



Universidade de Brasília
Instituto de Química

**Estudos Visando à Síntese de Organocatalisadores
do Tipo Sulfonilamidas/Uréias Quirais e a Síntese
Diastereosseletiva de Amino ésteres Secundários
Não Naturais via Reações de Ugi (U-5C-4CR),
Mediada por Ácidos de Lewis**

Milenna Milhomem Sena

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

Brasília
Julho de 2012

Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**Estudos Visando à Síntese de Organocatalisadores
do Tipo Sulfonilamidas/Uréias Quirais e a Síntese
Diastereosseletiva de Amino ésteres Secundários
Não Naturais via Reações de Ugi (U-5C-4CR),
Mediada por Ácidos de Lewis**

Milenna Milhomem Sena

Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

Área de concentração: Química Orgânica

Brasília, 13 de Julho de 2012.

*Aos meus pais, Dorival e Gorete,
por me ensinarem a lutar pelos meus ideais
e por me apoiarem em todos momentos da minha vida.*

Agradecimentos

A Deus que sempre me orienta e me dá forças para superar os obstáculos.

Aos meus pais, Dorival e Gorete, pelas oportunidades, incentivo, apoio e confiança que sempre depositaram em mim. Pelos seus ensinamentos ao longo da vida. Ao meu irmão, Rodrigo, pela torcida e companheirismo.

Ao meu namorado, Sidnei, pelo carinho, paciência e por estar sempre ao meu lado apoiando.

Ao professor Dr. Rafael Oliveira Rocha, pela orientação e aprendizado que me proporcionou durante o período. Pela confiança e por acreditar no meu potencial.

Aos colegas do LITMO: Leandro, Saulo, Betinho, Diego e Felipe pela amizade e ajuda no dia a dia do laboratório. Ao aluno de IC, Gecimar, pela ajuda nas inúmeras reações e colunas durante o último semestre.

As professoras do LITMO, Dra. Maria Lucília dos Santos e Dra. Maria Márcia Murta. E aos professores Dr. Angelo Machado e Dra. Inês Sabioni por criarem e orientarem o Grupo Tutorial de Química Orgânica.

Aos professores Dr. Márcio Weber Paixão, Dr. Angelo Henrique de Lira Machado e Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade por aceitarem participar da Banca Examinadora.

A UnB e ao Instituto de Química.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

Resumo

Nos últimos anos, um crescente número de publicações sobre o desenvolvimento e utilização de novos organocatalisadores tem sido reportado na literatura. Dentre os diversos tipos de novas moléculas utilizadas com este objetivo, podem ser destacadas aquelas contendo um grupo uréia, tiouréia ou sulfonamidas as quais são capazes de ativar nucleófilos e/ou eletrófilos por meio de ligações de hidrogênio e consequentemente induzirem assimetria ao produto desejado. Com esse intuito, na primeira parte deste trabalho foi realizado um estudo visando à síntese de novos organocatalisadores do tipo sulfonilamidas/uréias quirais através da reação entre diferentes amino ésteres e o cloreto de sulfonilisocianato (CSI). Diferentes condições reacionais foram testadas, entretanto, os resultados obtidos não foram satisfatórios uma vez que não se pôde caracterizar tais compostos. Com base na simplicidade e eficiência das reações multicomponentes de Ugi, na segunda parte deste trabalho, foi realizado um estudo diastereosseletivo das reações de Ugi do tipo U-5C-4CR entre diferentes α -aminoácidos naturais, aldeídos aromáticos, o *tert*-butilisocianeto utilizando o metanol como solvente, para produzir amino ésteres secundários não naturais. Vários ácidos de Lewis foram investigados quanto à sua eficiência catalítica e a capacidade de indução na diastereosseletividade. Dentre os ácidos de Lewis testados, os que apresentaram melhores resultados em termos de diastereosseletividade foram o brometo de cobre (CuBr) e o perclorato de lítio (LiClO₄). Ao final deste trabalho, 15 novas moléculas foram sintetizadas em rendimentos que variaram entre 11-90% e diastereosseletividades que variaram de 1,1:1 a 13,3:1 em favor do diastereoisômero (*S,S*).

Abstract

In recent years, a growing number of publications on the development and use of new organocatalysts have been reported in the literature. Among the many new types of molecules used for this purpose, we should mention those group-containing urea, thiourea or sulfonamides groups which are able to activate nucleophiles and/or electrophiles through hydrogen bonds and to induce asymmetry to the desired product. To that end, the first part of this work involved a study toward the synthesis of new sulphonylamides/ureas likechirals organocatalysts by the reaction of different amino esters and chlorosulfonyl isocyanate (CSI). Different reactions conditions were tested, however, the results have not been satisfactory due to the difficult to characterize such compounds. Based on simplicity and efficiency of the Ugi multicomponent reactions, in the second part of this work, a diastereoselective study was conducted for Ugi reactions of the type U-5C-4CR between different α -natural amino acids, aromatic aldehydes, *tert*-butylisocyanide using methanol as solvent to produce non-natural secondary amino esters. Several Lewis acids were investigated to probe their catalytic efficiency and ability to induce the diastereoselectivity. Among the Lewis acids tested, the best results observed concerning diastereoselectivity were copper bromide (CuBr) and lithium perchlorate (LiClO₄). At the end of this work, 15 new molecules were synthesized in yields ranging from (11-90%) and diastereoselectivity ranging from 1,1:1 to 13,3:1 in favor to the (*S,S*)diastereomers.

Sumário

Capítulo 1

1.1 Introdução	1
1.1.1 Organocatálise Assimétrica.....	3
1.1.2 A prolina como organocatalisador para reações orgânicas.....	5
1.1.3 A ligação de hidrogênio e a Organocatálise.....	8
1.1.4 Uréias e Tiouréias	10
1.1.5 Catalisadores Bifuncionais: Cinchona-(tio)uréia.....	13
1.1.6 Catalisadores Bifuncionais: Guanidina-(tio)uréias.....	17
1.1.7 Desenvolvimento de novos organocatalisadores	19
1.2 Objetivos	20
1.3 Resultados e Discussão	22
1.3.1 Síntese de Aminoésteres	22
1.3.2 Estudo Sintético das Sulfonilamidas/Uréias Quirais.....	24
1.3.3 Estudo Sintético das Uréias Quirais.....	28
1.4 Conclusão	33

Capítulo 2

2.1 Introdução	35
2.1.1 Reações Multicomponentes	35
2.1.2 Reações Multicomponentes com Isocianetos	38
2.1.3 Reações de Ugi	41
2.1.4 Reações de Ugi Catalisadas por Ácidos de Lewis	44
2.1.5 Reações de Ugi com aminoácidos	49
2.2 Objetivos	54

2.3 Resultados e Discussão	55
2.3.1 Estudo Diastereosseletivo da Reação de Ugi (U-5C-4CR), Mediada por Ácidos de Lewis	55
2.3 Conclusão	77
Capítulo 3	
3.1 Materiais e Métodos	79
3.2 Parte Experimental	81
Bibliografia	102
Anexos	107

Lista de Abreviaturas

AcOEt – Acetato de Etila

Bn – Benzila

CCD – Cromatografia em camada delgada

CSI – Cloreto de sulfonilisocianato

DIPEA – Diisopropiletilamina

DMAP – Dimetilaminopiridina

DMF – dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

Et – etila

Et₃N – Trietilamina

Fmoc – 9-fluorenilmetoxycarbonila

Hz – Hertz

IV – Infravermelho

J – constante de acoplamento

Me – Metila

NMM – *N*-metilmorfolina

Ph – Fenila

ppm – Partes por milhão

***p*-TsOH** – ácido *p*-tolueno sulfônico

RMC – Reação multicomponente

RMN de ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13

THF – Tetrahidrofurano

TBDMS – *tert*-butil dimetilsilano

TMS – Tetrametilsilano

U-5C-4CR – Reações de Ugi 5 centros e 4 componentes

δ – Deslocamento químico em ppm

Índice de Figuras

Figura 1. Compostos com atividade biológica e seus respectivos enantiômeros.....	2
Figura 2. Gráfico do atual panorama das publicações na área da organocatálise realizada no sítio do Web of Science em 12 de junho de 2012.....	4
Figura 3. Estrutura molecular da (L)-Prolina.....	5
Figura 4. Estado de transição de uma reação de aldol catalisada pela (L)-Prolina. ¹⁷	8
Figura 5. Ativação de substratos através de ligação de hidrogênio nos sítios ativos das enzimas: haloálcool dealogenase (A), formato deidrogenase (B) e serina protease (C). ³⁰	10
Figura 6. Interação entre o organocatalisador 12 e os substratos. ³⁴	12
Figura 7. Exemplos de organocatalisadores do tipo (tio)uréias utilizados em reações orgânicas.....	13
Figura 8. Dupla ativação do nucleófilo e eletrófilo utilizando catalisadores bifuncionais.	14
Figura 9. Sítios ativos em alcalóides cinchona e seus derivados. ⁴³	14
Figura 10. Características dos derivados uréias e tiouréias a partir de alcalóides cinchona. ³⁰	15
Figura 11. Exemplos de alguns catalisadores derivados de cinchonas aplicados em reações orgânicas.	16
Figura 12. Estado de transição proposto por Hiemstra e colaboradores. ⁴⁵	17
Figura 13. Estrutura e modo de ativação geral de organocatalisadores bifuncionais guanidina-tiouréia. ³⁰	18
Figura 14. Ampliação do espectro de infravermelho do composto 35.....	23
Figura 15. Ampliação do espectro de RMN de ¹ H do composto 35.....	23
Figura 16. Espectro de ESI-MS da amostra 43.	28
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H do composto 51.....	30
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 51.....	31
Figura 19. Representação esquemática de reações multicomponentes comparadas com a síntese linear clássica.....	35
Figura 20. Gráfico do atual panorama das publicações na área de reações multicomponentes no período de 2000-2012, realizada no sítio do Web of Science	36

Figura 21. Exemplos de isocianetos naturais. ⁶⁶	40
Figura 22. Substâncias com interesse farmacológico sintetizadas por meio de reações I-RMC.	41
Figura 23. Mecanismo geral da Reação de Ugi.....	42
Figura 24. Análogos estruturais da xilocaína.....	43
Figura 25. <i>Modelo A:</i> Par iônico; <i>Modelo B:</i> Efeito estéreo e eletrônico.....	46
Figura 26. Modelo de estado de transição proposto por Nenajdenko e colaboradores. ⁷⁵	48
Figura 27. Esquema geral de uma reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando aminoácidos.	49
Figura 28. Ligantes sintetizados por meio das reações de Ugi (U-5C-4CR). ⁷⁶	50
Figura 29. Determinação da proporção (<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>) do composto 110 , por meio da reação de Ugi utilizando 10 mol% de CuBr como ácido de Lewis.....	59
Figura 30. Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 110 -Isômero (<i>S,S</i>). 61	
Figura 31. Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 110 – Mistura dos isômeros (<i>S,S</i>) e (<i>R,S</i>).	61
Figura 32. Estruturas 3D dos estados de transição de aproximação do isocianeto ao complexo de cobre das iminas da (<i>L</i>)-fenilalanina e (<i>L</i>)-fenilglicina.	67
Figura 33. Espectro de RMN de ¹ H expandido do composto 114 –Mistura dos isômeros (<i>S,S</i>) e (<i>R,S</i>).	68
Figura 34. Deslocamentos referentes aos diastereoisômeros (<i>S,S</i>) e (<i>R,S</i>) do composto 114	69

Índice de Esquemas

Esquema 1. Primeira aplicação da (<i>L</i>)-Prolina em catálise assimétrica. ¹³	6
Esquema 2. Aplicação da (<i>L</i>)-Prolina como organocatalisador em condensação aldólica. ¹⁴	6
Esquema 3. Reação de aldol catalisada pela (<i>L</i>)-Prolina. ¹⁵	7
Esquema 4. Estudo enantiosseletivo da reação de Henry utilizando o organocatalisador 12 . ³⁴	11
Esquema 5. Aplicação do organocatalisador 27 em reações de Henry enantiosseletivas. ⁴⁹	18
Esquema 6. Análise retrossintética dos organocatalisadores bifuncionais do tipo sulfonilamidas/uréias quirais.	20
Esquema 7. Estudo enantiosseletivo da reação de Henry mediado pelos catalisadores bifuncionais do tipo sulfonilamidas/uréias quirais.....	21
Esquema 8. Estudo diastereosseletivo da reação de Henry mediado pelos catalisadores bifuncionais do tipo sulfonilamidas/uréias quirais.....	21
Esquema 9. Síntese dos sais hidrocloreos dos aminoésteres.....	22
Esquema 10. Rota sintética proposta para síntese de amino sulfoniluréias. ⁵¹	24
Esquema 11. Síntese dos organocatalisadores sulfonilamidas/uréias quirais.....	25
Esquema 12. Síntese da sulfonamida quiral derivada do éster do (<i>L</i>)-triptofano 35.27	
Esquema 13. Síntese de uréias quirais a partir do aminoéster da fenilalanina.	29
Esquema 14. Obtenção do aminoálcool da fenilalanina. ⁵²	29
Esquema 15. Proteção do aminoálcool da fenilalanina.	30
Esquema 16. Reação de Strecker. ⁵⁷	37
Esquema 17. Principais reações multicomponentes (RMC).....	38
Esquema 18. Esquema geral das reações de Passerini e Ugi.	39
Esquema 19. Esquema geral de uma reação de Ugi. ⁶²	42
Esquema 20. Síntese da Xilocaína por meio de uma reação de Ugi.....	43
Esquema 21. Reação de Ugi (U-3CR) catalisada por InCl ₃	44
Esquema 22. Reação de Ugi catalisada por triflato escândio.....	47
Esquema 23. Reações de Ugi diastereosseletivas. ⁷⁵	48
Esquema 24. Reação de Ugi diastereosseletiva com glutamato catalisada por TiCl ₄ . ⁷⁶	50

Esquema 25. Síntese do isocianeto derivado do aminoácido da (<i>L</i>)-fenilalanina. ⁷⁸	51
Esquema 26. Reação de Ugi diastereosseletiva com isocianeto derivado de um α -aminoácido. ⁷⁸	52
Esquema 27. Síntese de β -lactamas através de reações Ugi (U-4C-3CR).	53
Esquema 28. Estudo investigativo das reações de Ugi (U-5C-4CR) diastereosseletivas utilizando diferentes ácidos de Lewis.	54
Esquema 29. Esquema geral de uma Ugi (U-5C-4CR).	55
Esquema 30. Mecanismo geral proposto para explicar a diastereosseletividade observada nas reações de Ugi do tipo (U-5C-4CR).	64
Esquema 31. Modelo de aproximação que mostra a aproximação do isocianeto pelas faces <i>Si</i> e <i>Re</i> levando a formação dos diastereoisômeros (<i>S,S</i>) e (<i>R,S</i>).	65
Esquema 32. Reação de Ugi catalisada por $ZrCl_4$.	66
Esquema 33. Estudo diastereosseletivo da reação de Ugi com diferentes aldeídos aromáticos.	75

Índice de Tabelas

Tabela 1. Variação nas condições reacionais para a síntese de sulfonilamidas uréias quirais.....	25
Tabela 2. Variação dos solventes empregados para obtenção das sulfonilamidas uréias quirais.....	26
Tabela 3. Utilização de bases para a síntese de sulfonilamidas uréias quirais.	27
Tabela 4. Atribuição de carbonos do composto 51 pelo espectro de RMN de ^{13}C	31
Tabela 5. Condições reacionais para síntese de organocatalisador do tipo uréia. ...	32
Tabela 6. Reações de Ugi entre <i>tert</i> -butilisocianeto, (<i>L</i>)-fenilalanina, <i>p</i> -clorobenzaldeído e metanol, com diferentes ácidos de Lewis.	56
Tabela 7. Atribuição dos deslocamentos aos hidrogênios do composto 110 -(<i>S,S</i>) e 110 -(<i>S,R</i>).....	62
Tabela 8. Atribuição dos carbonos para o composto 110	63
Tabela 9. Deslocamentos químico no espectro de RMN de ^1H de cada átomo de hidrogênio do composto 114	70
Tabela 10. Deslocamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto 114	71
Tabela 11. Investigação da influência de diferentes ácidos de Lewis na reação de Ugi entre <i>tert</i> -butil-isocianeto 83 , (<i>L</i>)-valina 129 , <i>p</i> -clorobenzaldeído 109 e metanol.	72

- Capítulo 1 -

**Estudos Visando à Síntese de
Organocatalisadores
do Tipo Sulfonilamidas/Uréias
Quirais**

- Capítulo 1 -

1.1 Introdução

O controle assimétrico na formação de centros estereogênicos aplicados na síntese de diversas moléculas que apresentam propriedades biológicas e farmacológicas destacadas é crucial. Em muitos casos, somente um dos estereoisômeros apresenta atividade biológica pronunciada, uma vez que os receptores biológicos são enantiosseletivos. Entretanto, a formação destes centros estereogênicos em laboratório, geralmente, leva à formação dos produtos como uma mistura de estereoisômeros. Dessa forma, a preparação de moléculas em uma de suas formas enantiomericamente pura representa um desafio sintético, sendo importante para o desenvolvimento de novos fármacos, bem como apresenta interesse em outros ramos.

A quiralidade molecular é responsável por muitas interações específicas entre as substâncias com ação biológica e os sítios ativos dos receptores nos organismos vivos. Há moléculas cuja ação biológica só é observada para um determinado enantiômero sendo o outro enantiômero inativo ou de ação adversa.¹A Figura 1 apresenta algumas moléculas e seus respectivos enantiômeros, que apresentam atividade farmacológica, evidenciando a relação entre o arranjo espacial dos átomos e as propriedades biológicas dos compostos.

¹ Barreiro, E. J.; Ferreira, F. F.; Costa, P. R. R. *Química Nova* **1997**, *20*, 647.

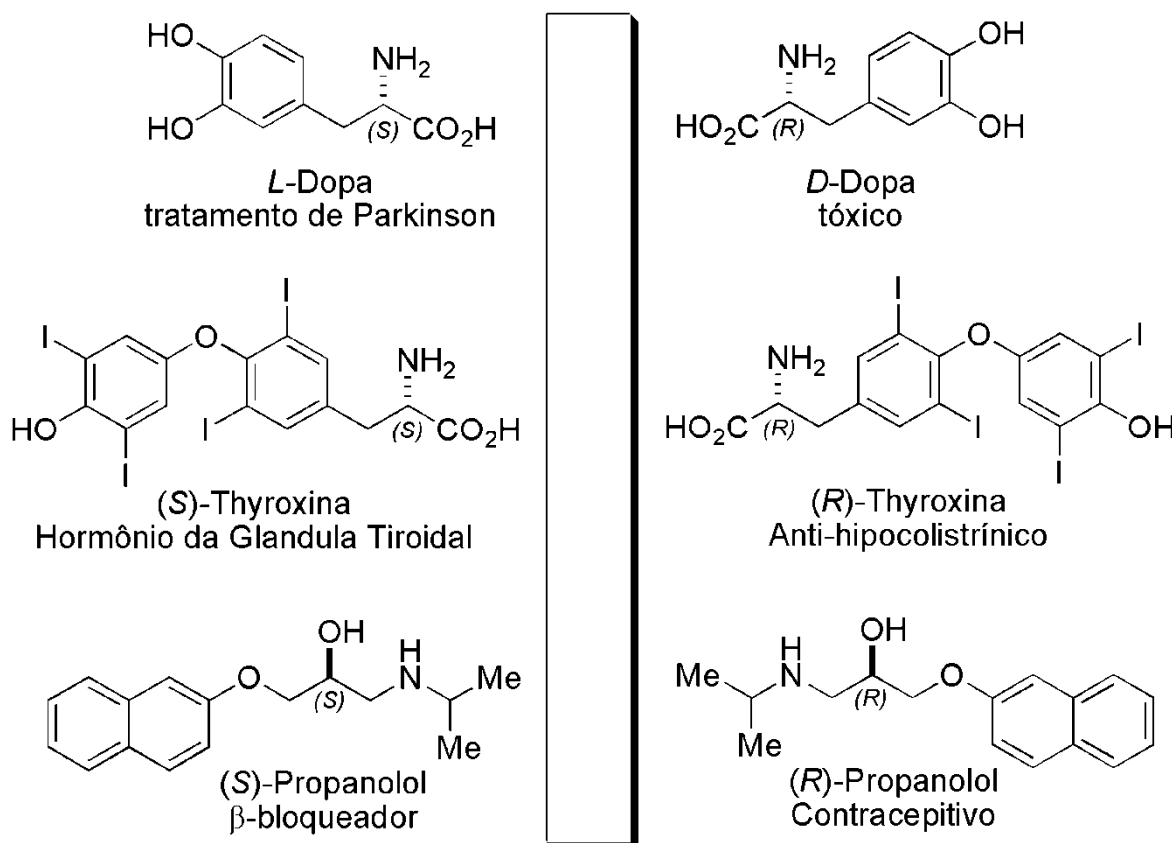


Figura 1. Compostos com atividade biológica e seus respectivos enantiômeros.

O interesse no preparo de moléculas em uma de suas formas enantioméricas puras, tanto pela indústria farmacêutica quanto em outros ramos da química, torna-se um desafio para a síntese orgânica incentivando a criação de várias metodologias para síntese enantiosseletiva, a fim de se induzir assimetria desejável para diversas reações orgânicas.²

A catálise assimétrica é um ramo da Química que tem despertado interesse de muitos pesquisadores nas últimas décadas e baseia-se na utilização de catalisadores que promovam a formação de produtos enantiomericamente puros. O controle estereoquímico representa um desafio e a crescente demanda por compostos enantiomericamente puros torna a catálise assimétrica cada vez mais importante.³

Diversas metodologias para síntese enantiosseletiva têm sido empregadas incluindo catálise homogênea e heterogênea mediadas por metais de transição,

² Mohr, J. T.; Krout, M. R.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, 455, 323.

³ Trost, B. M. *PNAS* **2003**, 101, 5348.

catálise ácida ou básica e biocatálise.⁴ Inicialmente, a atenção esteve voltada para preparação de catalisadores na forma de complexos metálicos.⁵ Mais recentemente, esforços têm sido aplicados na síntese de organocatalisadores quirais, mostrando-se como um ramo em crescente desenvolvimento.

1.1.1 Organocatálise

A organocatálise consiste na utilização de moléculas orgânicas como catalisadores para reações orgânicas, sem a presença de qualquer sal metálico. Tem se apresentado como uma ferramenta poderosa, especialmente em catálise assimétrica, induzindo a enantio e a diastereosseletividade em diferentes reações orgânicas.

Desde o século passado, por volta da década de 1970, há relatos sobre o uso de moléculas orgânicas como catalisadores enantiosseletivos. Contudo, observa-se que os estudos e publicações a respeito deste assunto eram bastante limitados, restringindo-se apenas a reações com interesses específicos e não como um ramo de estudo abrangente.

Somente no início deste século, quando houve a introdução do termo “organocatálise”, a sua consolidação como um ramo da química e a compreensão de que organocatalisadores podem ser aplicados a diversas reações químicas fizeram com que a atenção da comunidade científica voltasse a essa área bastante promissora.⁶

Nos últimos onze anos, um crescente número de publicações nesse ramo tem sido reportado, demonstrando que moléculas orgânicas quirais podem atuar como catalisadores eficazes e altamente seletivos (Figura 2).

⁴ List, B. *Tetrahedron* **2002**, *52*, 5573.

⁵ Mikami K., Lautens M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* Wiley-VHC, Weinheim, **2007**.

⁶ MacMillan D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.

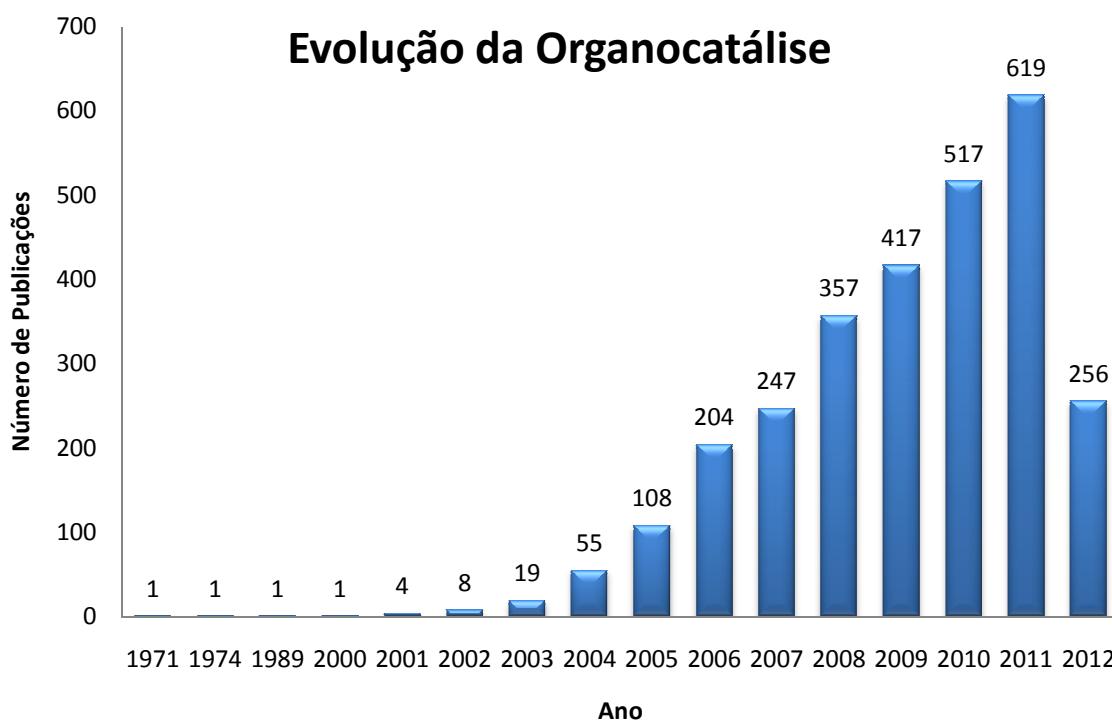


Figura 2. Gráfico do atual panorama das publicações na área da organocatálise realizada no site do Web of Science (http://apps.webofknowledge.com/summary.do?SID=2F%403MaeFLbfaDbA9klg&product=WOS&qid=21&search_mode=GeneralSearch, pesquisa realizada em 12 de junho de 2012).

Uma variedade de reações para a formação de ligação carbono-carbono ou carbono-heteroátomo, tais como reações de Diels-Alder,⁷ aldol,⁸ nitroaldol,⁹ Mannich,¹⁰ Michael,¹¹ entre outras, podem ser realizadas utilizando métodos organocatalíticos, levando à formação de produtos com elevados rendimentos e alta pureza enantiomérica.

Diversos fatores fazem da organocatálise um ramo atrativo: a simplicidade das metodologias, a tolerância ao ar e à água de grande parte dos organocatalisadores, não requer condições reacionais especiais tais como atmosfera

⁷ Tan, B.; Gloria, H.T.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354.

⁸ Tsand, E.; Christoforos, G. K.; Kousidou, S.; Ragoussis, V.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1444.

⁹ Ube, H.; Terada, M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3895.

¹⁰ Zhang, Z.; Lu, G.; Chen, M.; Lin, N.; Li, Y.; Hayashi, T.; Chan, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1715.

¹¹ Shi, H.; He, W.; Li, H.; Zhang, X.; Zhang, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3204.

inerte e uso de solventes anidros e etc. Nos últimos anos, tem-se buscado o desenvolvimento de novas metodologias a partir de catalisadores que sejam comercialmente disponíveis e de baixo custo, oferecendo dessa forma, vantagens em termos operacionais, comparada, por exemplo, à catálise utilizando complexos metálicos. Além disso, o desenvolvimento de novos organocatalisadores quirais para futuras aplicações e desenvolvimento de procedimentos eficazes na construção enantio e diastereosseletiva de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo estão em plena investigação.

1.1.2 A Prolina como Catalisador para Reações Assimétricas

Nos primeiros trabalhos descritos na literatura que utiliza uma molécula orgânica quiral como organocatalisador, a prolina **2** foi utilizada para promover reações de adição aldólica intramolecular de forma eficiente e enantiosseletiva.¹² A prolina apresenta-se como uma excelente opção de escolha para aplicação como organocatalisador devido às suas características: é uma molécula pequena, simples, comercialmente disponível em ambas as formas enantioméricas puras, possui baixo valor agregado e tem se mostrado como um catalisador eficiente para várias transformações assimétricas (Figura 3).

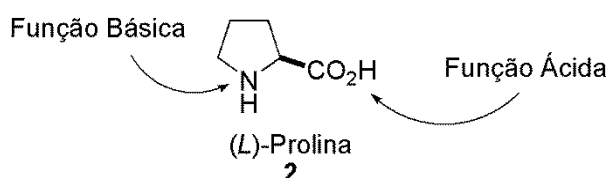


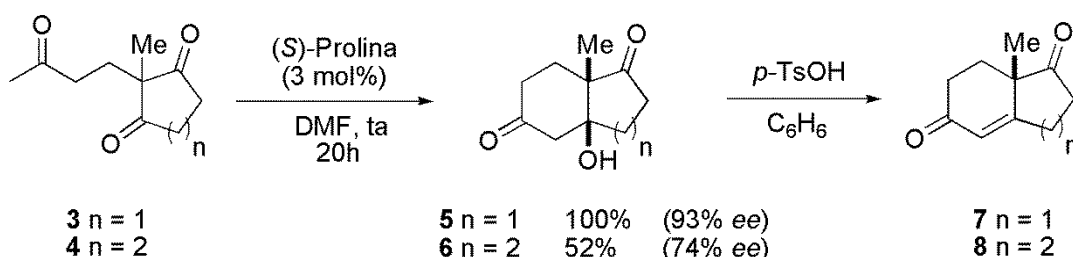
Figura 3. Estrutura molecular da (L)-Prolina.

Como visto na figura acima, o aminoácido prolina apresenta em sua estrutura tanto uma função básica quanto uma função ácida, por isso o interesse de sua aplicação como organocatalisador em diversas reações. Além disso, a prolina é o único aminoácido natural que possui uma função amina secundária, característica essa que rende ao átomo de nitrogênio um *pK_a* mais elevado comparado a outros

¹² a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *Asymmetric Synthesis of Optically Active Polycyclic Organic Compounds*. German Patent DE 2102623, July 29, 1971. b) Hajos, Z. G.; Parrishi, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

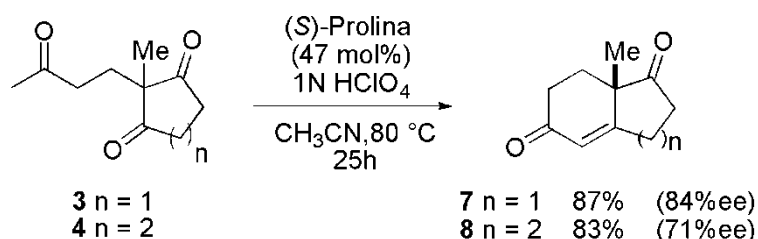
aminoácidos. O aumento da nucleofilicidade facilita a formação dos intermediários imina e enamina.¹³

A primeira aplicação da (*L*)-prolina como organocatalisador foi realizada na década de 70 por Hajos e Parrish¹² em reações de ciclização aldólica intramolecular. A reação se procedeu quando as tricetonas **3** e **4** foram colocadas na presença de 3 mol% da (*L*)-prolina e os produtos de aldol **5** e **6** foram obtidos em rendimentos de 100% e 52%, e os excessos enantioméricos de 93% e 74%, respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Primeira aplicação da (*L*)-Prolina em catálise assimétrica.¹²

No mesmo ano, Eder-Sauer-Wiechert¹⁴ utilizaram a (*L*)-prolina em condições diferentes de Hajos e Parrish para obter os produtos de condensação aldólica **7** e **8** de forma direta (Esquema 2). Os produtos de tais reações são intermediários-chave para síntese de esteróides e outros produtos naturais.



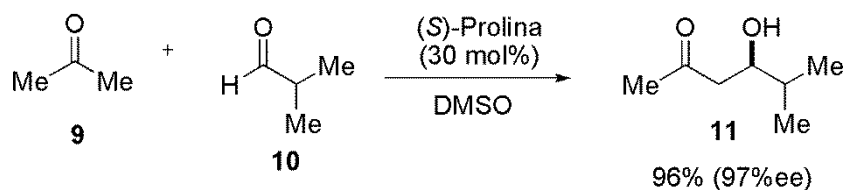
Esquema 2. Aplicação da (*L*)-Prolina como organocatalisador em condensação aldólica.¹⁴

¹³ Dalako, P.I. *Enantioselective Organocatalysis* Wiley-VHC, Weinheim, 2007.

¹⁴ a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. Optically active 1,5- Indanone and 1,6-Naphtalenedione. German Patent DE 2014757, Oct 7, 1971. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1971, 10, 496.

Apesar dos resultados obtidos por ambos, os estudos a respeito de moléculas orgânicas capazes de atuar como catalisadores assimétricos estiveram esquecidos por um longo período. Somente no ano 2000, foi que voltou-se a dar atenção para este ramo da síntese assimétrica com os estudos pioneiros de Barbas III e List¹⁵, paralelamente, MacMillan e colaboradores,¹⁶ através da exploração de princípios da catálise enzimática. A partir de então, diversos grupos de pesquisa voltaram sua atenção a esta estratégia de catálise (organocatálise), apresentando-se atualmente como um ramo promissor em constante desenvolvimento.

Barbas e colaboradores¹⁵ relataram o potencial da (*L*)-Prolina em atuar como um eficiente organocatalisador também em reações aldólicas intermoleculares entre aldeídos e cetonas, alifáticos e aromáticos. O melhor resultado foi obtido quando utilizado isobutiraldeído **10**. O produto β-hidróxi-cetona **11** foi obtido em 96% de rendimento e 97% de excesso enantiomérico (Esquema 3). Os seus estudos inspiraram outros cientistas a iniciarem pesquisas no campo da organocatálise posteriormente denominado por catálise via enamina.



Esquema 3. Reação de aldol catalisada pela (*L*)-Prolina.¹⁵

A catálise usando prolina, considerada a “enzima mais simples”, mimetiza os processos enzimáticos levando a alta enantiosseletividade através da ativação dos substratos e organização do estado de transição. Após vários anos buscando-se um mecanismo plausível que explicasse o processo catalítico destas reações aldólicas em que envolvem a (*L*)-Prolina como organocatalisador, Houk e colaboradores¹⁷ propuseram através de cálculos teóricos um trabalho que complementava os estudos de Barbas sobre o estado de transição da reação. De acordo com os estudos de Houk e Barbas, a prolina e a cetona condensam e formam o intermediário enamina *in situ*, enquanto é formada uma ligação de hidrogênio entre a

¹⁵ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

¹⁶ Ahrendt, K. A.; Christopher, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

¹⁷ Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273.

carbonila do aldeído e o grupo carboxila da prolina, formando o estado de transição cíclico abaixo (Figura 4).

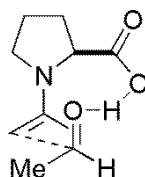


Figura 4. Estado de transição de uma reação de aldol catalisada pela (*L*)-Prolina.¹⁷

Nos últimos anos, a prolina, bem como alguns de seus análogos, têm se mostrado catalisadores efetivos e versáteis de abrangente aplicação sendo utilizados como organocatalisadores para diversas reações orgânicas. Entre elas estão as reações de Mannich,¹⁸ de aldol,¹⁹ Michael,²⁰ hidrogenação,²¹ Baylis-Hillman,²² Diels-Alder,²³ multicomponentes,²⁴ entre outras.

1.1.3 A Ligação de Hidrogênio e a Organocatálise

Durante o período de consolidação da organocatálise foram estabelecidos os modos de ativação dos catalisadores:⁵

1. Catálise covalente;
2. Catálise não-covalente;

Cada forma de ativação indica um mecanismo geral, ou seja, como os variados tipos de catalisadores desenvolvidos agem nas diversas reações orgânicas, ativando os substratos e induzindo assimetria aos produtos desejados. Na catálise covalente ocorre a formação de um complexo ativado por meio de ligações covalentes formadas entre o catalisador e o substrato da reação. As reações que

¹⁸ Veverková, E.; Strasserová, J.; Sebesta, R.; Toma, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 58.

¹⁹ List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573.

²⁰ List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.

²¹ Tungler, A.; Fogassy, G. *J. Mol. Cat. A Chem.* **2001**, *173*, 231.

²² Chen, S-H.; Hong, B-C.; Su, C-F.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8899.

²³ Xie, H.; Z, L.; Oueis, H. R.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1923.

²⁴ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.

procedem dessa maneira envolvem a formação de intermediários enamina,²⁵ imínio²⁶ ou SOMO catálise²⁷. Em contrapartida, na catálise não-covalente, o estado de transição é estabilizado por interações fracas, entre os reagentes e o organocatalisador, sem a formação de ligações covalentes. Entre os catalisadores que agem desta maneira, estão aqueles que são capazes de ativar os substratos da reação por meio de ligações de hidrogênio²⁸ e aqueles que promovem interações entre cátions e ânions.²⁹

Nesta parte do trabalho, será dada ênfase ao segundo modo de ativação, especificamente aqueles catalisadores que são capazes de ativar nucleófilos e eletrófilos através de ligações de hidrogênio bem definidas. Eles agem de forma que os intermediários e estados de transição sejam estabilizados por estas ligações de hidrogênio.³⁰ De uma forma geral, doadores de duas ou mais ligações de hidrogênio são considerados mais eficientes em sua função de organocatalisador.³¹

Entre os diferentes organocatalisadores que agem dessa maneira, entraremos em detalhes naqueles do tipo uréia e tiouréia, sulfonamidas e catalisadores bifuncionais (cinchona-(tio)uréia e guanidina-(tio)uréia).

Investigações a respeito do mecanismo de ação de várias enzimas identificaram um papel importante das ligações de hidrogênio no reconhecimento e ativação de substratos específicos.³² Essas interações são provenientes do sítio ativo das enzimas. Simultaneamente, surge o interesse em imitar os modos de ação destas macromoléculas, através da síntese de pequenas moléculas quirais doadoras de ligações de hidrogênio capazes de catalisar reações orgânicas assimétricas. A Figura 5 mostra alguns exemplos onde ocorre a ativação dos substratos através de ligações de hidrogênio nos sítios ativos das enzimas.³⁰

²⁵ Rapún-Martín, R.; Fan, X.; Sayalero, S.; Bahramnejad, M.; Cuevas, F.; Pericàs, M. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8780.

²⁶ Xu, F.; Zacuto, M.; Yoshikawa, N.; Desmond, R.; Hoerrner, S.; Itoh, T.; Journet, N.; Humphrey, G. R.; Cowden, C.; Strotman, N.; Devine, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7829.

²⁷ Beel, R.; Kobialka, S.; Schmidt, M. L.; Engeser, M. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3293.

²⁸ Berkessel, A.; Roland, K.; Nudörfl, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4195.

²⁹ Guo, B.; Schwarzwald, G.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5675.

³⁰ Pihko P. M. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VHC, Weinheim, **2007**.

³¹ Lao, J.-H.; Zhang, X.-J.; Wang, J.-J.; Li, X.-M.; Yan, M.; Luo, H.-B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2818.

³² Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *PNAS* **2010**, *107*, 20678.

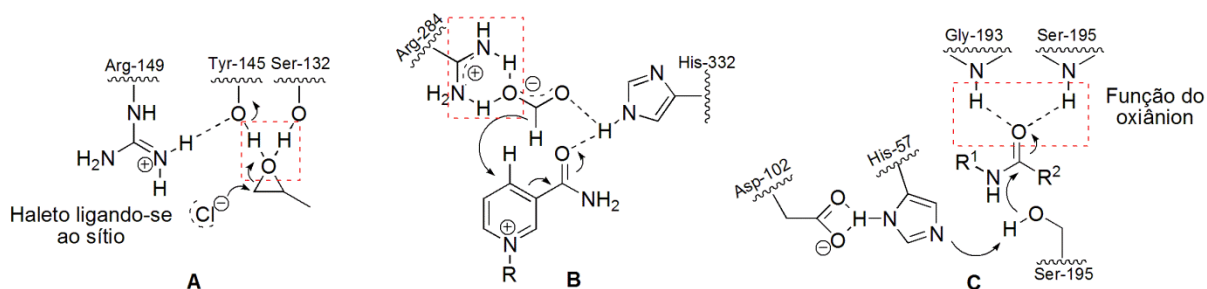


Figura 5. Ativação de substratos através de ligação de hidrogênio nos sítios ativos das enzimas: haloálcool dealogenase (**A**), formato deidrogenase (**B**) e serina protease(**C**).³⁰

Podem-se estabelecer 3 funções catalíticas para as ligações de hidrogênio em reações onde são utilizados organocatalisadores:³¹

1. *Preorganizar o arranjo espacial dos reagentes:* ao formar a ligação de hidrogênio com os substratos é montado um complexo substrato-catalisador formado por um esqueleto quiral. A posição dos doadores e receptores de hidrogênio define a estereoseletividade do produto formado.
2. *Ativar os reagentes por polarização:* a formação de ligações de hidrogênio origina certa polarização devido à mudança eletrostática; em termos catalíticos, isso leva a uma ativação dos reagentes.
3. *Estabilizar as cargas do estado de transição e intermediários:* devido à flexibilidade das ligações de hidrogênio tanto ao comprimento quanto ao ângulo.

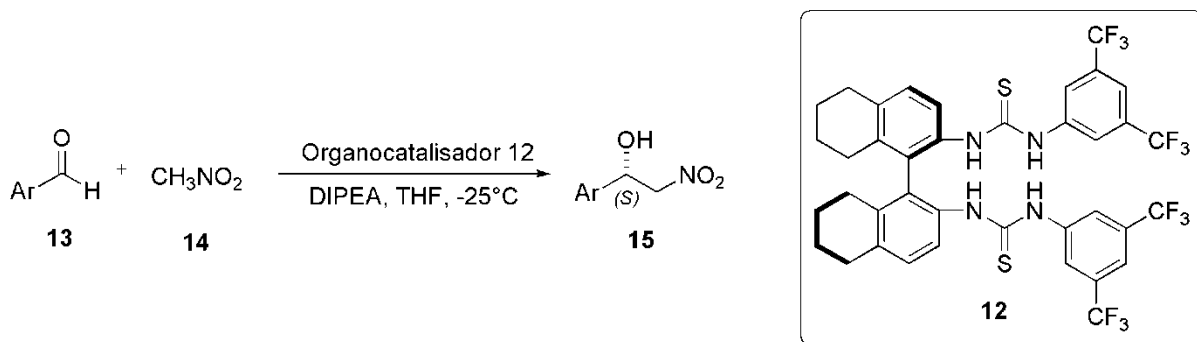
1.1.4 Uréias e Tiouréias

A síntese de uréias e tiouréias capazes de agir como catalisadores em reações assimétricas tem o foco principalmente sobre as interações através de ligações de hidrogênio, com funções neutras presentes nos substratos. Uma variedade de reações importantes, principalmente aquelas que envolvem adições a ligações C=O ou C=N, que são acompanhadas por uma mudança na basicidade do heteroátomo, são suscetíveis à catálise assimétrica utilizando derivados de uréia ou tiouréias.

Portanto, reações enantiosseletivas promovidas por estes tipos de organocatalisadores são basicamente direcionadas através de interações não covalentes, particularmente ligações de hidrogênio, diferenciando-se daquelas em que os catalisadores dependem de interações covalentes com os substratos para induzir assimetria aos produtos.³³

A síntese de derivados (tio)uréias é relativamente simples e barata. Pode ser feita utilizando aminas primárias quirais funcionalizadas, as quais farão parte do esqueleto quiral do organocatalisador; e isocianatos ou tioisocianatos para obter o organocatalisador quiral uréia ou tiouréias, respectivamente. Dentre os diversos tioisocianatos, o 5-bis(trifluorometil)fenil isocianato tem sido o mais utilizado na síntese de organocatalisadores tiouréias, uma vez que tais catalisadores apresentam uma forte habilidade em doar hidrogênios, já que os grupos $-CF_3$ são bastante eletronegativos, retirando densidade eletrônica e deixando os hidrogênios dos grupos tiouréias (N-H), mais ácidos e bastante livres.

Shi e colaboradores³⁴ sintetizaram e aplicaram o organocatalisador quiral **12** em reações de Henry entre aldeídos aromáticos e o nitrometano **14**, a fim de observar o potencial enantiosseletivo deste derivado tiouréia. Os produtos formados apresentavam configuração (*S*) e os excessos enantioméricos variaram de 22 a 75% (Esquema 4).



Esquema 4. Estudo enantiosseletivo da reação de Henry utilizando o organocatalisador **12**.³⁴

Para explicar a estereoquímica e a forma como age o organocatalisador **12**, os autores propuseram o modo de interação entre o catalisador e os precursores da reação. Como se pode verificar, o aldeído **13** é ativado por interação com o

³³ Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1943.

³⁴ Liu, X-G.; Jiang, J-J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773.

organocatalisador **12**, através de ligações de hidrogênio no grupo tiouréia, enquanto o par de elétrons da base ativa o nitrometano, formando o arranjo **16** do estado de transição (Figura 6).

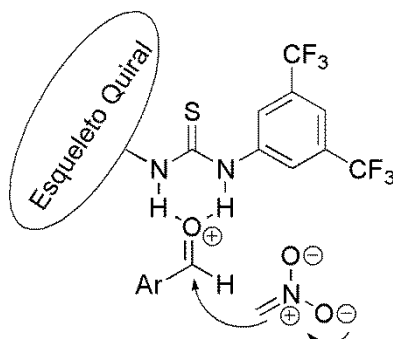


Figura 6. Interação entre o organocatalisador **12** e os substratos.³⁴

Além das reações de Henry, compostos quirais contendo o grupo (tio)uréia têm sido utilizados como organocatalisadores em várias outras reações, como: rearranjo de Claisen,³⁵ reação de Strecker,³⁶ Michael,³⁷ Friedel Crafts,³⁸ Aza-Henry,³⁹ Mannich,⁴⁰ Baylis-Hillman,⁴¹ entre outras (Figura 7).⁴²

³⁵ Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647.

³⁶ a) Zuend, J. S.; Jacobsen, E. N.; Lalonde, M. P.; Coughlin, M. P. *Nature* **2009**, *416*, 968. b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.

³⁷ Haoshi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4032.

³⁸ Xu, X.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Takemoto, Y. *Synlett.* **2006**, 137.

³⁹ Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110.

⁴⁰ Tsogoeva, S. B.; Yalalov, D. A.; Hateley, M. J.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *23*, 4995.

⁴¹ Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.

⁴² Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.

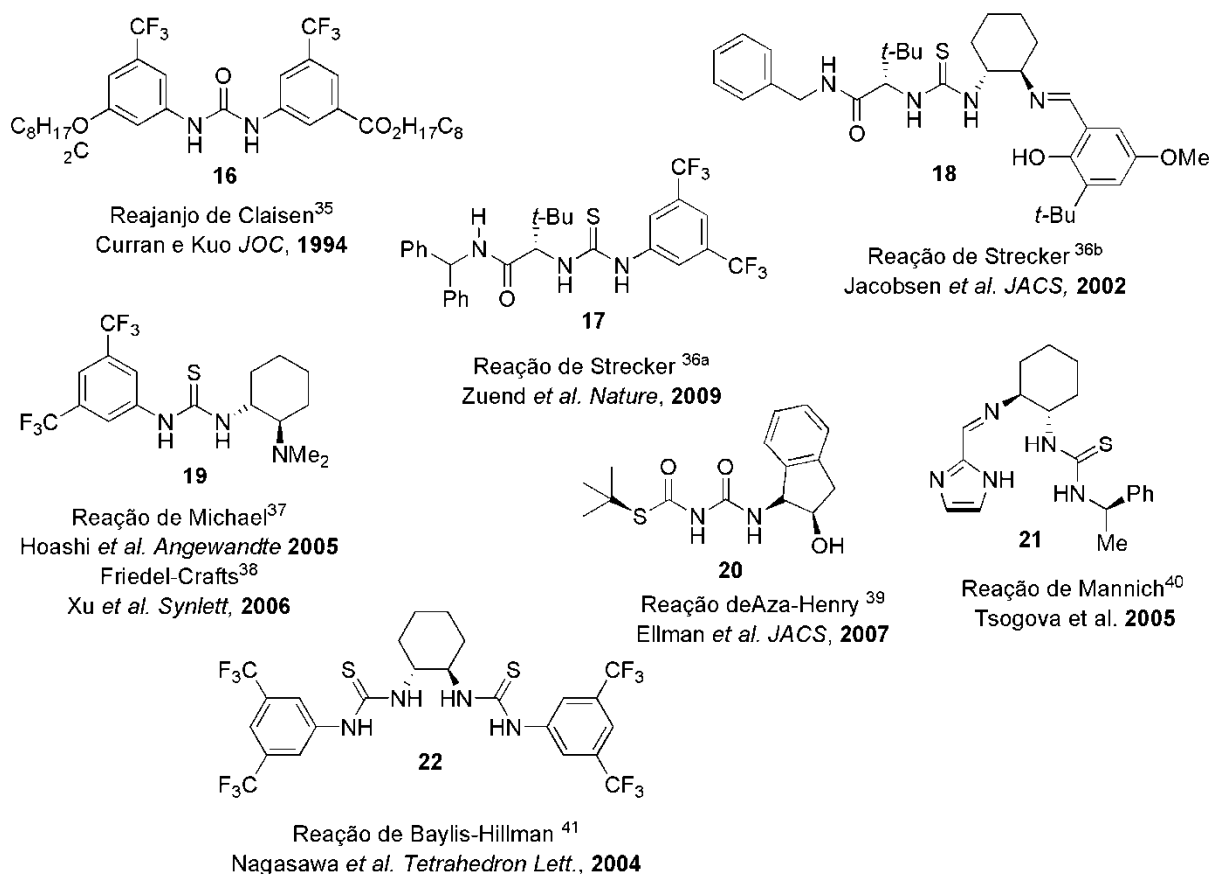


Figura 7. Exemplos de organocatalisadores do tipo (tio)uréias utilizados em reações orgânicas.

1.1.5 Catalisadores Bifuncionais: Cinchona-(tio)uréia

Um grande número de artigos publicados na literatura tem demonstrado que catalisadores bifuncionais promovem enantiosseletividade de forma eficiente para diversas reações orgânicas. Catalisadores bifuncionais apresentam dois ou mais sítios ativos resultando na capacidade de ativar tanto nucleófilos quanto eletrófilos. Normalmente, é incorporada na cadeia uma função com característica de base de Bronsted ou Lewis, que vai ativar o nucleófilo, além do grupo passivo para a formação da ligação de hidrogênio, na qual irá ativar o eletrófilo (Figura 8).

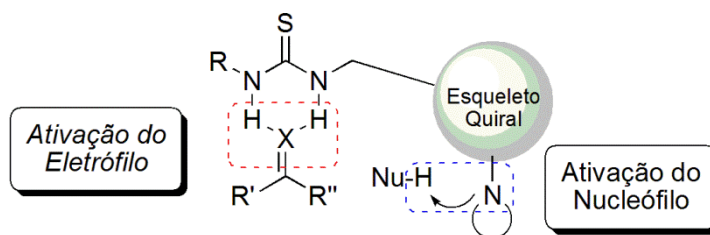


Figura 8. Dupla ativação do nucleófilo e eletrófilo utilizando catalisadores bifuncionais.

Dentre os diversos catalisadores bifuncionais, vários compostos derivados de alcalóides cinchona contendo o grupo (tio)uréia tem sido utilizados como organocatalisadores em síntese orgânica, ativando substratos de forma eficiente e promovendo alta enantiosseletividade.

Os alcalóides cinchonas e seus derivados possuem diversos sítios ativos em sua estrutura e apresentam estrutura geral como representado na Figura 9.⁴³

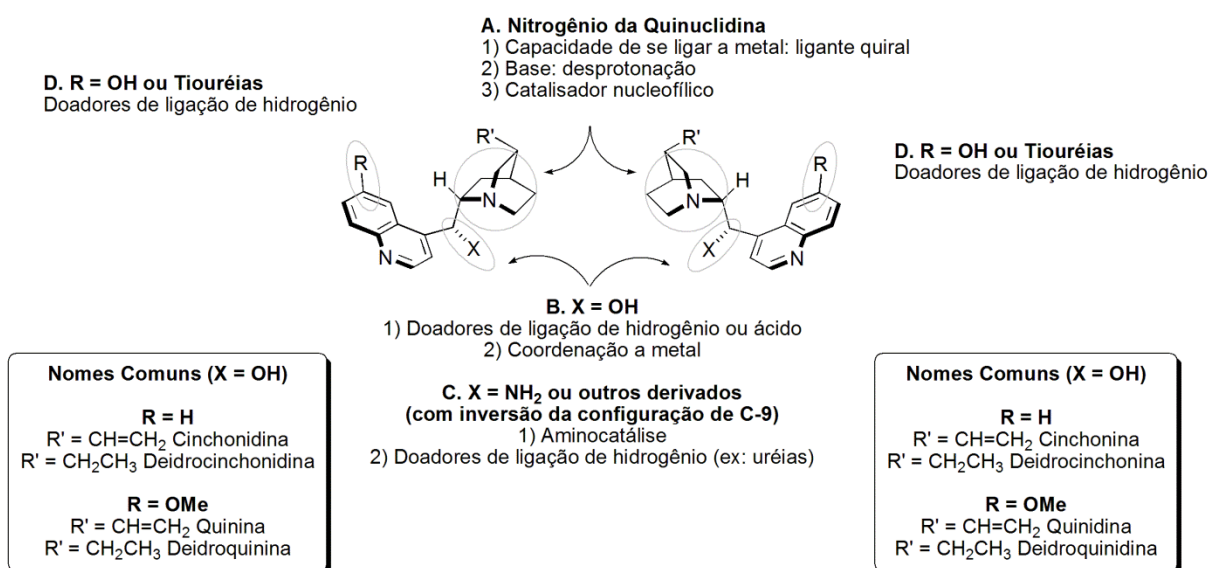


Figura 9. Sítios ativos em alcalóides cinchona e seus derivados.⁴³

A quantidade de sítios ativos em alcalóides cinchona possibilita sua aplicação como indutor assimétrico em um variado número de reações. Dando enfoque nos derivados uréias e tiouréias, observa-se que facilmente pode-se incorporar o caráter bifuncional tanto para atuar como organocatalisador capaz de formar ligações de hidrogênio e ativar o eletrófilo quanto para ativar o nucleófilo.⁴³

⁴³ Song C. E. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, Wiley-VHC, Weinheim, 2009.

A derivatização do grupo OH em C9 em (tio)uréias possibilita a inserção de um grupo capaz de formar ligações de hidrogênio passível de participar durante os processos de ativação de substratos em processos organocatalíticos. Embora menos comum, é possível derivatizar o grupo metoxila no C6' em grupos uréias ou tiouréias (Figura 10). A figura abaixo representa as funcionalidades de tio(uréias) derivadas de cinchonas, exemplificado pela substituição do grupo OH pelo grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenil-tiouréia.³⁰

(Tio)uréia

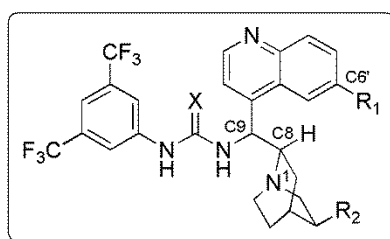
- Ativação e orientação estérica do eletrófilo da reação
- Coordenação do substrato e fixação através de duas ligações de hidrogênio
- Acidez variável (X = O ou S)

Grupo 3,6-bis(trifluorometil)fenil

- Substituinte aumenta a acidez do NH e a força da ligação de hidrogênio

Centro estereogênico C9

- Acesso a modificações com ou sem inversão de configuração
- Possível inserção de grupos (tio)uréias



Ciclo Quinolina-Posição C6'

- Acesso a modificações possível inserção de grupos (tio)uréias

Sistema biciclíco quinuclidina

- Ativação do nucleófilo da reação via desprotonação

Figura 10. Características dos derivados uréias e tiouréias a partir de alcalóides cinchona.³⁰

A capacidade de tais compostos em catalisar e promover a obtenção de vários compostos de forma enantio e diastereosseletiva através de uma variedade de reações incluindo as reações de Michael,⁴⁴ Henry,⁴⁵ Mannich,⁴⁶ Friedel-Crafts,⁴⁷ entre outras, tem sido reportada na literatura (Figura 11).

⁴⁴ a) Li, B. J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y. C. Ding, L. S.; Wu, Y. *Synlett*. **2005**, 603. b) Lubkoll, J.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841.

⁴⁵ Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.

⁴⁶ Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048.

⁴⁷ Wang, Y-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156.

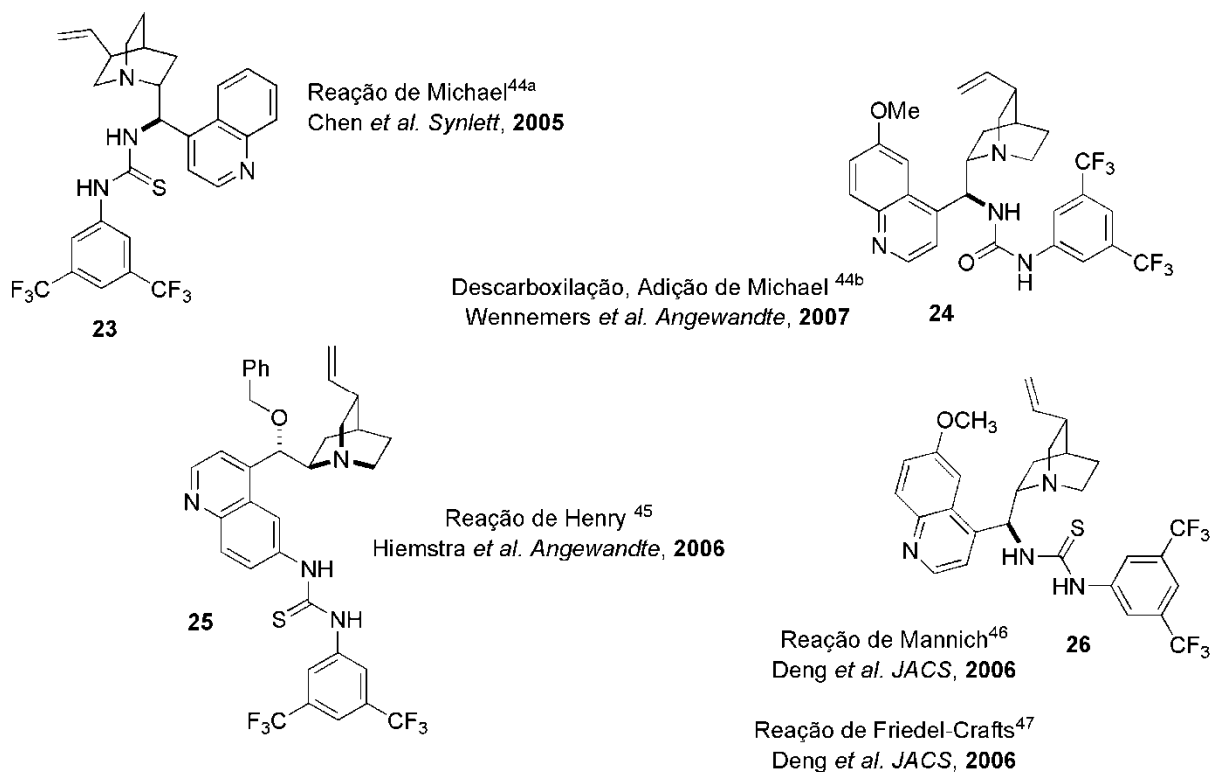


Figura 11. Exemplos de alguns catalisadores derivados de cinchonas aplicados em reações orgânicas.

Hiemstra e colaboradores⁴⁵ investigaram a utilização de quantidades catalíticas de tiouréias derivadas de alcalóides cinchona em reações de Henry. O organocatalisador **25** (representado na figura acima) e seu respectivo enantiômero foram sintetizados e analisados quanto a sua eficiência em promover a formação dos adutos de Henry de forma enantiosseletiva. Vários aldeídos aromáticos foram utilizados e os produtos de nitroaldol foram isolados em 87-99% de rendimento e excessos enantioméricos que variaram de 85-93%. Com o objetivo de explicar a enantiosseletividade dos produtos obtidos, os autores propuseram o modo de ação do catalisador através do estado de transição proposto abaixo, onde o aldeído se coordena através de ligações de hidrogênios aos sítios da tiouréia, aumentando assim a polarização do grupo carbonila, enquanto o nitrometano é ativado pelo átomo de nitrogênio da quinuclidina (Figura 12).

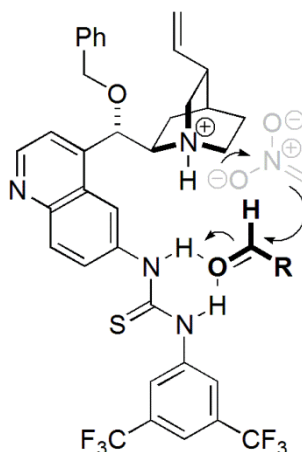


Figura 12. Estado de transição proposto por Hiemstra e colaboradores.⁴⁵

1.1.6 Catalisadores Bifuncionais: Guanidina-(tio)uréia

O grupo funcional guanidina é considerado uma base orgânica forte, apresentando um valor de pK_a de 13,6. A sua protonação gera um ácido conjugado altamente estável, uma vez que a carga positiva fica deslocalizada sobre três átomos de nitrogênio. Devido ao seu valor elevado de pK_a e a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio pelo íon guanidínio resultante da desprotonação, compostos contendo o grupo guanidina apresentam um grande potencial em síntese assimétrica. A presença de três átomos de nitrogênio nos compostos contendo o grupo guanidina origina uma facilidade em gerar modificações moleculares através da inserção de cadeias quirais, apresentando um papel importante como bases quirais ou auxiliares na síntese assimétrica.⁴⁸

A guanidina age como organocatalisador ativando os substratos das reações. Normalmente, o processo é iniciado através da desprotonação do nucleófilo formando o íon guanidínio. Este íon participa da reação através de interações iônicas e ligações de hidrogênio para acelerar a reação e gerar enantiosseletividade. Dois modos de interação são possíveis: o íon guanidínio pode ativar somente o nucleófilo ou ambos, nucleófilo e eletrófilo, através de duas ligações de hidrogênio.

Particularmente, no caso de catalisadores bifuncionais contendo os grupos guanidina e (tio)uréias, a ativação dos substratos e a formação do estado de transição ocorre com a desprotonação inicial do nucleófilo pela guanidina, formando

⁴⁸ Fu, X.; Tan, C-H. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 8210.

o íon guanidínio e ativando o nucleófilo. Posteriormente, é formado um complexo onde há interações por ligações de hidrogênio do íon guanidínio com o nucleófilo e também ligações de hidrogênio entre o grupo (tio)uréia e o eletrófilo (Figura 13).³⁰

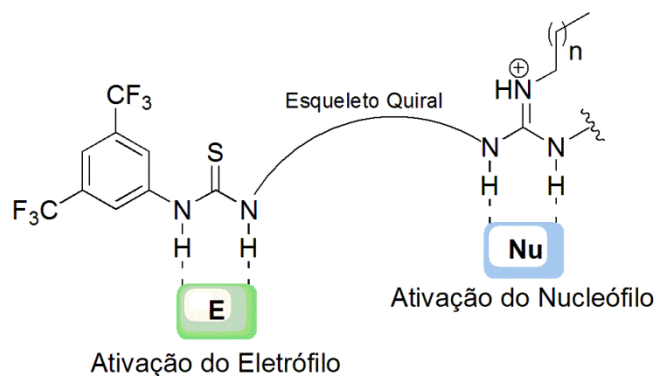
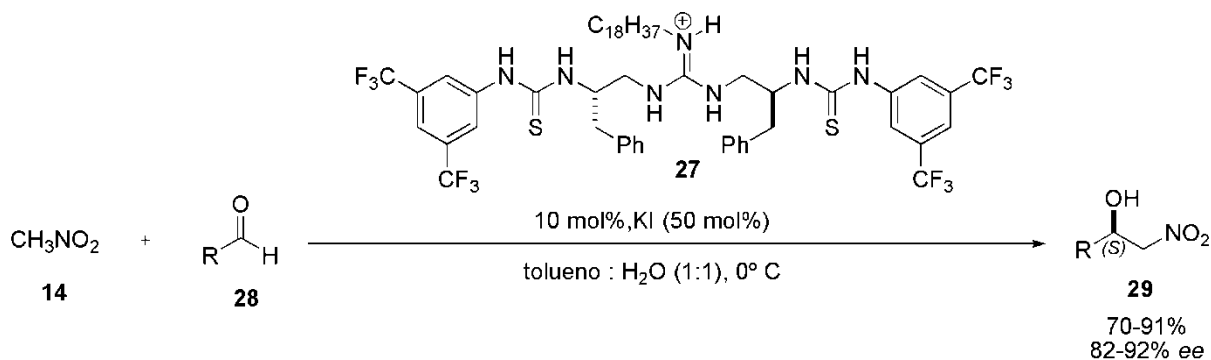


Figura 13. Estrutura e modo de ativação geral de organocatalisadores bifuncionais guanidina-tiouréia.³⁰

Em 2005, Nagasawa e colaboradores⁴⁹ desenvolveram uma classe de catalisadores bifuncionais contendo os grupos guanidina e tiouréia a fim de aplicá-los em reações de Henry entre nitrometano e aldeídos alifáticos. Os melhores resultados foram obtidos quando utilizado o catalisador **27**, onde os produtos de nitroaldol foram obtidos em rendimentos que variaram de 70-91% e excessos enantioméricos de 82-92% (Esquema 5).



Esquema 5. Aplicação do organocatalisador **27** em reações de Henry enantiosseletivas.⁴⁹

⁴⁹ Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv.Synth.Catal.* **2005**, 347, 1643.

Os substratos são ativados por ligações de hidrogênio, na qual o íon nitronato se coordena ao íon guanidínio e o eletrófilo da reação (aldeído) é ativado pelos hidrogênios da tiouréia, originando os adutos de Henry com considerável enantiosseletividade.

1.1.7 Desenvolvimento de Novos Organocatalisadores

Os grandes avanços no ramo da organocatálise nos últimos anos demonstraram o poder e eficiência da ação eficiente de pequenas moléculas orgânicas na catálise assimétrica, ao mesmo tempo em que trouxe consigo diversos desafios relacionados à área.

O interesse pela síntese de novos organocatalisadores cresce a cada dia, fato que pode ser observado pelas constantes publicações a respeito deste assunto. Várias estratégias para síntese de novos organocatalisadores têm sido desenvolvidas, incluindo a otimização de suas estruturas, através de mudanças conformacionais e estruturais, variação de configuração, introdução de grupos doadores ou retiradores de elétrons, mudanças relativas ao esqueleto quiral e análises relativas a possíveis efeitos estéreos ou eletrônicos.

Os desafios não estão relacionados somente à exploração de novas moléculas, mas também ao aprofundamento na compreensão de conceitos que permitem compostos orgânicos funcionarem como catalisadores para um grande número de reações, ou seja, como os substratos são ativados no meio reacional.

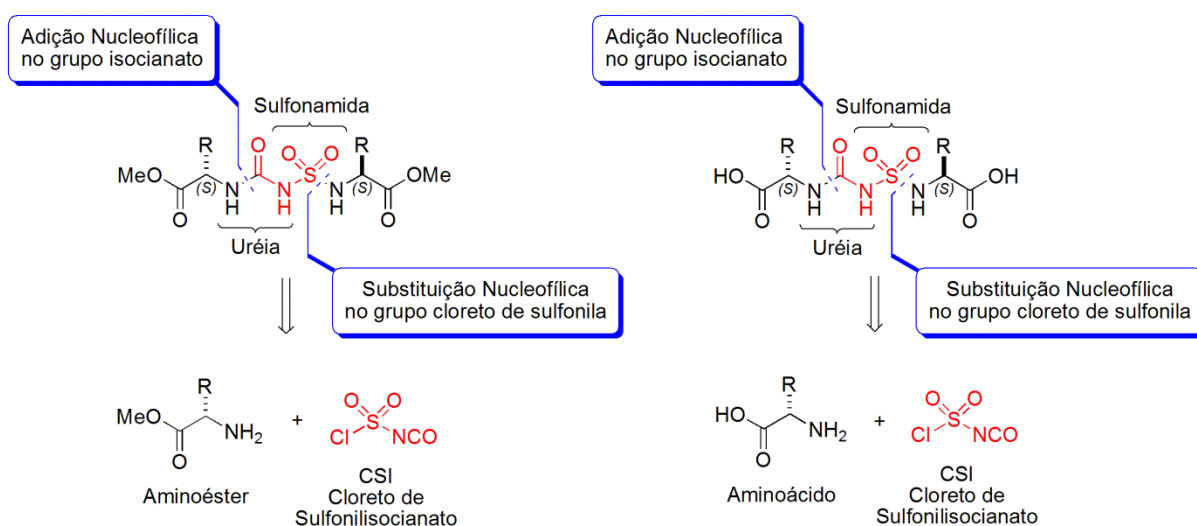
A síntese de novas moléculas que possivelmente possam atuar como organocatalisador ganha suporte de estudos teóricos. Métodos computacionais variados podem auxiliar o entendimento de propriedades, características e a forma de ativação, fornecendo informações importantes relacionadas à estrutura-atividade-estereosseletividade, para auxiliar a parte experimental.

Os mecanismos e estados de transição para reações assimétricas catalisadas por moléculas orgânicas têm se tornado cada vez mais claros, permitindo o desenvolvimento de novas metodologias para criação de novos catalisadores a partir do modo de ação daqueles já existentes.

