



Universidade de Brasília
Instituto de Química

Estudo Investigativo do Uso de Aminoácidos Naturais na Reação de Passerini

Diego de Sousa Alves

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 Investigativo do Uso de Aminoácidos Naturais na Reação
de Passerini**

Diego de Sousa Alves

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

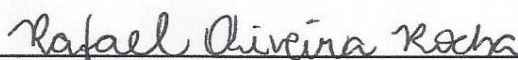
Brasília, 12 de Fevereiro de 2014



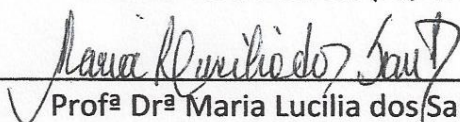
Universidade de Brasília – Instituto de Química

COMUNICADO

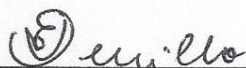
Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação de Mestrado do (a) aluno (a) **Diego de Sousa Alves**, matrícula nº **11/0092082**, intitulada **“Estudo Investigativo do Uso de Aminoácidos Naturais na Reação de Passerini”**, apresentada no Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 12 de fevereiro de 2014.



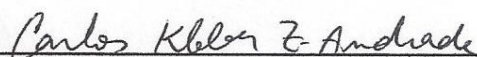
Prof^o Dr. Rafael Oliveira Rocha
Presidente de Banca (IQ/UnB)



Prof^a Dr^a Maria Lucilia dos Santos
Membro Titular (IQ/UnB)



Prof^a Dr^a Otilie Eichler Vercillo
Membro Titular (FUP/UnB)



Prof^o Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 12 de fevereiro de 2014.

A minha família e aos amigos,
pois nos momentos de minha ausência
entenderam que o futuro é feito de dedicação.

Por me apoiarem nos momentos difíceis

e acreditarem em mim.

A todos, muito obrigado.

Agradecimentos

A Deus por ter me dado condições de lutar e alcançar meus objetivos.

As mulheres da minha vida, minha mãe Geovanna Cleiry, minha vó paterna Leopoldina Bezerra e vó materna Cleonice Almeida, minhas tias Elza Maria e Edna Maria pelo incentivo, força, apoio e confiança que depositaram em mim e por tanto carinho e dedicação empregados na minha criação.

As minhas irmãs Hayanna e Tainá, e aos meus irmãos Yhago e Gean pela torcida e curiosidade que por muitas vezes a mim serviram de incentivo nessa caminhada.

A minha namorada, e logo esposa, Bárbara Micheline, pelo carinho e compreensão. Você é simplesmente alguém que tem me ensinado a ver a vida com outros olhos, deu rumo as minhas perturbações e me acompanhou sempre atenta durante todo esse trabalho.

A toda minha família e amigos, que de uma forma ou outra, sempre confiaram no meu potencial e não mediram esforços ao me apoiar ou perdoar a minha ausência.

Ao professor Dr. Rafael Oliveira Rocha pela amizade, oportunidade de descobrir o horizonte das pesquisas em ciências e de me descobrir enquanto estudante. Pelo aprendizado durante o período e por inúmeras vezes ter financiado a pesquisa com o próprio bolso, além dos lanches e discussões que sempre traziam novas esperanças ao projeto.

Ao professor Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado pelo tempo empreendido nas minhas dúvidas e por suas contribuições que foram de grande valia a essa dissertação.

Aos demais professores do nosso LITMO: Dra. Inês Sabioni Resck, Dra. Maria Lucília dos Santos e Dra. Maria Márcia Murta pela ajuda em diversos momentos de dúvida.

Aos colegas do nosso LITMO: Verônica, Adolfo, Thiago e Tiaguinho, pela amizade e um agradecimento a mais para Felipe, Saulo, Leandro e João por toda a ajuda prestada no dia a dia do laboratório e pelos conhecimentos e agonias compartilhadas. Aos colegas do LaQMOS: Angélica e Kadu. Obrigado por me aturarem nesse período.

Aos professores Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira e Wender Alves da Silva pelas conversas e momentos de descontração durante a hora do café.

As professoras Dra. Otilie Eichler Vercillo e Dra. Maria Lucília dos Santos, e ao professor Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade por aceitarem participar da Banca Examinadora.

A UnB e ao Instituto de Química.

Ao CNPQ pelo auxílio financeiro.

Resumo

De forma geral, uma reação multicomponente é definida como aquela em que no mesmo meio reacional, a formação do produto se dá pela agregação de todos os átomos, ou a maior parte deles, de três ou mais reagentes. A facilidade do processo e os bons resultados reportados na literatura têm tornado essas reações uma classe de grande interesse em síntese, além da sua relação com os conceitos de Química Verde. Neste trabalho, foi investigado a influência de aminoácidos naturais *N*-Boc protegidos na reação de Passerini de 3 componentes (P-3CR). Nessa perspectiva, foi avaliado os rendimentos e as diastereosseletividades dos produtos obtidos através da reação de Passerini, bem como caracterizado a configuração do centro estereogênico formado na etapa de adição do isocianeto ao aldeído. Ao final, foram sintetizados 37 depsipeptídeos com rendimentos entre 10 a 99%, sendo que os melhores resultados foram obtidos quando utilizado aldeídos alifáticos, e os menores quando aplicado o paraformaldeído. Entretanto, as diastereosseletividades apresentadas para esta reação não foram satisfatórias dentro das expectativas levantadas, nem mesmo nas condições que foram empregados alguns ácidos de Lewis. Mesmo assim, uma discreta seletividade em favor do isômero *anti*, 1,4-(*S,R*), foi observado na maioria dos casos. A identificação e elucidação estrutural do produto majoritário bem como a configuração *R* do centro estereogênico se deu por comparação com os sinais de RMN de ^1H da mistura *syn:anti* do produto de Passerini **95** derivado da *N*-Boc-*L*-alanina, *tert*-butilisocianeto e benzaldeído, com os sinais do mesmo composto sintetizado diastereosseletivamente, a partir do (*S*)-ácido mandélico e a *N*-Boc-*L*-alanina, ambos enantiomericamente puros.

Abstract

Generally, a multicomponent reaction is defined as one in which the same reaction medium, the formation of the product occurs by the aggregation of all atoms, or most, of three or more reagents. The ease of the process and the good results reported in the literature have made these reactions a class of great interest in the synthesis, furthermore its relationship with the concepts of Green Chemistry. In this study, it was investigated the influence of natural *N*-Boc protected amino acid in the reaction of 3-component Passerini (P-3CR). From this perspective, has been evaluated yields and diastereoselectivities of the products obtained through Passerini reaction and characterized the configuration of stereogenic center formed in addition step of isocyanide to the aldehyde. Finally, 37 depsipeptides were synthesized in yields of 10 to 99 %, with the best results were obtained when using aliphatic aldehydes and lower when applied paraformaldehyde. However, the diastereoselectivities given for this reaction were not satisfactory within expectations raised, even in conditions that some Lewis acids were employed. Still, a slight selectivity in favor of the *anti* isomer, 1,4-(*S,R*) was observed in most cases. The identification and structural elucidation of the major product, as well as the *R* configuration of the stereogenic center, were made for comparison with the signals of ¹H NMR mixture of *syn:anti* Passerini product **95**, derived from *N*-Boc-*L*-alanine, *tert*-butylisocyanide and benzaldehyde, with the signals of the same compound diastereoselectivity synthesized from (*S*)-mandelic acid and *N*-Boc-*L*-alanine, both enantiomerically pure.

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Reações Multicomponentes (RMCs)	1
1.2 Reações Multicomponentes Baseadas em Isocianetos (RMCIs)	7
1.3 Reação Multicomponente de Passerini	13
1.4 Mecanismo da Reação de Passerini	19
1.5 Reações de Passerini do tipo P-3CR assimétricas	21
2 Objetivos	33
3 Resultados e Discussão	35
3.1 Proteção dos Aminoácidos	35
3.2 Estudo da reação de Passerini do tipo P-3CR com aminoácidos <i>N</i> -Boc- protegidos	40
3.3 Estudo da reação de Passerini do tipo P-3CR com aminoácidos <i>N</i> -Boc- protegidos na presença de Ácido de Lewis	66
3.4 Determinação da estereoquímica do produto majoritário	71
4 Conclusões e Perspectivas	85
5 Materiais, Métodos, Equipamentos e Procedimentos Gerais	88
6 Procedimentos Experimentais	90
7 Bibliografia	123
8 Anexos	127

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

- Boc** – *tert*-Butiloxicarbonila
- Bu** – Butila
- Bz** – Benzoíla
- Cbz** – Benziloxicarbonila
- CCD** – Cromatografia em camada delgada
- CSI** – Cloreto de sulfonilisocianato
- DCC** – Diciclohexilcarbodiimida
- DCU** – Diccloexiluréia
- DHPM** - Diidropirimidinonas
- DMAP** – 4-Dimetliaminopiridina
- DMF** – Dimetilformamida
- DMSO** – Dimetilsulfóxido
- Et** – Etila
- Fmoc** – 9-fluorenilmetoxicarbonil
- HOBt** – Hidroxibenzotriazol
- Hz** – Hertz
- IV** – Infravermelho
- J** – Constante de acoplamento
- Me** – Metila
- P-3CR** – Reação de Passerini de 3 componentes
- Ph** – Fenila
- Phth** – Ftaloíla
- ppm** – Partes por milhão
- RMC** – Reação Multicomponente

RMN de ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13

T.A. – Temperatura Ambiente

TFA – Ácido Trifluoroacético

THF – Tetraidrofurano

TMS – Tetrametilsilano

TosMIC – *p*-toluenossulfonilmetano

Trt – Trietila

Ts – Tosila ou *p*-tolueno sulfonila

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

Ugi-4CR – Reações de Ugi 4 componentes

wt% – percentual em massa

δ – Deslocamento químico

Índice de Figuras

Figura 1. Comparação esquemática entre uma sequência sintética com múltiplas etapas e uma reação multicomponente para síntese do mesmo produto.	1
Figura 2. Diferentes formas de combinação para uma RMC de três componentes com possibilidade de variação em todos os substratos.	4
Figura 3. Adaptação da comparação qualitativa dos orbitais de fronteiras das nitrilas e isocianetos apresentado por Domling e Ugi.	7
Figura 4. (a) Fungo <i>Penicillium notatum</i> . (b) Fórmula estrutural da Xantocilina (31).	10
Figura 5. Relação entre a concentração de reagente e o rendimento dos produtos para a reação de Passerini esquematizada.	14
Figura 6. Três possíveis intermediários da reação de Passerini mais ácido <i>o</i> -iodobenzóico (IBX) à direita.	17
Figura 7. Estrutura de um depsipeptídeo com indicação do centro estereogênico formado na P-3CR.	21
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do composto 75 , em CDCl_3	38
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 75 , em CDCl_3	39
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto 82 , em CDCl_3 e a ampliação da região de 3,6 a 5,6 ppm.	43
Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 82 , em CDCl_3	44
Figura 12. Proposta de aproximação dos reagentes na reação do tipo P-3CR.	49
Figura 13. Proposta de aproximação da <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -alanina com o benzaldeído e isocianeto em uma reação do tipo P-3CR.	49

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do composto 95 , em CDCl_3 , e a ampliação da região entre 4,0 e 7,0 ppm.	51
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 95 , em CDCl_3	52
Figura 16. Espectro de Massa com Ionização por Eletronspray (ESI-MS) do composto 95	53
Figura 17. Espectro bruto da amostra 96 da Tabela 7.	54
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do subproduto, em CDCl_3	55
Figura 19. Estrutura proposta para o subproduto 98	56
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do subproduto 98 , em CDCl_3	56
Figura 21. Espectro de APT do subproduto 98 , em CDCl_3	57
Figura 22. Espectro de RMN de correlação homonuclear <i>g</i> -COSY de hidrogênio do composto 98	58
Figura 23. À esquerda, proposta esperada para a aproximação do isocianeto após formação do complexo com o ácido de Lewis. À direita, modelagem 3D com minimização da energia sendo, nesse caso, $\text{M} = \text{Cu}$ e $\text{R} = \text{Me}$	69
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto 129 em CDCl_3	73
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 129 em CDCl_3	74
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto 130 em CDCl_3	75
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 130 em CDCl_3	76
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do composto 131 em CDCl_3	77
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 131 em CDCl_3	78
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do composto 95-(S,S) em CDCl_3 e a ampliação da região entre 4 e 6,74 ppm.	79

Figura 31. Comparação entre o espectro de RMN de ^1H do composto **95-(S,S)** (Espectro A) com o da mistura de isômeros do composto **95** sintetizados via P-3CR (Espectro B).81

Figura 32. Comparação entre os tempos de retenção via CLAE para o Composto **131-(S)** e a mistura **131-(S) + 131-(R)**.....83

Índice de Esquemas

Esquema 1. Síntese de 1,3-oxatiolan-2-onas via epóxidos, enxofre elementar e monóxido de carbono.....	3
Esquema 2. Esquema geral da Reação de Strecker para síntese de α -amino nitrilas.	4
Esquema 3. Esquema geral da síntese de diidropiridinas de Hantzsch. ^a	5
Esquema 4. Esquema geral de síntese dos compostos de Biginelli. ^b	6
Esquema 5. Esquema geral da reação de Mannich para a síntese de compostos β -amino carbonílicos. ^c	6
Esquema 6. Primeiro método de obtenção de isocianetos utilizada por Lieke na tentativa de sintetizar nitrilas. ¹⁶	8
Esquema 7. Síntese <i>one-pot</i> de isocianeto e aplicação na Reação Multicomponente de Passerini apresentada por Guchhait.	9
Esquema 8. Preparo de isocianetos via desidratação de <i>N</i> -formamidas.	10
Esquema 9. Esquema geral das reações multicomponentes de Passerini (i) e Ugi (ii).	11
Esquema 10. Esquema geral da Reação Multicomponente de Passerini.	13
Esquema 11. Reação de Passerini em microondas.	15
Esquema 12. Reação de Passerini via oxidação do álcool promovida por IBX.....	17
Esquema 13. Competividade na formação dos produtos da P-3CR em água na presença ou ausência de sais de sódio inorgânicos.	18
Esquema 14. Propostas mecanísticas para P-3CR.....	20
Esquema 15. Reação de P-3CR desenvolvida com isocianeto quiral.....	22

Esquema 16. Proposta de explicação cinética para a influência do grupo protetor na inversão do centro estereogênico do isocianeto quiral.....	24
Esquema 17. Reação de P-3CR diastereosseletiva.....	25
Esquema 18. Síntese diastereosseletiva do oxetano 3,3-dissubstituído via P-3CR.	26
Esquema 19. Interação do ligante quiral de $Ti(\overset{!}{-}OPr)_4$ induzindo a formação do produto enantiomericamente favorecido.	27
Esquema 20. Aplicação de catalisador quiral tridentado de Cu (II).	28
Esquema 21. Mecanismo proposto para a formação do isômero “S” através da coordenação do catalisador quiral de alumínio.	30
Esquema 22. Importância da proteção do grupo amino para evitar a formação do produto derivado da Ugi do tipo U-5C-4CR.....	35
Esquema 23. Esquema geral das reações do tipo P-3CR estudadas.	40
Esquema 24. Reação de Passerini desenvolvida com a <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -Valina, benzaldeído e <i>tert</i> -butilisocianeto.	50
Esquema 25. Reações de Passerini entre a <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -alanina, <i>tert</i> -butilisocianeto e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos.....	59
Esquema 26. Reações de Passerini entre <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -alanina, isocianoacetato de etila e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos.....	60
Esquema 27. Reações de Passerini entre <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -prolina, <i>tert</i> -butilisocianeto e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos.....	63
Esquema 28. Reações de Passerini entre <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -prolina, isocianoacetato de etila e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos. Não foi possível identificar as proporções <i>anti:syn</i> dos compostos 121 e 122	64
Esquema 29. Mecanismo proposto neste estudo para explicar a seletividade das reações de Ugi do tipo (U-5C-4CR).	69

Esquema 30. Reação de Passerini com <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -fenilalanina na presença do ácido de Lewis (LiClO ₄).	71
Esquema 31. Proposta da síntese diastereosseletiva do composto 95-(S,S) partindo do <i>S</i> -(+)-ácido mandélico.	72
Esquema 32. Rota de síntese do composto 95-(S,S)	80
Esquema 33. Hidrólise da mistura de diastereoisômeros do composto 95 sintetizada via Reação de Passerini.....	82

Índice de Tabelas

Tabela 1. Reação de Passerini utilizando α -amino aldeídos e ácidos quirais	23
Tabela 2. Alguns resultados da aplicação do catalizador [(salen)Al(III)Cl] ⁻ em P-3CR	29
Tabela 3. Proteção dos aminoácidos com anidrido Boc nas condições de Glennon e colaboradores.....	36
Tabela 4. Proteção dos aminoácidos com anidrido Boc nas condições de Verkade e colaboradores.....	37
Tabela 5. Estudo da reatividade dos aminoácidos a partir da variação dos aminoácidos <i>N</i> -Boc-protégidos na reação com o paraformaldeído e <i>tert</i> -butilisocianeto.....	41
Tabela 6. Investigação da influência de diferentes tipos de solventes na reação de Passerini utilizando a <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -prolina ou <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -alanina, <i>tert</i> -butilisocianeto ou isocianoacetato de etila e paraformaldeído.....	45
Tabela 7. Estudo do efeito de solvente na reação de Passerini utilizando a <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -alanina, o benzaldeído e dois tipos de isocianeto	47
Tabela 8. Reações desenvolvidas na presença do ácido de Lewis	67

- Introdução -

1. Introdução

1.1 Reações Multicomponentes (RMCs)

A busca por rotas sintéticas mais convergentes, ou seja, com um menor número de etapas e cada vez mais simples, econômicas e ambientalmente corretas, se tornou, com o passar dos anos, um importante desafio em síntese orgânica. O número de etapas depende, dentre outras coisas, do grau de complexidade estrutural da molécula desejada, sendo este diretamente relacionado ao número de ligações a serem formadas.¹ Deste modo, reações com a formação de várias ligações em um mesmo meio reacional são ideais para obtenção de produtos por rotas sintéticas mais econômicas.

O desenvolvimento das RMCs tem se mostrado uma excelente estratégia sintética por promover reações consecutivas no mesmo frasco reacional, chamadas também por reações *one-pot*, gerando estruturas de alta complexidade e são, por definição, reações convergentes nas quais três ou mais materiais de partida reagem para formar um produto cuja maioria dos átomos dos reagentes encontra-se presente na estrutura do produto.²

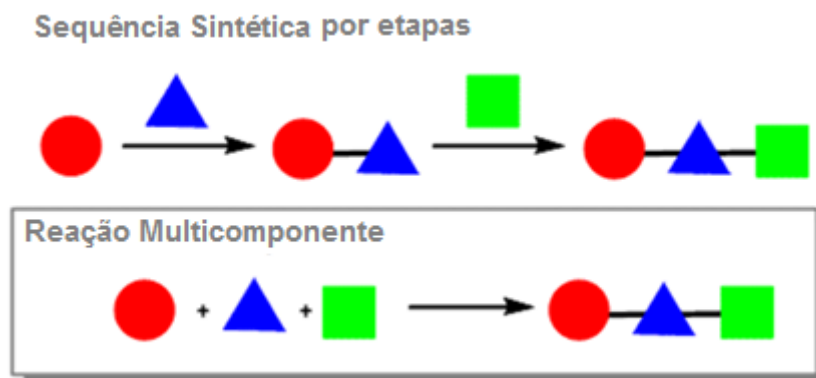


Figura 1. Comparação esquemática entre uma sequência sintética com múltiplas etapas e uma reação multicomponente para síntese do mesmo produto.³

¹ Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.

² Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.

³ <http://www.chem-station.com/chemglossary/2009/12/-multicomponent-reaction-mcr.html> (acesso em 06/12/2012 as 9h36min)

É importante salientar que a RMC não converte simultaneamente todos os substratos em um só produto em passo único. No mesmo sistema são inseridos todos os reagentes, sendo que dois desses irão reagir inicialmente para formar uma estrutura intermediária que, com esta, os demais reagentes presentes no meio poderão reagir para conduzir ao produto final. Nessa perspectiva, é comum serem confundidas com as reações *tandem*, cascata, zíper ou dominó que por sua vez possuem um intermediário formado pelos reagentes, e a adição sucessiva de um novo reagente forma outro intermediário ou produto por meio da funcionalidade criada na etapa anterior. Em resumo, são acontecimentos em sequência que podem envolver apenas um ou dois substratos.

Segundo Zhu,⁴ as RMCs, no nível molecular, ocorrem através de encadeamentos do tipo bimolecular que acontecem seguindo o Princípio Dominó, o que significa dizer que a formação de uma determinada funcionalidade torna essa estrutura reativa frente a outro reagente presente também no mesmo meio reacional. Isto ocorre de forma sequencial até a formação do produto final de forma eficiente, formando pelo menos duas novas ligações por etapa.

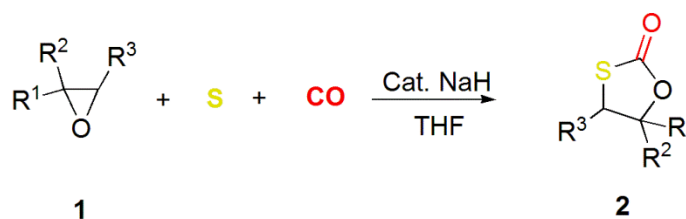
Nesse contexto, cabe ainda ressaltar que existem diferentes classificações para as RMCs conforme seus mecanismos, número de componentes envolvidos ou ainda características dos materiais de partida.⁵

Em 2004, Sonoda e colaboradores⁶ apresentaram uma RMC de três componentes (3-RC) com baixa variabilidade, combinando monóxido de carbono com enxofre elementar e um epóxido (**1**), fornecendo assim compostos 1,3-oxatolan-2-onas (**2**) em condições brandas e com bons rendimentos (Esquema 1).

⁴ Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133.

⁵ Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.

⁶ Nishiyama, Y.; Katahira, C.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8539.



$\text{R}^1 = \text{H, Alquila ou Arila}$
 $\text{R}^2 = \text{H, Alquila ou Arila}$
 $\text{R}^3 = \text{H ou Alquila}$

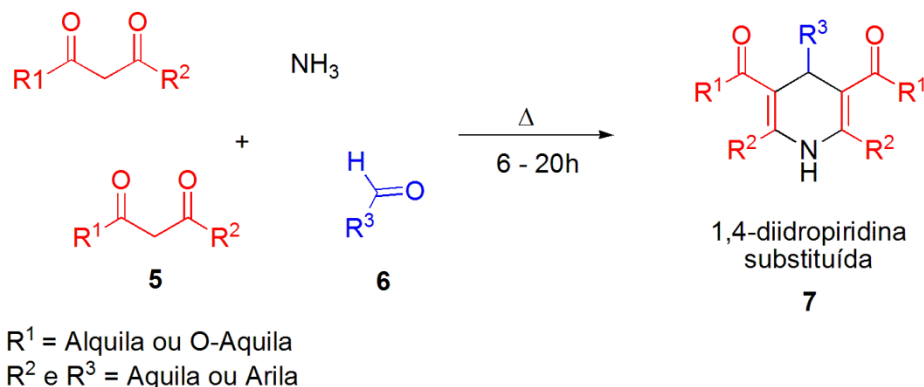
Esquema 1. Síntese de 1,3-oxatolan-2-onas via epóxidos, enxofre elementar e monóxido de carbono.⁶

Contudo, do ponto de vista de que uma RMC possui a característica de promover a síntese de diferentes compostos correlacionando variados reagentes e aumentando assim a biblioteca de estruturas, podemos observar que na metodologia proposta por Sonoda *et. al.*, apenas o epóxido permite a variação estrutural dos substituintes, o que resulta em uma possibilidade muito menor de produtos.

Apenas para exemplificar, imagine um epóxido reagindo com o enxofre e uma molécula de monóxido de carbono (**1x1x1**), isso nos forneceria um tipo de 1,3-oxatolan-2-ona. A cada substituinte diferente no epóxido, afinal é o único que nos permite isso, teremos mais uma estrutura formada. Se usarmos três (**3x1x1**) ou quatro (**4x1x1**) epóxidos diferentes, teremos três ou quatro estruturas diferentes já que os outros dois componentes são os mesmos.

Em uma RMC, a variação dos substituintes em cada um dos substratos permite o aumento rápido da biblioteca de compostos. Utilizando o exemplo de uma RMC de três componentes, variando uma vez dois dos três componentes (**2x2x1**) teremos quatro novos compostos formados. Variando uma vez cada um dos três componentes (**2x2x2**) teremos oito compostos novos a acrescentar (Figura 2).

Em 1882, Arthur Hantzsch combinou no mesmo sistema reacional dois equivalentes de acetoacetato de etila (**5**) com aldeído acético (**6**) e amônia para formar uma diidropiridina simétrica **7** (Esquema 3). Assim os processos que combinam β -ceto ésteres ou compostos 1,3-dicarbonilados com aldeídos e amônia levam seu sobrenome.^{7a}



Esquema 3. Esquema geral da síntese de diidropiridinas de Hantzsch.^{7a}

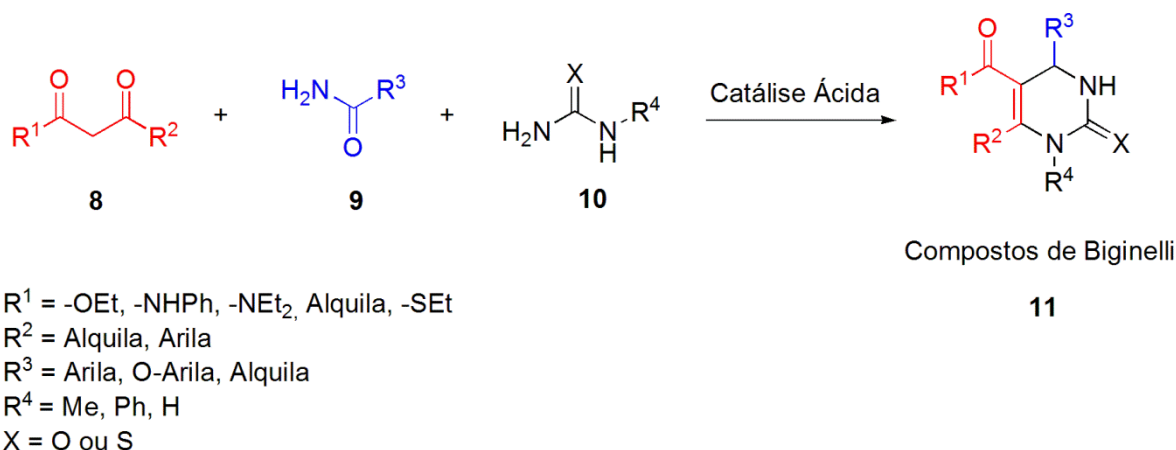
Outra reação *one-pot* conhecida é a Reação de Biginelli,^{8,9,10} publicada em sua forma completa pela primeira vez em 1893, mas só foi realmente explorada a partir do ano de 1990 quando as RMCs ganharam atenção no desenvolvimento de compostos biologicamente ativos. Os compostos de Biginelli combinam substratos 1,3-dicarbonilados (**8**) com aldeídos (**9**) e derivados de ureia (**10**) sob catálise ácida, fornecendo 3,4-dihidropirimidinonas **11** (DHPMs) (Esquema 4).¹¹

⁸ Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.

⁹ Tron, G. C.; Minassi, A.; Appendino, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5541.

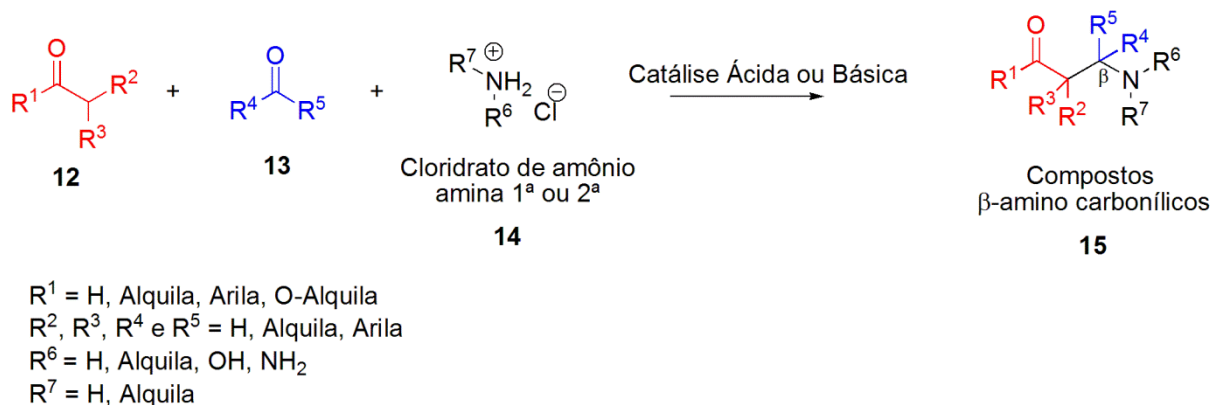
¹⁰ Wang, N.; Yu, X. Q.; Wu, W. X.; Xie, Z. B.; Le, Z. G., *Journal of Biotechnology*, **2014**, 170, 1.

¹¹ Kappe, C. O. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6937



Esquema 4. Esquema geral de síntese dos compostos de Biginelli.^{7b}

Outra RMC bastante explorada atualmente é a reação de Mannich,^{12,13} uma reação de três componentes para sintetizar compostos β -amino carbonílicos substituídos (**14**), tendo como substratos uma amina primária ou secundária (**13**) e dois compostos carbonilados, sendo um enolizável (**12**) e outro não (Esquema 5). A reação de Mannich clássica e suas variações trouxeram importantes contribuições no desenvolvimento de produtos naturais e farmacêuticos.¹⁴



Esquema 5. Esquema geral da reação de Mannich para a síntese de compostos β -amino carbonílicos.^{7c}

¹² Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261.

¹³ Yun-tao, L.; Li-li, J., *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2013**, 29, 710.

¹⁴ Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044.

1.2 Reações Multicomponentes Baseadas em Isocianetos (RMCI)

Dentre os diferentes grupos funcionais envolvidos em RMCs, o isocianeto ou isonitrila desperta muita atenção e tem suas características estudadas a mais de um século devido a sua versatilidade e aplicação sintética. Criou-se até uma classe de Reações Multicomponentes Baseadas em Isonitrilas (RMCI). Esse grupo funcional chama a atenção por ser a única classe de compostos orgânicos estáveis com o carbono divalente que pode atuar como nucleófilo e eletrófilo ao mesmo tempo diferenciando-se dos carbenos por possuir, na maior parte dos casos, uma vida útil maior, o que facilita sua aplicação sintética.

Comparando os orbitais de fronteira entre os grupos nitrila e isocianetos (Figura 3), o coeficiente do pi antiligante (π^*) do átomo de carbono do isocianeto e do átomo de carbono da nitrila são maiores do que o coeficiente do orbital π^* do átomo de nitrogênio o que induz um ataque nucleofílico ao átomo de carbono do isocianeto e da nitrila. Na mesma perspectiva, temos o maior coeficiente de HOMO também no átomo de carbono do isocianetos. Por sua vez, as nitrilas sofrem ataques nucleofílicos no átomo de carbono e reagem com eletrófilos no seu átomo de nitrogênio.¹⁵

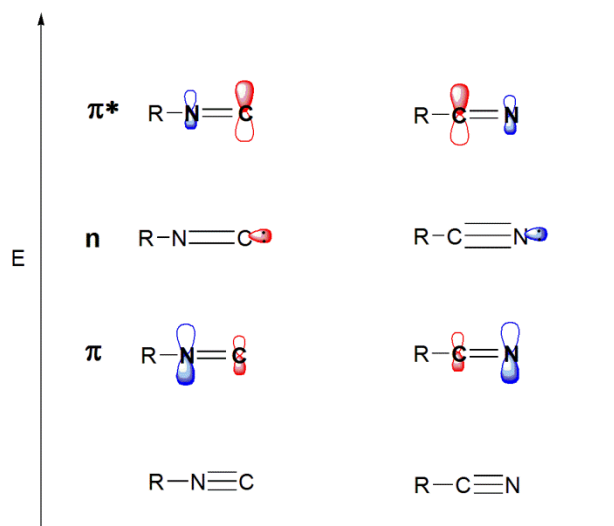
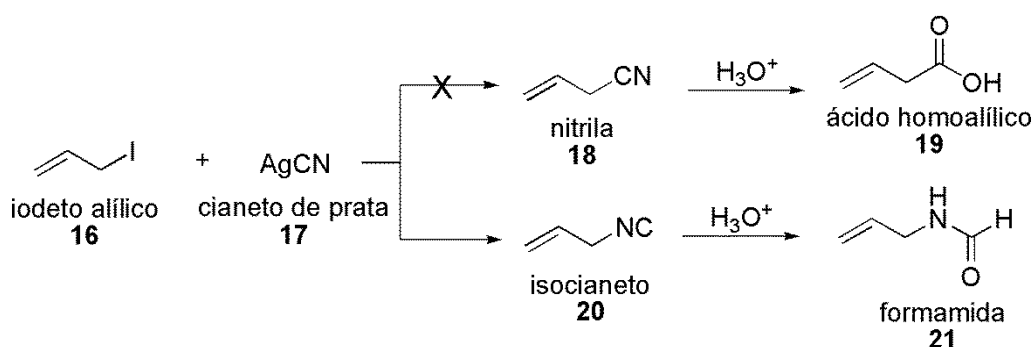


Figura 3. Adaptação da comparação qualitativa dos orbitais de fronteira das nitrilas e isocianetos apresentado por Domling e Ugi.¹⁵

¹⁵ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.

Podemos então concluir que no caso do isocianetos, o átomo de carbono divalente pode sofrer tanto um ataque nucleofílico quanto fornecer um ataque nucleofílico a um eletrófilo.

Em 1859, Lieke¹⁶ foi o primeiro a sintetizar isocianetos acreditando serem nitrilas (Esquema 6). Seu objetivo era transformar o iodeto de alila (**16**), na presença de cianeto de prata (**17**), na nitrila **18** que posteriormente seria transformada no ácido carboxílico **19**, após tratamento ácido. Entretanto, inicialmente foi obtido o isocianeto **20** que após a reação de hidrólise, forneceu a formamida **21**.



Esquema 6. Primeiro método de obtenção de isocianetos utilizada por Lieke na tentativa de sintetizar nitrilas.¹⁶

Talvez algumas das dificuldades no desenvolvimento dessa linha de pesquisa tenha sido o odor extremamente desagradável dos isocianetos. Dömling⁵ atribui além do odor dos isocianetos, o fato de que no passado todas as metodologias de preparação eram pouco estabelecidas e a maioria de baixa eficiência. Provado pelo fato de que em 100 anos de estudos, apenas 12 isocianetos foram caracterizados e só a partir de 1971 ocorreram grandes avanços com a descrição de cerca de 380 isocianetos. Passados os anos, outras metodologias de síntese de isocianetos foram sendo desenvolvidas e descritas na literatura: Meyer,¹⁷ Gautier,¹⁸ Hofmann,^{19,20}

¹⁶ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann.* **1859**, 112, 316.

¹⁷ Meyer, E. *J. Prakt. Chem.* **1866**, 147.

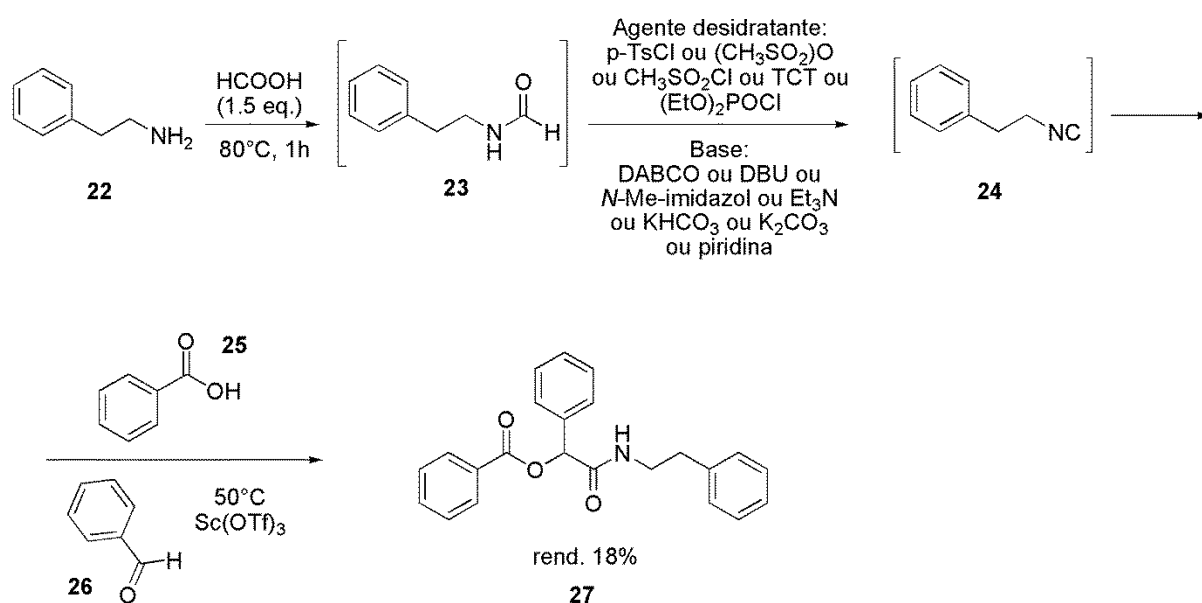
¹⁸ Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.

¹⁹ Hofmann, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.

²⁰ Hofmann, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 766.

Ugi,^{21,22} Appel,²³ Schöllkopf,²⁴ Barton,²⁵ Gassman,²⁶ Baldwin²⁷ ou ainda o método desenvolvido por Kitano²⁸ no qual converte álcoois terciários em isocianetos.

Bem mais recentemente, uma adequação metodológica apresentada por Guchhait *et. al.*²⁹ possibilita a síntese *one-pot* de isocianetos a partir de amins e sua aplicação na Reação Multicomponente sem necessidade de purificar ou isolar os intermediários. Primeiro ocorre a etapa de formilação da amina **22**, depois a desidratação da formamida **23** e, em uma terceira etapa, a reação do tipo multicomponente com o isocianeto resultante (**24**). Os autores ainda apresentaram oito depsipeptídeos de Passerini sintetizados nessas condições com rendimentos entre 18-38%.



Esquema 7. Síntese *one-pot* de isocianeto e aplicação na Reação Multicomponente de Passerini apresentada por Guchhait.²⁹

²¹ Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702.

²² Weber, W.; Gokel, G.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.

²³ Appel, R.; Kleistück, R.; Ziehn, K. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 143.

²⁴ Schöllkopf, U. *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 351.

²⁵ Barton, D.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J.; Llobera, A.; Porter, A.; Zard, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3343.

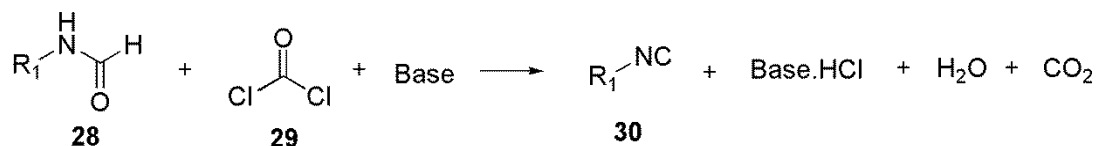
²⁶ Gassman, P.; Guggenheim, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5849.

²⁷ O'Neil, I.; Baldwin, J. *Synlett.* **1990**, 603.

²⁸ Kitano, Y.; Chiba, K.; Tada, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1911.

²⁹ Guchhait, S.; Priyadarshani, G.; Chaudhary, V.; Seladiya, D.; Shah, T.; Bhogayta, N. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10867.

É nessa perspectiva que, dentre as diferentes metodologias conhecidas, cabe destacar a desidratação de *N*-formamidas nas sínteses de isocianetos, por ser uma metodologia barata, rápida e prática. Pode ser empregado como agente desidratante cloreto de oxalila, cloreto de tosila ou fosgênio e uma grande quantidade de bases tais como *tert*-butóxido de potássio, trietilamina, diisopropilamina ou quinolina (Esquema 8).¹⁵



Esquema 8. Preparo de isocianetos via desidratação de *N*-formamidas.

Boa parte dos isocianetos advindo de produtos naturais são encontrados em espécies marinhas. O primeiro deles, a Xantocilina (**31**), foi extraído do fungo do solo *Penicillium notatum* e descrito na literatura em 1957³⁰ (Figura 4). A reatividade única dos isocianetos os tornaram reagentes extremamente úteis no planejamento sintético de diversas substâncias de interesse medicinal, estando presente na síntese de antibióticos, fungicidas e medicamentos antineoplásicos.³¹

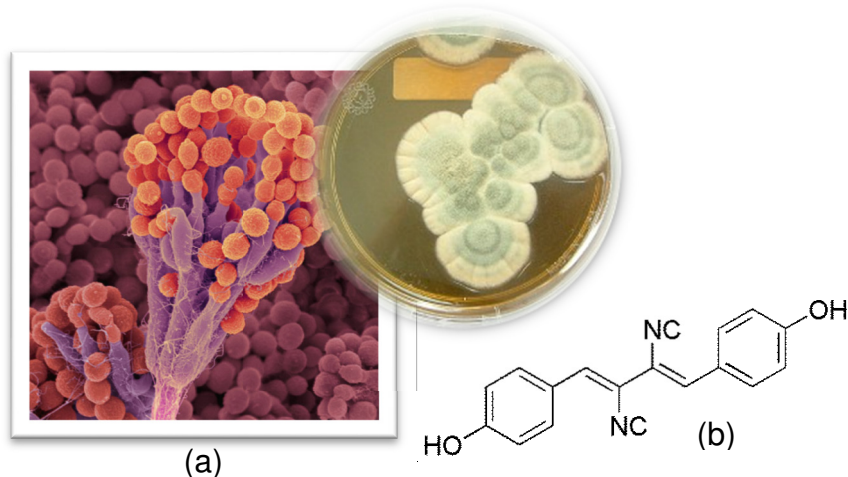


Figura 4. (a) Fungo *Penicillium notatum*.³² (b) Fórmula estrutural da Xantocilina (**31**).

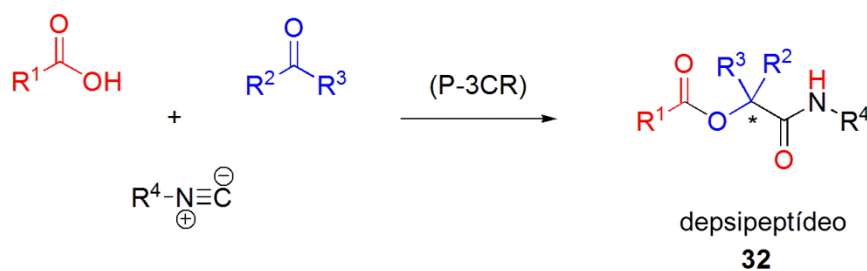
³⁰ Hagedom, I.; Tonjes, H. *Pharmazie* **1957**, *12*, 567.

³¹ Scheuer, P. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 433.

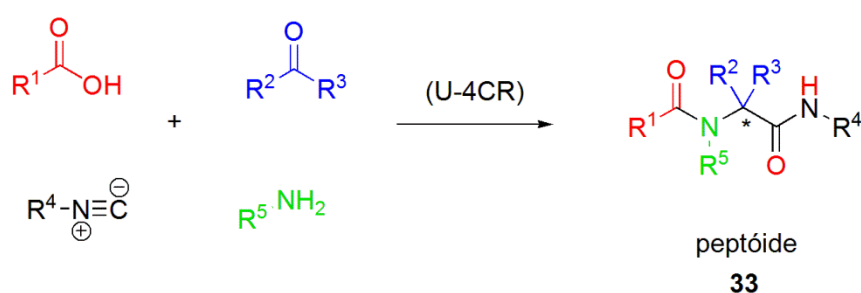
³² http://forces.si.edu/soils/04_00_20.html (acessada em 02/07/2013 às 14h) e <http://cienciahoje.uol.com.br/revista-ch/2011/286/imagens/quandoosmicrorganismos02.jpg/view> (acessada em 02/12/2013 às 20h)

As RMCs envolvendo isocianetos têm especial importância no ramo da síntese orgânica e os resultados têm justificado o crescente número de publicações nessa linha de pesquisa. A primeira RMCI foi descoberta por M. Passerini em 1921.³³ Nessa reação *one-pot* foi combinado um ácido carboxílico, um composto carbonilado do tipo aldeído ou cetona e um isocianeto, formando assim uma α -aciloxicarboxamida **32**. A segunda foi apresentada bem mais tarde, já em 1959, por Ivar Ugi.³⁴ Nesta, observa-se a formação de um peptóide **33** na qual sua estrutura é obtida a partir da reação entre um isocianeto, um ácido carboxílico e uma imina, ficando conhecida por Reação de Ugi três componentes (U-3CR). Mais tarde, a formação da imina começou a ser realizada *in situ*, por meio da reação de uma amina com um composto carbonilado do tipo aldeído ou cetona, passando a ser conhecido como Reação de Ugi quatro componentes (U-4CR).³⁵

(i) Reação de Passerini com três componentes.



(ii) Reação de Ugi com quatro componentes e formação da imina "in situ".



Esquema 9. Esquema geral das reações multicomponentes de Passerini (i) e Ugi (ii).

³³ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126.

³⁴ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.

³⁵ Berkel, S. S. van; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543.

O potencial dos isocianetos vem sendo bastante explorado e a maior parte das publicações que os relacionam, de alguma forma, vinculam-os às reações clássicas de Passerini e Ugi. Além disso, nas RMCs podem ser aplicados alguns conceitos da Química Verde, tais como: emprego de organocatalisadores, ativação por ultrassom, economia de átomos e uso de água como solvente, ou ainda, solventes alternativos como polietilenoglicol (PEG) e líquidos iônicos.^{37,36} Todas essas características elevam ainda mais suas possibilidades de aplicação industrial, juntamente com o fato de que muitos dos materiais de partida possuem baixo valor agregado, os produtos formados possuem baixas ou nenhuma toxicidade, as reações em sua maioria ocorrem em condições brandas (temperatura ambiente e não requerem atmosfera inerte nem aumento de pressão) agregando grande quantidade de átomos à estrutura do produto em uma mesma etapa, com isso diminuindo a geração de resíduos.

Apenas para comparação, Hafez e colaboradores³⁷ enumeraram os princípios que norteiam a nova estratégia sintética utilizada por seu grupo para adequar suas pesquisas à química verde. Nesse sentido, podemos observar como os aspectos levantados se encaixam perfeitamente com o que se têm observado para as RMCs.

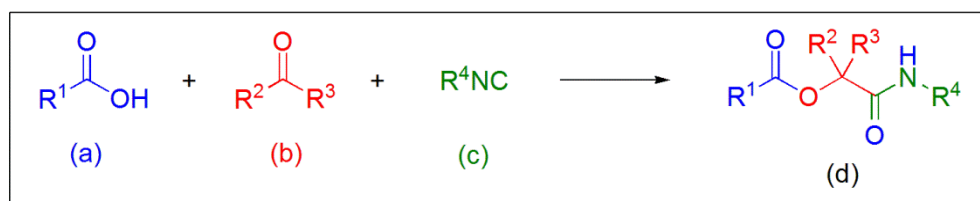
- i. Redução da produção de resíduos aplicando processos que economizam átomos e minimizam o uso de solventes.
- ii. Redução do uso de reagentes perigosos ou reações que possam gerar subprodutos perigosos.
- iii. Economia de energia e evitar o uso de energias advindas de combustíveis fósseis.
- iv. Diminuição dos tempos de reação.
- v. Uso de catalisadores quando conveniente.

³⁶ Sayuri Cristina Santos Takada, Estudo da reação de Passerini em solventes alternativos, *Dissertação de Mestrado*, Universidade de Brasília, Dezembro, **2006**.

³⁷ Hafez, E.; Al-Mousawi, S.; Moustafa, M.; Sadek, K.; Elnagdi, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *3*, 189.

1.3 Reação Multicomponente de Passerini

As reações de Passerini, também conhecidas por P-3CR, são reações multicomponentes (RMCs) que envolvem a simples mistura de 3 componentes, sendo eles: um aldeído ou cetona (**b**), um ácido carboxílico (**a**) e um isocianeto (**c**) (Esquema 10).¹⁵ Esse é um sistema extremamente versátil por se tratar de uma excelente estratégia de síntese combinatória para produção de novos depsipeptídeos,³⁸ bem como para a descoberta de moléculas com potencial biológico ou ainda, síntese de produtos naturais, já que as α -aciloxicarboxamidas (**d**), estão presentes em várias estruturas de produtos naturais que possuem atividade farmacológica.³⁹



Esquema 10. Esquema geral da Reação Multicomponente de Passerini.

A principal vantagem de se aplicar a P-3CR na síntese de depsipeptídeos apoia-se no fato de que as rotas sintéticas convencionais exigem várias etapas, sendo necessário isolar e purificar o aduto em cada uma dessas etapas. Esse processo pode conduzir a perdas de massa durante as etapas e, conseqüentemente, à diminuição apreciável no rendimento global da reação. Além disso, aumento nos gastos com solvente e sílica no processo de purificação e tempo de preparo de cada produto intermediário. Entretanto, o processo via P-3CR diminui os custos e se mostra um eficiente método para construir e aumentar o banco de dados de moléculas complexas.

Em geral, a reação de Passerini é conduzida em concentrações elevadas dos materiais de partida, na presença de solventes orgânicos apróticos ou água, à

³⁸ Gallo, E.; Gellman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9774.

³⁹ Kürti, L.; Czákó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, ed. Elsevier, **2005**, 330.

temperatura ambiente. Mas dependendo do substrato, as reações tendem a ser realizadas por longos tempos reacionais. Em vista disso, diversas adequações metodológicas vêm sendo desenvolvidas.

Em 2008, Koszelewski *et. al.*⁴⁰ demonstraram em seus estudos a existência de uma correlação linear entre a concentração dos reagentes e os rendimentos dos produtos. Por exemplo, dobrando a concentração dos reagentes, nas condições clássicas da P-3CR, utilizando diclorometano como solvente e um aldeído aromático, obtiveram o dobro da quantidade de produto (Figura 5). Quando a mesma reação foi desenvolvida sem solvente, um salto no rendimento se deu com uma diferença de 50 pontos percentuais a mais. Entretanto, os rendimentos quando utilizados aldeídos alifáticos se mostraram melhores nas condições com solvente. Em um único caso, entre todos os testados, no qual se utilizou *p*-anisaldeído, ácido *p*-metóxi-benzóico e o isocianoacetato de etila, a reação não aconteceu sob nenhuma das condições aplicadas. Isso demonstra que grupos retiradores de elétrons nos anéis aromáticos dos substratos tendem a favorecer a reação.

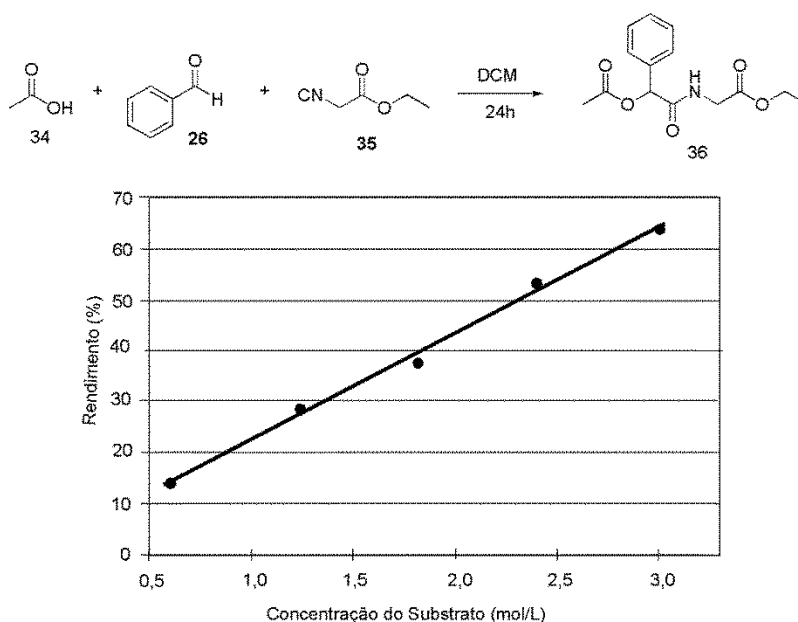
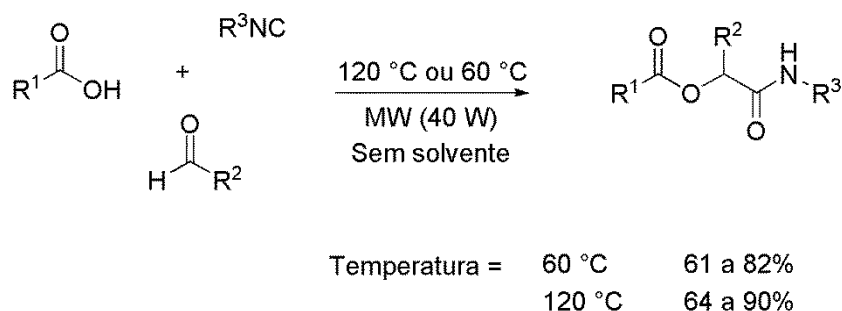


Figura 5. Relação entre a concentração de reagente e o rendimento dos produtos para a reação de Passerini esquematizada.⁴⁰

⁴⁰ Koszelewski, D.; Szymanski, W.; Krysiak, J.; Ostaszewski, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1120.

Em 2011, Andrade e colaboradores⁴¹ desenvolveram diversas P-3CR em microondas sem fazer uso de solventes. As reações foram submetidas inicialmente à duas condições experimentais: i) temperatura de 120 °C e tempos reacionais de no máximo 1 minuto; ii) temperatura de 60 °C e tempo de irradiação de no máximo 5 minutos. Dado os melhores resultados na primeira condição, diferentes ácidos carboxílicos aromáticos e aldeídos aromáticos e alifáticos foram testados e os produtos foram isolados em uma faixa de 64-90% de rendimento após serem irradiados por apenas 30 segundos a uma temperatura de 120 °C. Com estes resultados, os autores demonstraram a eficiência da irradiação de microondas nas reações de Passerini em relação às mesmas feitas nas reações convencionais, que levam até mais de 18h para serem finalizadas, com a diminuição drástica dos tempos reacionais e um aumento nos rendimentos de todas as reações.



Esquema 11. Reação de Passerini em microondas.⁴¹

Mais recentemente, Bousquet *et. al.*⁴² desenvolveram estudos no intuito de identificar a temperatura e o tempo reacional ideal para a P-3CR entre o ácido benzóico, benzaldeído e *terc*-butilisocianeto. Perceberam que a 200 °C e um tempo reacional de 2 minutos, o rendimento tende a diminuir, o que significa a possível degradação dos reagentes ou produto. Mas, a 180 °C e 4 minutos de reação, tem-se 100% de conversão dos reagentes, caracterizados por RMN de ¹H, e o produto foi isolado com 88% de rendimento.

⁴¹ Barreto, A. F.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462.

⁴² Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Poulain, R.; Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 306.

Os autores realizaram ainda um estudo comparativo da reação entre ácido benzóico, 4-clorobenzaldeído e *tert*-butilisocianeto nas seguintes condições: i) 180 °C por 4 minutos; ii) irradiação de microondas a 120 °C por 1 minuto. Os autores ressaltaram que nem sempre é necessária a irradiação para se conseguir altas conversões, pois o rendimento aumentou de 70% para 86% apenas com aquecimento térmico.

No intuito de se estabelecer uma condição ideal para a obtenção dos produtos de Passerini, estudos de efeitos da pressão na P-3CR foram conduzidos, haja vista a dificuldade em se promover reações com cetonas e ácidos carboxílicos estericamente impedidos.⁴³ Esse estudo também foi realizado por Jenner⁴⁴ o qual mostrou que os efeitos do aumento da pressão podem trazer resultados ótimos ou pouco relevantes quando se trata de substratos menos volumosos. Contudo, a utilização de substratos mais volumosos na reação a torna bastante sensível ao aumento da pressão.

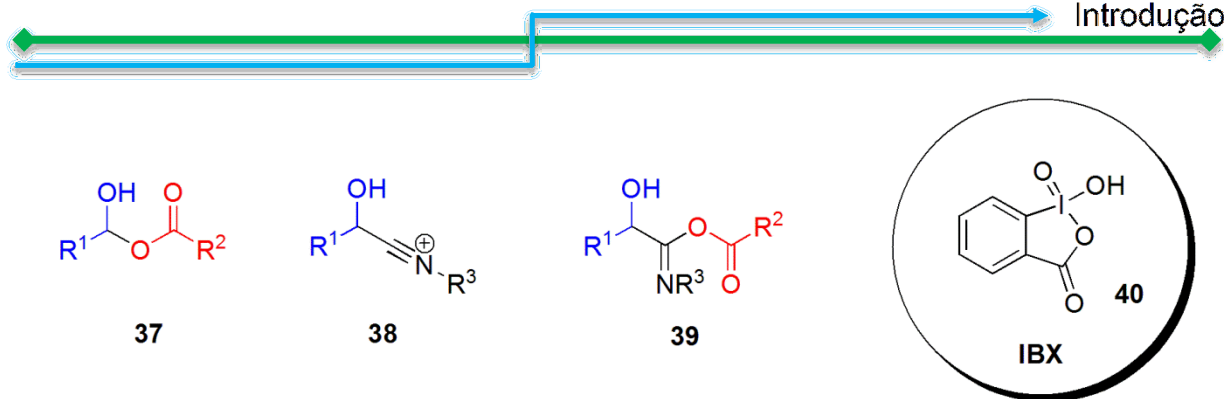
A versatilidade de reagentes aceitáveis e as raras limitações dos reagentes que não podem ser utilizados nesta reação é o que justifica o fato de existir um crescente número de estudos sobre as variações nas reações de Passerini. Entre eles, a possibilidade de serem utilizados como componente nucleofílico a água ou ácidos carboxílicos formados a partir da oxidação do próprio aldeído presente no meio reacional.

Zhu e Nguansavanh⁴⁵ reportaram a oxidação de álcoois a aldeídos utilizando como oxidante o ácido *o*-iodobenzóico (IBX) para formar “*in situ*” um dos substratos da RMC. Segundos os autores, algumas das dificuldades nesse sistema recaem no fato de que alguns intermediários **37-39** da P-3CR também podem sofrer oxidação, o que acaba por interromper as etapas seguintes. E ainda, que a existência do átomo de carbono no estado de oxidação II (C^{II}) no isocianeto pode ser facilmente elevado para Nox IV (C^{IV}) na presença de agentes oxidantes. Entretanto, verificaram que na presença THF como solvente e a 40 °C é possível obter produto com até 93% de rendimento para os substratos testados (Esquema 12).

⁴³ Biju, A. T.; Roy, T.; Yetra, S. R.; Kaicharla, T. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1608.

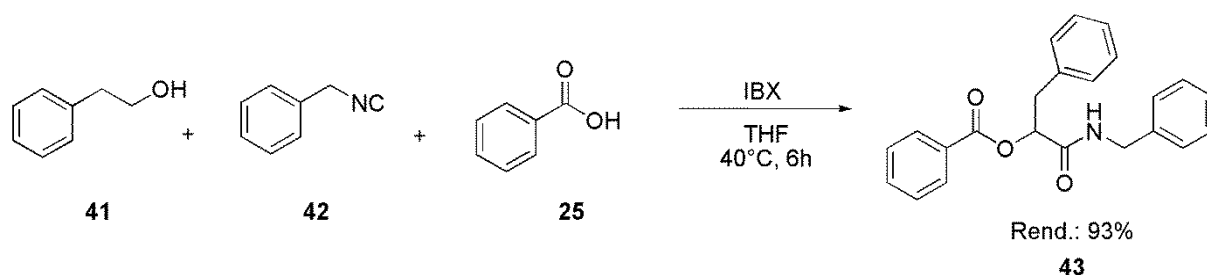
⁴⁴ Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1235.

⁴⁵ Nguansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495.



Azul = fragmento do aldeído
Vermelho = fragmento do ácido carboxílico
Preto = fragmento do isocianeto

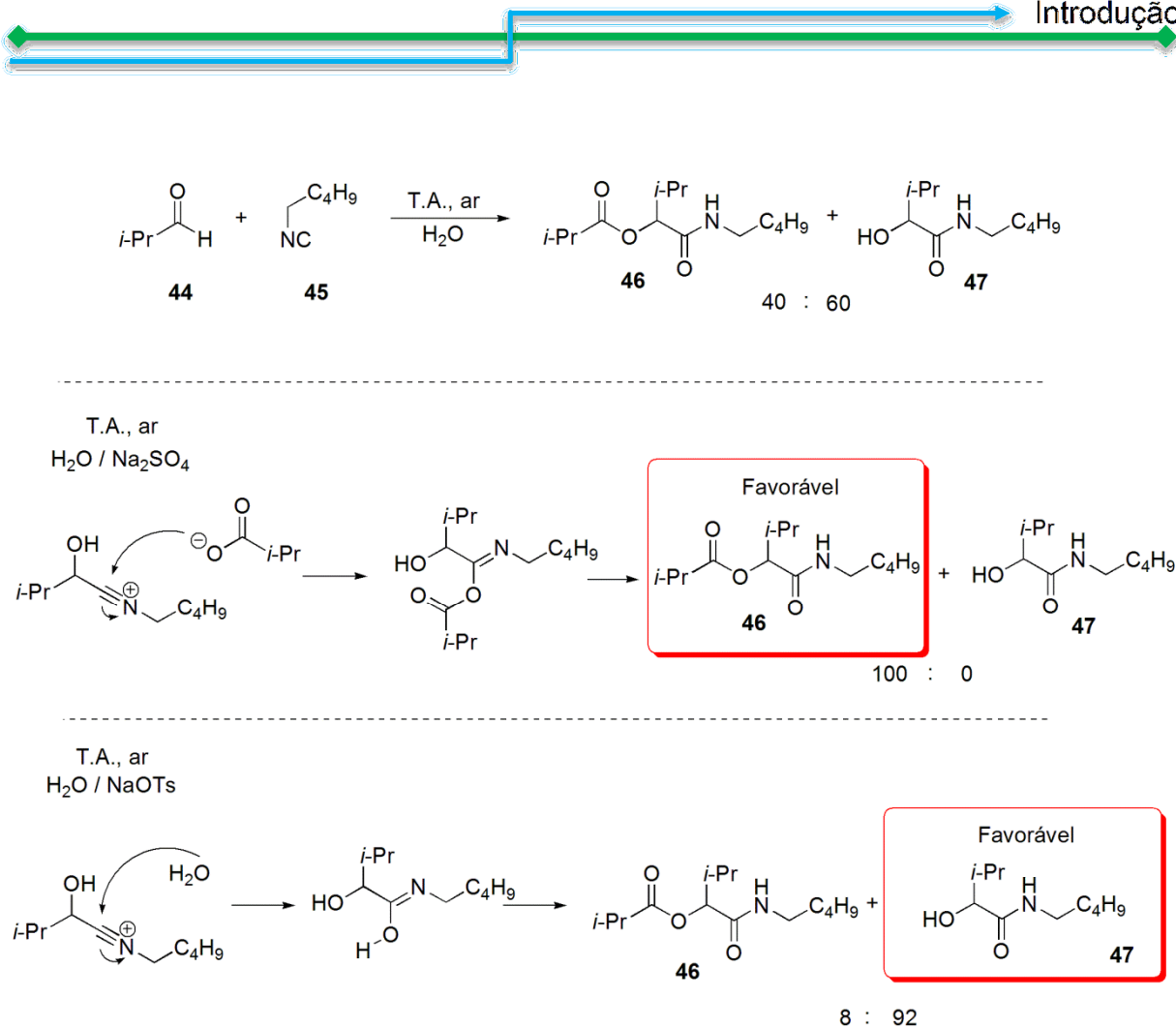
Figura 6. Três possíveis intermediários da reação de Passerini mais ácido *o*-iodobenzóico (IBX) à direita.



Esquema 12. Reação de Passerini via oxidação do álcool promovida por IBX.

Em 2012, Vigalok e Sela⁴⁶ investigaram a influência de sais de sódio dissolvidos no meio reacional na formação dos produtos **46** e **47** a partir da oxidação “*in situ*” do aldeído na presença de água e oxigênio atmosférico. Foi observado que quando realizada a reação na presença de Na₂SO₄ e água como solvente, a formação das α -acilóxi amidas **46** é favorecida. Mas, a substituição deste sal pelo NaOTs transfere a preferência para a formação das α -hidróxi amidas **47**.

⁴⁶ Sela, T.; Vigalok, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2407



Esquema 13. Competividade na formação dos produtos da P-3CR em água na presença ou ausência de sais de sódio inorgânicos.⁴⁶

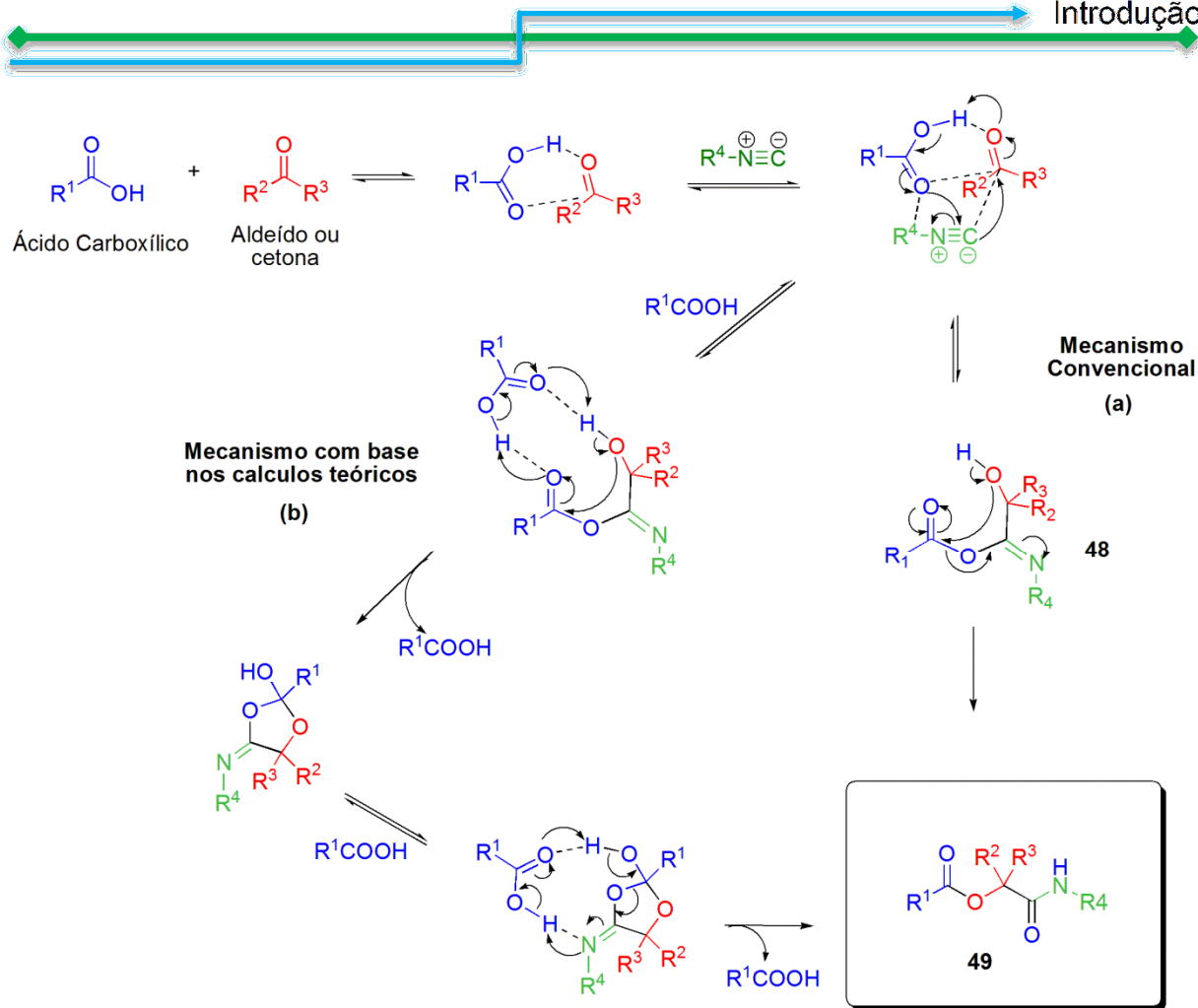
As proporções apresentadas no Esquema 13 sugerem que a síntese de ambos os produtos **46** e **47** ocorrem na fase orgânica e não na fase aquosa, ou ainda, na interface entre as duas fases, uma vez que a maior solubilidade do Na_2SO_4 em relação ao NaOTs na água deve provocar uma maior permanência do ácido isobutírico na fase orgânica do sistema e assim, favorecer a formação do produto da adição do ácido carboxílico.

1.4 Mecanismo da Reação de Passerini

Diversos estudos teóricos vêm sendo desenvolvidos a fim de elucidar as etapas do mecanismo da reação de Passerini, e duas propostas mecanísticas merecem especial atenção, pois são as mais aceitas na literatura. A primeira, e até então mais discutida por atender aos resultados experimentais e cinéticos, considera que o ataque do isocianeto ao grupo carbonilado do aldeído ou cetona é facilitado pela interação do hidrogênio do ácido carboxílico com o oxigênio da carbonila eletrofílica, ao mesmo tempo em que o átomo de carbono do isocianeto sofre o ataque nucleofílico do átomo de oxigênio do grupo carboxílico.^{7,15,33} Contudo, o intermediário desta etapa (**48**) não pode ser isolado e se converte, via rearranjo com transferência intramolecular do grupo acila, à α -aciloxicarboxamida **49** (Esquema 14(a)).

Na segunda e mais recente proposta,⁴⁷ os autores reconhecem que as inúmeras vias de associação dificultam os estudos teóricos das RMCs. Entretanto, fazem uso de ferramentas computacionais de química quântica para encontrar dentre todas as rotas mecanísticas possíveis, considerando os três componentes da reação e os possíveis estados de transição, qual apresenta o caminho mais favorável, sem prejuízos aos resultados experimentais. Com essas informações, eles justificam que a etapa do rearranjo no mecanismo convencional **48** não pode levar diretamente ao produto **49** visto a alta barreira de energia envolvida. E propõem um novo caminho no qual outra molécula do ácido carboxílico participa como sendo o quarto componente no estado de transição (Esquema 14, (b)).

⁴⁷ Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, S.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644



Esquema 14. Propostas mecanísticas para P-3CR.

Em meios reacionais contendo ácidos orgânicos fracos, a etapa aceita como determinante na velocidade da reação é a formação do aduto entre o ácido carboxílico e o composto carbonilado eletrofílico, via ligação de hidrogênio. Isso justifica menores velocidades de reação quando em presença de solventes próticos. Já quando o ácido orgânico utilizado possui baixos valores de pKa, a formação de um aduto entre o isocianeto e o grupo carbonílico eletrofílico pode ocorrer com rápida protonação das espécies. Entretanto, independente do ácido carboxílico, cabe ressaltar a importância da ativação do grupo carbonílico para que as reações sejam mais efetivas e possam ser realizadas com variados grupos carbonílicos.⁴⁸

⁴⁸ Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969.

1.5 Reações de Passerini do tipo P-3CR assimétricas

As Reações de Passerini vêm ganhando importância significativa como uma ferramenta para síntese de uma vasta variedade de compostos úteis, incluindo produtos com aplicação farmacêutica. Nesse contexto, o controle do centro assimétrico formado no depsipeptídeo é imprescindível para obtenção das estruturas alvo. Contudo, pouco foi apresentado de forma conclusiva até então com relação à indução desse centro em produtos de reações multicomponentes para P-3CRs.

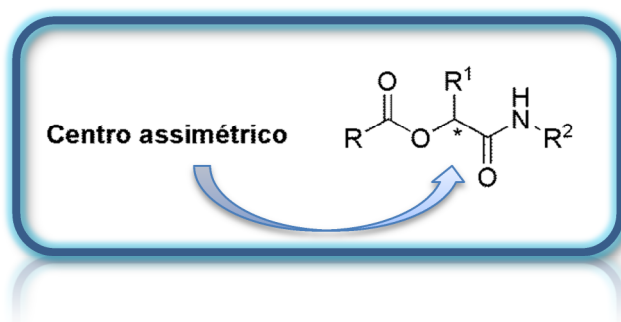


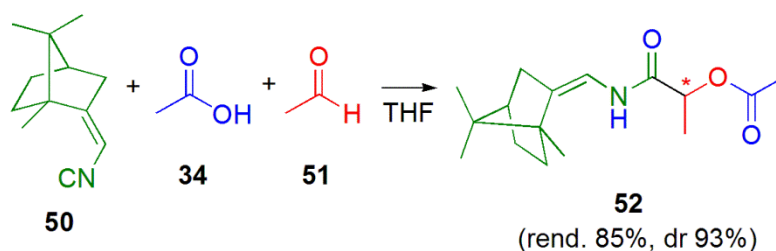
Figura 7. Estrutura de um depsipeptídeo com indicação do centro estereogênico formado na P-3CR.

Pouco também se avançou com relação às reações de Passerini assimétricas quando comparadas às reações assimétricas de Ugi, justificado pelas particularidades estudadas em cada tipo de reação multicomponente. As dificuldades na obtenção estereosseletiva dos produtos das reações de Passerini parecem muitas, a exemplificar pelo fato de que a primeira reação diastereosseletiva foi reportada em 1991⁴⁹ e a primeira síntese enantiosseletiva data de 2003,⁵⁰ o que nos leva a cogitar que os maiores avanços e as condições ideais ainda estão para serem descobertas.

⁴⁹ Moran, E. J.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3807.

⁵⁰ Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4021.

Alguns estudos se desenvolveram com a introdução de reagentes quirais a fim de se observar a sua influência na estereoquímica do produto formado. Utilizando um isocianeto quiral derivado da cânfora **50**, foi possível alcançar resultados de 93% de excesso diastereoisomérico no produto de Passerini **52**, ao combiná-lo com acetaldeído (**51**) e ácido acético (**34**) em THF (Esquema 15).¹⁵



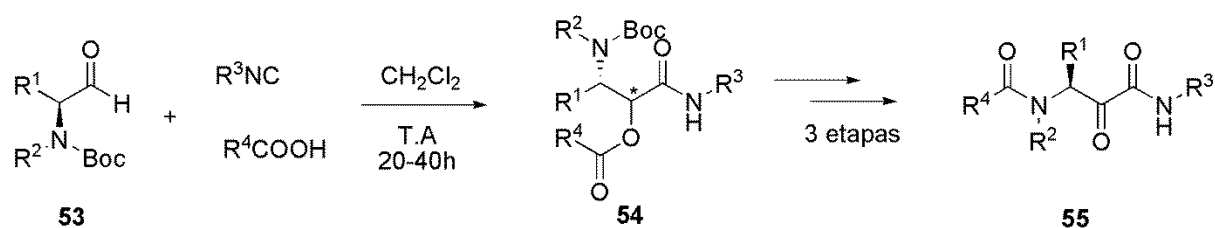
Esquema 15. Reação de P-3CR desenvolvida com isocianeto quiral.¹⁵

Contudo, estudos similares com diferentes isocianetos quirais não têm demonstrado os mesmos bons resultados, o que tem colocado o derivado da cânfora **50** como uma exceção nesse tipo de reação de indução diastereosseletiva. Mesmo assim, a aplicação entre aldeídos e isocianetos quirais tem sido a mais utilizada para testar a influência do carbono assimétrico já definido do reagente na formação do novo carbono assimétrico do produto.^{49,51}

A utilização de ácidos quirais na reação de Passerini também foi reportados por Banfi *et. al.*,⁵² e aplicada em uma das etapas da síntese de complexos peptideomiméticos contendo α -hidroxiamidas ou α -oxoamidas **55**. Foram destacados diastereosseletividades de até 69:31 com o uso de aldeídos quirais e ácido fenilacético fornecendo os produtos de Passerini em bom rendimento (85%). Quando combinados a aminoácidos naturais *N*-protegidos, a proporção diastereoisomérica foi semelhante (66:34 *e.d.*) revelando assim que a cadeia lateral do aminoácido, *a priori*, não influencia na seletividade como se esperava. Quanto aos rendimentos, os produtos foram isolados na faixa de 65-95% (Tabela 1).

⁵¹ Semple, J. E.; Owens, T. D.; Nguyen, K.; Levy, O. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2769.

⁵² Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 985.

Tabela 1. Reação de Passerini utilizando α -amino aldeídos e ácidos quirais.

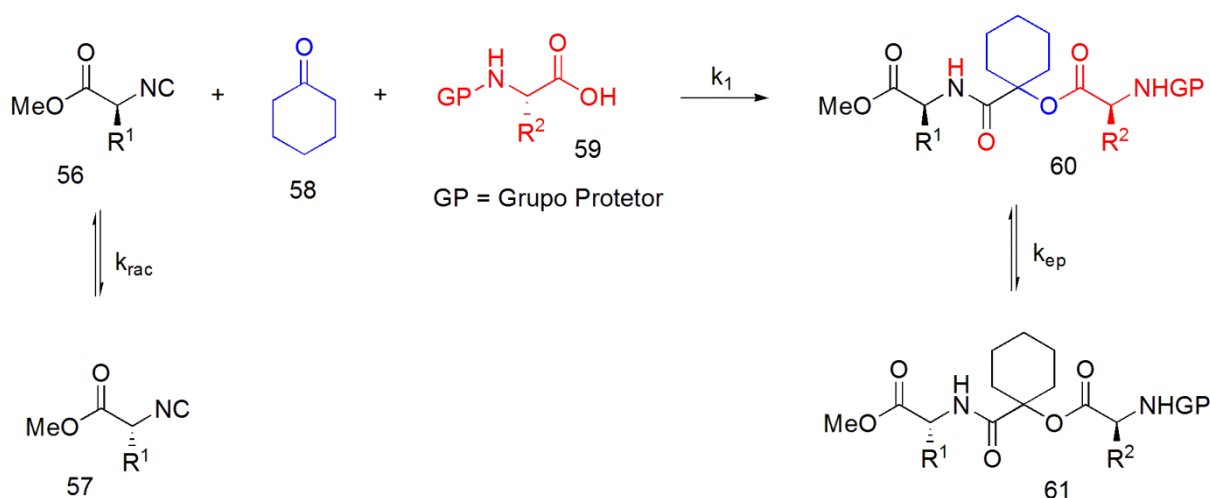
Entrada	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ COOH	e.d.	Rend. (%)
1	R ¹ =R ² = -(CH ₂) ₃ -		Cicloexila	PhCH ₂ CO ₂ H	69:31	85
2	Et	H	^t Butila	PhCH ₂ CO ₂ H	69:31	83
3	Et	H	ⁿ Butila	L-(Z)-Leu	61:39	65
4	Et	H	BnO ₂ CCH ₂ CH ₂	L-(Z)-Leu	66:34	69
5	ⁱ Pr	H	MeO ₂ CCH ₂	(Z)-Gly	60:40	77
6	ⁱ Pr	H	MeO ₂ CCH ₂	L-(Boc)-Phe	52:48	95
7	ⁱ Pr	H	MeO ₂ CCH ₂	D-(Boc)-Phe	63:37	89

O uso de isocianetos e aldeídos quirais derivados de aminoácidos demandam cuidado especial para evitar a inversão do centro estereogênico durante a P-3CR. Um estudo sistemático investigando a influência que grupos protetores nos aminoácidos *N*-protegidos (59) podem ter na inversão do centro quiral de isocianetos quirais (57) foi levantado por Ostaszewski *et. al.*⁵³ recentemente. Foram testados seis diferentes grupos protetores (Trt, CBz, Bz, Phth, Ac e Boc) e mostraram certa influência na manutenção da estereoquímica do isocianeto e no andamento da reação.

O grupo *tert*-butiloxicarbonila (Boc) foi o reagente de proteção que melhor mostrou reprodutividade nos seus resultados para os aminoácidos *N*-protegidos testados pelos autores. Já o trietila (Trt) quando protegendo a *D*-valina não possibilitou a análise da inversão, pois o rendimento apresentado foi menor que 1%. O grupo acetila (Ac) chegou a demonstrar inversão de 31% do centro estereogênico

⁵³ Berlozecki, S.; Szymanski, W.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9780.

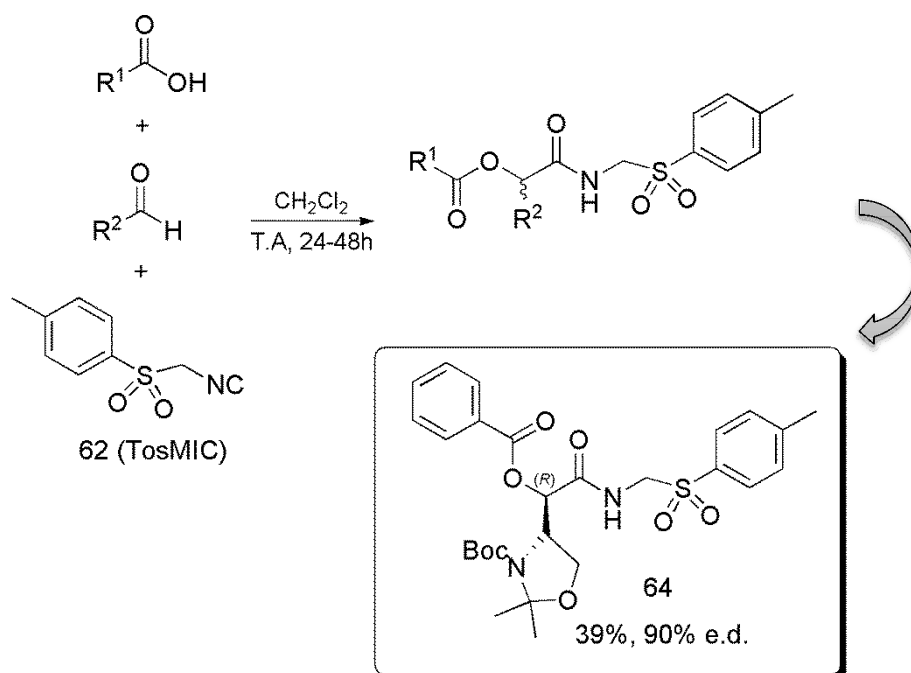
do isocianeto, enquanto que o Boc, para o mesmo aminoácido, demonstrou no máximo 5% de inversão com rendimento de 79%. Para a *N*-Boc-*L*-fenilalanina, esse valor de inversão chegou a no máximo 1% com rendimentos até maiores que 99%. Para explicar essas observações, os autores buscaram explicações na influência que o grupo protetor possui sobre as constantes de equilíbrio das etapas. Primeiro, sugerem que o produto formado (**60**) seja irreversível e que o valor da constante de epimerização (K_{ep}) seja desprezível. Depois, que a constante de racemização (k_{rac}) do isocianeto seja muito menor que k_1 (Esquema 16).



Esquema 16. Proposta de explicação cinética para a influência do grupo protetor na inversão do centro estereogênico do isocianeto quiral.

Em 2006, Krishna e colaboradores⁵⁴ reportaram a obtenção diastereosseletiva de produtos de Passerini quando aplicado o isocianeto de *p*-toluenossulfonilmetano **62** (TosMIC) com aldeídos derivados de aminoácidos, ácidos orgânicos ou de açúcares. Os produtos obtidos são bastante funcionalizados com rendimentos que vão a no máximo 80%, dependendo dos substituintes R_1 e R_2 no produto **63**, e com seletividade de até 90% para o produto **64**. Os autores ainda utilizaram a constante de acoplamento do novo centro para definir a estereoquímica do produto majoritário como sendo "*R*" (Esquema 17).

⁵⁴ Krishna, P. R.; Dayaker, G.; Reddy, P. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5977.

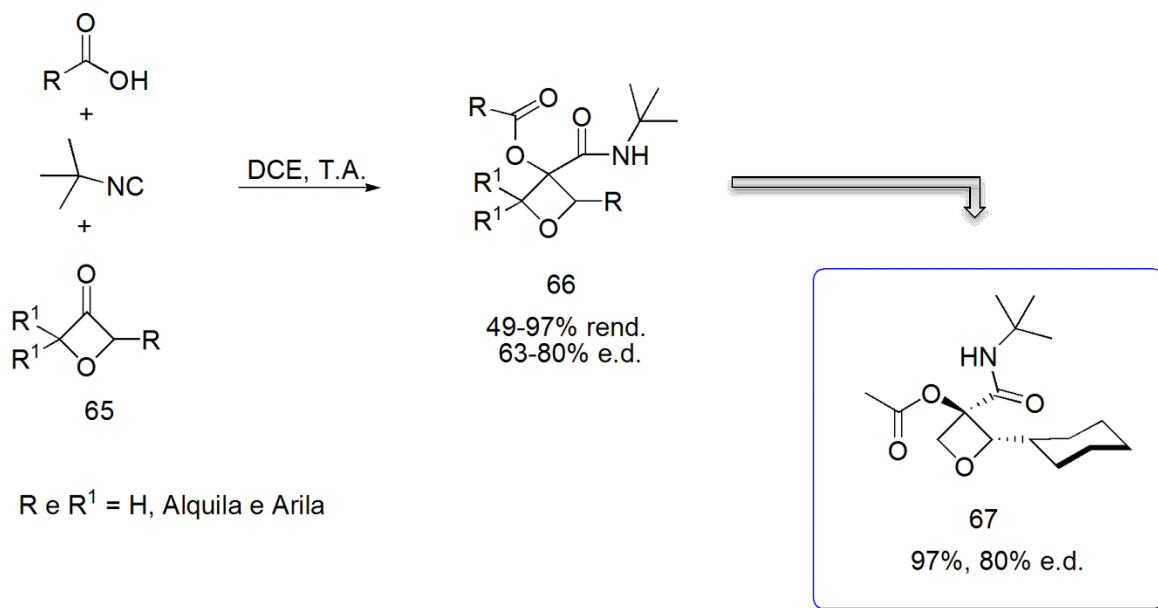


Esquema 17. Reação de P-3CR diastereosseletiva.

Shipman e colaboradores⁵⁵ apresentaram recentemente a síntese de oxetanos 3,3-dissubstituídos (**66**) via reação P-3CR, uma alternativa sintética bem mais simples que a já conhecida.⁵⁶ Nesse trabalho, eles reportaram rendimentos que vão de moderados a excelentes e excessos diastereoisoméricos que chegaram a 4:1 no produto **67**, sem aplicação de ácidos de Lewis ou bases de Bronsted como catalisadores (Esquema 18).

⁵⁵ Beasley, B. O.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2951.

⁵⁶ Burkhard, J. A.; Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Muller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9052.



Esquema 18. Síntese diastereosseletiva do oxetano 3,3-dissubstituído via P-3CR.

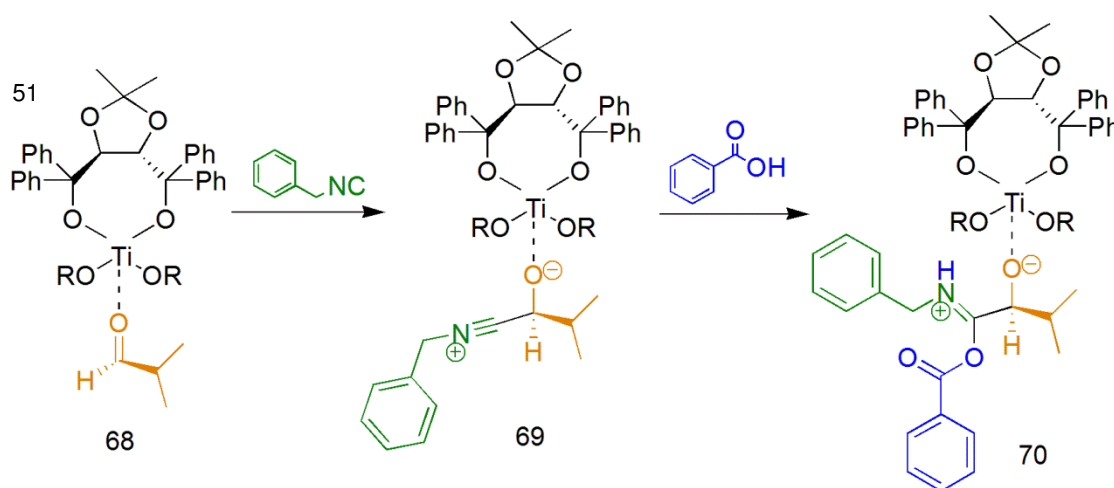
Graaff e colaboradores⁴⁸ destacam em sua revisão que, até o ano de 2012, um número crescente de estudos sobre a diastereosseletividade nas reações de Passerini vem sendo publicados. Contudo, um número mínimo de trabalhos relacionados à catálise enantiosseletiva havia demonstrado sucesso, corroborando a informação de que muitas dificuldades nessa linha de pesquisa possuem pilares na não elucidação do mecanismo e na possibilidade de reações paralelas, pois nas sínteses enantiosseletivas é comum a aplicação de catalisadores, e estes, por sua vez, podem coordenar e serem desativados por algumas das diferentes funções existentes no meio reacional.⁵⁷

A primeira reação multicomponente de Passerini enantiosseletiva mediada por ácido de Lewis foi publicada em 2003 por Kusebauch e colaboradores.⁵⁰ Os autores combinaram diferentes metais com diferentes ligantes quirais e aplicaram em sistemas reacionais contendo ácidos carboxílicos, aldeídos e isocianetos. O resultado foi uma enorme dificuldade na formação do produto principal com pureza enantiomérica considerável. A melhor resposta foi encontrada com a aplicação de um ligante quiral bidentado combinado com $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$, mostrando ainda que a

⁵⁷ Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 388.

simples presença do catalisador chegou a diminuir o rendimento em uma das reações de 93% para 12% nas mesmas condições. Os *ee*'s obtidos variaram de 32 a 42% com rendimentos de baixos a moderados (12 a 48%). Apesar de não serem os melhores resultados, eles mostraram a capacidade de indução enantiosseletiva em reações P-3CRs, o que expande o escopo de aplicações desse tipo de síntese até então pouco explorada.

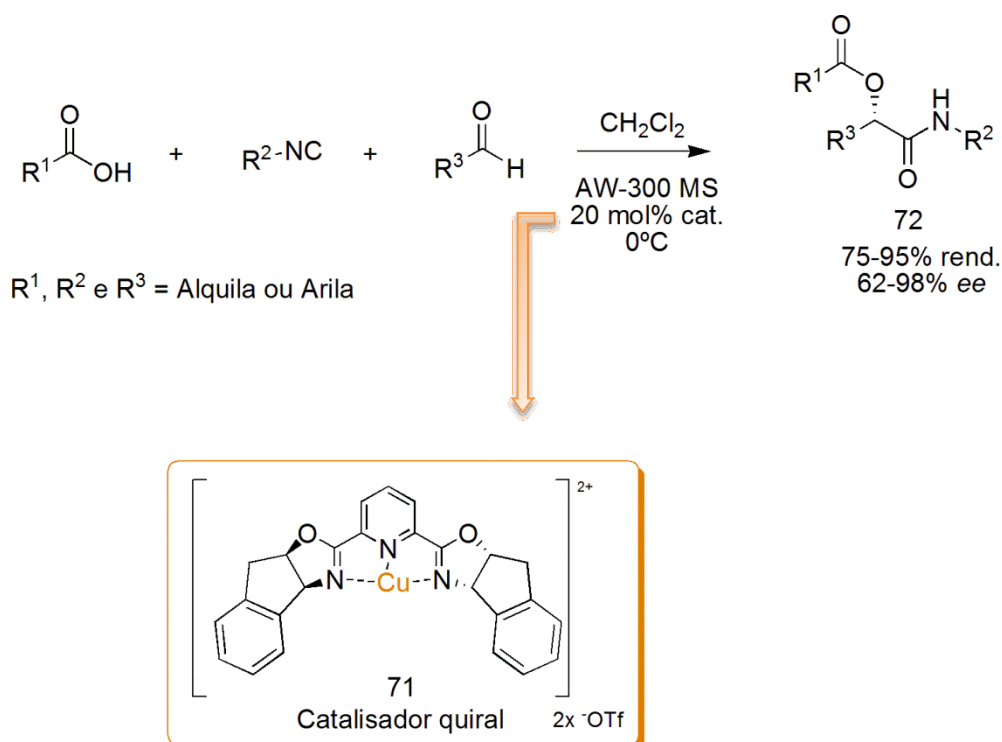
A proposta de interação entre o ligante e o aldeído para receber o ataque do isocianeto foi demonstrada como segue para justificar a obtenção do produto "S" majoritário (Esquema 19).



Esquema 19. Interação do ligante quiral de $\text{Ti}(\text{L-OPr})_4$ induzindo a formação do produto enantiomericamente favorecido.

Schreiber *et al.*⁵⁸ fizeram uso de um ligante quiral tridentado de cobre (II) (**71**) na tentativa de controlar a formação do carbono assimétrico e conseguiram resultados bastante atraentes com diferentes substituintes no composto **72** (Esquema 20).

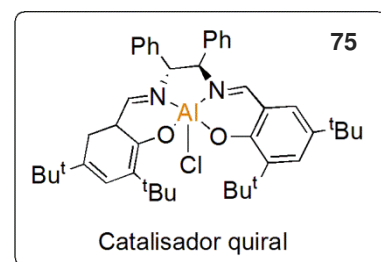
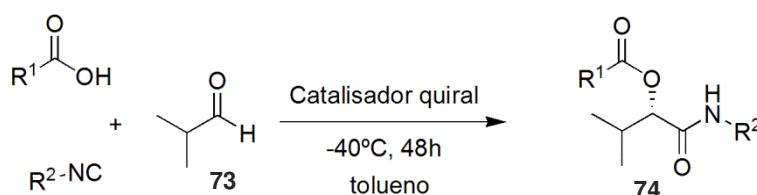
⁵⁸ Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4231.



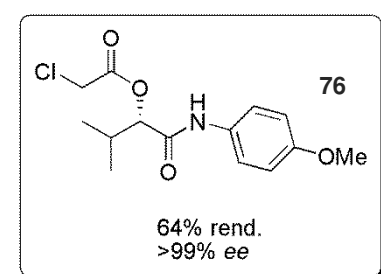
Esquema 20. Aplicação de catalisador quiral tridentado de Cu (II).

Fazendo o uso de ácido benzóico, *t*-butilisocianeto e do benzilóxi acetaldeído foram obtidos 98% de *ee* com rendimento do produto isolado de 95%. Outros resultados mostraram que a presença do heteroátomo na posição α -carbonila no aldeído pode ter boa influência na seletividade. Nesse contexto, os autores destacam ainda que a variação do isocianeto se mostrou influente na seletividade. Contudo, pode não ser o tamanho do substituinte apenas o ponto principal.

Apesar dos resultados do grupo de Schreiber⁵⁸ se mostrarem pouco efetivos para ligantes mono e bidentados, Zhu e colaboradores⁵⁷ propõem um catalisador com um único sítio de coordenação, justificado pelo fato de que o aduto da P-3CR pode atuar como um ligante bidentado e haver competição na coordenação com o catalisador. Alguns resultados desse trabalho estão relacionados na Tabela 2.

Tabela 2. Alguns resultados da aplicação do catalisador [(salen)Al(III)Cl]⁻ em P-3CR.

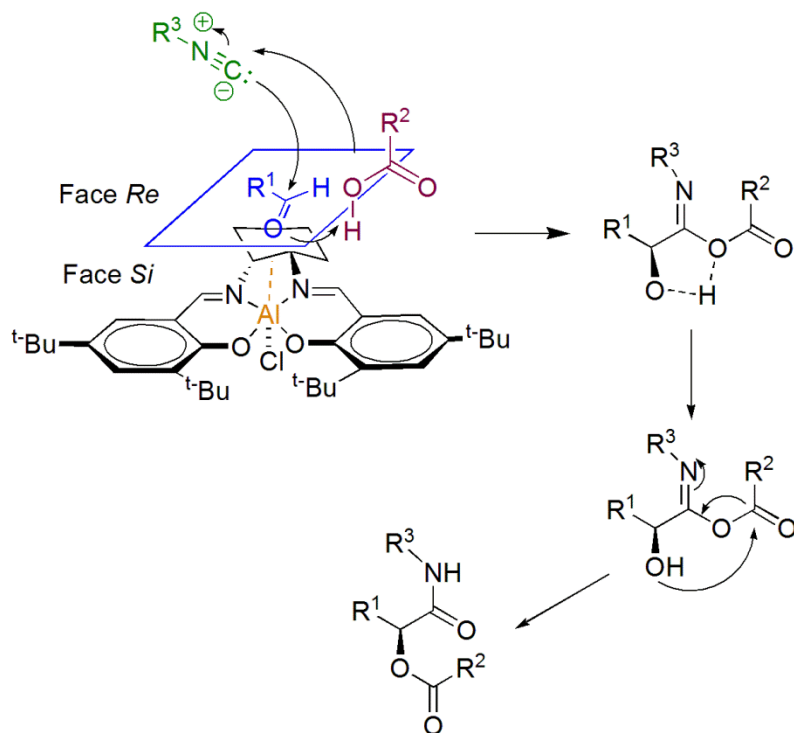
Entrada	R ¹	R ²	% ee	Rend. %
1	Ph	CH ₂ Ph	63	70
2	Me	CH ₂ Ph	63	59
3	Ph	4-OMePh	84	63
4	Me	4-OMePh	84	60
5	CH ₂ SH	4-OMePh	75	51
6	CH ₂ Cl	4-OMePh	>99	64



64% rend.
>99% ee

Testando diferentes condições reacionais e catalisadores, os melhores resultados foram obtidos com o complexo quiral de alumínio **75** preparado a partir da diimina quiral derivada da (1*R*,2*R*)-difenetilenodiamina, onde as enantiosseletividades dos produtos foram maiores que 99% para a reação entre o *p*-metóxfenilisocianeto, ácido monocloroacético e o isobutiraldeído que deram origem ao composto **76**. As reações transcorreram com pureza enantiomérica menor quando aplicados isocianetos alifáticos. Já a presença do ácido benzóico ou acético não demonstrou efeito positivo ou negativo de seletividade em dois exemplos testados. Mas a troca do grupo tiol (HS) por um elemento mais eletronegativo (Cl) no ácido acético, provoca um salto na seletividade de 75% ee para >99% ee. Uma possibilidade de explicação para o fato é pela diminuição do valor do pKa do ácido carboxílico, e com isso a possibilidade de uma maior interação do ácido com o isocianeto acelerando a reação, sendo esse, mais um indicativo de que o ácido pode influenciar na formação da ligação C-C da P-3CR.

No Esquema 21, pode ser observada a proposta de interação do hidrogênio ácido com o oxigênio da carbonila acelerando o ataque nucleofílico do isocianeto ao sítio carbonílico do aldeído.



Esquema 21. Mecanismo proposto para a formação do isômero "S" através da coordenação do catalisador quiral de alumínio.

Complementando essa informação, Berkel e colaboradores³⁵ comentam que isocianetos aromáticos menos reativos têm apresentado maiores seletividades, bem como, os aldeídos que não formam quelatos. Por isso, a maioria dos trabalhos em P-3CRs enantiosseletivas está intimamente ligado a esses dois reagentes. Entretanto, seria um erro atribuir somente a eles, uma vez que influências mais tímidas do grupo carboxílico podem ser destacadas na seletividade, como visto.

Nessa perspectiva, considerando os resultados publicados na literatura relativos às reações de Passerini assimétricas e também os trabalhos desenvolvidos nessa linha de pesquisa com aminoácidos, aqui realizamos um estudo investigando

a influência de aminoácidos naturais, enantiomericamente puros, previamente protegidos no grupo amina, nas reações de Passerini do tipo P-3CR, buscando definir as melhores condições reacionais e observar o efeito provocado pela cadeia lateral na proporção diastereosseletiva do centro estereogênico formado quando utilizados aldeídos aromáticos e alifáticos.

- Objetivos -

2 Objetivos

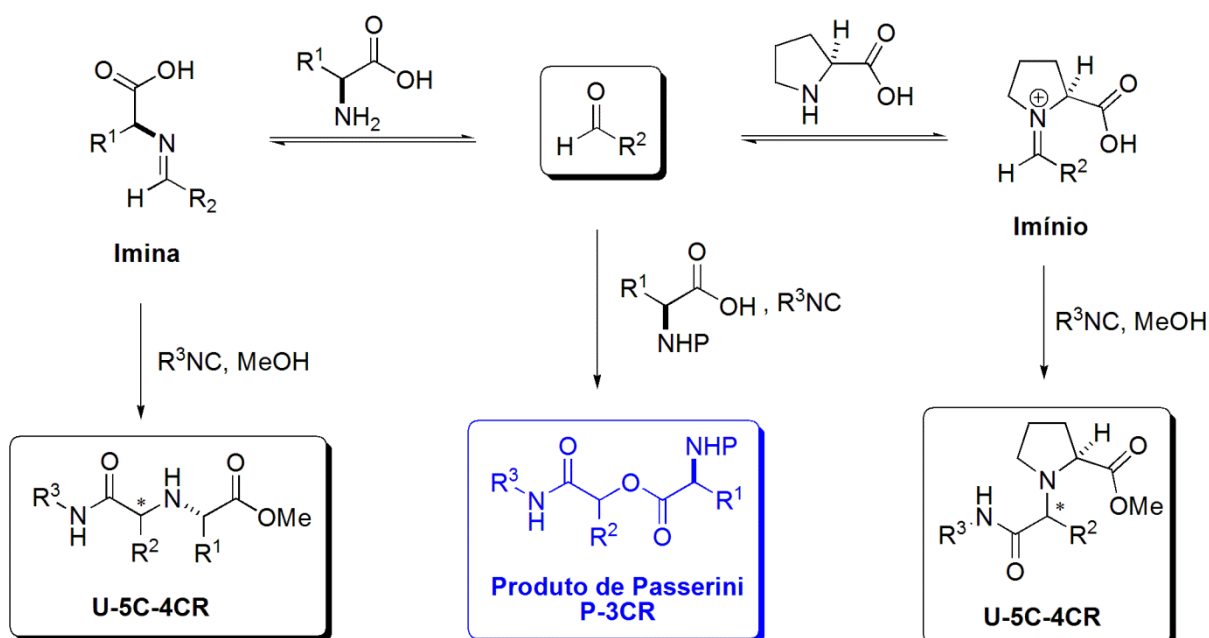
- Buscar as melhores condições reacionais para o desenvolvimento de P-3CRs com (*L*)-aminoácidos naturais *N*-Boc-protegidos;
- Sintetizar uma biblioteca de depsipeptídeos combinando pelo menos dois aminoácidos *N*-Boc-protegidos, oito aldeídos e dois isocianetos;
- Determinar as proporções *anti:syn* dos depsipeptídeos sintetizados via aldeídos assimétricos;
- Determinar a estereoquímica do produto majoritário desse perfil de reação.

- Resultados e Discussão -

3 Resultados e Discussão

3.1 Proteção dos Aminoácidos

A utilização de aminoácidos nas reações multicomponentes de Passerini exige a prévia proteção do grupo amina de forma a impedir o ataque nucleofílico desse ao aldeído, provocando a formação de intermediários imínio ou imina, o que conduziria a formação do produto da Reação Multicomponente de Ugi do tipo U-5C-4CR.^{59,60} (Esquema 22).



Esquema 22. Importância da proteção do grupo amina para evitar a formação do produto derivado da Ugi do tipo U-5C-4CR.

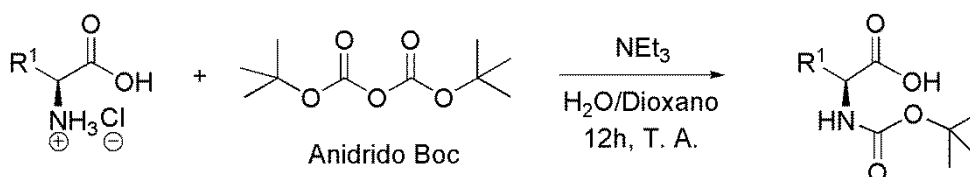
⁵⁹ Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3281.


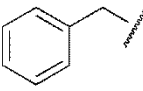
⁶⁰ Milenna Milhomem Sena, Estudos Visando à Síntese de Organocatalisadores do Tipo Sulfonilamidas/Úreas Quirais e a Síntese Diastereosseletiva de Amino ésteres Secundários Não Naturais via Reações de Ugi (U-5C-4CR), Mediada por Ácidos de Lewis, *Dissertação de Mestrado*, Universidade de Brasília, julho, **2012**.

Em 2008, Ostaszewski e colaboradores⁵³ estudaram a influência de seis diferentes grupos protetores para aminas de aminoácidos aplicados à reação de Passerini. Considerando seus efeitos na diastereosseletividade e nos rendimentos, os autores atribuíram ao *tert*-butoxicarbonila (Boc) os melhores resultados para os sistemas por eles estudados. Nessa perspectiva, o di-*tert*-butilcarbonato, também conhecido como anidrido Boc [(Boc)₂O], foi o escolhido como grupo protetor dos aminoácidos nas reações que foram estudadas neste trabalho.

Inicialmente, duas metodologias foram testadas e os aminoácidos *N*-Boc-protetidos foram obtidos com rendimentos que variaram de 44-72%, quando aplicado o procedimento de Glennon e colaboradores⁶¹, e 63-89%, quando utilizado o método de Verkade e colaboradores⁶² (Tabela 3 e Tabela 4).

Tabela 3. Proteção dos aminoácidos com anidrido Boc nas condições de Glennon e colaboradores.⁶¹

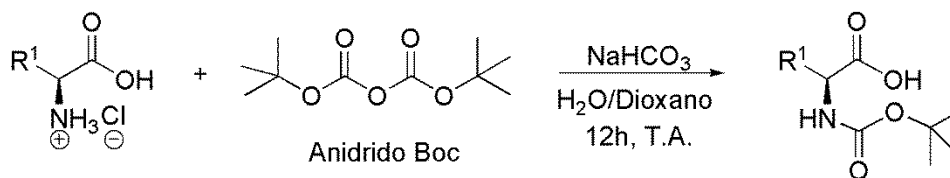


Entrada	Aminoácido	R ₁	Produto	Rend.
1	<i>L</i> -alanina	H ₃ C—	75	72 %
2	<i>L</i> -valina		76	44%
3	<i>L</i> -fenilalanina		77	60%

⁶¹ Giorgioni, G.; Caudi, F.; Ruggieri, S.; Ricciutelli, M.; Palmieri, G. F.; Stefano, A.; Sozio, P.; Cerasa, L. S.; Chiavarolli, A.; Ferrante, C.; Orlando, C.; Glennon, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1834.

⁶² You, J.; Wróblewski, A. E.; Verkade, J.G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7877.

Tabela 4. Proteção dos aminoácidos com anidrido Boc nas condições de Verkade e colaboradores.⁶²



Entrada	Aminoácido	R ₁	Produto	Rend.
1	<i>L</i> -alanina		75	84 %
2	<i>L</i> -alanina	H ₃ C-	75	>99% ^a
3	<i>L</i> -valina		76	70%
4	<i>L</i> -fenilalanina		77	76%
5	<i>L</i> -isoleucina		78	78%
6	<i>D</i> -fenilglicina		79	63%
7	<i>L</i> -serina	HO-	80	71%
8	<i>L</i> -triptofano		81	89%

a) Rendimento obtido após 48 horas de agitação magnética (método de Zinic e colaboradores).⁶³

Um terceiro método foi testado para a proteção da *L*-alanina, descrito por Zinic *et. al.*,⁶³ no qual a reação permaneceu sob agitação magnética por um período

⁶³ Caplar, V.; Zinic, M.; Pozzo, J. -L.; Fages, F.; Gundert, G. M.; Vögtle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4048.

maior (48 horas), à temperatura ambiente (Tabela 4, entrada 2). A *N*-Boc-alanina foi isolada em rendimento quantitativo (> 99%) e foi possível sua aplicação nas reações de Passerini sem prévia purificação. Já a *N*-Boc-*L*-prolina, foi a única adquirida comercialmente já protegida com o anidrido Boc, dentre os aminoácidos protegidos utilizados nesse trabalho.

A transformação do grupo amino dos aminoácidos no grupo carbamato pôde ser verificada via espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e está representado nas Figura 8 e 9, a exemplo, para a *N*-Boc-*L*-alanina (**75**).

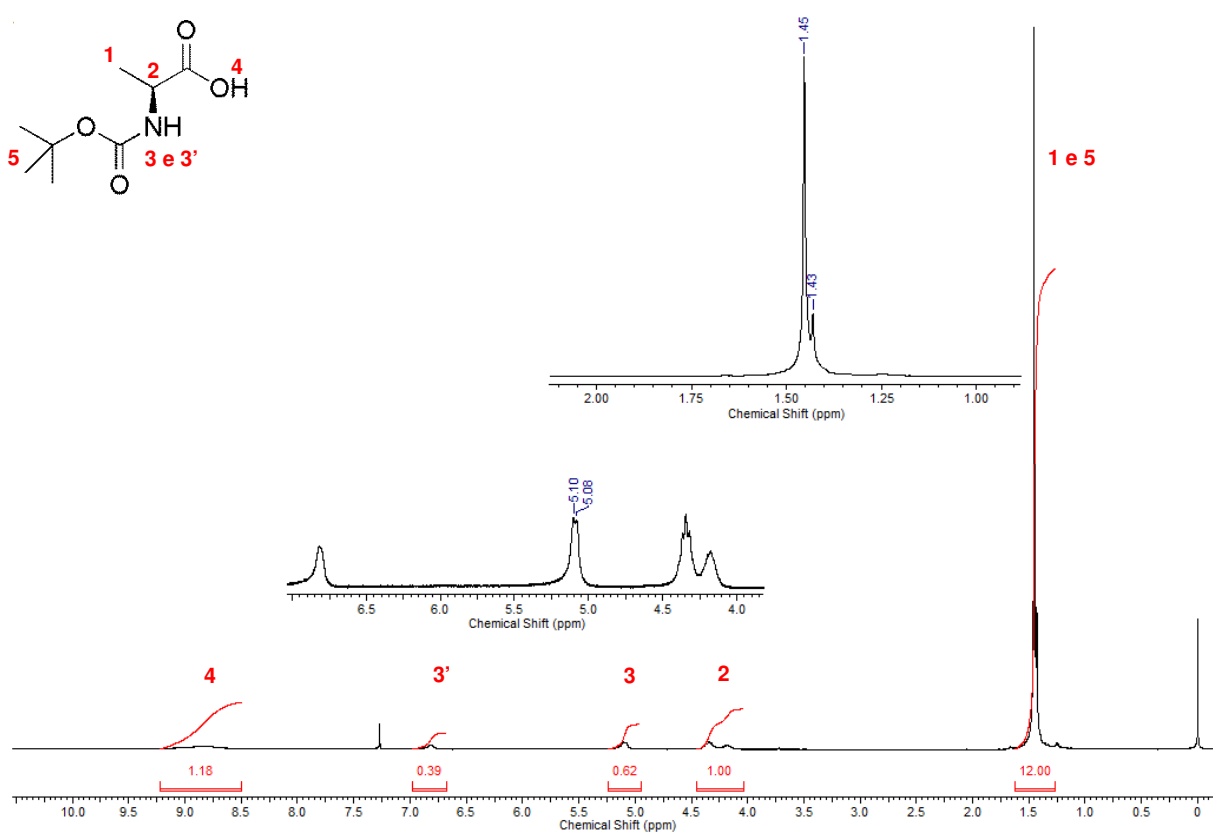


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do composto **75**, em CDCl_3 .

