



Universidade de Brasília

Instituto de Química

**Estudo Diastereosseletivo da Reação de Ugi
(U-5C-4CR), Mediadas por Sais Metálicos
Ambientalmente Amigáveis, CuBr e LiClO₄**

Felipe Albernaz Viana

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

Brasília

Fevereiro de 2014

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

**Estudo Diastereosseletivo da Reação de Ugi
(U-5C-4CR), Mediadas por Sais Metálicos
Ambientalmente Amigáveis, CuBr e LiClO₄**

Felipe Albernaz Viana

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, 26 de Fevereiro de 2014

*Aos meus pais, Laercio e Deusdete
Pela confiança, por todo amor e esforço
Que fizeram para proporcionar todas as minhas conquistas*

Agradecimentos

Aos meus pais, Laercio e Deusdete, que sempre estavam presente e se doando para que eu e meu irmão tivéssemos todas as oportunidades de crescimento. Pelos conselhos e puxões de orelha que serviram para moldar a pessoa que sou. Ao meu irmão Tiago, que sempre foi mais que um irmão, um amigo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha pela orientação e amizade. Contribuindo para a minha formação, dando conselhos preciosos no decorrer do Mestrado. Por ter me aceitado como aluno e proporcionar todas as condições para o desenvolvimento do projeto, onde muitas vezes pagou do seu próprio bolso os custos da pesquisa.

Aos meus amigos do LITMO: Leandro, Betinho, Milenna, Thiaguinho, Tiago, João, por proporcionar um ambiente laboratorial descontraído e por muitas vezes ajudarem nos desafios que o laboratório proporciona. Aos irmãos de bancada, Saulo e Diego, que iniciaram a jornada junto comigo, passando pelos mesmos “perrengues” e mazelas de todo o Mestrado. Um salve especial ao João pela ajuda na obtenção dos espectros de RMN no último semestre.

Aos meus amigos Pedro, João, Wander, Vektor, Sávio e Paula por estarem sempre presentes e disponíveis para conversar e me ajudar nos momentos de estresse e alegrias vividas. A minha amiga Mariana, amizade que se iniciou na UnB mas que permanecerá por toda a vida.

Aos professores do LITMO, Dra. Maria Lucília dos Santos, Dra. Maria Márcia Murta e Dr. Angelo Machado por contribuírem para a minha formação e auxiliando em momentos de dificuldades no laboratório.

Aos professores: Dra. Otilie Eichler Vercillo, Dr. Angelo Henrique de Lira Machado e Dra. Maria Márcia Murta por aceitarem participar da banca examinadora.

A CAPES/REUNI pelo apoio financeiro no início do mestrado.

Ao Instituto de Química/UnB.

Resumo

As reações multicomponentes (RMCs) são reações de grande importância em Síntese Orgânica onde várias ligações C-C e C-X são formadas de forma eficiente, a partir da mistura de 3 ou mais reagentes, gerando um produto complexo contendo a maioria dos átomos dos reagentes. Dentre os diferentes tipos de RMCs, as reações multicomponentes com isocianetos (RMCI) têm se destacado bastante nos últimos anos, especialmente as reações de Ugi e Passerini. Nesse sentido, esse trabalho traz um estudo metodológico e diastereosseletivo da reação de Ugi do tipo U-5C-4CR utilizando os aminoácidos naturais: (*L*)-valina, (*L*)-isoleucina e (*L*)-fenilalanina; dois isocianetos aquirais: *tert*-butilisocianeto e isocianoacetato de etila; um isocianeto quiral: o (*S*)-metil-benzil isocianeto; e vários aldeídos aromáticos e alifáticos, em metanol, na presença de dois ácidos de Lewis ambientalmente amigáveis, o LiClO₄ e CuBr. Os 33 amino ésteres secundários sintetizados foram obtidos em rendimentos que variaram de 16-95% com diastereosseletividades de até 14,9:1, em favor do diastereoisômero (*S,S*). Os estudos mostraram que, na maioria dos casos, o LiClO₄ apresentou melhores rendimentos e diastereosseletividades que o CuBr. Foi observado ainda que o isocianeto contendo uma carbonila α ao grupo isonitrila, o isocianoacetato de etila, aumenta significativamente a diastereosseletividade dos produtos de Ugi. Isso acontece devido a uma possível coordenação do grupo carbonila (C=O) com o complexo metálico da imina, gerado *in situ*, o que favorece o ataque preferencial do isocianeto à face *Si* no estado de transição, levando a uma boa seletividade. A reação de hidrólise de um dos produtos de Ugi (amino éster) foi realizada levando à formação de um possível aminoácido não natural com grande potencial para aplicação como organocatalisador em reações orgânicas.

Abstract

Multicomponent reactions (MCR's) are reactions of great importance in Organic Synthesis where several C-C and C-X bonds are efficiently created, from the mixture of 3 or more reagents, furnishing a complex compound containing most of the reagents atoms. Among the different kinds of MCR's, multicomponent reactions with isocyanides (IMCR's) have excelled in recent years, particularly Ugi and Passerini reactions. In this context, this work brings a methodological and diastereoselective study of a Ugi reaction type, U-5C-4CR, using natural amino acids: (*L*)-valine, (*L*)-isoleucine and (*L*)-phenylalanine; two achiral isocyanides: *tert*-butyl isocyanide and ethyl isocyanoacetate; a chiral isocyanide: (*S*)-methylbenzyl isocyanide; and several aromatic and aliphatic aldehydes, dissolved in methanol, in the presence of two environment-friendly Lewis acid, LiClO₄ and CuBr. Those 33 secondary aminoesters synthesized were obtained in yields ranging from 16% to 95% with diastereoselectivities up to 14,9:1, in favor of diastereoisomer (*S,S*). The studies present that, in most cases, LiClO₄ showed better yields and diastereoselectivities than CuBr. It was noted that the isocyanide containing an α carbonyl to the isonitrile group, the ethyl isocyanoacetate, increases significantly the diastereoselectivity of the Ugi results. This happens due to a possible coordination of the carbonyl group (C=O) with the metal complex of the imine, created *in situ*, which favors the preferential attack of the isocyanide at *Si* face in the transition state, leading to a good selectivity. The hydrolysis reaction of one of the Ugi products (amino ester) was carried out leading to the formation of a possible unnatural amino acid with great potential for application as organocatalyst in organic reactions.

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Reações Multicomponentes (RMC)	1
1.2 Reações Multicomponentes com Isocianetos (RMCI)	4
1.3 Reação de Ugi	8
1.4 Reações de Ugi Catalisadas por Ácido de Lewis	10
1.5 Reação de Ugi com Aminoácidos (U-5C-4CR)	13
1.6 Organocatálise	18
1.7 Aminas secundárias em Organocatálise: Indução via Intermediário Enaminas	20
1.8 Química verde nas Reações Multicomponentes	25
2. Objetivos	29
2.1 Objetivos Gerais	29
2.2 Objetivos Específicos	30
3 Resultados e Discussão	31
4 Conclusão	67
5 Parte Experimental	69
5.1 Materiais e Métodos	69
5.2 Procedimento Geral da Reação de Ugi	70
6 Bibliografia	103
7. Anexos	106

Lista de Abreviaturas

- Ar** – Aromático
Cy – Cicloexila
d.e. – Excesso diastereoisomérico
DCM – Diclorometano
DKP – Diketopiperazinas
DMF – *N,N*-Dimetilformamida
DMSO – Dimetilsulfóxido
d.r. – Razão diastereoisomérica
e.e – Excesso enantiomérico
Et – Etila
E.T. – Estado de transição
GDE – Grupo doador de elétrons
GRE – Grupo retirador de elétrons
Hz – Hertz
IV – Infravermelho
***i*-Pr** – *iso*-propila
***i*-Bu** – *iso*-butila
J – Constante de acoplamento
Me – Metila
NP – Nanopartícula
***o*FBA** – Ácido *o*-fluorbenzóico
Ph – Fenila
P-3CR – Reação de Passerini 3 componentes
ppm – Parte por milhão
RF – Índice de retenção
RMC – Reações Multicomponentes
RMN de ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono
T.A. – Temperatura ambiente
TES – Trietilsilila
TMS – Trimetilsilila

THF – Tetrahidrofurano

t-Bu – *terc*-butila

U-5C-4CR – Reação de Ugi 5 centros 4 componentes

U-4CR – Reação de Ugi 4 componentes

Índice de Figuras

Figura 1. Representação esquemática de uma reação multicomponente.....	1
Figura 2. Esquema comparativo de uma síntese linear clássica e uma reação multicomponente (RMC) de 3 e 6 componentes.	2
Figura 3. Isocianeto natural, antibiótico Xantocilina 2	6
Figura 4. Moléculas sintetizadas por RMCIs com propriedades farmacológicas de interesse da indústria farmacêutica.....	7
Figura 5. Comparação entre os estados de transição com a enamina derivada da (L)-prolina [ET (1)] e a derivada do auxiliar quiral aminosulfonamida (S)-3 [ET (2)]..	24
Figura 6. Determinação da proporção (S,S)/(R,S) para o composto 71a . Reação realizada utilizando 10 mol% de LiClO ₄	35
Figura 7. Determinação da proporção (S,S)/(R,S) para o composto 71b	36
Figura 8. Espectro de RMN de ¹ H do composto 73 com expansão da região característica dos hidrogênios H ₃ e H ₄	38
Figura 9. Espectro de RMN de ¹ H do composto 76	42
Figura 10. Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 76	42
Figura 11. Modelo comparativo dos estados de transição que justifica a diferença de proporção dos diastereoisômeros quando utilizado o isocianoacetato de etila 72 e <i>tert</i> -butil isocianeto 32	45
Figura 12. Expansão dos sinais característicos do composto 85 do espectro de RMN de ¹ H.	48
Figura 13. Expansão dos sinais característicos do composto 90 do espectro de RMN de ¹ H.	49
Figura 14. Ampliação do espectro de RMN ¹ H dos sinais mais característicos do composto 91	51
Figura 15. Ampliação do espectro de RMN ¹ H dos sinais mais característicos do composto 97	53
Figura 16. Ampliação do espectro de RMN ¹ H dos sinais mais característicos do composto 99a	65
Figura 17. Ampliação da região do espectro de RMN ¹ H dos sinais que caracterizam do composto 102 -(S,S).	60

Figura 18. Espectro de RMN ^1H do produto 109 derivado do isocianeto quiral (S)-metilbenzil isocianeto.	63
Figura 19. Comparação dos espectros de RMN de ^1H para os compostos 110 e 111 , após reação de hidrólise.	66

Índice de Esquemas

Esquema 1. Exemplos de Reações multicomponentes (RMC).	4
Esquema 2. Reação de Ugi (U-4CR).	5
Esquema 3. Reação de Groebke com três componentes (G-3CR) para a síntese de 3-amino-imidazolininas.	6
Esquema 4. Reação de Ugi (U-4CR).	8
Esquema 5. Mecanismo da Reação de Ugi (U-4CR).	9
Esquema 6. Síntese de dímeros de artemisinina 11	10
Esquema 7. Reação de Ugi (U-4CR) catalisada por Sc(OTf) ₃ e Yb(OTf) ₃	11
Esquema 8. Reação de Ugi diastereosseletiva catalisada por ZnCl ₂	12
Esquema 9. Reação de Ugi com α -aminoácidos (U-5C-4CR).	13
Esquema 10. Síntese diastereosseletiva de análogos α,α' -iminodiacético via reação de Ugi (U-4C-5CR).	14
Esquema 11. Reação de Ugi (U-5C-4CR) diastereosseletiva usando o (S)-5-metilglutamato 15 , catalisada por TiCl ₄ . Os rendimentos em parênteses são referentes às reações sem a presença de ácido de Lewis.	15
Esquema 12. Rota sintética para a formação dos derivados hexaidrofuro[3,2- <i>b</i>]piridina 38a-h	16
Esquema 13. Síntese de 2,6-DKP a partir da reação de Ugi diastereosseletiva (U-5C-4CR).	17
Esquema 14. Primeira reação de aldol intramolecular catalisada pela (S)-prolina... ..	20
Esquema 15. Primeiro estudo da reação de aldol intermolecular utilizando organocatalisadores.	21
Esquema 16. Ciclo catalítico via enamina por adição nucleofílica (1) e substituição nucleofílica (2).	22
Esquema 17. Síntese assimétrica de lactonas a partir da reação de Mannich utilizando <i>L</i> -prolina, (S)-2 e (S)-3 como catalisadores.	23
Esquema 18. Aminocatálise em reações de Diels-Alder estereosseletivas.	24
Esquema 19. Aplicação de organocatalisadores na Reação de Diels-Alder.	25
Esquema 20. Reação de amino-tandem via tri-enamina e enamina.	25
Esquema 21. Síntese de compostos 2-arilamino-2-fenilacetamida.	26

Esquema 22. Esquema geral da reação de Ugi (U-3CR) com o nanocatalisador de ZnO-NP para a formação do 2-arilamino-2-fenilacetimidamida 65	27
Esquema 23. Mecanismo proposto para a formação da 2-arilamino-2-fenilacetimidamida na reação de Ugi (U-3CR) catalisada por nanopartículas de ZnO-NPs.	28
Esquema 24. Representação esquemática da reação de Ugi (U-5C-4CR).....	29
Esquema 25. Reação de hidrólise do aminoéster secundário não natural produzido via reação de Ugi (U5C-4CR).....	29
Esquema 26. Representação esquemática da reação de Ugi U-5C-4CR.	31
Esquema 27. Resultados experimentais das reações de Ugi utilizando isocianoacetato de etila 68 , (<i>L</i>)-valina 26 e diferentes tipos de aldeídos.	37
Esquema 28. Proposta de mecanismo para a reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando o isocianoacetato de etila.....	43
Esquema 29. Resultados das reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando a (<i>L</i>)-isoleucina e <i>terc</i> -butilisocianeto.	46
Esquema 30. Resultados obtidos na reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando a (<i>L</i>)-isoleucina, isocianoacetato de etila e diferentes aminoácidos, na presença de 10 mol% de LiClO ₄ e CuBr.....	50
Esquema 31. Esquema da reação de Ugi do tipo U-5C-4CR utilizando a (<i>L</i>)-fenilalanina 94 , <i>terc</i> -butilisocianeto 32 e aldeídos alifáticos 69 e 70 , na presença de ácidos de Lewis.....	56
Esquema 32. Resultados obtidos na reação do isocianoacetato de etila com a (<i>L</i>)-fenilalanina e diferentes aldeídos alifáticos e aromáticos.....	58
Esquema 33. Reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando o isocianeto quiral (<i>S</i>)-metilbenzil isocianeto 107	62
Esquema 34. Reação de hidrólise do produto de Ugi 110	65

Índice de Tabelas

Tabela 1. Resultados do estudo sobre a variação das quantidades de ácidos de Lewis na reação de Ugi (U-5C-4CR) entre o <i>terc</i> -butilisocianeto, (<i>L</i>)-valina e diferentes aldeídos alifáticos.	32
Tabela 2. Atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios dos dois diastereoisômeros (<i>S,S</i>)/(<i>R,S</i>) para os compostos 71a e 73	39
Tabela 3. Atribuições dos deslocamentos químicos de cada carbono dos diastereoisômeros dos compostos 71a e 73	40
Tabela 4. Deslocamento químico para os carbonos dos compostos 85 e 92	54
Tabela 5. Deslocamento químico para os carbonos dos compostos 86 e 93	55
Tabela 6. Atribuição dos deslocamentos químicos dos sinais de ^{13}C do composto 102 -(<i>S,S</i>).	61
Tabela 7. Atribuição dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^{13}C do composto 109	64

1. Introdução

1.1 Reações Multicomponentes (RMC)

As reações multicomponentes (RMC) são reações *one-pot*, também chamadas de reações do tipo Tandem ou Dominó,¹ envolvendo três ou mais componentes, onde juntos, formarão um novo composto e terá uma estrutura complexa contendo partes de cada composto de partida (Figura 1).^{2,3} As reações *one-pot* são bastante eficientes, pois, várias ligações C-C e C-X são formadas simultaneamente em um único ambiente químico sem a necessidade de uma sequência reacional para a formação das ligações individuais do produto desejado.⁴ De regra, ocorrem sub-reações entre os reagentes envolvidos, geralmente etapas reversíveis ou em equilíbrio, e apenas a última etapa é irreversível levando à formação da molécula alvo.⁵

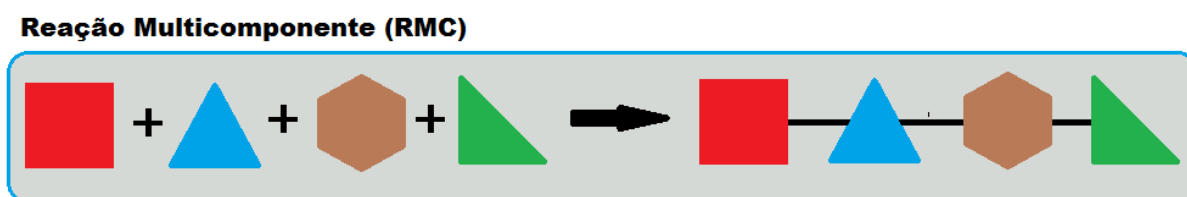


Figura 2. Representação esquemática de uma reação multicomponente.

As reações multicomponentes se mostram mais eficientes em relação a uma síntese linear, uma vez que o produto formado *in situ* em uma etapa serve de reagente para a próxima etapa da síntese, até a formação do produto final (Figura 2). Com isso, as RMCs diminuem etapas de purificação e caracterizações, tornando-as reações bastante convergentes em relação à síntese linear cuja formação do produto final depende do sucesso da etapa anterior. Portanto, pode-se dizer que as RMCs se aproximam de uma “síntese ideal”.¹

¹ Ugi, I.; Dömling, A.; Horl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115

² Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.

³ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083

⁴ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115

⁵ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.

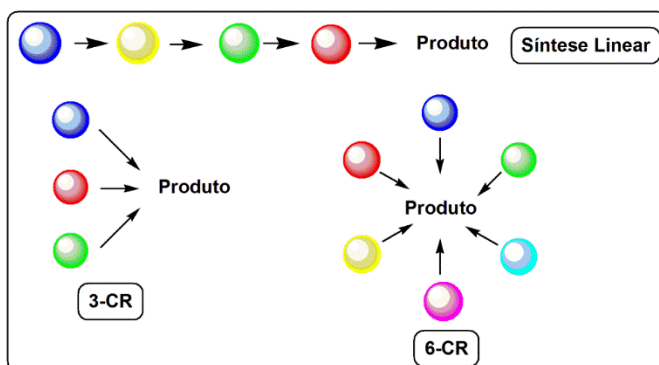


Figura 3. Esquema comparativo de uma síntese linear clássica e uma reação multicomponente (RMC) de 3 e 6 componentes.

É observado uma crescente evolução no número de publicações em periódicos indexados que se referem às reações multicomponentes, especialmente na última década (Gráfico 1). Esses dados mostram a relevância dessas reações na química orgânica sintética atual, onde o número de artigos publicados sobre esse assunto continua em franca expansão nos últimos anos.

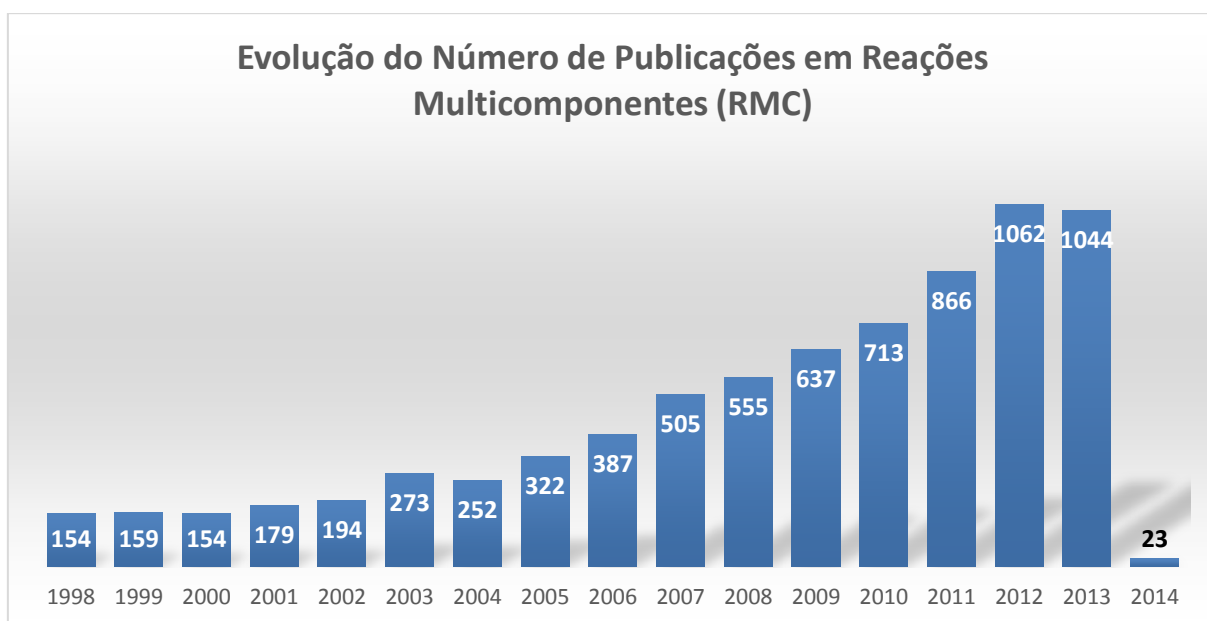


Gráfico 1. Evolução das publicações nos últimos 15 anos sobre reações multicomponentes.

(http://apps.webofknowledge.com/Search.do?product=UA&SID=2BWpZxSdXtZcQNFpxcY&search_mode=GeneralSearch&prID=e32f230e-60f5-4a20-9114-d5c327925c11, pesquisa realizada em 22 de janeiro de 2014, palavra-chave: multicomponent reaction).

As reações multicomponentes apresentam certas características que as tornam mais atrativas comparadas à síntese orgânica costumeira,⁶ tais como: *grau de convergência*, onde o rendimento global é maximizado com a diminuição das etapas reacionais de cada intermediário necessário para a formação do produto desejado;⁷ *simplicidade operacional*, os reagentes são misturados em um único ambiente reacional; *fácil automação*; *economia de átomos*, onde um número máximo de átomos dos reagentes aparece no produto final;⁸ *minimização do desperdício químico*, um dos princípios da química verde.

A demanda crescente da indústria farmacêutica por novos e eficientes fármacos faz com que as RMCs sejam uma importante ferramenta de produção. As RMCs possuem um alto grau de poder exploratório por apresentar uma grande versatilidade e aumentar a complexidade estrutural dos materiais de partida para os produtos.⁹ Ou seja, as variações dos reagentes iniciais permitem a produção de moléculas distintas que podem apresentar atividade biológica relevante.

Na literatura, um dos primeiros trabalhos utilizando RMCs, segundo as normas atuais, foi relatado por Strecker,¹⁰ em 1850, onde se realizou reação entre aminas, aldeídos e cianeto para a formação de α -aminonitrilas, dando início aos estudos relativos a esta nova metodologia de síntese orgânica. Posteriormente, outras reações foram desenvolvidas e bastante estudadas, tais como: Hantzsch (1882),¹¹ Biginelli (1891),¹² Mannich (1912),¹³ Passerini (1921)¹⁴ e Ugi (1959),¹⁵ Esquema 1. Robinson, em 1917, utilizou as RMCs como ferramenta para a síntese de moléculas de produtos naturais, tornando-se o marco inicial de uso desse método sintético para a desenvolvimento de tais moléculas.¹⁶

⁶ Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091.

⁷ Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5439.

⁸ Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.

⁹ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.

¹⁰ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.

¹¹ Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.

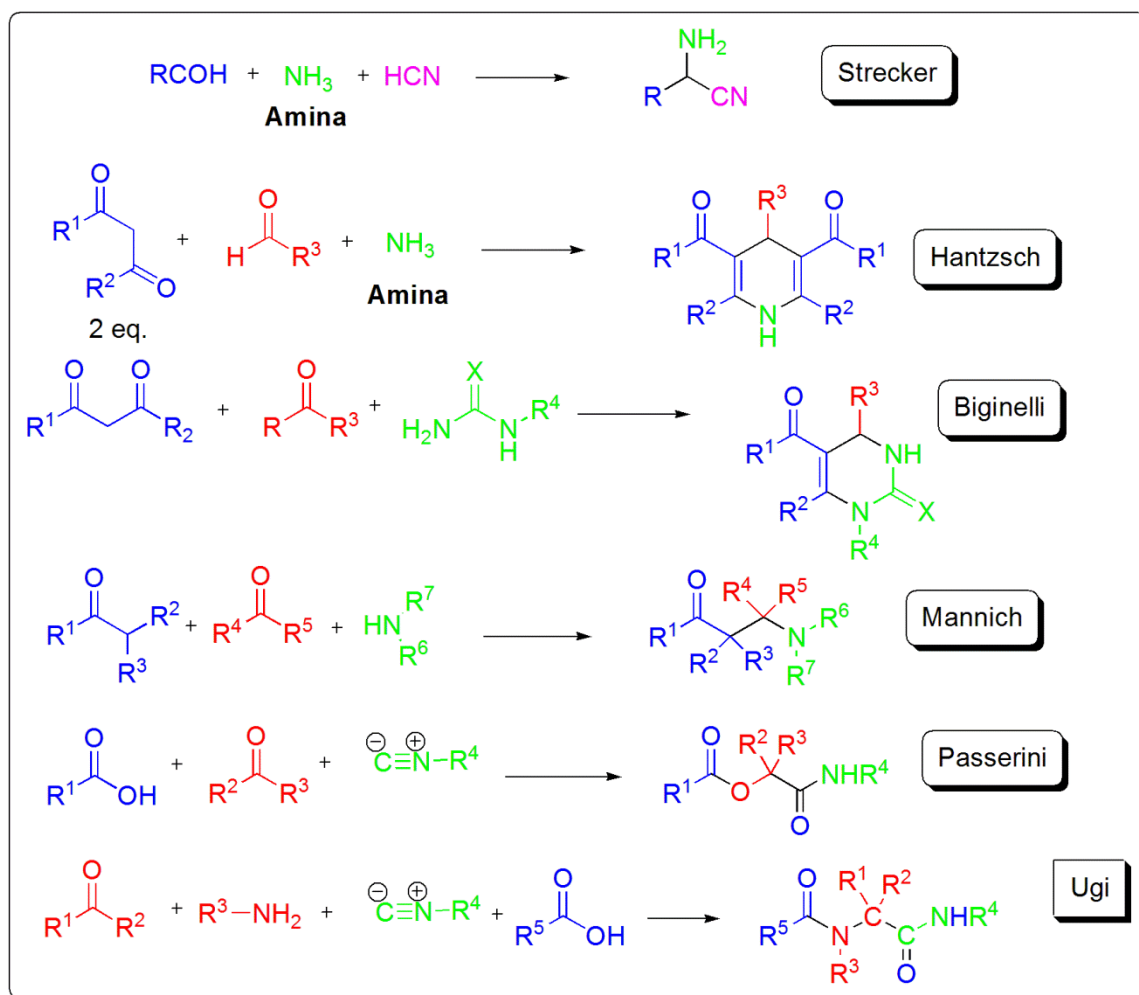
¹² Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317.

¹³ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261.

¹⁴ Passerini, M.; Simone, L.; *Gazz. Chem. Ital.* **1921**, *5*, 126.

¹⁵ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.

¹⁶ Robinson, R. *J. Chem. Soc. (London)* **1917**, *111*, 876.



Esquema 1. Exemplos de Reações multicomponentes (RMCs).

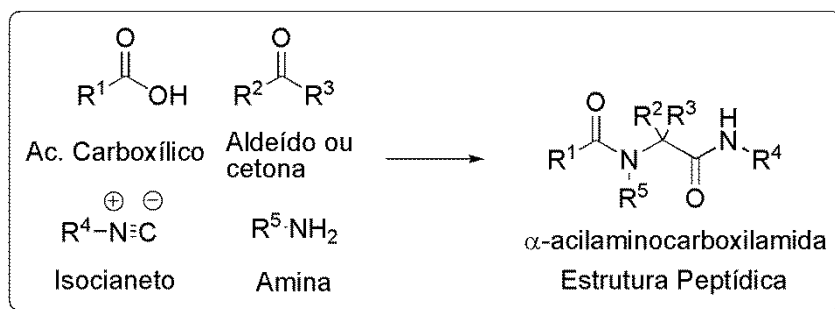
A versatilidade em produzir novas moléculas, a diminuição de tempo de síntese e a facilidade de execução são características que atraem a atenção de vários grupos de pesquisa na busca por novos métodos e o desenvolvimento das técnicas de síntese através das reações multicomponentes (RMCs). Apesar das ótimas características das RMCs na síntese orgânica, existem alguns aspectos negativos, como o baixo controle estereosseletivo e um número limitado de reagentes iniciais para a síntese de novas moléculas.⁵

1.2 Reações Multicomponentes com Isocianetos (RMCI)

Existem várias reações que podem ser classificadas como RMCs, mas, um tipo em particular, apresenta certas características que a torna atrativa para uma

investigação de suas características e reatividade. Essa sub-classe das RMCs é a reação multicomponente com isocianeto (RMCI). Ela é interessante por apresentar uma versatilidade e diversidade quando comparada a outras RMCs.¹⁷ O isocianeto possui grande potencial no desenvolvimento das reações multicomponentes, pois possui uma tolerância por grupos funcionais, há uma diversidade de processos de formação de ligações e apresenta um grau elevado de regio-, quimio- e estereosseletividade em suas reações.

O primeiro pesquisador a utilizar isocianetos em reações multicomponentes foi Mario Passerini (P-3CR)¹⁴ em que isocianetos, cetona (ou aldeídos) e um ácido carboxílico foram colocados em um frasco para gerar α -aciloxiamidas. Seguindo essa nova abordagem de RMC's, Ivar Ugi (U-4CR)¹⁵ acrescentou uma amina como reagente de partida, na qual reagiu com o aldeído, formando uma imina *in situ* e, posteriormente, combinou com o isocianeto e ácido carboxílico para gerar estruturas peptídicas α -acilaminocarboxilamida (Esquema 2).

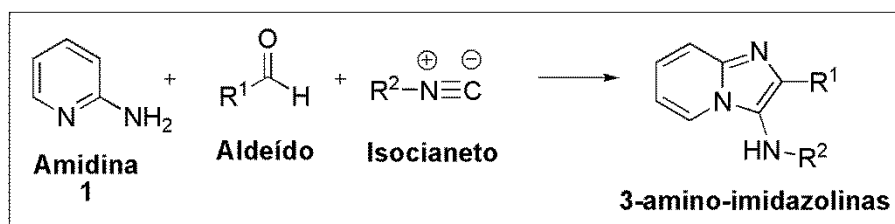


Esquema 2. Reação de Ugi (U-4CR).

Dentre as reações multicomponentes existentes envolvendo isocianetos como reagente, a mais recente é a Groebke-Blackburn-Bienaymé,¹⁸ e envolve uma reação de três componentes, catalisada por ácido de Lewis, Sc(OTf)₃, entre uma amidina **1**, um aldeído e um isocianeto. Essa reação é chamada de Groebke, também conhecida como reação G-3CR, e resulta em uma 3-amidoimidazolina aquiral (Esquema 3).

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

¹⁸ a) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett*, **1998**, *6*, 661; b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635; c) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem.* **1988**, *110*, 2349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.



Esquema 3. Reação de Groebke com três componentes (G-3CR) para a síntese de 3-amino-imidazolininas.

A primeira rota sintética para a formação de isocianetos foi descrita por Lieke,¹⁹ em 1859, na qual foram preparados a partir da reação de iodeto de alila com cianeto de prata. Entretanto, o método mais utilizado dentre as metodologias descritas na literatura até então, é a sua preparação via desidratação de *N*-formamidas, utilizando uma base e um agente desidratante.²⁰

O desenvolvimento de novas metodologias fez com que a biblioteca de isocianetos alcançasse um número de 380 tipos diferentes, aumentando o catálogo de novas moléculas sintetizadas com o seu uso via RMCIs. Além dos isocianetos sintéticos, alguns isocianetos podem ser encontrados na natureza, a maioria oriunda de espécies marinhas. Boa parte desses isocianetos naturais possuem propriedades antibióticas, antifúngicas e antineoplásticas.² Um exemplo de isocianeto natural é o antibiótico Xantocilina **2** encontrado no fungo do solo *Penicillium notatum* (Figura 3).

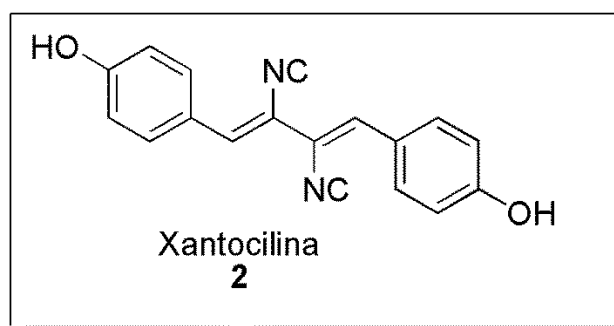


Figura 4. Isocianeto natural, antibiótico Xantocilina **2**.

O isocianeto possui uma estrutura eletrônica peculiar, onde o carbono da isonitrila apresenta uma divalência de carga. Isso faz com que essa classe de

¹⁹ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

²⁰ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, 8, 53.

compostos orgânicos seja a única a apresentar um carbono divalente estável em sua estrutura.² Nenhuma outra molécula, com exceção do monóxido de carbono e carbenos divalentes, reagem simultaneamente no mesmo átomo com nucleófilos e eletrófilos, gerando os chamados α -adutos.¹⁷

As RMCI são interessantes ferramentas da indústria farmacêutica para a descoberta de novos fármacos por sua alta capacidade combinatória para a formação de novas moléculas. Tais reações são usadas para a formação de um conjunto diversificado de heterociclos e para a construção de moléculas complexas que apresentam funções diversas, por meio de uma síntese orientada.²¹ Podemos citar alguns exemplos de moléculas que foram sintetizadas por meio das RMCI com interesse da indústria farmacêutica: Boceprevir (**3**), Vildagliptin (**4**), Omuralide (**5**), Crixivan (**6**), Caspase 3 (**7**), Figura 4.

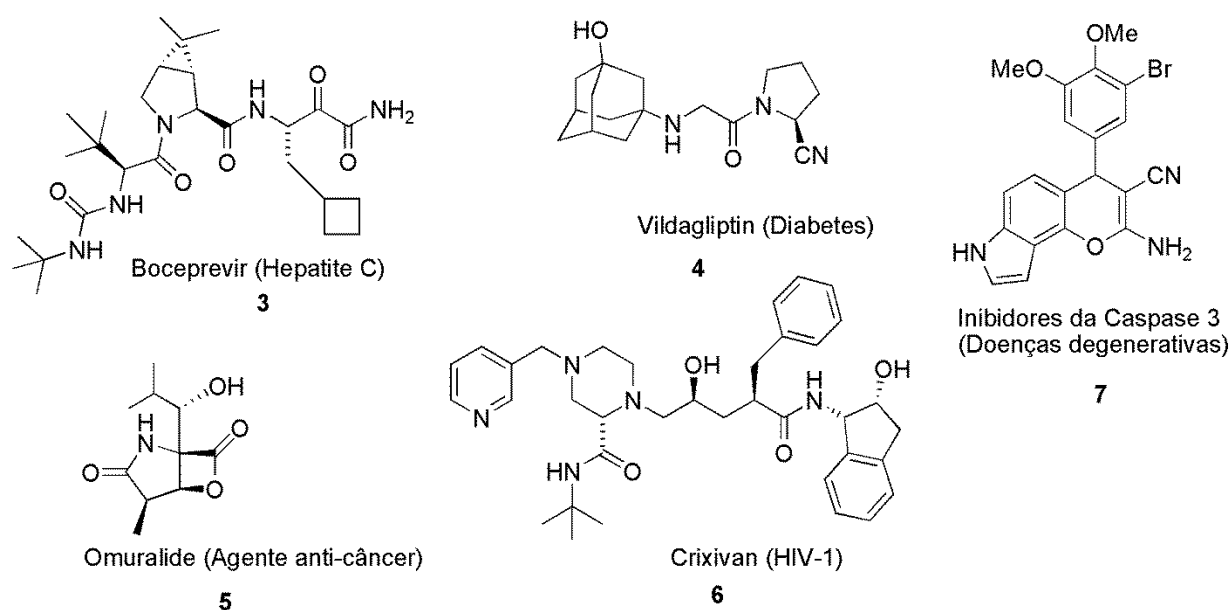


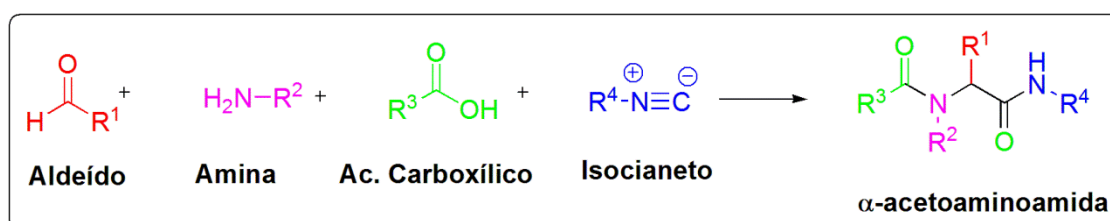
Figura 5. Moléculas sintetizadas por RMCI com propriedades farmacológicas de interesse da indústria farmacêutica.

Dentre as diversas reações multicomponentes com isocianeto existentes, a reação de Passerini e de Ugi são as que possuem maior destaque, tendo um avanço considerável no último século.

²¹ Berkel, S. S. v.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjer, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 19, 3543.

1.3 Reação de Ugi

A reação de Ugi, também conhecida como U-4CR, foi relatada pela primeira vez por Ivar Ugi, em 1959.¹⁵ Esta reação “one-pot” envolve uma amina, um aldeído ou cetona, um isocianeto e, geralmente, um ácido carboxílico, para gerar um produto único de condensação, no caso, um α -acetoaminoamida (peptóide), Esquema 4. O grupo amino pode ser facilmente variado utilizando aminas primárias e secundárias, hidrazinas, diaziridinas e hidroxilaminas. Também pode-se variar o grupo ácido carboxílico.



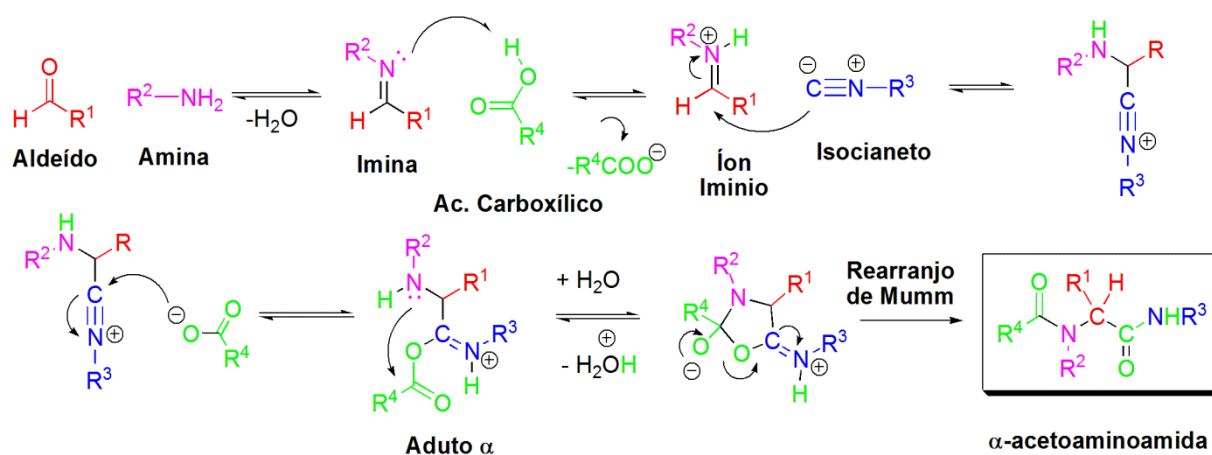
Esquema 4. Reação de Ugi (U-4CR).

As reações multicomponentes, em especial a reação de Ugi (U-4CR), possui um grande potencial no desenvolvimento de novas moléculas devido as possíveis mudanças dos reagentes iniciais para a realização da síntese. A simples mudança de apenas um componente geram 4 novas possíveis estruturas moleculares, criando assim uma biblioteca de compostos que podem ser usados em testes biológicos para se investigar uma possível ação farmacológica.

O mecanismo desta reação é parcialmente elucidado, mas a sequência reacional e os intermediários envolvidos são bem conhecidos.²² O Esquema 5 ilustra um mecanismo plausível para a formação do peptóide via reação de Ugi (U-4CR). A primeira etapa é a condensação de um aldeído ou cetona com uma amina gerando uma imina. Posteriormente, esta é protonada pelo ácido carboxílico, aumentando a eletrofilicidade e a polarização da ligação C=N. O íon imínio formado *in situ* sofre um ataque nucleofílico do carbono do isocianeto e posterior adição α com o ânion carboxilato do ácido. O aduto α pode ser visto como um hetero análogo de um

²² a) Chéron, N; Ramozzi, R.; El Kaïm, L; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361. b) Ugi, I.; Kaufhold, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 709, 11.

anidrido ácido, onde o átomo de oxigênio foi substituído por um grupo NR.² Finalmente, o *pseudo* anidrido formado sofre um ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio da antiga imina, conhecido como rearranjo de Mumm.²³ Todas as etapas anteriores estão em equilíbrio, apenas a última etapa que gera o produto de Ugi α -acetoaminoamida, é irreversível.



Esquema 5. Mecanismo da Reação de Ugi (U-4CR).

As condições ideais para a reação de Ugi foram estudadas e descobriu-se que solventes polares próticos de baixo peso molecular, como metano e etanol, são preferencialmente utilizados.²⁴ Solventes polares apróticos também são usados, como diclorometano, THF, clorofórmio e dioxano. A adição de ácido de Lewis também pode ser vantajosa, interagindo com os intermediários formados, particularmente na ativação da ligação C=N da imina. O micro-ondas também é uma ferramenta utilizada para diminuir o tempo reacional.²⁵

A reação U-4CR é uma poderosa ferramenta de síntese pois uma nova ligação C-C e várias outras ligações C-heteroátomo são formadas. A economia de átomos é evidente, já que apenas uma molécula de água é perdida no processo reacional e 4 novas ligações químicas são formadas. Tais características tornam a reação de Ugi U-4CR um excelente método de síntese de novos fármacos ou produtos naturais.

A química combinatória mostrou ser uma forte ferramenta na síntese de novas moléculas e na busca de novos fármacos, mas o poder exploratório da reação

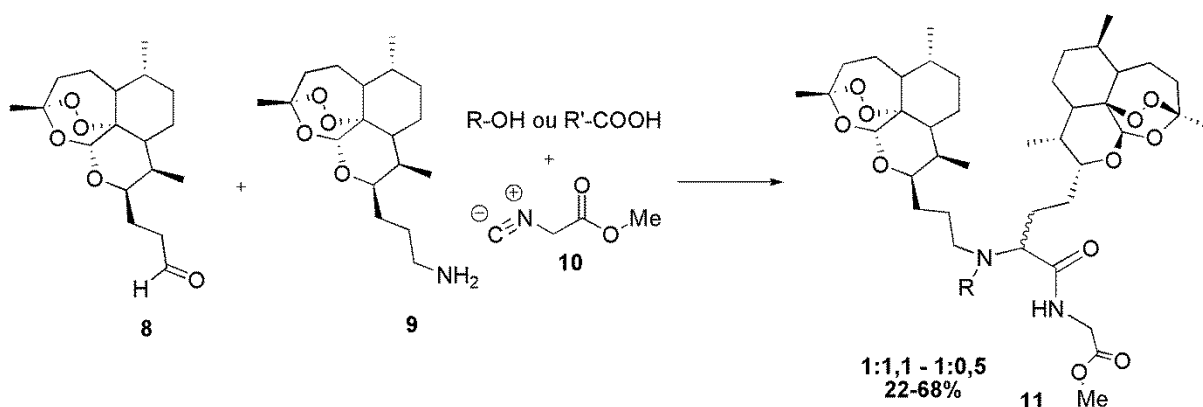
²³ Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 887.

²⁴ Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6075.

²⁵ Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Diversity* **2009**, 12, 71.

U-4CR foi reconhecido antes de tal conhecimento. Ugi iniciou os trabalhos nessa nova abordagem com a síntese da xilocaína e alguns derivados²⁶ via reação *one-pot*, servindo de base para a indústria farmacêutica produzir uma variedade de compostos com ação terapêutica, variando os reagentes de partida.

Recentemente, Sasaki e colaboradores²⁷ sintetizaram dímeros de artemisinina **11** via reação de Ugi e testaram sua ação contra dois tipos de linhagens de células humanas de câncer de mama (Esquema 6). Após purificação cromatográfica, obteve-se 6 compostos com rendimentos de 22-68% e proporções de 1:1,1 a 1:0,5. Tais compostos apresentaram uma forte atividade anticancerígena. Os resultados deste estudo mostram que uma simples reação *one-pot* podem gerar moléculas com grande potencial farmacológico.



Esquema 6. Síntese de dímeros de artemisinina **11**.

1.4 Reações de Ugi Catalisadas por Ácido de Lewis

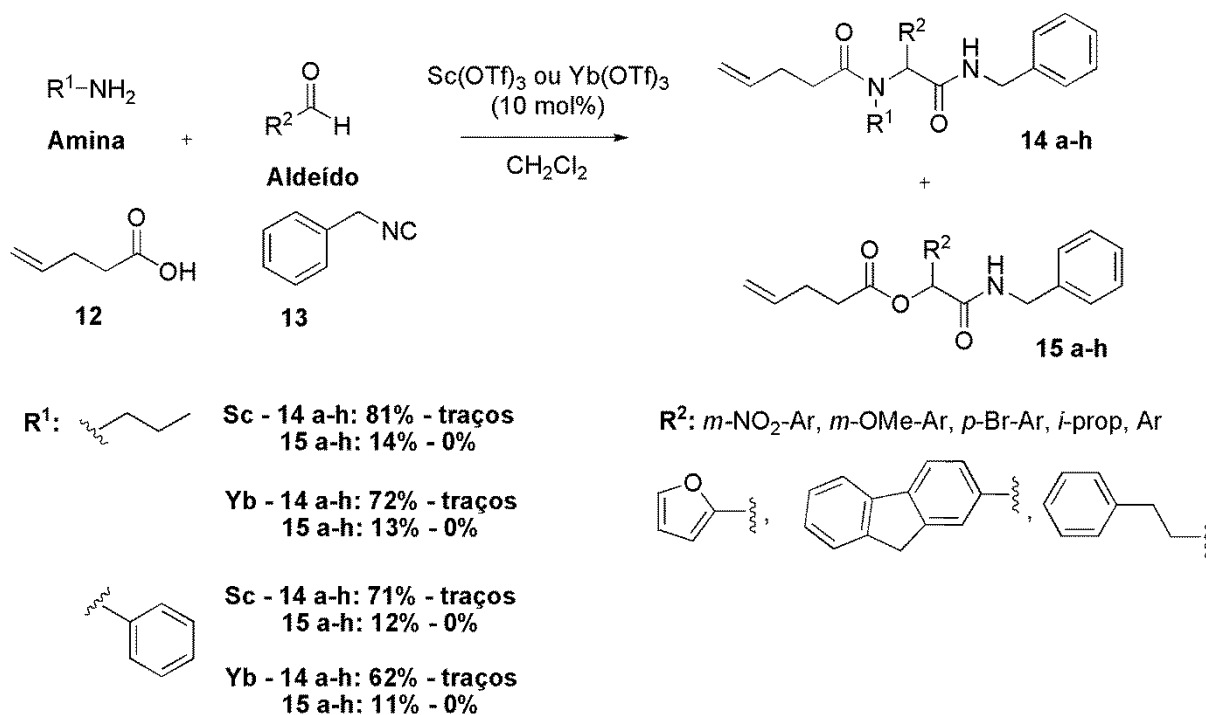
Apesar das reações multicomponentes com isocianetos permitirem a síntese de diversas moléculas com grande potencial farmacológico em poucas etapas reacionais de síntese, o grande problema se encontra no controle estereoquímico que ainda é um desafio a ser estudado. Nas reações de Ugi um novo centro estereogênico é formado quando utilizados aldeídos diferentes do paraformaldeído, mas boa parte das reações descritas na literatura apresentam pouca ou ausência de controle estereoquímico sem a utilização de um auxiliar quiral em sua síntese.

²⁶ Ugi, I.; Steinbruckner, C. DE-B 1, 103, 337, **1959**.

²⁷ Sasaki, T.; Wang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4424.

A abordagem tradicional em se induzir seletividade nas reações multicomponentes com isocianetos foi proposta por Ivar Ugi, utilizando reagentes quirais como materiais de partida. A utilização de ácido de Lewis é feita quando os rendimentos reacionais e a estereosseletividade são limitados. No caso, quando utilizados aldeídos aromáticos ou cetonas como composto carbonilado da reação, a imina intermediária gerada *in situ* (menos reativa) é ativada pelo ácido de Lewis.

Em 2008, Sello e colaboradores²⁸ utilizaram triflatos de escândio III (Sc(OTf)₃) e itérbio (Yb(OTf)₃), em quantidades estequiométricas, nas reações de Ugi (U-4CR) com aldeídos aromáticos (Esquema 7). O experimento consistiu na reação do benzilisocianeto **13**, ácido 4-pentanóico **12**, duas aminas diferentes, benzilamina e *n*-butilamina, e uma variedade de aldeídos. Em todos os casos, Sc(OTf)₃ apresentou melhores rendimentos em relação ao Yb(OTf)₃. Apesar de satisfatórios, os rendimentos ainda são modestos, considerando que uma das justificativas para tal desempenho foi a competição existente com a reação de Passerini (P-3CR).



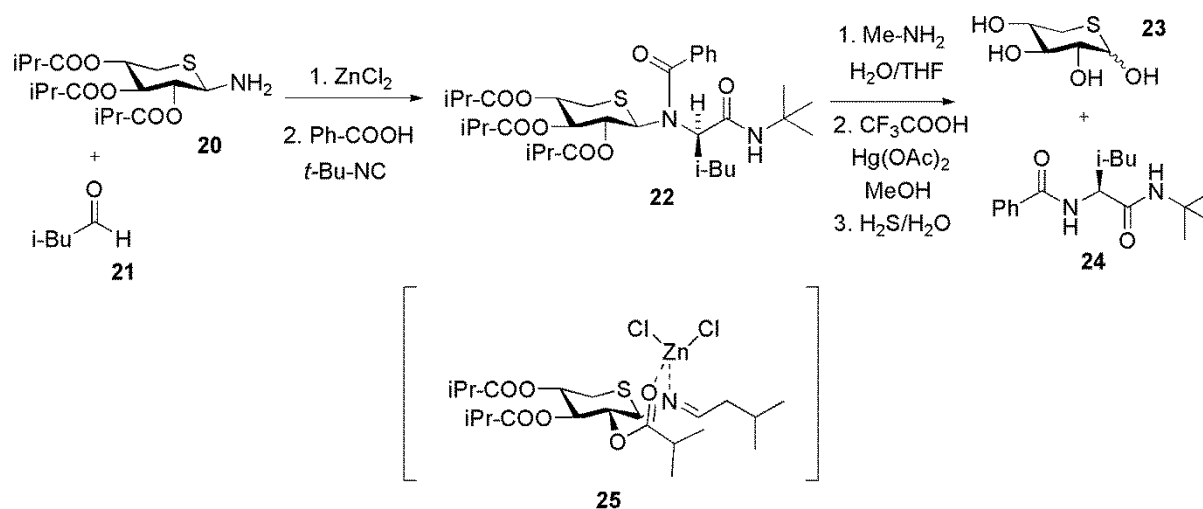
Esquema 7. Reação de Ugi (U-4CR) catalisada por Sc(OTf)₃ e Yb(OTf)₃.

Os efeitos dos ácidos de Lewis foram estudados para se observar em qual momento sua atuação é relevante nos rendimentos observados. Eles observaram

²⁸ Okandeji, B. O.; Gordon, J. R.; Sello, J. K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5595.

que a condensação para a formação da imina é rápida, mas a adição do isocianeto à iminia é relativamente lenta. Eles consideram que o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ativa a imina, pois, a formação da imina na ausência da $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ e a adição do mesmo na pré-condensação tiveram pouca influência nos rendimentos.

Em 2002, Ugi e colaboradores²⁹ utilizaram o 1-amino-5-desoxi-5-tiol-2,3,4-O-isobutanoílo- β -D-xilopiranosose **20** como amina quiral obtendo-se bons rendimentos, 92%, e excelentes diastereoseletividades de 92% *d.e.* (*d.r.* 24:1) do produto de Ugi **22** (Esquema 8).



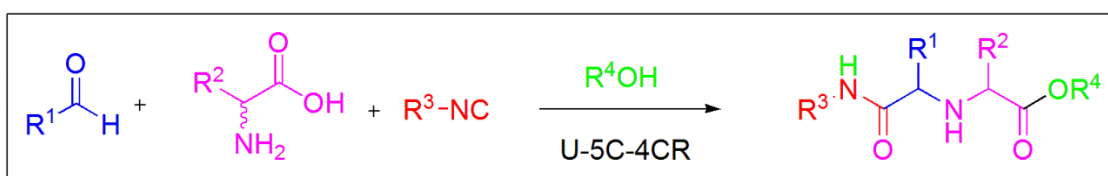
Esquema 8. Reação de Ugi diastereosseletiva catalisada por ZnCl_2 .

A tiopiranosilamina quiral **20** sofre uma condensação com o aldeído **21** que é convertido em uma imina. O ácido de Lewis atua nessa etapa reacional, onde o complexo formado com o cloreto de zinco aumenta a rigidez do intermediário **25**, bem como ativa a ligação $\text{C}=\text{N}$. Assim, no passo da adição- α , a função pró-quiral da imina está fixada ao auxiliar quiral e o grupo isopropil éster acaba bloqueando uma das faces enantiotópicas da imina nessa estrutura cíclica e rígida do complexo, favorecendo a aproximação do isocianeto pela outra face.

²⁹ Ross, G. F.; Herdtweck, E.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6127.

1.5 Reação de Ugi com Aminoácidos (U-5C-4CR)

Uma variação das reações de Ugi que é estudada nos últimos anos é a utilização de aminoácidos naturais. Essa variação da reação de Ugi é conhecida como U-5C-4CR e consiste em uma reação “one-pot” envolvendo quatro componentes/reagentes (4C) e cinco grupos funcionais (5C).³⁰ Esse procedimento incide na utilização de um aminoácido com dois centros reativos na mesma molécula, os grupos amina e ácido carboxílico. Assim, como o produto de adição do α -amino ácido, aldeído e o isocianeto não podem passar pelo rearranjo de Mumm, um solvente alcóolico age como um nucleófilo, resultando em ácidos 1-1'amidodicarboxílicos, diferentemente das reações tradicionais de Ugi (U-4CR) que levam a formação de peptóides (Esquema 9).



Esquema 9. Reação de Ugi com α -aminoácidos (U-5C-4CR).

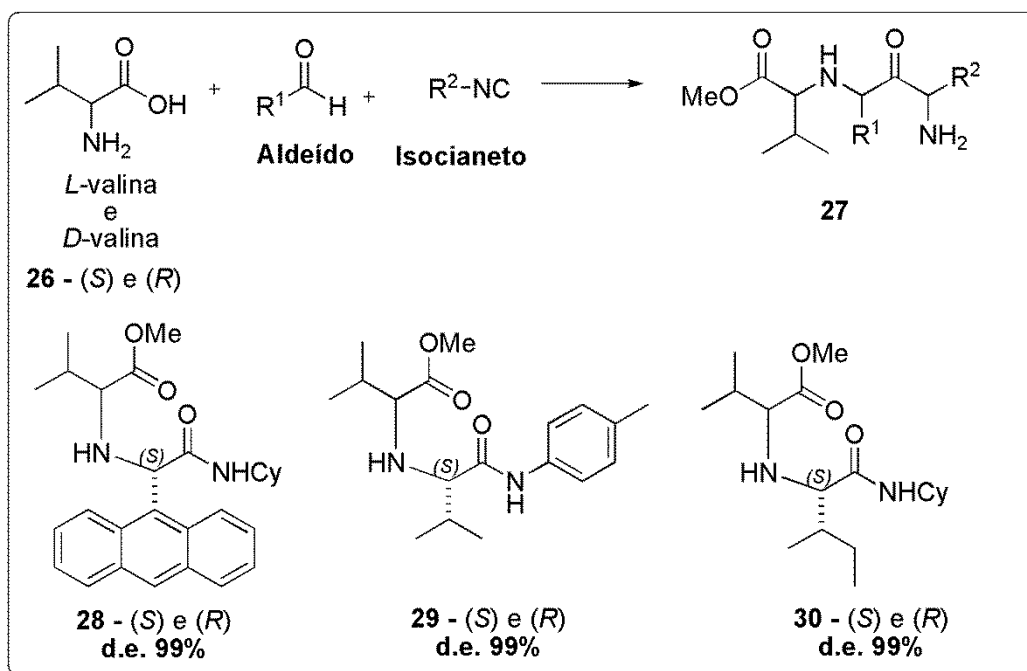
Em 2003, Sung e colaboradores³¹ prepararam diversos pares enantioméricos análogos de ácidos α,α' -iminodiacético **26** através da reação de Ugi (U-5C-4CR) altamente diastereosseletiva (Esquema 10). Tal interesse nos análogos de ácidos α,α' -iminodiacético **26** está no fato desses compostos apresentarem diversas atividades biológicas.^{32,33}

³⁰ Ugi, I.; Demharter, A.; Hörl, W.; Schmid, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657.

³¹ Sung, K.; Chen, F.-L.; Chung, M.-J. *Mol. Diversity* **2003**, *6*, 213.

³² Patchett, A. A.; Harris, E.; Tristram, E. W.; Wyvratt, M. J.; Wu, M. T.; Taub, D.; Peterson, E. R.; Ikeler, T. J.; Broeke, J. T.; Payne, L. G.; Ondeyka, D. L.; Thorsett, E. D.; Greenlee, W. J.; Lohr, N. S.; Hoffsommer, R. D.; Joshua, H.; Ruyle, W. V.; Rothrock, J. W.; Aster, S. D.; Maycock, A. L.; Robinson, F. M.; Hirschmann, R.; Sweet, C. S.; Ulm, E. H.; Gross, D. M.; Vassil, T. C.; Stone, C. A. *Nature* **1980**, *288*, 280.

³³ Maycock, A. L.; DeSousa, D. M.; Payne, L. G.; Broeke, J. T.; Wu, M. T.; Patchett, A. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *102*, 963.

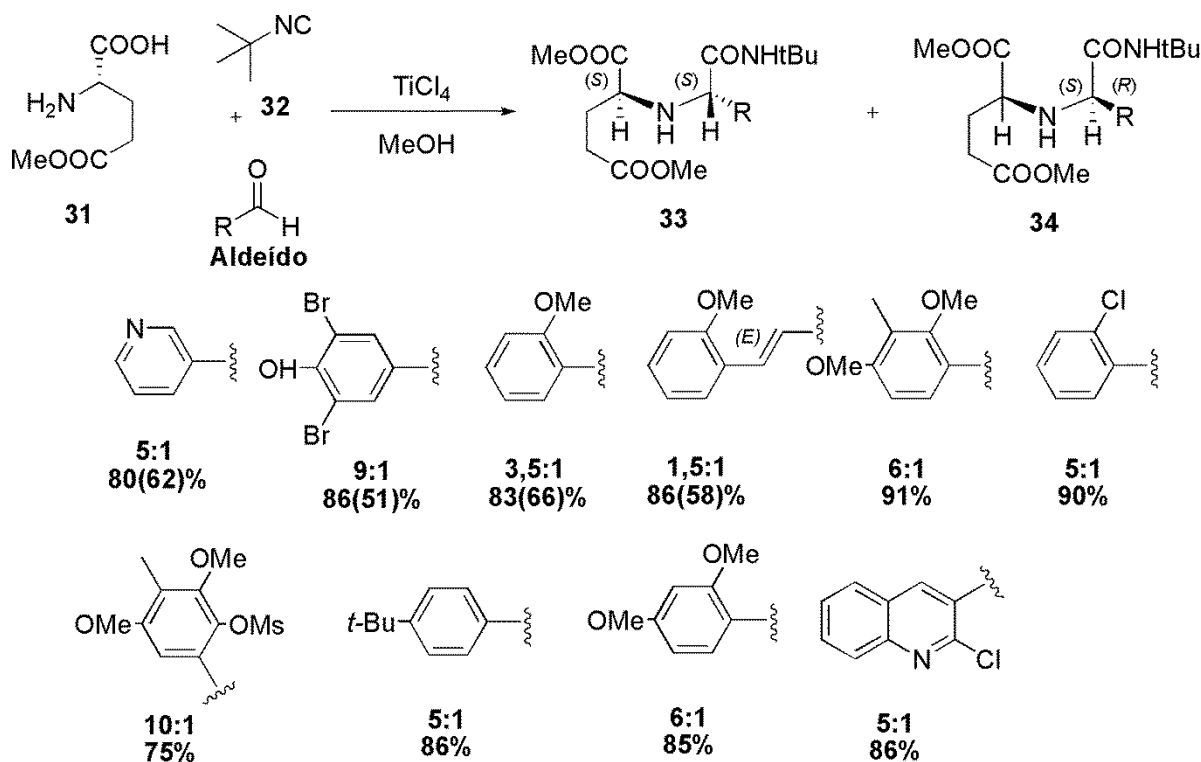


Esquema 10. Síntese diastereosseletiva de análogos α, α' -iminodiacético via reação de Ugi (U-5C-4CR).

Nesse trabalho, foram utilizados a (*L*)-valina e (*D*)-valina **26** como aminoácido e diferentes isocianetos e aldeídos, na presença do metanol, que atuou como solvente e o quarto componente da reação. Alguns aldeídos volumosos foram usados para ser observada sua influência na diastereosseletividade dos produtos formados em relação ao tamanho dos reagentes. Dentre eles, o 9-antranilaldeído, o aldeído 2-*S*-metilpropionico e isobutiraldeído, contendo grupos bastante volumosos, apresentaram excelentes excessos diastereoisoméricos (99%) utilizando ambos enantiômeros do aminoácido valina.

Em 2004, Ciufolini e colaboradores³⁴ descobriram que há uma indução diastereoisomérica preferencial para o isômero (*S,S*) quando realizada a reação de Ugi com (*S*)- α -aminoácidos, particularmente o (*S*)-5-metil-glutamato **31**, aldeídos aromáticos, e o *tert*-butilisocianeto **32**, catalisadas por TiCl_4 em metanol (Esquema 11).

³⁴ Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3281.

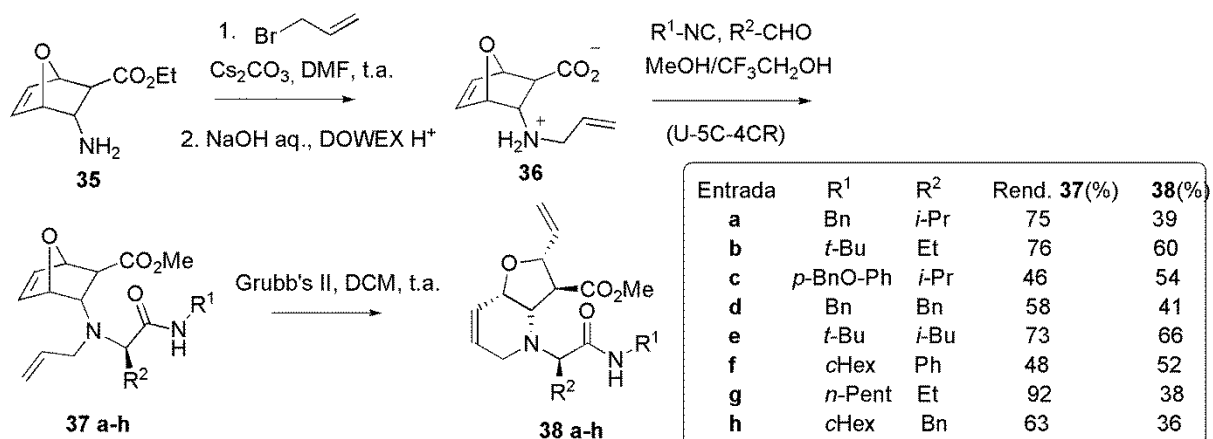


Esquema 11. Reação de Ugi (U-5C-4CR) diastereosseletiva, catalisada por TiCl_4 e entre parênteses os rendimentos sem catalisador.

Os estudos mostraram que as transformações foram feitas em menos de 24 horas e os rendimentos, comparados a reação sem a presença de catalisador, praticamente dobraram. Apesar dos resultados positivos em relação aos rendimentos, o uso do TiCl_4 apresentou baixas mudanças nas proporções diastereoisoméricas, quando comparadas às reações sem a presença de ácido de Lewis.

Em 2012, Basso e colaboradores³⁵ sintetizaram ácidos *N*-alil-3-*endo*-amino-7-oxabicyclo[2.2.1]hep-5-ene-2-*exo*-carboxílicos utilizando, inicialmente, a reação de Ugi U-5C-4CR com vários aldeídos e isocianetos para formar adutos de Ugi **37a-h**. Posteriormente, estes adutos foram submetidos a reações de metátese de olefinas usando catalisadores de Grubbs de 2^a geração para formar os derivados bicíclicos *cis*-fundido hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina **38a-h** em rendimentos que variaram de 36-66% (Esquema 12).

³⁵ Sanaglia, L.; Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6516.



Esquema 12. Rota sintética para a formação dos derivados hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina **38a-h**.

Os primeiros passos consistiram na alquilação do aminoéster **35** com brometo de alila seguido para a reação de hidrólise para a formação do aminoácido *N*-alílico protonado **36**. Em seguida, o composto **36** foi submetido à reação de Ugi (U-5C-4CR) com vários isocianetos e aldeídos formando os adutos de Ugi **37a-h** em rendimentos que variaram de 46-92% e boa seletividade dos produtos. Uma vez otimizadas as condições reacionais, a abertura do anel bicíclico foi feita utilizando o catalisador de Grubbs de segunda geração formando os derivados hexaidrofuro[3,2-*b*]piridina **38a-h**.

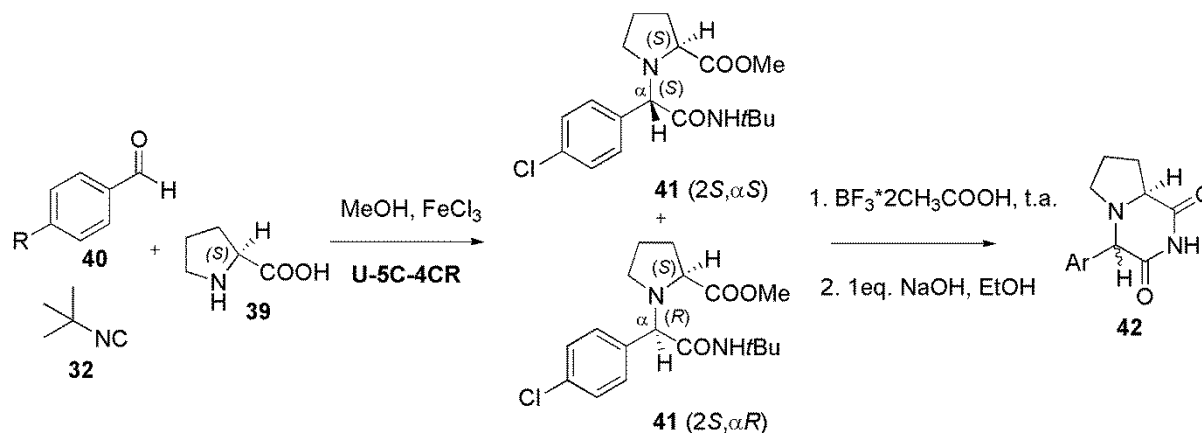
Uma das aplicações promissoras da reação de Ugi (U-5C-4CR) consiste na sua aplicação para síntese de derivados bicíclico 2,6-dicetopiperazinas (2,6-DKP). As DKP's são conhecidas por possuírem diversas atividades farmacológicas tais como: antitumoral, anticonvulsivantes e antivirais. Trabalhos recentes sobre os compostos do tipo 2,6-DKP mostraram sua alta eficiência para atuar como anticonvulsivante.³⁶

Recentemente, Dawidowski e colaboradores³⁷ sintetizaram várias DKP's através de uma sequência reacional envolvendo três etapas: a primeira consiste na reação de Ugi (U-5C-4CR), a segunda é a *tert*-butilação de *N*-amida e por último,

³⁶ (a) Dawidowski, M.; Herold, F.; Chodkowski, A.; Kleps, J.; Szulczyk, P.; Wilczek, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4859; (b) Dawidowski, M.; Herold, F.; Chodkowski, A.; Kleps, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 347.

³⁷ Dawidowski, M.; Herold, F.; Wilczek, M.; Turło, J.; Chodkowski, A.; Gomółka, A.; Kleps, J.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8222.

uma ciclo condensação intramolecular, formando os biociclos 2,6-DKP com substituintes em C-4 (Esquema 13).



Esquema 13. Síntese de 2,6-DKP a partir da reação de Ugi diastereosseletiva (U-5C-4CR).

Inicialmente, foi realizado um estudo com diferentes ácidos de Lewis na condensação de α -amino ácido, no caso a (*S*)-prolina **39**, com 4-clorobenzaldeído, *tert*-butilisocianeto **32**, e metanol formando o aduto de Ugi **41**. Os melhores resultados foram obtidos com FeCl_3 o qual apresentou rendimentos de 72-82% e proporção diastereoisomérica de 4:1 para o isômero (2*S*- α *S*). Posteriormente, variou-se os aldeídos, os α -aminoácidos secundários e o isocianeto, gerando uma biblioteca de compostos e indicando a boa reprodutibilidade da reação.

Uma outra promissora aplicação dos produtos de Ugi (U-5C-4CR) é a sua utilização como organocatalisadores, ramo este da Química Orgânica que tem se desenvolvido muito nos últimos 13 anos, a Organocatálise. Isso porque a reação de Ugi (U-5C-4CR) fornece como produto aminoésteres secundários não naturais que podem ser facilmente hidrolisados, gerando aminoácidos com a função amina secundária, importante para ativação de reações orgânicas que passam por intermediários enaminas, e aplicados similarmente ao uso do aminoácido secundário natural (*S*)-prolina.

1.6 Organocatálise

A organocatálise traz o uso de moléculas orgânicas de baixo peso molecular, sem a presença de metais, em quantidades catalíticas para acelerar, catalisar, reações orgânicas.³⁸ Um dos principais objetivos do uso dessa nova abordagem é a síntese de moléculas quirais de uma maneira eficiente, rápida e estereosseletiva, de modo a complementar os tradicionais enfoques da catálise assimétrica.³⁹ Os organocatalisadores podem ser vistos como formas reduzidas de enzimas.⁴⁰ Assim, os organocatalisadores possibilitam atingir resultados similares ou superiores em várias condições reacionais que, geralmente, são insustentáveis para as enzimas.⁴¹

Os organocatalisadores detêm um importante papel na síntese assimétrica, promovendo a formação de moléculas com altos excessos enantioméricos através da reorganização de estados de transição (ET) ou formação de intermediários capazes de induzir enantio e diastereosseletivamente a formação de novos centros estereogênicos dos produtos desejados.

Algumas características oriundas dos organocatalisadores as tornam atrativas para realização de estudos relacionados, tais como: geralmente, as moléculas utilizadas são estáveis ao ar atmosférico, não-toxicas, baixo custo agregado e passíveis de serem recuperadas ao término das reações.

Atualmente, diversos tipos de organocatalisadores foram sintetizados e aplicados em diversas reações orgânicas, tendo como objetivos investigar sua eficiência na formação dos produtos (rendimentos) bem como na diastereosseletividade. As reações mais estudadas são: Mannich,⁴² aldol,⁴³ Henry⁴⁴ (nitro-aldol), adição de Michael,⁴⁵ Diels-Alder,⁴⁶ dentre outras.

³⁸ a) Dalko, P.I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. b) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346.

³⁹ Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.

⁴⁰ Breslow, R. *Science* **1982**, *218*, 532.

⁴¹ Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3403.

⁴² Kano, T.; Song, S.; Kubota, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1191.

⁴³ Rohr, K.; Mahrwald, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2180.

⁴⁴ Chen, X.; Wang, J.; Zhu, Y.; Shang, D.; Gao, B.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10896.

⁴⁵ a) Wng, C.; Yang, X.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4832. b) Chen, F.; Gong, P.; Gao, Y.; Zhang, H.; Zhou, A. *Mini-Rev. in Org. Chem.* **2013**, *10*, 207.

⁴⁶ Jia, Z.; Jiang, H.; Li, J.; Gschwend, B.; Li, Q.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053.

Os organocatalisadores podem catalisar as reações químicas orgânicas através de cinco modos de ativação divididos em duas grandes classes:

1. Catálise Covalente: Ocorre a formação de um complexo ativado por meio de ligações covalentes formadas entre o catalisador e o substrato da reação.

- Catálise via enamina;⁴⁷
- Catálise via íon imínio;⁴⁸
- Catálise via SOMO;⁴⁹

2. Catálise Não-Covalente: O estado de transição é estabilizado por interações fracas, entre os reagentes e o organocatalisador, sem a formação de ligações covalente.

- Catálise via ligação de hidrogênio;⁵⁰
- Catálise via contra-íon;⁵¹

Esses cinco diferentes modos de ativação descritos na literatura apresentam um mecanismo específico de ação e levam ao desenvolvimento de novos organocatalisadores ou novas famílias de organocatalisadores, alguns até com características estruturais definidas, que podem ser aplicados na síntese orgânica assimétrica.⁵²

Aqui será abordado o modo de ativação através da catálise via intermediários enaminas, uma vez que reação de Ugi (U-5C-4CR) aqui estudada fornece como produto aminoésteres secundários não naturais, potenciais organocatalisadores que poderão mimetizar a ação do aminoácido secundário natural (S)-prolina, bastante explorado em Organocatálise.

⁴⁷ Rapún-Martín, R.; Fan, X.; Sayalero, S.; Bahramnejad, M.; Cuevas, F.; Pericàs, M. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8780.

⁴⁸ 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.

⁴⁹ Beel, R.; Kobiálka, S.; Schmidt, M. L.; Engeser, M. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3293.

⁵⁰ Berkessel, A.; Roland, K.; Nudörfl, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4195.

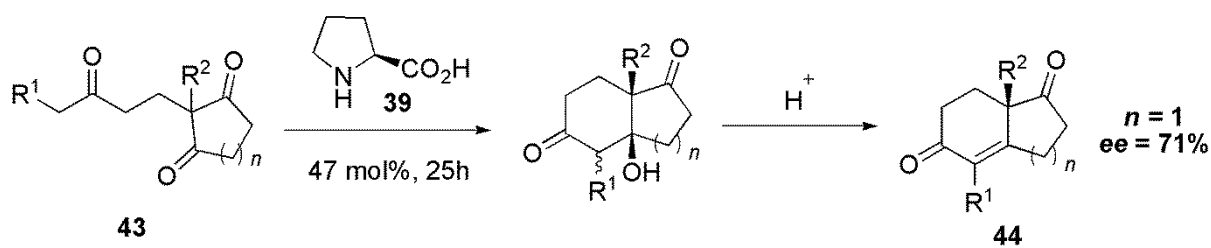
⁵¹ Guo, B.; Schwarzwald, G.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5675.

⁵² McMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304.

1.7 Aminas secundárias em Organocatálise: Indução via Intermediário Enaminas

Na década de 70, dois grupos de pesquisa⁵³ foram os primeiros, concomitantemente, a utilizar os conceitos da organocatálise em relação ao uso de pequenas moléculas orgânicas em reações assimétricas, empregando aminas quirais na síntese orgânica. A reação estudada foi a anelação de Robinson para a construção estereosseletiva dos anéis C e D de esteroides.

Hajos-Parrish e Eder-Sauer-Wiechert⁵³ colocaram a tricetona **43** na presença de quantidades subestequiométricas da (S)-prolina **39**, que após tratamento ácido gerou a enona **44** com 71% excesso enantiomérico (Esquema 14).

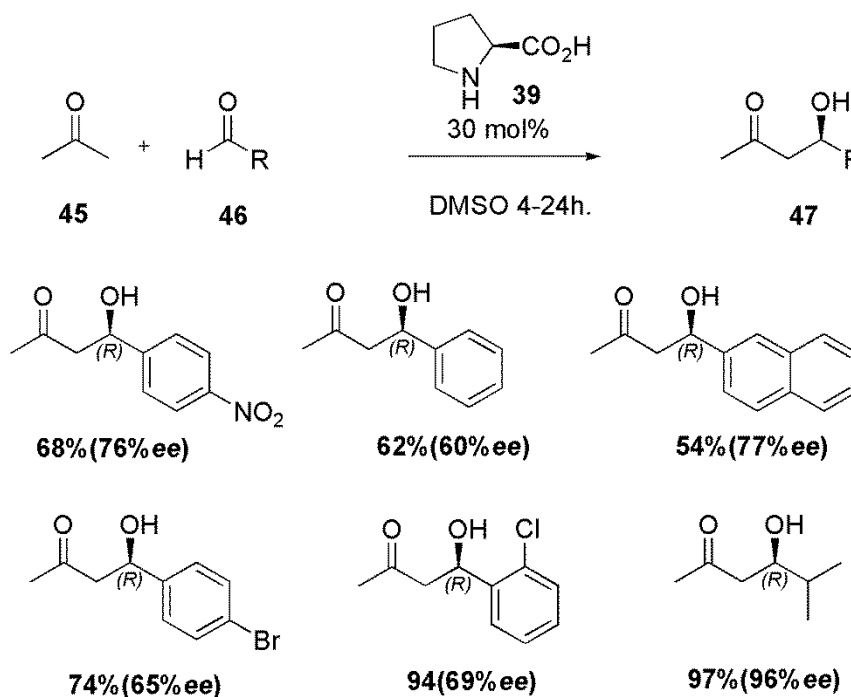


Esquema 14. Primeira reação de aldol intramolecular catalisada pela (S)-prolina.

Apesar dos bons resultados obtidos naquela época, a utilização de moléculas orgânicas quirais como indutores de enantiosseletividade ficou adormecida por cerca de 30 anos, sendo retomada no ano de 2000 a partir dos trabalhos de List e Barbas III.⁵⁴ Assim, o trabalho consistiu no estudo da reação de adição aldólica intermolecular, entre a acetona **45** e aldeídos aromáticos e alifático, catalisadas por (S)-prolina. Os produtos de aldol foram isolados em rendimentos de moderados a bons (54-94%) e excessos enantioméricos (60-96%), Esquema 15.

⁵³ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.

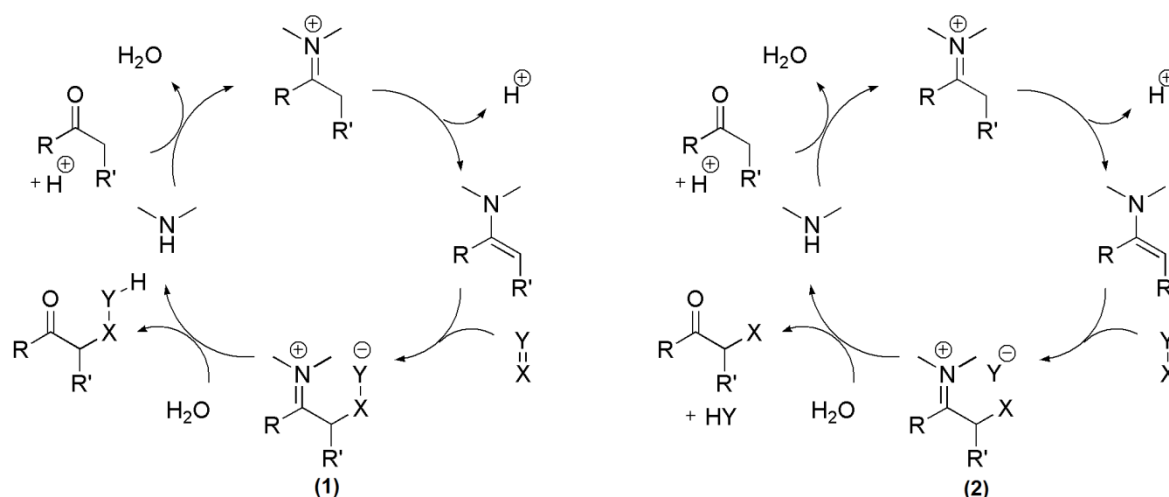
⁵⁴ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.



Esquema 15. Primeiro estudo da reação de aldol intermolecular utilizando organocatalisadores.

Diversos mecanismos de ação estão envolvidos no processo de organocatálise. Em sua grande maioria, os organocatalisadores apresentam em sua estrutura molecular a função amina secundária, especialmente os organocatalisadores derivados da (*L*)-prolina. Com isso, as reações geralmente envolvem a formação de intermediários enamina, através de reação de condensação entre a função amina secundária com aldeídos e cetonas para posterior adição ou substituição nucleofílica dependendo da natureza do reagente utilizado e do tipo de reação desejada, formando uma nova ligação C-C (Esquema 16).⁵⁵

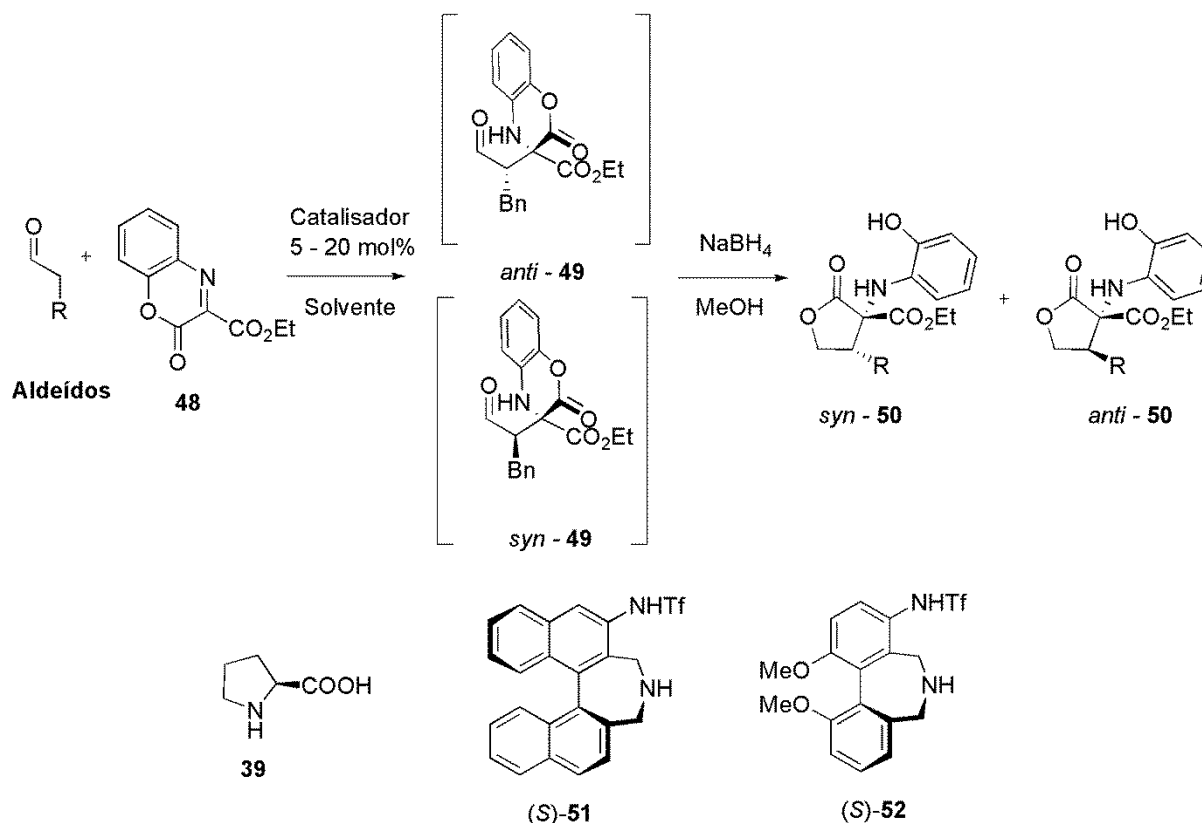
⁵⁵ Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.



Esquema 16. Ciclo catalítico via enamina por adição nucleofílica (1) e substituição nucleofílica (2).