1.2 Objetivos

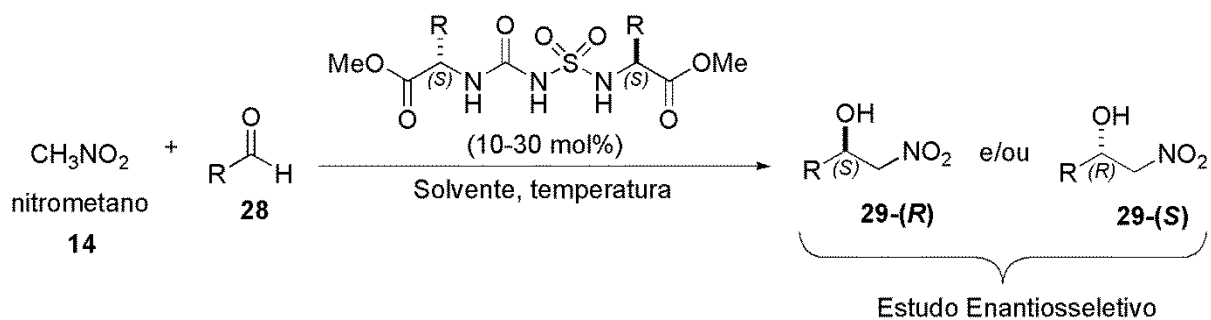
Com base nos métodos enantio e diastereosseletivo bastante eficientes descritos na literatura do modo de ação de organocatalisadores através da reorganização do estado de transição via ligações de hidrogênio, esta parte do trabalho tem como objetivos:

- Sintetizar uma biblioteca de novos organocatalisadores bifuncionais do tipo sulfonilamidas/uréias quirais derivados de aminoácidos naturais e do cloreto de sulfonilisocianato (CSI), Esquema 6.



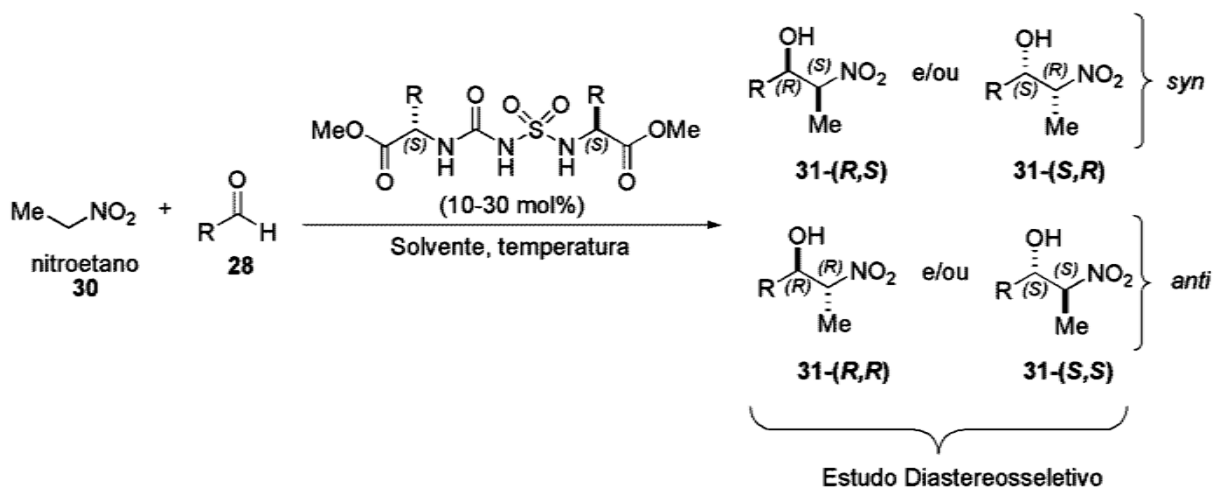
Esquema 6. Análise retrossintética dos organocatalisadores bifuncionais do tipo sulfonilamidas/uréias quirais.

- Aplicar os catalisadores sintetizados em reações de Henry a fim de analisar o perfil seletivo de cada um para este tipo de reação. Inicialmente, será testado na reação entre o nitrometano e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos com o objetivo de se estabelecer uma metodologia eficiente e enantiosseletiva para a obtenção dos produtos de nitroaldol (Esquema 7).



Esquema 7. Estudo enantiosseletivo da reação de Henry mediado pelos catalisadores bifuncionais do tipo sulfonilamidas/uréias quirais.

Posteriormente, o estudo será ampliado para a reação com o nitroetano tendo como objetivo investigar a ação catalítica e a formação diastereosseletiva dos produtos de nitroaldol (Esquema 8).

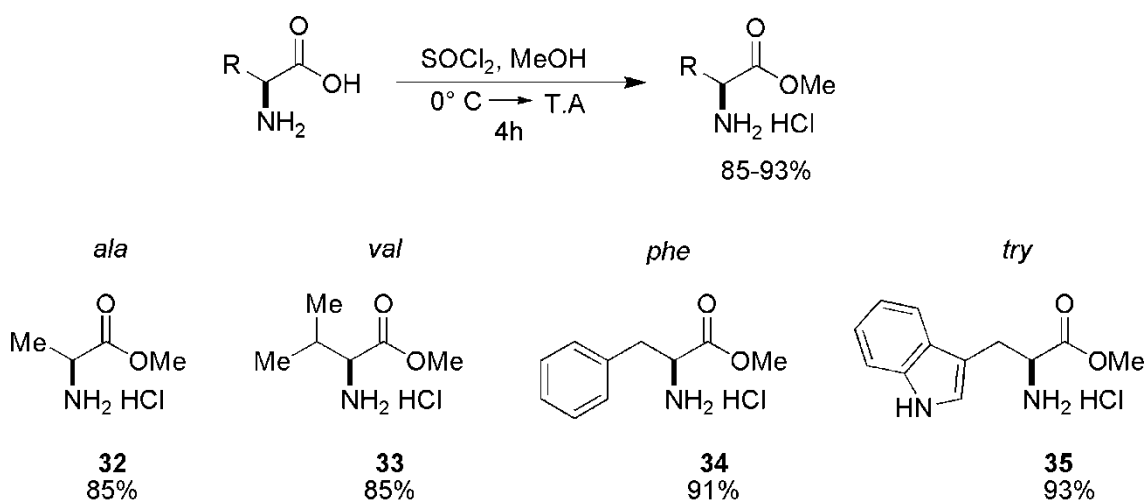


Esquema 8. Estudo diastereosseletivo da reação de Henry mediado pelos catalisadores bifuncionais do tipo sulfonilamidas/uréias quirais.

1.3 Resultados e Discussão

1.3.1 Síntese dos AminoÉsteres

Inicialmente foram sintetizados aminoésteres a partir dos aminoácidos naturais (*L*)-triptofano, (*L*)-alanina, (*L*)-fenilalanina e (*L*)-valina, por meio de procedimentos descritos na literatura.⁵⁰ Os cloridratos dos amino ésteres **32-35** foram obtidos em rendimentos que variaram de 85 a 93% (Esquema 9).



Esquema 9. Síntese dos sais hidrocloreos dos aminoésteres.

Todos os amino ésteres foram usados sem prévia purificação na próxima etapa. Somente o éster da fenilalanina **34** foi purificado por meio de recristalização em éter etílico.

A formação dos produtos foi observada nos espectros de infravermelho principalmente pela ausência da banda de absorção relativa ao estiramento axial da ligação OH referente à hidroxila do ácido carboxílico que foi extinta após a formação do éster e pela presença das bandas largas de absorção na faixa de 3200 a 2900 cm^{-1} referentes aos hidrogênios do NH_3 dos ésteres. Outra banda característica que confirma a formação dos produtos é a banda em 1747 cm^{-1} , banda esta referente ao estiramento do C=O de éster (Figura 14).

⁵⁰ Zielinski, T.; Achmatowicz, M.; Jurczaka, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2053.

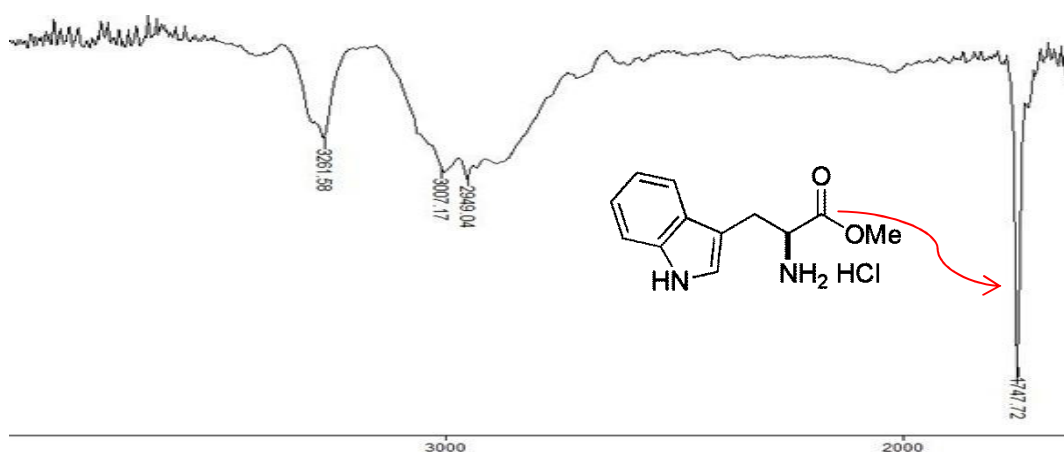


Figura 14. Ampliação do espectro de infravermelho do composto **35**.

No espectro de hidrogênio, percebe-se, por volta de 8,8 ppm ou 4,9 ppm, singletos largos com integração 3 relativos aos hidrogênios do NH_3 , além do aparecimento de um singlete por volta de 3,7 ppm referentes aos 3 hidrogênios do grupo metoxila formado. A figura 15 abaixo representa a ampliação do espectro de RMN de ^1H para o composto **35**.

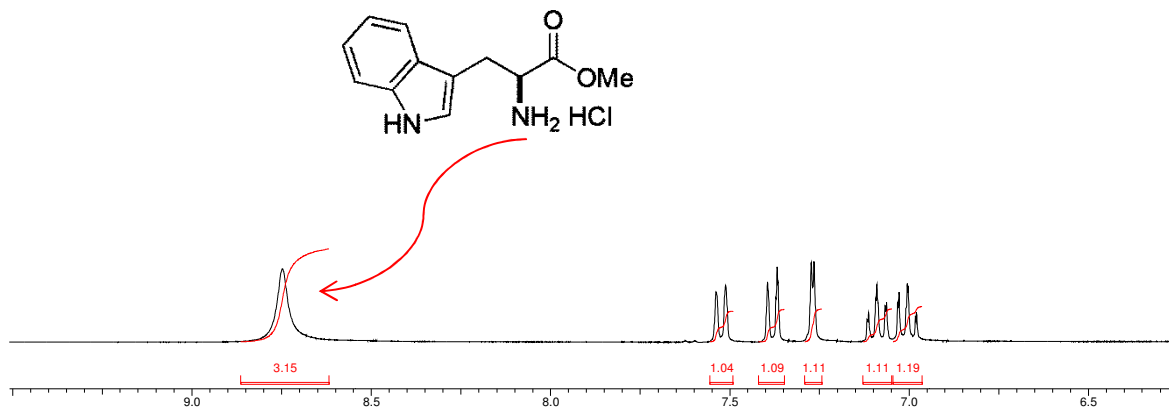
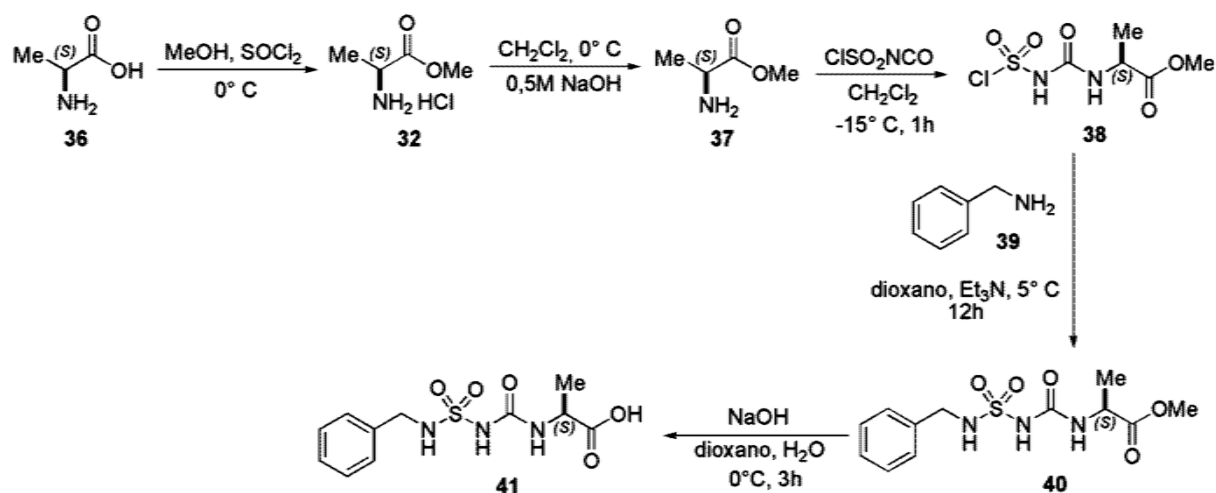


Figura 15. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **35**.

A formação dos produtos também pôde ser confirmada por meio da análise do RMN de ^{13}C . Observa-se a presença de um sinal por volta de 54 ppm referente à metila do grupo metoxila formado e em 170 ppm referente ao grupo carboxila.

1.3.2 Estudo Sintético das Sulfonilamidas/Uréias Quirais

Em 2008, Zega e colaboradores⁵¹ reportaram um estudo sobre a preparação de amino sulfoniluréia contendo aminoácidos, por serem estes as unidades fundamentais dos peptídeos. O interesse reside no fato de que moléculas que possuem características de um esqueleto peptídico podem representar compostos com características físico-químicas e fisiológicas pronunciadas. Os pesquisadores incorporaram um grupo amino sulfoniluréia, considerado um híbrido entre uma sulfonamida e uma uréia peptídica, em um esqueleto peptídico, conforme a rota sintética representada no Esquema 10, utilizando como exemplos, uma reação em que utiliza como substratos o aminoácido da (*L*)-alanina **36** e benzilamina **39**.

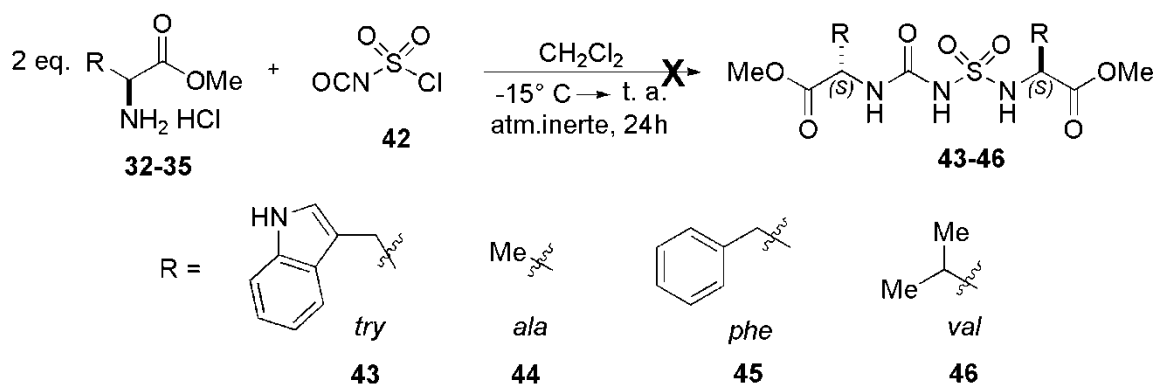


Esquema 10. Rota sintética proposta para síntese de amino sulfoniluréias.⁵¹

Baseado nesse estudo, propomos a síntese de uma biblioteca de sulfonilamidas uréias quirais a partir de aminoácidos, para aplicação como organocatalisadores em reações de Henry.

Com a ideia do mecanismo concebida, foi realizada a primeira tentativa de síntese dos organocatalisadores partindo dos aminoésteres, inicialmente sintetizados, e o isocianato de clorosulfonila (CSI), utilizando como solvente CH_2Cl_2 (Esquema 11).

⁵¹ Sink, R.; Zega, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3943.

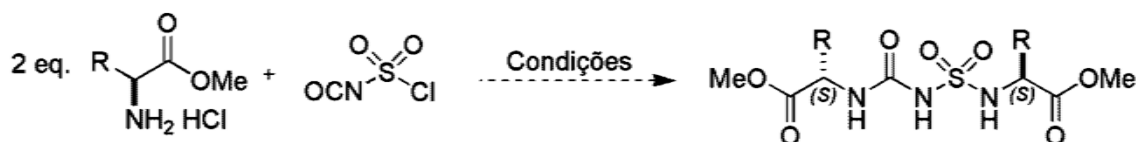


Esquema 11. Síntese dos organocatalisadores sulfonamidas/uréias quirais.

Após 1 dia de reação, foi feita a placa cromatográfica onde foram observadas várias manchas muito concentradas sem que pudéssemos chegar a alguma conclusão. Foi feito então o espectro de RMN de ^1H das amostras brutas, o qual nos mostrou que as amostras analisadas não se tratavam dos produtos desejados e cada uma apresentou um perfil diferente do espectro do amino éster de partida, mas não se pôde chegar a uma conclusão sobre a formação dos produtos.

Pensou-se na possibilidade do elevado tempo reacional favorecer a formação de subprodutos. Assim, as reações com os aminoésteres da (*L*)-valina **33** e (*L*)-fenilalanina **34** foram realizadas em tempos reacionais menores a fim de avaliar a formação do produto desejado (Tabela 1).

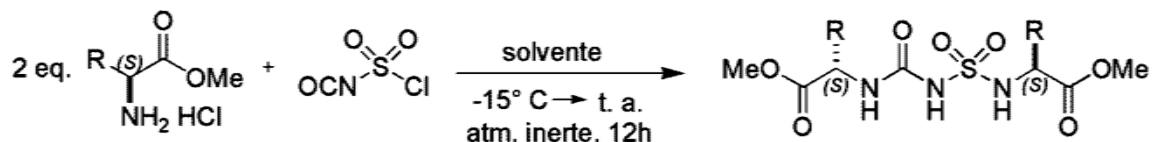
Tabela 1. Variação nas condições reacionais para a síntese de sulfonamidas uréias quirais.



Entrada	Aminoéster	Condições
1	Metil éster (<i>L</i>)-valina	$\text{CH}_2\text{Cl}_2, -15^\circ\text{C a t.a., 4h}$
2	Metil éster (<i>L</i>)-valina	$\text{CH}_2\text{Cl}_2, -15^\circ\text{C a t.a., 6h}$
4	Metil éster (<i>L</i>)-fenilalanina	$\text{CH}_2\text{Cl}_2, -15^\circ\text{C a t.a., 4h}$
5	Metil éster (<i>L</i>)-fenilalanina	$\text{CH}_2\text{Cl}_2, -15^\circ\text{C a t.a., 6h}$

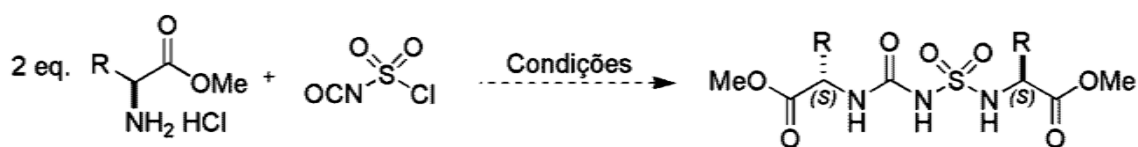
Nenhuma das tentativas acima foi bem sucedida. Outros tipos de solventes polares foram testados com a intenção de obter o organocatalisador quiral e avaliar a influência do solvente na formação do produto (Tabela 2).

Tabela 2. Variação dos solventes empregados para obtenção das sulfonilamidas uréias quirais.



Entrada	Amino éster	Solvente
1	Metil éster (<i>L</i>)-fenilalanina	THF
2	Metil éster (<i>L</i>)-fenilalanina	DMSO
3	Metil éster (<i>L</i>)-fenilalanina	Metanol

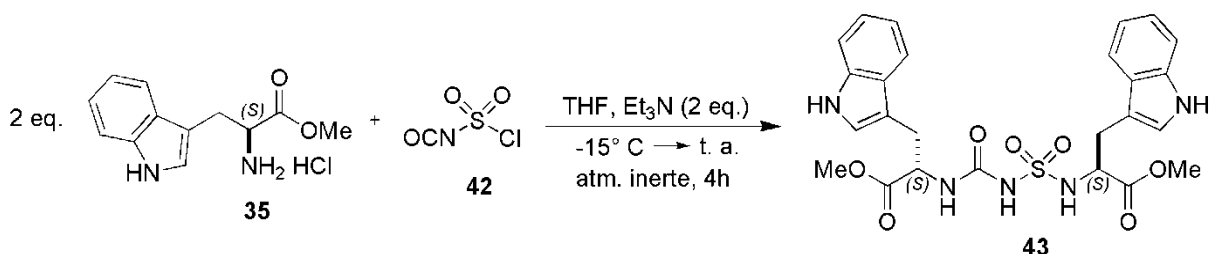
Todos os solventes utilizados foram previamente tratados e secos. Contudo, novamente não foi obtido sucesso na síntese do organocatalisador quiral. Imaginou-se que as reações não estivessem ocorrendo devido à ausência de uma base capaz de tornar o grupo amina nucleofílico. Dessa forma, foi escolhido o aminoéster da (*L*)-fenilalanina e do (*L*)-triptofano para se estudar essa possibilidade. As reações foram realizadas utilizando como base a trietilamina ou carbonato de potássio (K_2CO_3) anidros (Tabela 3).

Tabela 3. Utilização de bases para a síntese de sulfonilamidas uréias quirais.

Entrada	Aminoéster	Condições
1	Metil éster (<i>L</i>)-fenilalanina	$\xrightarrow[\text{Et}_3\text{N (2 eq.)}]{\text{CH}_2\text{Cl}_2, -15^\circ\text{C at. a., 24h,}}$
2	Metil éster (<i>L</i>)-fenilalanina	$\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3(2 \text{ eq.})]{\text{CH}_2\text{Cl}_2, -15^\circ\text{C at. a., 24h,}}$
3	Metil éster (<i>L</i>)-triptofano	$\xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}(2 \text{ eq.})]{\text{CH}_2\text{Cl}_2, -15^\circ\text{C at. a., 24h,}}$
4	Metil éster (<i>L</i>)-triptofano	$\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3(2 \text{ eq.})]{\text{CH}_2\text{Cl}_2, -15^\circ\text{C at. a., 12h,}}$

Analisando os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , foi possível concluir que mais uma vez não ocorreu a formação do produto desejado. As análises de ressonância magnética nuclear não nos possibilitaram chegar a conclusões de quais possíveis produtos foram formados. Tentou-se separar algum produto da reação por coluna cromatográfica, porém houve grande dificuldade na realização já que os possíveis produtos apresentaram alta polaridade e provavelmente tenham sofrido decomposição durante o processo. Conseqüentemente, os novos espectros obtidos por meio de RMN de ^1H e ^{13}C não nos possibilitaram conclusões.

Na tentativa de obter o composto **43**, promoveu-se outra variação das condições reacionais, onde foi utilizado como solvente THF, trietilamina como base e tempos reacionais menores (Esquema 12).

**Esquema 12.** Síntese da sulfonamida quiral derivada do éster do (*L*)-triptofano **35**.

Novamente, tentou-se analisar os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do produto obtido, contudo não houve sucesso. Diante disso, tentou-se a análise da amostra por meio de espectrometria de massas, onde foram observados picos referentes ao produto desejado (Figura 16).

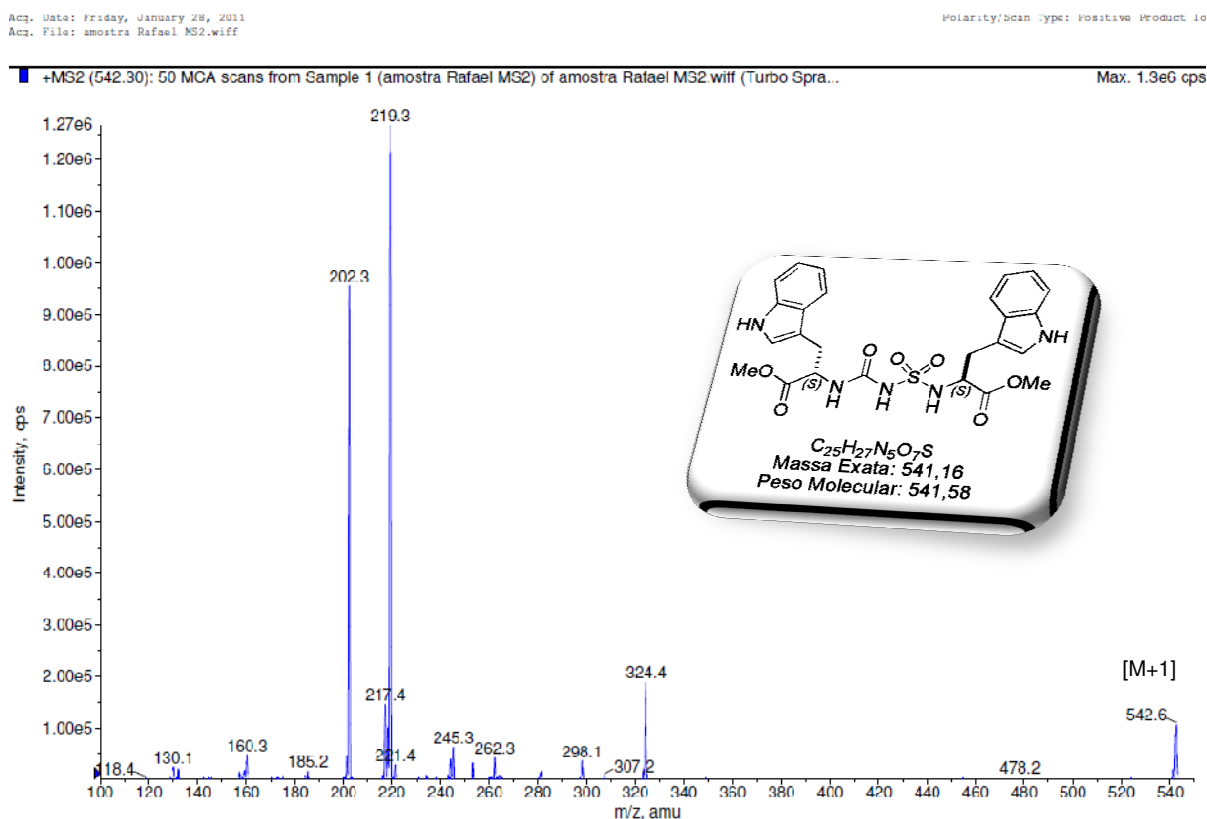


Figura 16. Espectro de ESI-MS da amostra **43**.

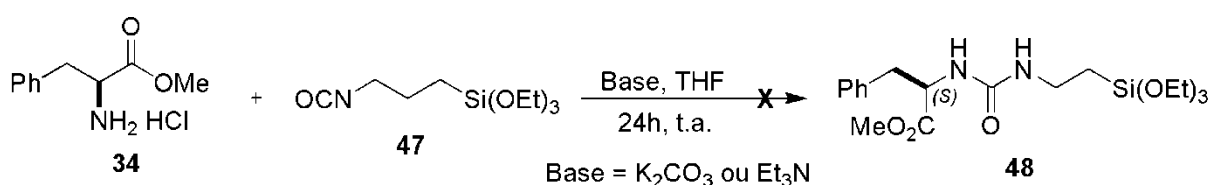
Embora o espectro de massas tenha mostrado a formação do produto, as análises espectroscópicas por meio da ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 não nos possibilitaram análises mais conclusivas que permitissem afirmar resultados positivos. Além disso, a metodologia empregada não se mostrou reprodutiva, falhando nas tentativas de se obter outros produtos.

1.3.3 Estudo Sintético das Uréias Quirais

Impulsionados pelo número crescente de estudos descritos na literatura para a síntese de catalisadores orgânicos quirais com a função de reorganizar estados de transição por meio de ligações de hidrogênio e promover a enantiosseletividade e

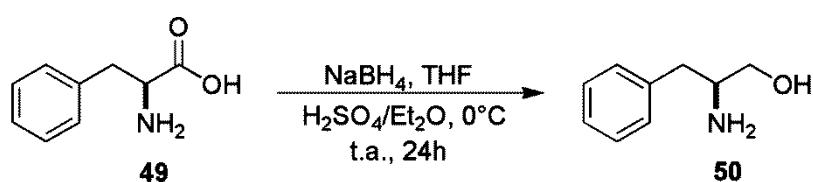
não se obtendo êxito na síntese das sulfonamidas ureia utilizando o CSI, tentou-se a síntese de compostos contendo o grupo ureia, e um esqueleto quiral, a partir de amino ésteres e o 3-isocianato-propiltriétoxi-silano **47**, na tentativa de obter uréias quirais para posteriormente ancorar em um suporte sólido (mesoporoso) e aplicá-los em catálise heterogênea.

Na primeira tentativa, foi utilizado o aminoéster da fenilalanina **34** para compor o esqueleto quiral, como é mostrado no Esquema 13. A reação foi acompanhada por CCD e não foi notada a formação do produto, sendo obtidos os reagentes de partida.



Esquema 13. Síntese de uréias quirais a partir do amino éster da fenilalanina.

Em outro, momento, tentou-se sintetizar os organocatalisadores uréia partindo do aminoálcool **50**. Para isso, inicialmente foi obtido o aminoálcool **50** em 92% de rendimento a partir da redução do aminoácido da fenilalanina **49**, através de procedimentos descritos na literatura (Esquema 14).⁵² O produto foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C e comparado com dados da literatura.

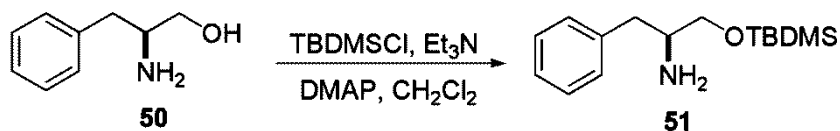


Esquema 14. Obtenção do aminoálcool da fenilalanina.⁵²

O grupo hidroxila do aminoálcool **50** foi protegido com TBDMS de acordo com procedimentos experimentais encontrados na literatura.⁵³ O produto foi obtido em 82% de rendimento após purificação cromatográfica (Esquema 15).

⁵² McKennon, J. M.; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* **2005**, *58*, 3568.

⁵³ Isobe, T.; Fukuda, K.; Yamaguchi, K.; Tokunaga, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7779.



Esquema 15. Proteção do aminoálcool da fenilalanina.

O composto **51** foi caracterizado por RMN de ^1H na qual pode-se observar a ausência do grupo $-\text{OH}$ presente no substrato de partida, e o surgimento de sinais em 0,06 e 0,91 ppm referentes aos hidrogênios do grupo protetor, com integração 6 e 9 respectivamente (Figura 17).

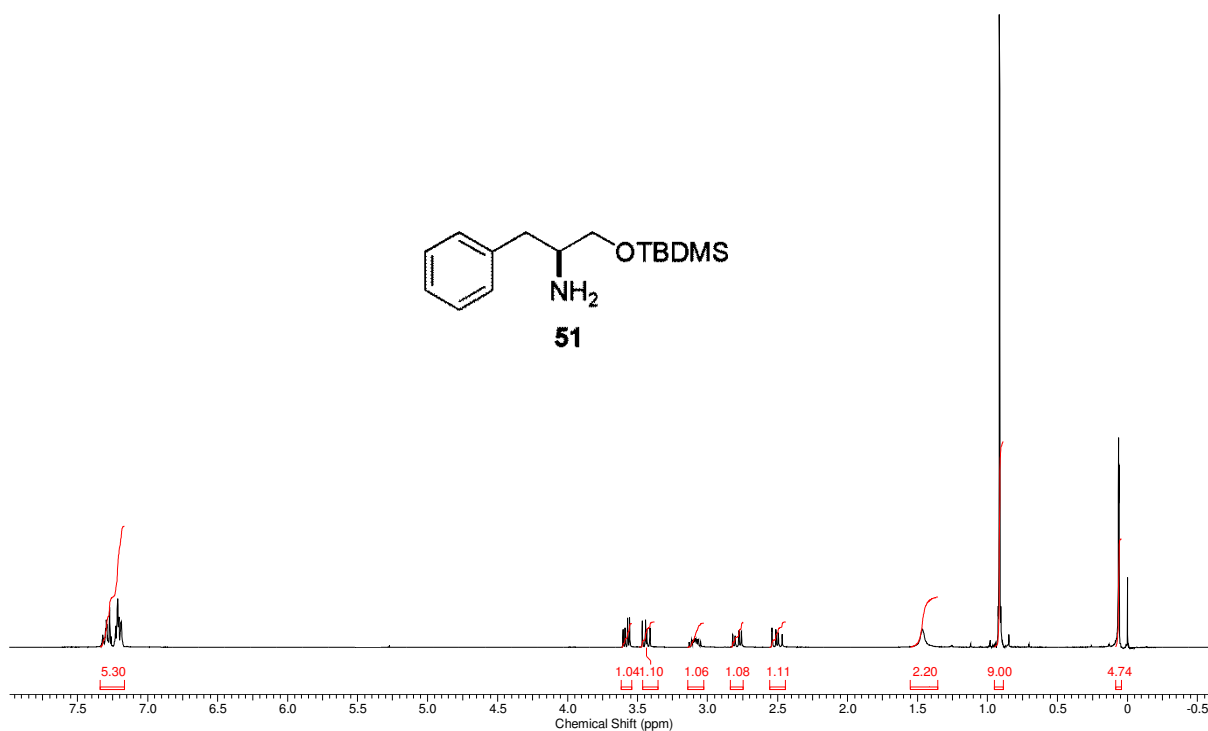


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto **51**.

No espectro de RMN de ^{13}C , observamos o aparecimento dos sinais em 25,8, 18,2 e -5,43 ppm, mais blindados, relacionados aos carbonos do grupo protetor. A presença de outros 4 sinais na região do aromático e mais 3 sinais entre 40 e 68 ppm característicos de C_{sp^3} , evidenciando a formação do composto **51** (Figura 18).

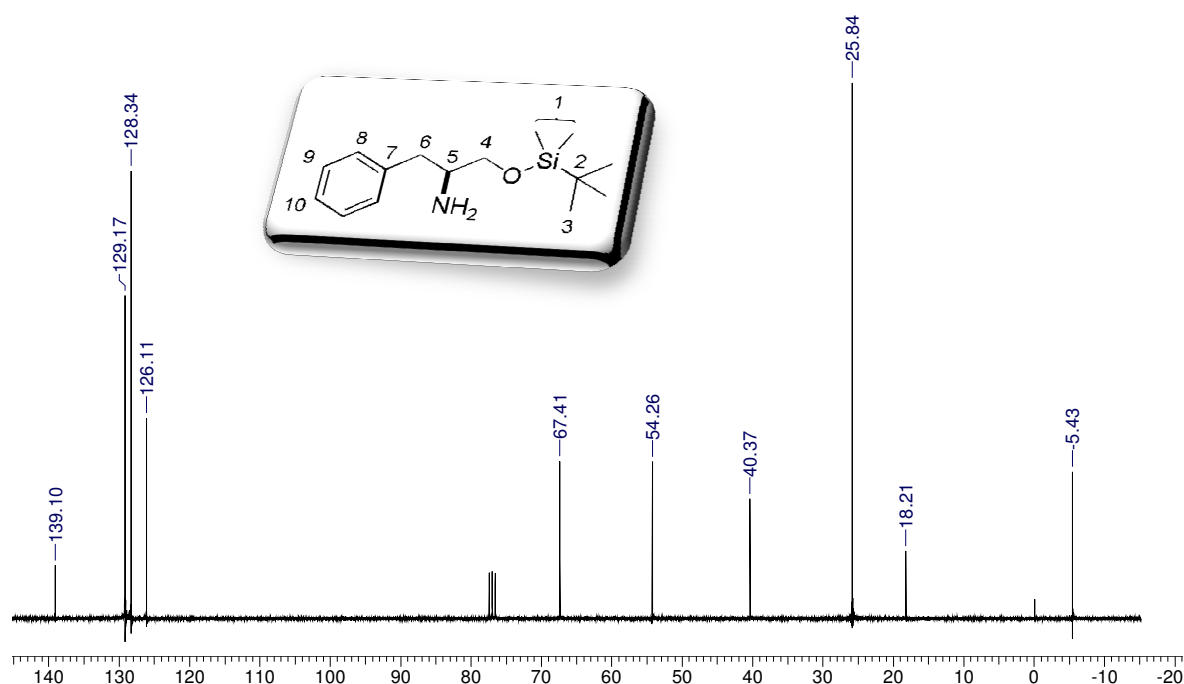


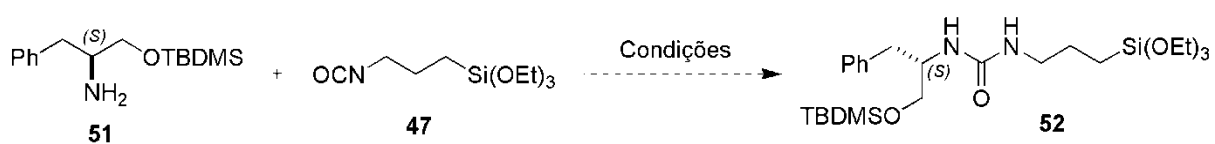
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **51**.

Com base nos dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C do composto **51**, foram atribuídos os sinais de cada carbono, como representado na tabela 4.

Tabela 4 - Atribuição de carbonos do composto **51** pelo espectro de RMN de ^{13}C .

Carbono	Atribuição de carbonos do composto 51		Carbono	Atribuição de carbonos do composto 51	
	Carbono	δ (ppm)		Carbono	δ (ppm)
	1	-5,4	6	40,4	
	2	18,2	7	139,1	
	3	25,8	8	126,1	
	4	67,4	9	128,3	
	5	54,3	10	129,2	

A partir do composto **51**, buscou-se sintetizar compostos contendo o grupo uréia capazes de funcionar como organocatalisadores para posterior ancoramento em suportes sólidos. Tentou-se a síntese seguindo as seguintes condições reacionais (Tabela 5).

Tabela 5. Condições reacionais para síntese de organocatalisador do tipo uréia.

Entrada	Condições
1	CH ₂ Cl ₂ , refluxo 1h
2	CH ₂ Cl ₂ , T.A, 5h

Em nenhuma das condições reacionais testadas obteve-se o produto **52** desejado. Pela análise dos espectros de RMN de ¹H nota-se que ao final da reação, após o tratamento, os materiais de partida foram recuperados.

1.4 Conclusão

Nesta parte do trabalho, tentou-se sintetizar uma biblioteca de catalisadores bifuncionais do tipo sulfonilamidas/uréias quirais **43-46**. Para isso, inicialmente, foram sintetizados com sucesso os aminoésteres **32-35** derivados de diferentes (*L*)-aminoácidos naturais disponíveis no laboratório.

Partindo desses substratos quirais, foram realizadas diversas reações com cloreto de sulfonilisocianato. Várias condições reacionais foram testadas com o intuito de se obter os catalisadores bifuncionais **43-46**. Algumas variações na metodologia foram realizadas, tais como: mudança das bases utilizadas para neutralizar o sal dos aminos ésteres e permitir maior nucleofilicidade ao grupo amino, o tempo reacional e o solvente. Os solventes testados foram o THF, CH₂Cl₂, MeOH e DMSO. Embora, as reações tenham sido feitas em variadas condições, as análises de RMN de ¹H e ¹³C não nos permitiram concluir se houve a formação dos produtos desejados.

Para uma das tentativas sintéticas realizadas, na qual foi empregado o amino éster do (*L*)-Tryptofano, THF como solvente e tempos reacionais menores, o espectro de massas nos mostrou picos de fragmentação referentes ao produto, demonstrando ser promissora a síntese deste tipo de catalisador bifuncional. Contudo, após diversas tentativas não foi possível obter um método reprodutivo para a síntese dos organocatalisadores. Alguns inconvenientes, como a alta sensibilidade à umidade e a facilidade de decomposição do material de partida, a alta polaridade do produto e dificuldade de purificação durante as colunas cromatográficas e/ou recristalização, dificultaram ainda mais a síntese e análise dos compostos.

Tentou-se sintetizar também catalisadores quirais contendo o grupo uréia. Partiu-se do aminoácido da (*L*)-fenilalanina **49**, que foi reduzido ao aminoálcool **50** e posteriormente protegido com TBDMS, formando o produto **51**. Reagiu-se este substrato **51** com 3-isocianato-propiletóxi-silano **47**, mas não se conseguiu obter o produto **52** contendo o grupo uréia desejado.

Dessa forma, embora variadas tentativas tenham sido realizadas com a intenção de obter organocatalisadores para reações de Henry, não foi possível alcançar com sucesso a síntese destes promissores organocatalisadores bifuncionais.

- Capítulo 2 -

**Síntese Diastereosseletiva de
Aminoésteres Secundários Não
Naturais via Reações de Ugi do Tipo
(U-5C-4CR), Mediada por Ácidos de
Lewis**

- Capítulo 2 –

2.1 Introdução

2.1.1 Reações Multicomponentes

Reações multicomponentes (RMC)⁵⁴ são por definição aquelas em que três ou mais reagentes presentes em uma única mistura reacional reagem para formar um novo produto que contém uma porção de cada componente de partida. Comparadas com as sínteses lineares, onde o produto de uma etapa se torna reagente na etapa seguinte e, neste caso, geralmente requer purificação, as RMC's são consideradas convergentes. Na síntese linear clássica, cada etapa depende do sucesso da etapa anterior (Figura 19).

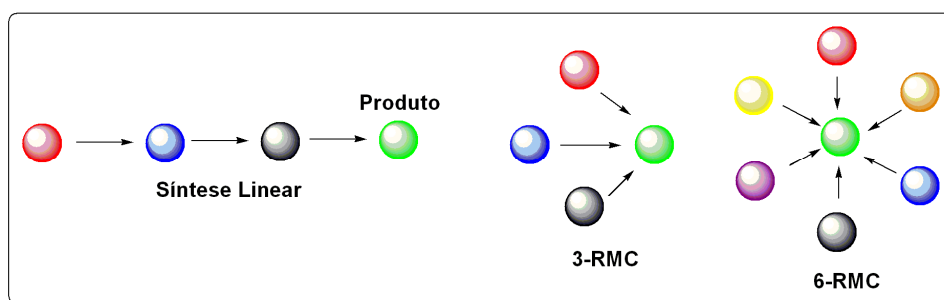


Figura 19. Representação esquemática de reações multicomponentes comparadas com a síntese linear clássica.

Dessa forma, as reações multicomponentes (RMC) envolvem a formação de várias ligações em uma única operação passando por sub-reações, nas quais dois ou mais reagentes formam um intermediário *in situ* que reagirá com uma outra substância presente no meio reacional. Em muitos casos, muitas das etapas intermediárias estão em equilíbrio e somente à última é um processo irreversível.⁵⁵ Nas RMC's os substratos são misturados todos de uma só vez e convertidos no

⁵⁴ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions* 2004, Wiley VHC.

⁵⁵ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 6234.

produto, sem a necessidade de acréscimo de novos reagentes com o decorrer da reação, sendo consideradas, dessa forma, reações “one-pot”.

Nos últimos 12 anos, o crescente aumento no interesse em reações multicomponentes por diversos grupos de pesquisa no mundo todo fica evidenciado pela quantidade de artigos publicados em periódicos indexados (Figura 20).

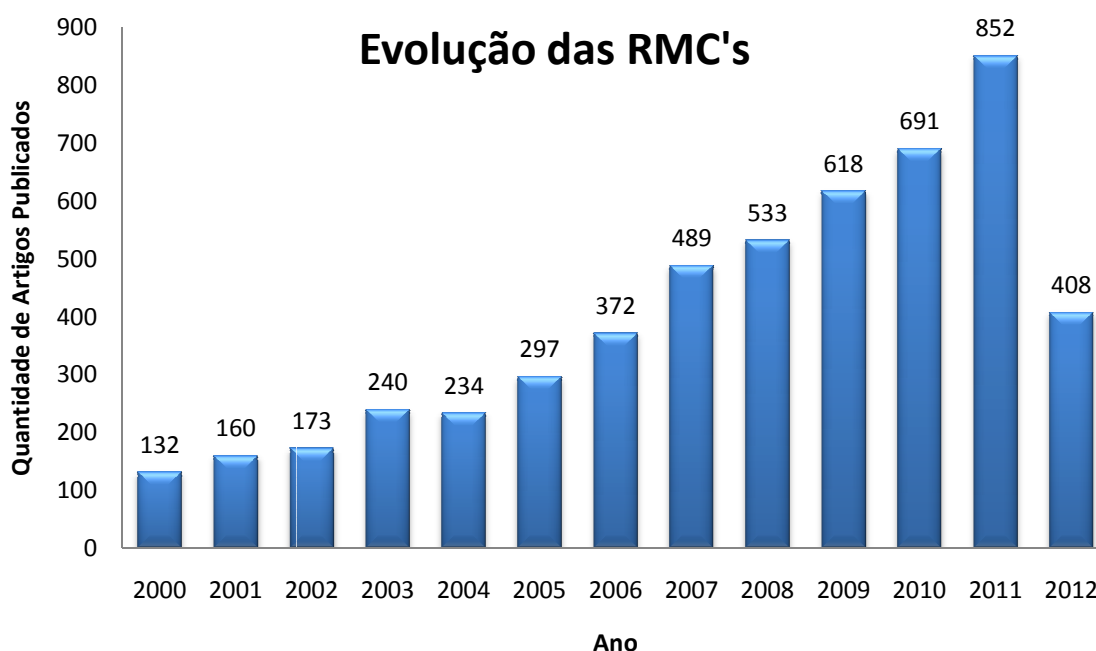


Figura 20. Gráfico do atual panorama das publicações na área de reações multicomponentes no período de 2000-2012, realizada no sítio do Web of Science (http://apps.webofknowledge.com/summary.do?SID=3CdokOdm1DIhfpNcbMh&product=WOS&qid=18&search_mode=GeneralSearch, pesquisa realizada em 12 de junho de 2012).

Algumas características fazem as reações multicomponentes serem consideradas bastante próximas a de uma síntese ideal. Esta eficiência química, relacionada a processos de formação de ligações, está vinculada a fatores como:⁵⁶

1. Economia de átomos: todos ou a maioria dos átomos dos materiais de partida são incorporados ao produto final;
2. Convergência: em uma rota sintética convergente o número de etapas consecutivas para cada “*bulding block*” é minimizado;

⁵⁶ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *6*, 3321.

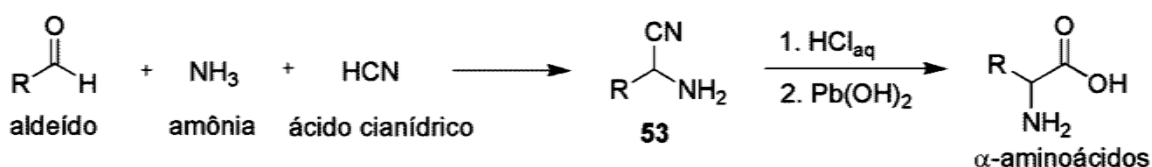
3. Materiais de partida prontamente disponíveis;
4. Operacionalmente simples: os reagentes são adicionados no mesmo meio reacional;
5. Alto poder exploratório: o produto possui uma complexidade maior quando comparado aos reagentes e são versáteis, possibilitando a criação de várias estruturas a partir da variação sistemática de reagentes;
6. Reduz o número de operações, purificações e otimiza o uso de solventes.

Fatores relacionados à regioseletividade e estereosseletividade não são desconsiderados na avaliação de processos eficientes. Com relação ao rendimento, as reações multicomponentes são muitas vezes consideradas vantajosas, já que processos tradicionais abrangem diversas etapas que na maioria das vezes precisam de tratamento e purificação, podendo envolver a perda de substratos intermediários, diminuindo dessa forma o rendimento da etapa global.

As RMC's são bastante flexíveis podendo gerar moléculas contendo uma variedade de grupos funcionais, bem como permitem a criação de novas estruturas através de uma variação sistemática de reagentes, possibilitando produzir bibliotecas de moléculas diversificadas e estruturalmente distintas, as quais podem apresentar atividade biológica ou serem modificadas para tal fim.

A primeira reação multicomponente foi realizada por Strecker⁵⁷ em 1850 para a síntese de α -aminonitrilas, a partir da reação entre uma amina, um aldeído e um cianeto, objetivando a síntese de aminoácidos (Esquema 16).

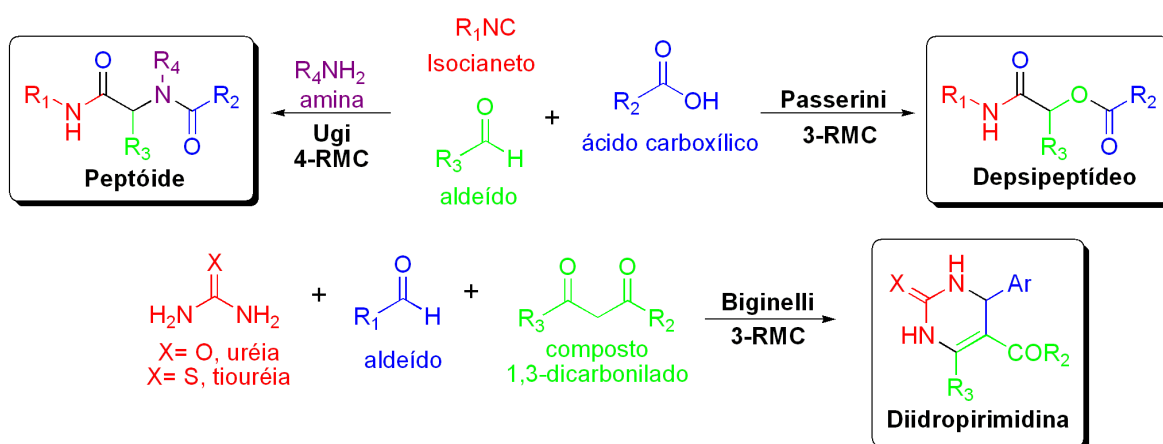
Reação de Strecker (1850)



Esquema 16. Reação de Strecker.⁵⁷

A partir de 1882, outros tipos de reações multicomponentes foram desenvolvidas, entre elas estão as reações de Hantzsch (1882),⁵⁸ reação de Biginelli (1891),⁵⁹ Mannich (1912),⁶⁰ Passerini (1921)⁶¹ e Ugi (1959), Esquema 17.⁶²

⁵⁷ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.



Esquema 17. Principais reações multicomponentes (RMC).

Esses diversos tipos de reações possibilitam a síntese de moléculas orgânicas complexas e importantes, que podem apresentar atividade biológica pronunciada. De uma forma geral, elas têm contribuído para o desenvolvimento de medicamentos importantes através de novas rotas sintéticas e da otimização das já existentes.⁶³

2.1.2 Reações Multicomponentes com Isocianetos (I-RMC)

Estas reações podem ser classificadas de diferentes maneiras, como por exemplo, de acordo com o mecanismo da reação, os reagentes envolvidos ou a sua variabilidade. Alguns dos tipos de RMC's mais estudadas e exploradas são as reações multicomponentes com isocianeto (I-RMC), as quais têm como representantes principais as clássicas reações de Passerini e de Ugi (P-3CR e U-4CR). Na primeira, são obtidas α -aciloxiamidas por meio de reações *one-pot* entre compostos carbonílicos, ácidos carboxílicos e isocianeto. Enquanto que a segunda

⁵⁸ Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

⁵⁹ Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317.

⁶⁰ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261.

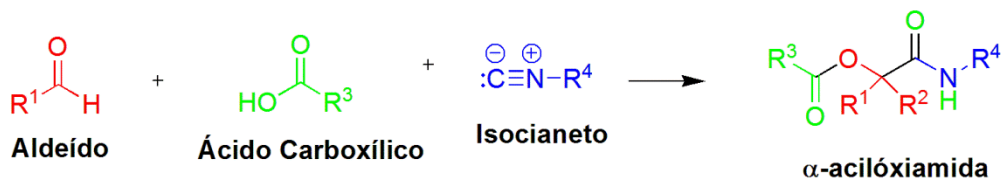
⁶¹ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

⁶² Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.

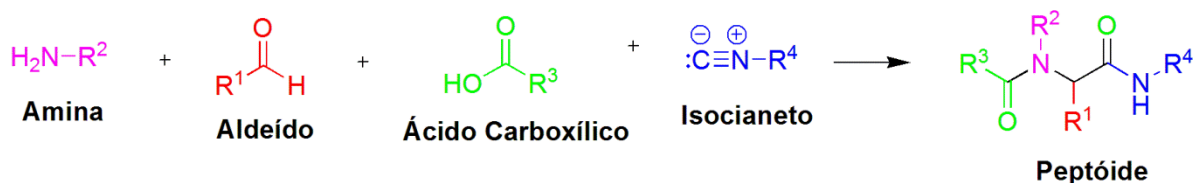
⁶³ a) Sorensen, B.; Rohde, J.; Wang, J.; Fung, S.; Monzon, K.; Chiou, W.; Pan, L.; Deng, X.; Stolarik, D.; Frevert, E. U.; Jacobson, P.; Link, J. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, 16, 5958. b) Dömling, A.; Beck, B.; Herdtwek, E.; Antuch, W.; Oefner, C.; Yehia, N.; Marques-Gracia, A. *Arkivoc*, **2007**, 12, 99. c) Dömling, A.; Achatz, S.; Beck, B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17, 5483. d) Fan, X.; Zhang, X.; Bories, C.; Loiseau, P. M.; Torrence, P. F. *Bioorganic Chemistry* **2007**, 35, 121.

consiste em uma reação entre compostos carbonílicos, ácidos carboxílicos, aminas e isocianeto (Esquema 18). O uso de solventes apolares halogenados favorece a ocorrência de reações de Passerini, já que a maioria das aminas é insolúvel nesse tipo de solvente.⁶⁴

Reação de Passerini



Reação de Ugi



Esquema 18. Esquema geral das reações de Passerini e Ugi.

Estas reações possuem destaque no desenvolvimento de bibliotecas de moléculas biológica e farmacologicamente importantes.⁶³

A química de isocianetos, também conhecidos como isonitrilas, é diferente dos demais compostos orgânicos, uma vez que em reações envolvendo esse tipo de composto ocorre a conversão de átomos de carbono divalente, presentes nos isocianetos, a átomos de carbono tetravalente. Atualmente, uma grande variedade de isocianetos está disponível, cerca de 380. Além disso, eles podem ser facilmente preparados a partir de precursores tais como aminas, que são compostos abundantes e comercialmente disponíveis.⁶⁵ Inicialmente, as aminas são convertidas em formamidas que posteriormente são desidratadas para fornecer o isocianeto.

Vários compostos naturais contendo o grupo isocianeto, presentes principalmente em espécies marinhas, podem ser isolados. Eles possuem a característica, dentre outras, de apresentar atividade antibiótica e fungicida. Como exemplo, podemos citar: os *antibióticos* xantocilina **54**, leptocilina **55** e hapalindol A

⁶⁴ a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168 b) Kürti L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* **2005**, Elsevier Academic Press.

⁶⁵ Veiderma, M. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **2007**, *56*, 2.

56, o composto antihipertensivo A-32390 **57** e a substância antimalária kalihinol A **58** (Figura 21).⁶⁶

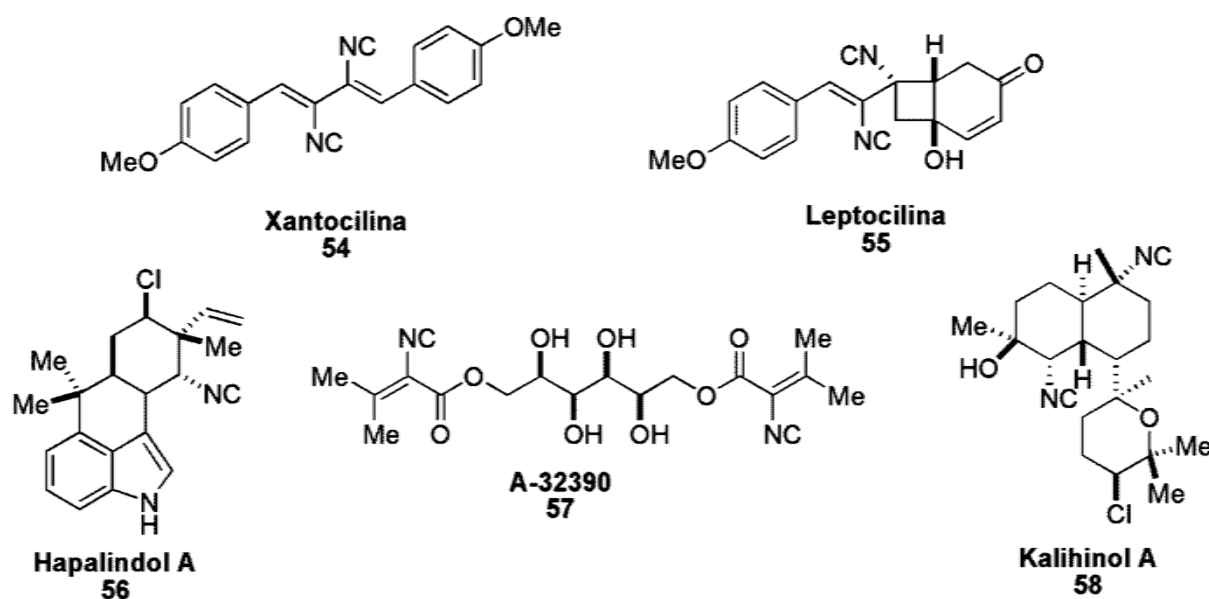


Figura 21. Exemplos de isocianetos naturais.⁶⁶

A aplicabilidade de isocianetos em reações multicomponentes de Ugi e Passerini está relacionada a algumas de suas características, no que diz respeito à reatividade. A principal delas está em sua capacidade de reagir tanto com nucleófilos quanto com eletrófilos (propriedade anfífila), neste caso, no átomo de carbono da isonitrila, para formar α -adutos. A acidez deste grupo pode ser aumentada através da adição de grupos retiradores de elétrons na posição α , como por exemplo, ácidos carboxílicos. Tal espécie funciona também como radical para ciclizações.⁶⁷

Nos últimos anos, o campo de estudo de I-RMC's teve um grande avanço como consequência do desenvolvimento de novas variações das reações de Ugi e Passerini e da combinação desse tipo de reações a outras, gerando ainda mais diversidade estrutural. Reações multicomponentes que utilizam isonitrilas como substratos são bastante úteis na preparação de metodologias para síntese de uma variedade de heterociclos e para construção de moléculas complexas, que possuem interesse farmacológico ou possibilitam a descoberta de novos medicamentos. Na Figura 22, estão representadas algumas substâncias, com interesse farmacológico, sintetizadas por meio desses tipos de reações.

⁶⁶ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*.

⁶⁷ Maggiora, G.; Hulme, C. *Current Opinion in Chemical Biology* **2008**, *12*, 324.

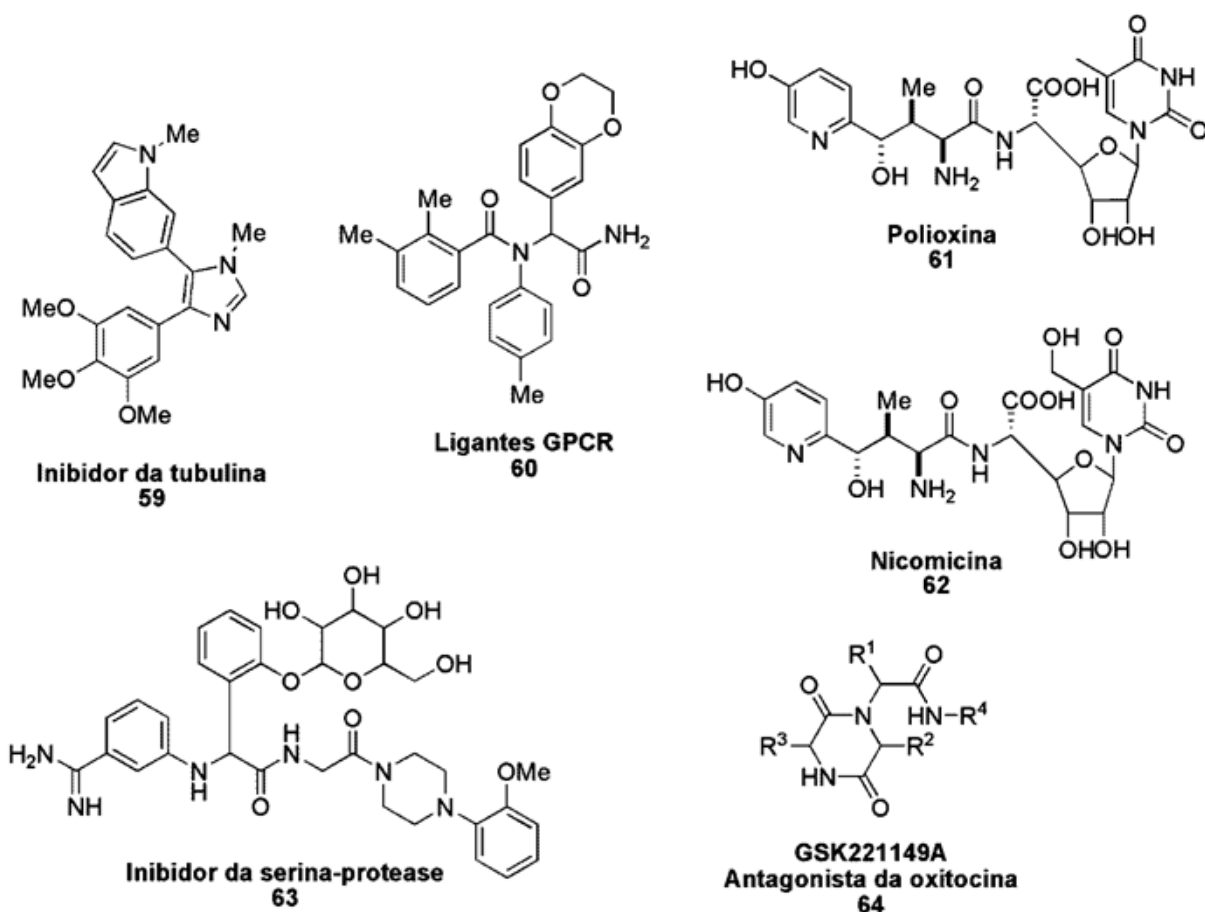


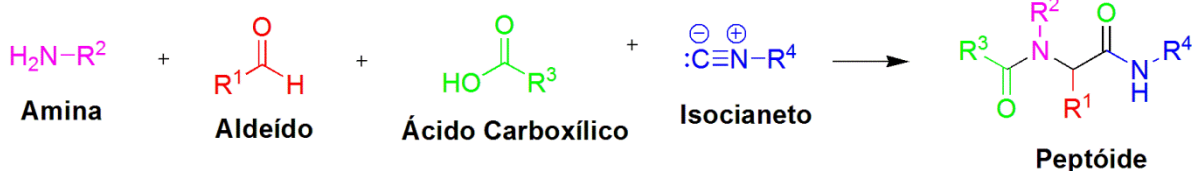
Figura 22. Substâncias sintetizadas por meio de reações I-RMC com interesse farmacológico.⁶⁸

Dentre os diversos tipos de reações multicomponentes, entraremos em maiores detalhes nas reações de Ugi, por consistirem como foco principal do nosso estudo.

2.1.3 Reações de Ugi

A reação de Ugi foi descoberta em 1959 por Ivar Ugi.⁶² Sua versão convencional (U-4CR) converte um aldeído, uma amina, um ácido e um isocianeto em uma α -acetoamidoamida, também conhecida como peptóide, em uma única etapa (Esquema 19).

⁶⁸ Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.



Esquema 19. Esquema geral de uma reação de Ugi.⁶²

O estudo desse tipo de reação era limitado devido à baixa disponibilidade de isocianetos e o baixo controle estereoquímico. Maiores avanços foram obtidos nos últimos 20 anos. O componente ácido de uma reação multicomponente de Ugi pode ser trocado por ácidos inorgânicos fracos ou derivados de ácidos. Além disso, podem ser utilizados diversos tipos de aminas para gerar modificações estruturais no esqueleto da molécula, por exemplo, aminoácidos.

O mecanismo comumente aceito de uma reação clássica de Ugi (U-4CR) envolve 4 passos elementares, sendo o último irreversível.⁶⁴ Inicialmente, ocorre a formação de uma imina a partir da condensação de uma amina e um aldeído ou cetona. A imina é então protonada por um ácido fraco. Em seguida, ocorre a adição nucleofílica do isocianeto ao íon imínio formado *in situ* anteriormente. A base conjugada do ácido fraco ataca o novo íon nitrílio formado. A última etapa envolve um rearranjo de Mumm (Figura 23).

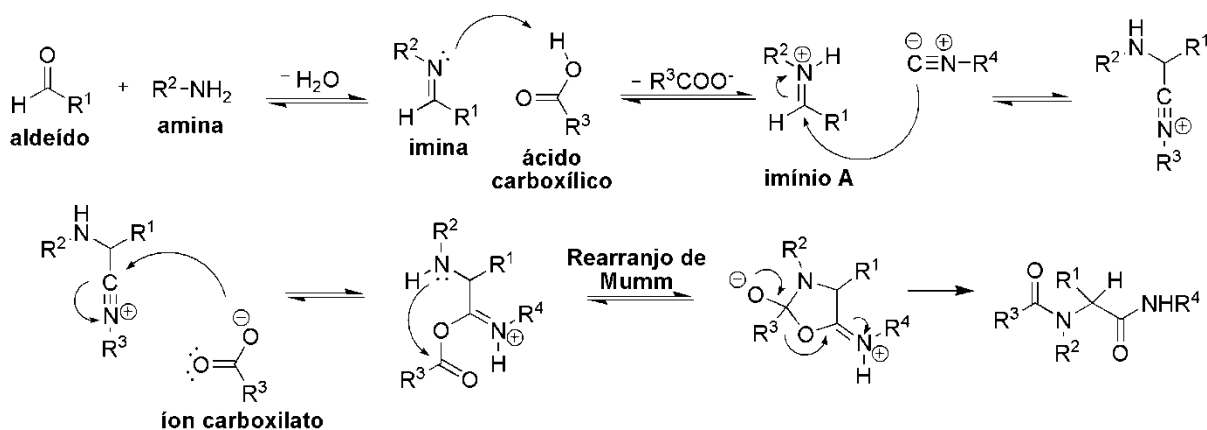
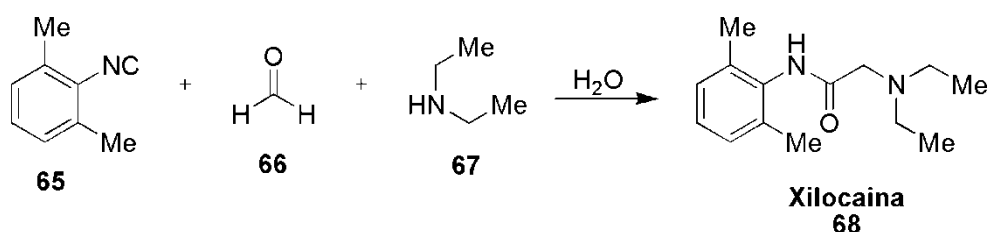


Figura 23. Mecanismo geral da Reação de Ugi.⁶⁴

Nessa reação, ocorre a perda de somente uma molécula de água, demonstrando a economia de átomos, além de ser convergente, simples e efetiva, características estas intrínsecas das reações multicomponentes. Devido à variedade de funcionalidades que podem ser incorporadas aos produtos, é possível a

ocorrência de reações concorrentes. Através de reações de condensação, ou aplicação de outras reações multicomponentes, compostos heterocíclicos podem ser obtidos onde muitos deles são bastante interessantes para a síntese de produtos naturais ou agentes terapêuticos.

Um dos primeiros produtos com interesse farmacológico a ser sintetizado via reação de Ugi foi a xilocaína **68**, um anestésico local utilizado no tratamento de arritmia cardíaca e da dor. O produto foi obtido em uma etapa a partir de 2,6-dimetilfenil isocianeto **65**, formaldeído **66** e dietilamina **67** (Esquema 20).⁵⁴



Esquema 20. Síntese da Xilocaína por meio de uma reação de Ugi.

O resultado positivo obtido na síntese da Xilocaína por meio de uma reação multicomponente incentivou a produção, através de reações de Ugi, de α -amino amidas análogas a este composto, com o intuito de avaliar os seus efeitos anestésicos. Doze substâncias foram produzidas e então comercializadas por diversos laboratórios farmacêuticos (Figura 24).^{53,64}

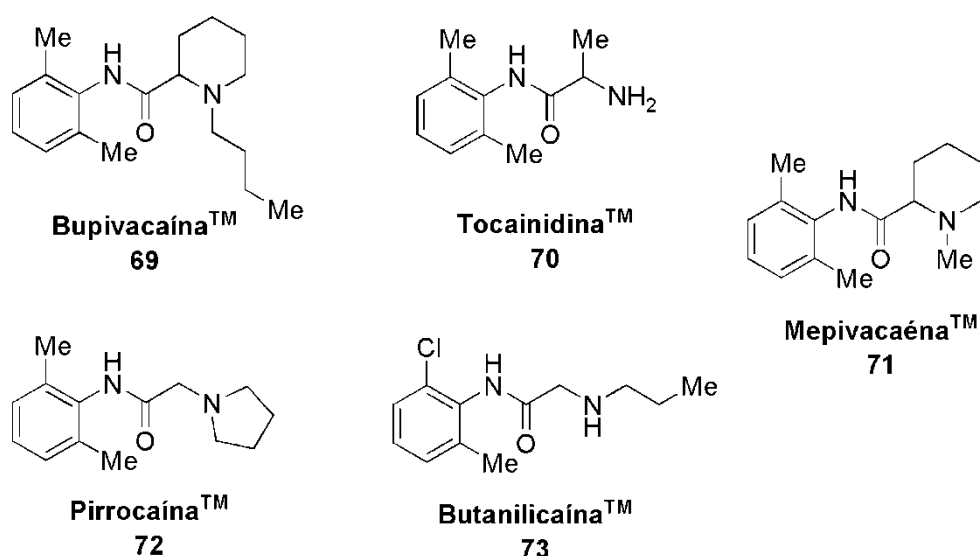


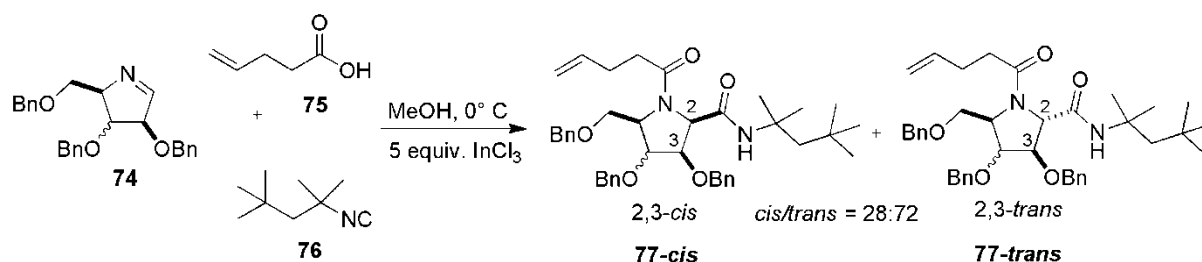
Figura 24. Análogos estruturais da xilocaína.

