

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**DOUTORADO EM QUÍMICA**

**Danielle Lobo Justo Pinheiro**

**O uso de Azalactonas em Síntese Orgânica: Preparação, Aplicação em reações de  
Formação de Ligação C-C e em Síntese Total**

**Juiz de Fora**

**2018**

**Danielle Lobo Justo Pinheiro**

**O uso de Azalactonas em Síntese Orgânica: Preparação, Aplicação em reações de  
Formação de Ligação C-C e em Síntese Total**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Troels Skrydstrup

**Juiz de Fora**

**2018**

*Ao meu filho Leandro,  
aos meus pais Marcos e Vivian  
e aos meus avós Paulo Roberto e Leticia.*

*“Nobody said it was easy  
No one ever said it would be so hard  
I'm going back to the start.”*

**Coldplay**

## AGRADECIMENTOS

Enfim chegou a hora de me despedir dessa fase. Não foi fácil, não foi NADA fácil e para conquistar tudo que conquistei eu precisei de MUITA ajuda. E por isso eu preciso de agradecer a todos que foram essenciais nessa etapa. Em primeiro lugar, agradeço a Deus, pois nada me faltou e sempre fui sustentada por Ele. Agradeço aos meus pais Marcos e Vivian pelo amor incondicional. Por terem sido minha base durante esses anos e tão essenciais na minha vida. Por muitas vezes deixarem de fazer suas vontades para me ajudar a realizar meus sonhos. Agradeço ao meu filho Leandro por ter me ensinado o que é amar. Por ter tido paciência ao me ver várias noites estudando sem poder dar a atenção que merecia. Por ter enfrentado a minha ausência por 10 meses, quando fui fazer parte do doutorado na Dinamarca. Por ser a minha motivação para continuar e dar o meu melhor e a minha felicidade nos momentos mais difíceis. Agradeço aos meu avós Paulo Roberto e Lectícia por serem mais do que avós, por serem segundos pais. Por acreditarem mais em mim do que eu mesma. Por estarem sempre presentes e ajudando em tudo que eu precisasse. A minha irmã Ana Beatriz e ao meu cunhado Marco pela palavra amiga nos momentos difíceis e nos momentos felizes também e pelo “puxão de orelha” quando necessário. Aos meus tios e primos que fazem com que eu sinta que eu tenho a melhor família do mundo. Porque eles me auxiliaram em tudo, me apoiaram e acreditaram em mim. Ao meu orientador Giovanni me faltam palavras por tamanha gratidão. Muito obrigada por acreditar em mim, por me fazer acreditar que eu posso mais e por confiar em mim. Obrigada pelas palavras de conforto quando o mundo parecia desabar e que me dava segurança e motivação para seguir em frente. Você é um exemplo do profissional que eu quero ser! Muito obrigada também pela amizade, por estar comigo em todos os momentos, por tudo! Nunca vou esquecer de tudo que fez por mim! Ao Troels que me aceitou como meu orientador em seu grupo na universidade de Aarhus e me apoiou durante todo o tempo que estive lá! A Paty e a Mari que são as melhores amigas que eu poderia ter! Que longe ou perto sempre estiveram comigo, me sustentando e me fazendo rir, além de serem minhas psicólogas! Ao meu filho de laboratório Gabriel que esteve me ajudando nos projetos desde o início do doutorado e que eu acabei me apegando como um filho mesmo. Muito obrigada pela ajuda, pelas risadas e pela paciência! A Eloah que me ajudou muito em alguns projetos e era minha companheira de laboratório ficando até tarde comigo, de segunda a segunda, além de ter sido uma amiga tanto para gordiches quanto lanches fit e também para os congressos. Ao Pedro pela grande ajuda em alguns projetos, pelas discussões produtivas, e por ser meu companheiro de congressos e

brindes. Ao Dennis, que desde que eu comecei o meu projeto na Dinamarca se dispôs a me ajudar, super paciente, deu várias dicas, me socorreu em vários momentos difíceis. Agradeço ao grupo GPMS pelos momentos de descontração que tornam os momentos árduos, menos pesados, e também pelas diversas ajudas. Obrigada Dri, Amanda, Gustavo, Álisson, Arthur, Marcelo, Rômulo, Rodrigo, Isa e Angelina, além dos outros que já passaram pelo grupo e contribuíram de alguma maneira, como o Igor, Amanda e Isabela. Aos amigos do laboratório de orgânica (destaco a Larissa e a Camilinha) e dos outros laboratórios também, que acabam sempre contribuindo de alguma forma. Aos amigos que fiz na Dinamarca e deixaram a minha passagem por lá mais prazerosa, principalmente os amigos do grupo 107 que foram muito solícitos e proporcionaram momentos inesquecíveis. Principalmente o Hongfei (my best), Karoline, Thomas, Stefan, Fabiane, Claudinha, Cedrik, Cecilie, Alonso, Aya(s2) e Nikolaj. Por fim, aos professores do departamento de química que contribuíram para minha formação e de alguma forma possibilitaram as minhas conquistas, principalmente a Mara, Flávia, Gustavo, Mauro, Richard, Ivoni, Elita, e ao Luiz Fernando, e também as funcionárias Maristela e Mariana que foram muito importantes em diversos momentos.

**A todos vocês, muito obrigado! Vocês foram essenciais e inesquecíveis!**

*“Peça a Deus que abençoe seus planos e eles darão certo.”*

*Provérbios 16:3*

## RESUMO

Azalactonas são heterociclos derivados de aminoácidos protegidos e ciclizados. Por conter em sua estrutura um sítio eletrofílico, um sítio pro-nucleofílico, além de um sítio nucleofílico ou eletrofílico (que será determinado pelas condições reacionais), esses compostos são extremamente versáteis. Nesse trabalho é demonstrado a reação das azalactonas com o reagente de Schwartz, que através de uma redução quimiosseletiva gera derivados de aminoaldeídos com excelentes rendimentos em apenas 2 minutos de reação. Outra reação de redução quimiosseletiva demonstrada no trabalho envolve o uso de azalactonas de Erlenmeyer, hidrogênio e Pd/C como catalisador. Dessa forma, azalactonas saturadas funcionalizadas, foram possíveis de ser obtidas em uma metodologia simples, com excelentes rendimentos. O processo foi ainda adaptado para reações em um sistema *one-pot*, produzindo assim, adutos de Michael, Mannich e produtos de abertura de maneira simples e eficiente. O sítio nucleofílico das azalactonas também é explorado em reações de dimerização diastereosseletivas, utilizando uma base de Brønsted formada *in situ* pela reação entre acetonitrila e sal tricloroacetato de potássio ou sódio. O mecanismo da reação e estudos cinéticos são demonstrados a partir de uma análise obtida por experimentos *online* no RMN de  $^1\text{H}$ . Além disso, um análogo de um produto natural é obtido através de uma redução estereosseletiva dos dímeros. O sítio nucleofílico das azalactonas também é explorado em reações de carbonilação  $\alpha$ -arilativa catalisadas por Pd, utilizando o sistema de duas câmaras, seguido de sua abertura, obtendo, dessa forma, aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos protegidos. O mecanismo da reação é proposto após reações controle terem sido realizadas. Os mesmos aminoácidos também puderam ser sintetizados e marcados com o  $^{13}\text{C}$ . Esses compostos marcados foram aplicados em reações quimiosseletivas, como a reação de descarboxilação de Krapcho, reduções quimiosseletivas, e síntese de heterociclos como as oxazolonas e pirazolonas.

Palavras-chave: Azalactonas. Reagente de Schwartz. Aminoaldeídos. Redução. Hidrogenação. Catálise Pd / C. Dimerização. Base de Brønsted. Carbonilação. Catálise Pd. Organometálicos. Aminoácidos dissubstituídos. Heterociclos. Compostos marcados com  $^{13}\text{C}$ .

## ABSTRACT

Azlactones are heterocycles derived from amino acids. There are an electrophilic site, a pro-nucleophilic site, and a nucleophilic or electrophilic site (determined by the reaction conditions). These compounds are extremely versatile. In this work the reaction of the azlactones with Schwartz reagent is demonstrated. A chemoselective reduction of these compounds is possible to generate aminoaldehydes in excellent yields in only 2 minutes reaction. Chemoselective reduction of Erlenmeyer azlactones is also demonstrated by using hydrogen gas and Pd / C as a catalyst. In this way, functionalized saturated azlactones are possible to obtain in excellent yields. The process was further adapted to reactions in a one-pot system, producing Michael, Mannich and opening products in a simple and efficient manner. The nucleophilic site of azlactones is also explored in the diastereoselective dimerization reactions promoted by a Brønsted base, affording by the reaction in situ between acetonitrile and potassium or sodium trichloroacetate salt. The mechanism of the reaction and kinetic studies are demonstrated from an analysis obtained by  $^1\text{H}$  NMR online experiments. In addition, a stereoselective reduction of a dimer analogue gave a natural product in high both yield and diastereoselectivity. The nucleophilic site of the azalactones is exploited in Pd catalyzed  $\alpha$ -arylation carbonylation reactions, using the two-chamber system, followed by their opening, thereby obtaining protected  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acids. The mechanism of the reaction is proposed based on control reactions. The same amino acids could also be synthesized with  $^{13}\text{C}$ -labeled CO. These compounds were applied in chemoselective reactions, such as krapcho decarboxylation reaction, chemoselective reduction, and synthesis of heterocycles such as oxazolones and pyrazolones.

Keywords: Azlactones. Schwartz Reagent. Aminoaldehydes. Reduction. Hydrogenation. Pd/C Catalysis. Dimerization. Brønsted Base. Carbonylation. Pd Catalysis. Organometallics,  $\alpha,\alpha$ -disubstituted Amino Acids. Heterocycles.  $^{13}\text{C}$ -labeled Compounds.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

m	Multipleteo
S	Simpleto
Sl	Sinal largo
d	Dupleto
dd	Dupleto-duplo
T	Tripleteo
Q	Quarteto
Quint	Quinteto
Sext	Sexteto
Spt	Septeto
Dt	Dupleto de tripleteo
Ddd	Dupleto de duplo dupleto
Td	Tripleteo de dupleto
DCM	Diclorometano
DEPT	“Distortionless Enhancement of Polarization Transfer”
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
Ee	Excesso enantiomérico
MHz	Mega Hertz
Hz	Hertz
F.M.	Fórmula molecular
M.M.	Massa molecular
IV	Infravermelho
$\nu$	Número de onda
CIM	Concentração inibitória mínima
EMAR	Espectrometria de Massas em Alta Resolução
ESI-MS	Espectroscopia de massas - ionização por eletrospray
FF	Faixa de fusão
$m/z$	Razão massa carga
COgen	Cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonila

Pd(cinamil)Cl <sub>2</sub>	Bis-[cloreto de cinamilpaládio(II)]
Pd(Cod)Cl <sub>2</sub>	Dicloreto(1,5-octadieno)paládio(II)
Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
D <sup>i</sup> PrPF	1,1'-bis(diisopropilfosfino)ferroceno
BINAP	2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
PPF- <sup>t</sup> Bu	(2R)-1-{(1R)-1-[bis-(1,1-dimetiletil)fosfino]etil}-2-difenilfosfino ferroceno
Xantphos	4,5-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano
HBF <sub>4</sub> P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	Tetrafluorborato de tri- <i>tert</i> -butilfosfônio
Ci <sub>2</sub> NMe	<i>N,N</i> -dicicloexilmetilamina
CCD	Cromatografia em camada delgada
THF	Tetraidrofurano
NaTCA	Triclorometilacetato de sódio
KTCA	Triclorometilacetato de potássio
DMAP	4, <i>N,N</i> -Dimetilamino piridina

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Estruturas de ressonância da azalactona .....	30
Esquema 2: Esquema geral da reação modelo do tipo-Mannich.....	31
Esquema 3: Reação de adição Michael envolvendo azalactonas .....	32
Esquema 4: Reação de adição Michael envolvendo azalactonas e dbas .....	33
Esquema 5: Abertura do anel azalactônico via organocatálise.....	33
Esquema 6: Sequência reacional para obtenção de aldeídos $\gamma,\delta$ -insaturados $\alpha$ -nitrogenados..	36
Esquema 7: Hidrozirconação de alcenos utilizando o reagente de Schwartz.....	37
Esquema 8: Redução de isocianatos mediada pelo reagente de Schwartz para formação de formamidas .....	38
Esquema 9: Redução de amidas para aldeídos utilizando reagente de Schwartz.....	39
Esquema 10: Síntese de piperidinas e pirrolidinas via sequência <i>one-pot</i> de redução/Joullié-Ugi .....	39
Esquema 11: Síntese da amida precursora da azalactona.....	41
Esquema 12 :Formação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.....	44
Esquema 13: Ciclização dos aminoácidos: obtenção das azalactonas .....	49
Esquema 14: Escopo de $\alpha$ -amino aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados <sup>a</sup> .....	54
Esquema 15: Escopo de $\alpha$ -aminoaldeídos protegidos <sup>a</sup> .....	58
Esquema 16: Mecanismo proposto para a redução de azalactonas utilizando o reagente de Schwartz .....	61
Esquema 17: Redução da azalactona <b>2g</b> ao álcool alílico <b>31</b> .....	61
Esquema 18: Síntese do triclorometil carbinol <b>32</b> .....	62
Esquema 19: Reações seletivas da cetona cíclica <b>33</b> .....	65
Esquema 20: Síntese do flavorizante de framboesa <b>37</b> .....	65
Esquema 21: Redução de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas catalisadas por complexos de Pd.....	66
Esquema 22: Preparação de azalactonas utilizando anidrido acético.....	67
Esquema 23: Reação one-pot para obtenção de azalactonas com auxílio de DMT-MM.....	67
Esquema 24: Preparação de azalactona mediada por DCC.....	68
Esquema 25: Reação de hidrogenação e abertura da azalactona.....	68
Esquema 26: Hidrogenação da azalactona de Erlenmeyer <b>2e</b> .....	71

Esquema 27: Escopo de substratos da reação de hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer <sup>a,b</sup> .....	74
Esquema 28: Reação do tipo Michael em um sistema one-pot. ....	77
Esquema 29: Reação do tipo Mannich em um sistema one-pot.....	78
Esquema 30: Reação de abertura de azalactona pela octilamina em um sistema one-pot. ....	80
Esquema 31: Proposta de triclometilação de azalactonas .....	83
Esquema 32: Triclorometilação de aldeídos.....	84
Esquema 33: Tentativas de triclometilação de azalactonas.....	84
Esquema 34: Dimerização de azalactonas.....	85
Esquema 35: Dimerização de azalactonas.....	86
Esquema 36: Obtenção do sal tricloroacetato de sódio e potássio .....	92
Esquema 37: Escopo de substratos da reação de dimerização diastereosseletiva de azalactonas .....	93
Esquema 38: Enolização de azalactonas .....	95
Esquema 39: Enolização de azalactonas volumosas. ....	98
Esquema 40: Reação entre enol e azalactonas.....	98
Esquema 41: Tentativa de reação de dimerização através do enol <b>51d</b> .....	99
Esquema 42: Reação de metilação do enol <b>51d</b> .....	99
Esquema 43: Reação entre azalactonas e enóis catalisada por derivados de guanidina.....	100
Esquema 44: Tentativa de reação de dimerização entre as azalactonas <b>1a</b> e <b>1b</b> .....	101
Esquema 45: Estudo da reversibilidade da reação de dimerização .....	104
Esquema 46: Redução estereosseletiva de <b>48c</b> .....	110
Esquema 47: Proposta para o modo de ativação da reação de redução estereosseletiva <b>48c</b> . ....	116
Esquema 48: Síntese estereosseletiva de aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos.....	120
Esquema 49: Rota para síntese de aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos.....	121
Esquema 50: Mecanismo do rearranjo de Steglich. ....	122
Esquema 51: Rearranjo de Steglich enantiosseletivo .....	122
Esquema 52: Rearranjo de Steglich enantiosseletiva .....	123
Esquema 53: Rearranjo de Steglich assimétrico catalisado por complexos de Ir. ....	124
Esquema 54: Geração <i>ex situ</i> de CO para a síntese de amidas primárias no sistema two-chamber .....	128
Esquema 55: Síntese de amidas primárias.....	128

Esquema 56: Dupla carbonilação catalisada por paládio de iodetos de arila com aminas nucleofílicas.....	129
Esquema 57: $\alpha$ -arilação carbonilativa da acetilacetona com haletos de arila .....	130
Esquema 58: $\alpha$ -arilação carbonilativa de diferentes compostos 1,3 dicarbonilados com brometos de arila .....	130
Esquema 59: Carbonilação $\alpha$ -arilativa de 2-oxindol catalisadas por Pd.....	131
Esquema 60: Ciclos catalíticos de carbonilação catalisado por paládio.....	132
Esquema 61: Carbonilação $\alpha$ -arilativa de azalactonas .....	135
Esquema 62: $\alpha$ -arilação de azalactonas.....	136
Esquema 63: Geração de CO através de Ácidos Silacarboxilícos (SilaCOgen) .....	137
Esquema 64: Direto acesso a aminoácidos $\alpha,\alpha$ –dissubstituídos protegidos via carbonilação. ....	140
Esquema 65: Escopo de iodetos de arila. ....	143
Esquema 66: Escopo de azalactonas. ....	144
Esquema 67: Escopo de nucleófilos .....	145
Esquema 68: Possíveis caminhos para o mecanismo .....	148
Esquema 69: Reação entre azalactona <i>O</i> -acilada <b>85</b> e condições padrão.....	148
Esquema 70: Reação entre a azalactona <i>O</i> -acilada <b>85</b> e DMAP. ....	149
Esquema 71: Ciclo catalítico proposto para reação de carbonilação $\alpha$ -arilativa de azalactonas .....	150
Esquema 72: Síntese de aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos marcados isotopicamente .....	151
Esquema 73: Reação de Krapcho .....	152
Esquema 74: Redução quimiosseletiva da carbonila de cetona a álcool.....	152
Esquema 75: Síntese das oxazolinas <b>89</b> e <b>89'</b> . ....	153
Esquema 76: Síntese das pirazolonas <b>90</b> e <b>90'</b> . ....	154
Esquema 77: Benzoilação de aminoácidos.....	159
Esquema 78: Preparação das azalactonas .....	160
Esquema 79: Preparação das azalactonas de Erlenmeyer .....	161

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esqueleto das azalactonas .....	29
Figura 2: Esqueleto das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl .....	30
Figura 3: Reações envolvendo azalactonas que serão retratadas nos capítulos a seguir .....	34
Figura 4: Reagente de Schwartz .....	37
Figura 5: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do aminoácido benzoilado <b>27a</b> ....	42
Figura 6: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do aminoácido benzoilado <b>27a</b> .....	43
Figura 7: Espectro de infravermelho (KBr) do aminoácido benzoilado <b>27a</b> .....	44
Figura 8: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto <b>2a</b> .....	45
Figura 9 :Expansão do Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto <b>2a</b> .....	46
Figura 10: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto <b>2a</b> .....	47
Figura 11: Espectro de infravermelho do composto <b>2a</b> .....	48
Figura 12: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto <b>1b</b> .....	50
Figura 13: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto <b>1b</b> .....	51
Figura 14: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>29c</b> .....	55
Figura 15: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>29c</b> .....	56
Figura 16: Espectro de correlação 2D NOESY do composto <b>29c</b> .....	57
Figura 17: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>30a</b> .....	59
Figura 18: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>30a</b> .....	60
Figura 19: Ordem de reatividade das carbonilas .....	64
Figura 20: RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>1k</b> .....	75
Figura 21: RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>1k</b> .....	76
Figura 22: Estrutura do dímero azalactônico.....	86
Figura 23: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto <b>48a</b> .....	94
Figura 24: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto <b>48a</b> .....	95
Figura 25: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto <b>51d</b> .....	96
Figura 26: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto <b>51d</b> .....	97
Figura 27: Espectro DEPT 135 do produto <b>51d</b> .....	97
Figura 28: Estrutura cristalográfica do produto <b>48a</b> .....	101
Figura 29: Mecanismo proposto para reação diastereosseletiva de dimerização de azalactonas .....	103

Figura 30: Dados obtidos pelo espectro do RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto <b>48a</b> após o estudo de reversibilidade.....	105
Figura 31: Monitoramento da reação de dimerização por RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 500 MHz)	106
Figura 32: Gráfico $1/[A]$ vs. tempo para a reação de dimerização da azalactona <b>1a</b> .....	107
Figura 33: Gráfico utilizando a técnica da lei das velocidades iniciais.....	110
Figura 34: Espectro do RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto <b>56</b> .....	112
Figura 35: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto <b>56</b> .....	113
Figura 36: HSQC do composto <b>56</b> .....	113
Figura 37: HMBC do composto <b>23</b> .....	114
Figura 38: NOESY do composto <b>23</b> .....	114
Figura 39: Estrutura cristalográfica do produto <b>56</b> .....	115
Figura 40: Complexos octaédrico nucleofílicos a base de Irídio.....	124
Figura 41: Ilustração da geração <i>ex situ</i> do monóxido de carbono no sistema “two-chamber”. .....	126
Figura 42: Ilustração demonstrando projetos que envolvem carbonilação conduzidas por Skrydstrup e colaboradores .....	127
Figura 43: Ciclo catalítico proposto para $\alpha$ -arilação carbonilativa com ou sem $\text{MgCl}_2$ . .....	131
Figura 44: Estrutura dos ligantes .....	141
Figura 45: Espectro do RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto <b>86a</b> .....	146
Figura 46: Espectro do RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto <b>86a</b> .....	147
Figura 47: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 27a ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) .....	248
Figura 48: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 27a ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz) .....	249
Figura 49: Espectro na região do infravermelho do composto 27a.....	249
Figura 50: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 27b ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz).....	250
Figura 51: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 27b ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz).....	250
Figura 52: Espectro na região do infravermelho do composto 27b.....	251
Figura 53: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 27c ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) .....	251
Figura 54: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 27c ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz) .....	252
Figura 55: Espectro na região do infravermelho do composto 27c.....	252
Figura 56: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 27d ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz).....	253
Figura 57: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 27d ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz).....	253
Figura 58: Espectro na região do infravermelho do composto 27d.....	254
Figura 59: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 27e ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz) .....	254

Figura 60: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 27e (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) .....	255
Figura 61: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27f .....	255
Figura 62: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27f .....	256
Figura 63: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27g.....	256
Figura 64: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 27g.....	257
Figura 65: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27h.....	258
Figura 66: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 27h.....	258
Figura 67: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27i .....	259
Figura 68: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 27i.....	259
Figura 69: DEPT 135 do produto 27i .....	260
Figura 70: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da azalactona 1a ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	260
Figura 71: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da azalactona 1a ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	260
Figura 72: Espectro na região do infravermelho do composto 1a.....	261
Figura 73: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da azalactona 1b ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	262
Figura 74: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da azalactona 1b ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	262
Figura 75: Espectro na região do infravermelho do composto 1b.....	263
Figura 76: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 1c.....	263
Figura 77: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da azalactona 1c ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	264
Figura 78: Espectro de infravermelho do composto 1c.....	264
Figura 79: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1d.....	265
Figura 80: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da azalactona 1d ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) .....	265
Figura 81: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1e.....	266
Figura 82: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1e.....	266
Figura 83: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1f. ....	267
Figura 84: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1f .....	267
Figura 85: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1g.....	268
Figura 86: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1g.....	268
Figura 87: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1i .....	269
Figura 88: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1g.....	269
Figura 89: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1i. ....	270
Figura 90: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1i .....	270
Figura 91: DEPT 135 do composto 1i .....	271
Figura 92: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1j .....	271

Figura 93: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1j .....	272
Figura 94: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1k.....	272
Figura 95: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1k.....	273
Figura 96: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1l .....	273
Figura 97: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1l .....	274
Figura 98: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1m .....	274
Figura 99: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1m .....	275
Figura 100: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1n.....	275
Figura 101: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1n.....	276
Figura 102: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1o.....	276
Figura 103: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1o.....	277
Figura 104: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1p.....	277
Figura 105: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1p.....	278
Figura 106: DEPT 135 do composto 1p .....	278
Figura 107: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2a.....	279
Figura 108: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2a.....	280
Figura 109: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2a.....	280
Figura 110: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2b.....	281
Figura 111: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2b .....	281
Figura 112: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 2c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	282
Figura 113: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 2c ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).....	282
Figura 114: Espectro na região do infravermelho do composto 2c .....	283
Figura 115: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2d.....	284
Figura 116: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2d .....	285
Figura 117: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2d.....	285
Figura 118: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2e.....	286
Figura 119: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2e.....	287
Figura 120: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2e.....	287
Figura 121: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2f .....	288
Figura 122: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2f .....	289
Figura 123: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2f .....	289
Figura 124: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2g.....	290
Figura 125: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2g .....	291

Figura 126: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2g.....	291
Figura 127: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2h.....	292
Figura 128: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2h .....	292
Figura 129: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2i .....	293
Figura 130: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2i .....	293
Figura 131: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2j .....	294
Figura 132: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2j .....	294
Figura 133: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2k.....	295
Figura 134: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2k .....	295
Figura 135: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2l .....	296
Figura 136: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2l .....	296
Figura 137: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2m .....	297
Figura 138: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2n.....	297
Figura 139: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2n .....	298
Figura 140: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29a.....	299
Figura 141: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29a.....	299
Figura 142: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29b.....	300
Figura 143: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29b .....	300
Figura 144: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29c.....	301
Figura 145: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29c.....	301
Figura 146: NOESY com composto 29c .....	302
Figura 147: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29d.....	302
Figura 148: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29d .....	303
Figura 149: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29e.....	303
Figura 150: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29e.....	304
Figura 151: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29f .....	304
Figura 152: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29f .....	305
Figura 153: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29g.....	305
Figura 154: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29g .....	306
Figura 155: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29h.....	306
Figura 156: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29h .....	307
Figura 157: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29i .....	307
Figura 158: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29i .....	308

Figura 159: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30a.....	308
Figura 160: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30a.....	309
Figura 161: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30b.....	309
Figura 162: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30b .....	310
Figura 163: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30c.....	310
Figura 164: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30c.....	311
Figura 165: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30d.....	311
Figura 166: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30d .....	312
Figura 167: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30e.....	312
Figura 168: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30e.....	313
Figura 169: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 32.....	313
Figura 170: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 31 .....	314
Figura 171: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 31.....	314
Figura 172: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 31 .....	315
Figura 173: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 4.....	315
Figura 174: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 4 .....	316
Figura 175: : Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 6 .....	316
Figura 176:Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 6 .....	317
Figura 177: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 10.....	317
Figura 178: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 10 .....	318
Figura 179: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48a.....	322
Figura 180: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48a.....	323
Figura 181: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48a' (diatereoisômero minoritário).....	323
Figura 182: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48a' (diatereoisômero minoritário).....	324
Figura 183: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48b.....	324
Figura 184: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48b .....	325
Figura 185: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48c.....	325
Figura 186: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48c.....	326
Figura 187: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48d.....	327
Figura 188: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48d .....	327
Figura 189: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48e.....	328

Figura 190: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48e.....	328
Figura 191: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48f .....	329
Figura 192: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48f .....	329
Figura 193: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48g.....	330
Figura 194: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48g .....	330
Figura 195: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48h.....	331
Figura 196: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48h.....	331
Figura 197: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48i .....	332
Figura 198: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48i .....	332
Figura 199: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 51f .....	333
Figura 200: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 51f .....	333
Figura 201: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 51g.....	334
Figura 202: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 51g .....	334
Figura 203: DEPTT 135 do produto 51g.....	335
Figura 204: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 56.....	335
Figura 205: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 56 .....	336
Figura 206: DEPT 135 de 56.....	336
Figura 207: HSQC de 156 .....	337
Figura 208: HMBC de 56 .....	337
Figura 209: NOESY de 56 .....	338
Figura 210: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86a.....	345
Figura 211: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86a.....	346
Figura 212: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86a'.....	346
Figura 213: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86a' .....	347
Figura 214: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86d.....	347
Figura 215: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86d .....	348
Figura 216: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86c.....	348
Figura 217: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86c.....	349
Figura 218: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86b.....	349
Figura 219: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86b .....	350
Figura 220: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86h.....	350
Figura 221: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86h .....	351
Figura 222: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86g.....	351

Figura 223: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86g .....	352
Figura 224: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86f .....	352
Figura 225: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86f .....	353
Figura 226: Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ (367 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86f.....	353
Figura 227: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86e.....	354
Figura 228: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86e.....	354
Figura 229: Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ (367 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86e .....	355
Figura 230: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86i .....	355
Figura 231: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86i .....	356
Figura 232: Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ (367 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86i.....	356
Figura 233: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86j .....	357
Figura 234: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86j.....	357
Figura 235: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86l .....	358
Figura 236: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86l.....	358
Figura 237: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86k.....	359
Figura 238: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86k.....	359
Figura 239: Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ (367 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86k.....	360
Figura 240: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86m .....	360
Figura 241: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86m .....	361
Figura 242: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86n.....	361
Figura 243: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86n.....	362
Figura 244: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86o.....	362
Figura 245: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86l .....	363
Figura 246: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86q.....	363
Figura 247: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86q.....	364
Figura 248: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86p.....	364
Figura 249: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86p.....	365
Figura 250: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86u.....	365
Figura 251: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86u.....	366
Figura 252: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86v.....	366
Figura 253: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86v.....	367
Figura 254: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 87.....	367
Figura 255: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 87.....	368

Figura 256: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 88.....	368
Figura 257: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 88.....	369
Figura 258: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 88' .....	369
Figura 259: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 88' .....	370
Figura 260: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 89.....	371
Figura 261: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 89.....	371
Figura 262: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 89' .....	372
Figura 263: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 89' .....	372
Figura 264: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91.....	373
Figura 265: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91.....	373
Figura 266: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91' .....	374
Figura 267: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91' .....	374
Figura 268: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 85	
Figura 269: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91' .....	375
Figura 270: Representação ORTEP da unidade 48a .....	376
Figura 271: Representação ORTEP da unidade 56 .....	377

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização da reação de redução de azalactonas .....	52
Tabela 2: Otimização da reação de hidrogenação .....	72
Tabela 3: Comparação entre os dados de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6</b> obtidos experimentalmente e os dados obtidos na literatura.....	77
Tabela 4: Comparação entre os dados de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4</b> obtidos experimentalmente e os dados obtidos na literatura.....	79
Tabela 5: Comparação entre os dados de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10</b> obtidos experimentalmente e os dados obtidos na literatura.....	80
Tabela 6: Diferentes condições reacionais para a dimerização de azalactonas.....	89
Tabela 7: Prováveis possibilidades das ordens de reação, equação ajustada e fator de correlação $R^2$ .....	109
Tabela 8: Alteração nos parâmetros reacionais para reação de carbonilação $\alpha$ -arilativa de azalactonas.....	136
Tabela 9: Otimização da reação de carbonilação $\alpha$ -arilativa de azalactonas .....	138
Tabela 10: <i>Screening</i> de ligantes para a síntese de aminoácidos $\alpha,\alpha$ -disubstituídos protegidos. ....	141

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL .....	29
1.1 Aminoácidos .....	29
1.2 Aspectos gerais sobre azalactonas .....	29
1.3 Precedentes da literatura – Algumas contribuições de nosso grupo de Pesquisas.....	31
2 CAPÍTULO 1: REDUÇÃO QUÍMIOSSELETIVA DE AZALACTONAS UTILIZANDO O REAGENTE DE SCHWARTZ.....	35
2.1 Introdução .....	35
2.1.1 Síntese de aminoaldeídos.....	35
2.1.2 Aspectos gerais sobre o reagente de Schwartz. ....	36
2.1.3 Precedentes da literatura sobre o reagente de Schwartz envolvendo reações de redução.....	38
2.2 Objetivos.....	40
2.2.1 Objetivos gerais .....	40
2.2.2 Objetivos específicos .....	40
2.3 Resultados e discussões .....	41
2.3.1 Síntese dos materiais de partida: preparação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl	41
2.3.2 Ciclização dos aminoácidos benzoilados: preparação das azalactonas saturadas	48
2.4 Conclusões parciais.....	63
3 CAPÍTULO 2: SÍNTESE DE AZALACTONAS ATRAVÉS DE HIDROGENAÇÃO: ESCOPO E APLICAÇÕES.....	64
3.1 Introdução .....	64
3.1.1 Reações de redução seletiva .....	64
3.1.2 Métodos de obtenção de azalactonas- Precedentes da literatura.....	66

3.1.3	Reação de hidrogenação de azalactonas de erlenmeyer: precedentes da literatura	68
3.2	Objetivos .....	70
3.3	Resultados e discussões .....	71
3.3.1	Hidrogenação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl: investigação inicial.....	71
3.3.2	Preparação dos materiais de partida. ....	73
3.3.3	Preparação e caracterização das azalactonas alifáticas.....	73
3.3.4	Reação do tipo Michael em um sistema one-pot.....	76
3.3.5	Reação do tipo Mannich em um sistema one-pot.....	78
3.3.6	Reação de abertura da azalactona em um sistema one-pot.....	80
3.4	Conclusões parciais.....	82
4	CAPÍTULO 3: DIMERIZAÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE AZALACTONAS CATALISADAS POR UMA BASE DE BRØNSTED.....	83
4.1	Introdução .....	83
4.1.1	Triclorometilação de azalactonas .....	83
4.1.2	Dimerização de azalactonas: precedentes da literatura. ....	85
4.2	Objetivos .....	88
4.2.1	Objetivos gerais .....	88
4.2.2	Objetivos específicos .....	88
4.3	Resultados e Discussões .....	89
4.3.1	Otimização da reação de dimerização diastereosseletiva de azalactonas.....	89
4.3.2	Preparação dos materiais de partida. ....	91
4.3.3	Escopo da reação de dimerização .....	92
4.3.4	Limitações da metodologia: Enolização de azalactonas.....	95
4.3.5	Limitações da metodologia: Uso de diferentes azalactonas .....	100
4.3.6	Determinação da estereoquímica do dímero majoritário.....	101
4.3.7	Proposta de mecanismo para a reação de dimerização diastereosseletiva.....	102

4.3.8	Estudos da reversibilidade da reação.....	104
4.3.9	Estudos cinéticos da reação de dimerização.....	105
4.3.10	Redução estereosseletiva do dímero <b>48c</b> .....	110
4.4	Conclusões parciais.....	117
5	CAPÍTULO 4: CARBONILAÇÃO $\alpha$ -ARILATIVA DE AZALACTONA CATALISADA POR PALÁDIO: UMA ROTA FORMAL DE ACOPLAMENTO QUATRO COMPONENTES PARA OBTENÇÃO DE AMINOÁCIDOS $\alpha,\alpha$ - DISSUBSTITUÍDOS.....	119
5.1	Introdução.....	119
5.1.1	Aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos.....	119
5.1.2	Rearranjo de Steglich.....	121
5.1.3	Reações de carbonilação.....	125
5.2	Objetivos:.....	134
5.2.1	Objetivos gerais.....	134
5.2.2	Objetivos específicos.....	134
5.3	Resultados e Discussões.....	135
5.3.1	Carbonilação $\alpha$ -arilativa de azalactonas: investigação inicial.....	135
5.3.2	Emprego de diferentes substratos na metodologia.....	142
5.3.3	Caracterização dos aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos protegidos.....	145
5.3.4	Estudos mecanísticos da reação.....	147
5.3.5	Reações quimiosseletivas envolvendo os aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos....	151
5.4	Conclusões parciais.....	155
6	PARTE EXPERIMENTAL.....	156
6.1	Reagentes e solventes.....	156
6.2	Materiais e métodos.....	156
6.2.1	Métodos cromatográficos.....	156
6.2.2	Espectroscopia Vibracional de Absorção na região do infravermelho.....	157
6.2.3	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	157

6.2.4. Ponto de fusão .....	158
6.2.5. Espectroscopia de massas de alta resolução (EMAR).....	158
6.2.6. Difração de raios-x .....	158
6.2.6. “ <i>Glove box</i> ” .....	159
6.3. Procedimentos experimentais .....	159
6.3.1 Preparação e caracterização dos derivados azalactônicos .....	159
6.3.2 Preparação e caracterização dos $\alpha$ -aminoaldeídos .....	182
6.3.3 Preparação e caracterização do álcool alílico .....	192
6.3.3 Preparação e caracterização do álcool triclometil alílico .....	193
6.3.5 Preparação e caracterização do aduto de Michael <b>6</b> .....	195
6.3.6 Preparação e caracterização do aduto de Mannich <b>4</b> .....	196
6.3.7 Preparação e caracterização do produto de abertura <b>10</b> .....	198
6.3.8 Preparação e caracterização dos produtos de dimerização.....	199
6.3.8 Preparação e caracterização dos enols.....	207
6.3.9 Preparação e caracterização do produto <b>56</b> .....	208
6.3.10 Experimentos mecanísticos e cinéticos .....	210
6.3.11 Preparação e caracterização dos aminoácidos $\alpha,\alpha$ -disubstituídos.....	212
6.3.12 Preparação e caracterização do composto <b>87</b> .....	227
6.3.13 Preparação e caracterização do composto <b>88</b> e $^{13}\text{C},d\text{-88}'$ .....	228
6.3.14 Preparação e caracterização dos compostos <b>89</b> e $^{13}\text{C-89}'$ .....	230
6.3.14 Preparação e caracterização dos compostos <b>91</b> e $^{13}\text{C-91}'$ .....	233
6.3.15 Preparação e caracterização da azalactona O-acilada <b>85</b> .....	235
7 CONCLUSÕES FINAIS .....	237
REFERÊNCIAS: .....	239
ANEXOS .....	248
Seção de espectros de RMN de $^1\text{H}$ , RMN de $^{13}\text{C}$ e IV referente aos compostos sintetizados. .....	248

Aminoácidos benzoilados e azalactonas.....	248
Aminoaldeídos.....	299
Triclorometil carbinol 32.....	313
Álcool alílico 31 .....	314
Aduto de Mannich 4 .....	315
Aduto de Michael 6 .....	316
Produto de abertura 10.....	317
Comparação dos produtos 4,6 e 10 com a literatura.....	319
Produtos de dimerização.....	322
Compostos enólicos.....	333
Produto da redução estereosseletiva 56 .....	335
Espectros de RMN de <sup>1</sup> H utilizado para elucidação do mecanismo e nos estudos cinéticos .....	339
Espectro obtido pelo estudo da reversibilidade da reação do produto <b>48h</b> .....	345
Espectro dos álcoois <b>88</b> e <b>88'</b> .....	368
Espectros das oxazolona 89 e 89' .....	371
Espectro das pirazolonas 91 e 91' .....	373
Espectros do éster 85 .....	375
Dados de raio X .....	376



## INTRODUÇÃO GERAL

### 1.1 Aminoácidos

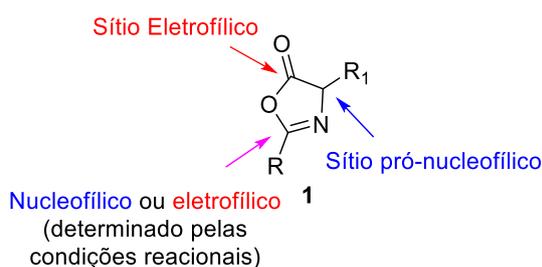
Os aminoácidos são compostos extremamente importantes para os seres vivos. Eles são caracterizados pelo grupo amino e pelo grupo carboxílico. A sua importância está atrelada a sua forma livre ou na constituição de peptídeos, proteínas, polímeros, e também moléculas bioativas. As proteínas possuem funções estruturais, catalíticas, sinalizadoras, de transporte de íons ou moléculas no corpo (DA SILVA & DA SILVA, 2009).

Atualmente, 22 aminoácidos codificados no DNA são conhecidos, e esses são sintetizados por mais de uma via metabólica. Outra particularidade dos aminoácidos é o fato de terem pelo menos um carbono quiral, com exceção da glicina. Os L-aminoácidos são predominantes nos organismos vivos, porém também há relatos de D-aminoácidos na natureza (DA SILVA & DA SILVA, 2009).

### 1.2 Aspectos gerais sobre azalactonas

As azalactonas são heterociclos derivados de aminoácidos protegidos e ciclizados. Esses heterociclos contêm em sua estrutura um sítio eletrofílico, um sítio eletrofílico ou nucleofílico que vai ser determinado pelas condições reacionais e um sítio pró nucleofílico, como pode ser observado na Figura 1 (DE CASTRO; CARPANEZ; AMARANTE, 2016).

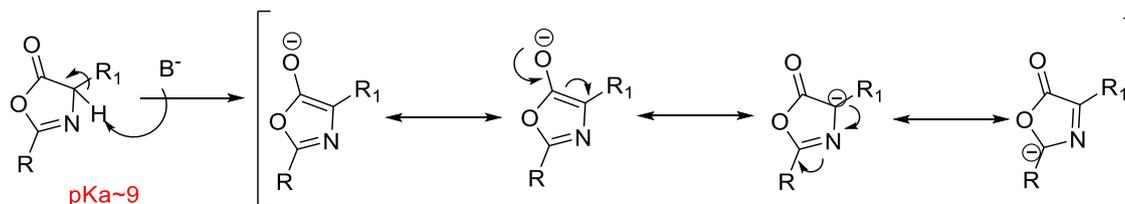
Figura 1: Esqueleto das azalactonas



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

O sítio pró-nucleofílico das azalactonas deve-se a presença de um hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico altamente enolizável, ou seja, um hidrogênio que é facilmente abstraível devido a sua acidez ( $pK_a \sim 9$ ) (DE CASTRO; CARPANEZ; AMARANTE, 2016) (Esquema 1).

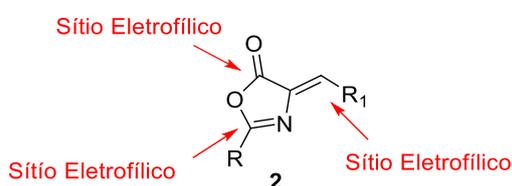
Esquema 1: Estruturas de ressonância da azalactona



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Nas azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl (Figura 2), ainda é possível observar a presença de uma ligação dupla exocíclica, apresentando assim, mais um sítio eletrofílico, e fazendo com que essa estrutura seja altamente conjugada, ou seja, altamente estável.

Figura 2: Esqueleto das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl



Fonte: Elaborada pelo própria autor.

Esses compostos são extremamente versáteis, devido as características apresentadas anteriormente. Desde 1940, esses anéis azalactônicos tem atraído a atenção de diversos pesquisadores, principalmente devido a especulação da presença do esqueleto azalactônico nas estruturas da penicilina. Sheehan and Henery-Logan reportaram a primeira síntese total da penicilina V, e a azalactona aparecia, não apenas como intermediário sintético, mas também como subproduto da síntese (DE CASTRO; CARPANEZ; AMARANTE, 2016).

Hoje em dia, as azalactonas são utilizadas em diversas reações. Seu esqueleto peculiar tem atraído diversos grupos de pesquisas para o desenvolvimento de metodologias sintéticas. Pesquisadores também tem focado suas atenções no desenvolvimento de derivados

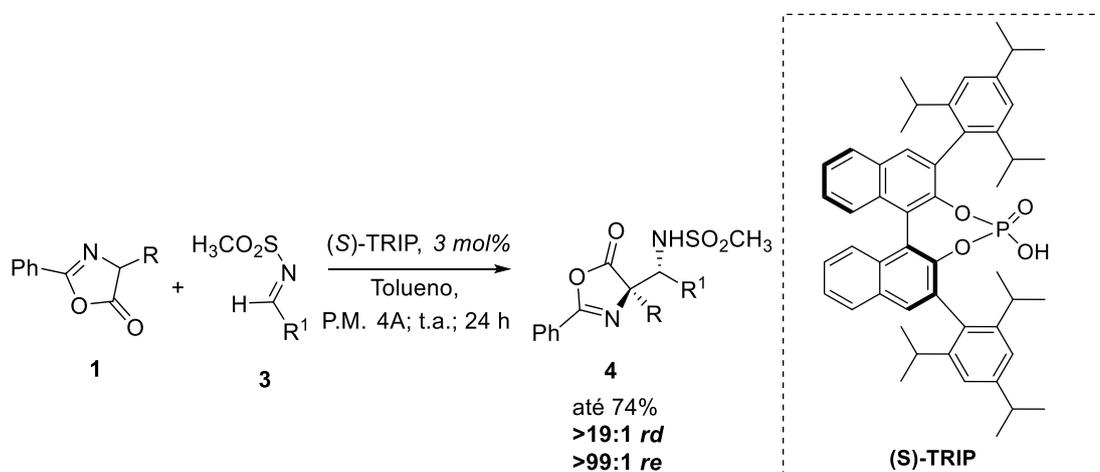
bioativos utilizando esses compostos, como aminoácidos mais complexos, peptídeos e etc. Além disso, azalactonas também têm sido utilizadas em reações estereosseletivas, devida a possibilidade de formação de um carbono quaternário. Diversas reações que utilizam o sítio pro-nucleofílico vêm sendo exploradas, em reações de formação de ligação carbono-carbono como em reações de Michael, Mannich e aldólica. Outras reações explorando os outros sítios das azalactonas também vem sendo desenvolvidas, como as reações de abertura, cicloadições, sulfenilação, etc.

Nosso grupo de pesquisas vêm desenvolvendo reações orgânicas onde o esqueleto azalactônico é explorado em diferentes abordagens.

### 1.3 Precedentes da literatura – Algumas contribuições de nosso grupo de Pesquisas

Um estudo da reação de Mannich envolvendo azalactonas e aldiminas catalisadas pelo ácido fosfórico quiral conhecido como (S)-TRIP (esquema 2) foi desenvolvido. Produtos com excelentes rendimentos e estereo seletividades puderam ser obtidos com essa metodologia (até 74%, > 19:1 rd e > 99:1 re). É possível observar no produto final a criação de uma nova ligação  $\sigma$  C-C e a geração de dois centros estereogênicos consecutivos, sendo um deles um centro quiral não hydrogenado (ÁVILA *et al.*, 2015).

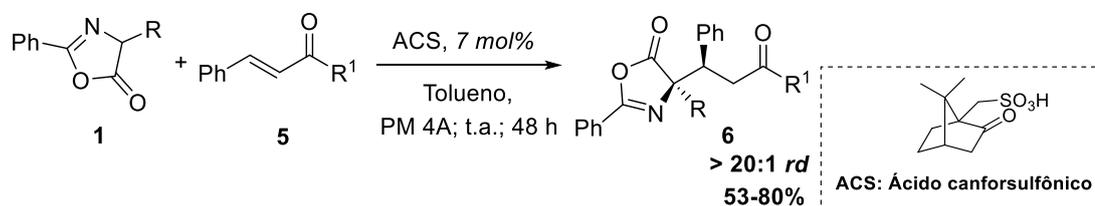
Esquema 2: Esquema geral da reação modelo do tipo-Mannich



Fonte: Adaptado de ÁVILA *et al.*, 2015.

Este resultado motivou o grupo de pesquisas na busca por novos eletrófilos para esse tipo de reação. A utilização de sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados em uma reação de adição de Michael seria um exemplo. Assim, uma reação entre azalactonas e aceptores de Michael foi idealizada e os resultados obtidos foram satisfatórios, obtendo-se rendimentos de moderados a altos, com alto controle da diastereosseletividade e da regioquímica da adição 1,4 (Esquema 3). Nesse trabalho, foram descritos os primeiros exemplos de dessimetração de enonas catalisada por Ácido de Brønsted (ÁVILA *et al.*, 2013).

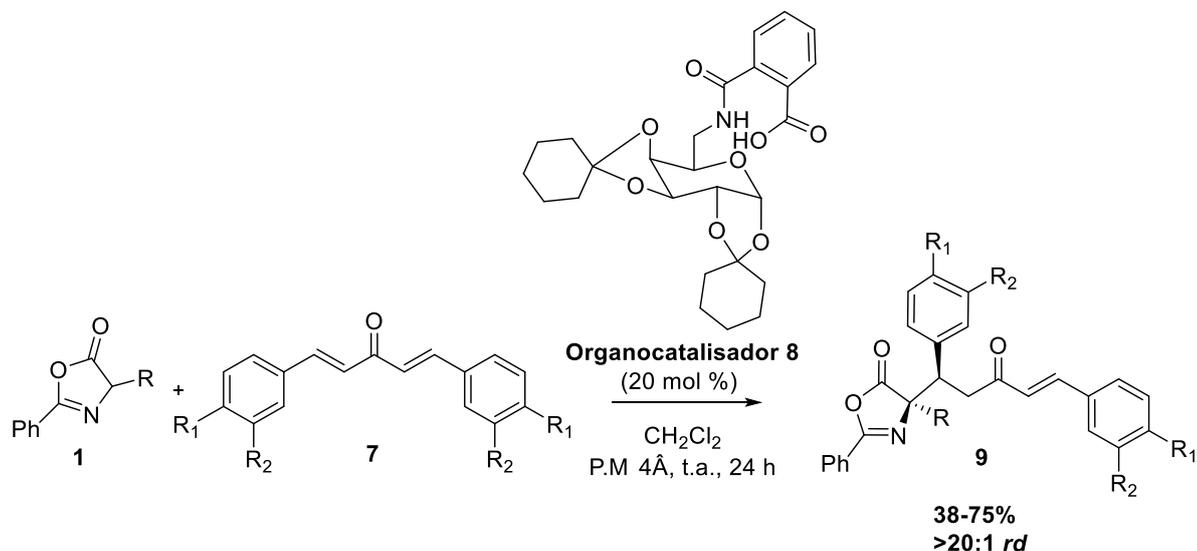
Esquema 3: Reação de adição Michael envolvendo azalactonas



Fonte: Adaptado de ÁVILA *et al.*, 2013.

Porém, neste trabalho pioneiro, o uso das dbas (dibenzilideno acetona) ficou restrita ao escopo das azalactonas, devido ao sistema catalítico adotado. Com intuito de expandir o escopo de substratos, um pouco depois, projetamos um novo catalisador, derivado de carboidrato, e o aplicamos na reação de Michael entre dba e azalactonas (esquema 4). Neste novo sistema os produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a bons e com alto controle da diastereosseletividade e da regioquímica da adição 1,4 (PINHEIRO *et al.*, 2016).

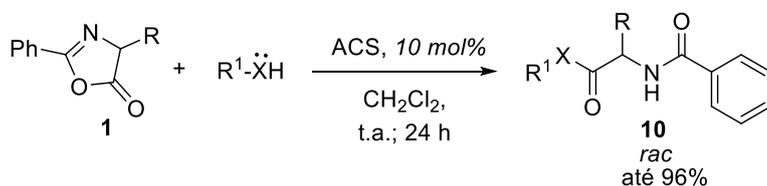
Esquema 4: Reação de adição Michael envolvendo azalactonas e dbas



Fonte: Adaptado de PINHEIRO *et al.*, 2016.

Visando explorar o poder eletrofílico de azalactonas, nosso grupo desenvolveu metodologias de abertura com diferentes nucleófilos. Aminas e álcoois de cadeia longa puderam ser utilizados e até um álcool terciário pôde ser empregado nesta reação de abertura do anel azalactônico, obtendo os respectivos produtos em altos rendimentos (Esquema 5) (PEREIRA *et al.*, 2014). Produtos de abertura com aminoácidos também puderam ser obtidos, assim como a síntese de dipeptídeos (DE CASTRO *et al.*, 2016 e DOS SANTOS *et al.*, 2017).

Esquema 5: Abertura do anel azalactônico via organocatálise

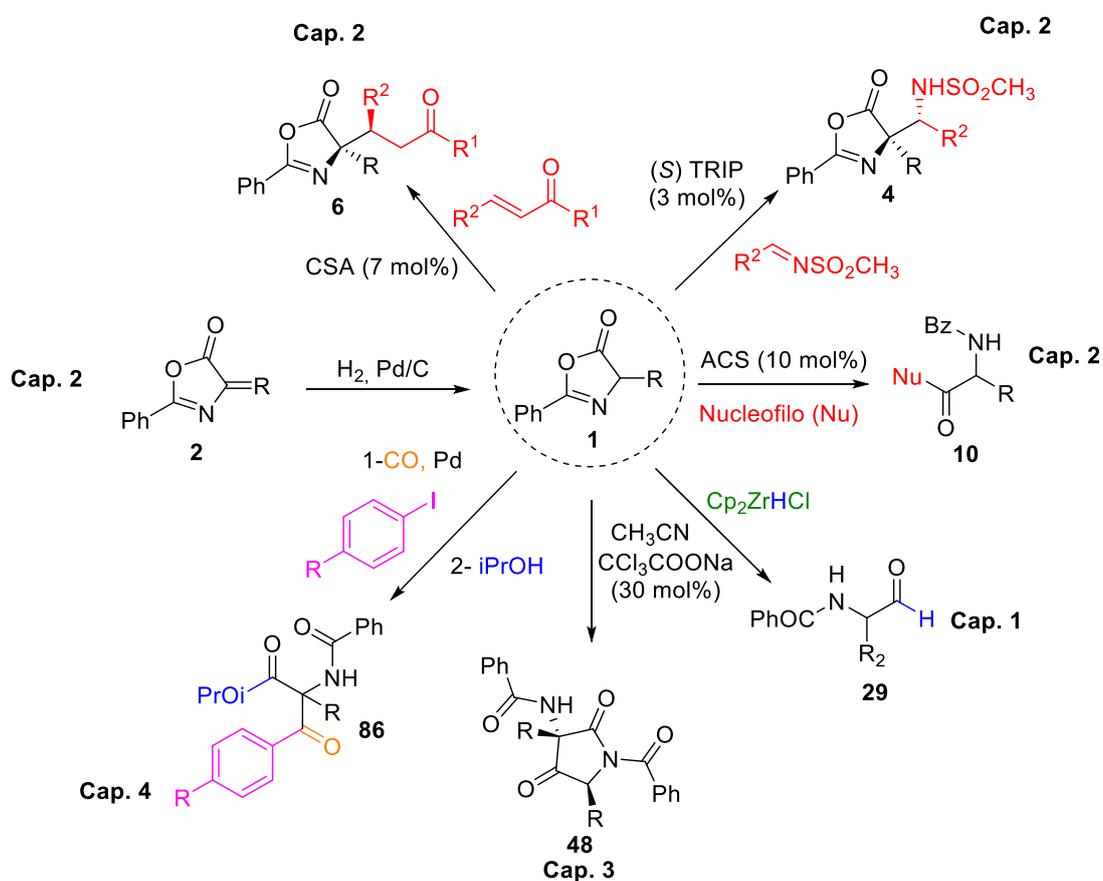


Fonte: Adaptado de PEREIRA *et al.*, 2014.

Diante dos nossos precedentes de literatura apresentados bem como a experiência adquirida, fica claro a necessidade de explorar ainda mais a reatividade e a diversidade estrutural adquirida em reações envolvendo azalactonas.

Diante do exposto, apresentaremos nos próximos capítulos o desenvolvimento de metodologias envolvendo o uso desse heterociclo (Figura 3).

Figura 3: Reações envolvendo azalactonas que serão retratadas nos capítulos a seguir



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

## 2 REDUÇÃO QUÍMIOSELETIVA DE AZALACTONAS UTILIZANDO O REAGENTE DE SCHWARTZ.

### 2.1 Introdução

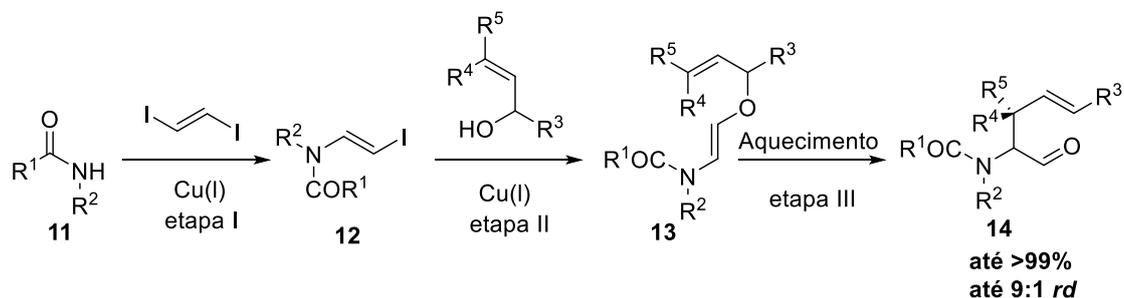
#### 2.1.1 Síntese de aminoaldeídos.

A síntese de aminoácidos não naturais é essencial, pois esses são menos propensos a degradação e excreção no corpo. Os  $\alpha$ -aminoaldeídos são versáteis precursores de aminoácidos não naturais que podem ser transformados em aminoálcoois úteis e em outros intermediários sintéticos relevantes (PINHEIRO *et al.*, 2017).

As azalactonas, por serem oriundas de aminoácidos ciclizados, contem em sua estrutura uma carbonila, que ao ser reduzida pode formar aminoaldeídos. Porém, é conhecida a grande dificuldade de se reduzir azalactonas a aldeídos, sem que seja diretamente reduzida a álcoois, utilizando redutores comuns, como os derivados de alumínio e até mesmo derivados de boro. Dessa forma, metodologias alternativas, com objetivo de se obter aminoaldeídos, vem sendo empregadas nos últimos anos (PINHEIRO *et al.*, 2017).

Daoust e colaboradores descreveram uma síntese para obtenção de aldeídos  $\alpha$ -nitrogenados  $\gamma,\delta$ -insaturados em uma sequência de três etapas (Esquema 6). As duas primeiras etapas envolveram acoplamentos catalisados por cobre e a última envolveu um rearranjo de Claisen. Os produtos foram obtidos com rendimentos até 99% e seletividades de até 9:1 (syn/anti) (RICARD *et al.*, 2016).

Esquema 6: Sequência reacional para obtenção de aldeídos  $\gamma,\delta$ -insaturados  $\alpha$ -nitrogenados.



Fonte: Adaptado de RICARD *et al.*, 2016.

Porém, a preparação de  $\alpha$ -amino aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados não é muito descrita na literatura, devido ao grande desafio sintético que esses compostos trazem na sua preparação.

Neste trabalho, foi desenvolvida a síntese de  $\alpha$ -amino aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e  $\alpha$ -amino aldeídos através da redução de azalactonas utilizando o reagente de Schwartz.

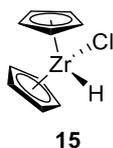
### 2.1.2 Aspectos gerais sobre o reagente de Schwartz.

O reagente de Schwartz é um complexo metalocênico de zircônio que vem sendo amplamente utilizado na comunidade sintética devido sua grande versatilidade.

A química dos organozircônios tem sido extensamente explorada desde sua descoberta. O primeiro zirconoceno preparado foi o dibrometo de zirconoceno, sendo sintetizado em 1952 por John M. Birmingham. Em 1970, Peter C. Wailes e H. Weigold prepararam um hidrocloreto de zirconoceno e demonstraram a capacidade desse complexo reagir com alcenos, produzindo assim complexo alquilzirconocenos.

Alguns anos depois, Jeffrey Schwartz converteu esses complexos em outros grupos funcionais, como aldeídos, ésteres e ácidos carboxílicos. Ele também demonstrou que esses complexos poderiam reagir com eletrófilos de halogênio gerando produtos alquílicos halogenados. O seu grupo sintetizou o hidrocloreto de zirconoceno que hoje é conhecido como reagente de Schwartz (Figura 4) (PINHEIRO; DE CASTRO; AMARANTE, 2018).

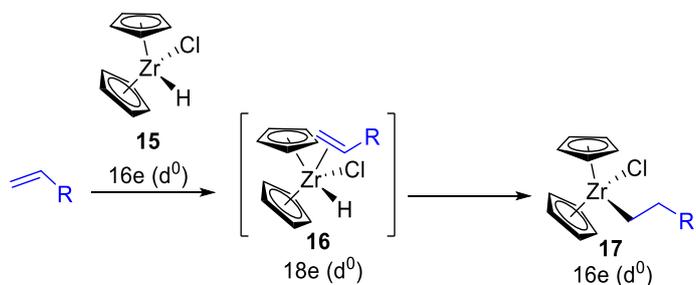
Figura 4: Reagente de Schwartz



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A grande reatividade desse complexo de 16e deve-se a presença de um orbital vazio  $d^0$  que reage facilmente com compostos insaturados, formando um complexo nucleofílico de zircônio de 16e- ( $d^0$ ) (Esquema 7). Esse complexo reage facilmente com diferentes eletrófilos, como  $\text{Br}_2$ ,  $\text{HCl}$ , cloretos de acila e etc. Diversos grupos tem, inclusive, promovido metodologias assimétricas, com intuito de obter compostos quirais utilizando o reagente de Schwartz. O grupo de Fletcher, por exemplo, tem elaborado diversas reações de adição conjugada assimétrica (ACA) e alilação alquílica assimétrica (AAA) utilizando o reagente de Schwartz (FLETCHER & RIDEAU, 2015; FLETCHER *et al.*, 2015).

Esquema 7: Hidrozirconação de alcenos utilizando o reagente de Schwartz



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

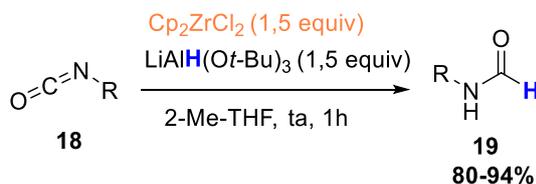
Esse reagente tem permitido também a redução de diversos grupos funcionais, como por exemplo: nitrilas, ésteres, cetonas, tiocetonas, aldeídos, iminas, grupos nitro, oxido de fosfinas e amidas secundárias (PINHEIRO *et al.*, 2017).

### 2.1.3 Precedentes da literatura sobre o reagente de Schwartz envolvendo reações de redução

Pace e colaboradores, em 2016, desenvolveram uma rota para síntese de *N*-formamidas através da redução de isocianatos, utilizando o reagente de Schwartz, gerado *in situ* (Esquema 8). Nessa metodologia, foi utilizado o 2-Me-THF como solvente, o Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> e o LiAlH(O*t*-Bu)<sub>3</sub> (para gerar *in situ* o reagente de Schwartz), a temperatura ambiente, por 1h.

Diversos produtos com grupos doadores e retiradores de elétrons ou contendo produtos com substituintes volumosos, também puderam ser obtidos. Os produtos foram preparados em rendimentos que variaram entre 80-94 %, com total controle da quimiosseletividade e com retenção da configuração do material de partida (PACE *et al.*, 2016).

Esquema 8: Redução de isocianatos mediada pelo reagente de Schwartz para formação de formamidas

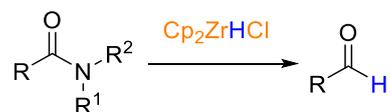


Fonte: Adaptado de PACE *et al.*, 2016.

Uma investigação para a hidrozirconação de amidas com o reagente de Schwartz foi reportado por Georg *et al.*, em 2007. Os autores demonstraram que a hidrozirconação é um dos métodos mais gerais já reportado para a formação de aldeídos a partir de amidas, com a maior tolerância a este grupo funcional (Esquema 9).

A metodologia consta apenas do uso de amidas em THF e o uso do reagente de Schwartz. Amidas terciárias, amidas de Weinreb, e algumas amidas primárias e secundárias puderam ser utilizadas com o método. Amidas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas e amidas contendo alcinos e alcenos diversos em suas estruturas também puderam ser reduzidas seletivamente. Foram ainda utilizadas no método amidas volumosas e contendo auxiliares quirais. Os produtos foram obtidos, de forma geral, com bons rendimentos (GEORG *et al.*, 2007).

Esquema 9: Redução de amidas para aldeídos utilizando reagente de Schwartz

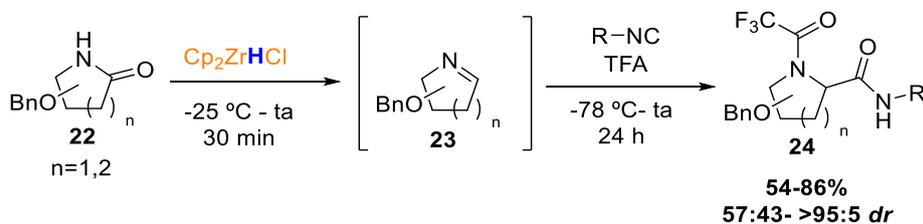


Fonte: Adaptado de GEORG *et al.*, 2007.

Furman e colaboradores reportaram que a hidrozirconação de lactamas pode ser combinada com a reação de três componentes Joullié–Ugi, gerando, dessa forma, derivados de piperidinas e pirrolidinas (Esquema 10).

Esses estudos corroboraram com as suspeitas prévias de que o curso da estereoquímica da adição cíclica de iminas é governado não apenas por efeitos estéreos e estereoeletrônicos da estrutura das iminas, mas depende também da natureza do nucleófilo (apud STECKO & WIĘCŁAW, 2017).

Esquema 10: Síntese de piperidinas e pirrolidinas via sequência *one-pot* de redução/Joullié-Ugi



Fonte: Adaptado de STECKO *et al.*, 2017.

Diante do exposto, o reagente de Schwartz foi escolhido para reduzir seletivamente azalactonas a aminoaldeídos. Vale ressaltar que a redução direta de azalactonas a aldeídos ainda não havia sido descrita na literatura.

## 2.2 Objetivos

### 2.2.1 Objetivos gerais

- O objetivo do primeiro capítulo desse trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia para a redução quimiosseletiva de azalactonas a aldeídos utilizando o reagente de Schwartz.

### 2.2.2 Objetivos específicos

- Utilizar diferentes condições de reação com intuito de obter uma metodologia otimizada para a reação quimiosseletiva de azalactonas a aldeídos.
- Utilizar as condições de reação otimizadas em um escopo com diferentes azalactonas de Erlenmeyer.
- Utilizar as condições de reação otimizadas em um escopo com diferentes azalactonas saturadas.
- Utilizar o produto em uma reação de aplicação para a obtenção de um álcool alílico.
- Utilizar o produto em uma reação de aplicação para a obtenção de um triclorometil carbinol.

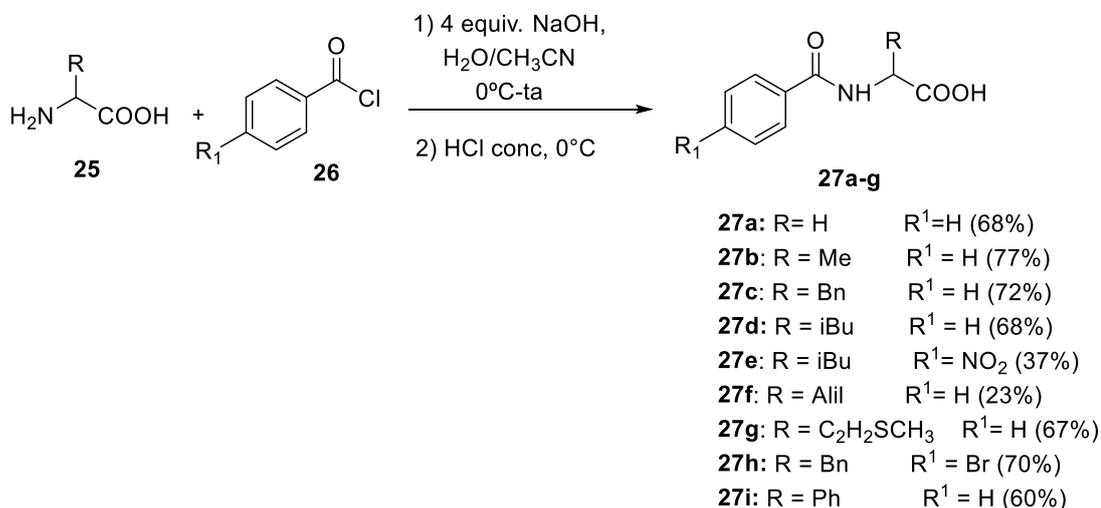
## 2.3 Resultados e discussões

### 2.3.1 Síntese dos materiais de partida: preparação das azalactonas de Erlenmeyer- Plöchl

Para a obtenção das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl foram necessárias duas etapas. Primeiramente, realizou-se a preparação do aminoácido benzoilado e posteriormente reagiu-se este aminoácido benzoilado com variados aldeídos a fim de se obter as azalactonas desejadas.

A metodologia empregada na preparação do aminoácido benzoilado consistiu na adição lenta de cloreto de benzoíla **26** à uma solução alcalina contendo o aminoácido **25** (Esquema 11) (MELHADO *et al.*, 2011). A reação se iniciou a 0°C e prosseguiu por 3 horas deixando aquecer até a temperatura ambiente. Após esse tempo, acidificou-se o meio em banho de gelo com ácido clorídrico e o sólido obtido foi recristalizado numa mistura de etanol/água a 70°C. O aminoácido benzoilado **27a-g** foi obtido com rendimentos que variaram entre moderados e bons.

Esquema 11: Síntese da amida precursora da azalactona

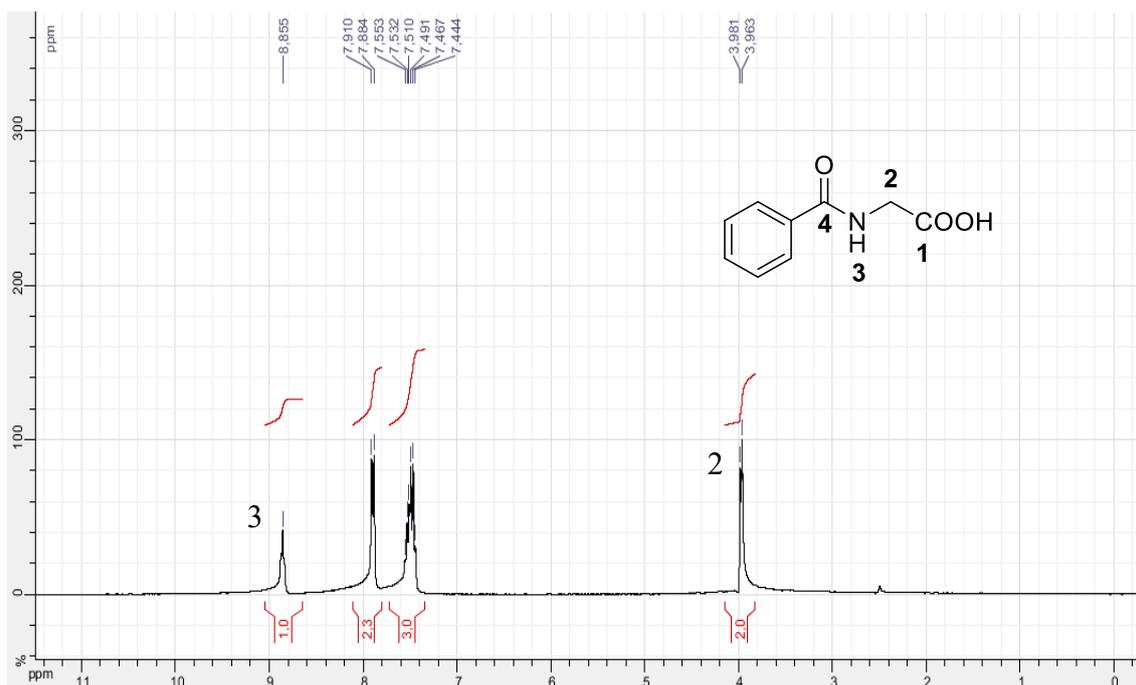


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Todos os aminoácidos benzoilados obtidos foram caracterizados pela análise dos seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e espectro de infravermelho. Devido à semelhança estrutural entre os compostos benzoilados, discutiremos apenas a caracterização do composto **27a**.

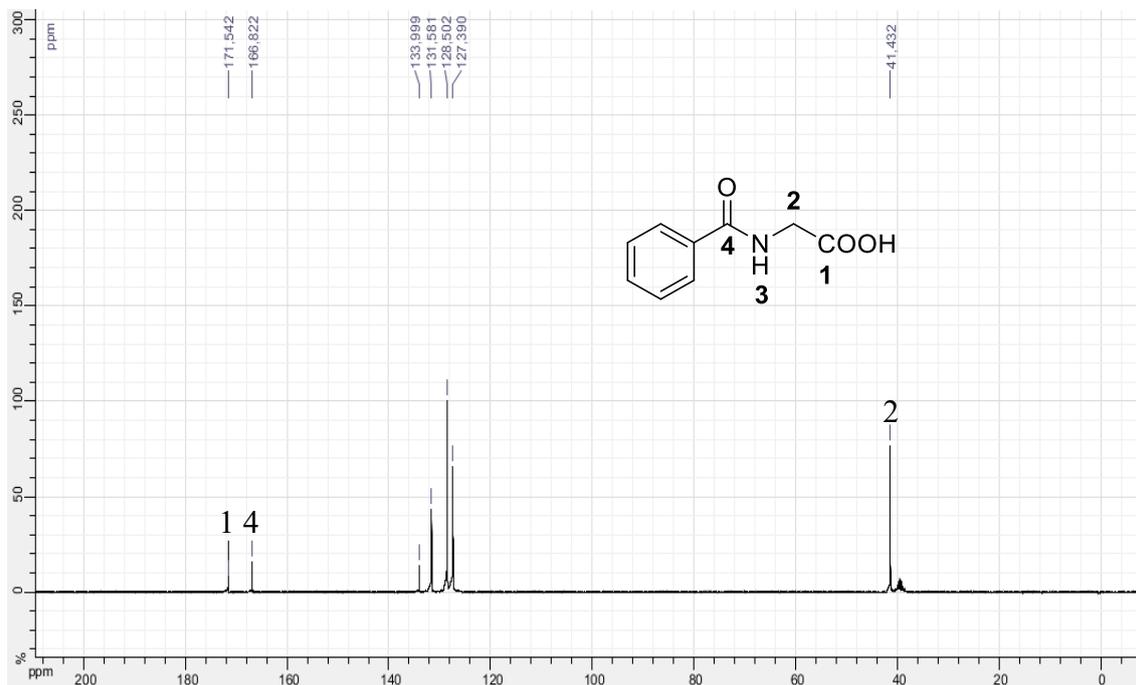
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 5) foi possível observar, além dos sinais característicos dos hidrogênios aromáticos, um duplete centrado em 3,97 ppm (d, 2H,  $J = 5,20$  Hz) referente aos hidrogênios metilênicos e um simpleto em 8,86 ppm (s, 1H) atribuído ao hidrogênio do grupo NH.

Figura 5: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do aminoácido benzoilado **27a**



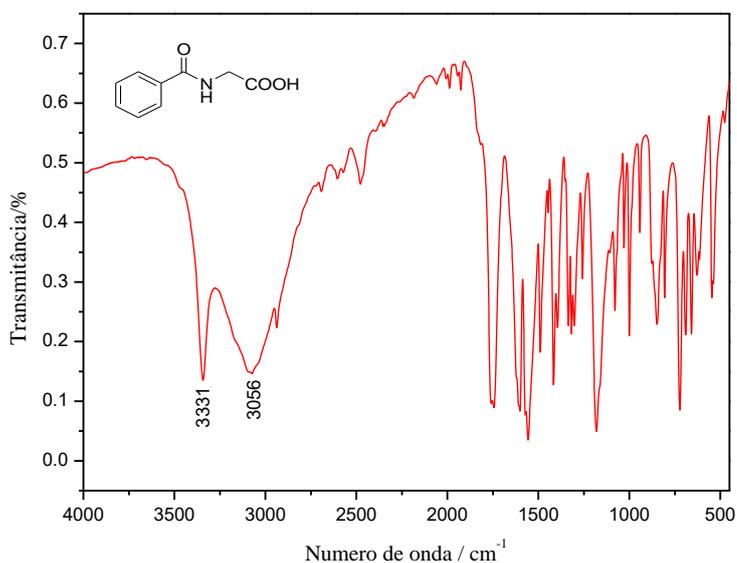
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 6) foi possível observar além dos sinais característicos dos carbonos aromáticos entre 127,4 e 134 ppm, sinais em 171,5 e 166,8 ppm atribuídos às carbonilas de ácido carboxílico e de amida, respectivamente. Em 41,4 ppm pode-se observar um sinal atribuído ao carbono metilênico.

Figura 6: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do aminoácido benzoilado **27a**



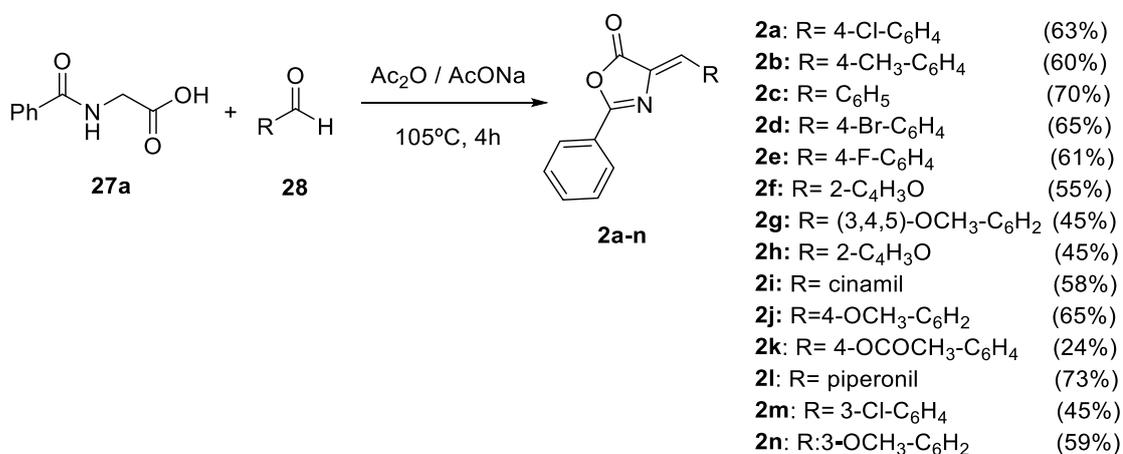
No espectro na região do infravermelho (Figura 7) verificou-se uma banda de absorção em  $3331\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H característico de amida secundária, uma banda de absorção em  $3056\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento O-H, característico de hidroxila de ácidos carboxílicos e bandas de absorção em  $1743\text{ cm}^{-1}$  e  $1606\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos dos grupos C=O do ácido e de amida, respectivamente.

Figura 7: Espectro de infravermelho (KBr) do aminoácido benzoilado **27a**



A segunda etapa consistiu na reação do aminoácido benzoilado **27a** obtido na primeira etapa com diversos aldeídos, na presença de anidrido acético e acetato de sódio à 105°C, resultando na formação da azalactona desejada (Esquema 12) (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016). Aldeídos variados, aromáticos e heteroaromáticos, foram utilizados a fim de avaliar o comportamento da reação principal deste trabalho frente a diferentes substituintes. Desta forma, as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl **2a-n** foram obtidas com rendimentos de moderados a bons.

Esquema 12 :Formação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Todas as azalactonas obtidas foram caracterizadas pela análise dos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e espectro de infravermelho. Devido à semelhança estrutural entre as azalactonas, discutiremos apenas a caracterização do composto **2a**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 8 e 9) pode-se observar na região característica dos hidrogênios aromáticos a presença de um duplete em 8,18 ppm (d, 2H,  $J = 7,20$  Hz) atribuído aos hidrogênios H1/H1', duplete centrado em 8,15 ppm (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz) atribuído aos hidrogênios H4/H4', triplete de tripletos em 7,63 ppm (tt, 1H,  $J = 7,40; 1,25$  Hz) e multipletos em 7,56-7,52 ppm (m, 2H) atribuídos aos hidrogênios H3 e H2/H2' respectivamente como também duplete centrado em 7,45 ppm (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz) atribuído aos hidrogênios H5/H5'. Além disto, observou-se um simpleto em 7,18 ppm (s, 1H) atribuído ao hidrogênio metínico característico das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.

Figura 8: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **2a**

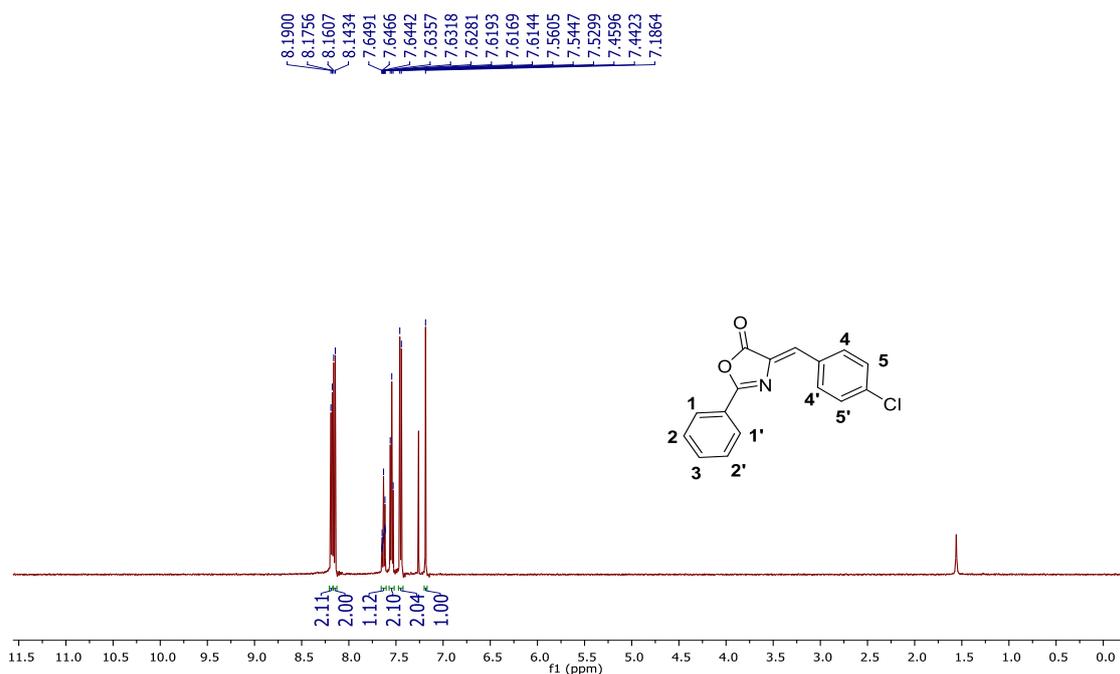
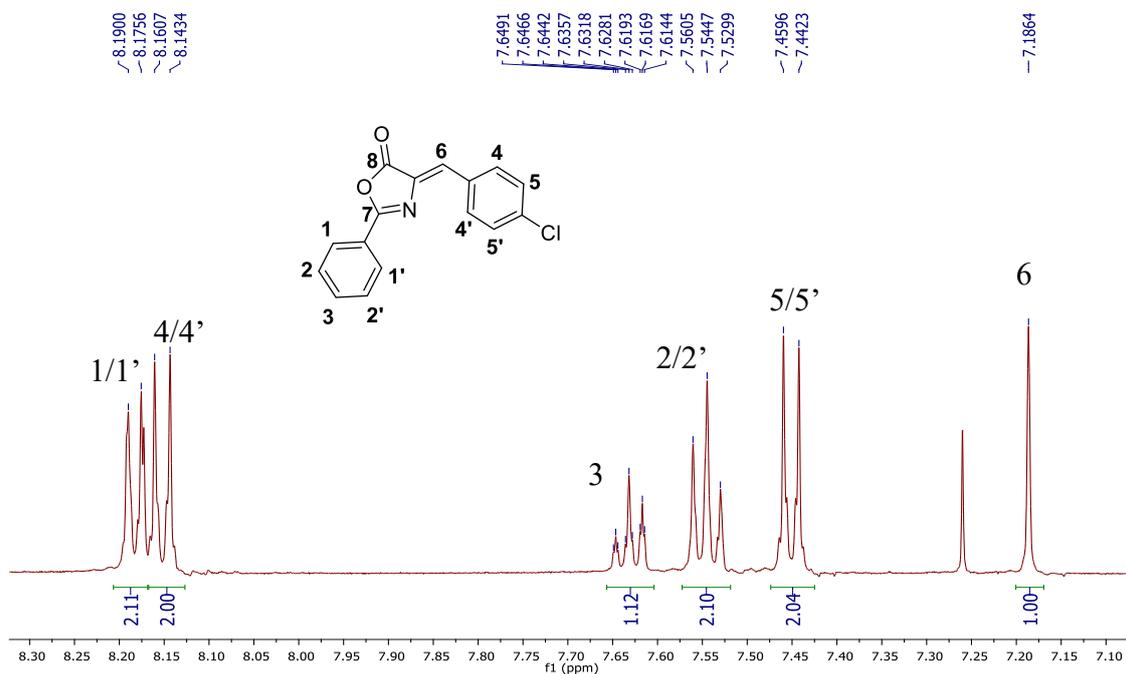
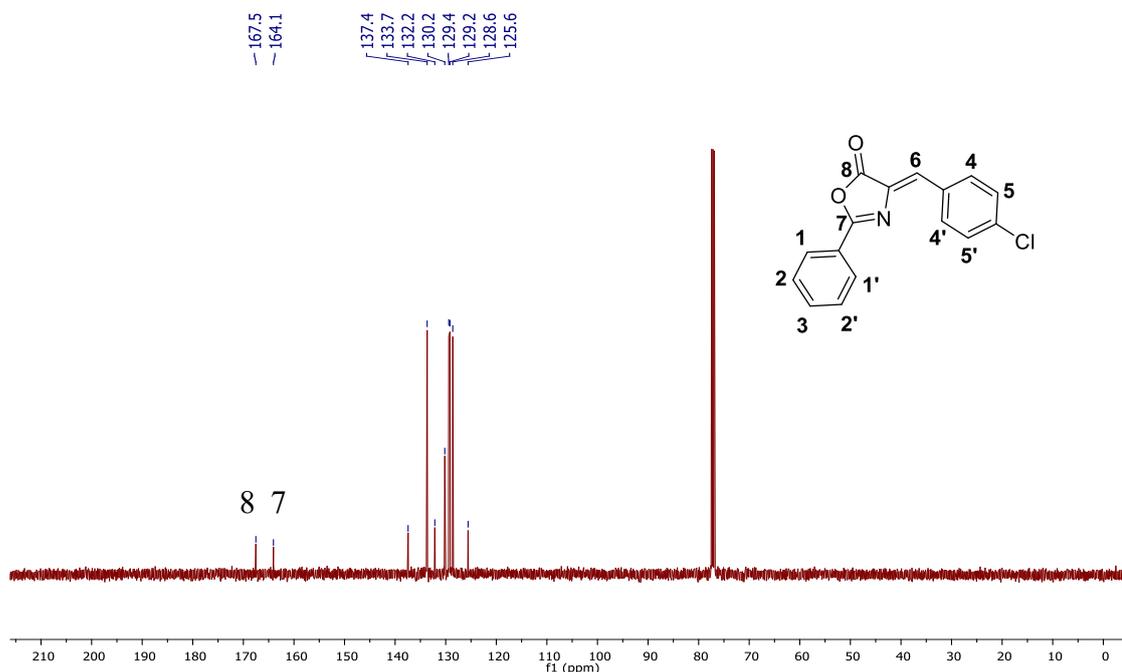


Figura 9 :Expansão do Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **2a**



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 10) pode-se observar, além dos sinais característicos dos carbonos aromáticos, de 125,6 a 137,4 ppm, sinais em 167,5 e 164,1 ppm atribuídos aos carbonos da carbonila do anel azalactônico e da ligação  $\text{C}=\text{N}$  respectivamente.

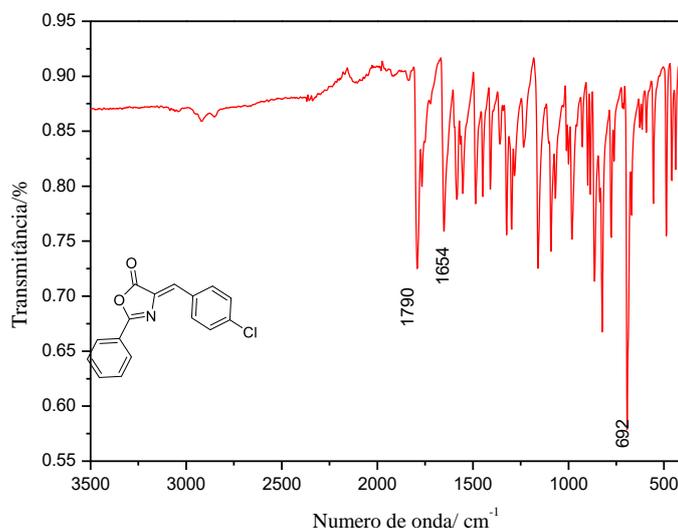
Figura 10: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **2a**



No espectro na região do infravermelho (Figura 11) verificou-se, em comparação com o aminoácido benzoilado, o desaparecimento da banda de absorção em  $3331\text{ cm}^{-1}$  e  $3056\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos N-H da amida e O-H do ácido carboxílico respectivamente. Além disto, pode-se observar também banda de absorção em  $1790\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento C=O da lactona e banda de absorção em  $1654\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo C=N e em  $692\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento C-Cl.

As azalactonas de Erlenmeyer obtidas através dessa metodologia apresentaram geometria Z (revelado através experimentos de correlação NOESY), por serem termodinamicamente mais estáveis.

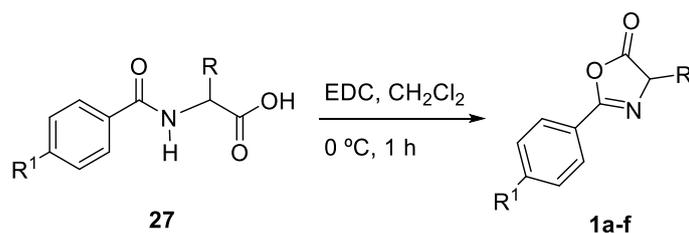
Figura 11: Espectro de infravermelho do composto **2a**



### 2.3.2 Ciclização dos aminoácidos benzilados: preparação das azalactonas saturadas

Após ter os aminoácidos benzilados devidamente caracterizados como descrito no ítem anterior, o protocolo adotado para o preparo das azalactonas foi uma reação de ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico, o cloridrato de EDC [Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] (Esquema 13) (MELHADO *et al.*, 2011). As azalactonas foram obtidas com bons rendimentos, como sólidos, após sucessivas lavagens da fase orgânica com água gelada e evaporação da fase orgânica. Importante mencionar que, por esta estratégia, os anéis azalactônicos foram preparados em duas etapas a partir dos respectivos aminoácidos, sem a necessidade de qualquer purificação adicional por cromatografia em coluna.

Esquema 13: Ciclização dos aminoácidos: obtenção das azalactonas



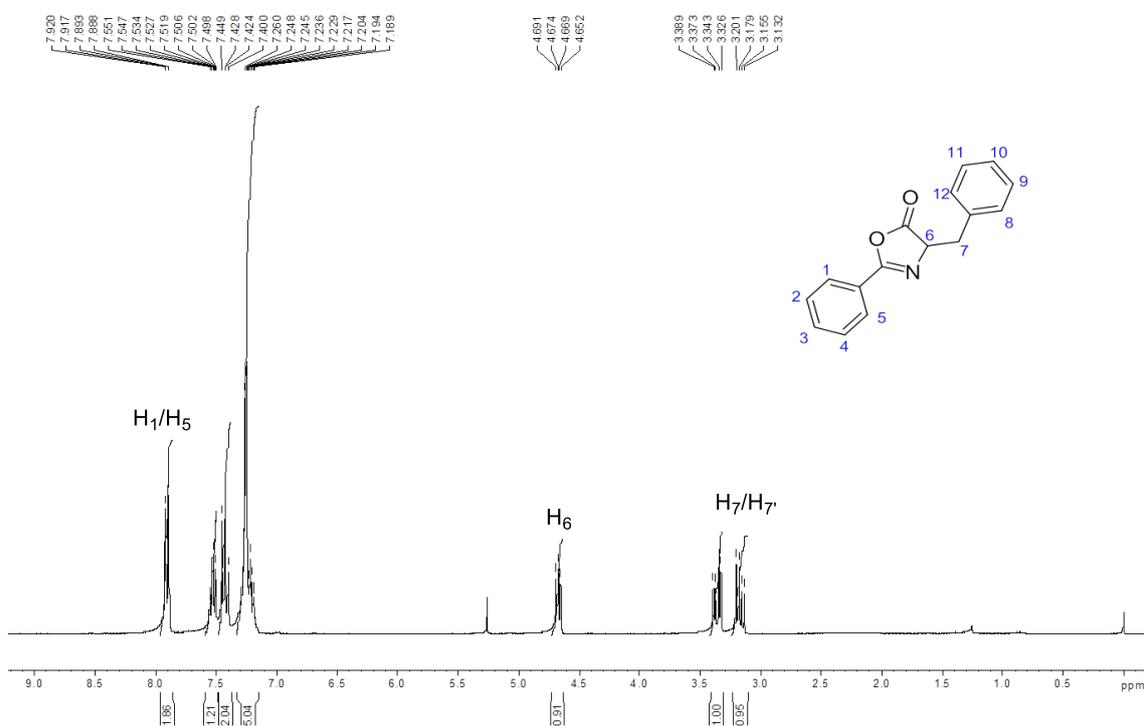
<b>1a:</b>	R = Me	R <sup>1</sup> = H	(84%)
<b>1b:</b>	R = Bn	R <sup>1</sup> = H	(90%)
<b>1c:</b>	R = iBu	R <sup>1</sup> = H	(82%)
<b>1d:</b>	R = iBu	R <sup>1</sup> = NO <sub>2</sub>	(80%)
<b>1e:</b>	R = Alil	R <sup>1</sup> = H	(91%)
<b>1f:</b>	R = C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> = H	(80%)
<b>1g:</b>	R = Bn	R <sup>1</sup> = Br	(94%)
<b>1h:</b>	R = Ph	R <sup>1</sup> = H	(78%)

Fonte: Elaborada pelo autor.

A caracterização das azalactonas foram feitas pela análise dos espectros de infravermelho (IV), de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. A título de exemplificação, discutiremos a caracterização da azalactona **1b**. Na caracterização, foi adotada uma numeração para facilitar a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

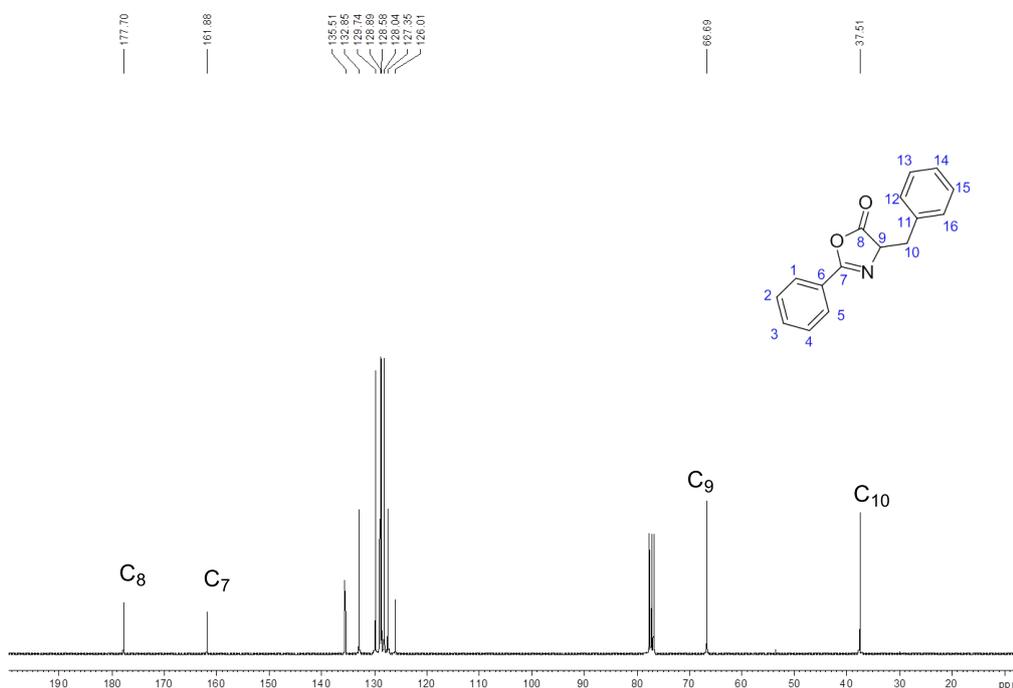
Pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 12), além das demais absorções, pode-se observar o desaparecimento do sinal de absorção do hidrogênio do grupo N-H; apresentou um duplete duplo em 4,67 ppm (1H, *J* = 5,1 Hz, *J* = 6,6 Hz) referente ao hidrogênio H6 e dois dupletos duplos; o primeiro em 3,36 ppm (1H, *J* = 13,8 Hz, *J* = 4,8 Hz) e o outro em 3,17 ppm (1H, *J* = 13,8 Hz, *J* = 6,6 Hz) referentes aos hidrogênios benzílicos H7 e H7'.

Figura 12: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **1b**



Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 13), além das demais absorções, observou-se um sinal de absorção em 177,7 ppm referente ao carbono C8; um sinal de absorção em 161,9 ppm referente ao carbono C7; um sinal de absorção em 66,7 ppm referente ao carbono C9 e um sinal de absorção em 37,5 ppm referente ao carbono benzílico C10.

Figura 13: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **1b**



Após a preparação de todos os materiais de partida, iniciou-se então, o desenvolvimento da preparação de aminoaldeídos a partir de azalactonas.

### 2.3.3 Otimização da reação de redução de azalactonas

As investigações se iniciaram com a azalactona **2c** e o  $\text{NaBH}_4$ , a fim de discutir a seletividade desse substrato frente a este redutor. Porém, como pode se observar na tabela 1, a reação proporcionou uma mistura de produtos. Felizmente, ao utilizar o reagente de Schwartz ( $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ ) (1,2 equiv.) em diclorometano, a temperatura ambiente, por apenas 2 minutos de reação, foi obtido o aminoaldeído almejado com uma boa seletividade (conversão de 55%) (entrada 2- Tabela 1). Diferentes solventes, temperaturas e tempo reacionais foram utilizados com intuito de aumentar a conversão, porém não foi possível observar uma melhora (entradas 4-6- Tabela 1). Ao utilizar 2 equivalentes do reagente de Schwartz, foi possível observar um aumento significativo na conversão, como se pode observar na entrada 8 da Tabela 1. O aumento na concentração para  $0,2 \text{ mol L}^{-1}$  foi fundamental para se obter a maior conversão, 96% (entrada 13- Tabela 1). O uso de concentrações maiores, porém um menor número de

equivalente do reagente de Schwartz ou um maior número de equivalentes do reagente de Schwartz e uma concentração menor, não proporcionaram o aumento da conversão (entradas 14 e 15- Tabela 1).

Tabela 1: Otimização da reação de redução de azalactonas



Entrada	Redutor (equiv)	Solvente	Conc. (mol L <sup>-1</sup> )	Temp.(°C)/ Tempo (min)	Conversão (%) <sup>a</sup>
1	NaBH <sub>4</sub> (1,0)	THF	0,1	0/30	Mistura produtos
2	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (1,2) <sup>b</sup>	DCM	0,1	ta/2	55
3	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (1,2)	CH <sub>3</sub> CN	0,1	ta/120	4
4	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (1,2)	CH <sub>3</sub> CN	0,1	60/120	5
5	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (1,2)	THF	0,1	60/120	16
6	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (1,2)	DCM	0,3	ta/2	71
7	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (1,2)	MeOH	0,2	ta/10	Traços
8	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2,0)	DCM	0,1	ta/2	83
9	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2,0)	DCM	0,1	0/2	79
10	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2,0)	DCM	0,1	ta/60	86
11	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2,0)	CH <sub>3</sub> CN	0,1	ta/120	7
12	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2,0)	THF	0,1	60/120	18
13	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2,0)	DCM	0,2	ta/2	96
14	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2,0)	DCM	0,3	ta/2	83
15	Cp <sub>2</sub> ZrHCl (3,0)	DCM	0,1	ta/2	86

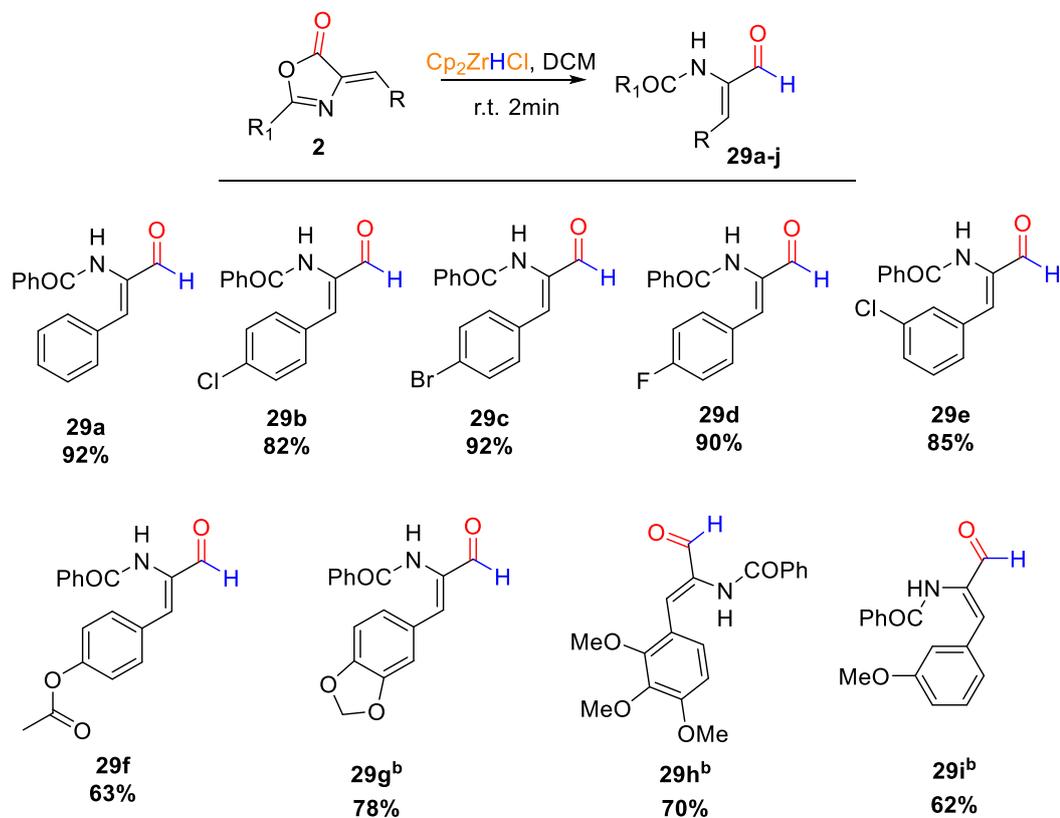
[a] Medida obtida através da análise do bruto reacional pela técnica de RMN de <sup>1</sup>H. [b] Reagente de Schwartz's.

Após estabelecer a condição reacional padrão, as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, preparadas no tópico 2.3.1 foram empregadas como substrato para a preparação de um escopo reacional.

#### 2.3.4 Escopo de $\alpha$ -amino aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando diferentes azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl

Diferentes azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl toleraram o método como pode ser observado no esquema 14. O uso de diferentes substituintes no anel aromático não influenciou no resultado da reação. Substituintes com grupos retiradores de elétrons como substituintes halogênicos na posição para e meta puderam ser utilizados na reação, proporcionando produtos com excelentes rendimentos (**29b**, **29c**, **29d** e **29e**). O grupo acetoxi também foi capaz de gerar o aldeído respectivo em um bom rendimento. Substituintes com grupos doadores de elétrons, como o derivado do piperonal **29g** também tolerou bem o método e gerou o produto almejado com rendimentos de 78%. O uso do substituinte metoxi na posição *meta* também foi possível e o produto **29j** foi obtido com ótimo rendimento. É importante mencionar que a configuração Z das ligações duplas foi mantida em todos os produtos (determinado pelo experimento de correlação NOESY).

Esquema 14: Escopo de  $\alpha$ -amino aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>a</sup>

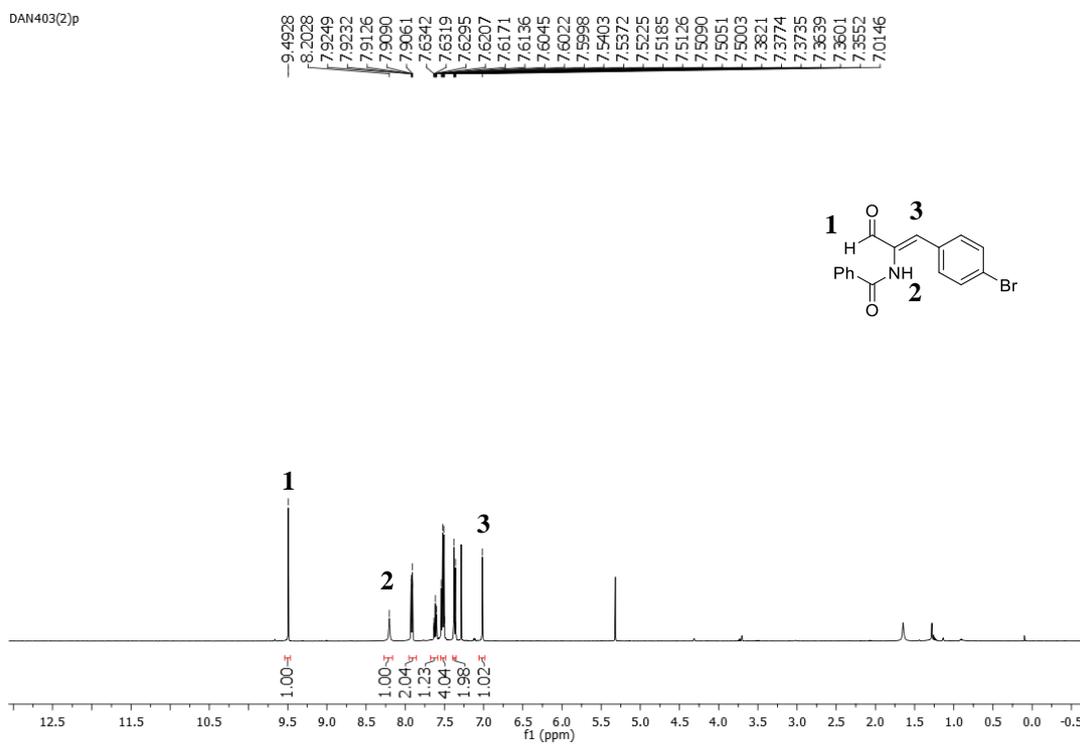


<sup>a</sup> As reações ocorreram utilizando soluções de  $0,2 \text{ mol L}^{-1}$  de **2a-i** em DCM e 2 equivalentes de  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ . <sup>b</sup> Tempo reacional de 8 min.

Todos os produtos finais foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , além do espectro na região do infravermelho e os inéditos, por EMAR. A título de exemplificação, discutiremos apenas a caracterização do produto **29c**.

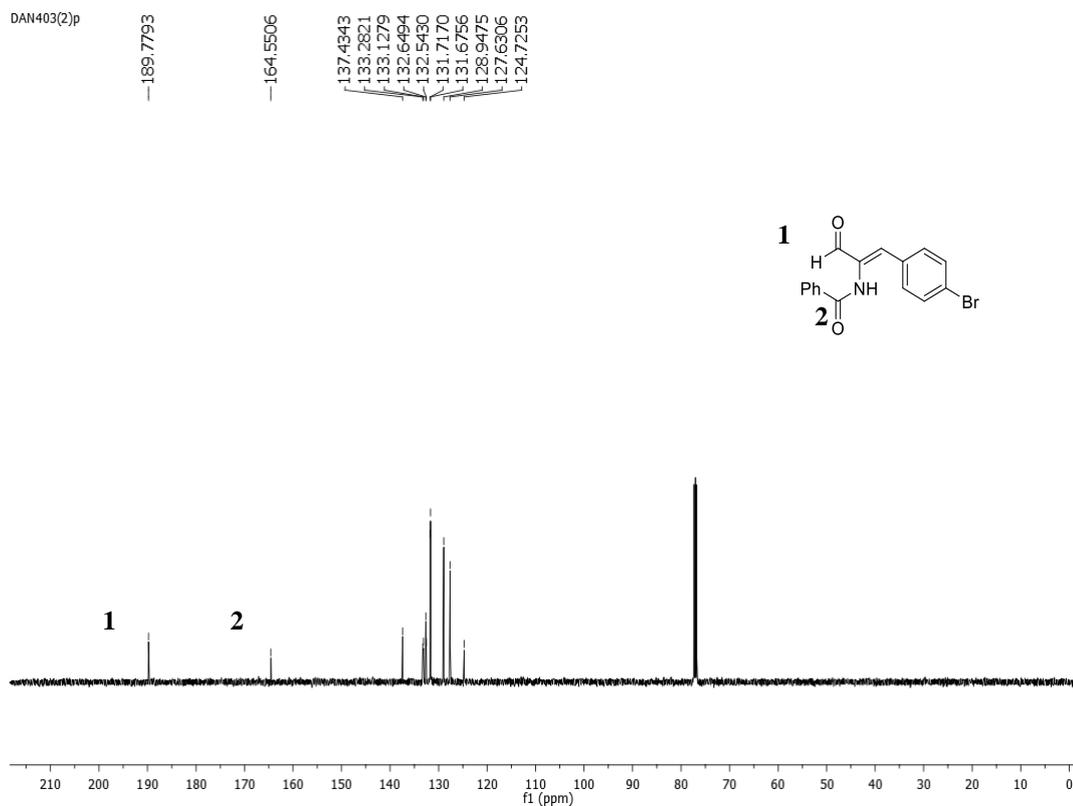
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 14), além dos sinais característicos na região de aromáticos, pode-se observar o aparecimento de um simpleto em 9,49 ppm referente ao hidrogênio do aldeído **1** e um simpleto em 8,20 ppm referente ao hidrogênio da amida **2**, além de um simpleto em 7,01 ppm, referente ao hidrogênio olefínico **3**.

Figura 14: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **29c**



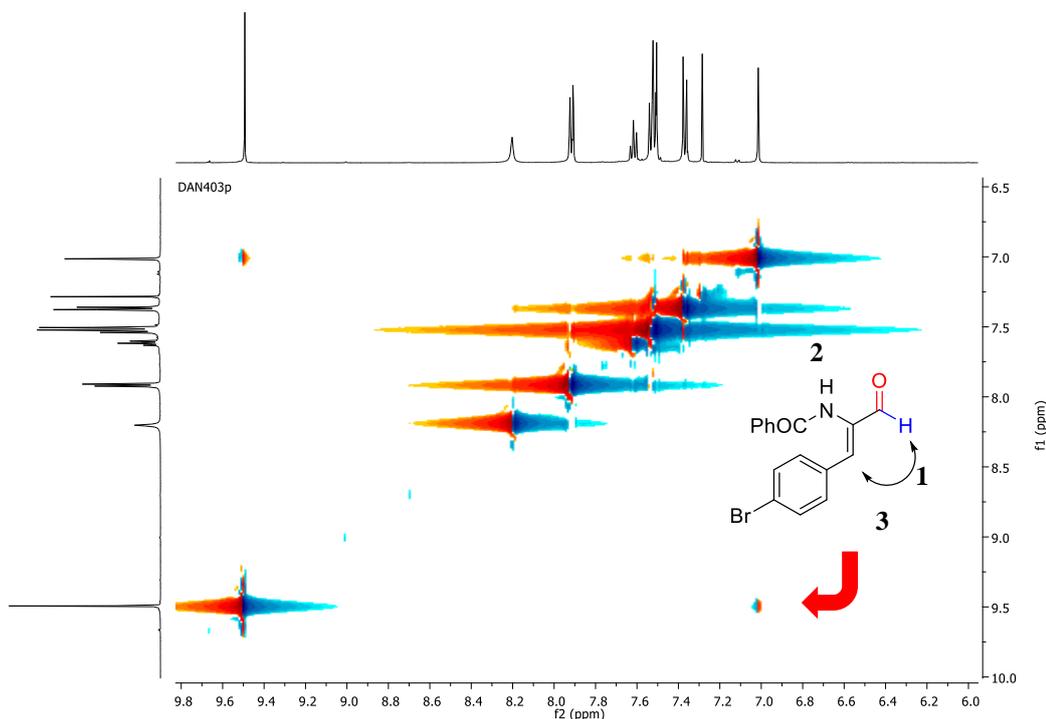
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 15) pode-se observar, além dos sinais característicos na região de aromáticos, sinais em 164,6 e 189,8 ppm referentes aos carbonos carbonílicos da amida **2** e do aldeído **1**, respectivamente.

Figura 15: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **29c**



Para determinar a configuração dos produtos obtidos, foi feito um experimento de correlação 2D NOESY do composto **29c**. É possível através do espectro observar uma correlação entre o hidrogênio olefínico **3** e o hidrogênio do aldeído **1**. E não é possível observar nenhuma correlação entre o hidrogênio olefínico **1** e a amida **2**. Dessa forma, foi possível inferir a configuração do composto como Z. A mesma configuração é observada no material de partida.

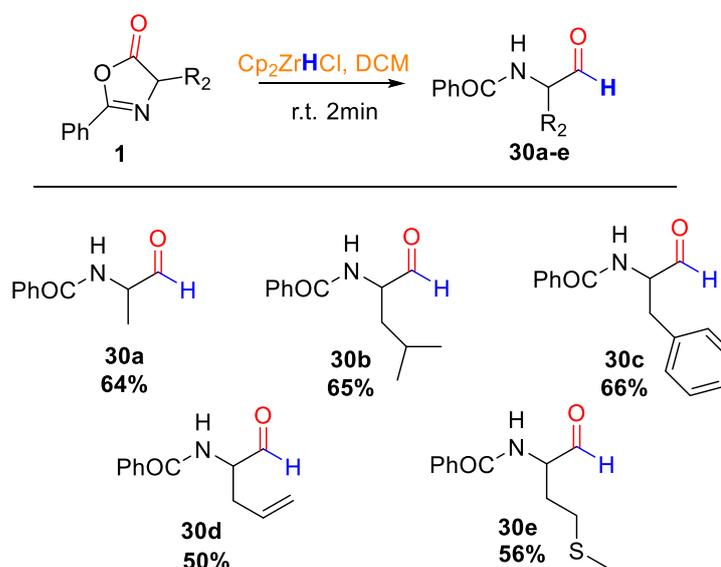
Figura 16: Espectro de correlação 2D NOESY do composto **29c**



### 2.3.5 Escopo de $\alpha$ -aminoaldeídos utilizando diferentes azalactonas alifáticas

Esse protocolo também foi efetivo quando aplicado as azalactonas alifáticas sintetizadas no tópico 2.3.2 (Esquema 15). O tempo reacional utilizado foi o mesmo do protocolo anterior. Aldeídos derivados da leucina, fenilalanina e alanina puderam ser obtidos com bons rendimentos.  $\alpha$ -Amino aldeídos derivados da metionina e da alilglicina também foram preparados em rendimentos moderados. Todos os produtos foram obtidos com total controle da quimiosseletividade.

Esquema 15: Escopo de  $\alpha$ -aminoaldeídos protegidos<sup>a</sup>

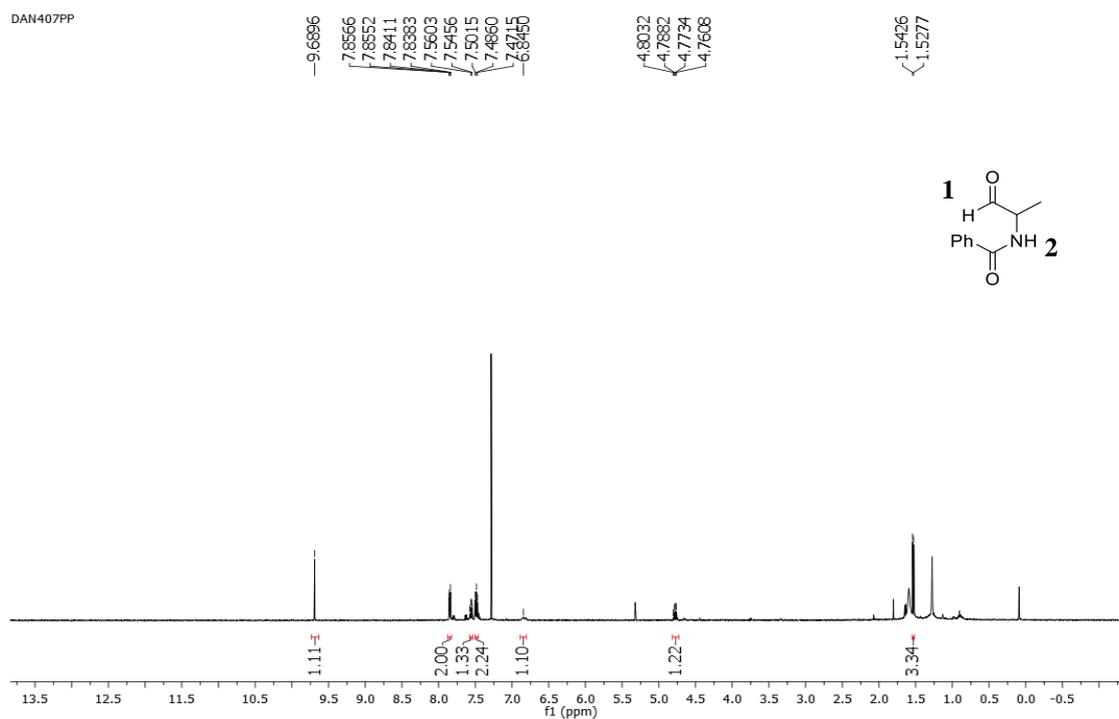


<sup>a</sup> As reações ocorreram utilizando soluções de  $0,2 \text{ mol L}^{-1}$  de **30a-e** em DCM e 2 equivalentes de  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ .

Todos os produtos finais foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , além do espectro na região do infravermelho e os inéditos, por EMAR. A título de exemplificação, discutiremos apenas a caracterização do produto **30a**.