Em 2012, Kano e colaboradores⁵⁶ realizaram a síntese assimétrica da lactona **50** através da reação de Mannich entre a cetamina **48** e aldeídos, organocatalisada pela (*L*)-prolina ou um auxiliar quiral tipo aminossulfonamida (*S*)-**51** e (*S*)-**52**, seguida da reação de aminação redutiva. As lactonas foram isoladas com 79-59% de rendimentos e seletividade 20:1 *syn:anti*, com a *L*-prolina **39**, e 1:20 *syn:anti*, com o (*S*)-**52** (Esquema 17).

⁵⁶ Kano, T.; Song, S.; Kubota, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1191.



Esquema 17. Síntese assimétrica de lactonas a partir da reação de Mannich utilizando *L*-prolina **39**, (*S*)-**51** e (*S*)-**52** como catalisadores.

O uso do auxiliar quiral aminossulfonamida (*S*)-**51** como catalisador na reação de Mannich produziu majoritariamente produtos *anti* enquanto o uso da (*L*)-prolina produziu predominantemente produtos *syn*. Já o uso do auxiliar quiral aminossulfonamida (*S*)-**52** forneceu exclusivamente o produto *anti*.

Analisando o estado de transição proposto pelos autores, o intermediário enamina com a conformação *s-trans* formado *in situ* pela reação do aldeído com a (*L*)-prolina, aproxima-se preferencialmente da face *Re* da cetamina, gerando o produto de Mannich *syn*. No caso do organocatalisador (*S*)-**52**, apenas a enamina *s-cis* consegue reagir com a cetamina, gerando predominantemente o isômero *anti* (*3S,4R*) (Figura 5).

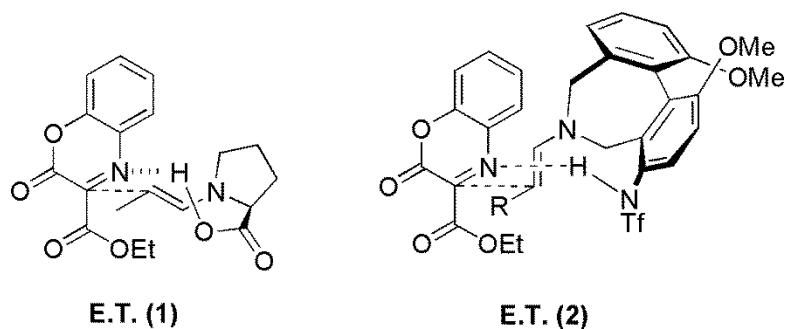
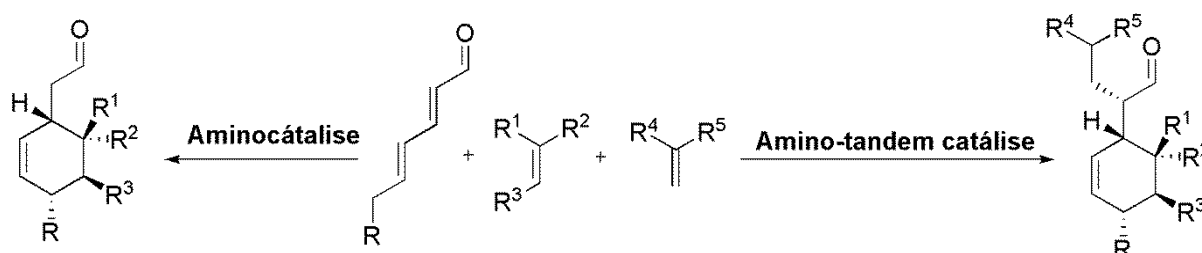


Figura 6. Comparação entre os estados de transição com a enamina derivada da (*L*)-prolina **39** [ET (1)] e a derivada do auxiliar quiral aminosulfonamida (*S*)-**52** [ET (2)].

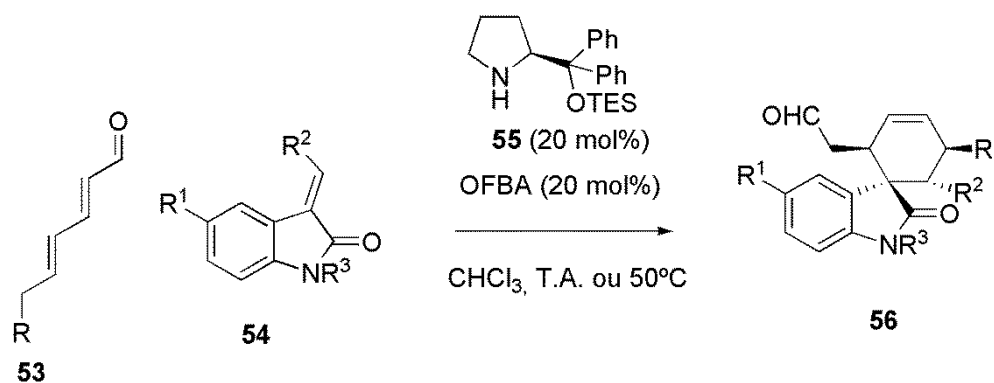
Em 2011, na busca de se encontrar novos métodos reacionais utilizando organocatalisadores contendo o grupo amina, Jørgensen e colaboradores⁵⁷ realizaram a primeira reação de Diels-Alder catalisada por aminas, via formação *in situ* de tri-enaminas, e em reações amino-tandem, utilizando enamina e tri-enamina como intermediários (Esquema 18).



Esquema 18. Aminocatálise em reações de Diels-Alder estereosseletivas.

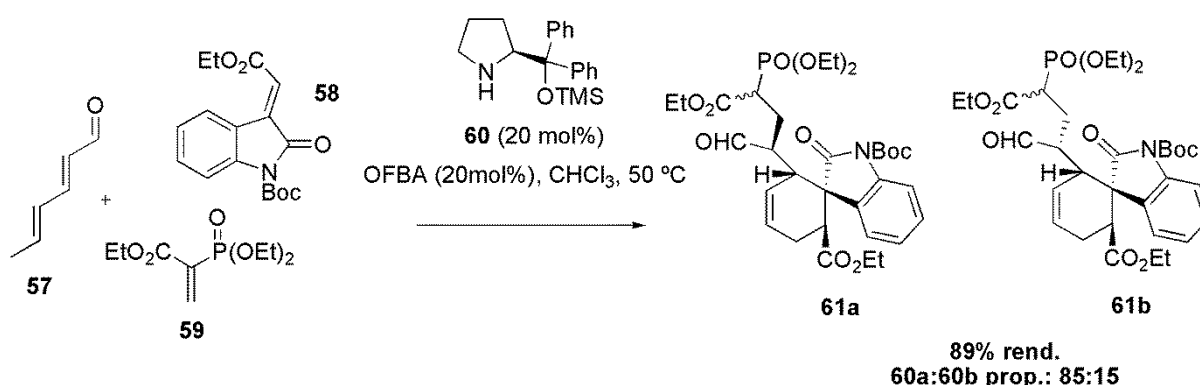
As condições reacionais foram otimizadas, sendo que os melhores resultados foram obtidos na presença de 2-(difeníl((trimetilsilil)oxi)-metil)pirrolidina **55**, a uma temperatura de 6° C, utilizando um co-catalisador ácido *o*-fluorbenzóico (OFBA) em clorofórmio. Diferentes aldeídos 2,4-dieanal **53** reagiram com oxiindol 3-olefínico **54** e os produtos de Diels-Alder foram obtidos em excelentes níveis de enantiosseletividade (97-99% ee) e rendimentos na faixa de 47-99% (Esquema 19).

⁵⁷ Jia, Z.; Jiang, H.; Li, J.; Gschwend, B.; Li, Q.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053.



Esquema 19. Aplicação de organocatalisadores na Reação de Diels-Alder.

Os autores observaram que o produto de Diels-Alder **56** obtido poderia ser utilizado em reações Tandem ou Cascata, através de uma reação multicomponente do tipo trienamina-enamina. Com isso, foram misturados o 2,4-hexadienal **57**, o oxindol 3-olefínico **58** e o etil-2-dietóxi fosforil-acrilato **59**, na presença do catalisador **60**, gerando o produto **61** em 89% de rendimento e proporção de 85:15 (Esquema 20).



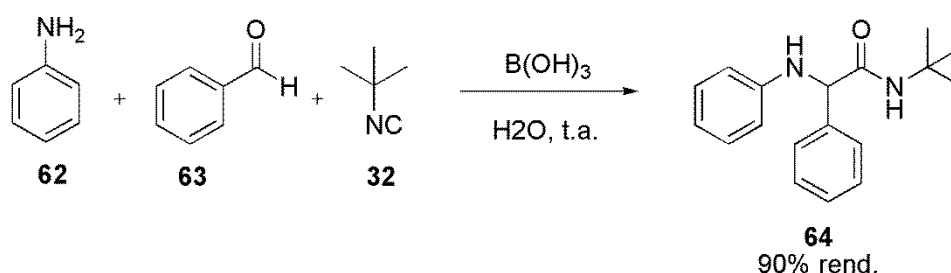
Esquema 20. Reação de amino-tandem via tri-enamina e enamina.

1.8 Química verde nas Reações Multicomponentes

Nas últimas décadas, a preocupação com o meio ambiente estimulou o desenvolvimento de novos métodos sintéticos com o intuito de diminuir o desperdício e a geração de resíduos químicos ao máximo, realizando reações sem o auxílio de catalisadores ou até mesmo utilizando materiais ambientalmente favoráveis, na

presença ou não de solventes. As reações multicomponentes são fortes ferramentas para a formação de novas moléculas com grande potencial farmacológico, proporcionando economia de átomos, diminuição das etapas sintéticas e reduzindo o desperdício de materiais, fundamentos defendidos pela química verde.⁵⁸

Recentemente, Kumar e colaboradores⁵⁹ realizaram a primeira reação de Ugi de três componentes em água, catalisadas por ácido bórico, para a síntese de 2-amilamino-2-fenilacetamida **64**. O estudo foi baseado na reação de Ugi (U-3CR) utilizando anilina **62**, benzaldeído **63** e *tert*-butilisocianeto **32**, gerando a 2-amilamino-2-fenilacetamida **64** (Esquema 21).



Esquema 21. Síntese de compostos 2-amilamino-2-fenilacetamida.

No desenvolvimento dessa metodologia, os autores utilizaram diversos ácidos de Lewis, como $Zn(OTf)_3$, $Cu(OTf)_2$, $CuBr$, $TiCl_4$, $NiCl_4$, dentre outros. Todos se mostraram ser ineficientes ou apresentaram baixos rendimentos. Já a reação feita na presença de ácido bórico ($B(OH)_3$), em 10 mol% em água, forneceu o produto em 90% de rendimento. No intuito de se conhecer os efeitos dos diferentes solventes nessa reação, foi realizado um estudo utilizando diversos tipos de solventes polares próticos (EtOH, MeOH) e apolares (CH_2Cl_2). Dentre todos os solventes estudados, sob as mesmas condições reacionais, a água apresentou os melhores resultados com rendimentos de até 90%.

Atualmente, um campo da Química que tem conquistado o interesse dos grupos de pesquisas no mundo é o desenvolvimento de nanocatalisadores heterogêneos para aplicação em reações orgânicas.⁶⁰ As características que tornam

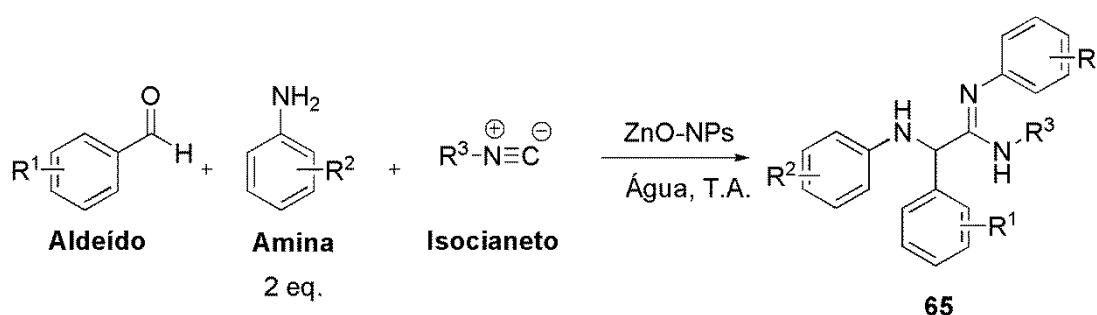
⁵⁸ Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P.T. *Science* **2002**, 297, 807.

⁵⁹ Kumar, A.; Saxena, D.; Gupta, M. K., *RSC Advances* **2013**, 3, 4610.

⁶⁰ (a) Astruc, D.; Lu F.; Aranzas, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7852. (b) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.

as nanopartículas interessantes são: a sua grande área superficial em relação ao seu volume e seu tamanho extremamente pequeno.

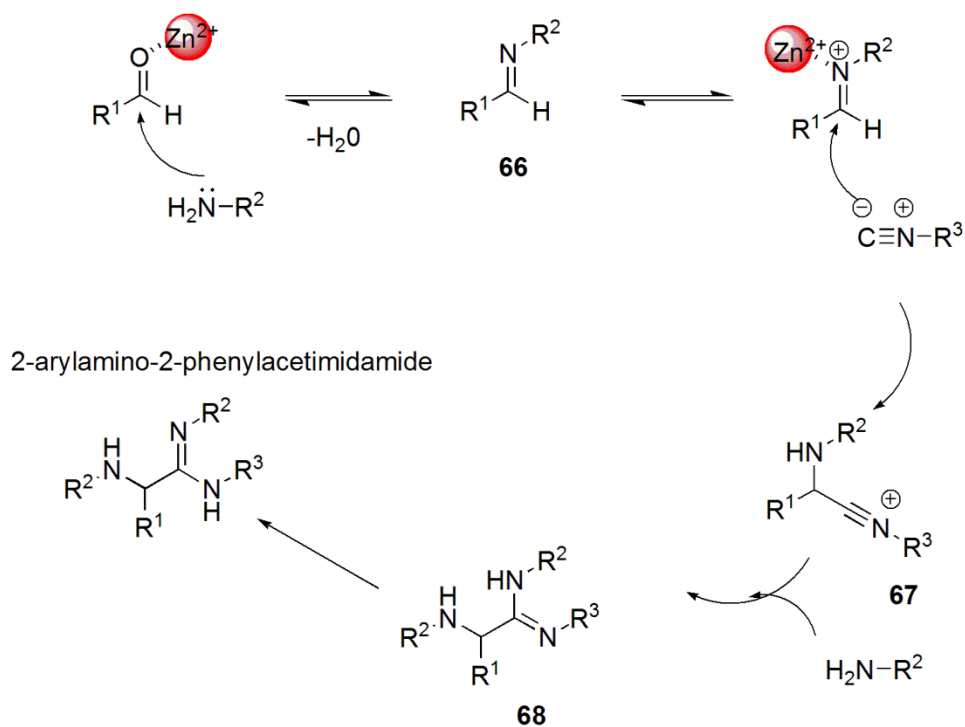
Em 2013, Kumar e colaboradores⁶¹, seguindo a mesma linha de pesquisa da formação de 2-amino-2-fenilacetamida, realizaram a primeira reação de Ugi de três componentes (U-3CR) catalisada por nanopartículas do tipo ZnO-NP. Ao se realizar a reação de Ugi (U-3CR) com aldeídos, amina e isocianetos, na presença de ZnO-NP como catalisador, para a surpresa de todos, formou-se o produto 2-amilamino-2-fenilacetimidamida **65**, ao invés do produto 2-amilamino-2-fenilacetamida **64** (Esquema 22).



Esquema 22. Esquema geral da reação de Ugi (U-3CR) com o nanocatalisador de ZnO-NP para a formação do 2-amilamino-2-fenilacetimidamida **65**.

O mecanismo proposto pelos autores está descrito no Esquema 23, onde, inicialmente, há uma condensação do aldeído com a amina catalisada por ZnO-NPs para formar a base de Schiff **66**. Posteriormente, **66** é ativada por ZnO-NPs *via* coordenação favorecendo o ataque nucleofílico do isocianeto para a formação do intermediário **67**. Outra molécula de amina reage com **67**, ao invés da molécula de água, formando um α -amino amidina **68**, que depois passará por uma migração de hidrogênio do tipo [1,3] formando o 2-amilamino-2-fenilacetimidamida.

⁶¹ Kumar, A.; Saxena, D.; Gupta, M. K. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2699.

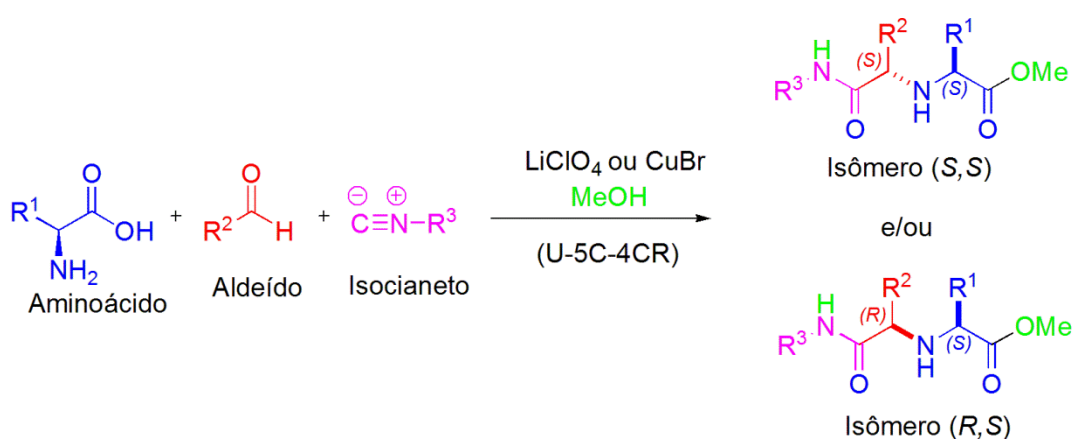


Esquema 23. Mecanismo proposto para a formação da 2-aryl-amino-2-phenylacetimidamida na reação de Ugi (U-3CR) catalisada por nanopartículas de ZnO-NPs.

2. Objetivos

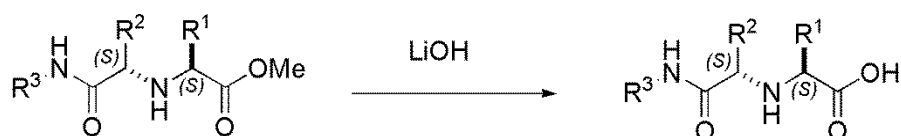
2.1 Objetivos Gerais

Este trabalho teve como objetivo principal otimizar as condições reacionais da reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando metais ambientalmente amigáveis como brometo de cobre (I), CuBr, e perclorato de lítio (LiClO₄), diferentes aminoácidos naturais, isocianetos e aldeídos alifáticos e aromáticos (Esquema 24).



Esquema 24. Representação esquemática da reação de Ugi (U-5C-4CR).

Uma vez obtido o produto de Ugi diastereosseletivamente, um produto foi escolhido e hidrolisado a fim de se obter os aminoácidos secundários não naturais para posterior investigação deste como um possível organocatalisador em reações de aldol (Esquema 25).



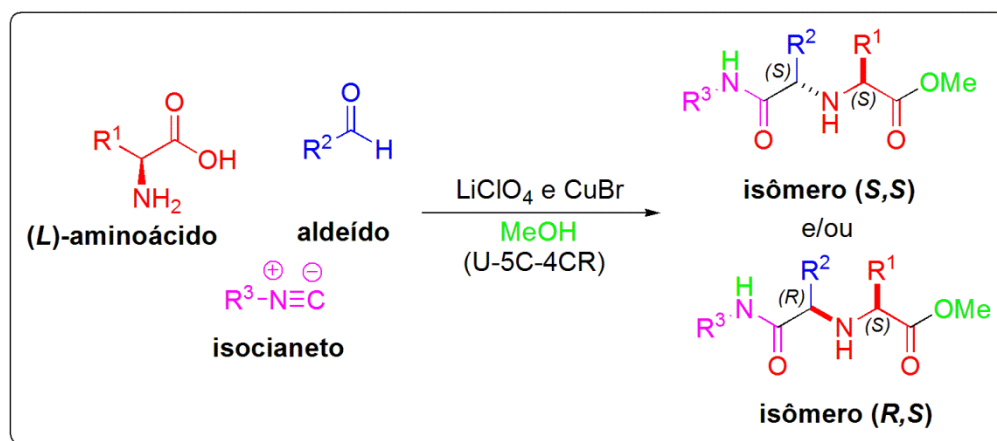
Esquema 25. Reação de hidrólise do aminoéster secundário não natural produzido via reação de Ugi (U5C-4CR).

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar a diastereosseletividade dos produtos obtidos na reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando diferentes quantidades de ácidos de Lewis;
- Investigar a influência do uso de isocianetos contendo grupos carbonílicos (C=O) α ao grupo isonitrila, bem como, isocianetos quirais, na formação diastereosseletiva dos amino ésteres secundários através da Reação de Ugi (U-5C-4CR);
- Variar a natureza estrutural dos aldeídos (alifáticos e aromáticos) afim de se estudar a influência desses na diastereosseletividade e nos rendimentos dos produtos a serem formados;
- Caracterizar os produtos obtidos por espectroscopias de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 (RMN de ^1H e ^{13}C), bem como medir suas atividades óticas;
- Hidrolisar o produto de Ugi derivado do *tert*-butilisocianeto para a formação de aminoácidos secundários não naturais acíclicos na perspectiva de aplicação como organocatalisadores na reação de aldol.

3 Resultados e Discussão

Em estudos preliminares realizados em nosso grupo de pesquisa⁶² e, baseado em trabalhos publicados na literatura,³⁴ a utilização de ácidos de Lewis como catalisadores nas reações de Ugi do tipo U-5C-4CR se mostrou bastante eficiente para indução estereosseletiva dos compostos amino ésteres secundários sintetizados, principalmente quando se utiliza aldeídos aromáticos e o *tert*-butilisocianeto. Com isso, este trabalho tem a finalidade estudar a reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando diferentes aminoácidos naturais, aldeídos aromáticos e, especialmente alifáticos, com diferentes isocianetos, catalisados por ácidos de Lewis ambientalmente amigáveis tais como: LiClO_4 e CuBr , com o intuito de se observar a diastereosseletividade dos compostos amino secundários formados (Esquema 26).



Esquema 26. Representação esquemática da reação de Ugi U-5C-4CR.

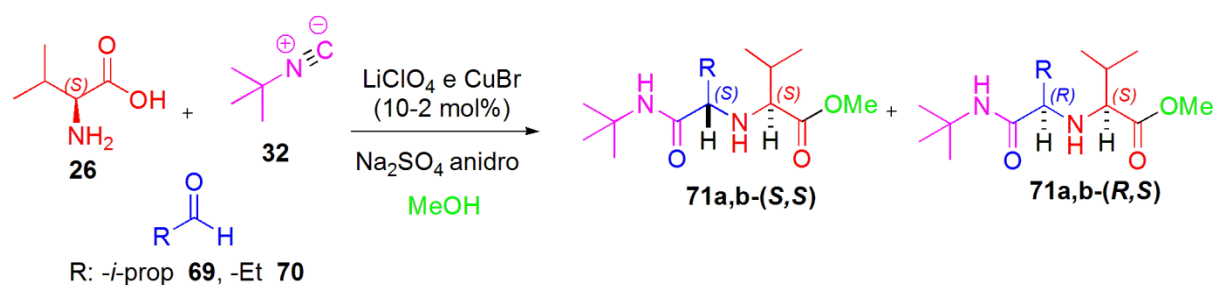
A escolha dos ácido de Lewis para catalisar as reações de Ugi foi feita de acordo com os resultados obtidos anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa.⁶² A utilização do perclorato de lítio (LiClO_4) e brometo de cobre I (CuBr) mostraram-se bastante promissora na indução diastereosseletiva da reação de Ugi U-5C-4CR com diferentes aminoácidos e aldeídos aromáticos, além de serem considerados “verdes”.

⁶² Sena, M.M. “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” **2012**, 153 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, **2012**.

As condições reacionais da reação de Ugi (U-5-4CR) foram adaptadas do procedimento apresentado na literatura para a reação de Ugi (U-5-4CR) com aminoácidos, aldeídos e metanol, *sem a presença de ácidos de Lewis*, é descrita na literatura.³⁰

Inicialmente, foram testadas diferentes quantidades catalíticas (2-10 mol%) dos ácidos de Lewis, LiClO₄ e CuBr. As reações foram realizadas utilizando o aminoácido (*L*)-valina **26**, o *tert*-butilisocianeto **32**, dois aldeídos alifáticos, o isobutiraldeído **69** e o propionaldeído **70**, e metanol. Os resultados experimentais estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados do estudo sobre a variação das quantidades de ácidos de Lewis na reação de Ugi (U-5C-4CR) entre o *tert*-butilisocianeto, (*L*)-valina e diferentes aldeídos alifáticos.



Entrada	Aldeído	Ácido de Lewis (mol%)	Proporção (S,S):(R,S)	Rendimento (%)
1	Isobutiraldeído	LiClO ₄ (10 mol%)	2,5:1	91
2	Isobutiraldeído	CuBr (10 mol%)	2,0:1	70
3	Isobutiraldeído	LiClO ₄ (5 mol%)	1,5:1	91
4	Isobutiraldeído	CuBr (5 mol%)	1,5:1	95
5	Isobutiraldeído	LiClO ₄ (2 mol%)	1,0:1	71
6	Isobutiraldeído	CuBr (2 mol%)	1,3:1	80
7	Propionaldeído	LiClO ₄ (10 mol%)	1,7:1,0	66
8	Propionaldeído	CuBr (10 mol%)	1,7:1	71
9	Propionaldeído	LiClO ₄ (5 mol%)	1,9:1	64
10	Propionaldeído	CuBr (5 mol%)	1,8:1	79
11	Propionaldeído	LiClO ₄ (2 mol%)	1,8:1	75
12	Propionaldeído	CuBr (2 mol%)	1,5:1	58

As reações com isobutiraldeído, na presença do perclorato de lítio (LiClO_4), apresentaram rendimentos de bons a excelentes (70-91%) mas as proporções dos diastereoisômeros foram baixas chegando ao máximo de 2,5:1 (Entradas 1, 3 e 5). Os melhores rendimentos (91%) foram obtidos quando utilizado 5 e 10 mol% do ácido de Lewis, sendo observada uma diminuição no rendimento quando utilizado 2 mol%. Já em termos de proporção dos isômeros (*S,S*) e (*R,S*), a maior proporção obtida foi quando utilizado 10 mol%, mostrando que a diminuição da quantidade do ácido de Lewis afeta drasticamente na proporção diastereoisomérica.

Na presença do brometo de cobre I (CuBr), bons rendimentos foram alcançados mas as proporções dos isômeros também foram baixas, de 1,3:1 a 2,1:1, resultados estes inferiores quando comparadas aos obtidos quando utilizado perclorato de lítio (LiClO_4), Entradas 2, 4 e 6. O melhor rendimento (95%) foi obtido quando utilizado 5 mol% do CuBr , e nas demais quantidades, houve uma diminuição no rendimento do produto de Ugi. Como observado para o uso de LiClO_4 , a diminuição da quantidade de ácido de Lewis diminuiu também a proporção diastereoisomérica.

As reações com propionaldeído, na presença de perclorato de lítio (LiClO_4), apresentaram rendimentos de moderados a bons (64–75%), mas as seletividades foram baixas, chegando ao máximo de 1,9:1 (Entradas 7, 9 e 11). Já na presença do brometo de cobre I, como nas reações com isobutiraldeído, a variação na quantidade do ácido de Lewis pouco interferiu nos resultados das proporções dos diastereoisômeros, apresentando baixas seletividades (1,5-1,8:1) e rendimentos de moderados a bons (58–79%), Entradas 8, 10 e 12.

As proporções dos isômeros (*S,S*) e (*R,S*) foram calculadas a partir da análise dos sinais característicos de cada isômero na amostra bruta por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H).

Todas as reações passaram por processo de purificação via coluna cromatográfica na tentativa de separar os diastereoisômeros e fazer sua caracterização dos isômeros separados. Infelizmente, a polaridade dos dois isômeros são bastantes similares, com fatores de retenção (RFs) idênticos, impossibilitando a separação dos isômeros por uma coluna cromatográfica por gravidade.

De acordo com os trabalhos de Ugi³⁰, Ciufolini³⁴ e o trabalho inicialmente desenvolvido em nosso grupo de pesquisa para essa reação de Ugi (U-5C-4CR)⁶², o

diastereoisômero principal formado é o (S,S). Assim, as atribuições de sinais foram comparadas as estruturas análogas reportadas nesses trabalhos. Análises ainda estão sendo feitas para confirmar o diastereoisômero (S,S) como majoritário. Apesar de estes trabalhos citados terem utilizados apenas aldeídos aromáticos, podemos expandir essa observação por analogia aos compostos aqui obtidos. Os hidrogênios α -amídico (H_3) dos compostos derivados de aldeídos alifáticos, característicos para a determinação da proporção entre os isômeros (S,S) e (R,S), são mais blindados em relação aos compostos descritos na literatura, pois o grupo *i*-propila e etila apresentam caráter doador, aumentando a blindagem e, conseqüentemente, apresentando um deslocamento químico menor, quando comparado ao mesmo sinal do hidrogênio α -amídico derivado de aldeídos aromáticos, geralmente por volta de 4,0 ppm.

A análise feita através da integração de sinais bem característicos dos isômeros em regiões distintas nos permitiu calcular a proporção dos diastereoisômeros **71a,b-(S,S)** e **71a,b-(R,S)** formados através da espectroscopia de RMN de 1H . A proporção foi calculada pelos sinais dos hidrogênios dos dois centros estereogênicos, H_3 e H_4 . A exemplo, para o produto de Ugi **71a** formado a partir do isobutiraldeído **69**, o isômero (S,S) apresentou dois dupletos em 2,65 e 2,89 ppm, referentes aos hidrogênios H_3 e H_4 , respectivamente, e para o isômero (R,S), dois dupletos em 2,8 e 3,0 ppm, referentes aos hidrogênios H_3 e H_4 , respectivamente (Figura 6).

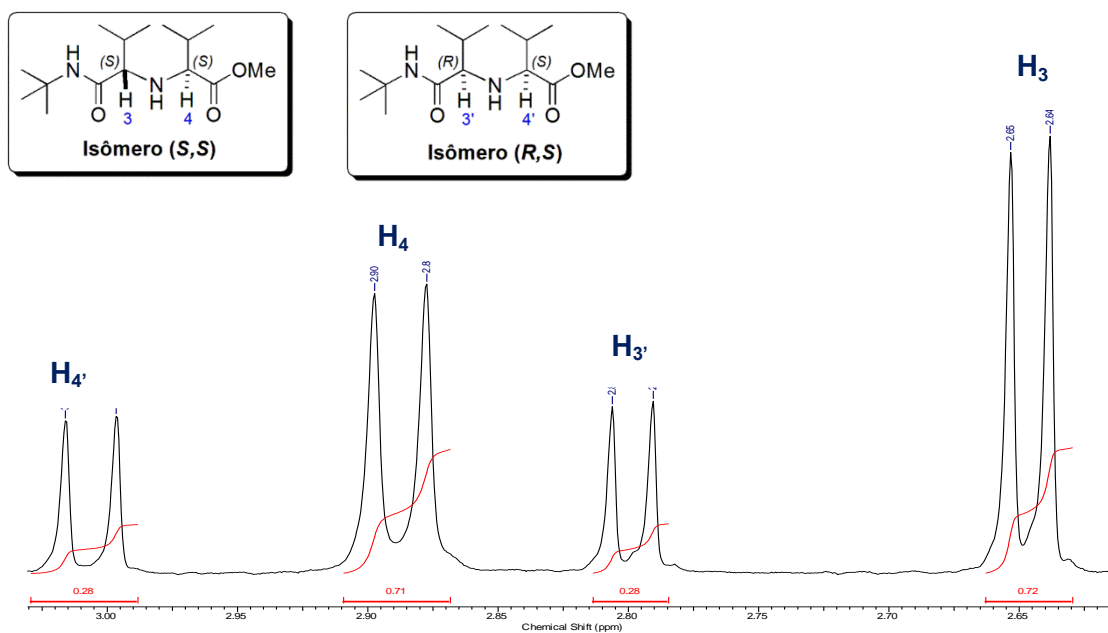


Figura 7. Determinação da proporção (S,S)/(R,S) para o composto **71a**. Reação realizada utilizando 10 mol% de LiClO₄.

No caso do uso do propionaldeído **70**, o diastereoisômero (S,S) apresentou um duplete em 2,91 ppm, referente ao hidrogênio H₄, e um duplo duplete em 2,74 ppm, referente ao hidrogênio H₃, que acopla com o grupo metileno (-CH₂-) proveniente do propionaldeído. Já para o isômero (R,S), foram observados um duplete em 3,04 ppm, referente ao hidrogênio H_{4'}, e um duplo duplete em 2,96 ppm, referente ao hidrogênio H_{3'} (Figura 7).

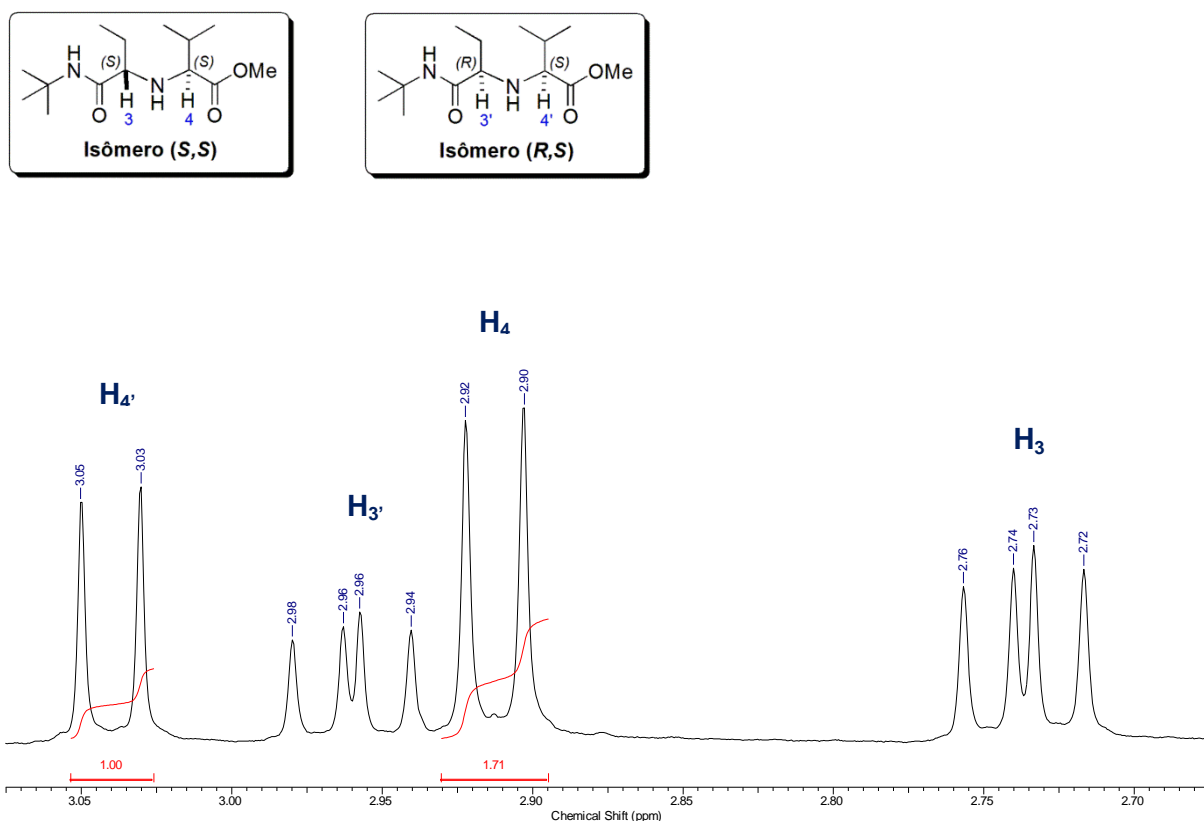
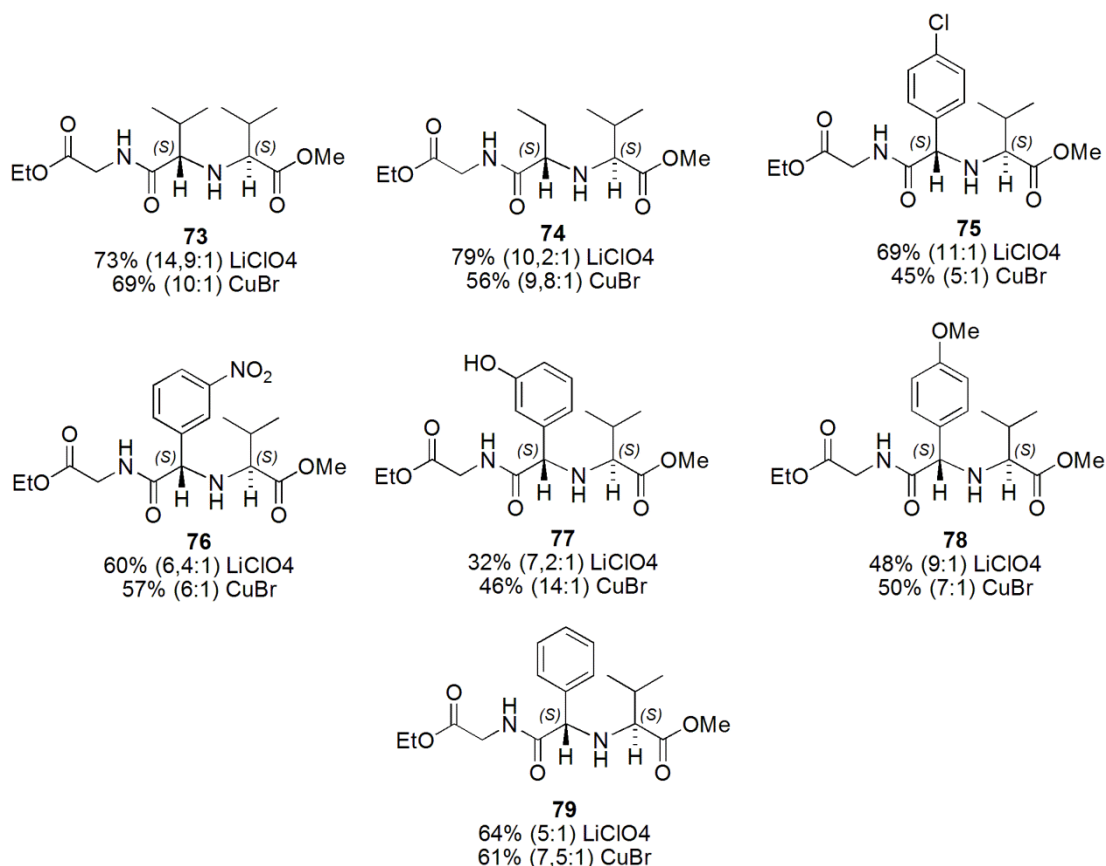
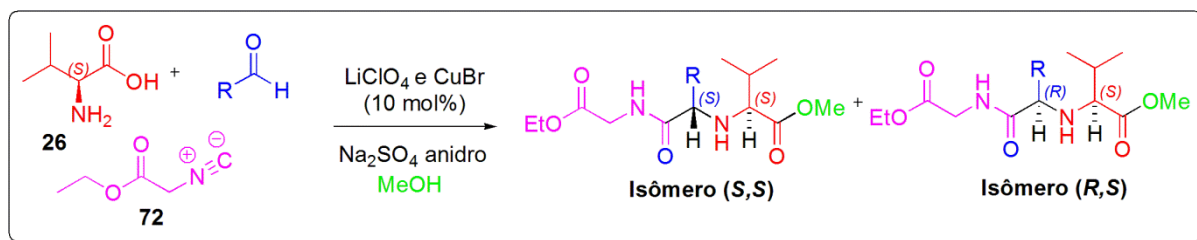


Figura 8. Determinação da proporção (S,S)/(R,S) para o composto **71b**.

Os resultados obtidos nessa etapa inicial do trabalho, em relação à variação das concentrações dos ácidos de Lewis, foram fundamentais para o prosseguimento da pesquisa, onde se estipulou que a concentração ideal é de 10 mol% por apresentar uma melhor seletividade, tanto usando aldeídos aromáticos⁶² quanto aldeídos alifáticos.

Dando continuidade ao trabalho, o passo seguinte foi investigar os efeitos causados nos rendimentos e proporções dos diastereoisômeros com a mudança do *tert*-butilisocianeto **32** pelo isocianoacetato de etila **72** na reação com o aminoácido natural (*L*)-valina **26** e diferentes tipos de aldeídos alifáticos e aromáticos, contendo grupos retiradores ou grupos doadores de elétrons. As reações foram realizadas nas mesmas condições reacionais anteriores, gerando os resultados descritos no Esquema 27.



Esquema 27. Resultados experimentais das reações de Ugi utilizando isocianoacetato de etila **72**, (*L*)-valina **26** e diferentes tipos de aldeídos.

Analisando os resultados obtidos, observa-se que a troca do *tert*-butilisocianeto para o isocianoacetato de etila levou a uma mudança significativa na proporção dos diastereoisômeros, especialmente quando utilizados aldeídos alifáticos, levando a uma maior seletividade para o diastereoisômero (S,S), tanto na utilização do perclorato de lítio ($LiClO_4$) quanto do brometo de cobre I ($CuBr$). As atribuições dos sinais característicos dos hidrogênios dos centros estereogênicos foram feitas por analogia aos trabalhos de Ugi³⁰, Ciuffolini³⁴ e Sena⁶², onde análises estão sendo feitas para confirmar o diastereoisômero (S,S) como majoritário, visto que para aldeídos alifáticos os sinais dos hidrogênios característicos dos centros estereogênicos se mostram mais blindados e para aldeídos aromáticos observou-se

o contrário. As proporções obtidas, quando utilizado o isobutiraldeído, foram excelentes, aumentando de 2,5:1 para 14,9:1. Já com o propionaldeído, a diastereosseletividade subiu de 1,7:1 para 10,2:1, ambos em favor do isômero (S,S).

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **73** nos permitiu confirmar a formação do produto bem como calcular a proporção dos diastereoisômeros (Figura 8).

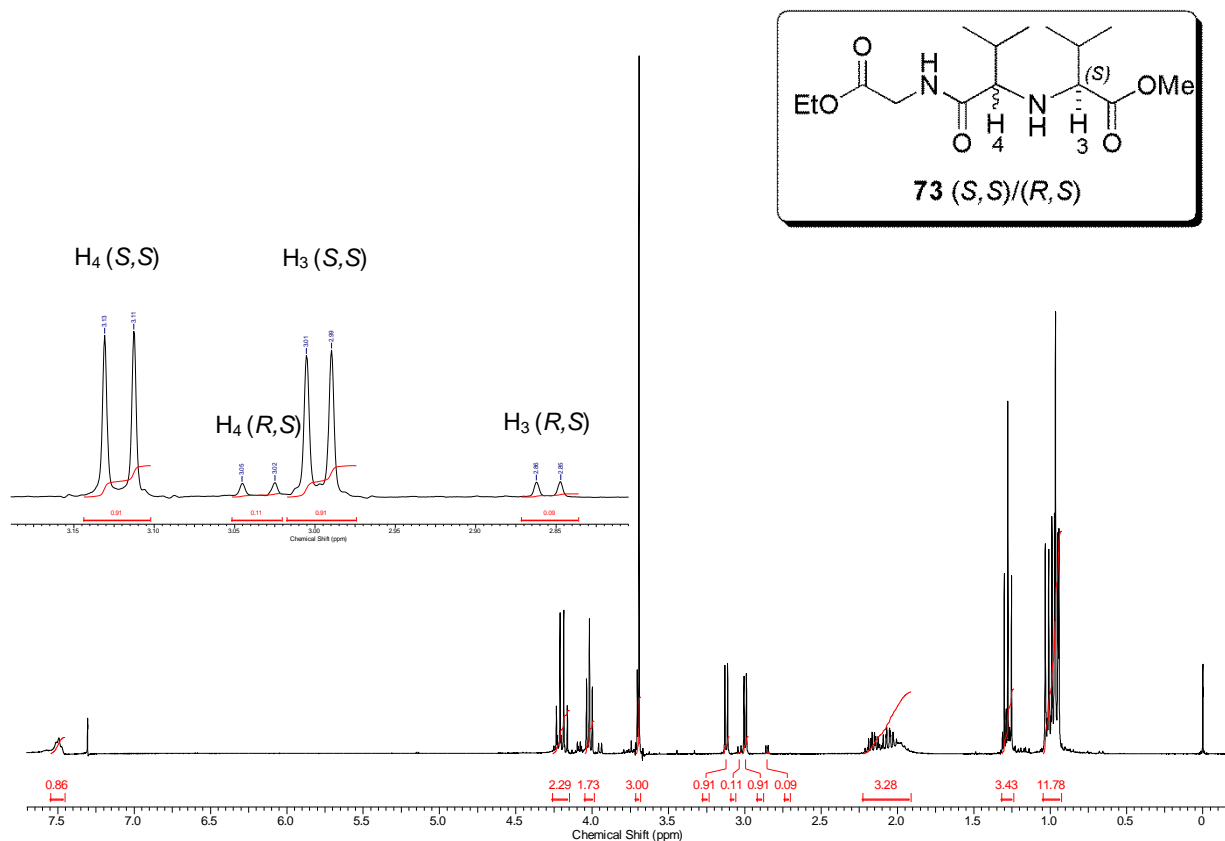
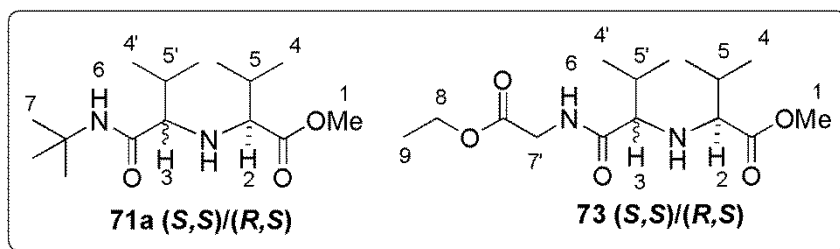


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto **73** com expansão da região característica dos hidrogênios H₃ e H₄.

Comparando os deslocamentos químicos dos hidrogênios do composto **71a** em relação ao **73** nos permite observar as mudanças dos espectros de RMN de ^1H e C^{13} e comprovar sua formação (Tabela 2).

Tabela 2. Atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios dos dois diastereoisômeros (S,S)/(R,S) para os compostos **71a** e **73**.



Hidrogênio	Integração	Multiplicidade ^a	Composto 71a		Composto 73	
			(S,S)	(R,S)	(S,S)	(R,S)
1	3H	<i>s</i>	3,7	3,7	3,69	3,70
2	1H	<i>d</i>	2,89	3,01	3,12	3,04
3	1H	<i>d</i>	2,65	2,80	3,0	2,85
4 e 4'	12H	<i>m</i> (64) <i>d</i> (4 sinais) 69	1,01-0,90	1,01-0,90	0,96; 0,96; 0,98; 1,02	Sinais sobrepostos
5 e 5'	2H	<i>m</i>	2,17-1,87	2,17-1,87	2,12-1,93	2,12-1,93
6	1H	<i>sl</i> (64) e <i>t</i> (69)	7,06	6,93	7,49	7,49
7	9H	<i>s</i>	1,36	1,33	-	-
7'	2H	<i>t</i> (S,S) e dois <i>d</i> (R,S)	-	-	4,02	3,95 e 4,08
8	2H	<i>q</i>	-	-	4,20	4,22
9	3H	<i>t</i>	-	-	1,28	1,29

a) *s* (simpleto), *d* (duplete), *m* (multiplete), *sl* (simpleto largo), *t* (triplete), *q* (quarteto), *dd* (duplo duplete).

A diferença principal nos espectros dos compostos **71a** e **73** está na porção estrutural que vem do isocianeto sendo que no primeiro há um singleto em 1,36 ppm, indicando a presença do grupo *terc*-butila. Já no composto **73** há o aparecimento de três sinais devido a presença do grupo etila e do grupo metileno (-CH₂-) α -carbonila, inexistentes no composto **71a**, um quarteto em 4,20 ppm; um triplete em 4,02 ppm, indicando a presença do grupo metileno α -carbonila e um sinal em 1,28 ppm, característico do grupo CH₂ (etila), deslocamentos característicos do diastereoisômero (S,S). Os hidrogênios H₄ e H₃ são mais desblindados do diastereoisômero (S,S) do composto **73** pelo fato da carbonila do grupo éster gerar

As reações utilizando aldeídos aromáticos em conjunto com o isocianoacetato de etila **72** forneceram os produtos de Ugi **75-79** em rendimentos que variaram de 32-69% quando foi utilizado o perclorato de lítio. As proporções diastereoisoméricas variaram de boas a excelentes (5-11:1) sempre favorecendo a formação do diastereoisômero (*S,S*). O melhor rendimento (69%) e a melhor seletividade (11:1) foram obtidas quando utilizado o *p*-clorobenzaldeído. Entretanto, quando a mesma reação foi realizada na presença de CuBr, tanto o rendimento quanto a seletividade diminuíram consideravelmente (45% e 5:1). Para as reações de Ugi (U-5C-4CR) feitas na presença de CuBr, os produtos **75-79** foram isolados em rendimentos que variaram de 45-61% e as seletividades de 5-14:1, em favor do diastereoisômero (*S,S*).

Os produtos de Ugi derivados de aldeídos aromáticos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . A exemplo de como foram caracterizados, a seguir serão detalhadas as principais regiões diagnósticas do espectro de RMN de ^1H do composto **76**. Neste espectro, houve o aparecimento do simpleto em 4,41 ppm atribuído ao hidrogênio α -amídico do diastereoisômero (*S,S*) de maior proporção. Para o diastereoisômero (*R,S*), o simpleto está sobreposto junto com outros sinais do composto, impossibilitando sua identificação. O simpleto em 3,75 ppm, referente ao grupo metoxila. O quarteto em 4,20 ppm e o duplete em 4,03 ppm são atribuídos aos hidrogênios H_5 e H_6 , respectivamente. O simpleto largo em 2,30 ppm referente ao grupo NH da função amina (Figura 9).

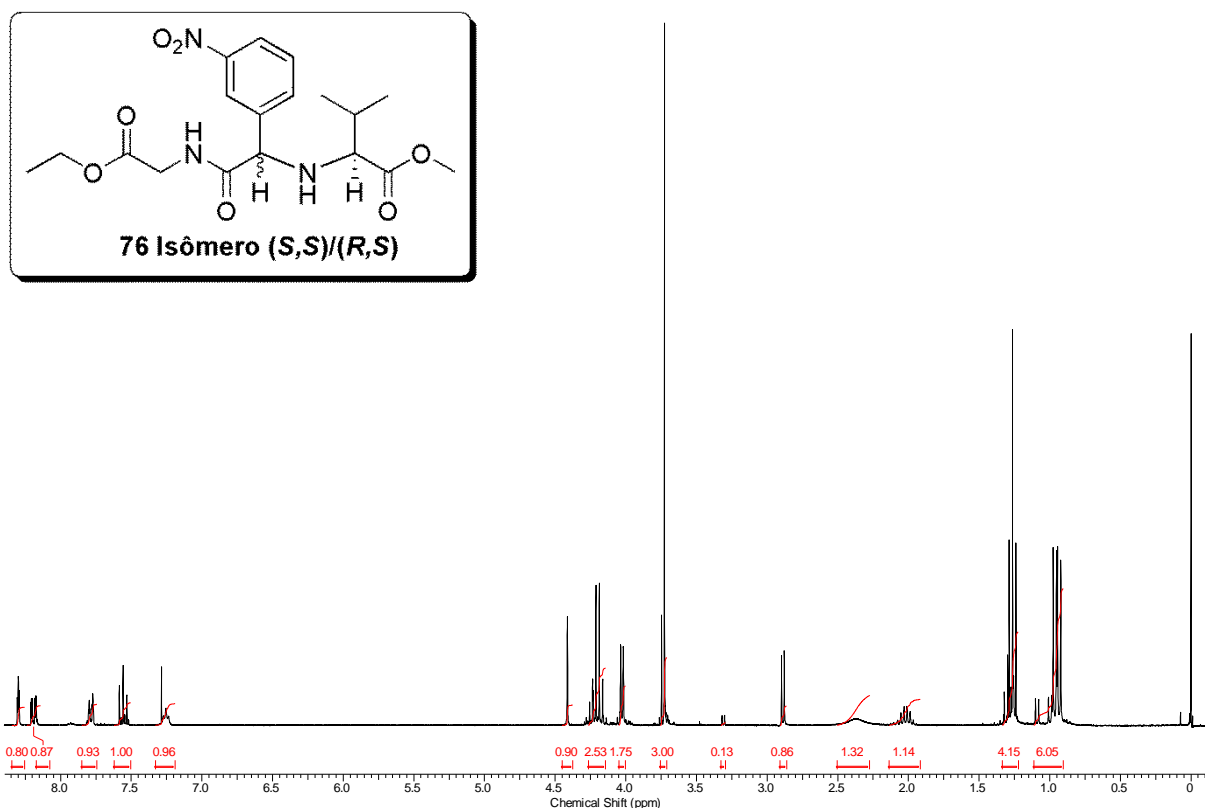


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto **76**.

Expandindo a região aromática, observa-se um tripleto em 8,3 ppm com J^A , atribuído ao H_1 , um duplo duplete mais deslocado em 8,19 ppm com J^B (H_2 - H_3) e J^A (H_1 - H_2), atribuído ao H_2 , um duplo tripleto em 7,9 ppm com J^B (H_4 - H_3) e J^A (H_4 - H_1), atribuído ao H_4 , e um tripleto em 7,56 ppm, atribuído ao H_3 (Figura 10).

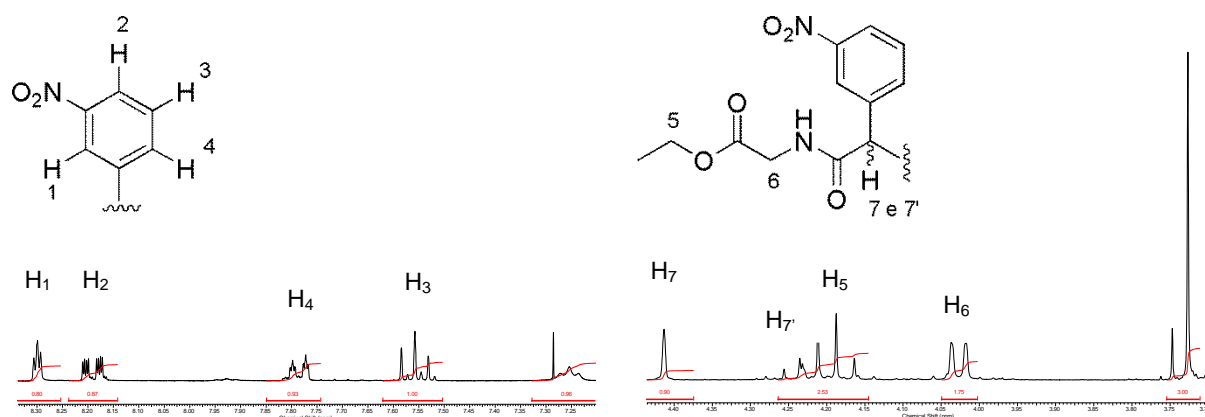
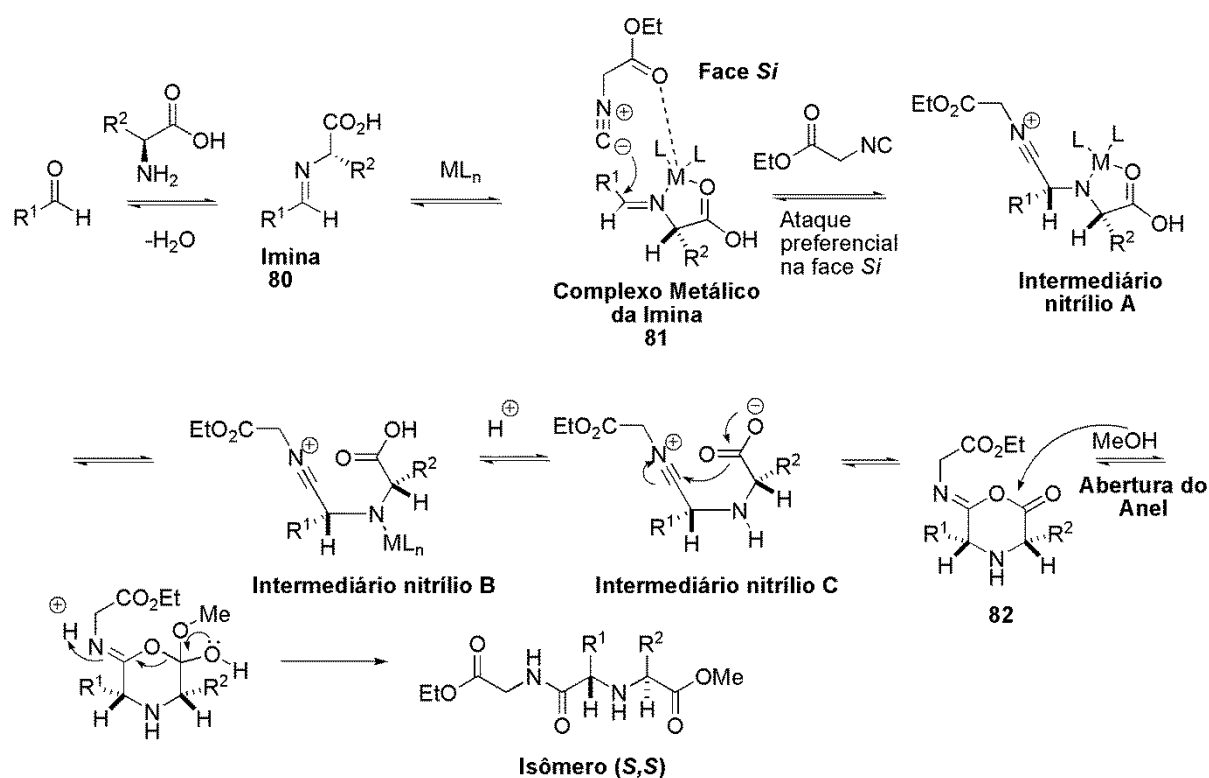


Figura 11. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **76**.

Quando comparados os dois ácidos de Lewis, observa-se que não há uma linearidade nos resultados. Nas reações onde os produtos **75**, **76** e **78** são formados,

a utilização de perclorato de lítio (LiClO_4) proporcionou rendimentos e seletividades melhores, 48-69% e 5-11:1, em comparação ao uso de brometo do cobre I (CuBr). No caso dos produtos **77** e **79**, o brometo de cobre apresentou melhores rendimentos (46-61%) e proporções, 14:1 a 7,5:1, do que o LiClO_4 . Como pode ser observado, o efeito dos grupos substituintes no anel aromático não apresentou uma linearidade, ou seja, ora um grupo desativador forneceu bons rendimentos e boa seletividade, como o caso do *p*-clorobenzaldeído, ora produziu o produto de Ugi em baixa seletividade, caso apresentado pelo *m*-nitrobenzaldeído. O mesmo foi observado quando utilizado aldeídos aromáticos contendo grupos ativadores de elétrons (Esquema 27).

Com base nos modelos de mecanismos até então apresentados na literatura e na tentativa de explicar a estereoquímica da reação de Ugi do tipo U-5C-4CR aqui obtidas utilizando aminoácidos naturais, aldeídos alifáticos e aromáticos, isocianoacetato de etila e metanol, propomos o seguinte mecanismo (Esquema 28).



Esquema 28. Proposta de mecanismo para a reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando o isocianoacetato de etila.

Inicialmente, ocorre uma condensação entre o aminoácido e o aldeído formando a imina **80**. O par de elétrons do átomo de nitrogênio do aminoácido adiciona ao grupo carbonila do aldeído, que em seguida sofre uma desidratação, liberando água para o meio reacional, que é absorvida pelo sulfato de sódio anidro, deslocando o equilíbrio para a formação da imina **80**. Posteriormente, com a adição do sal metálico, no caso, o perclorato de lítio (LiClO_4) ou brometo de cobre I (CuBr), ocorre uma coordenação através da formação do quelato com o átomo de nitrogênio sp^2 e o grupo carboxila da imina formada *in situ*. Essa complexação aumenta a polarização da ligação C=N bem como a reatividade do sítio eletrofílico desta ligação, ou seja, diminui a energia do LUMO do carbono sp^2 .

Com isso, o isocianeto **72**, ao ser adicionado no meio reacional, ataca nucleofilicamente o complexo metálico da imina **81** pela face *Si* menos impedida, gerando o íon nitrílio **A**. Além do impedimento estéreo envolvido na reação devido a cadeia lateral do aminoácido, o grupo carbonila do isocianoacetato de etila **72** possivelmente coordena com o metal do complexo da imina, no caso do cobre quando usando aldeídos alifáticos, proporcionando um aumento significativo nas proporções diastereoisoméricas.

Em seguida, o intermediário nitrilo **B** é formado com a quebra do quelato sendo que o metal (ML_n) fica complexado com o par de elétrons do átomo de nitrogênio. Este, então, remove o hidrogênio ácido do grupo carboxila levando à formação do intermediário nitrílio **C**. Uma vez formado o íon carboxilato, este reage com o íon nitrílio, formando a espécie aza anidrido intermediária **82** bastante reativa. Por fim, o metanol promove um ataque nucleofílico ao grupo carbonila do aza anidrido **82**, gerando um intermediário instável que se decompõe para formar o produto através de um etapa irreversível.

Através da Figura 11, podemos observar que o *terc*-butilisocianeto **32** não interage com o metal complexante, ou seja, não há nenhuma interação eletrostática com o catalisador metálico, deixando apenas o impedimento estéreo da cadeia lateral do aminoácido como agente da seletividade da reação. Este fato foi comprovado quando comparadas as proporções das reações de Ugi com aldeídos alifáticos. A seletividade foi inferior, quando usado o *terc*-butilisocianeto **32** em comparação ao isocianoacetato de etila **72**.

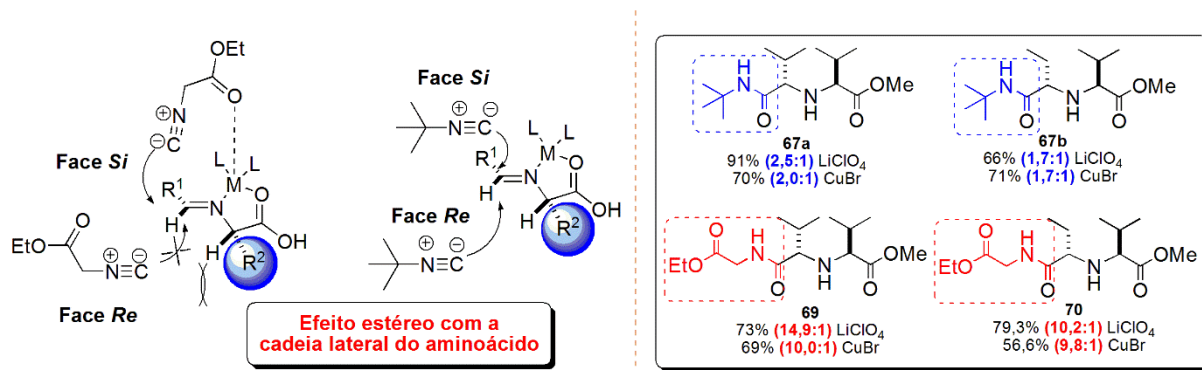
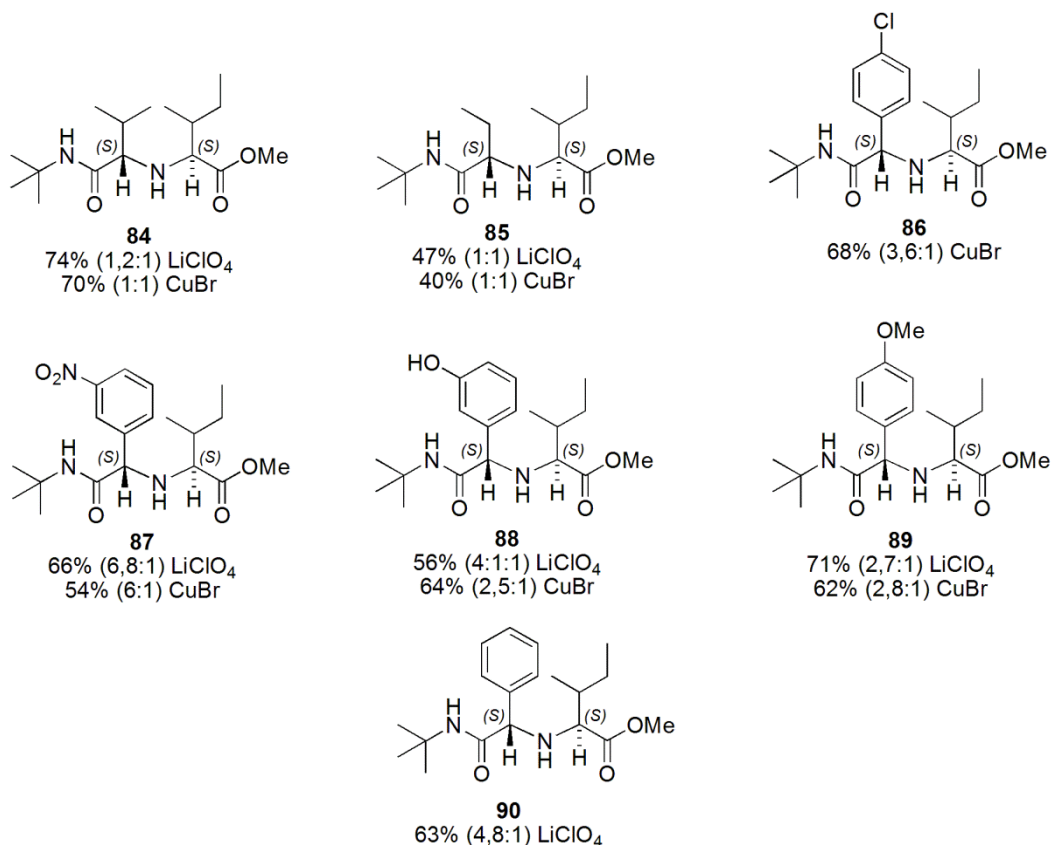
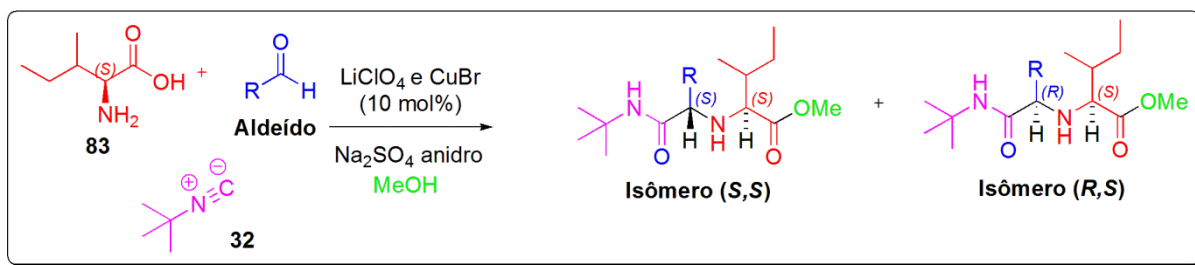


Figura 12. Modelo comparativo dos estados de transição que justifica a diferença de proporção dos diastereoisômeros quando utilizado o isocianoacetato de etila **72** e *tert*-butil isocianeto **32**.

Para aumentar a biblioteca desses compostos interessantes que, posteriormente, serão aplicados como organocatalisadores em nosso grupo de pesquisa, foram sintetizados novos produtos de Ugi variando os aminoácidos utilizados. A primeira etapa consistiu em usar o aminoácido natural (*L*)-Isoleucina, isocianoacetato de etila **72** e *tert*-butilisocianeto **32** e aldeídos, aromáticos e alifáticos, na presença de ácidos de Lewis, perclorato de lítio (LiClO₄) e brometo de cobre I (CuBr) na concentração de 10 mol%. Este aminoácido foi escolhido por ter uma similaridade estrutural com a (*L*)-valina, ou seja, possui uma cadeia lateral volumosa e ramificada.

Inicialmente, as reações foram realizadas utilizando o *tert*-butilisocianeto **32**, (*L*)-isoleucina **83** com diferentes aldeídos alifáticos e aromáticos e os resultados obtidos estão apresentados no Esquema 29.



Esquema 29. Resultados das reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando a (*L*)-isoleucina e *tert*-butilisocianeto.

Os produtos de Ugi derivados de aldeídos alifáticos foram isolados em rendimentos moderados (40-47%) e apresentaram baixa seletividade na formação do centro estereogênico gerado na qual forneceu uma proporção dos diastereoisômeros (*S,S*)/(*R,S*) de 1:1 para ambos ácidos de Lewis. Essa baixa seletividade demonstra que nem o ácido de Lewis nem a cadeia lateral do aminoácido influenciou na seletividade da reação, resultados esses similares quando usado o aminoácido natural (*L*)-Valina **26**. Ao analisar a estrutura dos dois aminoácidos, percebe-se que a diferença estrutural da (*L*)-valina e da (*L*)-isoleucina é de apenas um grupo metileno ($-\text{CH}_2-$), grupo *iso*-prolila e *sec*-butila,

respectivamente. Entretanto, mesmo com esse maior volume do grupo *sec*-butila, não houve uma maior preferência de aproximação do *tert*-butilisocianeto **32** à face menos impedida (face *si*) da imina intermediária quelada com o metal, segundo o modelo da Figura 11.

Quando utilizado aldeídos aromáticos, o perclorato de lítio apresentou rendimentos de moderados a bons, 56–71%, com proporções (S,S)/(R,S) entre 2,7–6,8:1. O composto **87**, que tem a presença de grupos retiradores (GRE) no anel aromático apresentou as melhores proporções diastereoisoméricas, 6,8:1, e melhor rendimento, 66%. Para aldeídos contendo grupos doadores de elétrons (GDE), os compostos **88** e **89** foram isolados em bons rendimentos, 56–71%, e proporções de diastereoisômeros inferiores comparadas aos aldeídos com grupos retiradores, 2,7–4,1:1. No caso do benzaldeído, o composto **90** foi isolado em 63% de rendimento com proporção de 4,8:1, em favor do isômero (S,S).

Com o brometo de cobre I, os rendimentos foram de moderados a bons, 54–68%, e proporções inferiores ao LiClO₄, de 2,5-6,0:1, em que aldeídos com grupos retiradores (GRE) apresentaram os melhores resultados de proporções. Com estes resultados percebe-se que aldeídos contendo GRE no anel aromático fornecem a melhor seletividade. Em termos de rendimento, não houve uma preferência em relação ao grupo substituinte já que ambos aldeídos contendo GRE e GDE apresentaram bons rendimentos.

Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. No caso das reações com aldeídos alifáticos, como exemplo, as expansões do espectro do composto **89** apresentadas na Figura 12 demonstra claramente a formação do produto de Ugi.

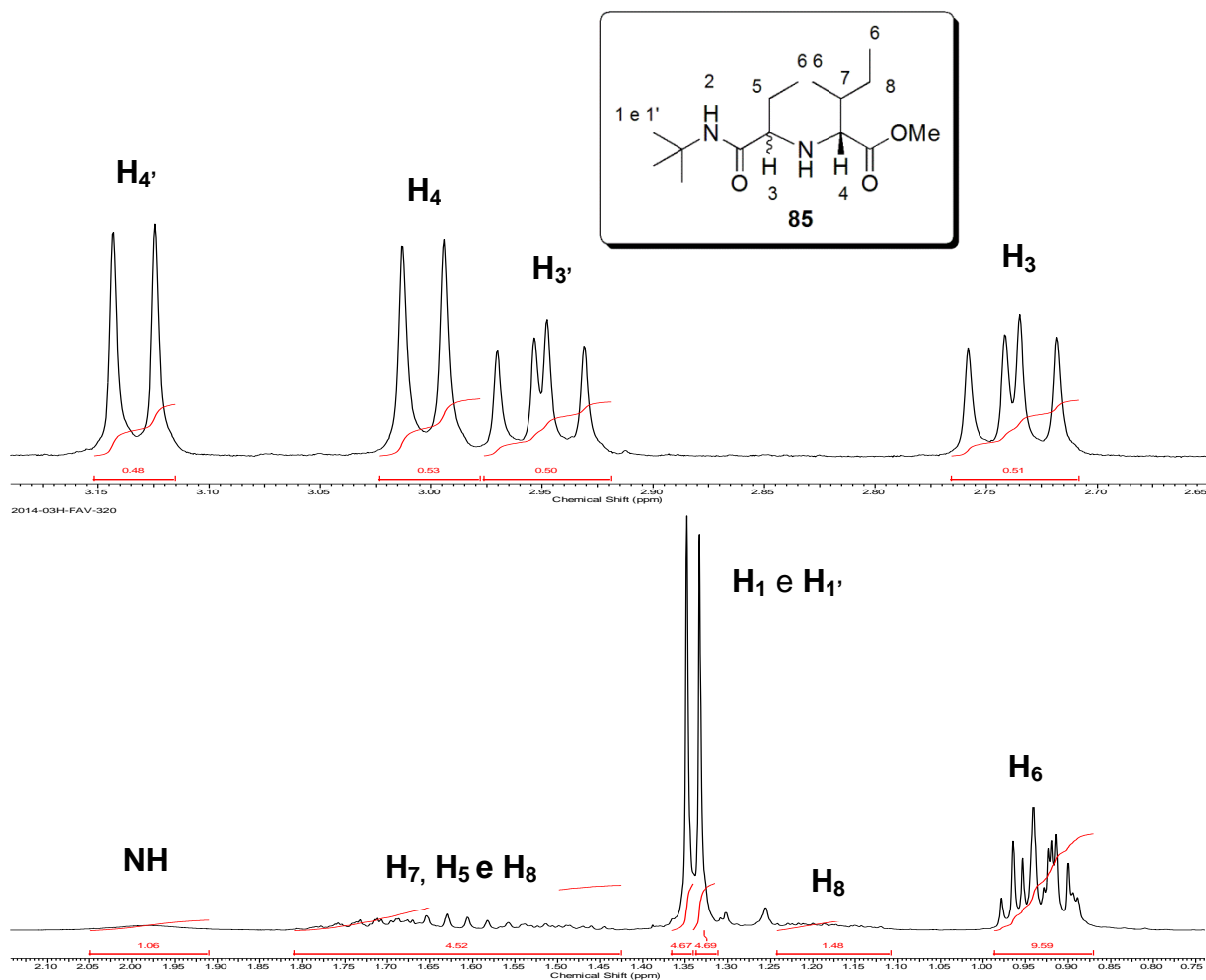


Figura 13. Expansão dos sinais característicos do composto **85** do espectro de RMN de ^1H .

A proporção (*S,S*)/(*R,S*) foi calculada a partir da integração dos sinais característicos H_3 e H_4 no espectro de RMN de ^1H do composto **85** (Figura 12). As atribuições dos sinais característicos dos hidrogênios dos centros estereogênicos foram feitas por analogia aos trabalhos de Ugi³⁰, Ciuffolini³⁴ e Sena⁶², onde análises estão sendo feitas para confirmar o diastereoisômero (*S,S*) como majoritário. Estes sinais se apresentaram em regiões bem distintas o que facilitou o cálculo da proporção, sendo que H_3 apareceu como duplos dupletos em 2,72 ppm para o diastereoisômero (*S,S*) e, para o diastereoisômero (*R,S*) em 2,95 ppm. Já H_4 se apresentou como dupletos em 3,01 ppm, para o diastereoisômero (*R,S*), e em 3,12 ppm, para o diastereoisômero (*S,S*). Neste espectro pôde-se perceber que os hidrogênios diastereotópicos (H_8) se apresentaram como dois multipletos em 1,18 e 1,50 ppm, característico do H_8 do aminoácido natural (*L*)-isoleucina. Como a

proporção dos diastereoisômeros foi baixa, apenas 1:1, os sinais aparentam estar duplicados.

Para os produtos derivados de aldeídos aromáticos, o cálculo da proporção também foi realizado pela integração dos sinais característicos H₃ e H₄ ou ainda pelo sinal da metoxila (H₁₀). A Figura 13 mostra a expansão dos sinais característicos dos hidrogênios do composto **90**. Nesse caso, quando comparado ao composto **85**, o H₃ se apresentou como um simpleto em 4,08 ppm e 3,93 ppm para os diastereoisômeros (*S,S*) e (*R,S*), respectivamente. Os dupletos característicos de H₄ estão em 2,94 e 3,18 ppm referentes aos isômeros (*S,S*) e (*R,S*), respectivamente.

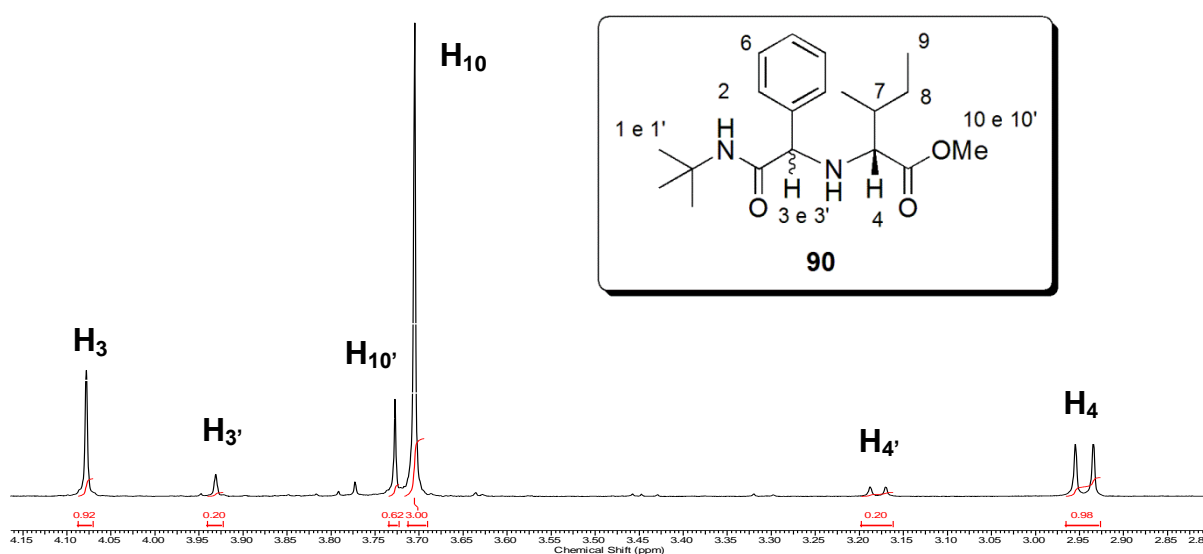
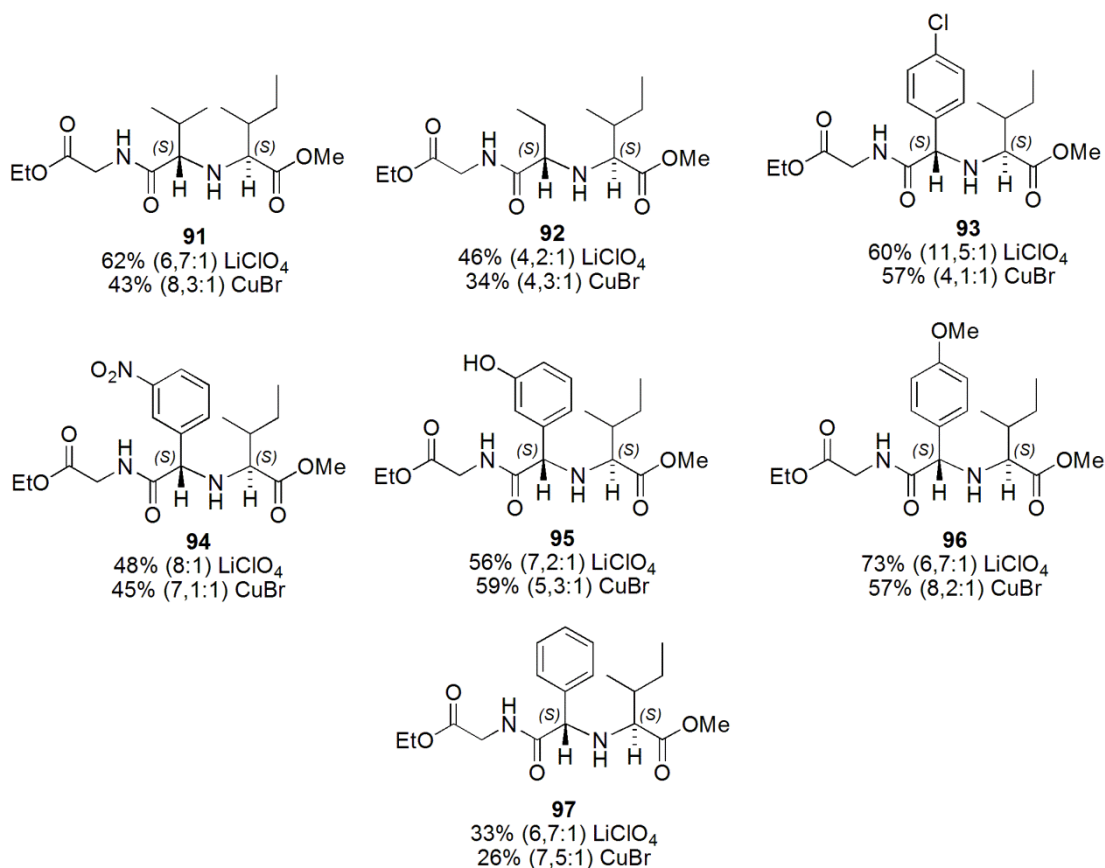
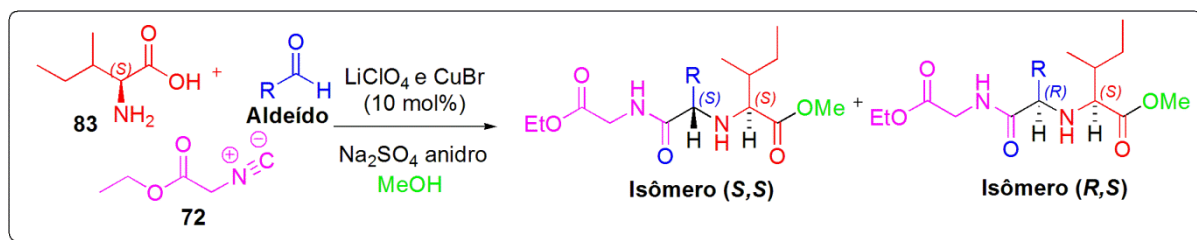


Figura 14. Expansão dos sinais característicos do composto **90** do espectro de RMN de ¹H.

Em sequência, na expectativa de se observar a mesma influência da substituição do isocianeto no caso da (*L*)-valina e conseqüentemente um aumento na proporção diastereoisomérica dos produtos de Ugi, as reações foram realizadas com o isocianoacetato de etila, o aminoácido natural (*L*)-isoleucina, diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos, na presença dos ácidos de Lewis perclorato de lítio e brometo de cobre I. Mantendo as mesmas condições reacionais anteriores, os resultados obtidos estão descritos no Esquema 30.



Esquema 30. Resultados obtidos na reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando a (*L*)-isoleucina, isocianoacetato de etila e diferentes aminoácidos, na presença de 10 mol% de LiClO_4 e CuBr .

As reações iniciais consistiam em utilizar aldeídos alifáticos na presença de ácidos de Lewis. De acordo com os resultados descritos no Esquema 30, utilizando o perclorato de lítio, observa-se que, para os compostos **91** e **92**, os rendimentos foram de medianos a bons, 46-62%, e boas proporções diastereoisoméricas, 4,2:1 e 6,7:1, respectivamente. No caso do brometo de cobre I, os rendimentos foram inferiores, 34 e 43%, mas com melhores proporções, 8,3:1 e 4,3:1, respectivamente. A troca de isocianeto influenciou consideravelmente nas proporções de diastereoisômeros, semelhante aos resultados obtidos com o uso da (*L*)-valina.

Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados por espectroscopia de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C . As atribuições dos sinais característicos dos hidrogênios dos centros estereogênicos foram feitas por analogia aos trabalhos de Ugi³⁰, Ciuffolini³⁴ e Sena⁶², onde análises estão sendo feitas para confirmar o diastereoisômero (*S,S*) como majoritário. A Figura 14 mostra a ampliação dos sinais do espectro de hidrogênio relativo ao composto **91** com mistura dos diastereoisômeros (*S,S*) e (*R,S*).