2.1.4 Reações de Ugi Catalisadas por Ácidos de Lewis

Uma das principais limitações das reações multicomponentes, para síntese orgânica, é o controle estereoquímico. Algumas possuem processos assimétricos bastante eficientes, através da utilização de ácidos de Bronsted⁶⁹ ou ácidos de Lewis⁷⁰ com ligantes quirais, ou mesmo organocatalisadores.⁷¹ Muitas delas são catalisadas por ácidos de Lewis devido à sua reatividade e seletividade em condições reacionais brandas.

As técnicas usadas para controlar a enantiosseletividade em reações de Ugi incluem o uso de catalisadores do tipo ácidos de Lewis e auxiliares quirais. As várias etapas do mecanismo das reações de Ugi a tornam um aspecto intrigante e desafiador para a catálise. Catalisadores capazes de ativar o intermediário imina são de particular interesse. Aqueles que possuem um esqueleto quiral ativando a imina para a adição do isocianeto possibilitam o controle estereoquímico da reação.

Bonger e colaboradores⁷² estudaram o efeito da adição de um ácido de Lewis na estereoseletividade da reação de Ugi presente na última etapa da síntese de pirrolidinas a partir do 4-azidoaldeído, por meio da combinação das reações multicomponentes de Staudinger/aza-Wittig/Ugi (SAWU-3CR), Esquema 21.



Esquema 21. Reação de Ugi (U-3CR) catalisada por InCl_3 .

Foram testados diversos ácidos de Lewis na reação. Os resultados mais pronunciáveis foram obtidos com InCl_3 e HgBr_2 . Eles observaram que a presença do ácido de Lewis aumentava a formação do produto *2,3-trans*. Enquanto que nas

⁶⁹ Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.

⁷⁰ Agbaje, O. C.; Fadeyi, O. O.; Okoro, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5297.

⁷¹ Gong, L-Z; Chen, X-H; Xu, X-Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920.

⁷² Bonger, K. M.; Wennekes, T.; Filippov, D.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678.

reações não catalisadas, como foi formalizado em estudos anteriores,⁷³ era formado quase que exclusivamente o produto *cis* (razão *cis/trans* 90:10), a adição de um ácido de Lewis proporciona uma razão *cis/trans* de até 28:72 em favor do isômero *trans*, por exemplo, quando utilizados 5 equivalentes do InCl_3 . Dessa forma, concluíram que os ácidos de Lewis exerciam um efeito considerável sobre a estereoquímica da reação e formação do isômero *trans*.

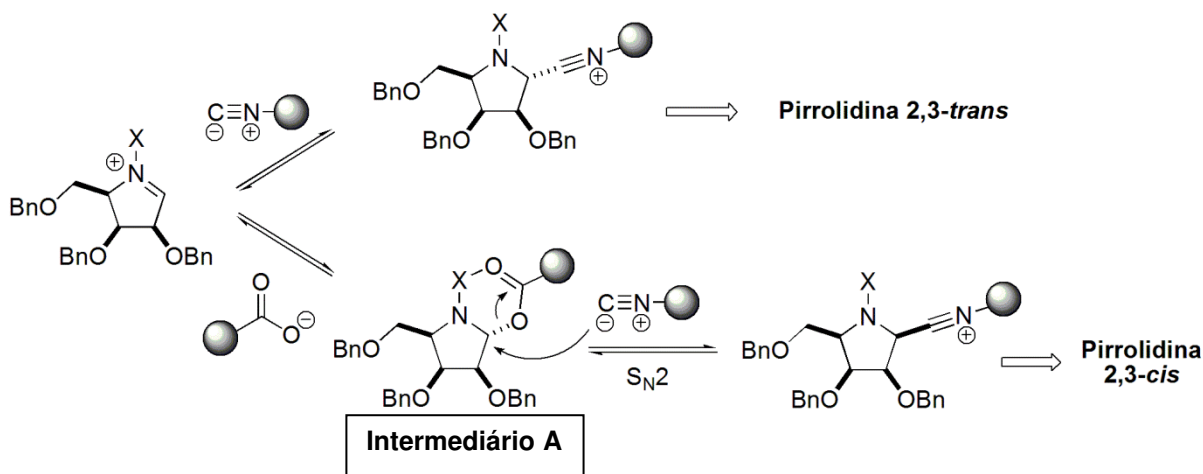
Para explicar a estereosseletividade da reação, os autores propuseram dois modelos. O primeiro modelo proposto sugere a formação do intermediário A através da interação do íon carboxilato com a imina após a protonação levando à adição *trans* do íon carboxilato em relação ao grupo benzilóxi em C-2, Figura 25. Posteriormente, o isocianeto desloca o grupo carboxilato via reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) pelo mesmo lado do grupo benzilóxi em C-2 que, após o rearranjo de Mumm, leva à formação da pirrolidina 2,3-*cis*. Segundo os autores, a formação da pirrolidina 2,3-*trans* pode ser explicada através da coordenação do ácido de Lewis com a imina ativando-a e favorecendo o ataque do isocianeto pelo lado menos impedido (Modelo A – Par iônico), Figura 25.

No segundo modelo, os autores propõem uma explicação para estereosseletividade com base nos efeitos estereo e eletrônico na conformação envelope adotada pela imina cíclica. Neste modelo, ocorre uma diminuição de energia da conformação envelope da imina protonada quando o grupo substituinte benzilóxi em C-3 ocupa uma posição pseudoaxial, o que favorece o ataque do isocianeto pela face côncava da conformação do envelope, levando à formação da pirrolidina 2,3-*cis* devido à minimização dos efeitos eletrostáticos (Modelo B – Efeito estereo e eletrônico).

Ainda não há evidências que permitam confirmar ou descartar algum dos modelos sugeridos. Estudos continuam sendo realizados a fim de compreender melhor como o mecanismo se processa.

⁷³ Bongers, K. M.; Wennekes, T.; Lavoie, V. P.; Esposito, D.; van der Berg, R. J. B.; Litjens, R. E. N.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *QSAR Comb.Sci.* **2006**, *25*, 491.

Modelo A - Par Iônico



Modelo B - Efeito Estéreo e Eletrônico

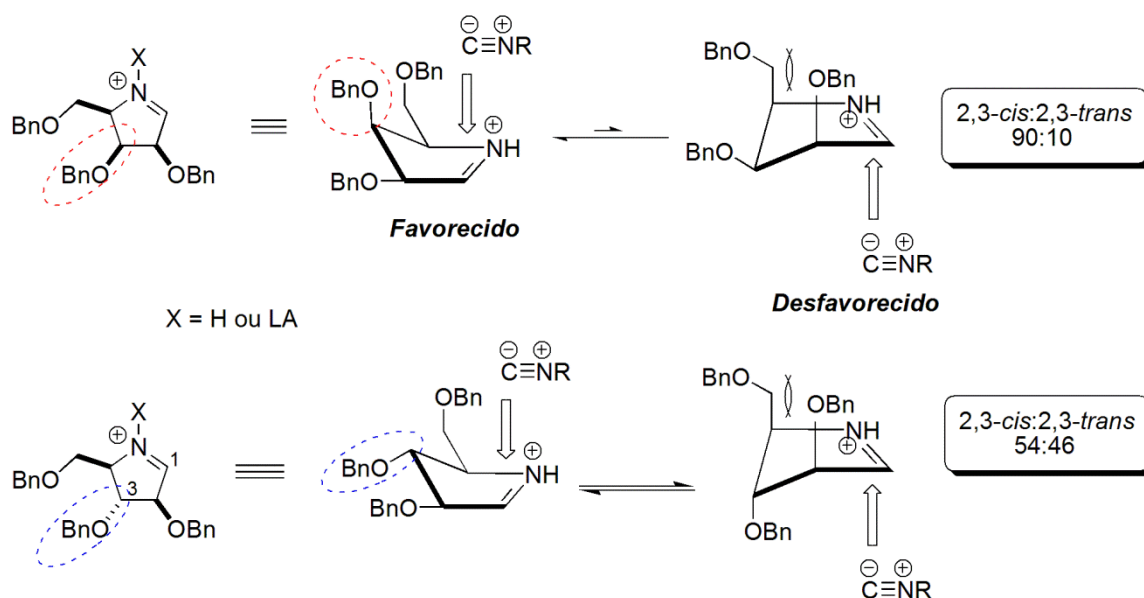
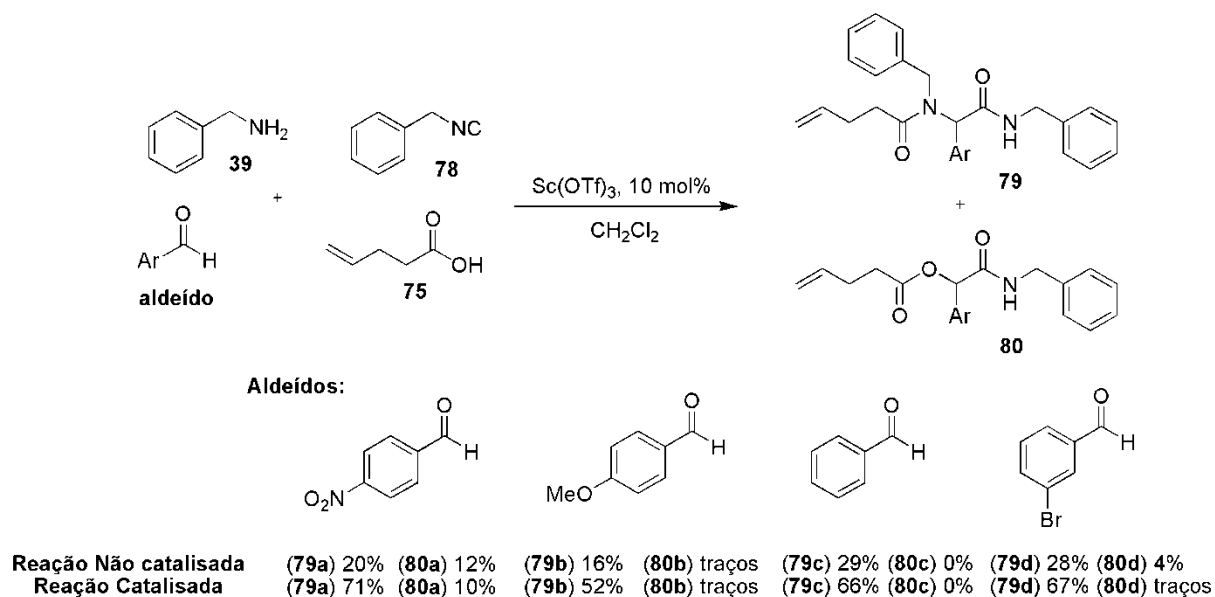


Figura 25. Modelo A: Par iônico; Modelo B: Efeito estéreo e eletrônico.

Okandeji e colaboradores⁷⁴ estudaram os efeitos da adição de ácidos de Lewis, no caso triflato de escândio $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ e itérbio $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, em reações de Ugi entre benzilisocianetos, ácido 4-pentenóico, benzilamina ou *n*-butilamina e aldeídos (Esquema 22).

⁷⁴ Okandeji, B. O.; Gordon, J. R.; Sello, J.K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5595.



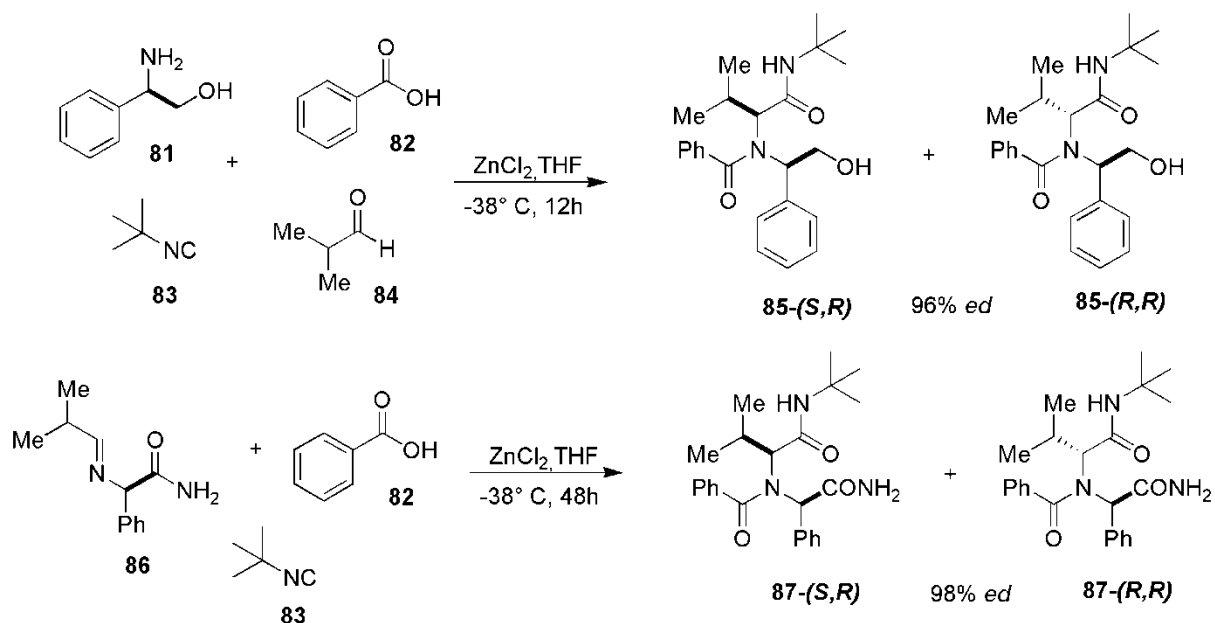
Esquema 22. Reação de Ugi catalisada por triflato escândio.

Os autores observaram que os rendimentos das reações aumentavam quando utilizados os catalisadores em comparação com aquelas reações não catalisadas. Os melhores resultados para a obtenção dos produtos de Ugi **79** foram obtidos utilizando o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, porém, ainda foram considerados moderados, como consequência da reação de Passerini concorrente no meio, entre aldeídos, ácidos carboxílicos e isocianetos formando α -aciloxicarboxamidas.

Foram realizados estudos de RMN de ^1H para compreender o modo de ativação do catalisador. Neste foi detectado que a formação da imina é rápida, na ausência de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ e $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, enquanto que a adição do isocianeto à imina é lenta, sugerindo que o ácido de Lewis ativa a imina, sendo responsável pelo aumento dos rendimentos.

Em 2001, Nenajdenko e colaboradores⁷⁵ testaram diferentes ácidos de Lewis em reações de Ugi, com os seguintes componentes: aminas quirais, aldeído isobutírico **84**, ácido benzóico **82** e *tert*-butil-isocianeto **83**, Esquema 23. Foram escolhidos como aminas: (*R*)- α -fenilglicinol **81** e (-)-(α)-(*D*)-fenilglicinamida **89**, os quais são comercialmente disponíveis em ambas as formas enantioméricas. Foi observado que a reação não ocorria na ausência do ácido de Lewis e os melhores resultados foram obtidos utilizando sais de Zn como ácidos de Lewis, obtendo diastereosseletividade de até 98% (Esquema 23).

⁷⁵ Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Chernichenko, K. Y.; Sokolova, N. V.; Balenkova, E. S. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 245.



Esquema 23. Reações de Ugi diastereosseletivas.⁷⁵

A estereosseletividade observada foi atribuída à formação dos intermediários quelatos **88** e **90** que permitem a aproximação do isocianeto somente pela face *Re* (face de cima), gerando majoritariamente produtos com configuração (*S*). Para a (-)-(α)-(*D*)-fenilglicinamida, a estereosseletividade observada foi um pouco maior, já que o intermediário apresenta uma estrutura mais rígida (Figura 26).

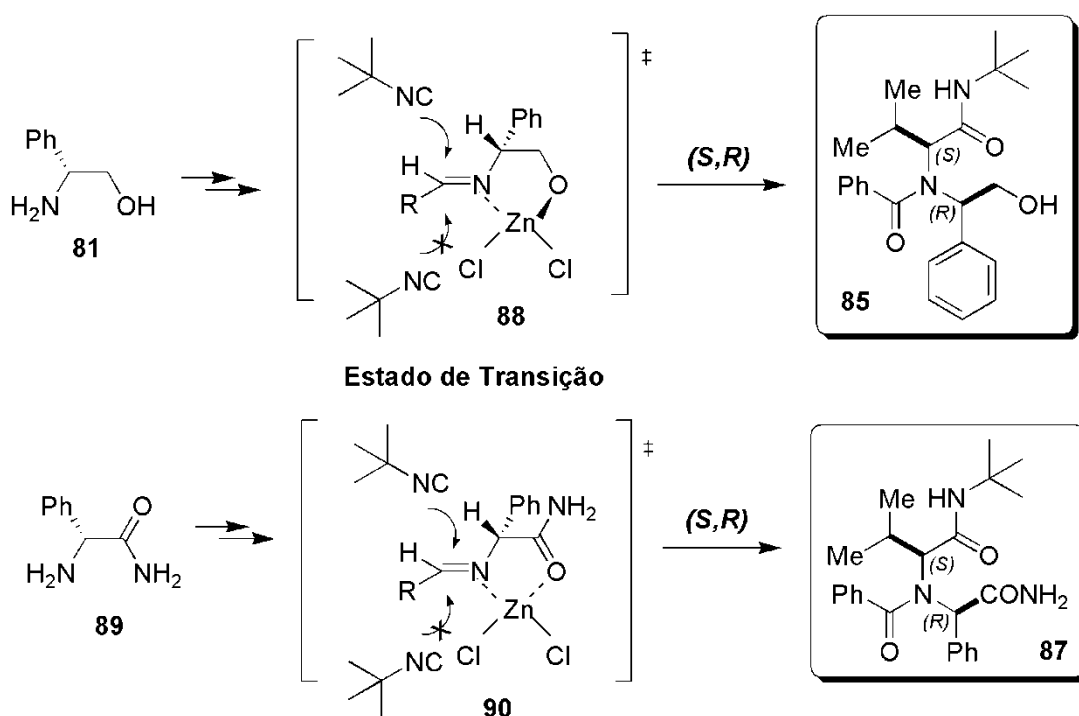


Figura 26. Modelo de estado de transição proposto por Nenajdenko e colaboradores.⁷⁵

2.1.5 Reações de Ugi com Aminoácidos

Uma modificação bastante interessante pode ser obtida por meio da reação entre um aminoácido, um aldeído, um isocianeto em um solvente nucleofílico (por exemplo, metanol), resultando em uma alteração da tradicional U-4CR. Por meio desse processo é obtido uma reação de Ugi classificada como Ugi 5 centros e 4 componentes (U-5C-4CR). Através dela são sintetizados derivados ácidos 1,1'-aminodicarboxílicos (Figura 27).

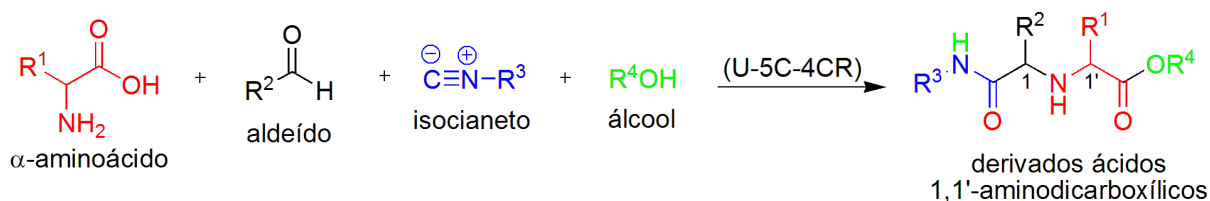


Figura 27. Esquema geral de uma reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando aminoácidos.

Em 2002, esse tipo de reação foi utilizada por Dyker e colaboradores⁷⁶ para sintetizar ligantes quirais, a partir de α -aminoácidos, para catálise enantiosseletiva com metais de transição. Foram sintetizados 5 ligantes diferentes em rendimentos que variaram de 39-73% e excesso diastereoisomérico de 41 a 84% (Figura 28). Tais compostos foram posteriormente aplicados em reações de adição alílica catalisada por paládio.

⁷⁶ Dyker, G.; Breitenstein, K.; Henkel, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1929.

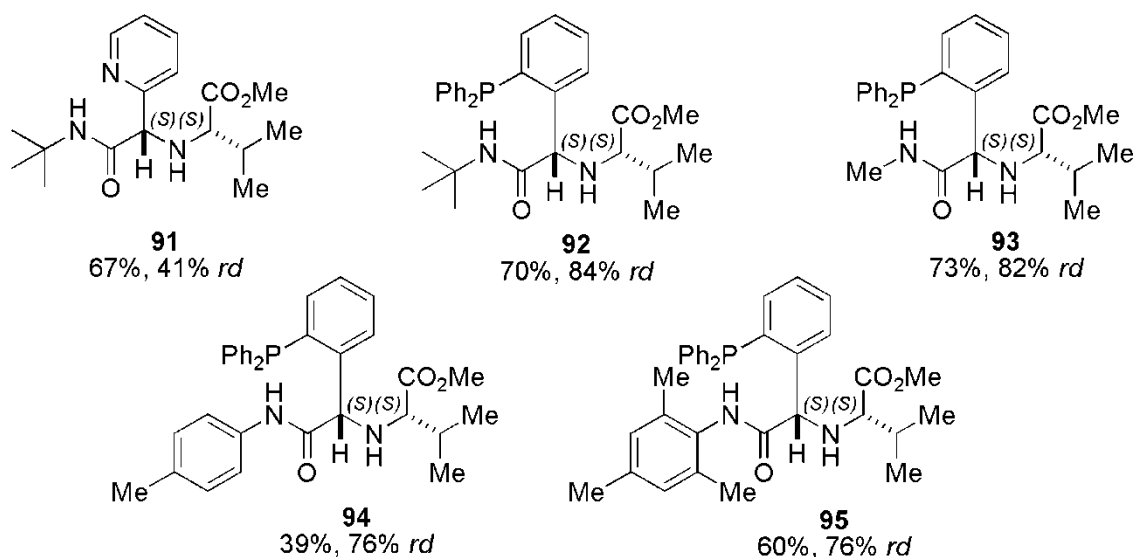
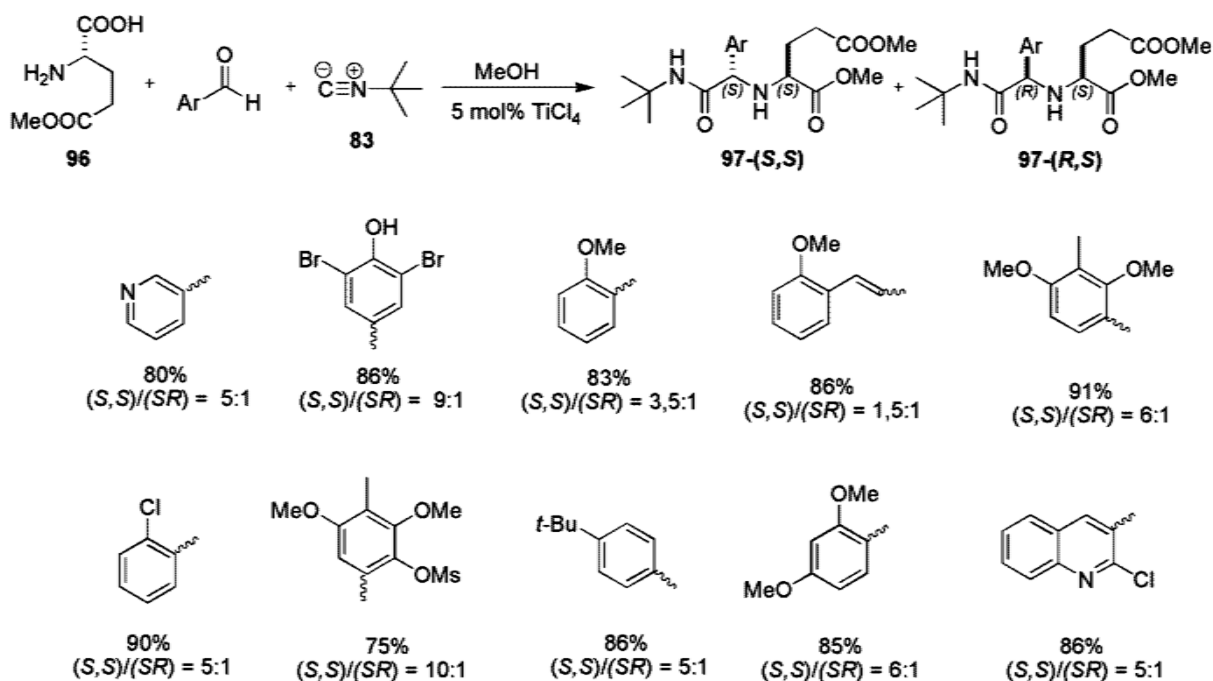


Figura 28. Ligantes sintetizados por meio das reações de Ugi (U-5C-4CR).⁷⁶

Ciufolini e colaboradores⁷⁷ estudaram os efeitos da adição de quantidades catalíticas de TiCl_4 nas reações de Ugi (U-5C-4CR) entre aldeídos aromáticos e α -aminoácidos. Eles observaram que o ácido de Lewis é capaz de acelerar a velocidade das reações, por meio das quais foram obtidos bons rendimentos e diastereosseletividade a favor do produto (S,S) (Esquema 24).



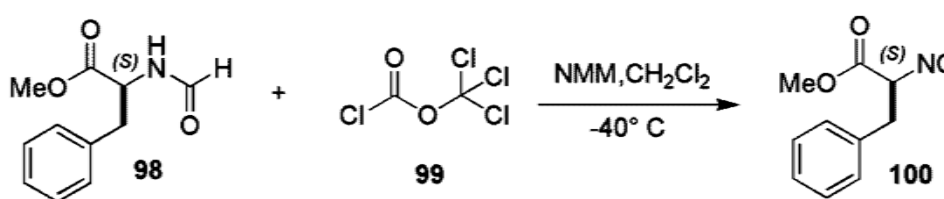
Esquema 24. Reação de Ugi diastereosseletiva com glutamato catalisada por TiCl_4 .⁷⁷

⁷⁷ Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3281.

Vários aldeídos aromáticos contendo grupos doadores fortes e grupos retiradores de elétrons, no caso do átomo do cloro, foram testados juntamente com o ácido (*S*)-glutâmico mono éster **96** e os respectivos produtos foram isolados em rendimentos que variaram de 75 a 91% e a diastereosseletividade foi de 1,5:1 até 10:1 em favor do isômero (*S,S*). Outros aminoácidos também foram utilizados, tais como: (*L*)-fenilalanina, (*L*)-serina, (*L*)-triptofano e (*L*)-valina, e os rendimentos, nestes casos, variaram de 79 a 92% com diastereosseletividade de 3:1 até 11:1 em favor do isômero (*S,S*).

Os autores relatam que foram testados outros ácidos de Lewis. Entretanto, não houve aumento significativo na diastereosseletividade e os produtos foram isolados em rendimentos que variaram de baixos a moderados. Os outros ácidos de Lewis testados foram AlMe_3 , BF_3OEt_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, Cp_2TiCl_2 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{hfc})_3$, $\text{Yb}(\text{fod})_3$, $\text{ZnCl}_2\text{OEt}_2$.

Derivados de aminoácidos também podem ser utilizados em reações de Ugi como isocianetos. Berlozecki e colaboradores⁷⁸ reportaram a aplicação de isocianetos provenientes de α -aminoácidos como substratos para reações de Ugi. Neste estudo, um método eficiente foi desenvolvido para a síntese desses isocianetos, sem afetar a pureza enantiomérica do aminoácido de partida. No caso, o isocianeto **100** derivado da fenilalanina foi obtido a partir da desidratação da formamida **98** (Esquema 25).

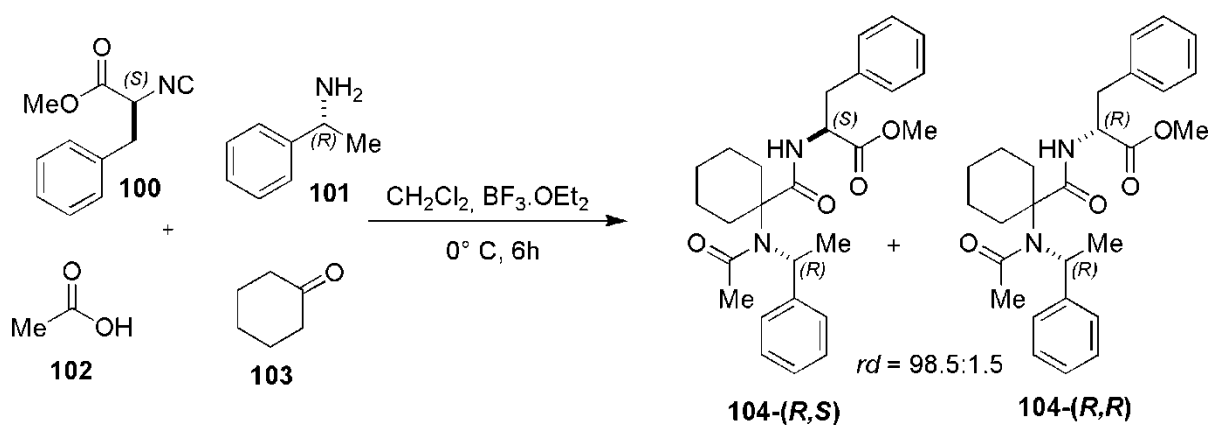


Esquema 25. Síntese do isocianeto derivado do aminoácido da (*L*)-fenilalanina.⁷⁸

O isocianeto sintetizado foi utilizado como substrato em reações de Ugi diastereosseletivas entre ácido acético, (*R*)-metilbenzilamina e ciclohexanona, na presença de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como catalisador. Este trabalho teve como objetivo sintetizar, através das reações multicomponentes do tipo Ugi, intermediários avançados

⁷⁸ Berlozecki, S.; Szymanski, W.; Ostaszewski, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2714.

presentes na estrutura molecular de compostos bioativos tais como os inibidores A e B da catepsina K, úteis no tratamento da osteoporose (Esquema 26).



Esquema 26. Reação de Ugi diastereosseletiva com isocianeto derivado de um α -aminoácido.⁷⁸

O produto de estrutura complexa **104** derivado desta reação foi obtido como uma mistura diastereoisomérica em 16% de rendimento e uma razão diastereoisomérica de 98,5:1,5 em favor do isômero **104**-(R,S). Os autores observaram que uma pequena parte do isocianeto sofreu inversão da configuração do centro estereogênico de partida o que levou à formação do isômero **104**-(R,R).

Uma aplicação promissora das reações de Ugi consiste na síntese de β -lactamas, tradicionalmente produzidas através de cicloadições [2+2] de cetenos e iminas.⁷⁹ Diversos grupos têm estudado métodos vantajosos para sintetizar β -lactamas por meio de reações multicomponentes de Ugi partindo de β -aminoácidos, aldeídos e isonitrilas.⁸⁰ Esses produtos são interessantes por serem materiais de partida úteis na preparação de antibióticos e também por apresentarem inibição a proteases HIV-I.

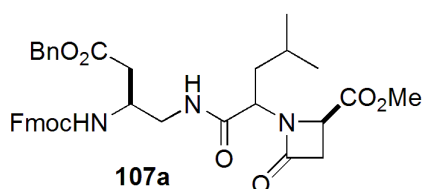
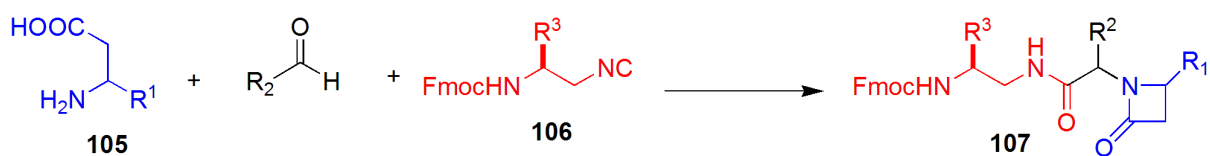
Em 2011, o grupo liderado por Vishwanatha⁸¹ estudou a síntese de β -lactamas por meio de reações de Ugi (U-4C-3CR) entre N ^{β} -Fmoc amino alquil isonitrilas **106**, (L)-metil éster ácido aspártico ou éster de peptídeos e aldeídos **105**. Uma série de derivados foi preparada, entre eles **107a-c**, com excelente

⁷⁹ Ruhland, B.; Bhandari, A.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 253.

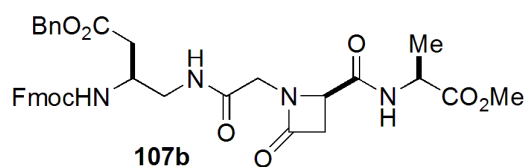
⁸⁰ Kehagia, K.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9523.

⁸¹ Vishwanatha, T. M.; Narendra, N.; Sureshbabu, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5620.

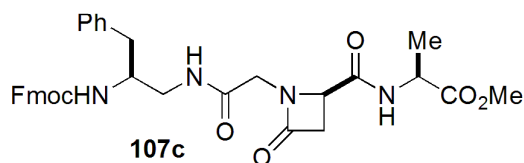
diastereosseletividade a partir da variação dos β -aminoácidos e isonitrilas (Esquema 27).



$\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{i-butil}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$
d.r. = 100:1



$\text{R}^1 = \text{H-Asp-Ala-OMe}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$
d.r. = 97:3



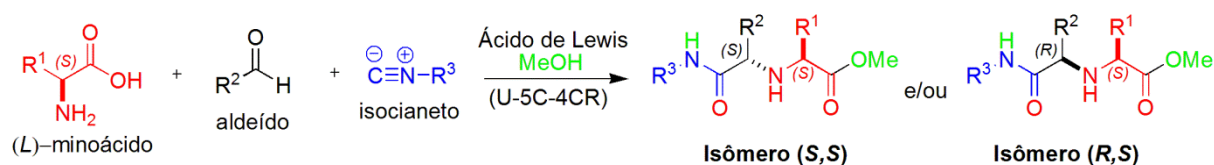
$\text{R}^1 = \text{H-Asp-Ala-OMe}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$
d.r. = 99:1

Esquema 27. Síntese de β -lactamas através de reações Ugi (U-4C-3CR).

2.2 Objetivos

Tendo em vista a versatilidade das reações multicomponentes de Ugi e poucos estudos sistemáticos relacionados à investigação das reações diastereosseletivas de Ugi do tipo U-5C-4CR catalisadas por ácidos de Lewis, esta parte do trabalho tem como objetivos:

- Investigar a eficiência catalítica de diversos sais metálicos capazes de atuar como ácidos de Lewis em reações multicomponentes de Ugi do tipo U-5C-4CR;
- Estudar a capacidade de diferentes ácidos de Lewis metálicos em induzir a formação do novo centro quiral e avaliar a diastereosseletividade e os rendimentos obtidos em cada caso (Esquema 28).



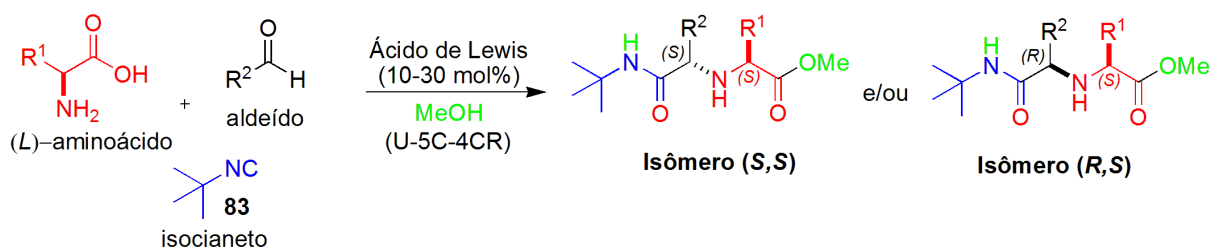
Esquema 28. Estudo investigativo das reações de Ugi (U-5C-4CR) diastereosseletivas utilizando diferentes ácidos de Lewis.

- Sintetizar uma biblioteca de novos aminoésteres secundários não naturais por meio de reações de Ugi diastereosseletivas entre diferentes aminoácidos, aldeídos aromáticos, isocianetos e metanol;
- Realizar um estudo comparativo entre o trabalho desenvolvido por Ciufolini e colaboradores,⁷⁷ utilizando outros ácidos de Lewis;

2.3 Resultados e Discussão

2.3.1 Estudo Diastereosseletivo da Reação de Ugi (U-5C-4CR), Mediada por Ácidos de Lewis

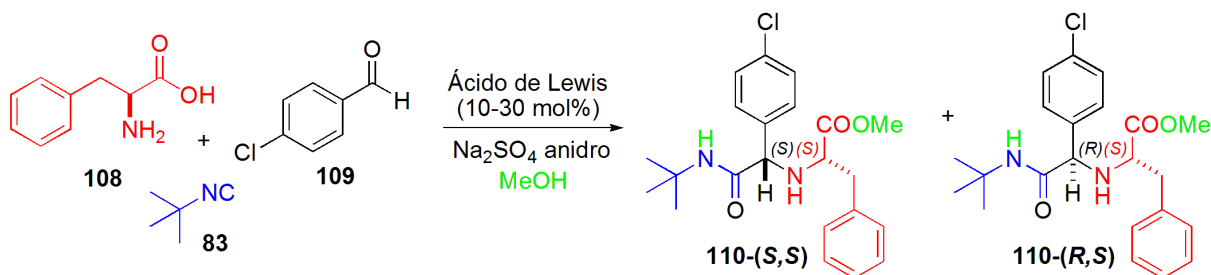
Como reportado em sessões anteriores, diversos estudos têm sido realizados sobre a capacidade de ácidos de Lewis em induzir estereosseletividade e aumentar a eficiência de reações de Ugi. Baseado nesses trabalhos e principalmente no de Ciufolini e colaboradores,⁷⁷ nosso estudo tem como proposta estudar a influência de diferentes ácidos de Lewis na diastereosseletividade das reações de Ugi (U-5C-4CR) entre (*L*)-aminoácidos naturais, aldeídos aromáticos, *tert*-butilisocianeto e metanol (Esquema 29).



Esquema 29. Esquema geral de uma Ugi (U-5C-4CR).

Inicialmente, foram estudados os efeitos da adição de diferentes sais metálicos, capazes de atuar como ácidos de Lewis, a esse tipo de reação. Com esse objetivo, foram selecionados os seguintes ácidos de Lewis: $NbCl_5$, $Nb(OEt)_5$, $ZrCl_4$, $ZnBr_2$, $LiBr$, $SnCl_2$, $AgClO_4$, $LiClO_4$, $CuBr$, $Ni(OAc)_2$, $TaCl_5$, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $InCl_3$, Cu_2I_2 e CuI . As reações foram realizadas utilizando o *p*-clorobenzaldeído **109**, o aminoácido natural (*L*)-fenilalanina **108**, o *tert*-butilisocianeto **83** e metanol como solvente/reagente. Diferentes concentrações de ácidos de Lewis foram testadas para investigar quanto a sua influência na diastereosseletividade e rendimentos das reações. Os resultados obtidos estão expressos na Tabela 6.

Tabela 6. Reações de Ugi entre *tert*-butilisocianeto, (*L*)-fenilalanina, *p*-clorobenzaldeído e metanol, com diferentes ácidos de Lewis.



Entrada	Ácido de Lewis	Quantidade (mol%)	(<i>S,S</i>):(<i>R,S</i>) ^a	Rendimento (%) ^b
1	NbCl ₅	10	3,9:1	45
2		20	3,8:1	54
3		30	3,5:1	48

4	Nb(OEt) ₅	10	4,9:1	63
5		10	5,0:1	50
6		20	5,4:1	71
7		20	5,7:1	52
8		30	4,2:1	53
9		30	5,4:1	51

10	ZrCl ₄	2	5,5:1	60
11		2	5,4:1	64
12		5	4,6:1	49
13		5	4,7:1	66
14		10	4,7:1	53
15		10	4,1:1	64
16		10	4,4:1	50
17		10 ^c	5,4:1	30
18		20	3,1:1	53
19		20	3,0:1	80
20		20	3,9:1	64
21		30	3,1:1	67
22		30	2,9:1	77
23		30	3,2:1	64

24	ZnBr₂	10	4,5:1	55
25		10	4,6:1	63
26		20	4,3:1	79
27		20	4,0:1	61
28		30	4,3:1	59
29		30	4,0:1	68

30	LiBr	10	5,1:1	47
31		10	4,9:1	40
32		20	5,8:1	80
33		20	4,9:1	36
34		30	3,5:1	37
35		30	5,3:1	69

36	SnCl₂	10	3,9:1	90
37		10	4,9:1	65
38		20	3,7:1	69
39		20	3,4:1	56
40		30	3,0:1	54
41		30	3,2:1	72

42	AgClO₄	10	5,0:1	58
43		10	5,1:1	54
44		20	4,4:1	59
45		20	4,8:1	42
46		30	5,9:1	40
47		30	4,7:1	48

48	LiClO₄	10	5,4:1	48
49		10	5,2:1	53
50		20	5,0:1	59
51		20	5,0:1	56
52		30	4,9:1	57
53		30	4,7:1	46

54	CuBr	10	6,0:1	55
55		10	5,0:1	53
56		20	6,0:1	60
57		20	5,4:1	50
58		30	5,7:1	56
59		30	5,7:1	60

60	Ni(OAc) ₂	10	5,2:1	46
61		20	3,8:1	36
62		30	1,8:1	27

63	TaCl ₅	10	4,8:1	72
64		10	5,4:1	61
65		20	4,6:1	60
66		20	4,6:1	61
67		30	4,8:1	61
68		30	5,1:1	83

69	FeCl ₃ 6H ₂ O	10	2,2:1	66
70		20	1,5:1	49
71		30	1,2:1	43

72	Cu ₂ I ₂	10	4,0:1	-
73		20	4,2:1	-
74		30	4,5:1	-

75	CuI	10	5,0:1	60
76		20	4,6:1	68
77		30	5,5:1	66

a) Proporção calculada pela integração dos sinais relativos aos hidrogênios α -amídicos do isômero (*S,S*), em 4,05 ppm, e do isômero (*R,S*), em 3,92 ppm, no espectro de RMN de ¹H da amostra bruta. b) Rendimento calculado após purificação cromatográfica. c) Reação realizada a 0°C.

A análise do espectro de RMN de ^1H das amostras brutas nos permitiram calcular a proporção entre os isômeros (*S,S*) e (*S,R*) do produto **110** formado. Este dado foi obtido por meio da integração dos sinais relativos aos hidrogênios α -amídicos (H_3), sendo atribuído ao diastereoisômero (*S,S*) o simpleto em 4,05 ppm e ao diastereoisômero (*R,S*), o simpleto em 3,92 ppm. Essa analogia foi feita com base no trabalho de Ciufolini e colaboradores,⁷⁷ no qual o hidrogênio α -amídico para o diastereoisômero (*S,S*) apresentava uma maior desblindagem em relação ao do diastereoisômero (*R,S*).

Como exemplo, temos a integração relativa a estes hidrogênios, para a reação em que se obteve um dos melhores resultados, representado na tabela acima, onde utilizou-se 10 mol % de brometo de cobre (Entrada 54), como pode ser visto na Figura 29.

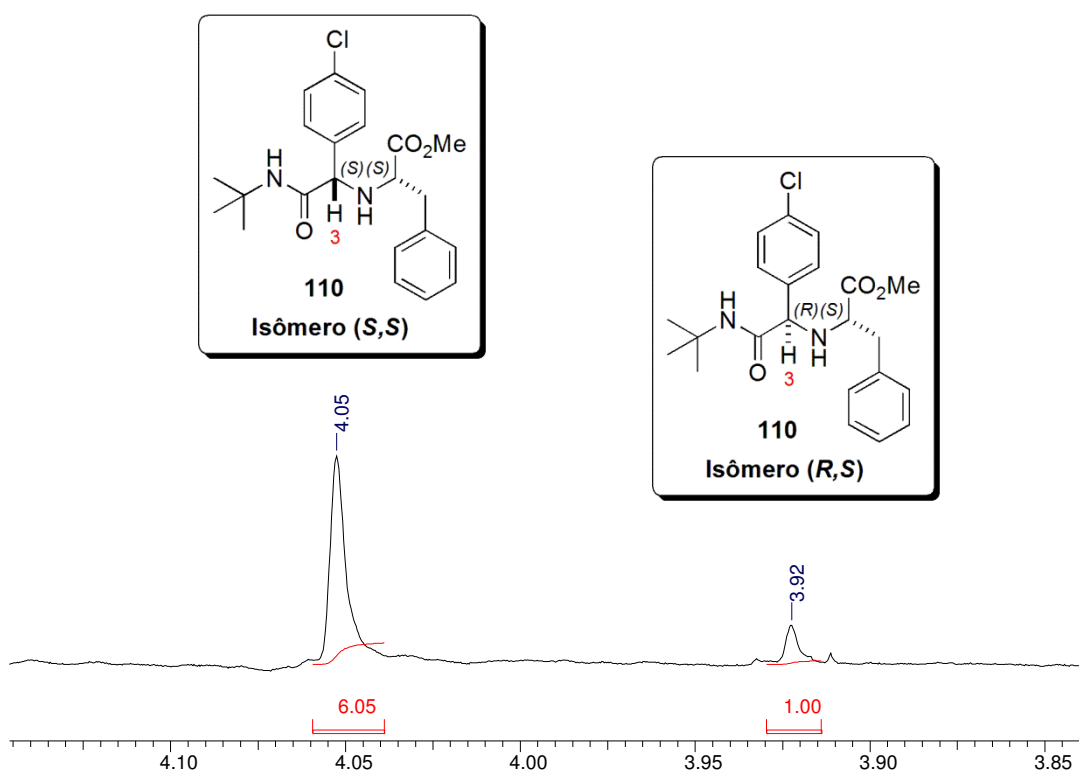


Figura 29. Determinação da proporção (*S,S*)/(*S,R*) do composto **110**, por meio da reação de Ugi utilizando 10 mol% de CuBr como ácido de Lewis.

Analisando os resultados obtidos mostrados na Tabela 6 acima, observou-se que de maneira geral, as melhores proporções entre os diastereoisômeros foram obtidas nas reações em que foram adicionados 10 mol% ou 20 mol% do ácido de Lewis, obtendo o composto **110-(S,S)** em maior quantidade.

Uma análise comparativa entre os diversos ácidos de Lewis empregados nos mostra que o brometo de cobre (CuBr) e perclorato de lítio (LiClO₄) produziram efeitos mais pronunciados sobre a diastereosseletividade nas reações de Ugi (comparar as entradas 48-59). As proporções entre os diastereoisômeros (*S,S*) e (*R,S*) chegou a 6.0:1, quando o CuBr foi empregado como ácido de Lewis.

Ao utilizar o tricloreto de ferro hexaidratado (FeCl₃.6H₂O), os resultados obtidos sobre a diastereosseletividade não foram expressivos e a proporção (*S,S*):(*S,R*) não passou de 2,1:1 (Entradas 69-71).

Quando empregado iodeto de cobre (I) (Cu₂I₂), apesar da indução diastereosseletiva moderada, os rendimentos não puderam ser avaliados, já que apesar da formação do produto, os espectros não ficaram claros como nos outros casos. Supõe-se, então, haver a formação de complexos metálicos.

Os efeitos sobre a diastereosseletividade do produto quando utilizado cloreto de estanho (SnCl₂) e pentacloreto de nióbio (NbCl₅) foram baixos exibindo uma proporção de 4:1 em média (Entradas 36-41 e 1-3, respectivamente). Já o etóxido de nióbio [Nb(OEt)₅] apresentou resultados um pouco melhores quando comparado aos dois anteriores. Os sais metálicos TaCl₅, AgClO₄, LiBr, ZnBr₂eZrCl₄ mostraram resultados moderados quando empregados como ácidos de Lewis para reação.

As reações foram feitas em duplicata, ou até mesmo triplicada, para avaliar a sua reprodutibilidade. Em poucos casos, o método não se mostrou reprodutivo. Entretanto, acredita-se que tais resultados se devam a dificuldade de se pesar uma quantidade muito pequena dos ácidos de Lewis (cerca de 1-3 miligramas) uma vez que as reações-teste foram realizadas em microescala. Mas a grande maioria das reações feitas se mostrou reprodutíveis. Os rendimentos de uma forma geral ficaram na faixa de 27-77%.

Em todos os casos, os produtos foram purificados por coluna cromatográfica sendo possível isolar parte do diastereoisômero **110-(*S,S*)** e uma fração contendo a mistura dos diastereoisômeros **110-(*R,S*)** e **110-(*S,S*)**. Pôde-se observar que o diastereoisômero **110-(*R,S*)** é menos polar do que o diastereoisômero **110-(*S,S*)**. Após a purificação cromatográfica, os compostos foram novamente caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C. Nas figuras 30 e 31, têm-se os espectros de RMN de ¹H ampliados para o composto **110**.

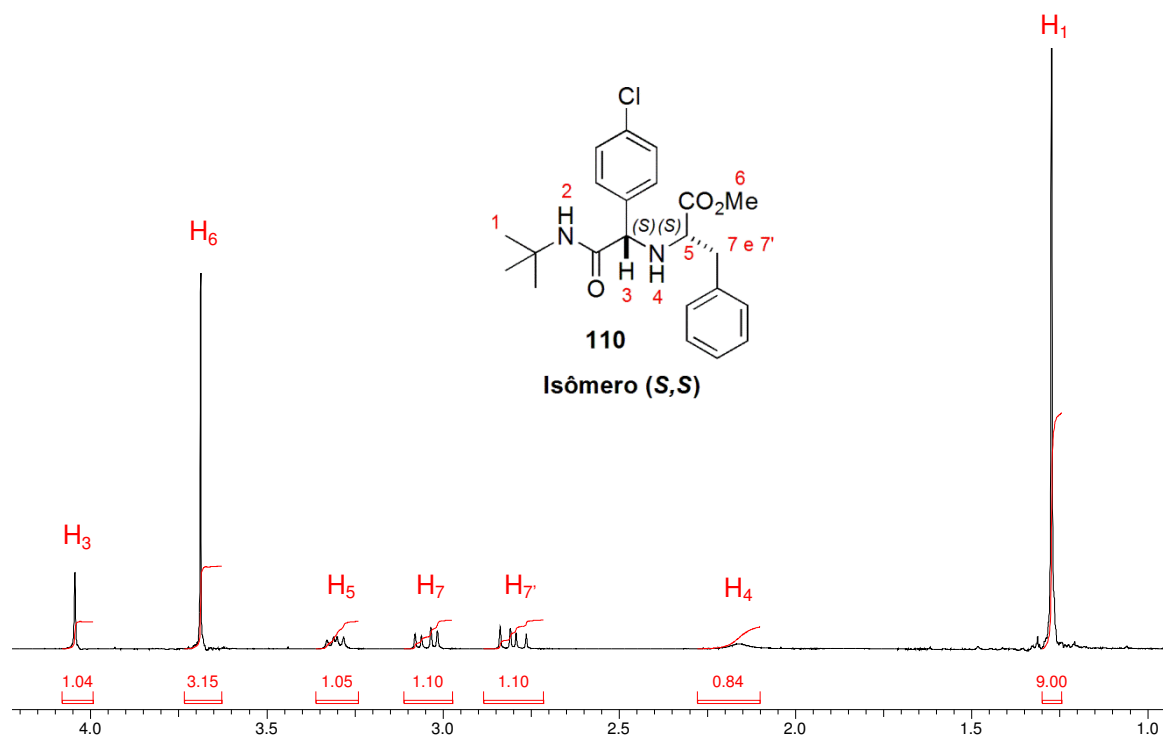


Figura 30. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **110**-Isômero (S,S).

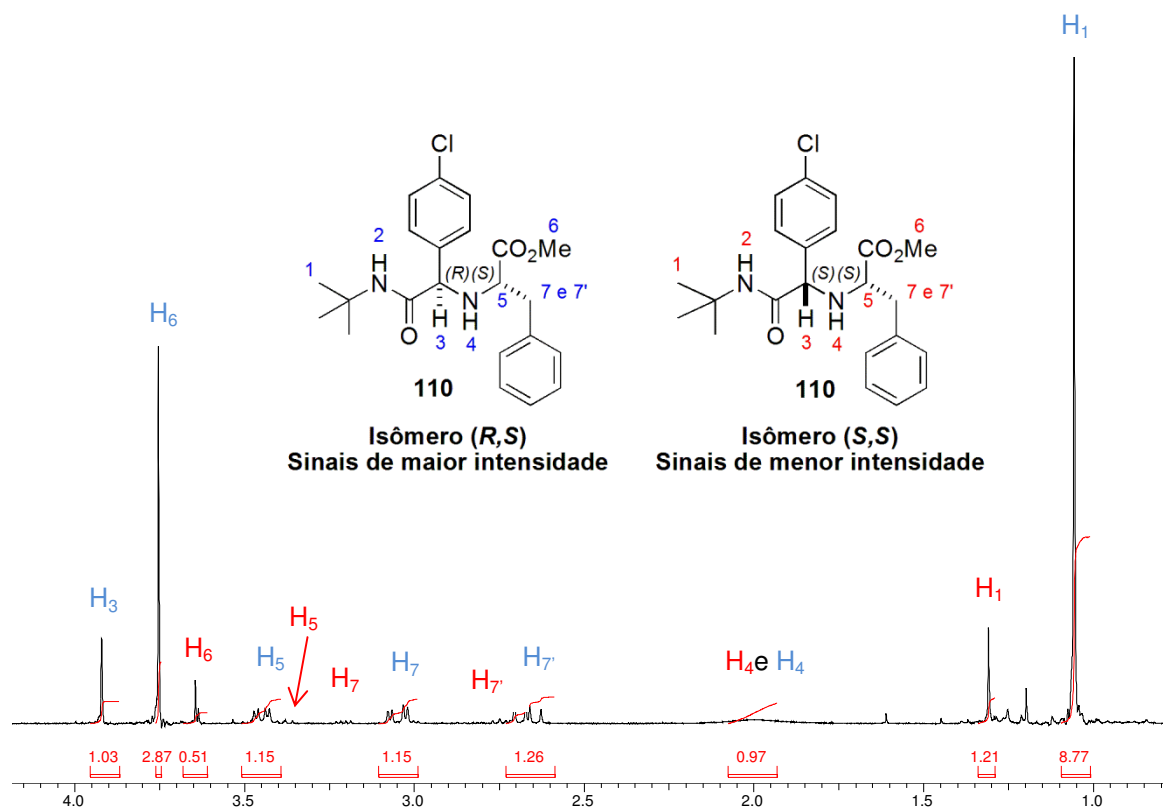
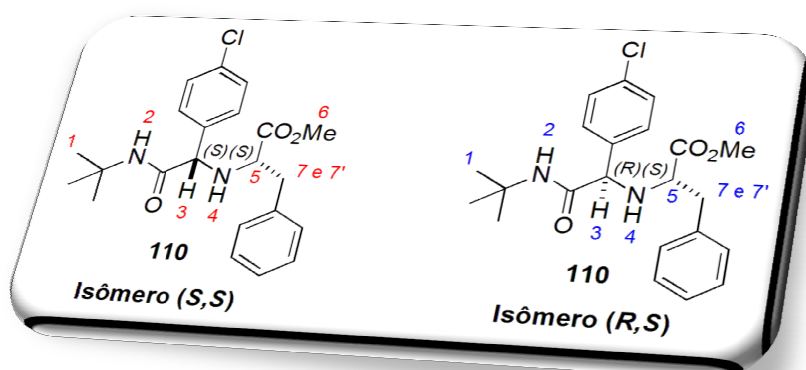


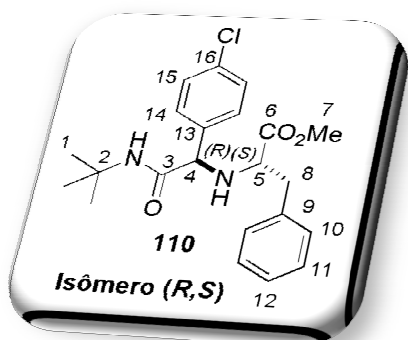
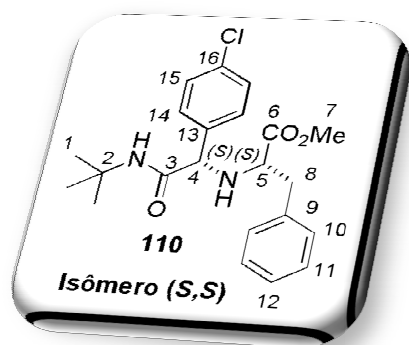
Figura 31. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **110** – Mistura dos isômeros (S,S) e (R,S).

Foi possível a identificação dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de cada um dos diastereoisômeros obtidos. As tabelas 7 e 8 mostram a atribuição e os deslocamentos de cada hidrogênio e carbono, respectivamente, presentes no composto **110** sintetizado.

Tabela 7. Atribuição dos deslocamentos aos hidrogênios do composto **110-(S,S)** e **110-(S,R)**.



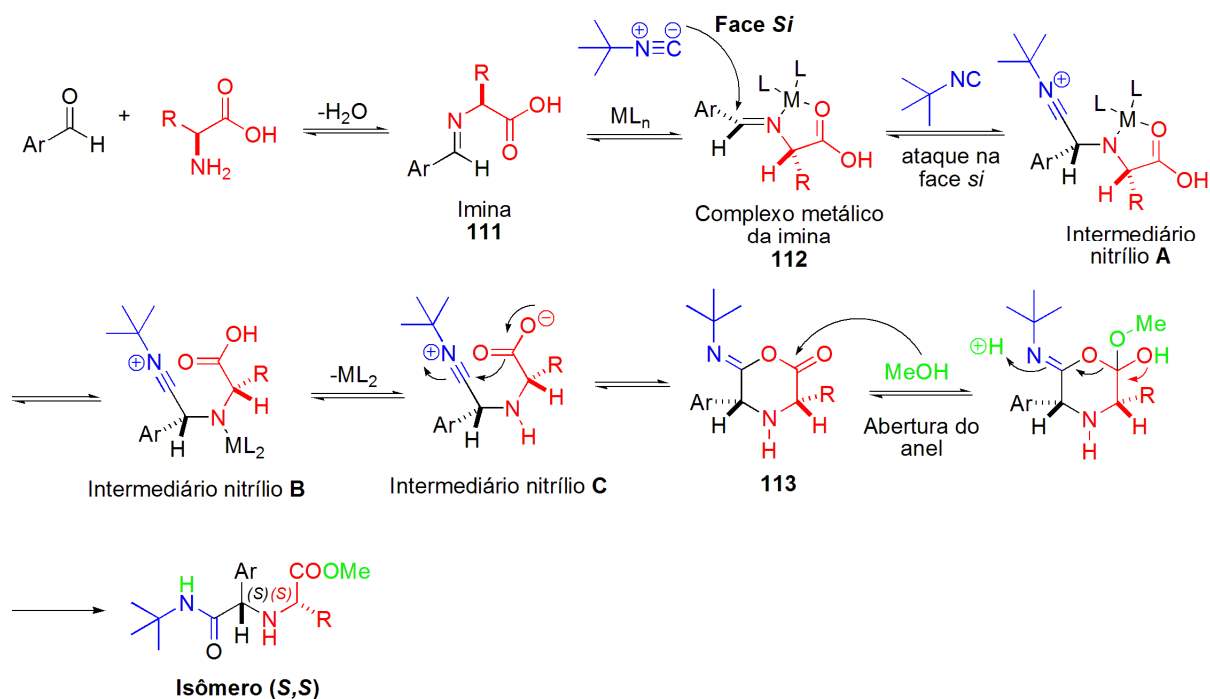
Hidrogênio	Integração	Multiplicidade	δ (ppm)	
			Isômero (S,S)	Isômero (S,R)
1	9H	Simpleto	1,27	1,06
2	1H	Simpleto largo	6,67	6,72
3	1H	Simpleto	4,04	3,92
4	1H	Simpleto largo	2,16	1,92
5	1H	Duplo duplete	3,30	3,45
6	3H	Simpleto	3,69	3,76
7	1H	Duplo duplete	2,80	2,66
7'	1H	Duplo duplete	3,05	3,05

Tabela 8. Atribuição dos carbonos para o composto **110**.

Carbono	δ (ppm)	
	Isômero (S,S)	Isômero (R,S)
1	28,5	28,3
2	50,8	50,3
3	174,0	174,7
4	65,7	66,0
5	60,2	62,3
6	170,2	170,0
7	52,0	52,2
8	39,3	40,1
9	136,7	137,4
10	128,8	128,9
11	128,8	128,7
12	129,2	129,4
13	136,9	137,9
14	128,5	128,5
15	126,9	127,1
16	133,8	133,9

Os espectros de RMN de ^{13}C com a sequência de APT das moléculas descritas acima possibilitaram a diferenciação dos carbonos secundários e quaternários, que poderiam ser confundidos com CH e CH_3 durante a análise dos espectros.

Uma possível explicação para a formação diastereosseletiva dos produtos derivados da reação de Ugi do tipo U-5C-4CR entre os aminoácidos naturais, aldeídos, o *tert*-butilisocianeto e o metanol é proposta no Esquema 30.

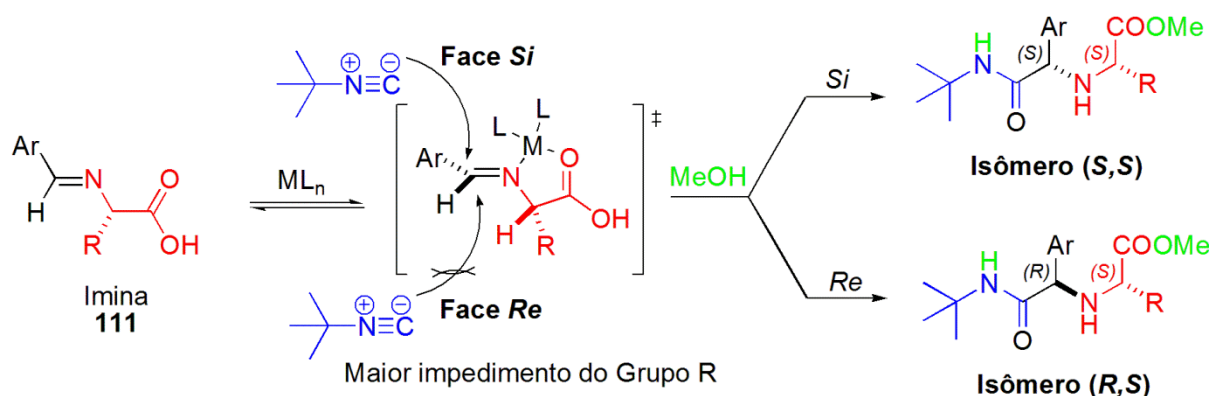


Esquema 30. Mecanismo geral proposto para explicar a diastereosseletividade observada nas reações de Ugi do tipo (U-5C-4CR).

Inicialmente, ocorre a reação de formação da imina **111** entre o aminoácido e o aldeído através de uma reação de adição nucleofílica do par de elétrons do nitrogênio do grupo amina do aminoácido, seguida da desidratação do intermediário carbinolamina para a formação da imina e a liberação de água, que é capturada pelo sulfato de sódio anidro presente no meio reacional. Após a formação da imina **111**, é adicionado o sal metálico para a coordenação com a imina formada *in situ*, e aumentar a polarização e reatividade do sítio eletrofílico da ligação C=N. É proposta, a formação de um espécie quelada **112**, uma vez que a complexação com o grupo carboxila do ácido pode formar um anel de 5 membros, o que é termodinamicamente favorável. Com a adição do isocianeto, este ataca nucleofílicamente o complexo metálico da imina **112** pela face *Si* menos impedida, gerando o intermediário nitrílio **A**. O quelato é rompido gerando o intermediário nitrílio **B**. O par de elétrons do átomo de nitrogênio complexado com o ML₂ remove o hidrogênio ácido do grupo carboxila levando à formação do intermediário nitrílio **C**. Posteriormente, o íon carboxilato ataca o íon imínio promovendo a formação do intermediário **113** que, por sua vez, sofre um ataque nucleofílico do metanol para formar um intermediário

bastante instável que se decompõe para formar o produto em uma etapa irreversível através de uma reação de substituição nucleofílica no grupo carbonila.

A explicação pelo fato do isocianeto se adicionar pela face *Si* foi baseada na proposta de Nenajdenko e colaboradores⁷⁵ uma vez que o grupo α -substituinte do aminoácido promove um efeito estérico quando da aproximação do isocianeto, desfavorecendo uma das faces da imina complexada. Essa formação do complexo impede a rotação da ligação sigma do grupo α -substituinte ligado ao átomo de nitrogênio o que força tal grupo a diminuir seu grau de liberdade e, dependendo da natureza do grupo, um aumento no impedimento estérico da face *Re* (Esquema 31).

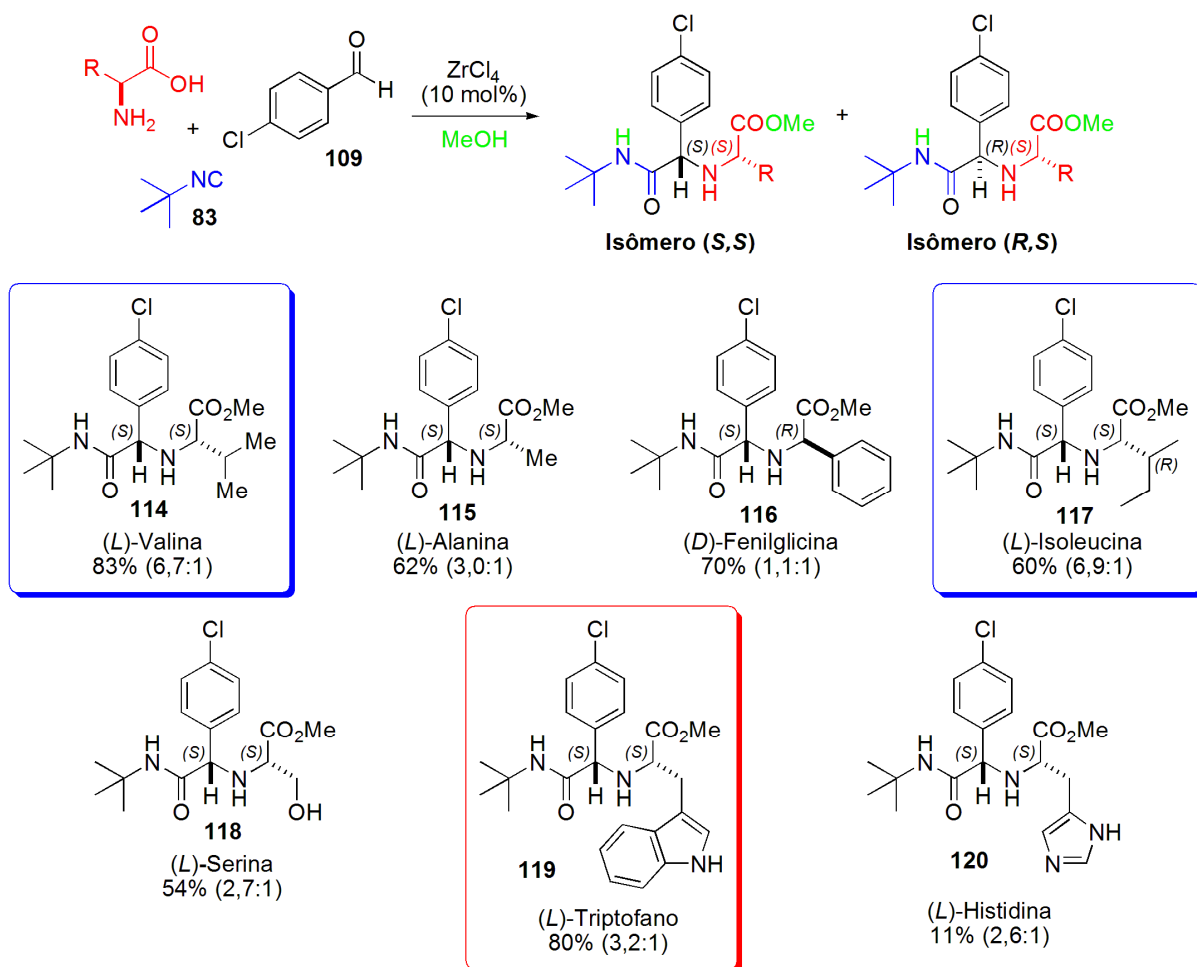


Esquema 31. Modelo de aproximação que mostra a aproximação do isocianeto pelas faces *Si* e *Re* levando a formação dos diastereoisômeros (S,S) e (R,S).

Os estudos para avaliar os efeitos, sobre o rendimento e a diastereosseletividade, da adição de ácidos de Lewis a reações de Ugi foram iniciados com cloreto de zircônio ($ZrCl_4$) em uma proporção de 10 mol%, já que os efeitos sobre a diastereosseletividade foram melhores quando adicionada uma menor quantidade do ácido de Lewis.

Na segunda etapa deste trabalho, variaram-se os aminoácidos utilizados. Foram selecionados os aminoácidos da (*L*)-valina, (*L*)-alanina, (*D*)-fenilglicina, (*L*)-isoleucina, (*L*)-serina, (*L*)-triptofano e (*L*)-histidina, a fim de analisar quais deles produziram substratos em maior rendimento e melhor diastereosseletividade.

Foram mantidas as mesmas condições reacionais anteriores e os resultados obtidos estão expressos no Esquema 32 abaixo.



Esquema 32. Reação de Ugi catalisada por $ZrCl_4$.

Os melhores rendimentos foram obtidos utilizando os aminoácidos naturais (L)-valina e (L)-triptofano, 83 e 80%, respectivamente. Com exceção do produto **120** da reação de Ugi com a (L)-histidina, que apresentou rendimento de 11%, os rendimentos das reações foram considerados de moderados a bons, variando de 54 a 83%.

