tentativa de aumentar a escala dessas reações também pode ocorrer uma superirradiação, ocasionando a formação de subprodutos e podendo dificultar o processo de purificação.^[90]

O canal estreito de um reator de fluxo contínuo proporciona uma irradiação uniforme da mistura reacional (quando comparada a reação em batelada). Com isso, em reações fotoquímicas em regime de fluxo contínuo pode haver uma diminuição do tempo reacional e em alguns casos até cargas catalíticas menores podem ser empregadas. A melhoria do tempo de reação (diminuição) pode minimizar a formação de subprodutos tornando a metodologia em questão mais eficiente e seletiva. Dentre as outras vantagens do uso de reatores de fluxo estão: transferência de massa e calor com maior eficiência, mais segurança,^[91] reações multietapas, cascata, dominó, etc, e

⁸⁸ a) Balzani, V.; Bergamini, G.; Ceroni, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54* (39), 11320–11337; b) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (3), 1052–1103. c) Hoffmann, N. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11* (11), 1613–1641.

⁸⁹ Scholes, G. D.; Fleming, G. R.; Olaya-Castro, A.; van Grondelle, R. *Nat. Chem.* **2011**, *3* (10), 763–774.

⁹⁰ Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276–10341.

⁹¹ Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688–6728.

ainda potencial para incluir linhas analíticas. Permitindo assim, desenvolver processos totalmente automatizados aplicados a obtenção de esqueletos moleculares de interesse.^[92] Logo, o uso de fluxo-contínuo para reações fotocatalíticas tem recebido muita atenção nos últimos anos, visto as vantagens obtidas no fluxo comparada a fotoquímica clássica em batelada.^[93]



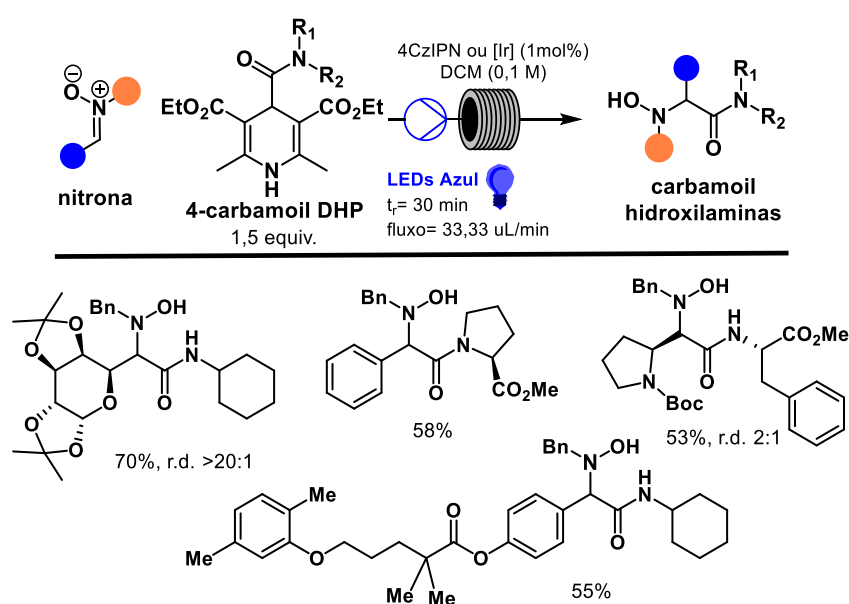
Figura 11: sistema de fluxo-contínuo utilizado em nosso laboratório.

Em um artigo de revisão sobre reações fotoquímicas em regime de fluxo-contínuo, Noël e colaboradores,^[90] citam nove boas razões para se utilizar a tecnologia de fluxo-contínuo em reações fotoquímicas. São elas: melhora na irradiação da luz na mistura, possibilidade de ampliação da escala, melhora na seletividade e reprodutibilidade, mistura rápida e eficiente dos reagentes, melhora a transferência de calor, reações multifaces (imiscíveis), reações multietapas facilitadas, catalizadores imobilizados e maior segurança no processo.

⁹² a) Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Myers, R. M.; Battilocchio, C.; Ingham, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54* (35), 10122–10136; b) Baumann, M.; Baxendale, I. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1194–1219; c) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (1), 17–57; d) Noël, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5010–5029.

⁹³ a) Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052; b) Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20* (1), 10562–10589.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia utilizando 4-carbamoiil DHPs como precursor radicalar para funcionalização de nitronas empregando 4CzIPN e em regime de fluxo-contínuo para obtenção de β -carbamoiil hidroxilaminas (**Esquema 20**).^[94] Foram sintetizadas 49 estruturas, entre elas moléculas derivadas de fármacos, glicosídeos e aminoácidos. A metodologia se processa num curto tempo (30 min) e com rendimentos que vão de baixos a excelentes (26-95%). A compatibilidade das 4-carbamoiil DHPs no fluxo, mesmo derivadas de aminoácidos e peptídeos, faz luz a possibilidade de funcionalização de outros substratos utilizando as DHPs em regime de fluxo-contínuo. Aliado a isso, a escolha do 4CzIPN como fotocatalisador se mostra como uma alternativa sustentável, pelo baixo custo, facilidade de síntese e opção livre de metais, com potenciais equiparáveis a alguns complexos de metais de transição (**Tabela 1**).



Esquema 20: Síntese de carbamoiil hidroxilaminas através da utilização da DHPs 4-carbamoiil.

⁹⁴ Oliveira P. H., Tordato E. A., Vélez J. A. C., Carneiro P. S., Paixão M. W. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10, 6407-6419.

Visto as vantagens proporcionadas pela fotocatalise em fluxo e a recente experiência do grupo no emprego de 4-carbamoil DHPs em transformação em regime de fluxo-contínuo, o trabalho também pretende investigar o potencial do fluxo como ferramenta.

2. Objetivos

2.1. Geral

Sintetizar derivados N^4 -Asparaginas não-naturais diastereosseletivamente via hidro- e deuterocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith.

2.2. Específicos

- Sintetizar N^4 -Asparaginas via Hidrocarbamoilação empregando DHPs derivadas de aminoácidos e outras biomoléculas;
- Sintetizar derivados de Asparagina deuterados via Deuterocarbamoilação;
- Investigar a preparação das N^4 -Asparaginas em regime de fluxo contínuo;
- Obtenção de aminoácidos enantiomericamente enriquecidos após a funcionalização do alceno de Karady-Beckwith;
- Explorar o uso de DHPs derivadas de anilinas na reação em questão.

3. Justificativa

O desenvolvimento de novas metodologias sintéticas eficientes e sustentáveis para obtenção de compostos de alto valor agregado, como os aminoácidos, se faz necessário visto o rápido desenvolvimento da sociedade e possibilidade de escassez de recursos no futuro. No caso dos aminoácidos, eles desempenham um papel importante em campos de interface entre química e biologia, sendo aplicados desde a modulação de propriedades em pequenas moléculas até organocatalisadores. Dentro da classe dos aminoácidos, existem os aminoácidos não-proteinogênicos (não-naturais) que possuem uma aplicação crucial na modulação de propriedades em peptídeos e proteínas, de modo que o acesso de novas estruturas não-naturais seja de interesse acadêmico e científico.

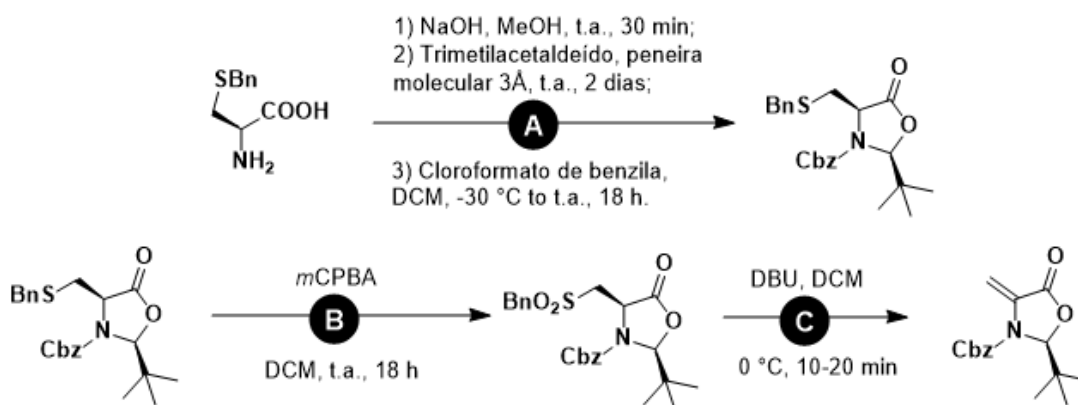
A utilização de luz visível visando uma transformação de maior seletividade com a utilização de um cromóforo orgânico que interage com a luz e realiza a transformação no substrato que não interage com a luz. Tal ferramenta que utiliza de luz na obtenção de moléculas, se mostra como uma alternativa a outros métodos de fornecimento de energia (exemplo: aquecimento convencional, microondas, ultrassom e etc).

4. Resultados e Discussão

Este tópico será dividido em 3 sessões: 4.1) Síntese do alceno de Karady-Beckwith; 4.2) Síntese das 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas; e 4.3) Síntese das N⁴-Asparaginas: Hidro- e Deuterocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith.

4.1. Preparação do Alceno de Karady-Beckwith

Para a preparação da dehidroalanina modificada (alceno de Karady-Beckwith), foram utilizados os procedimentos descritos por Jui e colaboradores (**Esquema 21**).^[95] No primeiro momento, a *S*-benzil cisteína foi submetida a um meio básico, para formar o carboxilato correspondente. Em seguida, a amina livre realiza um ataque nucleofílico na carbonila do aldeído *tert*-butílico, eliminando água e formando a imina.

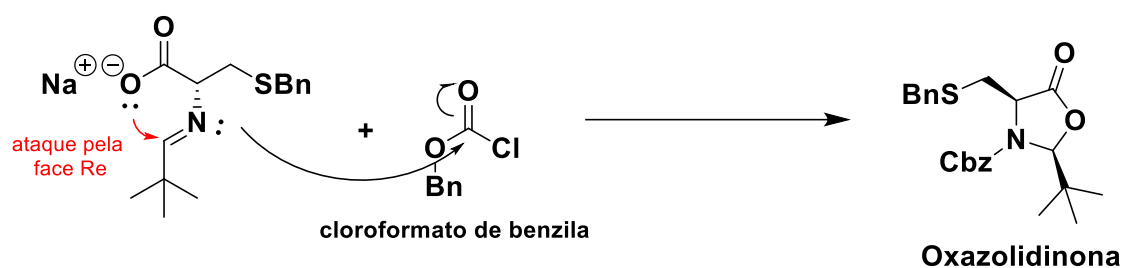


Esquema 21: Rota sintética para obtenção da Dha quiral.

A imina formada sofre um ataque nucleofílico intramolecular do carboxilato pela face contrária à estereoquímica do aminoácido (pela face *Re*) formando assim a oxazolidinona. Ao passo que a imina é atacada pelo carboxilato, o nitrogênio da imina adiciona-se no cloroformato de benzila,

⁹⁵ Aycok, 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.

com objetivo de proteger o nitrogênio com o grupo carboxibenzil (Cbz) (**Esquema 22**).



Na sequência, é realizada a oxidação do enxofre para uma sulfona a fim de transformar em um bom grupo de saída e favorecer a formação da ligação dupla terminal. A oxidação se procede com o par de elétrons do átomo de enxofre realiza um ataque nucleofílico no peróxido (que está em excesso) liberando o ácido carboxílico correspondente e o enxofre na forma de sulfóxido. Um segundo ataque nucleofílico é realizado no peróxido pelo sulfóxido formando a sulfona na estrutura da oxazolidinona. Por fim, para formar a ligação dupla terminal, é adicionado DBU, que abstrai o próton ácido α -carboxila, em que libera o grupo de saída e formando assim a ligação dupla (Alceno de Karady-Beckwith).

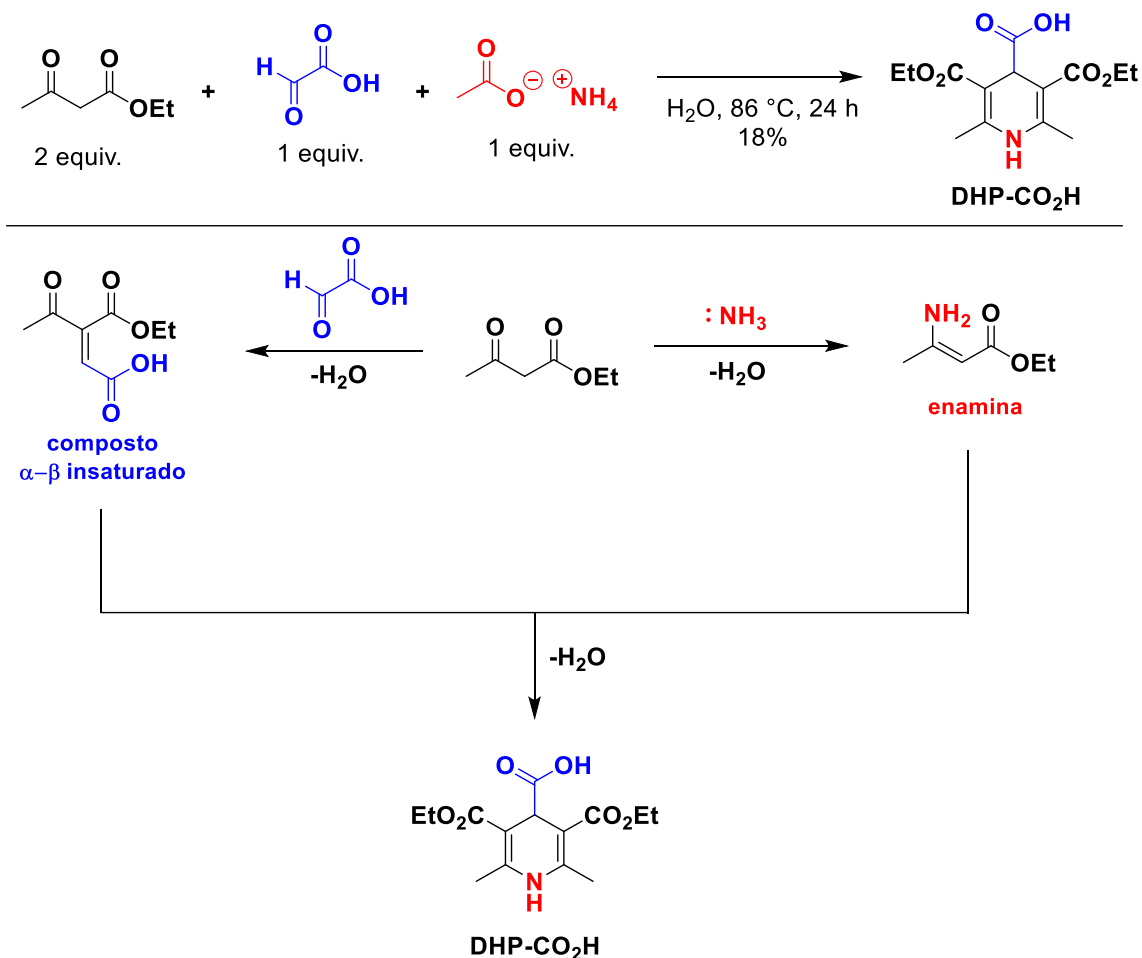
4.2. Síntese das 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas

A síntese de derivados de éster de Hantzsch já é bem conhecida na comunidade científica,^[56] mas devido a ampla utilização desses compostos em síntese orgânica, ainda são desenvolvidos novas metodologias para preparação desses derivados.^[96] Em nosso estudo para se obter as DHPs carbamoil são necessários duas etapas sintéticas, primeiro a formação da 4-

⁹⁶ Bazani, H.A., Thomé, A., Affeldt, R.F., Probst, L.F. *New J. Chem.* **2022**, 46, 7899–7909.

carboxil-1,4-diidropiridina e posterior amidação com as respectivas aminas primárias e secundárias.

Para a síntese da 4-carboxil-1,4-diidropiridina é realizada uma reação multicomponente entre o ácido glicólico (solução 50 wt. % em H₂O), acetoacetato de etila e acetato de amônio em H₂O sob temperatura de 86 °C por 24 horas.



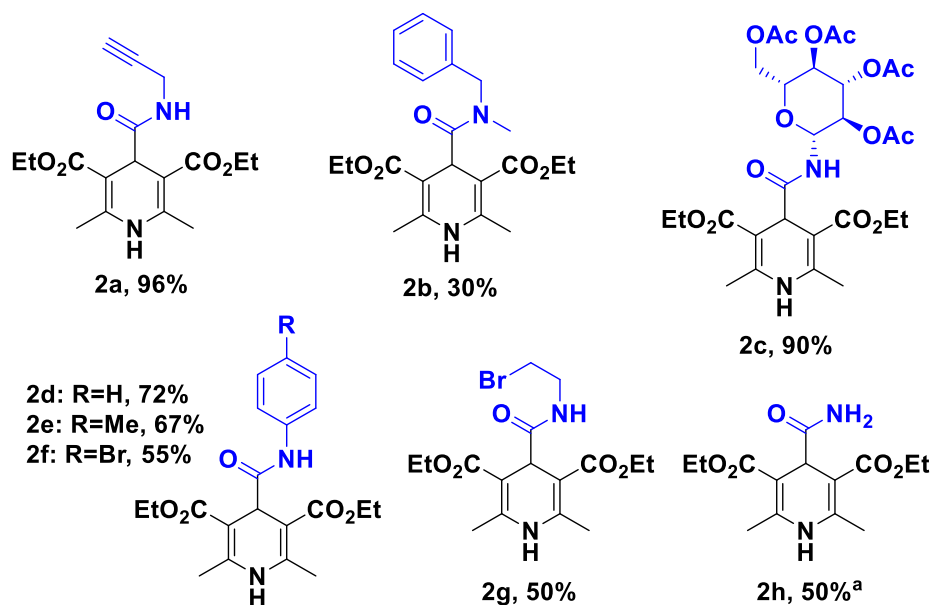
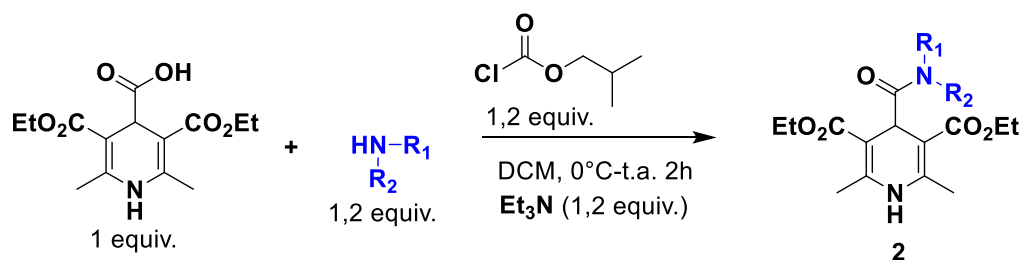
Esquema 23: Síntese do derivado 4-carboxil-1,4-diidropiridina.

O mecanismo de formação do éster de Hantzsch não atingiu um consenso dentro da comunidade científica, abrindo possibilidade para obtenção do mesmo por diferentes rotas sintéticas e fazendo com que

cientistas investiguem seus possíveis mecanismos.^[97] Um dos possíveis mecanismos aceitos para esta transformação se procede por três diferentes condensações entre os três reagentes (**Esquema 23**). Inicialmente acontece as condensações da amônia com acetoacetato de etila formando a enamina, e do aldeído e acetoacetato de etila formando o composto carbonílico α,β -insaturado, ambas com eliminação de H₂O. Por fim, uma adição aza-michael entre a enamina e o composto α,β -insaturado, seguida de uma condensação intramolecular que fornece como produto a 4-carboxil-1,4-diidropiridina desejada.

Para obtenção das 4-carbamoil-1,4-diidropiridina, é realizada uma etapa sintética na qual a 4-carboxil-1,4-diidropiridina é acoplada às aminas correspondentes. Foram empregadas aminas primárias, secundárias e derivadas de anilinas (**Esquema 24**).

⁹⁷ Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; de Souza, R. O. M. A.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12808 – 12816.



^a NH₄OH, N-metilmorfolina como base e THF como solvente, -25 °C-t.a.

Esquema 24: Síntese das 4-carbamoyl DHPs.

Uma reação de acoplamento é realizada entre a 4-carboxil-1,4-diidropiridina e a propargil amina, por exemplo, empregando Et₃N como base e cloroformato de isobutila como reagente de acoplamento. A transformação procede com a formação do anidrido misto através do ataque do carboxilato da DHP ao cloroformato de isobutila. Esse intermediário (anidrido misto) é atacado pela propargil amina para formar a 4-propargilamida DHP com excelente rendimento (96%).

Além da DHP derivada da propargil amina, outras DHPs foram preparadas partindo da benzil-metilamina, da amino glicose, de anilinas e da 2-bromo etanoamina. As DHPs foram obtidas com rendimentos satisfatórios à excelente (30-96%) e uma boa diversidade estrutural englobando aminas

primárias, secundárias, aminas aromáticas e derivada de produto natural. As demais DHPs utilizadas nesse estudo já estavam previamente preparadas, visto que o grupo já vem trabalhando com tal classe de compostos há algum tempo.

4.3. Síntese da Asparagina e derivados não-naturais: Hidro- e Deutero-carbamoilação do alceno de Karady-Beckwith

A presente investigação é uma continuação de um estudo anterior^[98a] de hidrocarbamoilação da dehidroalanina com foco em derivados racêmicos e que sintetizou alguns poucos exemplos diastereosseletivamente. A junção dos resultados obtidos na **Ref. 98a** e de alguns presentes nesse trabalho resultaram na publicação **Ref. 98b**. Utilizando a condição desse estudo já otimizada, visou-se então expandir o escopo de compostos N^4 -Asparaginas não naturais, tendo em vista a relevância de se obter compostos com alta diastereosseletividade.^[99]

A condição empregada utiliza 1 equiv. da Dha Quiral, 1,5 equiv. da DHP, 2,5 mol% do fotocatalisador 4CzIPN, MeCN (0,15M) como solvente e luz visível (na faixa de 456 nm) como fonte de irradiação.

Inicialmente foram obtidos os produtos derivados de aminoácidos, partindo da *L*-prolina (aminoácido cíclico), *L*-fenilalanina (grupamento fenil) e β -alanina (β -aminoácido) (**Esquema 25**). O derivado *L*-prolina **3a** foi obtido com 50% de rendimento, porém com nenhuma diastereosseletividade (r.d. 1:1). Por outro lado, os derivados *L*-fenilalanina

⁹⁸ a) Pissinati, E. F. Síntese de derivados de asparaginas não-naturais N^4 -Substituídas e modificação de peptídeos: adição fotoredox de radicais carbamoil à dehidroalanina. *Dissertação (mestrado em Química)*; Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos, **2021**; b) Pissinati, E. F.; Delgado, J. A. C.; Moro, P. A. M.; Correia, J. T. M.; Berlinck, R. G. S.; Paixão, M. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300274.

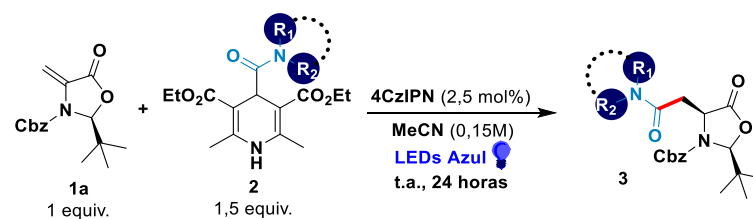
⁹⁹ Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture). *Angew. Chem. J.* **2002**, 41, 2008–2022.

3b e β -alanina **3c** foram obtidos com alta diastereosseletividade (r.d. >20:1) porém os rendimentos continuaram na mesma faixa, 45% e 52% respectivamente.

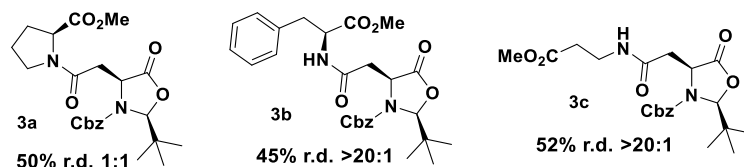
As DHPs derivadas de aminas primárias resultaram nos produtos correspondentes com alta diastereosseletividade (r.d. >20:1) e bons rendimentos, 46% no caso da alil amina **3d** e 63% no caso da 2-bromo etanolamina **3e**. Destaque que em ambos os produtos há grupos com certa reatividade, como a dupla ligação terminal e o brometo de alquila primário, demonstrando uma boa quimiosseletividade.

No caso das aminas secundárias, a amida terciária cíclica derivada da piperidina **3f** foi obtida com rendimento de 57% e alta diastereosseletividade (r.d.>20:1). Por outro lado, a amida terciária acíclica derivada da benzilmetilamina **3g** foi preparada em bom rendimento (63%) porém com nenhuma diastereosseletividade (r.d. 1:1). O emprego de 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas derivada de dipeptídeo foi realizada na preparação da asparagina não-natural derivada da *L*-leucina e *L*-fenilalanina **3h** com 52% de rendimento e uma razão diastereoisomérica de 7:3.

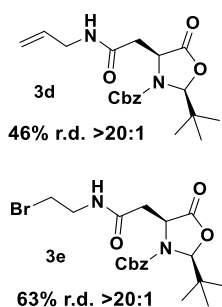
Para melhor explorar o espaço químico de asparaginas não-naturais enantioenriquecidas empregou-se 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas derivadas de pequenos fármacos comerciais como a Pregabalina e a Memantina. Ambos os produtos foram obtidos com alta diastereosseletividade (r.d. 47:3 e r.d. >20:1) e rendimentos de 39% e 66% respectivamente.



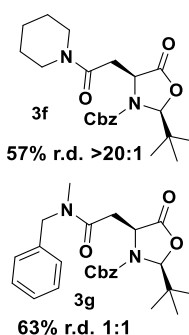
Aminoácidos



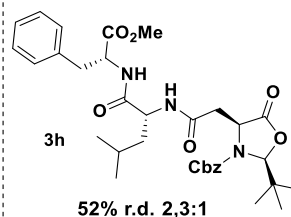
Aminas primárias



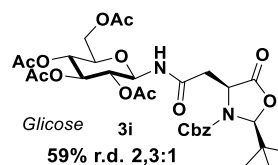
Aminas secundárias



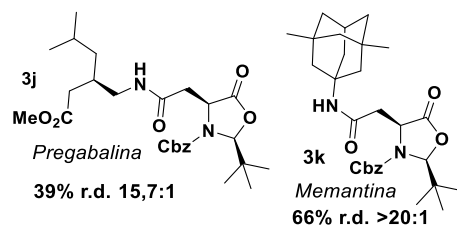
Dipeptídeo



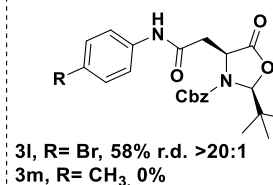
Produto Natural



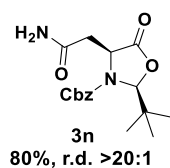
Drogas comerciais



Anilinas



Asparagina



Esquema 25: Hidrocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith.

Devido ao crescente interesse da comunidade científica na obtenção de glicoconjugados, principalmente glicopeptídeos (sua síntese e estudos biológicos), buscou-se a obtenção de um glicoconjugado (glico aminoácido) derivado da glicose. A glico-asparagina **3i** foi obtida com bom rendimento (59%) e uma diastereoseletividade moderada (r.d. 7:3). Logo foi possível a

obtenção de um glicoconjugado derivado de asparagina que pode ser um bloco de construção na síntese de glicopeptídeos sintéticos, visto essa classe ser de extrema relevância na química medicinal.^[100] Estudos de Doelman *et. al* (2021),^[101] sintetizam glicoconjugados *N*⁴-glicosilados derivados da asparagina para avaliação contra a esclerose, frisando o potencial terapêutico dessas moléculas.

Na tentativa de preparação de asparaginas derivadas de anilinas, foram empregadas as 4-carbamoil DHPs derivadas da *p*-bromoanilina e *p*-toluidina. No caso da DHP derivada da *p*-bromoanilina foi possível acessar o produto **3l** com bom rendimento (58%) e com uma alta diastereosseletividade r.d. >20:1.

O produto desejado **3m** não foi formado com o emprego da DHP derivada da *p*-toluidina, e também não houve recuperação da Dha ou formação da 4-carbamoil piridina correspondente. Isso foi revelado somente após análise de RMN de ¹H do composto após tratamento reacional e purificação por cromatografia coluna flash. No espectro de ¹H (**Figura 12**) observa-se de 7.37-7.19 ppm multipletos, com integração para 9H, relativos aos hidrogênios aromáticos da porção derivada da *p*-toluidina e do Cbz (benzil cloroformato). Na sequência em 4.73 ppm encontra-se um sinal referente ao hidrogênio -NHCbz e em 5.15 ppm um duplo duplete com integral para 2, referente ao -CH₂ do grupo Cbz. Em 4.43 ppm tem-se um sinpleto, com integral para 1, relativo ao hidrogênio do centro estereogênico. De 3.26 a 2.94 ppm encontra-se os sinais relativos ao -CH₂ vizinho ao centro estereogênico, com cada sinal integrando para 1. E por fim um sinpleto em 2.40 ppm, com integral para 3, referente aos hidrogênios da metila ligada ao

¹⁰⁰ Acharya, Y.; Dhanda, G.; Sarkar, P.; Haldar, J. Pursuit of next-generation glycopeptides: A journey with vancomycin. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 1881–1897.

¹⁰¹ Doelman, W.; Marqvorsen, M. H. S.; Chiodo, F.; Bruijns, S. C. M.; van der Marel, G. A.; van Kooyk, Y.; van Kasteren, S. I.; Araman, C. *Chem. – Eur. J.*, **2021**, 27, 2742–2752.

anel aromático. Percebeu-se então a ausência dos sinais dos hidrogênios das metilas do grupo *tert*-butil da oxazolidinona, que seria esperado na região ~1.00 ppm e do sinal do hidrogênio ligado ao carbono quiral advindo do AKB. Tudo foi mais precisamente confirmado realizando análises de RMN de ^{13}C , COSY (do inglês, *Correlated Spectroscopy*) e HSQC (do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*).

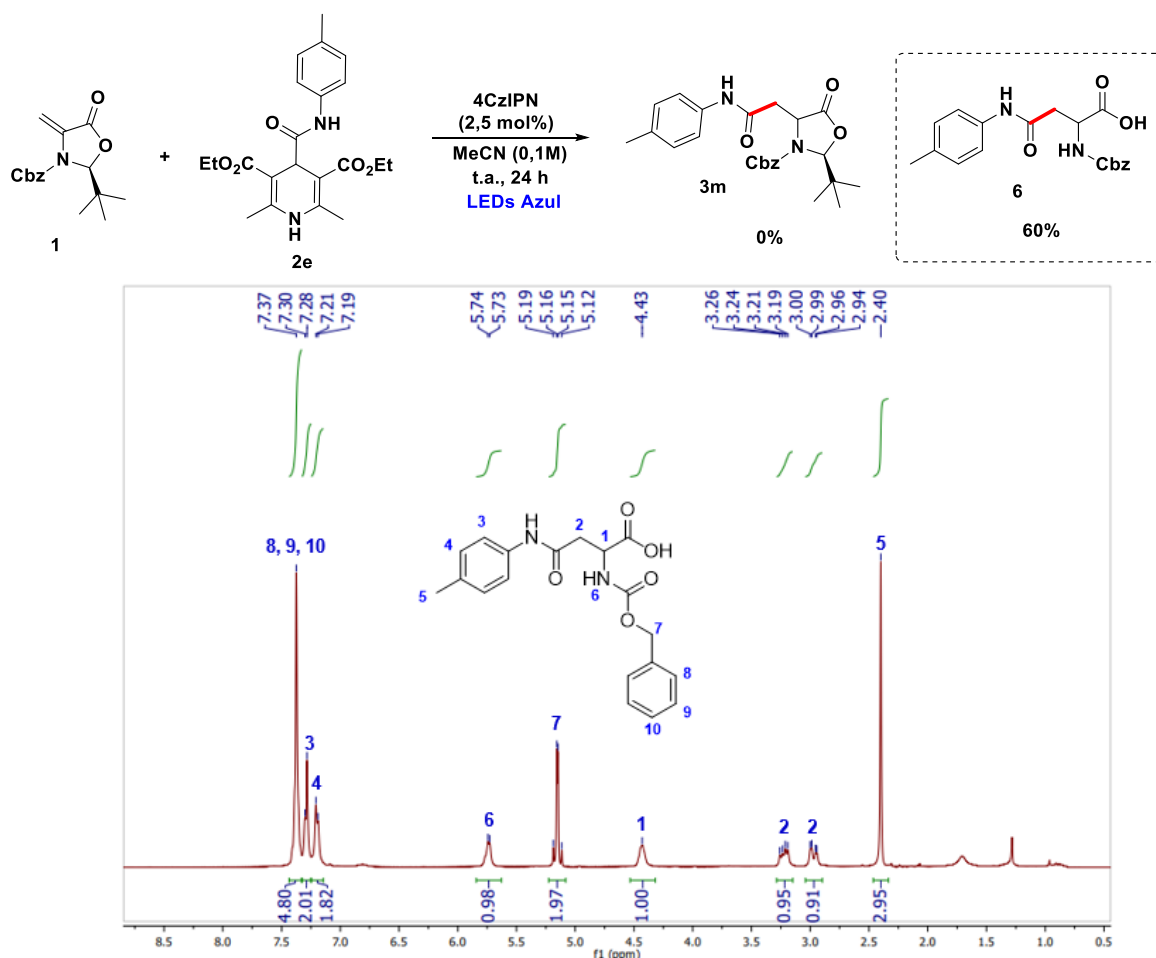


Figura 12: Tentativa de síntese do composto **3m** e espectro de RMN de ^1H do composto **6** (400 MHz, CDCl_3).

A atribuição dos sinais de hidrogênio pode ser confirmada com o experimento de COSY que indica quais hidrogênios são vizinhos entre si (**Figura 13**). O experimento em questão revela que o hidrogênio 6 ligado ao nitrogênio em 5,73 ppm é vizinho somente do hidrogênio 1 em 4,43 ppm. Por sua vez o hidrogênio 1 possui outros dois hidrogênios vizinhos (hidrogênios

2 em 3,22 e 2,97 ppm) além do hidrogênio 6. Os hidrogênios da metila 5 em 2,40 ppm não possuem vizinhos (porção derivada da *p*-toluidina). E também é possível ver a relação de vizinhança entre os hidrogênios em carbonos aromáticos 3, 4, 8, 9 e 10 na região de ~7,4 ppm.

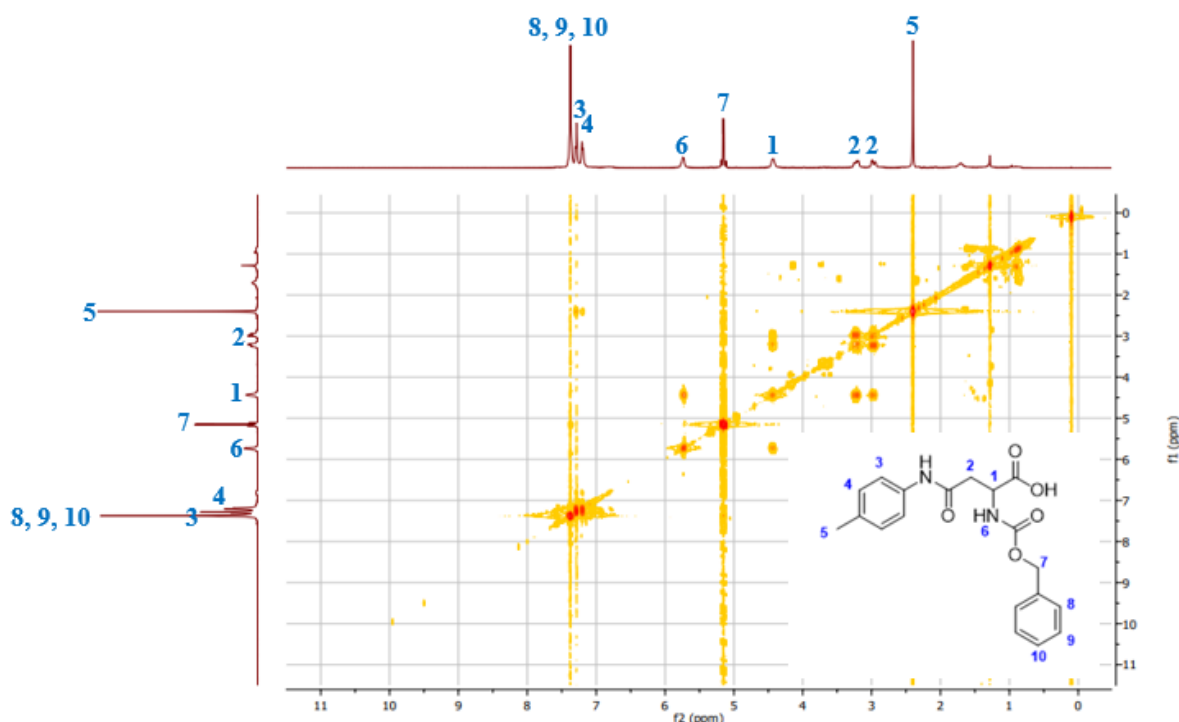


Figura 13: Experimento de COSY (f1: 400 MHz, f2: 400 MHz, CDCl₃) do composto isolado.

Após confirmar as atribuições no espectro de RMN de ¹H, utilizamos a análise HSQC em que é possível determinar qual átomo de hidrogênio está ligado a qual átomo de carbono (**Figura 14**). Compreendendo a análise de HSQC pode-se atribuir os sinais no RMN de ¹³C com maior precisão. É possível visualizar que o hidrogênio 6 em 5,73 ppm está ligado ao nitrogênio e não possui correlação com nenhum carbono por isso. Os carbonos carbonílicos não possuem hidrogênios ligados a eles e por isso também não possuem correlação no HSQC. Os dados referentes ao experimento de HSQC estão representados na tabela abaixo (**Tabela 2**), que mostra as correlações entre ¹H - ¹³C e os valores de $\delta^1\text{H}$ e $\delta^{13}\text{C}$. Com os dados em

questão é possível confirmar as atribuições dos carbonos 9, 3, 2 e 11. Nota-se também a correlação no HSQC entre carbonos e os hidrogênios aromáticos, mas para atribuir qual carbono é qual seria necessário a realização de um experimento tipo HMBC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*) que possibilitaria saber quais carbonos estão ligados entre si. As análises realizadas nos ajudam a atribuir os carbonos no espectro de ^{13}C com uma única limitação de não definir as atribuições aos carbonos dos anéis aromáticos. Sobre os carbonos carbonílicos, é possível inferir que o carbono 1 seja o sinal em 155,92 ppm em campo mais baixo. Os sinais em 174,99 ppm e 173,49 ppm são respectivamente dos carbonos 10 e 4, sendo o carbono 10 atribuído a função carbamato, pelo fato de ser mais deslocado para campo baixo e assim o carbono 4 (173,49 ppm) da amida aromática com um sinal em campo mais alto (**Figura15**).

Tabela 2: correlações entre ^1H - ^{13}C e os valores de $\delta^1\text{H}$ e $\delta^{13}\text{C}$.

^{13}C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)
9	21,25	2,40 (3H, s)
3	35,96	3,22 (1H, m) e 2,97 (1H, m)
2	50,44	4,43 (1H, s)
11	67,55	5,15 (2H, dd)

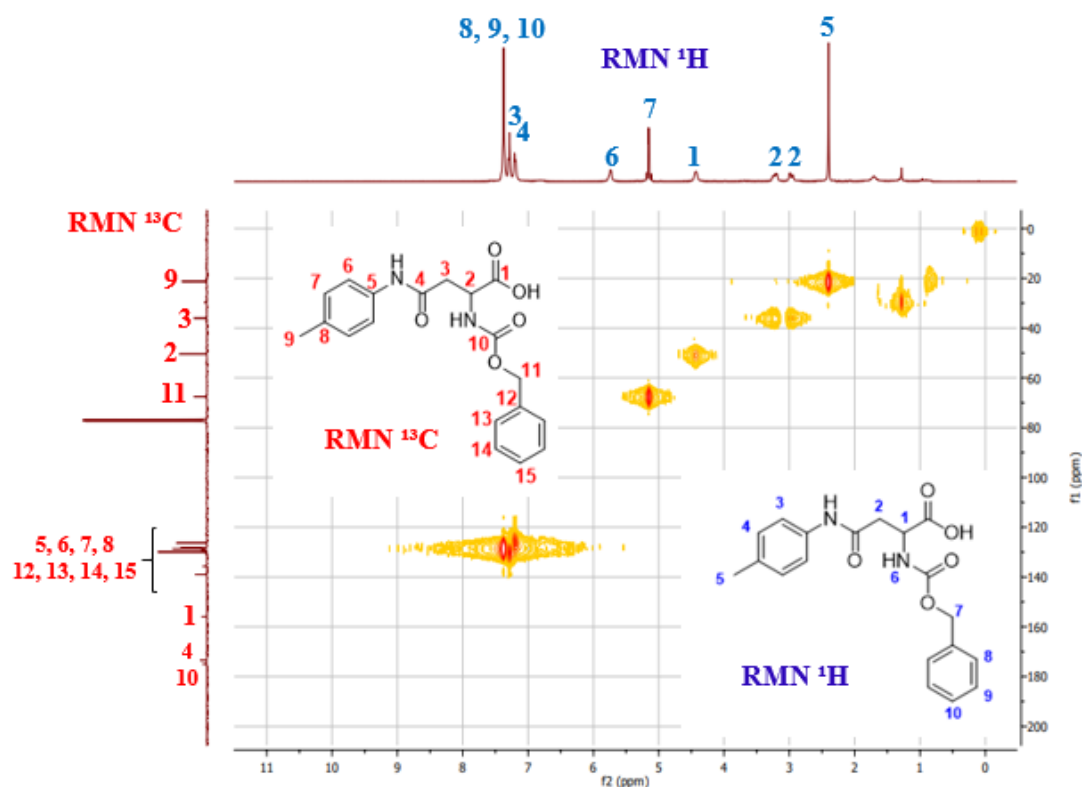


Figura 14: Experimento de HSQC (f1: 100 MHz, f2: 400 MHz, CDCl_3) do composto isolado.