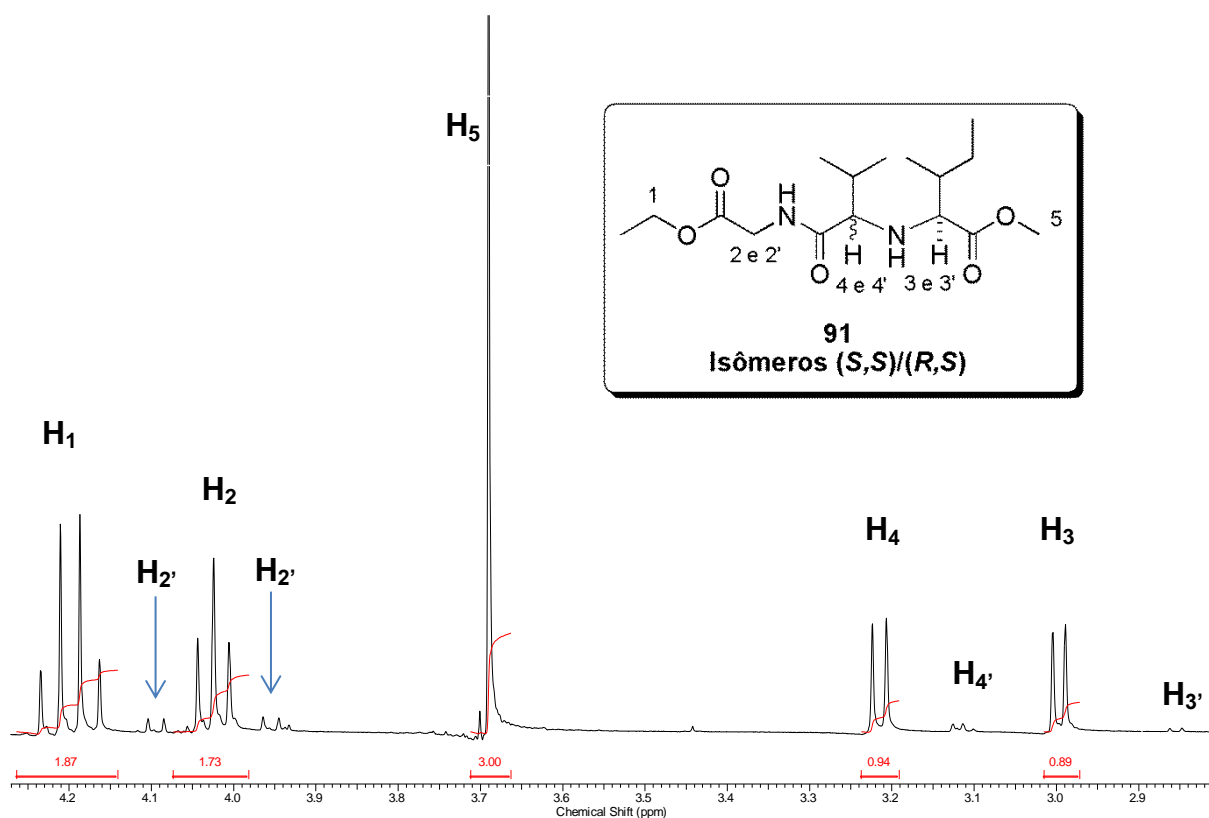


Figura 15. Ampliação do espectro de RMN ^1H dos sinais mais característicos do composto **91**.

Os sinais em 4,20 ppm e 4,02 ppm são referentes aos H_1 e H_2 , respectivamente, para o diastereoisômero (*S,S*). Os dupletos em 4,1 e 3,95 ppm são atribuídos ao H_2' do diastereoisômero (*R,S*). Os pares de dubletos em 3,22 e 3,00 ppm e 3,12 e 2,86 ppm estão relacionados hidrogênios H_4 e H_3 , respectivamente, sendo que os mais desblindados e de maior intensidade em cada par, refere-se ao diastereoisômero principal (*S,S*). Os hidrogênios do centro estereogênico formado na reação de Ugi para o isômero (*S,S*) para o composto **91** são mais desblindados

pelo fato da carbonila do grupo éster gerar um cone de desblindagem, aumentando o deslocamento químico (Figura 14).

Utilizando aldeídos aromáticos com grupos retiradores (GRE) e grupos doadores (GDE), nas reações com perclorato de lítio, observa-se uma boa seletividade, 6,7-11,5:1, e rendimentos que variaram de 33–60%. A substituição do grupo ligado ao anel aromático, GDE ou GRE, proporcionou boa seletividade dos produtos de Ugi em ambos os casos. Para o uso de brometo de cobre I, os rendimentos variaram de 26–59%, mas com boa proporção de diastereoisômeros, 4,1–8,2:1. O tipo de substituição do anel aromático pouco influenciou na seletividade da reação.

Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna e caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . A Figura 15 mostra o deslocamento químico dos hidrogênios característicos do composto **97**, indicando a sua formação.

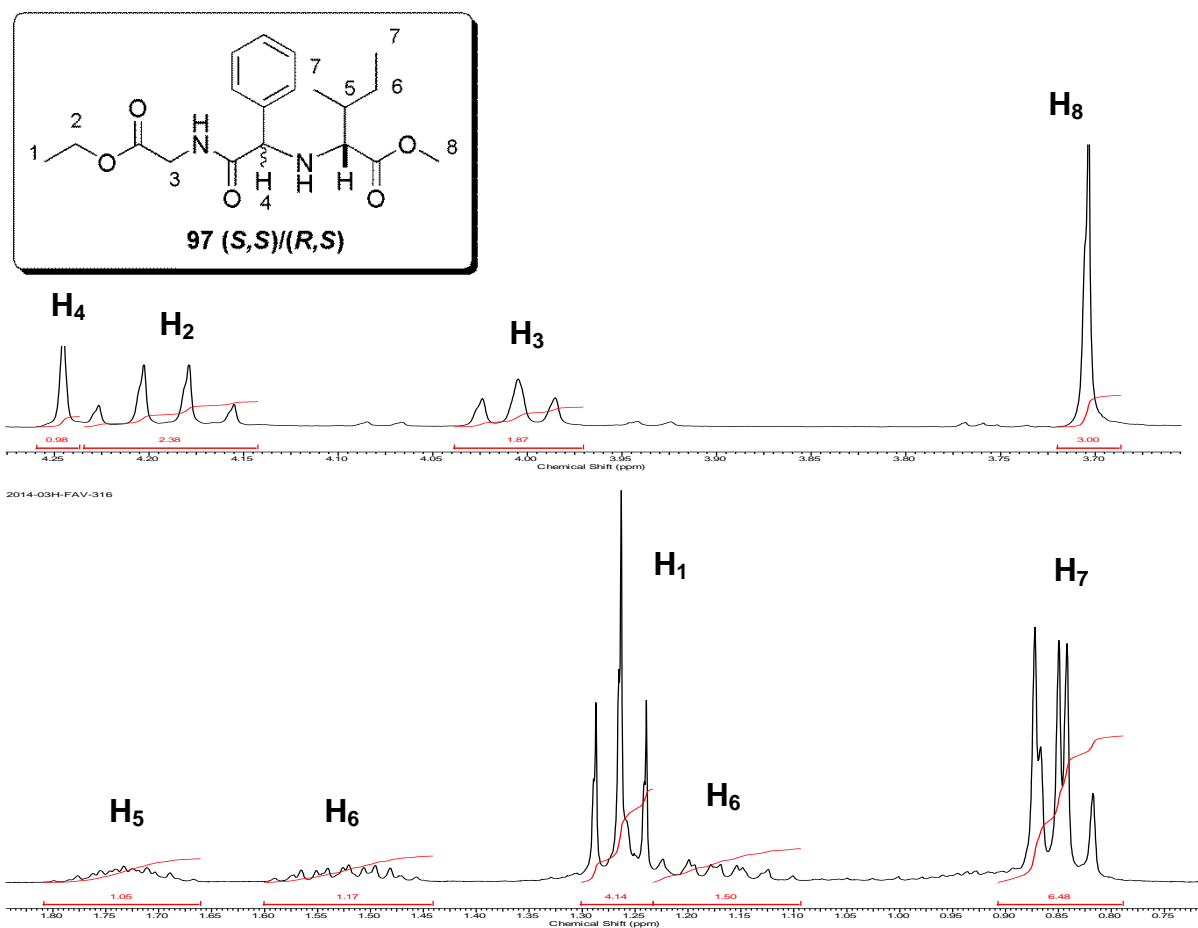
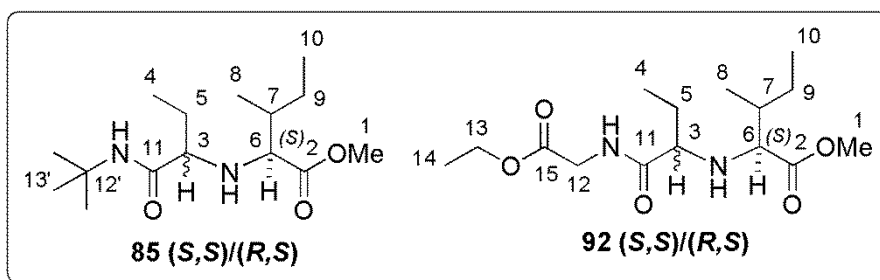


Figura 16. Ampliação do espectro de RMN ^1H dos sinais mais característicos do composto **97**.

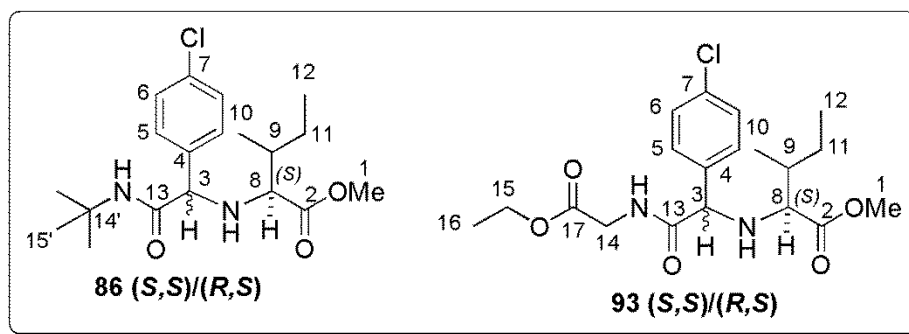
Por meio do espectro de RMN de ^{13}C , podemos atribuir os valores de deslocamentos químicos de cada carbono dos compostos formados. A tabela 4 indica as atribuições de deslocamento químico de cada carbono dos compostos **85** e **92**. A tabela 5 indica as atribuições para compostos com grupos aromáticos, produtos **86** e **93**. As atribuições dos sinais característicos dos carbonos do produto **93** foram feitas apenas para o diastereoisômero (*S,S*) pois os sinais do diastereoisômero (*R,S*) não são perceptíveis no espectro devido sua baixa concentração.

Tabela 4. Deslocamento químico para os carbonos dos compostos 85 e 92.



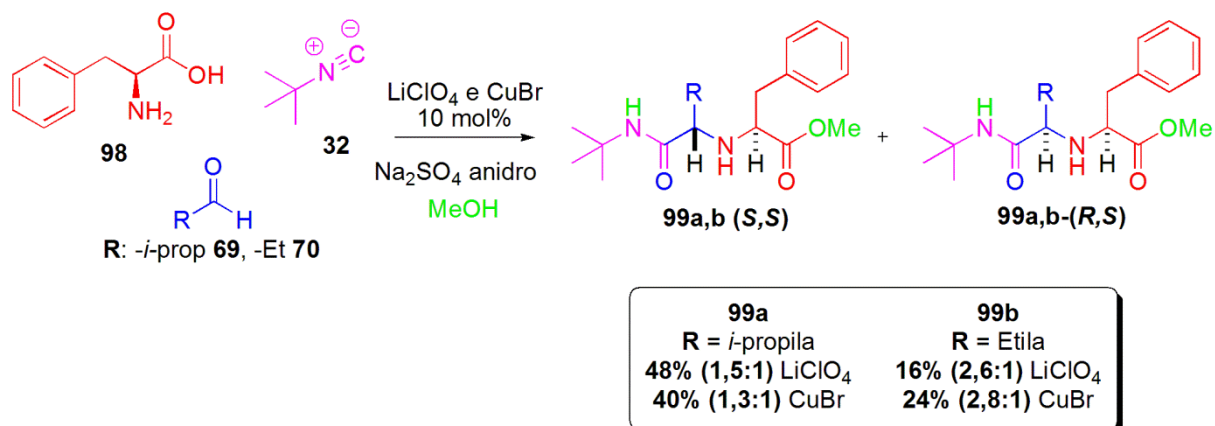
Carbono	δ (ppm) Composto 85		δ (ppm) Composto 92	
	(S,S)	(R,S)	(S,S)	(R,S)
1	50,4	50,2	51,6	51,6
2	175,1	174,5	174,5	175,2
3	63,8	63,7	62,4	63,1
4	25,0	25,5	25,6	25,1
5	9,8	9,9	9,8	9,8
6	65,1	64,6	64,2	65,1
7	38,5	37,8	37,6	38,5
8	15,1	16,3	15,2	-
9	26,4	27,2	26,0	27,2
10	11,5	11,5	11,6	11,5
11	173,1	173,0	174,4	174,4
12	-	-	41,0	41,0
12'	51,5	51,6	-	-
13	-	-	61,2	61,3
13'	28,6	28,7	-	-
14	-	-	14,1	14,1
15	-	-	169,8	169,7

Tabela 5. Deslocamento químico para os carbonos dos compostos 86 e 93.



Carbono	δ (ppm) Composto 86		δ (ppm) Composto 93
	(S,S)	(R,S)	(S,S)
1	51,6	51,6	51,6
2	174,6	174,7	174,5
3	63,4	65,2	63,0
4	137,2	138,0	136,3
5	129,2	131,2	129,5
6	129,0	128,6	129,1
7	134,0	133,9	134,3
8	65,8	65,9	65,0
9	38,0	38,5	38,0
10	15,6	16,4	15,6
11	25,2	24,3	25,2
12	11,3	11,6	11,3
13	170,4	170,5	171,6
14	-	-	41,2
14'	51,0	50,8	-
15	-	-	61,5
15'	28,6	28,7	-
16	-	-	14,1
17	-	-	168,6

Outro aminoácido natural testado na reação de Ugi do tipo U-5C-4CR foi a (*L*)-fenilalanina **98** com *tert*-butil isocianeto **32** e diferentes aldeídos alifáticos, isobutilaldeído **69** e propionaldeído **70**, na presença dos ácidos de Lewis, perclorato de lítio (LiClO₄) e brometo de cobre I (CuBr). A metodologia utilizada foi a mesma das anteriores e os resultados das reações, rendimentos e proporções, estão descritos no Esquema 31.



Esquema 31. Esquema da reação de Ugi do tipo U-5C-4CR utilizando a (*L*)-fenilalanina **98**, *tert*-butilisocianeto **32** e aldeídos alifáticos **69** e **70**, na presença de ácidos de Lewis.

As reações com o isobutilaldeído **69** proporcionaram melhores rendimentos, 40 e 48%, para ambos os ácidos de Lewis, em comparação ao propionaldeído **70**, 16 e 24%. Já as proporções, nas reações com isobutilaldeído **69** os produtos apresentaram uma diastereosseletividade de 1,3 a 1,5:1, enquanto para o propionaldeído **70** o produtos apresentaram proporções de 2,6-2,8:1.

A Figura 16 mostra a região do espectro de RMN de ¹H para o composto **99a**, caracterizando os principais hidrogênios, de ambos os diastereoisômeros. As atribuições dos sinais característicos dos hidrogênios dos centros estereogênicos foram feitas por analogia aos trabalhos de Ugi³⁰, Ciuffolini³⁴ e Sena⁶². Os duplos dupletos em 3,31 e 3,42 ppm são atribuídos ao H₂ dos dois diastereoisômeros (*S,S*) e (*R,S*), respectivamente. O multipletto em 2,96 ppm representa os sinais dos hidrogênios diastereotópicos H₃ e os duplos dupletos em 2,72 ppm se referem aos hidrogênios do centro estereogênico (H₂). Os simpletos em 3,70 e 3,67 ppm são

atribuídos às metoxilas H₄ e H_{4'} dos diastereoisômeros (S,S) e (R,S), respectivamente.

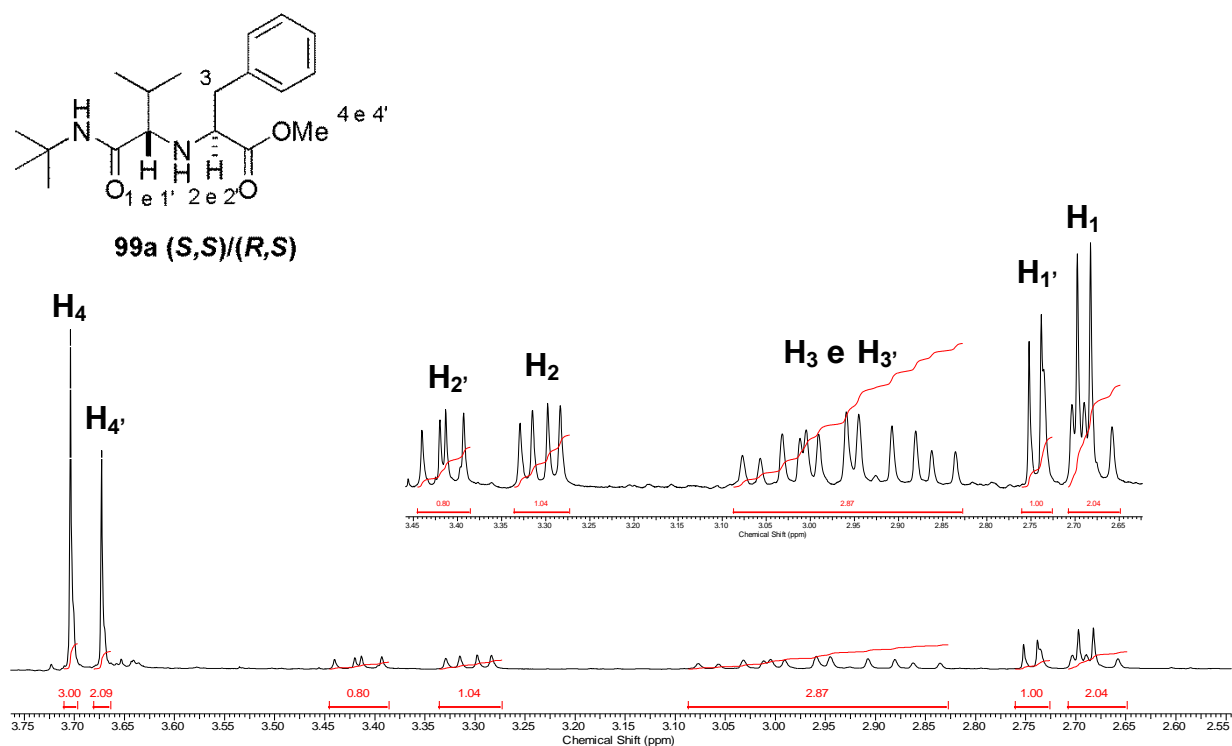
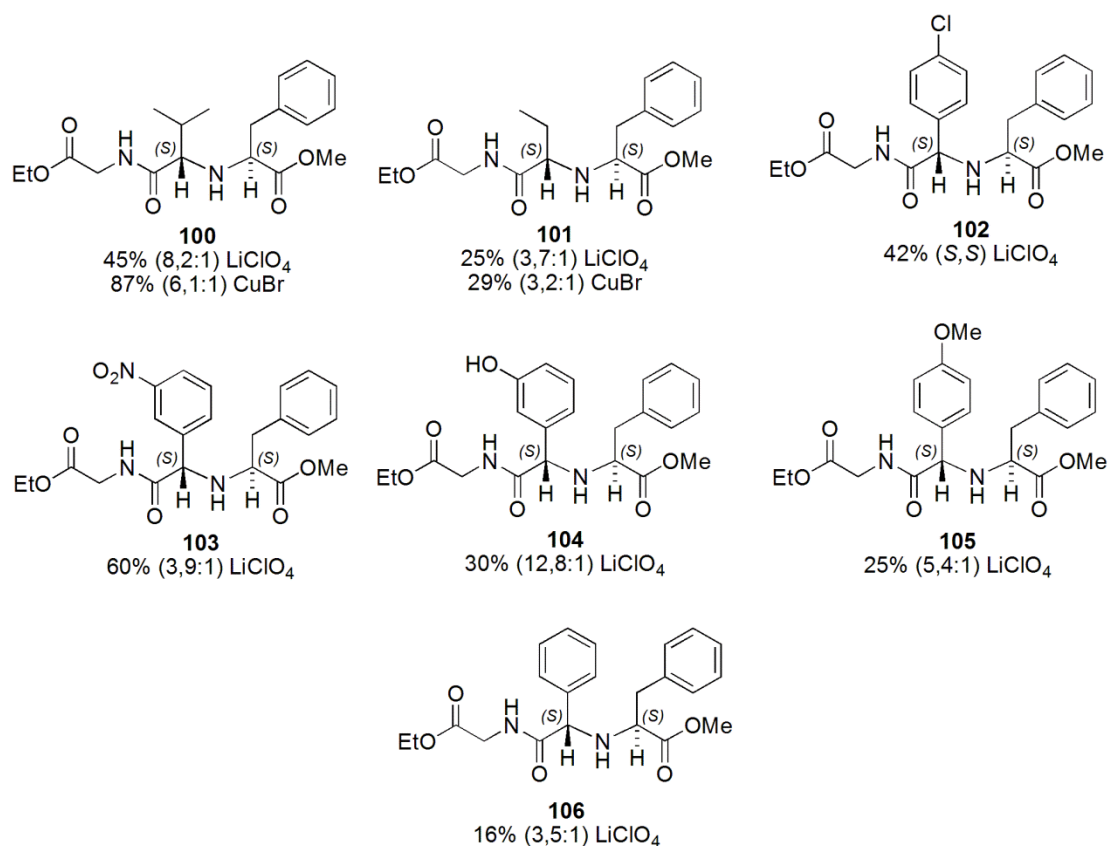
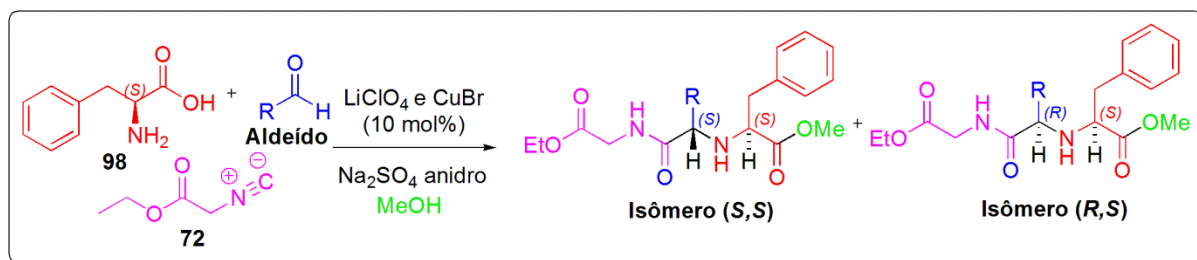


Figura 17. Ampliação do espectro de RMN ¹H dos sinais mais característicos do composto **99a**.

Seguindo o mesmo raciocínio dos outros aminoácidos naturais, o isocianoacetato de etila **72** foi utilizado na reação com a (L)-fenilalanina e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos, na presença dos ácidos de Lewis perclorato de lítio (LiClO₄) e brometo de cobre I (CuBr), apenas para aldeídos alifáticos, nas mesmas condições reacionais (Esquema 32).



Esquema 32. Resultados obtidos na reação do isocianoacetato de etila com a (*L*)-fenilalanina e diferentes aldeídos alifáticos e aromáticos.

Comparados aos resultados do Esquema 32, pode ser observado que nas reações dos aldeídos alifáticos, isobutiraldeído **69** e propionaldeído **70**, na presença de LiClO_4 , os produtos de Ugi **100** e **101** apresentaram melhores proporções diastereoisoméricas, 8,2:1 e 3,7:1, respectivamente, do que quando utilizado o CuBr , na qual forneceu os produtos em 6,1:1 e 3,2:1. Entretanto, o rendimento do composto **100** melhorou consideravelmente (de 45% para 87%) quando utilizado o CuBr , e no caso do composto **101**, o aumento foi mais discreto (de 25% para 29%). Mais uma vez, os resultados obtidos quando utilizado o isobutiraldeído se mostraram melhores que quando utilizado o propionaldeído. Uma possível explicação para isso é o fato de o isobutiraldeído apresenta uma cadeia ramificada, diferentemente da

cadeia linear do propionaldeído, o que contribui para o aumento da diastereosseletividade do produto de Ugi.

Ao analisar os resultados anteriores, apresentados nos Esquemas 27, 30 e 32, nos quais o isocianoacetato de etila foi utilizado variando-se os aminoácidos naturais, observa-se que o LiClO_4 proporciona melhores rendimentos e proporções na grande maioria dos compostos formados. Com isso, e na expectativa de melhorar os resultados iniciais obtidos em nosso grupo de pesquisa em 2012,⁶² este sal de lítio foi utilizado nas reações da (*L*)-fenilalanina com aldeídos aromáticos.

Nos resultados apresentados por Sena,⁶² na reação da (*L*)-fenilalanina, *tert*-butilisocianeto e o *p*-clorobenzaldeído, na presença de diferentes concentrações (10-30 mol%) de CuBr e LiClO_4 , entre outros ácidos de Lewis, o CuBr forneceu o produto de Ugi em rendimentos que variaram de 50 a 60% com proporções diastereoisoméricas 5-6:1, em favor do diastereoisomero (*S,S*). Já quando utilizado o LiClO_4 , o produto foi isolado em rendimentos que variaram de 40 a 59% com proporções diastereoisoméricas de 4,4-5,9:1.

Observando estes resultados apresentados por Sena e os aqui apresentados para o *tert*-butilisocianeto e outros aminoácidos, comparando com os dados obtidos quando há a mudança do isocianeto, nesta parte do trabalho investigou a influência do isocianoacetato de etila na reação de Ugi com a (*L*)-fenilalanina e os aldeídos aromáticos, na presença de LiClO_4 . Os produtos **102-106** foram isolados em rendimentos variaram de 16-60% e as proporções de 3,5-12,0:1. Em todos os casos, o diastereoisômero (*S,S*) foi o produto majoritário (Esquema 32). As atribuições dos sinais característicos dos hidrogênios dos centros estereogênicos foram feitas por analogia aos trabalhos de Ugi³⁰, Ciuffolini³⁴ e Sena⁶², onde análises estão sendo feitas para confirmar o diastereoisômero (*S,S*) como majoritário. Nota-se que na utilização do *p*-clorobenzaldeído, o composto **102** formou-se apenas como um único diastereoisomero, diferentemente dos resultados apresentados por Sena, e em rendimento similar.

Os compostos formados foram purificados por coluna cromatográfica e analisados por espectroscopia de infravermelho e ^1H e ^{13}C . A Figura 17 mostra os sinais característicos dos hidrogênios do composto **102** com apenas o diastereoisômero (*S,S*). O simpleto em 4,25 ppm é atribuído ao hidrogênio H_4 do centro estereogênico. O quarteto e o duplo duplete em 4,19 e 3,94 ppm estão relacionados ao H_2 e H_3 , respectivamente, advindos do isocianoacetato de etila **72**.

Os duplos dupletos em 3,37, 3,06 e 2,82 ppm são, respectivamente, do hidrogênio H₅, do centro estereogênico, e dos hidrogênios diastereotópicos H₆.

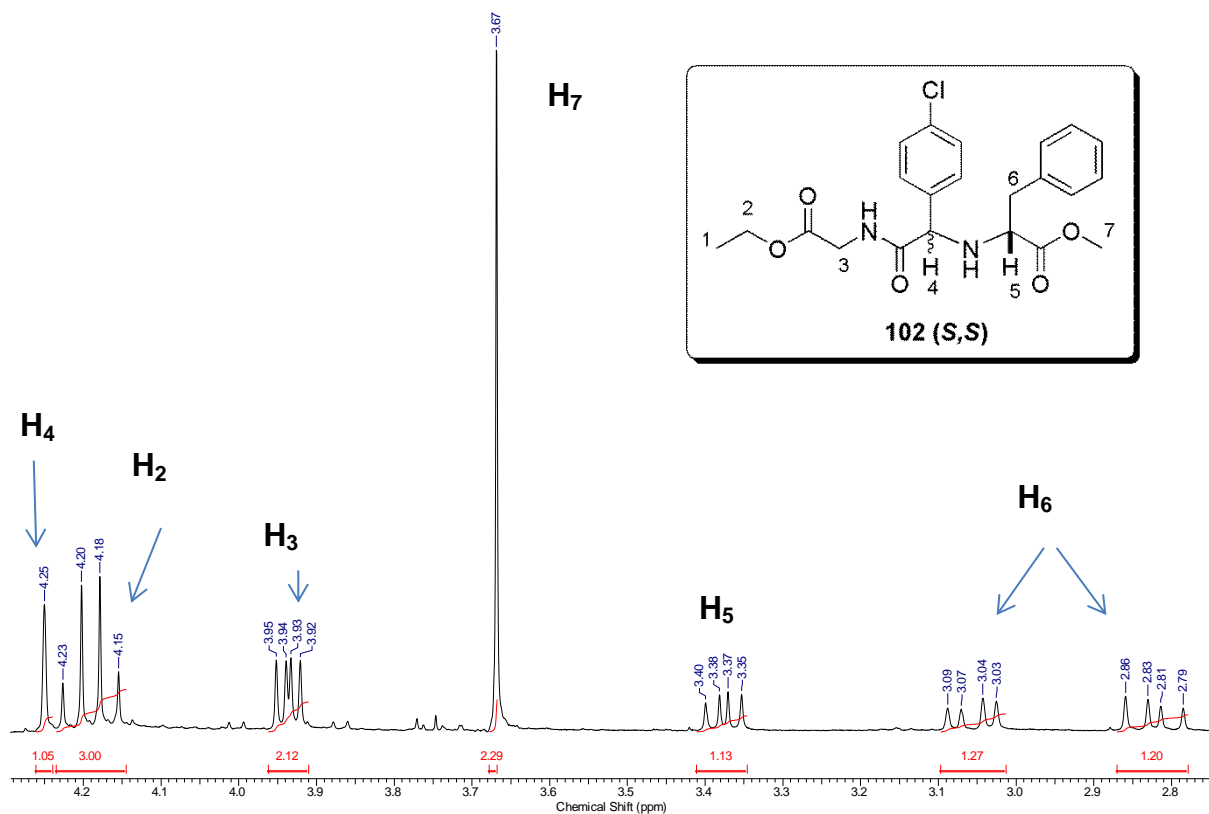
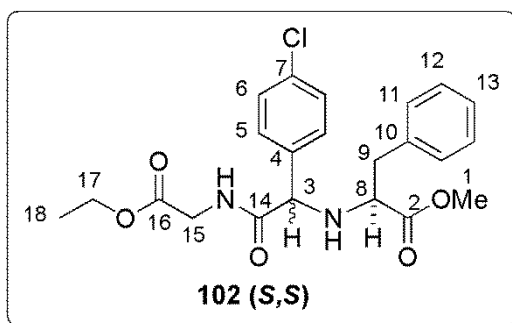


Figura 18. Ampliação da região do espectro de RMN ¹H dos sinais que caracterizam do composto **102**-(S,S).

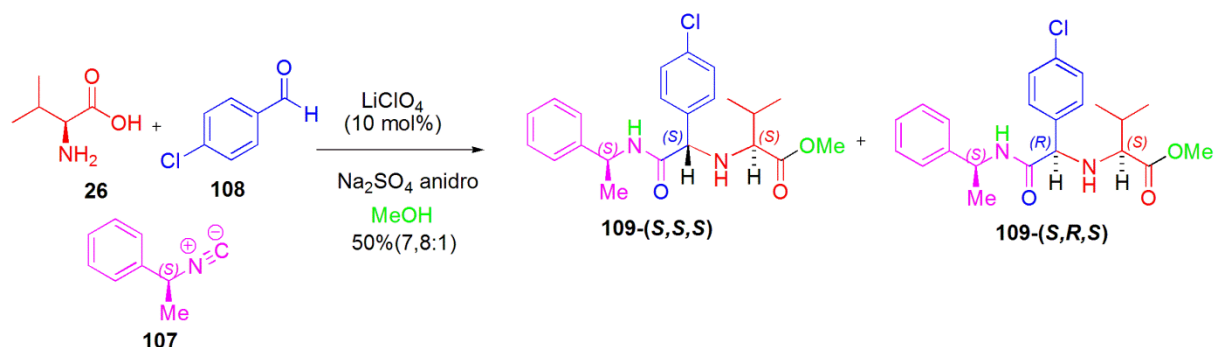
A tabela 6 descreve os deslocamentos químicos de cada carbono do compostos **102** a partir do espectro de RMN de ¹³C.

Tabela 6. Atribuição dos deslocamentos químicos dos sinais de ^{13}C do composto **102**-(S,S).



Carbono	δ (ppm) Composto 102-(S,S)	Carbono	δ (ppm) Composto 102-(S,S)
1	52,0	10	136,8
2	171,5	13	126,9
3	64,7	14	174,0
4	136,0	15	41,1
5, 6, 11 e 12	129,3; 129,3; 128,9; 28,6	16	169,6
7	134,1	17	61,5
8	59,9	18	134,1
9	39,4		

Com o intuito de melhorar a diastereosseletividade das reações com isocianetos sem a presença de grupos carbonílicos, como é o caso do isocianoacetato de etila, foi utilizado além do aminoácido natural, o isocianeto quiral, (S)-metilbenzil isocianeto **107** na reação com a (L)-valina e o *p*-clorobenzaldeído **108**, na presença de 10 mol% de LiClO_4 , nas mesmas condições reacionais (Esquema 33).



Esquema 33. Reação de Ugi (U-5C-4CR) utilizando o isocianeto quiral (*S*)-metilbenzil isocianeto **107**.

O produto **109** formado teve o rendimento de 50% com proporção da diastereoisômeros de 7,8:1. Como esperado, houve um ligeiro aumento na proporção do diastereoisômero (*S,S*) quando comparado à reação utilizando o *tert*-butilisocianeto **32**, *p*-clorobenzaldeído **108** e (*L*)-valina **26** (83% de rendimento e 6,7:1 com 10 mol% de CuBr), resultados apresentados por Sena.⁶² Entretanto, não foi tão significativo quanto esperado, mostrando que o isocianeto quiral não influenciou tanto na seletividade. Mas se compararmos a mesma reação com do isocianoacetato de etila, a proporção aumentou consideravelmente (14,9:1 com LiClO₄ e 10:1 com CuBr), demonstrando a importância da função C=O na estrutura do isocianeto e contribuindo para a proposta de mecanismo aqui apresentada, na qual a C=O possa estar participando no estado de transição por complexação com o metal e assim favorecendo a aproximação do isocianeto pela face *Si*.

A reação passou por processo de purificação via coluna cromatográfica e o produto foi caracterizado por infravermelho e ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. O espectro de RMN de ¹H da figura 18 indica a formação do produto **109** com mistura dos diastereoisomeros (*S,S,S*) e (*S,R,S*).

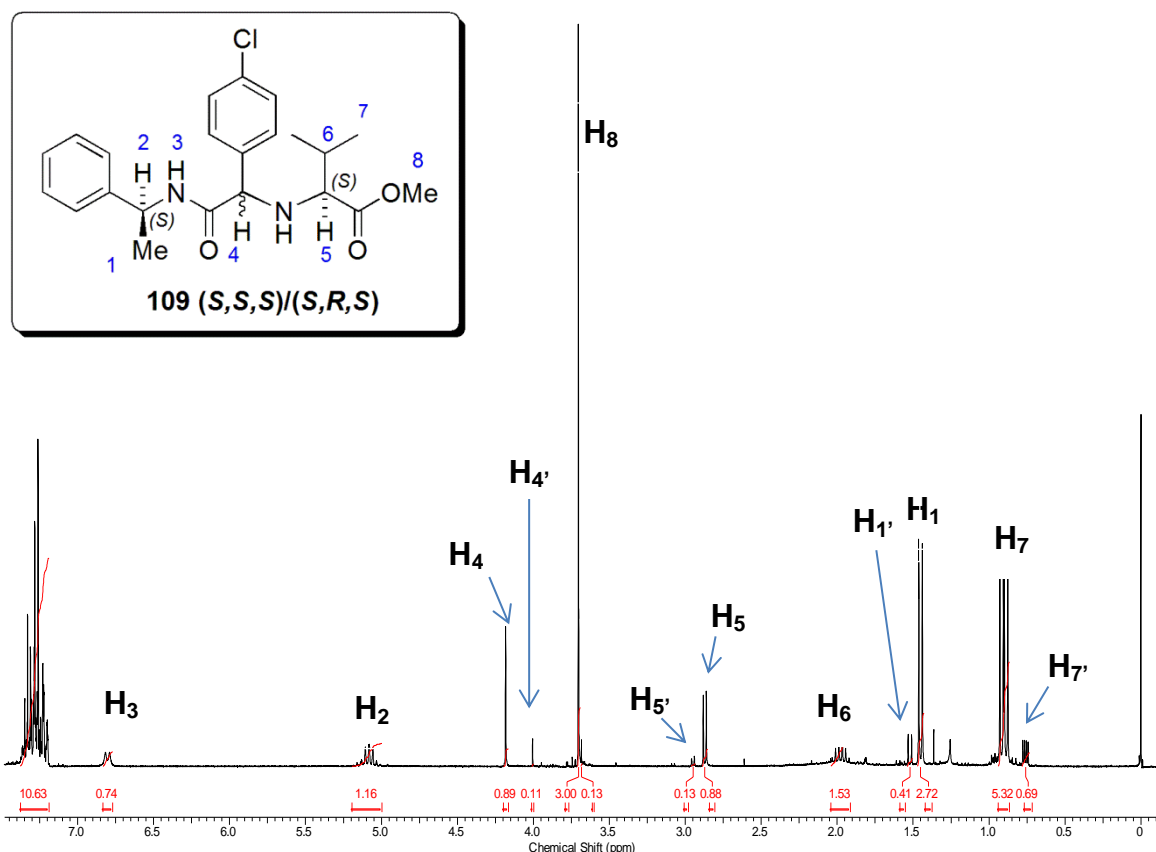


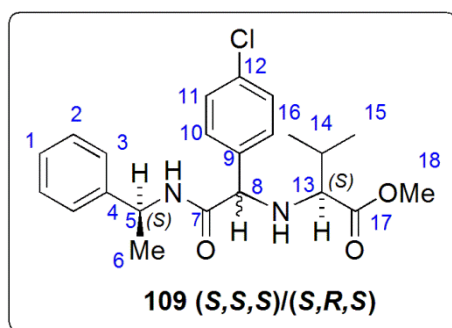
Figura 19. Espectro de RMN ¹H do produto **109** derivado do isocianeto quiral (S)-metilbenzil isocianeto.

Os duplo dupletos em 0,90 e 0,76 ppm, referem-se aos hidrogênios do grupo isopropila da porção do aminoácido, sendo que o mais desblindado é do diastereoisômero majoritário (S,S,S). As atribuições dos sinais característicos dos hidrogênios dos centros estereogênicos foram feitas por analogia aos trabalhos de Ugi³⁰, Ciuffolini³⁴ e Sena⁶², onde análises estão sendo feitas para confirmar o diastereoisômero (S,S) como majoritário. Os dupletos em 1,45 e 1,52 ppm são atribuídos aos hidrogênios da metila da porção do isocianeto quiral, H₁ e H_{1'}, dos diastereoisômeros (S,S,S) e (S,R,S), respectivamente. O multipletos em aproximadamente 2,00 ppm, refere-se ao hidrogênio H₆. Os dupletos em 2,87 e 2,95 ppm referem-se aos hidrogênios H₅ e H_{5'}. Os singletos em 3,70 e 3,80 se referem às metoxilas. Os singletos em 4,05 e 4,20 ppm são atribuídos ao hidrogênio do novo centro estereogênico formado na reação de Ugi (U-5C-4CR) sendo que o sinal mais desblindado é do diastereoisômero principal (S,S,S). O multipletos em 5,08 ppm refere-se ao hidrogênio H₂ do centro estereogênico do isocianeto. O dupletos em 6,80

ppm é do NH da amida formada na reação e o multiplete acima de 7,15 ppm se refere aos hidrogênios dos dois anéis aromáticos. Os sinais de maior intensidade no espectro foram atribuídos ao diastereoisômero principal (S,S,S).

O produto **109** foi confirmado pelo espectro de RMN de ^{13}C (Tabela 7). Na tabela é apresentado os valores de deslocamento químico dos sinais para o diastereoisomero (S,S,S), uma vez que os sinais para o diastereoisomero (S,R,S) não se apresentaram claramente devido a sua menor proporção na mistura.

Tabela 7. Atribuição dos deslocamentos químicos dos sinais de RMN de ^{13}C do composto **109**.



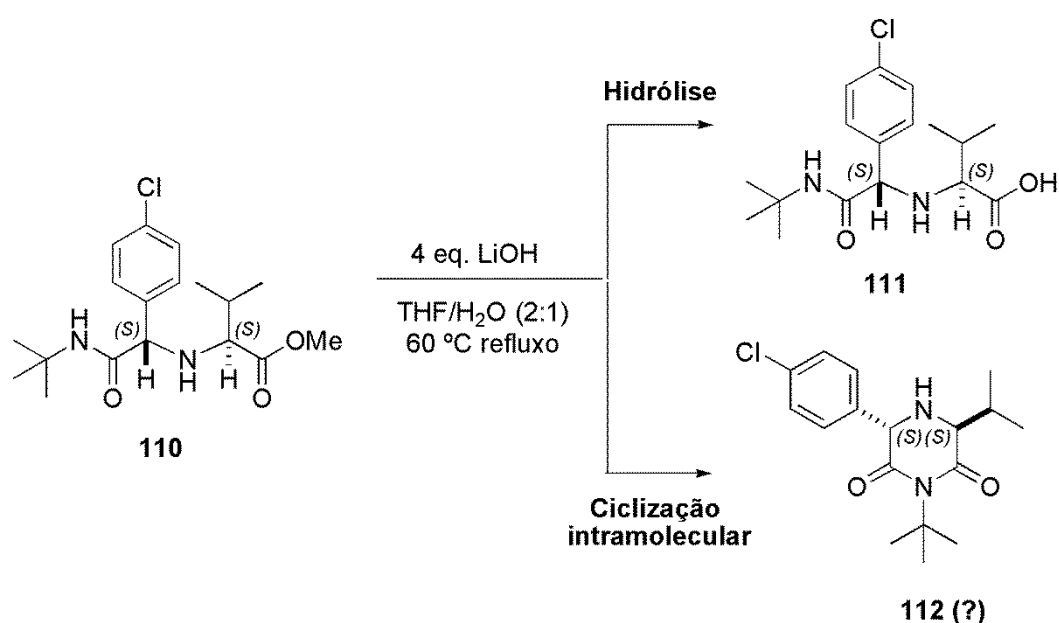
Carbono	δ (ppm) Composto 109-(S,S)
1	126,0
2	128,6
3	127,0
4	142,9
5	48,5
6	21,7
7	170,3
8	65,5
9	136,8

Carbono	δ (ppm) Composto 109-(S,S)
10	129,3
11	129,0
12	134,2
13	64,6
14	31,4
15	19,2
16	18,4
17	174,6
18	51,7

O principal objetivo da síntese desses compostos derivados da reação de Ugi do tipo U-5C-4CR é a sua utilização em reações orgânicas atuando como organocatalisadores, como por exemplo, na reação de aldol. Tendo em vista que os

produtos derivados dessa reação são aminoésteres secundários quirais não naturais que podem ser facilmente hidrolisados à aminoácidos e aplicados em diferentes reações orgânicas.

Por fim, foi realizada uma reação teste de hidrólise do éster do composto formado através da reação de Ugi do tipo U-5C-4CR entre a (*L*)-valina, o *tert*-butilisocianeto e o *p*-clorobenzaldeído. Para tal reação, foi colocado o composto **110**, previamente sintetizado⁶², na presença de 4 equivalentes de hidróxido de lítio (LiOH) em THF/H₂O na proporção 2:1, sob condições de refluxo por 24 horas (Esquema 34).



Esquema 34. Reação de hidrólise do produto de Ugi **110**.

O produto sintetizado foi analisado por espectroscopia de RMN de ¹H, sem prévia purificação. Apesar de o espectro apresentar impureza, os sinais característicos do composto **111** são visíveis, podendo, assim, compará-lo com o do material de partida (Figura 19). A análise dos dois espectros, indica que o sinal da metoxila do grupo éster, em 3,72 ppm, desaparece e o simpleto do hidrogênio α-amídico derivado do centro estereogênico da (*L*)-valina aparece mais desblindado em relação ao composto **110**, indicando, possivelmente, o sucesso da reação de hidrólise. Outras análises estão sendo feitas para se ter certeza da formação do produto **111**, pois, também podemos ter o produto de ciclização **112** devido a temperatura e longo tempo reacional.

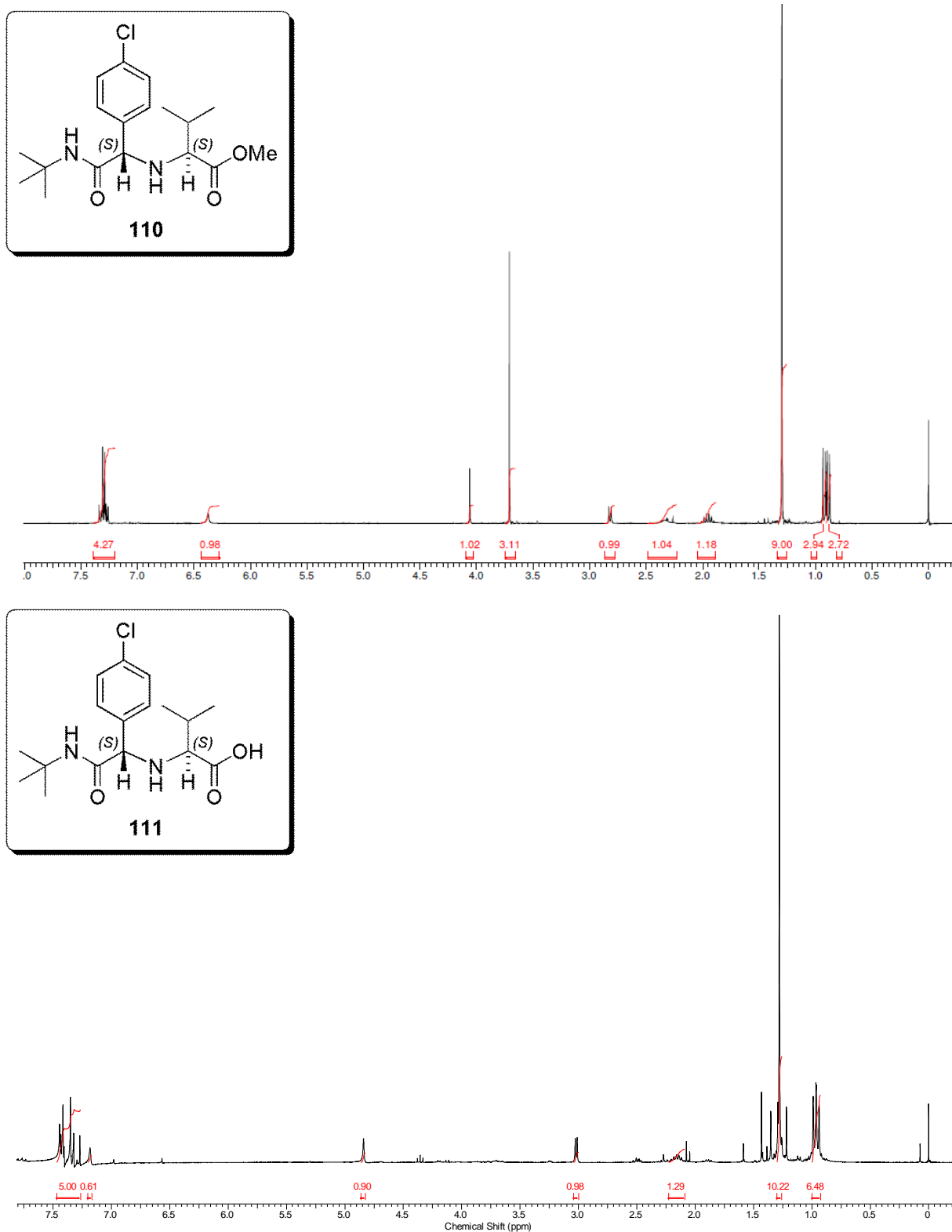


Figura 20. Comparação dos espectros de RMN de ^1H para os compostos **110** e **111**, após reação de hidrólise.

4 Conclusão

A metodologia utilizada para a síntese de aminoésteres não naturais através da reação de Ugi do tipo U-5C-4CR, na presença de catalisadores metálicos “verdes” foi eficiente, apresentando boas diastereosseletividades que chegaram até 14,9:1, em favor da formação do diastereoisômero (S,S), e rendimentos de bons a moderados (16-95%), onde o melhor ácido de Lewis utilizado foi o perclorato de lítio (LiClO₄). A quantidade de catalisador metálico utilizado foi testada nas reações com aldeídos alifáticos, (L)-valina e o *terc*-butilisocianeto, sendo que o melhor resultado, em termos de diastereosseletividade, 2,0-2,5:1, foi apresentado quando se utilizou 10 mol%.

A natureza dos catalisadores metálicos utilizados nas reações de Ugi testadas neste trabalho com aldeídos alifáticos e *terc*-butilisocianeto, pouco afetou a proporção (S,S)/(R,S) dos compostos sintetizados, independentemente do aminoácido utilizado. Os produtos de Ugi foram isolados em rendimentos que variaram de 32-91%, quando utilizado o LiClO₄, fornecendo os produtos em uma proporção que variou de 1:1 à 6,8:1. Já quando utilizado o CuBr, os rendimentos variaram de 40-95% com proporções de 1,3:1 à 6:1.

Entretanto, quando o *terc*-butilisocianeto foi substituído pelo isocianoacetato de etila, foi observado um aumento significativo na proporção dos produtos de Ugi com todos os aminoácidos naturais e aldeídos utilizados. Para o LiClO₄, os produtos foram isolados em rendimentos de moderados a bons (32–79%) com proporção de 5:1 a 14,9:1, para a (L)-valina; 33-73%, com proporção de 4,2:1 à 11,5:1, para a (L)-isoleucina; 16-60%, com proporção de 3,5:1 à formação exclusiva do diastereoisomero (S,S), no caso do uso do *p*-clorobenzaldeído e a (L)-fenilalanina. No uso de CuBr, os rendimentos foram menores que quando utilizado o LiClO₄: 45-69% com proporção de 5:1 à 10:1, para a (L)-valina; 26-59% com proporção de 4,1:1 a 8,3:1, para a (L)-isoleucina e 29-87% com proporção de 3,2:1 a 6,1:1, no caso da (L)-fenilalanina com aldeídos alifáticos.

Esse aumento expressivo na proporção dos produtos de Ugi em todos os casos estudados, demonstra a importância do grupo carbonila (C=O) na posição α ao grupo isonitrila do isocianeto, o que, possivelmente, pode ser atribuído à uma coordenação do grupo carbonila do isocianoacetato de etila com o metal no estado

de transição, levando a uma orientação preferencial de aproximação e ataque nucleofílico do isocianeto na face *Si* da imina gerada *in situ*.

O uso do isocianeto quiral, (*S*)-metilbenzil isocianeto, também foi considerado um sucesso, onde o produto de Ugi foi obtido em boa seletividade (7,8:1) e rendimento moderado (50%). Esse resultado, em comparação com o *tert*-butilisocianeto, demonstra um aumento na diastereosseletividade mas não chega aos níveis de seletividade do isocianoacetato de etila, o que contribui ainda mais para a proposta de coordenação do isocianeto no estado de transição pelo grupo carbonila.

A reação teste de hidrólise foi realizada com sucesso, onde o aminoácido secundário não natural foi obtido em 54% de rendimento bruto. Com isso, futuramente, os amino ésteres secundários aqui sintetizados pela reação de Ugi (U5C-4CR), tanto com o *tert*-butilisocianeto quanto com o isocianoacetato de etila, serão hidrolisados e, na forma de ácido, serão testados como organocatalisadores afim de se investigar a influência desses na indução assimétrica em diferentes tipos de reações orgânicas.

Ao final deste trabalho, foram sintetizadas 30 novas moléculas em bons rendimentos e diastereosseletividade com grande potencial para serem utilizadas como organocatalisadores, especialmente em reações que possam formar intermediários enaminas. Como perspectiva, essas moléculas podem ser testadas em testes biológicos para se investigar alguma atividade biológica.

5 Parte Experimental

5.1 Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados no estado líquido, benzaldeído e anisaldeído, foram antecipadamente purificados via destilação. Os solventes comerciais utilizado, tanto para a coluna cromatográfica quanto para as reações, foram previamente purificados. O acetato de etila e o hexano foram destilados antes de serem utilizados como eluentes em coluna cromatográfica. O metanol foi purificado, como descrito na literatura⁶³, utilizando iodo e magnésio, em seguida destilado e guardado sob peneira molécula 3Å ativada.

A cromatografia em camada delgada das reações foi feita utilizando cromatoplacas em alumínio revestidas com sílica gel 60 F 254 (Merck®) com filme de sílica gel de 0.2 mm de espessura, reveladas em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol (m/v).

A purificação dos compostos foi feita por meio de cromatografia de adsorção em coluna (gravidade), cuja a fase estacionária foi sílica gel (70-230 mesh) e a fase móvel utilizada, acetato de etila e hexano em diferentes concentrações, estando descritas nos procedimentos experimentais.

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Varian FT 640-IR, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr), previamente aquecido, gerando espectros expressos em frequência (cm^{-1}).

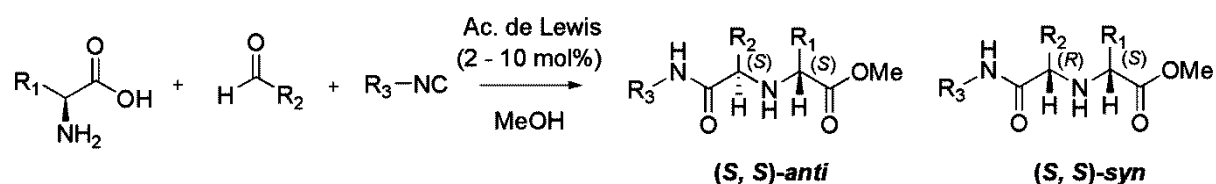
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e de Carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos no aparelho Varian Mercury Plus 300 MHz, 7,05 T. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), utilizando o TMS como referência interna (0,00 ppm) no RMN ^1H e o clorofórmio deuterado (77,0 ppm) no RMN de ^{13}C . As multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN ^1H foram utilizadas segundo a convenção: *s* (simpleto), *sl* (simpleto largo), *d* (duplete), *t* (triplete), *q* (quarteto), *qt* (quinteto), *st* (sexteto), *h* (hepteto), *m* (multiplete) e *dd* (duplo-duplete). As constantes de acoplamentos são descritas em Hertz (Hz). Todas as amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os espectros obtidos foram analisados pelo programa ACD Labs 12.00.

⁶³ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* **2000**, Butterworth Heinemann.

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.

5.2 Procedimento Geral da Reação de Ugi



Em um balão de 25 mL, foram adicionados 0,54 mmol do (*L*)-aminoácido natural (*L*-valina, *L*-isoleucina ou *L*-fenilalanina), 0,45 mmol de aldeído (aromático e alifáticos), 4,0 mL de metanol (MeOH) seco e 1,0 mmol de sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), sob uma atmosfera de N_2 . Os reagentes iniciais foram submetidos à agitação magnética por 1 hora, à temperatura ambiente. Posteriormente, foram adicionados 0,54 mmol do isocianeto (*tert*-butilisocianeto, isociano acetato de etila ou (*S*)-metilbenzil isocianeto) e 2-10 mol% do ácido de Lewis (LiClO_4 ou CuBr). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 48h e, consecutivamente, filtrada à vácuo em um filtro de placa sinterizada 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 (10-40%).

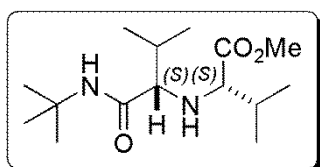
Amino Éster 71a

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_{\text{D}} = -24,7^\circ$ (c 0,243 MeOH) - Proporção 2,5:1

Dados Espectroscópicos:

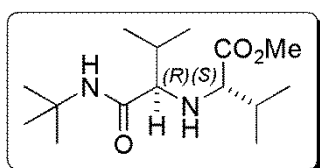
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-1.1): 3341; 2964; 2874; 1738; 1661; 1517; 1455; 1364; 1228; 1201; 1160.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-1.2): δ 7,06 (sl, 1H, NH); 3,70 (s, 3H); 2,89 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,65 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); 2,02 (m, 3H); 1,36 (s, 9H); 0,95 (m, 12H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-1.3): δ 175,1; 172,1; 67,5; 66,1; 51,5; 50,3; 31,6; 31,6; 28,7; 19,9; 19,3; 18,3; 17,8.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-1.2): δ 6,93 (sl, 1H, NH); 3,70 (s, 3H); 3,01 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,80 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz); 2,02 (m, 3H); 1,33 (s, 9H); 0,95 (m, 12H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-1.3): δ 174,6; 172,6; 68,6; 67,0; 51,5; 50,4; 31,5; 31,4; 28,6; 19,6; 18,7; 18,6; 17,6.

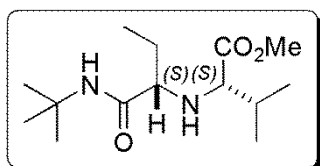
Amino Éster 71b

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_D = -26,6^\circ$ (c 0,188 MeOH) - Proporção 1,7:1

Dados Espectroscópicos:

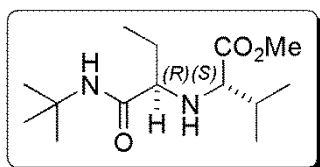
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-2.1): 3337; 2965; 2934; 2875; 1738; 1661; 1520; 1456; 1390; 1364; 1227; 1202; 1182; 767.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-2.2): δ 7,11 (sl, 1H, NH); 3,71 (s, 3H); δ 2,91 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,74 (dd, 1H, $J = 7,0$ e 5,0 Hz); 1,67 (m, 1H); δ 1,35 (s, 9H); 0,96 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-2.3): δ 178,7; 176,4; 69,6; 67,1; 55,1; 53,7; 35,0; 32,2; 30,7; 23,5; 21,5; 13,2.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-2.2): δ 6,99 (sl, 1H, NH); 3,71 (s, 3H); 3,04 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,65 (dd, 1H, $J = 6,7$ e 5,1 Hz); 1,99 (m, 1H); 1,33 (s, 9H); 0,96 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-2.3): δ 178,11; 176,57; 69,41; 67,48; 55,02; 53,85; 34,8; 32,05; 29,77; 22,21; 21,90; 13,28.

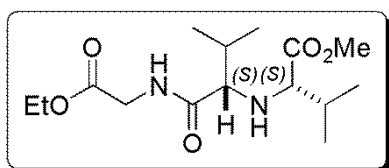
Amino Éster 73

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_D = -23,1^\circ$ (c 0,22 MeOH) - Proporção 10,2:1

Dados Espectroscópicos:

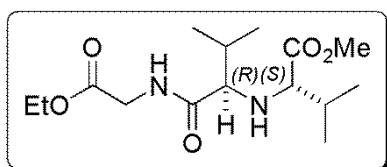
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-3.1): 3318; 3074; 2961; 2874; 1736; 1655; 1541; 1468; 1375; 1200; 1027; 791.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-3.2): δ 7,49 (t, 1H, NH, $J = 4,98$ Hz); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,02 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz); 3,69 (s, 3H); 3,12 (d, 1H, $J = 5,4$); 3,0 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz); 2,12–1,93 (m, 2H); 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,02 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,98 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,96 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,95 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-3.3): δ 174,6; 174,1; 169,8; 67,4; 66,6; 61,2; 51,6; 40,9; 31,5; 31,1; 19,5; 18,7; 18,5; 17,7; 14,1.

**Isômero (R,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-3.2): δ 7,49 (t, 1H, NH, $J = 4,98$ Hz); 4,22 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,02 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz); 3,70 (s, 3H); 3,04 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz); 2,85 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); 2,21–1,93 (m, 3H); 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 0,98 (m, 12H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-3.3): δ 175,1; 173,6; 169,7; 67,0; 65,9; 61,3; 51,7; 40,8; 31,7; 31,7; 19,4; 19,2; 18,4; 17,8; 14,1.

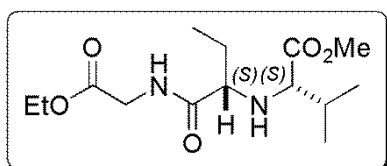
Amino Éster 74

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_D = -37,2^\circ$ (c 0,187 MeOH) - Proporção 10:1

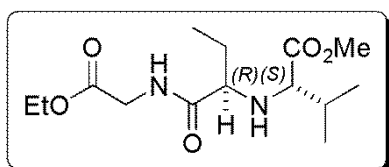
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-4.1): 3329; 2964; 2935; 2876; 1737; 1659; 1532; 1466; 1376; 1201; 1024; 668.

**Isômero (S,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-4.2): δ 7,59 (t, 1H, NH, $J = 6,54$ Hz); 4,20 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 4,02 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz); 3,71 (s, 3H); 3,17 (d, 1H, 5,3 Hz); 3,16 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 3,15 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 2,07 (m, 2H); 1,74 (m, 1H); 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,99 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-4.3): δ 174,4; 174,3; 169,6; 65,4; 62,6; 61,1; 51,5; 40,8; 31,0; 25,9; 18,6; 18,3; 14,0; 9,7.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-4.2): δ 7,59 (sl, 1H, NH); 4,21 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 4,02 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz); 3,69 (s, 3H); 3,07 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,94 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); 2,92 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); 2,07 (m, 2H); 1,74 (m, 1H); 1,29 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,99 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-4.3): δ 175,1; 174,03 169,6; 65,9; 62,9; 61,2; 51,6; 40,7; 31,5; 27,04; 19,4; 18,1; 14,0; 9,8.

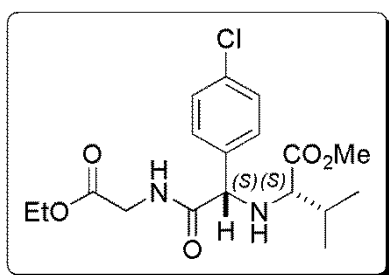
Amino Éster 75

Características: Óleo viscoso incolor.

$[\alpha]_D = -80,6^\circ$ (c 0,186 MeOH) - Proporção 11:1

Dados Espectroscópicos:

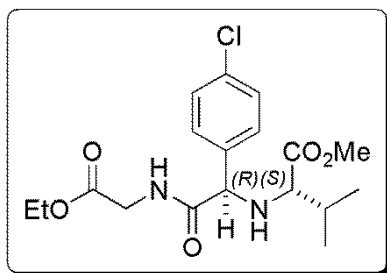
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-5.1): 3333; 2958; 2924; 2857; 1740; 1679; 1530; 1453; 1376; 1207; 1092; 1015; 831; 765. 516.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-5.2): δ 7,34 (m, 4H); 7,06 (t, 1H, NH); 4,25 (s, 1H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,0 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz); 3,70 (s, 3H); 2,86 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,4 (sl, 1H, NH); 1,99 (m, 1H); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 0,94 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,90 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-5.3): δ 174,5; 171,5; 169,6; 136,3; 134,3; 129,5; 129,0; 65,0; 64,0; 61,5; 51,6; 41,2; 31,3; 19,2; 18,3; 14,1.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-5.2): δ 7,34 (m, 4H);

7,06 (t, 1H, NH); 4,22 (s, 1H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz);

4,0 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz); 3,72 (s, 3H); 3,24 (d, 1H, $J = 5,6$

Hz); 2,4 (sl, 1H, NH); 1,99 (m, 1H); 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$

Hz); 1,06 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,98 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-5.3): δ 174,8; 171,8; 169,6; 137,3; 134,1; 128,9;

128,8; 65,0; 64,0; 61,5; 51,7; 41,0; 31,6; 19,5; 18,0; 14,1.

Amino Éster 76

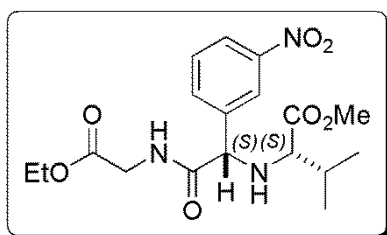
Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -73,6^\circ$ (c 0,258 MeOH) - Proporção 6:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-6.1): 3331; 3086; 2963; 2874; 1736; 1680; 1530; 1468; 1350;

1203; 1152; 1023; 859; 810; 734; 690;



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-6.2): δ 8,3 (t, 1H, $J =$

1,8 Hz); 8,19 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,3$ e 1,1 Hz); 7,78 (dt,

1H, $J = 7,7, 1,4$ e 1,4 Hz); 7,56 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,25

(t, 1H, NH, $J = 5,5$ Hz); 4,41 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$

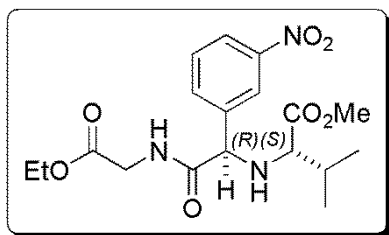
Hz); 4,03 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz); 3,73 (s, 3H); 2,89 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,4 (sl, 1H, NH);

1,97 (m, 1H); 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,96 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,93 (d, 3H, $J = 6,9$

Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-6.3): δ 174,3; 170,8; 169,3; 148,3; 140,0; 134,2;

129,7; 123,3; 122,9; 64,8; 64,1; 61,4; 51,7; 41,1; 31,2; 19,1; 18,1; 13,9.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-6.2): δ 8,3 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz); 8,19 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,3$ e $1,1$ Hz); 7,78 (dt, 1H, $J = 7,7, 1,4$ e $1,4$ Hz); 7,56 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,25 (t, 1H, NH, $J = 5,5$ Hz); 4,26 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$

Hz); 4,03 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz); 3,75 (s, 3H); 3,31 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,4 (sl, 1H, NH); 1,97 (m, 1H); 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,09 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 1,00 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-6.3): δ 174,6; 171,0; 169,3; 148,3; 140,6; 133,9; 129,7; 123,2; 122,2; 64,8; 64,1; 61,5; 51,8; 40,9; 31,5; 19,4; 17,9; 13,9.

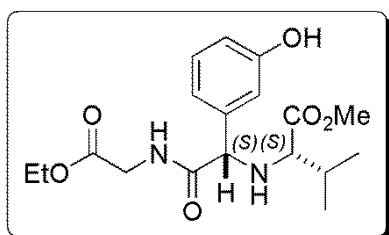
Amino Éster 77

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -81,6^\circ$ (c 0,196 MeOH) - Proporção 14:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-7.1): 3333; 2965; 2933; 2874; 1734; 1665; 1591; 1528; 1460; 1376; 1208; 1156; 1023; 864; 784; 699.

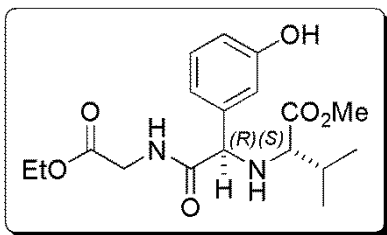


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-7.2): δ 7,38 (sl, 1H, NH, $J = 5,5$ Hz); 7,15 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,86 (m, 2H); 6,29 (ddd, 1H, $J = 8,0, 2,5$ e $0,9$ Hz); 4,21 (s, 1H); 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,03 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 4,0 (d, 1H,

$J = 5,5$ Hz); 3,7 (s, 3H); 2,97 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 1,98 (oct, 1H, $J = 6,3$ Hz); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 0,92 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,90 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-7.3): δ 174,8; 172,9; 169,7; 156,9; 138,7; 129,9; 119,3; 115,8; 115,4; 65,4; 64,0; 61,5; 51,7; 41,2; 31,3; 19,1; 18,3; 14,0.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-7.2): δ 7,38 (sl, 1H, NH, $J = 5,5$ Hz); 7,15 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,86 (m, 2H); 6,29 (ddd, 1H, $J = 8,03, 2,5$ e $0,9$ Hz); 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,10 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 3,94 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 4,04 (s, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,21 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 1,98 (oct, 1H, $J = 6,3$ Hz); 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,02 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,99 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-7.3): δ 174,8; 173,1; 169,5; 156,8; 139,6; 129,9; 118,4; 115,7; 114,7; 66,0; 65,4; 61,5; 51,6; 41,2; 31,6; 19,4; 18,2; 14,0.

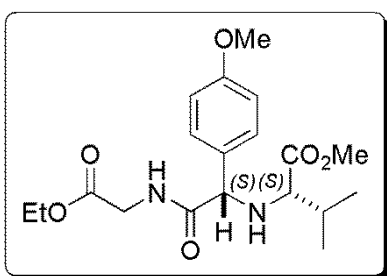
Amino Éster 78

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -50,3^\circ$ (c 0,199 MeOH) - Proporção 9:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-8.1): 3332; 3064; 2963; 2932; 2876; 2838; 1735; 1678; 1611; 1511; 1455; 1364; 1250; 1177; 1033; 837; 531.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-8.2): δ 7,29 (m, 2H); 7,01 (t, 1H, NH, $J = 4,6$ Hz); 6,88 (m, 2H); 4,22 (s, 1H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 4,01 (dd, 2H, $J = 5,3$ Hz); 3,8 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,89 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,02–1,91 (m, 1H); 1,81 (sl, 1H, NH); 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,9 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-8.3): δ 174,7; 172,4; 169,7; 159,6; 129,6; 129,3; 114,2; 64,9; 63,9; 61,4; 55,2; 51,6; 41,1; 31,3; 19,2; 18,4; 14,1.

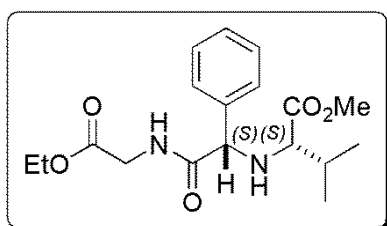
Amino Éster 79

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -80,6^\circ$ (c 0,211 MeOH) - Proporção 5:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-9.1): 3294; 3062; 2961; 2934; 2872; 1755; 1734; 1668; 1543; 1453; 1377; 1198; 1028; 789; 699.

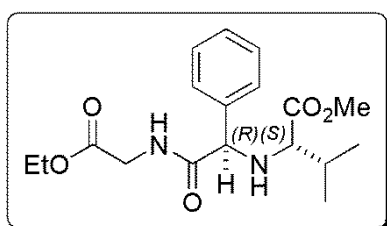


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-9.2): δ 7,34 (m, 5H); 7,07 (t, 1H, NH, $J = 5,4$ Hz); 4,27 (s, 1H); 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 4,01 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 3,99 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 3,70 (s, 3H); 2,91 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,54 (sl, 1H,

NH); 1,98 (oct, 1H, $J = 6,2$ Hz); 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,94 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,9 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-9.3): δ 174,5; 171,9; 169,5; 137,6; 128,7; 128,3; 128,0; 65,4; 63,9; 61,2; 51,4; 41,0; 31,2; 19,1; 18,2; 13,9.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-9.2): δ 7,34 (m, 5H); 7,07 (sl, 1H, NH, $J = 5,4$ Hz); 4,25 (s, 1H); 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 4,08 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 3,94 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 3,72 (s, 3H); 3,25 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,54 (sl,

1H, NH); 1,98 (oct, 1H, $J = 6,2$ Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,07 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,99 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz);

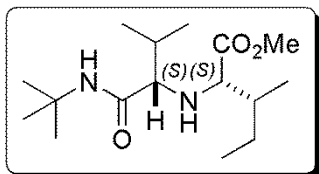
Amino Éster 84

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_D = -37,9^\circ$ (c 0,153MeOH) - Proporção 1:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-10.1): 3333; 2964; 2934; 2876; 1738; 1657; 1519; 1456; 1390; 1363; 1227; 1200; 1153; 994; 927; 897; 809; 769; 745; 668; 480.

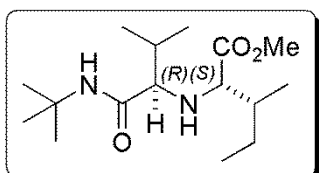


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-10.2): δ 7,05 (sl, 1H); 3,7(s, 3H); 3,10 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 2,8 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); 2,0 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,22

(m, 2H); 0,93 (m, 12H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-11.3): δ 174,4; 172,5; 68,2; 65; 51,5; 50,4; 38,6; 31,5; 28,6; 25,6; 19,6; 17,8; 16,5; 11,5.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-10.2): δ 6,94 (sl, 1H); 3,7(s, 3H); 2,99 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 2,65 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 1,72 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,22(m, 2H); 0,93

(m, 12H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-11.3): δ 174,9; 172,11; 67,7; 65,4; 51,4; 50,3; 37,8; 31,4; 28,7; 25,1; 19,3; 17,6; 15,1; 11,6.

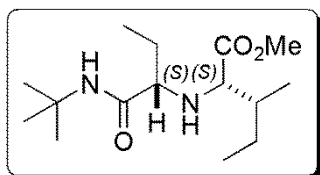
Amino Éster 85

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_{\text{D}} = -40,0^\circ$ (c 0,125MeOH) - Proporção 1:1

Dados Espectroscópicos:

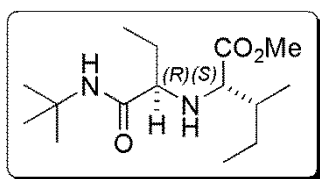
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-11.1): 3331; 2965; 2934; 2876; 1737; 1659; 1518; 1456; 1363; 1227; 1200.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-11.2): δ 7,10 (sl, 1H, NH); 3,70 (s, 3H); 3,0 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 2,74 (dd, 1H, $J = 7,0$ e 5,0 Hz); 1,98 (sl, 1H, NH); 1,67 (m, 1H); 1,35 (s, 9H); 0,93 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-11.3): δ 175,1; 173,1; 65,1; 63,78; 5,57; 50,4; 38,5; 28,6; 26,4; 25,0; 15,1; 11,5; 9,8.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-11.2): δ 6,99 (sl, 1H, NH); 3,71 (s, 3H); 3,13 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 2,95 (dd, 1H, $J = 6,7$ e 5,0 Hz); 1,98 (sl, 1H, NH); 1,67 (m, 1H); 1,33 (s, 9H); 0,93 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-11.3): δ 174,5; 173,0; 64,6; 63,7; 51,5; 50,2; 38,8; 28,7; 27,2; 25,5; 16,3; 11,5; 9,9.

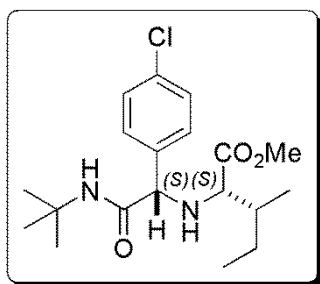
Amino Éster 86

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_D = -35,8^\circ$ (c 0,251 MeOH) - Proporção 3,6:1

Dados Espectroscópicos:

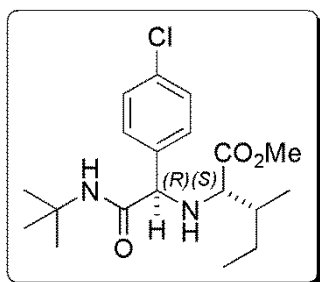
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-12.1): 3306; 3069; 2966; 2932; 2876; 1733; 1657; 1545; 1455; 1364; 1224; 1091; 1015; 834; 508.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-12.2): δ 7,34 (m, 4H); 7,06 (sl, 1H, NH); 4,06 (s, 1H); 3,70 (s, 3H); 2,91 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz); 1,73 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,3 (s, 3H); 1,16 (m, 1H); 0,94 (m, 2H); 0,85 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz); 0,84 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-12.3): δ 174,6; 170,4; 137,2; 134,0; 129,2; 128,9; 65,9; 63,4; 51,6; 51,0; 38,0; 28,6; 25,2; 15,6; 11,3.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-12.2): δ 7,34 (m, 4H); 7,06 (sl, 1H, NH); 3,91 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,17 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); 1,73 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,38 (s, 3H); 1,16 (m, 1H); 0,91 (m, 8H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-12.3): δ 174,7; 170,5; 138,0; 133,9; 131,2; 128,6; 65,9; 65,2; 51,6; 50,8; 38,5; 28,6; 28,7; 16,4; 11,6.

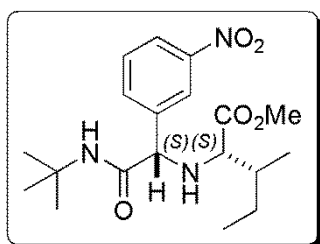
Amino Éster 87

Características: Óleo viscoso amarelado.

$[\alpha]_D = -59,5^\circ$ (c 0,235 MeOH) - Proporção 6,8:1

Dados Espectroscópicos:

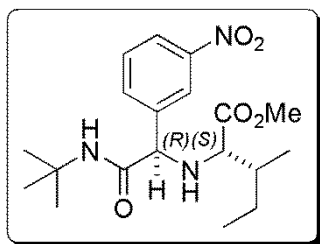
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-13.1): 3319; 3267; 3083; 2967; 2934; 2877; 1719; 1639; 1528; 1459; 1346; 1229; 1196; 1128; 1009; 892; 814; 680.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-13.2): δ 8,23 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz); 8,17 (m, 1H); 7,72 (dt, 1H, $J = 7,8$ e $1,7$ Hz); 7,54 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,6 (sl, 1H, NH); 4,22 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,94 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,4 (sl, 1H, NH); 1,78 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,33 (s, 9H); 1,26 (m, 1H); 0,87 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,85 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-13.3: δ 174,4; 169,6; 148,4; 141,0; 134,1; 129,7; 123,2; 122,6; 66,0; 63,6; 51,8; 51,2; 38,0; 28,6; 25,2; 15,6; 11,3;



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-13.2): δ 8,23 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz); 8,17 (m, 1H); 7,72 (dt, 1H, $J = 7,8$ e $1,7$ Hz); 7,54 (sl, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,6 (sl, 1H); 4,04 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,22 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); 2,4 (sl, 1H, NH); 1,78 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,26 (m, 1H); 1,03 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,94 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-13.3): δ 174,57; 169,67; 148,43; 141,41; 133,99; 129,74; 123,12; 121,93; 66,37; 65,31; 51,72; 51,0; 38,45; 28,66; 24,86; 16,46; 11,64;

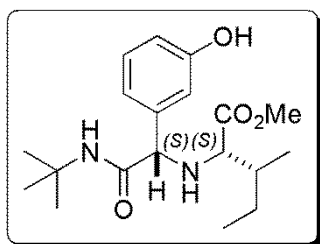
Amino Éster 88

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -71,74^\circ$ (c 0,223 MeOH) Proporção 4,1:1

Dados Espectroscópicos:

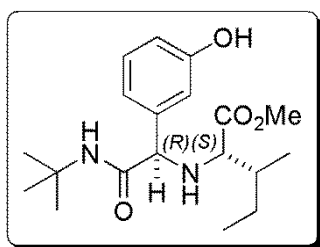
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-14.1): 3452; 3391; 3279; 3072; 2962; 2930; 2874; 2740; 1736; 1653; 1595; 1524; 1456; 1366; 1281; 1217; 828; 788; 694.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-14.2): δ 7,08 (m, 2H); 6,71 (m, 3H); 4,02 (s, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,02 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz); 1,72 (m, 1H); 1,45 (m, 1H); 1,34 (s, 9H); 1,13 (m, 1H); 0,83 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,82 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-14.3): δ 174,6; 172,0; 157,1; 139,3; 129,7; 118,1; 115,8; 115,6; 66,6; 63,6; 51,6; 51,0; 37,9; 28,5; 25,2; 15,4; 11,3;



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-14.2): δ 7,08 (m, 2H); 6,71 (m, 3H); 3,81 (s, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,12 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 1,72 (m, 1H); 1,45 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,13 (m, 1H); 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-14.3): δ 174,5; 172,1; 157,0; 139,9; 129,7; 117,7; 115,6; 115,2; 66,8; 65,4; 51,5; 50,9; 38,3; 28,6; 24,9; 16,3; 11,5.

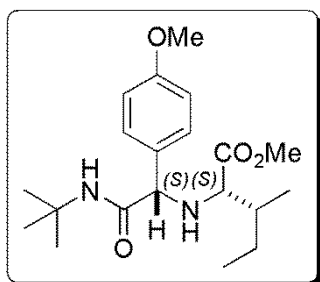
Amino Éster 89

Características: Óleo levemente amarelado.

$[\alpha]_D = -54,64^\circ$ (c 0,183 MeOH) - Proporção 2,8:1

Dados Espectroscópicos:

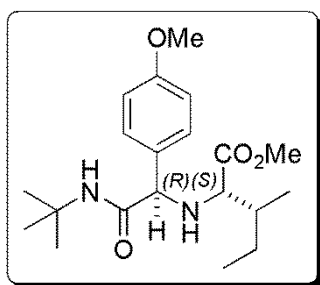
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-15.1): 3332; 3064; 2963; 2932; 2876; 2838; 1735; 1678; 1511; 1455; 1364; 1250; 1177; 1033; 837.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-15.2): δ 7,26 (m, 2H); 6,86 (m, 2H); 6,35 (sl, 1H, NH); 4,03 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 2,92 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz); 2,3 (sl, 1H, NH); 1,71 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,29 (s, 9H); 1,16 (m, 2H); 0,85 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 0,83 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-15.3): δ 174,8; 171,2; 159,5; 130,7; 129,1; 114,2; 65,8; 63,3; 55,2; 51,5; 50,8; 38,0; 28,0; 25,3; 15,6; 11,3.

**Isômero (R,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-15.2): δ 7,26 (m, 2H); 6,86 (m, 2H); 6,35 (sl, 1H, NH); 3,88 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,16 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz); 2,3 (sl, 1H, NH); 1,71 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,39 (s, 9H); 1,16 (m, 2H); 0,99 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,92 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-15.3): δ 174,8; 171,1; 159,3; 131,9; 128,4; 114,1; 66,4; 65,2; 55,2; 51,4; 50,8; 38,5; 28,7; 25,0; 16,4; 11,6.

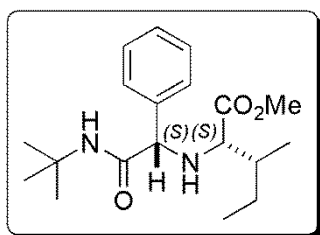
Amino Éster 90

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -44,1^\circ$ (c 0,227 MeOH) - Proporção 4,8:1

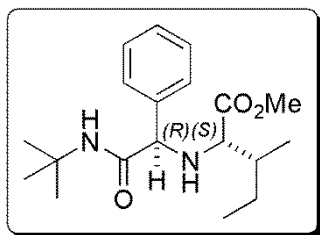
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-16.1): 3329; 3063; 2964; 2931; 2875; 1736; 1664; 1518; 1454; 1364; 1225; 1200; 689.

**Isômero (S,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-16.2): δ 7,32 (m, 5H); 6,41 (sl, 1H, NH); 4,08 (s, 1H); 3,7 (s, 3H); 2,92 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz); 2,42 (sl, 1H, NH); 1,73 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,29 (s, 9H); 1,16 (m, 2H); 0,85 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,83 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-16.3): δ 174,7; 170,9; 138,8; 128,8; 128,2; 127,9; 66,6; 63,5; 51,5; 50,9; 38,0; 28,6; 25,3; 15,5; 11,3.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-16.2): δ 7,32 (m, 5H); 6,41 (sl, 1H, NH); 3,93 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,92 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 2,42 (sl, 1H, NH); 1,73 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,39 (s, 9H); 1,16 (m, 2H); 1,0 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,92 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-16.3): δ 174,8; 170,9; 139,6; 131,2; 128,0; 127,2; 67,1; 65,3; 51,5; 50,7; 38,5; 28,7; 25,0; 16,4; 11,7.