A proporção dos diastereoisômeros (S,S):(R,S) foi medida seguindo o mesmo critério do estudo anterior, ou seja, através da integração dos sinais relativos (simpleto) aos hidrogênios α -amídicos de cada composto bruto pelo espectro de RMN de 1H . Com relação à diastereosseletividade, os produtos **114** e **117** derivados dos aminoácidos da (L)-valina e (L)-isoleucina, respectivamente, apresentaram a melhor proporção (S,S):(R,S). Fato curioso foi a baixa diastereosseletividade apresentada na formação do produto **116** quando realizada a reação com a (D)-fenilglicina, na qual o produto foi obtido em uma proporção (S,S):(S,R) de 1,1:1.

Intrigados com a baixa seletividade ao utilizar a (*D*)-fenilglicina quando comparado com a (*L*)-fenilalanina, estudos simples e preliminares de minimização de energia realizados no programa ChemDraw 3D Ultra versão 8, pelo método semi-empírico MPOC e mecânica molecular MM2, permitiram ter uma noção de tal fato. Percebe-se que a diferença estrutural está apenas em um CH₂ entre o centro estereogênico e o grupo fenila, além da configuração *R* e *S* de ambos os aminoácidos. Cálculos mais sofisticados estão sendo realizados a fim de se confirmar tal hipótese. Para isso, serão modeladas as estruturas dos complexos de cobre das iminas desses dois aminoácidos quando reagidos com o *p*-clorobenzaldeído (Figura 32).

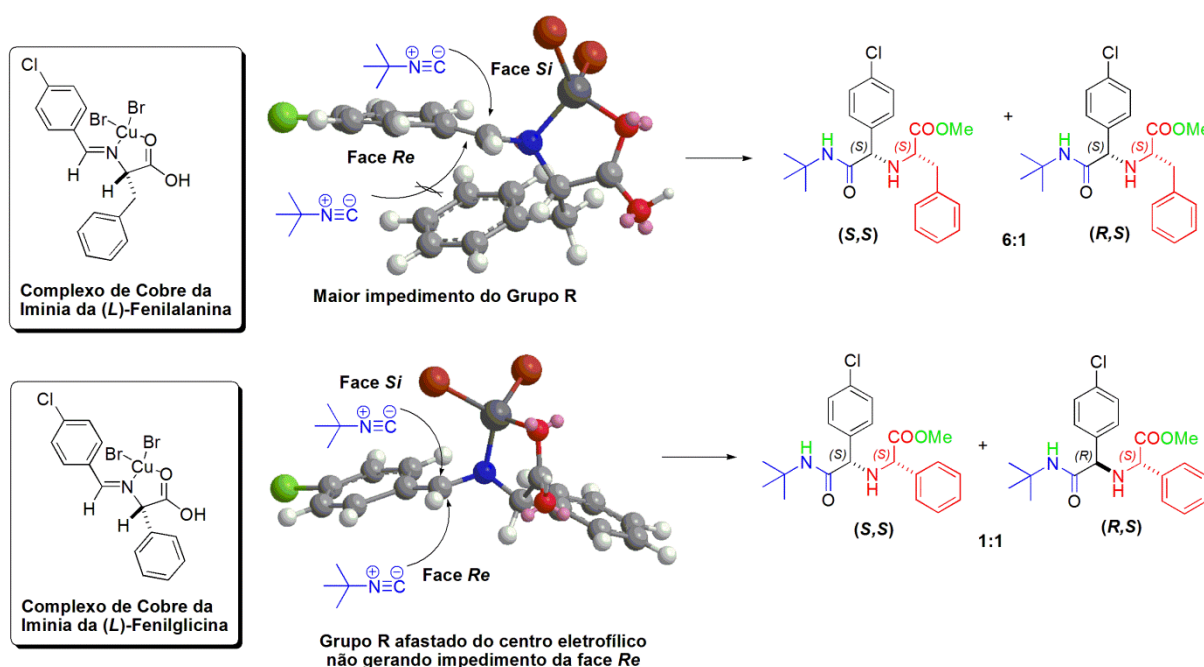


Figura 32. Estruturas 3D dos estados de transição de aproximação do isocianeto ao complexo de cobre das iminas da (*L*)-fenilalanina e (*L*)-fenilglicina.

É evidente um maior impedimento estérico do sítio eletrofílico da imina gerado pelo grupo benzila na fenilalanina devido à interação dos anéis aromáticos pelo efeito π *stacking*. Isso se deve à maior mobilidade do grupo α -substituinte devido ao CH₂ metilênico. No caso da fenilglicina, com a ausência desse CH₂ metilênico afasta o grupo fenila α -substituinte do sítio eletrofílico diminuindo o efeito estérico e favorecendo o ataque nucleofílico do isocianeto pela face *Re* na mesma proporção que o ataque pela face *Si*.

Todos os produtos foram purificados por cromatografia em coluna e caracterizados por espectroscopias de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C . A figura 33 apresenta a ampliação do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da mistura dos diastereoisômeros (*S,S*) e (*R,S*) do produto **114** gerado da reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando o aminoácido da (*L*)-valina.

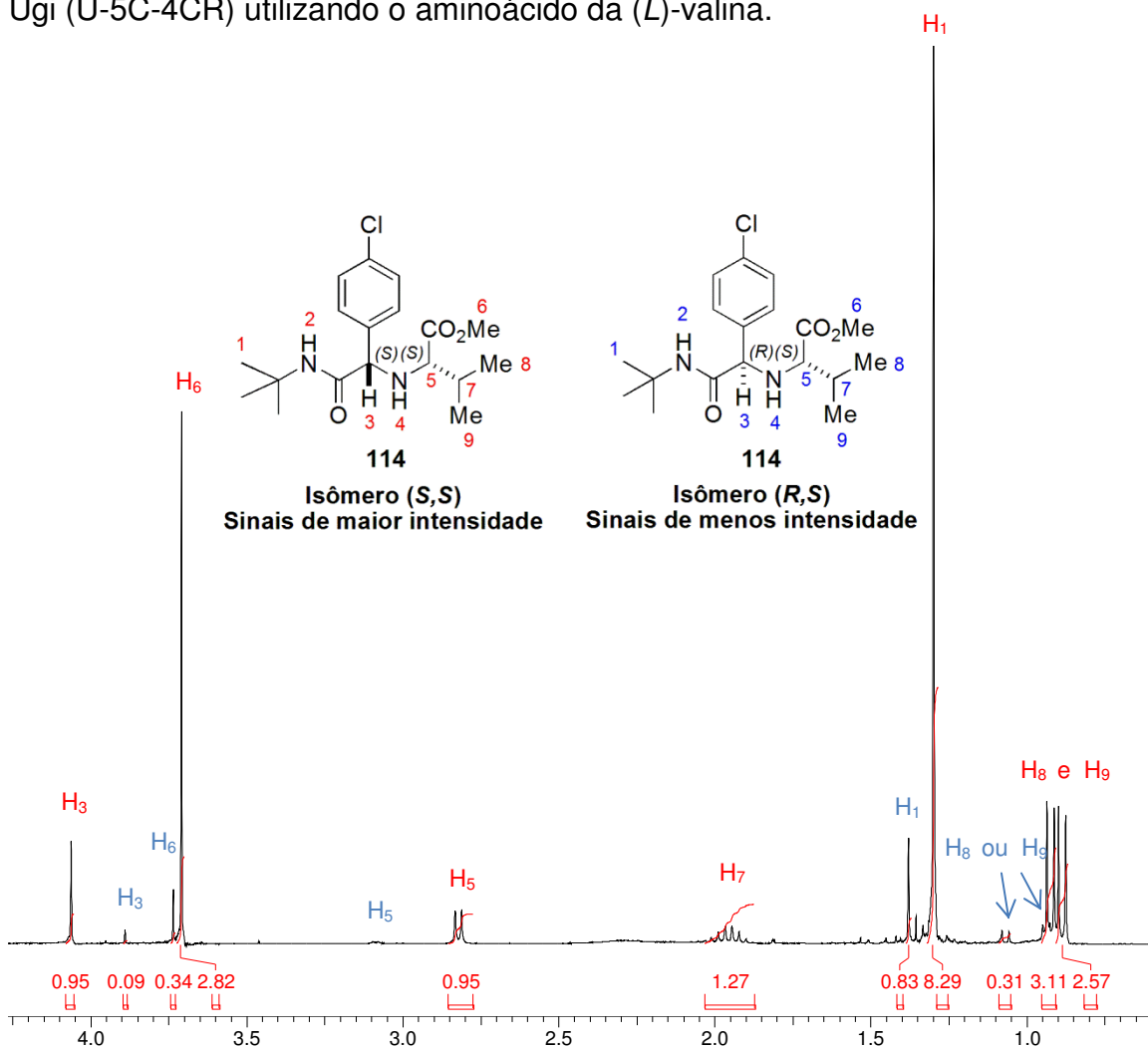


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H expandido do composto **114**—Mistura dos isômeros (*S,S*) e (*R,S*).

Os sinais em 1,30 ppm (*S,S*) e 1,38 ppm (*S,R*), referentes ao hidrogênio H₁; 3,71 ppm (*S,S*) e 3,74 ppm (*S,R*), referentes ao hidrogênio H₆; 4,06 ppm (*S,S*) e 3,89 ppm (*S,R*), referentes ao hidrogênio H₃, são característicos dos produtos de Ugi contendo a (*L*)-valina em sua estrutura e cada um dos diastereoisômeros formados apresenta regiões diferentes no espectro de hidrogênio tornando fácil a determinação da proporção diastereoisomérica e a caracterização dos produtos (Figura 34).

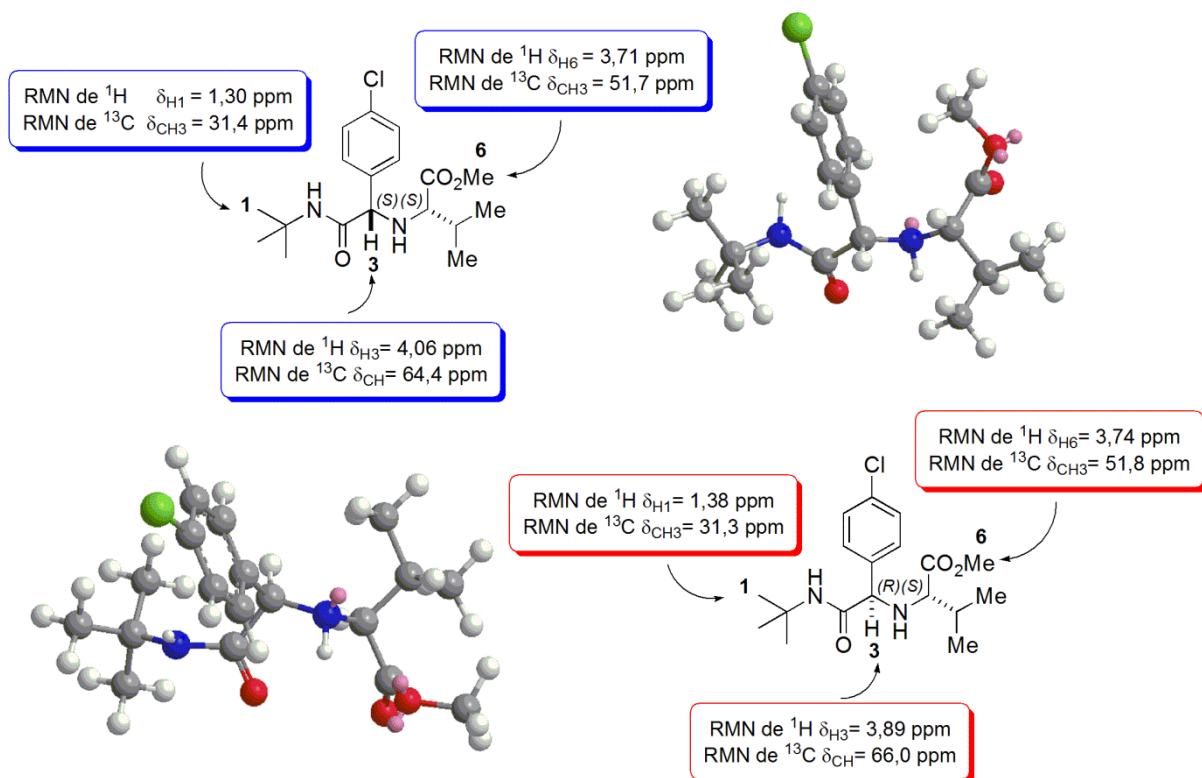
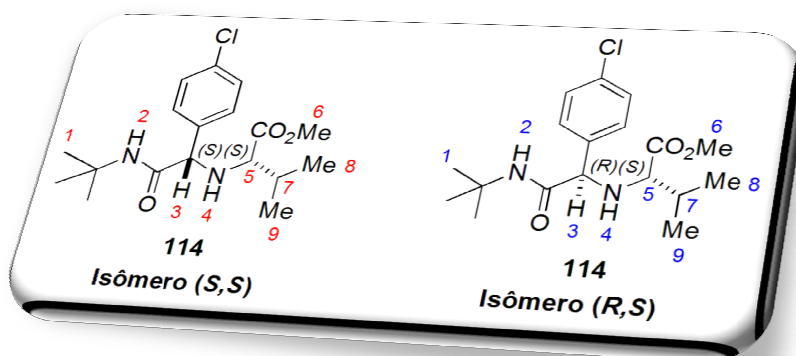


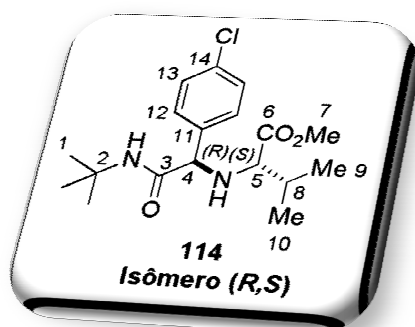
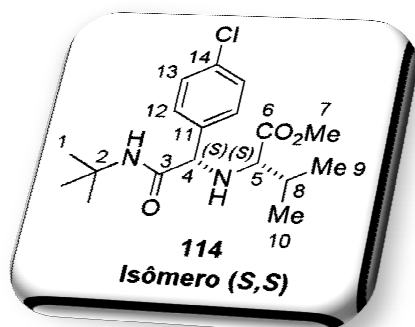
Figura 34. Deslocamentos referentes aos diastereoisômeros (S,S) e (R,S) do composto **114**.

Através das análises de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos os deslocamentos químicos de cada átomo de hidrogênio e carbono do composto **114** sintetizado via reação de Ugi, representados nas tabelas 9 e 10, respectivamente.

Tabela 9. Deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^1H de cada átomo de hidrogênio do composto **114**.



Hidrogênio	Integração	Multiplicidade	δ (ppm)	
			Isômero (S,S)	Isômero (S,R)
1	9H	Simpleto	1,30	1,38
2	1H	Simpleto largo	6,37	6,40
3	1H	Simpleto	4,06	3,89
4	1H	Simpleto largo	2,35	2,32
5	1H	Dupleto	2,82	2,82
6	3H	Simpleto	3,71	3,74
7	1H	Multiplete	1,95	1,96
8	3H	Dupleto	0,89	0,94
9	3H	Dupleto	0,93	1,08

Tabela 10. Deslocamento do espectro de RMN de ^{13}C do composto **114**.

Carbono	δ (ppm)	δ (ppm)
	Isômero (S,S)	Isômero (S,R)
1	31,4	31,3
2	51,0	50,7
3	174,7	174,7
4	64,4	66,0
5	66,0	66,2
6	170,4	170,3
7	51,7	51,8
8	28,6	28,6
9	18,4	17,7
10	19,3	20,0
11	137,2	137,9
12	129,2	128,8
13	129,0	128,5
14	134,0	133,9

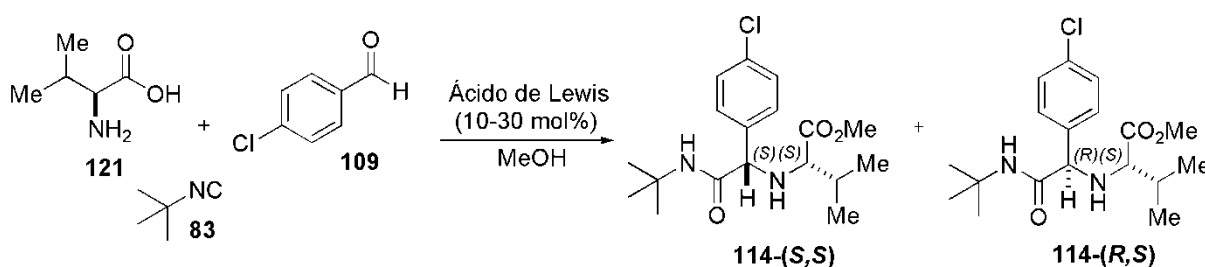
Todos os compostos sintetizados, a partir dos aminoácidos representados na Esquema30, foram caracterizados por espectroscopias de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C . As determinações estruturais basearam-se, principalmente, na presença de sinais característicos no espectro de RMN de ^1H . Ou seja, os deslocamentos dos hidrogênios do grupo *terc*-butila, o hidrogênio α -amídico e os hidrogênios do grupo metila do éster.

Por meio dos resultados obtidos através do estudo da variação dos aminoácidos, utilizando o tetracloreto de zircônio (ZrCl_4), vislumbraram-se resultados ainda mais promissores em relação à diastereosseletividade. Desta forma, o aminoácido (*L*)-valina foi escolhido para próxima fase do nosso estudo por ter apresentado um dos melhores rendimentos e diastereosseletividade, além da simplicidade nos espectros de seus produtos de Ugi. Nesta nova etapa, variou-se a

utilização dos ácidos de Lewis na tentativa de aumentar a seletividade observada quando utilizado o $ZrCl_4$.

Para isso, grande parte dos sais metálicos anteriormente utilizados como catalisadores foram aplicados em reações de Ugi entre a (*L*)-valina, *p*-clorobenzaldeído, *tert*-butil-isocianeto e metanol. Mantiveram-se as mesmas condições reacionais utilizadas nas reações anteriores (Tabela 11).

Tabela 11. Investigação da influência de diferentes ácidos de Lewis na reação de Ugi entre *tert*-butil-isocianeto **83**, (*L*)-valina **121**, *p*-clorobenzaldeído **109** e metanol.



Entrada	Ácido de Lewis	Quantidade (mol%)	(<i>S,S</i>):(<i>R,S</i>) ^a	Rendimento (%) ^b
1	Nb(OEt) ₅	10	6,1:1	63
2		20	7,0:1	52
3		30	7,1:1	54
4	ZrCl ₄	10	6,7:1	73
5		20	7,3:1	68
6		30	5,3:1	70
7	ZnBr ₂	10	7,0:1	80
8		20	7,2:1	78
9		30	6,2:1	79
10	LiBr	10	7,2:1	80
11		20	6,2:1	71
12		30	7,3:1	76

13	TaCl ₅	10	8,8:1	75
14		20	7,6:1	77
15		30	6,1:1	72

16	AgClO ₄	10	6,9:1	72
17		20	6,3:1	70
18		30	7,7:1	73

19	LiClO ₄	10	7,2:1	84
20		20	7,8:1	81
21		30	6,1:1	77

22	SnCl ₂	10	6,1:1	72
23		20	7,5:1	80
24		30	5,4:1	80

25	CuBr	10	8,4:1	63
26		20	6,1:1	71
27		30	8,0:1	75

a) Proporção calculada pela integração dos sinais relativos aos hidrogênios α -amídicos do isômero (*S,S*), em 4.06 ppm, e do isômero (*R,S*), em 3.89 ppm, no espectro de RMN de ¹H da amostra bruta. b) Rendimento calculado após purificação cromatográfica.

Os resultados obtidos expressos na tabela acima mostram que para as mesmas condições reacionais, apenas com a troca do aminoácido da (*L*)-fenilalanina pela (*L*)-valina, os efeitos dos ácidos de Lewis tanto sobre a diastereosseletividade, quanto o rendimento foram melhores, fato que pode ser observado pela comparação da Tabela 6 com a Tabela 11.

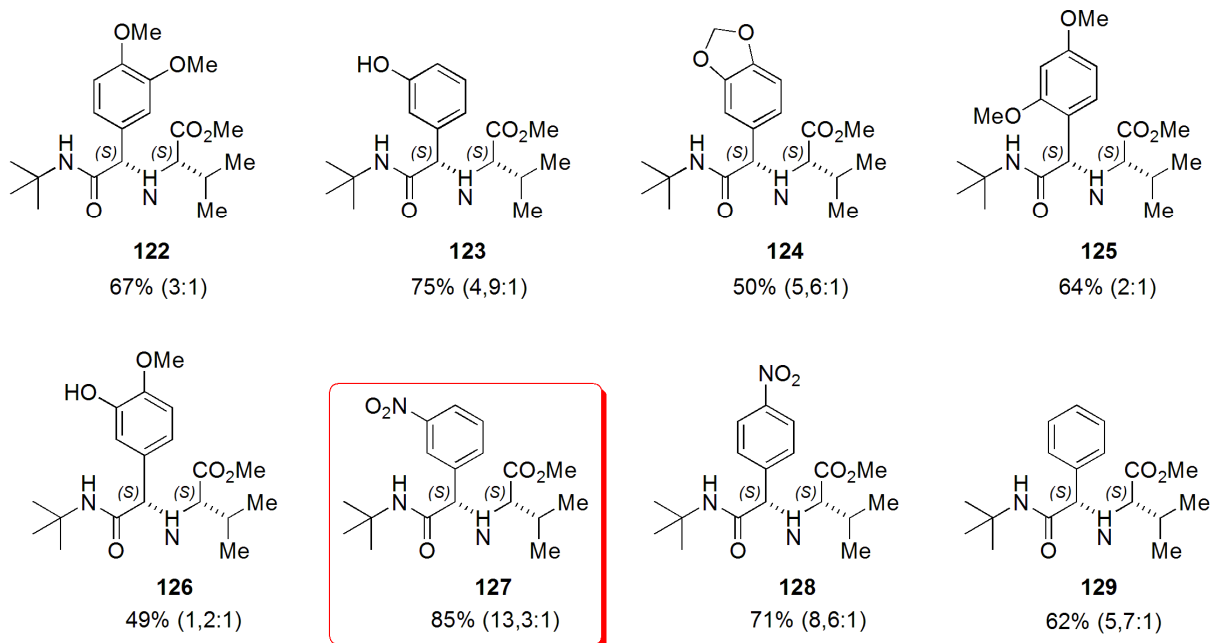
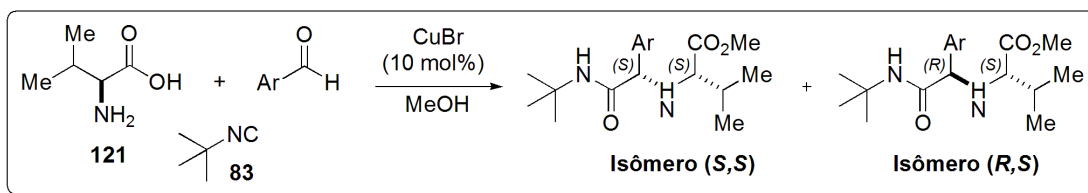
Com exceção da reação em que foi empregado Nb(OEt)₅, na qual o rendimento ficou na faixa de 50%, de uma forma geral, os rendimentos obtidos para estas reações foram bons, variando de 68-84%.

Novamente, foi observada maior diastereosseletividade para as reações em que se utilizou CuBr e LiClO₄ como ácido de Lewis, 8,4:1 e 7,8:1, respectivamente. Para ambas foram obtidos bons rendimentos.

Um aumento da escala (10 vezes maior) para a reação de Ugi entre *tert*-butilisocianeto, (*L*)-valina**121**, *p*-clorobenzaldeído**109**, metanol e 10 mol% de CuBr foi realizado a fim de investigar quanto a sua eficiência, reprodutibilidade em termos de rendimento e diastereosseletividade e sua possível aplicação para produção em grande escala. Neste aspecto, houve um aumento no rendimento, de 63% para 75% enquanto que a diastereosseletividade praticamente se manteve.

De posse destes resultados e confirmando as expectativas de aumento na diastereosseletividade e nos rendimentos, uma nova variação na metodologia foi investigada, agora variando-se os aldeídos utilizados na reação de Ugi estudada, com o objetivo de aumentar o escopo da metodologia e a formação de uma biblioteca de novos compostos para futura aplicação como organocatalisadores.

Foram utilizados diferentes aldeídos aromáticos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons para que fossem avaliados os rendimentos e diastereosseletividades da reação. Foi mantido o aminoácido (*L*)-valina **121** por ter apresentado resultados melhores. O ácido de Lewis selecionado foi o sal de brometo de cobre (CuBr) já que a diastereosseletividade apresentada em estudos anteriores em que foi utilizado foram as mais promissoras, quando comparado aos outros ácidos de Lewis (Esquema 33).



Esquema 33. Estudo diastereosseletivo da reação de Ugi com diferentes aldeídos aromáticos.

Os rendimentos variaram de 49-75% e, em relação à diastereosseletividade, os melhores resultados foram obtidos quando foram utilizados aldeídos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons (GRE) por conjugação, que foi o caso do *p*-nitro-benzaldeído e *m*-nitro-benzaldeído, na qual a diastereosseletividade foi de 8,6:1 e 13,3:1, respectivamente, ambos a favor do isômero (S,S) . Os rendimentos para as duas reações foram considerados bons, 71% e 85%, respectivamente.

Para os outros aldeídos, grupos doadores de elétrons (GDE), como é o caso de grupos metoxila e hidroxila, ou ainda o metileno dioxi (derivado do piperonal), as diastereosseletividades alcançadas foram baixas (1,2:1 a 5,6:1) e os rendimentos de moderados a bons (49-75%). O melhor rendimento para aldeídos contendo GDE foi quando empregado *o*3-hidroxi-benzaldeído, no qual o produto foi obtido em 75%, em contrapartida, a razão entre os diastereoisômeros (S,S) e (S,R) alcançada foi de 4,9:1 em favor do diastereoisômero (S,S) .

Em todos os casos, o produto principal foi obtido com estereoquímica (*S,S*), confirmado pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e por analogias das demais moléculas produzidas neste trabalho. Os resultados e atribuições da formação principal dos diastereoisômeros (*S,S*) foram ainda comparados com as estruturas análogas reportadas no trabalho de Ciufolini e colaboradores,⁷⁷ em 2004.

2.4 Conclusão

O estudo diastereosseletivo das reações de Ugi do tipo (U-5C-4CR), mediadas por diferentes ácidos de Lewis, desenvolvido aqui se mostrou bastante eficiente. O método sintético empregado é relativamente simples e realizado em condições reacionais brandas. Diversos compostos metálicos foram capazes de atuar como ácidos de Lewis acelerando este tipo de reação e promovendo um aumento na diastereosseletividade. Foram obtidos excelentes rendimentos (até 90%) e diastereosseletividades (até 13,3:1 em favor do isômero *S,S*).

Diversos ácidos de Lewis foram testados em diferentes quantidades (10-30 mol%) sendo que o brometo de cobre (CuBr) e o perclorato de lítio (LiClO₄) apresentaram os melhores resultados em termos de diastereosseletividade. Outros ácidos de Lewis também se mostraram eficientes, tais como, perclorato de prata (AgClO₄) e cloreto de tântalo (TaCl₅). Na maioria dos casos, uma quantidade menor do ácido de Lewis (10 mol%) apresentou uma melhor diastereosseletividade.

Vários aminoácidos foram estudados e a (*L*)-valina e a (*L*)-isoleucina apresentaram os melhores rendimentos, de até 80%, e enantiosseletividade, de até 13,3:1 em favor do diastereoisômero *S,S*.

Vários aldeídos aromáticos contendo grupos doadores (GDE) e retiradores de elétrons (GRE) foram testados e os melhores resultados em termos de rendimentos e diastereosseletividades foram obtidos quando usados aldeídos contendo GRE, especialmente o grupo nitro posição meta (85% de rendimento e diastereosseletividade de 13,3:1 em favor do diastereoisômeros (*S,S*). Pode-se observar uma baixa diastereosseletividade quando utilizada a (*L*)-fenilglicina o que nos levou a concluir, por estudos teóricos preliminares que há um bloqueio parcial da face *Re* quando há um grupo metileno entre o centro estereogênico e o grupo fenila, comparando a (*L*)-fenilalanina e a (*L*)-fenilglicina. Cálculos mais refinados estão sendo realizados para a confirmação da hipótese proposta.

A diversidade de moléculas sintetizadas possibilitará que se realizem estudos quanto a sua atividade biológica. Permite também mudanças estruturais a fim de obter análogos a outras moléculas de interesse farmacológico. E por fim, ainda podem ser testadas como possíveis organocatalisadores para outros tipos de reações orgânicas.

- Capítulo 3 -

Parte Experimental

3.1 Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados no estado líquido, cloreto de tionila, isocianato de clorosulfonila e benzaldeído foram previamente purificados por destilação. Os solventes, obtidos a partir de fontes comerciais, foram tratados antes de serem utilizados de acordo com a literatura.⁸² O metanol foi tratado utilizando iodo e magnésio, em seguida destilado e armazenado em peneira molecular 3Å. O diclorometano e a trietilamina foram ambos tratados utilizando hidreto de cálcio e destilados. Tratou-se o THF inicialmente com hidreto de cálcio, que foi posteriormente destilado e recolhido para então ser tratado com sódio metálico e benzofenona.

As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando cromatoplacas em alumínio revestidas em sílica gel 60 F 254 (Merck®) com filme de sílica gel de 0.2 mm de espessura. As placas cromatográficas com indicador de fluorescência contendo as amostras foram inicialmente reveladas utilizando uma lâmpada UV e posteriormente, embebidas em solução alcóolica de ácido fosfomolibídico 10% e aquecidas revelando os compostos.

As purificações por cromatografia de adsorção foram realizadas utilizando sílica gel comum (70-230 mesh). Os eluentes empregados foram acetato de etila e hexano e as concentrações das soluções estão descritas nos procedimentos experimentais.

Os espectros de Infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Varian FT 640-IR, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) e expressando as frequências em cm^{-1} .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram adquiridos no aparelho Varian Mercury Plus 7,04 T. As multiplicidades das absorções em RMN de ^1H foram indicadas seguindo a convenção: simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), duplo dublete (dd), duplo tripleto (dt), tripleto (t), quarteto (q), hepteto (hep) e multiplete (m). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). As amostras analisadas foram dissolvidas nos seguintes solventes deuterados: clorofórmio

⁸²Amargo W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals* 2000, Butterworth Heinemann.

(CDCl₃), metanol (CD₃OD) e dimetilsulfóxido (DMSO-*d*₆). Para os espectros de RMN de ¹H foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano TMS (0,0 ppm) e para os espectros de RMN de ¹³C, o clorofórmio deuterado (77,00 ppm), metanol deuterado (49,15 ppm) e dimetilsulfóxido deuterado (39,51 ppm). Os espectros foram processados no programa ACD Labs 12.01.

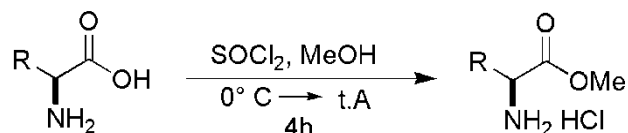
O ponto de fusão das substâncias foi determinado em aparelho da marca Logen Scientific, modelo LS III Plus com escala de temperatura de 20-350° C e variação de 0,5° C.

As análises de desvio ótico foram realizadas em um polarímetro digital da marca Bellingham & Stanley LTD ADP220.

Os nomes dos compostos foram atribuídos por meio do programa ChemDraw Ultra 8.0 que segue as regras da IUPAC.

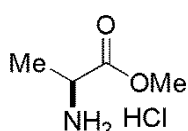
3.2 Parte Experimental

Procedimento Geral para Síntese dos Sais Metil-Aminoésteres⁵⁰



Em um balão de 20 mL, foram adicionados 5,0 mmol do (*L*)-aminoácido natural e 15 mL de metanol seco. A solução foi mantida sob agitação magnética à 0 °C por 15 minutos. Em seguida, foram adicionados gota a gota 5,5 mmol (0,4 mL) de cloreto de tionila (SOCl₂) previamente destilado. A reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente e atmosfera inerte, por mais 4 horas. Então, o solvente foi removido em evaporador rotatório fornecendo os cloridratos dos aminoésteres em rendimentos que variaram de 85-93%.

Cloridrato de (*S*)-2-amônio-propanoato de metila (32)



Características: Sólido amarelo claro

Rendimento: 85%

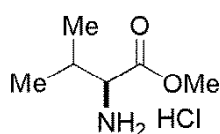
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-1.1): 3007; 2952; 2904; 1744; 1509; 1248; 1116;

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, E-1.2): δ 8,79 (sl, 3H); 4,06 (sl, 1H); 3,72 (s, 3H); 1,46 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD, E-1.3): δ 171,1; 54,4 ;49,9; 16,4.

Cloridrato de (S)-2-amônio-3-metil-butanoato de metila (33)



Características: sólido branco

Rendimento: 85%

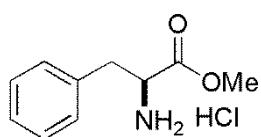
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-2.1): 2994; 2897; 1734; 1480; 1219; 832.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , E-2.2): δ 4,91 (sl, 3H); 3,94 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 3,85 (s, 3H); 2,20-2,40 (m, 1H); 1,03-1,12 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , E-2.3): δ 170,1; 59,4; 54,0; 30,8; 18,9; 18,4.

Cloridrato de (S)-2-amônio-3-fenil-propanoato de metila (34)



Purificação: Recristalização em éter etílico

Características: sólido branco

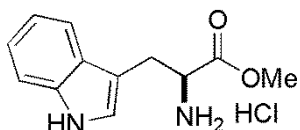
Rendimento: 91%

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-3.1): 2970; 2852; 2697; 2617; 1747; 1486; 1383; 1209; 700.

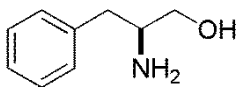
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , E-3.2): δ 3,11 (dd, 1H, $J = 7,5$ e $13,9$ Hz); 3,24 (dd, 1H, $J = 5,6$ e $13,9$ Hz); 3,64 (s, 3H); 4,23 (sl, 1H); 7,22-7,39 (m, 5H); 8,82 (sl, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , E-3.3): δ 170,4; 135,4; 130,6; 130,2; 128,9; 55,3; 53,8; 37,4.

Cloridrato de (S)-2-amônio-3-(1H-indol-3-il)-propanoato de metila (35)**Características:** Sólido cinza**Rendimento:** 93%**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-4.1):** 3289; 3260; 3007; 2954; 1752; 1572; 1288; 1214; 731.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , E-4.2): δ 11,2 (sl, 1H); 8,75 (sl, 3H); 7,52 (d, 1H, $J=7,9$ Hz); 7,38 (d, 1H, $J=7,9$ Hz); 7,27 (d, 1H, $J=2,3$ Hz); 7,09 (ddd, 1H, $J=7,9, 6,9$ e 2,3 Hz); 7,01 (ddd, 1H, $J=7,9, 6,9$ e 2,3Hz); 4,19 (t, 1H, $J=6,4$ Hz); 3,63 (s, 3H); 2,25-3,45 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , E-4.3): δ 170,9; 138,4; 128,3; 125,9; 123,0; 120,4; 119,0; 112,8; 107,6; 54,7; 53,8; 27,6.

Obtenção do (S)-2-Amino-3-fenil-propan-1-ol⁵² (50)

Em um balão de duas bocas equipado com barra magnética, foram adicionados 100 mL de THF seco e 15,1 g (100,0 mmol) da (L)-fenilalanina, seguidos de 10,0 g (250,0 mmol) de NaBH_4 . Baixou-se a temperatura à 0 °C para adição, gota a gota, de uma mistura 6,6 mL H_2SO_4 em 13,4 mL de Et_2O , tendo o cuidado para que a temperatura da reação, durante à adição, não ultrapassasse 20 °C. Após a adição desta solução, o meio reacional foi mantido no banho de gelo por mais 20 minutos. Após esse período, a reação foi mantida sob agitação magnética por 24 horas à temperatura ambiente. Transcorrido esse tempo, foram adicionados 100 mL de MeOH, cuidadosamente. O volume da solução foi reduzido à metade à pressão reduzida em rota evaporador e adicionados 50 mL de solução de KOH 5M. O solvente com ponto de ebulição inferior a 100 °C foi novamente evaporado. A solução resultante foi refluxada por mais 3 horas. Decorrido esse período, a mistura reacional foi resfriada e filtrada à vácuo sob uma camada de celite, lavando com várias porções de água destilada. As frações

aquosas foram extraídas (3 x 50 mL) com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório. O sólido formado foi recristalizado com hexano e acetato de etila, fornecendo o aminoálcool **50** como um sólido branco, em 92% de rendimento.

Características: Sólido branco

Ponto de Fusão = 92-93 °C; p.f. (lit.) = 92-94 °C

$[\alpha]_D^{20} = -23,2$ (c 1,2 1N HCl); $[\alpha]_D^{20}$ (lit.) = -22,8 (c 1,2 1N HCl)

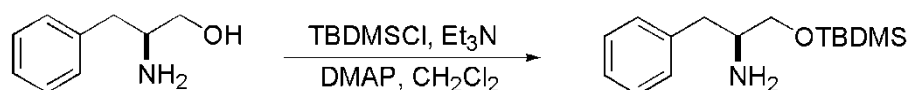
Dados Espectroscópicos:

IV(KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-5.1): 3357; 3299; 3026; 1578; 1493; 1454; 1339; 1065; 753; 699; 592; 554.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-5.2): δ 7,12 – 7,38 (m, 5H); 3,63 (dd, 1H, $J = 3,9$ e 10,8 Hz); 3,39 (dd, 1H, $J = 7,2$ e 10,8 Hz); 3,06 – 3,18 (m, 1H); 2,79 (dd, 1H, $J = 5,1$ e 13,5 Hz); 2,51 (dd, 1H, $J = 8,7$ e 13,5 Hz); 2,37 (sl, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-5.3): δ 138,5; 129,2; 128,6; 126,4; 66,0; 54,1; 40,6.

Obtenção do (S)-1-(*terc*-butil-dimetil-silanoximetil)-2-fenil-etilamina⁵³(51**)**



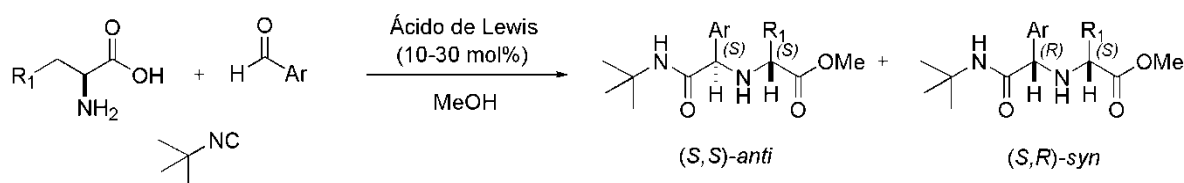
Em um balão de 10 mL foram adicionados 0,20 g (2,0 mmol) do (S)-fenilalaninol **50**, 0,55 mL (3,9 mmol) de Et₃N, 0,05 g (0,4 mmol) de DMAP e 2,0 mL de CH₂Cl₂ seco. Em seguida, foi adicionada à mistura reacional, uma solução de 0,30 g de TBDMSCl (2,0 mmol) diluído em 2,0 mL de CH₂Cl₂ seco. A reação foi mantida sob agitação magnética por 21 horas, à temperatura ambiente. Após esse período, a reação foi lavada com água e extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando como eluente uma solução de hexano/acetato de etila (9:1). O produto foi obtido como um óleo amarelo em 82% de rendimento.

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-6.1): 3029; 2952; 2929; 2852; 1467; 1254; 1100; 636; 778; 742; 700.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-6.2): δ 7,13 – 7,35 (m, 5H); 3,58 (dd, 1H, $J = 4,4$ e 9,6 Hz); 3,45 (dd, 1H, $J = 6,6$ e 9,7 Hz); 3,03-3,14 (m, 1H); 2,79 (dd, 1H, $J = 5,3$ e 13,6 Hz); 2,51 (dd, 1H, $J = 8,3$ e 13,2 Hz); 1,46 (sl, 2H, NH_2); 0,91 (s, 9H); 0,06 (s, 6 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-6.3): δ 139,1; 129,2; 128,3; 126,1; 67,4; 54,3; 40,4; 25,8; 18,2; -5,4.

Procedimento Geral para as Reações de Ugi

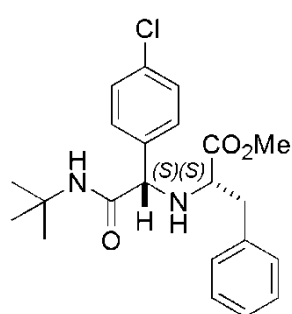
Em um balão de 10 mL, foram adicionados 0,54 mmol do (*L*)-aminoácido natural, 0,45 mmol de aldeído, 4,0 mL de metanol seco e 1,0 mmol de sulfato de sódio anidro, em atmosfera inerte. A reação foi mantida sob agitação magnética por 20 minutos, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 0,54 mmol de *tert*-butilisocianeto (62 μL) e 10-30 mol% do ácido de Lewis. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por adicionais 24h e, posteriormente, filtrada à vácuo sob uma camada de celite. O filtrado foi concentrado e os produtos brutos foram purificados em coluna cromatográfica usando como eluente uma solução de acetato de etila em hexano (10-25%).

(S)-2-((*terc*-butilcarbamoil)-(4-clorofenil)-metilamino)-3-fenilpropanoato de metila (110)

Características: Óleo amarelo claro

Dados Espectroscópicos:

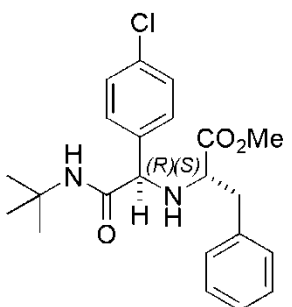
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-7.1): 3337; 3065; 3029; 2958; 2923; 1741; 1673; 1493; 1454; 1219; 758; 700.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-7.2): δ 7,23-7,33 (m, 3H); 7,15-7,22 (m, 2H); 7,07-7,14 (m, 2H); 6,90-6,98 (m, 2H); 6,67 (sl, 1H, NH); 4,04 (s, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,30 (dd, 1H, $J = 5,6$ e 8,6 Hz); 3,05 (dd, 1H, $J = 5,6$ e 13,6 Hz); 2,80 (dd, 1H, $J = 8,6$ e 13,6 Hz); 2,16 (sl, 1H, NH); 1,27 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-7.3): δ 174,0; 170,2; 136,9; 136,7; 133,8; 129,2; 128,8; 128,5; 126,9; 65,7; 60,2; 52,0; 50,8; 39,3; 28,5.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-7.4): δ 7,09-7,43 (m, 9H); 6,72 (sl, 1H, NH); 3,92 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,45 (dd, 1H, $J = 3,7$ e 9,9 Hz); 3,05 (dd, 1H, $J = 3,7$ e 13,7 Hz); 2,66 (dd, 1H, $J = 9,9$ e 13,7 Hz); 1,92 (sl, 1H, NH); 1,06 (s, 9H).

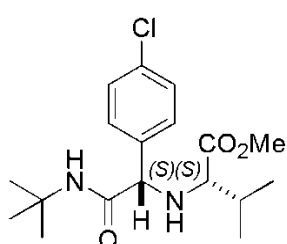
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-7.5): δ 174,7; 170,0; 137,9; 137,4; 133,9; 129,4; 128,9; 128,7; 128,5; 127,1; 66,0; 62,3; 52,2; 50,3; 40,1; 28,3.

(S)-2-((*tert*-butilcarbamoil)(4-clorofenil)metilamino)-3-metilbutanoato de metila (114)

Características: Óleo amarelo claro

Dados espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-8.1): 3327; 3071; 2966; 2929; 2872; 1733; 1659; 1638; 1491; 1229; 1223; 1199; 1015; 835; 505.

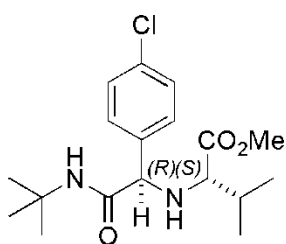


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -10,4$ (c 0,106 MeOH)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-8.2): δ 7,13-7,40 (m, 4H); 6,37 (sl, 1H, NH); 4,06 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,82 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz); 2,35 (sl, 1H, NH); 1,95 (m, 1H); 1,30 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,89 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E- 8.3): δ 18,4; 19,3; 28,6; 31,4; 51,0; 51,7; 64,4; 66,0; 129,0; 129,2; 134,0; 137,2; 170,4; 174,7.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E- 8.4): δ 7,13-7,40 (m, 4H); 6,4 (s, 1H); 3,89 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,82 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz); 2,32 (s, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); 1,08 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,94 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

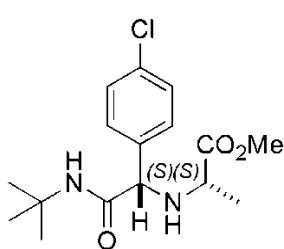
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-8.5): δ 174,7; 170,3; 137,9; 133,8; 128,9; 128,5; 66,2; 66,0; 51,8; 50,7; 31,3; 28,6; 20,1; 17,7.

(S)-2-((S)-(terc-butilcarbamoil)(4-clorofenil)metilamino)propanoato de metila (115)

Características: Óleo amarelo claro

Dados espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E- 9.1): 3422; 2965; 2939; 1731; 1651; 1451; 1210; 1150.

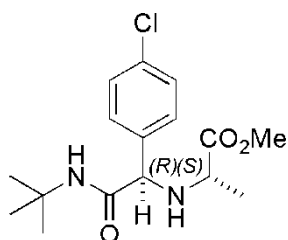


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -10,3$ (c 0,107MeOH)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-9.2): δ 1,32 (s, 9H); 1,30- 1,35 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,12 (sl, 1H); 3,23 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,72 (s, 3H); 4,14 (s, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,19-7,41 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-9.3): δ 175,0; 170,4; 137,6; 134,0; 129,0; 128,9; 65,3; 54,3; 52,0; 51,0; 28,6; 18,7.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-9.4): δ 7,32 (s, 4H); 3,97 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,34 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz); 1,65 (sl, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,34 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz).

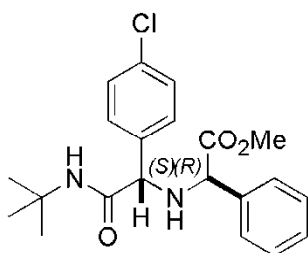
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-9.5): δ 175,5; 170,4; 137,8; 133,9; 128,9; 128,6; 66,2; 55,7; 52,2; 50,7; 28,7; 19,7.

(S)-2-((S)-(terc-butilcarbamoil)(4-clorofenil)metilamino)2-fenilacetato de metila (116)

Características: Sólido branco

Dados Espectroscópicos:

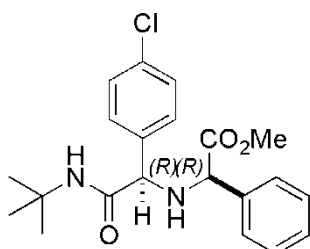
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-10.1): 3332; 3061; 3029; 2968; 2932; 2800; 1741; 1666; 1522; 1451; 1216; 1013; 697.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-10.2): δ 7,10-7,45 (m, 9H); 6,99 (sl, 1H, NH); 4,31 (sl, 1H); 4,03 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 1,34 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-10.3): δ 173,0; 170,1; 137,5; 136,9; 134,0; 128,9; 128,9; 128,7; 128,6; 127,5; 63,9; 63,4; 52,5; 50,7; 28,5.



Isômero (R,R)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-10.2): δ 7,10-7,45 (m, 9H); 6,89 (sl, 1H, NH); 4,27 (sl, 1H); 3,97 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 1,26 (s, 9H);

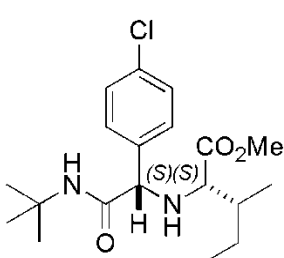
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-10.3): δ 172,4; 170,0; 137,5; 137,3; 133,9; 129,0; 128,9; 128,6; 128,4; 127,2; 66,0; 64,3; 52,4; 50,9; 28,6.

(S)-2-((S)-(terc-butilcarbamoil)-(4-clorofenil)metilamino)3-metil-pentanoato de metila (117)

Características: óleo incolor

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-11.1): 3328; 3073; 2966; 2931; 2877; 1732; 1633; 1536; 1492; 1091; 1016; 834; 794; 504.

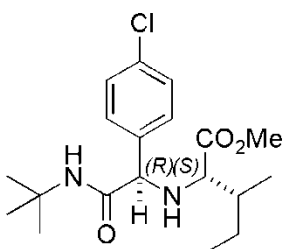


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -7,6$ (c 0,106 MeOH) – Proporção 14,3:1

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-11.2): δ 7,21-7,36 (m, 4H); 6,38 (sl, 1H, NH); 4,05 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,90 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 2,32 (sl, 1H, NH); 1,68-1,77 (m, 1H); 1,42-1,57 (m, 1H); 1,30 (s, 9H); 1,08-1,21 (m, 1H); 0,84 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); 0,85 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E- 11.3): δ 174,5; 170,3; 137,2; 133,9; 129,1; 128,9; 65,8; 63,3; 51,5; 50,9; 37,9; 28,5; 25,1; 15,5; 11,2.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-11.2): δ 6,38 (sl, 1H, NH); 7,21-7,36 (m, 4H); 3,89 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,90 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 2,32 (sl, 1H, NH); 1,68-1,77 (m, 1H); 1,42-1,52 (m, 1H); 1,30 (s, 9H); 1,08-1,21 (m, 1H); 0,85 (d, $J = 6,80$ Hz, 1H); 0,84 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H).

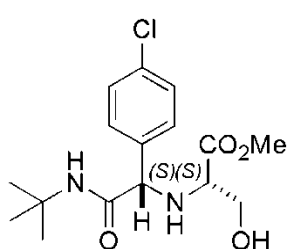
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-11.3): δ 174,7; 170,3; 138,0; 133,8; 128,8; 128,5; 66,3; 65,2; 51,8; 50,7; 38,4; 28,6; 24,8; 16,4; 11,6.

(S)-2-((S)-(terc-butilcarbamoil)-(4-clorofenil)-metilamino)3-hidróxi-propanoato de metila (118)

Características: óleo amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-12.1): 3435; 3309; 2965; 2926; 2878; 1739; 1657; 1531; 1493; 1225; 1093.

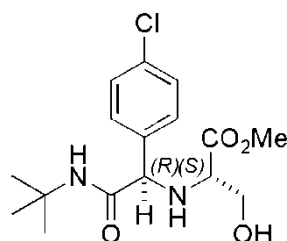


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -10,0$ (c 0,1 MeOH) – Proporção de 3:1

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-12.2): δ 7,16-7,48 (m, 4H); 6,59 (sl, 1H, NH); 4,22 (s, 1H); 3,63-3,84 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,24 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz); 1,29 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-12.3): δ 172,8; 170,6; 137,1; 134,0; 129,0; 128,7; 65,1; 62,3; 60,4; 52,1; 51,1; 28,4.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-12.2): δ 7,17-7,48 (m, 4H); 6,59 (sl, 1H, NH); 4,06 (s, 1H); 3,63-3,84 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,37 (dd, 1H, $J = 3,8$ e $5,8$ Hz); 1,34 (s, 9H).

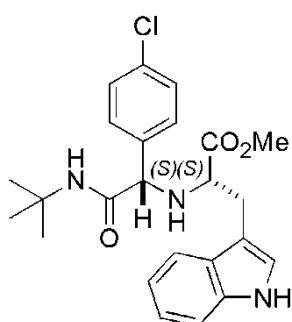
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-12.3): δ 172,9; 170,6; 137,6; 133,8; 129,0; 128,8; 65,7; 63,2; 62,0; 52,2; 50,9; 28,5.

(S)-2-((S)-(terc-butilcarbamoil)-(4-clorofenil)metilamino-3-(1H-indol-3-ila)-propanoato de metila (119)

Características: óleo marrom

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-13.1): 3311; 2968; 2923; 2875; 1736; 1659; 1522; 1491; 1456; 1222; 1091; 1014; 741.

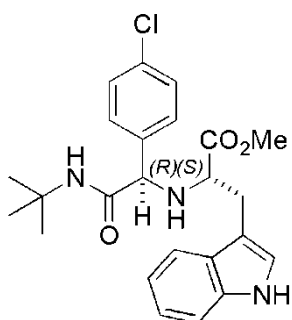


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -16,3$ (c 0,043MeOH)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-13.2): δ 8,36 (sl, 1H, NH); 7,47 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,30-7,35 (m, 1H); 7,15-7,23 (m, 1H); 7,06-7,12 (m, 3H); 6,88-6,92 (m, 4H); 6,85 (sl, 1H); 4,03 (s, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,47 (dd, 1H, 5,3 e 8,0 Hz); 3,24 (dd, 1H, $J = 5,3$ e 14,6 Hz); 3,03 (dd, 1H, $J = 8,0$ e 14,6 Hz); 1,27 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-13.3): δ 174,4; 170,6; 137,0; 136,3; 133,6; 128,7; 127,1; 123,0; 122,1; 119,5; 118,3; 111,4; 110,2; 66,0; 59,6; 52,0; 50,8; 28,9; 28,5.



Isômero (S,R)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-13.5): δ 8,14 (sl, 1H, NH); 7,62-7,66 (m, 1H); 7,34-7,39 (m, 1H); 7,26-7,29 (m, 3H); 7,06-7,25 (m, 4H); 6,77 (sl, 1H, NH); 3,94 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (dd, 1H, $J = 3,8$ e 9,4 Hz); 3,24 (dd, 1H, $J = 3,8$ e 14,6 Hz); 2,88 (dd, 1H, $J = 9,4$ e 14,6 Hz); 1,60 (sl, 1H, NH); 0,87 (s, 9H).

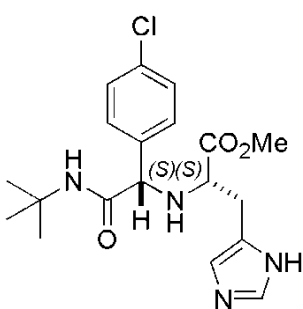
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-13.6): δ 175,1; 170,3; 138,0; 136,4; 133,8; 129,0; 128,6; 127,2; 122,9; 122,3; 119,7; 118,7; 111,4 (C_0); 111,4 (CH); 66,1; 61,6; 52,2; 50,1; 30,0; 27,9.

(S)-2-((S)-(terc-butilcarbamoil)(4-clorofenil)metilamino)-3-(1H-imidazol-5-ila)-propanoato de metila (120)

Características: óleo amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-14.1): 3422; 3319; 2965; 2923; 2868; 1731; 1651; 1490; 1222; 1016.

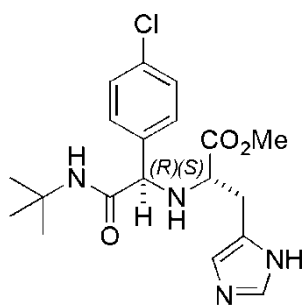


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-14.2): δ 7,59 (sl, 1H, NH); 7,28 (s, 1H); 7,23 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 7,15 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 6,91 (s, 1H); 6,72 (sl, 1H, NH); 4,14 (s, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,42 (dd, 1H, $J = 5,3$ e $7,3$ Hz); 3,05 (dd, 1H, $J = 4,8$ e $14,7$ Hz); 2,91 (dd, 1H, $J = 7,5$ e $14,9$ Hz); 2,00 (sl, 1H, NH); 1,28 (s,

9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-14.3): δ 173,6; 170,9; 137,1; 133,9; 128,9; 128,8; 128,7; 65,1; 59,0; 52,2; 52,1; 51,2; 28,5.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-14.2): δ 7,64 (sl, 1H, NH); 7,28 (s, 1H); 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,15 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,05 (s, 1H, N); 6,81 (s, 1H); 4,06 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,57 (dd, 1H, $J = 4,2$ e $8,3$ Hz); 2,85 (dd, 1H, $J = 8,5$ e $14,8$); 2,00 (sl, 1H, NH); 1,23 (s, 9H).

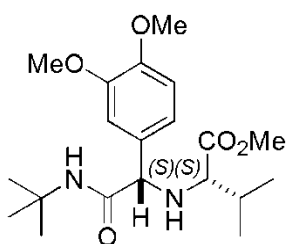
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-14.3): δ 174,0; 170,9; 137,6; 133,9; 128,9; 128,7; 128,7; 65,4; 60,0; 52,3; 52,0; 50,9; 28,4.

(S)-2-((*tert*-butilcarbamoil)-(3,4-dimetóxilfenil)metilamino)-3-metilbutanoato de metila (122)

Características: óleo amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-15.1): 3342; 2961; 2932; 2868; 2830; 1735; 1677; 1514; 1461; 1258; 1229; 1020.

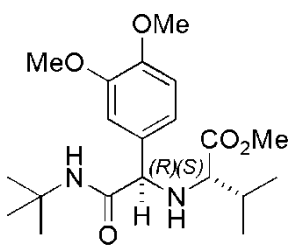


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -9,8$ (c 0,102MeOH) – Proporção de 2,3:1

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-15.2): δ 6,73-6,99 (m, 4H); 6,15 (sl, 1H, NH); 4,01 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 2,83 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 1,98 (m, 1H); 1,29 (s, 9H); 0,94 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,90 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-15.3): δ 174,9; 171,0; 149,3; 149,0; 131,2; 120,7; 111,0; 110,3; 66,0; 64,4; 55,8; 51,5; 50,9; 31,4; 28,6; 19,3; 18,4.



Isômero (S,R)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-15.2): δ 7,41 (s, 1H); 6,73-6,99 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 3,87 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,07 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 1,98 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,07 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,95 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

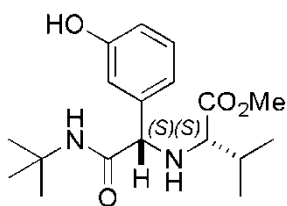
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-15.3): δ 175,0; 170,9; 149,0; 148,8; 132,2; 119,4; 111,3; 111,6; 66,6; 66,2; 55,9; 51,8; 50,7; 31,5; 28,8; 20,1; 17,9.

(S)-2-((*tert*-butilcarbamoil)-(3hidróxifenil)metilamino)-3-metilbutanoato de metila (123)

Características: óleo amarelo

Dados espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-16.1): 3377; 3271; 2968; 2933; 2875; 1735; 1657; 1528; 1461; 1274; 781; 731.

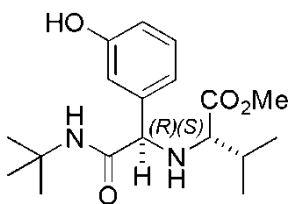


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -11,0$ (c 0,1MeOH) – Proporção de 5,5:1

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-16.2): δ 7,06-7,14 (m, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,61-6,82 (m, 3H); 4,02 (s, 1H); 3,70 (s, 3H); 2,93 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 1,94 (m, 1H); 1,77 (sl, 1H, NH); 1,34 (s, 9H); 0,89 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,87 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-16.3): δ 174,8; 172,0; 157,0; 139,4; 129,8; 118,3; 116,0; 115,7; 66,7; 64,7; 51,6; 51,0; 31,4; 28,6; 19,1; 18,3.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-16.2): δ 7,60 (sl, 1H, NH); 7,06-7,14 (m, 1H); 6,61-6,82 (m, 3H); 3,80 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 2,93 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 1,94 (m, 1H); 1,77 (sl, 1H, NH); 1,41 (s, 9H); 1,04 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,94 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

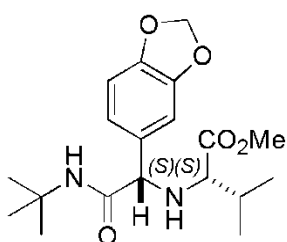
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-16.3): δ 174,7; 172,1; 157,0; 140,0; 129,8; 117,7; 115,8; 115,4; 66,5; 64,7; 51,8; 51,0; 31,5; 28,7; ; 20,1; 18,1.

(S)-2-((*tert*-butilcarbamoil)-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-ila)metilamino)-3-metilbutanoato de metila (124)

Características: óleo amarelo

Dados espectroscópicos:

IV(KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-17.1): 3335; 2965; 2900; 1735; 1678; 1512; 1361; 1245; 1039; 935; 803.

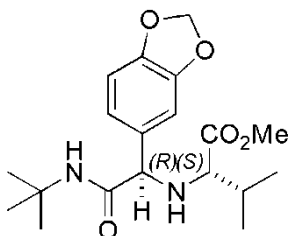


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-17.2): δ 6,81-6,86 (m, 1H); 6,74-6,80 (m, 2H); 6,33 (sl, 1H, NH); 5,97 (s, 2H); 3,99 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,85 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 1,95 (m, 1H); 1,65 (sl, 1H, NH); 1,30 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,90 (d, 3H, $J =$

6,8 Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-17.3): δ 174,8; 170,9; 148,1; 147,6; 132,5; 121,8; 118,2; 108,4; 107,8; 101,1; 66,2; 64,4; 51,6; 50,9; 31,5; 28,6; 19,3; 18,5.



Isômero (S,R)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-17.2): δ 6,81-6,86 (m, 1H); 6,74-6,80 (m, 2H); 6,33 (sl, 1H, NH); 5,94 (s, 2H); 3,82 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,85 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 1,95 (m, 1H); 1,65 (sl, 1H, NH); 1,40 (s, 9H); 1,06 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,93 (d, 3H, $J =$

6,8 Hz).

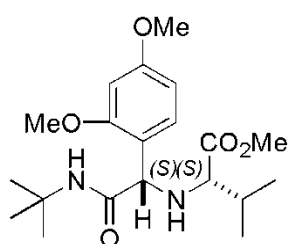
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-17.3): δ 17,9; 20,2; 28,8; 31,5; 50,7; 51,9; 64,3; 66,7; 101,1; 107,6; 108,5; 117,7; 120,9; 133,4; 147,4; 147,8; 170,8; 174,9.

(S)-2-((*tert*-butilcarbamoil)-(2,4-dimetóxiifenil)metilamino)-3-metilbutanoato de metila (125)

Características: óleo amarelo

Dados espectroscópicos:

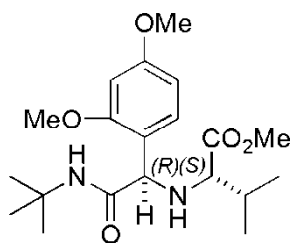
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-18.1): 3319; 2962; 2875; 1731; 1660; 1602; 1519; 1454; 1213; 1151; 1110.



Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -6,0$ (c 0,1MeOH) – Proporção de 1,7:1

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-18.2): δ 7,00, (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 6,86 (sl, 1H, NH); 6,35-6,50 (m, 2H); 4,25 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 2,91 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 1,89 (m, 1H); 1,29 (s, 9H); 0,87 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,84 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).



Isômero (R,S)

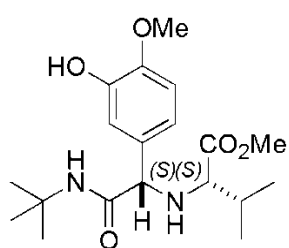
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-18.2): δ 7,53 (sl, 1H, NH); 7,01 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); 6,35-6,50 (m, 2H); 4,04 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 2,92 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 1,82 (m, 1H); 1,35 (s, 9H); 0,97 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,92 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

(S)-2-((*tert*-butilcarbamoil)-(3-hidroxi-4-metóxi-fenil)-metilamino)-3-metilbutanoato de metila (126)

Características: óleo amarelo

Dados espectroscópicos:

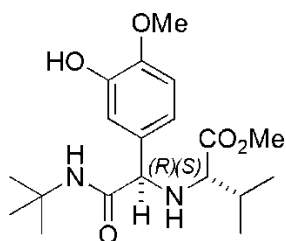
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-19.1): 3435; 2961; 2923; 1728; 1660; 1522; 1451; 1270; 1023.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-19.2): δ 6,88 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz); 6,85 (s, 1H); 6,79 (dd, 1H, $J = 1,9$ e 8,1 Hz); 6,19 (sl, 1H, NH); 5,70 (sl, 1H, OH); 3,99 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,85 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 1,95 (m, 1H); 1,68 (s, 1H); 1,29 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,91 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-19.3): δ 175,0; 171,1; 146,9; 145,6; 130,6; 121,2; 114,4; 110,0; 66,1; 64,4; 55,9; 51,6; 50,9; 31,5; 28,7; 19,4; 18,5.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-19.4): δ 7,39 (sl, 1H, NH); 6,88 (s, 3H); 5,73 (sl, 1H, OH); 3,88 (s, 3H); 3,84 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,07 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 1,95 (m, 1H); 1,68 (sl, 1H, NH); 1,39 (s, 9H); 1,06 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,94 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

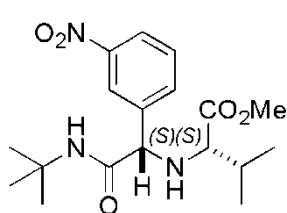
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-19.5): δ 175,0; 171,0; 146,5; 145,5; 131,6; 119,8; 114,6; 110,3; 66,7; 66,2; 55,8; 51,8; 50,7; 31,5; 28,8; 20,1; 17,9.

(S)-2-((*tert*-butilcarbamoil)-(3-nitrofenil)metilamino)-3-metilbutanoato de metila (127)

Características: óleo marrom claro

Dados espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-20.1): 3319; 3264; 2971; 1718; 1636; 1527; 1341; 1258; 813.

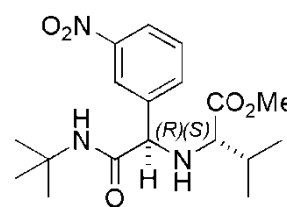


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -11,5$ (c 0,104MeOH) – Proporção de 8,5:1

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-20.2): δ 8,24 (t, 1H, 1,7 Hz); 8,18 (dq, 1H, $J = 1,05$ e 7,8 Hz); 7,72 (dt, 1H, $J = 1,24$ e 7,8 Hz); 7,54 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,60 (sl, 1H, NH); 4,22 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,86 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,85 (sl, 1H, NH); 2,00 (m, 1H); 1,33 (s, 9H); 0,95 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,92 (d, 3H, $J = 7,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-20.3): δ 174,4; 169,5; 148,4; 141,0; 134,1; 129,7; 123,2; 122,5; 66,0; 64,6; 51,8; 51,2; 31,4; 28,5; 19,2; 18,3.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-20.2): δ 7,44 (sl, 1H, NH); 4,03 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,14 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,85 (sl, 1H, NH); 2,00 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,10 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,96 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

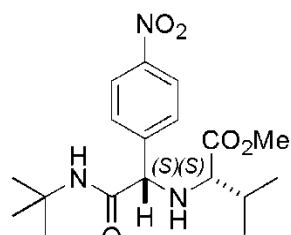
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-20.3): δ 174,6; 169,6; 148,4; 141,4; 134,0; 128,7; 123,1; 121,9; 66,2; 66,2; 52,0; 51,0; 31,4; 28,6; 20,1; 17,7.

(S)-Metil-((*terc*-butilcarbamoil)-(4-nitrofenil)metilamino)-3-metilbutanoato de metila (128)

Características: óleo amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-21.1): 3319; 2961; 2865; 1737; 1609; 1512; 1461; 1270; 1042.

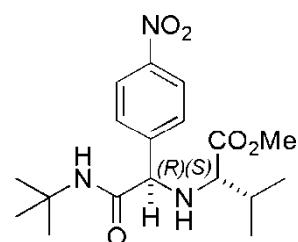


Isômero (S,S)

$[\alpha]_D = -12,6$ (c 0,103MeOH)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-21.2): δ 8,21 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,50 (sl, 1H, NH); 4,21 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,83 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 2,32 (sl, 1H, NH); 1,99 (m, 1H); 1,31 (s, 9H); 0,95 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,91 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-21.3): δ 174,5; 169,4; 147,8; 146,1; 128,7; 124,0; 66,2; 64,6; 51,8; 51,3; 31,5; 28,6; 19,3; 18,4;



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-21.4): δ 8,21 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,55 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,38 (sl, 1H, NH); 4,02 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,13 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 2,06 (m, 1H); 1,66 (sl, 1H, NH); 1,38 (s, 9H); 1,10 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,95 (d, 3H, $J =$

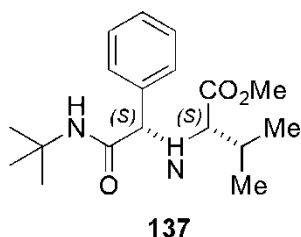
6,8 Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-21.5): δ 174,7; 169,5; 147,7; 146,4; 128,2; 124,0; 66,4; 66,1; 52,1; 51,0; 31,5; 28,7; 20,2; 17,7.

(S)-2-((R)-(terc-butilcarbamoil)(fenil)metilamino)-3-metilbutanoato de metila (129)

Características: óleo amarelo

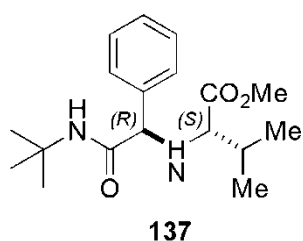
Dados Espectroscópicos:



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-22.1): δ 7,29-7,37 (m, 5H); 6,42 (sl, 1H, NH); 4,09 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,87 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz); 2,29 (sl, 1H, NH); 1,99 (oct, 1H, $J = 6,2$ Hz); 1,30 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,89 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-22.2): δ 174,8; 171,0; 128,8; 128,4; 128,2; 127,9; 66,7; 64,6; 51,6; 50,9; 31,4; 28,6; 19,2; 18,5.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-22.1): δ 7,29-7,37 (m, 5H); 6,42 (sl, 1H, NH); 3,93 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,10 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 2,29 (sl, 1H, NH); 1,99 (oct, 1H, $J = 6,2$ Hz); 1,46 (s, 9H); 1,06 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,99 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-22.2): δ 175,0; 171,0; 134,2; 133,3; 131,2; 130,1; 66,7; 66,3; 31,5; 29,4; 28,8; 28,4; 20,2; 17,9.