A confirmação da formação do produto **75** pelo RMN de ^1H se deu pelo aparecimento de um simpleto de elevada intensidade em 1,45 ppm característico da presença do grupo *t*-butoxila (H5) presente na estrutura do produto em consequência à formação do grupo carbamato após a proteção (Figura 8). Na ampliação dessa mesma região, é possível visualizar um outro sinal (duplete) sobreposto em 1,43 ppm, referente ao grupo metila (H1). O sinal característico do

hidrogênio do centro quiral (H2) apresenta-se como dois multipletos na região de 4,09 a 4,47 ppm. Os sinais em 6,82 e 5,09 ppm referem-se ao hidrogênio (H3) ligado ao átomo de nitrogênio do grupo carbamato. Essa duplicidade e essa diferença nos deslocamentos são devidas à possibilidade da formação de rotâmeros pelo deslocamento dos elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio com o grupo carboxílico do carbamato, mas as integrações somam apenas um hidrogênio. Em 8,83 ppm é possível observar um sinal bastante largo referente à hidroxila, H4, do ácido carboxílico.

O espectro de RMN de ^{13}C confirma a presença de rotâmeros pela duplicidade dos sinais como ressaltado nas regiões ampliadas (Figura 9). A existência do grupo Boc no aminoácido protegido é confirmada pelos sinais em 28,2 ppm (C6), em 80,1 e 81,5 ppm (C5) referentes aos sinais característicos da *t*-butoxila e pelo sinal da carbonila do carbamato (C4) nas regiões em 156,8 e 155,4 ppm. Já a carbonila do ácido carboxílico (C3) tem seu sinal um pouco mais desblindado em 177,7 e 177,2 ppm. Os sinais em 50,1 e 49,0 ppm são do carbono assimétrico (C2) da estrutura protegida e o sinal em 18,3 ppm refere-se ao grupo metila (C1).

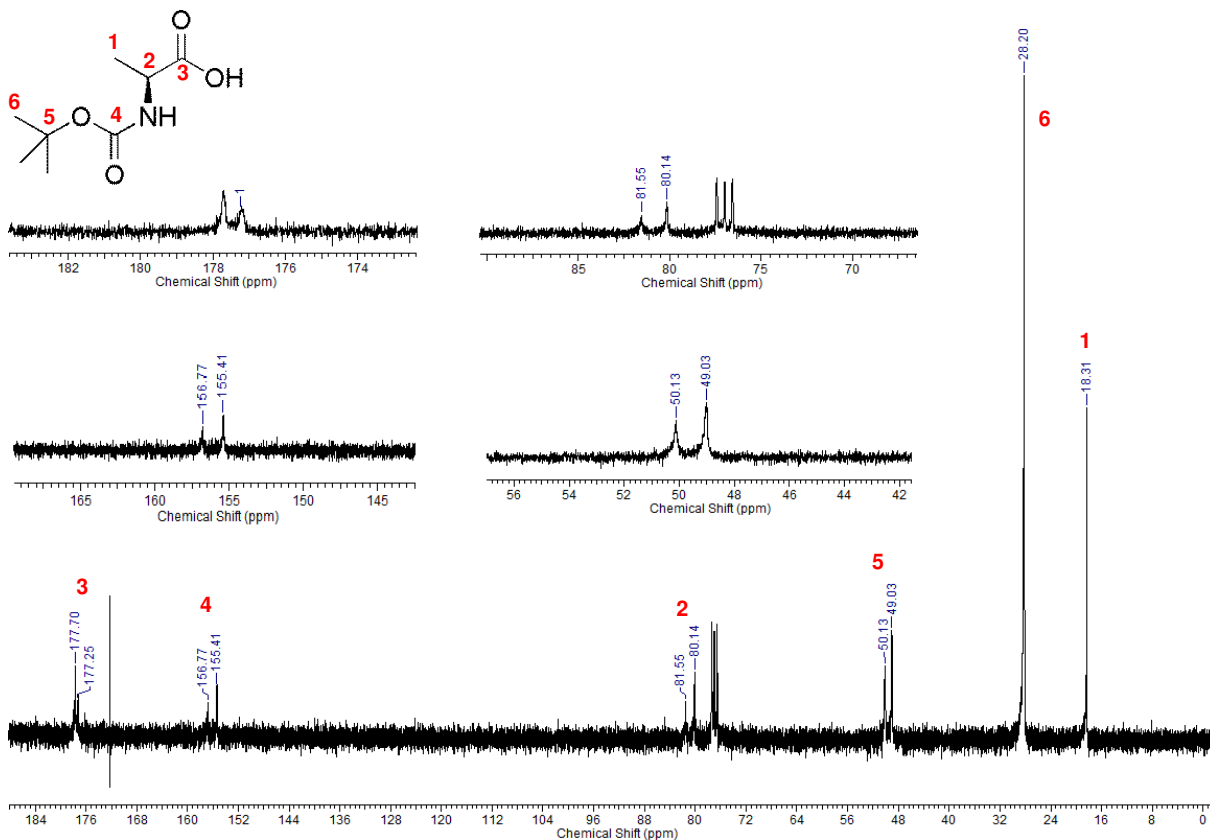
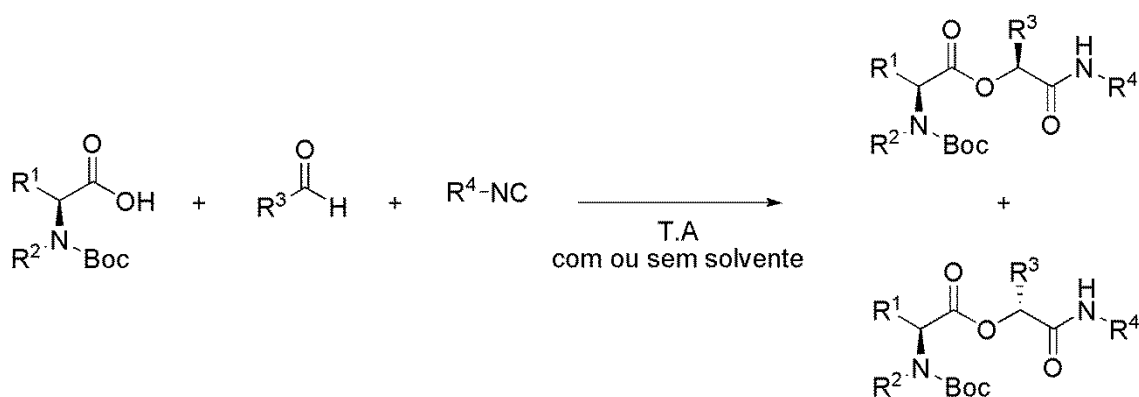


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 75, em CDCl_3 .

Os espectros dos demais Boc-aminoácidos encontram-se em anexo e em todos eles é facilmente perceptível a presença do grupo carbamato que caracteriza o sucesso da proteção com o anidrido Boc.

3.2 Estudo da reação de Passerini do tipo P-3CR com aminoácidos *N*-Boc-protegidos.

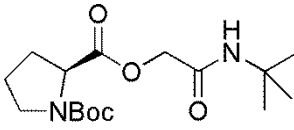
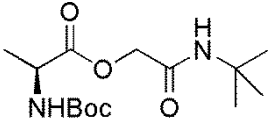
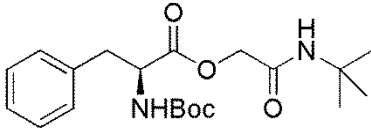
Uma vez sintetizados os aminoácidos *N*-Boc-protegidos, esses foram aplicados na reação de Passerini a fim de se investigar a influência desses ácidos quirais, enantiomericamente puros, na indução estereosseletiva do centro estereogênico formado nessa reação. Diferentes aldeídos e dois tipos de isocianetos, o *tert*-butilisocianeto e o isocianoacetato de etila, foram empregados para as adequações reacionais e construção de uma biblioteca de compostos para posterior aplicação como organocatalisadores quirais em reações de aldol (Esquema 23).

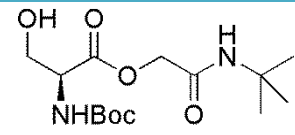
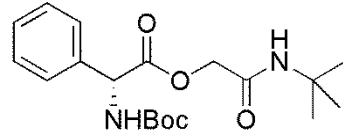
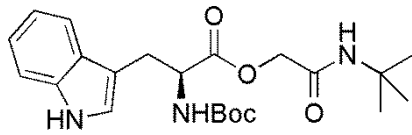
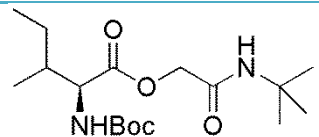


Esquema 23. Esquema geral das reações do tipo P-3CR estudadas.

Inicialmente, o desenvolvimento da metodologia se deu pela variação dos aminoácidos *N*-Boc-protegidos na reação com o *tert*-butilisocianeto e paraformaldeído. Apesar deste aldeído conduzir à formação do produto sem gerar nenhum novo centro estereogênico, essa reação nos fornece a informação necessária de como o aminoácido se comporta (reatividade) diante das condições propostas para uma reação P-3CR, não levando em consideração possíveis efeitos espaciais provocados pela interação entre o grupo substituinte do aldeído e a cadeia lateral do aminoácido escolhido, além de sua alta reatividade. Também não foi feito uso de solvente, visto que a concentração dos reagentes e o tipo de solvente tem influência direta no rendimento do produto conforme ressaltado reiteradas vezes na literatura.^{5,15} Todas essas reações foram conduzidas à temperatura ambiente por 24 horas.

Tabela 5. Estudo da reatividade dos aminoácidos a partir da variação dos aminoácidos *N*-Boc-protegidos na reação com o paraformaldeído e *tert*-butilisocianeto.

Entrada	Aminoácido <i>N</i> -Boc-protegido	Produto	Rend.(%)
1	<i>N</i> -Boc- <i>L</i> -prolina	 82	28
2	<i>N</i> -Boc- <i>L</i> -alanina	 83	12
3	<i>N</i> -Boc- <i>L</i> -fenilalanina	 84	10

4	<i>N</i> -Boc- <i>L</i> -serina	 85	ND*
5	<i>N</i> -Boc- <i>D</i> -fenilglicina	 86	ND*
6	<i>N</i> -Boc- <i>L</i> -triptofano	 87	ND*
7	<i>N</i> -Boc- <i>L</i> -isoleucina	 88	ND*

*ND = Não Determinado

Para os aminoácidos *N*-Boc protegidos derivados da *L*-alanina, *L*-prolina e *L*-fenilalanina, os produtos foram isolados em baixos rendimentos (10-28%) após purificação por coluna cromatográfica (Entradas 1-3). Com os aminoácidos *N*-Boc protegidos derivados da *L*-serina, *L*-triptofano, *D*-fenilglicina e *L*-isoleucina (entradas 4 a 7) não foi possível identificar a formação do produto pelos espectros das amostras brutas. Cada uma dessas reações foi realizada por três vezes para confirmação, e observou-se via cromatografia de camada delgada (CCD) que, apesar de ser possível identificar o surgimento de novas manchas, não conseguimos isolar e caracterizar o que foi formado.

Na análise espectroscópica do composto **82** (Entrada 1), confirmamos a formação do produto via espectroscopia de RMN de ^1H pelo aparecimento do

simpleto largo do acoplamento N-H e principalmente por dois dupletos, um em 4,44 ppm e outro em 4,64 ppm, referente ao CH₂ formado pela reação com paraformaldeído. Por espectroscopia de RMN de ¹³C o aparecimento do sinal da carbonila de amida em 166,5 ppm é a primeira evidência da formação do produto.

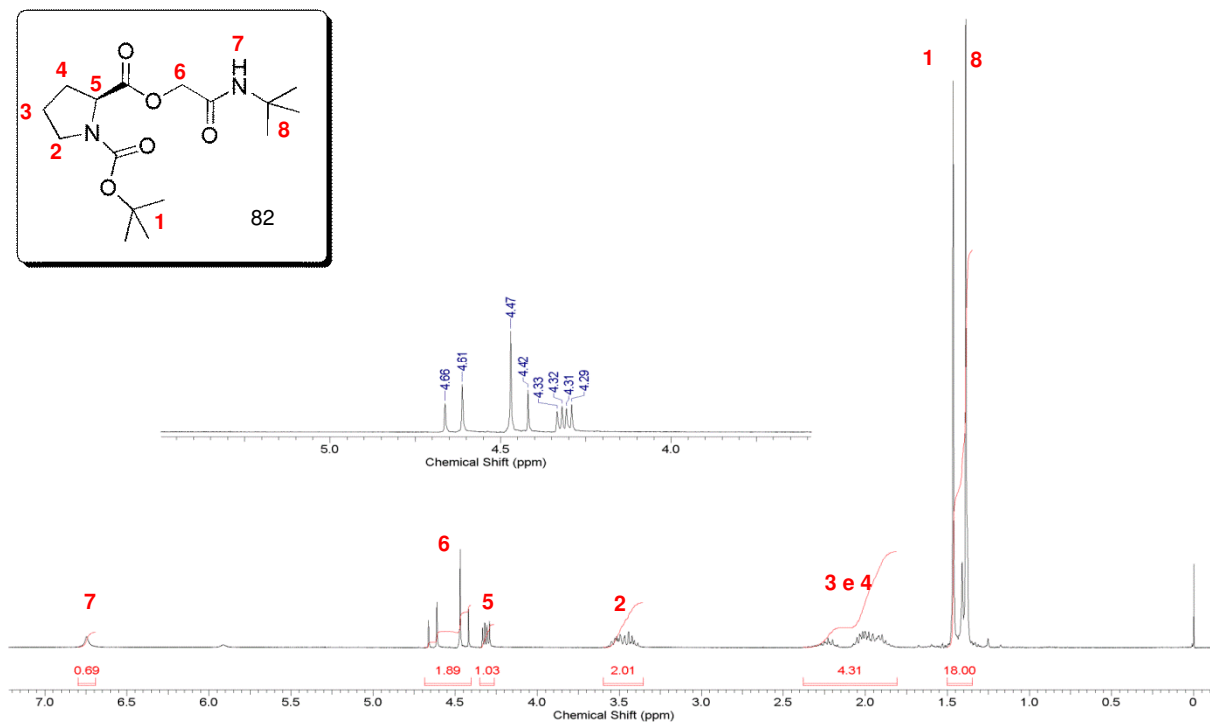


Figura 10. Espectro de RMN de ¹H do composto **82**, em CDCl₃ e a ampliação da região de 3,6 a 5,6 ppm.

Os dois simpletos com 18 hidrogênios, em 1,39 ppm e em 1,47 ppm, confirmam a presença dos dois grupos *t*-butilas (H1 e H8) na mesma estrutura. Os multipletos nas regiões de 1,82 – 2,34 ppm e 3,36 – 3,57 ppm são bem característicos do núcleo pirrolidínico derivado da prolina e representam H3, H4 e H2 no composto **82**. O hidrogênio H5 é possível ser visualizado na ampliação como sendo um duplo duplete uma vez que esse acopla com diferentes constantes aos hidrogênios *cis* e *trans* ($J = 4,3$ Hz e $8,3$ Hz) do CH₂ vizinho. Os dois hidrogênios H6 se mostraram magneticamente diferentes com o surgimento de dois dupletos um em 4,44 ppm e outro em 4,64 ppm. O cálculo da constante de acoplamento entre os sinais apresentam $J = 15,2$ Hz que é característico de acoplamentos geminais. Por fim, o simpleto largo em 6,75 ppm referente ao N-H da amida (H7).

No espectro de RMN de ^{13}C , os sinais das metilas dos grupos *t*-butilas aparecem praticamente sobrepostos em 28,6 e 28,3 ppm. O carbono C9 advindo do paraformaldeído apresentou sinal em 63,2 ppm e a formação da amida é confirmada pelo carbono em 166,5 (C10). A carboxila do carbamato, por estar um pouco mais blindada, apresenta sinal em 154,7 ppm (C3) e o carbono em 172,1 (C8) é referente ao éster formado. Os carbonos C4, C5, C6 e C7 estão representados pelos sinais em 46,7, 24,6, 29,9 e 58,9 ppm, respectivamente. Já C2, por estar ligado ao átomo de oxigênio, apresenta sinal mais desblindado (80,2 ppm) do que C11 (51,5 ppm).

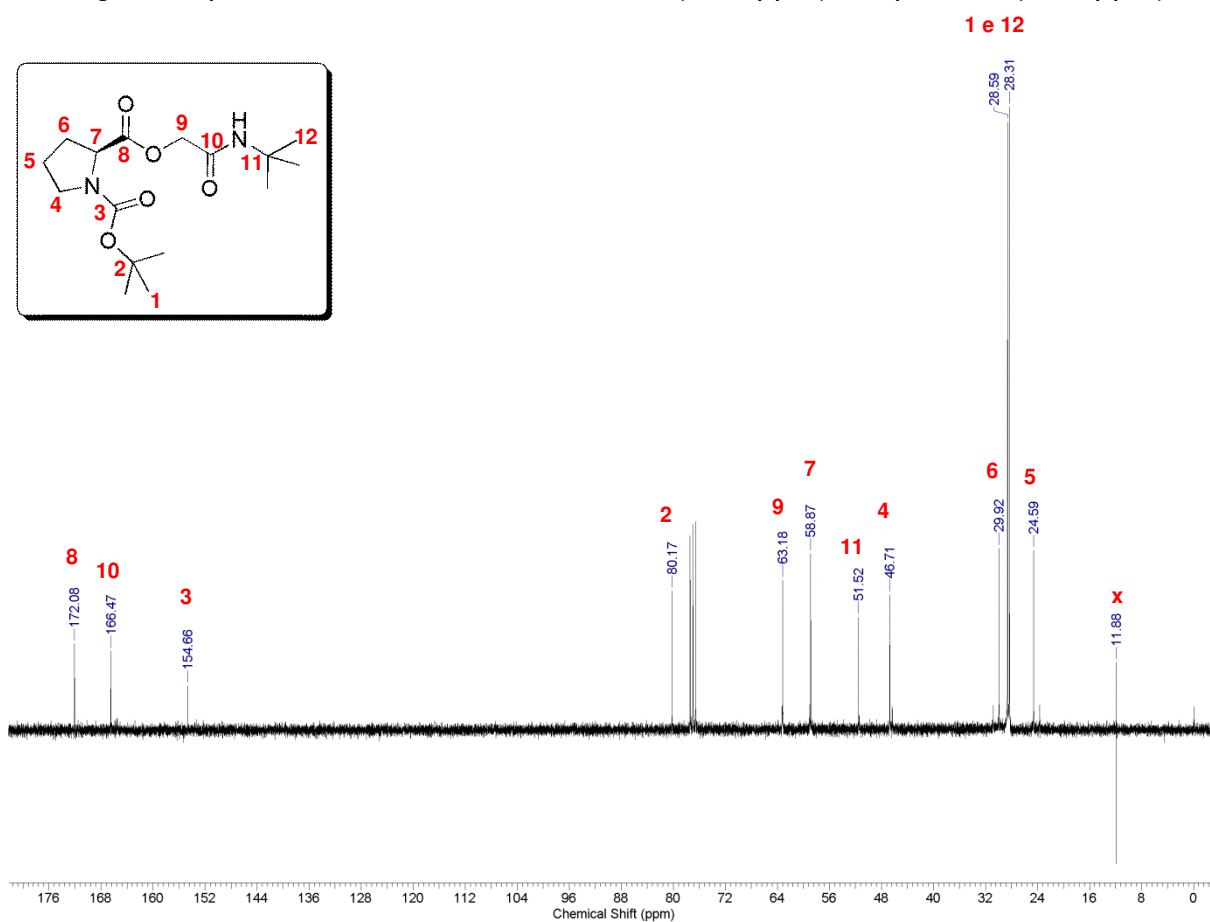
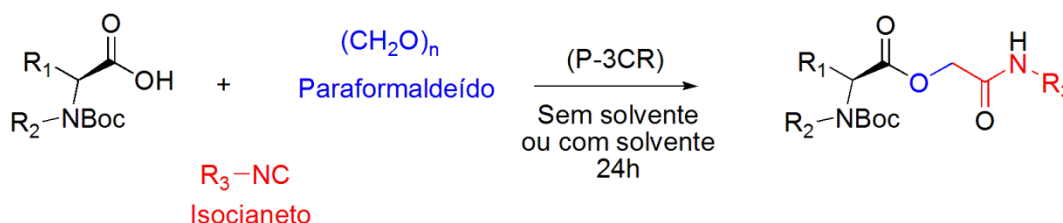


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **82**, em CDCl_3 .

Diante do apresentado na Tabela 5, destacamos a *N*-Boc-*L*-prolina e a *N*-Boc-*L*-alanina para dar continuidade ao desenvolvimento da metodologia por se tratarem de dois aminoácidos que apresentaram melhores resultados quando comparados aos demais testados. Assim, outra variação investigada no desenvolvimento da metodologia foi a influência de diferentes tipos de solventes e o teste de outro

isocianeto, o isocianoacetato de etila, uma vez que a presença deste na estrutura abre o leque de modificações possíveis pela presença do éster finalizando a estrutura do composto.

Tabela 6. Investigação da influência do solvente na reação de Passerini utilizando a *N*-Boc-*L*-prolina ou *N*-Boc-*L*-alanina, *tert*-butilisocianeto ou isocianoacetato de etila e paraformaldeído.



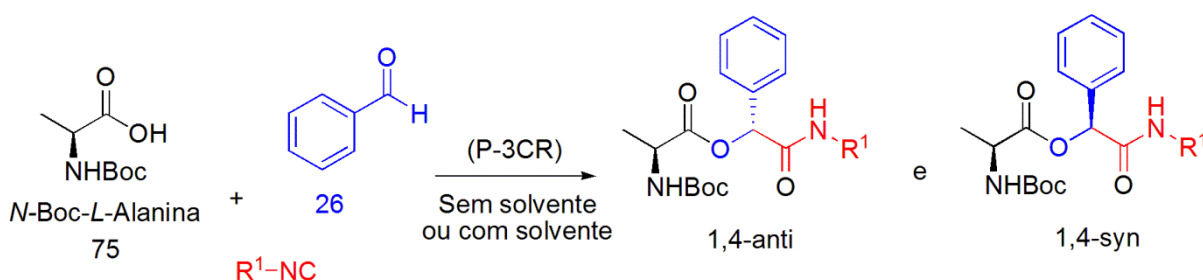
Entrada	R ¹	R ²	R ³	Solvente	Produto	Rend. (%)
1	-(CH ₂) ₃ -	^t Bu	^t Bu	Sem	82	28
2	-(CH ₂) ₃ -	^t Bu	^t Bu	CH ₂ Cl ₂	82	51
3	-(CH ₂) ₃ -	^t Bu	^t Bu	CHCl ₃	82	47
4	-(CH ₂) ₃ -	^t Bu	^t Bu	MeOH	82	15
5	-(CH ₂) ₃ -	^t Bu	^t Bu	H ₂ O	82	21
6	-(CH ₂) ₃ -	^t Bu	^t Bu	Et ₂ O	82	42
7	-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂	89	31
8	Me	H	^t Bu	CH ₂ Cl ₂	83	16
9	Me	H	^t Bu	Sem	83	12
10	Me	H	CH ₂ CO ₂ Et	Sem	90	28

Os melhores resultados, em termos de rendimento para o uso da *N*-Boc-*L*-prolina, foram obtidos quando utilizados diclorometano ou clorofórmio como solventes (Entradas 2 e 3). Quando utilizados solventes polares próticos, como metanol e água, os rendimentos foram os mais baixos, 15 e 21%, respectivamente (Entradas 4 e 5). Já com éter etílico, o rendimento foi moderado (42%), Entrada 6. Para a *N*-Boc-*L*-alanina, tanto na presença do CH₂Cl₂ quanto na ausência de solvente, não modificou consideravelmente o rendimento do produto isolado, apenas variou de 12 para 16% na presença do solvente (comparar entradas 8 e 9).

A troca do *tert*-butilisocianeto para o isocianoacetato de etila elevou para 28% o rendimento da reação (comparar entradas 9 e 10). Uma desvantagem observada nas reações realizadas sem solvente e possível explicação para o baixo rendimento se dá pelo fato da dificuldade de agitação do meio reacional, especialmente neste caso, em que o aldeído é sólido e o produto, à medida que vai sendo formado, também é sólido, acarretando na interrupção da agitação magnética não deixando o meio reacional homogêneo.

Em substituição ao paraformaldeído nas reações com a *N*-Boc-*L*-alanina, e para que um novo centro estereogênico fosse formado, foi desenvolvida uma sequência de reações com o benzaldeído em diferentes solventes tais como: água, diclorometano, dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetato de etila e clorofórmio, assim como a realização da reação sem solvente (Tabela 7). Essa variação foi promovida a fim de se investigar o efeito do solvente na formação diastereosseletiva *syn:anti* e no rendimento dos produtos formados.

Tabela 7. Estudo do efeito de solvente na reação de Passerini utilizando a *N*-Boc-*L*-alanina, o benzaldeído e dois tipos de isocianeto



Entrada	R ₁	Solvente	Tempo (h)	<i>anti:syn</i> ^{a, c}	Produto	Rend. (%)	
1	^t Bu	Sem	96	1,3:1,0	95	87	
2	^t Bu	Sem	24	1,5:1,0		74	
3	^t Bu	CH ₂ Cl ₂	24	1,3:1,0		51	
4	^t Bu	THF	24	1,4:1,0		20	
5	^t Bu	CH ₃ OH	24	1,0:1,5		45	
6	^t Bu	Dioxano	24	1,6:1,0		26	
7	^t Bu	DMSO	24	-		NI ^b	
8	^t Bu	H ₂ O	24	1,2:1,0		71	
9	^t Bu	PEG	08	1,5:1,0		47	
10	^t Bu	Tolueno	24	1,3:1,0		67	
11	CH ₂ CO ₂ Et	Sem	96	1,5:1,0		96	72
12	CH ₂ CO ₂ Et	Sem	24	1,5:1,0			69
13	CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ O	72	1,0:1,0			53

(a) Calculado via integração dos sinais do centro estereogênico formado no espectro de RMN de ¹H.

(b) NI - Não Identificado

(c) A determinação do produto majoritário foi feita por comparação entre os sinais de RMN de ¹H da amostra com os sinais de um dos diastereoisômeros sintetizado com os centros quirais já definidos (ver estudo no item 3.4 deste trabalho).

Observa-se na Tabela 7 que, diferente dos resultados obtidos na Tabela 6 para as reações realizadas sem solvente, os rendimentos foram bons, variando de 69-87% (Entradas 1-2 e 11-12) bem como a reação feita em H₂O onde o rendimento

foi de 71% (Entrada 8). Apesar das vantagens de se realizar a reação sem solvente, como a diminuição da quantidade de resíduo da reação, uma dificuldade observada foi que o produto formado é um sólido, e o consumo dos reagentes líquidos vai cessando com a interrupção da agitação do meio reacional.

Outra variável estudada foi o tempo reacional. Observou-se que com um aumento no tempo reacional de 24 para 96 horas na reação sem solvente entre o *t*-butilisocianeto, benzaldeído e a *N*-Boc-*L*-alanina, o rendimento teve um aumento de 74 para 87% (Entradas 1 e 2) e quando utilizado o isociano acetato de etila de 69 para 72% (Entradas 11 e 12). Entretanto, passadas aproximadamente 20 horas, as reações cessaram a agitação magnética. A variação do solvente apresentou rendimentos que variaram de 20 a 71% (Entradas 3-10 e 13) quando utilizado um aldeído aromático em um período de 24 horas de reação. Na presença de DMSO, sob as mesmas condições reacionais, não foi observado no espectro de RMN de ^1H da amostra bruta da reação a formação do produto desejado, mesmo após a purificação cromatográfica nenhum produto foi isolado.

Embora as diastereosseletividades para todos os experimentos realizados com o benzaldeído tenham sido baixas, com casos de formação de misturas com iguais proporções diastereoisoméricas, podemos observar que a escolha do solvente pode não somente influenciar na melhoria da seletividade como pode ainda conduzir à mudança do produto majoritário, caso esse observado quando foi feito o uso do metanol (Entrada 5). Todos os outros solventes conduziram à formação do produto majoritário *anti* (*S,R*), mas o experimento realizado com metanol tornou o produto *syn* (*S,S*) o favorecido.

Como já era esperado, a inversão da ordem de adição dos reagentes também não provocou alterações nem nas seletividades nem nos rendimentos, visto que nas propostas mecanísticas para reações do tipo P-3CR, a primeira etapa envolve a presença/interação dos três sítios ativos dos três reagentes (Figura 12).

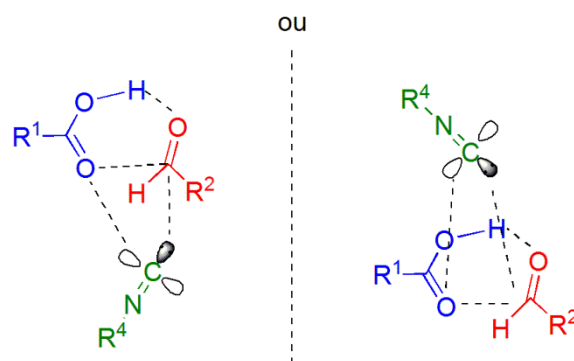


Figura 12. Proposta de aproximação dos reagentes na reação do tipo P-3CR.

Na Figura 12, podemos perceber que a disposição adotada entre o aldeído e o grupo ácido carboxílico permite que o isocianeto se aproxime por ambos os lados da *pseudo* estrutura. Contudo, era esperado que sendo R^1 o complemento funcional de um aminoácido sua cadeia lateral fosse a responsável por dificultar o ataque do isocianeto a uma das faces do aldeído conforme exemplo abaixo com a *N*-Boc-*L*-alanina e o benzaldeído.

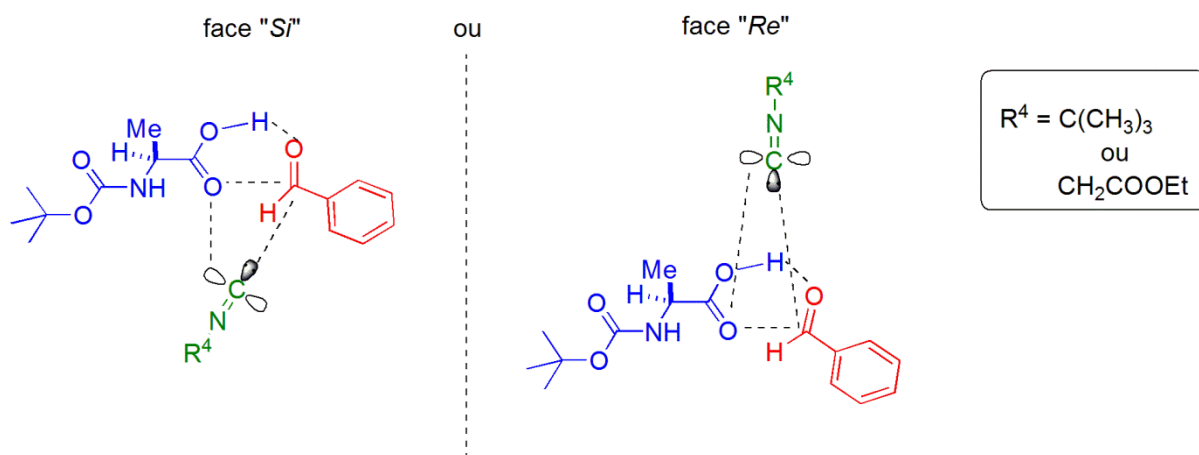
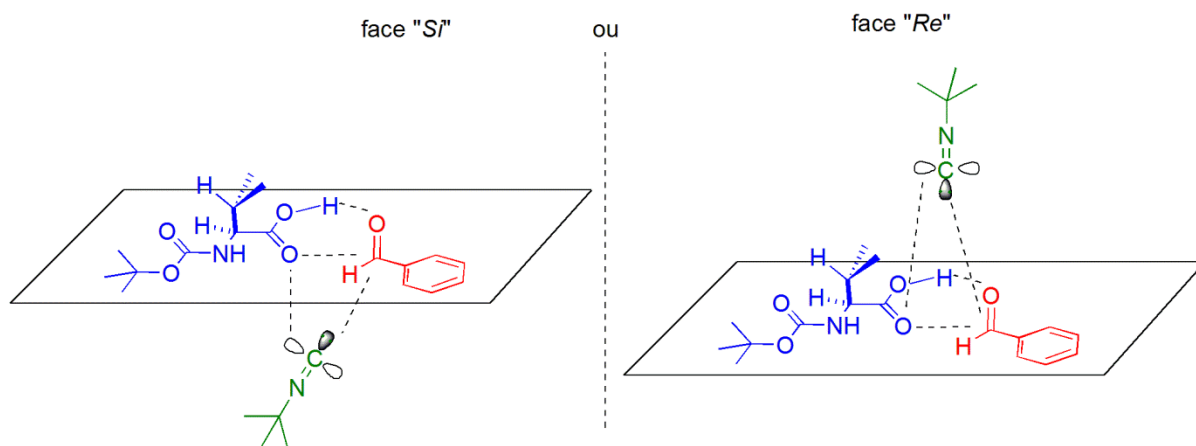
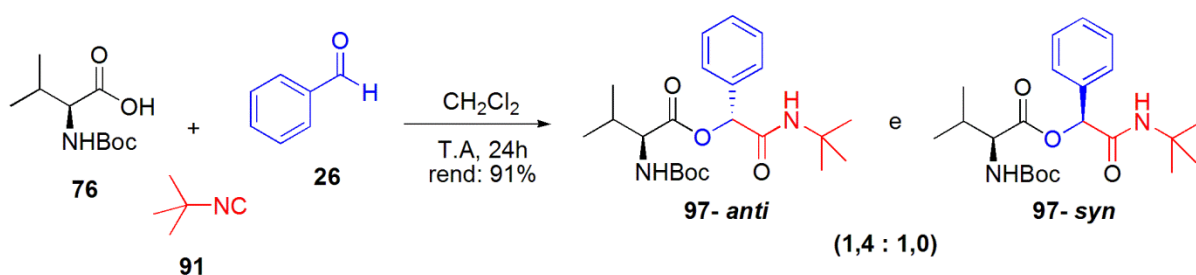


Figura 13. Proposta de aproximação da *N*-Boc-*L*-alanina com o benzaldeído e isocianeto em uma reação do tipo P-3CR.

Uma das explicações para a baixa seletividade pode ser a possibilidade de ataque em ambas as faces do aldeído conforme discutido no parágrafo anterior, isso é, o grupo metila da cadeia lateral do aminoácido protegido não possui volume espacial suficiente para induzir significativa aproximação do isocianeto pela face *Si* do aldeído, embora a formação do produto majoritário se dê com o ataque por essa face. Quando substituída a *N*-Boc-*L*-alanina pela *N*-Boc-*L*-valina, a surpresa foi encontrarmos a mesma seletividade (*anti:syn* = 1,4:1,0)



Esquema 24. Reação de Passerini desenvolvida com a *N*-Boc-*L*-Valina, benzaldeído e *tert*-butilisocianeto.

As informações das Tabela 6 e Tabela 7 serviram também para ajudar a escolher os solventes que seriam aplicados nas P-3CRs futuras. Os resultados apresentados nas entradas 2 e 12 da Tabela 7, quando reproduzidos nas mesmas condições em uma escala 4 vezes maior, mantendo a mesma quantidade de

solvente, apresentaram respectivamente rendimentos 11% e 9% menores, fato esse que contraria o que vem sendo apresentado na literatura para as reações de Passerini, cujo aumento da concentração dos reagentes tende a aumentar a proporção do rendimento.⁴⁰

Os depsipetídeos sintetizados na Tabela 7 foram caracterizados por análises espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C e infravermelho. A principal característica da formação dos produtos são dois simpletos com deslocamentos químicos em 5,92 e 5,99 ppm, referentes aos $\text{H}3'$ e $\text{H}3$, respectivamente, do novo centro assimétrico formado durante a reação de Passerini. Podemos ainda observar no espectro que há sinais dos dois diastereoisômeros uma vez que a separação não foi possível de ser realizada com purificação em coluna cromatográfica convencional.

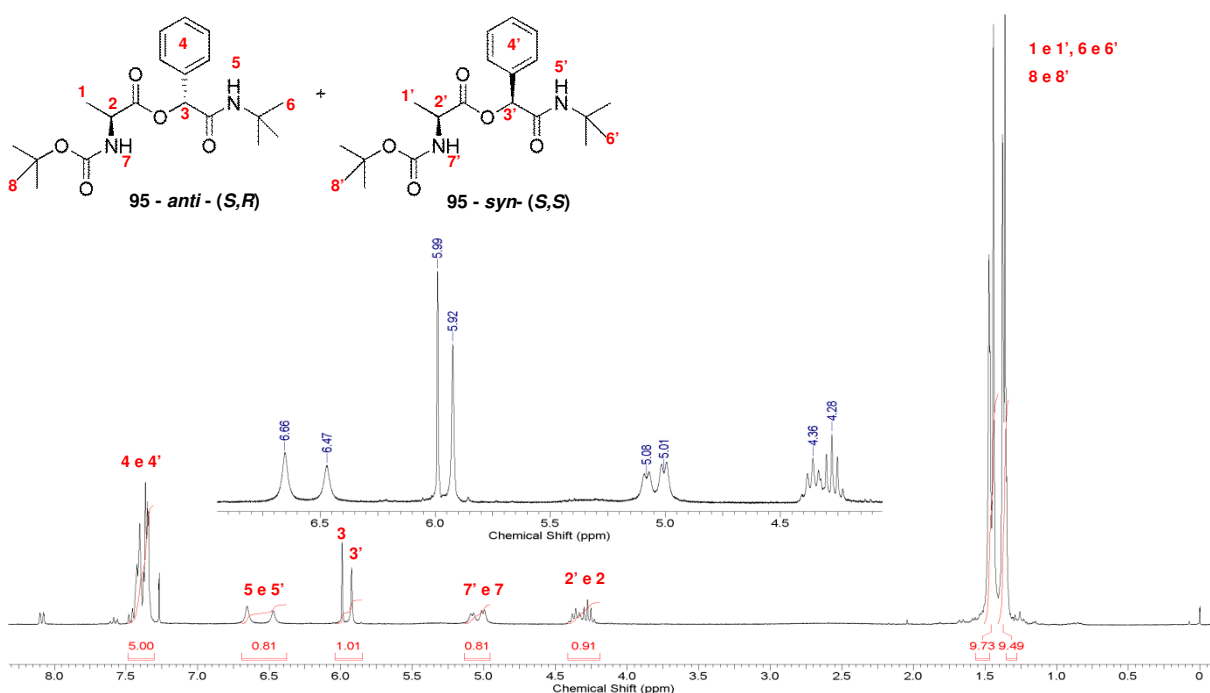


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do composto **95**, em CDCl_3 , e a ampliação da região entre 4,0 e 7,0 ppm.

Na região de H's aromáticos, temos os sinais dos cinco hidrogênios do grupo fenila ($\text{H}4$ e $\text{H}4'$) na forma de um multiplete na região entre 7,28 - 7,50 ppm. Em 4,28

e 4,36 ppm, podem ser visualizados os dois quintupletos dos hidrogênios H2 e H2' vizinhos à metila e ao nitrogênio *N*-Boc protegido. Em 5,01 e 5,06 ppm, temos os dois dupletos dos hidrogênios H7 e H7' ligados ao nitrogênio do carbamato de ambos os diastereoisômeros. Os dois simpletos largos em 6,47 e 6,66 ppm são referentes aos hidrogênios dos nitrogênios das amidas (H5 e H5'). Os demais hidrogênios metílicos (H1 e H1', H6 e H6', H8 e H8') caem todos na região de 1,4 ppm com sinais bem intensos devido à existência de dois grupos *terc*-butilas que acabam sobrepondo os sinais da metila da cadeia lateral do fragmento de aminoácido protegido.

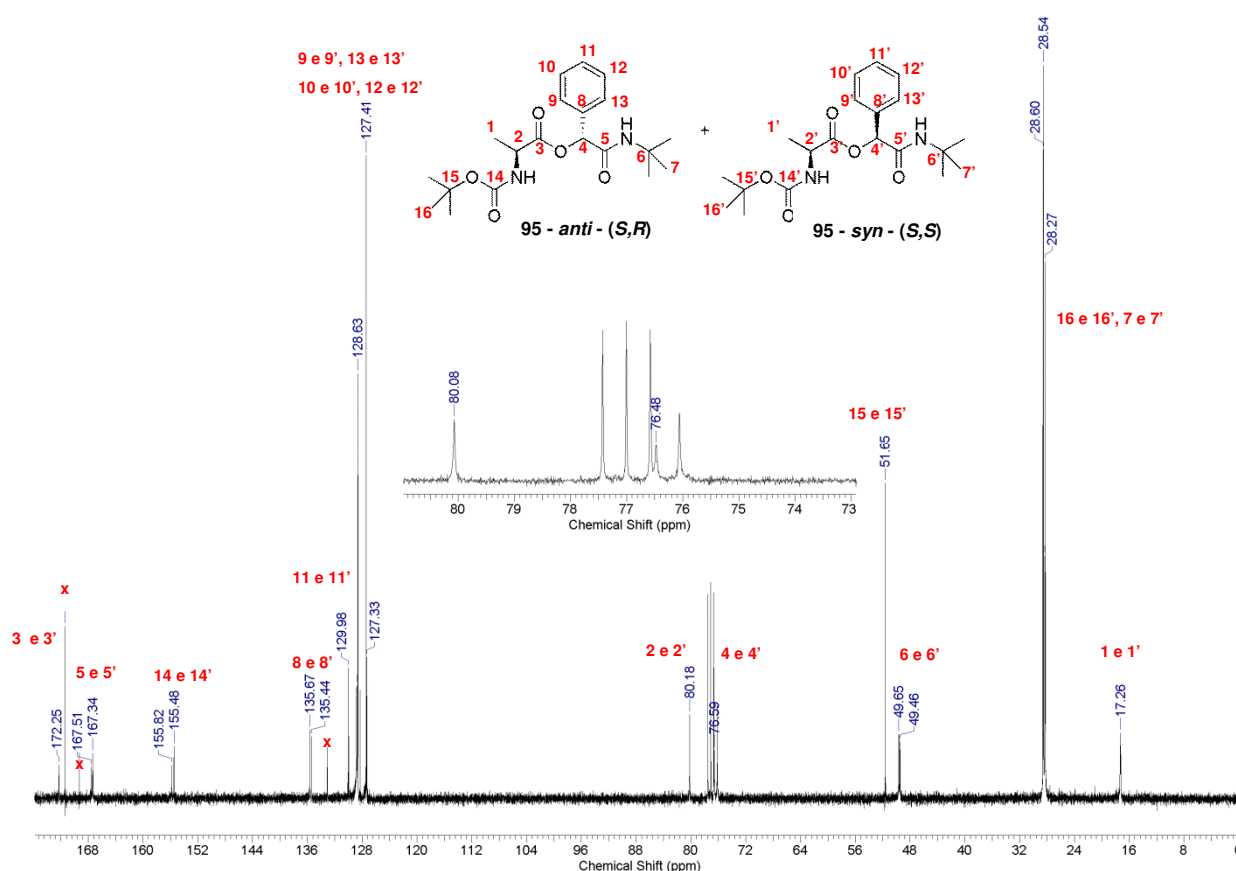


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **95**, em CDCl_3 .

Observa-se que na Figura 15 as duplicidades de alguns dos sinais devido à presença de ambos os diastereoisômeros na amostra analisada. Na região das metilas, podemos ver claramente os carbonos metílicos dos grupos *terc*-butila em torno de 28,5 ppm e as metilas C1 e C1' na região de 17,3 ppm, provenientes da

subunidade do aminoácido protegido. O sinal em 80,2 ppm representa os carbonos C4 e C4' do centro estereogênico definido, já o sinal em 76,5 ppm é o sinal referente ao carbono do novo centro estereogênico formado que cai quase sobreposto pelo sinal do CDCl_3 . Na região de aromáticos, temos os sinais referentes aos carbonos do grupo fenila e mais deslocados temos os sinais referentes às carboxilas. Em 155,8 e 155,5 ppm, os sinais referem-se às carboxilas do grupo carbamato (C14 e C14'), em 167,5 e 167,3 temos as carboxilas das amidas (C5 e C5') e os sinais referentes aos ésteres encontram-se em 172,2 e 171,4 ppm (C3 e C3').

Na Figura 16, o espectro de massa do composto **95** apresenta um pico que corresponde a massa calculada do íon (379,4 m/z) e confirma os seus principais íons fragmentados, como o íon m/z 190,3 consistente com a perda da *N*-Boc-*L*-alanina, o íon m/z 279,3 revelado pela perda de uma *N*-*tert*-butil-formamida, o íon m/z 323,3 consistente com a perda de uma *tert*-butila, o íon m/z 208,3 provavelmente gerado pela perda do fragmento *N*-Boc-2-aminopropanal.

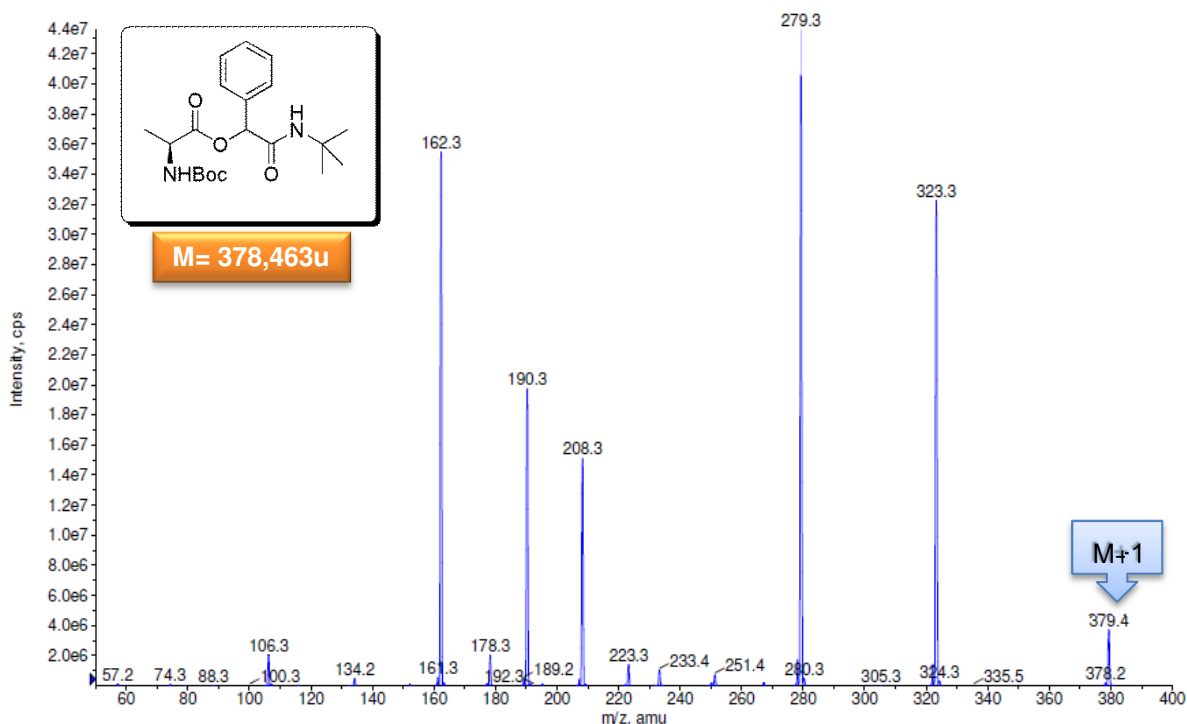


Figura 16. Espectro de Massa com Ionização por Eletronspray (ESI-MS) do composto **95**.

Ainda na análise dos espectros de RMN de ^1H , mas desta vez das amostras brutas dos compostos **95** e **96** sintetizados nas condições das Entradas 1, 2, 8, 11, 12 e 13 explicitadas na Tabela 7, observou-se que além dos sinais que elucidam a estrutura dos compostos, há claramente o surgimento de sinais indicando a possível formação de subprodutos, quando esses eram sintetizados via reações sem solvente ou quando se utilizava água. Verificou-se que, por se tratar de reações com longos tempos reacionais, a execução dessas reações exigiam atmosfera inerte, visto que a oxidação do aldeído a ácido carboxílico leva esse último a reagir competitivamente com o aminoácido.⁴⁶

Assim, tomando como exemplo o espectro de RMN de ^1H da amostra bruta do composto **96** (Figura 17), percebe-se que embora estejam presente dois simpletos, um em 6,13 e outro em 6,14 ppm, que caracterizam a formação do produto da Passerini com o aminoácido, existe um outro singleto em aproximadamente 6,39 ppm e sinais de hidrogênios aromáticos bem desblindados, acima de 7,75 ppm, que se assemelham muito a H aromático *orto* a um grupo retirador de elétrons, como um grupo carbonílico, por exemplo. Contudo, não é esperado a presença desse tipo de hidrogênio no produto desejado. Destaca-se ainda que a integração dos sinais dista bastante do esperado.

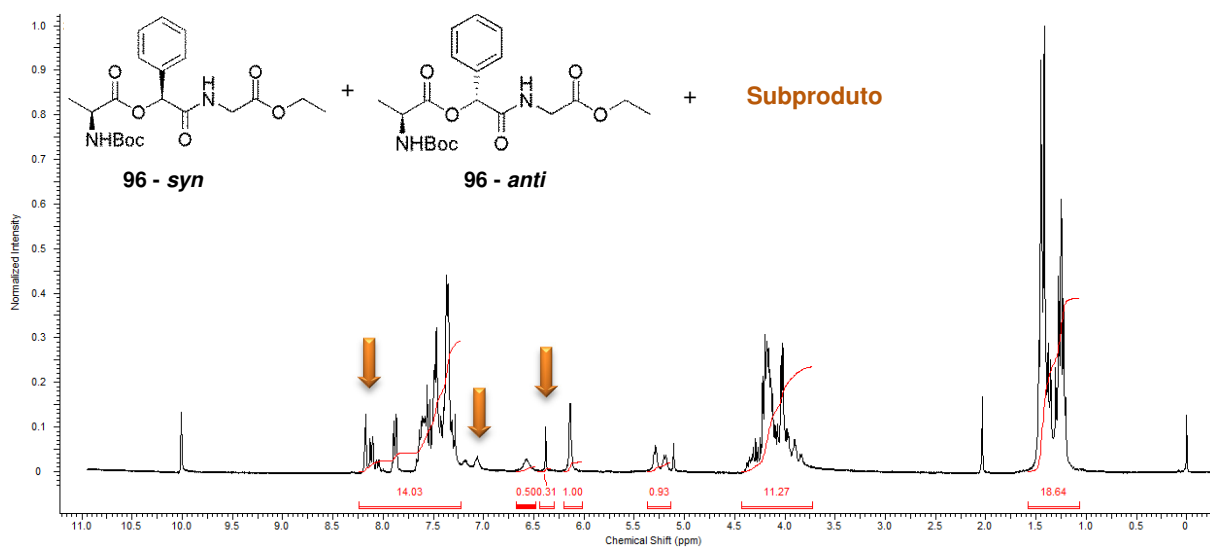


Figura 17. Espectro bruto da amostra **96** da Tabela 7.

A purificação da amostra **96** por coluna cromatográfica revelou a existência de alguma substância até então desconhecida. O espectro de RMN de hidrogênio desse material mostrou um tripleto na região de 1,23 ppm com integração de 3 hidrogênios, sugerindo a existência de um grupo $-CH_3$, dois duplos dupletos na região de 4,02 e 4,13 ppm e um quarteto na região de 4,20 ppm indicando um grupo metileno ($-CH_2$) ligado a $-CH_3$, parte estrutural advinda do isocianoacetato de etila. Um simpleto em 6,39 ppm bem característico do hidrogênio carbinólico das reações de Passerini com aldeídos aromáticos, um tripleto largo em 6,90 ppm característico de NH de amida. Na região de hidrogênios aromáticos, é perceptível a presença de duas regiões distintas de sinais, uma que se apresenta como um multipletto entre 7,30-7,60 ppm com 8 hidrogênios e um multipletto em 8,15-8,09 ppm com integração para dois hidrogênios (Figura 18).

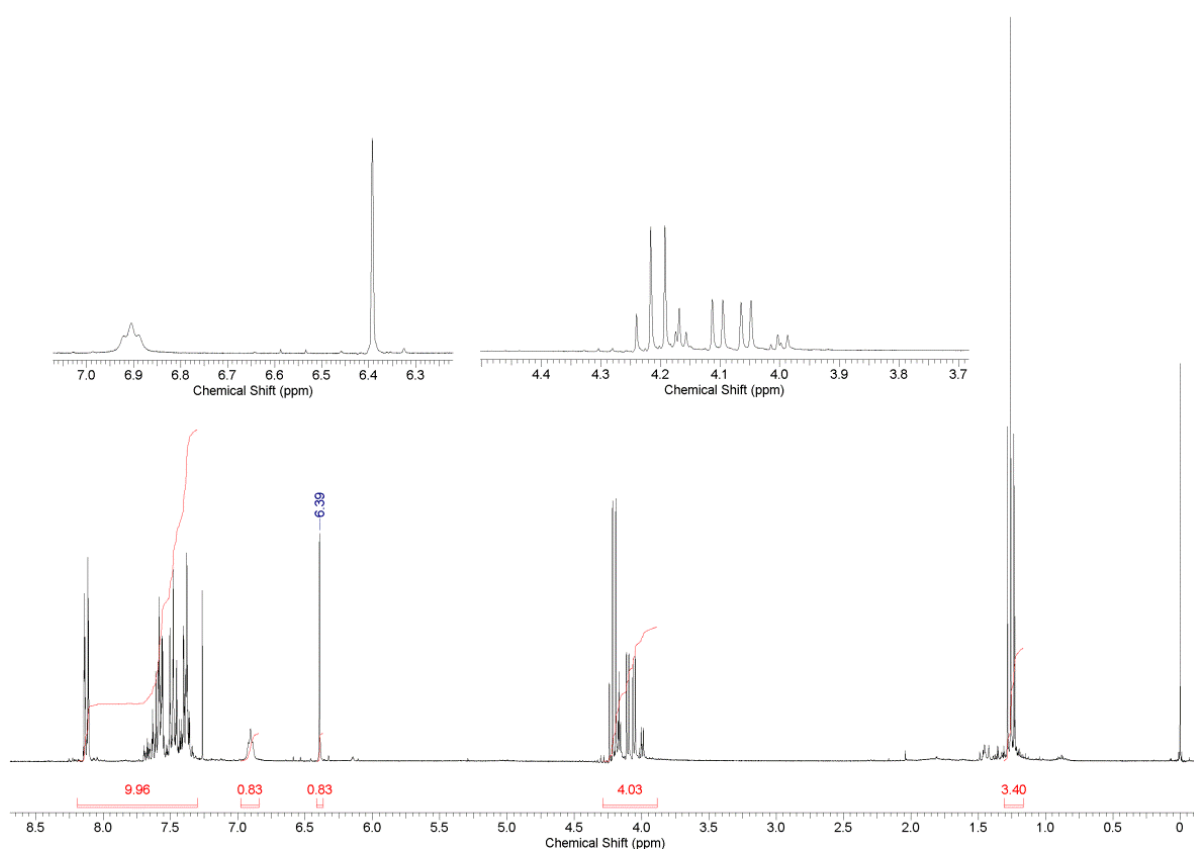


Figura 18. Espectro de RMN de 1H do subproduto, em $CDCl_3$.

Levando em consideração os reagentes existentes e o espectro apresentado acima, bem como suas integrações e multiplicidades, sugeriu-se que o benzaldeído estivesse oxidando a ácido benzóico e este estaria reagindo competitivamente na reação de Passerini em substituição ao ácido do aminoácido fornecendo como subproduto a estrutura **98** representada na Figura 19.

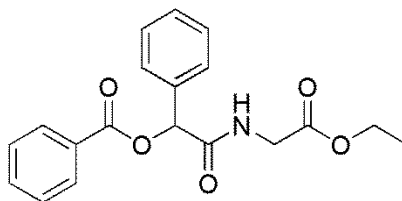


Figura 19. Estrutura proposta para o subproduto **98**.

Os espectros de RMN de ^{13}C , APT e o de *g*-COSY do subproduto **98** confirmam a estrutura proposta na Figura 19.

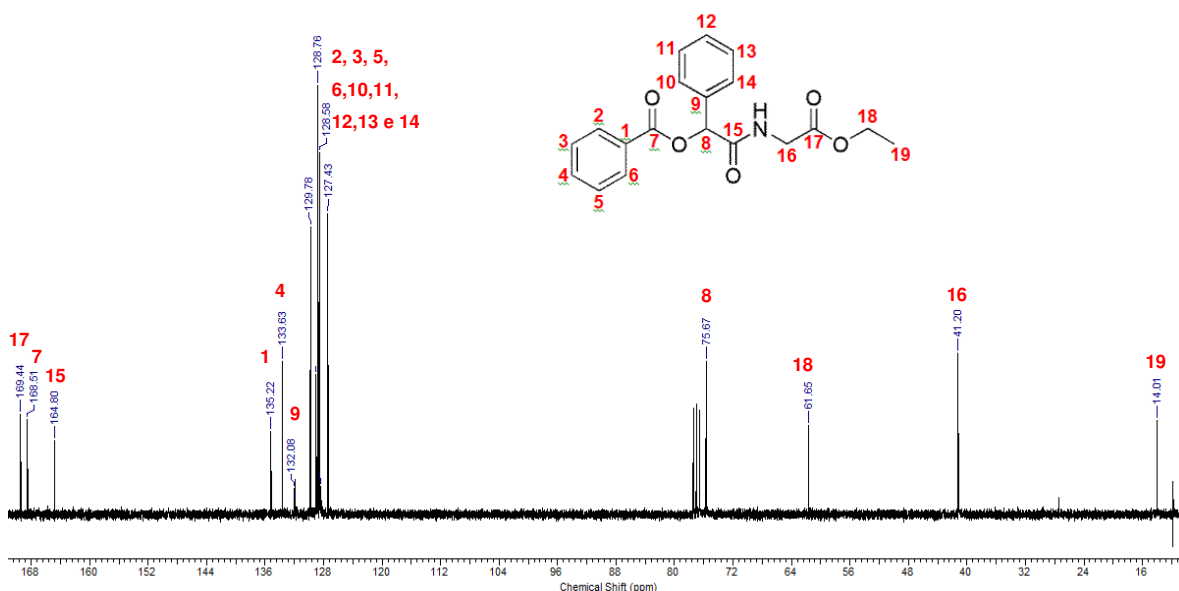


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do subproduto **98**, em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C tem-se os sinais em 164,8, 168,5 e 169,4 ppm que indicam a presença dos três grupos carboxílicos da estrutura: a amida e os ésteres. Na região de aromáticos temos sinais mais deslocados do grupo fenila ligado exclusivamente à carboxila do éster e, na sequência, sinais do grupo fenila ligado diretamente ao centro estereogênico formado. Em 75,7 ppm, observa-se o sinal do carbono do novo centro estereogênico formado. Os demais sinais em 61,6 e 41,2 ppm são referentes aos dois grupos metilenos ($-\text{CH}_2$) e o sinal em 14,0 ppm refere-se ao grupo metila ($-\text{CH}_3$) proveniente do isocianeto utilizado.

O espectro de RMN de ^{13}C na sequência de APT apenas reafirma o que foi assinalado na Figura 20. Observando-se na direção do sinal do CDCl_3 , os sinais referentes aos carbonos que não possuem hidrogênios ligados diretamente e aqueles que possuem dois hidrogênios ligados, grupos metilenos ($-\text{CH}_2$), e na direção oposta ao solvente os sinais referentes aos carbonos $-\text{CH}$ e $-\text{CH}_3$ (Figura 21).

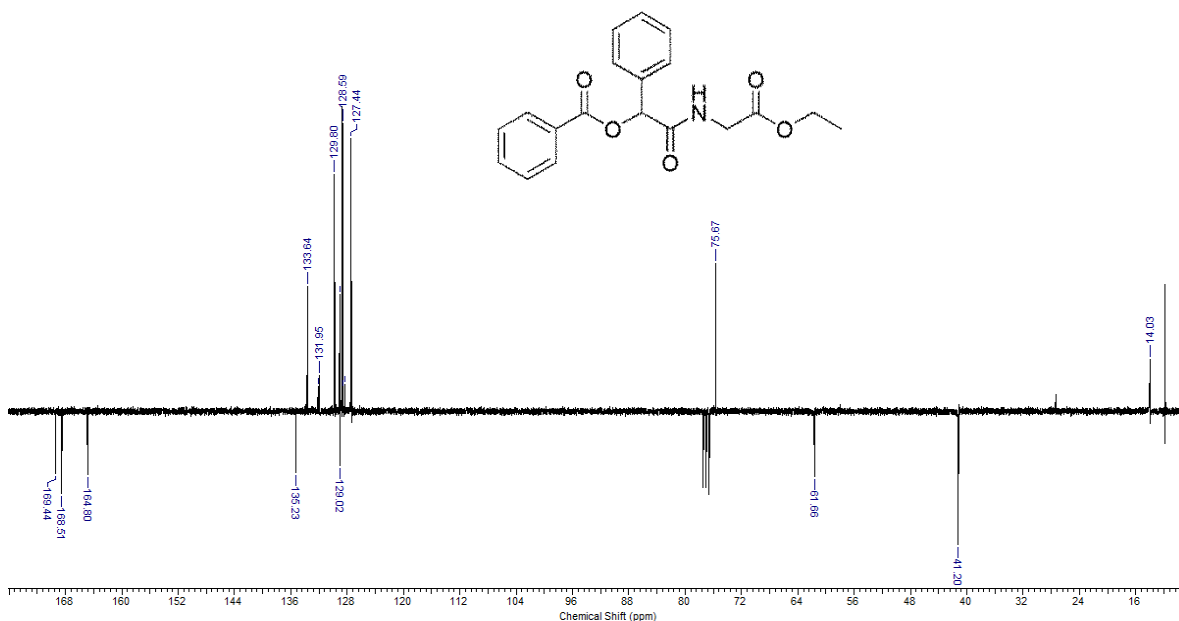


Figura 21. Espectro de APT do subproduto **98**, em CDCl_3 .

Já na Figura 22, pôde-se confirmar os acoplamentos dos hidrogênios vizinhos por análise do espectro de correlação homonuclear de ^1H , o g -COSY. É nítida a

correlação entre o sinal em 6,90 ppm referente ao N-H amídico com os dois duplos dupletos do grupo metileno $-CH_2-$ em 4,02 e 4,13 ppm, o que justifica a multiplicidade do sinal do NH como tripleto. Outra correlação que pode ser observada é entre o quadrupletto do grupo metileno $-CH_2-$ acoplado com o tripleto de grupo metila $-CH_3$ (função etil éster). Em 8,12 ppm, confirma-se ainda a suposição de que o sinal mais desblindado pertence ao hidrogênio *orto* do anel aromático.

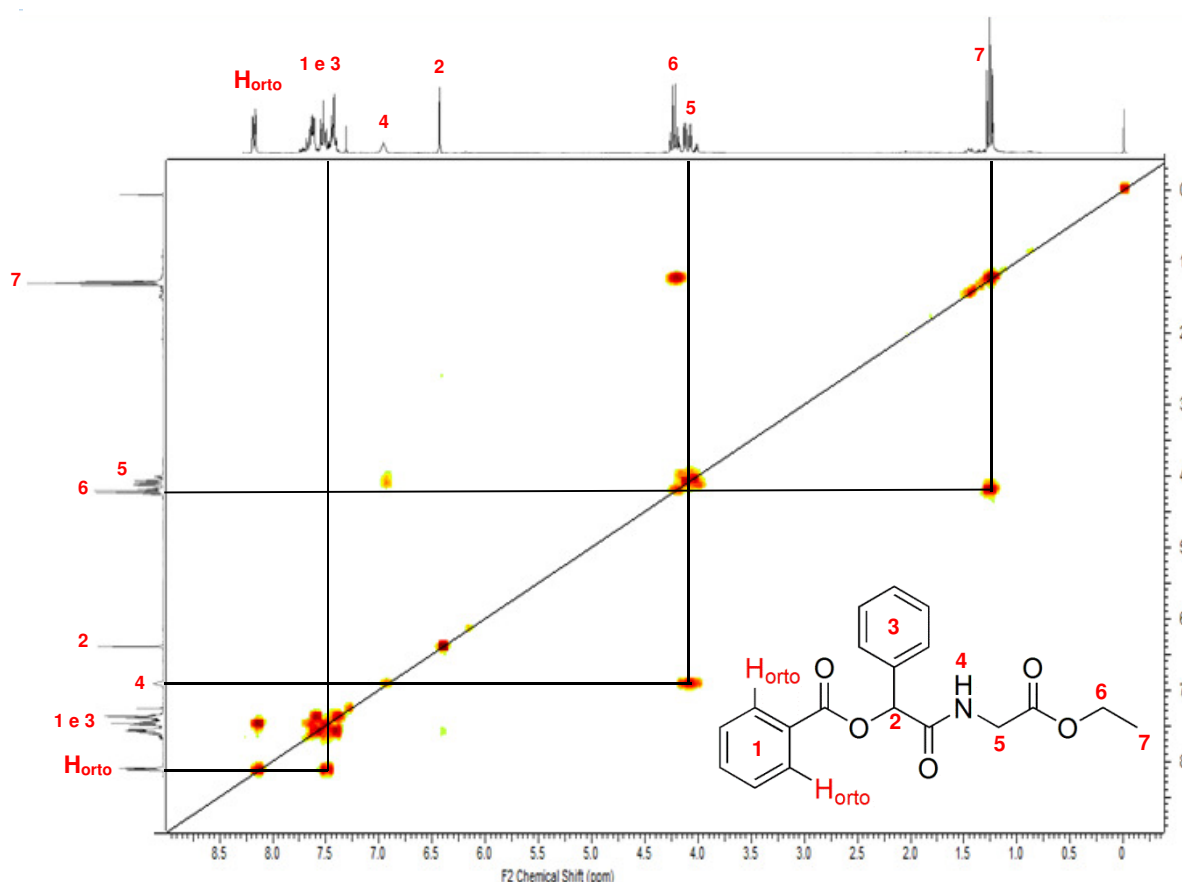
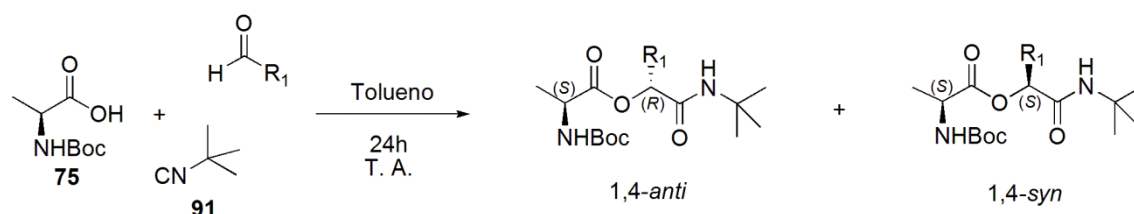


Figura 22. Espectro de RMN de correlação homonuclear *g*-COSY de hidrogênio do composto **98**.

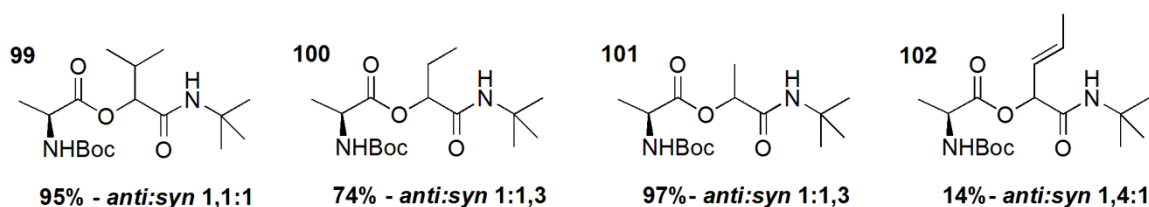
Diclorometano e tolueno, apesar de apresentarem características bem distintas, foram os solventes que apresentaram os melhores resultados e não foi identificada a formação desse subproduto derivado da oxidação do aldeído a ácido carboxílico como acontece facilmente na presença da H_2O e ar, onde, apesar de

bons, exige atmosfera completamente inerte, pois devido aos longos tempos reacionais e a presença desses acaba por favorecer a formação do subproduto **98**.

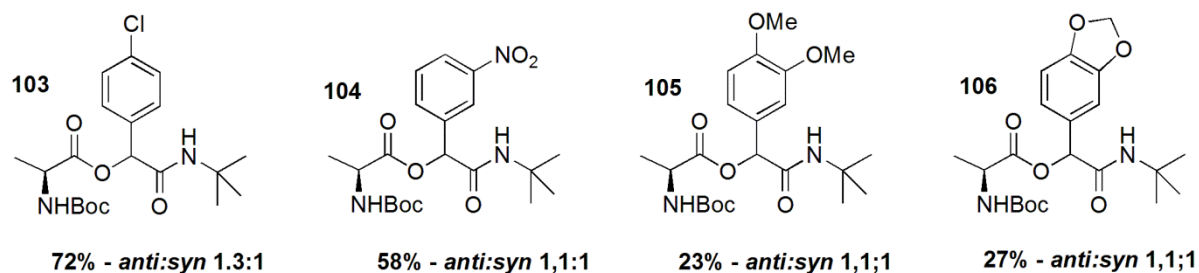
Um conjunto de reações utilizando a *N*-Boc-*L*-Alanina, isocianoacetato de etila ou *tert*-butilisocianeto com diferentes aldeídos alifáticos e aromáticos foi desenvolvido e suas informações encontram-se nos Esquemas 25 e 26 abaixo.



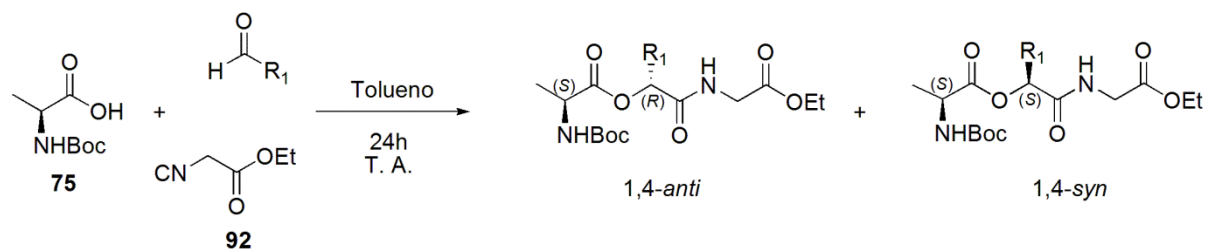
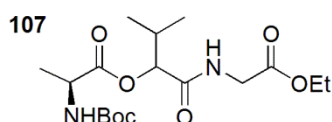
Aldeídos Alifáticos:



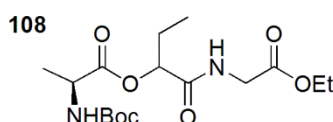
Aldeídos Aromáticos:



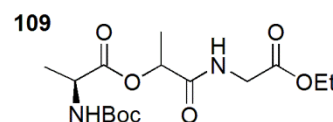
Esquema 25. Reações de Passerini entre a *N*-Boc-*L*-alanina, *tert*-butilisocianeto e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos.

**Aldeídos Alifáticos:**

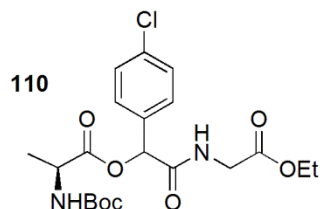
98% - anti:syn 1,1:1
79% (CH₂Cl₂) - anti:syn 1.1:1



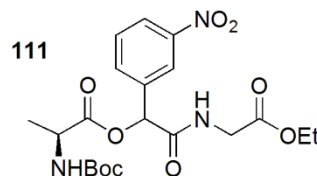
67% - anti:syn 1:1,4



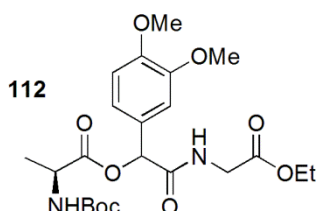
>99% - anti:syn 1:1

Aldeídos Aromáticos:

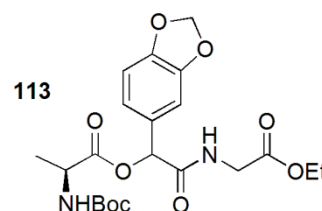
62% - anti:syn 1.4:1
38% (sem solvente) - anti:syn 1.4:1



84% - anti:syn 1.5:1
80% (CH₂Cl₂) - anti:syn 1,4:1
72% (H₂O) - anti:syn 1,2:1
46% (sem solvente) - anti:syn 1,4:1



29% - anti:syn 1,4:1



24% - anti:syn 1,4:1

Esquema 26. Reações de Passerini entre *N*-Boc-*L*-alanina, isocianoacetato de etila e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos.

Os produtos de Passerini **99-101** derivados de aldeídos alifáticos e o *tert*-butilisocianeto (**91**) foram isolados em rendimentos que variaram de bons a excelentes (74-97%), com exceção do produto **102** derivado do crotonaldeído, um aldeído α,β -insaturado, que foi isolado em apenas 14% de rendimento (Esquema 25). Em todos os casos foi utilizado o tolueno como solvente.

Já quando utilizado o isocianoacetato de etila, os produtos de Passerini foram isolados em rendimentos que variaram de 67%, quando usado propionaldeído (composto **108**), a maiores que 99%, quando feito uso do acetaldeído (composto **109**). Um teste de substituição do tolueno por CH_2Cl_2 na reação com o isobutiraldeído foi feito e observou-se uma redução no rendimento do produto **107** formado, porém manteve-se a seletividade (Esquema 26). Na reação com o crotonaldeído, *N*-Boc-*L*-alanina (**75**) e isocianoacetato de etila (**92**), após 24 horas em tolueno, não foi observado o produto esperado, mas também não foi possível recuperar os reagentes.

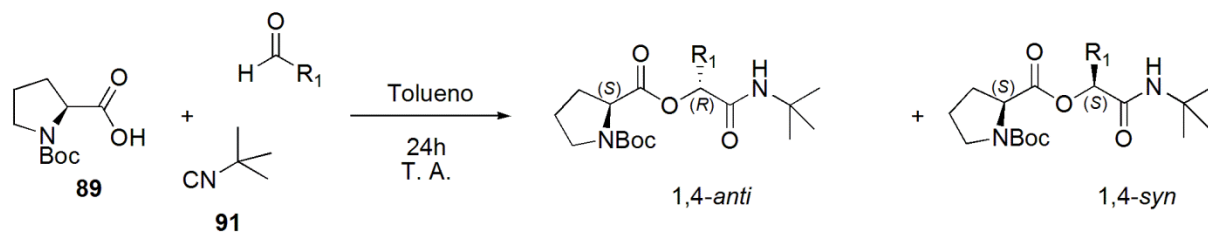
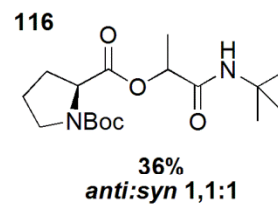
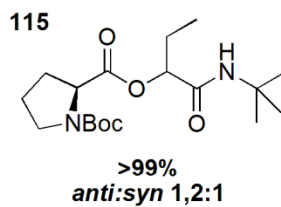
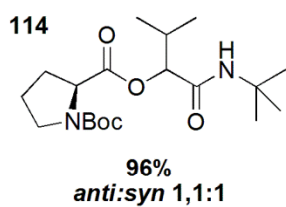
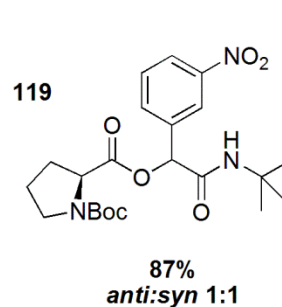
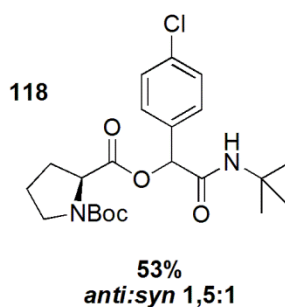
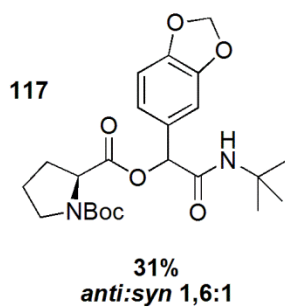
Quando utilizados aldeídos aromáticos, tendo o tolueno como solvente, os produtos de Passerini apresentaram rendimentos de baixos a bons, 23-72% para o *tert*-butilisocianeto (compostos **103-106**), e 24-84% para o isocianoacetato de etila, compostos **110-113** (Esquemas 25 e 26). Os aldeídos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons (GRE) no anel aromático se mostraram mais reativos e forneceram os produtos em bons rendimentos (58-84%). Isso se deve à natureza de seus grupos substituintes que diminuem a energia de LUMO aumentando sua reatividade. Já os produtos derivados de aldeídos aromáticos contendo grupos doadores de elétrons (GDE) apresentaram baixos rendimentos, 23-29%.

Esses resultados eram de se esperar, uma vez que aldeídos alifáticos são mais reativos que os aromáticos e os α,β -insaturados. Essa menor reatividade dos aldeídos aromáticos em geral e dos α,β -insaturados se dá pela estabilização do sítio eletrofílico do grupo carbonila do aldeído pela ressonância, especialmente quando estes contêm grupos doadores de elétrons. Isso provoca um aumento na energia de LUMO.

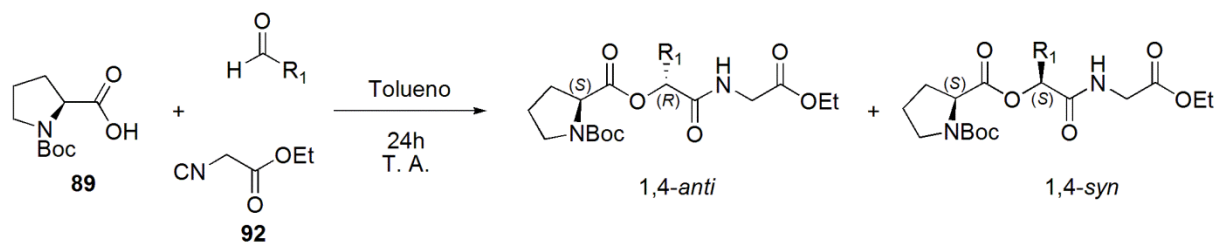
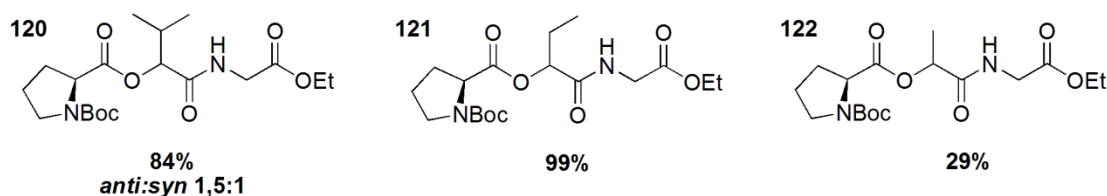
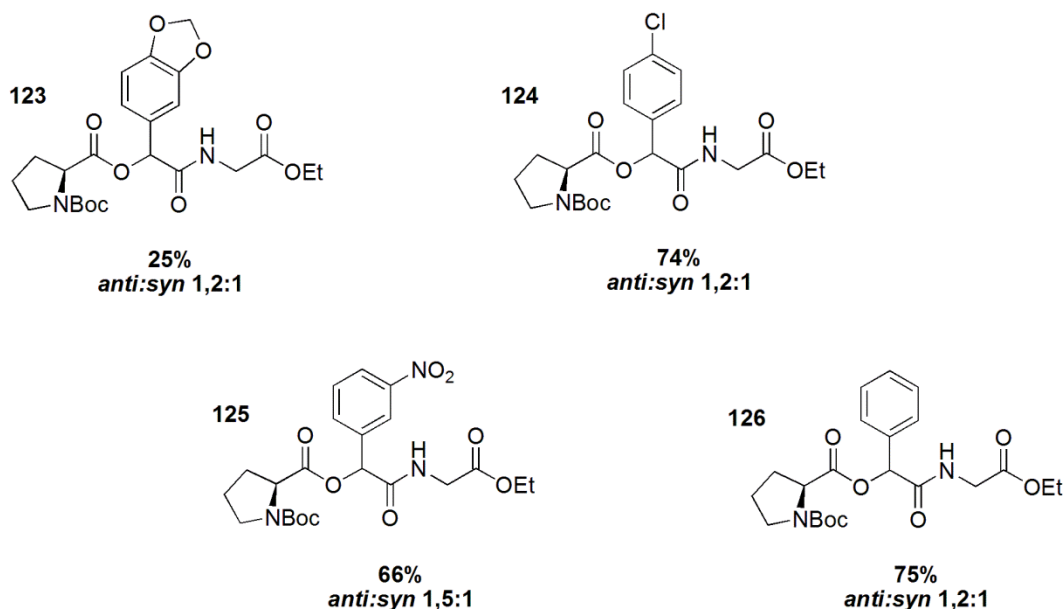
Promoveu-se ainda a síntese dos compostos **110** e **111** nas condições sem solvente observando queda de 24% no rendimento para o composto **110** sem que fosse alterada a seletividade (Esquema 26). Para o composto **111**, a redução foi ainda maior, saindo de 84% para 46%, com pequena modificação na proporção *anti:syn* de 1,5:1 para 1,4:1 na reação sem solvente. O composto **111** foi também sintetizado na presença de H₂O e CH₂Cl₂, mas nenhum resultado mais satisfatório foi identificado quanto às seletividades que chegaram a no máximo 1,4:1 com CH₂Cl₂ e 1,2:1 com H₂O, embora os rendimentos tenham sido bons (80% e 72%, respectivamente).

Com exceção dos compostos **100**, **101** e **108**, todos os demais apresentaram leve preferência para o composto 1,4-*anti*, isso é, para o produto formado pelo ataque à face “*Si*” do aldeído conforme foi discutido nas Figuras 12 e 13.

A variação dos aldeídos também foi realizada utilizando a *N*-Boc-*L*-prolina (**89**) na qual foram verificadas as influências dos grupos substituintes no aldeído bem como a influência/reactividade do *tert*-butil isocianeto (**91**) comparada ao isocianoacetato de etila (**92**). Os dados encontram-se esquematizados abaixo.

**Aldeídos Alifáticos:****Aldeídos Aromáticos:**

Esquema 27. Reações de Passerini entre *N*-Boc-*L*-prolina, *tert*-butilisocianeto e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos.

**Aldeídos Alifáticos:****Aldeídos Aromáticos:**

Esquema 28. Reações de Passerini entre *N*-Boc-*L*-prolina, isocianoacetato de etila e diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos. Não foi possível identificar as proporções *anti:syn* dos compostos **121** e **122**.

Na substituição da *N*-Boc-*L*-alanina pela *N*-Boc-*L*-prolina, a primeira observação são as quedas nos rendimentos das reações com o acetaldeído, quando comparamos os rendimentos dos compostos **116** e **122** (Esquemas 27 e 28) com os dos compostos **102** e **109** (Esquemas 25 e 26). Uma possível explicação para a

diminuição no rendimento pode ser o fato de que o acetaldeído tem baixo ponto de ebulição e quando realizada a reação à temperatura ambiente, o mesmo possa ter evaporado antes de sofrer o ataque nucleofílico do isocianeto.

Embora não tenha sido possível identificar a diastereosseletividade dos compostos **121** e **122** pelas mesmas técnicas empregadas aos demais, observa-se pelo aspecto geral do espectro bruto da amostra que não houve preferência destacada pela formação de nenhum dos isômeros, nos levando a crer, que a principal mudança foi apenas na quantidade de produto formado (Esquema 28).

Os melhores rendimentos, 96%, >99%, 84% e 99%, foram observados para os compostos **114**, **115**, **120** e **121**, respectivamente, que resultam das reações com aldeídos alifáticos. O emprego da *N*-Boc-*L*-prolina com aldeídos aromáticos contendo GRE no anel também apresentou bons rendimentos para ambos os isocianetos (53-87%). A melhor proporção diastereoisomérica, 1,5:1 em favor do isômero 1,4-*anti*, foi encontrada para as reações usando aldeídos contendo GRE: a exemplo da reação da *N*-Boc-*L*-prolina (**89**), *m*-nitrobenzaldeído e o isocianoacetato de etila (**92**), fornecendo o composto **125** (Esquema 28), e da reação do *p*-clorobenzaldeído e *tert*-butil isocianeto (**91**), fornecendo o composto **118** (Esquema 27).

Quanto à seletividade, o resultado mais satisfatório foi obtido na síntese do composto **117**, com o piperonal e o isocianeto **91** (Esquema 27). Em contrapartida, e como já era de se esperar em função dos resultados anteriores com aldeídos aromáticos contendo GDE no anel, o rendimento foi de apenas 31%. No caso do composto **123**, além do baixo rendimento do produto, a reação também se mostrou menos seletiva (*anti:syn* 1,2:1), Esquema 28.

Comparando os compostos **99**, **107** e **114**, não observamos alteração na diastereosseletividade (*anti:syn* 1,1:1), mas a combinação entre *N*-Boc-*L*-prolina (**89**), isocianoacetato de etila (**92**) com o isobutiraldeído produziu o composto **120** com proporção *anti:syn* 1,5:1.

De forma geral, é perceptível a facilidade com que esse perfil de reação se processa na presença de aldeídos alifáticos. As reações com aldeídos aromáticos

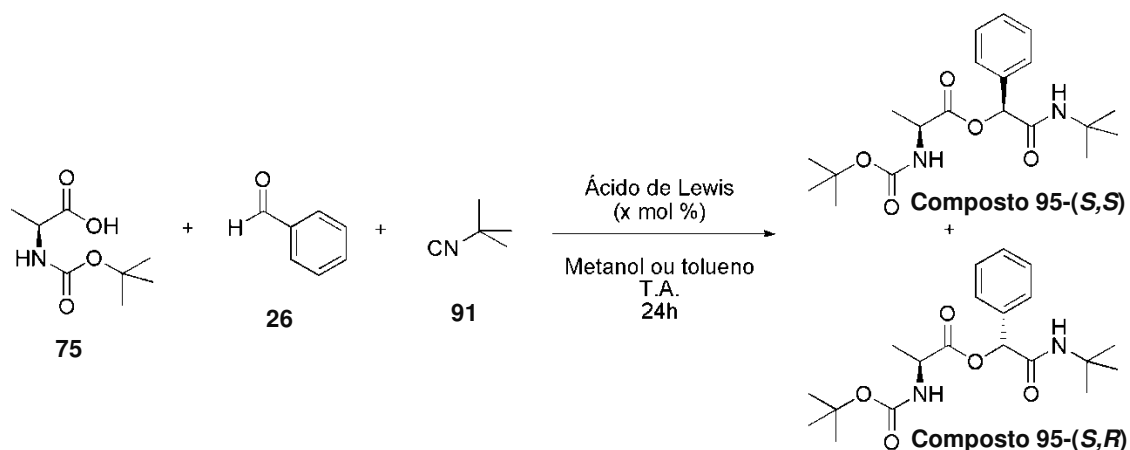
também apresentaram rendimentos que chegaram a 87% (composto **119**). Quanto às seletividades, nenhum dos resultados foi satisfatório e, por vezes, até misturas com iguais proporções diastereoisoméricas foram identificadas.

3.3 Estudo da reação de Passerini do tipo P-3CR com aminoácidos *N*-Boc-protegidos na presença de Ácido de Lewis.

O aumento no rendimento das reações quando feito uso de aldeídos alifáticos já era esperado, fato este já observado em outros trabalhos descritos na literatura^{15,48} da P-3CR com esse tipo de aldeído comparado a aldeídos aromáticos. Entretanto, a análise dos espectros de hidrogênios dos produtos brutos e as análises de algumas amostras por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando coluna quiral para a separação dos diastereoisômeros, demonstraram seletividades muito baixas, independente da variação dos aldeídos e isocianeto para todos os aminoácidos *N*-Boc-protegidos estudados.

Com isso, na tentativa de se obter uma maior seletividade dos produtos desejados, foi testado o uso de alguns ácidos de Lewis em quantidades catalíticas na expectativa de se favorecer a formação de um dos diastereoisômeros, já que talvez o próprio aminoácido *N*-Boc-protegido poderia atuar como um ligante quiral e auxiliar na formação de complexos quirais com o aldeído favorecendo assim o ataque do isocianeto por uma das faces enantiotópicas do aldeído.

Para tanto, foi selecionada a reação entre a *N*-Boc-*L*-alanina, benzaldeído e *tert*-butilisocianeto, juntamente com dois solventes de características completamente diferentes, o tolueno e o metanol (Tabela 8).

Tabela 8. Reações desenvolvidas na presença de ácidos de Lewis.

Entrada	Ácido de Lewis	Quantidade (mol%)	Solvente	<i>anti:syn</i>	Rend. (%)
1		5%	Tolueno	1,3:1	71
2	CuBr	5%	Metanol	1:1,1	69
3		30%	Metanol	1:1,1	43
4		5%	Tolueno	1,2:1	70
5	LiClO ₄	5%	Metanol	1,1:1	73
6		30%	Metanol	1,5:1	53
7		5%	Tolueno	1,3:1	69
8	LiBr	5%	Metanol	1,1:1	88
9		30%	Metanol	1,2:1	59
10		5%	Tolueno	1,2:1	66
11	ZnCl ₂	5%	Metanol	1,2:1	69
12		30%	Metanol	1,1:1	60

Vale lembrar que a síntese do composto **95** na ausência do metal no meio reacional e utilizando tolueno como solvente, forneceu o composto desejado com 67% de rendimento e uma seletividade de 1,3:1 em favor do produto *anti* (Entrada 10, Tabela 7). Já quando utilizado o metanol como solvente e sem o ácido de Lewis,

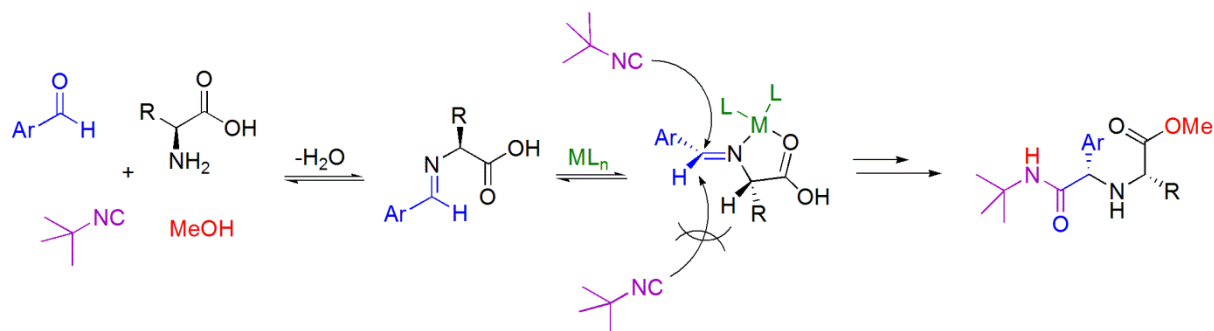
o rendimento foi de 45% com seletividade de 1:1,5 em favor do diastereoisomero *syn* (Entrada 5, Tabela 7).

Nessa perspectiva, podemos observar na Tabela 8 que para as quatro reações desenvolvidas com tolueno (entradas 1, 4, 7 e 10), nem a seletividade nem o rendimento sofreram significativas variações na presença de 5 mol% do ácido de Lewis. Contudo, com o metanol, o que foi observado foi a inversão do diastereoisômero majoritário, exceto para as entradas 2 e 3, utilizando CuBr, que continuaram favorecendo muito levemente a formação do produto 1,4-*syn*. Podemos ainda observar que o aumento da quantidade do metal de 5 para 30 mol% conduziu a uma redução nos rendimentos do produto formado, muito embora esse rendimento ainda seja maior que na ausência do catalisador metálico.

Assim, diferentemente do que alguns autores propõem para as reações de Ugi catalisadas por ácidos de Lewis, as reações de Passerini, com aminoácidos protegidos, nas condições desenvolvidas se mostraram pouco sensíveis à presença somente do metal no que diz respeito à proporção diastereoisomérica.

Nenajdenko e colaboradores⁶⁴ sugerem, para as reações de Ugi com aminas quirais, e Sena⁶⁰ para as reações de Ugi do tipo (U-5C-4CR) com aminoácidos, que a presença do grupo α -substituinte provoca um impedimento espacial sobre uma das faces enantiotópicas suscetíveis à aproximação do isocianeto. Nas reações de Ugi com aminoácidos (Ugi 5C-4CR), o ácido de Lewis tem como principal função coordenar com a imina formada e o ácido carboxílico, fazendo com que aumente a polarização e a reatividade do sítio eletrofílico da imina (C=N), bem como diminua a mobilidade da rotação da ligação σ , ou seja, promover a restrição conformacional por quelação. Com isso, favorece a adição do isocianeto pelo lado oposto à cadeia lateral do aminoácido do complexo formado, o que define a seletividade do produto final (Esquema 29).

⁶⁴ Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Chernichenko, K. Y.; Sokolova, N. V.; Balenkova, E. S. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 245.



Esquema 29. Mecanismo proposto neste estudo para explicar a seletividade das reações de Ugi do tipo (U-5C-4CR).⁶⁰

Nesse sentido, esperava-se que nas reações de Passerini em questão houvesse a formação de um complexo entre a carbonila da função ácida do aminoácido e/ou a função amina *N*-Boc protegida com a carbonila do aldeído. Com isso, o favorecimento de uma das faces enantiotópicas do aldeído que fornece o centro estereogênico do produto desejado, devido ao efeito espacial da cadeia lateral do aminoácido, induzindo a aproximação do isocianeto pela face oposta. A Figura 23 ilustra essa perspectiva com minimização da energia aplicada à estrutura pelo programa Chem3DUltra[®] via cálculo de mecânica molecular MM2.

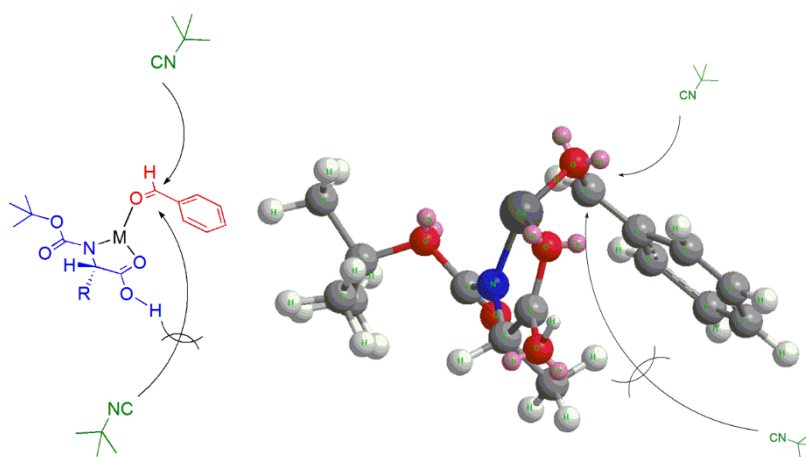
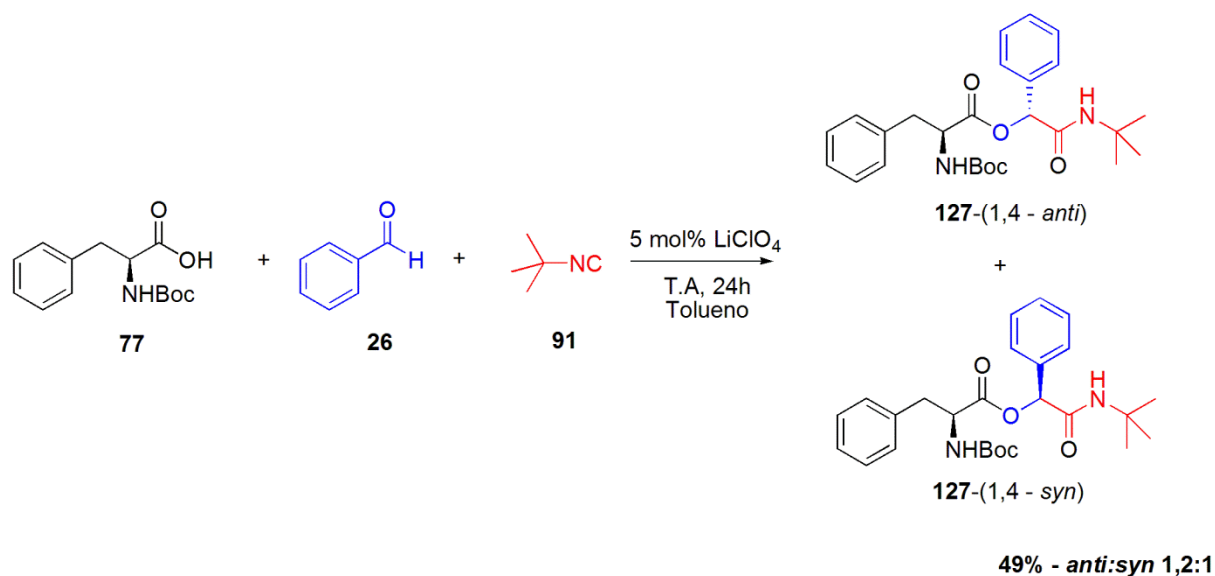


Figura 23. À esquerda, proposta esperada para a aproximação do isocianeto após formação do complexo com o ácido de Lewis. À direita, modelagem 3D com minimização da energia sendo, nesse caso, M = Cu e R = Me.

Entretanto, essa proposta não foi confirmada fazendo-se uso da *N*-Boc-*L*-alanina, *tert*-butilisocianeto e benzaldeído e os sais metálicos indicados na Tabela 8. Podemos dessa forma levantar inicialmente três hipóteses:

- 1) A cadeia lateral do aminoácido testado não possui volume suficiente para induzir o ataque do isocianeto na face oposta, o que seria comprovado com o teste de outros aminoácidos.
- 2) A formação do complexo exemplificado na Figura 23 pode acontecer tendo o aldeído tanto uma quanto a outra face voltada para a região menos impedida. Isto é, o nucleófilo sempre se aproximaria pelo mesmo lado, apenas o aldeído mudaria sua posição antes da formação do quelato. O uso de aldeídos quirais poderia confirmar essa proposta.
- 3) A estrutura proposta não se assemelha com a real estrutura de aproximação dos reagentes na presença do metal, visto que as seletividades praticamente não se alteram quando comparado aos experimentos sem o metal. Assim, o metal apenas atua na diminuição da energia de LUMO do grupo eletrofílico, o que pode justificar a melhora nos rendimentos, principalmente daquelas reações com metanol.

Supondo que a cadeia lateral da *N*-Boc-*L*-alanina tenha sido muito pequena para provocar o impedimento espacial à uma das faces enantiotópicas do aldeído como esperado pela proposta levantada, nas mesmas condições, este foi substituído pela *N*-Boc-*L*-fenilalanina, um aminoácido com a cadeia lateral maior e mais volumosa. Entretanto, nenhum resultado expressivo quanto ao aumento da diastereosseletividade foi observado.



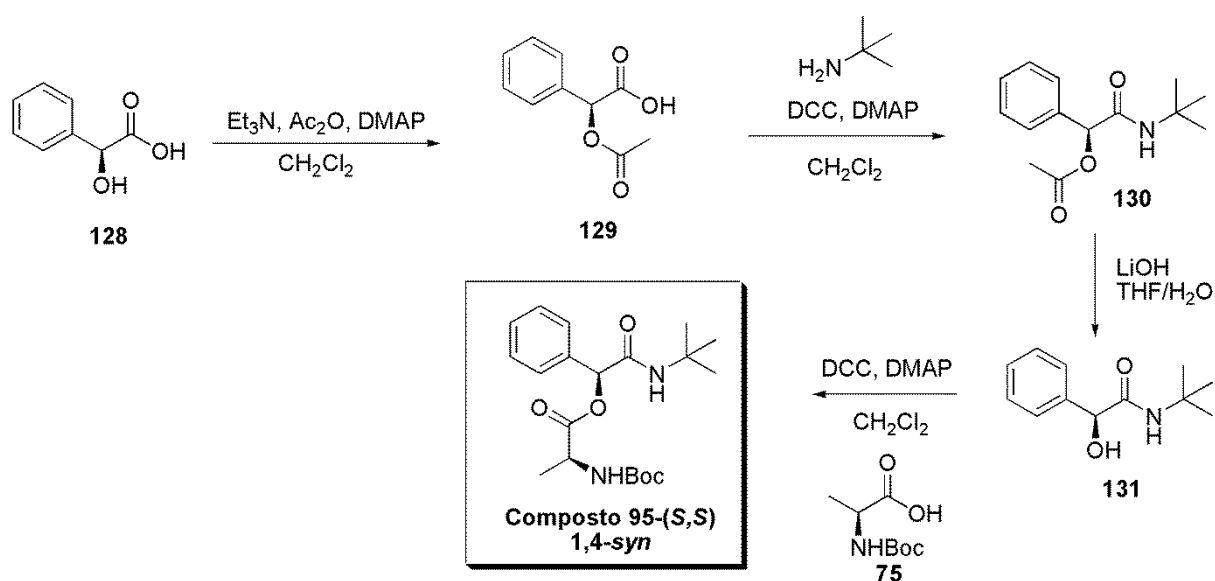
Esquema 30. Reação de Passerini com *N*-Boc-*L*-fenilalanina na presença do ácido de Lewis (LiClO₄).

A presença de um grupo mais volumoso na cadeia lateral do aminoácido protegido com o grupo benzila não apresentou alterações na seletividade do produto **127**. Comparando os valores apresentados pela reação do Esquema 30 com os valores da entrada 4 da Tabela 8, observa-se a mesma seletividade (*anti:syn* 1,2:1). A substituição da *N*-Boc-*L*-alanina pela *N*-Boc-*L*-fenilalanina apenas reduziu o rendimento de produto formado de 70% para 49%.

3.4 Determinação da estereoquímica do produto majoritário

Para determinar a estereoquímica do produto majoritário como sendo o isômero *R,S* (produto *anti*) optou-se por comparar os sinais obtidos na espectroscopia de RMN de ¹H da mistura dos diastereoisômeros do composto **95** com o sinal do produto diastereoisomericamente puro. Entretanto, como não existe na literatura os

dados espectroscópicos deste composto, foi preciso realizar a síntese do composto **95** com os seus centros quirais já definidos. A proposta sintética diastereosseletiva do composto **95** envolveu 4 etapas partindo do *S*(+)-ácido mandélico (**128**) enantiomericamente puro. A síntese se inicia com a proteção da hidroxila do *S*(+)-ácido mandélico (**128**) para posterior acoplamento com a *tert*-butilamina fornecendo a amida **130**. Por fim, esta seria acoplada ao aminoácido já protegido através da sua função ácida para se obter assim o composto **95** diastereomericamente puro (Esquema 31).



Esquema 31. Proposta da síntese diastereosseletiva do composto **95-(S,S)** partindo do *S*(+)-ácido mandélico.

Para a etapa de proteção do *S*(+)-ácido mandélico foi utilizado o procedimento já descrito na literatura,⁶⁵ no qual o *S*(+)-ácido mandélico foi posto sob agitação magnética com anidrido acético, Et_3N e DMAP em CH_2Cl_2 , fornecendo o composto **129** em 79% de rendimento após purificação cromatográfica. A confirmação da formação do produto se deu por meio da espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 24 e 25).

⁶⁵ Wender Alves da Silva, "Dissertação de Mestrado", Universidade de Brasília, agosto, 2004.

Pelo espectro de RMN de ^1H , pode ser observado o aparecimento do simpleto bastante intenso com três hidrogênios em 2,17 ppm, comprovando a proteção do grupo hidroxila, uma vez que refere-se ao CH_3 - do grupo acetila. O simpleto em 5,92 ppm contendo um hidrogênio pertence ao H do centro estereogênico e os dois multipletos na região entre 7,33–7,52 ppm refere-se aos cinco hidrogênios aromáticos do grupo fenila (Figura 24).

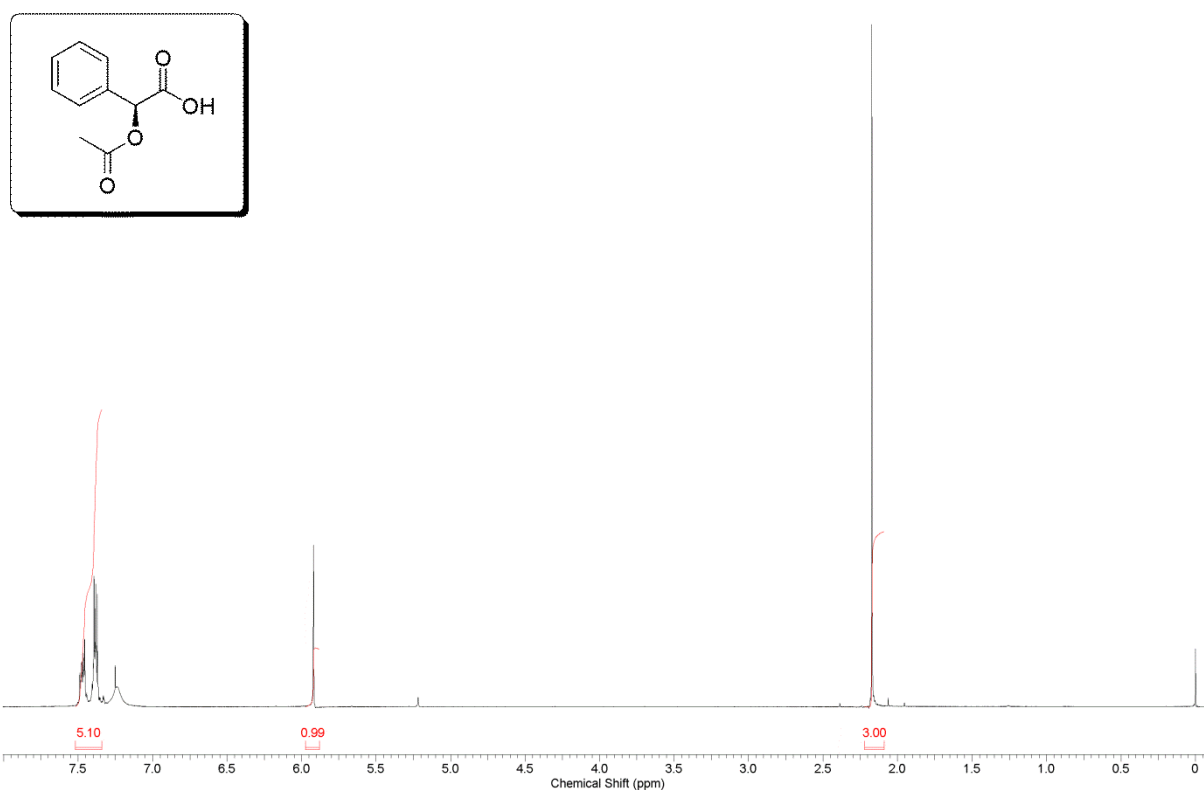


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto **129** em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C , os dois sinais mais deslocados, um em 173,1 ppm e outro em 170,8 ppm, pertencem à carboxila do ácido carboxílico e a do éster, respectivamente. Na região de aromático entre 127,6 e 133,2 ppm, identificamos os sinais dos carbonos da fenila. O sinal do carbono do centro estereogênico encontra-se 74,2 ppm e em 20,6 ppm o sinal da metila do grupo protetor acetila.