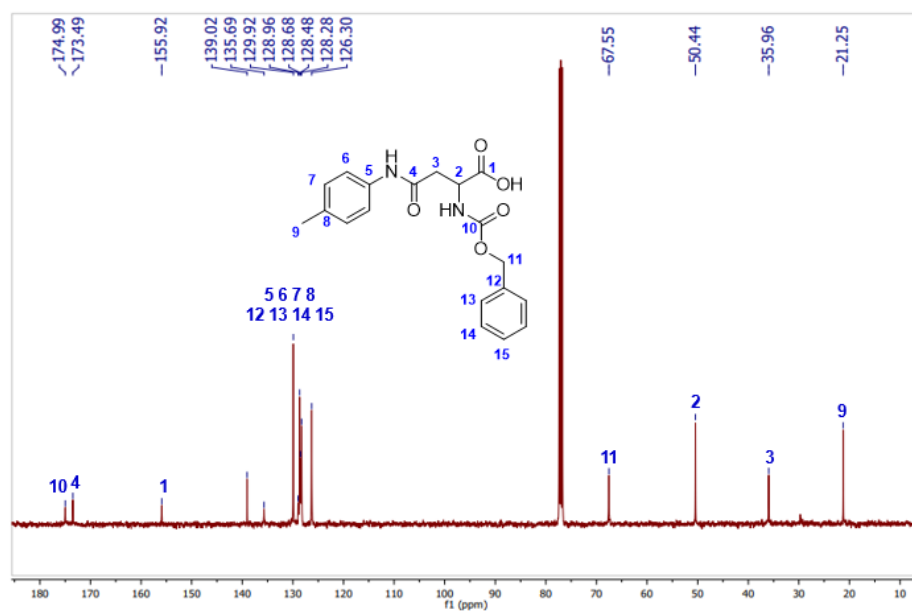


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (100 MHz, CDCl_3).

Após ter em mãos as análises acima, foi realizada a análise de espectrometria de massas de baixa resolução para confirmar a formação do produto de abertura do anel oxazolidinona (**Figura 16**). A análise foi

realizada no modo de ionização positivo e o íon molecular de razão massa/carga (m/z) 357.2165 foi encontrado, confirmando a estrutura do composto em questão. E por fim, foi realizada a tentativa de síntese do padrão racêmico dessa molécula para determinação do excesso enantiomérico do produto de abertura do alceno de Karady-Beckwith, mas não foi possível chegar no padrão (**Esquema26**).

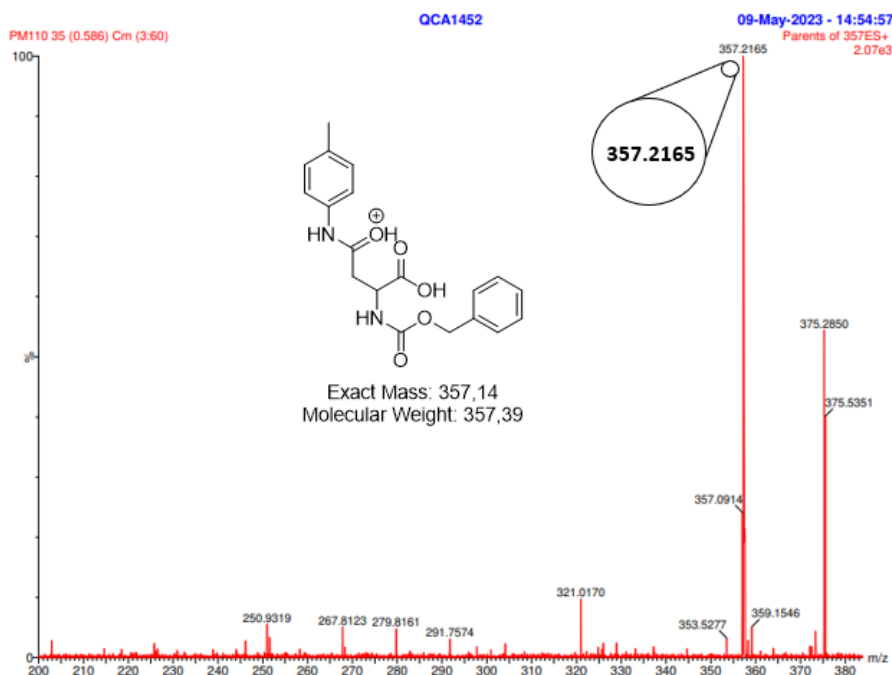
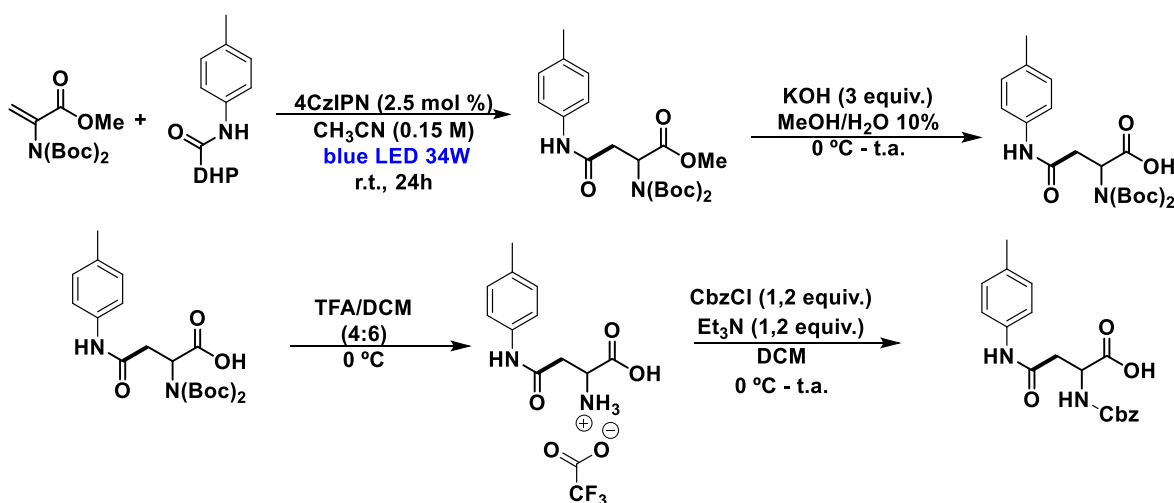


Figura 16: Espectrometria de massas do composto.

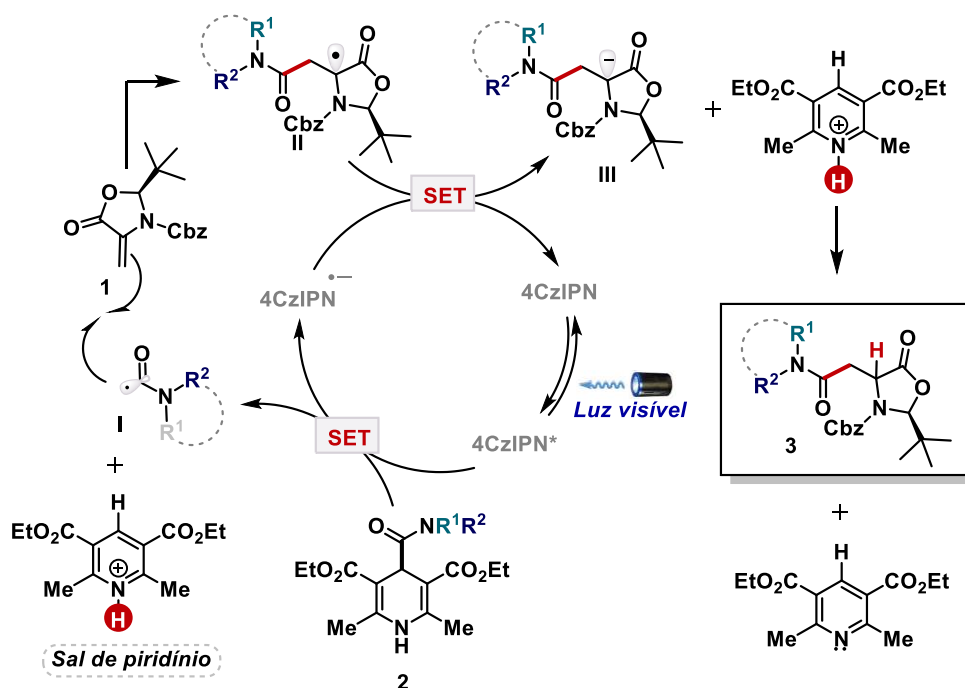


Esquema 26: Tentativa de síntese do padrão racêmico para determinação do excesso enantiomérico.^[55a]

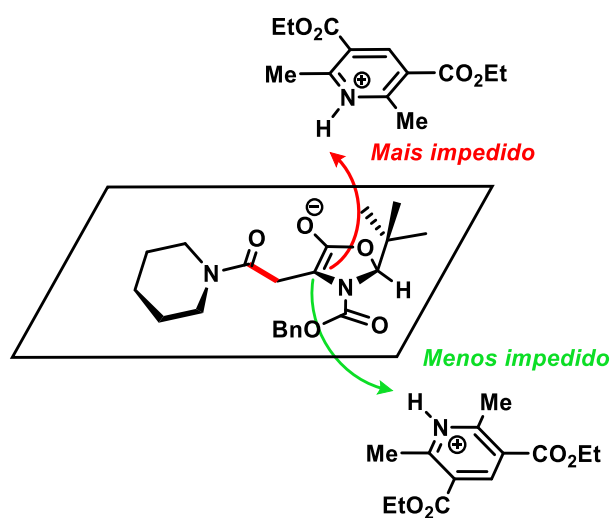
Por fim, foi realizada a síntese da asparagina derivada do alceno de Karady-Beckwith **3n** em 80% de rendimento e alta diastereosseletividade (r.d. >20:1). A oxazolidinona precursora da asparagina pode ser facilmente interconvertida para seu aminoácido correspondente, no caso a asparagina, com sistemas acídicos^[57d,g] ou meios redutores H₂/Pd.^[57g]

No **Esquema 27** é proposto um possível mecanismo reacional que passa por um *quenching* redutivo. Primeiramente, o fotocatalisador em contato com a luz visível azul é fotoexcitado do seu estado fundamental (4CzIPN) para o seu estado excitado (4CzIPN*). Em seguida, uma transferência de elétrons ocorre entre o fotocatalisador e a 4-carbamoil-1,4-diidropiridina, gerando o cátion-radical. Esse intermediário libera o radical carbamoil (I) após a fragmentação que é induzida pela aromatização do sistema, formando o sal de piridínio. Logo após, uma reação de Giese ocorre entre o radical carbamoil nucleofílico I e a Dha 1, resultando em um radical eletrofílico intermediário II no carbono α à carboxila. Tal intermediário é reduzido pelo fotocatalisador 4CzIPN para fornecer o enolato III. Por fim, III é protonado pelo sal de piridínio derivada do éster de Hantzsch em uma reação ácido-base para obter o derivado de asparagina **3**.

A utilização do alceno de Karady-Beckwith faz com que a etapa de protonação entre a piridina protonada e III ocorra de maneira estereosseletiva, visto que a protonação ocorre preferencialmente em uma das faces, que no nosso caso é a face contrária a face do grupo *terc*-butil (**Esquema 28**).

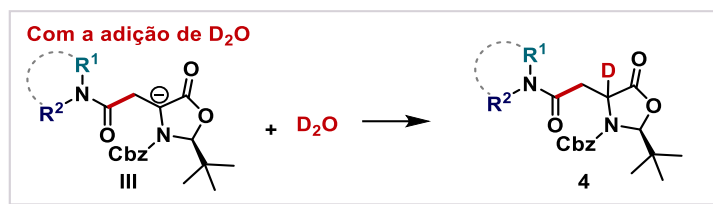


Esquema 27: mecanismo plausível para a transformação.



Esquema 28: etapa determinante da estereosseletividade.

A formação do intermediário III, abre a possibilidade de, na presença de D_2O , ocorrer a deuteração do carbono α do aminoácido (**Esquema 29**), como já realizado por Wang, 2020,^[55c] que para o nosso caso, faz possível a preparação de derivados de Asparagina deutерados.

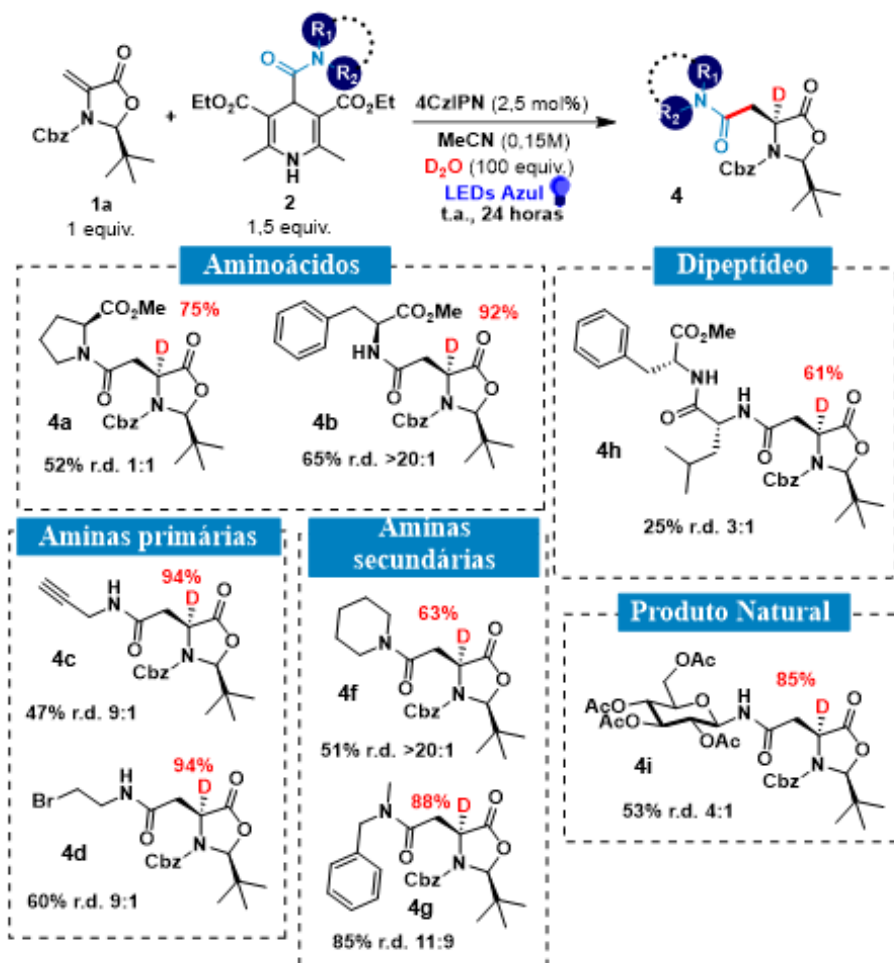


Esquema 29: etapa proposta para deuteração.

Utilizando-se da mesma condição reacional da hidrocarbamoilação (**Esquema 25**), com adição de 100 equivalentes de água deuterada (D₂O) foi possível realizar a deuterocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith para a preparação de 8 derivados deuterados (**Esquema 30**). Neste caso, continuou-se a analisar o bruto reacional para determinação da razão diastereoisomérica por ressonância magnética nuclear de hidrogênio, e após purificação dos produtos, a incorporação de deutério foi calculada pelo valor da integral do sinal correspondente a posição deuterada, também pelo espectro de ¹H RMN da amostra após purificação.

Foram utilizadas, para o escopo reacional, DHPs derivadas de aminoácidos, aminas primárias e secundárias, dipeptídeo e produto natural. A asparagina derivada da *L*-prolina **4a** foi obtida em 52% de rendimento e nenhuma estereosseletividade (r.d. 1:1), seguindo a mesma ausência de estereosseletividade apresentada na síntese do análogo **3a** via Hidrocarbamoilação (ver **Esquema 25**). Já o derivado da *L*-fenilalanina **4b** foi obtido em 65% de rendimento e com alta estereosseletividade (r.d. >20:1).

Os produtos derivados de aminas primárias **4c** (propargil amina) e **4d** (bromoetanolamina) foram obtidos com uma razão diastereoisomérica de 9:1 e com rendimentos de 47% e 60%, respectivamente. O derivado de amina secundária (piperidina) **4f** foi preparado com 51% de rendimento e alta estereosseletividade (r.d. >20:1). Já o derivado da benzilmetilamina **4g** foi obtido com 85% de rendimento e uma estereosseletividade baixa (r.d. 11:9).

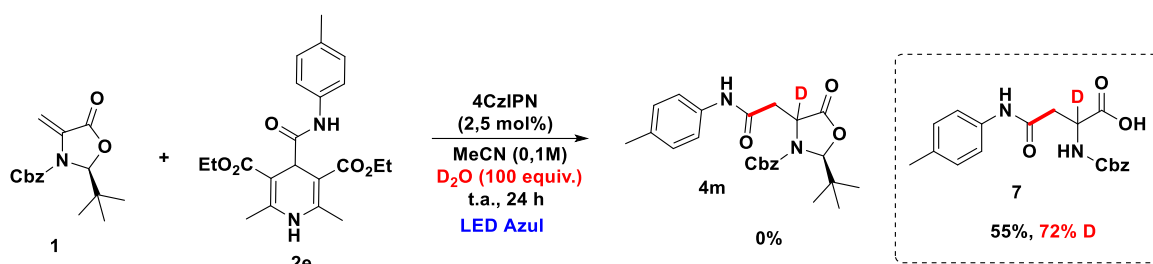


Esquema 30: Deuterocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith.

A preparação do derivado de dipeptídeo deuterado **4h** foi realizada, sendo o produto obtido em 25% e r.d. 3:1. O derivado de produto natural **4i** foi preparado com rendimento de 53% e razão diastereoisomérica de 4:1.

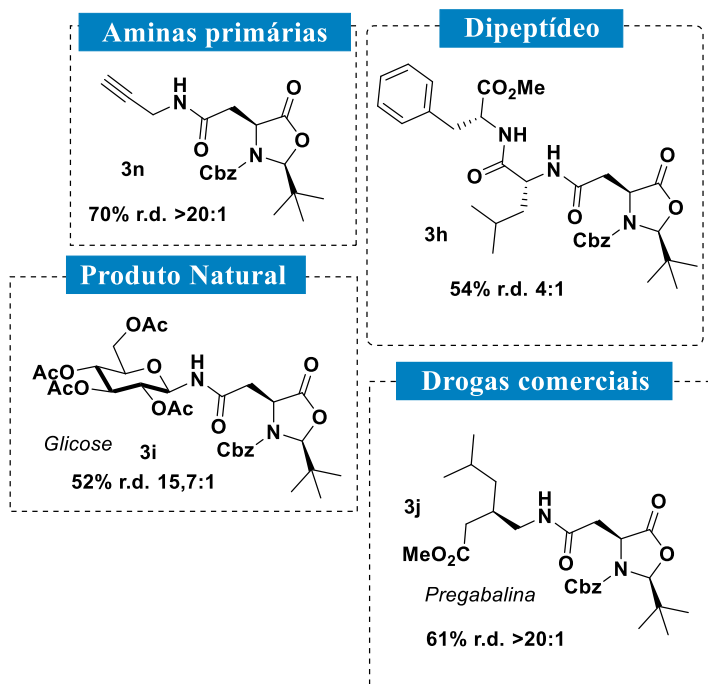
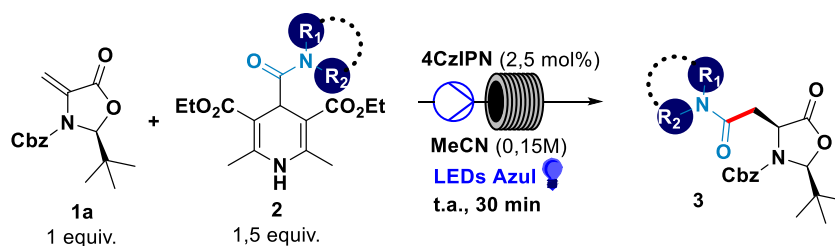
A reação de deuterocarbamoilação utilizando a DHP derivada da *p*-toluidina **2e**, assim como na hidrocarbamoilação com a mesma DHP, levou a obtenção do produto de abertura do anel oxazolidinona **7** em 55% de rendimento e 72% de incorporação de deutério (**Esquema31**). Para confirmar a estrutura do produto **7**, além de RMN de ^1H , Espectrometria de Massas de Baixa Resolução (Ver parte experimental). A funcionalização do alceno de Karady-Beckwith utilizando a DHP **2e** resulta na abertura inesperada da oxazolidinona originando o aminoácido -NHCbz **6** ou **7**

(Hidro- e Deuterocarbamoilação respectivamente) que pode ser empregado em reações para síntese de peptídeos, pelo sítio -COOH livre.



Esquema 31: Funcionalização/abertura da oxazolidinona.

Tendo em vista a maior área de contato da luz com a mistura reacional proporcionada pelo fluxo-contínuo^[88] em comparação a batelada, resultando num possível melhor aproveitamento energético, a condição utilizada na batelada foi transferida para o fluxo, com um tempo reacional (tempo de residência) de 30 minutos. Inicialmente foram preparados em fluxo derivados via hidrocarbamoilação, onde foi possível a obtenção de 4 derivados de amina primária, dipeptídeo, fármaco e produto natural (**Esquema 32**).

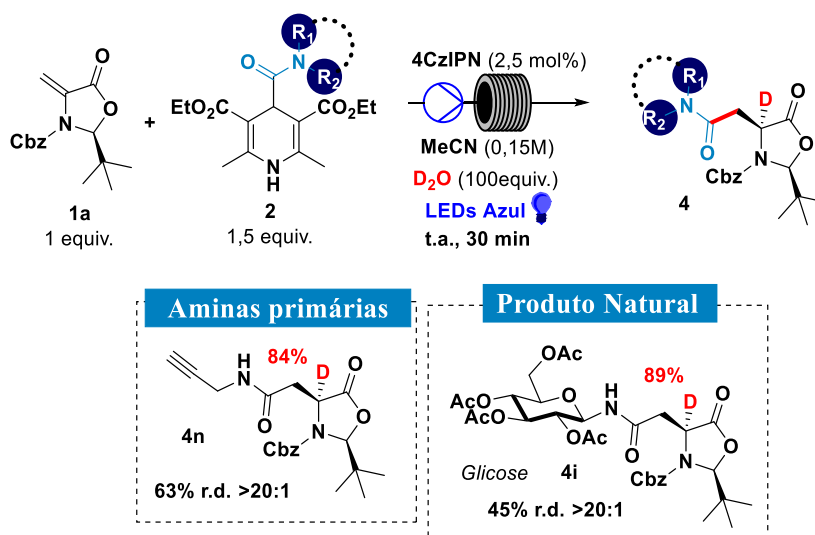


Esquema 32: Hidrocarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith em regime de fluxo contínuo.

O derivado da propargil amina **3n** foi obtido em fluxo-contínuo com rendimento de 70% e uma alta diastereosseletividade (r.d. >20:1). O derivado de dipeptídeo **3h** foi obtido com 54% de rendimento e r.d. 4:1, que quando comparado a preparação do mesmo em batelada (52%, r.d. 2,3:1, **Esquema 25**) apresentou um aumento na estereosseletividade. A asparagina derivada da glicose **3i** foi preparada com rendimento de 52% e alta diastereosseletividade (r.d. 15,7:1), rendimento ligeiramente menor que a reação conduzida em batelada (59%, r.d. 2,3:1, **Esquema 25**) mas com uma boa melhora na estereosseletividade. Por fim, o derivado do fármaco comercial Pregabalina **3j**, foi obtido em fluxo-contínuo em 61% de rendimento e alta diastereosseletividade (r.d. >20:1). Neste caso do

composto **3j** o fluxo-contínuo apresentou uma melhora de mais de 20% de rendimento e ainda um aumento considerável na diastereosseletividade (Batelada: 39% e r.d. 15,7:1, ver **Esquema 25**).

Também foi avaliada a preparação dos derivados deutero em regime de fluxo-contínuo via deutercarbamoilação (**Esquema 33**). O derivado da propargil amina **4n** foi obtido com 63% de rendimento e alta estereosseletividade (r.d. >20:1). Comparando o resultado com a deutercarbamoilação em batelada (47%, r.d. 9:1, ver **Esquema 30**) houve uma considerável melhora tanto no rendimento quanto na estereosseletividade. Já na preparação do derivado da glicose **4i** em fluxo-contínuo foi possível a obtenção do produto em 45% de rendimento e r.d. >20:1 (**Esquema 33**). A reação em fluxo apresentou uma melhoria na diastereosseletividade, e uma leve diminuição do rendimento quando comparada a reação em batelada (53%, r.d. 4:1, ver **Esquema 30**).



Esquema 33: Deutercarbamoilação do alceno de Karady-Beckwith em regime de fluxo contínuo.

Um ponto importante, é o tempo de obtenção do produto purificado, a partir do início da reação, que em fluxo-contínuo, pela diminuição do tempo reacional, os derivados podem ser obtidos no mesmo dia e em poucas horas.

Enquanto na reação em batelada são necessárias no mínimo as 24 horas de tempo reacional, sem contar os procedimentos de purificação.

Os 21 derivados do anel oxazolidinona sintetizados podem ser submetidos a condições acídicas ou redutoras para a obtenção dos aminoácidos em sua forma livre. No entanto, a forma de oxazolidinona é uma maneira estável e segura de estocar esses compostos sintetizados, visto a estabilidade das estruturas, mesmo em contato com o ar atmosférico na bancada por muitas horas.

5. Conclusões

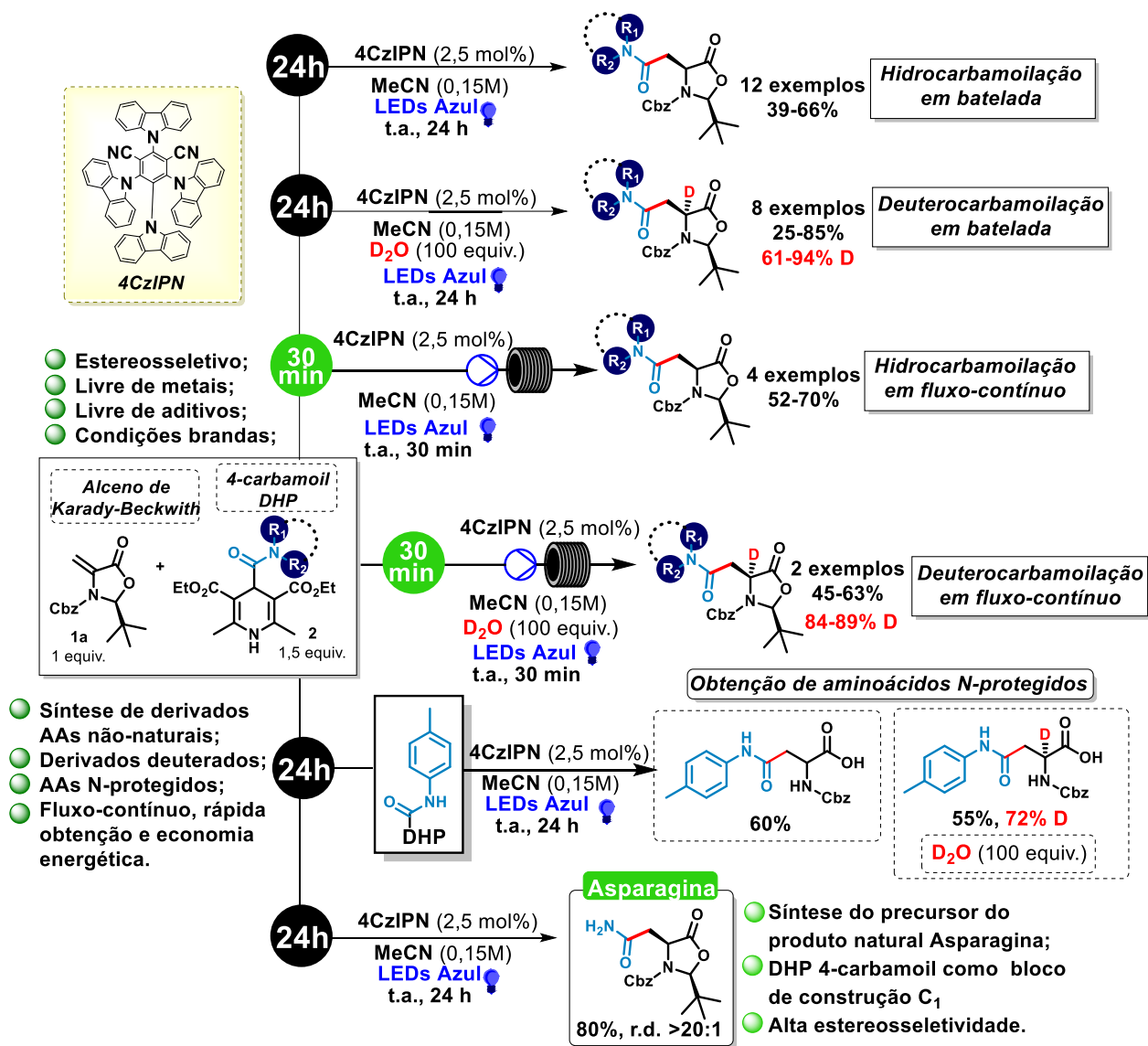
A metodologia para obtenção de derivados de Asparaginas não-naturais enantioenriquecidos e deuterados demonstrou uma alta seletividade. Foram avaliados uma variada gama de radicais carbamoil derivados de aminas primárias, secundárias, aminoácidos, peptídeos, drogas comerciais e produtos naturais, sendo possível a obtenção 22 derivados de Asparagina. Foram sintetizados 12 derivados via Hidrocarbamoilação em batelada e 4 derivados em fluxo-contínuo. O fluxo-contínuo melhorou a estereosseletividade na preparação de análogos e manteve a faixa de rendimento, com uma melhora considerável apenas na obtenção do derivado da Pregabalina (39% batelada/61% fluxo). Com o emprego da DHP **2h** como bloco C₁ foi possível a obtenção da oxazolidinona **3n** precursora direta da Asparagina, um aminoácido natural.

Derivados obtidos via Deuterocarbamoilação totalizaram 8 em batelada e 2 em fluxo-contínuo. A preparação do derivado propargil melhorou rendimento e estereosseletividade em fluxo, mas com uma incorporação de deutério 10% menor. Já o derivado da glicose, manteve a faixa de rendimento e melhorou muito a estereosseletividade.

A presença de D₂O no meio (na Deuterocarbamoilação) não afetou os rendimentos (comparado a Hidrocarbamoilação), exceto na preparação do derivado dipeptídeo.

A utilização da DHP 4-carbamoil derivada da p-toluidina permitiu a obtenção inesperada de aminoácidos -NHCbzCOOH não-naturais. A causa da ocorrência de abertura do anel oxazolidinona necessita de mais investigações para ser entendida.

O fluxo-contínuo mostrou ser uma metodologia interessante visto a preparação dos derivados em menos tempo, aumento de estereosseletividade e com gasto de energia muito menor.



Esquema 34: Panorama dos resultados.

Referências

- [1] Deligeorgiev, T.; Gadjev, N.; Vasilev, A.; Kaloyanova, St.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. Green Chemistry in Organic Synthesis. *Mini Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 44-53.
- [2] Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: principles and practice. *Chem. Sov. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.
- [3] Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T.; Erythropel, H. C.; Leitner, W. Designing for a green chemistry future. *Science* **2020**, *367*, 397-400.
- [4] Yoon T.P.; Ischay M.A.; Du, J. "Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis". *Nature Chemistry*, **2010**, *2*, 527.
- [5] Ciamician, G. "The photochemistry of the future". *Science*, **1912**, *36*, 385.
- [6] Jablonski, A. *Nat.* **1933**, *131*, 839-840.
- [7] Turro, N. J. Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction. Sausalito, California, University Science Books, **2009**.
- [8] Wardle, B. Principles and Applications of Photochemistry. John Wiley & Sons Ltd, **2009**.
- [9] Kasha, M. Discuss. *Faraday Soc.*, **1950**, *9*, 14-19.
- [10] Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.
- [11] Klán, P.; WIRZ, J. Photochemistry of Organic Compounds: from concepts to practice. John Wiley & Sons, Hoboken **2009**.
- [12] Ceroni, P.; Balzani, V. The Exploration of Supramolecular Systems and Nanostructures by Photochemical Techniques, Heildeberg, Springer, **2012**.
- [13] Narayanam J. M. R.; Stephenson C. R. J. Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**; *40*, 102-113.
- [14] a) Holmberg-Douglas, N.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1925-2016; b) Pitre, S. P.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1717-1751; c) Xuan J.; Xiao W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828-6838.
- [15] König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979-1981.
- [16] Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.
- [17] Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730 - 3747.
- [18] Uoyama, H; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. *Nature*, **2012**, *492*, 234-238.
- [19] Lambert, C. R.; Kochevar, I. E. *Photochem. Photobiol.* **1997**, *66*, 15-25.
- [20] DiRocco, D. Electrochemical Series of Photocatalysts and Common Organic Compounds. Merck, **2014**.
- [21] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- [22] Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873-877.
- [23] Pugnall, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2021**, *44*, *3*, 301-317.
- [24] Shang, T.; Lu, L.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.; Yu, B. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 5408-5419.
- [25] a) Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8037-8047; b) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Polites, V. C.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6840-6844; c) Lu, M.; Liu, Z.; Zhang, J.; Tian, Y.; Qin, H.; Huang, M.; Hu, S.; Cai, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6564-6568; d) Milligan, J. A.; Burns, K. L.; Le, A. V.; Polites, V. C.; Wang, Z.-J.; Molander, G. A.; Kelly, C. B. *Adv. Synth. Cat.* **2020**, *362*, 242-247.

- [26] a) Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1766-1770; b) Matsui, J. K.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 436-439; c) Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1500-1505; d) Cai, S.; Tian, Y.; Zhang, J.; Liu, Z.; Lu, M.; Weng, W.; Huang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4084-4088; e) Santos, M. S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2367-2372; f) Santos, M. S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2367-2372.
- [27] a) Chemistry of Natural Products; Bhat, S. V., Nagasampagi, B. A., Sivakumar, M., Eds.; Springer: Narosa, **2005**; p 317; b) Jiang, J.; Batra, S.; Zhang, J. *Metabolites* **2021**, *11*, 402; c) Wu, J.; Li, G.; Li, L.; Li, D.; Dong, Z.; Jiang, P. *Nat. Cell Biol.* **2021**, *23*, 75–86.
- [28] a) Kaiser, J.; Kinderman, S. S.; van Esseveldt, B. C. J.; van Delft, F. L.; Schoemaker, H. E.; Blaauw, R. H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3435. b) Vicario, J. L.; Badí'a, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Etxebarria, J. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 219. c) Kazmaier, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2186.
- [29] Blaskovich, M. A. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10807-10836.
- [30] Narancic, T.; Almahboub, S. A.; O'Connor, K. E. *World J Microbiol Biotechnol.* **2019**, *35*, 67-78.
- [31] Lovering, F. Escape from flatland 2: Complexity and promiscuity. *MedChemComm* **2013**, *4*, 515–519.
- [32] Fosgerau, K.; Hoffmann, T. Peptide therapeutics: Current status and future directions. *Drug Discovery Today* **2015**, *20*, 122–128.
- [33] a) Maas, M. N.; Hintzen, J. C. J.; Mecinović, J. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 7216-7231; b) Drienovská, I.; Roelfes, G. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 193-202; c) Adhikari, A.; Bhattarai, B.R.; Aryal, A.; Thapa, N.; Puja, K.C.; Adhikari, A.; Maharjan, S.; Chanda, P.B.; Regmi, B.P.; Parajuli, N. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 38126; d) Nödling, A. R.; Spear, L. A.; Williams, T. L.; Luk, L. Y. P.; Tsai, Y.-H. *Essays Biochem.* **2019**, *63*, 237–266; e) Zhu, Z.; Shaginian, A.; Grady, L. C.; O'Keeffe, T.; Shi, X. E.; Davie, C. P.; Simpson, G. L.; Messer, J. A.; Evindar, G.; Bream, R. N.; Thansandote, P. P.; Prentice, N. R.; Mason, A. M.; Pal, S. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 53-59.
- [34] Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
- [35] Wang, L.; Wang, N.; Zhang, W.; Cheng, X.; Yan, Z.; Shao, G.; Wang, X.; Wang, R.; Fu, C. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7*, 1–27.
- [36] Vargason, A. M.; Anselmo, A. C.; Mitragotri, S. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**.
- [37] Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 136–147.
- [38] Bruno, B. J.; Miller, G. D.; Lim, C. S. *Ther. Deliv.* **2013**, *4*, 11, 1443–1467.
- [39] Gentilucci, L.; De Marco, R.; Cerisoli, L. *Curr. Pharm. Des.* **2010**, *16*, 3185-3203.
- [40] Stevenazzi, A.; Marchini, M.; Sandrone, G.; Vergani, B.; Lattanzio, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5349–5356.
- [41] Hoyt, E. A.; Cal, P. M. S. D.; Oliveira, B. L.; Bernardes, G. J. L. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 3, 147–171.
- [42] Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947–6983.
- [43] Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.
- [44] a) Rilatt, I.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Synlett* **2005**, 2701-2719; b) Jackson, R. F. W. *ACS Symposium Series* **2009**, *1009*, 2-12.
- [45] Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671.
- [46] a) Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5052-5055; b) Qian, B.; Chen, S.; Wang, T.; Zhang, X.; Bao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13076-13082.

- [47] Vinogradova, E. V.; Zhang, C.; Spokoyny, A. M.; Pentelute, B. L.; Buchwald, S. L. *Nature* **2015**, *526*, 687–691.
- [48] a) Bogart, J. W.; Bowers, A. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3653–3669; b) Troyano, F. J. A.; Merkens, K.; Anwar, K.; Gómez-Suárez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1098–1115.
- [49] Willey, J. M.; van der Donk, W. A. *Annu. Rev. Microbiol.* **2007**, *61*, 477–501.
- [50] Dadová, J.; Galan, S. R. G.; Davis, B. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, *46*, 71–81.
- [51] a) Freedy, A. M.; Matos, M. J.; Boutureira, O.; Corzana, F.; Guerreiro, A.; Akkapeddi, P.; Somovilla, V. J.; Rodrigues, T.; Nicholls, K.; Xie, B.; Jiménez-Osés, G.; Brindle, K. M.; Neves, A. A.; Bernardes, G. J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 50, 18365–18375; b) He, P.H.; Chen, H.; Hu, H.G.; Hu, J.J.; Lim, Y.J.; Li, Y.M. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12632–12635; c) Rita Petracca, Katherine A. Bowen, Lauren McSweeney, Siobhan O’Flaherty, Vito Genna, Brendan Twamley, Marc Devocelle, Eoin M. Scanlan. *Organic Letters* **2019**, *21* (9), 3281–3285.
- [52] Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753–764.
- [53] a) Wright, T. H.; Bower, B. J.; Chalker, J. M.; Bernardes, G. J. L.; Wiewiora, R.; Ng, W.L.; Raj, R.; Faulkner, S.; Vallée, M. R. J.; Phnumartwiwath, A.; Coleman, O. D.; Thézénas, M.L.; Khan, M.; Galan, S. R. G.; Lercher, L.; Schombs, M. W.; Gerstberger, S.; Palm-Espling, M. E.; Baldwin, A. J.; Kessler, B. M.; Claridge, T. D. W.; Mohammed, S.; Davis, B. G. *Science* **2016**, *354*, 597–aag1465; b) Yang, A.; Ha, S.; Ahn, J.; Kim, R.; Kim, S.; Lee, Y.; Kim, J.; Söll, D.; Lee, H.Y.; Park, H. S. *Science* **2016**, 623–626; c) J. R. Immel, M. Chilamari and S. Bloom, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 10083–10091.
- [54] Navo, C. D.; Oroz, P.; Mazo, N.; Blanco, M.; Peregrina, J. M. Stereoselective α -Deuteration of Serine, Cysteine, Selenocysteine, and 2,3-Diaminopropanoic Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6810–6815.
- [55] Axon, J. R.; Beckwith, A. L. J. Diastereoselective radical addition to methyleneoxazolidinones: an enantioselective route to α amino acids. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 549–550.
- [56] Nawrat, C. C.; Jamison, C. R.; Slutskyy, Y.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. Oxalates as Activating Groups for Alcohols in Visible Light Photoredox Catalysis: Formation of Quaternary Centers by Redox-Neutral Fragment Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270–11273.
- [57] a) Delgado, J. A. C.; Correia, J. T. M.; Pissinati, E. F.; Paixão, M. W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 13, 5251–5255; b) M. Wang, C. Wang, Y. Huo, X. Dang, H. Xue, L. Liu, H. Chai, X. Xie, Z. Li, D. Lu and Z. Xu, *Nat. Commun.*, **2021**, *12*, 6873; c) P. Ji, Y. Zhang, Y. Dong, H. Huang, Y. Wei and W. Wang, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 1557–1562; d) Merkens, K.; Troyano, F. J. A.; Djossou, J.; Gómez-Suárez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2354–2359; e) Zhang, O.; Schubert, J. W. J. *Org. Chem.* **2020**, *85*, 6225–6232; f) Merkens, K.; Aguilar Troyano, F. J.; Anwar, K.; Gómez-Suárez, A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8448; g) Aycock, R. A.; Vogt, D. B.; Jui, N. T. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 12, 7998–8003; h) Aycock, R. A.; Pratt, C. J.; Jui, N. T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10, 9115–9119; i) Trowbridge, A., Reich, D., Gaunt, M. J. *Nature*, **2018**, *561*, 522–527; j) Liu, L.; Deng, Z. K.; Xu, K.; Jiang, P. X.; Du, H. G.; Tan, J. J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5299–5304; k) Wang, X.; Chen, Y.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2199–2204; l) Knowles, O. J., Johannissen, L. O., Crisenza, G. E. M., Hay, S., Leys, D., Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202212158; m) Dong, Y.; Meng, X.; Gnawali, G.; Chang, M.; Wang, W. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4745–4749.
- [58] Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637–1638.
- [59] Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77–277.
- [60] Zheng, C.; You, S.L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498–2518.