4. Bibliografia

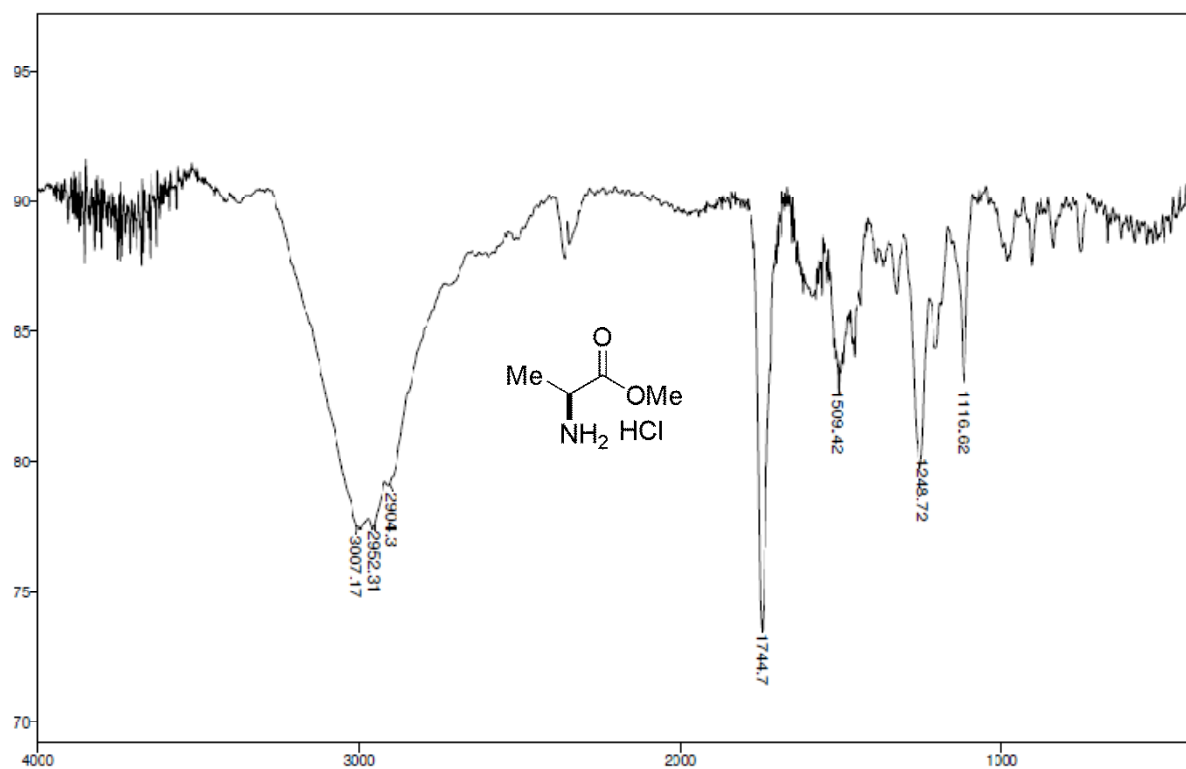
- ¹ Barreiro, E. J.; Ferreira, F. F.; Costa, P. R. R. *Química Nova* **1997**, *20*, 647.
- ² Mohr, J. T.; Krout, M. R.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *455*, 323.
- ³ Trost, B. M. *PNAS* **2003**, *101*, 5348.
- ⁴ List, B. *Tetrahedron* **2002**, *52*, 5573.
- ⁵ Mikami K., Lautens M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis* Wiley-VHC, Weinheim, **2007**.
- ⁶ MacMillan D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.
- ⁷ Tan, B.; Gloria, H.T.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354.
- ⁸ Tsand, E.; Christoforos, G. K.; Kousidou, S.; Ragoussis, V.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1444.
- ⁹ Ube, H.; Terada, M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3895.
- ¹⁰ Zhang, Z.; Lu, G.; Chen, M.; Lin, N.; Li, Y.; Hayashi, T.; Chan, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1715.
- ¹¹ Shi, H.; He, W.; Li, H.; Zhang, X.; Zhang, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3204.
- ¹² a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *Asymmetric Synthesis of Optically Active Polycyclic Organic Compounds*. German Patent DE 2102623, July 29, 1971. b) Hajos, Z. G.; Parrishi, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- ¹³ Dalko, P.I. *Enantioselective Organocatalysis* Wiley-VHC, Weinheim, **2007**.
- ¹⁴ a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. Optically active 1,5- Indanone and 1,6- Naphtalenedione. German Patent DE 2014757, Oct 7, **1971**. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.
- ¹⁵ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- ¹⁶ Ahrendt, K. A.; Christopher, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- ¹⁷ Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273.
- ¹⁸ Veverková, E.; Strasserová, J.; Sebesta, R.; Toma, S. *Tetrahedron: Assymetry* **2010**, *21*, 58.
- ¹⁹ List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573.
- ²⁰ List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.
- ²¹ Tungler, A.; Fogassy, G. *J. Mol. Cat. A Chem.* **2001**, *173*, 231.
- ²² Chen, S-H.; Hong, B-C.; Su, C-F.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8899.
- ²³ Xie, H.; Z, L.; Oueis, H. R.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1923.

- ²⁴ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.
- ²⁵ Rapún-Martín, R.; Fan, X.; Sayalero, S.; Bahramnejad, M.; Cuevas, F.; Pericàs, M. *A. Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8780.
- ²⁶ Xu, F.; Zacuto, M.; Yoshikawa, N.; Desmond, R.; Hoerner, S.; Itoh, T.; Journet, N.; Humphrey, G. R.; Cowden, C.; Strotman, N.; Devine, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7829.
- ²⁷ Beel, R.; Kobialka, S.; Schimidt, M. L.; Engeser, M. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3293.
- ²⁸ Berkessel, A.; Roland, K.; Nudörfl, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4195.
- ²⁹ Guo, B.; Schwarzwald, G.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5675.
- ³⁰ Pihko P. M. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VHC, Weinheim, **2007**.
- ³¹ Lao, J-H.; Zhang, X-J.; Wang, J-J.; Li, X-M.; Yan, M.; Luo, H-B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2818.
- ³² Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *PNAS* **2010**, *107*, 20678.
- ³³ Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1943.
- ³⁴ Liu, X-G.; Jiang, J-J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773.
- ³⁵ Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647.
- ³⁶ a) Zuend, J. S.; Jacobsen, E. N.; Lalonde, M. P.; Coughlin, M. P. *Nature* **2009**, *416*, 968. b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- ³⁷ Haoshi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4032.
- ³⁸ Xu, X.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Takemoto, Y. *Synlett* **2006**, 137.
- ³⁹ Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110.
- ⁴⁰ Tsogoeva, S. B.; Yalalov, D. A.; Hateley, M. J.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *23*, 4995.
- ⁴¹ Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.
- ⁴² Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.
- ⁴³ Song C. E. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, Wiley-VHC, Weinheim, **2009**.
- ⁴⁴ a) Li, B. J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.C.; Ding, L. S.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, 603. b) Lubkoll, J.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841.

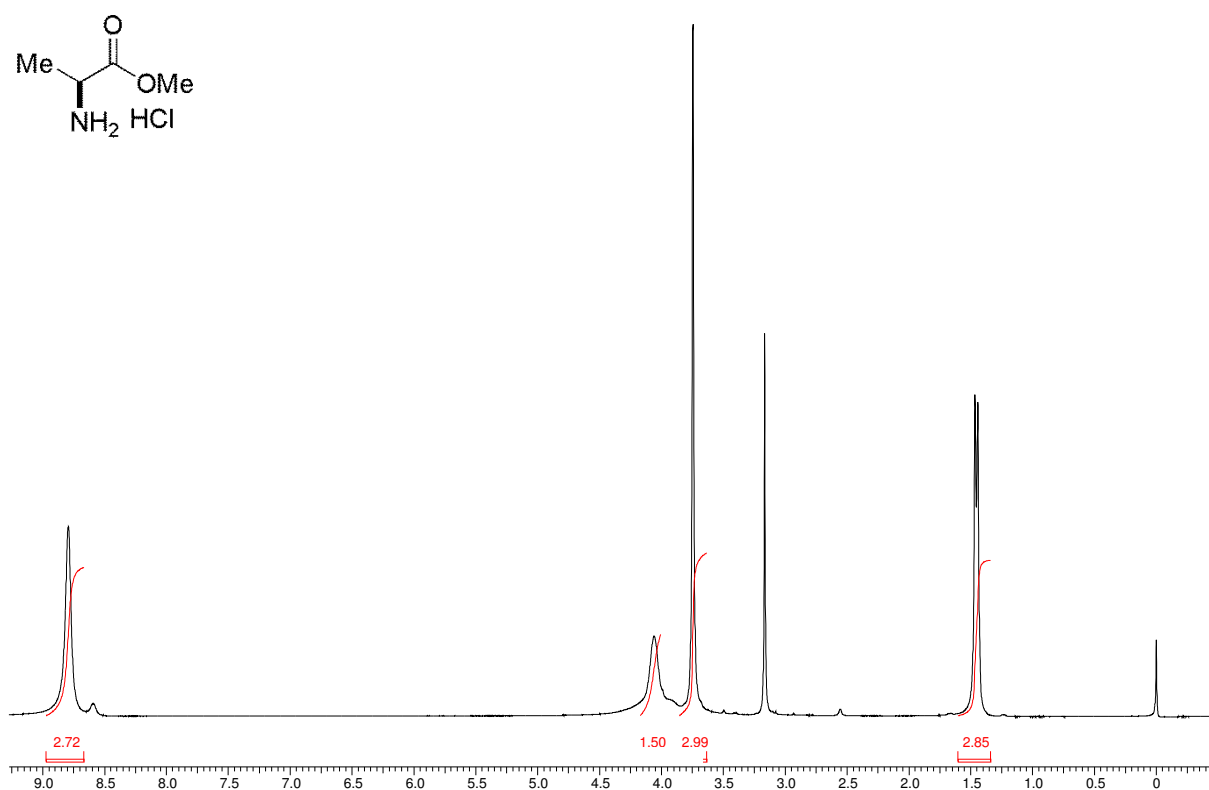
- ⁴⁵ Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.
- ⁴⁶ Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048.
- ⁴⁷ Wang, Y-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156.
- ⁴⁸ Fu, X.; Tan, C-H. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 8210.
- ⁴⁹ Sohtome, Y.; Hasshimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643.
- ⁵⁰ Zielinski, T.; Achmatowicz, M.; Jurczaka, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2053.
- ⁵¹ Sink, R.; Zega, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3943.
- ⁵² McKennon, J. M.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *58*, 3568.
- ⁵³ Isobe, T.; Fukuda, K.; Yamaguchi, K.; Tokunaga, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7779.
- ⁵⁴ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions* **2004**, Wiley VHC.
- ⁵⁵ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
- ⁵⁶ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *6*, 3321.
- ⁵⁷ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, *75*, 27.
- ⁵⁸ Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
- ⁵⁹ Bigineli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317.
- ⁶⁰ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261.
- ⁶¹ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
- ⁶² Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- ⁶² Veiderma, M. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **2007**, *56*, 2.
- ⁶³ a) Sorensen, B.; Rohde, J.; Wang, J.; Fung, S.; Monzon, K.; Chiou, W.; Pan, L.; Deng, X.; Stolarik, D.; Frevert, E. U.; Jacobson, P.; Link, J. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 5958. b) Dömling, A.; Beck, B.; Herdtwek, E.; Antuch, W.; Oefner, C.; Yehia, N.; Marques-Gracia, A. *Arkivoc*, **2007**, *12*, 99. c) Dömling, A.; Achatz, S.; Beck, B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 5483. d) Fan, X.; Zhang, X.; Bories, C.; Loiseau, P. M.; Torrence, P. F. *Bioorganic Chemistry* **2007**, *35*, 121. ⁶⁴ Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- ⁶⁴ a) Dömlin, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168 b) Kürti L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* **2005**, Elsevier Academic Press.
- ⁶⁵ Veiderma, M. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **2007**, *56*, 2.

- ⁶⁵ Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.
- ⁶⁶ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*.
- ⁶⁷ Maggiora, G.; Hulme, C. *Current Opinion in Chemical Biology* **2008**, *12*, 324.
- ⁶⁸ Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- ⁶⁹ Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.
- ⁷⁰ Agbaje, O. C.; Fadeyi, O. O.; Okoro, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5297.
- ⁷¹ Gong, L-Z; Chen, X-H; Xu, X-Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920.
- ⁷² Bonger, K. M.; Wennekes, T.; Filippov, D.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678.
- ⁷³ Bonger, K. M.; Wennekes, T.; Lavoit, V. P.; Esposito, D.; van der Berg, R. J. B.; Litjens, R. E. N.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *QSAR Combinatorial Science* **2006**, *25*, 491.
- ⁷⁴ Okandeji, B. O.; Gordon, J. R.; Sello, J.K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5595.
- ⁷⁵ Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Chernichenko, K. Y.; Sokolova, N. V.; Balenkova, E. S. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 245.
- ⁷⁶ Dyker, G.; Breitenstein, K.; Henkel, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1929.
- ⁷⁷ Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281.
- ⁷⁸ Berlozecki, S.; Szymanski, W.; Ostaszewski, R. *Synthetic Comm.* **2008**, *38*, 2714.
- ⁷⁹ Ruhland, B.; Bhandari, A.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 253.
- ⁸⁰ Kehagia, K.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9523.
- ⁸¹ Vishwanatha, T. M.; Narendra, N.; Sureshbabu, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5620.
- ⁸² Amargo W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals* **2000**, Butterworth Heinemann.

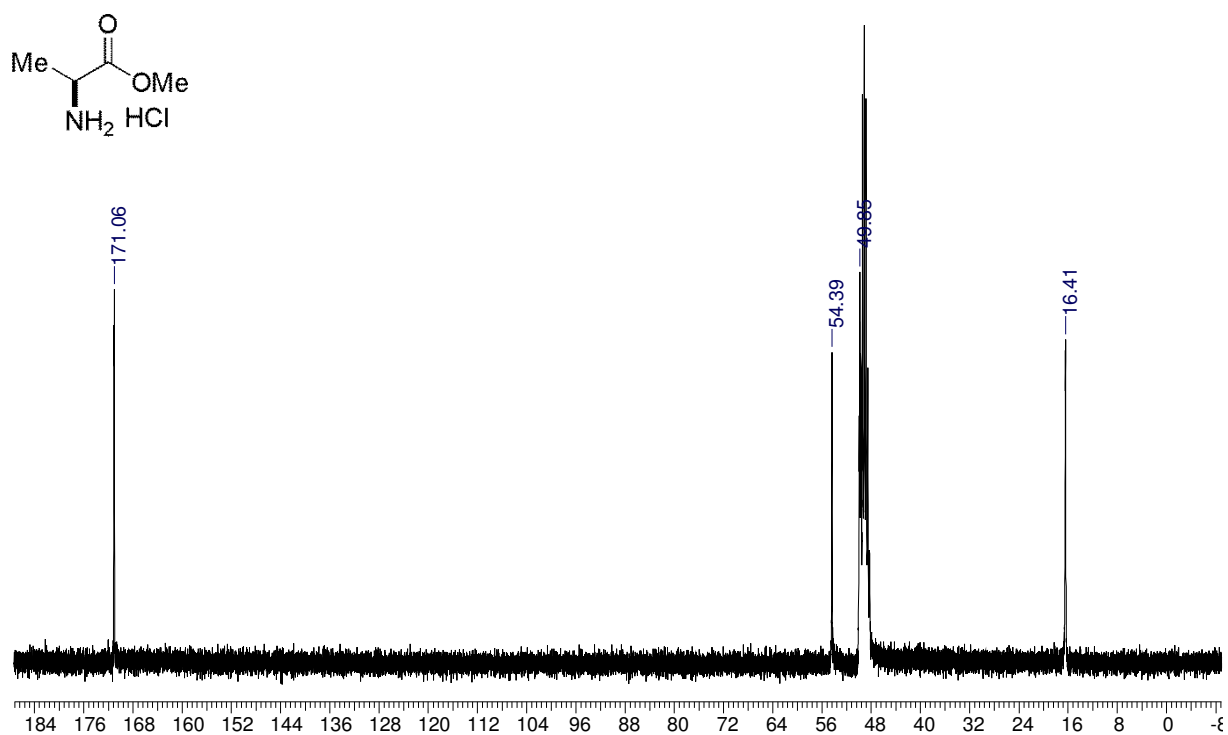
Anexos



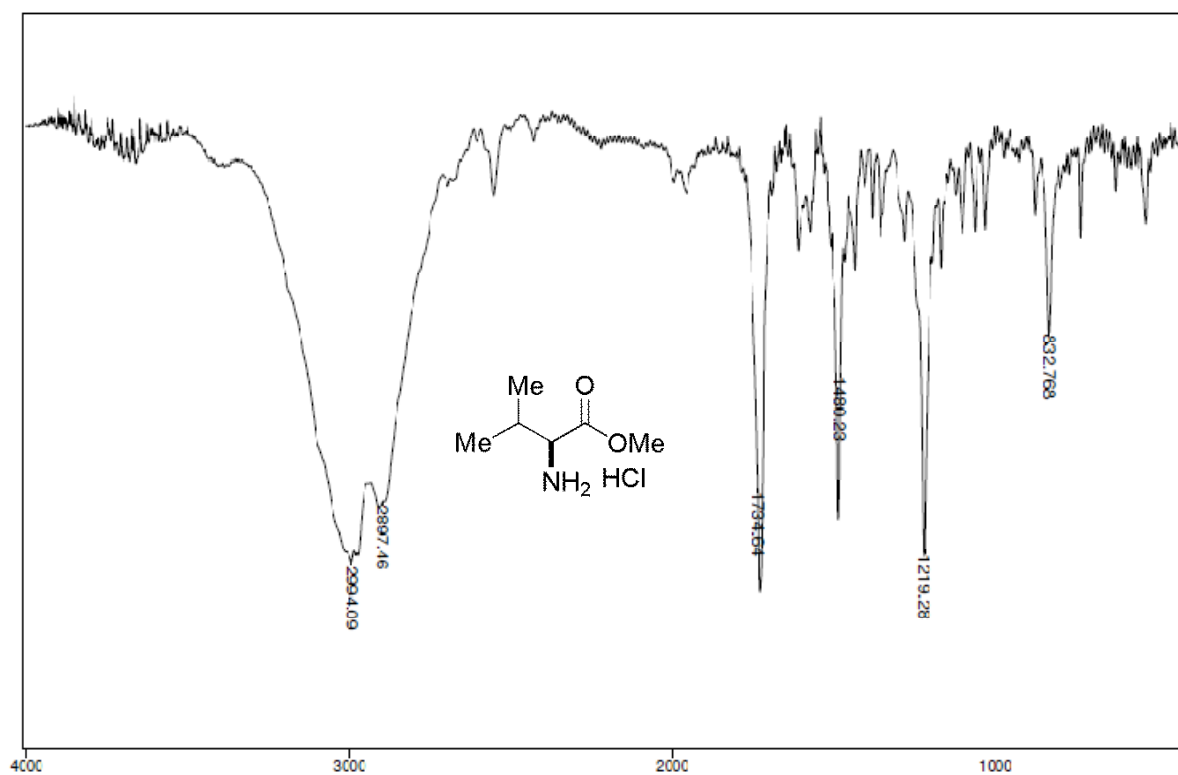
Espectro E- 1.1– (Infravermelho, KBr) – Amino éster 32.



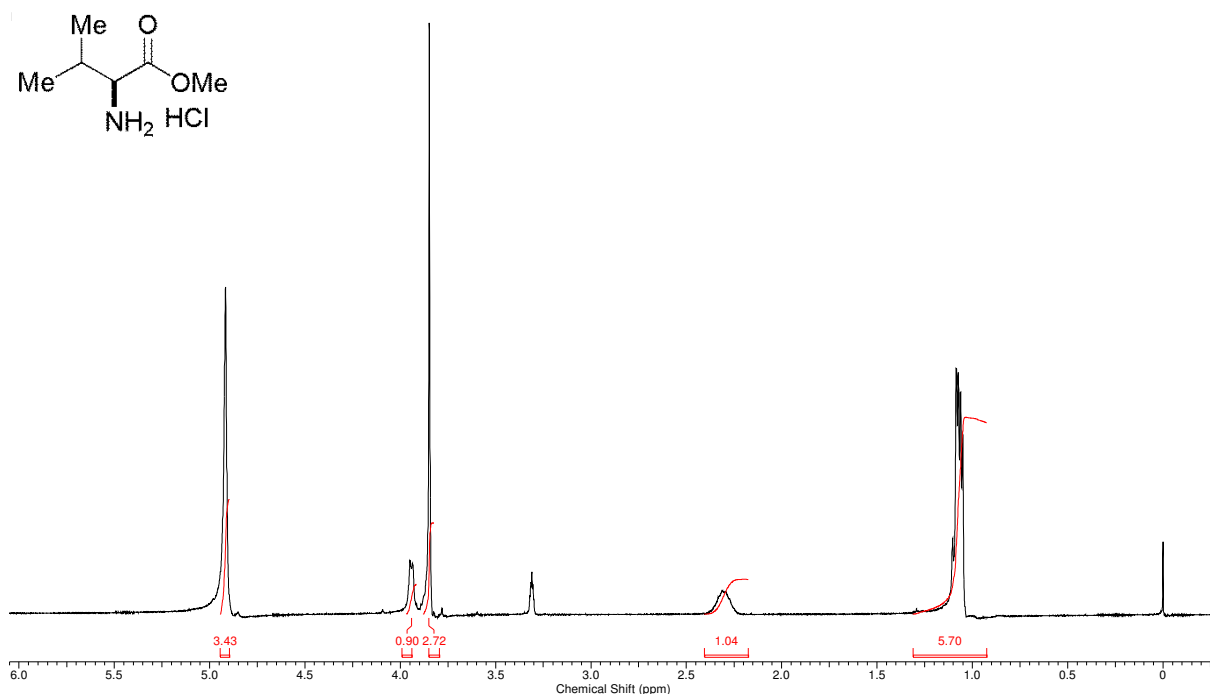
Espectro E-1.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) – Amino éster 32.



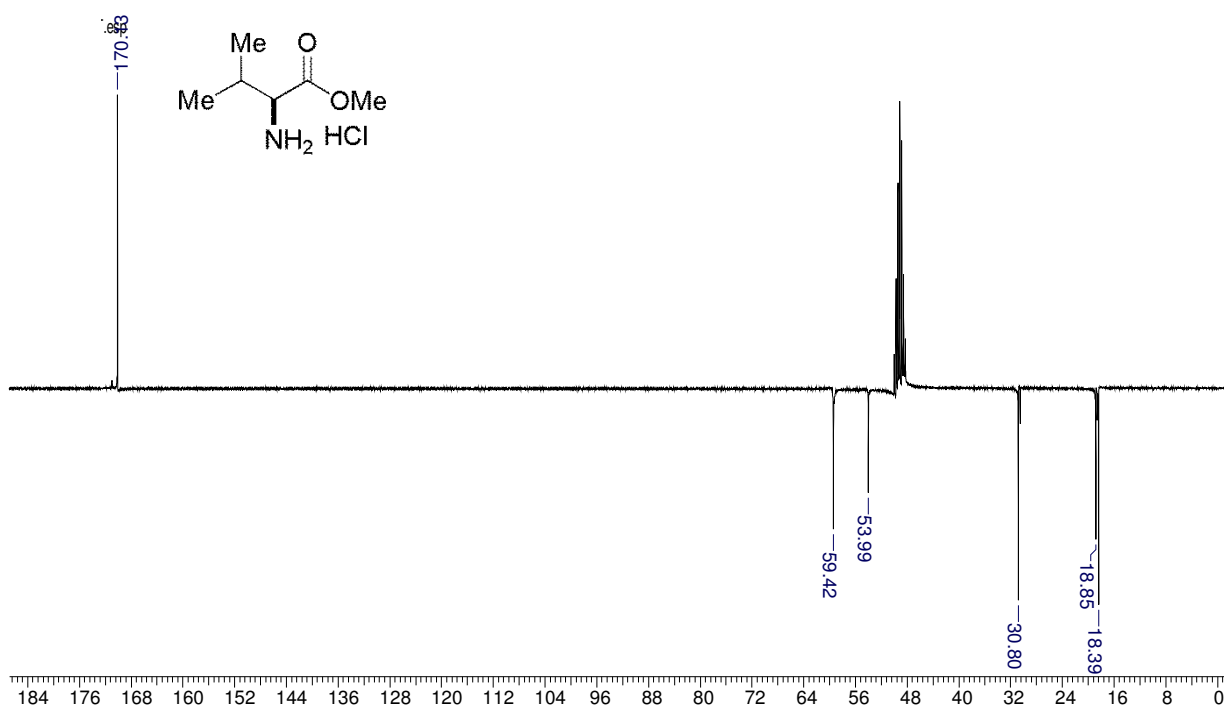
Espectro E-1.3- (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CD_3OD) – Amino éster **32**.



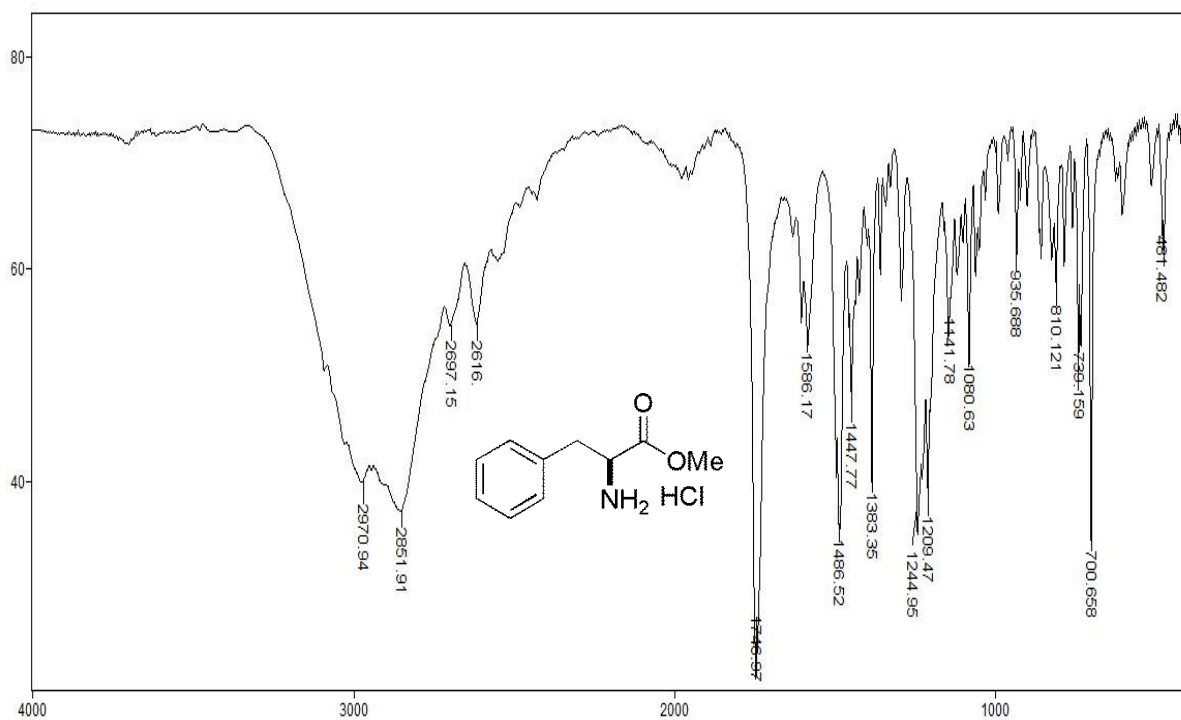
Espectro E- 2.1- (Infravermelho, KBr) – Amino éster **33**.



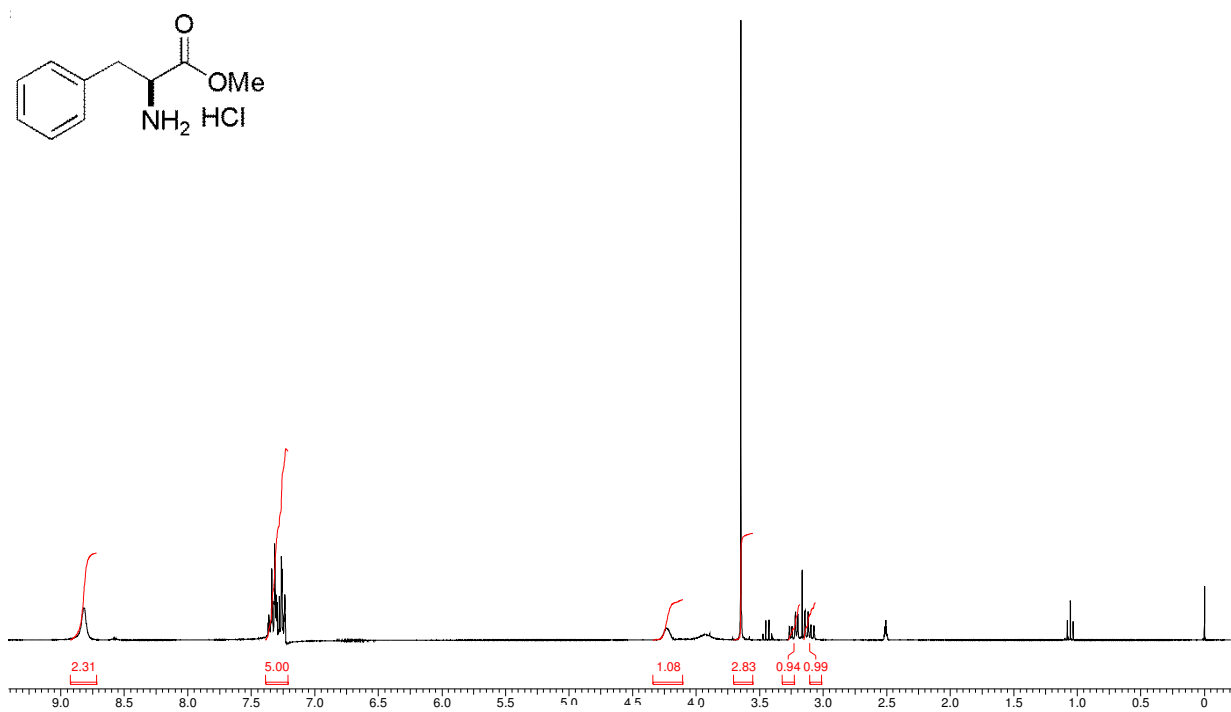
Espectro E-2.2- (RMN de ¹H, 300 MHz, DMSO) – Amino éster 33.



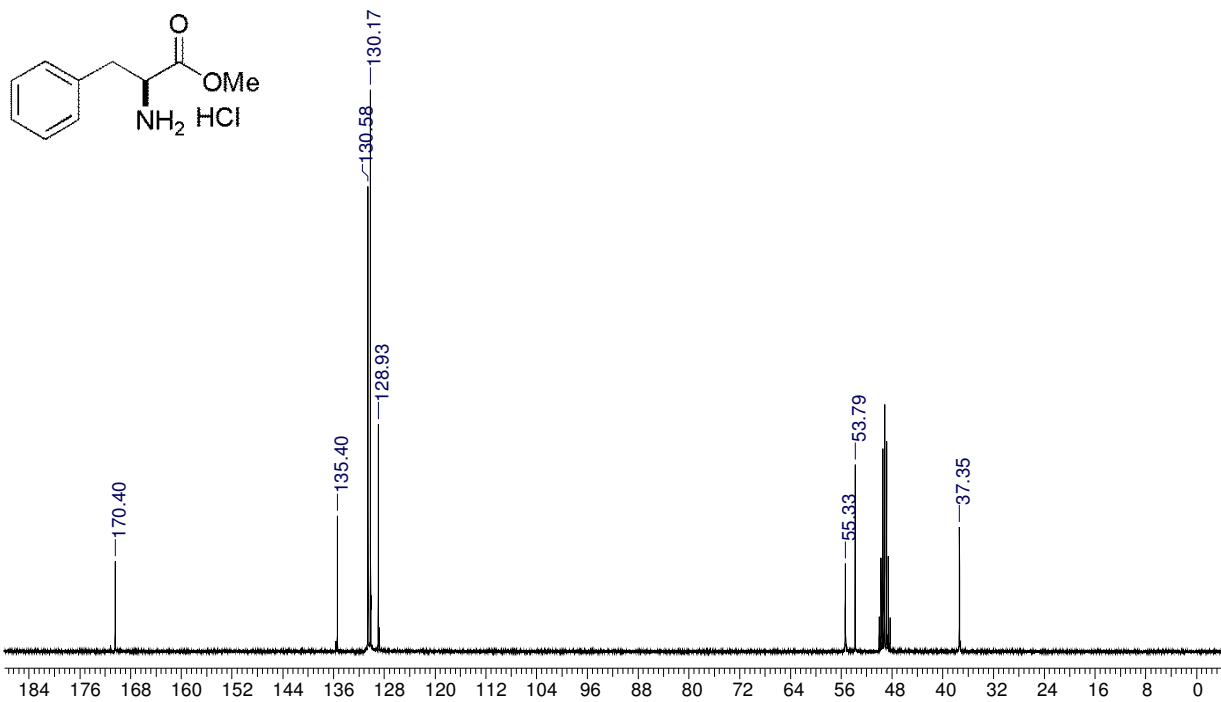
Espectro E-2.3 – (RMN de ¹³C, APT, 75 MHz, CD₃OD) – Amino éster 33.



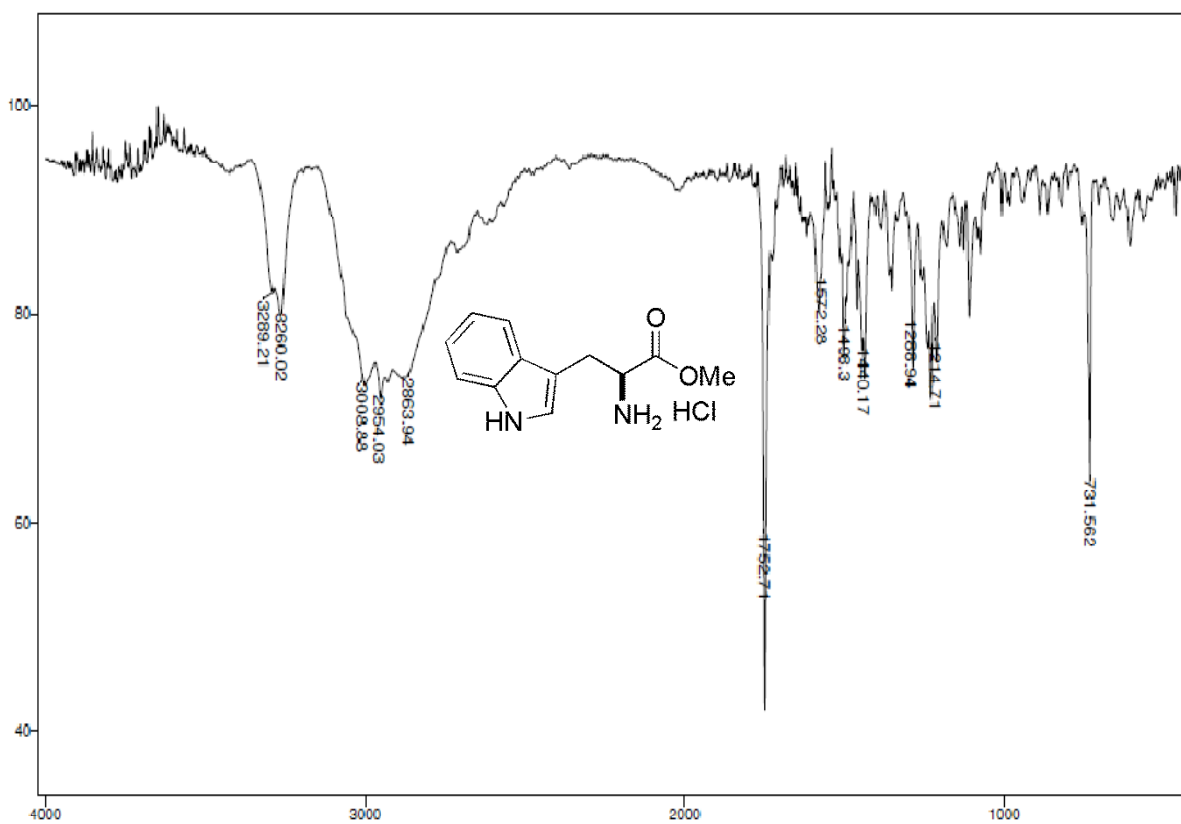
Espectro E- 3.1– (Infravermelho, KBr) – Amino éster 34.



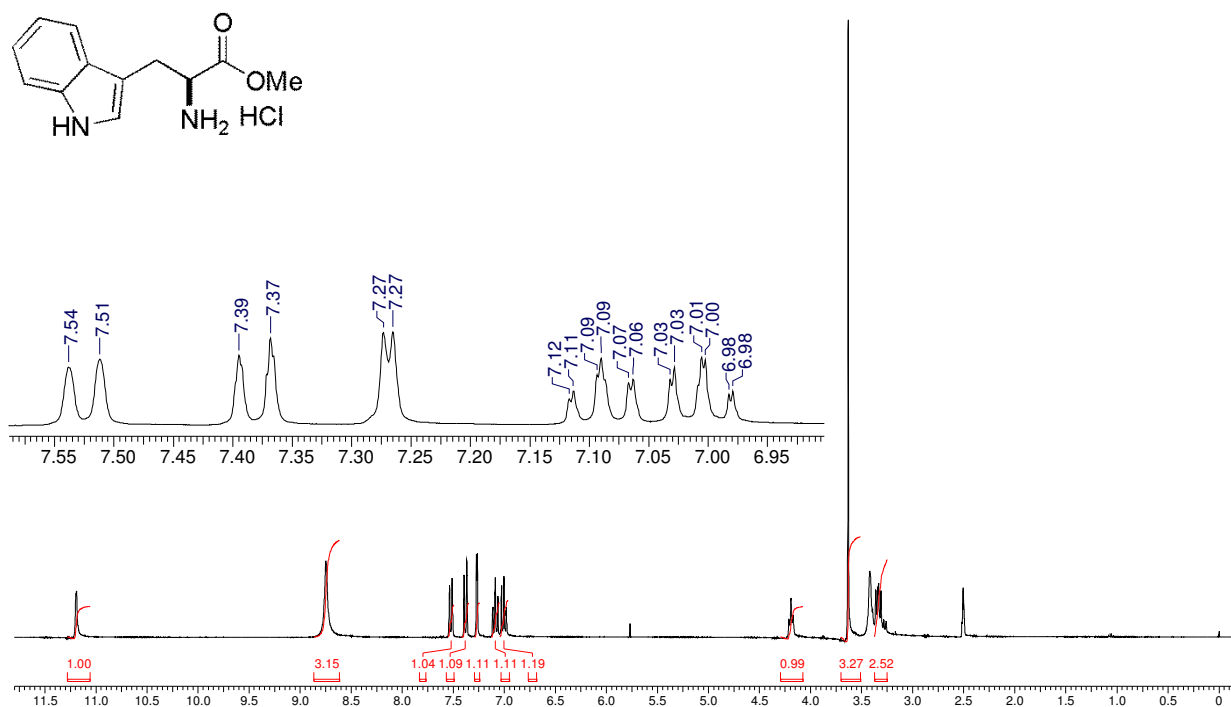
Espectro E-3.2– (RMN de ¹H, 300 MHz, DMSO-d₆) – Amino éster 34.



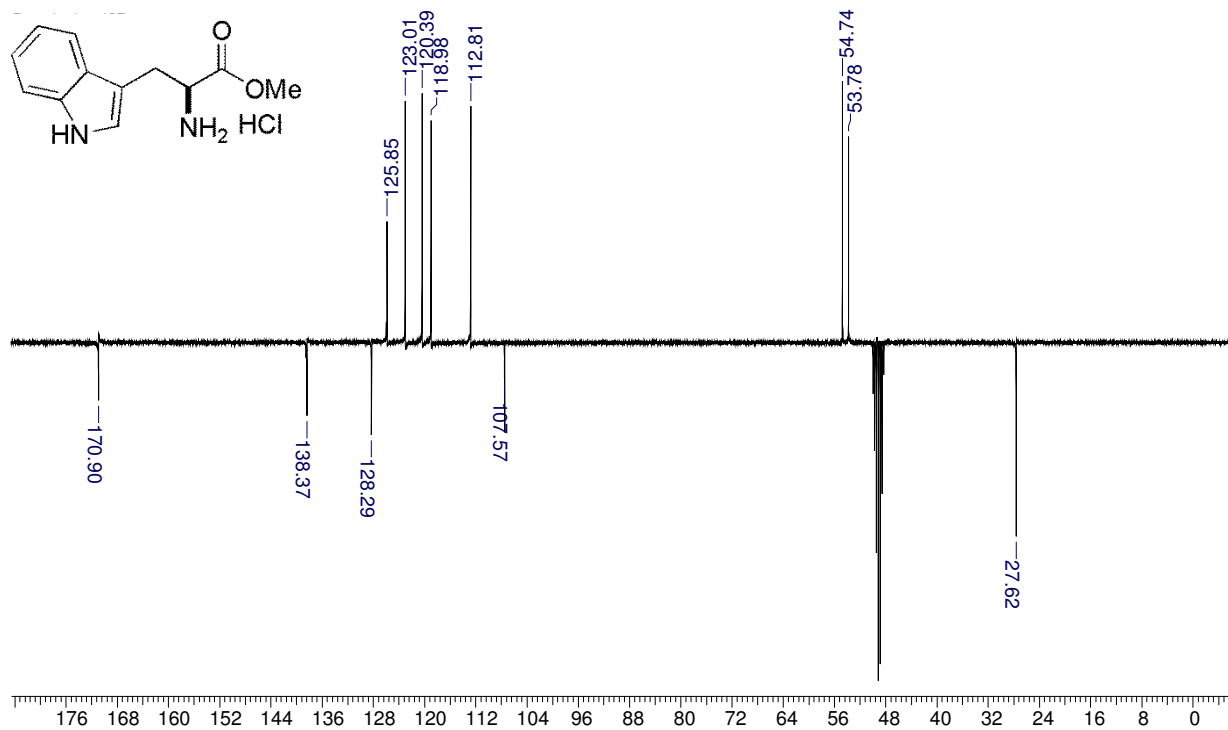
Espectro E-3.3- (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CD_3OD) – Amino éster **34**.



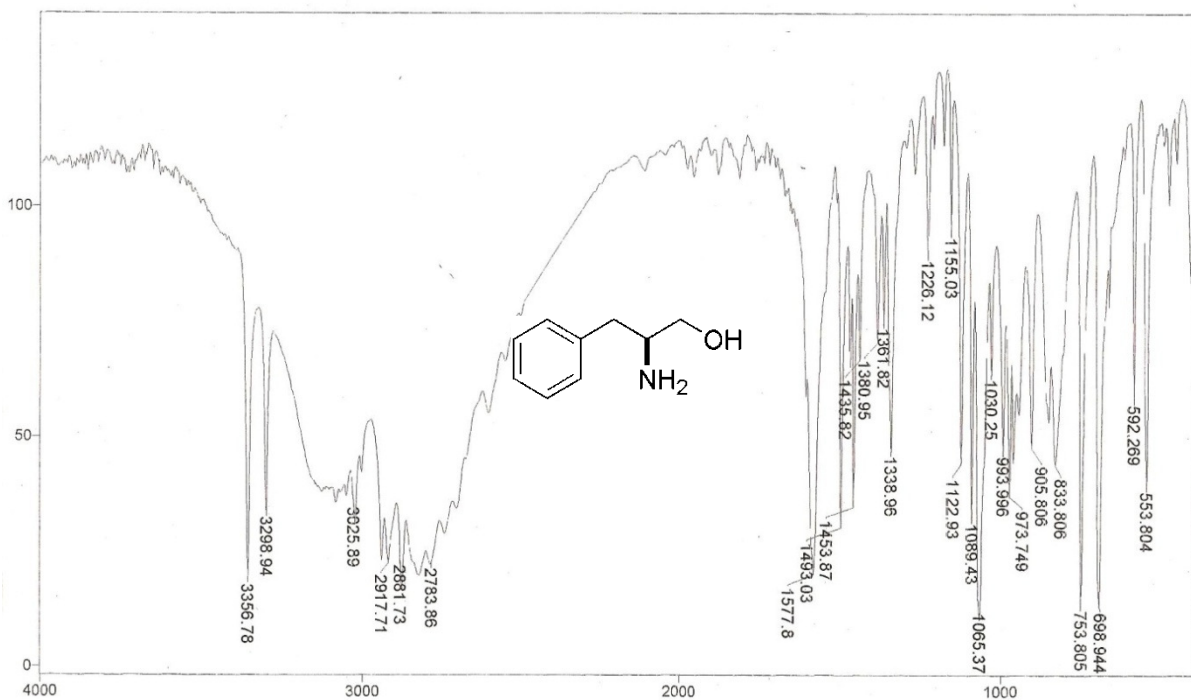
Espectro E- 4.1- (Infravermelho, KBr) – Amino éster **35**.



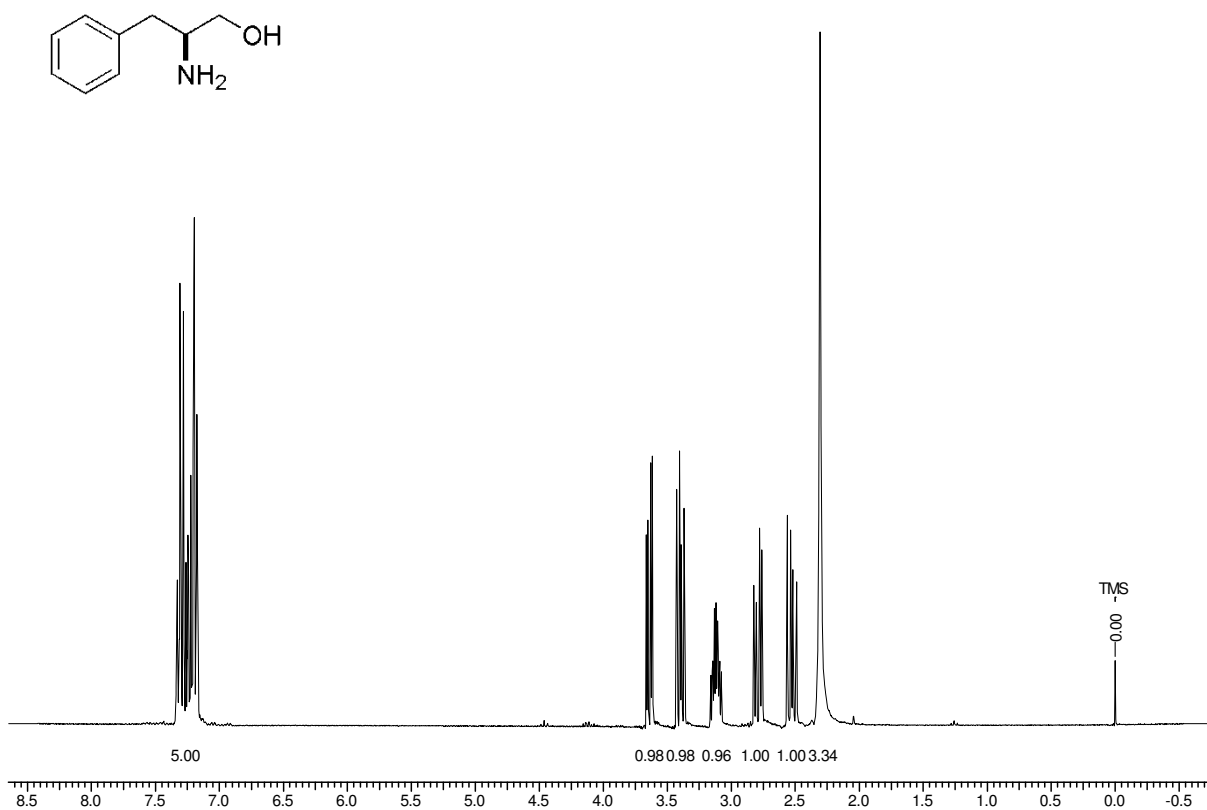
Espectro E-4.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, DMSO- d_6) – Amino éster **35**.



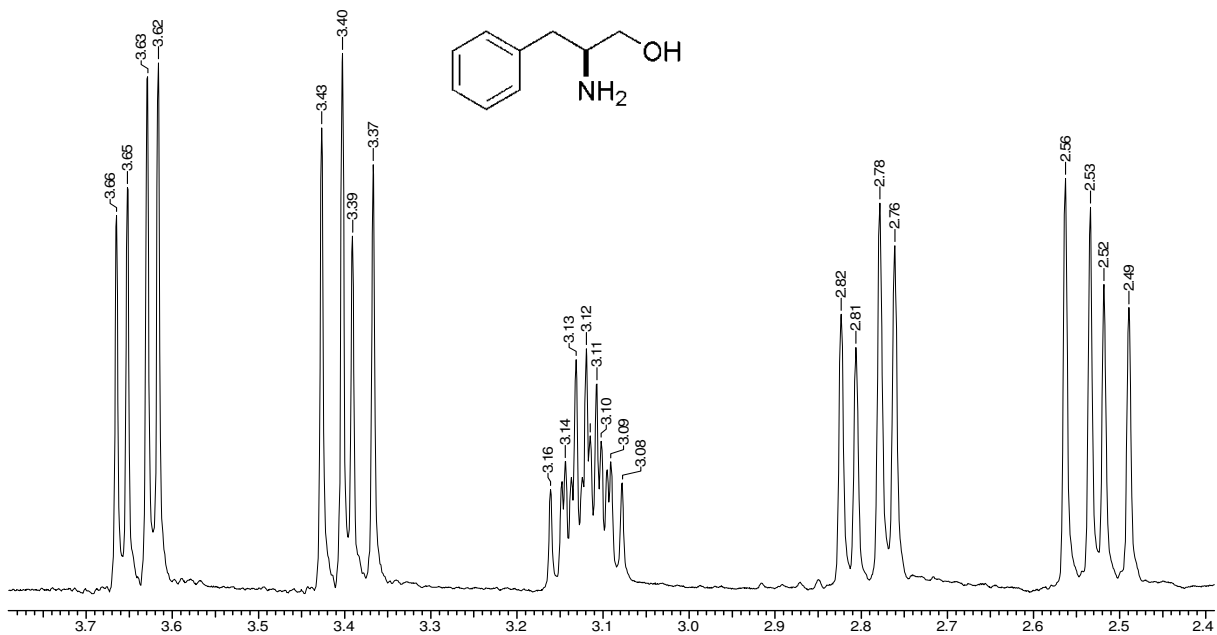
Espectro E-4.3– (RMN de ^{13}C , APT, 75 MHz, CD $_3$ OD) – Amino éster **35**.



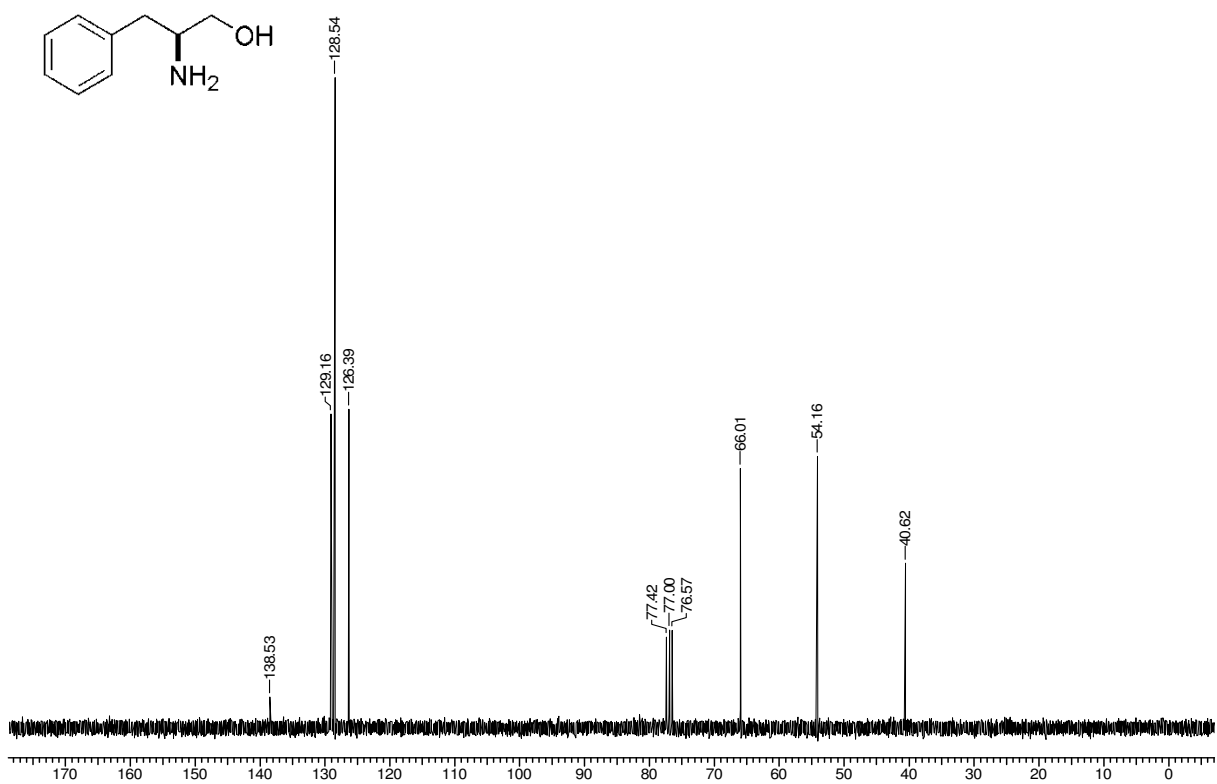
Espectro E – 5.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto aminoálcool 50.



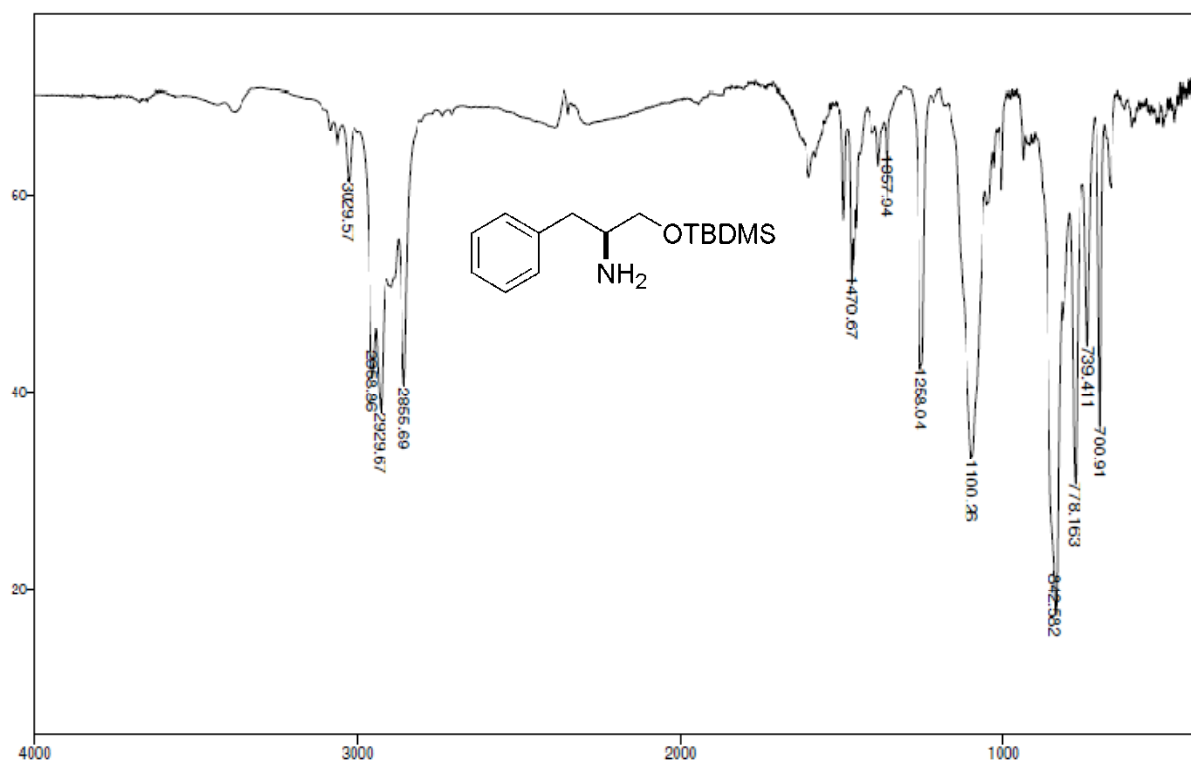
Espectro E–5.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) –Aminoálcool 50.



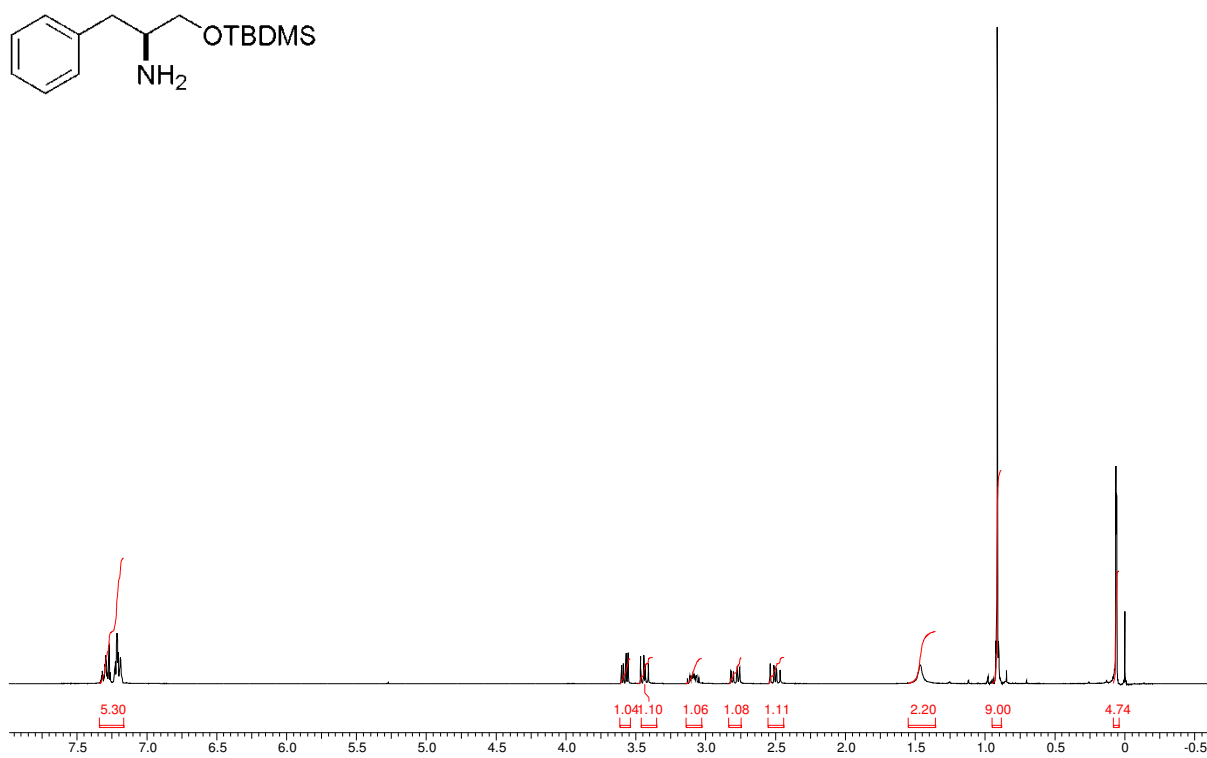
Ampliação do Espectro de RMN de ^1H do aminoálcool 50.



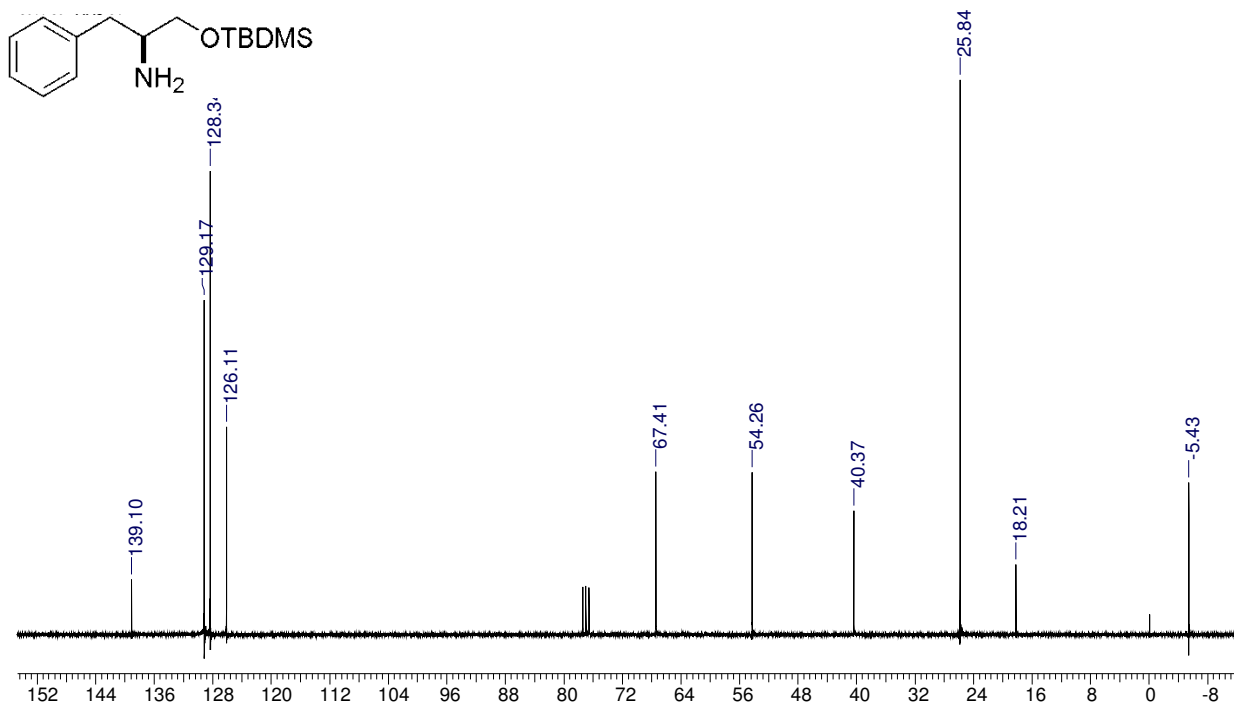
Espectro E-5.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) –Aminoálcool 50.



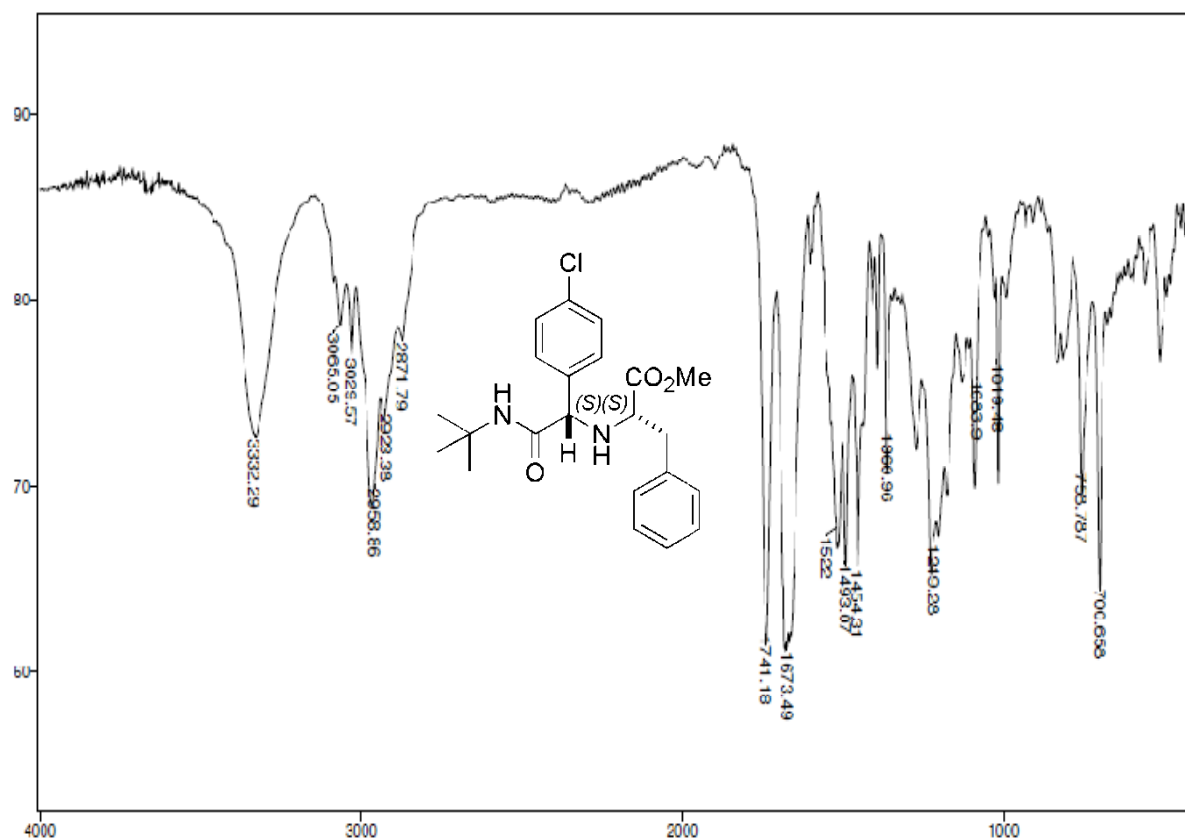
Espectro E- 6.1– (Infravermelho, KBr) – Aminoálcool TBS protegido **51**.



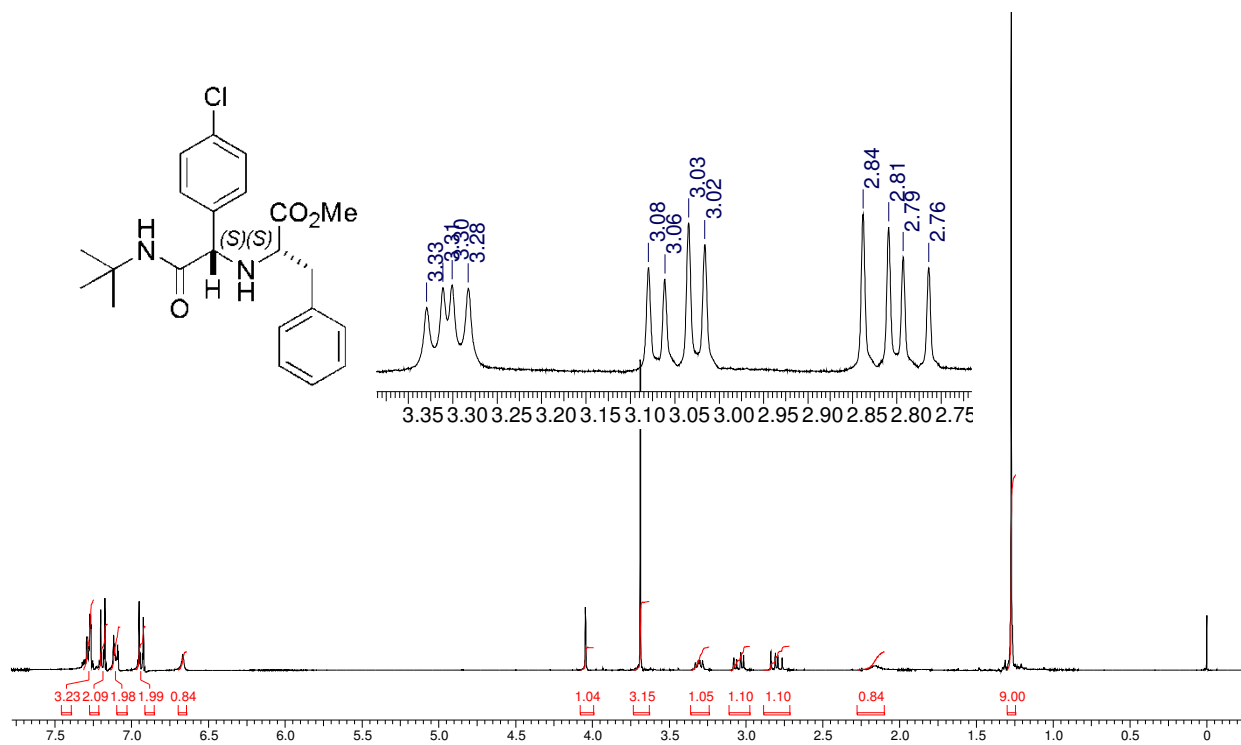
Espectro E-6.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aminoálcool TBS protegido **51**.



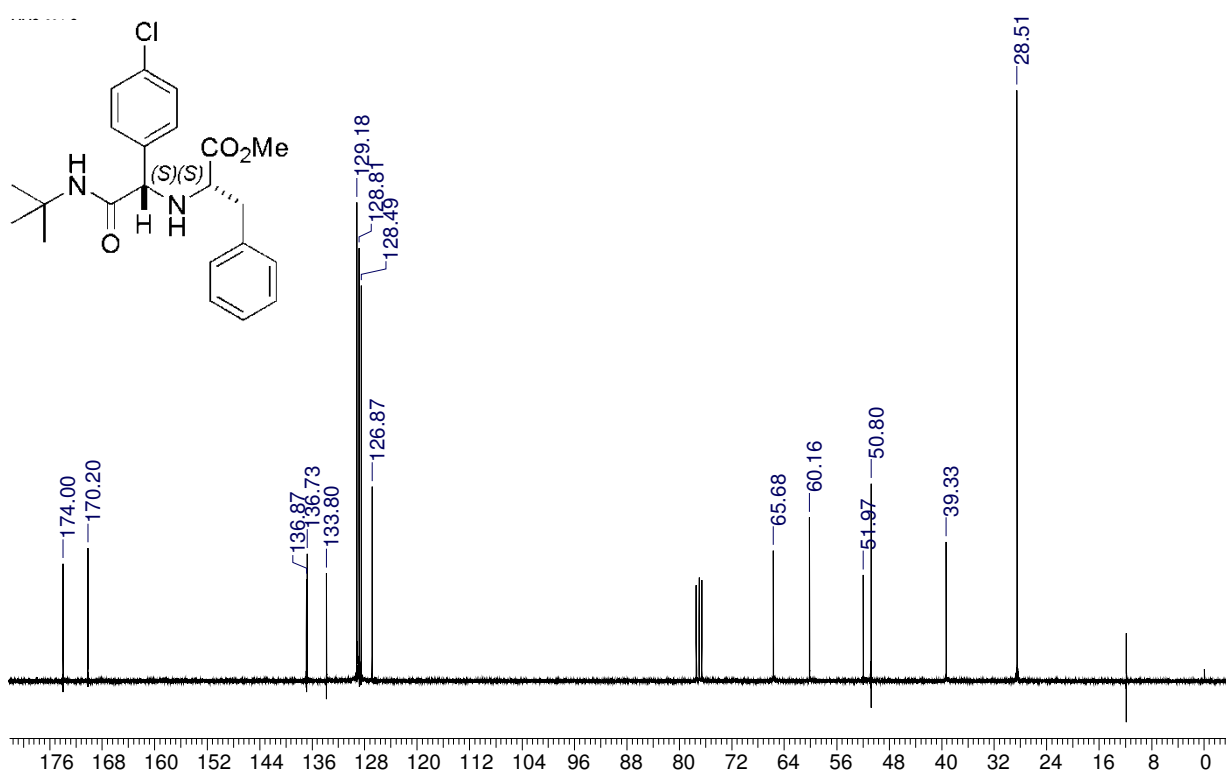
Espectro E-6.3– (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Aminoálcool TBS protegido **51**.