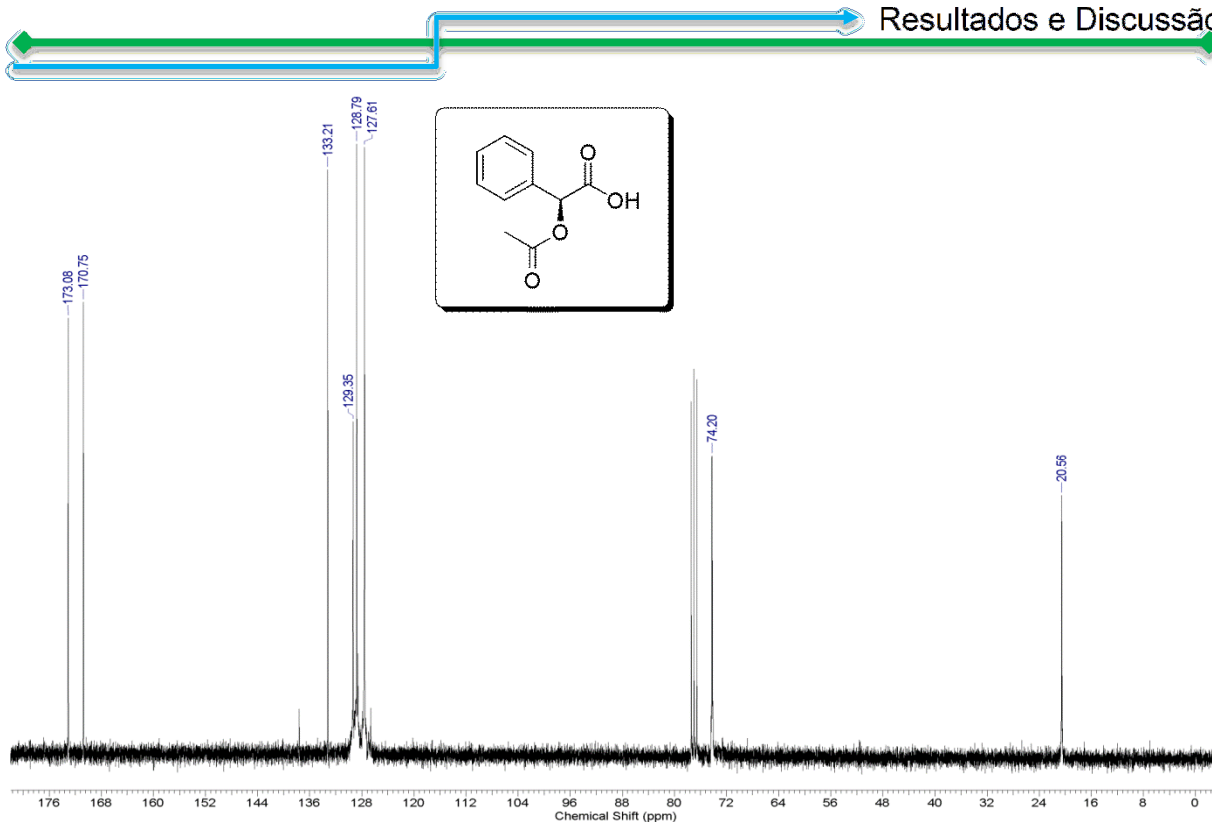


Figura 25. Espectro de RMN de ¹³C do composto **129** em CDCl₃.

Na etapa seguinte de acoplamento com DCC e DMAP, surgiu a primeira dificuldade, pois a reação aparentemente não se completou, quando observada por CCD. Outra alternativa estudada foi o procedimento desenvolvido por Singh e colaboradores,⁶⁶ que em substituição ao acoplamento convencional com DCC e DMAP apresentaram essa etapa sendo realizada com DCC e os aditivos HOBt e CuCl₂, evitando ainda que ocorresse a inversão/recemização do centro estereogênico do ácido S-(+)-O-acetil mandélico. Jakubke et al⁶⁷ e Miyazawa et al.⁶⁸ ainda acrescentaram que o uso do CuCl₂ em conjunto com o HOBt como agente para suprimir a racemização de centros estereogênicos nas reações de acoplamento tem fornecido excelentes rendimentos com níveis de inversão baixíssimos ou inexistentes.

⁶⁶ Saravanan, P.; Bisai, A.; Baktharaman, S.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4693.

⁶⁷ Jakubke, H. D.; Cleben, C.; Berger, E.; Neubert, K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *17*, 1497.

⁶⁸ Miyazawa, T.; Otomatsu, T.; Fukui, Y.; Yamada, T.; Kuwata, S. *Chem. Commun.* **1988**, 419.

Ambos os trabalhos atribuem ao ácido de Lewis a função de diminuir a basicidade do meio reacional e dificultar a ativação do componente carboxílico, como o intermediário *O*-acilisouréia, mas nem todos os ácidos de Lewis conseguem formar intermediários reativos suficiente para dar seguimento à formação do produto de acoplamento sem racemização. Ao nosso sistema, essas condições se aplicaram com sucesso na formação da amida, permitindo com que o composto **130** fosse isolado em 66% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica.

O composto **130** foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H a principal característica da formação desse composto é o aparecimento do simpleto bastante intenso de nove hidrogênios em 1,35 ppm. O simpleto de três hidrogênios em 2,17 ppm nos mostra que o oxigênio ainda continua protegido. O simpleto largo de um hidrogênio em 5,92 ppm refere-se ao N-H e o simpleto também com um hidrogênio que cai bem próximo, em 5,96 ppm, é o hidrogênio do centro estereogênico (Figura 26).

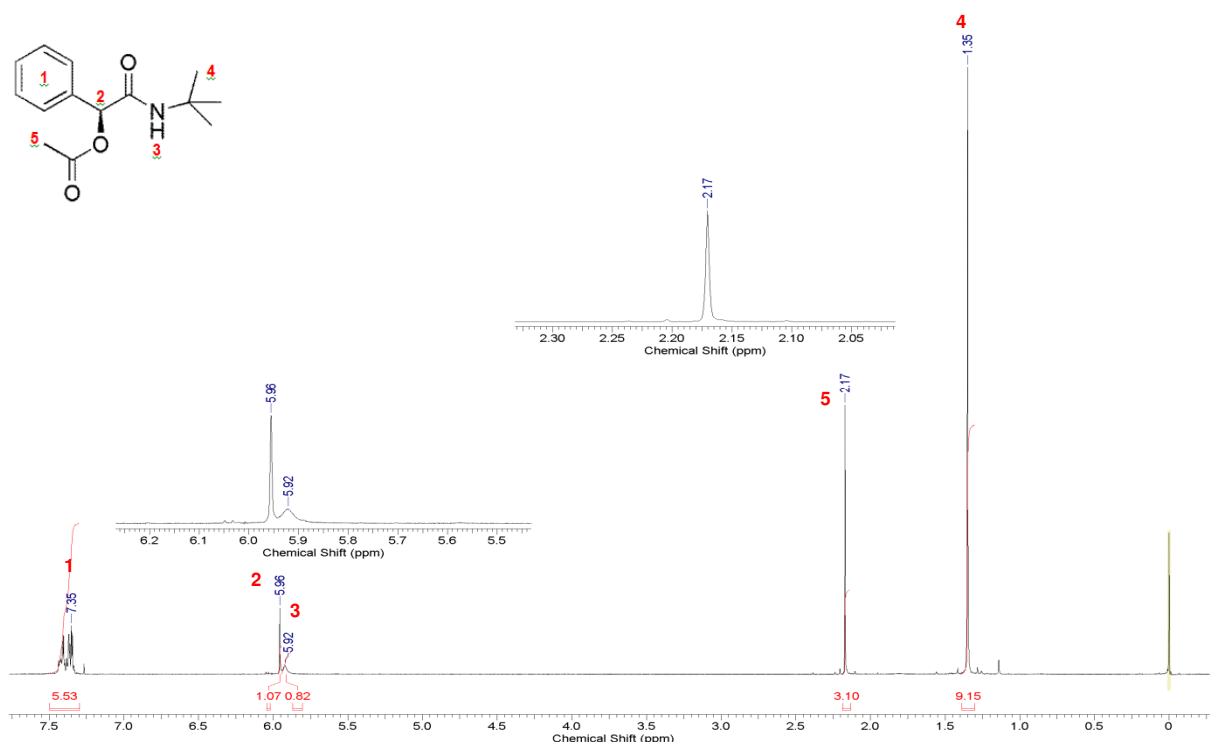


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto **130** em CDCl_3 .

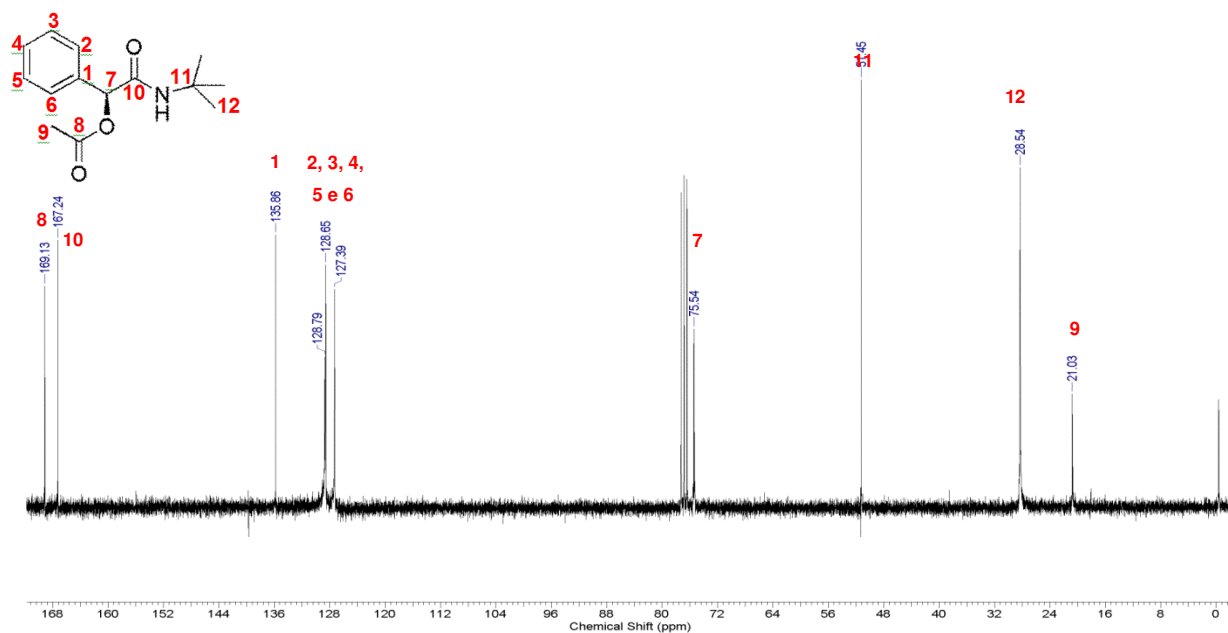


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **130** em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **130**, identificamos o desaparecimento do sinal em aproximadamente 173 ppm que fazia referência à carbonila de ácido carboxílico e o aparecimento de um sinal em 167,2 ppm que se refere à carbonila da amida caracterizando o sucesso do acoplamento, juntamente com os sinais em 51,5 e 28,5 ppm que são consistentes com a presença do grupo *tert*-butila na estrutura.

A etapa seguinte à formação da amida foi a retirada do grupo acila do oxigênio α amídico. Na proposta inicial demonstrada no Esquema 31, a hidrólise se iniciaria a 0 °C e gradualmente chegaria à temperatura ambiente na qual permaneceria até o término da reação. Contudo, identificou-se que por esse procedimento, o produto praticamente não se formava, por isso foi feito um teste com o mesmo sistema reacional a 60 °C, o que converteu 81% do reagente no produto **131** desejado com 2 horas de reação, permitindo a sua aplicação na próxima etapa.

O composto **131** foi caracterizado por espectroscopias de infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H , pode ser confirmada a remoção do grupo

acila pelo desaparecimento do simpleto em 2,17 ppm, seguido do surgimento de um simpleto largo de 1H em 3,86 ppm e um decréscimo no deslocamento de 5,96 para 4,88 ppm do simpleto do hidrogênio (H₂) ligado ao carbono quiral (Figura 28).

No espectro de RMN de ¹³C, a presença de apenas uma carbonila em 171,2 ppm e o desaparecimento do sinal em 21 ppm são as principais evidências da perda do grupo acila, embora possa ainda ser observada uma leve blindagem do carbono quiral provocando uma mudança no seu deslocamento de 75,5 ppm para 74,2 ppm (Figura 29).

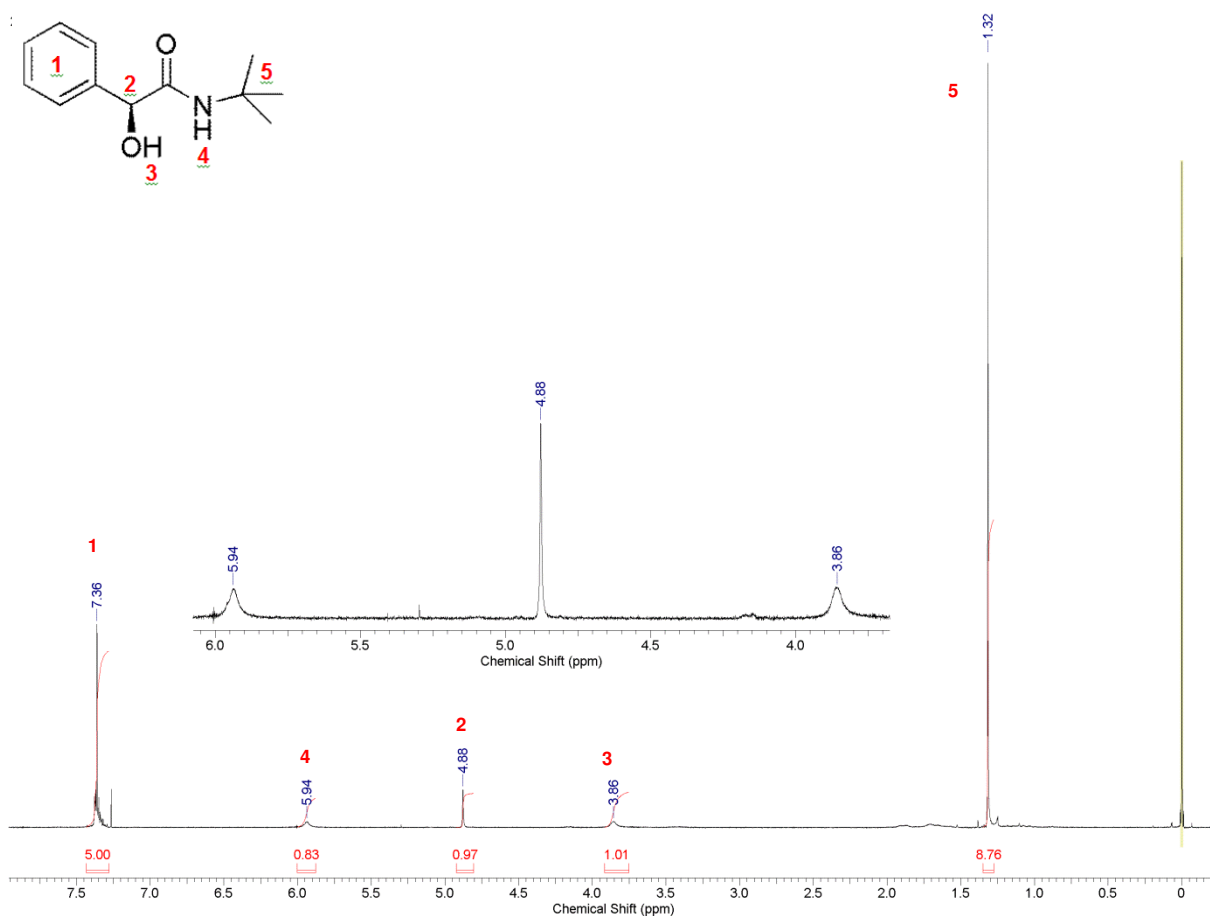


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H do composto **131** em CDCl₃.

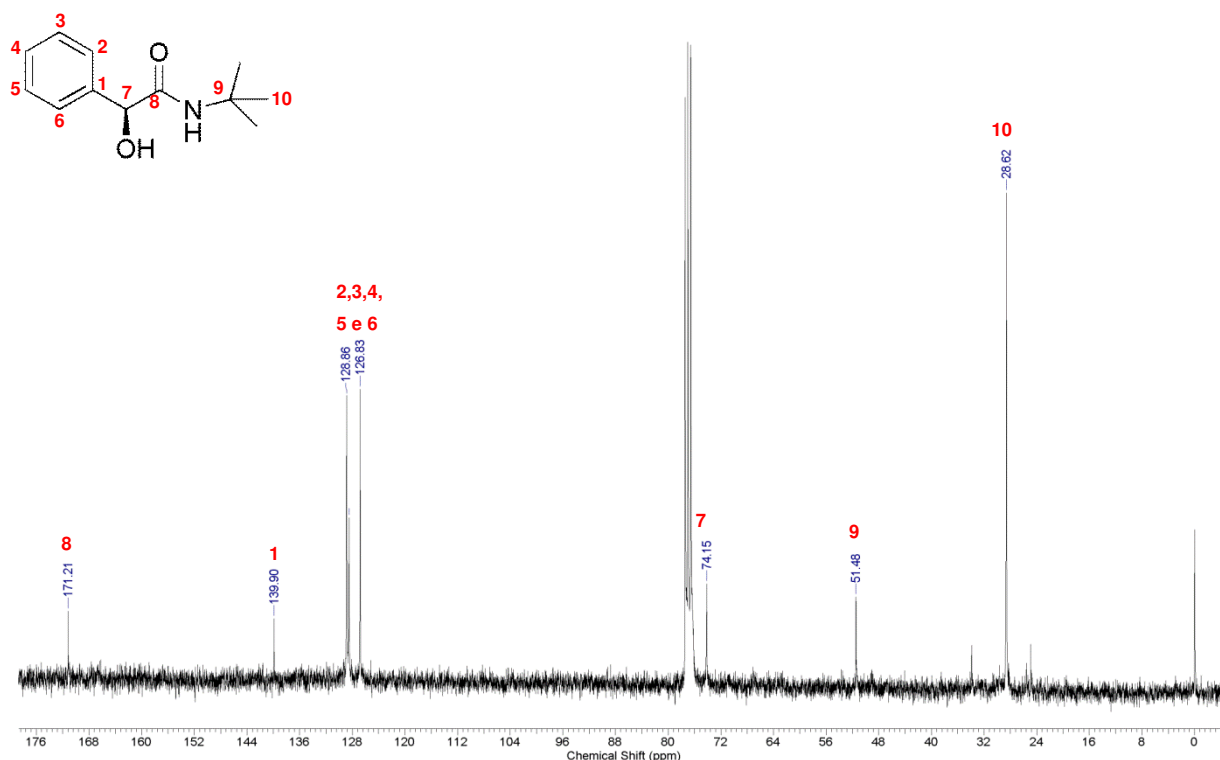


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **131** em CDCl_3 .

A última etapa envolveu acoplamento do aminoácido *N*-Boc protegido ao composto **131** sintetizado e para isso foi utilizado o mesmo procedimento com DCC, HOBT e CuCl_2 aplicado na etapa de formação da amida e não conforme inicialmente previsto no Esquema 31. Assim o depsipeptídeo foi obtido em seu único diastereoisômero (*S, S*) e com 36% de rendimento. Nenhuma modificação nas condições foi experimentada, uma vez que o objetivo nessa fase foi apenas obter o produto **95-(S,S)** diastereoisomericamente puro para podermos comparar os seus dados espectroscópicos com o da mistura de diastereoisômeros obtida nas reações de Passerini.

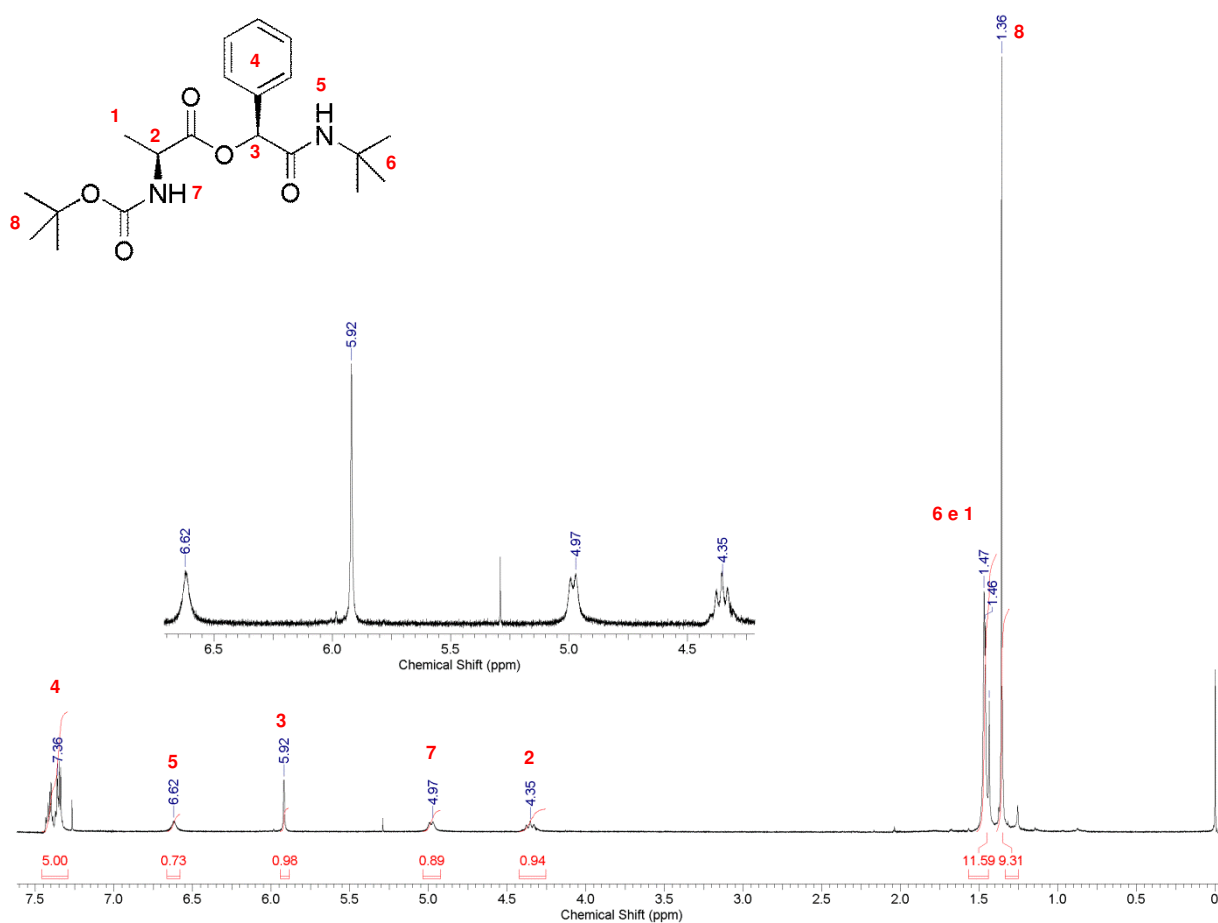
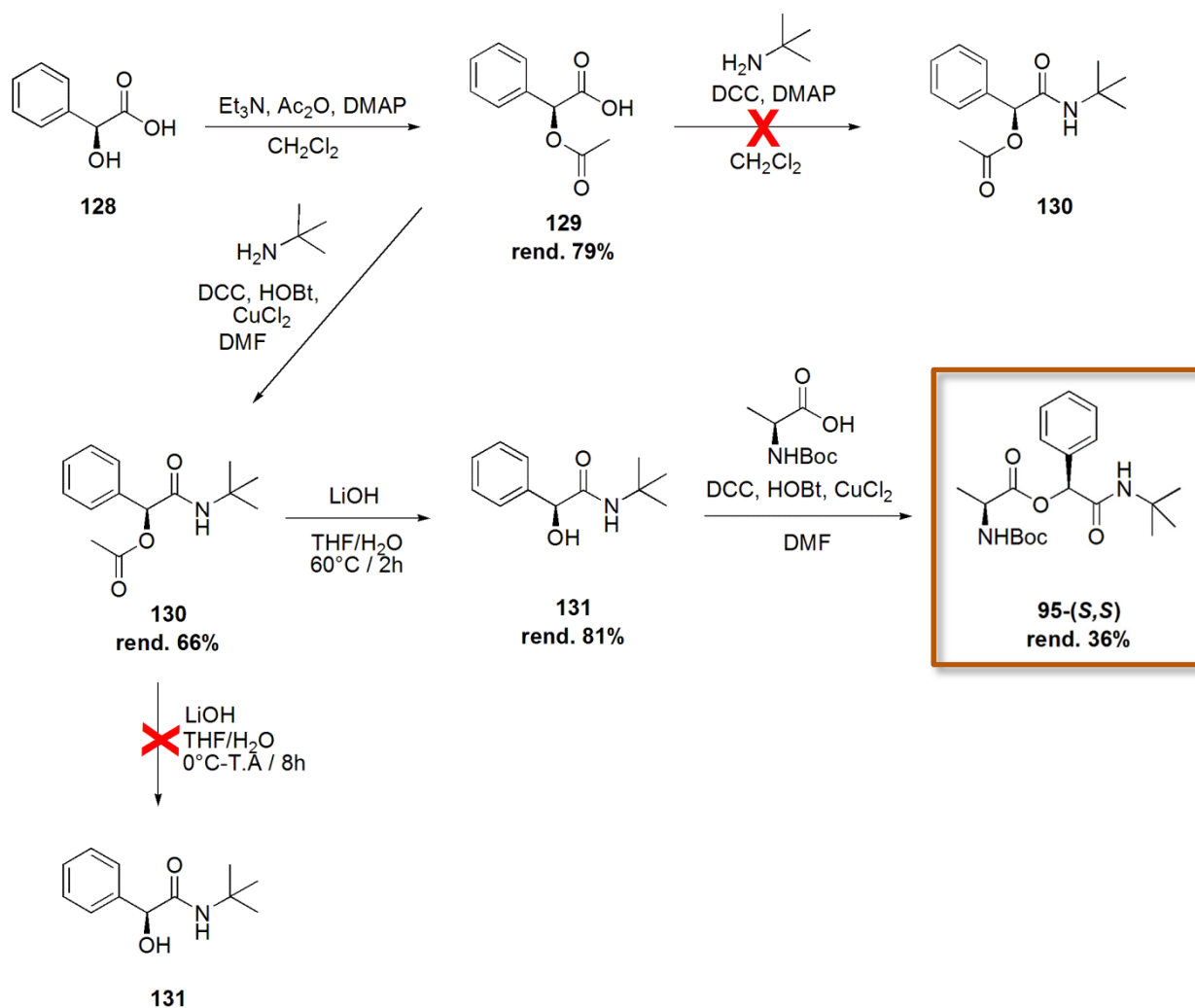


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H do composto **95-(S,S)** em CDCl₃ e a ampliação da região entre 4 e 6,74 ppm.

Observa-se no espectro de RMN de ¹H do composto **95-(S,S)** que o simpleto de um hidrogênio que aparecia em 4,88 ppm (Figura 28), agora aparece bem mais deslocado em 5,92 ppm. Observa-se ainda a presença dos sinais que confirmam o fragmento advindo do aminoácido protegido na nova estrutura, como o quintupeto de um hidrogênio em 4,35 ppm referente ao H2, o duplete um pouco mais largo em 4,97 (H7) e o simpleto de nove hidrogênios muito intenso em 1,36 ppm dos hidrogênios da *tert*-butila do Boc (H8). O duplete da metila (H1) está sobreposto pelo sinal dos nove hidrogênios da *tert*-butila ligada à amida (H6) na região de 1,47 ppm. Na região de aromático, temos os cinco hidrogênios do anel e em 6,62 ppm temos o hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida.

O Esquema 32 abaixo apresenta as tentativas de síntese diastereosseletiva do composto **95-(S,S)** bem como os métodos alternativos utilizados para a obtenção deste.



Esquema 32. Rota de síntese do composto **95-(S,S)**

Comparando os dados espectroscópicos apresentados para o diastereoisômero **95-(S,S)** com os dados da mistura preparada pela reação de Passerini, contendo **95-(S,S)** e **95-(S,R)**, foi possível observar que o sinal em 5,92 ppm, presente no espectro de RMN de ^1H da mistura é referente ao isômero **S,S** e também que, pelas integrações, refere-se ao produto minoritário. Na Figura 31, foi

feita uma comparação entre os sinais apresentados no espectro de RMN de ^1H para o composto enantiomericamente puro **95-(S,S)**, sintetizado a partir do *S*-(+)-ácido mandílico, e os sinais apresentados para a mistura de compostos sintetizados via P-3CR.

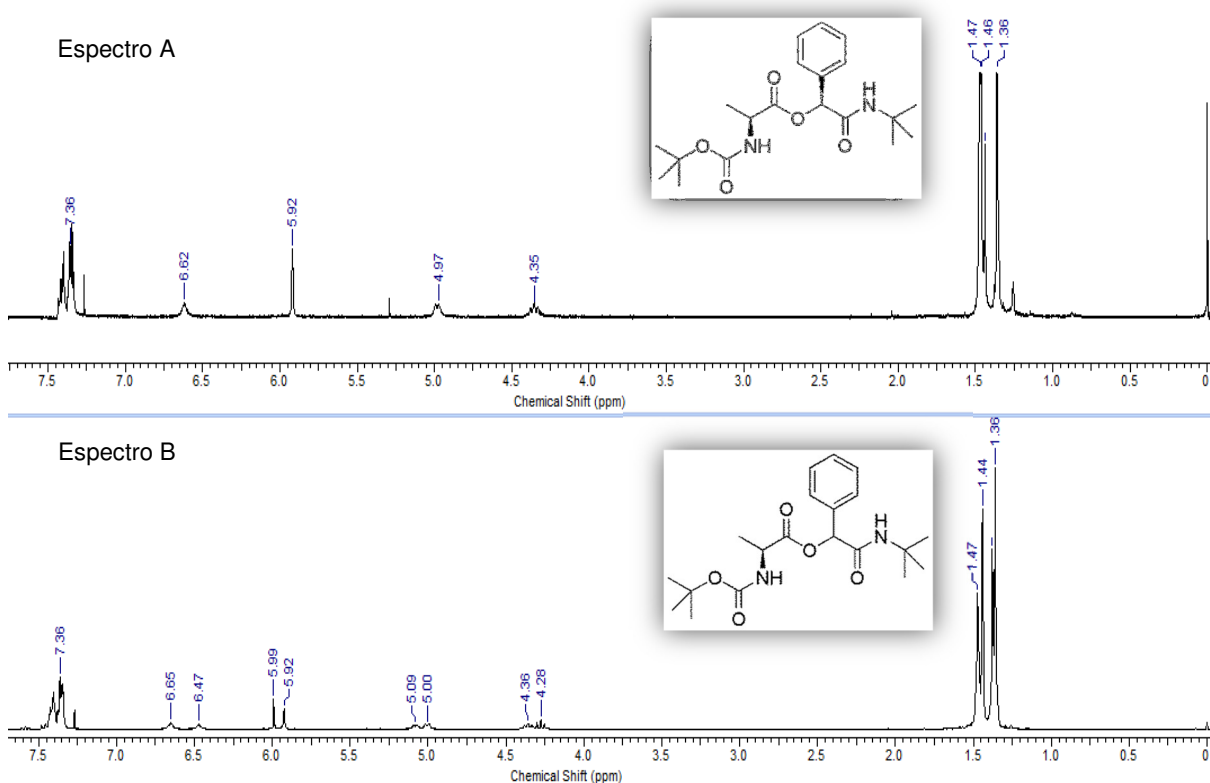
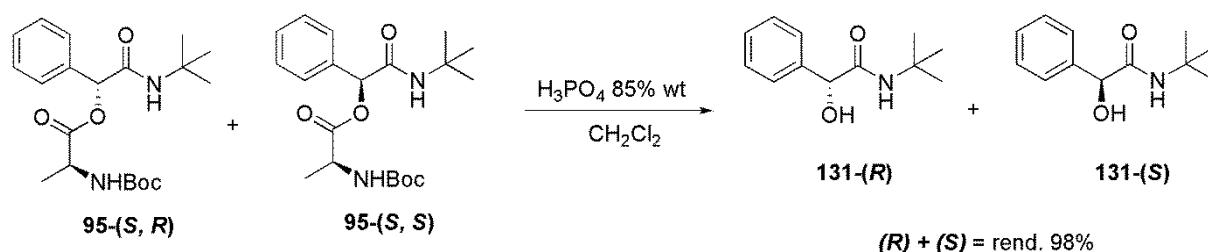


Figura 31. Comparação entre o espectro de RMN de ^1H do composto **95-(S,S)** (Espectro A) com o da mistura de isômeros do composto **95** sintetizados via P-3CR (Espectro B).

No espectro B da Figura 31, vemos que todos os sinais encontram-se duplicados em função da existência dos isômeros na amostra analisada. Já no espectro A, a ausência da duplicidade confirma a presença de um único isômero após a síntese, ainda nos permite identificar os deslocamentos químicos dos seus principais sinais.

Ainda, de posse do produto **131-(S)** enantiomericamente puro, derivado do (*S*)-ácido mandélico, decidiu-se realizar a análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e comparar os tempos de retenção deste composto com os da mistura dos enantiômeros derivados da hidrólise dos produtos de Passerini **95**, dados esses que corroboram com os dados obtidos através da espectroscopia de ressonância magnética nuclear do composto **95-(S,S)** sintetizado de forma diastereosseletiva. Com isso, pôde-se confirmar a formação majoritária do centro estereogênico *R* na etapa de adição do isocianeto ao aldeído na reação de Passerini.

A hidrólise do composto **95** derivado da reação de Passerini foi realizada adequando o procedimento para retirada do grupo *tert*-butilcarbamato de aminas primárias e secundárias proposta por Li e colaboradores⁶⁹, pela qual o composto **95** foi solubilizado em CH₂Cl₂ e colocado na presença de H₃PO₄ 85% wt. Nessas condições, para o composto **95**, o produto de hidrólise (**131**) foi obtido em 98% de rendimento após purificação cromatográfica (Esquema 33), e não foi identificado o seu equivalente na forma *N*-Boc-desprotegida.



Esquema 33. Hidrólise da mistura de diastereoisômeros do composto **95** sintetizada via Reação de Passerini.

Inicialmente, o composto **131-(S)**, contendo apenas o enantiômero “*S*”, foi submetido à análise por CLAE contendo coluna quiral e apresentou tempo de retenção de 4,25 minutos quando carregada a 1mL/min na proporção de 85:15 de

⁶⁹ Li, B.; Berliner, M.; Buzon, R.; Chiu, C. K.-F.; Colgan, S. T.; Kaneko, T.; Keene, N.; Kissel, W.; Le, T.; Leeman, K. R.; Marquez, B.; Morris, R.; Newell, L.; Wunderwald, S.; Witt, M.; Weaver, J.; Zhang, Z.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9045.

hexano e isopropanol, respectivamente. A injeção da amostra contendo os dois enantiômeros, apresentou dois picos no cromatograma (Figura 32), um com tempo de retenção de 4,25 minutos, o que, por comparação, seria equivalente ao do enantiômero *S*, e outro com tempo de retenção de 4,85 minutos para o enantiômero *R*.

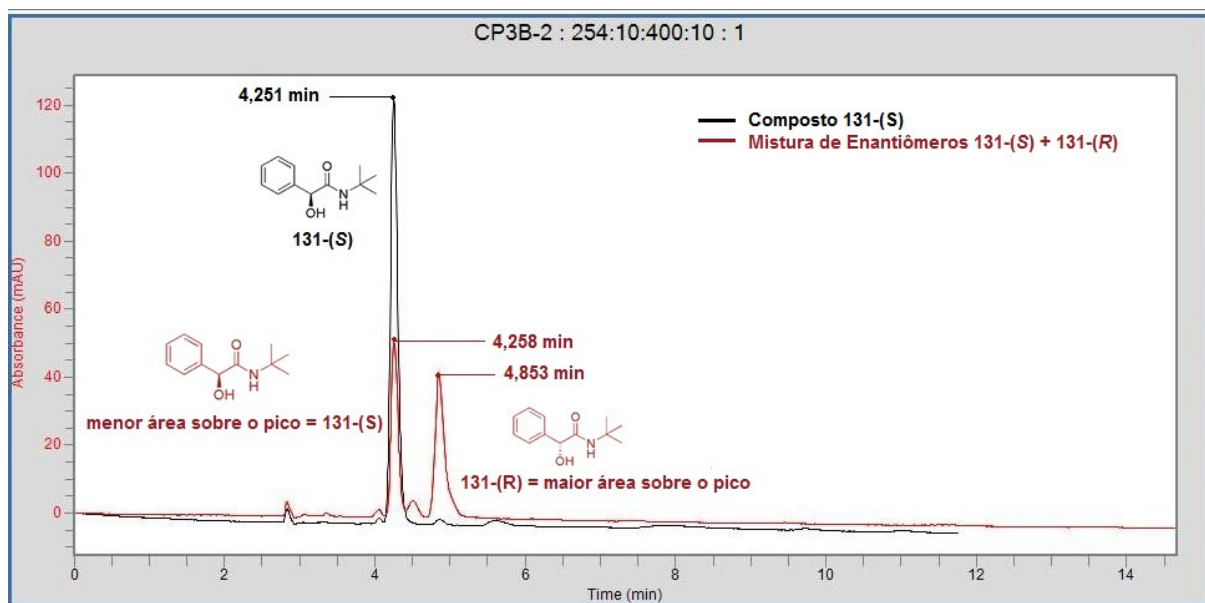
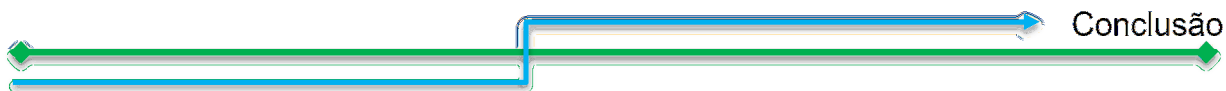


Figura 32. Comparação entre os tempos de retenção via CLAE para o Composto **131-(S)** e a mistura **131-(S) + 131-(R)**.

Assim, identificado cada um dos isômeros, o pico referente ao composto **131-(R)**, apesar de apresentar menor absorbância, possui maior área que o pico referente ao enantiômero **131-(S)**, confirmando o isômero *R* como sendo o majoritário na mistura. Tanto os dados comparativos da espectroscopia de RMN do isômero **95**, sintetizado estereosseletivamente derivado do (*S*)-ácido mandélico, e do composto **95** derivado da reação de Passerini, quanto os dados dos tempos de retenção da CLAE do composto enantiomericamente puro **131** e o composto derivado da hidrólise do produto de Passerini, confirmam a formação ligeiramente majoritária do centro estereogênico *R* e, conseqüentemente, o diastereoisômero (*S,R*) no produto de Passerini **95**.

- Conclusões e Perspectivas -



4 Conclusões e Perspectivas

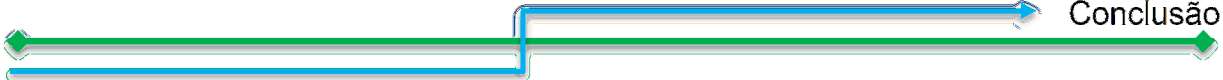
A aplicação de aminoácidos naturais *N*-Boc protegidos nas reações de Passerini do tipo P-3CR se mostrou bastante viável podendo formar depsipetídeos com rendimento de até 99%, após purificação cromatográfica. Entretanto, nenhum resultado expressivo quanto à diastereosseletividade, nas condições estudadas, foi observado, contrariando as expectativas. Os melhores resultados, quanto à formação dos produtos, foram encontrados quando utilizados os aldeídos alifáticos, independente do isocianeto ou aminoácido protegido escolhido.

O uso dos ácidos de Lewis sem a adição de um ligante quirais também não apresentou melhoria nas seletividades. Sendo assim, o objetivo de fazer com que o próprio aminoácido protegido atuasse na função do ligante não causou a resposta esperada. No entanto observou-se apenas uma pequena melhora nos rendimentos passou nesses casos.

A técnica de purificação por coluna cromatográfica convencional de sílica foi ineficiente na separação dos diastereoisômeros produzidos, dificultando a identificação do produto majoritário. Contudo, foi possível identificar e caracterizar a configuração *R* do estereoisômero ligeiramente majoritário formado na etapa de adição nucleofílica do isocianeto ao aldeído através da comparação dos sinais do produto derivados da reação de Passerini entre *N*-Boc-*L*-alanina, benzaldeído e o *tert*-butilisocianeto e o mesmo composto **95-(*S,S*)** sintetizado diastereosseletivamente a partir do (*S*)-ácido mandélico e *N*-Boc-*L*-alanina, ambos enantiomericamente puros.

Futuras modificações nas condições reacionais, como a variação da temperatura ou a irradiação por microondas podem ser estudadas no intuito de melhorar alguns rendimentos e diminuir os tempos de reação, que para os testes aqui desenvolvidos foram considerados bastante longos (24-72h).

Entretanto, a aplicação de catalisadores orgânicos quirais (organocatálise) pode ser uma alternativa para auxiliar na indução da assimetria neste tipo de reação, sendo que alguns organocatalisadores estão sendo desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa com esta finalidade.



Muito ainda deve se desenvolver com relação às reações assimétricas de Passerini visto o seu potencial em minimizar etapas de outras rotas e a possibilidade de produtos bem funcionalizados. Vimos ainda que, no nosso caso, os metais não se mostraram promissores quanto à diastereosseletividade, mas um aumento significativo nos rendimentos foi observado.

Estudos mais detalhados sobre a influência de catalisador, reagentes quirais (isocianetos e aldeídos quirais) na formação do novo carbono assimétrico, bem como a natureza dos substituintes nas funções reagentes, temperatura e até mesmo do mecanismo, entre outros aspectos, devem surgir a fim de que sejam definidas as melhores condições reacionais para reações do tipo P-3CR diastereo e enantiosseletivas.

Como uma possível perspectiva, e por serem compostos inéditos, planejamos investigar a possível ação biofarmacológica dos depsipetídeos aqui sintetizados e ainda, remover o grupo protetor Boc e aplicar tais estruturas, com a função amina livre, como organocatalisadores quirais em diferentes reações orgânicas.

– Parte Experimental –

5 Materiais, Métodos, Equipamentos e Procedimentos Gerais.

Os solventes obtidos a partir de fontes comerciais foram tratados antes de serem utilizados de acordo com a literatura.⁷⁰ O dioxano empregado como solvente foi refluxado em sódio metálico para remoção de água. O THF foi refluxado em sódio metálico tendo a benzofenona como indicador. Os aldeídos líquidos como o benzaldeído, isobutiraldeído, propionaldeído e crotonaldeído foram destilados imediatamente antes de serem aplicados nas reações. O *terc*-butilisocianeto e o isocianoacetato de etila foram adquiridos comercialmente e utilizados sem prévia purificação. Os(L)- aminoácidos foram adquiridos comercialmente e protegidos conforme descrito nos procedimentos, com exceção da N-Boc-L-prolina que foi adquirida comercialmente protegida.

As purificações por cromatografia de adsorção foram realizadas utilizando sílica gel comum (70-230 mesh). Os eluentes empregados foram acetato de etila e hexano em gradiente. As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando cromatoplaças em alumínio revestidas em sílica gel 60 F 254 (Merck®) com filme de 0.2 mm de espessura. As placas cromatográficas com indicador de fluorescência contendo as amostras foram inicialmente reveladas utilizando uma lâmpada UV e posteriormente, embebidas em solução alcoólica 5% massa/massa de ácido fosfomolibdico e aquecidos com pistola de ar quente.

Os espectros de Infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Varian FT 640-IR no intervalo de 400-4000 cm^{-1} , utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) e as frequências expressas em cm^{-1} . Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram adquiridos no aparelho Varian Mercury Plus 7,04 T. As multiplicidades das absorções em RMN de ^1H foram indicadas seguindo a convenção: simpleto (s), simpleto largo (sl), dubleto (d), duplo dubleto (dd), duplo tripleto (dt), tripleto (t), quadrupletto (q), quadrupletto de dubleto (qd) quintupletto (qt) e multipletto (m). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). As amostras analisadas

⁷⁰Perrin, D. D.; Armarego W.L.F *Purification of Laboratory Chemicals*, 4 ed. Oxford, Butterworth Heinemann, 1997.

foram dissolvidas nos solventes deuterados clorofórmio (CDCl_3) ou metanol (CD_3OD). Para os espectros de RMN de ^1H , foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano TMS (0,0 ppm) e para os espectros de RMN de ^{13}C , o clorofórmio deuterado (77,00 ppm), e o metanol deuterado (49,15 ppm). Os espectros foram processados no programa ACD Labs 12.01.

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foi realizada no aparelho Perkin-Elmer com detector UV-Vis Flexar PDA LC a uma pressão na bomba de 560 psi, temperatura média de 25 °C e fluxo contínuo de 1mL/min de 10 ou 15% de álcool isopropílico e 90 ou 85% de hexano. A coluna analítica quiral utilizada foi CHIRACEL[®] OD-H (4,6mm x 250mm), a qual possui como seletor quiral celulose tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato), revestida com substrato de sílica gel 5 μm .

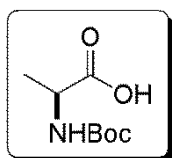
Os nomes dos compostos foram atribuídos por meio do programa ChemDraw Ultra 8.0 que segue as regras da IUPAC.

6 Procedimentos Experimentais

Procedimento Geral para Síntese dos Aminoácidos *N*-Boc Protegidos

Em um balão de 100 mL, foram adicionados 10,0 mmol do (*L*)-aminoácido em 30 mL de uma mistura dioxano/água (2:1). Essa mistura foi alcalinizada adicionando-se 10 mL de uma solução de NaOH (1 M). Em seguida, foram adicionados 15,0 mmol de anidrido Boc ((Boc)₂O) (3,27 g) e 10,0 mmol de NaHCO₃ (0,84 g) à mistura reacional que permaneceu em agitação à temperatura ambiente por 48 horas. A mistura reacional foi evaporada até metade do volume à pressão reduzida em evaporador rotatório, diluída em 40 mL de AcOEt, resfriada em banho de gelo e teve o pH ajustado entre 2,5-3 por meio da adição de solução de KHSO₄ (1 M). A fração aquosa foi extraída com AcOEt (3 X 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secos com Na₂SO₄ anidro, filtrados e evaporados em evaporador rotatório, fornecendo os produtos em rendimentos que variaram de 44-99%.

N-Boc-*L*-Alanina (Composto 75)



Características: Sólido branco

Rendimento: 99%

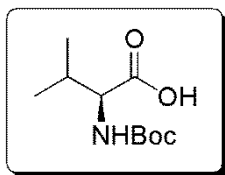
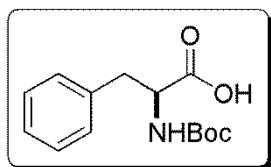
Ponto de fusão: 80 °C (79 – 83 °C lit.)

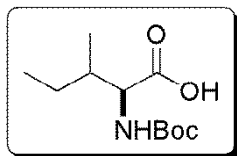
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-1.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3385; 2999; 1738; 1689; 1548; 1233; 1164.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) E-1.2: δ 8,82 (sl, 1H); 5,08 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz); 4,48-4,08 (m, 1H); 1,59-1,19 (m, 12H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) E-1.3: δ 177,8; 177,2; 156,8; 155,4; 81,6; 80,2; 50,2; 49,1; 28,3; 18,4.

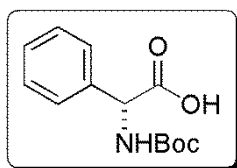
N-Boc-L-Valina (Composto 76)**Características:** óleo viscoso incolor**Rendimento:** 98%**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr) E-2.1:** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3335, 3109, 2972, 1717, 1509, 1162, 862, 778.**RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-2.2:** δ 7,34 (sl, 1H), 5,03 (d, $J = 9,12$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 9,12$ Hz, 1H), 2,29 – 2,08 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,99 (d, $J = 6,81$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H)**RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-1.3:** δ 177,0, 155,8, 80,0, 58,4, 31,0, 28,3, 19,0, 17,4.**N-Boc-L-Fenilalanina (Composto 77)****Características:** Óleo amarelo claro**Rendimento:** 93%**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr) E-3.1:** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3315; 3091; 2978; 2935; 1712; 1649; 1410; 1158; 698.**RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-3.2:** δ 7,35 - 7,07 (m, 5H); 4,99 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 4,66-4,48 (m, 1H); 3,25-2,99 (m, 2H); 1,41 (s, 6H); 1,28 (sl, 3H).**RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-3.3:** δ 176,3; 155,4; 135,8; 129,3; 128,5; 127,0; 80,3; 54,3; 37,8; 28,3; 27,9.

***N*-Boc-*L*-Isoleucina (Composto 78)****Características:** sólido branco**Rendimento:** 85%**Ponto de fusão:** 58 – 61 °C**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-4.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3462; 3354; 3310; 2967; 1727; 1700; 1675; 1553; 1419; 1367; 1296; 1171; 781; 611.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-4.2: δ 7,61 (sl, 1H); 5,05 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz); 4,29 (dd, 1H, $J = 5,1$ e 8,9 Hz); 1,97-1,85 (m, 1H); 1,44 (s, 10H); 1,29-1,13 (m, 1H); 1,00-0,88 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-4.3: δ 176,8; 176,5; 156,9; 155,8; 81,5; 80,0; 59,0; 57,8; 37,7; 28,2; 24,8; 15,5; 11,6.

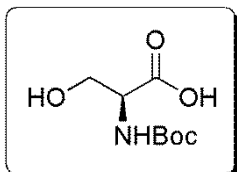
***N*-Boc-*D*-Fenilglicina (Composto 79)****Características:** Sólido branco**Rendimento:** 93%**Ponto de fusão:** 89-93 °C**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-5.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3411; 3365; 2982; 2932; 1715; 1688; 1524; 1167; 696.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-5.2: δ 8,10-7,90 (m, 1H); 7,48-7,38 (m, 2H); 7,38-7,19 (m, 3H); 5,13 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 1,43 (sl, 3H); 1,21 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-5.3: δ 173,4; 156,9; 138,3; 128,9; 128,4; 127,9; 127,2; 81,6; 58,8; 28,3; 28,0.

***N*-Boc-*L*-Serina (Composto 80)**



Características: Sólido Branco

Rendimento: 98%

Ponto de fusão: 239 – 247 °C

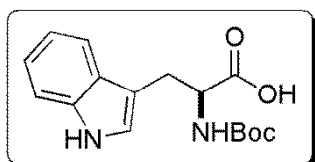
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-6.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3465, 3049, 1706, 1598, 1013, 613, 526.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-6.2: 5,53 (sl, 2H), 4,32 (sl, 1H), 4,03 (d, $J = 9,23$ Hz 1H), 3,91 – 3,73 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-6.3: δ 174,3; 156,1; 80,2; 62,9; 55,7; 28,2.

***N*-Boc-*L*-Tryptofano (Composto 81)**



Purificação: Recristalização em éter etílico

Características: sólido branco opaco

Rendimento: 82%

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-7.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3374; 3346; 3059; 2979; 2928; 1721; 1650; 1402; 1246; 1165; 743;

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) E-7.2: δ 7,57 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,32 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,13 - 6,96 (m, 3H); 4,42 (dd, 1H, $J = 4,9$ e 7,3 Hz); 3,36 - 3,26 (m, 2H); 3,12 (dd, 1H, $J = 7,8$ e 14,5 Hz); 1,38 (s, 7H); 1,20 (sl, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) E-7.3: δ 175,9; 138,0; 128,9; 124,4; 122,3; 119,7; 119,3; 112,2; 111,0; 80,5; 55,9; 28,7; 28,3.

Procedimento Geral para Síntese dos Depsipeptídeos – Reação de Passerini (P-3CR)

- **Procedimento para as P-3CR com solvente:**

Em um balão de 5,0 mL, foram adicionados 0,44 mmol do aminoácido *N*-Boc-protegido e 1,0 mL do solvente escolhido. Na sequência, foi adicionado 1,0 equivalente do aldeído e 1,0 equivalente do isocianeto. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, e sob atmosfera inerte de N_2 , com tempos reacionais que variaram de 8 a 72 h. O consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD. Ao término da reação, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e a amostra bruta purificada por coluna cromatográfica, usando 30% de acetato de etila e 70% de hexano como eluente.

- **Procedimento para as P-3CR sem solvente:**

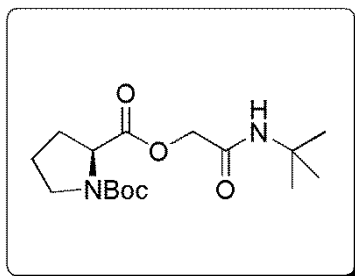
Em um balão de 5,0 mL foram adicionados 0,44 mmol do aminoácido *N*-Boc-protegido, 0,44 mmol do aldeído e 0,44 mmol do isocianeto, respectivamente. O balão foi selado sob atmosfera inerte de N_2 e o sistema agitado entre 24-72 h. O consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD. A amostra bruta foi purificada em coluna cromatográfica usando 30% de acetato de etila e 70% de hexano como eluente.

- **Procedimento para as P-3CR com ácido de Lewis:**

Em um balão de 5,0 mL foram adicionados 0,44 mmol do aminoácido *N*-Boc-protegido, 1,0 mL de metanol ou tolueno secos. Em seguida, foram adicionados 5-30 mol% do ácido de Lewis, 0,44 mmol do aldeído e 0,44 mmol do isocianeto. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, e sob atmosfera inerte de N_2 por 24 h. O consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD. Ao término da reação, a mistura reacional foi filtrada a vácuo sob uma camada de 3 cm de celite. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório e a amostra

bruta purificada por coluna cromatográfica usando 30% de acetato de etila e 70% de hexano como eluente.

Depsipeptídeo 82 (Composto 82)



Características: Óleo viscoso incolor

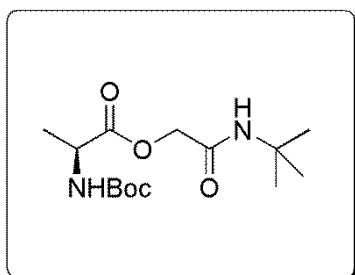
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-8.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3325, 2973, 2929, 1756, 1678, 1543, 1407, 1164, 772, 472.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-8.2: δ 6,75 (sl, 1H), 4,63 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,59–3,38 (m, 2H), 2,37–1,82 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-8.3: δ 172,1; 166,5; 154,7; 80,2; 63,2; 58,9; 51,5; 46,7; 29,9; 28,6; 28,3; 24,6; 11,9.

Depsipeptídeos 83 (Composto 83)

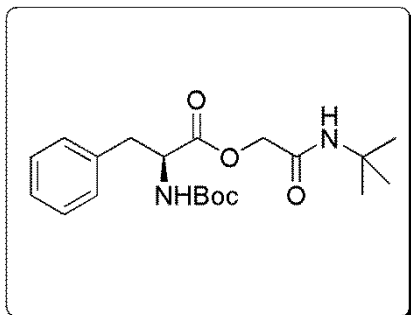


Características: Óleo viscoso amarelo

Dados Espectroscópicos:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-9.2: δ 6,34 (sl, 1H), 4,96 (dl, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,26 (qt, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,47–1,40 (m, 12H), 1,39 (s, 9H).

Depsipeptídeo 84

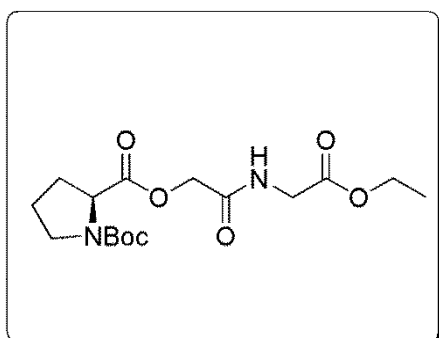


Características: Óleo viscoso incolor

Dados Espectroscópicos:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-10.2: δ 7,39–7,16 (m, 5H), 6,20 (sl, 1H), 4,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,46 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,35 (s, 9H).

Depsipeptídeo 93



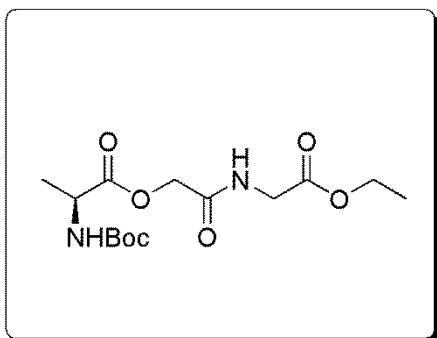
Características: Óleo viscoso incolor

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-11.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2978, 2939, 2884, 1753, 1677, 1409, 1163, 773.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-11.2: δ 7,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,35 (dd, $J = 9,0$ e 4,7 Hz, 1H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,09–3,90 (m, 2H), 3,57–3,39 (m, 2H), 2,37–1,83 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-11.3: δ 172,0; 169,1; 167,9; 155,2; 80,6; 62,7; 61,2; 59,0; 46,8; 40,8; 29,9; 28,3; 24,6; 14,0.

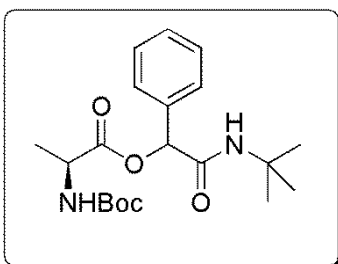
Depsipeptídeo 94

Características: Óleo viscoso incolor

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-12.1: 2961, 2938, 2882, 1751, 1685, 1532, 1204, 1164, 863, 669.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-12.2: δ 7,31 (sl, 1H), 5,07 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,35–3,92 (m, 5H), 1,48–1,42 (m, 12H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Depsipeptídeo 95 (Composto 95)

Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: Sólido branco

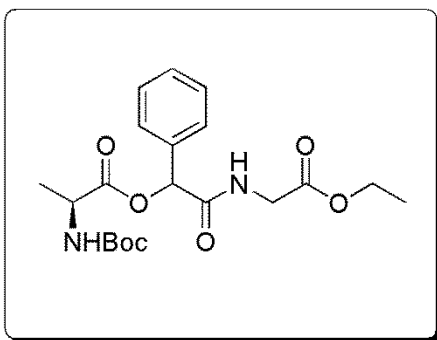
Ponto de fusão: 125 – 127 °C

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-13.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3326, 3252, 3056, 2969, 2933, 1969, 1750, 1656, 1543, 1164, 1062, 862.

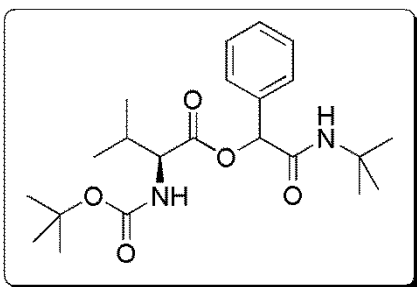
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-13.2: δ 7,49-7,30 (m, 5H), 6,65 (sl, 1H), 6,47 (sl, 1H), 5,99 (s, 1H, isômero (*S,R*)), 5,92 (s, 1H, isômero (*S,S*)), 5,08 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 4,43-4,21 (m, 1 H), 1,51–1,33 (m, 21H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-13.3: δ 172,1; 171,3; 169,2; 167,4; 167,2; 155,7; 155,4; 135,6; 135,3; 133,0; 129,9; 128,7; 128,5; 128,2; 127,3; 127,2; 80,1; 76,5; 76,1; 51,6; 49,5; 49,4; 28,5; 28,4; 28,2; 17,2; 17,1.

Depsipeptídeo 96 (Composto 96)**Mistura de Isômeros (S,R) e (S,S)****Características:** sólido branco**Ponto de fusão:** 68 – 72 °C**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr) E-14.1:** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3038, 3067, 2982, 2937, 1744, 1631, 1533, 1208, 1163, 861.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-14.2: δ 7,67-7,32 (m, 5H), 6,14 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,25 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,42–4,23 (m, 1H), 4,23–4,09 (m, 2H), 4,06 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 1,49–1,34 (m, 12H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-14.3: δ 172,1; 171,3; 169,3; 169,2; 168,7; 168,5; 156,0; 155,7; 134,9; 134,7; 129,0; 128,6; 127,7; 80,4; 76,0; 75,9; 61,3; 49,6; 49,5; 41,1; 41,0; 28,2; 17,4; 17,2; 14,0.

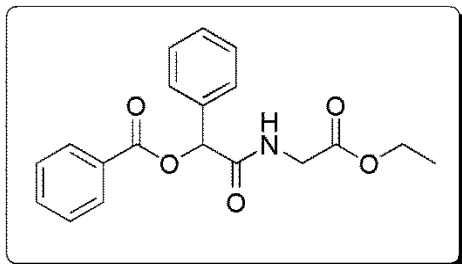
Depsipeptídeo 97 (Composto 97)**Características:** sólido branco**Ponto de fusão:** 107-110 °C**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-15.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3322, 3066, 2971, 2932, 1692, 1530, 1366, 1175, 1023, 877, 696, 538.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-15.2: δ 7,66-7,30 (m, 5H), 6,48 (sl, 1H), 6,43 (sl, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 18H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-15.3: δ 171,3, 170,5, 167,3, 167,1, 156,0, 155,8, 135,6, 135,2, 133,3, 129,5, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,4, 127,2, 127,1, 79,9, 76,3, 75,9, 75,6, 59,4, 58,7, 51,4, 30,3, 30,2, 28,4, 28,1, 18,9, 18,8, 18,0, 17,3.

Depsipeptídeo 98 (Composto 98)



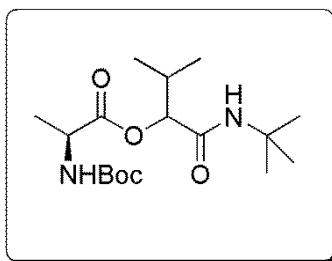
Características: óleo viscoso incolor

Dados Espectroscópicos:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-16.2: δ 8,15-8,09 (m, 2H), 7,71-7,24 (m, 8H), 6,91 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,10 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,05 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-16.3: δ 169,4, 168,5, 164,8, 135,3, 133,6, 132,1, 129,8, 128,8, 128,6, 127,4, 75,7, 61,9, 41,2, 14,0.

Depsipeptídeo 99 (Composto 99)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: sólido branco

Ponto de fusão: 119 – 121 °C

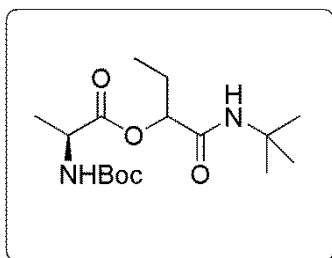
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-17.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3381, 3319, 2973, 2931, 2881, 1747, 1696, 1655, 1158, 1129, 858.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-17.2: δ 6,50 (sl, 1H), 6,28 (sl, 1H), 5,10–4,98 (m, 1H), 4,96 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,34–4,12 (m, 1H), 2,43–2,24 (m, 1H), 1,49–1,16 (m, 21H), 0,96–0,85 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-17.3: δ 173,1; 171,8; 168,3; 168,2; 155,7; 155,4; 80,2; 78,9; 78,9; 78,5; 78,4; 51,4; 51,4; 49,8; 49,6; 30,2; 30,1; 28,6; 28,5; 28,3; 28,2; 18,9; 17,5; 17,5; 16,4; 16,2.

Depsipeptídeo 100 (Composto 100)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: sólido branco

Ponto de fusão: 108-111 °C

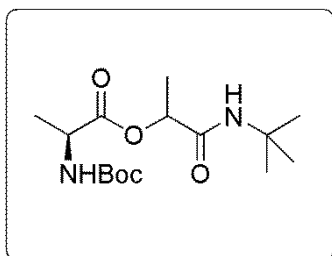
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-18.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3320, 3253, 2977, 2927, 2880, 1745, 1693, 1667, 1543, 1205, 1164, 1064, 684.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-18.2: δ 6,42 (sl, 1H), 6,28 (sl, 1H), 5,11–4,94 (m, 2H), 4,38–4,18 (m, 1H), 1,96–1,79 (m, 2H), 1,48–1,35 (m, 21H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-18.3 δ 171,7; 168,6; 155,4; 80,1; 75,8; 75,5; 51,3; 49,4; 28,6; 28,2; 24,8; 17,5; 8,8.

Depsipeptídeo 101 (Composto 101)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: sólido branco

Ponto de fusão: 131 °C

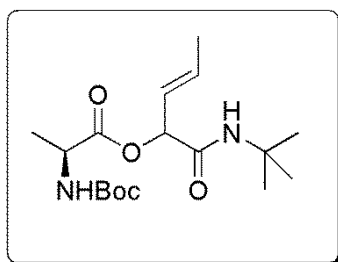
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-19.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3315, 3215, 2979, 2936, 1742, 1655, 1542, 1164, 1092, 1060, 679.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-19.2: δ 6,35 (sl, 1H), 6,30 (sl, 1H), 5,15 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,07 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,10–4,99 (m, 1H), 4,36–4,15 (m, 1H), 1,48–1,34 (m, 25H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-19.3: δ 172,6, 169,5, 169,3, 155,7, 155,4, 80,1, 71,7, 71,6, 71,2, 71,1, 51,2, 49,6, 49,4, 28,5, 28,2, 17,8, 17,6, 17,5, 17,2.

Depsipeptídeo 102 (Composto 102)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: Óleo viscoso amarelo

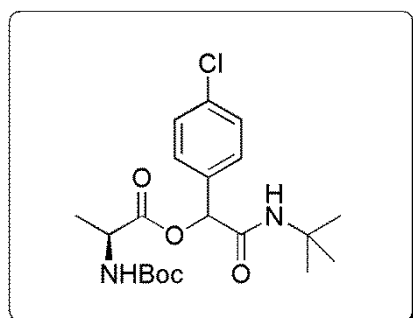
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-20.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3314, 2976, 2934, 1746, 1695, 1535, 1366, 1165, 968.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-20.2: δ 6,34–6,20 (m, 1H), 5,98–5,75 (m, 1H), 5,63–5,49 (m, 1H), 5,48–5,34 (m, 1H), 5,09–4,95 (m, 1H), 4,39–4,17 (m, 1H), 1,78–1,70 (m, 3H), 1,48–1,38 (m, 12H), 1,38–1,33 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-20.3: δ 172,3; 171,5; 167,5; 167,1; 155,6; 155,4; 132,2; 124,7; 124,5; 80,2; 75,6; 75,2; 51,5; 49,7; 49,5; 28,7; 28,6; 28,4; 28,3; 18,0.

Depsipeptídeo 103 (Composto 103)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: sólido branco

Ponto de fusão: 148 °C

Dados Espectroscópicos:

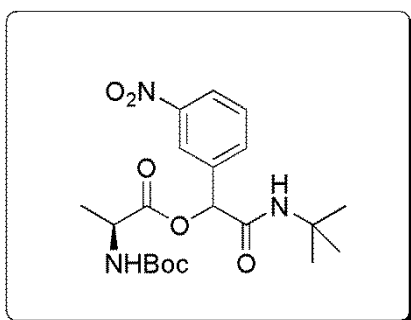
IV (KBr) E-21.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3317, 3071, 2974, 2932,

1756, 1708, 1665, 1541, 1204, 1172, 1069, 788.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-21.2: δ 7,39–7,30 (m, 4H), 6,68 (sl, 1H), 6,50 (sl, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,01 (dl, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,94 (dl, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,41–4,15 (m, 1H), 1,53–1,32 (m, 21H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-21.3: δ 172,0, 171,1, 167,0, 166,8, 155,7, 155,4, 134,7, 134,2, 134,0, 128,8, 128,7, 128,5, 80,3, 75,7, 75,3, 51,7, 49,6, 49,4, 28,5, 28,2, 17,3, 17,2.

Depsipeptídeo 104 (Composto 104)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: Sólido amarelado

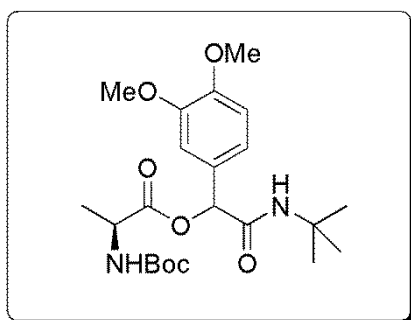
Ponto de fusão: 147-153 °C

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-22.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3318, 2979, 2931, 1746, 1685, 1661, 1536, 1347, 1166, 820, 801, 737.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-22.2: δ 8,31–7,50 (m, 4H), 6,96 (sl, 1H), 6,71 (sl, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,06–4,96 (m, 1H), 4,45–4,23 (m, 1H), 1,51–1,33 (m, 21H).

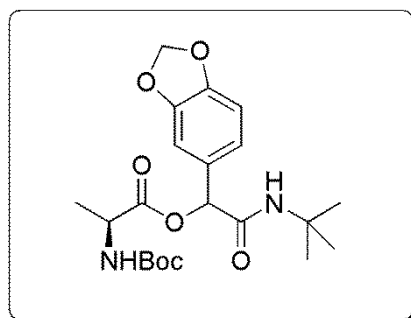
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-22.3: δ 172,0, 166,4, 166,2, 155,9, 155,5, 148,2, 137,8, 137,6, 133,7, 133,6, 129,5, 123,6, 121,8, 121,3, 80,6, 80,5, 75,0, 74,6, 52,0, 49,7, 49,5, 28,5, 28,2, 17,0.

Depsipeptídeo 105 (Composto 105)**Mistura de Isômeros (S,R) e (S,S)****Características:** óleo viscoso amarelado**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-23.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3350, 2975, 2935, 2839, 1746, 1693, 1517, 1366, 1263, 1232, 1158, 1026, 763, 733.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-23.2: δ 7,00–6,80 (m, 3H), 6,54 (sl, 1H), 6,43 (sl, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,43–4,22 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,49–1,41 (m, 9H), 1,40–1,34 (m, 12H).

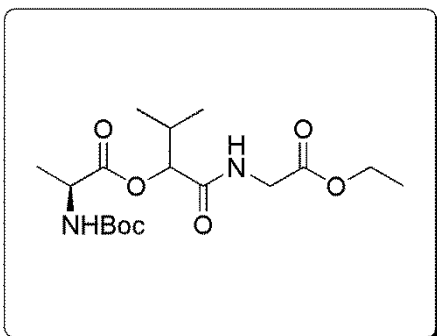
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-23.3: δ 172,3; 171,5; 167,5; 167,4; 155,6; 155,5; 149,6; 149,5; 149,1; 128,3; 128,0; 120,2; 111,2; 110,9; 110,8; 80,2; 80,2; 76,4; 76,1; 56,0; 55,9; 51,7; 49,7; 49,5; 28,7; 28,6; 28,4; 28,3; 17,7; 17,5.

Depsipeptídeo 106 (Composto 106)**Mistura de Isômeros (S,R) e (S,S)****Características:** sólido branco**Ponto de fusão:** 139-142 °C**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-24.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3400, 3295, 2977, 2932, 1740, 1686, 1655, 1504, 1253, 1170, 1038, 931, 784, 596.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-24.2: δ 6,90–6,71 (m, 3H), 6,62 (sl, 1H), 6,45 (sl, 1H), 5,96 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,38–4,16 (m, 1H), 1,50–1,31 (m, 21H).

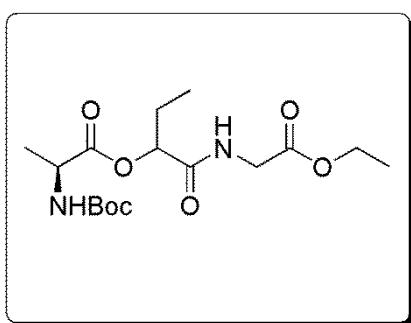
Depsipeptídeo 107 (Composto 107)

**Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)****Características:** sólido branco**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-25.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3325, 3280, 2974, 2935, 2878, 1760, 1686, 1661, 1533, 1190, 1165, 861.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-25.2: δ 7,43 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,22–5,09 (m, 1H), 5,15 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,34–4,02 (m, 4H), 3,92–3,73 (m, 1H), 2,51–2,30 (m, 1H), 1,51–1,41 (m, 12H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,00 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-25.3: δ 173,1; 171,8; 169,9; 169,6; 169,4; 169,3; 156,3; 155,8; 80,6; 80,5; 78,5; 78,4; 61,3; 49,8; 41,0; 40,9; 30,5; 30,3; 28,3; 18,9; 17,4; 17,3; 16,3; 14,1.

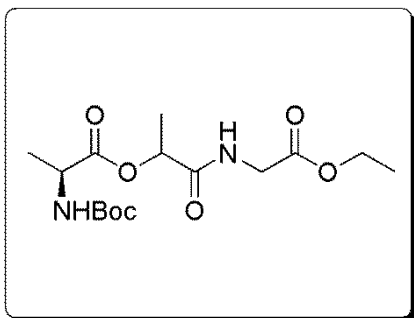
Depsipeptídeo 108 (Composto 108)**Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)****Características:** sólido branco**Ponto de fusão:** 57–59 °C**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-26.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3326, 3079, 2980, 2937, 2879, 1742, 1682, 1534, 1213, 1166, 1114, 1066, 854, 646.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-26.2: δ 5,25–5,20 (m, 1H), 5,13–4,99 (m, 1H), 4,36–3,93 (m, 5H), 3,92–3,80 (m, 1H), 2,05–1,86 (m, 2H), 1,51–1,39 (m, 12H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-26.3: δ 172,8; 169,3; 156,1; 80,4; 75,3; 61,3; 49,7; 41,0; 28,2; 25,0; 17,4; 14,0; 8,9.

Depsipeptídeo 109 (Composto 109)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: óleo viscoso incolor

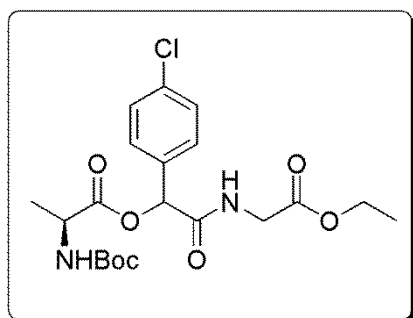
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-27.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3319, 2978, 2937, 1748, 1694, 1657, 1537, 1200, 1164, 857, 790, 759.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-27.2: δ 7,33 (sl, 1H), 7,23 (sl, 1H), 5,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,28 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,19 (dl, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,13 (dl, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,36–3,82 (m, 5H), 1,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-27.3: δ 171,8, 171,7, 170,8, 170,6, 168,3, 168,2, 156,0, 155,7, 80,4, 80,3, 71,1, 71,0, 70,9, 61,3, 49,5, 40,9, 28,6, 28,5, 28,2, 17,7, 17,5, 14,0.

Depsipeptídeo 110 (Composto 110)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: sólido branco

Ponto de fusão: 128-131 °C

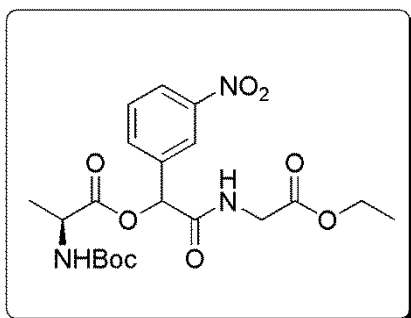
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-28.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3330, 3071, 2983, 2930, 1748, 1679, 1522, 1210, 1162, 1091, 854, 820, 763.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-28.2: δ 7,57 (sl, 1H), 7,48–7,30 (m, 4H), 6,13 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,44–3,80 (m, 5H), 1,55–1,15 (m, 15H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-28.3: δ 172,2, 172,0, 169,2, 169,2, 168,4, 168,3, 156,1, 155,7, 135,1, 133,5, 133,3, 131,4, 129,1, 128,9, 128,1, 80,6, 75,2, 61,5, 49,6, 41,1, 29,7, 28,3, 28,2, 14,0.

Depsipeptídeo 111 (Composto 111)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: sólido branco

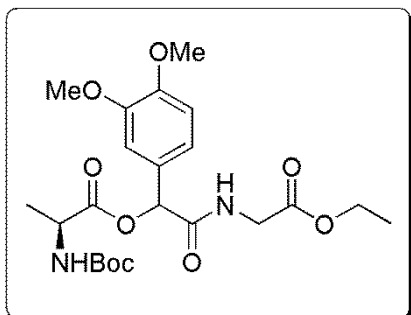
Ponto de fusão: 96-104 °C

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-29.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3331, 2986, 2941, 1735, 1677, 1536, 1345, 1248, 1191, 1160, 857, 725, 670.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-29.2: δ 8,45–7,48 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,46–4,24 (m, 1H), 4,24–3,81 (m, 5H), 1,58–1,36 (m, 12H), 1,28–1,16 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-29.3: δ 171,9, 171,0, 168,9, 167,8, 167,7, 156,3, 155,8, 148,1, 137,0, 136,8, 133,8, 129,6, 123,7, 122,3, 122,0, 80,6, 80,5, 74,3, 61,3, 49,5, 41,0, 28,1, 16,9, 13,9.

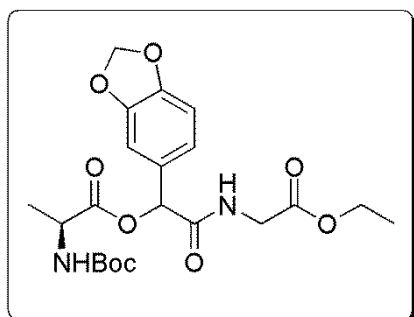
Depsipeptídeo 112 (Composto 112)**Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)****Características:** óleo viscoso amarelado**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-30.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3357, 2980, 2938, 2839, 1749, 1686, 1518, 1263, 1203, 1160, 1025, 857, 763,

551.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-30.2: δ 7,58–7,49 (m, 1H), 7,08–6,81 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,21 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,39–3,91 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,50–1,32 (m, 12H), 1,31–1,22 (m, 3H).

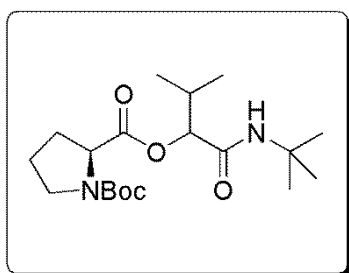
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-30.3: δ 172,3; 171,5; 169,4; 168,9; 156,0; 155,7; 149,7; 149,1; 127,5; 127,3; 120,8; 111,0; 111,0; 80,4; 76,0; 61,3; 55,9; 55,8; 49,6; 41,0; 28,3; 28,2; 17,5; 17,2; 14,1.

Depsipeptídeo 113 (Composto 113)**Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)****Características:** óleo viscoso amarelado**Dados Espectroscópicos:**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-31.2: δ 7,55–7,42 (m, 1H), 7,04–6,72 (m, 3H), 6,04 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,97–5,92 (m, 2H), 5,09 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,37–3,80 (m, 5H), 1,52–1,34 (m, 12H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-31.3: δ 172,1, 171,3, 169,3, 168,7, 148,4, 147,9, 128,7, 128,5, 122,2, 122,1, 108,3, 108,1, 101,3, 80,5, 75,9, 61,4, 49,6, 41,1, 28,3, 28,2, 17,4, 17,2, 14,1.

Depsipeptídeo 114 (Composto 114)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: óleo viscoso incolor

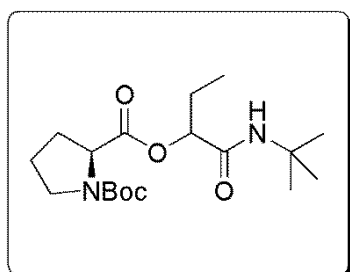
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-32.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3364, 2973, 2933, 1745, 1663, 1536, 1409, 1225, 1163, 1128, 1013, 774, 617.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-32.2: δ 7,02 (sl, 1H), 6,53 (sl, 1H), 5,02 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,0$ e 4,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 9,1$ e 5,0 Hz, 1H), 3,58–3,37 (m, 2H), 2,51–1,80 (m, 5H), 1,50–1,22 (m, 18H), 0,99–0,86 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-32.3: δ 172,9, 171,5, 168,5, 168,3, 154,9, 154,3, 80,0, 78,9, 78,8, 77,9, 77,8, 59,1, 58,9, 51,4, 51,3, 46,6, 30,1, 29,8, 28,5, 28,2, 24,7, 24,3, 19,2, 18,8, 16,1.

Depsipeptídeo 115 (Composto 115)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: óleo viscoso incolor

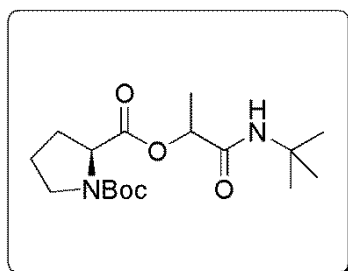
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-33.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3333, 2974, 2881, 1751, 1680, 1536, 1407, 1162, 774, 669, 547.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-33.2: δ 7,47 (sl, 1H), 6,94 (sl, 1H), 5,11–4,91 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,59–3,36 (m, 2H), 2,34–1,78 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (m, 9H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-33.3: δ 172,7; 172,2; 168,9; 168,7; 155,0; 154,3; 80,0; 79,9; 75,9; 75,9; 75,0; 75,0; 59,1; 58,9; 51,3; 51,3; 46,7; 46,6; 30,1; 29,9; 28,5; 28,5; 28,3; 28,2; 25,0; 24,8; 24,7; 24,3; 9,1; 9,0.

Depsipeptídeo 116 (Composto 116)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

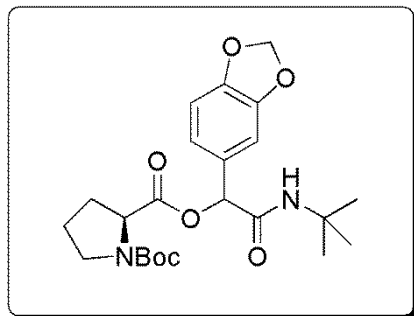
Características: óleo viscoso incolor

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-34.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2975, 2934, 2883, 1753, 1680, 1541, 1407, 1366, 1162, 1129, 1090, 773.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-34.2: δ 6,84 (sl, 1H), 6,58 (sl, 1H), 5,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,41–4,20 (m, 1H), 3,59–3,37 (m, 2H), 2,37–1,83 (m, 4H), 1,51–1,40 (m, 12H), 1,37 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-34.3: δ 172,5, 171,4, 169,9, 169,6, 155,0, 154,4, 80,1, 80,0, 71,7, 71,1, 70,7, 59,1, 58,9, 51,2, 51,2, 46,7, 46,4, 30,0, 29,8, 28,6, 28,5, 28,4, 28,3, 24,7, 24,3, 17,9, 17,6.

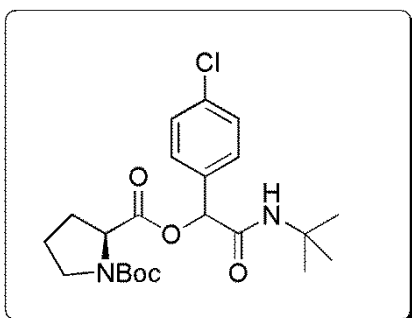
Depsipeptídeo 117 (Composto 117)**Mistura de Isômeros (S,R) e (S,S)****Características:** óleo viscoso incolor**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-35.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3330, 3076, 2975, 2885, 1751, 1679, 1491, 1406, 1366, 1249, 1159, 1037,

929, 795.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-35.2: δ 7,13 (sl, 1H), 6,93-6,74 (m, 3H), 6,72 (sl, 1H), 5,99-5,93 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,44 (dd, $J = 8,0$ e $4,3$ Hz, 1H), 3,61 – 3,35 (m, 2H), 2,34 – 1,71 (m, 4H), 1,54 – 1,29 (m, 18H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-35.3: δ 172,1, 171,0, 167,7, 167,5, 155,1, 154,4, 147,9, 147,7, 129,8, 129,4, 121,8, 121,2, 108,2, 107,9, 107,4, 101,1, 80,2, 76,7, 75,6, 59,1, 58,9, 51,6, 46,8, 30,0, 29,7, 28,6, 28,4, 28,3, 24,6, 24,3.

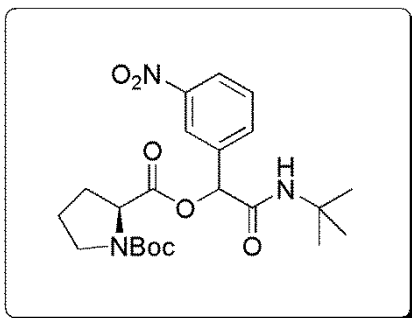
Depsipeptídeo 118 (Composto 118)**Mistura de Isômeros (S,R) e (S,S)****Características:** óleo viscoso amarelado**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-36.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2975, 2933, 2881, 1752, 1677, 1542, 1407, 1366, 1160, 1089, 773.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-36.2: δ 7,40–7,30 (m, 4H), 7,20 (sl, 1H), 6,78 (sl, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,46 (dd, $J = 8,2$ e $4,3$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 8,1$ e $4,6$ Hz, 1H), 3,61–3,36 (m, 2H), 2,34–1,74 (m, 4H), 1,54–1,29 (m, 18H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-36.3: δ 172,0; 170,9; 167,3; 167,1; 155,1; 154,5; 134,6; 134,5; 134,2; 128,9; 128,7; 128,3; 80,3; 80,2; 76,1; 74,9; 59,1; 58,9; 51,7; 46,8; 46,7; 30,0; 29,8; 28,6; 28,5; 28,4; 28,3; 24,7; 24,4.

Depsipeptídeo 119 (Composto 119)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: óleo viscoso amarelado

Dados Espectroscópicos:

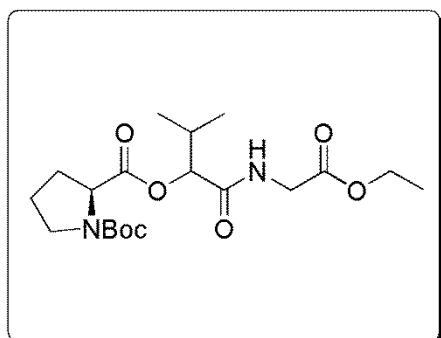
IV (KBr) E-37.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3312, 3085, 2975, 2933, 1881, 1756, 1677, 1535, 1408, 1349, 1157, 919, 731,

520.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-37.2: δ 8,36–7,47 (m, 4H), 7,35 (sl, 1H), 6,92 (sl, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 8,6$ e $4,4$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,8$ e $4,5$ Hz, 1H), 3,63–3,38 (m, 2H), 2,38–1,77 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-37.3: δ 171,8; 170,6; 166,5; 166,3; 155,2; 154,4; 148,1; 138,0; 137,7; 133,8; 133,3; 129,4; 123,3; 122,0; 120,8; 80,4; 80,2; 75,0; 59,0; 58,8; 51,8; 46,7; 46,6; 29,9; 29,7; 28,4; 28,2; 24,7; 24,3.

Depsipeptídeo 120 (Composto 120)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: óleo viscoso incolor

Dados Espectroscópicos:

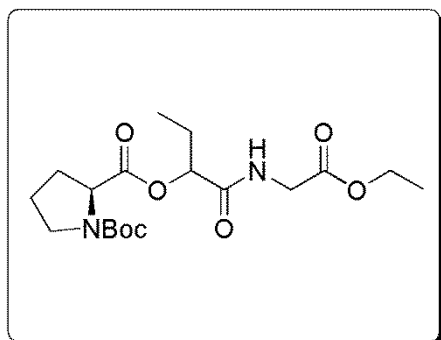
IV (KBr) E-38.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3331, 3081, 2975,

2879, 1753, 1675, 1541, 1409, 1196, 1163, 1030, 774.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-38.2: δ 7,95 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,44–4,01 (m, 4H), 3,85–3,67 (m, 1H), 3,58–3,36 (m, 2H), 2,53–1,86 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,31–1,21 (m, 3H), 1,04–0,96 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-38.3: δ 173,1; 171,4; 170,1; 169,8; 169,3; 169,2; 155,7; 154,7; 80,6; 80,4; 78,4; 78,3; 78,1; 78,0; 61,0; 60,9; 59,3; 58,9; 46,8; 46,7; 40,9; 30,3; 30,2; 30,0; 29,9; 28,4; 28,3; 24,8; 24,4; 19,2; 18,8; 16,1; 16,0; 14,0.

Depsipeptídeo 121 (Composto 121)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

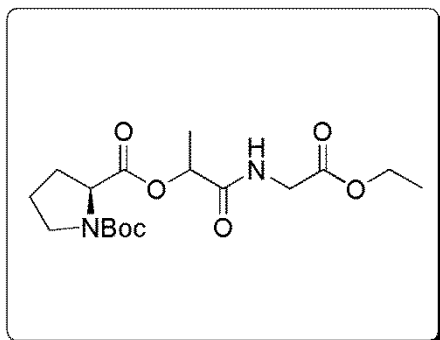
Características: óleo viscoso incolor

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-39.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3330, 3085, 2977, 2937, 2882, 1753, 1675, 1540, 1406, 1196, 1162, 1029, 857, 774.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-39.2: δ 7,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,25–5,17 (m, 1H), 4,40 (dd, $J = 8,4$ e 4,5 Hz 1H), 4,32 (dd, $J = 8,0$ e 5,1 Hz, 1H), 4,27–4,00 (m, 4H), 3,9–3,72 (m, 1H), 3,60–3,37 (m, 2H), 2,39–1,83 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

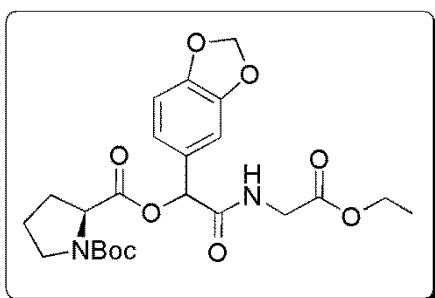
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-39.3: δ 172,9; 171,3; 170,3; 170,1; 169,2; 169,1; 155,6; 154,7; 80,5; 80,3; 75,1; 75,0; 61,4; 60,9; 59,2; 58,8; 46,7; 46,6; 40,9; 40,8; 30,1; 29,7; 28,3; 28,2; 24,9; 24,7; 24,6; 24,3; 13,9; 8,9.

Depsipeptídeo 122 (Composto 122)**Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)****Características:** óleo viscoso incolor**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-40.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3082, 2980, 2937, 2881, 1753, 1676, 1543, 1404, 1161, 1088, 1032, 858, 774.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-40.2: δ 7,85–7,72 (m, 1H), 5,36–5,23 (m, 1H), 4,42–4,00 (m, 4H), 3,98–3,74 (m, 1H), 3,65–3,37 (m, 2H), 2,38–1,85 (m, 4H), 1,56–1,48 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-40.3: δ 172,7; 171,3; 171,2; 171,0; 169,4; 169,3; 155,6; 154,9; 80,6; 80,5; 70,8; 70,7; 61,1; 59,3; 59,0; 46,9; 46,8; 41,1; 40,9; 30,2; 29,8; 28,5; 28,4; 24,8; 24,5; 17,8; 17,5; 14,1.

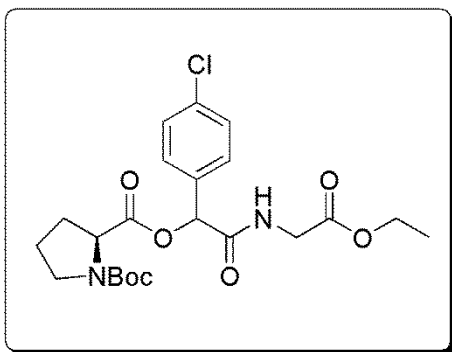
Depsipeptídeo 123 (Composto 123)**Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)****Características:** óleo viscoso incolor**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-41.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2978, 2932, 1751, 1686, 1533, 1406, 1249, 1158, 1037, 928, 859, 772.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-41.2: δ 8,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,38–6,76 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,48–3,99 (m, 4H), 3,92–3,75 (m, 1H), 3,62–3,35 (m, 2H), 2,35–1,75 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,32–1,20 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-41.3: δ 172,4; 170,9; 169,3; 169,2; 169,1; 168,9; 148,2; 147,8; 129,0; 128,8; 122,4; 122,0; 108,4; 108,3; 108,1; 101,2; 101,2; 88,7; 80,7; 61,7; 61,2; 59,3; 58,9; 46,8; 41,2; 41,0; 30,1; 29,7; 28,5; 28,4; 24,8; 24,4; 14,1.

Depsipeptídeo 124 (Composto 124)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: óleo viscoso incolor

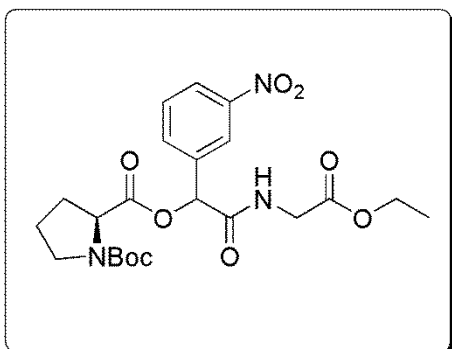
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-42.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3300, 2979, 2937, 2884, 1752, 1686, 1542, 1492, 1407, 1159, 1089, 1015, 773.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-42.2: δ 8,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,04 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,50–7,31 (m, 4H), 6,11 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,46 (dd, $J = 8,1$ e 4,6 Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 8,5$ e 4,9 Hz, 1H), 4,26–4,01 (m, 4H), 3,92–3,75 (m, 1H), 3,61–3,37 (m, 2H), 2,37–1,75 (m, 4H), 1,51–1,39 (m, 9H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-42.3: δ 172,1; 170,7; 169,1; 169,0; 168,6; 168,4; 155,6; 154,8; 134,7; 133,7; 133,5; 129,3; 128,9; 128,7; 80,6; 80,5; 75,2; 75,0; 61,1; 61,0; 59,1; 58,8; 46,8; 41,0; 40,8; 29,9; 29,6; 28,3; 28,2; 24,6; 24,3; 13,9.

Depsipeptídeo 125 (Composto 125)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

Características: óleo viscoso amarelado

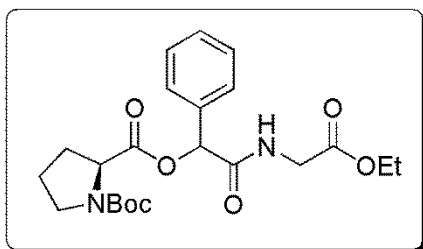
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-43.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3085, 2979, 2937, 2882, 1752, 1686, 1534, 1407, 1351, 1197, 1158, 1025, 774, 732.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-43.2: δ 8,41–7,53 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 8,7$ e $4,7$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 8,0$ e $5,2$ Hz, 1H), 4,28–4,04 (m, 4H), 3,95–3,79 (m, 1H), 3,61–3,40 (m, 2H), 2,39–1,84 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-43.3: δ 172,1; 170,6; 169,0; 168,1; 167,9; 155,9; 154,9; 137,2; 137,1; 134,2; 133,8; 129,7; 123,7; 122,7; 121,8; 81,0; 80,7; 74,5; 61,2; 59,2; 58,9; 46,9; 46,8; 41,2; 41,0; 30,1; 29,8; 28,4; 24,8; 24,5; 14,0.

Depsipeptídeo 126 (Composto 126)



Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)

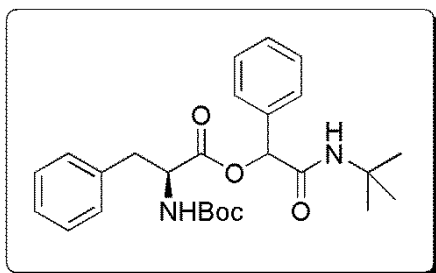
Características: óleo viscoso incolor

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-44.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2978, 2934, 2881, 1753, 1687, 1541, 1405, 1197, 1161, 1028, 739, 698, 518.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-44.2: δ 8,14 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,03 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,54–7,32 (m, 5H), 6,14 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,50–4,30 (m, 1H), 4,27–4,00 (m, 4H), 3,93–3,76 (m, 1H), 3,63–3,36 (m, 2H), 2,36–1,76 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

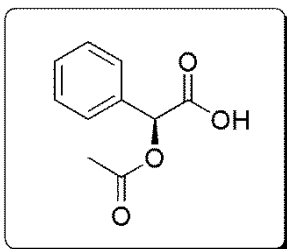
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-44.3: δ 172,1; 170,7; 169,0; 168,9; 168,6; 168,1; 155,4; 154,6; 135,0; 134,8; 128,6; 128,3; 127,3; 80,3; 80,2; 75,8; 75,1; 61,2; 60,9; 59,0; 58,7; 46,6; 46,1; 40,9; 29,8; 29,5; 28,2; 27,8; 24,4; 24,1; 13,8.

Depsipeptídeo 127 (Composto 127)**Mistura de Isômeros (*S,R*) e (*S,S*)****Características:** óleo viscoso amarelo**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr) E-45.1:** $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3319, 3031, 2974, 2931, 1953, 1747, 1694, 1531, 1454, 1366, 1167, 1017,

732, 698.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-45.2: δ 7,43–6,95 (m, 10H), 6,48 (sl, 1H), 6,46 (sl, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,98 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,59 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,26–2,94 (m, 2H), 1,45–1,32 (m, 18H).**RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-45.3:** δ 171,1; 170,4; 167,3; 155,8; 155,5; 135,7; 135,5; 129,1; 128,8; 128,6; 127,6; 127,4; 127,2; 127,1; 80,3; 76,1; 76,1; 55,4; 54,7; 51,6; 51,6; 37,4; 28,6; 28,3.**Procedimento específico para proteção do (*S*)-(+)-ácido mandélico**

Em um balão de 25 mL, dissolveu-se o 10,0 mmol (0,97 g) do (*S*)-(+)-ácido mandélico em 5 mL de CH_2Cl_2 e foram postos sob agitação magnética. Na sequência, adicionou-se sucessivamente 0,60 mol (0,84 mL) de Et_3N , 64,0 mmol (6,1 mL) do anidrido acético recém destilado e 0,05 mmol (6,1 mg) de DMAP. A reação foi acompanhada por CCD, sendo após 5 horas acidificada até pH = 1,0 com HCl concentrado. A mistura reacional foi extraída com três porções de 5 mL de acetato de etila. A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica convencional (40% AcOEt/Hexano) para fornecer o produto **129** com 79% rendimento.

Ácido (S)-2-acetoxi-2-fenil-acético (Composto 129)**Características:** sólido branco**Ponto de fusão:** 58-61 °C**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr) E-46.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3450, 1702, 1259, 1185, 1054, 728, 697.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-46.2: δ 7,52–7,34 (m, 5H), 7,24 (sl, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).

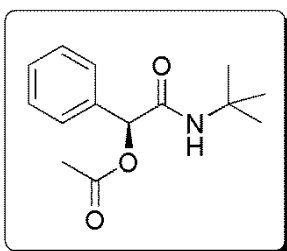
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-46.3: δ 173,1; 170,7; 133,2; 129,4; 128,8; 127,6; 74,2; 20,6.

Procedimento para síntese do Acetato de (S)-(terc-butil-carbamoil)(fenil)metila (Composto 130)

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 0,86 mmol do (S)-OAc-(+)-ácido mandélico (**129**), 1,03 mmol (0,18 g) de CuCl_2 anidro e 1,03 mmol (0,14 g) de HOBT em 6,0 mL de DMF seco. A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo. Uma solução contendo 1,0 mmol (0,21 g) de DCC e 1,5 mL de DMF seco foi preparada e adicionada lentamente à mistura reacional previamente preparada no balão. Após a adição da solução, a reação foi mantida sob agitação magnética por cerca de 30 minutos a 0 °C. Transcorrido esse período, foi adicionado 1,67 mmol (0,12 g) da *terc*-butilamina mantendo a reação sob agitação por mais 24 h à temperatura ambiente. Ao término da reação, foram adicionados 25 mL de AcOEt e lavada com 25 mL de solução de HCl 0,1 M. A fase orgânica foi então separada e lavada com 25 mL de solução saturada de NaHCO_3 e 2x50 mL de solução saturada de cloreto de sódio (brine). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada em papel filtro e

evaporado o solvente em rotaevaporador. A amostra bruta foi purificada por coluna cromatográfica usando 40% de acetato de etila e 60% de hexano como eluente fornecendo o produto **130** em 65% de rendimento.

Acetato de (*S*)-(terc-butilcarbamoil)(fenil)metila (composto **130**)



Características: sólido branco

Ponto de fusão: 89 °C

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-47.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3089, 2971, 2931, 2786, 1740, 1663, 1561, 1366, 1233, 1044, 751.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-47.2: δ 7,46-7,31 (m, 5H), 5,95 (s, 1H), 5,92 (sl, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

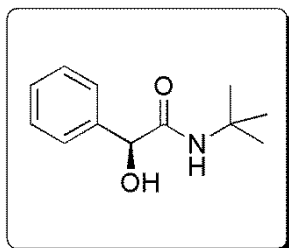
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-47.3: δ 169,1; 167,2; 135,9; 128,8; 128,6; 127,4; 75,5; 51,5; 28,5; 21,0.

Procedimento para síntese da (*S*)-*N*-terc-butil-2-hidróxi-2-fenil-acetamida (Composto **131**).

Em um balão de 50 mL, solubilizou-se 0,4 mmol (0,10 g) da (*S*)-(terc-butilcarbamoil)(fenil)metila (composto **130**) em 12,6 mL de THF/ H_2O (2:1). Essa mistura foi resfriada em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se 1,0 mmol (0,02 g) de LiOH. Retirou-se o banho de gelo após adição do LiOH e o sistema foi colocado sob condições de refluxo a 60 °C por 2,5 h. Para finalizar a reação, desligou-se o aquecimento. Após retornar à temperatura ambiente, o meio reacional foi acidificado a pH = 2 com uma solução de NaHSO_4 2 M, e extraído com 3 porções de 10 mL de AcOEt. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado em rota evaporador. A amostra bruta foi purificada por coluna cromatográfica usando 30% de

acetato de etila e 70% de hexano como eluente o que forneceu o composto **131** em 81% de rendimento.

(S)-N-terc-butil-2-hidróxi-2-fenil-acetamida (Composto 131-(S)).



Isômero (S)

Características: sólido branco

Ponto de fusão: 122-129 °C

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-48.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3384, 3328, 2967, 2929, 2852, 1656, 1528, 1255, 1062, 729, 697.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-48.2: δ 7,36 (s, 5H), 5,93 (sl, 4H), 4,88 (s, 1H), 3,85 (sl, 1H), 1,32 (s, 9H).

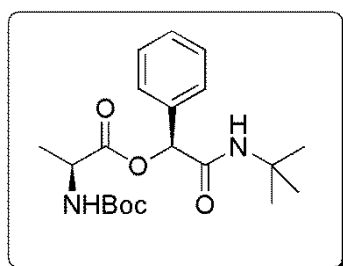
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-48.3: δ 171,2; 139,9; 128,9; 128,5; 126,8; 74,1; 51,5; 28,6.

Preparação do Carbamato de Terc-butil-(S)-1-(((R)-terc-butilcarbamoil)(fenil)metoxi)carbonil)etila (Composto 95-(S,S))

Em um balão de 25 mL foi preparada uma mistura de 1,3 eq. da *N*-Boc-*L*-alanina (**75**), 1,2 eq (0,24 mmol, 0,05 g) de CuCl_2 anidro e 1,2 eq (0,29 mmol, 0,04 g) de HOBt em 2,0 mL de DMF seco. A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo. A esta solução foi adicionada lentamente uma solução contendo 0,29 mmol (0,06 g) de DCC e 3,0 mL de DMF seco e mantida sob agitação magnética por cerca de 30 minutos a 0 °C. Transcorrido este tempo, foram adicionados 0,24 mmol (0,05 g) do composto hidroxilado **131** mantendo a reação sob agitação magnética por mais 24 h, à temperatura ambiente. Ao término da reação, foram adicionados 10 mL de AcOEt e a mistura resultante foi lavada com 10 mL de solução de HCl 0,1 M. A

fase orgânica foi então separada e lavada com 10 mL de solução saturada de NaHCO_3 , 2x20 mL de solução saturada de cloreto de sódio (brine). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada em papel filtro e evaporado o solvente em rota evaporador. A amostra bruta foi purificada por coluna cromatográfica usando 30% de acetato de etila e 70% de hexano como eluente fornecendo o produto **95-(S,S)** em 37% de rendimento.

Carbamato de *Terc*-butil-(S)-1-(((*R*)-*terc*-butilcarbamoil)(fenil)metoxi carbonil)etila (Composto 95-(S,S))



Isômero (S,S)

Características: Sólido branco

Ponto de fusão: 141-146 °C

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-49.1: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3327, 3251, 3051, 2962, 2916, 2787, 1754, 1689, 1656, 1549, 1452, 1314, 1162, 1061, 731, 515.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) E-49.2: δ 7,48-7,29 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,43-4,27 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 12H), 1,36 (s, 9H).

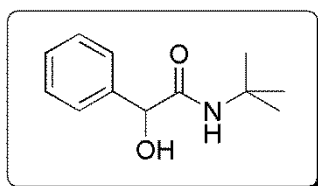
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) E-49.3: δ 171,3; 167,3; 155,7; 135,5; 128,8; 128,6; 127,3; 80,2; 51,7; 49,4; 28,6; 17,5.

Procedimento para a Hidrólise do Composto 95

Em um balão de 5,0 mL, foram misturados à temperatura ambiente 0,19 mmol (0,07 g) do carbamato *Terc*-butil-(S)-1-(((*R*)-*terc*-butilcarbamoil)(fenil)metoxi carbonil)etila (**95**) com 0,5 mL CH_2Cl_2 . À esta solução, sob vigorosa agitação, adicionou-se lentamente 2,5 equivalentes (0,47 mmol, 0,04 mL) de $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$ 85% em massa. Após 6 horas de reação, adicionou-se 0,3 mL de H_2O baixando, na

seqüência, a temperatura para 0 °C. O pH foi corrigido para aproximadamente 8 com solução de 50% em massa de NaOH, adicionada gota a gota, tendo em vista o caráter exotérmico desta etapa. Extraiu-se o produto com 3 porções de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotatório, fornecendo o produto **131** com 98% de rendimento.

***N*-terc-butil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (composto 131)**



Mistura de enantiômeros (*S*) + (*R*)

Características: sólido branco

Ponto de fusão: 119-133 °C

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr) E-47.1: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3356, 3252, 3082, 2971, 2606, 1686, 1648, 1114, 1064, 918, 770, 699, 539, 475.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) E-47.2: δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,96 (sl, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 1,31 (s, 9H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) E-47.3: δ 171,3; 139,9, 128,8, 126,8, 74,2, 51,4, 28,6.

- Bibliografia -

7 Bibliografia

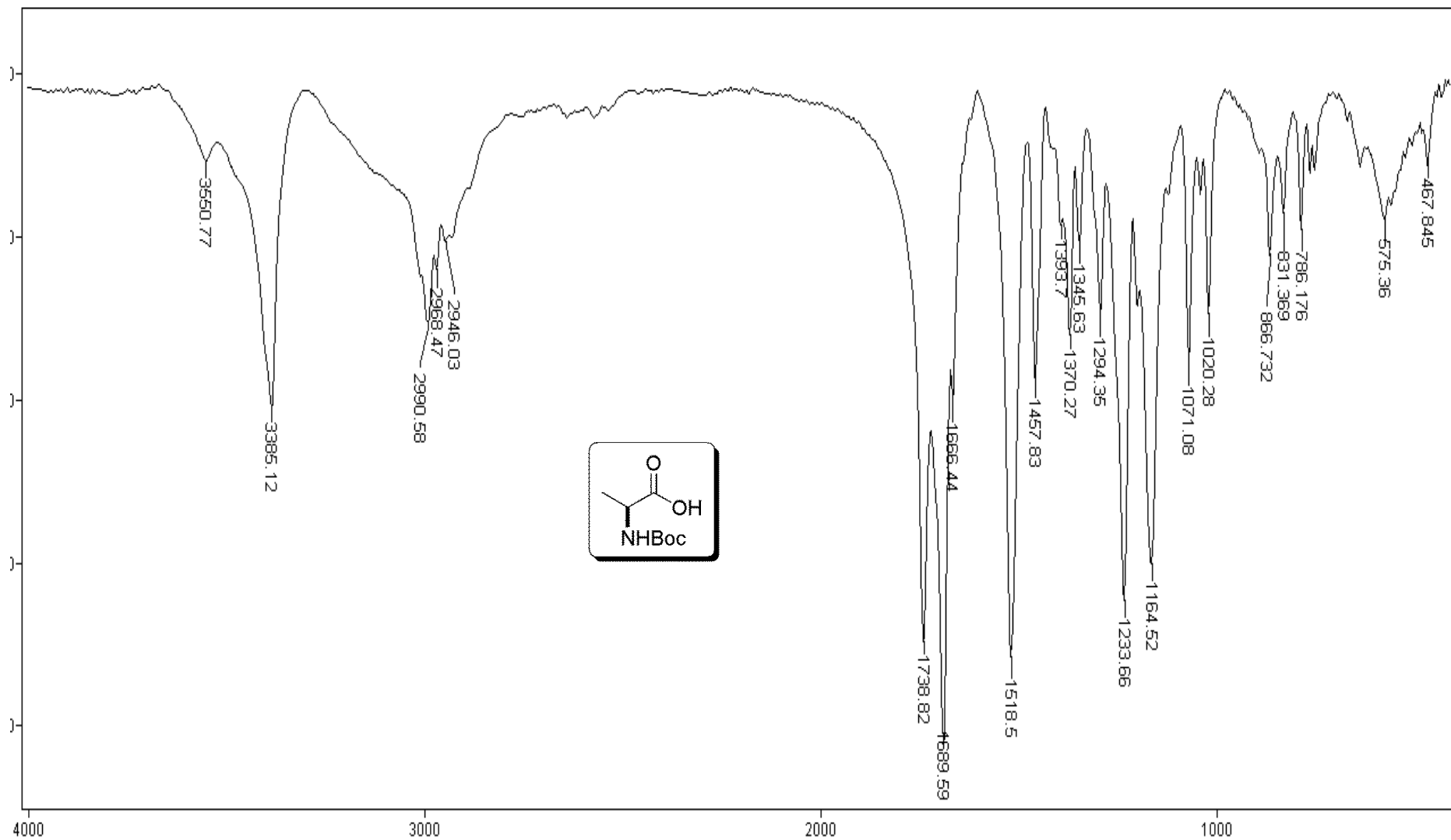
- 1 Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
- 2 Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
- 3 <http://www.chem-station.com/chemglossary/2009/12/-multicomponent-reaction-mcr.html> (acesso em 06/12/2012 as 9h36min).
- 4 Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133.
- 5 Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- 6 Nishiyama, Y.; Katahira, C.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8539.
- 7 Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Oxford, ed Elsevier, **2005**, (a) "ibid"194p; (b) "ibid" 58p; (c) "ibid" 274p.
- 8 Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- 9 Tron, G. C.; Minassi, A.; Appendino, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**. 5541.
- 10 Wang, N.; Yu, X. Q.; Wu, W. X.; Xie, Z. B.; Le, Z. G., *Journal of Biotechnology*, **2014**, *170*, 1.
- 11 Kappe, C. O. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6937
- 12 Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261.
- 13 Yun-tao, L.; Li-li, J., *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2013**, *29*, 710.
- 14 Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.
- 15 Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.
- 16 Lieke, W. *Justus Liebigs Ann.* **1859**, *112*, 316.
- 17 Meyer, E. *J. Prakt. Chem.* **1866**, 147.
- 18 Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289.
- 19 Hofmann, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114.
- 20 Hofmann, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 766.
- 21 Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702.
- 22 Weber, W.; Gokel, G.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.
- 23 Appel, R.; Kleistück, R.; Ziehn, K. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 143.
- 24 Schöllkopf, U. *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 351.
- 25 Barton, D.; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J.; Llobera, A.; Porter, A.; Zard, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3343.
- 26 Gassman, P.; Guggenheim, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5849.
- 27 O'Neil, I.; Baldwin, J. *Synlett.* **1990**, 603.
- 28 Kitano, Y.; Chiba, K.; tada, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1911.