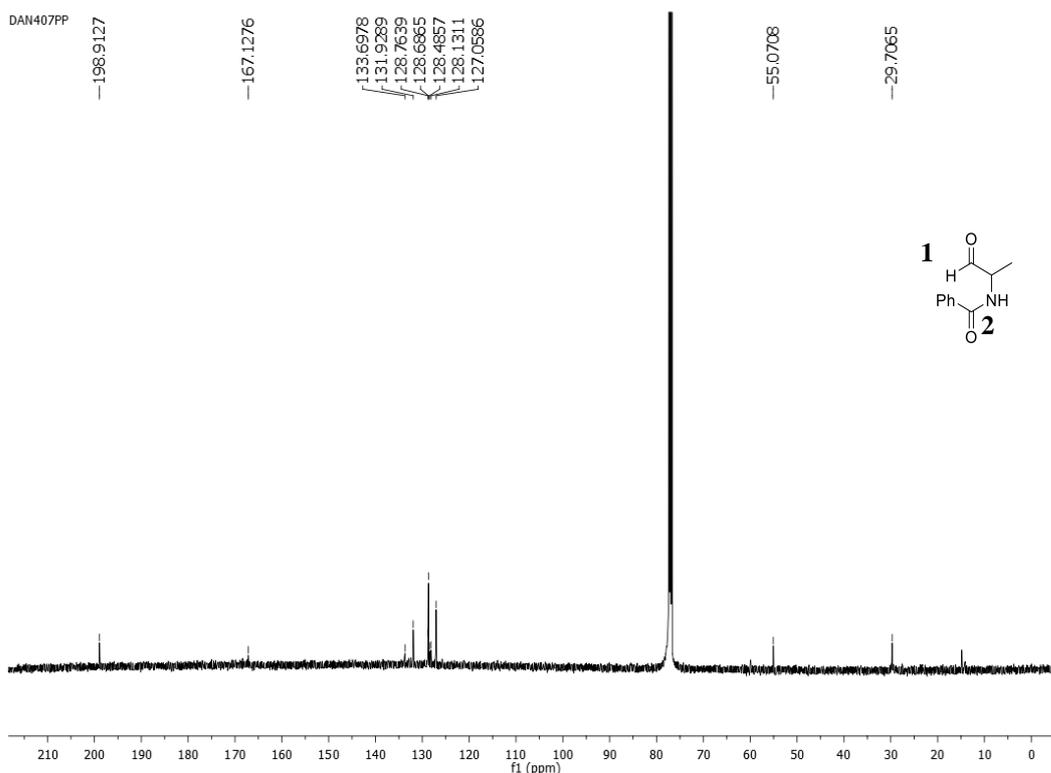
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 17), além dos sinais característicos na região de aromáticos e da região dos alifáticos comum das azalactonas, pode-se observar o aparecimento de um simpleto em 6,85 ppm referente ao hidrogênio **2** da amida e um simpleto em 9,69 ppm referente ao hidrogênio **1** do aldeído.

Figura 17: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **30a**



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 18), pode-se observar além dos sinais característicos na região de aromáticos e da região dos alifáticos comum das azalactonas, sinais em 167,1 e 198,9 ppm referentes aos carbonos carbonílicos **2** e **1** da amida e do aldeído respectivamente.

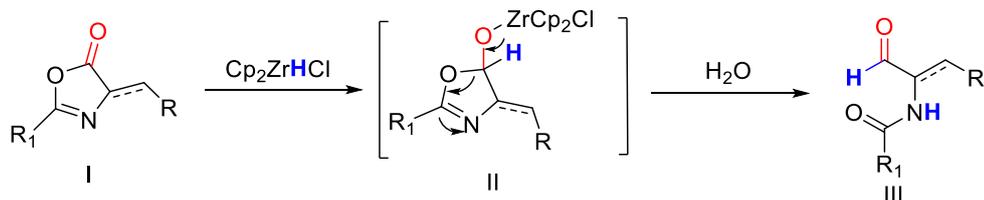
Figura 18: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **30a**



### 2.3.6 Mecanismo proposto para a redução quimiosseletiva de azalactonas utilizando o reagente de Schwartz

Um mecanismo plausível foi proposto para a reação. É notável que a presença de um intermediário estável é evidente nesta reação, uma vez que a condição de reação utilizada não conduz ao álcool. Os aldeídos são conhecidos por serem reduzidos por reagentes de Schwartz e qualquer aldeído formado antes do *work up* provavelmente seria reduzido a álcool. Essa idéia gerou a hipótese da formação de um complexo  $\text{sp}^3$  de 18 elétrons intermediário formado pela incorporação da azalactona pelo reagente de zircônio (intermediário II- Esquema 16). Em seguida, a água presente na reação protonaria II, formando o produto III.

Esquema 16: Mecanismo proposto para a redução de azalactonas utilizando o reagente de Schwartz

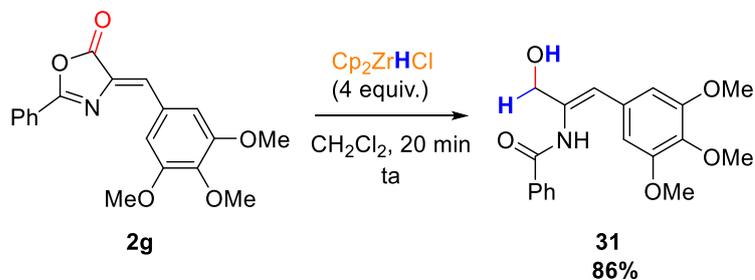


Fonte: Adaptado de PINHEIRO *et al.*, 2017.

### 2.3.7 Reações de aplicação: síntese de um álcool alílico

A fim de demonstrar a versatilidade do método, algumas reações de aplicação foram executadas. Primeiramente, a azalactona **2g** foi adicionada à 4 equivalentes do reagente de Schwartz, e após 20 minutos o interessante álcool alílico **31** foi obtido com 86% de rendimento (Esquema 17).

Esquema 17: Redução da azalactona **2g** ao álcool alílico **31**

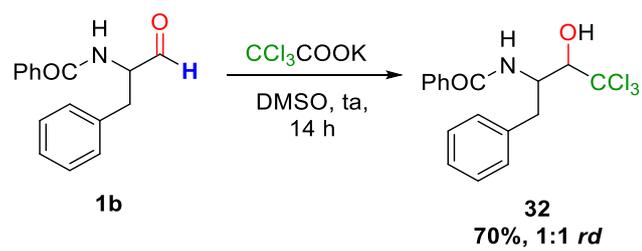


Fonte: Adaptado de PINHEIRO *et al.*, 2017.

### 2.3.8 Reações de aplicação: síntese de um triclorometil carbinol.

Em seguida, foi preparado um derivado triclorometil carbinólico, que é geralmente utilizado para preparar derivados de ácidos carboxílicos α-substituídos (PINHEIRO *et al.*, 2017). A reação de **1b** com o sal tricloroacetato de potássio em DMSO gerou o produto **32** com uma mistura de diastereoisômeros com rendimento de 70%.

Esquema 18: Síntese do triclorometil carbinol **32**



Fonte: Adaptado de PINHEIRO *et al.*, 2017.

## 2.4 Conclusões parciais

Uma rota para a preparação de  $\alpha$ -aminoaldeídos através da adição nucleofílica quimiosseletiva do reagente de Schwartz a diversas azalactonas foi desenvolvida.

Utilizando as condições reacionais otimizadas, diferentes  $\alpha$ -aminoaldeídos protegidos puderam ser obtidos com bons rendimentos e total controle da quimiosseletividade (62-92%).

Vale ressaltar que a estereoquímica Z das ligações duplas foram mantidas nos produtos.

Pela primeira vez, o reagente de Schwartz foi utilizado para reduzir seletivamente azalactonas a aldeídos. Foi demonstrada também a preparação de um álcool alílico pelo uso de excesso do reagente de Schwartz (50-66%).

Uma nova ligação C-C foi possível de ser formada na reação de adição do grupo triclorometil a aldeídos, gerando um produto com 70% de rendimento.

O conjunto de resultados desse trabalho está publicado no *Journal of Organic Chemistry*.

Além disso, um artigo de revisão, sobre recentes reações envolvendo o uso do reagente de Schwartz, foi elaborado e publicado no *European Journal of Organic Chemistry*.

### 3 SÍNTESE DE AZALACTONAS ATRAVÉS DE HIDROGENAÇÃO: ESCOPO E APLICAÇÕES

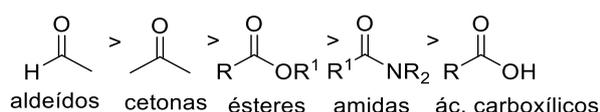
#### 3.1 Introdução

##### 3.1.1 Reações de redução seletiva

No capítulo anterior, a síntese de aminoaldeídos foi possível através da redução de azalactonas. A redução utilizada foi uma reação de hidrozirconação utilizando o reagente de Schwartz. Porém, existem outros tipos de reações de redução quimiosseletivas descritas na literatura.

Sabe-se que os agentes redutores são selecionados de acordo com a reatividade do grupo funcional que será reduzido. Quando nos referimos a carbonila podemos observar que sua reatividade decresce de acordo com a figura 19 abaixo, sendo que os aldeídos são as carbonilas mais reativas, enquanto os ácidos carboxílicos são os menos reativos (CLAYDEN *et al*, 2001).

Figura 19: Ordem de reatividade das carbonilas



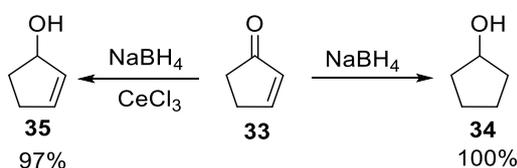
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Como os aldeídos e cetonas são mais reativos, é possível utilizar redutores mais fracos como o NaBH<sub>4</sub> para serem reduzidos a álcoois. Já para reduzir ésteres, amidas e ácidos carboxílicos é necessário agentes redutores mais fortes como o LiAlH<sub>4</sub>. Porém, se o intuito é reduzir seletivamente um éster a aldeído, a solução seria utilizar o DIBAL a temperaturas extremamente baixas. Para reduzir seletivamente um ácido carboxílico, o BH<sub>3</sub> pode ser uma opção interessante, pois esse ácido de Lewis forma um complexo com o orbital vazio da borana. Após essa complexação ocorre a transferência de hidrogênio. Essa reação é seletiva para ácidos carboxílicos e amidas, pois enquanto os borohidretos reagem melhor com carbonilas mais

eletrofílicas, as boranas complexam mais facilmente com o oxigênio que tem uma maior densidade eletrônica (CLAYDEN *et al.*,2001).

A redução seletiva de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados também pode ser realizada utilizando diferentes agentes redutores e até mesmo aditivos. Por exemplo, a cetona cíclica insaturada **33** ao se utilizar  $\text{NaBH}_4$ , produz 100% do álcool cíclico saturado **34**. Porém, para se obter apenas a redução da carbonila, é possível adicionar  $\text{CeCl}_3$  e obter o álcool alílico **35** com 97% de rendimento (Esquema 19) (CLAYDEN *et al.*, 2001).

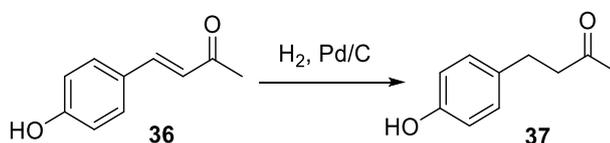
Esquema 19: Reações seletivas da cetona cíclica **33**



Fonte: Adaptado de CLAYDEN *et al.*,2001.

Porém, quando se almeja reduzir seletivamente a ligação dupla de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, é muito utilizado a hidrogenação catalítica, pois a ligação  $\text{C}=\text{C}$  é mais fraca do que a ligação  $\text{C}=\text{O}$ . Isso ocorre por exemplo na reação para obtenção do flavorizante de framboesa (Esquema 20) (CLAYDEN *et al.*,2001).

Esquema 20: Síntese do flavorizante de framboesa **37**

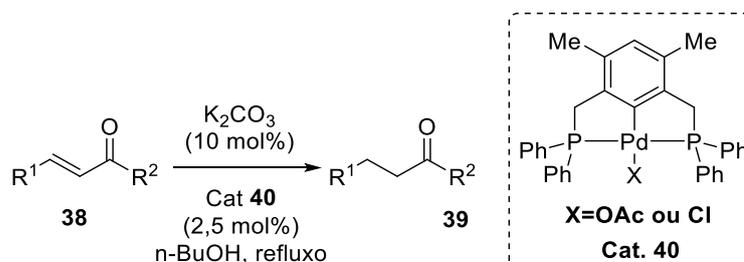


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Zhang e colaboradores, em 2013 também desenvolveram uma metodologia para a redução quimiosseletiva de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalisada por complexos de Pd, utilizando

álcool como fonte de hidrogênio (Esquema 21). 25 produtos puderam ser obtidos com rendimentos que variaram entre 68 e 98% (ZHANG *et al.*, 2013).

Esquema 21: Redução de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalisadas por complexos de Pd



Fonte: Adaptado de Zhang *et al.*, 2013.

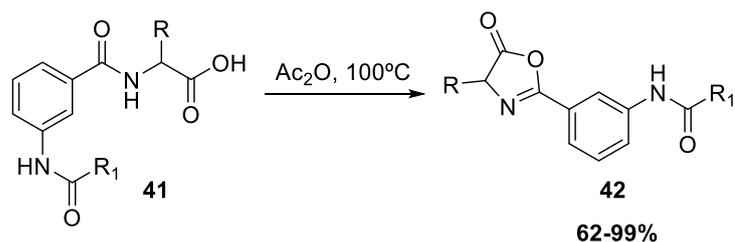
As azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, também contêm em sua estrutura uma carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada. Ao hidrogenar seletivamente a ligação dupla, seria possível obter azalactonas alifáticas saturadas. Ou seja, o sítio pró-nucleofílico das azalactonas seria construído possibilitando a obtenção de blocos construtores de diferentes aminoácidos extremamente funcionalizados.

### 3.1.2 Métodos de obtenção de azalactonas- Precedentes da literatura

Existem diversos procedimentos descritos na literatura para a obtenção de azalactonas. A maioria desses métodos utilizam agentes de ciclização para promover a ciclo desidratação dos ácidos *N*-acilamídicos. Por exemplo, Sunel e colaboradores, prepararam azalactonas a partir de *N*-(meta-acilaminobenzoil)-*L*-aminoácidos, utilizando anidrido acético, a  $100^\circ\text{C}$ , para proporcionar o fechamento do ciclo e obter as azalactonas com rendimentos que variaram entre 62 e 99% (Esquema 22) (SUNEL *et al.*, 2007).

Apesar de eficiente, a metodologia aponta alguns inconvenientes como, por exemplo a purificação, foi necessário fazer diversas extrações e lavagens com éter etílico e éter de petróleo; a secagem, foi preciso inserir o produto em estufa á vácuo por 8h e após todas essas etapas, ainda há a necessidade de recristalização (SUNEL *et al.*, 2007).

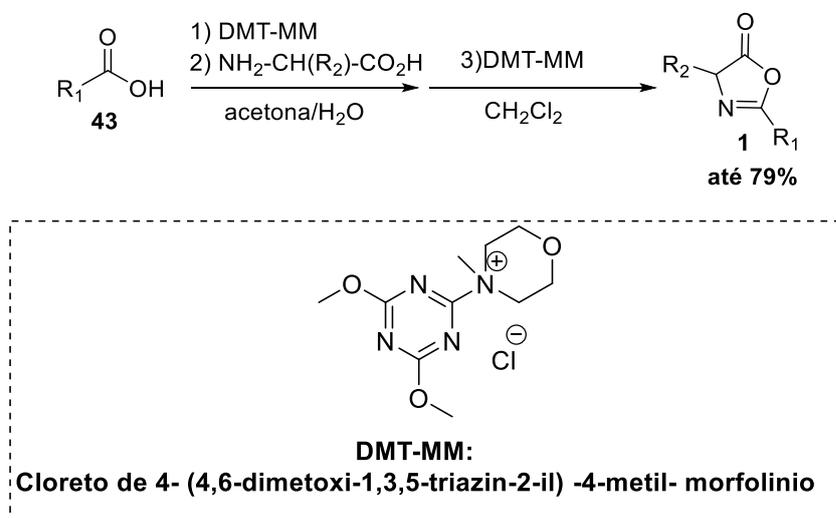
Esquema 22: Preparação de azalactonas utilizando anidrido acético



Fonte: Adaptado de SUNEL *et al.*, 2007.

Fujita e Kuhishima desenvolveram uma reação one-pot para a obtenção de azalactonas, a partir de ácidos carboxílicos, utilizando o cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (DMT-MM) como reagente de ciclização (Esquema 23). Foram obtidos produtos com bons rendimentos de até 79 % (FUJITA E KUSHIMA, 2012).

Esquema 23: Reação one-pot para obtenção de azalactonas com auxílio de DMT-MM

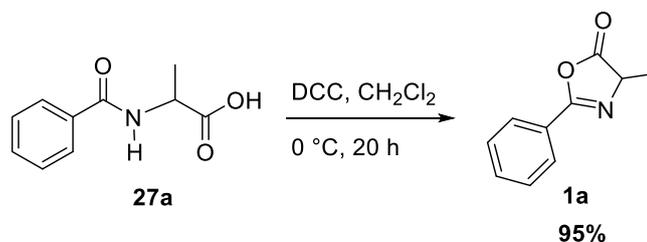


Fonte: Adaptado de FUJITA E KUNISHIMA, 2012.

Outro método amplamente utilizado para se obter azalactonas envolve o auxílio de carbodiimidas, que apesar de eficaz, apresenta algumas adversidades como a necessidade de coluna cromatográfica, formação de subprodutos (como a uréia,), um tempo reacional mais longo e o alto custo do reagente.

Weber *et al.*, por exemplo, apresentou uma metodologia, empregando o DCC como agente ativador de ácido carboxílico para promover a ciclização do *N*-acilaminoácido, utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente, por 20h. O produto foi obtido com um rendimento de 95%, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 24) (WEBER *et al.*, 2010).

Esquema 24: Preparação de azalactona mediada por DCC.



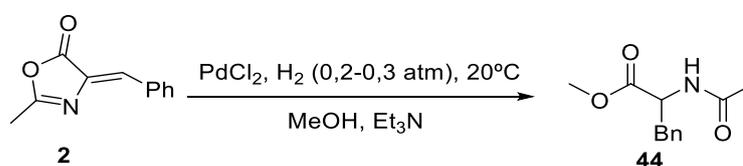
Fonte: Adaptado de WEBER *et al.*, 2010.

Esses procedimentos, apesar de eficientes, apresentam adversidades, como a necessidade de utilizar uma grande quantidade de agentes desidratantes, a formação de subprodutos, o alto custo dos reagentes, a utilização de métodos que não são ambientalmente favoráveis, além da limitação da funcionalização dos substratos. Um método simples, envolvendo a hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer seria uma alternativa a esses protocolos para a obtenção de azalactonas alifáticas.

### 3.1.3 Reação de hidrogenação de azalactonas de erlenmeyer: precedentes da literatura

Em 1979, Klabunovskii e colaboradores reportaram um método para a síntese de derivados de aminoácidos, através da hidrogenação de aril azalactonas, utilizando álcoois e aminas, sob condições básicas (Esquema 25) (KLABUNOVSKII *et al.*, 1979).

Esquema 25: Reação de hidrogenação e abertura da azalactona



Fonte: Adaptado de KLABUNOVSKII *et al.*, 1979.

Apesar da contribuição dos autores, o escopo de substratos e de nucleófilos foi bastante limitado e a formação de muitos subprodutos foi relatada. Além disso, o esqueleto azalactônico não foi isolado, o que de certo modo limita uma possível aplicação envolvendo o sítio pró-nucleofílico das azalactonas.

Diante do exposto, é de fundamental importância o desenvolvimento de metodologias para a obtenção de azalactonas, a fim de suprir as adversidades apresentadas anteriormente. O desenvolvimento mais elaborado da metodologia de hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer mostra-se extremamente eficaz para a síntese de azalactonas funcionalizadas.

## 3.2 Objetivos

### 3.2.1 Objetivos gerais

- Desenvolver a síntese de azalactonas por hidrogenação e aplicá-las em reações one-pot.

### 3.2.2 Objetivos específicos

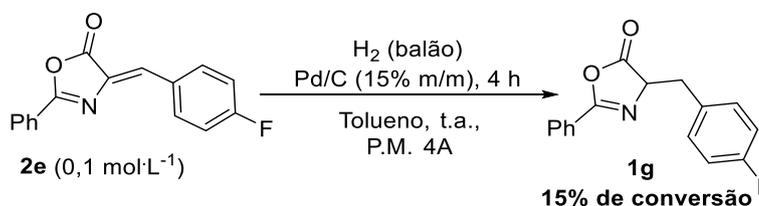
- Desenvolver uma metodologia para uma reação de redução seletiva de composto carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.
- Desenvolver a hidrogenação catalítica de azalactonas de Erlenmeyer.
- Aplicar a metodologia em uma reação one-pot, promovendo a abertura do anel.
- Aplicar a metodologia em uma reação one-pot, promovendo uma reação do tipo Mannich.
- Aplicar a metodologia em uma reação one-pot, promovendo uma reação do tipo Michael.

### 3.3 Resultados e discussões

#### 3.3.1 Hidrogenação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl: investigação inicial.

Iniciou-se a investigação pela reação de hidrogenação da azalactona de Erlenmeyer **2e**, na presença de tolueno como solvente, Pd/C (15% m/m) como catalisador, utilizando um balão de H<sub>2</sub>, a temperatura ambiente, por 4 h. O produto foi obtido com 15% de conversão (Esquema 26).

Esquema 26: Hidrogenação da azalactona de Erlenmeyer **2e**



Fonte: Elaborada pelo autor.

A fim de aumentar a conversão do produto em questão, seguimos nossa investigação alterando alguns parâmetros reacionais (Tabela 2). Inicialmente, diversos solventes foram testados, e a acetonitrila apresentou-se como o mais promissor. Em seguida, avaliamos a concentração de azalactona, e observamos que em concentrações mais altas, como 0,4 mol L<sup>-1</sup>, a reatividade diminuía, enquanto em concentrações mais baixas, como 0,1 mol L<sup>-1</sup>, resultavam em uma reatividade excelente. Utilizando temperatura ambiente e 25% m/m de Pd/C como catalisador foi obtida uma conversão quantitativa (entrada 9). Ao aumentar a temperatura para 60 °C, reduzir a quantidade de catalisador (Pd/C) para 5% m/m e aumentar o tempo reacional para 8 h, o produto foi obtido com 98% de conversão (entrada 14).

Tabela 2: Otimização da reação de hidrogenação

<b>Entrada</b>	<b>Pd/C(%m/m)</b>	<b>Solvente</b>	<b>Conc.(mol L<sup>-1</sup>)</b>	<b>Temp.(°C)</b>	<b>Tempo (h)</b>	<b>Conversão.<sup>[a]</sup>(%)</b>
<b>1</b>	15	tolueno	0,4	t.a.	4	15
<b>2</b>	15	tolueno	0,1	55	4	15
<b>3</b>	20	tolueno	0,1	t.a.	4	27
<b>4</b>	20	F- benzeno	0,1	t.a.	4	69
<b>5</b>	20	F- benzeno	0,4	t.a.	4	62
<b>6</b>	20	THF	0,1	t.a.	4	34
<b>7</b>	20	THF	0,2	t.a.	4	25
<b>8</b>	20	1,4- dioxano	0,4	t.a.	4	33
<b>9</b>	25	CH <sub>3</sub> CN	0,1	t.a.	4	99
<b>10</b>	20	CH <sub>3</sub> CN	0,1	t.a.	4	89
<b>11</b>	10	CH <sub>3</sub> CN	0,1	t.a.	8	40
<b>12</b>	5	CH <sub>3</sub> CN	0,1	t.a.	8	traços
<b>13</b>	3	CH <sub>3</sub> CN	0,1	60	8	92
<b>14</b>	5	CH <sub>3</sub> CN	0,1	60	8	98

[a]: Medido pela análise espectroscópica de RMN de <sup>1</sup>H do bruto da reação.

Dessa forma, duas condições eficazes foram desenvolvidas para a reação de hidrogenação. O método A consistiu no uso de uma menor quantidade de catalisador (5% m/m),

porém com o uso de uma temperatura elevada, de 60 °C e um maior tempo reacional, de 8h. Já o método B consistiu no uso de 25% m/m de Pd/C, porém à temperatura ambiente e por 4h.

### 3.3.2 Preparação dos materiais de partida.

A preparação das azalactonas de Erlenmeyer foi realizada segundo metodologia descrita no capítulo 1.

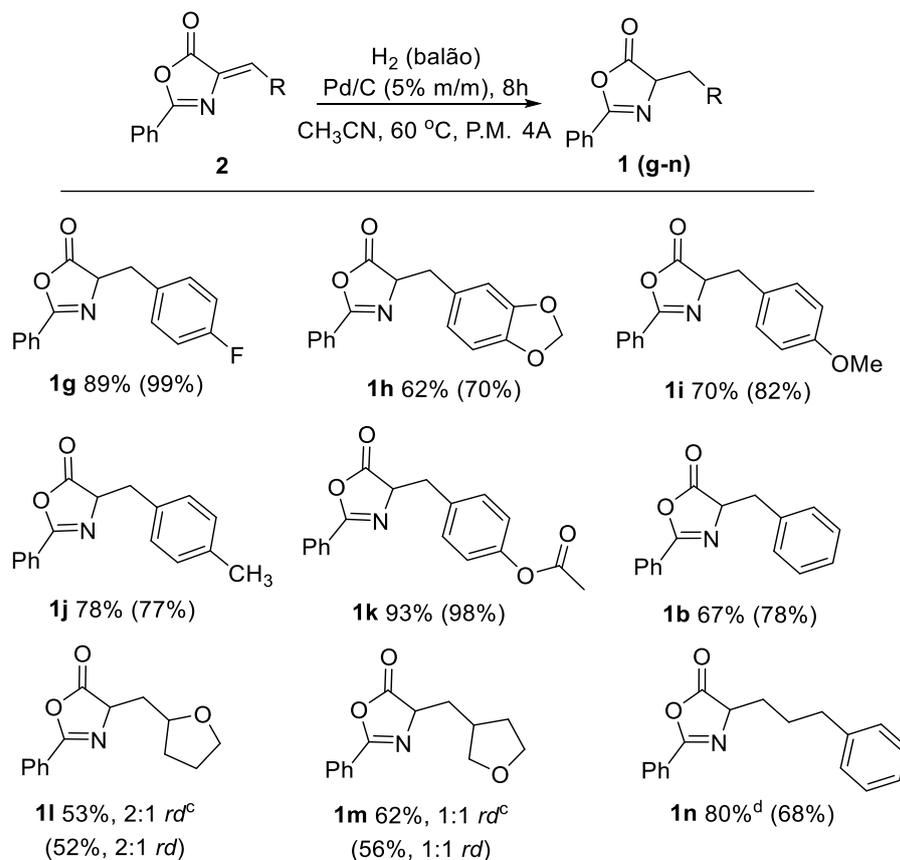
Com a reação otimizada em mãos, preparou-se diferentes azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, como demonstrado no tópico 2.3.1 do primeiro capítulo desse trabalho, com intuito de testá-las na metodologia.

### 3.3.3 Preparação e caracterização das azalactonas alifáticas

Após obter os materiais de partida, prosseguiu-se os estudos a fim de variar o escopo de substratos da reação de hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer. Vale ressaltar, que os dois métodos (método A e B) foram utilizados nesse momento, proporcionando diferentes rendimentos, como está demonstrado no esquema 27.

Diferentes substituintes nas azalactonas puderam ser tolerados. Grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, foram utilizados, proporcionando produtos com bons rendimentos. Derivados furânicos também puderam ser usados, porém observou-se a total hidrogenação dos heterociclos. Ao analisar essa reação mais detalhadamente, utilizando RMN de  $^1\text{H}$  em tempo real, foi possível observar que a hidrogenação da olefina ocorre simultaneamente a anel furânico. Infelizmente esses produtos foram obtidos com baixa diastereosseletividade (**1l** e **1m**). Sistemas com duas duplas conjugadas, como o derivado cinâmico, também foram completamente hidrogenados, gerando a azalactona correspondente **1m** com bom rendimento (80%). Neste caso não observamos reações parciais.

Esquema 27: Escopo de substratos da reação de hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup>As reações ocorreram utilizando **2**, Pd/C (5% m/m) em  $CH_3CN$ , a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , por 8h. <sup>b</sup>Entre parênteses, apresentamos os rendimentos relativos a metodologia B: uso de temperatura ambiente,  $CH_3CN$ , Pd/C (25% m/m) por 4h. <sup>c</sup>Medidas pela análise de RMN de  $^1H$  do bruto da reação. <sup>d</sup>Tempo reacional: 11h.

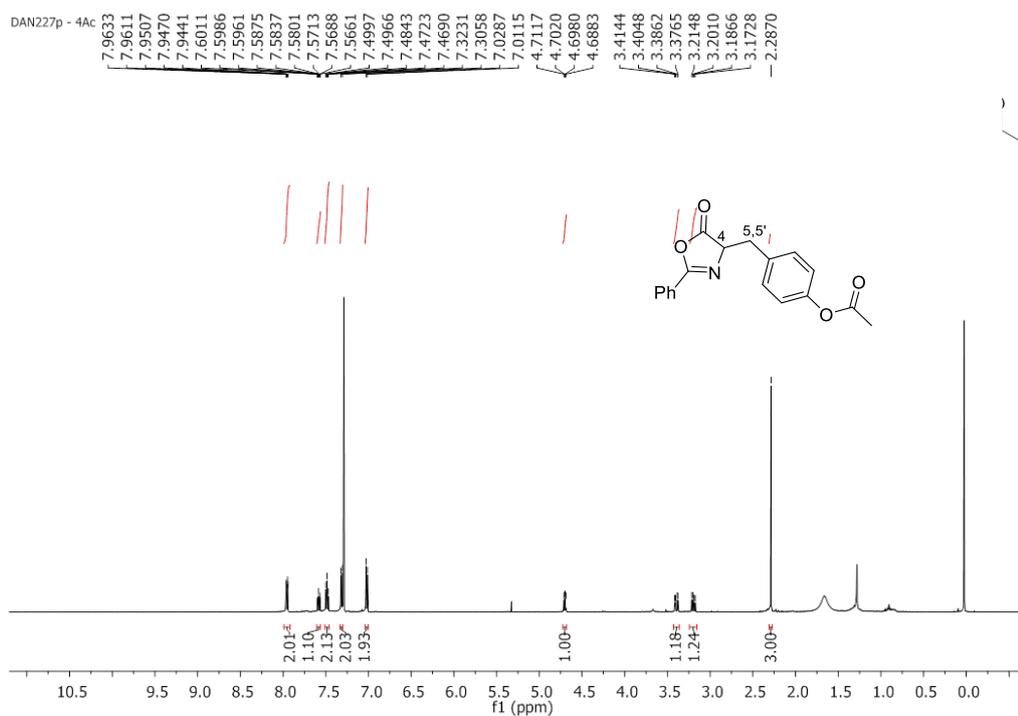
Como limitação do método, pode-se destacar que a hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer com diferentes haletos no anel aromático, como -Br e -Cl em diferentes posições, não ocorreram talvez pela dificuldade em solubilizar as mesmas nos solventes testados, assim como também não foi possível hidrogenar azalactonas que continham grupos  $-NO_2$  no anel aromático.

Todos os produtos foram isolados e caracterizados através de RMN de  $^1H$ , de RMN de  $^{13}C$ , IV e os inéditos, por EMAR. Devido à semelhança estrutural entre os compostos, será discutida apenas a caracterização para um derivado. A título de exemplificação, será discutida

a caracterização da azalactona **1k**. Na caracterização será adotada uma numeração que facilitará a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

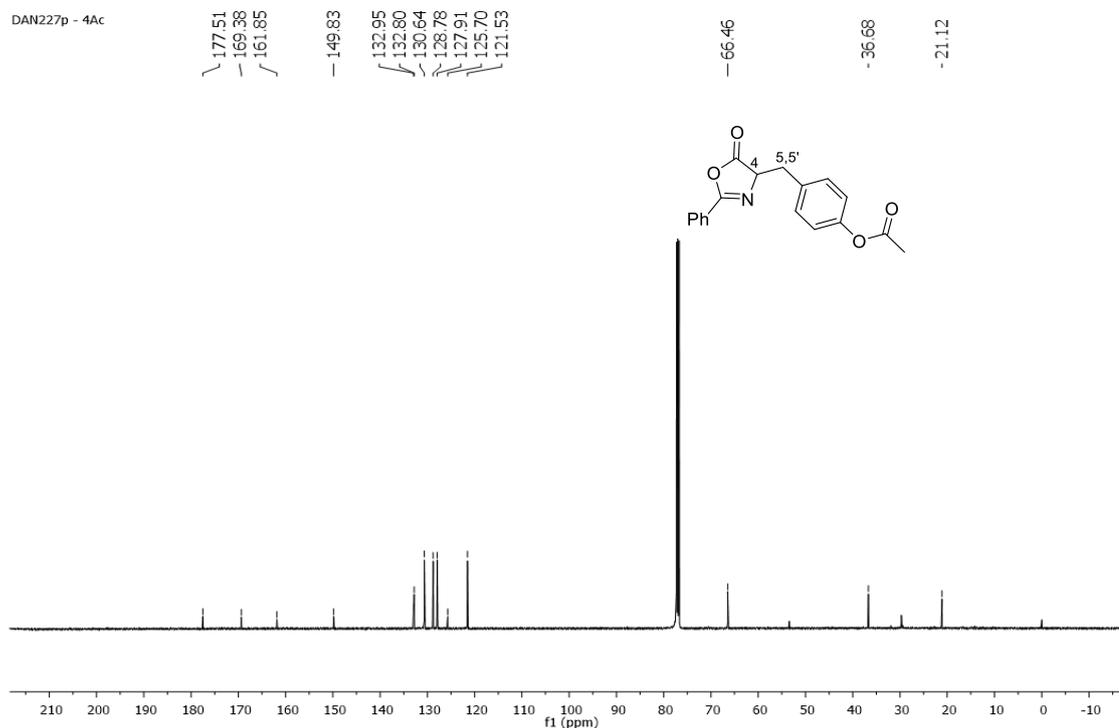
Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 20), além das demais absorções, pôde-se observar o desaparecimento do sinal de absorção do hidrogênio da olefina; observar um duplo duplete em 4,69 ppm (dd, 1 H,  $J = 6,9$  Hz,  $J = 4,9$  Hz), referente ao hidrogênio  $\text{H}_4$  e dois duplo duplete em 3,39 ppm (dd, 1 H,  $J = 14,1$  Hz,  $J = 4,9$  Hz), e 3,19 ppm (dd, 1 H,  $J = 14,1$  Hz,  $J = 6,9$  Hz) referentes aos hidrogênios benzílicos 5 e 5'.

Figura 20: RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1k**



Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 21), além das demais absorções, observou-se o aparecimento de um sinal de absorção em 66,5 ppm referente ao carbono  $\text{C}_4$  e um sinal de absorção em 36,7 ppm referente ao carbono benzílico 5.

Figura 21: RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1k**



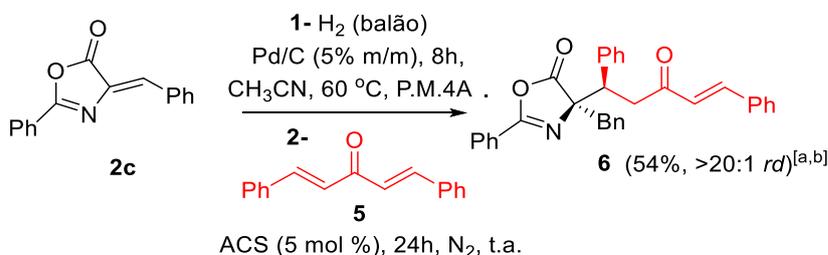
Para demonstrar aplicações da metodologia desenvolvida neste trabalho, combinou-se a hidrogenação com processos organocatalíticos. Todas as reações demonstradas a seguir ocorreram em duas etapas, porém em um sistema one-pot.

### 3.3.4 Reação do tipo Michael em um sistema one-pot

A primeira reação testada para este sistema, foi a reação do tipo Michael. Após a hidrogenação do composto **2c** (utilizando as metodologias apresentadas anteriormente), foram adicionadas ao mesmo frasco, o (+/-) ácido canforsulfônico (ACS, 5 mol%) e a dibenzilideno acetona (dba) **7**. Após 24h, o aduto de Michael **6** foi obtido e purificado por coluna cromatográfica (Esquema 28). O produto foi obtido com bons rendimentos (54% para o método A e 53% para o método B) e com total controle da régio- e estereosseletividade (foi observado apenas produto de adição 1,4 e r.d. >20:1). A estereoquímica relativa do produto foi atribuída

por comparação dos dados obtidos pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  descrito na literatura (Tabela 3) (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

Esquema 28: Reação do tipo Michael em um sistema one-pot.



<sup>a</sup>Medido pela análise espectroscópica do RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional. <sup>b</sup> A estereoquímica relativa foi assinalada por comparação de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

Fonte: Adaptado de PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016.

Tabela 3: Comparação entre os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6 obtidos experimentalmente e os dados obtidos na literatura

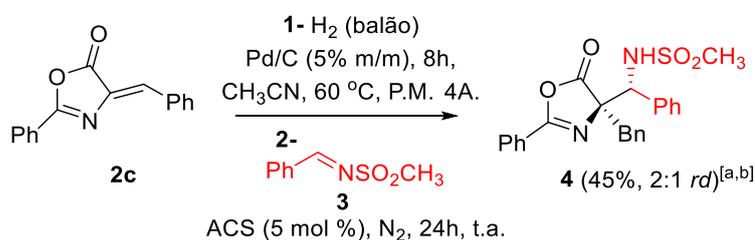
RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ ppm) de 6	Composto da literatura
176,0	176,1
161,7	161,7
135,6	135,6
133,5	133,5
133,0	133,0
130,3	130,3
129,1	129,2
128,8	128,9
128,7	128,7
128,2	128,2
127,8	127,8
127,7	127,7
127,3	127,3
124,9	124,9

78,8	78,8
61,6	61,7
42,0	42,0
41,7	41,7

### 3.3.5 Reação do tipo Mannich em um sistema one-pot

Em seguida, testamos o sistema one-pot para reações do tipo Mannich, com intuito de avaliar a metodologia para reações de adição do tipo 1,2. Após a hidrogenação do composto **2c** (utilizando a metodologia A), adicionamos ao mesmo frasco o (+/-) ácido canforsulfônico (ACS, 5 mol%) e a imina **3** (Esquema 29). Após 24h, o aduto de Mannich foi obtido com razão diastereoisomérica de 2:1. Após purificação por coluna cromatográfica obtivemos o produto **4** com rendimento de 45% para o diastereoisômero majoritário e 22% para o produto minoritário. A estereoquímica relativa do produto majoritário foi obtida pela comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  descritos na literatura (Tabela 4) (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

Esquema 29: Reação do tipo Mannich em um sistema one-pot



<sup>a</sup>Medida pela análise espectroscópica do RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional. <sup>b</sup>A estereoquímica relativa foi assinalada por comparação de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

Fonte: Adaptado de PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016.

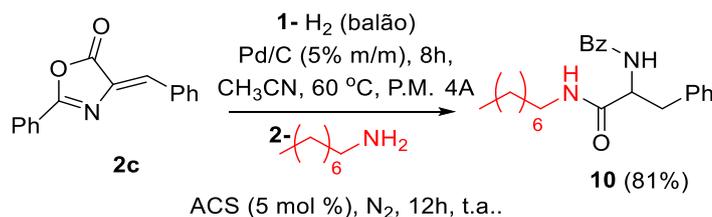
Tabela 4: Comparação entre os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4** obtidos experimentalmente e os dados obtidos na literatura

<b>RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\delta</math> ppm) de <b>4</b></b>	<b>Composto da literatura</b>
197,4	197,3
178,0	177,8
160,7	160,6
143,2	143,0
138,5	138,4
134,5	134,4
134,3	134,1
132,6	132,5
130,6	130,6
130,4	130,3
129,4	129,3
129,1	128,9
128,7	128,6
128,5	128,3
128,4	128,2
128,2	128,1
127,8	127,7
127,7	127,6
127,3	127,2
126,1	126,0
125,8	125,7
78,5	78,4
47,1	47,1
42,1	42,1
42,0	42,0

### 3.3.6 Reação de abertura da azalactona em um sistema one-pot

Com objetivo de generalizar o método, prosseguimos nossos experimentos com o uso do sistema one-pot, para abrir a azalactona com uma amina de cadeia longa. Assim como nos exemplos anteriores, após a hidrogenação do produto **2c** (utilizando as condições A e B), adicionamos ao mesmo frasco, o (+/-) ácido canforsulfônico (ACS, 5 mol%) e a octilamina (Esquema 30). Após 24h, o produto de abertura **10** foi obtido e submetido a coluna cromatográfica, proporcionando 81% de rendimento com método A e 76% com o método B (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016). Os dados obtidos por RMN de  $^{13}\text{C}$  foram comparados com o da literatura (Tabela 5).

Esquema 30: Reação de abertura de azalactona pela octilamina em um sistema one-pot.



Fonte: Adaptado de PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016.

Tabela 5: Comparação entre os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10** obtidos experimentalmente e os dados obtidos na literatura

RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ ppm) de <b>10</b>	Composto da literatura
170,8	171,3
167,2	167,4
136,9	137,1
133,9	133,9
131,9	131,7
129,5	129,5
128,8	128,5
128,7	127,4

---

127,2	126,8
55,3	55,2
39,7	39,7
39,0	39,0
31,9	31,9
29,8	29,8
29,4	29,4
29,3	29,3
26,9	27,0
22,7	22,8
14,2	14,2

---

Dessa forma, foi possível apresentar, além de uma forma alternativa de obtenção de azalactonas funcionalizadas, uma nova metodologia que utiliza economia de etapas, em um sistema one-pot, para se obter produtos de extrema complexidade molecular, com geração de até dois centros estereogênicos consecutivos, sendo um deles não hidrogenado, como nos adutos de Michael e Mannich.

### 3.4 Conclusões parciais

Neste capítulo foram apresentados duas condições simples e eficientes para hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer, utilizando Pd/C como catalisador.

Não houve a necessidade do uso de carbodiimidas, como é extensamente relatado na literatura.

Foi possível o uso de substratos com grupos doadores e retiradores de elétrons, obtendo-se produtos com altos rendimentos (entre 62-99%). Derivados furânicos e cinâmicos também puderam ser utilizados, proporcionando produtos com total hidrogenação dos heterociclos e das duplas conjugadas, com bons rendimentos, porém, com baixa diastereosseletividades (no caso dos furanos).

Pôde ser demonstrado o uso da hidrogenação combinada com uma abordagem organocatalítica, em um sistema one-pot, de duas etapas. Com esse sistema, foi possível abrir a azalactona com octilamina, com excelente rendimento. O sistema one-pot também pode ser generalizado, com a exploração do sítio pró-nucleofílico da azalactona em reações estereosseletivas, do tipo Michael e do tipo Mannich, levando a produtos com bons rendimentos e com diastereosseletividades de baixas a elevadas.

O conjunto desses resultados está publicado no jornal indexado da Wiley chamado *ChemistrySelect*.

## 4 DIMERIZAÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE AZALACTONAS CATALISADAS POR UMA BASE DE BRØNSTED

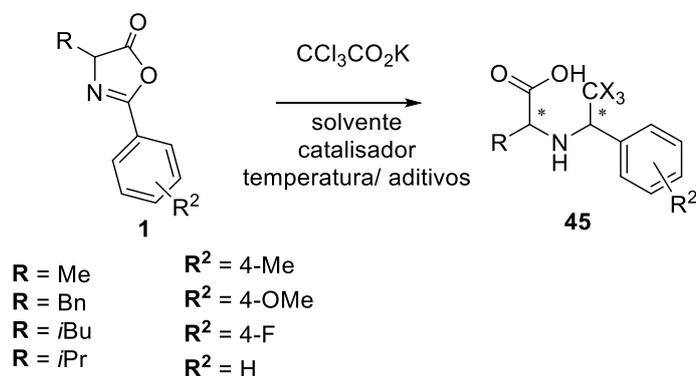
### 4.1 Introdução

#### 4.1.1 Triclorometilação de azalactonas

Os compostos triclorometilados possuem aplicações em diferentes áreas, como bioquímica, agroquímica e produtos naturais, além de serem compostos altamente versáteis em síntese orgânica (MENEZES *et al.*, 2010). Eles estão presentes em compostos bioativos como o Salubrinol, que apresenta atividade contra doença de Alzheimer e doenças virais (ÁVILA *et al.*, 2016).

A busca por condições que promovam as reações de adição 1,2 de grupos triclorometilados é de grande importância, assim como também a aplicação das metodologias em sistemas mais complexos, como, por exemplo, em azalactonas. Assim, nesse projeto, pretendia-se, inicialmente, desenvolver uma metodologia de triclorometilação seletiva de azalactonas (Esquema 31).

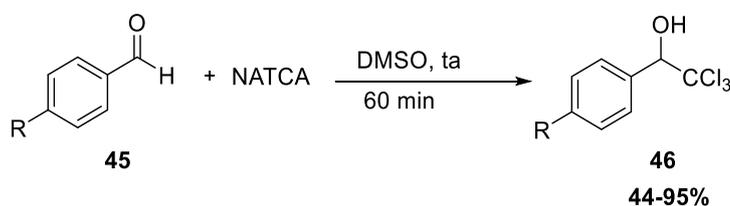
Esquema 31: Proposta de triclorometilação de azalactonas



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Esse método envolveria o uso de sais contendo tricloroacetato, pois estes, frente a solventes como DMSO e DMF, sofre descarboxilação, liberando o ânion  ${}^{-}\text{CCl}_3$ . Assim como Corey, Lindhardt e colaboradores reportaram um trabalho que envolvia a triclorometilação de aldeídos utilizando um método parecido (ÁVILA *et al.*, 2016) (Esquema 32). Eles utilizaram o DMSO como solvente para a descarboxilação do sal tricloroacetato de sódio (NaTCA). Diversos produtos com substituintes retiradores e doadores de elétrons puderam ser obtidos com rendimentos que variaram entre 44 e 95%. A metodologia pode ser ainda utilizada em fluxo contínuo.

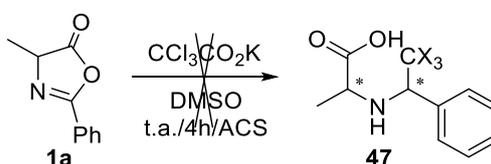
Esquema 32: Triclorometilação de aldeídos.



Fonte: Adaptado de LINDHARDT & JENSEN, 2014

Começaram-se as investigações utilizando a azalactona **1a**, DMSO como solvente, ACS (ácido canforsulfônico) como catalisador, e com a adição do sal tricloroacetato de potássio (KTCA), sob atmosfera inerte de  $\text{N}_2$  (Esquema 33).

Esquema 33: Tentativas de triclorometilação de azalactonas

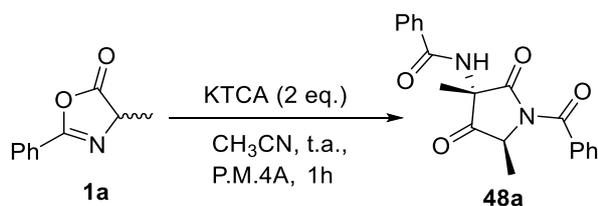


Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A reação foi monitorada por CCD, e após 4h de reação foi observada o total consumo do material de partida. O bruto de reação foi levado para análise por RMN e foi observado uma mistura complexa de produtos.

Diferentes solventes foram testados na metodologia, a fim de obter uma maior seletividade e redução na formação de subprodutos. Ao utilizar acetonitrila, observou-se a formação de um produto majoritário. Após purificação por coluna cromatográfica, caracterizou-se o produto por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (tópico 4.4.3, figura 23 e 24) e por experimentos de correlação HSQC e HMBC. Foi observado que não se tratava do produto almejado. Após uma análise criteriosa, concluiu-se que havia ocorrido a dimerização da azalactona (Esquema 34). Neste momento, diante da estrutura interessante que foi formada de forma majoritária, iniciou-se uma busca por precedentes da literatura.

Esquema 34: Dimerização de azalactonas.

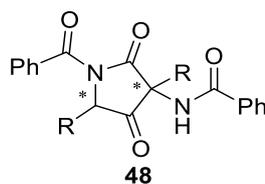


Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

#### 4.1.2 Dimerização de azalactonas: precedentes da literatura.

As azalactonas são conhecidas como um reagente nucleofílico carbônico, capaz de introduzir um estereocentro, na posição  $\alpha$  de aminoácidos (QIAO *et al.*, 2014). Para a formação do enolato azalactônico é necessária a adição de uma base. Porém, em alguns casos, o enolato pode se adicionar a outra azalactona, formando um heterociclo, com dois centros estereogênicos, sendo um deles quaternário, comumente chamado de dímero (Figura 22).

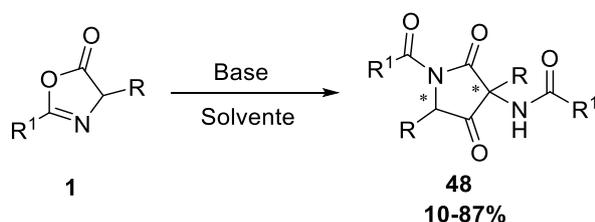
Figura 22: Estrutura do dímero azalactônico



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Kobayashi e colaboradores evidenciaram a formação desses dímeros azalactônicos utilizando bases fortes, temperaturas elevadas, longos tempos reacionais, com rendimentos que variaram entre moderados e bons (Esquema 35). Porém, a estereoquímica relativa e a proporção dos dímeros não foram elucidadas pelos autores (KOBAYASHI *et al.*, 1986).

Esquema 35: Dimerização de azalactonas



Fonte: Adaptada de KOBAYASHI *et al.*, 1986.

Outro exemplo de dimerização foi descrito por Ewenson e colaboradores, em 1988, como subprodutos na síntese de pseudodipeptídeos a partir de azalactonas (EWENSON *et al.*, 1988).

Em 1997, Mazurkiewicz *et al.* desenvolveram um estudo cinético da dimerização de azalactonas catalisadas por bases. Foi estabelecido que a taxa de dimerização depende fortemente da base utilizada, assim como também depende do substituinte na posição C-2. A sequência de reatividade das bases observadas foi: DBU >> Et<sub>3</sub>N > (i-Pr)<sub>2</sub>EtN. Os esqueletos azalactônicos contendo grupos retiradores de elétrons apresentaram as velocidades mais altas de reação (MAZURKIEWICZ *et al.*, 1997).

Diante do exposto, metodologias mais eficientes, estereosseletivas, tornam-se desafiantes para a síntese desses heterociclos, que são importantes precursores para síntese de produtos naturais. Além disso, informações sobre os diastereoisômeros bem como a elucidação da estereoquímica torna-se de extrema relevância, uma vez que não estão descritas na literatura.

Incentivados pelo desafio e pelos resultados preliminares obtidos, voltou-se para o desenvolvimento da metodologia de dimerização diastereosseletiva de azalactonas, e para elucidação da estereoquímica dos produtos majoritários obtidos pela reação. Como é possível observar no esquema da metodologia da reação de dimerização, descrita no tópico 4.3.1, é utilizado apenas acetonitrila e o sal tricloroacetato de potássio para a geração do dímero, ou seja, nenhuma espécie básica suficiente para a formação do enolato que proporcionará a dimerização, é utilizada. Dessa forma, a especulação do mecanismo torna-se fundamental.

## 4.2 Objetivos

### 4.2.1 Objetivos gerais

- Desenvolvimento de uma metodologia diastereosseletiva para reação de dimerização de azalactonas.

### 4.2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver uma metodologia para dimerização diastereosseletiva de azalactonas
- Inferir a estereoquímica do produto majoritário
- Elucidar o mecanismo da reação por monitoramento de RMN de  $^1\text{H}$ .
- Estudar a cinética da reação
- Aplicação do método na síntese de um análogo de um produto natural.

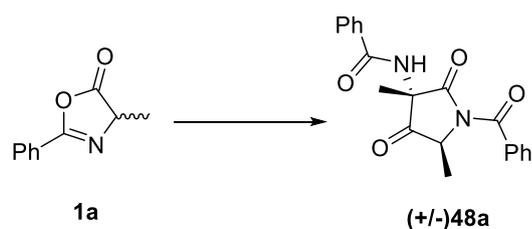
## 4.3 Resultados e Discussões

### 4.3.1 Otimização da reação de dimerização diastereosseletiva de azalactonas

Após a elucidação da estrutura do produto de dimerização, seguiu-se com a otimização da reação em busca de condições mais brandas e seletivas.

Como constatado anteriormente, a acetonitrila foi o solvente mais promissor para a reação, proporcionando o produto com excelente conversão e moderada diastereosseletividade (Tabela 6).

Tabela 6: Diferentes condições reacionais para a dimerização de azalactonas



<b>Entrada</b>	<b>Sal/Base</b>	<b>Equiv.</b>	<b>Solvente</b>	<b>Temp.(°C)</b>	<b>Conv.<sup>[a]</sup> (%)</b>	<b>rd<sup>[a]</sup></b>
<b>1</b>	KTCA <sup>[b]</sup>	2	DMSO	t.a.	Mistura de produtos	-
<b>2</b>	KTCA	1	DMSO	t.a.	Mistura de produtos	-
<b>3</b>	KTCA	2	DMF	t.a.	Mistura de produtos	-
<b>4</b>	KTCA	2	DMF	0	-	-
<b>5</b>	KTCA	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	-	-
<b>6</b>	KTCA	2	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	95	2:1
<b>7</b>	KTCA	1	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	95	2:1
<b>8</b>	KTCA	0,7	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	95	3:1
<b>9</b>	KTCA	0,3	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	94	4:1
<b>10</b>	KTCA	0,3	CH <sub>3</sub> CN	0	-	-
<b>11</b>	KTCA	0,2	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	82	4:1
<b>12</b>	NaTCA <sup>[c]</sup>	0,2	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	94	6:1
<b>13</b>	NaTCA	0,3	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	98	6:1
<b>14</b>	NaTCA	0,3	CH <sub>3</sub> CN	0	-	-
<b>15</b>	LiTCA <sup>[d]</sup>	0,3	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	88	3:1
<b>16</b>	KTFA <sup>[e]</sup>	0,3	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	-	-
<b>17</b>	NaTFA <sup>[f]</sup>	0,3	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	-	-
<b>18</b>	NaHCO <sub>3</sub>	0,3	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	-	-
<b>19</b>	Et <sub>3</sub> N	0,3	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	34	1:1
<b>20</b>	NaOH	0,3	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	10	1:1
<b>21</b>	NaOH	0,5	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	98	2:1

[a] Medida por análise espectroscópica de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional [b] tricloroacetato de sódio [c] tricloroacetato de potássio [d] tricloroacetato de lítio [e] trifluoroacetato de potássio [f] trifluoroacetato de sódio

Diferentes sais, incluindo os derivados de flúor e cloro, foram testados, porém apenas os derivados de cloro apresentaram reatividade, sendo que o NaTCA apresentou o melhor resultado, levando ao produto com excelentes conversões (94 e 98%) e diastereosseletividade moderada (6:1 *rd*), a temperatura ambiente. Alterou-se também a quantidade de sal, e observou-se que ao aumentá-la, a diastereosseletividade da reação era reduzida, porém quando era reduzida a quantidade de sal, a razão diastereoisomérica era elevada. Propõe-se então, que 0,3 equiv. de sal seria a quantidade mais adequada para a metodologia.

A reação também foi testada com diferentes bases, como as utilizadas na literatura, ( $\text{Et}_3\text{N}$  e  $\text{NaOH}$ ), porém os resultados foram inferiores.

Assim, foi estabelecido que, dentre as condições testadas, o uso de 0,3 equiv. de NaTCA, em acetonitrila como solvente, a temperatura ambiente, proporciona o melhor resultado, com 98% de conversão e 6:1 *rd*.

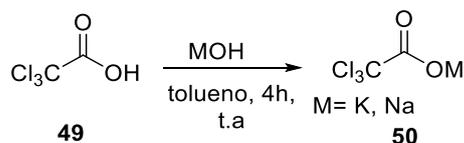
Após estabelecer a condição reacional padrão, diferentes azalactonas foram sintetizadas, no intuito de avaliarmos o escopo de substratos da metodologia.

#### 4.3.2 Preparação dos materiais de partida.

A preparação dos derivados azalactônicos foi realizada segundo metodologia descrita no capítulo 1 e capítulo 2.

A preparação dos sais tricloroacetato de sódio e potássio, foi realizada pela reação entre o ácido tricloroacético e hidróxidos de sódio ou potássio (como limitante), em tolueno, por 4h (Esquema 36).

Esquema 36: Obtenção do sal tricloroacetato de sódio e potássio



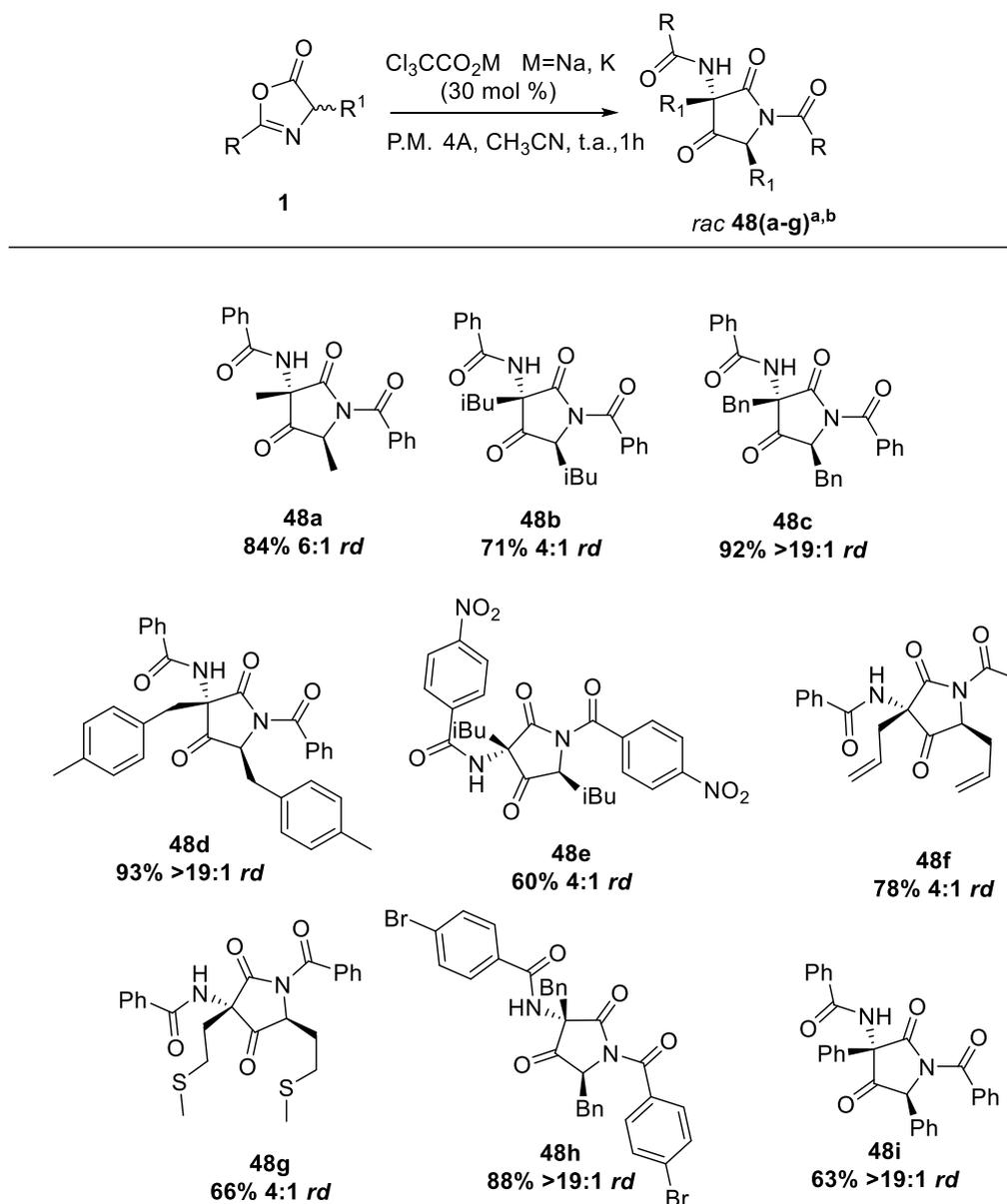
Fonte: Elaborada pelo próprio autor

A obtenção do sal pode ser confirmada de forma qualitativa pela análise do espectro na região do infravermelho, onde se observou o deslocamento da banda de absorção anteriormente em  $1725\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento  $\text{C}=\text{O}$  característico de ácido carboxílico, para  $1695\text{ cm}^{-1}$ , banda de absorção característica do grupo carboxilato.

#### 4.3.3 Escopo da reação de dimerização

Com as condições reacionais otimizadas e os materiais de partida devidamente preparados, seguiu-se as investigações variando o escopo de substratos (Esquema 37). Os resultados obtidos revelaram que a reação de dimerização tolera diferentes substituintes em **R** e **R**<sup>1</sup> das azalactonas. Por exemplo, a presença de um grupo retirador de elétron em **R**, como o  $-\text{NO}_2$ , proporciona o produto **48e**, com rendimento de 60% e *rd* de 4:1 e quando se utilizou um haleto como  $-\text{Br}$ , proporcionou o produto **48h** com 88% de rendimento e *rd* > 19:1. Quando **R**<sup>1</sup> apresenta um grupo benzílico, com substituinte doador de elétron no anel como  $-\text{CH}_3$ , ou na ausência de substituintes, como nos produtos **48d** e **48c**, estes são formados com excelentes rendimentos, de 92 e 93%, e diastereosseletividades >19:1. Azalactonas contendo o grupo tioéter e substituinte alílico, também puderam gerar os produtos **48f** e **48g** com bons rendimentos e *rd*.

Esquema 37: Escopo de substratos da reação de dimerização diastereosseletiva de azalactonas



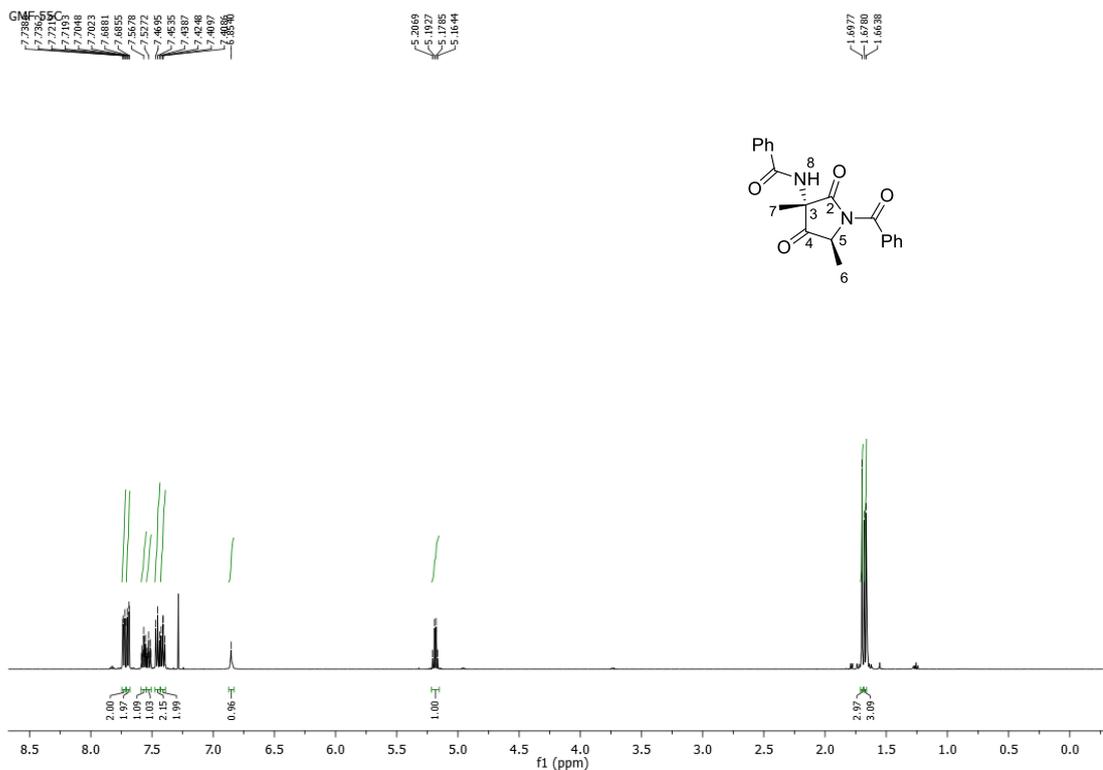
[a] Reações ocorreram utilizando 0,4 mmol de **1** [b] Determinado por análise espectroscópica do RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional.

Fonte: Elaborado de próprio autor.

Todos os produtos foram purificados, por recristalização ou coluna cromatográfica, e caracterizados através de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , e no infravermelho (IV) e por EMAR, quando inéditos. Devido a semelhança estrutural entre os dímeros, discutiremos apenas a caracterização do produto **48a**. Na caracterização foi adotada uma numeração para facilitar a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

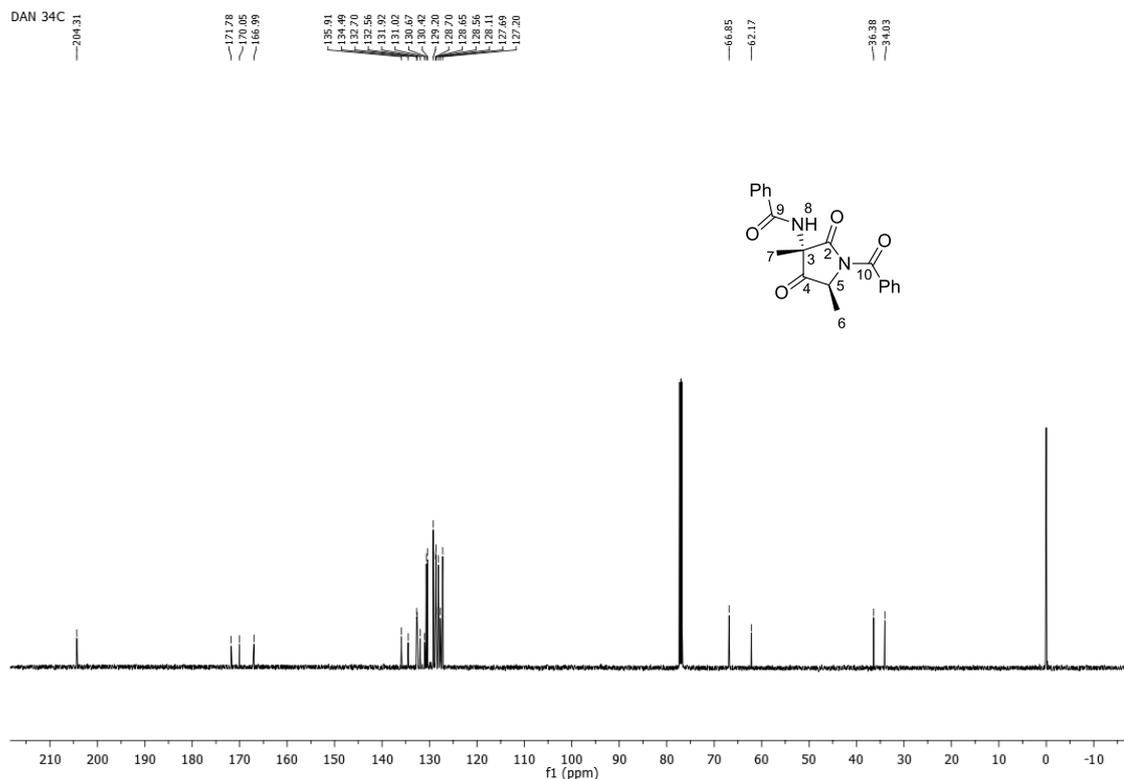
Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 23), podemos observar o aparecimento de sinais de absorção na região aromática entre 7,74 e 7,39 ppm; o aparecimento de um simpleto em 6,85 ppm, referente ao hidrogênio da amida,  $\text{H}_8$ ; um quarteto centralizado em 5,18 ppm (1 H,  $J = 7$  Hz), referente ao hidrogênio  $\alpha$  carbonila,  $\text{H}_5$ ; um simpleto em 1,70 ppm, referente aos hidrogênios metílicos,  $\text{H}_7$ ; e um duplete centralizado em 1,67 ppm (1 H,  $J = 7$  Hz) referente aos hidrogênios metílicos de  $\text{H}_6$ .

Figura 23: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **48a**



Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 24), além das demais absorções, observou-se um sinal de absorção em 204,3 ppm, referente ao carbono da carbonila de cetona,  $\text{C}_4$ ; em 171,8 ppm, referente ao carbono da carbonila de amidas,  $\text{C}_9$ ; em 170,0 e 167,0 ppm, referente aos carbonos carbonílicos da imida,  $\text{C}_2$  e  $\text{C}_{10}$ ; o aparecimento de sinais de absorção na região alifática, em 66,8 ppm, referente ao carbono não hidrogenado  $\text{C}_3$ ; em 62,2 ppm, referente ao carbono  $\text{C}_5$ ; em 19,6 e 16,9 ppm referentes aos carbonos metílicos  $\text{C}_6$  e  $\text{C}_7$ , respectivamente.

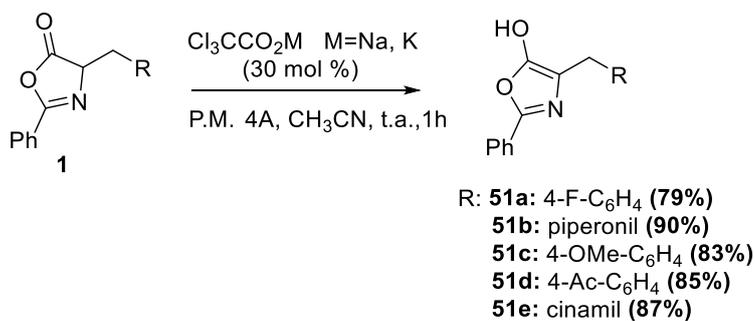
Figura 24: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **48a**



#### 4.3.4 Limitações da metodologia: Enolização de azalactonas

As azalactonas hidrogenadas obtidas no capítulo 2 foram submetidas à reação de dimerização, porém, apenas a azalactona **1j** apresentou um resultado satisfatório. As demais azalactonas formaram enóis (Esquema 38) e não conduziram ao produto de dimerização.

Esquema 38: Enolização de azalactonas



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A formação dos enols pode ser elucidados pela análise dos espectros do RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT e analogia a compostos da literatura (FENG *et al.*, 2011). A título de exemplificação, foi demonstrado abaixo o espectro do enol **51d**.

Podemos observar no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 25) o aparecimento de um simpleto em 8,97 ppm referente ao H do enol e o desaparecimento dos sinais referente ao hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 26) é possível observar apenas dois sinais referentes a alifáticos, referentes aos carbonos metílicos e metilênicos. No DEPT 135 (Figura 27) podemos observar a presença de um grupo  $\text{CH}_2$  e um grupo  $\text{CH}_3$ .

Figura 25: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **51d**

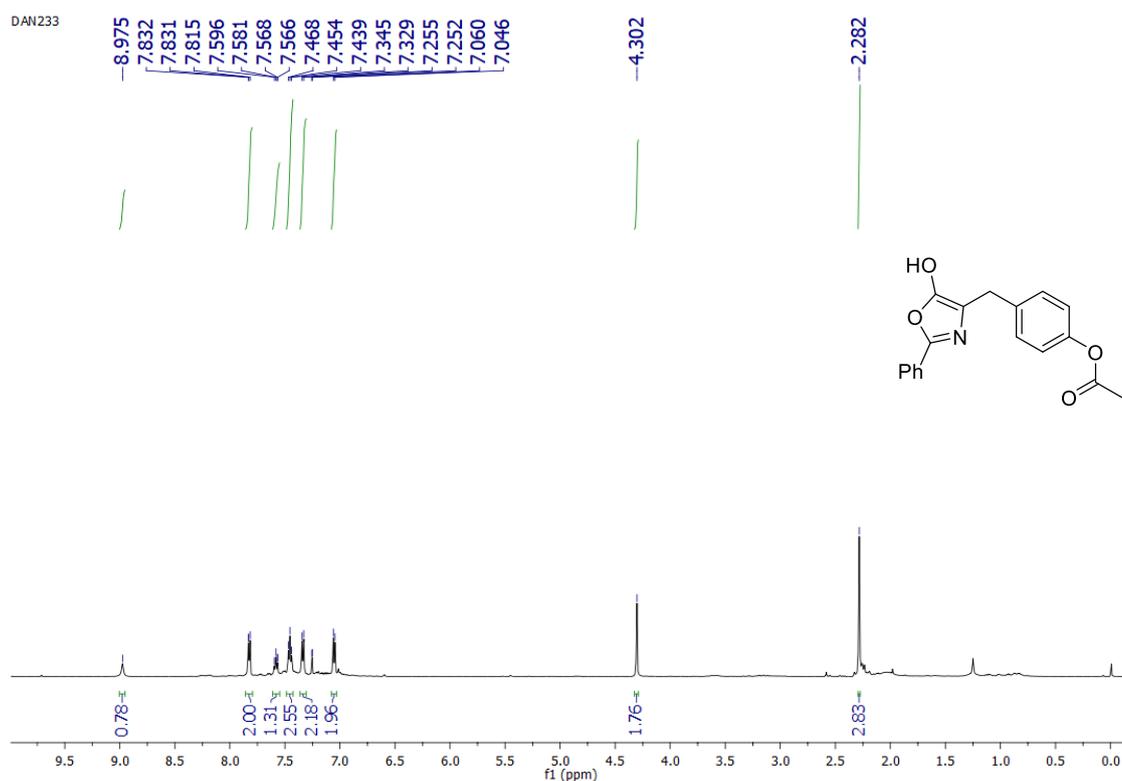


Figura 26: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **51d**

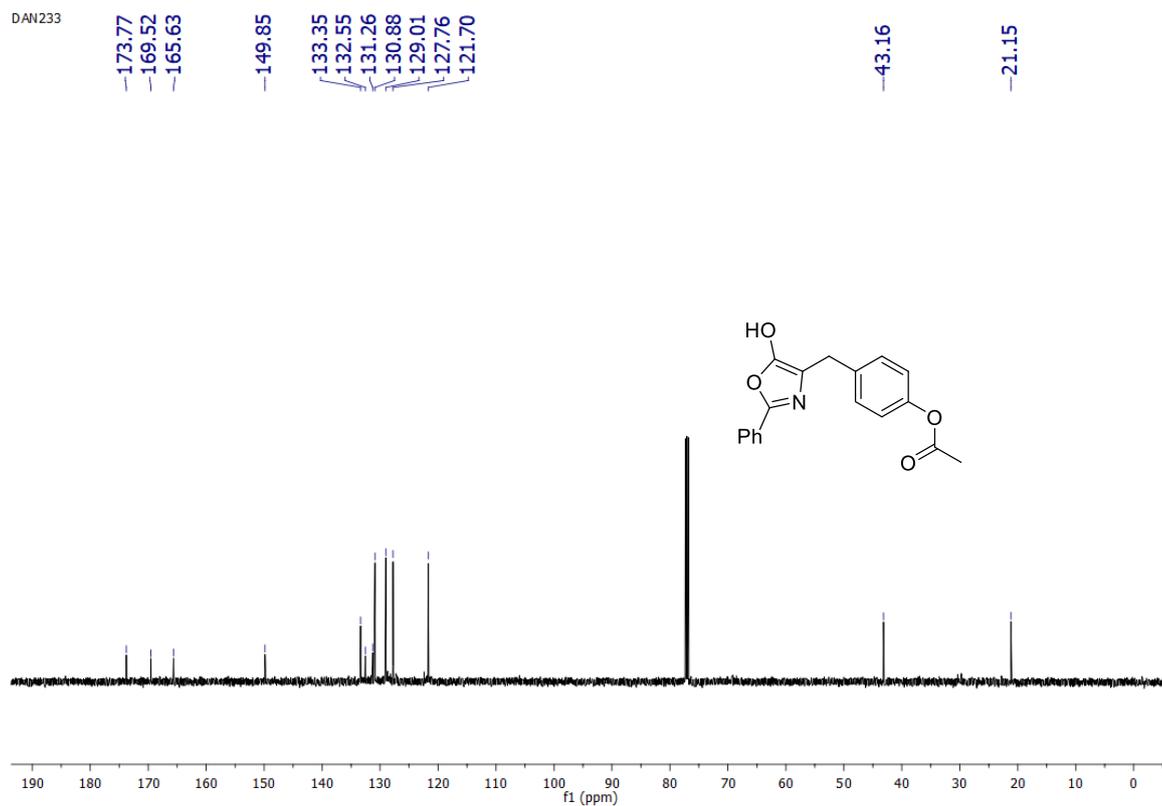
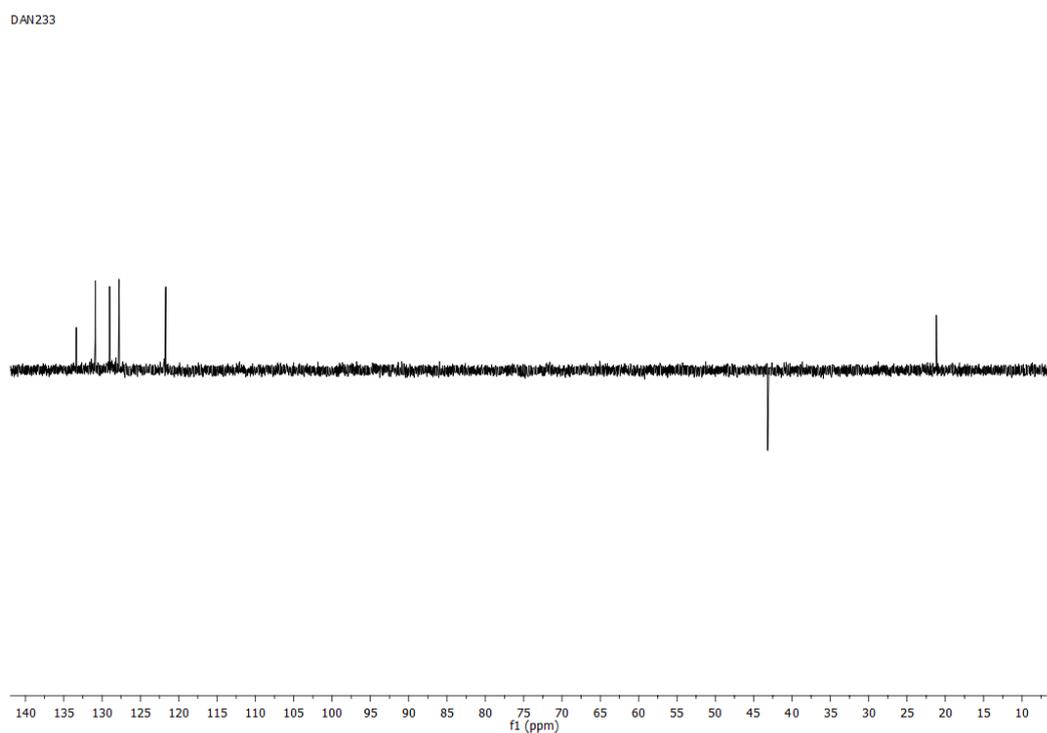
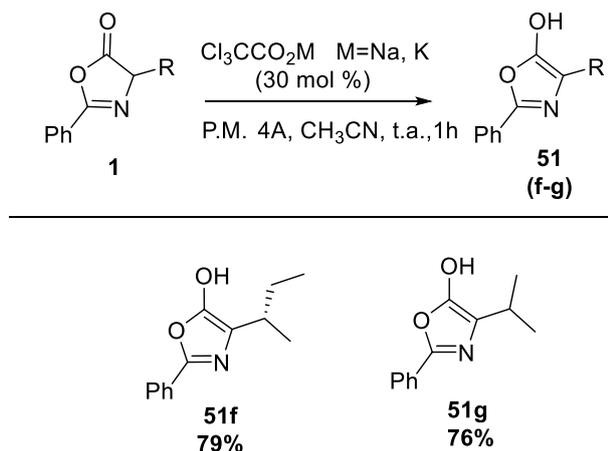


Figura 27: Espectro DEPT 135 do produto **51d**



O mesmo ocorreu com algumas azalactonas mais volumosas como aquelas derivadas da valina e a isoleucina. A reação não conduziu ao produto de dimerização, porém levou a obtenção do produto de enolização (Esquema 39).

Esquema 39: Enolização de azalactonas volumosas.

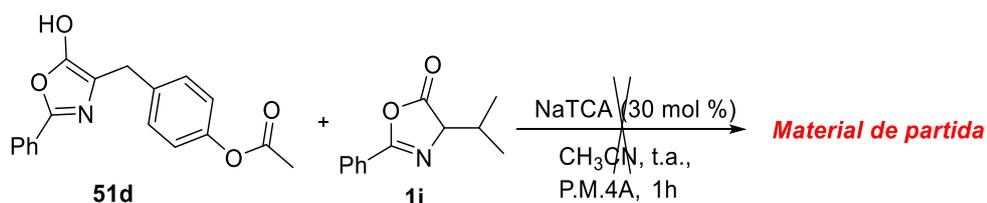


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Especula-se que a enolização dessas espécies, deve-se justamente por serem volumosas e extremamente estáveis, interferindo no ataque do enolato a uma segunda azalactona.

A fim de investigar o comportamento dos enóis, estes foram utilizados como reagentes de reações. Primeiramente, uma reação entre enol e azalactona, sob as mesmas condições padrão de dimerização foi testada, a fim de obter um produto de dimerização com duas azalactonas diferentes (Esquema 40). Porém, o produto não pode ser obtido, apenas material de partida e produto de abertura da azalactona.

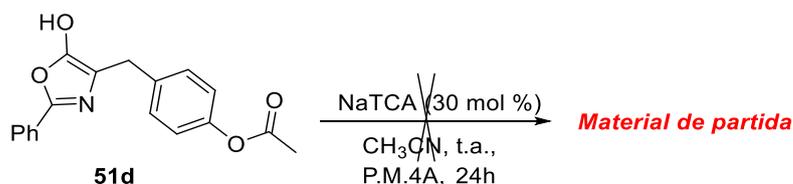
Esquema 40: Reação entre enol e azalactonas.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Uma tentativa para “forçar” a reação a prosseguir foi feita utilizando o composto **51d** e as mesmas condições reacionais da reação de dimerização (Esquema 41). Após 24h de reação foi possível observar apenas material de partida.

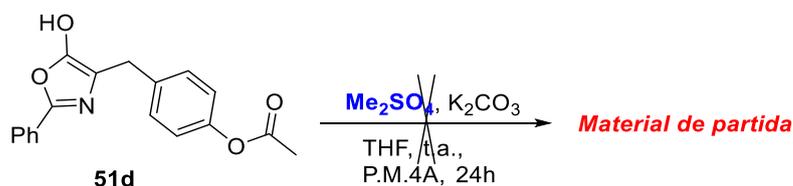
Esquema 41: Tentativa de reação de dimerização através do enol **51d**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Foi realizado uma tentativa de metilação do enol **51d**, utilizando sulfato de dimetila e  $K_2CO_3$ , a temperatura ambiente em THF como solvente, por 24h (Esquema 42). Porém, 24h, não foi possível observar a formação de produto, apenas o material de partida.

Esquema 42: Reação de metilação do enol **51d**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

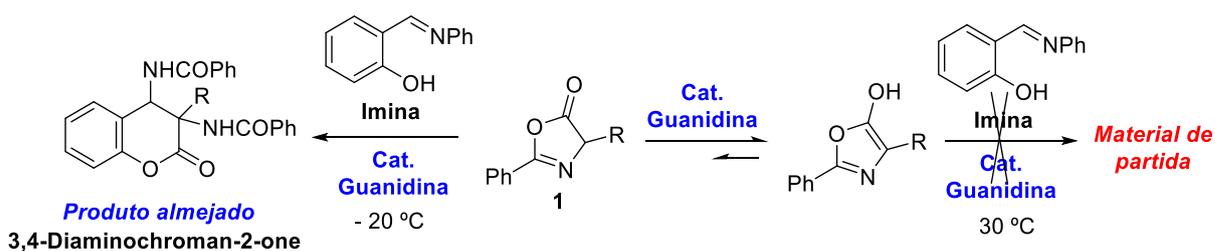
A mesma reação foi testada, porém utilizando  $Na_2CO_3$  como base por 48h. Nesse caso também não foi possível observar a formação de produto.

Devida a falta de reatividade do enol derivado da azalactona, buscamos explicações com base na literatura.

O grupo de Feng, em 2011, relatou a formação da forma enólica da azalactona, ao tentar reagir a azalactona com o catalisador a base de guanidina em experimentos controle (DONG *et al.*, 2011). O enol foi purificado por coluna cromatográfica (demonstrando sua grande

estabilidade) e caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , apresentando sinais característicos, semelhantes aos dos enóis obtidos nesse trabalho. Os autores investigaram a reatividade do enol utilizando-o nas mesmas condições reacionais padrão estabelecidas no trabalho, utilizando o catalisador a base de guanidina e iminas, porém o produto não foi observado após 48 h, nem mesmo quando se aqueceu a reação até 30 °C (Esquema 43). Apenas material de partida foi observado.

Esquema 43: Reação entre azalactonas e enóis catalisada por derivados de guanidina.



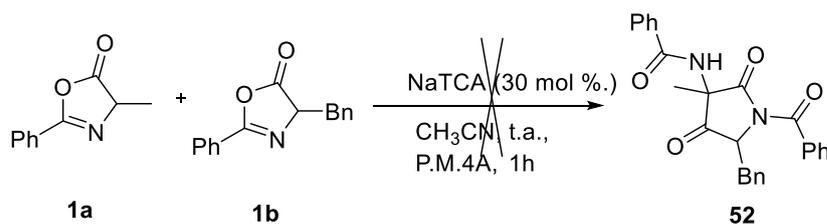
Fonte: Adaptado de DONG *et al.*, 2011.

Após essas evidências pudemos concluir que o enol é um produto extremamente estável, que ao ser obtido, é incapaz de proceder com as reações testadas.

#### 4.3.5 Limitações da metodologia: Uso de diferentes azalactonas

Outra limitação do método ocorreu ao tentar reagir duas azalactonas diferentes, com o objetivo de obter um produto de dimerização mais complexo (Esquema 44). Adicionou-se as azalactonas **1a** e **1b** em um frasco com acetonitrila, e em seguida, 30 mol % do sal tricloroacetato de sódio também foi adicionado. Após 1 h de reação, foi feita a análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto da reação e não foi observado a formação do produto almejado e sim uma mistura dos produtos de dimerização **48a** e **48c**.

Esquema 44: Tentativa de reação de dimerização entre as azalactonas **1a** e **1b**

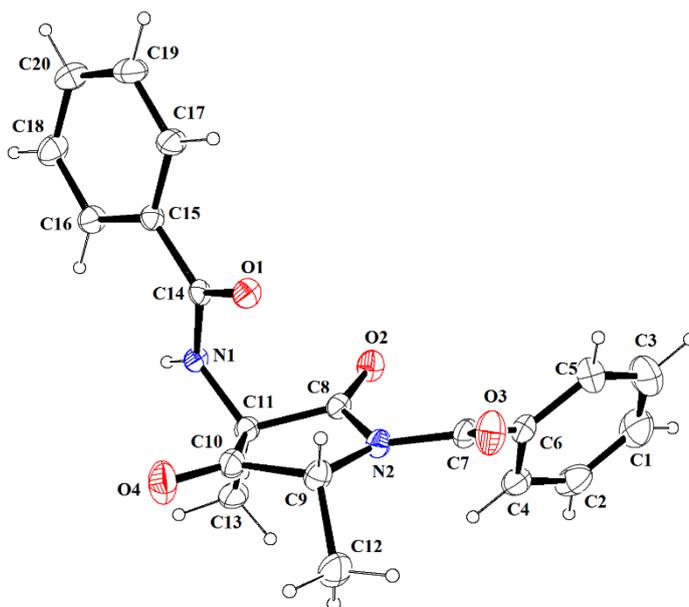


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

#### 4.3.6 Determinação da estereoquímica do dímero majoritário

Após a caracterização do produto **48a**, foi possível difratá-lo por raios X, e após análise cristalográfica, inferir sua estereoquímica relativa, como *cis* (Figura 28). Pois como se pode observar na figura abaixo, os grupos metílicos C13 e C12 estão do mesmo lado. A estereoquímica dos demais produtos foi definida por analogia.

Figura 28: Estrutura cristalográfica do produto **48a**



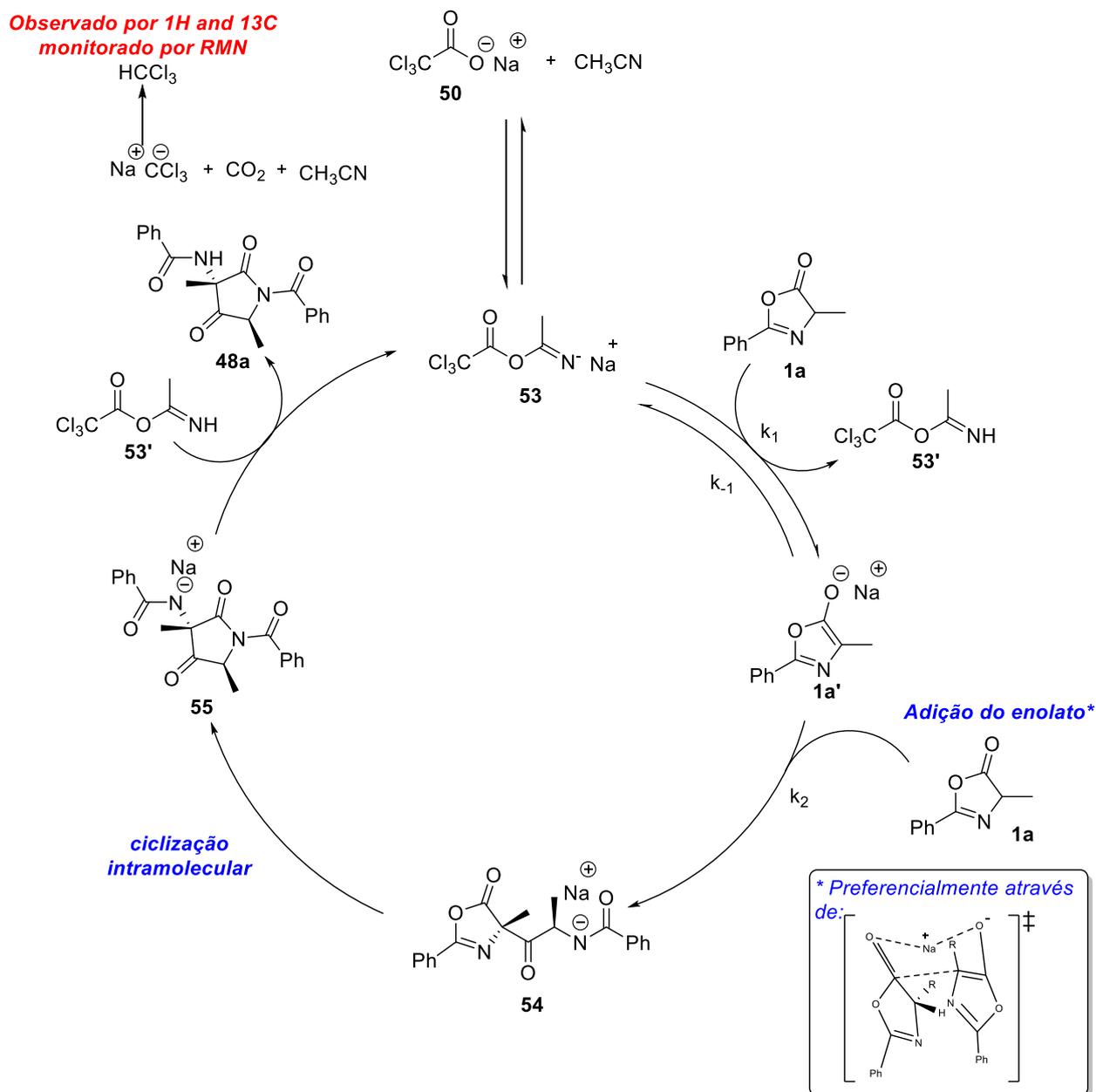
#### 4.3.7 Proposta de mecanismo para a reação de dimerização diastereosseletiva

A fim de propor o mecanismo da reação de dimerização, mediada pelo sal de tricloroacetato de sódio e acetonitrila, foi feito o monitoramento da reação por RMN de  $^1\text{H}$ , utilizando  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Os experimentos revelaram que o NaTCA reage com o carbono do grupo ciano da acetonitrila, formando a espécie básica **53**. A etapa chave que define a diastereosseletividade ocorre nesse momento e permanece durante toda a reação. Efeitos estéreos podem estar envolvidos nesse processo e por isso os substituintes maiores estão mais afastados, como pode ser observado na Figura 29. Além disso, o estado de transição de seis membros envolvendo o cátion do sal, a azalactona e o enolato, podem estar envolvidos.

A ciclização intramolecular de **54** para **55** geraram **48a** após a protonação e regenerou o catalisador intermediário **53**. As análises por RMN de  $^1\text{H}$  utilizando  $\text{CD}_3\text{CN}$  apresentaram altos níveis de  $\text{HCCl}_3$ , o qual poderia ser formado após a descarboxilação das espécies básicas.

Figura 29: Mecanismo proposto para reação diastereosseletiva de dimerização de azalactonas



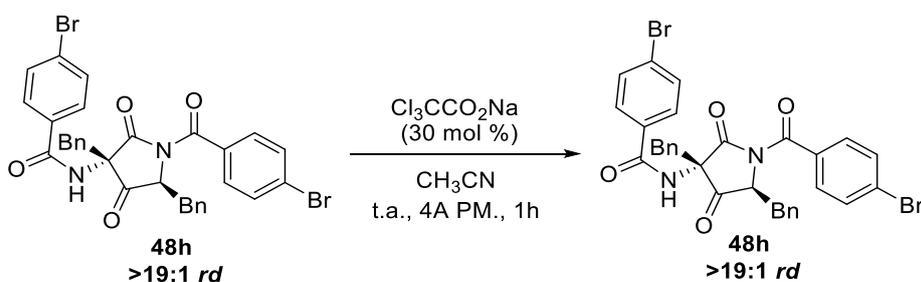
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Ao analisar a etapa de enolização, podemos observar que a base **53**, quando comparada ao NaOH, é mais forte, levando assim a formação de um ácido conjugado com pKa maior, favorecendo assim, a reação direta  $k_1$ , ou seja, a formação do enolato **1a'**. Já o NaOH, tem como ácido conjugado, a água, que por sua vez, tem um pKa ~14, conseqüentemente a reação inversa  $k_{-1}$ , é favorecida.

#### 4.3.8 Estudos da reversibilidade da reação

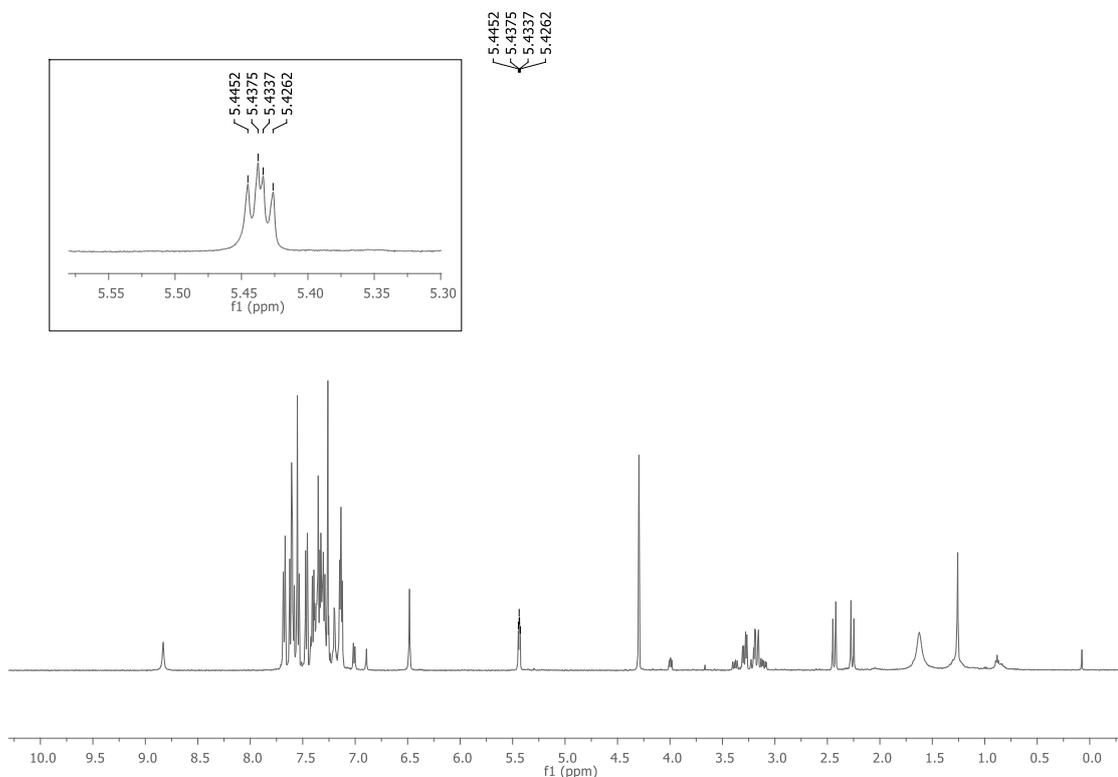
Com intuito de estudar a reversibilidade da reação de dimerização, foi feito um experimento controle. Esse experimento consistiu no uso do produto purificado **48h** nas condições otimizadas (30 mol % de NaTCA, acetonitrila como solvente e temperatura ambiente) (Esquema 45). Após 1h foi feita análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a fim de avaliar alguma possível modificação na diastereosseletividade. Como pode ser observado na figura 30, nenhuma modificação na razão diastereoisomérica do produto **48h** pode ser observada. Concluimos então, que se trata de uma reação irreversível.

Esquema 45: Estudo da reversibilidade da reação de dimerização



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Figura 30: Dados obtidos pelo espectro do RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **48a** após o estudo de reversibilidade



#### 4.3.9 Estudos cinéticos da reação de dimerização

Para obter um maior entendimento sobre a reação de dimerização e sustentar o mecanismo proposto, foram realizados experimentos cinéticos.

Levando em consideração os estudos cinéticos sugeridos por Mazurkiewicz *et al.* e também experimentos realizados por análise espectroscópica por RMN, foram realizados estudos cinéticos, onde foi possível revelar algumas características da reação de dimerização catalisada por espécies básicas geradas pela reação entre tricloroacetato de sódio e acetonitrila.

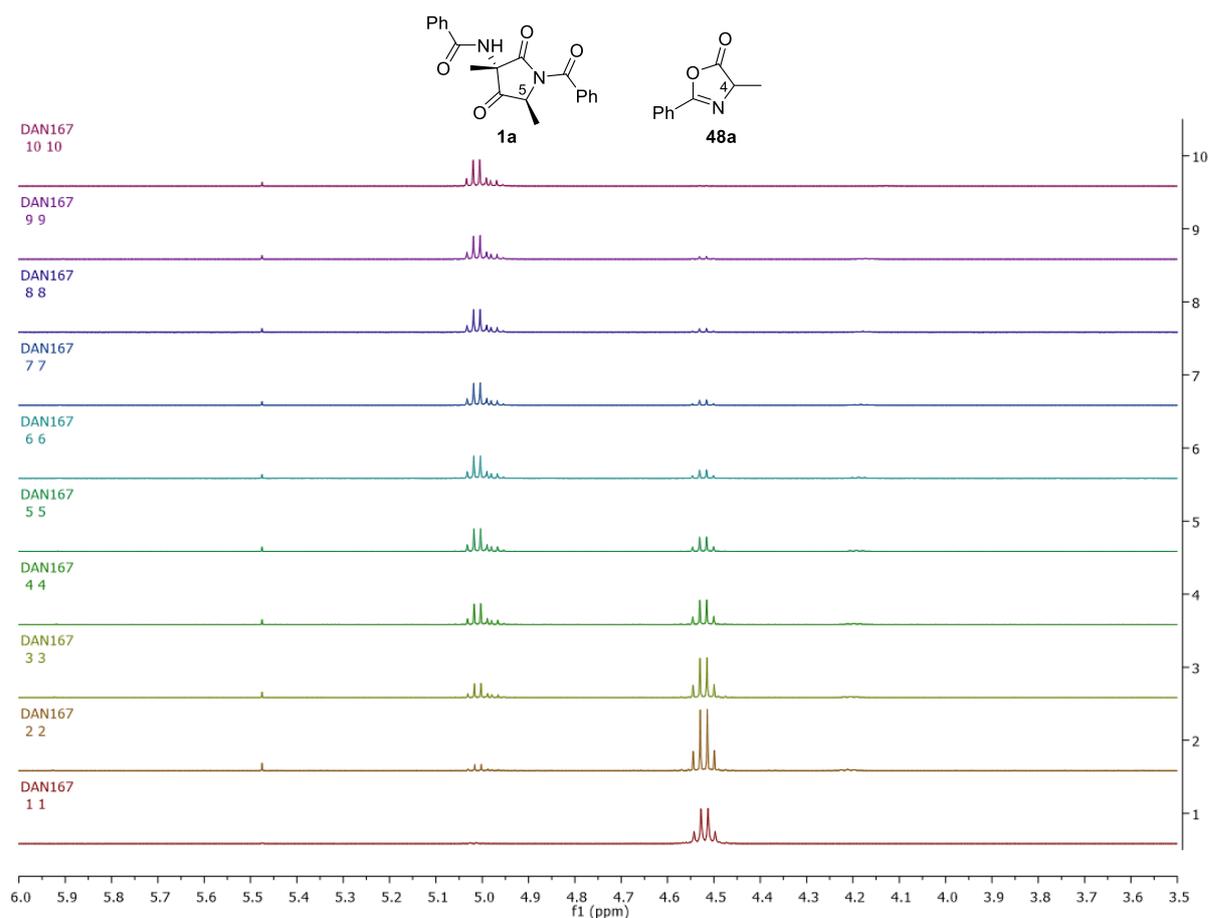
Mazurkiewicz *et al.* propõe pela lei de velocidade integrada que a azlactona tem uma ordem de reação de  $3/2$ . Esse valor resulta do mecanismo demonstrado anteriormente, pois:

$$[A] = \frac{1}{(a+bt)^2} \quad (1)$$

onde  $a = \frac{1}{\sqrt{[A]_0}}$ ,  $b = \frac{k_2}{2} \sqrt{\frac{k_1}{k_{-1}}} \sqrt{[B]_0}$ , porém  $[A]$ ,  $[A]_0$  e  $[B]_0$  são, respectivamente, concentração da azlactona **1a**, concentração inicial da azalactona **1a**, e concentrações iniciais da base **53**;  $k_1$  e  $k_{-1}$  são as constantes de velocidade das reações diretas e indiretas para a formação do derivado do enolato azalactônico **1'** e da azalactona, respectivamente.

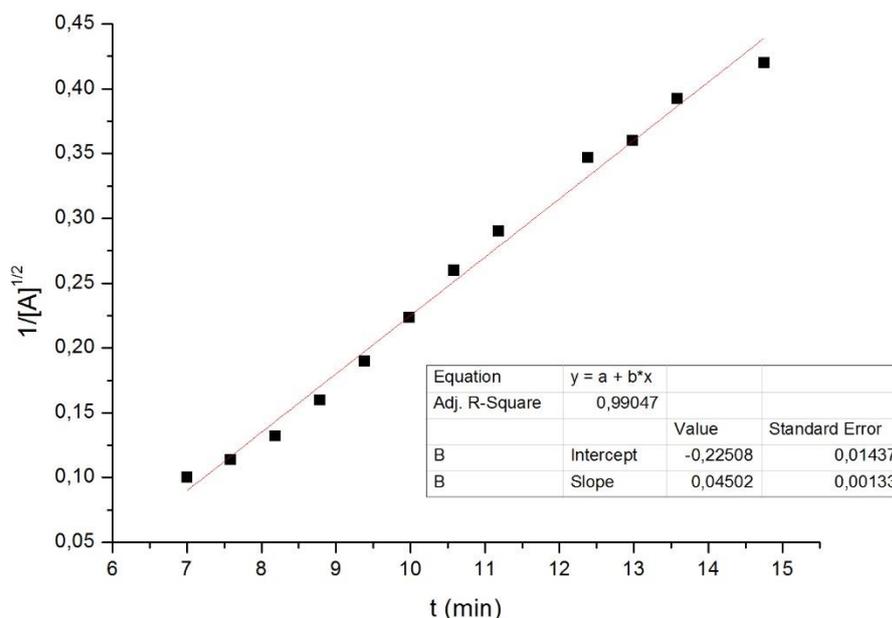
Pelo RMN de  $^1\text{H}$  foram monitorados os sinais característicos da azalactona **1a** e do dímero **48a**, durante 1h, utilizando  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Foi observado o desaparecimento gradativo dos sinais de absorção do quarteto centralizado em 4,25 ppm (1 H,  $J = 7,6$  Hz) referente ao  $\text{H}_4$   $\alpha$  carbonílico de **1a**, e o aparecimento do quarteto centralizado em 5,01 ppm (1 H,  $J = 7,1$  Hz) referente ao  $\text{H}_5$   $\alpha$  carbonílico de **1a** (Figura 31).

Figura 31: Monitoramento da reação de dimerização por RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 500 MHz)



Os valores encontrados foram plotados em um gráfico (Figura 32) e uma relação linear entre  $\frac{1}{\sqrt{[A]_0}}$  e o tempo de reação foi obtido com uma alta correlação ( $R^2=0,9905$ )

Figura 32: Gráfico  $1/\sqrt{[A]}$  vs. tempo para a reação de dimerização da azalactona **1a**



Foi racionalizado que um perfil de segunda ordem cinética para a reação global, resultando da ordem  $3/2$  da azalactona **1a** e a ordem  $1/2$  da espécie básica **53**, poderia ser demonstrado em (2):

$$\left(\frac{-d[A]}{dt}\right) = k_2 \left(k_1/k_{-1}\right)^{1/2} [A]^{3/2}[B]^{1/2} \quad (2)$$

**1a** é denominado A, **1a'** é denominado A<sup>-</sup>, **53** é denominado B e **53'** é denominado BH. Utilizando esses termos, temos que o tempo é dependente de [A<sup>-</sup>] e a equação pode ser descrita como:

$$\frac{d[A^-]}{dt} = k_1[A][B] - k_{-1}[A^-][BH] - k_2[A][A^-] \quad (S1)$$

Considerando que o equilíbrio para a formação de  $A^-$  na primeira etapa é rapidamente alcançado, então,  $k_{-1}[A][B] \gg k_2[A][A^-]$ , a segunda etapa pode ser considerada a etapa determinante, e pode ser escrita aproximando:

$$-\frac{d[A^-]}{dt} = k_2[A][A^-] \quad (S2)$$

Considerando  $A^-$  como um estado estável, então apenas uma pequena concentração do ânion estará presente (devido ao alto valor de  $k_1$ ), então pode-se representar  $d[A^-]/dt = 0$ , a partir disso:

$$k_1[A][B] = k_{-1}[A^-][BH] + k_2[A][A^-] \quad (S3)$$

Como  $k_{-1}[A][B] \gg k_2[A][A^-]$ , então  $k_2[A][A^-]$  pode ser considerado insignificante pequeno e também, devida a mesma relação acima, pode-se assumir que apenas uma pequena fração da base B existirá no estado protonado BH, então  $[B]=[B]_0$ , onde  $[B]_0$  é a concentração inicial da base adicionada na reação, e também  $[A^-] \cong [BH]$ . Aplicando essas considerações:

$$k_1[A][B]_0 = k_{-1}[A^-]^2$$

Ou:

$$[A^-] = \left( \frac{k_1}{k_{-1}} [A][B]_0 \right)^{1/2} \quad (S4)$$

Substituindo (S4) em (S2):

$$-\frac{d[A^-]}{dt} = k_2 \left( \frac{k_1}{k_{-1}} \right)^{1/2} [A]^{3/2} [B]_0^{1/2} \quad (S5)$$

Equação (S5) indica que a ordem da reação para o composto **1a** seria 3/2 se o mecanismo de reação estiver correto.

Isolando os termos contendo  $[A^-]$  e  $t$ , e integrando ambos os lados

$$\frac{1}{[A]^{1/2}} - \frac{1}{[A]_{t=0}^{1/2}} = \frac{k_2}{2} \left( \frac{k_1}{k_{-1}} \right)^{1/2} [B]_0^{1/2} t \quad (S6)$$

Ou

$$[A]^{-1/2} = [A]_{t=0}^{-1/2} + \frac{k_2}{2} \left( \frac{k_1}{k_{-1}} \right)^{1/2} [B]_0^{1/2} t \quad (S7)$$

Fixando  $[A]_{t=0}^{-1/2} \equiv a$  e  $\frac{k_2}{2} \left(\frac{k_1}{k_{-1}}\right)^{1/2} [B]_0^{1/2} \equiv b$  e reorganizado pode-se obter a equação 1.

A partir da equação S6, pode-se plotar o gráfico  $[A]^{-1/2}$  vs tempo deveria resultar em uma relação linear se a ordem da reação for realmente 3/2 para o composto **1a**. Levando em consideração a possibilidade de outras ordens de reação levarem a uma melhor descrição do experimento de  $[A]$  versus tempo, diferentes lei de velocidades integradas foram analisadas como pode se observar na tabela abaixo (Tabela 7).

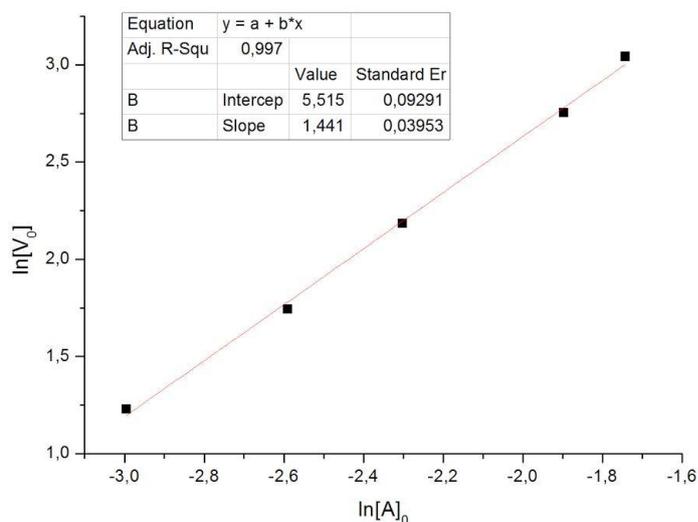
Tabela 7: Prováveis possibilidades das ordens de reação, equação ajustada e fator de correlação  $R^2$

Ordem de reação	Equação ajustada	$R^2$
1	$\ln([A]/[A]_0)$ v. t	0,94154
2	$1/[A]$ v. t	0,97506
$3/2$	$1/[A]^{1/2}$ v. t	0,99047

Como pode ser observado na tabela 4, a lei da velocidade integrada que resulta em um melhor ajuste pelos dados experimentais, medidos por  $R^2$ , é o que corresponde a ordem de reação de 3/2 (em comparação as outras ordens de reação).

A ordem  $3/2$  para azalactona também foi confirmada pelo uso da técnica da lei das velocidades iniciais, onde as concentrações iniciais da azalactona **1a** foram variadas. As concentrações iniciais da azalactona utilizadas foram 0,2 M, 0,15 M, 0,1 M, 0,075 M e 0,05 M. Para cada concentração, foi medida o  $V_0$ . Os experimentos foram realizados em triplicata e em seguida plotados em um gráfico. Foi obtido uma excelente linearidade, com um  $R= 0,997$  (Figura 33).

Figura 33: Gráfico utilizando a técnica da lei das velocidades iniciais.

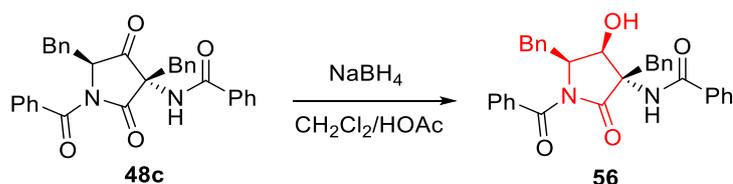


#### 4.3.10 Redução estereosseletiva do dímero **48c**

Para demonstrar uma aplicação da metodologia desenvolvida neste trabalho, o produto de dimerização **48c** (*trans*), foi submetido a uma reação de redução estereosseletiva com o uso de  $\text{NaBH}_4$  em uma solução de diclorometano e ácido acético, a  $0^\circ\text{C}$  (Esquema 46). O produto **56** foi obtido com total controle da diastereosseletividade ( $>19:1$  *r.d*) e rendimento de 70%, após purificação por cromatografia em coluna.

O produto obtido é um análogo do produto natural marinho streptopirrolidina, encontrado na bactéria *Streptomyces* sp. Este composto apresenta uma atividade significativa de inibição da angiogênese, importante no tratamento de doenças fatais, como câncer (SHIN *et al.*, 2007).

Esquema 46: Redução estereosseletiva de **48c**



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A caracterização do composto foi feita pela análise de seu espectro no RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e pelos experimentos de correlação HSQC, HMBC e NOESY. Na caracterização, foi adotada uma numeração para facilitar a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (figura 34), podemos observar, além das demais absorções, um duplete centralizado em 5,56 ppm (1 H,  $J = 1,7$  Hz), referente ao hidrogênio da hidroxila  $\text{H}_8$ ; um duplete de tripleto centralizado em 5,20 ppm (1 H,  $J = 6,2$  Hz,  $J = 9,3$  Hz), referente ao hidrogênio metínico  $\text{H}_5$ ; um duplo duplete centralizado em 4,84 ppm (1 H,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 9,3$  Hz); dois duplos dupletos centralizados em 3,68 (1 H,  $J = 6,6$  Hz,  $J = 14$  Hz) e 3,09 (1 H,  $J = 5,9$  Hz,  $J = 14$  Hz) ppm, referentes aos hidrogênios benzílicos  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ ; e dois dupletos centralizados em 3,89 (1 H,  $J = 14,5$  Hz) e 3,15 ppm (1 H,  $J = 14,4$  Hz), referentes aos hidrogênios benzílicos  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_7'$ .

Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 35), observou-se a ausência de sinal em 204,3 ppm, referente a carbonila de cetona e, além das demais absorções, observou-se a presença de um sinal de absorção em 67,4 ppm referente ao  $\text{C}_4$  que está diretamente ligado a hidroxila; um sinal em 58,9 ppm referente ao carbono metínico  $\text{C}_5$ ; e sinais em 37 e 36 ppm, referentes aos carbonos benzílicos  $\text{C}_6$  e  $\text{C}_7$ .

Para atribuir as correlações entre os carbonos e hidrogênios gerados após a redução do dímero **1c**, experimentos de correlações heteronuclear, HSQC e HMBC (Figuras 36 e 37) foram feitos, com intuito de averiguar a presença dos grupos  $\text{C}_4\text{-H}_4$  e  $\text{C}_5\text{-H}_5$  da estrutura.

O NOESY do composto **23** (Figura 38), qual correlaciona hidrogênios próximos (distância menor que 4 Å) espacialmente, também foi analisado, a fim de determinar a estereoquímica relativa do composto. Foi possível observar que o  $\text{H}_4$  se correlaciona com  $\text{H}_5$ , e não correlaciona com os hidrogênios benzílicos. Porém, também foi possível observar, a correlação de  $\text{H}_8$  ( $-\text{OH}_8$ ) com os hidrogênios benzílicos. Essas observações nos levam a propor que a hidroxila está do mesmo lado que os grupos benzílicos, ou seja, a estereoquímica entre estes grupos é *cis*.