- [61] Toal, C.B.; Meredith, P. A.; Elliott, H. L. *Blood Pressure*, **2012**, *21*, 3–10.
- [62] a) Huang, W.; Cheng, X. *Synlett* **2017**, *28*, 148–158; b) Wang, P.Z.; Chen, J.R.; Xiao, W.J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6936–6951; c) Gonçalves, R. O.; Oliveira, P. H. R.; de Jesus, I. S.; Debia, N. P.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 5516–5520.
- [63] a) Gutierrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004–8008.
- [64] Matsuo, B. T.; Oliveira, P. H. R.; Correia, J. T. M.; Paixão, M. W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, *17*, 6775–6779.
- [65] Goti, G.; Bieszczad, B.; Vega-Peñaloza, A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1213–1217.
- [66] a) Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5248–525; b) Cardinale, L.; Konev, M. O.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 8239–8243.
- [67] Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, *4*, 874–877.
- [68] Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563–2575.
- [69] a) Gelens, E.; Smeets, L.; Sliedregt, L. A. J. M.; van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leurs, R.; Orru, R. V. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3751–3754. b) Wang, X.-J.; Yang, Q.; Liu, F.; You, Q.-D. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1028–1035. c) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. *Synthesis* **2009**, 160–164.
- [70] Rosman, K. J. R.; Taylor, P. D. P. Isotopic compositions of the elements 1997 (Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 217–235.
- [71] Urey, H. C.; Brickwedde, F. G.; Murphy, G. M. A hydrogen isotope of mass 2 and its concentration. *Phys. Rev.* **1932**, *40*, 1–15.
- [72] Chadwick, J. *Nature* **1932**, *129*, 312.
- [73] Miller, S. L. A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science* **1953**, *117*, 528–529.
- [74] Zaia, D. A. M. Da geração espontânea à química prebiótica. *Química Nova*, São Paulo, *v.26, n.2*, p.260–264, **2003**.
- [75] Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. Deuterium- and tritium-labelled compounds: applications in the life sciences. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1758–1784.
- [76] Pirali, T.; Serafini, M.; Cargnin, S.; Genazzani, A. A. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276.
- [77] Gant, T. G. Using Deuterium in Drug Discovery: Leaving the Label in the Drug. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3595.
- [78] a) Belleau, B.; Burba, J.; Pindell, M.; Reiffenstein, J. Effect of deuterium substitution in sympathomimetic amines on adrenergic responses. *Science* **1961**, *133*, 102–104; b) Elison, C.; Rapoport, H.; Laursen, R.; Elliott, H. W. Effect of deuteration of N-CH₃ group on potency and enzymatic N-demethylation of morphine. *Science* **1961**, *134*, 1078–1079.
- [79] Sipes, I. G.; Gandolfi, A. J.; Pohl, L. R.; Krishna, G.; Brown, B. R. Comparison of the biotransformation and hepatotoxicity of halothane and deuterated halothane. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1980**, *214*, 716–720.
- [80] Darland, G. K.; Hajdu, R.; Kropp, H.; Kahan, F. M.; Walker, R. W.; Vandenhevel, W. J. Oxidative and defluorinative metabolism of fludalanine, 2-2H-3-fluoro-D-alanine. *Drug Metab. Dispos.* **1986**, *14*, 668–673.

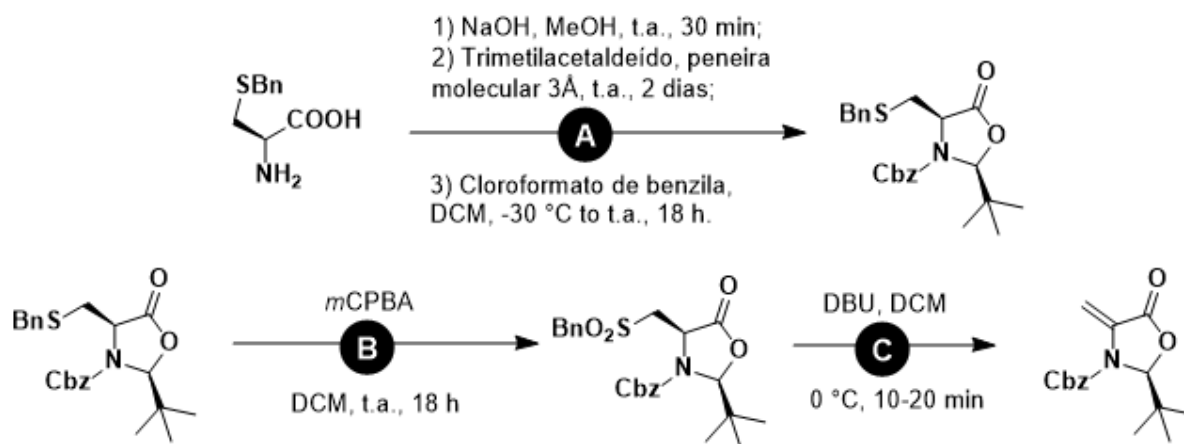
- [81] Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Marquess, D. G.; Pitt, A. R.; Porter, M. J.; Russell, A. T. Evidence for an insertion-homolysis mechanism for carbon-sulphur bond formation in penicillin biosynthesis; 1. Synthesis of tripeptide probes. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2515.
- [82] Rose, J. E.; Leeson, P. D.; Gani, D. J. Mechanisms and stereochemistry of the activation of (2S)- and (2R)-serine O-sulfate as suicide inhibitors for Escherichia coli glutamic acid decarboxylase. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1784.
- [83] a) Gardner, K. H.; Kay, L. E. Production and Incorporation of ¹⁵N, ¹³C, ²H (1 H- δ 1 Methyl) Isoleucine into Proteins for Multidimensional NMR Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7599; b) Lastra, E.; Hegedus, L. S. Synthesis of compounds containing two adjacent carbon-13 labels by photolytic reactions of chromium carbene complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 87.
- [84] Rosenbaum, J. F.; Fava, M.; Hoog, S. L.; Ascroft, R. C.; Krebs, W. B. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Biol. Psychiatry* **1998**, *44* (2), 77–87.
- [85] Loh, Y. Y.; Nagao, K.; Hoover, A. J.; Hesk, D.; Rivera, N. R.; Coletti, S. L.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2017**, *358*, 1182–1187.
- [86] Dong, J.; Wang, X.; Wang, Z.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1026–1031.
- [87] Brandhofer, T.; Mancheo, O. G. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 3797 – 3801.
- [88] a) Balzani, V.; Bergamini, G.; Ceroni, P. Light: A Very Peculiar Reactant and Product. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54* (39), 11320– 11337; b) Hoffmann, N. Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (3), 1052–1103. c) Hoffmann, N. Photochemical Reactions of Aromatic Compounds and the Concept of the Photon as a Traceless Reagent. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11* (11), 1613–1641.
- [89] Scholes, G. D.; Fleming, G. R.; Olaya-Castro, A.; van Grondelle, R. Lessons from Nature About Solar Light Harvesting. *Nat. Chem.* **2011**, *3* (10), 763–774.
- [90] Cambi , D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276–10341.
- [91] Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C.O. Continuous-flow technology-A tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688–6728.
- [92] a) Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Myers, R. M.; Battilocchio, C.; Ingham, R. J. Machine-Assisted Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54* (35), 10122–10136; b) Baumann, M.; Baxendale, I. R. The Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients (Apis) Using Continuous Flow Chemistry. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1194–1219; c) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. Flow Chemistry - a Key Enabling Technology for (Multistep) Organic Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (1), 17–57; d) Noel, T.; Buchwald, S. L. Cross-Coupling in Flow. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5010–5029.
- [93] a) Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. Flow Photochemistry: Old Light through New Windows. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052; b) Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noel, T. Photochemical Transformations Accelerated in Continuous-Flow Reactors: Basic Concepts and Applications. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20* (1), 10562–10589.
- [94] Oliveira P. H., Tordato E. A., Vélez J. A. C., Carneiro P. S., Paixão M. W. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, *10*, 6407-6419.
- [95] 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.

- [96] Bazani, H.A., Thomé, A., Affeldt, R.F., Probst, L.F. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 7899–7909.
- [97] Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; de Souza, R. O. M. A.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12808 – 12816.
- [98] a) Pissinati, E. F. Síntese de derivados de asparaginas não-naturais N⁴-Substituídas e modificação de peptídeos: adição fotoredox de radicais carbamoil à dehidroalanina. *Dissertação (mestrado em Química)*; Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos, 2021; b) Pissinati, E. F.; Delgado, J. A. C.; Moro, P. A. M.; Correia, J. T. M.; Berlinck, R. G. S.; Paixão, M. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300274.
- [99] Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture). *Angew. Chem. J.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [100] Acharya, Y.; Dhanda, G.; Sarkar, P.; Haldar, J. Pursuit of next-generation glycopeptides: A journey with vancomycin. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1881–1897.
- [101] Doelman, W.; Marqvorsen, M. H. S.; Chiodo, F.; Bruijns, S. C. M.; van der Marel, G. A.; van Kooyk, Y.; van Kasteren, S. I.; Araman, C. *Chem. – Eur. J.*, **2021**, *27*, 2742–2752.

6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Alguns dos procedimentos experimentais aqui descritos são descritos no trabalho de PISSINATI, 2023, ^[98] visto o presente trabalho ser uma expansão/complemento da referência **98a**.

6.1. Procedimento para a síntese do alceno de Karady-Beckwith



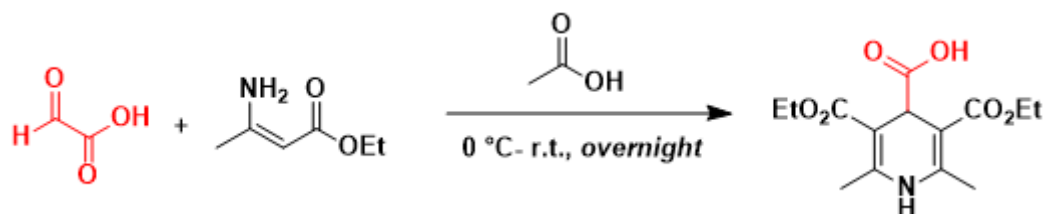
Procedimento 6.1A - A um balão reacional equipado de uma barra magnética foi adicionado S-benzil-L-cisteína (10 g, 47 mmol, 1 equiv.), NaOH (1,8 g, 45 mmol, 0,95 equiv.) e MeOH anidro (500 mL). A reação mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Trimetilacetaldéido (6,18 mL, 57 mmol, 1,2 equiv.) e peneiras moleculares de 3Å ativadas (50 g) foram adicionados ao balão da reação, cada um em uma porção. A reação foi submetida a atmosfera de nitrogênio e agitada à temperatura ambiente por 48 horas. A reação foi filtrada rapidamente em celite e concentrada por rotaevaporação. O material resultante foi seco sob vácuo durante 24 horas para obtenção da imina como um sólido branco. A imina é então dissolvida em DCM anidro (500 mL) e resfriada a -30° C. Cloroformato de benzila (10,1 mL, 71 mmol, 1,5 equiv.) é adicionado lentamente à reação gota a gota por meio de seringa. A reação foi deixada atingir 0° C e foi agitada durante 18 horas completas, em seguida aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 6 horas adicionais. A mistura foi lavada com NaOH aquoso 1 M (1x 250 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada por rotaevaporação. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (0%-10% acetato de etila/hexano) para se obter o produto (7,7 g, 38% de rendimento) como um óleo incolor.

Procedimento 6.1B - A um balão reacional equipado com uma barra magnética foram adicionados benzil (2*S*, 4*R*)-4-((benziltio)metil)-2-(*tert*-butil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (6,3 g, 15,25 mmol, 1 equiv.), ácido mcloroperoxibenzóico (6,6 g, 38,12 mmol, 2,5 equiv.) e DCM (205 mL). A reação foi mantida sob agitação e à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 1 M (3 x 100 mL). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada por rotaevaporação. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (10% -30% acetato de etila/hexano) para se obter o produto (5,3 g, 78% de rendimento) como uma espuma branca. As propriedades físicas e dados espectrais eram consistentes com os valores relatados.

Procedimento 6.1C - A um frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação foi adicionado benzil (2*S*, 4*R*)-4-((benzilsulfonil)metil)-2-(*tert*-butil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (5,5 g, 12,4 mmol, 1 equiv.) e DCM (155 mL). O frasco foi resfriado a 0° C em um banho de gelo e DBU (2,1 mL, 13,6 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado gota a gota por meio de seringa. A reação foi agitada a 0° C até o material de partida ter sido consumido (determinado por TLC, cerca de 10 minutos). Enquanto ainda a 0° C, a mistura de reação foi extinta com cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL), as camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (3x 100 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (5% -10% acetato de etila/hexano) para se obter o produto (2,9 g, 85% de rendimento) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (s, 5H), 5.64 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 0.86 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 152.5, 134.8, 130.2, 129.0, 128.9, 128.8, 104.5, 94.1, 68.9, 38.8, 24.4.

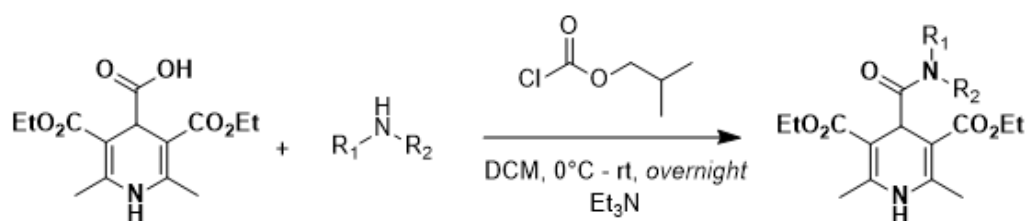
6.2. Procedimento para a síntese das DHPs 4-carbamoil

6.2.1. Procedimento geral para a síntese do ácido 3,5-dietoxicarbonil-3,6-dimetil1,4-diidroisonicotínico (DHP-COOH)



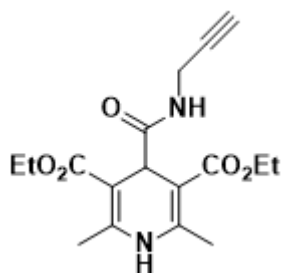
Em uma solução de etil-3-aminocrotonato (13,7 mL, 109 mmol, 2,0 equiv) em 25 mL de ácido acético glacial a 0° C, solução de ácido glioxílico 50% em H₂O foi adicionada em porções. A mistura de reação rapidamente torna-se amarela e um precipitado é depositado. Depois de cessar a evolução do calor, a mistura reacional foi deixada em agitação durante a noite à temperatura ambiente. O sólido foi recolhido por filtração e lavado com água e ácido acético. Os sólidos foram secos para obter DHP-COOH puro como um sólido branco fino. Rendimento: 37% (6 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.27 (q, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.33 (t, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 6H).

6.2.2. Procedimento geral para a síntese de DHPs 4-Carbamoil

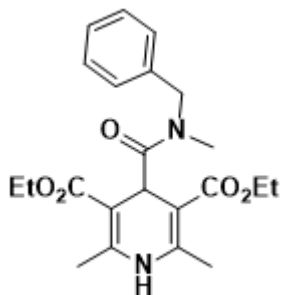


Em um balão reacional, o ácido carboxílico (1 equiv.) foi dissolvido em DCM (0,2 M) sucedido pela adição de 1,2 equiv. trietilamina (2 equiv. quando os sais de cloridrato de amina são usados). A solução amarela resultante foi resfriada até 0° C e isobutilcloroformato (1,2 equiv.) foi adicionado lentamente gota a gota. Depois de 10 minutos, a mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante adicionais 20 minutos. Após isso, a amina (1,5 equiv.) foi adicionada e a solução resultante agitada durante a noite à temperatura ambiente. Após o término da reação (conforme avaliado por TLC, n-hexano/acetona 2: 1), a solução foi diluída com DCM, lavada com solução saturada de NaHCO₃ e água. As camadas orgânicas foram

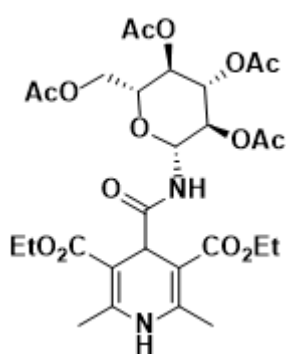
combinadas, secas (Na₂SO₄) e concentradas. O resíduo restante foi purificado por coluna cromatográfica para fornecer as 4- carbamoil-1,4-diidropiridinas desejadas.



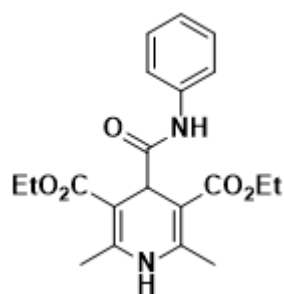
Diethyl 2,6-dimetil-4-(prop-2-in-1-ilcarbamoil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2a): foi obtido como um sólido amarelo claro com 96% (432.34 mg) de rendimento. *R_f* = 0.4-0.5 (hexano/acetona 2:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.98 (dd, *J* = 5.4, 2.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 168.0, 147.6, 97.8, 79.9, 77.2, 71.3, 60.3, 41.7, 29.3, 19.3, 14.5.



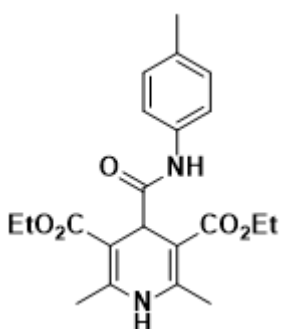
Diethyl 4-(benzil(metil)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2b): foi obtido como um sólido amarelo claro com 30% (160,0 mg) de rendimento. *R_f* = 0.4-0.5 (hexano/acetona 2:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 176.1, 167.7, 148.2, 137.6, 128.4, 127.6, 127.1, 98.8, 59.8, 51.7, 37.1, 36.1, 19.2, 14.5.



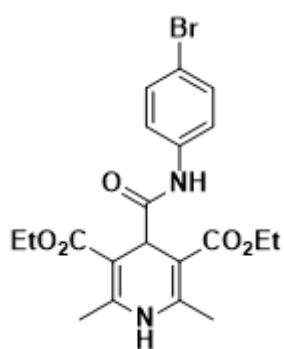
Diethyl 2,6-dimetil-4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2c): foi obtido como um sólido amarelo com 90% (843.90 mg) de rendimento. *R_f* = 0.5-0.6 (hexane/EtOAc 8:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 5.01 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 4H), 4.10 – 3.90 (m, 3H), 2.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 1.95 (q, *J* = 5.6, 4.1 Hz, 12H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 175.3, 170.7, 170.1, 170.0, 169.6, 167.6, 167.4, 147.3, 147.0, 97.8, 97.6, 78.1, 73.6, 73.2, 70.4, 68.3, 61.9, 60.5, 60.4, 41.7, 20.8, 20.7, 20.5, 19.3, 19.1, 14.5, 14.4.



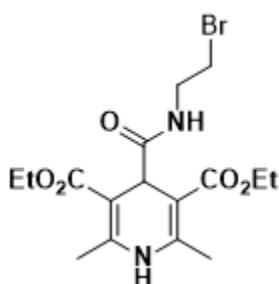
Diethyl 2,6-dimetil-4-(fenilcarbamoil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2d): foi obtido como um sólido amarelo claro com 72% (227.40 mg) de rendimento por precipitação em Et₂O. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, *J* = 14.3, 6.2 Hz, 3H), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.26 (s, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 168.1, 147.5, 138.5, 128.9, 123.7, 119.5, 97.8, 60.4, 42.7, 19.2, 14.4.



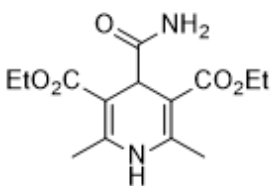
Diethyl 2,6-dimetil-4-(p-toluilcarbamoil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (2e): foi obtido como um sólido amarelo claro com 67% (202.70 mg) de rendimento por precipitação em Et₂O. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 168.1, 147.6, 135.9, 133.3, 129.3, 119.5, 97.7, 60.3, 42.6, 20.8, 19.1, 14.4.



Diethyl 4-((4-bromophenyl)carbamoyl)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (2f): foi obtido como um sólido amarelo claro com 55% (109.20 mg) de rendimento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.20 (q, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 168.2, 147.4, 137.6, 131.8, 121.0, 116.2, 97.7, 60.5, 42.8, 19.2, 14.4.



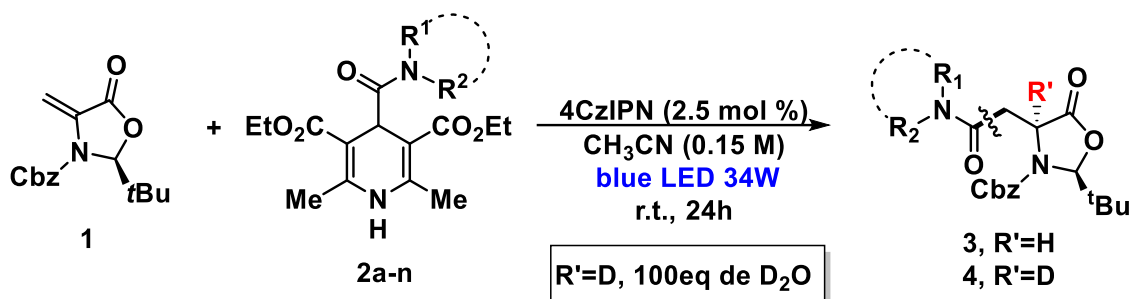
Diethyl 4-((2-bromoetil)carbamoil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (2g): foi obtido como um sólido amarelo claro com 50% (150.30 mg) de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.61 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 167.8, 147.3, 97.8, 60.2, 43.5, 41.6, 41.3, 19.0, 14.4.



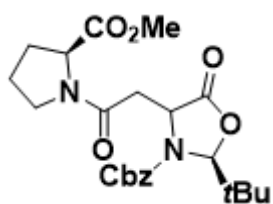
Diethyl 4-carbamoyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (2h): foi obtido como um sólido amarelo claro com 50% (150.30 mg) de rendimento e obtido por precipitação em Et_2O . ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (q, 4H), 2.19 (s, 6H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 175.1, 167.5, 147.0, 98.1, 59.7, 40.7, 40.5, 40.3, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 18.8, 14.7.

6.3 Procedimento geral para síntese fotocatalítica de asparaginas

6.3.1 Adição de Giese à Dha quiral (alceno de Karady-Beckwith), Hidro- e Deutero-carbamoilação da Dha.

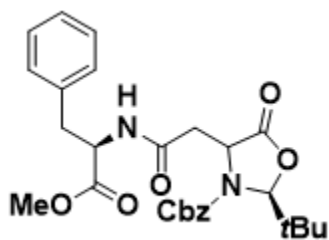


O experimento foi realizado em um tubo Schlenk de 10 mL, previamente seco. No tubo, foram adicionados os seguintes reagentes: 4CzIPN (0,0025 mmol, 2,5 mol%), dehidroalanina quiral **1** (28,93 mg, 0,1 mmol), diidropiridinas **2** (0,15 mmol) e uma barra magnética. Em seguida, foi adicionado acetonitrila (0,7 mL) e no caso de R'=D, foram adicionados 100 equivalentes de D₂O (0,2 mL). O tubo foi então vedado com um septo e a mistura foi desgaseificada por meio de um método de freeze-pump-thaw. Posteriormente, o tubo foi colocado em frente a uma lâmpada LED Azul (Kessil ~ 456 nm - distância de 3 cm) e a mistura de reação foi agitada por vinte e quatro horas. Ao término do tempo reacional, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com HCl a 10% (3 x 25 mL), NaOH 1M (3 x 25 mL), brine (1 x 25 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada no rotavapor. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc/hexanos) para fornecer os compostos **3** ou **4**.

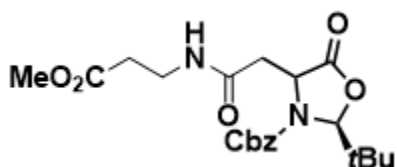


Benzil (2S)-2-(terc-butil)-4-(2-((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (**3a**) : foi purificado por coluna cromatográfica

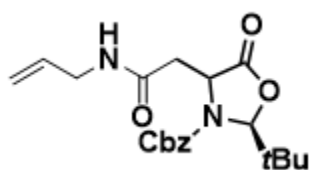
10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 50% (22.3 mg) de rendimento. R_f = 0,23 (hexano/EtOAc 1:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.31 (m, 5H), 5.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 3H), 4.55 – 4.33 (m, 1H), 3.69 (d, J = 17.1 Hz, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.55 – 3.34 (m, 1H), 2.95 – 2.67 (m, 2H), 2.13 – 1.85 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 9H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 171.3, 171.1, 170.8, 166.0, 154.6, 134.4, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 95.1, 94.8, 67.1, 57.8, 52.9, 52.8, 51.2, 45.9, 37.0, 36.5, 36.3, 28.1, 23.6, 23.5.



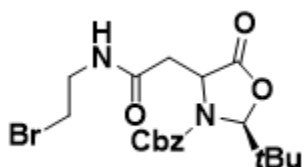
Benzil (2S)-2-(terc-butil)-4-(2-(((R)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (3b) : foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 45% (22.2 mg) de rendimento. $R_f = 0,3-0,4$ (hexano/EtOAc 5.5:3.5). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (qd, $J = 8.3, 6.8, 3.6$ Hz, 6H), 7.22 – 7.13 (m, 4H), 7.00 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.09 (dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 2H), 4.87 – 4.76 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 0.87 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 171.8, 167.6, 155.6, 135.8, 135.7, 135.2, 129.4, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.1, 96.4, 96.3, 68.4, 54.2, 53.5, 53.3, 52.4, 37.6, 37.2, 24.7.



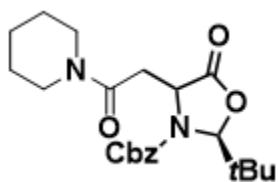
Benzil (2S)-2-(terc-butil)-4-(2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (3c): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo com 52% (22.0 mg) de rendimento. $R_f = 0,54$ (hexano/EtOAc 1:1). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.32 (m, 5H), 6.54 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.91 (dd, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56 – 3.41 (m, $J = 15.1, 6.6$ Hz, 2H), 2.72 – 2.66 (m, 2H), 2.57 – 2.49 (m, $J = 11.7, 6.5$ Hz, 2H), 0.94 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 172.1, 168.0, 155.6, 135.2, 128.7, 128.5, 128.3, 96.3, 77.3, 77.0, 76.7, 68.3, 54.5, 51.8, 39.9, 37.2, 35.0, 33.5, 24.7.



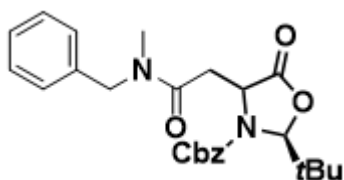
benzil (2S)-4-(2-(alilamino)-2-oxoetil)-2-(terc-butil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (3d): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 46% (17.3 mg) de rendimento. $R_f = 0,3-0,4$ (hexano/EtOAc 5.5:3.5). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.34 (m, 5H), 6.19 (s, 1H), 5.89 – 5.75 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.23 – 5.10 (m, 4H), 4.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.87 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 0.95 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 167.8, 155.7, 135.2, 133.8, 128.7, 128.6, 128.4, 116.6, 96.5, 68.4, 54.5, 42.1, 40.1, 37.2, 24.7.



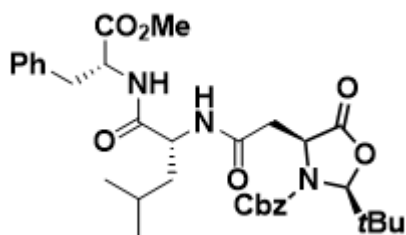
benzil (2S)-4-(2-((2-bromoethyl)amino)-2-oxoethyl)-2-(tert-butyl)-5-oxooxazolidine-3-carboxylate (3e): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo com 63% (27.88 mg) de rendimento. Rf = 0,3 (hexano/EtOAc 4:1). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.33 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.26 – 5.12 (m, 2H), 4.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 4H), 2.86 – 2.67 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 10.4$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 168.2, 155.7, 135.1, 128.7, 128.6, 128.4, 96.5, 77.3, 77.0, 76.7, 68.5, 54.4, 43.7, 41.4, 40.0, 37.2, 24.7.



Benzil (2S)-2-(tert-butyl)-5-oxo-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)etil)oxazolidina-3-carboxilato (3f): foi purificado por coluna cromatográfica 10-25% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo com 57% (22.8 mg) de rendimento. Rf = 0,5-0,6 (hexano/EtOAc 1:1). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.29 (m, 5H), 5.58 (s, 1H), 5.23 – 5.11 (m, 3H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.39 – 3.27 (m, 2H), 2.92 (dd, $J = 15.4, 7.9$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 15.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.65 – 1.44 (m, 6H), 0.97 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 166.2, 155.6, 135.3, 128.6, 128.5, 128.3, 96.0, 68.2, 54.2, 37.3, 36.4, 24.7, 24.4.

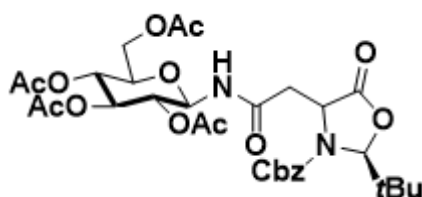


Benzil (2S)-4-(2-(benzil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-(tert-butyl)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato(3g): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 63% (27.5 mg) de rendimento. Rf = 0,5-0,6 (hexano/EtOAc 4:1). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.13 (m, 9H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.60 – 4.31 (m, 2H), 2.97 – 2.68 (m, 5H), 0.84 (d, $J = 46.9$ Hz, 9H).



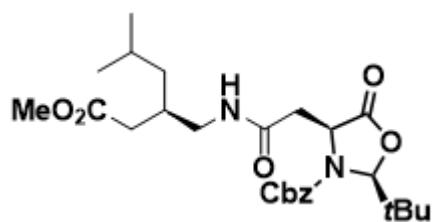
benzil (2S,4S)-2-(terc-butil)-4-(2-(((R)-1-(((R)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (3h): foi purificado por coluna cromatográfica 15-25% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo claro com

52% (31.6 mg) de rendimento. Rf = 0,3-0,4 (hexano/EtOAc 7:3). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.25 (m, 5H), 7.21 – 7.00 (m, 5H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 – 6.27 (m, 1H), 5.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 2H), 4.82 – 4.71 (m, 2H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.62 (d, J = 12.4, 1.0 Hz, 3H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.76 – 2.57 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.84 – 0.81 (m, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 172.1, 171.7, 171.6, 171.5, 171.5, 167.9, 155.6, 136.1, 135.7, 135.2, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.3, 127.1, 126.9, 96.5, 96.4, 68.4, 54.7, 54.4, 53.2, 52.4, 52.3, 52.0, 51.8, 40.9, 40.7, 39.8, 37.7, 37.6, 37.2, 24.7, 24.6, 22.9, 22.0, 21.9.

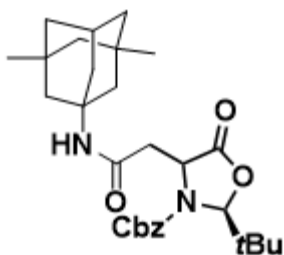


(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(2-((2S)-3-((benzyloxy)carbonyl)-2-(tert-butyl)-5-oxooxazolidin-4-yl)acetamido)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (3i): foi purificado por coluna cromatográfica 20-50% de EtOAc em

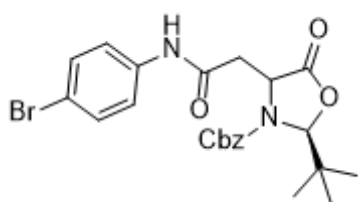
hexano e obtido como um sólido amarelo com 59% (39.0 mg) de rendimento. Rf = 0,1-0,2 (hexano/EtOAc 1:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.30 (m, J = 6.2 Hz, 5H), 6.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.35 – 5.26 (m, J = 9.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.10 (m, 3H), 5.06 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.95 – 4.79 (m, J = 23.9, 13.6, 8.3 Hz, 2H), 4.29 (td, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 4.09 – 4.03 (m, J = 12.2 Hz, 1H), 3.86 – 3.76 (m, J = 12.2 Hz, 1H), 2.85 – 2.53 (m, 2H), 2.06 (s, 2H), 2.05 – 2.01 (m, J = 4.8 Hz, 7H), 1.98 (s, 2H), 0.93 (s, 9H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 171.1, 170.6, 169.9, 169.6, 168.3, 155.7, 134.9, 128.7, 128.6, 128.3, 96.4, 78.2, 73.5, 72.6, 70.6, 68.5, 68.0, 61.6, 54.0, 39.9, 37.1, 24.7, 20.7, 20.6.



Benzil (2S,4S)-2-(terc-butil)-4-(2-(((R)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metilpentil)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (**3j**): foi purificado por coluna cromatográfica 15-25% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 61% (29.72 mg) de rendimento. $R_f = 0,4-0,5$ (hexano/EtOAc 5,5:3,5). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.31 (m, 5H), 6.46 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.90 (dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.43 – 3.01 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, $J = 19.0, 6.8$ Hz, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.21 – 1.06 (m, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.88 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173.94, 172.39, 168.13, 155.70, 135.25, 128.70, 128.59, 128.38, 96.44, 68.38, 54.54, 51.69, 43.44, 41.63, 40.15, 37.24, 32.99, 25.17, 24.74, 22.70, 22.63.

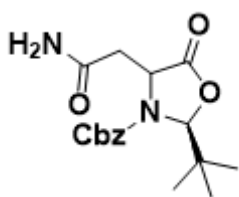


Benzil (2S)-2-(terc-butil)-4-(2-(((1r,3R,5S,7S)-3,5-dimetiladamantan-1-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (**3k**): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo com 67% (34.0 mg) de rendimento. $R_f = 0,61$ (hexano/EtOAc 1:1). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.32 (m, $J = 14.5, 6.6$ Hz, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.20 (q, $J = 12.3$ Hz, 2H), 4.92 – 4.82 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.65 (s, 4H), 1.37 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.14 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.84 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 166.9, 155.6, 135.4, 128.7, 128.5, 128.2, 96.3, 77.3, 77.0, 76.7, 68.2, 54.4, 53.8, 50.5, 47.3, 42.6, 41.2, 40.0, 37.2, 32.3, 30.0, 24.7.



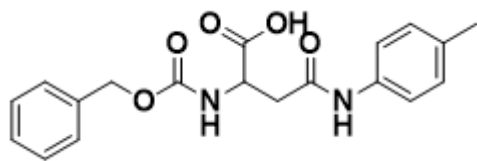
Benzil (2S)-4-(2-((4-bromophenyl)amino)-2-oxoetil)-2-(terc-butyl)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (**3l**): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 72% (35.23 mg) de rendimento. $R_f = 0,4-0,5$ (hexano/EtOAc 7:3). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.32 (s, 5H), 5.60 (s, 1H), 5.28 – 5.06 (m, 2H), 4.90 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 20.3, 15.2,$

6.3 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 166.5, 155.8, 136.9, 134.9, 131.9, 128.7, 128.5, 121.4, 116.9, 96.8, 68.7, 54.5, 41.3, 37.2, 24.7.



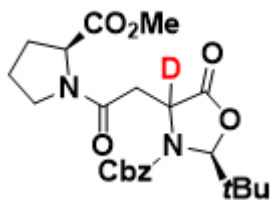
Benzil (2S)-4-(2-amino-2-oxoethyl)-2-(tert-butyl)-5-oxooxazolidine-3-carboxylate (**3m**): foi purificado por coluna cromatográfica 20-40% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 80% (39.97 mg) de rendimento. $R_f = 0,4-0,5$ (hexano/EtOAc 1:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 –

7.23 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.83 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.84 – 2.55 (m, $J = 15.2, 6.4$ Hz, 2H), 0.87 (s, 9H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 170.7, 155.5, 135.1, 128.7, 128.6, 128.4, 96.4, 77.4, 77.0, 76.7, 68.4, 54.4, 39.4, 37.2, 29.7, 24.7.



N²-((benziloxi)carbonil)-N⁴-(p-tolil)asparagina (5): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo com 60%

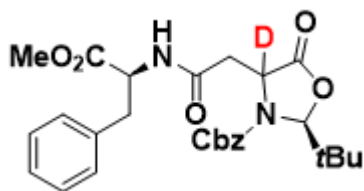
(26.55 mg) de rendimento e 94% de incorporação de deutério. $R_f = 0,3$ (hexano/EtOAc 4:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.35 (m, 5H), 7.32 – 7.24 (m, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.22 – 5.07 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.10 (dd, $J = 22.7, 17.5, 6.8$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 173.4, 155.9, 139.0, 135.6, 129.9, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2, 126.3, 67.5, 50.4, 35.9, 21.2.



benzil (2S)-2-(tert-butyl)-4-(2-((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato-4-d (**4a**): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo com 52% (23.05 mg) de rendimento e

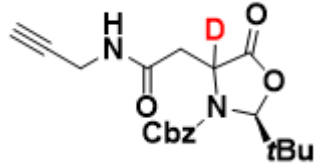
75% de incorporação de deutério. $R_f = 0,23$ (hexano/EtOAc 1:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.32 (m, 5H), 5.57 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.23 – 5.06 (m, 3H), 4.57 – 4.32 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 17.0$ Hz, 3H), 3.64 – 3.59 (m, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.55 – 3.34 (m, 1H), 2.88 (t, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.08 – 1.77 (m, 4H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 9H). ^{13}C

RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 172.4, 172.4, 172.2, 172.1, 171.8, 167.0, 167.0, 166.7, 135.5, 135.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 96.1, 95.8, 77.3, 77.0, 76.7, 68.1, 59.3, 58.8, 52.5, 52.2, 46.9, 46.7, 37.9, 37.4, 37.3, 29.1, 29.1, 24.7, 24.7, 24.6, 24.6.



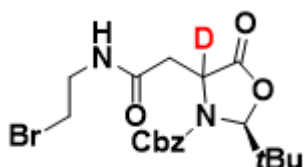
benzil (2S)-2-(terc-butil)-4-(2-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato-4-d (4b): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em

hexano e obtido como um óleo amarelo com 65% (32.42 mg) de rendimento e 92% de incorporação de deutério. $R_f = 0,4$ (hexano/EtOAc 1,5:1). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.33 – 7.25 (m, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 5H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 7.07 – 6.95 (m, $J = 19.4, 7.7$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.18 – 5.02 (m, 2H), 4.85 – 4.75 (m, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 3.16 – 2.96 (m, 2H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 0.87 (s, 9H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.2, 171.8, 167.6, 167.4, 155.6, 135.8, 135.7, 135.2, 129.4, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.1, 96.4, 96.3, 68.4, 54.2, 53.9, 53.5, 53.3, 52.3, 39.6, 37.6, 37.2, 24.7.



Benzil (2S)-2-(terc-butil)-5-oxo-4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino)etil)oxazolidina-3-carboxilato-4-d (4c): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 47% (39.0

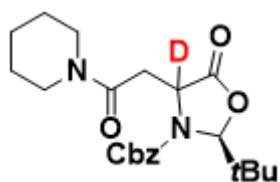
mg) de rendimento e 94% de incorporação de deutério. $R_f = 0,3-0,4$ (hexano/EtOAc 7:3). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.40 – 7.32 (m, $J = 3.7$ Hz, 5H), 6.42 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.88 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.14 – 3.85 (m, 2H), 2.92 – 2.67 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 0.95 (s, 9H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.3, 167.6, 155.7, 135.1, 128.7, 128.4, 96.5, 79.2, 71.8, 68.5, 54.3, 39.8, 37.2, 29.4, 24.7.



benzil (2S)-4-(2-(((2-bromoetil)amino)-2-oxoetil)-2-(terc-butil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato-4-d (4d): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo com 60% (26.55 mg)

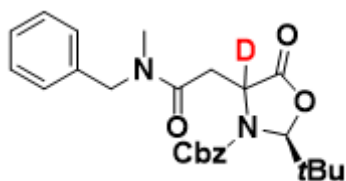
de rendimento e 94% de incorporação de deutério. $R_f = 0,3$ (hexano/EtOAc 4:1). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.41 – 7.33 (m, $J = 3.8$ Hz, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 4H), 2.84 – 2.67 (m, 2H), 0.96 (s,

9H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 168.2, 155.7, 135.1, 128.7, 128.4, 96.5, 68.5, 54.4, 43.7, 41.4, 39.9, 37.2, 24.7.



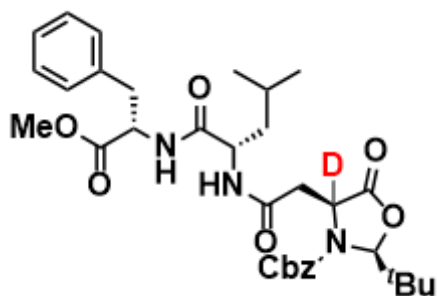
benzil (2S)-2-(terc-butil)-5-oxo-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)oxazolidina-3-carboxilato-4-d (4f): foi purificado por coluna cromatográfica 10-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo com 51% (20.64 mg) de rendimento e

63% de incorporação de deutério. $R_f = 0,6$ (hexano/EtOAc 1:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.33 (m, 5H), 5.58 (s, 1H), 5.28 – 5.06 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.91 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 1.66 – 1.41 (m, $J = 28.5$ Hz, 7H), 0.97 (s, 9H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 166.2, 155.6, 135.4, 128.6, 128.5, 128.3, 96.0, 68.2, 54.3, 37.3, 36.3, 24.7, 24.4.



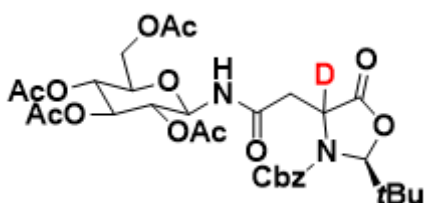
Benzil (2S)-4-(2-(benzil(metil)amino)-2-oxoetil)-2-(terc-butil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato-4-d (4g): foi purificado por coluna cromatográfica 10-25% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro

com 85% (37.4 mg) de rendimento e 88% de incorporação de deutério. $R_f = 0,5-0,6$ (hexano/EtOAc 3:2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.16 (m, 9H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 2H), 4.59 – 4.30 (m, 2H), 2.94 – 2.70 (m, 5H), 0.84 (d, $J = 46.9$ Hz, 9H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 172.0, 168.5, 168.1, 155.6, 136.9, 136.1, 135.4, 135.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 126.1, 96.0, 95.9, 68.2, 68.2, 53.1, 51.0, 37.4, 37.3, 36.5, 36.2, 34.6, 34.4, 24.7, 24.6.



benzil (2S,4S)-2-(terc-butil)-4-(2-(((S)-1-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato-4-d (4h): foi purificado por coluna cromatográfica 15-25% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo claro com 25% (15,76 mg) de rendimento.