- 29 Guchhait, S.; Priyadarshani, G.; Chaudhary, V.; Seladiya, D.; Shah, T.; Bhogayta, N. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10867.
- 30 Hagedom, I.; Tonjes, H. *Pharmazie* **1957**, *12*, 567.
- 31 Scheuer, P. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 433.
- 32 http://forces.si.edu/soils/04_00_20.html (acessada em 02/07/2013 as 14h) e <http://cienciahoje.uol.com.br/revista-ch/2011/286/imagens/quandoosmicrorganismos02.jpg/view> (acessada em 02/12/2013 as 20h)
- 33 Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126.
- 34 Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- 35 Berkel, S. S. van; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543.
- 36 Sayuri Cristina Santos Takada, Estudo da Reação de Passerini em Solventes Alternativos, *Dissertação de Mestrado*, Universidade de Brasília, Dezembro, **2006**.
- 37 Hafez, E.; Al-Mousawi, S.; Moustafa, M.; Sadek, K.; Elnagdi, M. *Green Chem. Lett. Reviews* **2013**, *3*, 189.
- 38 Gallo, E.; Gellman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9774.
- 39 Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, ed. Elsevier, **2005**, 330p.
- 40 Koszelewski, D.; Szymanski, W.; Krysiak, J.; Ostaszewski, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1120.
- 41 Barreto, A. F.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462.
- 42 Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Poulain, R.; Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 306.
- 43 Biju, A. T.; Roy, T.; Yetra, S. R.; Kaicharla, T. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1608.
- 44 Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1235.
- 45 Nguansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495.
- 46 Sela, T.; Vigalok, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2407
- 47 Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, S.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644
- 48 Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969.
- 49 Moran, E. J.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3807.

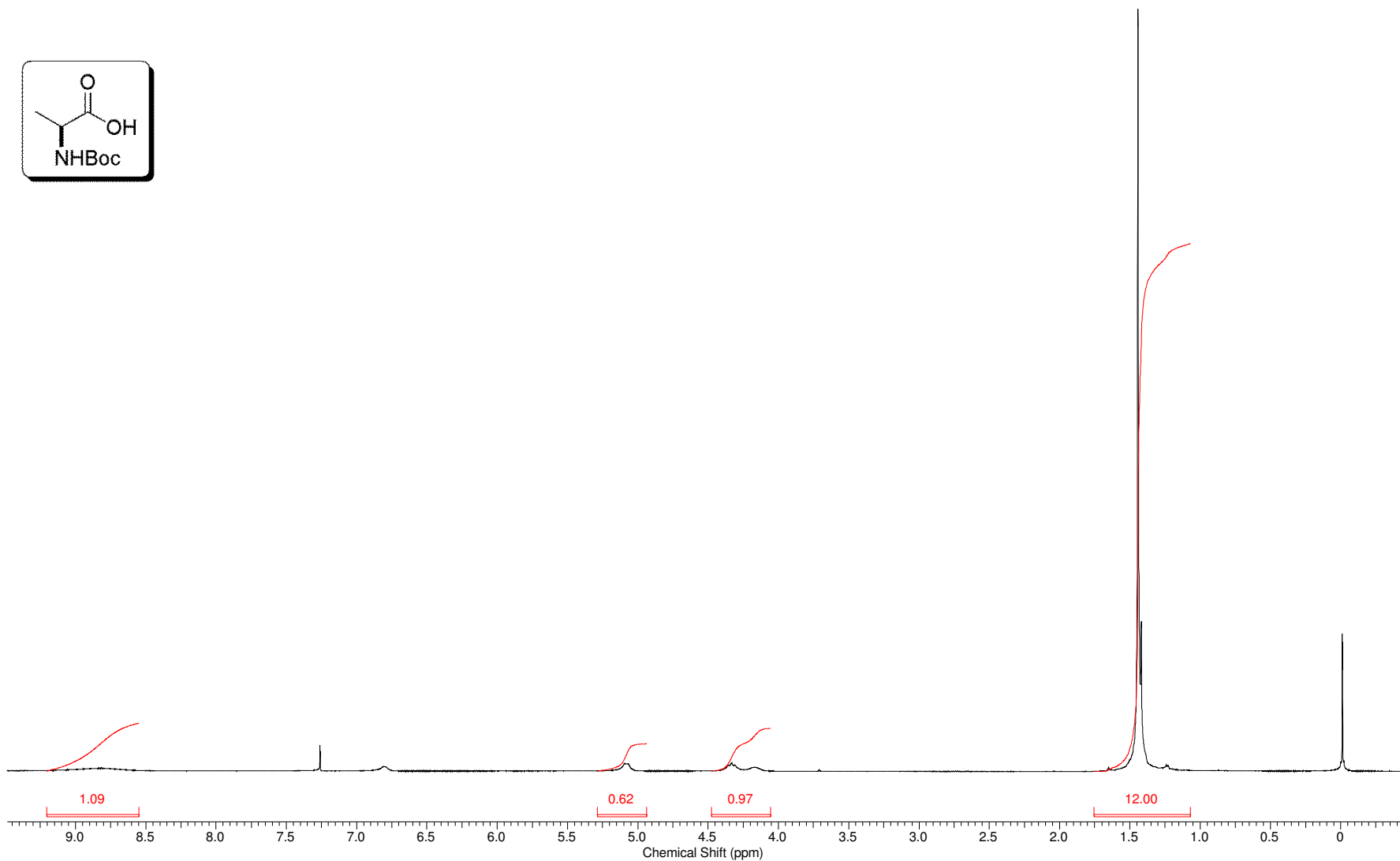
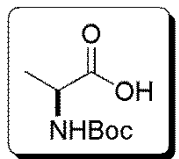
- 50 Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4021.
- 51 Semple, J. E.; Owens, T. D.; Nguyen, K.; Levy, O. E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2769.
- 52 Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 985.
- 53 Berlozecki, S.; Szymanski, W.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9780.
- 54 Krishna, P. R.; Dayaker, G.; Reddy, P. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5977.
- 55 Beasley, B. O.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2951.
- 56 Burkhard, J. A.; Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Muller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9052.
- 57 Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 388.
- 58 Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4231.
- 59 Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, d.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3281.
- 60 Milenna Milhomem Sena, 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, Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, julho, **2012**.
- 61 Giorgioni, G.; Caudi, F.; Ruggieri, S.; Ricciutelli, M.; Palmieri, G. F.; Stefano, A.; Sozio, P.; Cerasa, L. S.; Chiavarolli, A.; ferrante, C.; Orlando, C.; Glennon, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1834.
- 62 You, J.; Wróblewski, A. E.; Verkade, J.G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7877.
- 63 Caplar, V.; Zinic, M.; Pozzo, J. -L.; Fages, F.; Gundert, G. M.; Vögtle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4048.
- 64 Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Chernichenko, K. Y.; Sokolova, N. V.; Balenkova, E. S. *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 245.
- 65 Wender Alves da Silva, "Dissertação de Mestrado", Universidade de Brasília, agosto, **2004**.
- 66 Saravanan, P.; Bisai, A.; Baktharaman, S.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 4693.
- 67 Jakubke, H. D.; Cleben, C.; Berger, E.; Neubert, K. *Tetrahedron Letters.* **1978**, 17, 1497.

- 68 Miyazawa, T.; Otomatsu, T.; Fukui, Y.; Yamada, T.; Kuwata, S. *Chem. Commun.* **1988**, 419.
- 69 Li, B.; Berliner, M.; Buzon, R.; Chiu, C. K.-F.; Colgan, S. T.; Kaneko, T.; Keene, N.; Kissel, W.; Le, T.; Leeman, K. R.; Marquez, B.; Morris, R.; Newell, L.; Wunderwald, S.; Witt, M.; Weaver, J.; Zhang, Z.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9045.

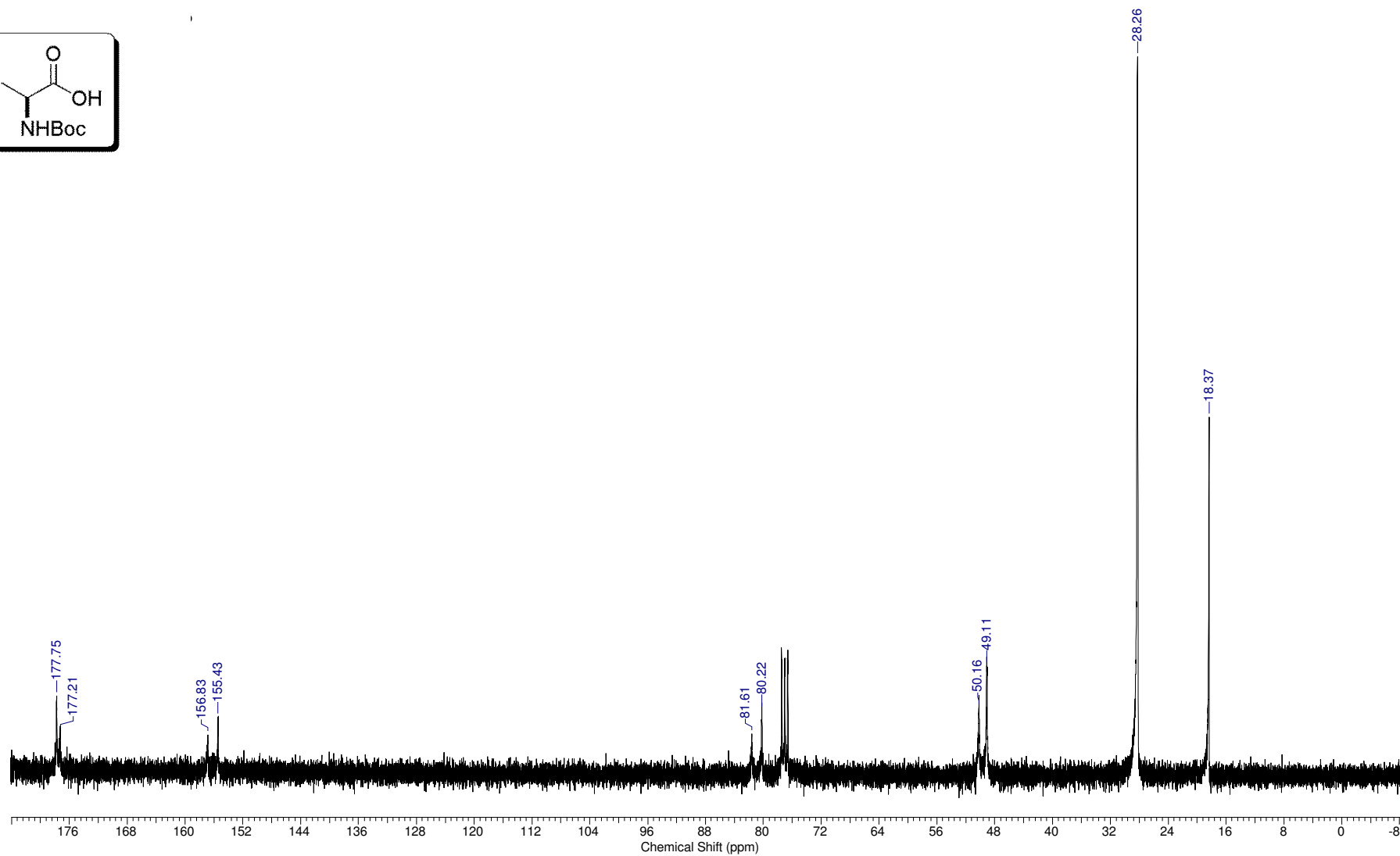
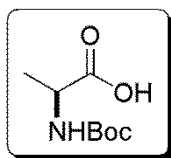
- Anexos -



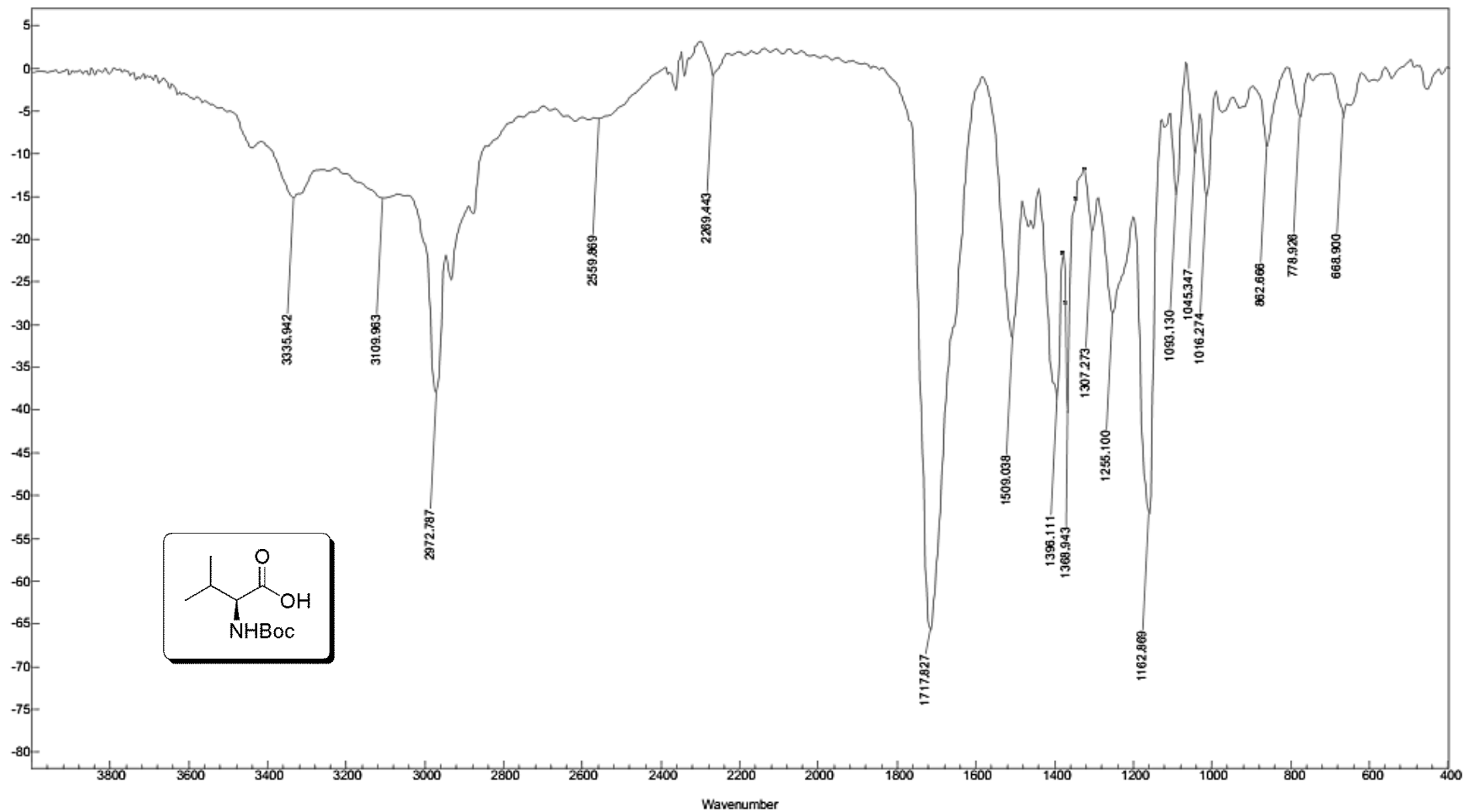
Espectro E – 1.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 75



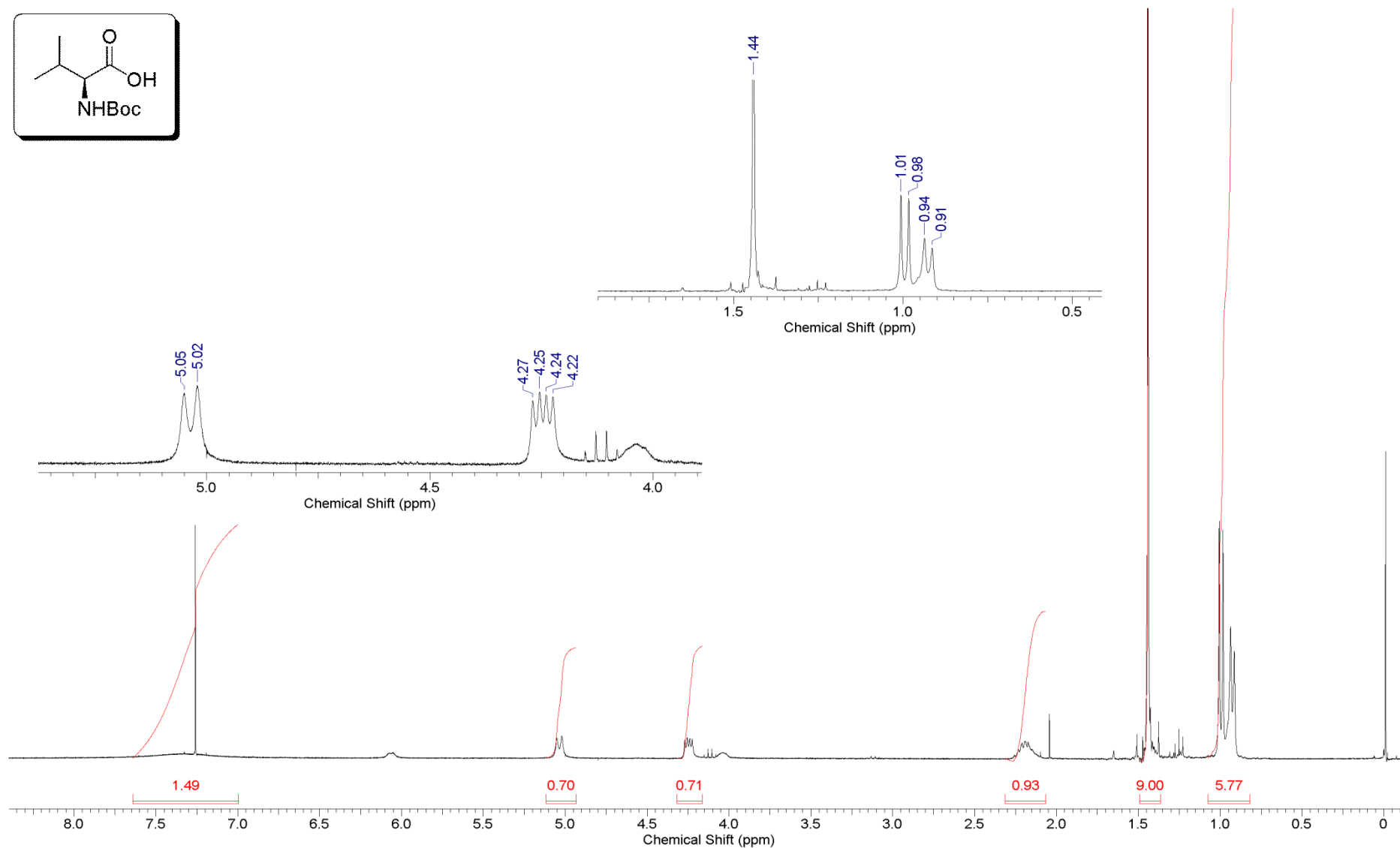
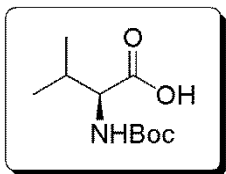
Espectro E – 1.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 75



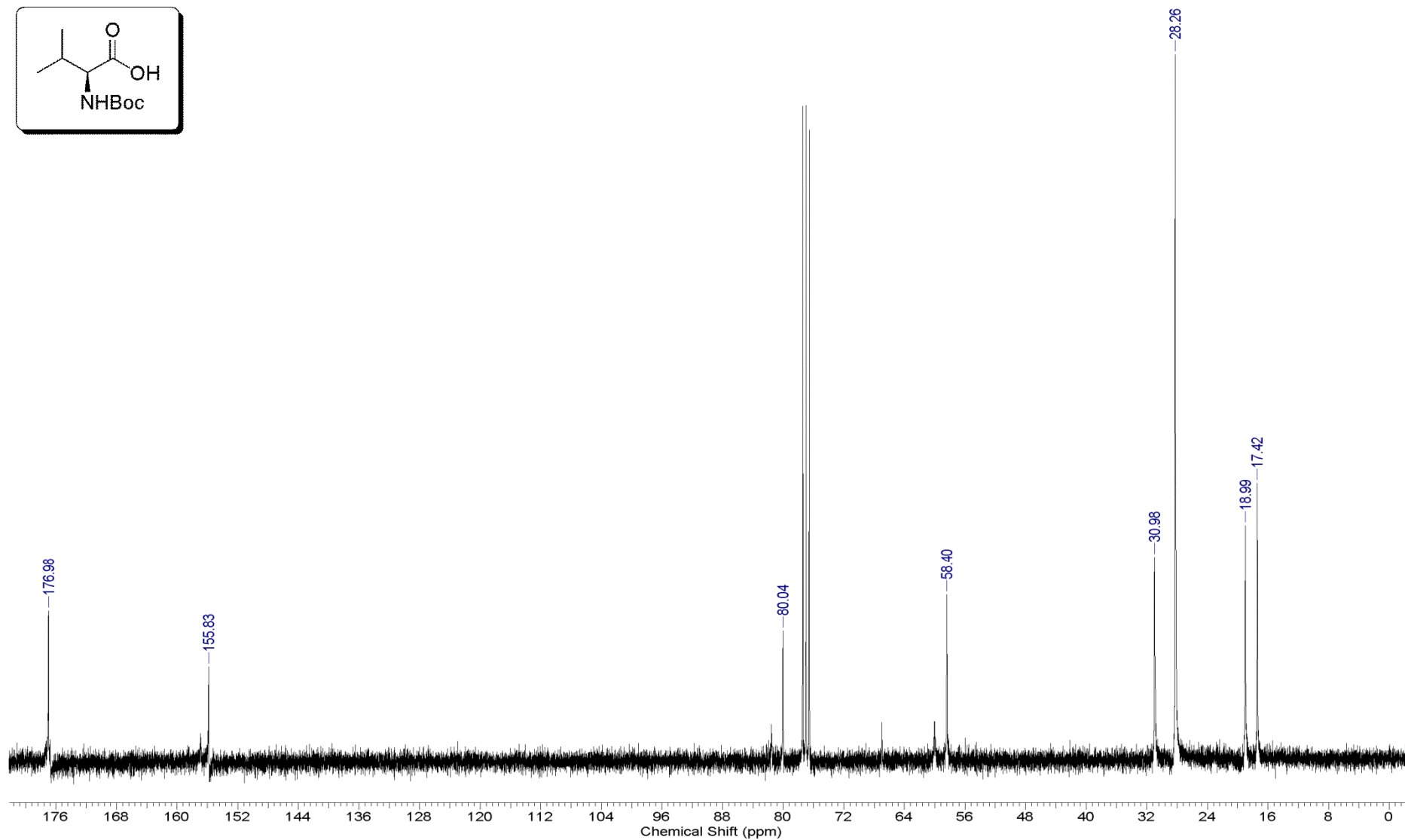
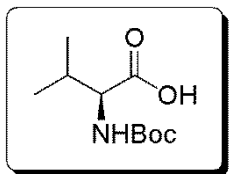
Espectro E – 1.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 75



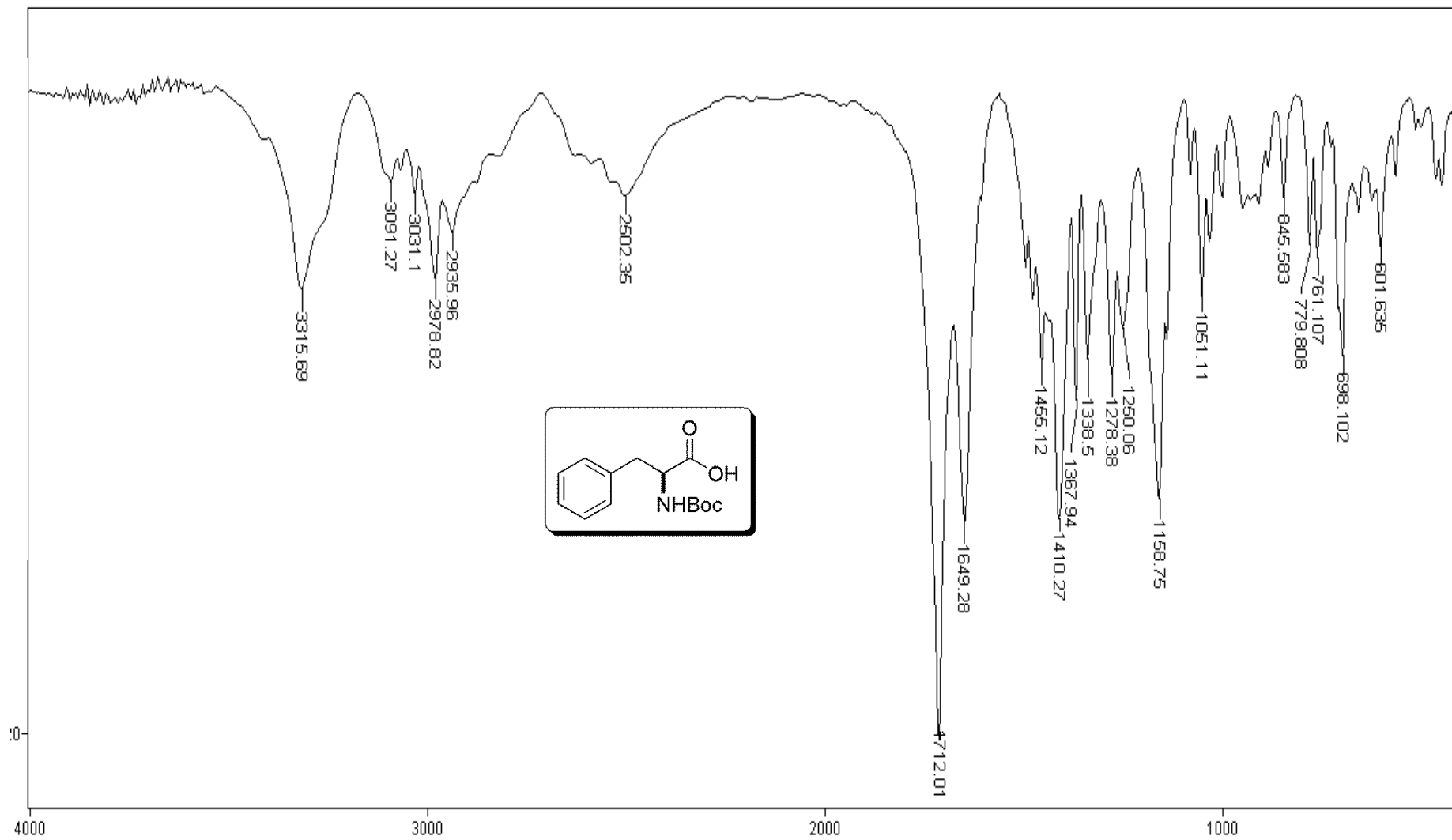
Espectro E – 2.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 76



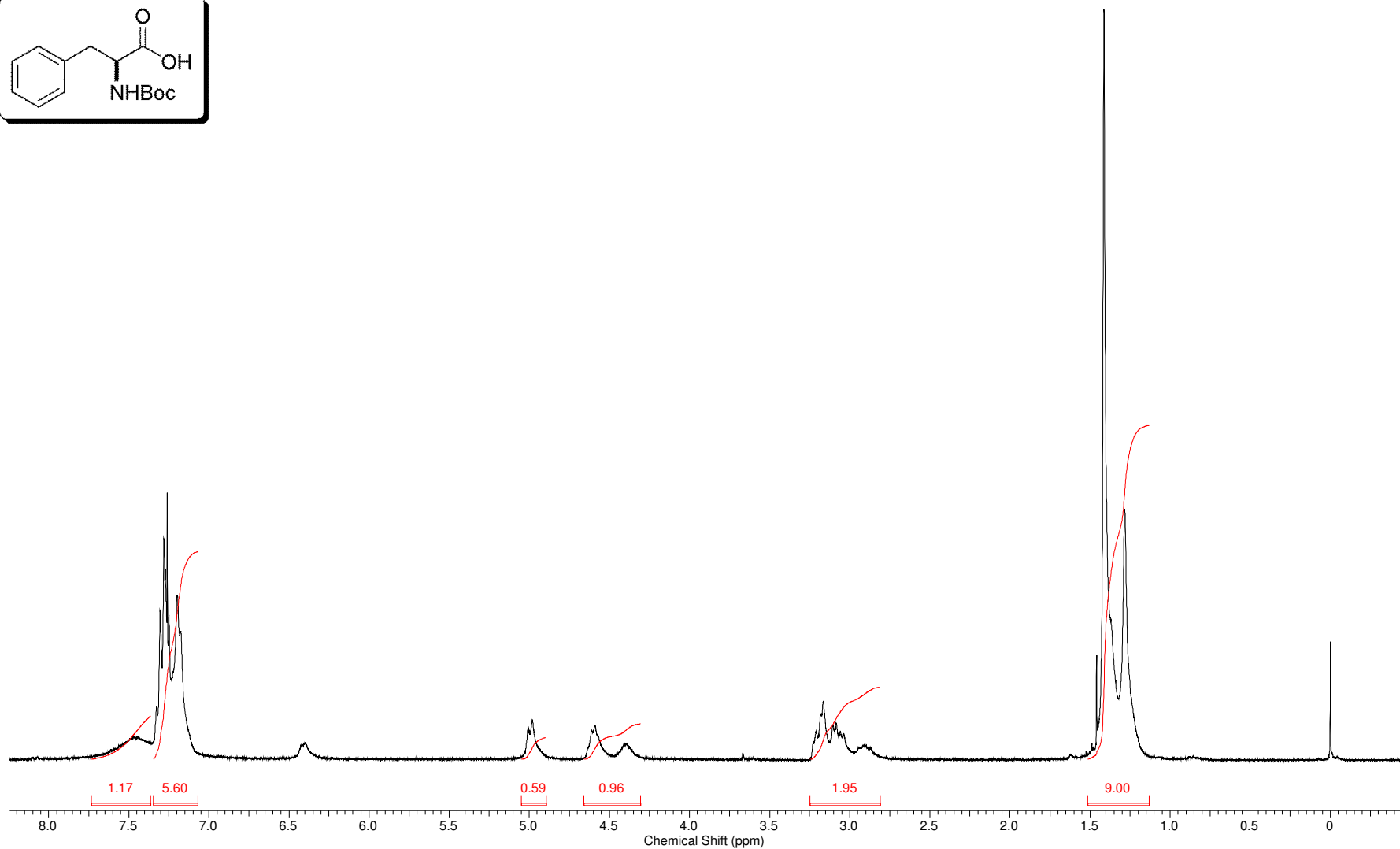
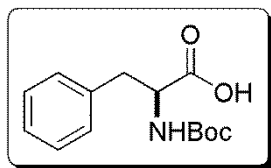
Espectro E – 2.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 76



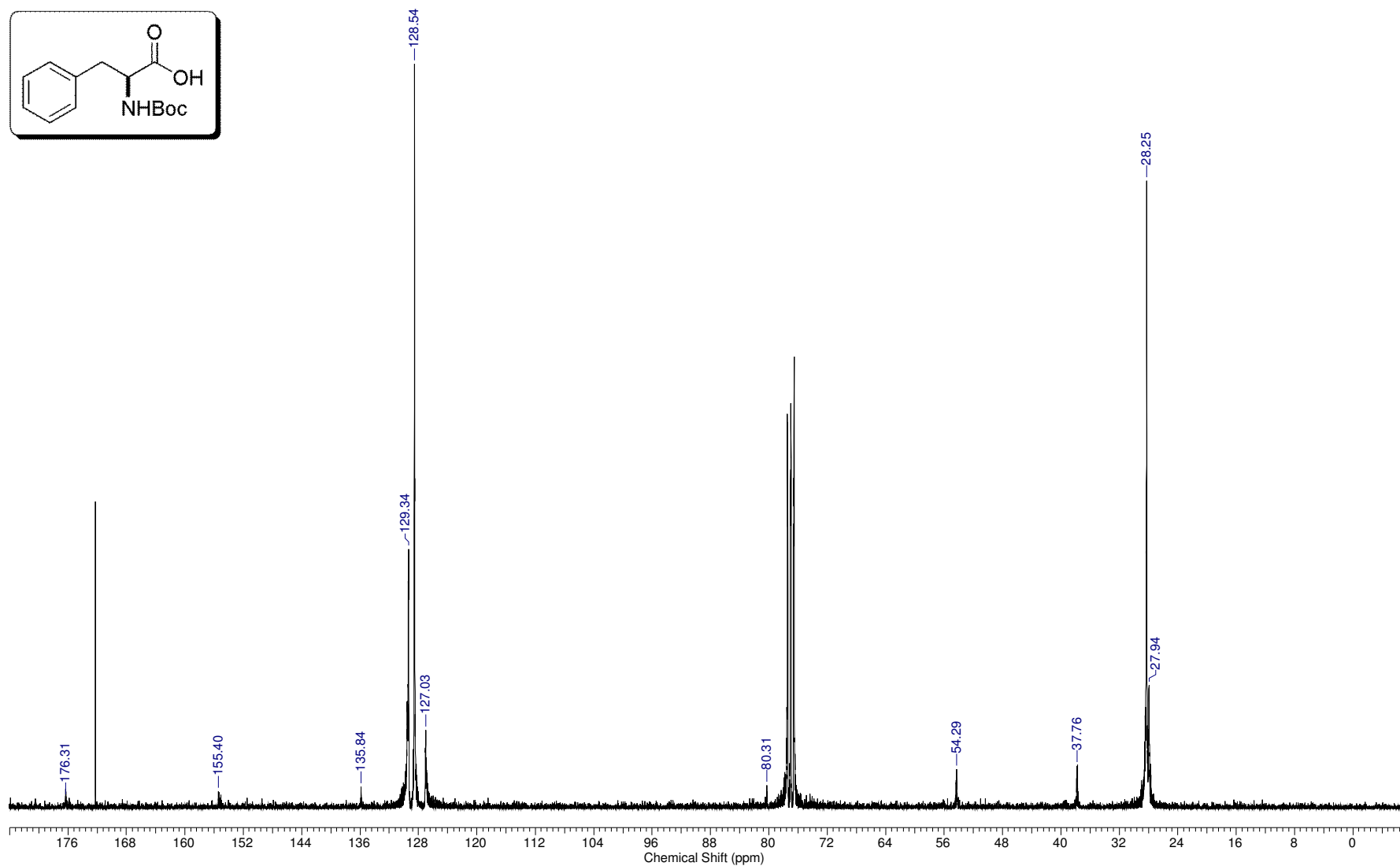
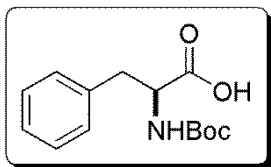
Espectro E – 2.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 76



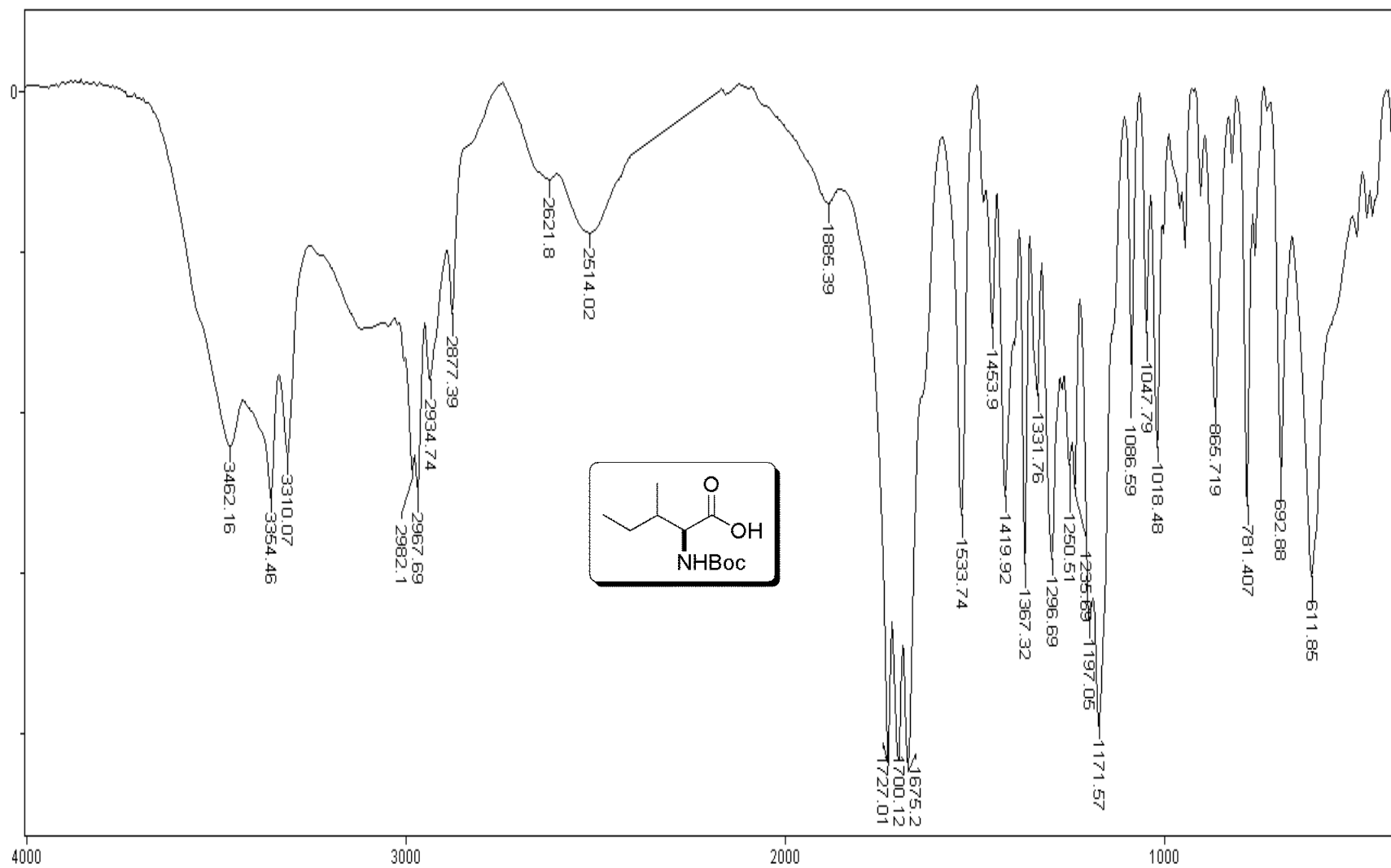
Espectro E – 3.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 77



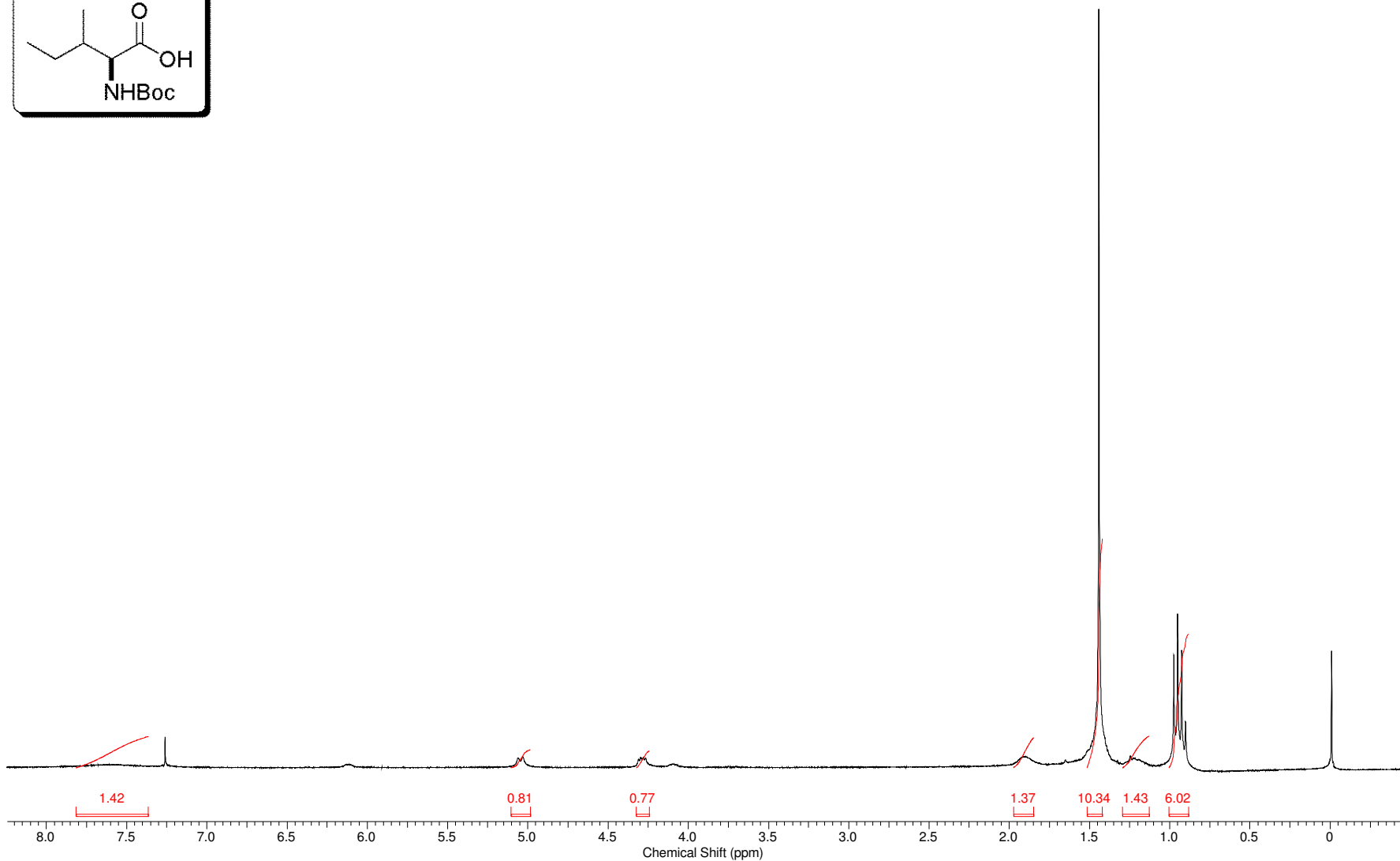
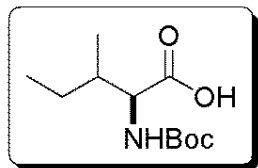
Espectro E – 3.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 77



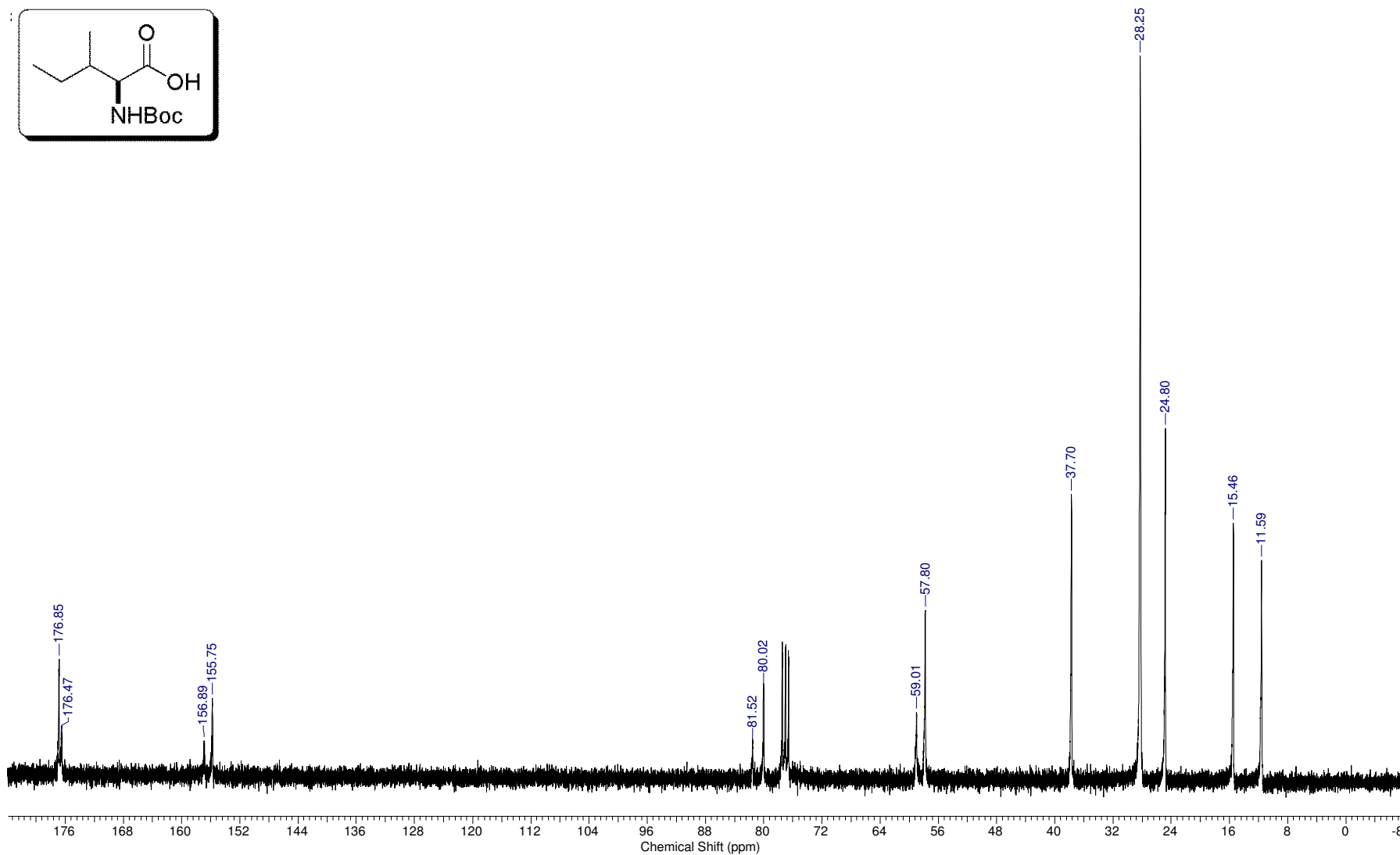
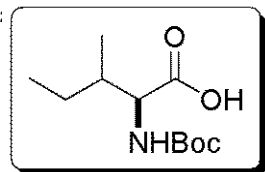
Espectro E – 3.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 77



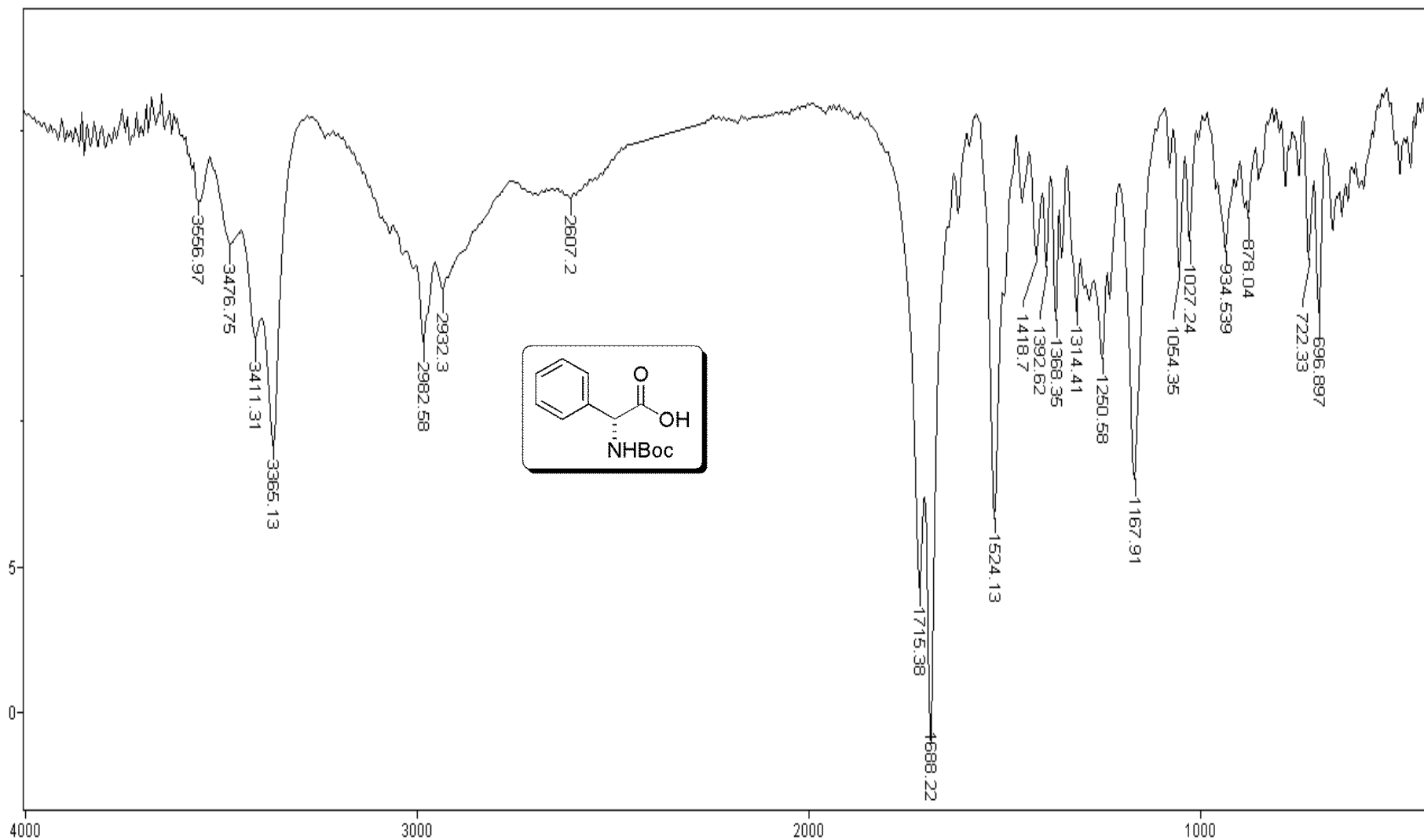
Espectro E – 4.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 78



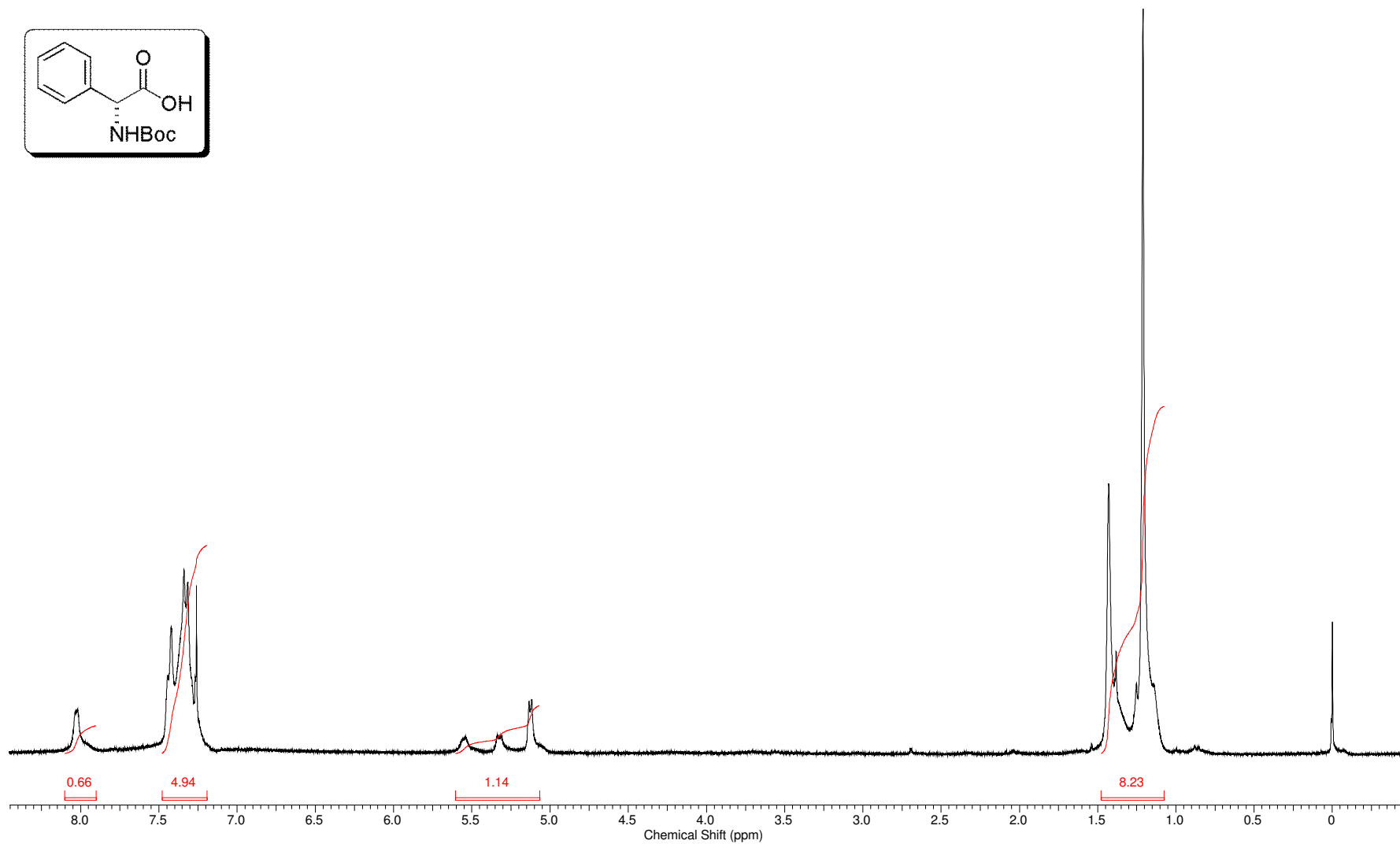
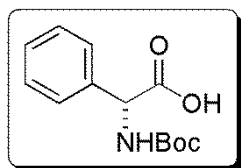
Espectro E – 4.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 78



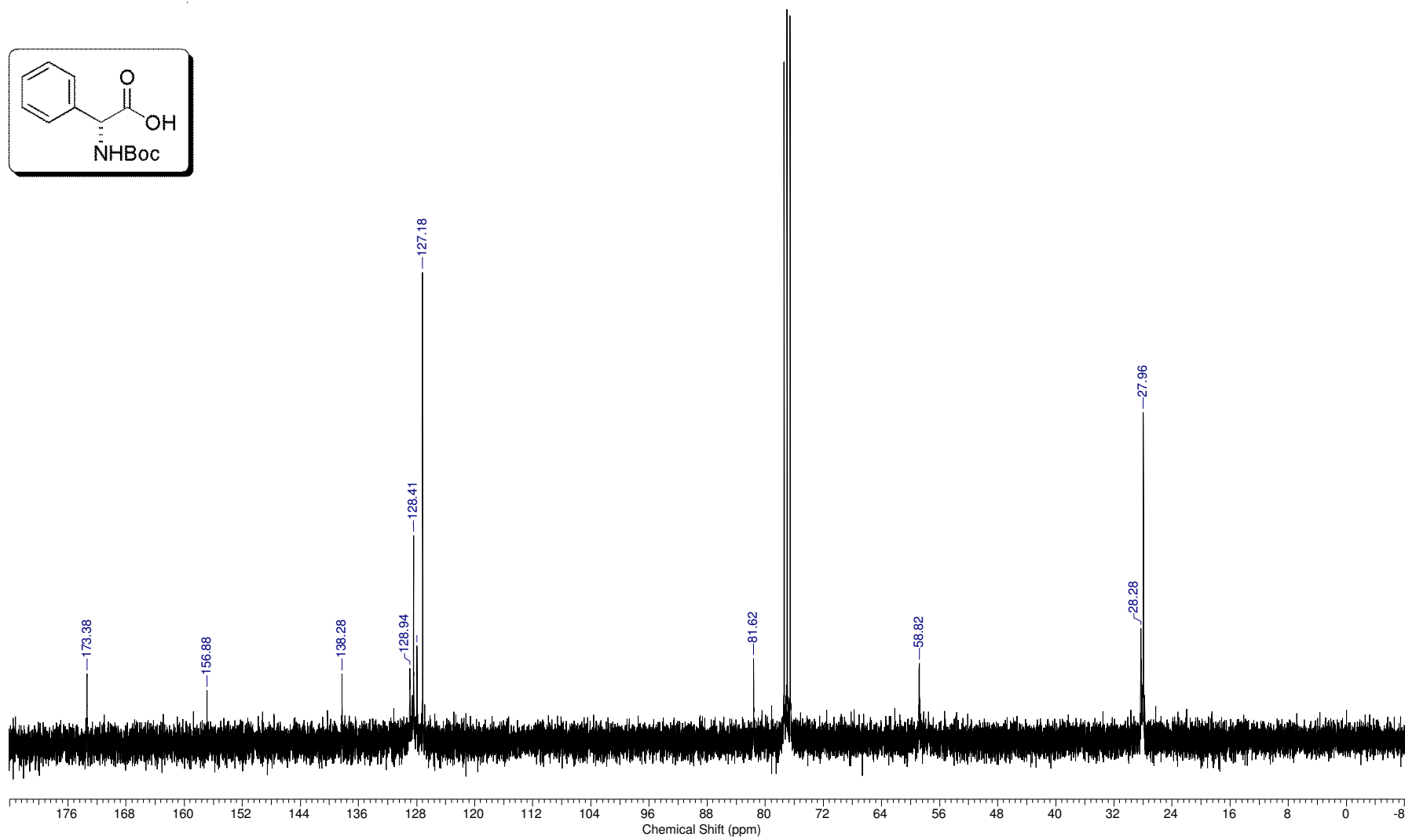
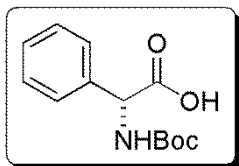
Espectro E – 4.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 78



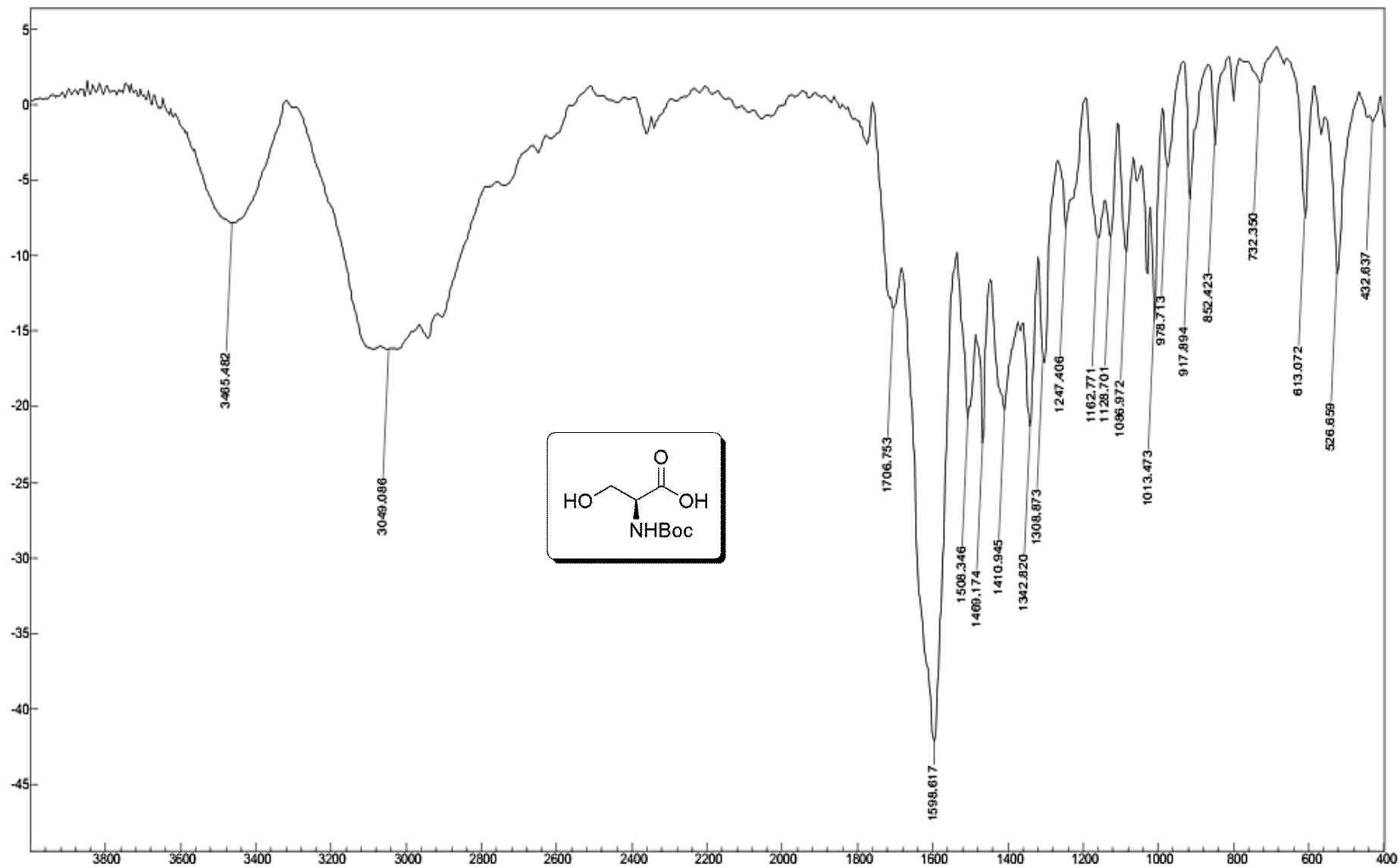
Espectro E – 5.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 79



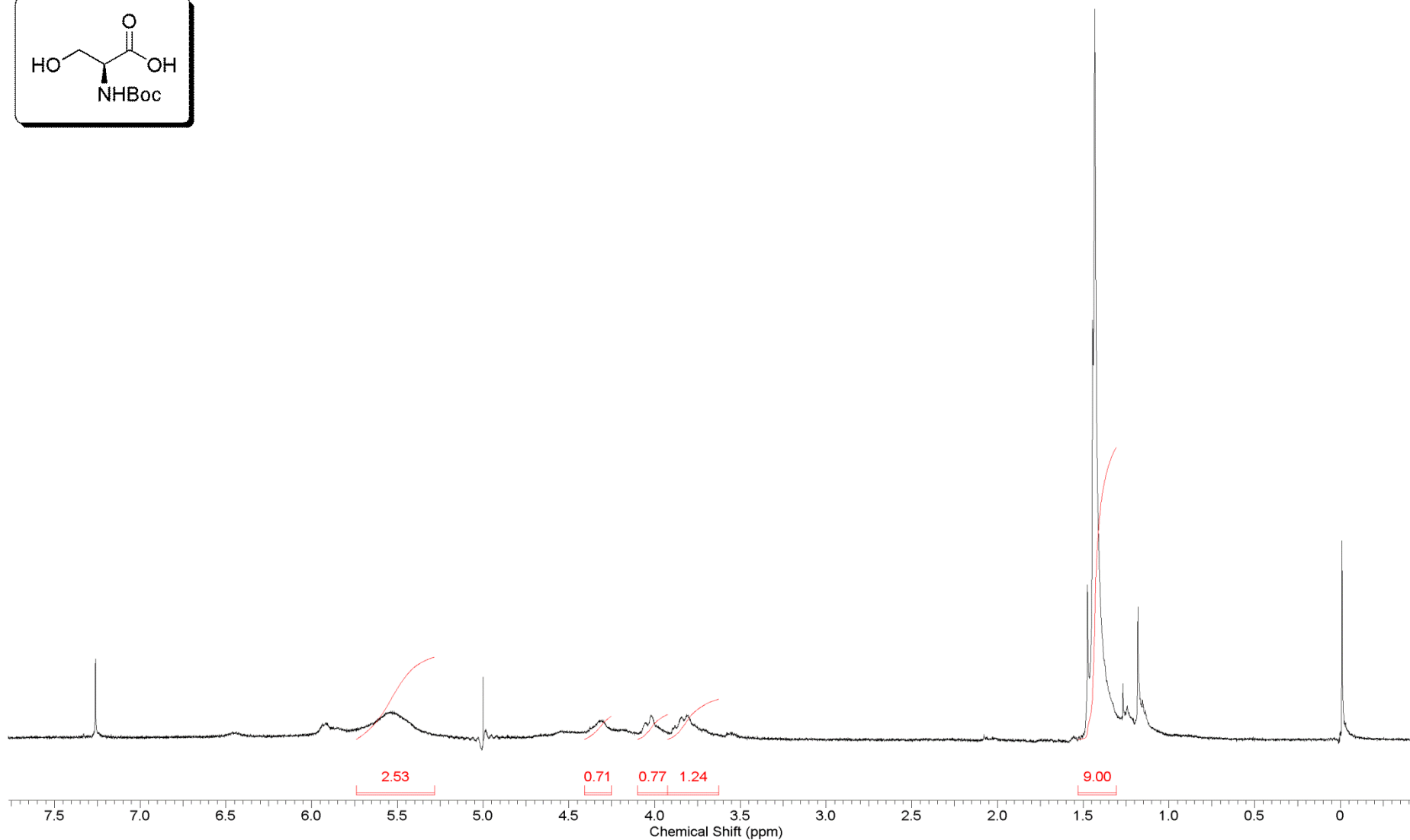
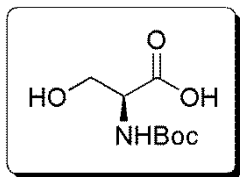
Espectro E – 5.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 79



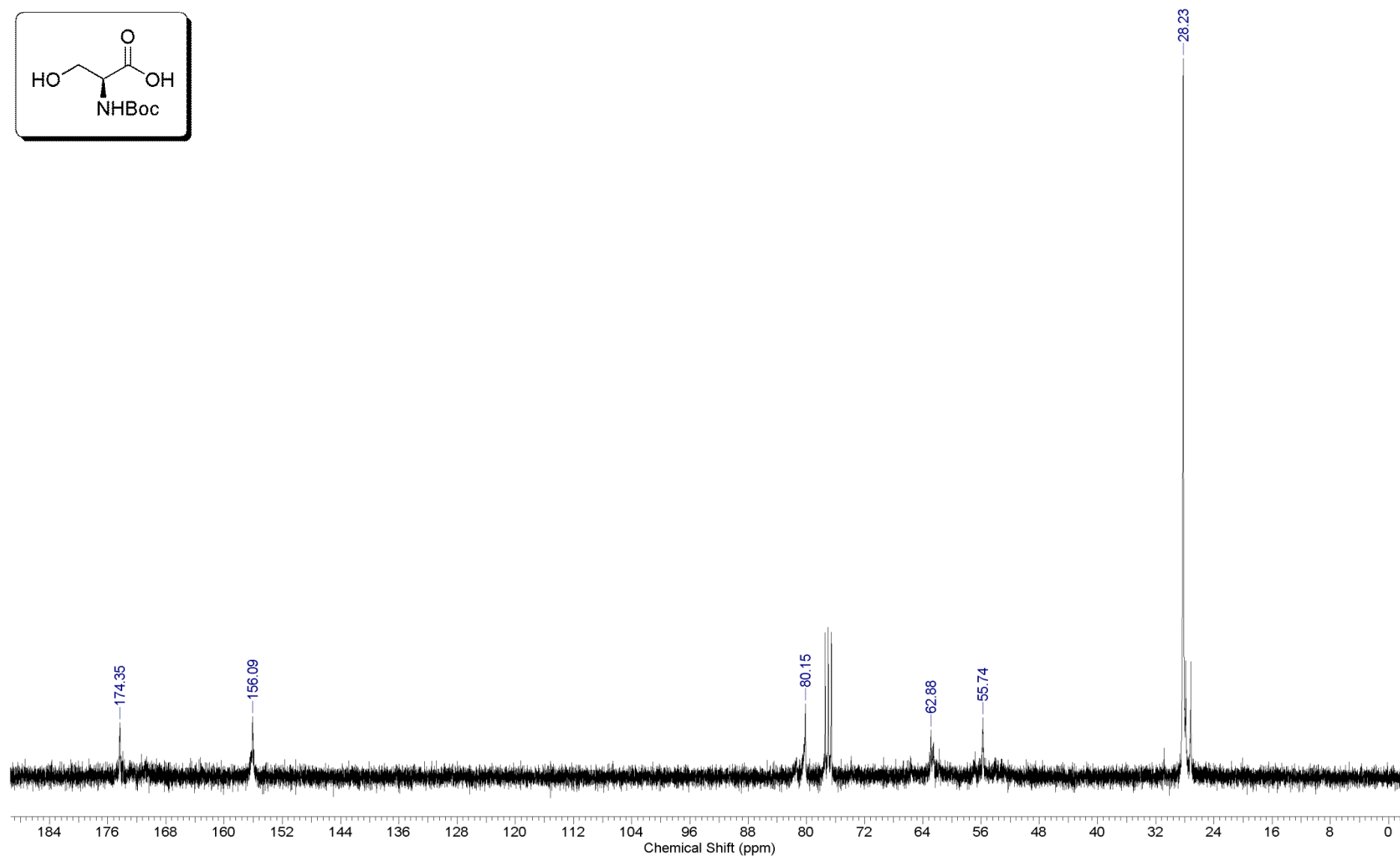
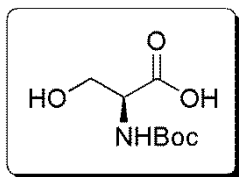
Espectro E – 5.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 79



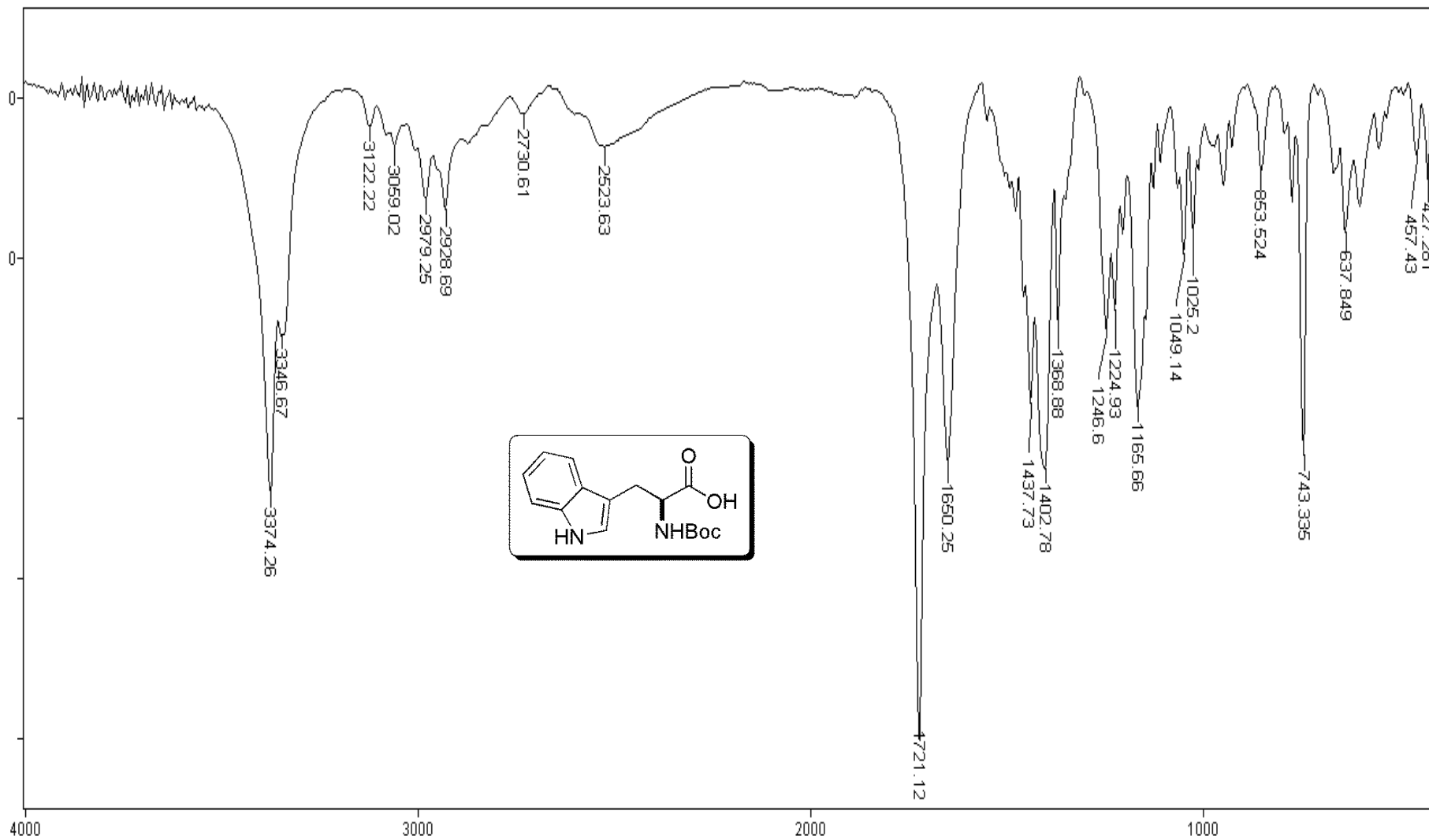
Espectro E – 6.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 80



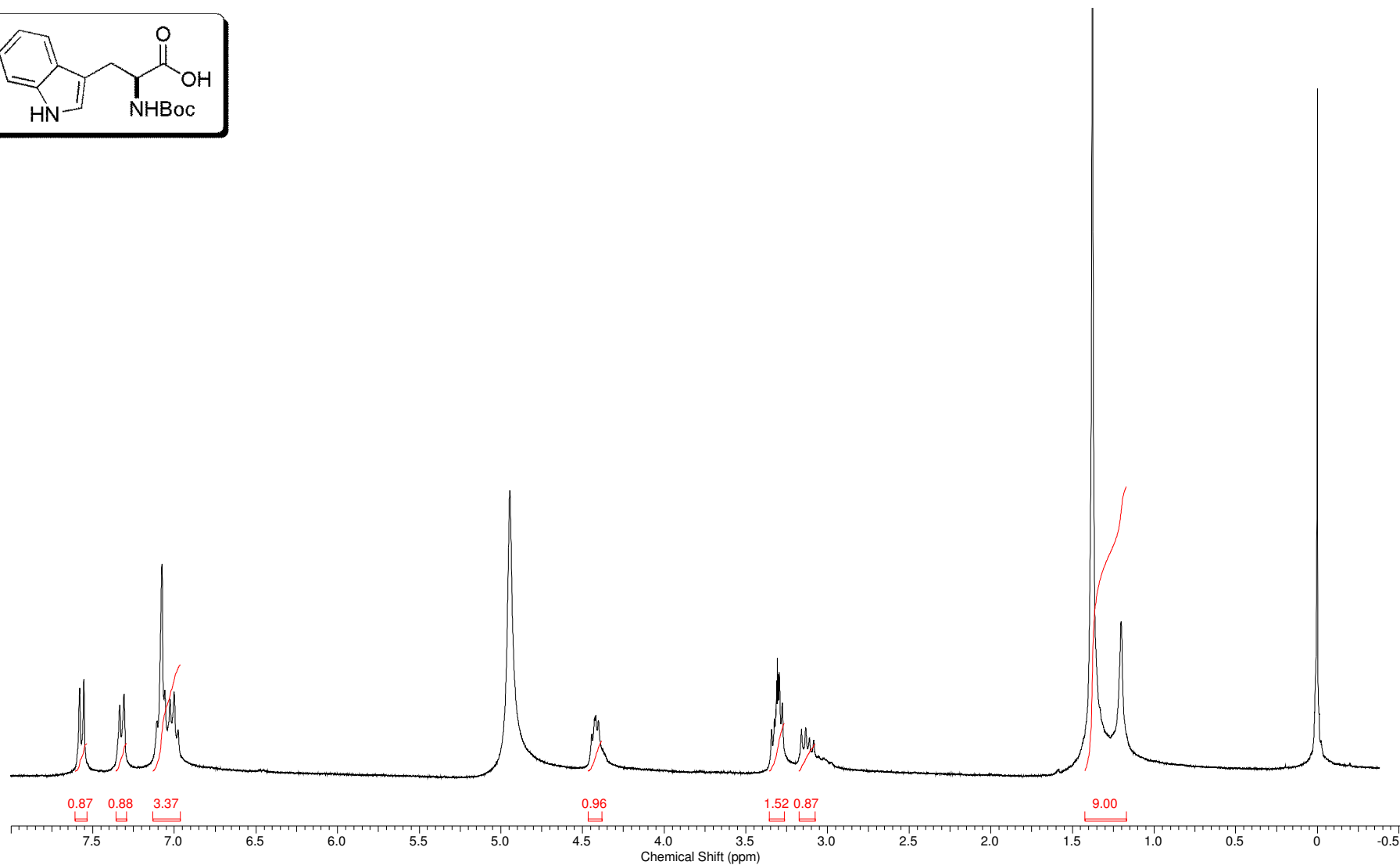
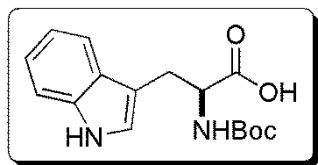
Espectro E – 6.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 80



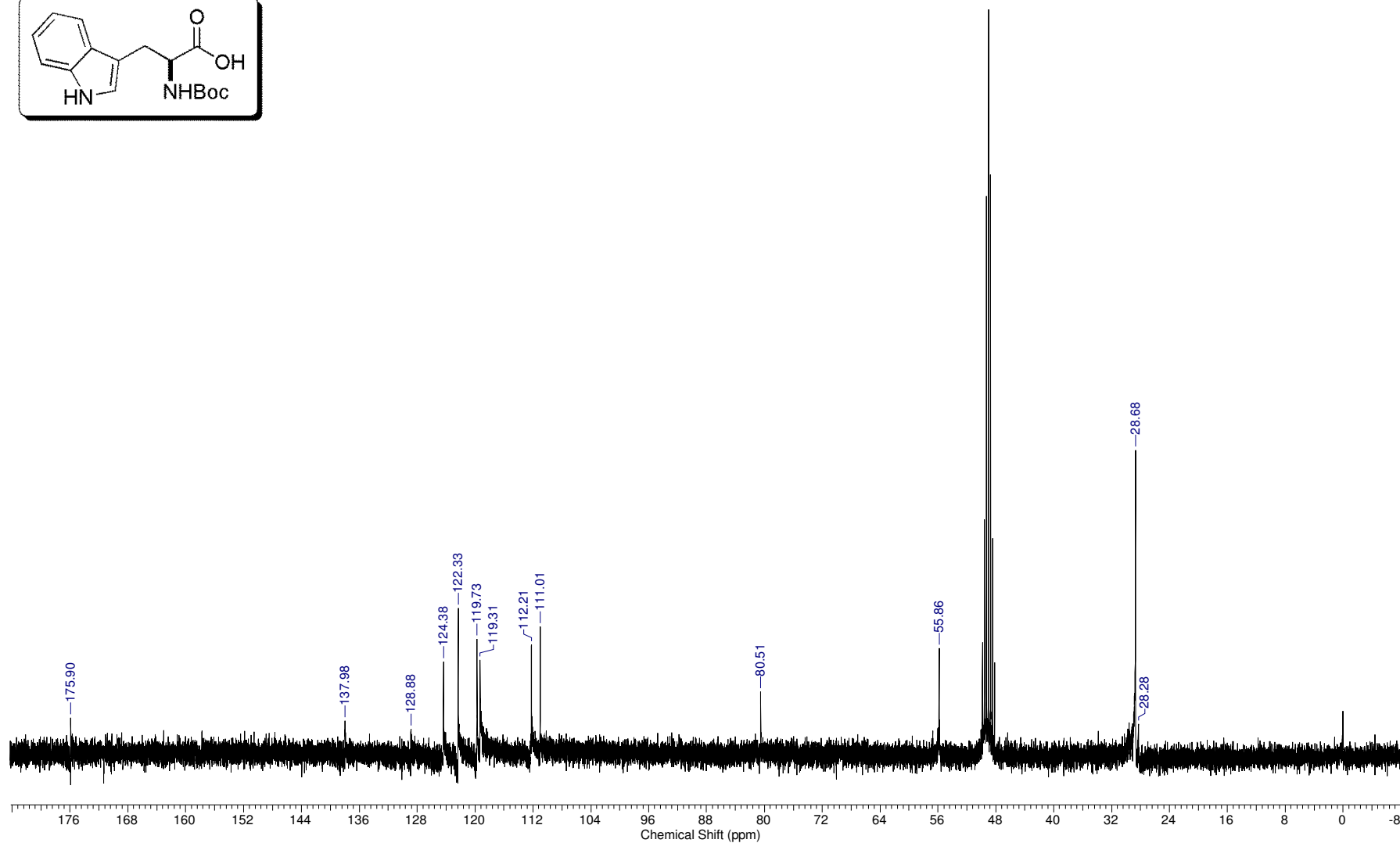
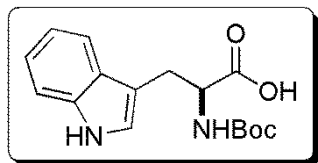
Espectro E – 6.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 80



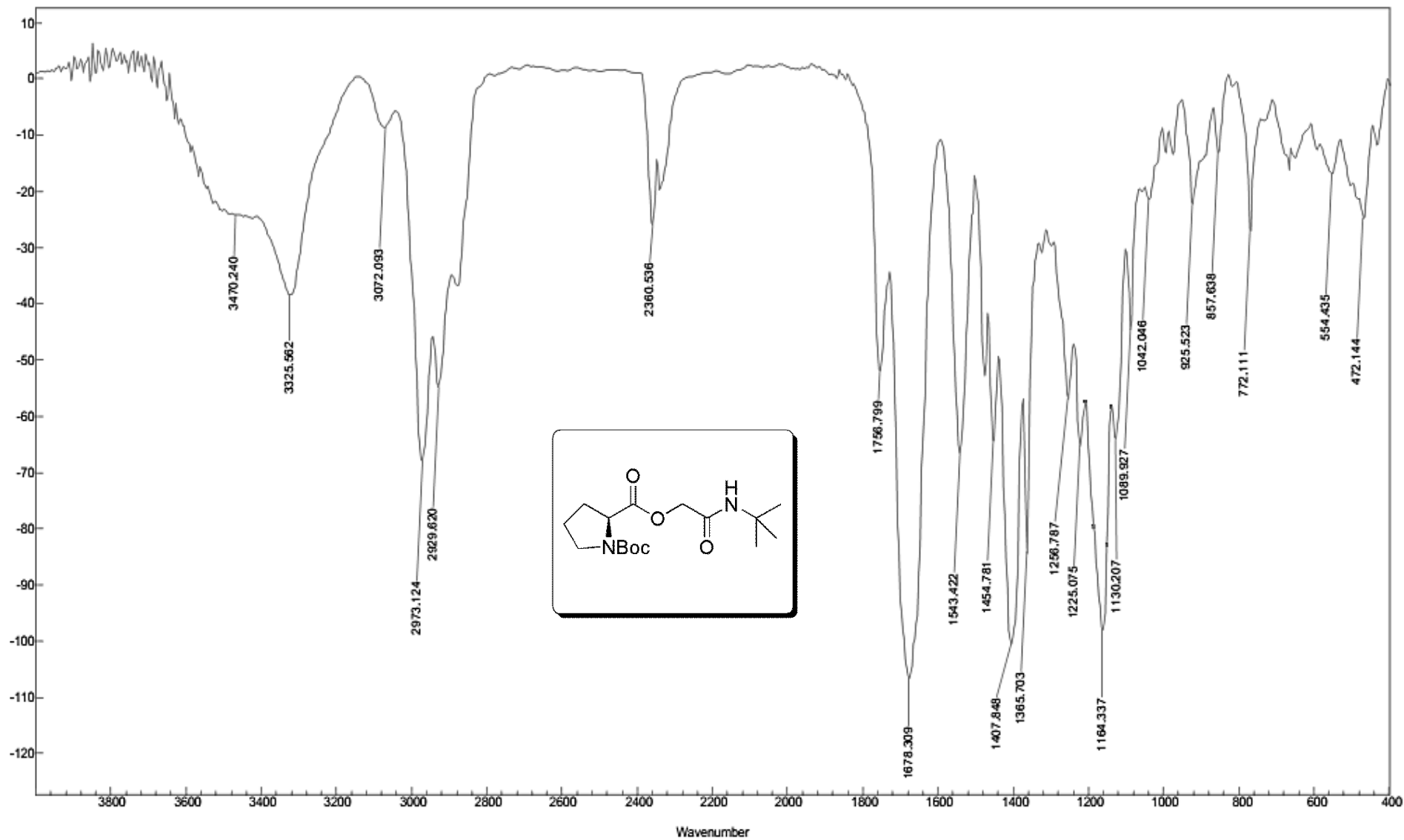
Espectro E – 7.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 81



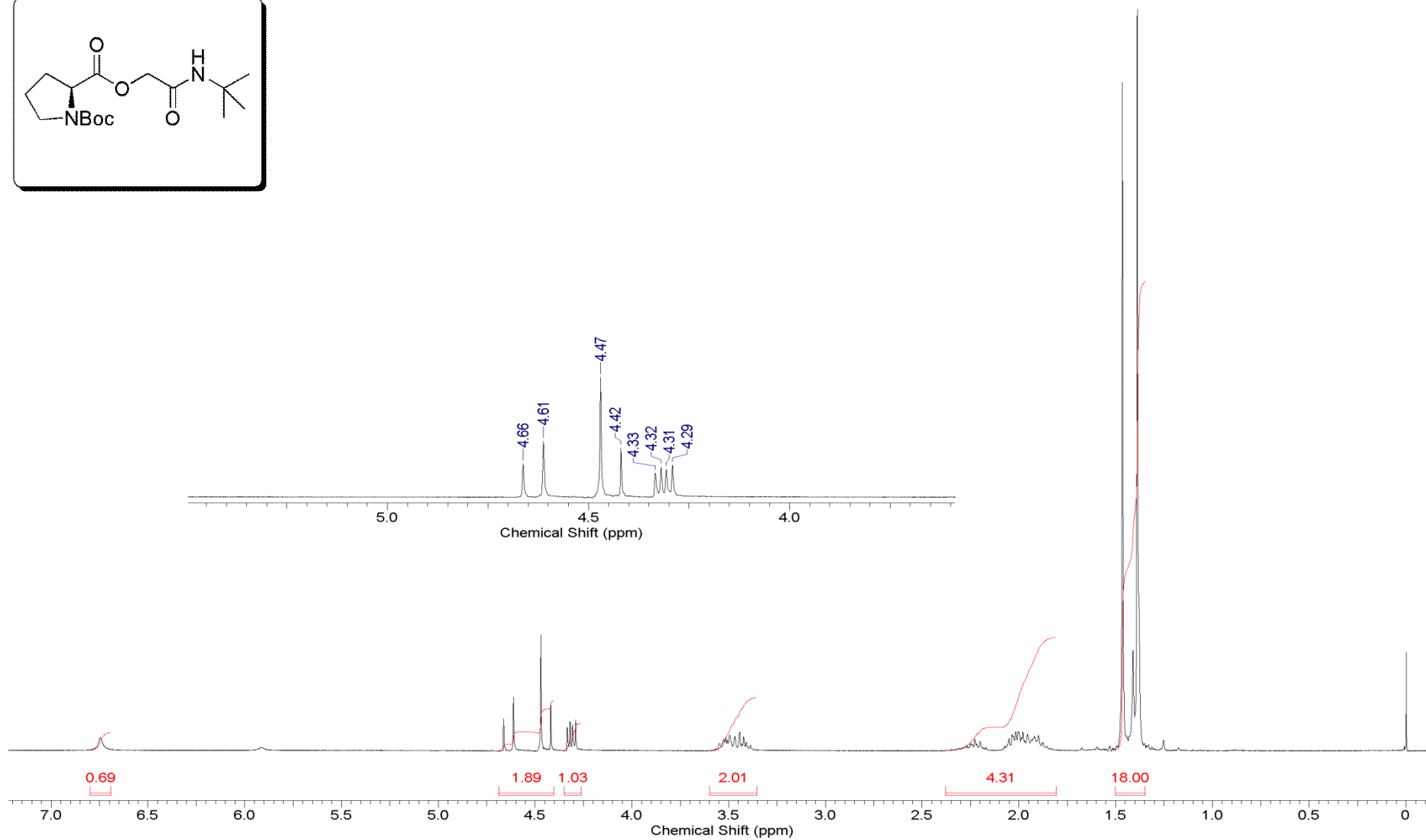
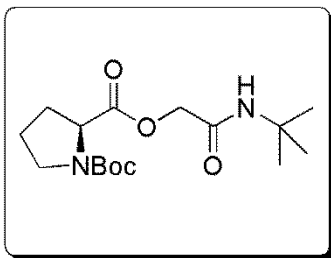
Espectro E – 7.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CD₃OD) – Composto 81



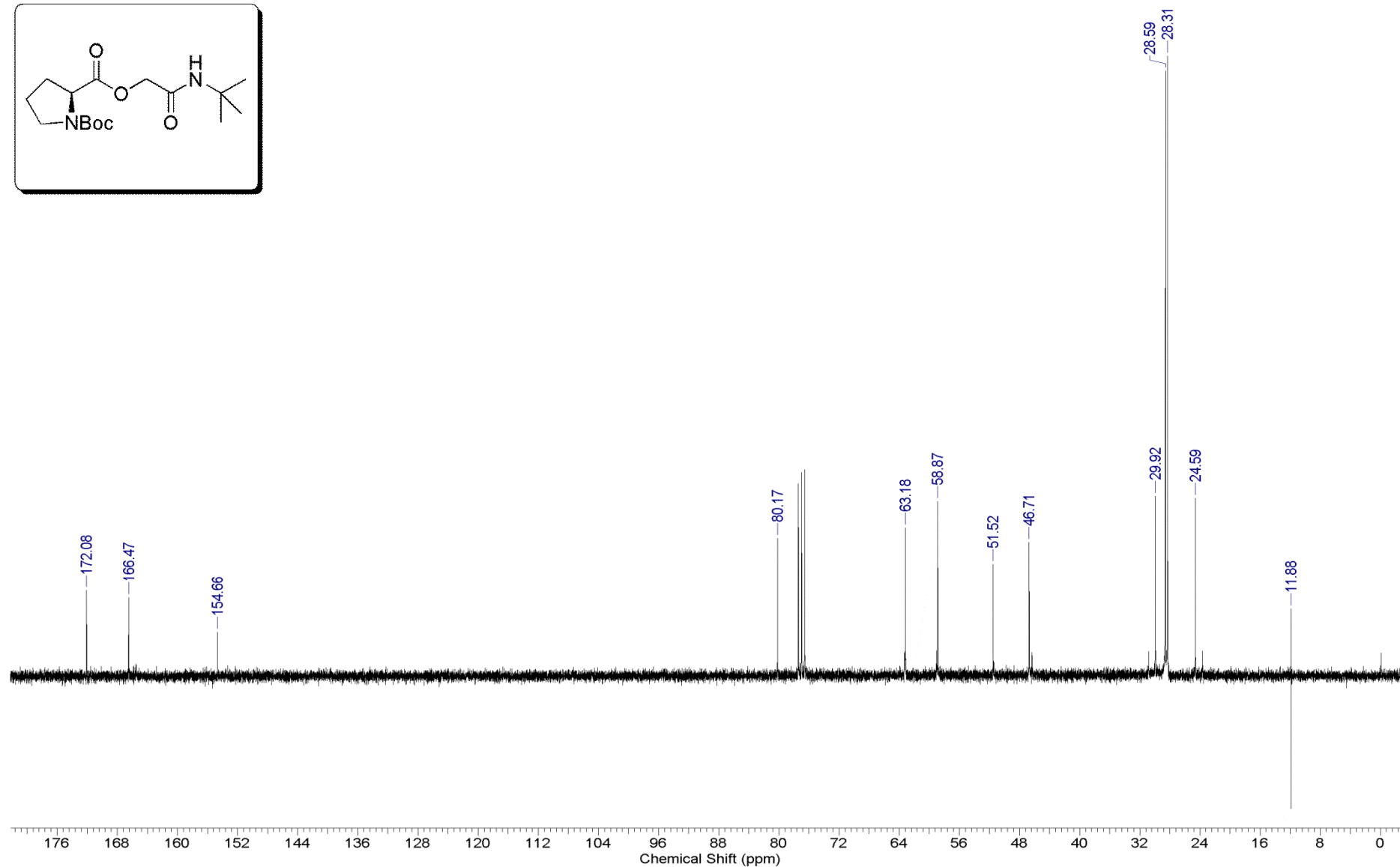
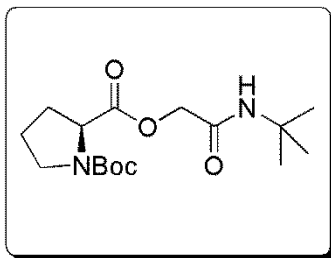
Espectro E – 7.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CD_3OD) – Composto 81



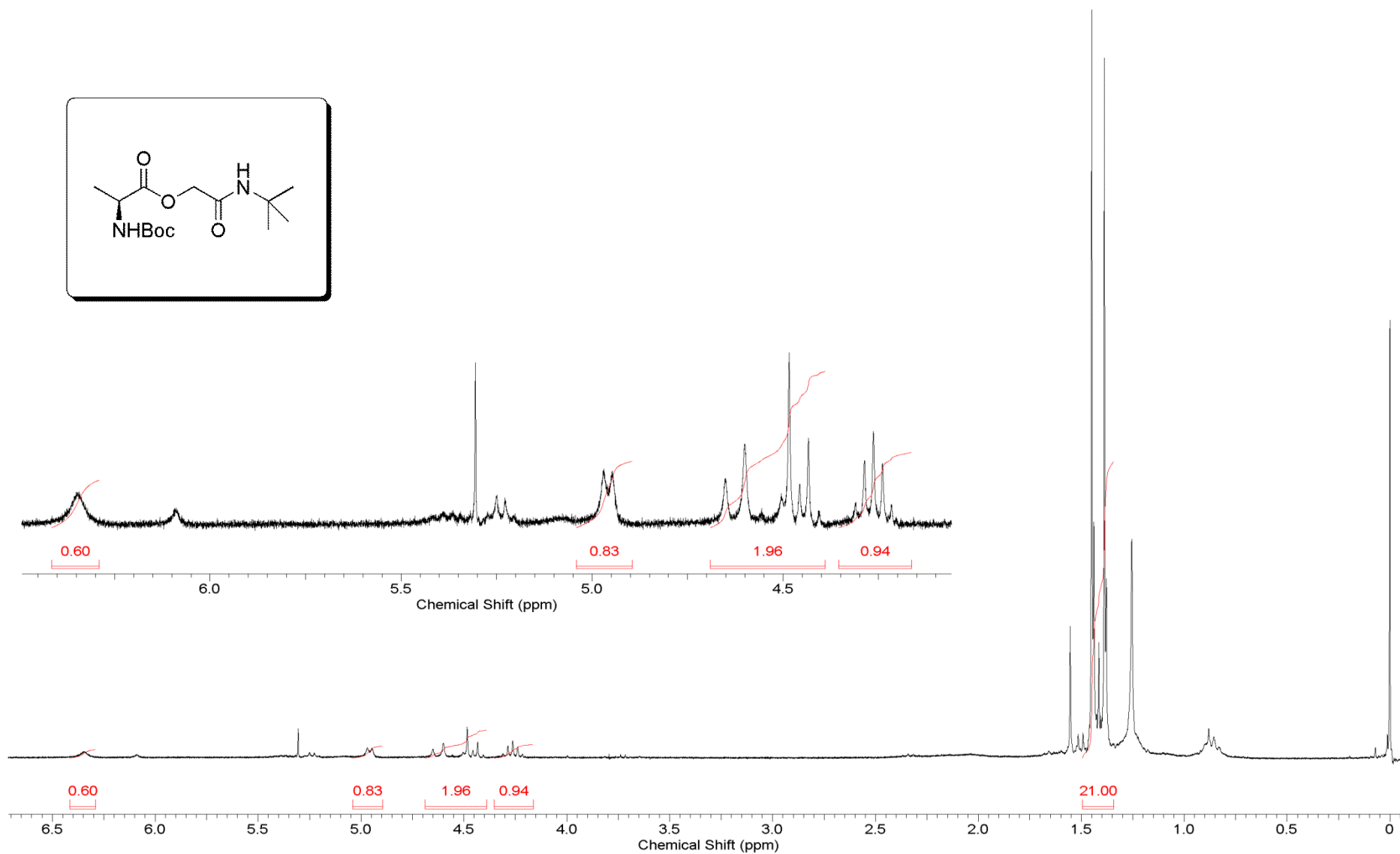
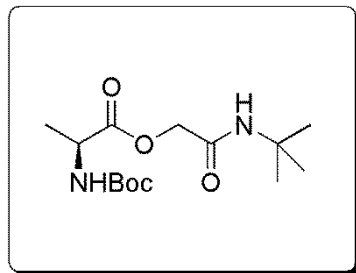
Espectro E – 8.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 82



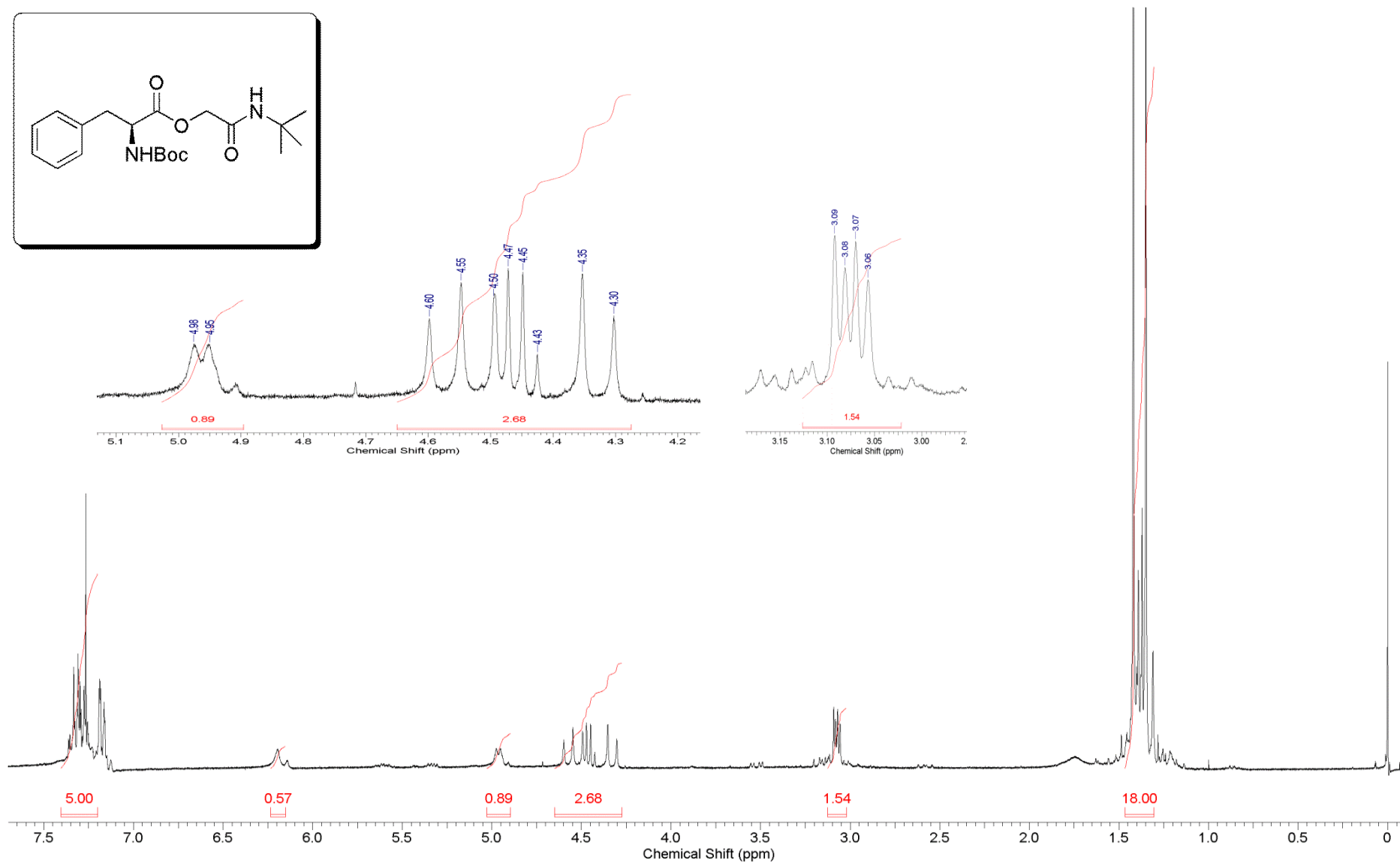
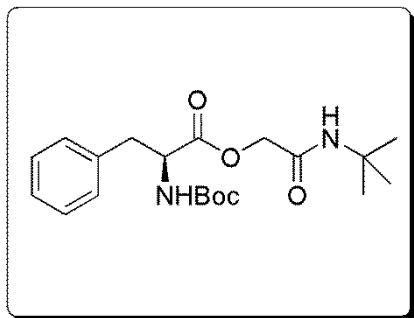
Espectro E – 8.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 82



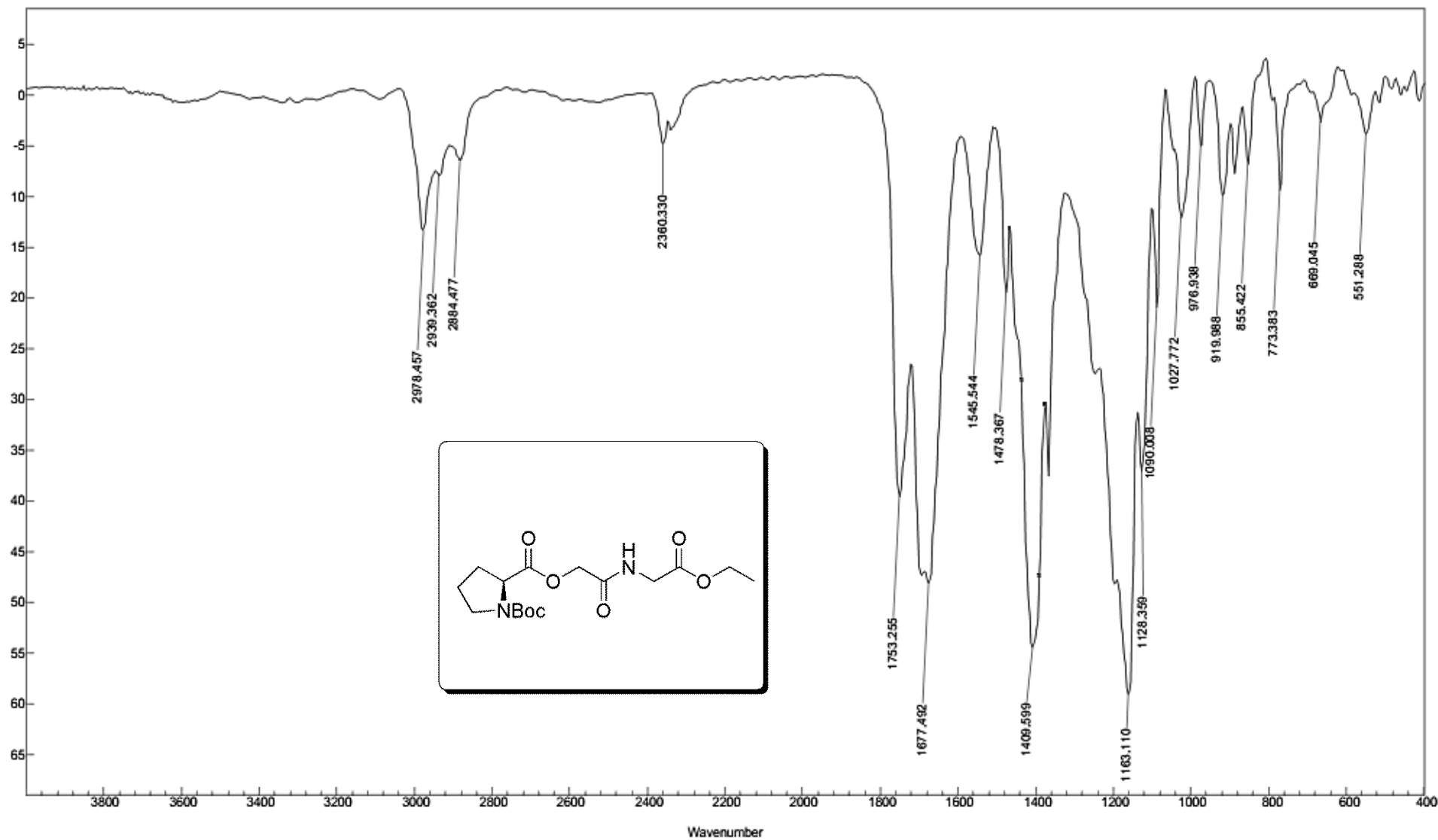
Espectro E – 8.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 82



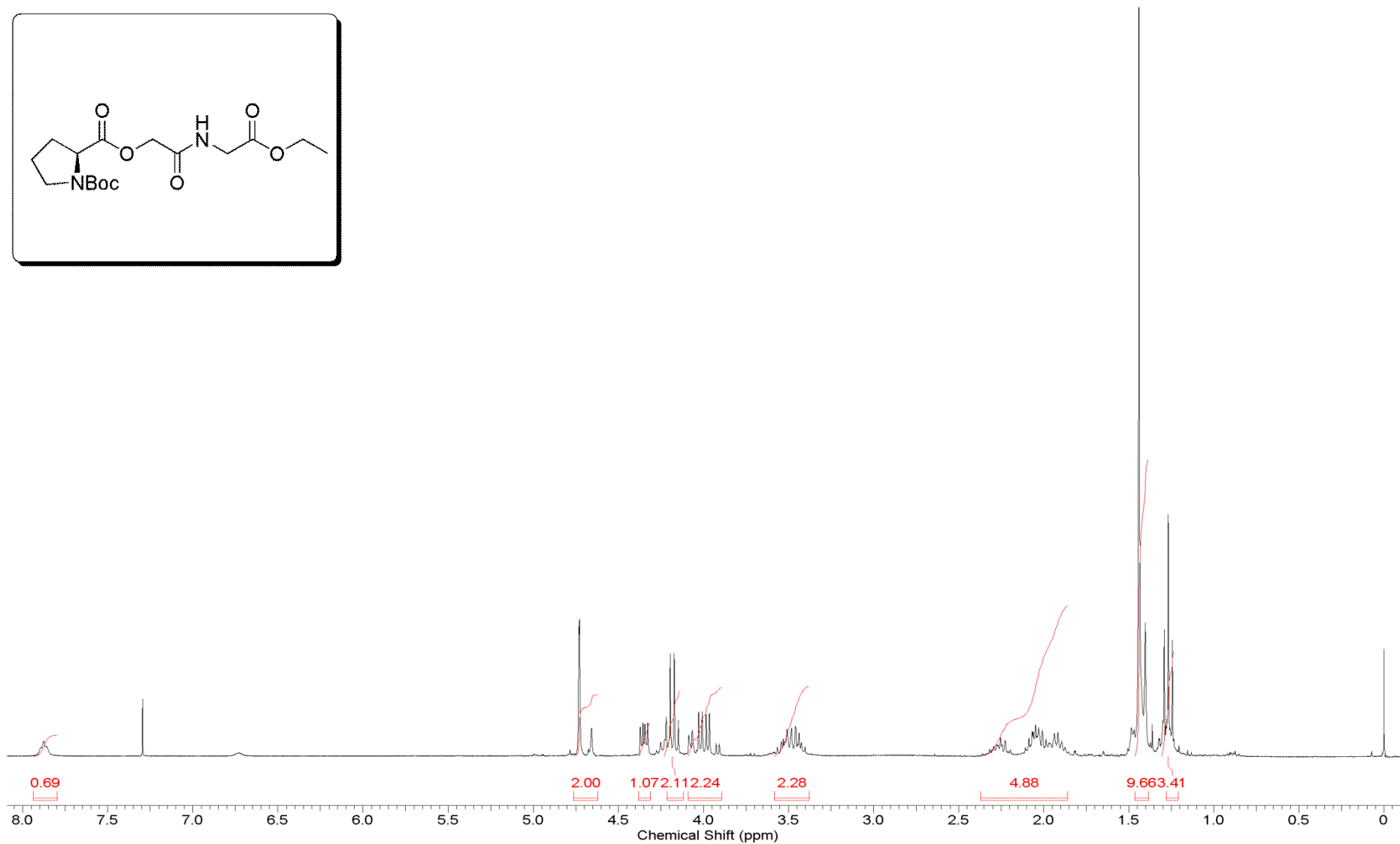
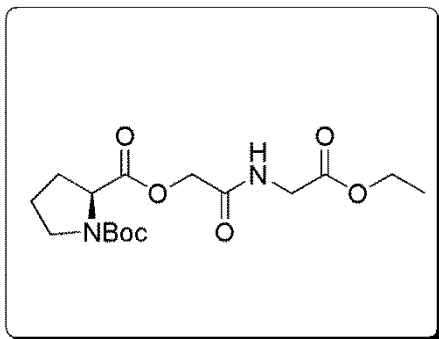
Espectro E – 9.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 83