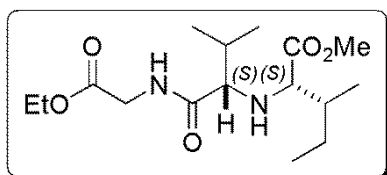
Amino Éster 91

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_D = -32,5^\circ$ (c 0,031 MeOH) - Proporção 8,3:1

Dados Espectroscópicos:

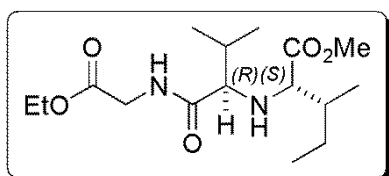
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-17.1): 3317; 3078; 2962; 2909; 2876; 1736; 1651; 1539; 1464; 1376; 1198; 1026; 790.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-17.2): δ 7,54 (t, 1H, NH, $J = 5,9$ Hz); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,02 (t, 3H, $J = 5,6$ Hz); 3,69 (s, 3H); 3,22 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); 3,00 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); 2,15 (m, 1H); 1,91 (sl, 1H, NH); 1,78 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,24 (m, 1H); 1,02 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,95 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,92 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-17.3): δ 174,4; 174,0; 169,7; 67,1; 65,2; 61,2; 51,6; 40,9; 37,6; 31,4; 25,6; 19,5; 17,7; 15,1; 14,1; 11,6.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-17.2): δ 7,54 (t, 1H,

NH, $J = 5,9$ Hz); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,09 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 3,95 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 3,7 (s, 1H); 3,12 (d,

1H, $J = 5,9$ Hz); 2,86 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 2,15 (m, 1H); 1,91 (sl, 1H, NH); 1,78 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,24 (m, 1H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-17.3): δ 174,4; 174,1; 169,8; 67,1; 65,4; 61,2; 51,6; 41,0; 37,8; 31,4; 25,7; 19,5; 17,7; 15,1; 14,2; 11,6.

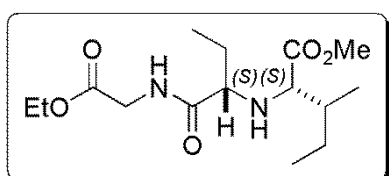
Amino Éster 92

Características: Óleo incolor

$[\alpha]_D = +43,41^\circ$ (c 0,159 MeOH) - Proporção 4,2:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-18.1): 3319; 3073; 2964; 2936; 2876; 1736; 1658; 1546; 1462; 1376; 1200; 1026; 668.



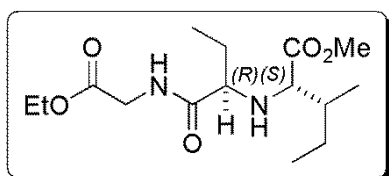
Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-18.2): δ 7,58 (t, 1H,

NH, $J = 6,0$ Hz); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,02 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 3,70 (s, 3H); 3,25 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz); 3,14

(dd, 1H, $J = 6,6$ e $5,3$ Hz); 1,93 (sl, 1H, NH); 1,73 (m, 1H); 1,50 (m, 1H); 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,23 (m, 1H); 0,97 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); 0,93 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,92 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-18.3): δ 174, 5; 174,4; 169,8; 64,2; 62,4; 61,2; 51,6; 40,9; 37,6; 20,0; 25,6; 15,2; 14,1; 11,6; 9,8.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-18.2): δ 7,58 (t, 1H, NH; $J = 6,0$ Hz); 4,21 (q, 2H, $J = 6,0$ Hz); 4,02 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 3,71 (s, 3H); 3,37 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 2,92 (m, 1H); 1,93 (sl, 1H, NH); 1,73 (m, 1H); 1,50 (m, 1H); 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,23 (m, 1H); 0,94 (m, 9H); 0,99 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-18.3): δ 174,5; 174,4; 169,7; 65,1; 63,13; 61,3; 51,6; 41,0; 38,5; 27,2; 25,1; 15,2; 14,3; 11,6; 9,8.

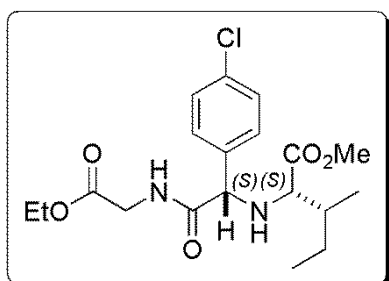
Amino Éster 93

Características: Óleo viscoso amarelado

$[\alpha]_D = -79,6^\circ$ (c 0,201 MeOH) - Proporção 11,5:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) E-19.1: 3301; 3074; 2966; 2966; 2932; 2876; 1756; 1736; 1662; 1548; 1460; 1376; 1194; 1089; 1015; 832; 521.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-19.2): δ 7,34 (s, 4H); 7,05 (t, 1H, NH, $J = 5,0$ Hz); 4,25 (s, 1H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,0 (t, 2H $J = 5,9$ Hz); 3,7 (s, 3H); 2,94 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,52 (sl, 1H, NH); 1,73 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,19 (m, 1H); 0,86 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,84 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-19.3): δ 174,5; 171,6; 169,6; 136,3; 134,3; 129,5; 129,1; 65,0; 63,0; 61,5; 51,6; 41,2; 38,0; 25,2; 15,6; 14,1; 11,3;

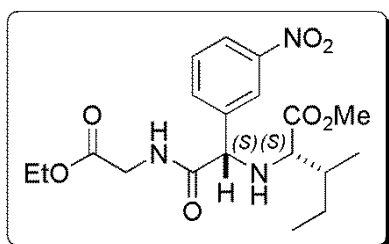
Amino Éster 94

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -66,6^\circ$ (c 0,225 MeOH) - Proporção 8:1

Dados Espectroscópicos:

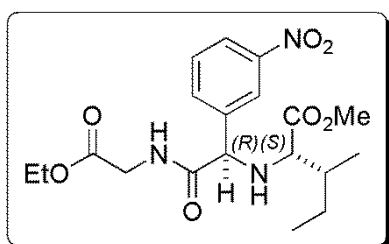
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-20.1): 3331; 3086; 2965; 2906; 2877; 1735; 1675; 1530; 1462; 1376; 1351; 1202; 1150; 1023; 842; 734; 693.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-20.2): δ 8,29 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz); 8,19 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,3$ e $1,0$ Hz); 7,72 (dt, 1H, $J = 7,6$ e $1,6$ Hz); 7,55 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,22 (t, 1H, NH, $J = 5,4$ Hz); 4,4 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,02 (dd, 2H $J = 5,5$ e $1,0$ Hz); 3,72 (s, 3H); 2,96 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 2,29 (sl, 1H, NH); 1,78 (m, 1H); 1,53 (m, 1H); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,21 (m, 1H); 0,89 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,85 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-20.3: δ 174,3; 170,8; 169,4; 148,5; 140,1; 134,3; 129,8; 123,5; 123,0; 65,0; 63,2; 61,6; 51,8; 41,2; 38,0; 25,1; 15,7; 14,1; 11,3.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-20.2): δ 8,29 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz); 8,19 (ddd, 1H, $J = 8,2, 2,3$ e $1,0$ Hz); 7,72 (dt, 1H, $J = 7,6$ e $1,6$ Hz); 7,55 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,22 (t, 1H, NH, $J = 5,4$ Hz); 4,25 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,02 (dd, 2H $J = 5,5$ e $1,0$ Hz); 3,74 (s, 3H); 3,37 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); 1,78 (m, 1H); 1,53 (m, 1H); 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,21 (m, 1H); 1,03 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,93 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-20.3): δ 174,6; 171,1; 169,4; 148,4; 140,7; 134,0; 129,8; 123,4; 122,3; 65,8; 63,1; 61,6; 51,8; 41,0; 38,5; 25,0; 15,9; 14,1; 11,6.

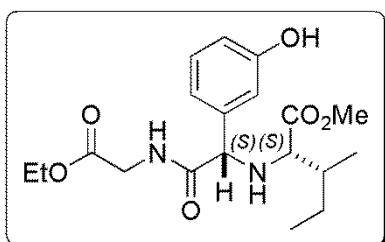
Amino Éster 95

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -64,5^\circ$ (c 0,279 MeOH) - Proporção 7,2:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) E-21.1: 3333; 295; 2876; 1732; 1665; 1529; 1456; 1376; 1205; 1024; 860; 782; 700; 472.

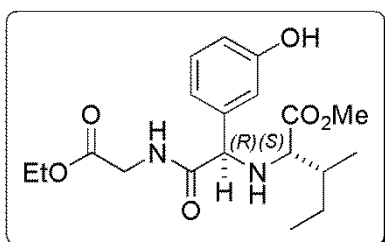


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-21.2): δ 7,38 (t, 1H, NH, $J = 5,4$ Hz); 7,14 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,87 (m, 1H); 6,81 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz); 6,72 (dt, 1H, $J = 8,1$ e 1,2 Hz); 4,19 (s, 1H); 4,17 (q, 2H, 7,2 Hz); 4,02 (dd, 2H); 3,69

(s, 3H); 3,04 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 1,73 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,17 (m, 1H); 0,85 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,83 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-21.3): δ 174,8; 172,9; 169,8; 156,9; 138,9; 130,0; 119,3; 115,8; 115,4; 65,4; 63,1; 61,6; 51,7; 41,3; 38,0; 25,2; 15,6; 14,0; 11,4.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-21.2): δ 7,38 (t, 1H, NH, $J = 5,4$ Hz); 7,14 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,87 (m, 1H); 6,81 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz); 6,72 (dt, 1H, $J = 8,1$ e 1,2 Hz); 4,19 (s, 1H); 4,17 (q, 2H, 7,2 Hz); 4,02 (dd, 2H); 3,68

(s, 3H); 3,27 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 1,73 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,17 (m, 1H); 0,98 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-21.3): δ 174,8; 173,1; 169,6; 156,7; 139,8; 129,9; 118,5; 115,7; 114,8; 65,2; 63,0; 61,6; 51,6; 41,1; 38,4; 25,1; 15,8; 14,1; 11,6.

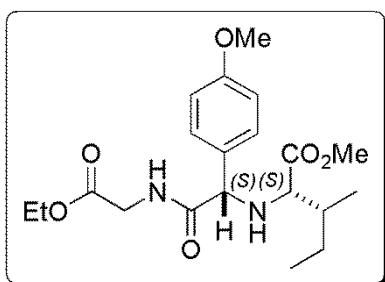
Amino Éster 96

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -63,8^\circ$ (c 0,235 MeOH) - Proporção 8,2:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-22.1): 3368; 2963; 2938; 2876; 2839; 1735; 1665; 1609; 1512; 1462; 1377; 1251; 1202; 1029; 835.

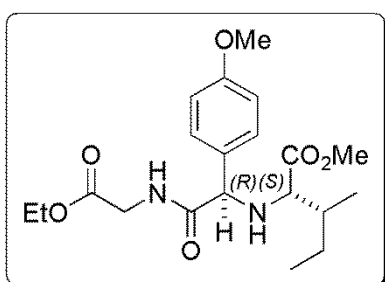


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-22.2): δ 7,31 (m, 2H); 7,06 (t, 1H, NH, $J = 5,4$ Hz); 6,89 (m, 2H); 4,22 (s, 1H); 4,18 (q, 3H, $J = 7,2$ Hz); 4,01 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz); 3,79 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 2,97 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,86 (sl, 1H, NH); 1,72 (m, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$

Hz); 0,85 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,83 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-22.3): δ 174,7; 172,3; 169,7; 159,7; 129,7; 129,3; 114,3; 64,9; 62,9; 61,4; 55,2; 51,5; 41,2; 37,9; 25,2; 15,6; 14,1; 11,3.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-22.2): δ 7,31 (m, 2H); 7,06 (t, 1H, NH, $J = 5,4$ Hz); 6,89 (m, 2H); 4,26 (q, 3H, $J = 7,2$ Hz); 4,15 (s, 1H); 4,08 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz); 3,92 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz); 3,78 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,3 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz); 2,86 (sl, 1H, NH); 1,72 (m, 1H); 1,52 (m, 1H);

1,31 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,01 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-22.3): δ 174,9; 172,5; 169,7; 159,5; 131,2; 128,5; 114,2; 65,8; 62,9; 60,4; 55,2; 51,5; 41,1; 38,4; 25,07; 15,9; 14,2; 11,6;

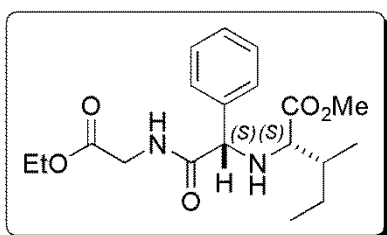
Amino Éster 97

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -43,7^\circ$ (c 0,183 MeOH) - Proporção 7,5:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) E-23.1: 3331; 3061; 2965; 2934; 2876; 1737; 1669; 1526; 1452; 1377; 1203; 1026; 701; 650.

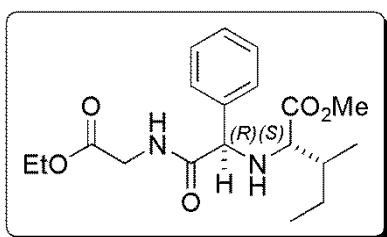


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-23.2): δ 7,38 (m, 5H);
 δ 7,09 (t, 1H, NH, $J = 5,9$ Hz); 4,27 (s, 1H); 4,18 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,01 (dd, 2H, $J = 5,3$ e 4,0 Hz); 3,7 (s, 3H);
 2,99 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,03 (sl, 1H, NH); 1,73 (m, 1H)

1,52 (m, 1H); 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,18 (m, 1H); 0,86 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 0,83 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-23.3): δ 174,6; 172,1; 169,7; 137,7; 131,1; 130,0;
 128,9; 128,5; 128,2; 65,6; 63,0; 61,5; 51,6; 41,2; 37,9; 25,2; 15,6; 14,1; 11,3.

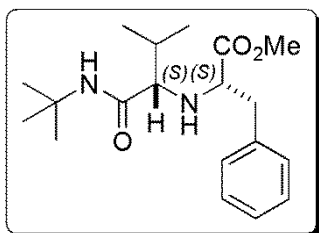
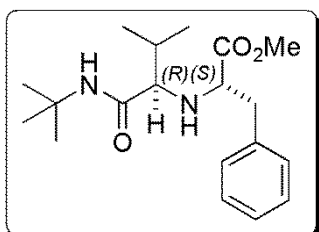


Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-23.2): δ 7,38 (m, 5H);
 δ 7,09 (t, 1H, NH, $J = 5,9$ Hz); 4,17 (s, 1H); 4,18 (q, 2H, $J = 7,8$ Hz); 4,01 (dd, 2H, $J = 5,3$ e 4,0 Hz); 3,7 (s, 3H);
 2,99 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 2,03 (sl, 1H, NH); 1,73 (m, 1H);

1,52 (m, 1H); 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,01 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,91 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-23.3): δ 174,6; 171,6; 169,8; 137,7; 131,2; 130,0;
 128,8; 128,3; 128,1; 65,6; 63,0; 61,8; 51,6; 41,2; 37,9; 25,1; 15,6; 14,1; 11,3.

Amino Éster 99a**Características:** Óleo incolor $[\alpha]_D = -21,3^\circ$ (c 0,188 MeOH) - Proporção 1,5:1**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ E-24.1):** 3331; 3063; 3028; 2964; 2934; 2874; 1740; 1656; 1518; 1454; 1363; 1227; 700.**Isômero (S,S)****RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-24.2):** δ 7,27 (m, 5H); 6,45 (sl, 1H, NH); 3,7 (s, 3H); 3,31 (dd, 1H, $J = 9,2$ e $4,2$ Hz); 2,96 (m, 2H); 2,69 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 2,96 (m, 2H); 2,69 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 1,98 (m, 2H); 1,06 (s, 9H); 0,98 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 0,90 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).**RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-24.3):** δ 174,0; 171,8; 137,6; 129,4; 128,6; 126,9; 67,3; 62,0; 51,9; 50,0; 40,4; 31,6; 28,4; 19,3; 17,9.**Isômero (R,S)****RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-24.2):** δ 7,27 (m, 5H); 6,45 (sl, 1H, NH); 3,67 (s, 3H); 3,31 (dd, 1H, $J = 9,7$ e $6,2$ Hz); 2,96 (m, 2H); 2,74 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz); 1,33 (s, 9H); 0,70 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,67 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz).**RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-24.3):** δ 174,1; 172,3; 136,6; 129,2; 128,7; 127,1; 68,0; 63,0; 51,8; 50,4; 38,8; 31,0; 28,6; 19,2; 17,0.

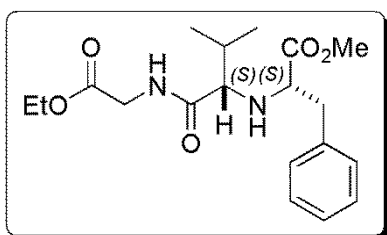
Amino Éster 100

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = +18,0^\circ$ (c 0,222 MeOH) - Proporção 8,2:1

Dados Espectroscópicos:

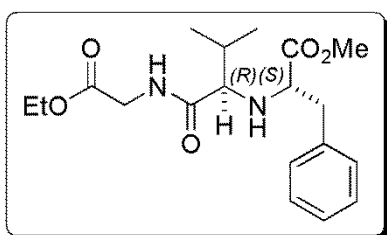
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ E-26.1): 3326; 3062; 3028; 2958; 2908; 2873; 1738; 1657; 1528; 1453; 1353; 1199; 1028; 748; 701.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-26.2): δ 7,79 (t, 1H, NH, $J = 5,6\text{ Hz}$); 7,27 (m, 5H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$); 4,04 (d, 1H, $J = 6,0\text{ Hz}$); 3,97 (d, 1H, $J = 6,0\text{ Hz}$); 3,67 (s, 3H); 3,54 (dd, 1H, $J = 8,1$ e $5,8\text{ Hz}$); 3,09 (dd, 1H, $J = 7,7$ e $5,9\text{ Hz}$); 2,91 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); 1,92 (sl, 1H, NH); 1,27 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$); 0,74 (d, 3H, $J = 7,0\text{ Hz}$); 0,71 (d, 3H, $J = 7,0\text{ Hz}$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-26.3): δ 174,0; 173,9; 169,8; 136,6; 129,2; 128,7; 127,1; 66,9; 62,7; 61,2; 51,0; 40,9; 38,7; 31,2; 19,1; 17,0; 14,1.



Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-26.2): δ 7,79 (t, 1H, NH, $J = 5,6\text{ Hz}$); 7,27 (m, 5H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$); 4,1 (d, 1H, $J = 6,0\text{ Hz}$); 3,91 (d, 1H, $J = 6,0\text{ Hz}$); 3,72 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 2,91 (m, 2H); 2,69 (dd, 1H, $J = 13,3$ e $10,2\text{ Hz}$); 2,09 (m, 1H); 1,92 (sl, 1H, NH); 1,27 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$); 1,0 (d, 3H, $J = 7,0\text{ Hz}$); 0,91 (d, 3H, $J = 6,9\text{ Hz}$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-26.3): δ 174,9; 173,4; 169,4; 137,8; 129,7; 128,3; 126,7; 66,7; 61,7; 61,1; 52,0; 40,2; 38,7; 31,4; 19,3; 17,6; 14,1.

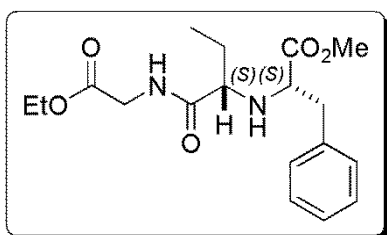
Amino Éster 101

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -34,2^\circ$ (c 0,146 MeOH) - Proporção 3,7:1

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ E-27.1): 3329; 3085; 3063; 3029; 2966; 2936; 2876; 1741; 1666; 1527; 1454; 1376; 1202; 1026; 748; 701.

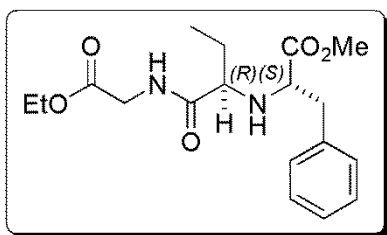


Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-27.2): δ 7,70 (t, 1H, NH, $J = 5,7$ Hz); 7,21 (m, 5H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,98 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz); 3,97 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz); 3,69 (s, 3H); 3,58 (dd, 1H, $J = 7,9$ e 5,9 Hz); 3,08 (m, 2H);

2,91 (dd, 1H, $J = 7,9$ e 5,7 Hz); 2,28 (sl, 1H, NH); 1,59 (m, 1H); 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 0,72 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-26.3): δ 174,3; 174,0; 169,8; 136,6; 129,2; 128,7; 127,1; 62,4; 61,6; 61,3; 52,0; 40,9; 38,7; 25,9; 14,1; 9,6.



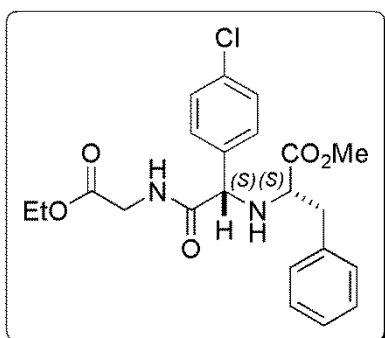
Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-27.2): δ 7,70 (t, 1H, NH, $J = 5,7$ Hz); 7,21 (m, 5H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,73 (s, 3H); 3,42 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 2,69 (dd, 1H, $J = 9,7$ e 3,4 Hz); 2,28 (sl, 1H, NH); 1,59 (m, 1H); 1,27 (t,

3H, $J = 7,2$ Hz); 1,12 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

Amino Éster 102**Características:** Óleo viscoso amarelado $[\alpha]_D = -58,2^\circ$ (c 0,189 MeOH) - Isômero (S,S)**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) E-28.1: 3316; 3062; 3028; 2983; 2951; 2872; 1739; 1673; 1524; 1492; 1454; 1375; 1202; 1092; 1015; 831; 733; 700; 507.

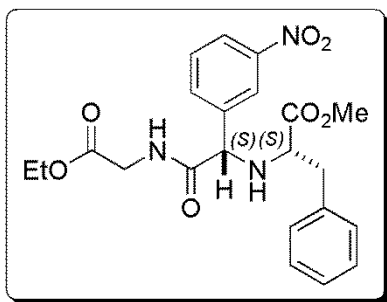
**Isômero (S,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-28.2): δ 7,2 (m, 10H); 4,25 (s, 1H); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,94 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,93 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 3,67 (s, 3H); 3,38 (dd, 1H, $J = 8,6$ e 5,3 Hz); 3,06 (dd, 13,5 e 5,3 Hz); 2,82 (dd, 1H, $J = 13,6$ e 8,6 Hz); 2,6 (sl, 1H, NH); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-28.3): δ 174,0; 171,5; 169,6; 136,8; 136,0; 134,1; 129,3; 129,3; 128,9; 128,6; 126,9; 64,7; 61,5; 60,0; 52,0; 41,1; 39,4; 14,1.

Amino Éster 103**Características:** Óleo amarelado $[\alpha]_D = -39,9^\circ$ (c 0,276 MeOH) - Proporção 3,9:1**Dados Espectroscópicos:**

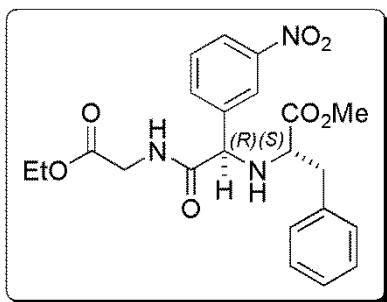
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-29.1): 3328; 3065; 3028; 2984; 2951; 2872; 1739; 1679; 1530; 1442; 1350; 1203; 1132; 1096; 912; 841; 733; 700.

**Isômero (S,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-29.2): δ 8,1 (m, 3H); 7,76 (m, 1H); 7,3 (m, 6H); 6,92 (t, 1H, NH, $J = 5,7$ Hz); 4,36 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J = 7,18$ Hz); 3,95 (dd, 2H, $J = 5,6$ e 1,0 Hz); 3,7 (s, 3H); 3,39 (dd, 1H, $J = 9,0$ e 4,9 Hz); 3,11 (dd, 13,6 e 5); 2,82 (dd, 1H, $J = 13,7$ e 9,0

Hz); 2,06 (sl, 1H, NH); 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-29.3): δ 173,9; 170,8; 169,4; 148,3; 139,7; 136,6; 134,1; 129,2; 128,7; 127,1; 123,2; 123,0; 122,5; 64,9; 61,6; 60,2; 52,2; 41,2; 39,3; 14,1.

**Isômero (R,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-29.2): δ 8,1 (m, 3H); 7,76 (m, 1H); 7,3 (m, 6H); 6,92 (t, 1H, NH, $J = 5,7$ Hz); 4,24 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,95 (dd, 2H, $J = 5,6$ e 1,0 Hz); 3,8 (s, 3H); 3,47 (dd, 1H, $J = 17,8$ e 5,8 Hz); 3,18 (dd, 1H, $J = 13,6$ e 3,7 Hz); 2,72 (dd, 1H, $J =$

13,5 e 10,1 Hz); 2,06 (sl, 1H, NH); 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-29.3): δ 174,4; 170,9; 169,1; 148,3; 140,4; 137,5; 134,0; 129,6; 128,6; 127,0; 123,4; 123,0; 122,5; 65,4; 61,4; 60,22; 52,2; 40,8; 40,0; 14,1.

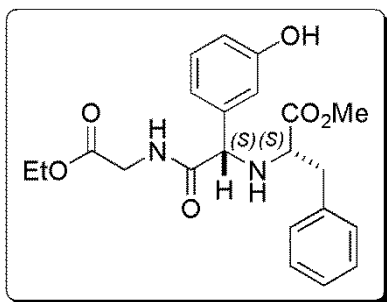
Amino Éster 104

Características: Óleo amarelado

$[\alpha]_D = -35,0^\circ$ (c 0,200 MeOH) - Proporção 12,8:1

Dados Espectroscópicos:

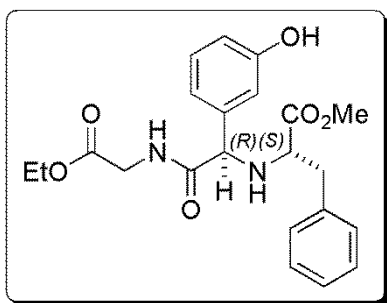
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ E-30.1): 3329; 3061; 3028; 2983; 2952; 2854; 1737; 1664; 1590; 1528; 1454; 1376; 1211; 1130; 1022; 864; 748; 701.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-30.2): δ 8,20 (sl, 1H, OH); 7,38 (t, 1H, NH, $J = 5,7$ Hz); 7,25 (m, 3H); 7,08 (m, 8H); 6,63 (m, 3H); 4,23 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,95 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 3,93 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 3,65 (s, 3H); 3,44 (dd, 1H, $J = 8,3$ e $5,5$ Hz); 3,03 (dd, 1H, $J = 13,6$ e $5,7$ Hz); 2,84 (dd, 1H, $J = 13,8$ e $8,4$ Hz); 2,23 (sl, 1H, NH); 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz)

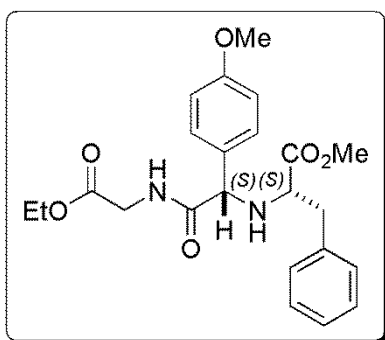
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-30.3): δ 174,2; 172,6; 169,7; 156,6; 138,6; 137,0; 129,9; 129,4; 128,5; 126,8; 119,4; 115,7; 115,0; 65,0; 61,6; 60,0; 52,0; 41,2; 39,3; 14,1.

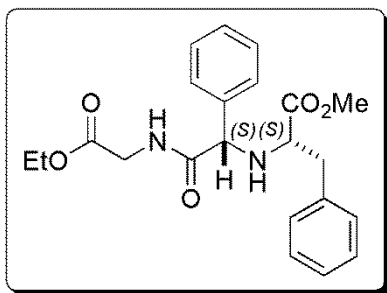


Isômero (R,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-30.2): δ 8,20 (sl, 1H, OH); 7,38 (t, 1H, NH, $J = 5,7$ Hz); 7,25 (m, 3H); 7,08 (m, 8H); 6,63 (m, 3H); 4,23 (s, 1H); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 4,01 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 3,87 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz); 1H 3,73 (s, 3H); 3,44 (dd, 1H); 3,12 (dd, 1H, $J = 13,6$ e $4,5$ Hz); 2,67 (dd, 1H, $J = 13,6$ e $9,9$ Hz); 2,23 (sl, 1H, NH); 1,29 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-30.3): δ 174,5; 172,8; 169,5; 156,7; 137,8; 137,0; 129,9; 129,4; 128,5; 126,8; 119,4; 115,7; 115,0; 65,0; 61,6; 58,9; 52,0; 41,2; 39,3; 14,1.

Amino Éster 105**Características:** Óleo amarelado $[\alpha]_D = -40,0^\circ$ (c 0,10 MeOH) – Isômero (S,S)**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ E-31.1):** 3336; 3059; 3027; 2984; 2951; 2901; 2837; 1737; 1675; 1609; 1511; 1455; 1375; 1250; 1204; 1176; 1029; 835; 702.**Isômero (S,S)****RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-31.2):** δ 7,1 (m, 10H); 4,25 (s, 1H); 4,18 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,95; (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 3,94 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 3,77 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,41 (dd, 1H, $J = 8,1$ e 5,7 Hz); 3,03 (dd, 1H, $J = 13,5$ e 5,7 Hz); 2,86 (dd, 1H, $J = 13,6$ e 8,1 Hz); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).**RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-31.3):** δ 174,2; 172,6; 169,7; 156,6; 138,6; 137,0; 129,9; 129,4; 128,5; 126,8; 119,4; 115,7; 115,0; 65,0; 61,6; 59,99; 52,0; 41,2; 39,3; 14,1.**Amino Éster 106****Características:** Óleo amarelado $[\alpha]_D = -24,1^\circ$ (c 0,083 MeOH) – Isômero (S,S)**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ E-32.1):** 3338; 3062; 3030; 2927; 2853; 1738; 1682; 1522; 1454; 1375; 1203; 1027; 744; 700.



Isômero (S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-32.2): δ 7,1 (m, 10H); 4,25 (s, 1H); 4,18 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,95; (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 3,94 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz); 3,77 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,41 (dd, 1H, $J = 8,1$ e $5,7$ Hz); 3,03 (dd, 1H, $J = 13,5$ e $5,7$ Hz); 2,86 (dd, 1H, $J = 13,6$ e $8,1$ Hz); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-32.3): δ 174,2; 172,6; 169,7; 156,6; 138,6; 137,0; 129,9; 129,4; 128,5; 126,8; 119,4; 115,7; 115,0; 65,0; 61,6; 60,0; 52,0; 41,2; 39,3; 14,1.

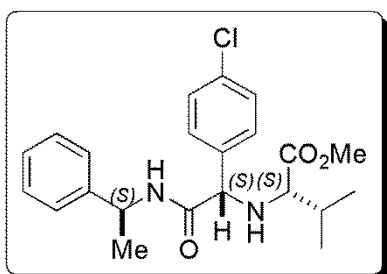
Amino Éster 109

Características: Óleo viscoso amarelado

$[\alpha]_D = -93,6^\circ$ (c 0,235 MeOH) - Proporção 7,8:1

Dados Espectroscópicos:

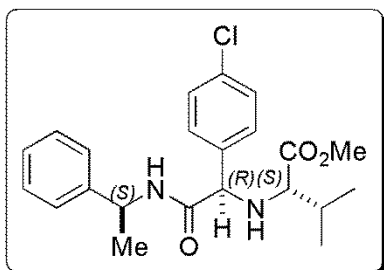
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ E-33.1): 3335; 3063; 3030; 2956; 2924; 2853; 1722; 1649; 1537; 1493; 1453; 1300; 1222; 1149; 1093; 1013; 829; 802; 762; 700; 669. 498.



Isômero (S,S,S)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 E-33.2): δ 7,27 (m, 9H); 6,80 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 5,08 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz); 4,18 (s, 1H); 3,70 (s, 3H); 2,89 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz); 1,98 (oct, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,45 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,91 (d, 3H, $J = 8,9$ Hz); 0,89 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 E-33.3): δ 174,6; 170,3; 142,9; 136,8; 134,2; 129,3; 129,0; 128,6; 127,3; 126,0; 65,5; 64,6; 51,7; 48,5; 31,4; 21,7; 19,2; 18,4.

**Isômero (S,R,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-33.2: δ 7,27 (m, 9H); 6,80 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 5,08 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz); 4,00 (s, 1H); 3,7 (s, 3H); 2,95 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz); 1,98 (oct, 1H, $J = 6,9$ Hz); 1,52 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,77 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz); 0,75 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz).

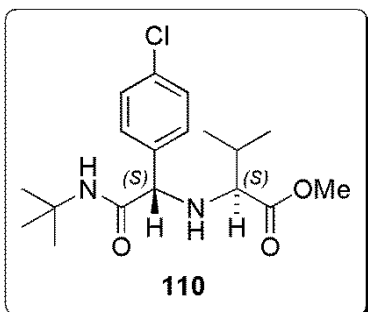
Amino Éster 110

Características: Óleo amarelo claro

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

Dados Espectroscópicos:

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

**Isômero (S,S,S)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-34.1: δ 7,27 (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): δ 174,6; 170,3; 142,9; 136,8; 134,2; 129,3; 129,0; 128,6; 127,3; 126,0; 65,5; 64,6; 51,7; 48,5; 31,4; 21,7; 19,2; 18,4.

5.3 Procedimento Geral para a Reação de Hidrólise

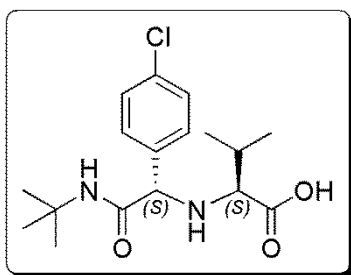
Em um balão de 50 mL, solubilizou-se 0,2 mmol (0,078 g) do composto **106** em 12,6 mL de THF/ H_2O (2:1). A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo. Em seguida, adicionaram-se 4 eq. (1,6 mmol, 0,019 g) de LiOH. Retirou-se o banho de gelo após adição de LiOH e o sistema foi colocado sob condições de refluxo a

60° C por 24h. Ao término da reação, o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente o meio acidificado a pH = 2 com uma solução 2 M de NaHSO₄, e extraído com 4 porções de 10 mL de AcOEt. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado.

Aminoácido 111

Características: Óleo amarelado

Dados Espectroscópicos:



Isômero (S,S)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ E-35.1): δ 7,35 (m, 4H); 7,18 (sl, 1H); 4,84 (s, 1H); 3,02 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz); 2,16 (m, 1H); 2,29 (s, 9H); 0,97 (d, 3H, *J* = 8,2 Hz); 0,95 (d, 3H, *J* = 8,2 Hz).

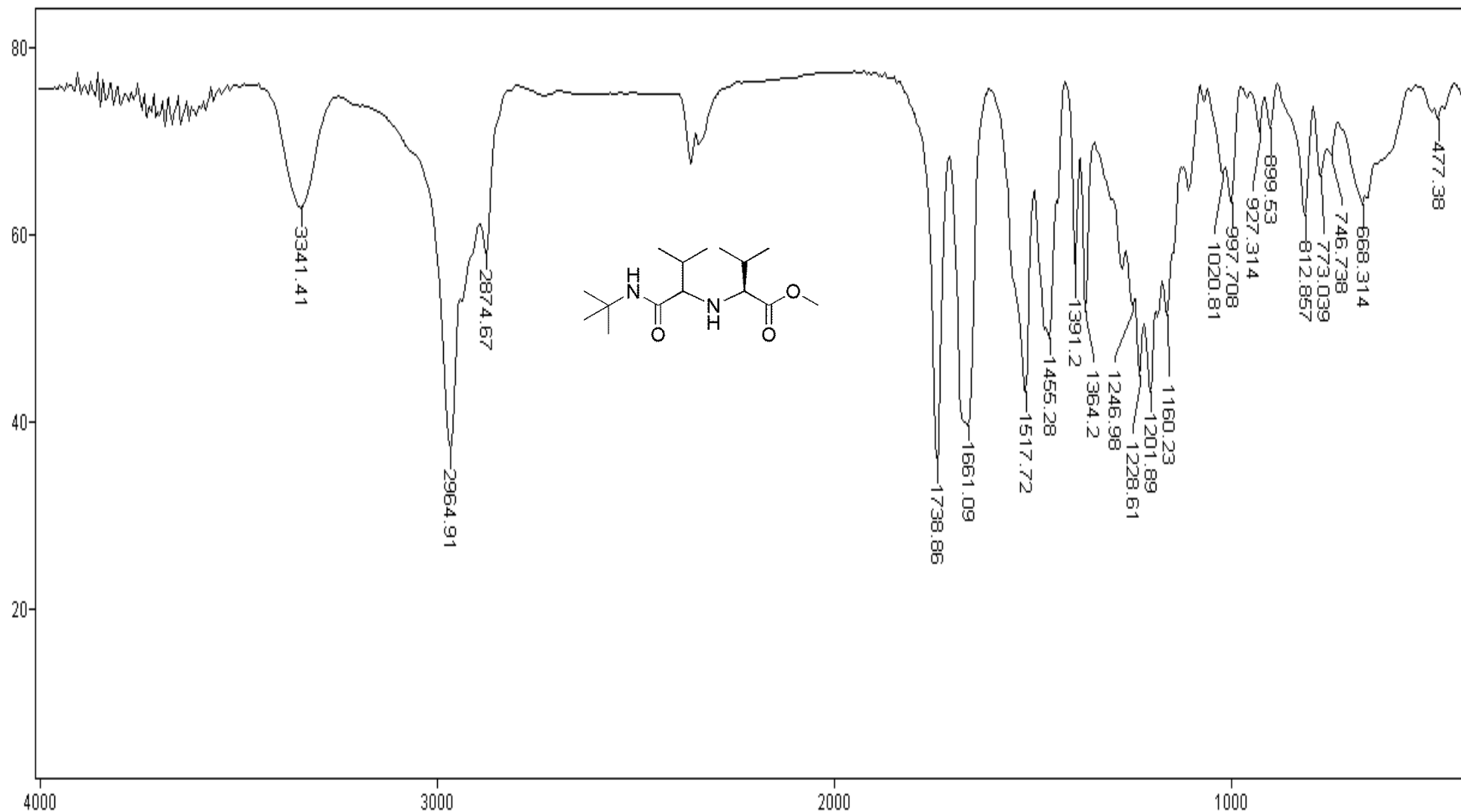
6 Bibliografia

- ¹ Ugi, I.; Dömling, A.; Horl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115
- ² Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.
- ³ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083
- ⁴ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115
- ⁵ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
- ⁶ Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091.
- ⁷ Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5439.
- ⁸ Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- ⁹ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.
- ¹⁰ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
- ¹¹ Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
- ¹² Bigineli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317.
- ¹³ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261.
- ¹⁴ Passerini, M.; Simone, L.; *Gazz. Chem. Ital.* **1921**, *5*, 126.
- ¹⁵ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- ¹⁶ Robinson, R. *J. Chem. Soc. (London)* **1917**, *111*, 876.
- ¹⁷ Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- ¹⁸ a) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett*, **1998**, *6*, 661; b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635; c) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem.* **1988**, *110*, 2349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.
- ¹⁹ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.
- ²⁰ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53.
- ²¹ Berkel, S. S. v.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjer, F. P. J. *T. Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *19*, 3543.
- ²² a) Chéron, N; Ramozzi, R.; El Kaïm, L; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361. b) Ugi, I.; Kaufhold, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 11.
- ²³ Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 887.
- ²⁴ Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075.
- ²⁵ Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Diversity* **2009**, *12*, 71.
- ²⁶ Ugi, I.; Steinbruckner, C. DE-B 1, 103, 337, **1959**.
- ²⁷ Sasaki, T.; Wang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4424.
- ²⁸ Okandeji, B. O.; Gordon, J. R.; Sello, J. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5595.
- ²⁹ Ross, G. F.; Herdtweck, E.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6127.
- ³⁰ Ugi, I.; Demharter, A.; Hörl, W.; Schmid, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657.
- ³¹ Sung, K.; Chen, F.-L.; Chung, M.-J. *Mol. Diversity* **2003**, *6*, 213.
- ³² Patchett, A. A.; Harris, E.; Tristram, E. W.; Wyvratt, M. J.; Wu, M. T.; Taub, D.; Peterson, E. R.; Ikeler, T. J.; Broeke, J. T.; Payne, L. G.; Ondeyka, D. L.; Thorsett, E. D.; Greenlee, W. J.; Lohr, N. S.; Hoffsommer, R. D.; Joshua, H.; Ruyle, W. V.; Rothrock, J. W.; Aster, S. D.; Maycock, A. L.; Robinson, F. M.; Hirschmann, R.; Sweet, C. S.; Ulm, E. H.; Gross, D. M.; Vassil, T. C.; Stone, C. A. *Nature* **1980**, *288*, 280.
- ³³ Maycock, A. L.; DeSousa, D. M.; Payne, L. G.; Broeke, J. T.; Wu, M. T.; Patchett, A. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *102*, 963.
- ³⁴ Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281.

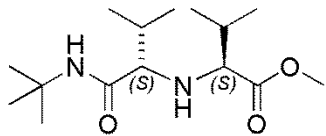
- ³⁵ Sanaglia, L.; Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6516.
- ³⁶ (a) Dawidowski, M.; Herold, F.; Chodkowski, A.; Kleps, J.; Szulczyk, P.; Wilczek, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4859; (b) Dawidowski, M.; Herold, F.; Chodkowski, A.; Kleps, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 347.
- ³⁷ Dawidowski, M.; Herold, F.; Wilczek, M.; Turło, J.; Chodkowski, A.; Gomółka, A.; Kleps, J.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8222.
- ³⁸ a) Dalko, P.I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. b) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346.
- ³⁹ Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.
- ⁴⁰ Breslow, R. *Science* **1982**, *218*, 532.
- ⁴¹ Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3403.
- ⁴² Kano, T.; Song, S.; Kubota, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1191.
- ⁴³ Rohr, K.; Mahrwald, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2180.
- ⁴⁴ Chen, X.; Wang, J.; Zhu, Y.; Shang, D.; Gao, B.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10896.
- ⁴⁵ a) Wng, C.; Yang, X.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4832. b) Chen, F.; Gong, P.; Gao, Y.; Zhang, H.; Zhou, A. *Mini-Rev. in Org. Chem.* **2013**, *10*, 207.
- ⁴⁶ Jia, Z.; Jiang, H.; Li, J.; Gschwend, B.; Li, Q.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053.
- ⁴⁷ Rapún-Martín, R.; Fan, X.; Sayalero, S.; Bahramnejad, M.; Cuevas, F.; Pericàs, M. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8780.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Beel, R.; Kobialka, S.; Schimidt, M. L.; Engeser, M. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3293.
- ⁵⁰ Berkessel, A.; Roland, K.; Nudörfl, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4195.
- ⁵¹ Guo, B.; Schwarzwald, G.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5675.
- ⁵² McMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304.
- ⁵³ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- ⁵⁴ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- ⁵⁵ Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- ⁵⁶ Kano, T.; Song, S.; Kubota, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1191.
- ⁵⁷ Jia, Z.; Jiang, H.; Li, J.; Gschwend, B.; Li, Q.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053.
- ⁵⁸ Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P.T. *Science* **2002**, *297*, 807.
- ⁵⁹ Kumar, A.; Saxena, D.; Gupta, M. K., *RSC Advances* **2013**, *3*, 4610.
- ⁶⁰ (a) Astruc, D.; Lu F.; Aranzaes, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852. (b) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- ⁶¹ Kumar, A.; Saxena, D.; Gupta, M. K. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2699.
- ⁶² Sena, M.M. “*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*” **2012**, 153 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, **2012**.

⁶³ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* **2000**, Butterworth Heinemann.

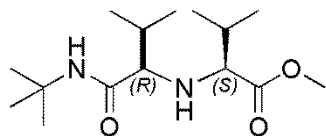
Anexos



Espectro E-1.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **71a** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).

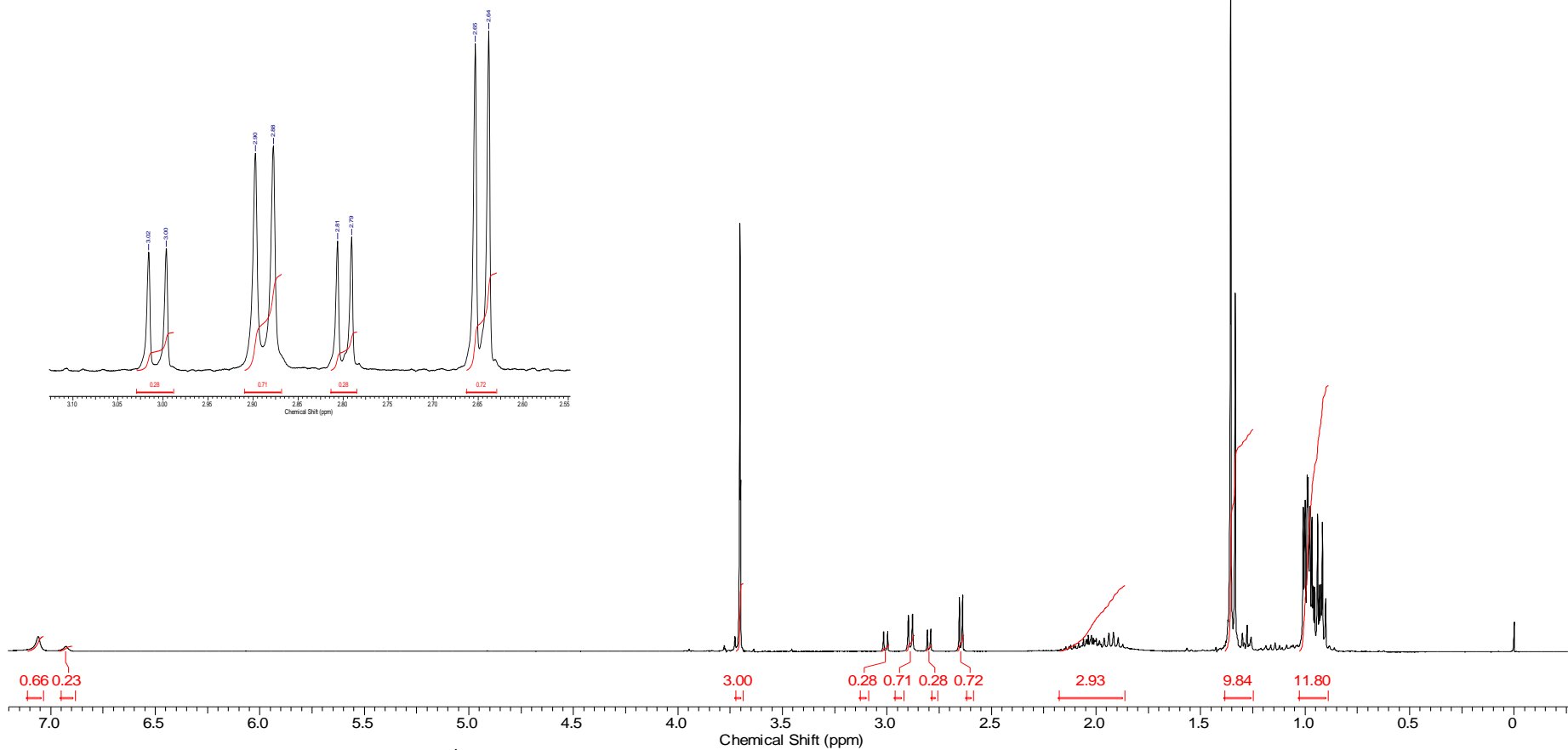


Maior Intensidade

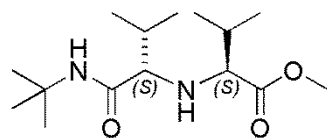


Menor Intensidade

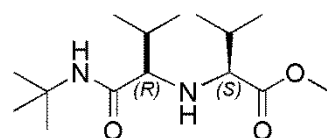
2014-03H-FW/315.ep



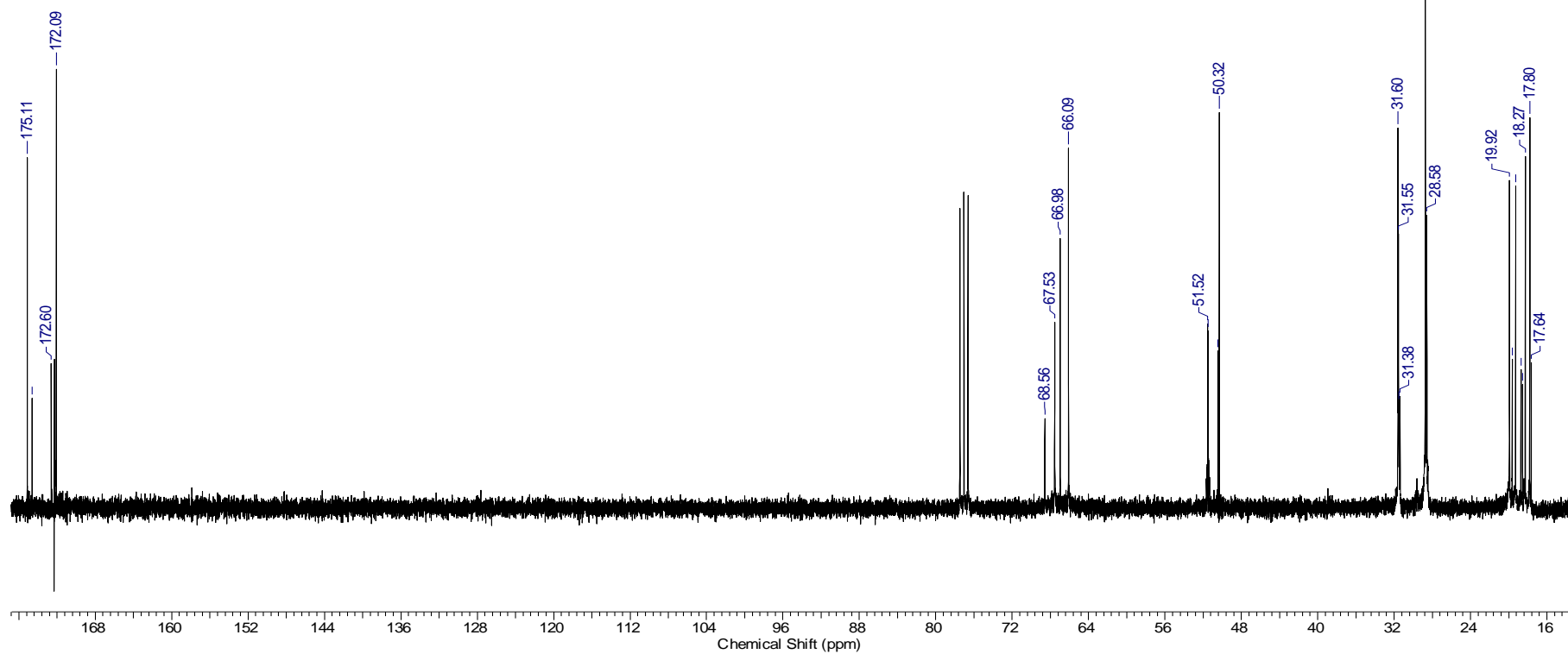
Espectro E-1.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **71a – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).**



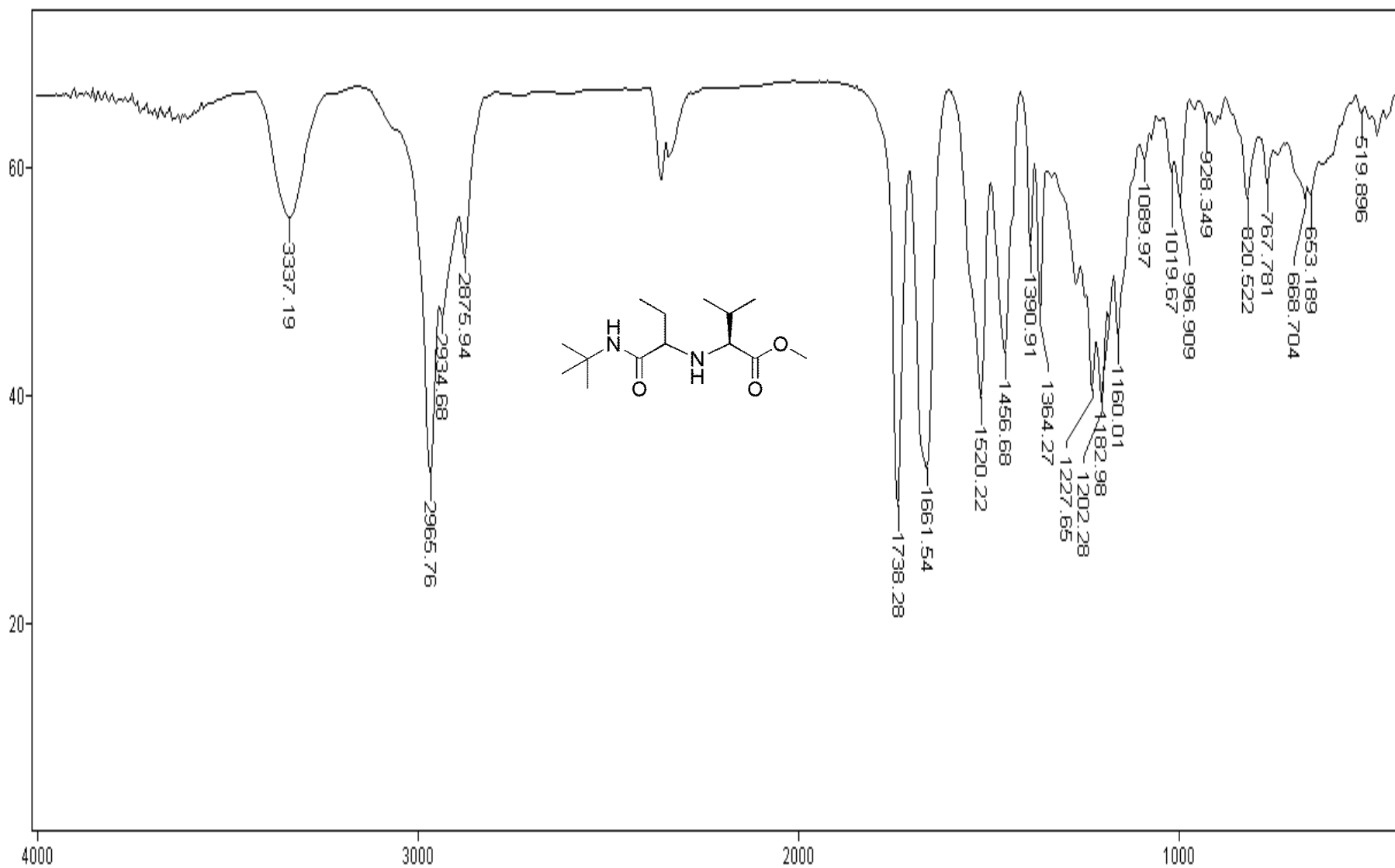
Maior Intensidade



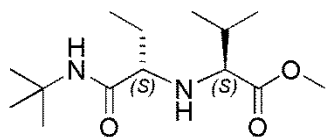
Menor Intensidade



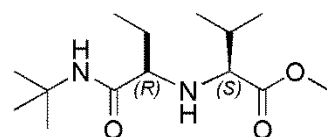
Espectro E-1.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto 71a – Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S).



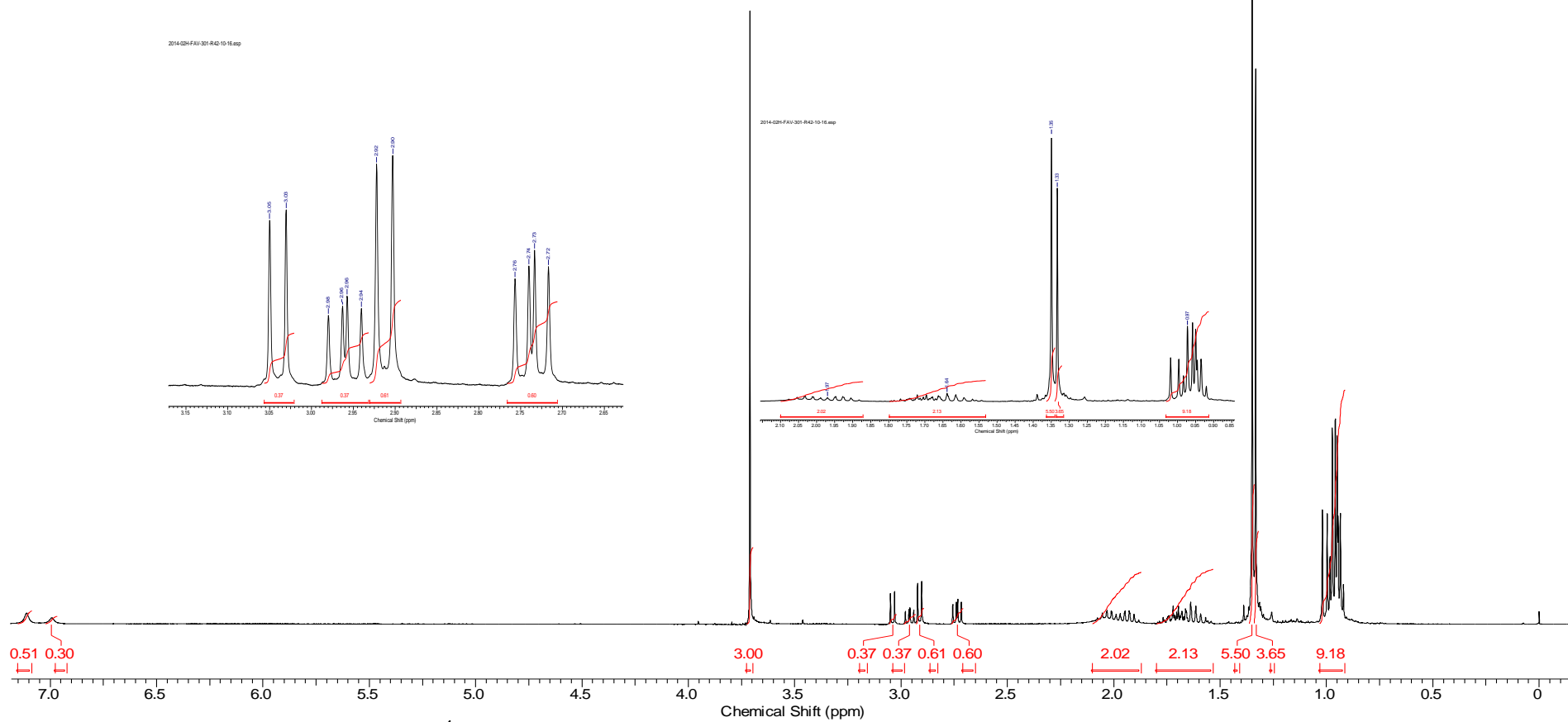
Espectro E-2.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **71b** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



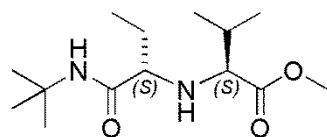
Maior Intensidade



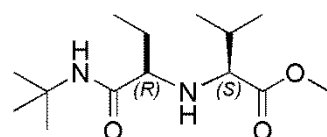
Menor Intensidade



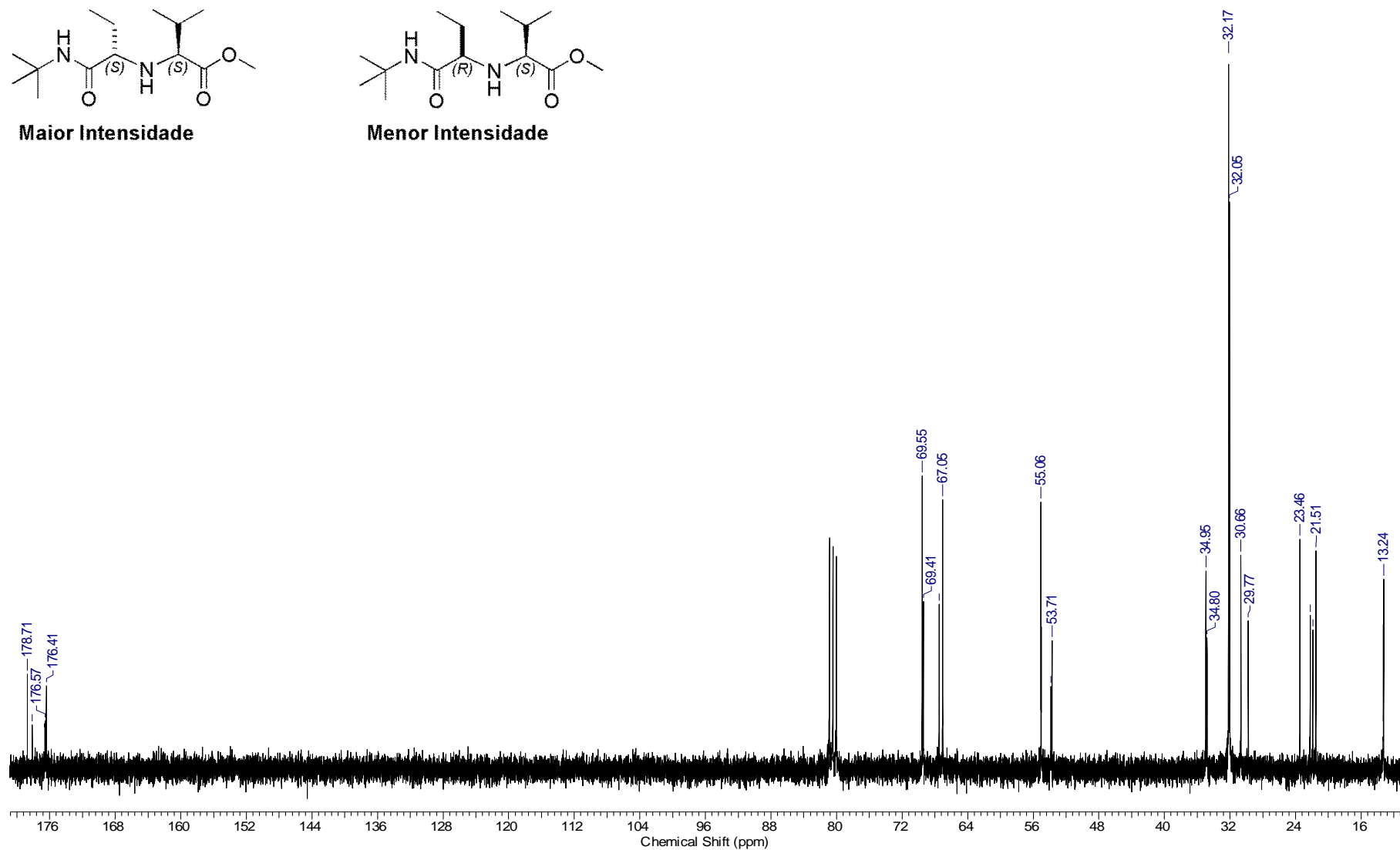
Espectro E-2.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **71b – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).**



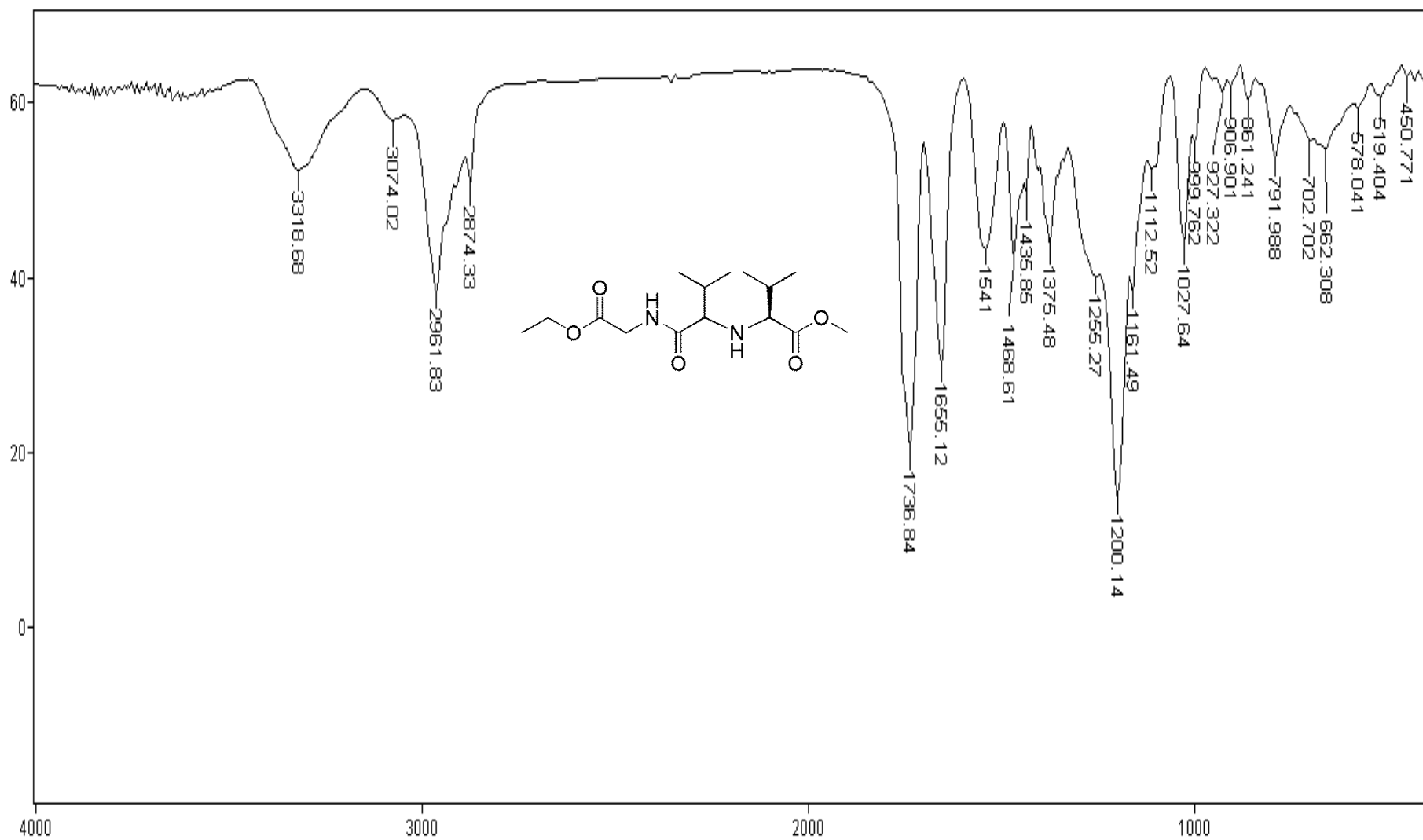
Maior Intensidade



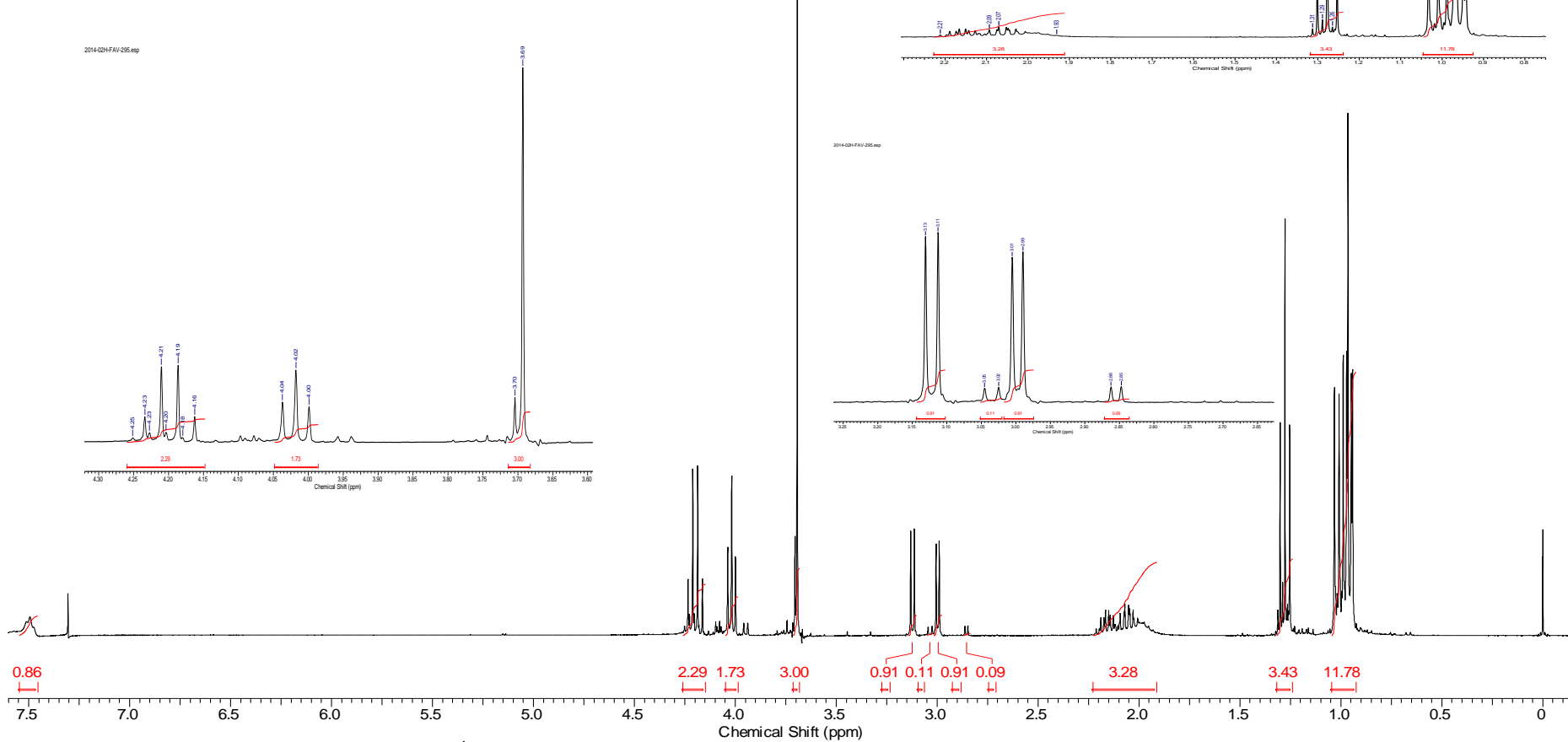
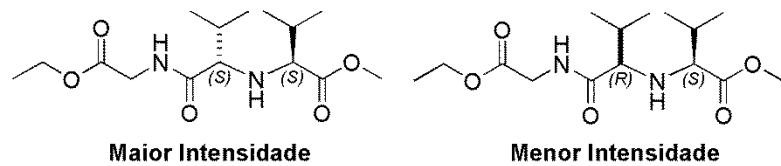
Menor Intensidade



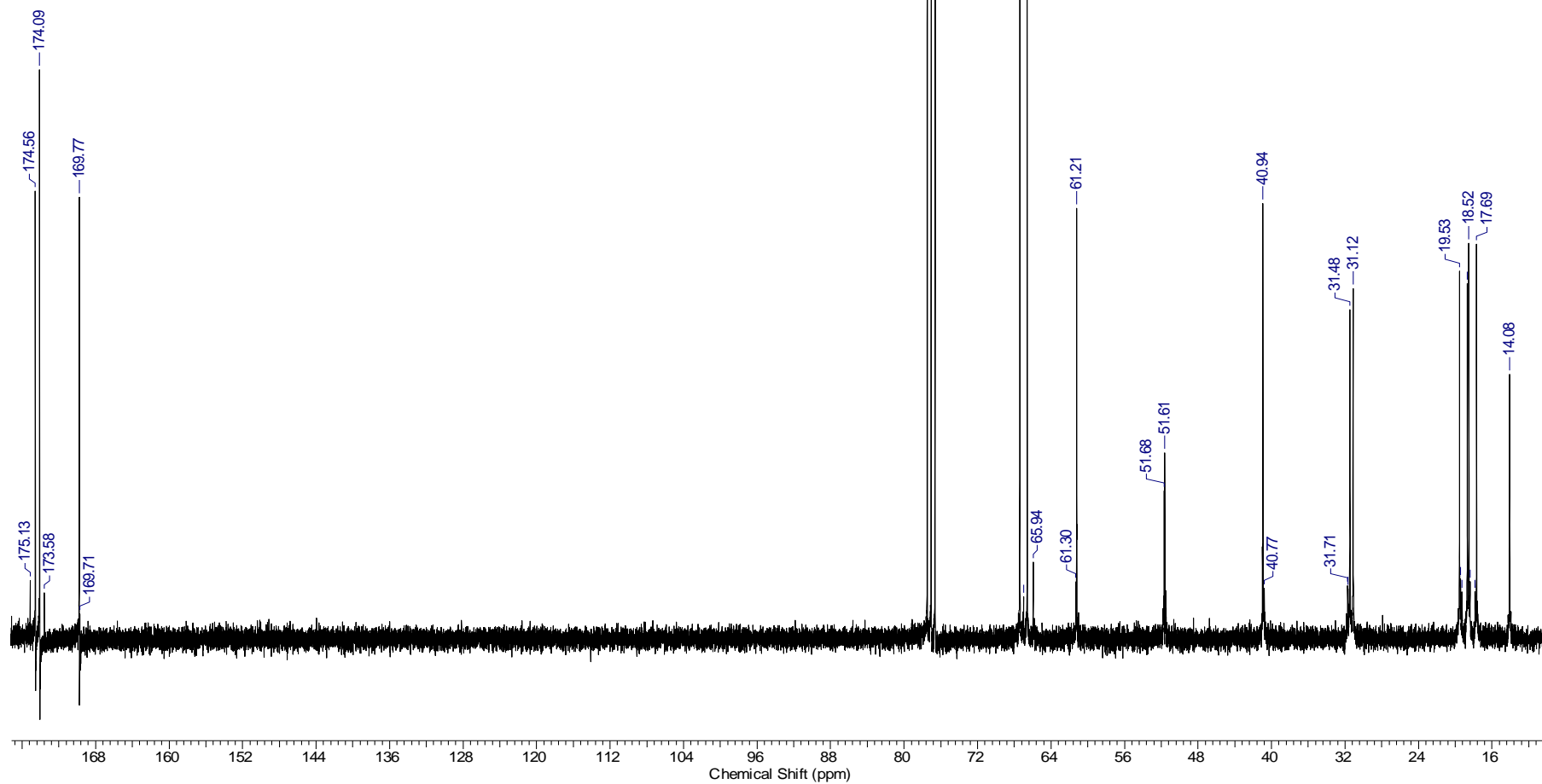
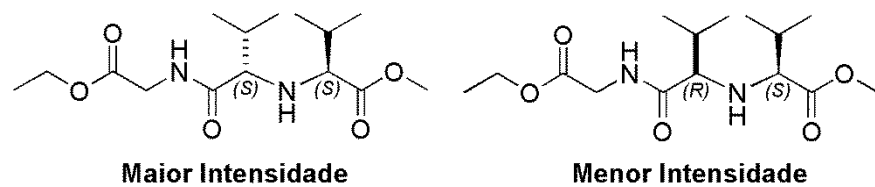
Espectro E-2.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **71b** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



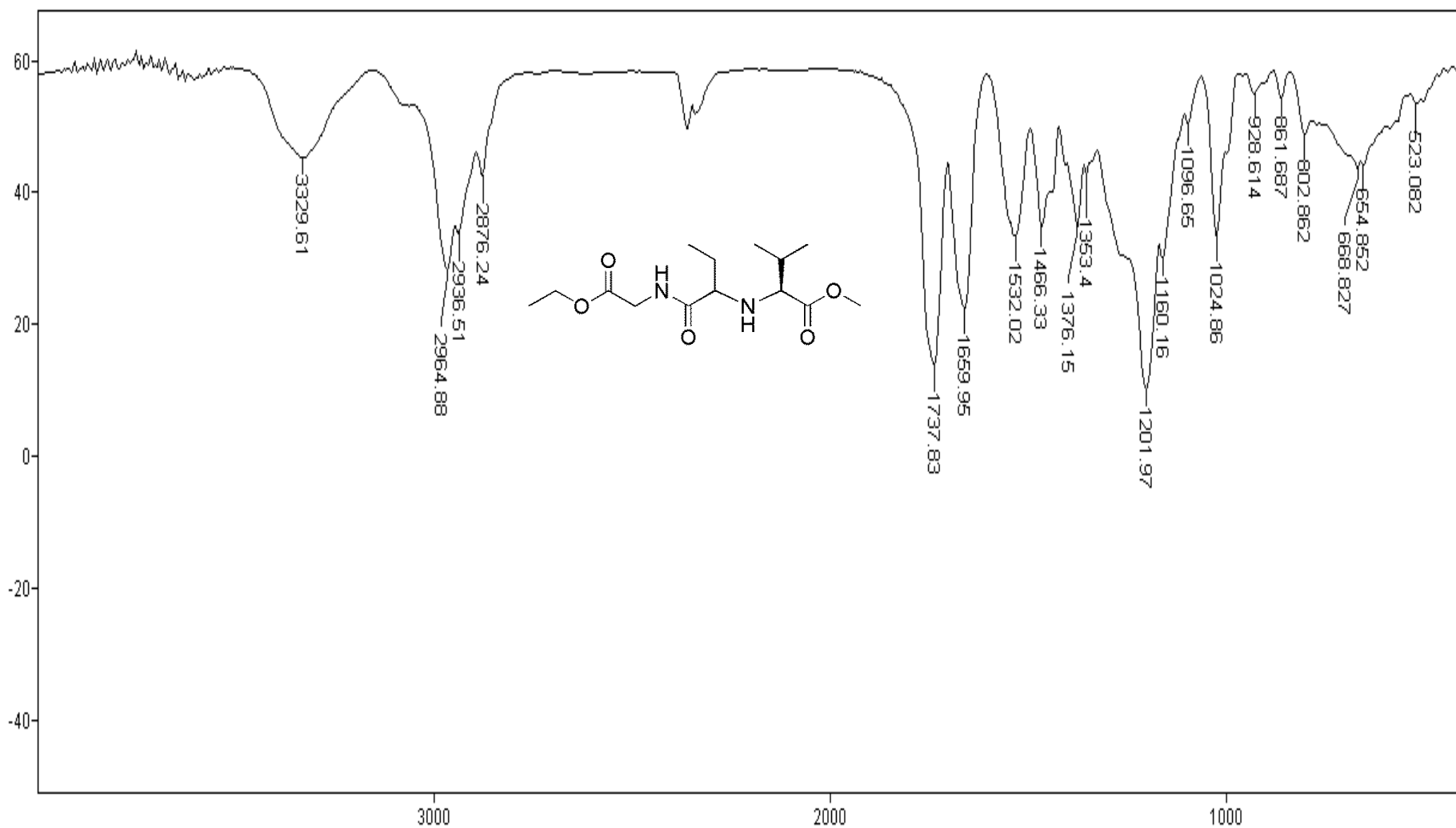
Espectro E-3.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **73** - Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S).