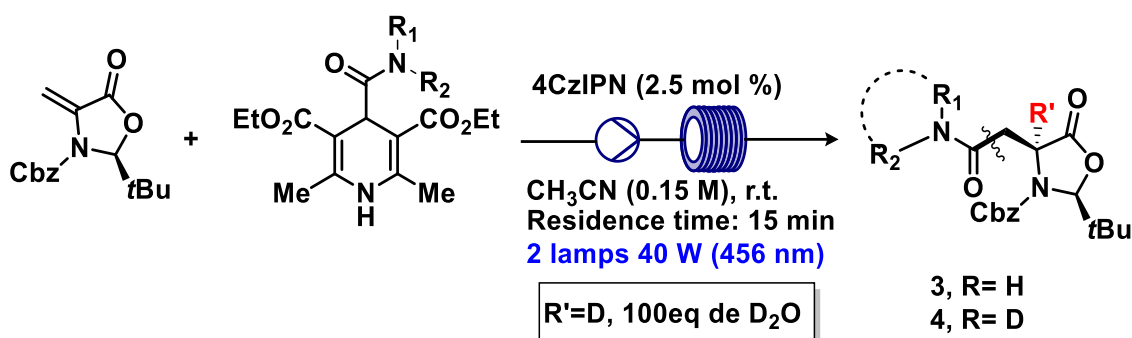
Rf = 0,3-0,4 (hexano/EtOAc 7:3). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.34 – 7.25 (m, 6H), 7.17 – 7.00 (m, 4H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.81 – 4.71 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.63 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 3.08 (dt, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.02 – 2.94 (m, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 3H), 0.95 – 0.86 (m, 9H), 0.83 (t, *J* = 5.9 Hz, 6H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.5, 172.1, 171.7, 171.7, 171.5, 171.4, 167.8, 155.6, 136.1, 135.7, 135.1, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.1, 126.9, 96.4, 68.4, 53.3, 53.2, 53.1, 52.4, 52.3, 52.1, 51.8, 40.9, 40.7, 39.8, 37.8, 37.6, 37.2, 24.7, 24.6, 22.8, 22.0, 21.9. **HRMS (ESI)** m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₃₃H₄₂DN₃O₈H⁺ 611.3191; Found: 611.3118.



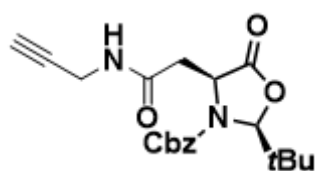
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(2-((2S)-3-((benziloxi)carbonil)-2-(terc-butil)-5-oxooxazolidin-4-il-4-d)acetamido)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (4i): foi purificado por coluna cromatográfica 10-50% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo claro com 53% (35.0 mg) de rendimento e 84% de incorporação de deutério.

Rf = 0,1-0,2 (hexano/EtOAc 1:1). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.41 – 7.33 (m, 5H), 5.55 (s, 1H), 5.35 – 5.25 (m, 1H), 5.23 – 5.11 (m, *J* = 26.4, 13.7, 8.2 Hz, 3H), 5.10 – 5.03 (m, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, *J* = 14.5, 9.5 Hz, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.34 – 4.23 (m, *J* = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.09 – 4.02 (m, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.76 (m, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.86 – 2.53 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.04 – 2.01 (m, *J* = 5.1 Hz, 7H), 1.98 (s, 2H), 0.93 (s, 9H). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.5, 171.2, 170.6, 169.9, 169.6, 168.3, 155.6, 134.9, 128.8, 128.7, 128.6, 96.4, 78.2, 73.5, 72.6, 70.6, 68.6, 68.0, 61.6, 54.0, 39.9, 37.1, 24.7, 20.7, 20.6.

6.3.2. Adição de Giese ao alceno de Karady-Beckwith, Hidro- e Deutero-carbamoilação da Dha em regime de fluxo contínuo

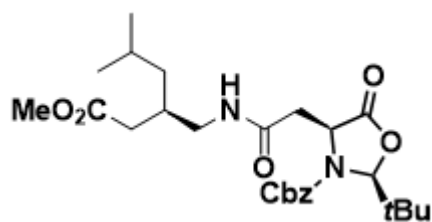


Em um tubo de Schlenk de 10 mL seco foi adicionado 4CzIPN (0,0025 mmol, 2,5 mol%), dehidroalanina quiral 1c (28,93 mg, 0,1 mmol) e diidropiridinas 2 (0,15 mmol). Após a adição de acetonitrila (0,7 mL) (no caso de R'=D, é adicionado 100 equivalentes de D₂O, 0,2 mL), o tubo foi tampado com um septo e a mistura foi desgaseificada por meio de um método de *freeze-pump-thaw*. Em seguida, uma seringa de vidro foi carregada com a mistura da mistura reacional no schlenk e acoplada à bomba de seringa Harvard Apparatus para ser bombeada no fotomicroreator. A alimentação líquida foi bombeada para o reator de fluxo a 0,050 ml/min (correspondente a 15 min de tempo de residência). Quando a solução foi totalmente carregada no reator, a seringa foi rapidamente substituída por outra com 2 mL de CH₃CN, e o solvente foi bombeado através do reator. Ao final da reação, uma seringa com ar foi conectada para coletar manualmente a mistura bruta em um recipiente de 5 mL. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com HCl a 10% (3 x 25 mL), NaOH 1M (3 x 25 mL), brine (1 x 25 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc/hexanos).

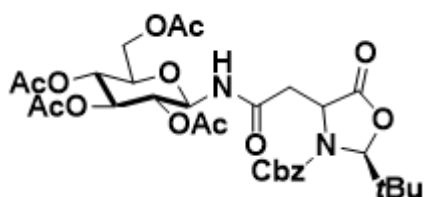


benzil (2S)-2-(terc-butil)-5-oxo-4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino)etil)oxazolidina-3-carboxilato (3n): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 70%

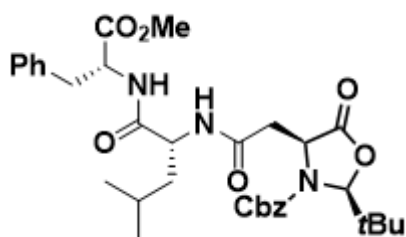
(26.17 mg) de rendimento. R_f = 0,3-0,4 (hexano/EtOAc 7:3).



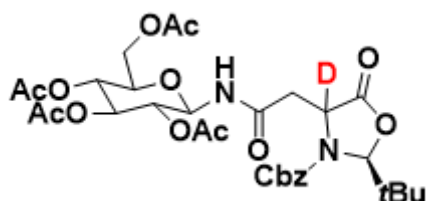
benzil (2S,4S)-2-(terc-butil)-4-(2-(((R)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metilpentil)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (3j): foi purificado por coluna cromatográfica 15-25% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo incolor com 61% (29.72 mg) de rendimento. Rf = 0,4-0,5 (hexano/EtOAc 5,5:3,5).



(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(2-(((2S)-3-((benzyloxy)carbonyl)-2-(tert-butyl)-5-oxooxazolidin-4-yl)acetamido)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triil triacetate (3i): foi purificado por coluna cromatográfica 20-50% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo com 52% (34,37 mg) de rendimento. Rf = 0,1-0,2 (hexano/EtOAc 1:1).

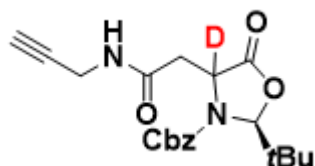


benzil (2S,4S)-2-(terc-butil)-4-(2-(((R)-1-(((R)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato (3h): foi purificado por coluna cromatográfica 15-25% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo claro com 54% (33.37 mg) de rendimento. Rf = 0,3-0,4 (hexano/EtOAc 7:3).



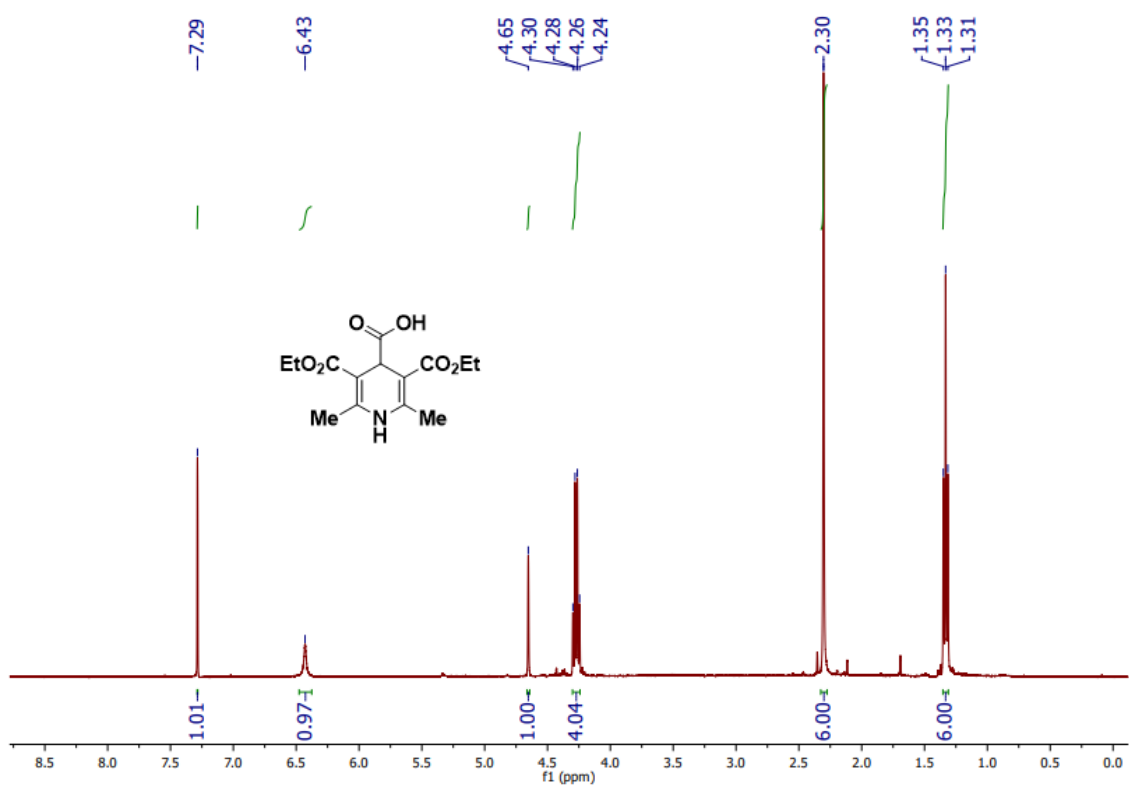
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(2-(((2S)-3-((benziloxi)carbonil)-2-(terc-butil)-5-oxooxazolidin-4-yl-4-d)acetamido)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (4i): foi purificado por coluna cromatográfica 10-50% de EtOAc em hexano e obtido como um sólido amarelo claro com 45% (29,74 mg) de rendimento e 89% de incorporação de deutério. Rf = 0,1-0,2 (hexano/EtOAc 1:1). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.33 (m, J = 7.0, 6.0 Hz, 5H), 6.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.36 – 5.25 (m, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 3H), 5.06 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 15.3, 9.6 Hz, 1H), 4.84 –

4.79 (m, 1H), 4.34 – 4.23 (m, $J = 13.0, 4.3$ Hz, 1H), 4.11 – 4.01 (m, $J = 12.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.86 – 2.53 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, $J = 3.4$ Hz, 3H), 2.05 – 2.01 (m, 7H), 1.98 (s, 2H), 0.93 (s, 9H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 171.5, 171.2, 170.6, 169.8, 169.6, 168.2, 155.7, 134.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 96.4, 96.3, 78.2, 73.5, 72.6, 70.6, 70.4, 68.6, 68.0, 61.6, 54.0, 39.9, 39.6, 37.1, 24.6, 20.7, 20.6.

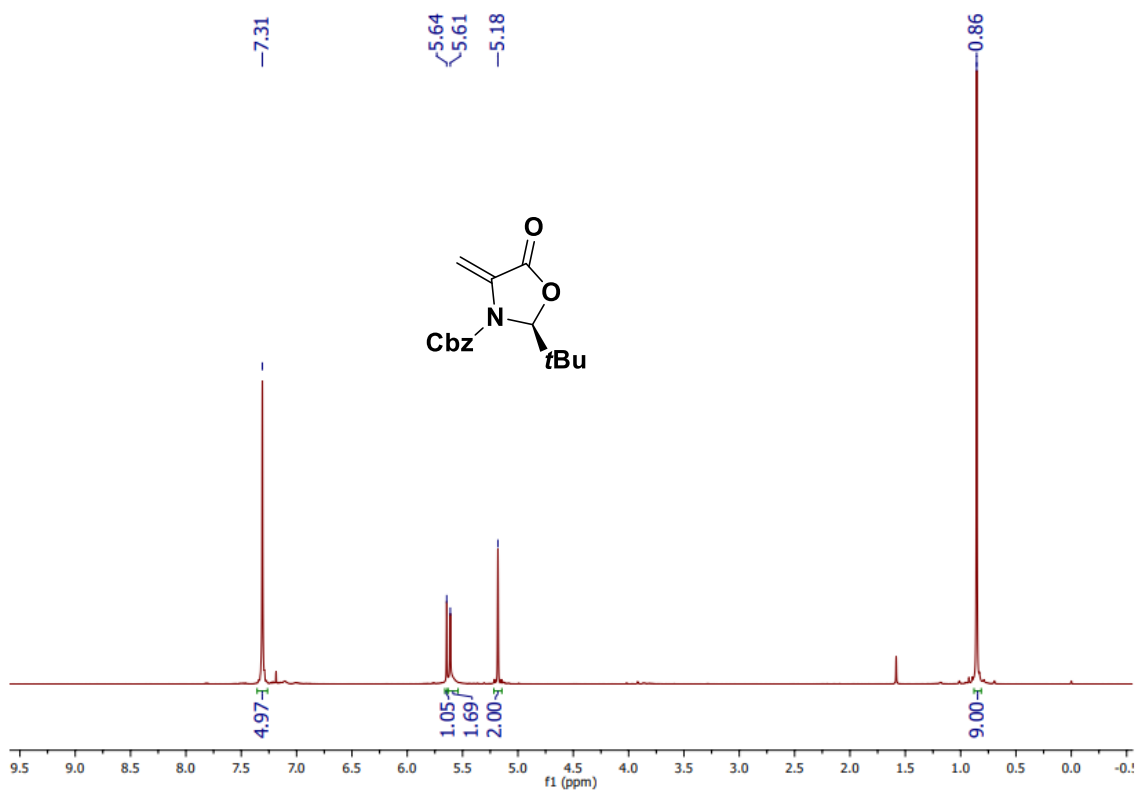


Benzil (2S)-2-(terc-butil)-5-oxo-4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino)etil)oxazolidina-3-carboxilato-4-d (4c): foi purificado por coluna cromatográfica 0-30% de EtOAc em hexano e obtido como um óleo amarelo claro com 63% (52,28 mg) de rendimento e 84% de incorporação de deutério. $R_f = 0,3-0,4$ (hexano/EtOAc 7:3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.43 (s, 5H), 5.58 (s, 1H), 5.26 – 5.13 (m, 2H), 4.90 – 4.83 (m, 1H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.26 – 2.19 (m, $J = 2.2$ Hz, 1H), 0.95 (9, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 167.7, 155.7, 135.1, 128.7, 128.4, 96.5, 79.2, 71.8, 68.5, 54.3, 39.8, 37.2, 29.4, 24.7.

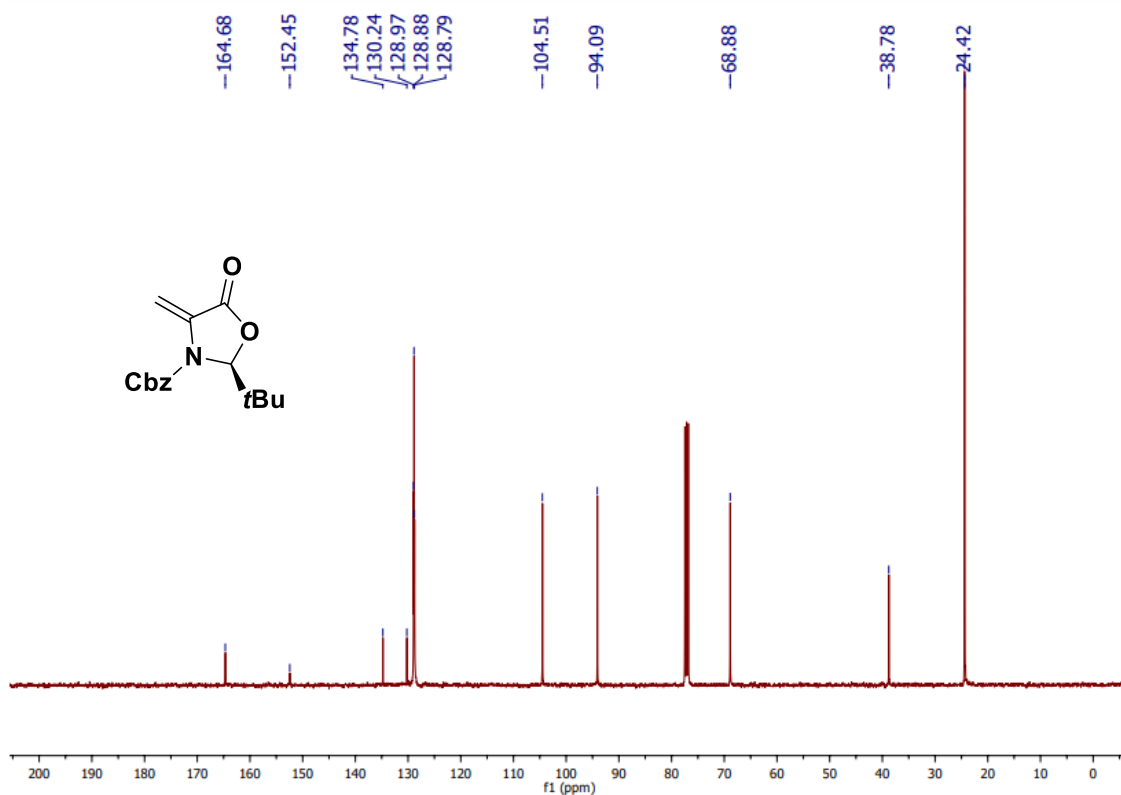
7.Anexos



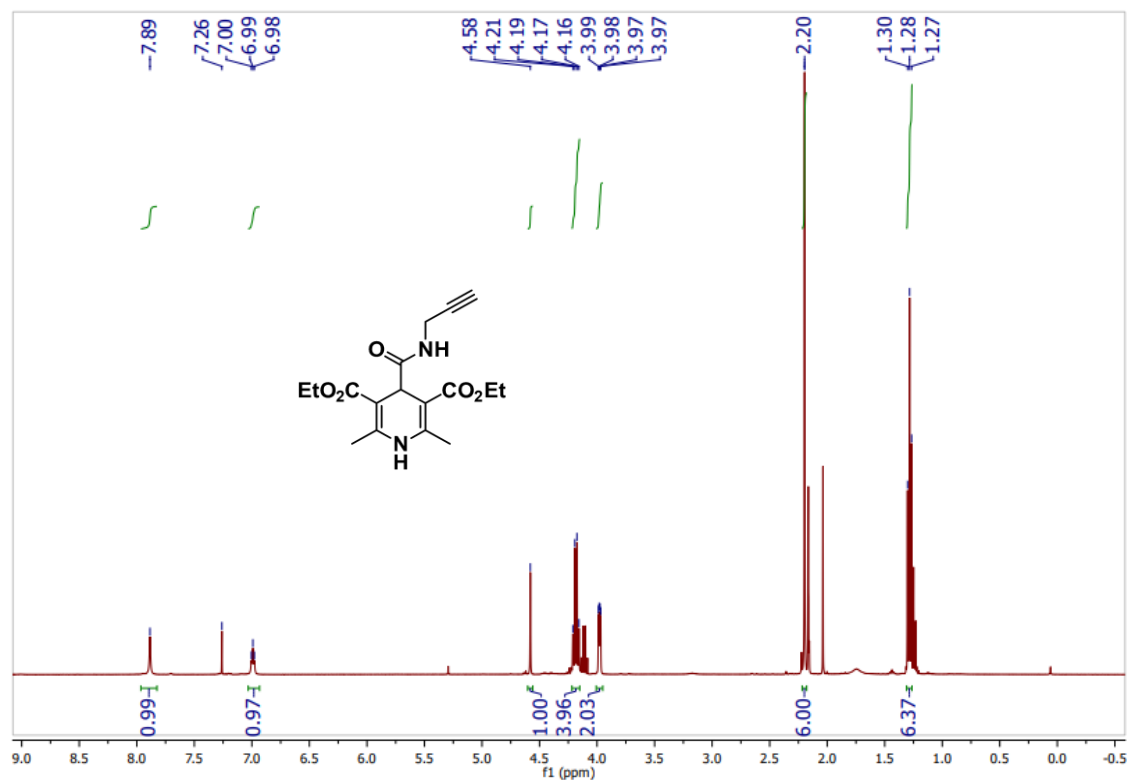
Espectro de RMN ^1H da DHP-COOH (400 MHz, CDCl_3).



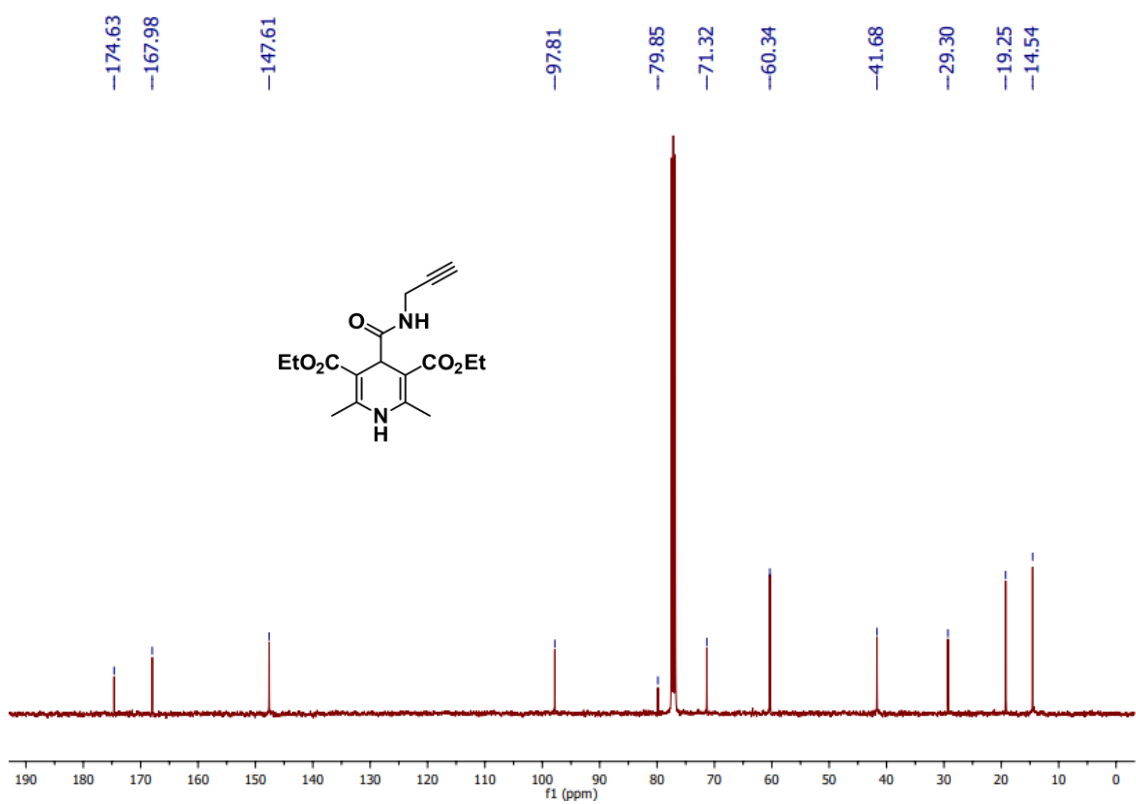
Espectro de RMN ¹H do composto 1 (400 MHz, CDCl₃).



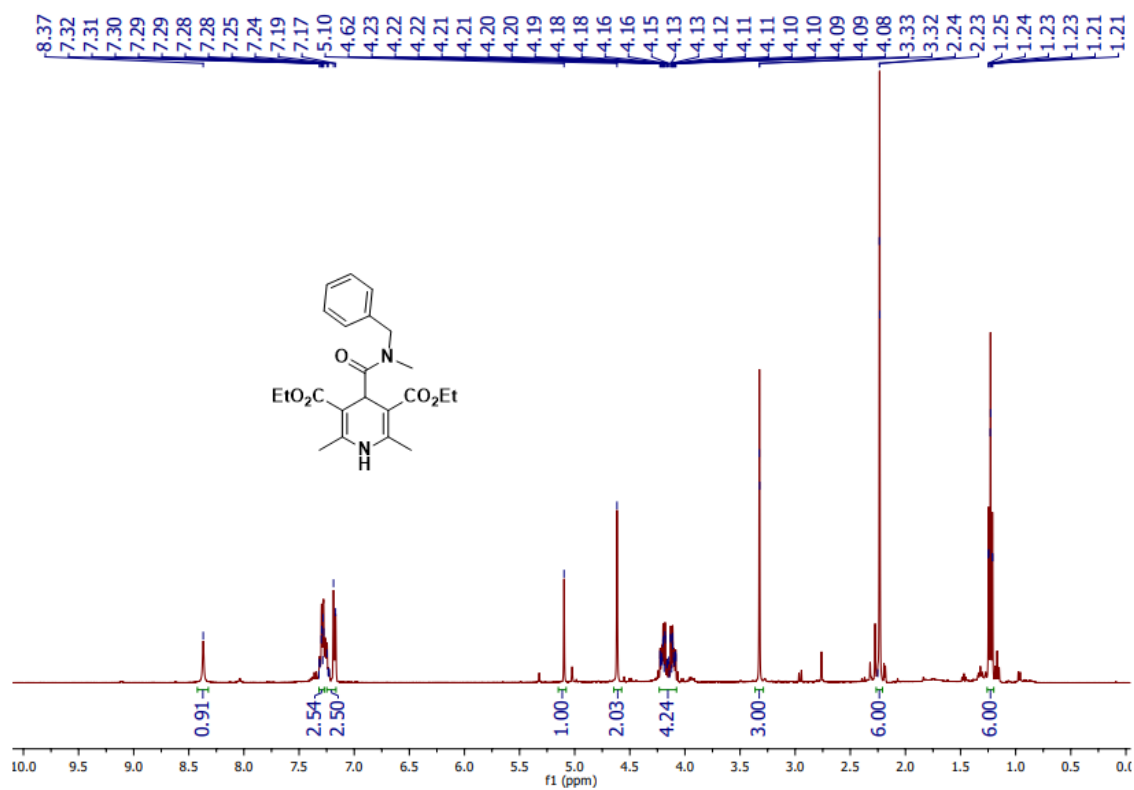
Espectro de RMN ¹³C do composto 1 (100 MHz, CDCl₃).



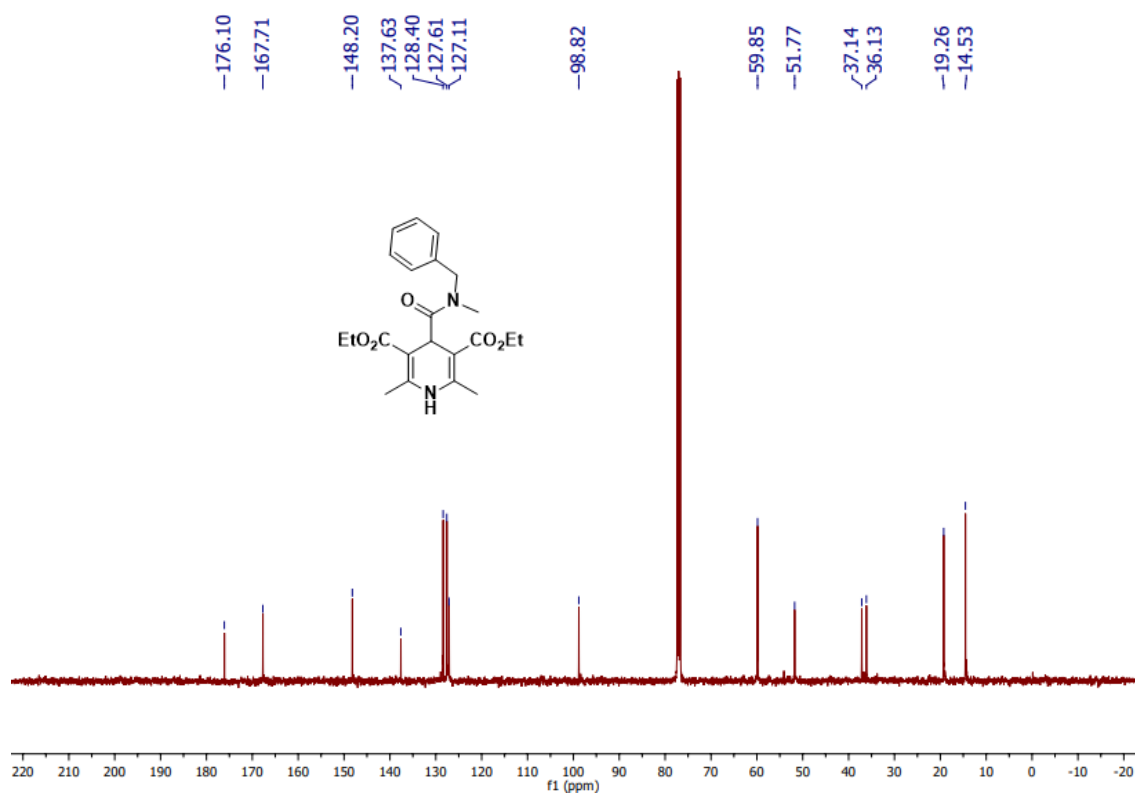
Espectro de RMN ^1H do composto **2a** (400 MHz, CDCl_3).



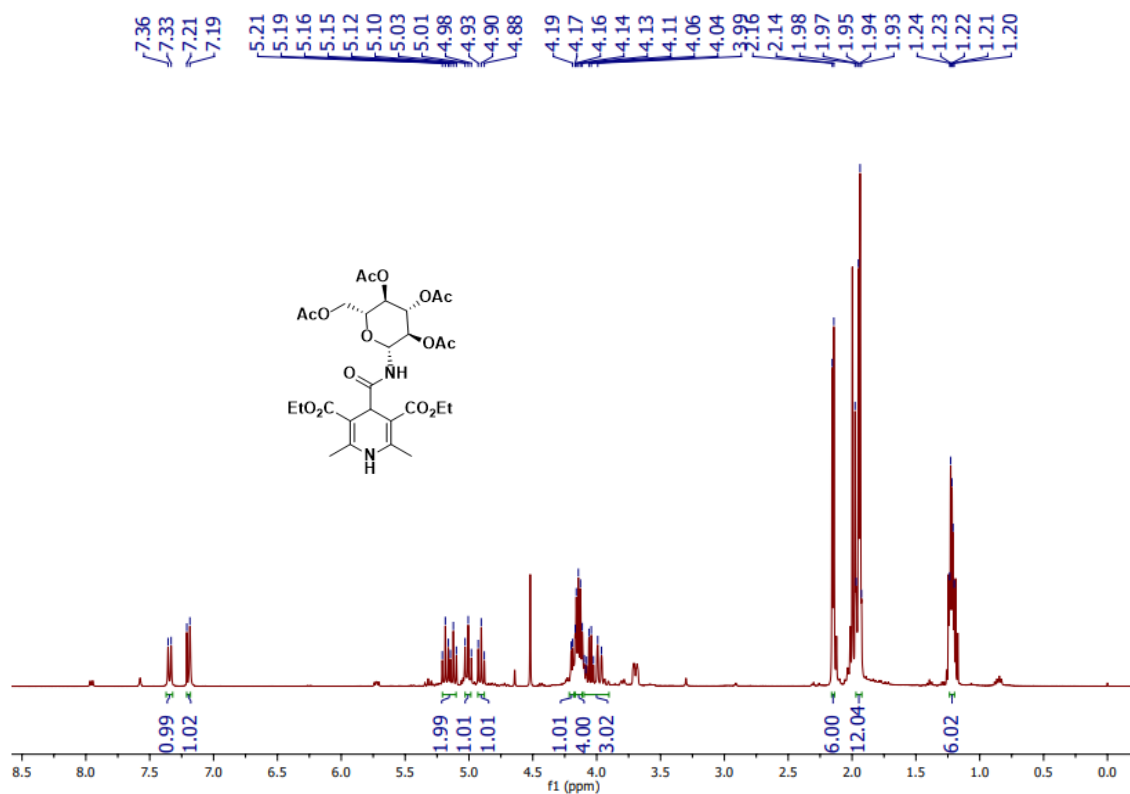
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** (100 MHz, CDCl_3).



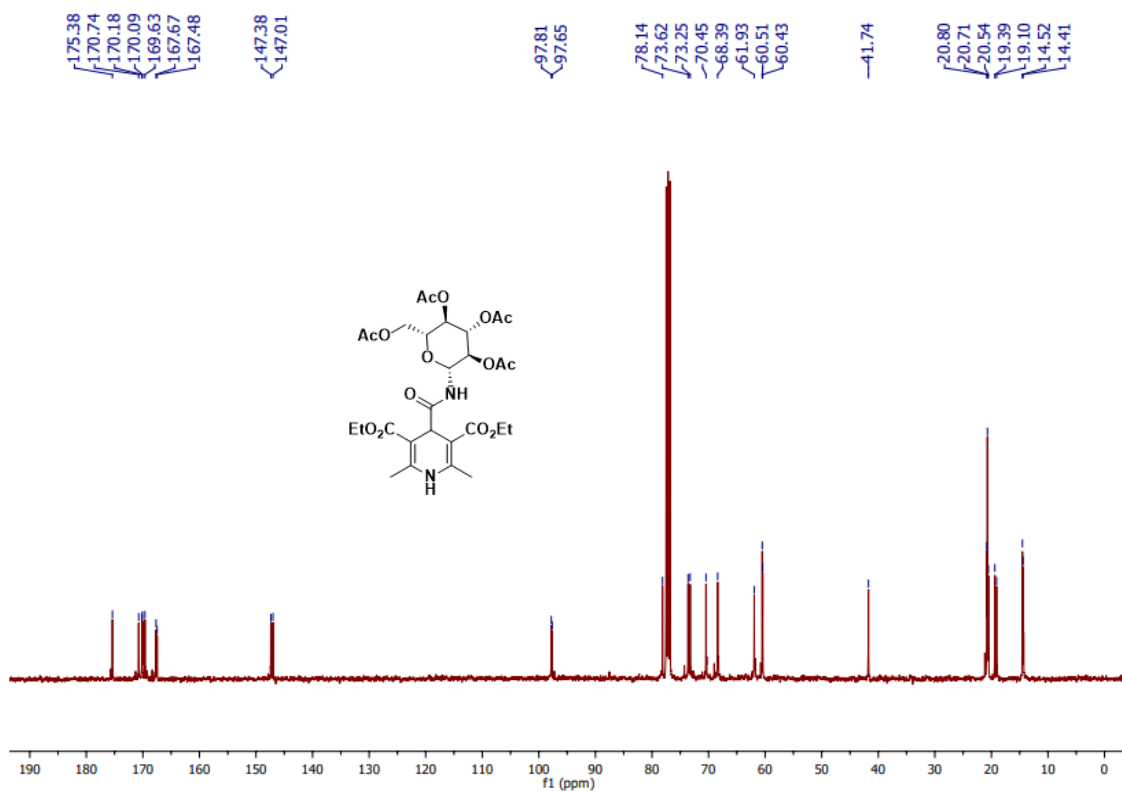
Espectro de RMN ¹H do composto **2b** (400 MHz, CDCl₃).



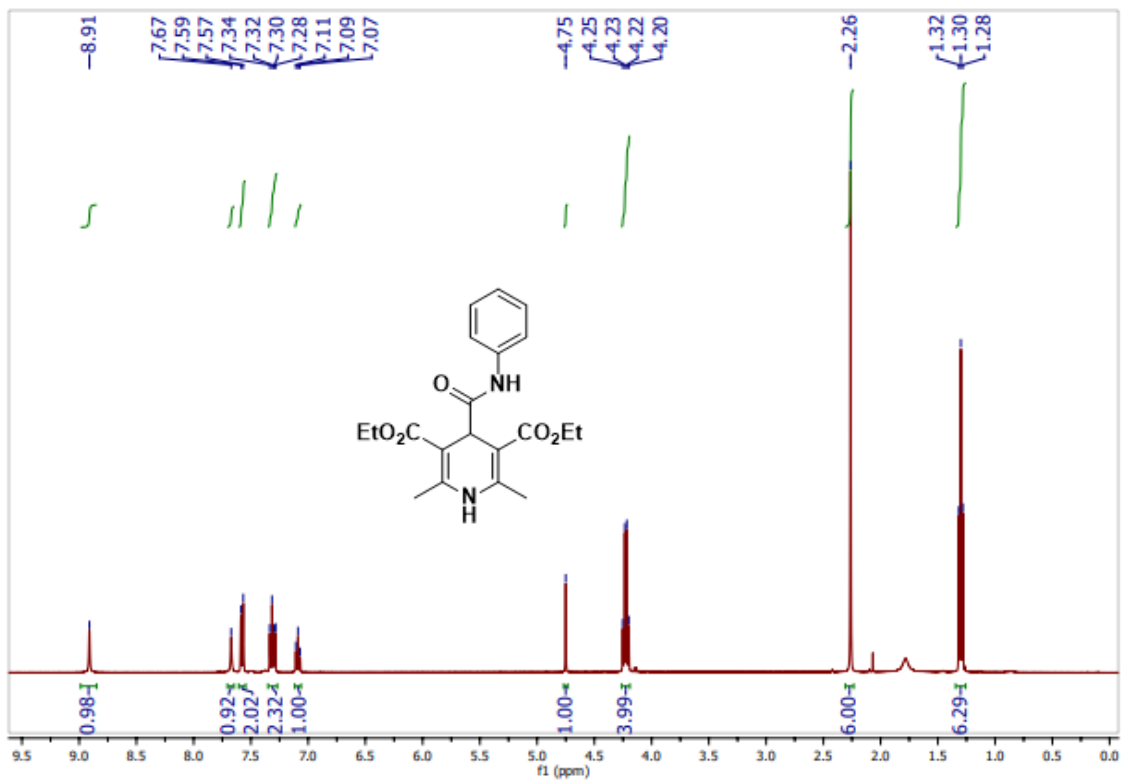
Espectro de RMN ¹³C do composto **2b** (100 MHz, CDCl₃).



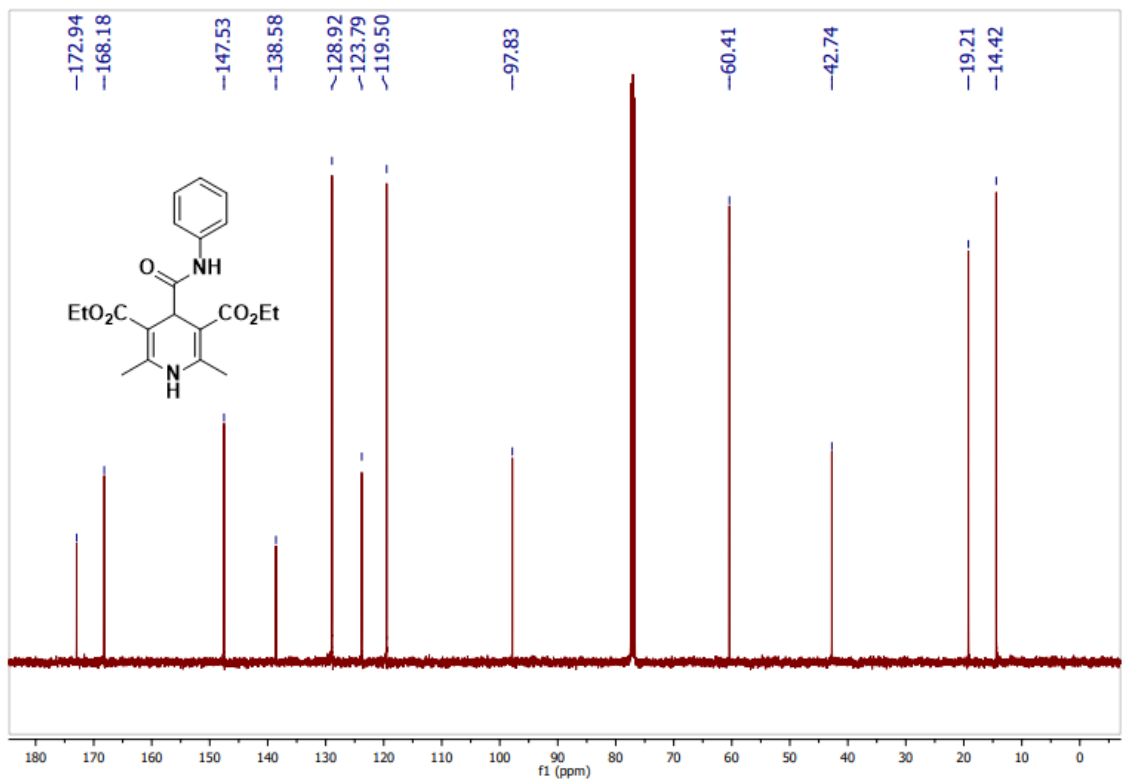
Espectro de RMN ^1H do composto **2c** (400 MHz, CDCl_3).