Figura 34: Espectro do RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **56**

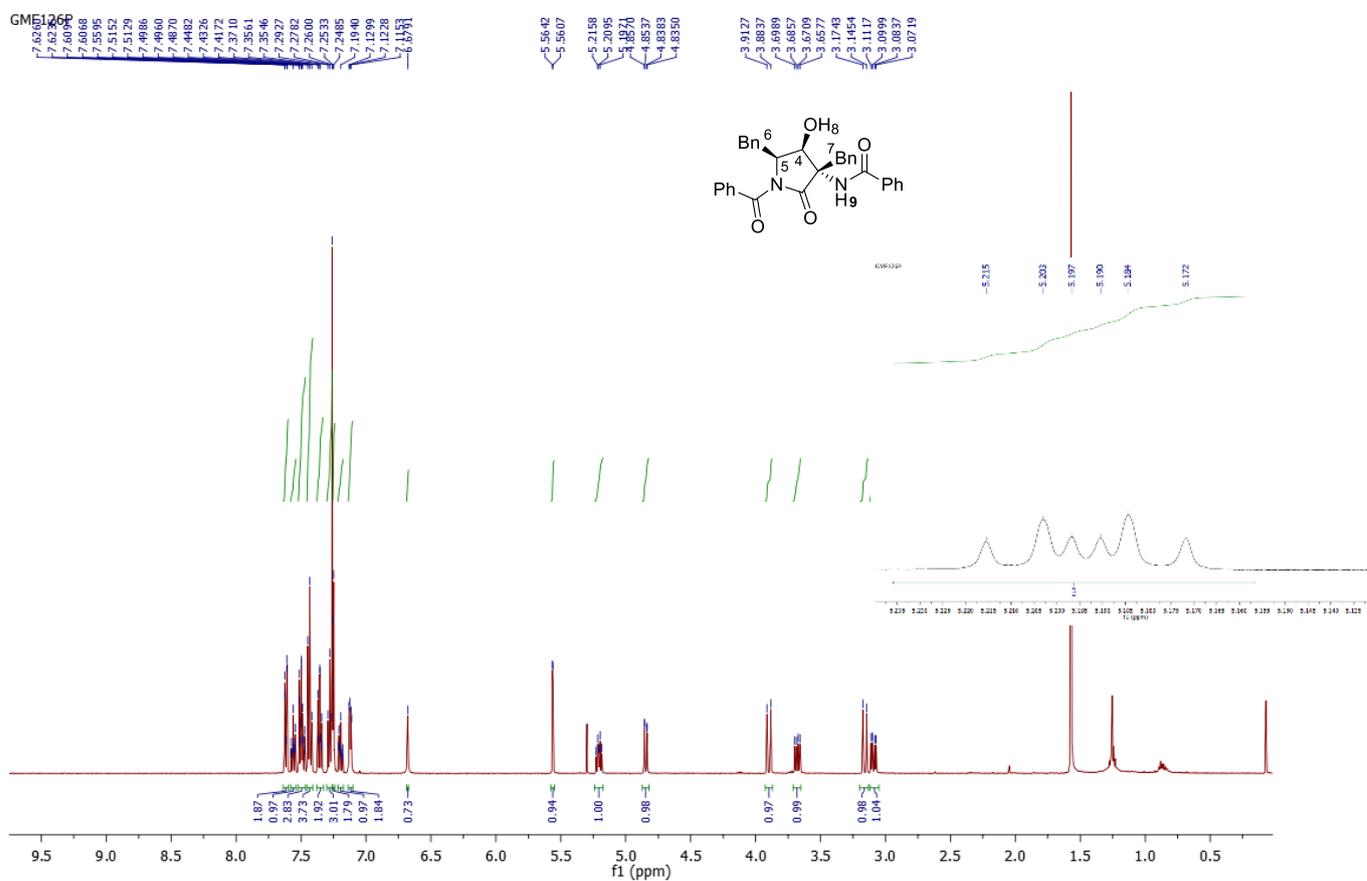


Figura 35: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **56**

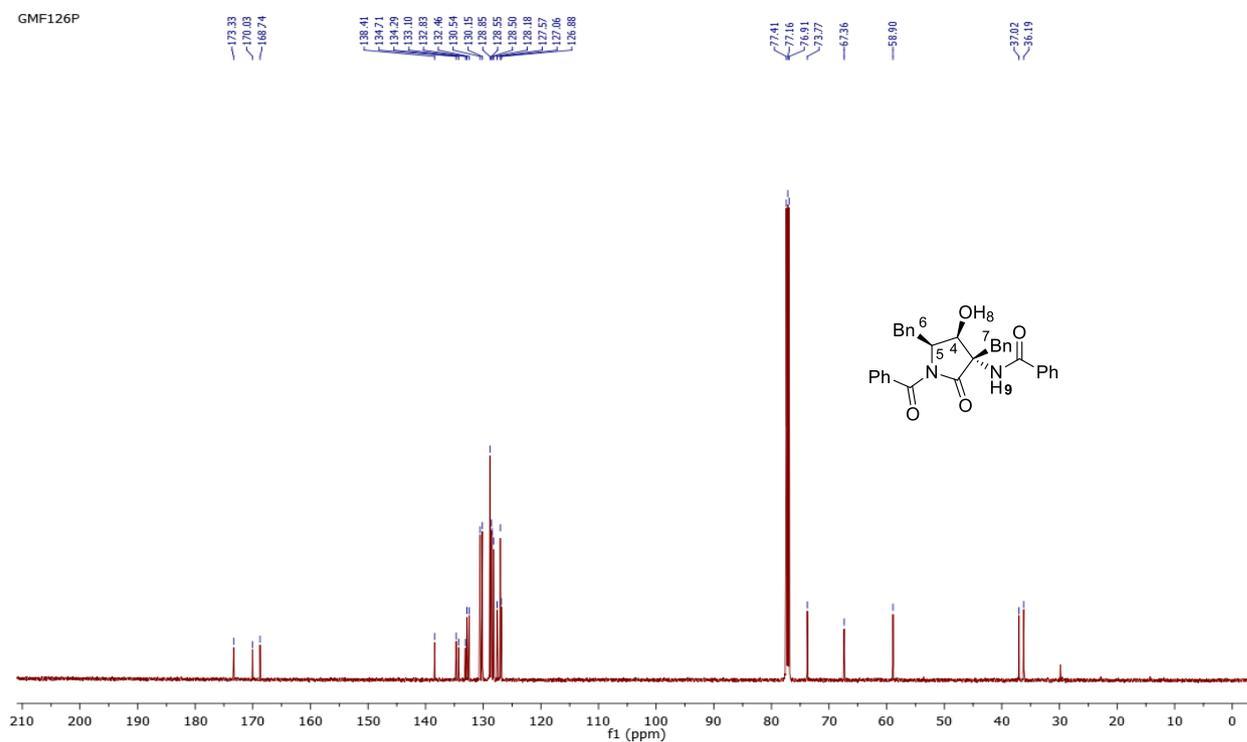


Figura 36: HSQC do composto **56**

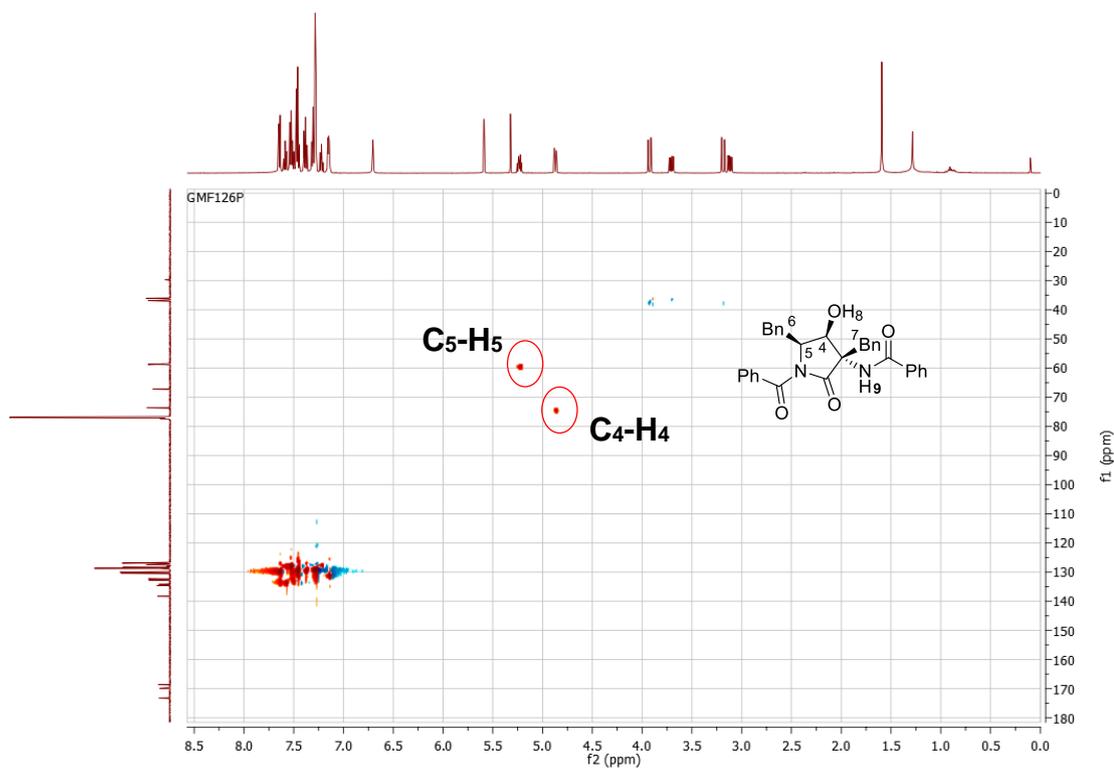


Figura 37: HMBC do composto **23**

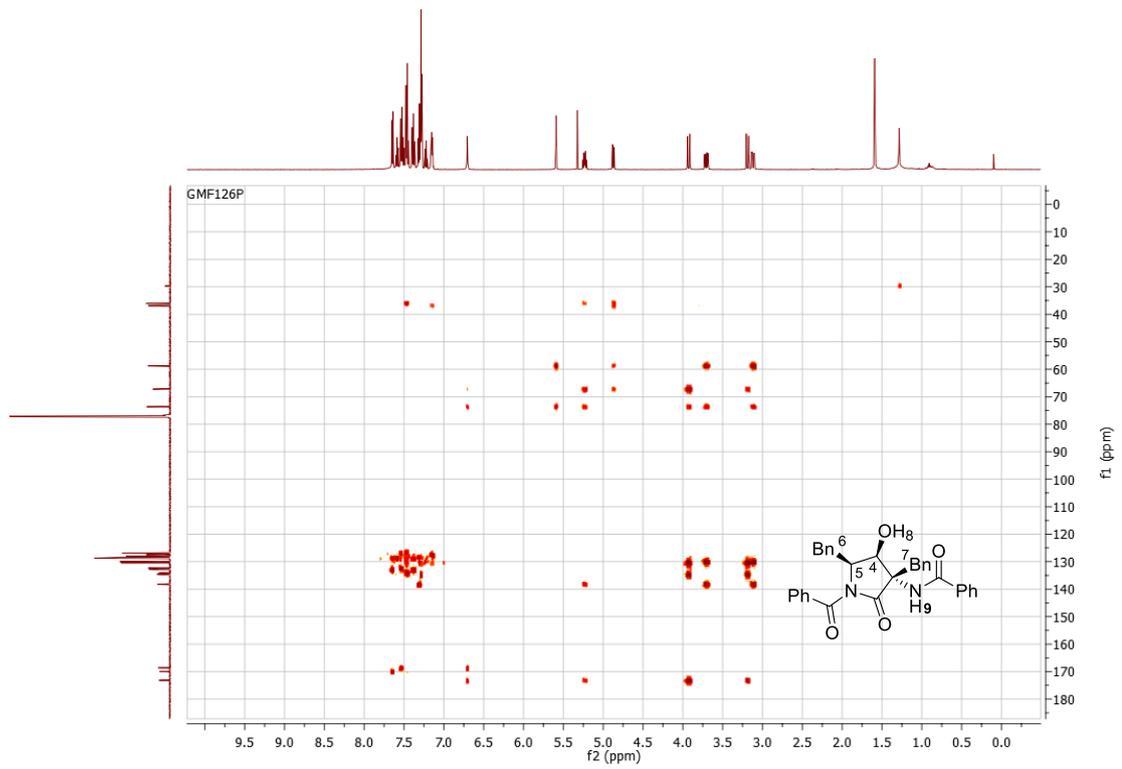
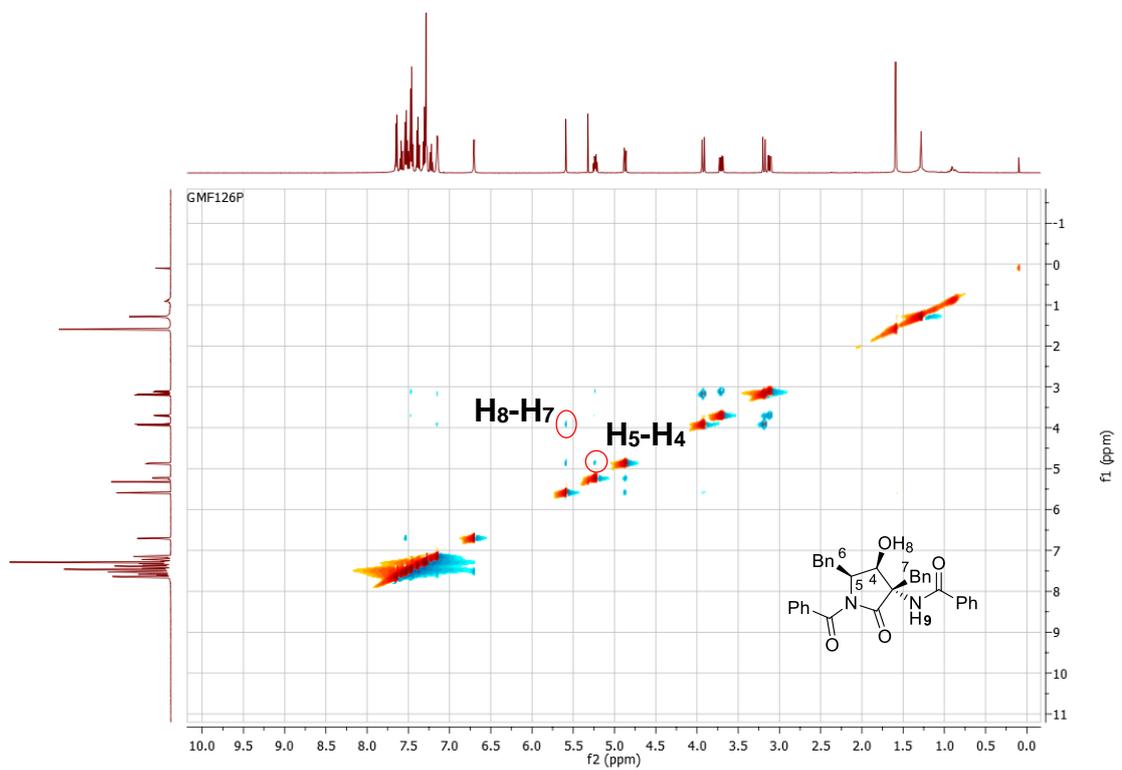
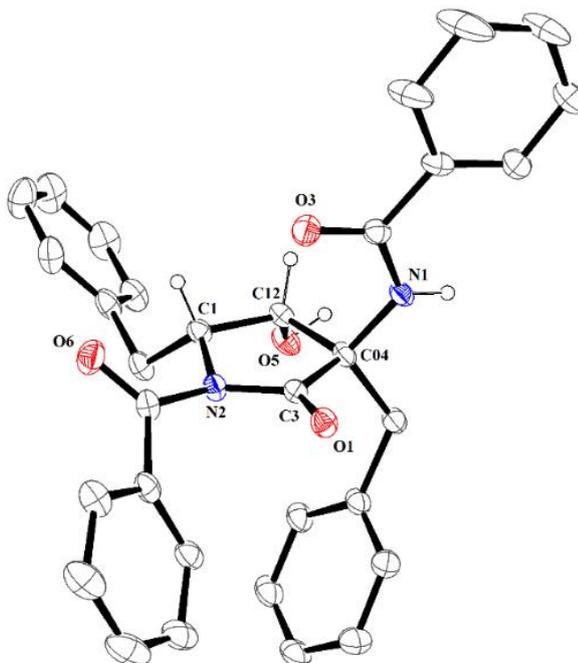


Figura 38: NOESY do composto **23**



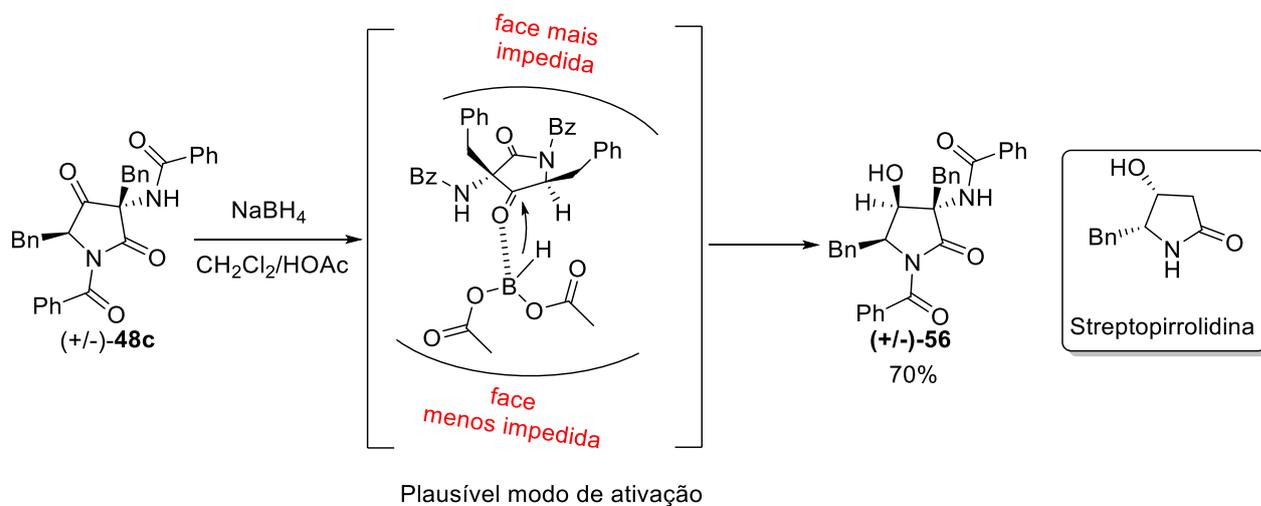
O produto **56** também foi cristalizado e difratado por raios-X, no intuito de confirmar a estereoquímica relativa do produto pela análise cristalográfica (Figura 39).

Figura 39: Estrutura cristalográfica do produto **56**



Propomos que a estereosseletividade da reação pode ser explicada pela presença do acetoxiborohidreto gerado pela reação do  $\text{NaBH}_4$  com ácido acético. A entrada do hidreto ocorre pelo lado menos impedido, do ponto de vista estéreo, do grupo ceto, forçando a hidroxila para a posição *cis* em relação aos substituintes benzílicos, como está apresentado no esquema 47 (SHAAMER *et al.*, 2013).

Esquema 47: Proposta para o modo de ativação da reação de redução estereosseletiva **48c**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

#### 4.4 Conclusões parciais

Neste capítulo, foi apresentada uma reação de dimerização diastereosseletiva de azalactonas, utilizando acetonitrila e sais de tricloroacetato de sódio ou potássio, quando se tentava obter produtos de triclorometilação de azalactonas.

A partir dessa reação, diferentes condições reacionais foram testadas, a fim de obter maior seletividade das reações, chegando a uma condição padrão, com 30 mol % do sal tricloroacetato de sódio.

Diferentes azalactonas puderam ser utilizadas na metodologia, incluindo azalactonas com grupos retiradores e com grupos doadores de elétrons em diferentes posições. Azalactonas derivadas da alilglicina e metionina também puderam ser usadas, proporcionando produtos com bons rendimentos e diastereosseletividades (78 e 66% respectivamente, 4:1 *rd*). Vale ressaltar que cinco desses produtos são inéditos.

Na reação de dimerização, é formado um produto com dois centros estereogênicos, sendo um deles não hidrogenado, onde a estereoquímica entre eles foi definida como *trans*, após análise cristalográfica por difração de raios-X.

Foi feito monitoramento da reação de dimerização por RMN de  $^1\text{H}$ , onde foi observado que a acetonitrila reage com o sal tricloroacetato de sódio, formando uma espécie básica, capaz de desprotonar a azalactona. Também foi possível constatar que a etapa de adição do enolato à outra azalactona define a diastereosseletividade da reação.

Um estudo da reversibilidade da reação foi feito e pode-se observar que trata-se de uma reação irreversível pois a razão diastereoisomérica manteve-se inalterada.

O monitoramento por RMN de  $^1\text{H}$  da reação também foi útil para as investigações cinéticas. Ao construir um gráfico da proporção de conversão de azalactona em produto *versus* tempo, foi obtido uma boa linearidade, com um  $R= 0,98067$ , evidenciando que a metodologia adotada segue a equação da velocidade de reação demonstrada por Mazurkiewicz *et al.* (MAZURKIEWICZ *et al.*, 1998). Os estudos das velocidades iniciais também foram aplicados e corroboraram com os resultados anteriores.

Como aplicação da reação, sintetizamos um análogo de um produto natural marinho, a streptopirrolidina, com auxílio de uma reação de redução estereosseletiva, utilizando  $\text{NaBH}_4$

em ácido acético e diclorometano. A estereosseletividade da reação se deve a mediação do acetoxiborohidreto, gerado pela reação entre o NaBH<sub>4</sub> e o ácido acético, facilitando a entrada do hidreto pela face contrária aos substituintes benzílicos. Após análise por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HMBC, HSQC e NOESY e análise cristalográfica por difração de raios-X, averiguamos a formação de um produto com estereoquímica *cis*, da hidroxila em relação aos substituintes benzílicos.

O conjunto de resultados desse capítulo foi publicado na revista *Beilstein Journal of Organic Chemistry*

## 5 CARBONILAÇÃO $\alpha$ -ARILATIVA DE AZALACTONA CATALISADA POR PALÁDIO: UMA ROTA FORMAL DE ACOPLAMENTO QUATRO COMPONENTES PARA OBTENÇÃO DE AMINOÁCIDOS $\alpha,\alpha$ -DISSUBSTITUÍDOS

### 5.1 Introdução

#### 5.1.1 Aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos

Uma classe extremamente importante que deve ser mencionada é a dos aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos. Nesses aminoácidos, o hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico é substituído por um grupo alquila.

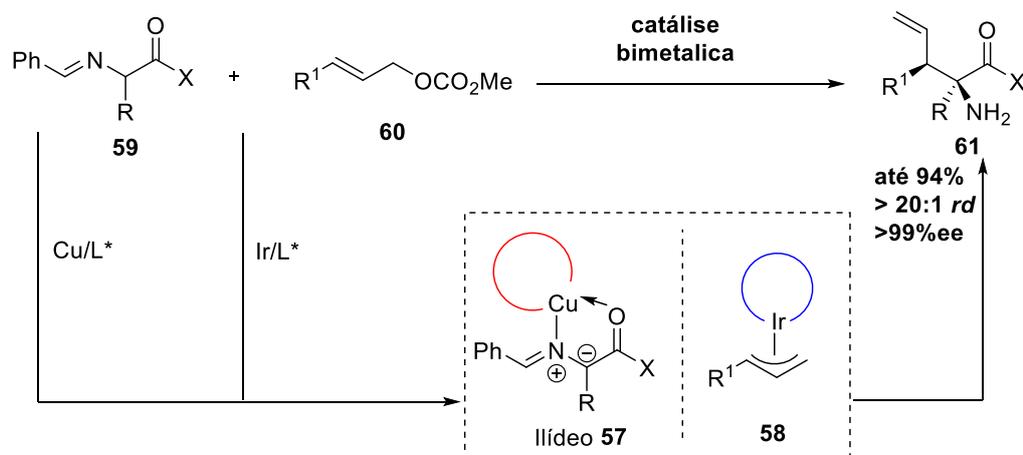
Ao serem incorporados em peptídeos, eles permitem a alteração das propriedades químicas e físicas e também uma modulação na sua conformação estrutural secundária, deixando-a mais estável. Dessa forma, são extremamente empregados em peptídeos biologicamente ativos, pois estabilizam suas estruturas helicoidais e os deixam mais resistentes a degradação proteolítica (CAVELIER *et al.*, 2015; KURIHARA *et al.*, 2015).

Estes aminoácidos sempre foram de grande interesse para comunidade científica, mas ganharam uma atenção considerável na última década.

Zang e colaboradores, em 2018, reportaram um novo método para a obtenção de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos enantiomericamente puros a partir da alilação de aldiminas por uma catálise bimetálica Ir/Cu. A introdução do complexo de cobre nesse processo ativa o nucleófilo proquiral para formar o ílideo azometino *N*-metalado **57** e auxiliar na reatividade e no estereoquímica da reação. O intermediário alilirídio **58** e o ílideo **57** com geometria bem definida, permitem o controle da configuração de ambos os estereocentros (Esquema 48) (ZANG *et al.*, 2018).

Diferentes carbonatos alílicos e aldiminas ésteres puderam ser utilizados, produzindo produtos com rendimentos de até 99%, > 99% *ee* e > 20:1 *rd*.

Esquema 48: Síntese estereosseletiva de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos

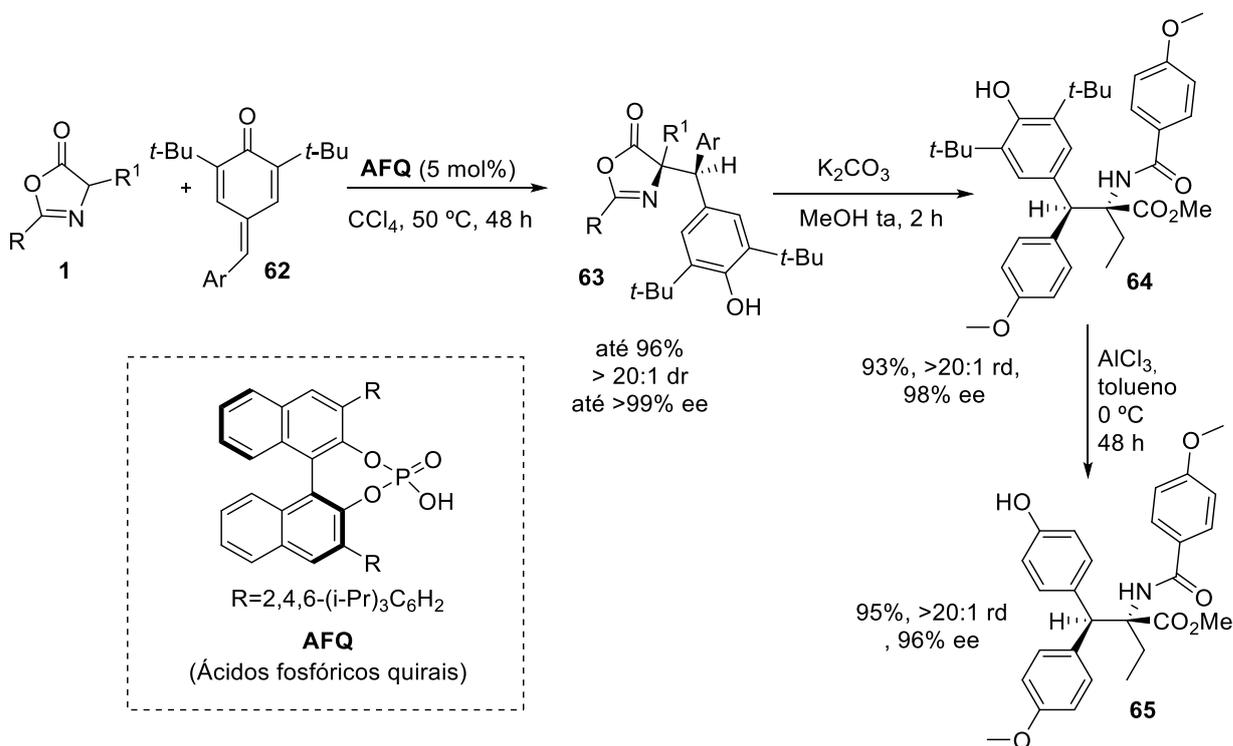


Fonte: Adaptado de ZHANG *et al.*, 2018.

O grupo de Li, recentemente desenvolveu a primeira adição 1,6 enantiosseletiva de azalactonas a quinonas, na presença de ácidos fosfóricos quirais, gerando assim, adutos de adição 1,6. A partir dessas azalactonas, diferentes aminoácidos protegidos foram obtidos, não somente aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos protegidos mas também  $\beta,\beta$ -diarilas não naturais enantiomericamente enriquecido (Esquema 49) (LI *et al.*, 2018).

A metodologia constou do uso de  $\text{CCl}_4$  como solvente, 5 mol% do ácido fosfórico quiral como catalisador, a  $50^\circ\text{C}$  por 48 h. Os produtos foram obtidos com rendimentos de até 96%, com excelente diastereosseletividade e enantiosseletividade (todos  $> 20:1$  dr, até  $>99\%$  ee) (LI *et al.*, 2018).

Esquema 49: Rota para síntese de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos.



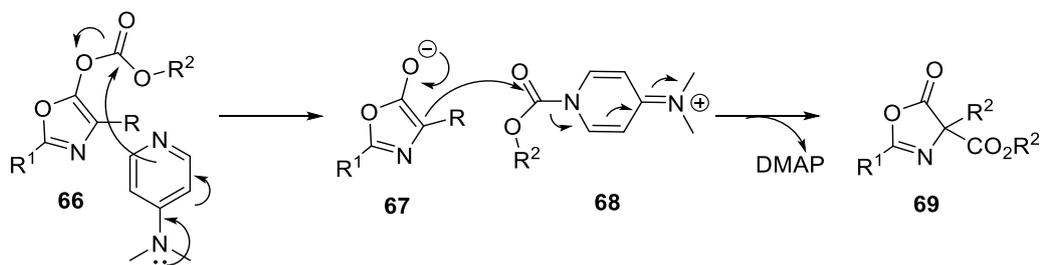
Fonte: Adaptado de LI *et al.*, 2018.

Outro método diferente para se obter derivados de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -substituídos, relatado na literatura, seria através do rearranjo de Steglich de azalactonas.

### 5.1.2 Rearranjo de Steglich

Essa reação foi relatada pela primeira vez por Steglich e Hofle em 1969, e se baseia na transformação de derivados de 5- carboxil oxalactonas nos correspondentes 4- ou 2- carboxil azalactonas catalisada por um nucleófilo (o DMAP, 4-(pirrolidino)piridina (Esquema 50)). Nesse contexto, uma nova ligação carbono-carbono e um novo centro quaternário. Essa azalactona carboxilada pode ser convertida a um aminoácido  $\alpha,\alpha$ - dissubstituído (STEGLICH & HOFLE,1968).

Esquema 50: Mecanismo do rearranjo de Steglich.

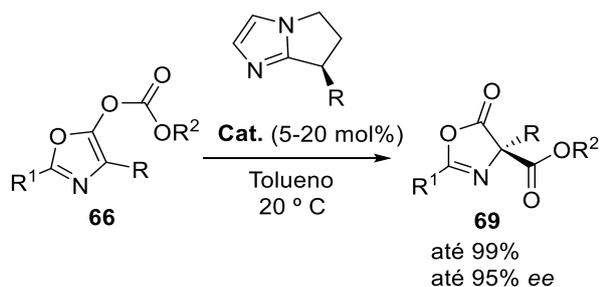


Fonte: Adaptado de STEGLICH & HOFLE, 1968

O aprimoramento da metodologia tem permitido o acesso a derivados de aminoácidos enantiomericamente puros.

Em 2010, o grupo de Zhang, desenvolveu um novo tipo de catalisador imidazol bicíclico nucleofílico e aplicou na reação de Steglich. Com o uso de tolueno, a 20 °C, e entre 5 a 20 % de catalisador, foi possível utilizar a metodologia na reação com diferentes azalactonas. Os produtos foram obtidos com rendimentos de até 99% e até 95% ee (Esquema 51) (ZHANG *et al.*, 2010).

Esquema 51: Rearranjo de Steglich enantiosseletivo

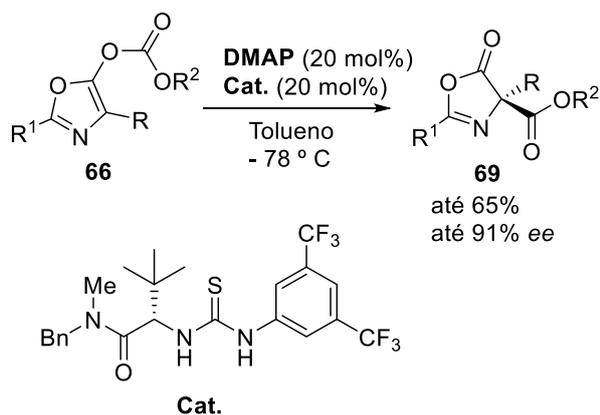


Fonte: Adaptado de ZHANG *et al.*, 2010

Uma metodologia que envolve uma catálise dupla, combinando um catalisador nucleofílico aquiral e um catalisador quiral aniônico em um rearranjo de Steglich gerando derivados de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos, foi desenvolvida por Seidel e colaboradores em 2011 (SEIDEL *et al.*, 2011).

A metodologia constou no uso de tolueno como solvente, DMAP e um derivado de tiouréia como catalisadores a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Os produtos foram obtidos com rendimentos de até 65%, com até 91% de ee (Esquema 52).

Esquema 52: Rearranjo de Steglich enantiosseletiva

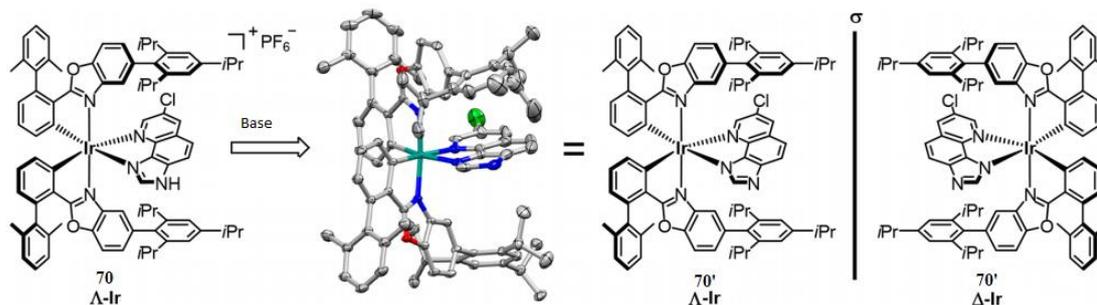


Fonte: Adaptado de SEIDEL *et al.*, 2011.

Recentemente, Meggers e colaboradores desenvolveram um novo método para o rearranjo de Steglich. Nesse trabalho, um novo complexo octaédrico nucleofílico a base de Irídio foi sintetizado (Figura 40) e aplicado como catalisador no rearranjo assimétrico de Steglich (Esquema 53) (MEGGERS *et al.*, 2017).

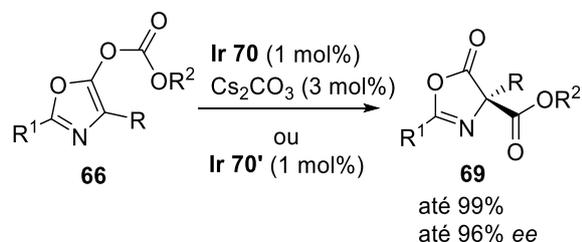
O método consistiu no uso de 1 mol% do pré catalisador de  $\Delta$ -Ir **70** e 3 mol% de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ou 1 mol % do catalisador de  $\Delta$ -Ir **70'** e temperaturas entre 0 e  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Diferentes azalactonas *O*-aciladas puderam ser utilizadas proporcionando produtos com rendimentos de até 99% e excesso enantiomérico de até 96% (MEGGERS *et al.*, 2017).

Figura 40: Complexos octaédrico nucleofílicos a base de Irídio.



Fonte: Adaptado de (MEGGERS *et al.*, 2017)

Esquema 53: Rearranjo de Steglich assimétrico catalisado por complexos de Ir.



Fonte: Adaptado de MEGGERS *et al.*, 2017.

Os produtos obtidos pelo rearranjo de Steglich são extremamente interessantes pois permitem o acesso a aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disubstituídos carboxilados. Porém, esse método também tem algumas desvantagens como a necessidade de uma etapa posterior ao rearranjo, para a *O*-acilação das azalactonas, além da limitação dos produtos obtidos que devem ser oriundos de ésteres. Uma metodologia mais geral, que permite um direto acesso a carbonilação das azalactonas supriria essas adversidades. Dessa forma, investigamos as metodologias envolvendo carbonilação descritas na literatura e seus aspectos.

### 5.1.3 Reações de carbonilação

#### 5.1.3.1 Aspectos gerais sobre o monóxido de carbono

O uso do monóxido de carbono utilizado na catálise com metais de transição tem apresentado grande valor para a síntese orgânica, tanto na indústria quanto para a área acadêmica. Transformações de olefinas em aldeídos e derivados de ácidos carboxílicos e polimerizações são algumas das diversas aplicações do monóxido de carbono, principalmente pelas indústrias (SKRYDSTRUP *et al.*, 2011). Sua considerável utilidade deve-se a seu baixo custo, sua capacidade de ampliar moléculas pela adição de um átomo de carbono e por permitir a introdução de um grupo muito versátil, a carbonila (WOTHERS *et al.*, 2001).

Após o primeiro relato de Heck e colaboradores das reações de carbonilação catalisadas por paládio, na década de 70, o uso da química de CO aumentou consideravelmente (HECK *et al.*, 1974). Esse gás tem grande afinidade pelo paládio no estado de oxidação 0 e II devido a seu duplo caráter de atuar como  $\sigma$ -doador e  $\pi$ -aceptor. Os mecanismos exatos das reações de acoplamento carbonilativo não são totalmente esclarecidos, mas quatro diferentes caminhos são frequentemente mencionados na literatura (NIELSEN, 2012).

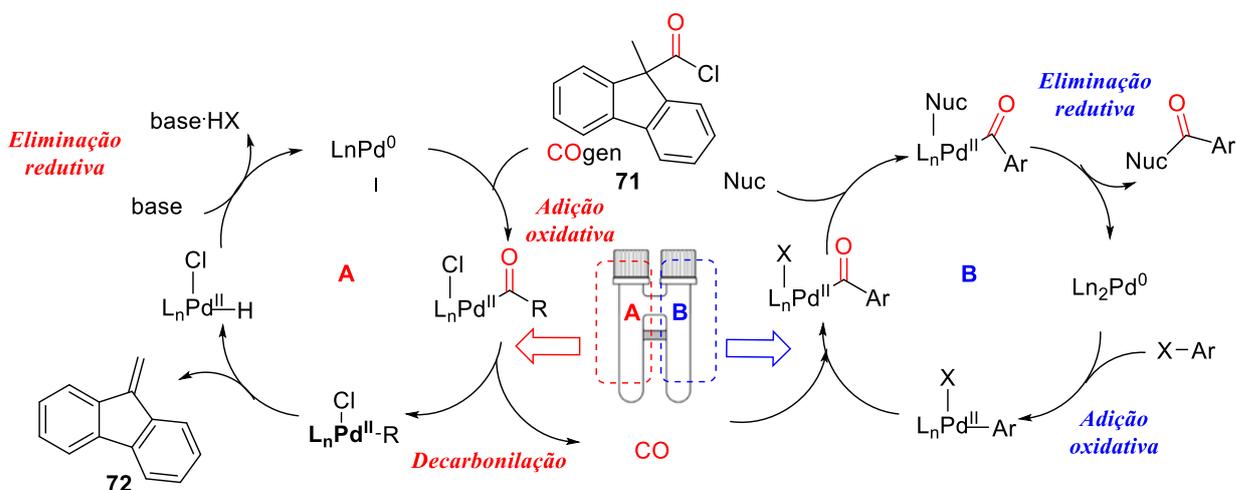
Ainda que seja um reagente muito utilizado, o uso do monóxido de carbono tem algumas inconveniências: é um gás incolor, sem cheiro e altamente tóxico, que pode se ligar a hemoglobina e inibir o transporte de oxigênio no sangue, podendo eventualmente levar a consequências fatais (FLOWER *et al.*, 2007). Por isso, algumas precauções devem ser tomadas na sua manipulação, como o uso de detectores especializados de CO, principalmente quando são utilizadas altas pressões, comumente necessárias em carbonilações mediadas por metais de transições (TWIGG *et al.*, 1991).

Uma alternativa à utilização direta de monóxido de carbono é a sua geração *in situ*, a partir de carbonilas ligadas a metais como  $W(CO)_6$ ,  $Fe(CO)_5$  e  $Mo(CO)_6$ . Especialmente a última, vem sendo muito utilizada nas carbonilações com o uso micro-ondas, como mostrado por Larhed e colaboradores (LARHED *et al.*, 2003). No entanto, são necessárias quantidades estequiométricas dos reagentes a base de metais de transição, podendo causar problemas na purificação, por levar a formação de produtos indesejáveis (LARHED *et al.*, 2006). Outra via

seria o uso de formiatos e seus derivados, mas estes requerem condições severas, o que também pode dificultar a reação (MORIMOTO & KAKIUCHI, 2004)

Assim, Skrydstrup e colaboradores relataram recentemente um procedimento para geração *ex situ* de CO, que contorna a necessidade de condições adversas, pressões altas de CO e quantidades estequiométricas de metais de transição (Esquema 41).

Figura 41: Ilustração da geração *ex situ* do monóxido de carbono no sistema “two-chamber”.

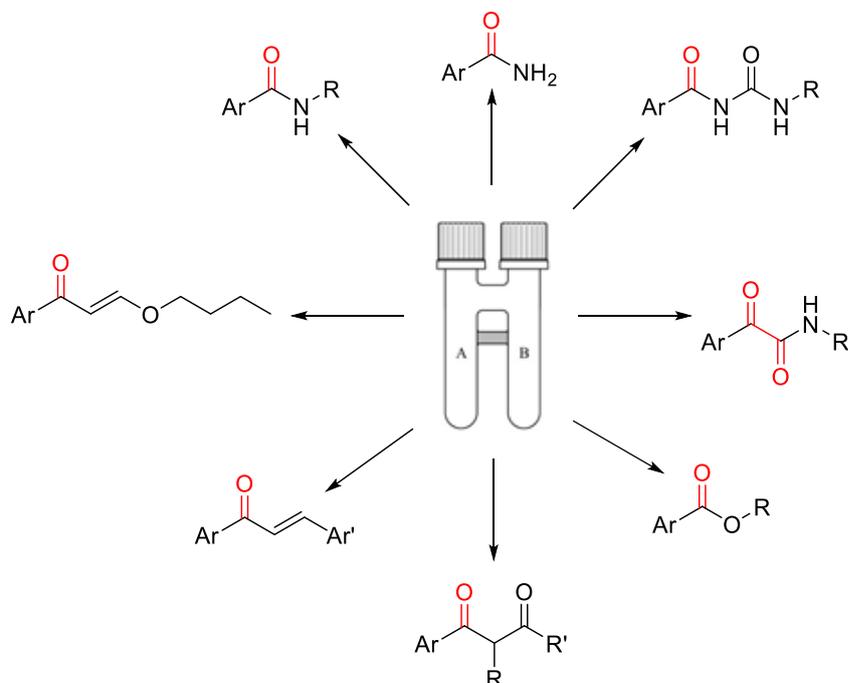


Fonte: Adaptado de NIELSEN *et al.*, 2011.

A *sistema de duas câmaras* (CoWare), que consiste em dois frascos de vidro ligados por uma ponte é utilizado neste procedimento. Duas reações estão ocorrendo neste sistema de duas câmaras, a reação de produção de CO no compartimento **A** e seu consumo na reação da câmara **B**. O cloreto de ácido sólido, cloreto de 9-metilfluoreno-9-carbonilo (COgen), é utilizado para liberar o monóxido de carbono que se difunde para a câmara **B** e é consumido na carbonilação correspondente. Além de uma liberação suficiente e branda de CO, COgen também gera o subproduto 9-metilenofluoreno, que não é volátil e é retido na câmara **A**, não interferindo na reação que ocorre em **B**. A quantidade de CO desejada pode ser calculada a partir da quantidade correspondente do COgen, o que permite a utilização de quantidades estequiométricas de monóxido de carbono, ao invés de utilizar pressões elevadas. Essa abordagem também permite estudos de marcação isotópica de carbono ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  ou  $^{14}\text{C}$ ). A aplicabilidade da estratégia deste CO gerado *ex situ* foi demonstrada por Skrydstrup e

colaboradores, como está apresentado na figura 42. Alguns desses exemplos serão demonstrados no tópico seguinte.

Figura 42: Ilustração demonstrando projetos que envolvem carbonilação conduzidas por Skrydstrup e colaboradores

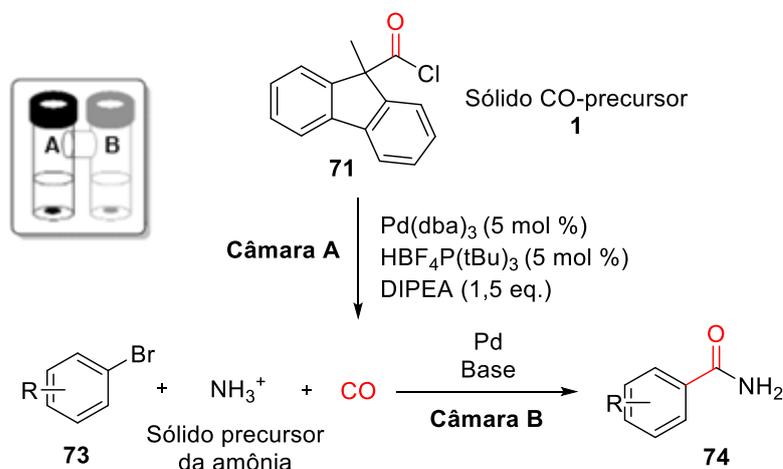


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

#### 5.1.3.2 Precedentes da literatura: O estado da arte.

Em 2011, Skrydstrup e colaboradores desenvolveram um método para formação de amidas primárias ariladas em uma reação catalisada por paládio, utilizando o sistema two-chamber com sólidos precursores de amônia e monóxido de carbono (Esquema 54) (NIELSEN *et al.*, 2011).

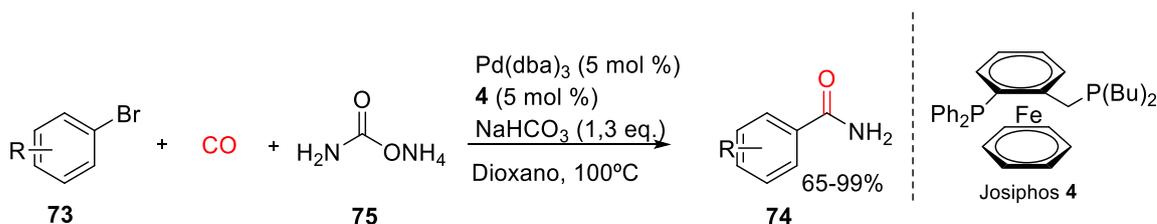
Esquema 54: Geração *ex situ* de CO para a síntese de amidas primárias no sistema two-chamber



Fonte: Adaptado de NIELSEN *et al.*, 2011.

Nesta metodologia foi possível obter diversos produtos funcionalizados com grupos doadores e retiradores de elétrons, utilizando quantidades catalíticas de paládio, com rendimentos que variaram entre 65 e 99% (Esquema 55) (NIELSEN *et al.*, 2011).

Esquema 55: Síntese de amidas primárias



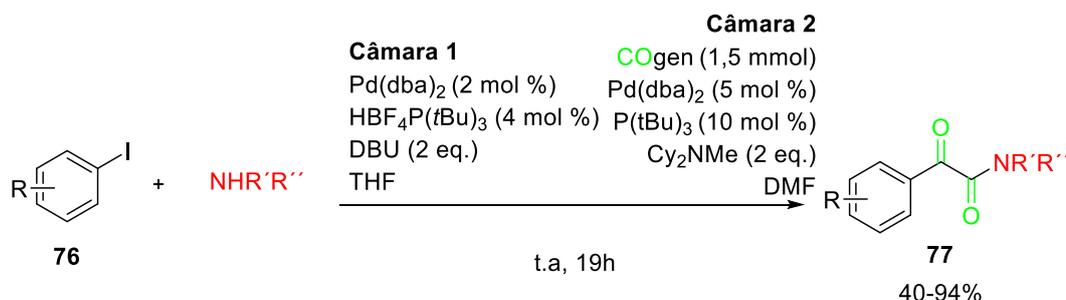
Fonte: Adaptado de Adaptado de NIELSEN *et al.*, 2011.

Uma aplicação dessa metodologia é apresentada com a síntese de duas importantes moléculas bioativas, a Hyperan e a Denegyrt com bons rendimentos de 56 e 69% respectivamente. Essa técnica foi explorada também no âmbito da marcação isotópica, utilizando <sup>13</sup>C- carbonil (versão do cloreto de ácido CO-precursor) (NIELSEN *et al.*, 2011).

Outro trabalho elaborado por Skrydstrup e colaboradores, abordou uma dupla carbonilação de haletos de arila, catalisada por paládio, que utiliza o monóxido de carbono quase estequiométrico e aminas para gerar as  $\alpha$ -cetoamidas, que por sua vez, são precursores na síntese de feniletilaminas. Além disso, foi demonstrada também a adaptação dessa técnica para o uso de marcação isotópica de  $^{13}\text{C}$  (NIELSEN *et al.*, 2012).

Foram utilizadas diferentes aminas nucleofílicas e iodetos de arilas, que possibilitaram a geração de produtos com excelente seletividade e bons rendimentos variando entre 40 e 94% (Esquema 56) (NIELSEN *et al.*, 2012).

Esquema 56: Dupla carbonilação catalisada por paládio de iodetos de arila com aminas nucleofílicas

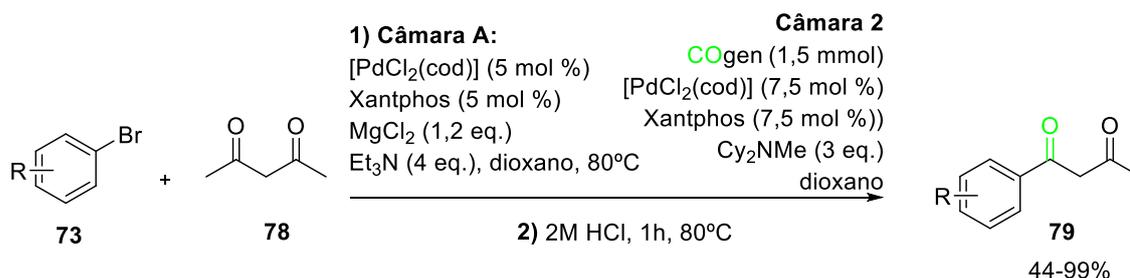


Fonte: Adaptado de NIELSEN *et al.*, 2012.

O uso de iodetos de arila com alta densidade eletrônica geraram produtos com rendimentos maiores, enquanto os iodetos de arila que continham substituintes retiradores de elétrons, como éster e cloro, forneceram produtos com rendimentos moderados. Os autores também utilizaram essa técnica para sintetizar derivados das feniletilaminas e apresentaram a síntese da  $d_3$ - $^{13}\text{C}_2$ -clenbuterol em apenas duas etapas e rendimentos de 53% (NIELSEN *et al.*, 2012).

Outro relato importante na literatura é o uso de compostos dicarbonilados como nucleófilos nas carbonilações catalisadas por paládio. O grupo de Skrydstrup, por exemplo, em 2013, reportou uma rota direta, branda e seletiva para o preparo de diferentes 1,3-dicetonas. Nessa metodologia, primeiramente, foi mostrada a carbonilação catalisada por paládio entre diferentes brometos de arila e a 1,3 pentanodina (Esquema 57). Foram obtidos 24 produtos funcionalizados com rendimentos que variaram entre 44 e 99% (KORSAGER *et al.*, 2013).

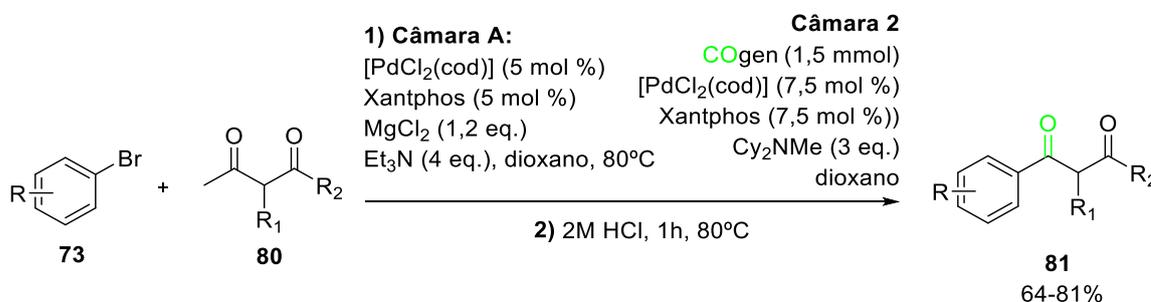
Esquema 57:  $\alpha$ -arilação carbonilativa da acetilacetona com haletos de arila



Fonte: Adaptado de KORSAGER *et al.*, 2013.

Devido ao sucesso dessa reação, diferentes compostos contendo 1,3-dicarbonilas foram avaliados frente a  $\alpha$ -arilação carbonilativa. O uso de substituintes na posição  $\alpha$ , como no caso do pentano-2,4-diona, não interferiu na reatividade e gerou produtos com bons rendimentos (Esquema 58) (KORSAGER *et al.*, 2013).

Esquema 58:  $\alpha$ -arilação carbonilativa de diferentes compostos 1,3 dicarbonilados com brometos de arila

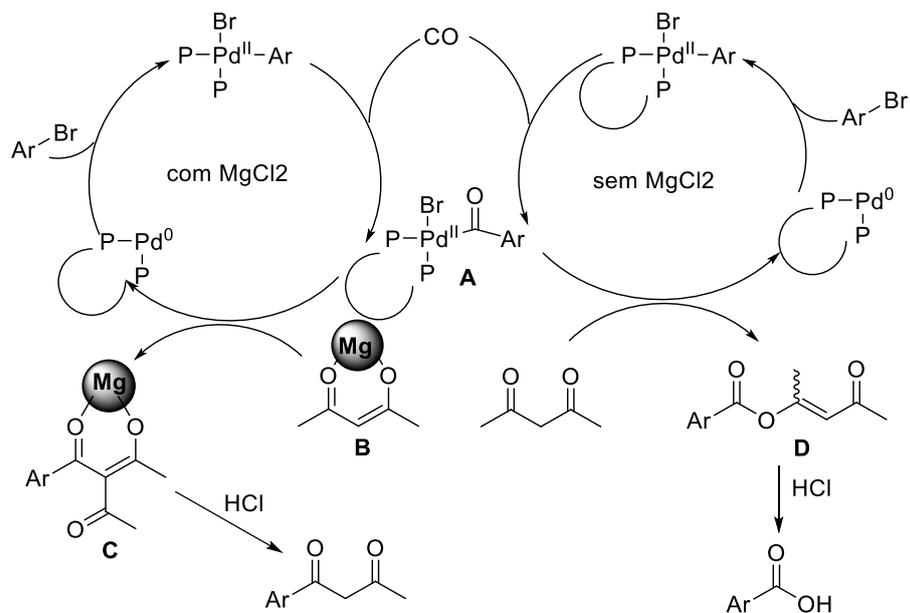


Fonte: Adaptado de KORSAGER *et al.*, 2013.

Os autores propuseram um ciclo catalítico para a reação (Figura 43). O mecanismo inicia com a adição oxidativa seguida pela inserção de CO ao complexo A. Em seguida, o complexo ativado por MgCl<sub>2</sub> B reage com o intermediário A por substituição acil nucleofílica ou por permuta do ligante, seguida da eliminação redutiva, formando C em ambos os casos. Essa tricetona é desacetilada com HCl aquoso formando a 1,3-dicetona. Sem a adição de MgCl<sub>2</sub>, haveria competição com um ataque ao oxigênio, que é mais reativo, gerando um vinil benzoato

**D**, e após tratamento ácido, fornece o ácido benzóico correspondente (KORSAGER *et al.*, 2013).

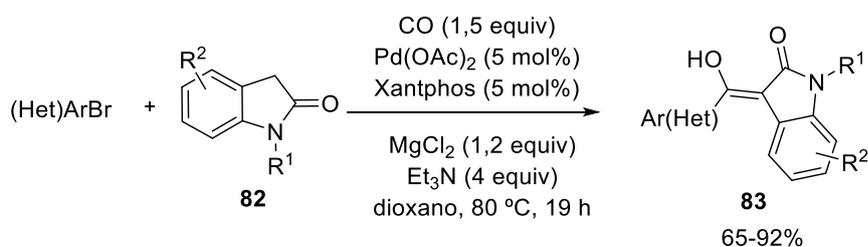
Figura 43: Ciclo catalítico proposto para  $\alpha$ -arilação carbonilativa com ou sem  $\text{MgCl}_2$ .



Fonte: Adaptado de KORSAGER *et al.*, 2013.

Em 2014, o mesmo grupo desenvolveu uma carbonilação  $\alpha$ -arilativa de 2-oxindóis com brometos de arila e heteroarila catalisadas por Pd para a síntese de 3-acil-2-oxindóis, utilizando condições brandas e seletivas (Esquema 59) (LIAN; FRIIS SKRYDSTRUP, 2014).

Esquema 59: Carbonilação  $\alpha$ -arilativa de 2-oxindol catalisadas por Pd



Fonte: Adaptado de SKRYDSTRUP *et al.*, 2014.

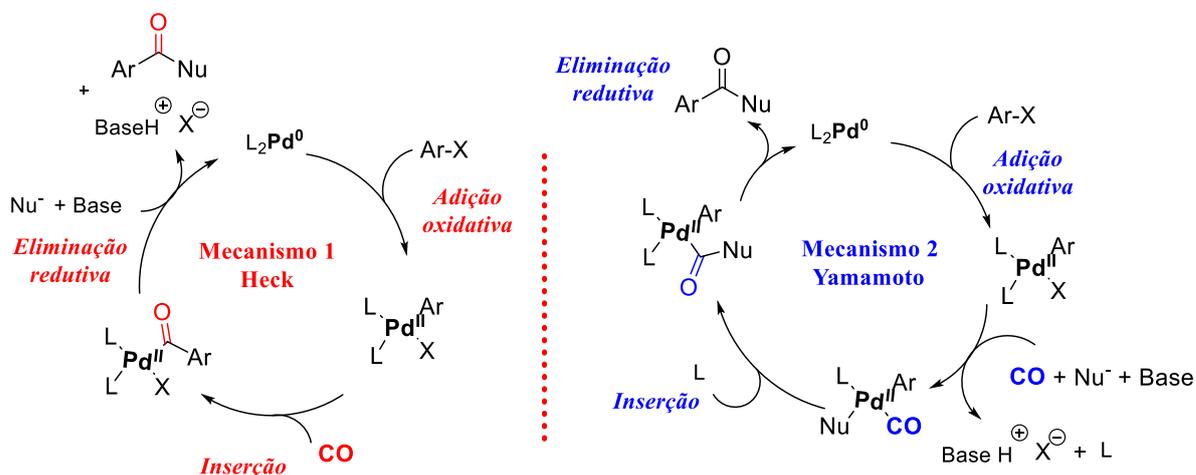
Diferentes oxindois puderam ser utilizados como nucleófilos dessa reação, assim também como diferentes brometos de arila puderam ser tolerados pelo método. Produtos com rendimentos que variaram entre 65 e 92% puderam ser obtidos. Foi possível também, obter produtos marcados isotopicamente com  $^{13}\text{C}$ .

O mecanismo da carbonilação ainda não é totalmente esclarecido, porém é reportado na literatura um mecanismo descrito por Heck e um descrito por Yamamoto (Esquema 60) LIAN; FRIIS SKRYDSTRUP, 2014).

No mecanismo descrito por Heck, após adição oxidativa, ocorre a inserção de CO na ligação Pd-Ar, seguido da interação com o nucleófilo ( $\text{Nu}^-$ ), formando assim, o composto carbonilado (GARROU; HECK, 1976; De ALMEIDA, 2016).

Já no mecanismo descrito por Yamamoto, após a adição oxidativa ocorre uma coordenação do CO e do nucleófilo com o Pd através de uma troca de ligante. Em seguida, o CO se insere na ligação Pd-Nu e ocorre a eliminação redutiva, formando então, o produto carbonilado almejado (OZAWA *et al.*, 1985; De ALMEIDA, 2016).

Esquema 60: Ciclos catalíticos de carbonilação catalisado por paládio.



Fonte: Adaptado de De ALMEIDA, 2016.

Diante do exposto, idealizamos um projeto abordando a direta carbonilação de azalactonas utilizando a metodologia da geração de CO *ex situ* no sistema de duas câmaras, criada pelo grupo de Skrydstруп. Para isso, iniciamos uma colaboração com o grupo.

### *5.1.3.3. Estágio de doutoramento sanduiche no grupo de Skrydstrup.*

Esse capítulo da tese foi executado no grupo de Skrydstrup, que se localiza na Universidade de Aarhus, Dinamarca, durante o período de 10 meses. O professor Dr. Troels Skrydstrup também foi o orientador durante este estágio do doutorado.

A proposta alia o interesse do grupo de pesquisas GPMS em azalactonas com a realização de reações de carbonilação desenvolvidas pelo grupo de pesquisas de Skrydstrup.

## 5.2 Objetivos:

### 5.2.1 Objetivos gerais

- Desenvolvimento de uma metodologia para carbonilação  $\alpha$ -arilativa de azalactonas

### 5.2.2 Objetivos específicos

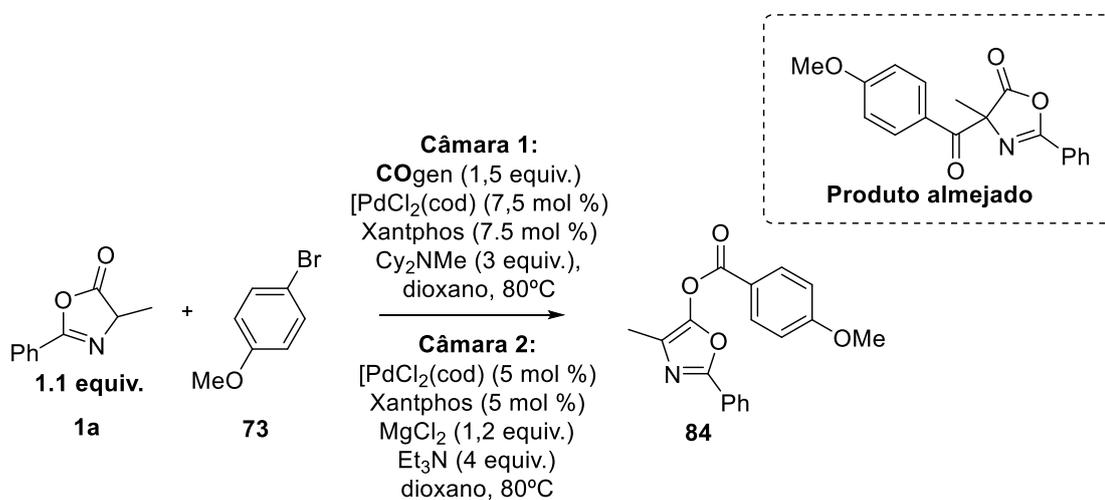
- Desenvolver uma metodologia para carbonilação  $\alpha$ -arilativa de azalactonas
- Avaliar a metodologia utilizando diferentes haletos de (hetero)arila
- Avaliar a metodologia utilizando diferentes azalactonas
- Utilizar  $^{13}\text{C}$ Ogen na metodologia a fim de obter produtos marcados isotopicamente
- Utilizar a metodologia em grande escala
- Desenvolver um mecanismo para a reação
- Aplicação do método em sínteses estereosseletivas.

## 5.3 Resultados e Discussões

### 5.3.1 Carbonilação $\alpha$ -arilativa de azalactonas: investigação inicial

As investigações da reação de carbonilação  $\alpha$ -arilativa de azalactonas catalisadas por Pd, se iniciaram com o uso da azalactona **1a** (como nucleófilo da reação), o brometo de arila **73** (como eletrófilo da reação),  $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$  (5 mol%), Xantphos (5 mol%) como ligante,  $\text{Et}_3\text{N}$ , dioxano como solvente a  $80^\circ\text{C}$ , por 18h. A escolha dessas condições foram justificadas por serem semelhantes as condições utilizadas por Skrydstrup *et al.*, em 2013 (demonstradas anteriormente), na reação entre acetil acetonas e haletos de arila, devido a semelhança estrutural (o nucleófilo de ambos é um enolato). Porém, como pode se observar no esquema 61, não foi possível obter o produto almejado, e sim a azalactona O-acilada.

Esquema 61: Carbonilação  $\alpha$ -arilativa de azalactonas



Fonte: Elaborado pelo próprio autor

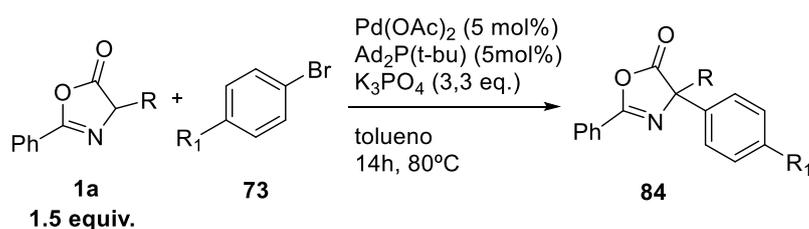
Diante do resultado, alguns parâmetros reacionais foram modificados, como a base, o solvente e a temperatura (Tabela 8), porém não houve formação do produto almejado.

Tabela 8: Alteração nos parâmetros reacionais para reação de carbonilação  $\alpha$ -arilativa de azalactonas

Entrada	Catalisador	Ligante	Aditivo	Base	Solvente	Temperatura (°C)	Produto
1	PdCl <sub>2</sub> (cod)	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	ACN	ta	-
2	PdCl <sub>2</sub> (cod)	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	-	ACN	ta	-
3	PdCl <sub>2</sub> (cod)	Xantphos	-	LiHMDS	Dioxano	60	-
4	PdCl <sub>2</sub> (cod)	Xantphos	-	LiHMDS	THF	ta	-
5	PdCl <sub>2</sub> (cod)	Xantphos	-	NaHMDS	THF	60	-
6	PdCl <sub>2</sub> (cod)	Xantphos	-	NaHMDS	THF	ta	-

Inspirados pelos trabalhos de Skrydstrup *et al.*, desenvolvido em 2014, onde foi reportada a carbonilação  $\alpha$ -arilativa de 2-oxindóis (demonstrada na introdução), e o trabalho do grupo de Hartwig, onde foi descrita uma direta  $\alpha$ -arilação de azalactonas catalisadas por Pd (Esquema 62) (HARTWIG *et al.*, 2003), seguiu-se as investigações com intuito de obter a carbonilação direta de azalactona.

Esquema 62:  $\alpha$ -arilação de azalactonas.



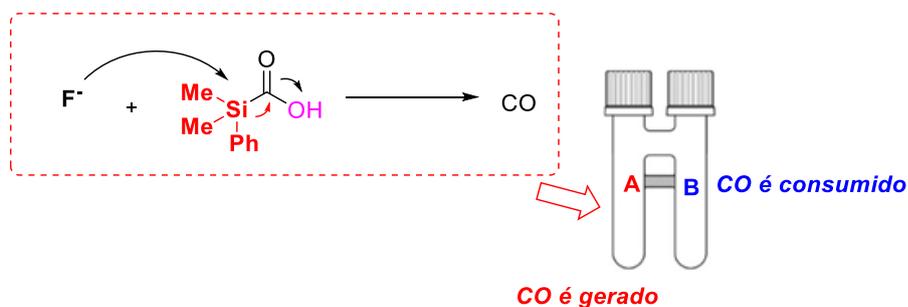
Fonte: Adaptado de HARTWIG *et al.*, 2003

Assim, utilizou-se algumas das condições das metodologias mencionadas, como se pode observar na tabela 9.

É possível observar que é necessário a presença do aditivo MgCl<sub>2</sub>, já que a reação não apresentou traços do produto quando não houve a adição desse sal. Inicialmente, empregou-se

como base o  $K_3PO_4$ , o tolueno como solvente, e testou-se diferentes ligantes como o  $HBF_4P(t-Bu)_3$  (Tetrafluorborato de tri-*tert*-butilfosfonio, o CataCXium A (Di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina e o Xantphos ((4,5-(difenilfosfina)-9,9-dimetilxantano) a temperatura ambiente e a 80 °C, utilizando tanto o iodeto de arila, quanto o brometo de arila como eletrófilos. Vale ressaltar, que ao utilizar temperatura ambiente, o método empregado para produção de CO, foi o reportado pelo grupo de Skrydstrup em 2011, utilizando o SiliCOgen, o qual o CO é produzido pela reação entre ácidos silacarboxílicos e fluoreto de potássio (Esquema 63) (SKRYDSTRUP *et al.*, 2011). Esse método é empregado em temperaturas mais baixas pois é um sistema mais reativo para essas condições do que o COgen.

Esquema 63: Geração de CO através de Ácidos Silacarboxílicos (SilaCOgen)



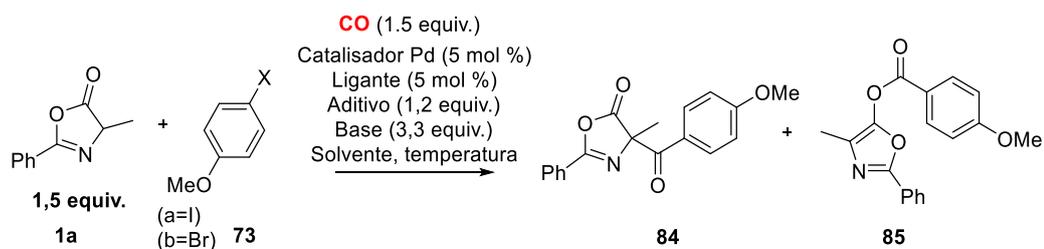
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Apenas quando foi utilizado o iodeto de arila como eletrófilo, Xantphos como ligante, aditivo de  $MgCl_2$ ,  $K_3PO_4$  como base, tolueno como solvente a 80 °C que foi possível observar a presença do produto em uma proporção de 77% para o produto **84** e 23% para o produto **85**. Ao tentar diminuir a temperatura para 50 °C a quantidade de produto **84** formado foi reduzido para 13% e do éster **85** aumentou para 87%. A temperatura então foi elevada para 95 °C e proporcionou o produto **84** com uma boa conversão de 82%. Ao tentar elevar a temperatura para 100 °C a conversão do produto **84** não foi alterada. O brometo de arila foi utilizado no lugar do iodeto de arila, porém não proporcionou resultados satisfatórios. Outros solventes como DMF e Dioxano também foram testados mas não trouxeram melhoras.

Dessa forma, foi escolhida como condição padrão, o uso do iodeto de arila como eletrófilo, Xantphos como ligante,  $MgCl_2$  como aditivo,  $K_3PO_4$  como base, tolueno como solvente, a 95 °C. Porém, não foi possível isolar o produto almejado (**84**), por coluna

cromatográfica. Diferentes sílicas foram utilizadas, assim como diferentes eluentes nas mais diversas proporções. O produto recuperado sempre apresentava impurezas, ou o éster **85**, ou material de partida, ou azalactona na forma de enol. Pode-se atribuir uma baixa estabilidade a esse tipo de produto em sílica, impedindo assim o seu isolamento.

Tabela 9: Otimização da reação de carbonilação  $\alpha$ -arilativa de azalactonas



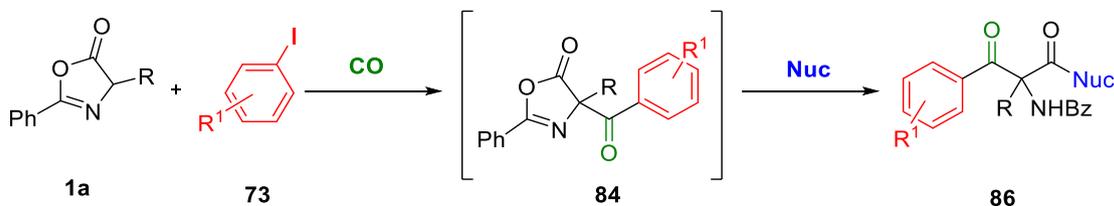
<b>Entrada</b>	<b>Catalisador</b>	<b>Ligante</b>	<b>Aditivo</b>	<b>Base</b>	<b>Solvente</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Conversão Produtos (A/B)</b>
<b>1<sup>a</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	HBF <sub>4</sub> P( <i>t</i> - Bu) <sub>3</sub>	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	ta	-
<b>2<sup>a</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CataCXium A	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	80	-
<b>3<sup>a</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	80	-
<b>4<sup>b</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	80	-
<b>5<sup>b</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	80	(77%/23%)
<b>6<sup>b</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	50	(13%/87%)
<b>7<sup>b</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	95	(82%/18%)
<b>8<sup>a</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	95	-
<b>9<sup>b</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Tolueno	100	(82%/18%)
<b>10<sup>b</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	DMF	100	-
<b>11<sup>b</sup></b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Xantphos	MgCl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3,3)	Dioxano	100	(71%/29%)

[a] Uso de iodeto de arila. [b] Uso de brometo de arila.

Nesse momento voltamos nossa atenções para técnicas que pudessem superar essa adversidade. A abertura do anel azalactônico com álcoois antes do isolamento proporcionaria aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos protegidos, mudaria o RF do produto e traria mais

estabilidade. Por isso, nesse momento, mudamos nosso foco para uma abordagem mais geral, em busca diretamente de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos protegidos (Esquema 64).

Esquema 64: Direto acesso a aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos protegidos via carbonilação.



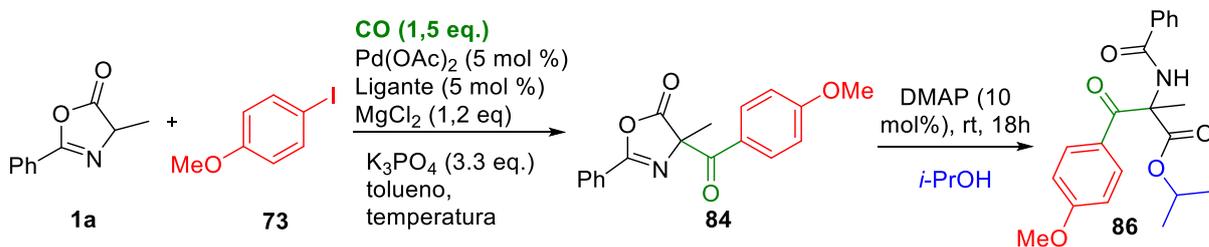
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Assim, após utilizar as condições padronizadas anteriormente, o bruto reacional foi filtrado em Celite, e o tolueno foi evaporado. Em seguida adicionou-se 10 mol% de DMAP e isopropanol por 18h (GRÖGER & DIETZ, 2009). Foi possível isolar o produto com um rendimento de 74%. Com objetivo de aumentar o rendimento, foi realizada uma varredura de ligantes (Tabela 10- entradas 1-6), porém o ligante mais promissor continuou sendo Xantphos. A temperatura foi reduzida para 80 °C (Tabela 10- entradas 7), mas o rendimento diminuiu para 57%. Ao tentar reduzir para 50 °C, o rendimento diminuiu para 36% (Tabela 10- entradas 8).

A reação foi testada também no sistema *one-pot*. Após o término da primeira etapa a reação foi resfriada até 80 °C e adicionou-se o isopropanol e 10 mol% de DMAP. Porém, pode-se observar pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  uma mistura de produtos. Em uma segunda tentativa, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e então foi adicionado o isopropanol e o DMAP (10 mol%). Porém não foi possível observar o produto almejado **86**.

O tempo reacional da etapa 2 pode ser reduzido para 1h, sem comprometimento do rendimento do produto.

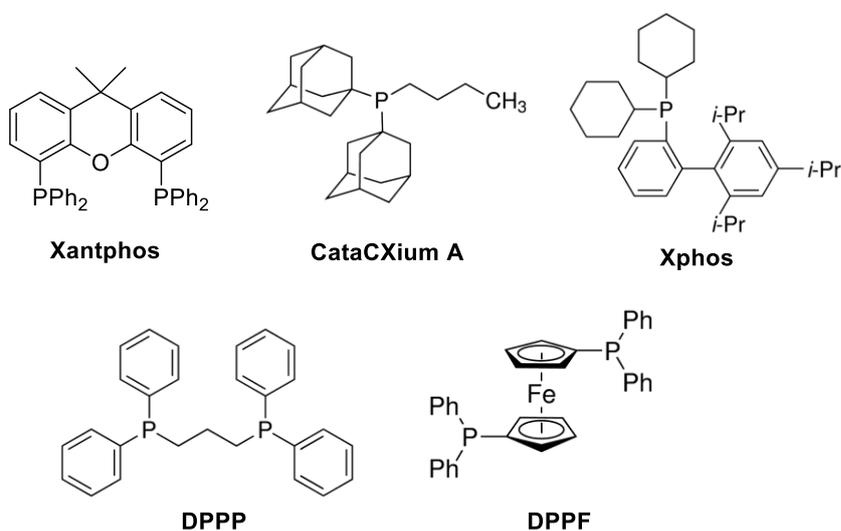
Tabela 10: *Screening* de ligantes para a síntese de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disubstituídos protegidos.



Entrada	Ligante	Temp. (°C)	Rendimento <sup>a</sup>
1	Xantphos	95	75%
2	Catacxium A	95	48%
3	XPhos	95	33%
4	DPPP	95	11%
5	PPh <sub>3</sub>	95	26%
6	DPPF	95	23%
7	Xantphos	80	57%
8	Xantphos	60	36%

<sup>a</sup>: Rendimentos obtidos através do uso de padrão interno pelo RMN de <sup>1</sup>H.

Figura 44: Estrutura dos ligantes



A reação também foi testada utilizando diferentes eletrófilos como triflato de arila e o fluorsulfato de arila, porém ambos apresentaram falta de seletividade e proporcionaram uma mistura complexa de produtos.

Com as condições padrão definidas, utilizamos o método em diferentes substratos.

### 5.3.2 Emprego de diferentes substratos na metodologia

Inicialmente, diferentes iodetos de arila foram testados (Esquema 65). Iodetos de arila com substituintes doadores de elétrons como o -OMe e -Me, puderam ser utilizados, proporcionando produtos (**86a** e **86b**), com bons rendimentos (74 e 77% respectivamente).

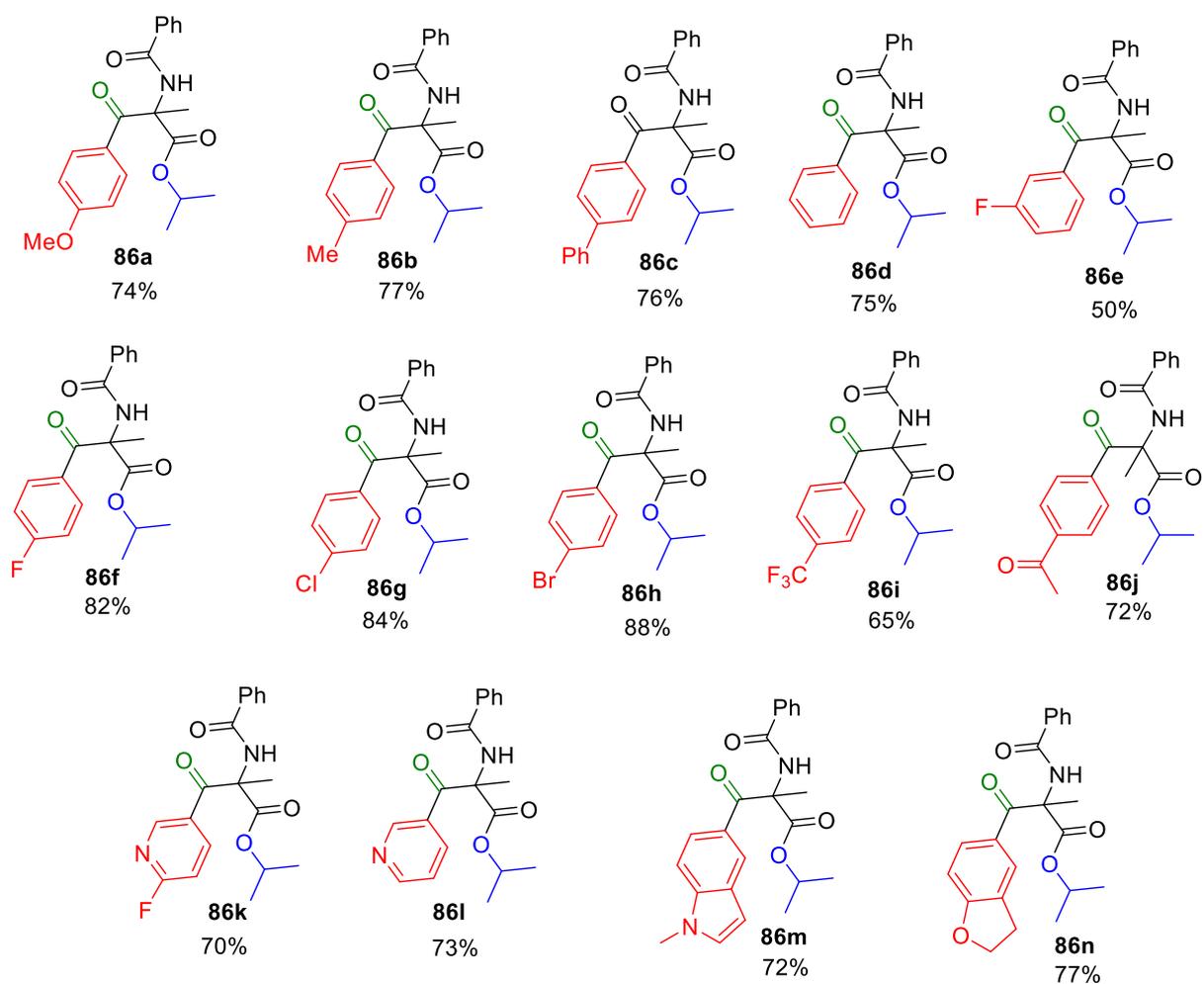
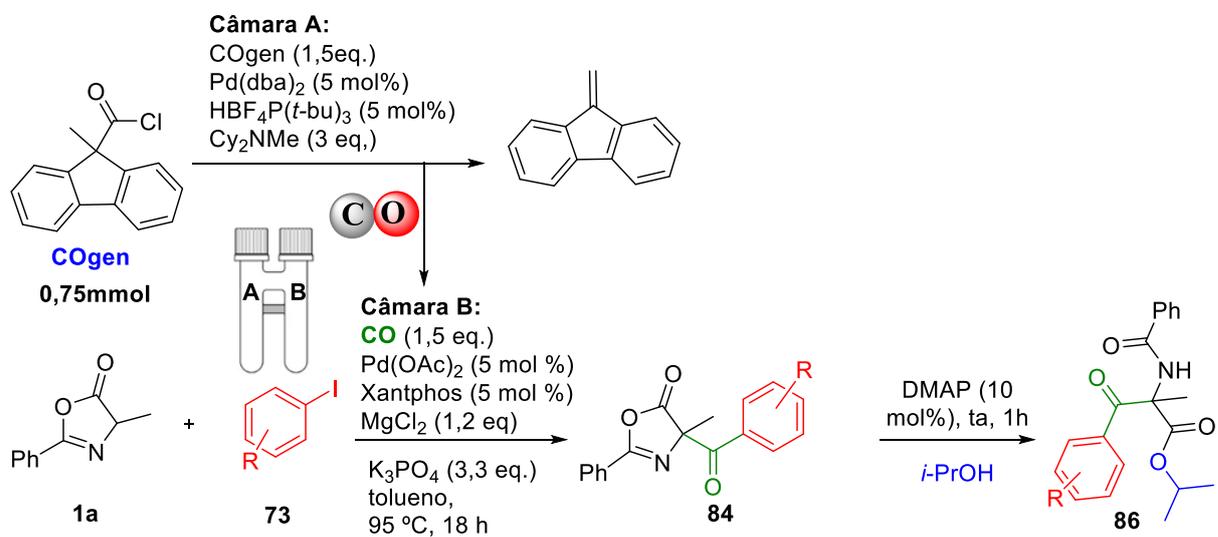
Produtos com haletos na posição *para* e *meta* também puderam ser obtidos com bons rendimentos.

Produtos com substituintes retiradores de elétrons como o -CF<sub>3</sub> e -COCH<sub>3</sub> (**86i** e **86j**) também foram obtidos com rendimentos de 65 e 72%.

Iodetos de heteroarila também puderam ser utilizados, proporcionando diversos produtos com rendimentos entre 70 e 77% (**86k**, **86l**, **86m** e **86n**).

A reação também foi testada com iodetos de arila orto substituídos, como o 1-Cl-2-iodo benzeno e o 1-iodo-2-metoxibenzeno, porém ambos apresentaram conversão baixa, inviabilizando a purificação. Já quando foi utilizado o substituinte 2-piridil, nenhum produto pode ser formado.

Esquema 65: Escopo de iodetos de arila.

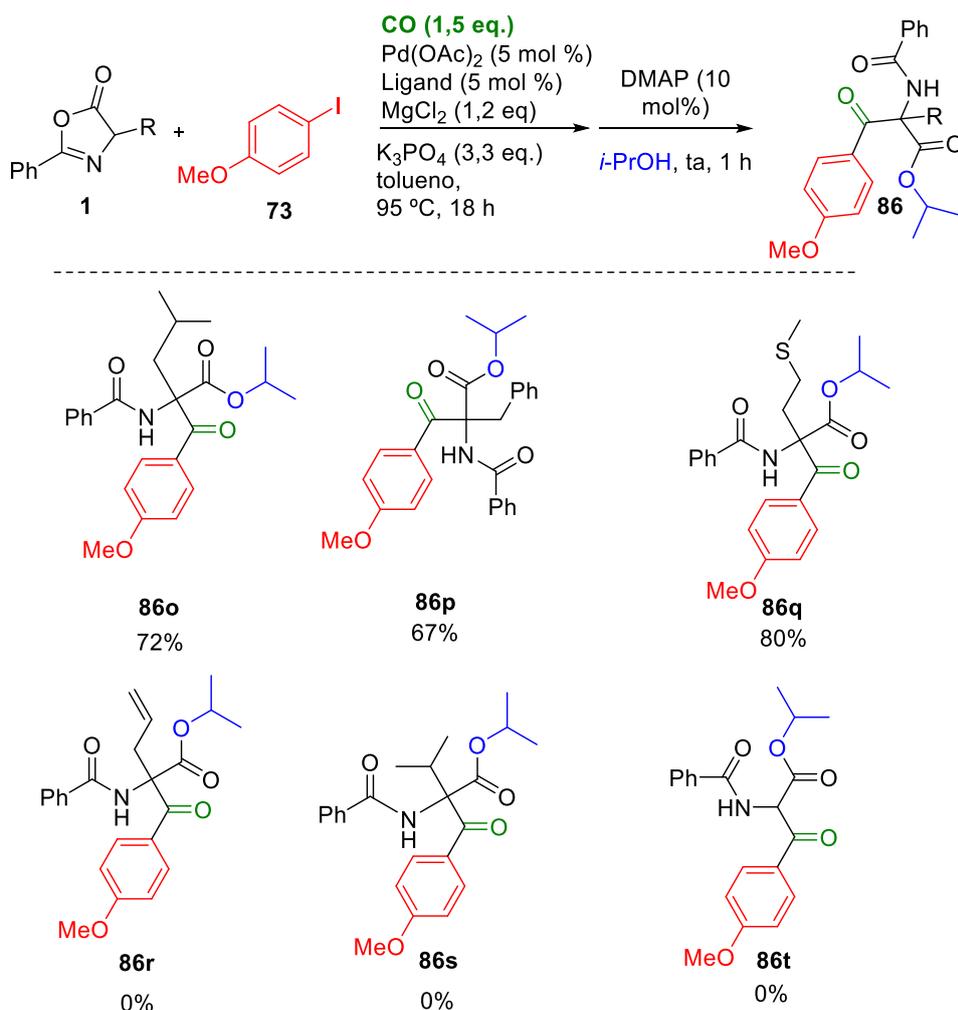


Diferentes azalactonas também foram testadas na metodologia e um segundo escopo pode ser obtido (Esquema 66).

A azalactona derivada da leucina, que é um pouco impedida do ponto de vista estéreo, proporcionou o produto **86o** com 72% de rendimento. A azalactona derivada da fenilalanina, e a azalactona derivada da metionina, proporcionaram os produtos **86p** e **86q** com bons rendimentos (67-80%).

Como limitação do método, pode-se mencionar a incompatibilidade das azalactonas derivadas da alilglicina, valina e glicina com o método, pois não proporcionaram os produtos esperados. O bruto reacional dessas reações foram obtidos na forma de uma complexa mistura de difícil interpretação.

Esquema 66: Escopo de azalactonas.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

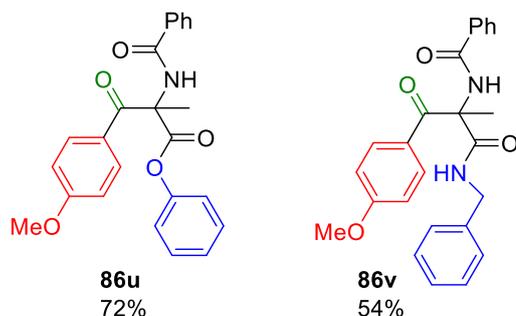
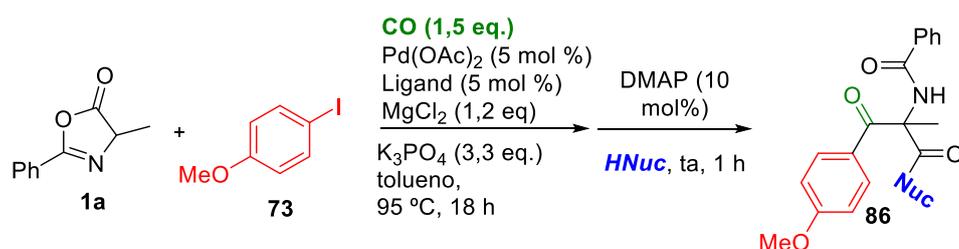
Diferentes nucleófilos também foram testados no método, gerando assim, um terceiro escopo (Esquema 67).

O uso do fenol como nucleófilo em DCM, na segunda etapa, proporcionou o produto **86u** com 72% de rendimento.

A benzilamina também foi utilizada como nucleófilo e solvente da reação da segunda etapa, e proporcionou o produto **86v** com 54% de rendimento.

Outros nucleófilos também foram testados, como o metanol, etanol, trietilamina, propanoamina e alguns aminoácidos protegidos. Porém nenhum deles conduziu ao produto de abertura desejado.

Esquema 67: Escopo de nucleófilos



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

### 5.3.3 Caracterização dos aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos protegidos.

Todos os produtos foram isolados, por coluna cromatográfica, e caracterizados através de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, e por EMAR. Devido a semelhança estrutural entre os dímeros, discutiremos apenas a caracterização do produto **86a**. Na caracterização foi adotada uma

numeração para facilitar a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 44), podemos observar o aparecimento de sinais de absorção na região aromática, um simpleto em 8,08 ppm referente ao hidrogênio da amida **1**; um septeto centralizado em 5,11 ppm (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H) referente ao hidrogênio metínico **2** da porção isopropílica; um simpleto em 3,83 ppm referente ao hidrogênio metoxílico **5**; um simpleto em 1,97 ppm referente aos hidrogênios metílicos **6**; e dois dupletos centralizados em 1,13 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H) e 1,09 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), referentes aos hidrogênios metílicos **3** e **4**.

Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 45), além dos demais sinais, observou-se um sinal em 190,6 ppm referente ao carbono carbonílico de cetona **1**; um sinal em 170,5 ppm referente ao carbono carbonílico de éster **2** e um sinal em 165,5 ppm referente ao carbono carbonílico de amidas **3**.

Figura 45: Espectro do RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **86a**

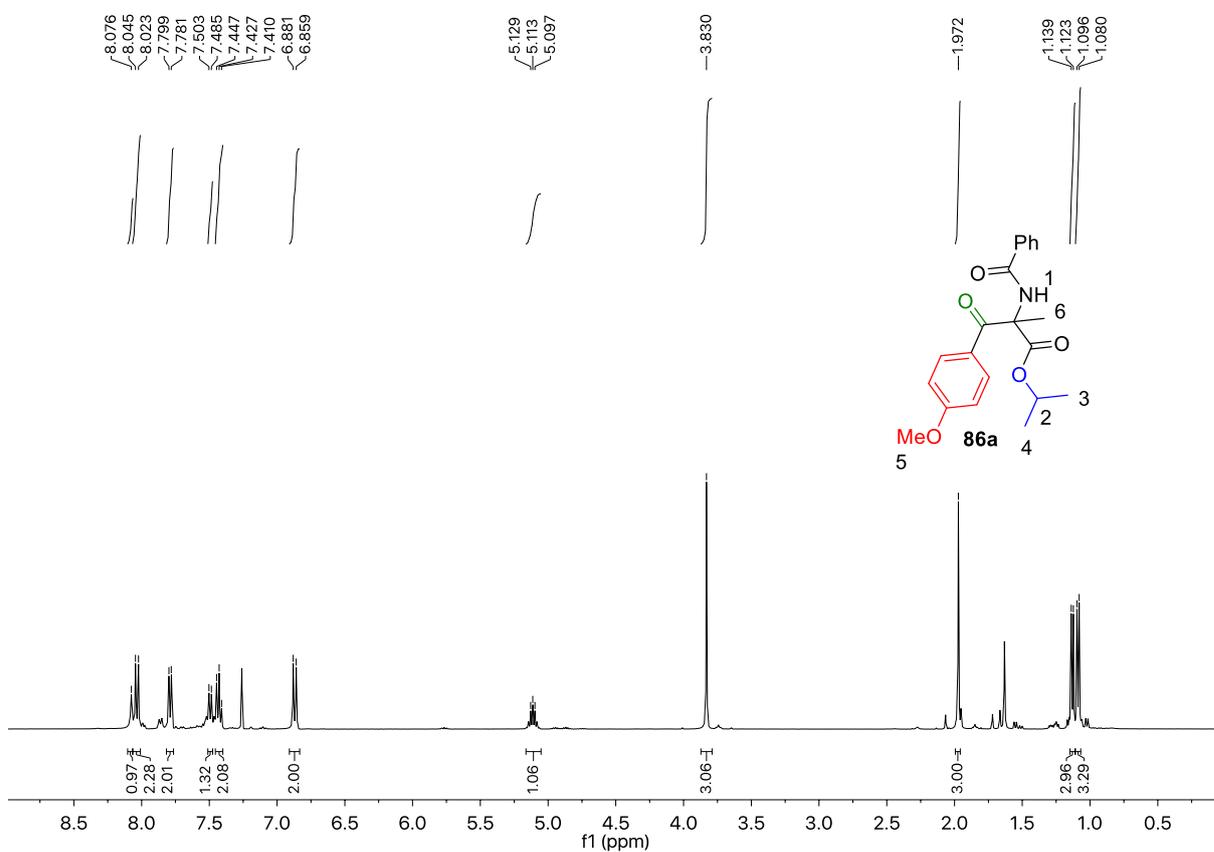
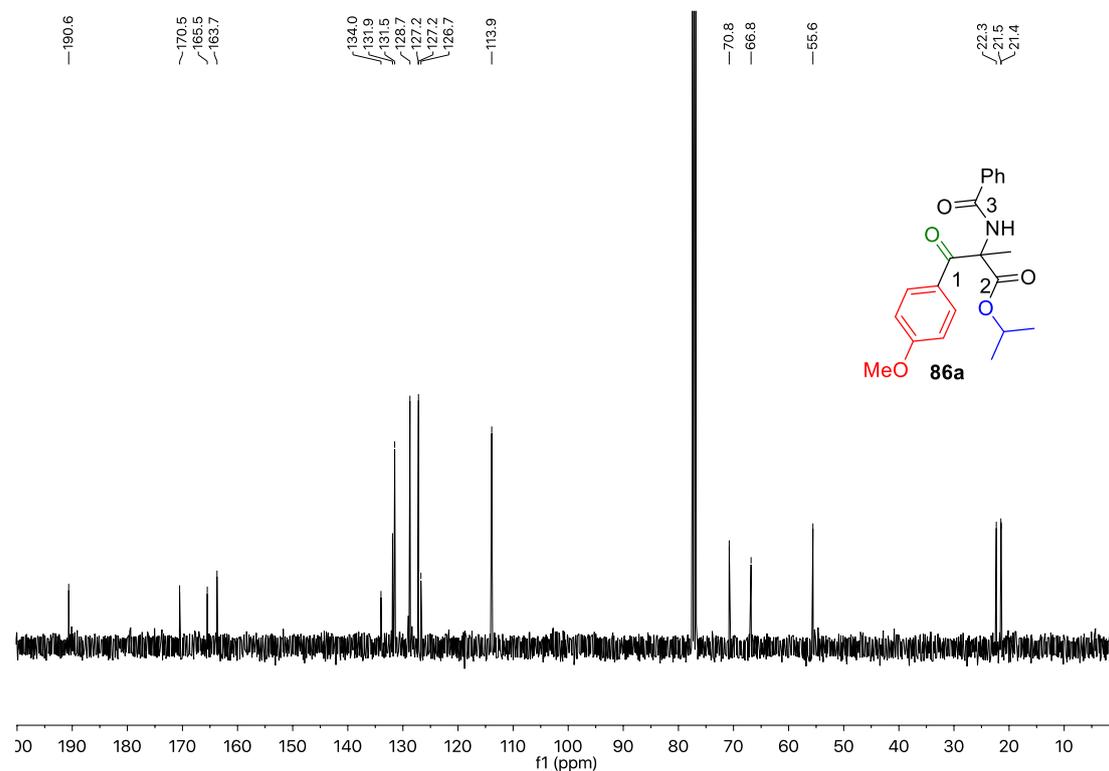


Figura 46: Espectro do RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto **86a**

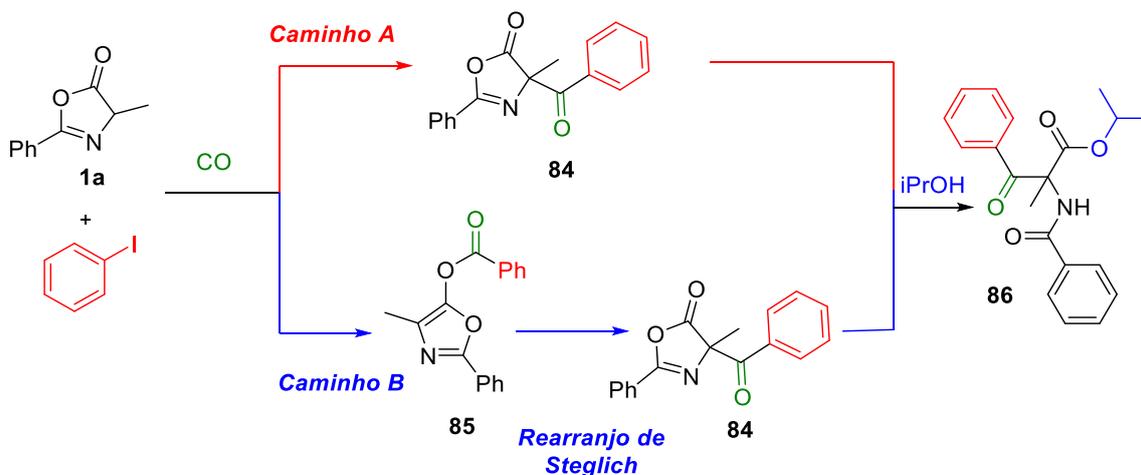


Após a caracterização dos produtos, as atenções foram voltadas para o desenvolvimento de um plausível mecanismo.

#### 5.3.4 Estudos mecanísticos da reação

Durante as reações de otimização foi possível observar a formação de dois produtos, o produto almejado **84**, e a azlactona *O*-acilada **85**. Por isso, dois caminhos poderiam estar envolvidos no mecanismo, a carbonilação direta do carbono  $\alpha$  das azalactonas (Caminho 1- Esquema 64) ou primeiramente a *O*-acilação das azalactonas e, em seguida, poderia haver um rearranjo gerando, dessa forma, o produto **84** (Caminho 2- Esquema 68).

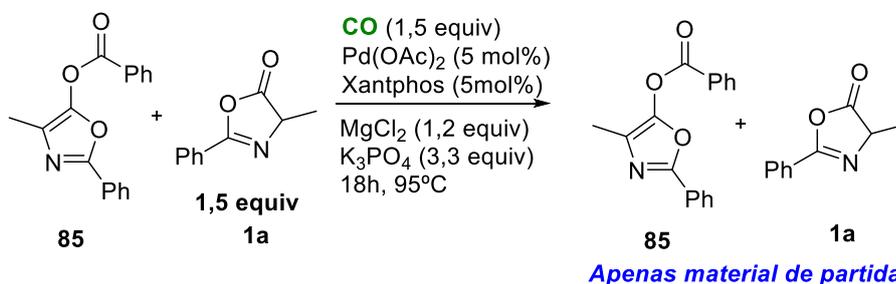
Esquema 68: Possíveis caminhos para o mecanismo



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Para tentar identificar o possível caminho em que a reação ocorre, reações controle foram executadas. A azalactona *O*-acilada **84**, foi colocada nas mesmas condições reacionais padrão, com 1,5 equivalente de azalactona, sem o iodeto de arila, com o intuito de observar se a reação prosseguiria, sofrendo o rearranjo e formando o produto **85** (Esquema 69). Porém, após 18h de reação foi possível observar pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional, apenas material de partida.

Esquema 69: Reação entre azalactona *O*-acilada **85** e condições padrão

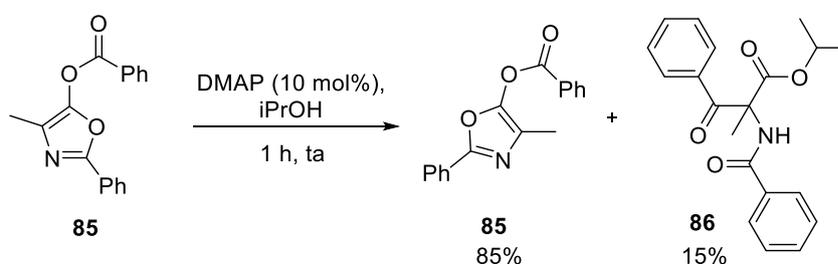


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Foram adicionados quatro equivalentes de azlactona na reação anterior, para tentar observar a formação do produto **84**, porém só pode ser observado produtos de dimerização da azalactona e material de partida.

Uma reação envolvendo a azalactona *O*-acilada e as condições da segunda etapa (10 mol% de DMAP, *i*PrOH, 1h, temperatura ambiente) foi executada, com objetivo de observar se o produto da etapa 1 formado fosse o **85**, ele sofreria rearranjo nas condições da etapa 2, gerando o produto **86** (Esquema 70). Observou-se pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional a conversão de apenas 15% da azalactona *O*-acilada **85** em produto **86**.

Esquema 70: Reação entre a azalactona *O*-acilada **85** e DMAP.



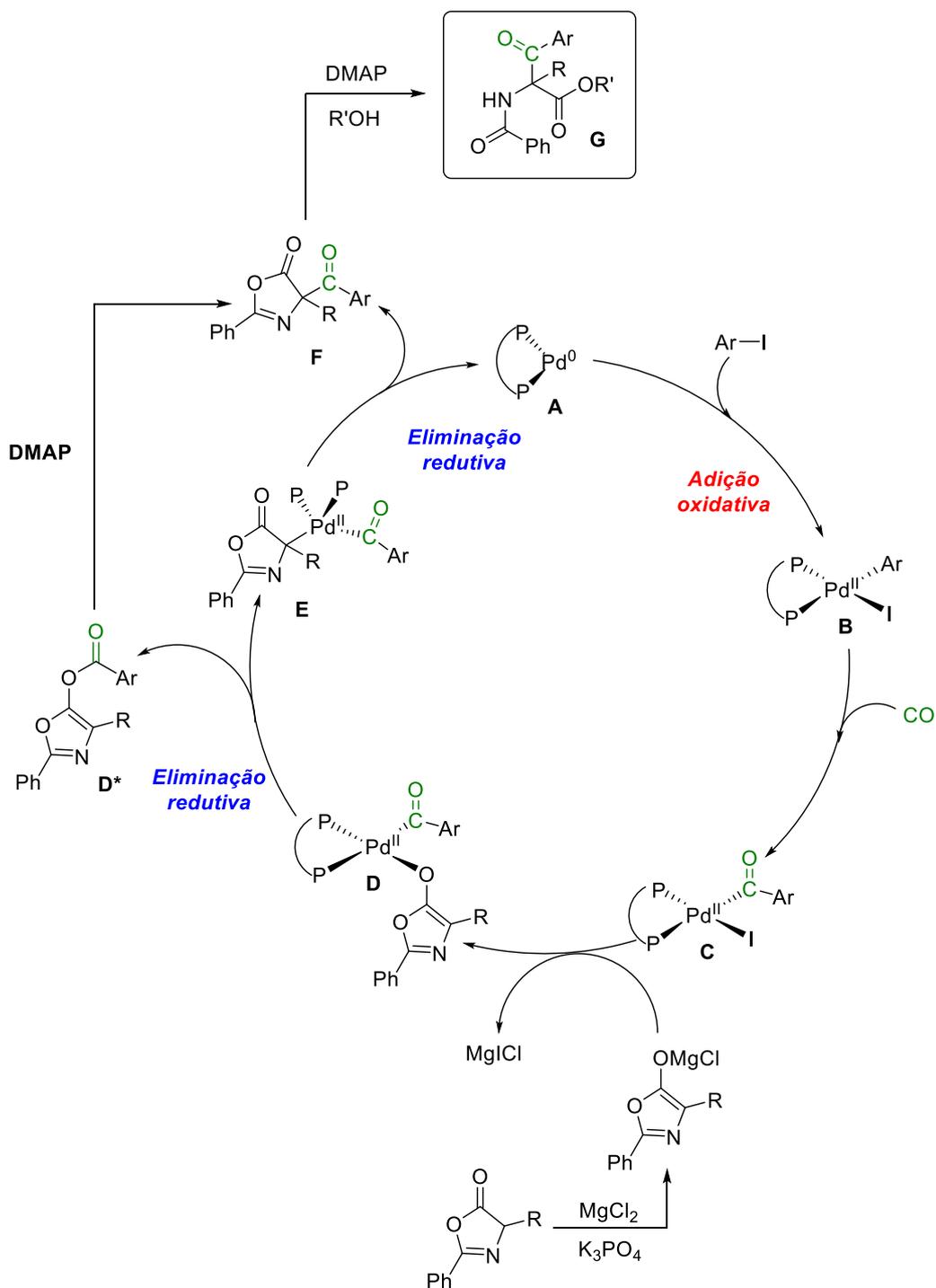
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

A partir dos resultados obtidos, foi possível constatar que o mecanismo passa majoritariamente pelo caminho 1, ou seja, a carbonilação ocorre diretamente no carbono  $\alpha$ -carbonílico, sem passar pela azalactona *O*-acilada.

Em seguida, um ciclo catalítico foi elaborado (Esquema 71). Xantphos que está ligado ao Pd(0) **A** sofre adição oxidativa pelo iodeto de arila formando o complexo **B**. O complexo **B** sofre inserção de CO formando o complexo **C**. O enolato de magnésio formado participa na troca de ligantes com o complexo **C** para formar o complexo de Pd ligado ao oxigênio, **D**. Uma eliminação redutiva subsequente gera o produto *O*-acilado **D\*** ou o complexo **D** sofre um rearranjo gerando o complexo **E**. O complexo **E** sofre eliminação redutiva, gerando assim o produto **F**. Minoritariamente, o composto **D\*** pode sofrer rearranjo de Steglich e formar o produto **F**.

É possível observar o essencial uso de  $\text{MgCl}_2$ , pois o mesmo, junto com o  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , permite a formação de uma enolato estável o suficiente para se comportar como nucleófilo, adicionando-se ao complexo carbonilado **C**.

Esquema 71: Ciclo catalítico proposto para reação de carbonilação  $\alpha$ -arilativa de azalactonas



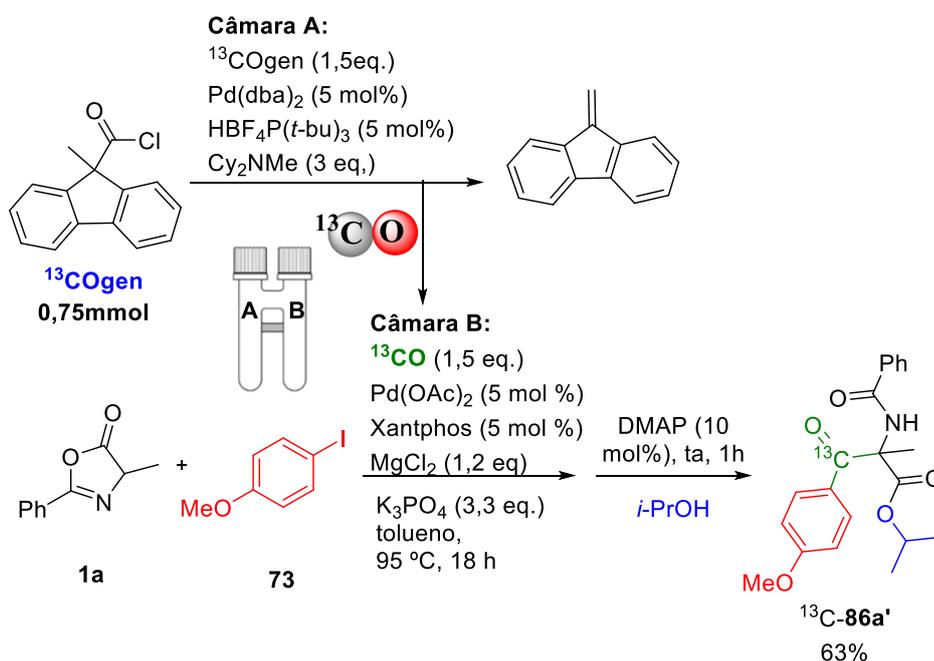
Fonte: Adaptado de PINHEIRO *et al.*, 2018.

Após propor um mecanismo para a reação de carbonilação, o desenvolvimento de reações de valorização dos aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos foram executadas.

### 5.3.5 Reações quimiosseletivas envolvendo os aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos

A reação para síntese de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos foi testada também utilizando  $^{13}\text{COgen}$  como de  $^{13}\text{CO}$  (Esquema 72). O produto  $^{13}\text{C-86'}$  marcado isotopicamente com  $^{13}\text{C}$  pode ser obtido com 63% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica.

Esquema 72: Síntese de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos marcados isotopicamente com  $^{13}\text{C}$

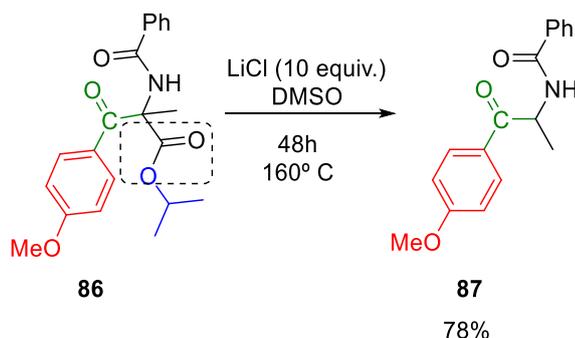


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Após obter o produto **86a**, o mesmo, juntamente com o produto  $^{13}\text{C-86a}$ , foram submetidos a reações quimiosseletivas, demonstrando, assim a versatilidade do produto.

O carboxilato isopropil do produto **86a** pode ser removido através da decarboxilação de Krapcho, utilizando LiCl (10 equiv.), DMSO como solvente a 160 °C, por 48 h (Esquema 73). A reação promoveu a formação do composto **87** com 73% de rendimento e total seletividade sem modificar as outras carbonilas presentes.

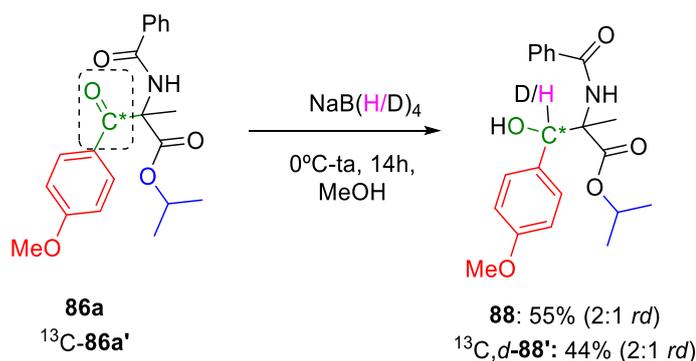
Esquema 73: Reação de Krapcho



Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Uma redução seletiva do produto **86a** e  $^{13}\text{C}$ -**86a'** foi realizada utilizando  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{NaBD}_4$ , utilizando metanol a 0 °C- ta por 14 h (Esquema 74). Os álcoois **88** e  $^{13}\text{C},d$ -**88'** foram obtidos com total seletividade e rendimentos de 55% (2:1 *rd*) e 44% (2:1 *rd*) respectivamente.

Esquema 74: Redução quimiosseletiva da carbonila de cetona a álcool

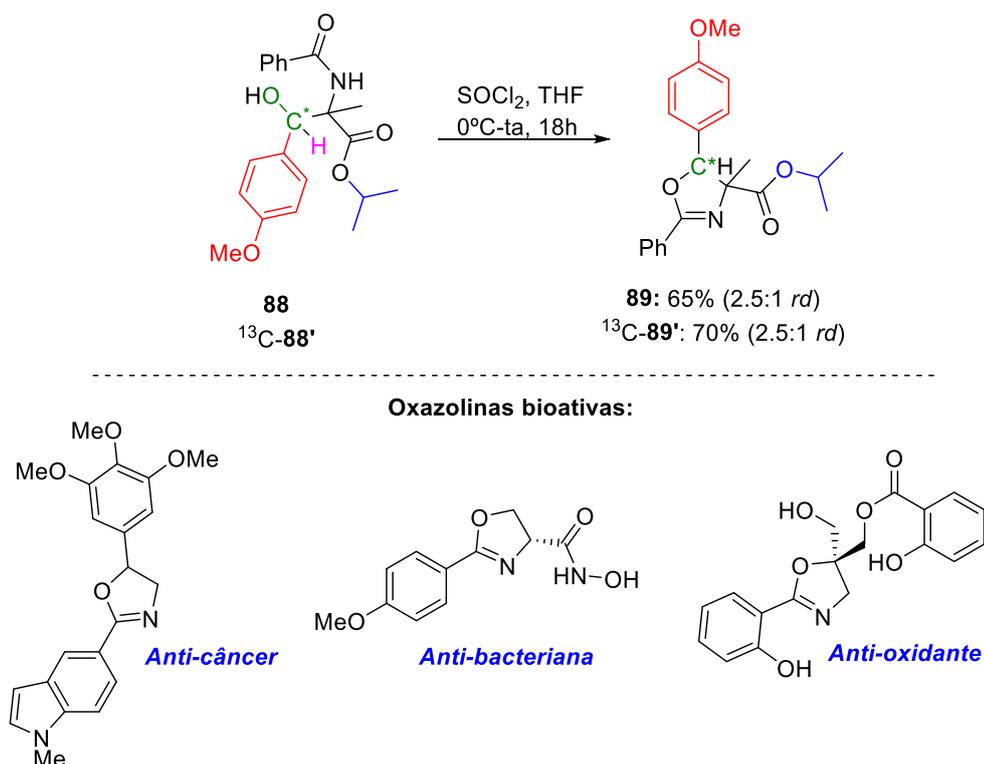


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Os compostos **88** e  $^{13}\text{C}$ -**88'** puderam ser ciclizados utilizando  $\text{SOCl}_2$ , THF como solvente a 0° C- ta por 18h (Esquema 75). As oxazolinas **89** e  $^{13}\text{C}$ -**89'** foram obtidas com

rendimentos de 65% (2.5:1 *rd*) e 70% (2.5:1 *rd*). Essas oxazolininas são similares a oxazolininas bioativas, com atividades anti-câncer, anti-bacteriana e anti-oxidante.

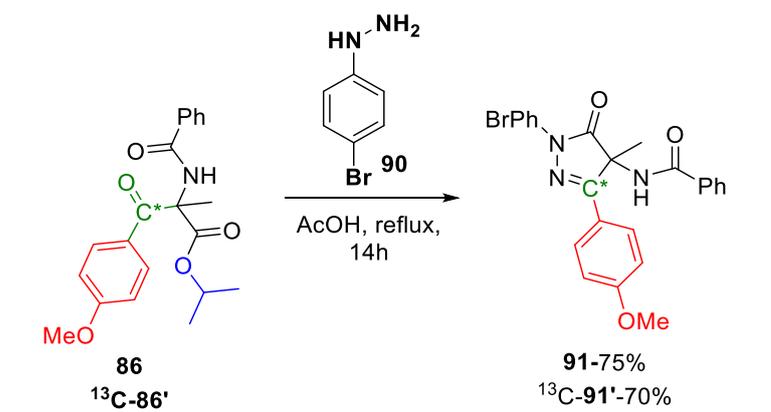
Esquema 75: Síntese das oxazolininas **89** e **89'**.



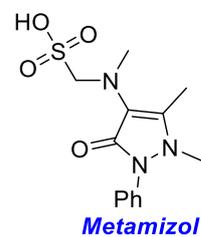
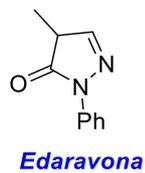
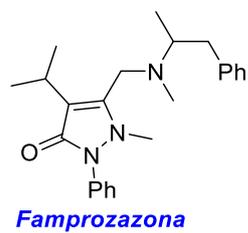
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Por fim, pirazolonas puderam ser sintetizadas utilizando os compostos **86** e  $^{13}\text{C}$ -**86'** e a hidrazina **90** na presença de AcOH, sob refluxo por 18h (Esquema 76). Os produtos **91** e  $^{13}\text{C}$ -**91'** foram obtidos com rendimentos de 75 e 70%, respectivamente. As pirazolonas sintetizadas são semelhantes a pirazolonas bioativas como a Famprofazona (utilizada como analgésico e anti-inflamatório), a Edaravona (utilizada contra esclerose) e Metamizol (utilizada como analgésico).

Esquema 76: Síntese das pirazolonas **90** e **90'**.



*Pirazolonas bioativas*



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

## 5.4 Conclusões parciais

Concluindo, uma nova metodologia para a carbonilação  $\alpha$ -arilativa de azalactonas catalisada por paládio foi desenvolvida. Porém, o produto oriundo dessa reação não pode ser isolado, por isso optou-se por abrir as azalactonas com isopropanol obtendo, assim, aminoácidos protegidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos.

Diversos iodetos de arilas com grupos retiradores e doadores de elétrons, azalactonas e nucleófilos puderam ser tolerados pelo método e os produtos puderam ser obtidos com bons rendimentos, variando entre 50-88%.

Reações controle foram executadas com objetivo de auxiliar na proposta de um plausível mecanismo. Através dessas reações, foi possível observar que a reação ocorre majoritariamente via carbonilação direta do carbono  $\alpha$ -carbonílico. Após essas reações um ciclo catalítico foi proposto.

A metodologia foi ainda executada utilizando  $^{13}\text{COgen}$ , gerando assim, aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos datados isotopicamente com  $^{13}\text{C}$ .

A aplicabilidade da metodologia foi demonstrada através da valorização dos aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos gerando assim produtos variados marcados isotopicamente com  $^{13}\text{C}$ . Reações quimiosseletivas puderam ser demonstradas obtendo produtos com bons rendimentos. Compostos heterocíclicos também puderam ser obtidos como as pirazolonas e as oxazolininas.

O conjunto de resultados desse capítulo foi publicado no *Journal of Catalysis*.

## 6 PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Reagentes e solventes

Para as reações em condições anidras, os solventes diclorometano, tolueno, THF e dioxano, foram tratados e destilados antes do uso e armazenados em peneira molecular 4A. O ácido canforsulfônico foi recristalizado em acetato de etila. Os demais reagentes disponíveis comercialmente foram utilizados sem tratamento prévio. As reações do capítulo 4 foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio.

### 6.2. Materiais e métodos

As nomenclaturas dos compostos foram fornecidas pelo programa ChemDraw e não corresponde obrigatoriamente à nomenclatura oficial da IUPAC.

#### 6.2.1. Métodos cromatográficos

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas com sílica gel (70-230 mesh), sílica-gel Aldrich (200–400 mesh) ou sílica flash (230-400 mesh) (cromatografia rápida). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

Para os procedimentos de purificação por extração, recristalização, cromatografias em coluna utilizou-se solventes P.A.

Cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica-gel 60 F254 (Merck). A visualização se deu através de luz ultravioleta (254 nm).

### 6.2.2. Espectroscopia Vibracional de Absorção na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um aparelho módulo ATR da Bruker; aparelho módulo alfa da Bruker spectrometer na faixa de 350 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ . As amostras foram maceradas em pastilha de KBr (Merck, para espectroscopia). A mistura foi prensada em 10 toneladas por um minuto; em um aparelho Bomen, pastilha de KBr e as frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ . Os experimentos foram realizados no Departamento de Química da UFJF.