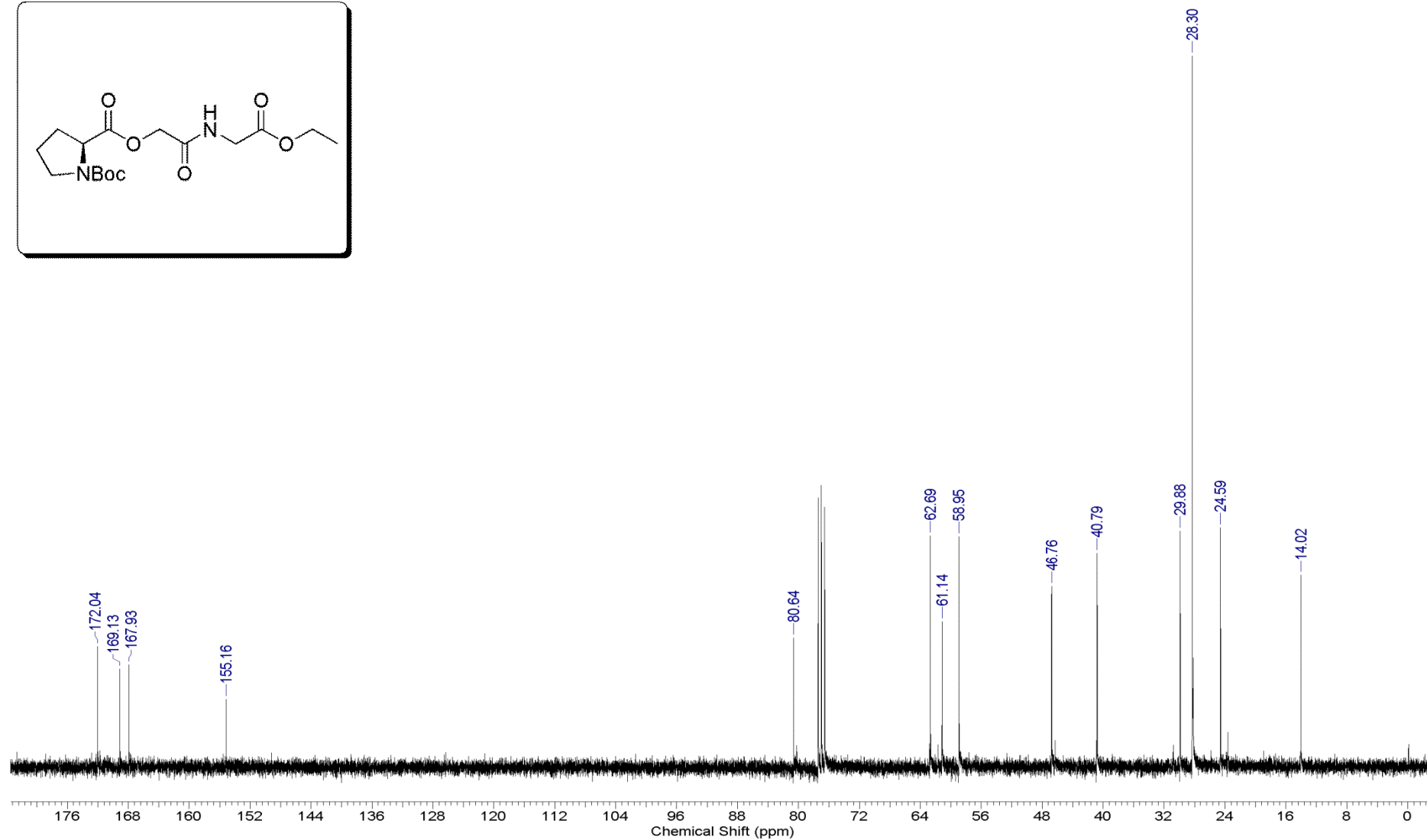
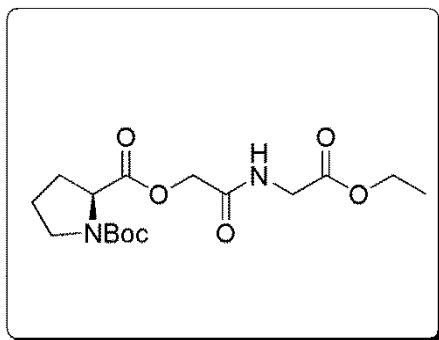
Espectro E – 10.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 84



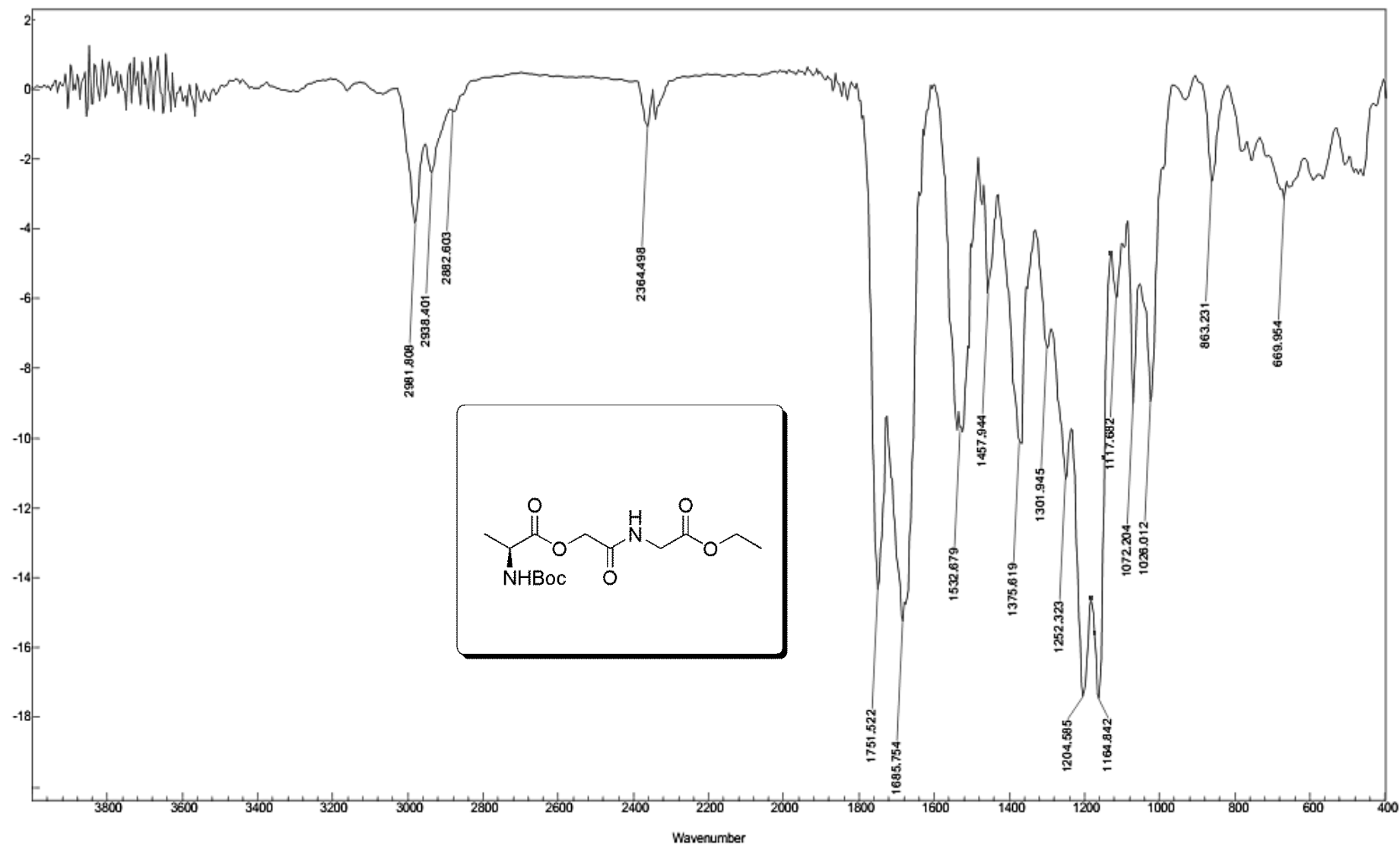
Espectro E – 11.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 93



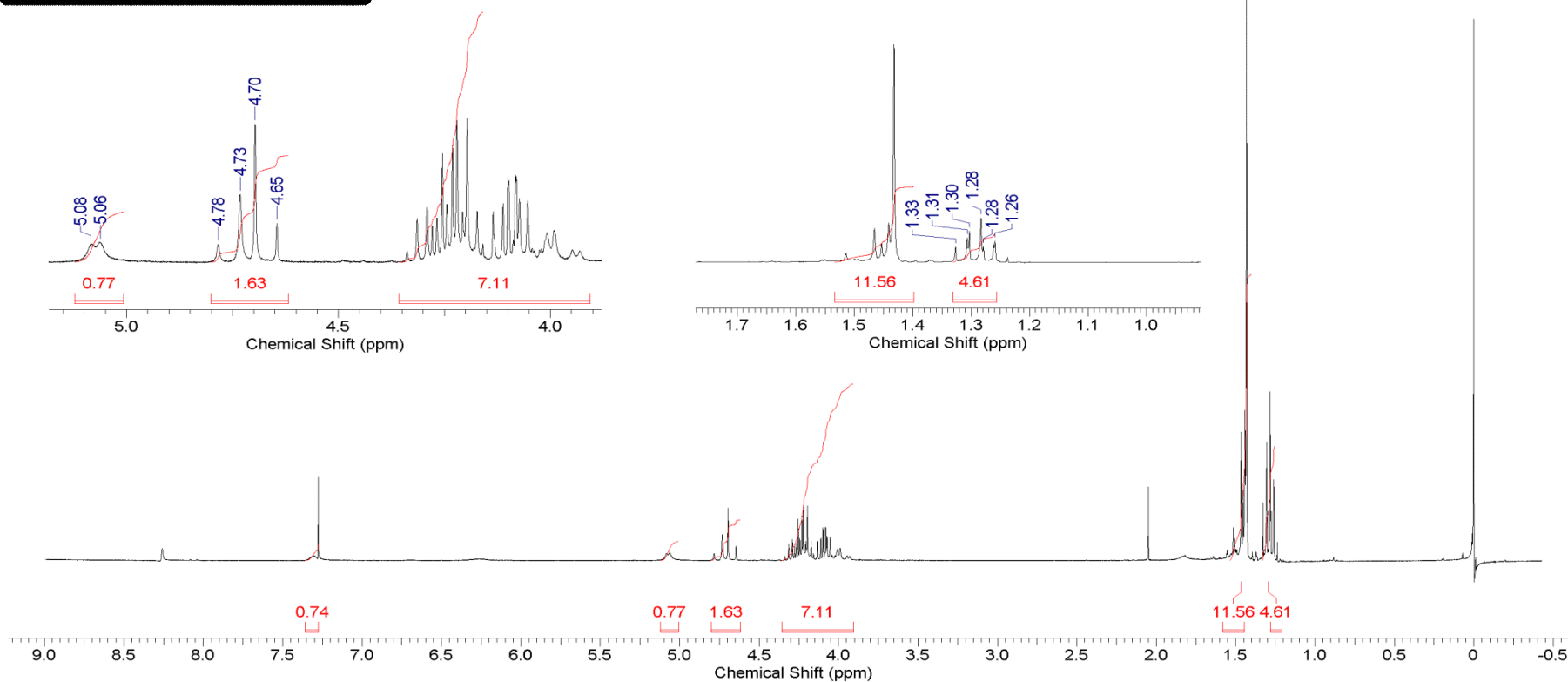
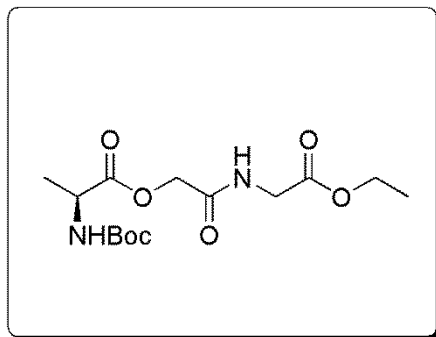
Espectro E – 11.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 93



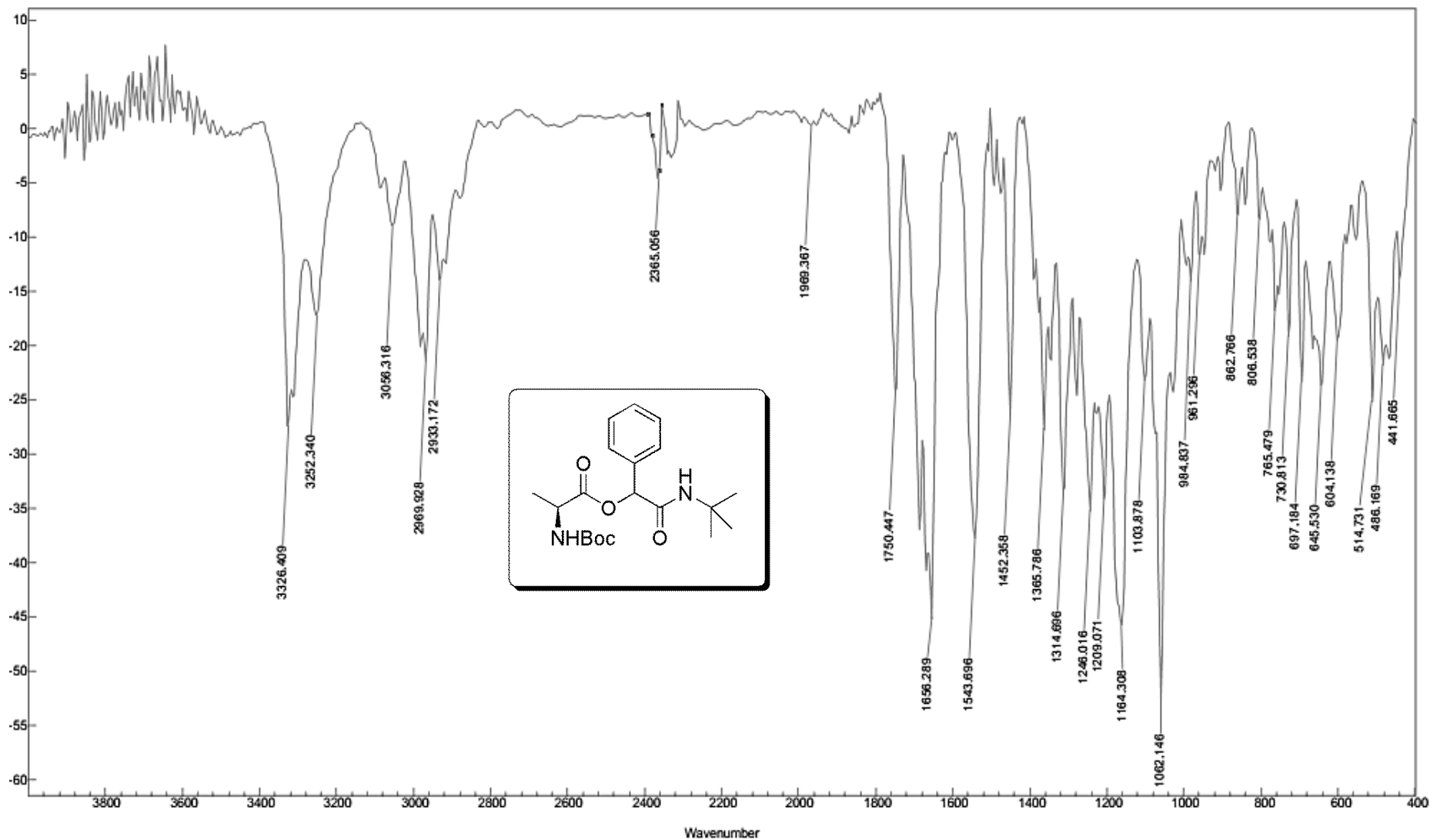
Espectro E – 11.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 93



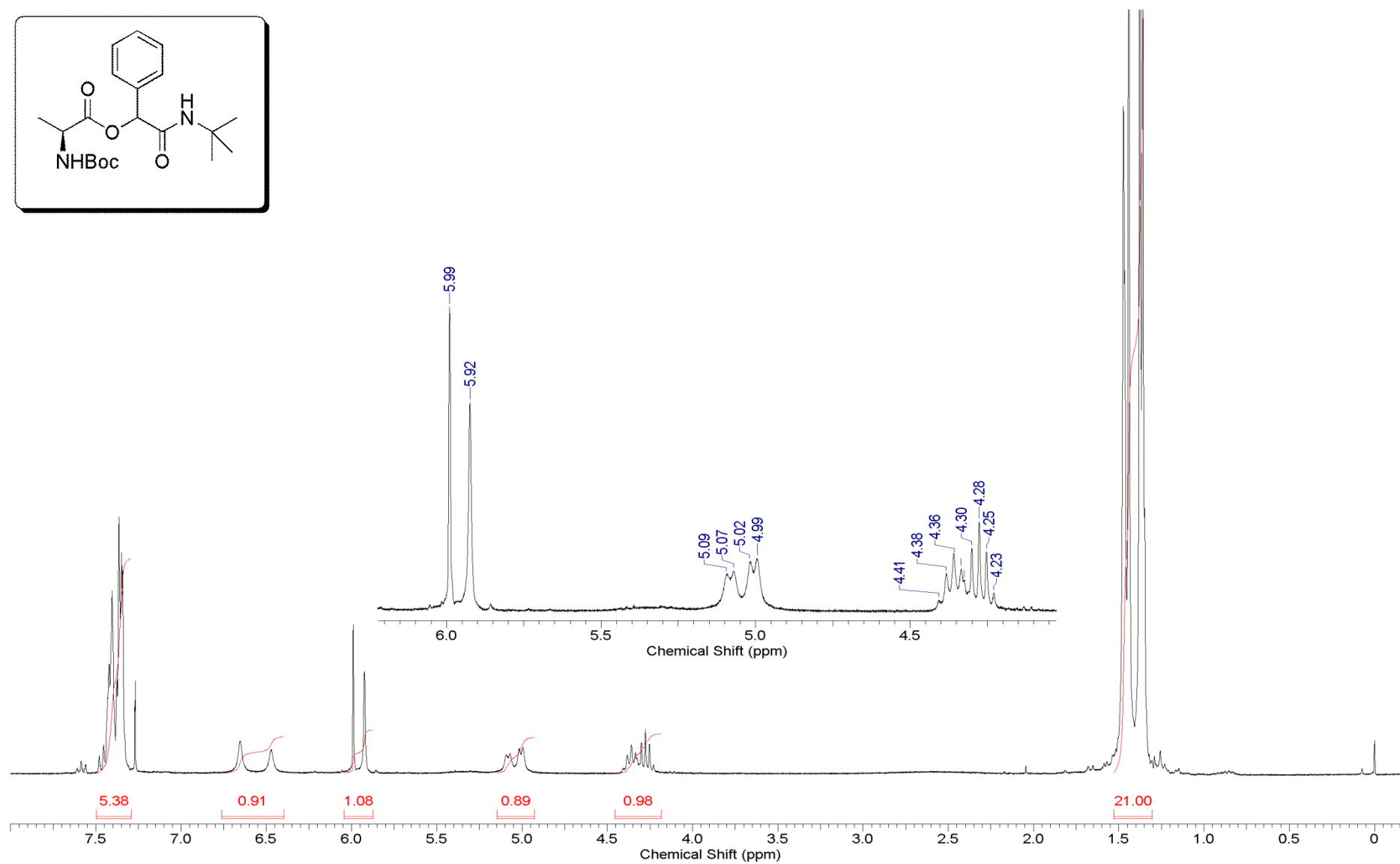
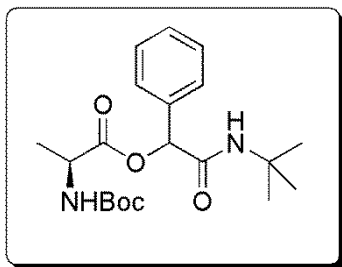
Espectro E – 12.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 94



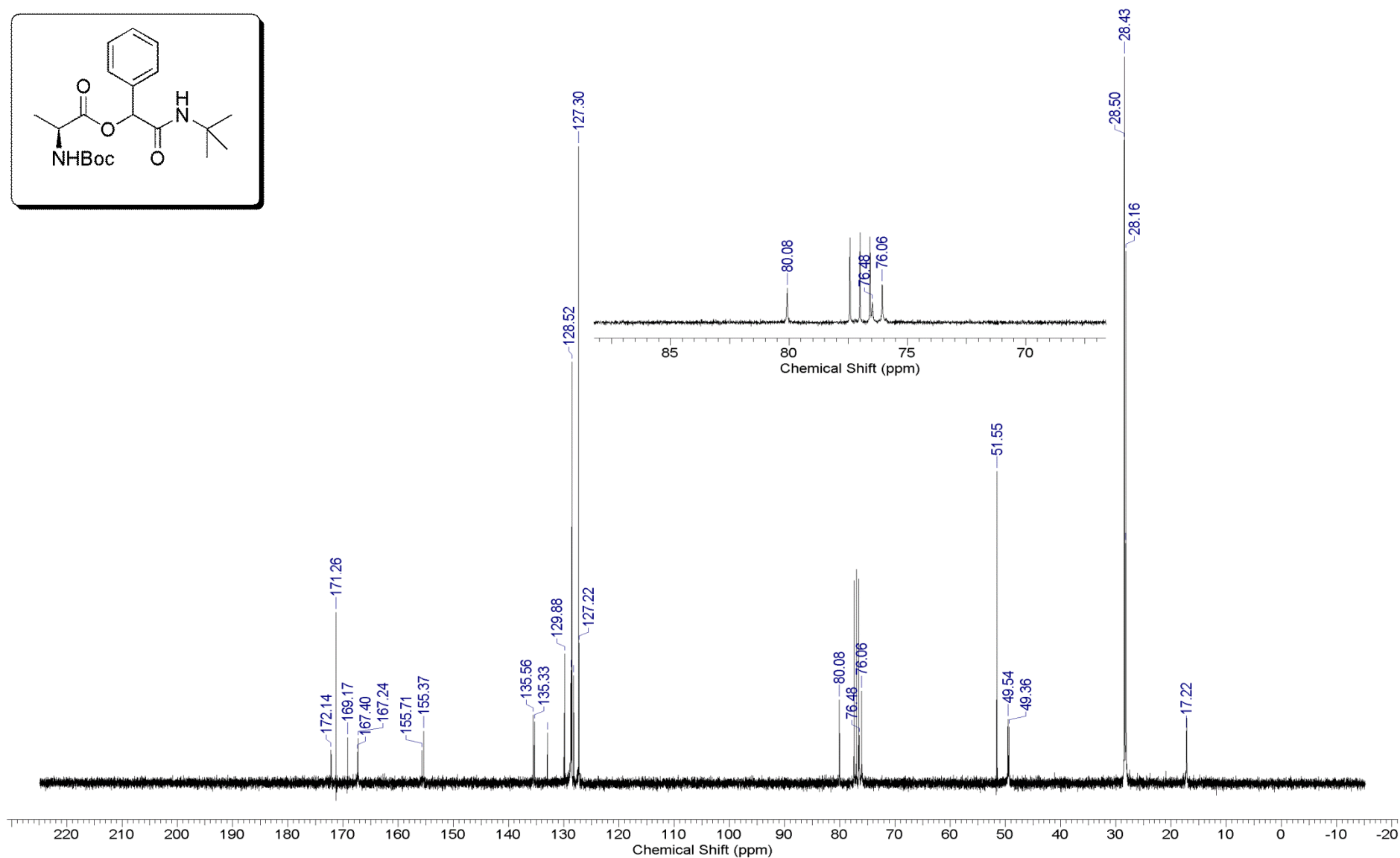
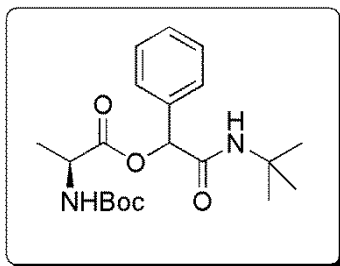
Espectro E – 12.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 94



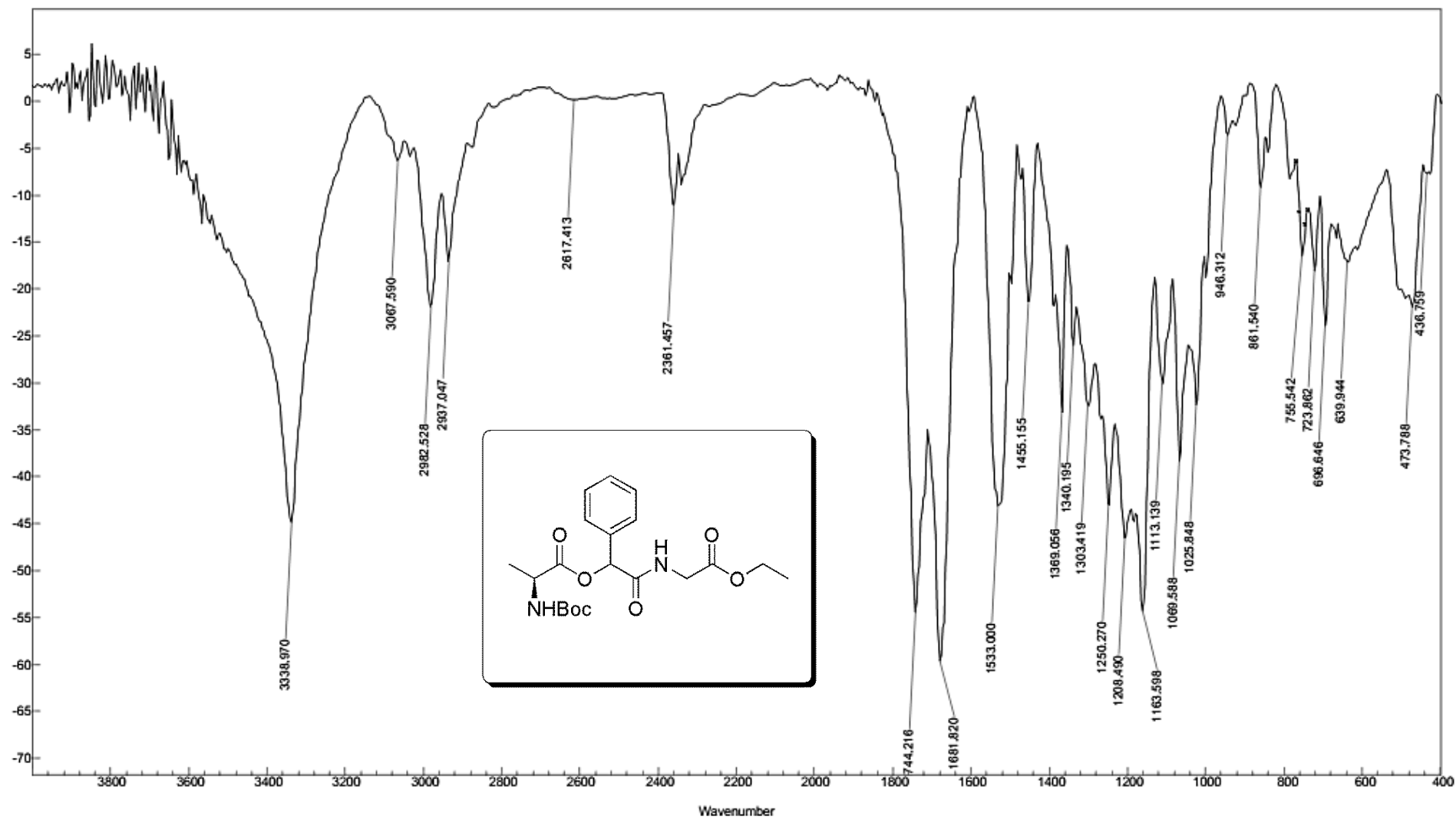
Espectro E – 13.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 95



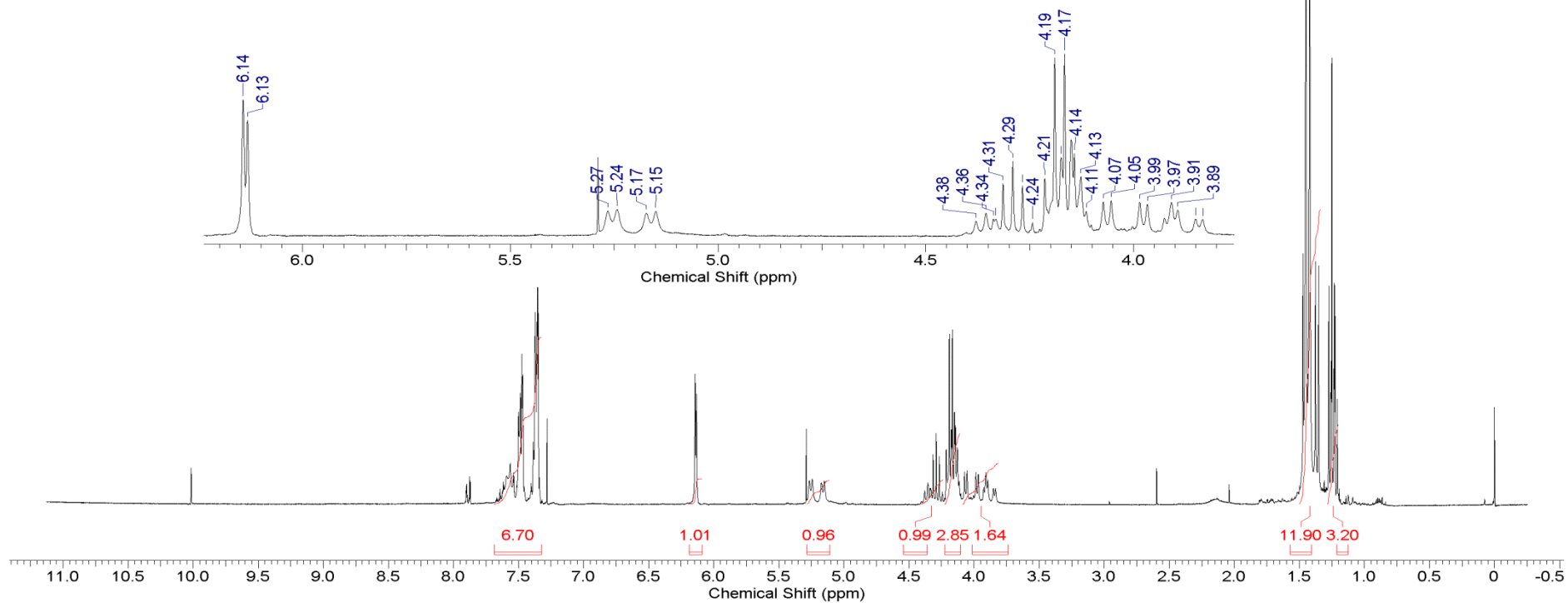
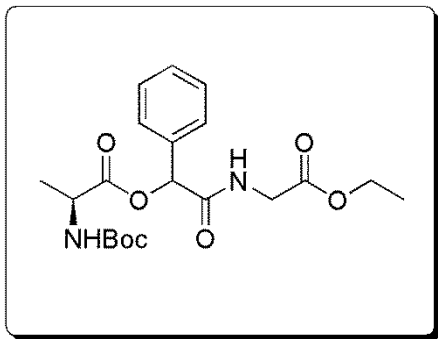
Espectro E – 13.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 95



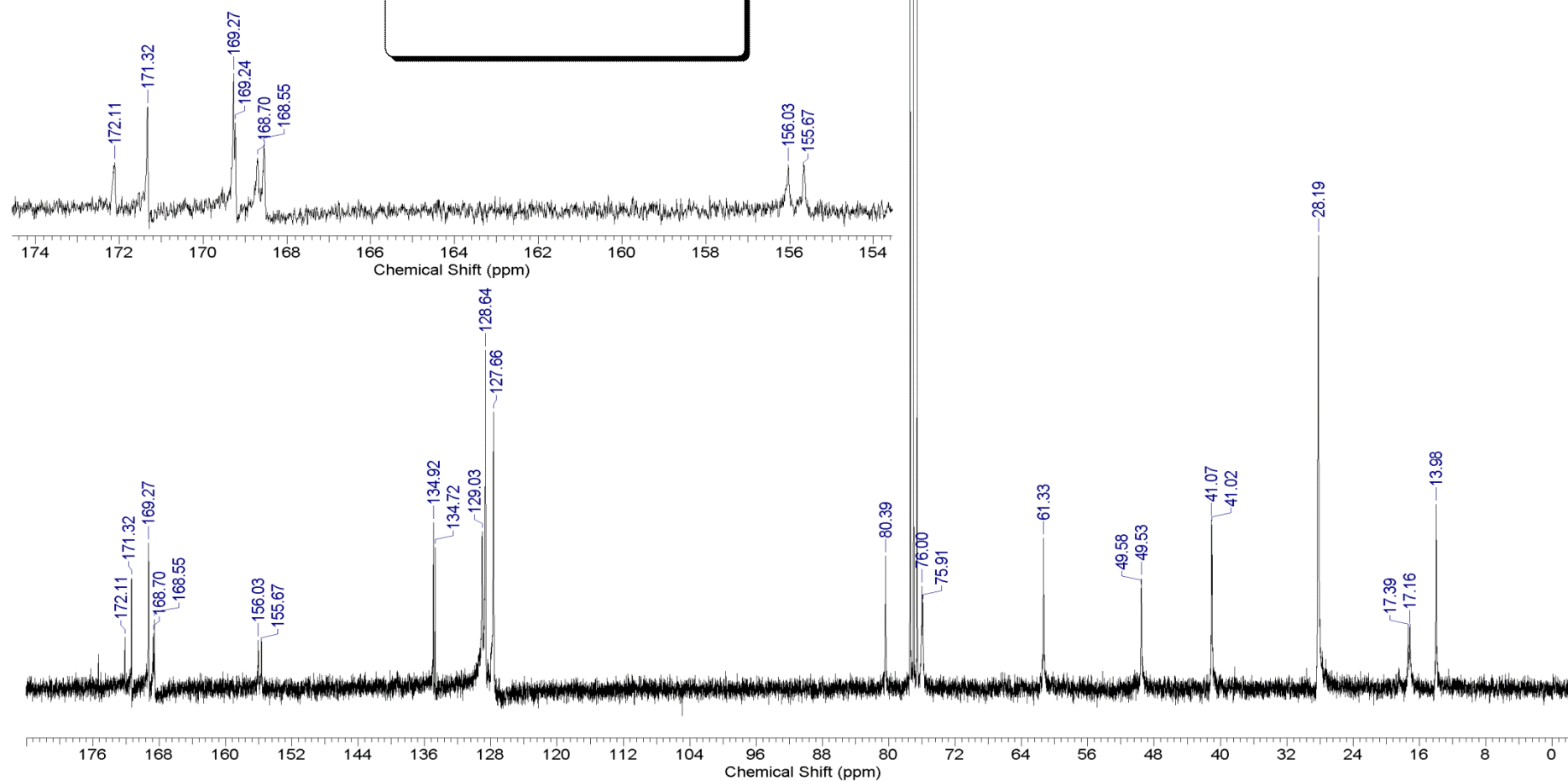
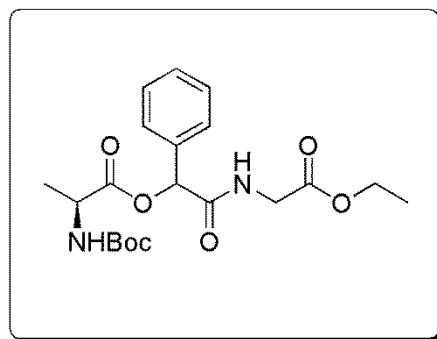
Espectro E – 13.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 95



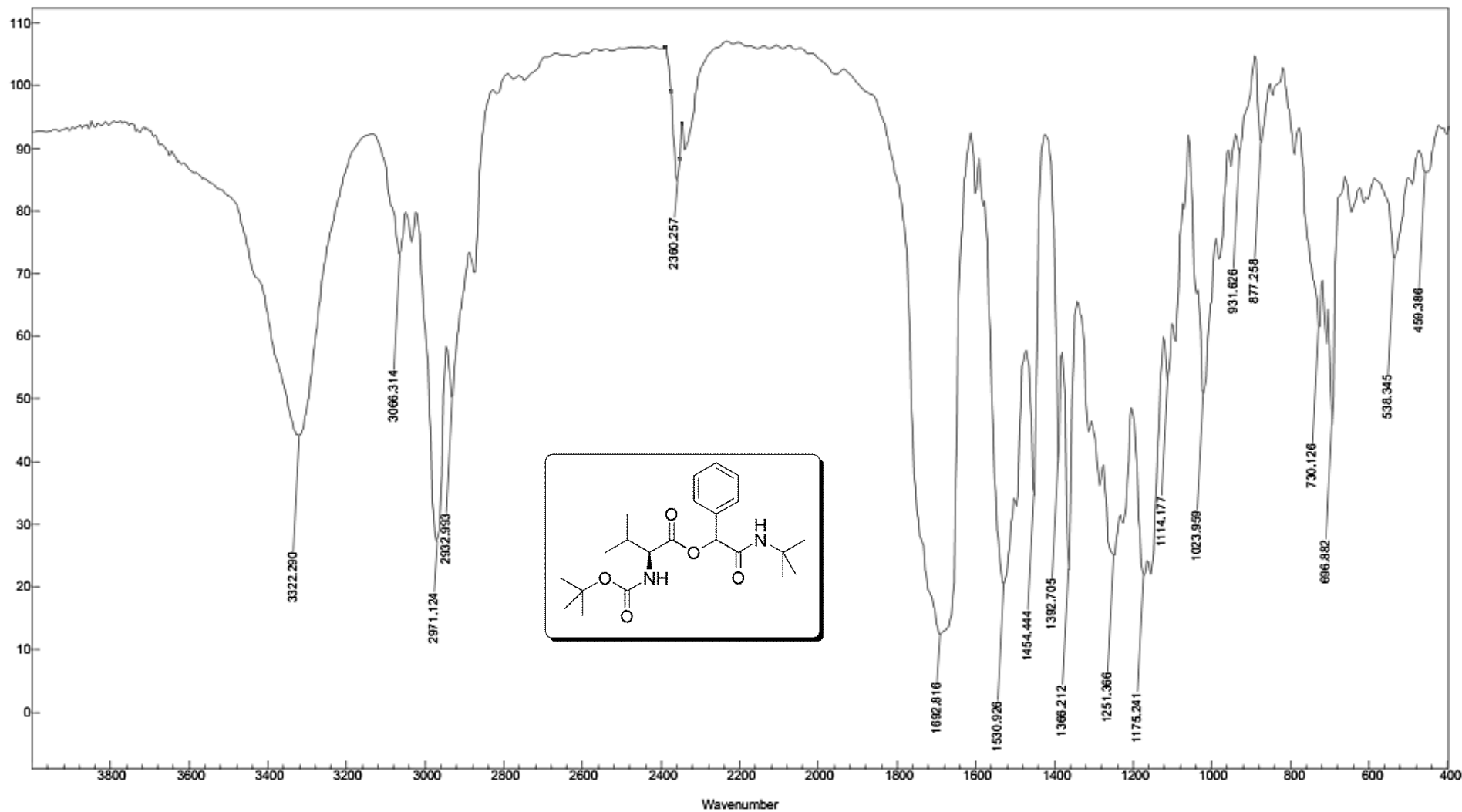
Espectro E – 14.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 96



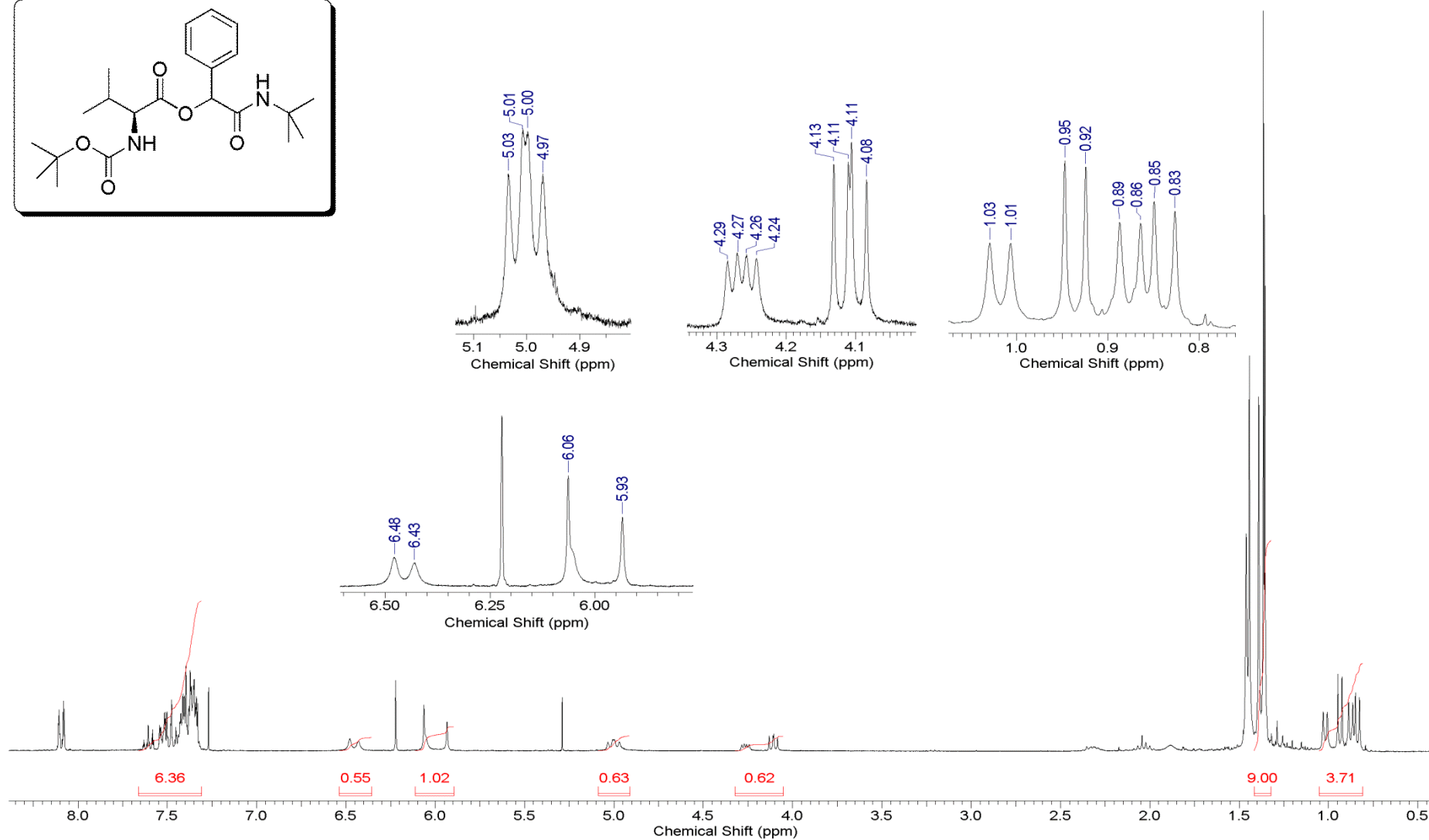
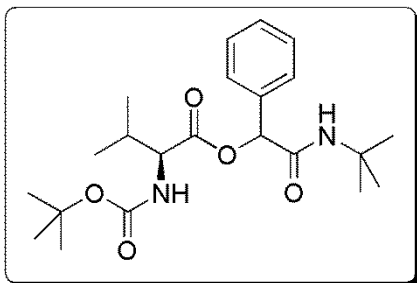
Espectro E – 14.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 96



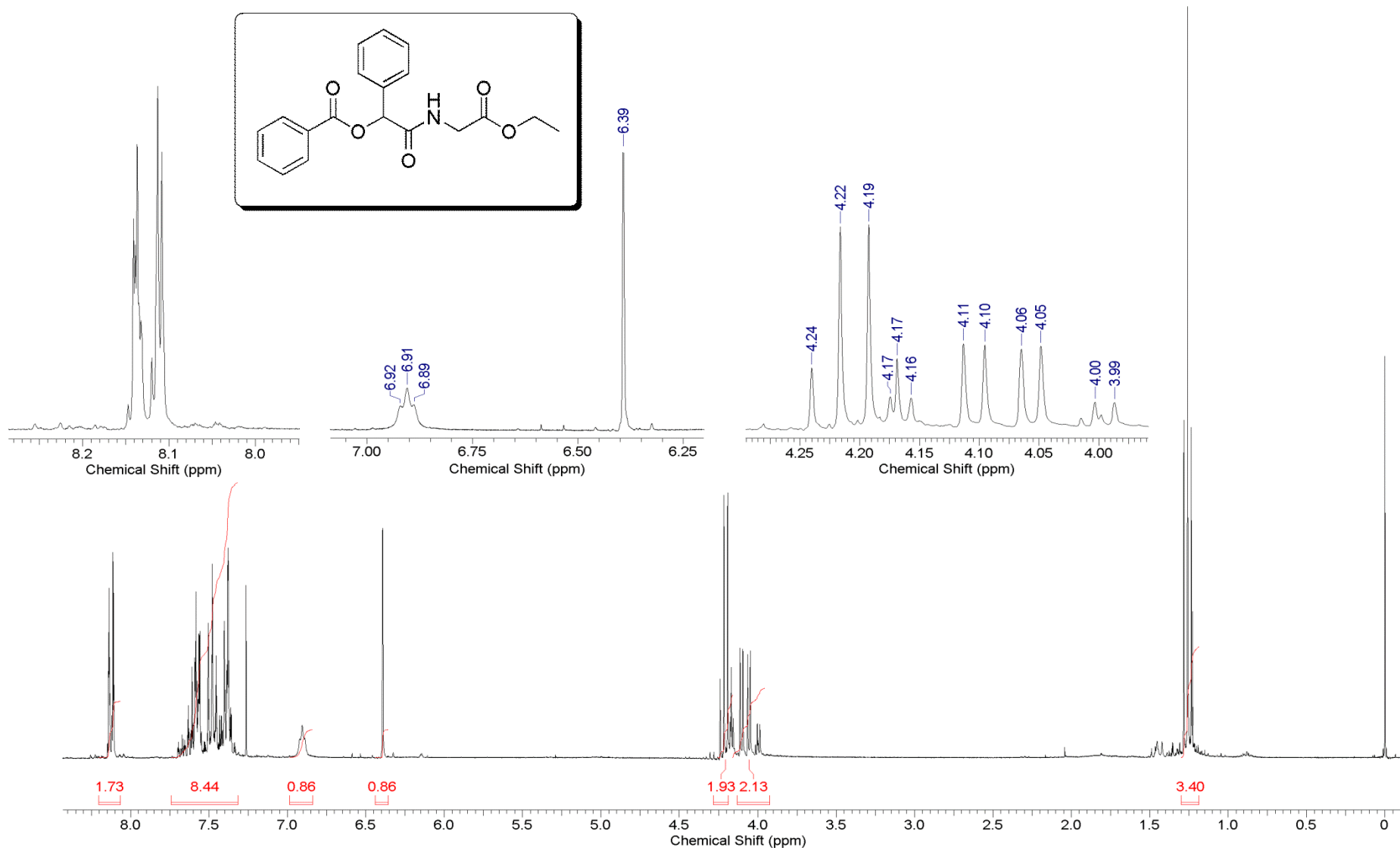
Espectro E – 14.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 96



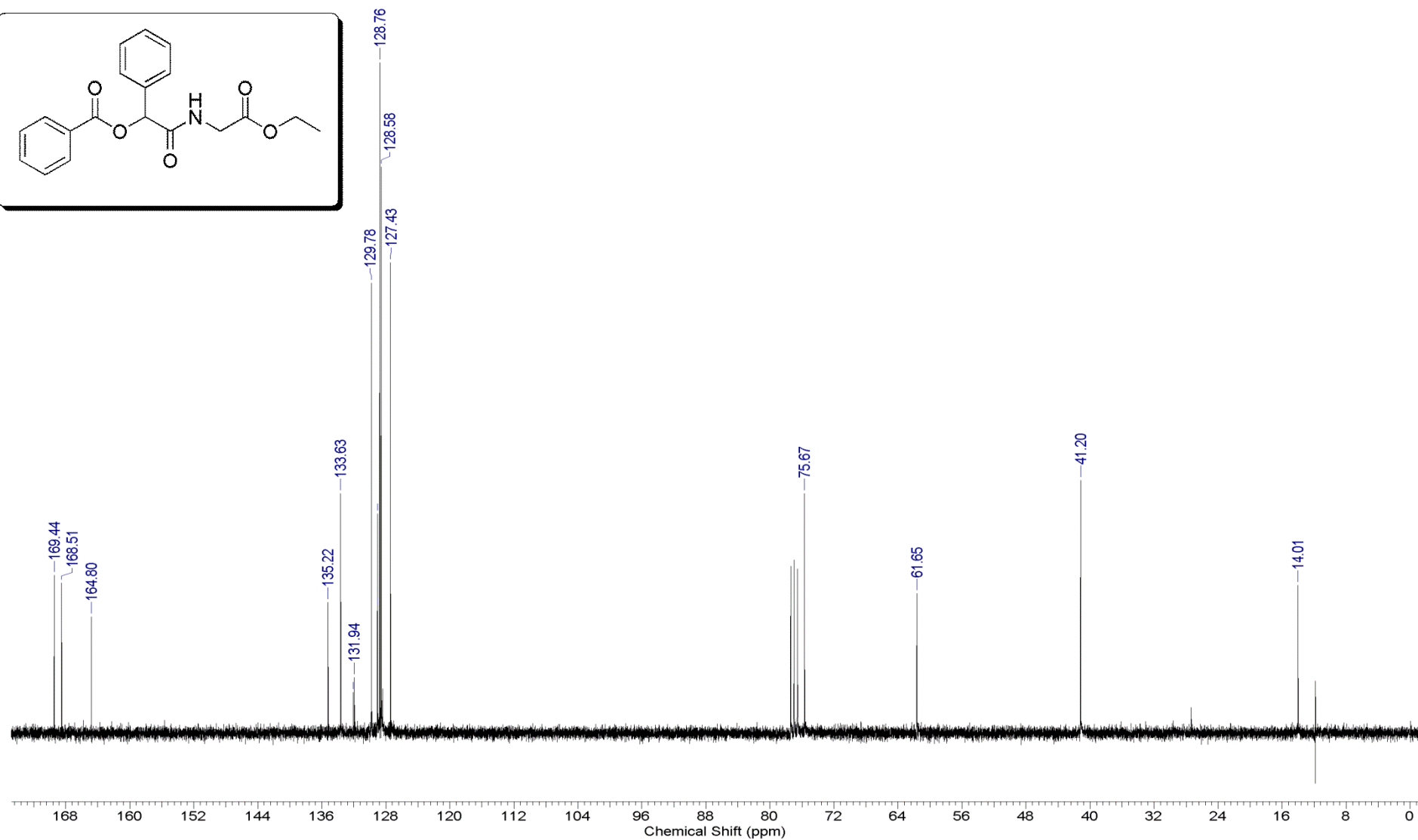
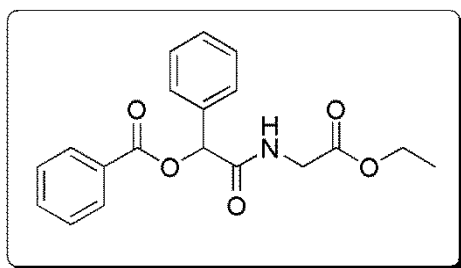
Espectro E – 15.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 97



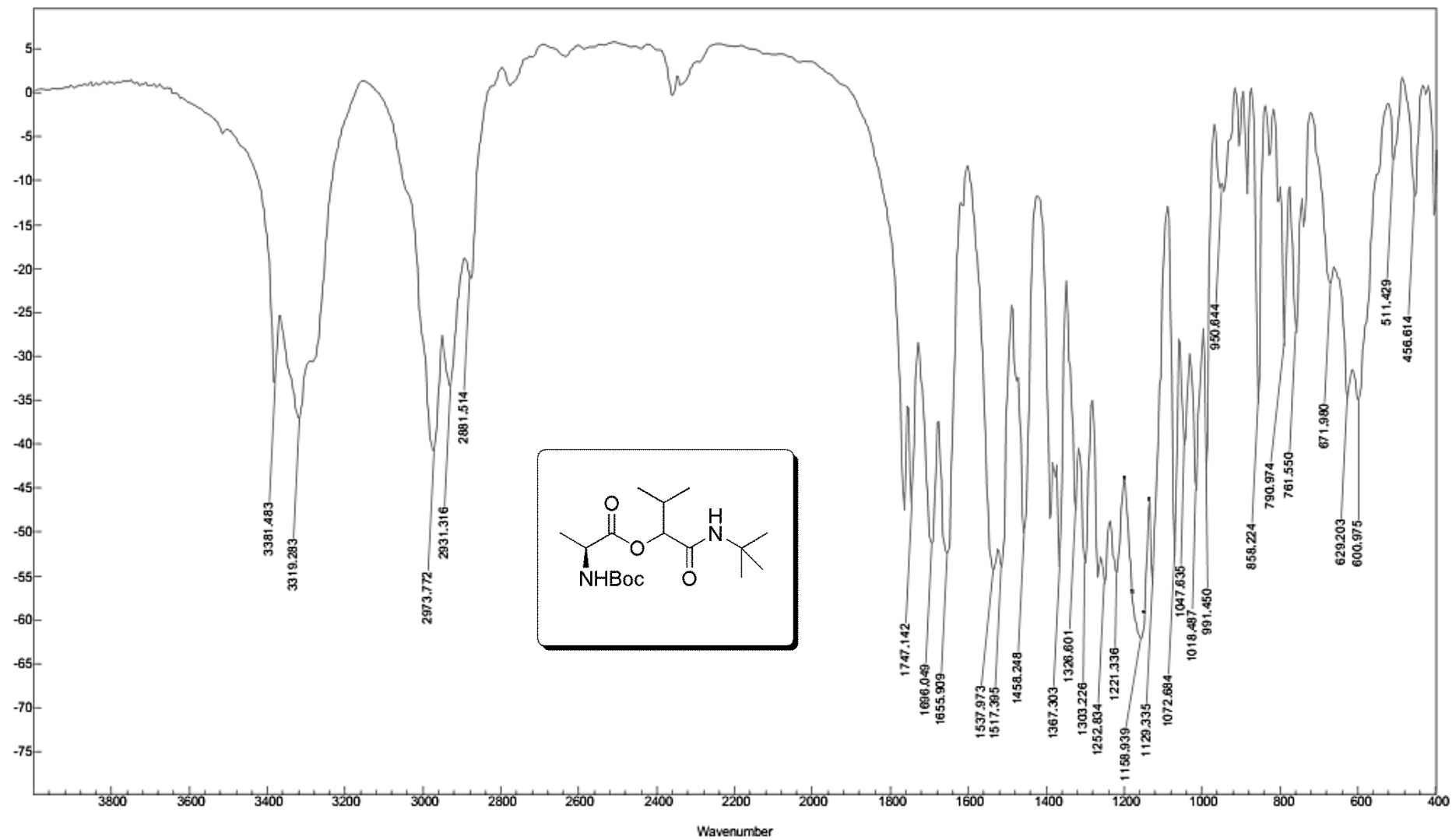
Espectro E – 15.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 97



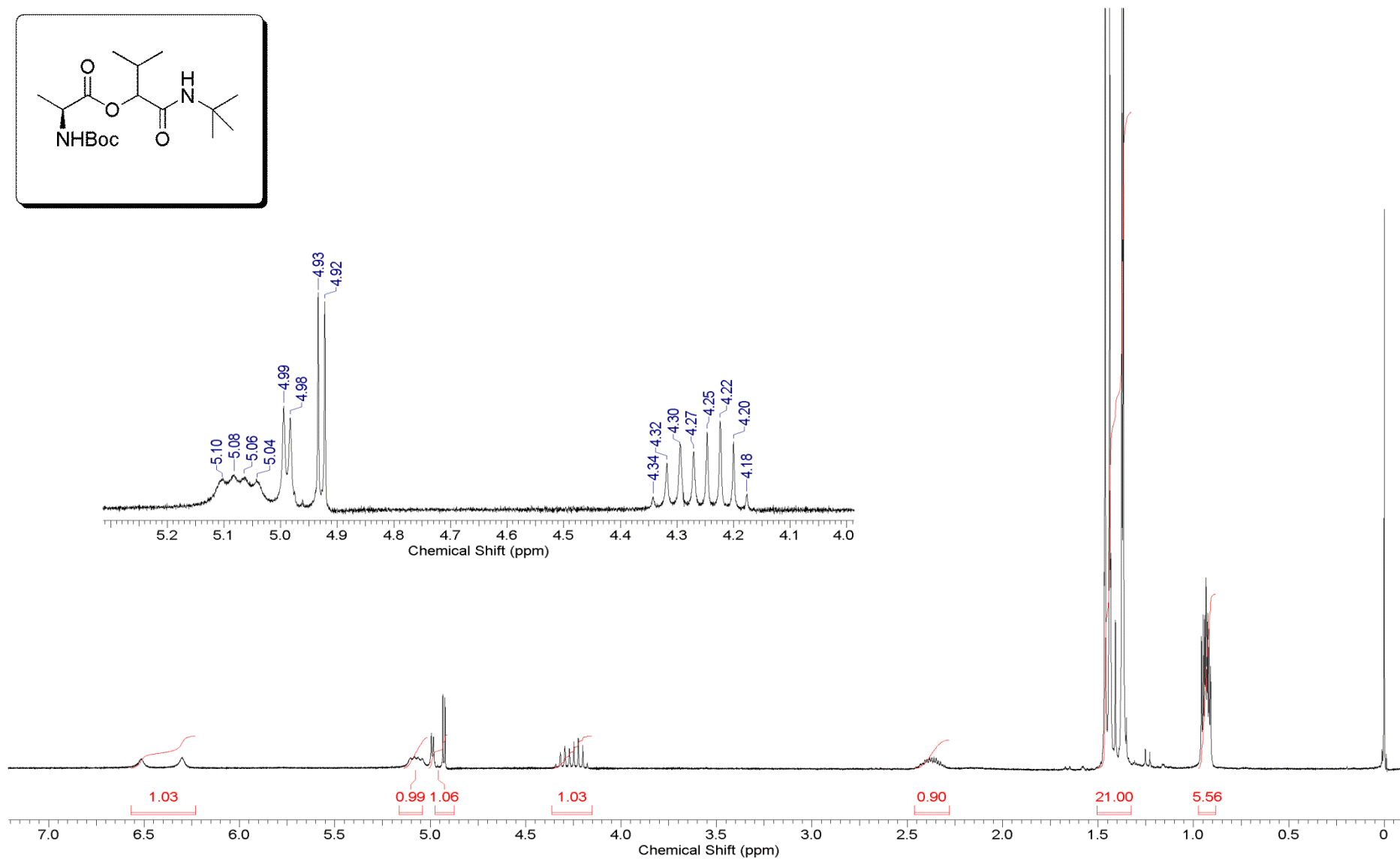
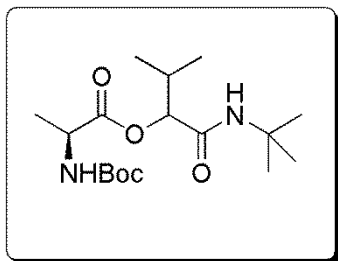
Espectro E – 16.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 98



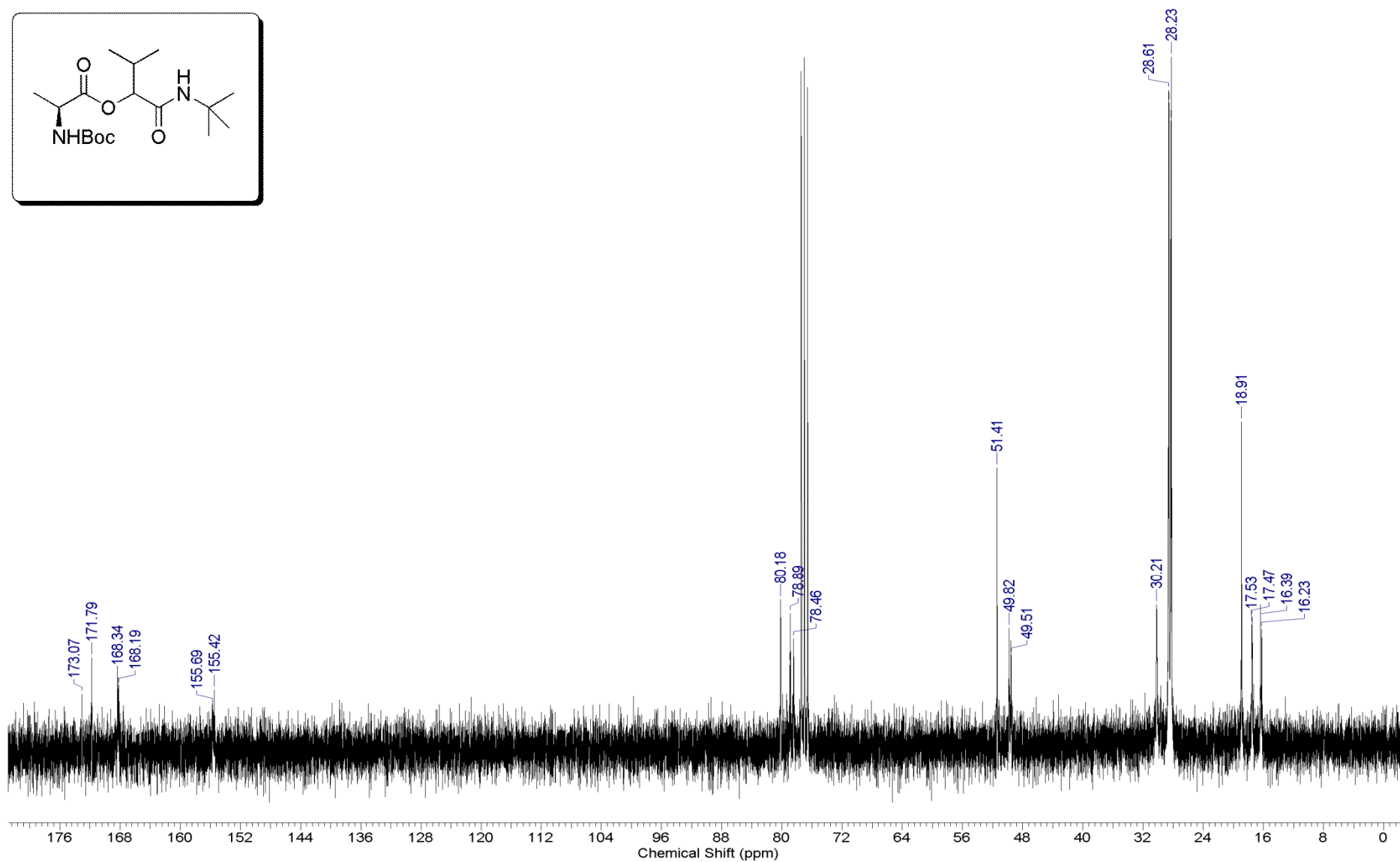
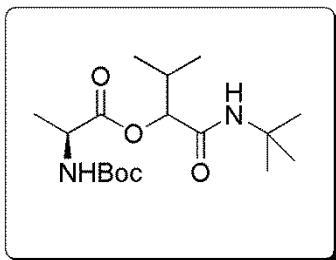
Espectro E – 16.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 98



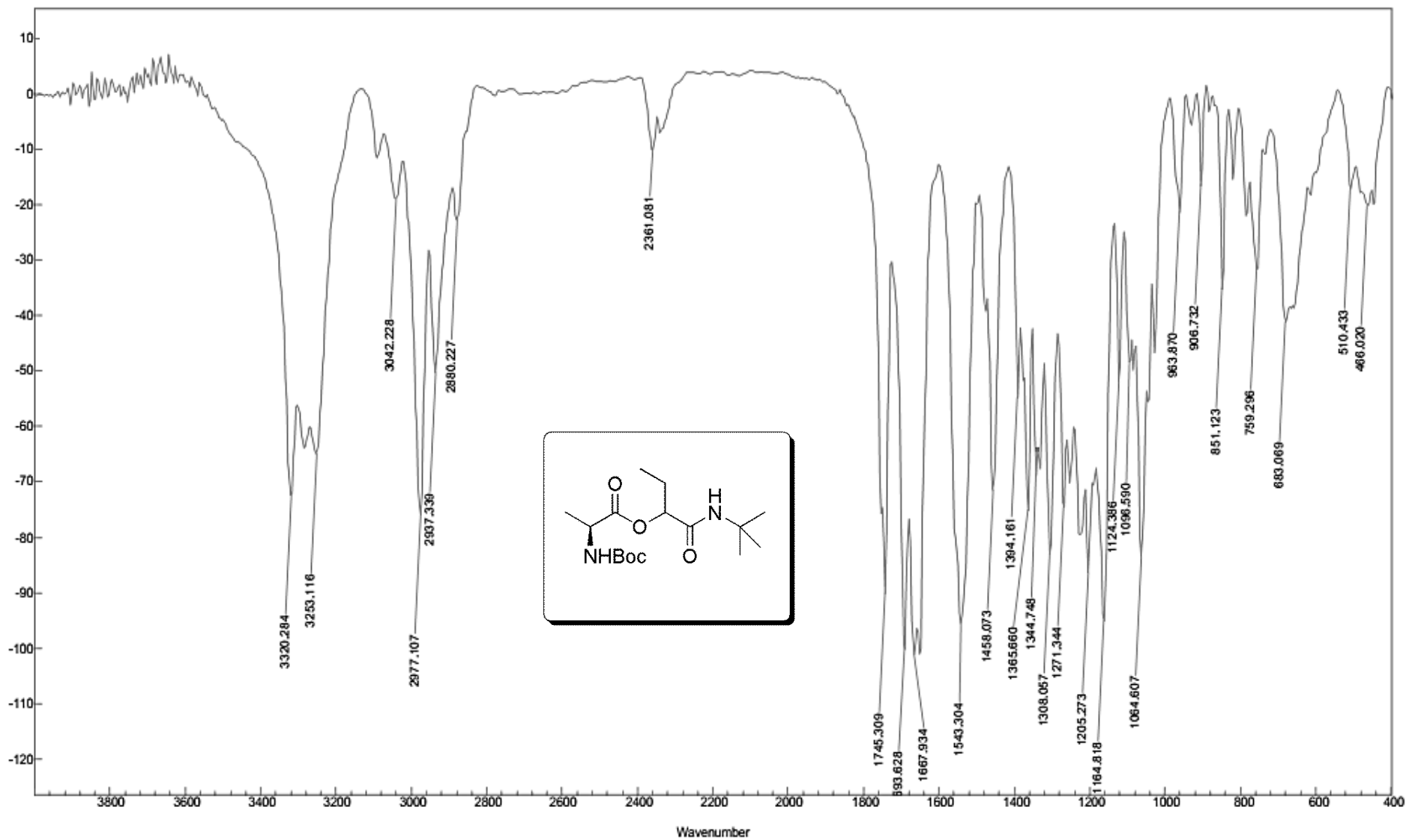
Espectro E – 17.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 99



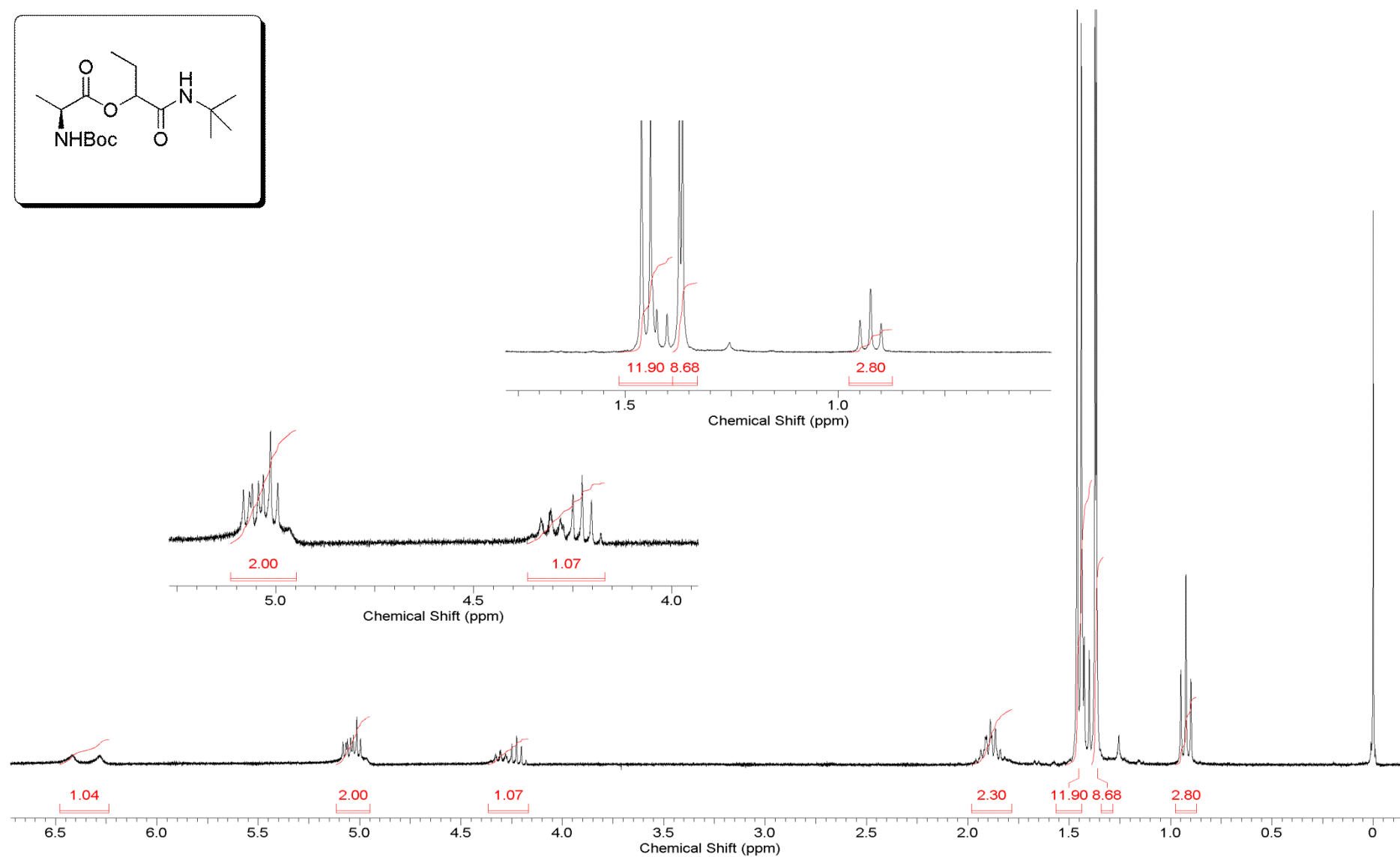
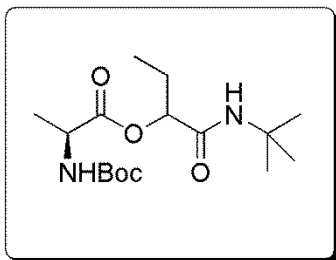
Espectro E – 17.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 99



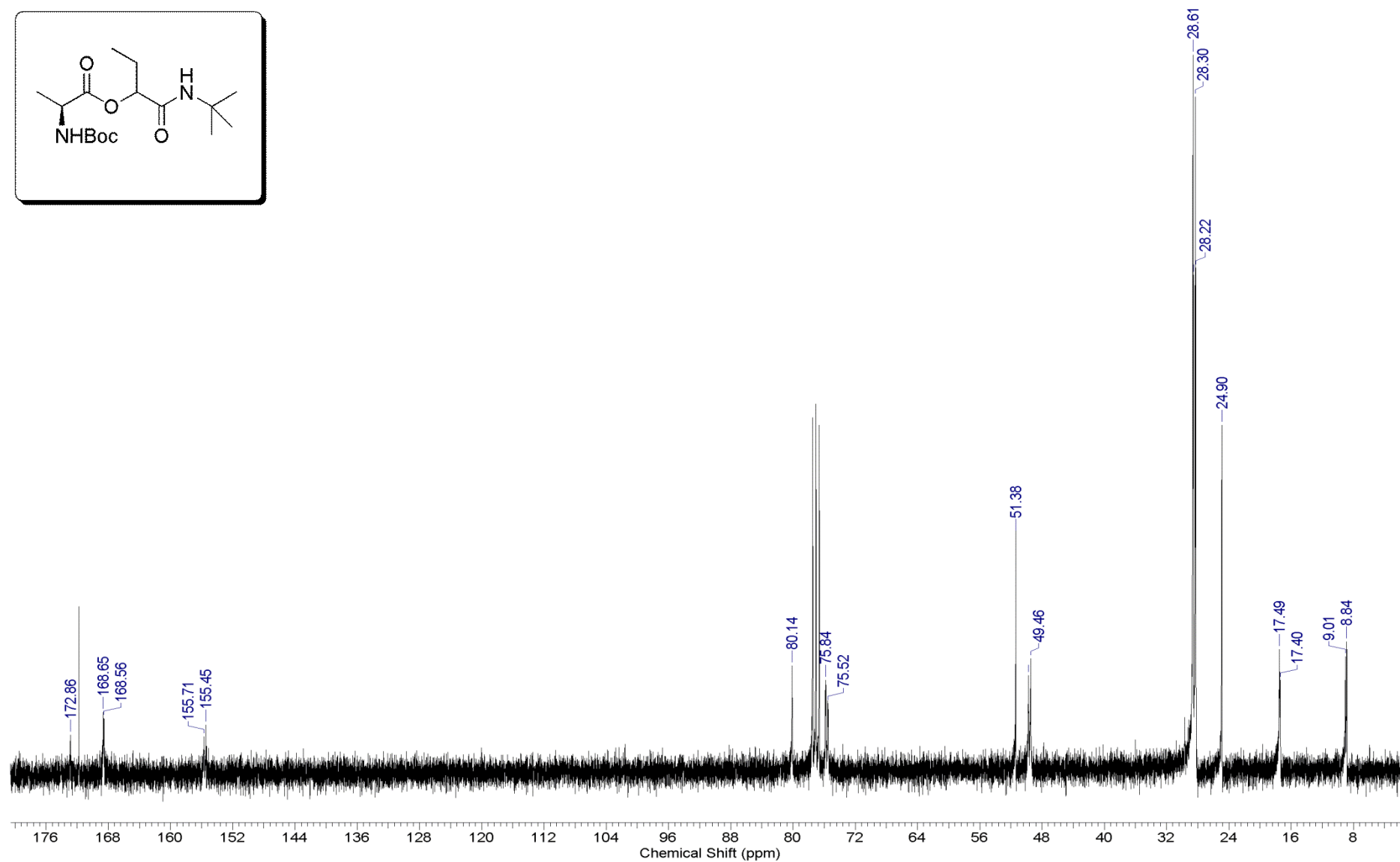
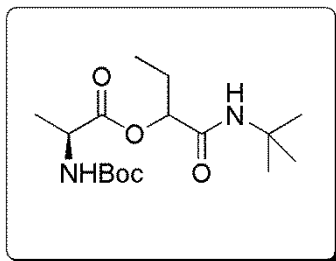
Espectro E – 17.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 99



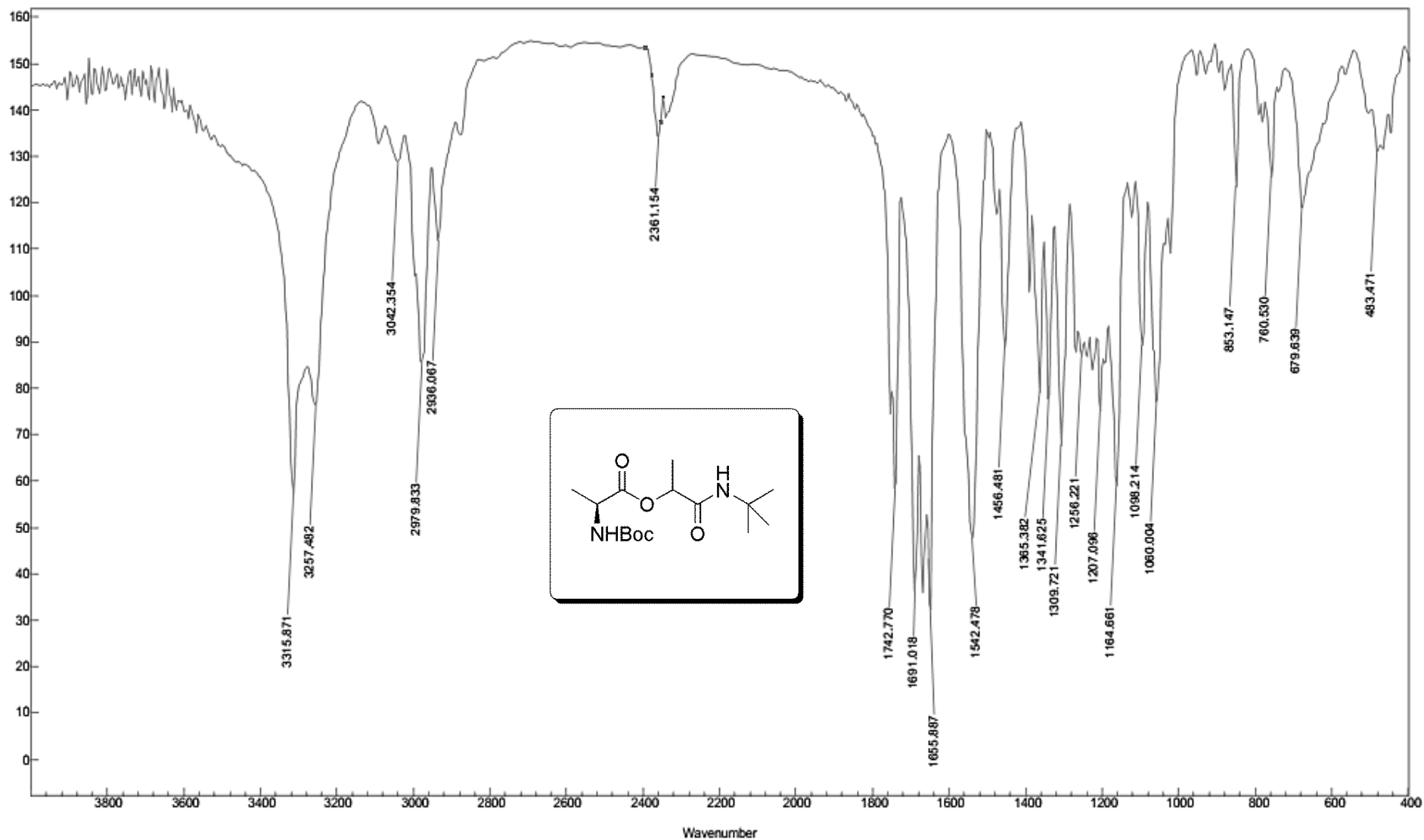
Espectro E – 18.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 100



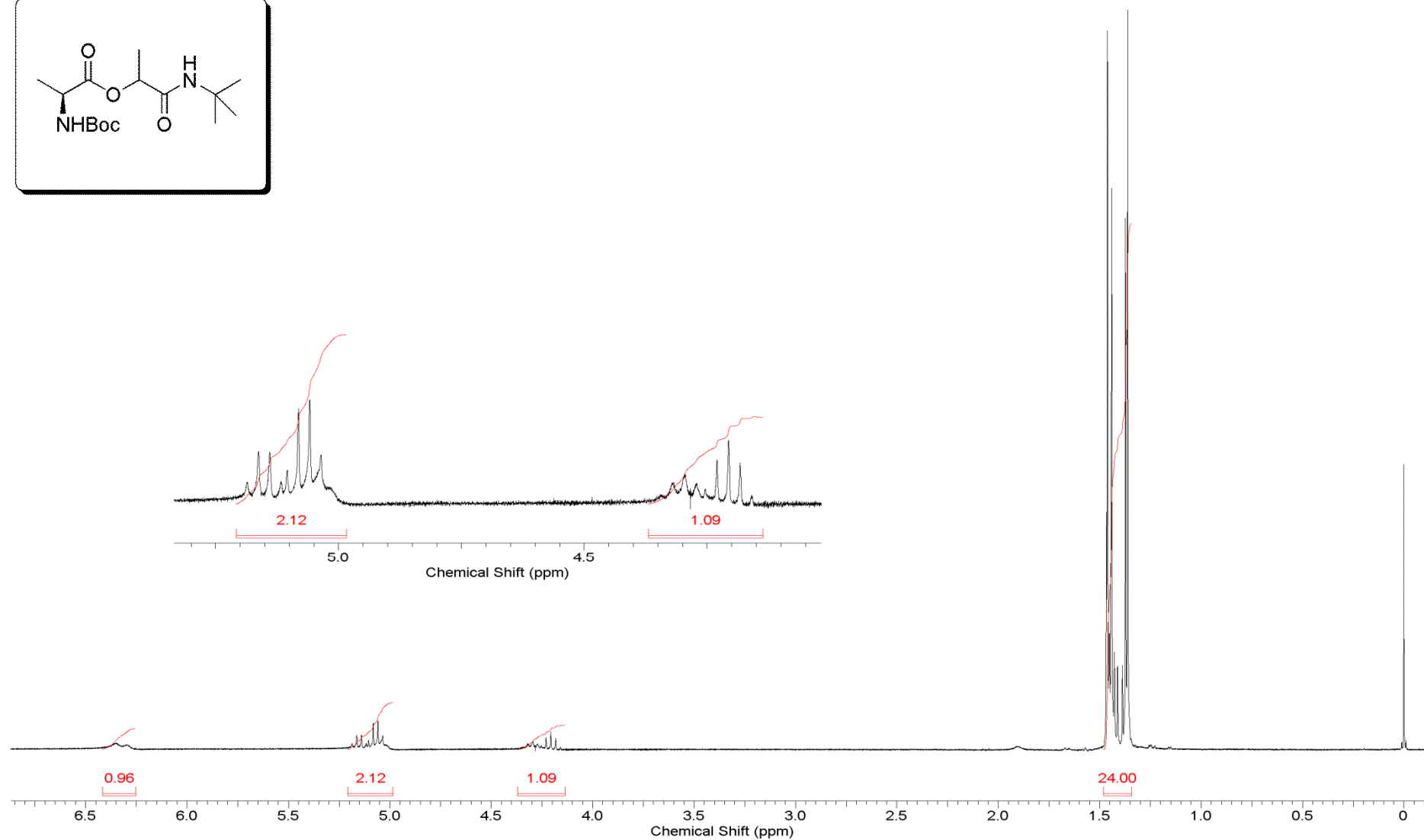
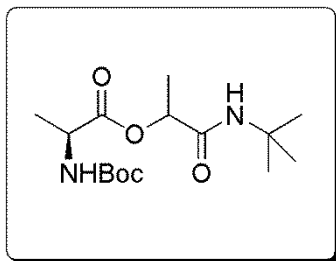
Espectro E – 18.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 100



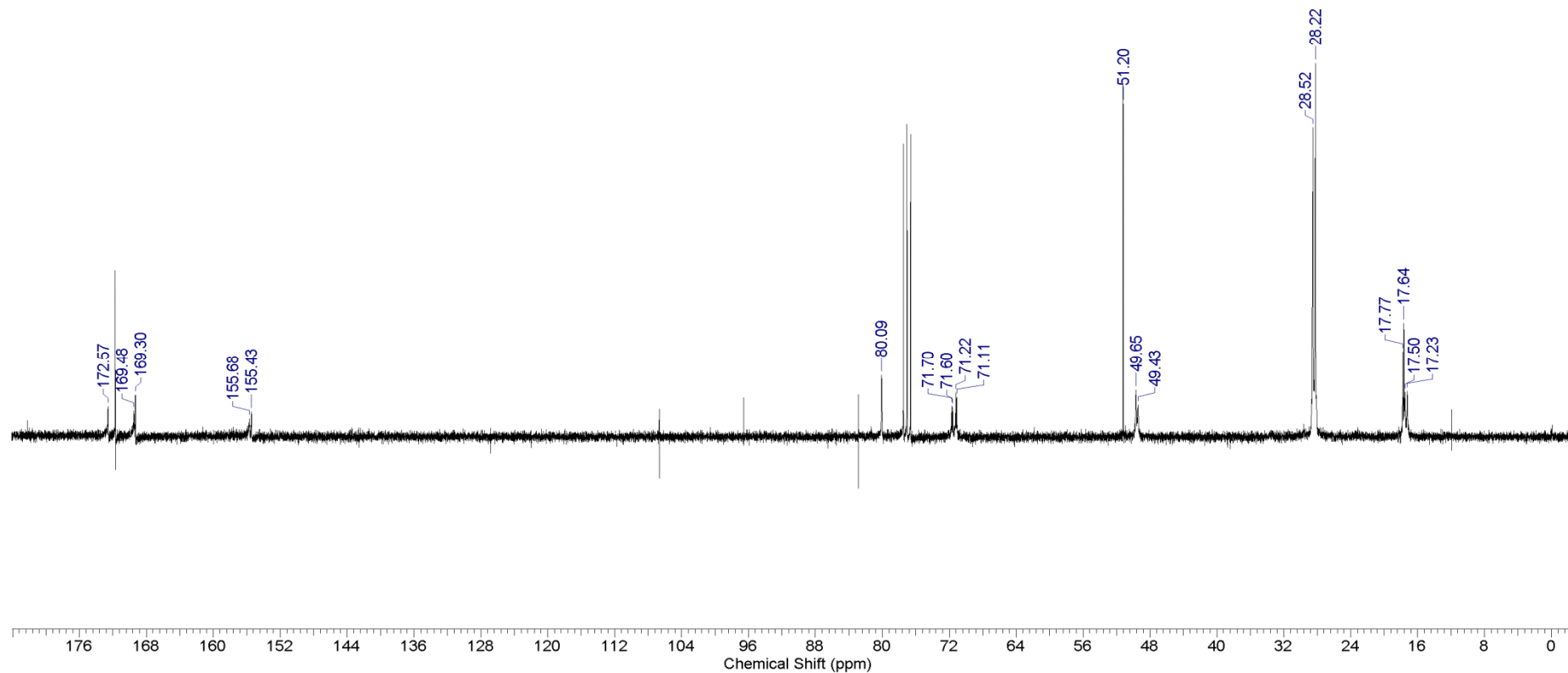
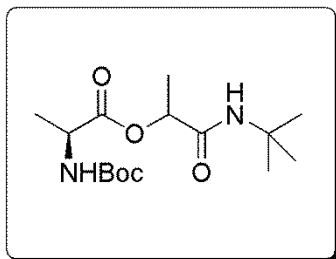
Espectro E – 18.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 100



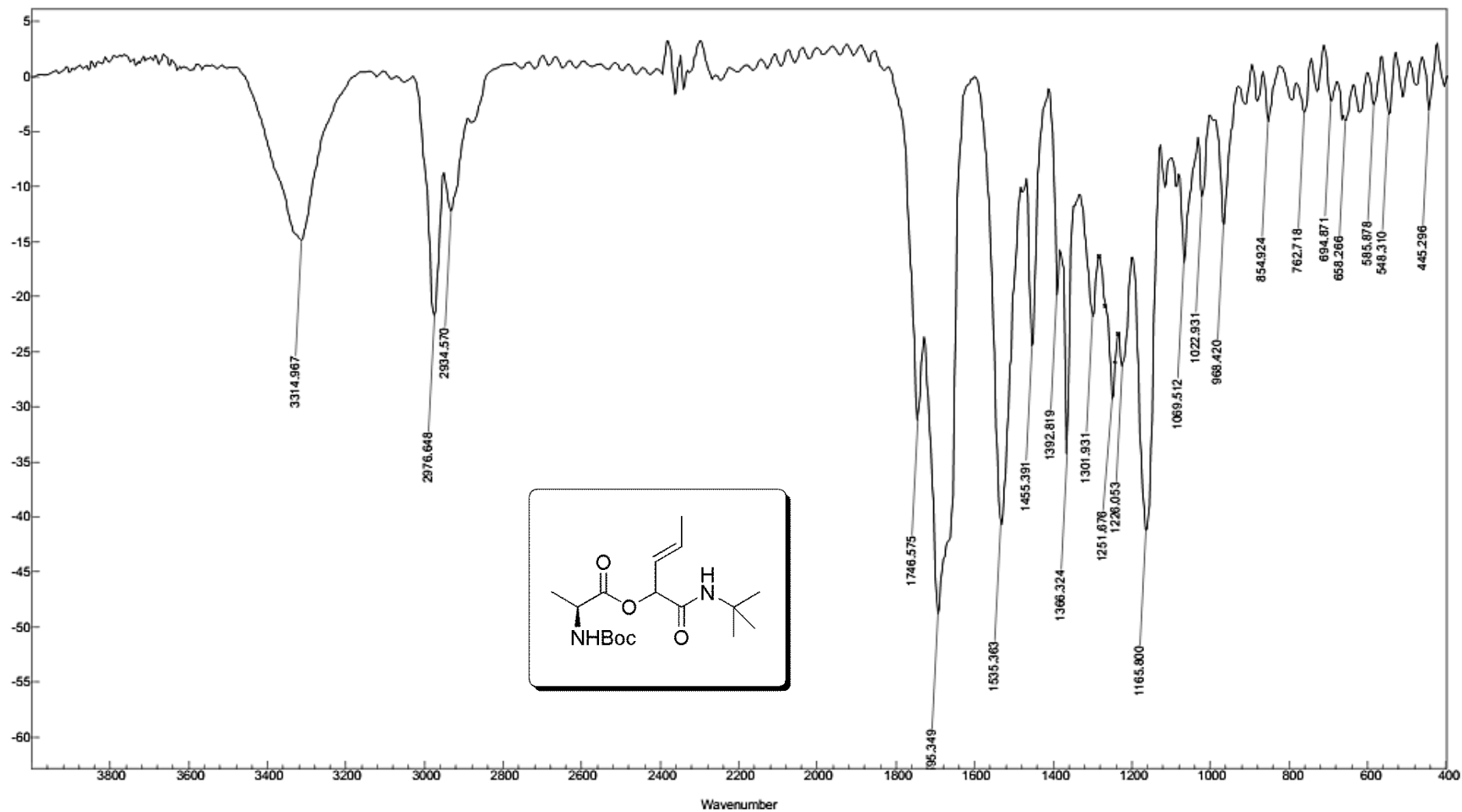
Espectro E – 19.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 101



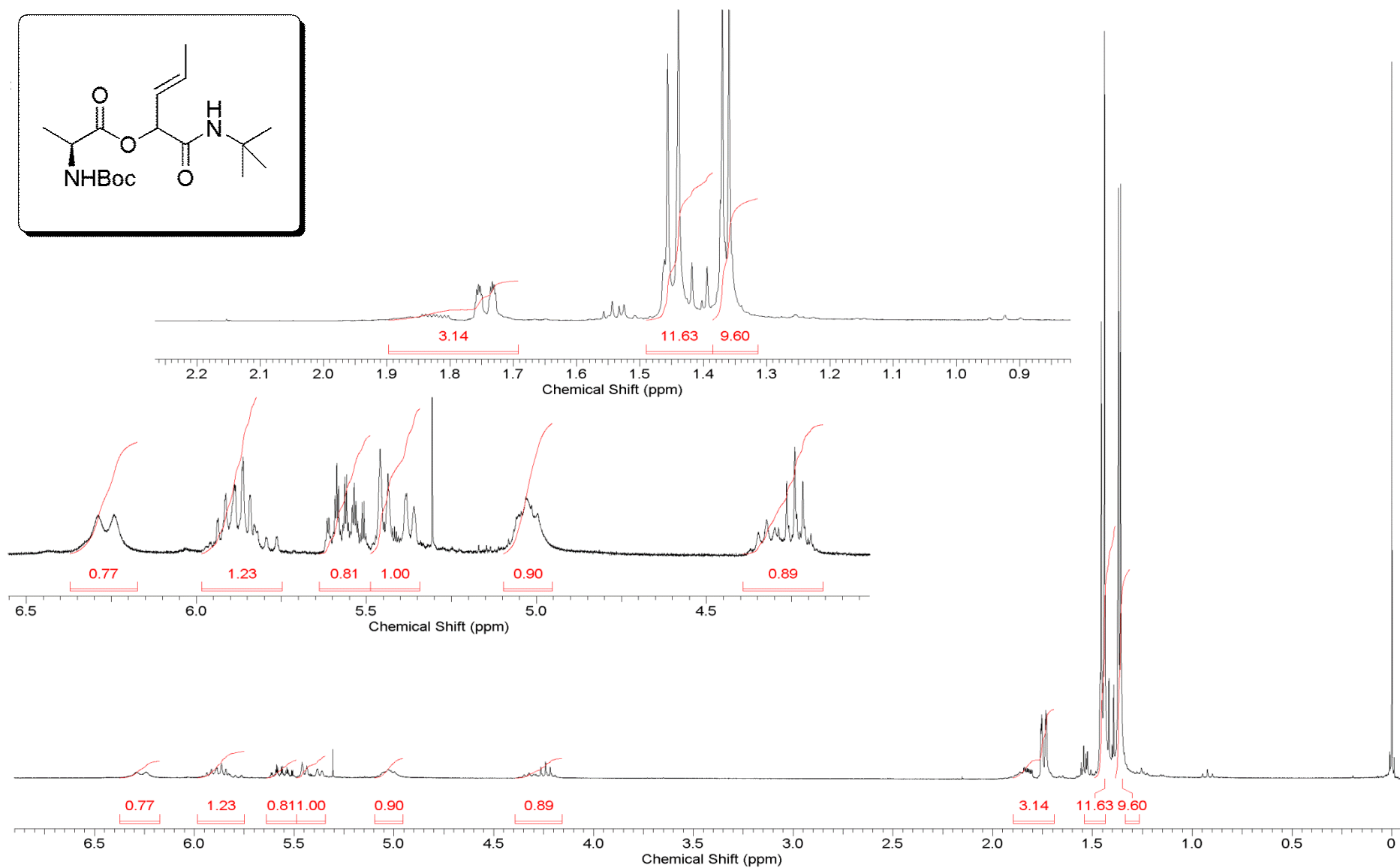
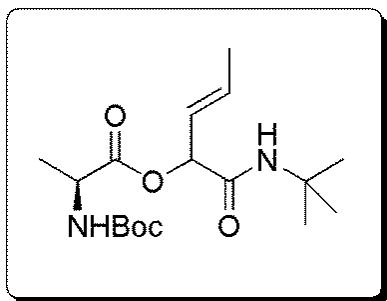
Espectro E – 19.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 101



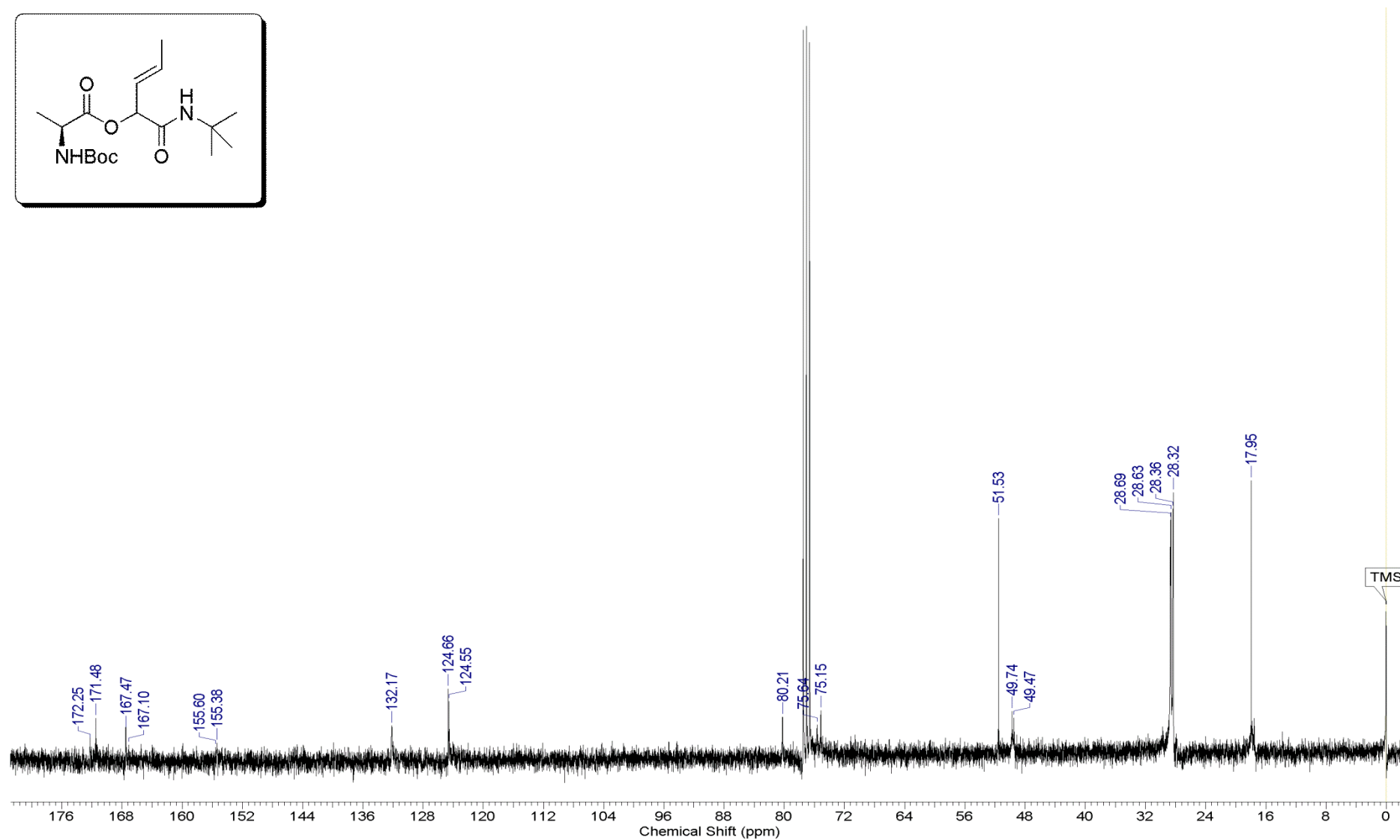
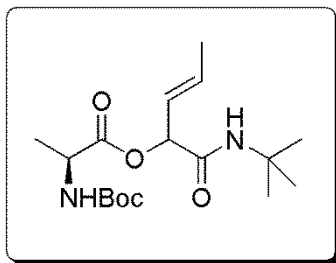
Espectro E – 19.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 101



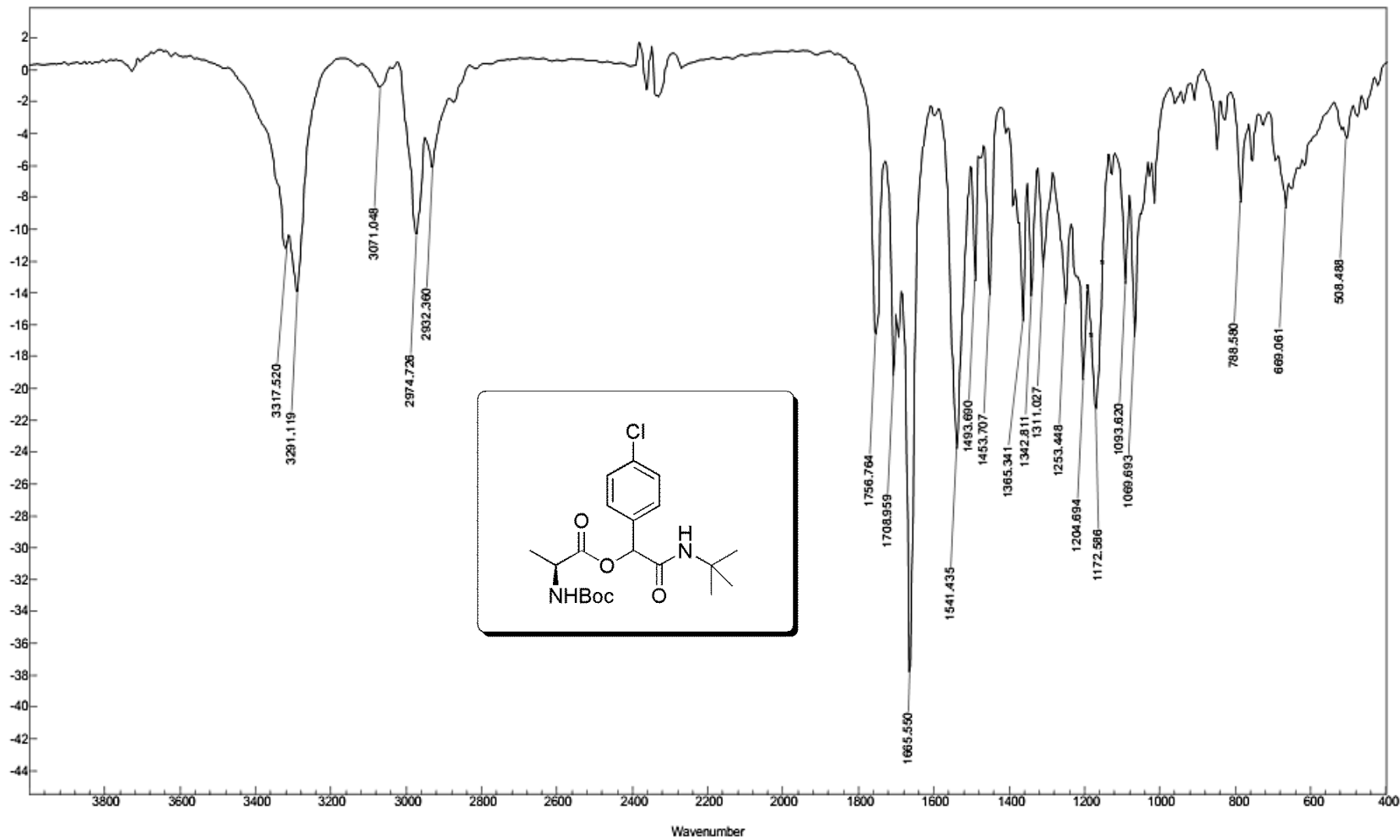
Espectro E – 20.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 102



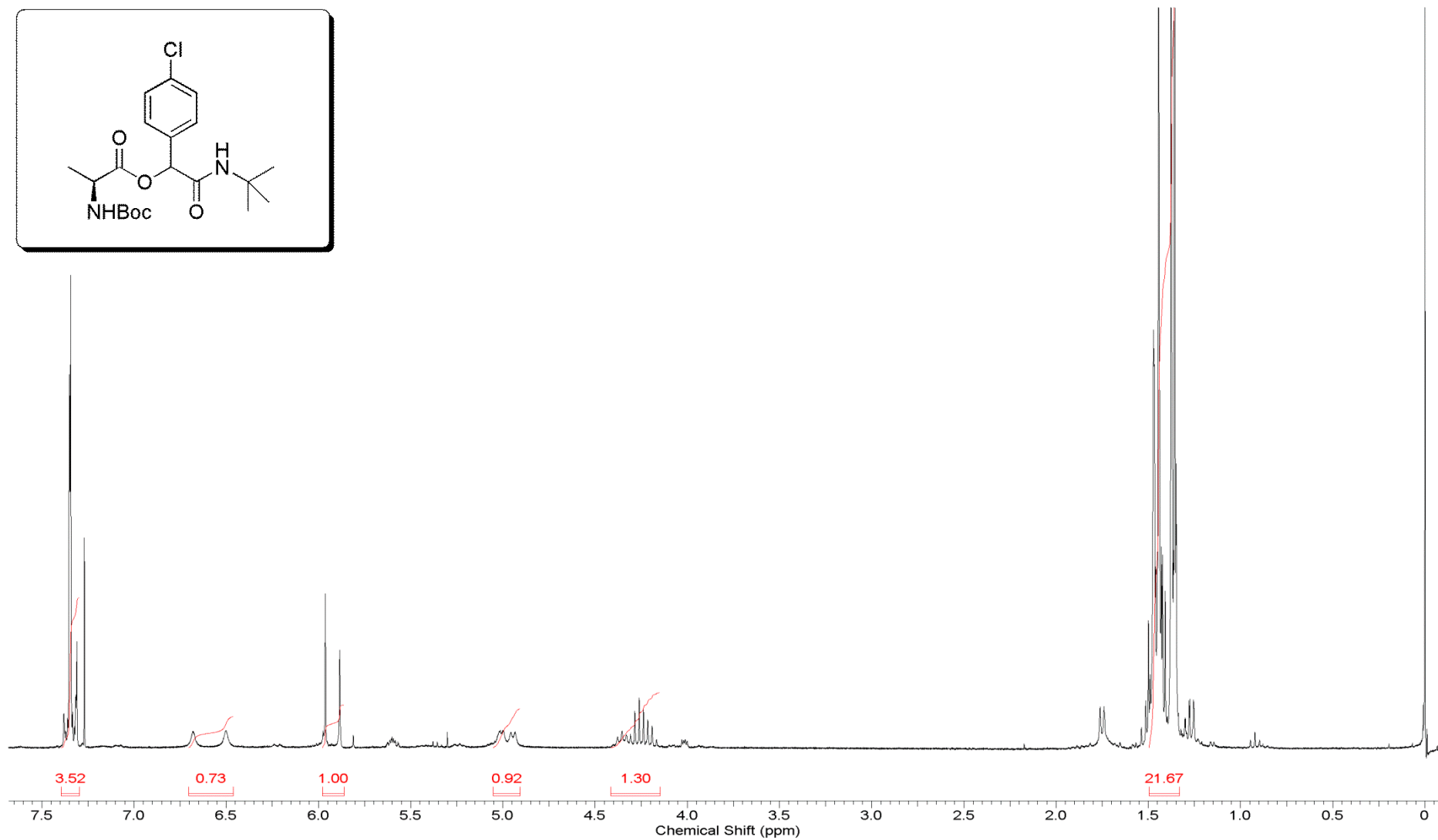
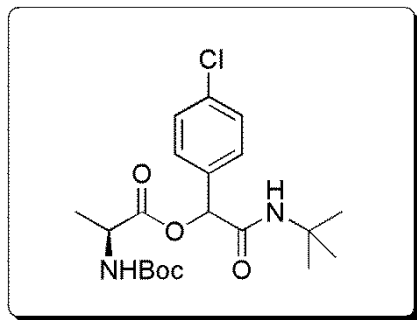
Espectro E – 20.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 102



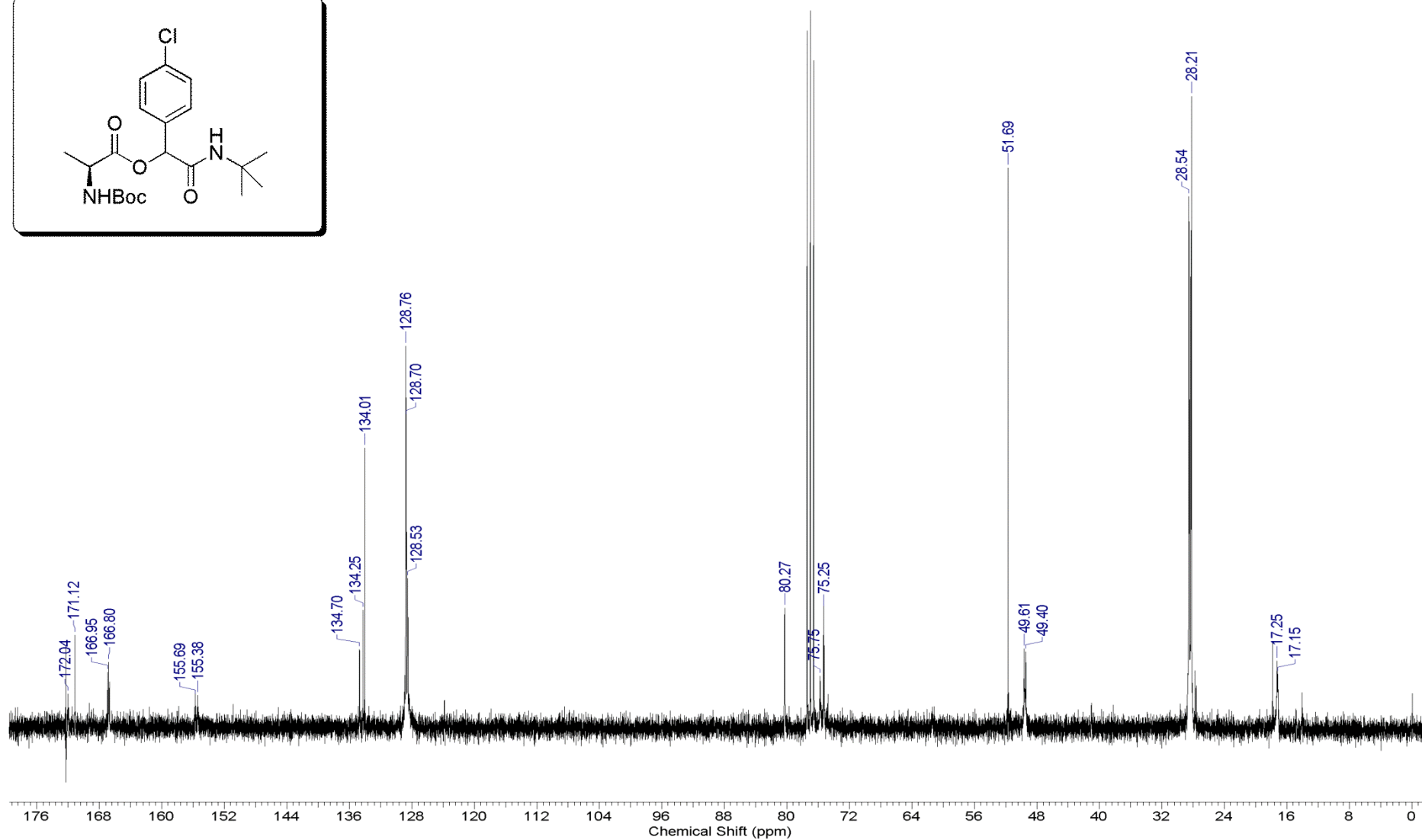
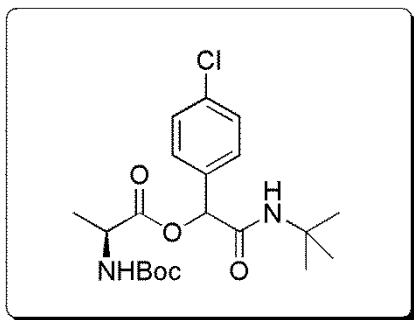
Espectro E – 20.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 102