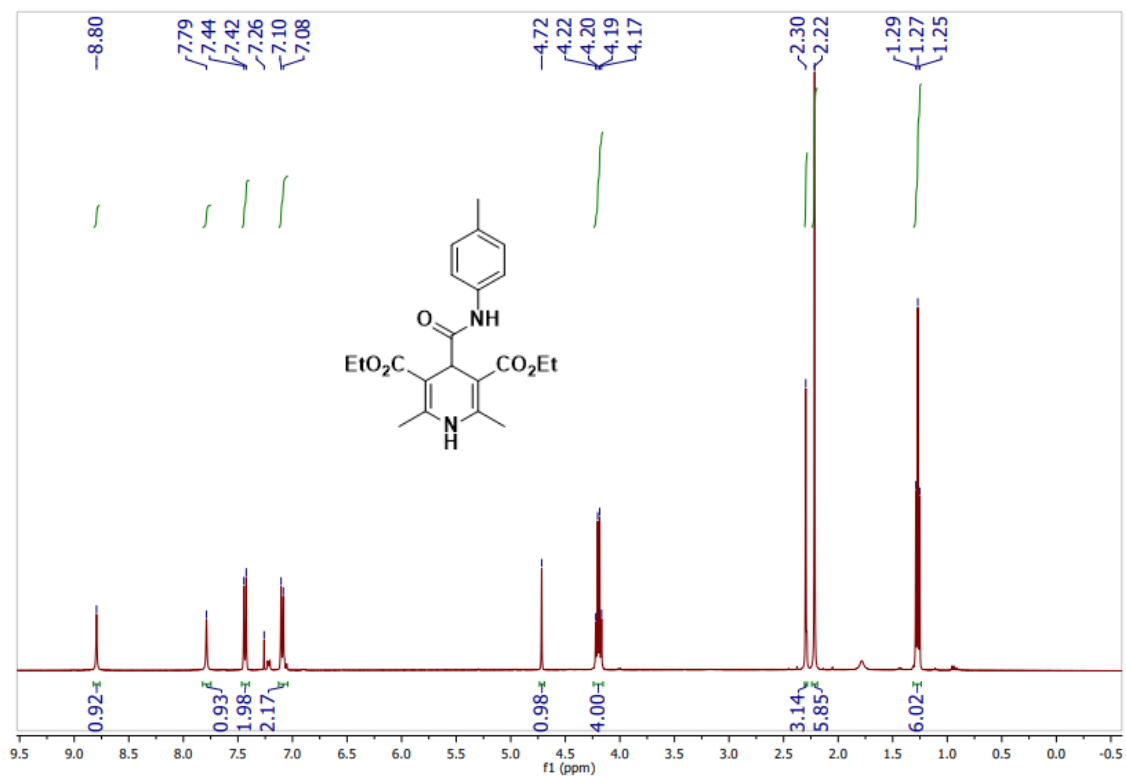
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** (100 MHz, CDCl_3).



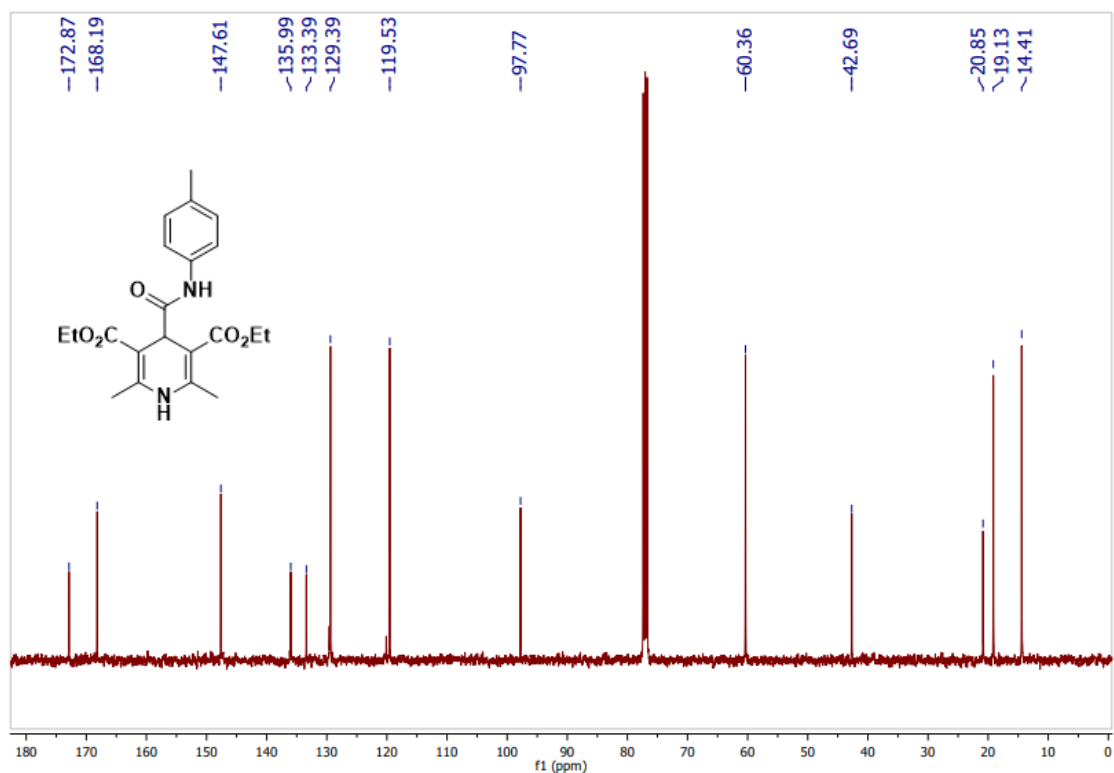
Espectro de RMN ^1H do composto **2d** (400 MHz, CDCl_3).



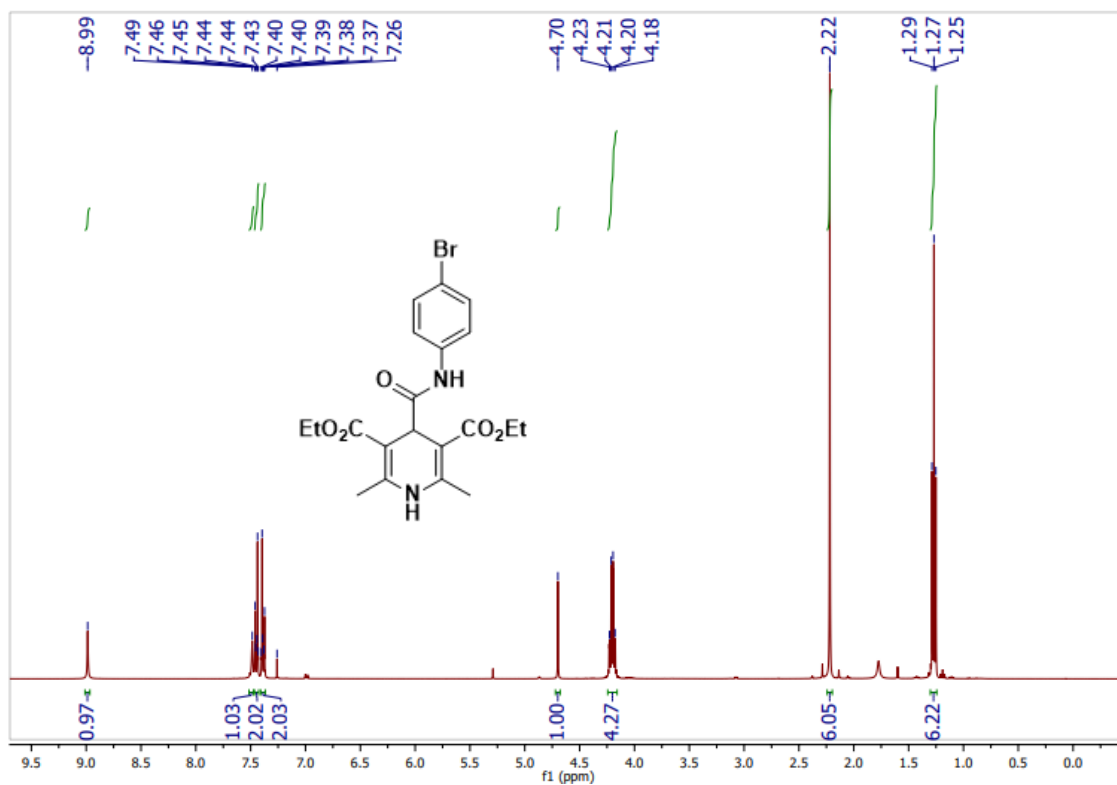
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** (100 MHz, CDCl_3).



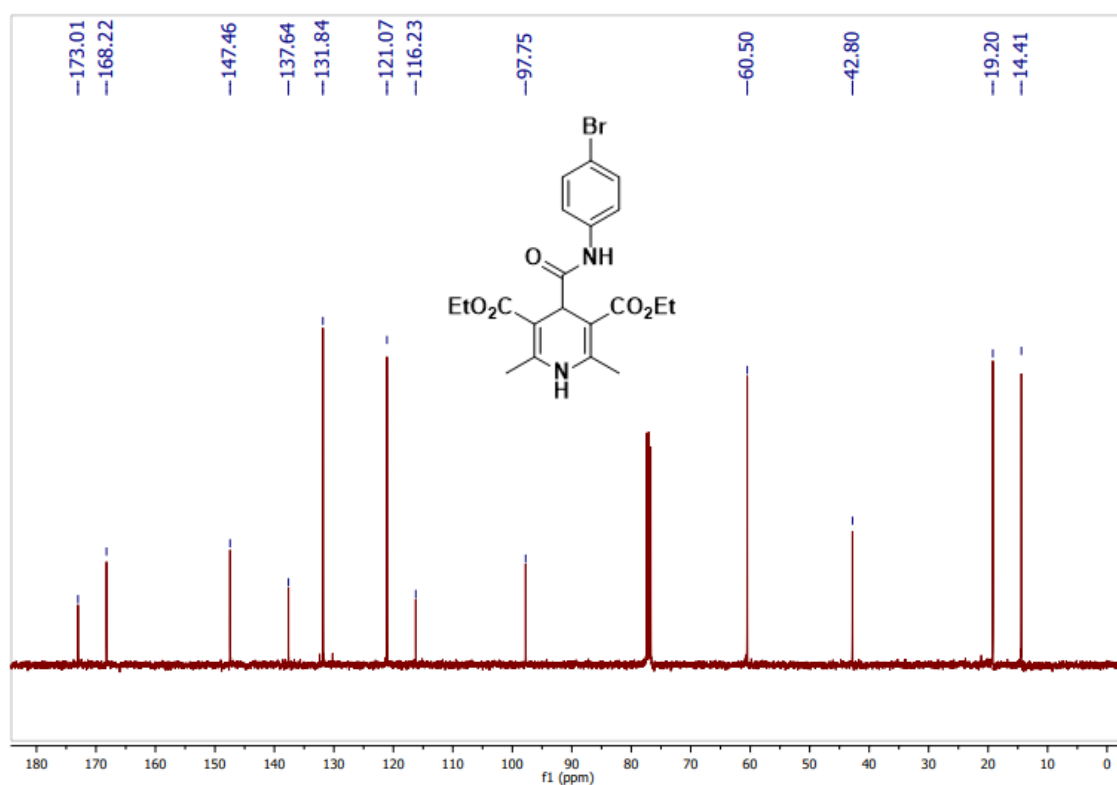
Espectro de RMN ^1H do composto **2e** (400 MHz, CDCl_3).



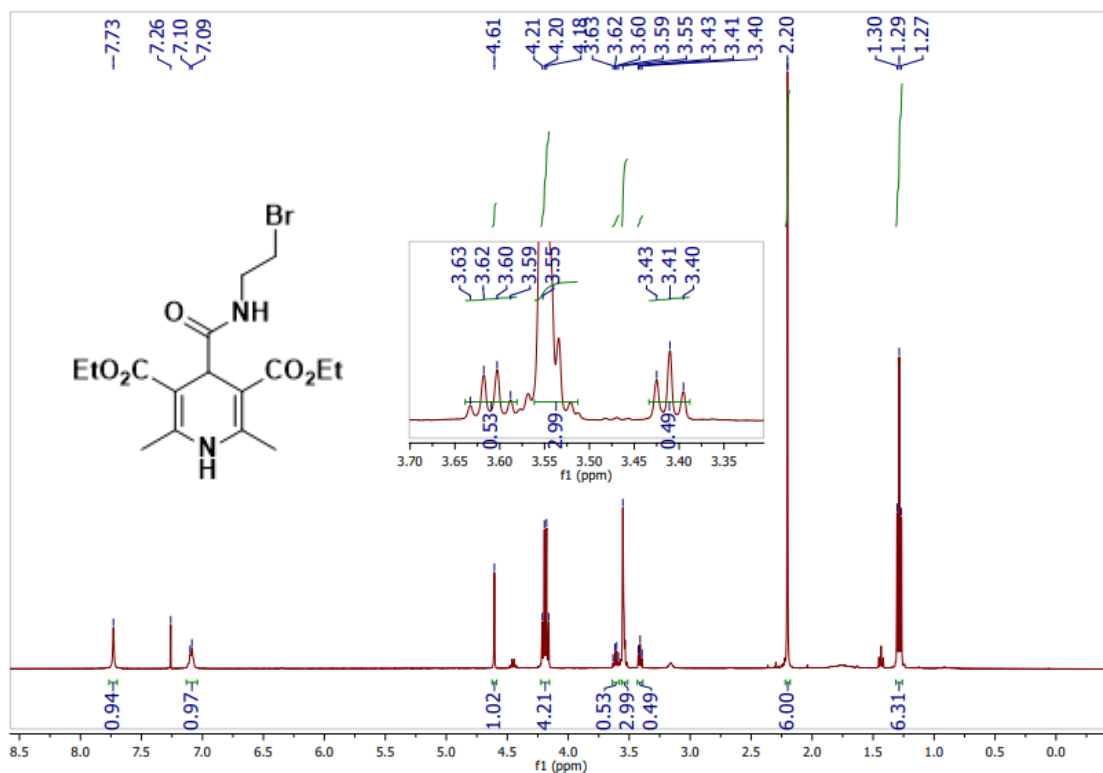
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** (100 MHz, CDCl_3).



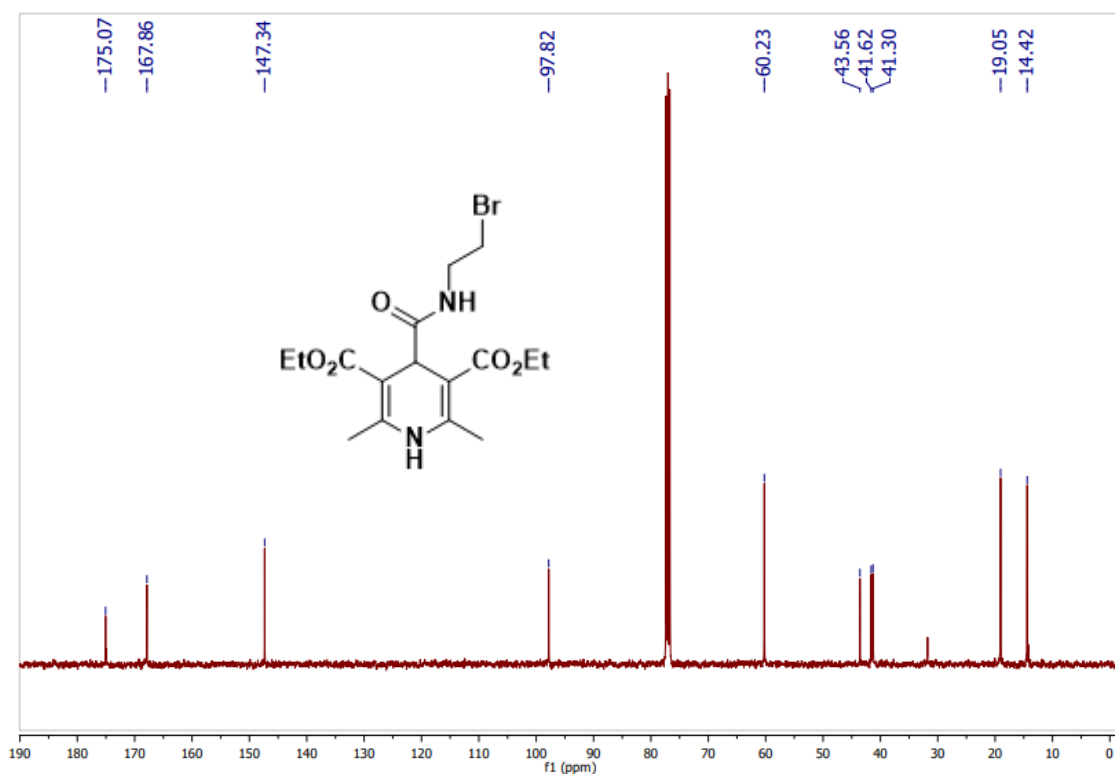
Espectro de RMN ^1H do composto **2f** (400 MHz, CDCl_3).



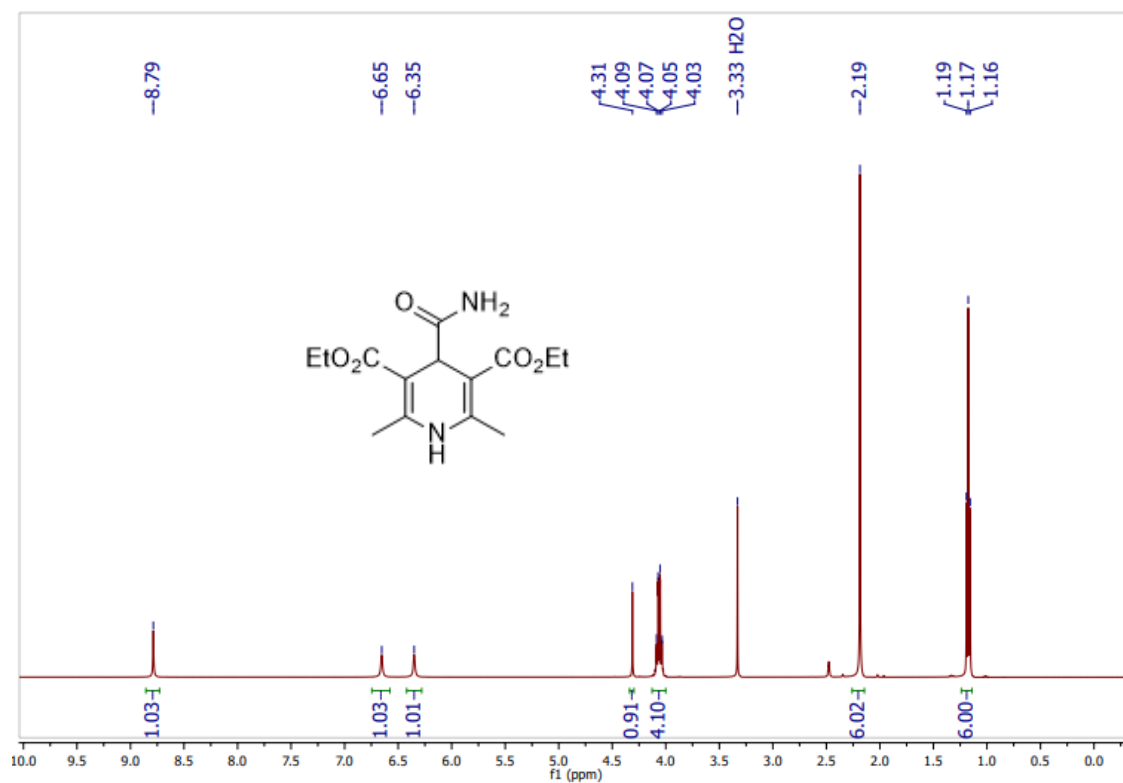
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** (100 MHz, CDCl_3).



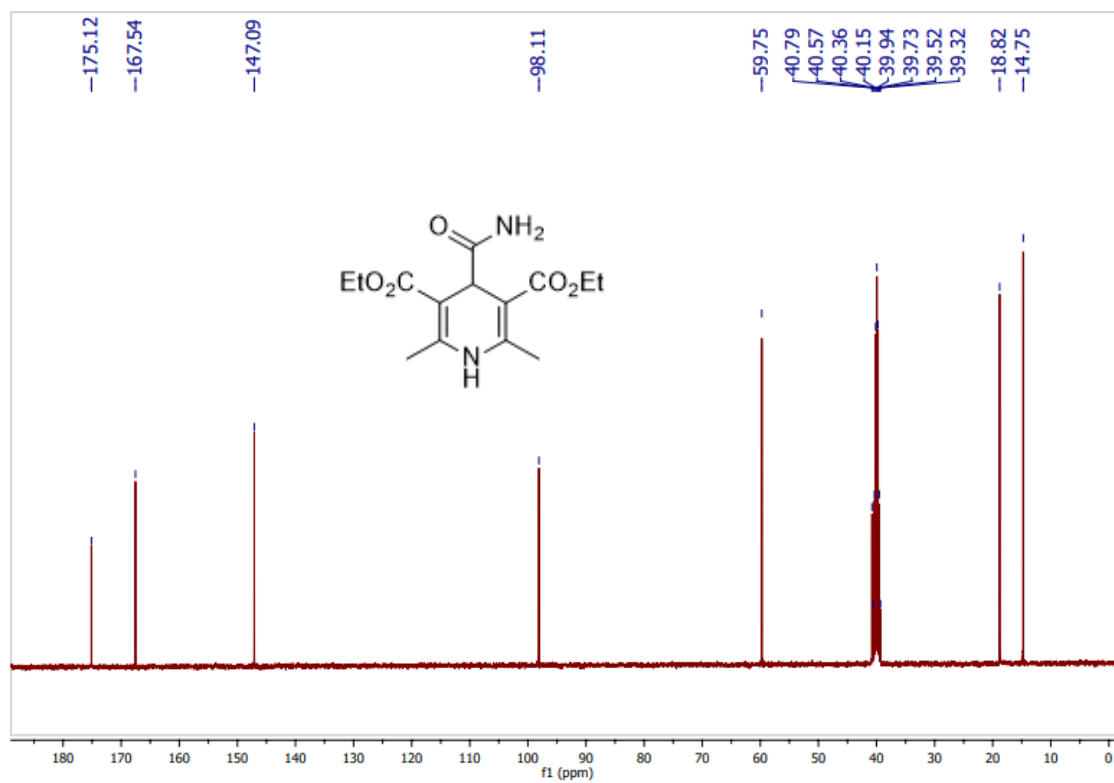
Espectro de RMN ¹H do composto **2g** (400 MHz, CDCl₃).



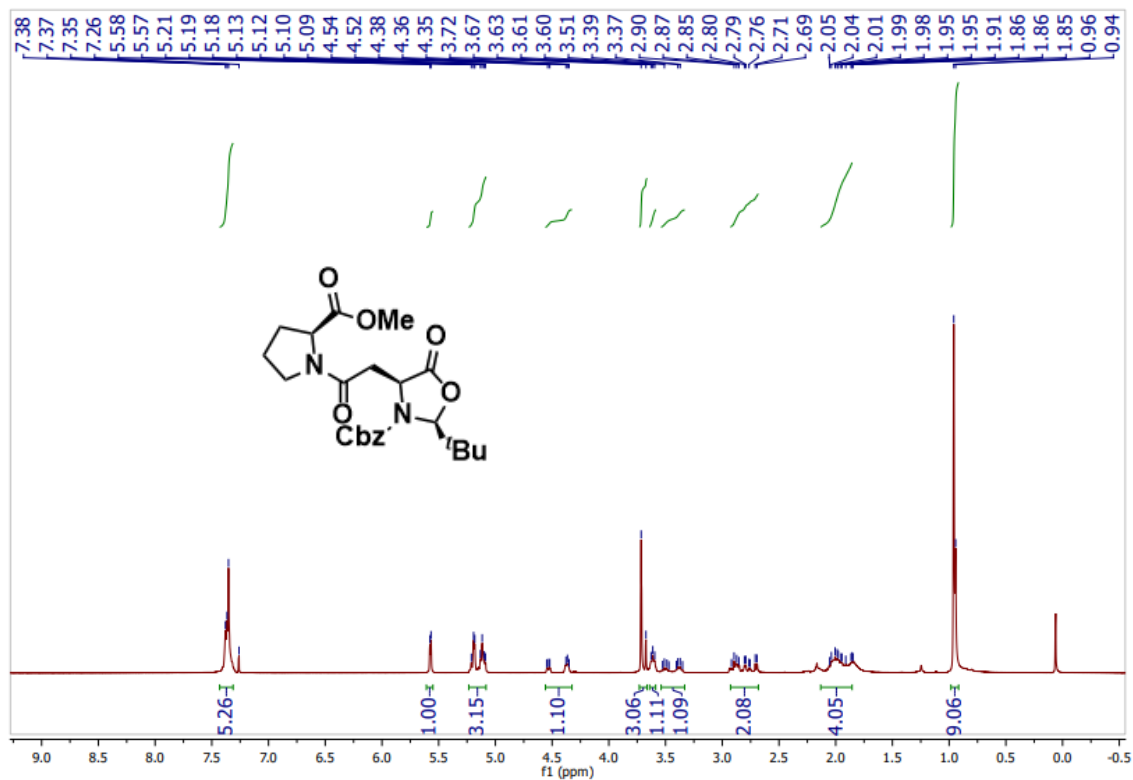
Espectro de RMN ¹³C do composto **2g** (100 MHz, CDCl₃).



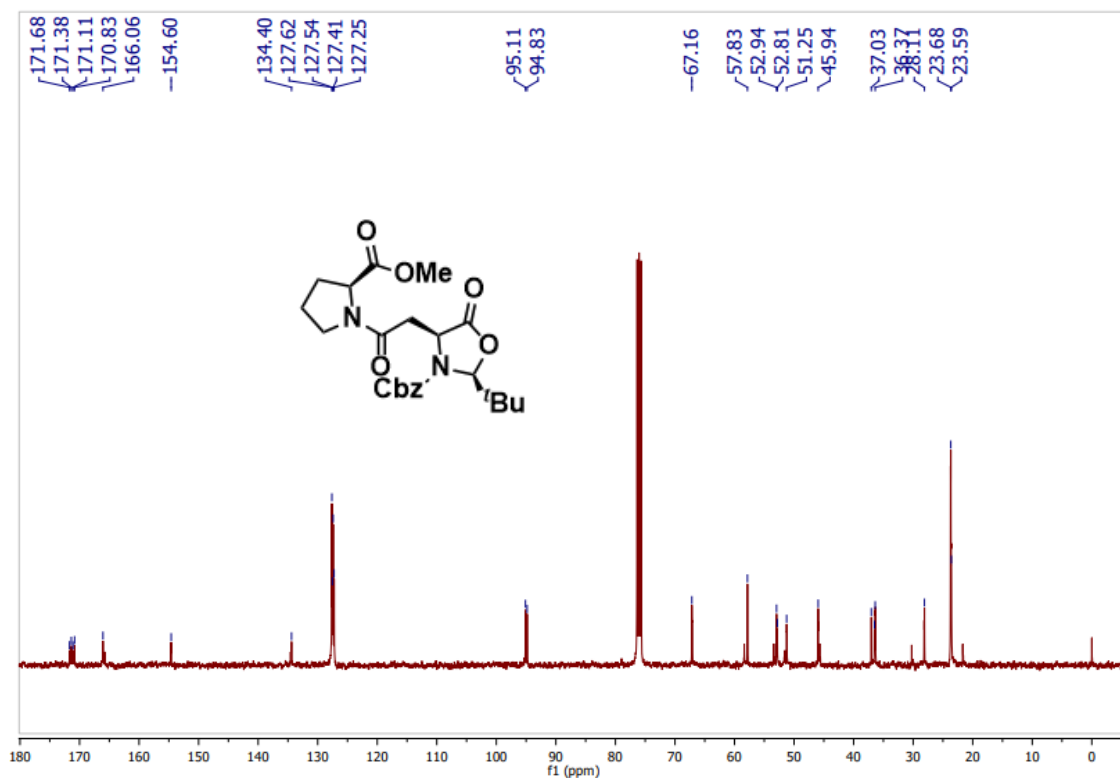
Espectro de RMN ¹H do composto **2h** (400 MHz, DMSO-d₆).



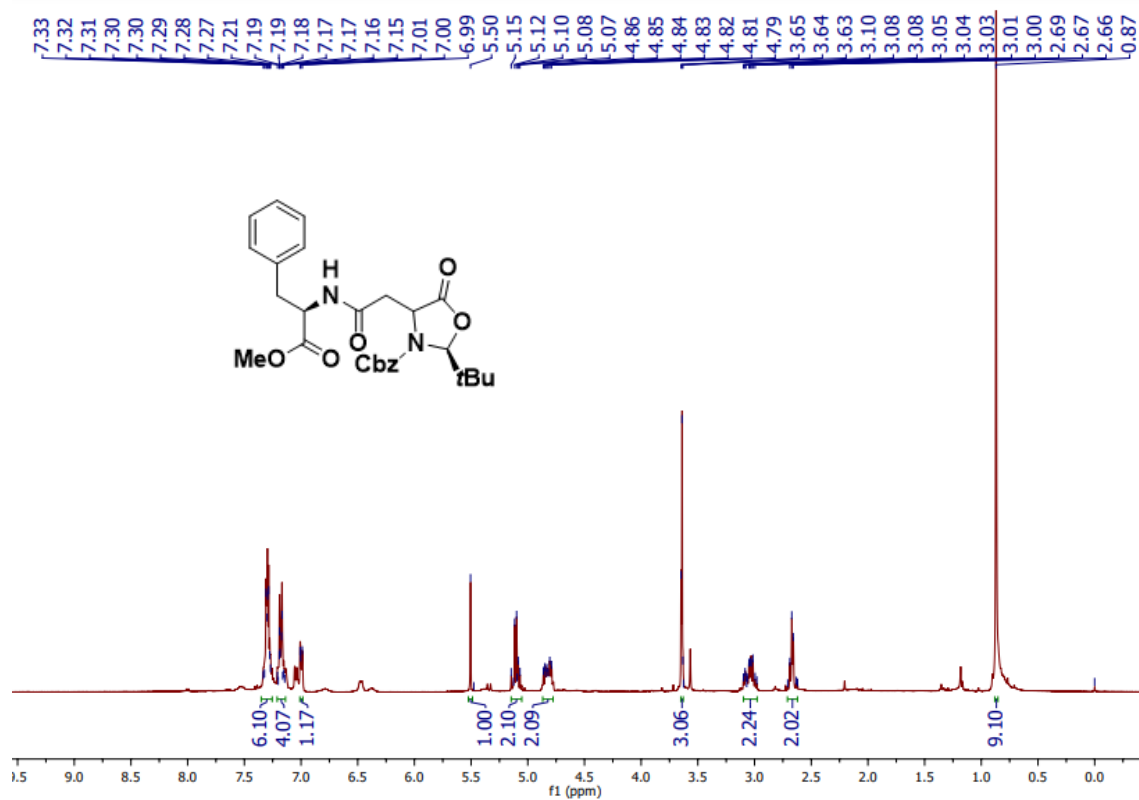
Espectro de RMN ¹³C do composto **2h** (100 MHz, DMSO-d₆).



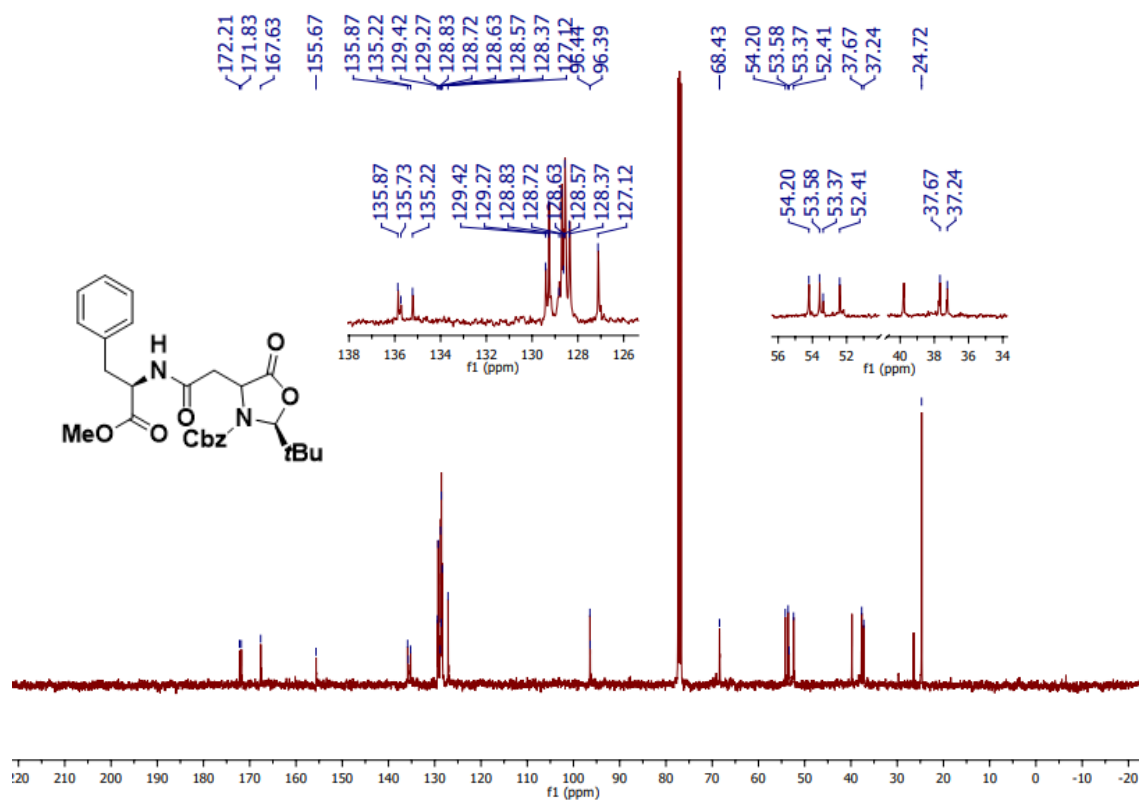
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** (400 MHz, CDCl_3).



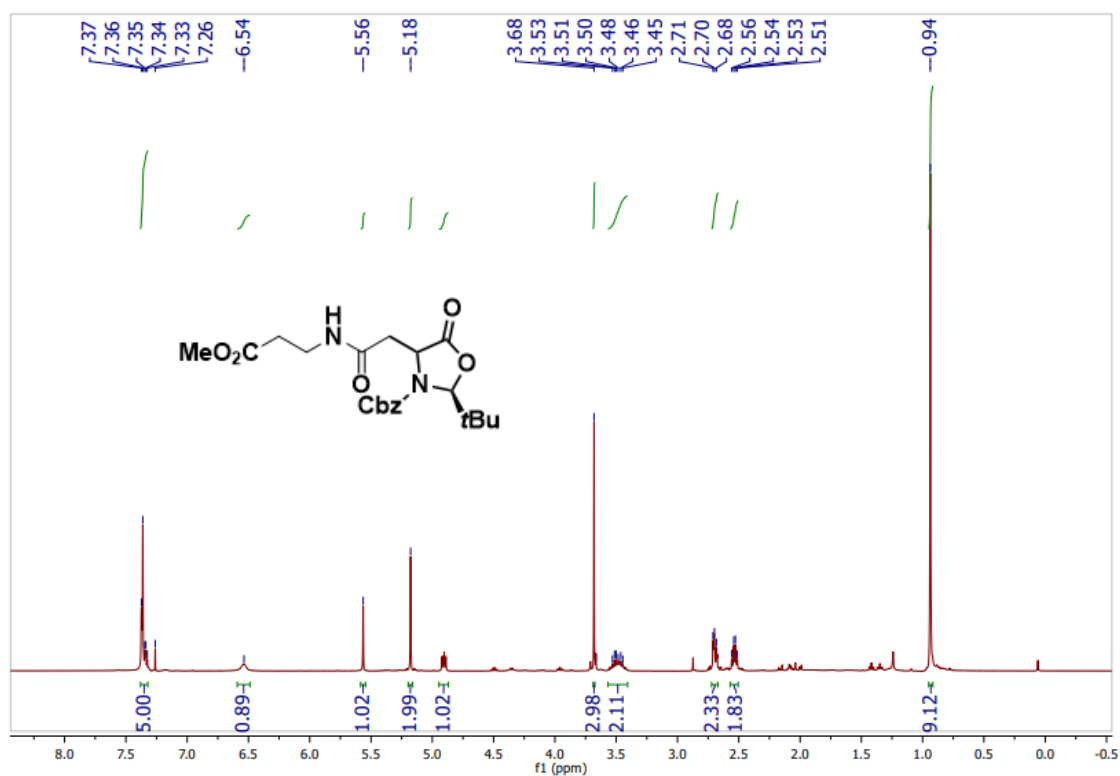
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** (100 MHz, CDCl_3).



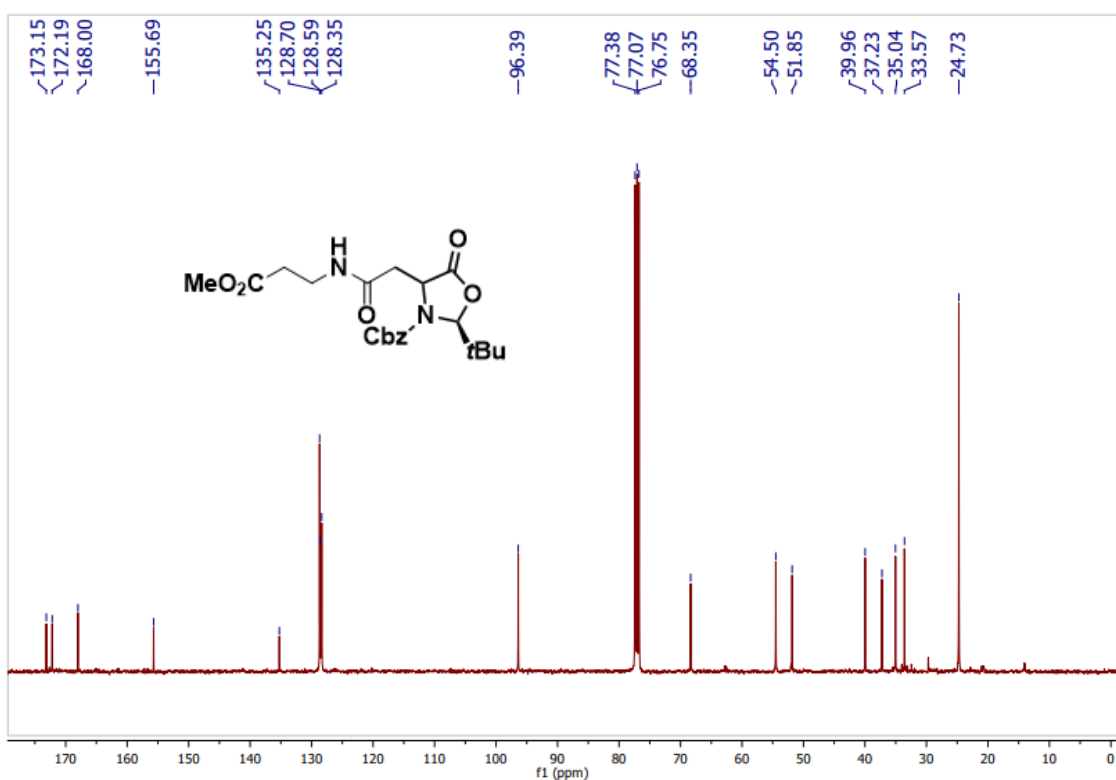
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** (400 MHz, CDCl₃).



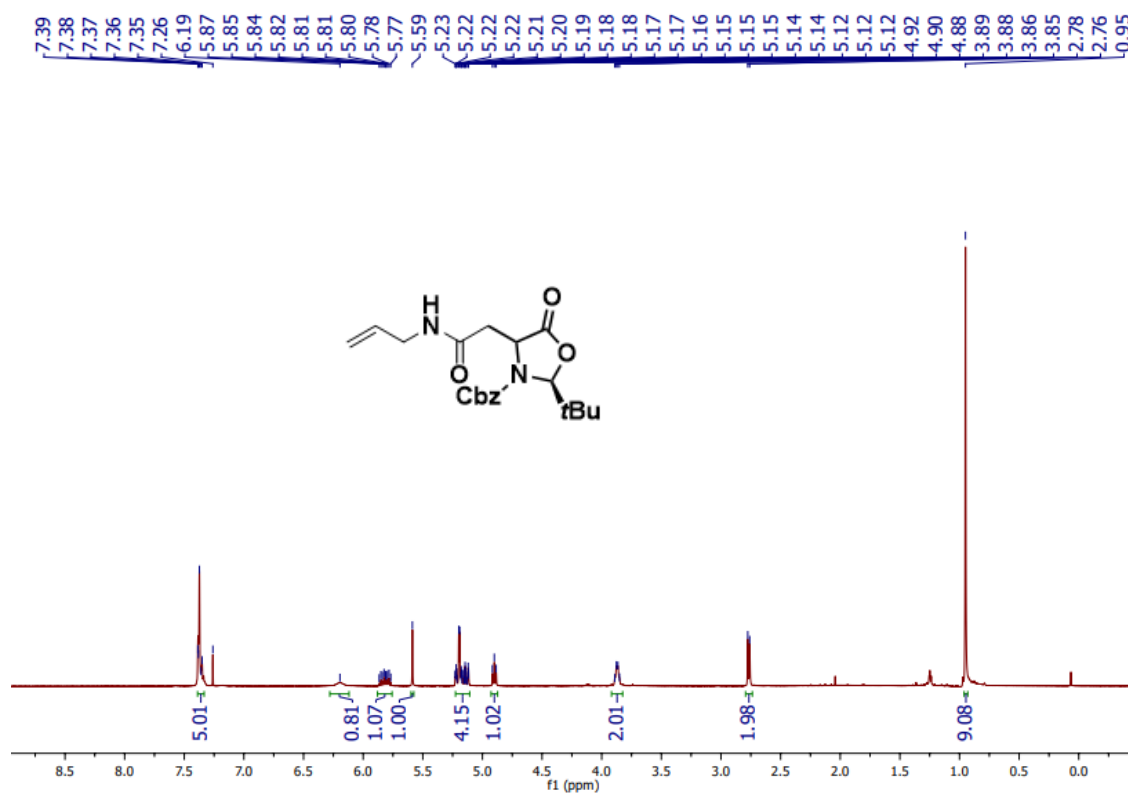
Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** (100 MHz, CDCl₃).