### 6.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos aparelhos Bruker (300 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e 75 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), Bruker 400 (400 MHz para RMN  $^1\text{H}$  e 100 MHz para RMN  $^{13}\text{C}$ ) e Bruker 500 (500 MHz para RMN  $^1\text{H}$  e 125 MHz para RMN  $^{13}\text{C}$ ), realizados no departamento de Química da UFJF e em Aarhus University. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) (7,26 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 77,0 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), benzeno deuterado (7,16 ppm para RMN  $^1\text{H}$  e 128,0 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), acetona deuterada (2,04 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 29,80 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), dimetilsulfóxido deuterado (2,49 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 39,50 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), metanol deuterado (3,30 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 49,0 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), água deuterada e dioxano (4,81 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 66,7 ppm, referência dioxano para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), tetrametilsilano (0,00 ppm para RMN de  $^1\text{H}$ ).

A multiplicidade dos sinais de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  foi indicada segundo a convenção: s (singleto), d (duplete), t (triplete), quint (quinteto), dd (duplo duplete), dt (duplo triplete), q (quarteto), ddd (duplo duplete duplo), tt (triplete de tripletos), septeto duplo (sept dup), sl (simpleto largo) e m (multiplete). Os dados espectrométricos referentes aos espectros de RMN  $^1\text{H}$  estão organizados segundo a convenção: deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). Os valores das constantes de acoplamento foram medidos diretamente nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ .

#### 6.2.4. Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão modelo MQAPF-301 /Microquímica, sendo que os valores não são corrigidos, do departamento de Química da UFJF.

#### 6.2.5. Espectroscopia de massas de alta resolução (EMAR)

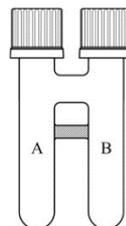
Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um instrumento Q-Tof de configuração ESI-QqTof com resolução de 5.000 e 50.0 ppm de precisão no analisador de massas TOF. As amostras foram diluídas em concentrações adequadas acetoneitrila ou metanol contendo 0,1 % de ácido fórmico e injetadas por infusão direta em um fluxo de 1  $\mu\text{L min}^{-1}$ . Antes de cada análise, o aparelho foi calibrado (para  $m/z$  de 100 a 2000). As análises foram realizadas no Instituto de Química da UNICAMP, no departamento de Farmácia da UFJF, em Aarhus University e na UFMG.

#### 6.2.6. Difração de raios-x

Análise por raios-x foi adquirida junto ao Departamento de Química da UFJF e UFMG, os dados foram tratados pelas Profas. Charlane C. Corrêa e Renata Diniz e depositado em bancos de dados cristalográficos CIF. As medidas de difração de raios-X do monocristal foram realizadas com um detector CCD usando radiação  $\text{MoK}\alpha$  ( $K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ) à temperatura ambiente. Os dados coletados, redução, refinamento de cela unitária e correção de absorção foram realizadas utilizando o software CrysAlis RED (versão 1.171.35.15, 2008). As estruturas foram resolvidas e refinadas utilizando o programa SHELX-97 (G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, Acta Crystallogr. Sect. A, 64 (2008) 112-122), e as figuras mostradas foram produzidas usando os programas Ortep 3.

### 6.2.6. “Glove box”

As reações de carbonilação do capítulo 4 foram todas executadas utilizando a “two chamber system” fechadas com tampa de rosca e selo de silicone Teflon® dentro da *glove box* sob atmosfera inerte de argônio.

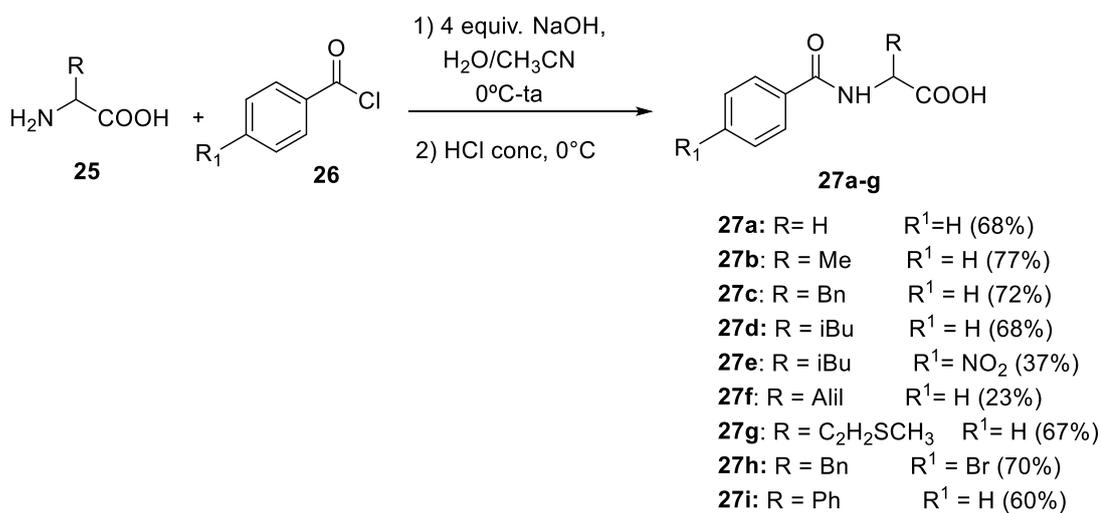


## 6.3. Procedimentos experimentais

### 6.3.1 Preparação e caracterização dos derivados azalactônicos

#### 6.3.1.1 Benzoilação dos aminoácidos

Esquema 77: Benzoilação de aminoácidos

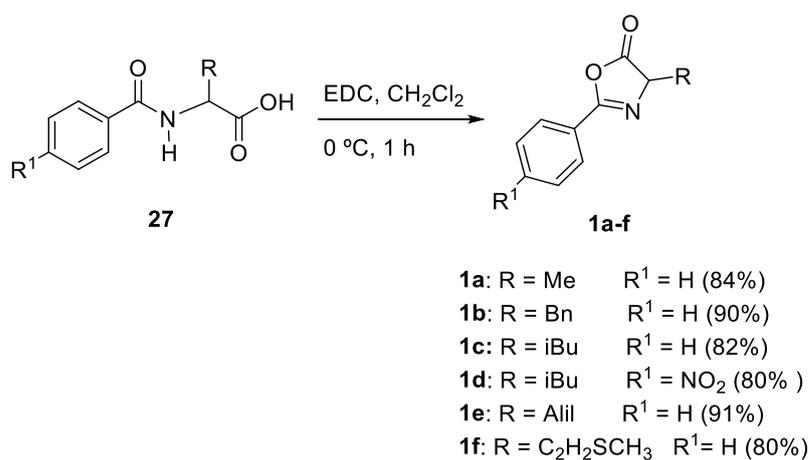


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Em um balão de 500 mL, solubilizou-se 40 mmol de NaOH (4 equivalentes) em 187,5 mL de água e 62,5 mL de acetonitrila e 10 mmol (1,0 equivalente) de aminoácido. A mistura foi agitada em banho de gelo para a adição de 10,5 mmol de cloreto de benzoíla (1,05 equivalentes) gota a gota por trinta minutos e deixada à temperatura ambiente por mais duas horas. Removeu-se a acetonitrila por destilação em rotaevaporador, adicionou-se HCl concentrado em banho de gelo para a otimização da precipitação. O produto foi então filtrado e purificado por recristalização com água e etanol (MELHADO, *et.al*, 2011).

### 6.3.1.2 Ciclização dos aminoácidos benzoilados

Esquema 78: Preparação das azalactonas

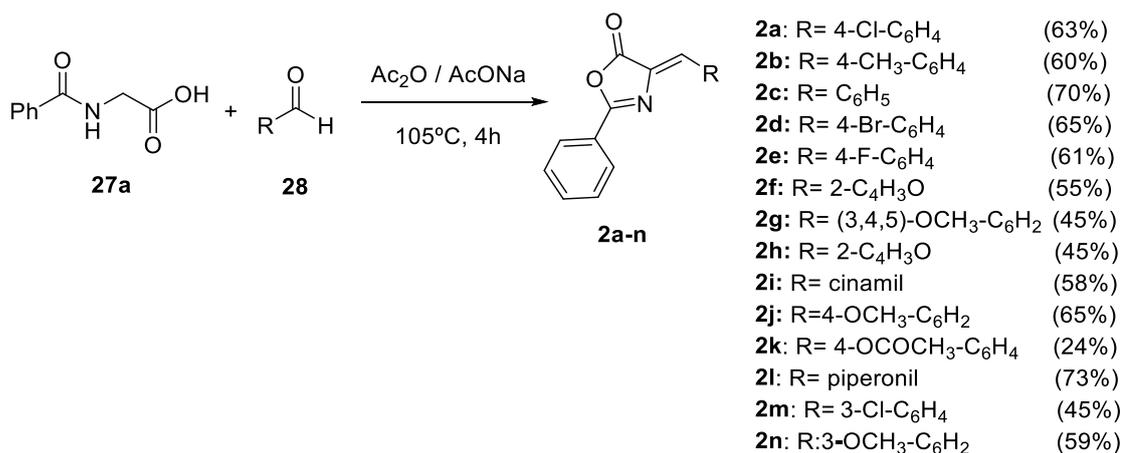


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Em um balão de fundo redondo, previamente flambado, sob atmosfera inerte contendo N<sub>2</sub> adicionou-se diclorometano anidro (10 mL) com o aminoácido benzoilado (1,3 mmol) a 0 °C. Em seguida adicionou-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,36 mmol) e a reação se completou após uma hora e então se extraiu com água gelada exaustivamente. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido por destilação em um rotaevaporador. O término da reação foi monitorado por CCD (eluente hexano/AcOEt 2:1, revelador UV) (MELHADO, *et. al*, 2011).

### 6.3.1.3. Azalactonas de Erlenmeyer

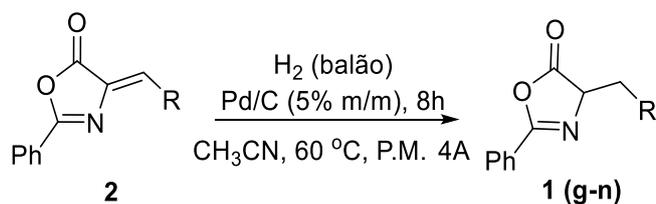
Esquema 79: Preparação das azalactonas de Erlenmeyer



Fonte: Elaborado pelo próprio autor

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se o ácido hipúrico (5,0 mmol), anidrido acético (2,5 mL) e acetato de sódio anidro (NaOAc) (5,0 mmol). Aqueceu-se a mistura a 105 °C e em seguida adicionou-se o aldeído gota a gota. Após o fim da reação, monitorada por CCD (eluente hexano/AcOEt 8:2), o bruto reacional foi lavado com uma solução gelada de água/etanol 2:1. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado com etanol. Os rendimentos obtidos variaram de 45 a 73% (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

### 6.3.1.4. Preparação das azalactonas saturadas a partir de azalactonas de Erlenmeyer



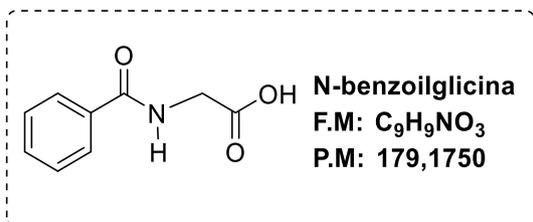
Em um frasco seco, foi adicionada  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ), azalactona de Erlenmeyer ( $0,32 \text{ mmol}$ ) e o catalisador de Pd/C ( $5\% \text{ m/m}$ ). A atmosfera foi trocada para hidrogênio. A mistura permaneceu a  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  por 8 h em um balão de hidrogênio. O bruto reacional foi filtrado para remover o Pd/C e o solvente foi rotaevaporado. O produto foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (eluente: Acetato de Etila/Hexano, 3:1) (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

Método A: Condições reacionais:  $5\% \text{ m/m}$  Pd/C a  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  por 8 h.

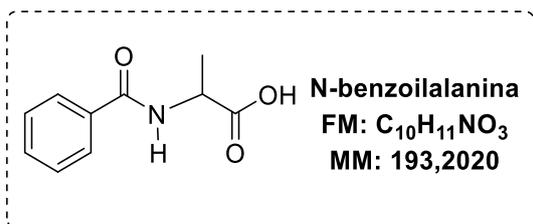
Método B:  $25\% \text{ m/m}$  Pd/C, ta por 4 h.

Método C:  $5\% \text{ m/m}$ ,  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  por 11 h.

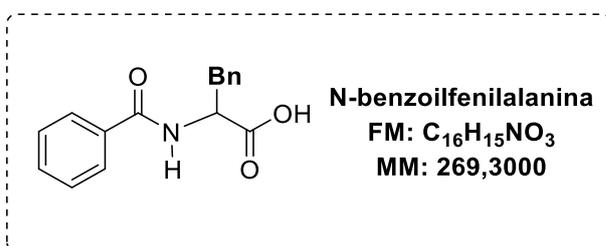
#### 6.3.1.4. Caracterização dos *N*-benzoil aminoácidos e azalactonas



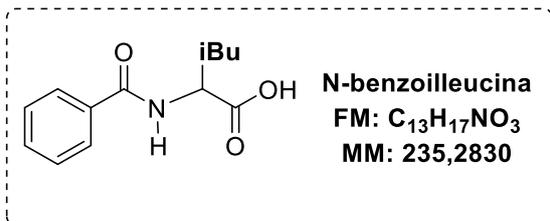
O produto **27a** foi obtido como um sólido branco ( $6,42 \text{ g}$ ;  $68\%$ ); FF ( $^\circ\text{C}$ ):  $182,5 - 183,5$  (lit:  $181 - 185$ ); IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $3331, 3056, 2928, 1743, 1606, 1531, 1490, 1152$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $300 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ :  $8,86$  (s, 1H),  $7,90$  (d, 2H,  $J = 7,8 \text{ Hz}$ ),  $7,55-7,44$  (m, 3H),  $3,97$  (d, 2H,  $J = 5,2 \text{ Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $75 \text{ MHz}$ )  $\delta$ :  $171,5, 166,8, 134,0, 131,6, 128,5, 127,4, 41,4$  (MELHADO, *et.al*, 2011).



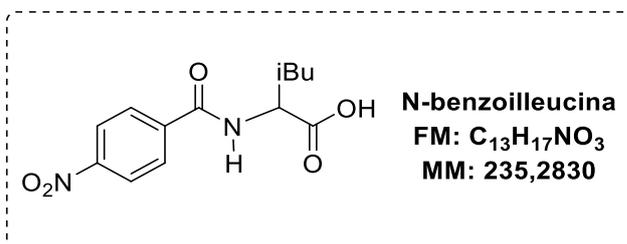
O produto **27b** foi obtido como um sólido branco (6,67 g; 77%); FF (°C): 158,8 – 160,9 (lit: 165 – 166); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3357, 2906, 1733, 1702, 1628, 1581, 1547, 1480, 1453, 1284, 1203; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,62 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 3H), 4,43 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz), 1,38 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 174,2, 166,2, 134,0, 131,3, 128,2, 127,4, 48,2, 16,9 (MELHADO, *et.al*, 2011).



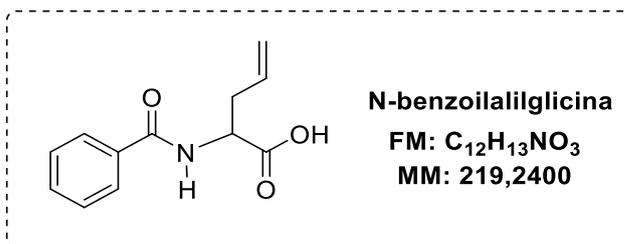
O produto **27c** foi obtido como um sólido branco (8,70 g; 72%); FF (°C): 157 – 158 (lit: 157); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3325, 3030, 2851, 2512, 1721, 1613, 1534, 1430, 1250; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,74 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,35-7,15 (m, 5H), 4,64 (qd, 1H, *J* = 10,5 Hz, *J* = 8,1 Hz, *J* = 4,5 Hz), 3,21 (dd, 1H, *J* = 13,6 Hz, *J* = 4,5 Hz), 3,15 (dd, 2H, *J* = 13,6 Hz, *J* = 10,7 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 173,6, 166,9, 138,7, 134,4, 131,8, 129,5, 128,7, 128,6, 127,8, 126,8, 54,7, 36,7 (MELHADO, *et.al*, 2011).



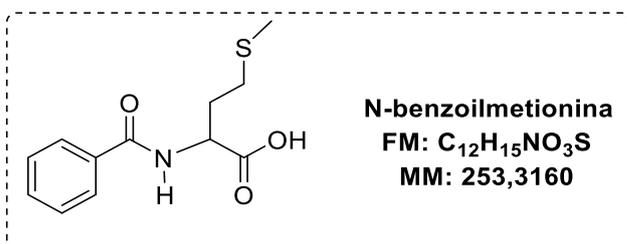
O produto **27d** foi obtido como um sólido branco (7,18 g; 68%); FF (°C): 134,5 – 134,9 (lit: 138 – 140) IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3282, 3070, 2960, 2871, 1722, 1636, 1600, 1581, 1532, 1491, 1243; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,59 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,91-7,88 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 4,50-4,42 (m, 1H), 1,83-1,59 (m, 3H); 0,93-0,87 (m, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 174,2, 166,5, 134,1, 131,3, 128,2, 127,4, 50,9, 24,6, 23,0, 21,2 (MELHADO, *et.al*, 2011).



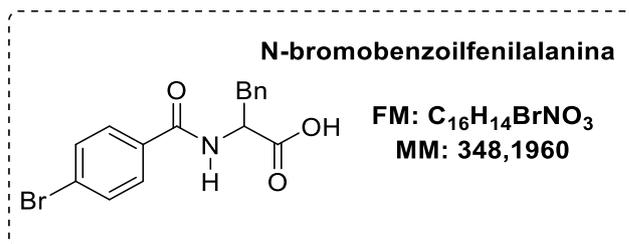
O produto **27e** foi obtido como um óleo roxo (7; 37%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,96 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 8,32 (d, 1H, *J* = 9 Hz); 8,10 (d, 1H, *J* = 9 Hz); 4,48-4,43 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 1H); 1,63-1,58 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz); 0,88 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 173,8, 164,9, 149,1, 139,5, 128,9, 123,5, 51,1, 24,5, 22,9, 21,1 (MELHADO, *et.al*, 2011).



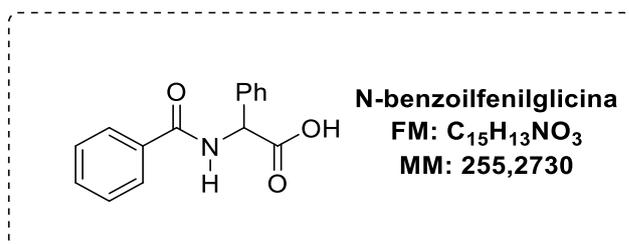
O produto **27f** foi obtido como um sólido branco (0,504 g; 23%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,78 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,53 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz); 7,44 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz); 6,75 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz); 5,80 (ddt, 1H, *J* = 17,1 Hz, 10,1 Hz, 7,2 Hz); 5,21 (dd, 1H, *J* = 17,1 Hz, 1,45 Hz); 5,20 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz); 4,88 (q, 1H, *J* = 6,3 Hz); 2,81 – 2,74 (m, 1H); 2,72 – 2,65 (m, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175,2; 167,8; 133,5; 132,1; 132,0; 128,7; 127,1; 119,8; 52,0; 36,1 (MELHADO, *et.al*, 2011).



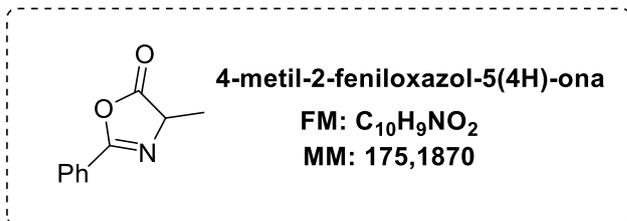
O produto **27g** foi obtido como um sólido branco (1,14 g; 67%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz); 7,51 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz); 7,42 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz); 7,26 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 4,83 (q, 1H, *J* = 7,3 Hz); 2,62 (td, 2H, *J* = 7,4 Hz, 2,2 Hz); 2,32 - 2,23 (m, 1H); 2,18 - 2,09 (m, 4H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174,0; 167,3; 134,3; 131,9; 128,7; 128,0; 52,1; 30,6; 15,0 (MELHADO, *et.al*, 2011).



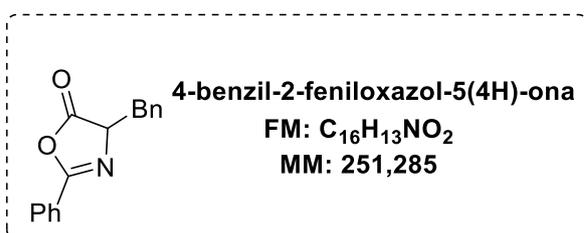
O produto **27h** foi obtido como um sólido branco (1,14 g; 70%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,82 (d, 1H, *J* = 10 Hz); 7,74 (d, 2H, *J* = 10 Hz); 7,67 (d, 2H, *J* = 10 Hz); 7,31-7,26 (m, 4H); 7,31-7,26 (m, 4H); 4,64-4,59 (m, 1H); 2,62 (td, 2H, *J* = 7,4Hz, 2,2 Hz); 2,32 - 2,23 (m, 1H); 2,18 - 2,09 (m, 4H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,5; 165,9; 138,5; 133,5; 131,8; 129,9; 129,5; 128,7; 126,8; 125,6; 54,7, 36,7 (MELHADO, *et.al*, 2011).



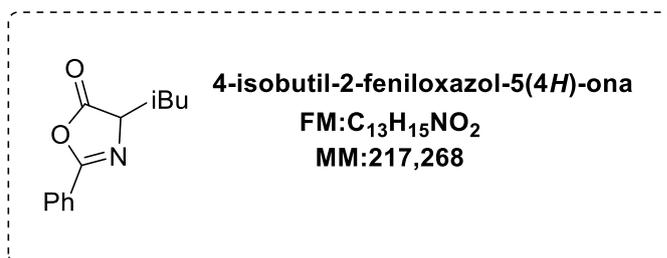
O produto **27i** foi obtido como um sólido branco (0,956 g; 60%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,04 (d, 1H, *J* = 10 Hz); 7,92 (d, 2H, *J* = 5 Hz); 7,55-7,46 (m, 5H); 7,41-7,34 (m, 3 H); 5,61 (d, 1H, *J* = 5 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,4; 166,8; 137,6; 134,2; 131,9; 128,9; 128,6; 128,5; 128,3; 128,2; 57,3 (MELHADO, *et.al*, 2011).



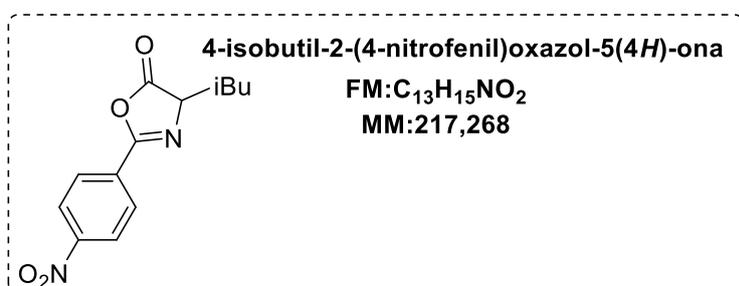
O produto **1a** foi obtido como um sólido branco (0,191 g; 84%); FF (°C): 37,5 – 38,3 (lit: 39 – 40); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3064, 2982, 2936, 2901, 1810, 1654, 1495, 1450, 1322, 1253, 1106; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02-7,99 (m, 2H), 7,60 (tt, 1H, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,3 Hz), 7,53-7,47 (m, 2H), 4,46 (q, 1H, *J* = 7,6 Hz), 1,58 (d, 3H, *J* = 7,6 Hz); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 178,9, 161,6, 132,8, 128,8, 127,9, 125,9, 61,0, 16,9 (MELHADO *et. al.*, 2011).



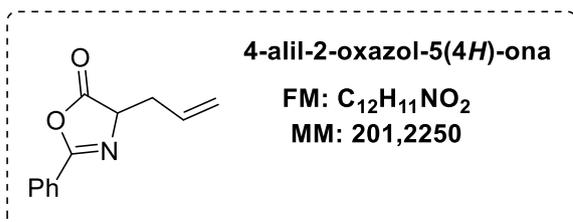
O produto **1b** foi obtido como um sólido branco (0,294 g; 90%); FF (°C): 64,5 – 65,5 (lit: 67 – 68); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3028, 2928, 1826, 1812, 1647, 1599, 1578, 1491, 1449, 1298, 1152; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,96-7,93 (m, 2H), 7,57 (tt, 1H, *J* = 7,4 Hz; *J* = 1,3 Hz), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 5H), 4,71 (dd, 1H, *J* = 6,6 Hz, *J* = 5,0 Hz), 3,40 (dd, 2H, *J* = 13,9 Hz, *J* = 6,6 Hz), 3,17 (dd, 2H, *J* = 13,9 Hz, *J* = 6,6 Hz); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 177,5, 161,7, 135,4, 132,7, 129,6, 128,7, 128,4, 127,9, 127,2, 125,8, 66,5, 37,4 (MELHADO, *et. al.*, 2011).



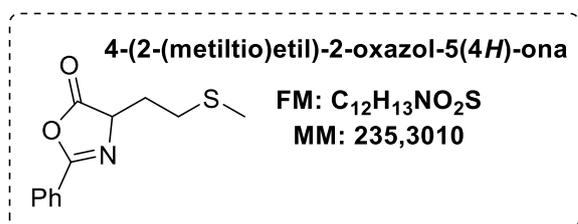
O produto **1c** foi obtido como um sólido branco (0,231 g; 82%); FF (°C): 51,9 – 52,3 (lit: 54 – 56); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3071, 2960, 2874, 1819, 1654, 1578, 1495, 1320, 1043; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03-8,00 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 4,42 (dd, 1H, *J* = 8,9 Hz, *J* = 5,7 Hz); 2,08 (n, 1H, *J* = 6,6 Hz), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,04 (t, 6H, *J* = 6,8 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 179,1, 161,7, 132,9, 129,0, 128,8, 128,2, 127,3, 126,2, 64,1, 41,0, 25,4, 22,9, 22,3 (MELHADO, *et. al.*, 2011).



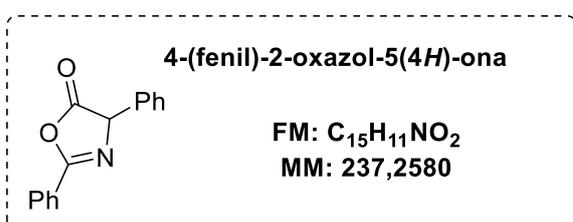
O produto **1d** foi obtido como um óleo roxo (0,231 g; 82%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,34 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 8,18 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 4,47 (q, 1H, *J* = 5,5 Hz), 2,10 (quint, 1H, *J* = 9 Hz), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,05 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,02 (d, 3H, *J* = 9 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) δ: 177,9, 159,8, 150,3, 128,9, 123,9, 64,3, 40,7, 25,3, 22,7, 21,9 (MELHADO, *et.al.*, 2011).



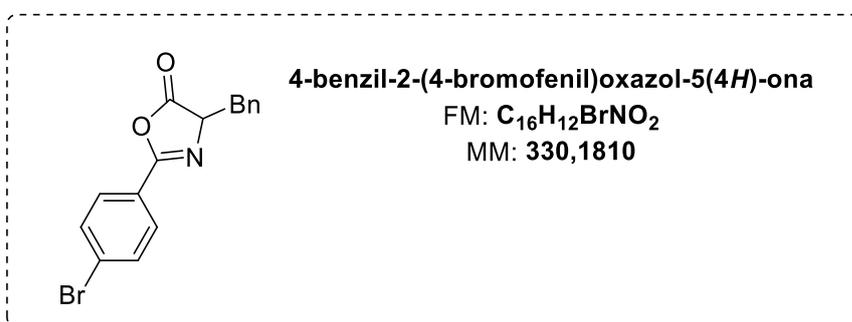
O produto **1e** foi obtido como um óleo amarelo (67,3 mg; 91%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz); 7,6 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,51 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz); 5,82 (ddt, 1H, *J* = 17,4 Hz, 10,2 Hz, 6,9 Hz); 5,27 (dq, 1H, *J* = 17,1 Hz, 1,4 Hz); 5,19 (dd, 1H, *J* = 10,2 Hz, 1,4 Hz); 4,52 (dd, 1H, *J* = 7,5 Hz, 5,5 Hz); 2,84 (ddd, 1H, *J* = 14,1 Hz, 6,7 Hz, 5,5 Hz); 2,67 (ddd, 1H, *J* = 14,2 Hz, 7,5 Hz, 6,5 Hz); RMN de <sup>13</sup>C (125MHz) δ: 177,7, 161,9; 132,8; 132,6; 131,4; 128,8; 128,0; 119,8; 65,4; 35,4 (MELHADO, *et.al*, 2011).



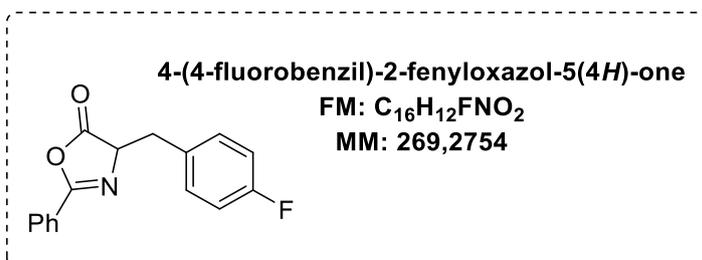
O produto **1f** foi obtido como um óleo branco (77,2 mg; 82%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,99 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,57 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz); 7,48 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz); 4,60 (t, 1H, *J* = 6,5 Hz); 2,73 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz); 2,34 - 2,27 (m, 1H); 2,18 - 2,09 (m, 4H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 178,6, 160,9; 132,2; 129,3; 127,7; 124,8; 61,2; 16,8 (MELHADO, *et.al*, 2011).



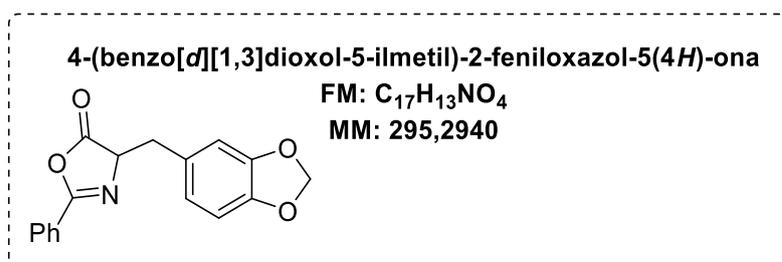
O produto **1g** foi obtido como um óleo branco (77,2 mg; 78%); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,13 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,63 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 7,54 (t, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,49-7,47 (m, 3H); 7,43-7,38 (m, 2H); 5,54 (s, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 176,3; 162,6; 133,5; 133,1; 129,0; 128,9; 128,9; 128,8; 128,1; 126,9; 125,7; 68,2 (MELHADO, *et.al*, 2011).



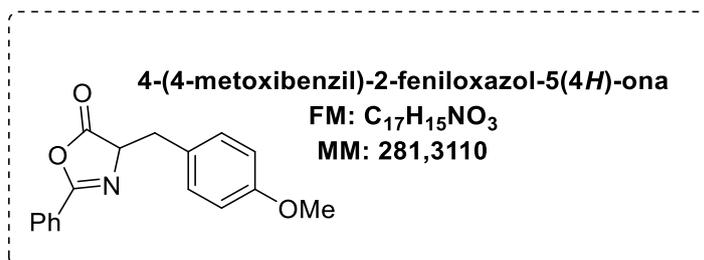
O produto **1h** foi obtido como um óleo branco (93 mg; 94%); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz); 7,59 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz); 7,27-7,19 (m, 5H,); 4,57 (dd, 1H,  $J = 6,5$  Hz,  $J = 5$  Hz); 3,37 (dd, 1H,  $J = 14$  Hz,  $J = 5$  Hz); 3,19 (dd, 1H,  $J = 14$  Hz,  $J = 5$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 177,2; 161,2; 132,2; 132,1; 131,9; 129,6; 129,4; 128,7; 128,5; 128,4; 127,3; 66,5; 37,2 (MELHADO, *et.al*, 2011).



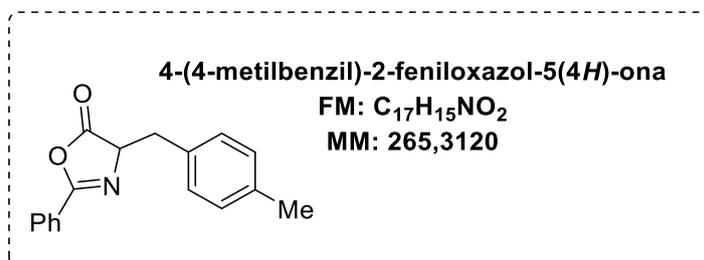
O produto **1g** foi obtido como um óleo branco. Método A: 89,3 mg, 89% (Método B: 98,5 mg, 99%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,95-7,93 (m, 2H), 7,57 (tt, 1H,  $J = 7,45$  Hz,  $J = 1,3$  Hz), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,94 (tt, 2H,  $J = 8,75$  Hz,  $J = 3,0$  Hz) 4,66 (dd, 1H,  $J = 6,45$  Hz; ,  $J = 4,95$  Hz), 3,34 (dd, 1H,  $J = 14,1$  Hz,  $J = 4,95$  Hz), 3,17 (dd, 1H,  $J = 14,1$  Hz;  $J = 6,45$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 177,4, 162,1 (d, 1F,  $J = 243,5$  Hz), 161,9, 132,9, 131,2 (d, 1F,  $J = 7,5$  Hz), 130,9 (d, 1F,  $J = 3,75$  Hz), 128,8, 127,9, 125,7, 115,3 (d, 1F,  $J = 21,3$  Hz), 66,5, 36,4 (FINKBEINER; WECKENMANN; NACHTSHEIM, 2014.)



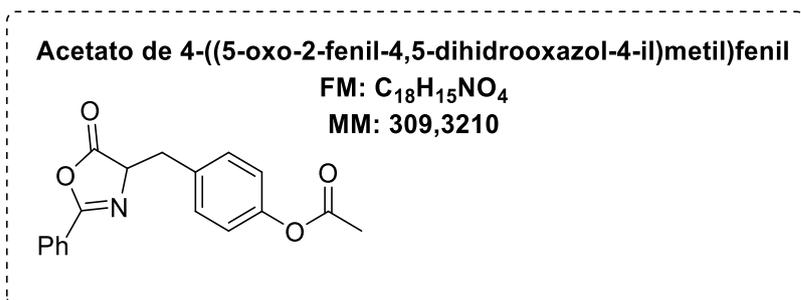
O produto **1h** foi obtido como um óleo branco. Metodo A: 62,5 mg, 62% (Método B: 70,5 mg, 70%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,75-7,73 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 6,77-6,72 (m, 2H), 6,68-6,67 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,03 (dd, 1H,  $J = 12,8$  Hz,  $J = 5,5$  Hz), 3,29 (dd, 1H,  $J = 14,3$  Hz,  $J = 5,5$  Hz), 3,20 (dd, 1H,  $J = 14,1$  Hz,  $J = 5,5$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 177,5, 161,8, 147,5, 146,7, 132,8, 128,9, 128,7, 128,2, 127,9, 122,8, 110,0, 108,2, 100,9, 66,7, 37,0 (PATENTE TOKKYO).



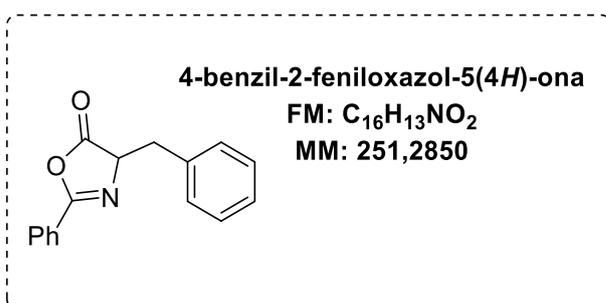
O produto **1i** foi obtido como um óleo branco. Método A: 69,8 mg, 70% (Método B: 82,6 mg, 82%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,94 (dd, 2H, *J* = 8 Hz, *J* = 1,3 Hz), 7,57 (tt, 1H, *J* = 7,45 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 4,68 (dd, 1H, *J* = 6,3 Hz, *J* = 5,0 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,34 (dd, 2H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 6,4 Hz), 3,18 (dd, 2H, *J* = 14,15 Hz, *J* = 4,95 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 177,6, 161,8, 158,7, 132,7, 130,7, 128,8, 127,9, 127,1, 125,8, 113,8, 66,7, 55,2, 36,4 (URAGUCHI *et al.*, 2013).



O produto **1j** foi obtido como um óleo branco. Método A: 78,1 mg, 78% (Método B: 77,6 mg, 77%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,97-7,95 (m, 2H), 7,57 (tt, 1H, *J* = 7,45 Hz, *J* = 1,3 Hz), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,19 (d, 2H, *J* = 7,95 Hz), 7,09 (d, 2H, *J* = 7,95 Hz), 4,69 (dd, 1H, *J* = 6,75 Hz; *J* = 4,95 Hz), 3,36 (dd, 1H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 4,95 Hz), 3,18 (dd, 1H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 6,75 Hz), 2,30 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 177,7, 161,7, 136,8, 132,7, 132,2, 129,5, 129,2, 128,7, 127,9, 125,9, 66,7, 36,9, 21,1 (GOTTWALD & SEEBACH, 1999).

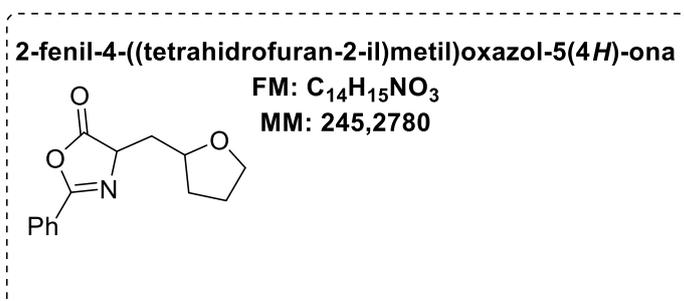


O produto **1k** foi obtido como um óleo branco. Método A: 92,9 mg, 93% (Método B: 98,7 mg, 98%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,96-7,94 (m, 2H), 7,58 (tt, 1H, *J* = 7,45 Hz, *J* = 1,2 Hz), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,65 Hz), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,65 Hz), 4,69 (dd, 1H, *J* = 6,85 Hz, *J* = 4,85 Hz), 3,39 (dd, 1H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 4,85 Hz), 3,19 (dd, 1H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 6,9 Hz), 2,29 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 177,5, 169,4, 161,9, 149,8, 133,0, 132,8, 130,6, 128,8, 127,9, 125,7, 121,5, 66,5, 36,7, 21,1. HRMS: calcd para [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): *m/z*, 332,0899 encontrado: 332,0898.

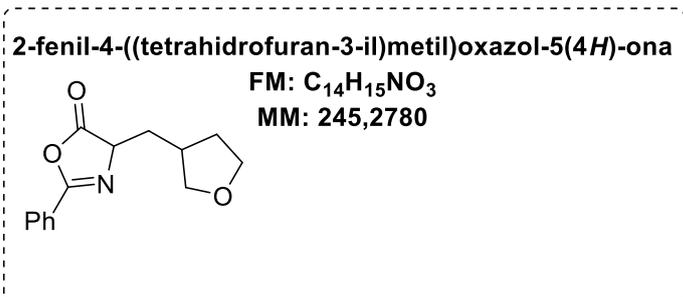


O produto **1b** foi obtido como um sólido branco. Método A: 67,5 mg, 68% (Método B: 78,6 mg, 78%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92-7,87 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 5H), 4,67 (dd, 1H, *J* = 6,6 Hz), 3,36 (dd, 1H, *J* = 14,0 Hz, *J* = 6,6 Hz),

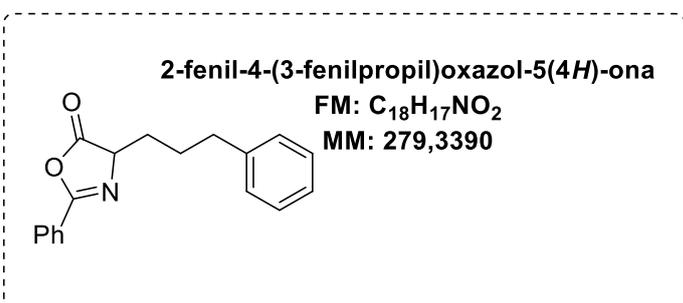
3,17 (dd, 1H,  $J = 14,0$  Hz,  $J = 6,6$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)  $\delta$ : 177,7, 161,9, 135,5, 132,7, 129,7, 128,9, 128,6, 128,0, 127,4, 126,0, 66,7, 37,5 (URAGUCHI *et al.*, 2013).



O produto **11** foi obtido como um óleo branco. Método A: 52,9 mg, 53% (Método B: 52,4 mg, 52%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (2:1 *rd*, mistura de diastereoisômeros)  $\delta$ : 8,02-7,97 (m, 2H major + 2H minor), 7,57-7,54 (m, 1H major + 1H minor), 7,49-7,46 (m, 2 major + 2H minor), 4,63 (dd, 1H minor,  $J = 10,0$  Hz,  $J = 4,1$  Hz), 4,47 (dd, 1H major,  $J = 6,5$  Hz,  $J = 4,1$  Hz), 4,28-4,23 (m, 1H minor), 4,14-4,10 (m, 1H major), 3,91-3,86 (m, 1H minor), 3,81-3,76 (m, 1H major + 1H minor), 3,68-3,64 (m, 1H major), 2,25-2,21 (m, 1H major + 1H minor), 2,18-1,84 (m, 5H major + 5H major). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 178,8, 162,1, 132,7, 132,6, 128,8, 128,7, 128,0, 75,4, 74,6, 67,9, 67,4, 63,2, 63,1, 37,7, 36,8, 31,5, 31,2, 31,2, 29,7, 25,8, 25,4, 14,1. HRMS: calcd para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ):  $m/z$ , 268,0950 encontrado: 268,0986.

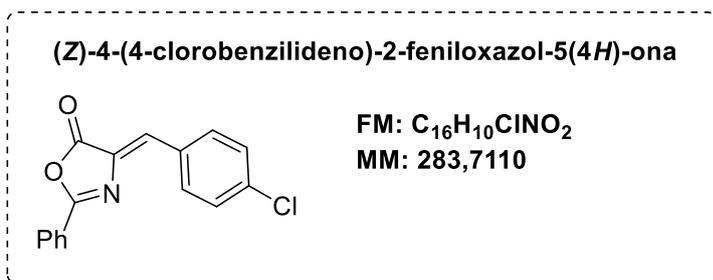


O produto **1m** foi encontrado como um óleo. Método A: 62 mg, 62% (Método B: 56,5 mg, 56%), RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (1:1 *rd*, mistura de diastereoisômeros) δ: 8,01-7,99 (m, 2H' + 2H), 7,61-7,57 (m, 1H' + 1H), 7,51-7,48 (m, 2H' + 2H), 4,41-4,38 (m, 1H' + 1H), 4,02 (dd, 1H', *J* = 8,55 Hz, *J* = 7,25 Hz), 3,94 (dd, 1H, *J* = 8,55 Hz, *J* = 7,25 Hz), 3,90-3,87 (m, 1H' + 1H), 3,80-3,74 (m, 1H' + 1H), 3,47-3,43 (m, 1H' + 1H), 2,57 (qui, 1H', *J* = 7,5 Hz), 2,50 (qui, 1H, *J* = 7,5 Hz), 2,19-2,11 (m, 2H' + 2H), 2,01-1,95 (m, 1'H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H' + 1H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 178,3, 161,8, 132,9, 128,9, 127,9, 125,8, 73,2, 73,0, 67,8, 67,7, 64,9, 64,8, 36,7, 36,2, 35,2, 35,0, 32,6, 32,4, 29,7. HRMS: calcd para [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): *m/z*, 268,0950 encontrado: 268,0986.

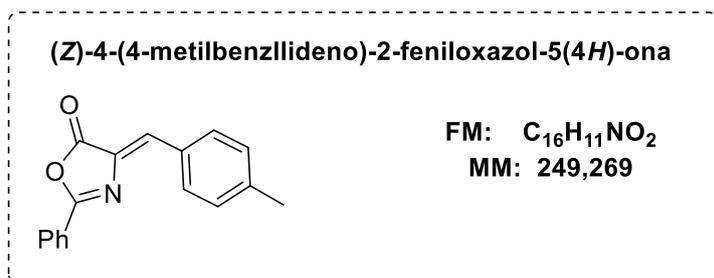


O produto **1n** foi obtido como um óleo branco. Método C: 80,3 mg, 80% (Método B: 68,5 mg, 68%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (dd, 2 H, *J* = 8,25, *J* = 1,4 Hz), 7,60 (tt, 1 H, *J*

= 7,45 Hz,  $J = 1,4$  Hz), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 3H), 4,45 (dd, 1H,  $J = 7,0$  Hz; 5,5 Hz), 2,72 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 178,4, 161,7, 141,4, 132,8, 128,8, 128,4, 127,9, 126,0, 125,9, 65,3, 35,4, 31,1, 27,1. HRMS: calcd para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$ , 280,1338 encontrado: 280,1383.

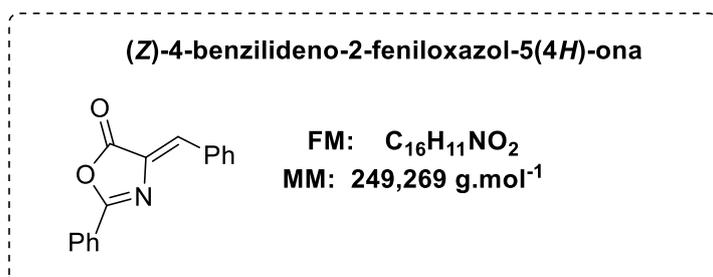


O produto **2a** foi obtido como um sólido amarelo (1,8 g; 63%); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,18 (d, 2H,  $J = 7,20$  Hz); 8,15 (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz); 7,63 (tt, 1H,  $J = 7,40, 1,25$  Hz); 7,54 (m, 2H); 7,45 (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz); 7,18 (s, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,5; 164,1; 137,4; 133,7; 132,2; 130,2; 129,4; 129,2; 128,6; 125,6 (KURANE *et al.*, 2016).

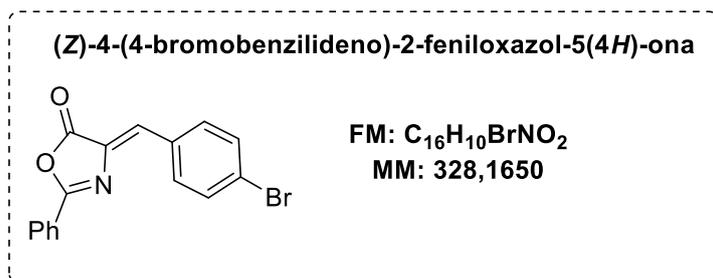


O produto **2b** foi obtido como um sólido amarelo (789.0 mg, 60 %). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,19-8,17 (m, 2H), 8,11 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz), 7,61 (tt, 1H,  $J = 7,35$  Hz,  $J = 1,5$  Hz), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,15$  Hz), 7,23 (s, 1H), 2,43 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125

MHz) d: 167,9, 163,0, 142,1, 133,2, 132,6, 132,4, 132,1, 130,9, 129,8, 128,9, 128,3, 125,7, 21,8 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

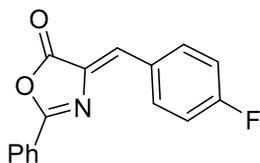


O produto **2c** foi obtido como um sólido amarelo (0,8715 g; 70%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24-8,20 (m, 4H); 7,66-7,62 (m, 1H); 7,57-7,54 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,27 (s, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 167,7, 163,6, 133,5, 133,4, 133,3, 132,5, 131,8, 131,2, 129,0, 128,9, 128,4, 125,6 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).



O produto **2d** foi obtido como um sólido amarelo (2,1 g; 65%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,18 (dd, 2H, *J* = 8,3; 1,4 Hz); 8,07 (d, 2H, *J* = 8,45 Hz); 7,65-7,59 (m, 3H); 7,54 (t, 2H, *J* = 7,85 Hz); 7,16 (s, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167,5; 164,1; 133,9; 133,8; 133,7; 132,5; 132,4; 130,2; 129,2; 128,6; 126,1; 125,6 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

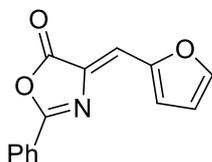
**(Z)-4-(4-fluorbenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona**



FM: C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>  
MM: 267,2594

O produto **2e** foi obtido como um sólido amarelo (1,8 g; 61%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (m, 2H); 8,18 (m, 2H); 7,62 (tt, 1H, *J* = 7,45; 1,25 Hz); 7,53 (t, 2H, *J* = 7,85 Hz); 7,20 (s, 1H); 7,17 (t, 2 H, *J* = 8,65 Hz); RMN de <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167,7; 164,4 (d, *J* = 253,2 Hz); 163,8; 134,9; 134,8; 133,6; 133,1; 133,0; 130,5; 130,1; 130; 129,1; 128,5; 125,7; 116,2 (d, *J* = 21,8 Hz) (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

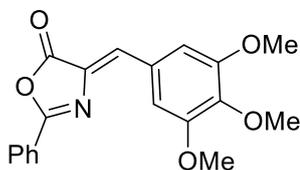
**(Z)-4-(furan-2-ilmetileno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona**



FM: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>  
MM: 239,2300

O produto **2f** foi obtido como um sólido amarronzado (760 mg; 45%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (dd, 2H, *J* = 8,3; 1,2 Hz); 8,11 (m, 1H); 7,60 (tt, 1H, *J* = 7,4; 1,3 Hz); 7,54-7,51 (m, 3H); 7,26-7,25 (m, 1H); 7,20 (s, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167,2; 162,6; 148; 144,5; 133,3; 132,9; 129,1; 128,3; 125,8; 121,5; 111,3 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

**(Z)-4-(3,4,5-trimetoxibenzilideno)-2-fenil-oxazol-5(4H)-ona**



FM: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>  
MM: 339,3470

O produto **2g** foi obtido como um sólido amarelo (763 mg; 45%); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,13 (dd, 2H, *J* = 8,4; 1,25 Hz); 7,62 (tt, 1H, *J* = 7,45; 1,3 Hz); 7,55-7,52 (m, 4H); 7,18 (s, 1H); 3,98 (s, 6H); 3,95 (s, 3H); RMN de <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167,7; 163,2; 153,3; 141,3; 133,4; 132,5; 131,9; 129,1; 129; 128,3; 125,8; 109,9; 61,2; 56,3 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

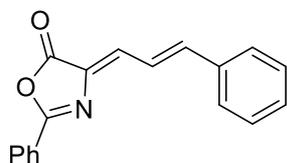
**(Z)-4-(furan-2-ilmetileno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona**



FM: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>  
MM: 239,2300

O produto **2h** foi obtido como um cristal marrom (538.2 mg, 45 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,18-1,13 (m, 3H), 7,63 (tt, 1H, *J* = 6,3 Hz; *J* = 1,3 Hz), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz) δ: 167,3, 162,5, 147,9, 144,4, 133,2, 132,8, 128,9, 128,2, 125,7, 122,9, 121,4, 111,1 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

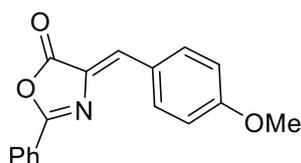
**(Z)-2-fenil-4-((E)-3-fenilalilideno)oxazol-5(4H)-ona**



FM:  $C_{18}H_{13}NO_2$   
MM: 275,3070

O produto **2i** foi obtido como um sólido laranja (546,8 mg, 58 %). RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : (mistura de diastereoisômeros) 8,17-8,15 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H,  $J = 11,5$  Hz;  $J = 15,7$  Hz), 7,64-7,63 (m, 3H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H). RMN de  $^{13}C$  (125 MHz)  $\delta$ : 166,8, 165,2, 162,2, 161,8, 145,1, 143,9, 137,8, 136,0, 135,9, 134,0, 133,5, 133,1, 132,9, 130,0, 129,9, 129,0, 128,2, 128,1, 128,0, 128,9, 127,9, 125,7, 125,6, 123,4, 123,3 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

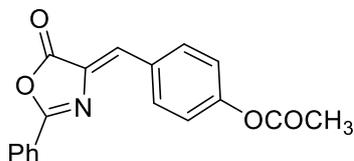
**(Z)-4-(4-metoxibenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona**



FM:  $C_{17}H_{13}NO_3$   
MM: 279,2950

O produto **2j** foi obtido como um cristal amarelo (789,0 mg, 60 %). RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,19-8,17 (m, 2H), 8,11 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz), 7,61 (tt, 1H,  $J = 7,35$  Hz,  $J = 1,5$  Hz), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,15$  Hz), 7,23 (s, 1H), 2,43 (s, 3H). RMN de  $^{13}C$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,9, 163,0, 142,1, 133,2, 132,6, 132,4, 132,1, 130,9, 129,8, 128,9, 128,3, 125,7, 21,8 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

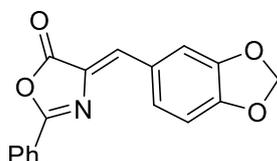
**Acetato de (Z)-4-((5-oxo-2-feniloxazol-4(5H)-ilideno)metil)fenyl**



**FM: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>**  
**MM: 279,2950**

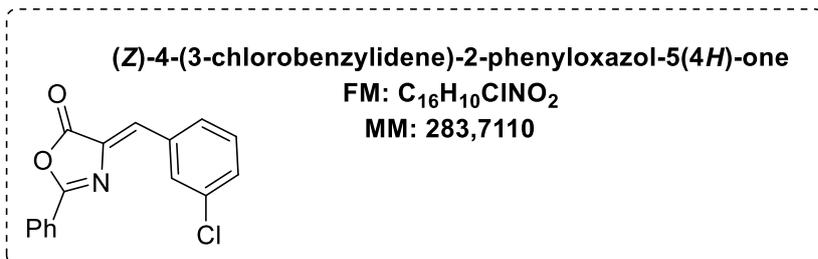
O produto **2k** foi obtido como um cristal amarelo (368,4 mg, 24 %). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28-8,25 (m, 2H), 8,21-8,19 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 3H), 2,36 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 169,0, 167,6, 163,7, 152,7, 133,8, 133,4, 133,2, 131,2, 130,5, 129,0, 128,4, 125,5, 122,2, 21,2 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

**(Z)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-metileno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

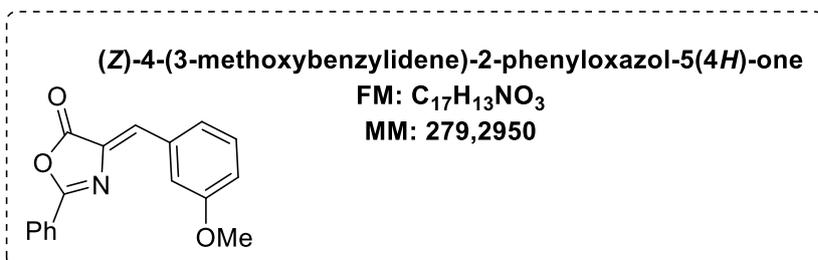


**FM: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>**  
**MM: 293,2780**

O produto **2l** foi obtido como um cristal amarelo (1,07 g mg, 73%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,19-8,17 (m, 2H), 8,13-8,12 (m, 1H), 7,62 (tt, 1H, *J* = 7,35 Hz, *J* = 1,3 Hz), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,09 (s, 2H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 167,8, 162,7, 150,5, 148,4, 133,1, 131,7, 131,4, 129,4, 128,9, 128,2, 125,7, 111,1, 108,7, 101,8 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).



O produto **2m** foi obtido como um cristal amarelo (100 mg, 45%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,29 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,20-8,18 (m, 2H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,64 (tt, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1 Hz), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,16 (s, 1H) (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).



O produto **2m** foi obtido como um cristal amarelo (116 mg, 59%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,18-8,16 (m, 2H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,62 (tt, 1H, J = 7,5 Hz, J = 2,5 Hz), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,23 (s, 1H), 3,91 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 167,8, 163,7, 159,9, 134,8, 133,5, 131,9, 129,9, 129,1, 128,5, 128,4, 125,7, 125,6, 117,8, 116,7, 116,6, 55,5 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

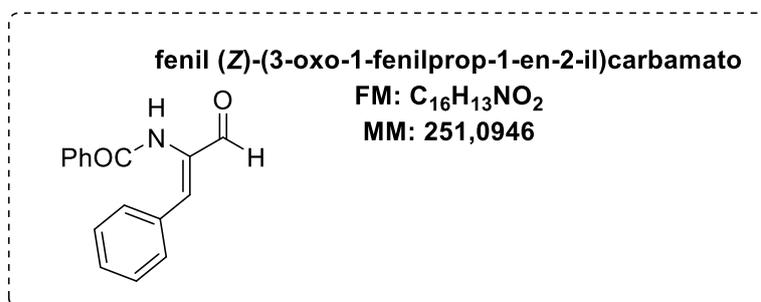
### 6.3.2 Preparação e caracterização dos α-aminoaldeídos

#### 6.3.2.1 Preparação dos α-aminoaldeídos.



Em uma solução de azalactona (0,12 mmol) em diclorometano (0,2 mol L<sup>-1</sup>) foi adicionado o reagente de Schwartz (2 equiv.), a temperatura ambiente por 2 min. Após o fim da reação o solvente foi rotaevaporado e o produto foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (eluente: Acetato de etila/ Hexano, 3:1).

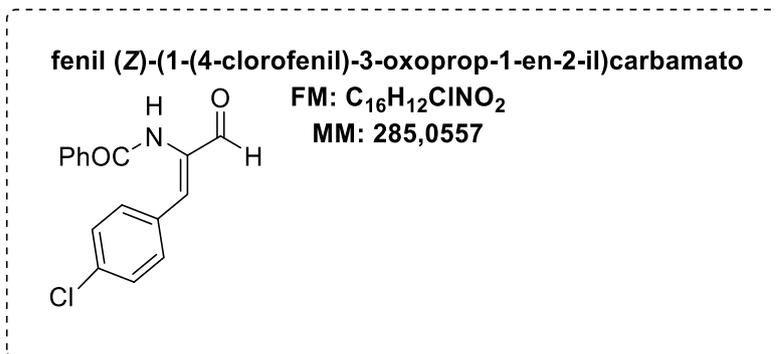
#### 6.3.2.2 Caracterização dos $\alpha$ -aminoaldeídos.



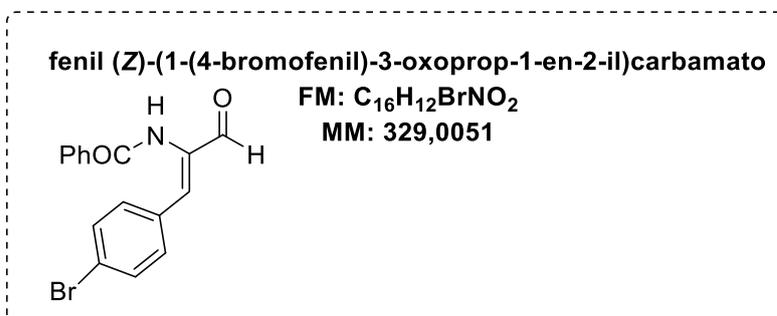
O produto **29a** foi obtido como um óleo amarelo (27,7 mg, 92%). IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3272, 3059, 2923, 2853, 1691, 1653, 1635, 1509, 1478, 1276, 751, 690. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,53 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94–7,92 (m, 2H), 7,61 (tt, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 1,3$  Hz), 7,55–7,51 (m, 4H), 7,41–7,39 (m, 3H), 7,12 (s, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz)  $\delta$ : 189,9, 164,7,

139,2, 139,1, 134,1, 133,5, 132,5, 132,4, 130,4, 129,0, 128,5, 127,7. HRMS (ESI-QTOF) m/z:

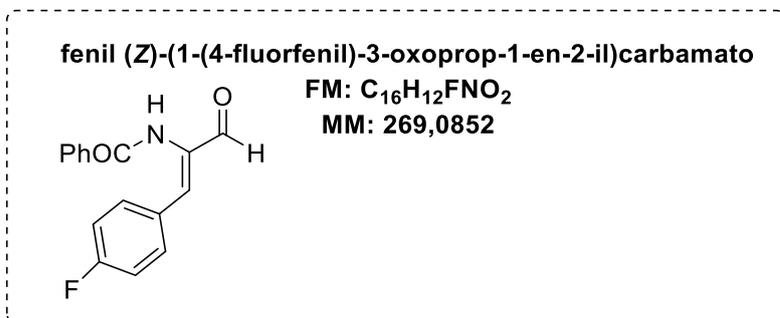
[M + Na]<sup>+</sup> calcd por C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>Na 274,0844, encontrado 274,0839.



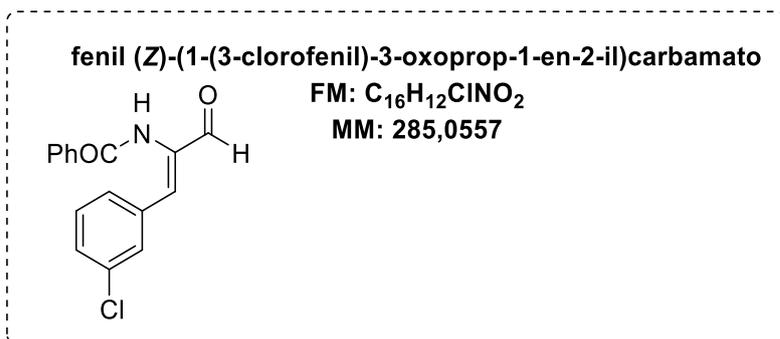
O produto **29b** foi obtido como um sólido branco (28,0 mg, 82%). IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3380, 2950, 2918, 2851, 1692, 1667, 1587, 1514, 1477, 1274, 1092, 754. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz), 7,64–7,61 (m, 1H), 7,55–7,52 (m, 2H), 7,46–7,44 (m, 2H), 7,38–7,35 (m, 2H), 7,04 (s, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 189,8, 164,5, 137,4, 136,2, 133,3, 132,7, 132,6, 132,4, 131,5, 129,0, 128,8, 127,6. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M – H]<sup>-</sup> calcd para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub> 284,0478, encontrado 284,0470.



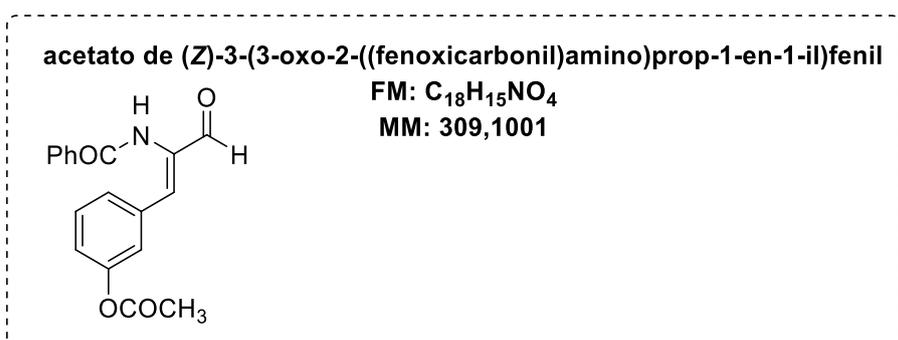
O produto **29c** foi obtido como um sólido (36,4 mg, 92%). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3271, 3062, 2915, 2851, 1692, 1666, 1636, 1580, 1580, 1510, 1476, 1269, 1169, 754. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92–7,63 (m, 2H), 7,62 (tt, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 1,2$  Hz), 7,54–7,520 (m, 4H), 7,37–7,35 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 189,8, 164,6, 137,4, 133,3, 133,1, 132,6, 132,5, 131,7, 131,6, 129,0, 127,6, 124,7. HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[\text{M} - \text{H}]^-$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2$  327,9973, encontrado 327,9965.



O produto **29d** foi obtido como um óleo amarelo (29,1 mg, 90%). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3271, 3072, 2921, 2852, 1688, 1647, 1603, 1505, 1477, 1279, 1234, 1158, 7550. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94–7,92 (m, 2H), 7,62 (tt, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,5$  Hz), 7,55–7,51 (m, 4H), 7,10–7,07 (m, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 189,8, 164,5, 163,3 (d, 1F,  $J = 270,3$  Hz), 138,0, 133,4, 132,6 (d, 1F,  $J = 9,0$  Hz), 132,0, 130,4 (d, 1F,  $J = 3,4$  Hz), 128,9, 127,6, 115,7 (d, 1F,  $J = 21,8$  Hz). HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[\text{M} - \text{H}]^-$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FNO}_2$  268,0774, encontrado 268,0779.

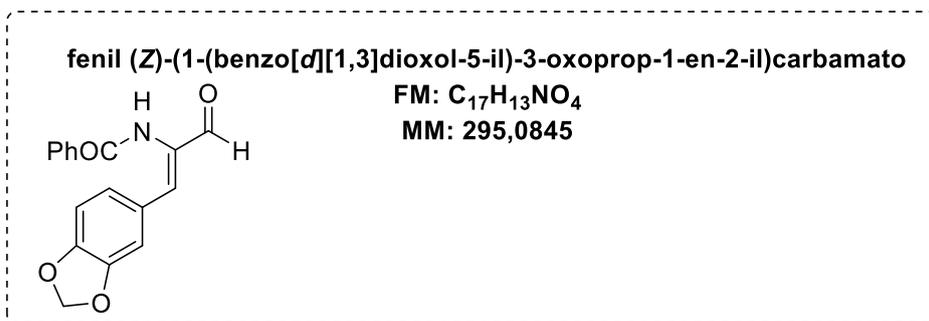


O produto **29e** foi obtido como um óleo amarelo (29,1 mg, 85%). IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3280, 3065, 3007, 2988, 2916, 1849, 1674, 1654, 1638, 1601, 1508, 1478, 1276, 749. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92–7,90 (m, 2H), 7,61 (tt, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,3 Hz), 7,54–7,50 (m, 3H), 7,40 (dt, 1H, *J* = 7,40 Hz, *J* = 1,4 Hz), 7,36–7,30 (m, 2H), 7,01 (s, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 189,7, 164,6, 136,8, 136,7, 136,0, 134,4, 133,3, 133,0, 132,6, 130,1, 129,6, 128,9, 128,0, 127,6. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M– H]<sup>-</sup> calcd para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub> 284,0478, encontrado 248,0477.



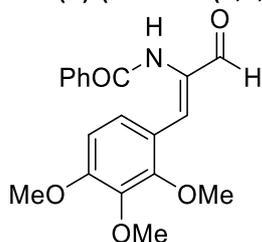
O produto **29f** foi obtido como um óleo amarelo (23,4 mg, 63%). IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3290, 3064, 2958, 2925, 2846, 1768, 1691, 1653, 1600, 1503, 1479, 1277, 1198, 1172, 1011. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94–7,92 (m, 2H), 7,61 (tt, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,3 Hz), 7,57–7,52 (m, 4H), 7,16–7,13 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 2,32 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (125

MHz)  $\delta$ : 189,8, 169,0, 164,8, 151,9, 138,0, 133,4, 132,6, 132,3, 131,7, 129,0, 128,9, 127,6, 121,7, 21,2. HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M - H]^-$  calcd para  $C_{18}H_{14}NO_4$  308,0923, encontrado 308,0928.



O produto **29g** foi obtido como um sólido amarelo (27,6 mg, 78%) utilizando a metodologia geral com 8 min. IV (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3297, 2954, 2920, 2852, 1687, 1657, 1601, 1510, 1484, 1258, 1038. RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95–7,93 (m, 2H), 7,61 (tt, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,2$  Hz), 7,54–7,51 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 1,6$  Hz), 7,05 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 7,04 (s, 1H), 6,84 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz), 6,01 (s, 2H). RMN de  $^{13}C$  (125 MHz)  $\delta$ : 189,8, 165,0, 149,7, 147,9, 140,0, 133,5, 132,4, 131,0, 128,9, 128,3, 127,6, 127,0, 109,6, 108,4, 101,6. HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M + Na]^+$  calcd para  $C_{17}H_{13}NO_4Na$  318,0742, encontrado 318,0740.

**fenil (Z)-(3-oxo-1-(2,3,4-trimetoxifenil)prop-1-en-2-il)carbamato**

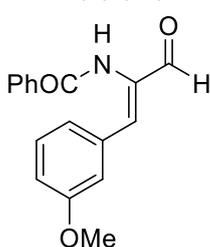


FM: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>

MM: 341,1263

O produto **29h** foi obtido como um óleo amarelo (31,9 mg, 78%) utilizando a metodologia geral com 8 min. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3297, 3004, 2940, 2835, 1654, 1577, 1503, 1331, 1245, 1124, 1003, 710. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95–7,93 (m, 2H), 7,60 (tt, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,2 Hz), 7,53–7,50 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 189,8, 165,0, 152,9, 140,1, 140,0, 133,4, 132,6, 129,1, 129,0, 127,5, 108,0, 60,9, 56,0. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M– H]<sup>-</sup> calcd para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub> 340,1185, encontrado 340,1187.

**fenil (Z)-(1-(3-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)carbamato**

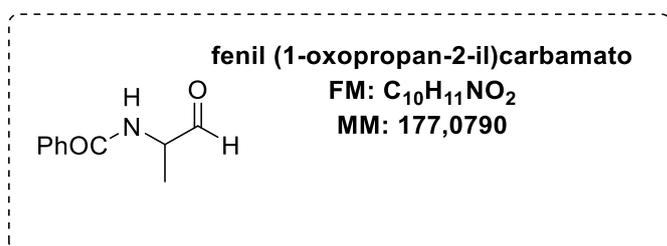


FM: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

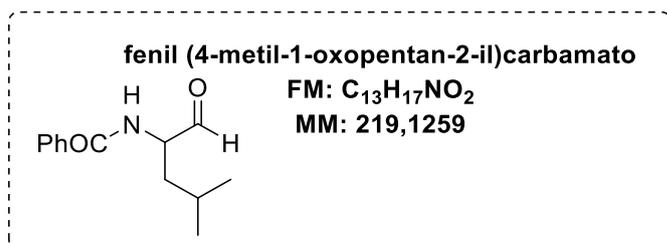
MM: 281,1052

O produto **29i** foi obtido como um óleo (20,9 mg, 62%) utilizando o procedimento geral para 8 min. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3366, 3006, 2958, 2919, 2850, 1722, 1652, 1600, 1486, 1277, 1260, 1157, 1041, 764, 745. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94–7,92

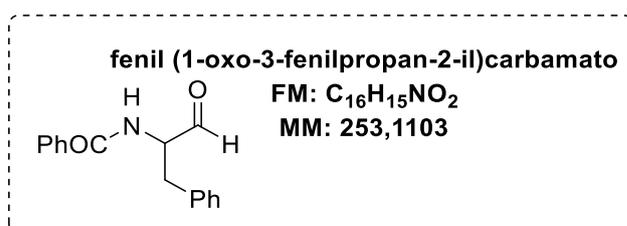
(m, 2H), 7,61 (tt, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 1,3$  Hz), 7,54–7,50 (m, 2H), 7,30 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,16–7,14 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,09–7,08 (m, 1H), 6,94 (ddd, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,6$  Hz,  $J = 1,0$  Hz), 3,73 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 189,9, 164,9, 159,9, 139,1, 135,2, 133,5, 132,6, 132,5, 129,5, 128,9, 127,6, 123,0, 116,6, 115,1, 55,1. HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[\text{M} - \text{H}]^-$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3$  280,0974, encontrado 280,0977.



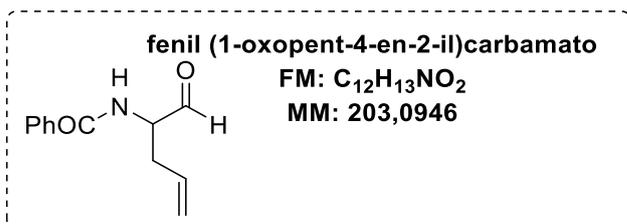
O produto **30a** foi obtido como um óleo branco (13,6 mg, 64%). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 2988, 2916, 2850, 1653, 1636, 1617, 1276, 1260, 763, 747, RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,69 (s, 1H), 7,86–7,84 (m, 2H), 7,58–7,54 (m, 1H), 7,50–7,47 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,78 (q, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 1,54 (d, 3H,  $J = 7,5$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 198,9, 167,1, 133,7, 132,0, 128,8, 128,7, 128,5, 128,1, 127,1. HRMS (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$  178,0868, encontrado 178,0869.



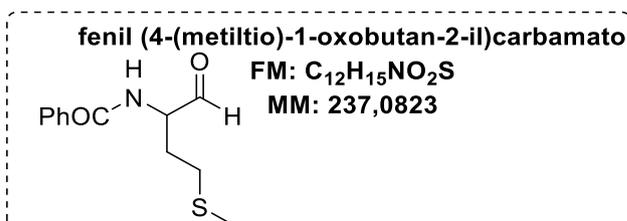
O produto **30b** foi obtido como um óleo amarelo (17,1 mg, 65%) utilizando o procedimento geral com a concentração 0,1 mol L<sup>-1</sup> de azalactona em diclorometano. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3331, 3065, 2955, 2928, 2868, 1725, 1640, 1602, 1580, 1275, 762, 751, 712. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,71 (s, 1H), 7,85–7,83 (m, 2H), 7,55 (tt, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,3 Hz), 7,49–7,46 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,85–4,80 (m, 1H), 1,89–1,84 (m, 2H), 1,64–1,56 (m, 1H), 1,04 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,02 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 199,6, 167,5, 152,9, 133,8, 131,9, 128,7, 127,1, 57,8, 38,2, 25,0, 23,1, 22,2. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M–H]<sup>-</sup> calcd para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> 218,1181, encontrado 218,1178.



O produto **30c** foi obtido como um sólido (20,0 mg, 66%) utilizando o procedimento geral com 0,1 mol L<sup>-1</sup> de azalactona em diclorometano por 6 min. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3332, 3058, 3024, 2914, 2830, 1735, 1627, 1538, 1601, 1278, 1253, 752, 694. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,76 (s, 1H), 7,77–7,75 (m, 2H), 7,55 (tt, 1H, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,1 Hz), 7,47–7,44 (m, 2H), 7,35–7,30 (m, 3H), 7,23–7,21 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,96 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,37 (dd, 1H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 6,8 Hz), 3,30 (dd, 1H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 6,8 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 198,8, 167,3, 135,5, 133,6, 132,0, 129,4, 128,9, 128,7, 127,3, 127,0, 60,2, 35,2. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M–H]<sup>-</sup> calcd para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 252,1025, encontrado 252,1024.



O produto **30d** foi obtido como um sólido (31,9 mg, 78%) utilizando o procedimento padrão por 3 min na presença de 3 equiv de Cp<sub>2</sub>ZrHCl. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3300, 3068, 2005, 2917, 2849, 1734, 1638, 1533, 1489, 1273, 1260, 765, 748. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,73 (s, 1H), 7,83–7,82 (m, 2H), 7,58–7,55 (m, 1H), 7,50–7,47 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,84–5,76 (m, 1H), 5,26–5,22 (m, 2H), 4,83 (q, 1H, *J* = 6,2 Hz), 2,83–2,78 (m, 1H), 2,75–2,70 (m, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 198,9,167,3, 133,7, 132,0, 131,8, 128,7, 127,1, 119,1, 58,3, 33,5. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> + calcd para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 204,1025, encontrado 204,1027.

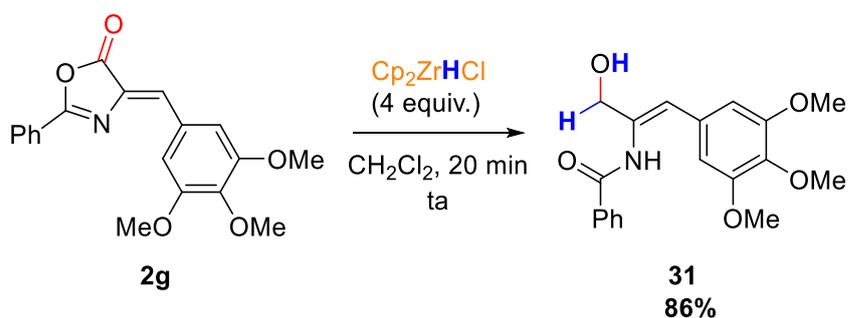


O produto **30e** foi obtido como um óleo branco (15,4 mg, 54%). IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3297, 3005, 2959, 2922, 2851, 1730, 1646, 1646, 1601, 1532, 1275, 1259, 766, 749. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,77 (s, 1H), 7,90–7,86 (m, 2H), 7,59–7,56 (m, 1H), 7,51–7,47 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,84 (q, 1H, *J* = 6,2 Hz), 2,72–2,58 (m, 2H), 2,49–2,41 (m, 1H), 2,23–2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 198,5, 167,4, 133,4, 132,1, 128,7, 127,1, 58,7, 29,7, 28,4,

15,5. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> + calcd para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S 238,0902, encontrado 238,0903.

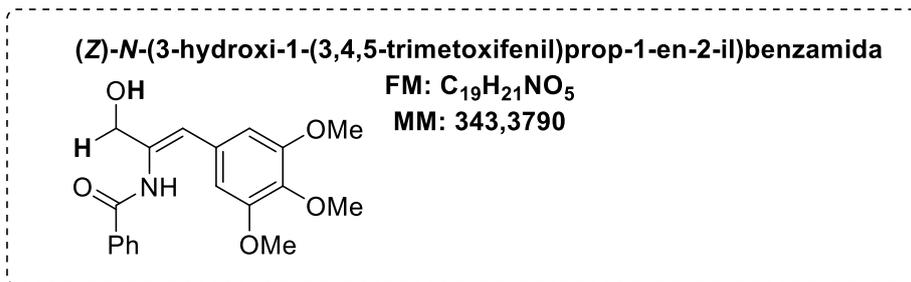
### 6.3.3 Preparação e caracterização do álcool alílico

#### 6.3.3.1 Preparação do álcool alílico **31**



Em uma solução da azalactona de Erlenmeyer **2g** (0,12 mmol) em diclorometano (1,2 mL, 0,1 mol L<sup>-1</sup>) foi adicionado o reagente de Schwartz (123,3 mg, 0,48 mmol, 4,0 equiv). A mistura reacional foi agitada até o total consumo dos materiais de partida (monitorado por CCD), e o solvente foi evaporado. O produto foi obtido após purificação com coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila/hexano, 2:1)

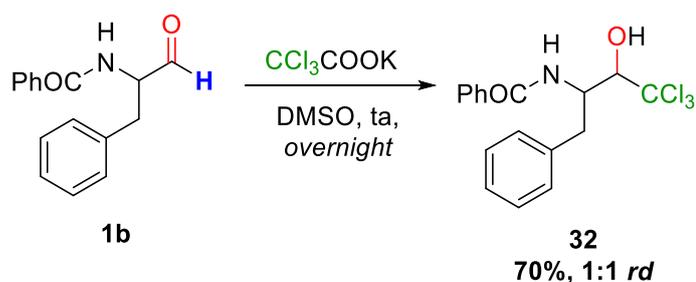
#### 6.3.3.2 Caracterização do álcool alílico **31**



O produto **31** foi obtido como um sólido amarelo (35,0 mg, 86%). IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3410, 3001, 2923, 2849, 1648, 1582, 1508, 1239, 1126, 1001, 712. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (s, 1H), 7,76–7,75 (m, 2H), 7,59–7,56 (m, 1H), 7,49–7,46 (m, 2H), 6,57 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,76 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 4,51 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 165,3, 153,9, 137,5, 136,5, 133,4, 132,5, 130,2, 129,0, 127,0, 116,0, 105,4, 105,3, 64,2, 56,2, 56,1. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M– H]<sup>-</sup> calcd para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub> 342,1341, encontrado 342,1338.

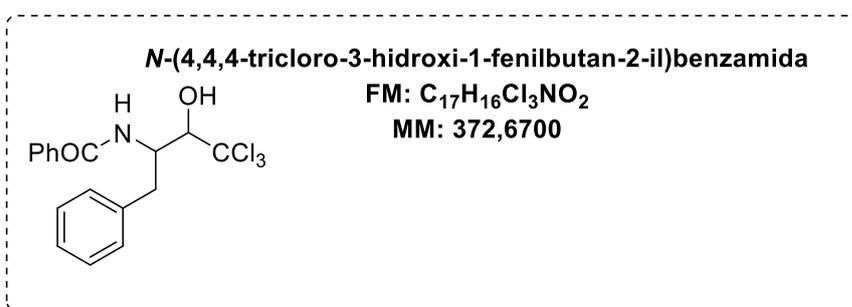
### 6.3.3 Preparação e caracterização do álcool triclometil alílico

#### 6.3.3.1 Preparação do álcool triclometil alílico **32**



Em um frasco contendo **1b** (15,1 mg, 0,06 mmol) foi adicionado DMSO (0,3 mL) e tricloacetato de potássio (36,2 mg, 0,18 mmol, 3 equiv) e a mistura foi agitada até completo consumo do material de partida (analisado por CCD). Após a reação terminar, a mistura foi diluída em diclorometano (10 ml) e lavada com H<sub>2</sub>O (5 x 10 mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro na fase orgânica, filtrou-se e o solvente foi evaporado.

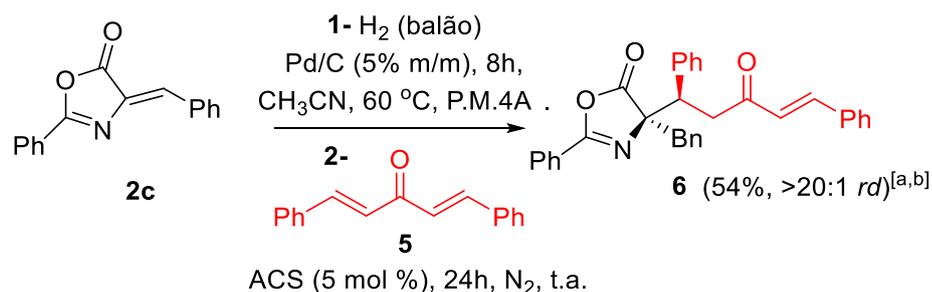
### 6.3.3.2 Caracterização do álcool triclorometil alílico **32**



O produto **32** foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros como um óleo amarelo (14,8 mg, 70%). IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3439, 3196, 2962, 2920, 2851, 1662, 1459, 1402, 1382, 700. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73–7,71 (m, 2H), 7,60–7,58 (m, 2H), 7,53–7,50 (m, 2H), 7,46–7,40 (m, 5H), 7,35–7,31 (m, 6H), 7,27–7,24 (m, 3H), 6,74 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 6,40 (d, 1H', *J* = 7,5 Hz), 4,97 (s, 1H), 4,93–4,88 (m, 1H), 4,71–4,66 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,45 (dd, 1H *J* = 14,3 Hz, *J* = 3,8 Hz), 3,35 (dd, 1H, *J* = 13,6 Hz, *J* = 6,9 Hz), 3,23 (dd, 1H, *J* = 14,3 Hz, *J* = 10,9 Hz), 3,03 (dd, 1H, *J* = 13,7 Hz, *J* = 8,5 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 168,4, 168,0, 138,0, 137,1, 134,1, 133,8, 132,0, 131,9, 129,4, 129,2, 128,8, 128,7, 128,6, 127,1, 127,0, 126,9, 102,1, 101,3, 83,9, 81,2, 55,2, 52,5, 39,2, 34,8. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> + calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 372,0325, encontrado 372,0324.

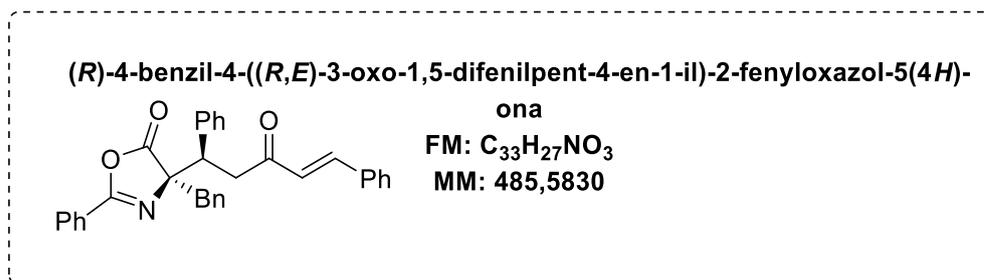
### 6.3.5 Preparação e caracterização do aduto de Michael **6**

#### 6.3.5.1 Preparação do do aduto de Michael **6**



Em um frasco vial flambado foi adicionado **2c** (0,2 mmol) e o catalisador Pd/C (5% m/m) em 2 mL de acetonitrila. A reação foi agitada a 60 °C por 8 h com um balão de H<sub>2</sub>. Após a total redução de **2c**, a atmosfera de hidrogênio foi trocada por nitrogênio e foi adicionado a dibenzilideno acetona **5** (1,05 equiv) e o (+/-) ácido canforsulfônico (5 mol %) a solução e se manteve por 24 h. O bruto reacional foi extraído com diclorometano e filtrado para a remoção do Pd/C. Foi feita lavagem com acetato de sódio e solução de NaHCO<sub>3</sub> (3 X 10 mL). A fase orgânica foi seca com acetato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi obtido após purificação por CCD preparativa (eluente: Hexano/ Acetato de etila, 3:1).

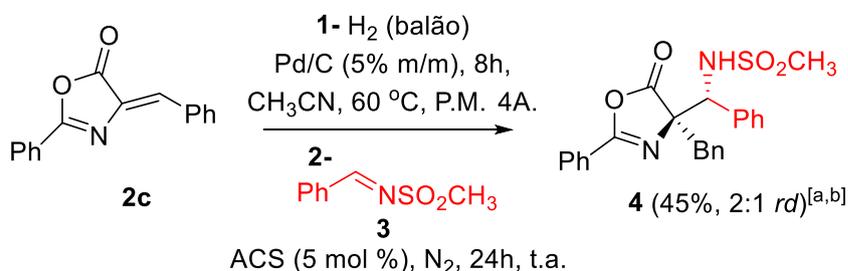
#### 6.3.5.2 Caracterização do aduto de Michael **6**



O produto **6** foi obtido como um óleo amarelo. Primeira etapa método A: 53,7 mg, 54% (Primeira etapa, método B: 51,2 mg, 53%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75-7,77 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 4H), 7,42-7,40 (m, 5H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 9H), 6,74 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz), 4,16 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 5,2 Hz), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,38 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 3,25 Hz (d, 1H, *J* = 13,2 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) δ: 197,4, 178,0, 160,7, 143,2, 138,5, 134,5, 134,3, 132,6, 130,6, 130,4, 129,4, 129,1, 128,7, 128,5, 128,4, 128,2, 127,8, 127,7, 127,3, 126,1, 125,8, 78,4, 47,0, 42,1, 42,0 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

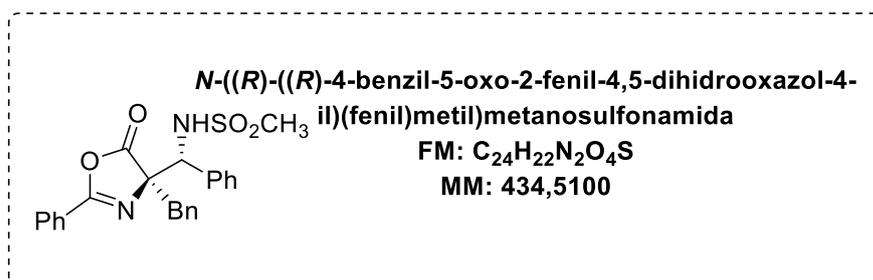
### 6.3.6 Preparação e caracterização do aduto de Mannich **4**

#### 6.3.6.1 Preparação do aduto de Mannich **4**



Em um frasco vial flambado, **2c** (0,2 mmol) e o catalisador Pc/C (5% m/m) foram adicionados a 2 mL de acetonitrila. A atmosfera foi preenchida com hidrogênio e a solução foi agitada a 60 °C por 8h com um balão de hidrogênio. Após a total hidrogenação de **2c**, a atmosfera foi trocada por nitrogênio e foi adicionado a N-sufonil aldimina (1,05 equiv) e o (+/-) ácido canforsulfônico (5 mol %). A reação se manteve por 24 h. O bruto reacional foi extraído com diclorometano, filtrado para remoção de Pd/C e foi feita extração com acetato de etila e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O produto foi obtido após preparativa CCD (eluente: hexano/acetato de etila, 3:1)

#### 6.3.6.2 Caracterização do aduto de Mannich **4**



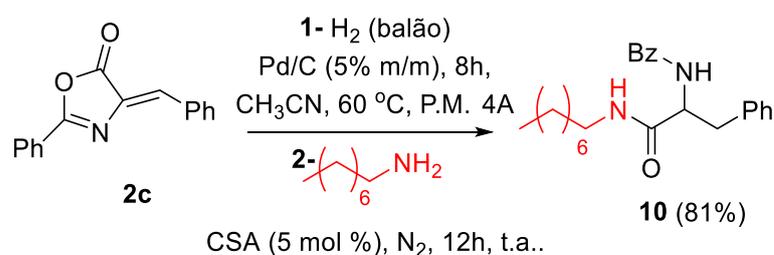
O produto **4** (diastereoisômero majoritário) foi obtido como um sólido branco (48 mg, 45%). RMN 1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (d, 2H, *J* = 10 Hz), 7,52 (t, 1 H, *J* = 10 Hz), 7,38 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 7,23-7,22 (m, 5H), 7,14-7,10 (m, 5H), 5,80 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 5,04 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 3,82 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 3,40 (d, 1H, *J* = 15 Hz), 2,56 (s, 3H). RMN de 13C (125 MHz) δ: 176,0, 161,7, 135,6, 133,5, 133,0, 130,3, 129,1, 128,8, 128,7, 128,2, 127,8, 127,7, 127,3, 124,9, 78,8, 61,6, 42,0, 41,7 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

O produto **4** (diastereoisômero minoritário) foi obtido como um sólido branco (23,5 mg, 22%). RMN de 1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (d, 2H, *J* = 5 Hz), 7,57-7,55 (m, 3H), 7,45-7,38 (m,

5H), 7,13-7,11 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 2H), 5,35 (d, 1H,  $J = 10$  Hz), 5,02 (d, 1H,  $J = 10$  Hz), 3,24 (d, 1H,  $J = 15$  Hz), 2,90 (d, 1H,  $J = 10$  Hz), 2,60 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 178,4, 161,6, 136,4, 133,3, 133,1, 130,1, 129,3, 129,1, 129,0, 128,7, 128,2, 128,0, 127,4, 125,0, 78,3, 62,1, 41,8, 41,4 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

### 6.3.7 Preparação e caracterização do produto de abertura **10**

#### 6.3.7.1 Preparação do produto de abertura **10**



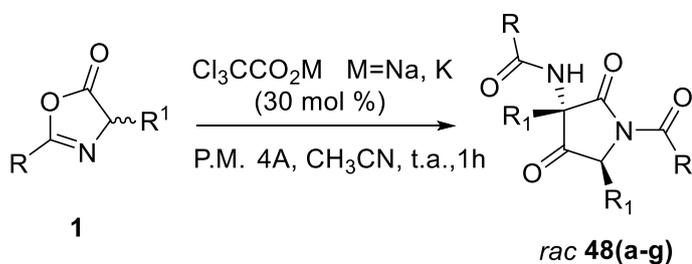
Em um frasco vial flambado, **2c** (0,2 mmol) e o catalisador Pd/C (5% m/m) foram adicionados a 2 mL de acetonitrila. A atmosfera do frasco foi preenchida com hidrogênio e a solução foi agitada a 60 °C por 8h com um balão de hidrogênio. Após a total hidrogenação de **2c**, a atmosfera foi trocada por nitrogênio e foi adicionado a N-octilamina (4,05 equiv) e o (+/-) ácido canforsulfônico (5 mol %). A reação se manteve por 24 h. O bruto reacional foi lavado com diclorometano, filtrado para remoção de Pd/C e foi feita extração com acetato de etila e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O produto foi obtido após preparativa CCD (eluente: hexano/acetato de etila, 3:1)

#### 6.3.7.1 Caracterização do produto de abertura **10**

O produto **10** foi obtido como um sólido branco. Primeira etapa, método A: 62 mg, 81% (Primeira etapa, método B: 49,2 mg, 76%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78-7,77 (m, 2 H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,42 (t, 2H,  $J = 5$  Hz), 7,29-7,25 (m, 5H), 5,16 (t, 1H,  $J = 5$  Hz), 4,87 (dd, 1H,  $J = 5$  Hz,  $J = 15$  Hz), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 8H), 0,89 (t, 3H,  $J = 10$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 170,8, 167,2, 136,9, 133,9, 131,9, 129,5, 128,7, 128,6, 127,2, 127,1, 55,3, 39,7, 39,0, 31,9, 29,8, 29,4, 29,3, 26,9, 22,7, 14,2 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

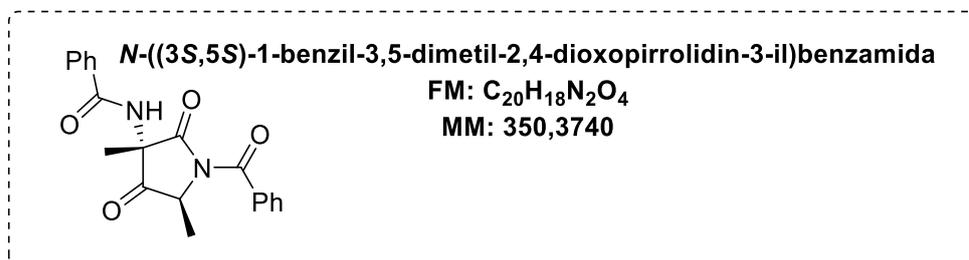
### 6.3.8 Preparação e caracterização dos produtos de dimerização

#### 6.3.7.1 Preparação dos produtos de dimerização



Em um frasco flambado, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado acetonitrila (0,06 mol  $\text{L}^{-1}$ ), azalactona (0,3 mmol) e o sal tricloroacetato de sódio ou potássio (0,09 mmol). A reação manteve-se a temperatura ambiente por 1 h. O bruto reacional foi diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com água (5 mL). A fase orgânica foi seca com anidrido de sódio anidro, filtrado e evaporado. Uma alíquota foi dissolvida em  $\text{CDCl}_3$  e diretamente analisado por RMN de  $^1\text{H}$  para determinar a rd. O diastereoisômero majoritário foi obtido por recristalização ou purificado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila, 3:1).

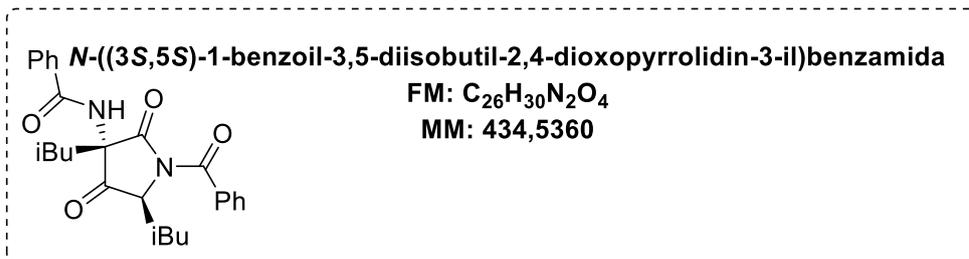
### 6.3.7.2 Caracterização dos produtos de dimerização



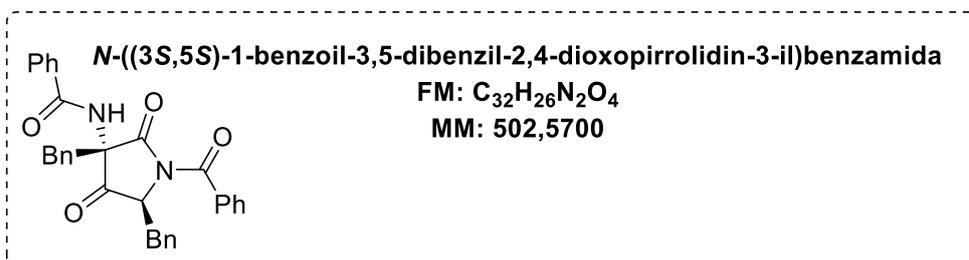
Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: 6/1 (trans/cis).

O produto foi purificado por recristalização (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1) para obtenção do produto **48a**, (diastereoisômero majoritário, 22 mg, 84%) como um sólido branco (pf: 226 °C), RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74-7,72 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,56 (tt, 1H, *J* = 1,3 Hz, *J* = 5,0 Hz), 7,53 (tt, 1H, *J* = 1,3Hz, *J* = 5,0 Hz), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,18 (q, 1H, *J* = 7,0 Hz), 1,70 (s, 3H), 1,67 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz); RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 205,7, 172,3, 169,7, 167,4, 134,4, 132,7, 132,5, 130,9, 128,8, 128,7, 128,1, 127,5, 60,8, 60,5, 19,6, 16,9 (KOBAYASHI *et al.*, 1986).

**48a'** (diastereoisômero minoritário, 3,5 mg, 14%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83-7,79 (m, 4H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,94 (q, 1H, *J* = 8,0 Hz), 1,77 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,57 (s, 3H); RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 206,0, 170,8, 170,3, 167,3, 134,2, 132,9, 132,7, 131,3, 129,8, 128,8, 128,0, 127,5, 60,1, 59,1, 19,1, 14,6 (KOBAYASHI *et al.*, 1986).

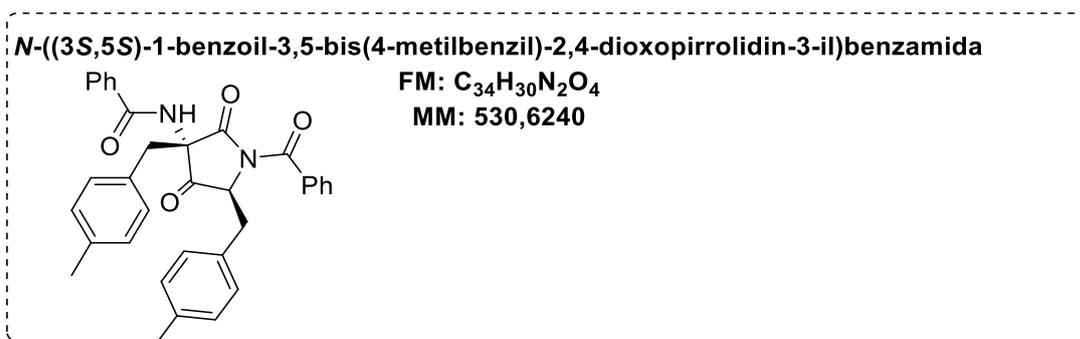


Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: 4/1 (trans/cis). O produto foi purificado por recristalização (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1) para obtenção do produto **48b**, (diastereoisômero majoritário, 23 mg, 71%) como um sólido branco (pf: 124 °C). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72-7,70 (m, 2H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,56 (tt, 1H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 5,0 Hz), 7,52 (tt, 1H, *J* = 1,2 Hz, *J* = 5,0 Hz), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,15 (dd, 1H, *J* = 4,7 Hz, *J* = 9,1 Hz), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,10-1,09 (m, 6H), 1,02 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 204,3, 171,9, 169,9, 167,13, 134,7, 132,6, 132,5, 128,9, 128,7, 128,6, 128,1, 127,4, 64,5, 62,7, 41,8, 41,4, 25,1, 24,4, 24,2, 24,1, 23,1, 21,7 (KOBAYASHI *et al.*, 1986).



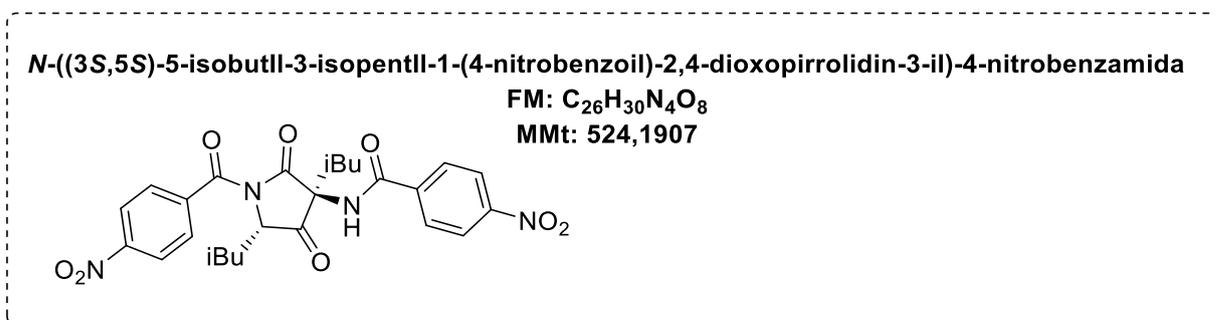
Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: >19/1 (trans/cis). O produto foi purificado por recristalização (EtOH/H<sub>2</sub>O 5:1) para obtenção do produto **48c**, (diastereoisômero majoritário, 34 mg, 92%) como um sólido branco (pf: 150 °C). RMN de <sup>1</sup>H

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75-7,73 (m, 2 H), 7,61 (tt, 1H, *J* = 1,3 Hz, *J* = 5,0 Hz), 7,52-7,46 (m, 5H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,52 (dd, 1H, *J* = 3,6 Hz, *J* = 5,7 Hz), 3,40 (dd, 1H, *J* = 5,7 Hz, *J* = 14,0 Hz), 3,28 (dd, 1H, *J* = 3,6 Hz, *J* = 14,0 Hz), 2,43 (d, 1H, *J* = 14,0 Hz), 2,26 (d, 1H, *J* = 14,0 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 204,3, 171,8, 170,0, 167,0, 135,9, 134,5, 132,7, 132,6, 131,9, 131,0, 130,7, 130,4, 129,2, 128,7, 128,6, 128,5, 128,1, 127,7, 127,2, 66,8, 62,2, 36,4, 34,0 (KOBAYASHI *et al.*, 1986).

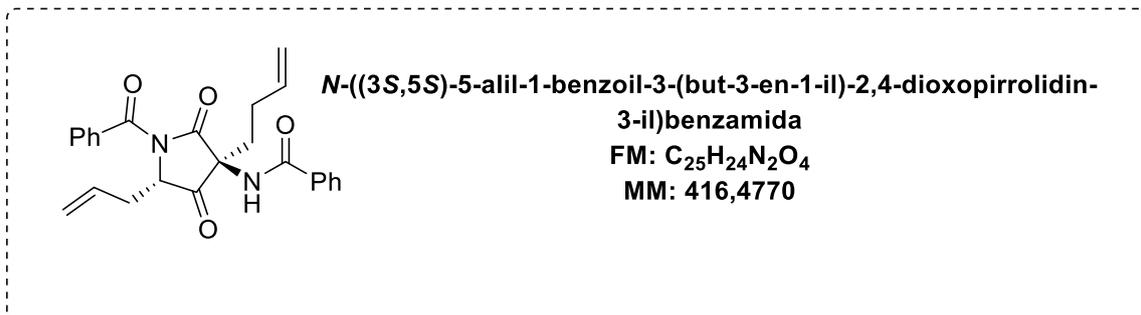


Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: >19/1 (trans/cis). O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/EtOAc, 3:1) para obtenção do produto **48d**, (diastereoisômero majoritário, 36 mg, 93%) como um sólido branco (pf: 140 °C). IV (TIBr-TII): 1720, 1683, 1508, 1468, 1258. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73-7,71 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 6H), 7,36-7,27 (m, 2H) 7,21-7,20 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 5,46 (dd, 1H, *J* = 3,5 Hz, *J* = 5,6 Hz), 3,32 (dd, 2H, *J* = 5,7 Hz, *J* = 14,4 Hz), 3,23 (dd, 2H, *J* = 3,5 Hz, *J* = 14,4 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 204,4, 171,9, 170,1, 167,0, 138,4, 137,3, 134,5, 132,7, 132,6, 132,5, 131,1, 130,5, 130,2, 129,9, 129,7, 129,5, 129,3, 129,2, 129,0, 128,8, 128,6, 128,1, 127,5, 127,3, 66,9, 62,2, 35,9,

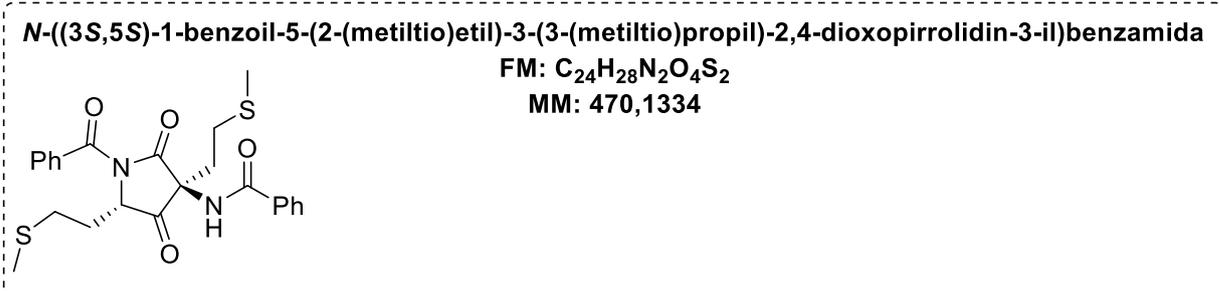
33,5, 21,1, 21,0. HRMS: calcd para [C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): *m/z* 553,2103, encontrado 553,2092.



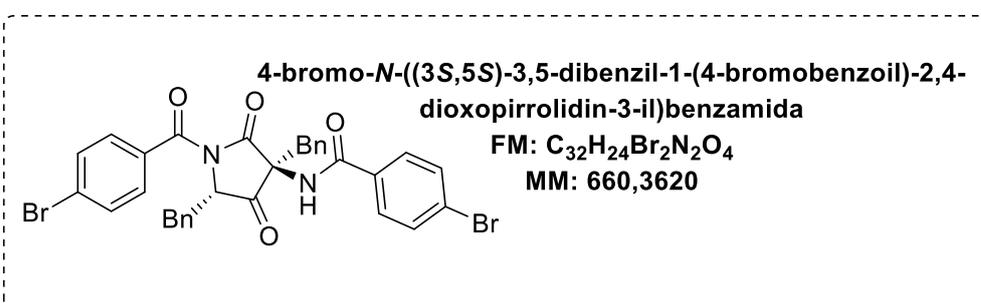
Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: 4/1 (trans/cis). O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/EtOAc, 3:1) para obtenção do produto **48e**, (diastereoisômero majoritário, 36 mg, 60%) como um óleo branco. IV (TlBr-TlI): 1749, 1650, 1635, 1521, 1461, 1283. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 8,30 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,90 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 6,79 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H, *J* = 4,7, *J* = 9,6 Hz), 2,09-2,04 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,19 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz), 1,15-1,14 (m, 6H), 1,05 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 203,0, 171,4, 168,0, 165,4, 150,3, 149,7, 140,3, 136,5, 129,4, 128,6, 124,0, 64,6, 62,8, 41,9, 41,2, 29,7, 25,0, 24,5, 24,2, 23,2, 21,5. HRMS: calcd para [C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>]<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): *m/z* 525,1985, encontrado 525,1971.



Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: 4/1 (trans/cis), O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/EtOAc, 3:1) para obtenção do produto **48f**, (mistura de diastereoisômeros, 13 mg, 78 %) como um óleo branco. IR (TlBr-TlI): 1743, 1688, 1642, 1524, 1283, 1H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,87-7,85 (m, 2H minor), 7,80-7,78 (m, 2H minor), 7,72-7,68 (m, 3H major + 4H minor), 7,59-7,55 (m, 1H major + 2H minor), 7,52 (tt, *J* = 1,0 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H major), 7,48-7,39 (m, 5H major), 6,77 (s, 1H major), 6,74 (s, 1H minor), 6,17-6,09 (m, 1H minor), 6,04-5,96 (m, 1H major), 5,87-5,76 (m, 1H major + 1H minor), 5,46-5,44 (m, 1H major), 5,40-5,37 (m, 2H minor), 5,32-5,30 (m, 1H major), 5,25 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 10,0 Hz, 1H major), 5,19 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 17,0 Hz, 1H major), 5,16-5,08 (m, 2H minor), 4,89 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 6,5 Hz, 1H minor), 3,08-3,03 (m, 1H minor), 3,01-2,96 (m, 1H major), 2,91-2,89 (m, 1H major), 2,88-2,86 (m, 1H minor), 2,81 (dd, *J* = 10,0 Hz, *J* = 15,0 Hz, 1H major + 1H minor), 2,72 (dd, *J* = 10,0 Hz, *J* = 15,0 Hz, 1H major + 1H minor). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 204,36, 171,78, 169,95, 167,09, 134,40, 133,11, 132,97, 132,69, 132,66, 132,60, 131,99, 131,05, 130,15, 129,35, 128,99, 128,73, 128,71, 128,30, 128,19, 127,94, 127,46, 127,33, 123,08, 122,53, 120,93, 119,04, 65,11, 62,72, 61,66, 37,81, 35,94, 34,06, 33,12. HRMS: calcd para [C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([M+Na]<sup>+</sup>): *m/z* 425.1477, encontrado 425.1470.

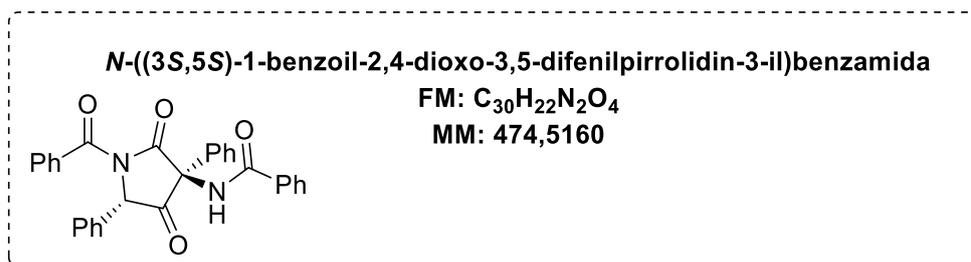


Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: 4/1 (trans/cis),  
 O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/EtOAc, 3:1) para  
 obtenção do produto **48g**, (diastereoisômero majoritário, 23 mg, 66 %) como um óleo branco.  
 IV (TlBr-TlI): 1743, 1704, 1634, 1508, 1283. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.66 (s, 1H),  
 7.79 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 4H), 5.29  
 (dd, 1H, *J* = 4.0 Hz, *J* = 8.0 Hz), 2.96 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.77-2.76 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H),  
 2.44-2.39 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); RMN de <sup>13</sup>C(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 204.3, 171.4,  
 169.9, 167.2, 134.3, 132.7, 132.6, 130.9, 128.9, 128.7, 128.2, 127.5, 63.8, 63.6, 30.2, 29.9, 29.8,  
 27.4, 15.8, 15.2. HRMS: calcd para [C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): *m/z* 471.1412, encontrado  
 471.1387.



Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: >19/1 (trans/cis),  
 O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/EtOAc, 3:1) para

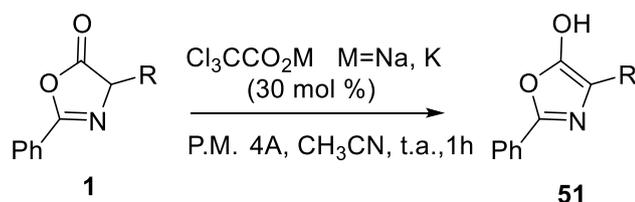
obtenção do produto **48h**, (diastereoisômero majoritário, 23 mg, 66 %) como um sólido amarelo (pf 163°C). IV (TlBr-TII): 3263, 1749, 1678, 1622, 1587, 1520, 1266, 1230, 743, RMN de  $^1\text{H}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,80 (s, 1H), 7,59 (t, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 7,55-7,46 (m, 5H), 7,39 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,33-7,19 (m, 8H), 7,08-7,03 (m, 3H), 5,36 (dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz,  $J = 5,6$  Hz), 3,25 (dd, 1H,  $J = 6,9$  Hz,  $J = 14,3$  Hz), 3,06 (dd, 1H,  $J = 4,3$  Hz,  $J = 14,3$  Hz), 2,36 (d, 1H,  $J = 14,0$  Hz), 2,19 (d, 1H,  $J = 14,1$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 204,2, 171,9, 169,2, 166,3, 135,9, 133,3, 132,1, 131,8, 131,6, 130,9, 130,7, 130,5, 130,0, 129,8, 129,4, 129,2, 128,9, 128,8, 128,4, 127,9, 127,7, 126,9, 67,0, 62,3, 36,6, 34,2. HRMS: calcd para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  659,0181, encontrado 659,0181.



Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de  $^1\text{H}$  pela análise do bruto reacional: >19/1 (trans/cis), O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/EtOAc, 3:1) para obtenção do produto **48i**, (diastereoisômero majoritário, 19 mg, 63 %) como um óleo amarelo. RMN de  $^1\text{H}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.35-8.29 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.93 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.86 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 8H), 7.37-7.34 (m, 5H), 5.77 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.4, 170.3, 167.3, 166.4, 134.3, 133.7, 133.4, 133.1, 132.7, 130.6, 129.9, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 127.5, 126.7, 68.7, 67.0. HRMS: calcd para  $[\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  475.1658, encontrado 475.1636.

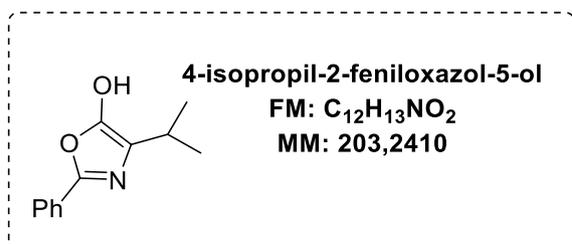
### 6.3.8 Preparação e caracterização dos enols

#### 6.3.8.1 Preparação dos enols

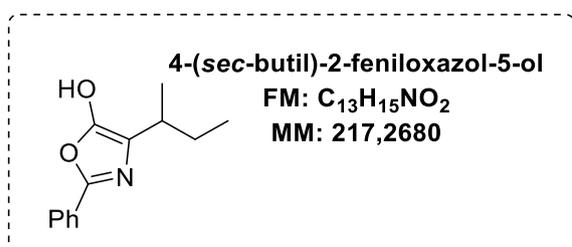


Em um frasco flambado, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado acetonitrila (0,06 mol L<sup>-1</sup>), azalactona (0,3 mmol) e o sal tricloroacetato de sódio ou potássio (0,09 mmol). A reação manteve-se a temperatura ambiente por 1 h. O bruto reacional foi diluído com diclorometano (10 mL) e lavada com água (5 mL). A fase orgânica foi seca com anidrido de sódio anidro, filtrado e evaporado. Uma alíquota foi dissolvida em  $\text{CDCl}_3$  e diretamente analisado por RMN de <sup>1</sup>H para determinar a rd. O diastereoisômero majoritário foi obtido por recristalização ou purificado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila, 3:1).

#### 6.3.8.2 Caracterização dos enols



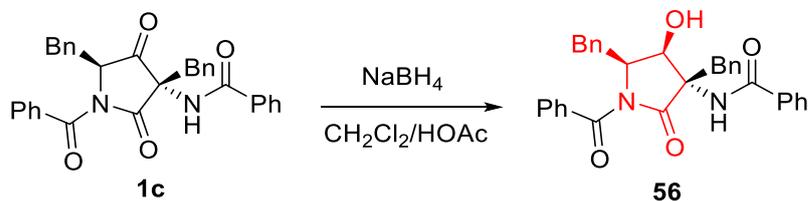
O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/AcOEt 3:1) para obtenção de **51f** (53 mg, 79 %) como um sólido branco (pf 125 °C). IV (TlBr-TII): 3255, 2957, 2918, 1723, 1670, 1495, 1483, 1450, 1269, 1138, RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,44 (s, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 3,67 (hept, 1H, *J* = 6,9 Hz), 1,29 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). RMN de <sup>13</sup>C(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 179,9, 165,2, 133,3, 133,2, 129,2, 127,7, 35,1, 18,9. HRMS: calcd para [C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([dimer+H]<sup>+</sup>): *m/z* 405,1814, encontrado 405,1797.



O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/AcOEt 3:1) para obtenção de **51g** (48 mg, 76 %) como um sólido verde (pf 116 °C), IV (TlBr-TII): 3269, 2970, 2924, 2872, 1723, 1670, 1646, 1509, 1483, 1450, 1261, 1138. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,76 (s, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,59 (td, 1H, *J* = 0,9 Hz, *J* = 7,7 Hz), 7,48 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz), 3,49 (h, 1H, *J* = 6,8 Hz), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,23 (dd, 3H, *J* = 0,6 Hz, *J* = 6,8 Hz), 0,97 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz). RMN de <sup>13</sup>C(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 179,7, 165,6, 133,2, 129,0, 128,7, 127,8, 127,5, 41,7, 26,6, 16,4, 11,7. HRMS: calcd para [C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([dimer+H]<sup>+</sup>): *m/z* 433,2127, encontrado 433,2110.

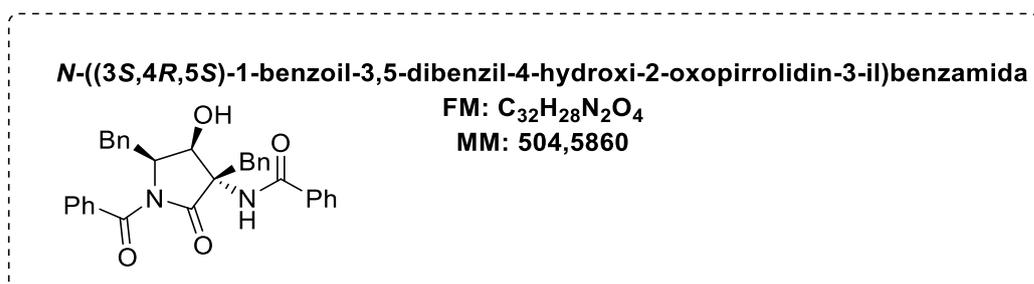
### 6.3.9 Preparação e caracterização do produto **56**

### 6.3.9.1 Preparação do produto 56



O produto **1c** (40 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em uma solução de ácido acético/diclorometano (241,4:3,5, 0,24 mL), e resfriado a 0 °C. Em seguida, o NaBH<sub>4</sub> (5,5 mg, 0,14 mmol) foi adicionado e a reação permaneceu sob agitação por 3 h. O bruto reacional foi diluído em diclorometano (5 mL) e lavado com água (10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. Uma alíquota foi retirada e dissolvida em CDCl<sub>3</sub> e enviada para análise de RMN de <sup>1</sup>H para determinação da razão diastereoisomérica.