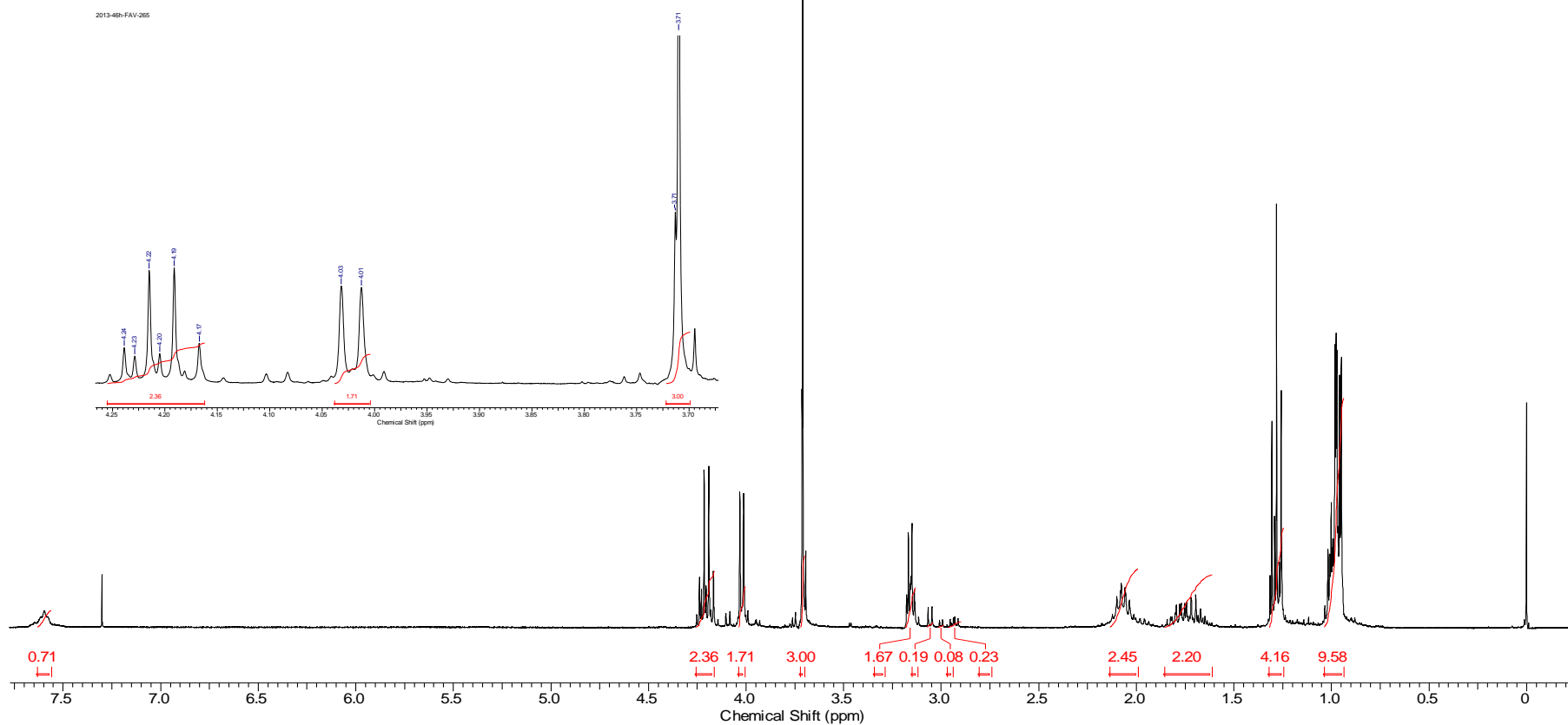
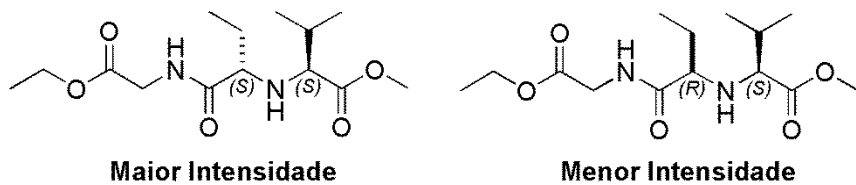
Espectro E-3.1 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **73** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



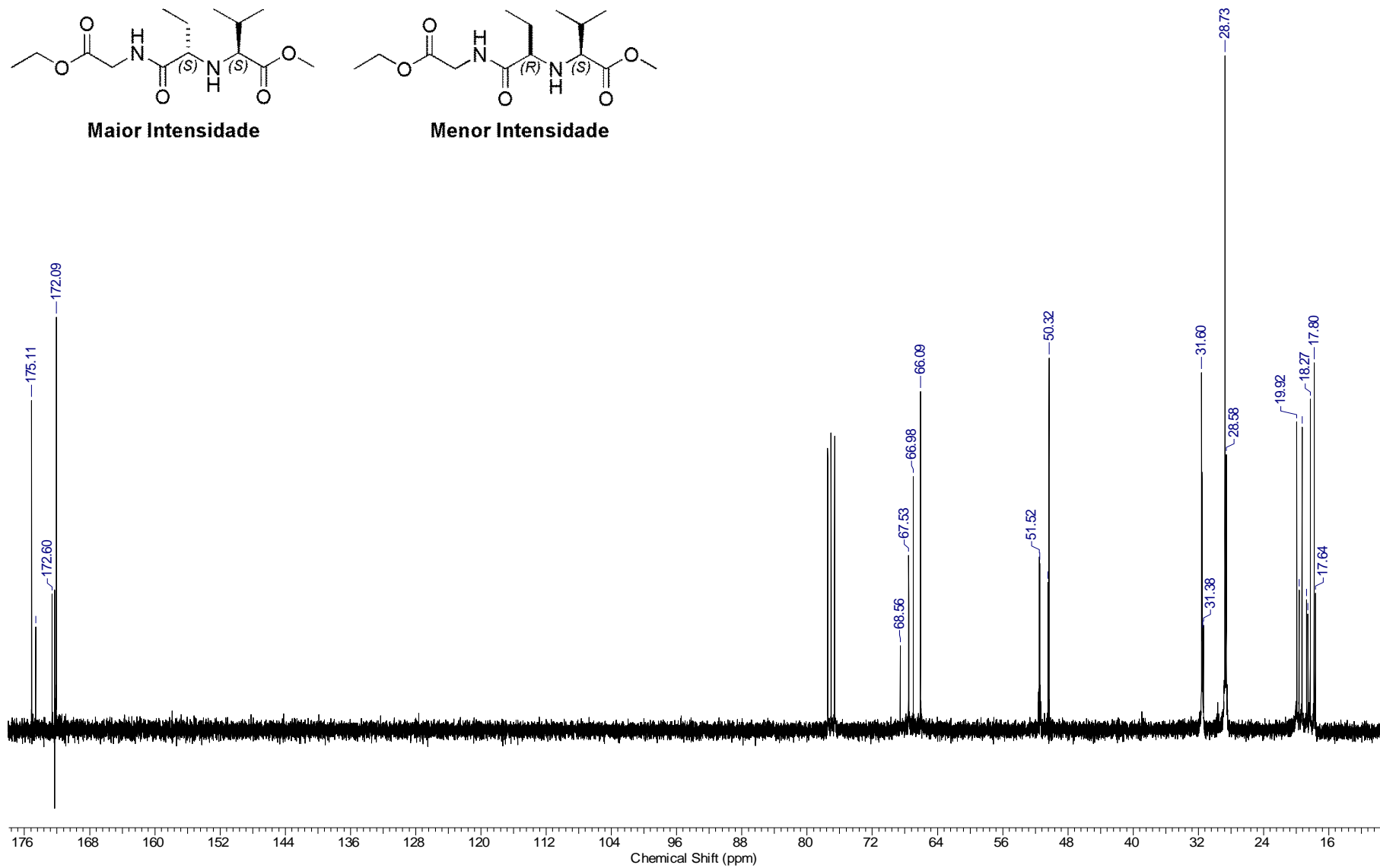
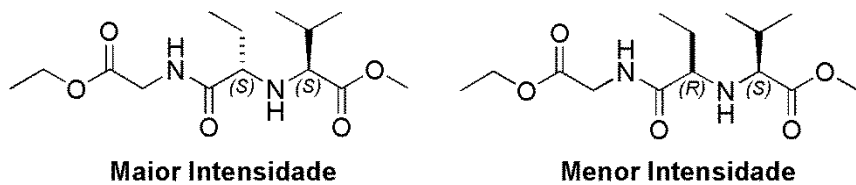
Espectro E-3.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **73** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



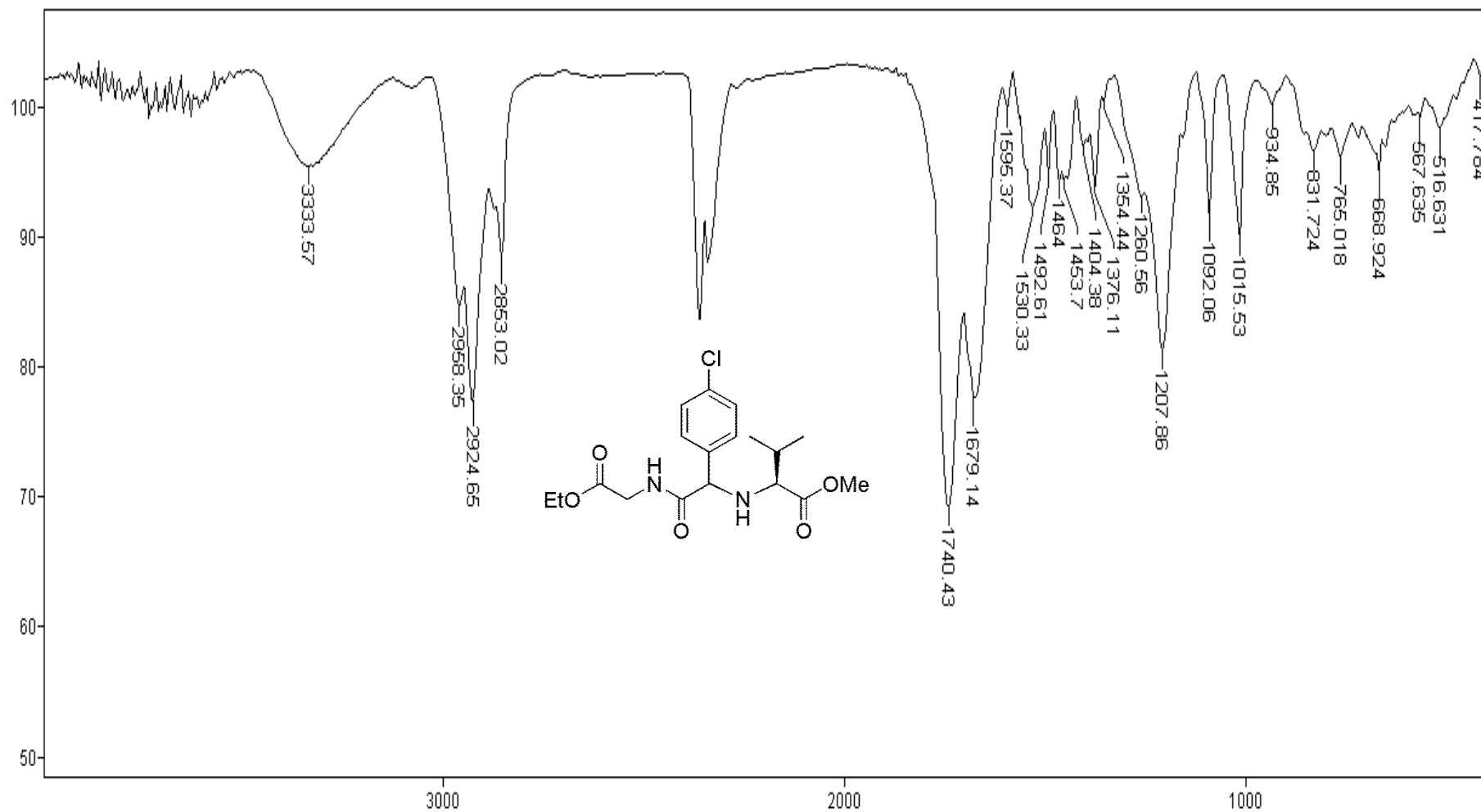
Espectro E-4.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **74** - Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



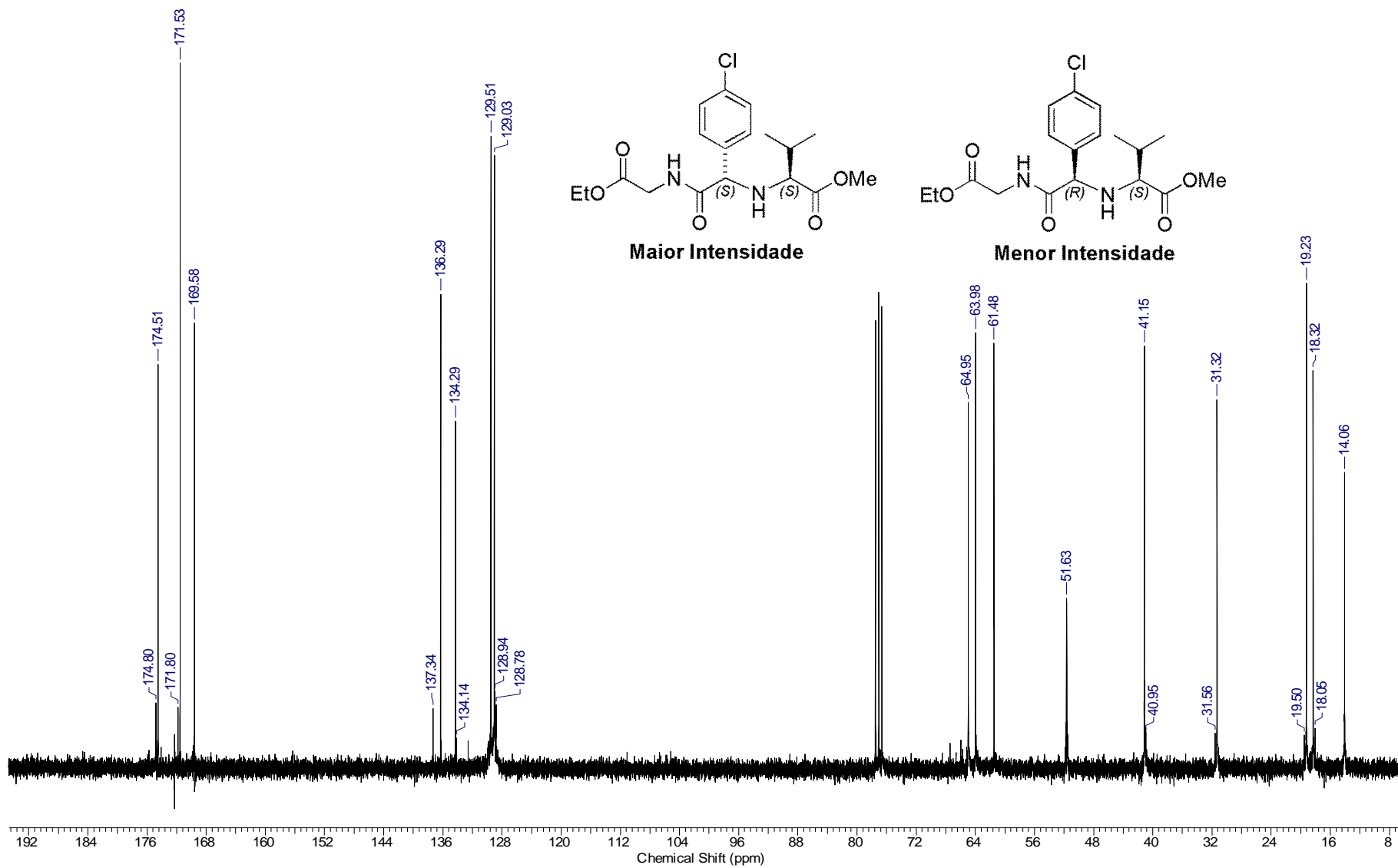
Espectro E-4.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **74** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



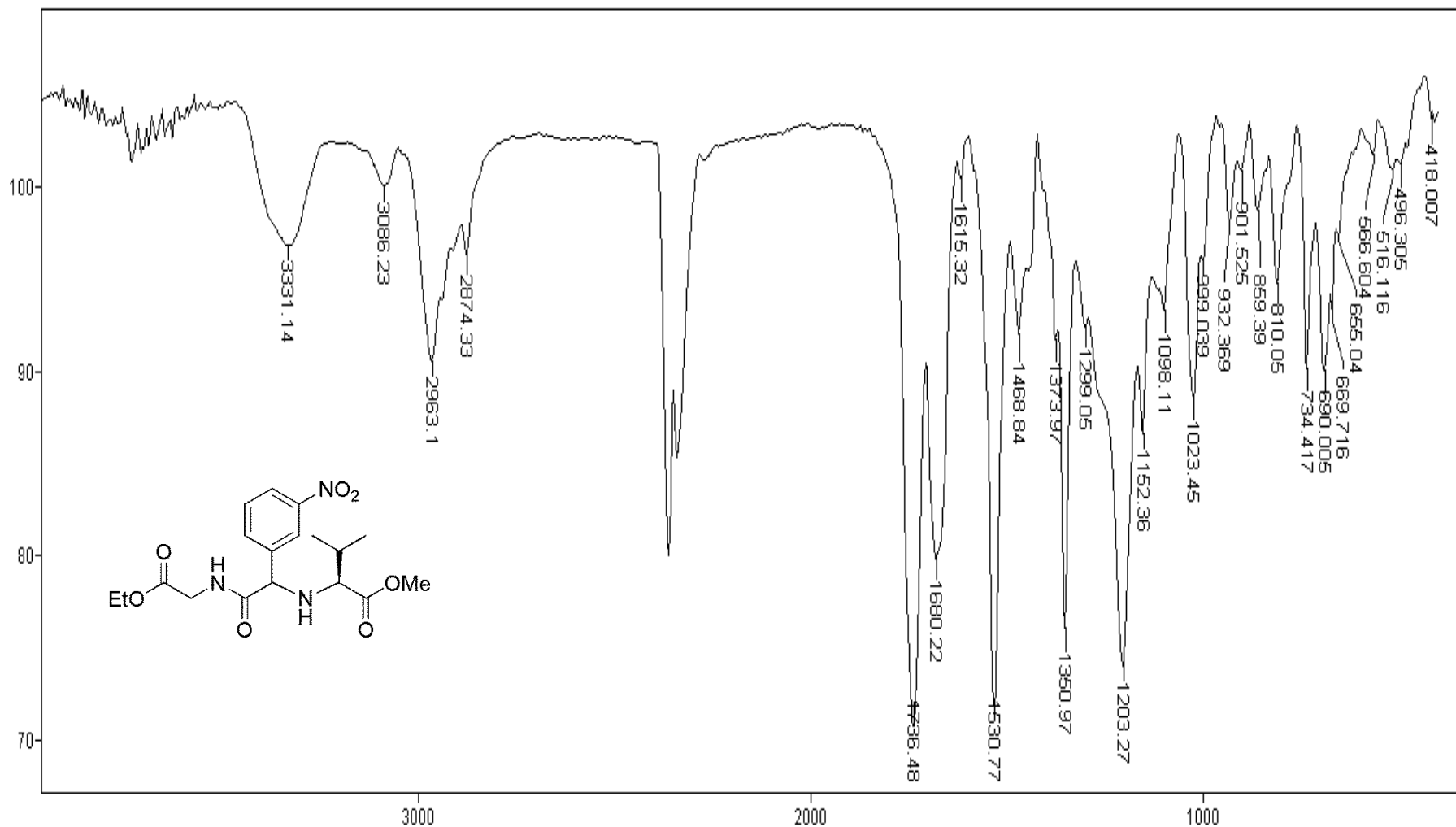
Espectro E-4.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **74** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



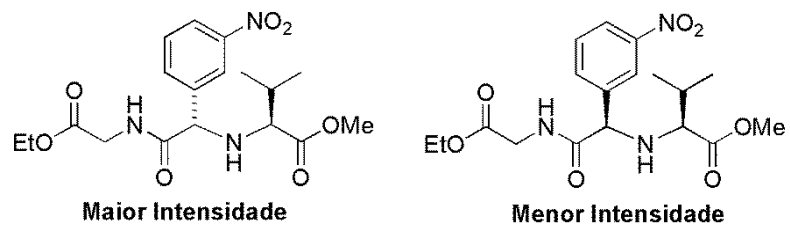
Espectro E-5.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **75** - Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



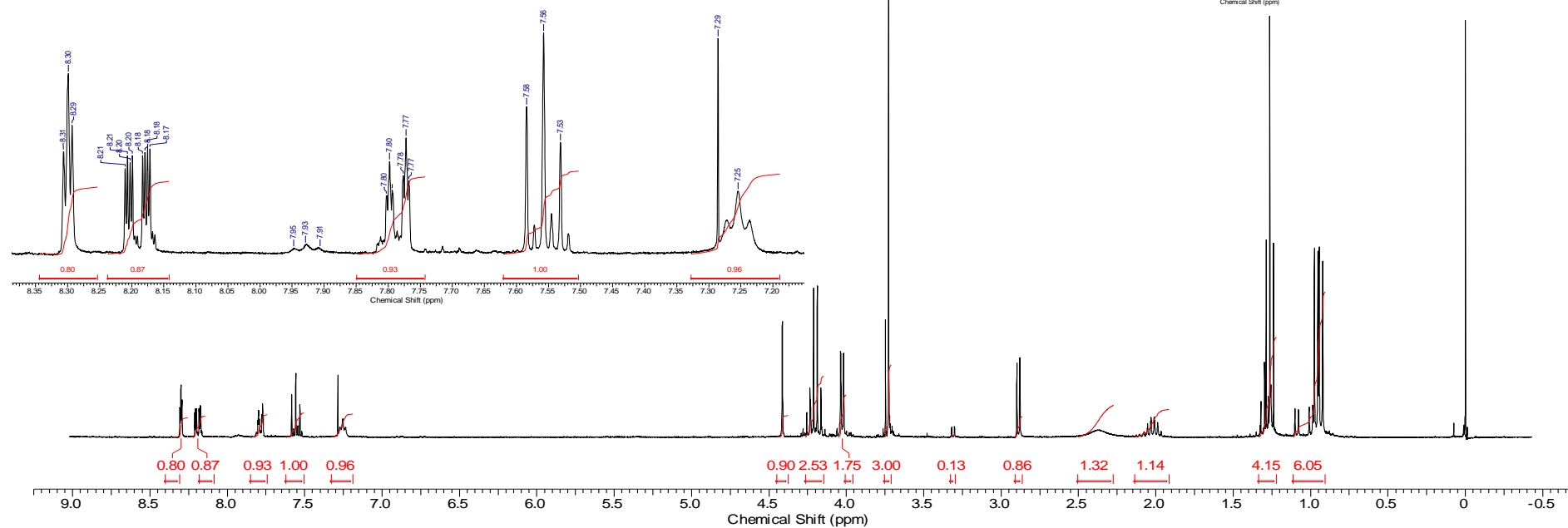
Espectro E-5.3 – (RMN de ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) – Composto **75** – Mistura de Diastereoisomos (S,S) e (R,S).



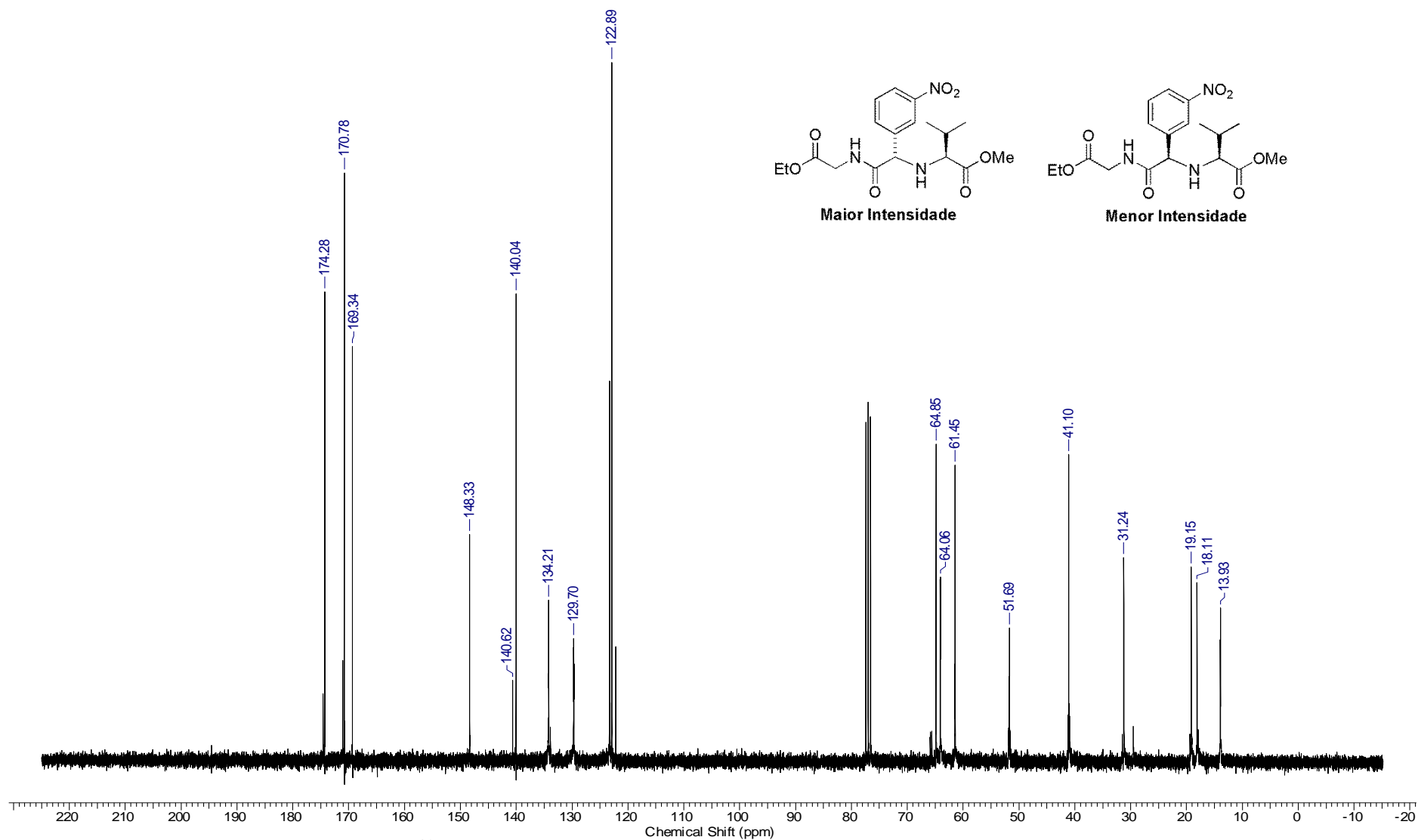
Espectro E-6.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **76** - Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S).



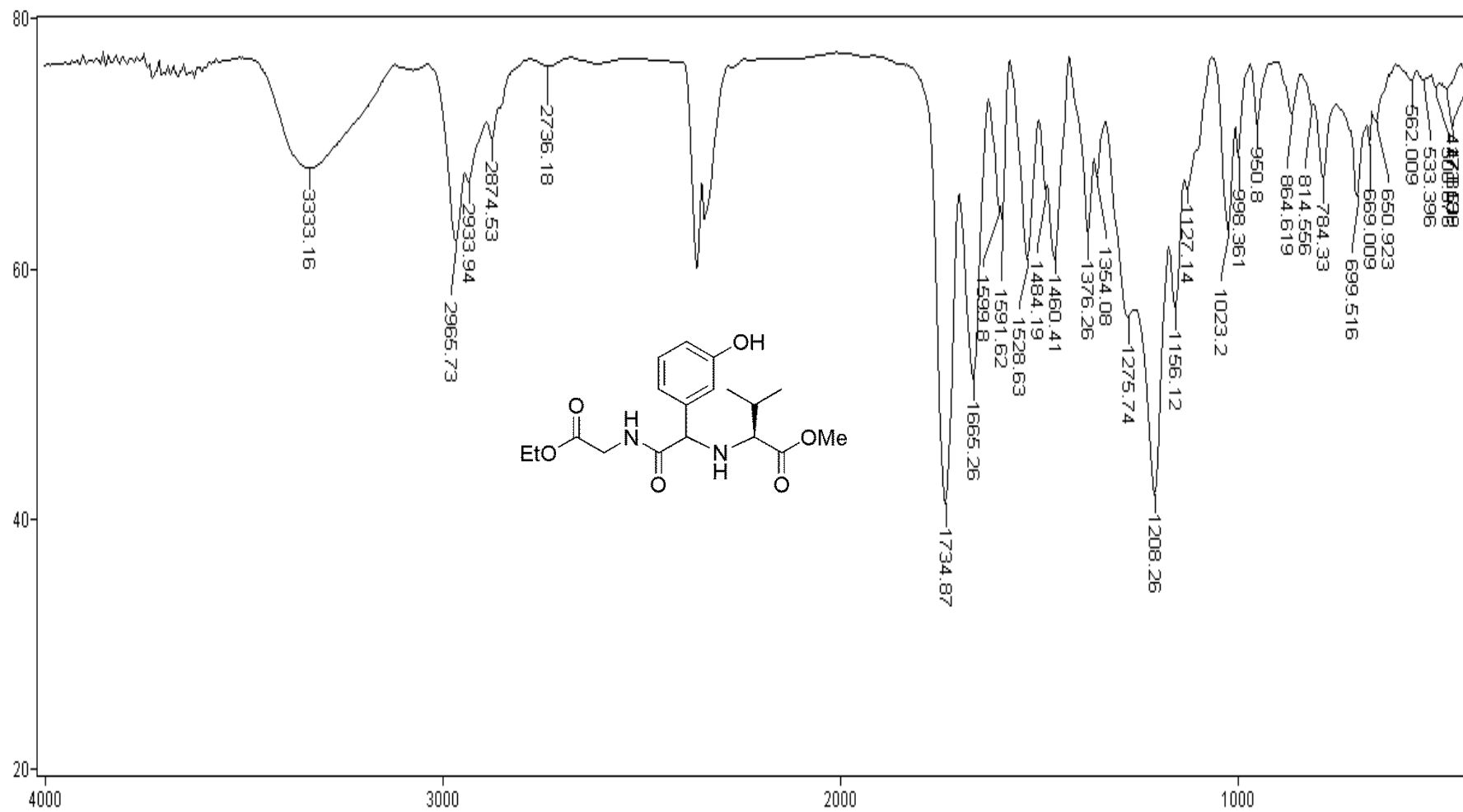
2013-46h-FAV-269.esp



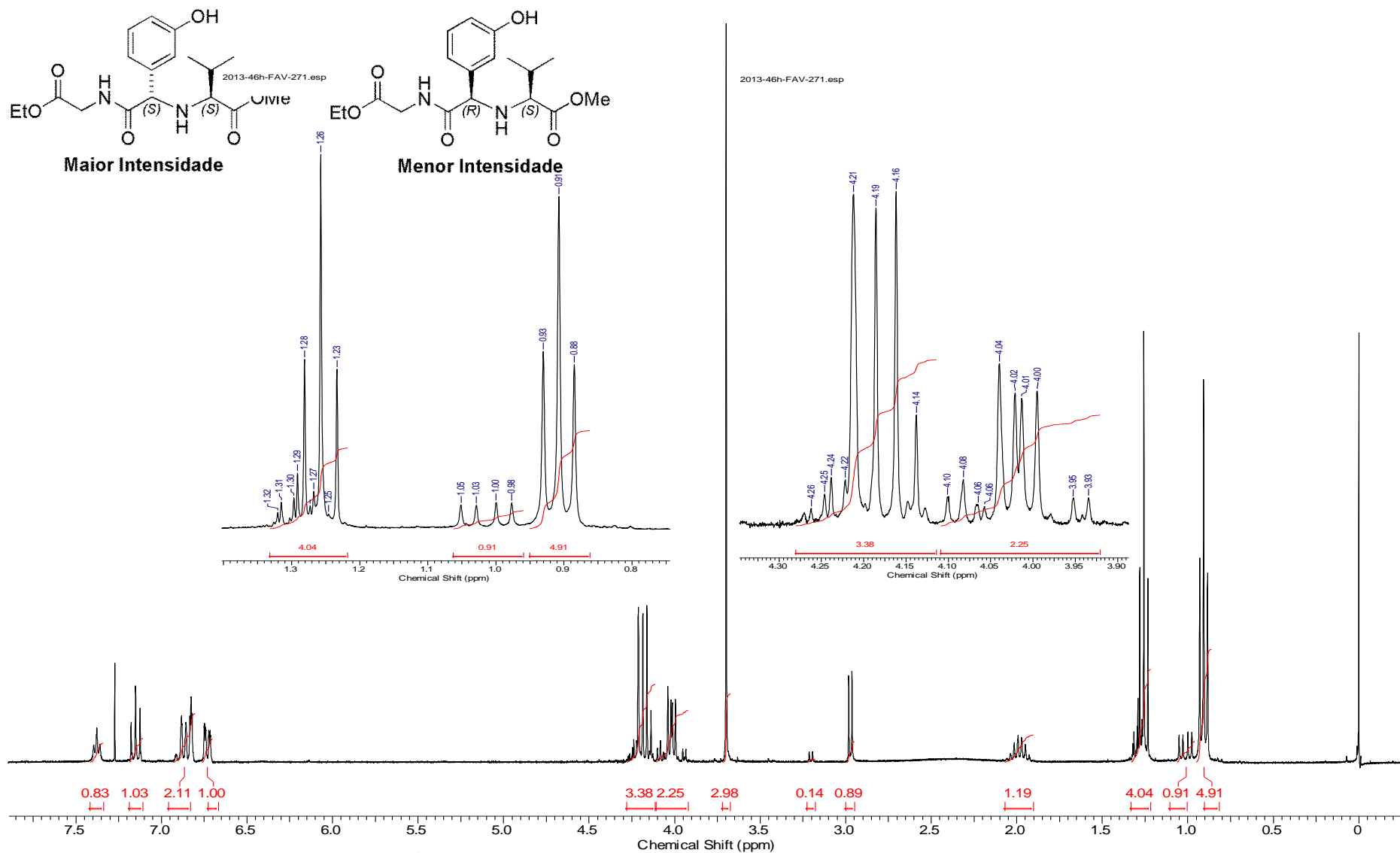
Espectro E-6.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **76** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



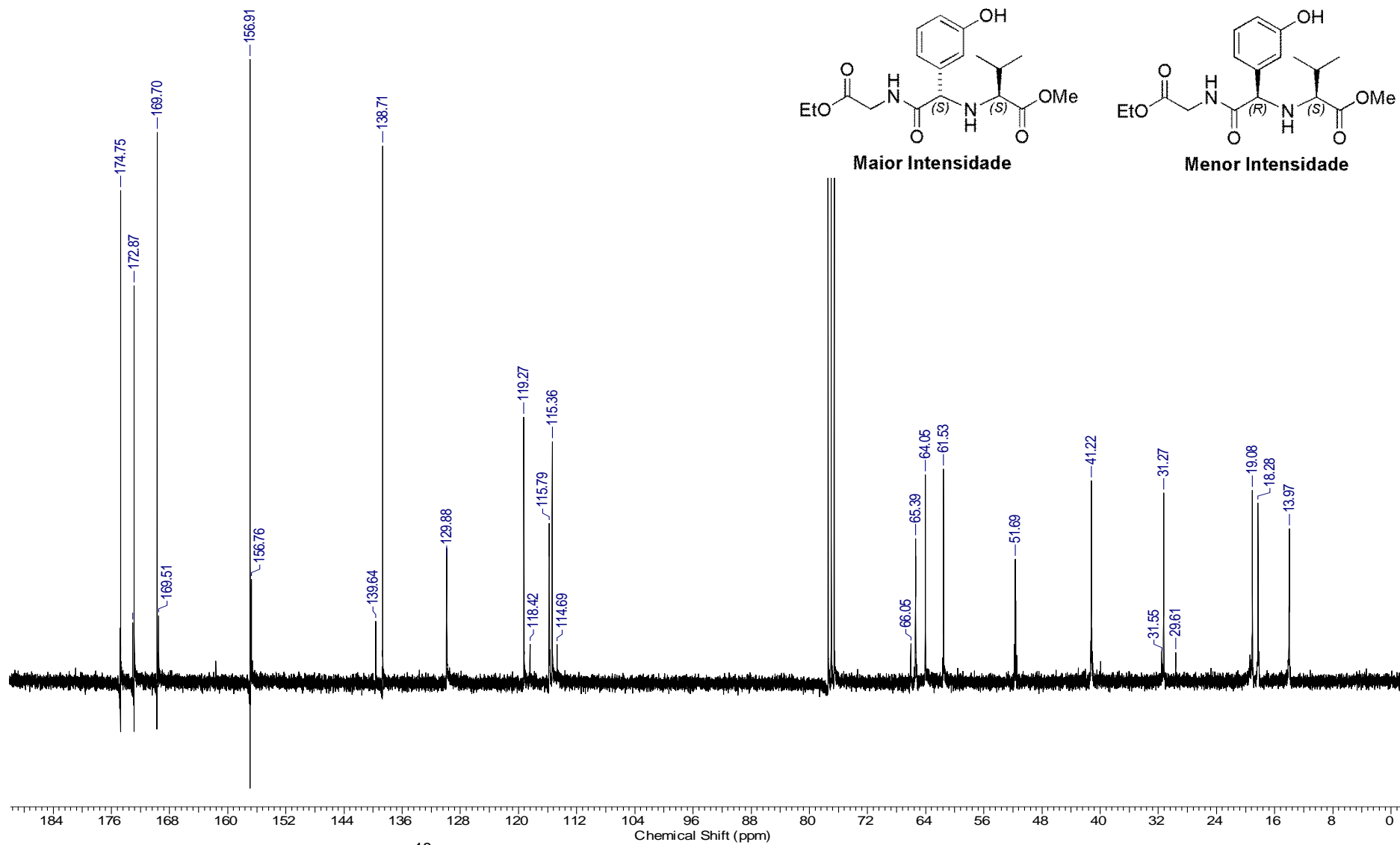
Espectro E-6.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **76** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



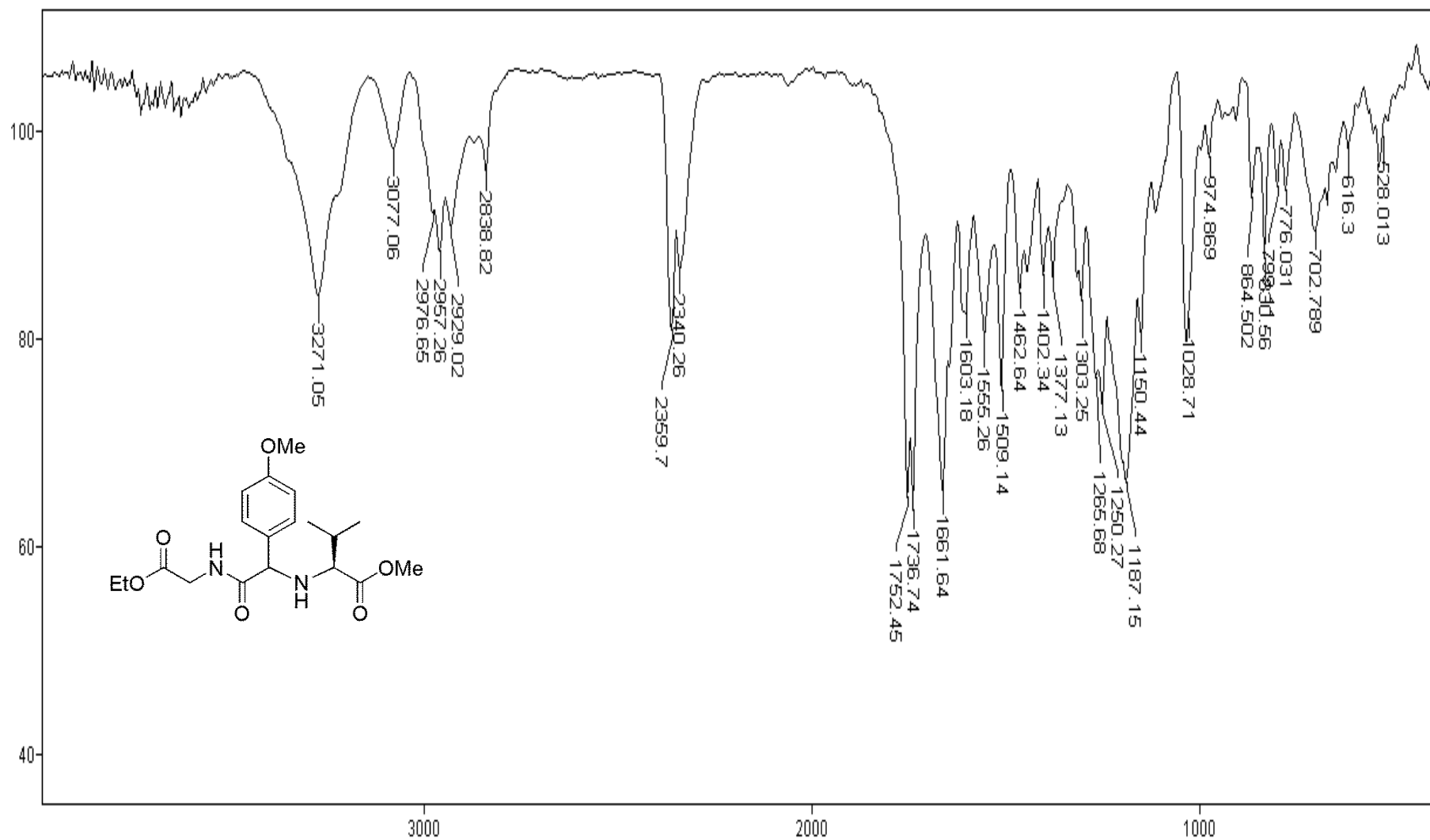
Espectro E-7.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **77** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



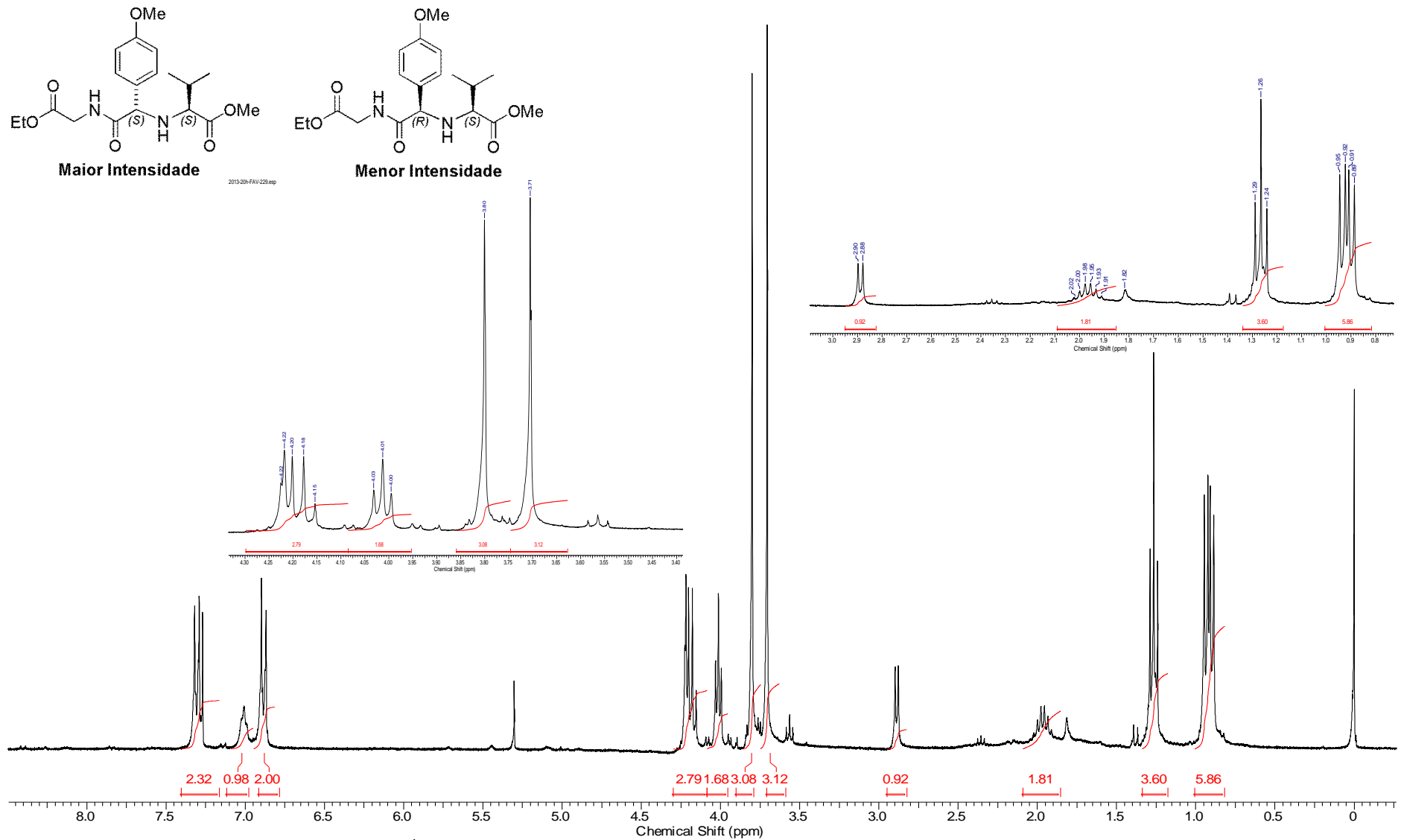
Espectro E-7.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **77 – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).**



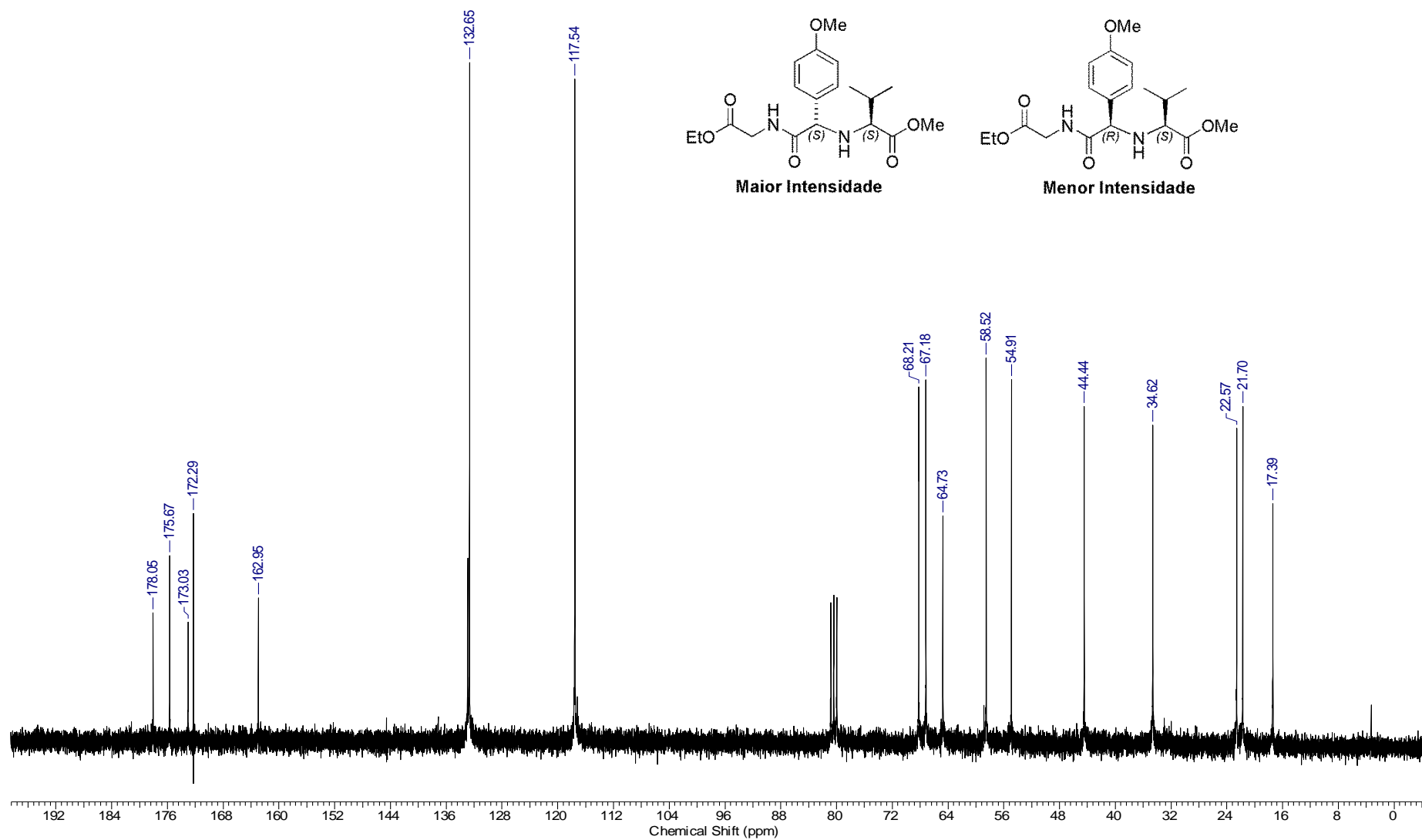
Espectro E-7.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **77** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



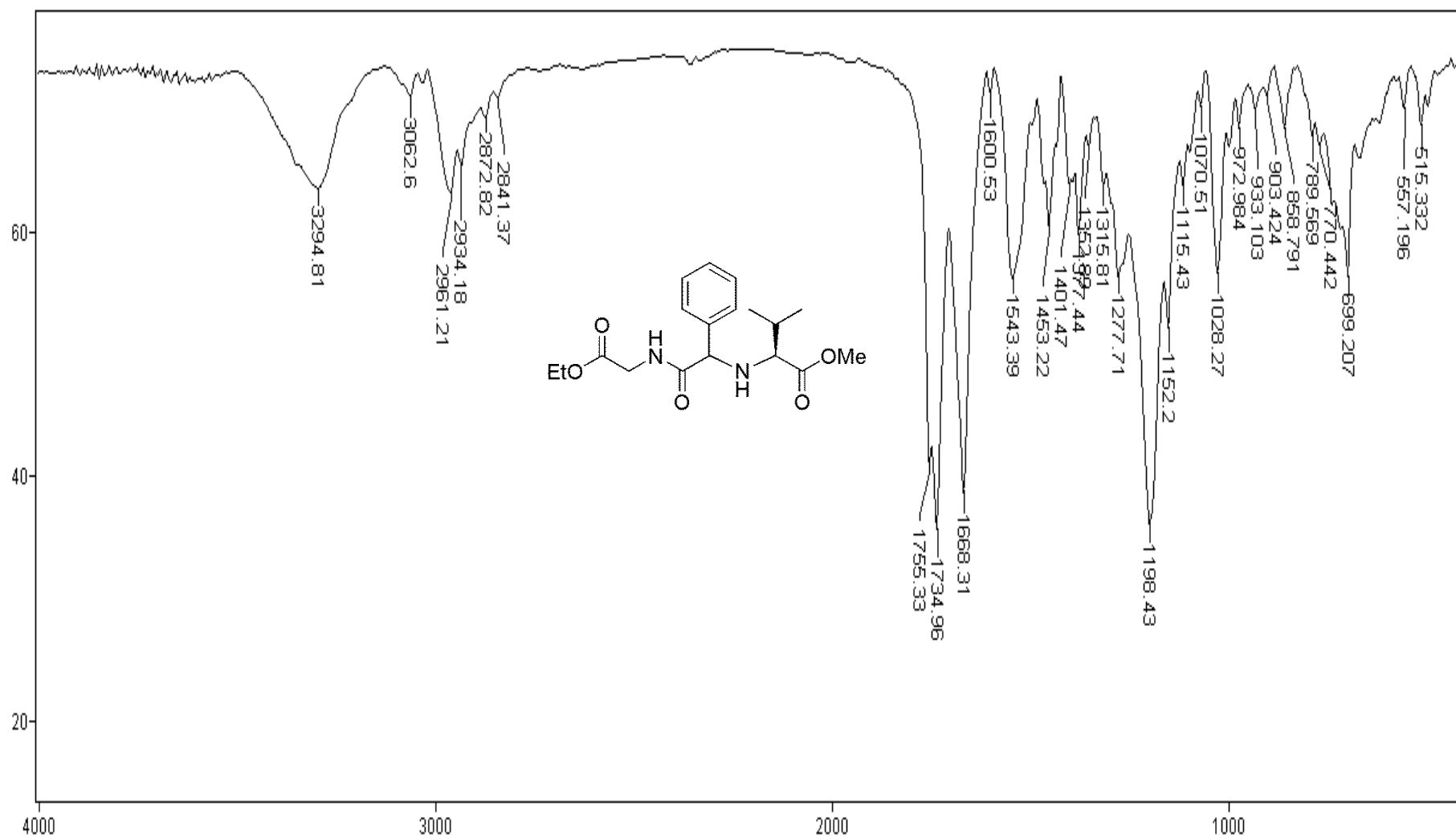
Espectro E-8.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **78** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



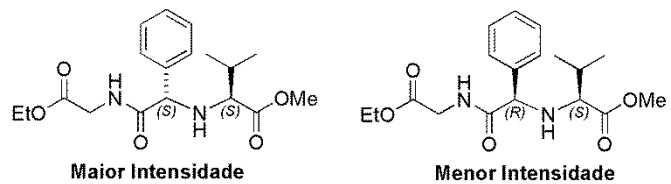
Espectro E-8.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **78 – Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S).**



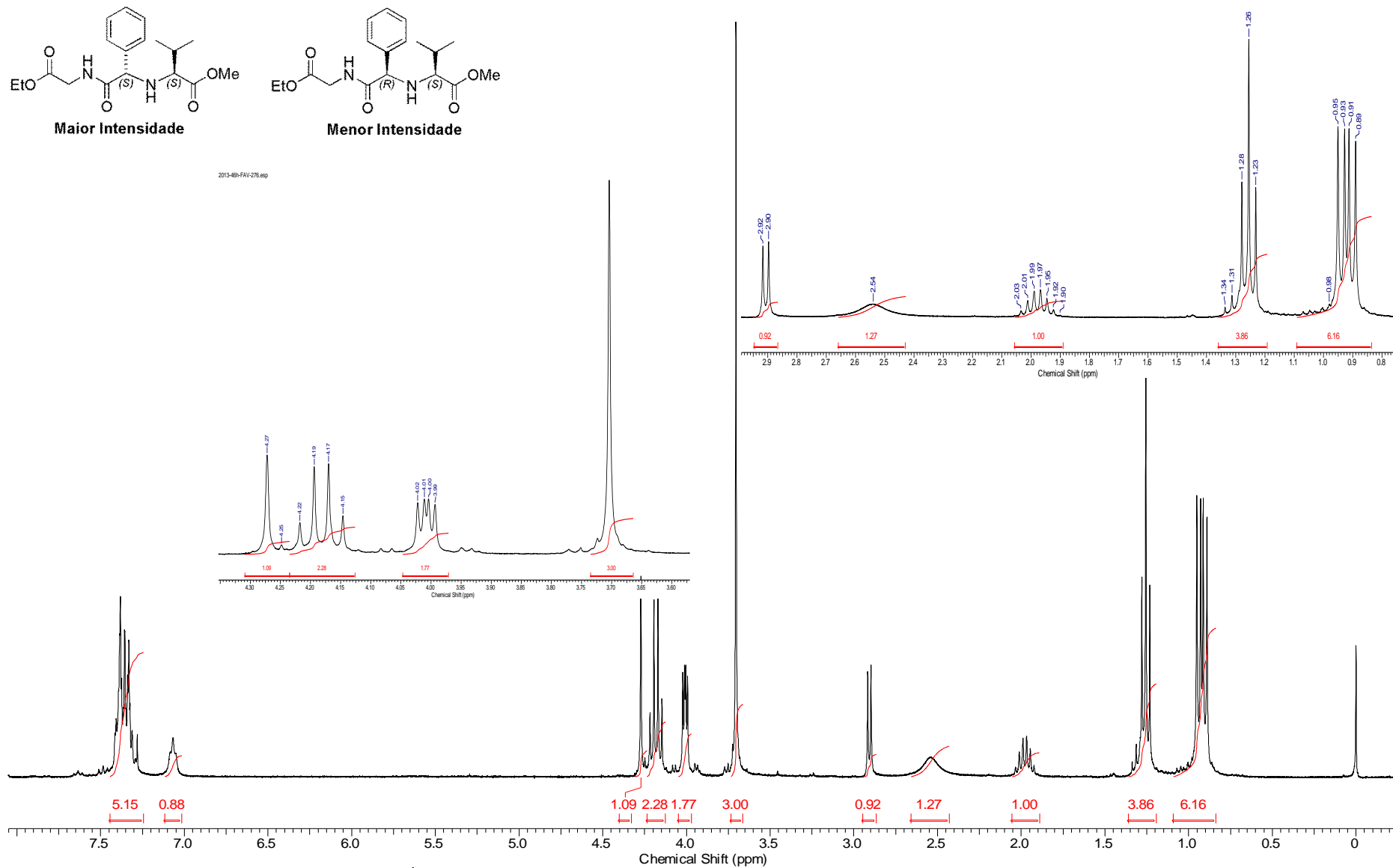
Espectro E-8.3 – (RMN de ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) – Composto **78** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



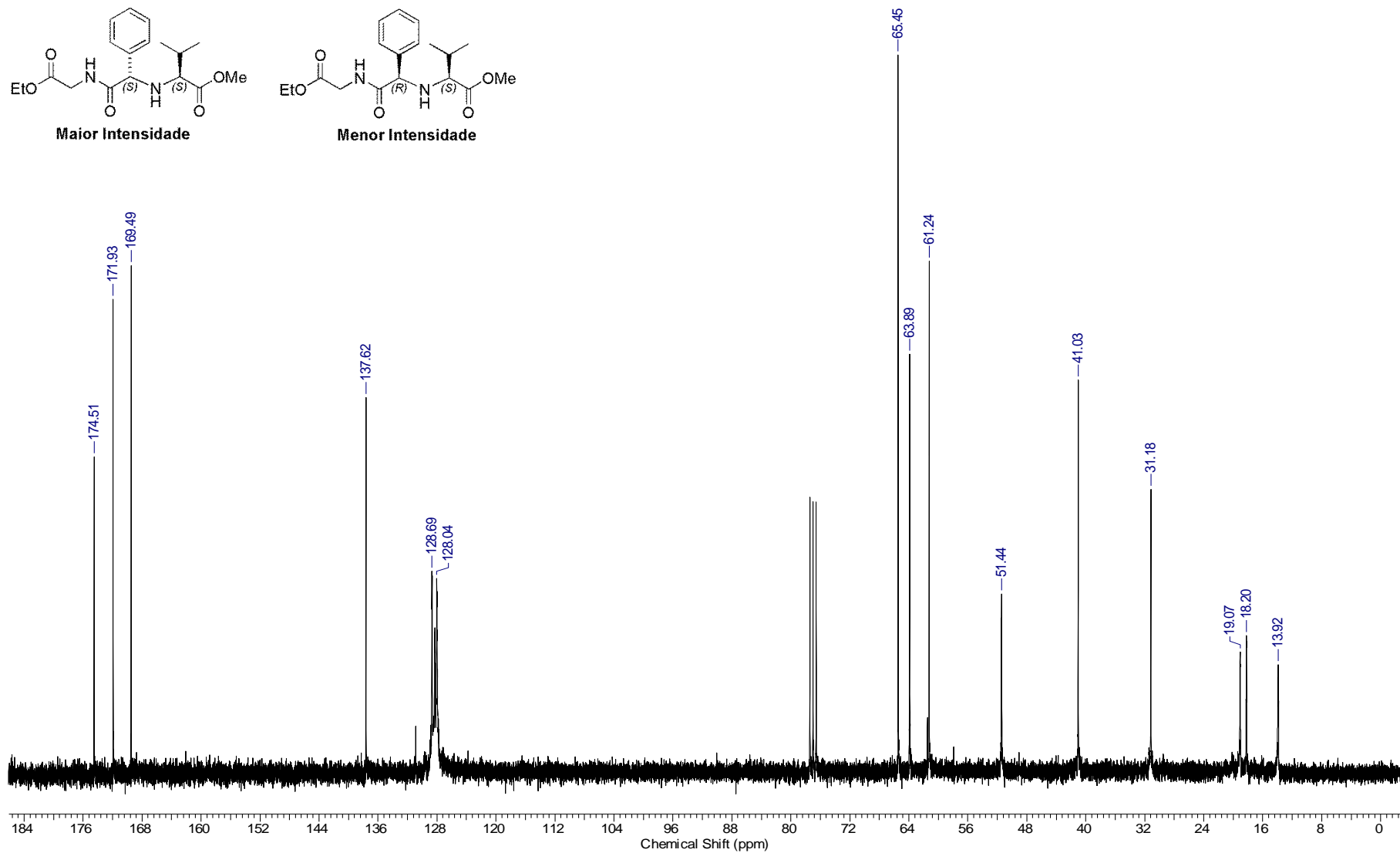
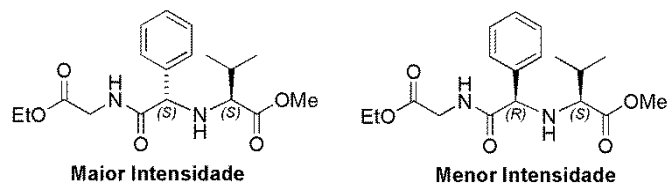
Espectro E-9.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **79** - Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S).



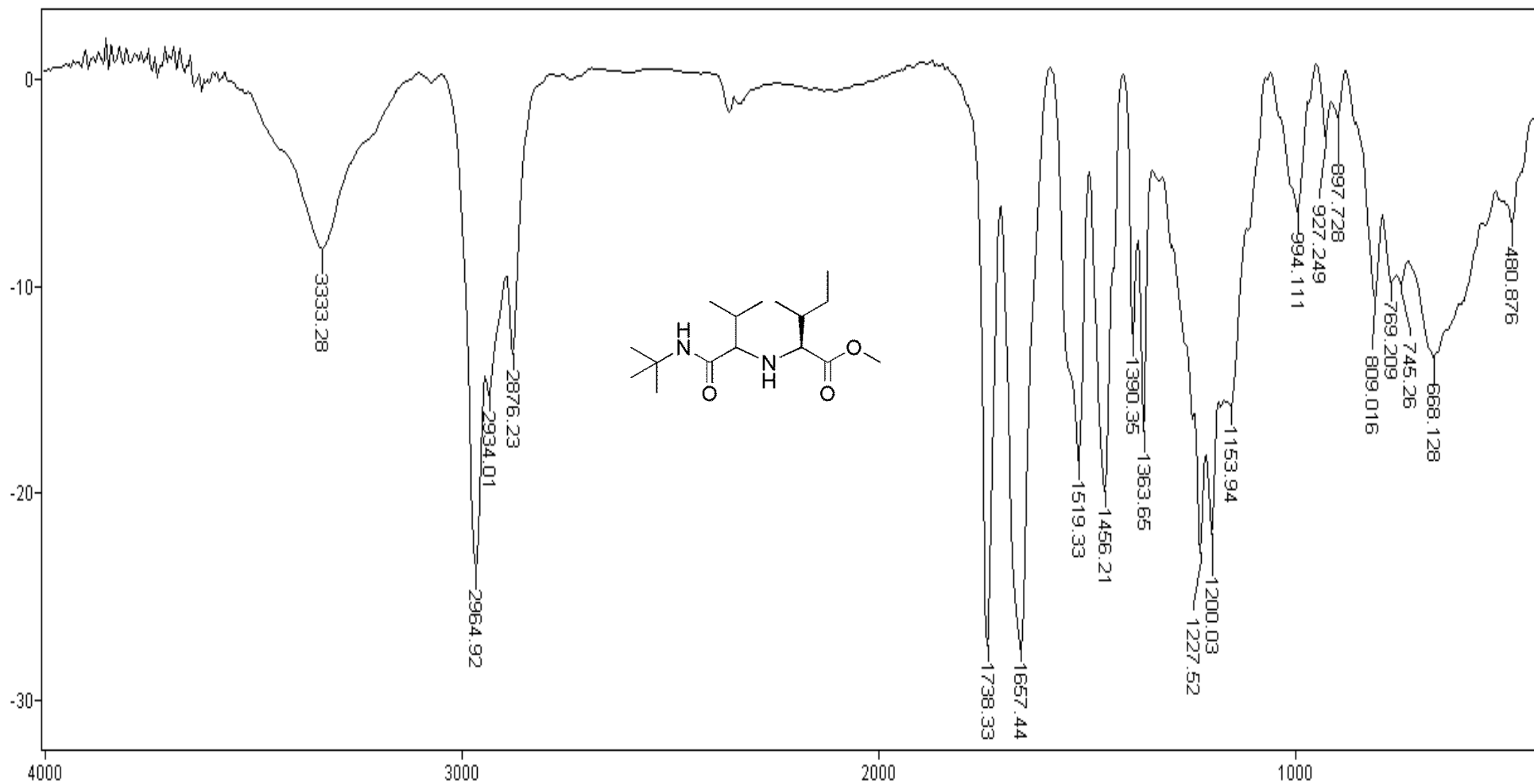
2015-469-FAV-276.esp



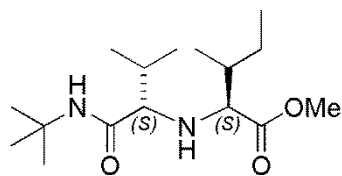
Espectro E-9.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **79 – Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S).**



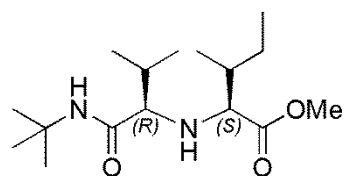
Espectro E-9.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **79** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



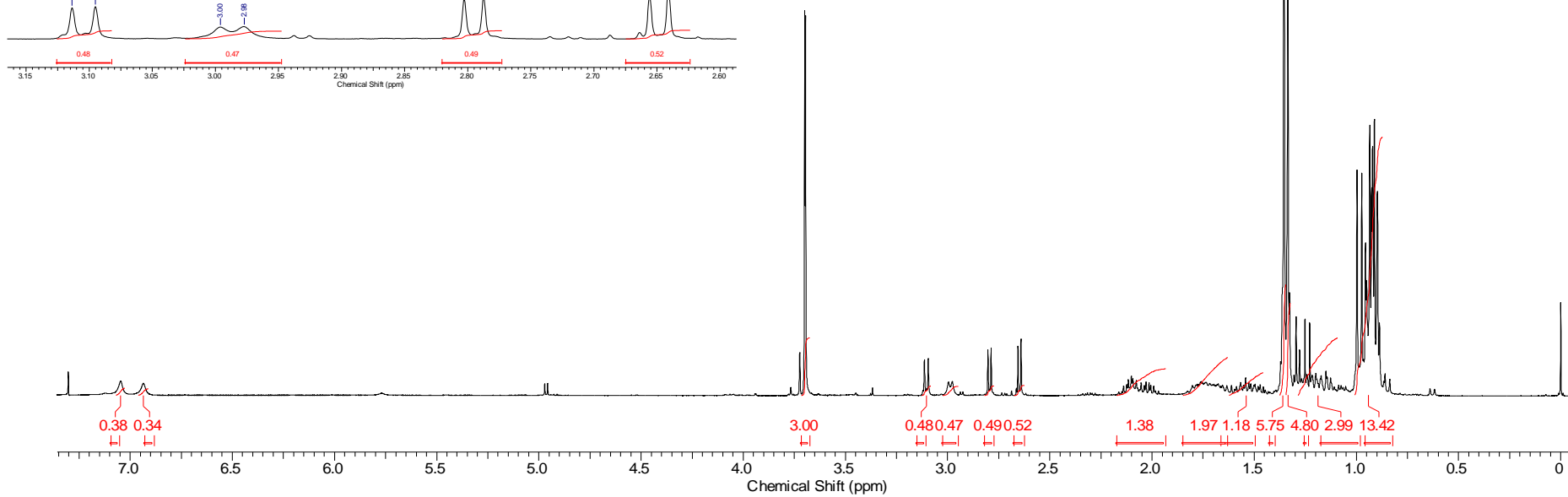
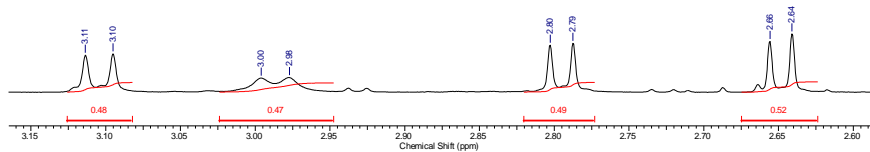
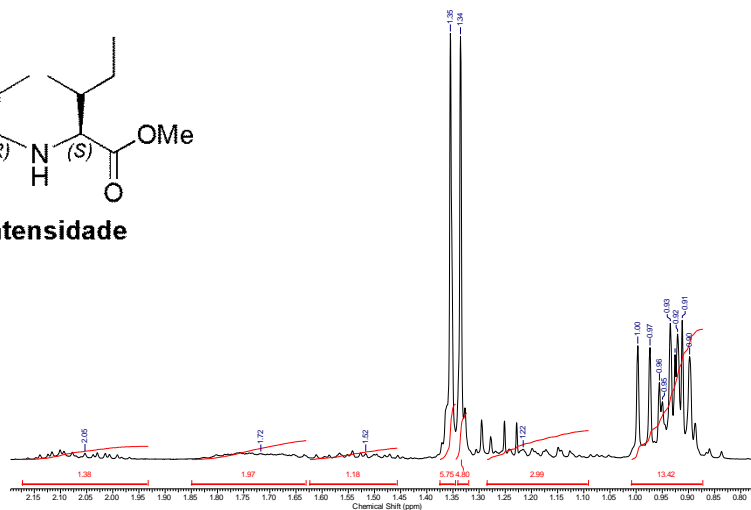
Espectro E-10.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto 84



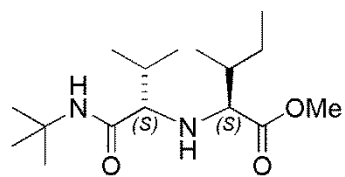
Maior Intensidade



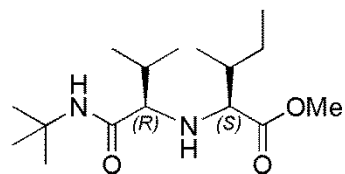
Menor Intensidade



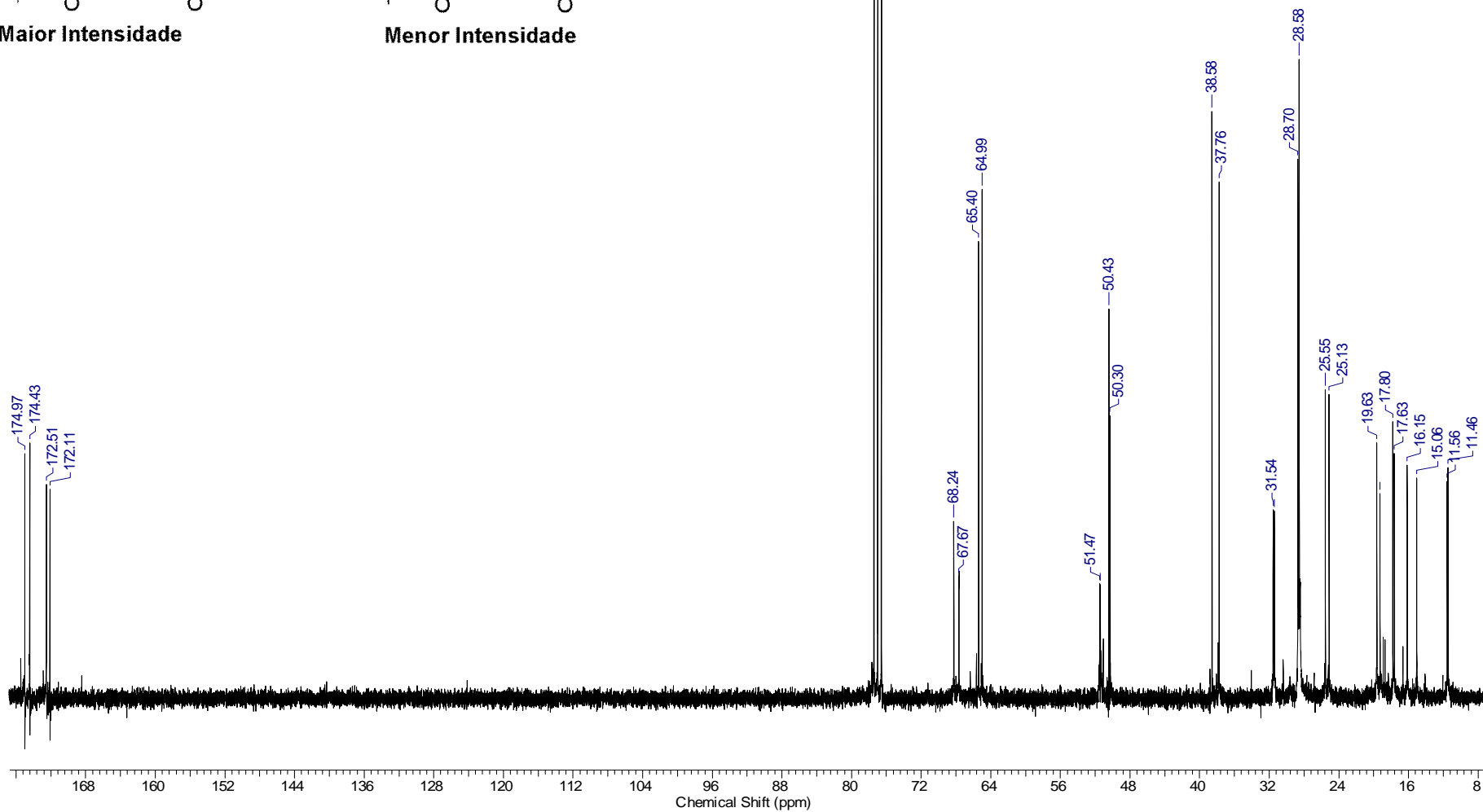
Espectro E-10.2 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **84** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*)



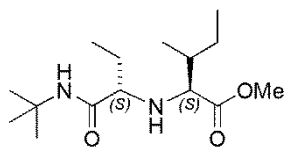
Maior Intensidade



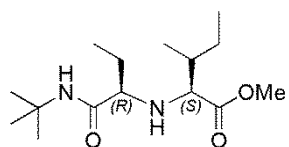
Menor Intensidade



Espectro E-10.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **84** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*)

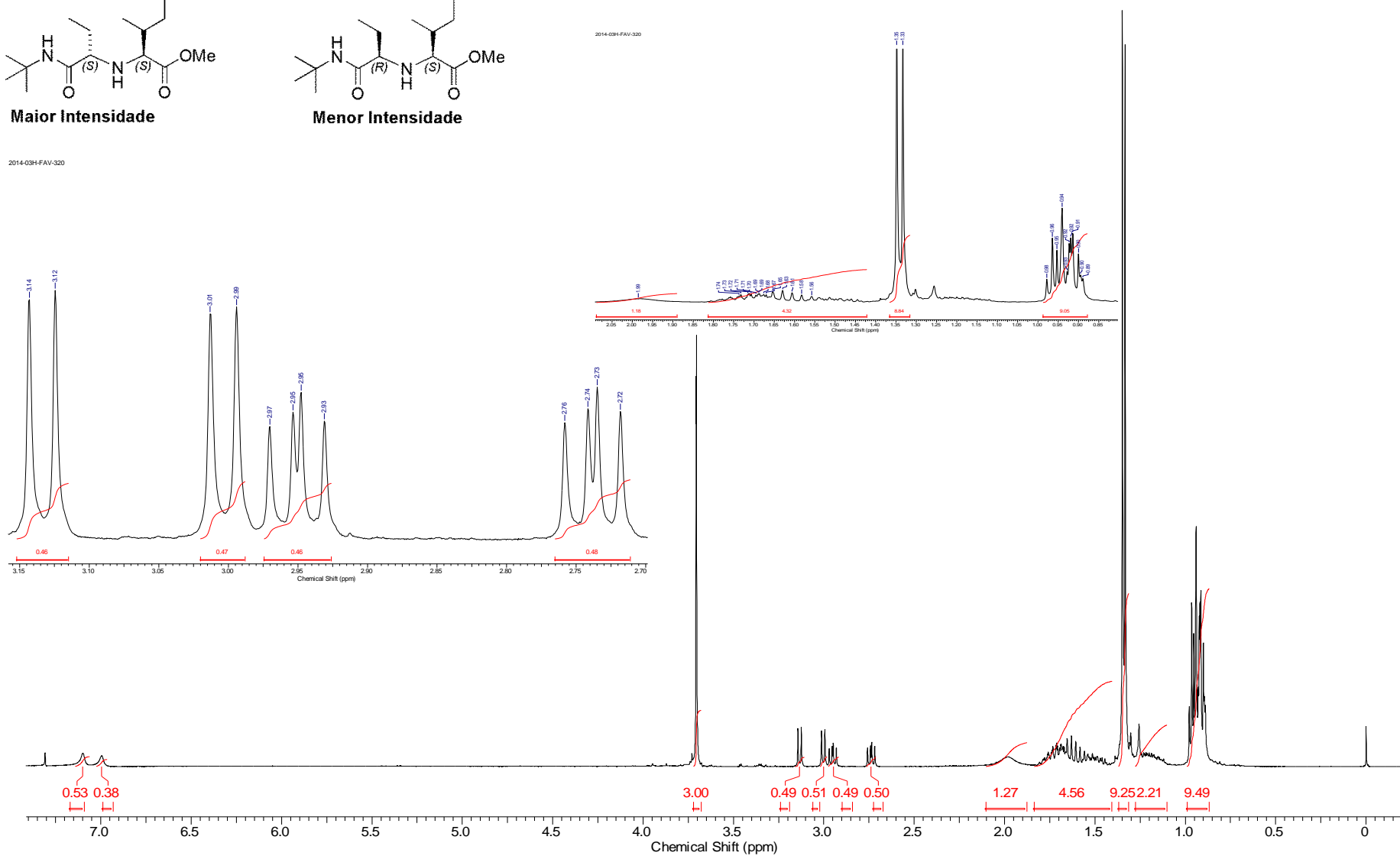


Maior Intensidade

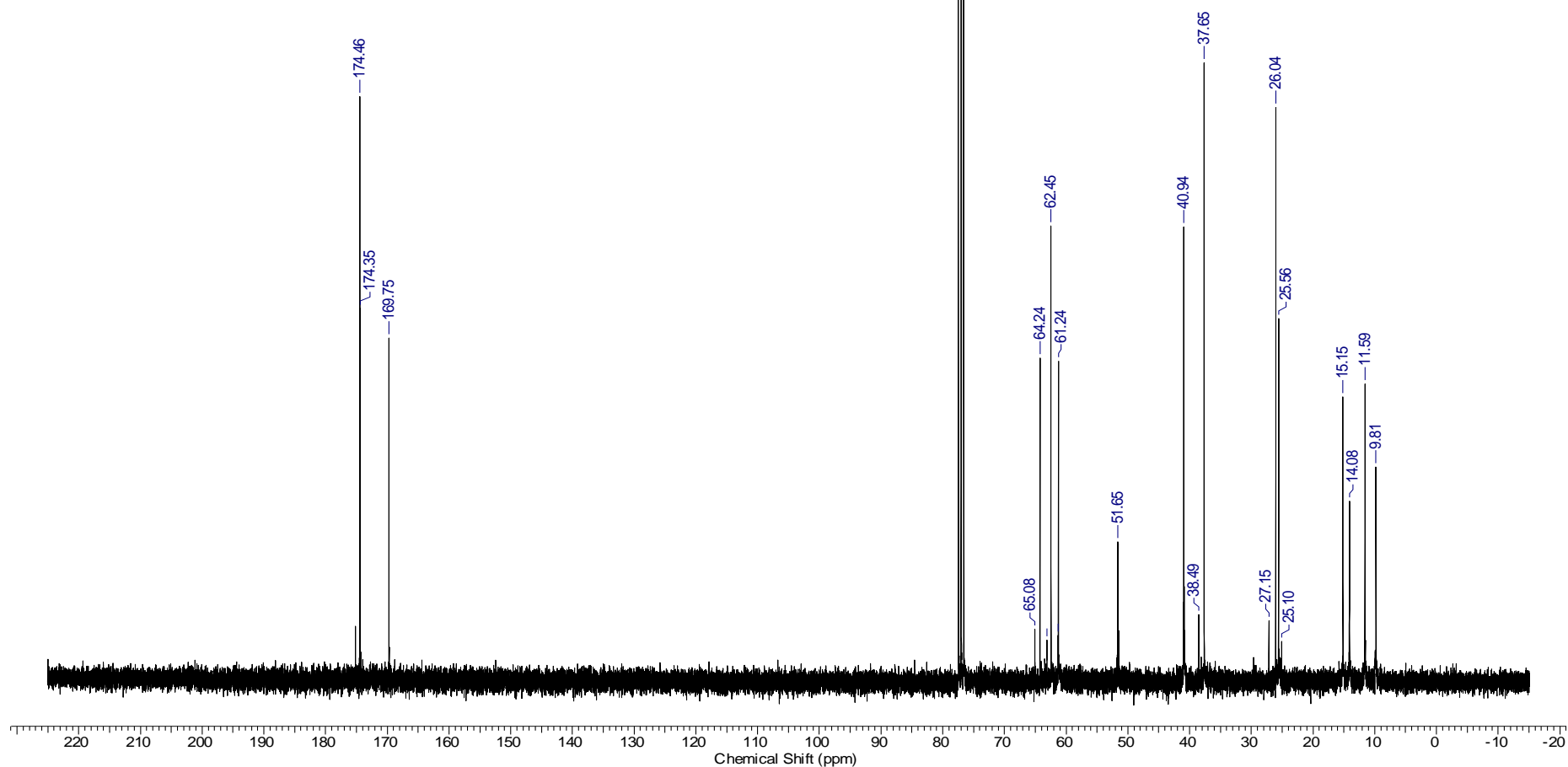
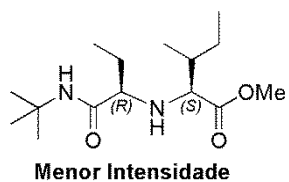
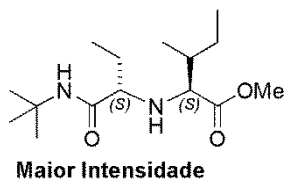


Menor Intensidade

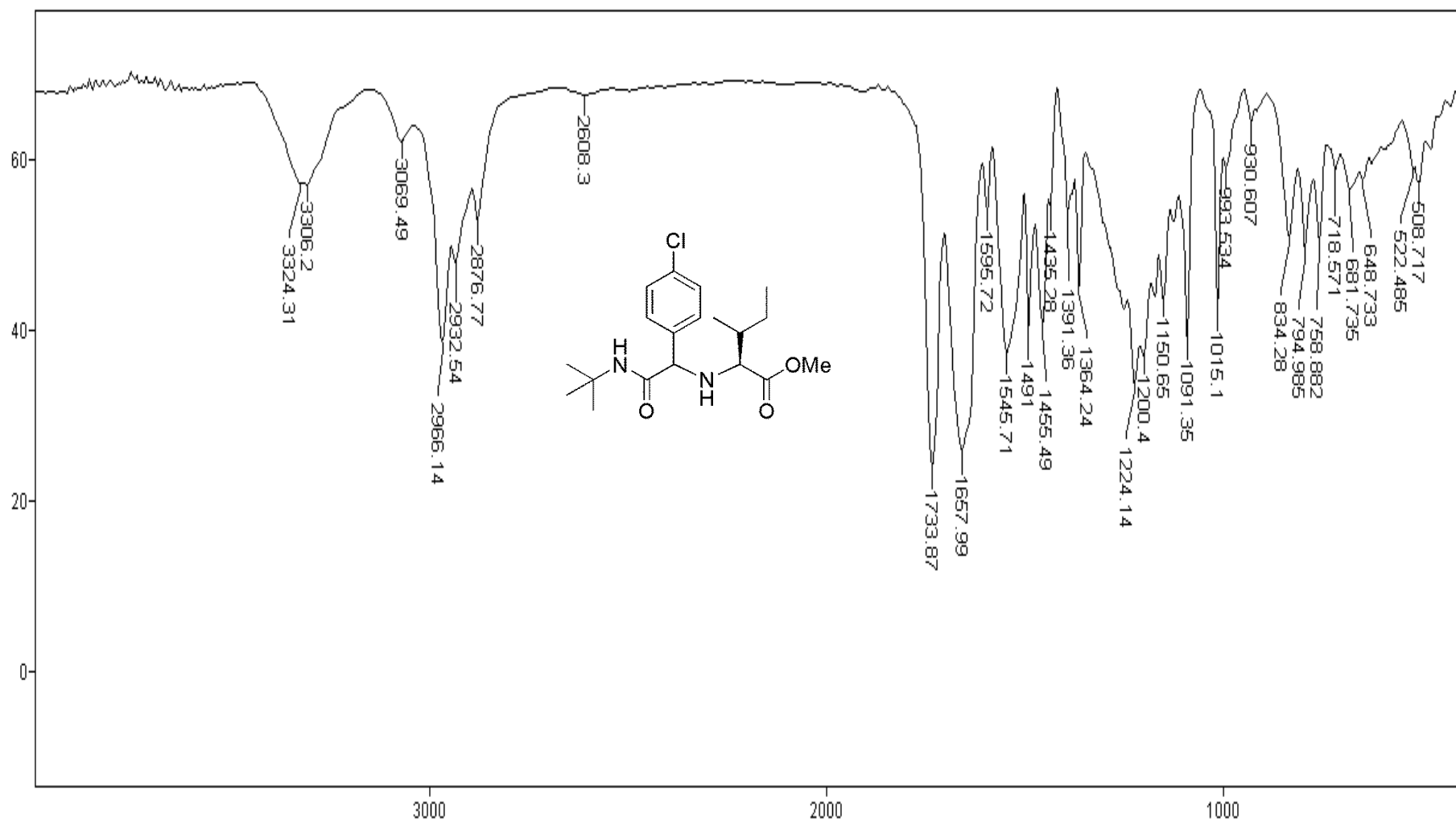
2014-03H-FAV-320



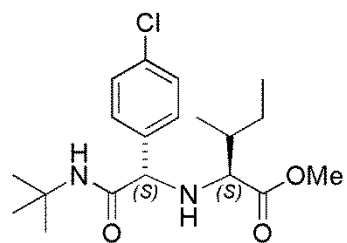
Espectro E-11.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **85** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



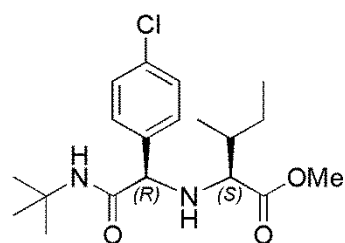
Espectro E-11.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **85** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



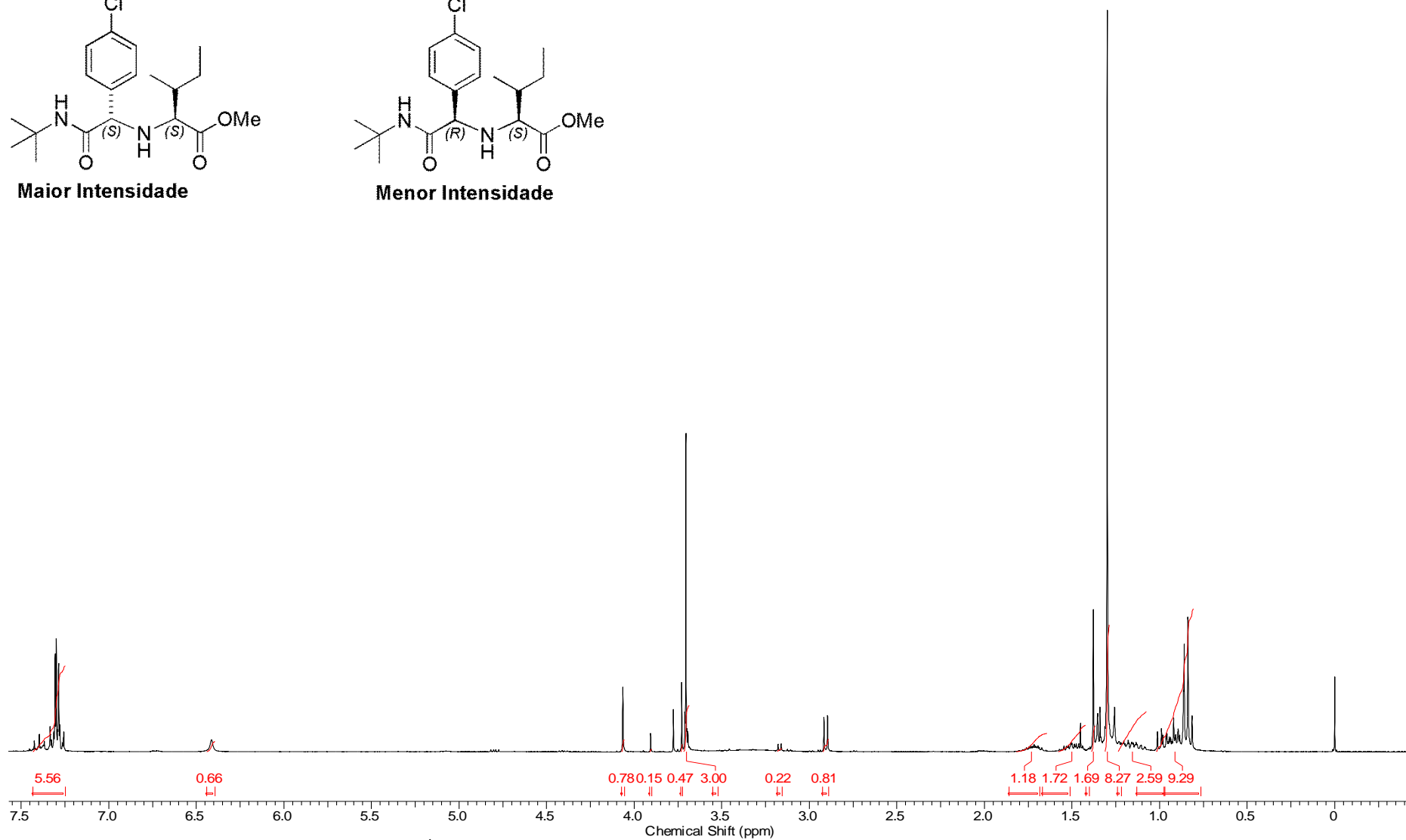
Espectro E-12.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **86** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



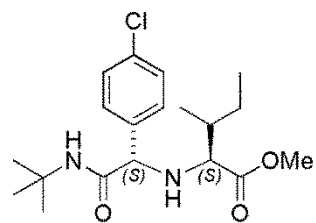
Maior Intensidade



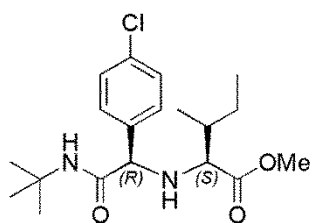
Menor Intensidade



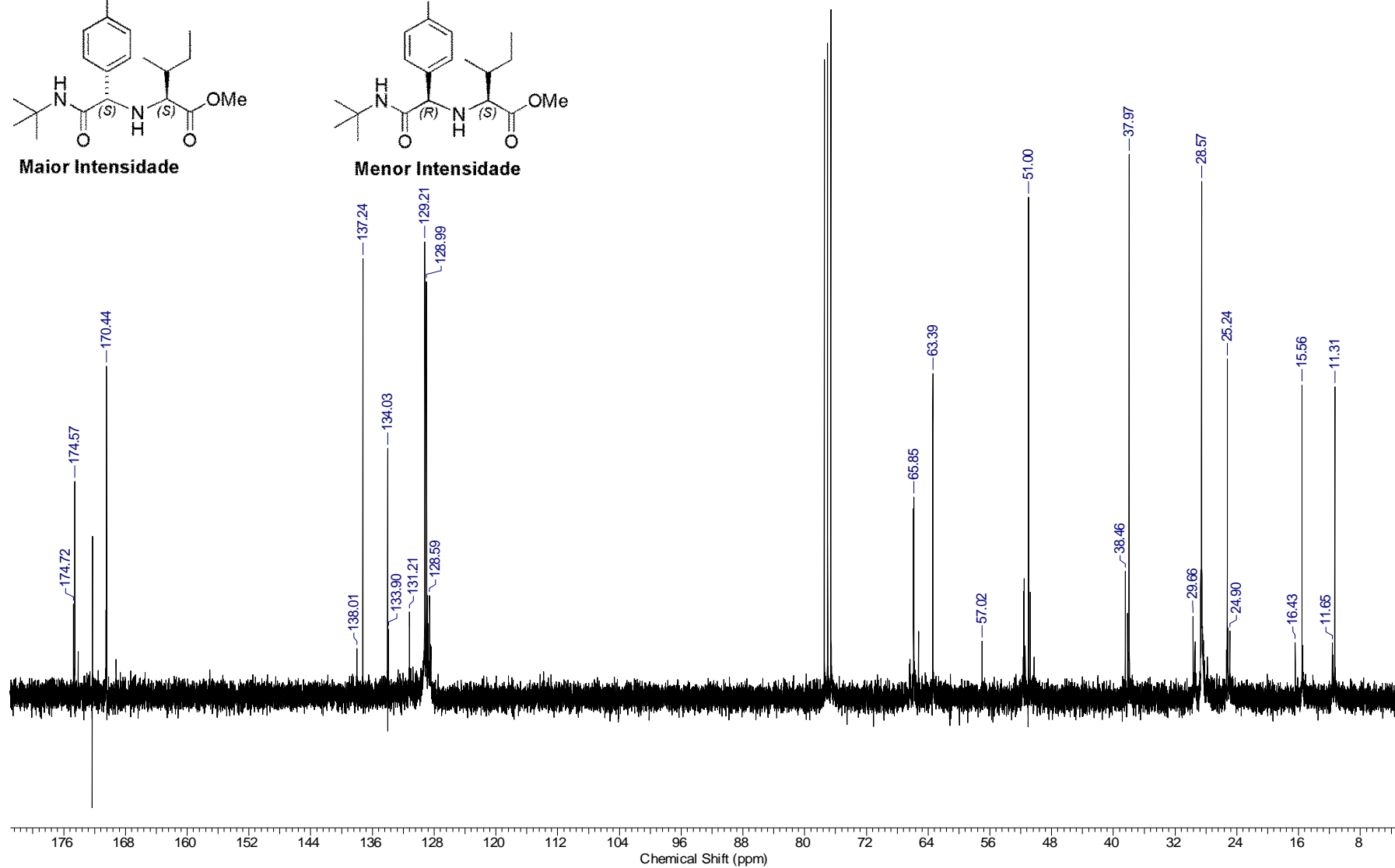
Espectro E-12.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **86** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



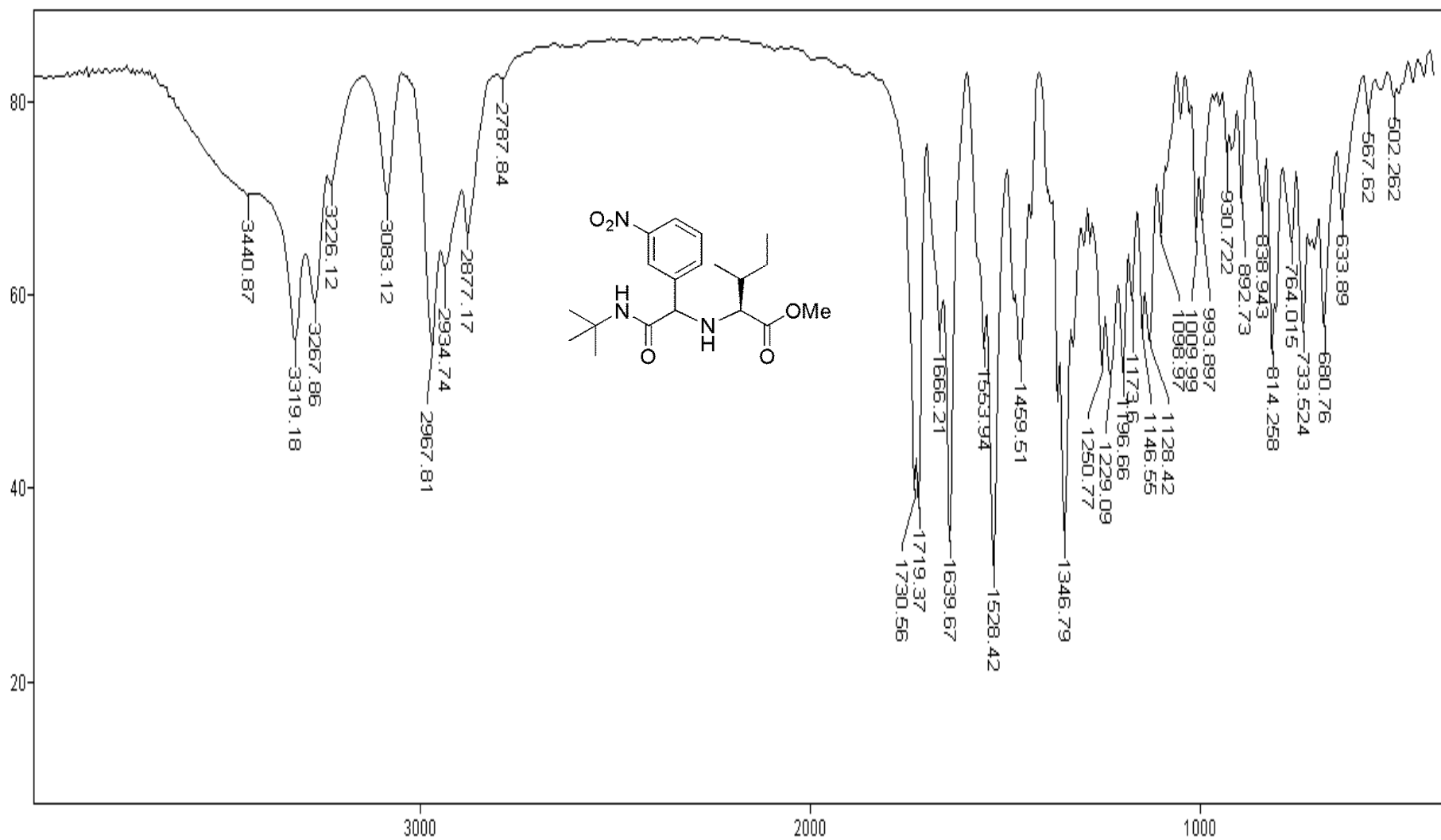
Maior Intensidade



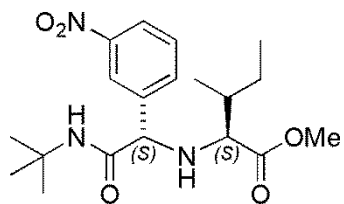
Menor Intensidade



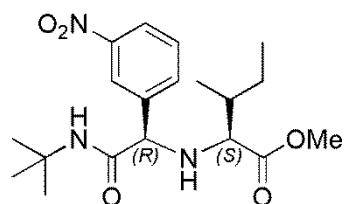
Espectro E-12.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **86** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



Espectro E-13.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **87** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).