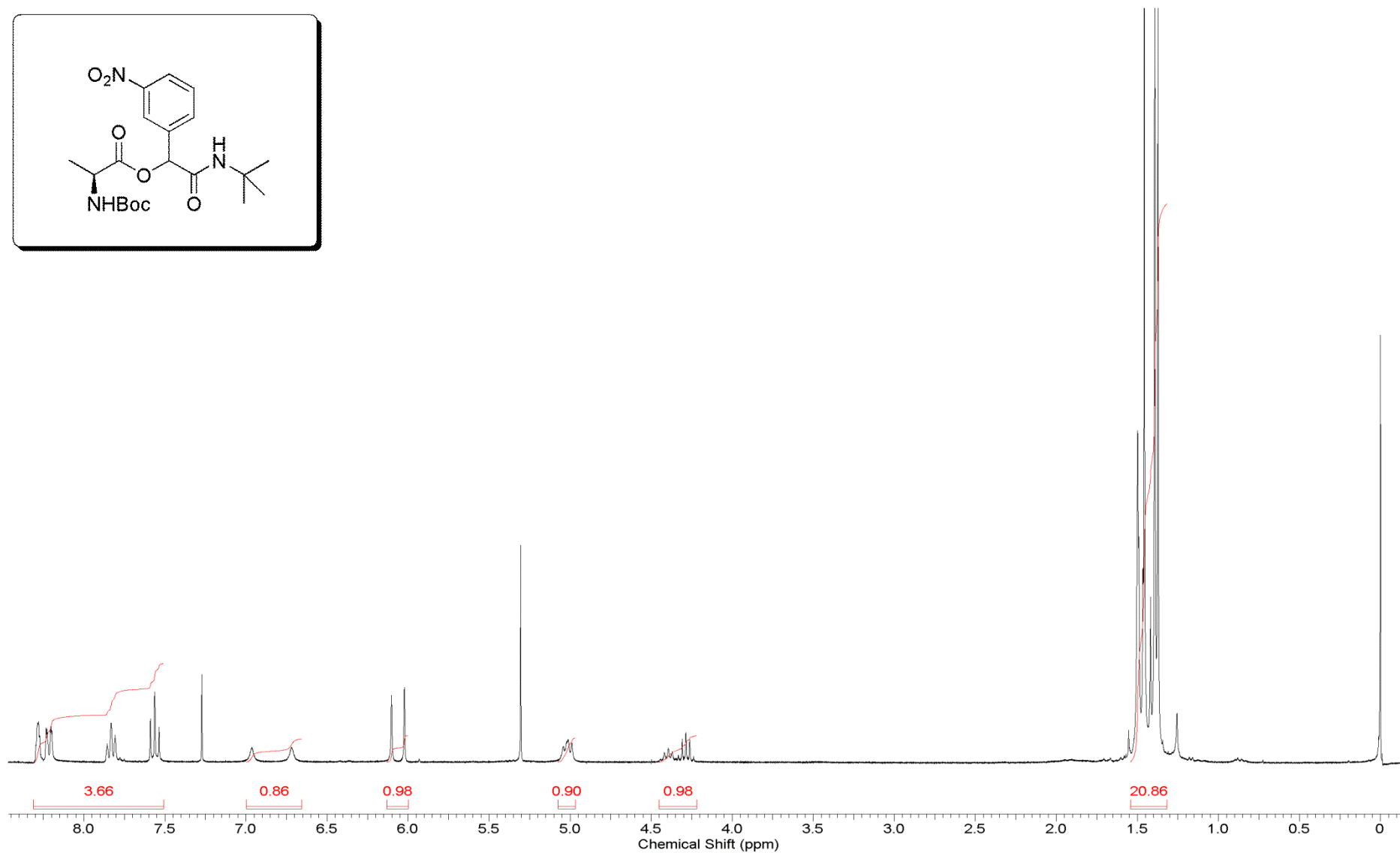
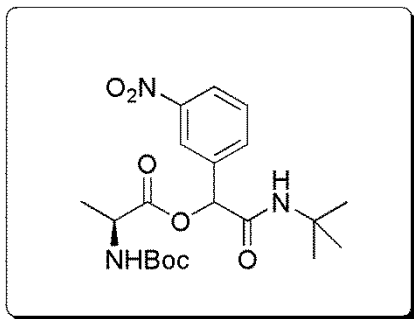
Espectro E – 21.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 103



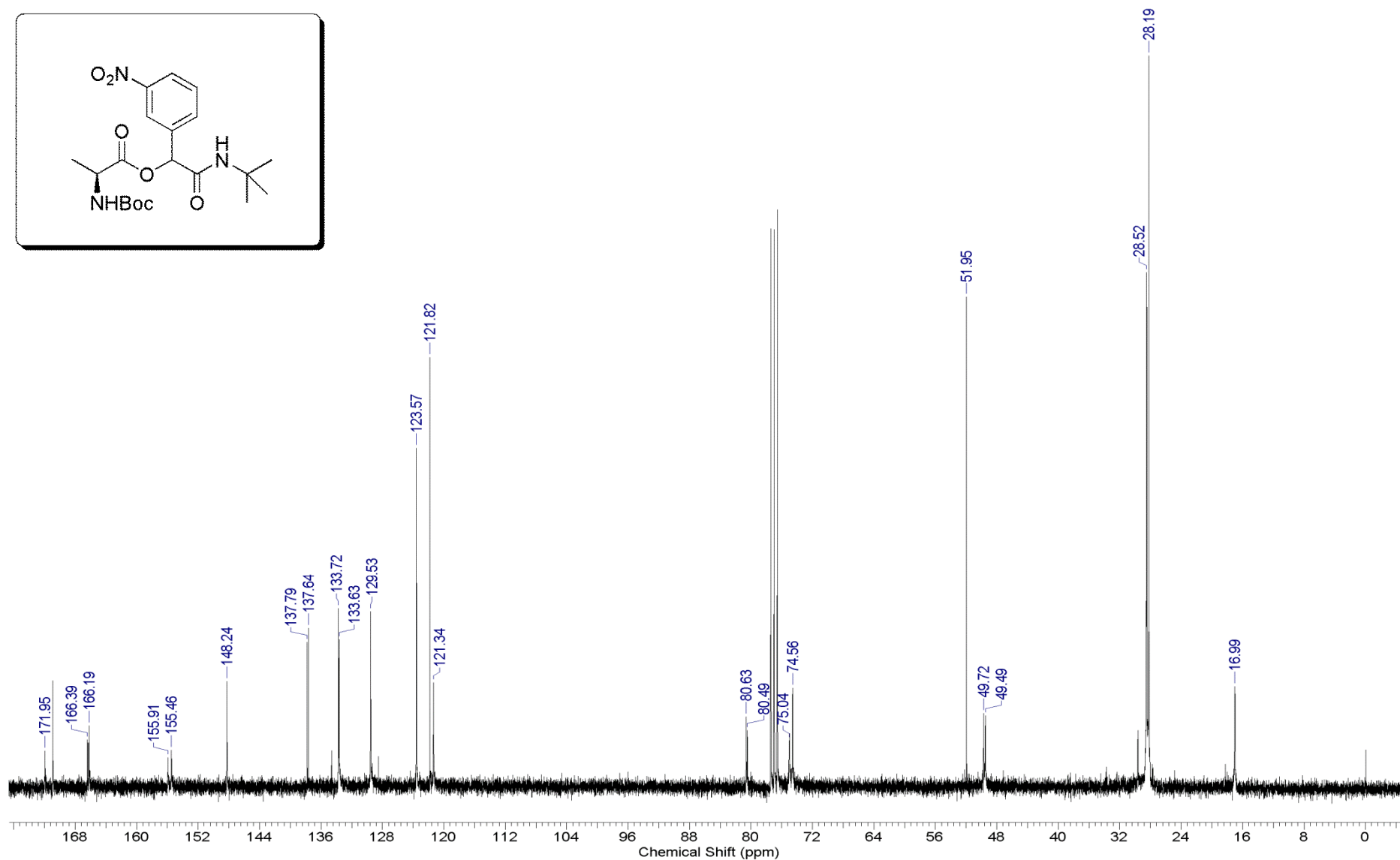
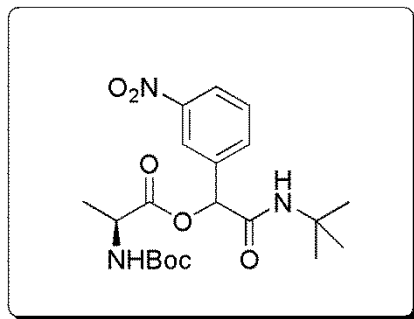
Espectro E – 21.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 103



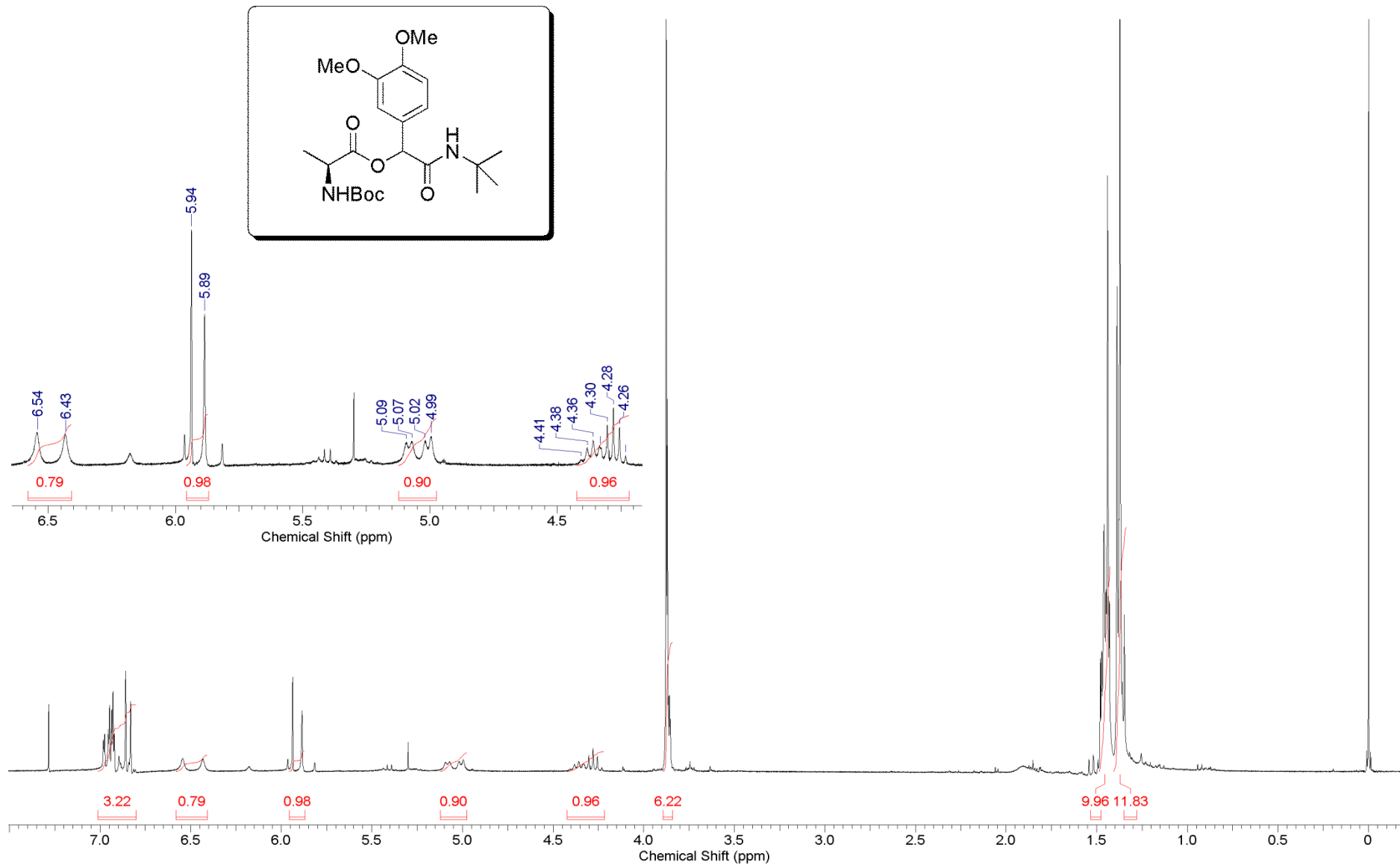
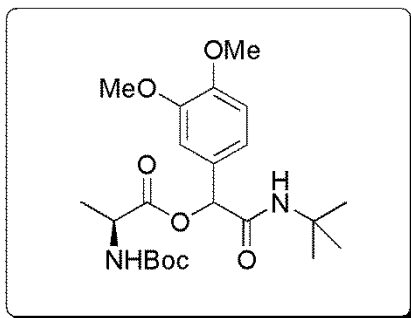
Espectro E – 21.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 103



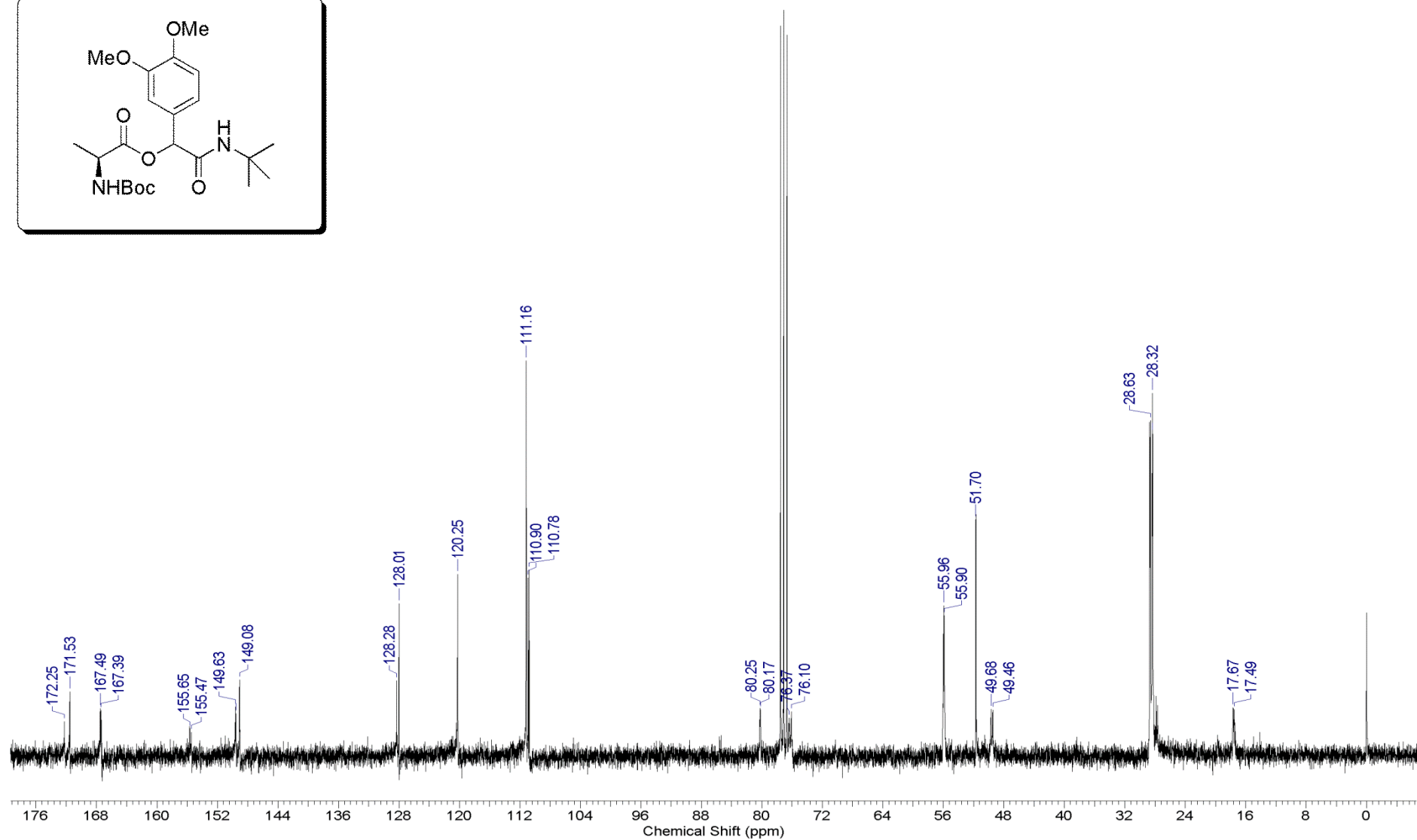
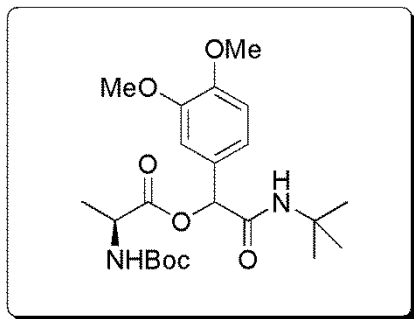
Espectro E – 22.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 104



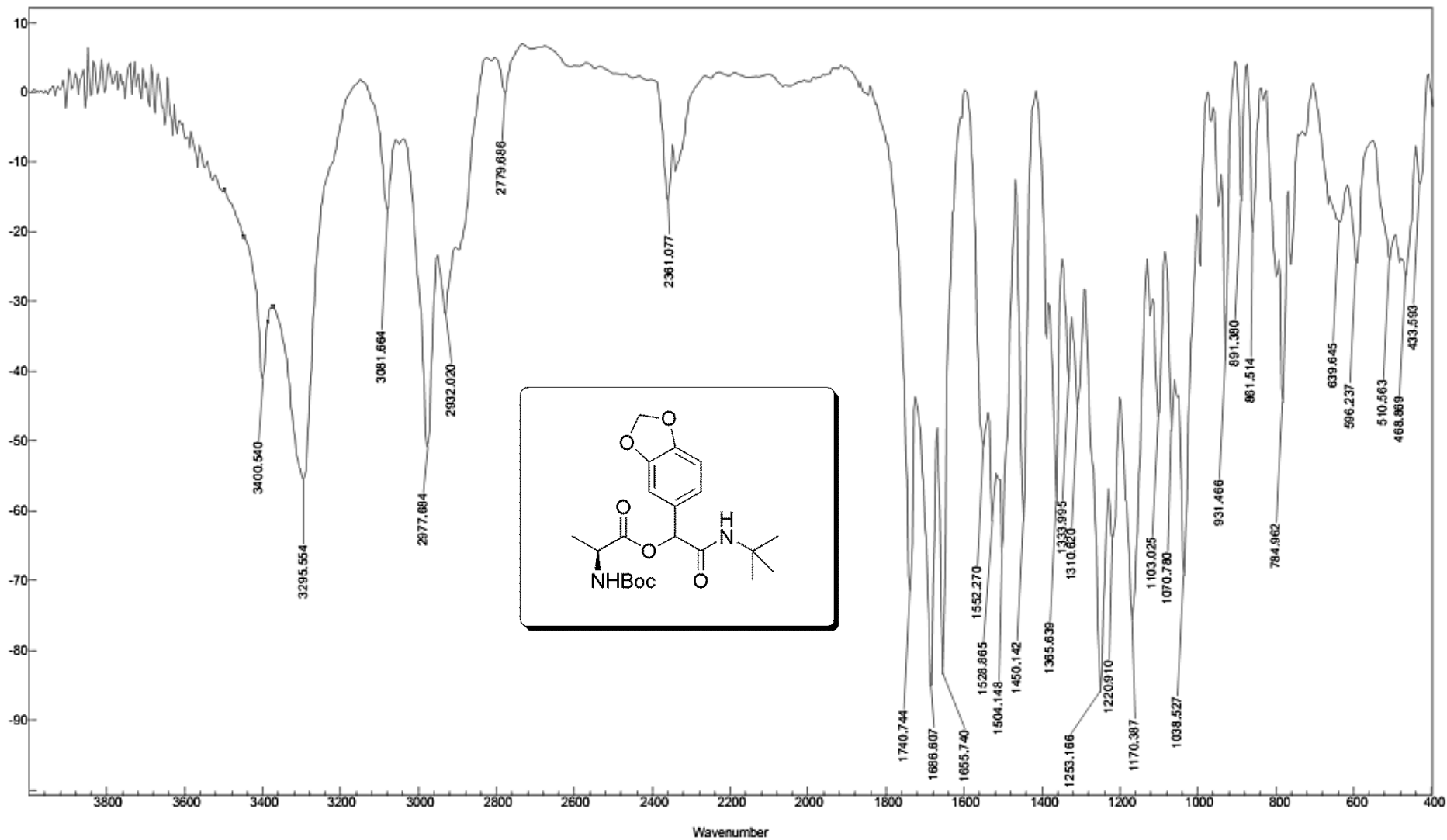
Espectro E – 22.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 104



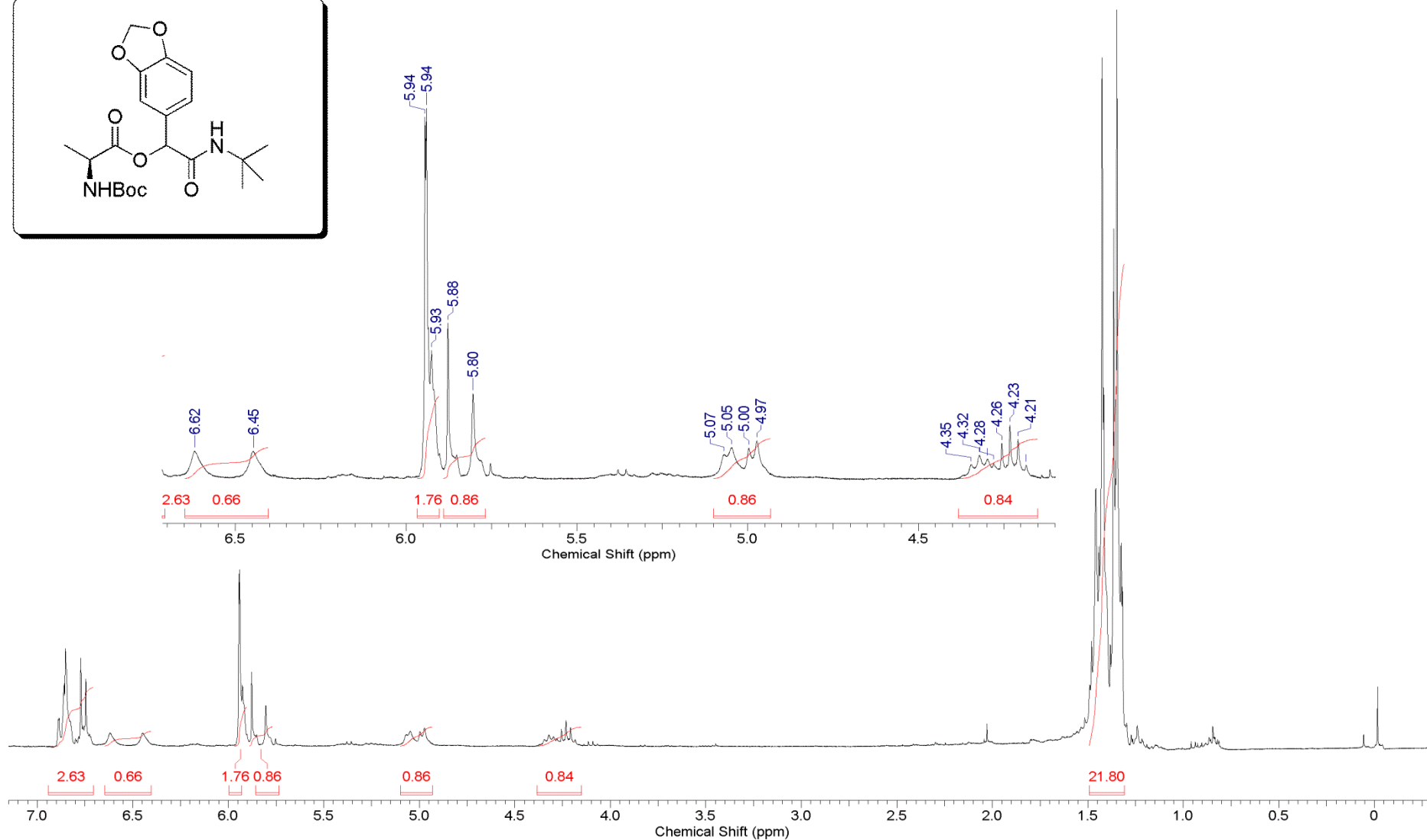
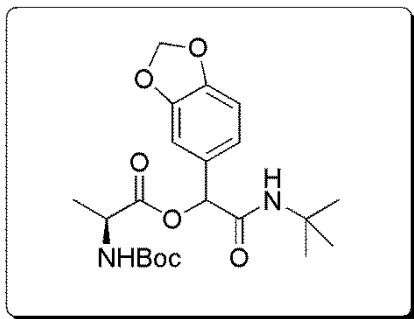
Espectro E – 23.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 105



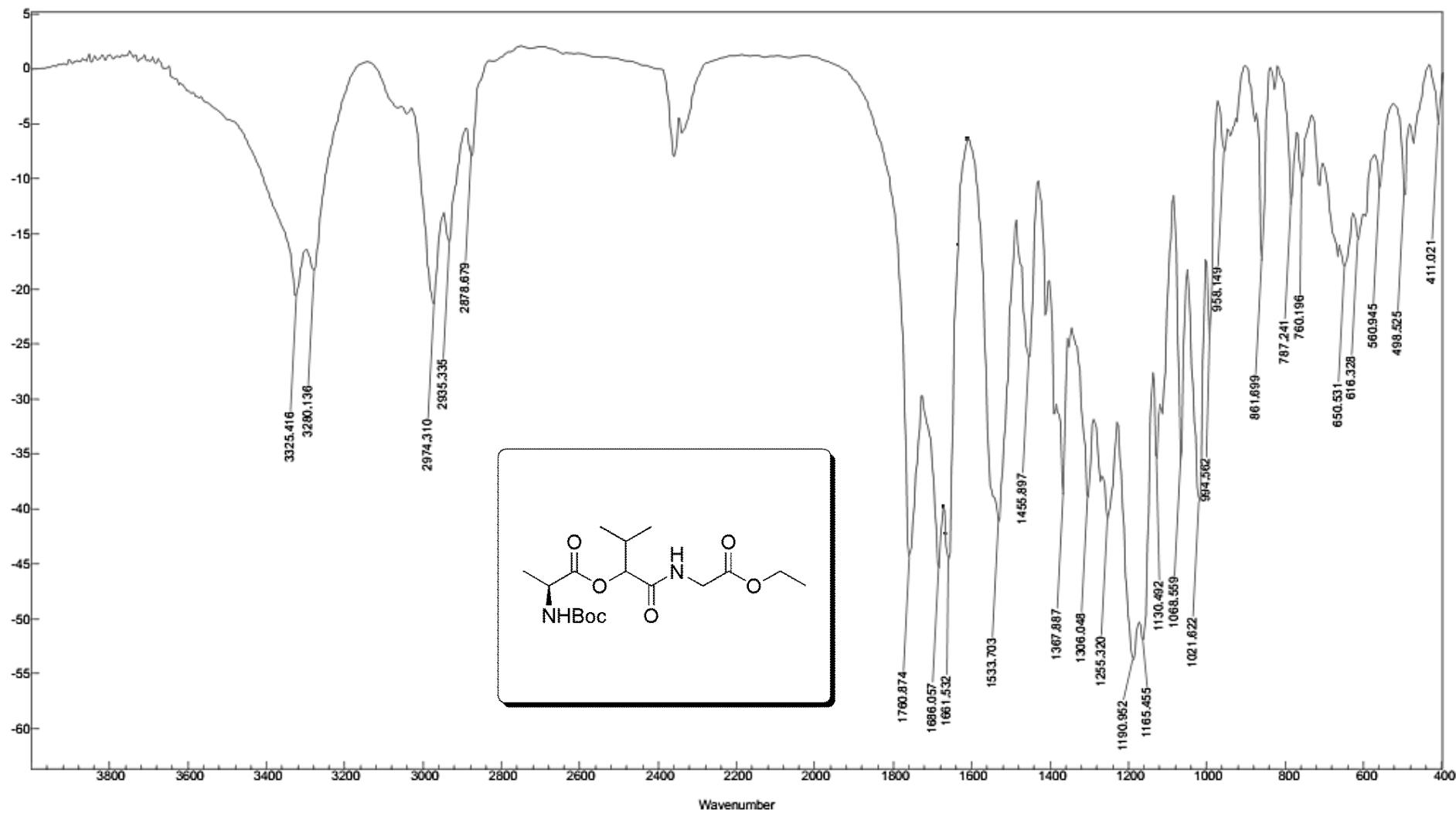
Espectro E – 23.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 105



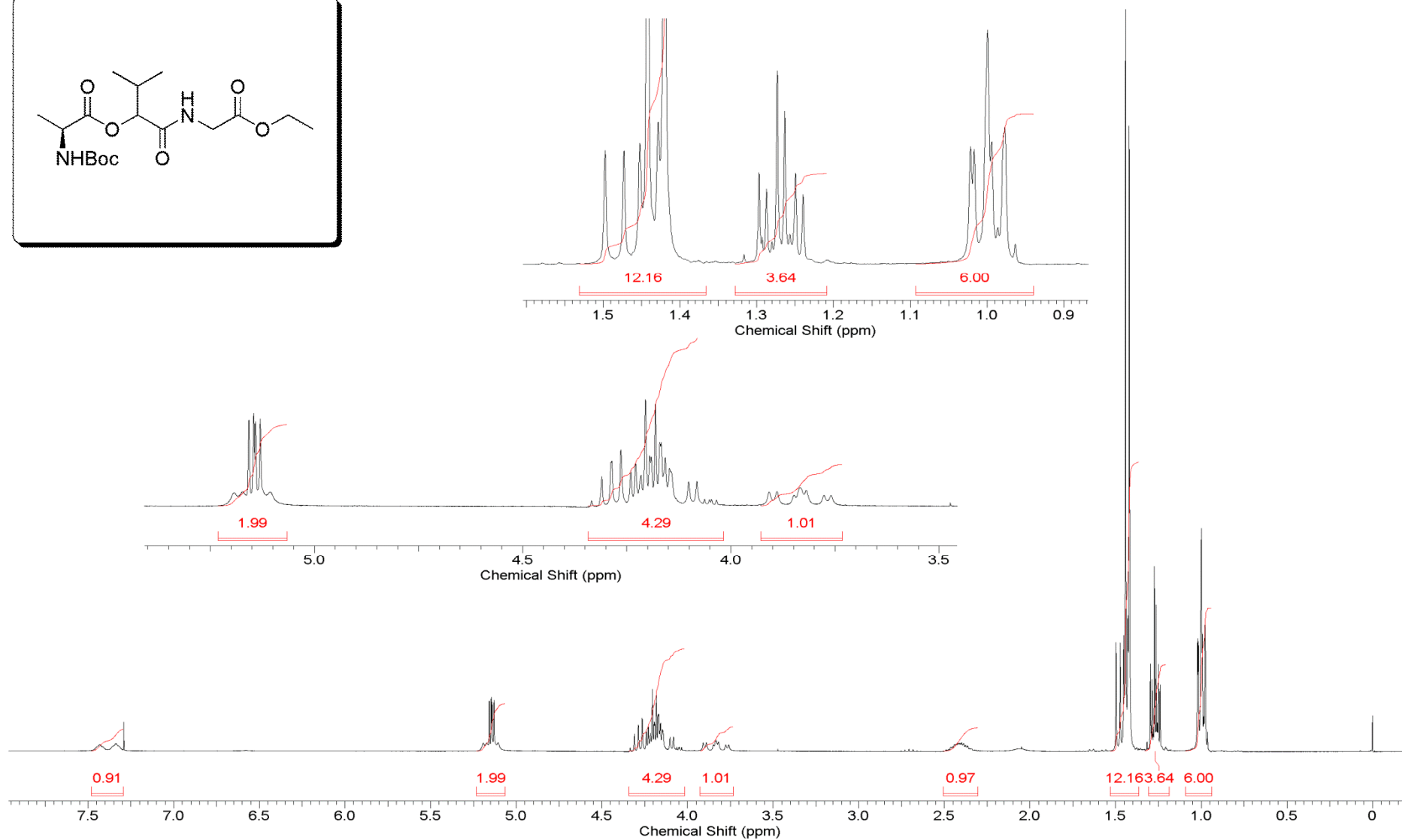
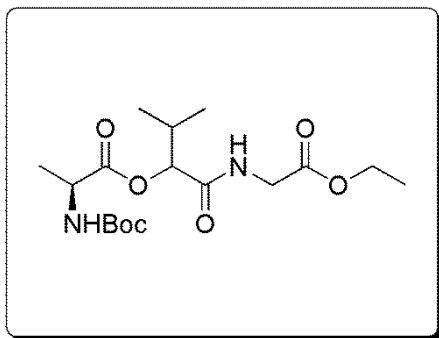
Espectro E – 24.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 106



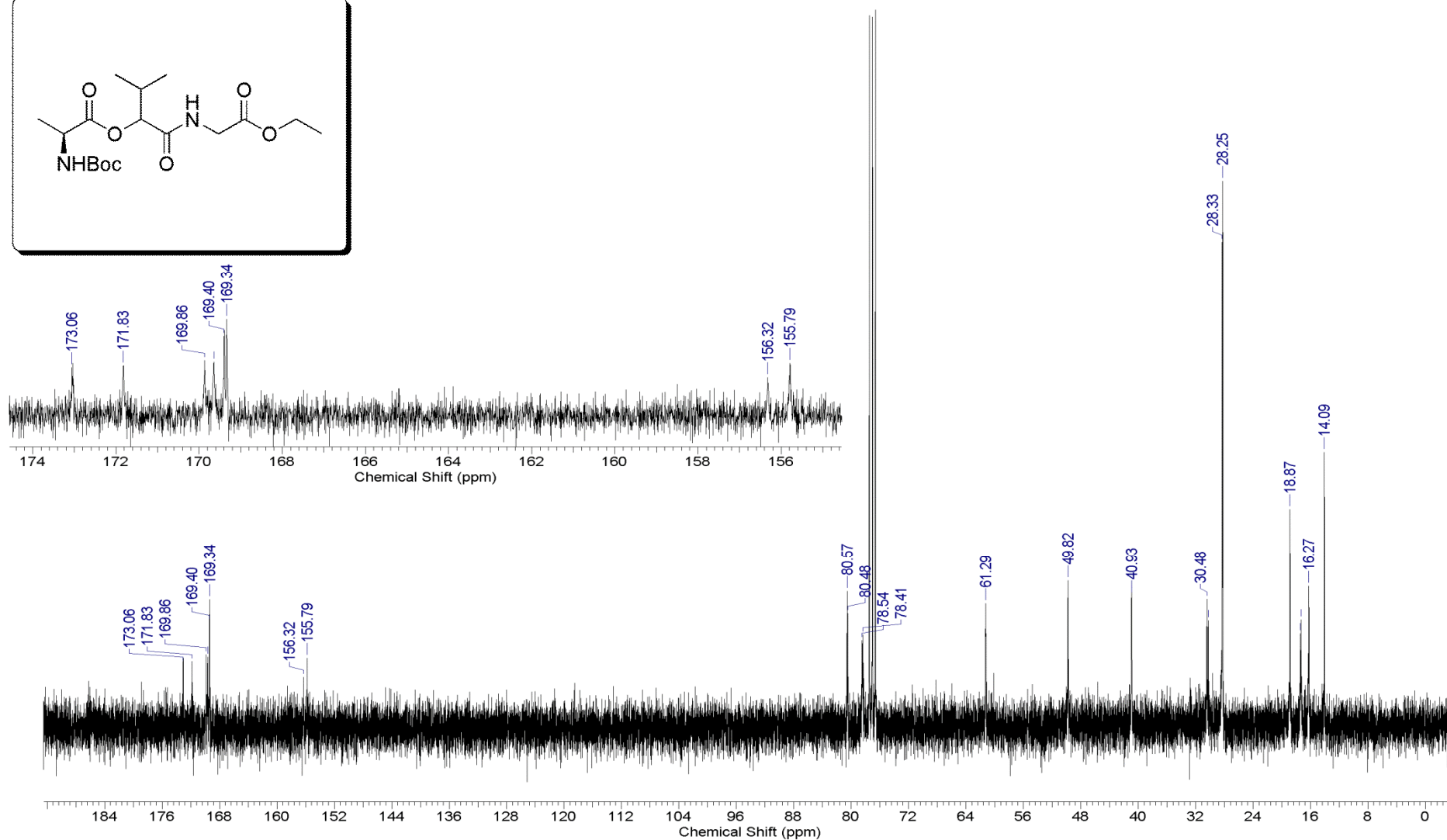
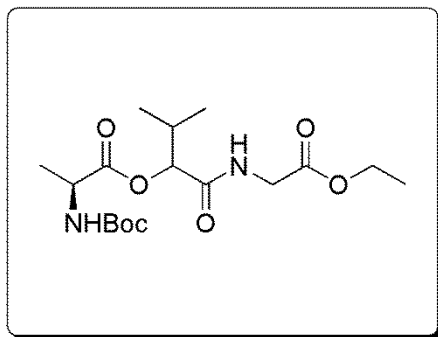
Espectro E – 24.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 106



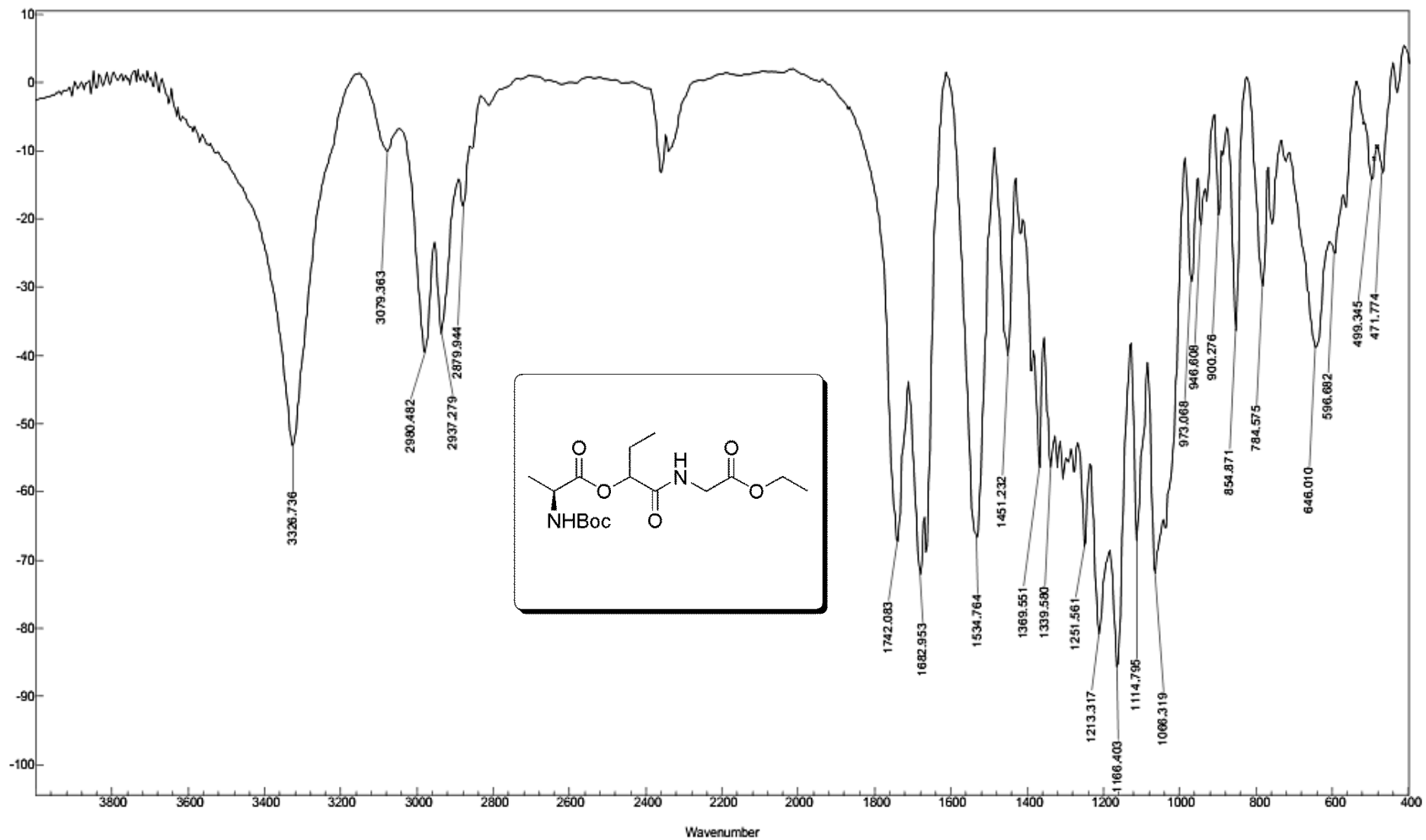
Espectro E – 25.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 107



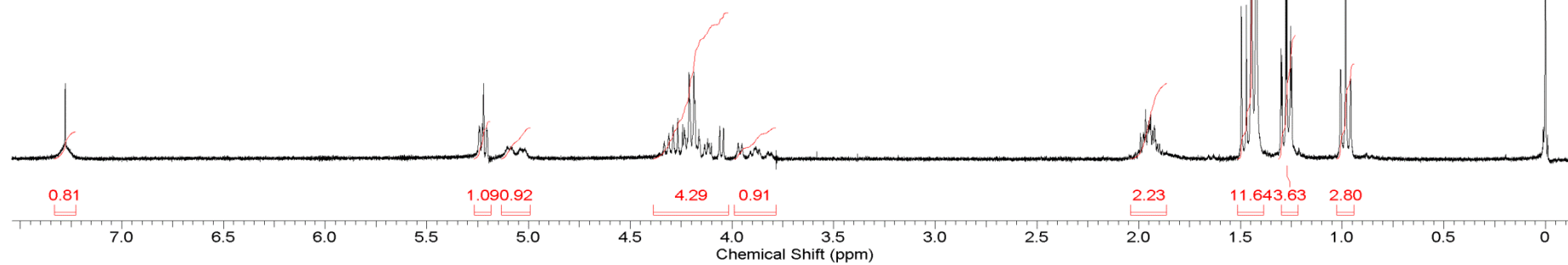
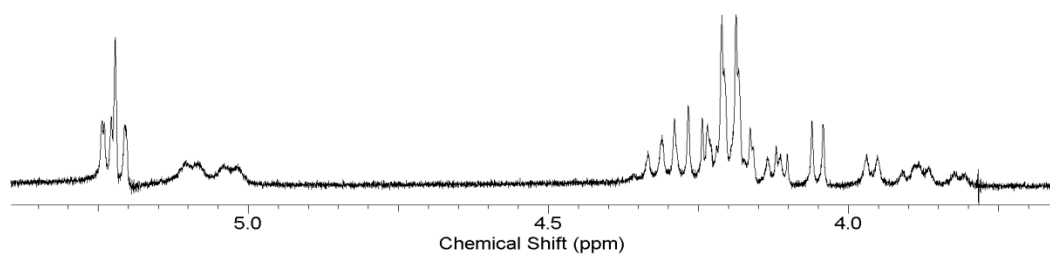
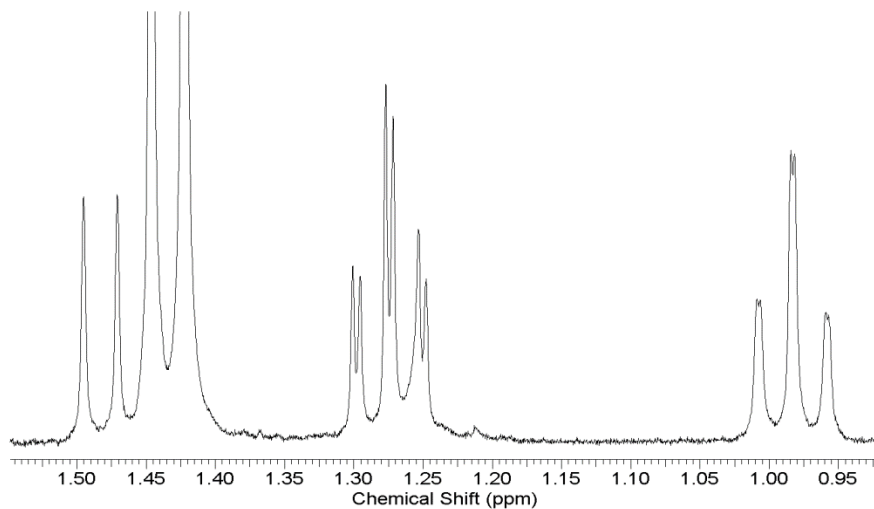
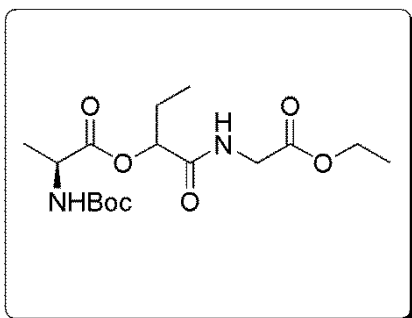
Espectro E - 25.2 - (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Composto 107



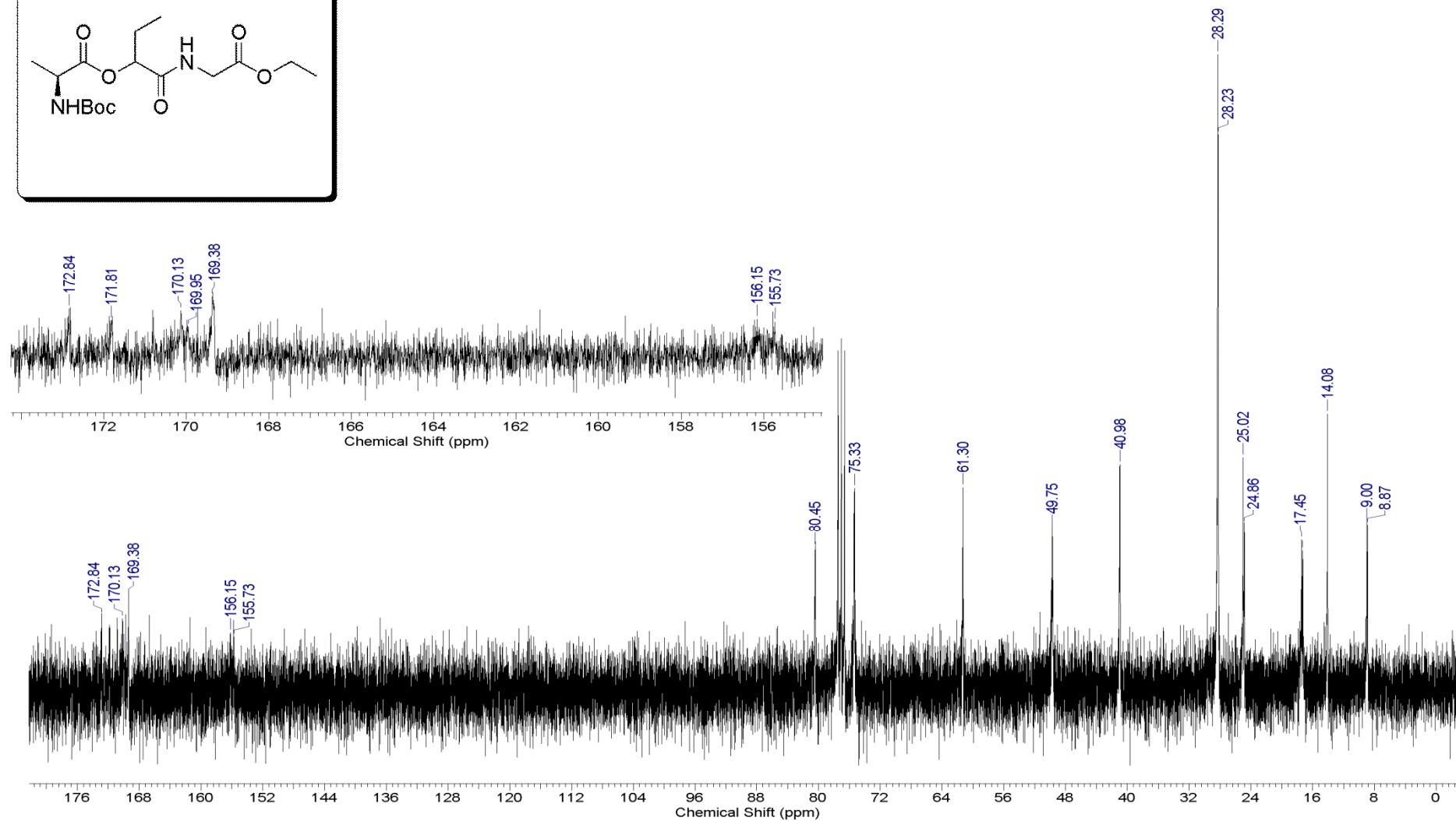
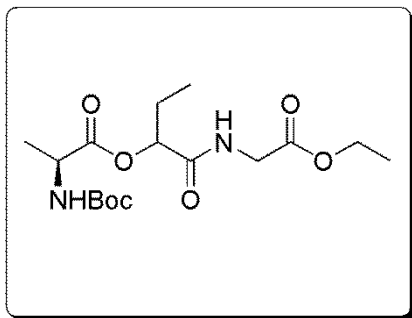
Espectro E – 25.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 107



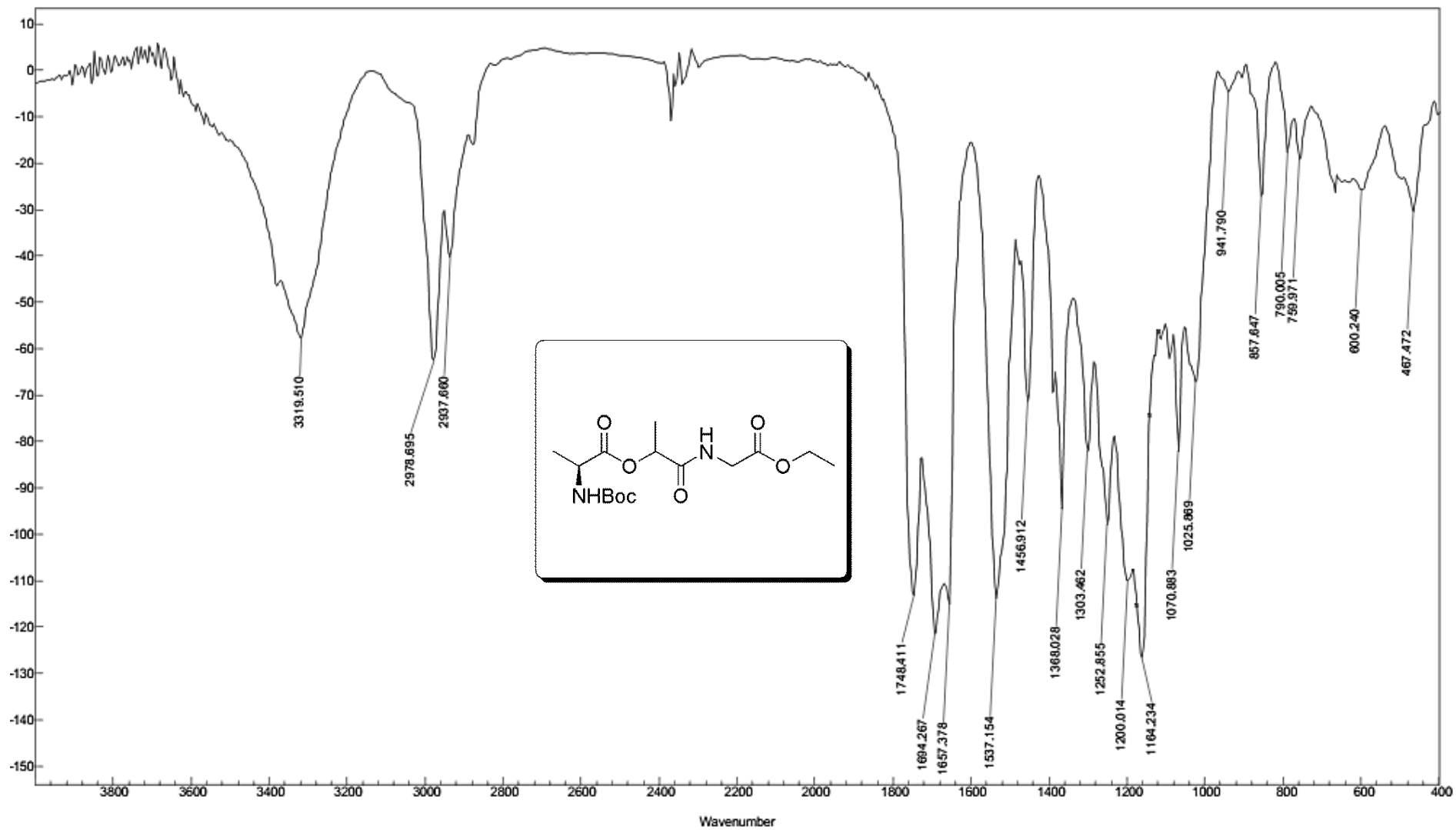
Espectro E – 26.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 108



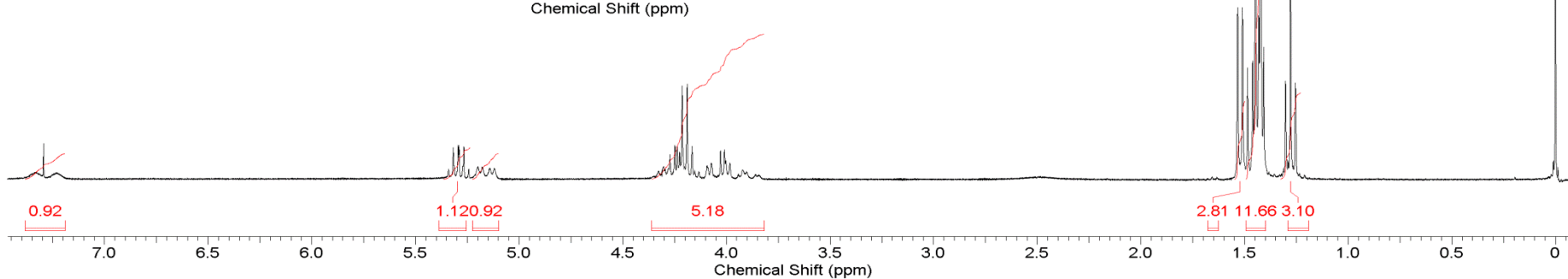
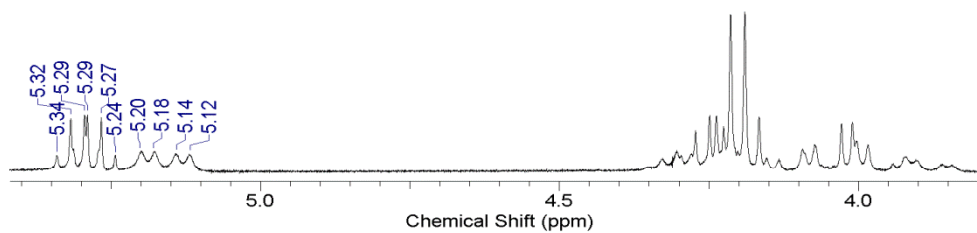
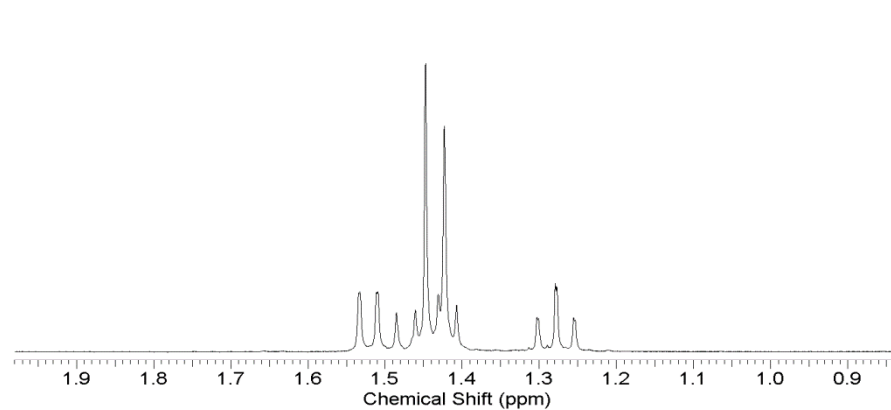
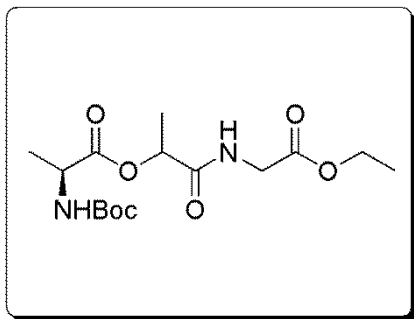
Espectro E – 26.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 108



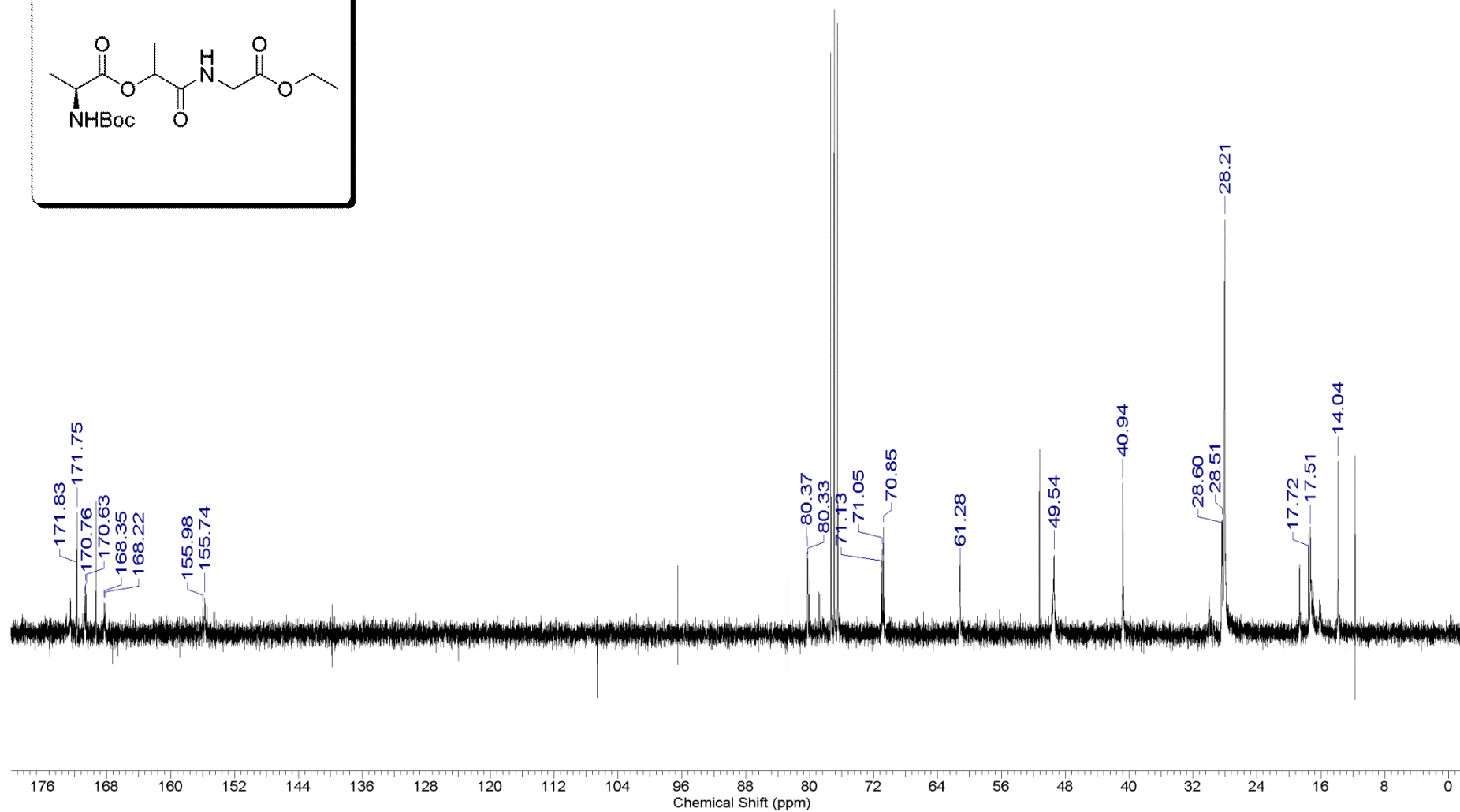
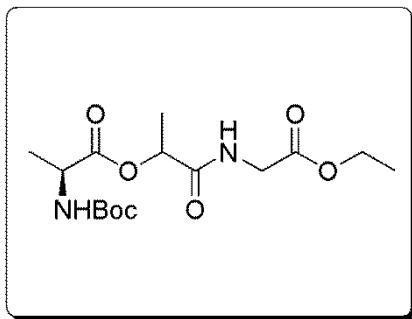
Espectro E – 26.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 108



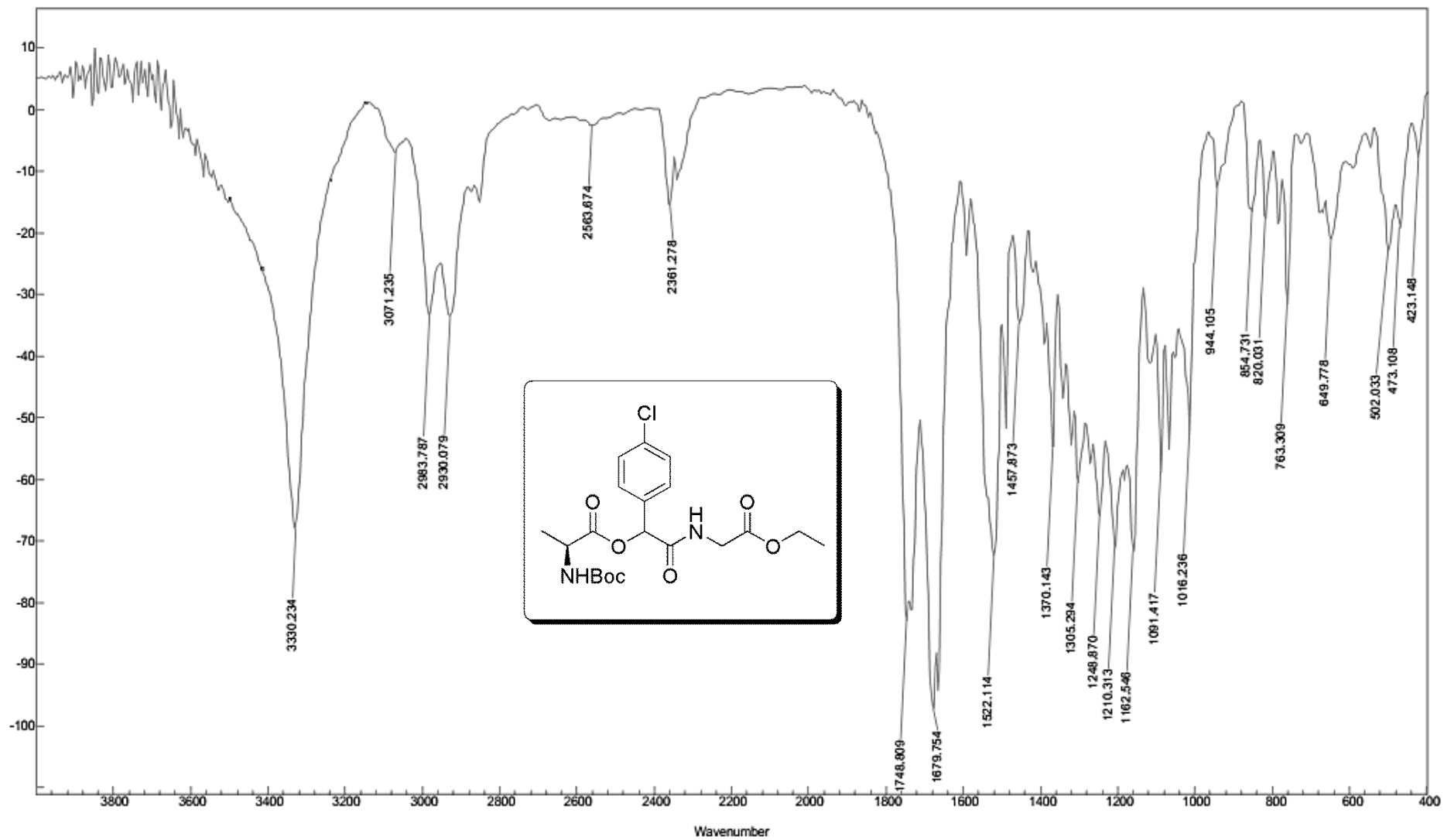
Espectro E – 27.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 109



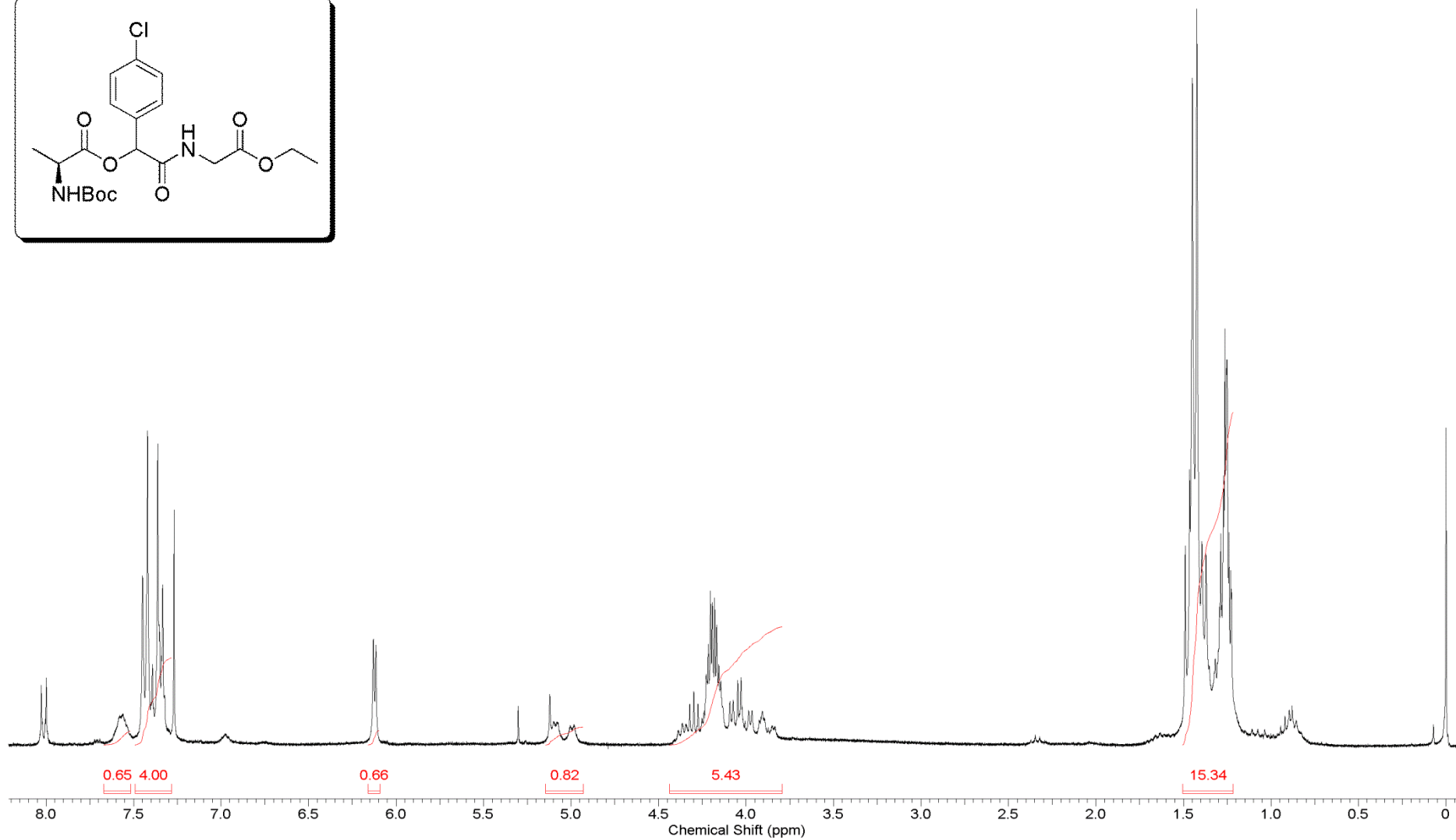
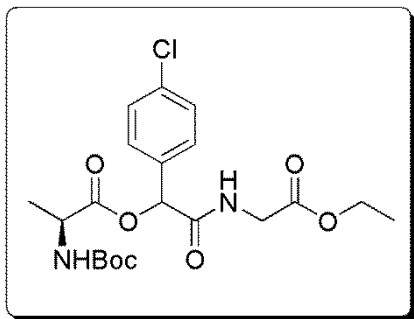
Espectro E – 27.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 109



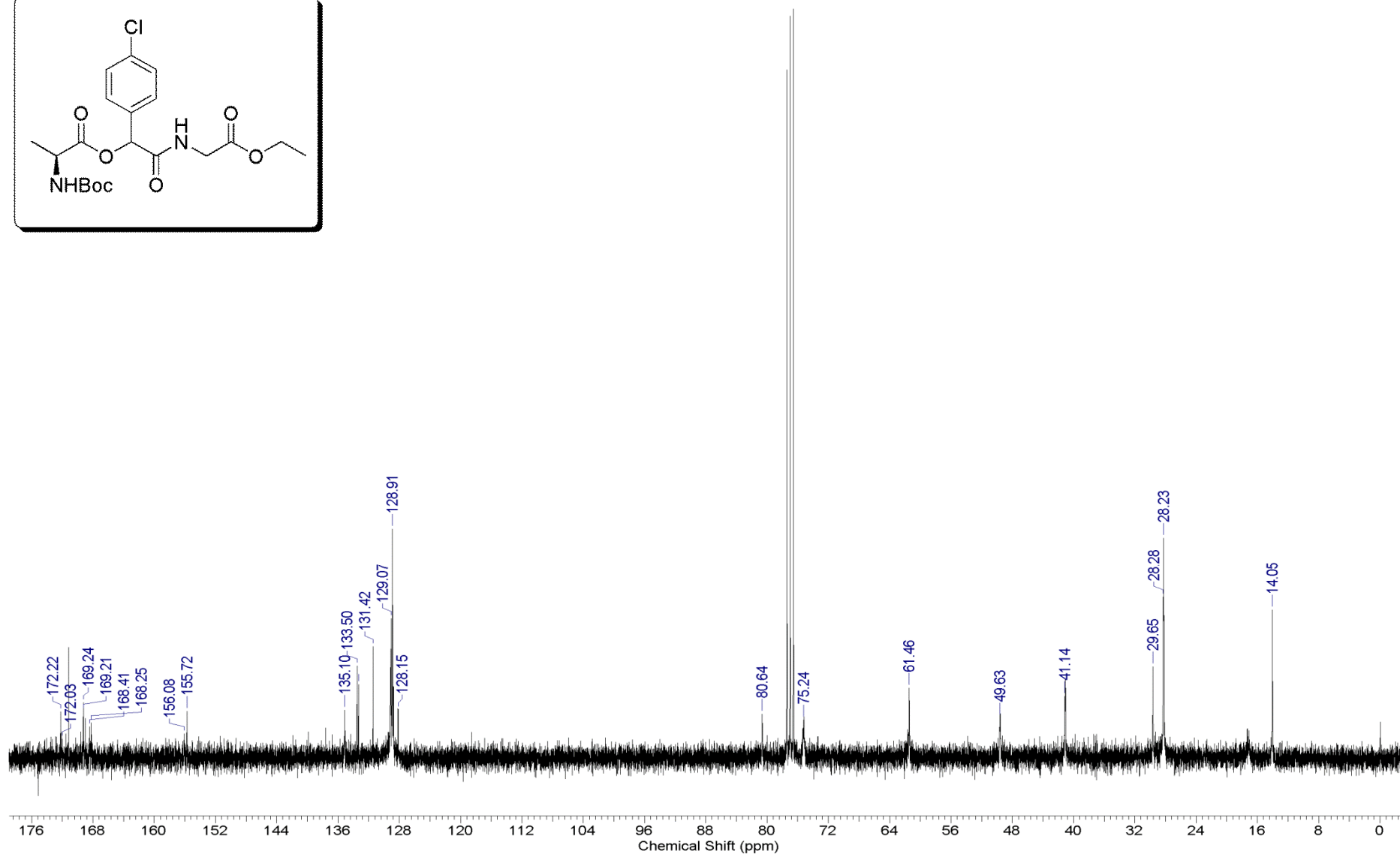
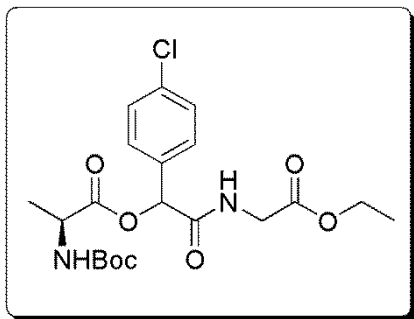
Espectro E – 27.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 109



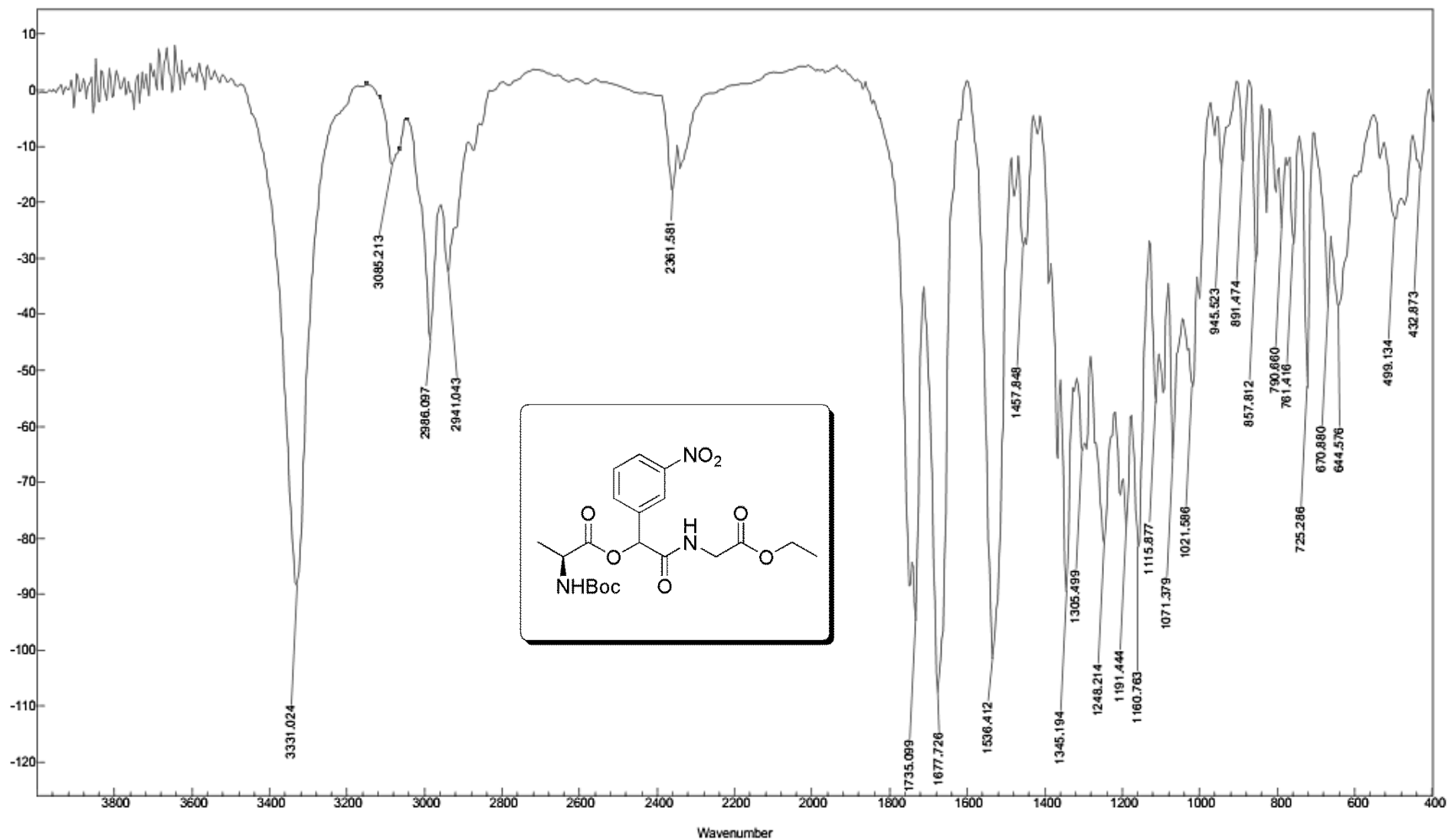
Espectro E – 28.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 110



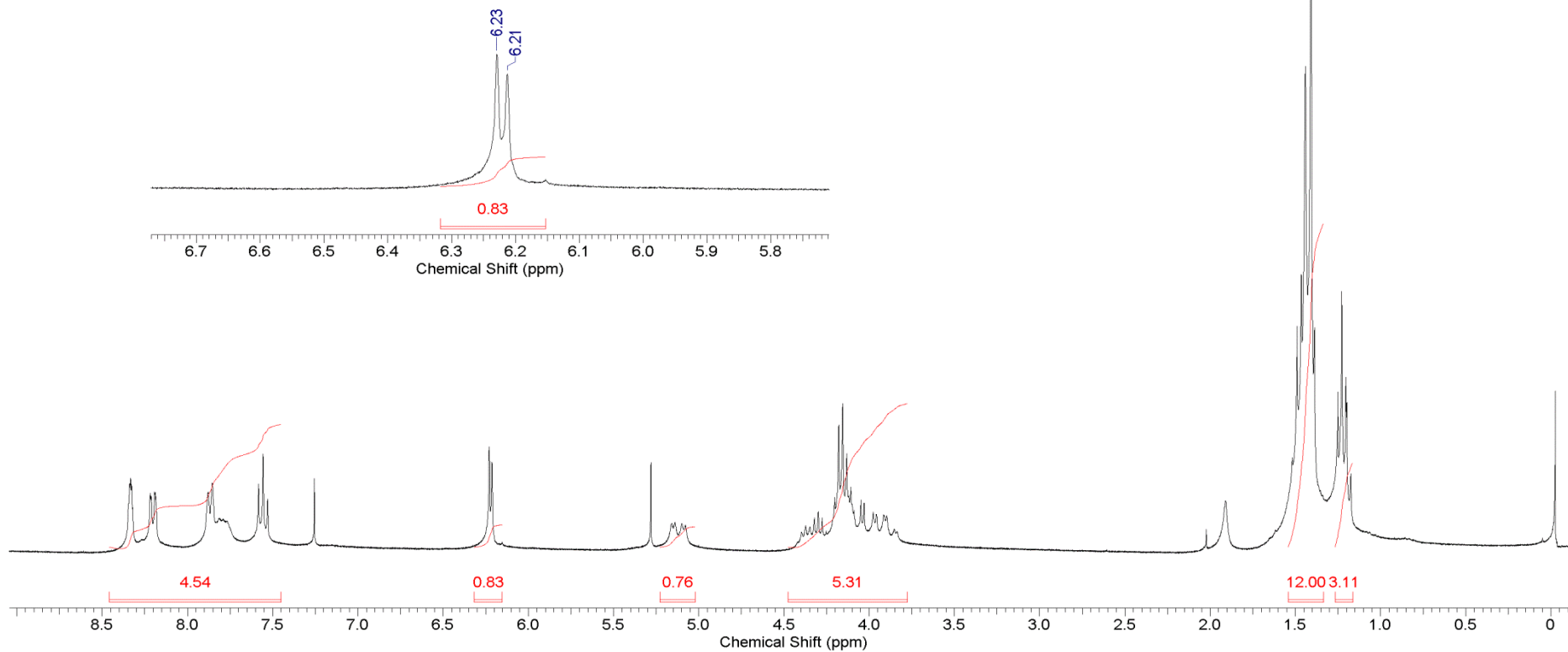
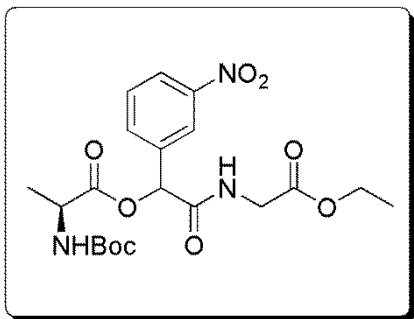
Espectro E – 28.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 110



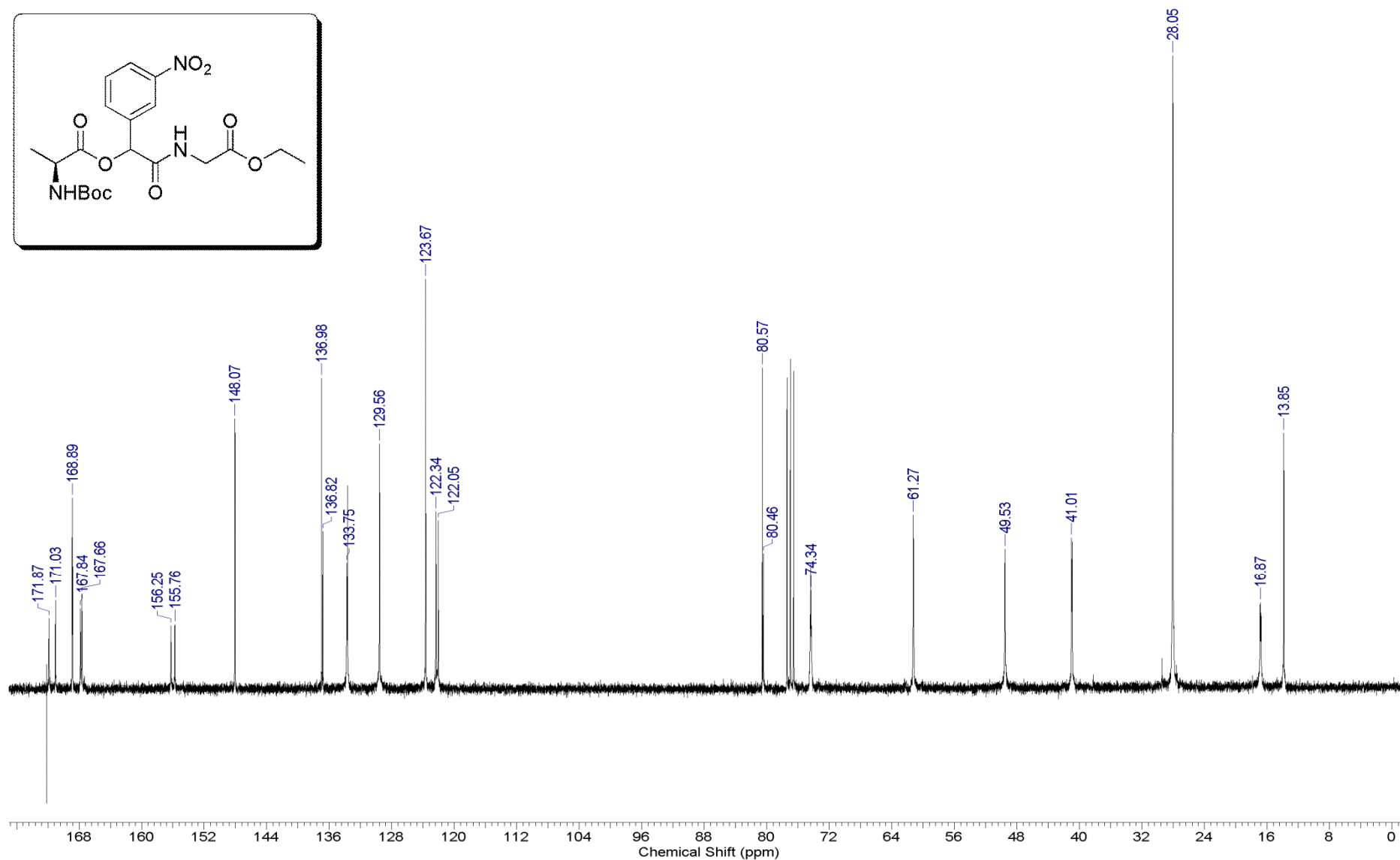
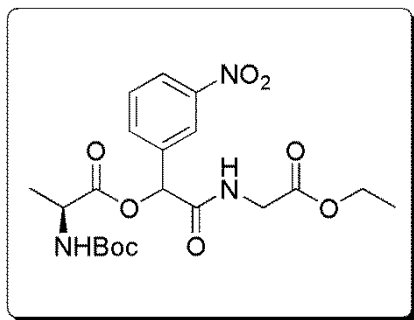
Espectro E – 28.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 110



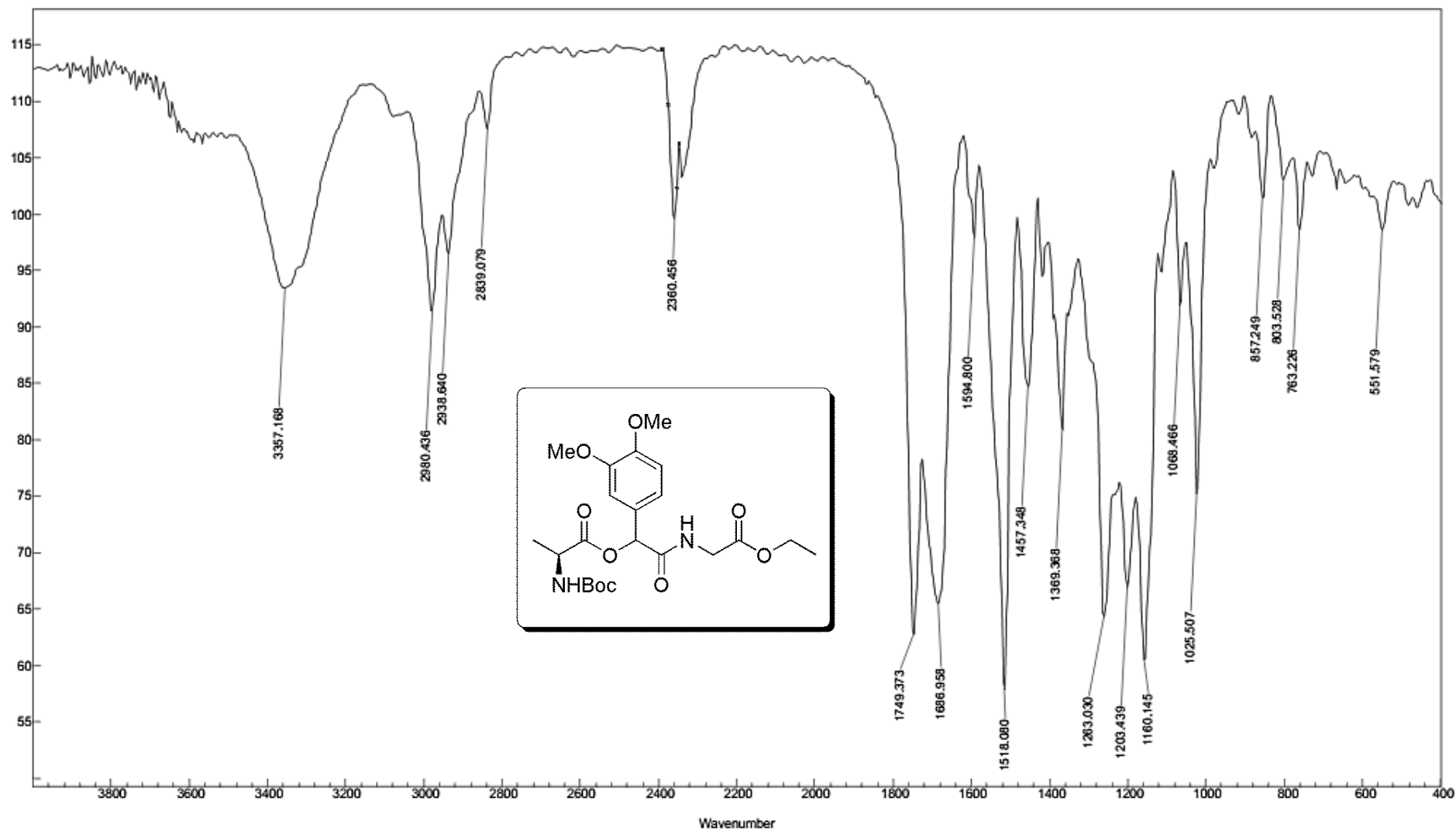
Espectro E – 29.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 111



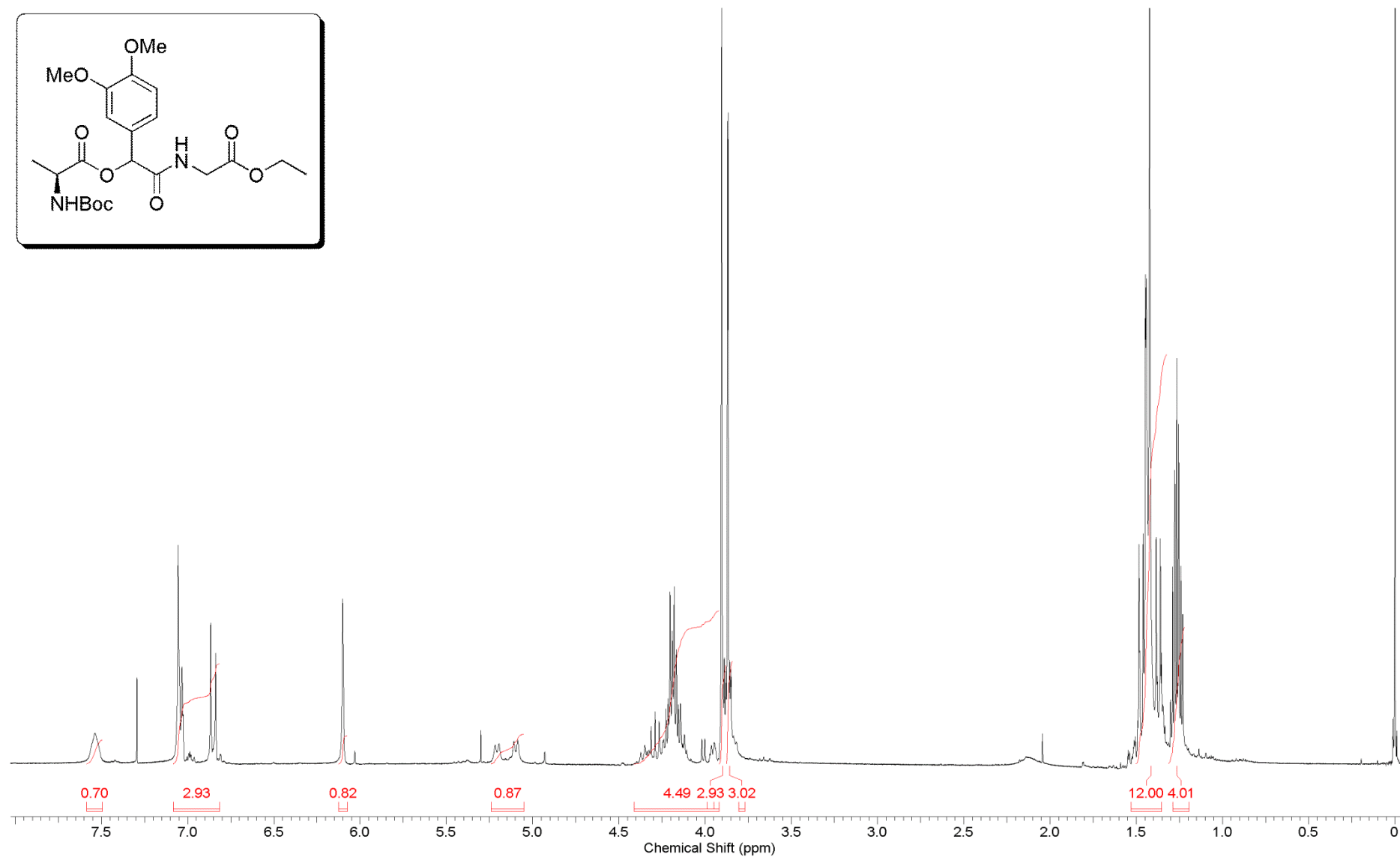
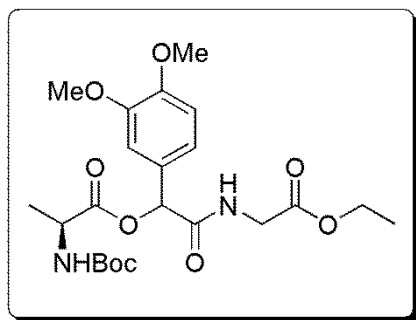
Espectro E – 29.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 111



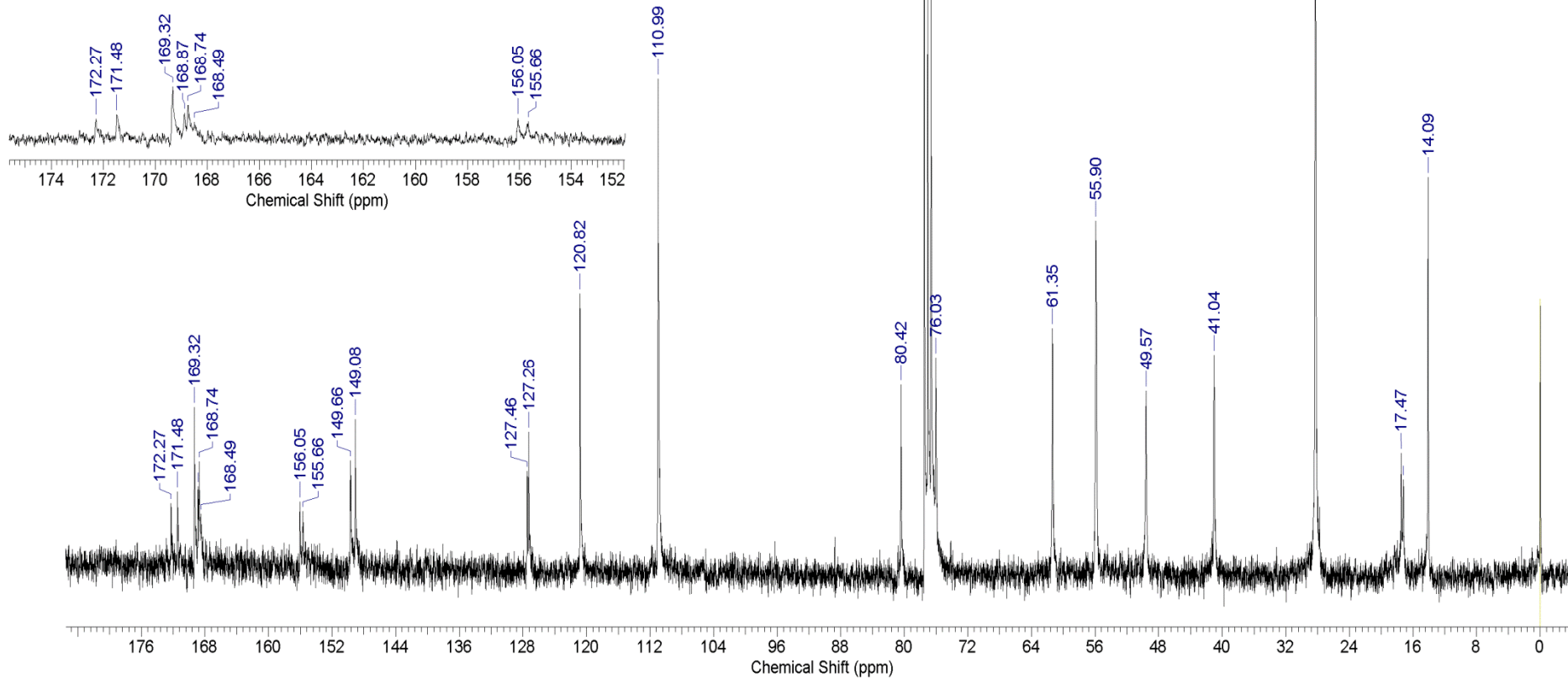
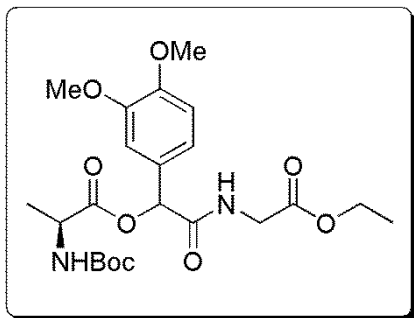
Espectro E – 29.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 111



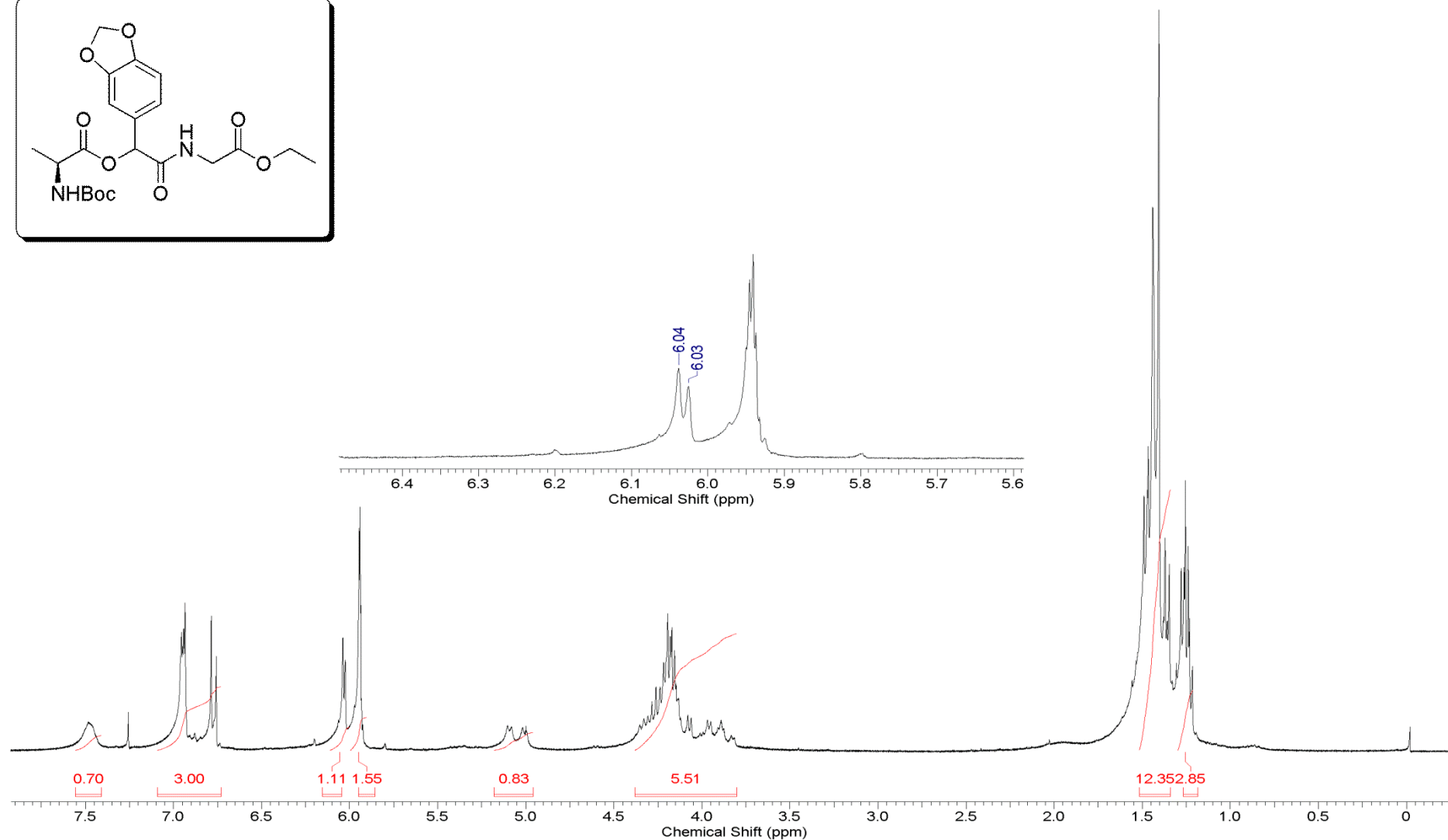
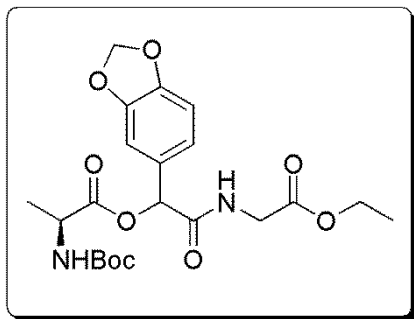
Espectro E – 30.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 112



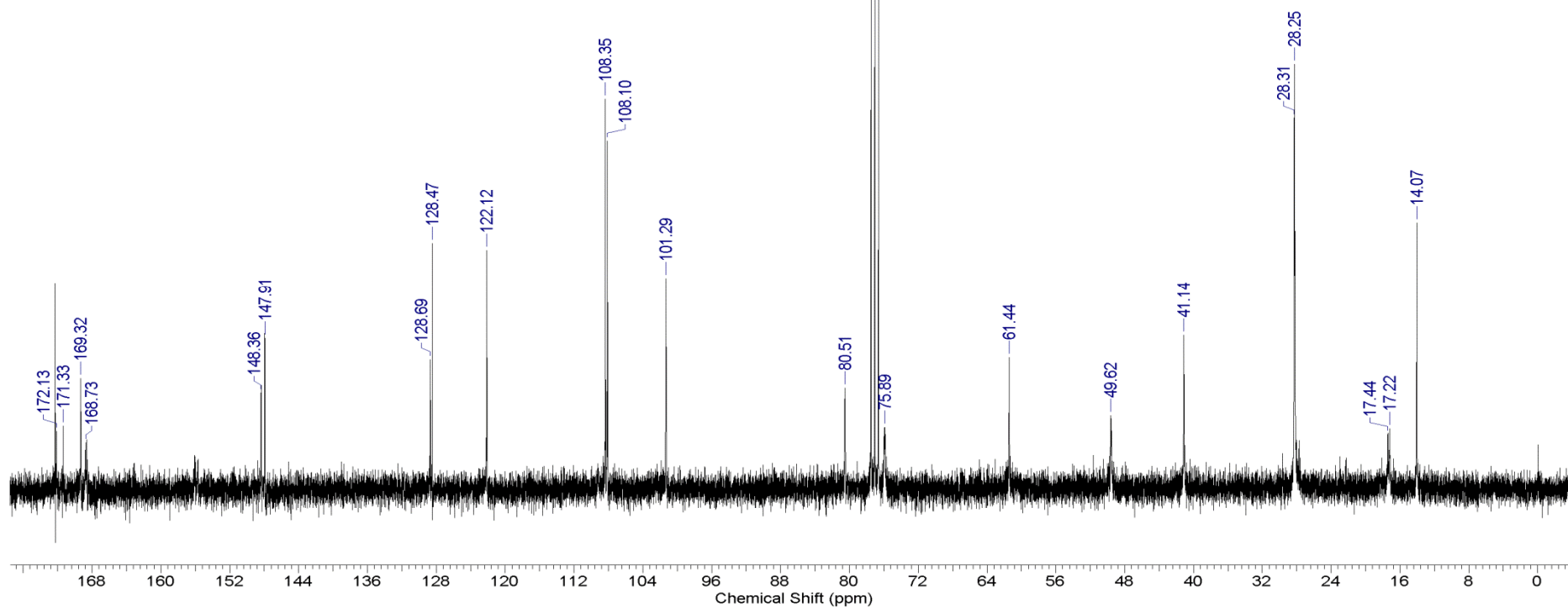
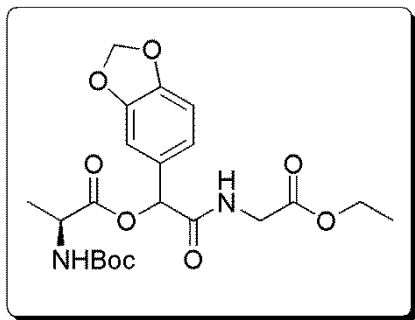
Espectro E – 30.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 112



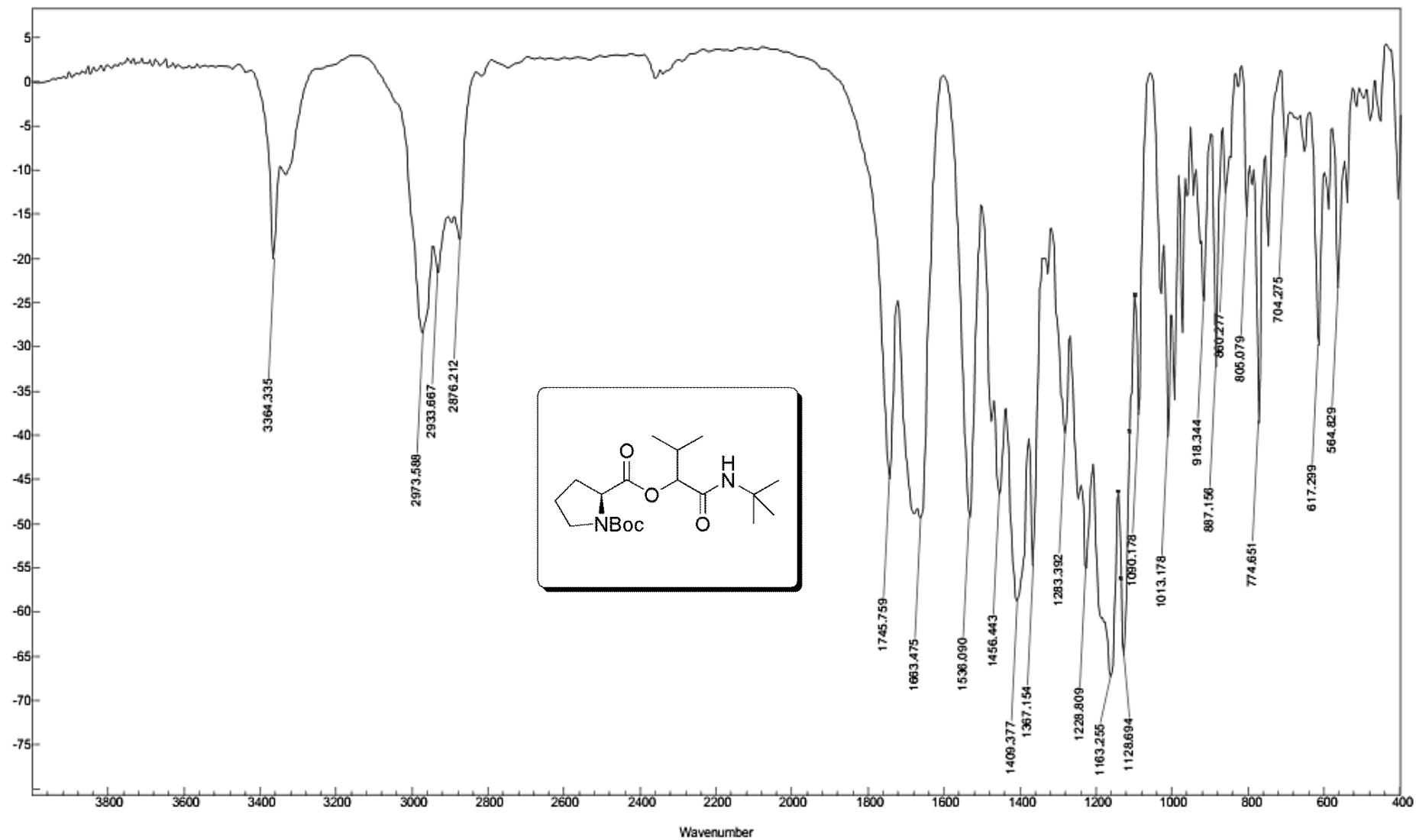
Espectro E – 30.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 112



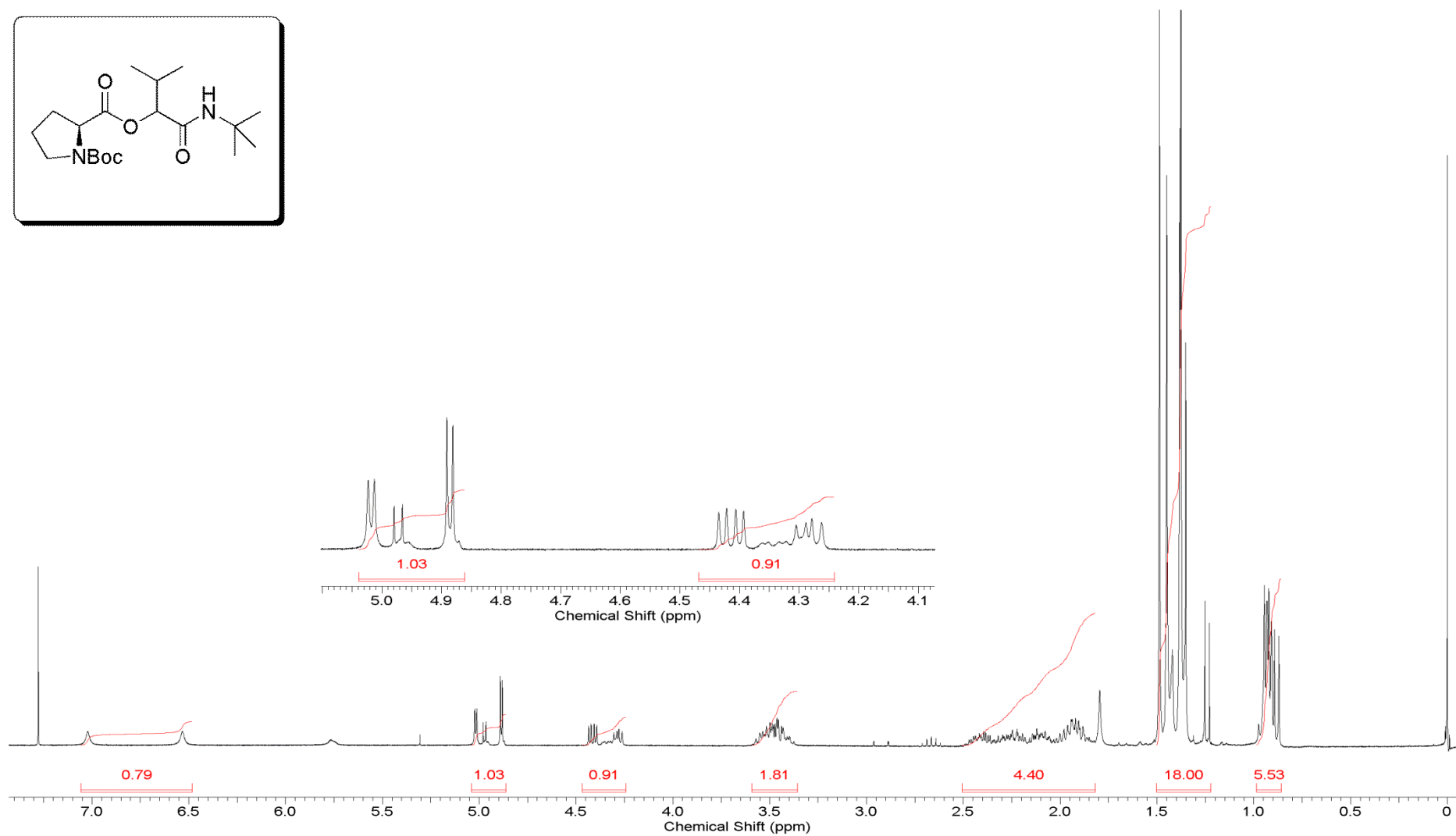
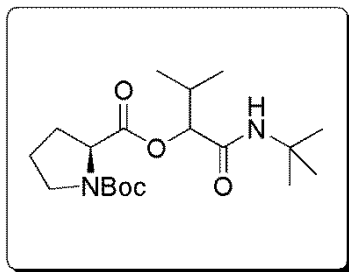
Espectro E – 31.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 113