### 6.3.9.2 Caracterização do produto 56

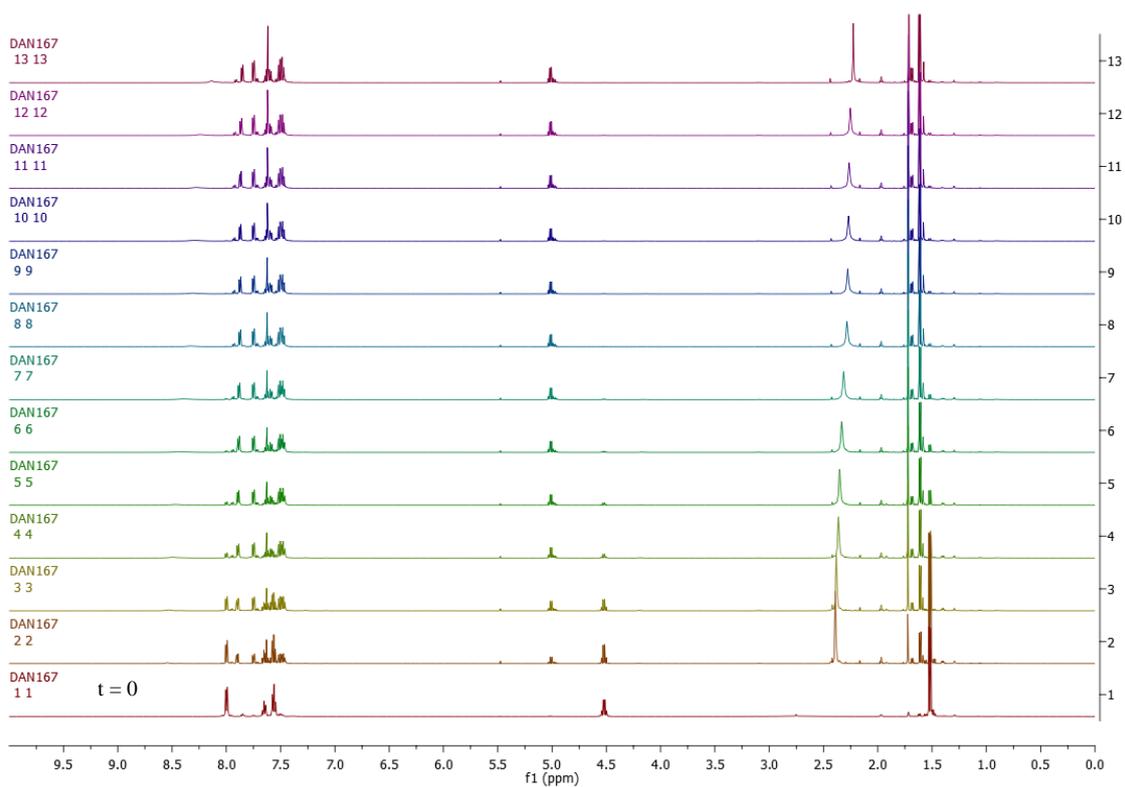


Razão diastereoisomérica (rd) por RMN de <sup>1</sup>H pela análise do bruto reacional: >19/1 (trans/cis), O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/EtOAc, 3:1) para obtenção do produto **56**, (diastereoisômero majoritário, 28 mg, 70 %) como um sólido branco (pf 140 °C). IV (TlBr-TII): 3352, 1719, 1680, 1648, 1618, 1266. RMN de <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

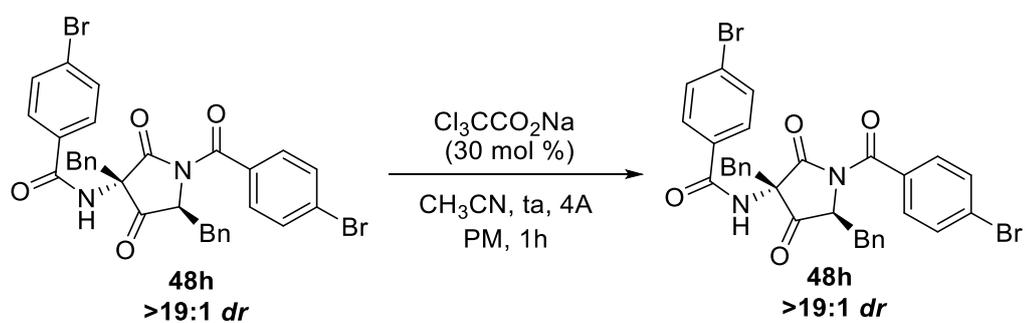
$\delta$ : 7,62-7,60 (m, 2H), 7,56 (tt, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 7,5$  Hz), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,45- 7,42 (m, 4H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 3H), 7,25-7,24 (m, 2H), 7,19 (tt, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $J = 7,3$  Hz), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,56 (d, 1H,  $J = 1,7$  Hz), 5,20 (dt, 1H,  $J = 6,2$  Hz,  $J = 9,3$  Hz), 4,84 (dd, 1H,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 9,3$  Hz), 3,89 (d, 1H,  $J = 14,5$  Hz), 3,68 (dd, 1H,  $J = 6,6$  Hz,  $J = 14,0$  Hz), 3,15 (d, 1H,  $J = 14,4$  Hz), 3,09 (dd, 1H,  $J = 5,9$  Hz,  $J = 14,0$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173,3, 170,0, 168,7, 138,4, 134,7, 134,2, 133,1, 132,8, 132,4, 130,5, 130,1, 128,8, 128,5, 128,4, 128,2, 127,5, 127,0, 126,9, 73,7, 67,4, 58,9, 37,0, 36,2. HRMS: calcd para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  505,2127, encontrado 505,2112.

### 6.3.10 Experimentos mecanísticos e cinéticos

As reações foram executadas utilizando a técnica de RMN de  $^1\text{H}$  em um espectrômetro de 500 MHz. Soluções de azalactona **1a** (10,5 mg, 0,06 mmol) e sal tricloroacetato de sódio (30 mol%, 1,6 mg) foram preparadas individualmente em acetonitrila deuterada (1 mL). A solução foi inserida em um tubo de RMN e mantidas a 25 °C e monitoradas a aproximadamente 15 min. Um gráfico  $1/\sqrt{[A]}$ vc. Tempo demonstrou que a reação exibe ordem de 3/2 para a azalactona, como sugerido por Mazurkiewick *et al.* Os resultados foram baseados na média de 3 corridas.



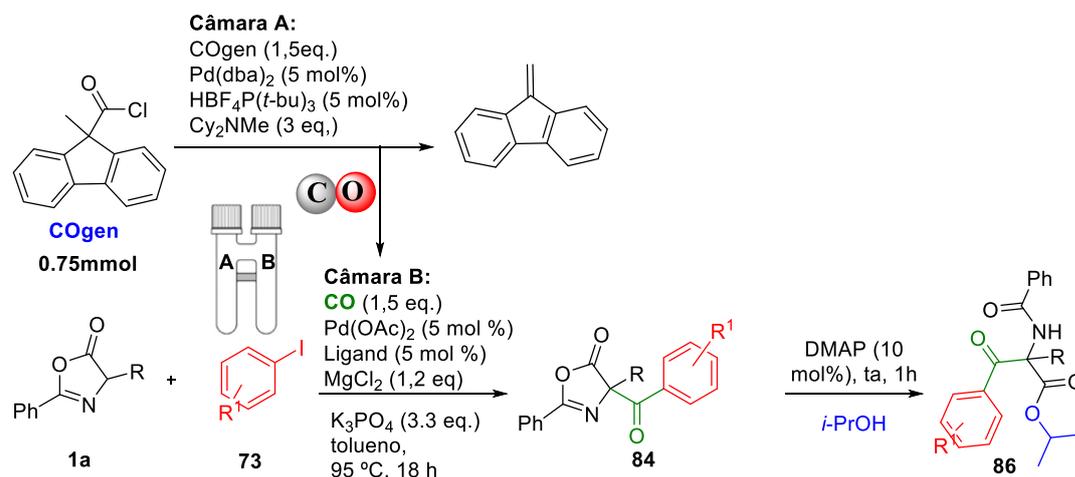
### 6.3.11 Reversibilidade da reação de dimerização



Os estudos da reversibilidade ocorreram adicionando o produto puro **48h** nas reações otimizadas (30 mol% do sal tricloroacetato de sódio, acetonitrila, a temperatura ambiente por 1 h). O bruto reacional foi diluído em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e rotaevaporada. Uma alíquota foi dissolvida em  $\text{CDCl}_3$  e analisada por RMN de  $^1\text{H}$  a fim de avaliar a razão diastereoisomérica.

### 6.3.11 Preparação e caracterização dos aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos

#### 6.3.11.1 Preparação dos aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos



Em uma “*glovebox*” sob atmosfera de argônio, a sistema de duas câmaras foi carregado com os reagentes descritos abaixo:

#### Câmara A:

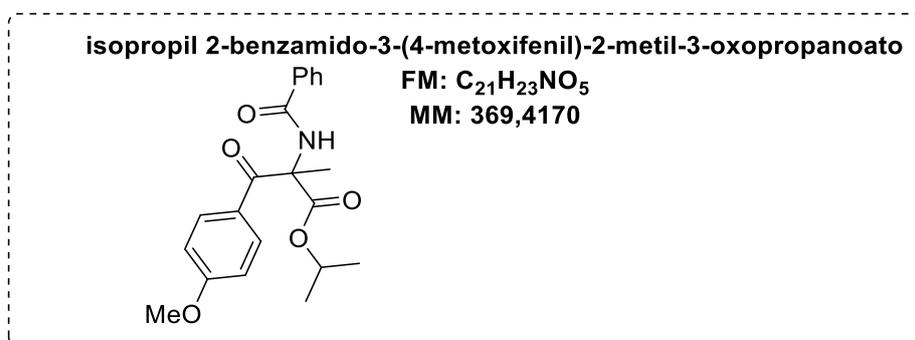
(1,5 equiv CO): Em uma “*glovebox*” preenchida com argônio, na câmara A da sistema de duas câmaras foi adicionado o COgen (133,2 mg, 0,54 mmol), HBF<sub>4</sub>P(*t*Bu)<sub>3</sub> (7,8 mg, 0,027 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (15,5 mg, 0,027 mmol), tolueno (2.0 mL) e Cy<sub>2</sub>NMe (230  $\mu$ L, 1.08 mmol) nessa ordem. A câmara foi vedada com uma tampa de rosca e um selo de Teflon®.

#### Câmara B:

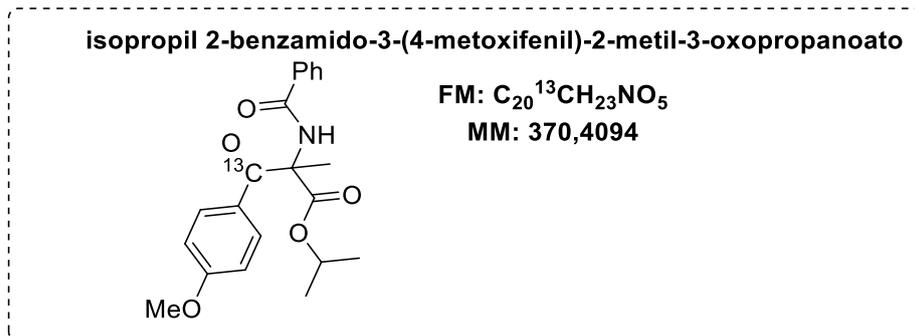
Em uma “*glovebox*” preenchida com argônio, na câmara B da sistema de duas câmaras (20 mL) foi adicionado a azalactona (0,55 mmol), o iodeto de arila (0,36 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,0 mg, 0,018 mmol), Xantphos (4,6 mg, 0,018 mmol), MgCl<sub>2</sub> (51,4 mg, 0,55 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (252,2 mg, 1,18 mmol) e tolueno (3.0 mL, nessa ordem). A câmara foi vedada com uma tampa de rosca e um selo de Teflon®. O sistema foi retirado da “*glovebox*” e aquecido a 95 °C por 18 h.

Após as 18 h, a reação foi filtrada utilizando Celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 1,0 mL de isopropanol e DMAP (4,4 mg, 0,036 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 h, a temperatura ambiente. O resíduo foi evaporado e purificado por coluna cromatográfica.

### 6.3.11.2 Caracterização dos aminoácidos $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos

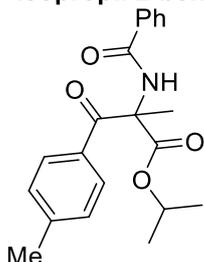


O produto **86a** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um óleo amarelo (102 mg, 74%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,08 (bs, 1 H), 8,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,79 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,49 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,43 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 6,87 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 5,11 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 1,13 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,09 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 190,6, 170,5, 165,5, 163,7, 134,0, 131,9, 131,5 (2 C), 128,7 (2 C), 127,2 (2 C), 126,7, 113,9 (2 C), 70,8, 66,8, 55,6, 22,3, 21,5, 21,4. HRMS  $C_{21}H_{23}NO_5$   $[M+H]^+$ ; calculado 370,1649, encontrado 370,1666.



A reação para obter <sup>13</sup>C-**86a'** foi feita utilizando o método geral com escala de 1 mmol, utilizando a *sistema de duas câmaras* de 100 mL. O produto <sup>13</sup>C-**86a'** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um óleo amarelo (234 mg, 63%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,07 (bd, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 2 H), 7,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 5,11 (sept, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 1,97 (d, *J* = 4,0 Hz, 3 H), 1,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 190,7 (<sup>13</sup>C-enriquecido), 170,5, 165,5, 163,7, 134,0, 131,9, 131,5 (d, *J* = 3,0 Hz, 2 C), 128,7 (2 C), 127,2 (2 C), 126,7 (d, *J* = 59,6 Hz), 113,9 (d, *J* = 4,4 Hz, 2 C), 70,8, 66,8 (d, *J* = 40,1 Hz), 55,6, 22,3, 21,5, 21,5. Pequenas impurezas no <sup>13</sup>C-demarcado foram observadas entre 201-193 ppm. HRMS <sup>13</sup>CC<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 371,1683, encontrado 371,1697.

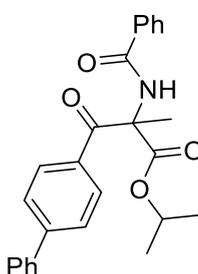
**isopropil 2-benzamido-2-metil-3-oxo-3-(*p*-tolil)propanoato**



FM:  $C_{21}H_{23}NO_4$   
MMt: 353,4180

O produto **86b** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um óleo marrom (98 mg, 77%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,01 (bs, 1 H), 7,90 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,77 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,50 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,42 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,18 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 5,12 (sept,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 1,15 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,09 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 191,8, 170,5, 165,5, 144,2, 133,9, 131,9, 131,6, 129,3 (2 C), 129,0 (2 C), 128,7 (2 C), 127,2 (2 C), 70,9, 66,9, 22,2, 21,8, 21,5, 21,4. HRMS  $C_{21}H_{23}NO_4$   $[M+H^+]$ ; calculado 354,1700, encontrado 354,1703.

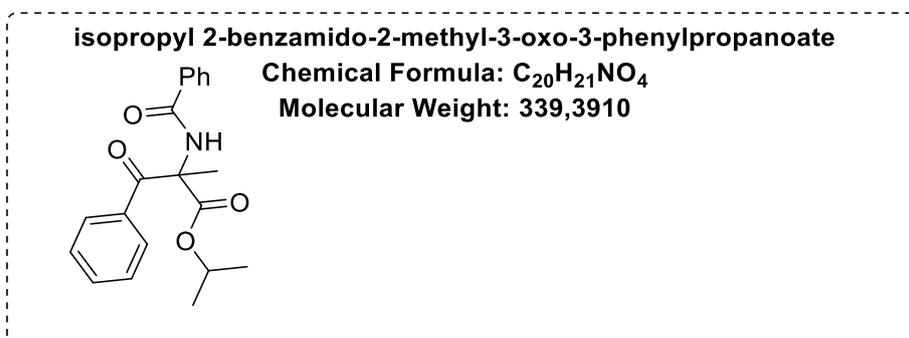
**isopropil 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-benzamido-2-metil-3-oxopropanoato**



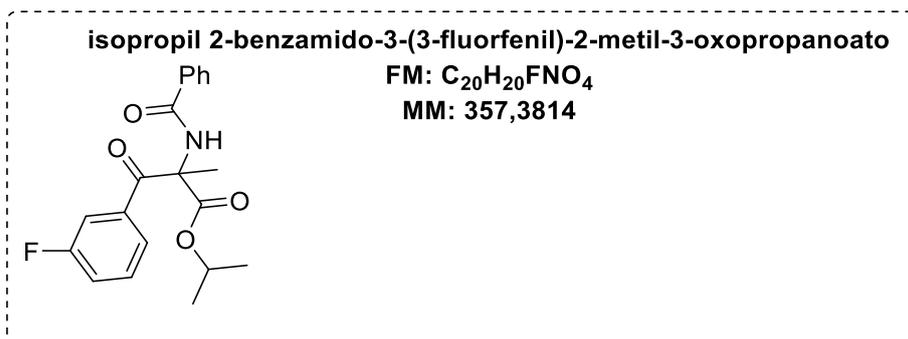
FM  $C_{26}H_{25}NO_4$   
MM: 415,4890

O produto **86c** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um óleo transparente (111 mg, 74%). RMN de  $^1H$

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 8,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 8,01 (bs, 1 H), 7,78 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,58 (dd,  $J = 1,6, 8,4$  Hz, 2 H), 7,50 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,47-7,40 (m, 4 H), 7,38 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 5,16 (sept,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,20 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H), 1,11 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 191,8, 170,5, 165,6, 145,8, 139,8, 133,8, 133,1, 132,0, 129,4 (2 C), 129,1 (2 C), 128,8 (2 C), 128,4, 127,4 (2 C), 127,2 (4 C), 71,2, 67,0, 22,2, 21,5, 21,4. HRMS C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 416,1856, encontrado 416,1865.



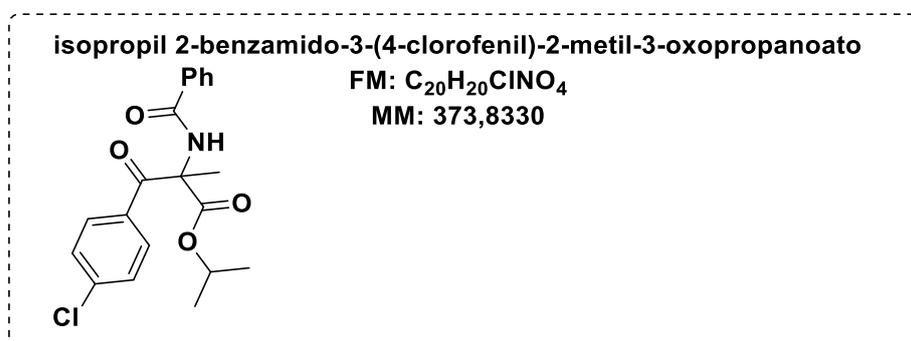
O produto **86d** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um óleo transparente (92 mg, 75%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7,96 (s, 1 H), 7,96 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,74 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,53-7,46 (m, 2 H), 7,41 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,38 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 5,14 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 1,97 (s, 3 H), 1,18 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,09 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 192,3, 170,5, 165,6, 134,5, 133,8, 133,2, 131,9, 128,7 (4 C), 128,6 (2 C), 127,1 (2 C), 71,2, 67,0, 22,2, 21,5, 21,4. HRMS C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 340,1543, encontrado 340,1553.



O produto **86e** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um óleo transparente (64 mg, 5%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7,79 (dt,  $J = 1,6, 7,6$  Hz, 1 H), 7,68 (bs, 1 H), 7,59 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,45 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,40-7,33 (m, 3 H), 7,18 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,96 (dd,  $J = 4,0, 7,2$  Hz, 1 H), 5,19 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 1,96 (s, 3 H), 1,30 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H), 1,23 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 192,9, 169,5, 166,0, 159,6 (d,  $J = 248$  Hz), 133,8 (d,  $J = 8,8$  Hz), 133,7, 132,4 (d,  $J = 3,4$  Hz), 131,9, 128,7 (2 C), 127,0 (2 C), 124,9 (d,  $J = 3,0$  Hz), 124,6 (d,  $J = 15,0$  Hz), 115,5 (d,  $J = 23,4$  Hz), 71,4, 68,3, 21,9, 21,6, 21,5. <sup>19</sup>F RMN (367 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -111,2. HRMS C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 358,1449, encontrado 358,1464.

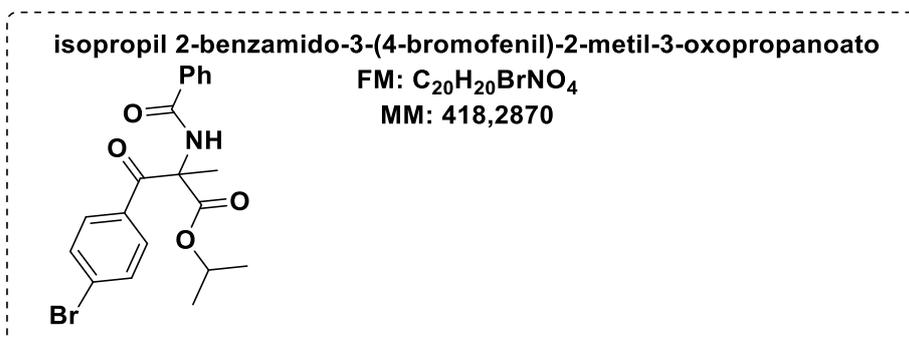


O produto **86f** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido transparente (106 mg, 82%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,01 (dd,  $J = 5,6, 8,8$  Hz, 2 H), 7,92 (bs, 1 H), 7,74 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,50 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,42 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,05 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 5,14 (sept,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,19 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H), 1,08 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 190,5, 170,5, 165,6 (d,  $J = 254$  Hz) 165,6, 133,6, 132,1, 130,8 (d,  $J = 3,2$  Hz), 131,4 (d,  $J = 9,3$  Hz, 2 C), 128,8 (2 C), 127,1 (2 C), 115,8 (d,  $J = 21,6$  Hz, 2 C), 71,3, 66,9, 22,2, 21,5, 21,4,  $^{19}\text{F}$  RMN (367 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -104,8, HRMS  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; calculado 358,1449, encontrado 358,1464.

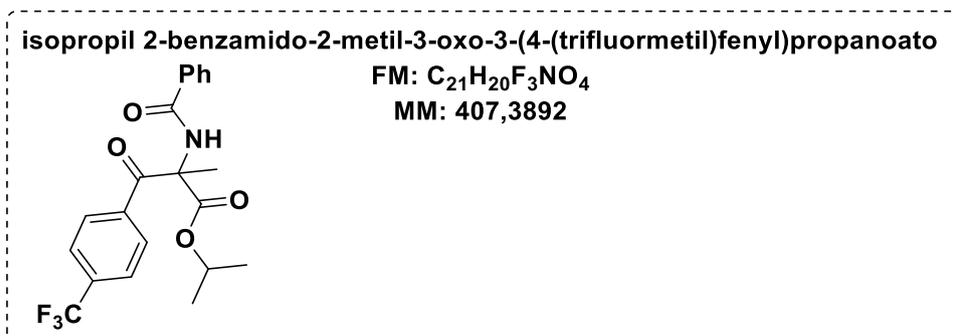


O produto **86f** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido transparente (113 mg, 84%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,88 (bs, 1 H), 7,73 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,51 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,42 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,34 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 5,14 (sept,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 1,94 (s, 3 H), 1,21 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,09 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 190,9, 170,5, 165,6, 139,5, 133,5, 133,1, 132,1, 130,0 (2 C), 128,9 (2

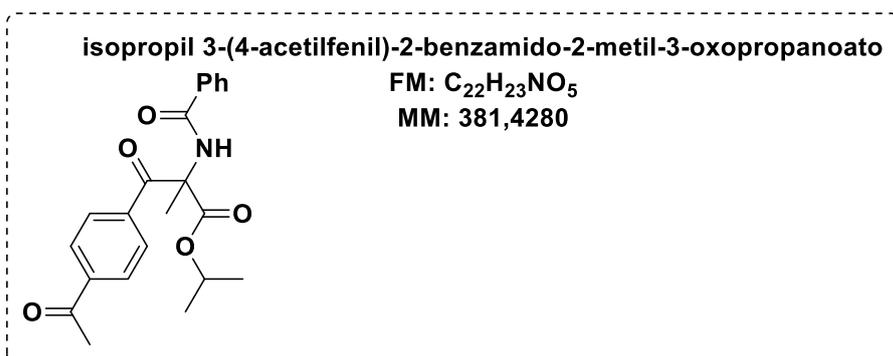
C), 128,8 (2 C), 127,1 (2 C), 71,5, 66,9, 22,2, 21,5, 21,4. HRMS  $C_{20}H_{20}BrNO_4$   $[M+H^+]$ ; calculado 374,1154, encontrado 374,1170.



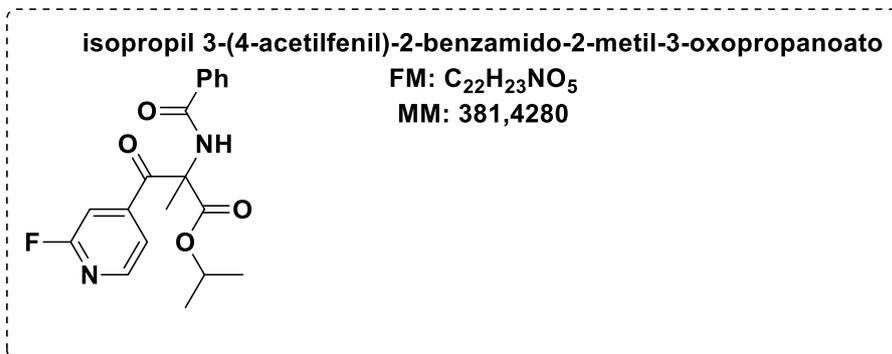
O produto **86h** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido transparente (133 mg, 88%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,87 (bs, 1 H), 7,82 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,73 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,55-7,48 (m, 3 H), 7,42 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 5,14 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 1,94 (s, 3 H), 1,21 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H), 1,09 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 191,1, 170,5, 165,6, 133,5, 133,4, 132,1, 131,9 (2 C), 130,1 (2 C), 128,8 (2 C), 128,2, 127,1 (2 C), 71,5, 66,9, 22,1, 21,5, 21,4. HRMS  $C_{20}H_{20}BrNO_4$   $[M+H^+]$ ; calculado 418,0648, encontrado 418,0659.



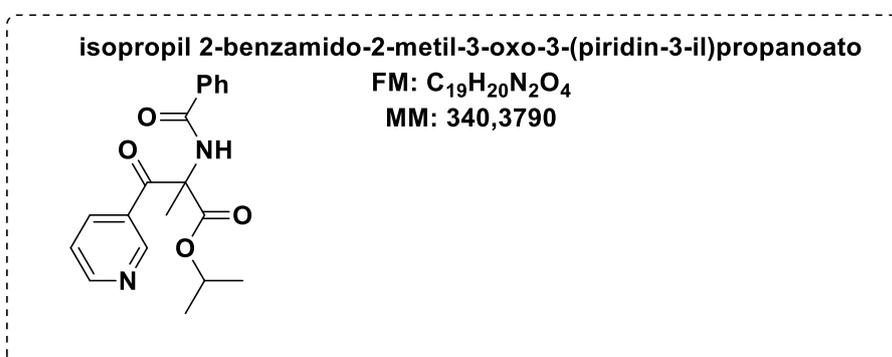
O produto **86i** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido transparente (94 mg, 65%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.84 (bs, 1 H), 7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.50 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 5.16 (sept,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 1.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 191.3, 170.4, 165.7, 138.1, 134.1 (q,  $J = 32.4$  Hz), 132.3 (2 C), 128.8 (2 C), 128.7 (2 C), 127.1 (2 C), 125.5 (q,  $J = 3.7$  Hz, 2 C), 123.6 (q,  $J = 271.2$  Hz), 71.8, 67.0, 22.1, 21.5, 21.3.  $^{19}\text{F}$  RMN (367 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -63.2. HRMS  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; calculado 408.1417, encontrado 408.1431.



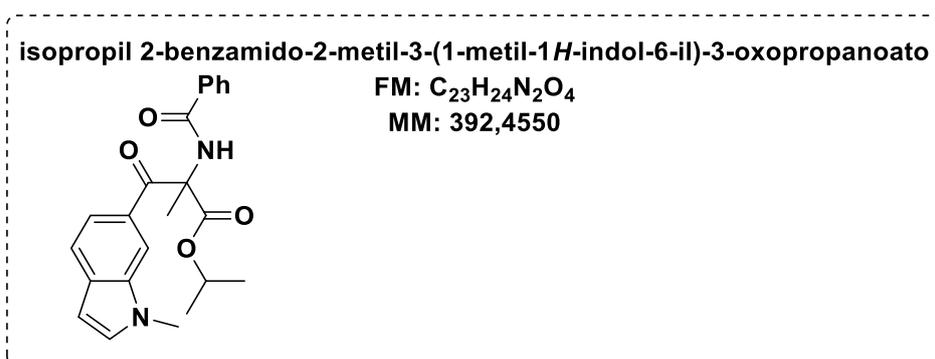
O produto **86j** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido transparente (99 mg, 72%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7.91 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7.85 (bs, 1 H), 7.68 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7.47 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H) 7.38 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 5.15 (sept,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1.09 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 197,5, 191,6, 170,3, 165,6, 139,8, 138,5, 133,2, 132,1, 128,7 (2 C), 128,5 (2 C), 128,3 (2 C), 127,0 (2 C), 71,6, 66,9, 26,9, 22,0, 21,5, 21,3. HRMS  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; calculado 382,1649, encontrado 382,1658.



O produto **86k** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido transparente (90 mg, 70%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,38 (dt, *J* = 2,4, 8,4, 1 H), 7,82 (bs, 1 H), 7,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 6,95 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 5,16 (sept, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 1,93 (s, 3 H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 189,4, 170,1, 165,8, 165,3 (d, *J* = 244,8 Hz), 148,3 (d, *J* = 16,3 Hz), 142,0 (d, *J* = 9,1 Hz), 132,9, 132,4, 129,3 (d, *J* = 4,7 Hz), 128,9 (2 C), 127,1 (2 C), 110,1 (d, *J* = 37,0 Hz), 72,0, 67,0, 21,9, 21,5, 21,4. <sup>19</sup>F RMN (367 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): -61,0. HRMS C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 359,1402, encontrado 359,1418.

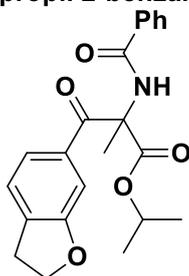


O produto **86k** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido transparente (90 mg, 73%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,08 (bs, 1 H), 8,67 (bs, 1 H), 8,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,85 (bs, 1 H), 7,70 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,50 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,41 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,33 (dd,  $J = 4,8, 8,0$  Hz, 1 H), 5,16 (sept,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,25 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,11 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 191,2, 170,1, 165,8, 153,1, 149,0, 136,1, 133,1, 132,3, 130,9, 128,8 (2 C), 127,1 (2 C), 123,7, 71,8, 67,0, 21,9, 21,5, 21,3. HRMS  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]; calculado 363,1315, encontrado 363,1302.



O produto **86m** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um óleo marrom (102 mg, 72%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,45 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,27 (bs, 1 H), 7,99 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1 H), 7,82 (dd,  $J = 1,6, 8,4$  Hz, 2 H), 7,49 (dt,  $J = 1,2, 6,0$  Hz, 1 H), 7,42 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,09 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1 H), 6,59 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1 H), 5,13 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,10 (d,  $J = 3,6$  Hz, 3 H), 1,08 (d,  $J = 3,2$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 192,2, 170,6, 165,5, 139,4, 134,2, 131,7, 130,6, 128,7 (2 C), 127,9, 127,2 (2 C), 125,4, 124,1, 123,1, 109,4, 103,6, 70,5, 67,0, 33,1, 22,7, 21,5 (2 C). HRMS  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; calculado 393,1809, encontrado 393,1812.

**isopropil 2-benzamido-3-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-2-metil-3-oxopropanoato**

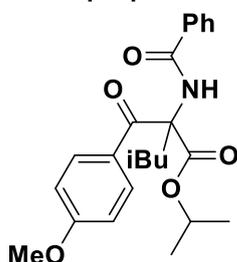


FM:  $C_{22}H_{23}NO_5$

MM: 381,4280

O produto **86n** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco (107 mg, 77%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,09 (bs, 1 H), 7,97 (bs, 1 H), 7,87 (dd,  $J = 1,2, 8,4$  Hz, 1 H), 7,79 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,49 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,43 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 6,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 5,12 (sept,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 4,63 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 3,22 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,14 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,10 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 190,5, 170,6, 165,5, 164,7, 134,0, 131,9, 130,9, 128,7 (2 C), 128,0, 127,2 (2 C), 126,9, 126,8, 109,0, 72,4, 70,7, 66,8, 29,1, 22,4, 21,5 (2 C). HRMS  $C_{22}H_{23}NO_5$  [ $M+H^+$ ]; calculado 382,1649, encontrado 382,1674.

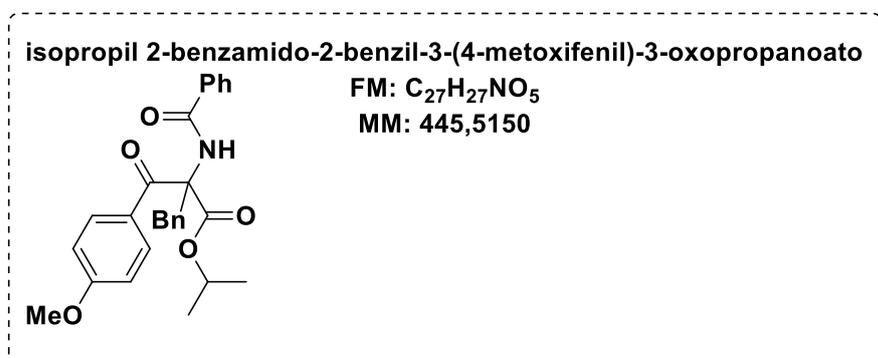
**isopropil 2-benzamido-2-(4-metoxibenzoil)-4-metilpentanoato**



FM:  $C_{24}H_{29}NO_5$

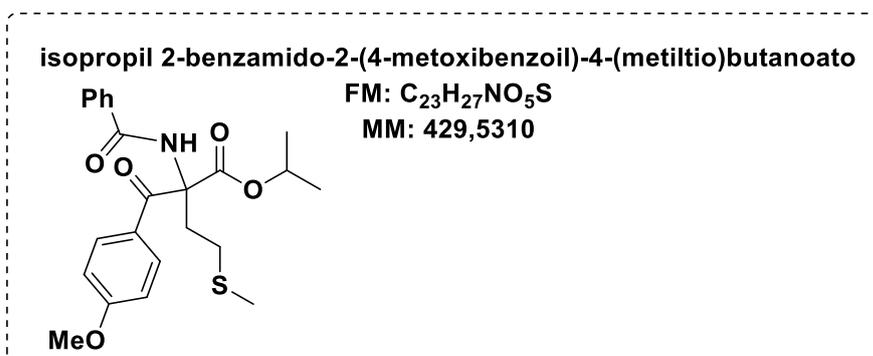
MM: 411,4980

O produto **86o** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco (109 mg, 74%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,08 (bs, 1 H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 6,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 5,10 (sept, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,62 (dd, *J* = 3,2, 6,8 Hz, 2 H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 0,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 191,0, 170,2, 165,5, 163,6, 134,1, 131,8, 131,4 (2 C), 128,8 (2 C), 128,2, 127,3, 127,1 (2 C), 113,9 (2 C), 70,7, 70,2, 55,6, 41,4, 24,3, 24,1, 23,8, 21,5. HRMS C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 412,2118, encontrado 412,2135.

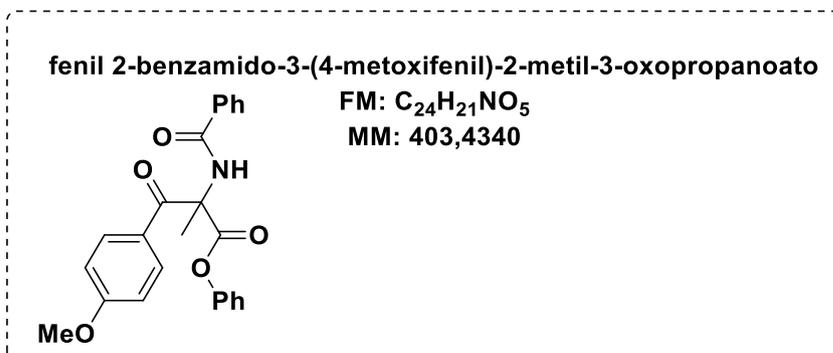


O produto **86p** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco (172 mg, 70%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,60 (bs, 1 H), 7,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,22-7,15 (m, 3 H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 5,12 (sept, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 189,5, 169,3,

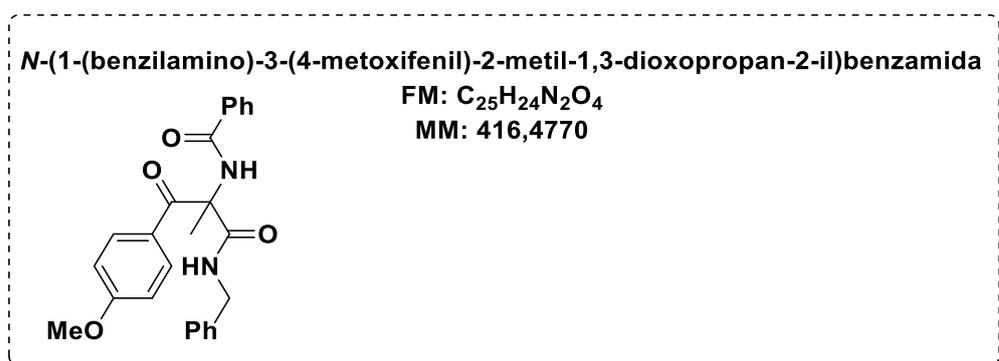
165,8, 163,6, 135,5, 133,9, 132,0, 131,3, 130,3 (2 C), 128,8 (2 C), 128,3 (2 C), 127,5, 127,2 (4 C), 113,9 (2 C), 71,2, 70,8, 55,6, 38,9, 21,7, 21,5. HRMS  $C_{27}H_{27}NO_5$   $[M+H^+]$ ; calculado 446,1962, encontrado 446,1976.



O produto **86q** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco (127 mg, 82%). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,05-8,00 (m, 3 H), 7,79 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,52 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,44 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 6,87 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2 H), 5,13 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,93 (qdd,  $J = 6,0, 9,8, 14,8$  Hz, 2 H), 2,38 (qdd,  $J = 6,2, 9,7, 13,1$  Hz, 2 H), 2,00 (s, 3 H), 1,15 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,09 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 189,9, 169,5, 165,6, 163,8, 133,8, 132,0, 131,3 (2 C), 128,8 (2 C), 127,2 (2 C), 127,0, 114,0 (2 C), 71,1, 69,9, 55,6, 33,3, 28,6, 21,6, 21,4, 15,6. HRMS  $C_{23}H_{27}NO_5S$   $[M+H^+]$ ; calculado 430,1683, encontrado 430,1698.



A reação para a obtenção do produto **86u** foi realizada utilizando o método geral, porém ao invés de usar isopropanol, foi usado fenol (51 mg, 0,54 mmol, 1,5 equiv) em diclorometano (3 mL). O produto **86u** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco (104 mg, 72%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,35 (bs, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,89 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 2 H), 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 190,4, 169,7, 165,8, 164,4, 150,7, 133,7, 132,1 (3 C), 129,6 (2 C), 128,8 (2 C), 127,3 (2 C), 126,4, 126,0, 121,4 (2 C), 114,3 (2 C), 67,0, 55,7, 22,8. HRMS C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 404,1492, encontrado 404,1498.



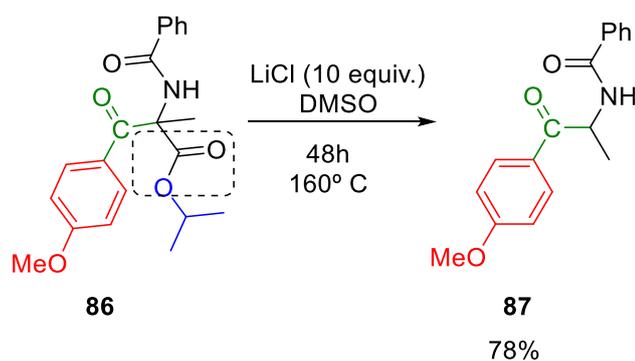
A reação ocorreu utilizando o método geral, porém utilizando benzilamina ao invés de isopropanol.

O produto **86v** foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando pentano/AcOEt, 9:1 como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco (81 mg, 54%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,33 (bs, 1 H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,55-7,49 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,24-7,22 (m, 2 H), 7,09 (dd, *J* = 3,6, 7,6 Hz, 2 H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,52 (dd, *J* = 6,0, 14,8

Hz, 1 H), 4,41 (dd,  $J = 5,6, 14,8$  Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 195,5, 169,3, 165,3, 163,4, 137,0, 133,7, 131,9, 130,9 (2 C), 128,9 (2 C), 128,7 (2 C), 127,9, 127,8, 127,5 (2 C), 127,1 (2 C), 113,7 (2 C), 67,4, 55,5, 44,4, 23,1. HRMS  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; calculado 417,1809, encontrado 417,1819.

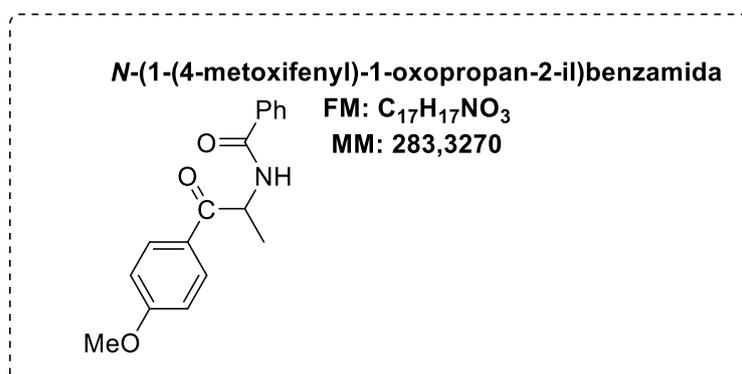
### 6.3.12 Preparação e caracterização do composto **87**

#### 6.3.12.1 Preparação do composto **87**



O composto **86** (40 mg, 0,13 mmol) e LiCl (55 mg, 1,3 mmol, 10 equiv) foram dissolvidos em DMSO (1 mL) e aquecido sob refluxo por 3 dias. A solução foi rotaevaporada e o produto **87** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica.

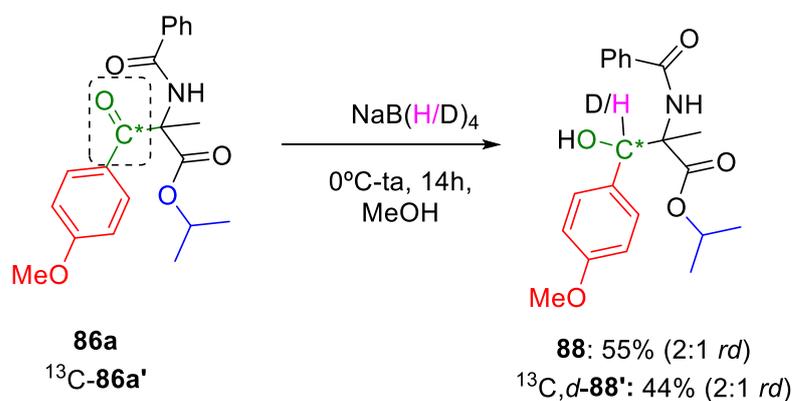
#### 6.3.11.2 Caracterização do composto **87**



O composto **87** foi obtido após coluna cromatográfica (eluente: pentano/AcOEt, 4:1) como um sólido branco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,03 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2 H), 7,86 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,52 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,46 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,39 (bd,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 6,99 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 5,71 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 1,54 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 197,7, 166,7, 164,4, 134,5, 131,8 (2 C), 131,4 (2 C), 128,7 (2 C), 127,2 (2 C), 126,8, 114,3, 55,7, 50,3, 20,5. HRMS  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; calculado 284,1281, encontrado 284,1288.

### 6.3.13 Preparação e caracterização do composto **88** e $^{13}\text{C},d\text{-88}'$

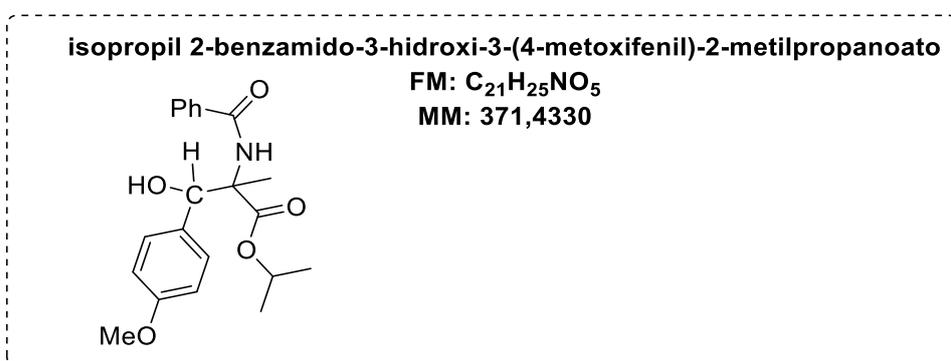
#### 6.3.13.1 Preparação do composto **88** e $^{13}\text{C},d\text{-88}'$



Em um balão de 5 mL foram adicionados o produto **86** ou  $^{13}\text{C}\text{-86a}'$  (45 mg, 0,13 mmol) e metanol anidro (0,5 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e  $\text{NaBH}_4$  (17,6 mg, 0,46 mmol, 3,5 equiv) em metanol anidro (0,5 mL) foram adicionadas. A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 10 min e 18 h a temperatura ambiente. A reação foi finalizada com a adição de 1 mL de

água e subseqüentes extrações com Et<sub>2</sub>O (4 x 3,0 mL), foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrado e rotaevaporada. Os produtos **88** e <sup>13</sup>C,*d*-**88'** foram obtidos após purificação por coluna cromatográfica.

### 6.3.13.2 Caracterização do composto **88** e <sup>13</sup>C,*d*-**88'**

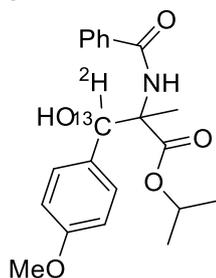


O produto **88** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (pentano/AcOEt, 4:1) como um óleo transparente (diastereoisômero majoritário, 25 mg, 55%, 2:1 rd). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,17 (bs, 1 H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,14 (sept, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,83 (s, 3 H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 173,2, 168,8, 159,2, 134,0, 132,6, 132,2, 128,8 (2 C), 127,6 (2 C), 127,2 (2 C), 113,5 (2 C), 77,1, 71,0, 66,3, 55,3, 21,9, 21,8, 20,2. HRMS C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 372,1805, encontrado 372,1809.

isopropil 2-benzamido-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanoato-3-<sup>13</sup>C-3-*d*

FM: C<sub>20</sub><sup>13</sup>CH<sub>24</sub>DNO<sub>5</sub>

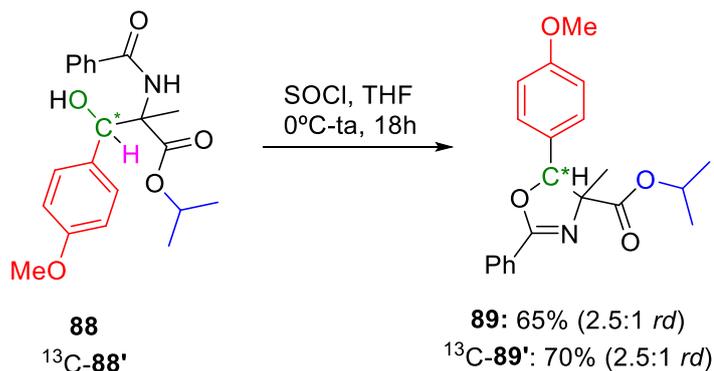
MM: 373,4315



O produto <sup>13</sup>C,*d*-**88'** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (pentano/AcOEt, 4:1) como um óleo transparente (diastereoisômero majoritário, 15 mg, 44%, 2:1 rd). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,17 (bs, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 3,2, 8,4 Hz, 2 H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,39 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 5,14 (sept, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,83 (d, *J* = 3,2 Hz, 3 H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 173,2, 168,8, 159,2, 134,0, 132,6 (d, *J* = 49,9 Hz), 132,2, 128,9 (2 C), 127,6 (d, *J* = 3,2 Hz, 2 C), 127,2 (2 C), 113,5 (d, *J* = 4,0 Hz, 2 C), 77,4-76,5 (m, <sup>13</sup>C-enriquecido), 71,0, 66,3 (d, *J* = 35,5 Hz), 55,3, 25,5, 21,8 (d, *J* = 6,8 Hz), 20,2. HRMS <sup>13</sup>CC<sub>20</sub>H<sub>24</sub>DNO<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 374,1902, encontrado 374,1908.

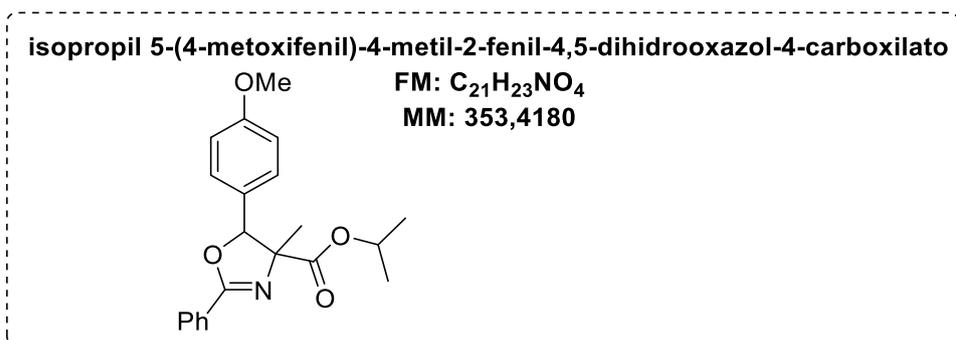
### 6.3.14 Preparação e caracterização dos compostos **89** e <sup>13</sup>C-**89'**

#### 6.3.14.1 Preparação dos compostos **89** e <sup>13</sup>C-**89'**



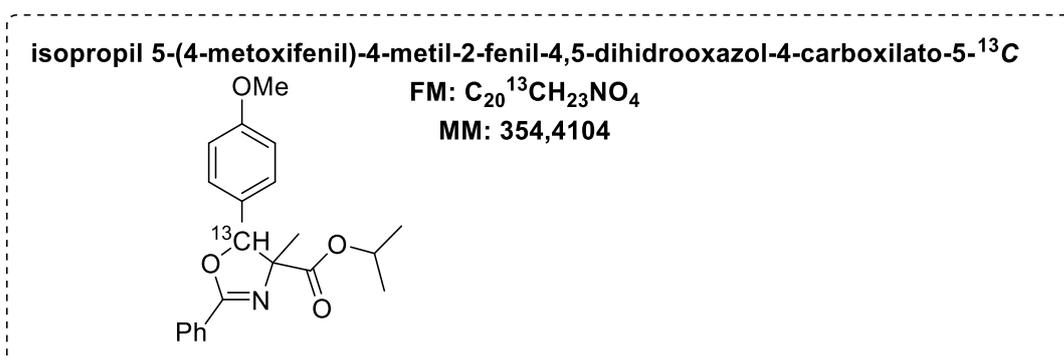
O bruto reacional de **88** e <sup>13</sup>C-**88'** (partindo de 0,09 mmol de **86a** e **86a'**) foram dissolvidos em THF (1,5 mL) e resfriado a 0 °C sob atmosfera de argônio e o SOCl<sub>2</sub> (10 µL, 0,14 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado. A reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada durante a noite. No dia seguinte, a mistura reacional foi aquecida a 60 °C e agitada por 3 h. A reação foi resfriada e foi adicionado uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2.0 mL). A mistura foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), filtrada e rotaevaporada. Os produtos **89** e <sup>13</sup>C-**89'** foram obtidos após purificação por coluna cromatográfica.

#### 6.3.14.2 Caracterização dos compostos **89** e <sup>13</sup>C-**89'**



O composto **89** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (eluente: pentano/AcOEt, 9:1) como um óleo transparente (diastereoisômero majoritário, 21 mg, 65%, rd 2,5:1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,15 (sept, *J* =

6,4 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 1,33 (dd,  $J = 2,0, 6,4$  Hz, 6 H), 1,08 (s, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 173,6, 163,9, 159,7, 131,9, 128,8 (2 C), 128,5 (3 C), 127,6 (2 C), 127,5, 113,9 (2 C), 85,8, 77,8, 69,5, 55,4, 22,1, 21,9 (2 C). HRMS  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; calculado 354,1700, encontrado 354,1715.

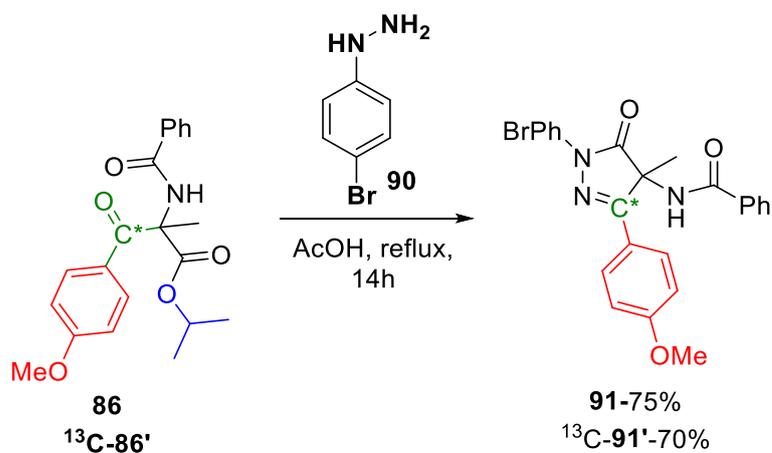


O composto  $^{13}\text{C}$ -**89'** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (eluente: pentano/AcOEt, 9:1) como um óleo transparente (diastereoisômero majoritário, 21 mg, 65%, rd 2,5:1 (5:1 após purificação por coluna cromatográfica)). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,10 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, minor), 8,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H, major), 7,56 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H, major+minor), 7,49-7,38 (m, 7 H, major+minor), 7,35 (dd,  $J = 3,6, 8,8$  Hz, 1 H, minor), 6,88 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H, major), 6,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H, minor), 6,17 (d,  $J = 150,1$  Hz, 1 H, major), 6,15 (d,  $J = 150,4$  Hz, 1 H, minor), 5,00 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 2 H, major+minor), 3,79 (s, 3 H, major), 3,78 (s, 3 H, minor), 1,24 (d,  $J = 6,4$  Hz, 12 H, major+minor), 1,16 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3 H, minor), 1,10 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H, major). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (Apenas diastereoisômero majoritário): 175,1, 165,0 (d,  $J = 2,2$  Hz), 159,9, 130,1, 129,9, 129,8 (2 C), 129,5 (d,  $J = 3,3$  Hz, 2 C), 128,6 (2 C), 127,8 (d,  $J = 51,2$  Hz), 113,7 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2 C), 80,1

( $^{13}\text{C}$ -enriquecido), 79,4 ( $^{13}\text{C}$ -enriquecido, minor), 69,3, 61,4 (d,  $J = 39,8$ ), 55,4, 23,5 (d,  $J = 2,5$  Hz), 21,8, 21,7. HRMS  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; calculado 355,1733, encontrado 355,1743.

### 6.3.14 Preparação e caracterização dos compostos **91** e $^{13}\text{C}$ -**91'**

#### 6.3.14.1 Preparação dos compostos **91** e $^{13}\text{C}$ -**91'**



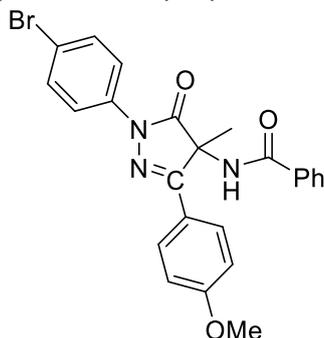
Uma mistura de **86** ou  $^{13}\text{C}$ -**86'** e (4-bromofenil) hidrazina (88 mg, 0,4 mmol, 2,0 equiv) em ácido acético (1 mL) foi aquecida até refluxo e agitada por 18h. A solução foi rotaevaporada e purificada por coluna cromatográfica.

#### 6.3.14.2 Caracterização dos compostos **91** e $^{13}\text{C}$ -**91'**

***N*-(1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)benzamida**

FM: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

MM: 478,3460

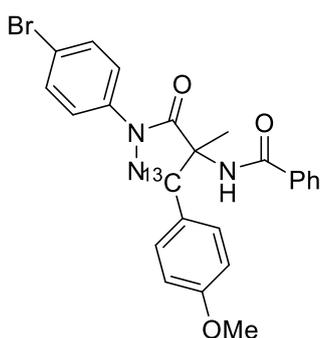


O composto **91** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (eluente: pentano/Et<sub>2</sub>O 3:2) como um óleo transparente (61 mg, 75%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,57-7,50 (m, 3 H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,85 (bs, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172,9, 166,7, 161,6, 157,1, 137,6, 132,6, 132,1, 131,9 (2 C), 128,9 (2 C), 128,0 (2 C), 127,5 (2 C), 122,4, 120,7 (2 C), 118,2, 114,5 (2 C), 62,5, 55,5, 22,7. HRMS C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 478,0761, encontrado 478,0770.

***N*-(1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il-3-<sup>13</sup>C)benzamida**

FM: C<sub>23</sub><sup>13</sup>CH<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

MM: 479,3384

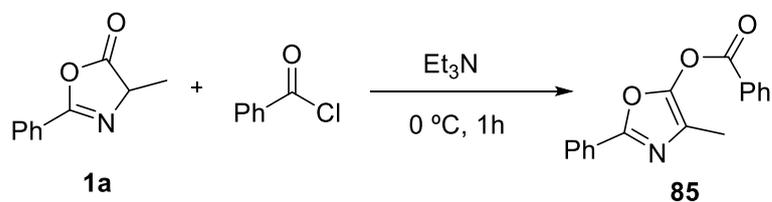


O composto <sup>13</sup>C-**91'** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (eluente: pentano/Et<sub>2</sub>O 3:2) como um óleo transparente (30 mg, 70%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 8,00 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2 H), 7,93 (dd,  $J = 3,6, 8,8$  Hz, 2 H), 7,78 (d, 7,2 Hz, 2 H), 7,55 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,51 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,40 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,03 (bd,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 6,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 173,1 (d,  $J = 5,8$  Hz), 166,8, 161,6 (d,  $J = 1,3$  Hz), 157,2 ( $^{13}\text{C}$ -enriquecido), 137,6, 132,6, 132,1, 131,9 (2 C), 128,8 (2 C), 128,0 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2 C), 127,5 (2 C), 122,3 (d,  $J = 68,9$  Hz), 120,7 (2 C), 118,2, 114,4 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2 C), 62,5 (d,  $J = 43,5$  Hz), 55,5, 22,6. HRMS  $^{13}\text{CC}_{23}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; calculado 479,0794, encontrado 479,0804.

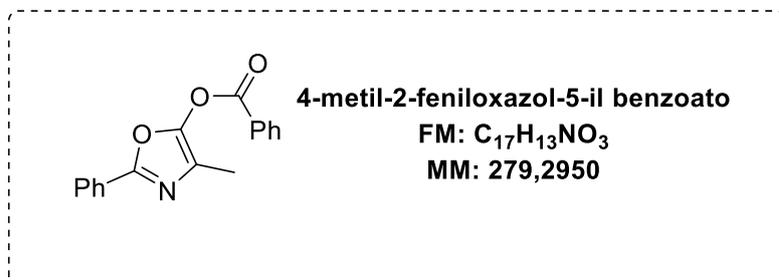
### 6.3.15 Preparação e caracterização da azalactona O-acilada **85**

#### 6.3.15.1 Preparação da azalactona O-acilada **85**



A azalactona **1a** (300mg, 1,7 mmol) e o cloreto benzílico (0,3 mL, 2,5 mmol, 1,5 equiv) foram dissolvidos em THF (10 mL) e resfriado em banho de gelo.  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,4 mL, 2,5 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado gota a gota e agitado por 1 h a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Um sólido branco foi formado e filtrado e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) e lavado com HCl 1M. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e rotaevaporada. O produto foi obtido após purificação por coluna cromatográfica utilizando pentano/ $\text{AcOEt}$ , 10:1 como eluente.

### 6.3.15.2 Caracterização da azalactona O-acilada **85**



O composto **85** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica utilizando como solvente penatno/AcOEt, 10:1 (397 mg, 83%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,97 (dd, *J* = 4,4, 8,0 Hz, 2 H), 7,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,46-7,41 (m, 3 H), 2,18 (s, 3 H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 163,2, 155,3, 146,0, 134,8, 130,9 (2 C), 130,3, 129,0 (2 C), 128,9 (2 C), 128,6, 126,0 (2 C), 121,0, 10,6. HRMS C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]; calculado 280,0968, encontrado 280,0974.

## 7 CONCLUSÕES FINAIS

Foram apresentados 4 capítulos envolvendo diversas reações com azalactonas, mostrando, dessa forma sua grande versatilidade. Tanto o sítio eletrofílico, quanto o sítio nucleofílico foram explorados quimiosseletivamente, gerando diferentes produtos.

$\alpha$ -Aminoaldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e  $\alpha$ -aminoaldeídos, compostos importantes do ponto de vista estrutural, foram sintetizados com bons rendimentos, através de uma reação quimiosseletiva utilizando o reagente de Schwartz.

Azalactonas funcionalizadas puderam ser sintetizada através de uma simples reação de hidrogenação quimiosseletiva utilizando Pd/C. O mesmo método pode ser aplicado em reações *one-pot*, e foi possível obter adutos de Michael, Mannich e produtos de abertura com bons rendimentos.

O sítio nucleofílico das azalactonas foram explorados em reações diastereosseletivas de dimerização, utilizando uma base formada *in situ*, pela reação entre acetonitrila e o sal tricloroacetato de sódio ou potássio. Heterociclos complexos foram obtidos e pode ser utilizando na síntese estereosseletiva de um análogo de um produto natural.

O sítio nucleofílico também foi explorado em reações de carbonilação  $\alpha$  arilativa seguido de sua abertura por nucleófilos, produzindo assim aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos extremamente funcionalizados. Os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos e foram utilizando como blocos de construção para síntese de heterociclos como oxazolonas e pirazolonas e aminoácidos funcionalizados.

Concluindo, as azalactonas são compostos que merecem grande atenção, pois a partir delas é possível obter estruturas importantes, funcionalizadas e mais complexas. Além de também possibilitar o uso dessas metodologias em síntese de compostos bioativos.

Como resultado desses capítulos, foram desenvolvidos 5 artigos e publicados em revistas internacionais.

Durante o período de doutoramento foi possível o desenvolvimento de um projeto na universidade de Aarhus, através do programa PDSE-CAPES, possibilitando, assim um aprimoramento, e contribuição para formação acadêmica.

Foi ainda produzido durante o período de doutoramento um artigo de revisão abordando sobre os recentes avanços de reações orgânicas catalisadas por níquel foi publicado na *Química Nova* (PINHEIRO & AMARANTE, 2018). Neste, uma breve comparação com a catálise por paládio é também discutida, demonstrando as atribuições promovidas durante o doutorado.

Além disso, mais 3 artigos foram publicados em projetos de colaboração, totalizando, dessa forma, 9 artigos durante o período de doutoramento.

## REFERÊNCIAS

ÁVILA, *et al.*; Brønsted Acid Catalyzed Highly Diastereoselective Michael-Type Addition of Azlactones to Enones. **European Journal of Organic Chemistry (Print)**, v. 10, p. 1881-1883, 2013.

ÁVILA *et al.*; Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Mannich-Type Reaction between Enamides and Thiazolones, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 590, 2015.

ÁVILA *et al.*; Catalyst free decarboxylative trichloromethylation of aldimines. **RSC Advances**, v. 6 (110), p. 108530-108537, 2016.

BALTAZZI, E.; ROBINSON, R., A Facile Preparation of 4-Arylidene-4,5-dihydrooxazol-5-ones using Zeolite as a Cyclodehydrating, **Agent Chem. Ind. (London)**, p. 191, 1954

CAVALIER *et al.*; Access to  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Disilylated Amino Acids and Their Use in Solid-Phase Peptide Synthesis. **Organic Letters**, v. 17, p. 4498-4501, 2015.

CLAYDEN *et al.*; Organic Chemistry, Oxford, 2001.

DE CASTRO, P. P.; DOS SANTOS, I. F.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Peptide Synthesis Through Azlactone Rings. **Current Organic Synthesis**, v. 13, p. 440-444, 2016.

DE CASTRO, P. P.; CARPANEZ, A. G.; AMARANTE, G. W. Azlactone Reaction Developments. **Chemistry – A European Journal**, v. 22, n. 30, p. 10294-10318, 2016.

DE KANTA C.; MITTAL, N.; SEIDEL, D.; A Dual-Catalysis Approach to the Asymmetric Steglich Rearrangement and Catalytic Enantioselective Addition of *O*-Acylated Azlactones to Isoquinolines, **Journal of American Chemical Society**, v. 133, p. 16802–16805, 2011.

DIETZ, F. R.; Gröger, H.; Asymmetric Synthesis of All Stereoisomers of  $\alpha$ -Methylthreonine Using an Organocatalytic Steglich Rearrangement Reaction as a Key Step, **Synthesis** v. 24, p. 4208-4218, 2009.

DING *et al.*; Chemoselective Transfer Hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Catalyzed by Pincer-Pd Complexes Using Alcohol as a Hydrogen Source. **Organic Letters**, v. 15 (14), p. 3690–3693 2013.

DONG *et al.*; Asymmetric Synthesis of 3,4-Diaminochroman-2-ones Promoted by Guanidine and Bisguanidium Salt, **Organic Letters**, v. 13, p. 5060, 2011.

DOS SANTOS *et al.*; Brønsted Acid-Catalyzed Dipeptides Functionalization through Azlactones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28 (7), p. 1145-1148, 2017.

EWENSON *et al.*; Synthesis of keto-methylene and dehydro-keto-methylene pseudo-dipeptides, **In. J. Peptide Res.**, v. 31, p. 269, 1988,

FINKBEINER; WECKENMANN; NACHTSHE; Alkynyliodonium Salt Mediated Alkynylation of Azlactones: Fast Access to  $C\alpha$ -Tetrasubstituted  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives, **Organic Letters**, v. 16, p 1326–1329, 2014.

FRIIS *et al.*; Silicarboxylic Acids as Efficient Carbon Monoxide Releasing Molecules: Synthesis and Application in Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions, **Journal of American Chemical Society**, v. 133, p.18114–18117, 2011.

FANELLI *et al.*; Access to  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Disilylated Amino Acids and Their Use in Solid-Phase Peptide Synthesis, **Organic Letters**, v. 17, p. 4498–4501, 2015.

FUJITA & KUSHIMA; One-Pot Preparation of Oxazol-5(4H)-ones from Amino Acids in Aqueous Solvents **Chem. Pharm. Bull.**, v. 60, p. 907–912, 2012.

GOTTWALD & SEEBACH; Ring opening with kinetic resolution of azlactones by TADDOLates. **Tetrahedron**, v. 55, p. 723-738, 1999

HERMANGE *et al.*; Ex Situ Generation of Stoichiometric and Substoichiometric  $^{12}\text{CO}$  and  $^{13}\text{CO}$  and Its Efficient Incorporation in Palladium Catalyzed Aminocarbonylations, **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, p. 6061-6071, 2011.

HUO *et al.*; Ir/Cu Dual Catalysis: Enantio- and Diastereodivergent Access to  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids Bearing Vicinal Stereocenters, **Journal of American Chemical Society**, v. 140, p. 2080–2084, 2018.

KOBAYASHI *et al.*; Synthesis, Dimerization and Polymerization of 5-Oxazolones, **Macromolecules**, 1986, v. 19, p. 1547.

KORSAGER, S. *et al.* Direct route to 1,3-diketones by palladium-catalyzed carbonylative coupling of aryl halides with acetylacetone. **Chemistry – A European Journal**, v. 19, n. 52, p. 17687-17691, 2013.

KLABUNOVOSKII *et al.*; Asymmetric synthesis of amino acids by catalytic reduction of azlactones of substituted acylaminoacrylic acids. 5. Hydrogenation of azlactones in alcohols. **Bulletin Of The Academy Of Sciences Of The Ussr Division Of Chemical Science**, v. 28, p. 135-139, 1979.

KORSAGER, S.; TAANING, R. H.; SKRYDSTRUP, T. Effective palladium-catalyzed hydroxycarbonylation of aryl halides with substoichiometric carbon monoxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 8, p. 2891-2894, 2013.

WANNBERG & LARHED, M. Increasing Rates and Scope of Reactions: Sluggish Amines in Microwave-Heated Aminocarbonylation Reactions under Air. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p.5750-5753, 2003.

LI *et al.*; Enantioselective Organocatalytic 1,6-Addition of Azlactones to para- Quinone Methides: An Access to  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted and  $\beta,\beta$ -Diaryl- $\alpha$ -amino acid Esters. **Organic Letters**, v. 20, p. 1142–1145, 2018.

MAZURKIEWICZ; PIERWOCHA; FRYCZKOWSKA; Kinect Study of the Base-Catalyzed Dimerization of 5(4H)-Oxazolones, **B. Pol. J. Chem.**, v. 72, p. 113, 1998.

MENEZES, F. G.; GALLARDO, H.; ZUCCO, C. Recentes Aplicações Sintéticas de Compostos Orgânicos Tricloro(Bromo)Metila Substituídos. **Química Nova**, 2010, v. 33, p. 2233.

MEGGERS *et al.*; Asymmetric Nucleophilic Catalysis with an Octahedral Chiral-at-Metal Iridium(III) Complex. **ACS Catalysis**, v. 132, p 15939–15941, 2017.

MELHADO, A. D.; AMARANTE, G. W.; WANG, Z. J.; LUPARIA, M.; TOSTE, F. D. Gold(I)-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition and Mannich Reactions of Azlactones. **Journal of the American Chemical Society**, 2011, v. 133, p. 3517.

MELHADO *et al.*; Gold(I)-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition and Mannich Reactions of Azlactones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, p. 3517-3527, 2011.

NIELSEN *et al.*; Carbonylative Heck Reactions Using CO Generated *ex Situ* in a Two-Chamber System, **Organic Letters**, v. 13, p. 2444–2447, 2012.

NIELSEN *et al.*; Palladium-Catalyzed Double Carbonylation Using Near Stoichiometric Carbon Monoxide: Expedient Access to Substituted <sup>13</sup>C<sub>2</sub>-Labeled Phenethylamines, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, p. 6155, 2012.

NEUPOKOEVA *et al.*, Asymmetric synthesis of amino acids by catalytic reduction of azlactones of substituted acylaminoacrylic acids. **Russ. Chem Bull.** v. 28, p. 135, 1979.

OZAWA, F. *et al.* Palladium-catalyzed double carbonylation of aryl halides to give .alpha.-keto amides. Mechanistic studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 11, p. 3235-3245, 1985.

PACE, V.; HOLZER, W; OLOFSSON, B.; Increasing the Reactivity of Amides towards Organometallic Reagents: An Overview. **Advanced Synthesis Catalysis** v. 356, p. 3697–3736, 2014.

PACE *et al.*; Chemoselective Schwartz Reagent Mediated Reduction of Isocyanates to Formamides, **Organic Letters**, v. 18, p. 2750–2753, 2016.

PATENTE Jpn. Kokai Tokkyo koho (1974); JP 49070947 A 19740709.

PINHEIRO *et al.*; Sugar-Based Organocatalyst for the Diastereoselective Desymmetrization of Dibenzylideneacetones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016 (3), p. 459-462, 2016.

PINHEIRO, D. L. J.; DE CASTRO, P. P.; AMARANTE, G. W. Recent Developments and Synthetic Applications of Nucleophilic Zirconocene Complexes from Schwartz's Reagent. **European Journal of Organic Chemistry**, *just accepted*, 2018. Doi: [10.1002/ejoc.201800852](https://doi.org/10.1002/ejoc.201800852).

PINHEIRO, D. L. J.; ÁVILA, E. P.; AMARANTE, G. W. A Practicable Synthesis of Oxazol-5(4H)-ones Through Hydrogenation: Scope and Applications. **Chemistry Select**, v. 1, n. 11, p. 2960-2962, 2016.

PINHEIRO *et al.*; Pd-catalyzed carbonylative alpha-arylation of azlactones: A formal four-component coupling route to alpha,alpha-disubstituted amino acids, **Journal of Catalysis** v. 364, p. 366–370, 2018.

PINHEIRO *et al.*; A Brønsted base-promoted diastereoselective dimerization of azlactones. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 2663-2670, 2017.

PINHEIRO *et al.*; Chemoselective Reduction of Azlactones Using Schwartz's Reagent. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82 (11), p. 5981-5985, 2017.

PINHEIRO, D. L. J. & AMARANTE, G. W; Recentes Avanços Em Reações Orgânicas Catalisadas Por Níquel, **Química Nova**, v. 200, p. 1-23, 2018.

PEREIRA *et al.*; Brønsted acid catalyzed azlactone ring opening by nucleophiles, **Tetrahedron**, 2014, v. 70, p. 3271.

QIAO *et al.*; Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of 5H-Oxazol-4-ones to Nitroolefins, **Organic Letters**, 2014, v. 16, p. 672.

RAO, Y. S., Reactions in polyphosphoric acid. I. New stereospecific synthesis of the E isomers of 2-phenyl-4-arylmethylene-2-oxazolin-5-ones, **The Journal of Organic Chemistry**. 1976, v. 41, p. 722.

RICARD *et al.*; Synthesis of  $\gamma,\delta$ -Unsaturated  $\alpha$ -Aminoaldehydes Using a Copper-Catalyzed Vinylation Reaction Followed by a Claisen Rearrangement. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, p. 5066–5073, 2016.

ROSTAMIZADEH, N.; KHAJEH-AMIRI, A.; MOGHANIAN, H.; Microwave-Assisted Erlenmeyer Synthesis of Azlactones Catalyzed by MgO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> under Solvent-Free Conditions, **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry**, 2016, v. 46, p. 631.

SCHOENBERG, A. & HECK, R. F. Palladium-catalyzed amidation of aryl, heterocyclic, and vinylic halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 23, p. 3327-3331, 1974.

SCHOENBERG, A.; BARTOLETTI, I.; HECK, R. F. Palladium-catalyzed carboalkoxylation of aryl, benzyl, and vinylic halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 23, p. 3318-3326, 1974.

SHAAMERI *et al.*; A short and Elegant Synthesis of (+/-) Strepropyrrolidine **J. Heterocyclic Chem.**, v. 50, p. 230, 2013

SPLETSTOSER *et al.*; Mild and Selective Hydrozirconation of Amides to Aldehydes Using Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl: Scope and Mechanistic Insight. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, p. 3408–3419, 2007.

STEGLICH, W.; HOFLE, G.; 5-Acyloxyoxazoles and their Rearrangement to 4-Acyloxazol-5-ones, **Angew. Chem.** v. 7, p. 61, 1968.

STEGLICH, W.; HOFLE, G.; Zum mechanismus der dakin-west reaktion, **Tetrahedron Lett.**, v. 9, p. 1619-1924, 1968.

SUNEL, V.; POPA, M.; DESBRIÈRES, J.; PROFIRE, L.; OTILIA, P.; CATALINA, L. New Di-(β-chloroethyl)-α-amides on N-(meta-Acylaminobenzoyl)- D,L-aminoacid Supports with Antitumoral Activity. **Molecules**, 2008, v. 13, p. 177.

ULIKOWSKI, A; FURMAN, B.; Schwartz's Reagent-Mediated Regiospecific Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles from Isatins. **Organic Letters**, v. 18, p. 149–151, 2016.

URAGUCHI *et al.*; Highly stereoselective Michael addition of azlactones to electron-deficient triple bonds under P-spiro chiral iminophosphorane catalysis: importance of protonation pathway. **Chemical Science**, v. 4, p. 1308-1311, 2013.

WEBER, M.; JAUTZE, S.; FREY, W.; PETERS, R. Bispalladacycle-Catalyzed Brønsted Acid/Base-Promoted Asymmetric Tandem Azlactone Formation – Michael Addition. **Journal of the American Chemical Society**, 2010, v. 132, p. 12222.

WENJUN *et al.*; Enantioselective Organocatalytic 1,6-Addition of Azlactones to *para*-Quinone Methides: An Access to  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted and  $\beta,\beta$ -Diaryl- $\alpha$ -amino acid Esters, **Organic Letters**, v. 20, p. 1142–1145, 2018.

YAMASHITA *et al.*; Synthesis of a bis-cationic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides, **Tetrahedron**, p. 2241-2245, 2015.

YOU *et al.*; Non-stabilized nucleophiles in Cu-catalyzed dynamic kinetic asymmetric allylic alkylation. **Nature**, v. 517, p. 351–355, 2015.

ZHANG *et al.*; Chemoselective Transfer Hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Catalyzed by Pincer-Pd Complexes Using Alcohol as a Hydrogen Source, **Organic Letters**, v. 15 (14), p. 3690–3693, 2013.

ZHANG *et al.*, Chiral Bicycle Imidazole Nucleophilic Catalysts: Rational Design, Facile Synthesis and Successful Application in Asymmetric Steglich Rearrangement, **Journal of American Chemical Society**, v. 132, p. 15939-15941, 2010.

ZHONG, L.; FRIIS, S. D.; SKRYDSTRUP, T.; Palladium-Catalyzed Carbonylative  $\alpha$ -Arylation of 2-Oxindoles with (Hetero)aryl Bromides: Efficient and Complementary Approach to 3-Acyl-2-oxindoles **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 53, p. 9582-9586, 2014.

## ANEXOS

Seção de espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e IV referente aos compostos sintetizados.

Aminoácidos benzilados e azalactonas

Figura 47: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 27a (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)

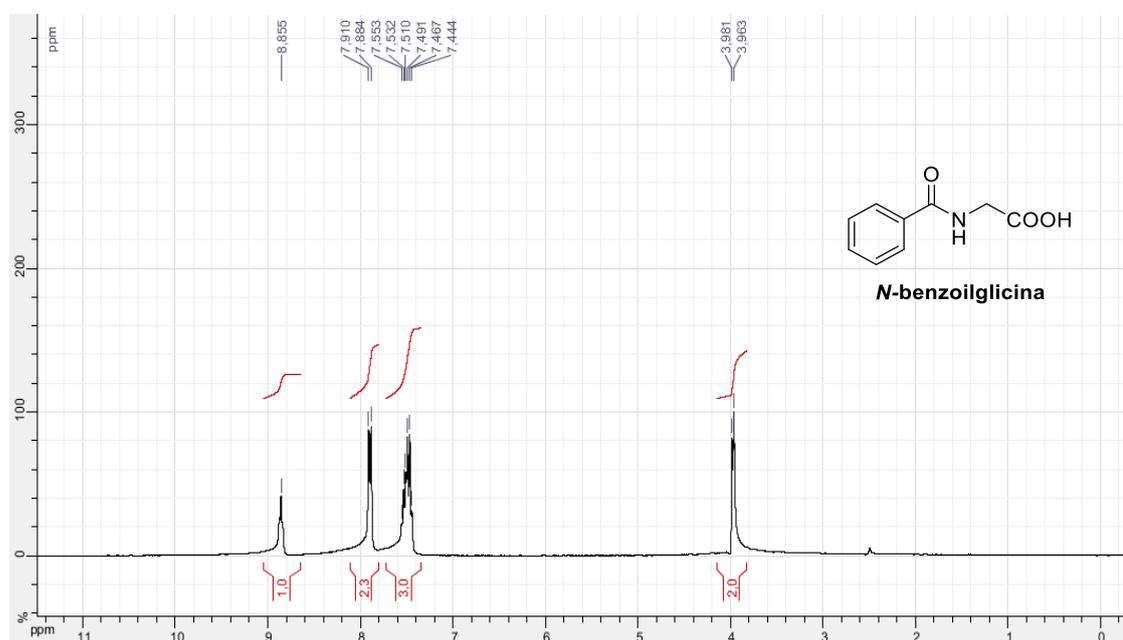


Figura 48: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 27a (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)

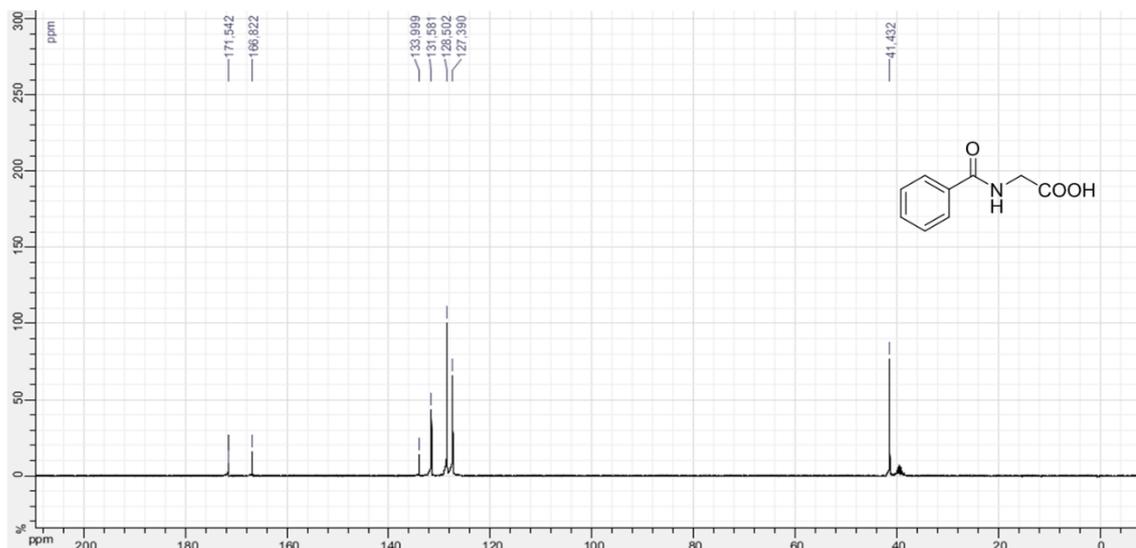


Figura 49: Espectro na região do infravermelho do composto 27a

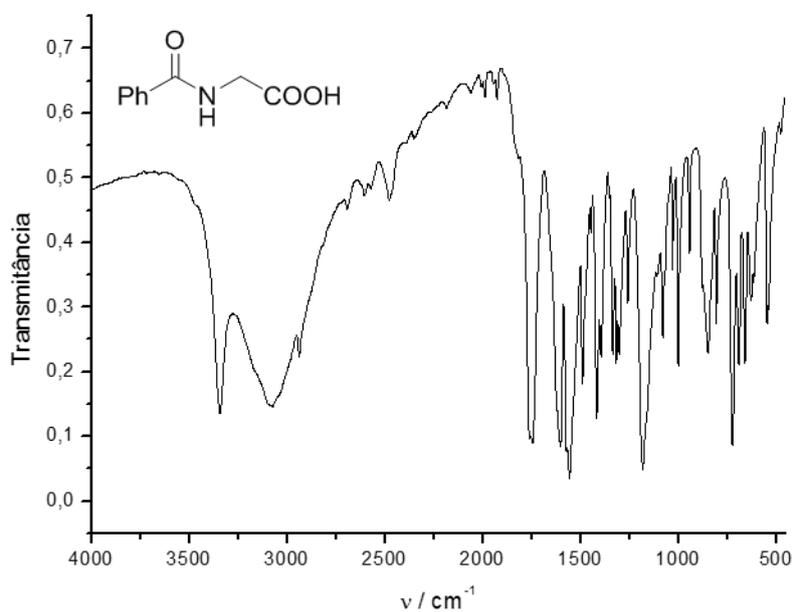


Figura 50: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 27b (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)

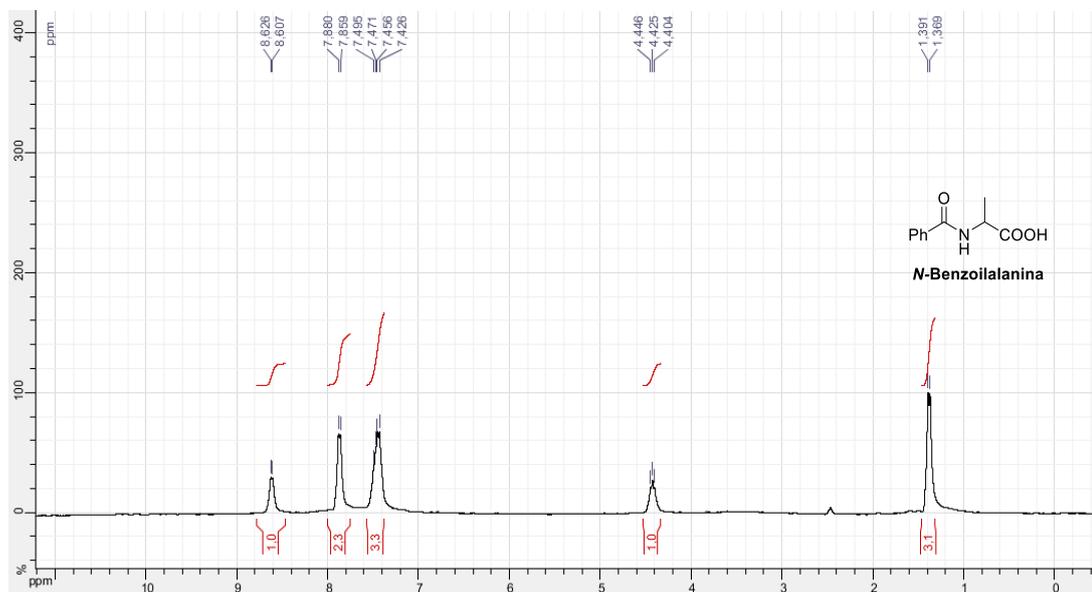


Figura 51: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 27b (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)

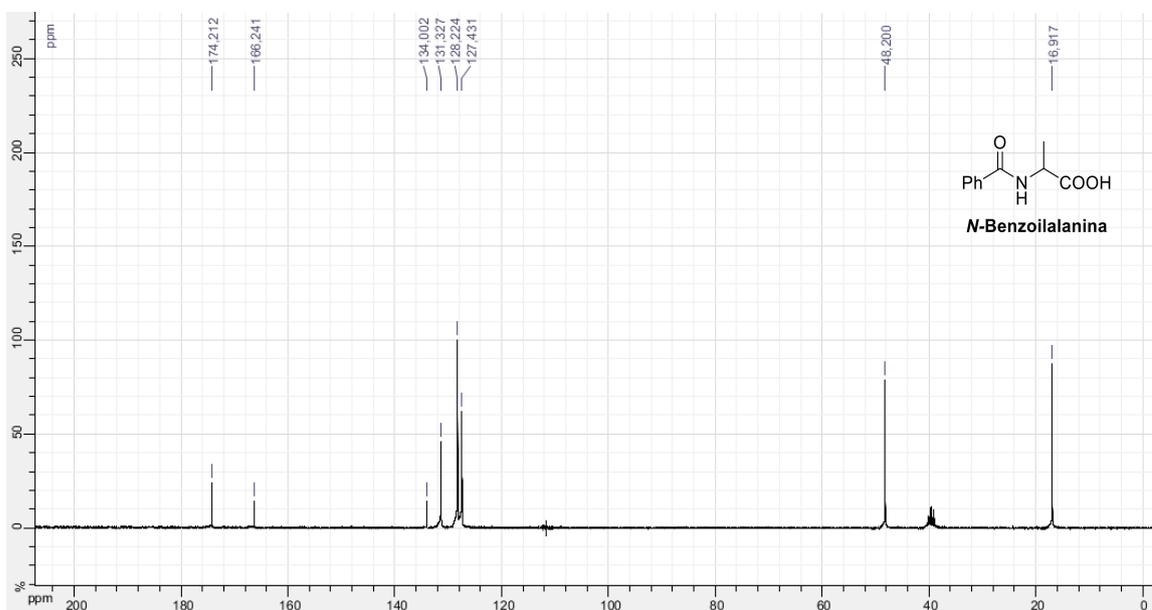


Figura 52: Espectro na região do infravermelho do composto 27b

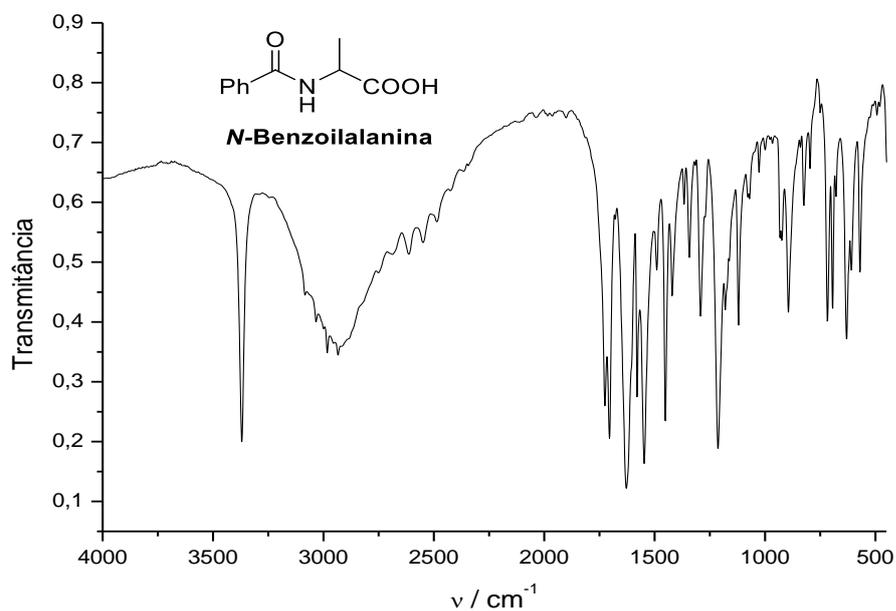


Figura 53: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 27c (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)

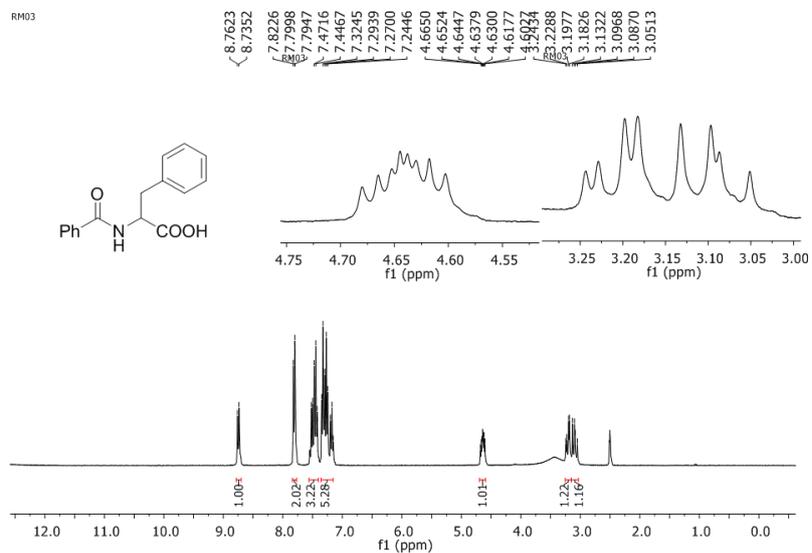


Figura 54: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 27c (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)

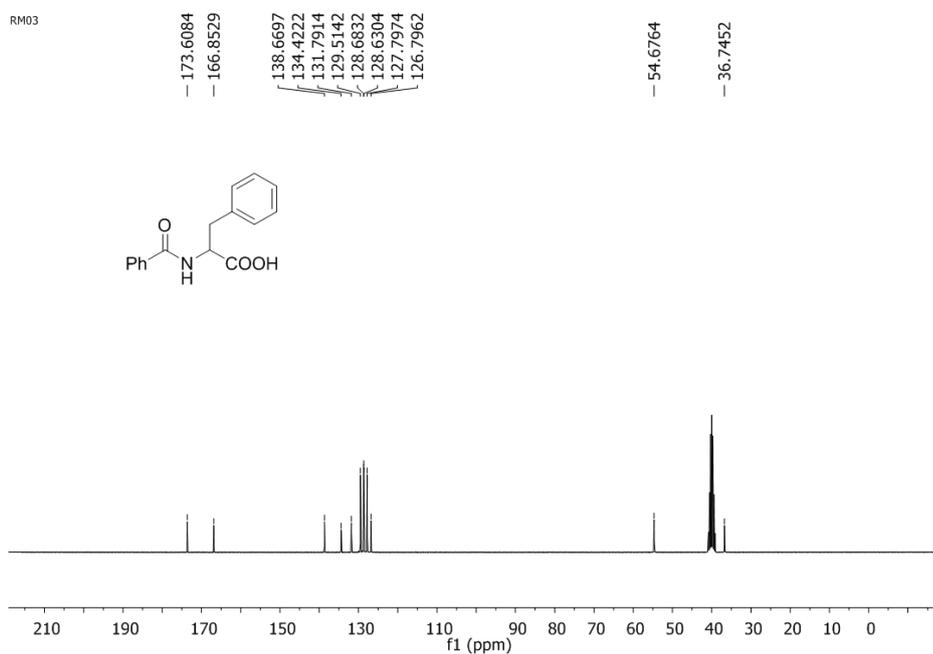


Figura 55: Espectro na região do infravermelho do composto 27c

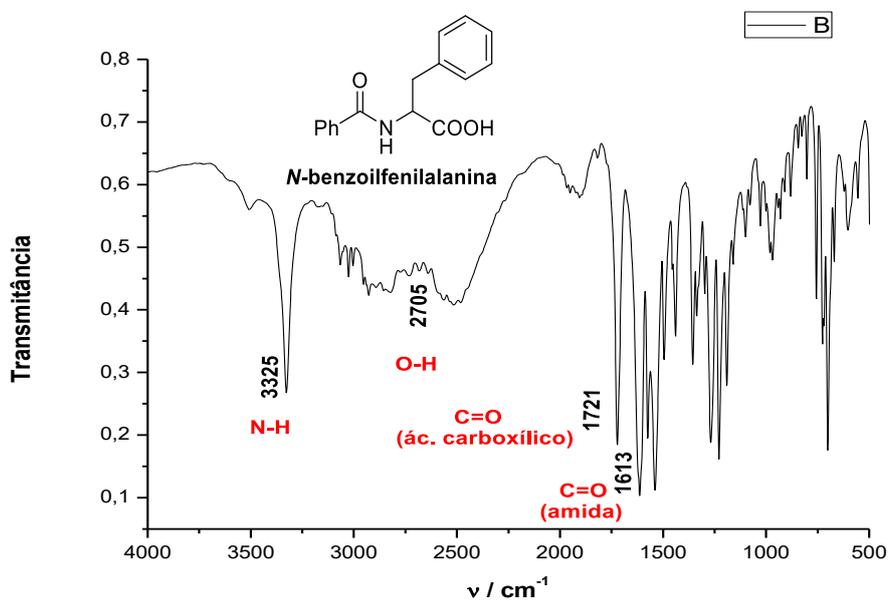


Figura 56: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 27d (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)

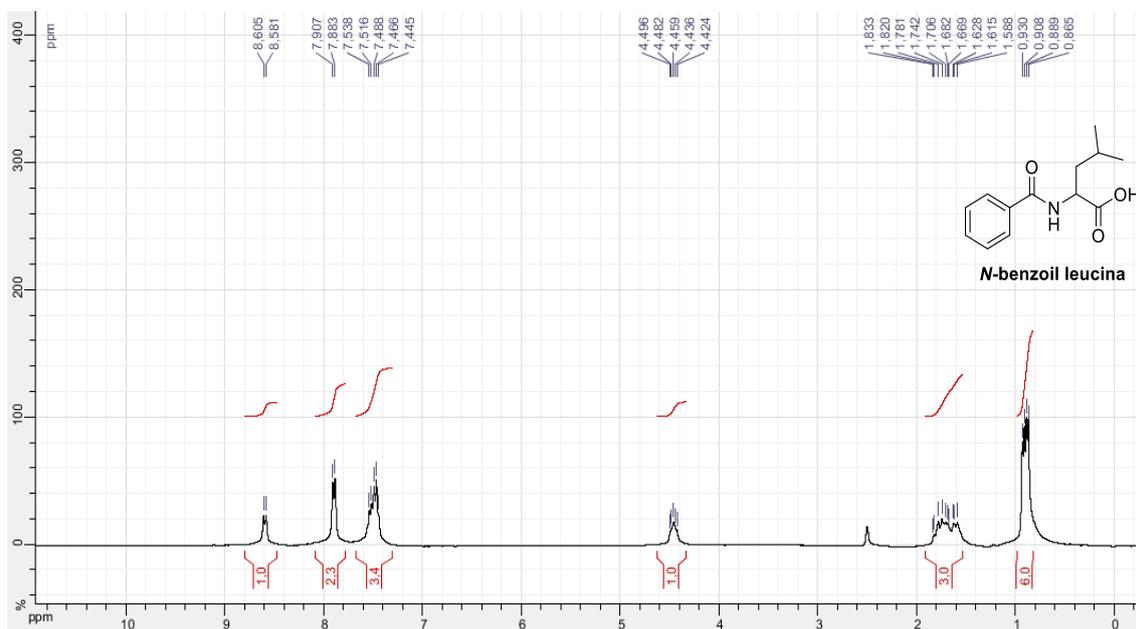


Figura 57: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 27d (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)

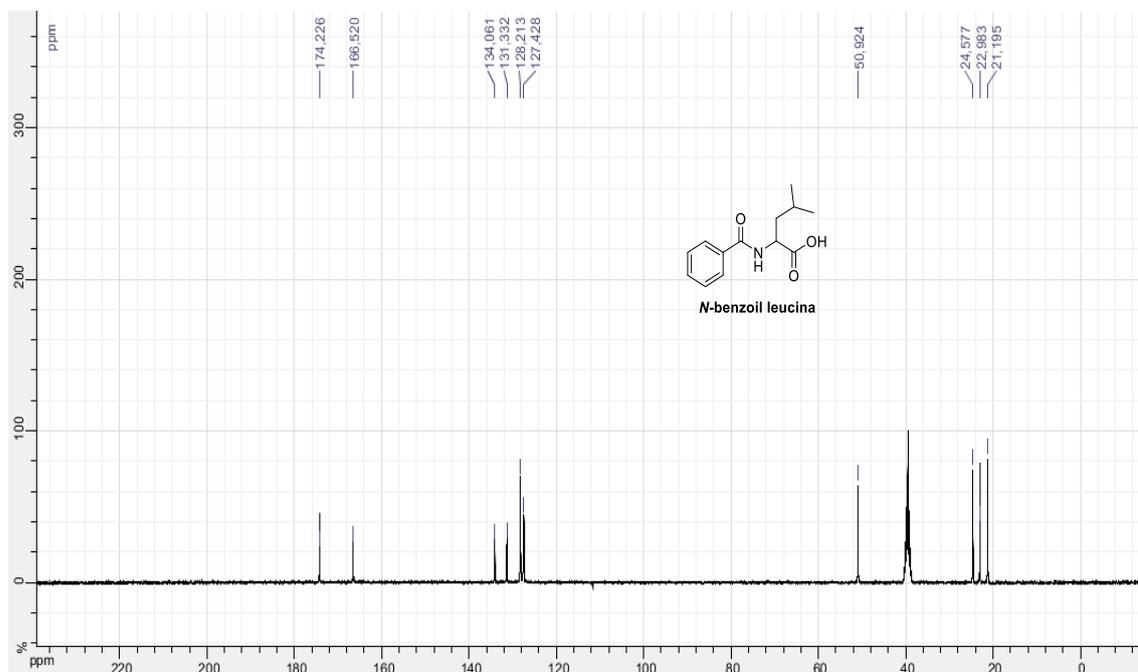


Figura 58: Espectro na região do infravermelho do composto 27d

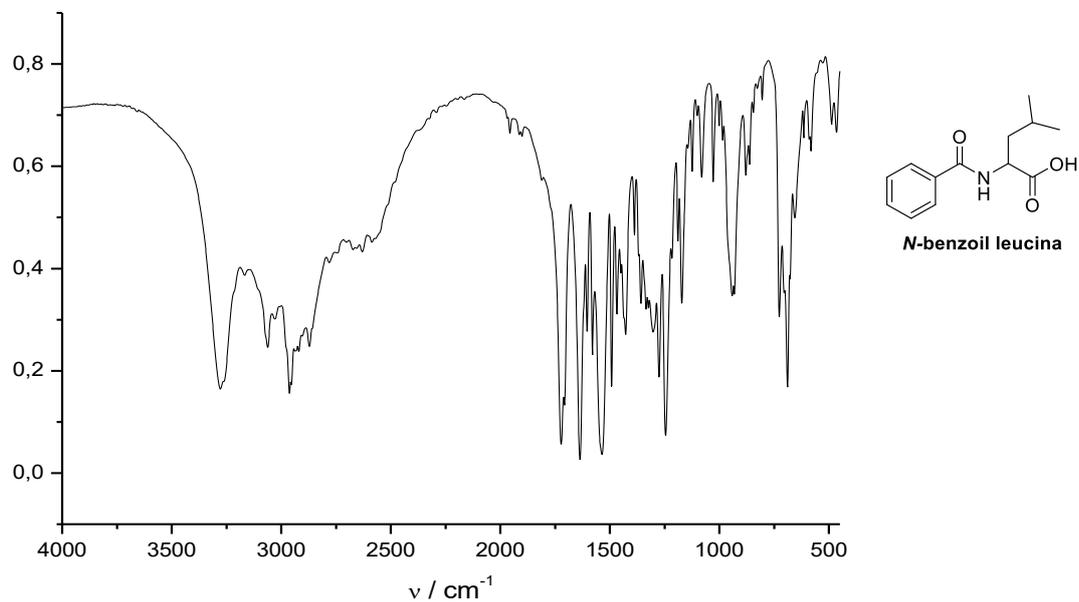


Figura 59: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 27e (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

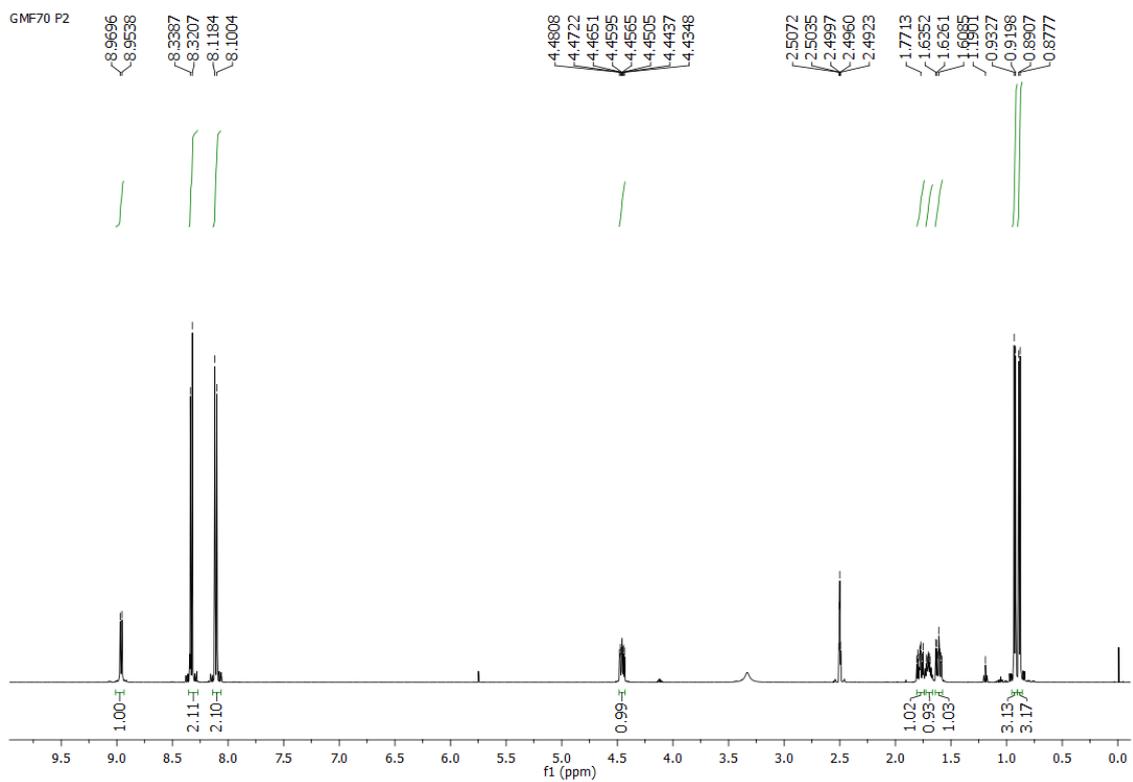


Figura 60: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 27e (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)