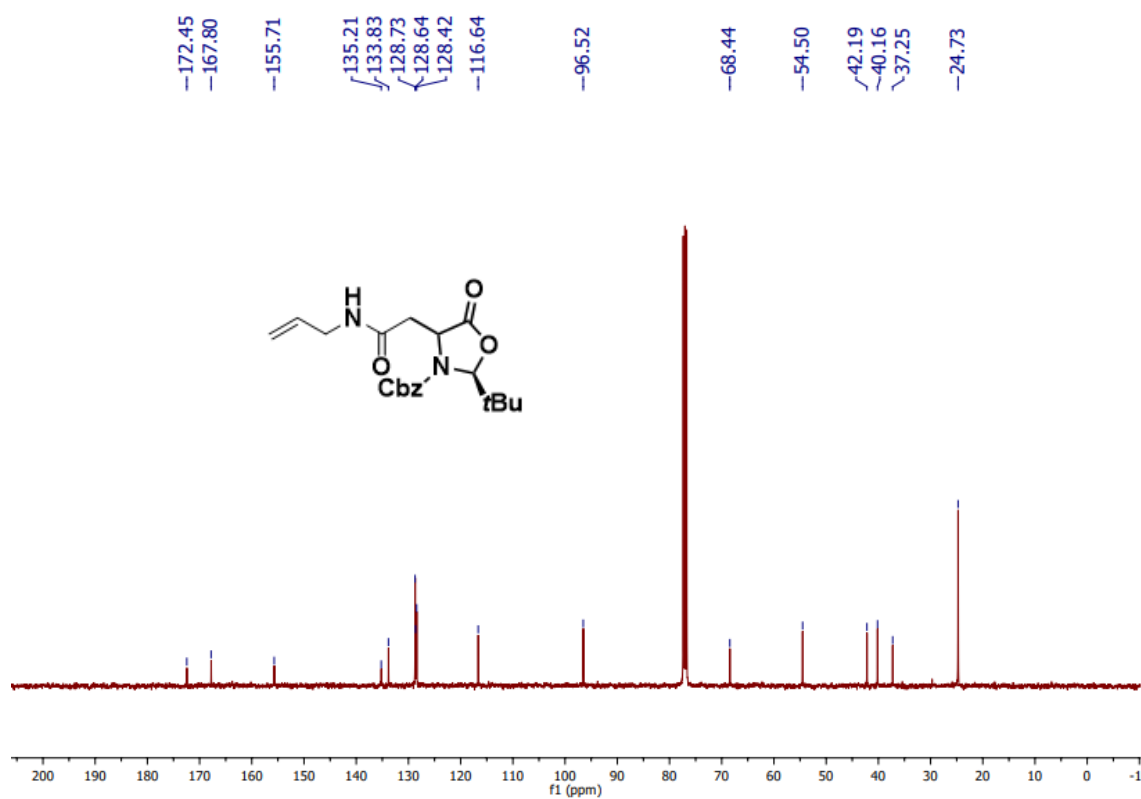
Espectro de RMN ^1H do composto **3c** (400 MHz, CDCl_3).



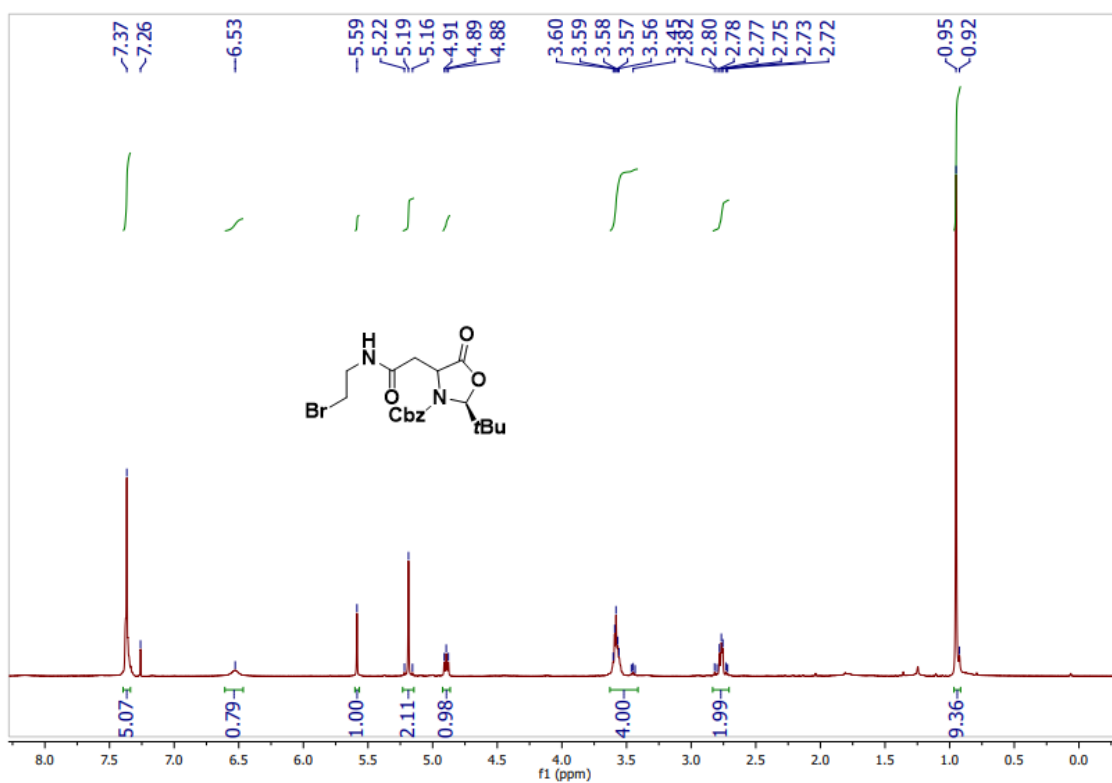
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** (100 MHz, CDCl_3).



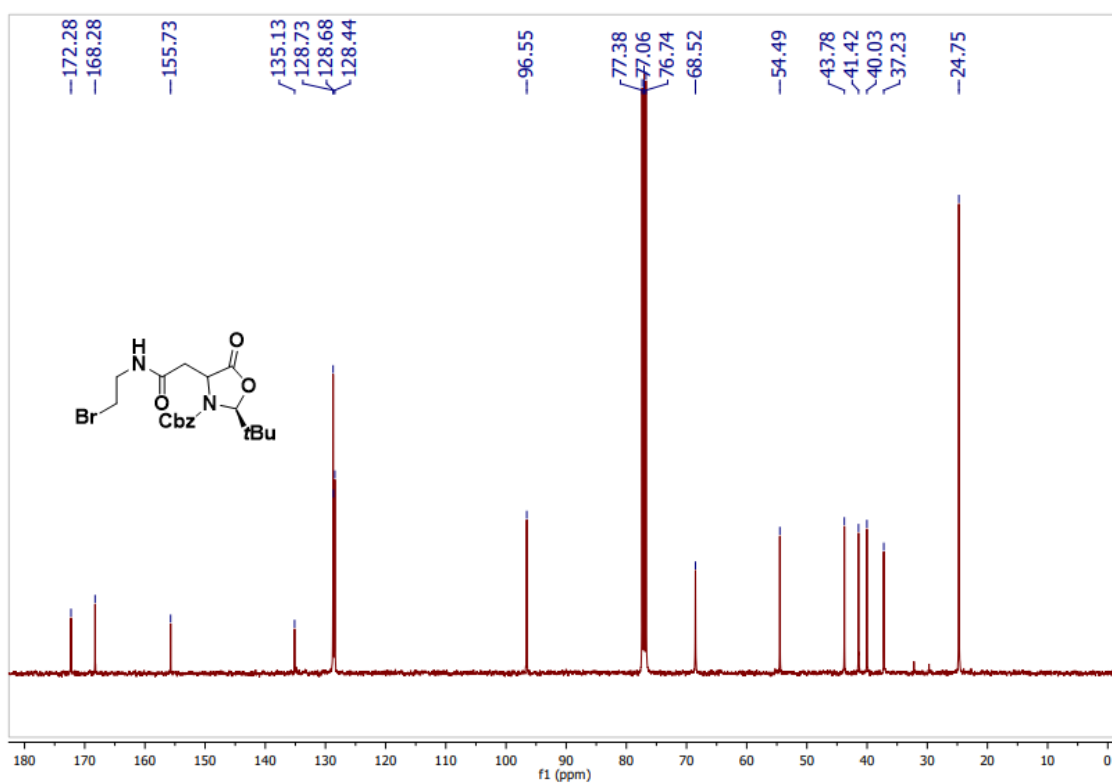
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** (400 MHz, CDCl_3).



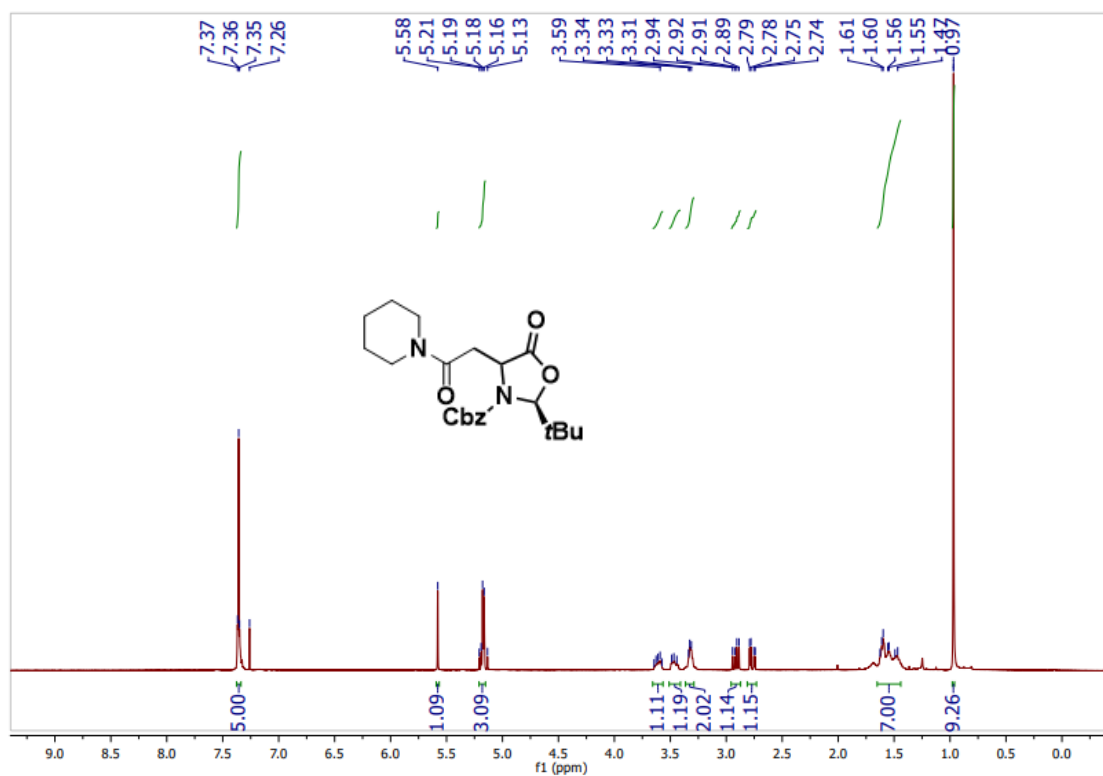
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** (100 MHz, CDCl_3).



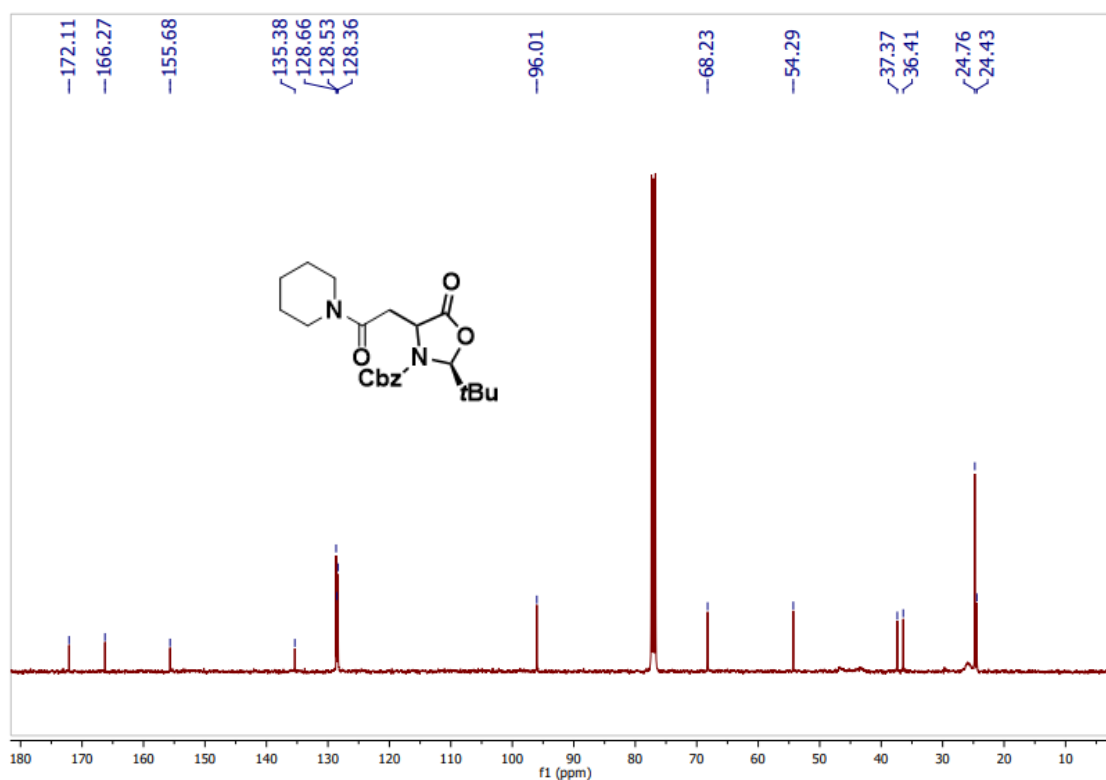
Espectro de RMN ^1H do composto **3e** (400 MHz, CDCl_3).



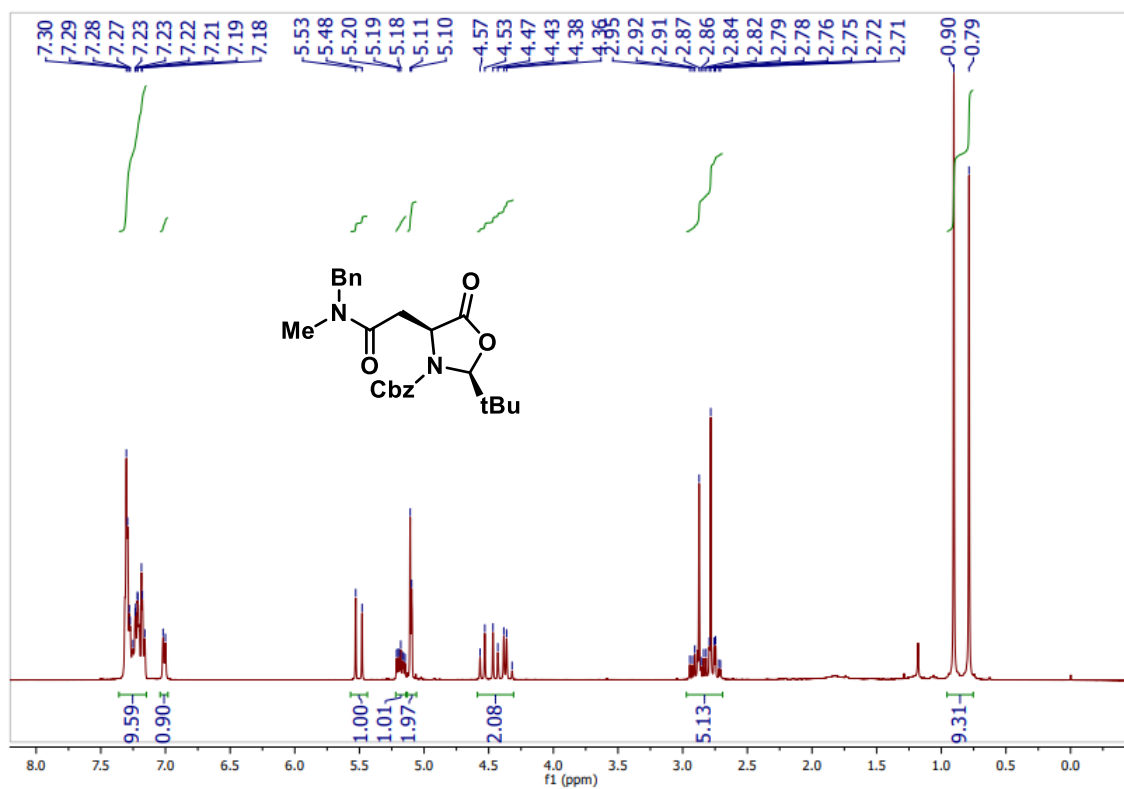
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** (100 MHz, CDCl_3).



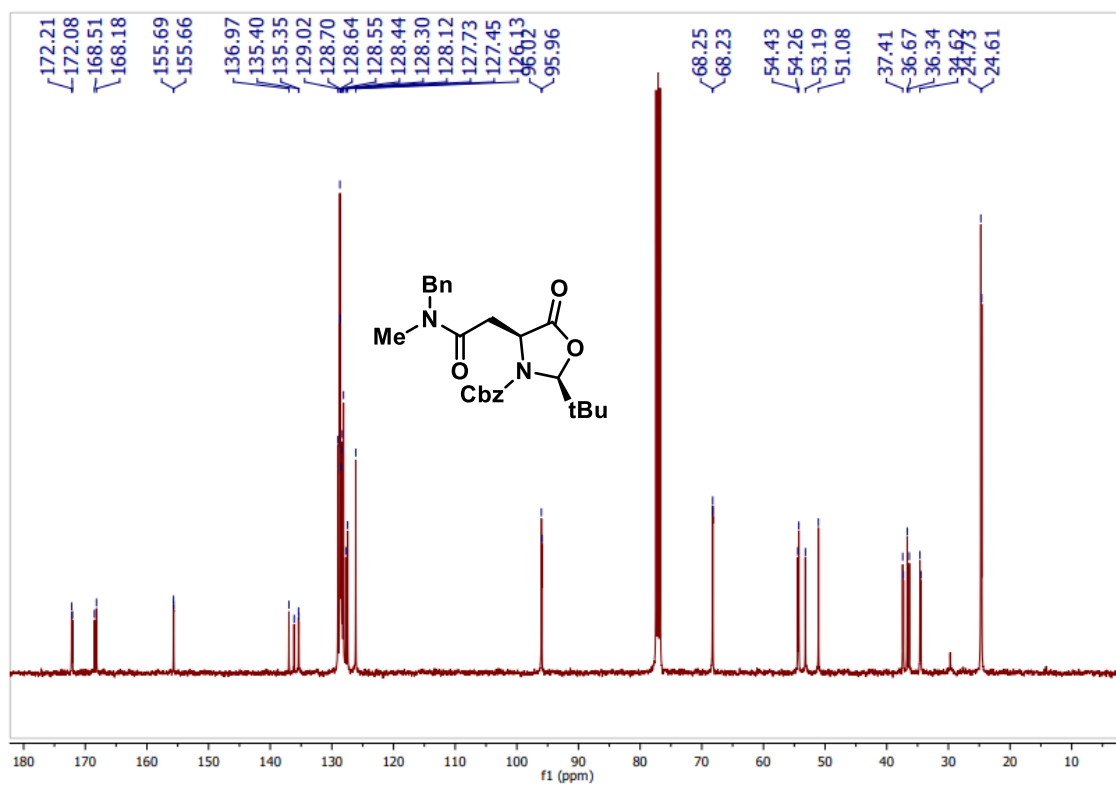
Espectro de RMN ^1H do composto **3f** (400 MHz, CDCl_3).



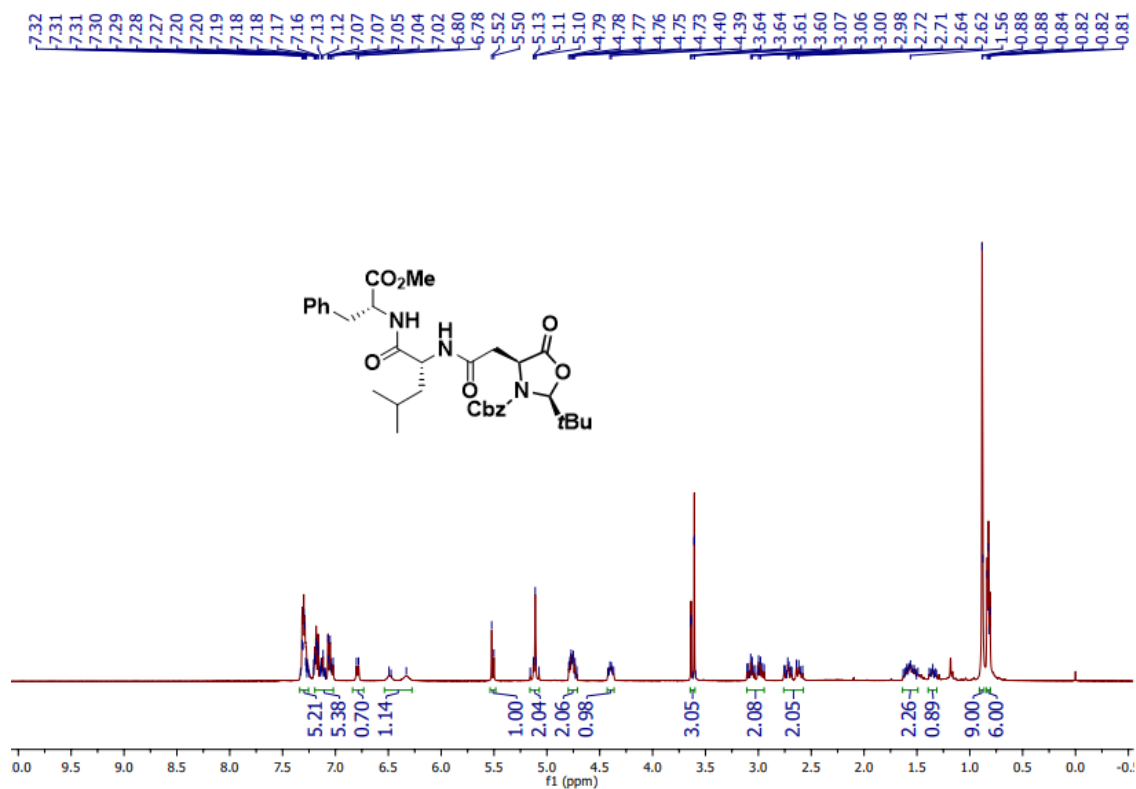
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** (100 MHz, CDCl_3).



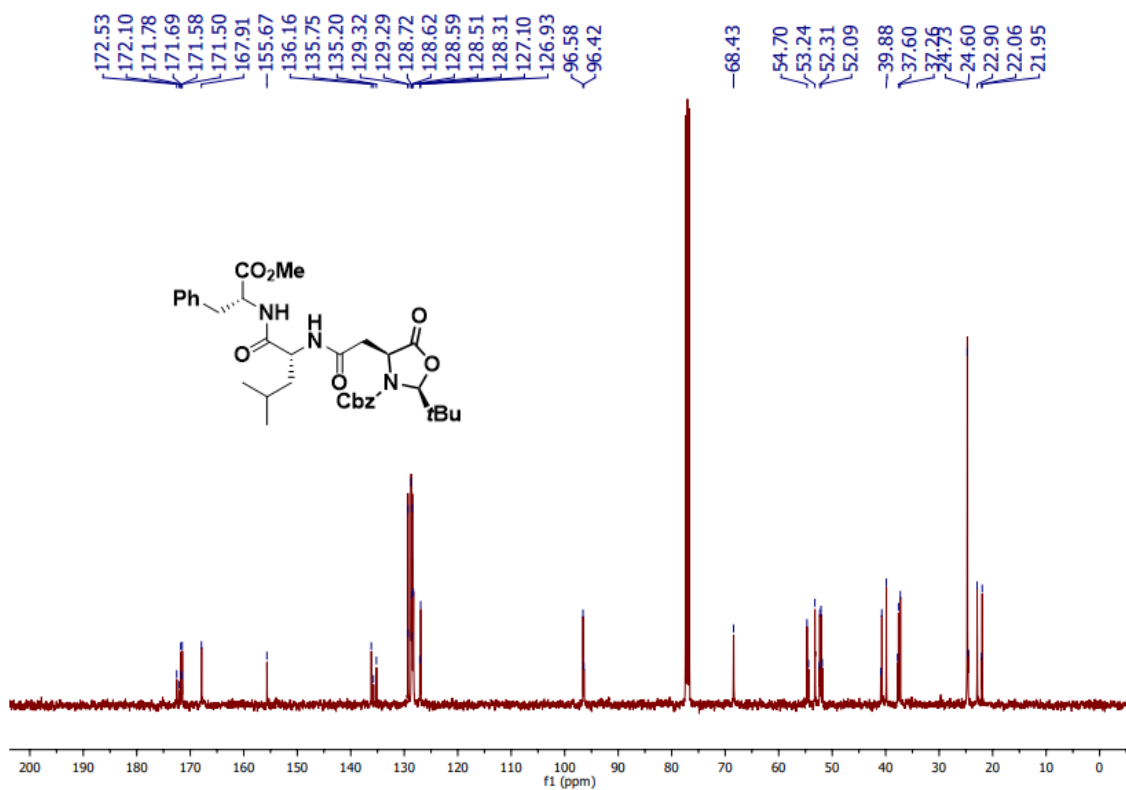
Espectro de RMN ^1H do composto **3g** (400 MHz, CDCl_3).



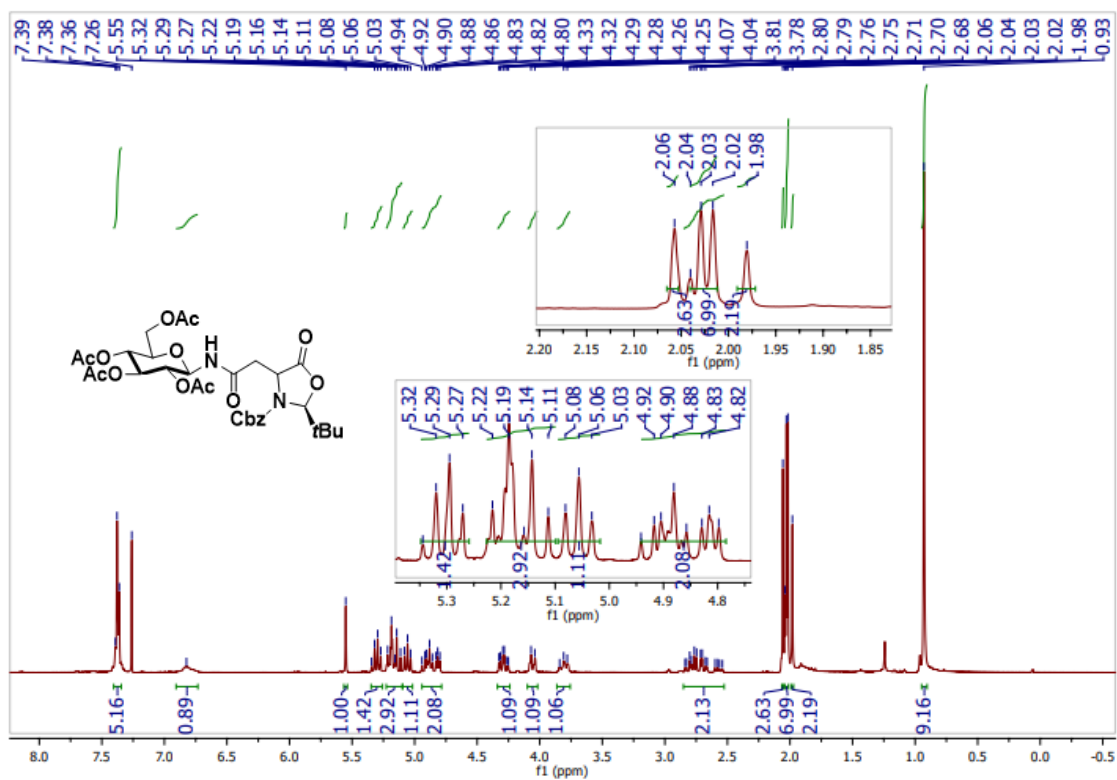
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** (100 MHz, CDCl_3).



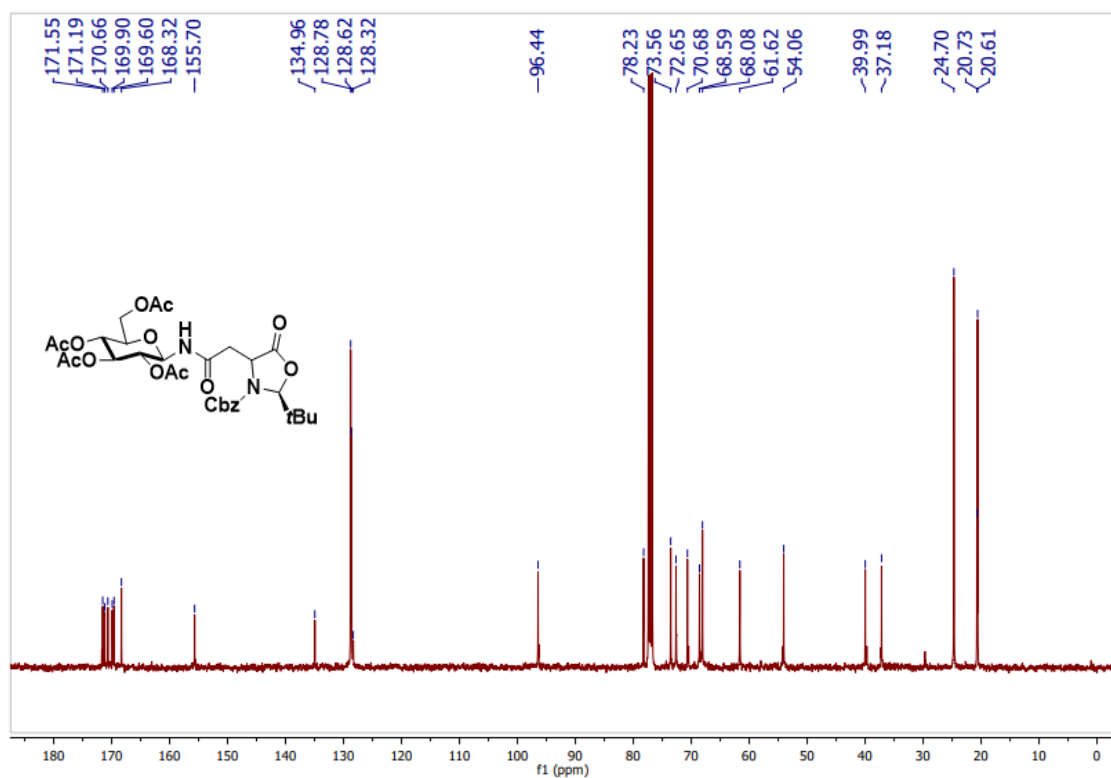
Espectro de RMN ^1H do composto **3h** (400 MHz, CDCl_3).



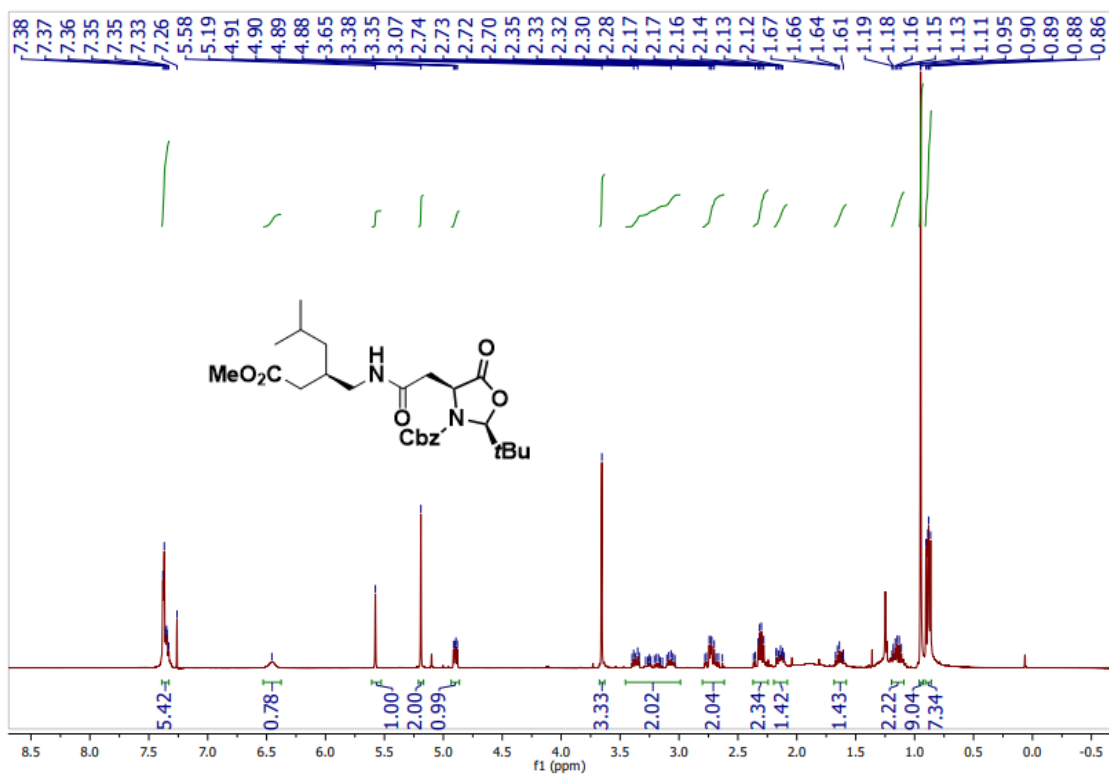
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** (100 MHz, CDCl_3).



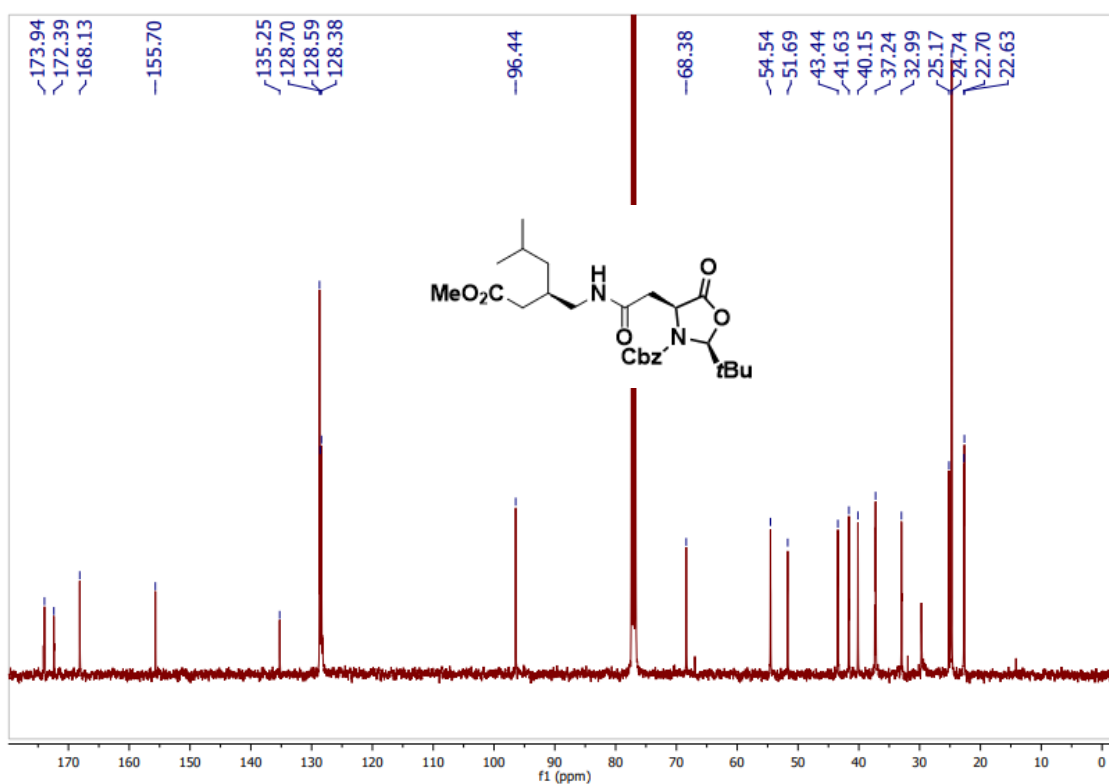
Espectro de RMN ^1H do composto **3i** (400 MHz, CDCl_3).



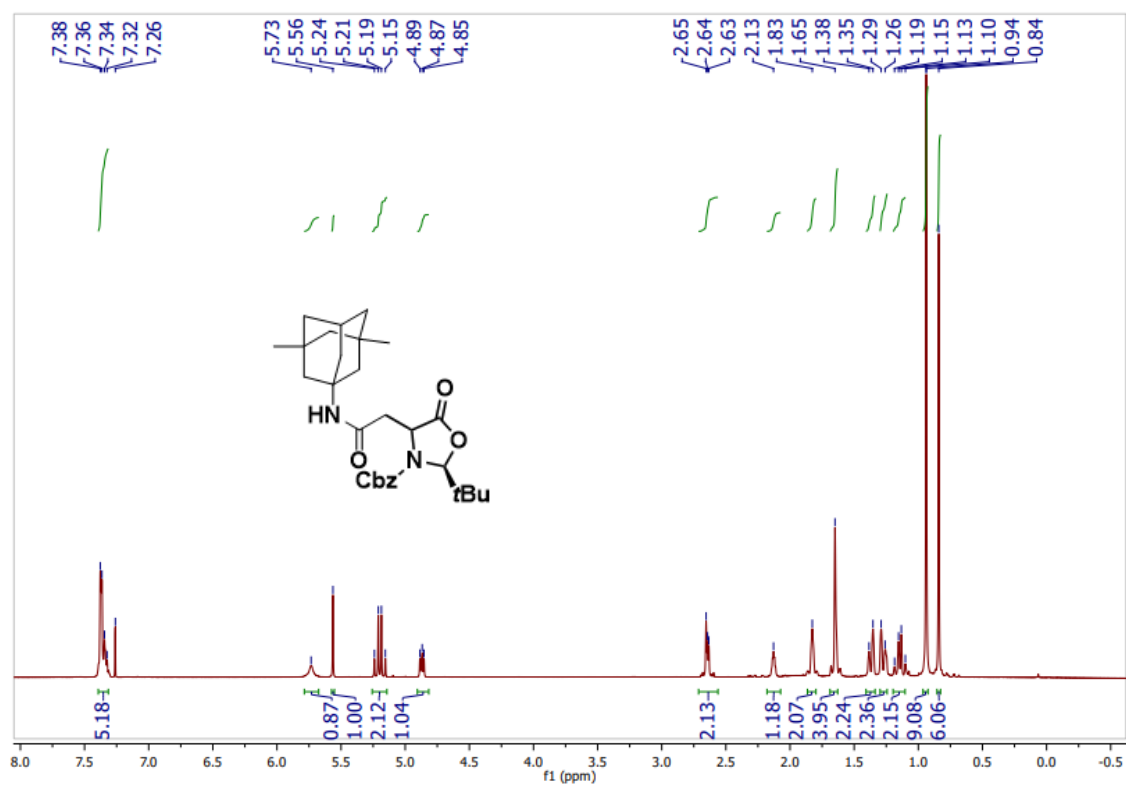
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** (100 MHz, CDCl_3).



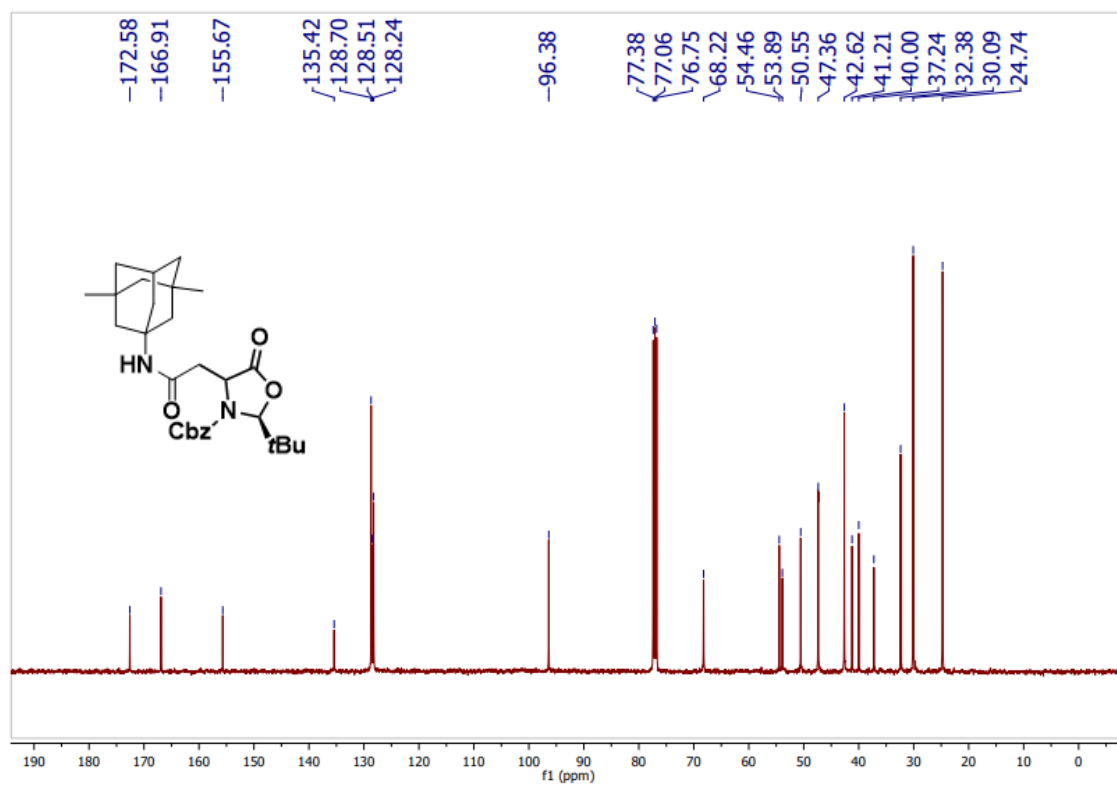
Espectro de RMN ^1H do composto **3j** (400 MHz, CDCl_3).