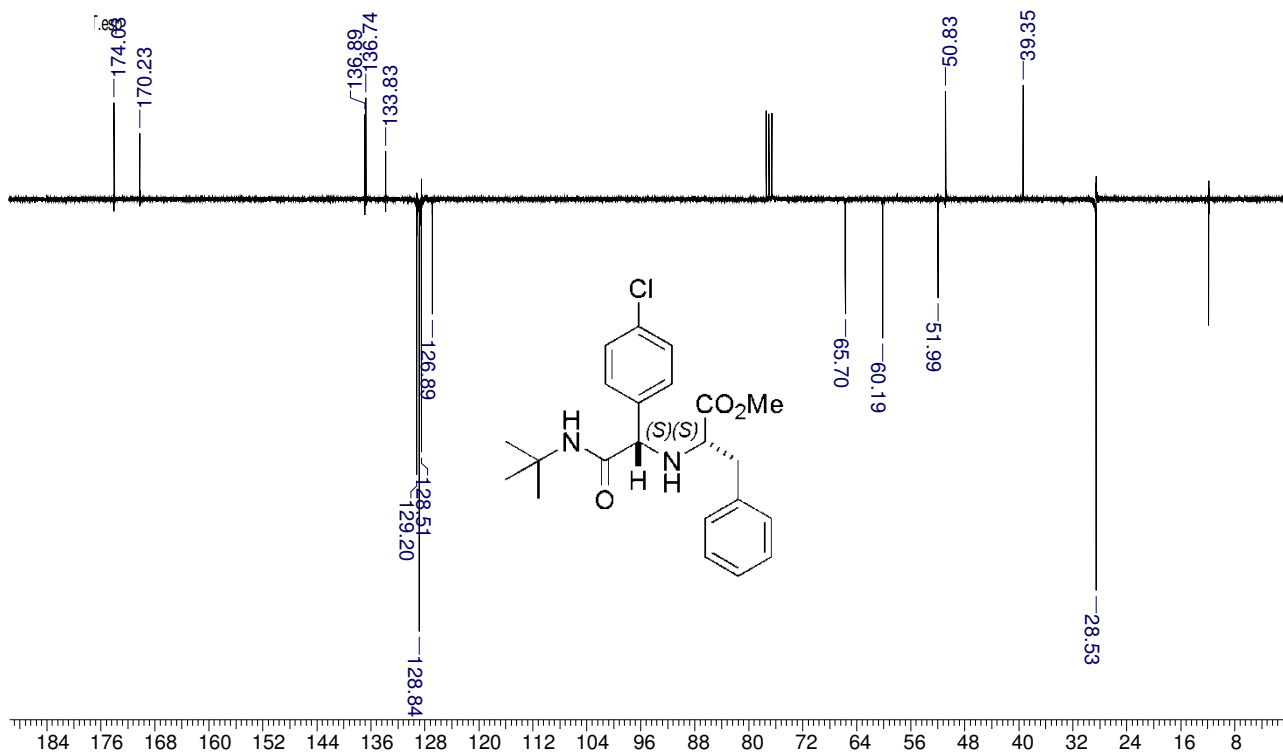
Espectro E - 7.1 – (Infravermelho, KBr)- Composto **110**.



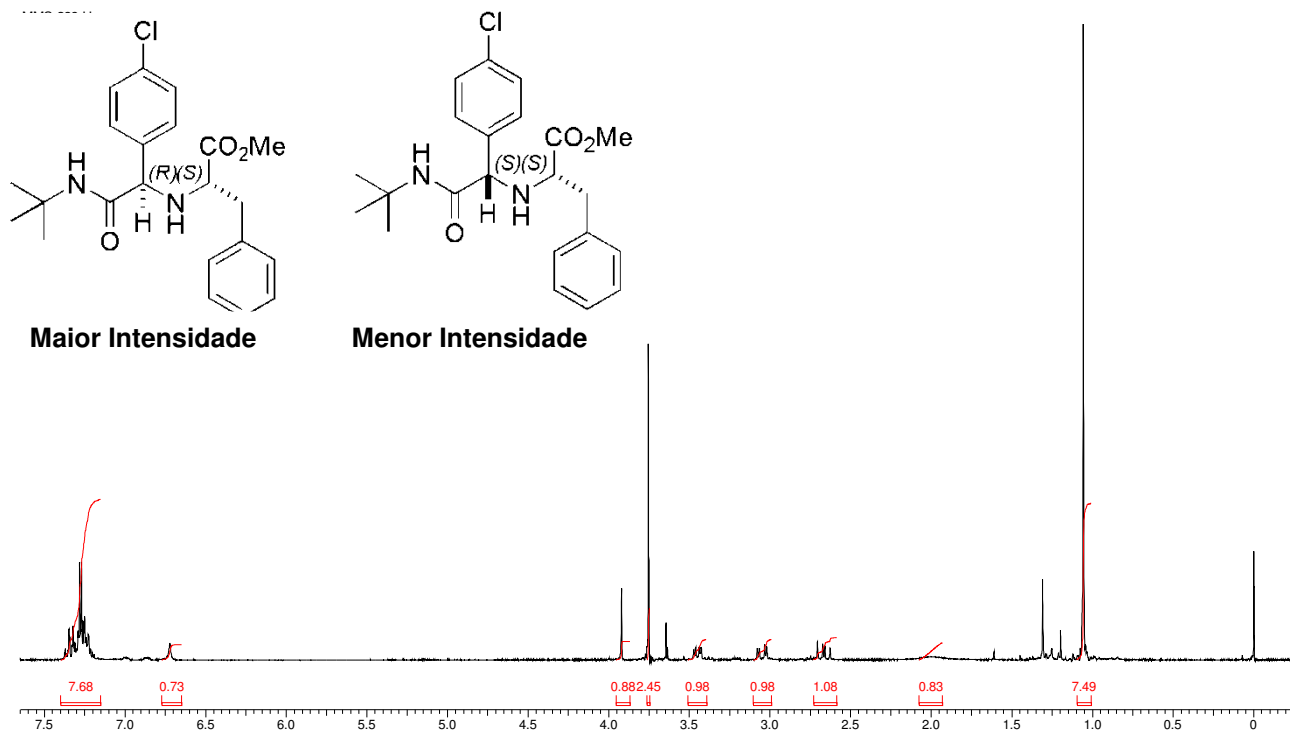
Espectro E-7.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **110**– Isômero (S,S).



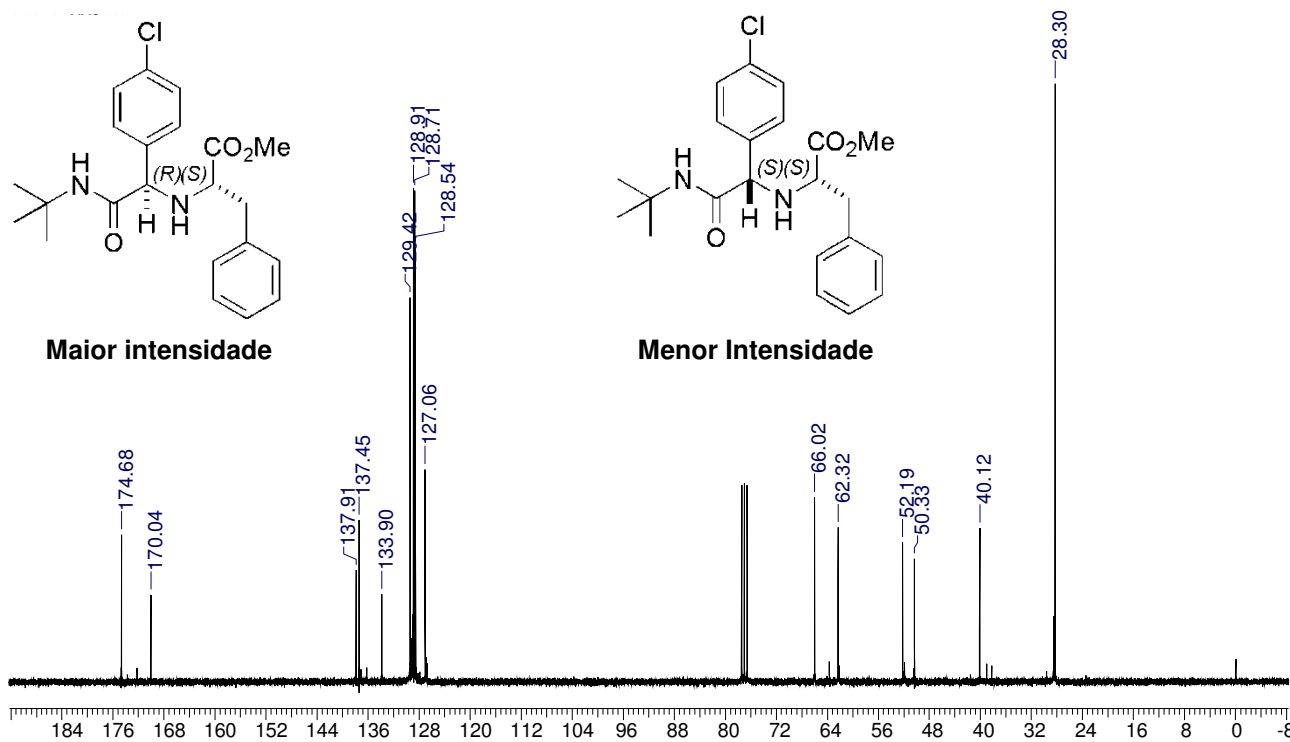
Espectro E-7.3– (RMN de ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) – Composto **110**– Isômero (S,S).



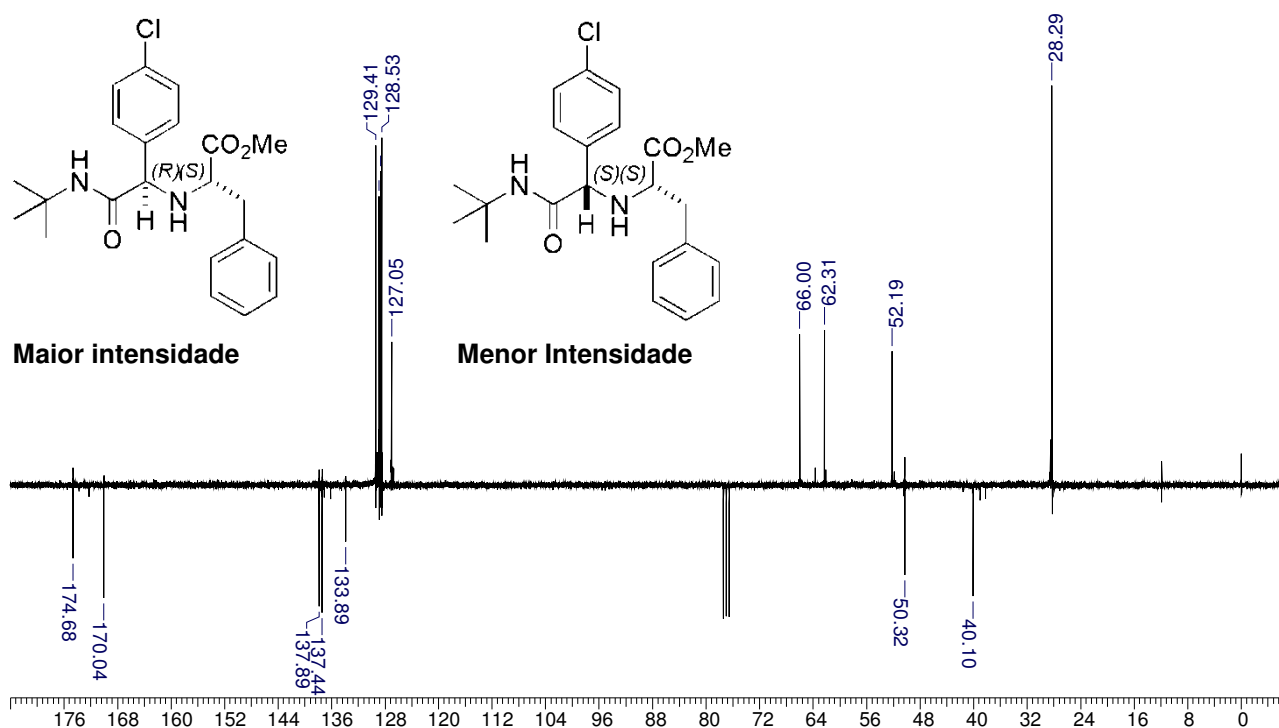
Espectro E-7.3 – (RMN de ^{13}C , APT, 75 MHz, CDCl_3) – Composto **110**– Isômero (S,S).



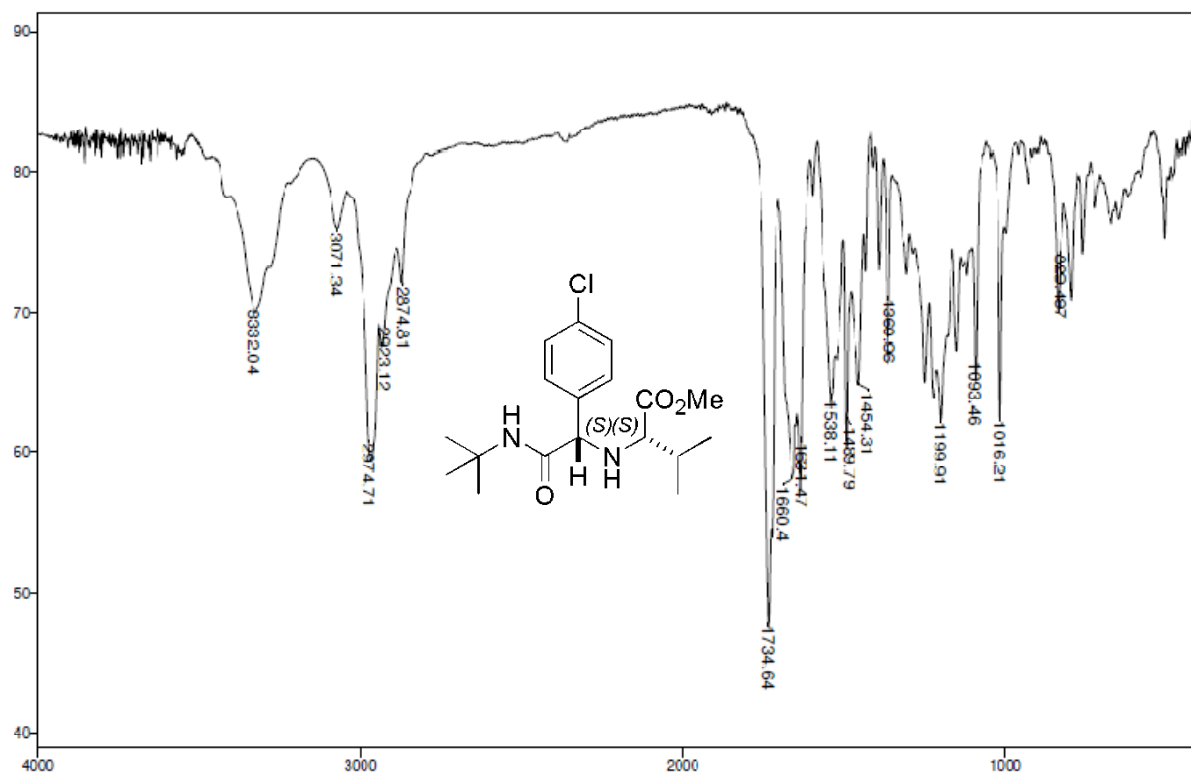
Espectro E-7.4– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **110**– Isômero (R,S).



Espectro E-7.5- (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **110**– Isômero (*R,S*).



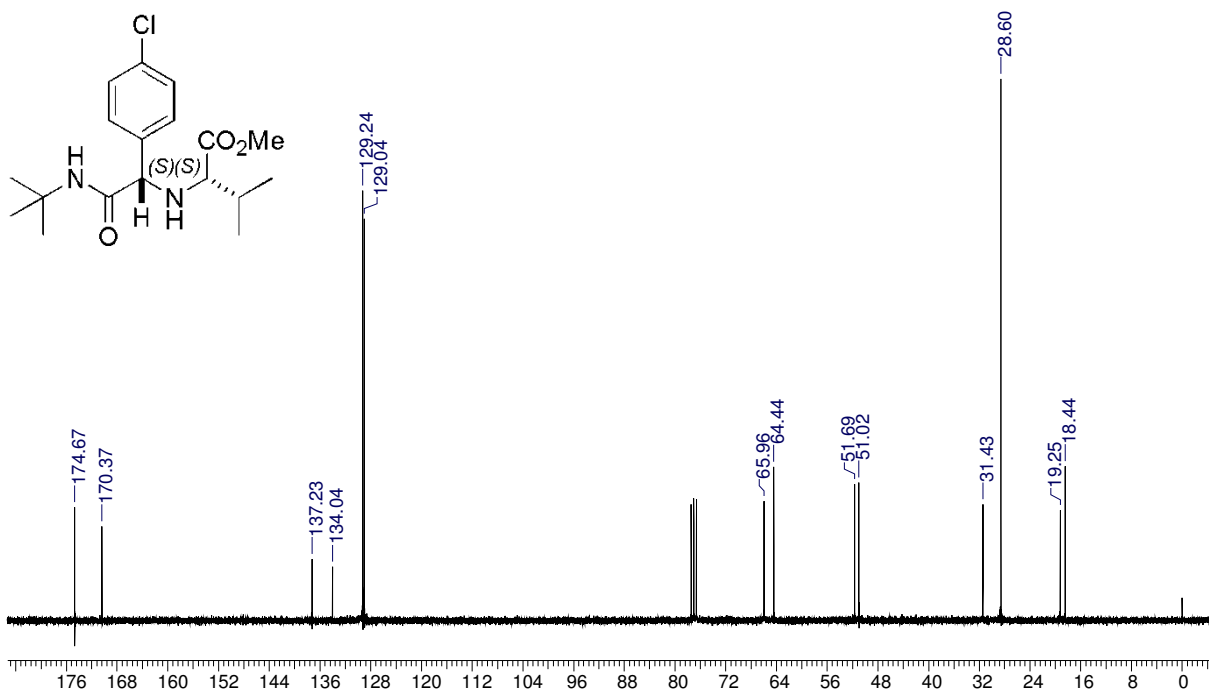
Espectro E-7.5- (RMN de ^{13}C , APT, 75 MHz, CDCl_3) – Composto **110**– Isômero (*R,S*).



Espectro E-8.1 – (Infravermelho, KBr)- Composto 114.

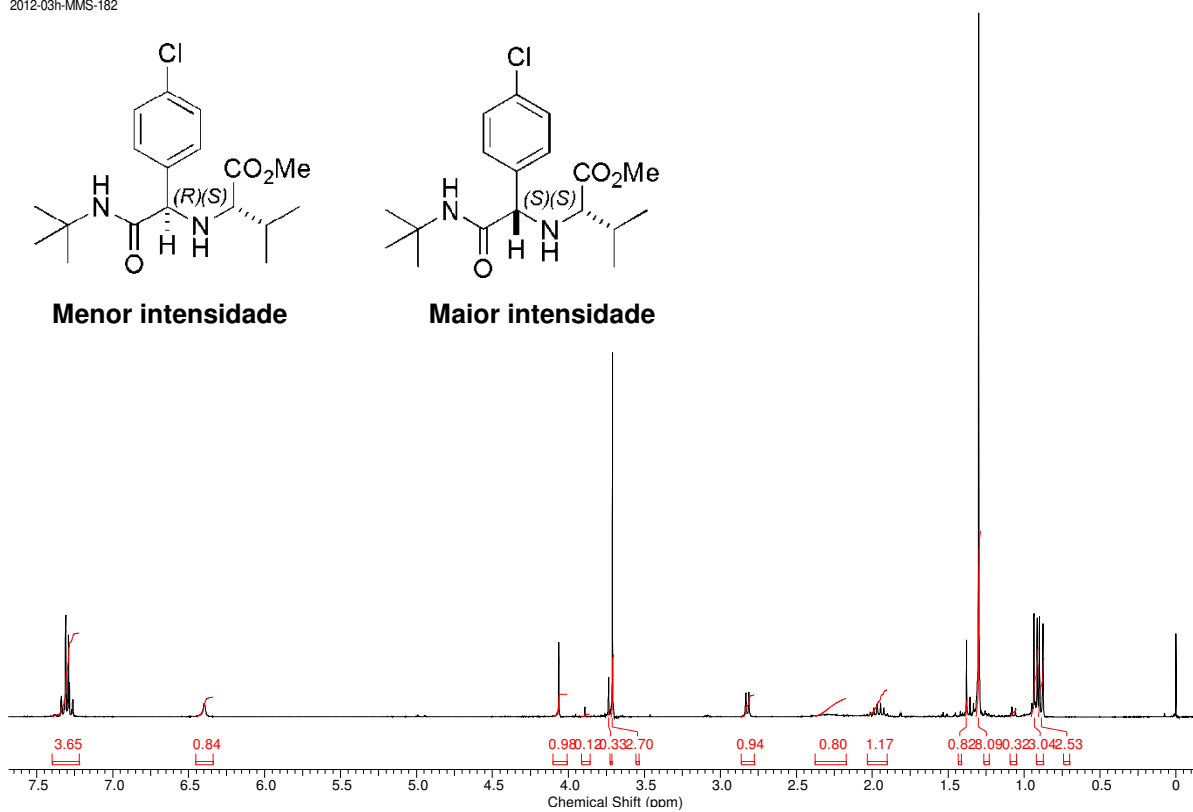


Espectro E-8.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 114– Isômero (S,S).

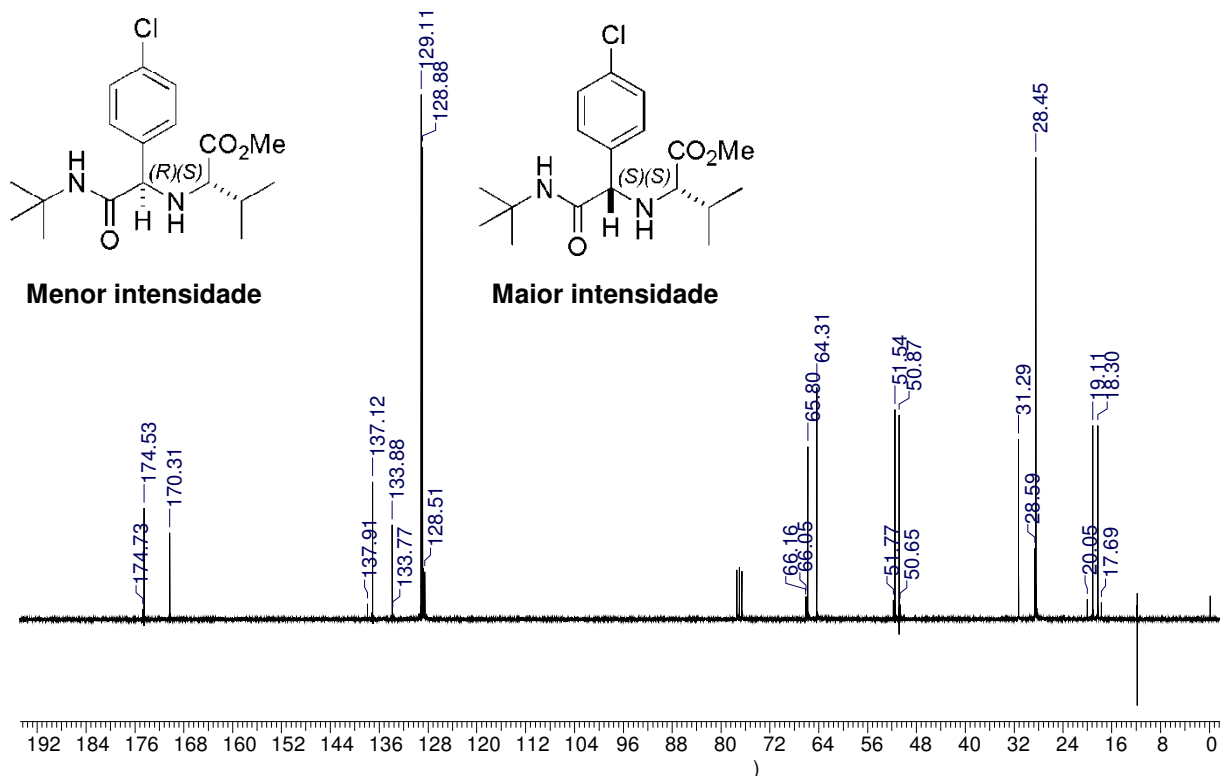


Espectro E-8.3– (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **114**– Isômero (*S,S*).

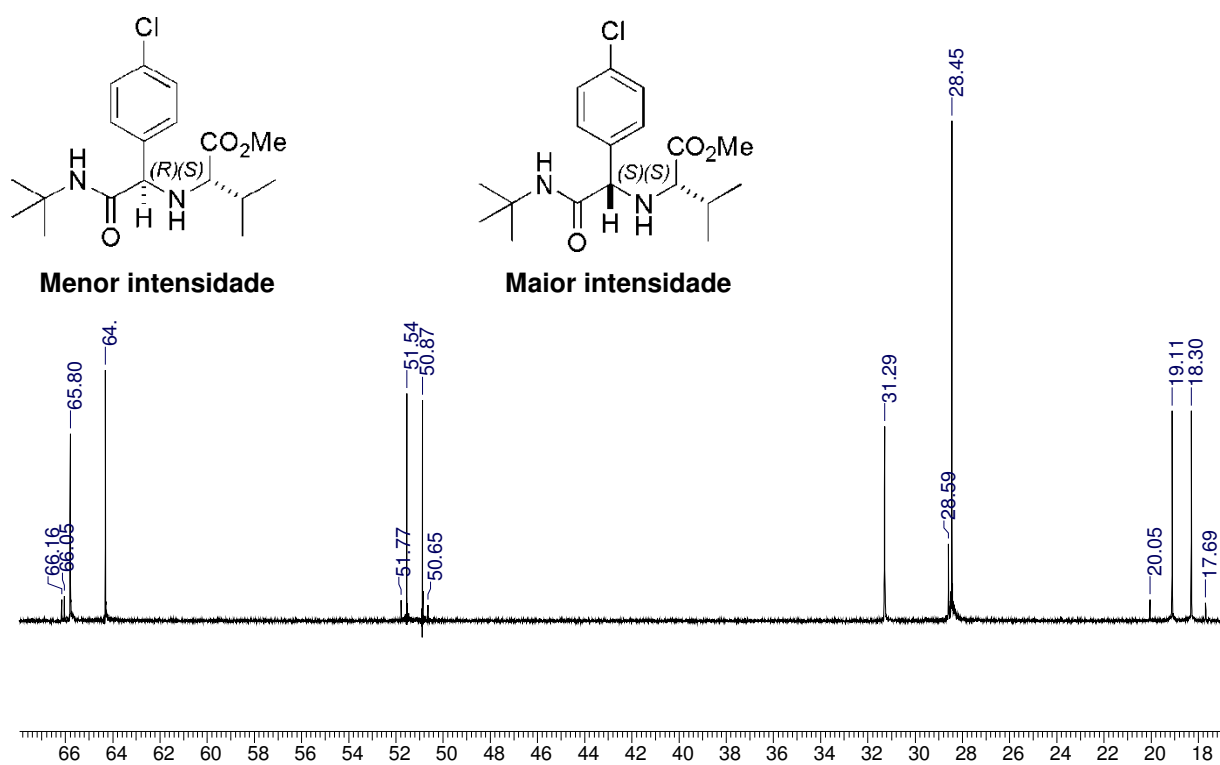
2012-03h-MMS-182



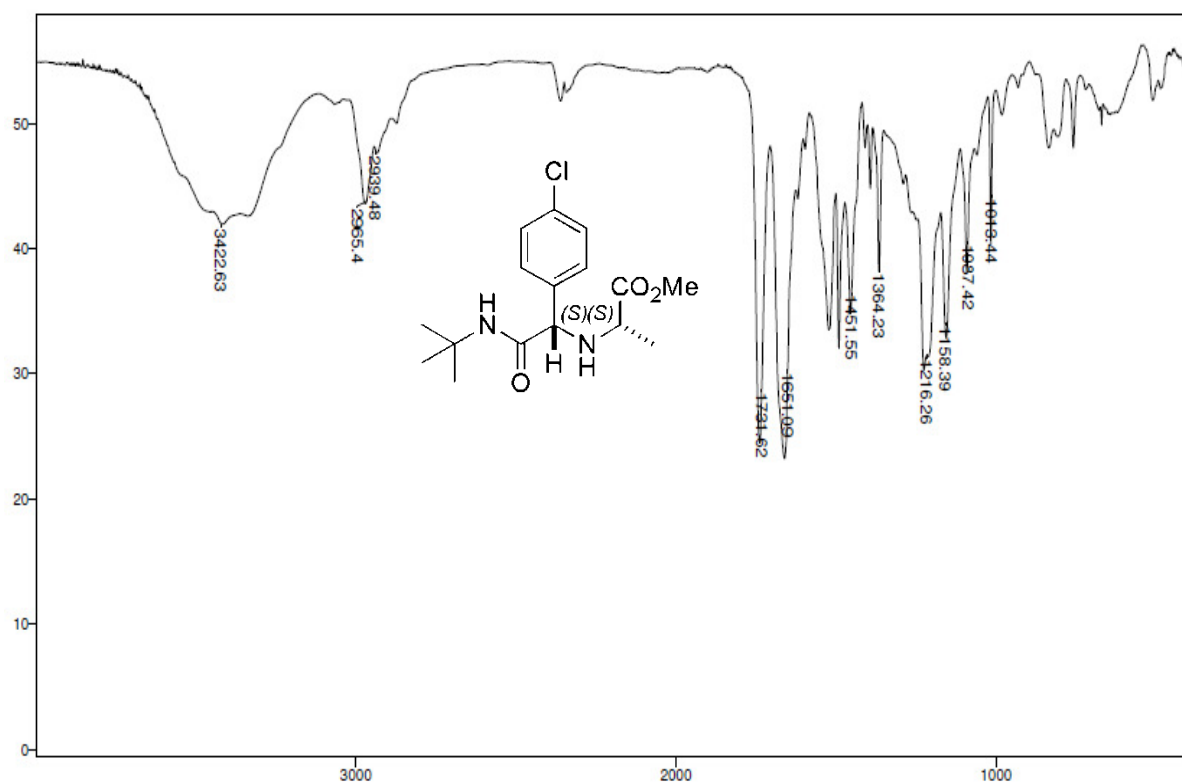
Espectro E-8.4– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **114**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



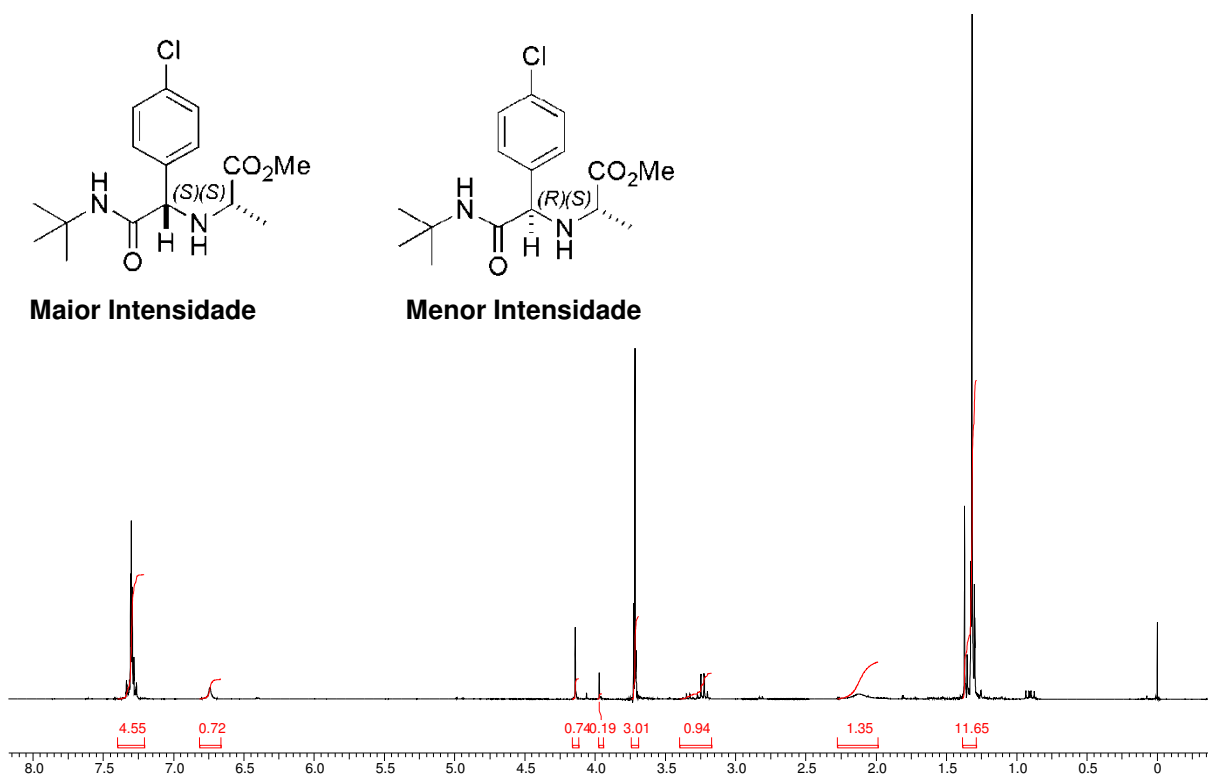
Espectro E-8.5 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **114** – Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



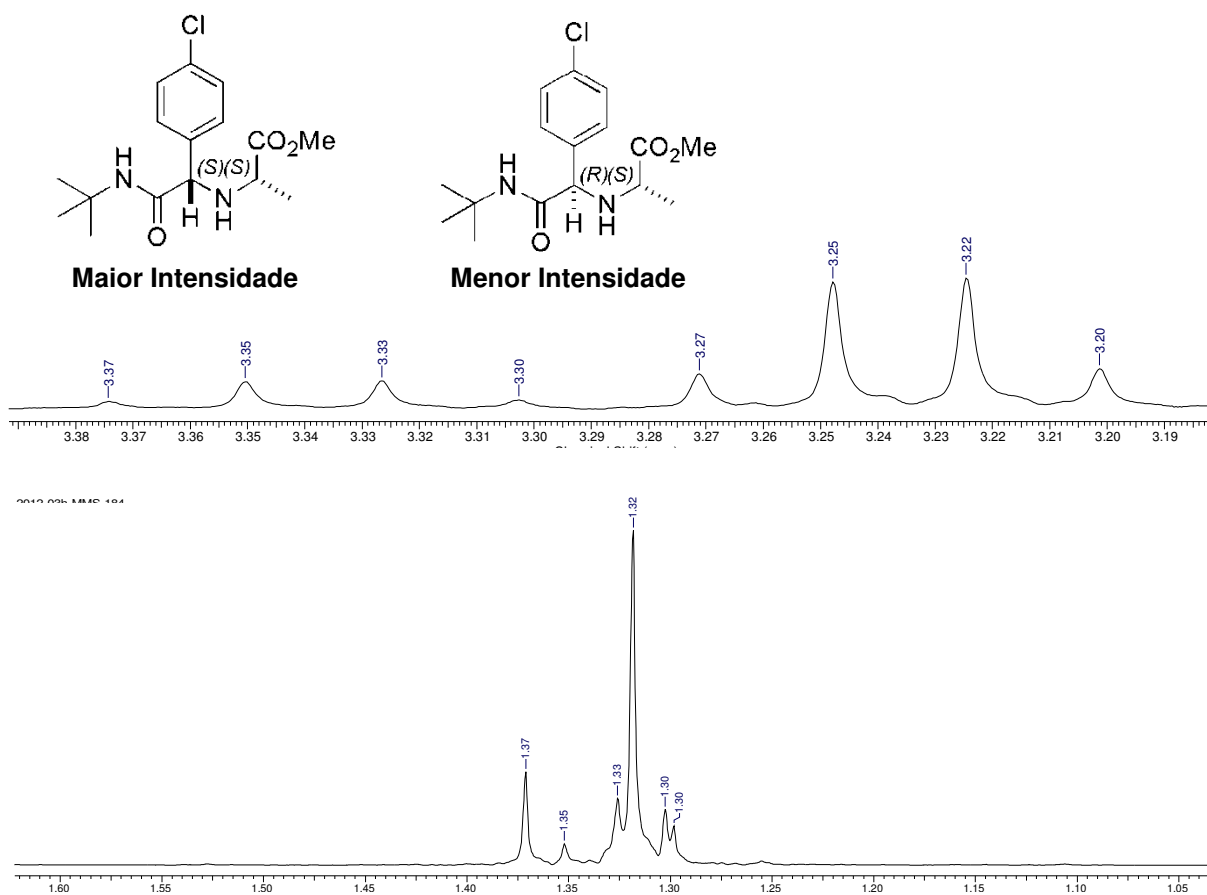
Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto 114.



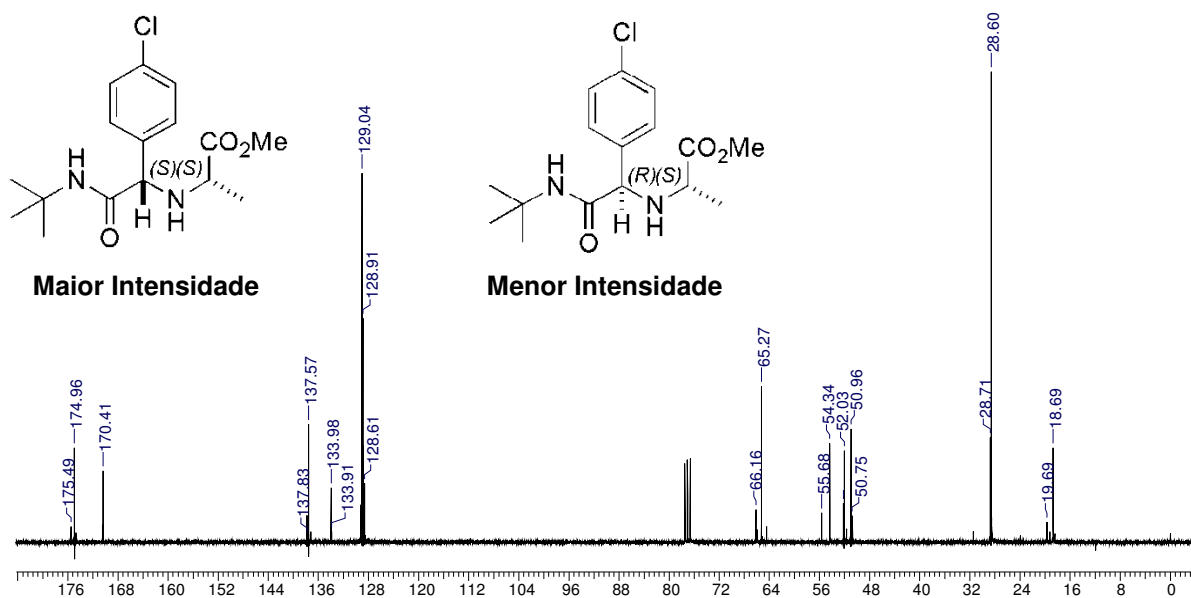
Espectro E-9.1 – (Infravermelho, KBr)- Composto 115.



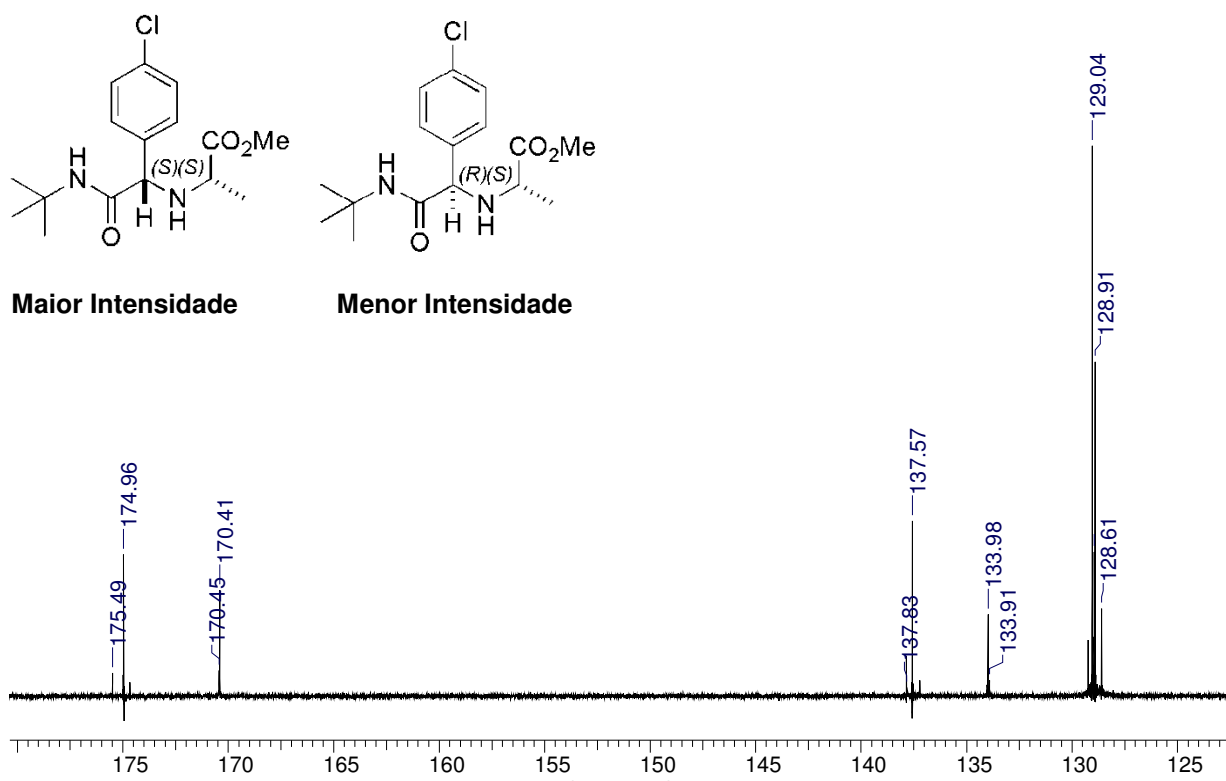
Espectro E-9.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) –Composto 115– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



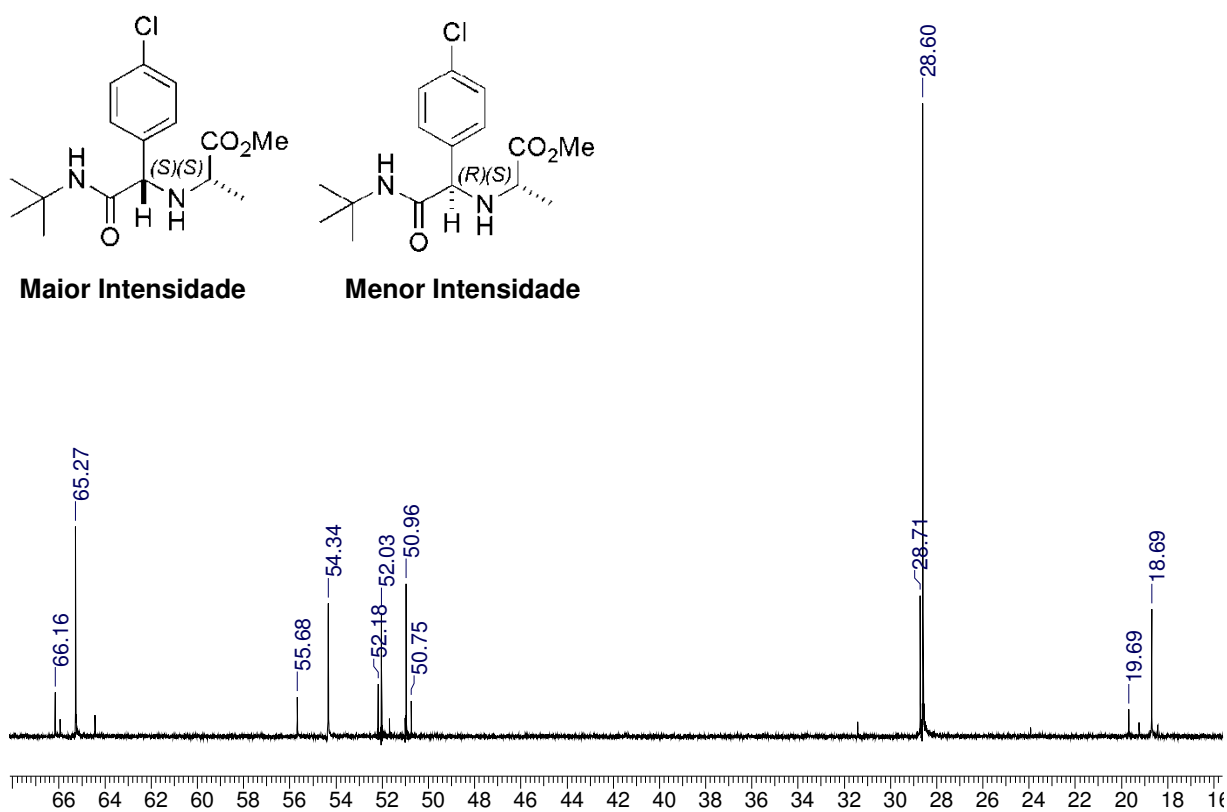
Ampliação do espectro de RMN de ^1H do Composto **115**.



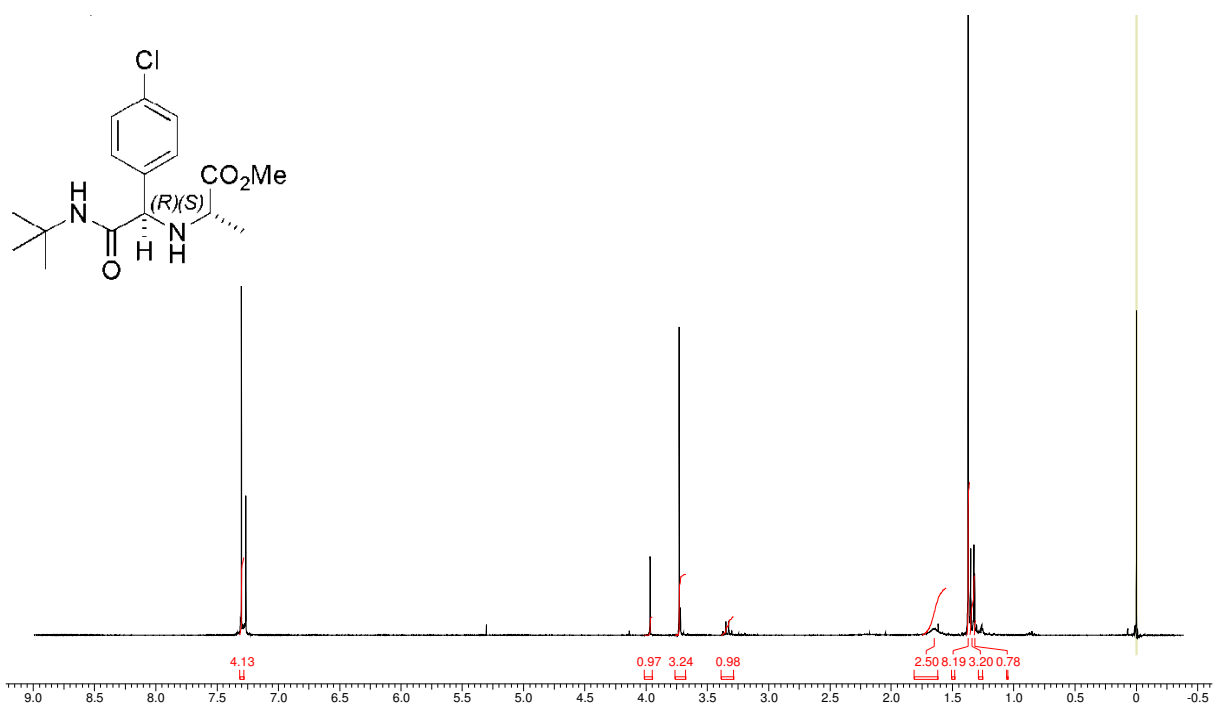
Espectro E-9.3- (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) - Composto **115**- Isômeros (S,S) e (R,S).



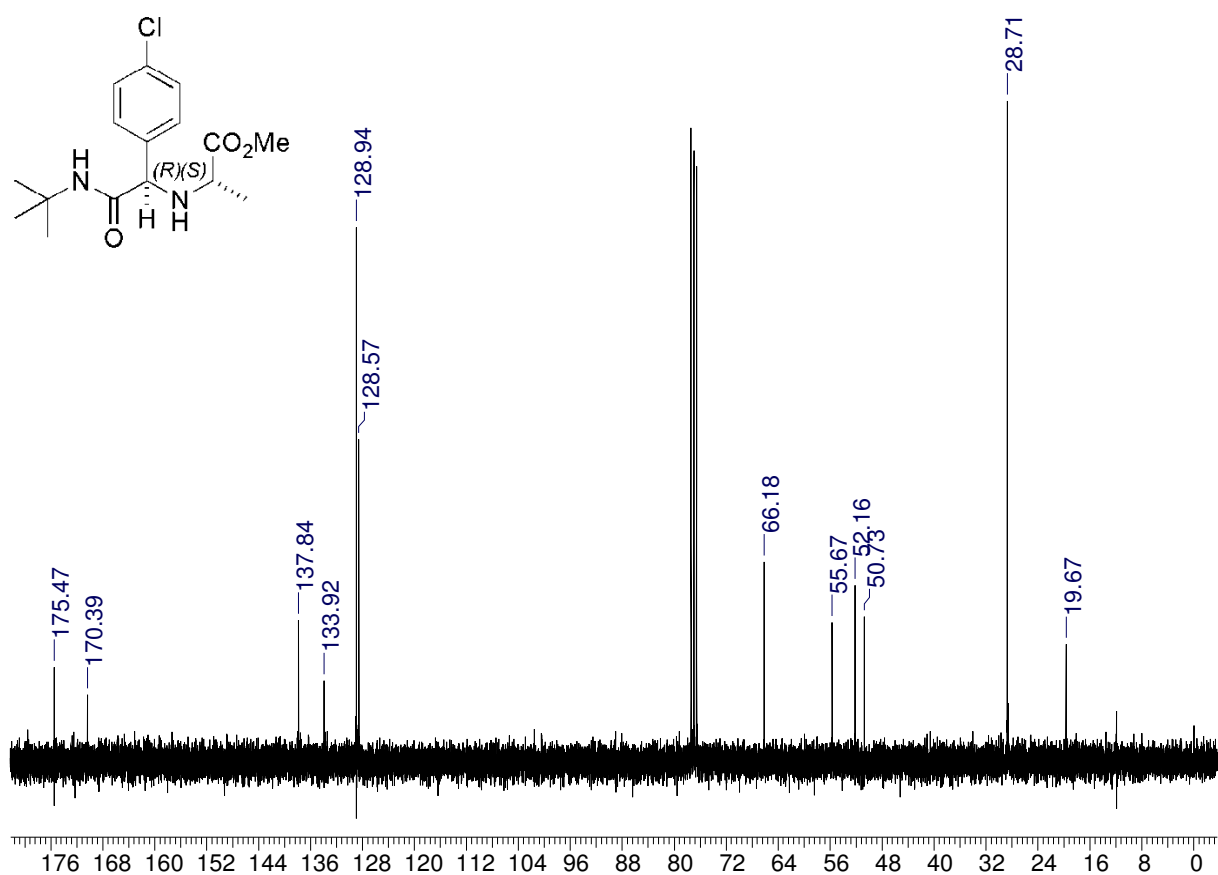
Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto 115.



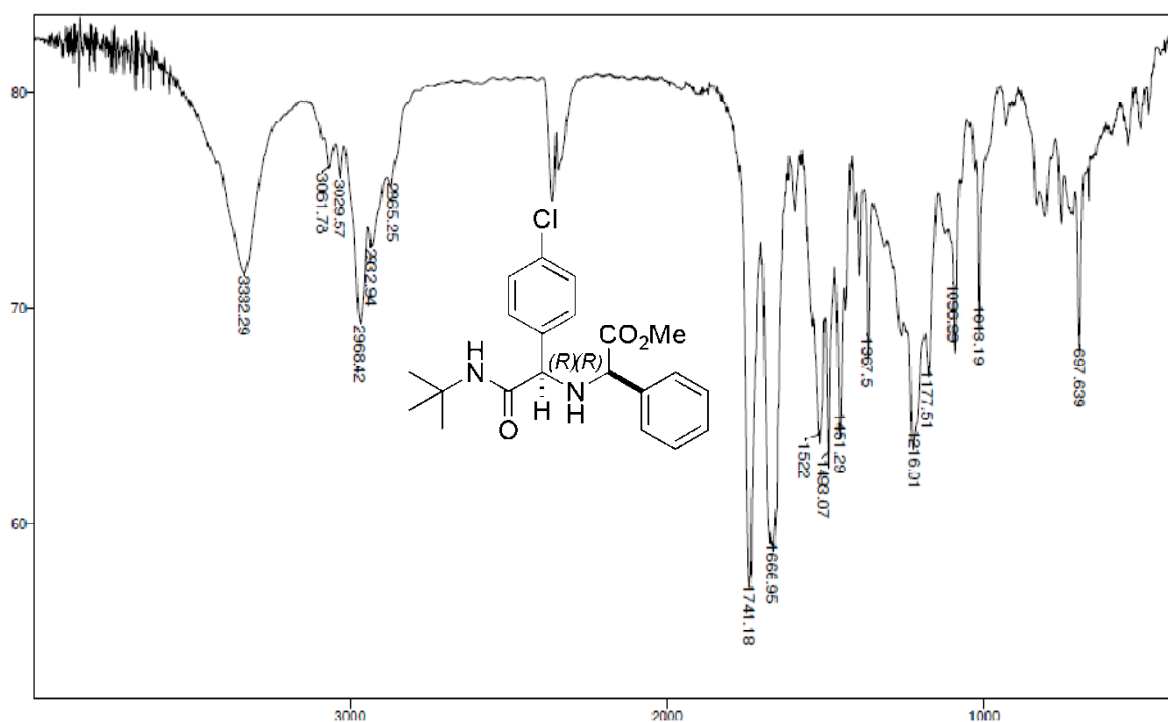
Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto 115.



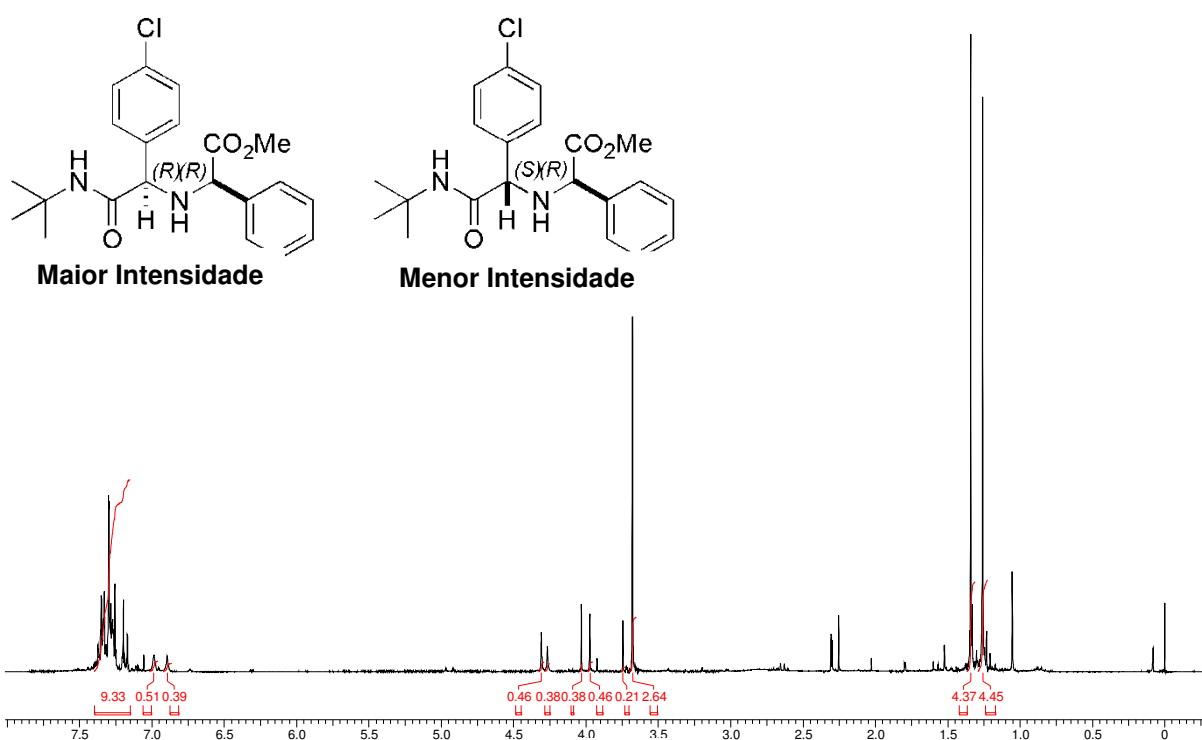
Espectro E-9.4– (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **115**– Isômero (*R,S*).



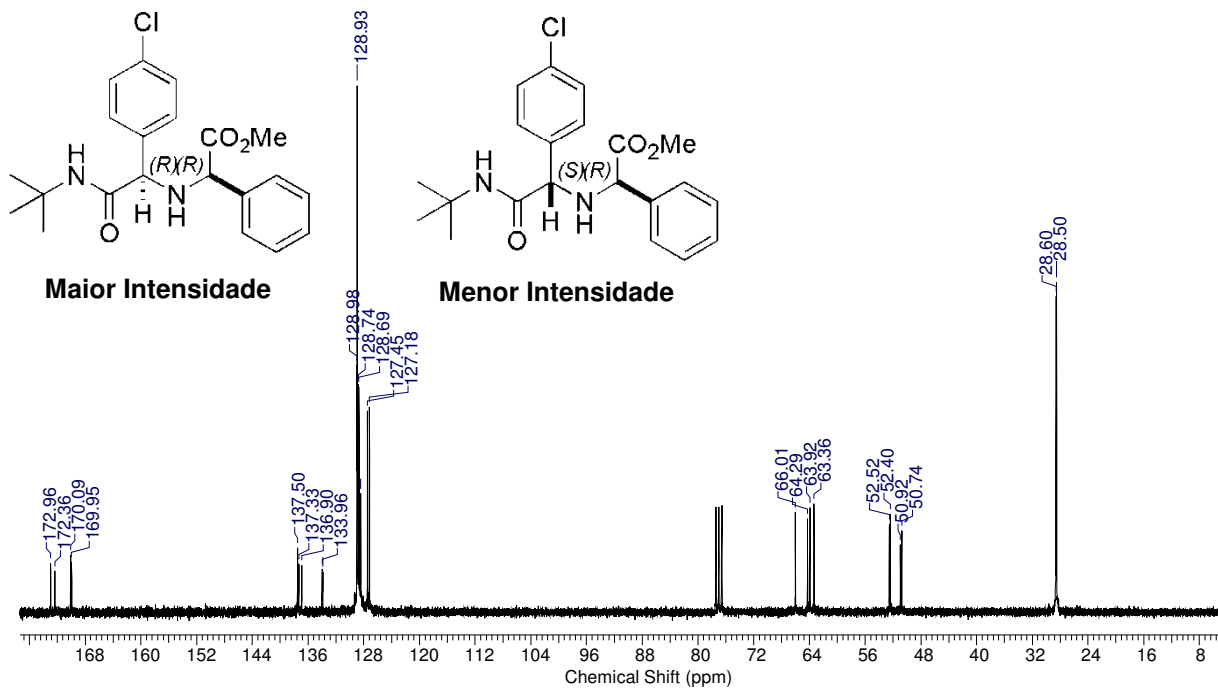
Espectro E-9.5– (RMN de ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) – Composto **115**– Isômero (*R,S*).



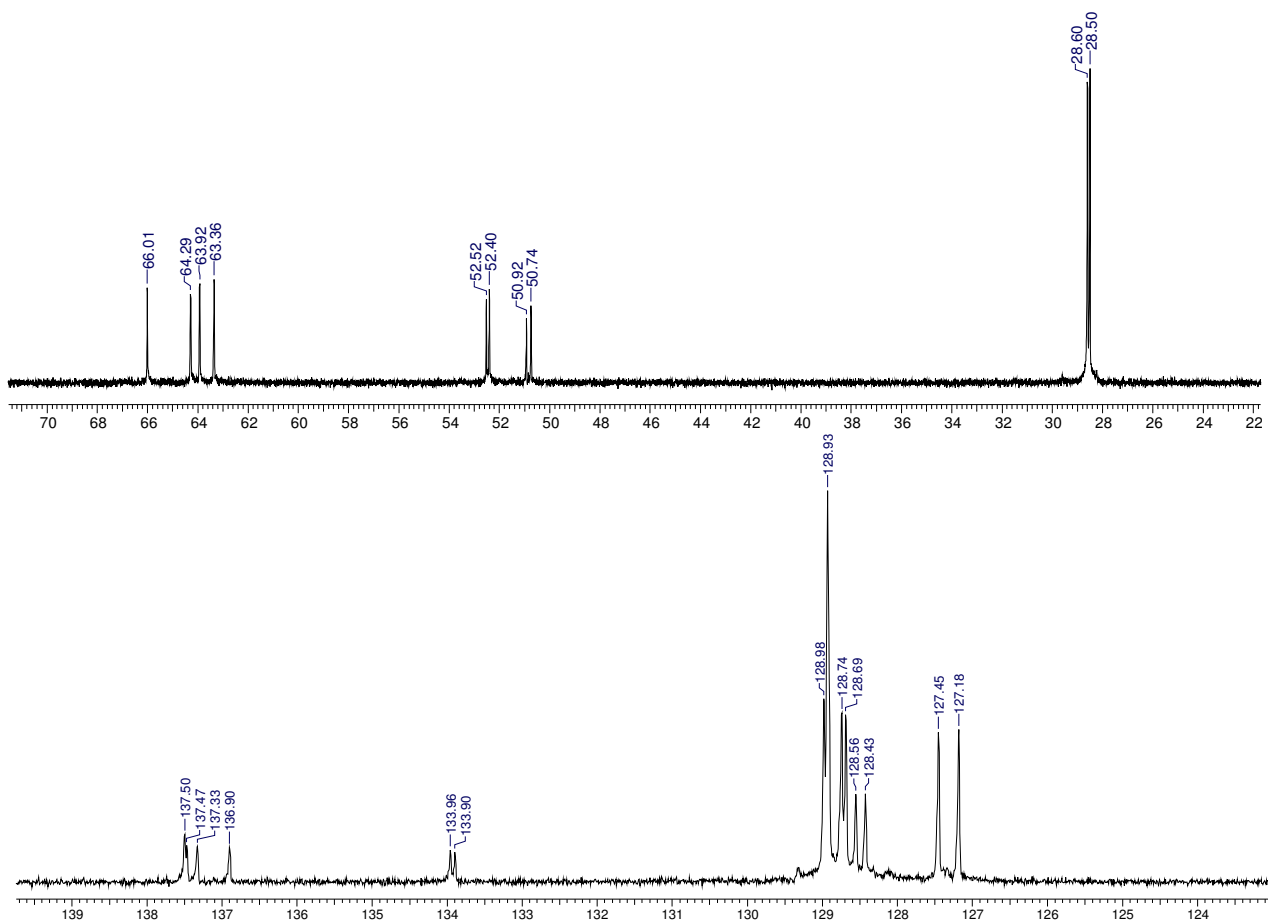
Espectro E- 10.1– (Infravermelho, KBr) – Composto 116.



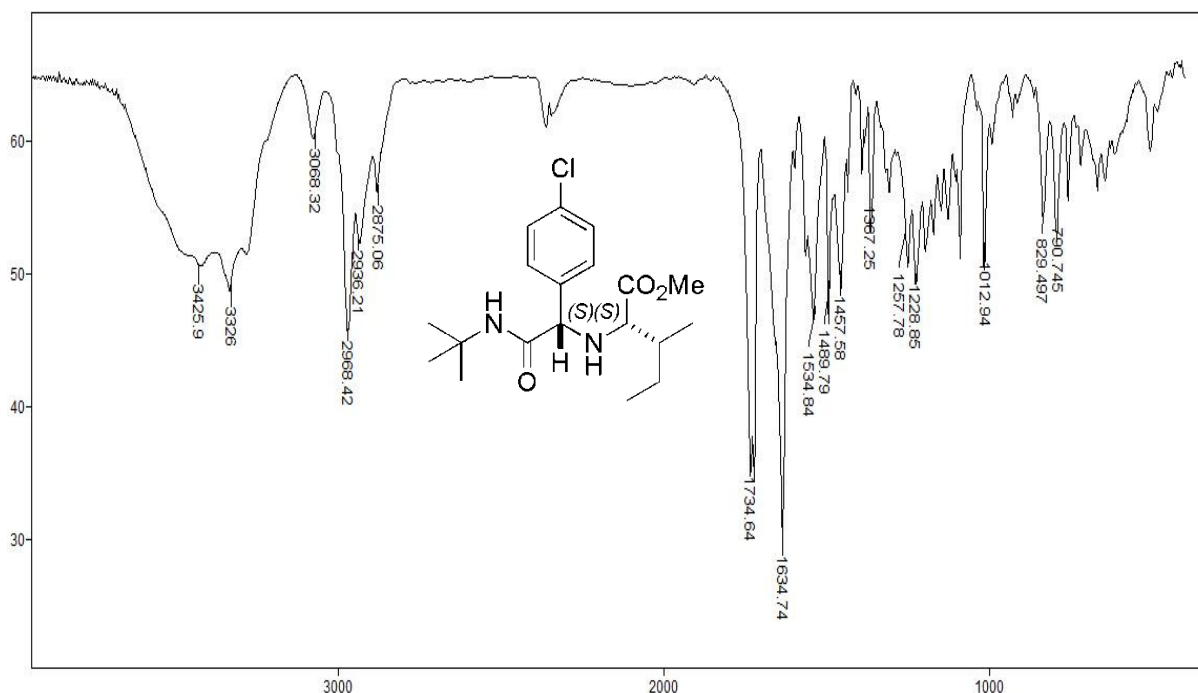
Espectro E-10.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 116– Isômeros (*R,R*) e (*S,R*).



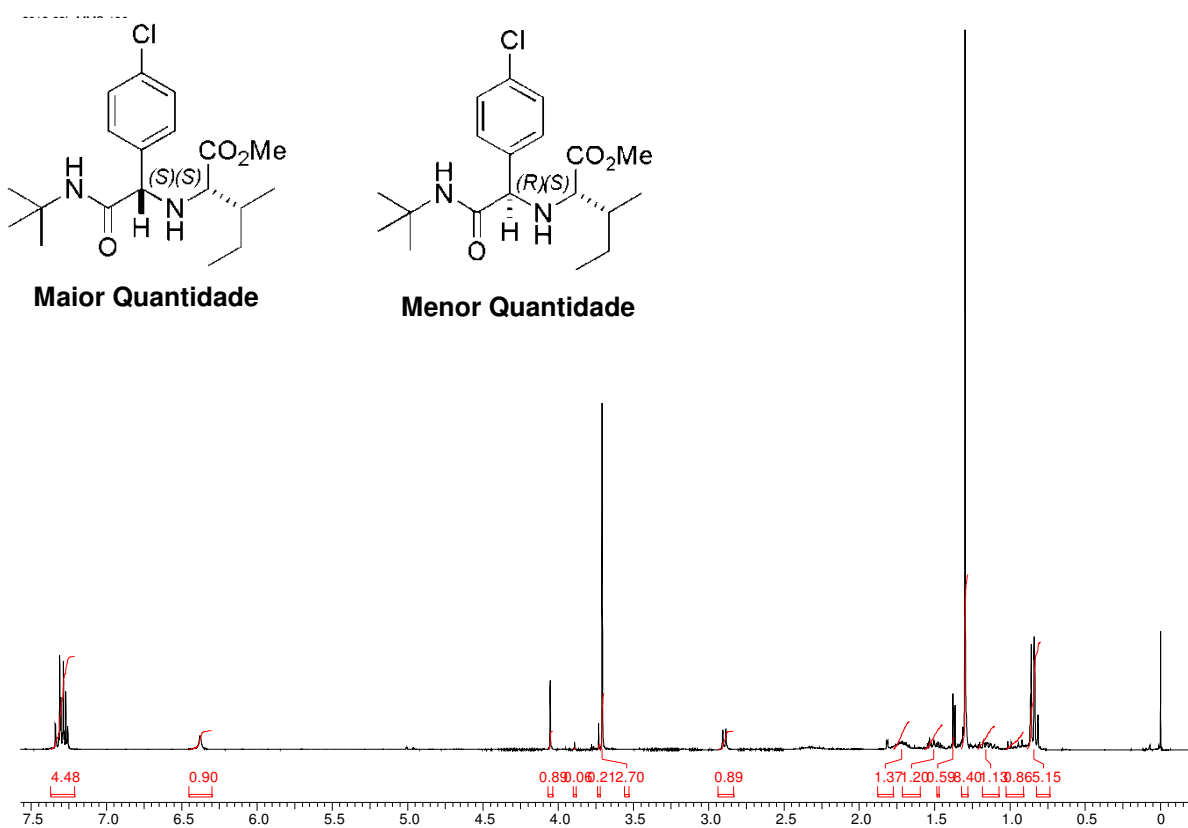
Espectro E-10.3- (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **116**– Isômeros (*R,R*) e (*S,R*).