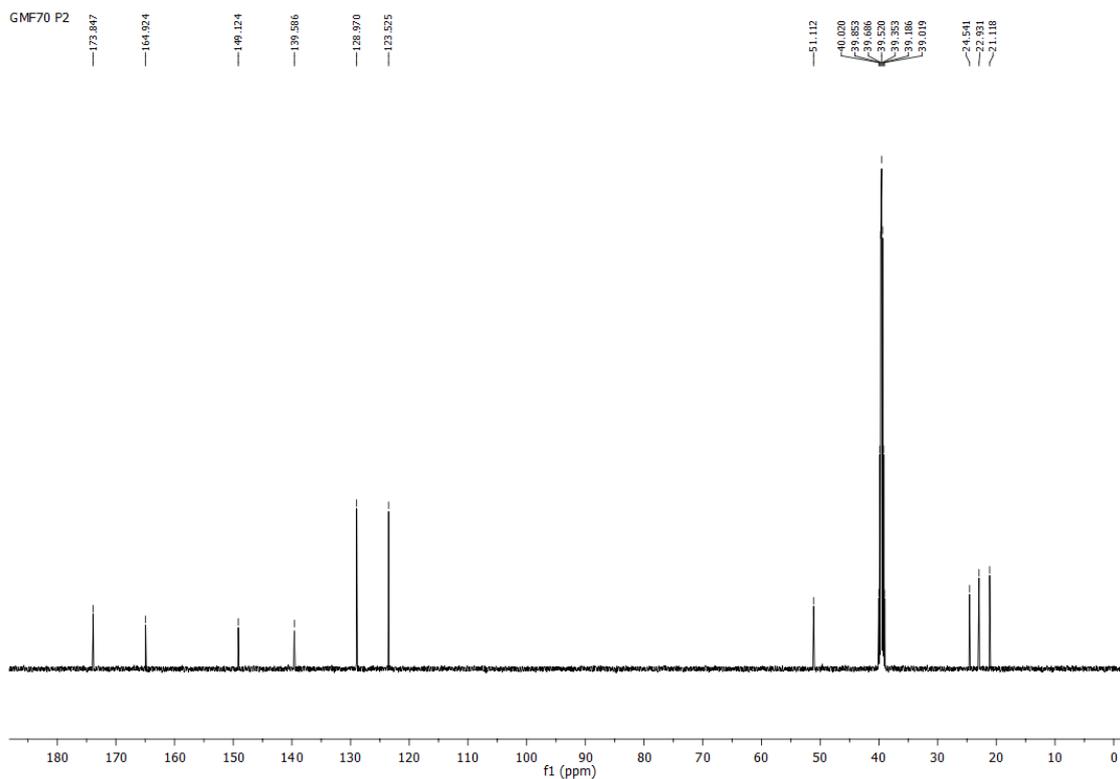


Figura 61: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27f

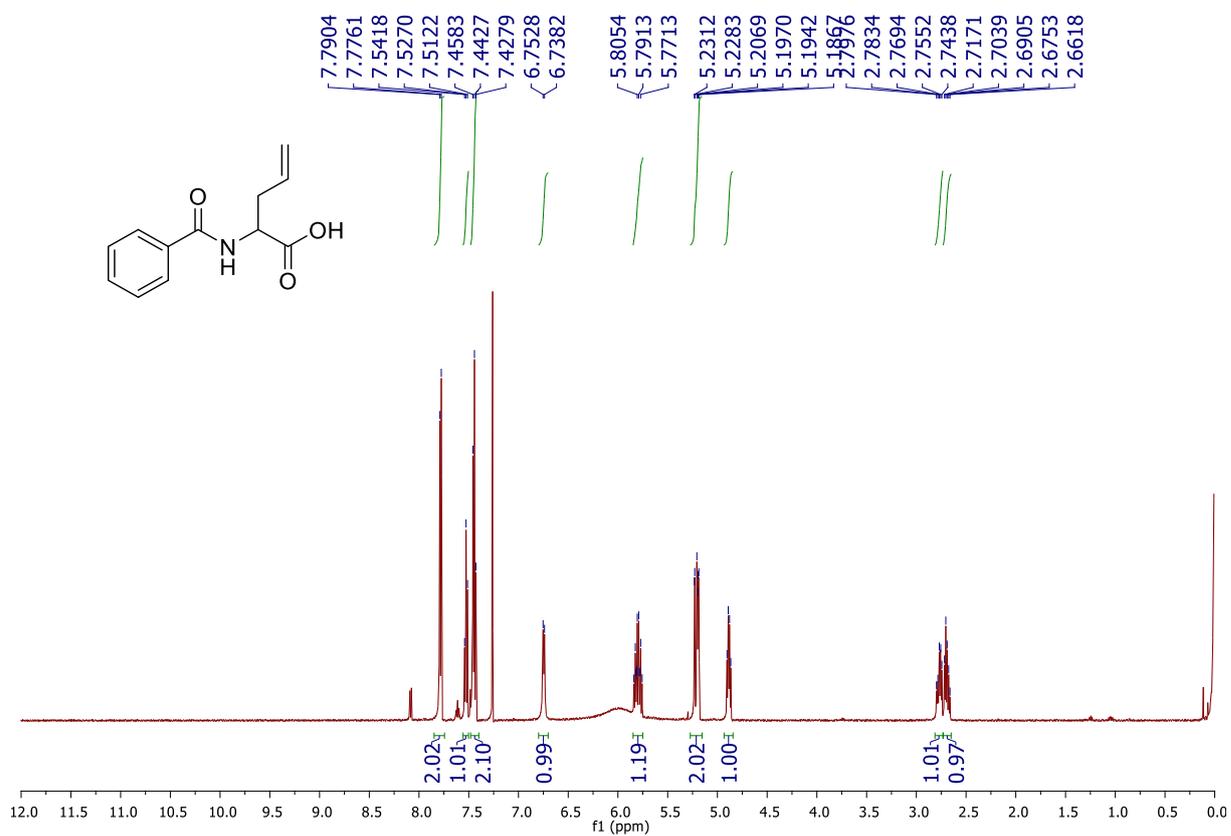


Figura 62: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27f

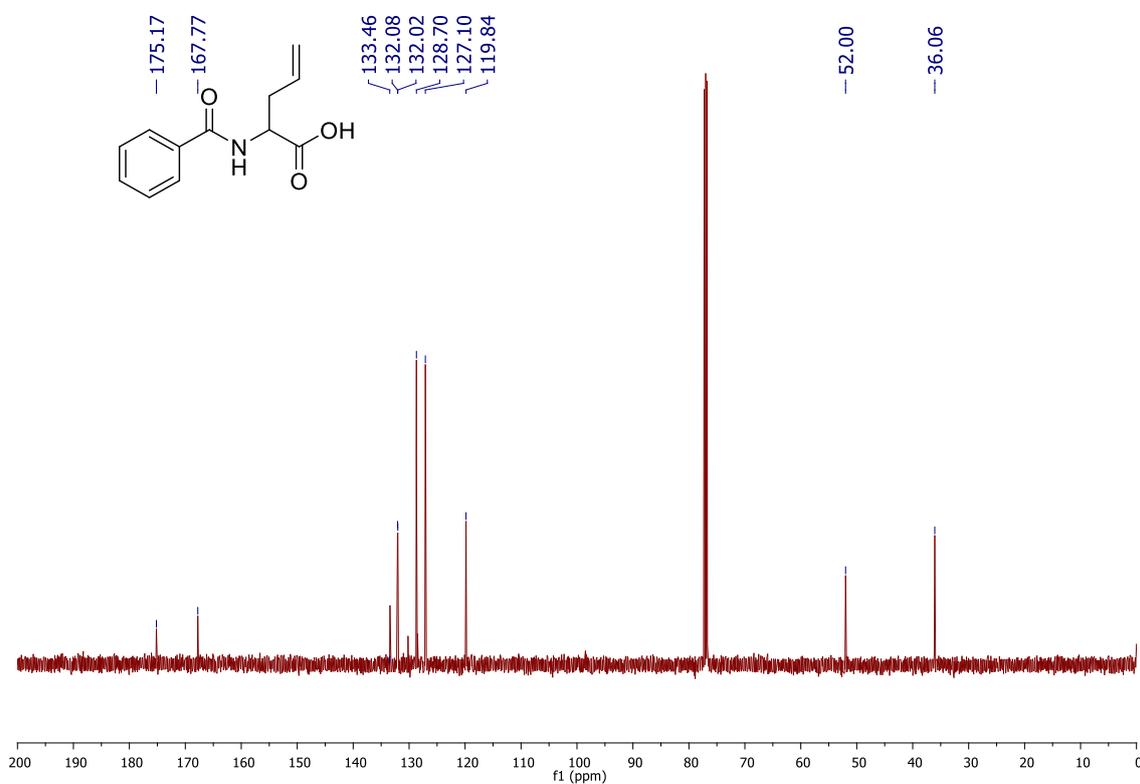


Figura 63: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27g

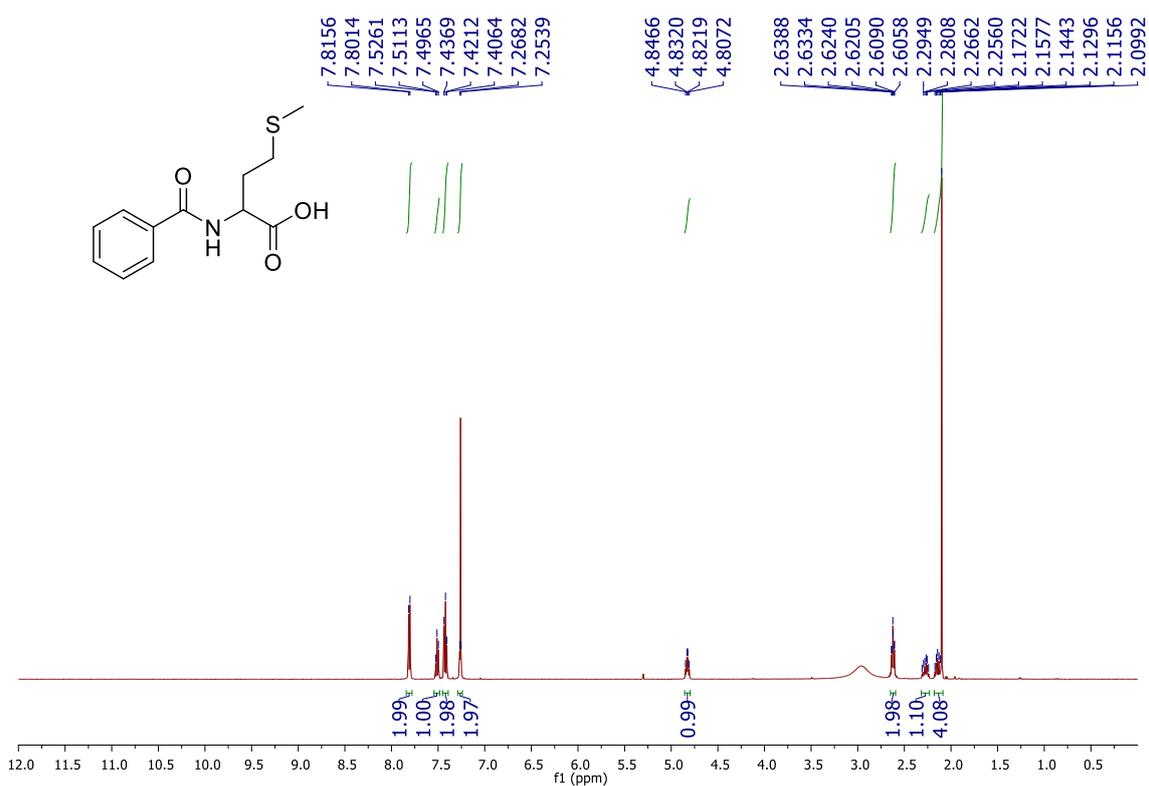


Figura 64: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto 27g

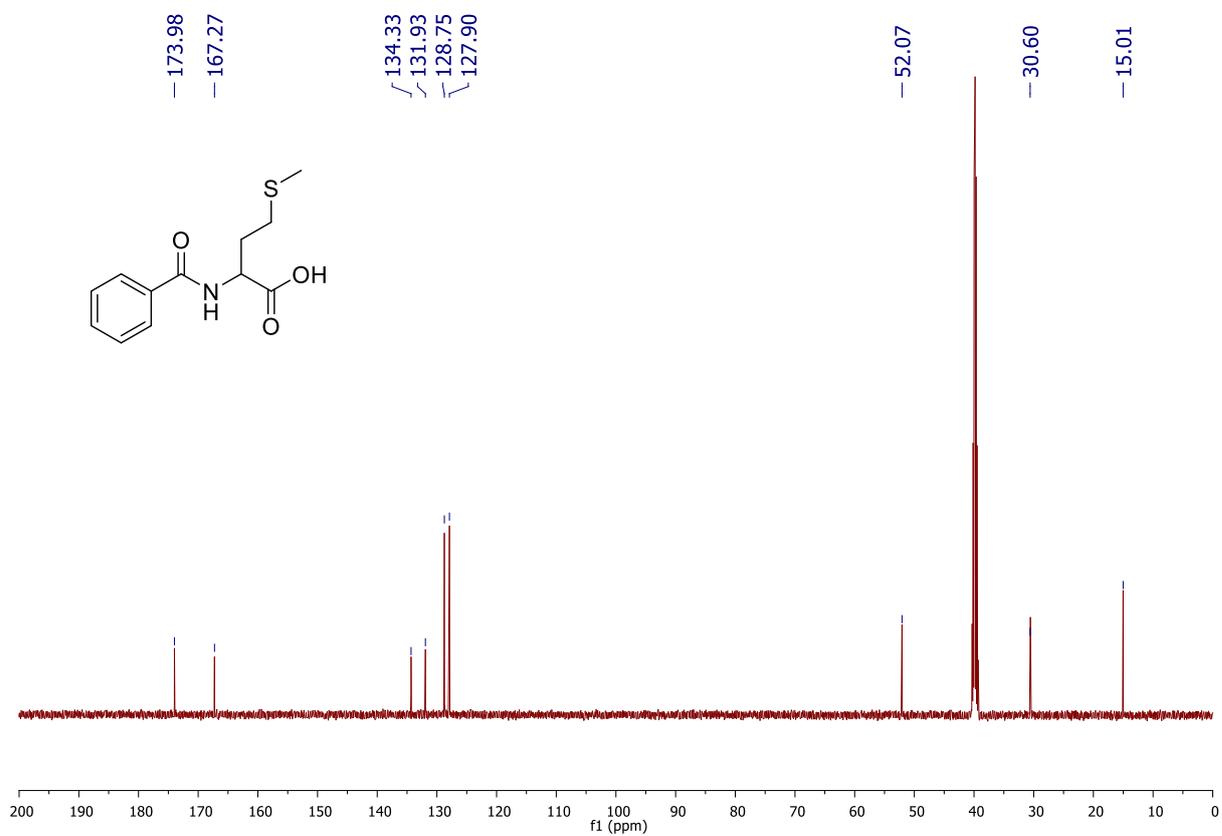


Figura 65: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27h

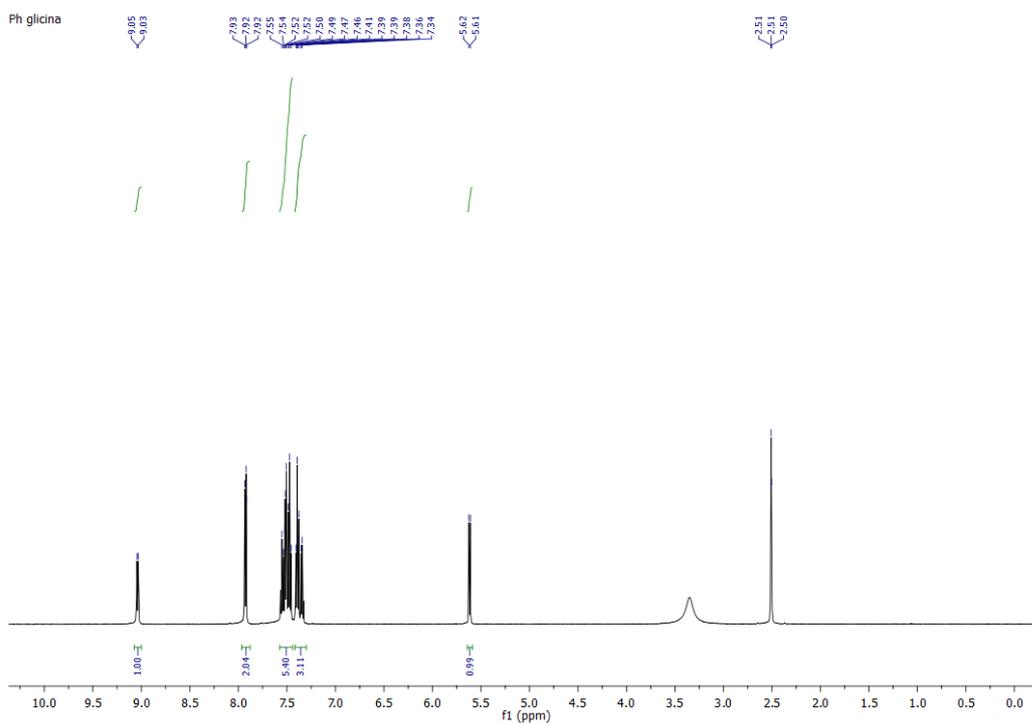


Figura 66: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto 27h

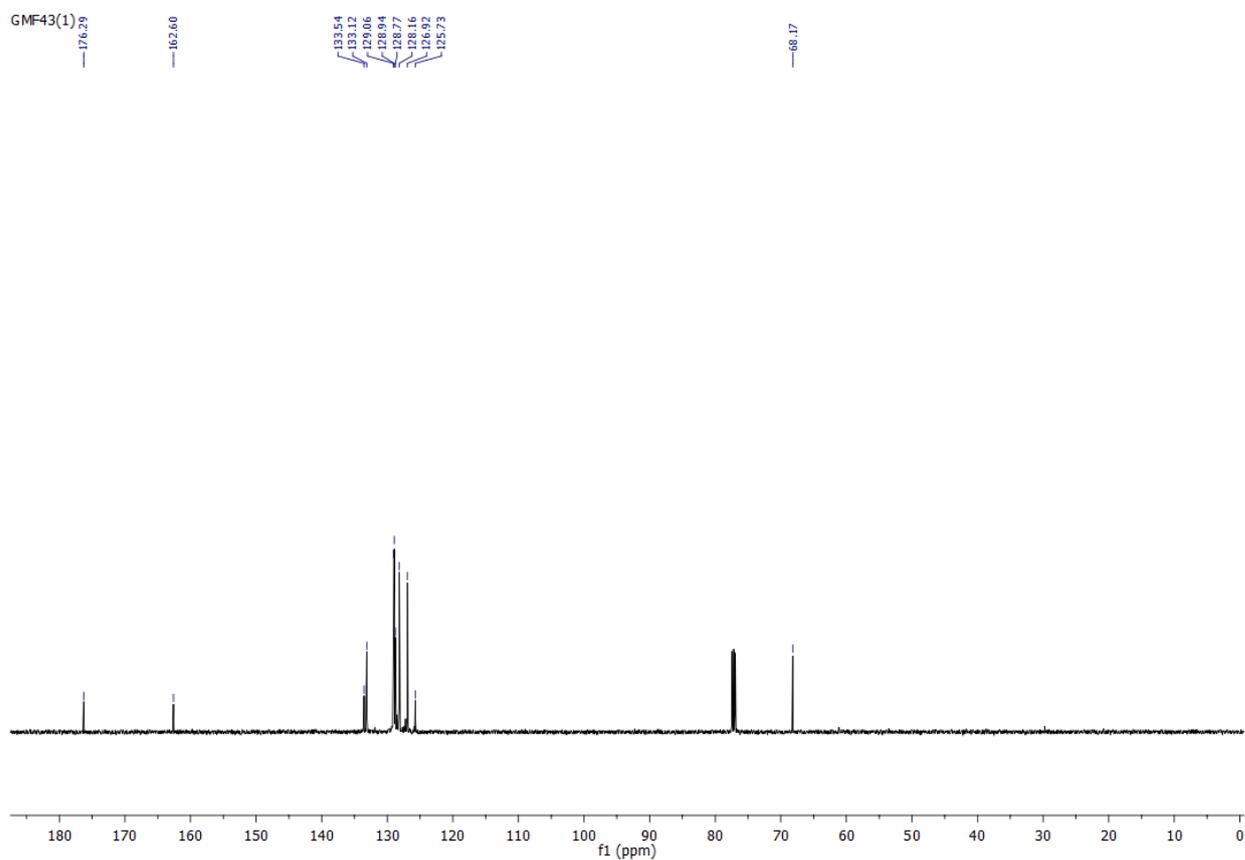


Figura 67: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27i

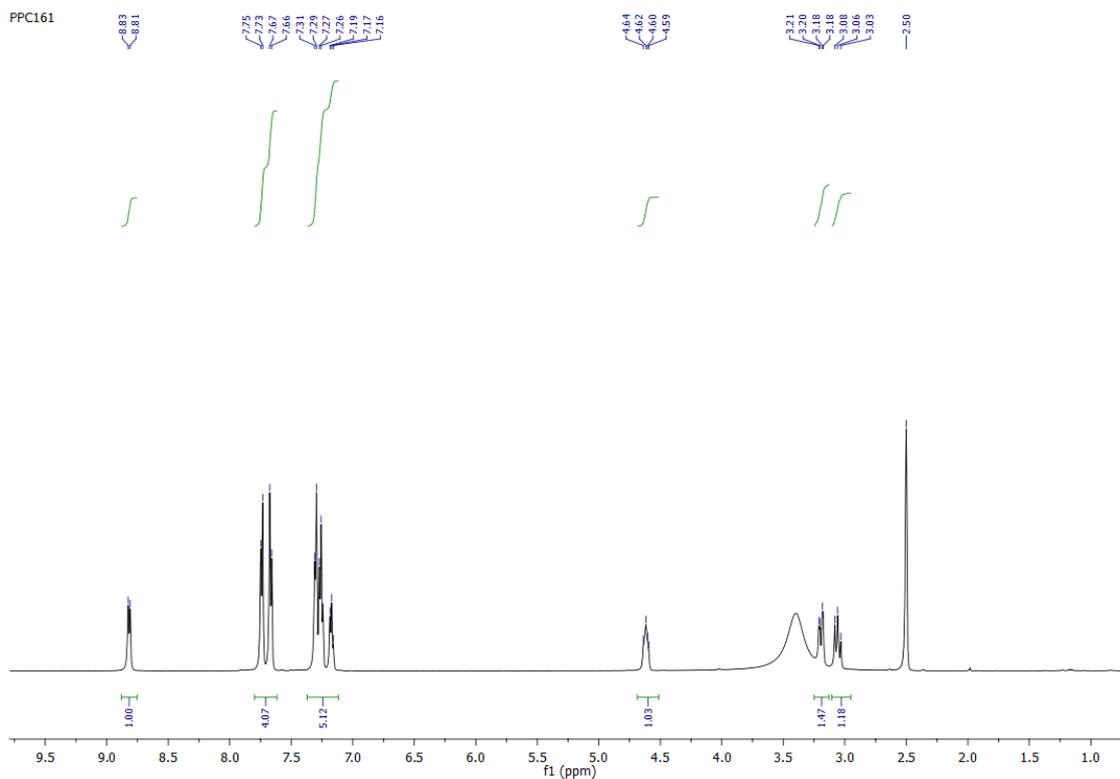


Figura 68: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto 27i

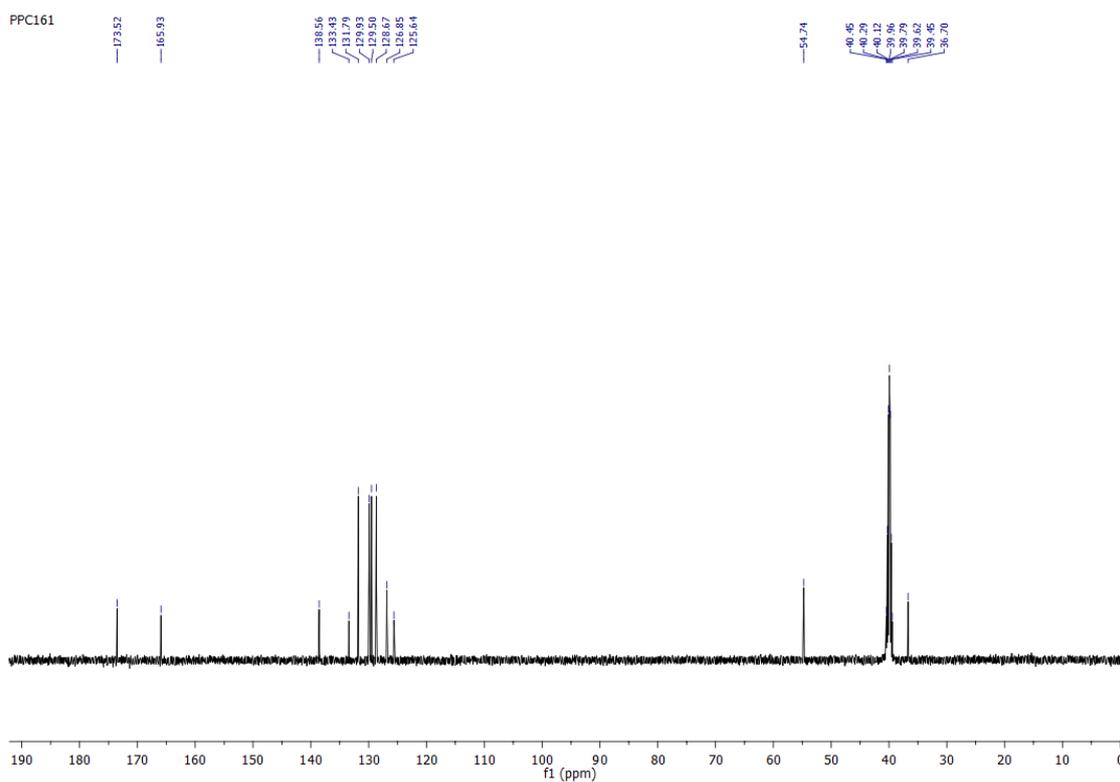


Figura 69: DEPT 135 do produto 27i

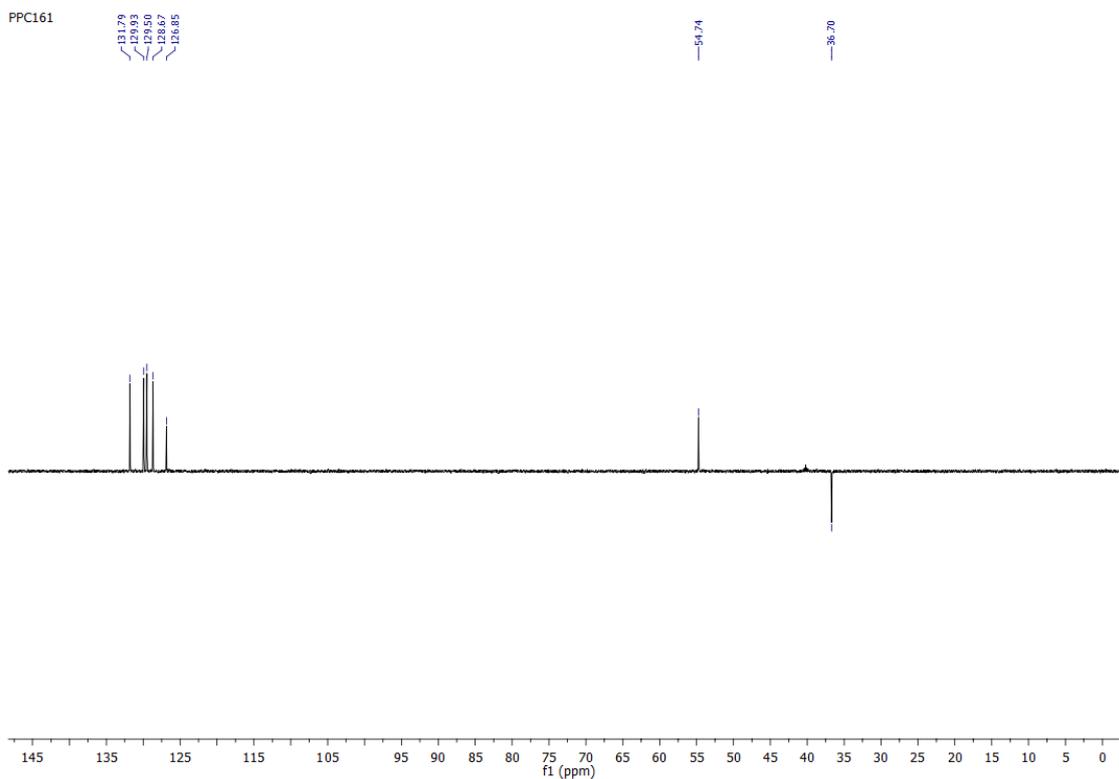


Figura 70: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da azalactona 1a ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

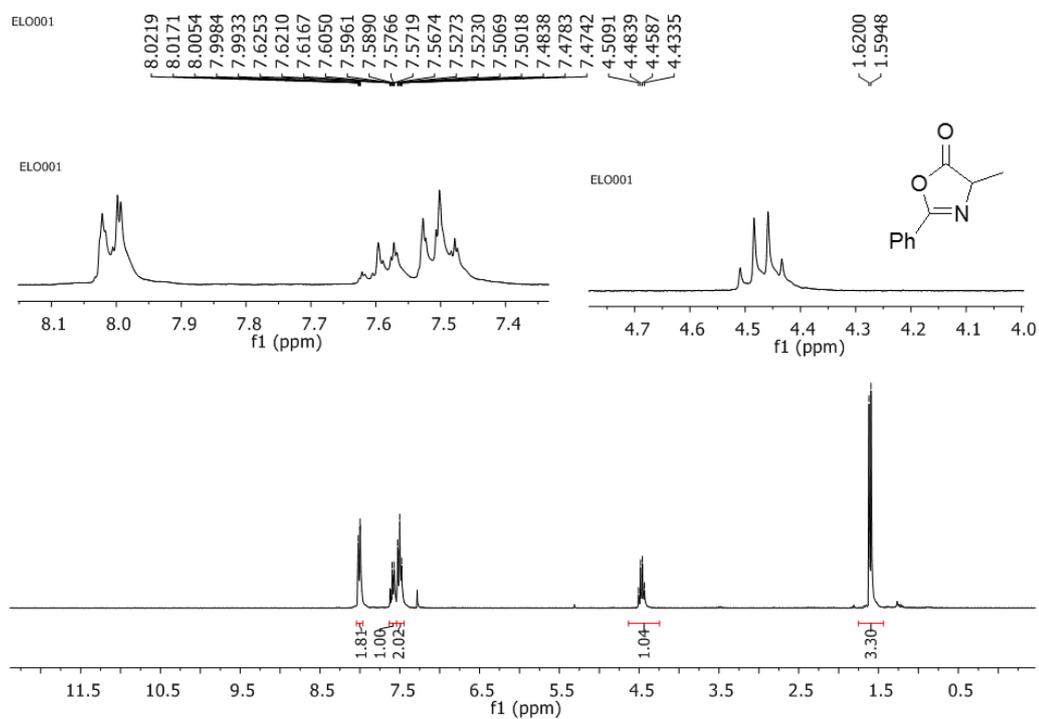


Figura 71: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da azalactona 1a ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

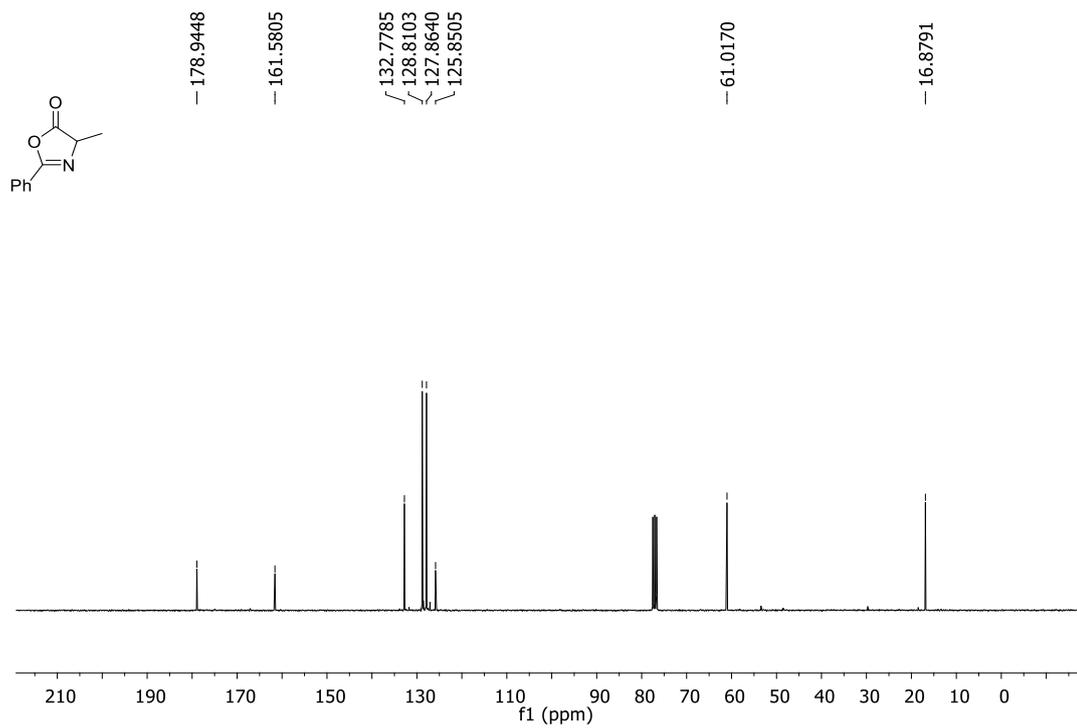


Figura 72: Espectro na região do infravermelho do composto 1a

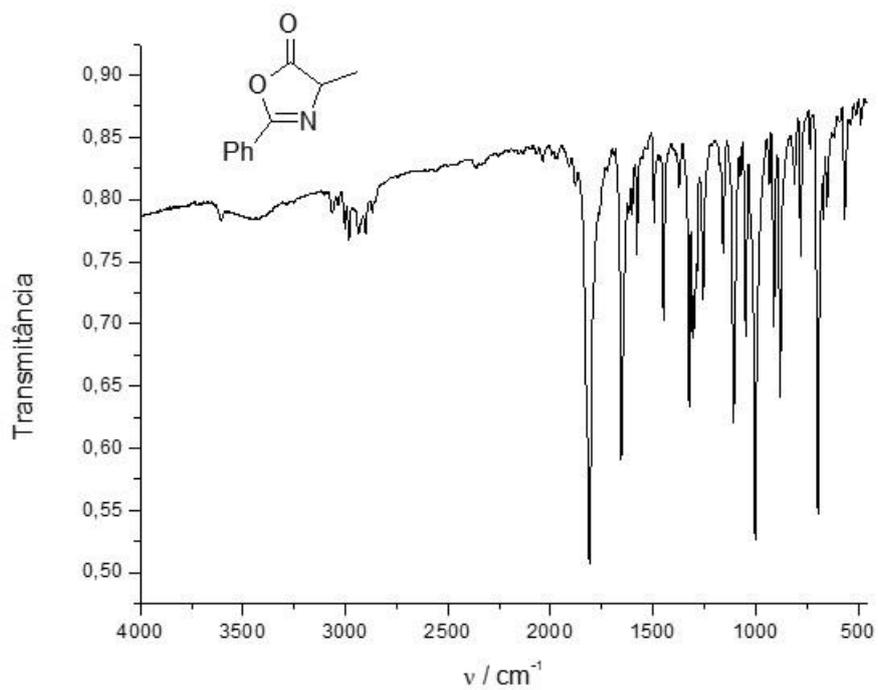


Figura 73: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da azalactona 1b ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

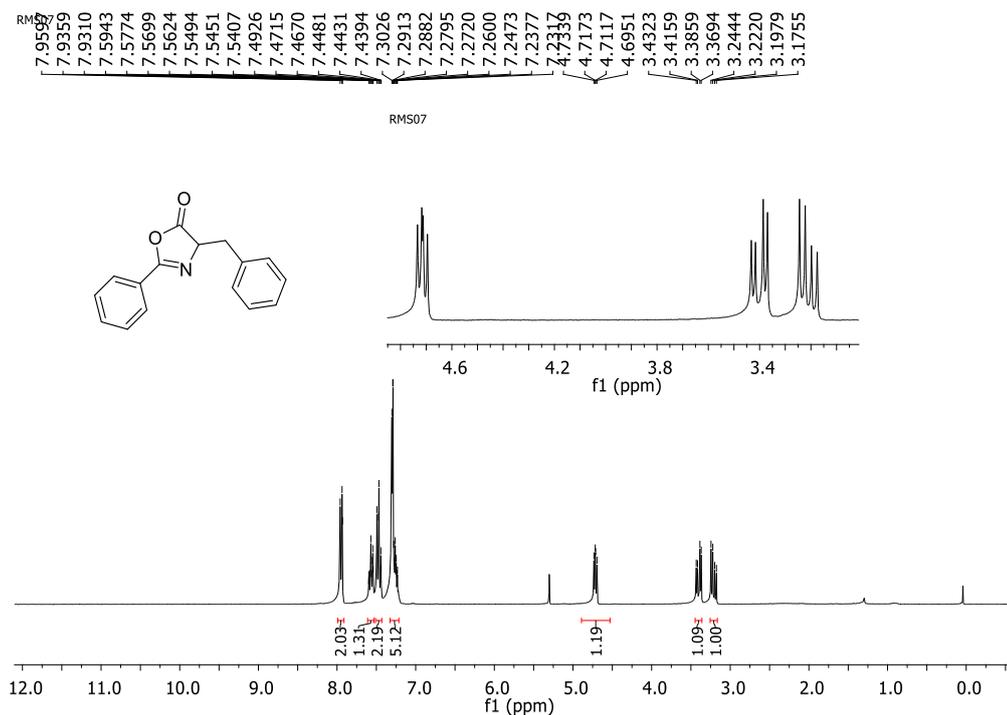


Figura 74: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da azalactona 1b ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

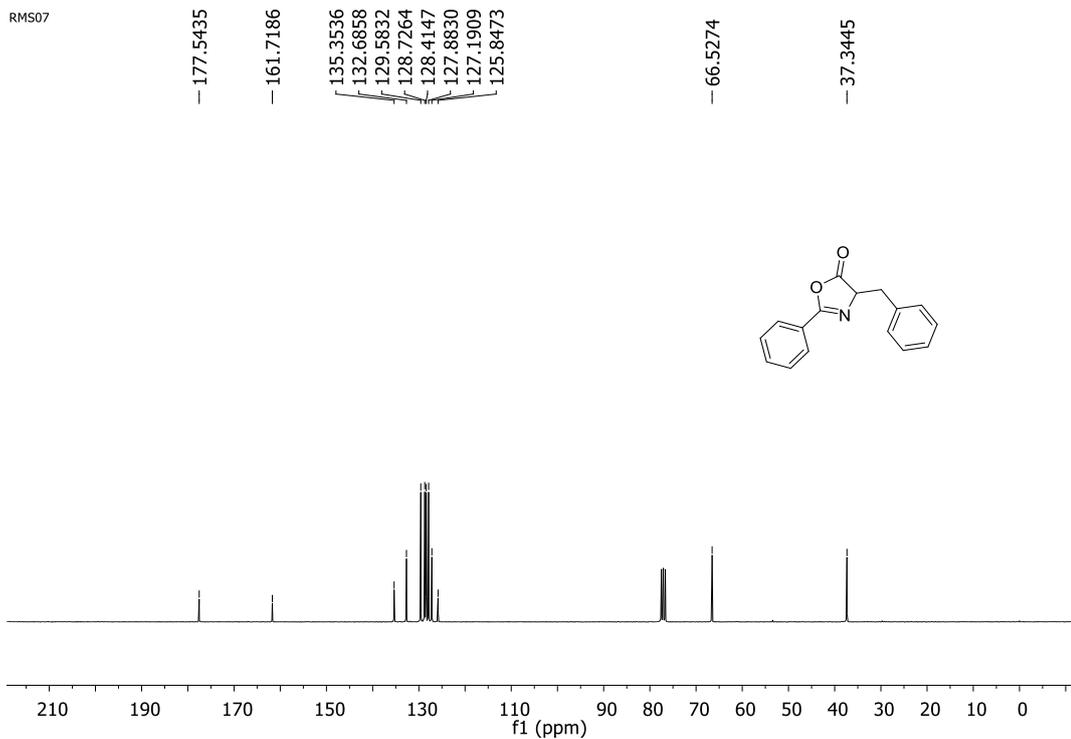


Figura 75: Espectro na região do infravermelho do composto 1b

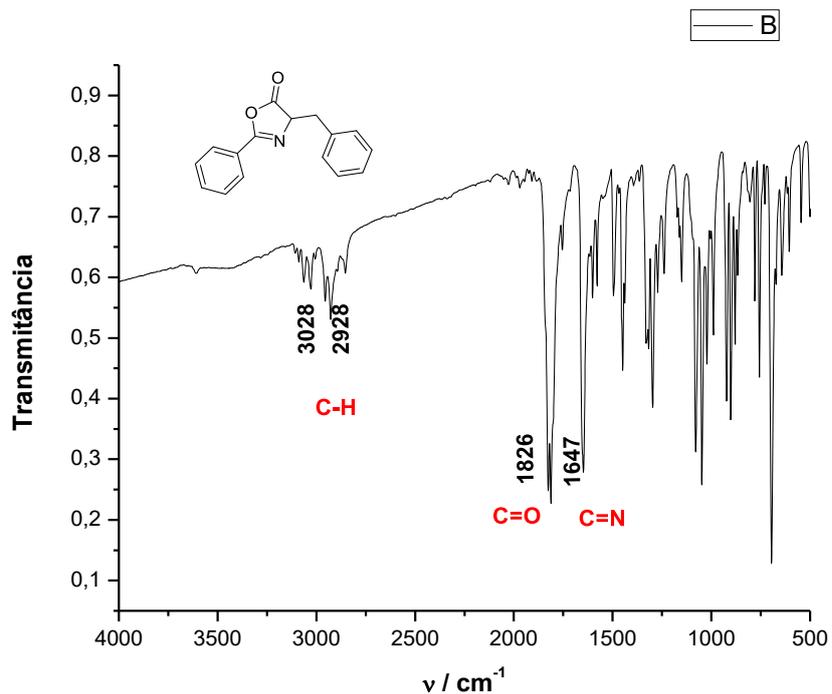


Figura 76: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 1c

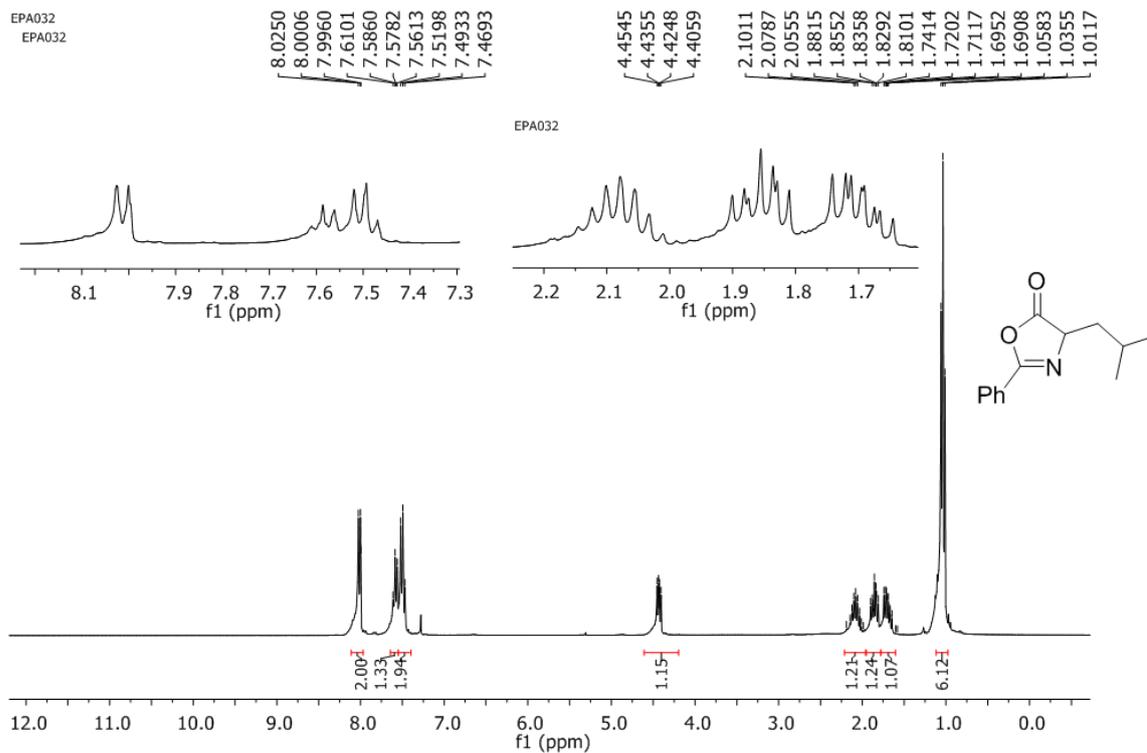


Figura 77: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da azalactona 1c ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

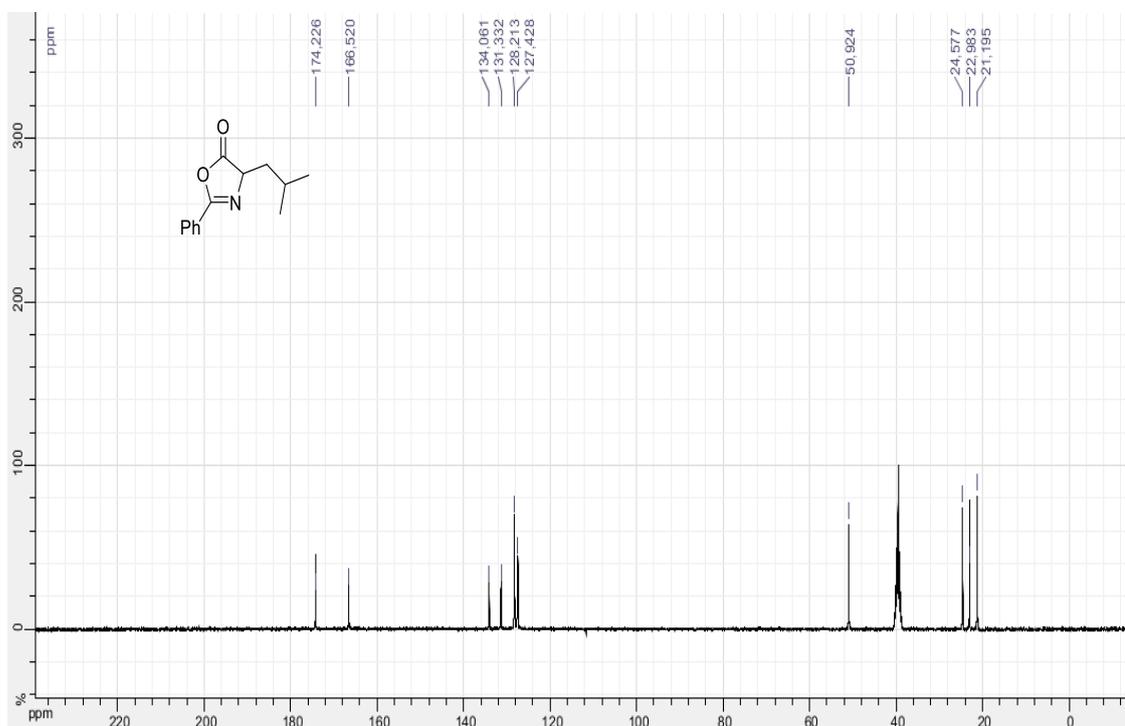


Figura 78: Espectro de infravermelho do composto 1c

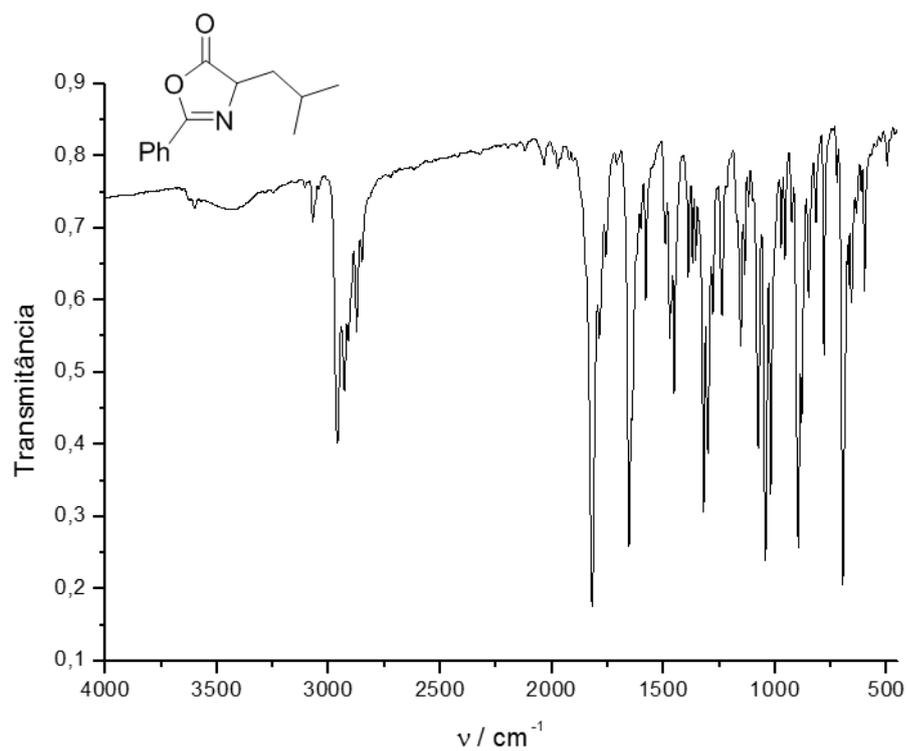


Figura 79: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1d

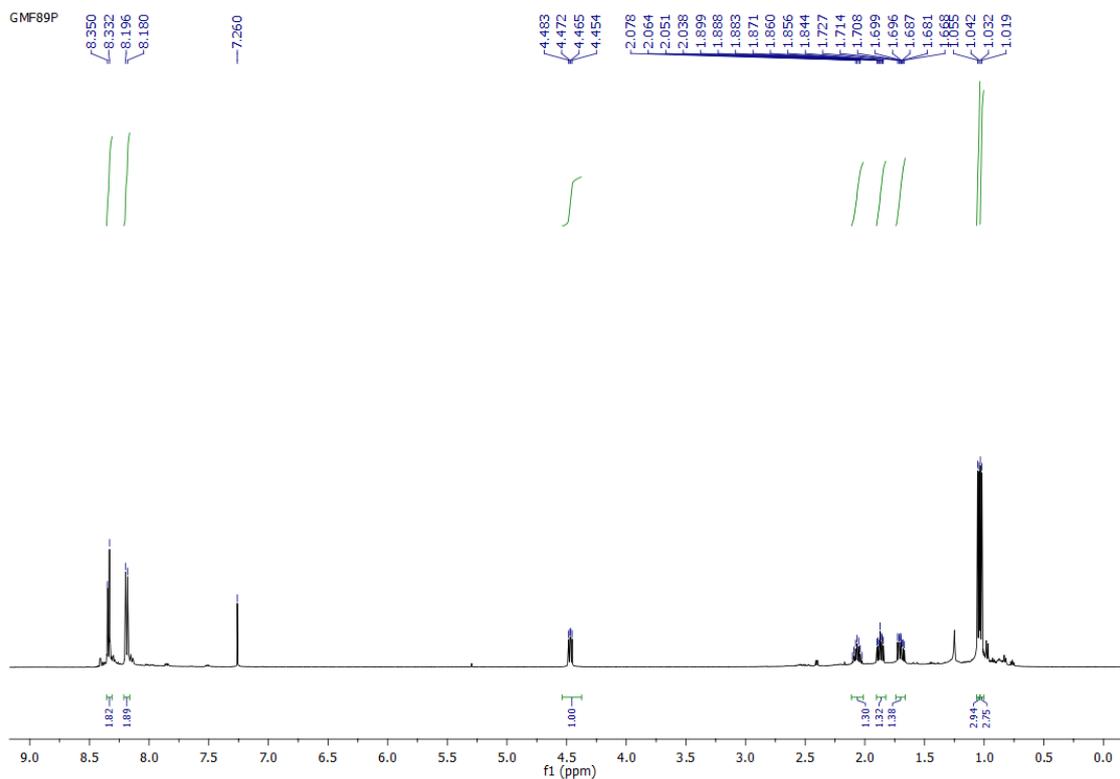


Figura 80: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da azalactona 1d ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

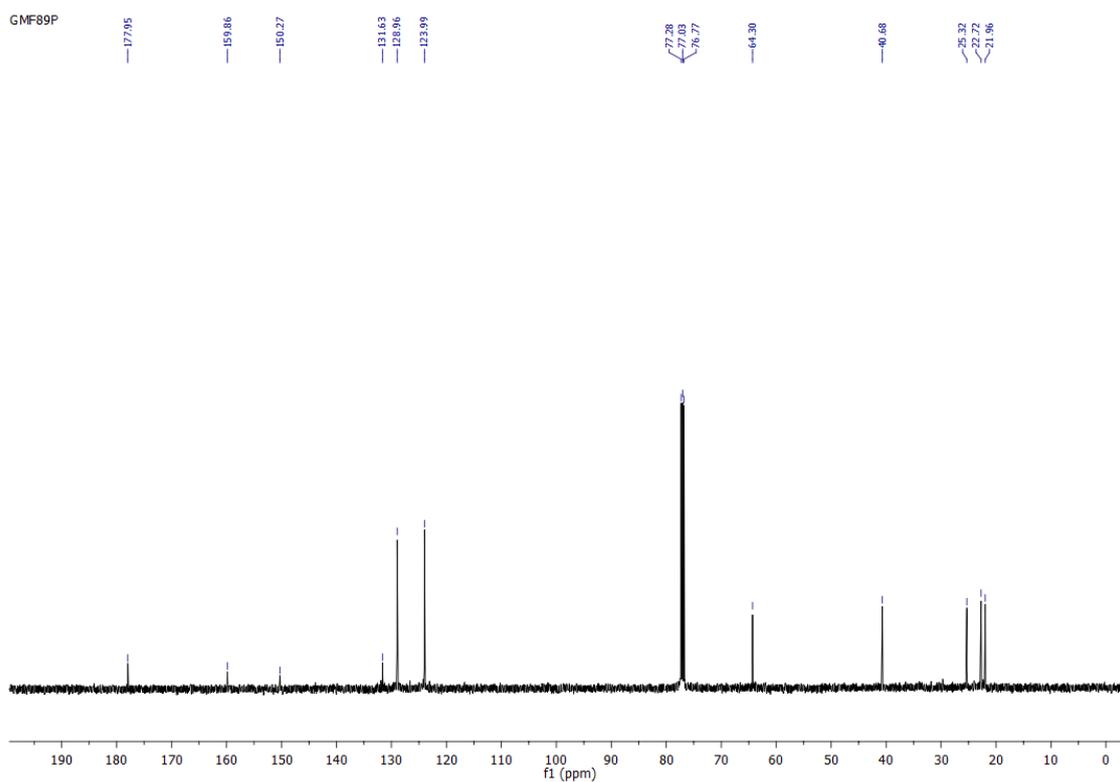


Figura 81: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1e

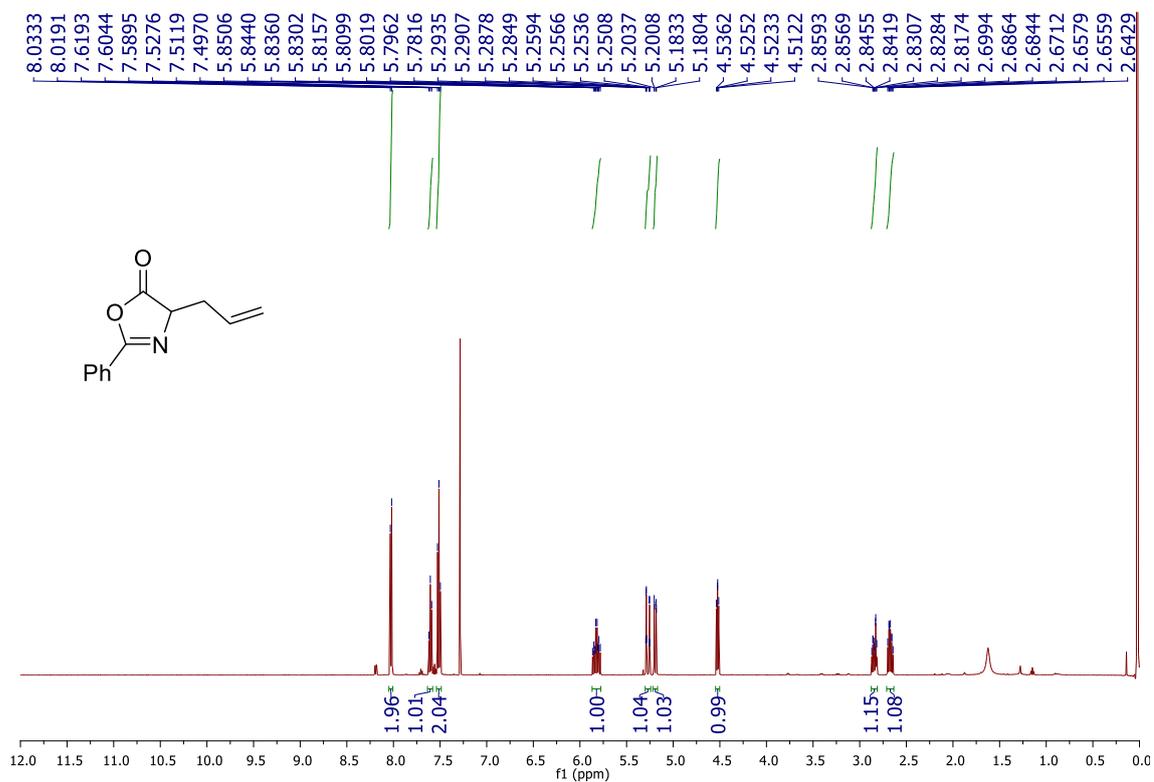


Figura 82: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1e

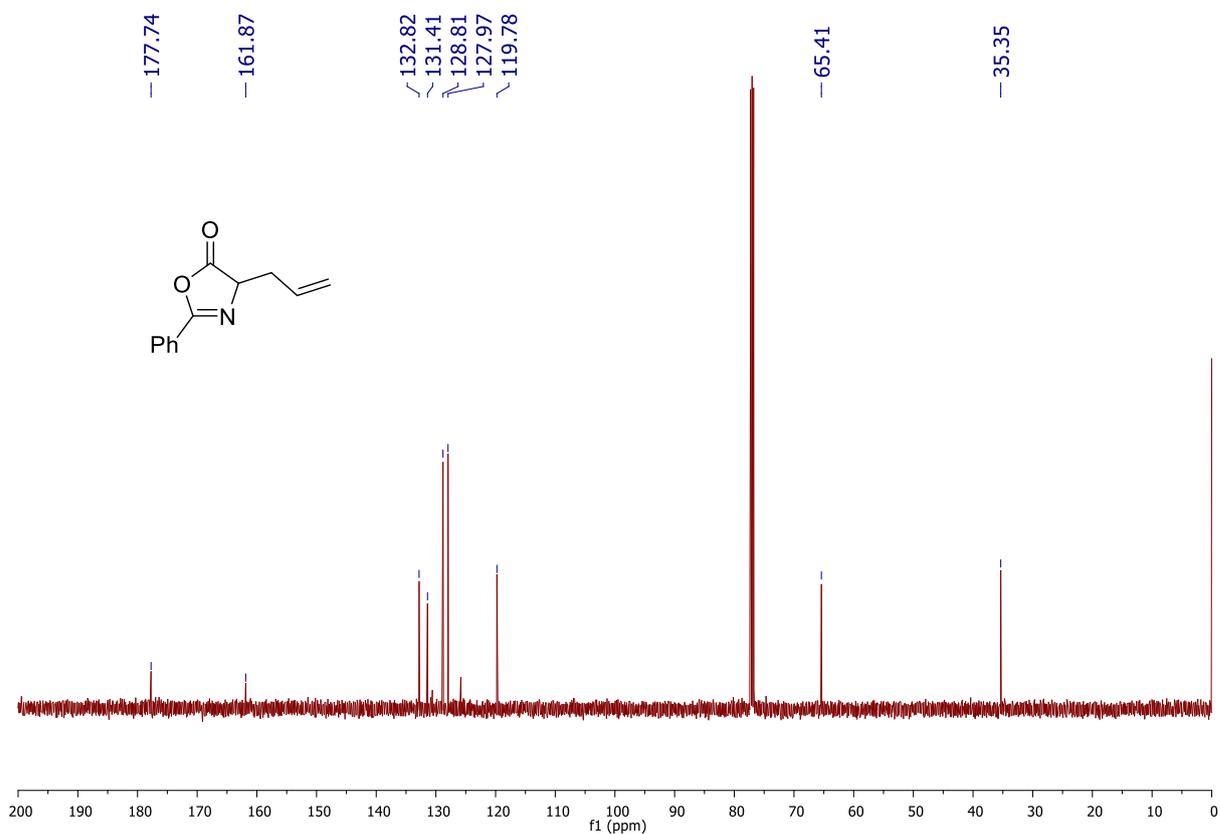


Figura 83: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1f.

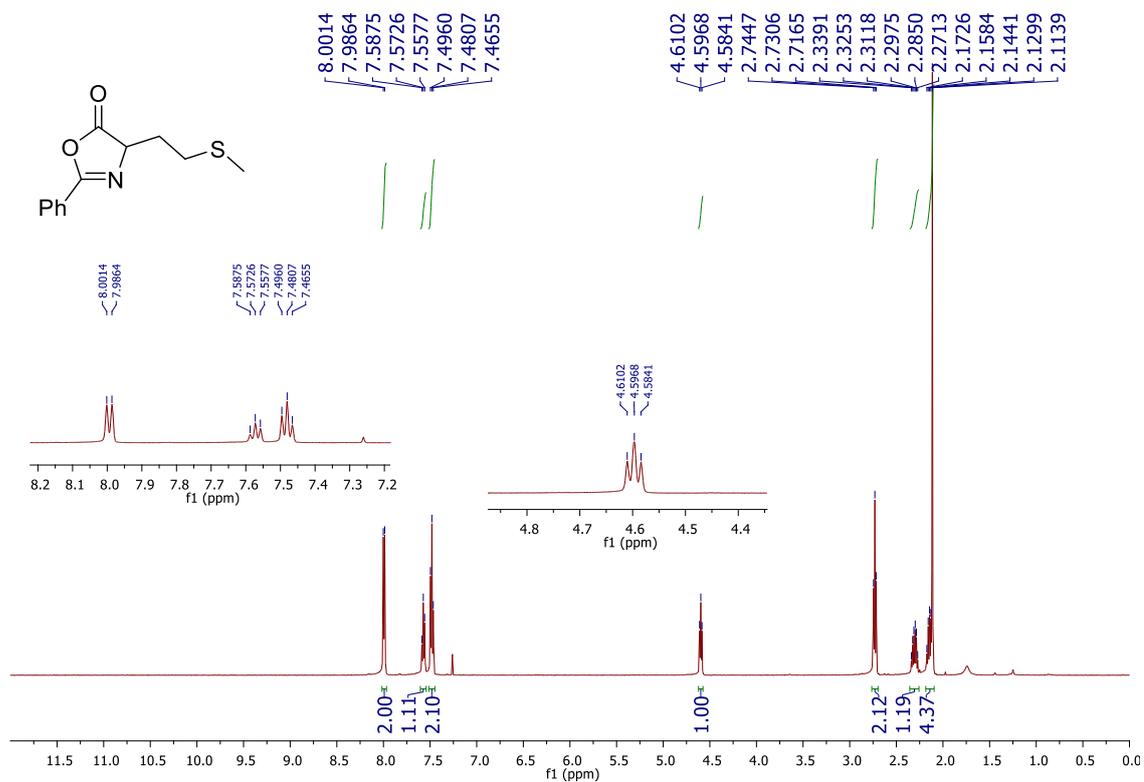


Figura 84: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1f

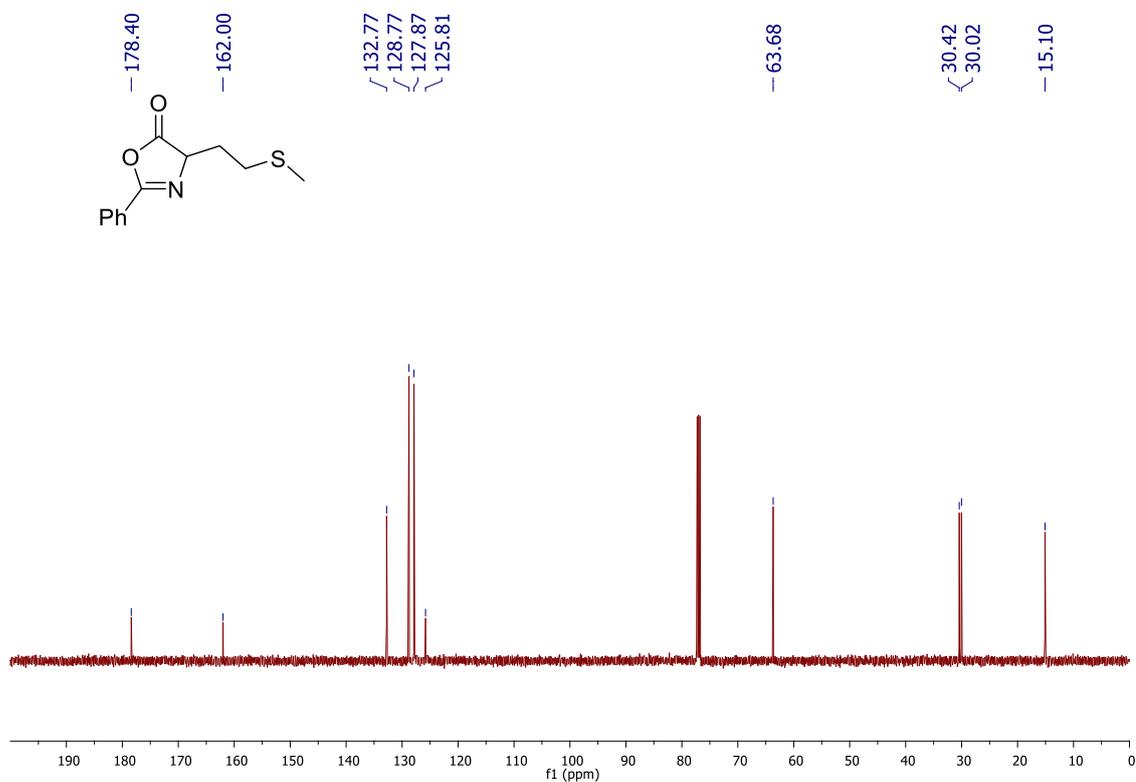


Figura 85: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1g

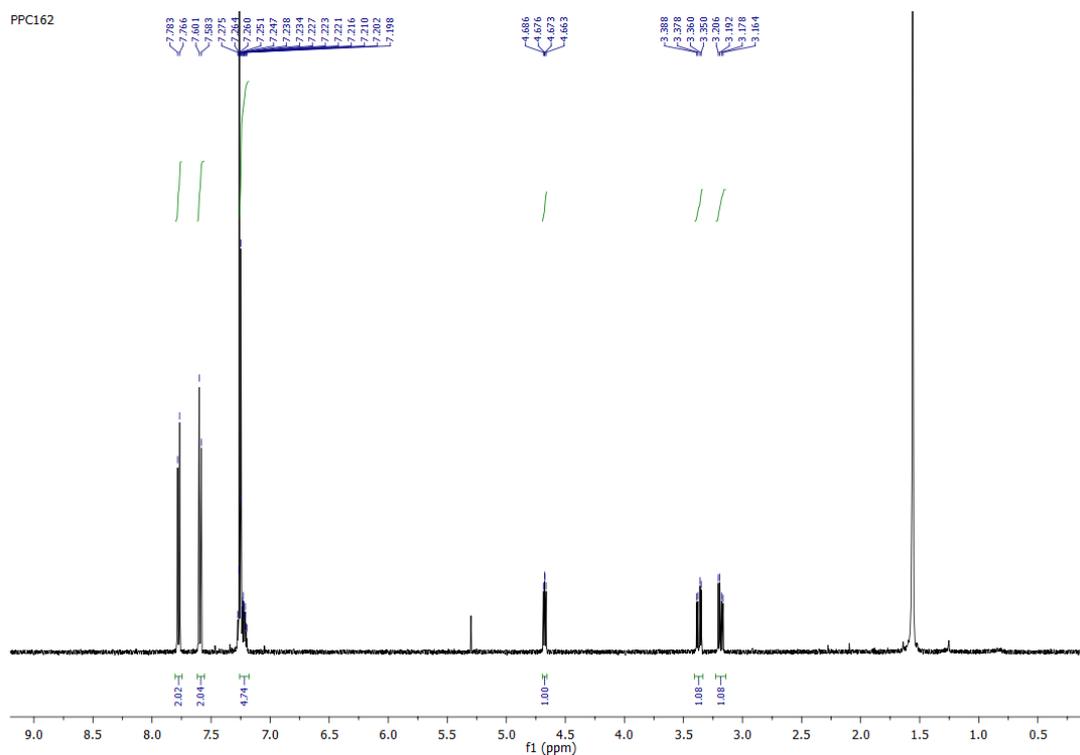


Figura 86: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1g

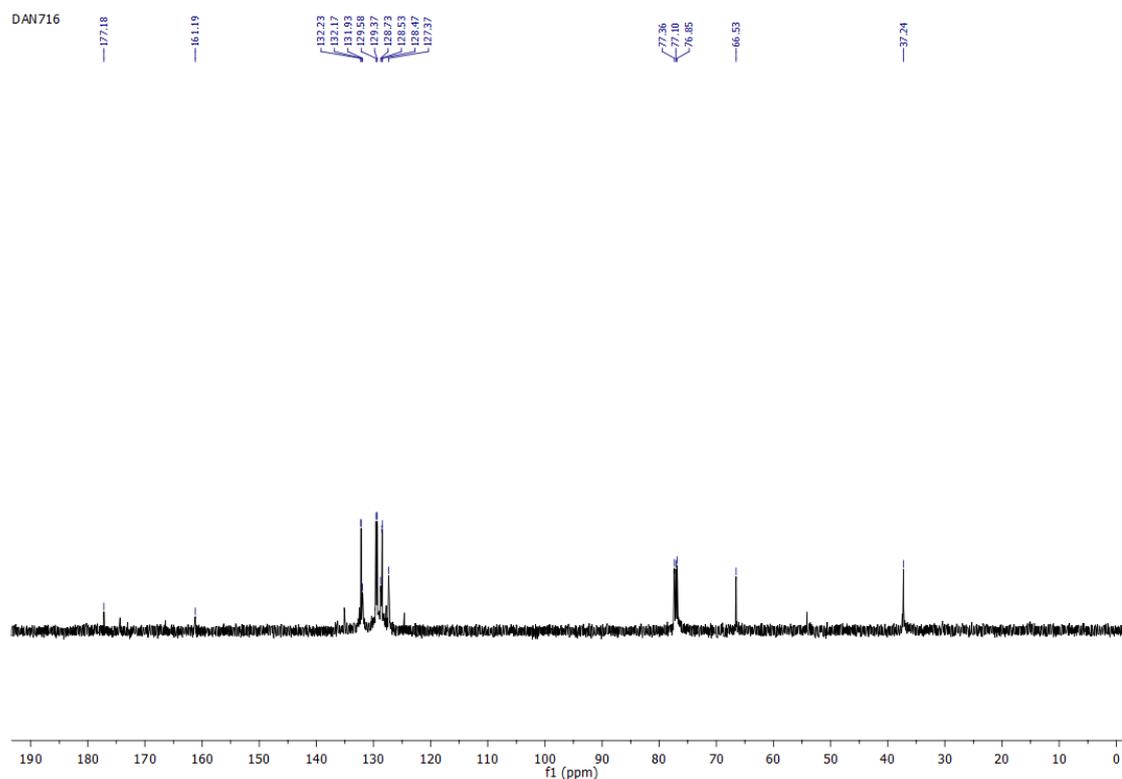


Figura 87: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1i

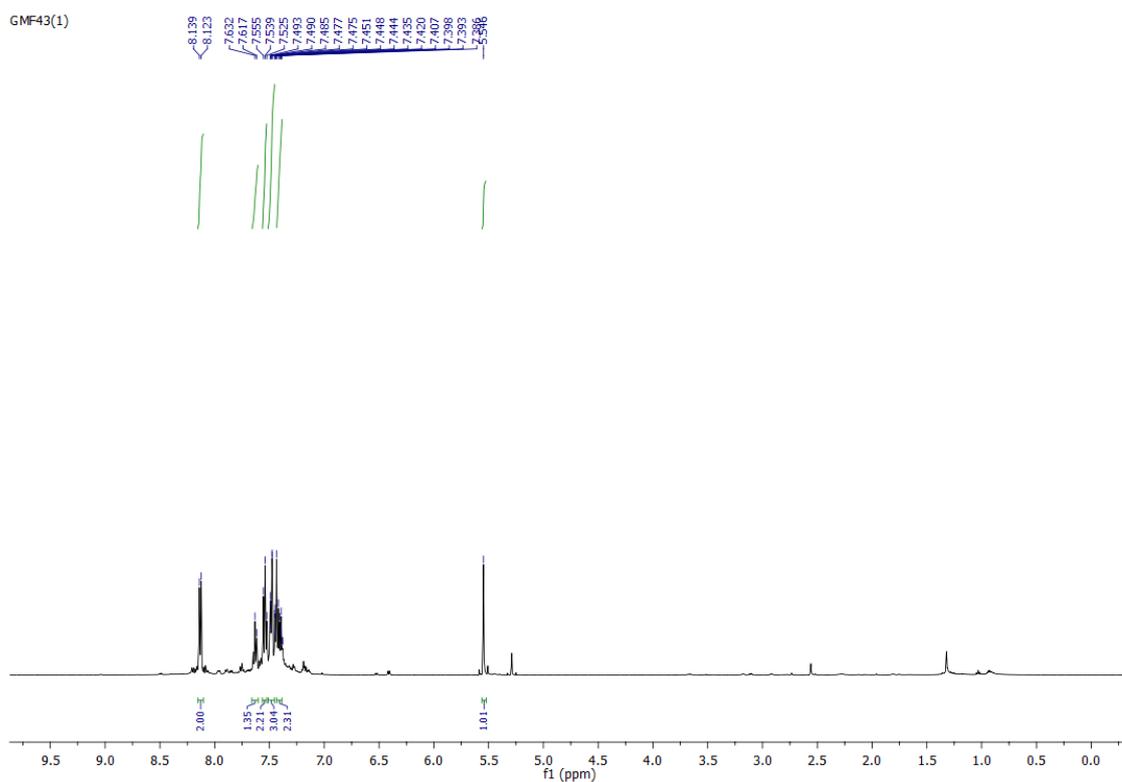


Figura 88: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1g

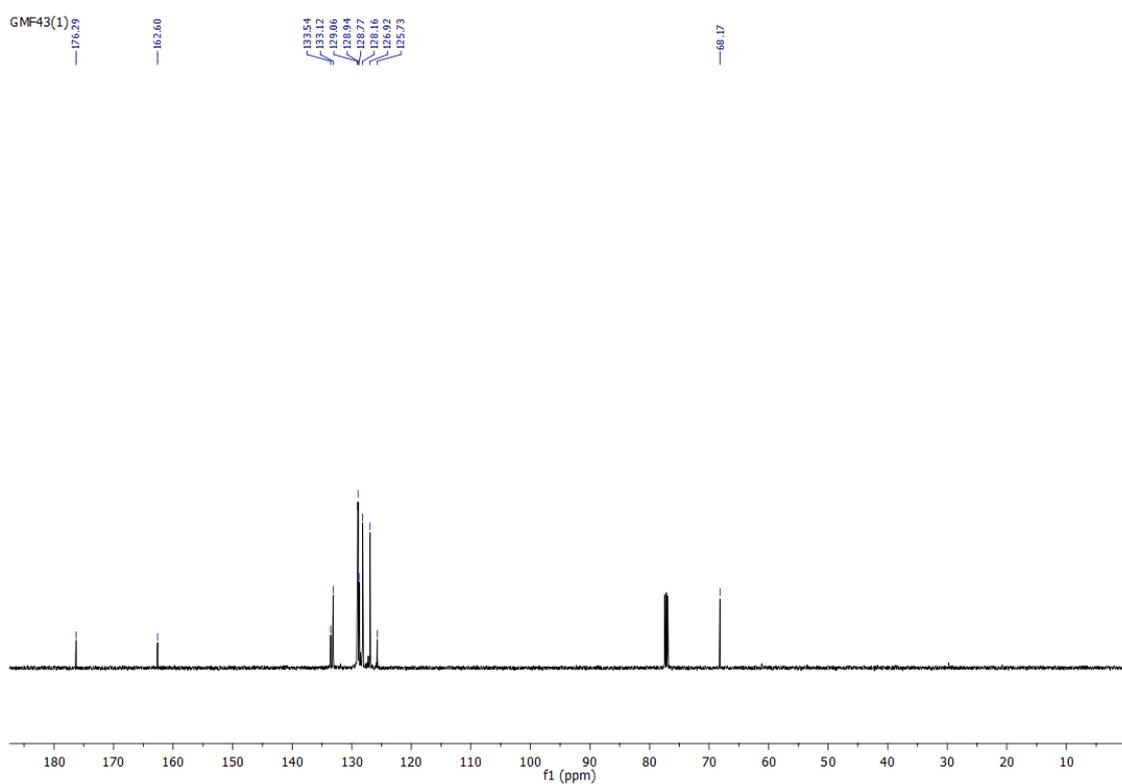


Figura 89: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1i.

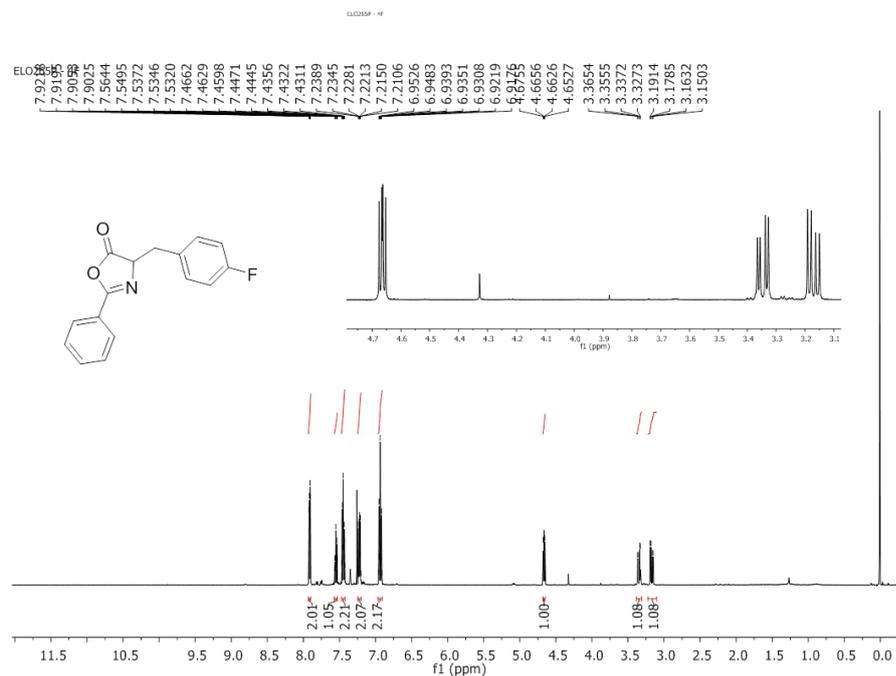


Figura 90: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1i

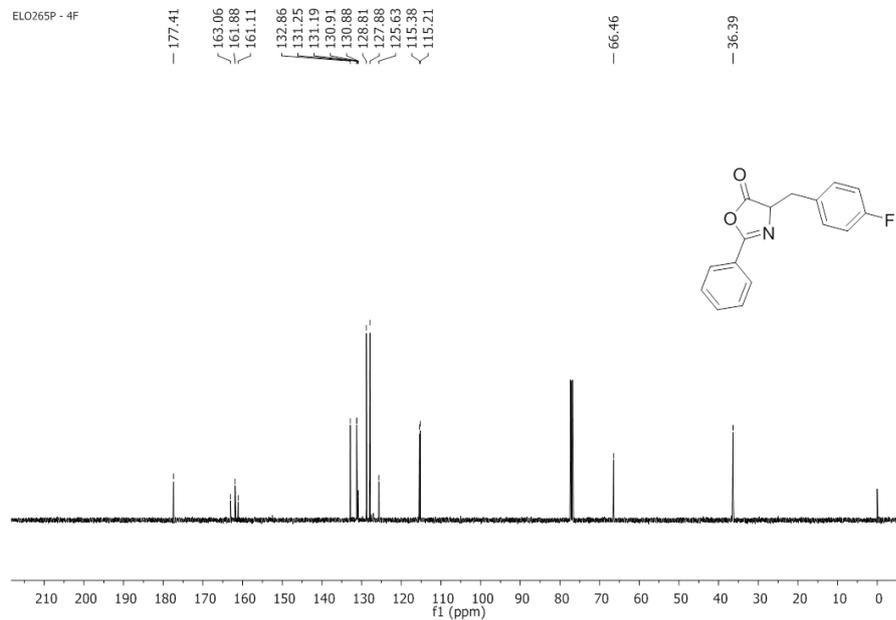


Figura 91: DEPT 135 do composto 1i

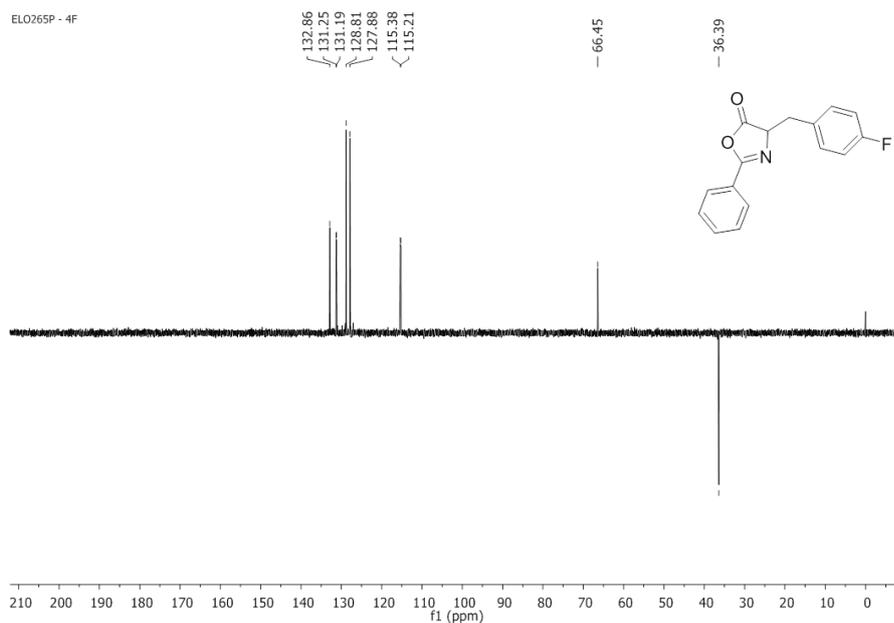


Figura 92: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1j

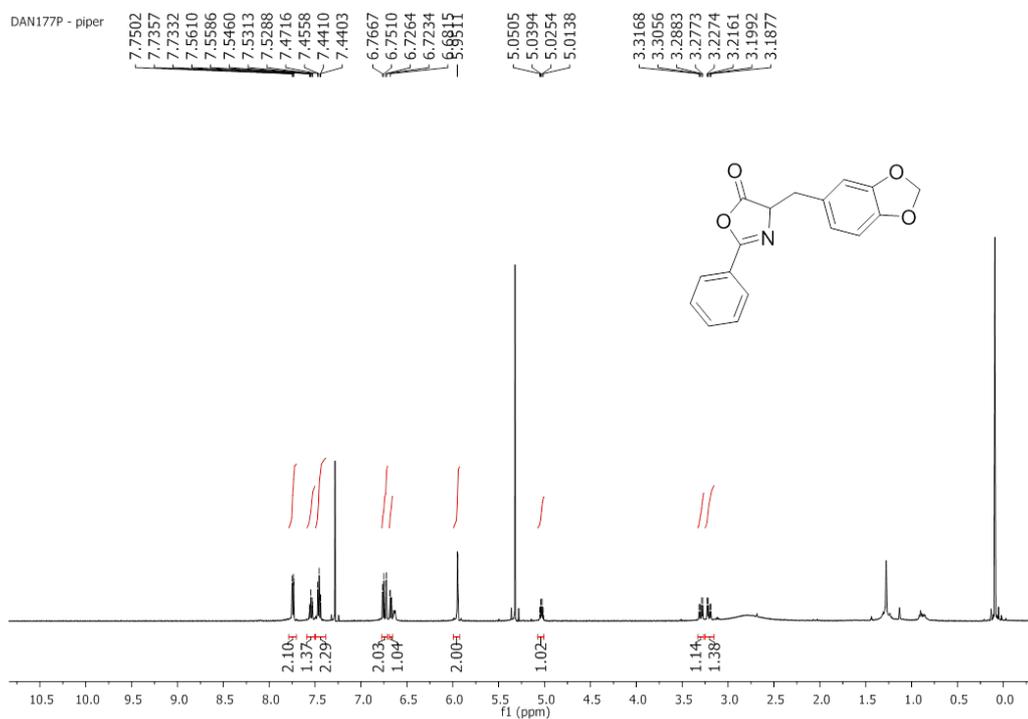


Figura 93: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1j

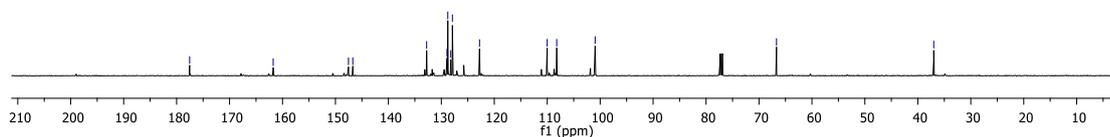


Figura 94: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1k

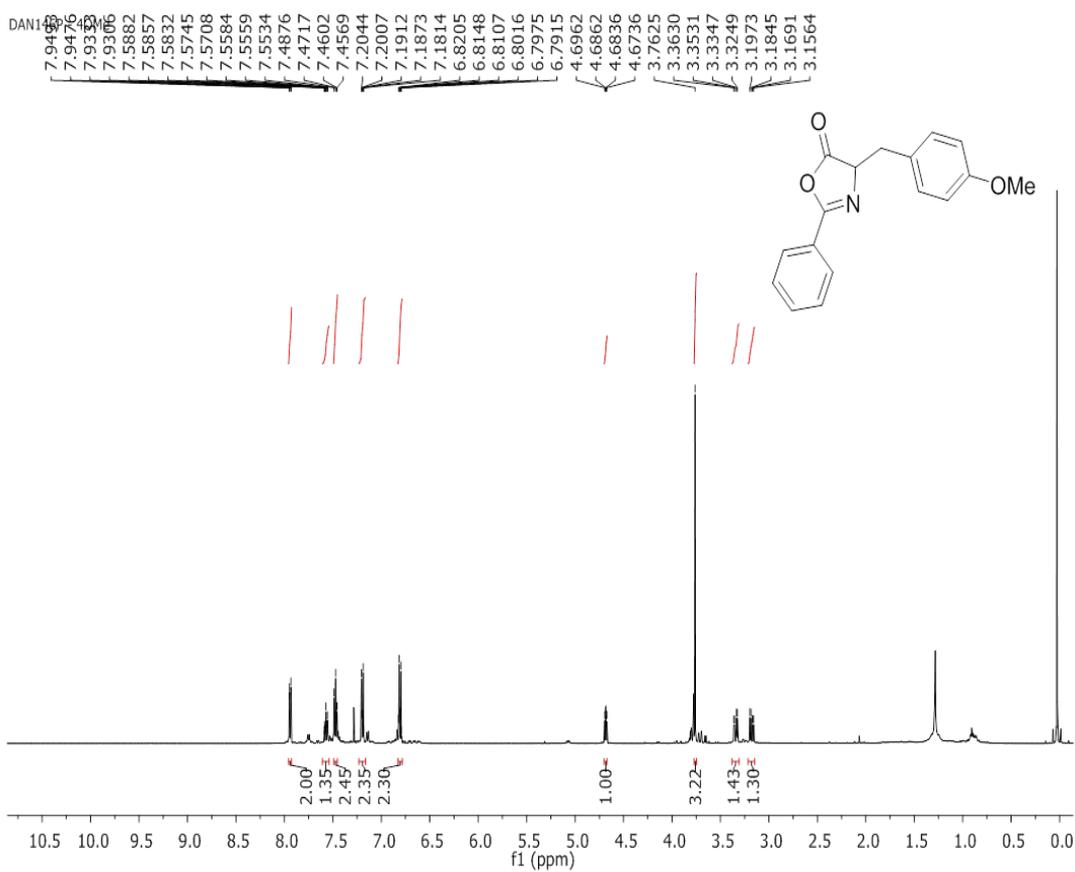


Figura 95: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1k

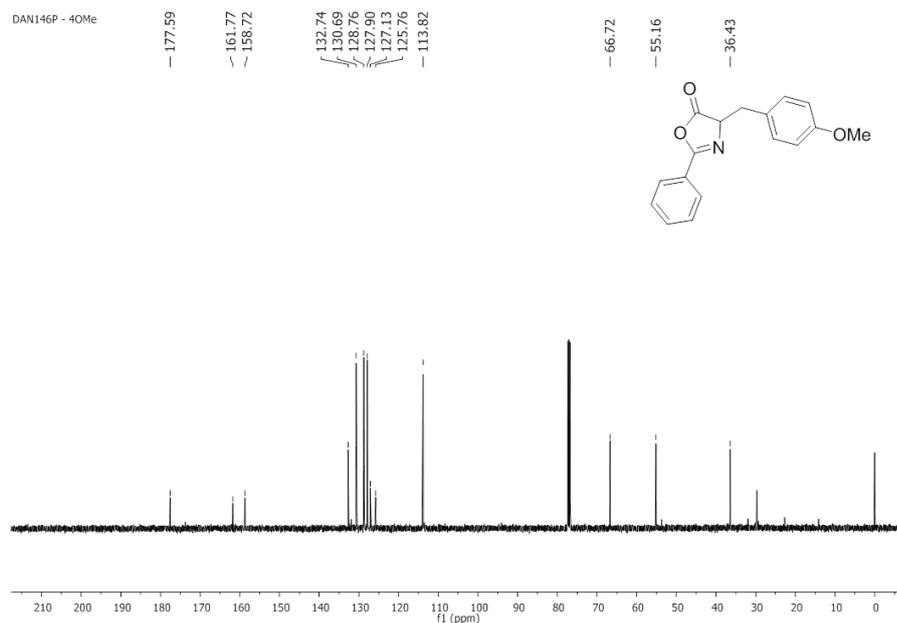


Figura 96: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1l

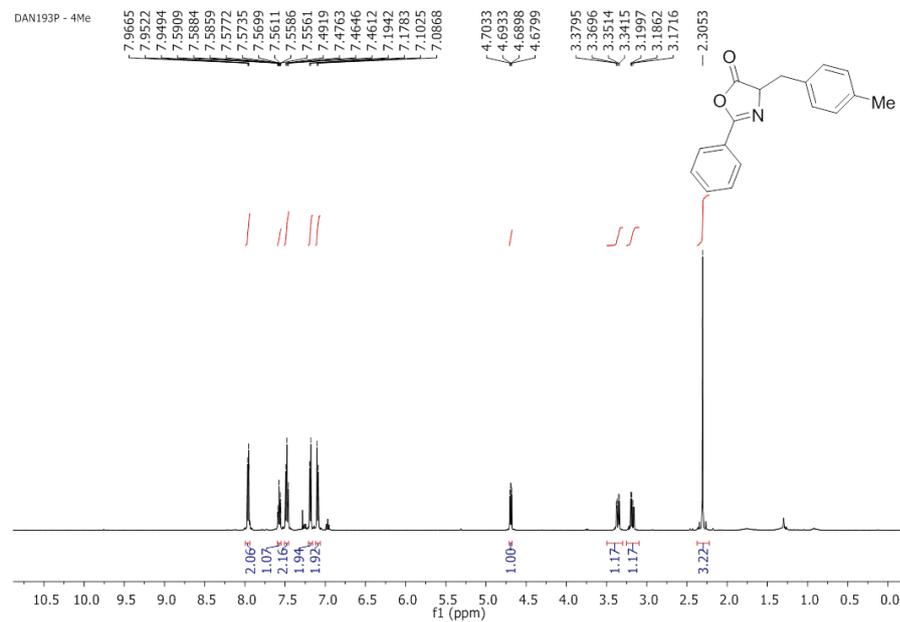


Figura 97: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1l

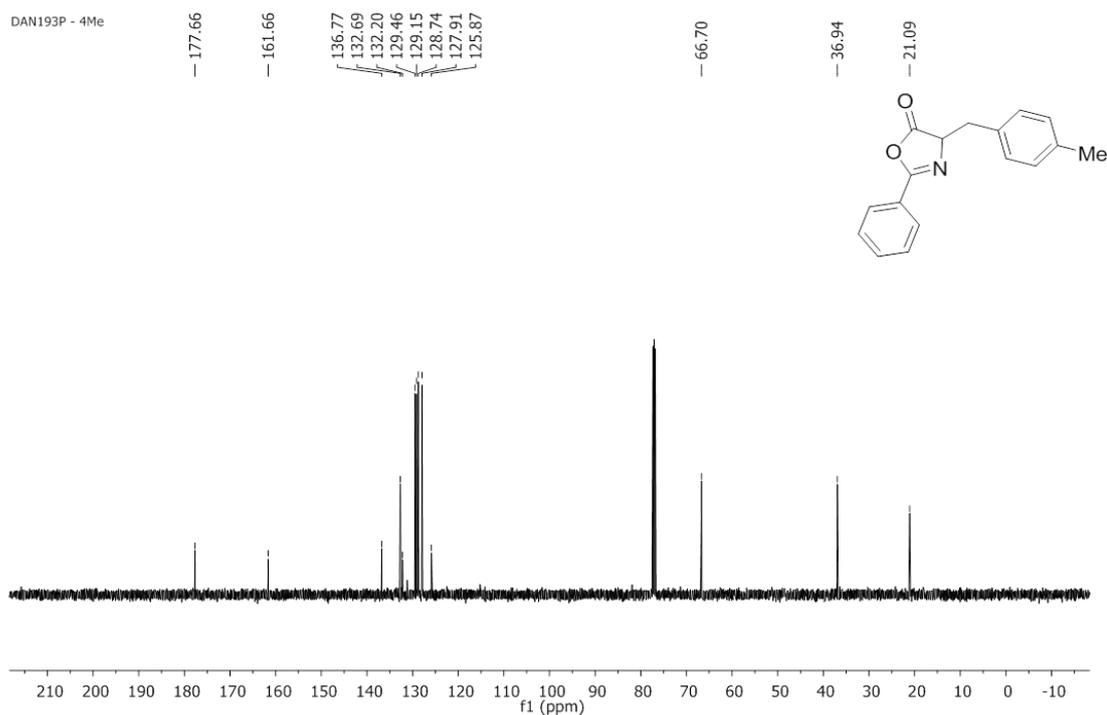


Figura 98: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1m

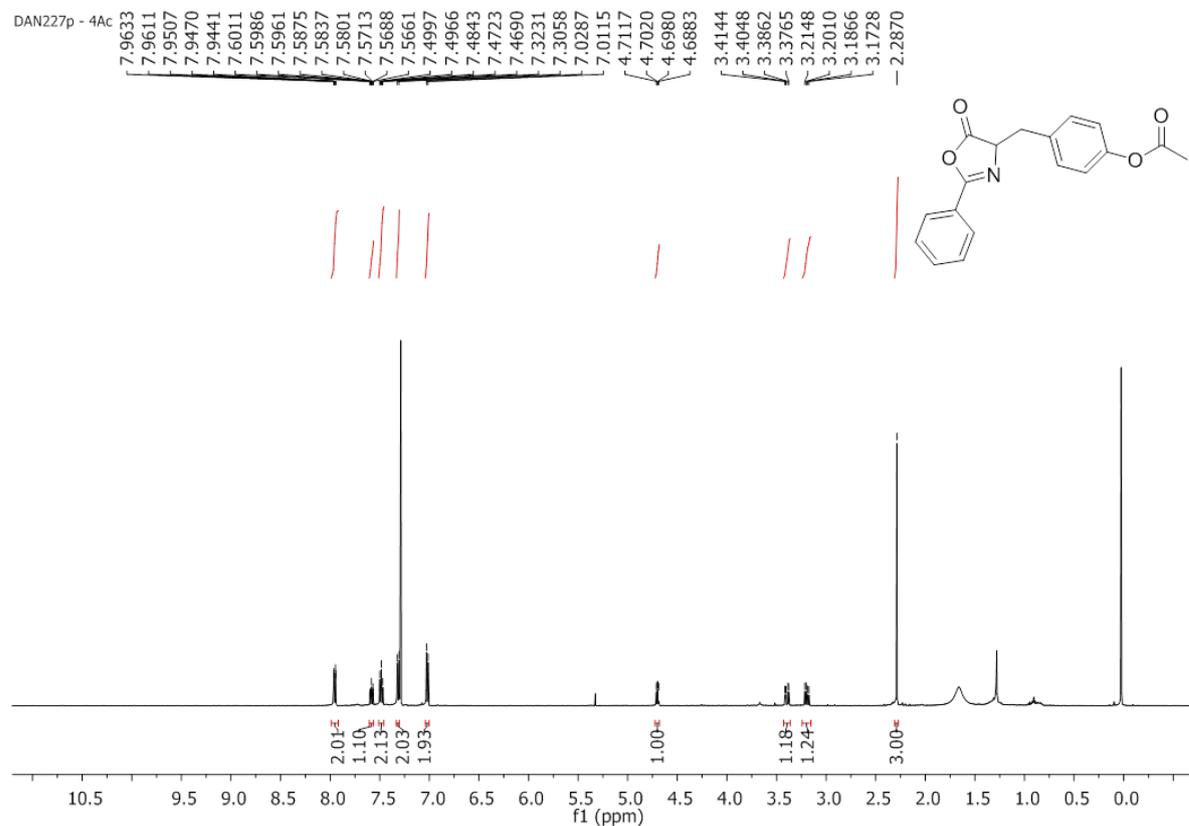


Figura 99: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1m

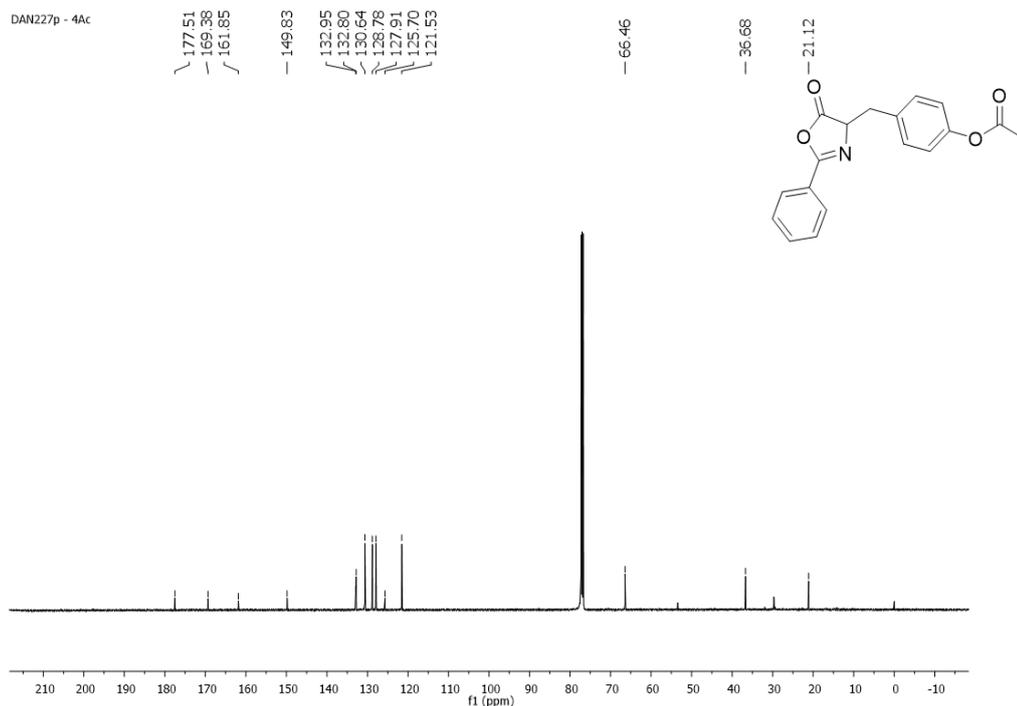


Figura 100: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1n

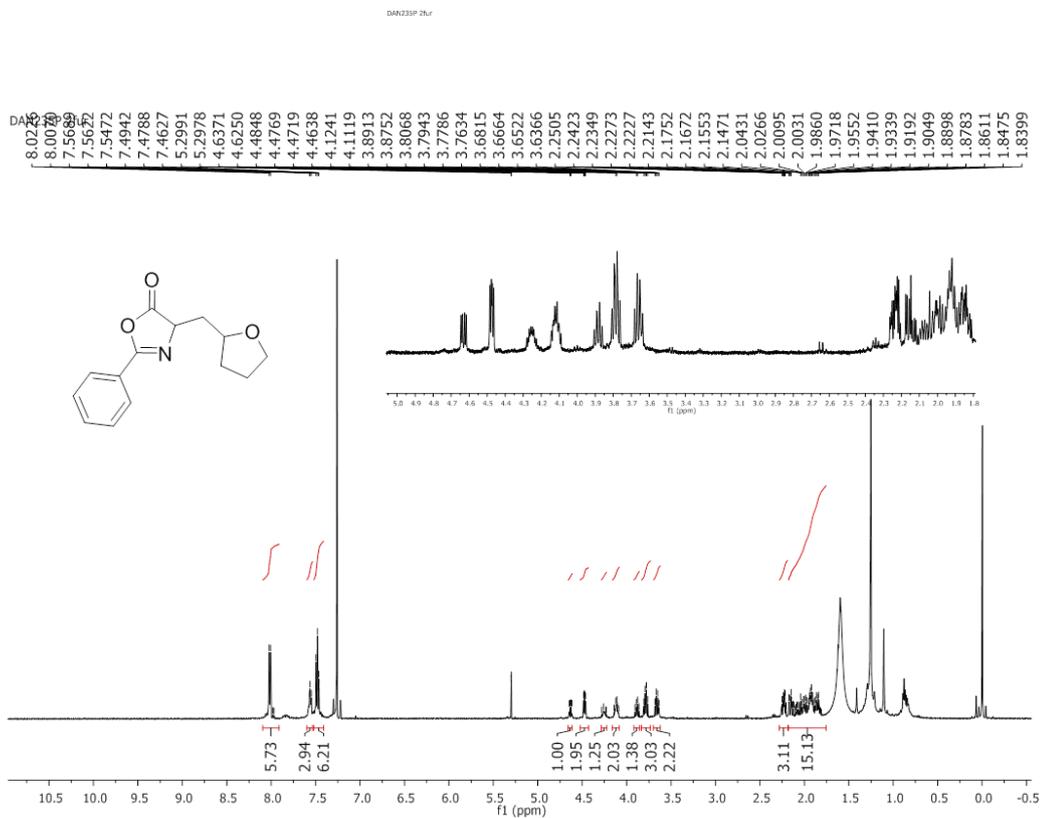


Figura 101: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1n

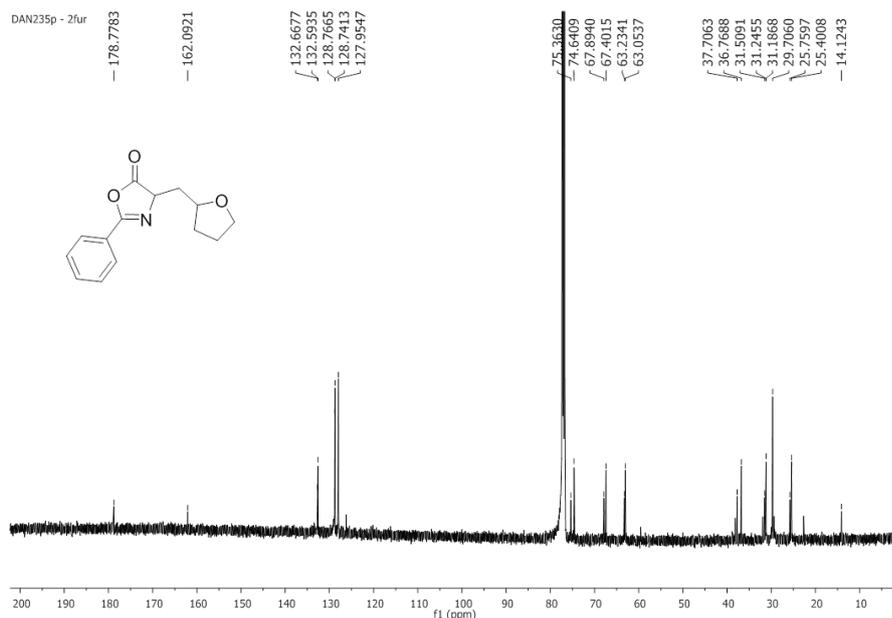


Figura 102: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1o

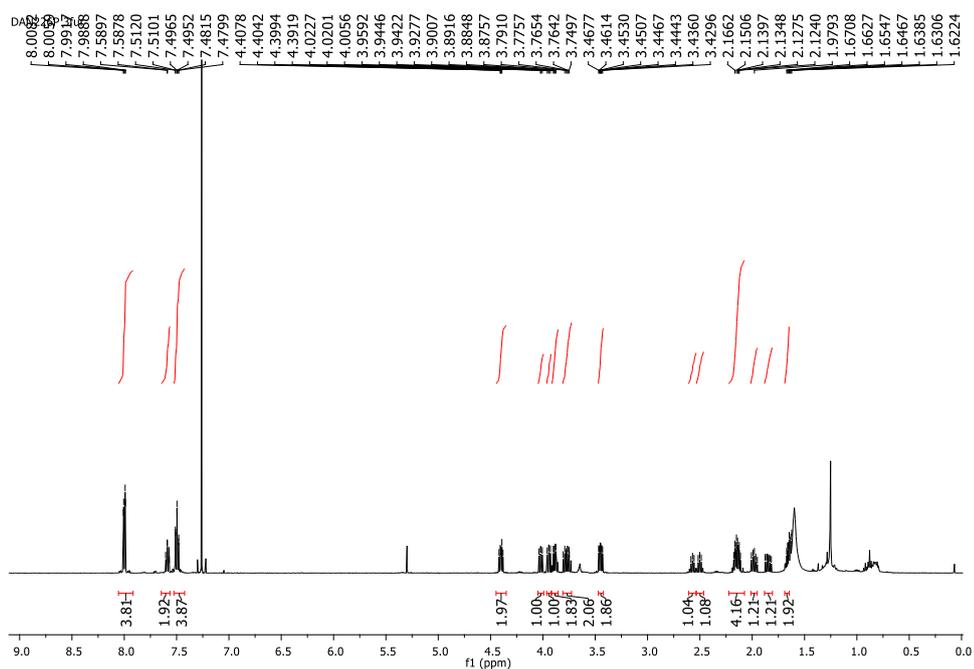


Figura 103: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1o

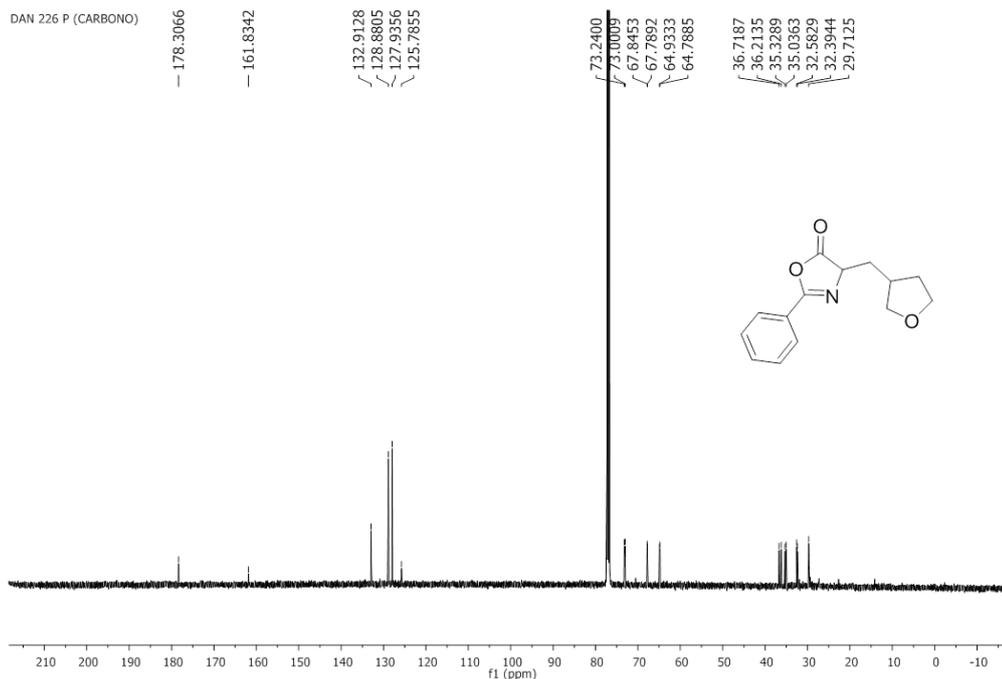


Figura 104: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1p

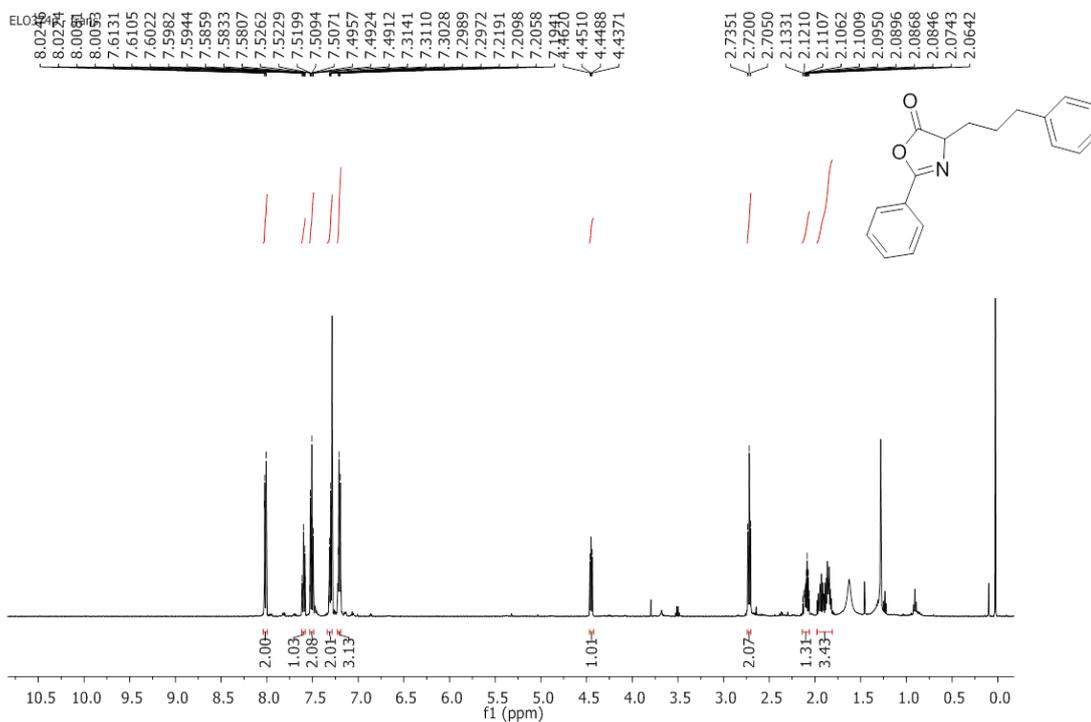


Figura 105: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 1p

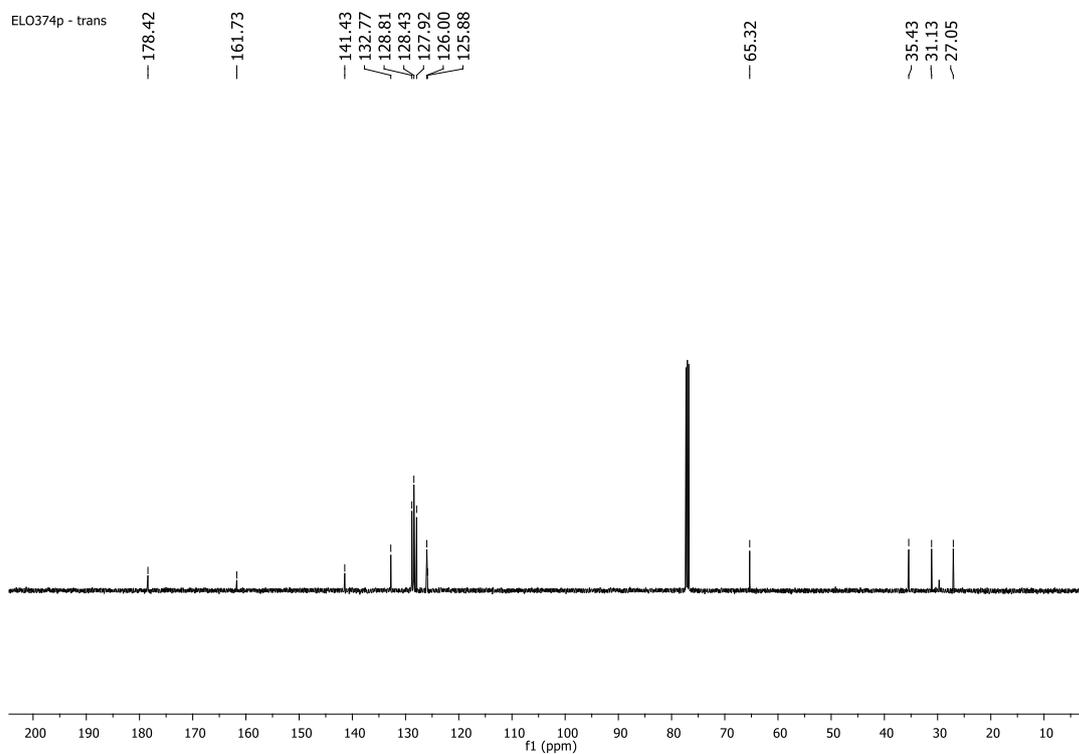


Figura 106: DEPT 135 do composto 1p

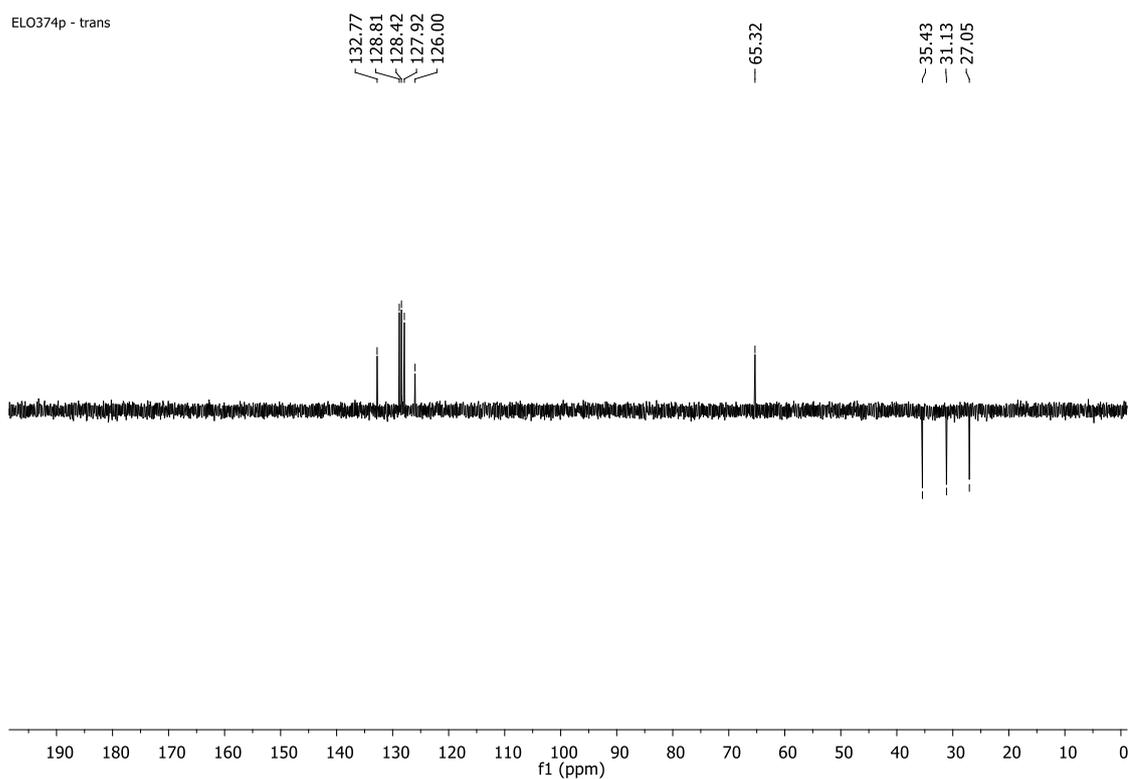


Figura 107: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2a

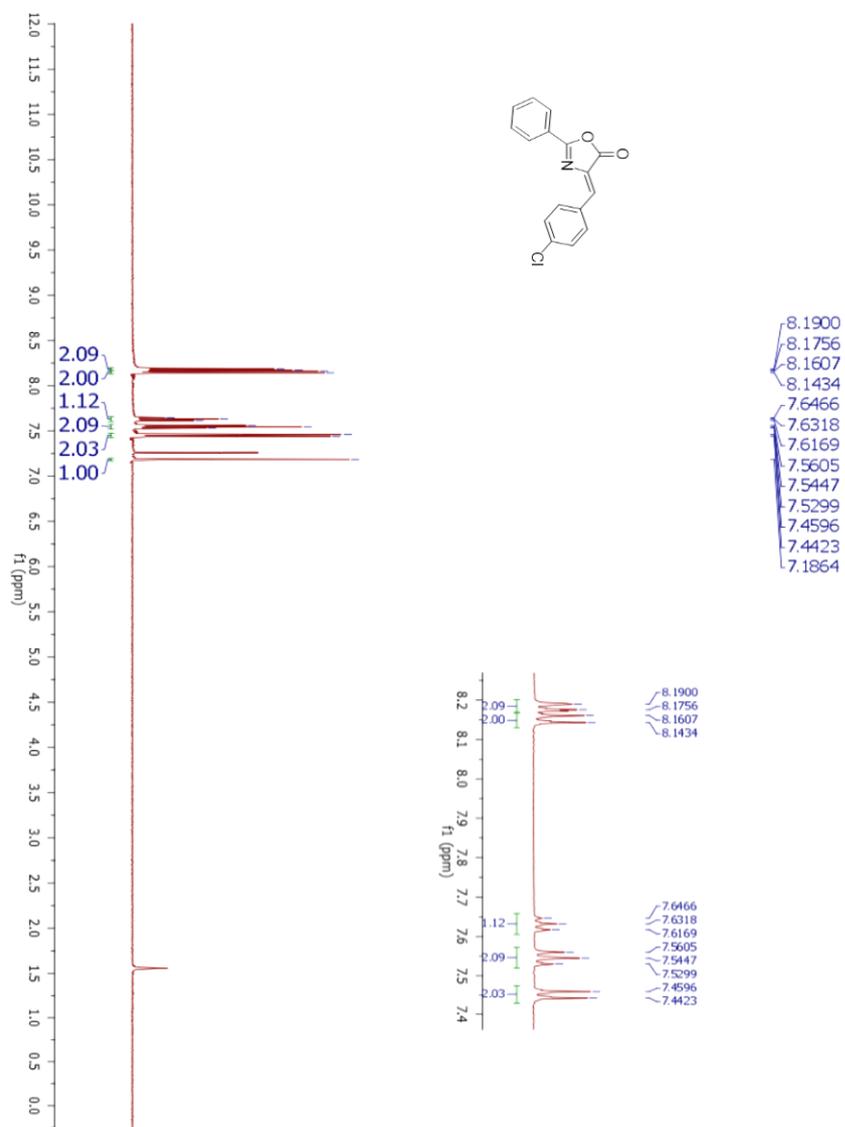


Figura 108: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2a

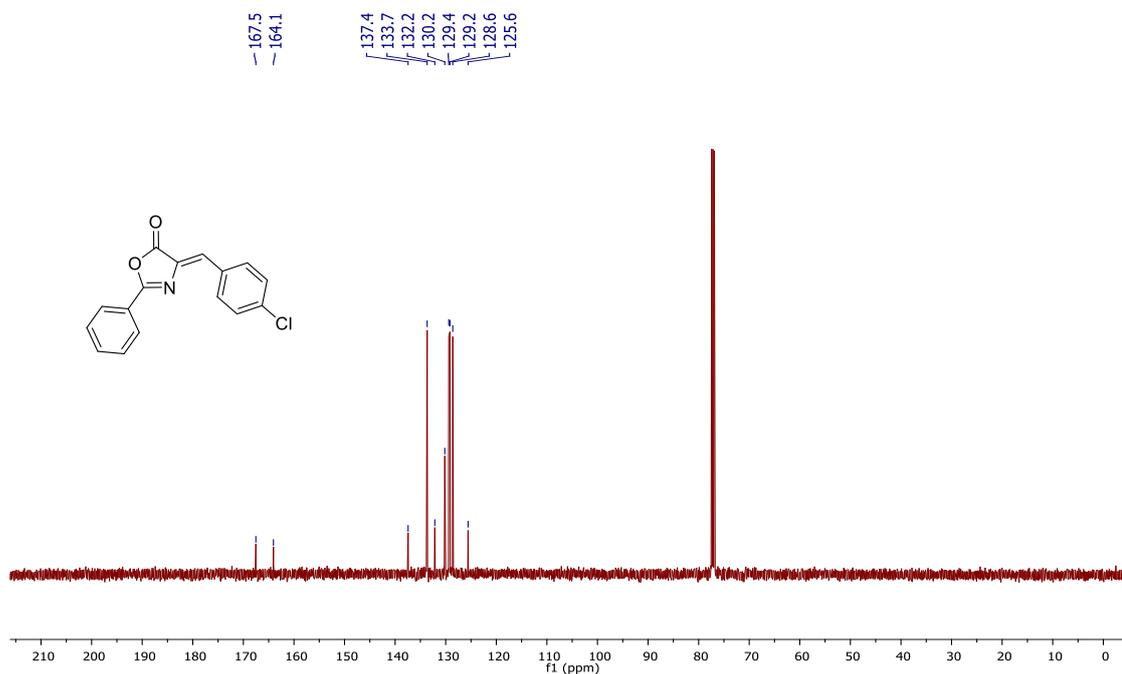


Figura 109: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2a

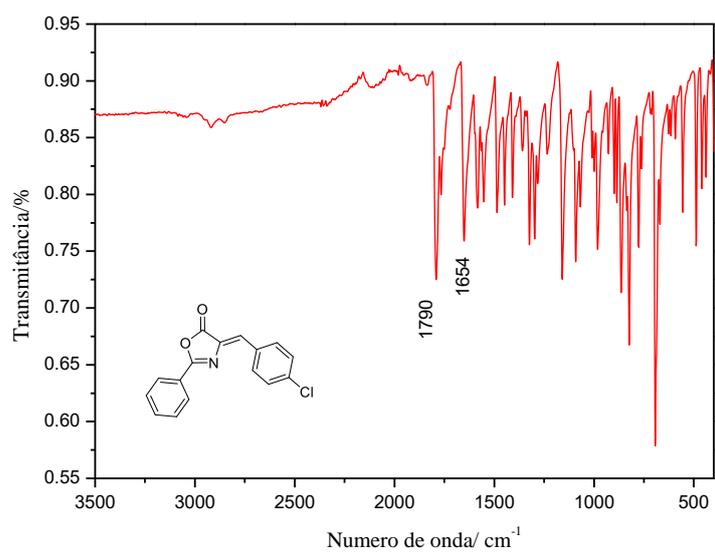


Figura 110: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2b

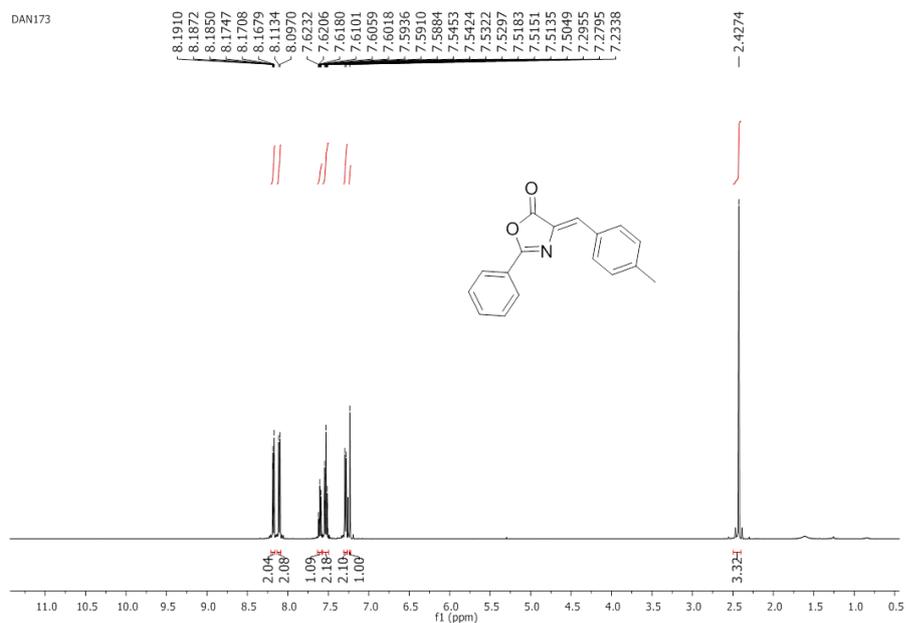


Figura 111: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2b

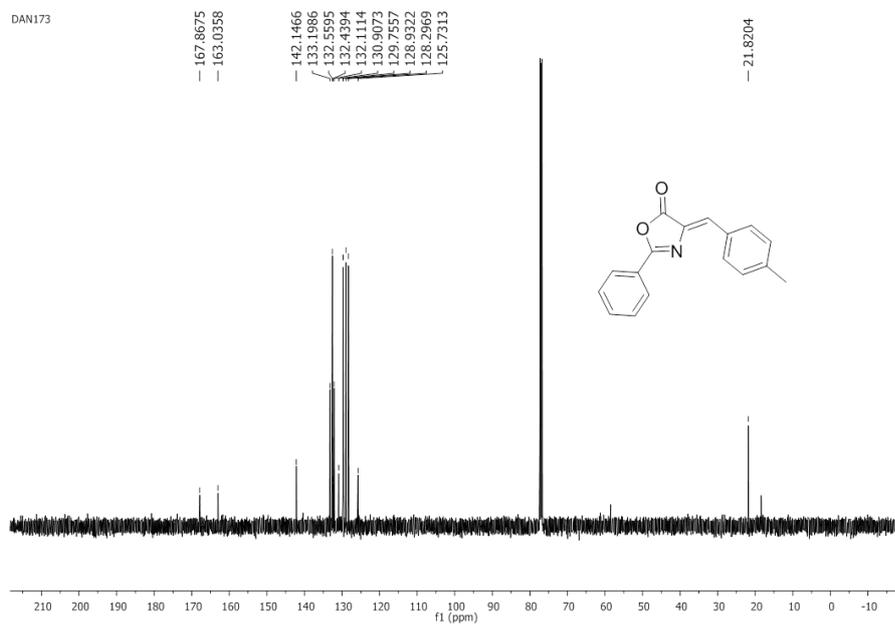


Figura 112: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

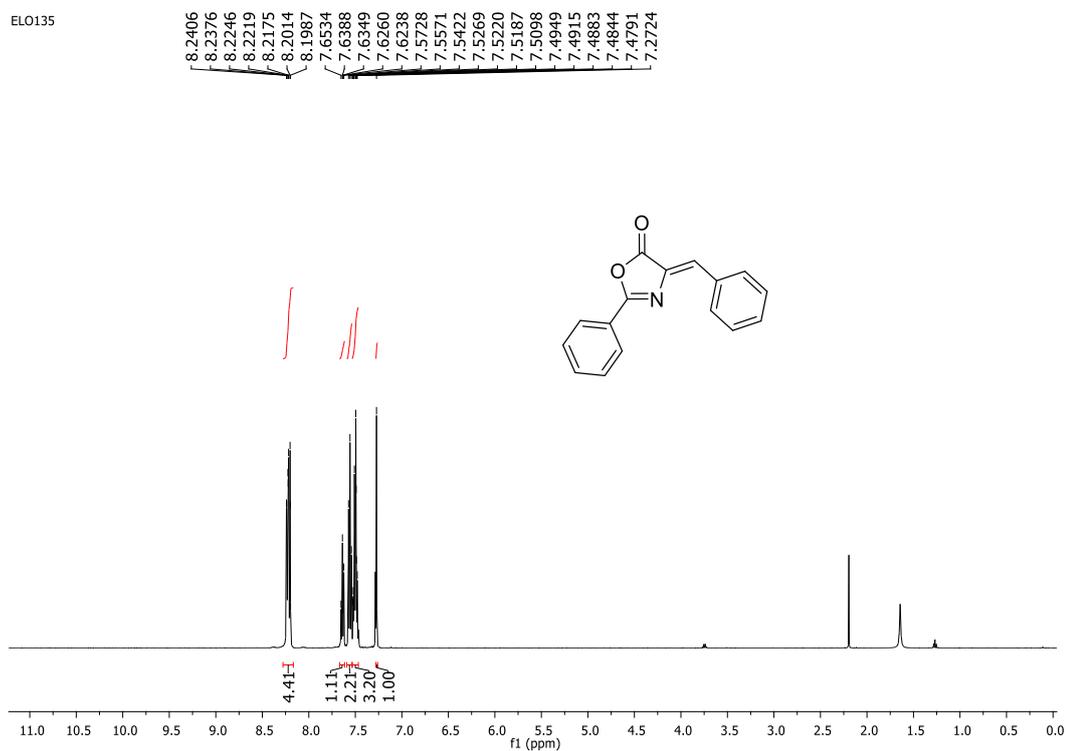


Figura 113: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 2c ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