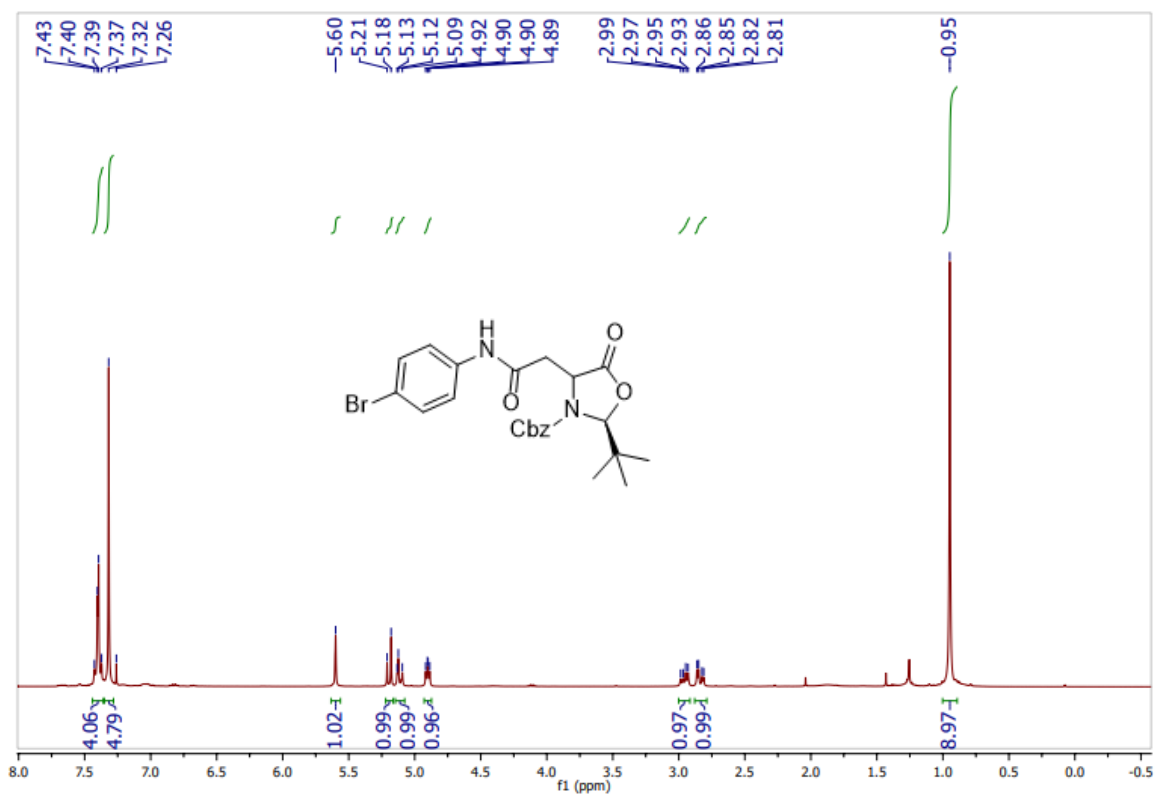
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** (100 MHz, CDCl_3).



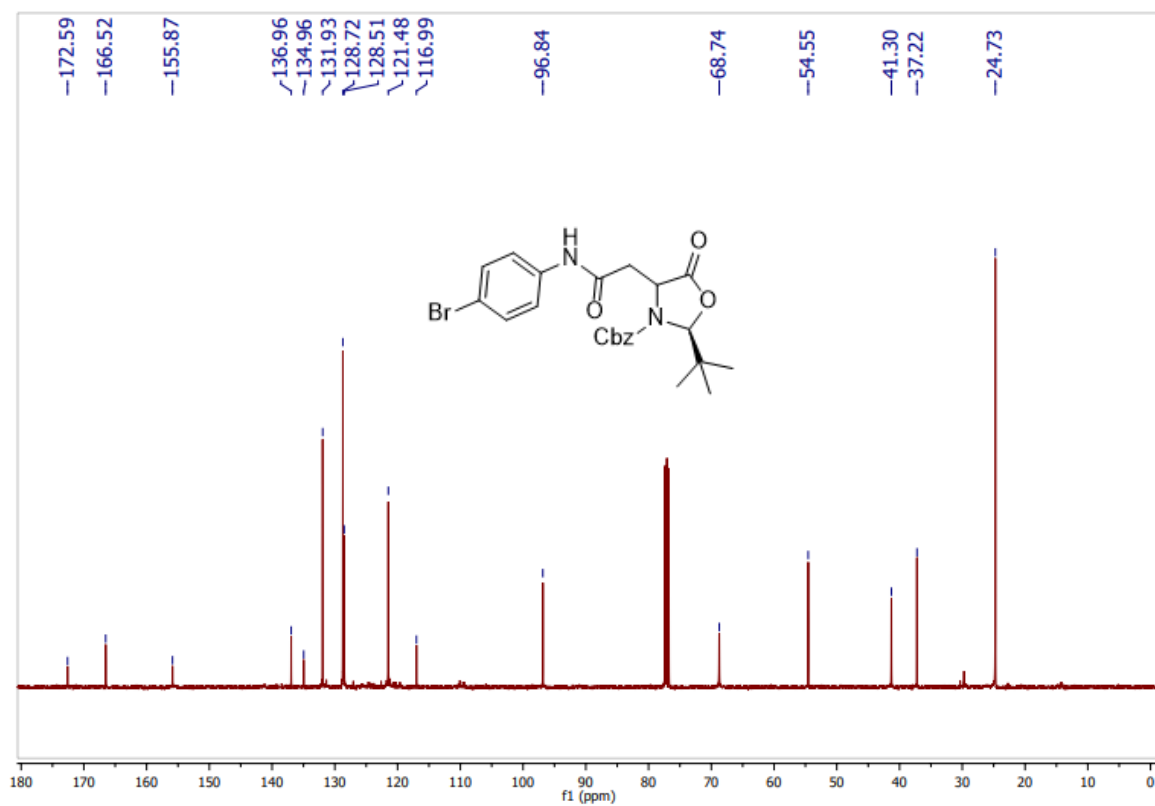
Espectro de RMN ^1H do composto **3k** (400 MHz, CDCl_3).



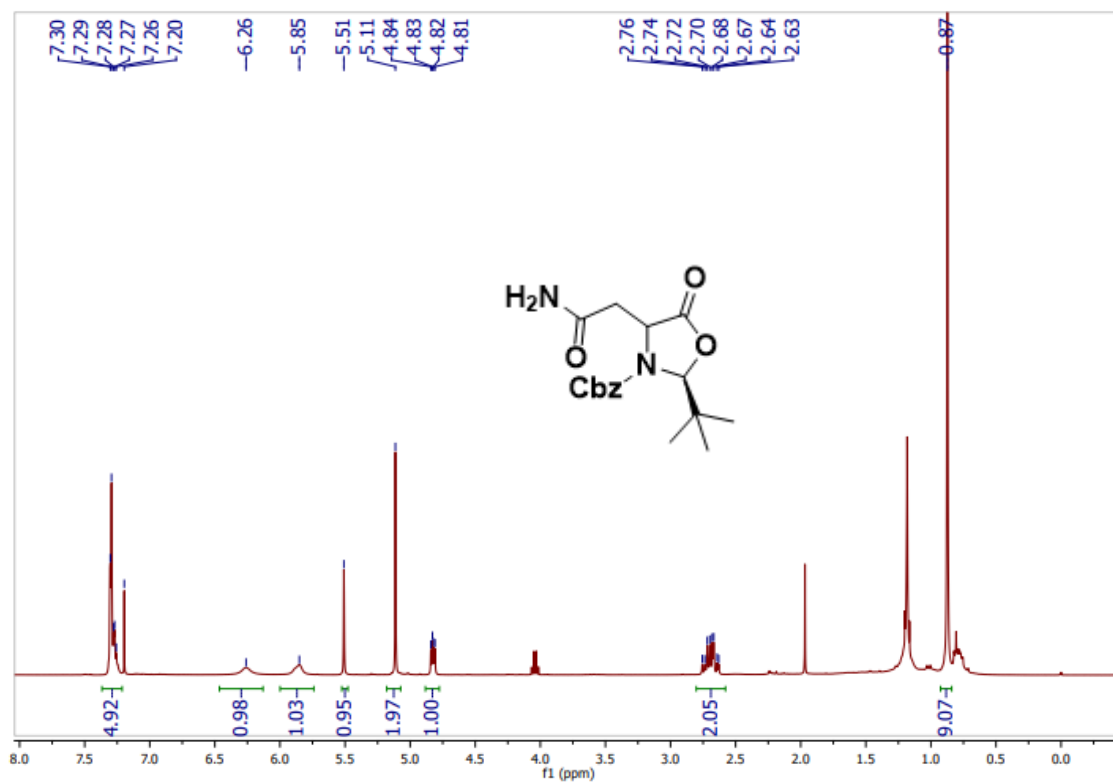
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** (100 MHz, CDCl_3).



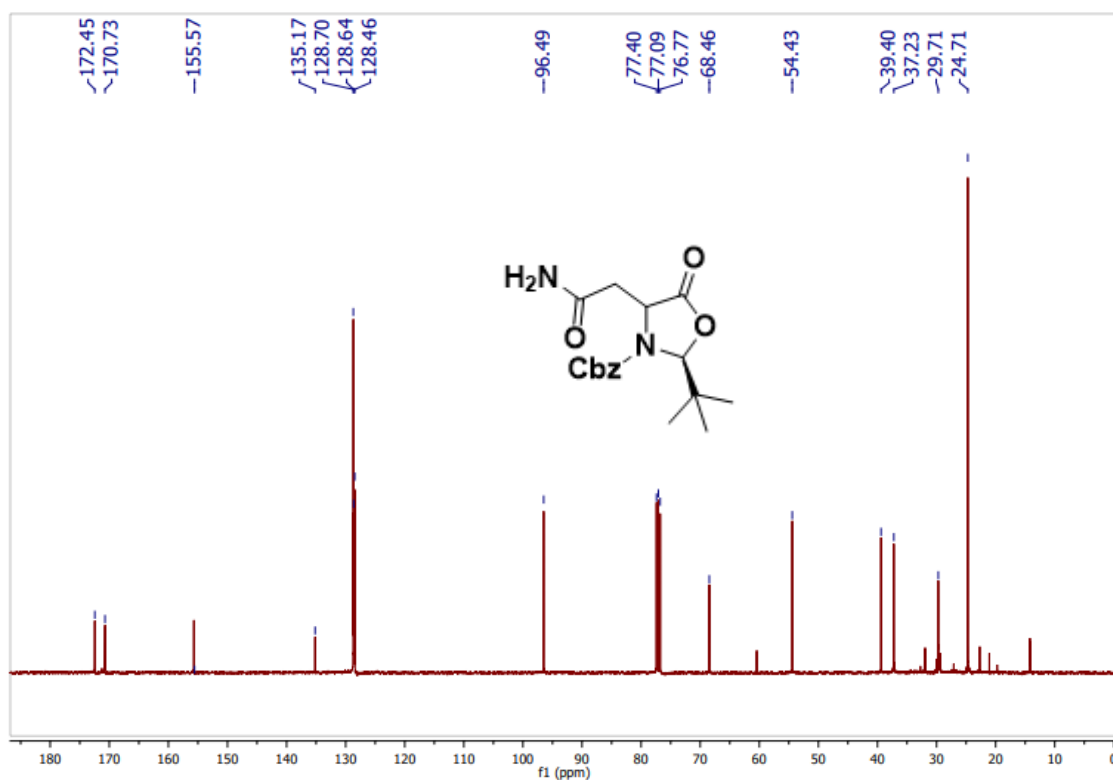
Espectro de RMN ^1H do composto **31** (400 MHz, CDCl_3).



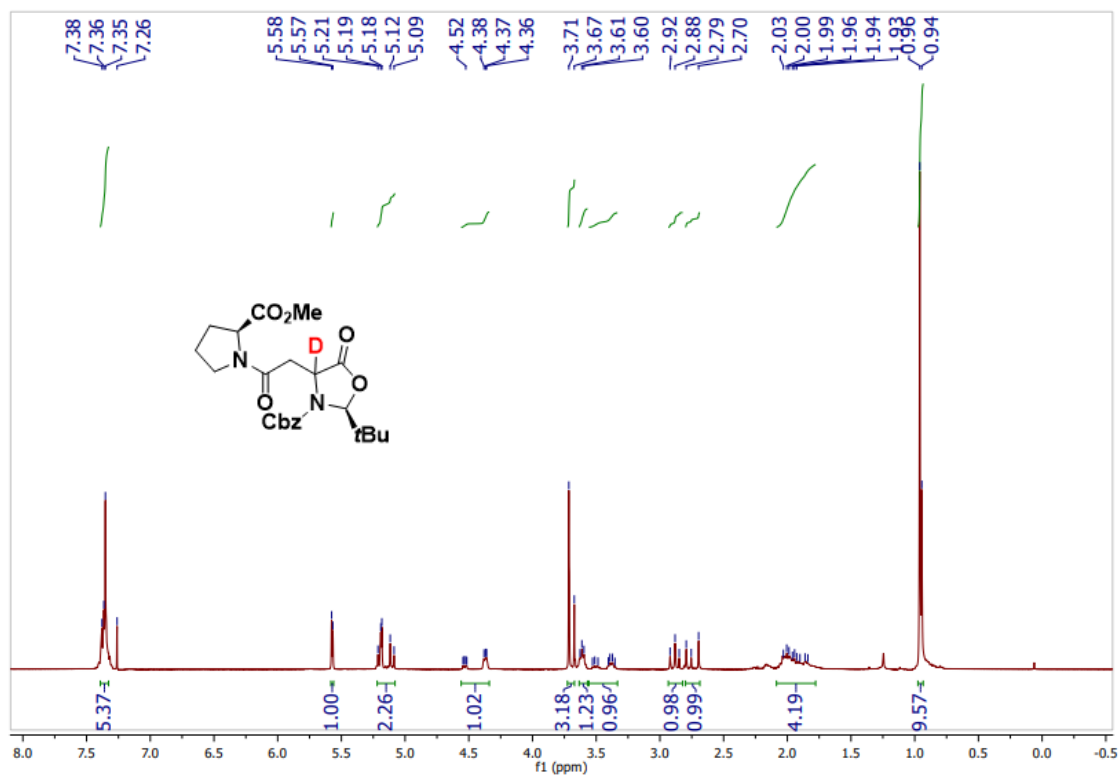
Espectro de RMN ^{13}C do composto **31** (100 MHz, CDCl_3).



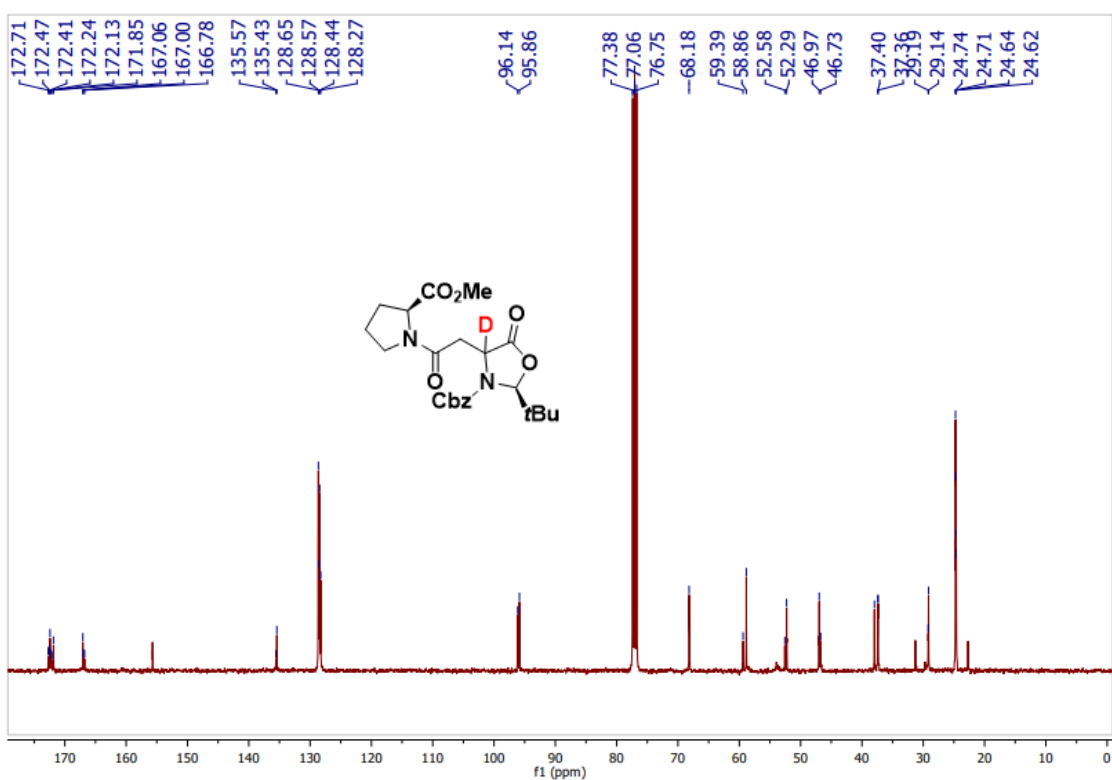
Espectro de RMN ^1H do composto **3n** (400 MHz, CDCl_3).



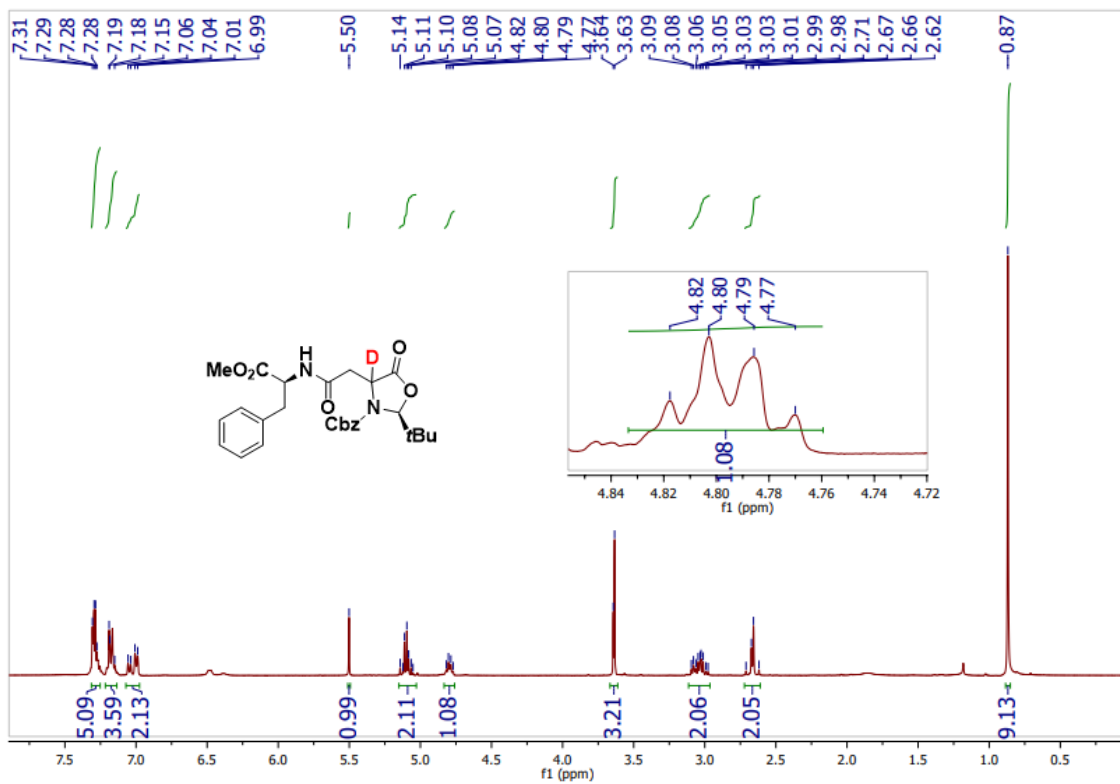
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** (100 MHz, CDCl_3).



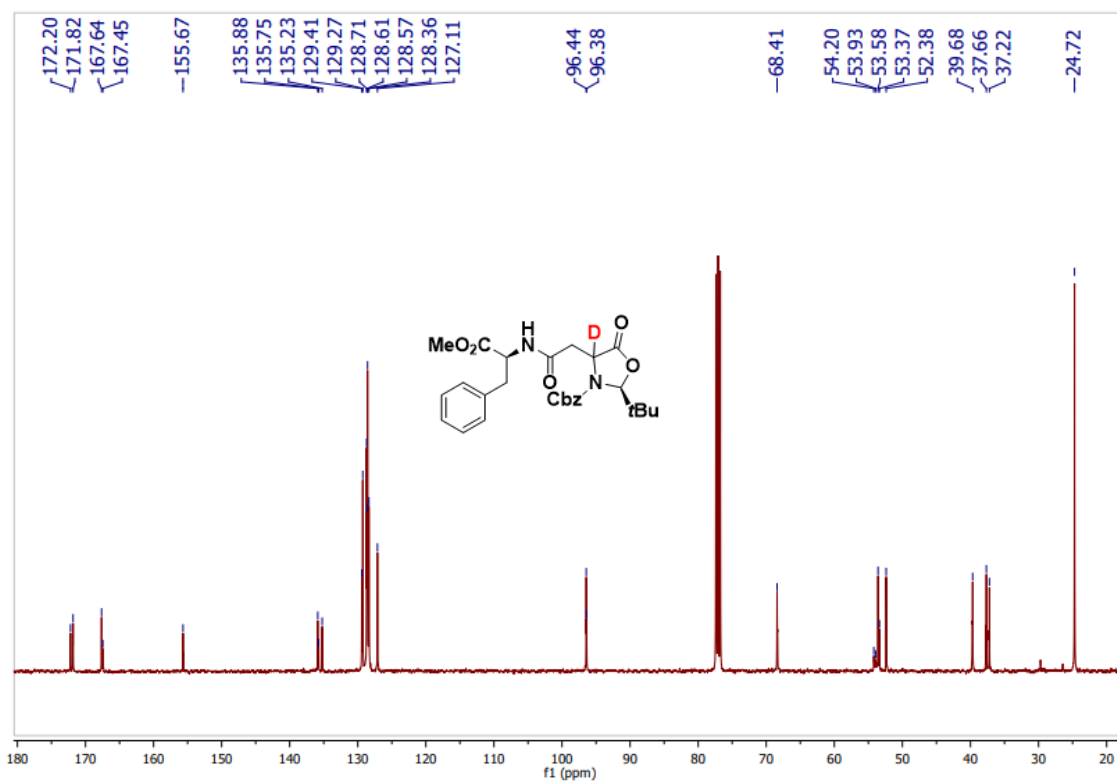
Espectro de RMN ¹H do composto **4a** (400 MHz, CDCl₃).



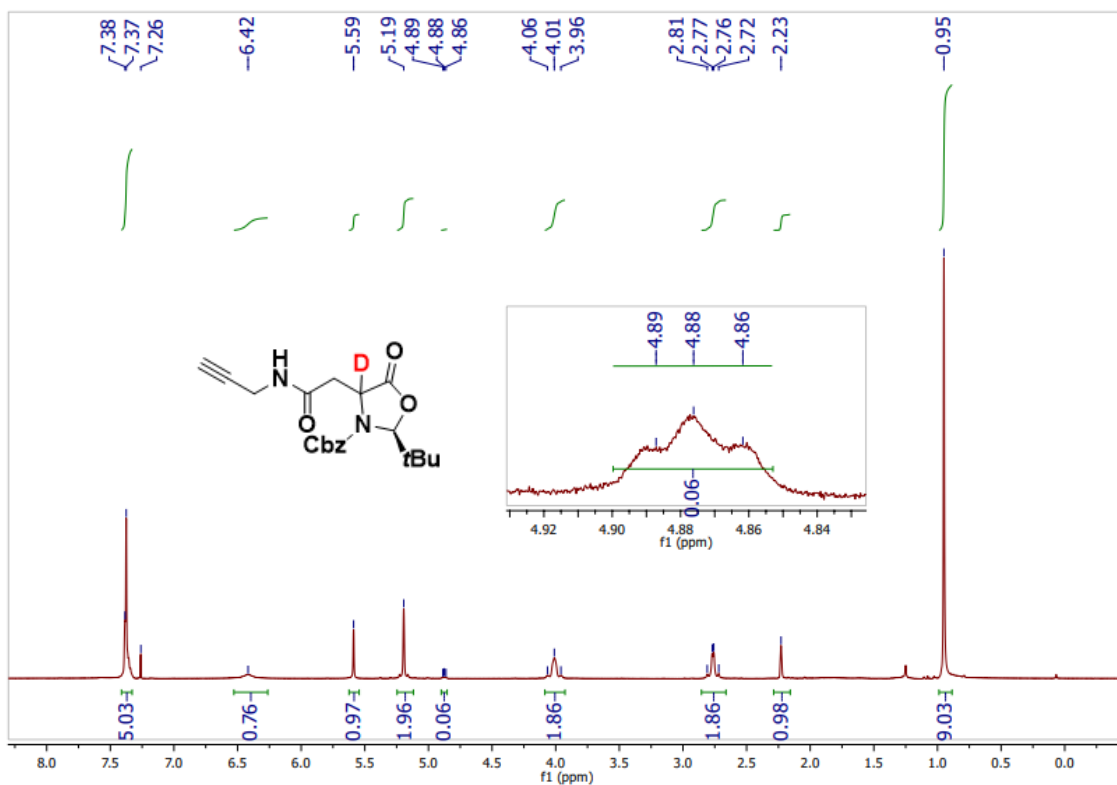
Espectro de RMN ¹³C do composto **4a** (100 MHz, CDCl₃).



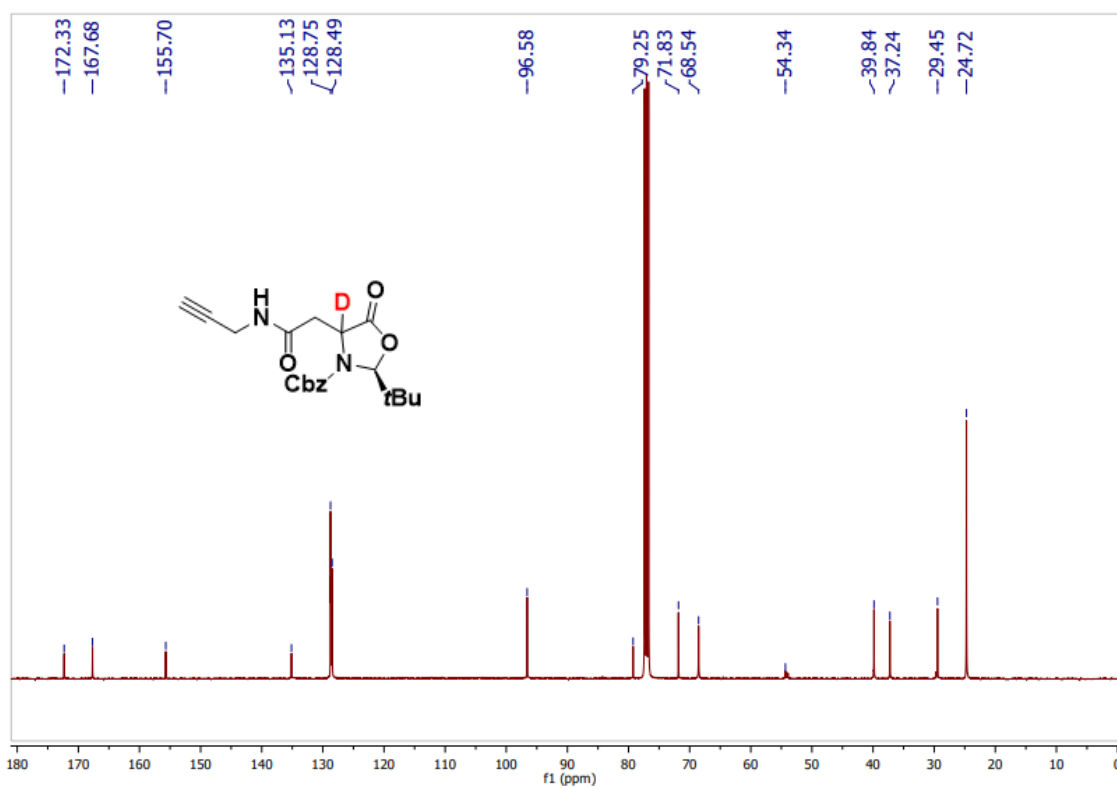
Espectro de RMN ^1H do composto **4b** (400 MHz, CDCl_3).



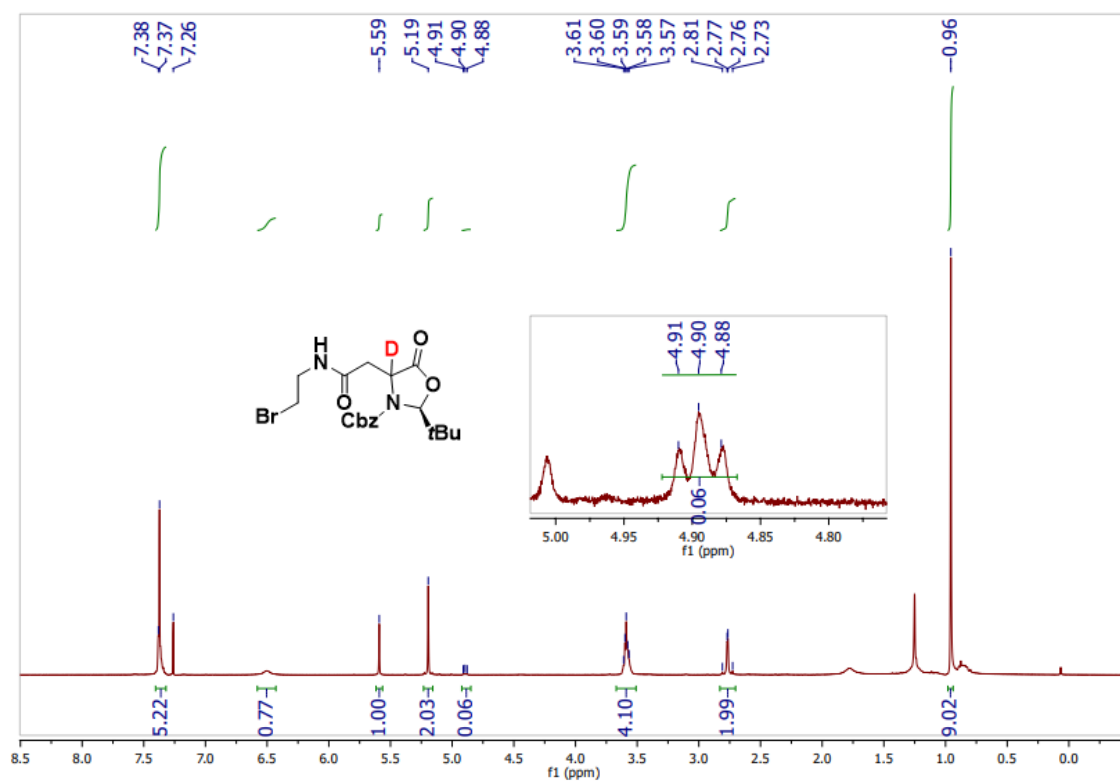
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** (100 MHz, CDCl_3).



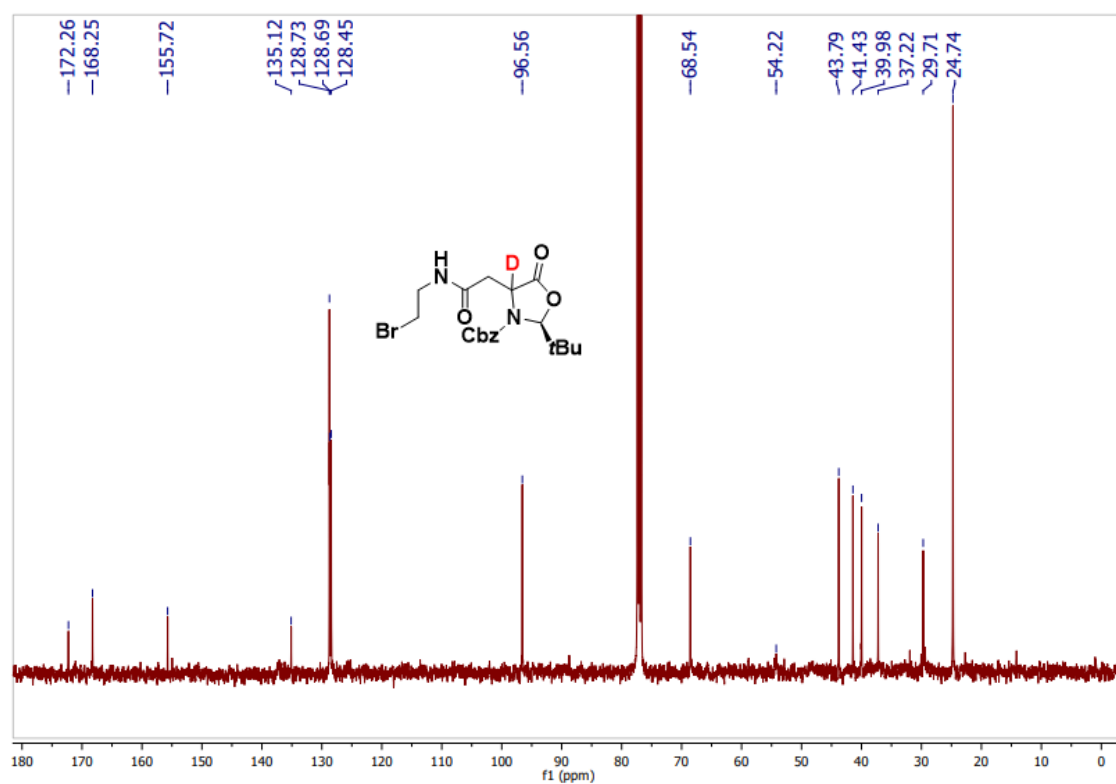
Espectro de RMN ^1H do composto **4c** (400 MHz, CDCl_3).



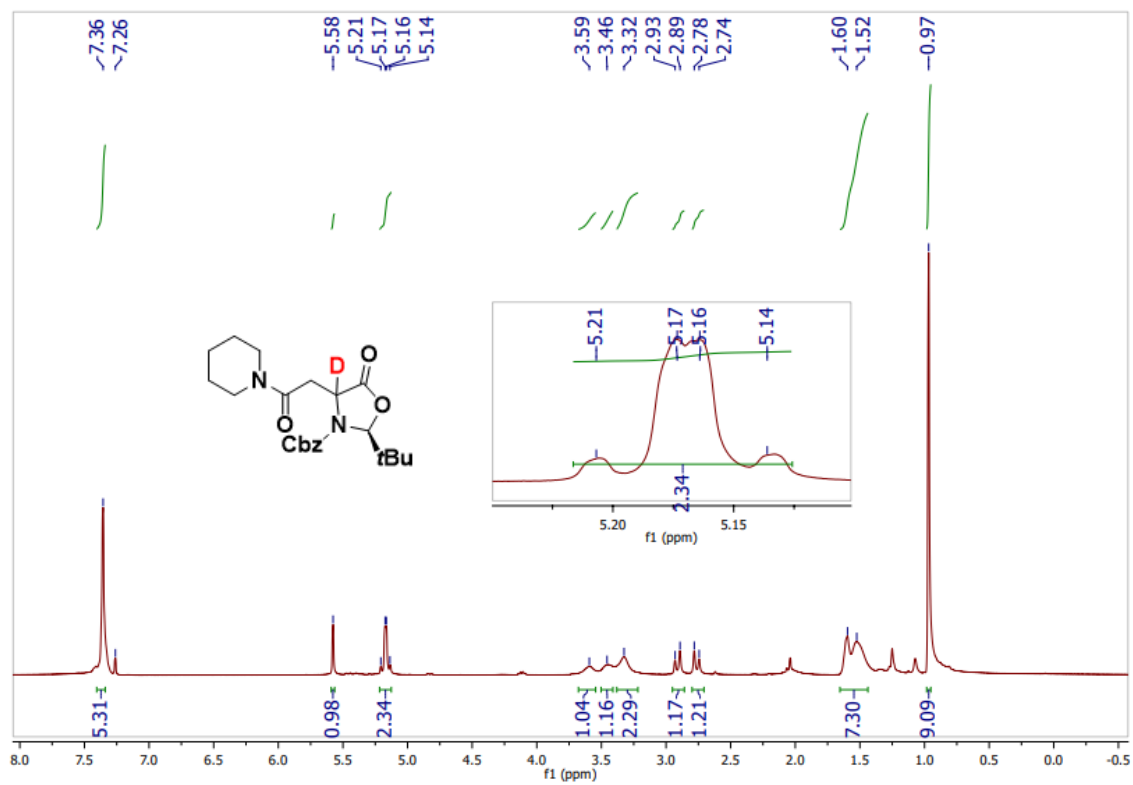
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** (100 MHz, CDCl_3).



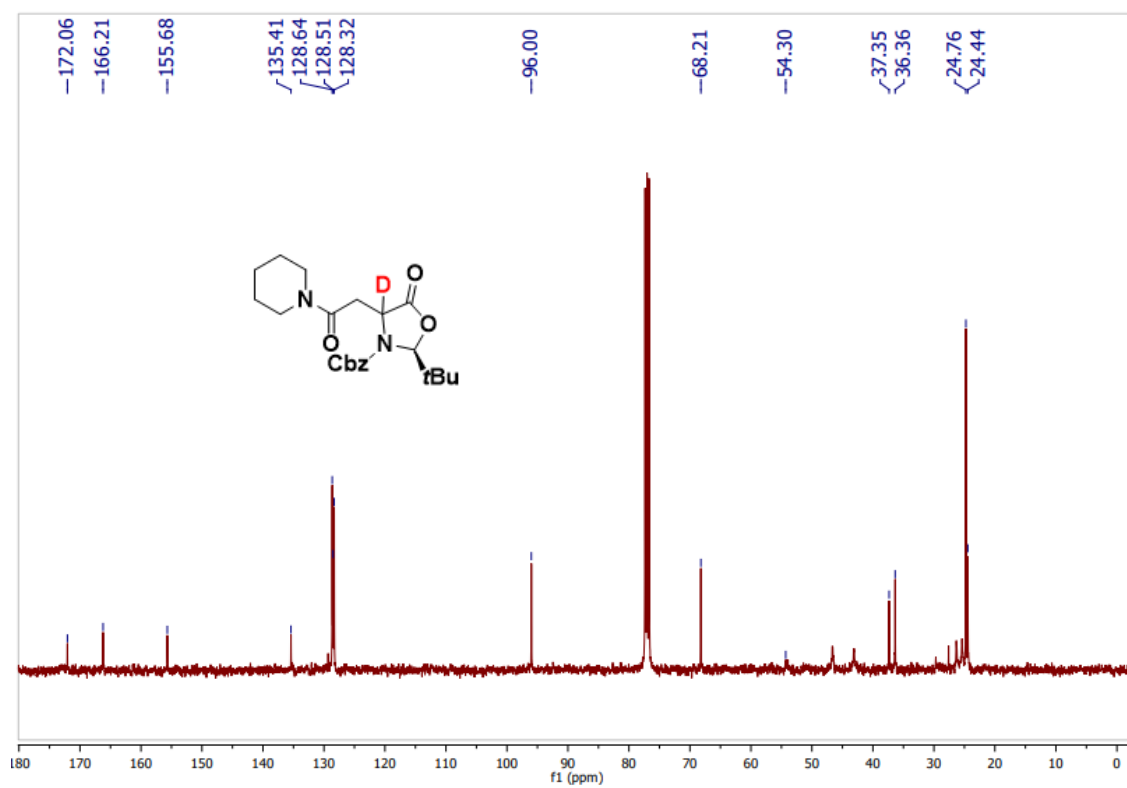
Espectro de RMN ^1H do composto **4d** (400 MHz, CDCl_3).



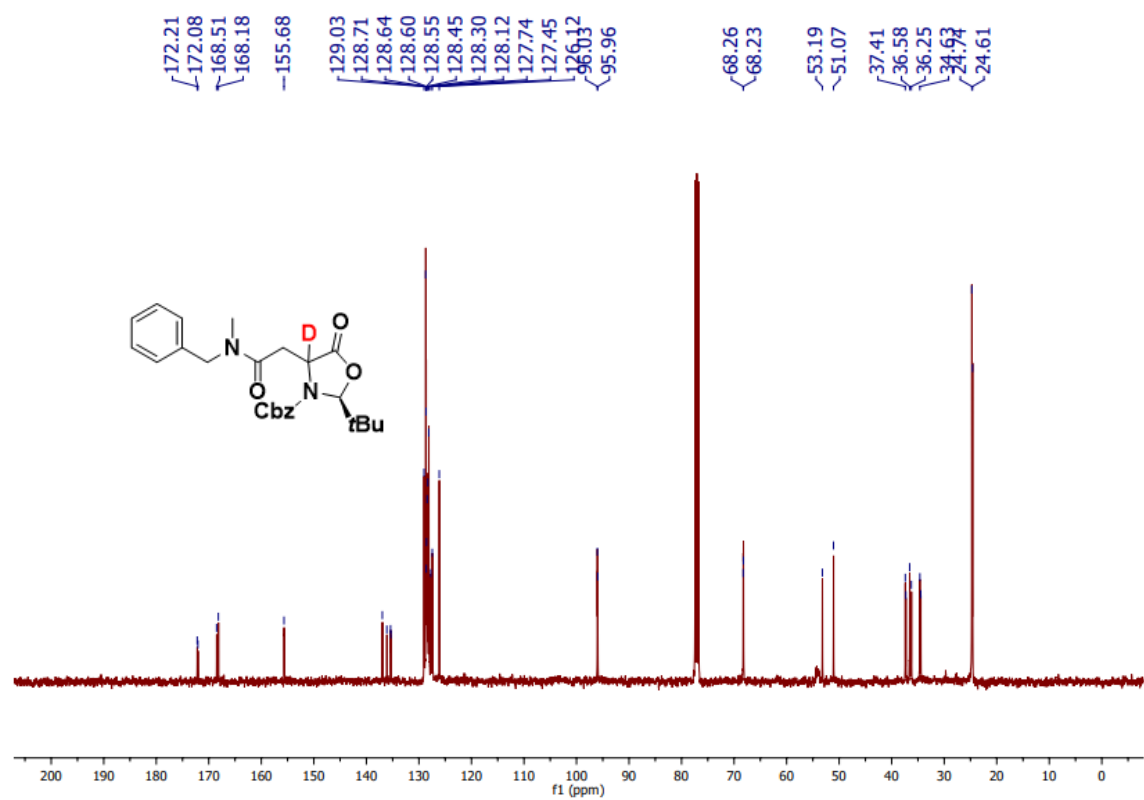
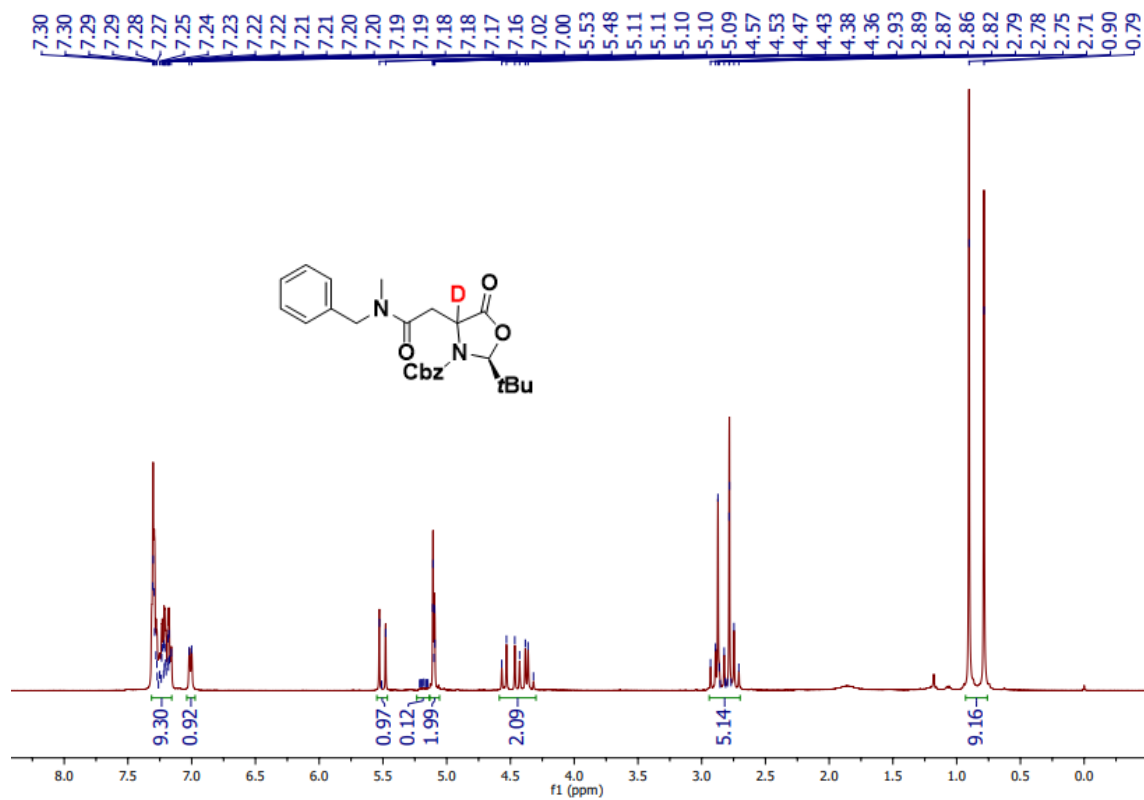
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** (100 MHz, CDCl_3).