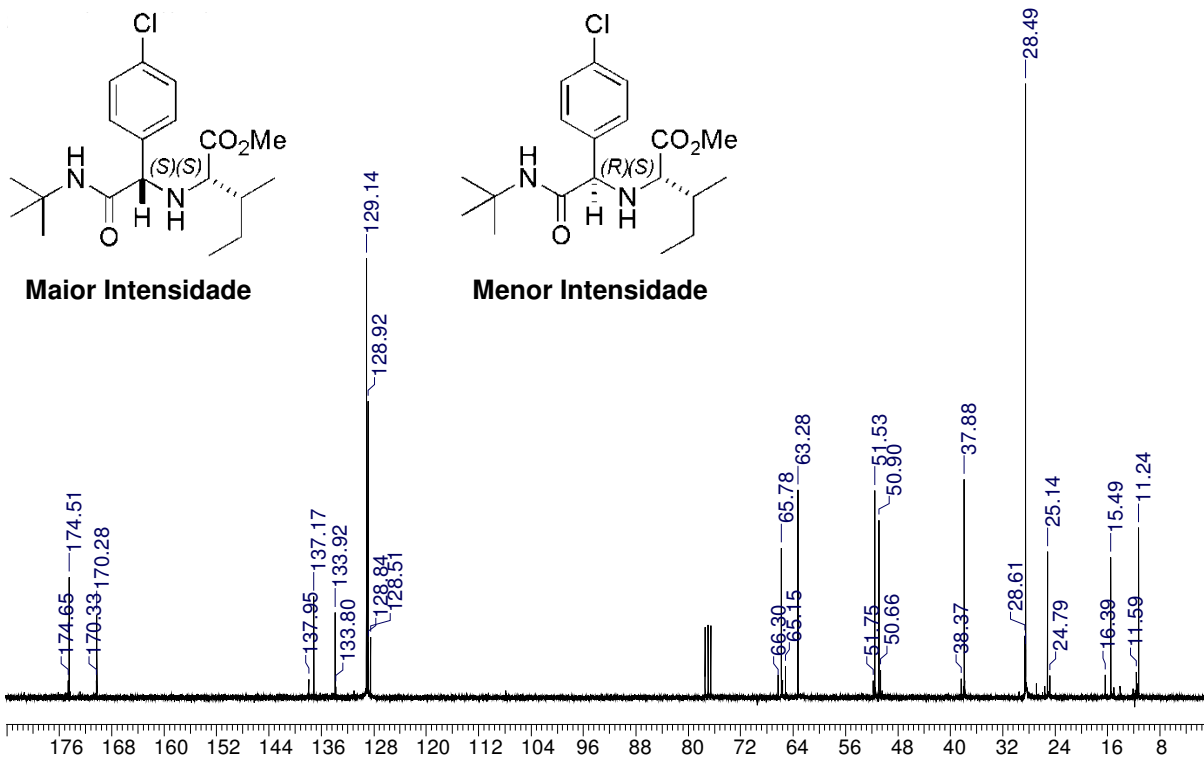
Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto 116



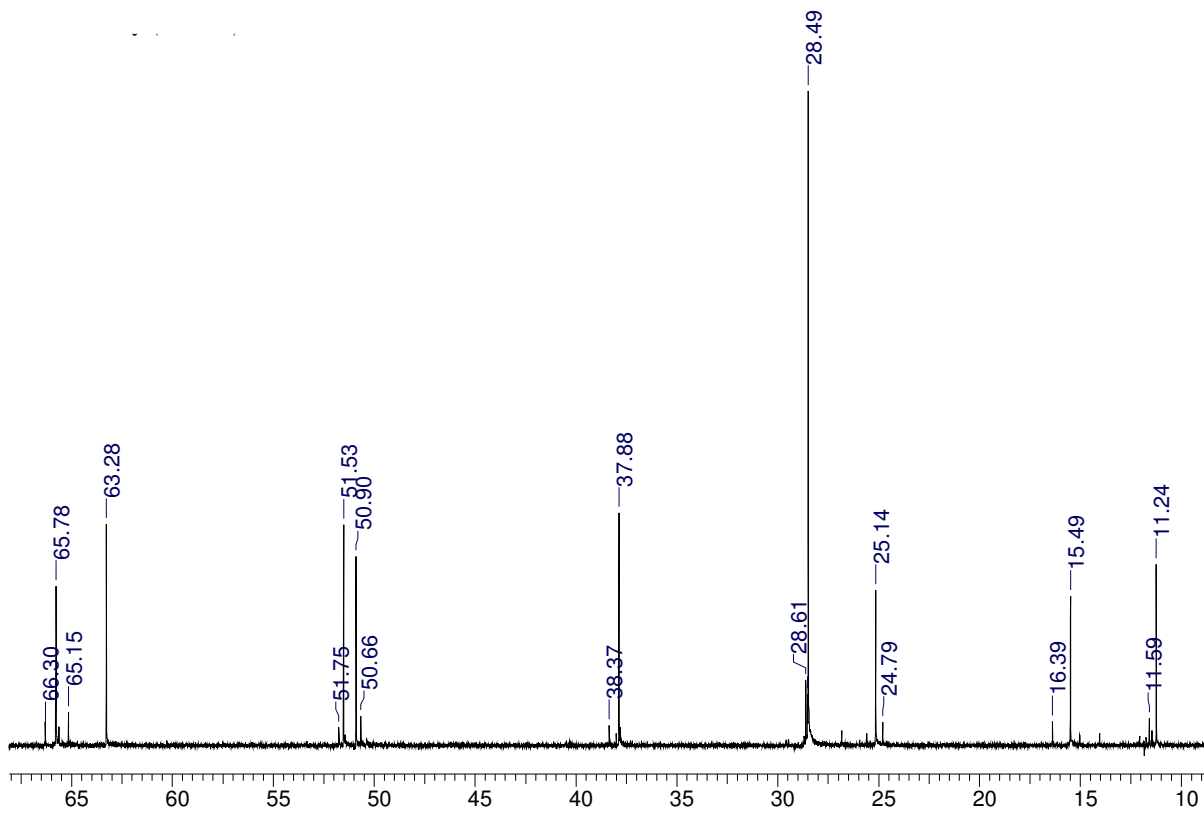
Espectro E- 11.1– (Infravermelho, KBr) – Composto 117.



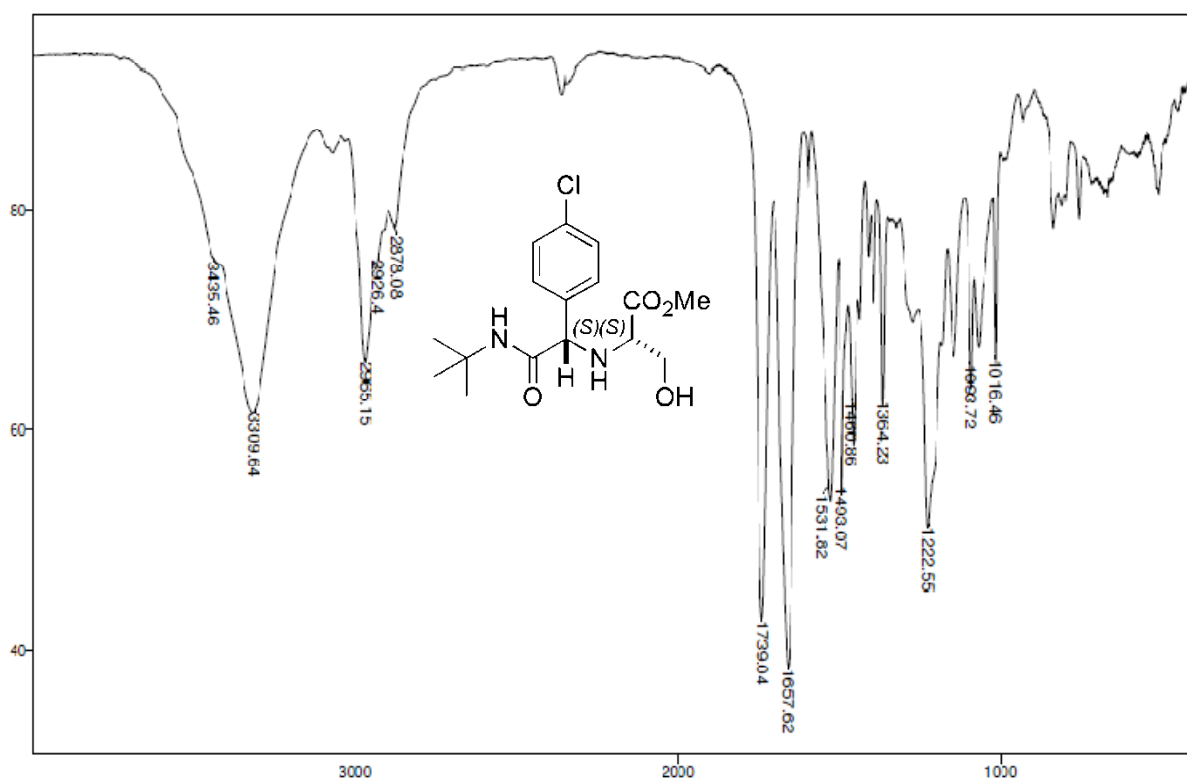
Espectro E-11.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 117– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



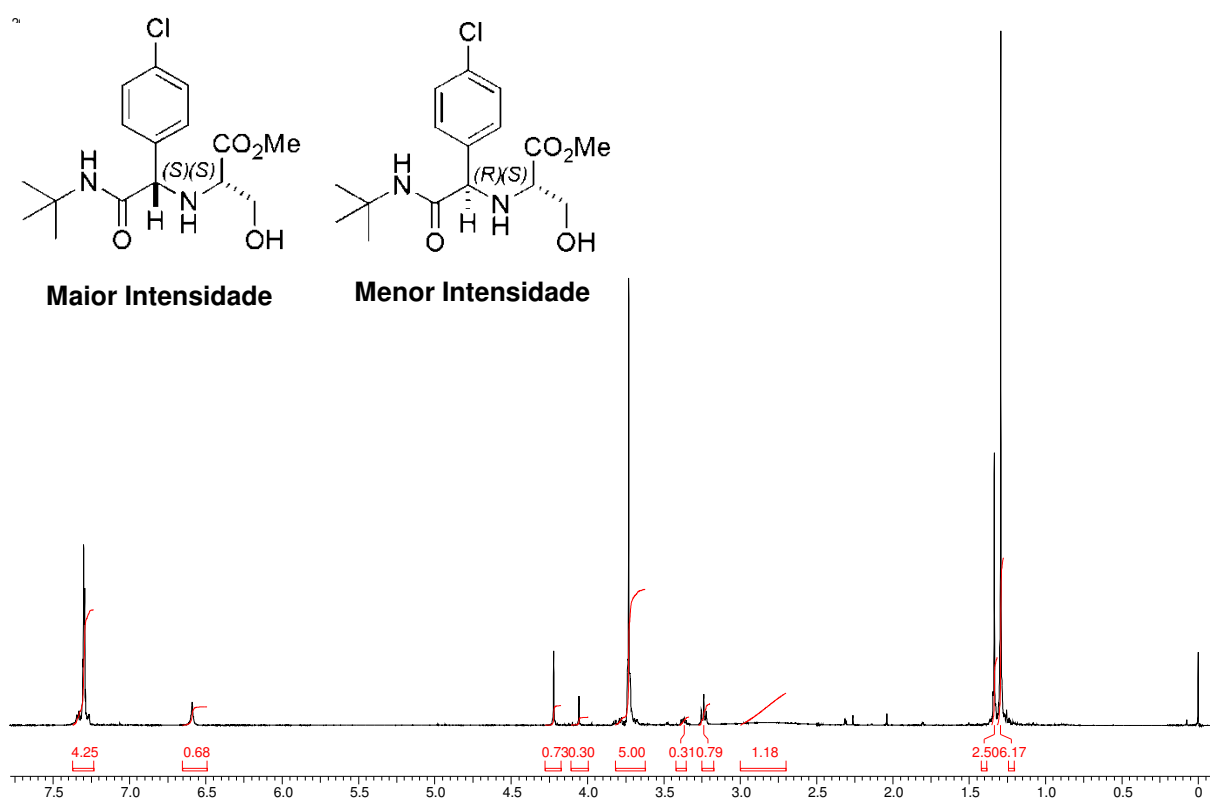
Espectro E-11.3- (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **117**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



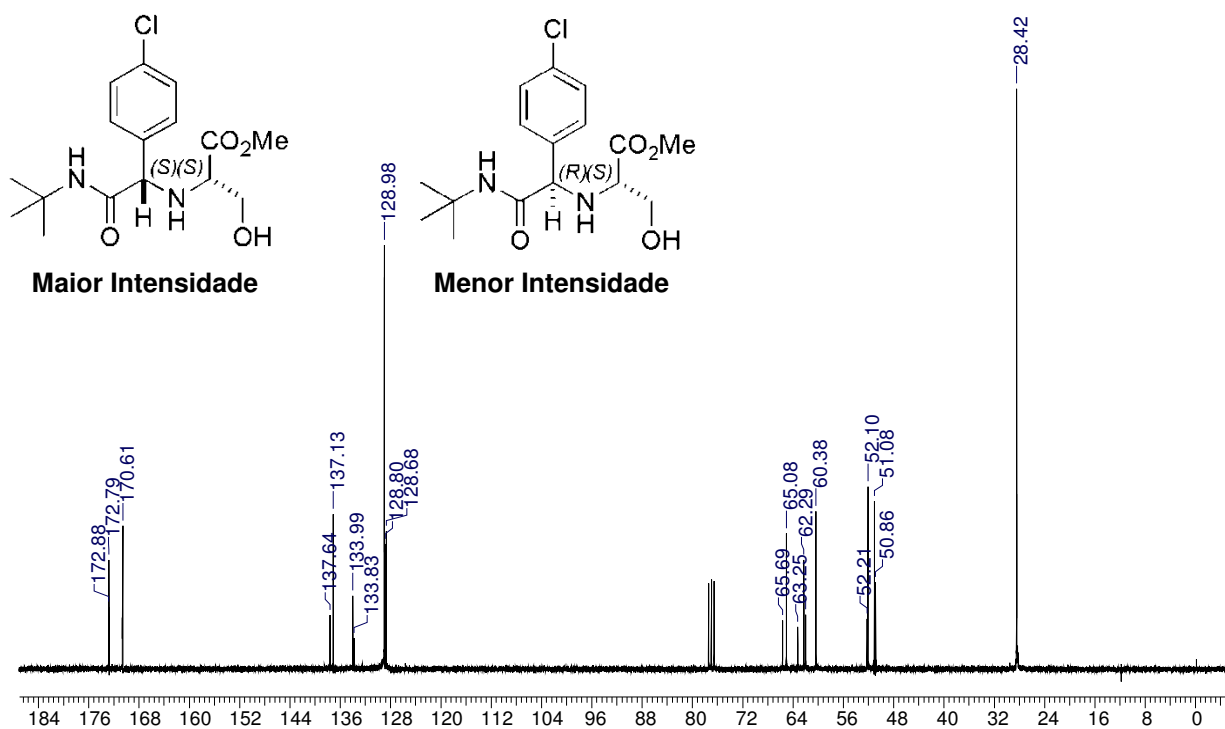
Ampliação do Espectro E-11.3 de RMN ^{13}C do Composto 117.



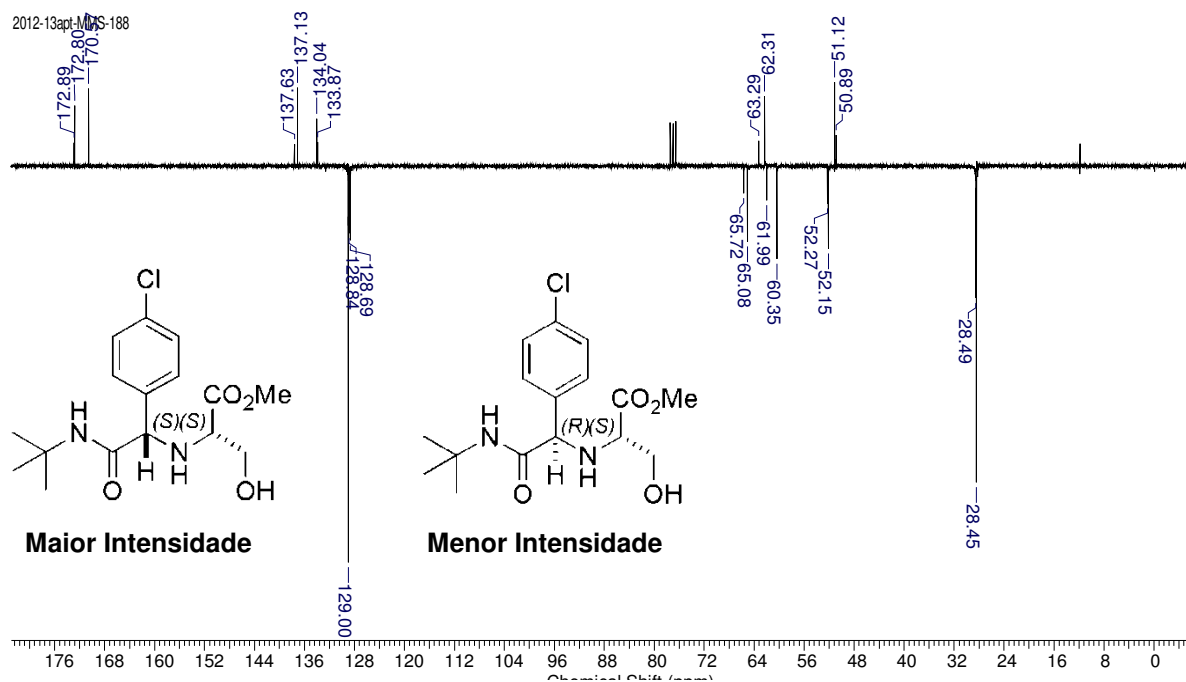
Espectro E-12.1– (Infravermelho, KBr) – Composto 118.



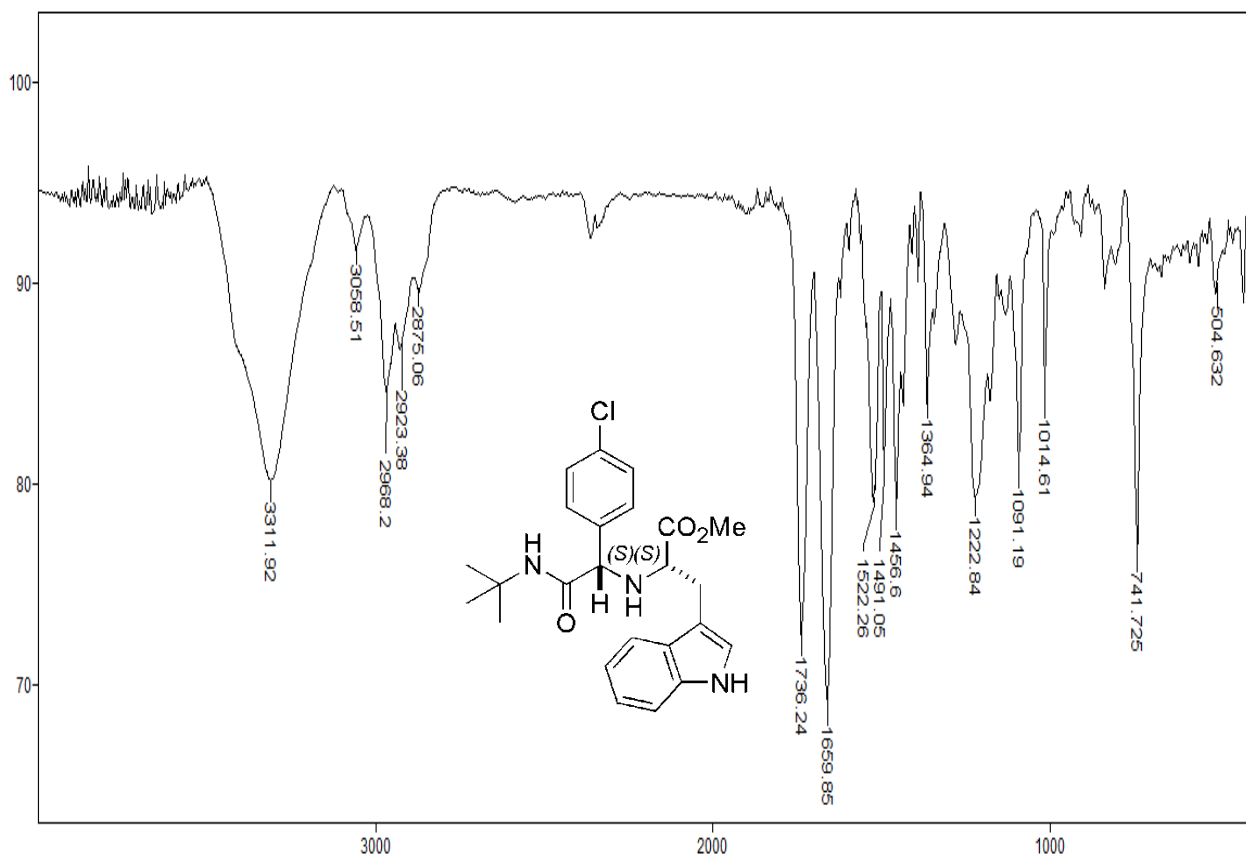
Espectro E-12.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 118– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



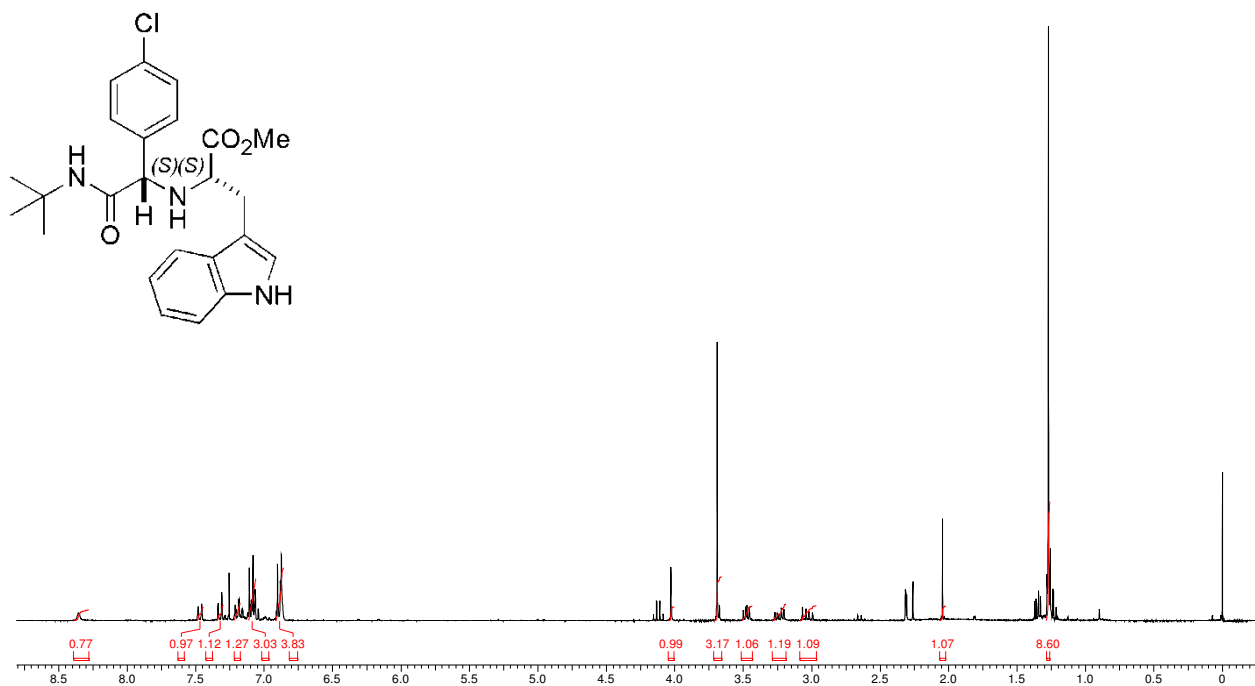
Espectro E-12.3- (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **118**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



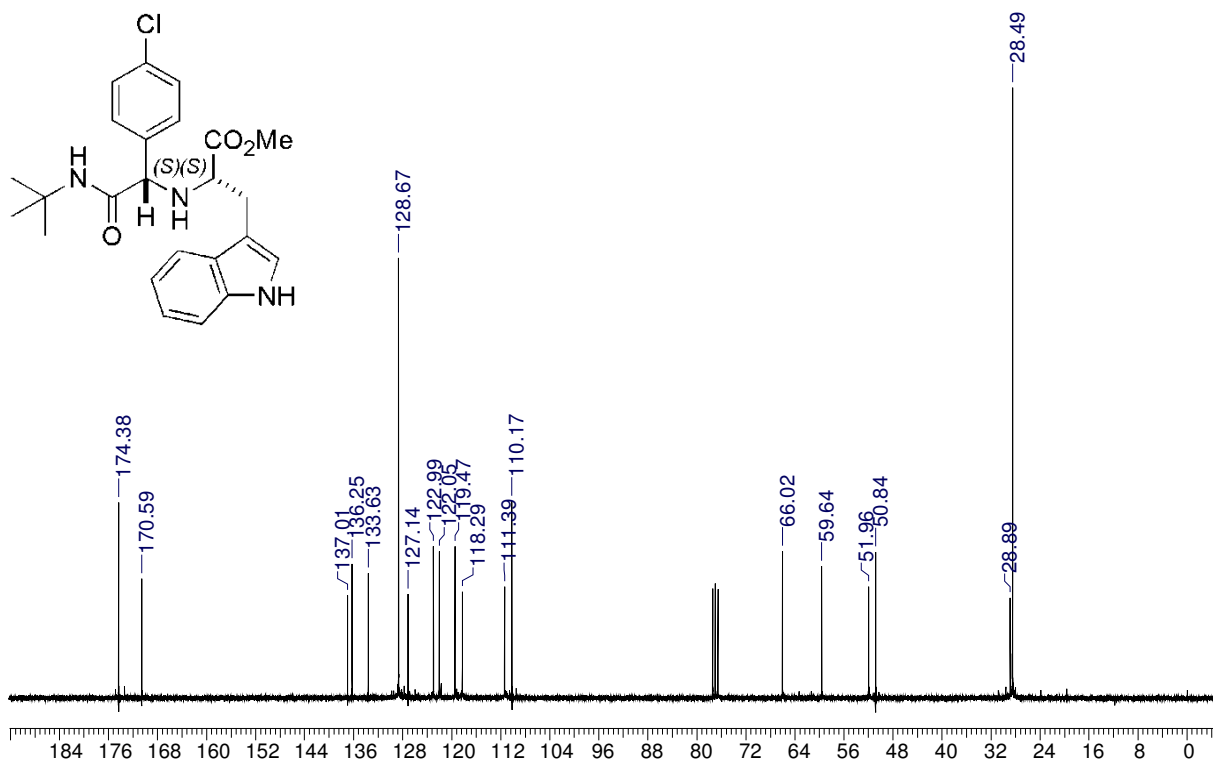
Espectro E-12.4 – (RMN de ^{13}C , APT, 75 MHz, CDCl_3) – Composto **118**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



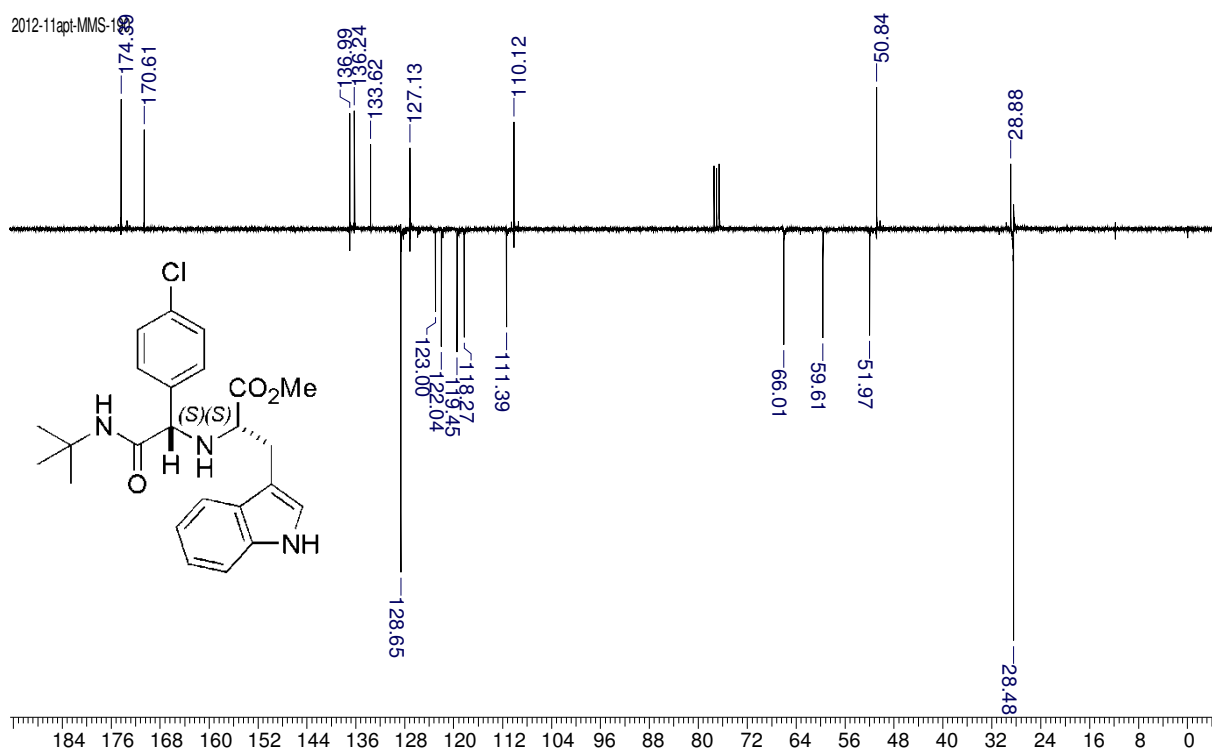
Espectro E- 13.1– (Infravermelho, KBr) – Composto 119.



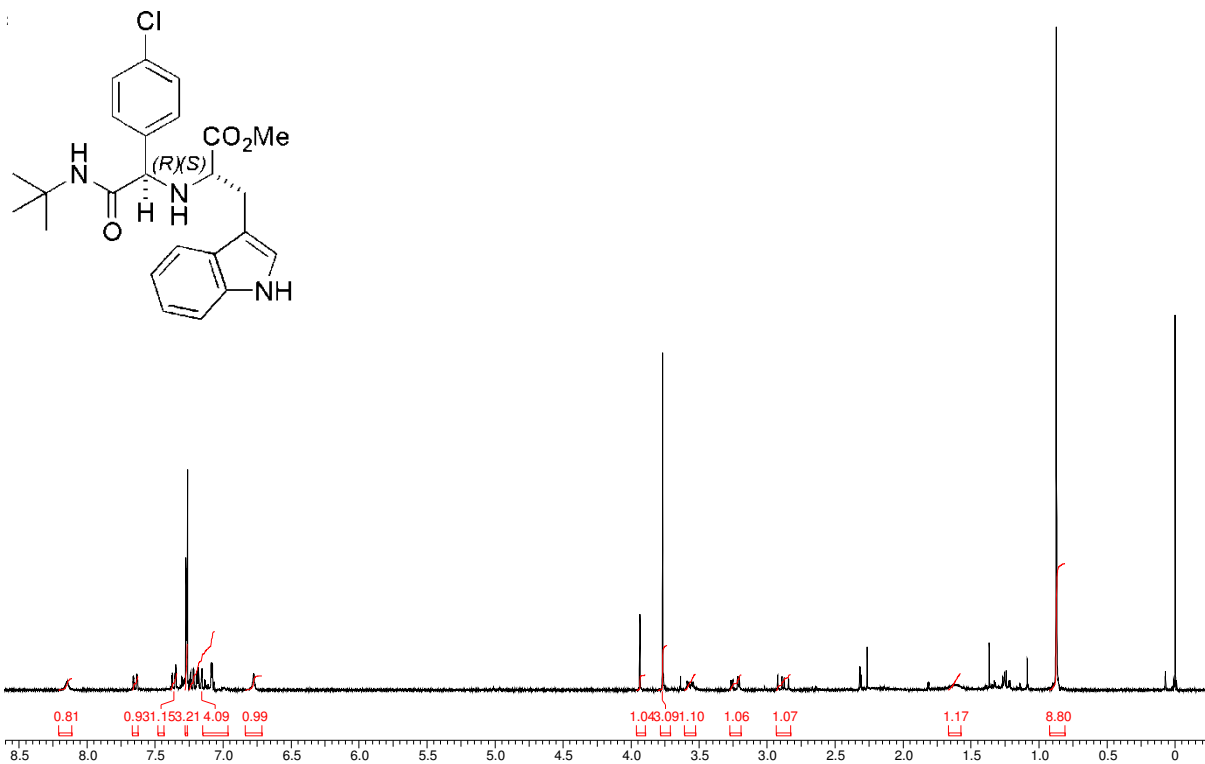
Espectro E-13.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 119– Isômero (S,S).



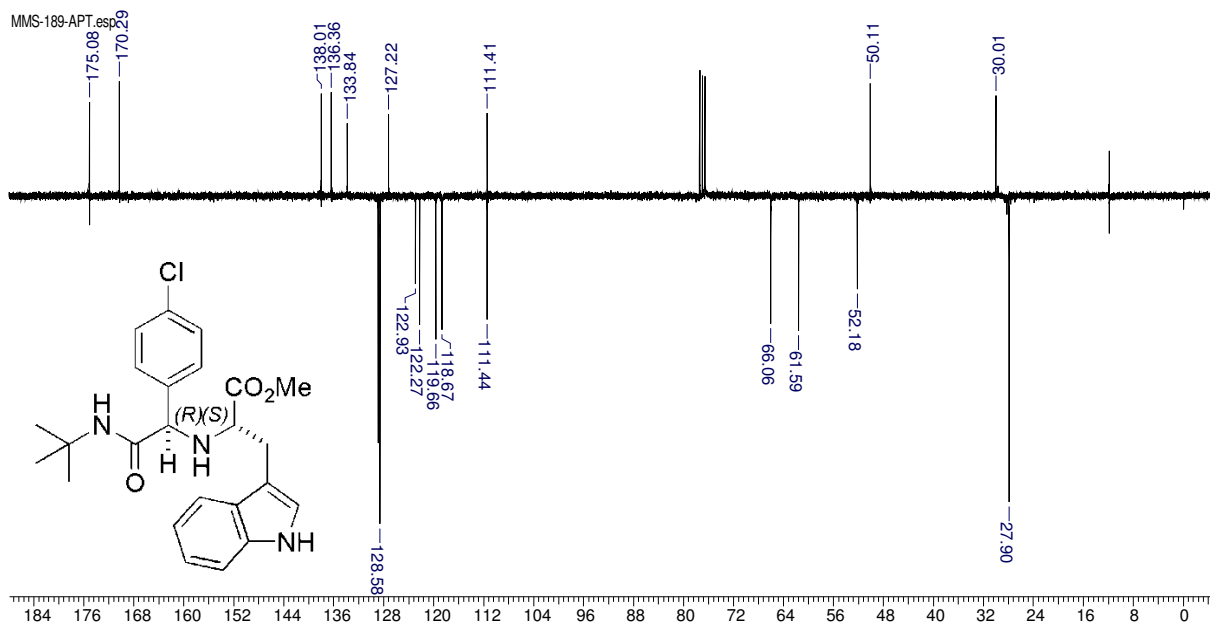
Espectro E-13.3- (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **119**– Isômero (S,S).



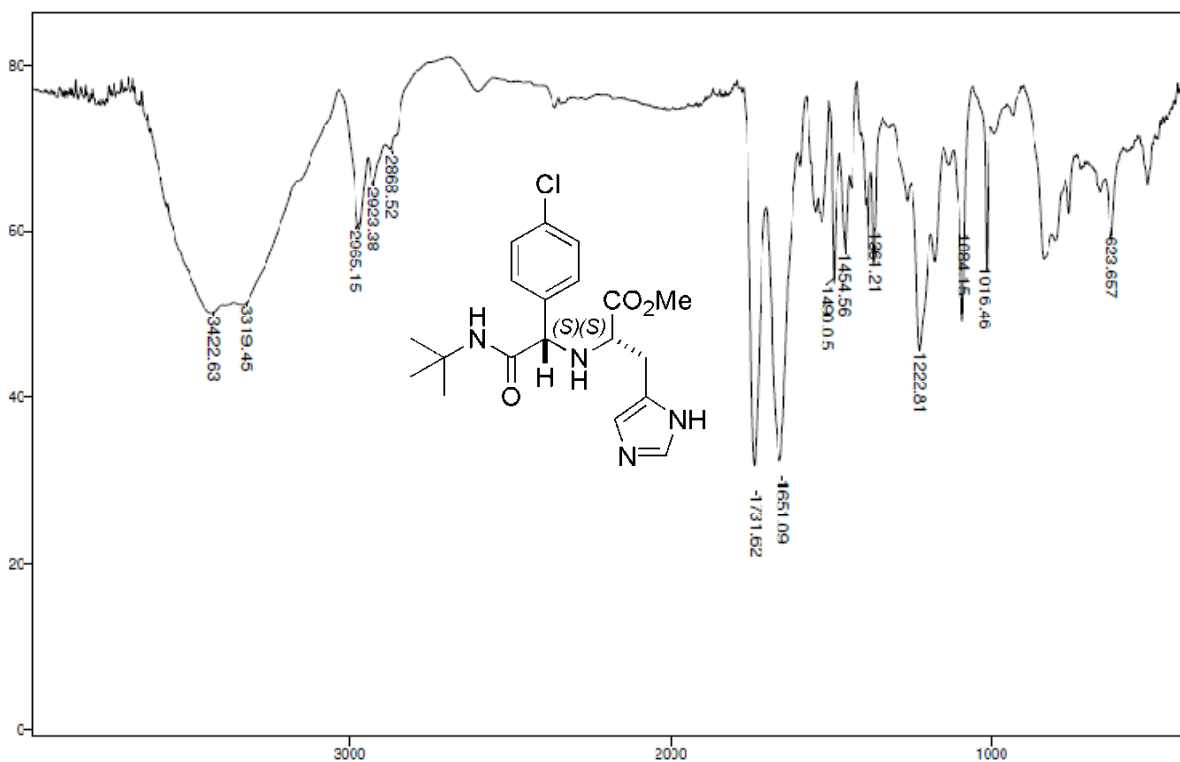
Espectro E-13.4- (RMN de ^{13}C , APT, 75 MHz, CDCl_3) – Composto **119**– Isômero (S,S).



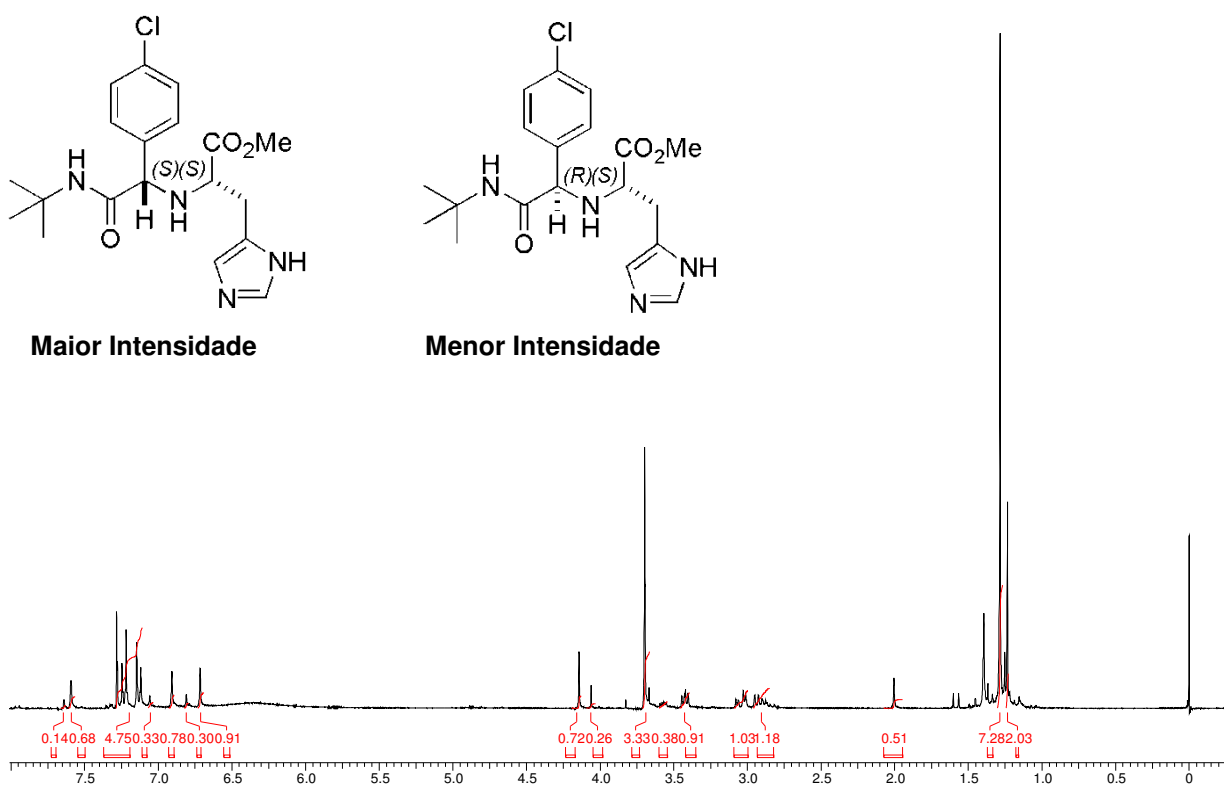
Espectro E- 13.5 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **119**–Isômero (*R,S*).



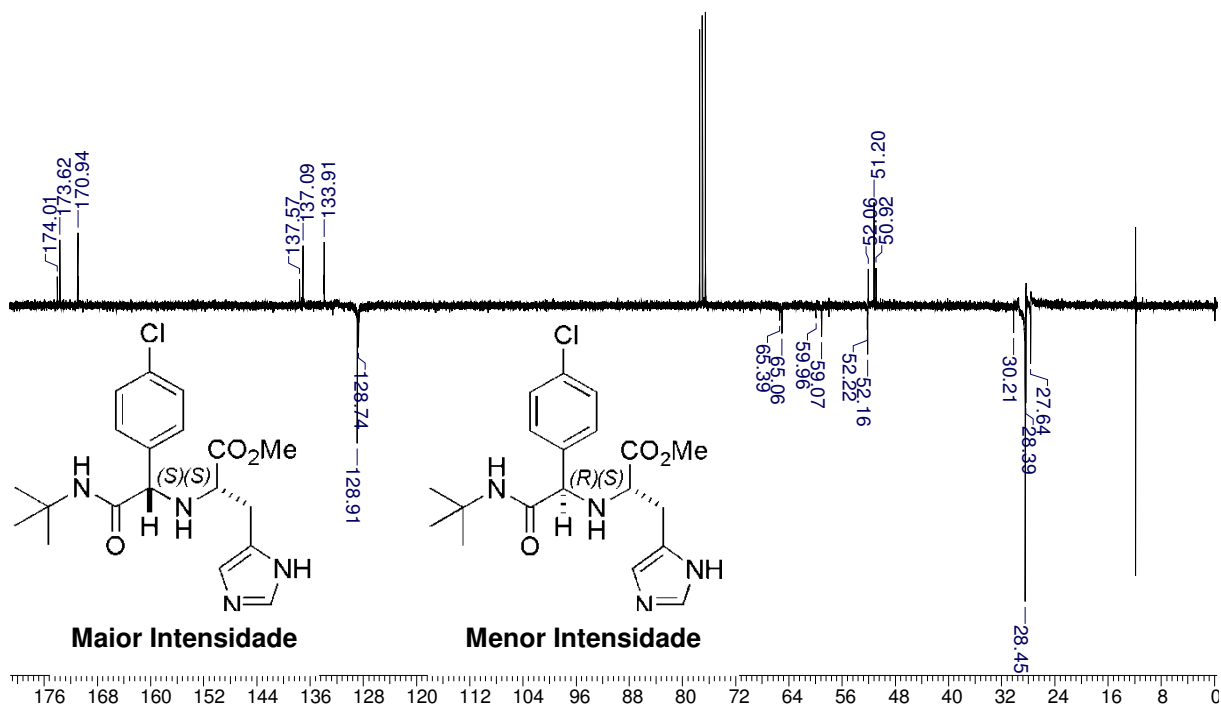
Espectro E-13.6– (RMN de ¹³C, APT, 75 MHz, CDCl₃) – Composto **119**–Isômero (*R,S*).



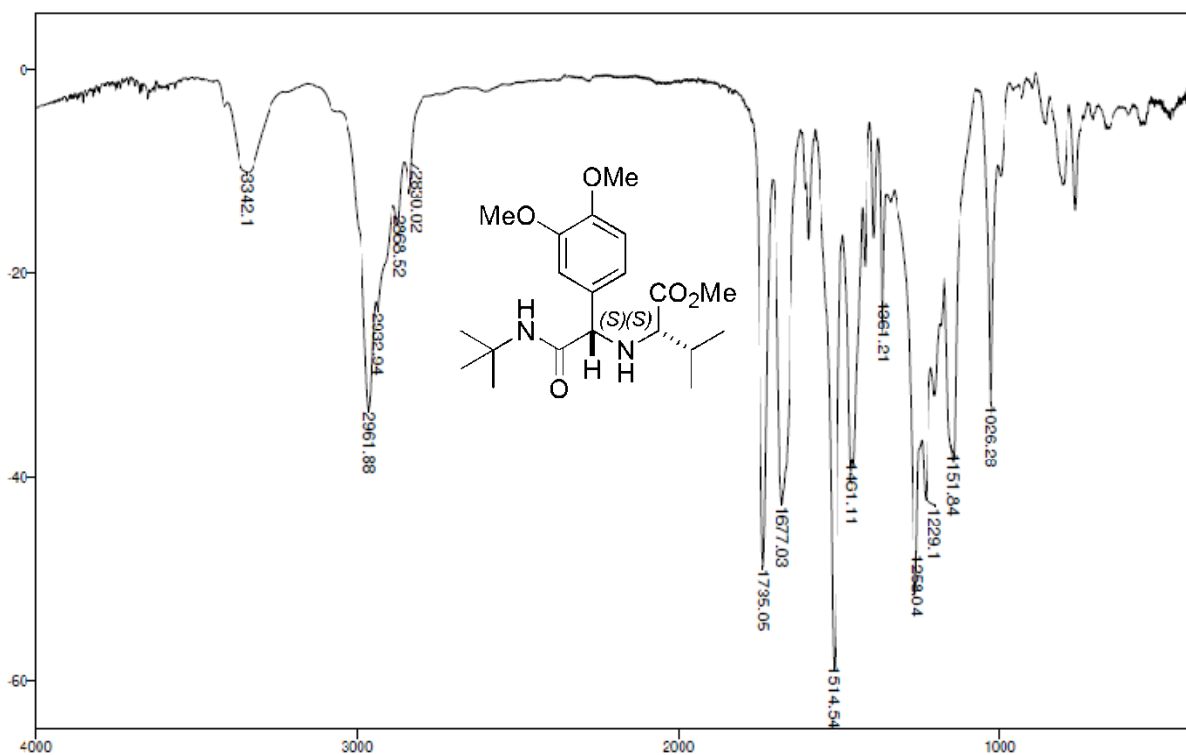
Espectro E-14.1– (Infravermelho, KBr) – Composto 120.



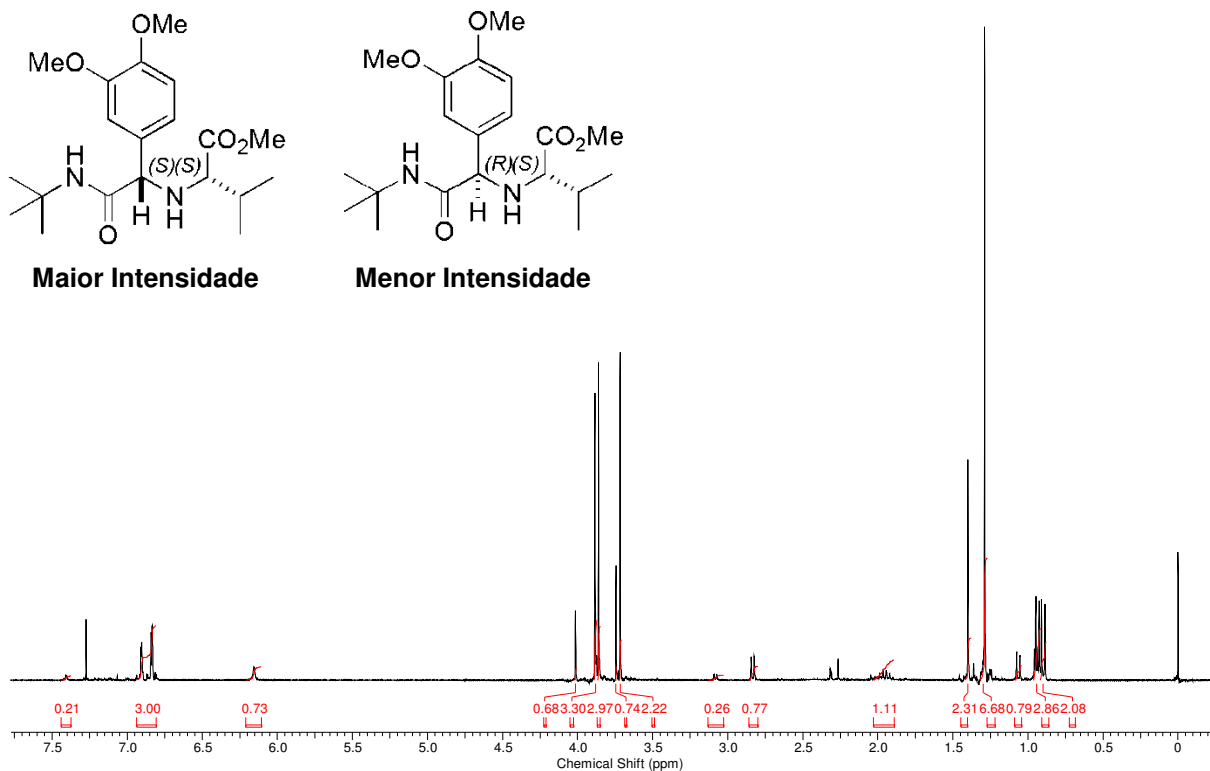
Espectro E-14.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 120– Isômeros (S,S) e (R,S).



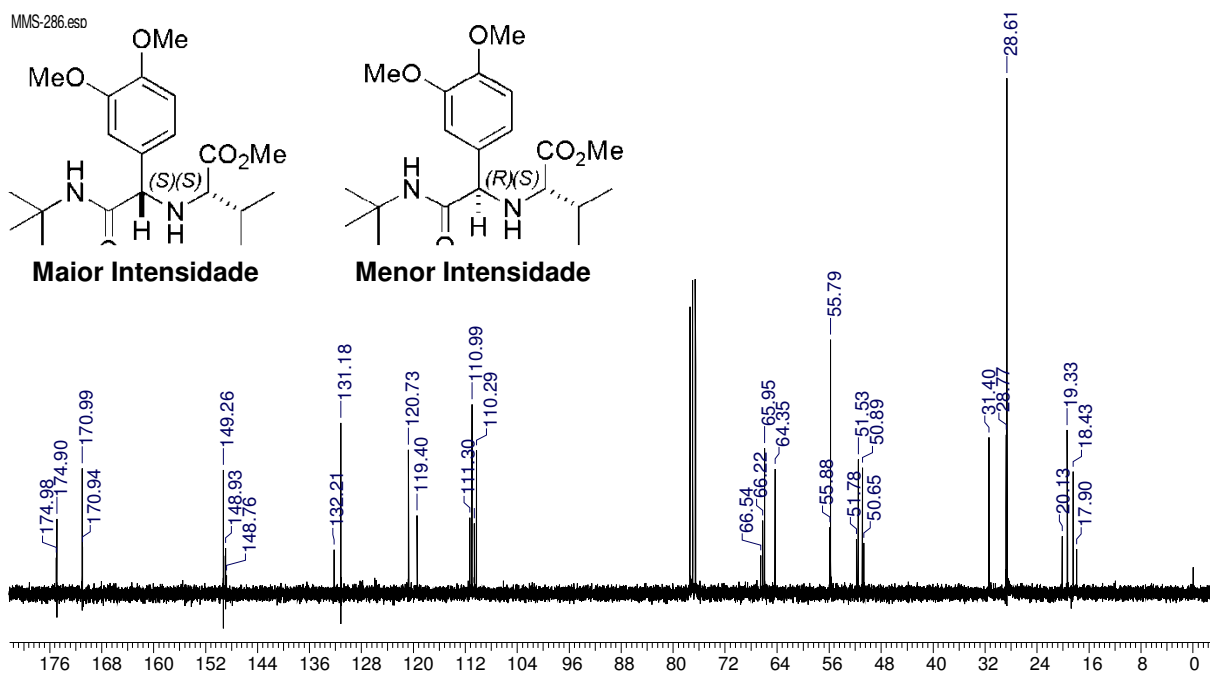
Espectro E-14.3- (RMN de ^{13}C , APT, 75 MHz, CDCl_3) – Composto **120**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



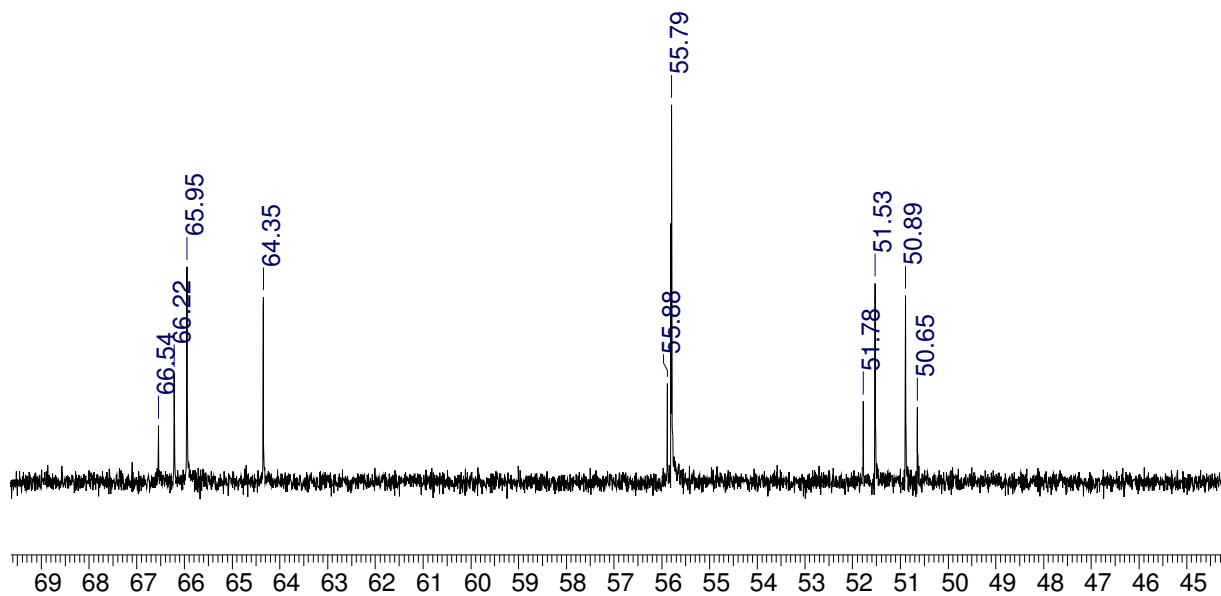
Espectro E- 15.1- (Infravermelho, KBr) – Composto **122**.



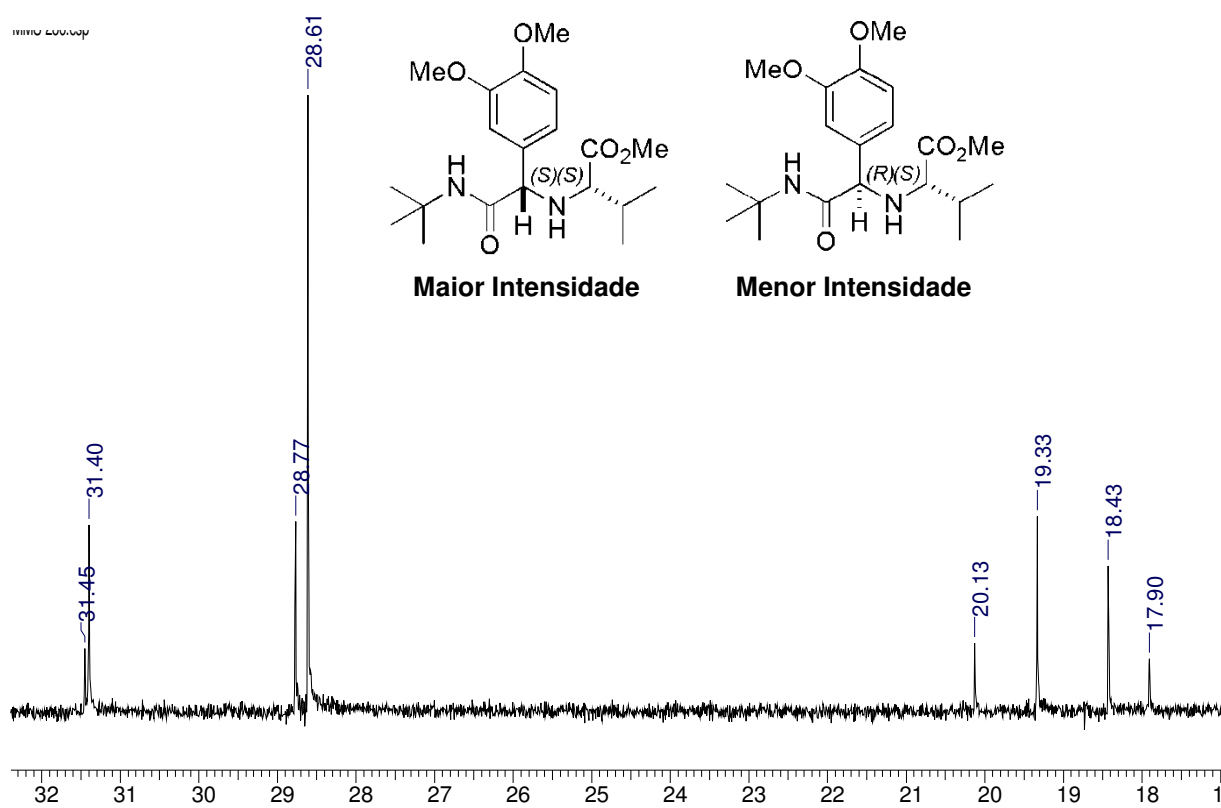
Espectro E-15.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **122**– Isômeros (S,S) e (R,S).



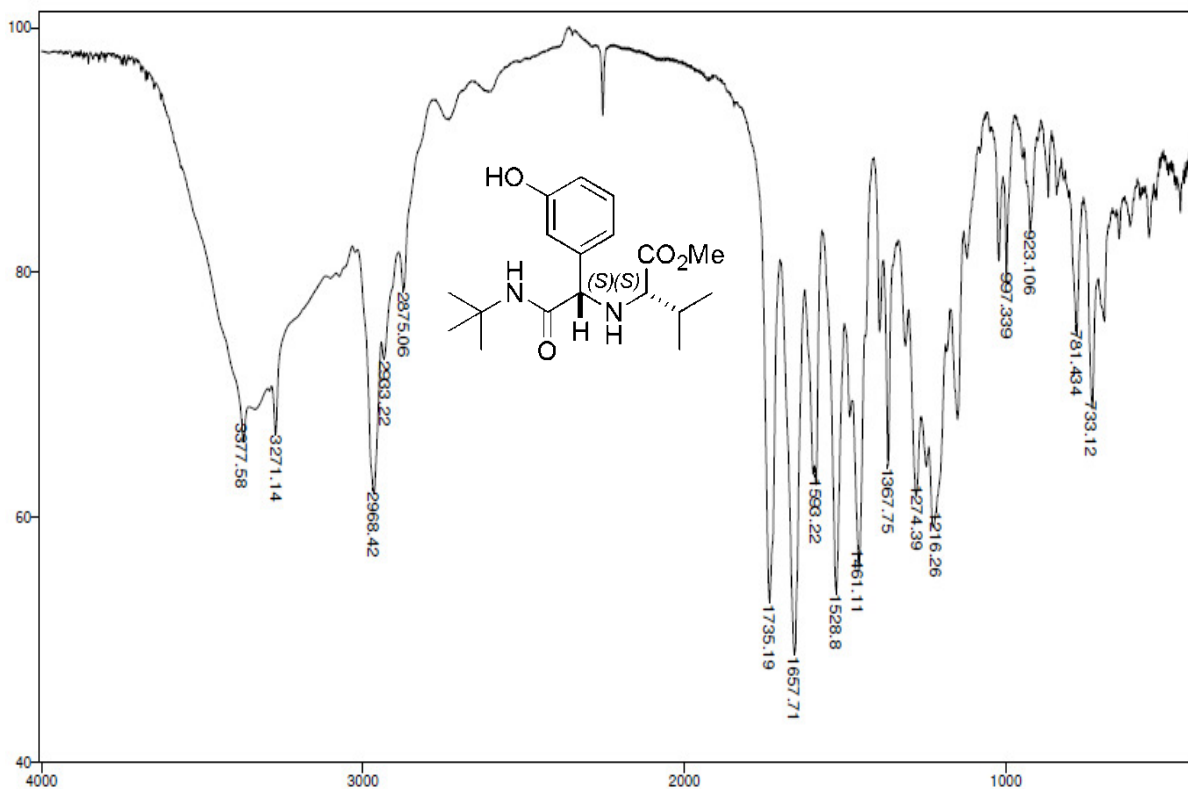
Espectro E-15.3 – (RMN de ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) – Composto **122**– Isômeros (S,S) e (R,S).



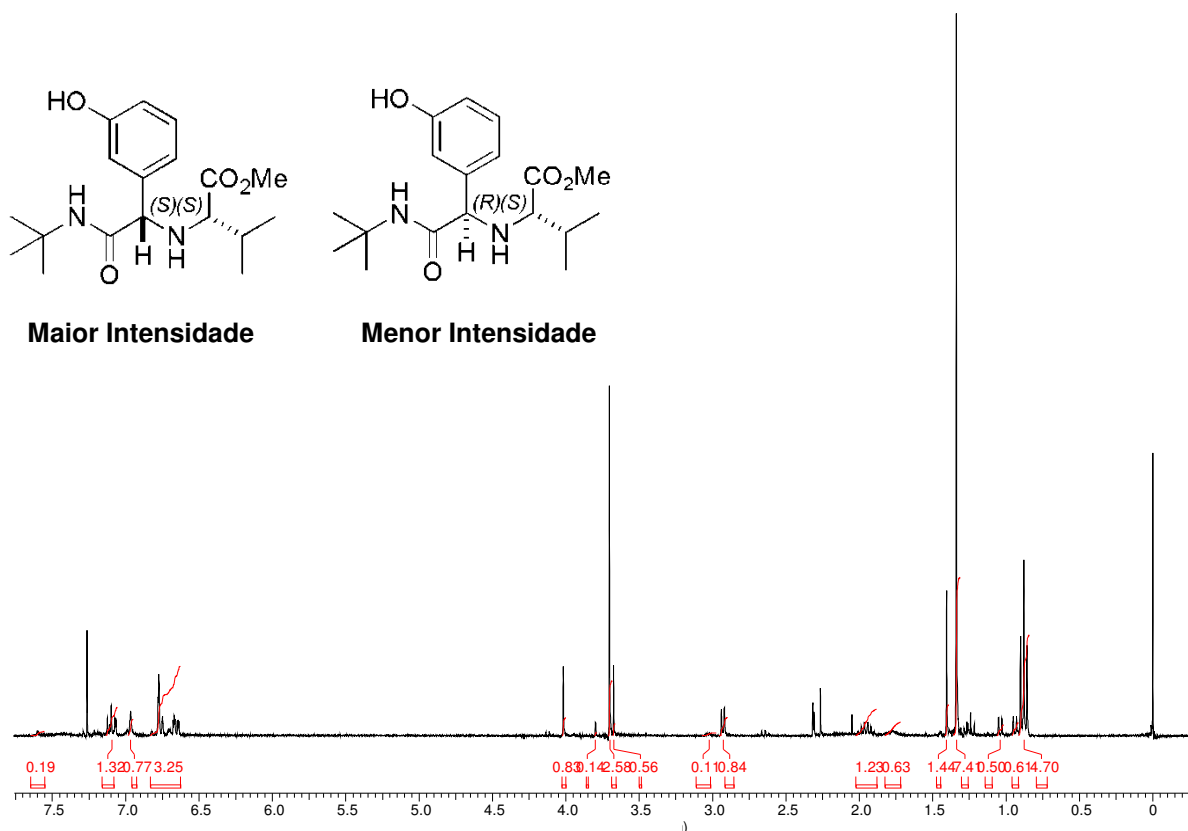
Ampliação do Espectro 15.3 de RMN ¹³C do composto **122**.



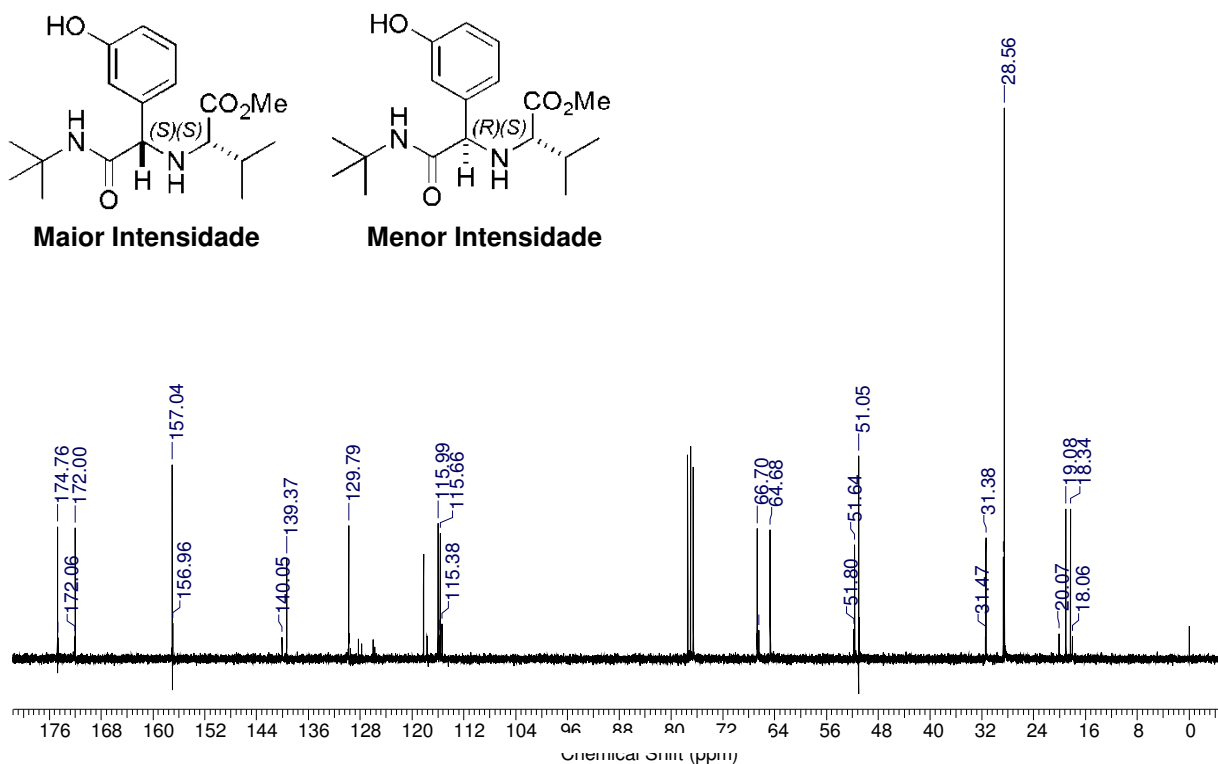
Ampliação do Espectro 15.3 de RMN ¹³C do composto **122**.



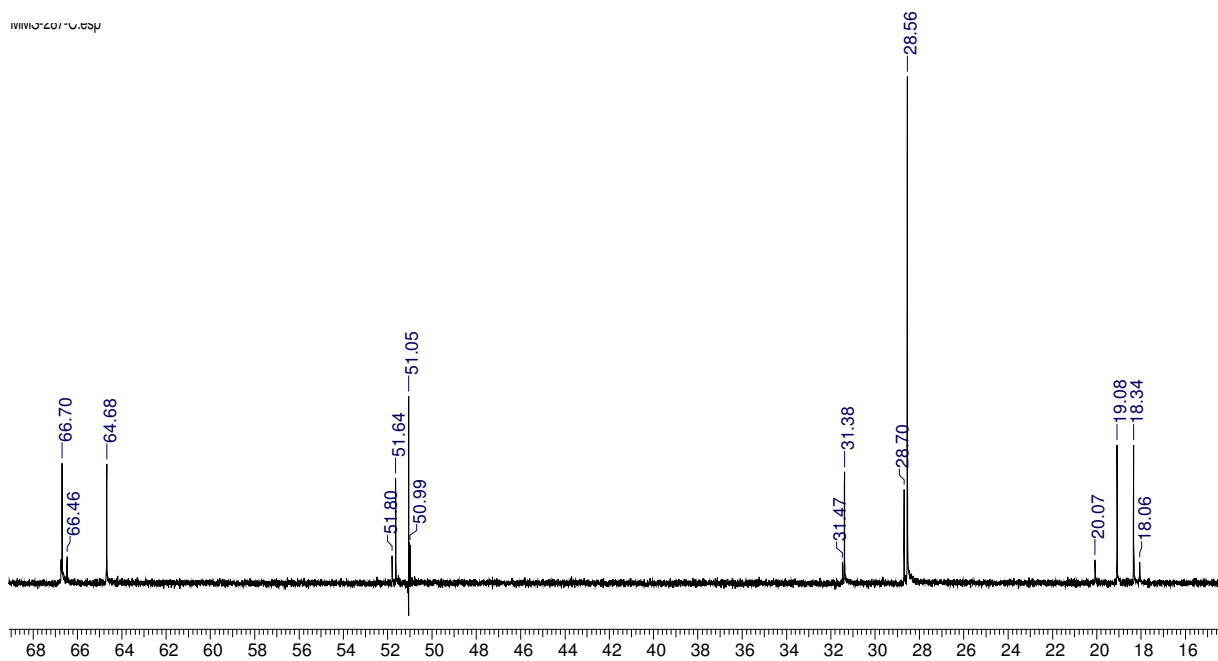
Espectro E- 16.1 -(Infravermelho, KBr)-Composto **123**.