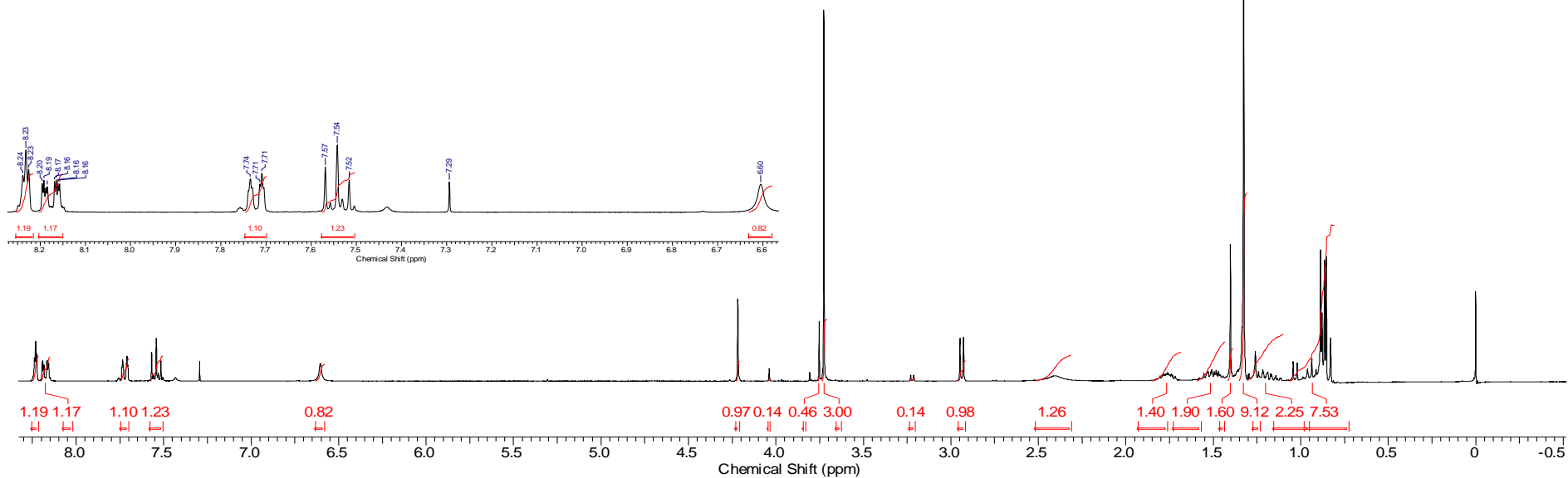


Maior Intensidade

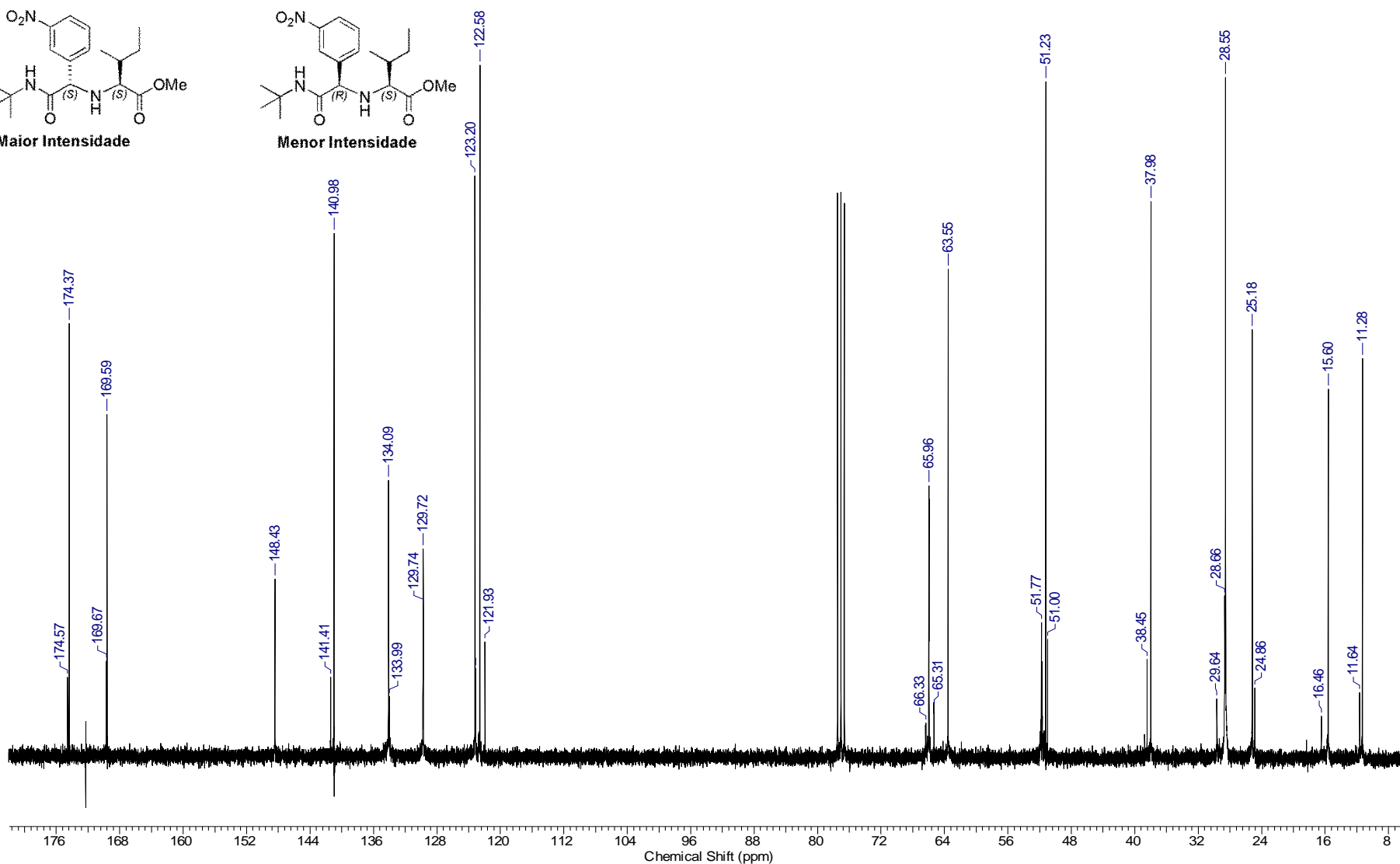
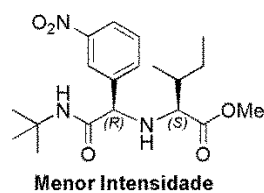
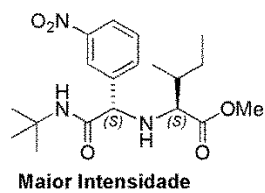


Menor Intensidade

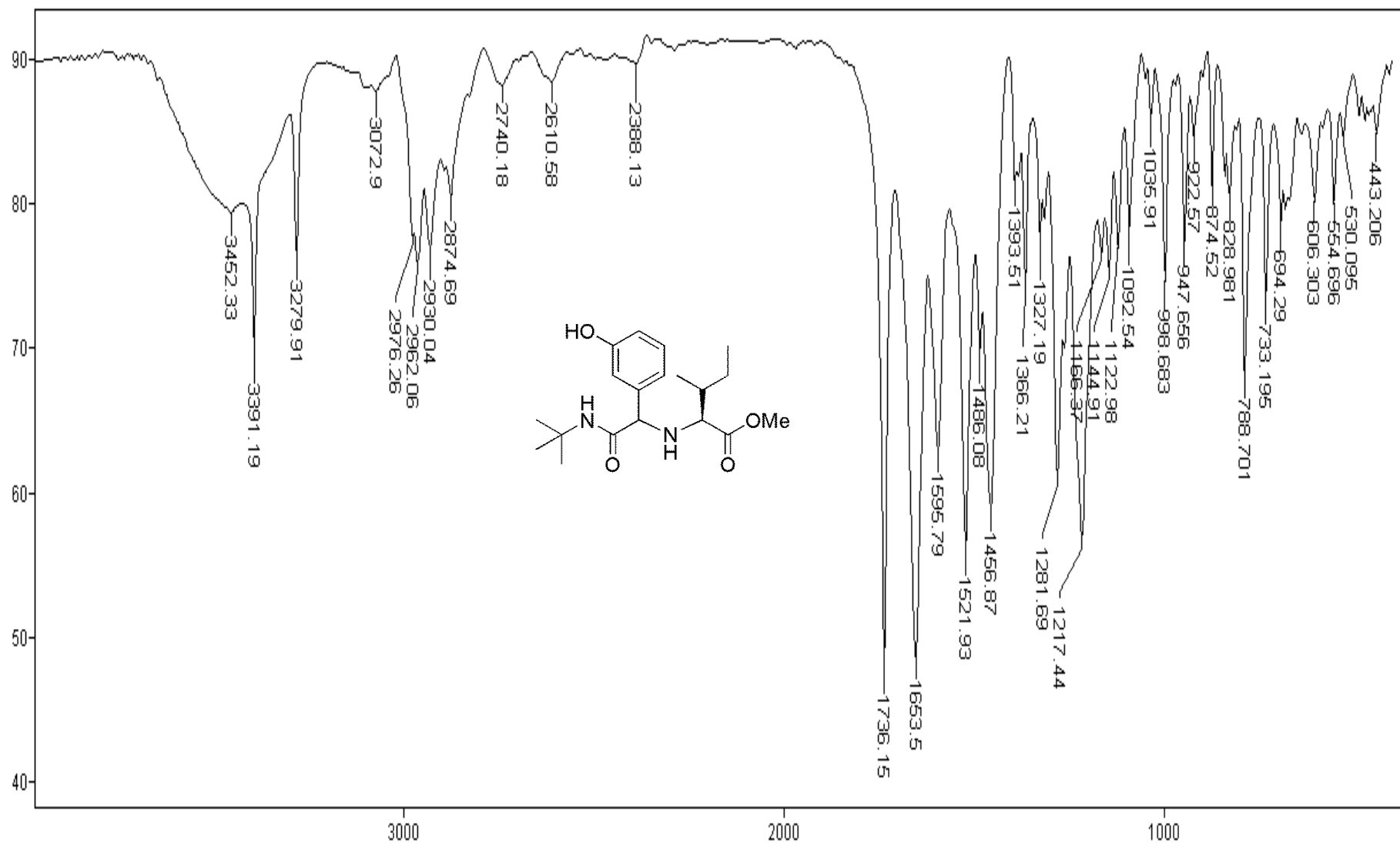
2014-03H-FAV-312.esp



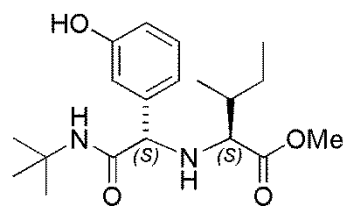
Espectro E-13.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **87** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



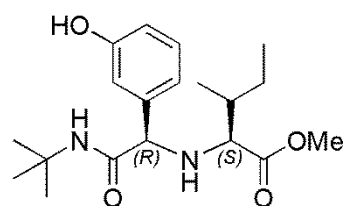
Espectro E-13.3 – (RMN de ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) – Composto **87** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



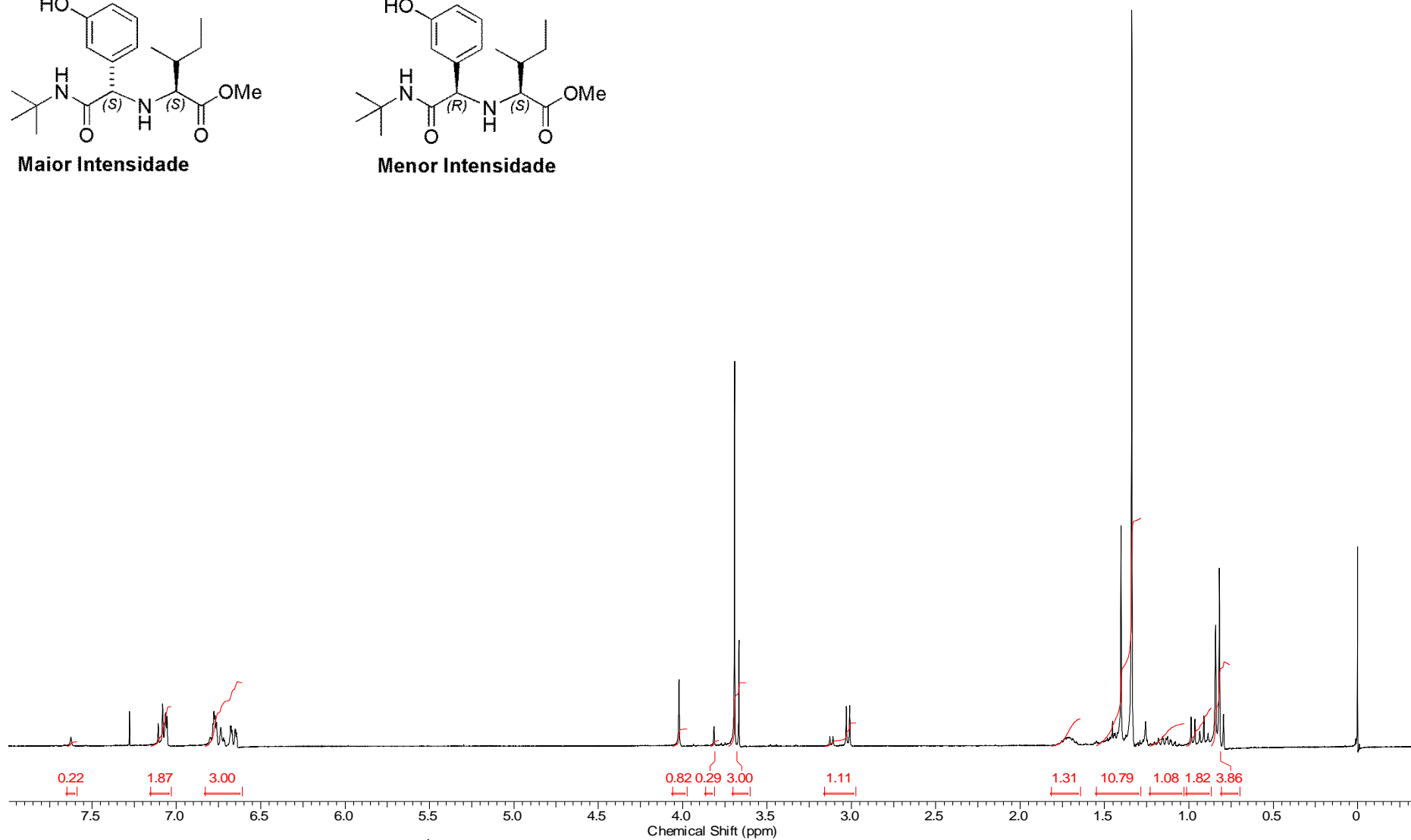
Espectro E-14.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **88** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



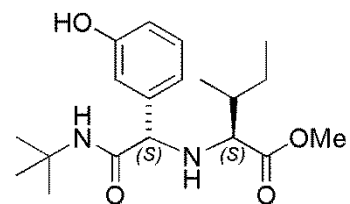
Maior Intensidade



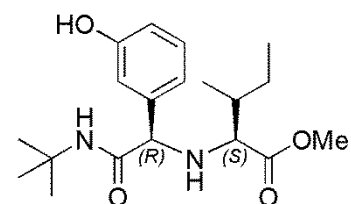
Menor Intensidade



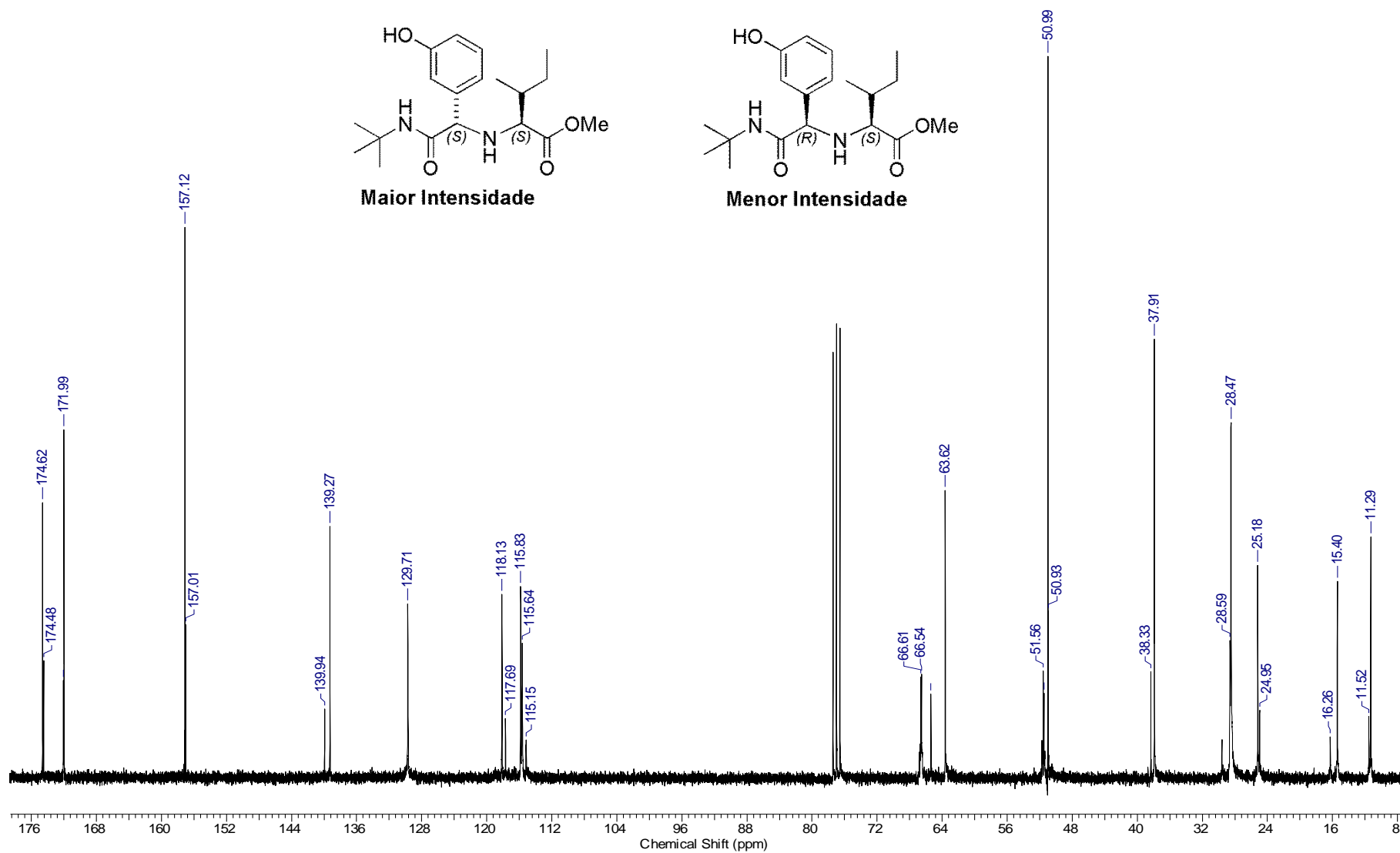
Espectro E-14.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **88** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



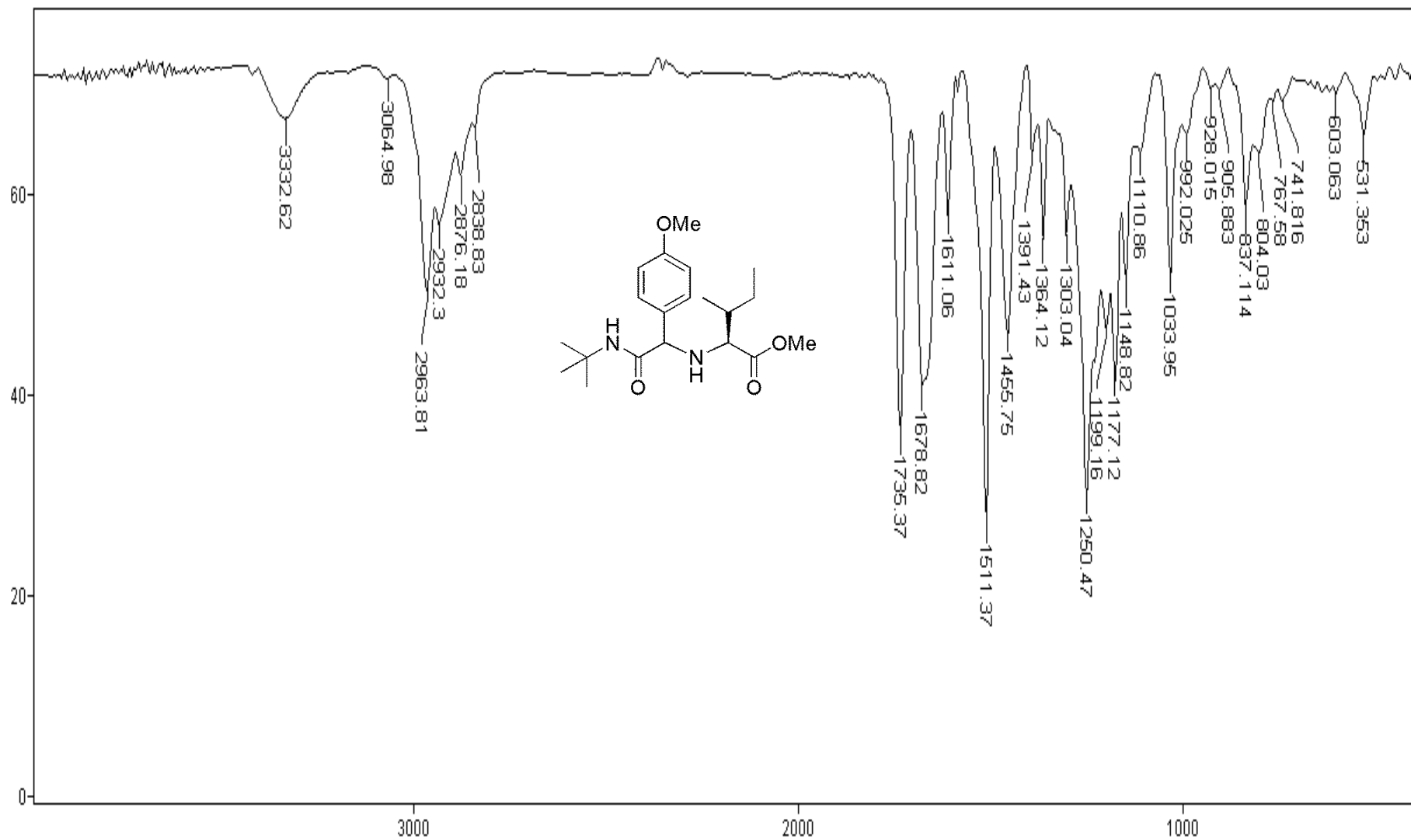
Maior Intensidade



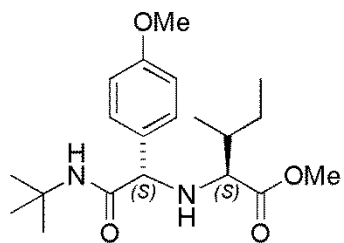
Menor Intensidade



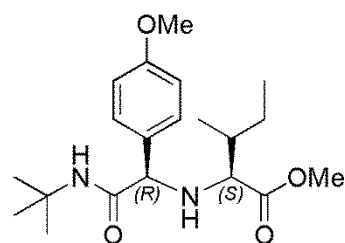
Espectro E-14.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **88** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



Espectro E-15.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **89** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).

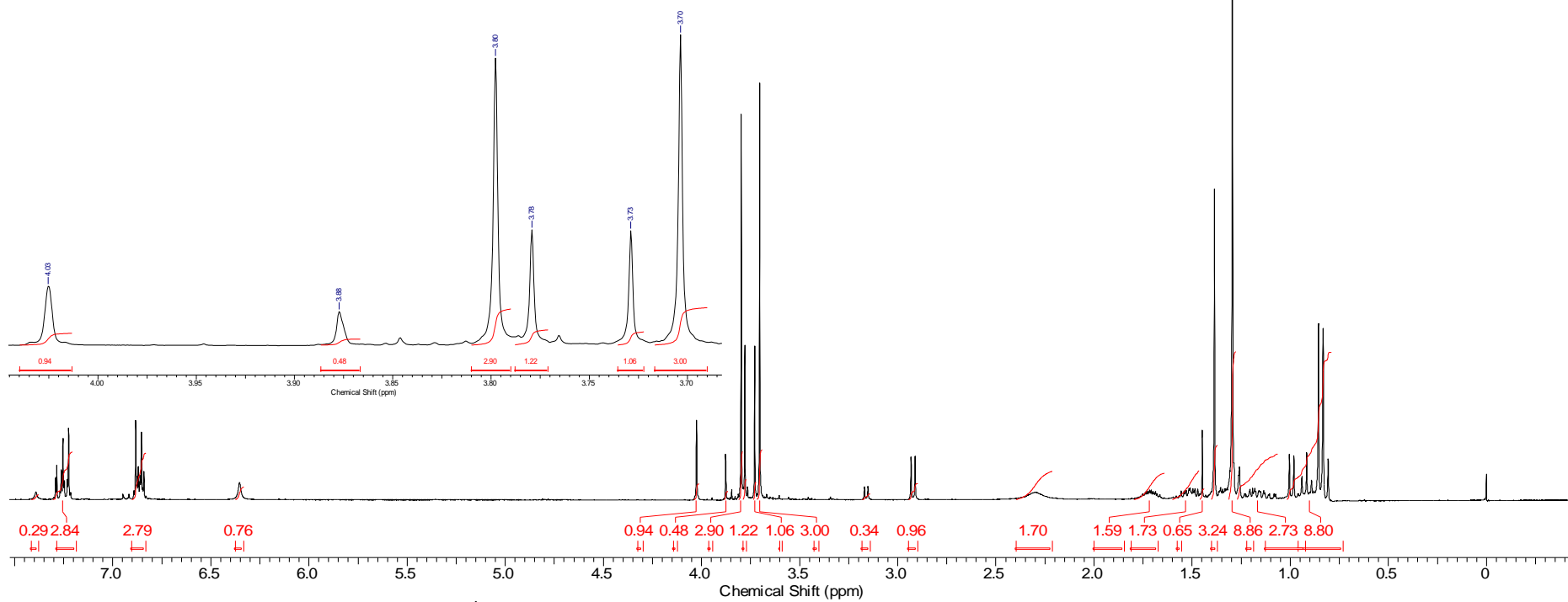


Maior Intensidade

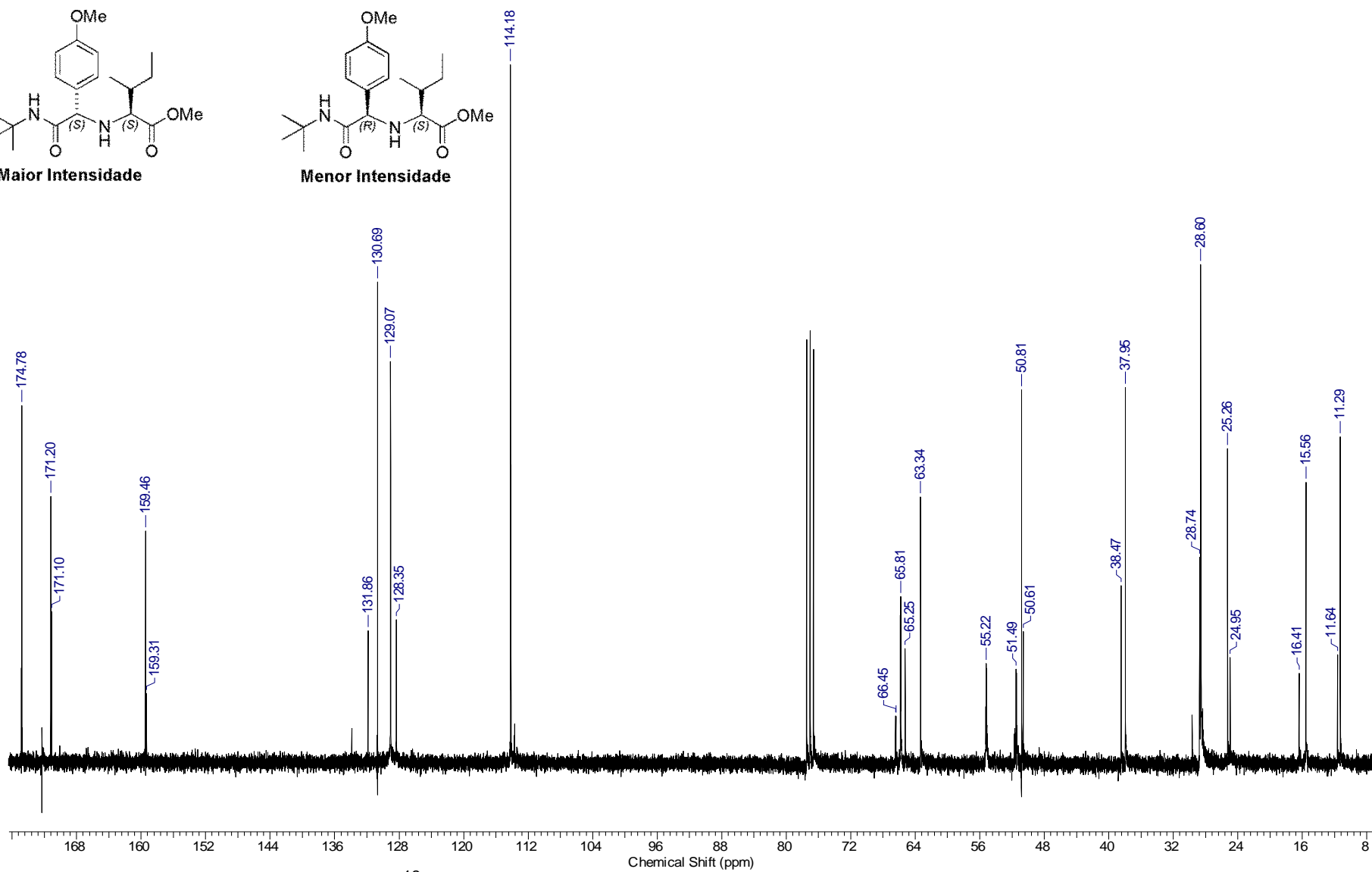
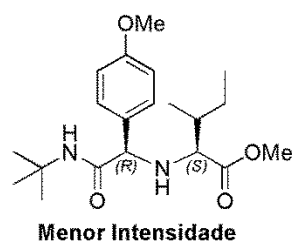
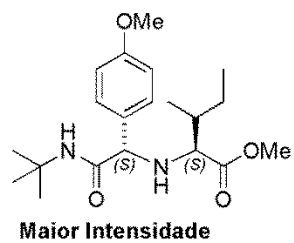


Menor Intensidade

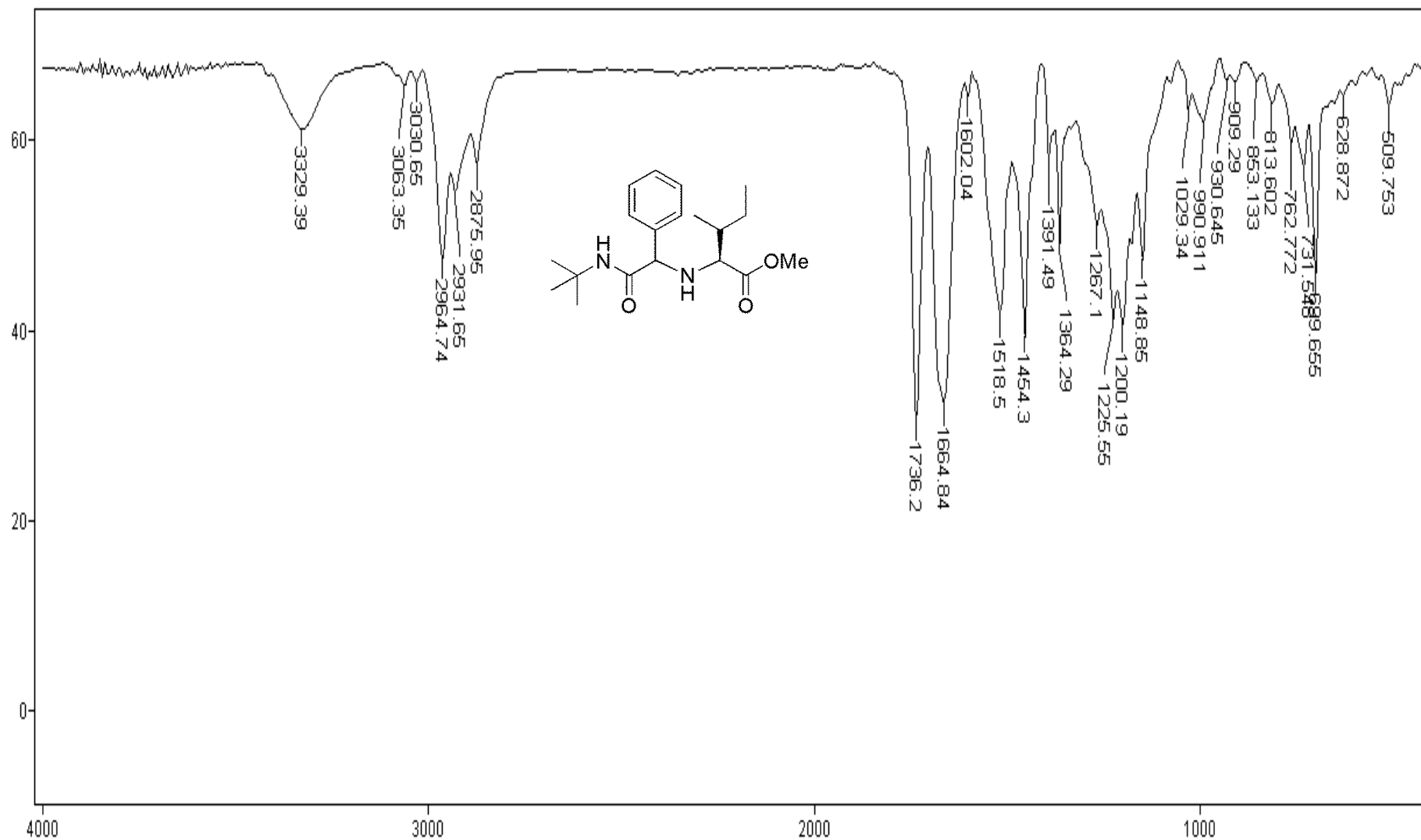
2014-03H-FAV-311.asp



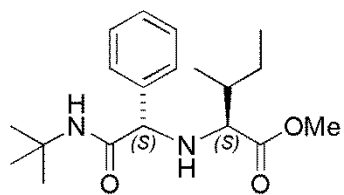
Espectro E-15.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **89 – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).**



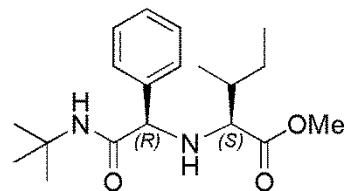
Espectro E-15.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **89** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



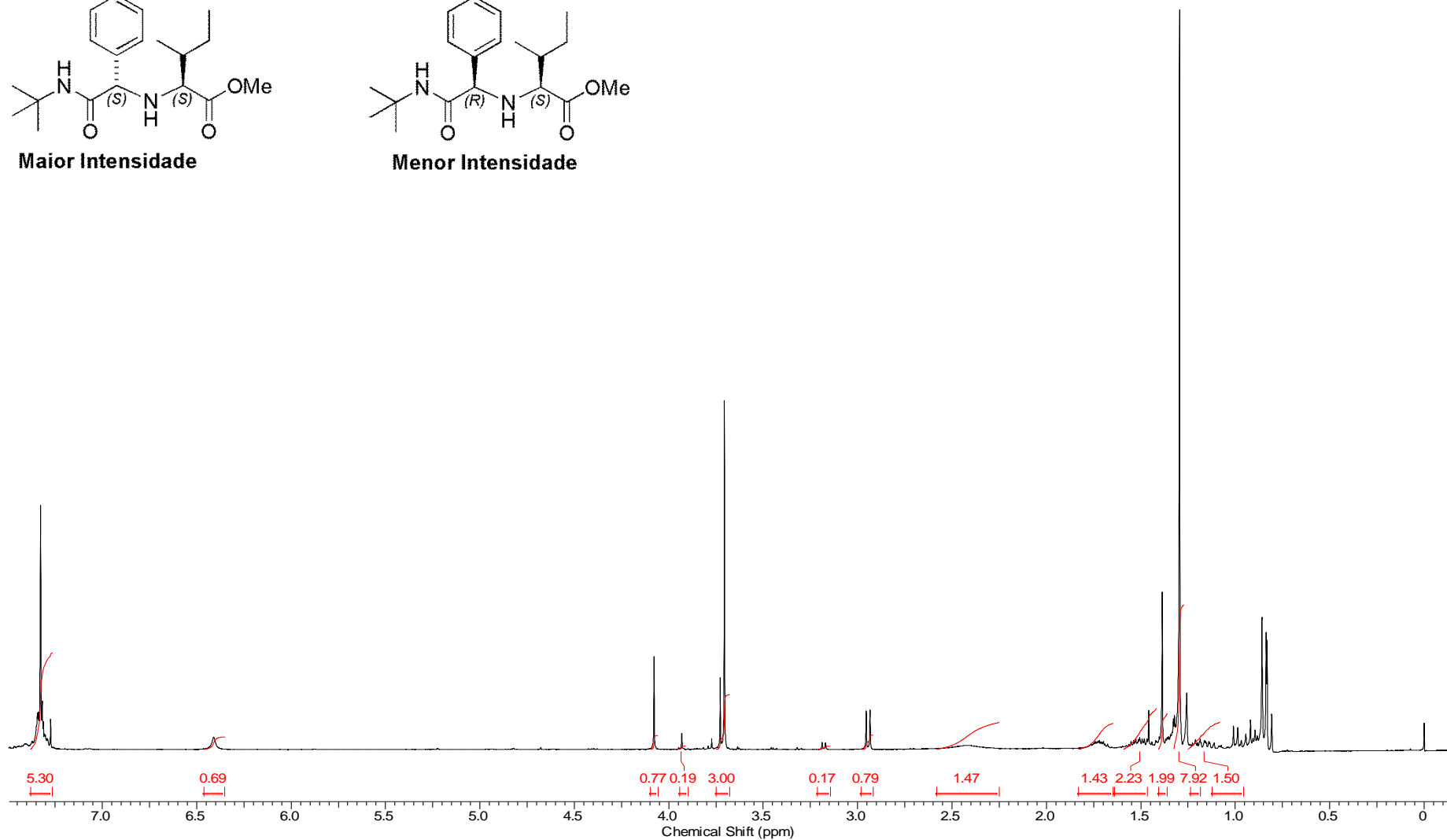
Espectro E-16.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **90** - Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S).



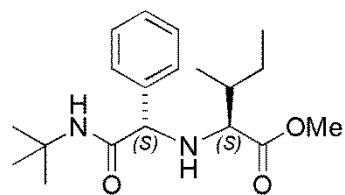
Maior Intensidade



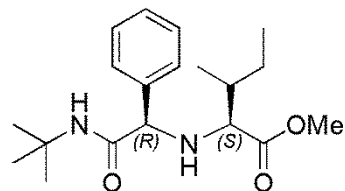
Menor Intensidade



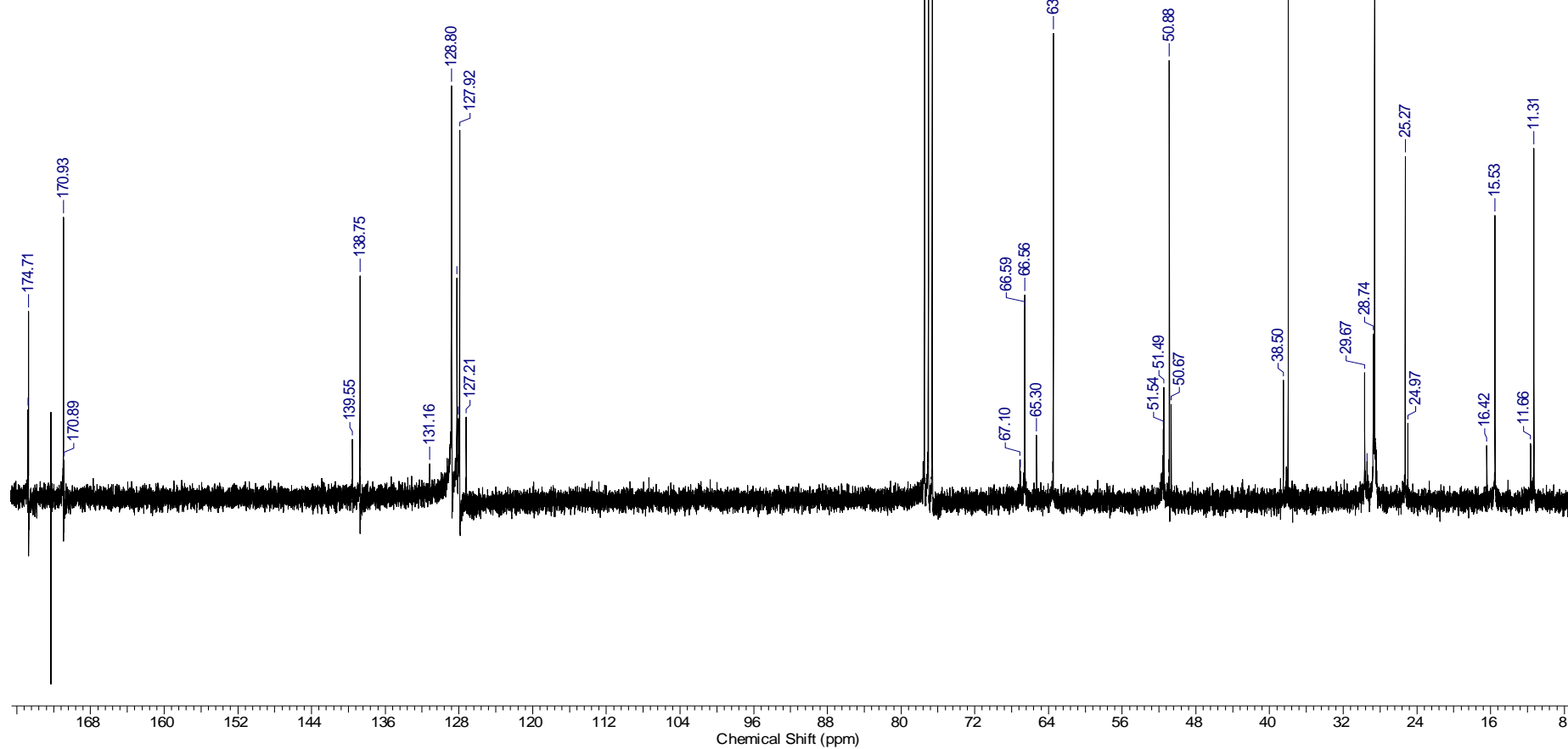
Espectro E-16.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **90** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



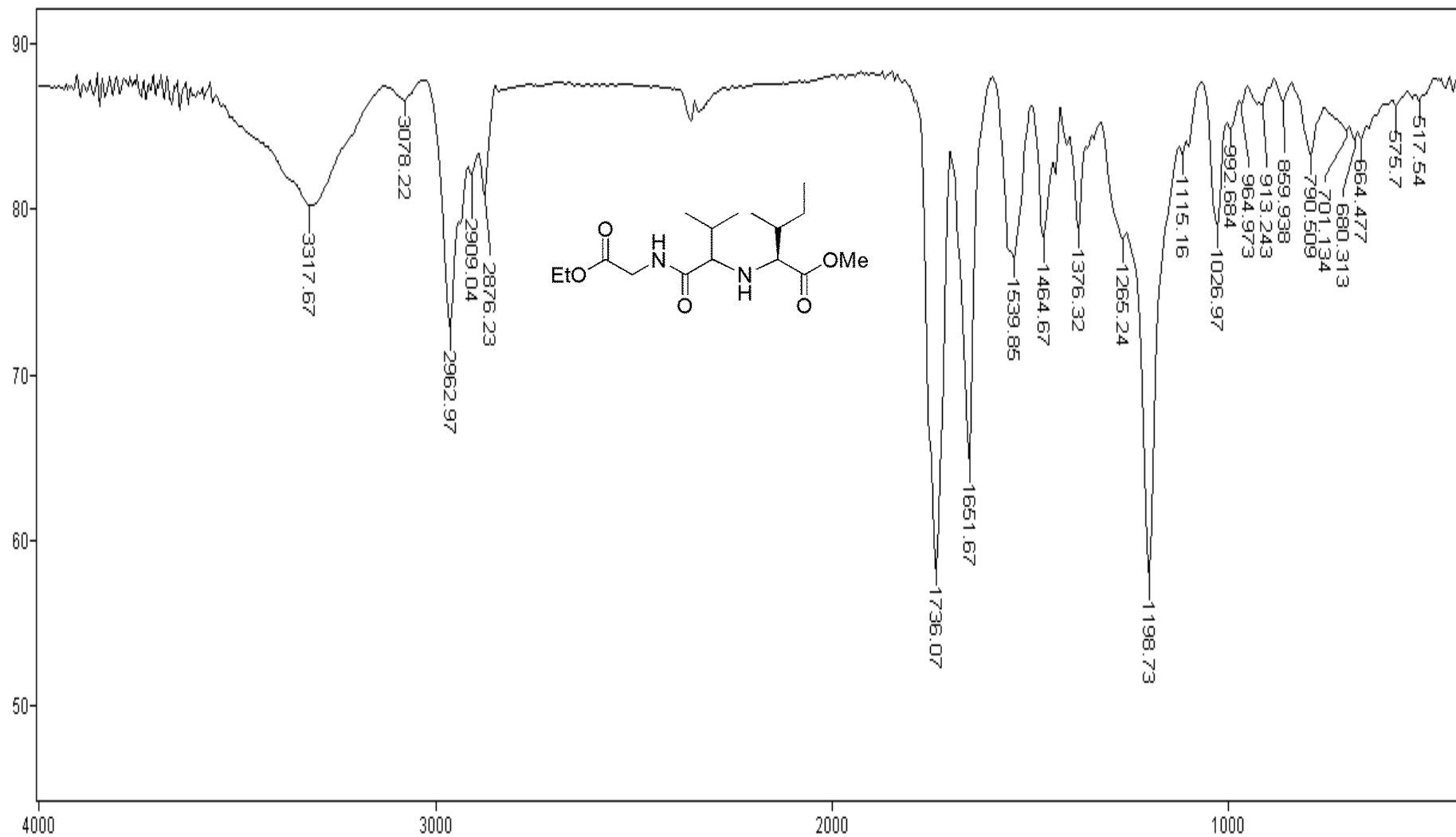
Maior Intensidade



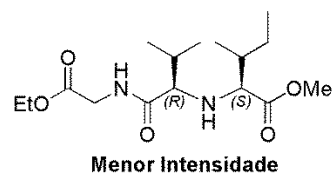
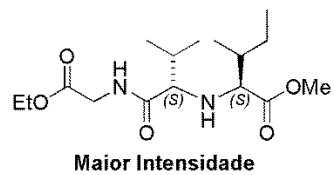
Menor Intensidade



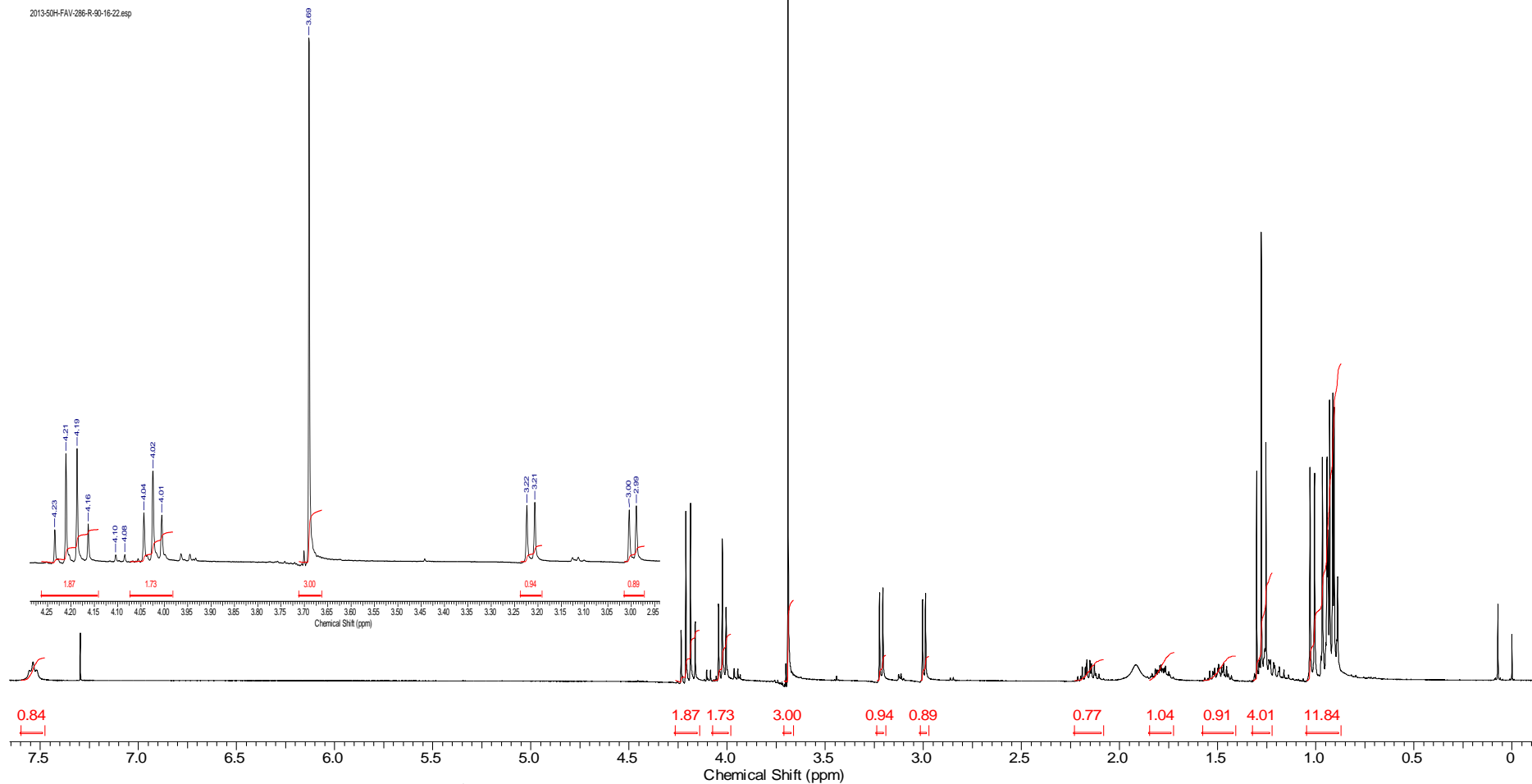
Espectro E-16.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **90** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



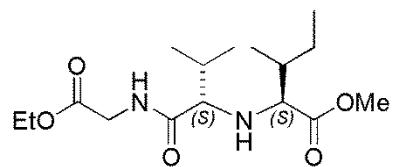
Espectro E-17.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **91** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



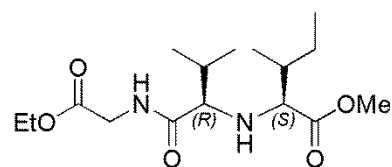
2013-50HFAV-286-R-90-16-22.esp



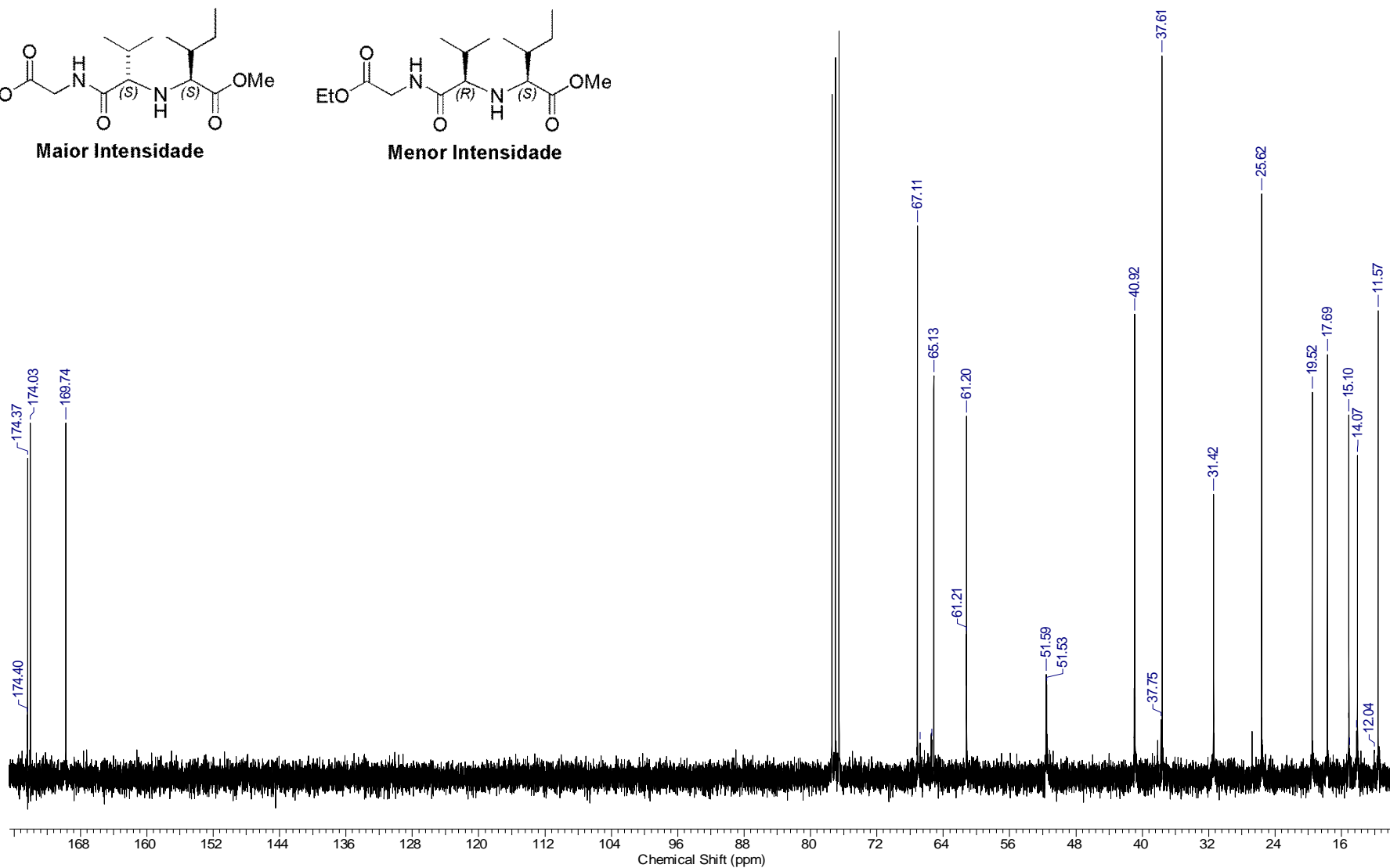
Espectro E-17.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **91** – Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S).



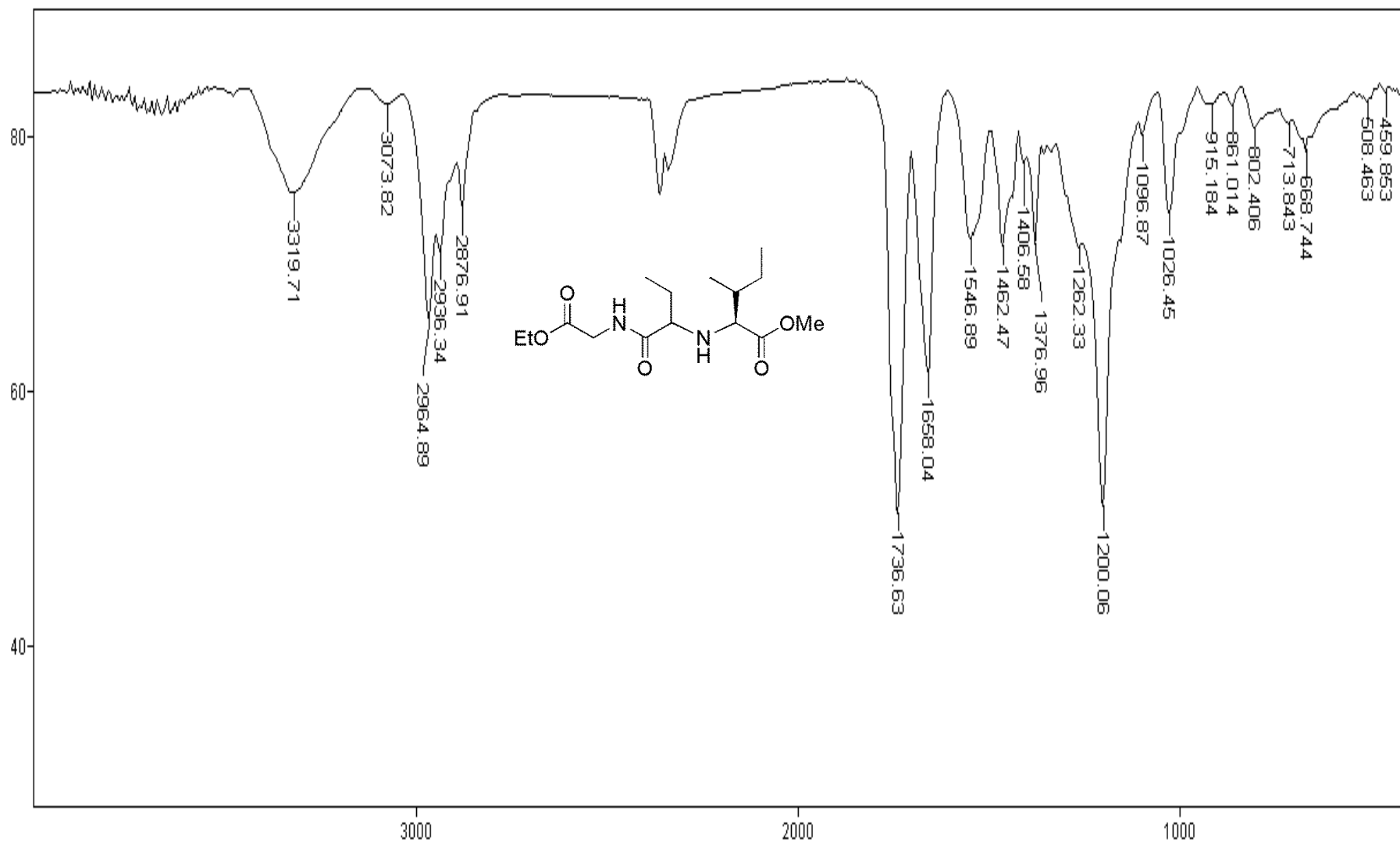
Maior Intensidade



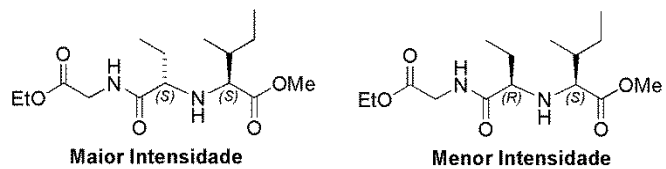
Menor Intensidade



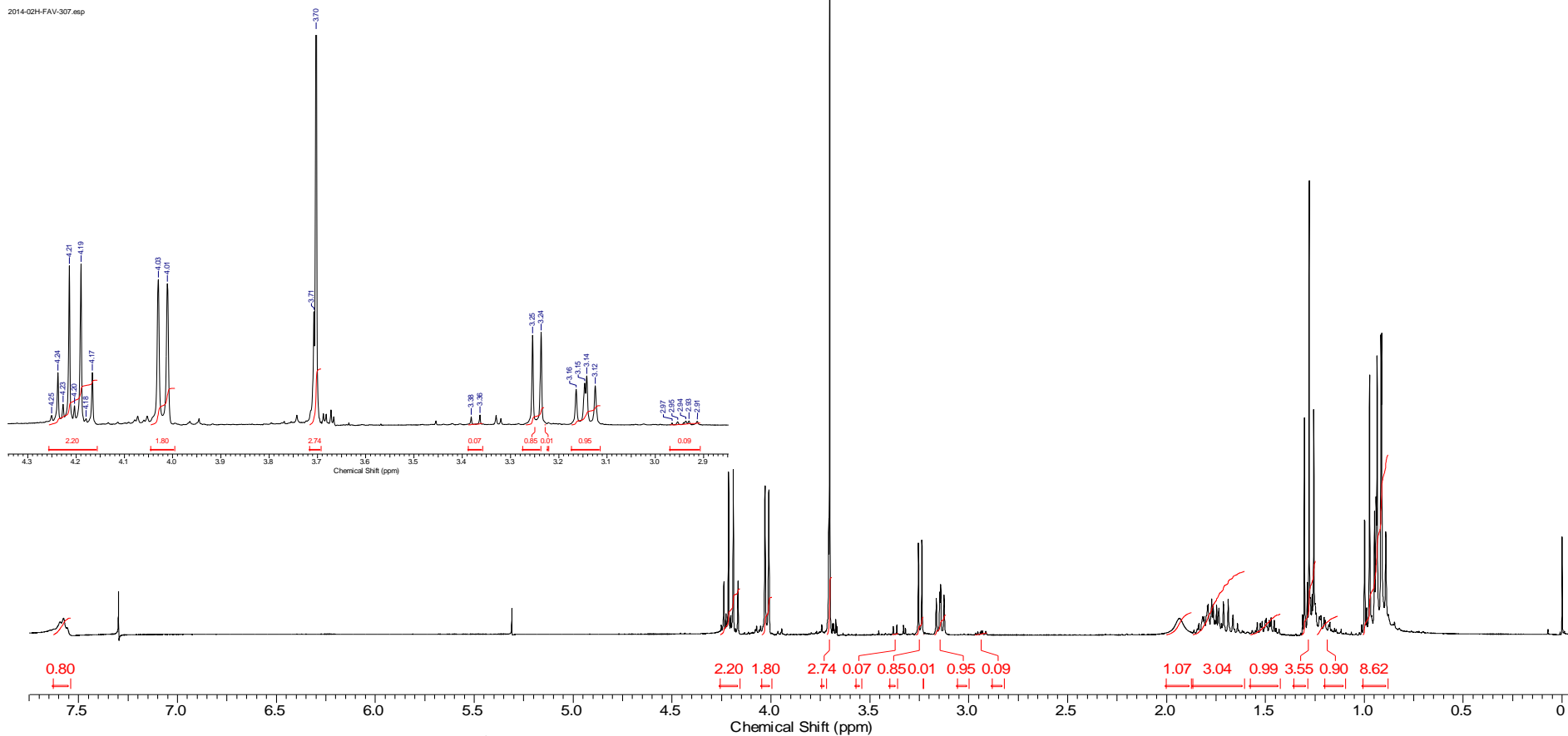
Espectro E-17.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **91** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



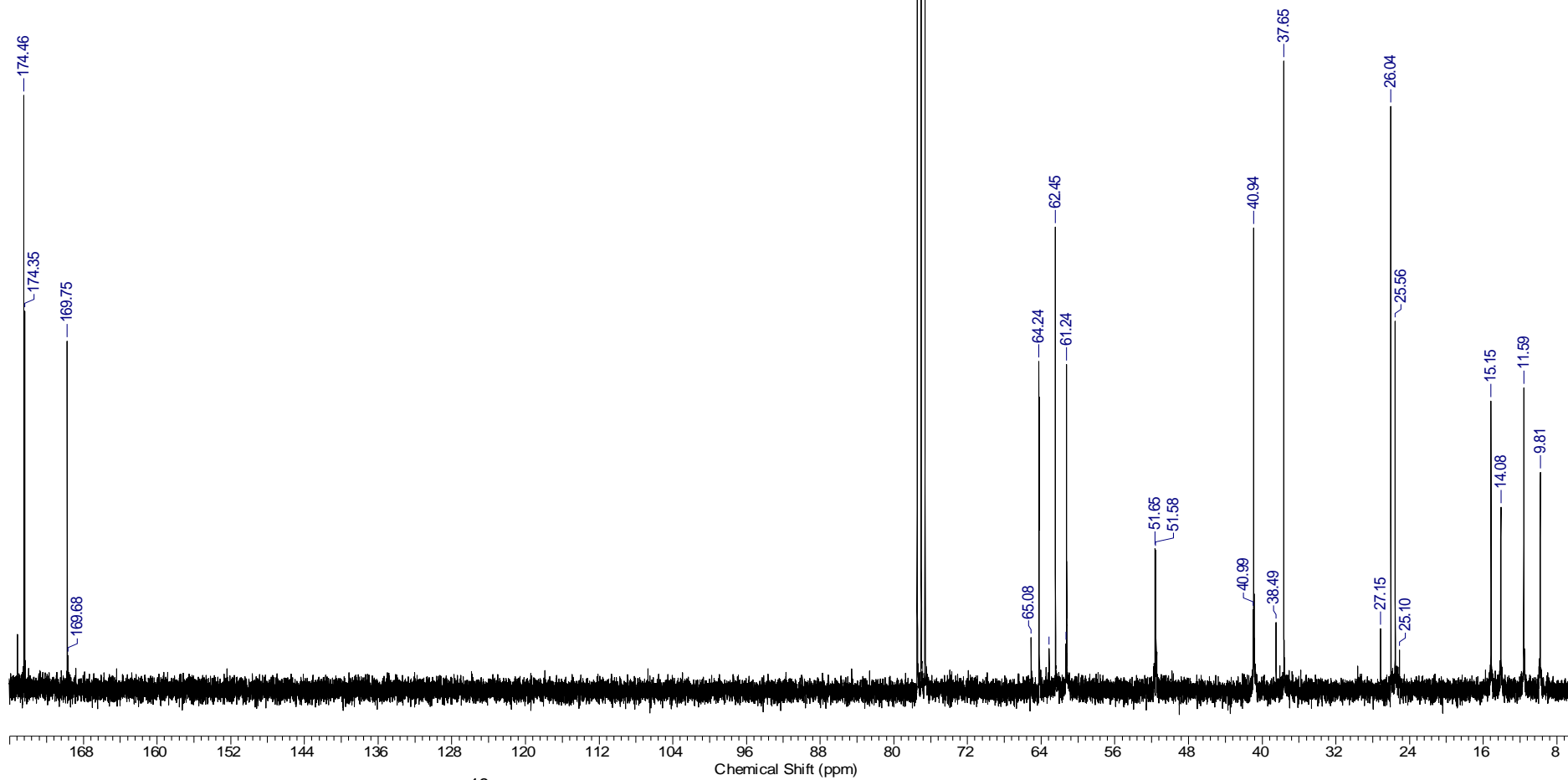
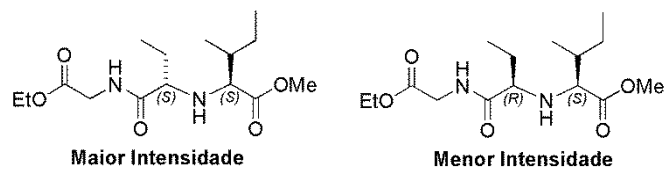
Espectro E-18.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **92** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



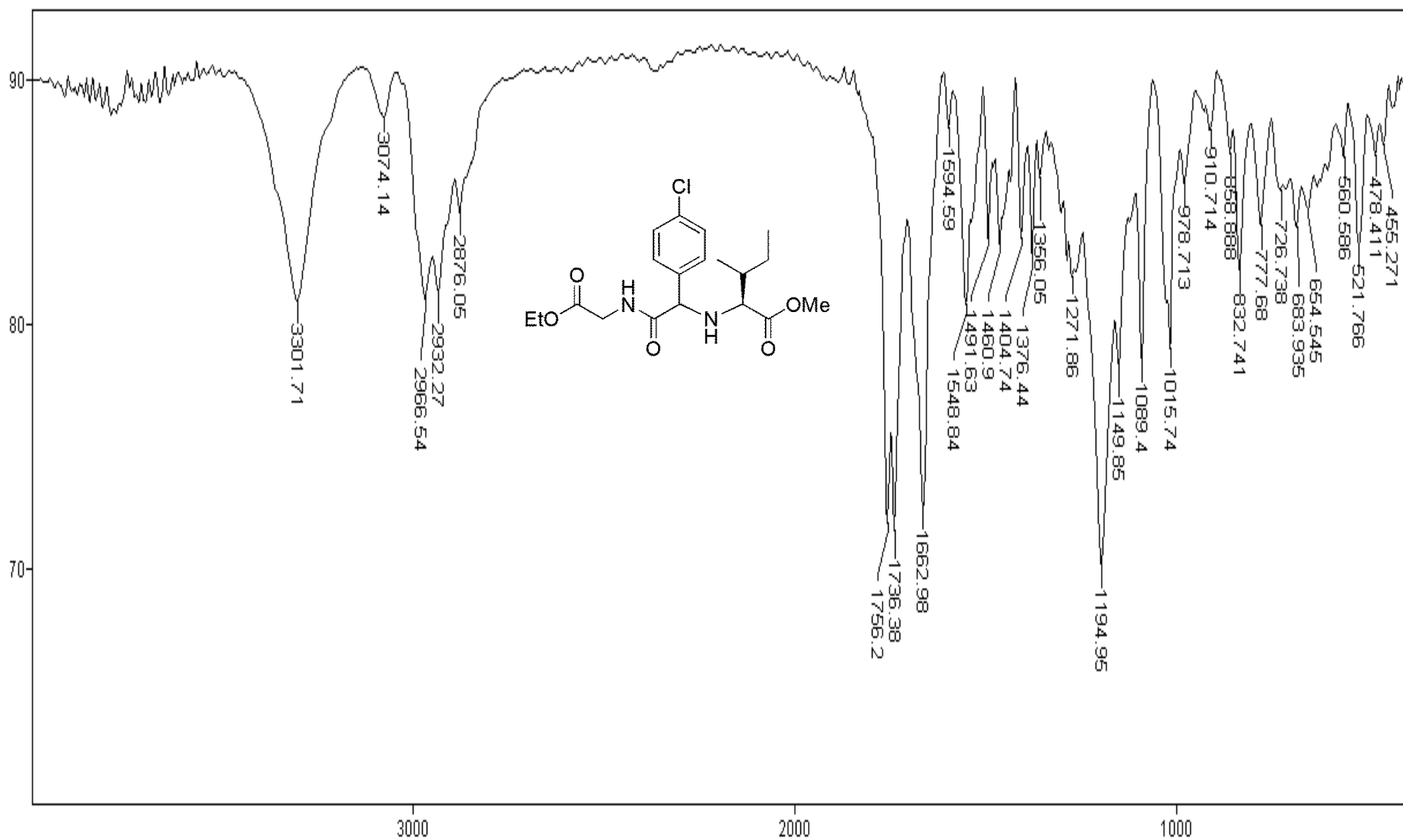
2014-02H-FAV-307.esp



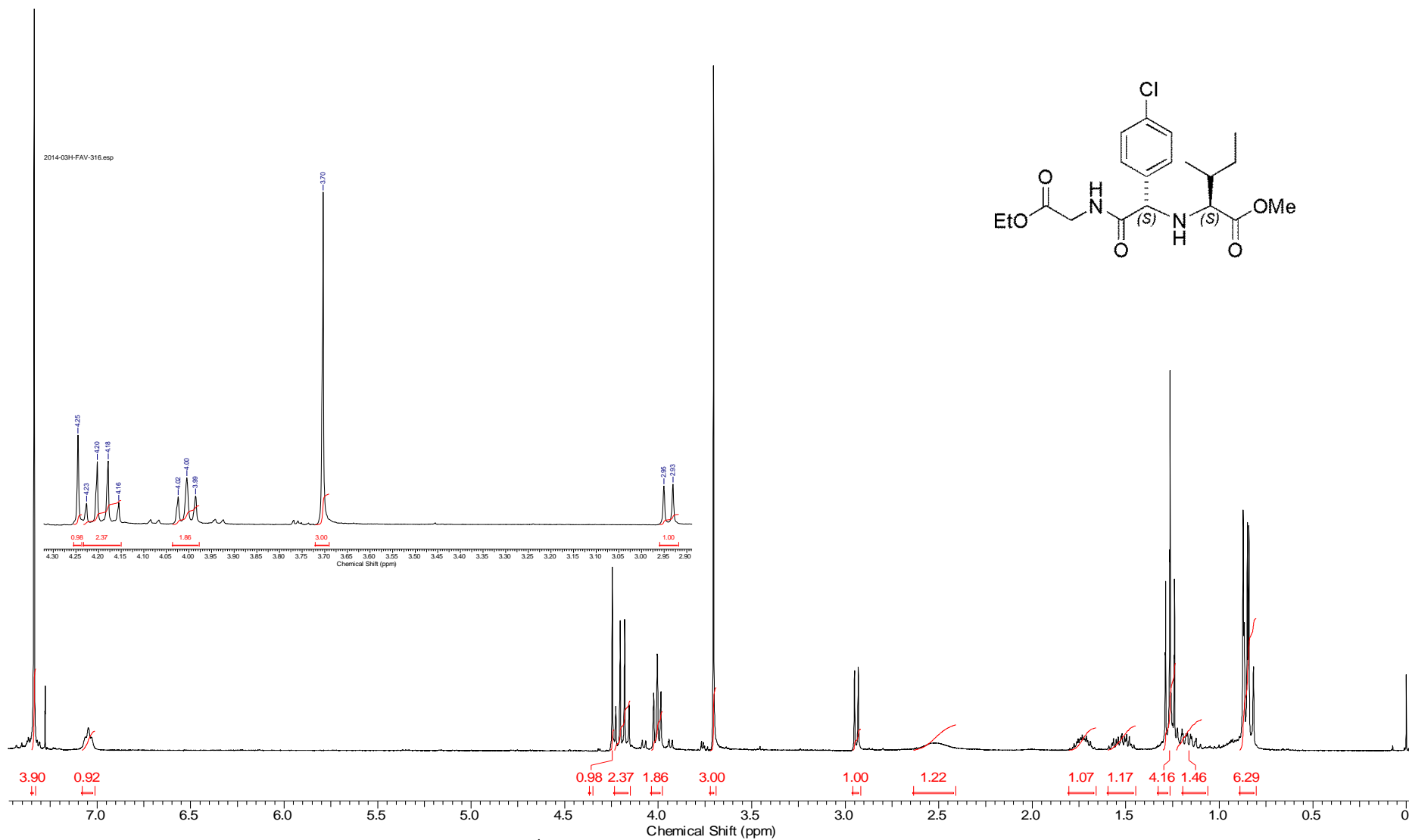
Espectro E-18.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **92** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



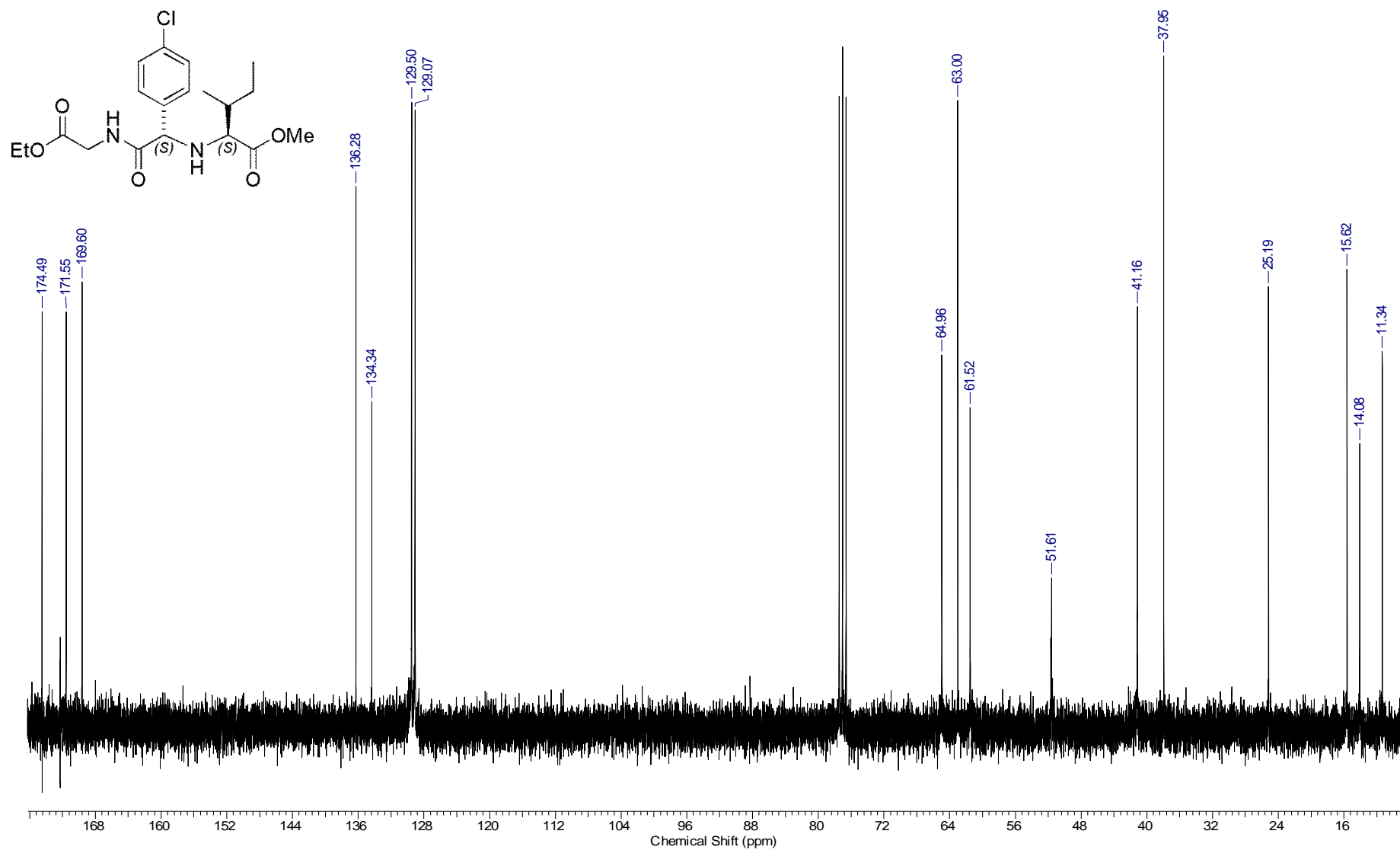
Espectro E-18.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **92** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



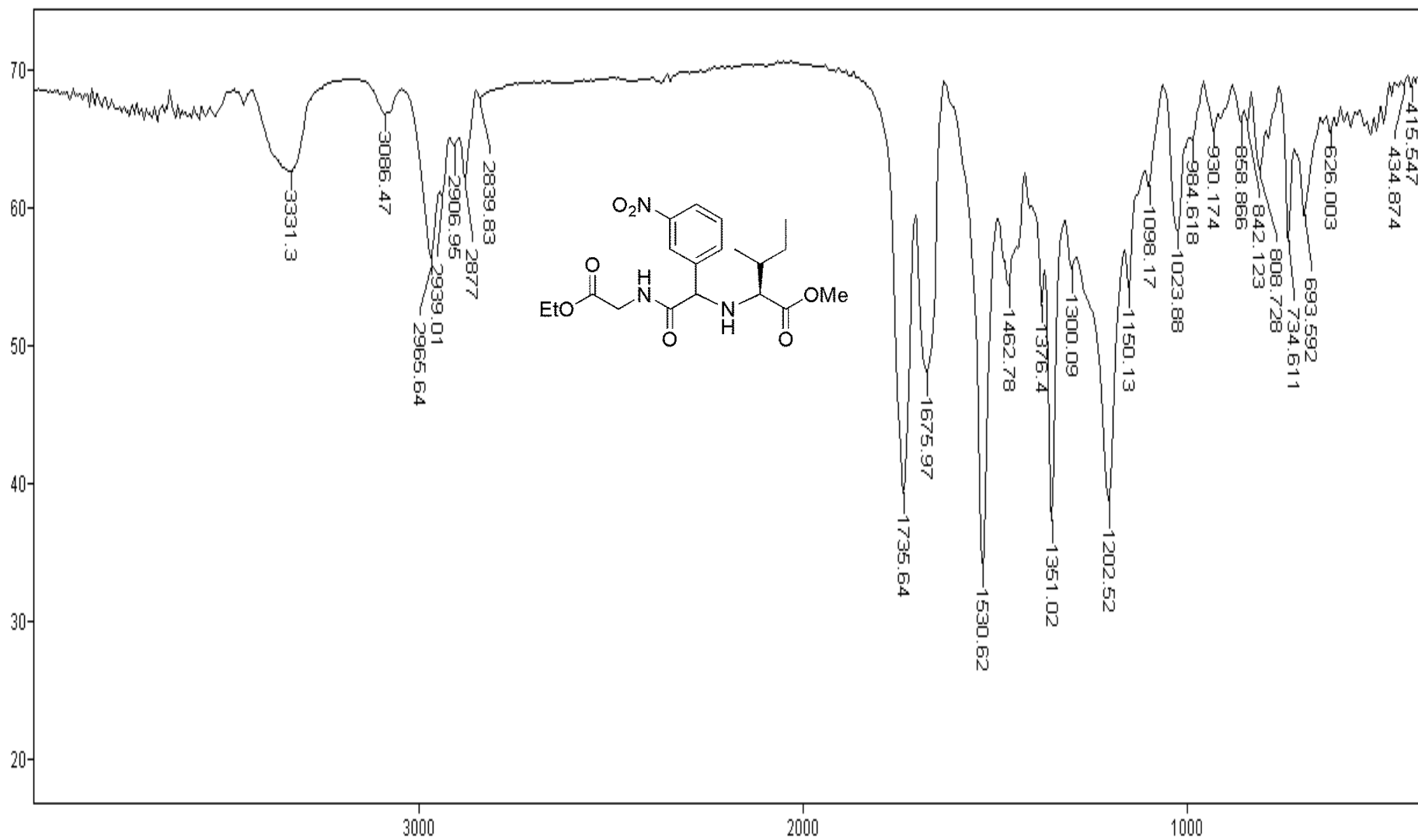
Espectro E-19.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **93** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



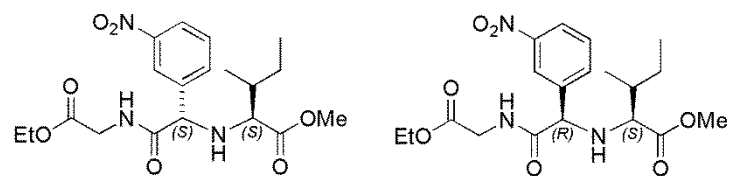
Espectro E-19.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **93** – Diastereoisomero (S,S)



Espectro E-19.3 – (RMN de ¹³C, 75 MHz, CDCl₃) – Composto **93** – Diastereoisomero (S,S).