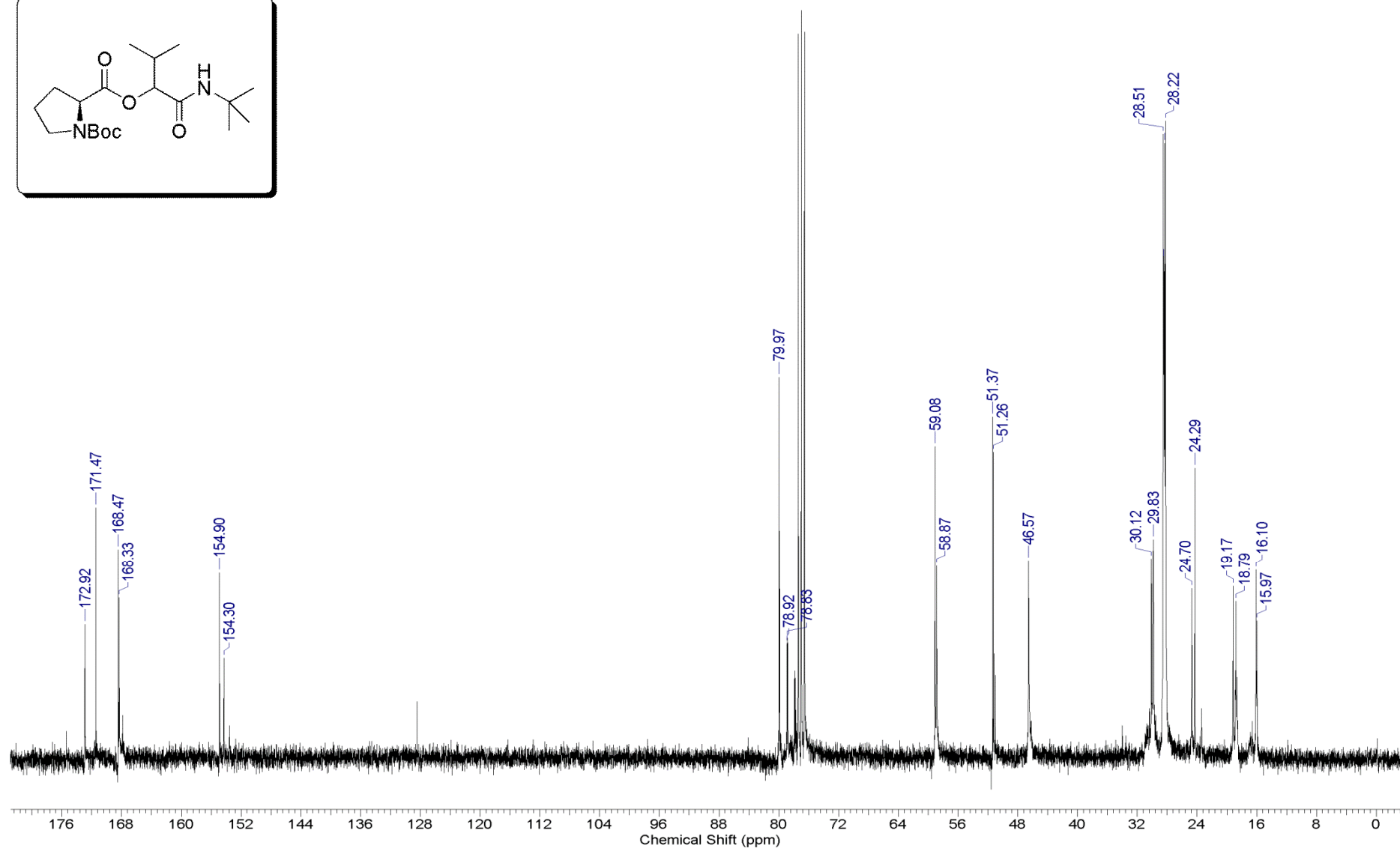
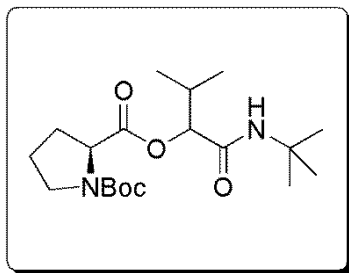
Espectro E – 31.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 113



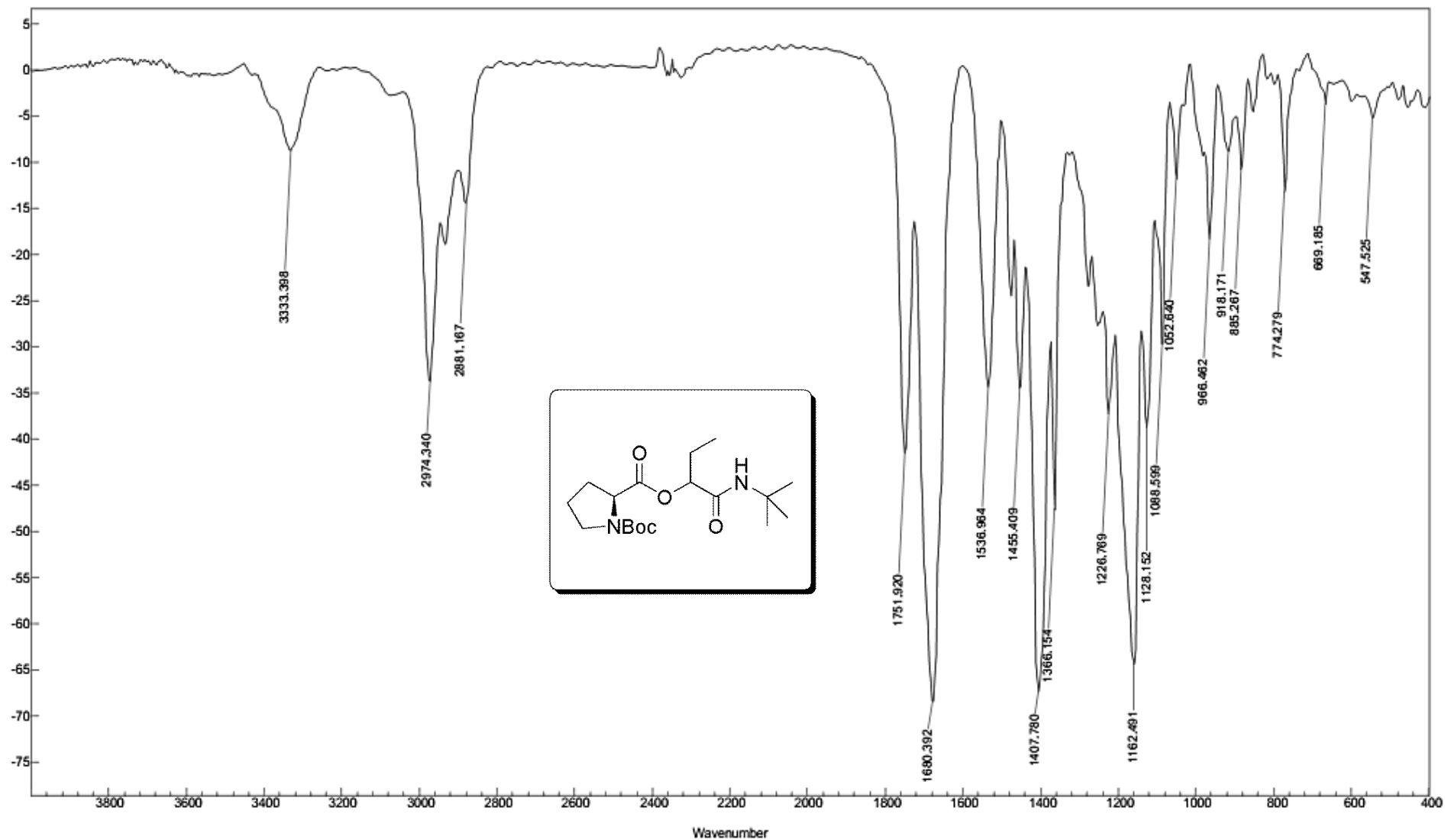
Espectro E – 32.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 114



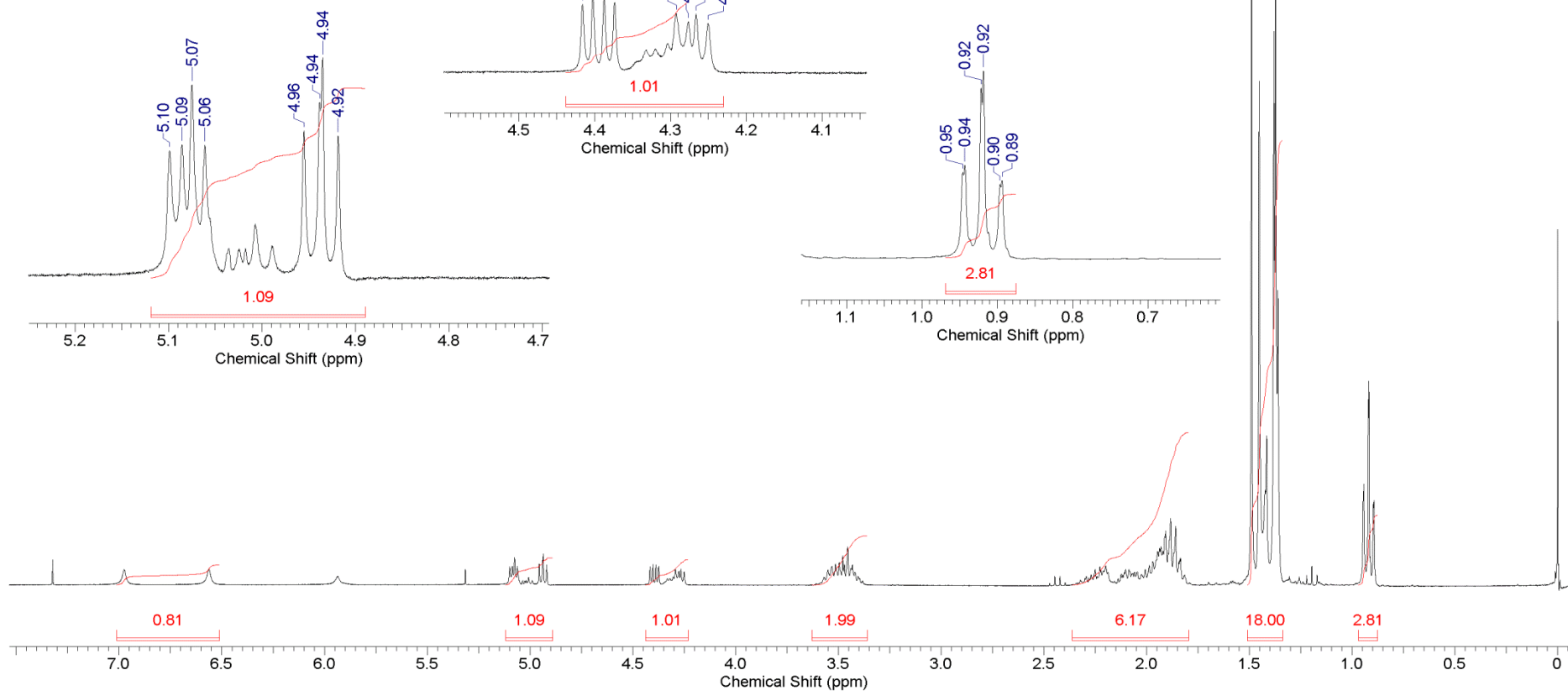
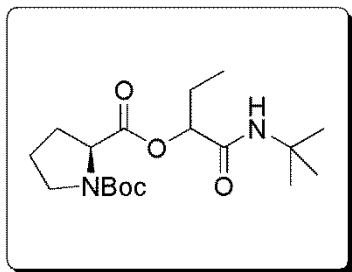
Espectro E – 32.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 114



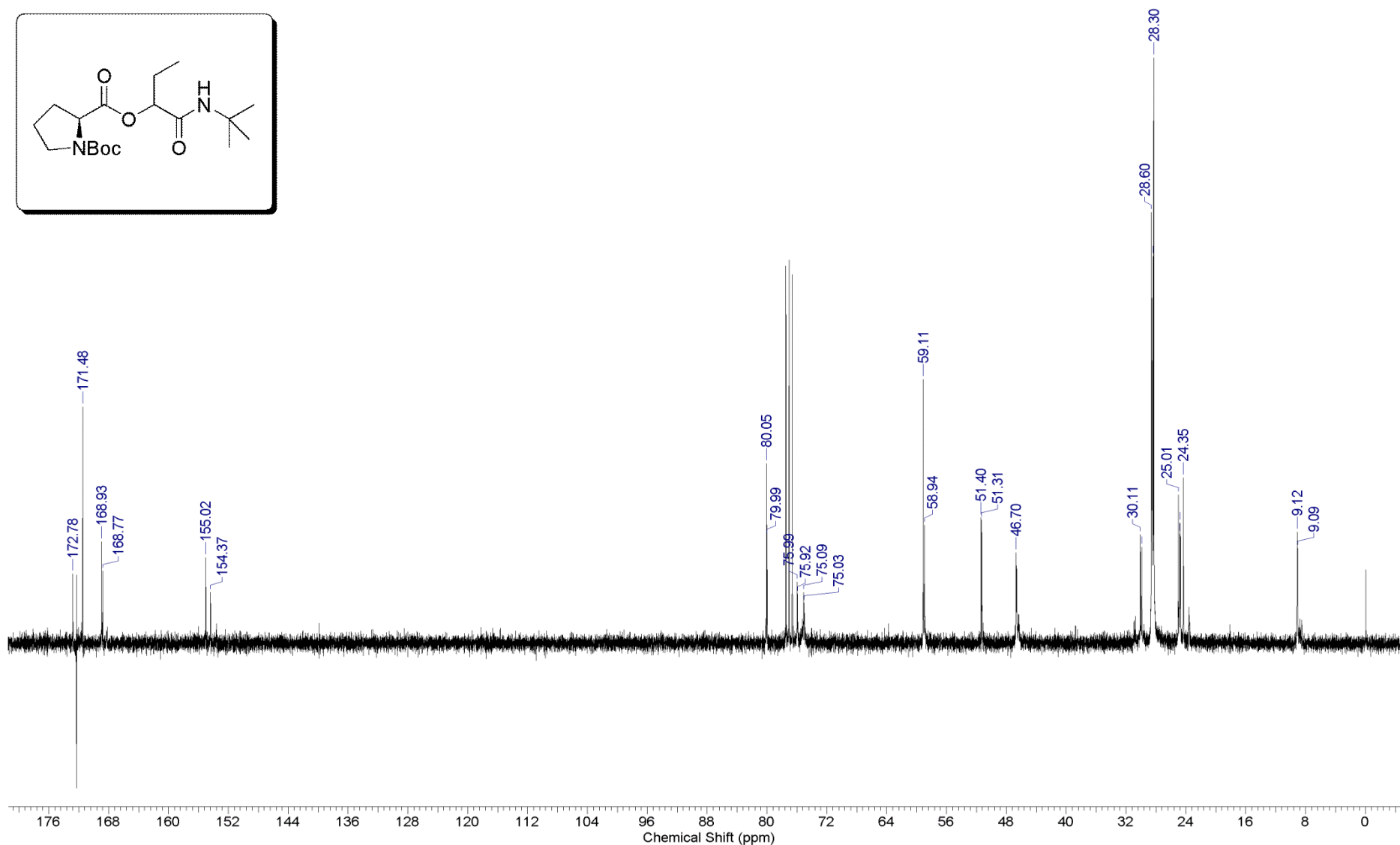
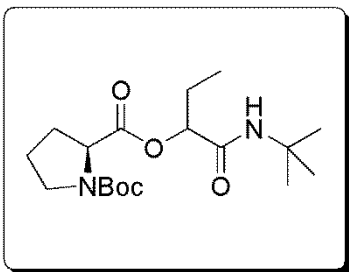
Espectro E – 32.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 114



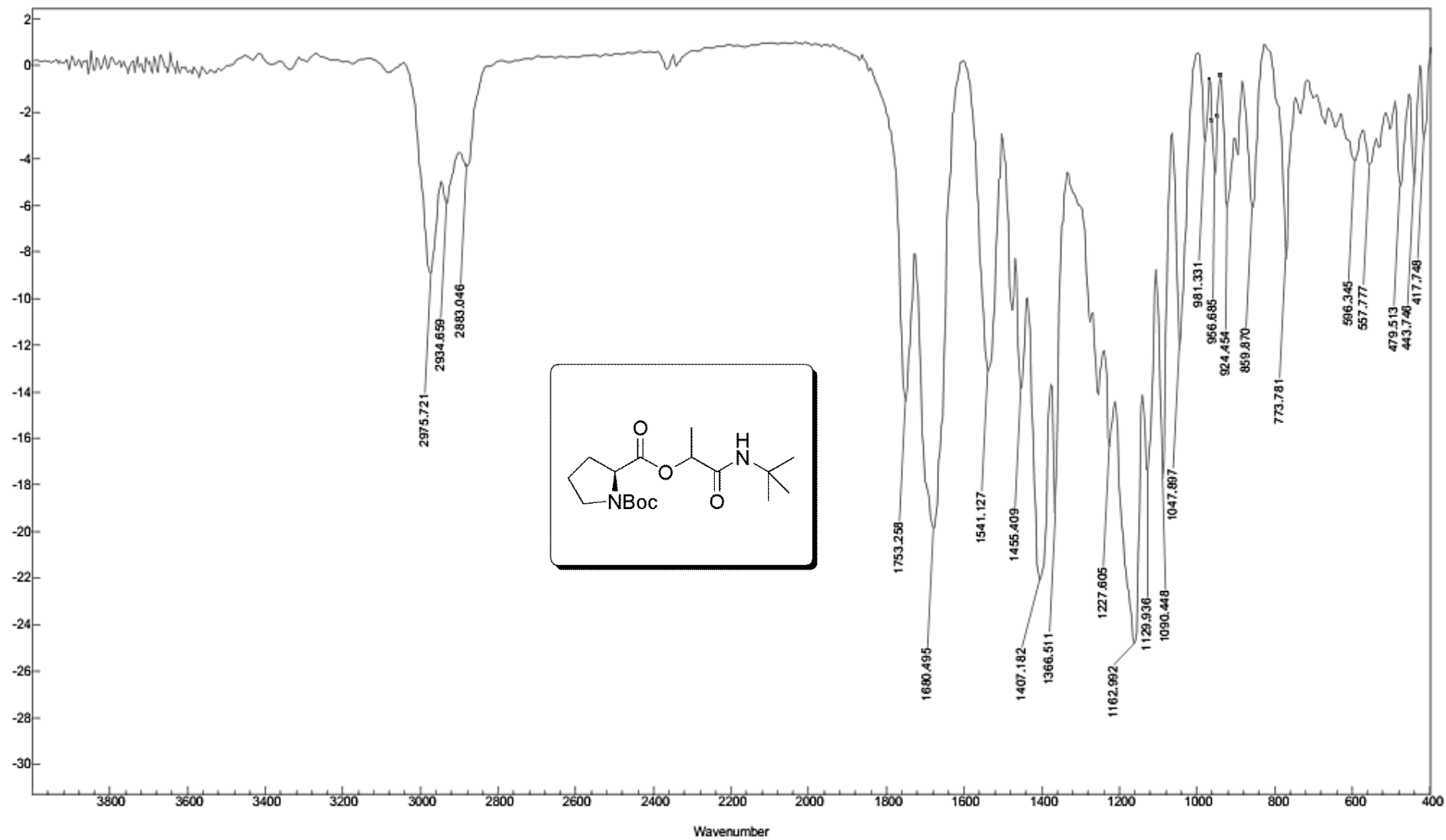
Espectro E – 33.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 115



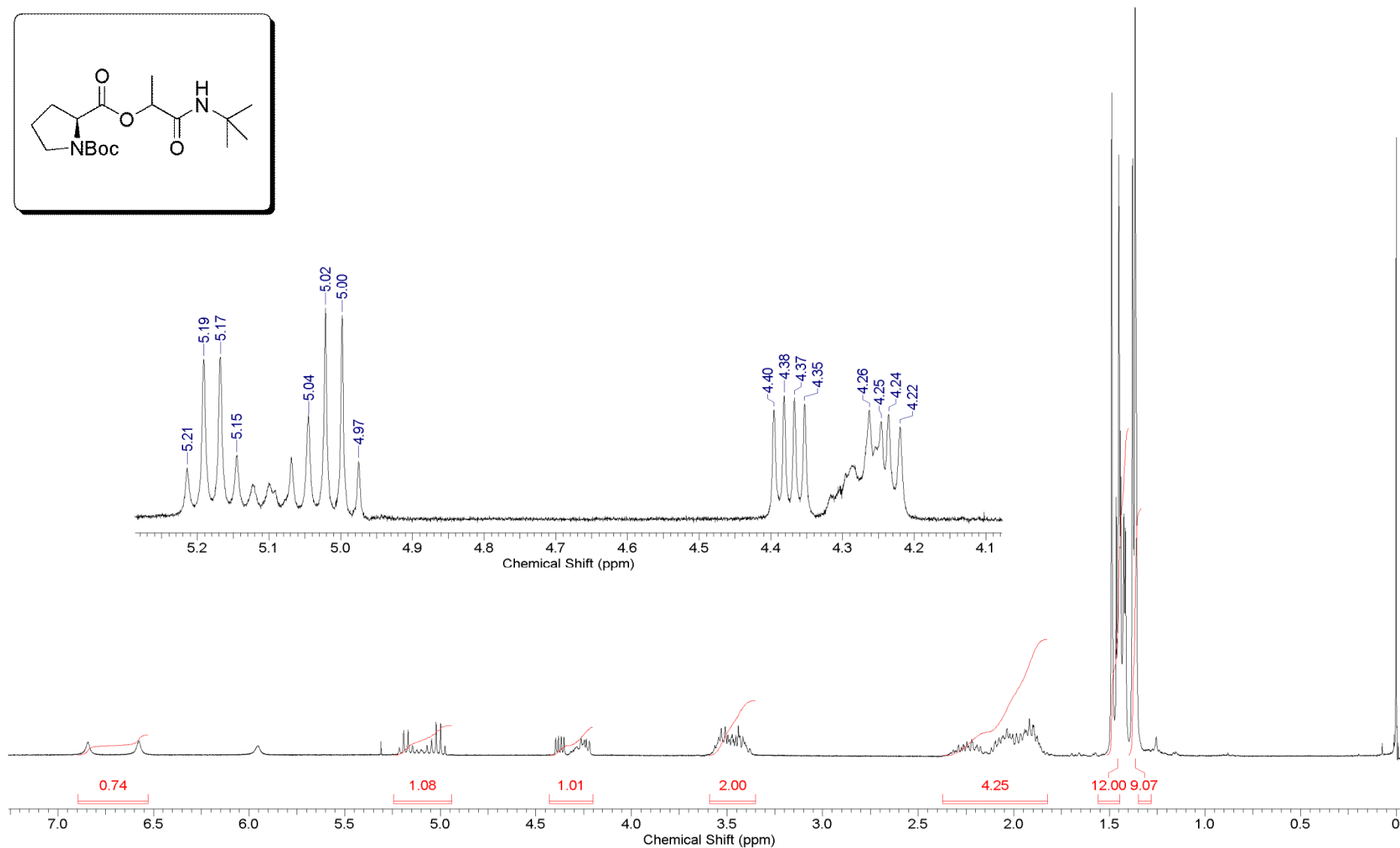
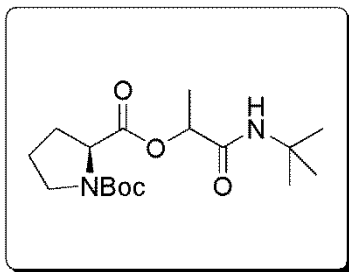
Espectro E – 33.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 115



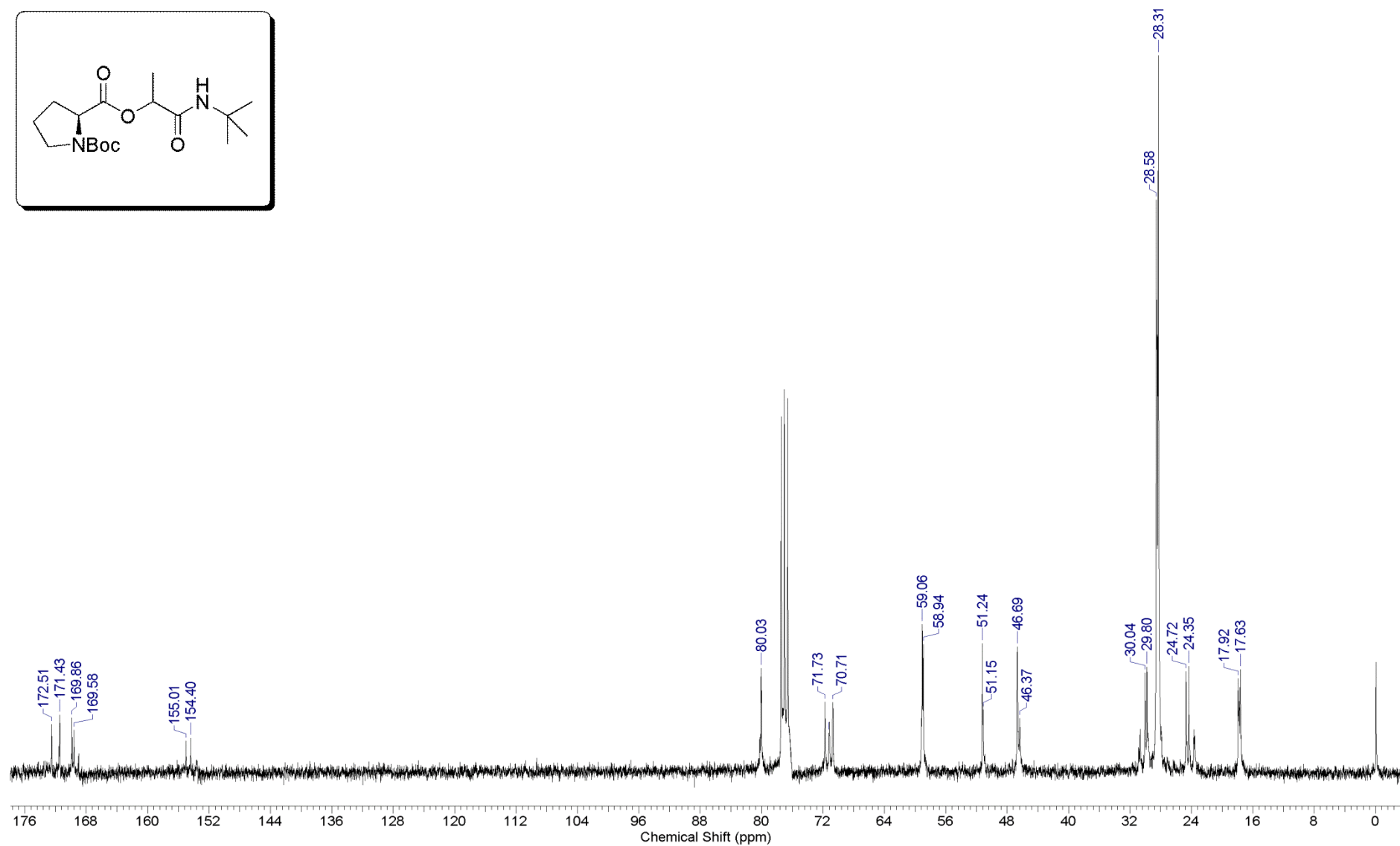
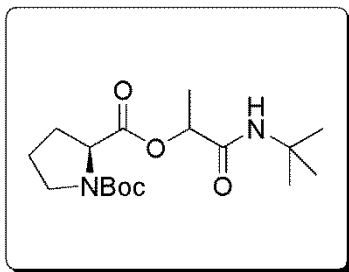
Espectro E – 33.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 115



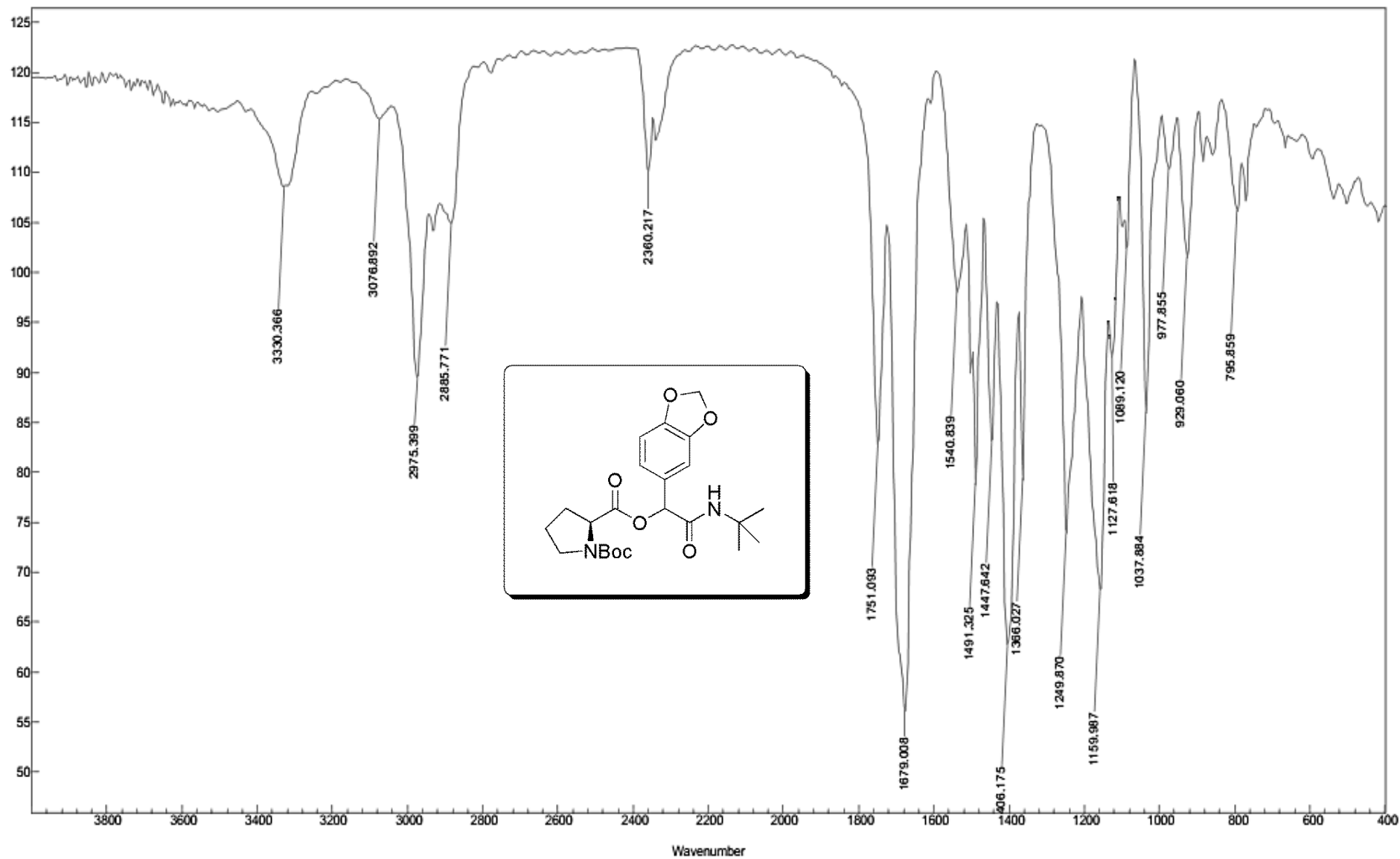
Espectro E – 34.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 116



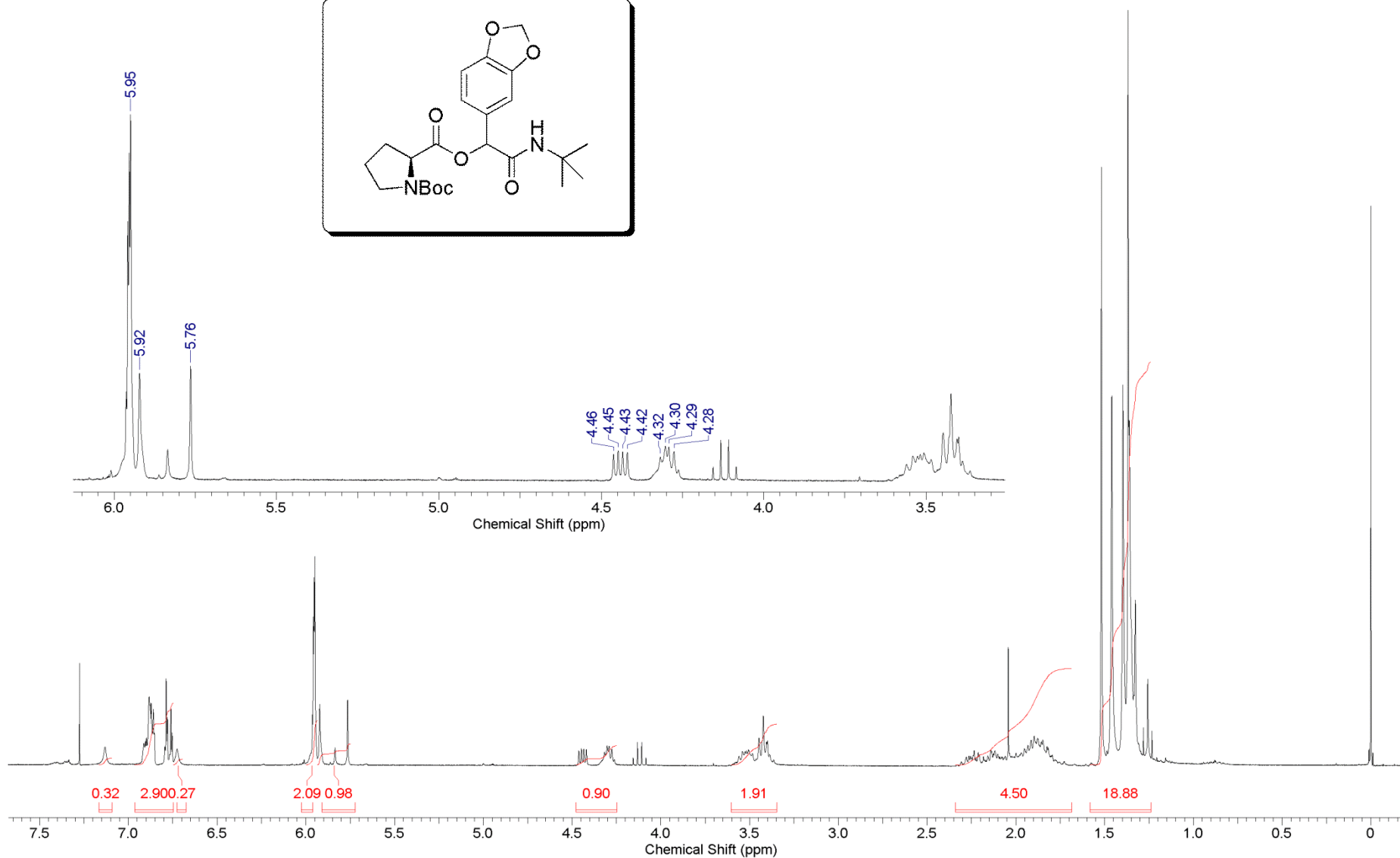
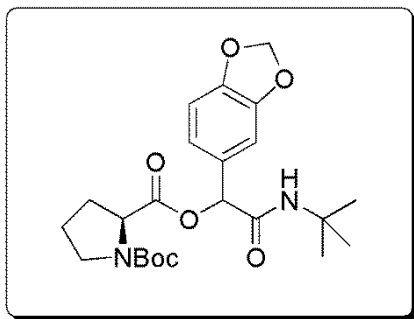
Espectro E – 34.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 116



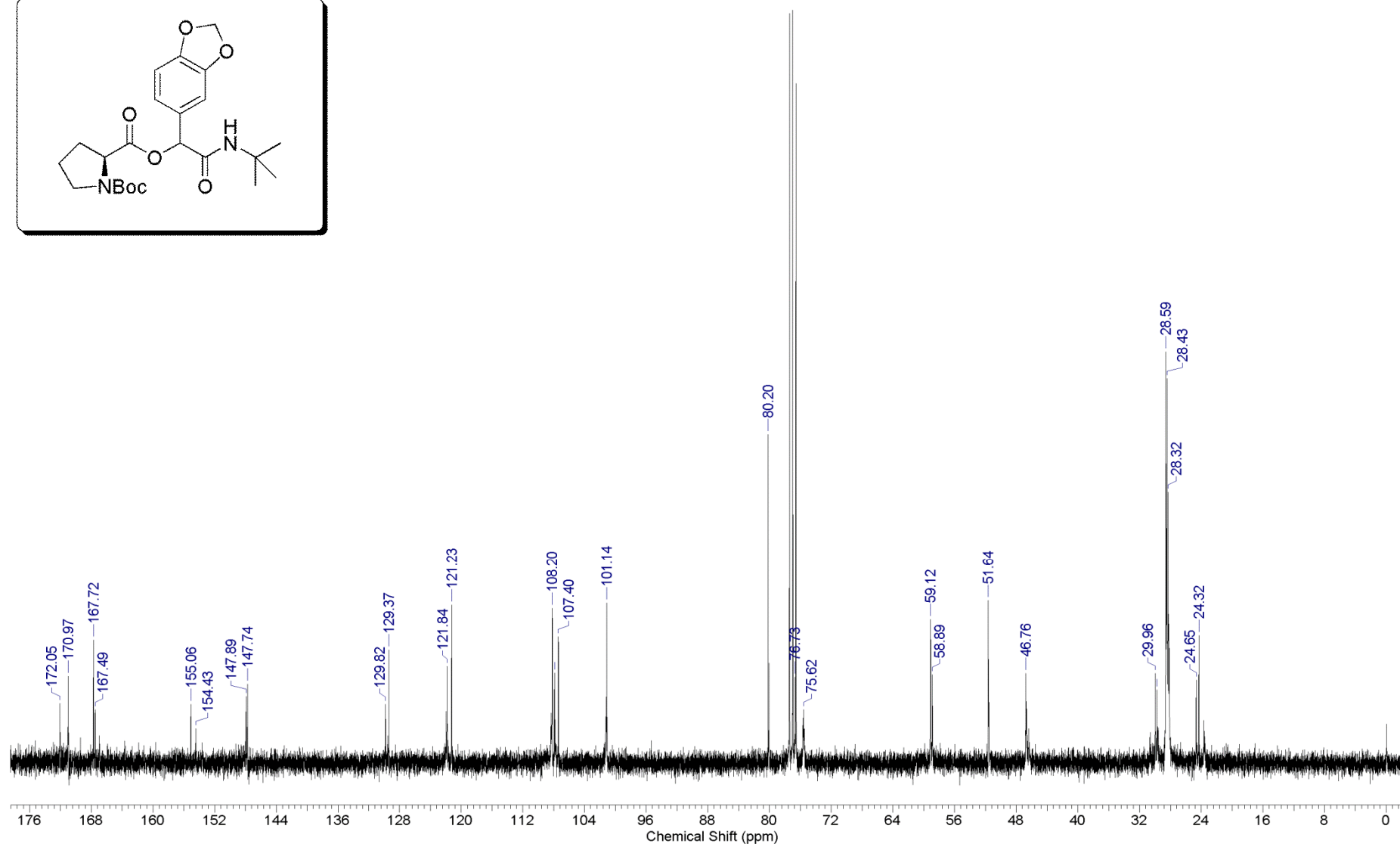
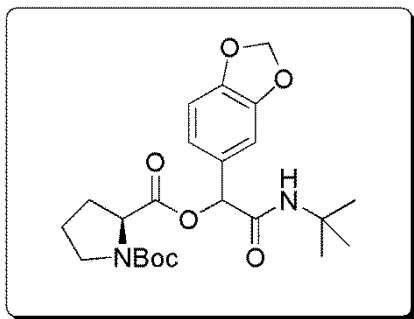
Espectro E – 34.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 116



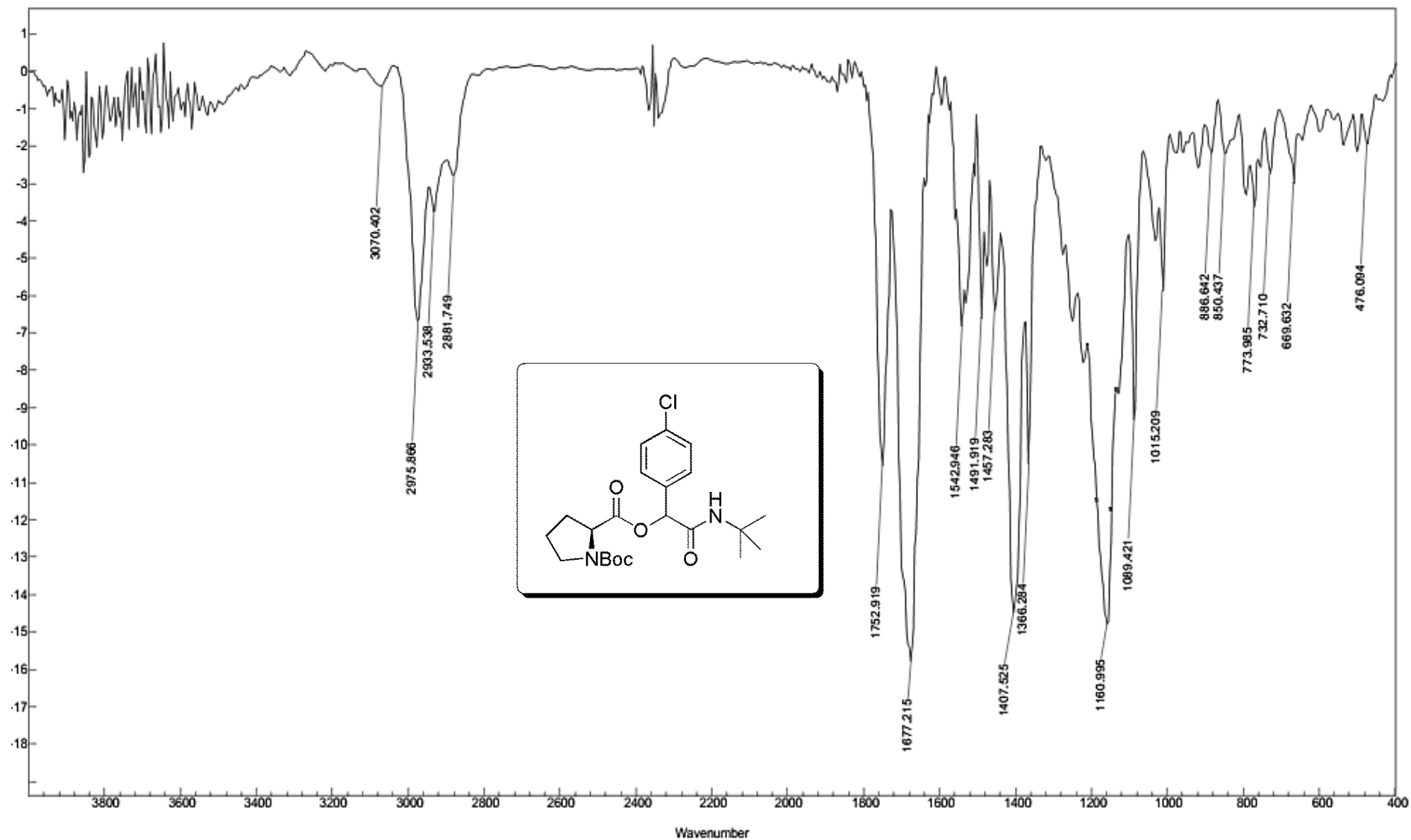
Espectro E – 35.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 117



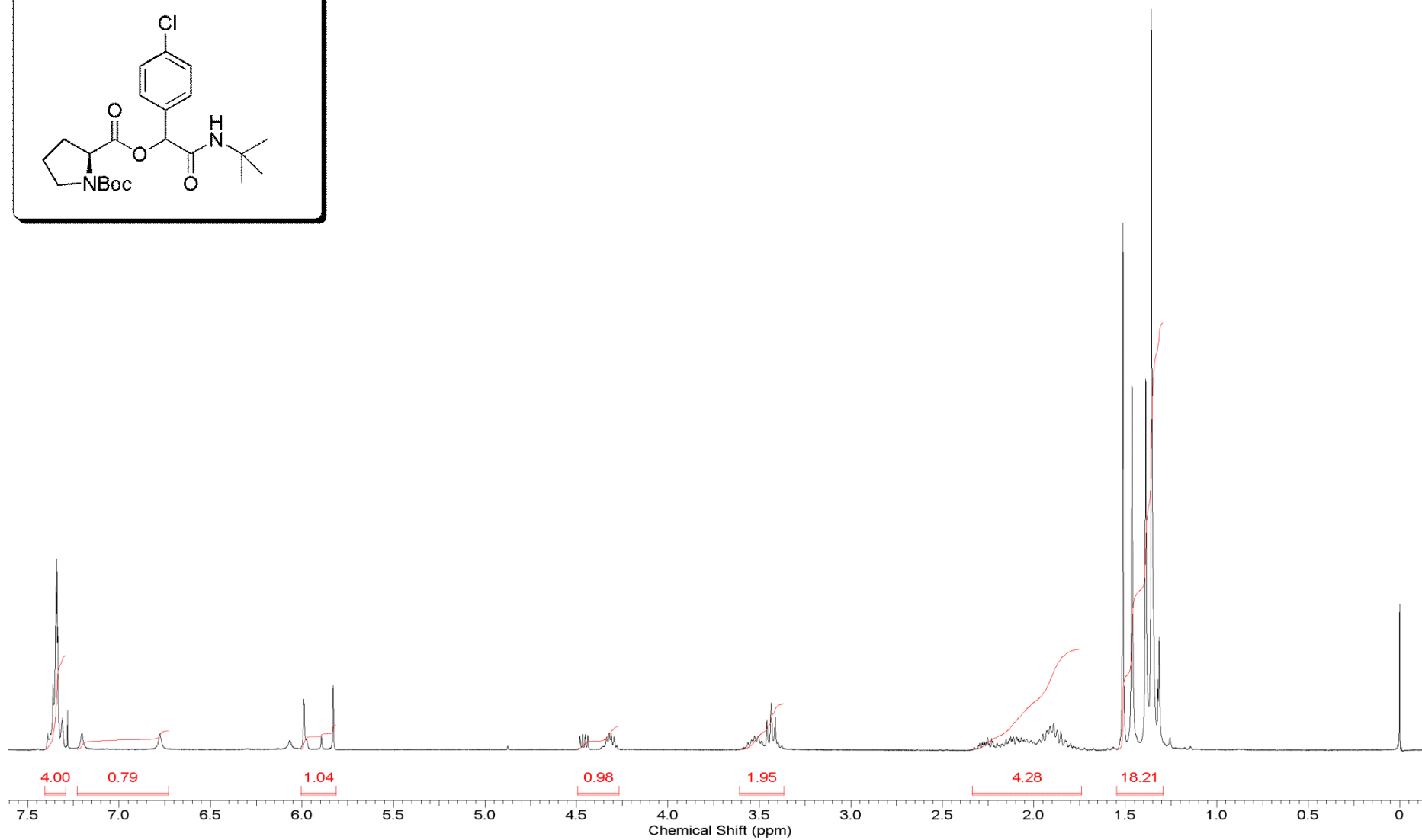
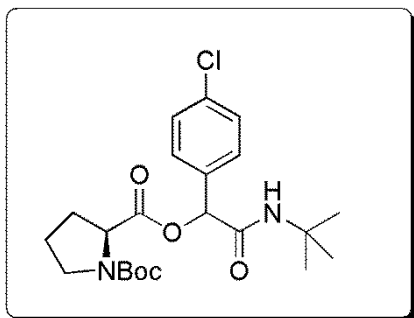
Espectro E – 35.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 117



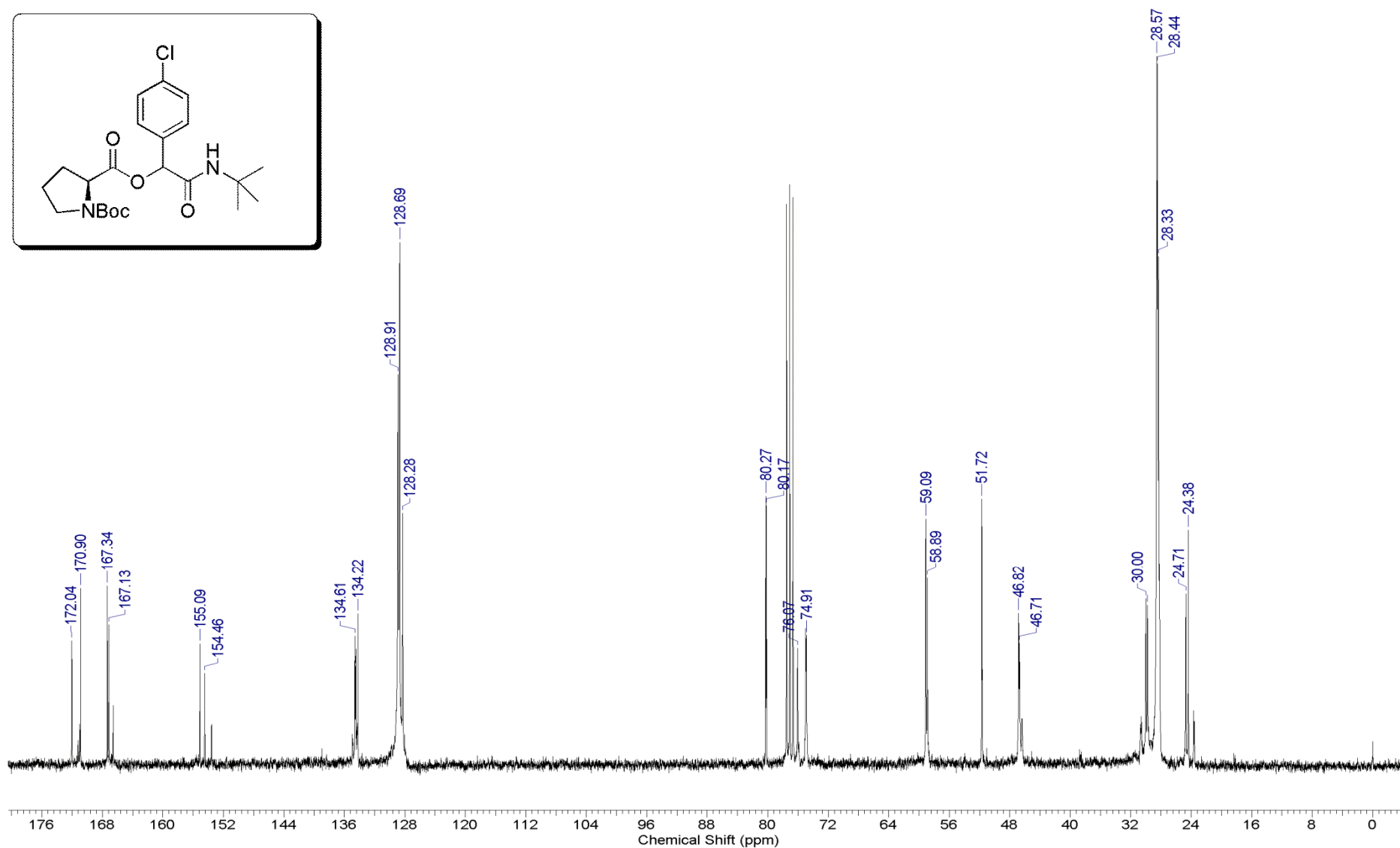
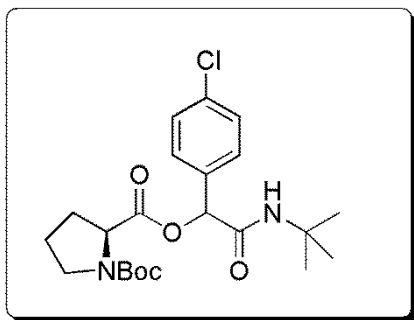
Espectro E – 35.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 117



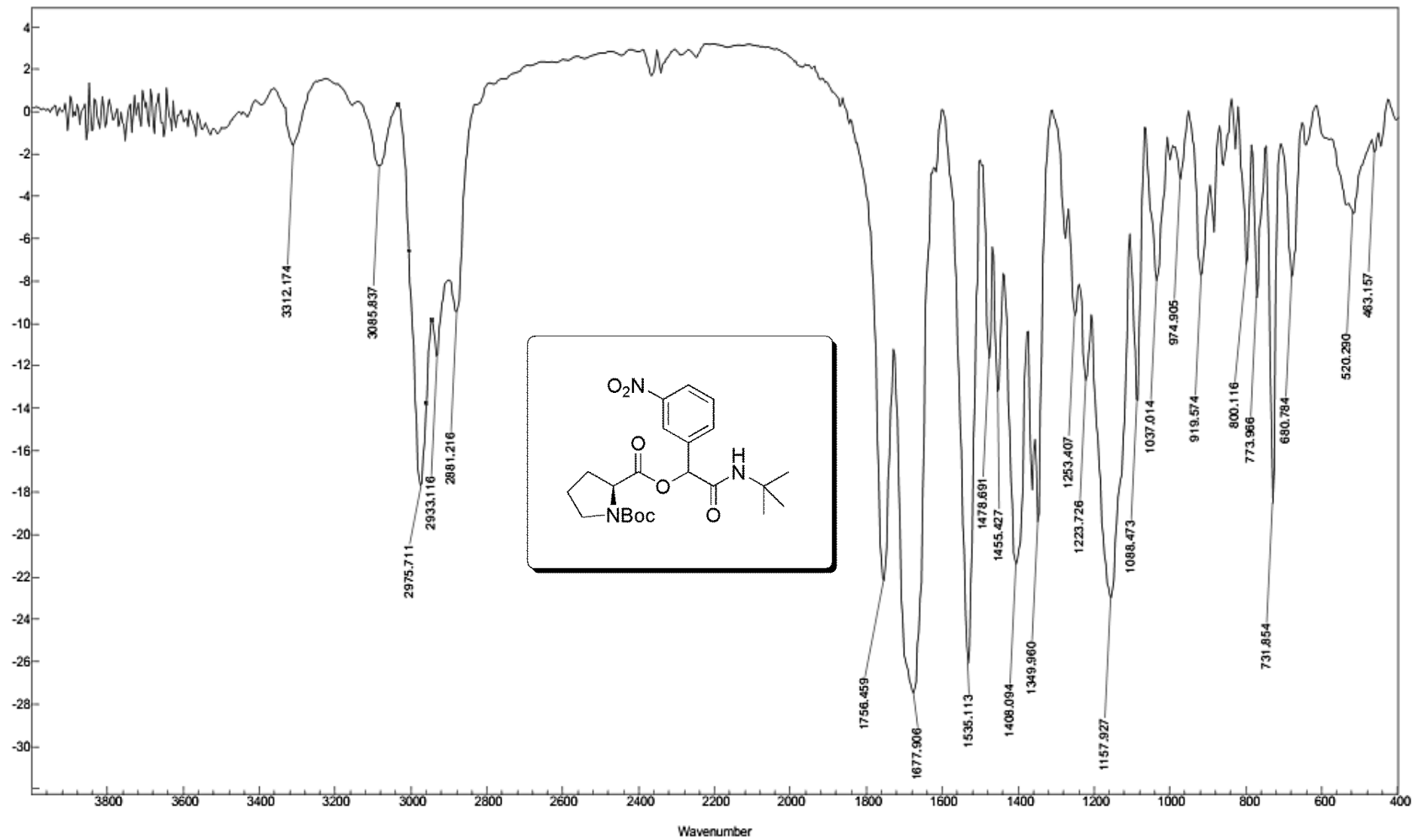
Espectro E – 36.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 118



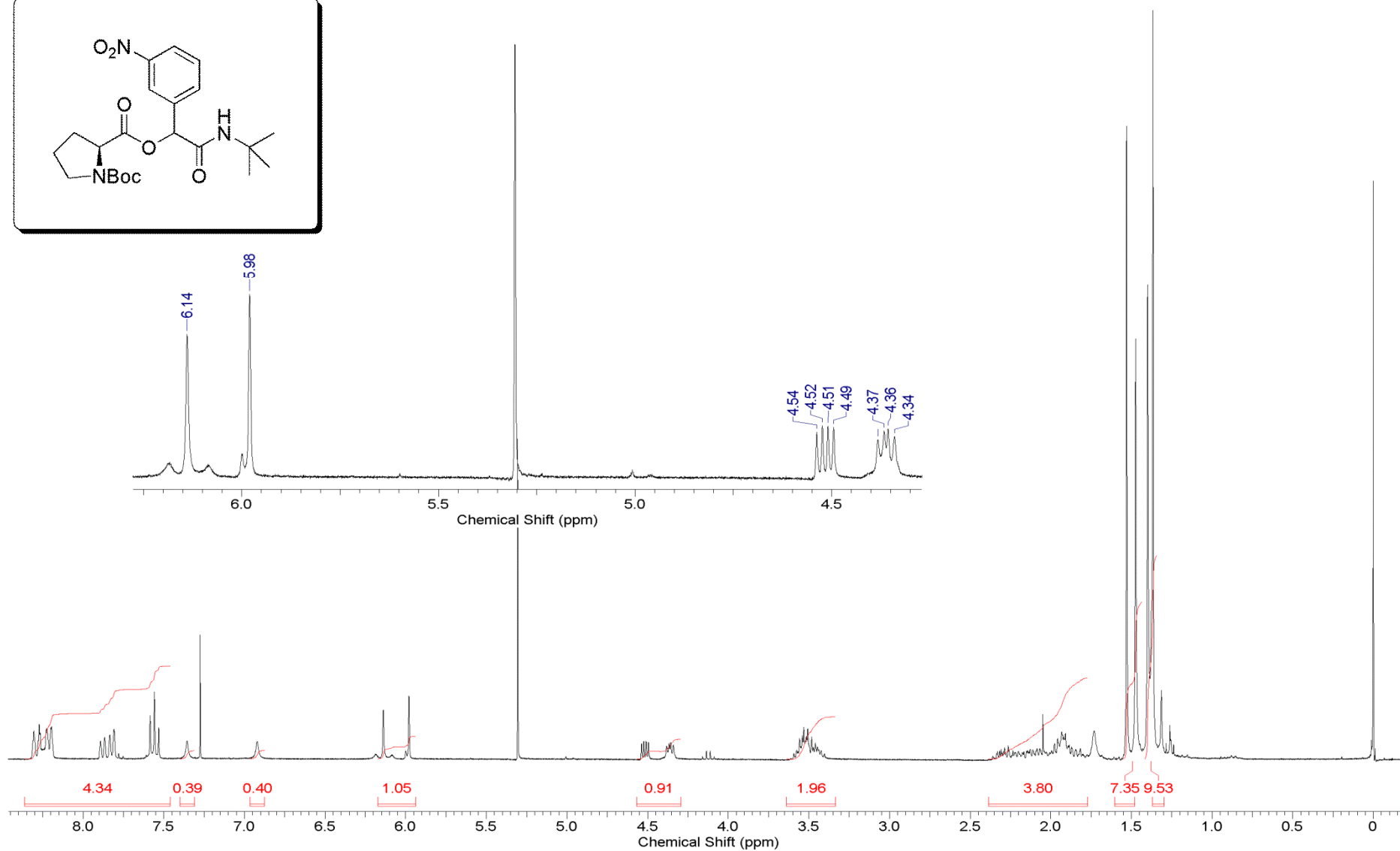
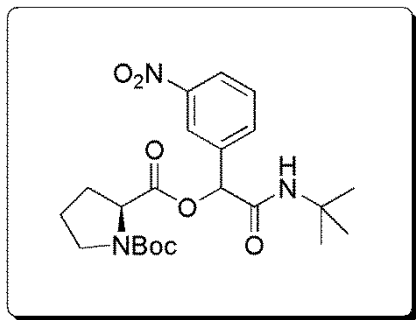
Espectro E – 36.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 118



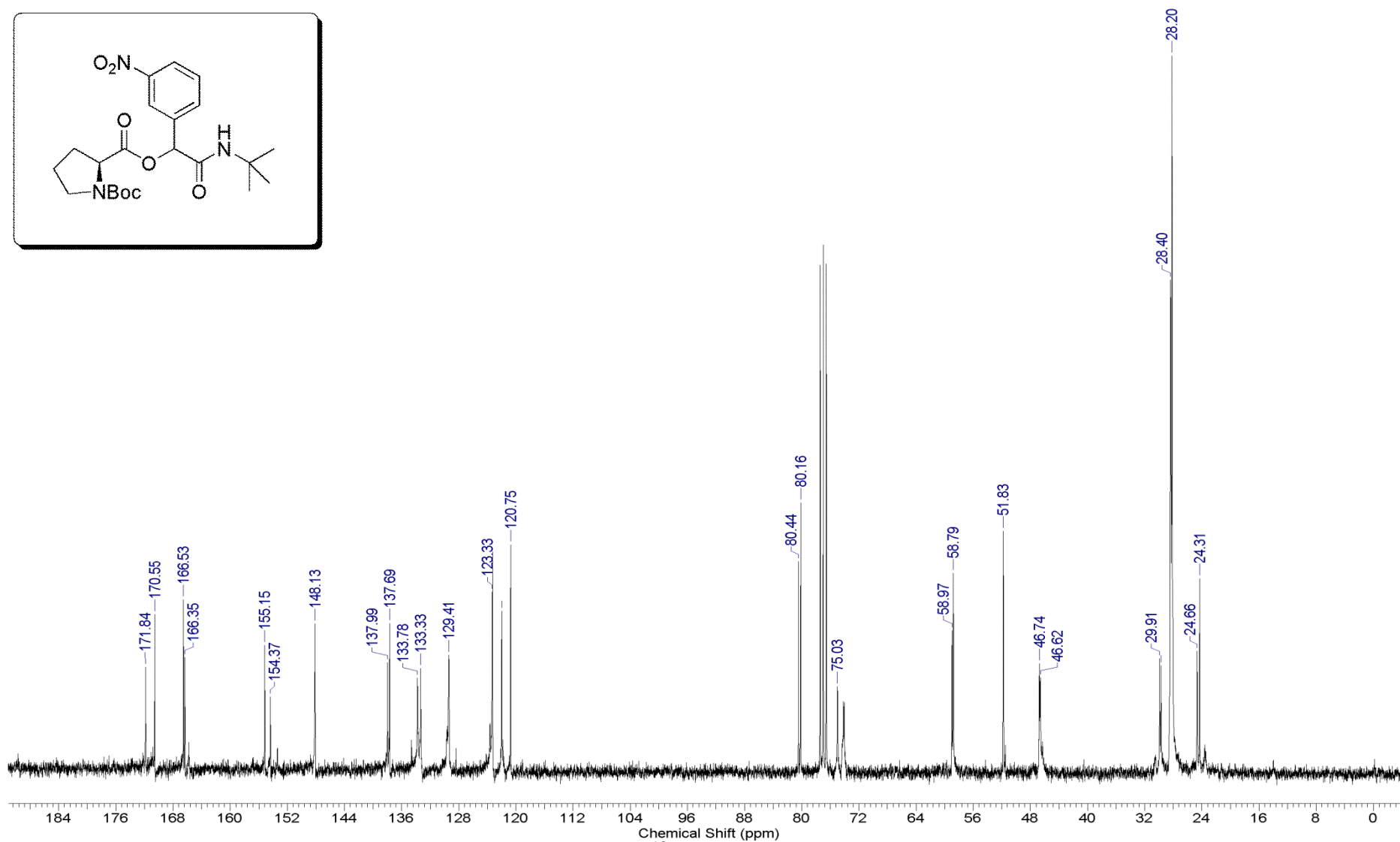
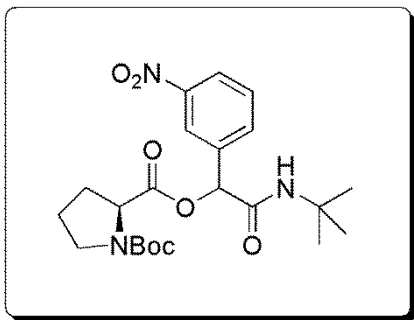
Espectro E – 36.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 118



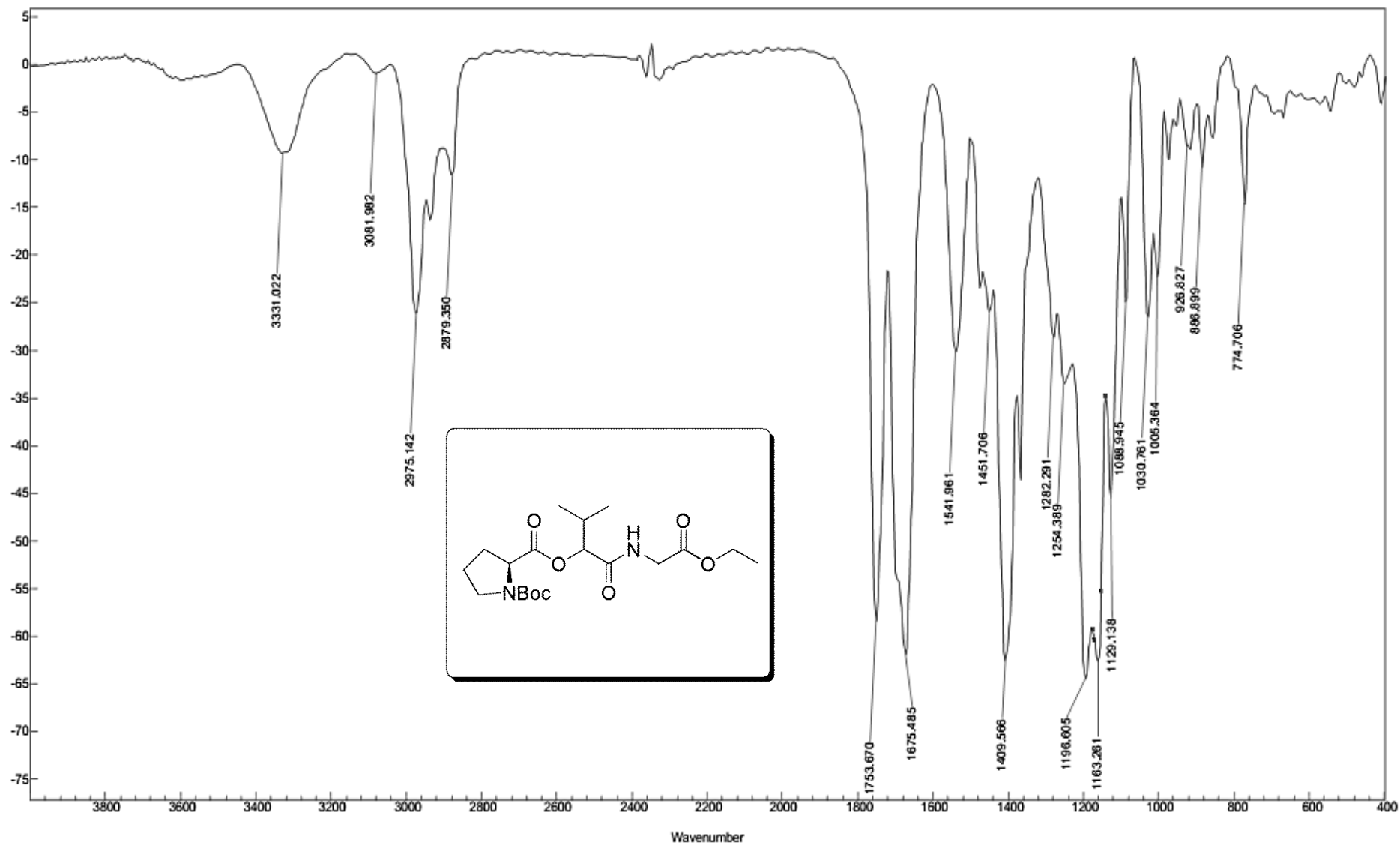
Espectro E – 37.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 119



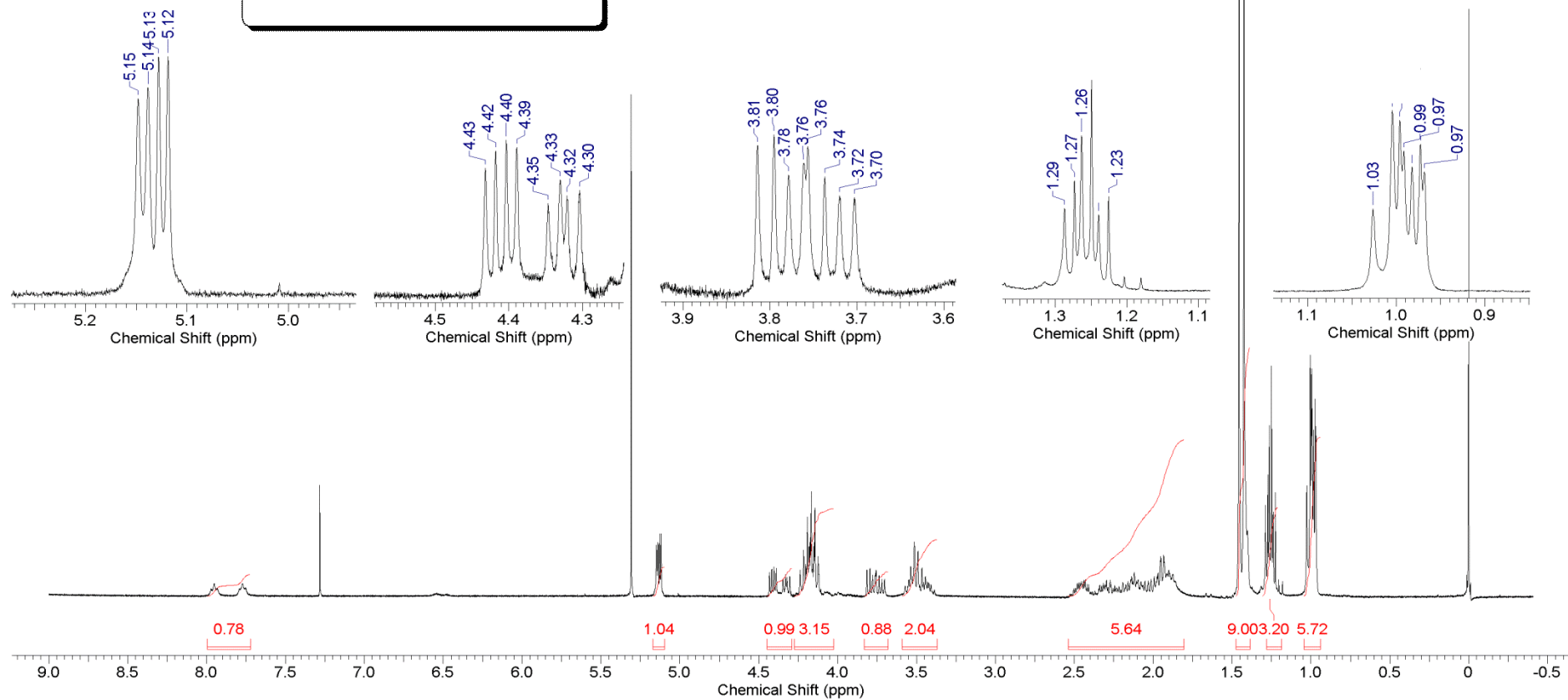
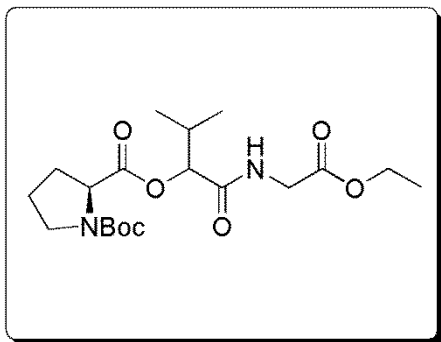
Espectro E – 37.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 119



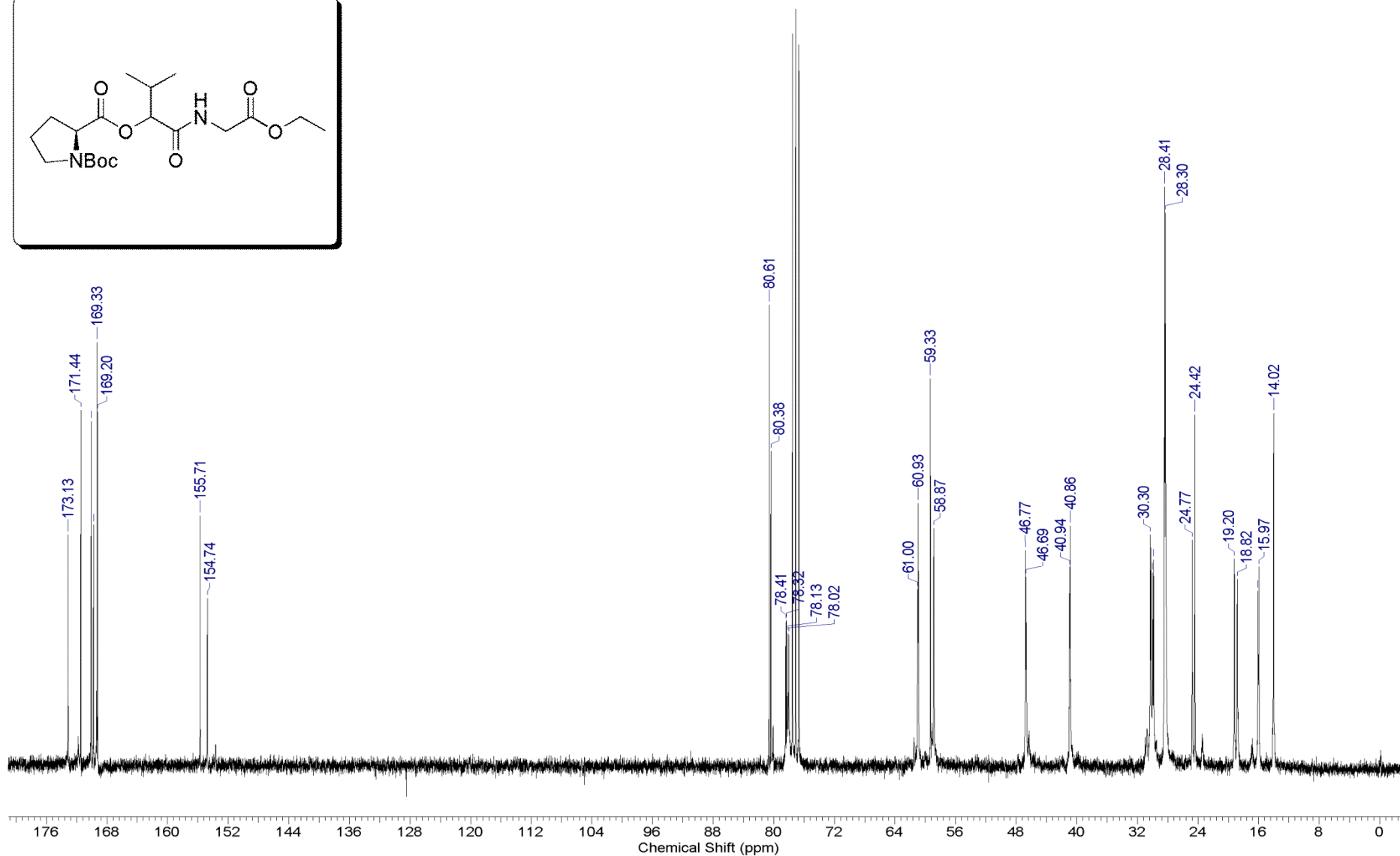
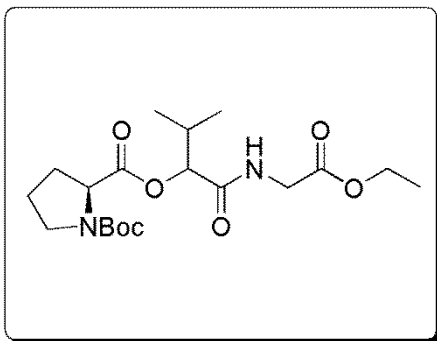
Espectro E – 37.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 119



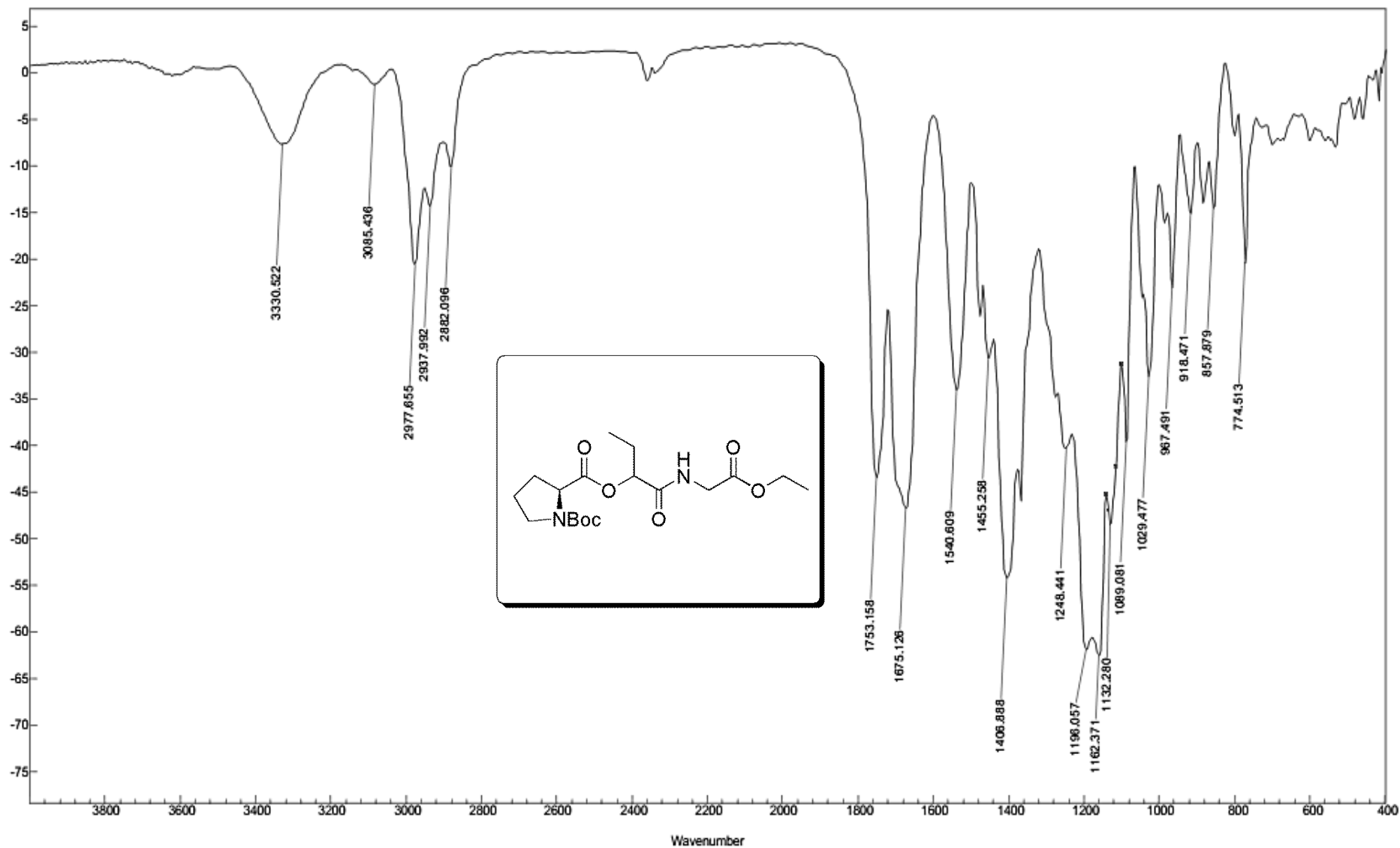
Espectro E – 38.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 120



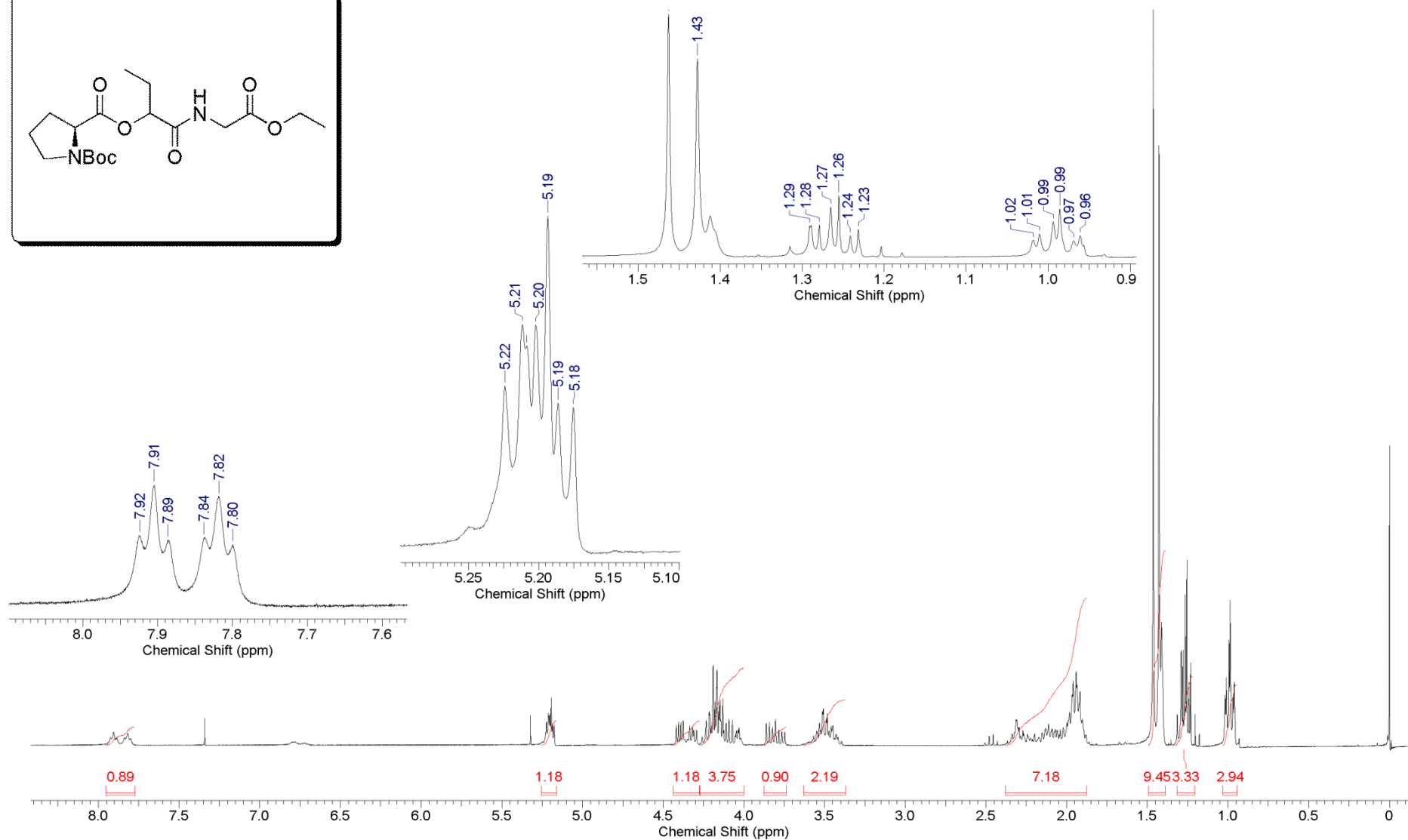
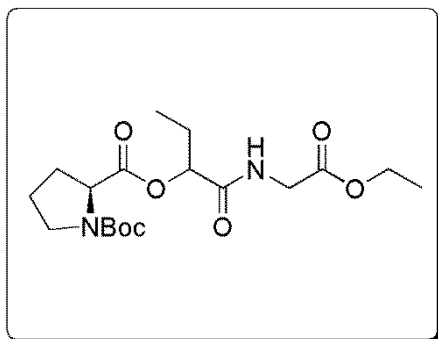
Espectro E – 38.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 120



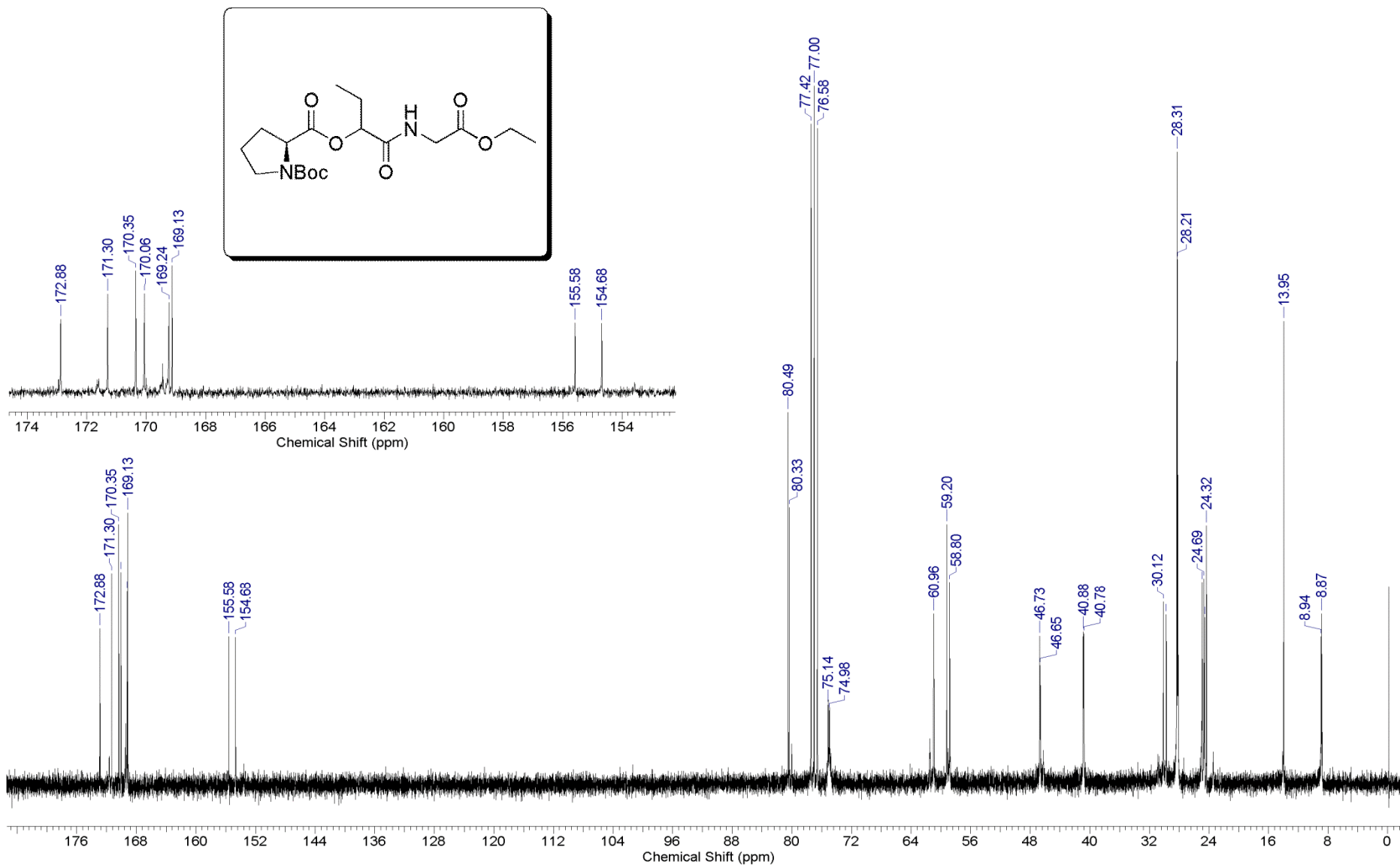
Espectro E – 38.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 120



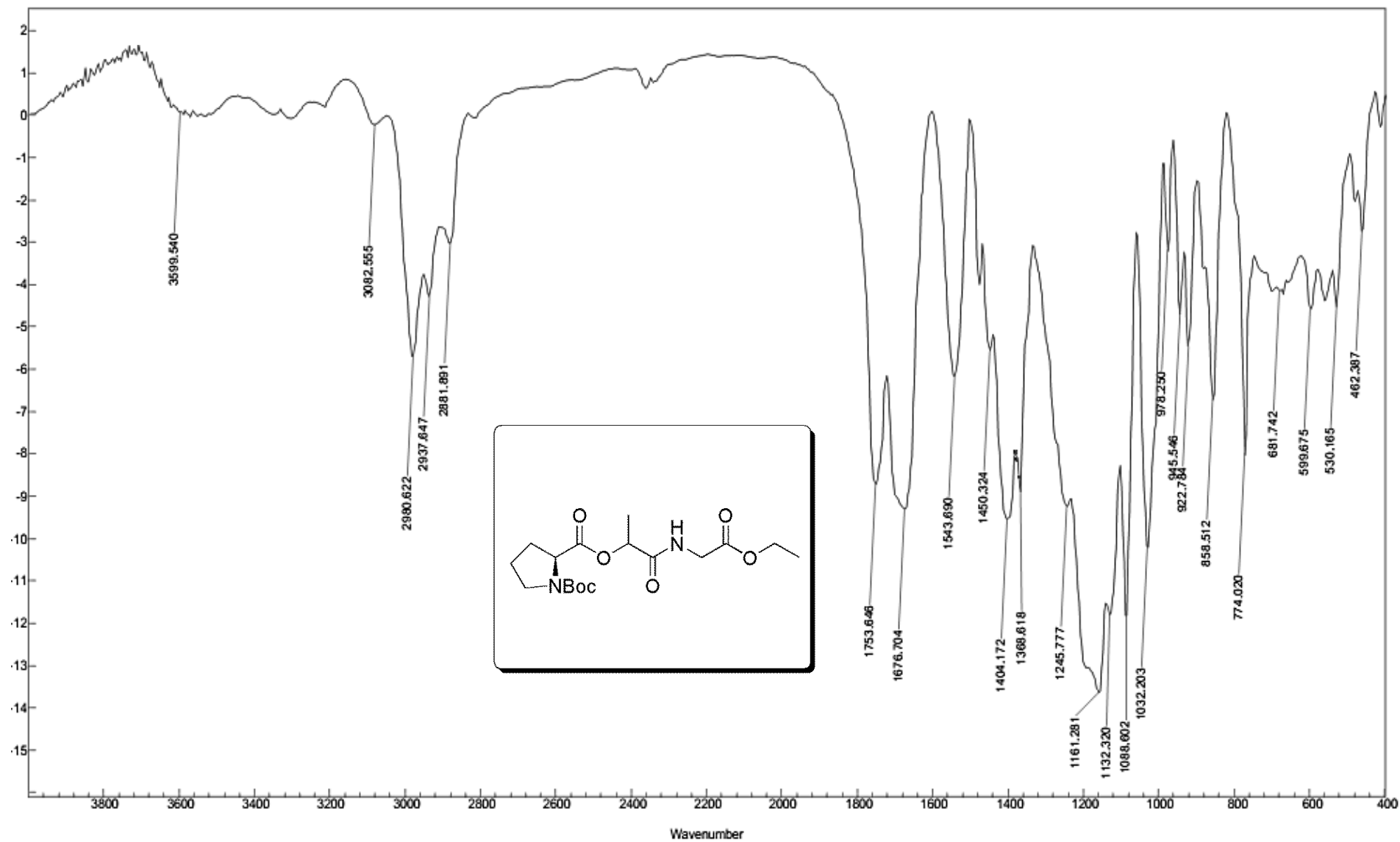
Espectro E – 39.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 121



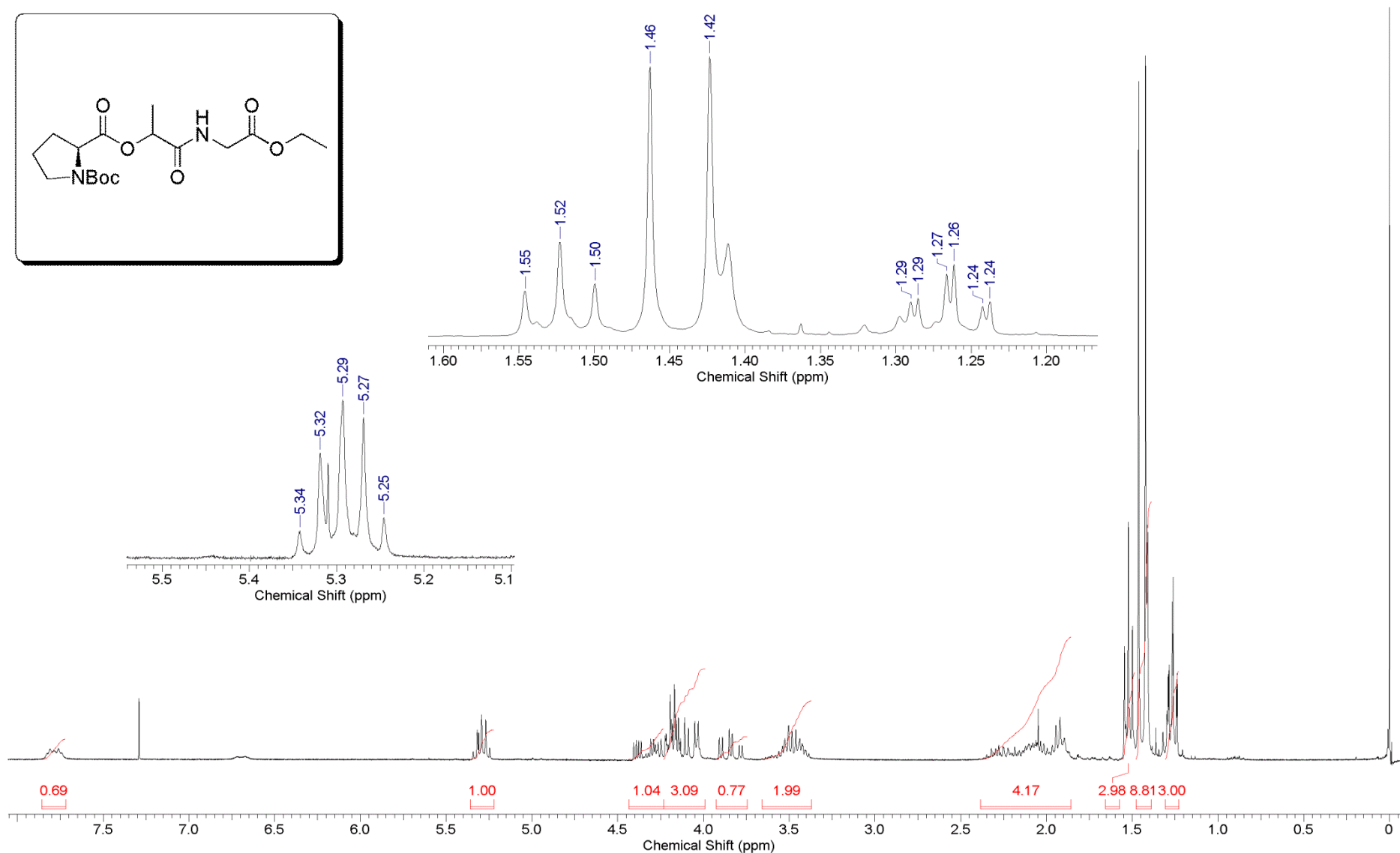
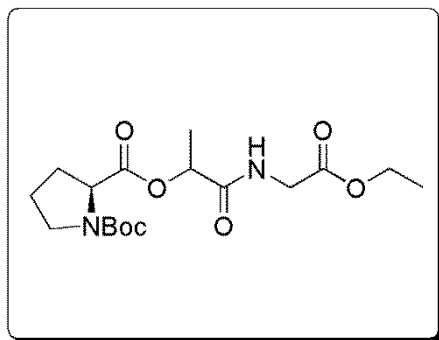
Espectro E – 39.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 121



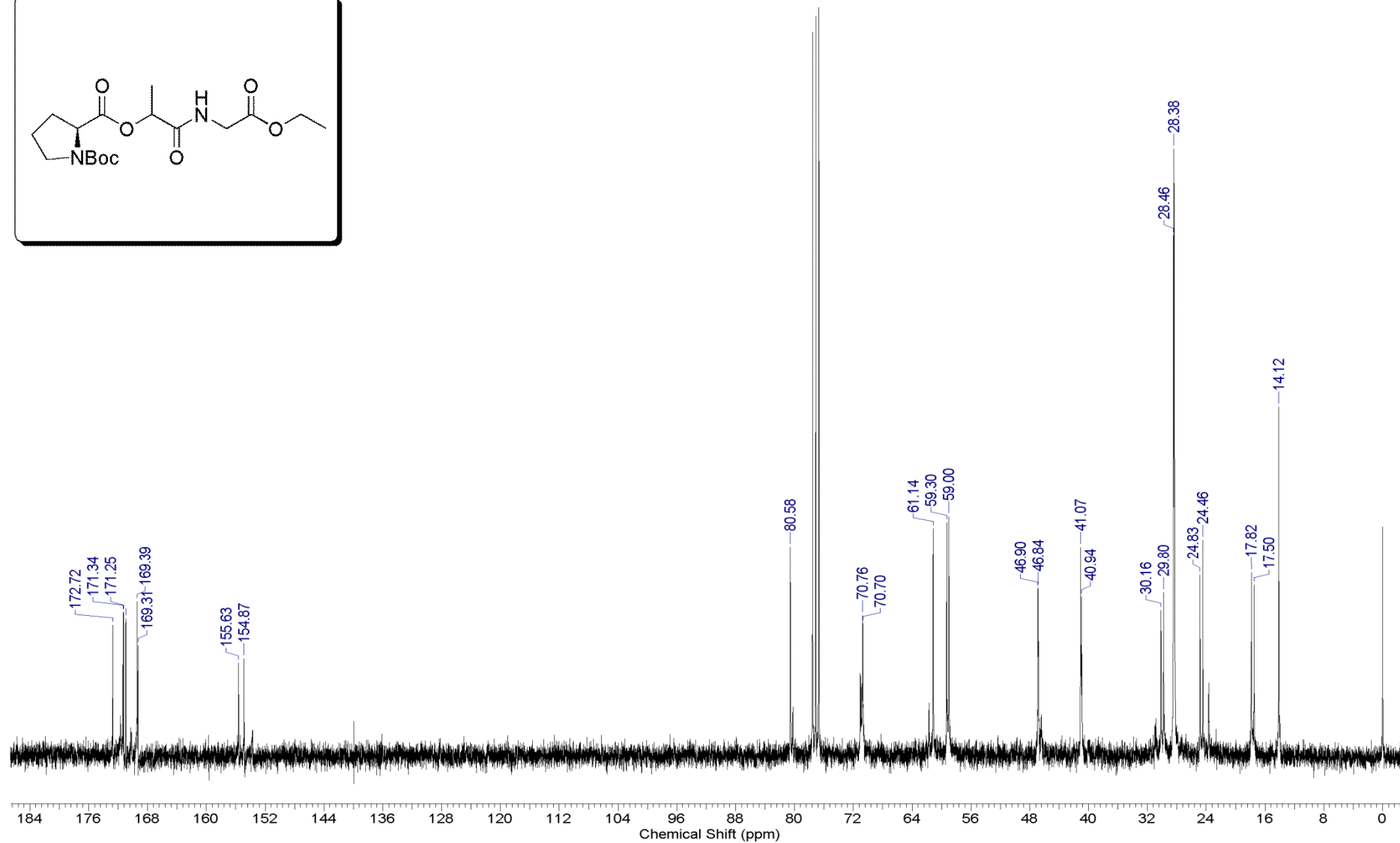
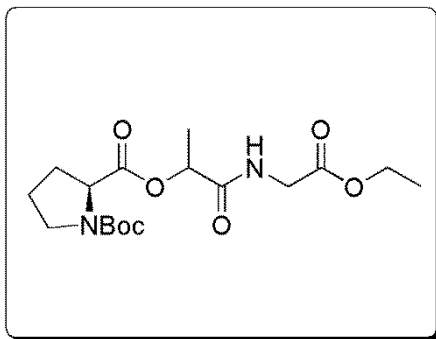
Espectro E – 39.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 121



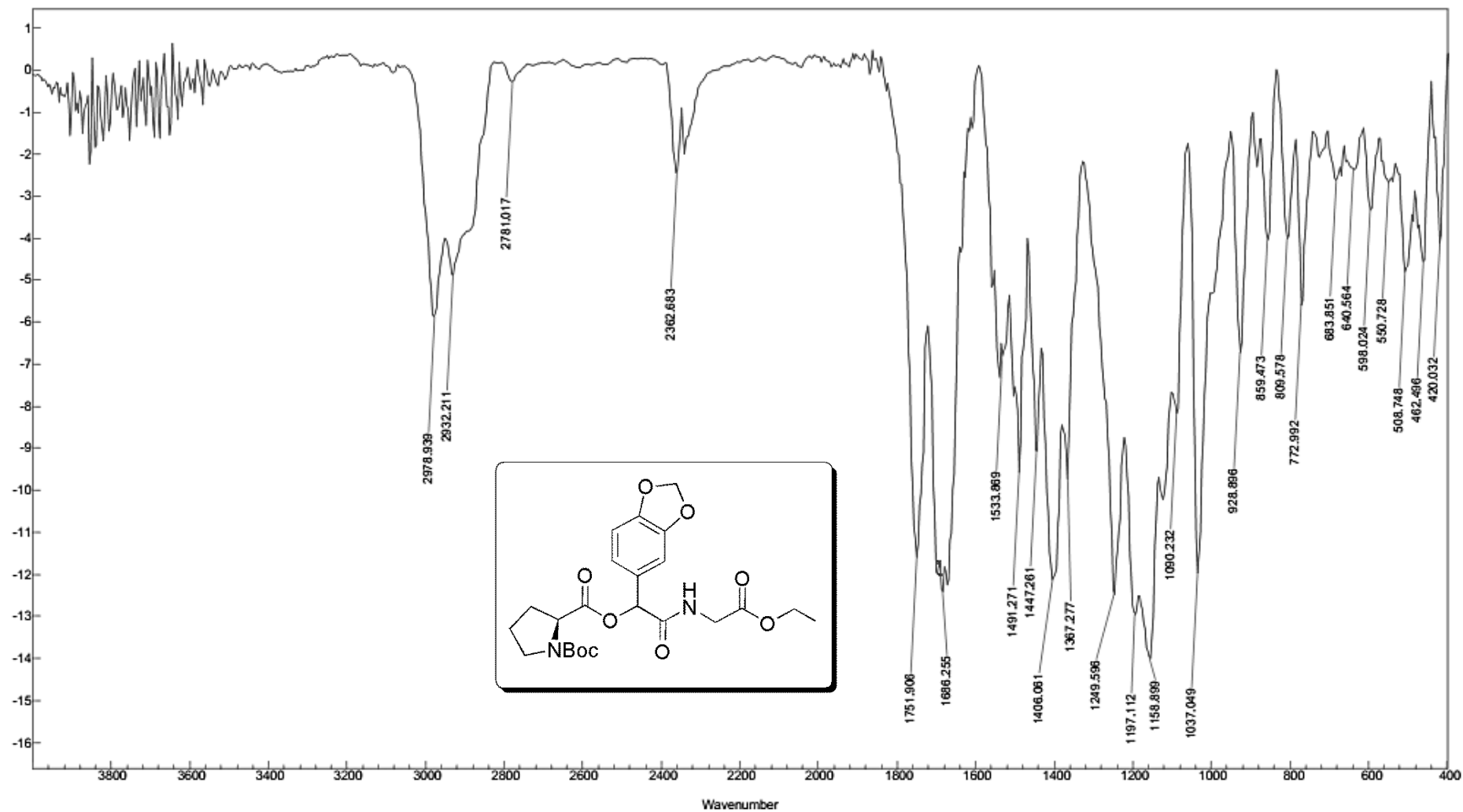
Espectro E – 40.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 122



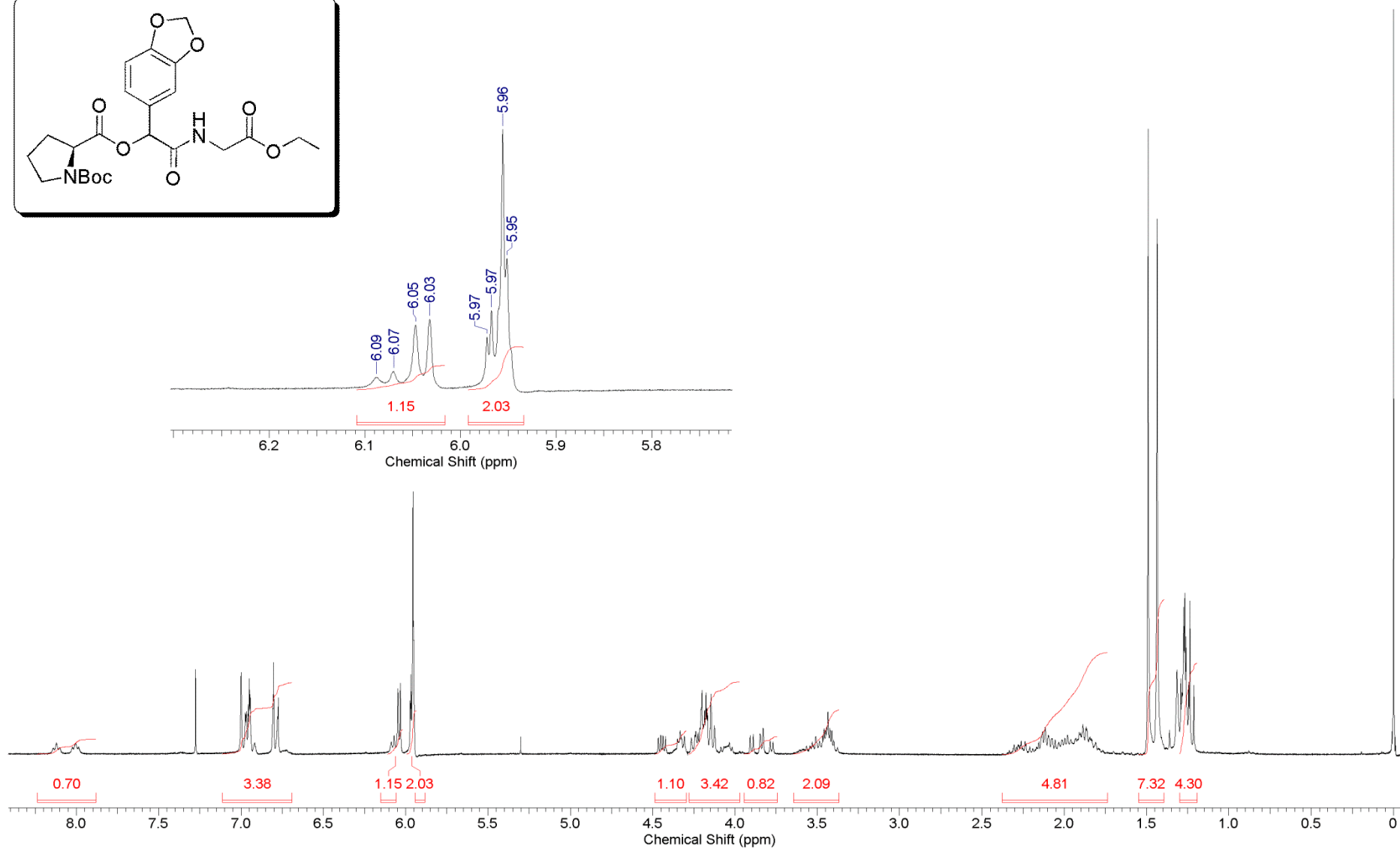
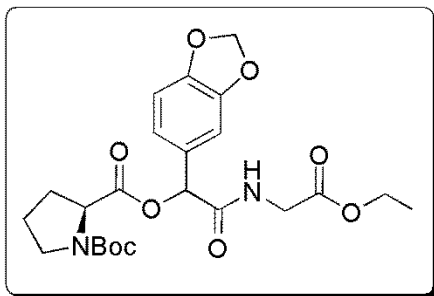
Espectro E – 40.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 122