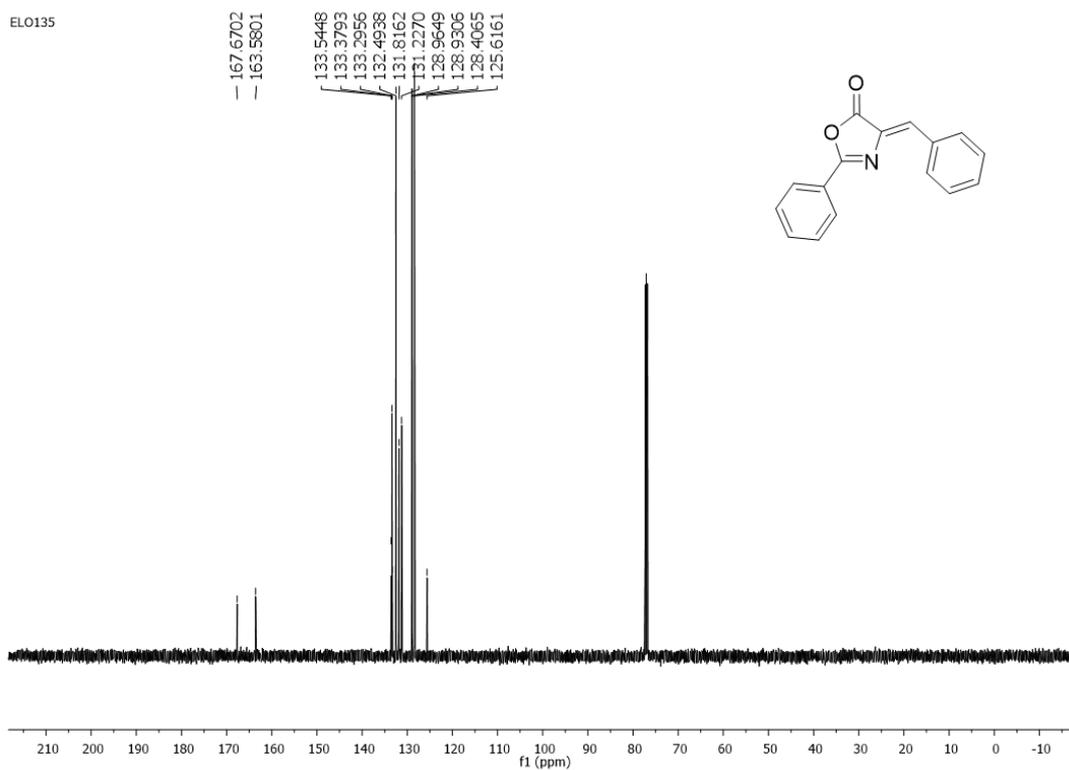


Figura 114: Espectro na região do infravermelho do composto 2c

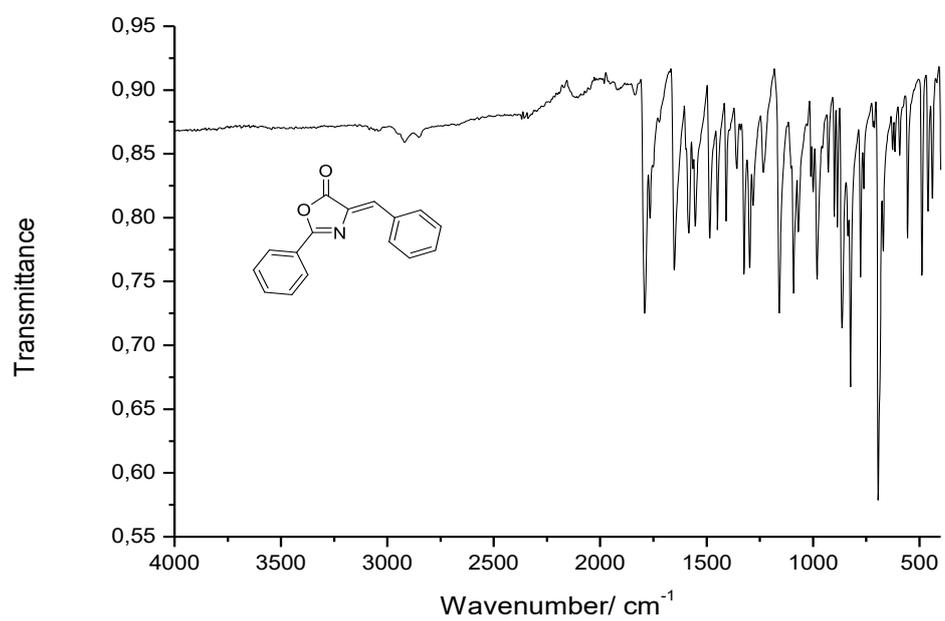


Figura 115: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2d

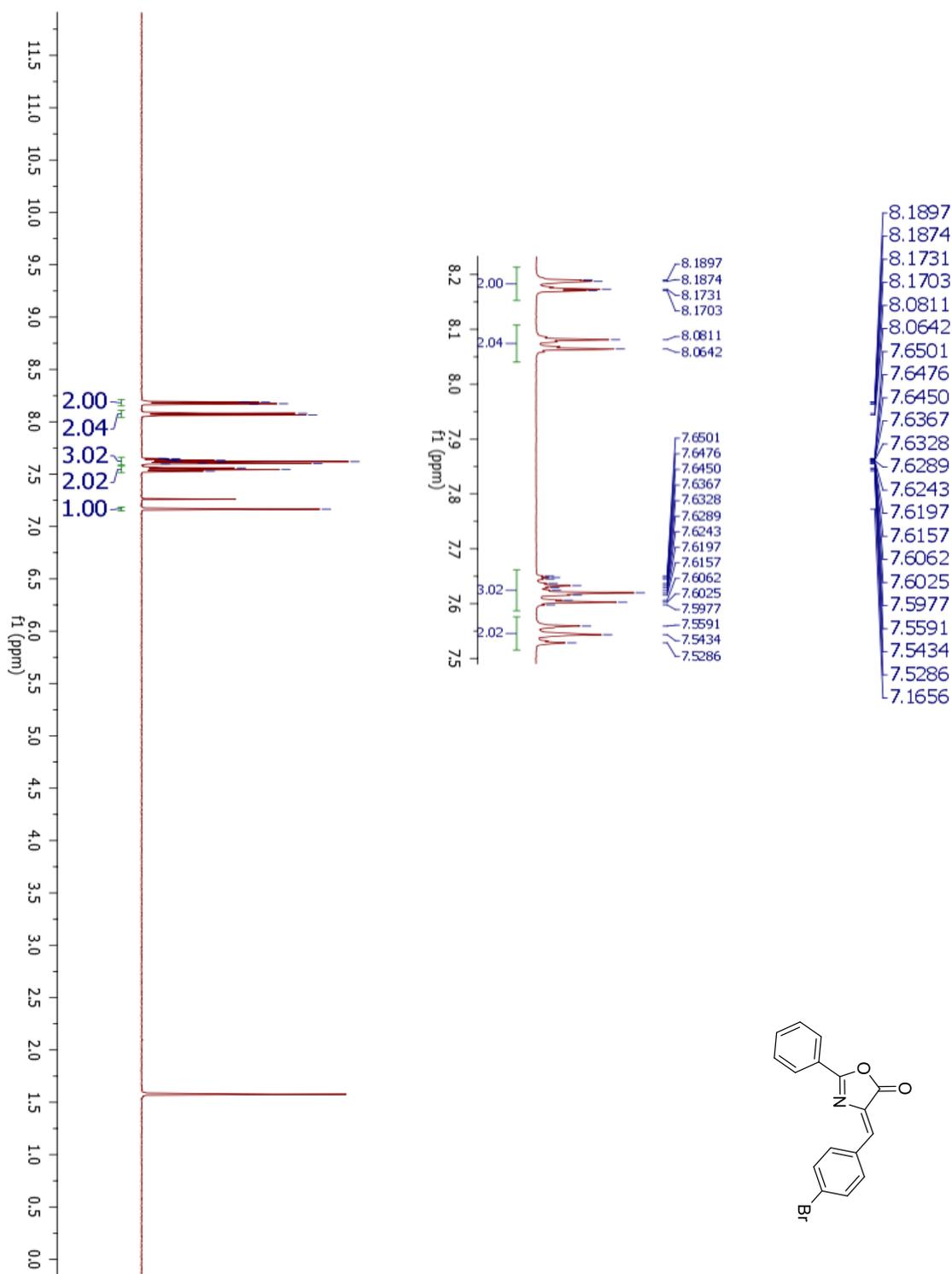


Figura 116: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2d

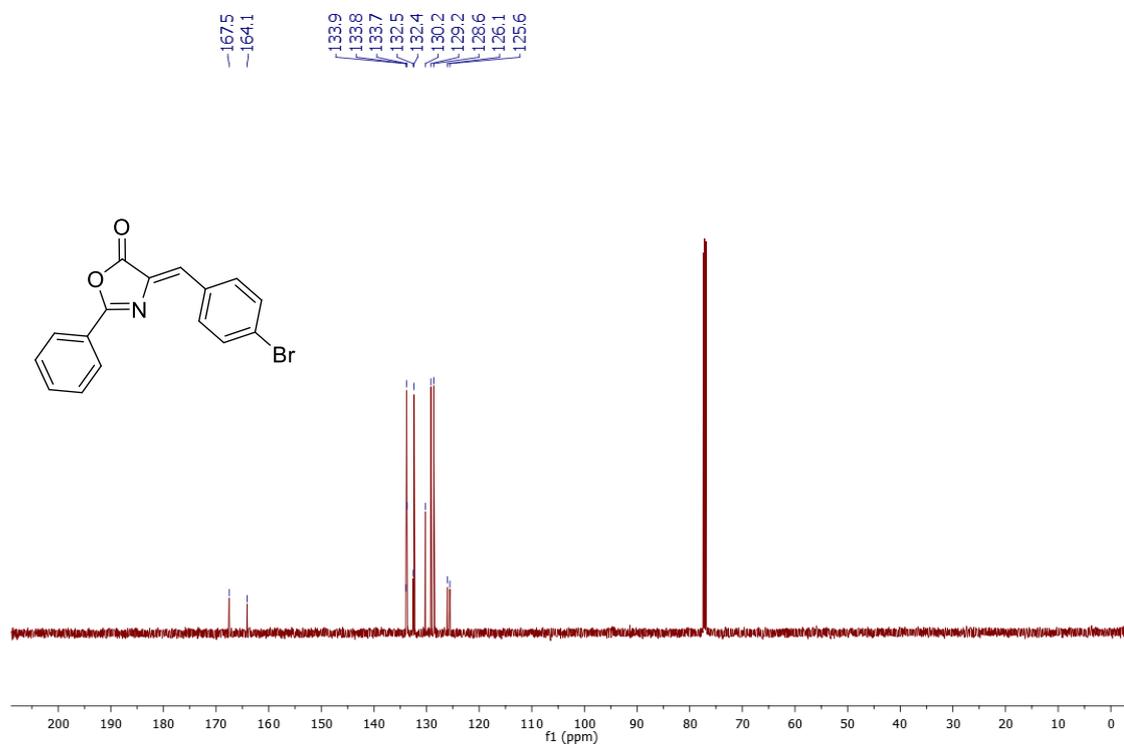


Figura 117: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2d

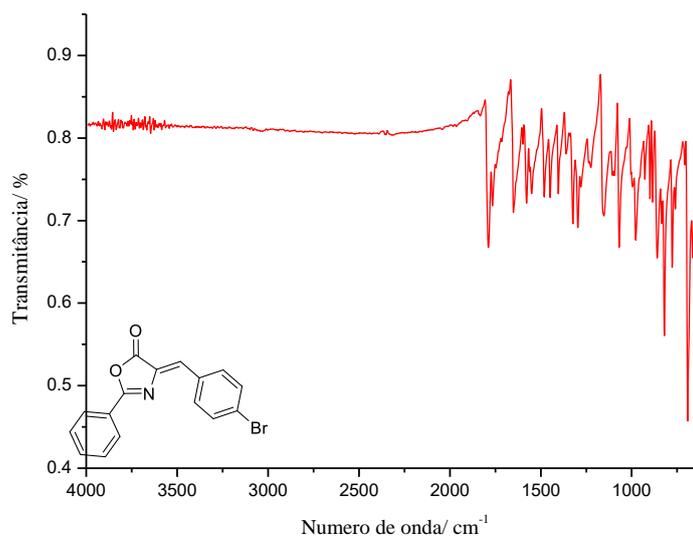


Figura 118: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2e

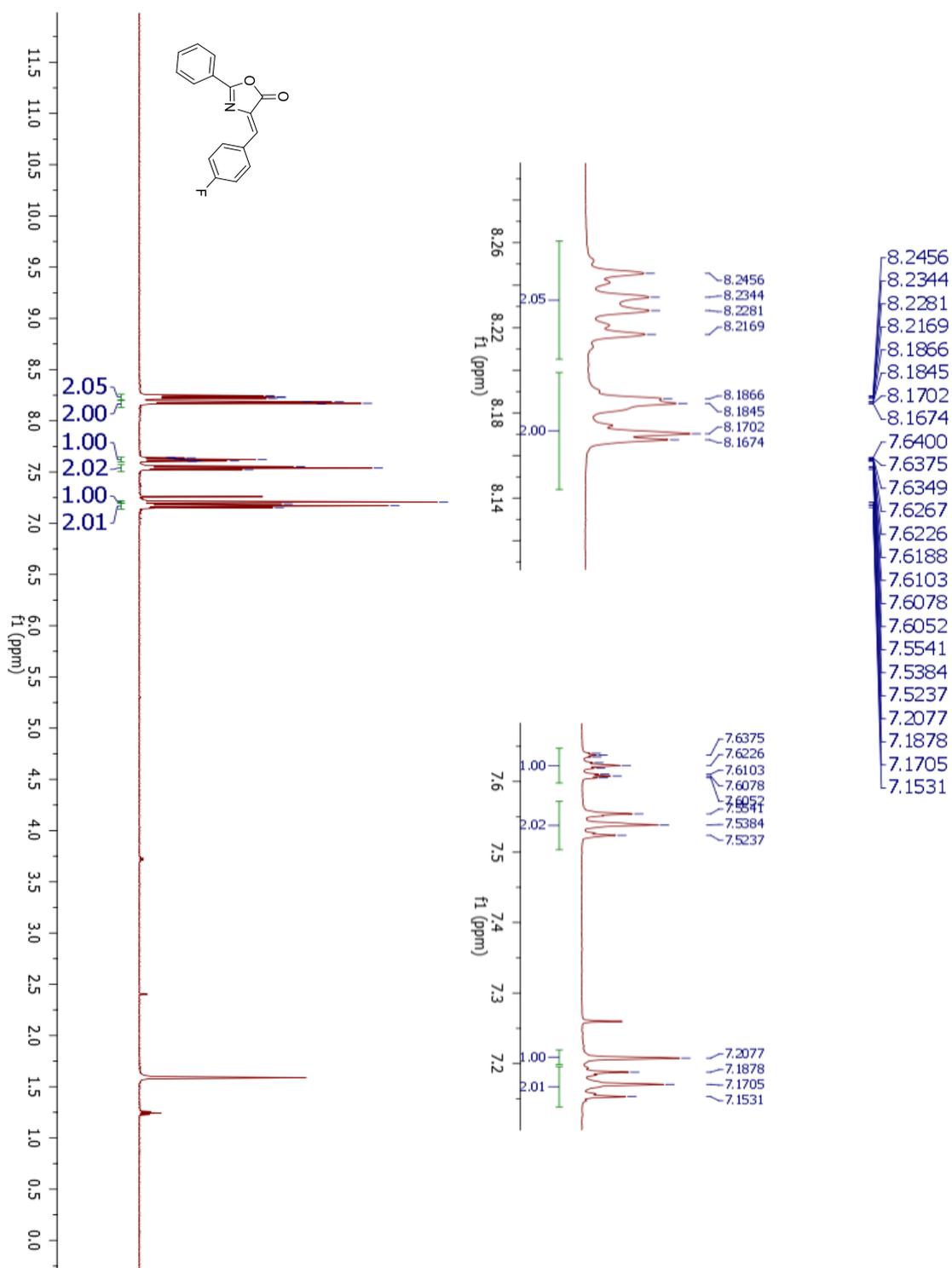


Figura 119: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2e

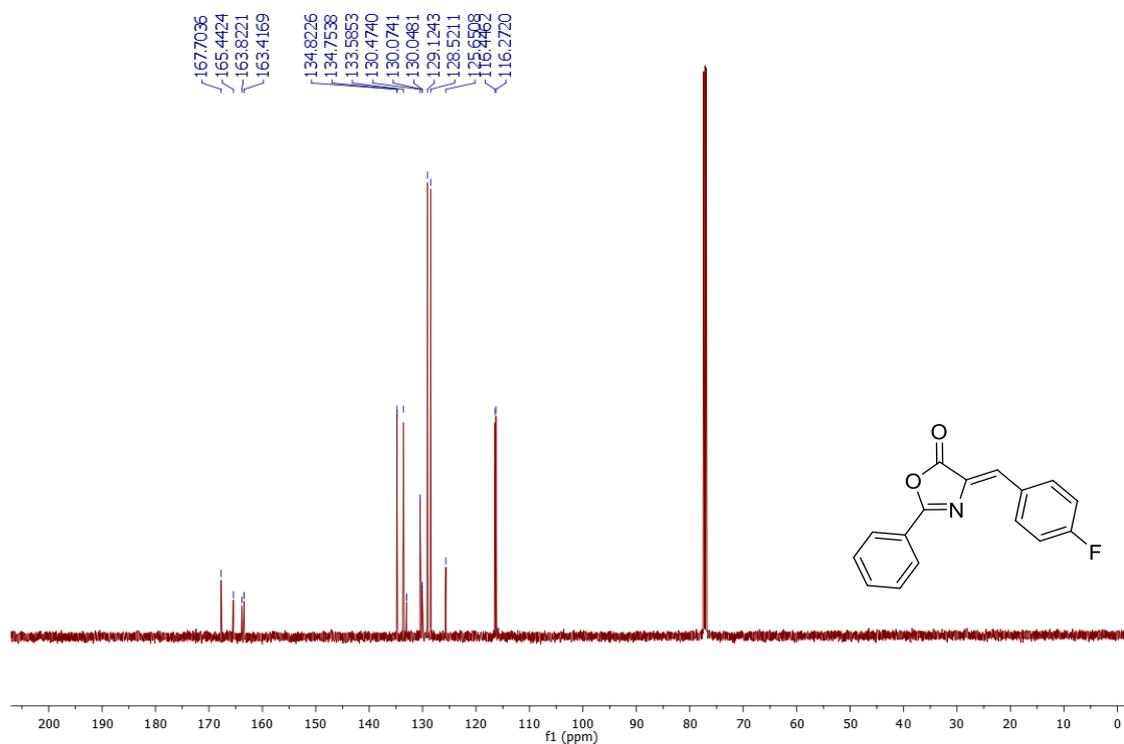


Figura 120: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2e

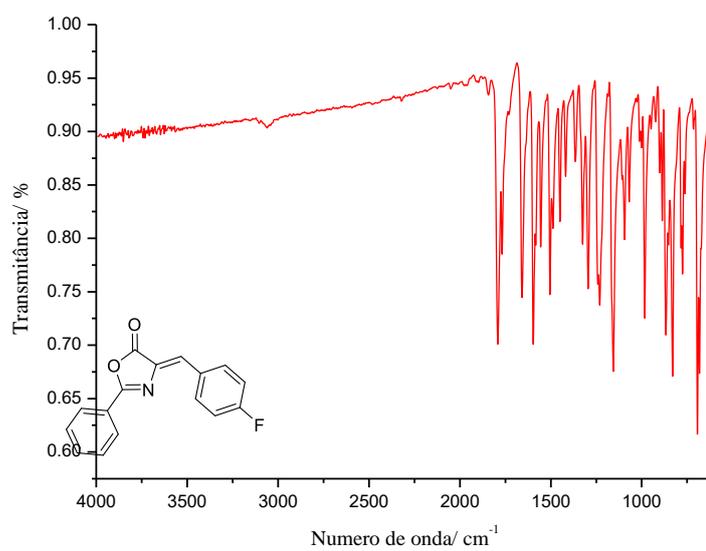


Figura 121: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2f

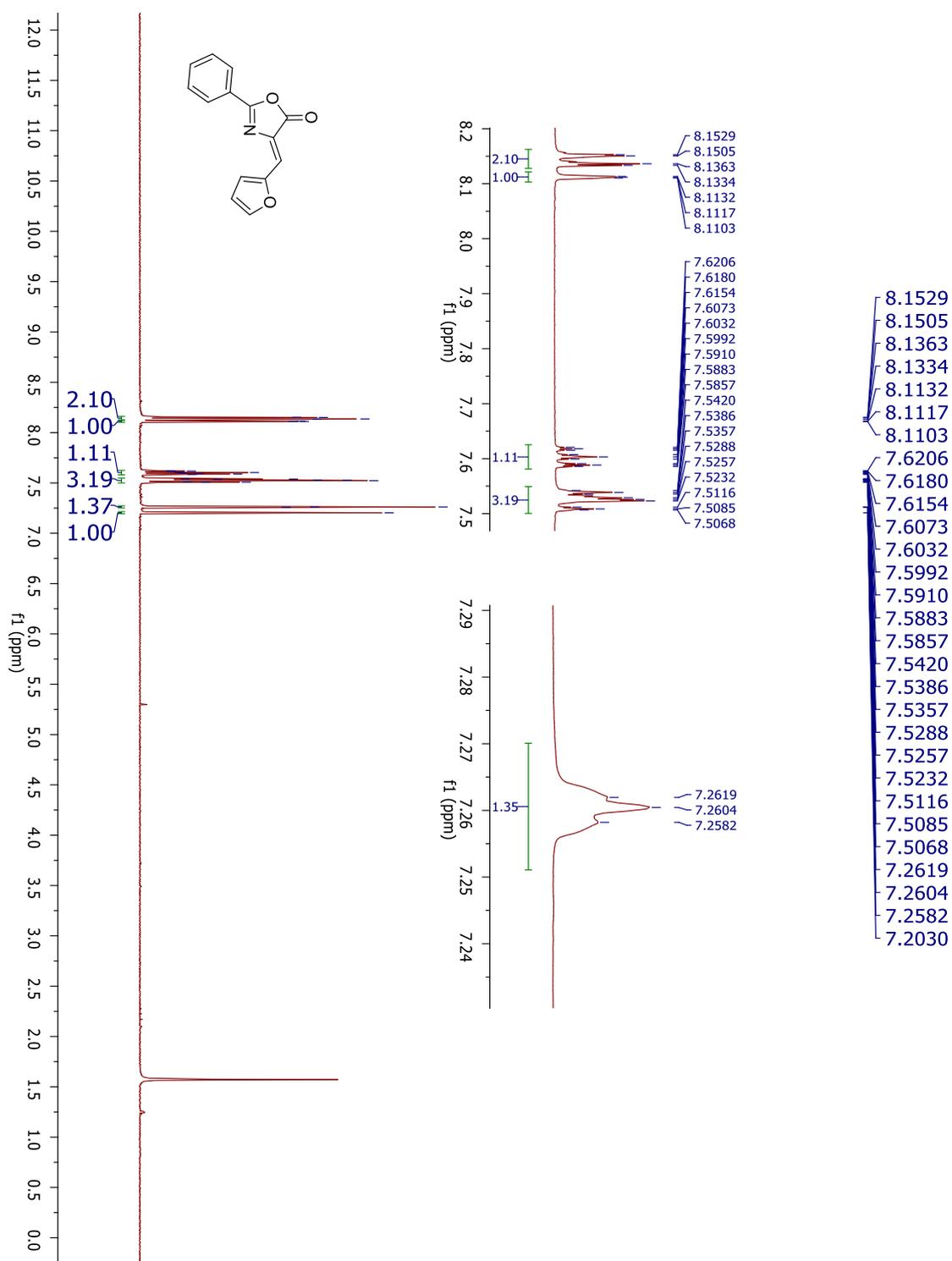


Figura 122: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2f

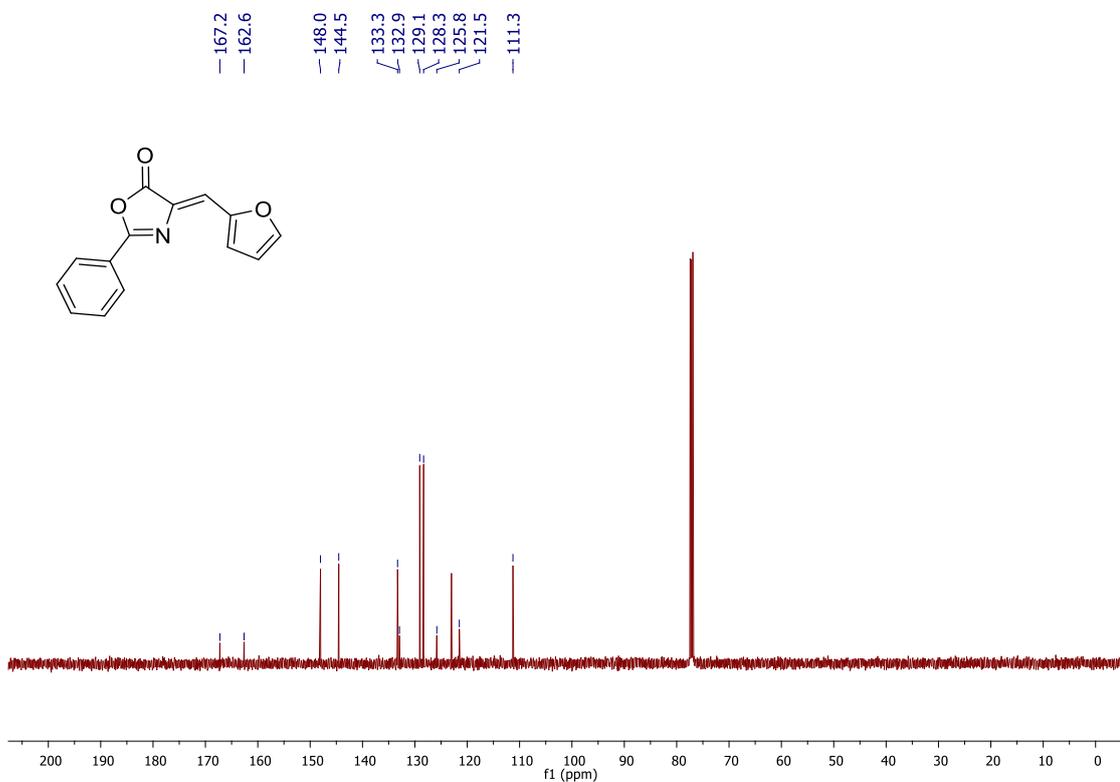


Figura 123: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2f

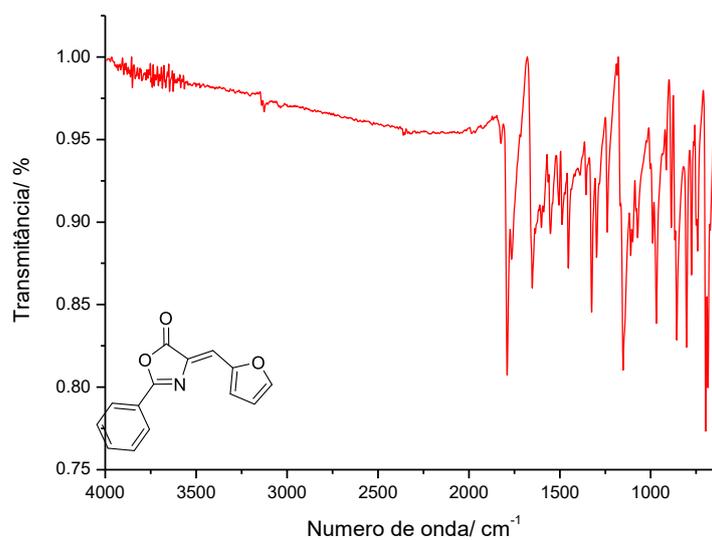


Figura 124: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2g

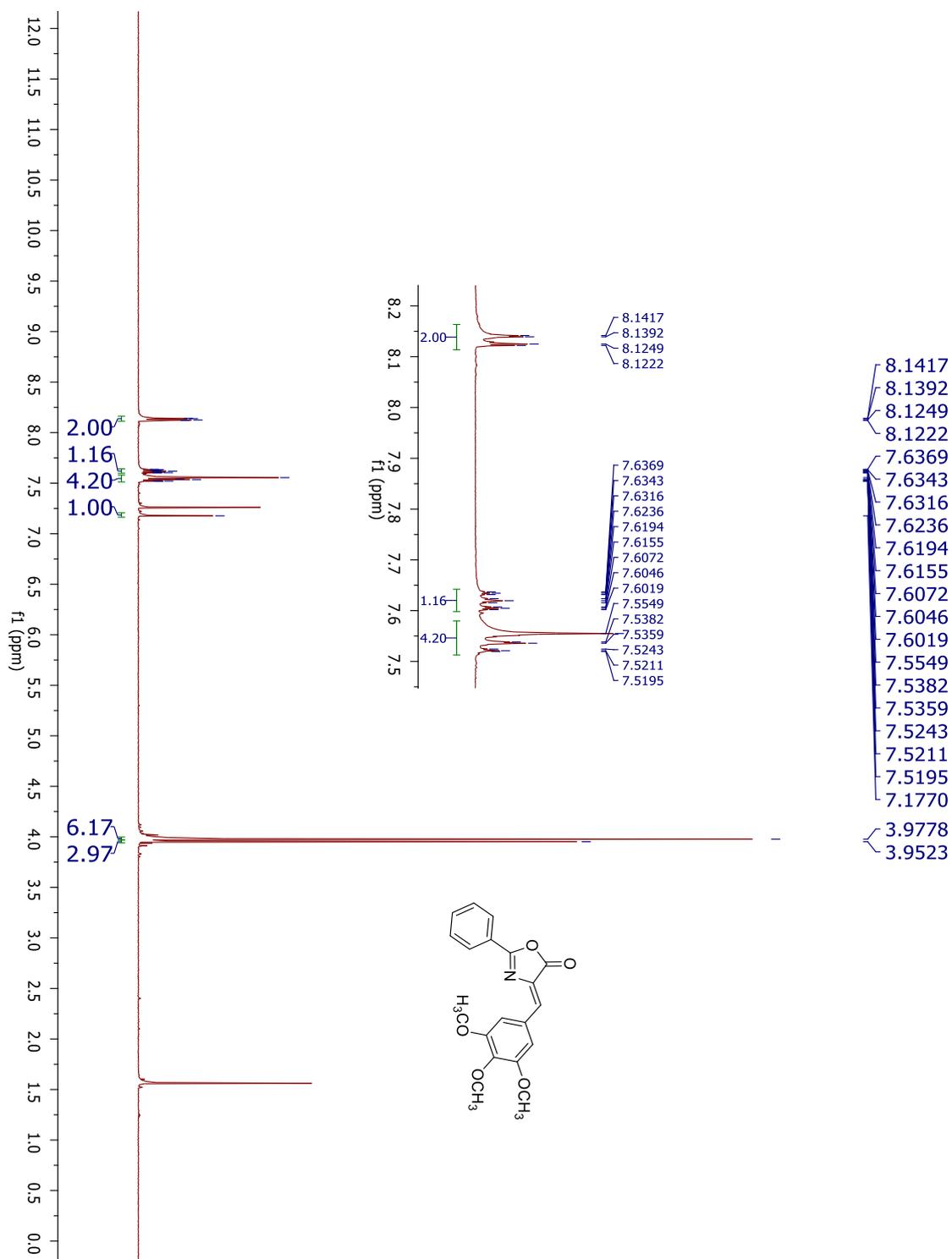


Figura 125: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2g

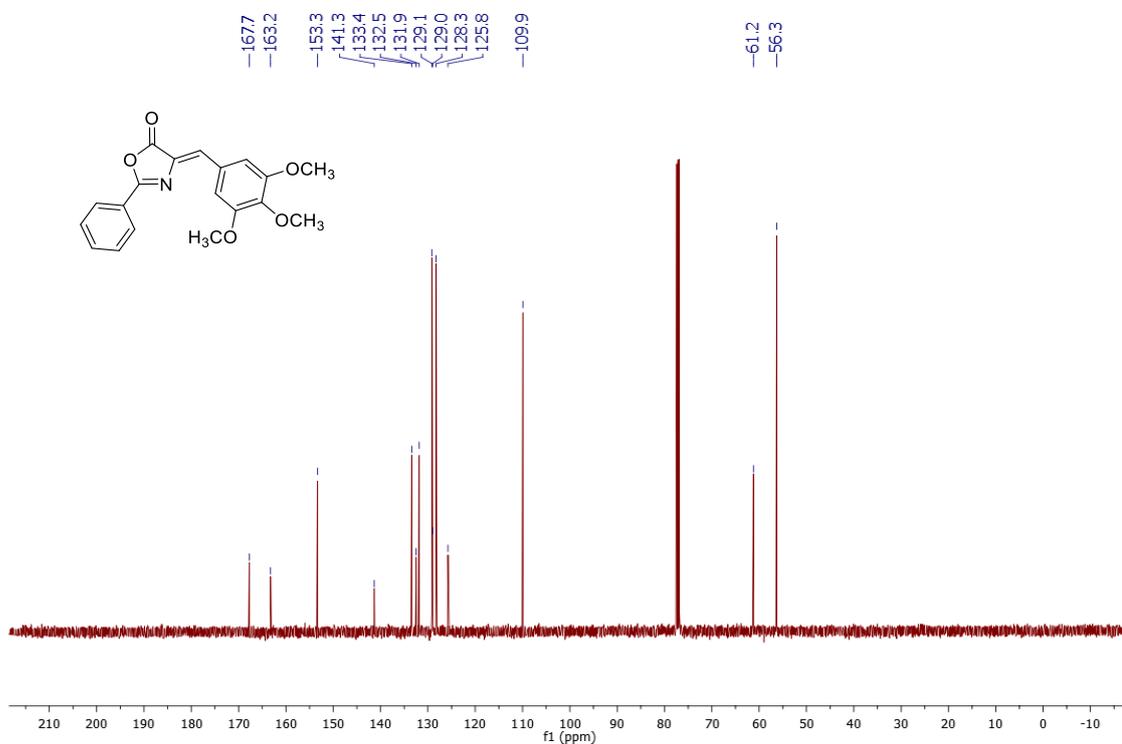


Figura 126: Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 2g

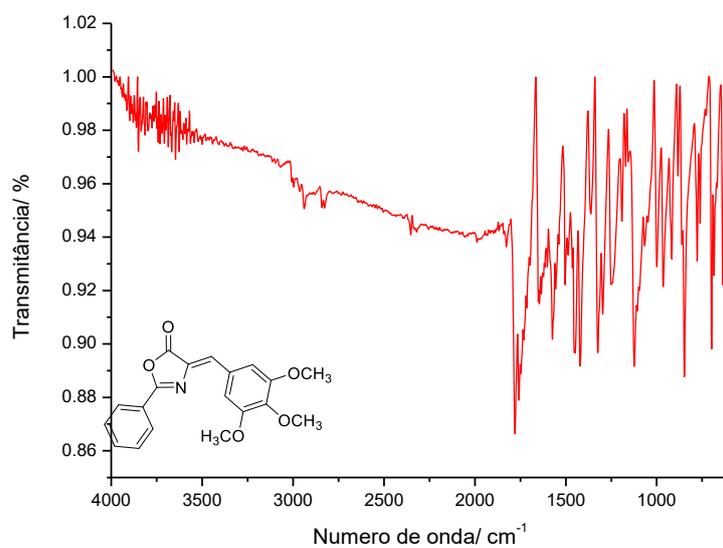


Figura 127: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2h

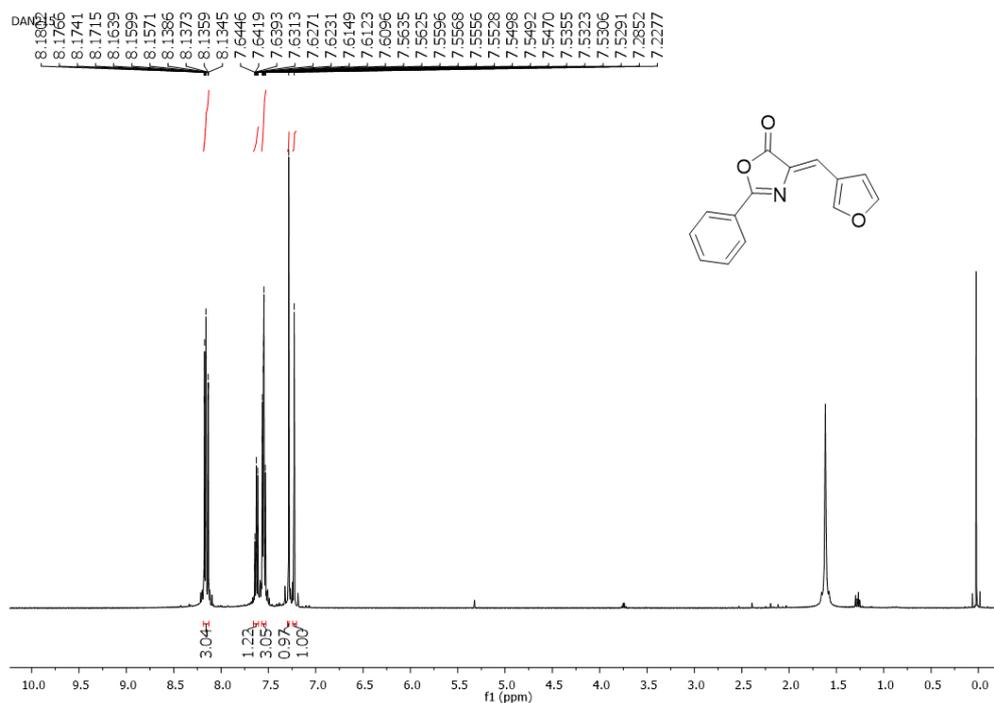


Figura 128: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2h

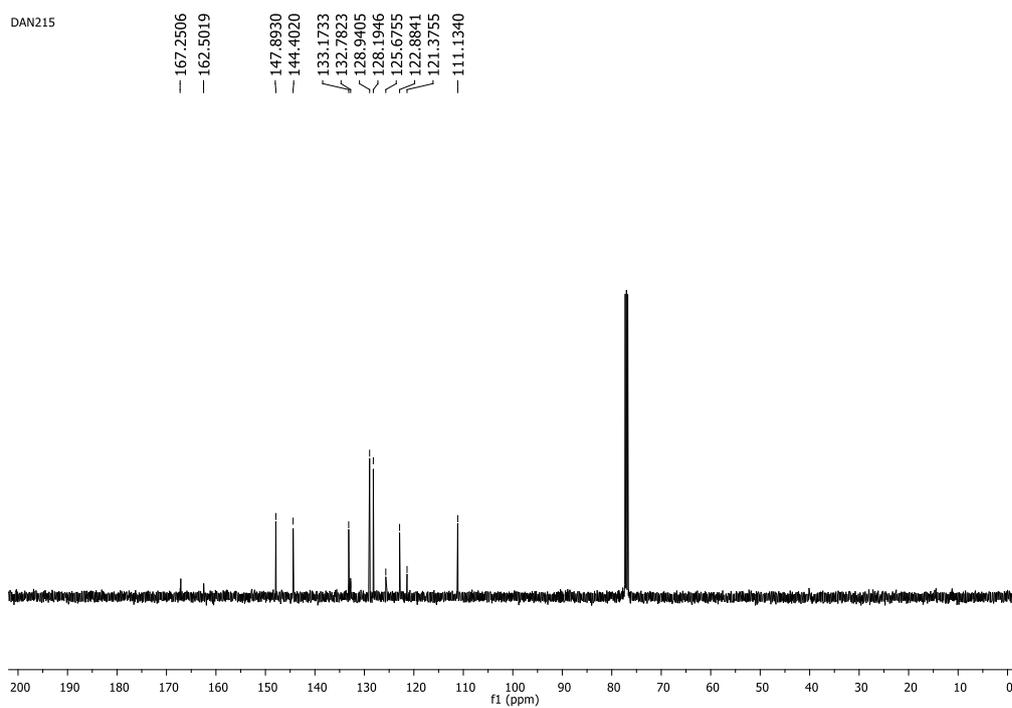


Figura 129: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2i

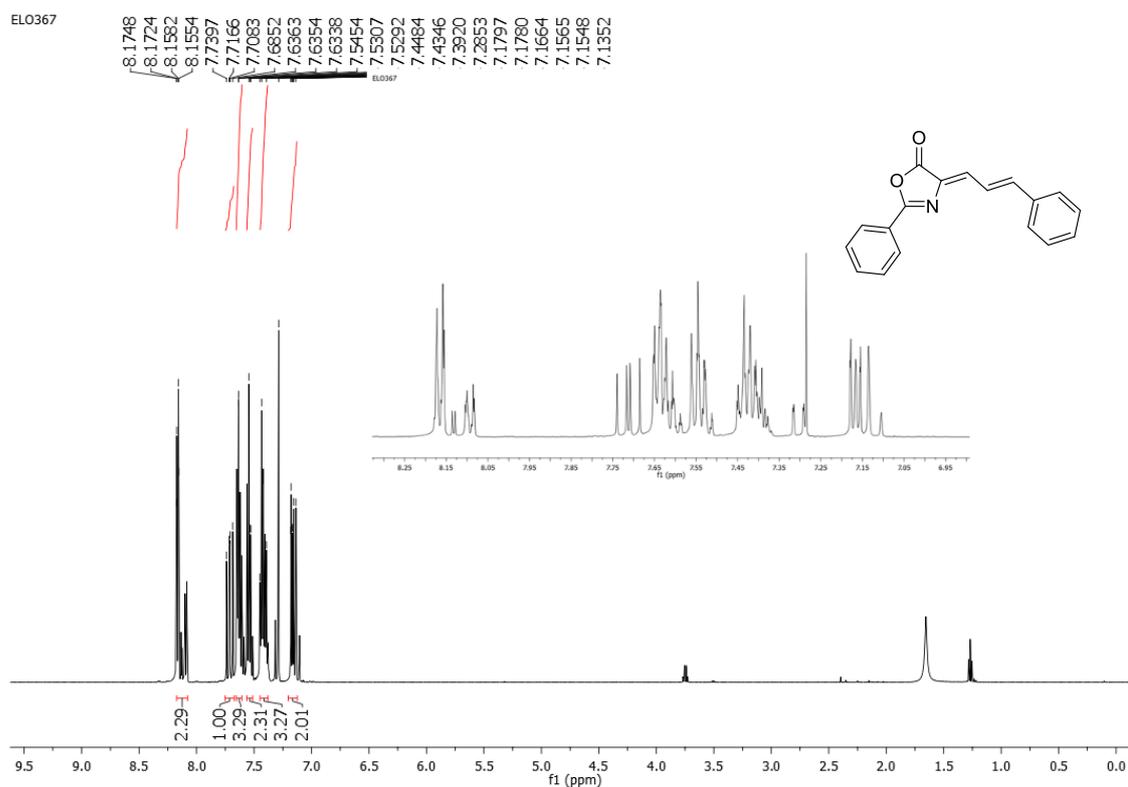


Figura 130: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2i

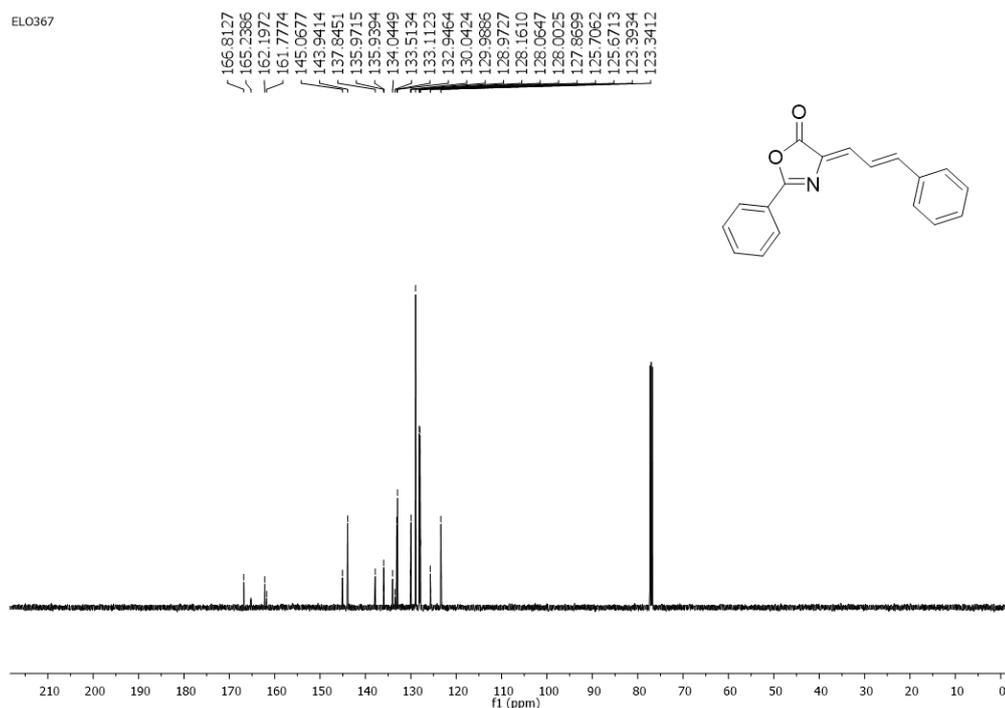


Figura 131: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2j

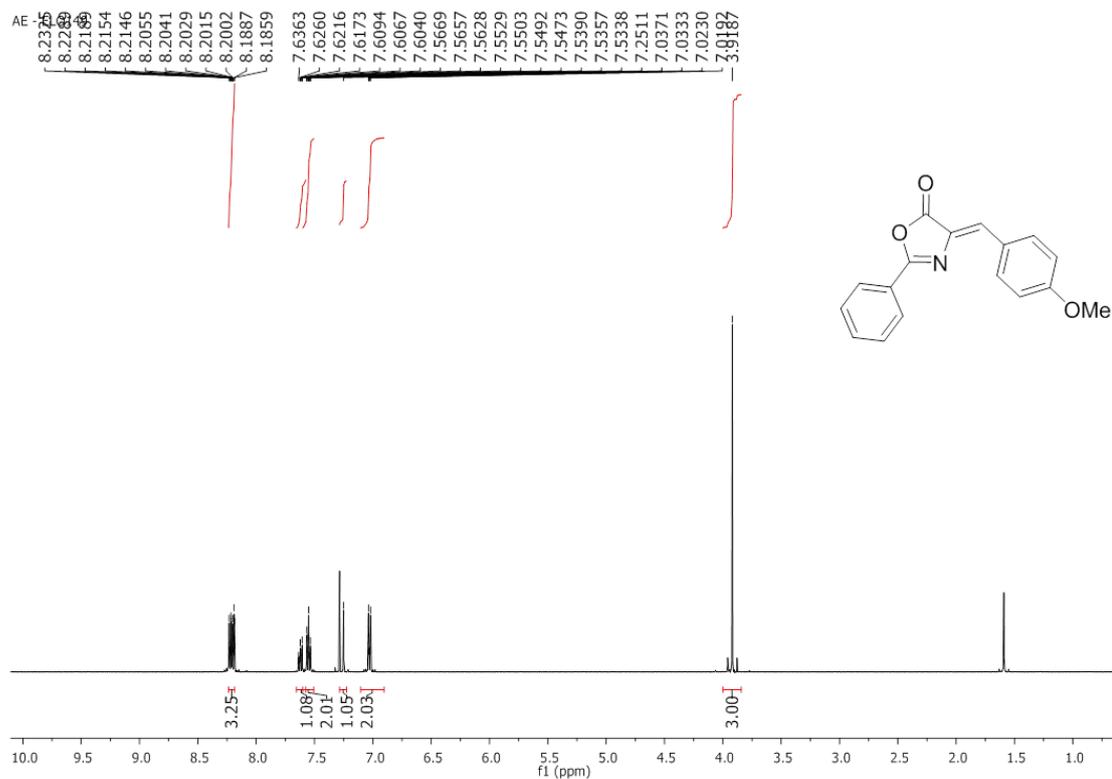


Figura 132: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2j

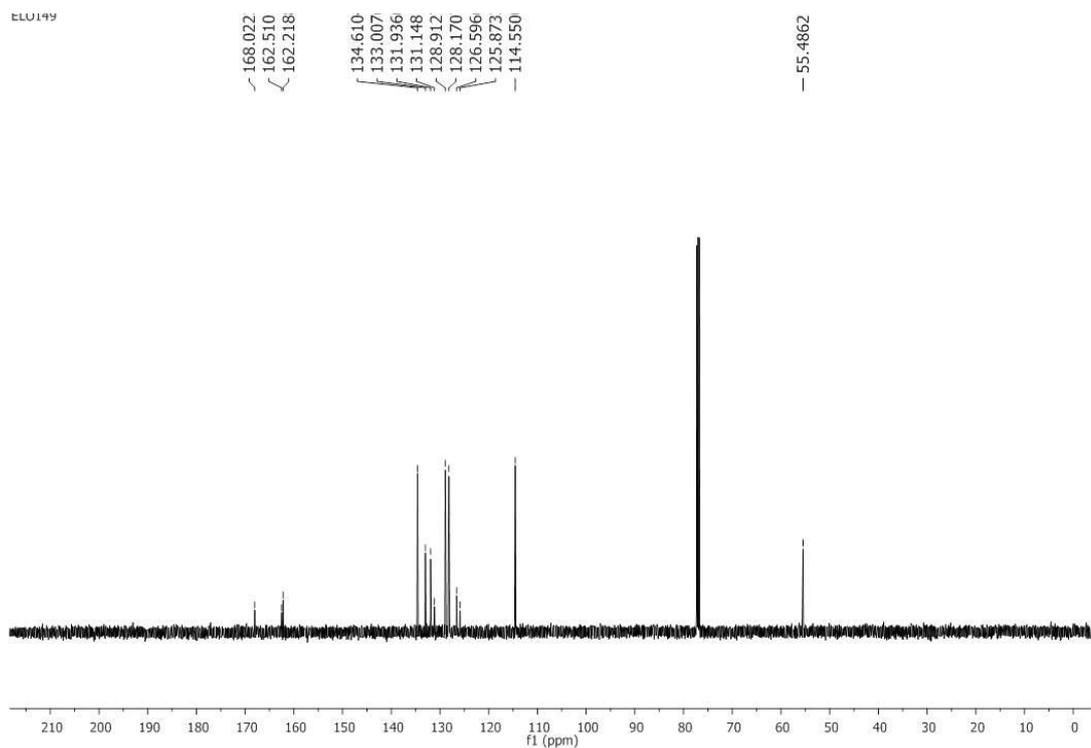


Figura 133: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 2k

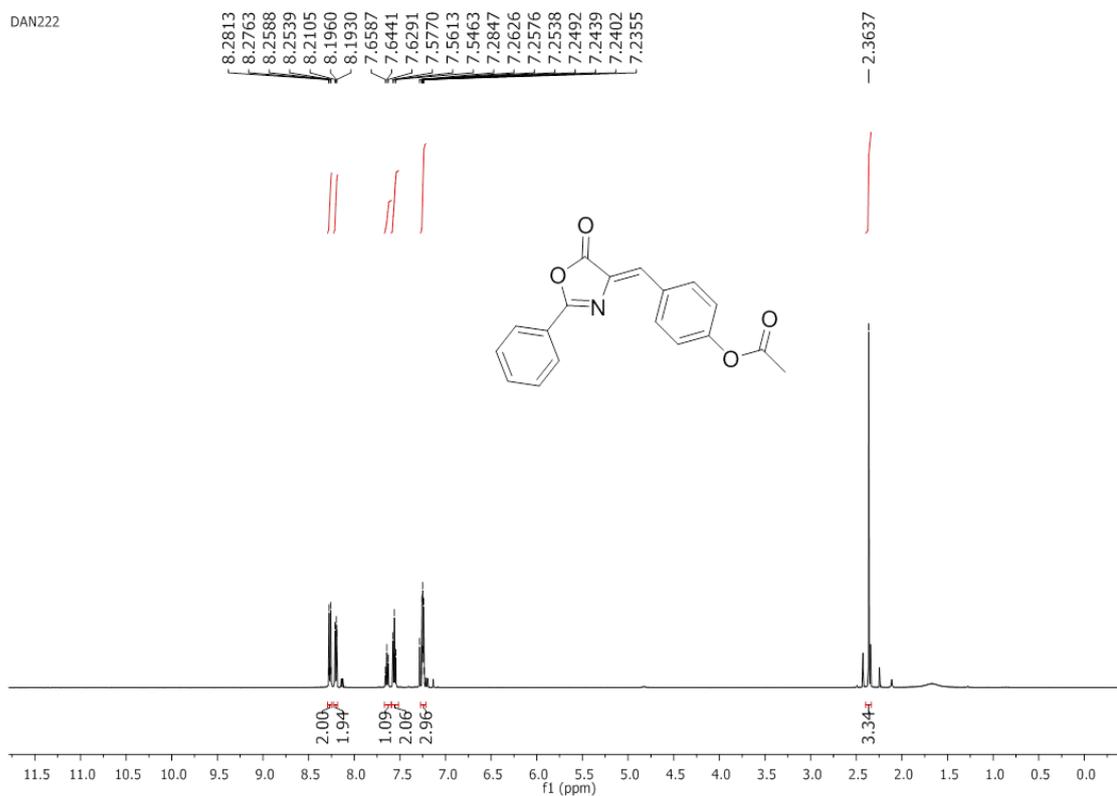


Figura 134: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2k

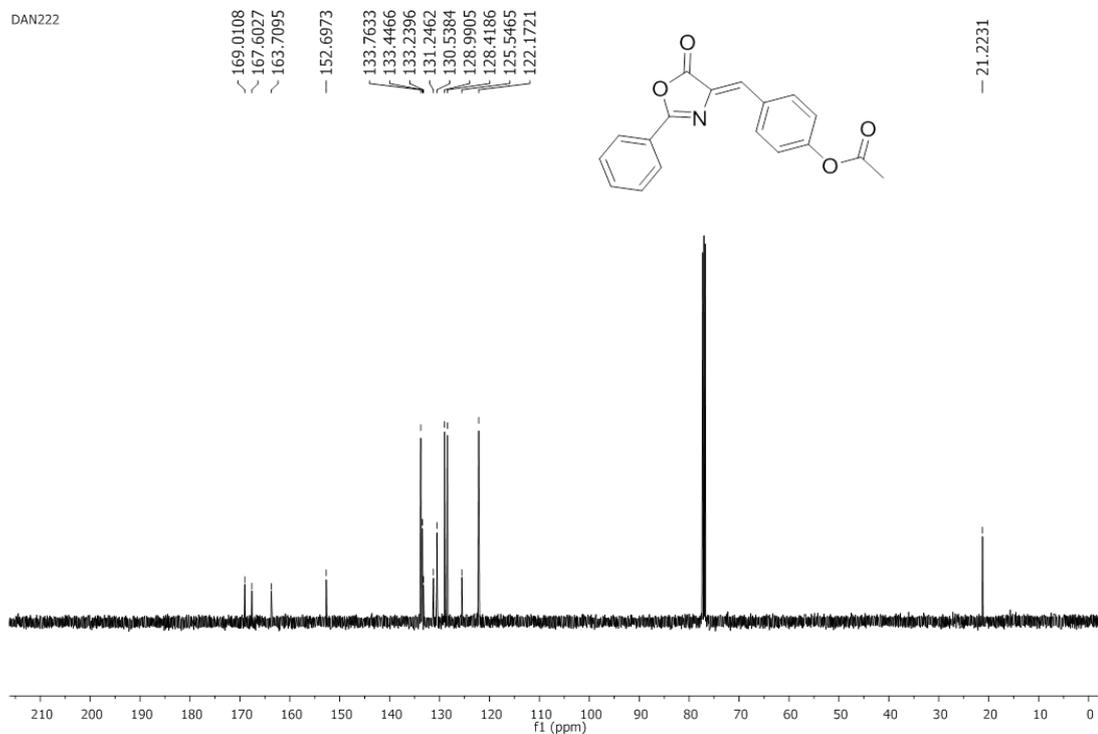


Figura 135: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 21

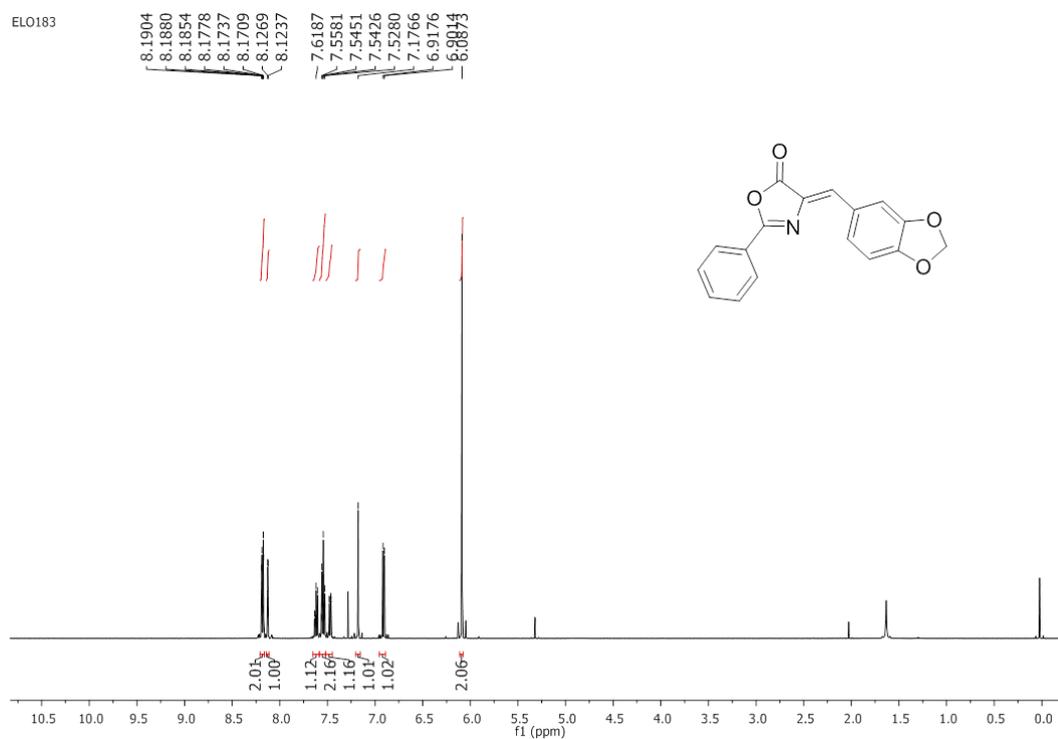


Figura 136: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 21

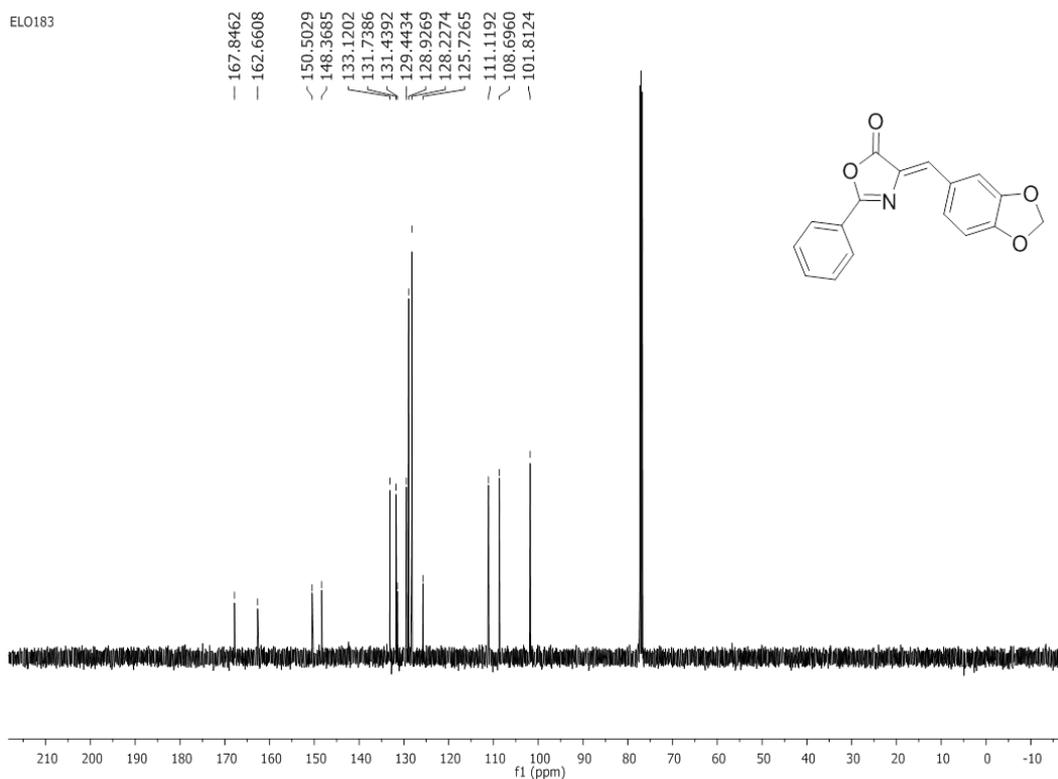
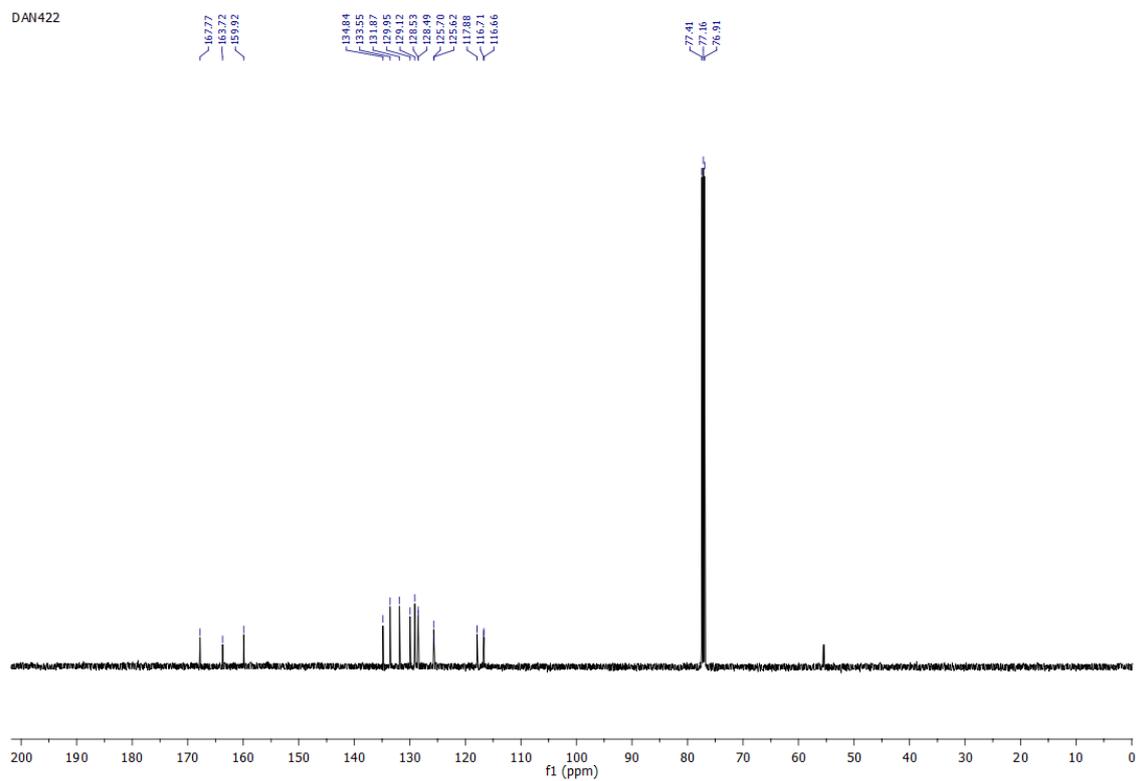




Figura 139: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 2n



Aminoaldeídos

Figura 140: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29a

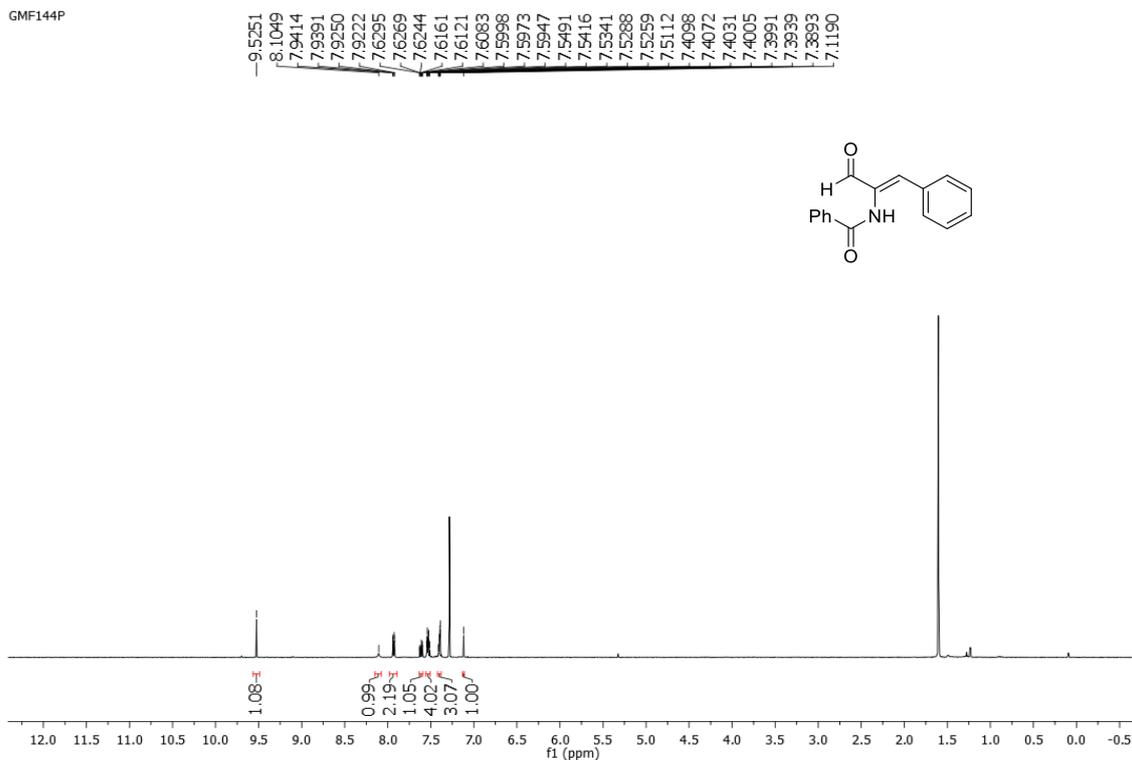


Figura 141: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29a

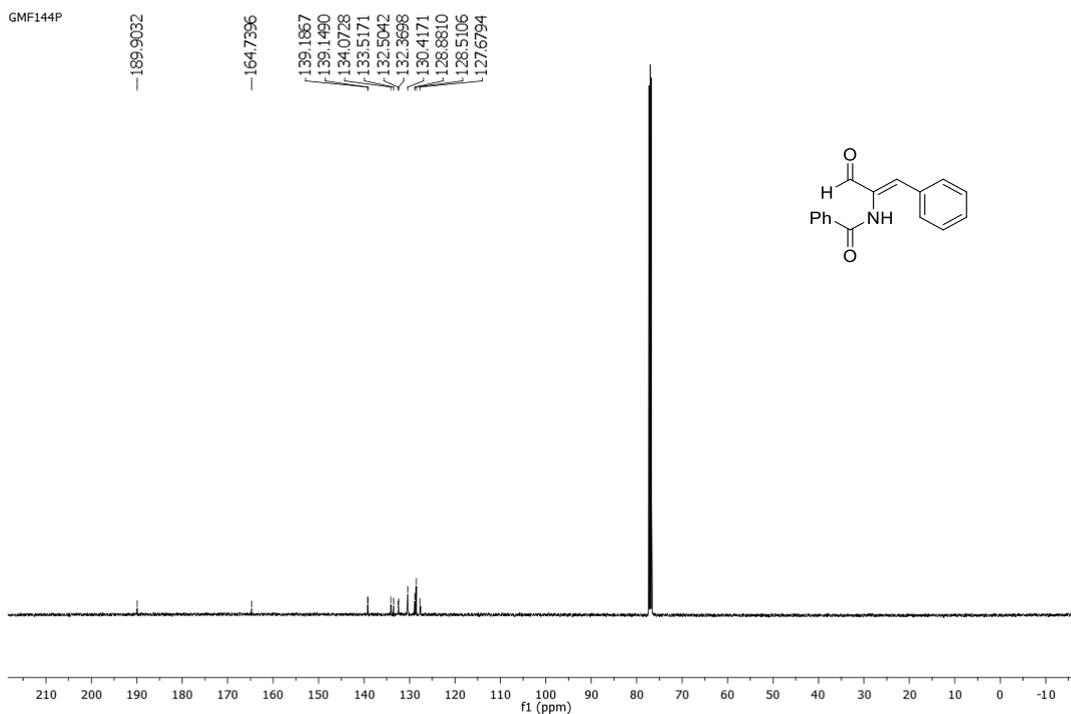


Figura 142: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29b

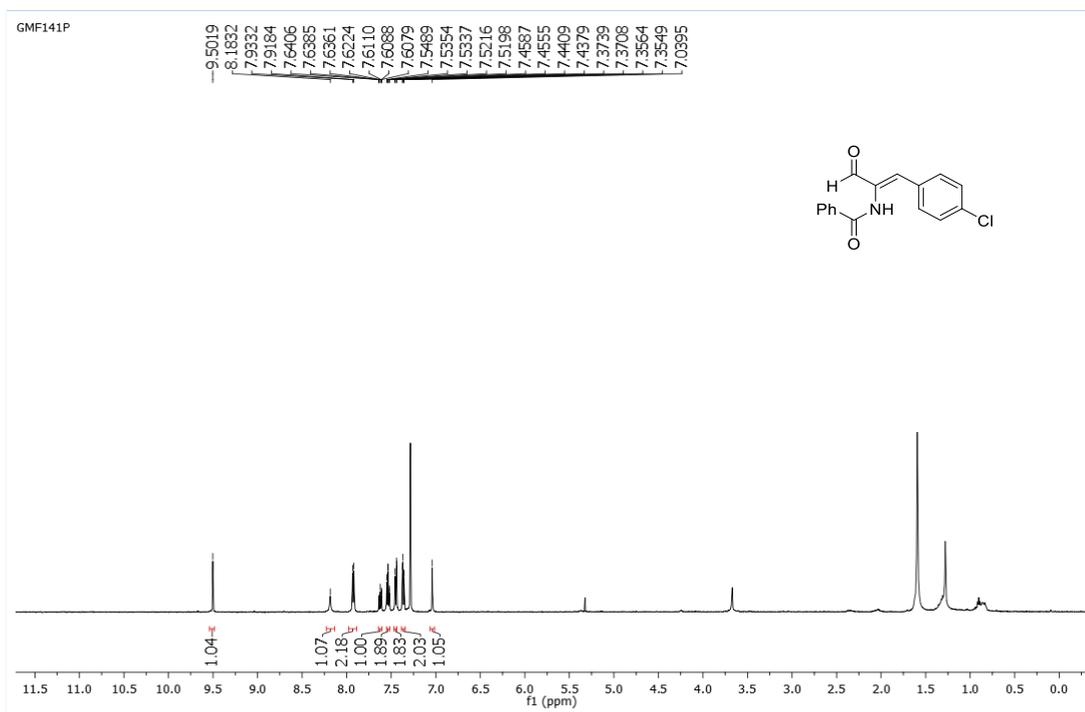


Figura 143: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29b

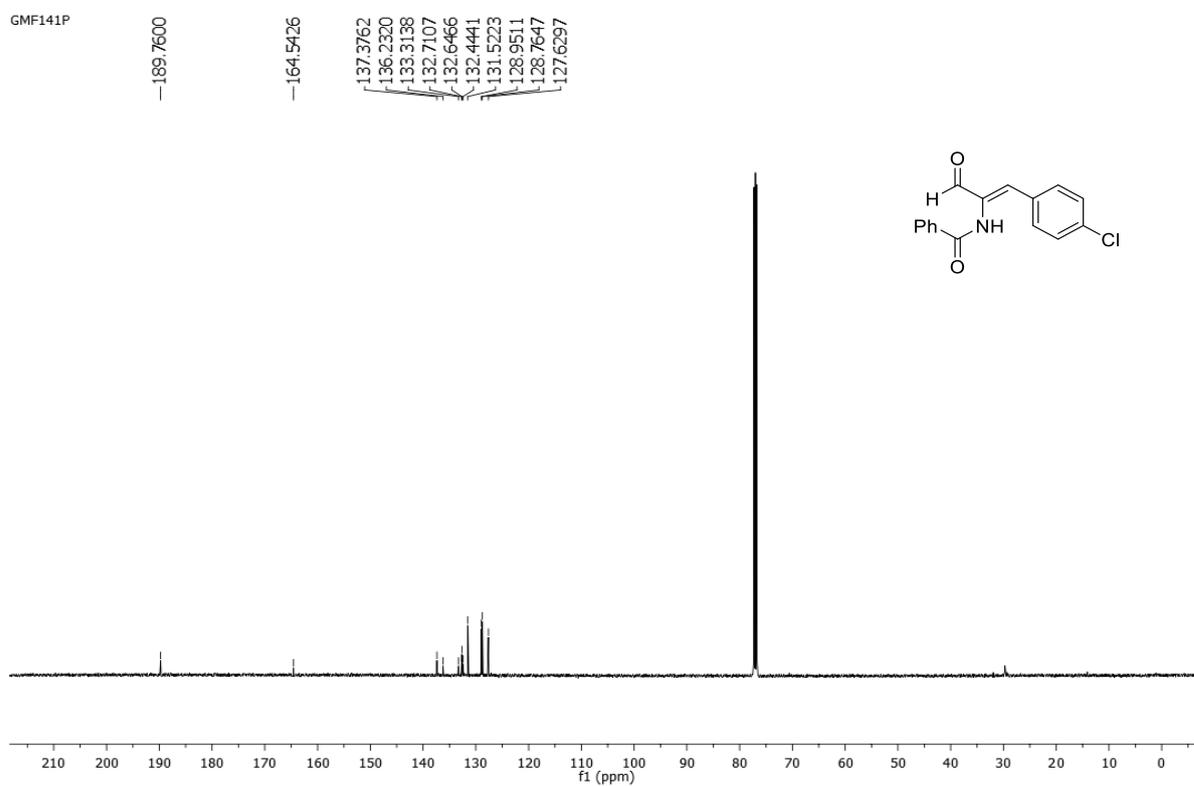


Figura 144: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29c

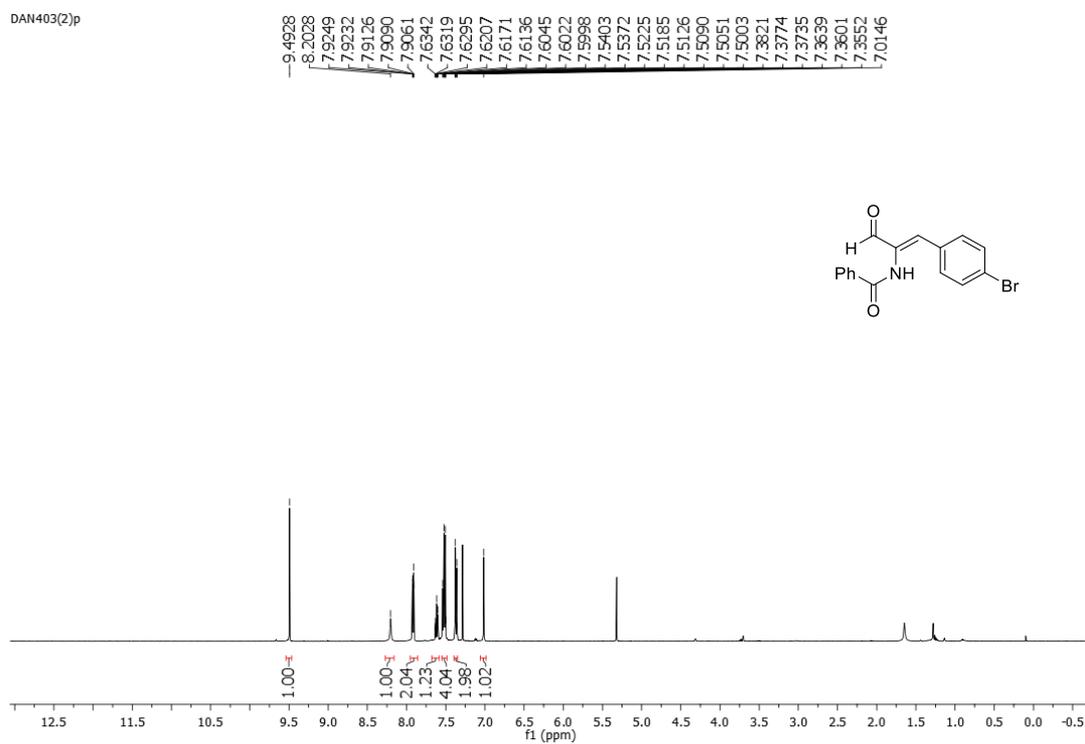


Figura 145: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29c

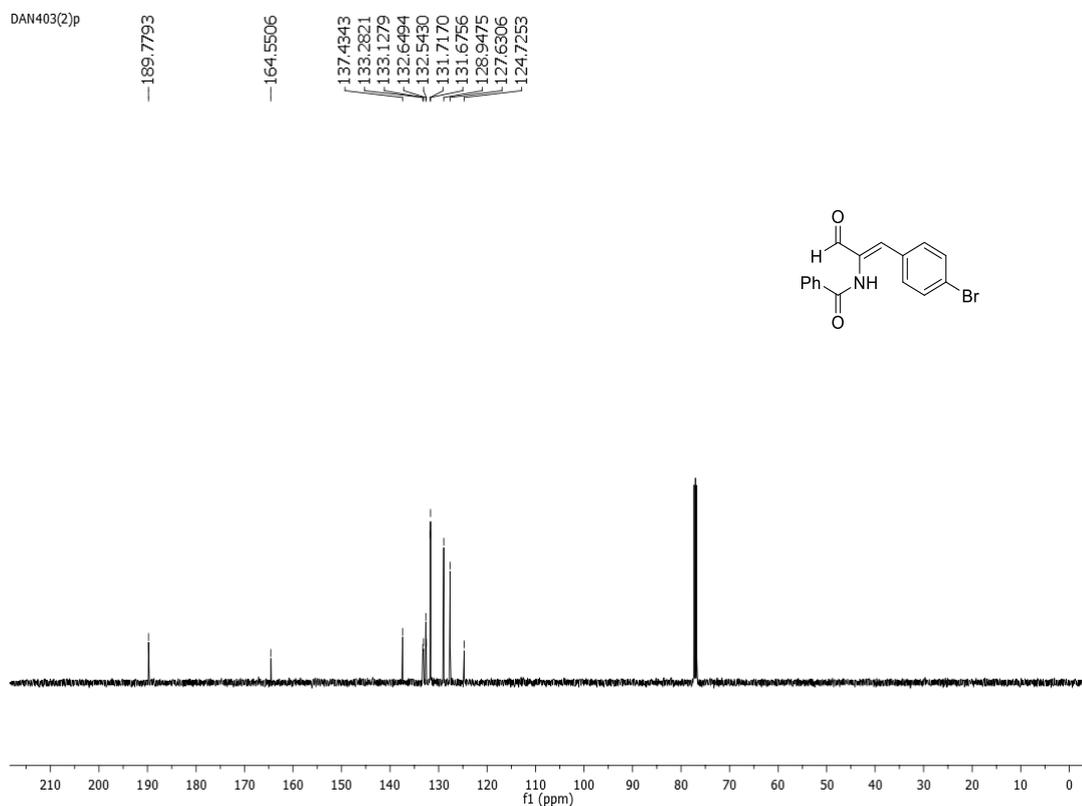


Figura 146: NOESY com composto 29c

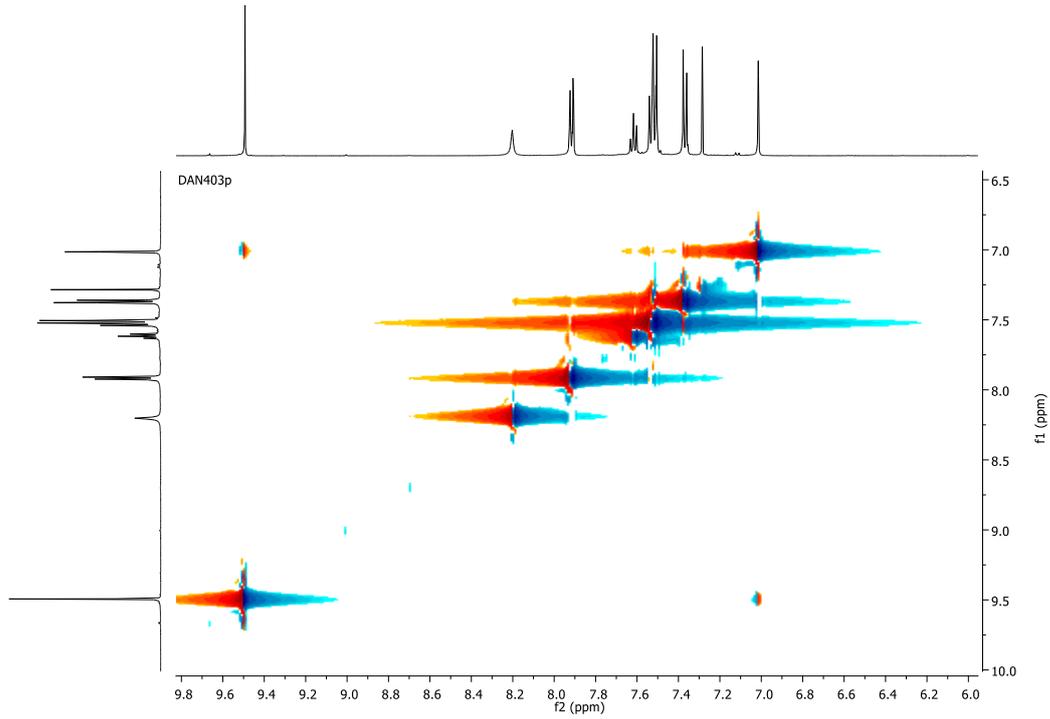


Figura 147: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29d

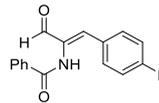
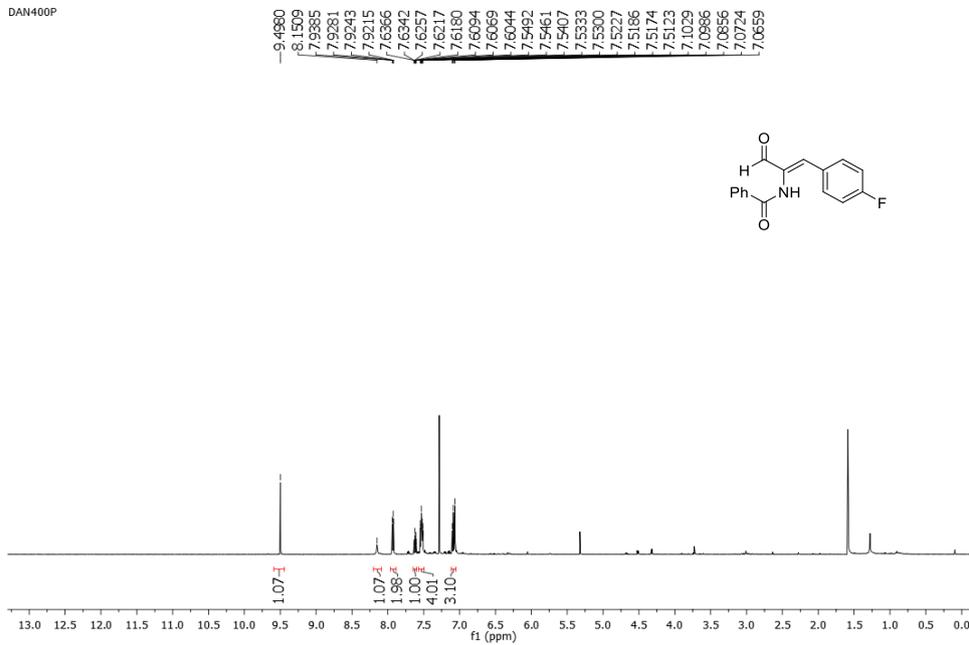


Figura 148: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29d

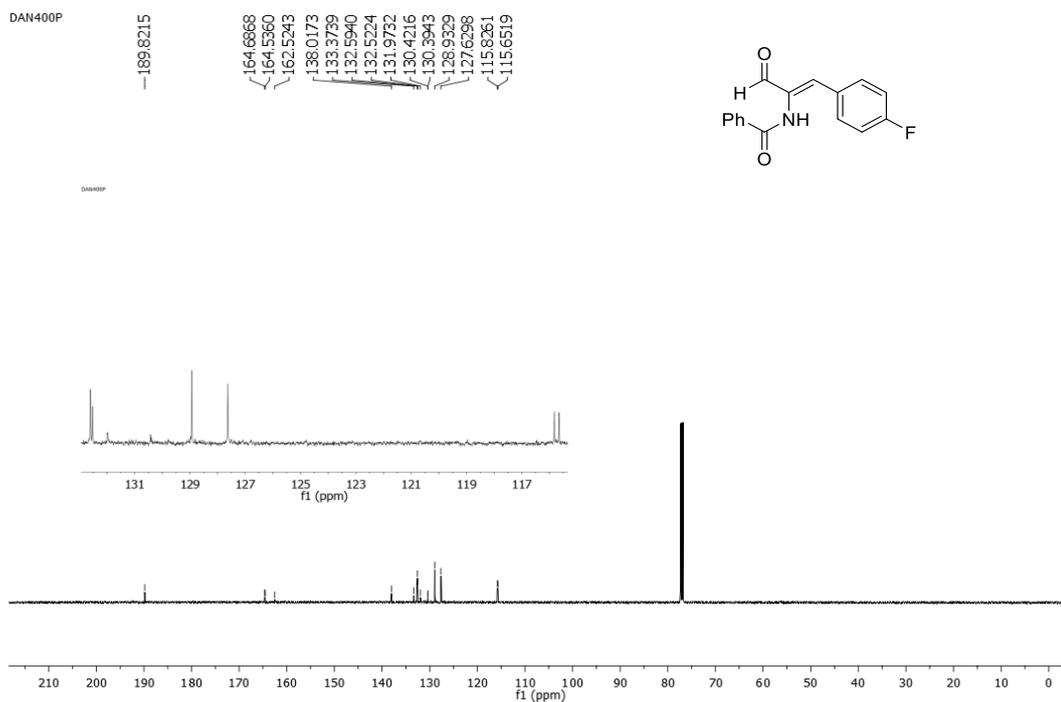


Figura 149: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29e

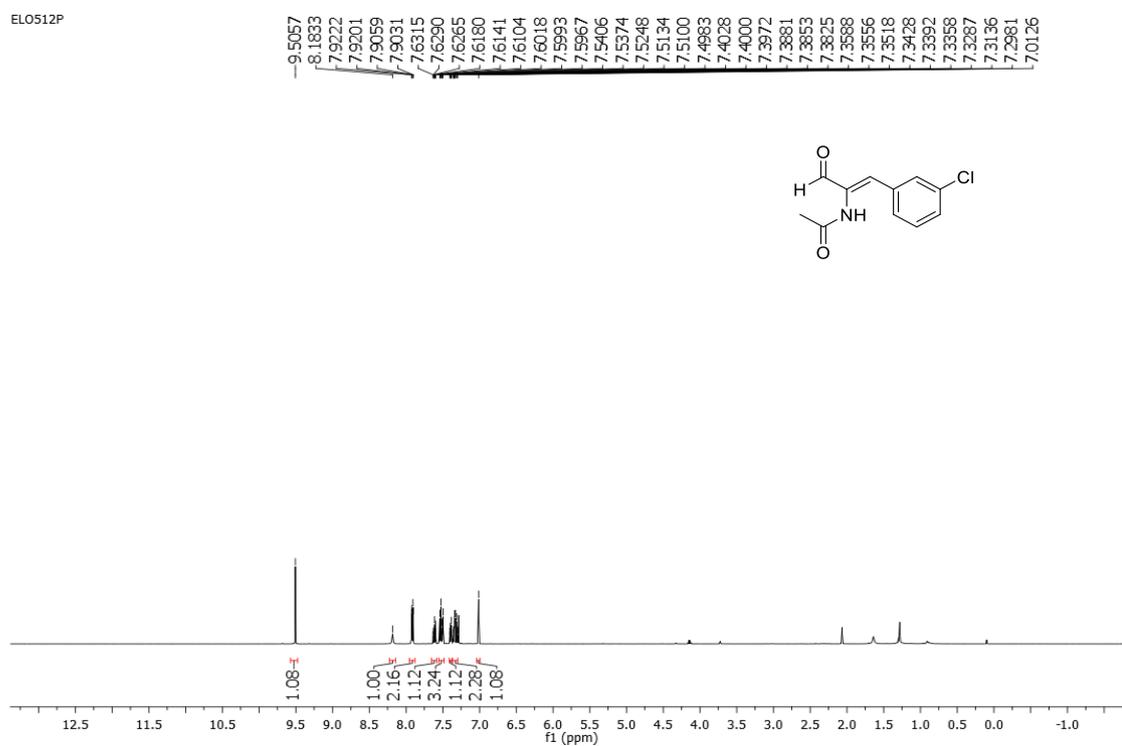


Figura 150: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29e

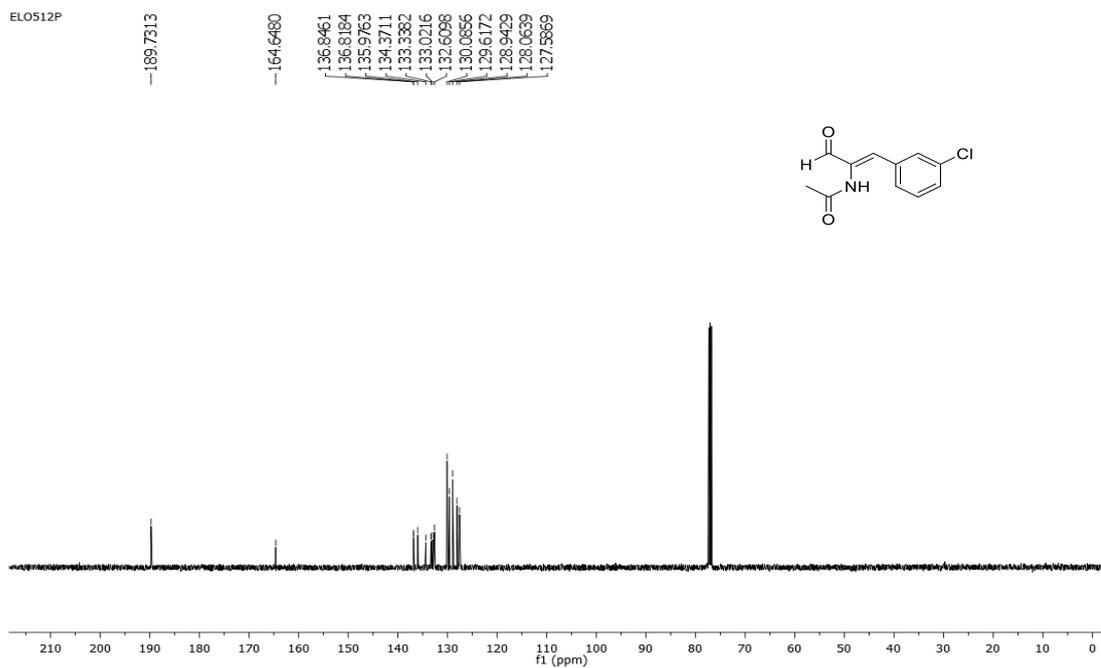


Figura 151: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29f

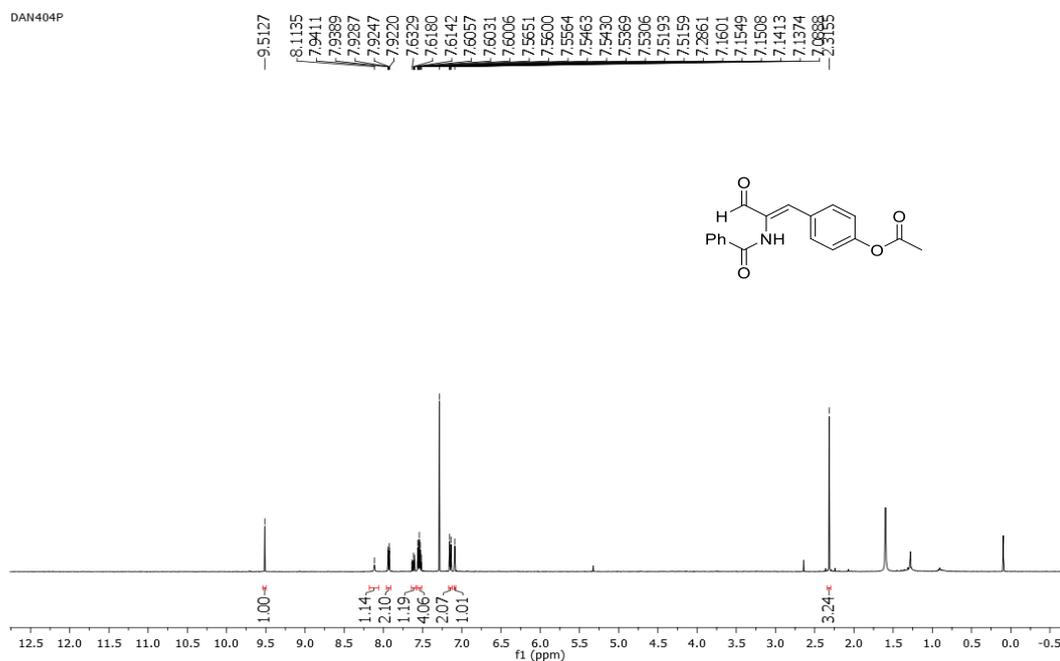


Figura 152: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29f

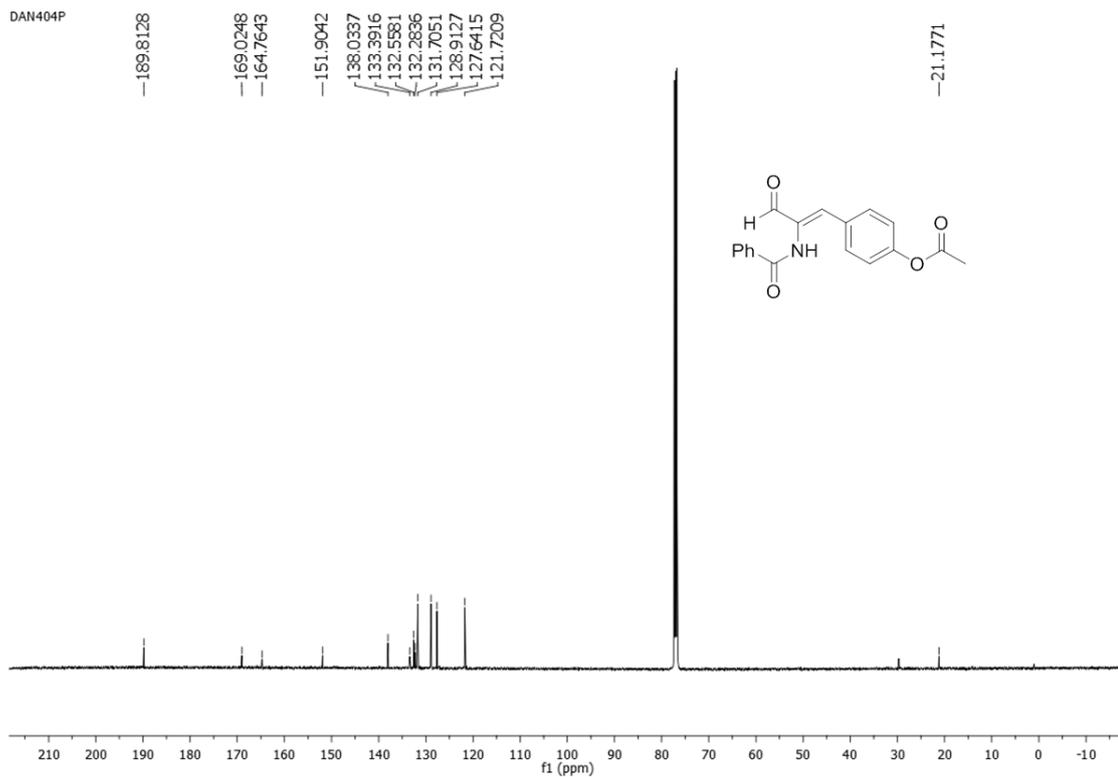


Figura 153: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29g

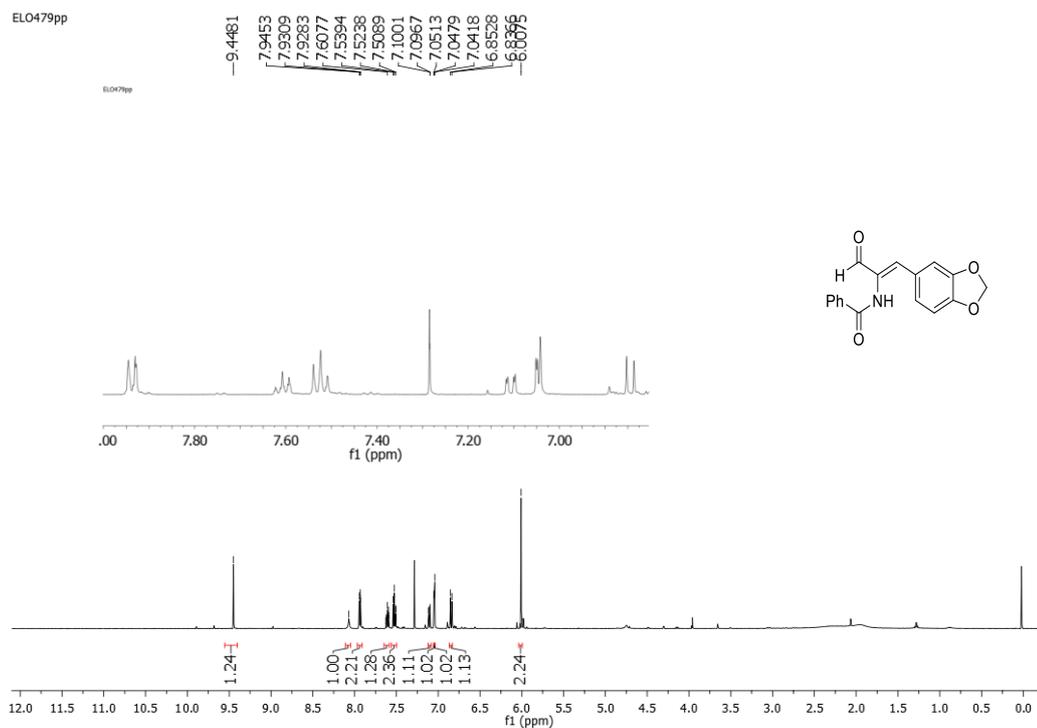


Figura 154: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29g

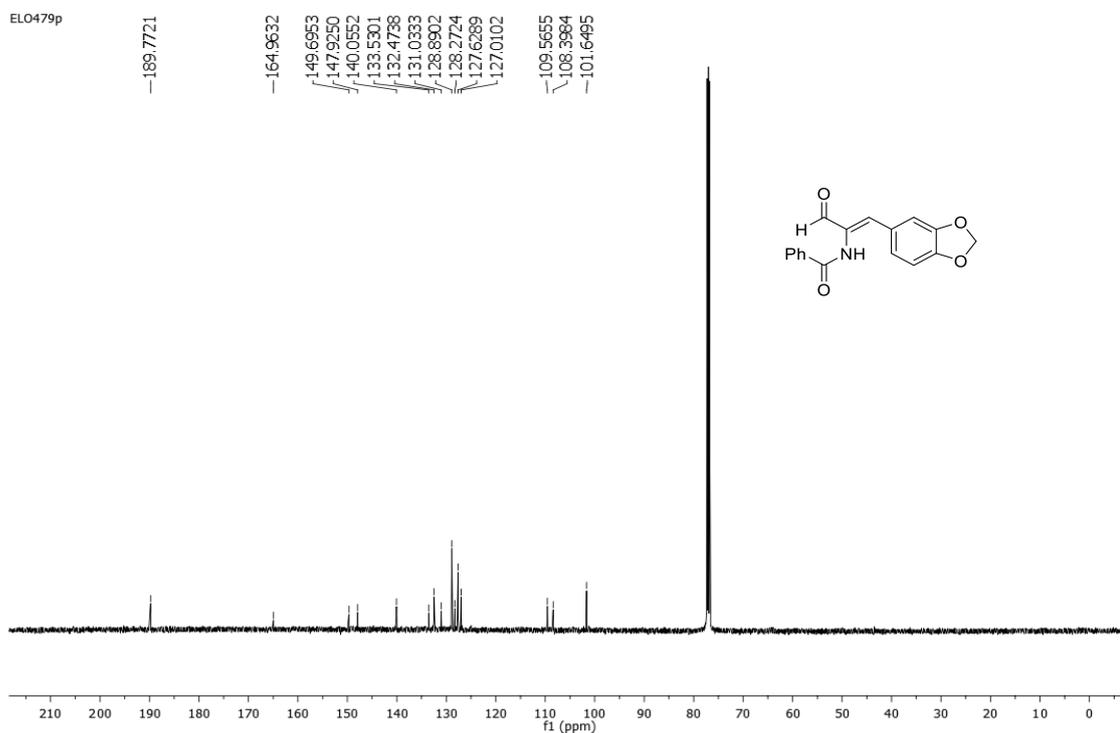


Figura 155: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29h

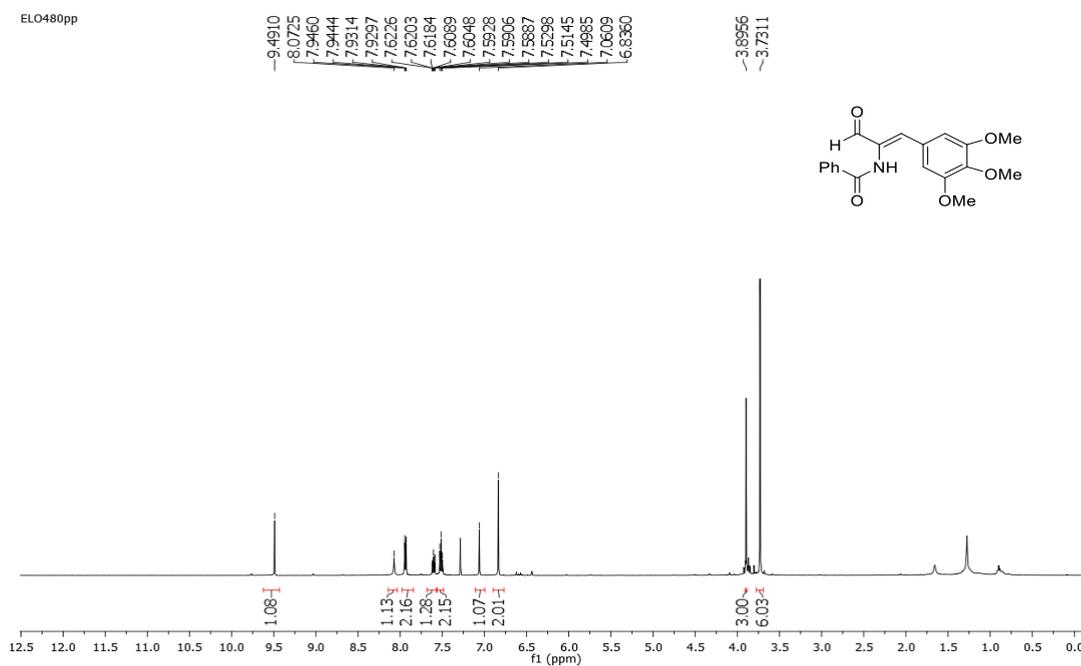


Figura 156: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29h

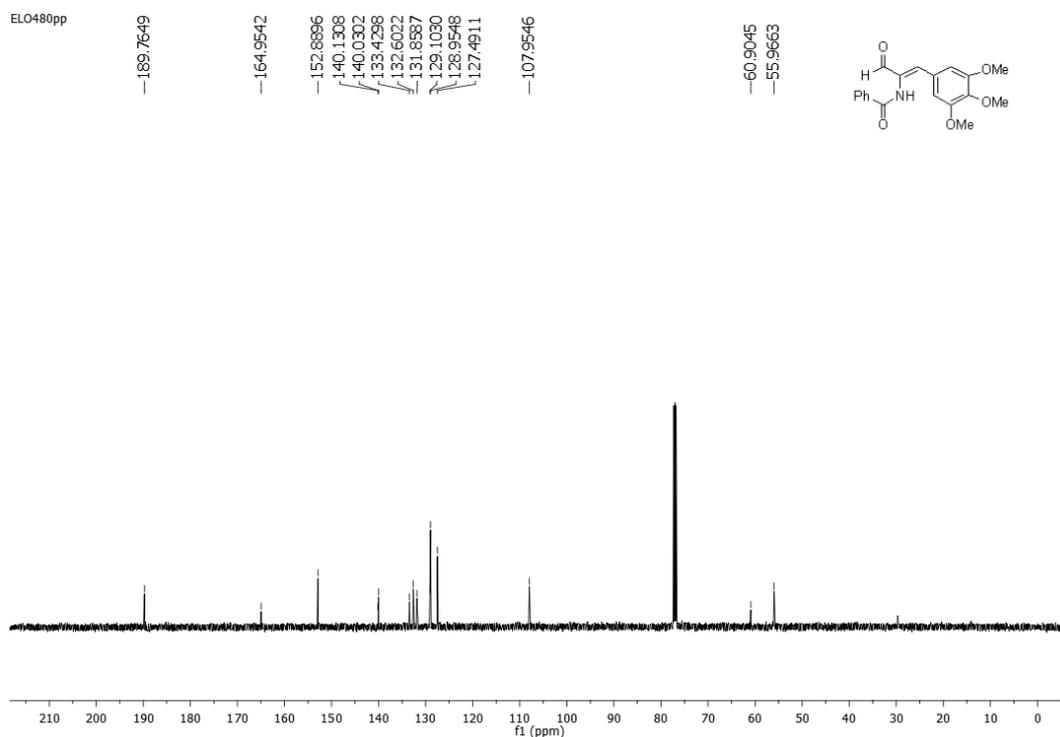
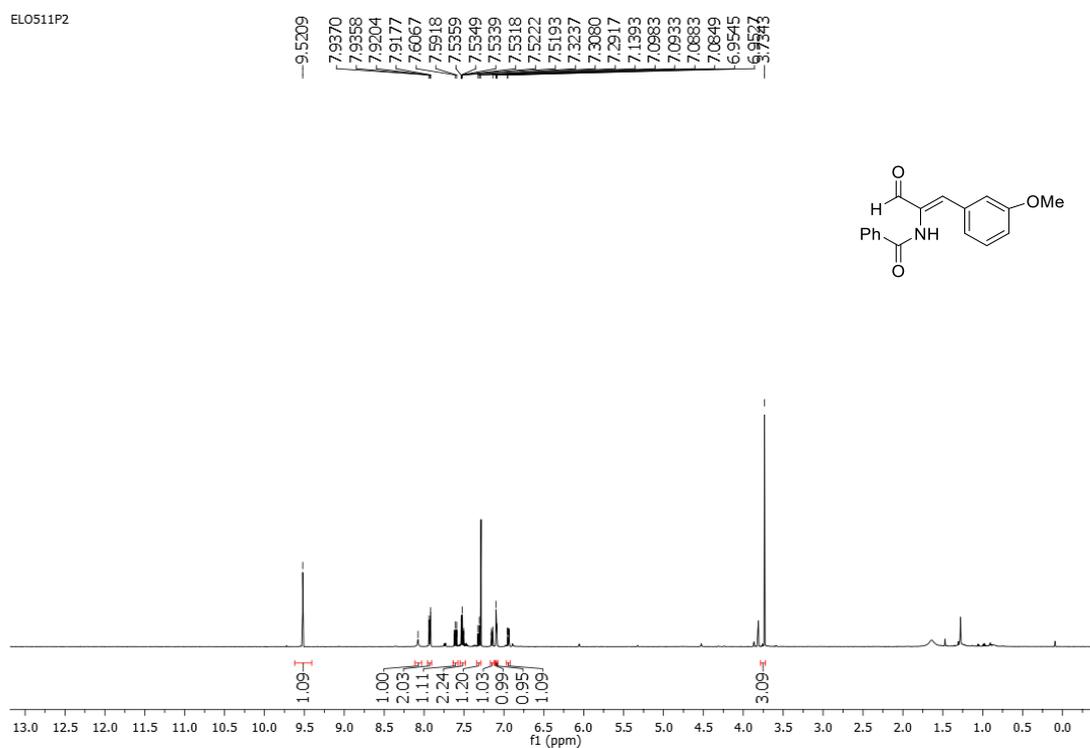


Figura 157: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 29i



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **2i** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Figura 158: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 29i