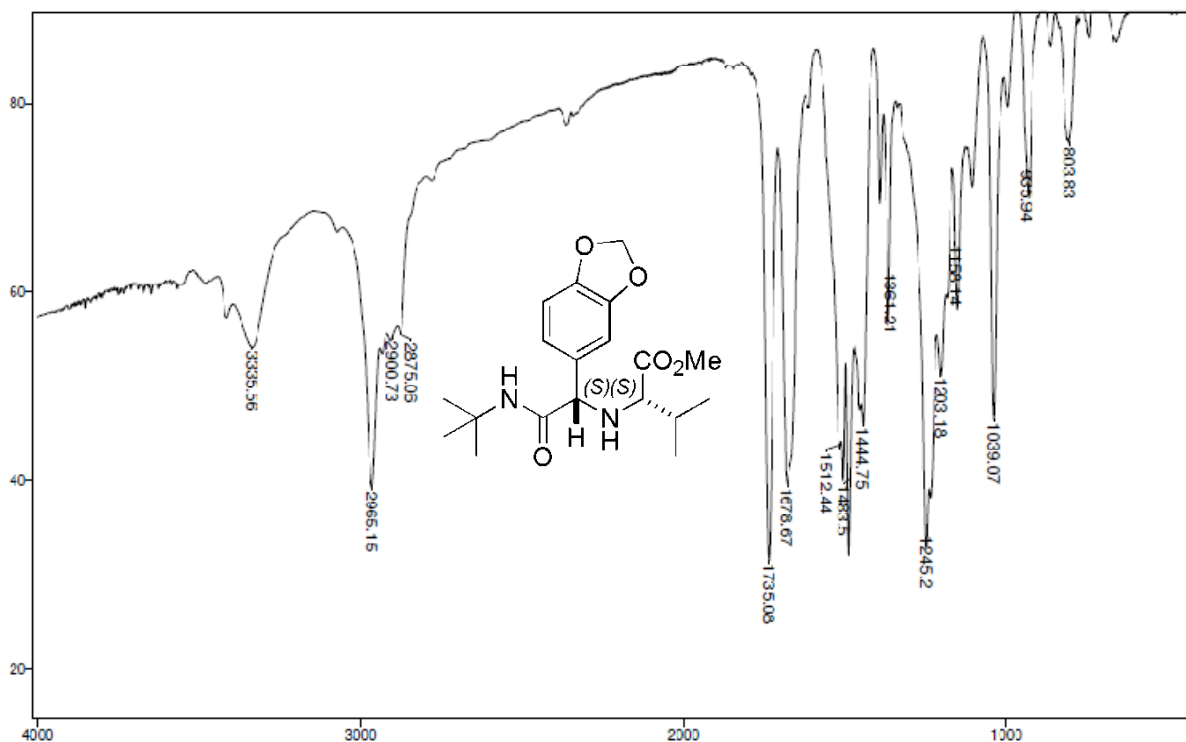
Espectro E- 16.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **123**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



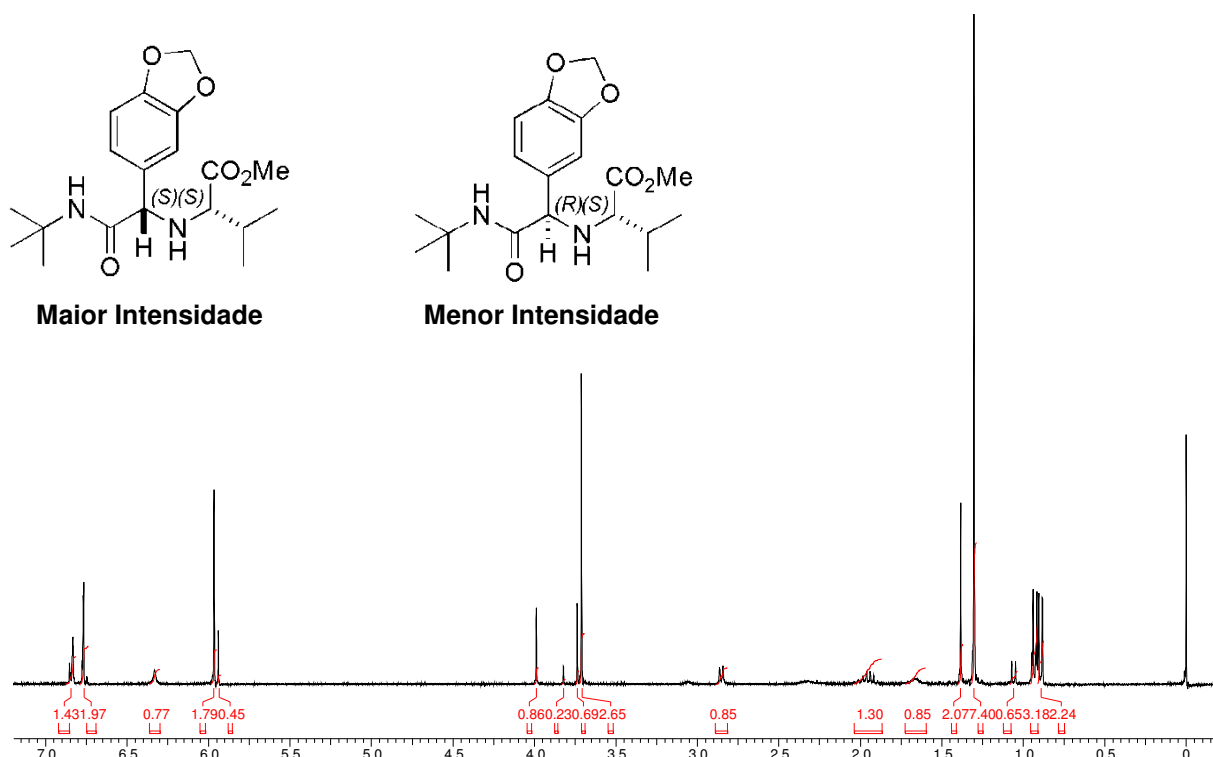
Espectro E-16.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **123**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



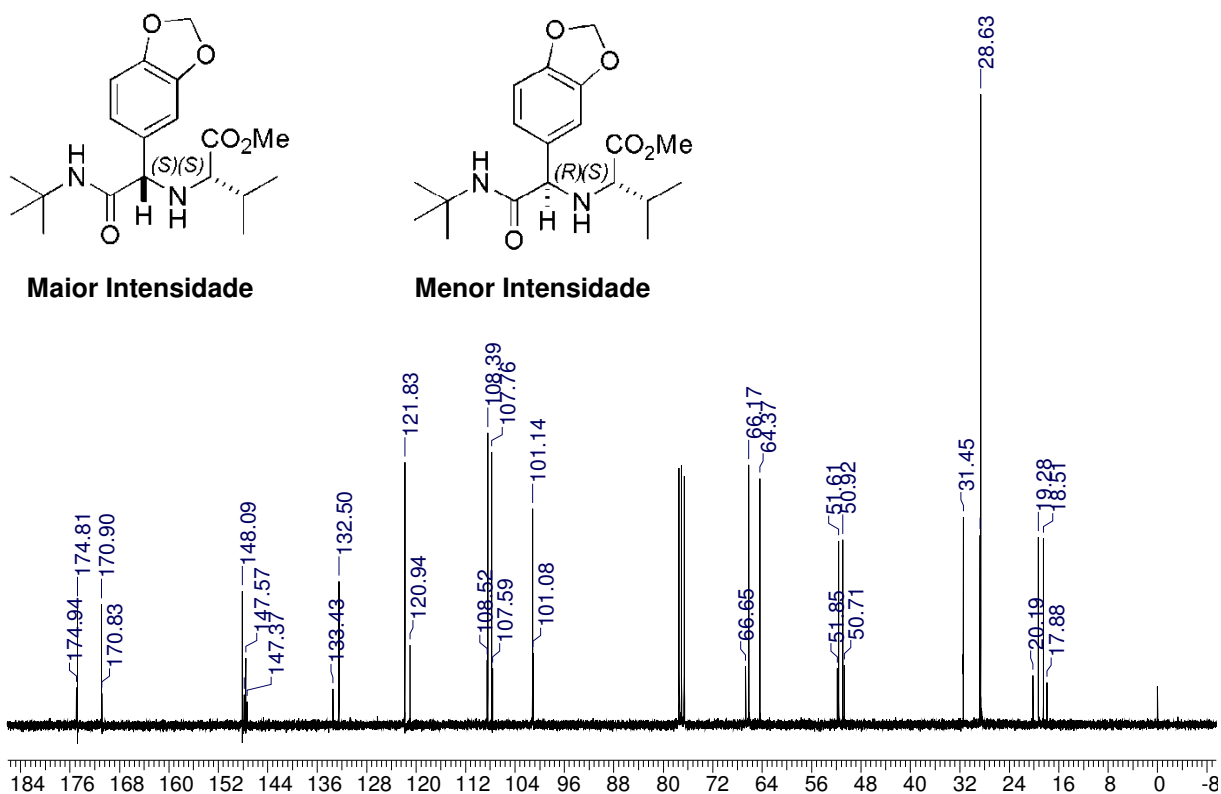
Ampliação do Espectro E-16.3 de RMN ^{13}C do composto **123**.



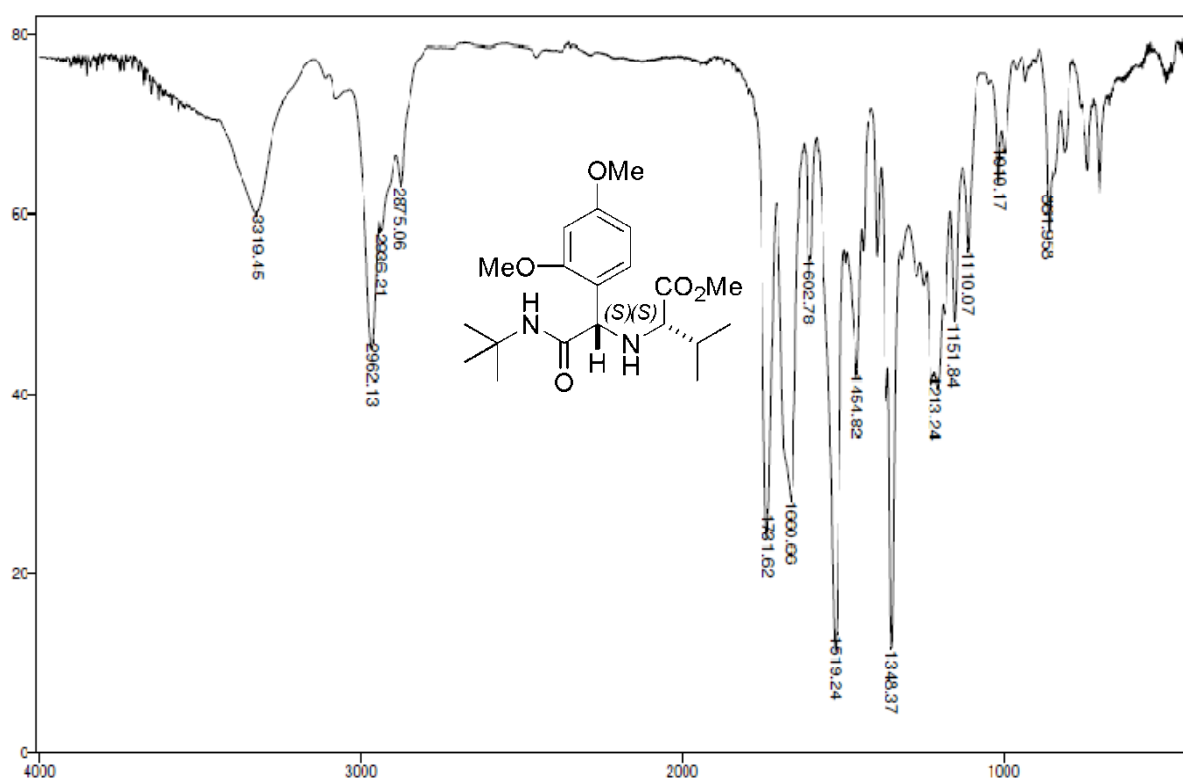
Espectro E- 17.1– (Infravermelho, KBr) – Composto 124.



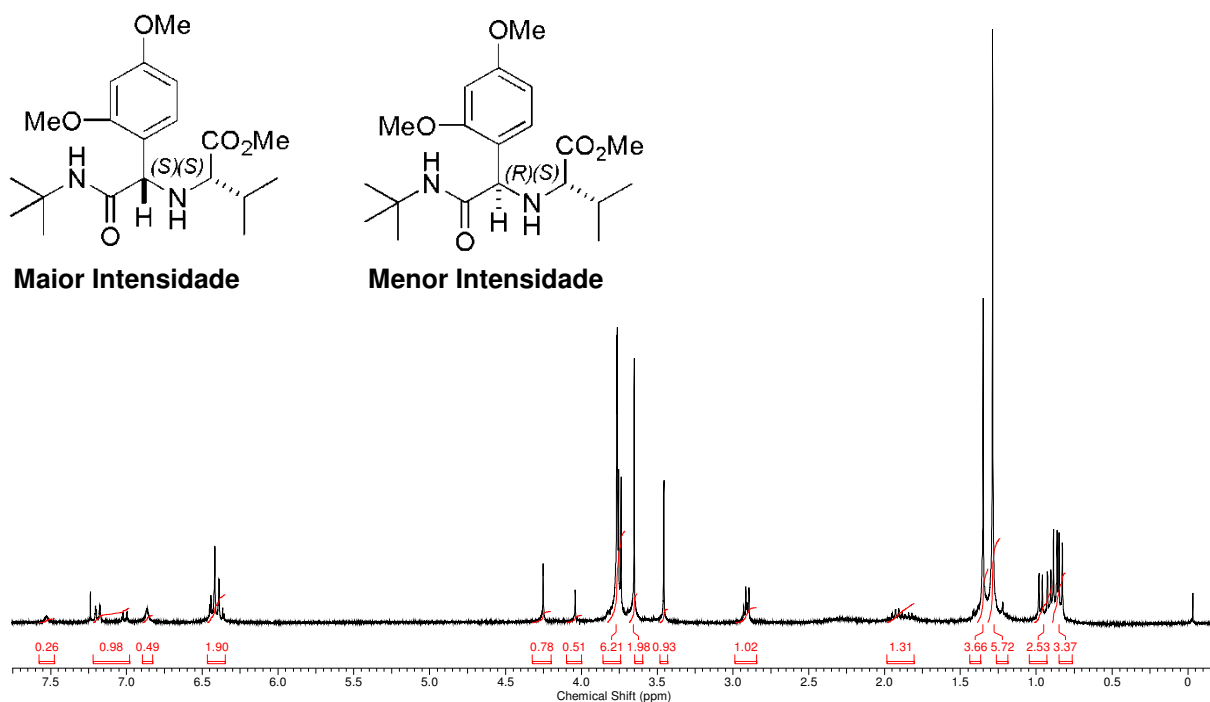
Espectro E-17.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 124– Isômeros (S,S) e (R,S).



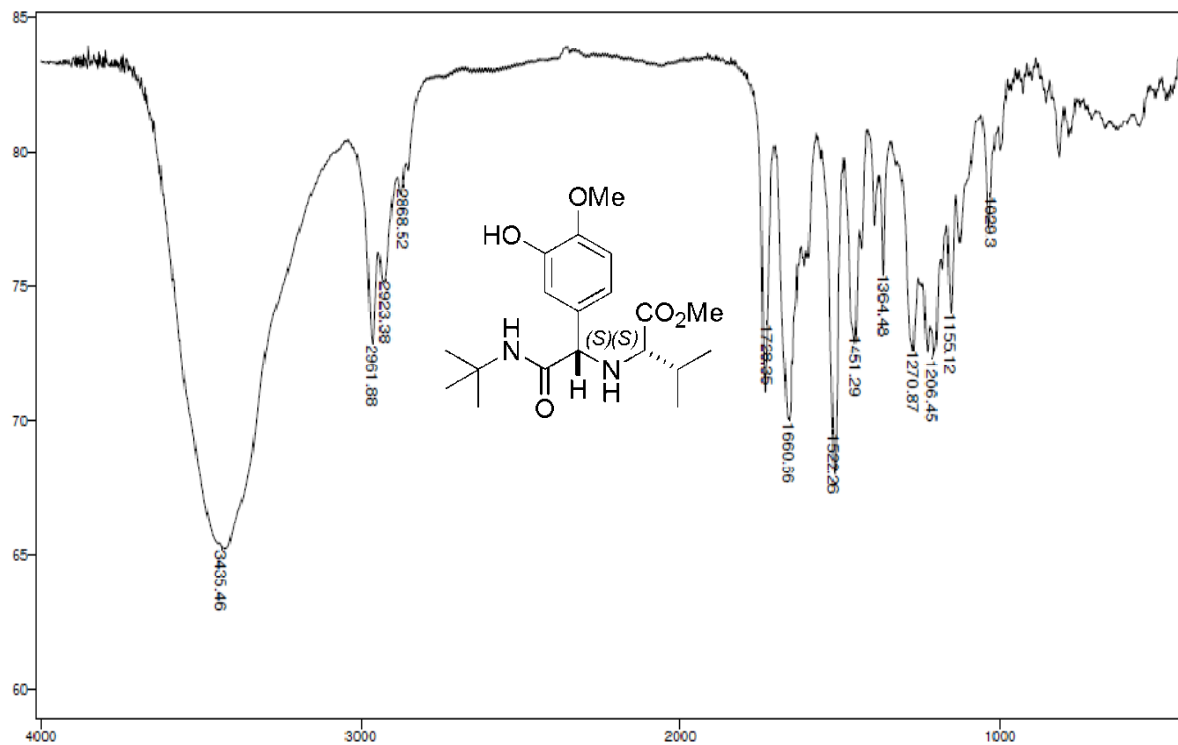
Espectro E-17.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **124**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



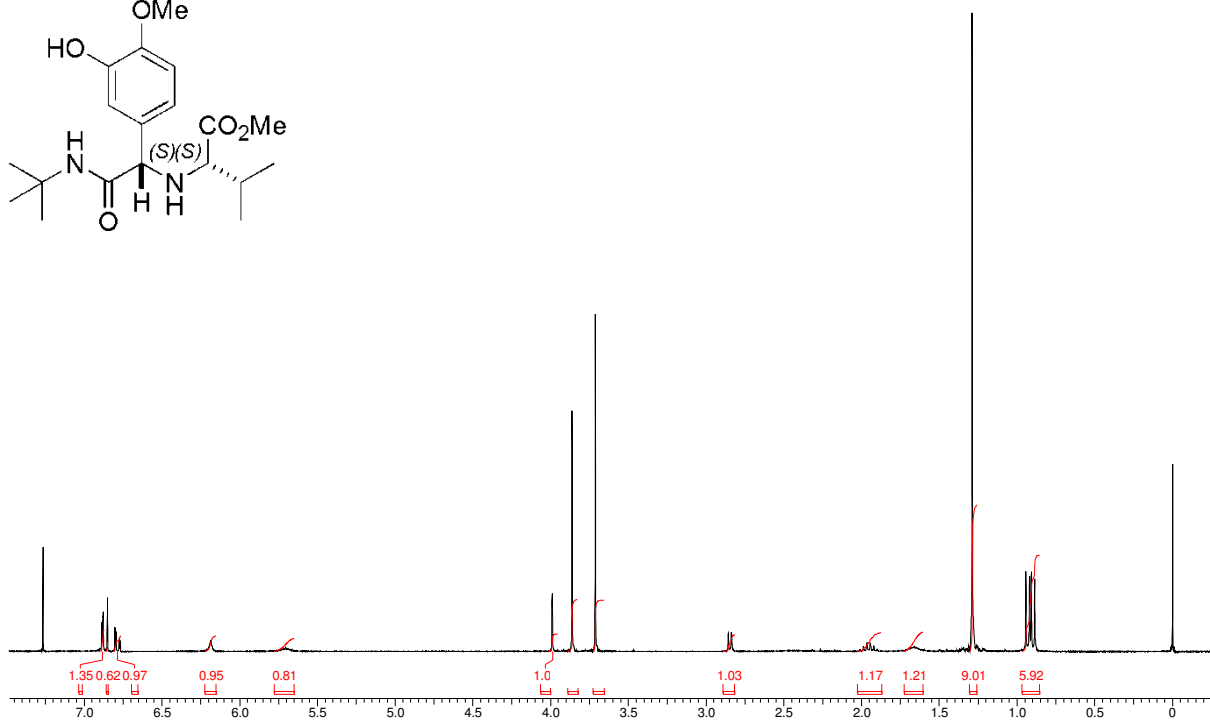
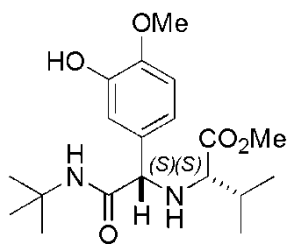
Espectro E-18.1 - (Infravermelho, KBr)- Composto **125**.



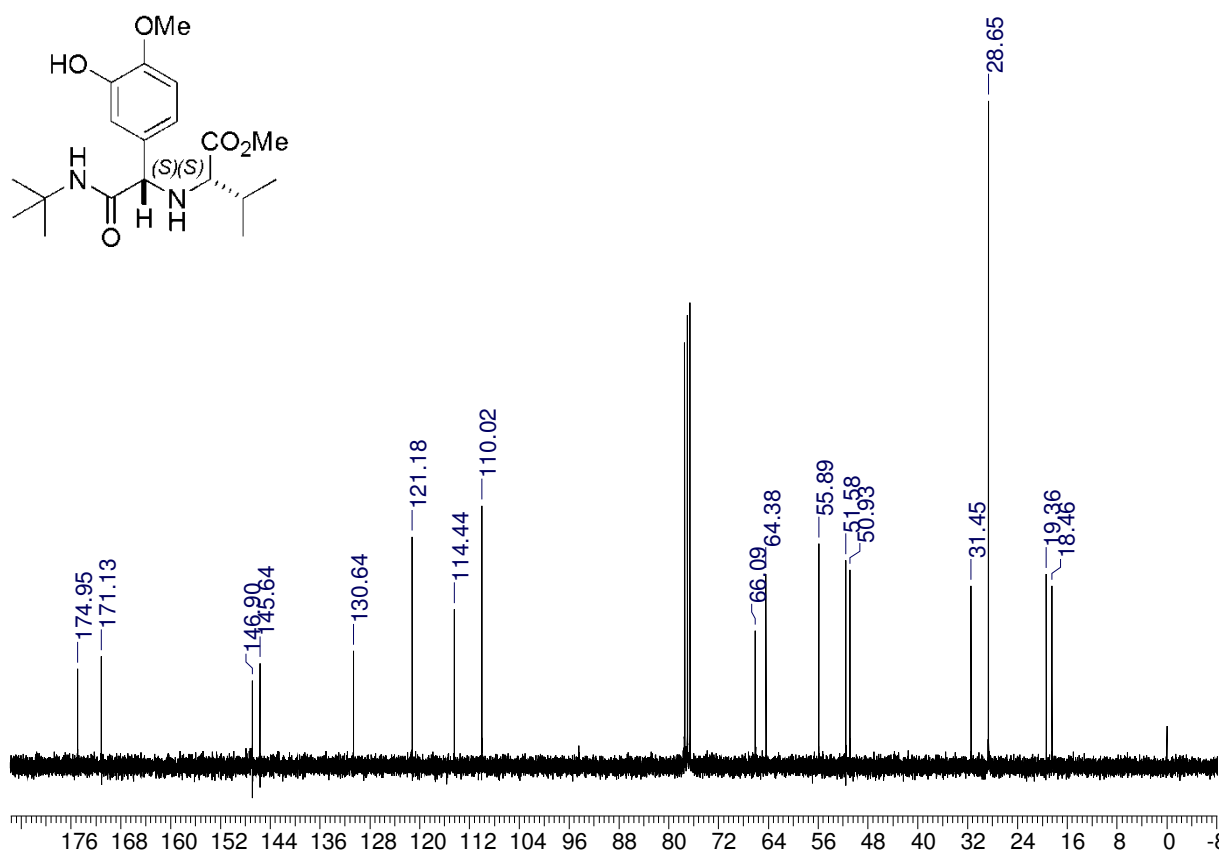
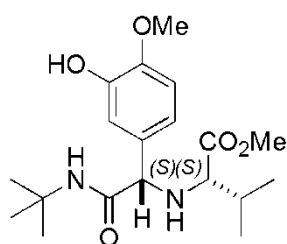
Espectro E-18.2- (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **125**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



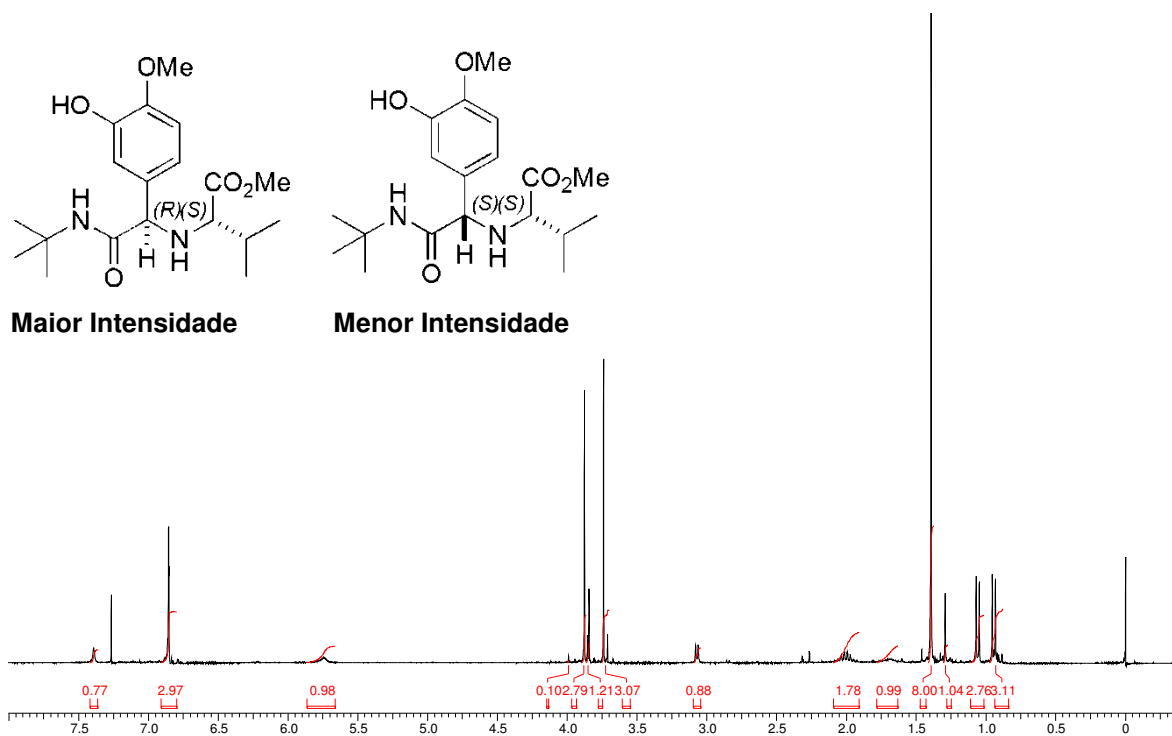
Espectro E-19.1 - (Infravermelho, KBr)- Composto **126**.



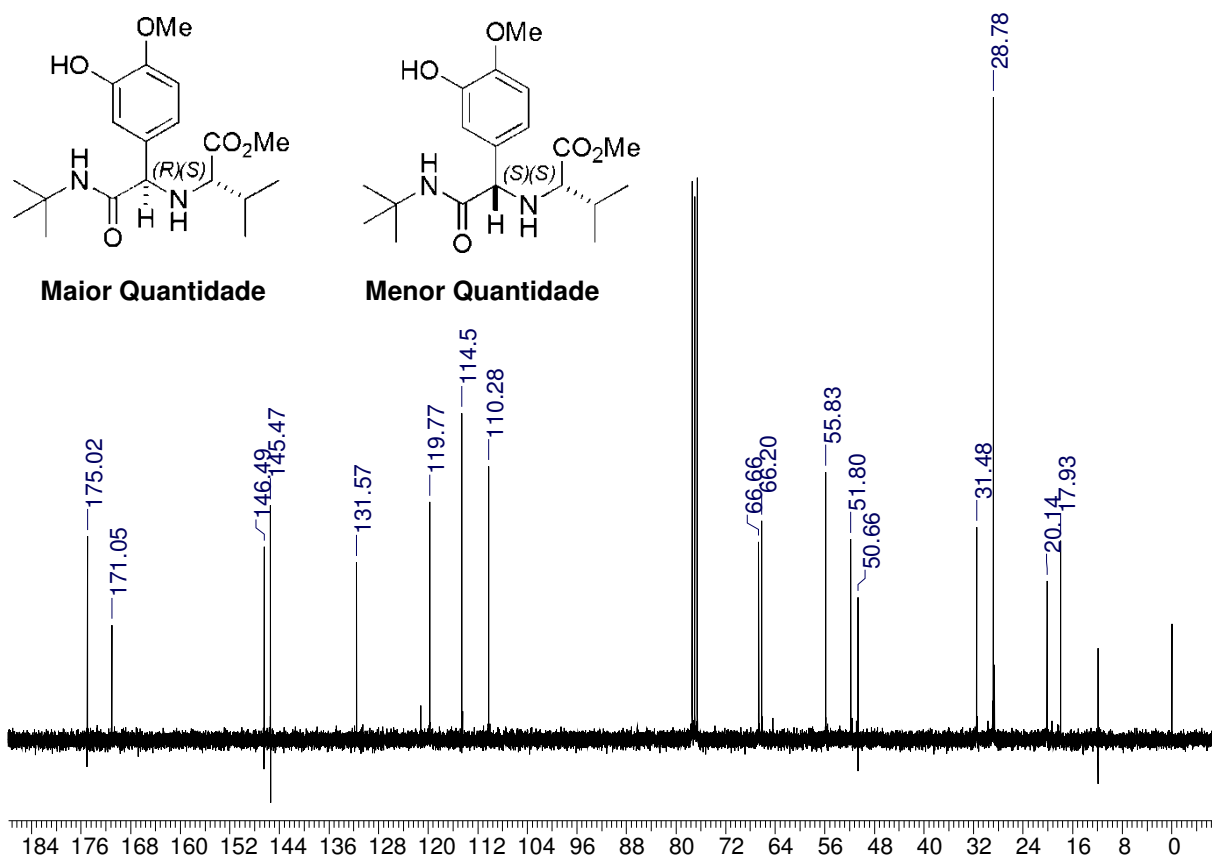
Espectro E-19.2- (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **126**– Isômero (S,S).



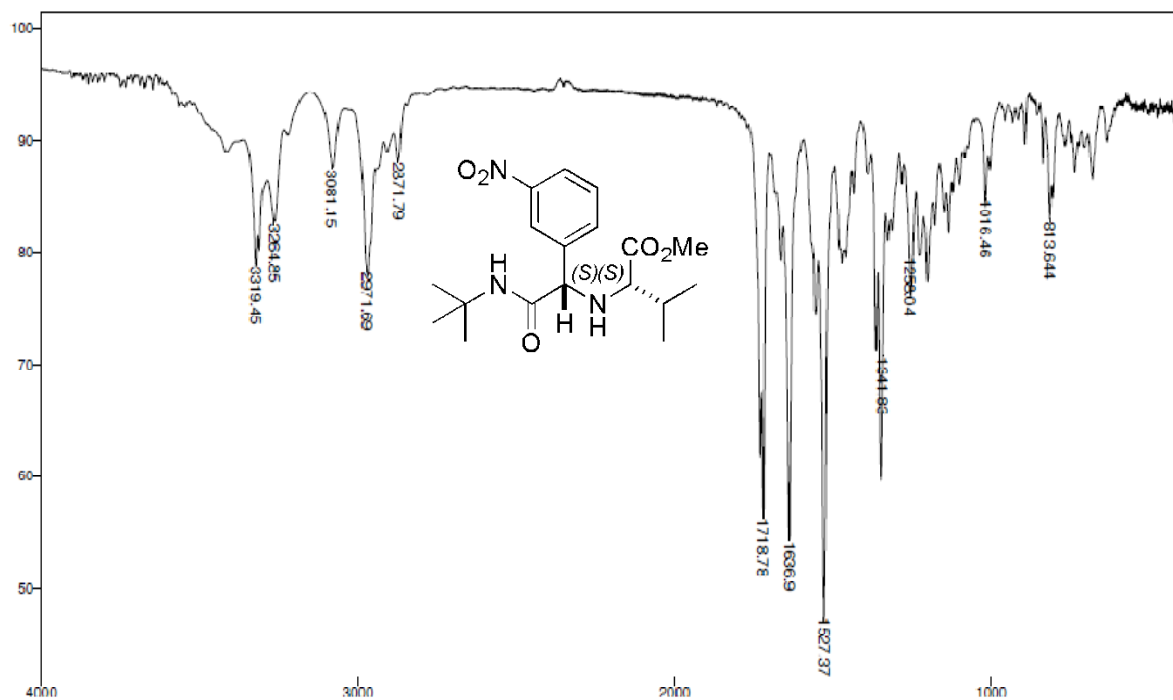
Espectro E-19.3 – (RMN de ^{13}C , 75,46 MHz, CDCl_3) – Composto **126**– Isômero (S,S).



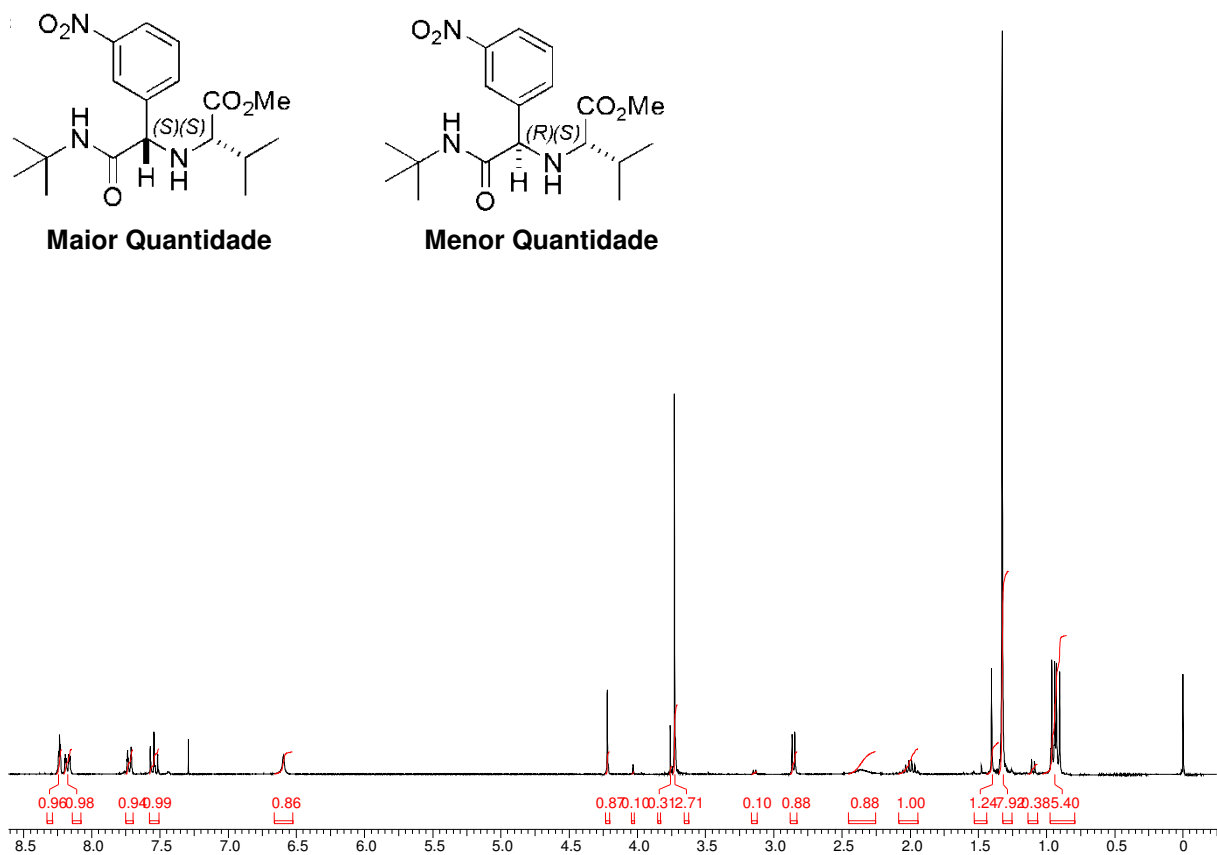
E-19.4– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **126**– Isômeros (S,S) e (R,S).



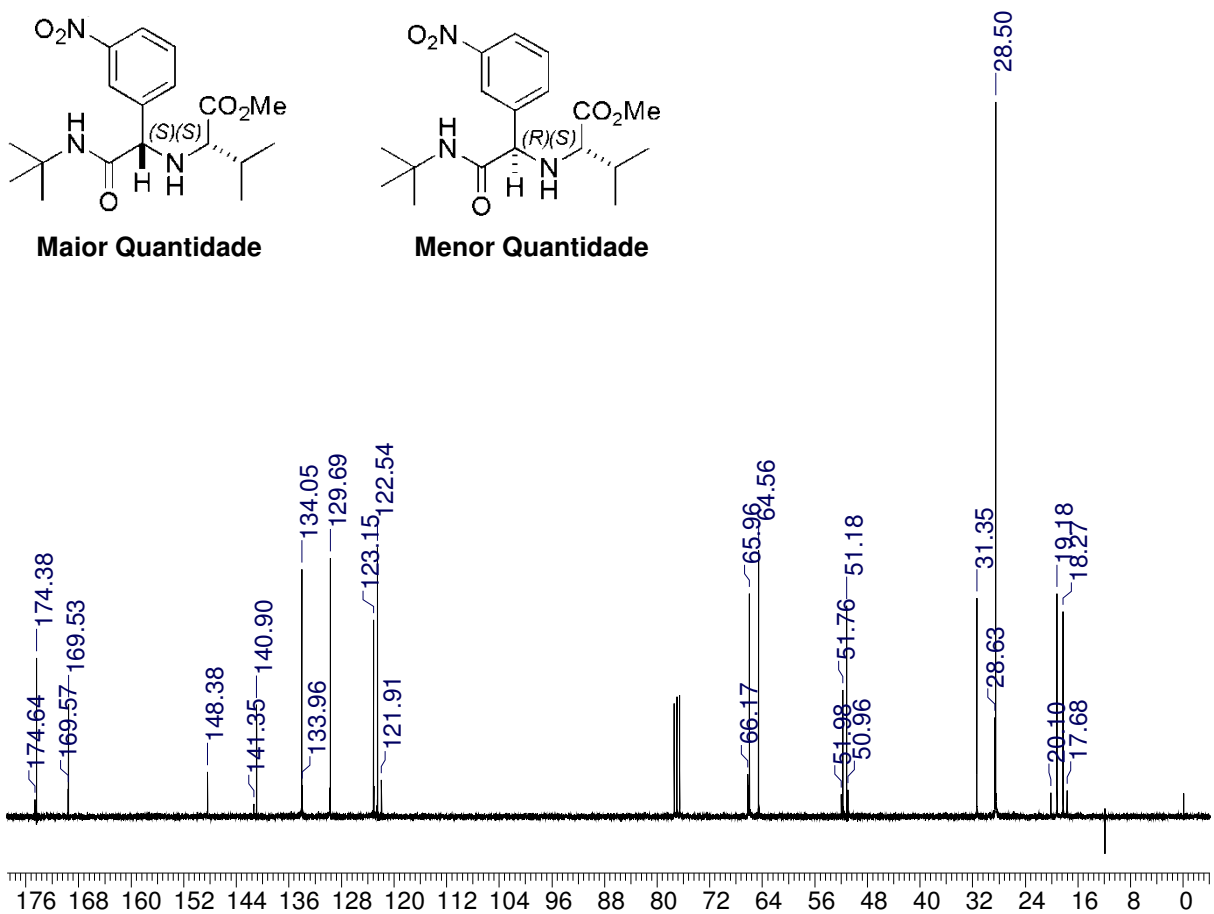
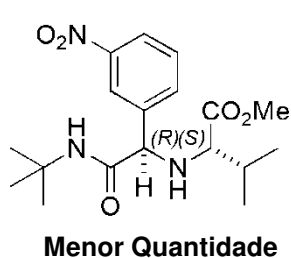
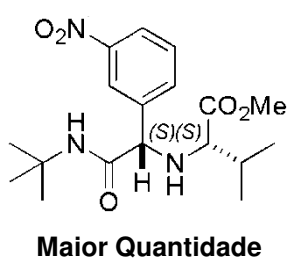
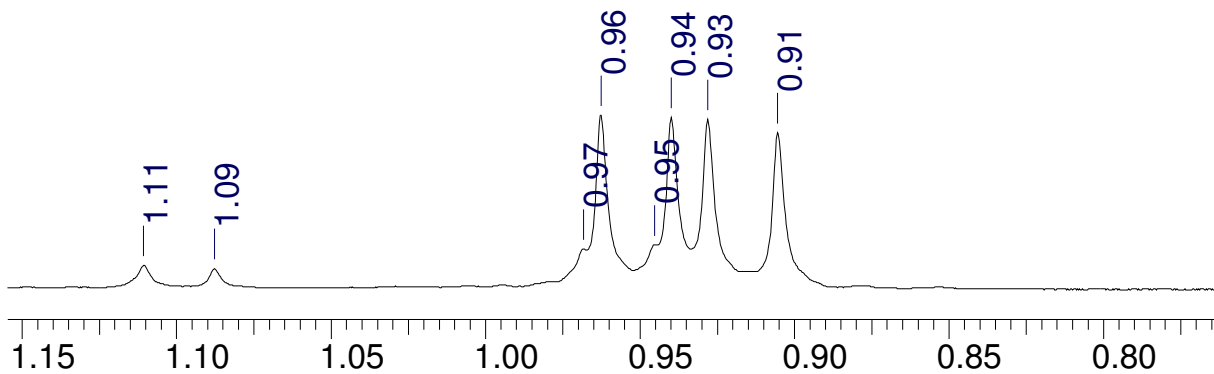
Espectro E-19.5 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **126**– Isômero (R,S).



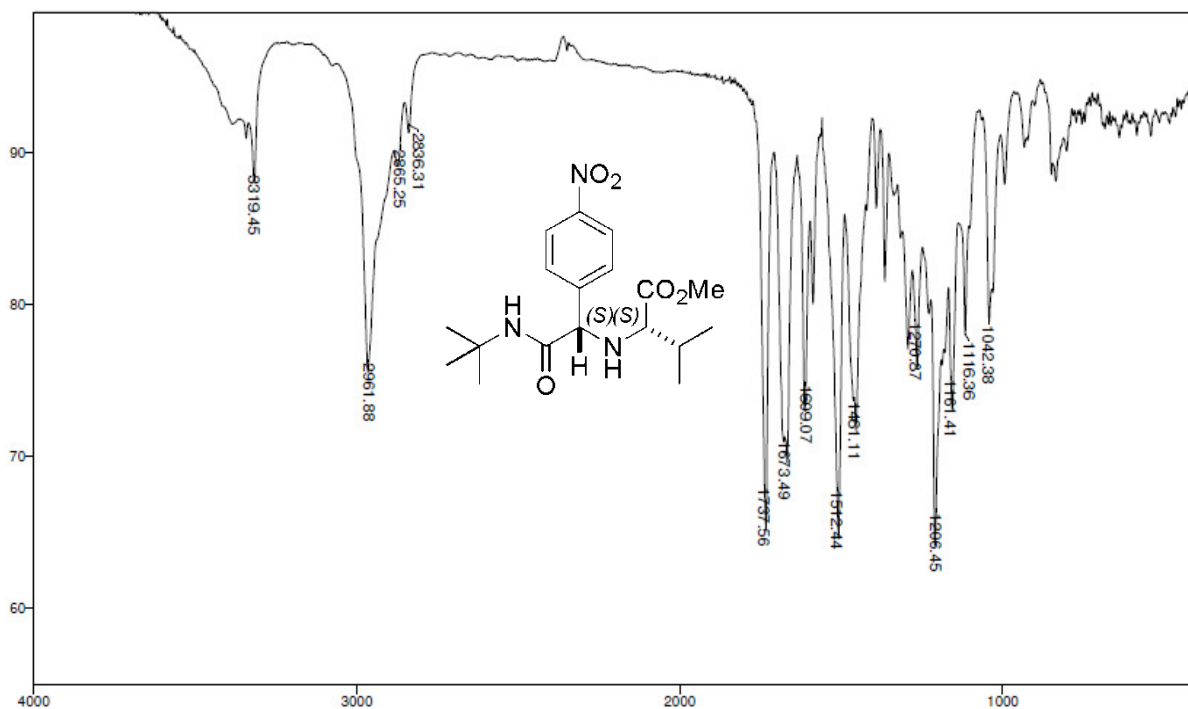
Espectro E- 20.1– (Infravermelho, KBr) – Composto 127.



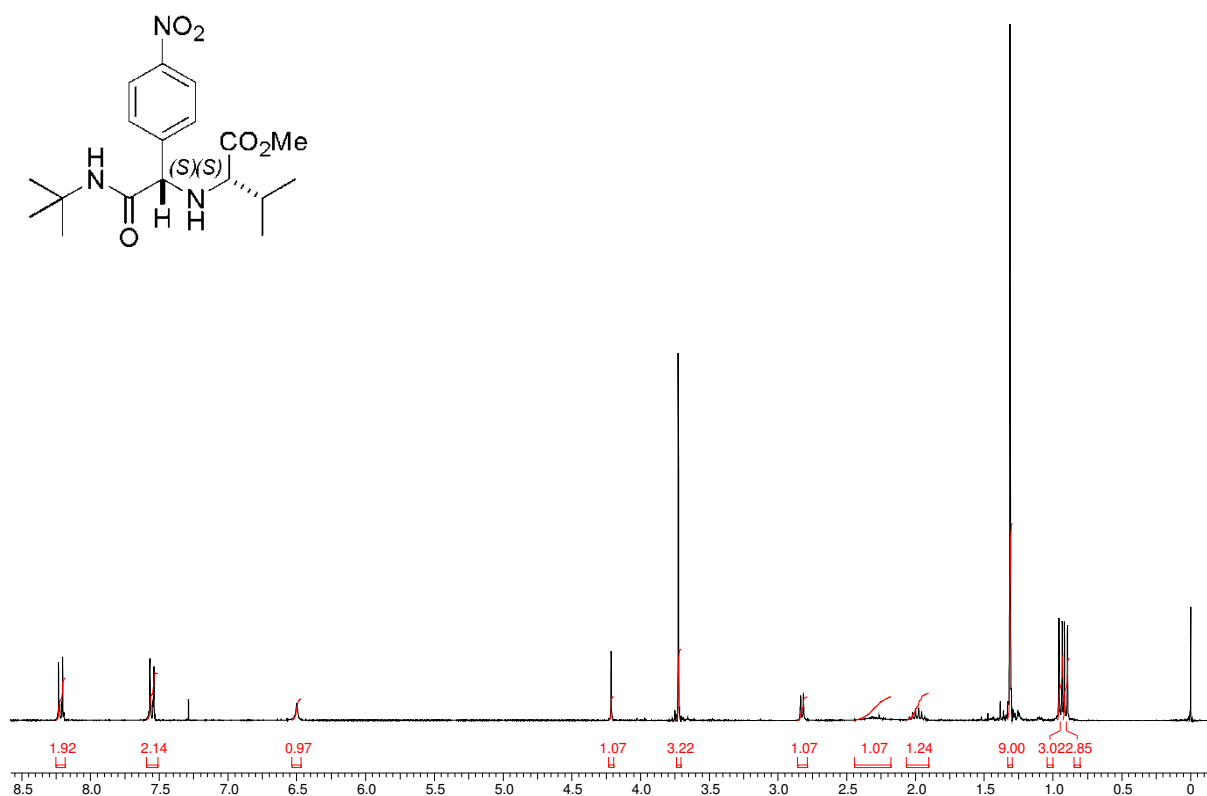
Espectro E-20.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 127– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



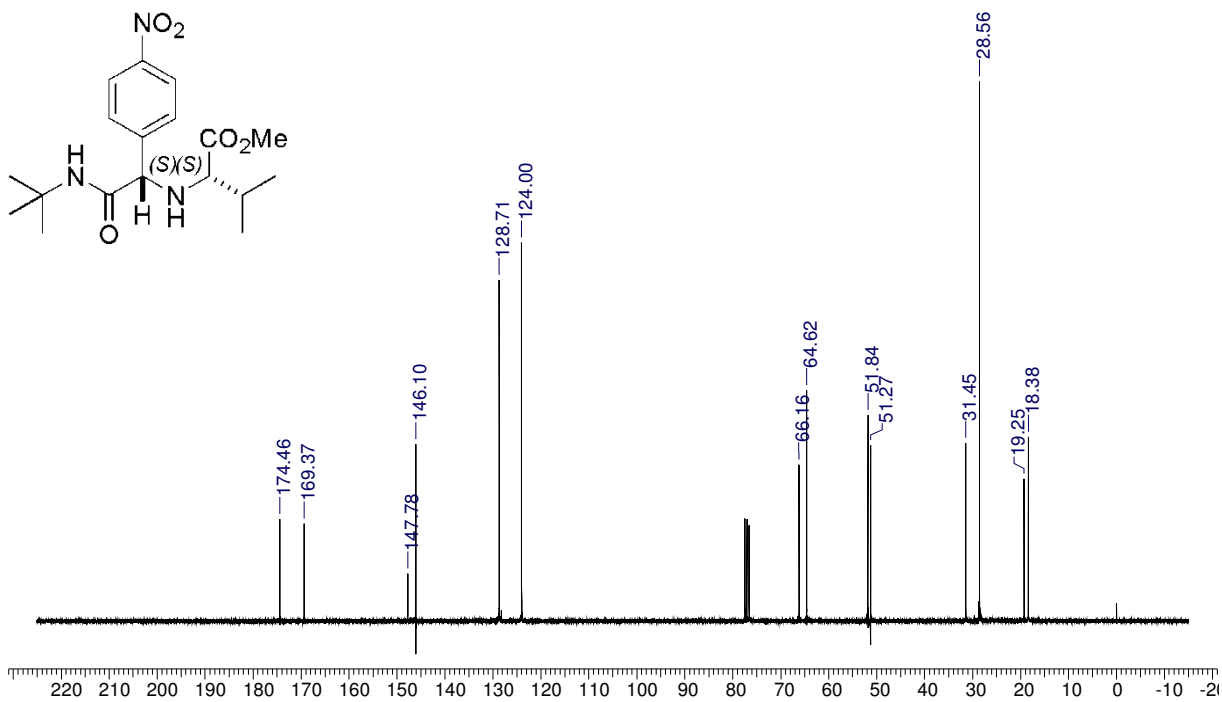
Espectro E-20.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **127**– Isômeros (*S,S*) e (*S,R*).



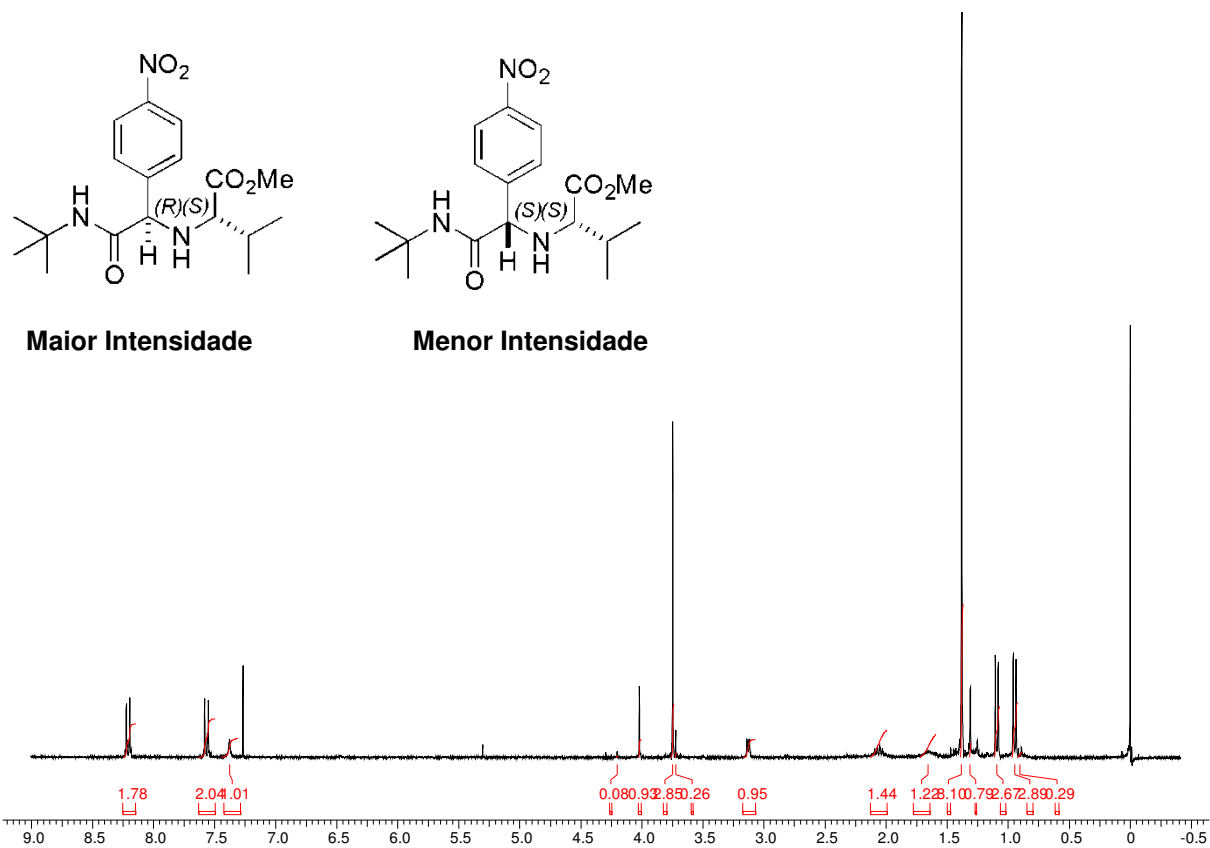
Espectro E- 21.1– (Infravermelho, KBr) – Composto 128.



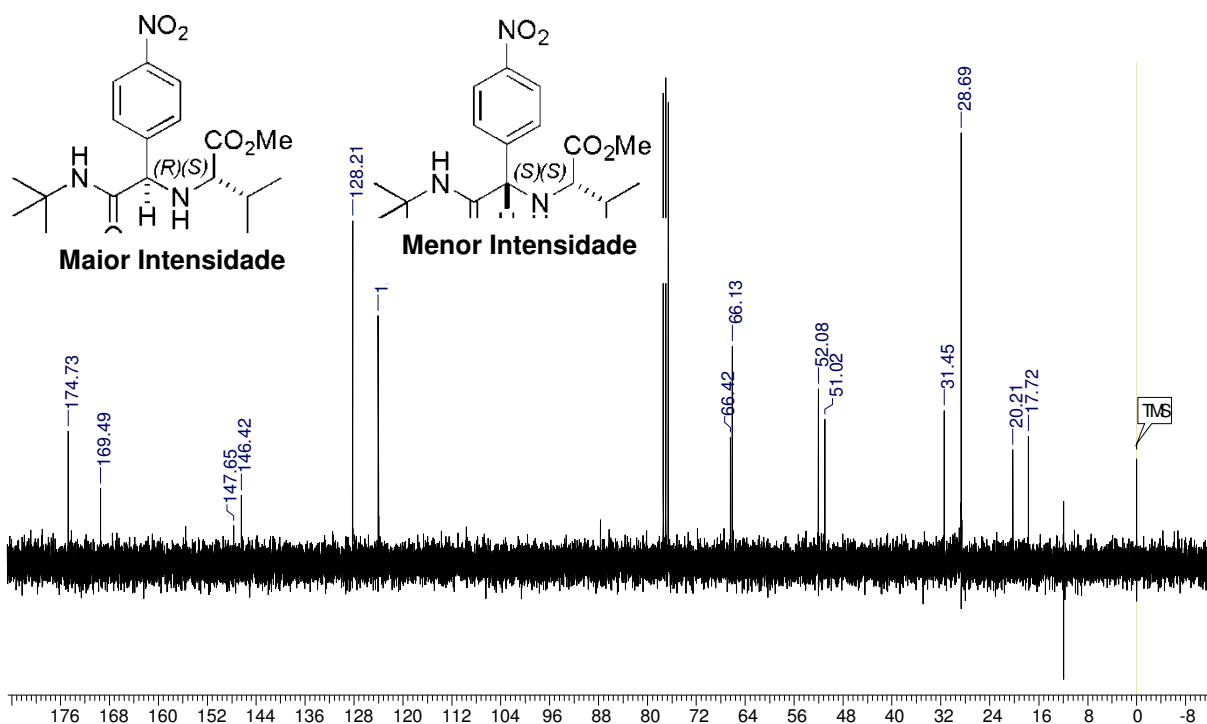
E–21.2– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 128– Isômero (S,S).



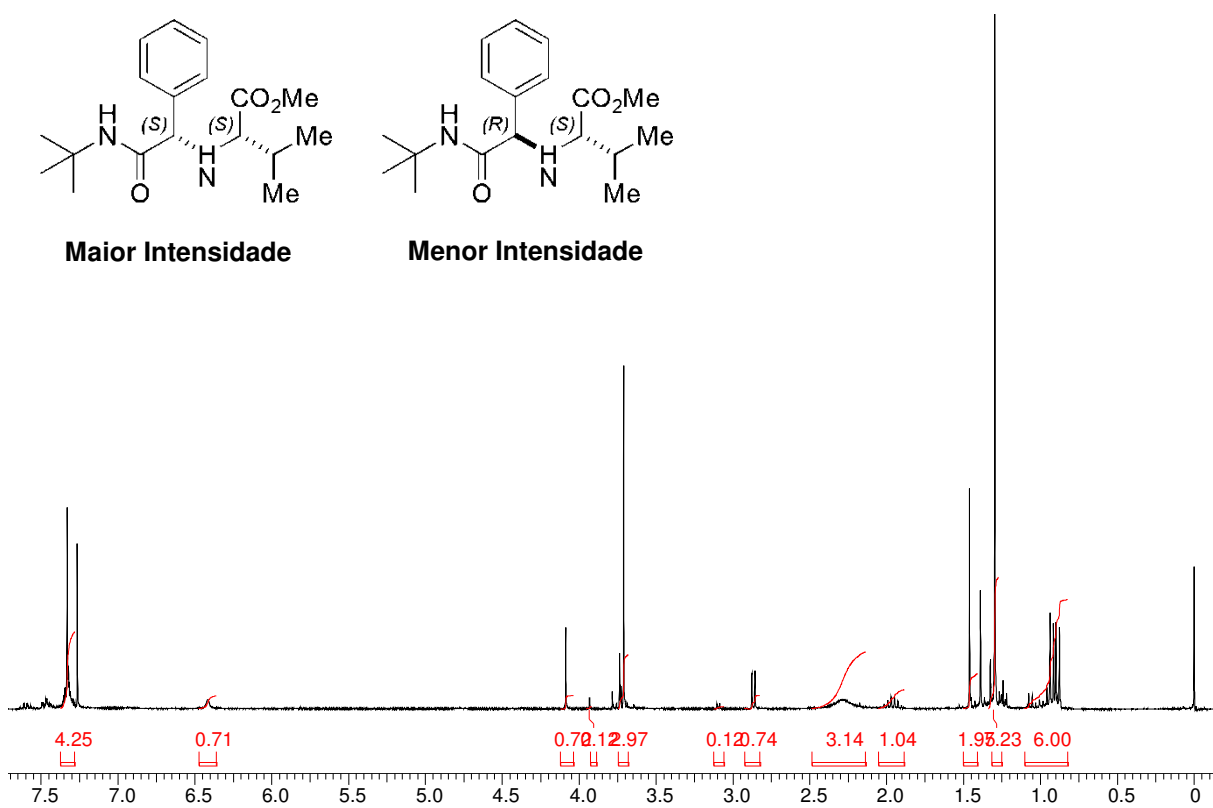
Espectro E-21.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **128**– Isômero (S,S).



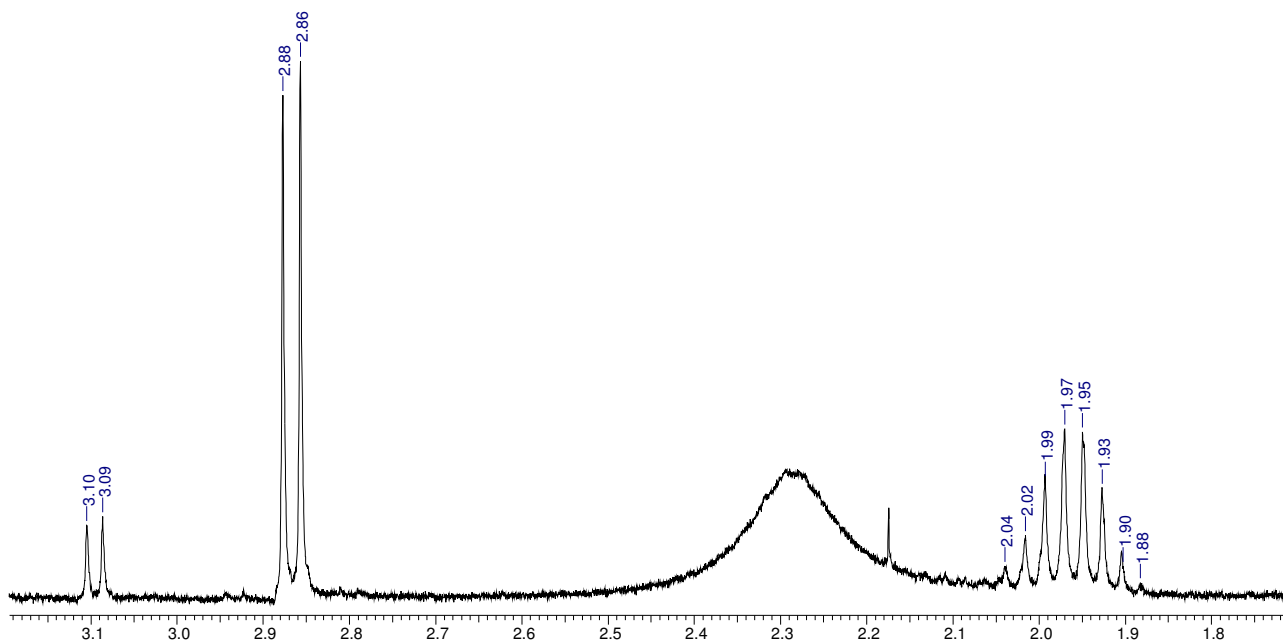
E-21.4– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **128**– Isômeros (S,S) e (R,S).



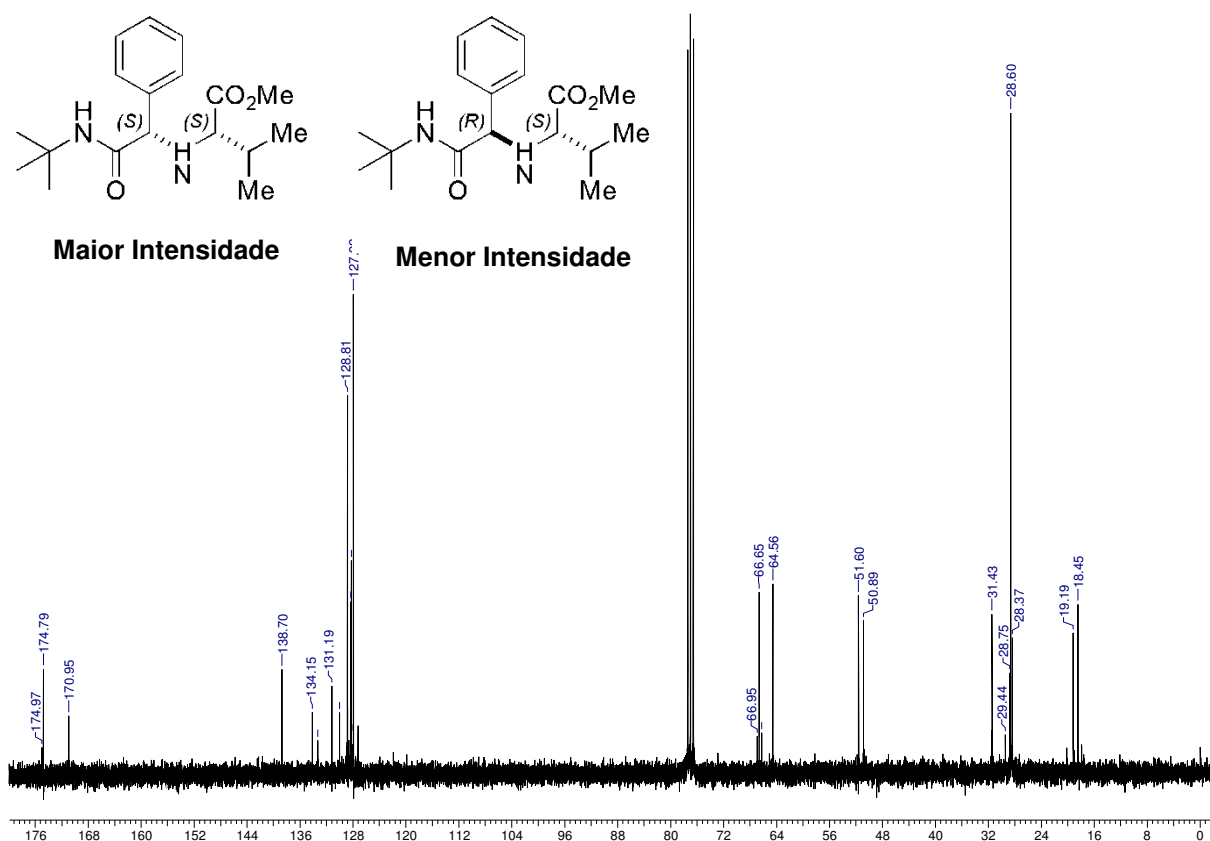
Espectro E-21.5 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **128**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



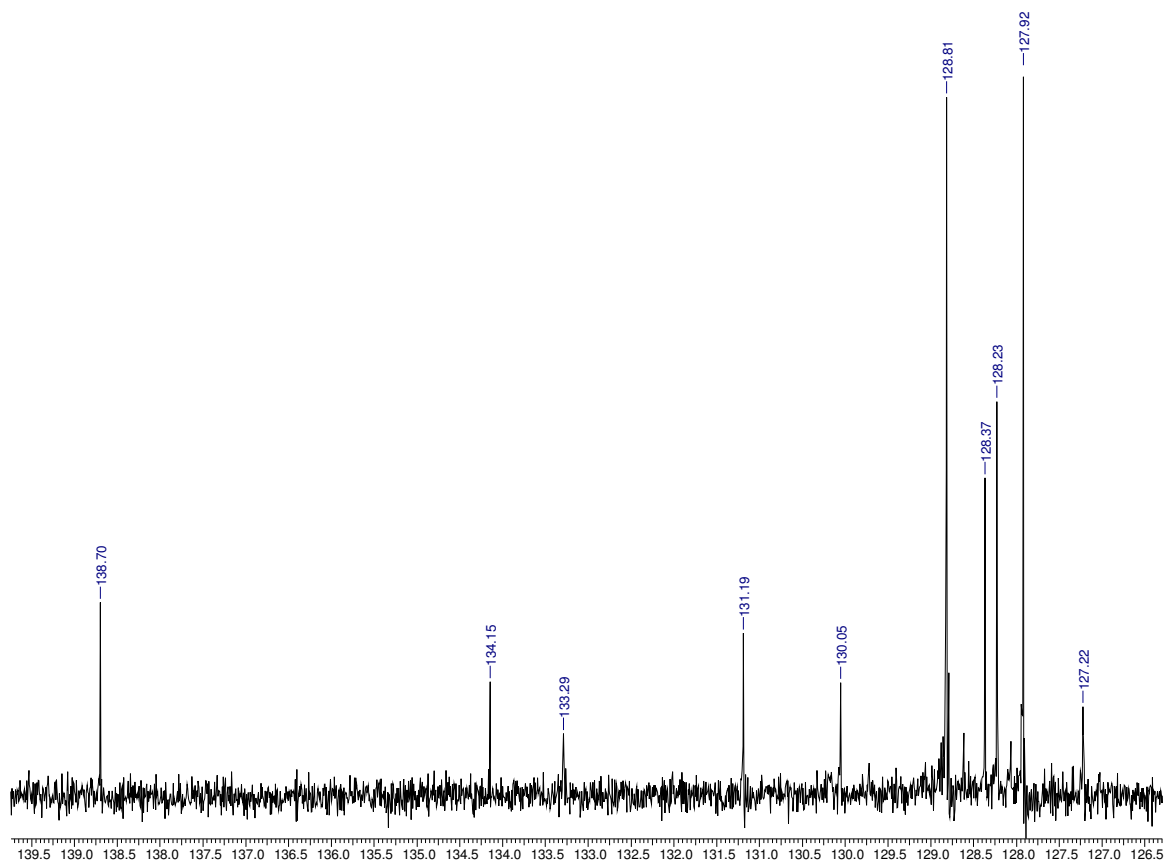
E-22.1– (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **129**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **129**.



Espectro E-22.2 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **129**– Isômeros (*S,S*) e (*R,S*).



Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do composto 129.