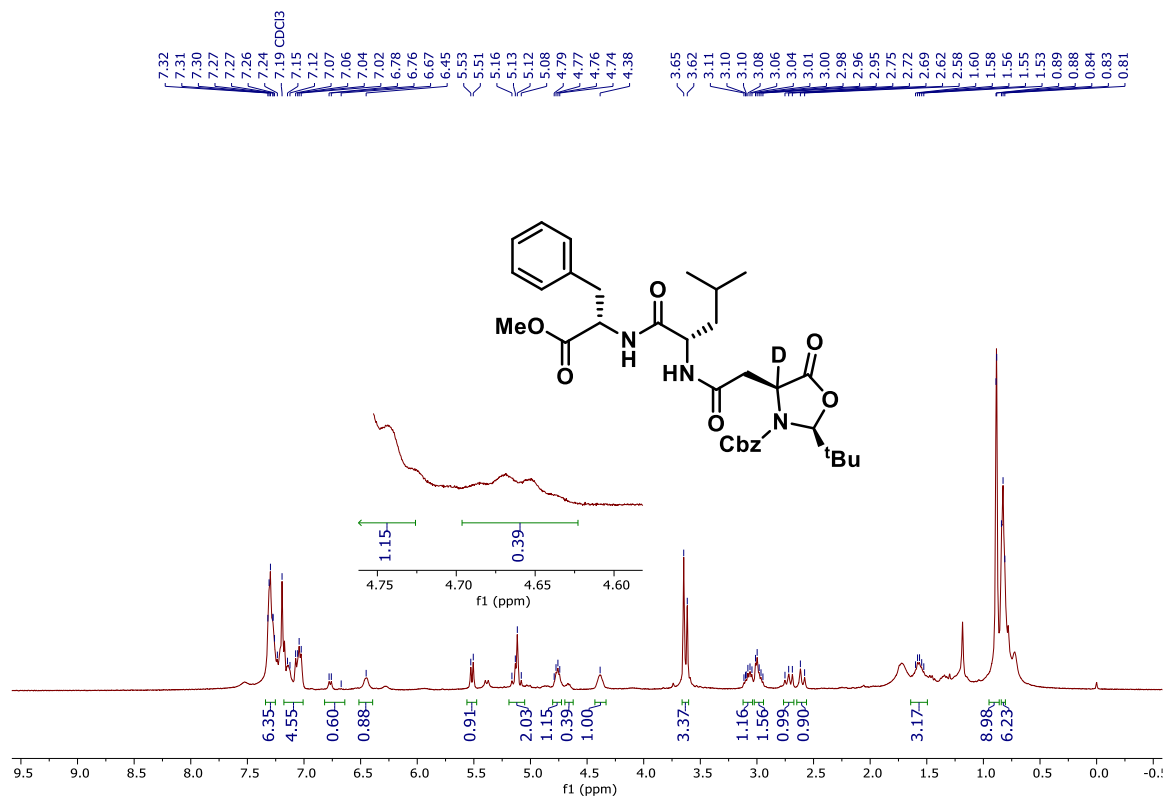


Espectro de RMN ¹H do composto **4f** (400 MHz, CDCl₃).

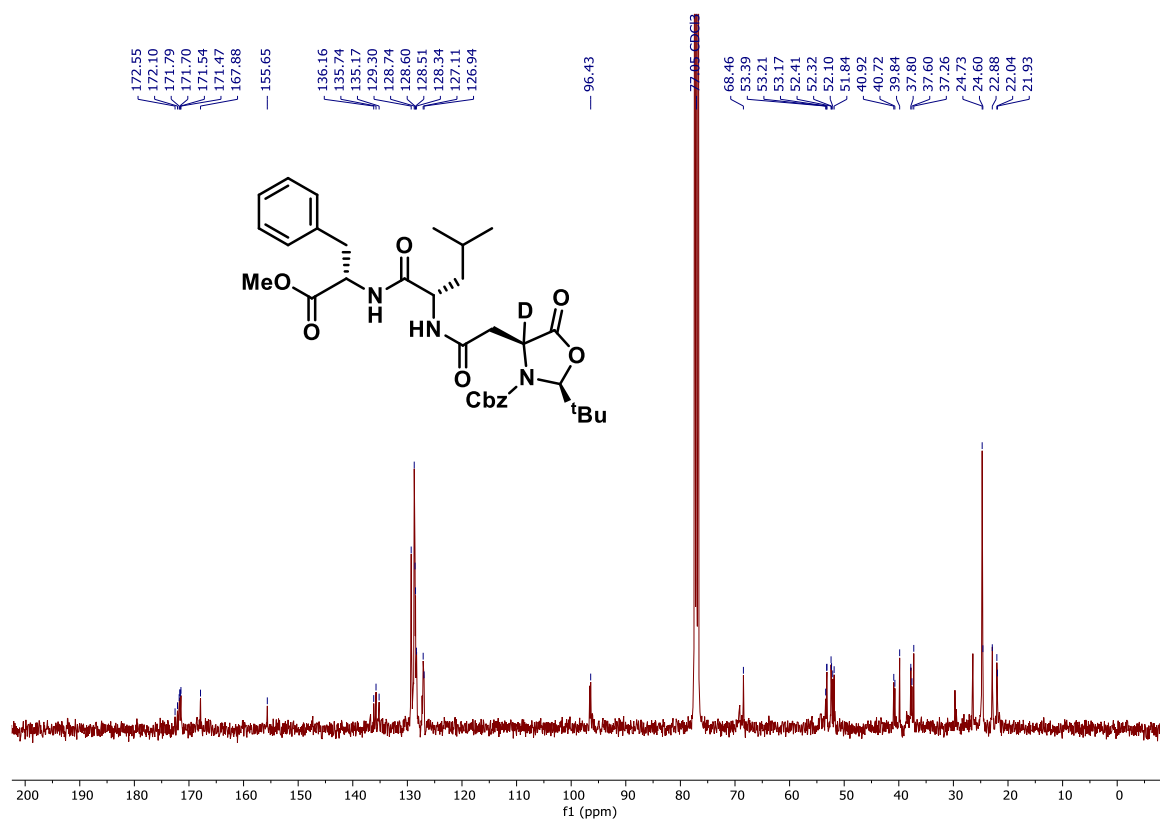


Espectro de RMN ¹³C do composto **4f** (100 MHz, CDCl₃).

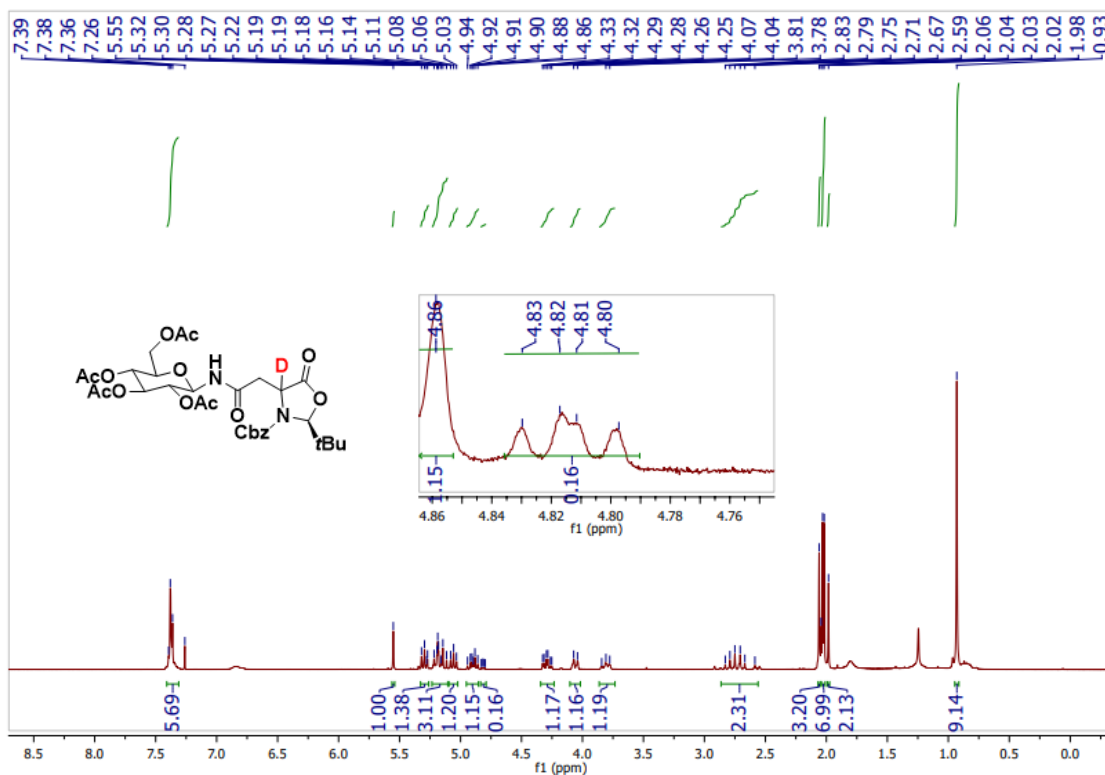




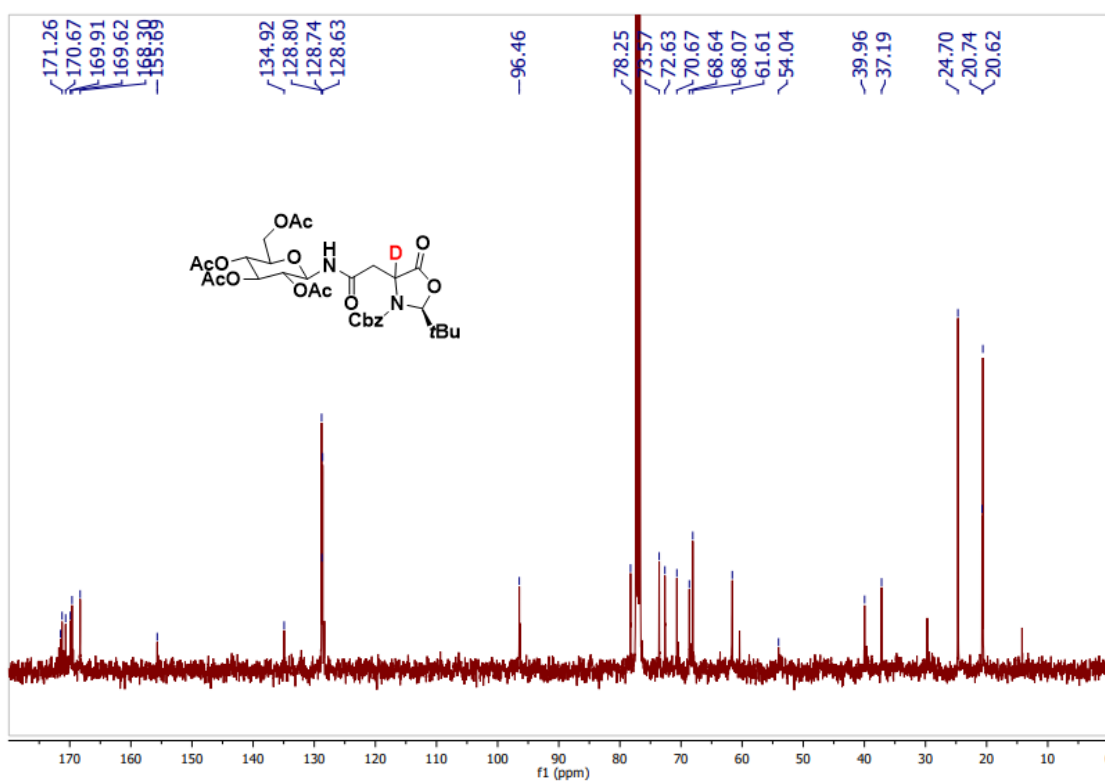
Espectro de RMN ^1H do composto **4h** (400 MHz, CDCl_3).



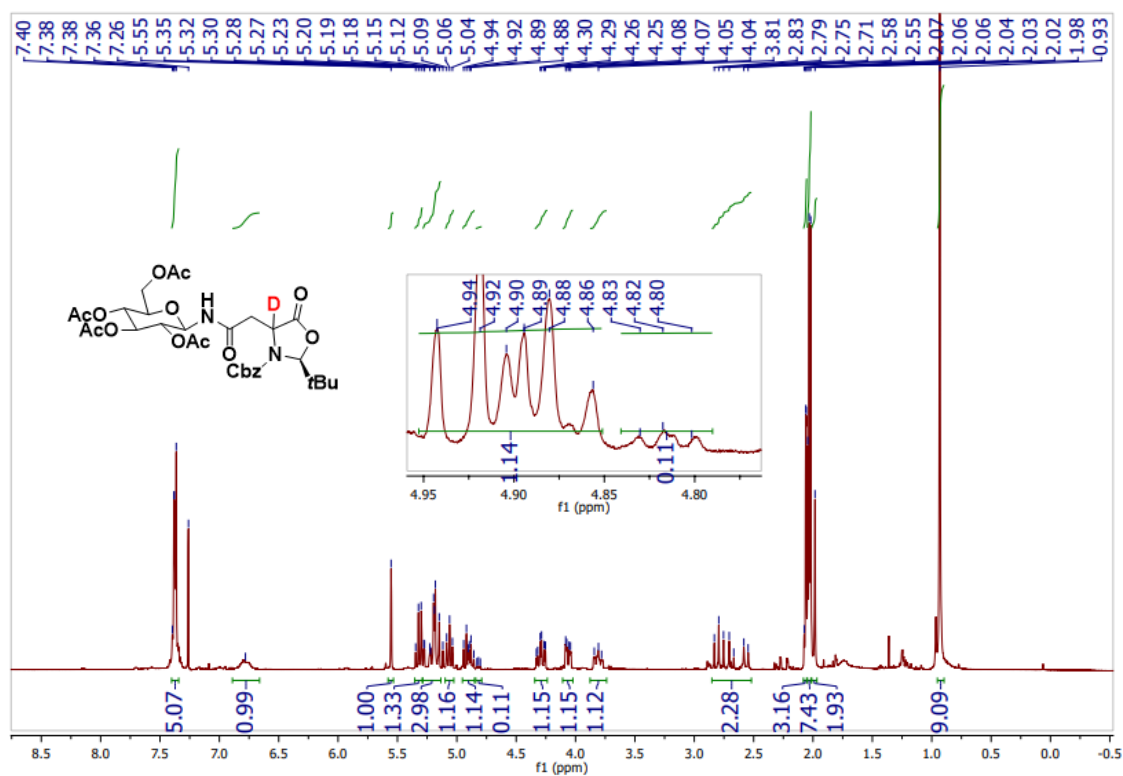
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4h** (100 MHz, CDCl_3).



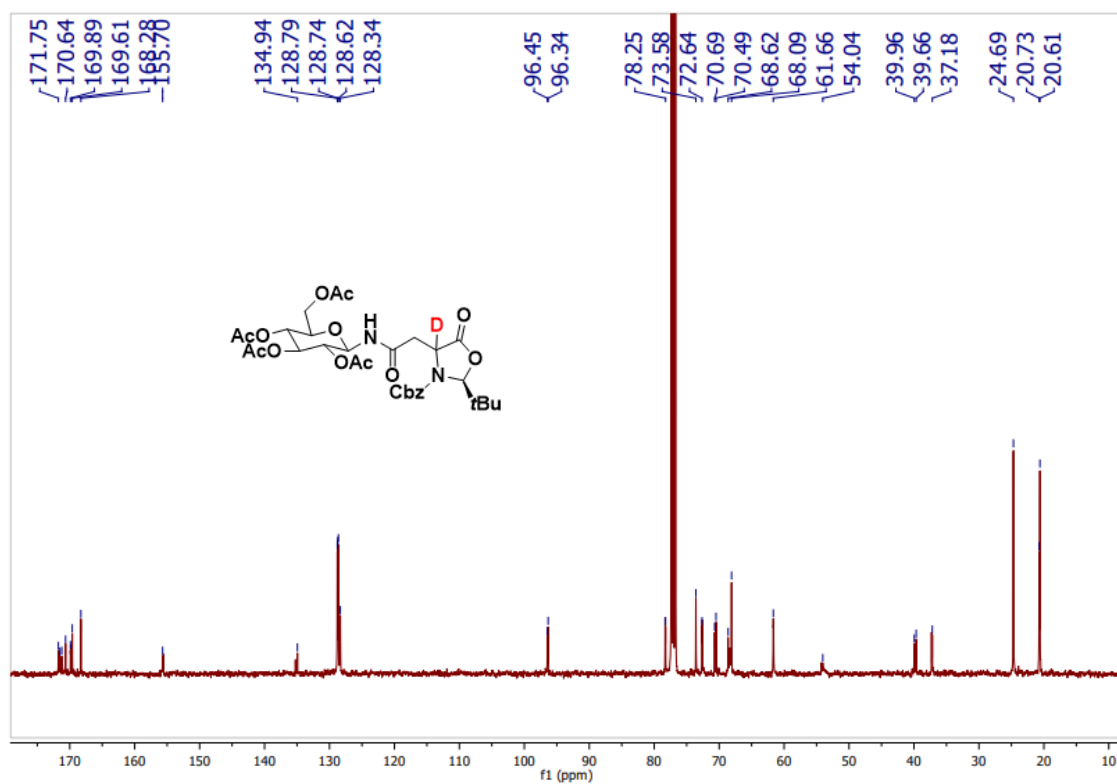
Espectro de RMN ^1H do composto **4i** em batelada (400 MHz, CDCl_3).



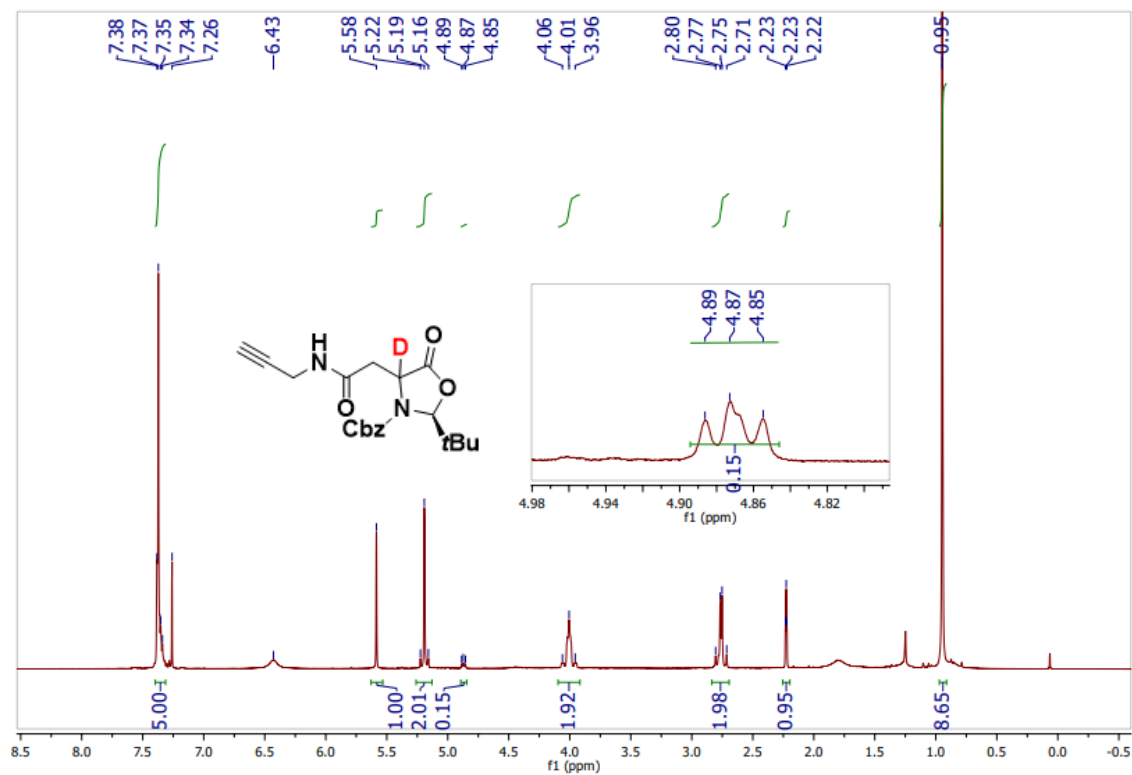
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4i** em batelada (100 MHz, CDCl_3).



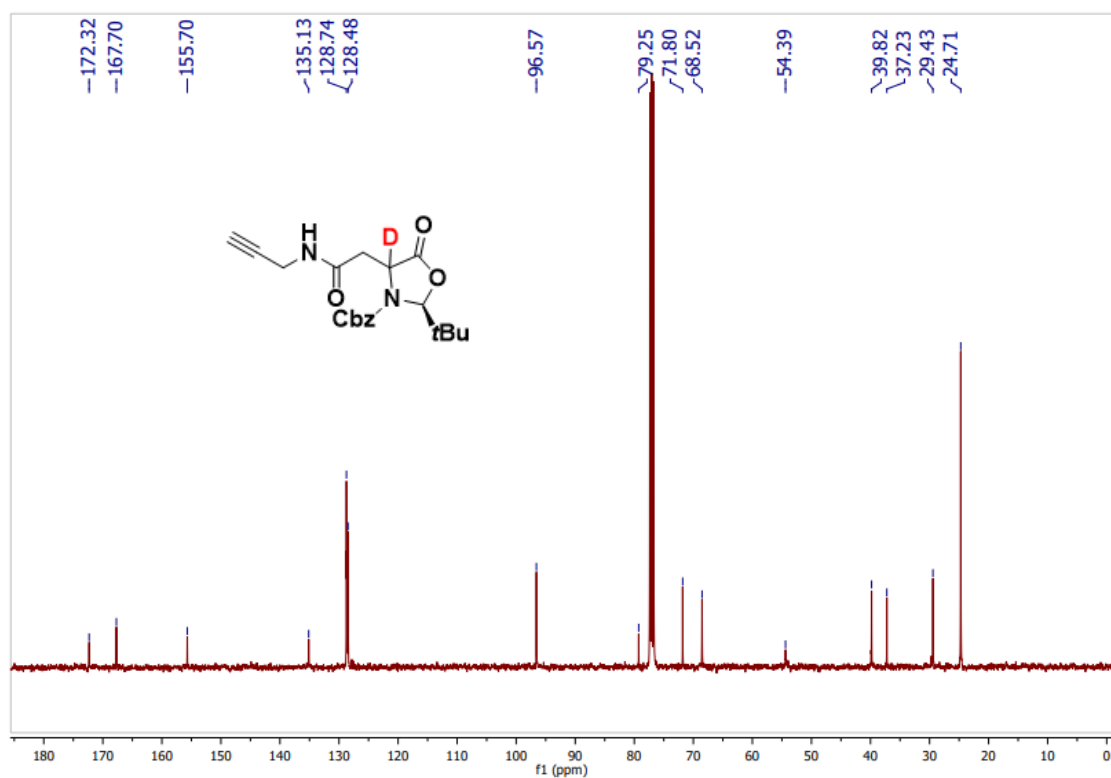
Espectro de RMN ^1H do composto **4i** em fluxo (400 MHz, CDCl_3).



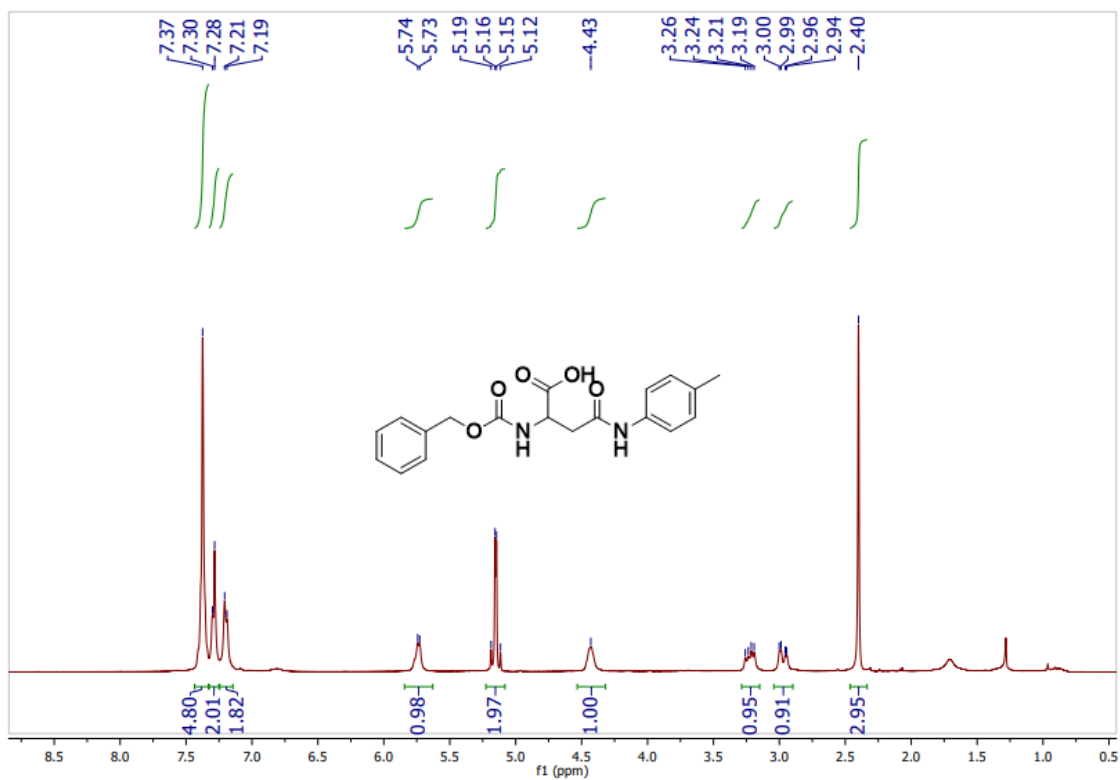
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4i** em fluxo (100 MHz, CDCl_3).



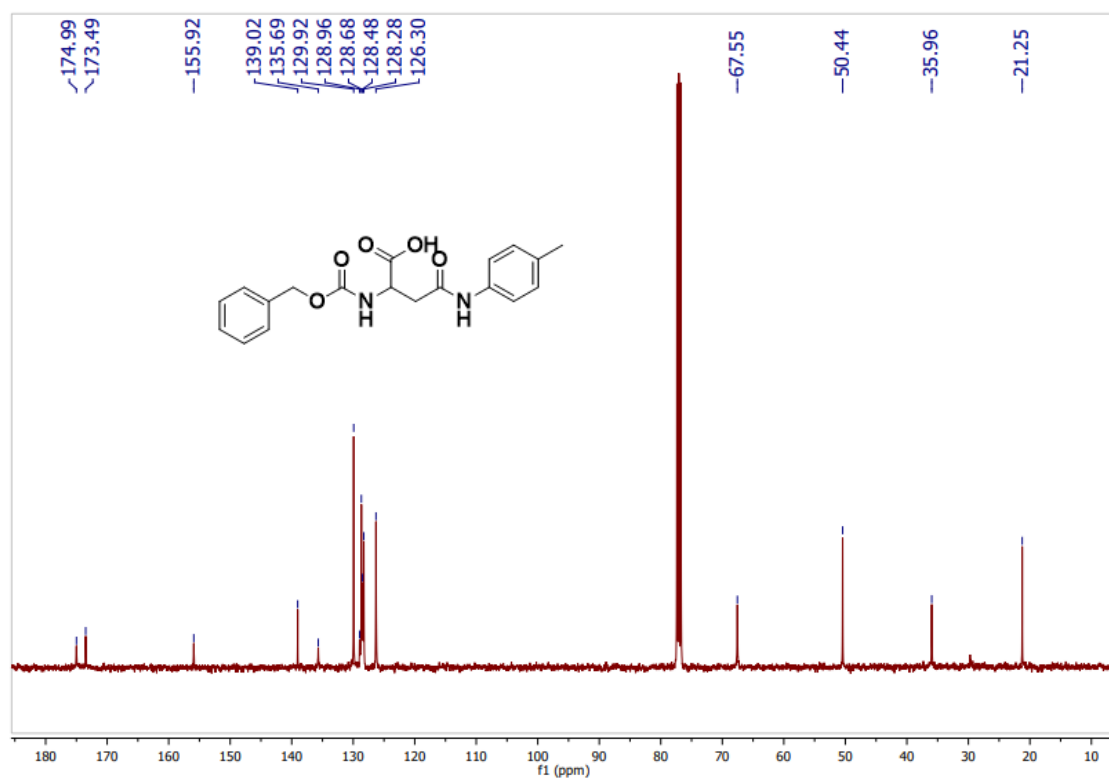
Espectro de RMN ^1H do composto **4c** em fluxo (400 MHz, CDCl_3).



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



Espectro de RMN ^1H do composto **6** (400 MHz, CDCl_3).



Espectro de RMN ^{13}C do composto **6** (100 MHz, CDCl_3).

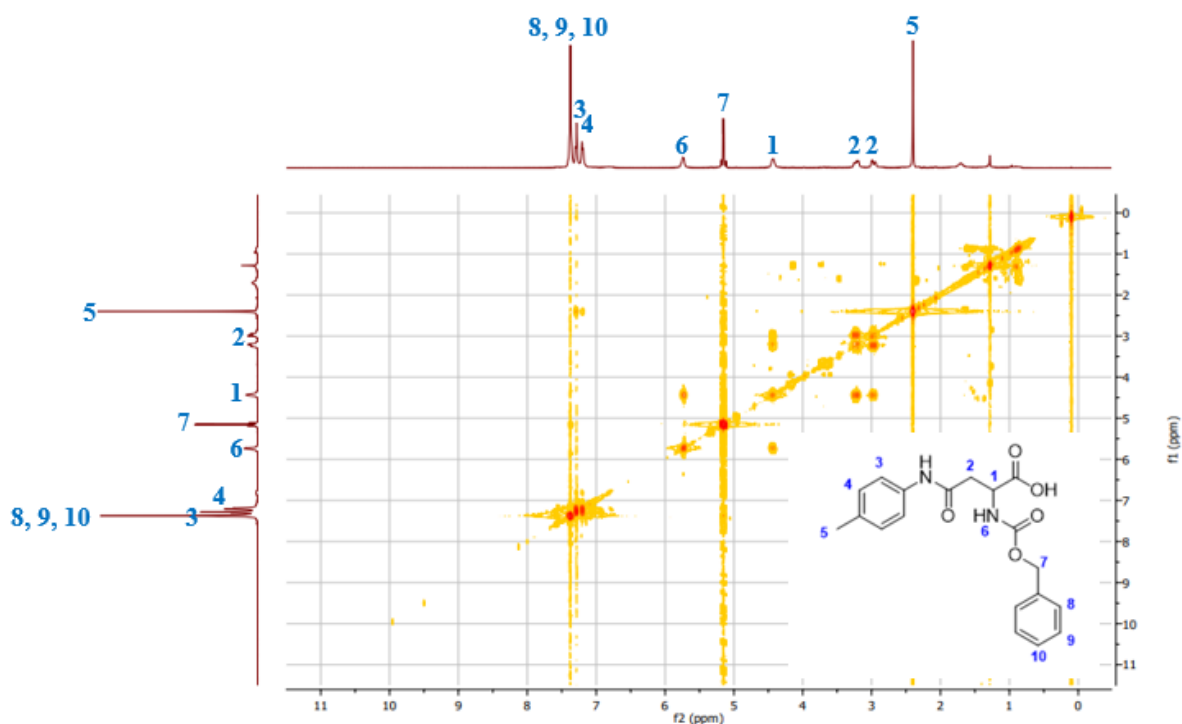


Figura 13: Experimento de COSY (f1: 400 MHz, f2: 400 MHz, CDCl_3) do composto isolado.

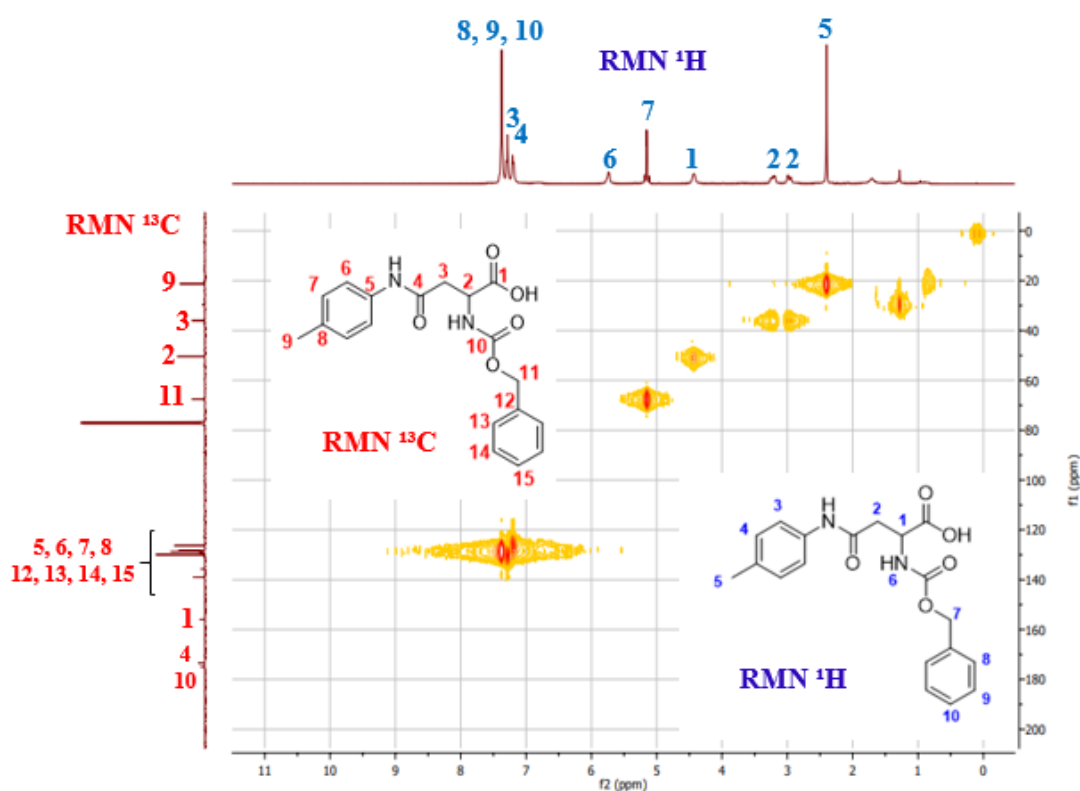
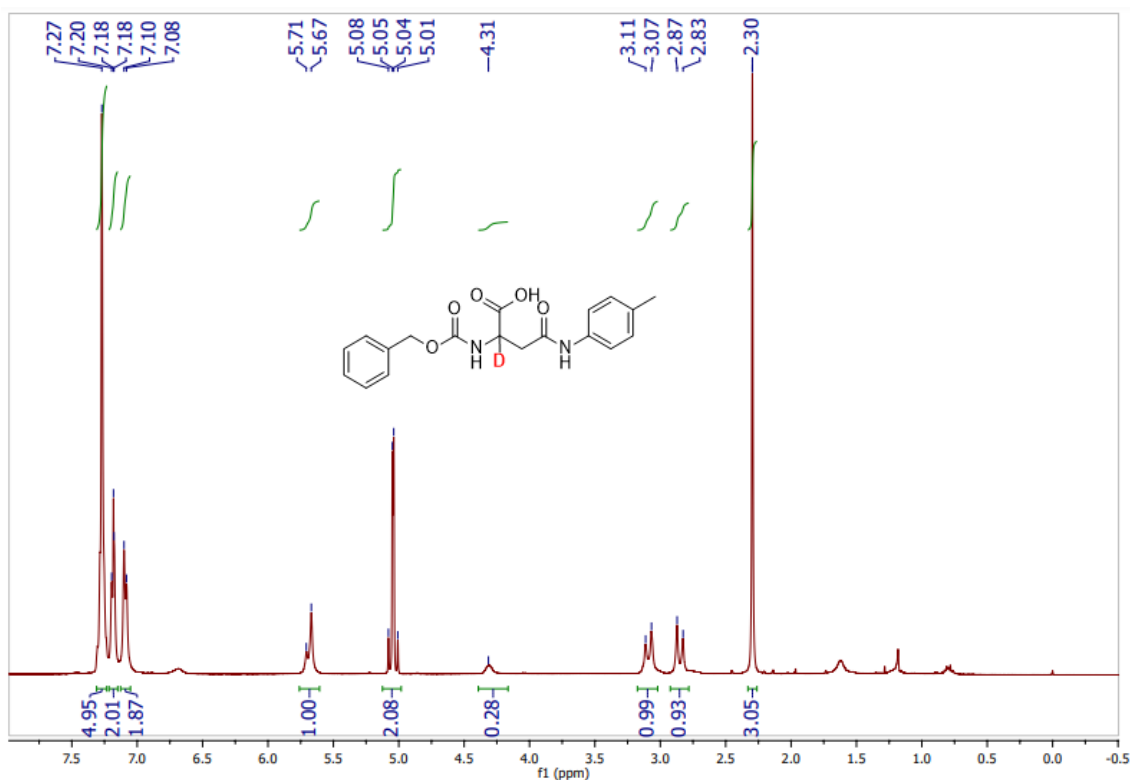
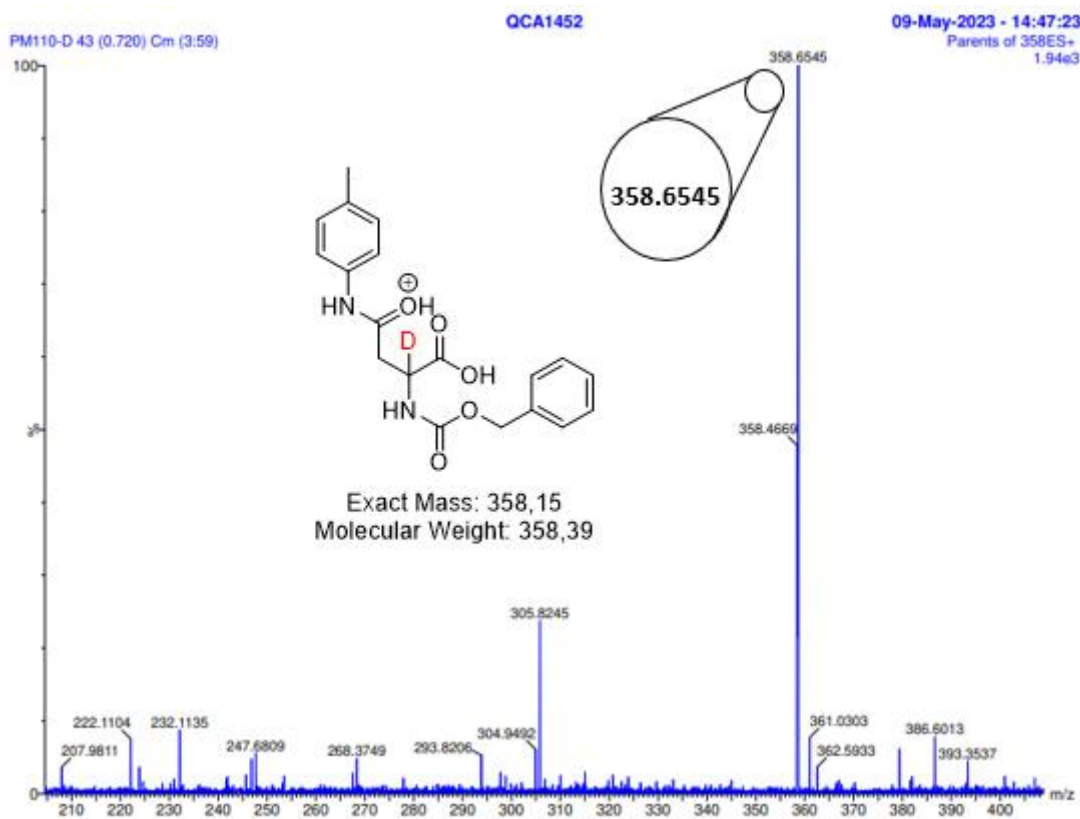


Figura 14: Experimento de HSQC (f1: 100 MHz, f2: 400 MHz, CDCl_3) do composto isolado.



Espectro de RMN ^1H do composto **7** (400 MHz, CDCl_3).



Espectro de massas de baixa resolução do composto **7**.