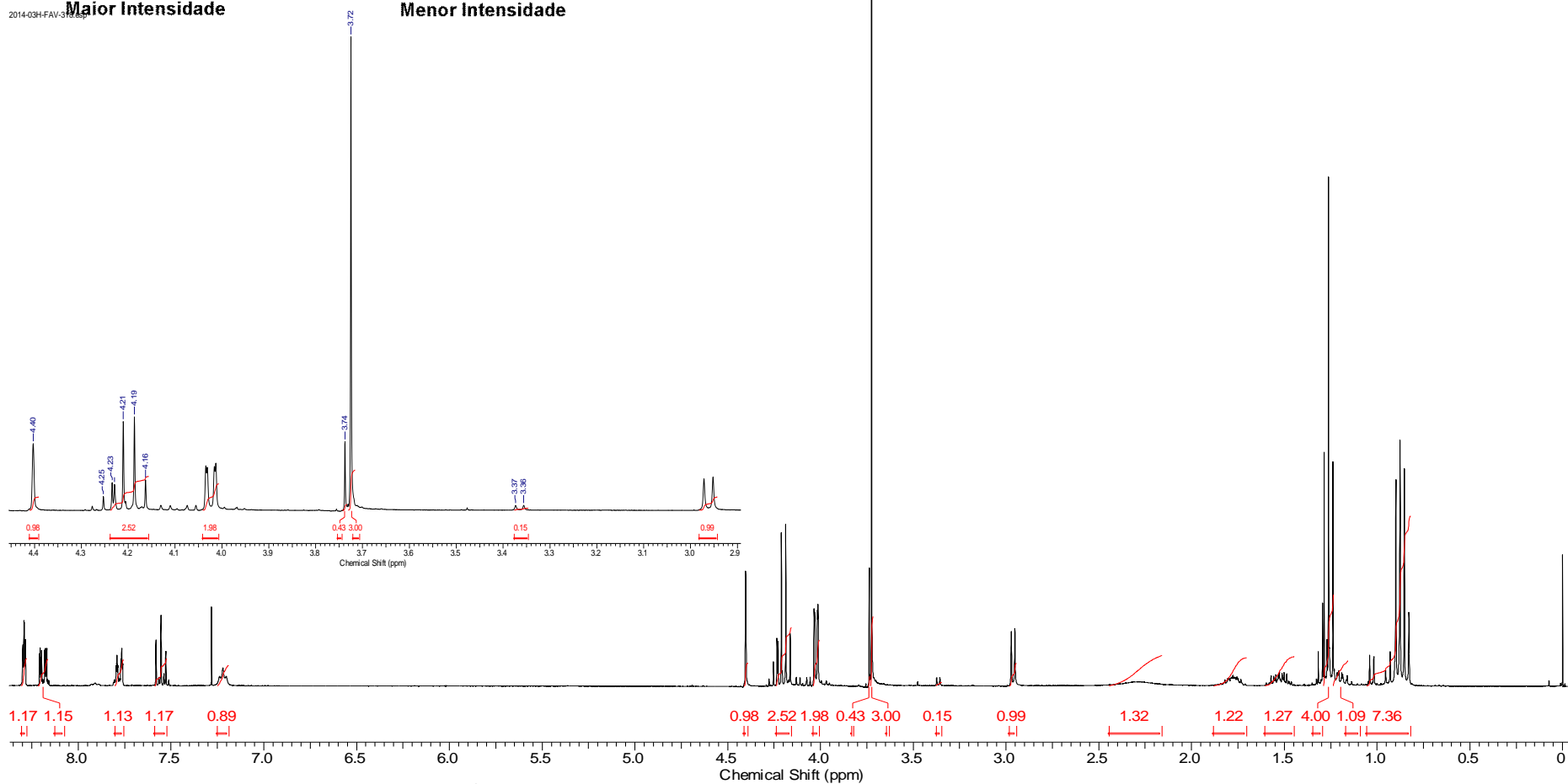
Espectro E-20.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **94** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



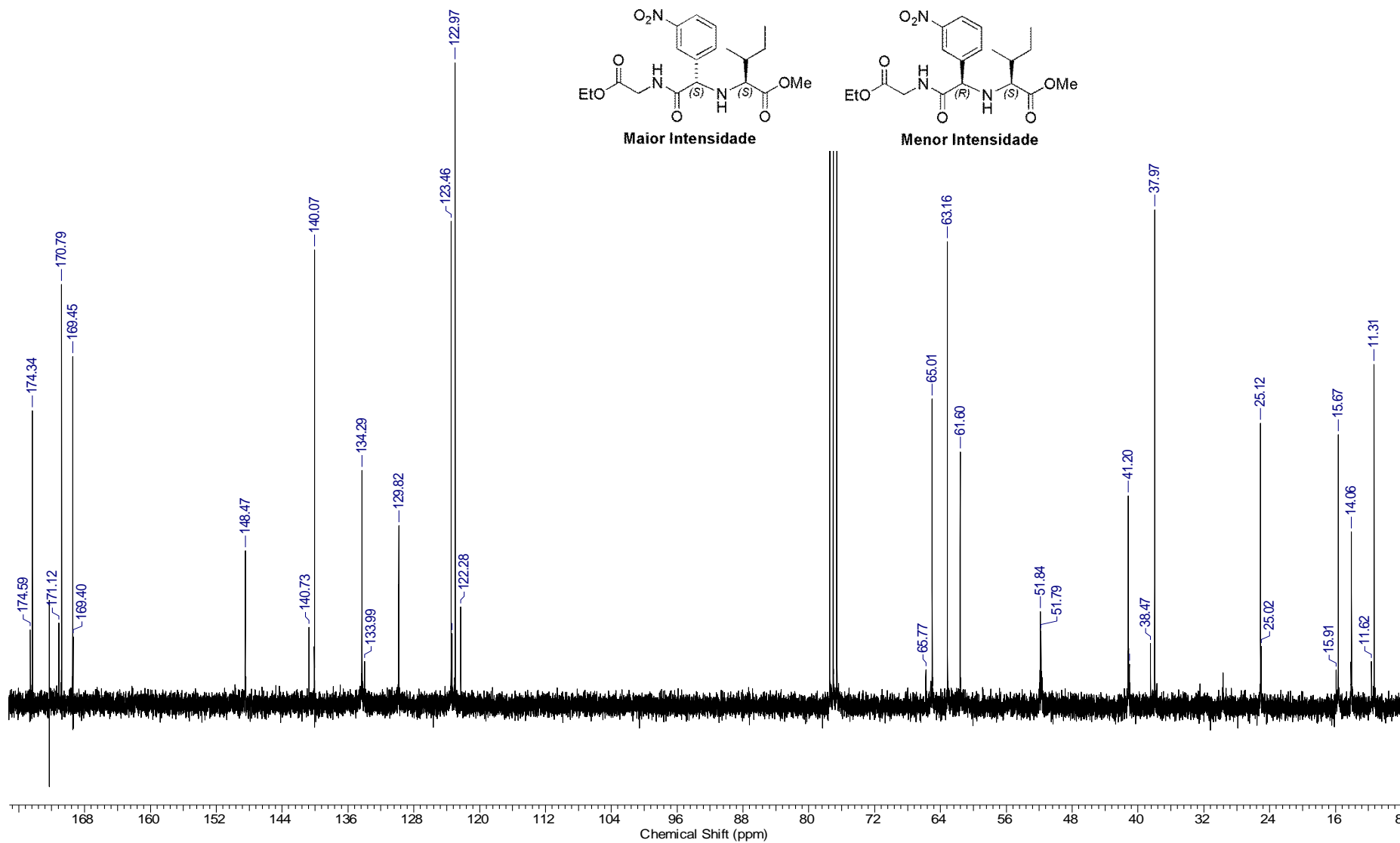
2014-03H-FAV-3111

Maior Intensidade

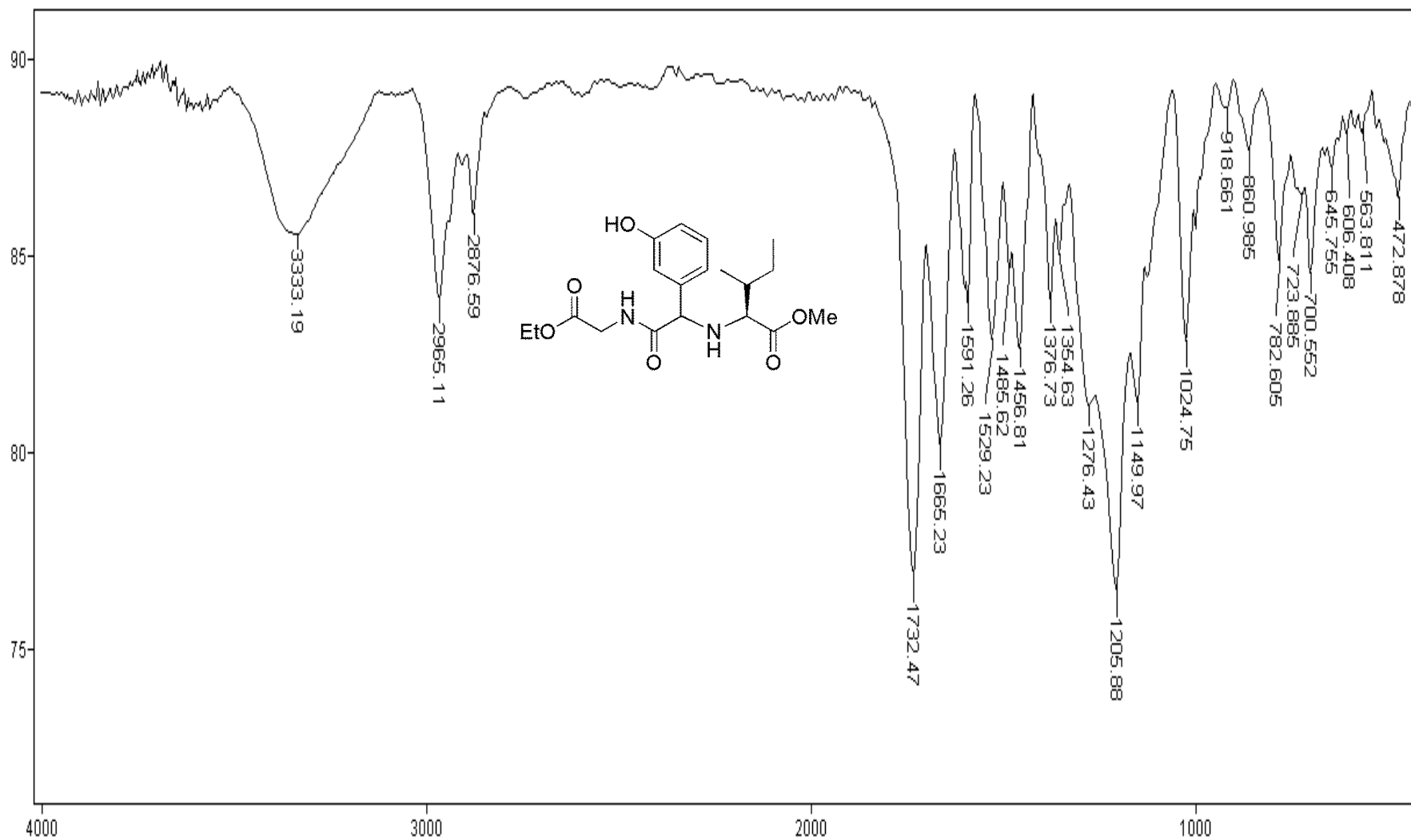
Menor Intensidade



Espectro E-20.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **94 – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).**

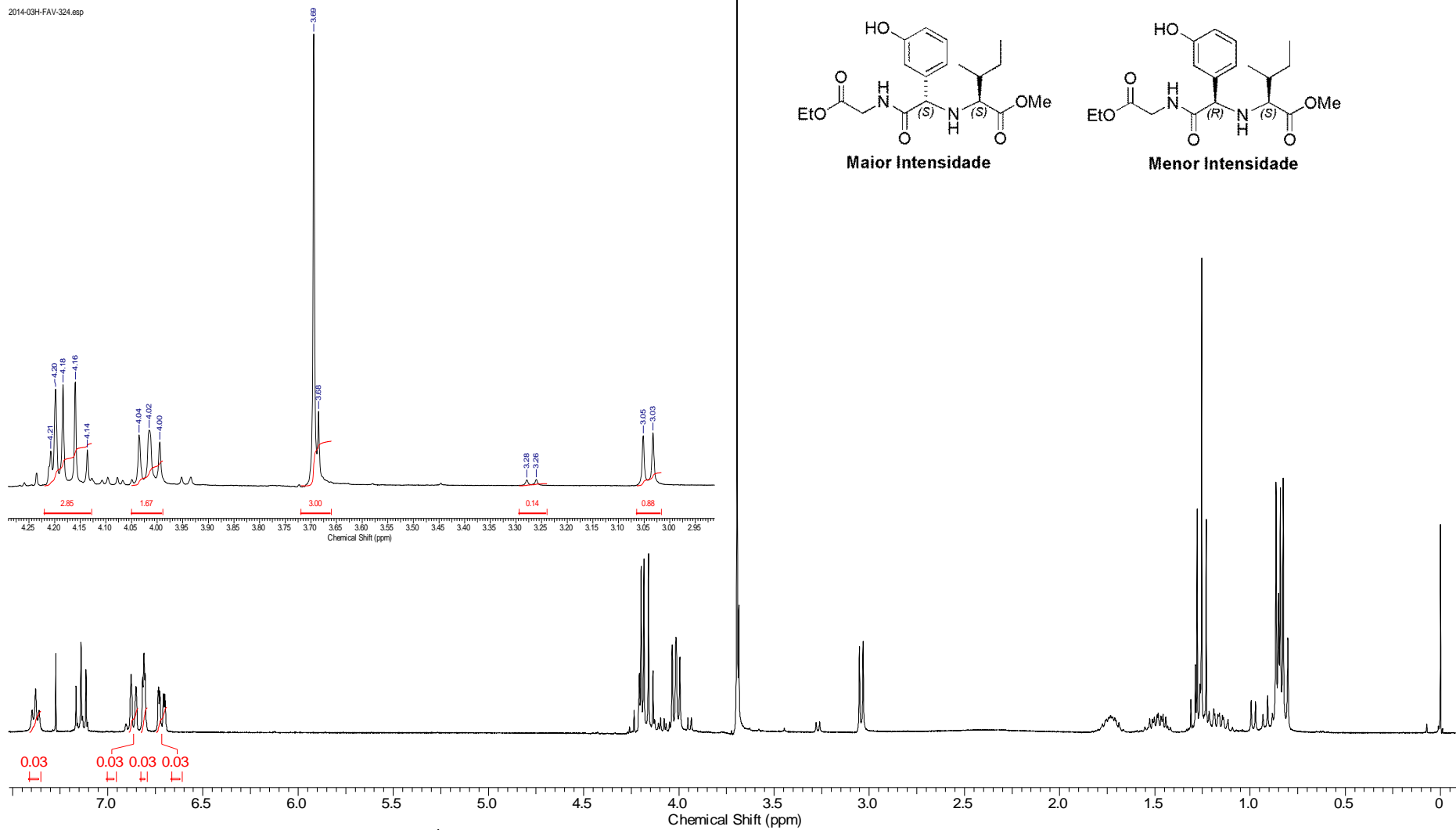


Espectro E-20.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **94** – Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S) .

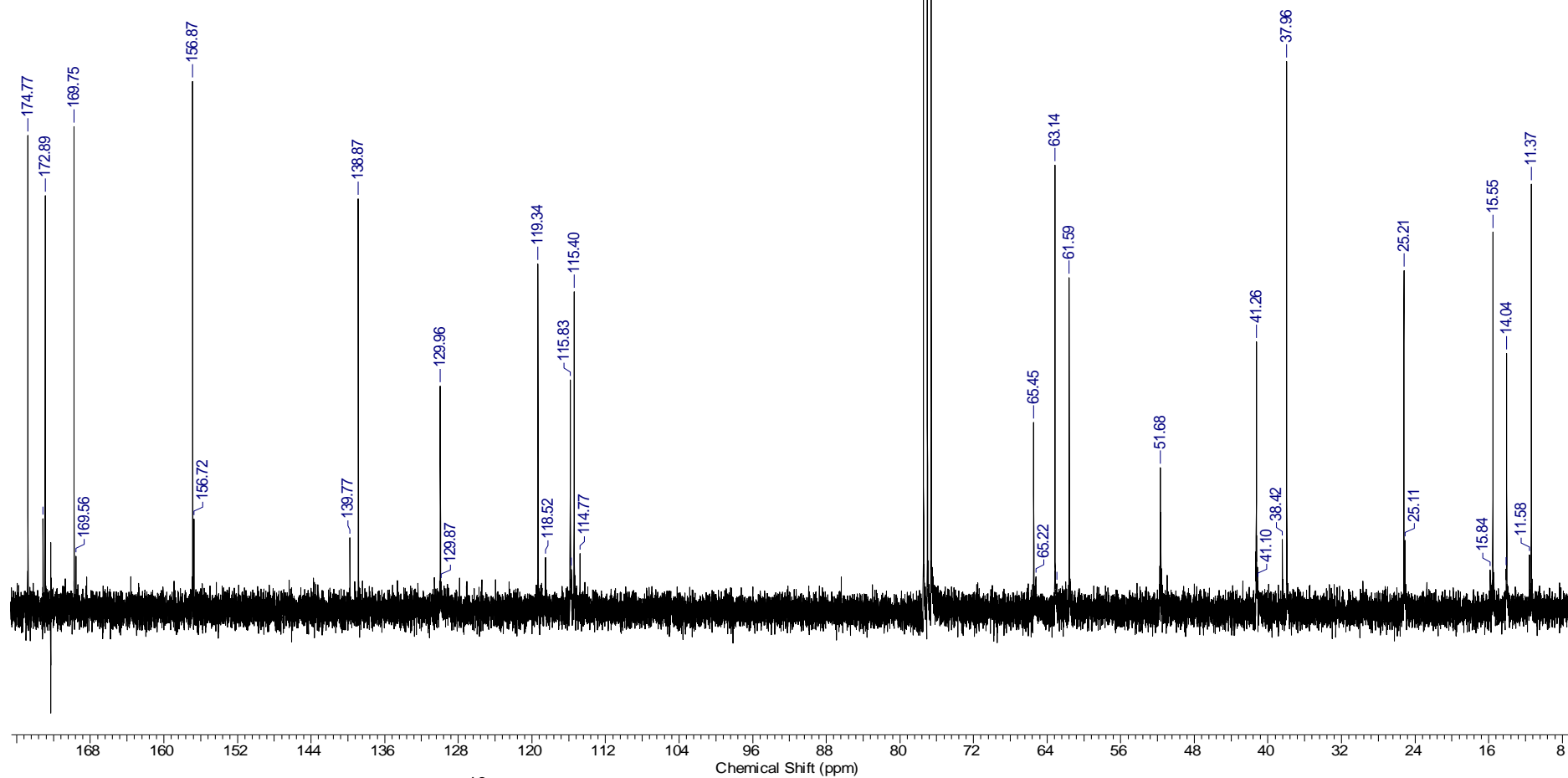
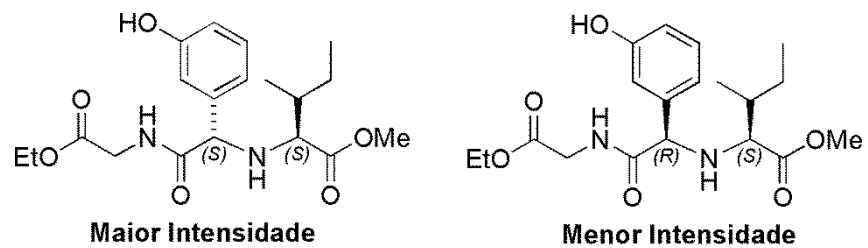


Espectro E-21.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **95** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).

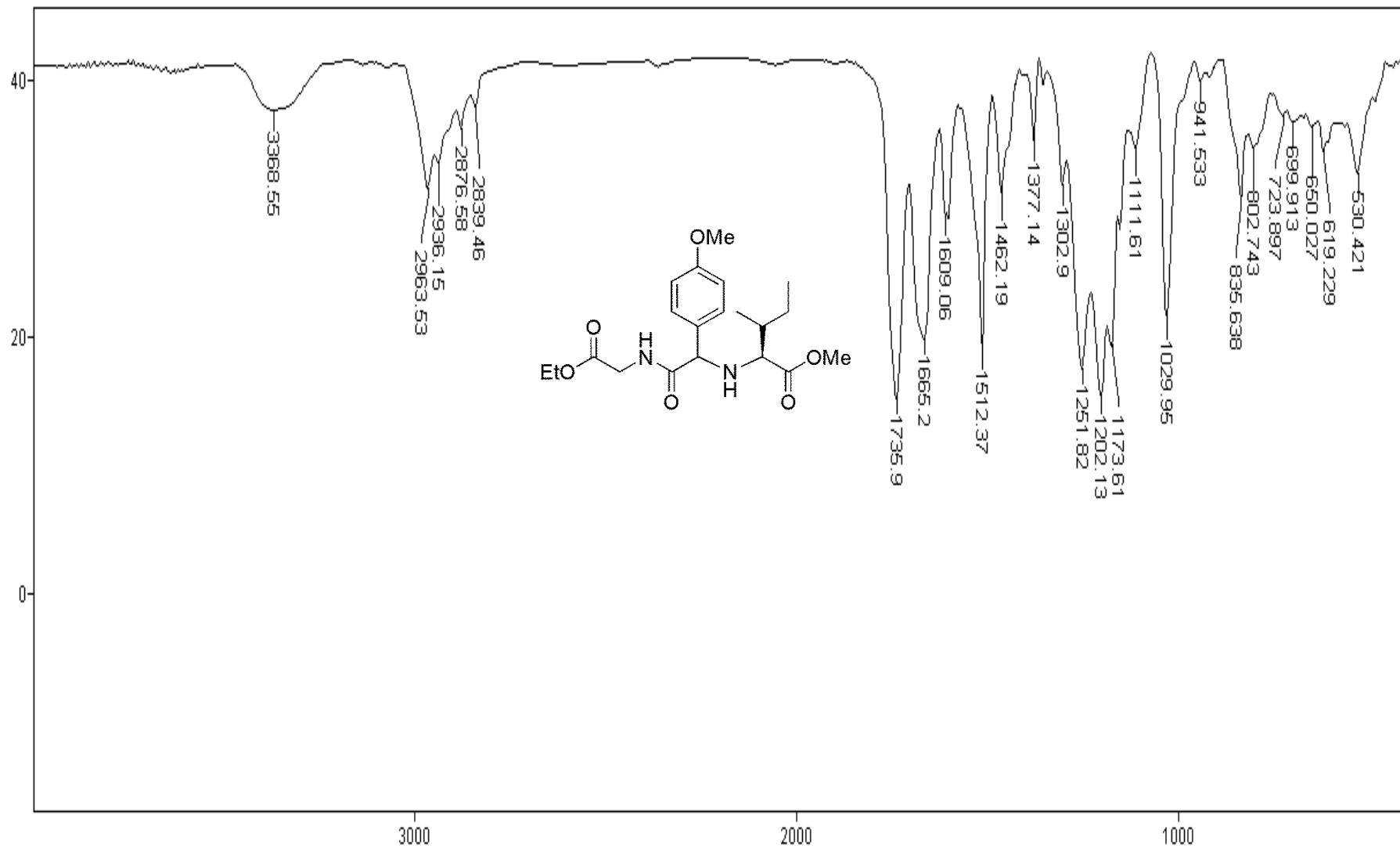
2014-03H-FAV-324.esp



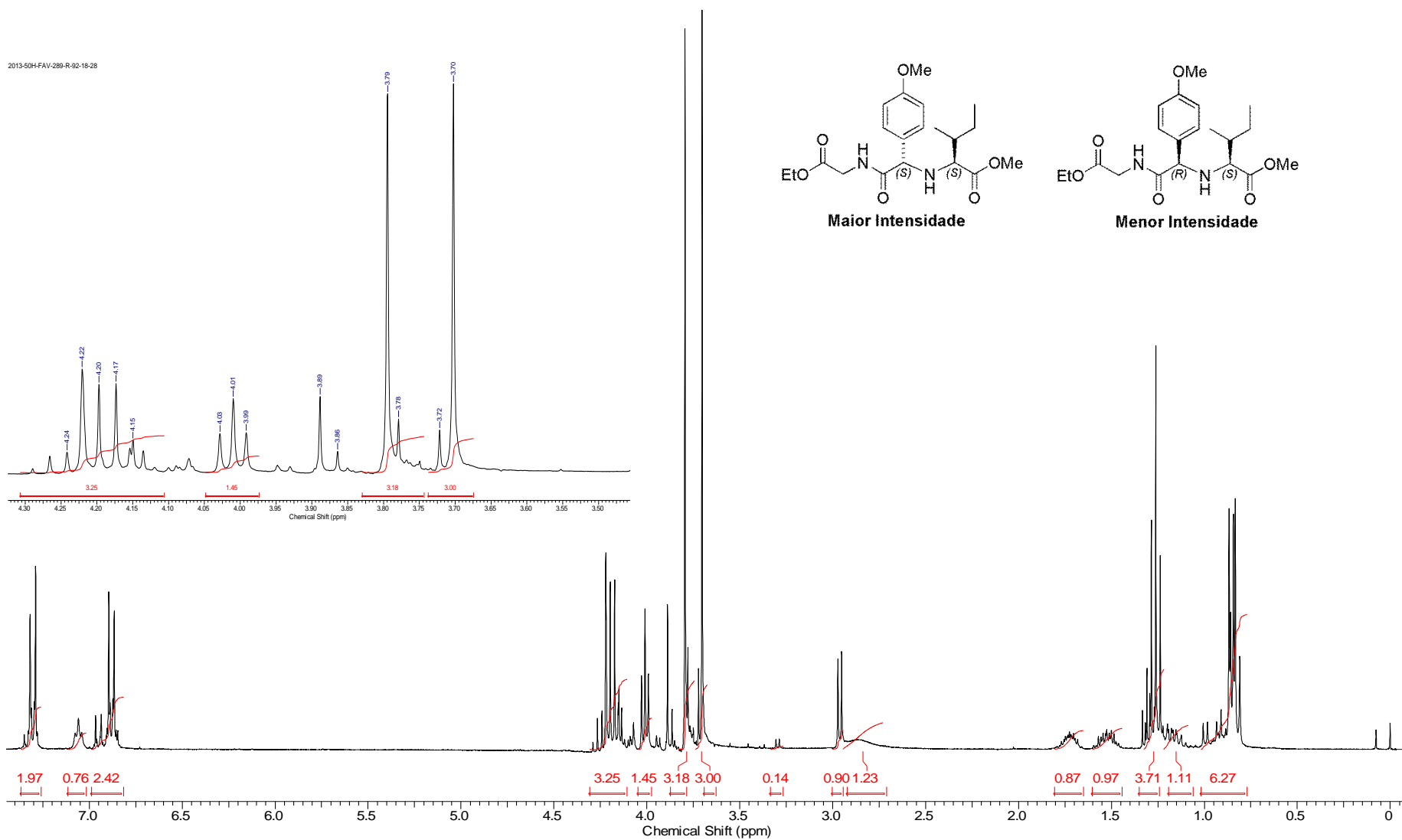
Espectro E-21.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **95** – Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S) .



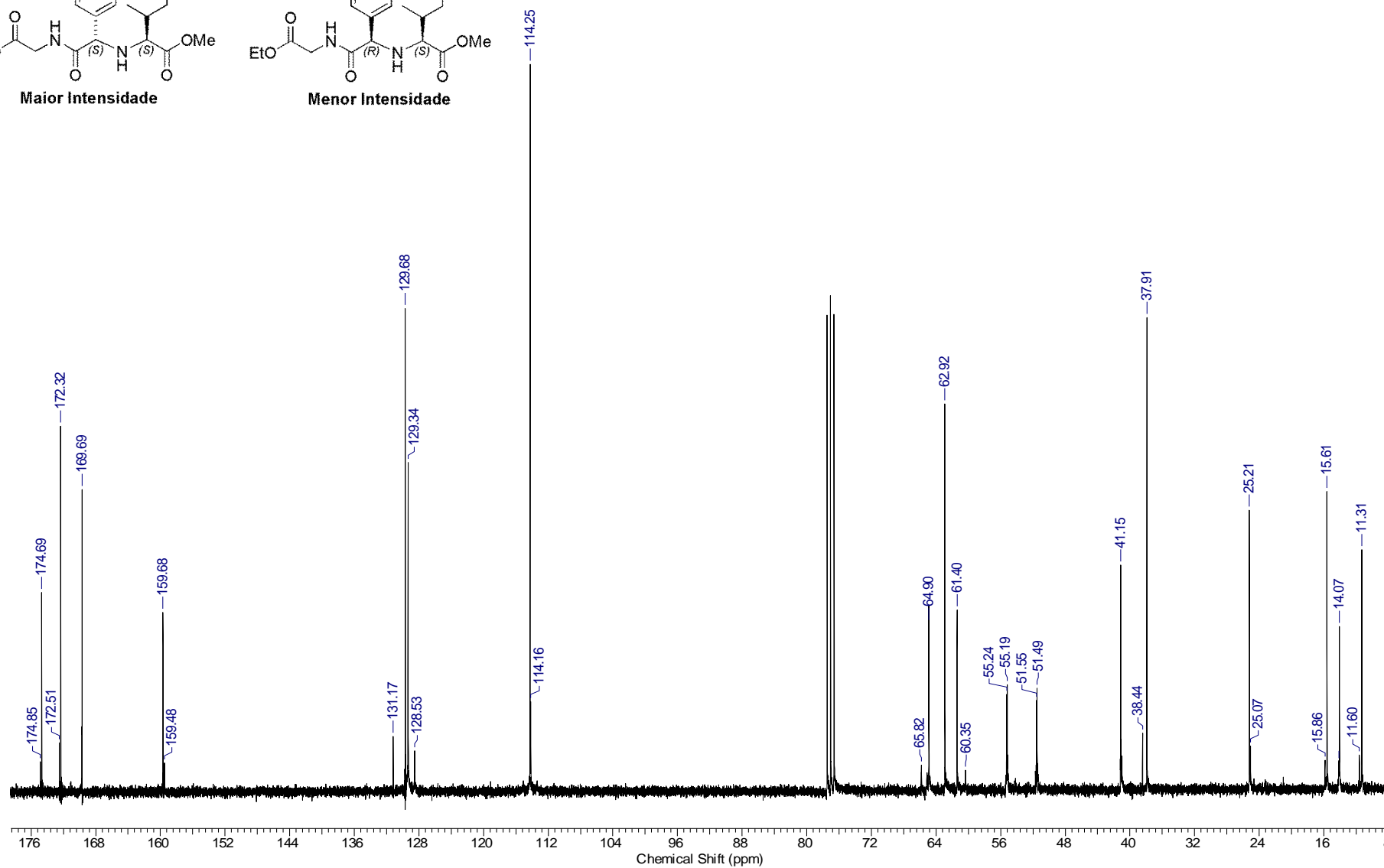
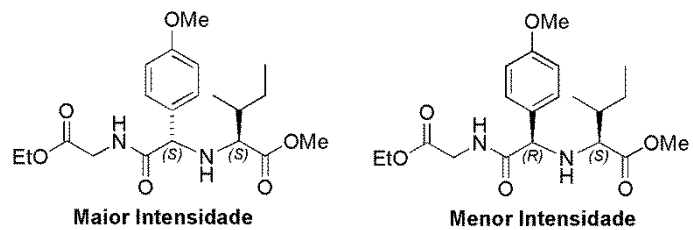
Espectro E-21.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **95** – Mistura de Diastereoisomos (*S,S*) e (*R,S*).



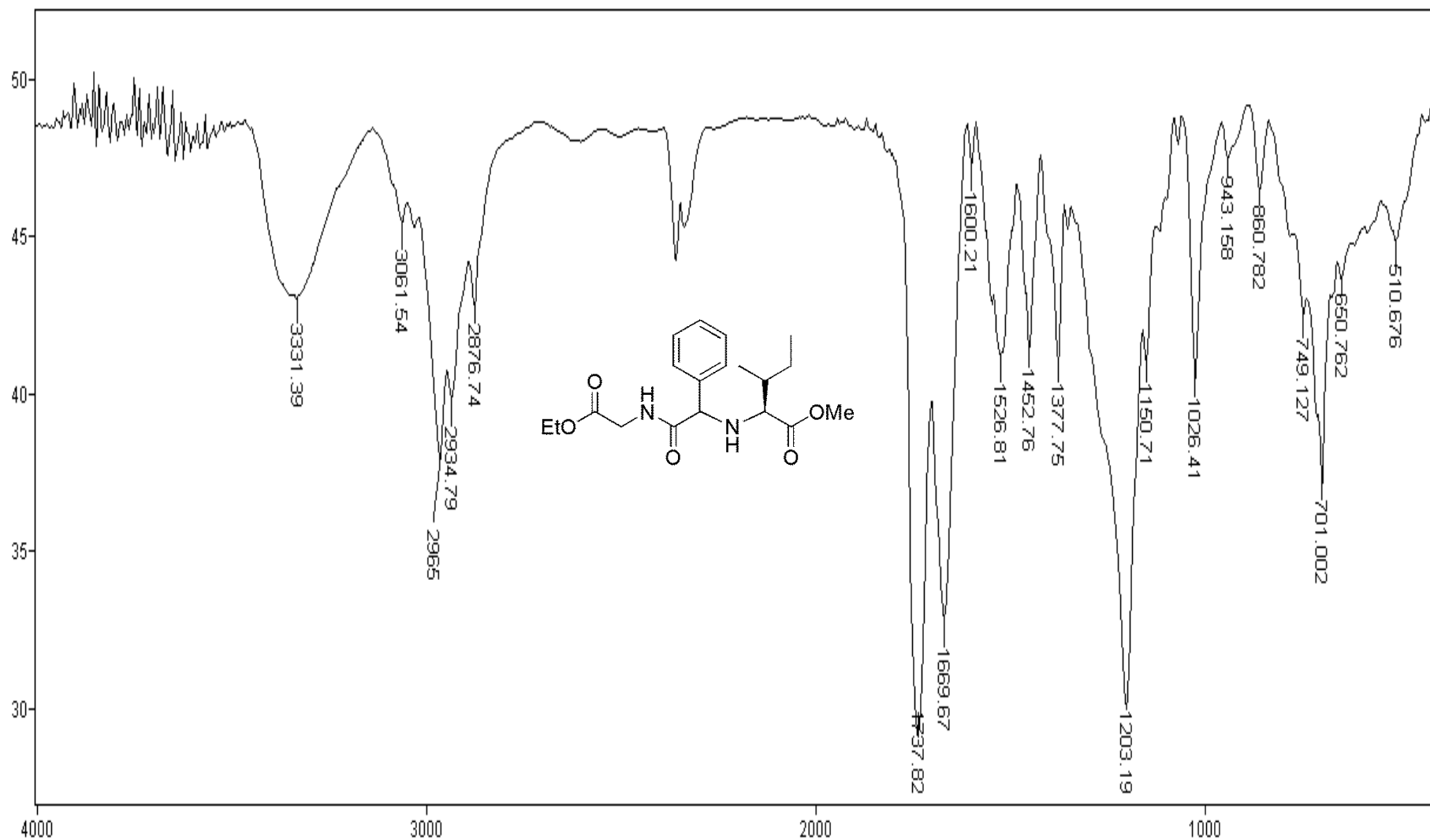
Espectro E-22.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **96** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



Espectro E-22.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 96 – Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S)

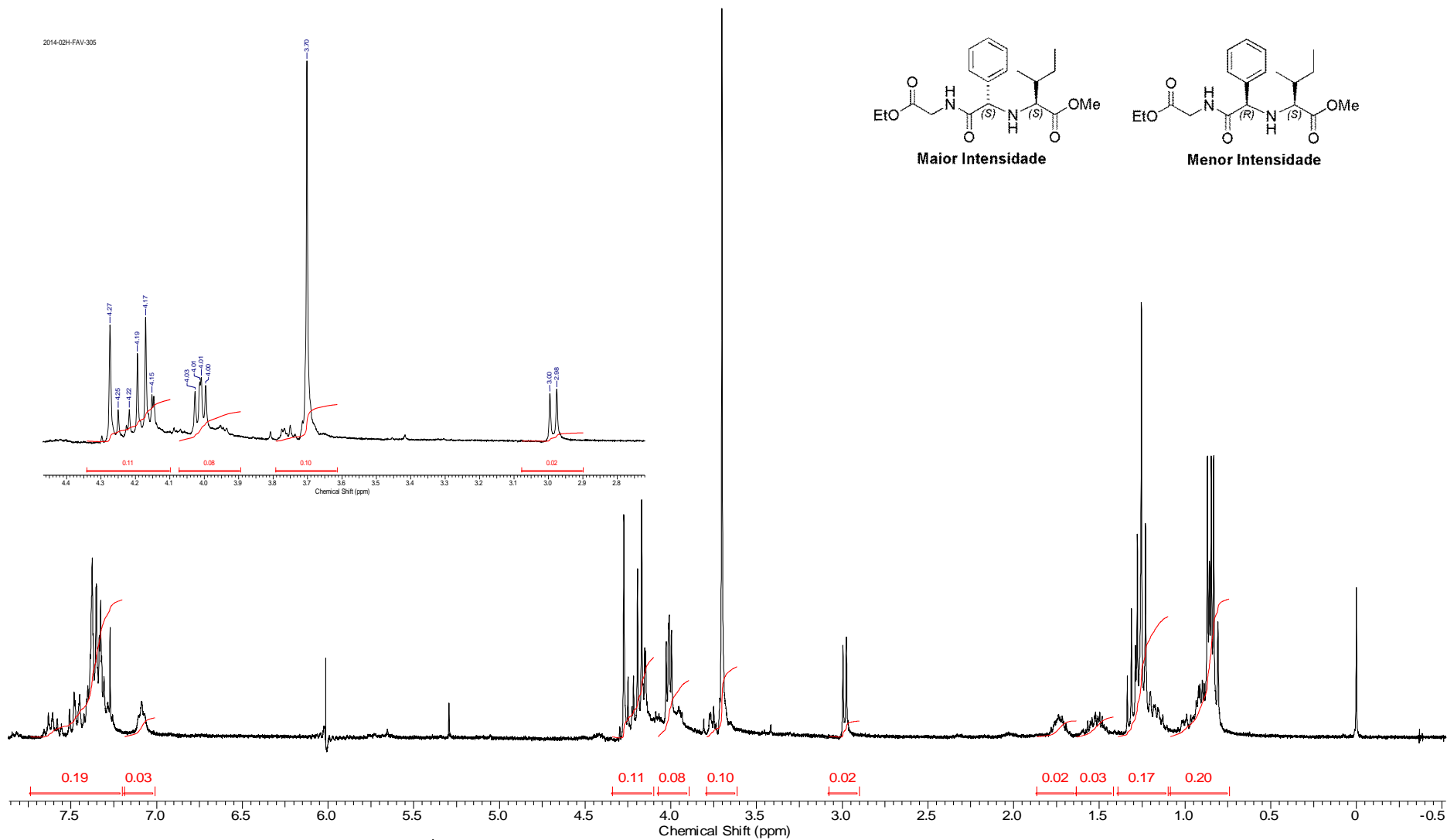


Espectro E-22.3 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **96** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*)

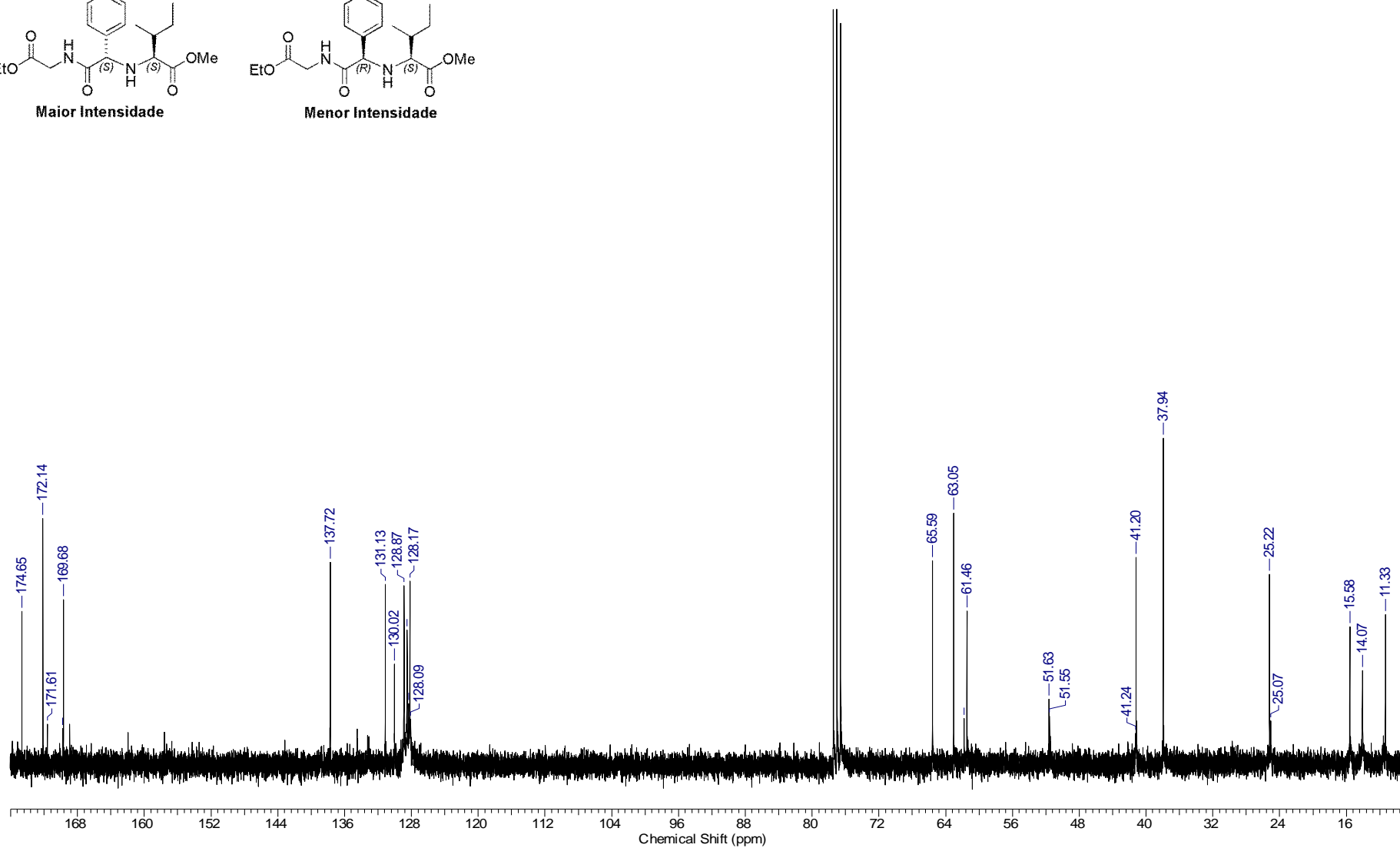
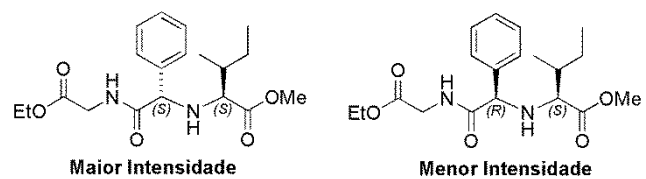


Espectro E-23.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **97** - Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S).

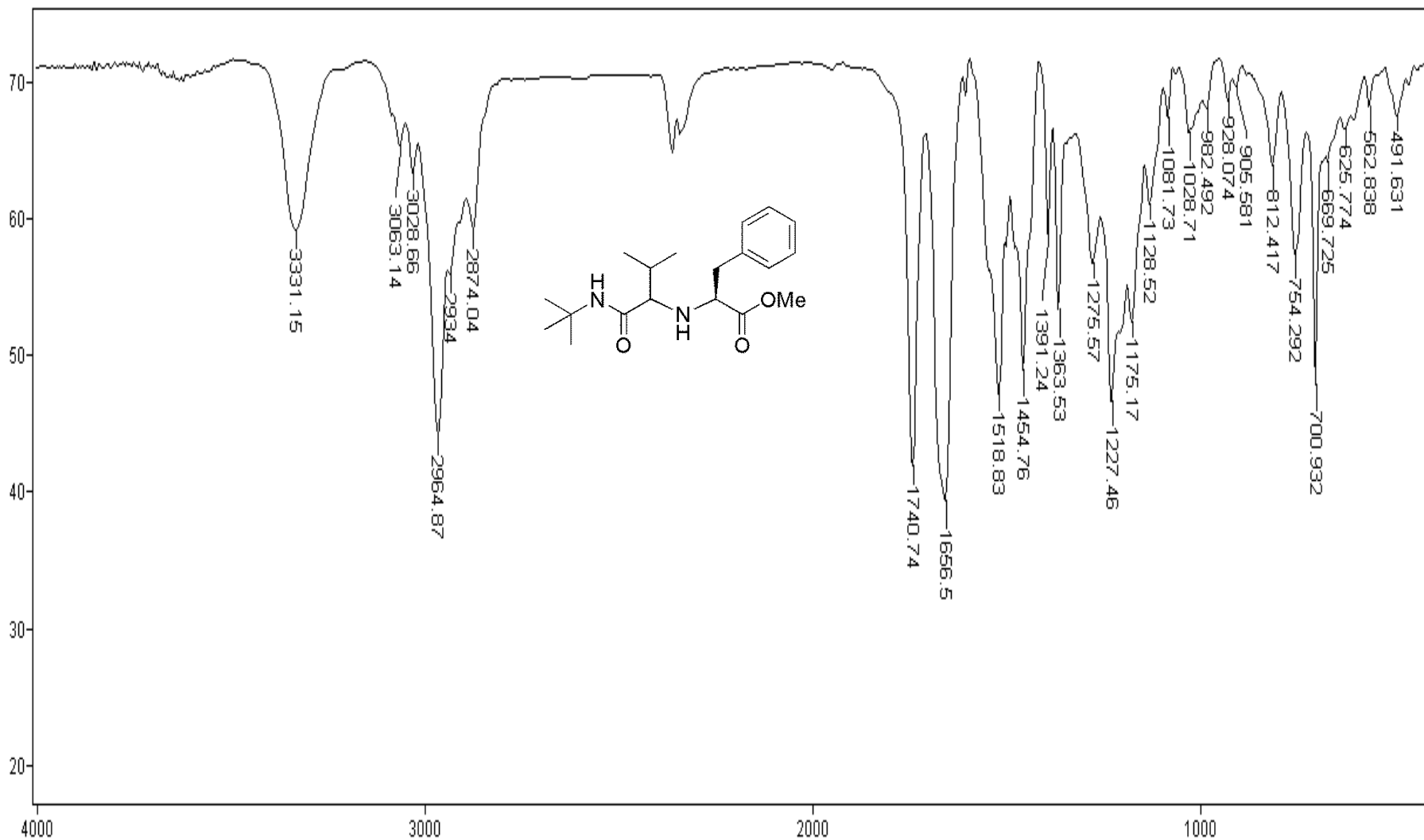
2014-02H-FAV-305



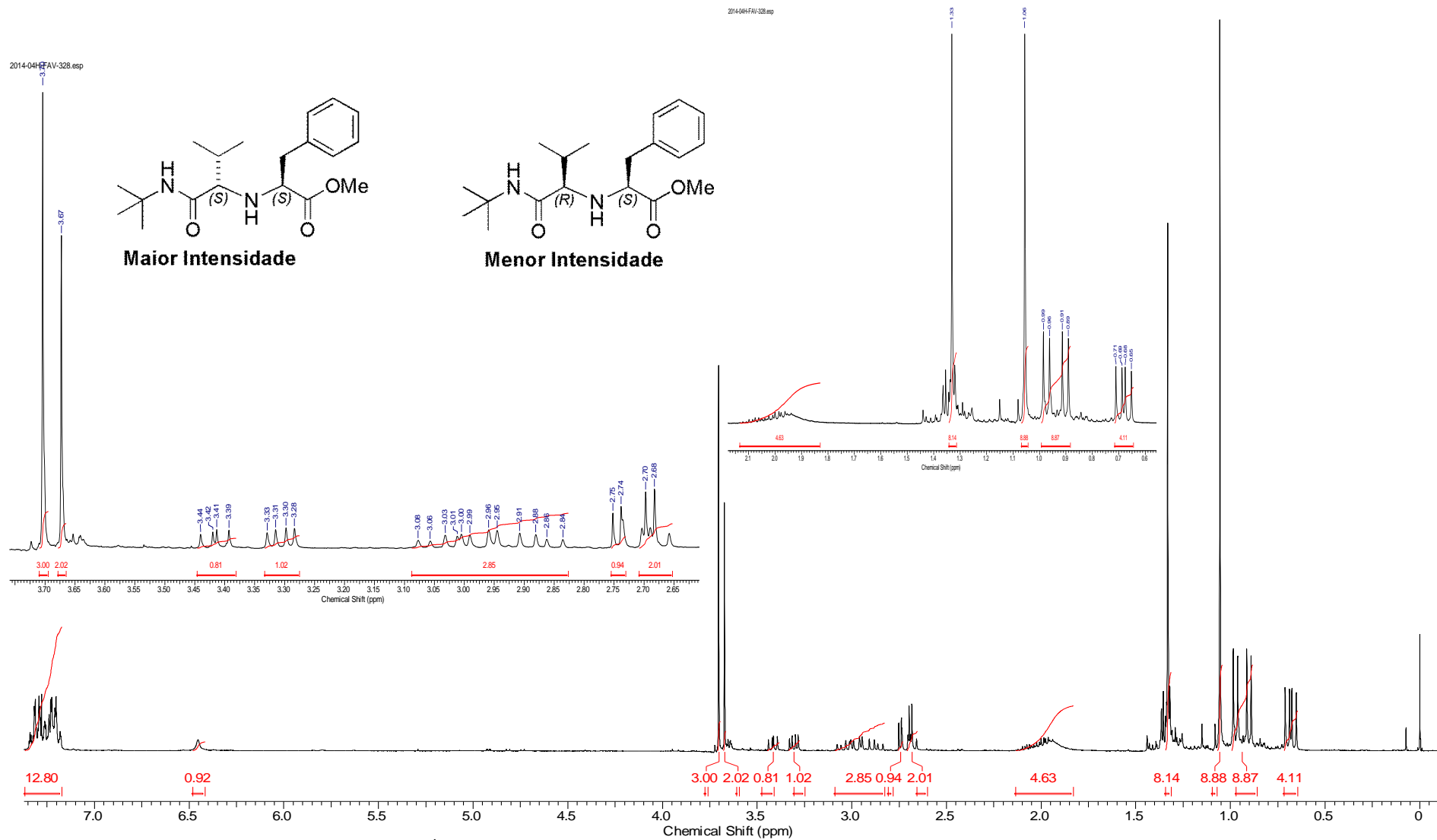
Espectro E-23.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **97** – Mistura de Diastereoisomos (*S,S*) e (*R,S*).



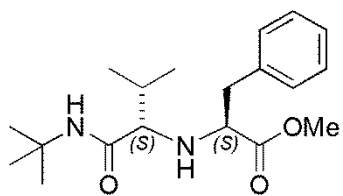
Espectro E-23.3 – (RMN de ^{13}C , 75 MHz, CDCl_3) – Composto **97** – Mistura de Diastereoisomos (*S,S*) e (*R,S*).



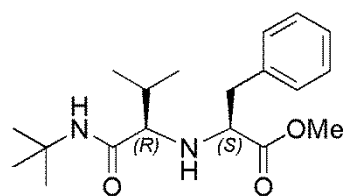
Espectro E-24.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **99a** - Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S).



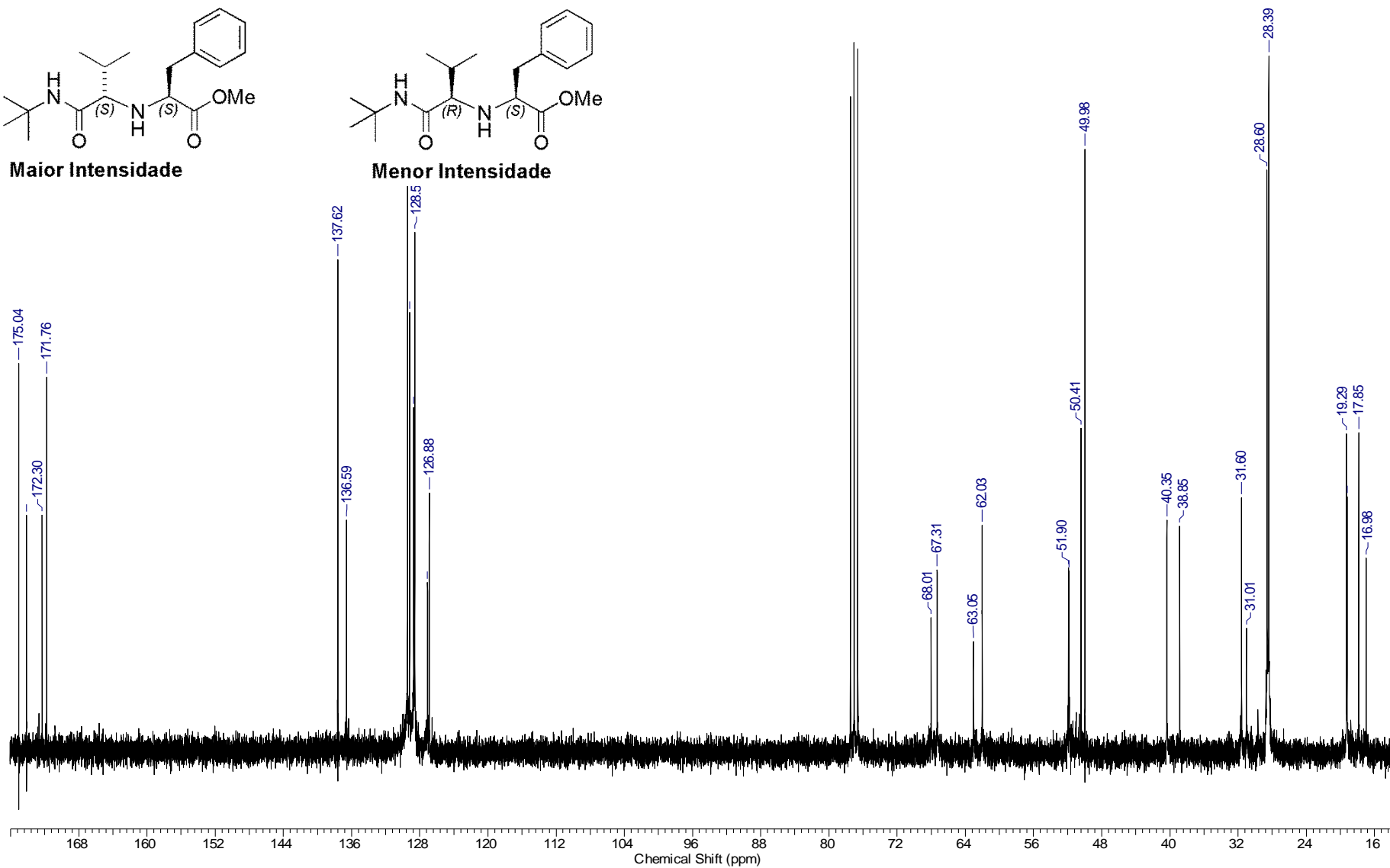
Espectro E-24.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **99a – Mistura de Diastereoisomos (*S,S*) e (*R,S*).**



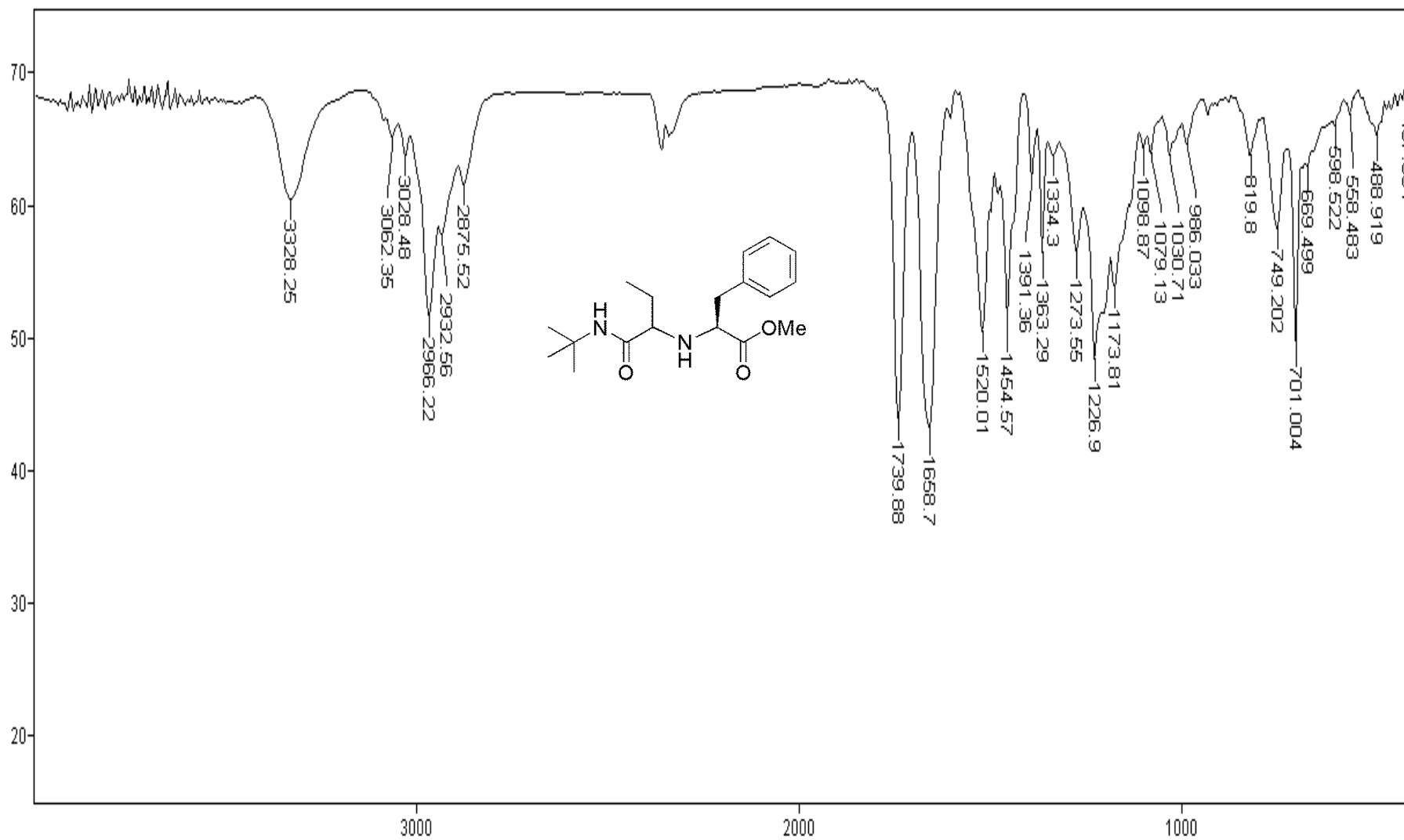
Maior Intensidade



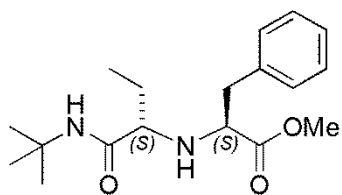
Menor Intensidade



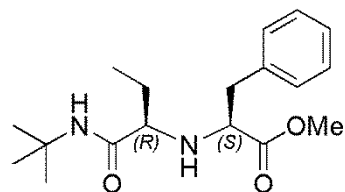
Espectro E-24.3 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **99a** – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



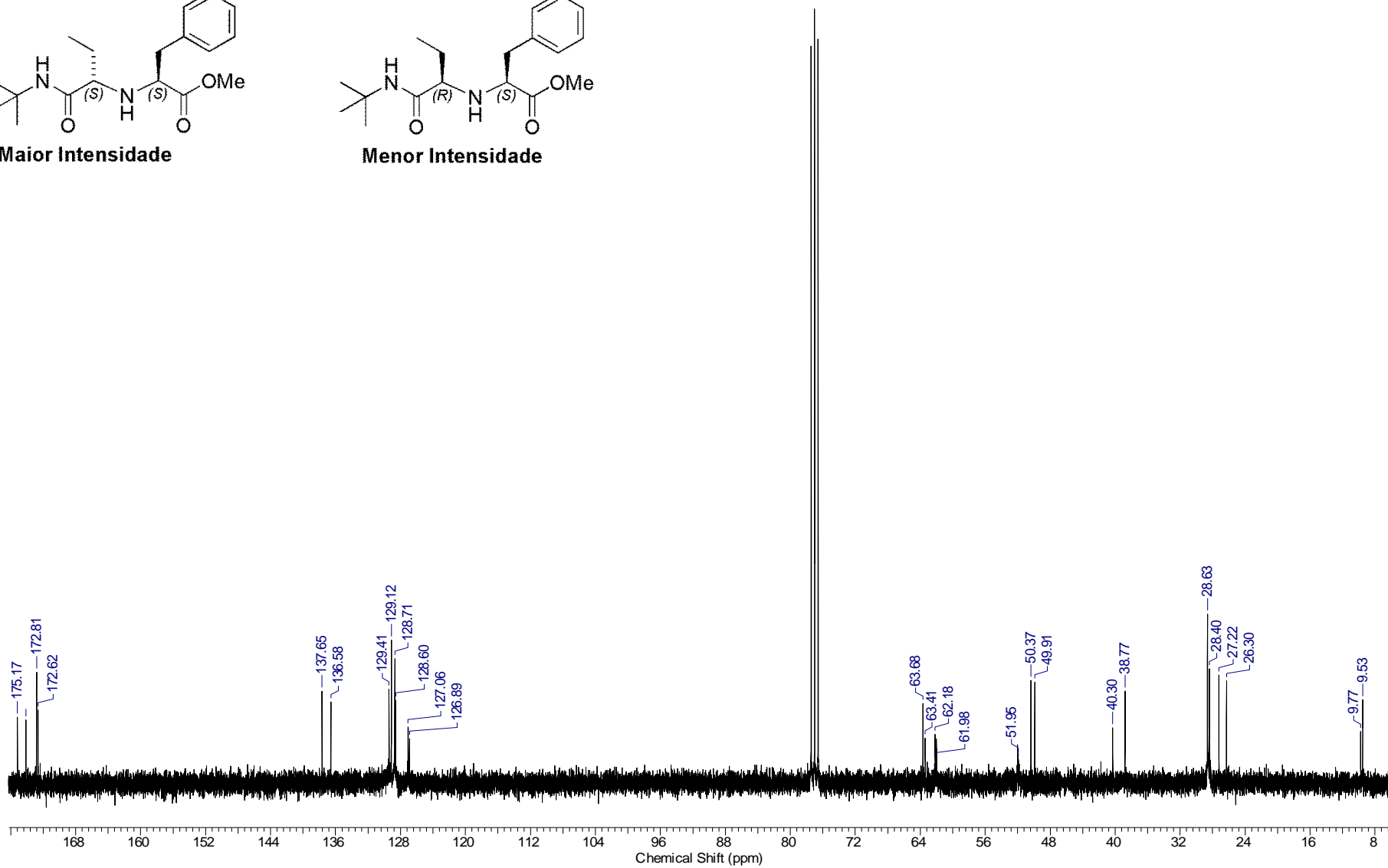
Espectro E-25.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **99b** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



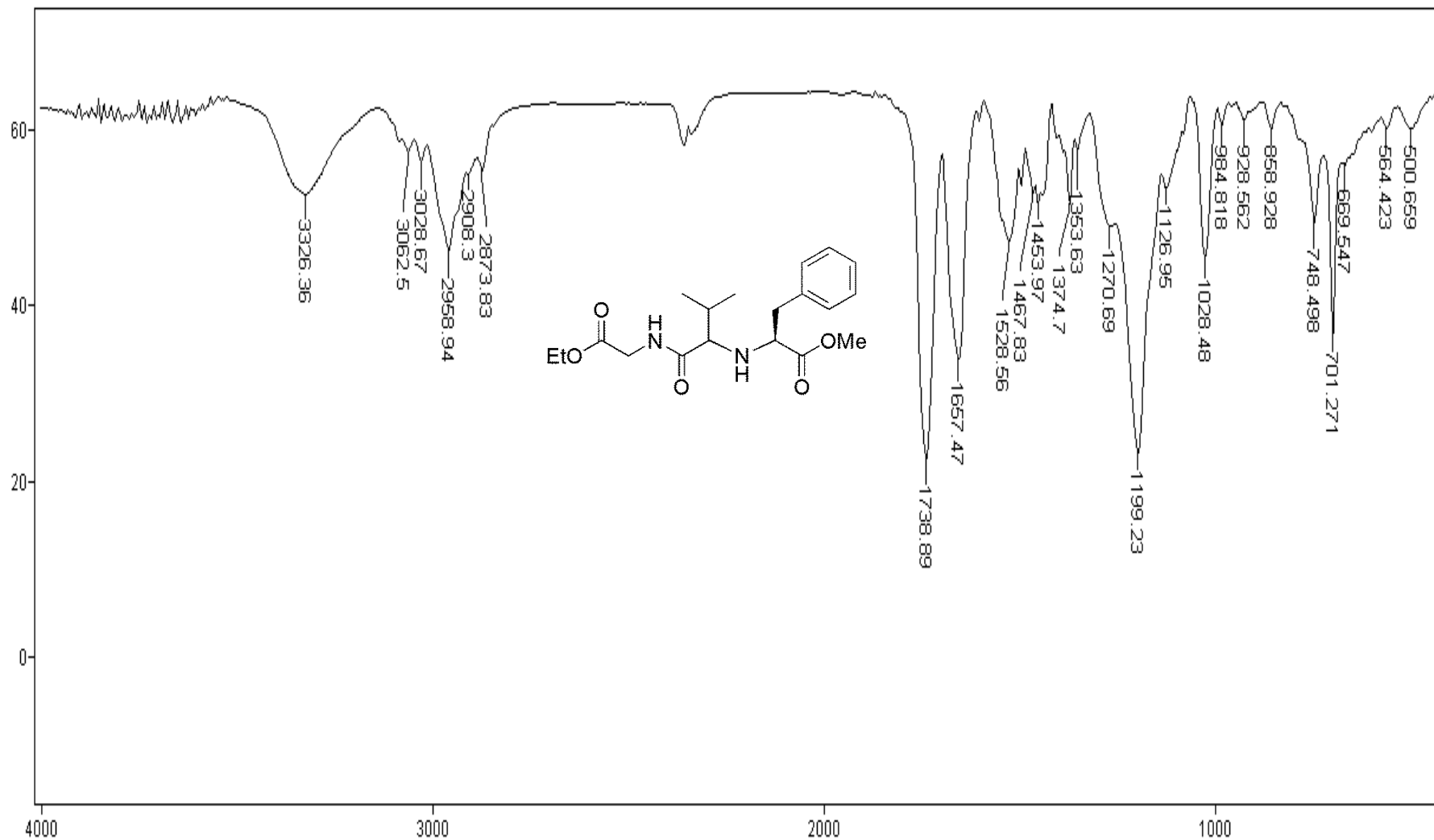
Maior Intensidade



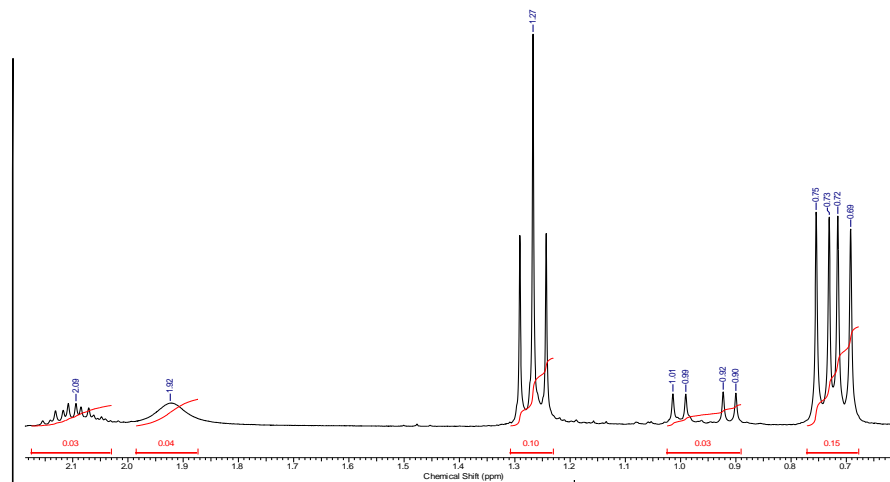
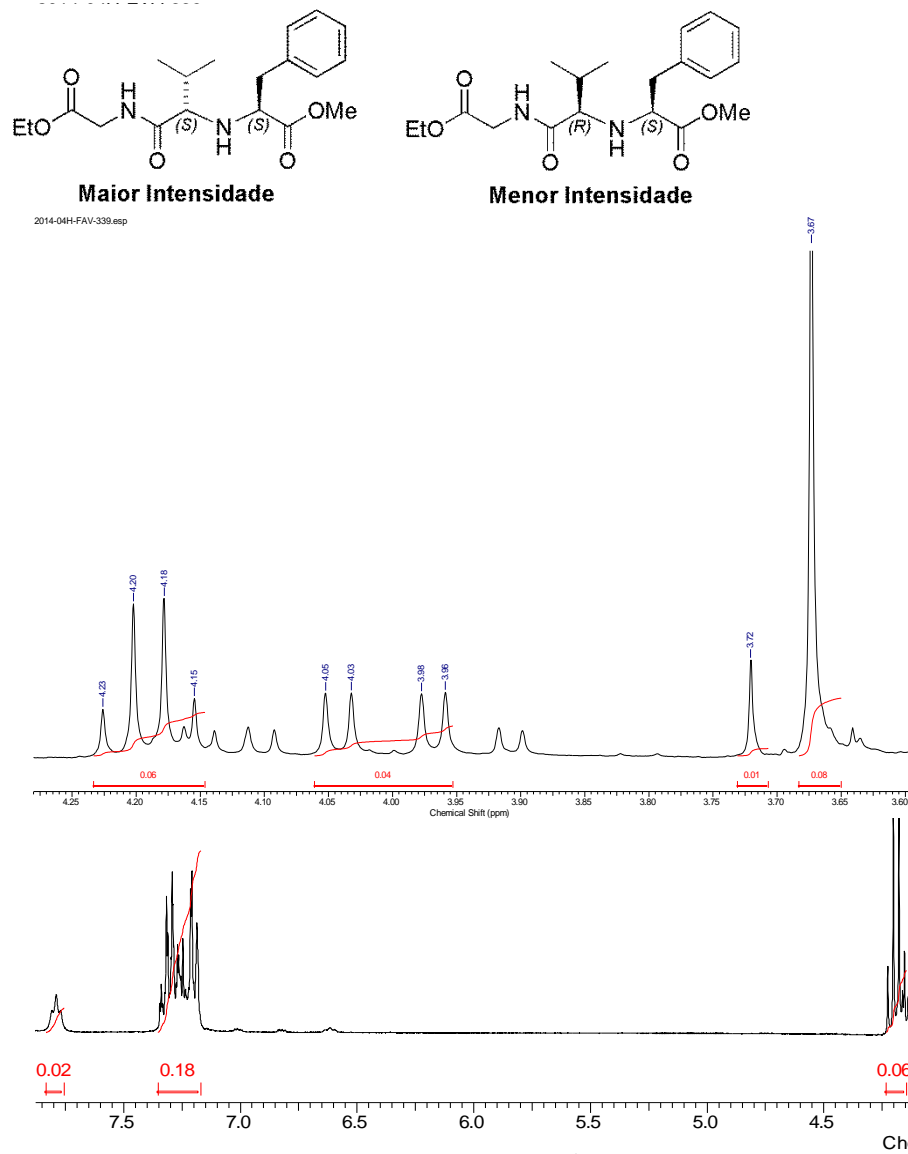
Menor Intensidade



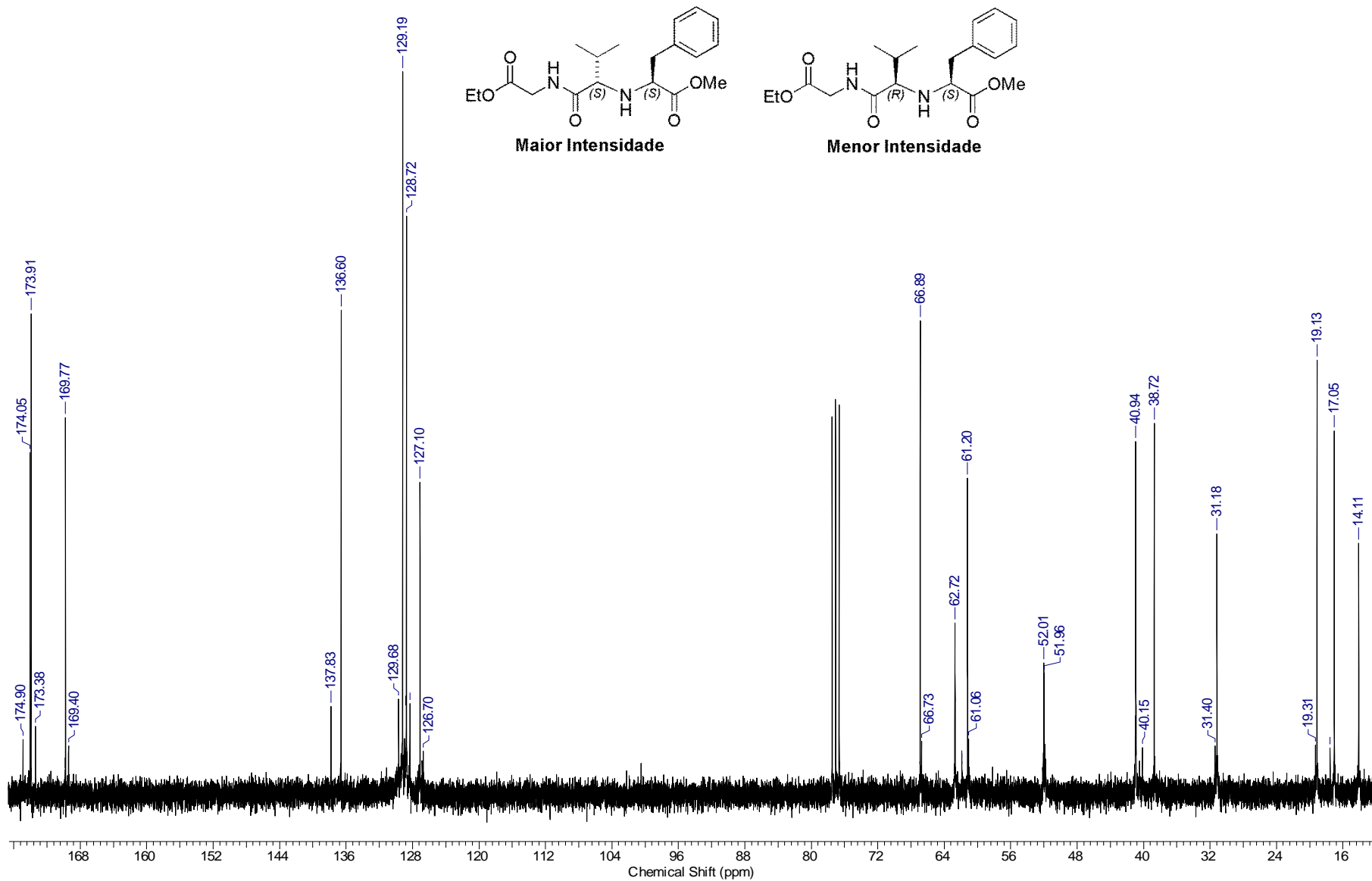
Espectro E-25.3 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **99b** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



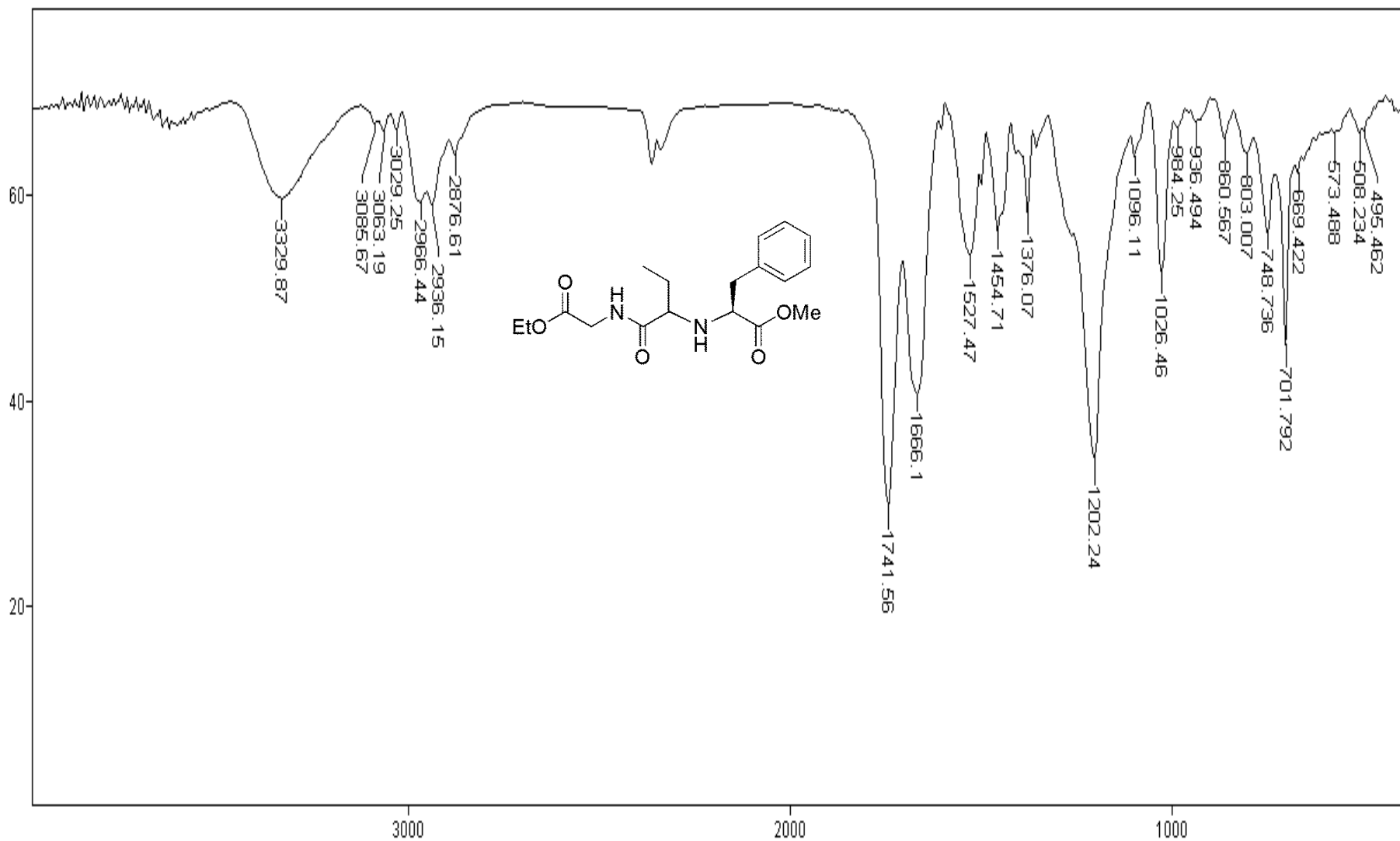
Espectro E-26.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **100** - Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



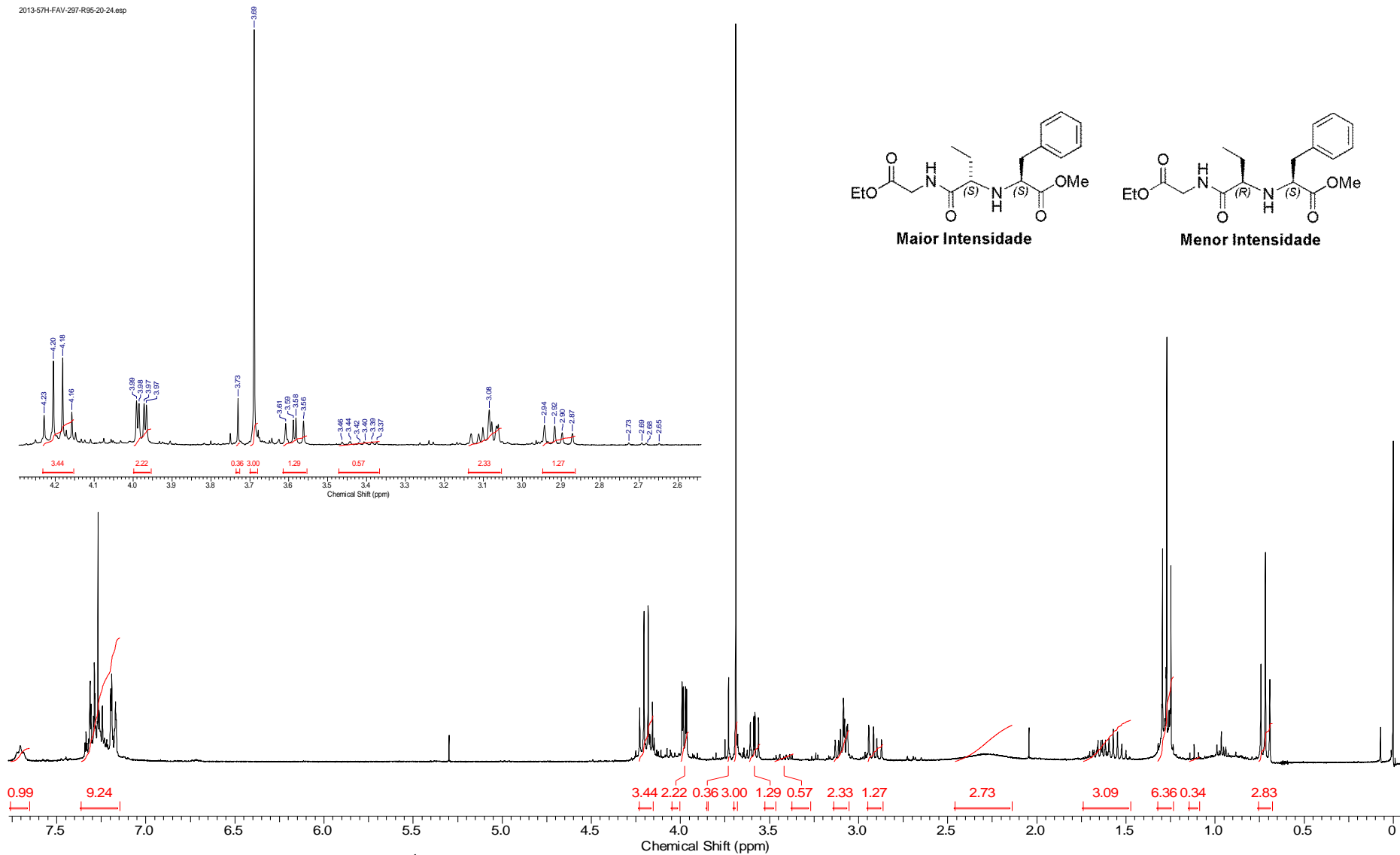
Espectro E-26.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **100** – Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S).