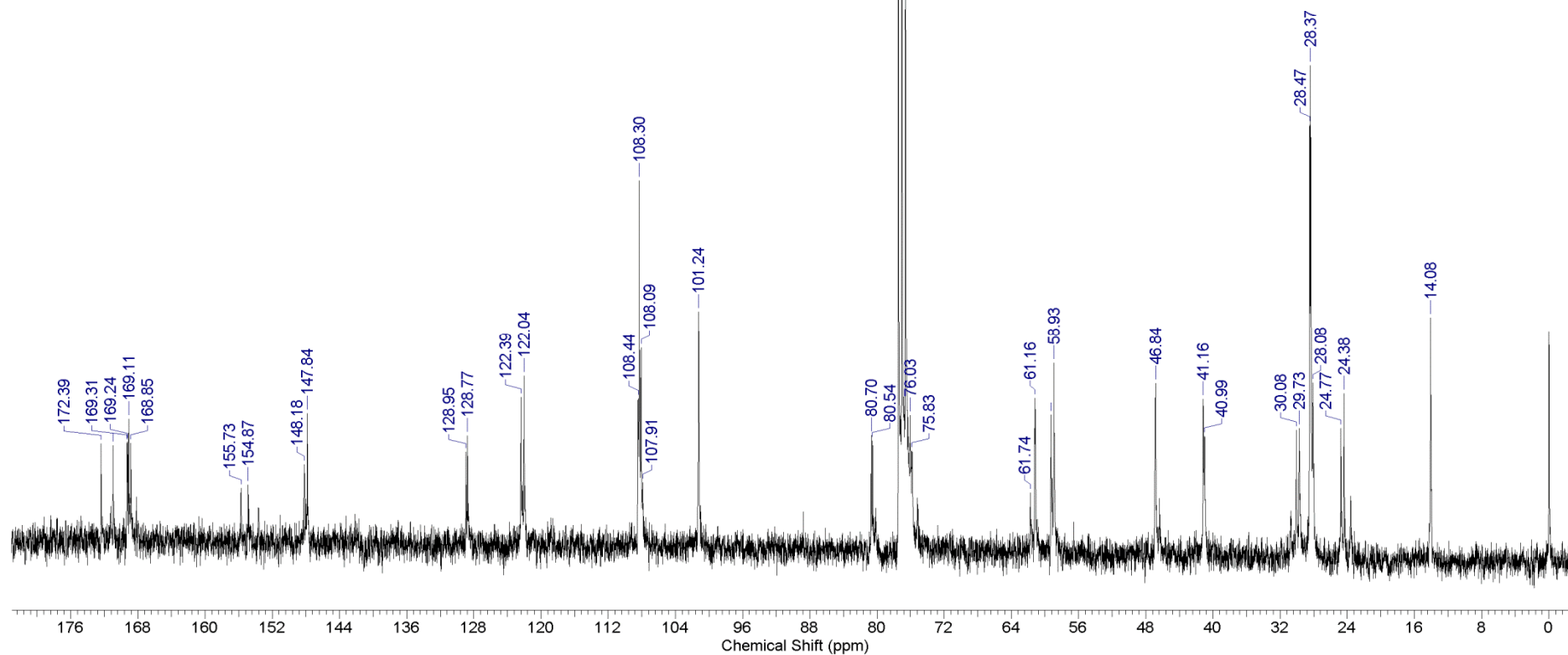
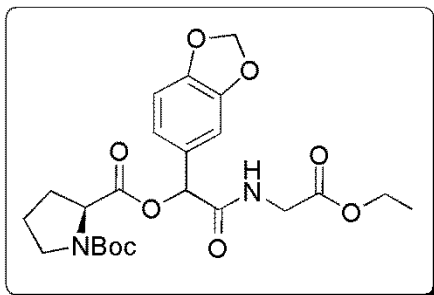
Espectro E – 40.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 122



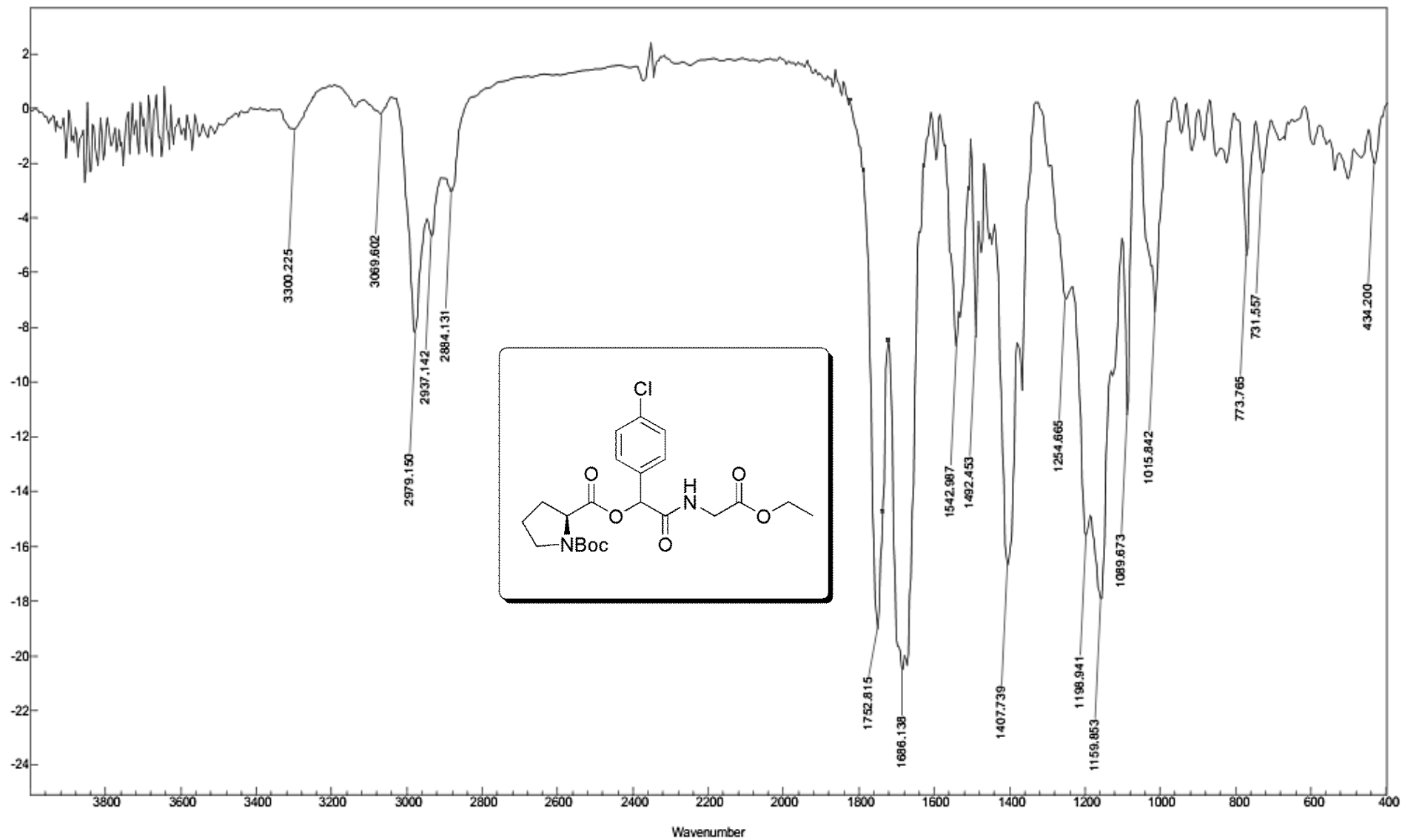
Espectro E – 41.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 123



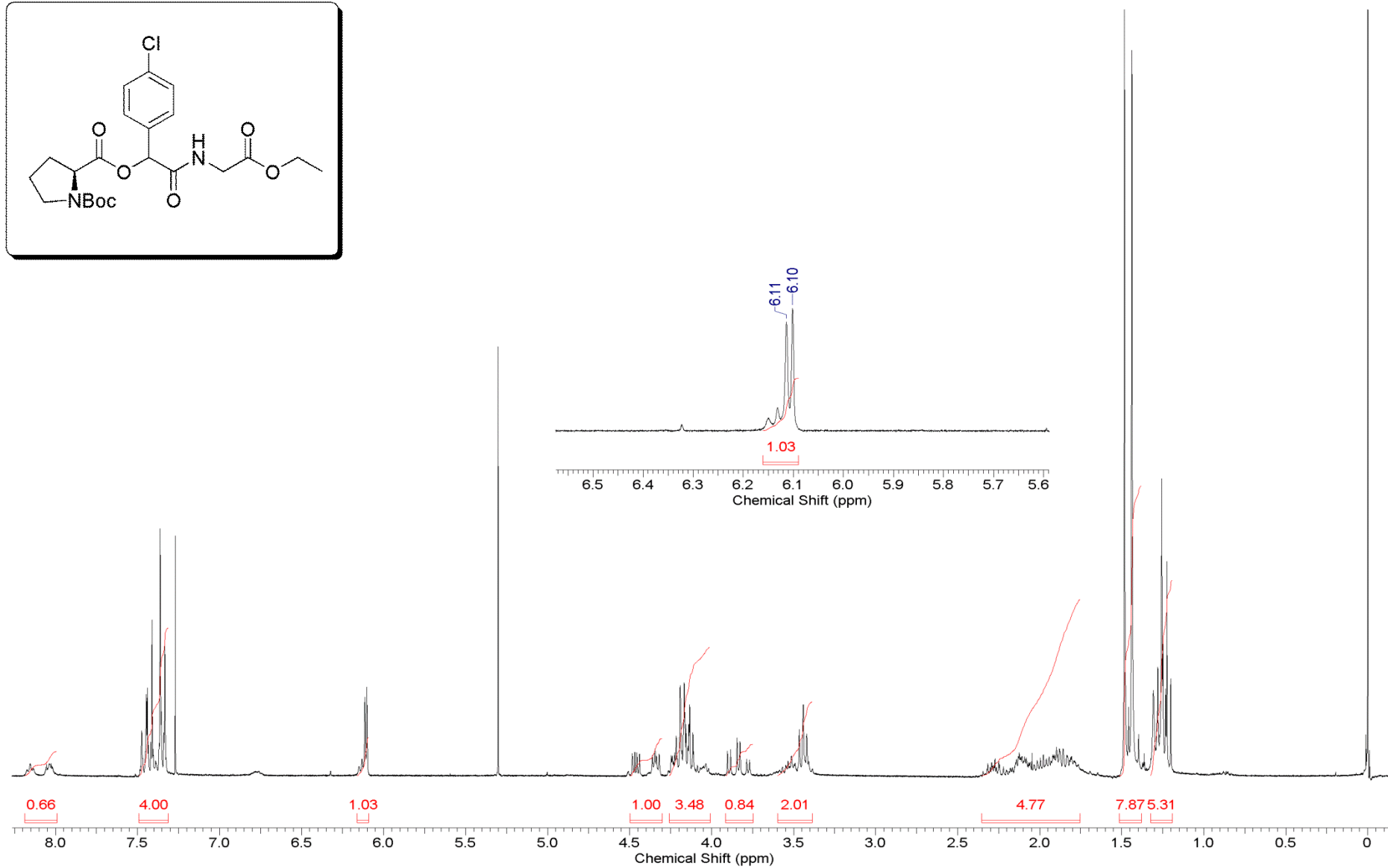
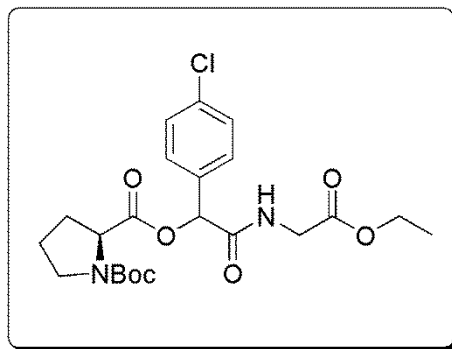
Espectro E – 41.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 123



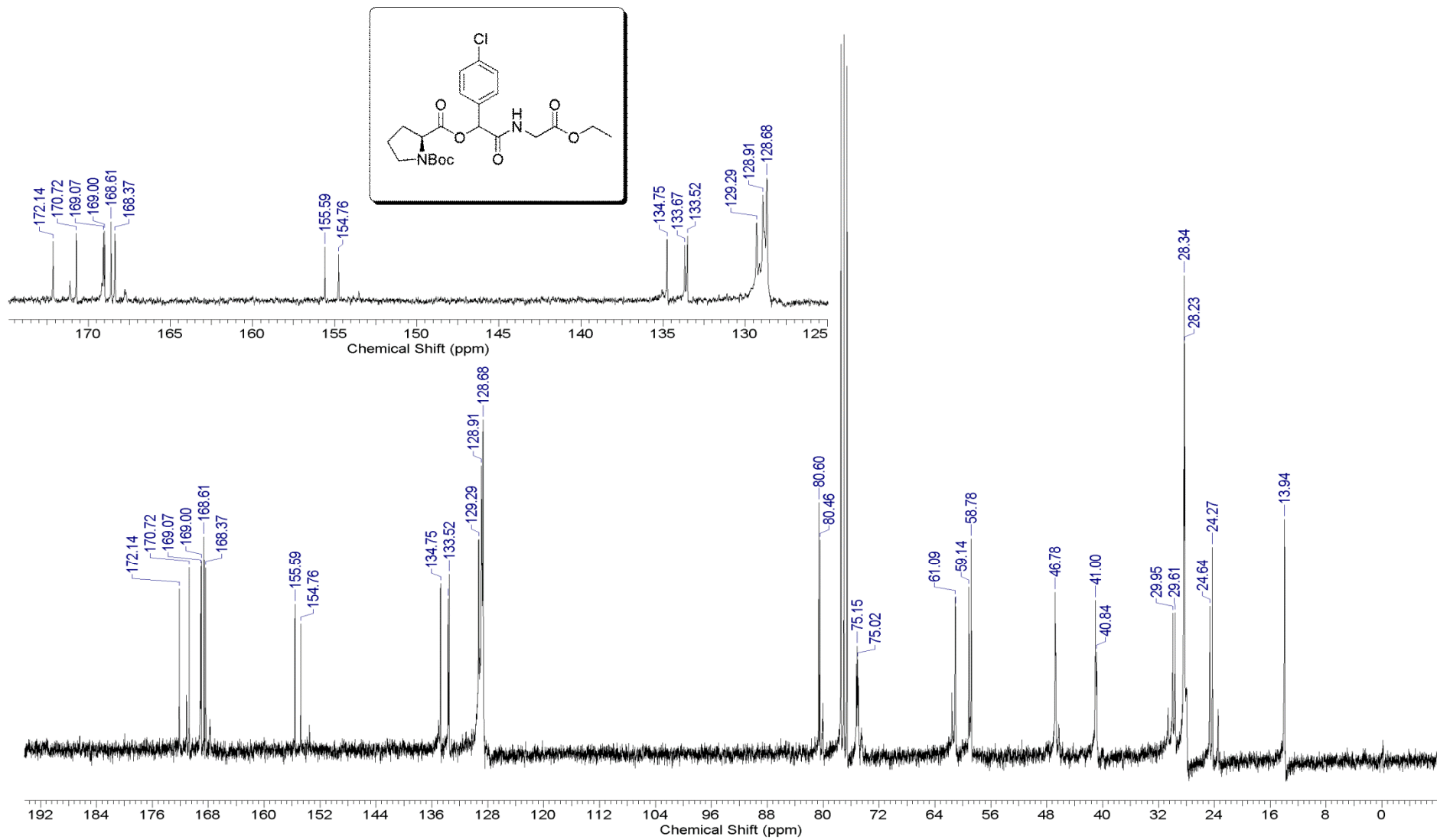
Espectro E – 41.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 123



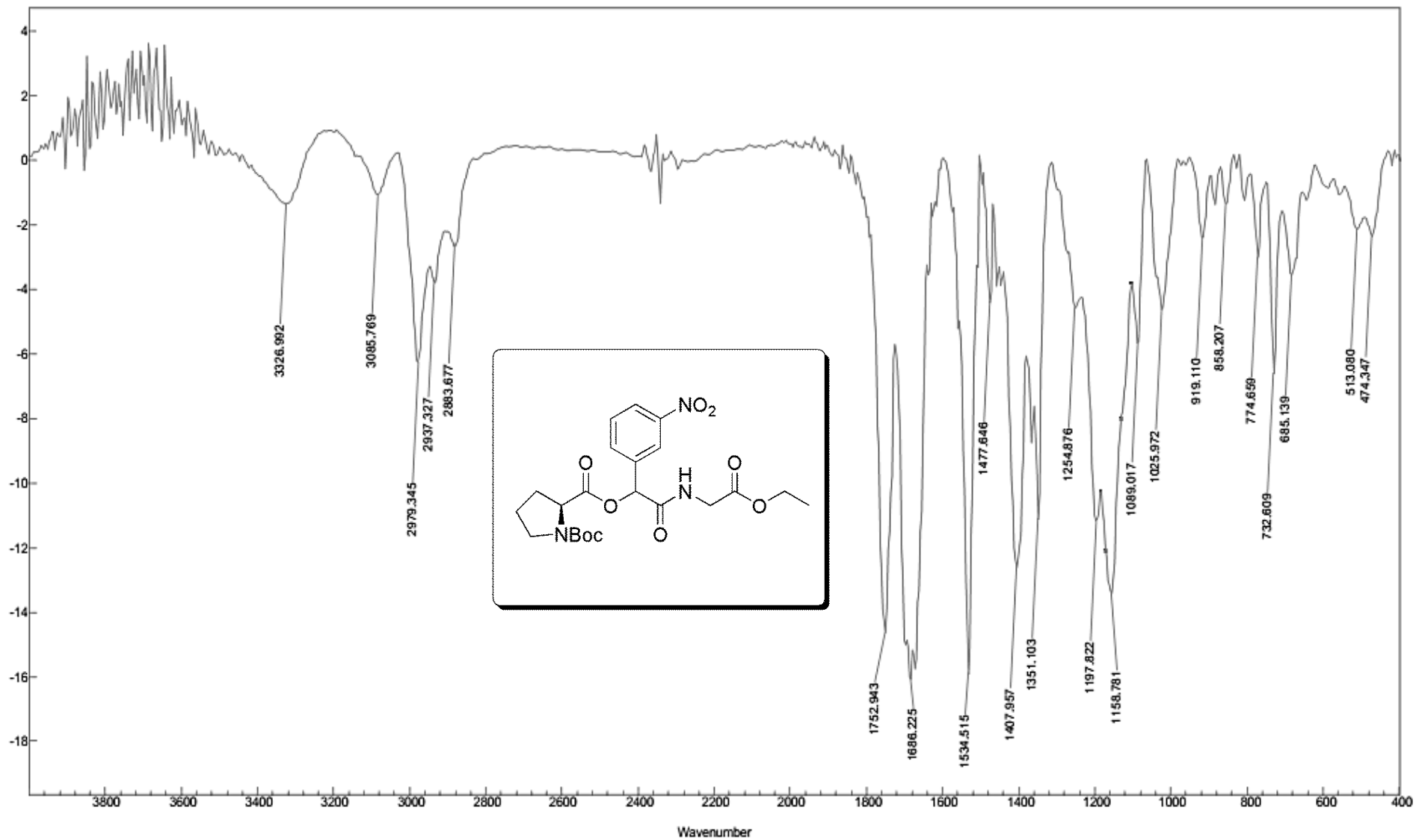
Espectro E – 42.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 124



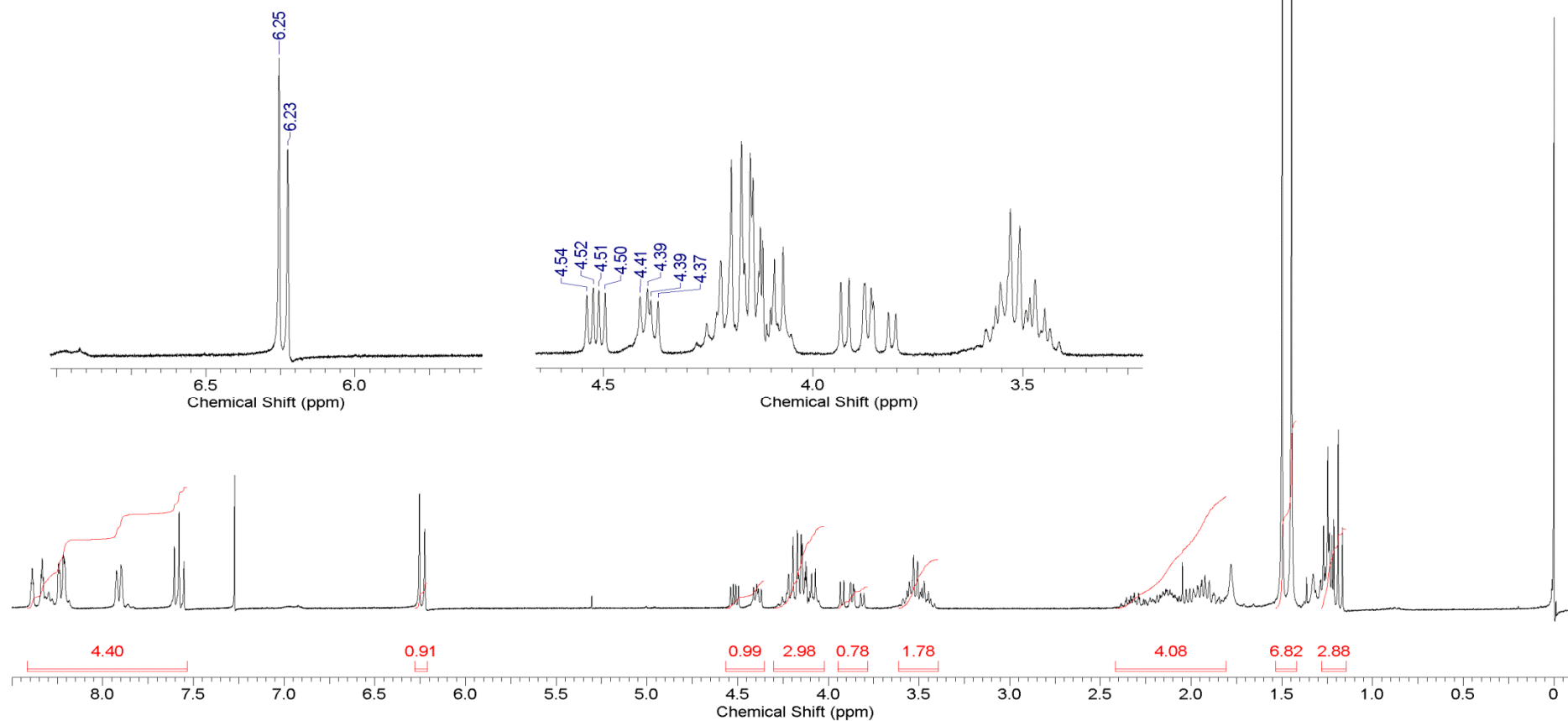
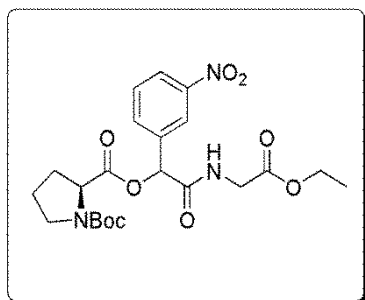
Espectro E – 42.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 124



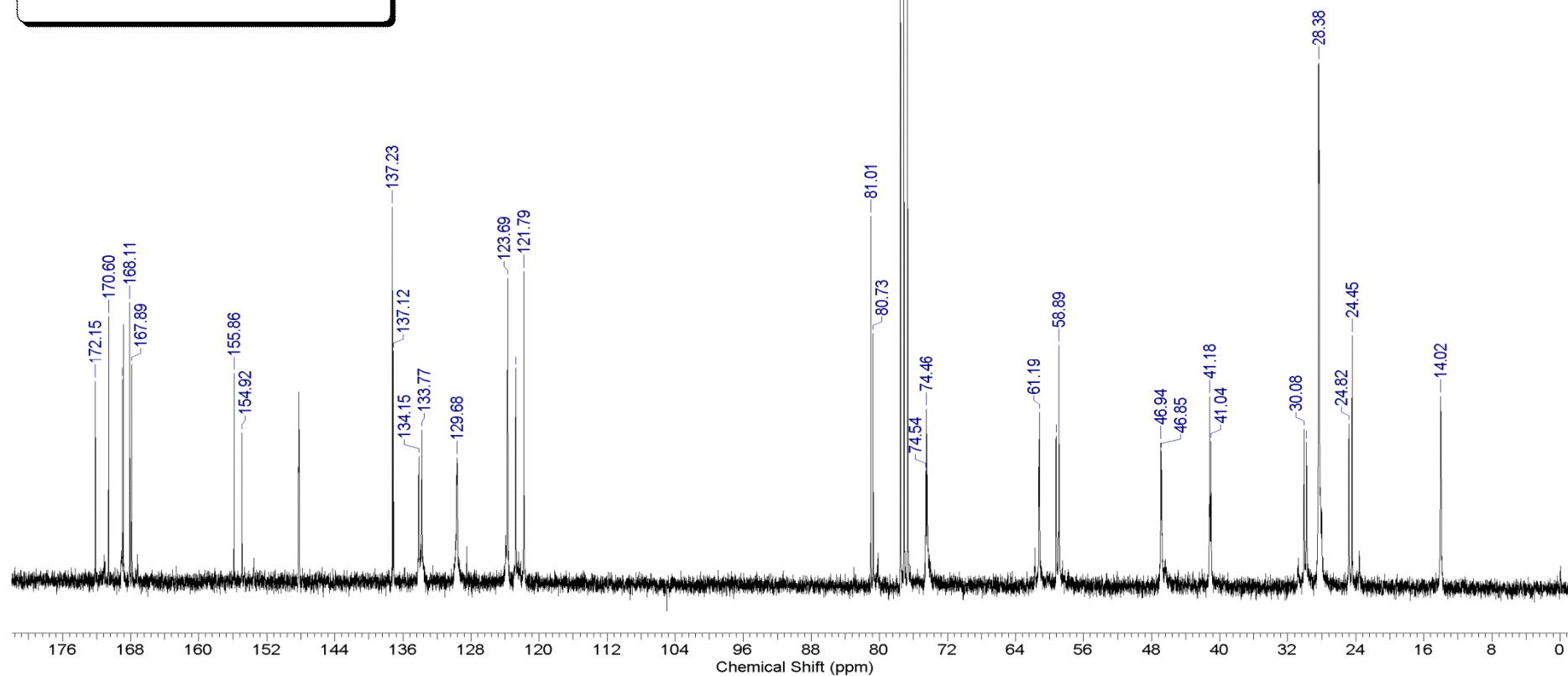
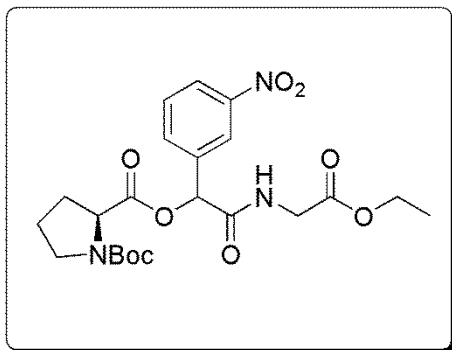
Espectro E – 42.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 124



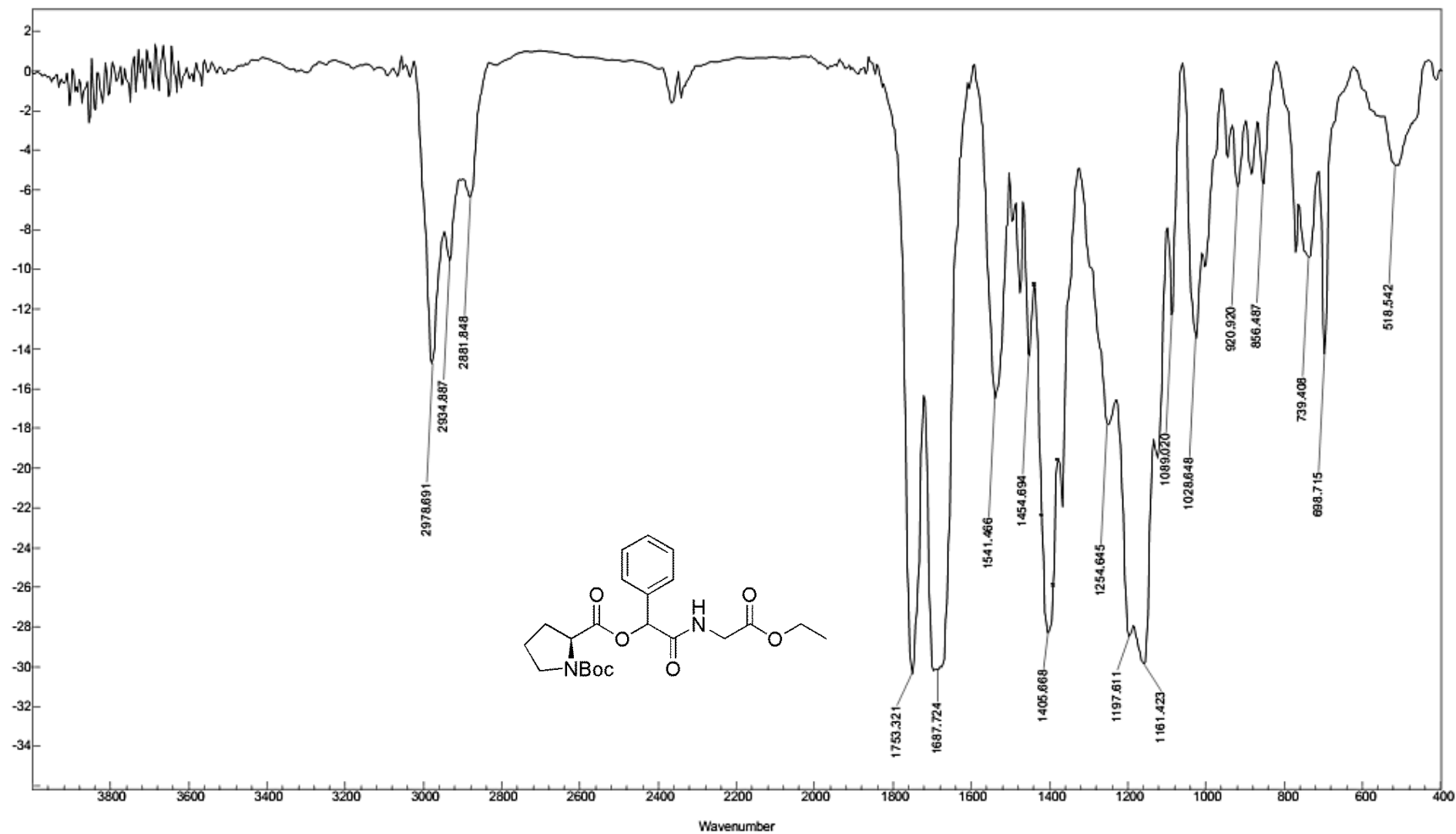
Espectro E – 43.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 125



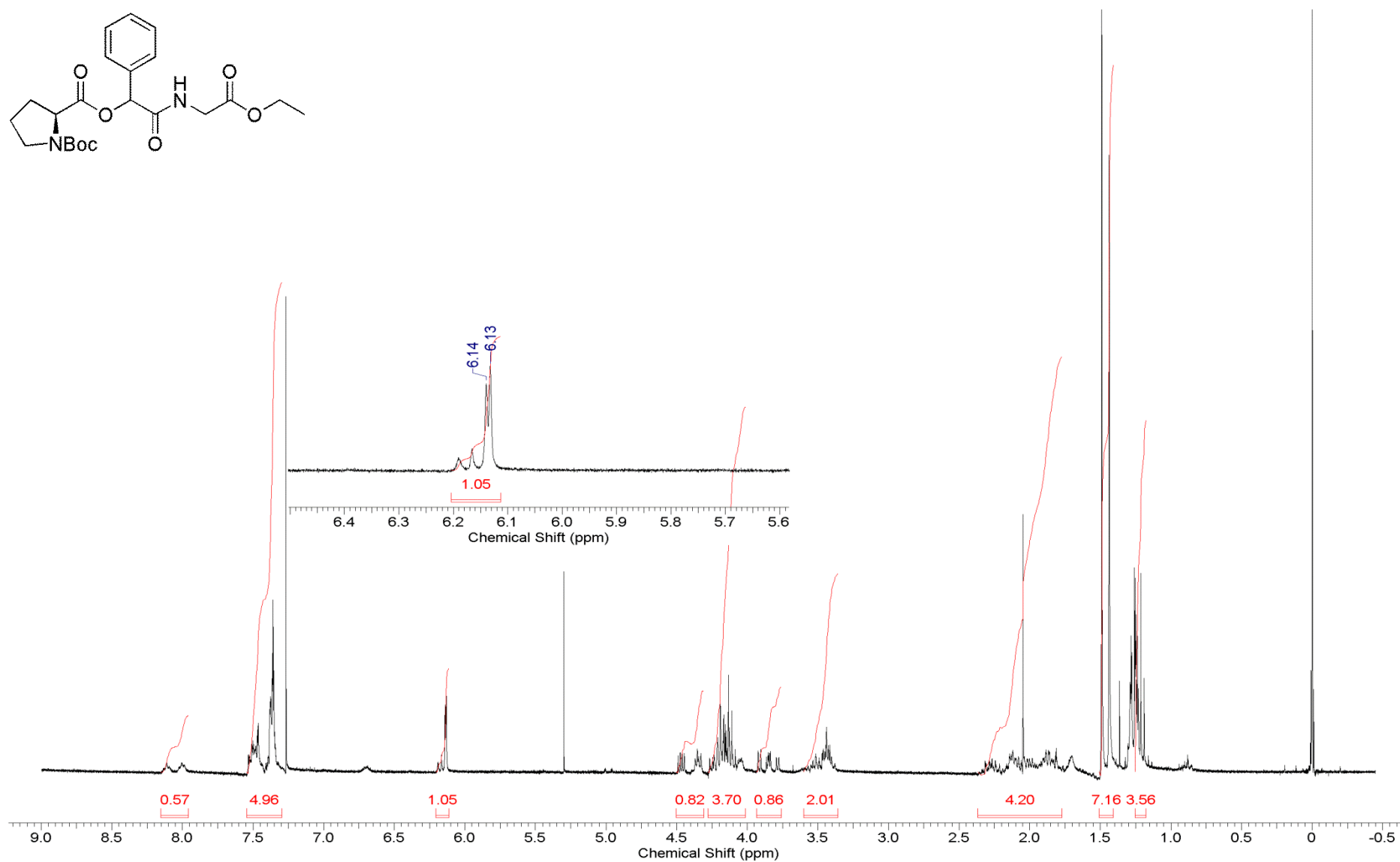
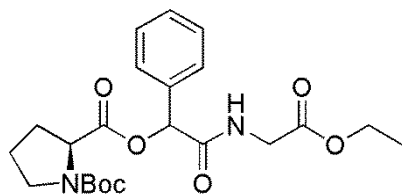
Espectro E – 43.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 125



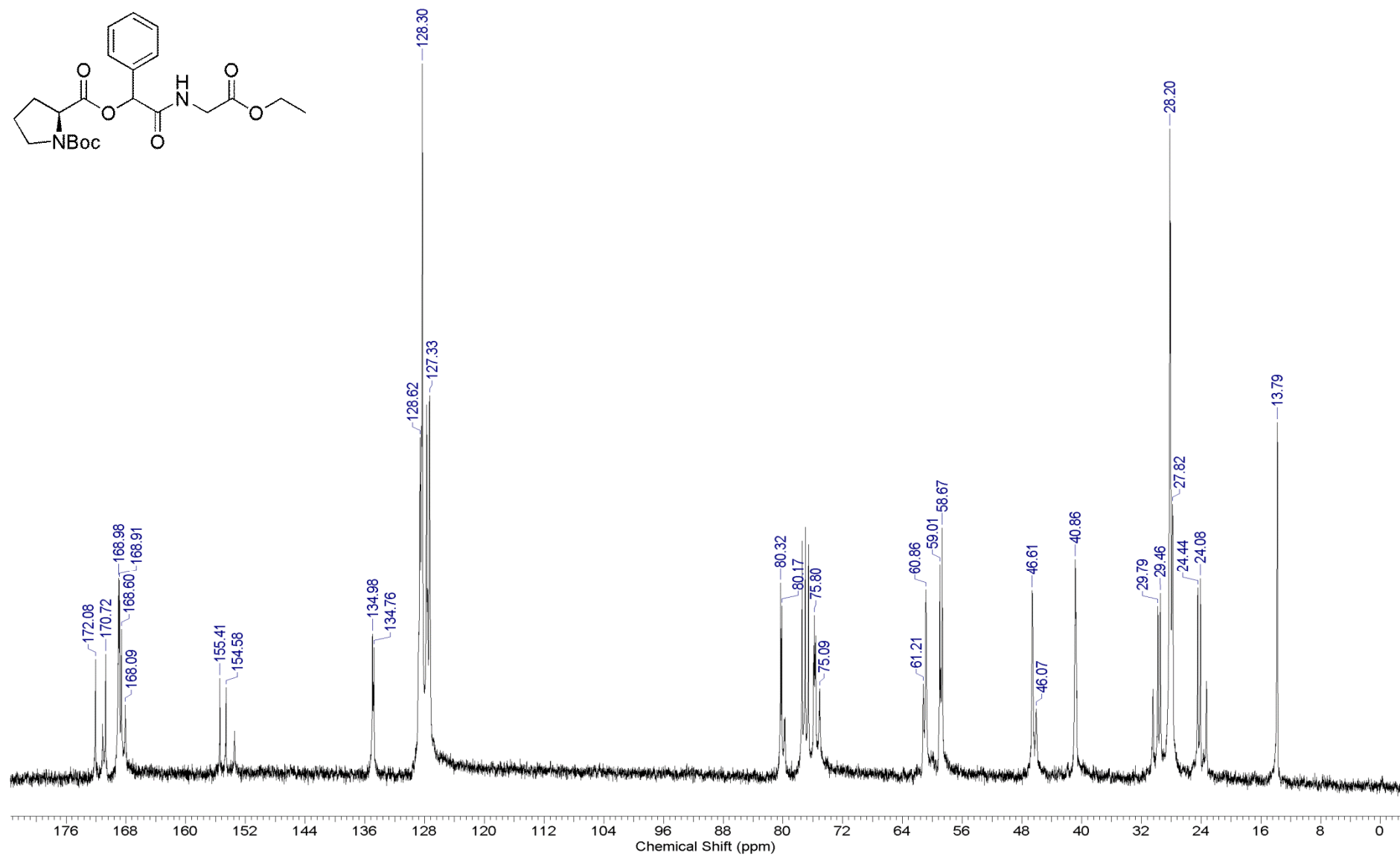
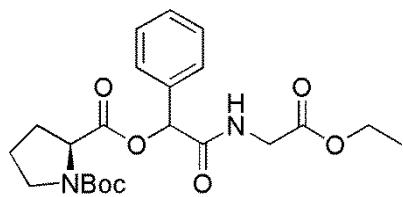
Espectro E – 43.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 125



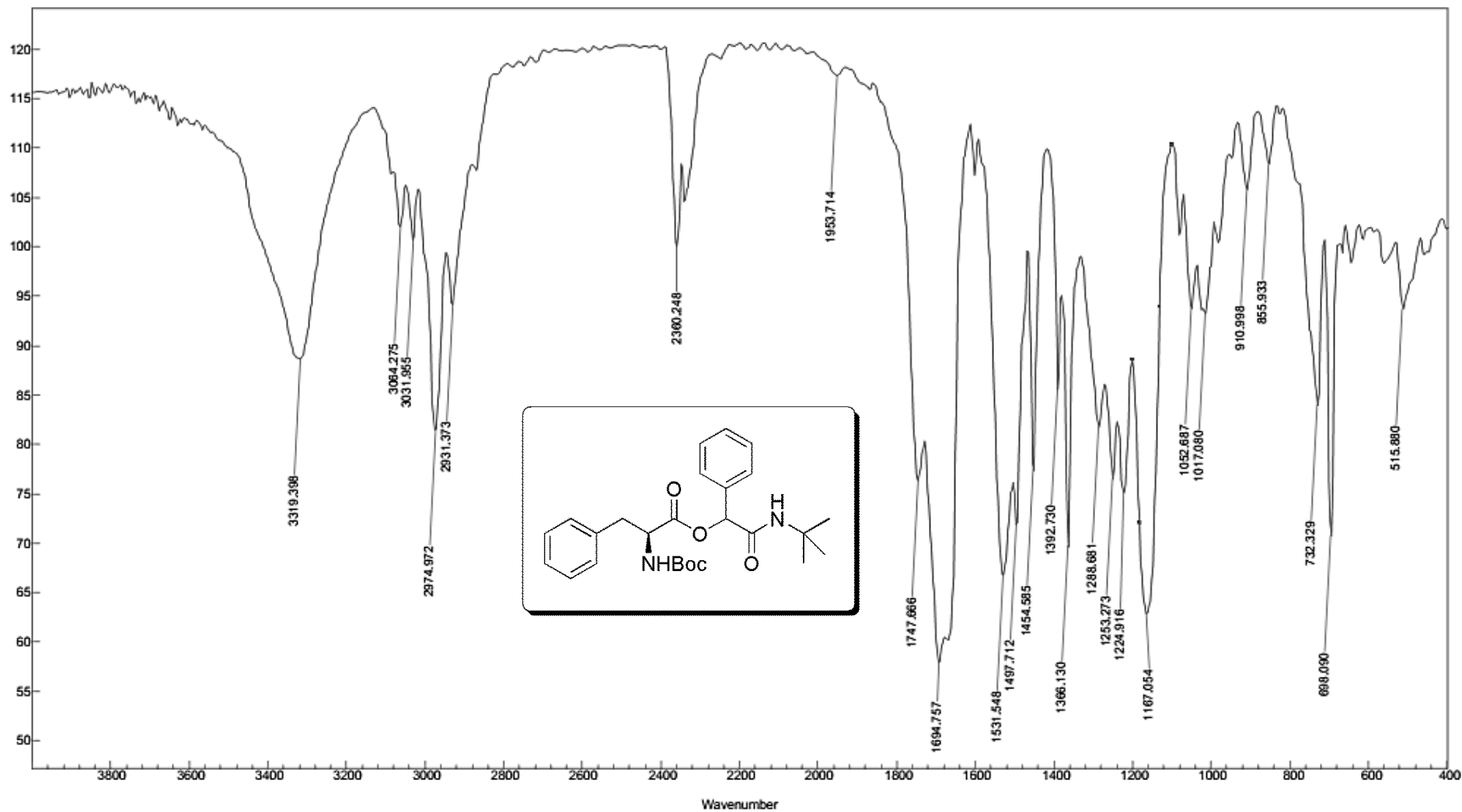
Espectro E – 44.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 126



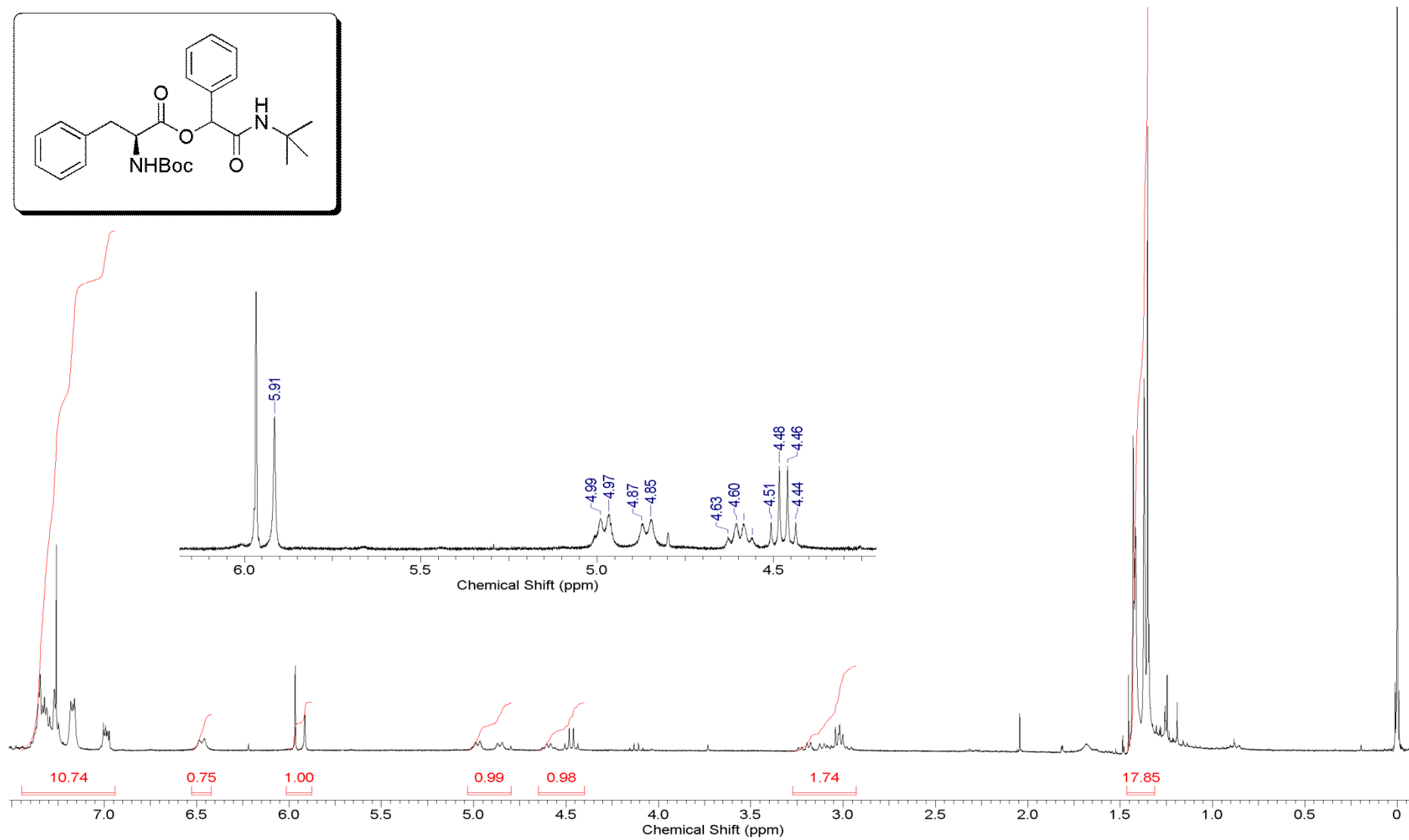
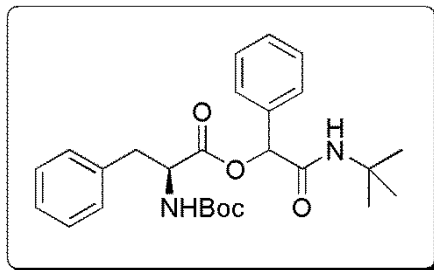
Espectro E – 44.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 126



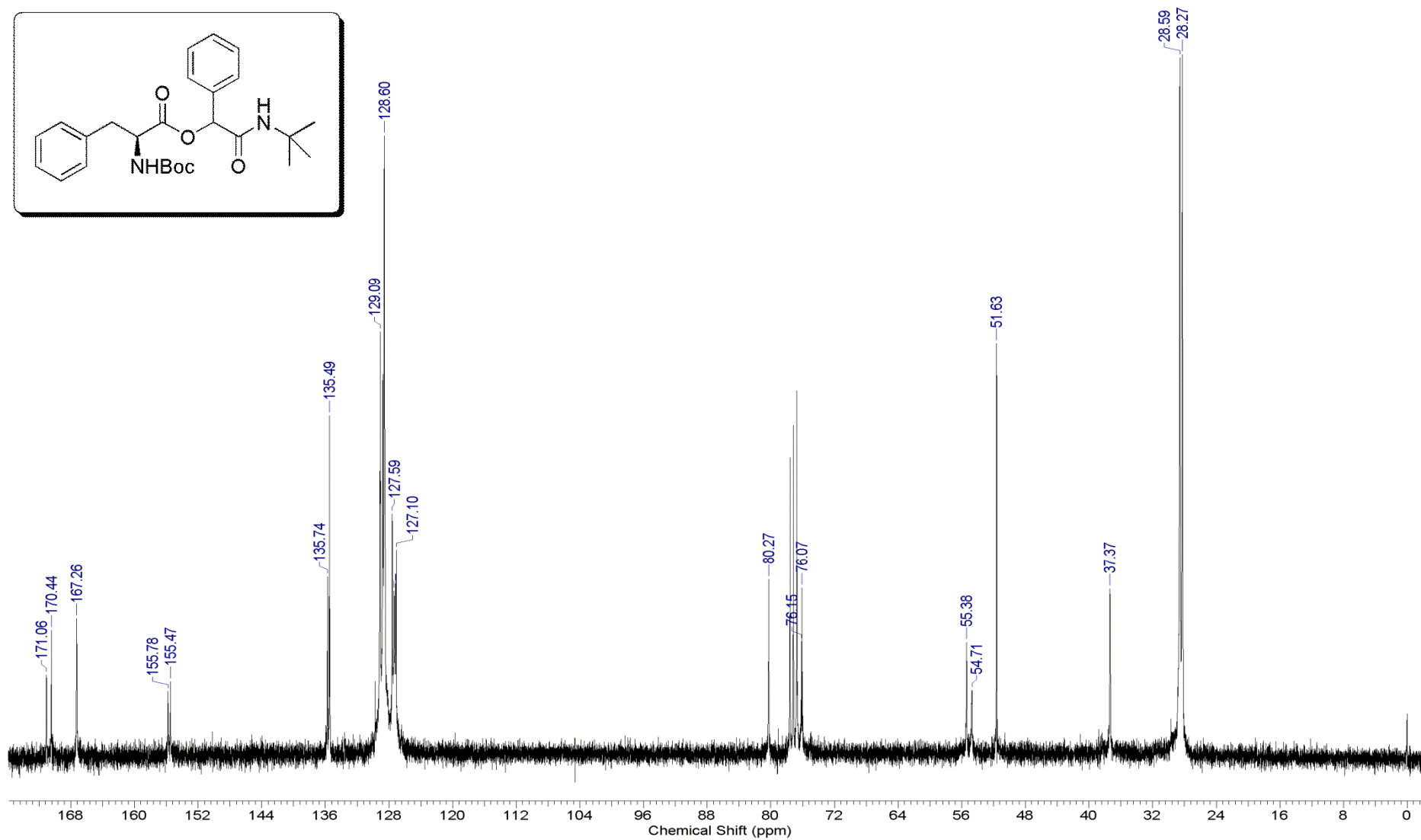
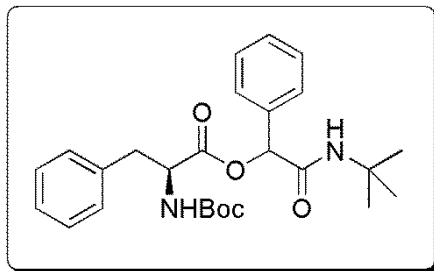
Espectro E – 44.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 126



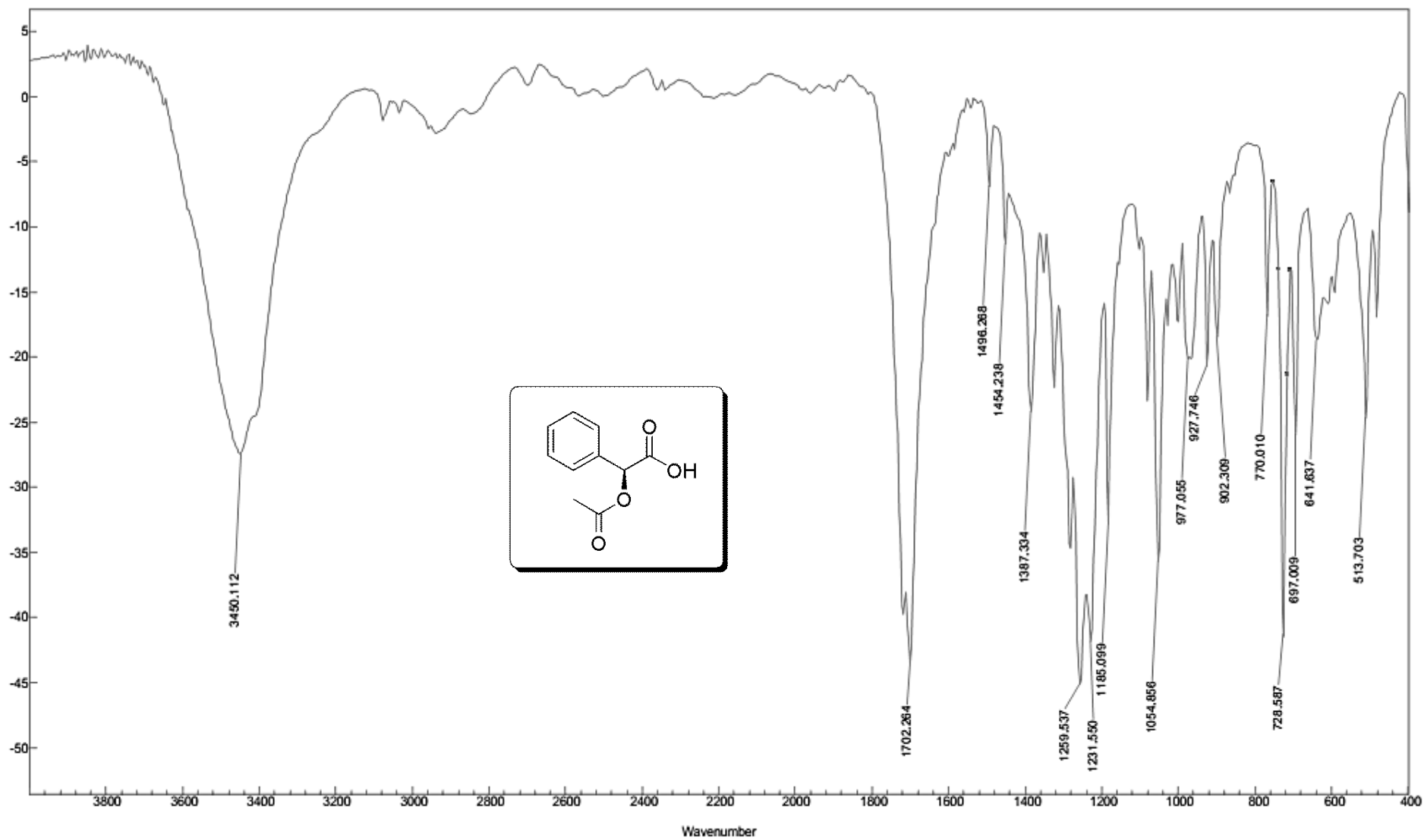
Espectro E – 45.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 127



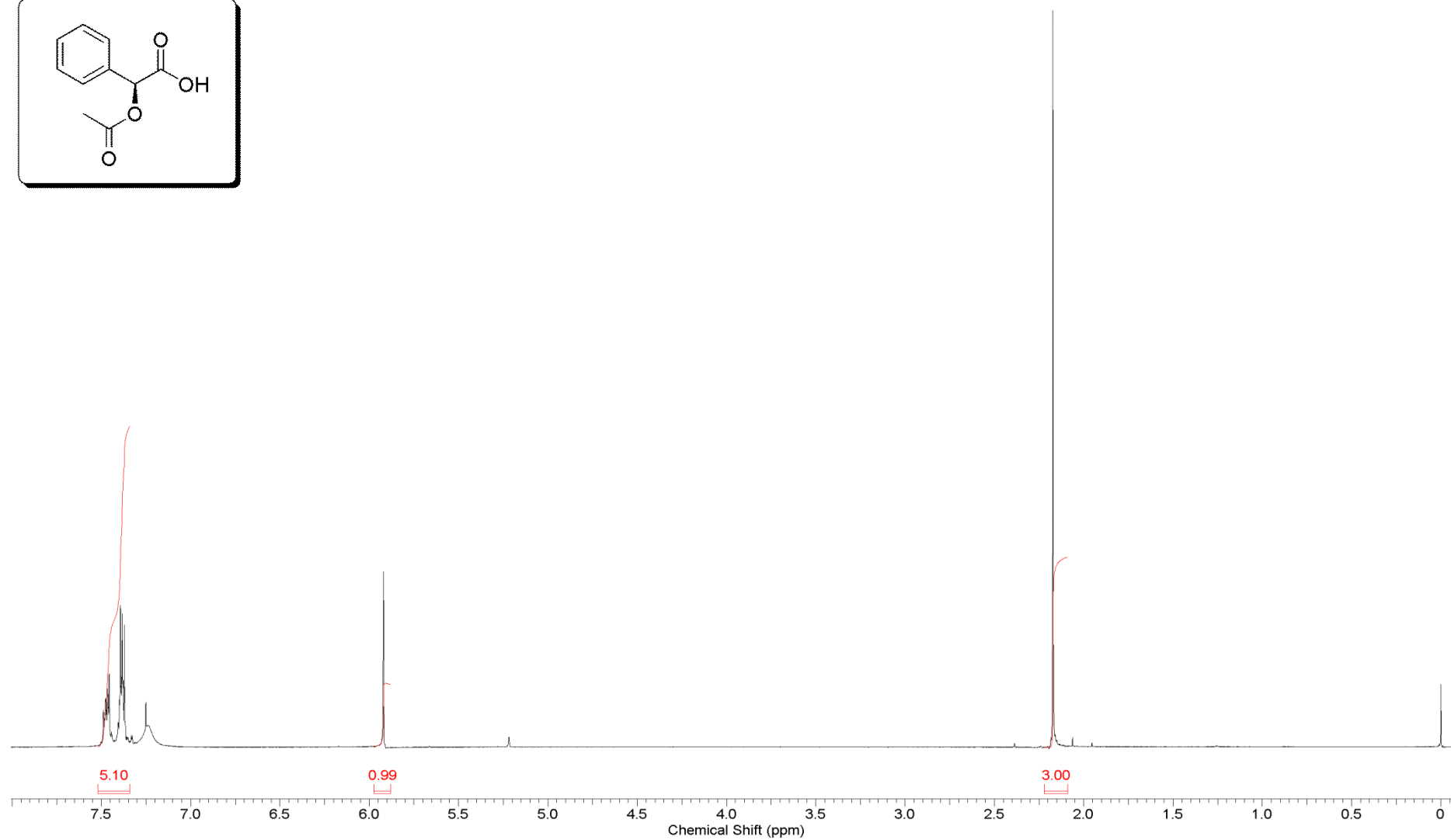
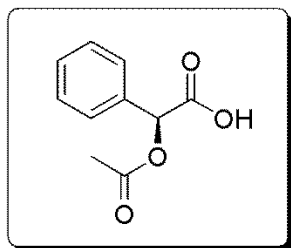
Espectro E – 45.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 127



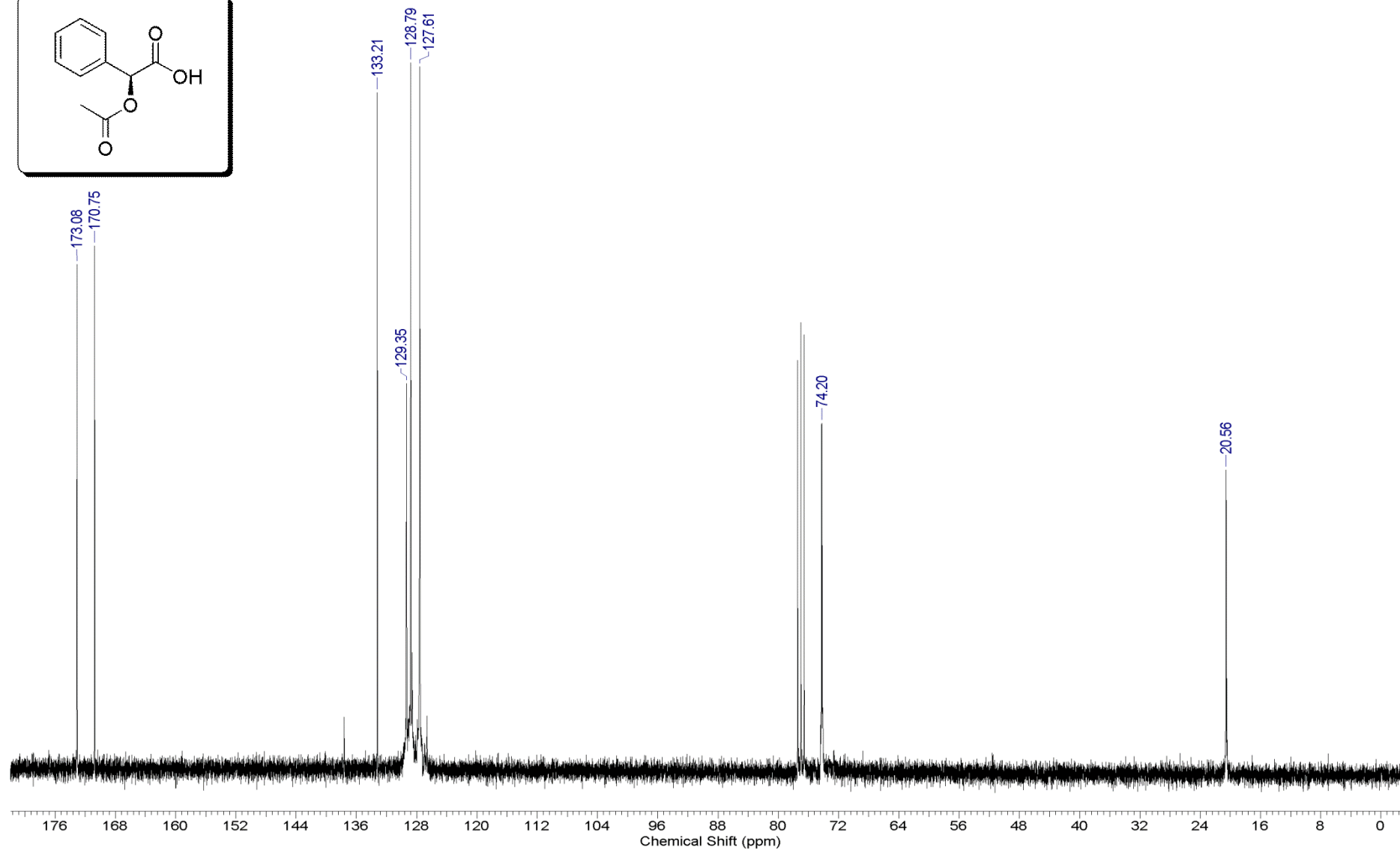
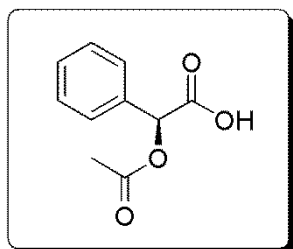
Espectro E – 45.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 127



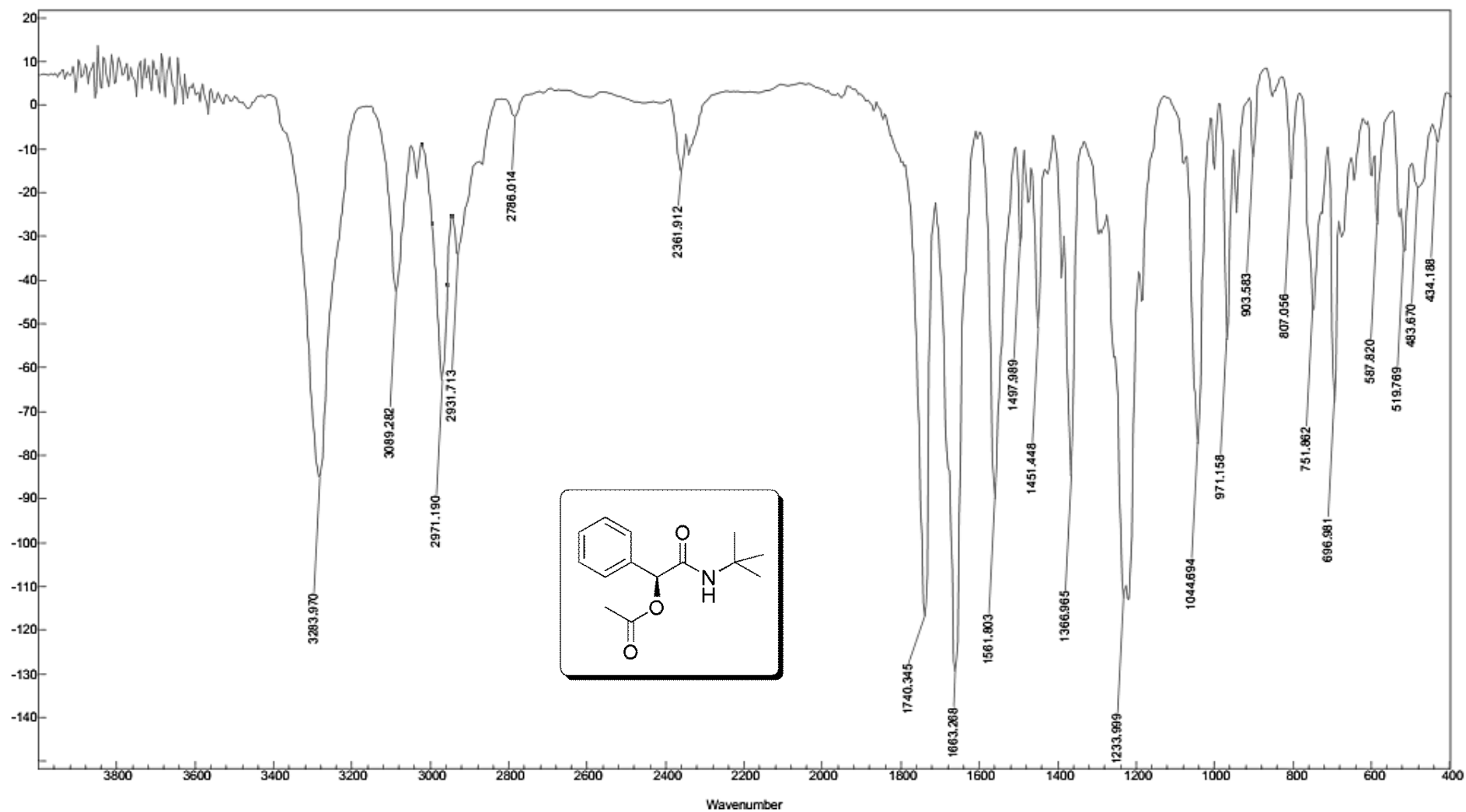
Espectro E – 46.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 129



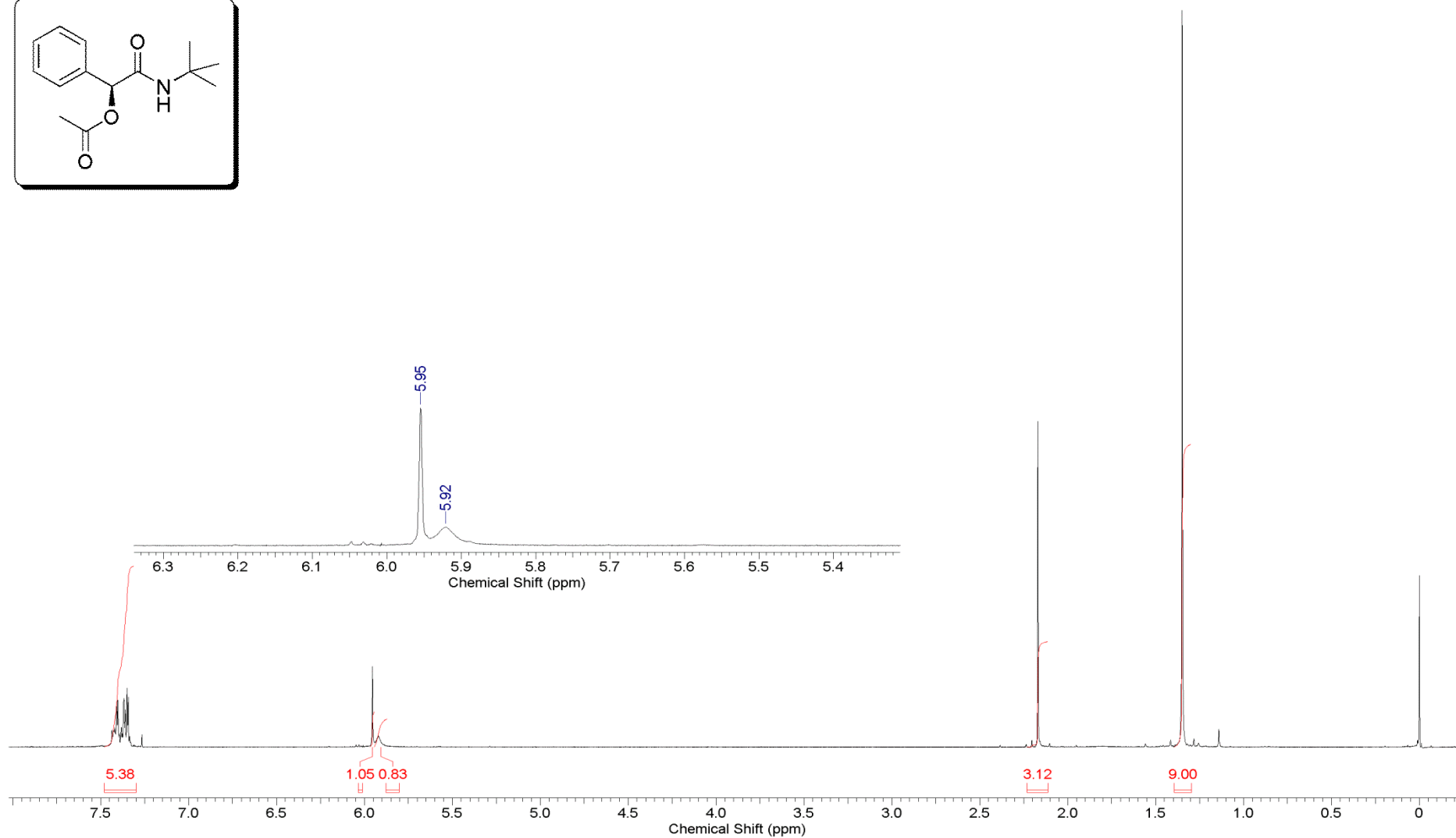
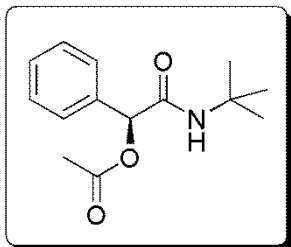
Espectro E – 46.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 129



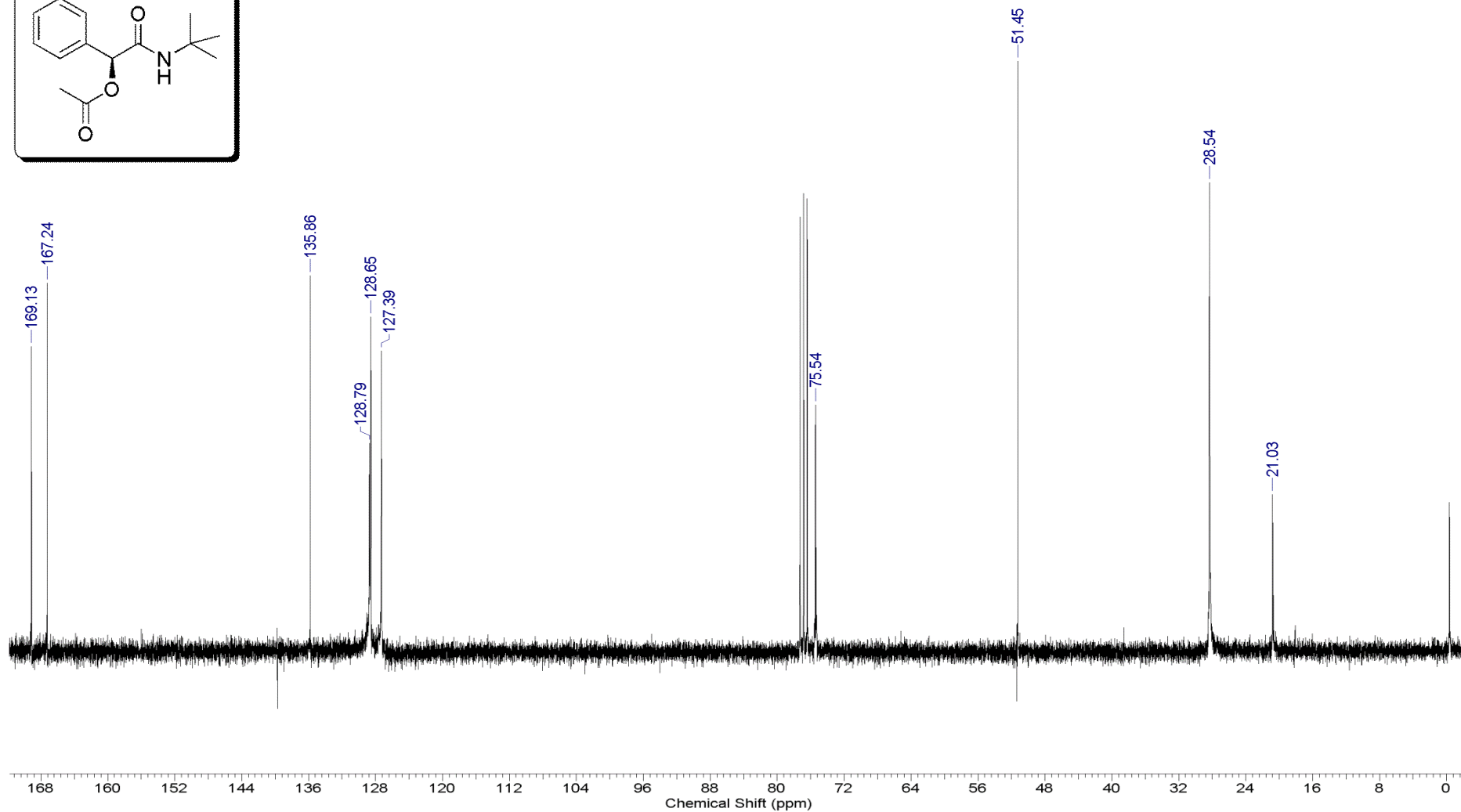
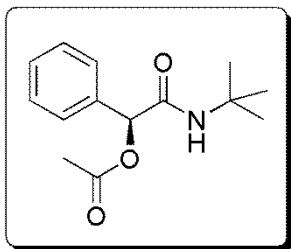
Espectro E – 46.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 129



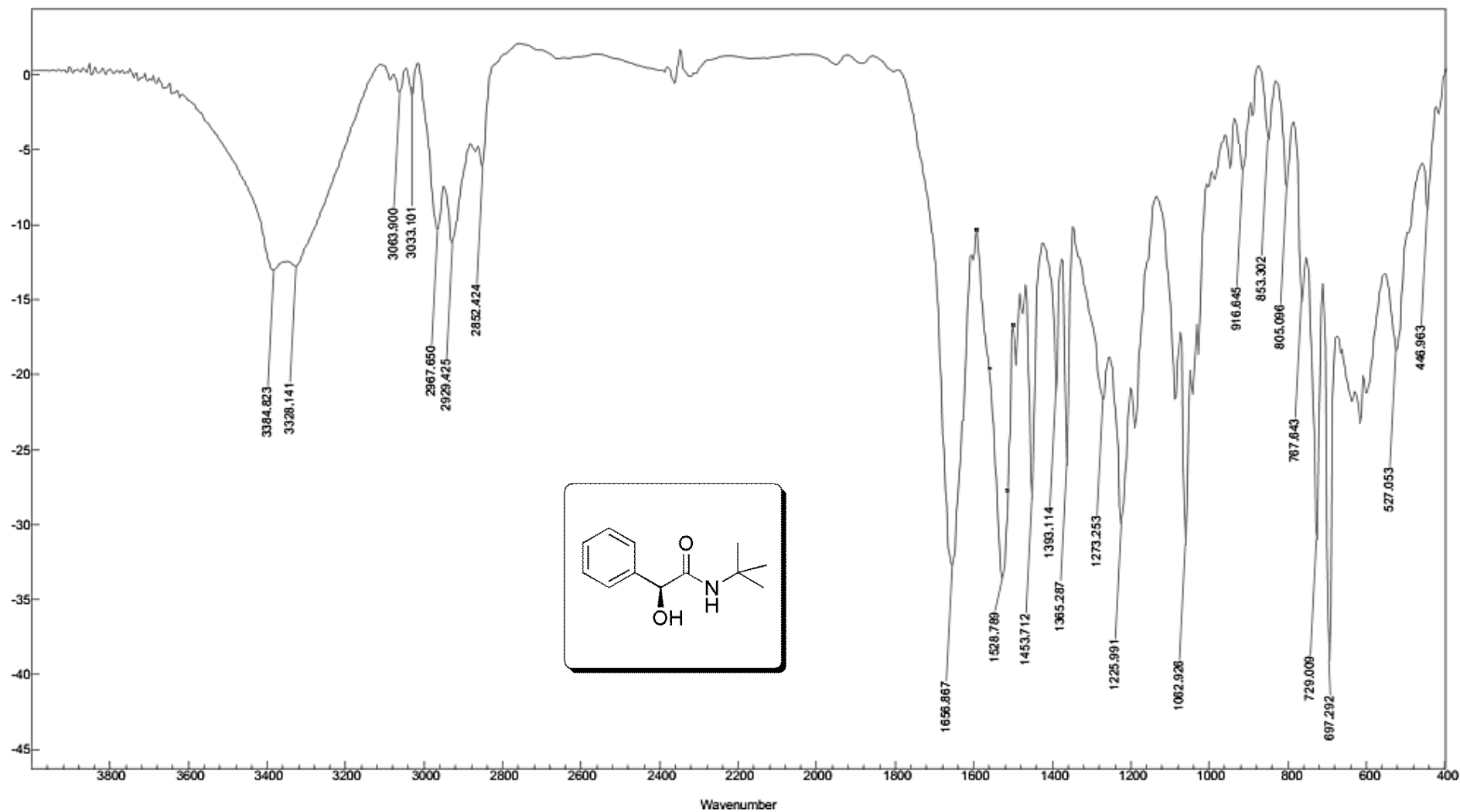
Espectro E – 47.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 130



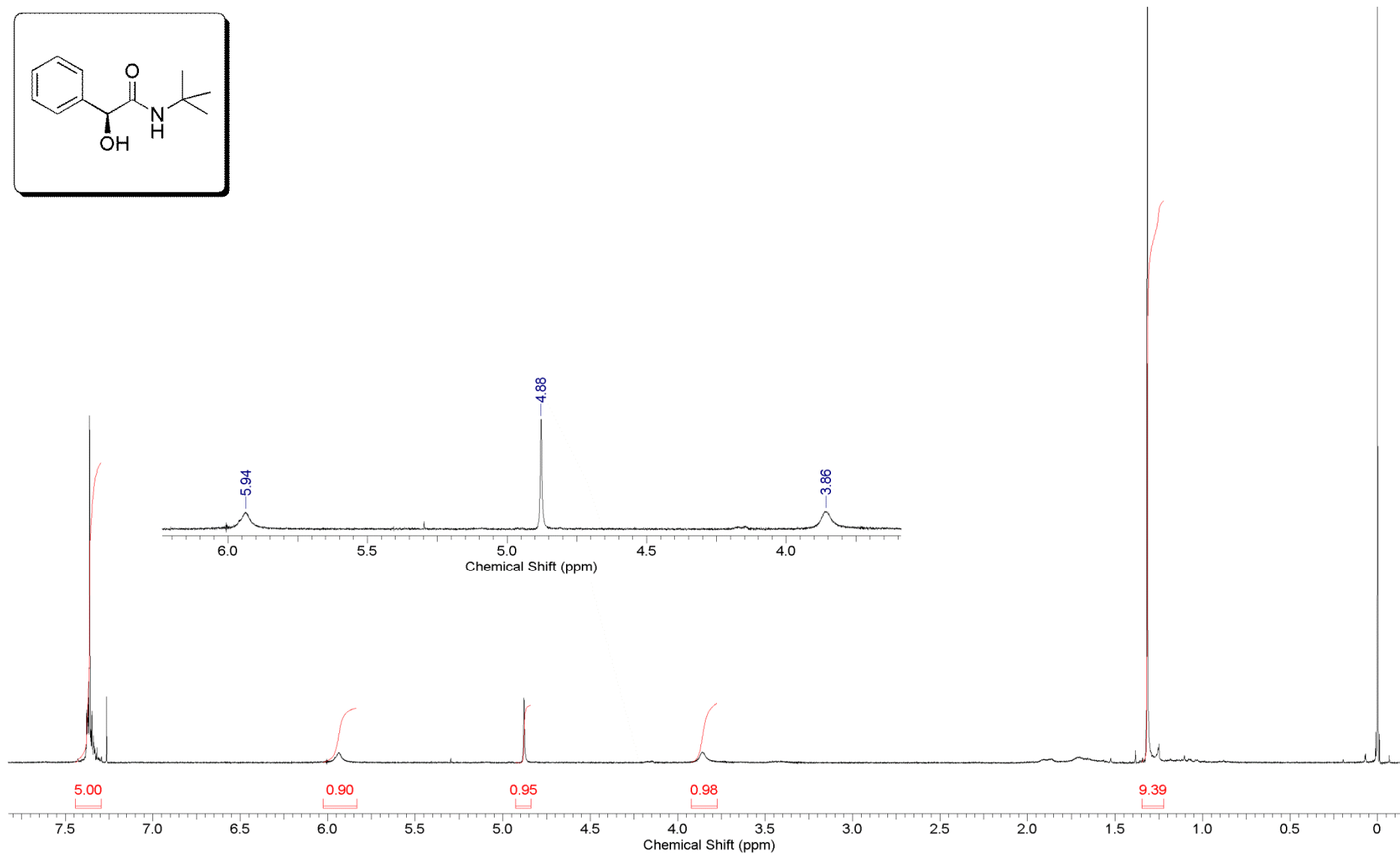
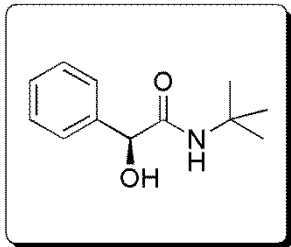
Espectro E - 47.2 - (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Composto 130



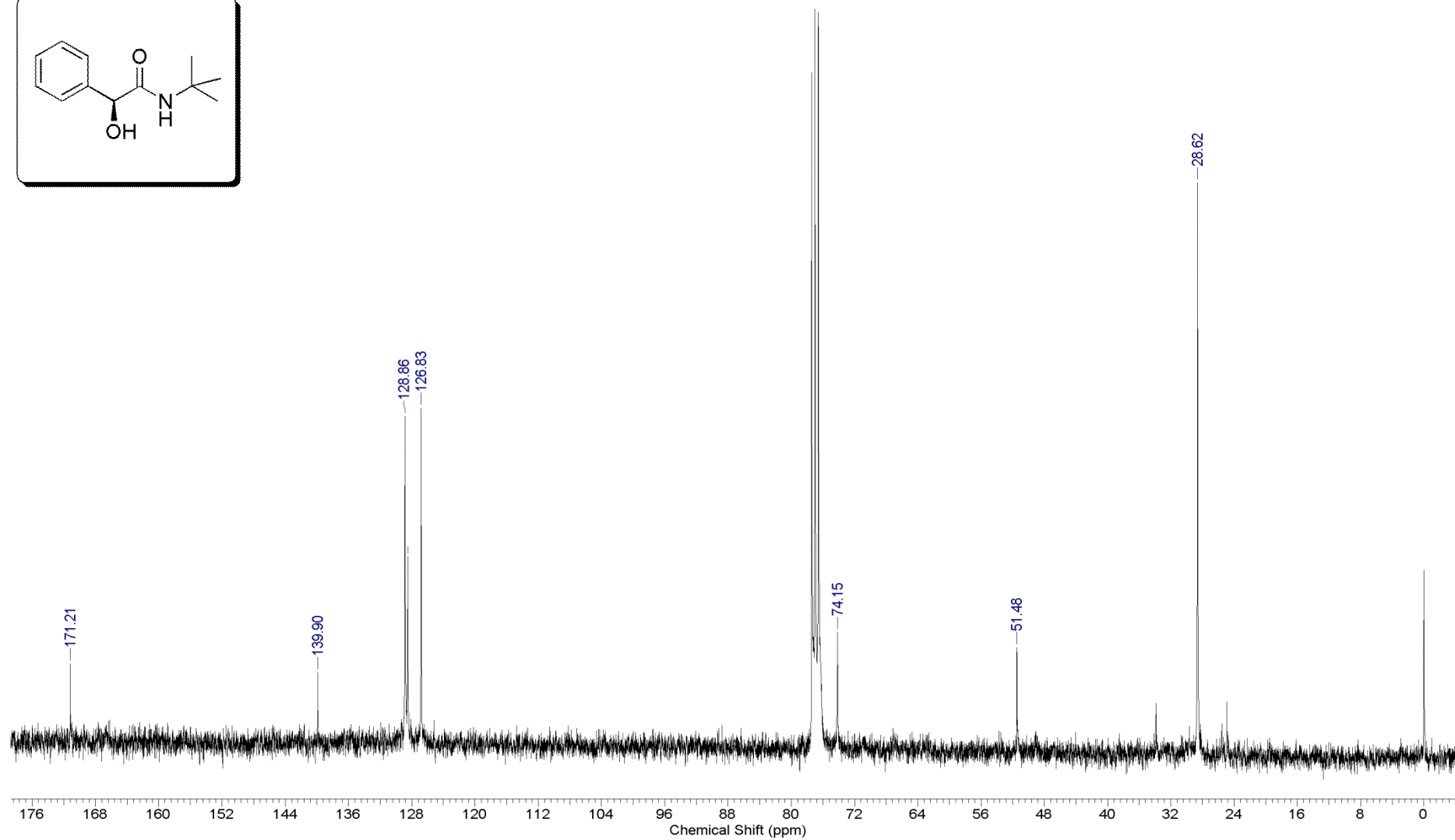
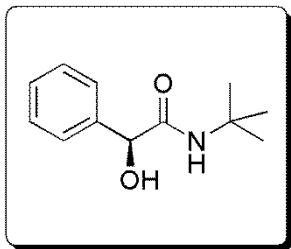
Espectro E – 47.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 130



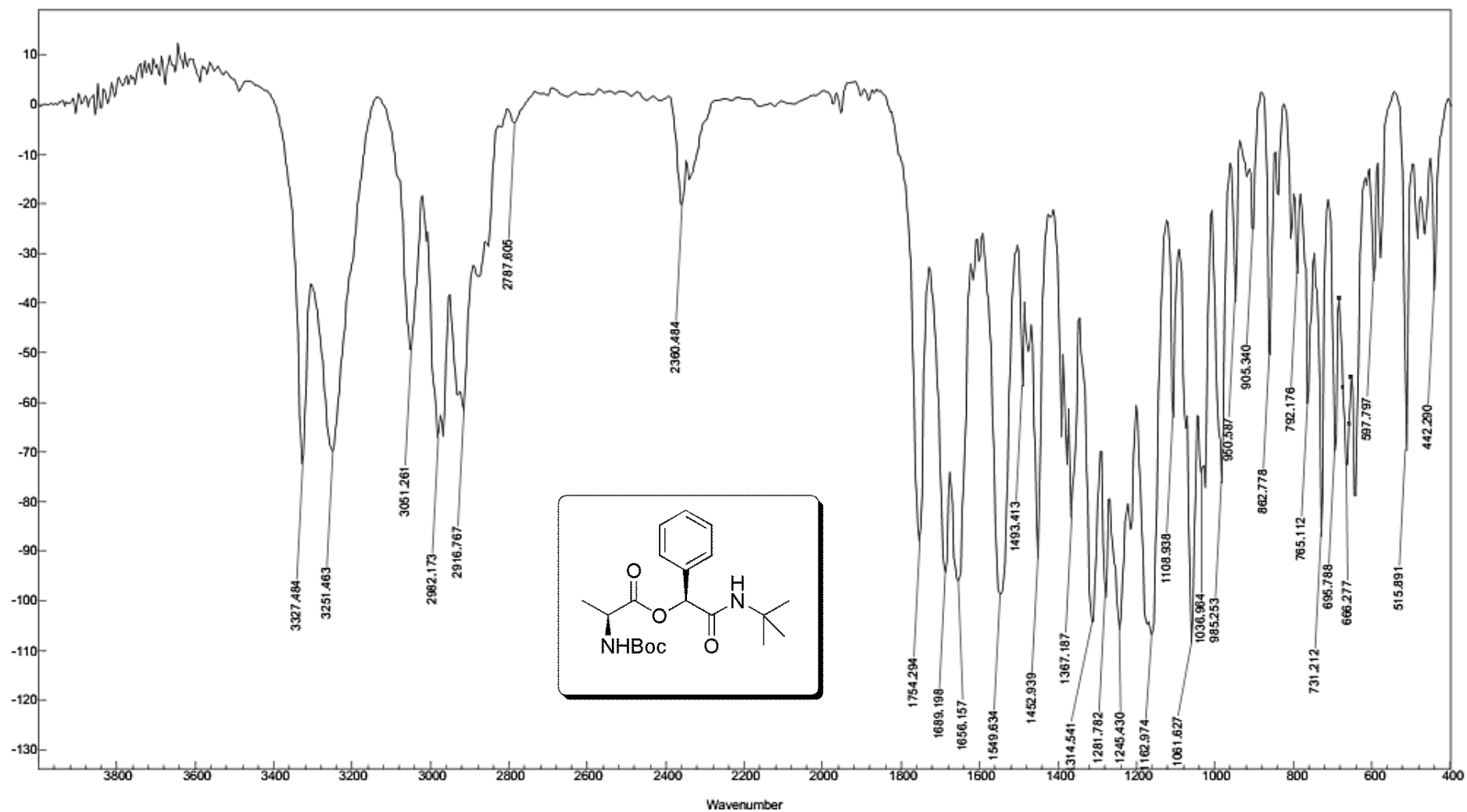
Espectro E – 48.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 131-(S)



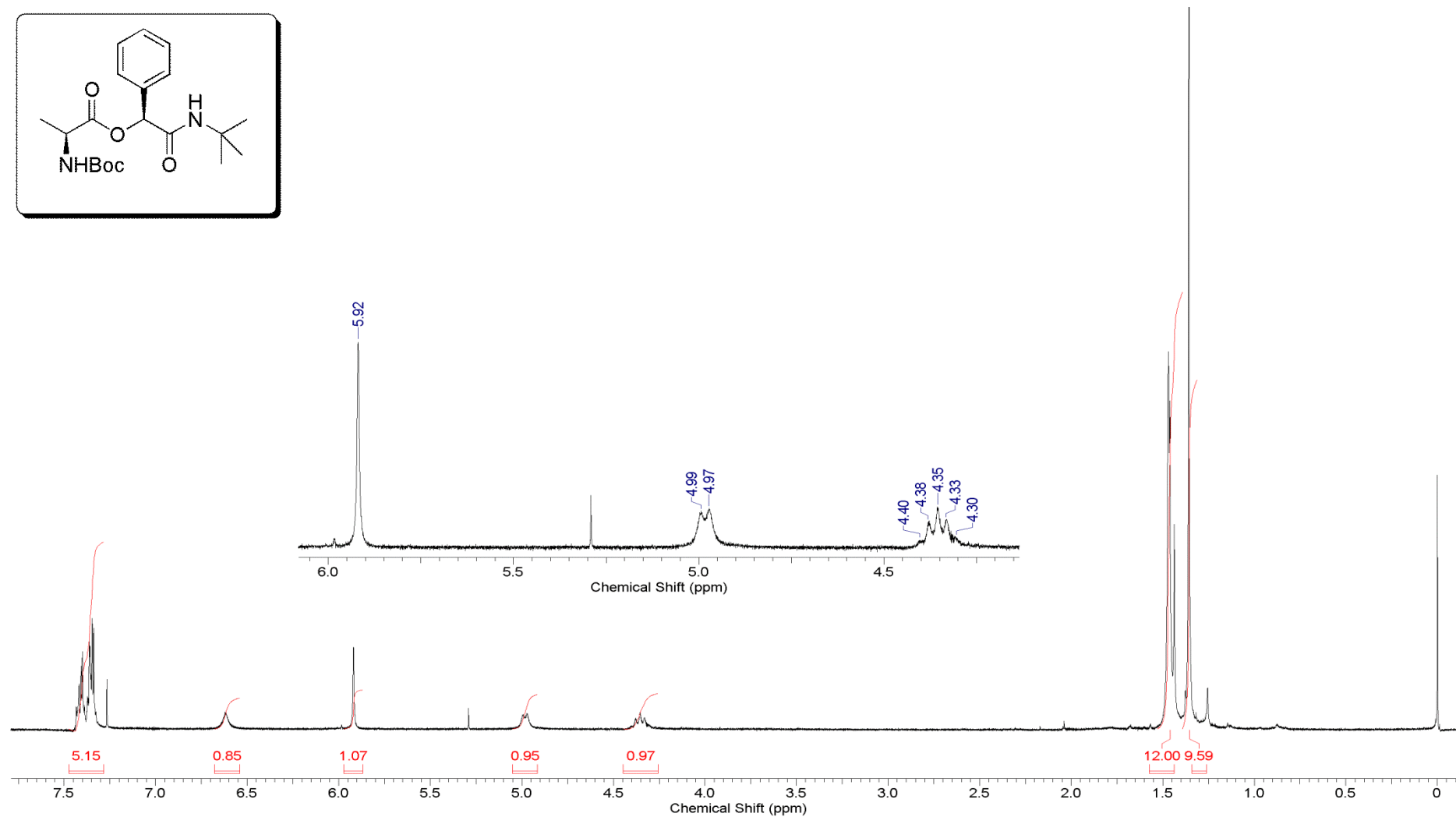
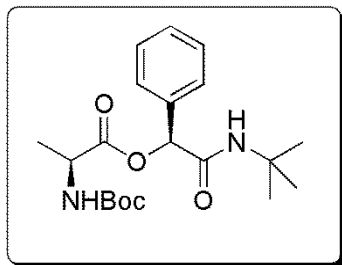
Espectro E – 48.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 131-(S)



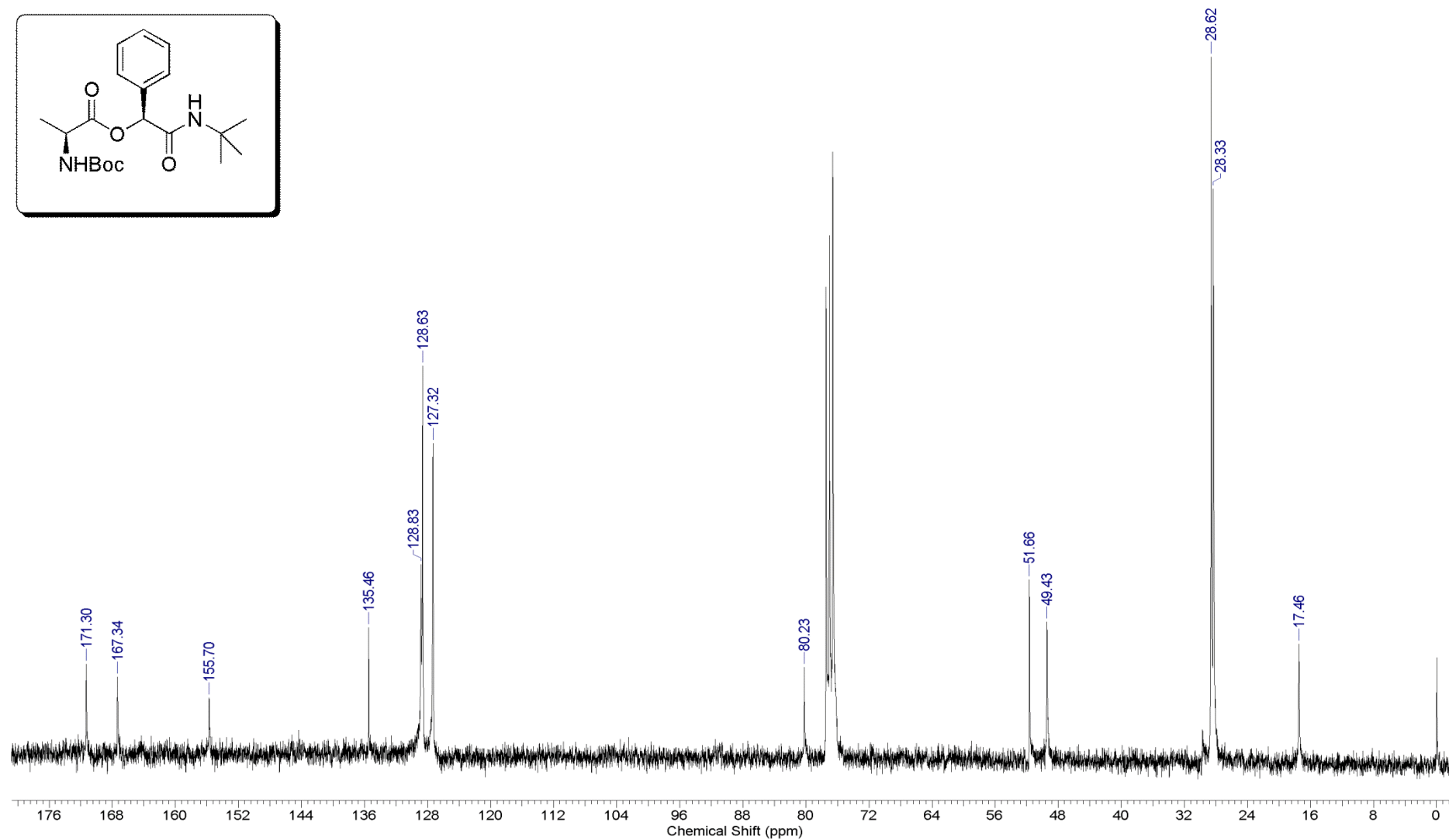
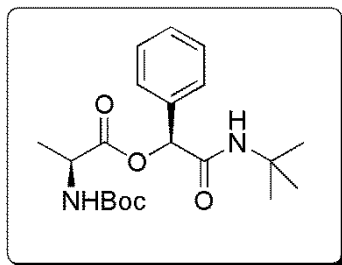
Espectro E – 48.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 131-(S)



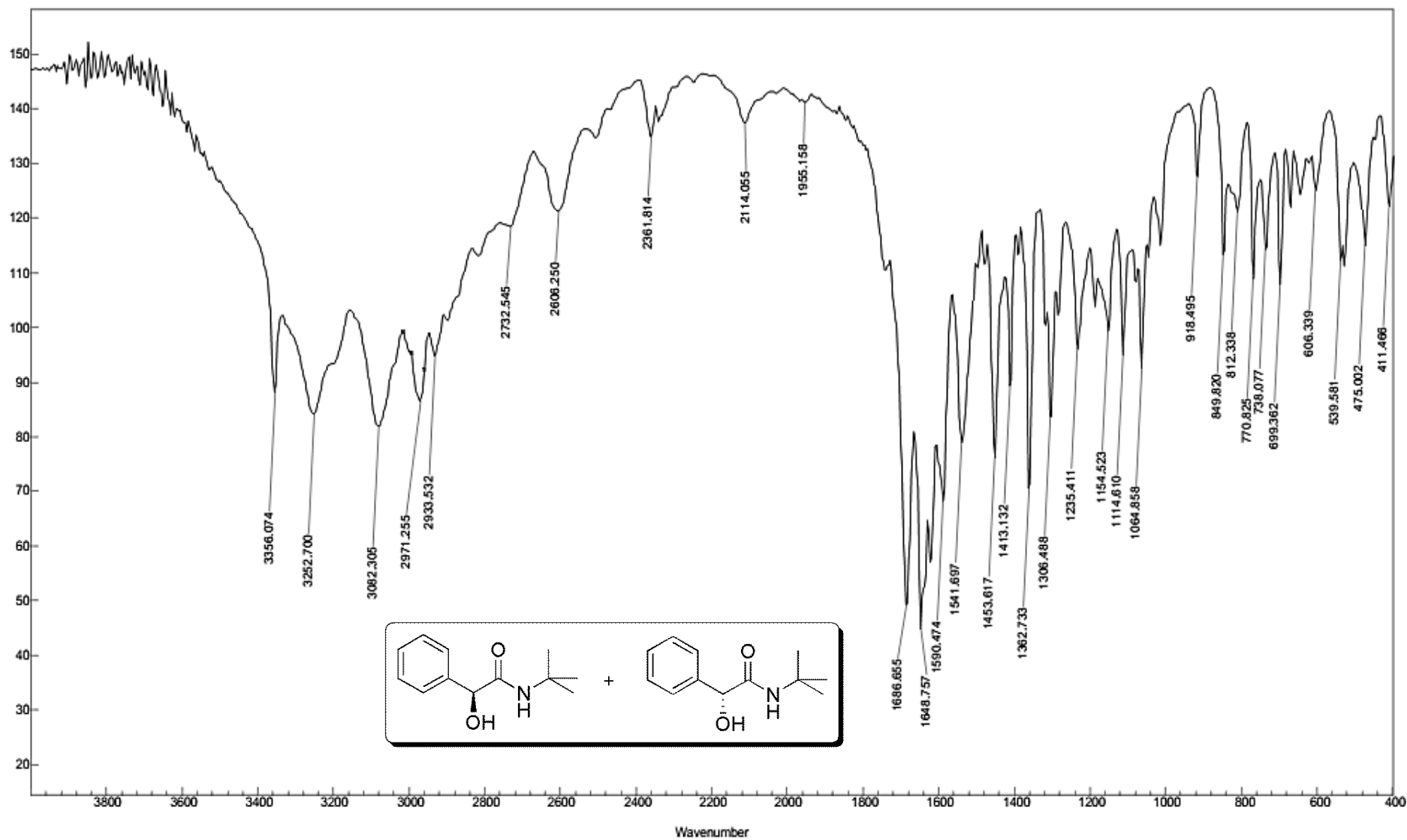
Espectro E – 49.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 95-(S,S)



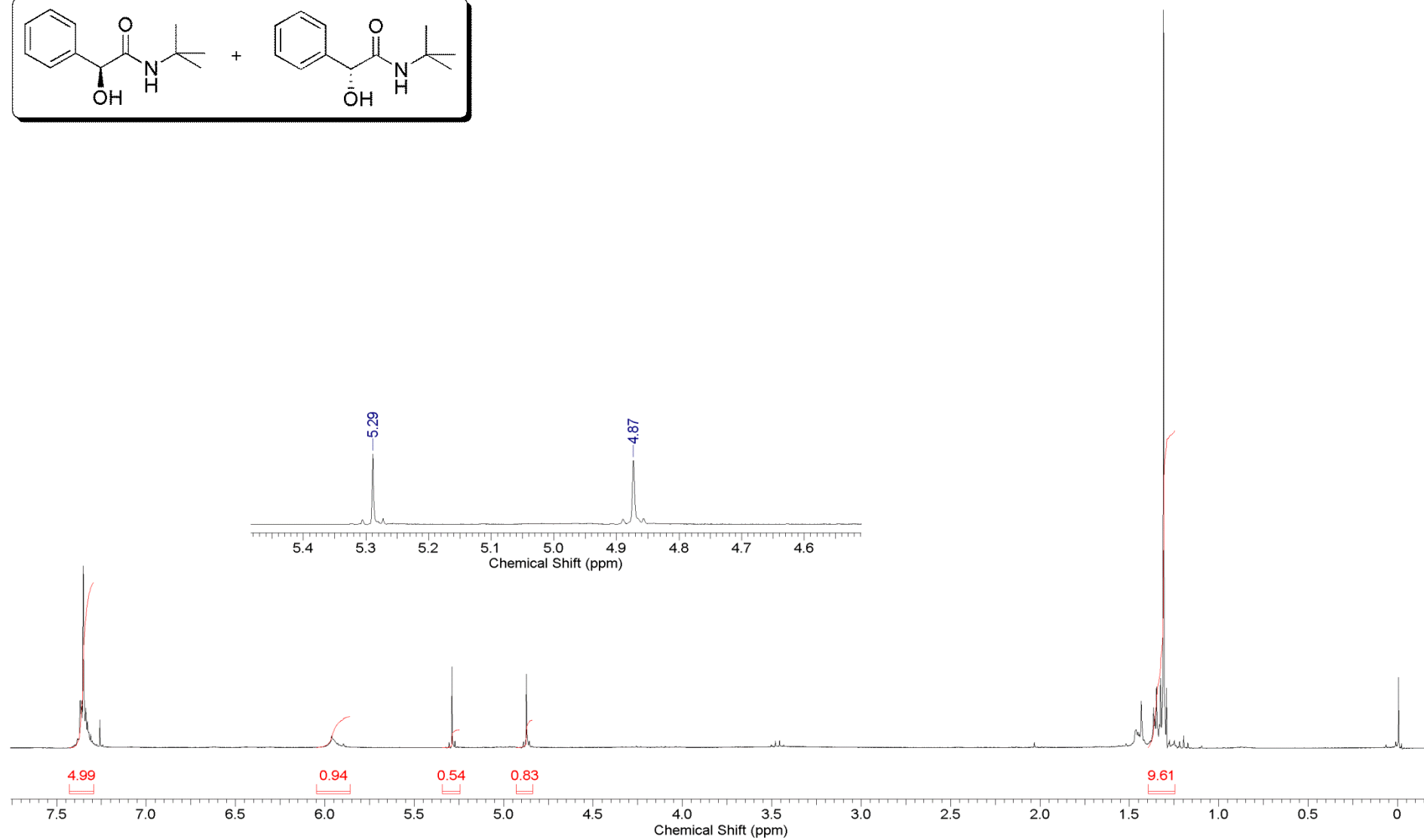
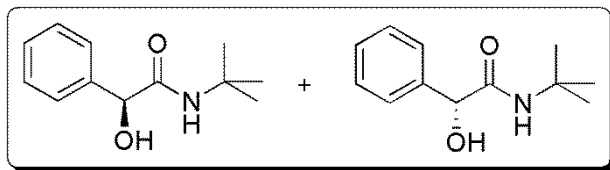
Espectro E – 49.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 95-(*S,S*)



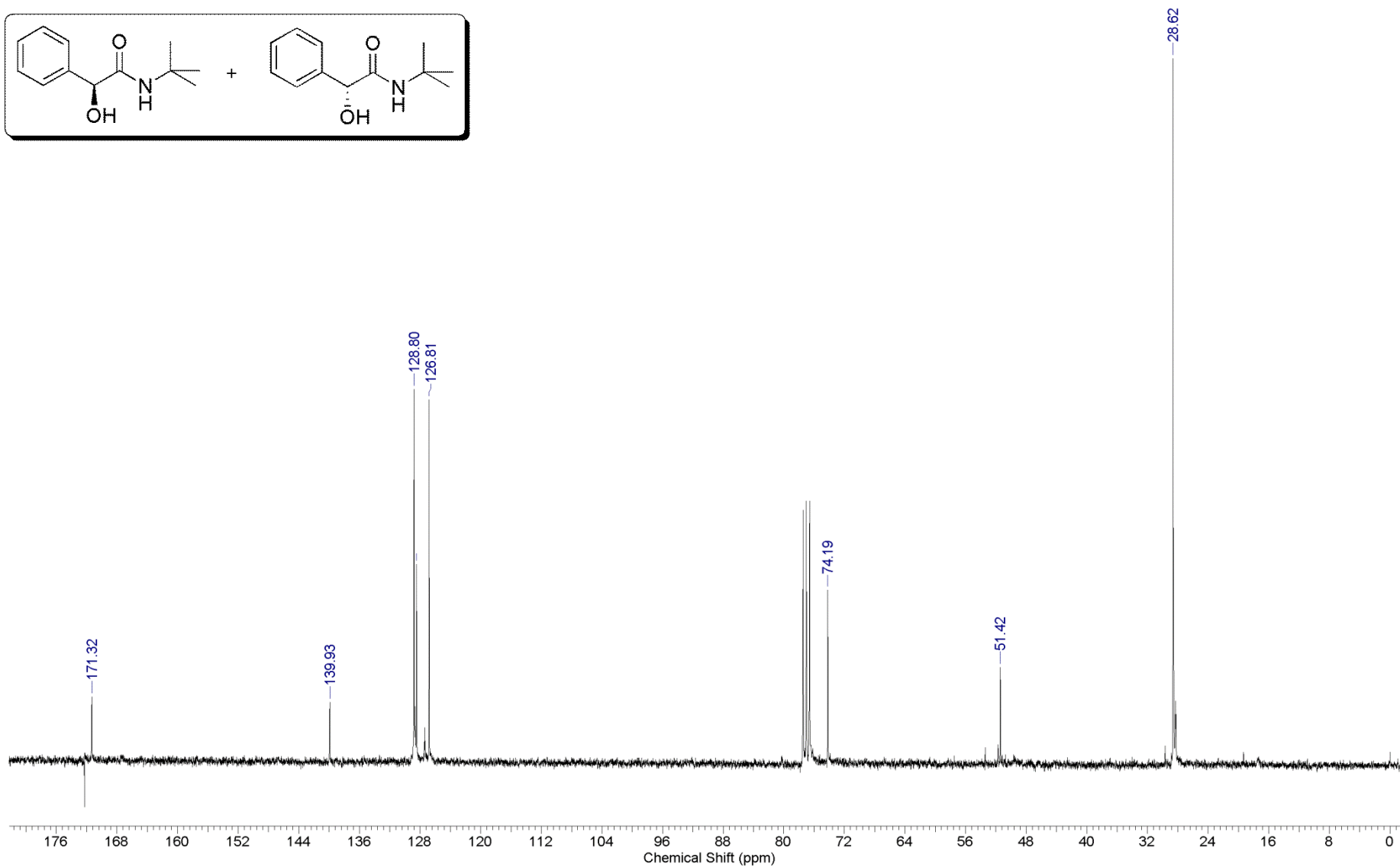
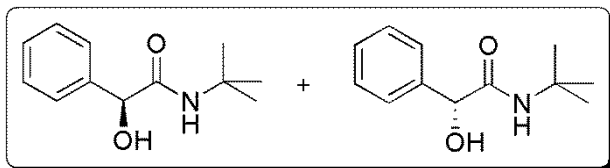
Espectro E – 49.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 95-(S,S)



Espectro E – 50.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 131-(R) + 131-(S) – Produto da Hidrólise do Composto 95



Espectro E – 50.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 131-(*R*) + 131-(*S*) – Produto da Hidrólise do Composto 95



Espectro E – 50.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 131-(*R*) + 131-(*S*) – Produto da Hidrólise do Composto 95