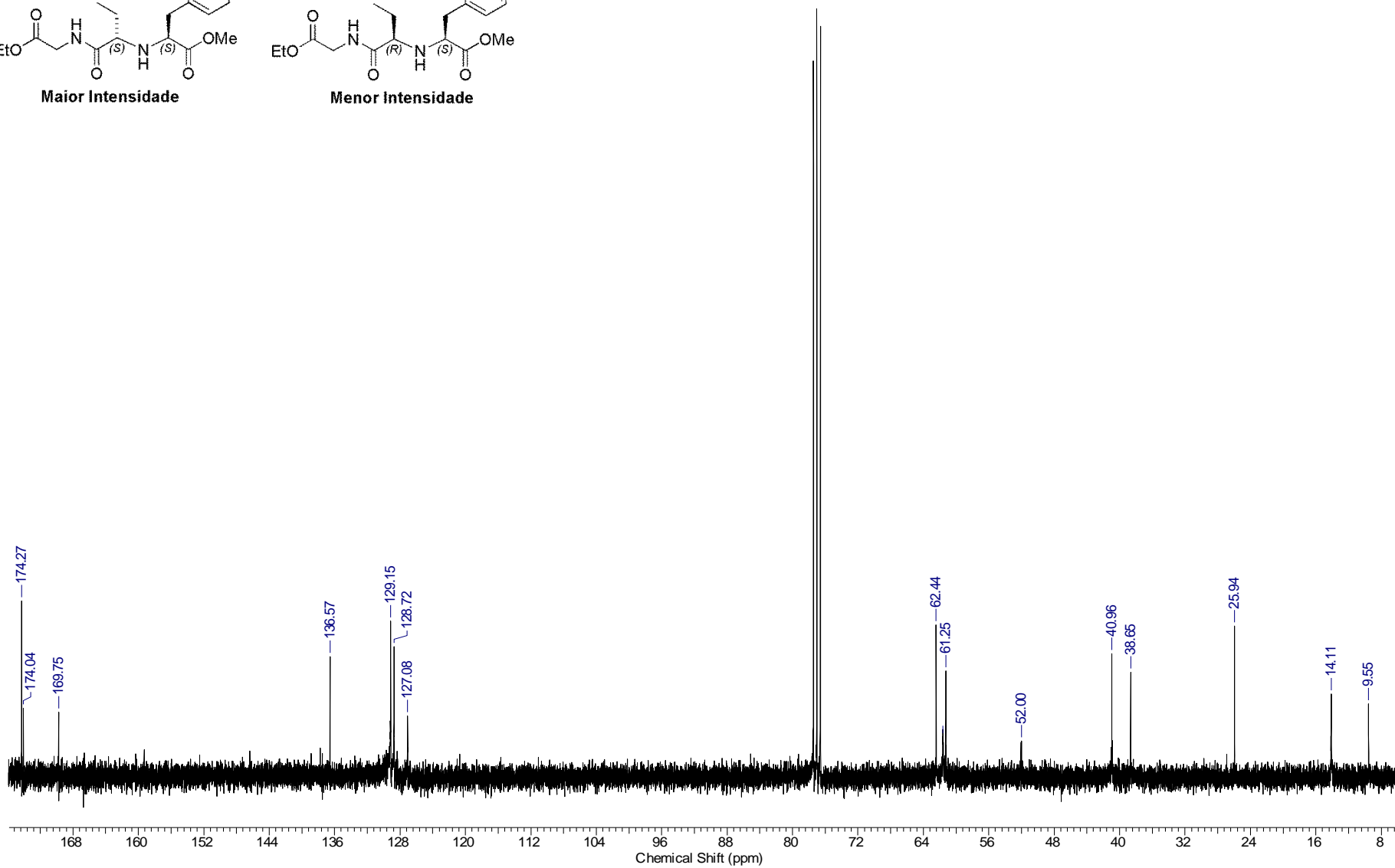
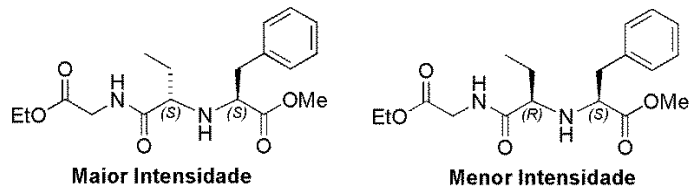
Espectro E-26.3 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **100** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



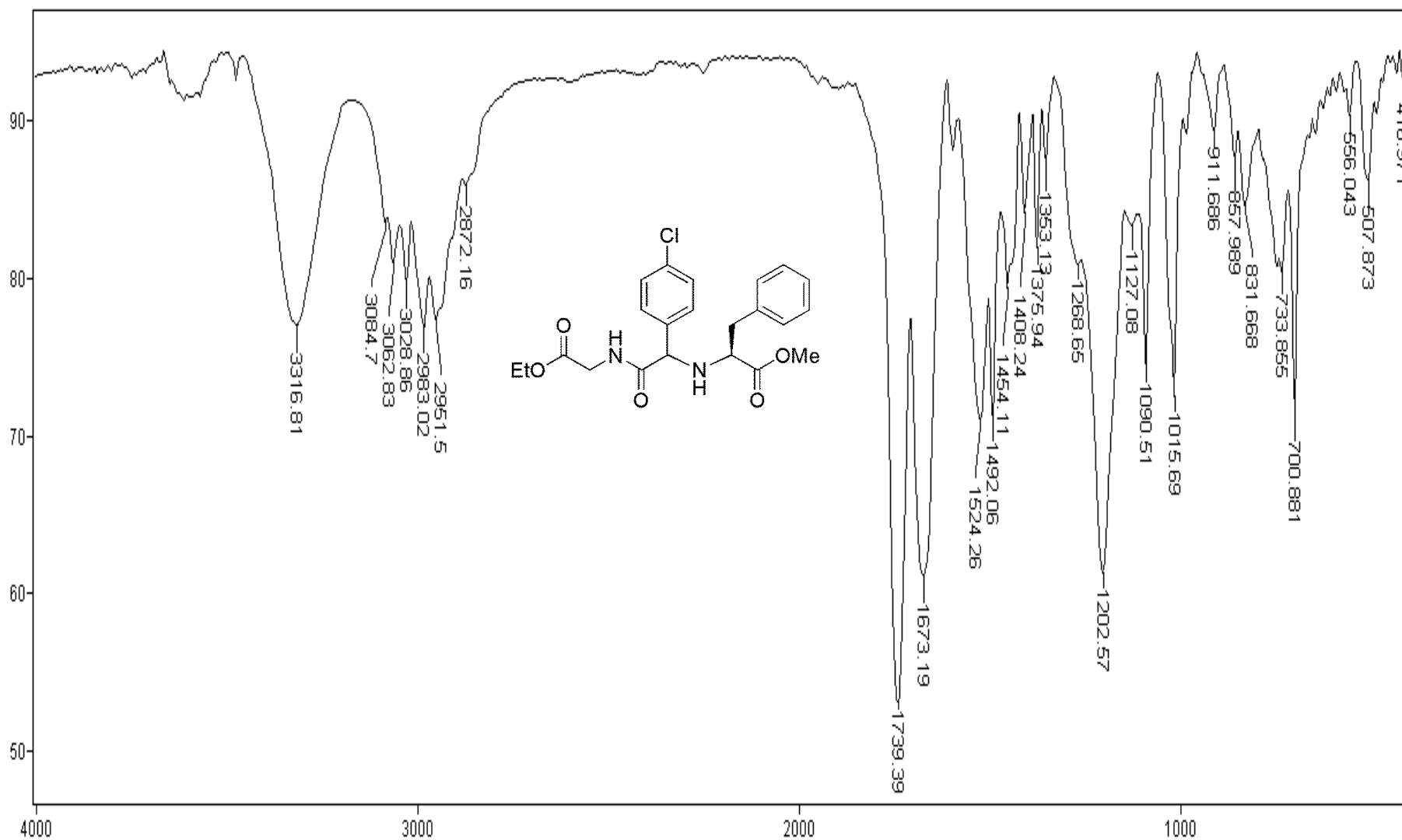
Espectro E-27.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **101** - Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).



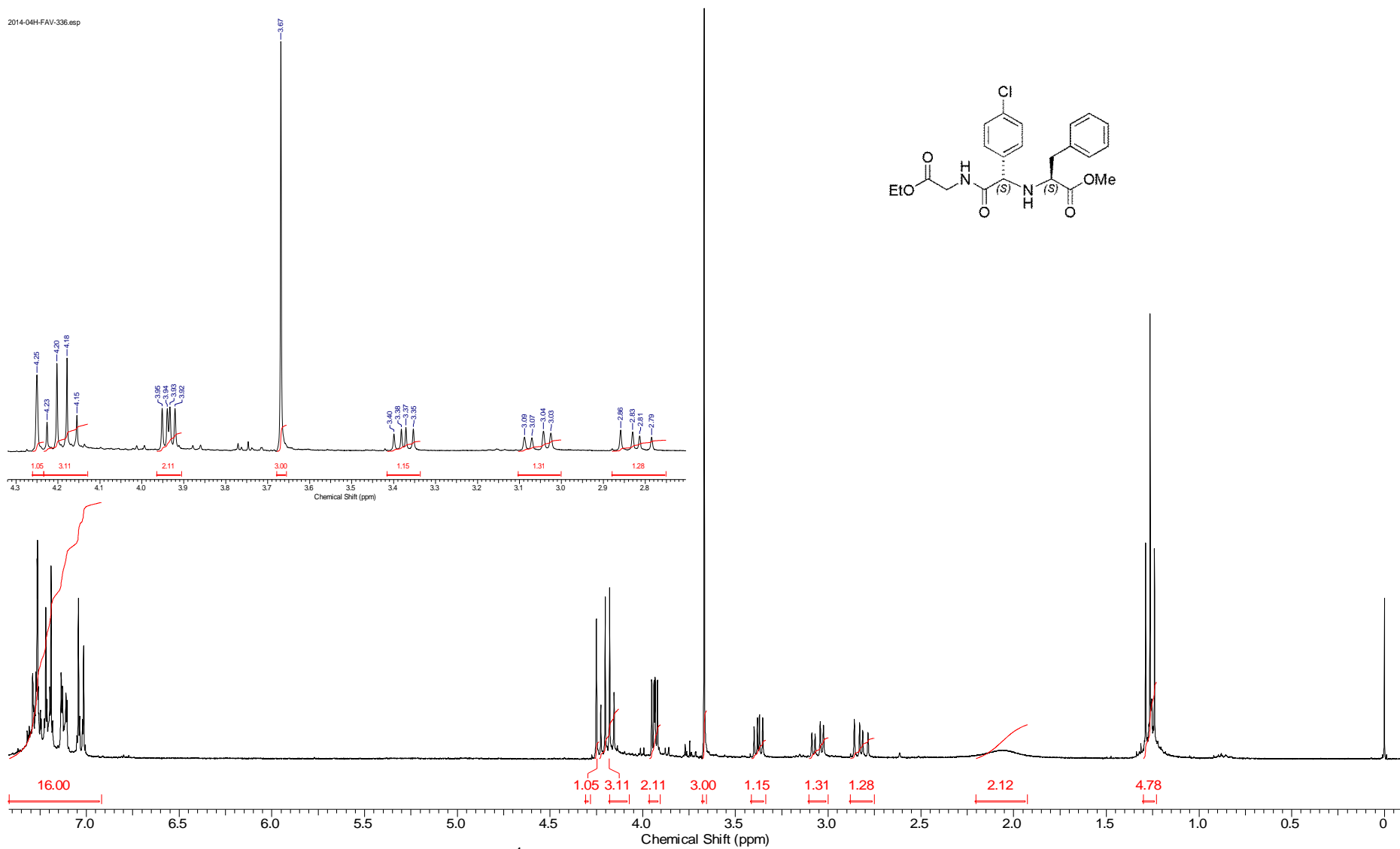
Espectro E-27.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **101 – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).**



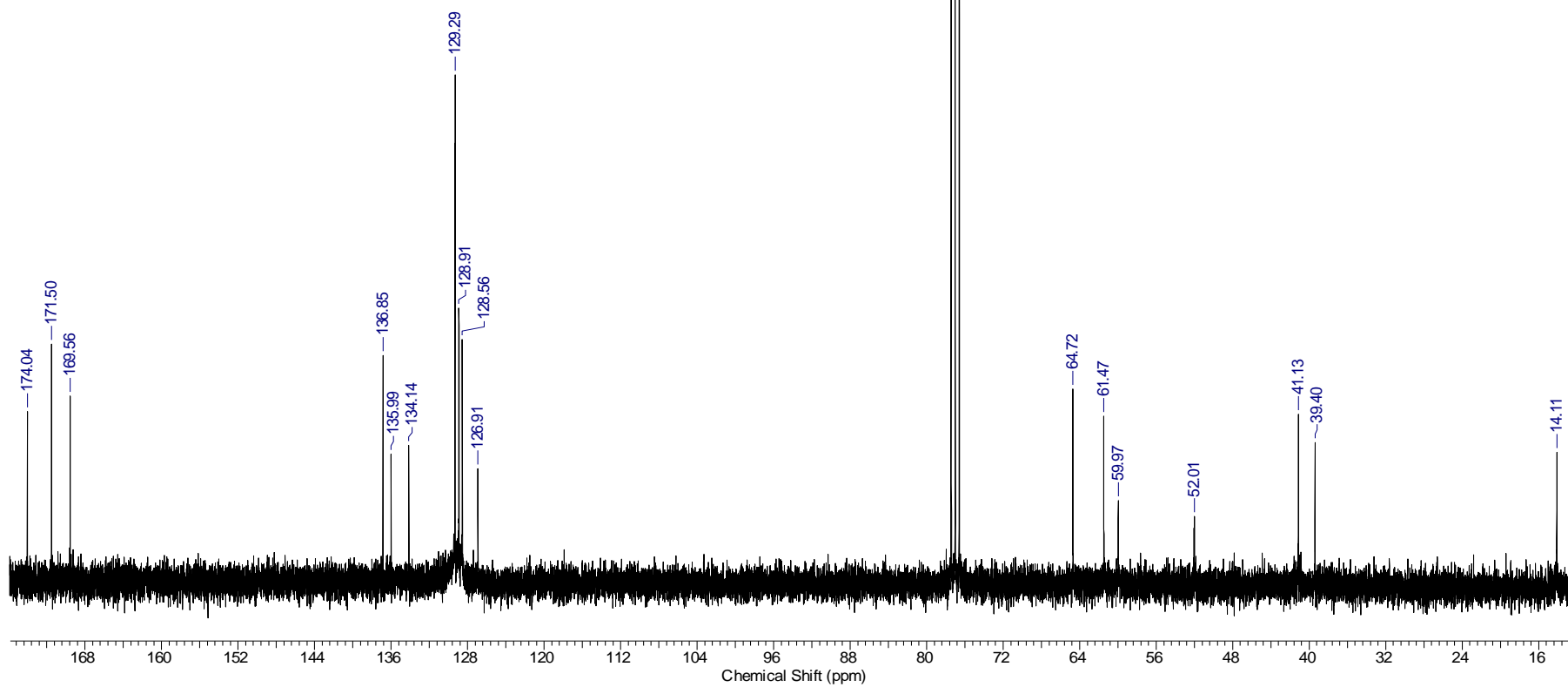
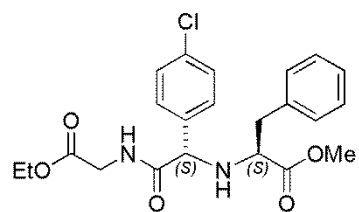
Espectro E-27.3 – (RMN de ^{13}C , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **101** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



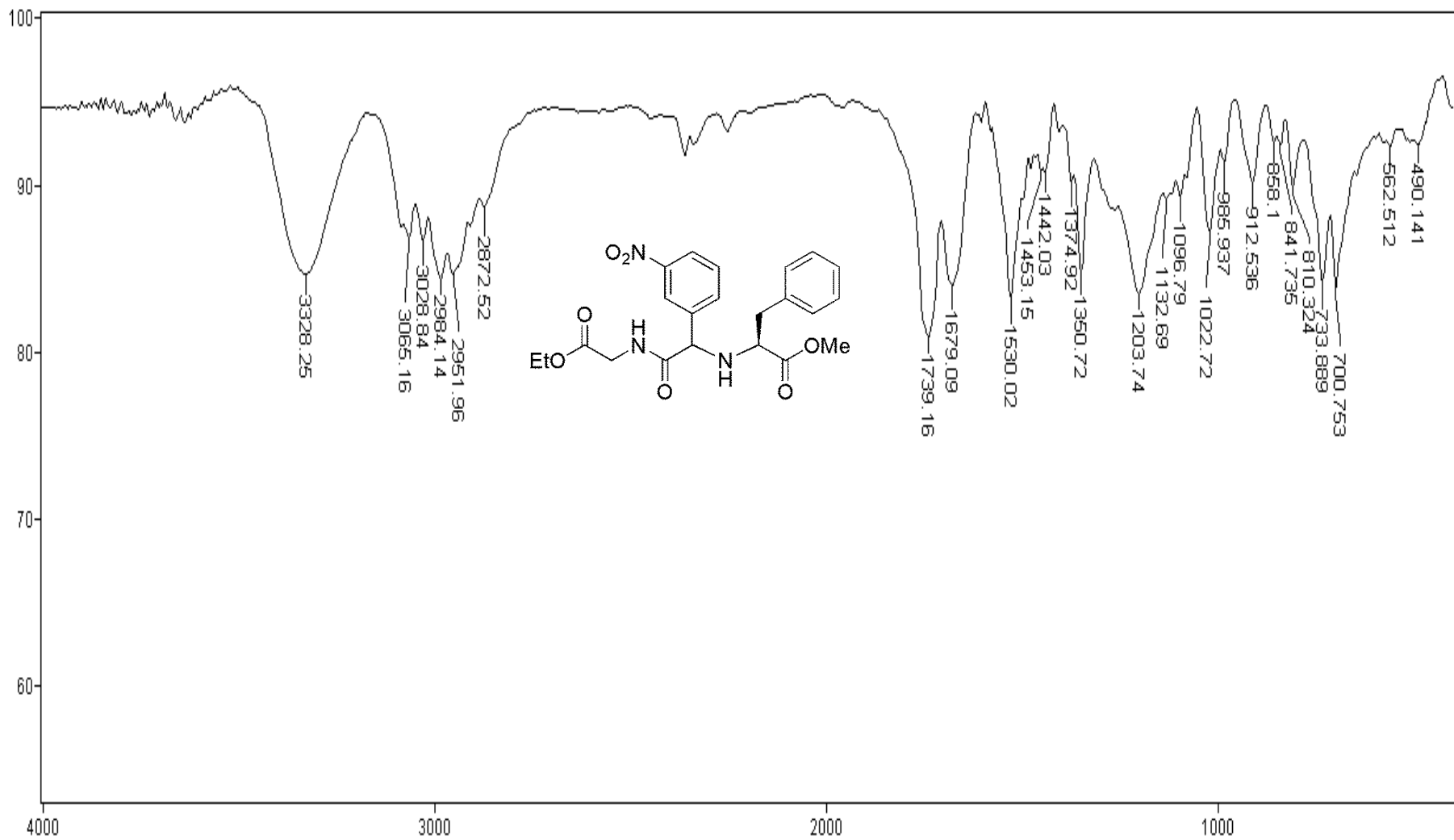
Espectro E-28.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto 102 - Diastereoisomero (S,S).



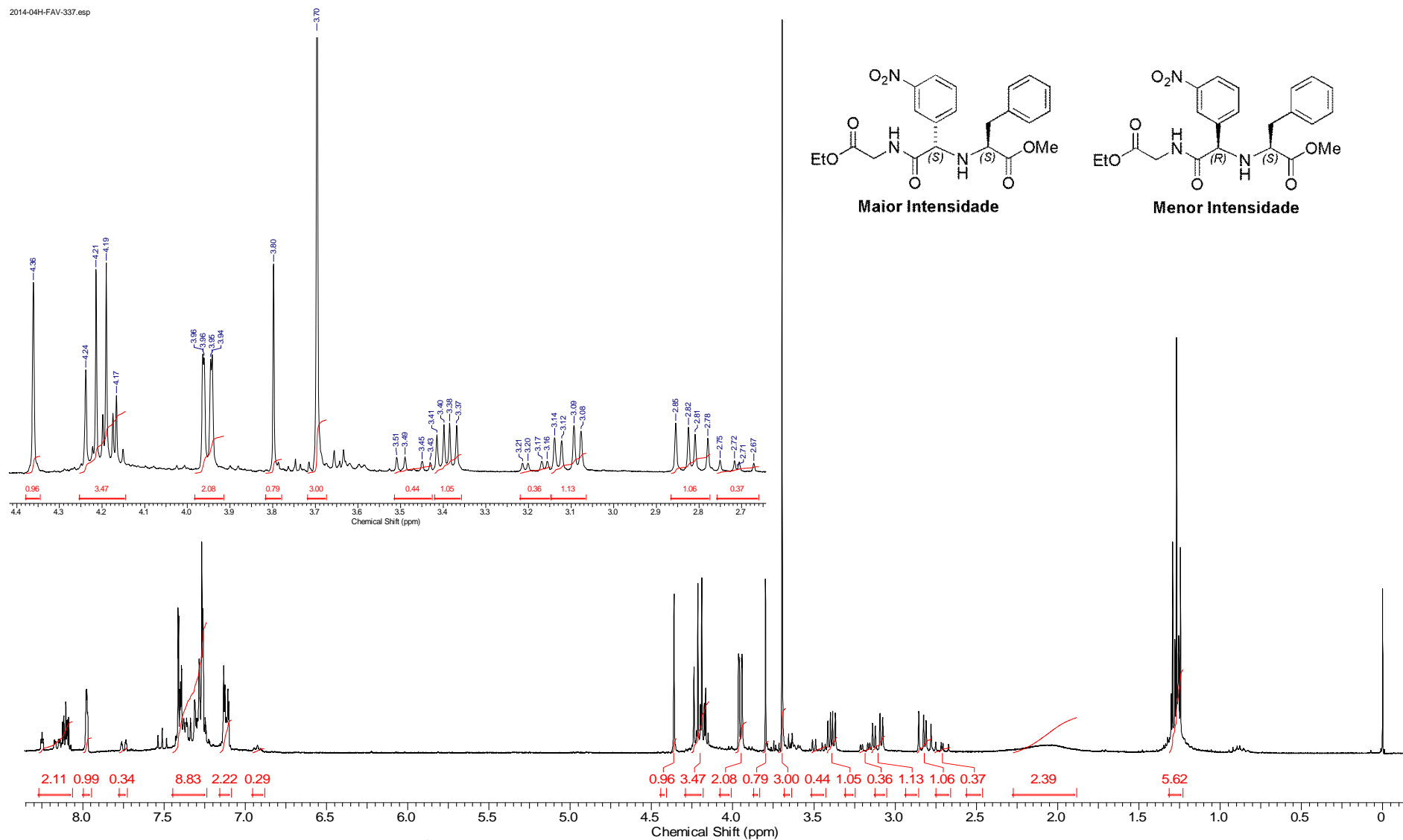
Espectro E-28.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **102** – Diastereoisomeros (*S,S*).



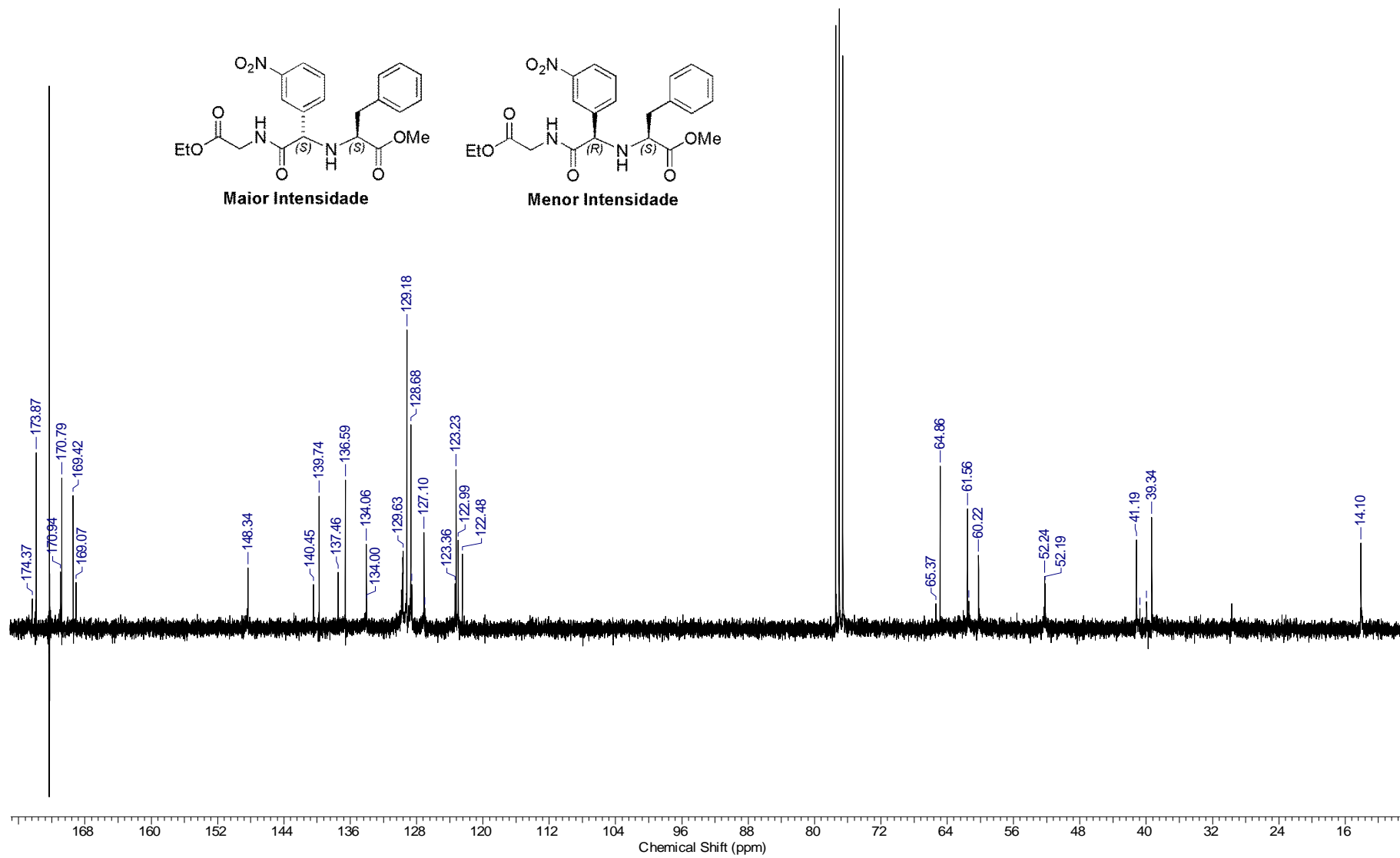
Espectro E-28.3 – (RMN de ^{13}C , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **102** – Diastereoisomero (S,S).



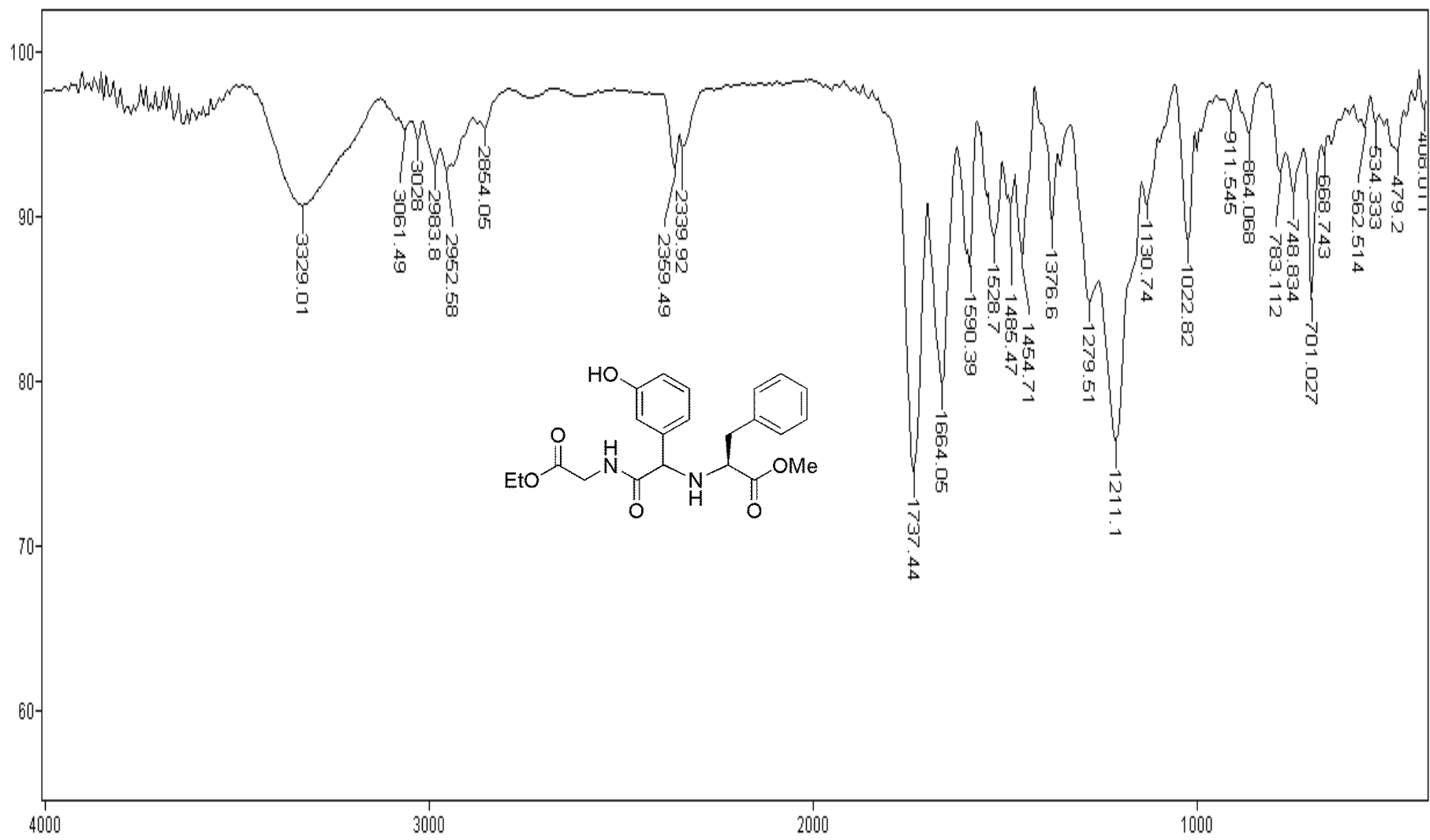
Espectro E-29.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **103** - Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S).



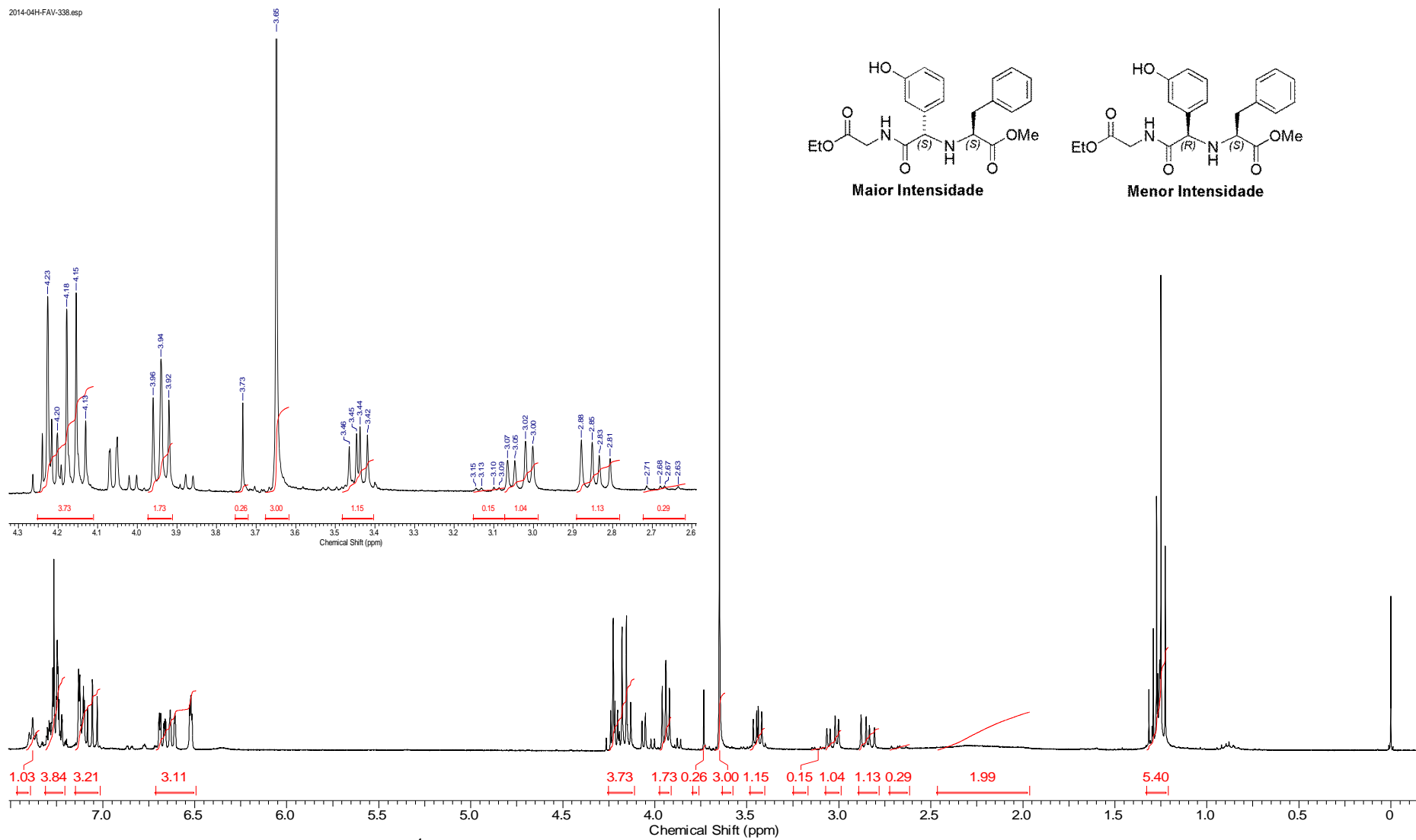
Espectro E-29.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 103 – Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S).



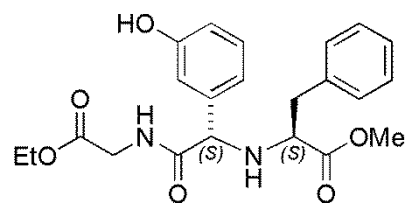
Espectro E-29.3 – (RMN de ^{13}C , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **103** – Mistura de Diastereoisomeros (S,S) e (R,S).



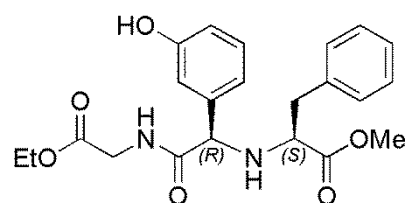
Espectro E-30.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **104** - Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S).



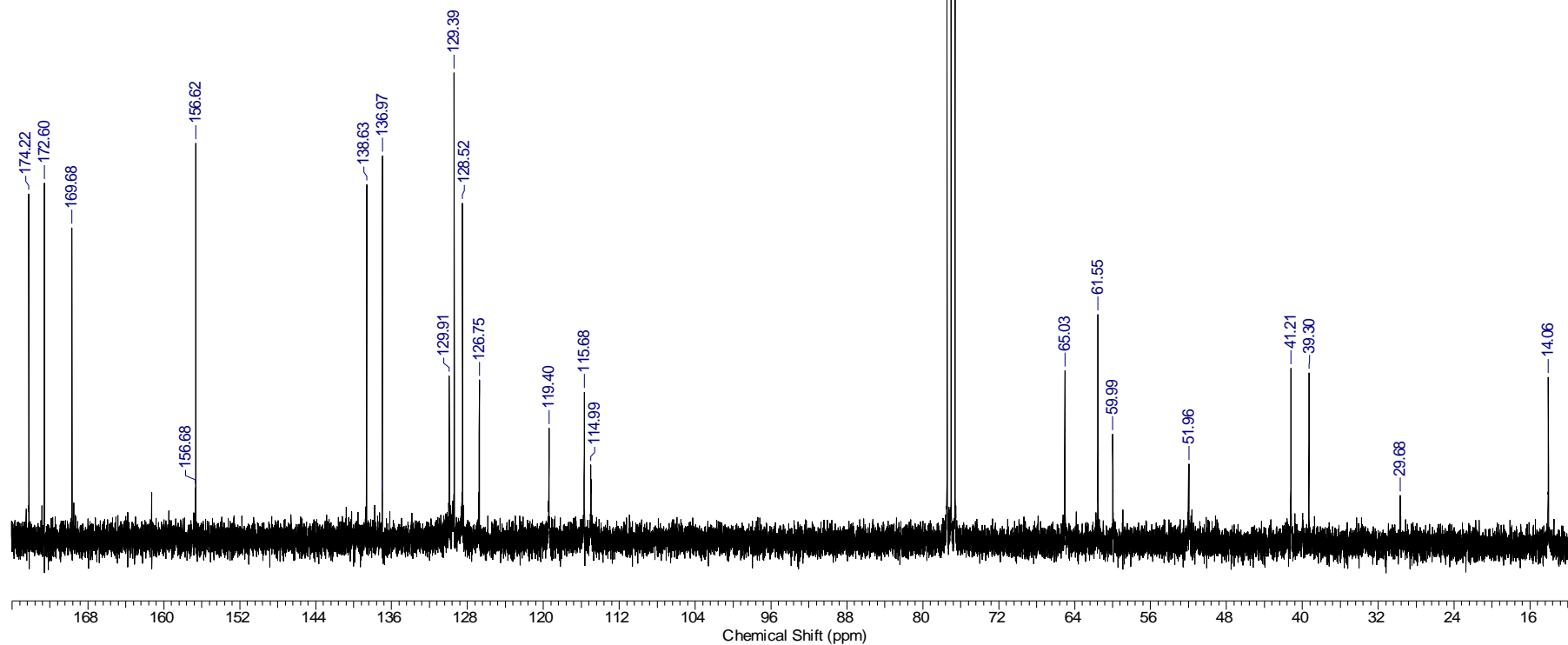
Espectro E-30.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **104 – Mistura de Diastereoismeros (*S,S*) e (*R,S*).**



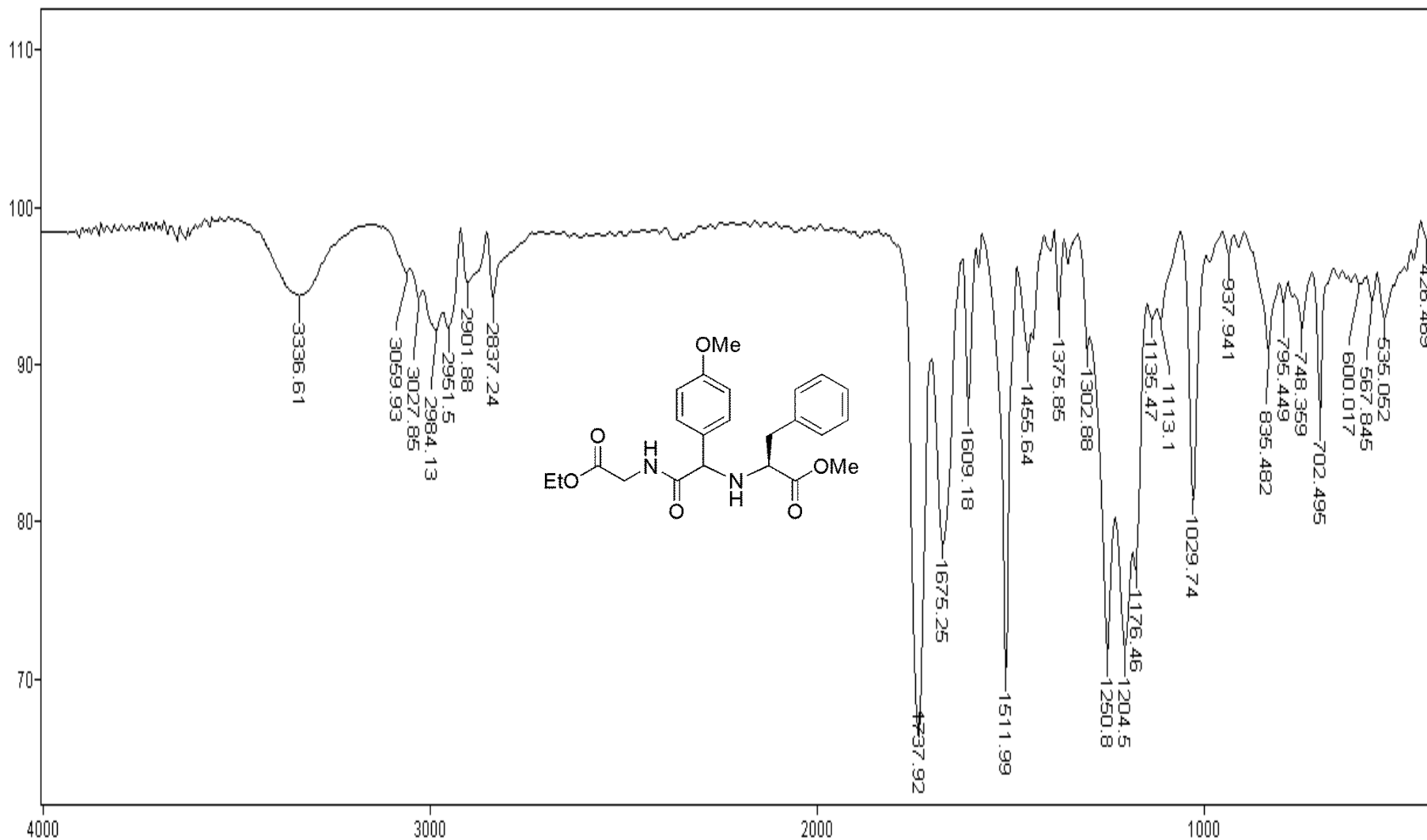
Maior Intensidade



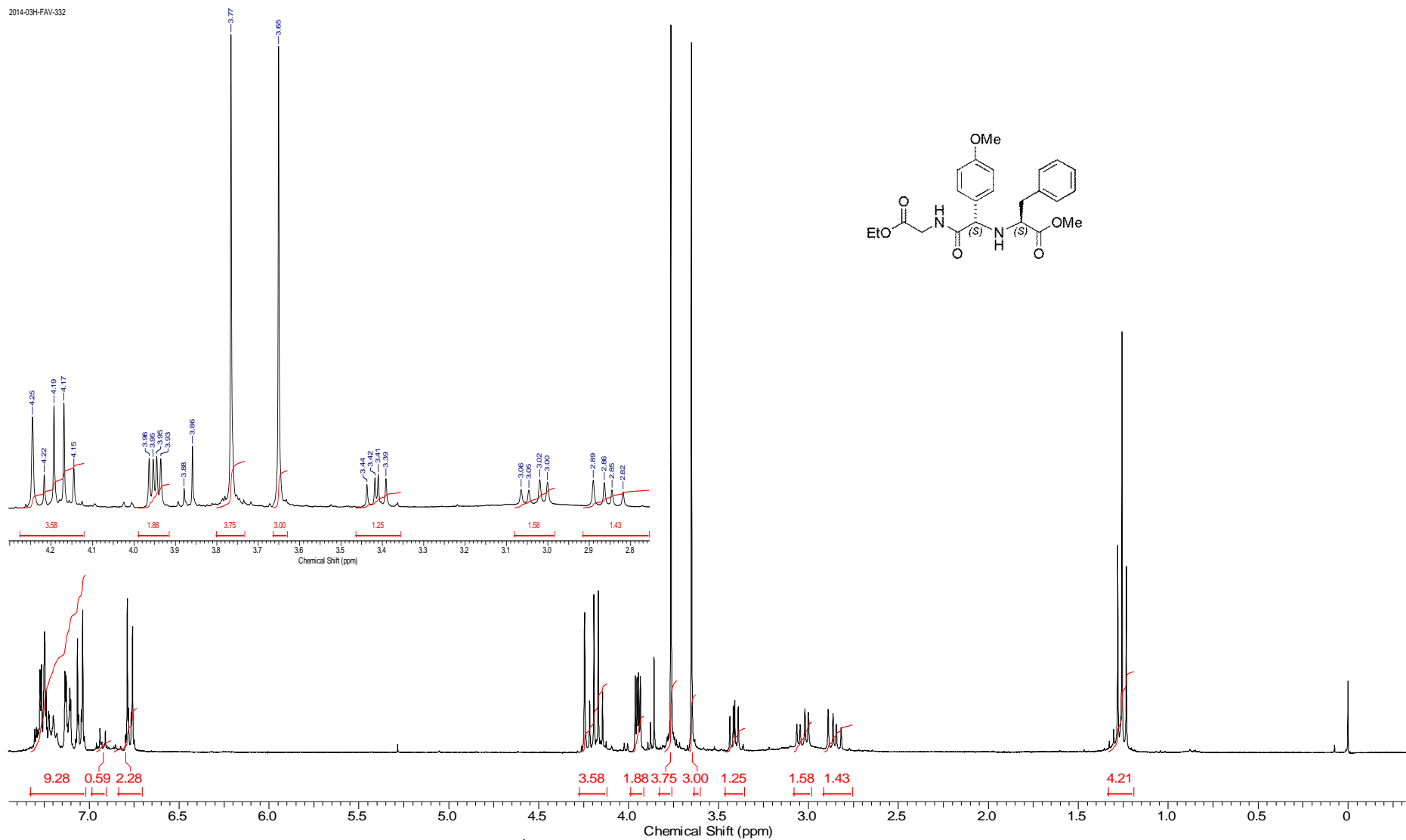
Menor Intensidade



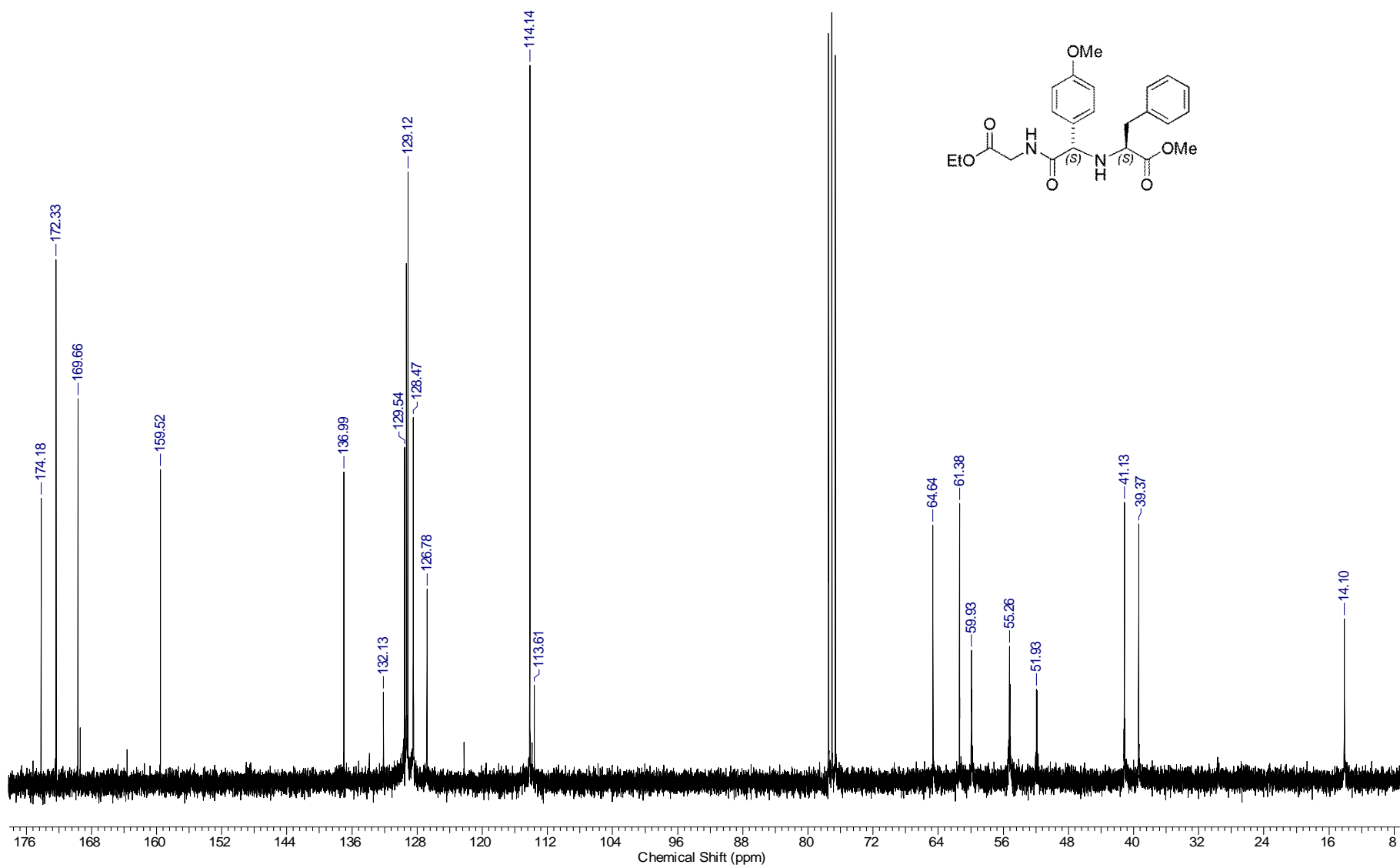
Espectro E-30.3 – (RMN de ^{13}C , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **104** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



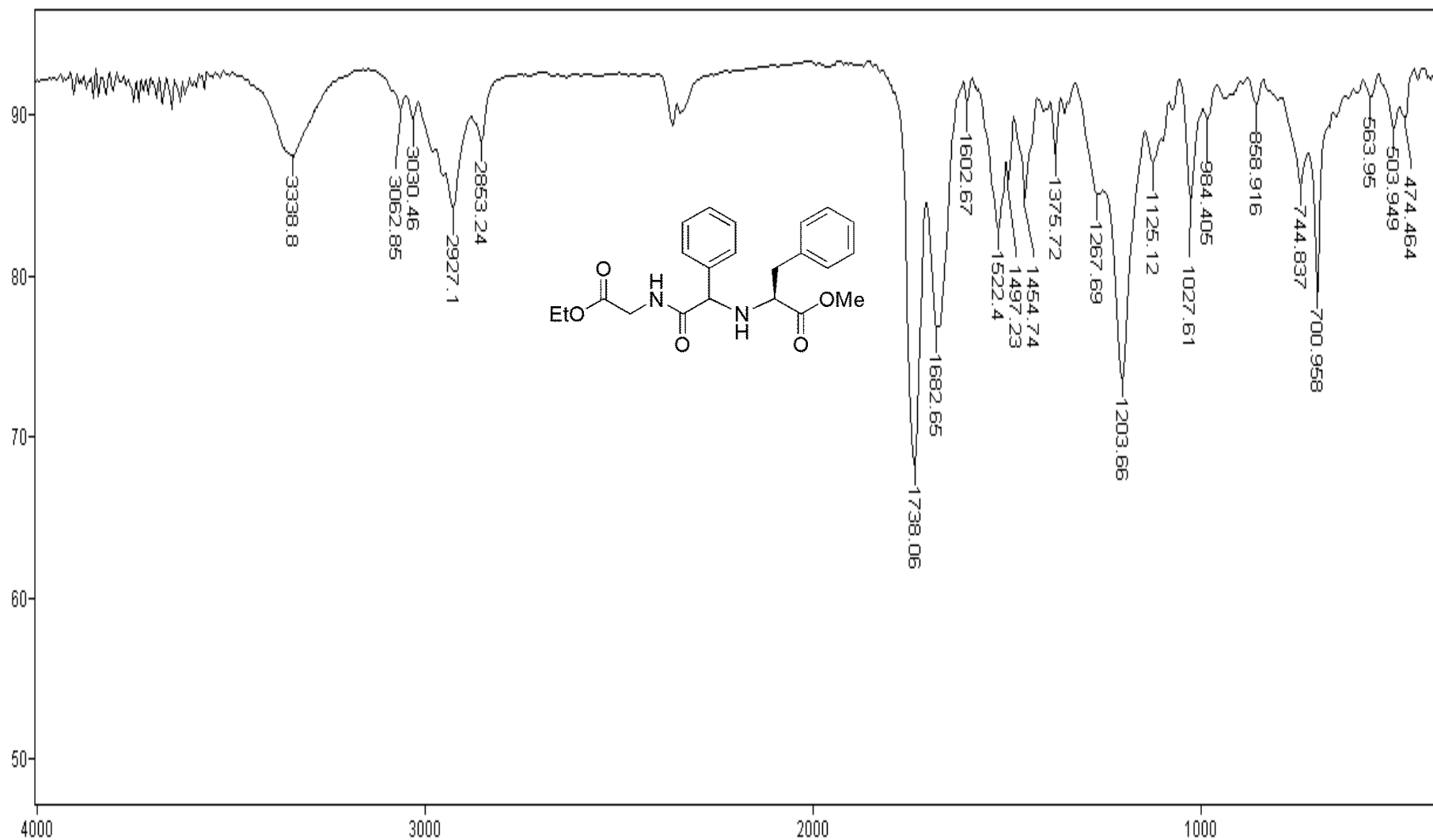
Espectro E-31.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **105** - Mistura de Diastereoisomeros (*S,S*) e (*R,S*).



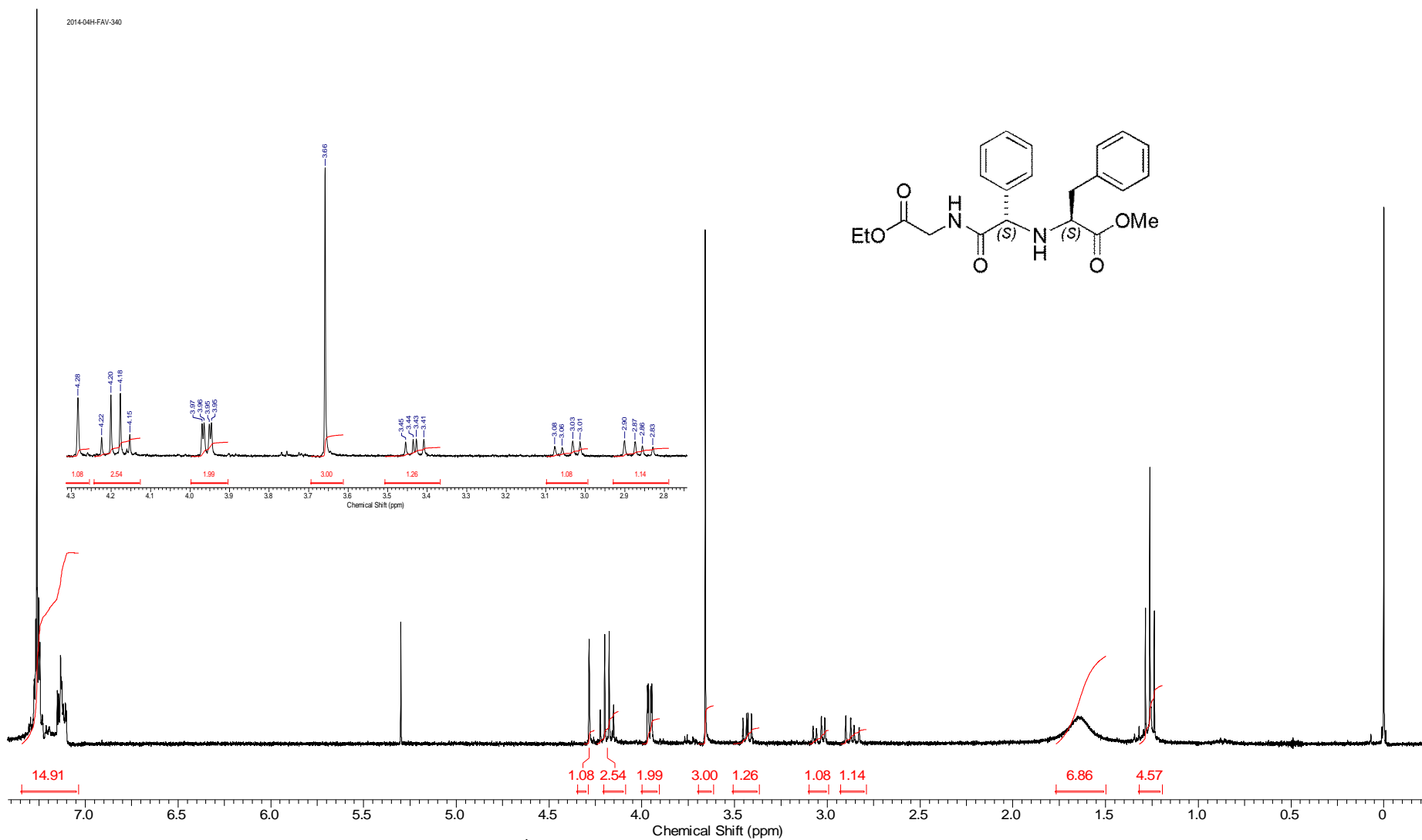
Espectro E-31.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **105** – Diastereoisomero (*S,S*).



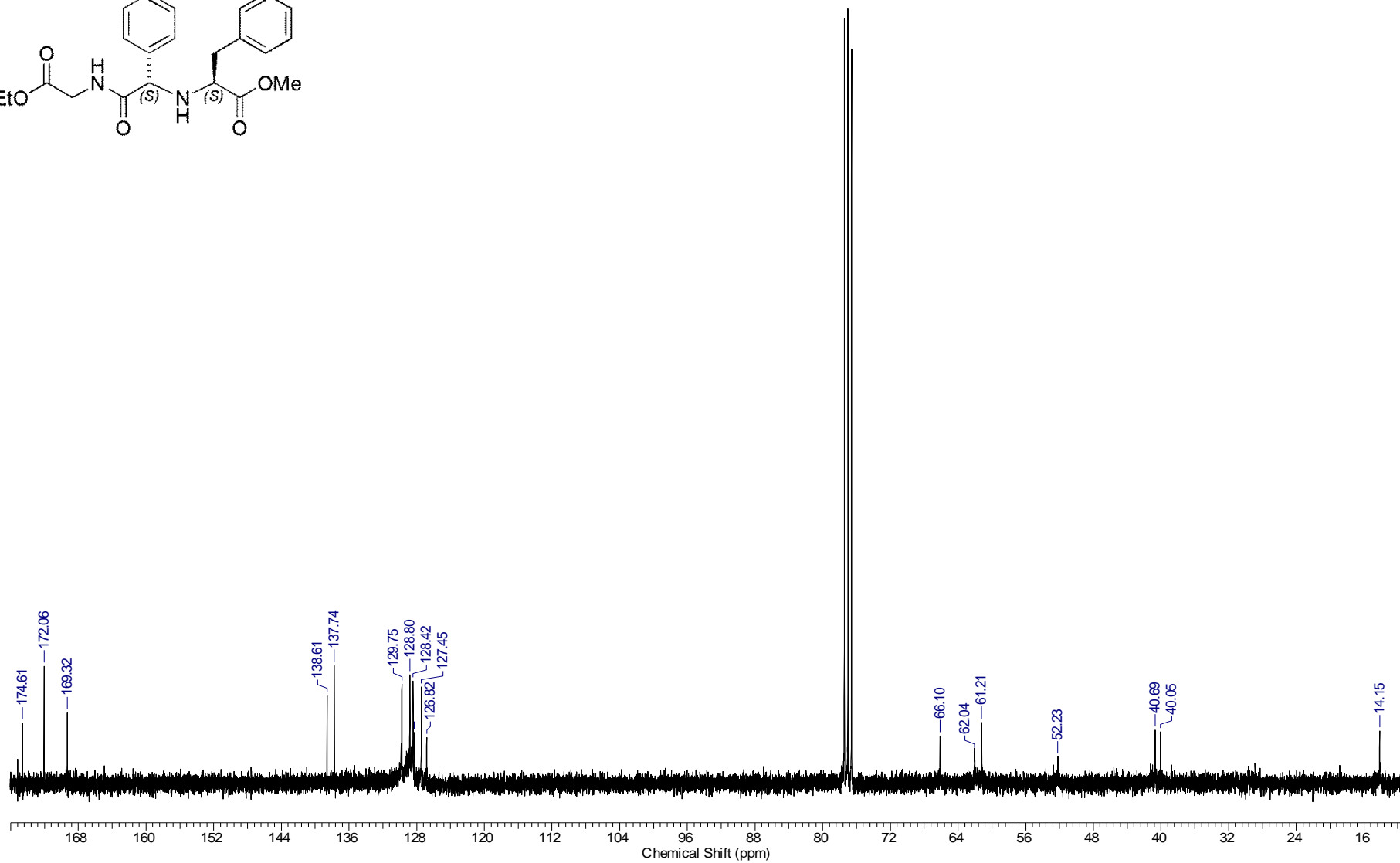
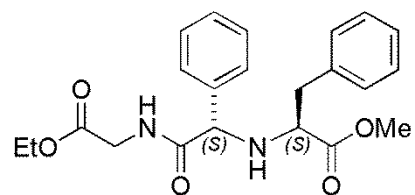
Espectro E-31.3 – (RMN de ^{13}C , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **105** – Diastereoisomero (*S,S*).



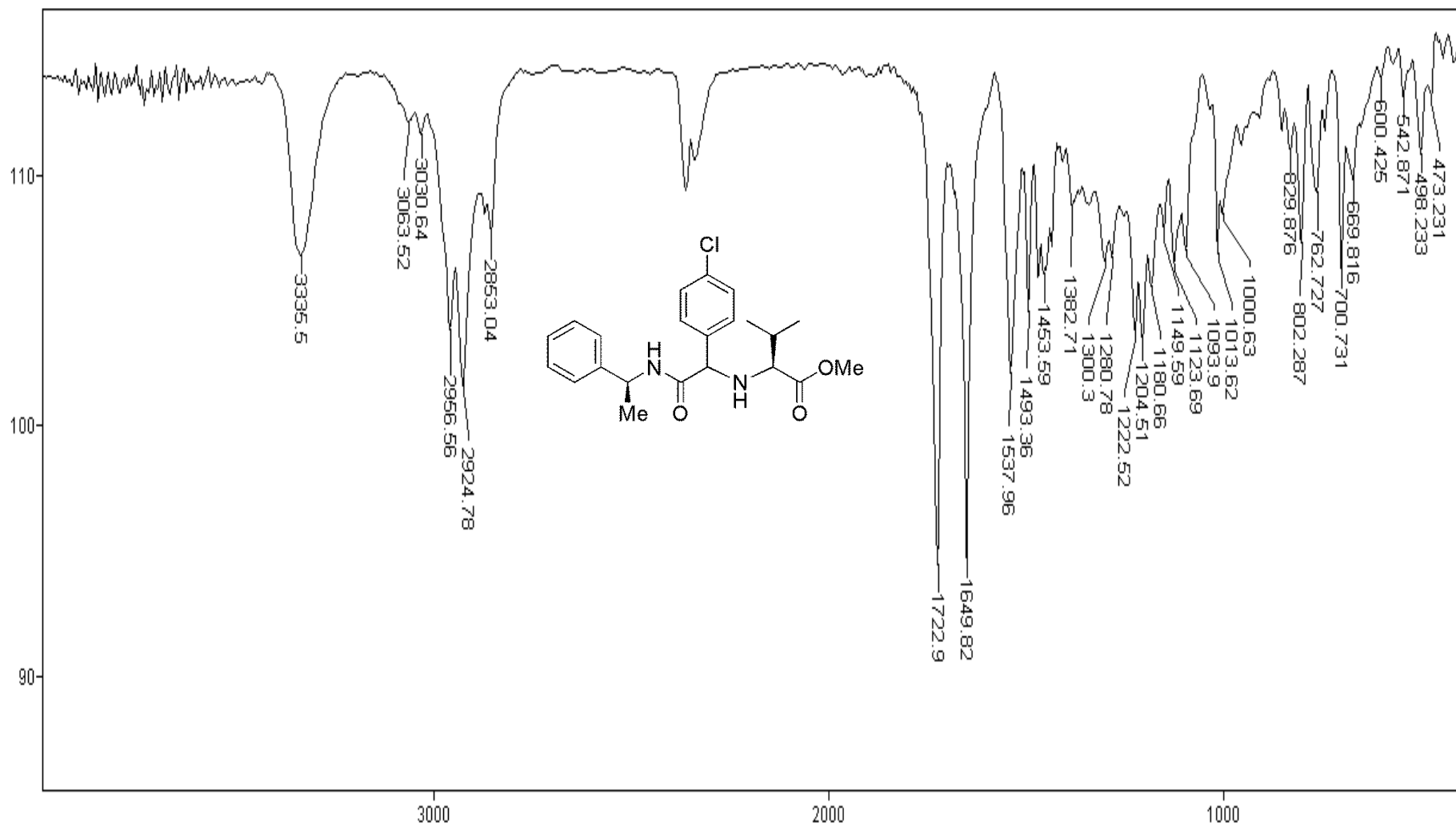
Espectro E-32.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **106** - Diastereoisomero (S,S).



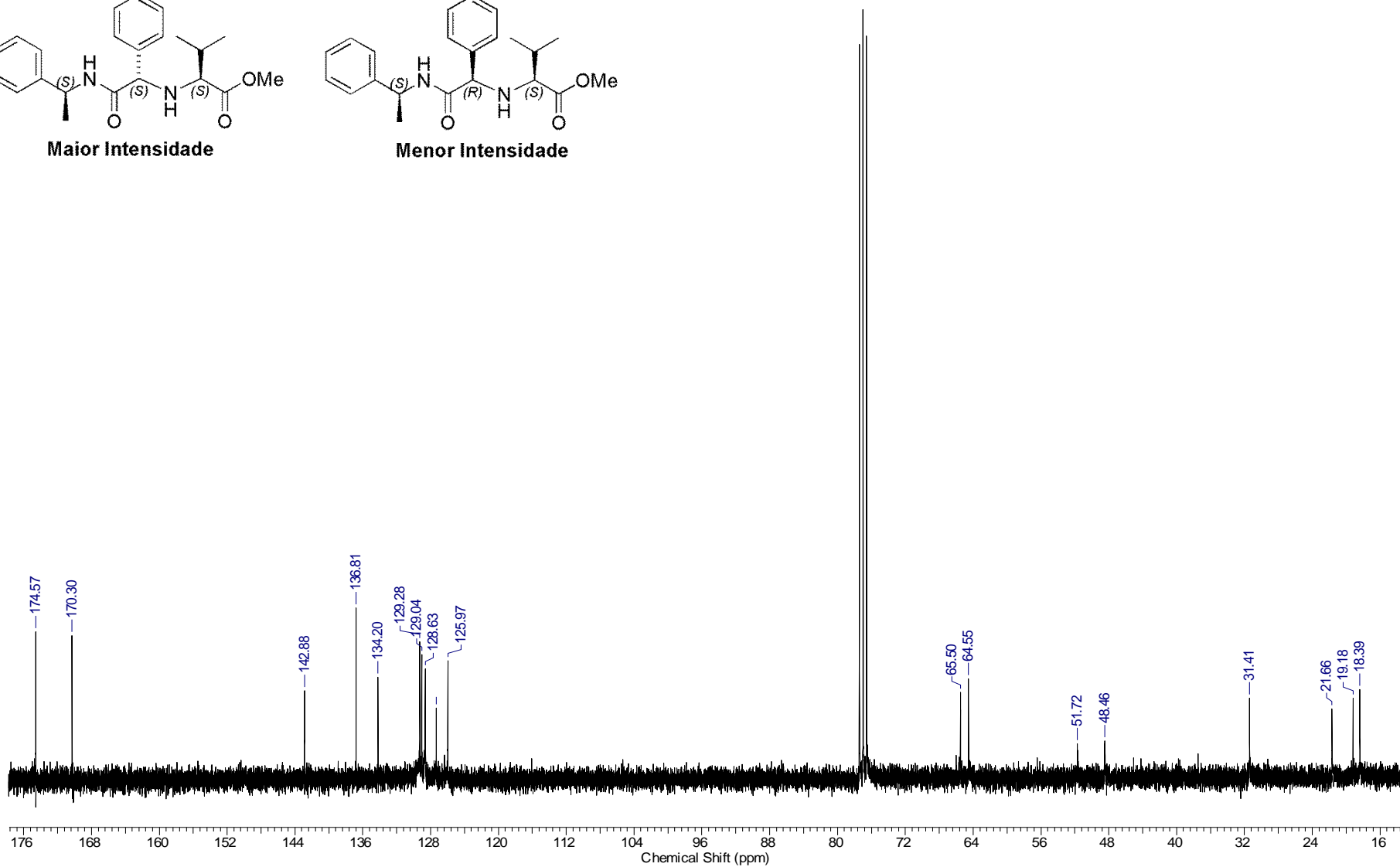
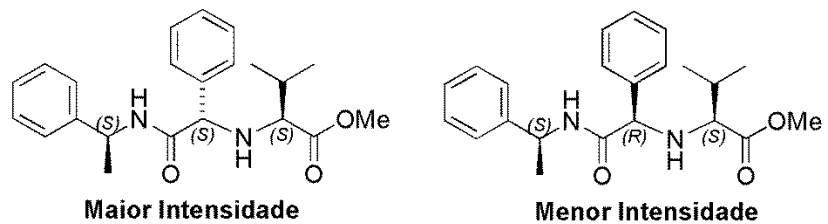
Espectro E-32.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **106** – Diastereoisomero (*S,S*)..



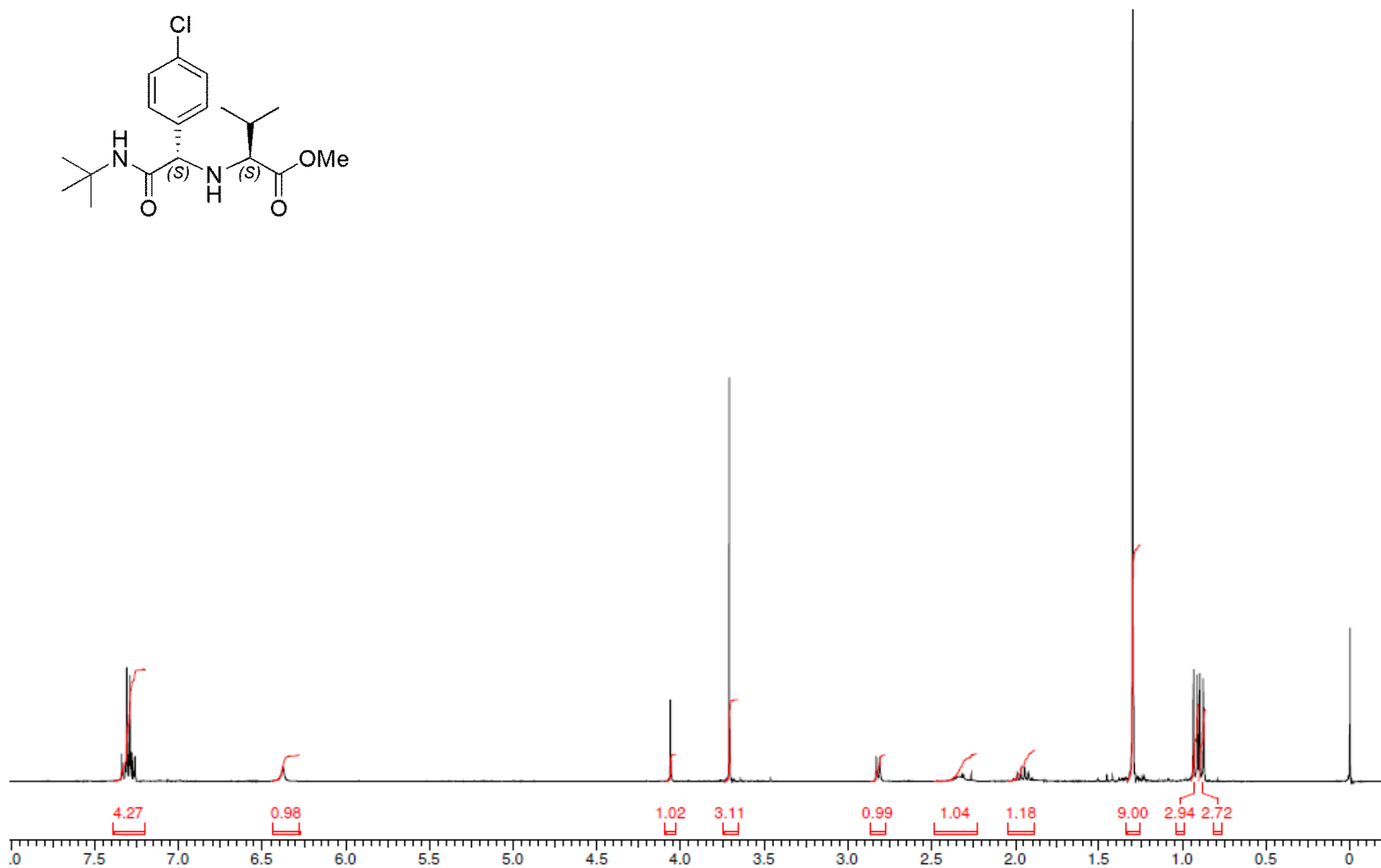
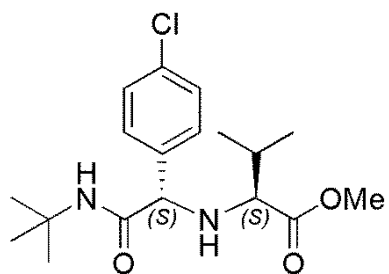
Espectro E-32.3 – (RMN de ^{13}C , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **106** – Diastereoisomero (S,S).



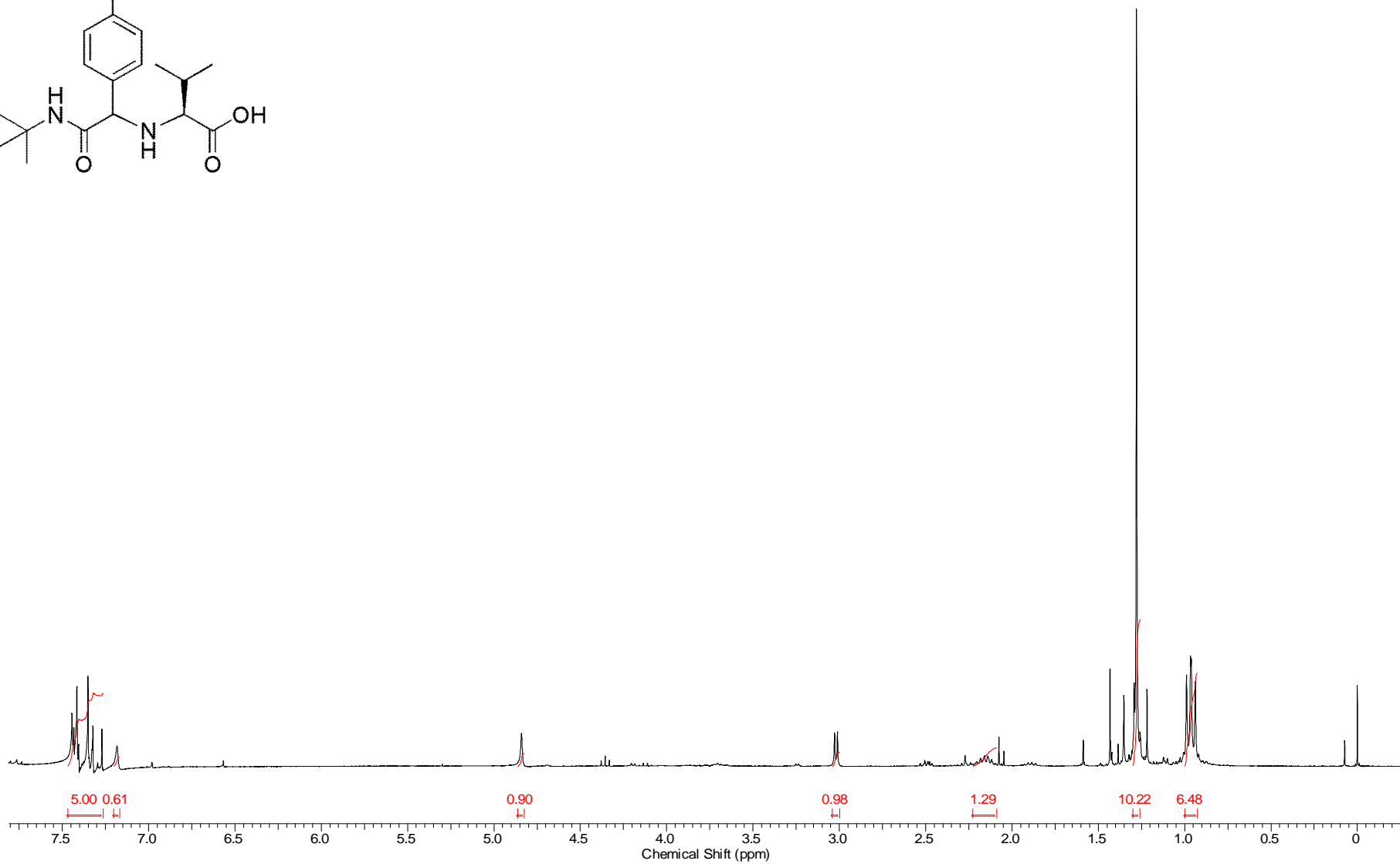
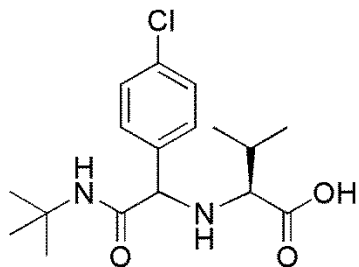
Espectro E-33.1 - (Infravermelho, KBr) – Composto **109** - Mistura de Diastereoismeros (S,S) e (R,S).



Espectro E-33.3 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **109** – Mistura de Diastereoisomeros (*S,S,S*) e (*S,R,S*).



Espectro E-34.1 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **110** – Diastereoisomero (S,S).



Espectro E-35.1 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **111** – Diastereoisomero (S,S).