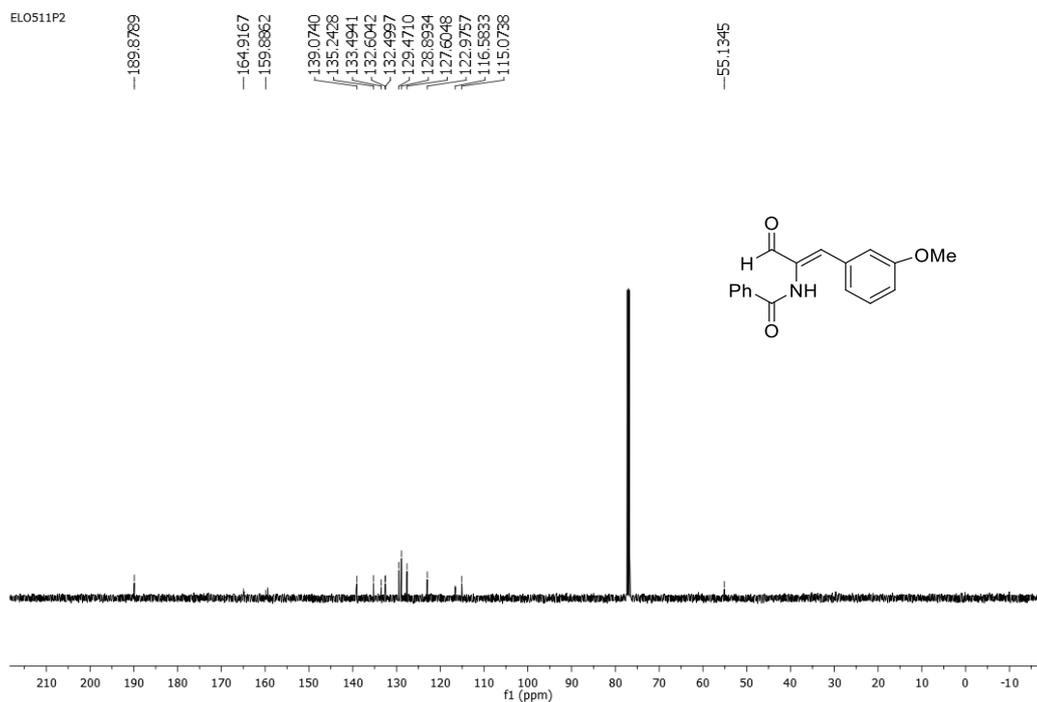


Figura 159: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30a

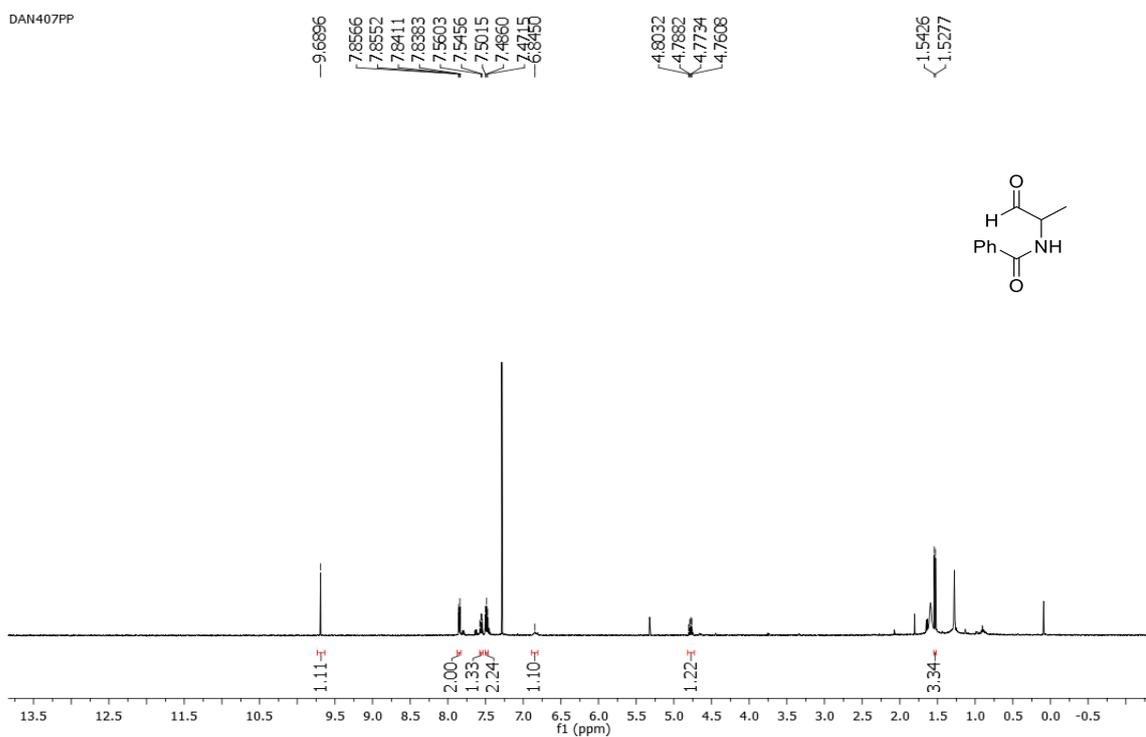


Figura 160: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30a

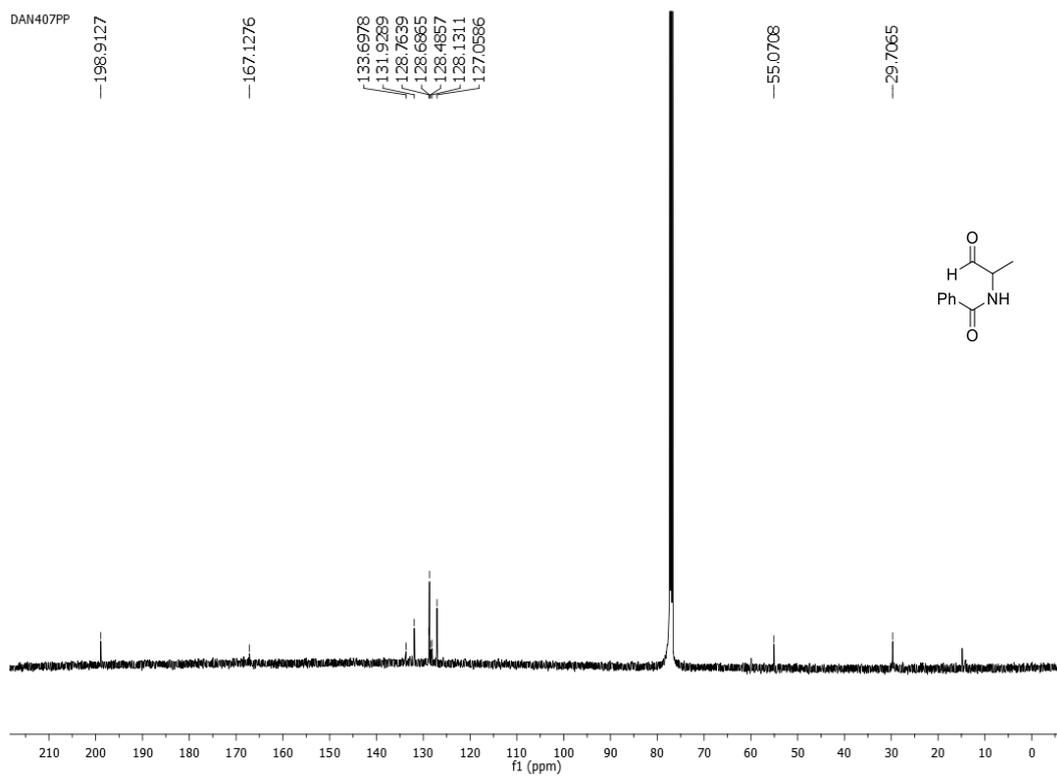


Figura 161: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30b

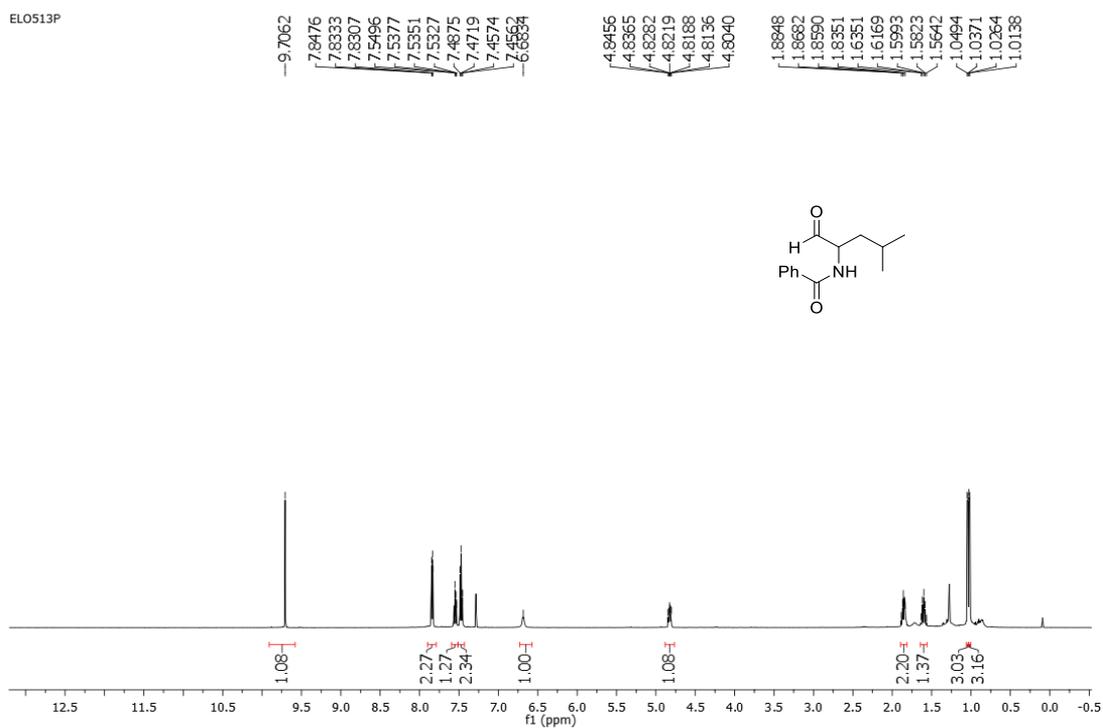


Figura 162: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30b

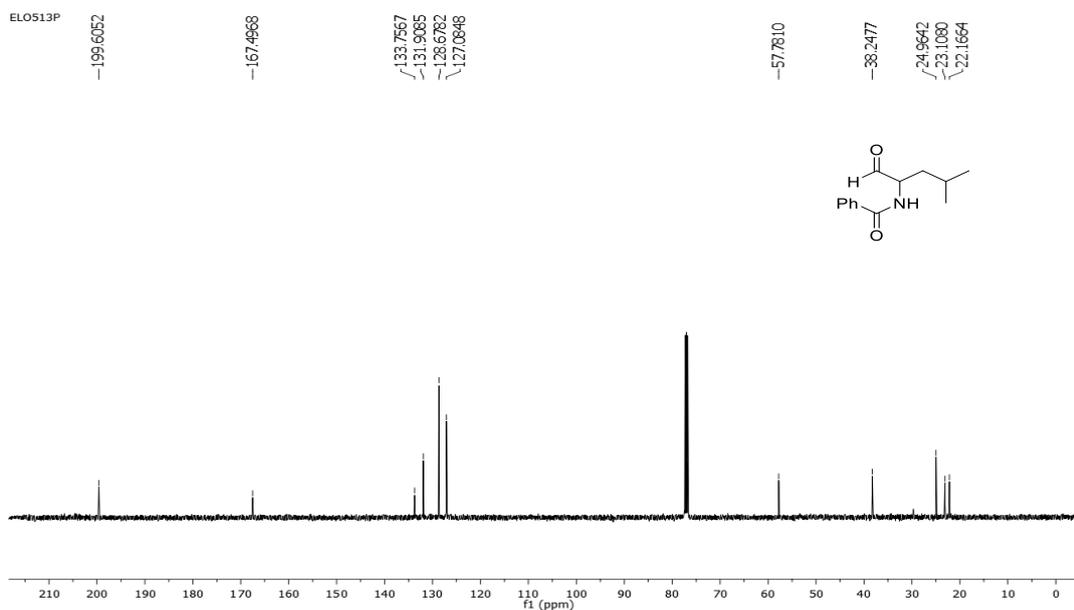


Figura 163: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30c

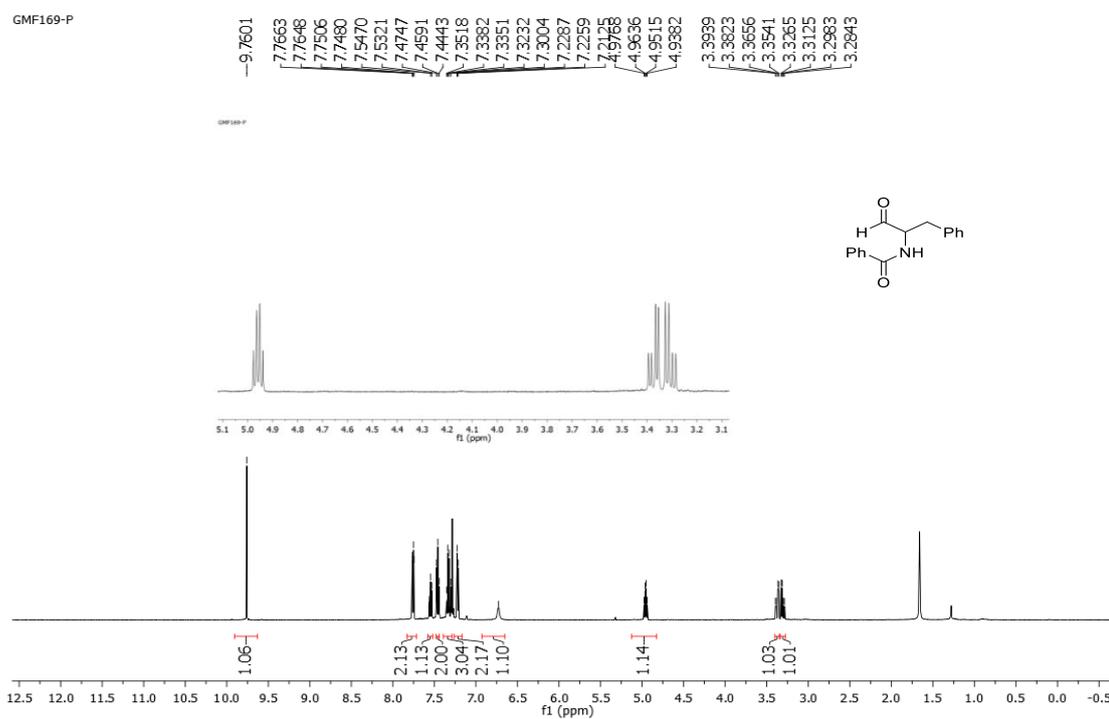


Figura 164: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30c

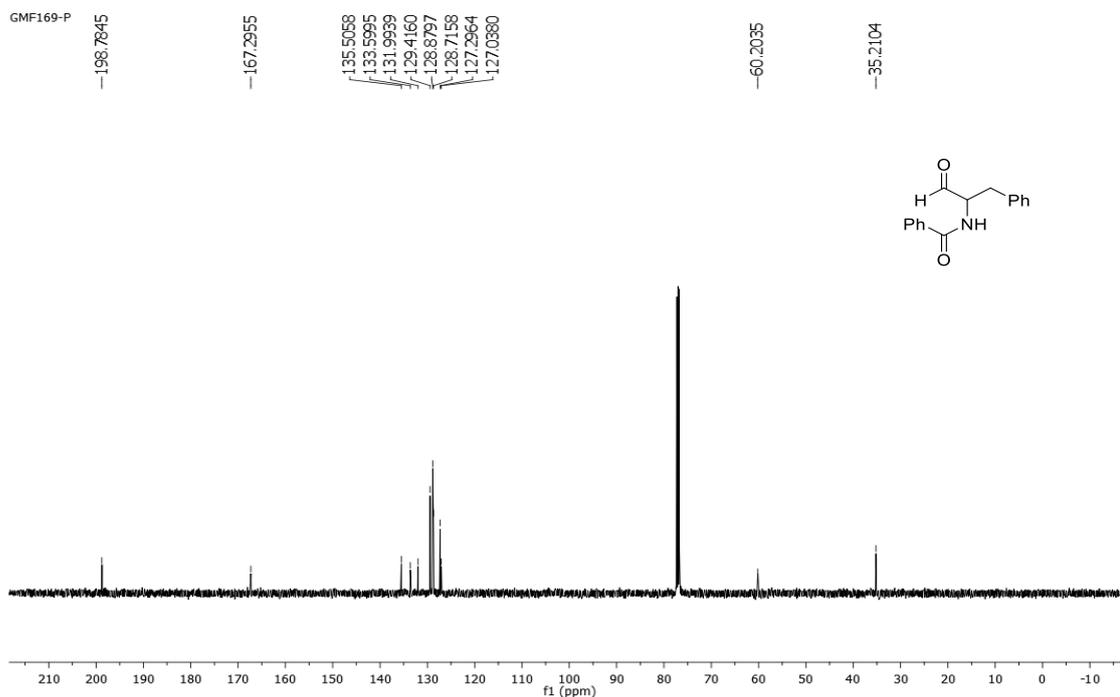


Figura 165: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30d

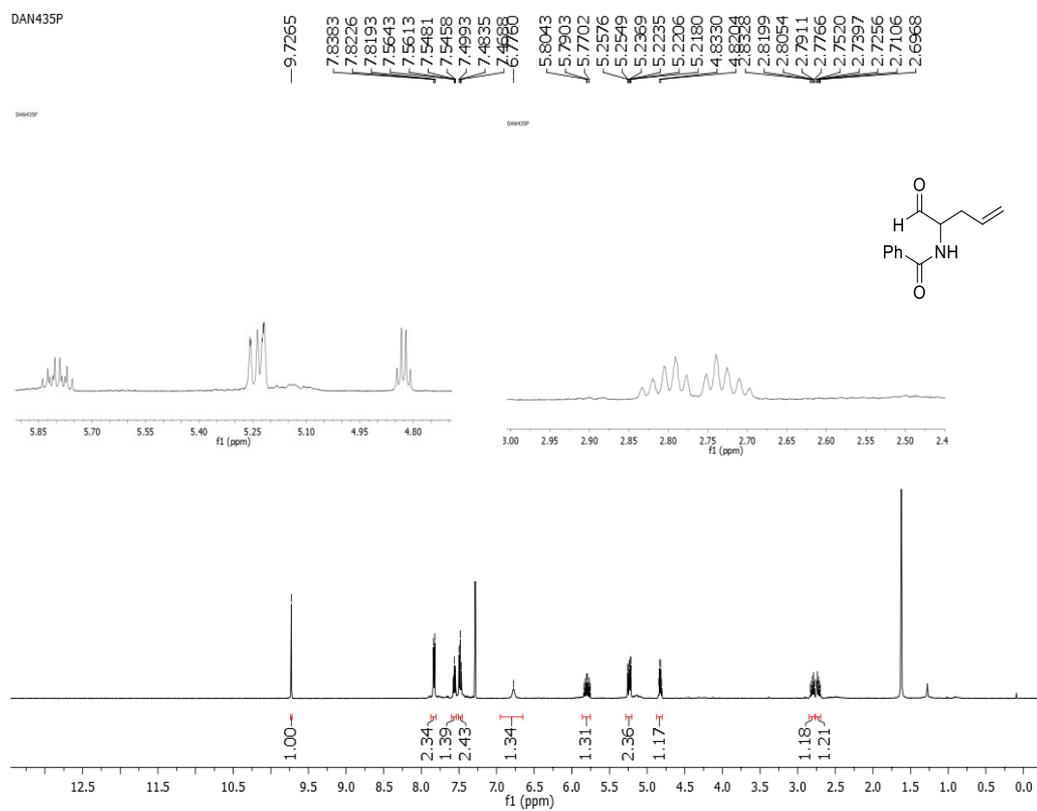


Figura 166: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30d

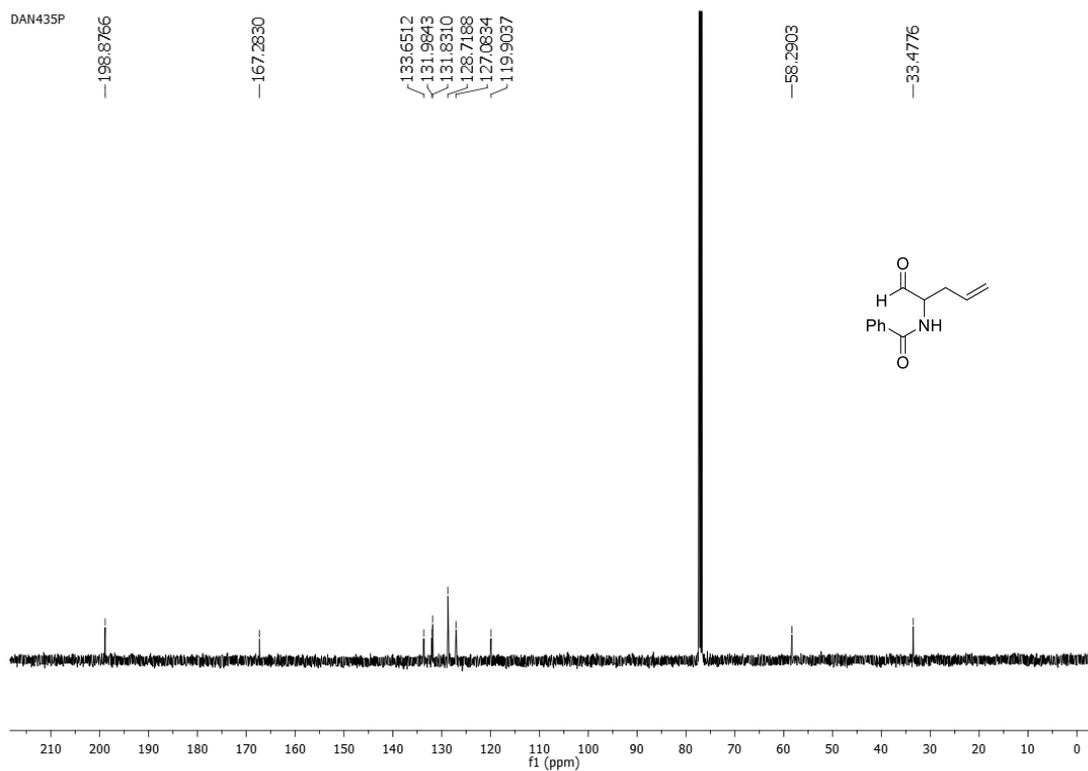


Figura 167: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 30e

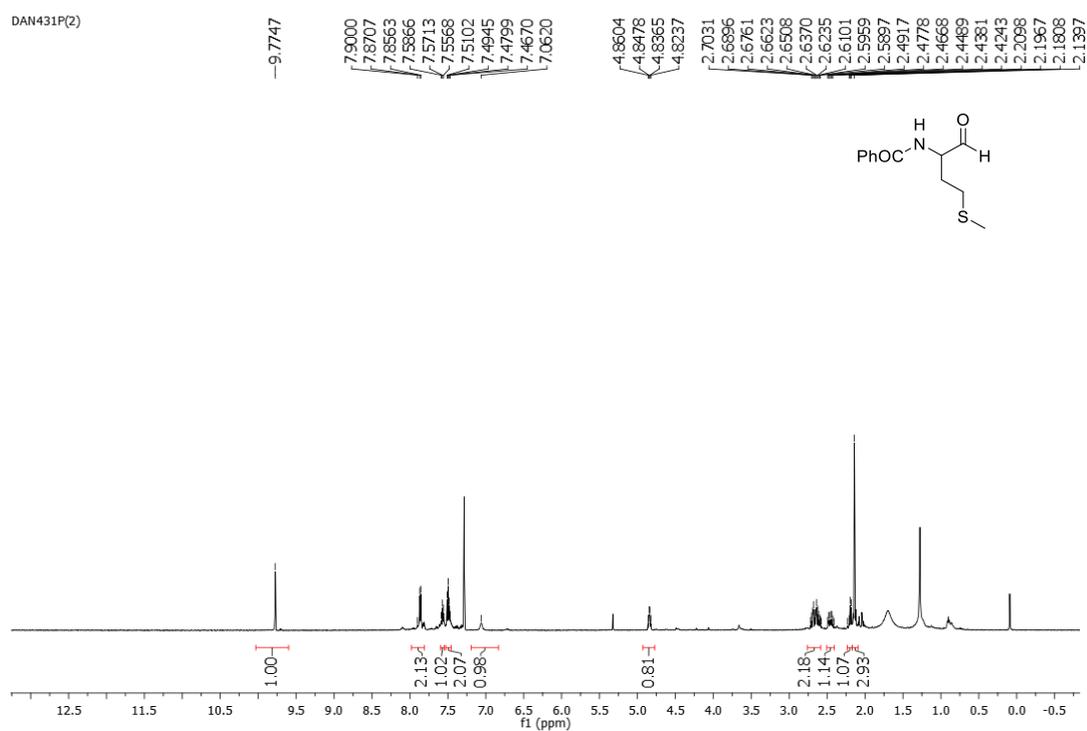
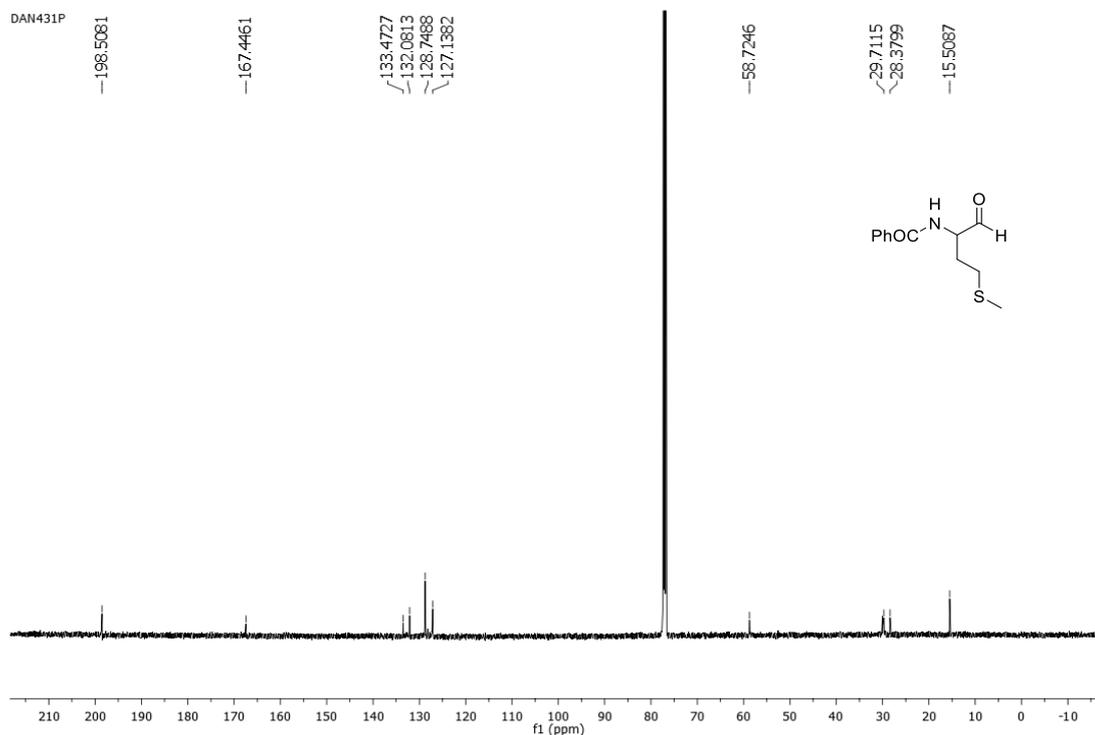


Figura 168: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 30e



### Triclorometil carbinol 32

Figura 169: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 32

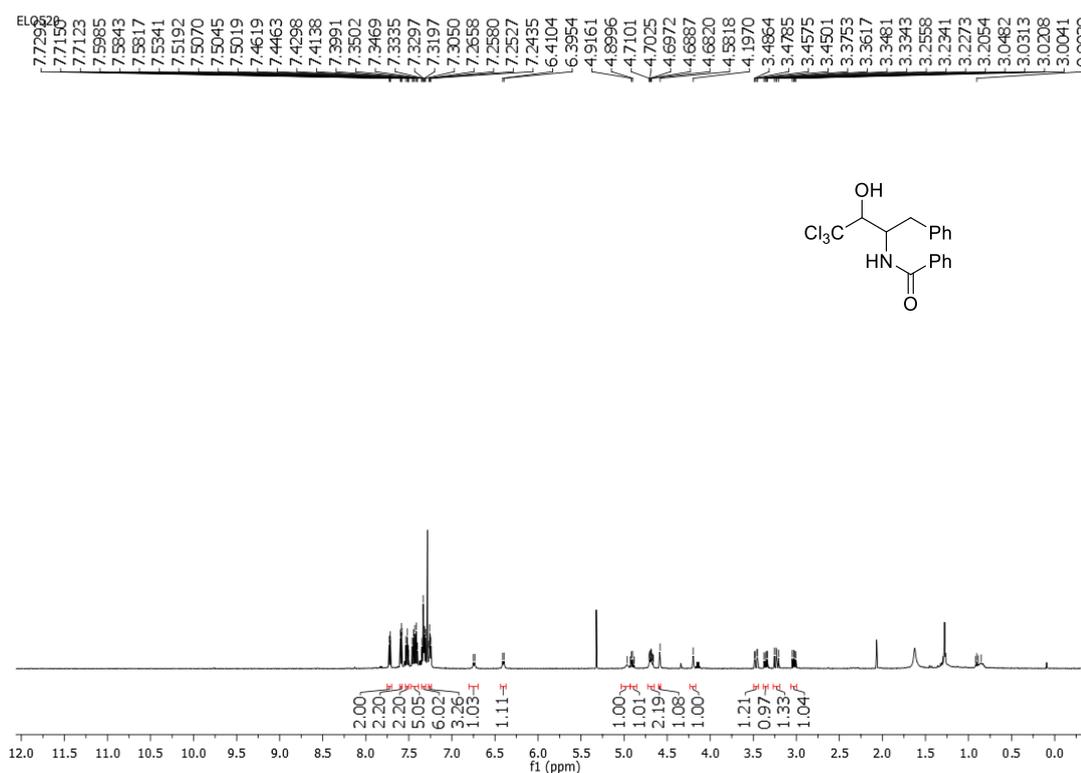
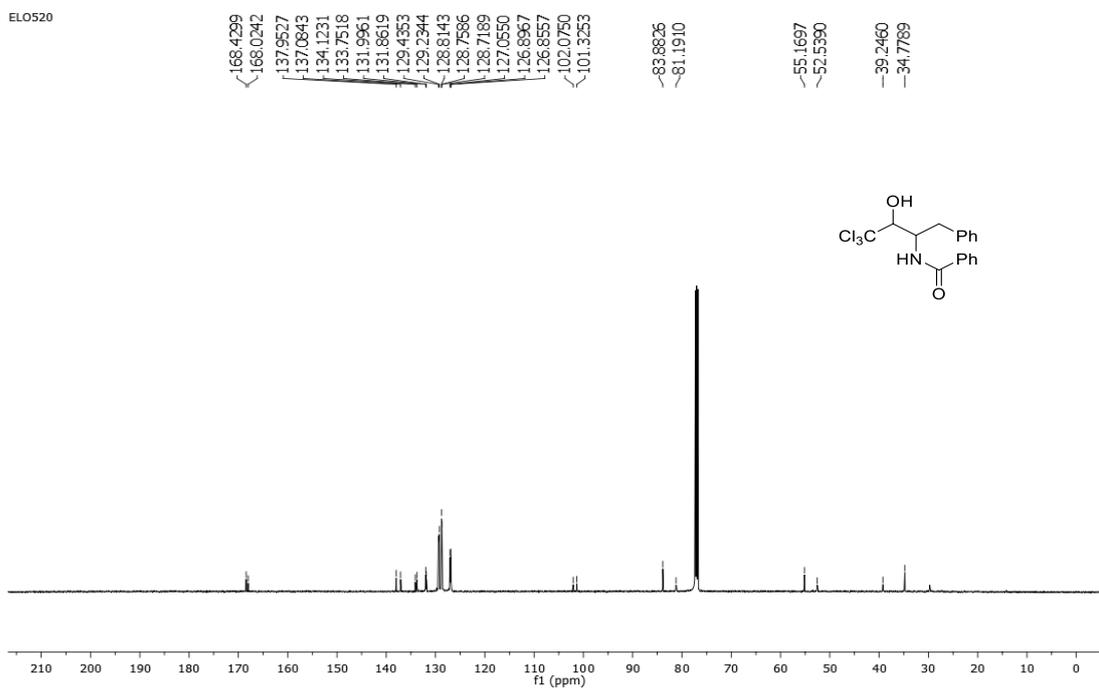


Figura 170: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 31



### Álcool alílico 31

Figura 171: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 31

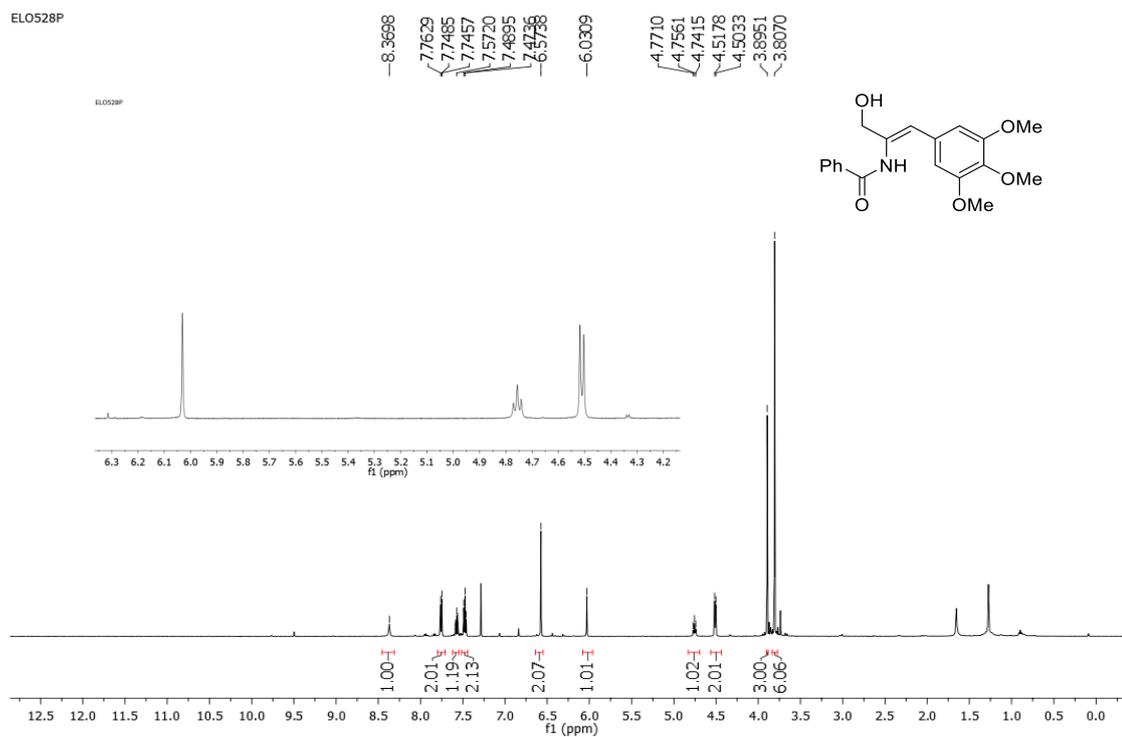
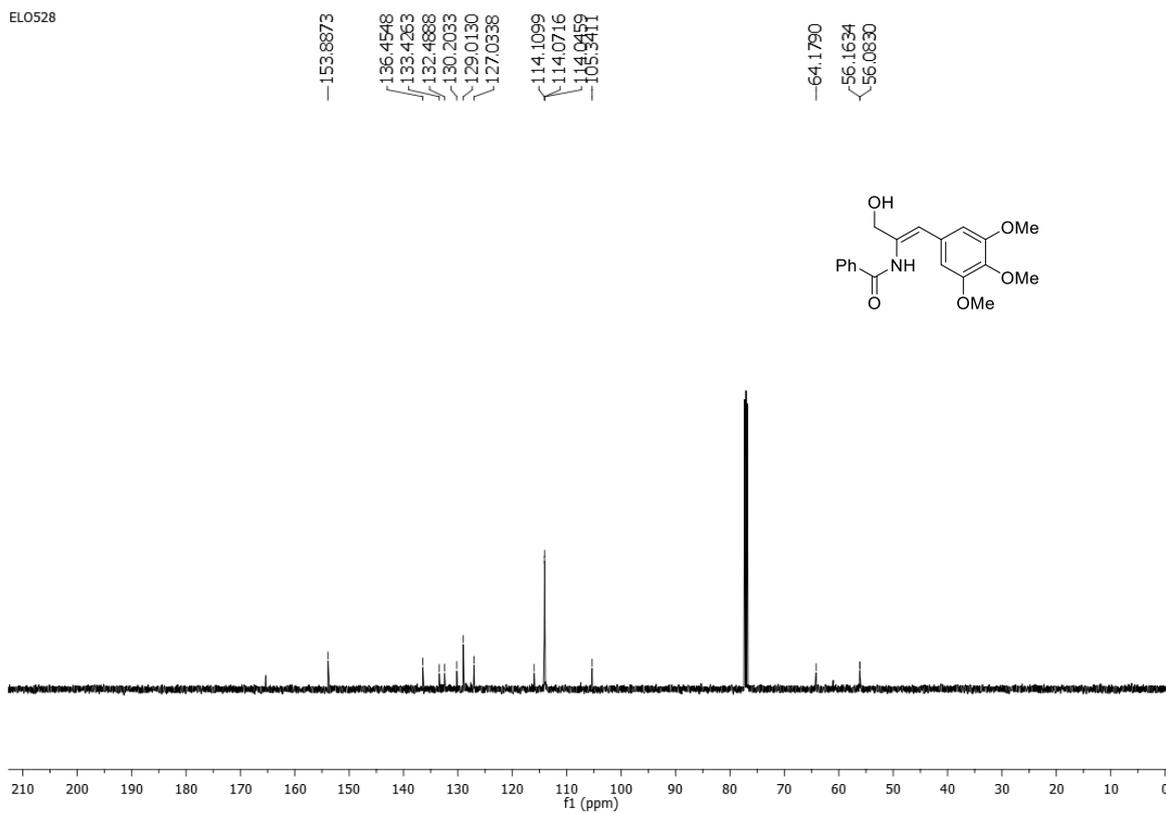


Figura 172: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 31



#### Aduto de Mannich 4

Figura 173: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 4

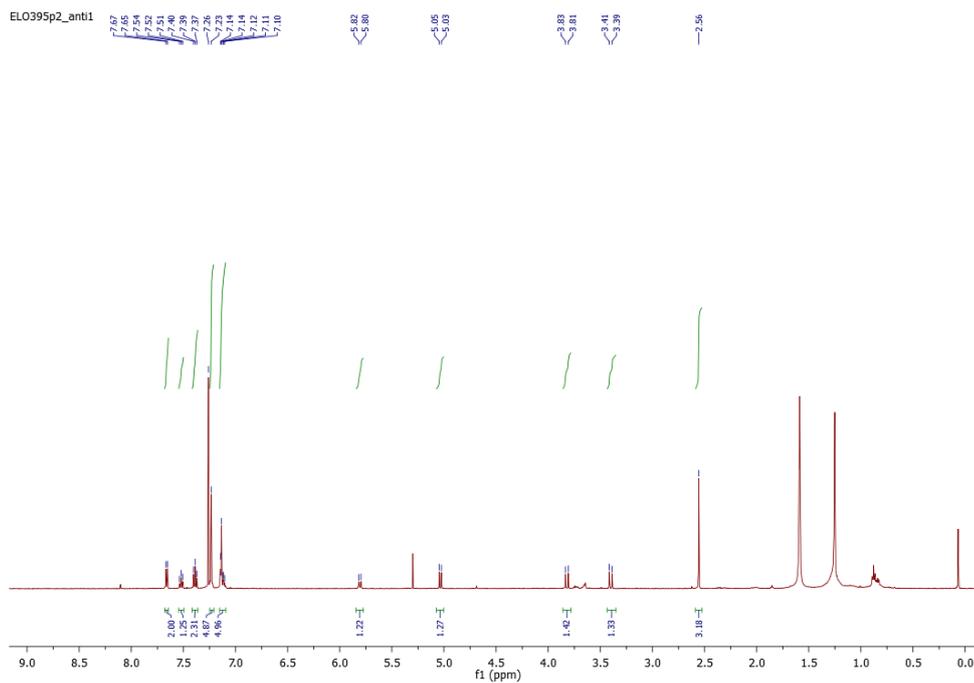
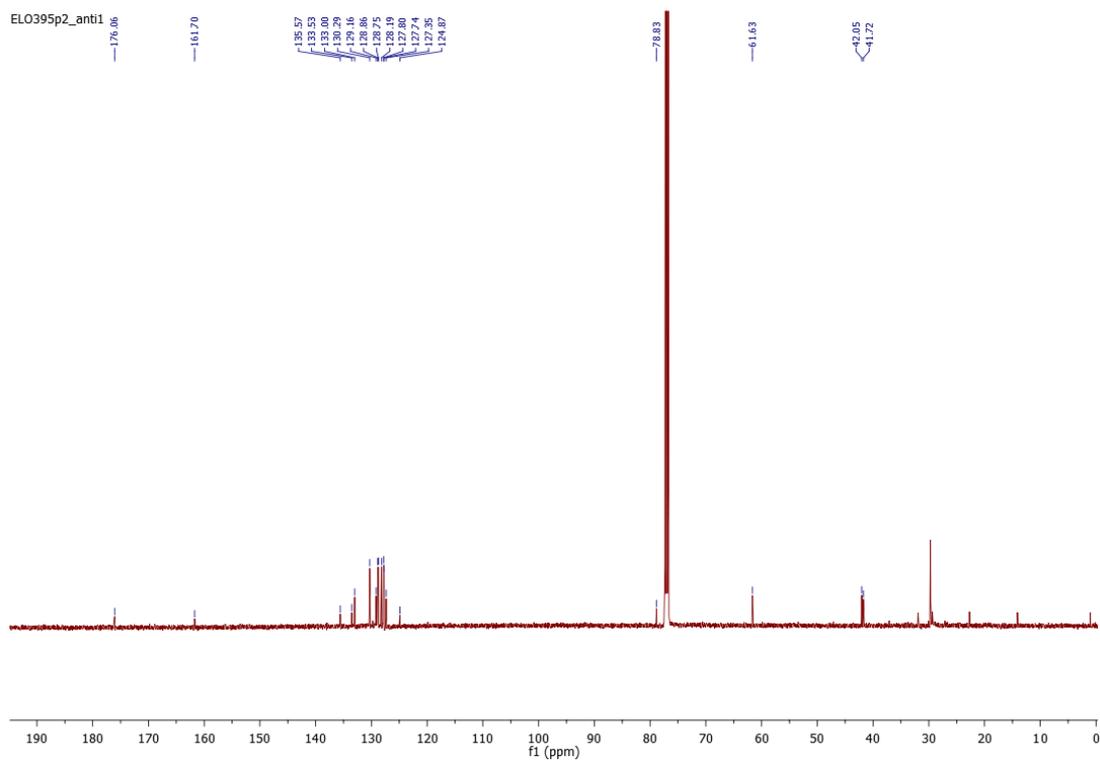


Figura 174: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 4



### Aduto de Michael 6

Figura 175: : Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 6

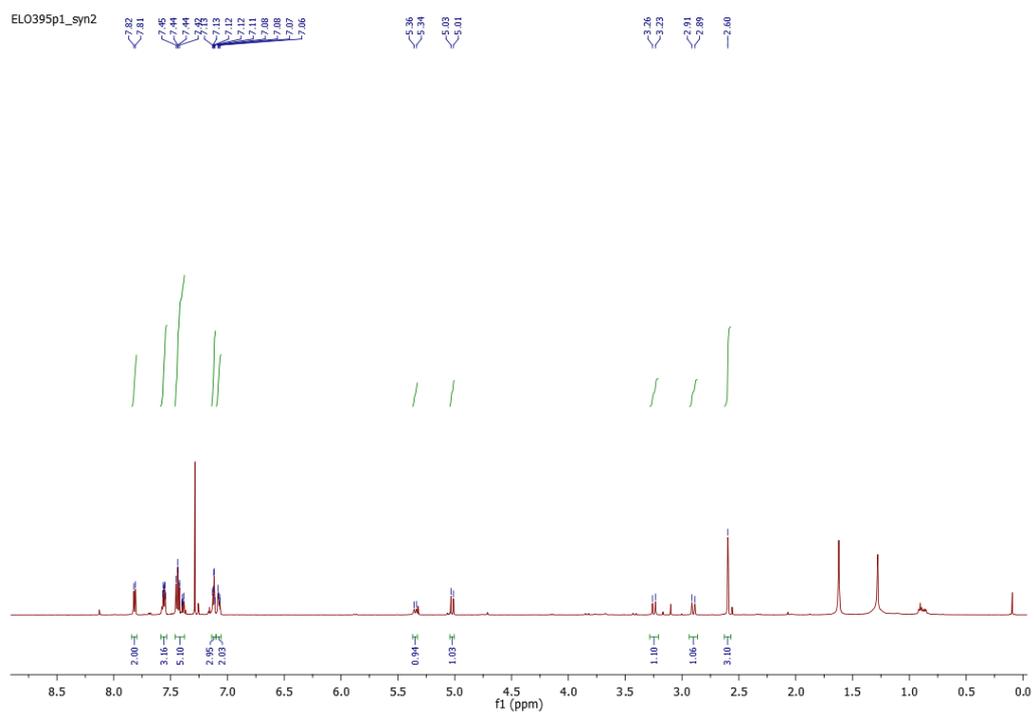
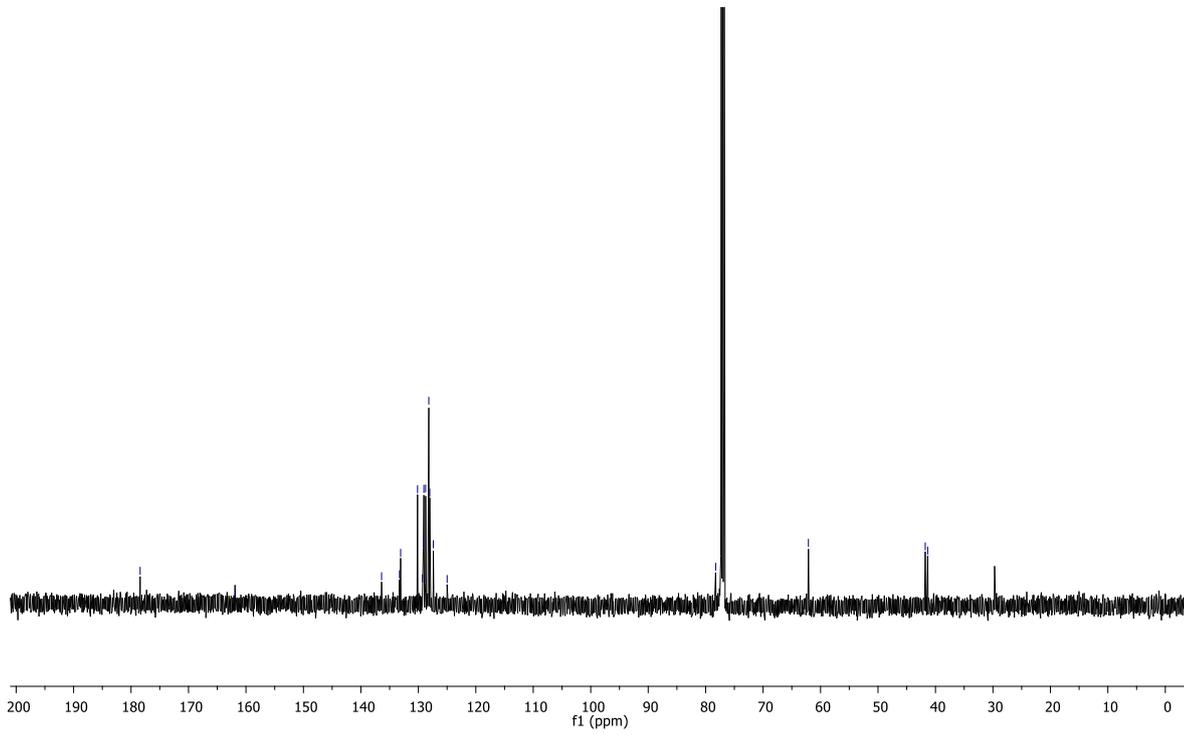


Figura 176: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 6



Produto de abertura 10

Figura 177: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 10

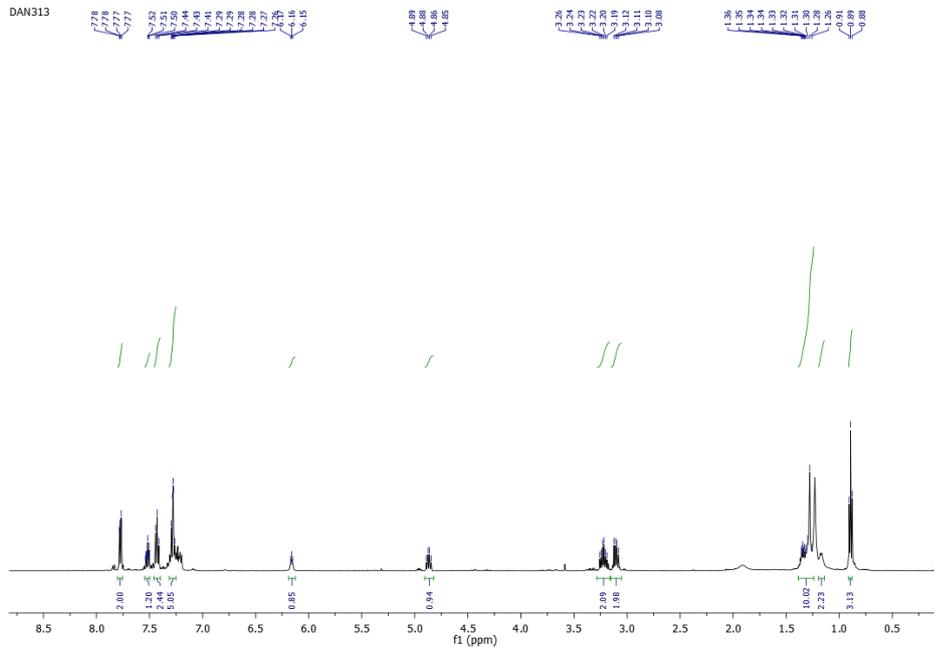
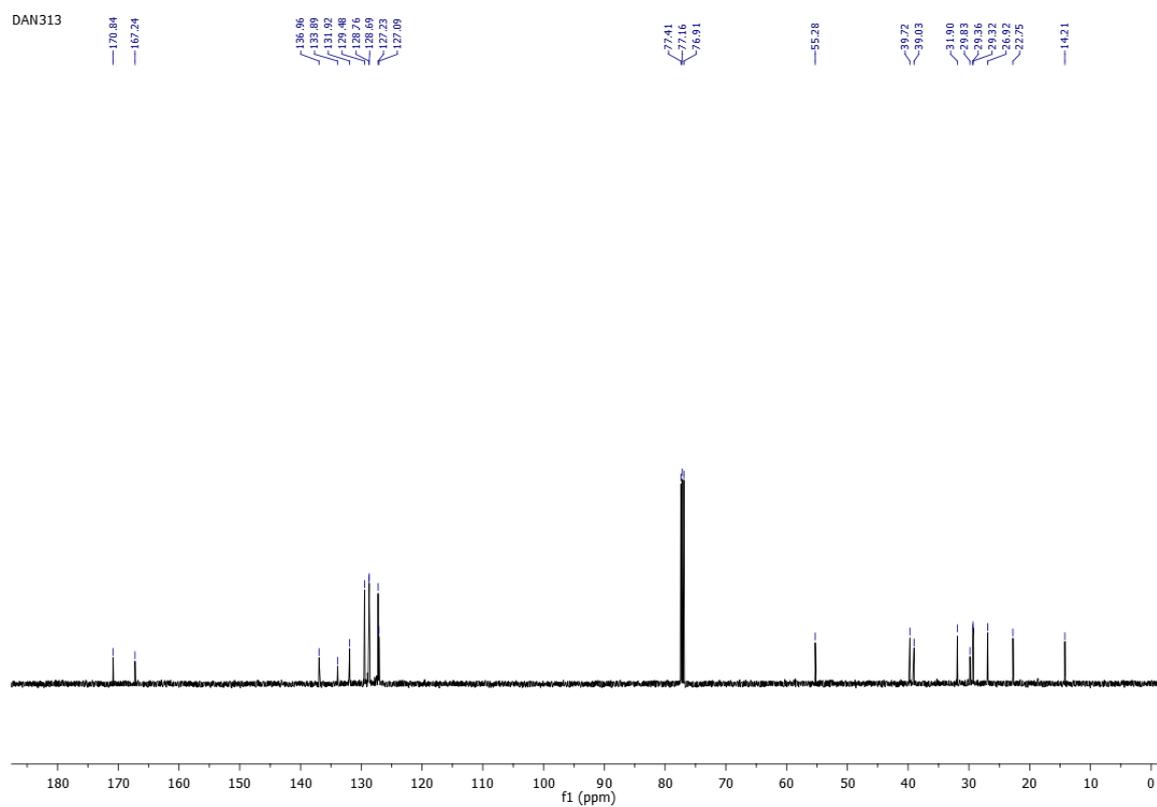


Figura 178: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 10



Comparação dos produtos 4,6 e 10 com a literatura

<b>RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\delta</math> ppm) de 4</b>	<b>Composto da literatura</b>
197,4	197,3
178,0	177,8
160,7	160,6
143,2	143,0
138,5	138,4
134,5	134,4
134,3	134,1
132,6	132,5
130,6	130,6
130,4	130,3
129,4	129,3
129,1	128,9
128,7	128,6
128,5	128,3
128,4	128,2
128,2	128,1
127,8	127,7
127,7	127,6
127,3	127,2
126,1	126,0
125,8	125,7
78,5	78,4
47,1	47,1
42,1	42,1
42,0	42,0

<b>RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\delta</math> ppm) de 6</b>	<b>Composto da literatura</b>
176,0	176,1
161,7	161,7
135,6	135,6
133,5	133,5
133,0	133,0
130,3	130,3
129,1	129,2
128,8	128,9
128,7	128,7
128,2	128,2
127,8	127,8
127,7	127,7
127,3	127,3
124,9	124,9
78,8	78,8
61,6	61,7
42,0	42,0
41,7	41,7

<b>RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\delta</math> ppm) de 10</b>	<b>Composto da literatura</b>
170,8	171,3
167,2	167,4
136,9	137,1
133,9	133,9
131,9	131,7
129,5	129,5
128,8	128,5
128,7	127,4
127,2	126,8
55,3	55,2
39,7	39,7
39,0	39,0
31,9	31,9
29,8	29,8
29,4	29,4
29,3	29,3
26,9	27,0
22,7	22,8
14,2	14,2

# Produtos de dimerização

$^1\text{H}$  NMR of **2a** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

Figura 179: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48a

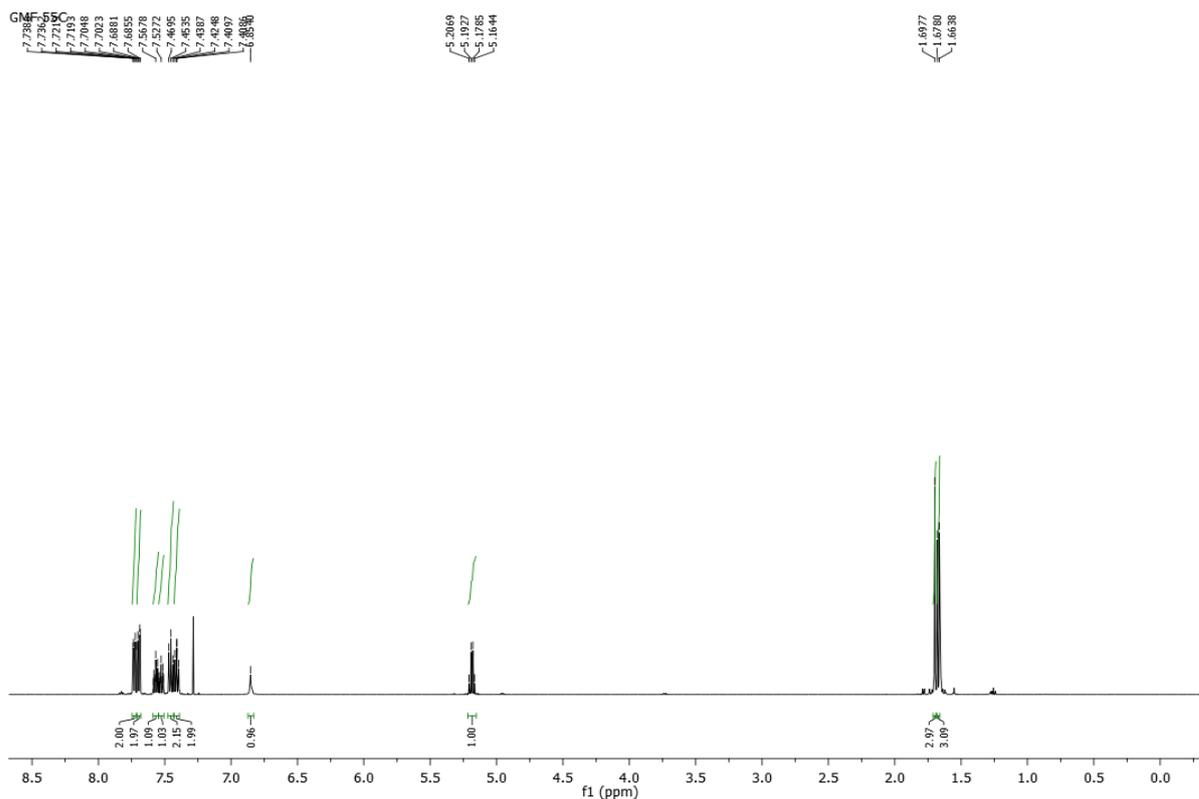




Figura 182: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48a' (diatereoisômero minoritário)

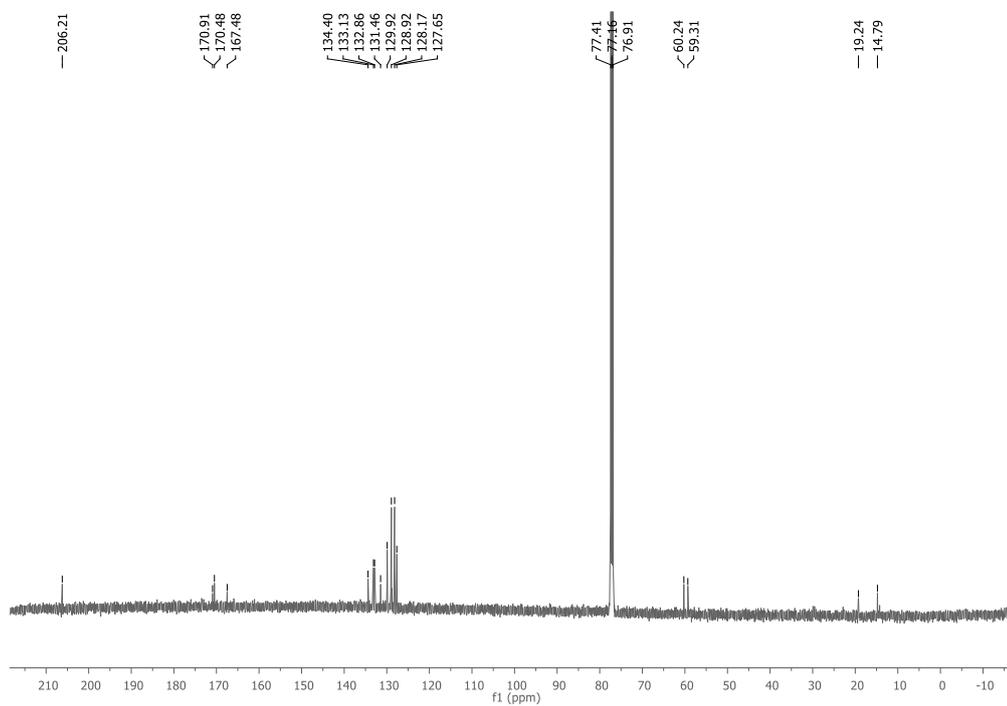


Figura 183: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48b

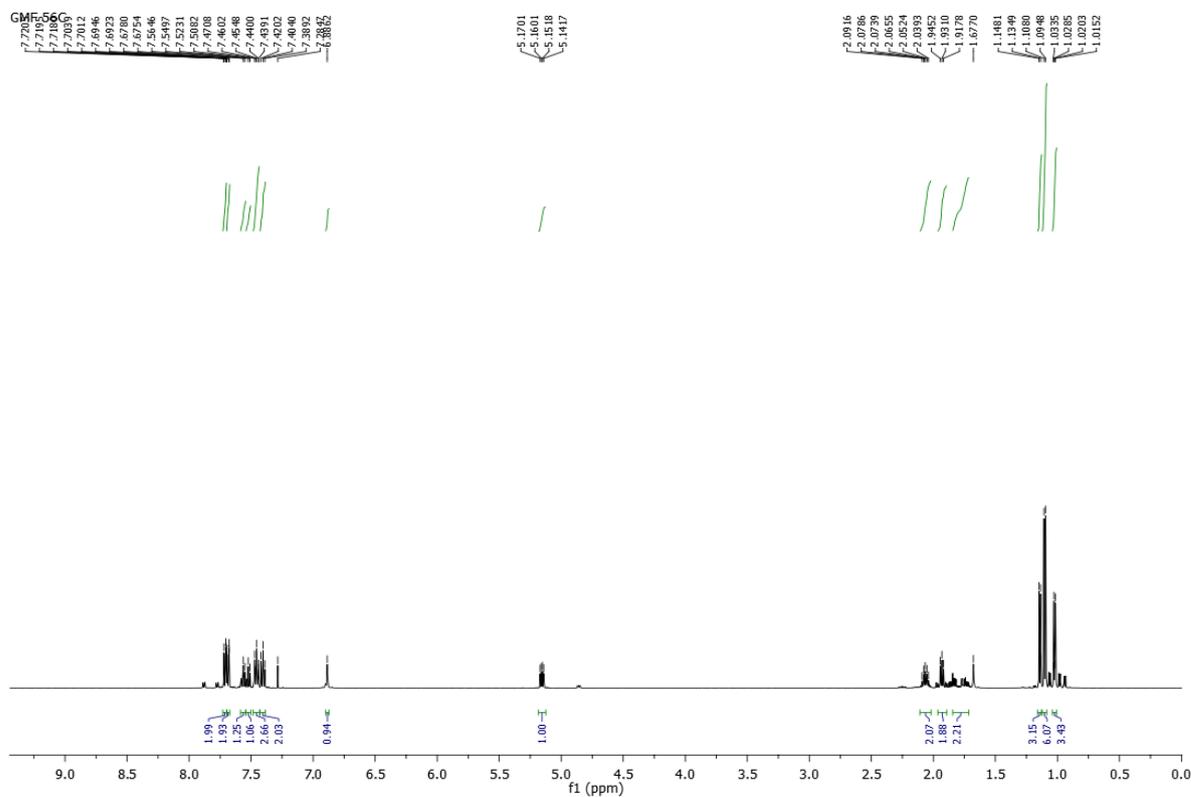


Figura 184: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48b

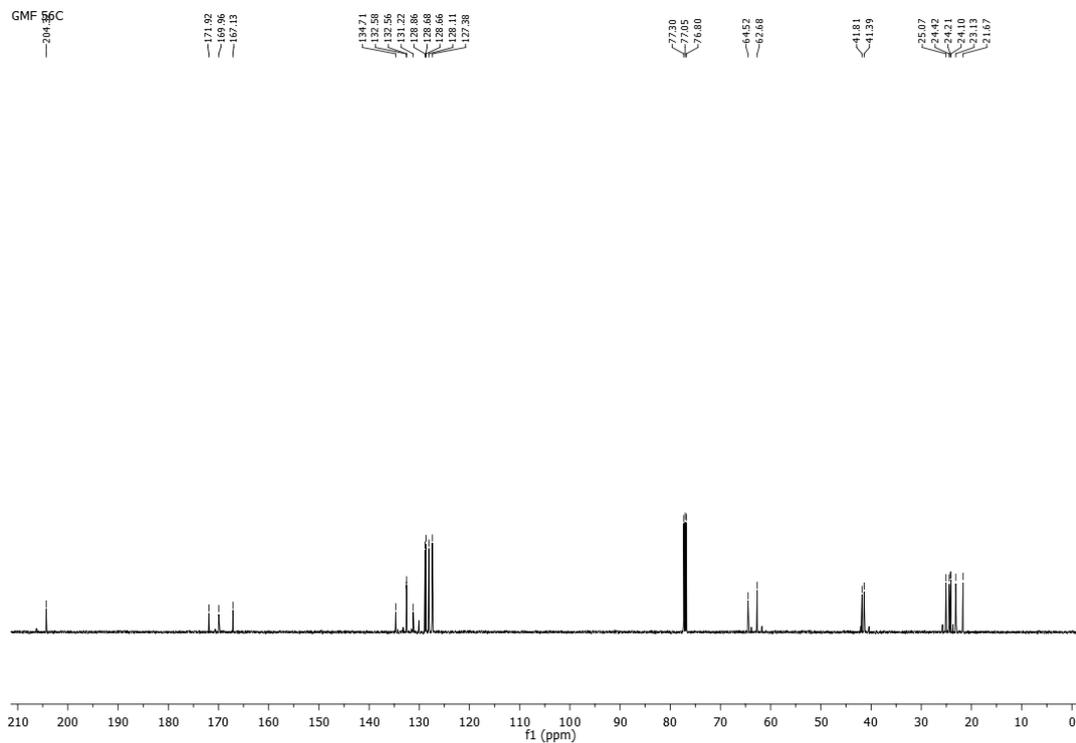


Figura 185: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48c

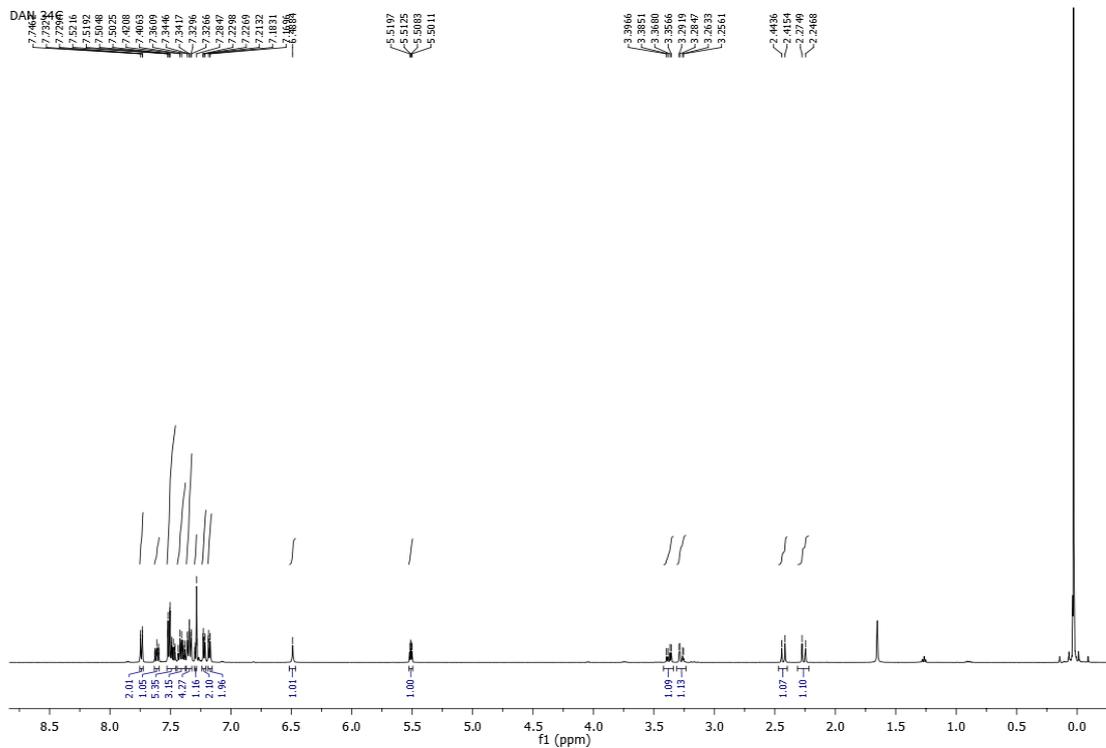


Figura 186: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48c

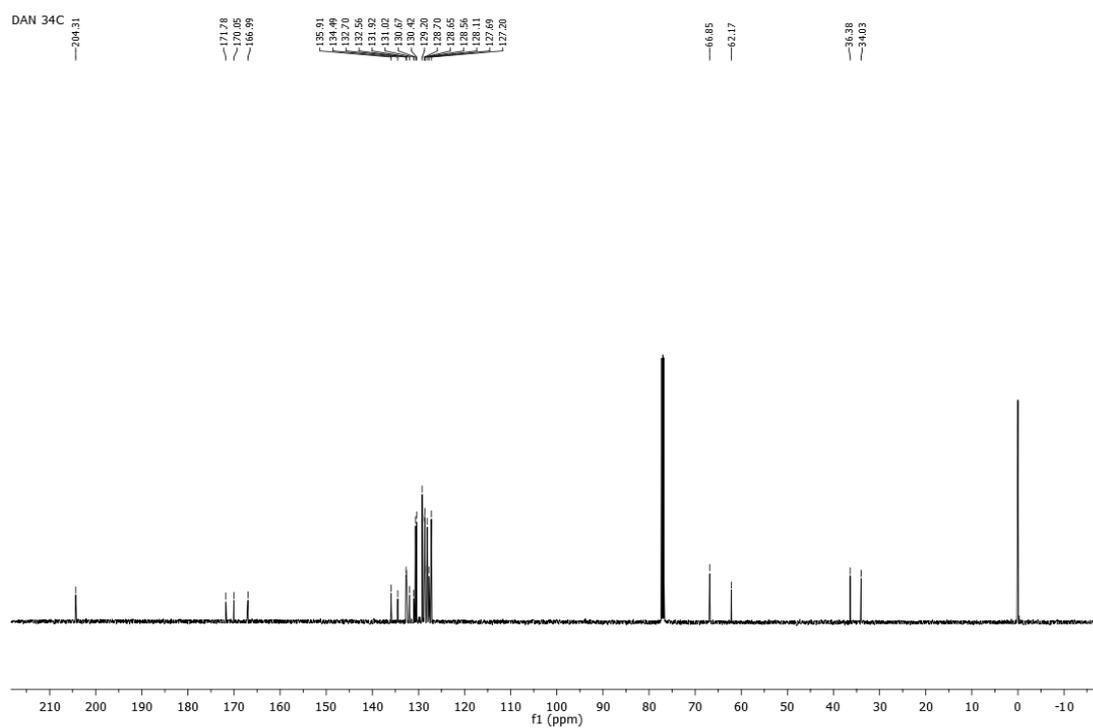


Figura 187: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48d

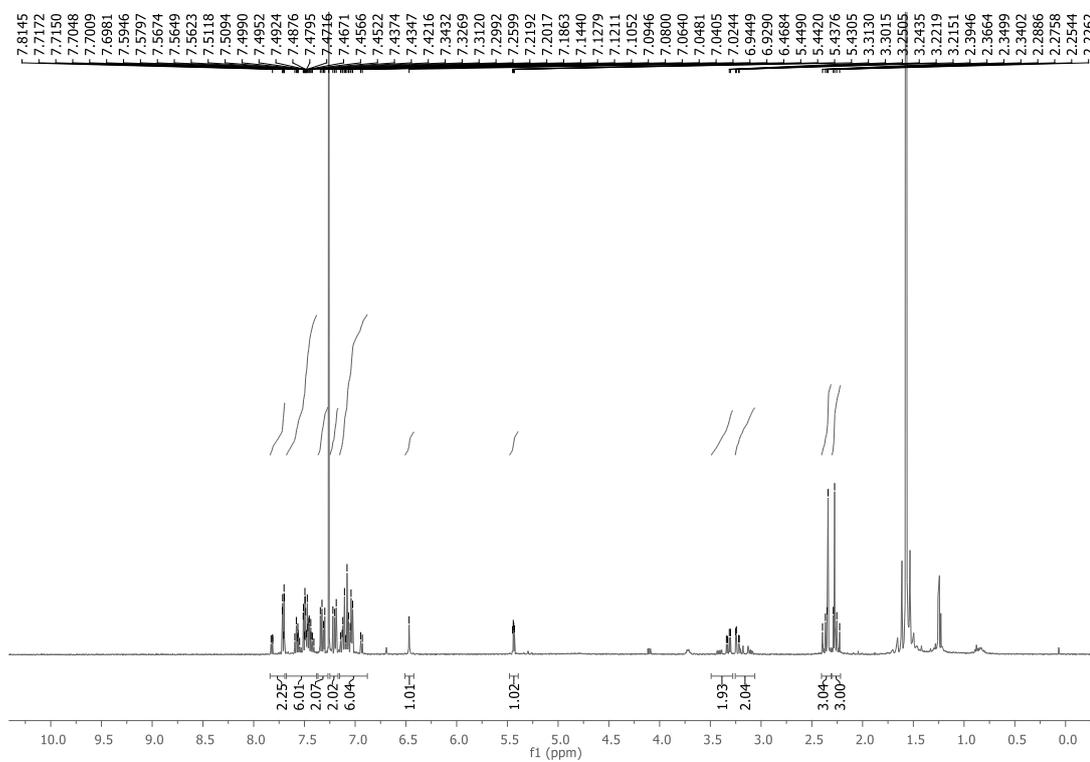


Figura 188: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48d

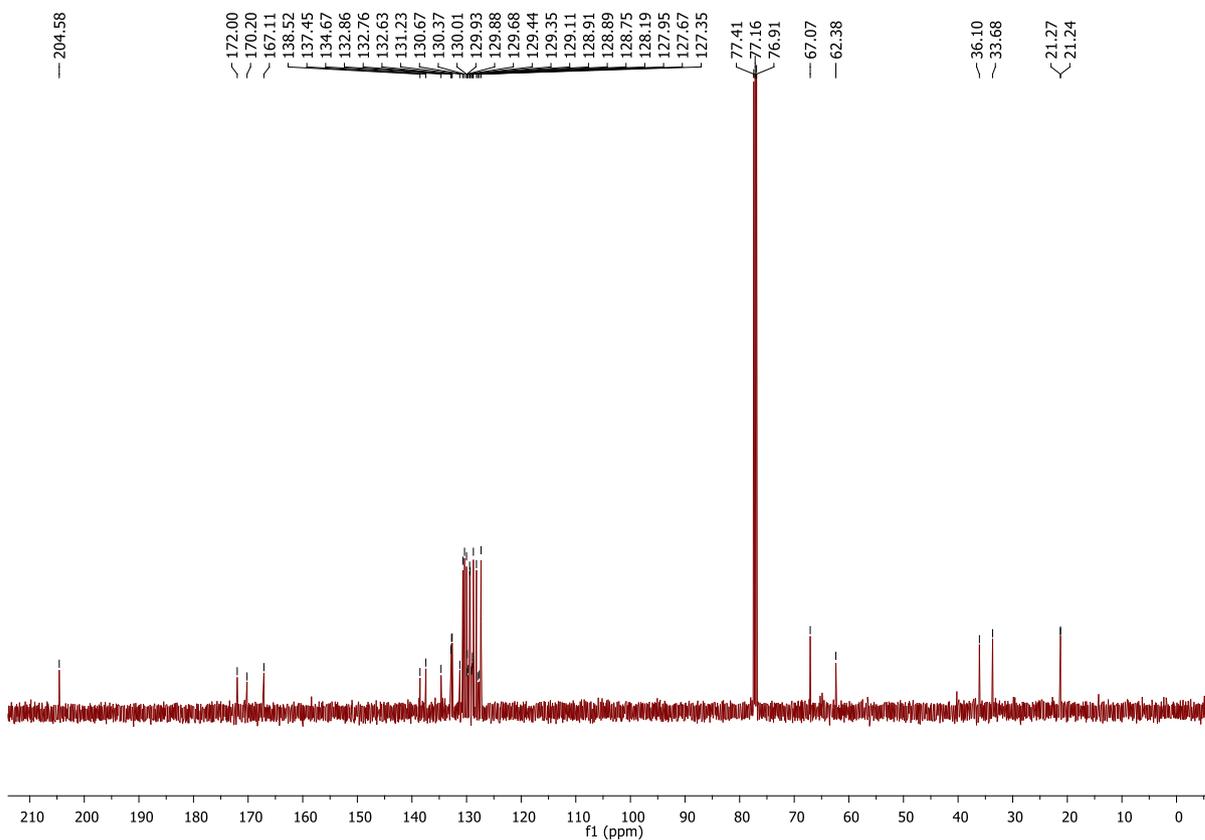


Figura 189: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48e

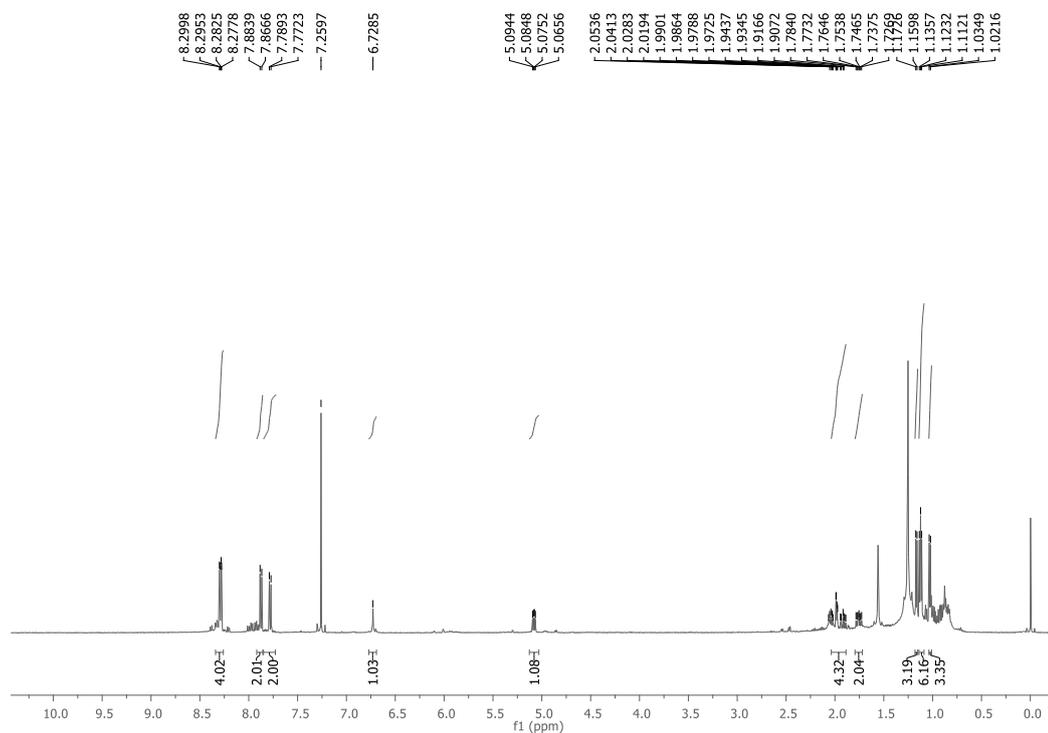


Figura 190: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48e

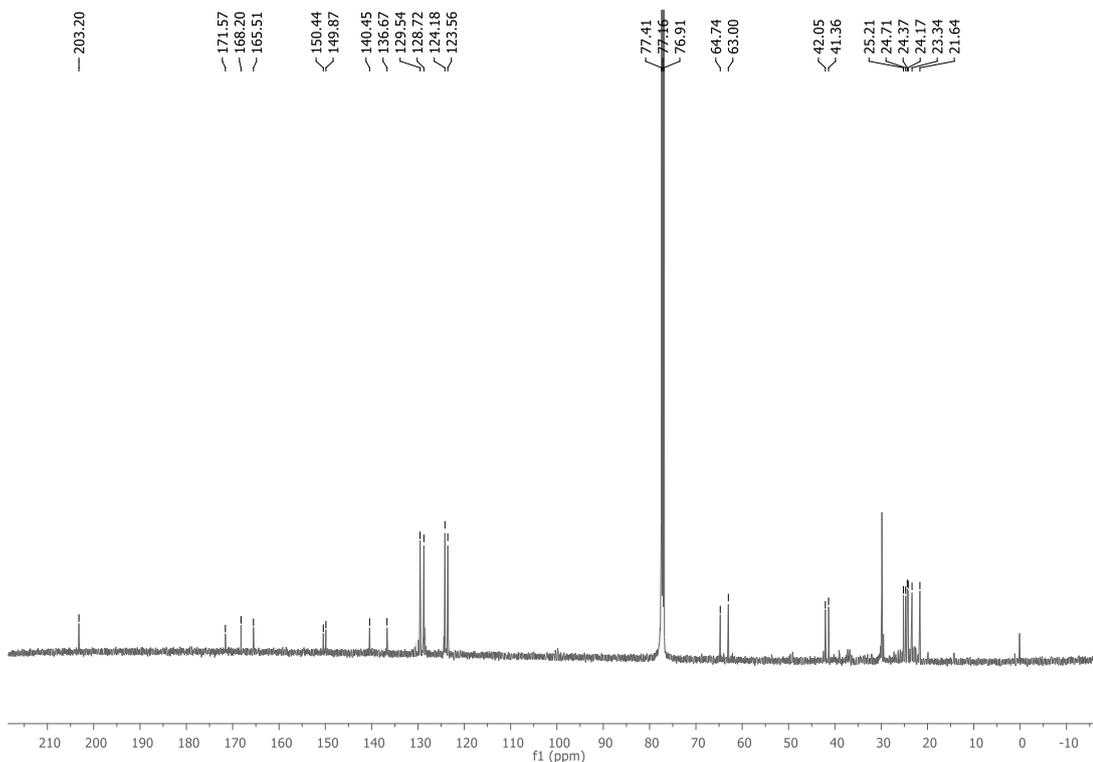




Figura 193: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48g

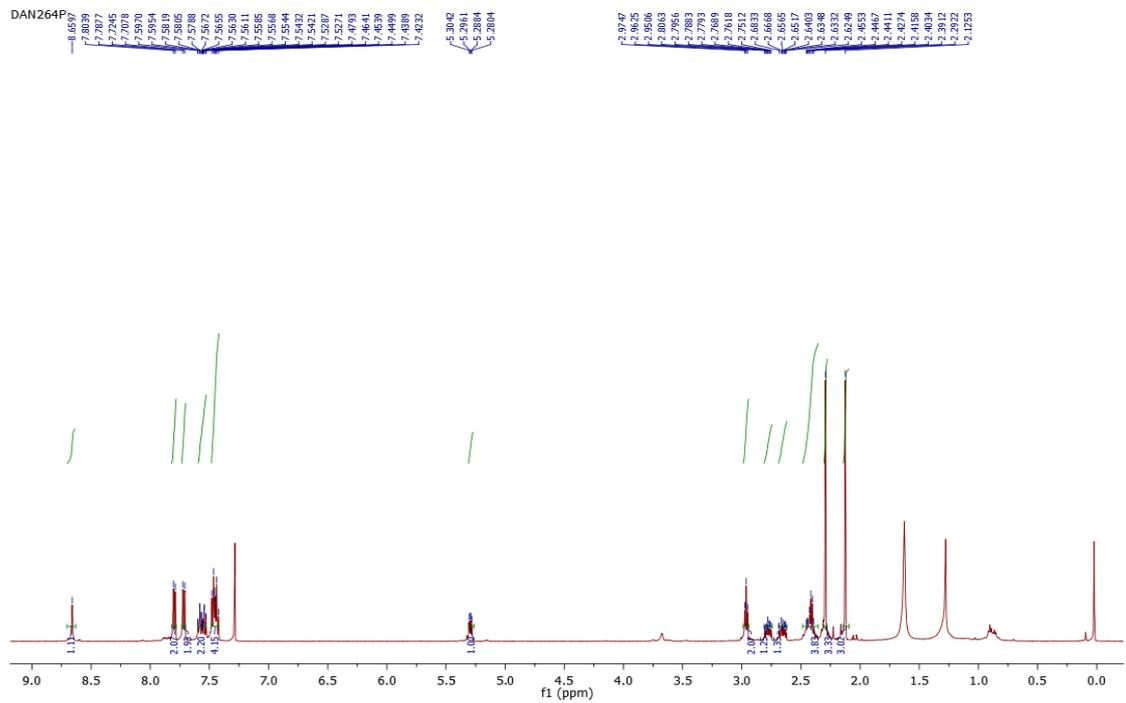


Figura 194: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48g

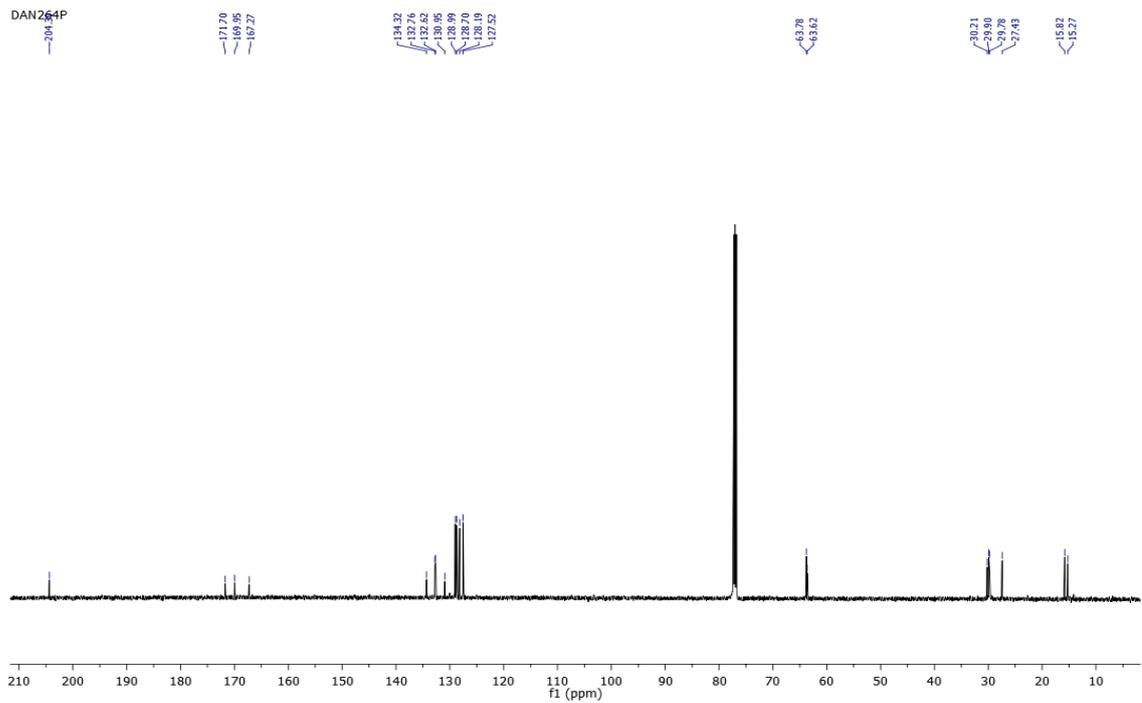


Figura 195: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48h

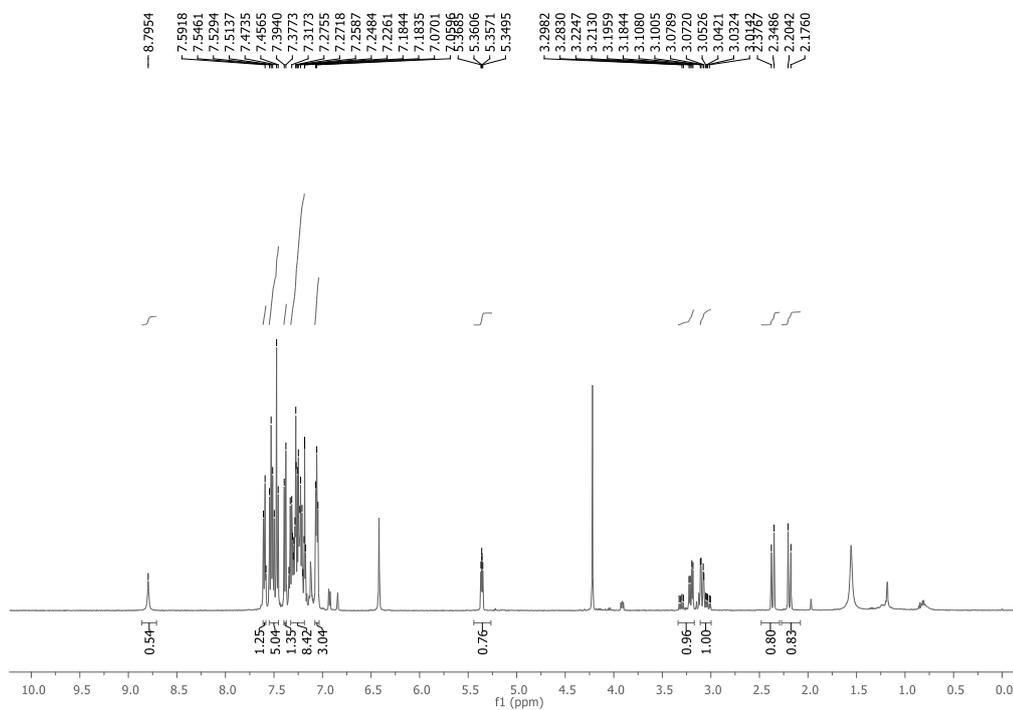


Figura 196: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48h

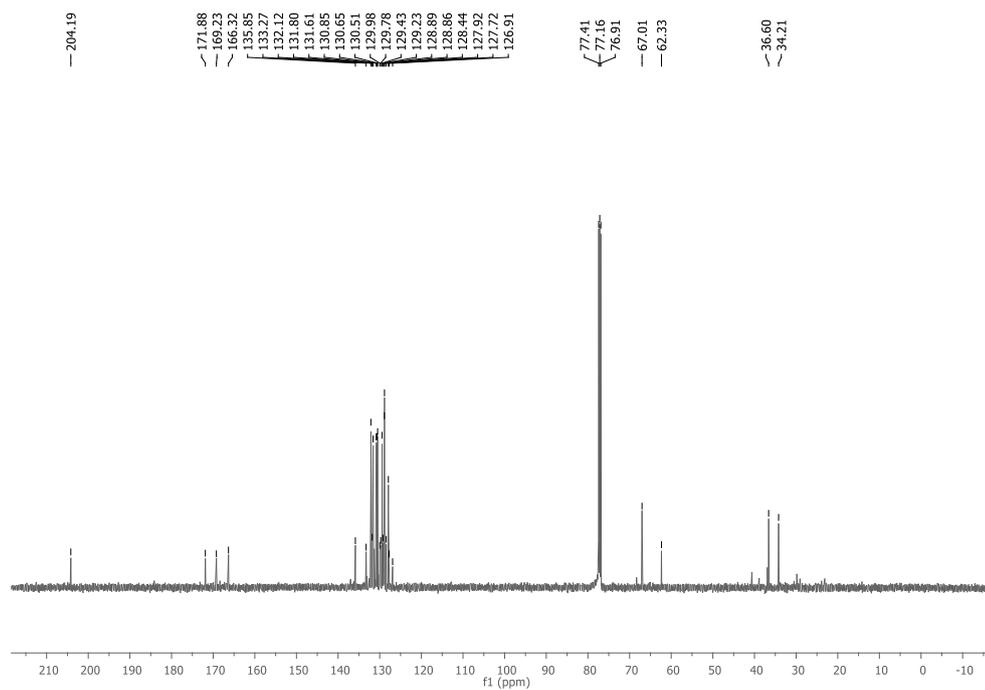


Figura 197: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 48i

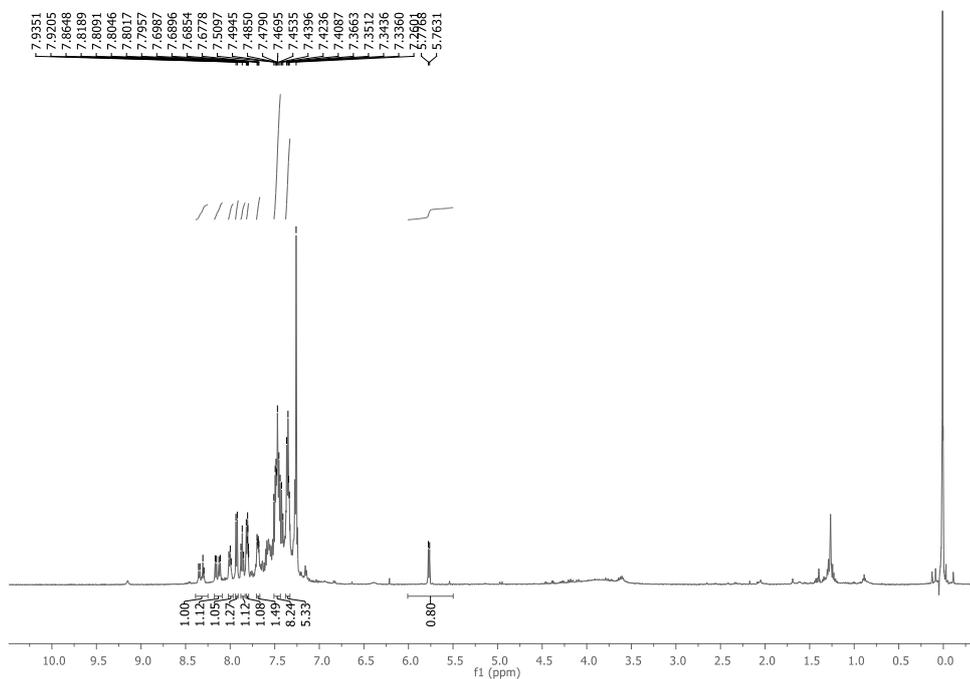
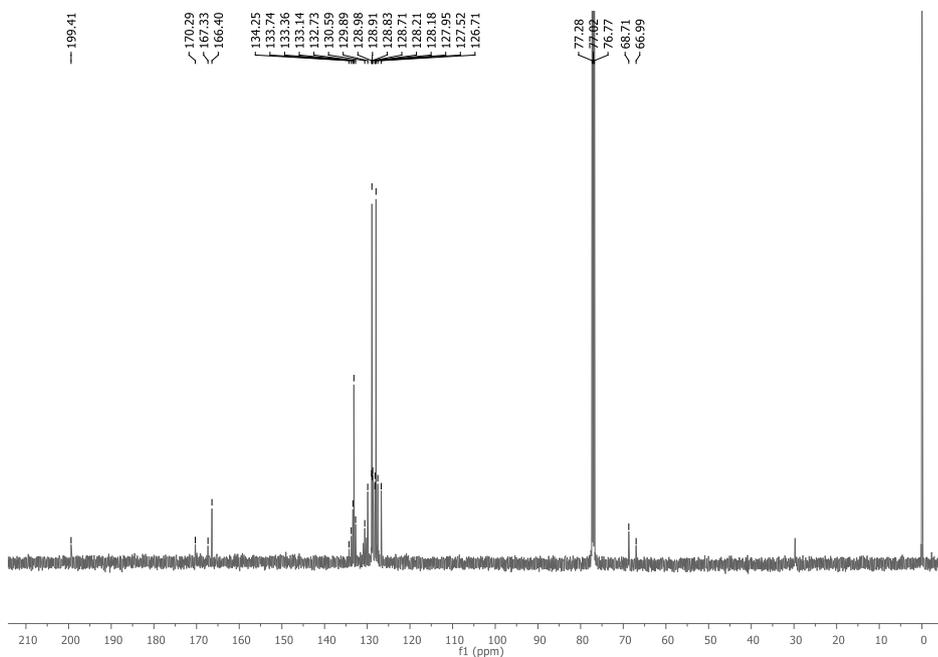


Figura 198: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 48i



## Compostos enólicos

Figura 199: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 51f

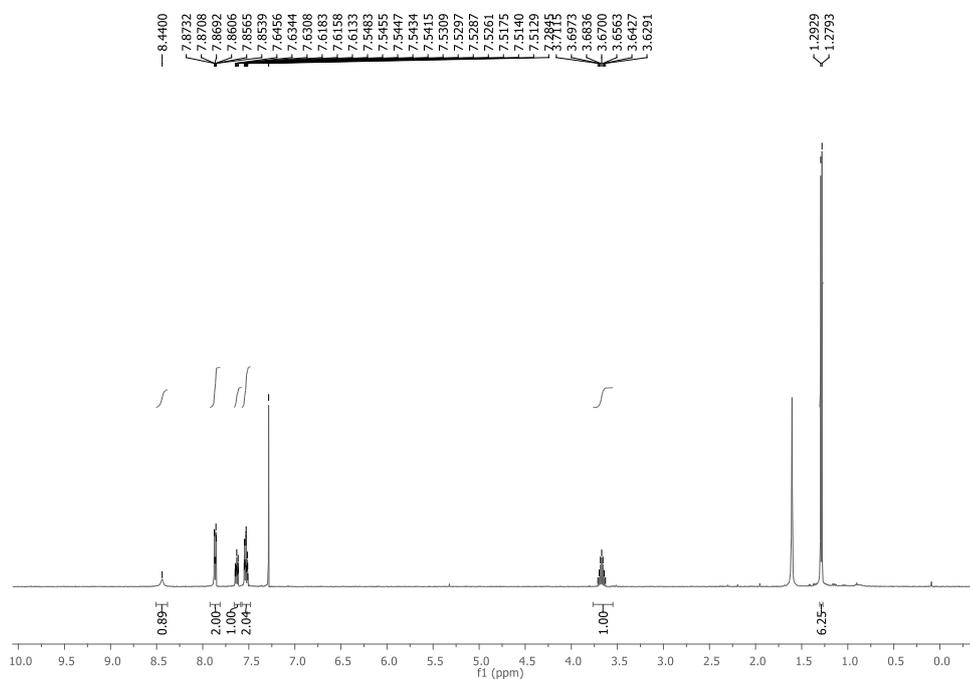


Figura 200: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 51f

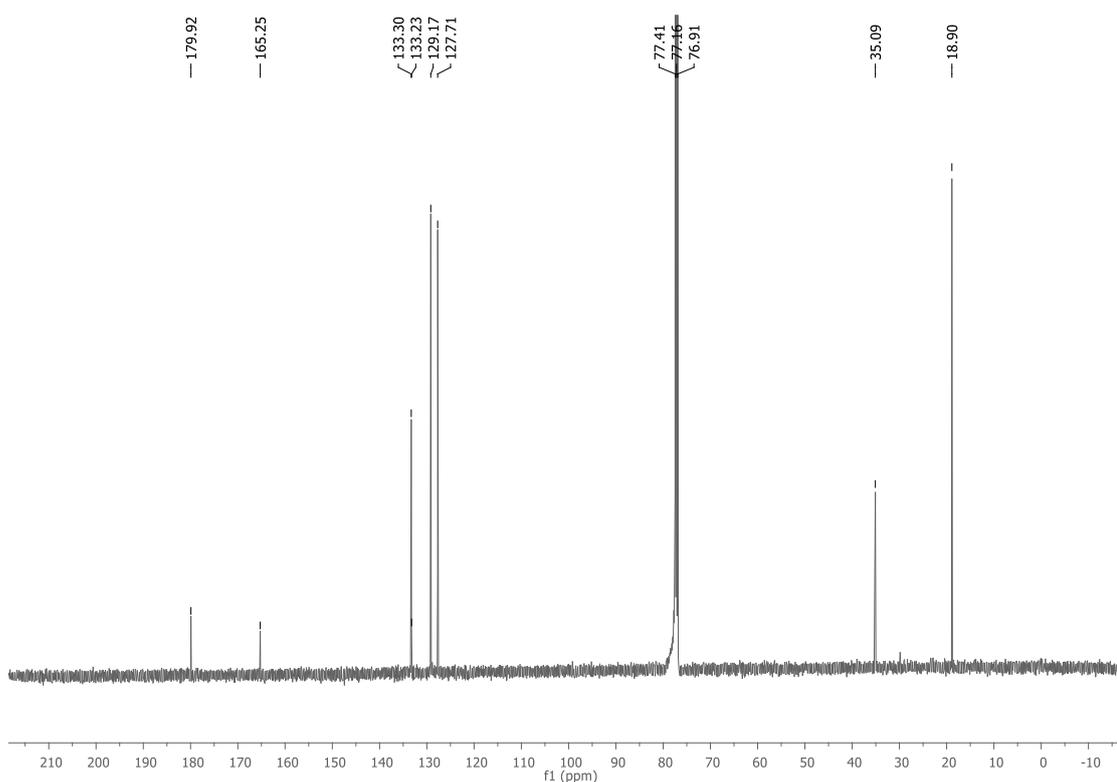


Figura 201: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 51g

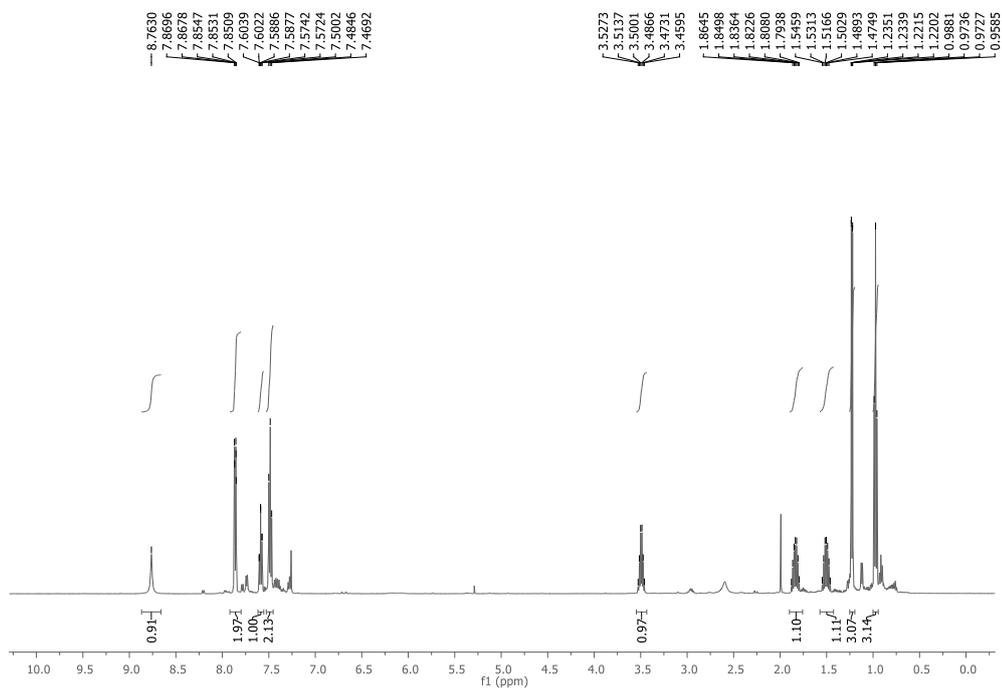


Figura 202: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 51g

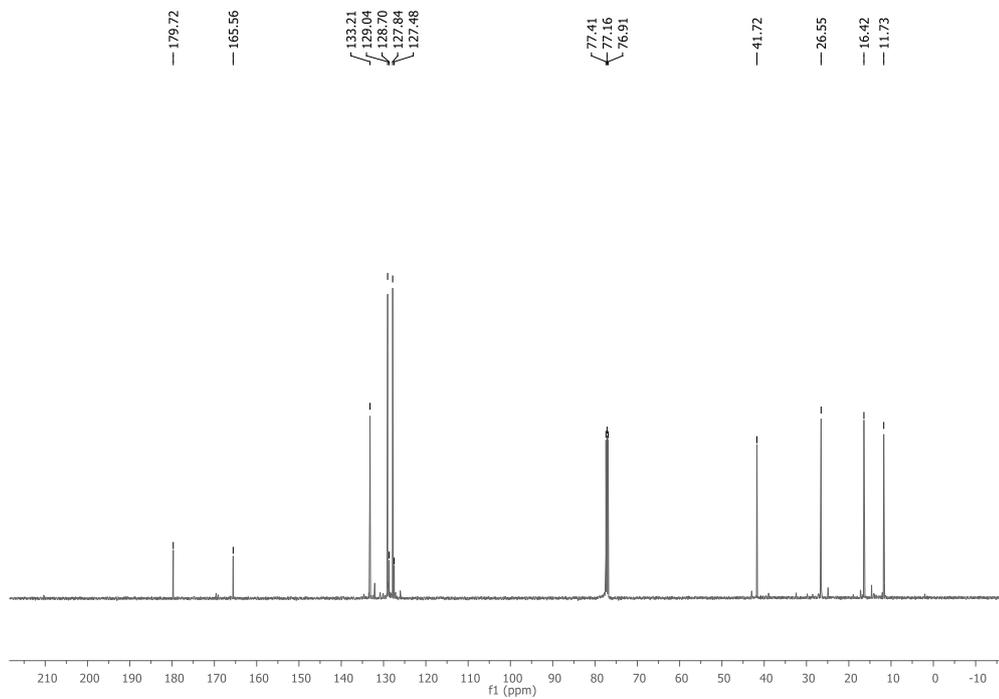
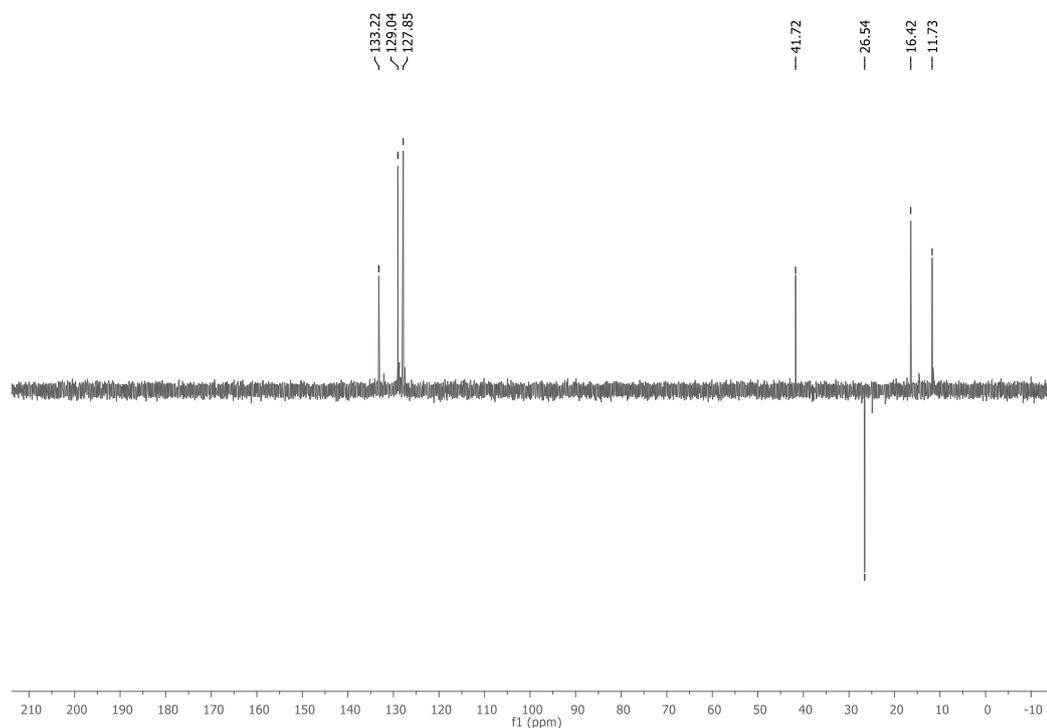


Figura 203: DEPTT 135 do produto 51g



Produto da redução estereosseletiva 56

Figura 204: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 56

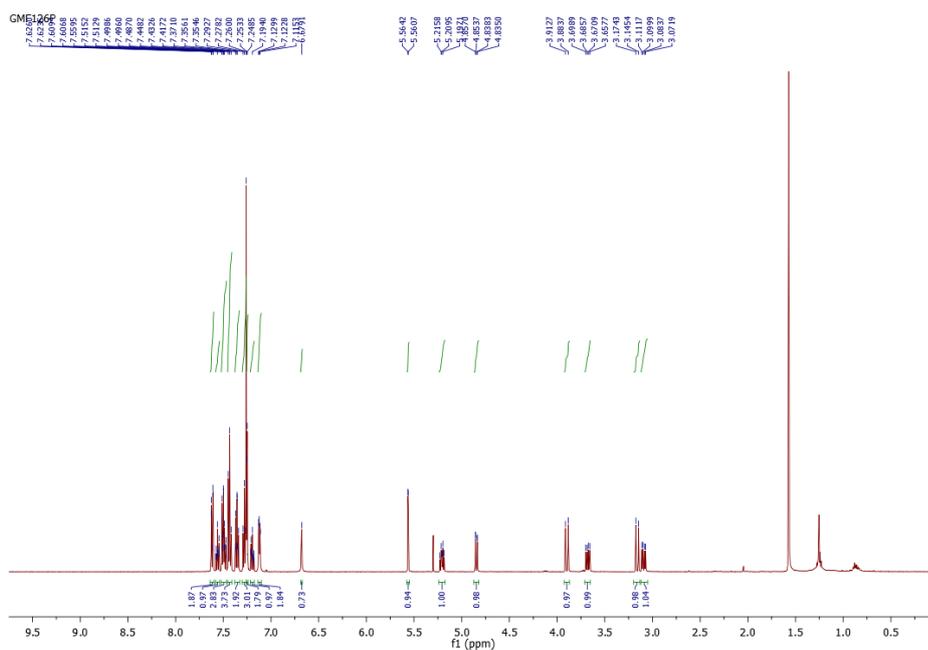


Figura 205: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 56

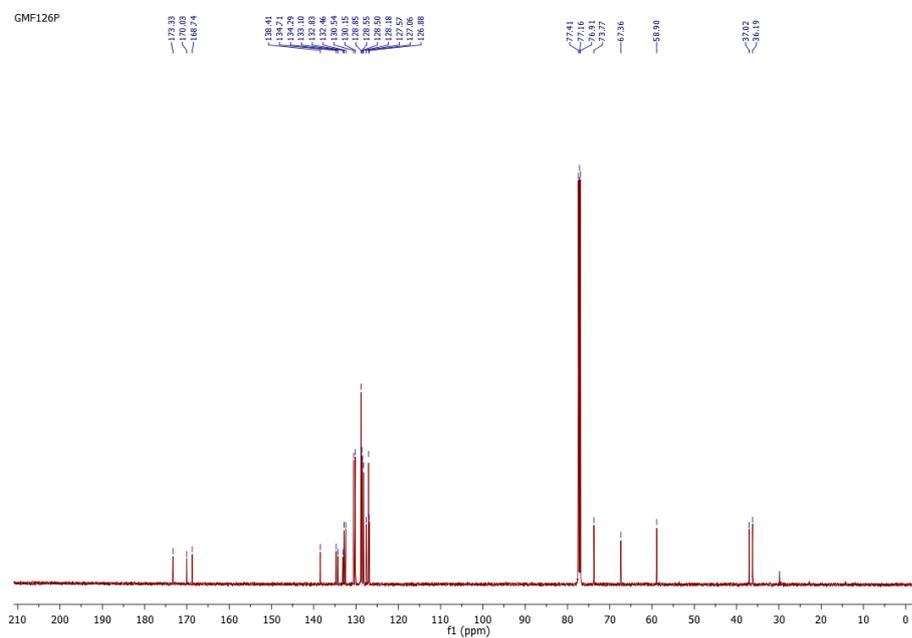


Figura 206: DEPT 135 de 56

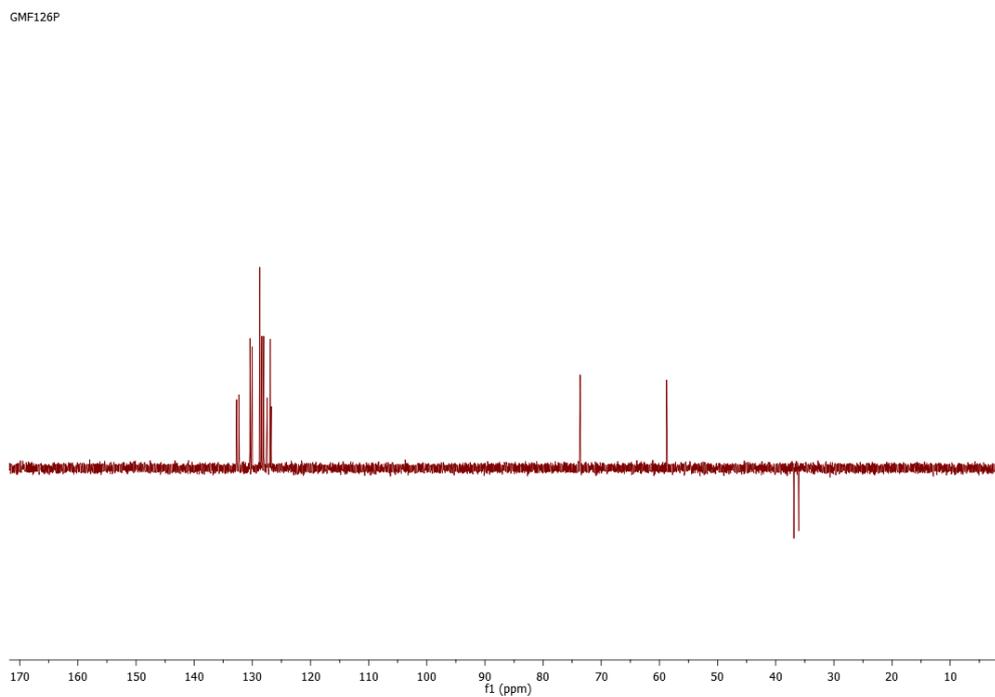


Figura 207: HSQC de 156

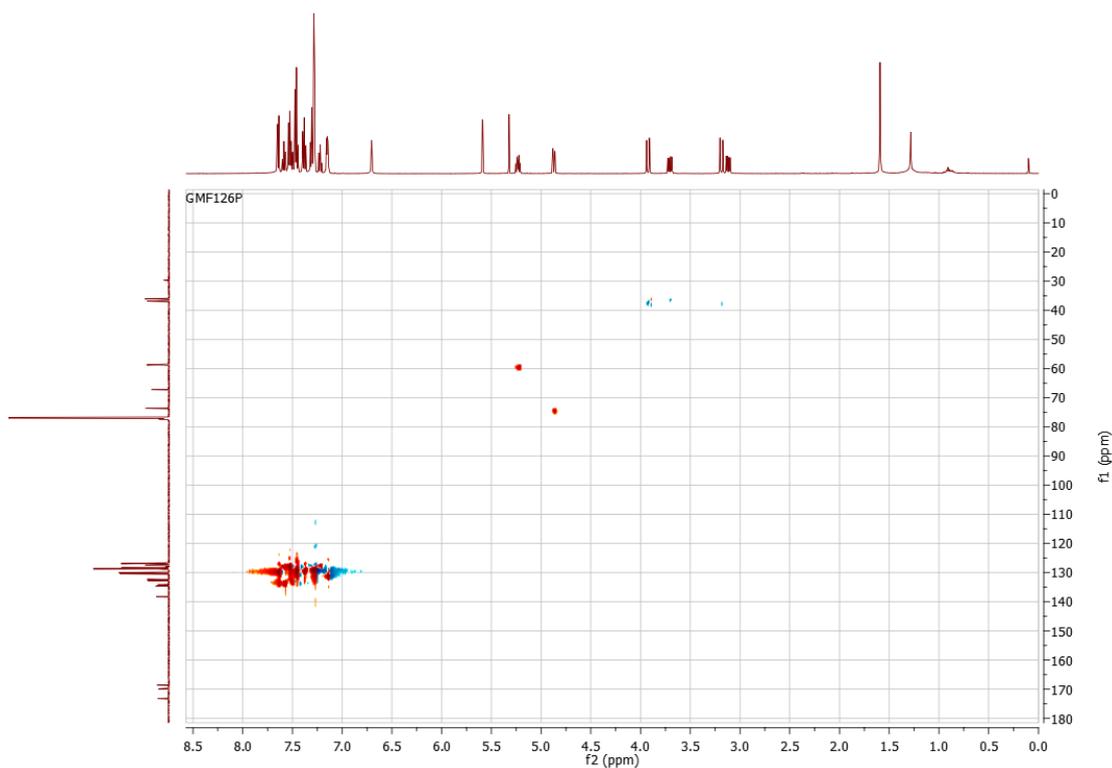


Figura 208: HMBC de 56

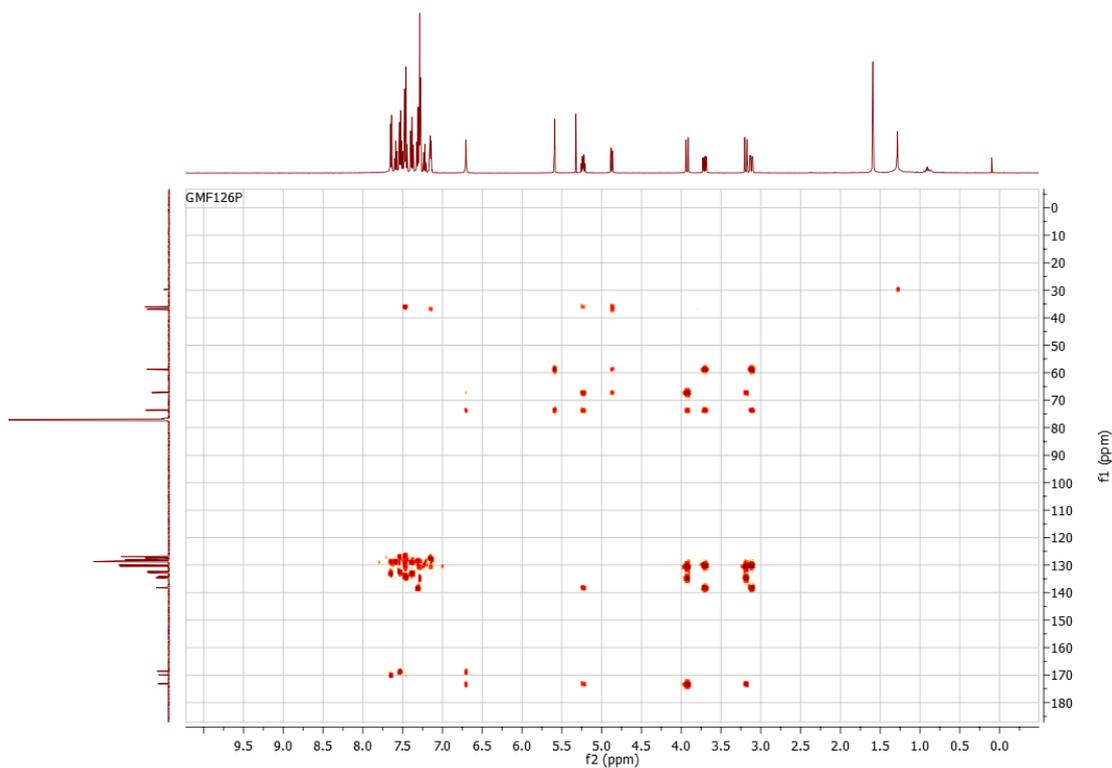
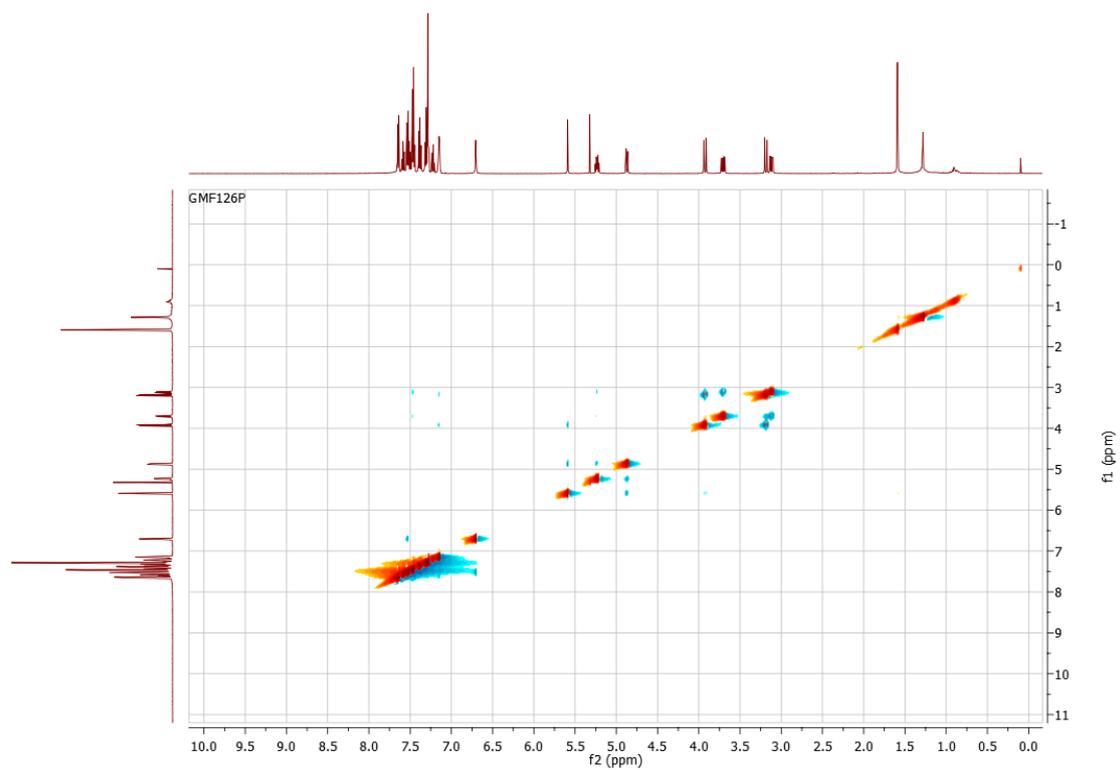
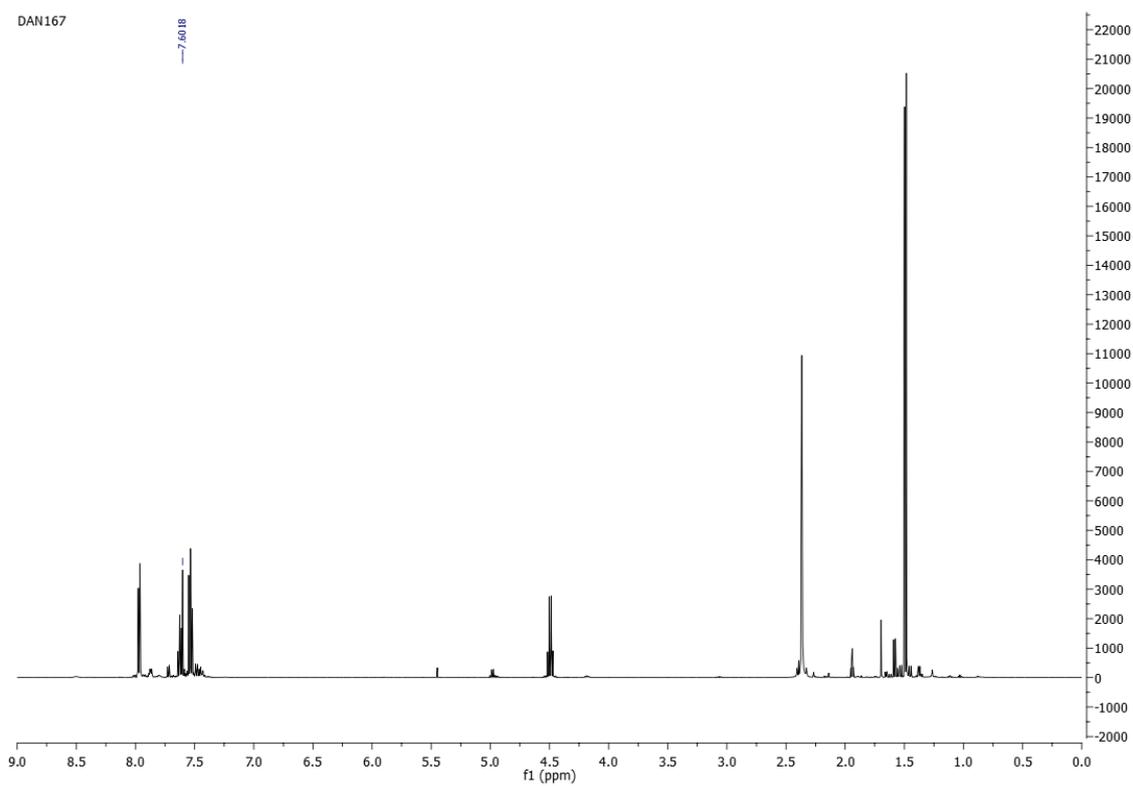
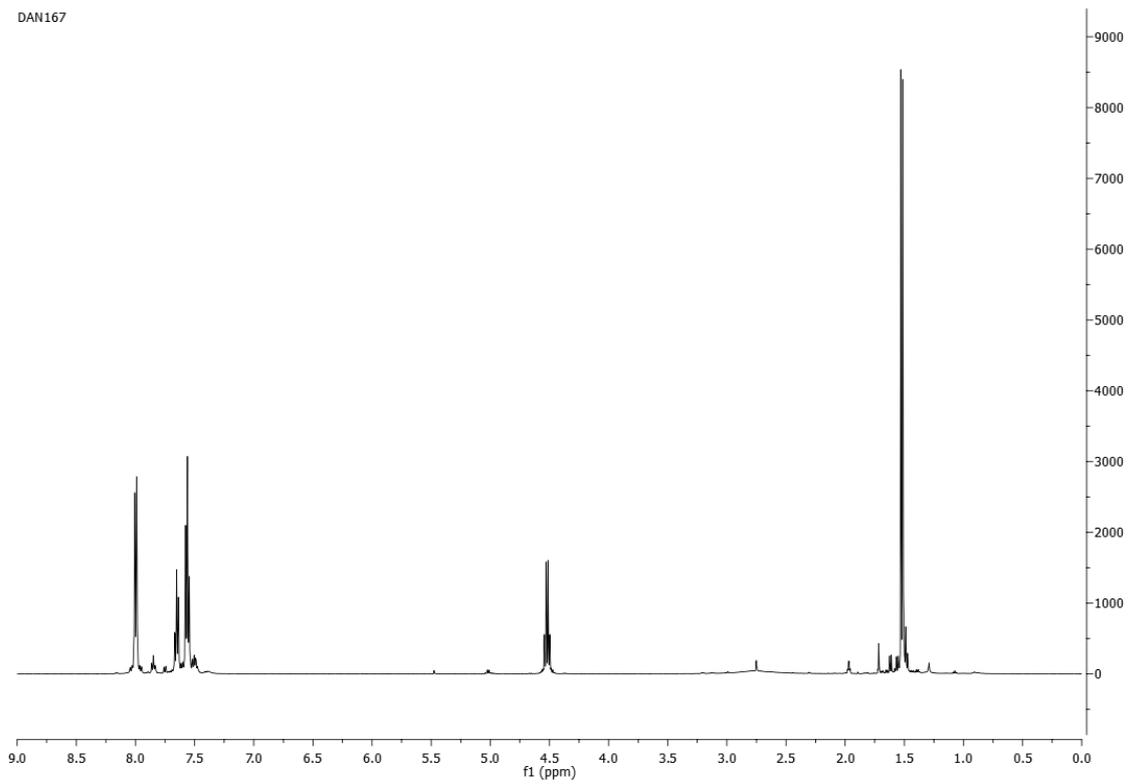


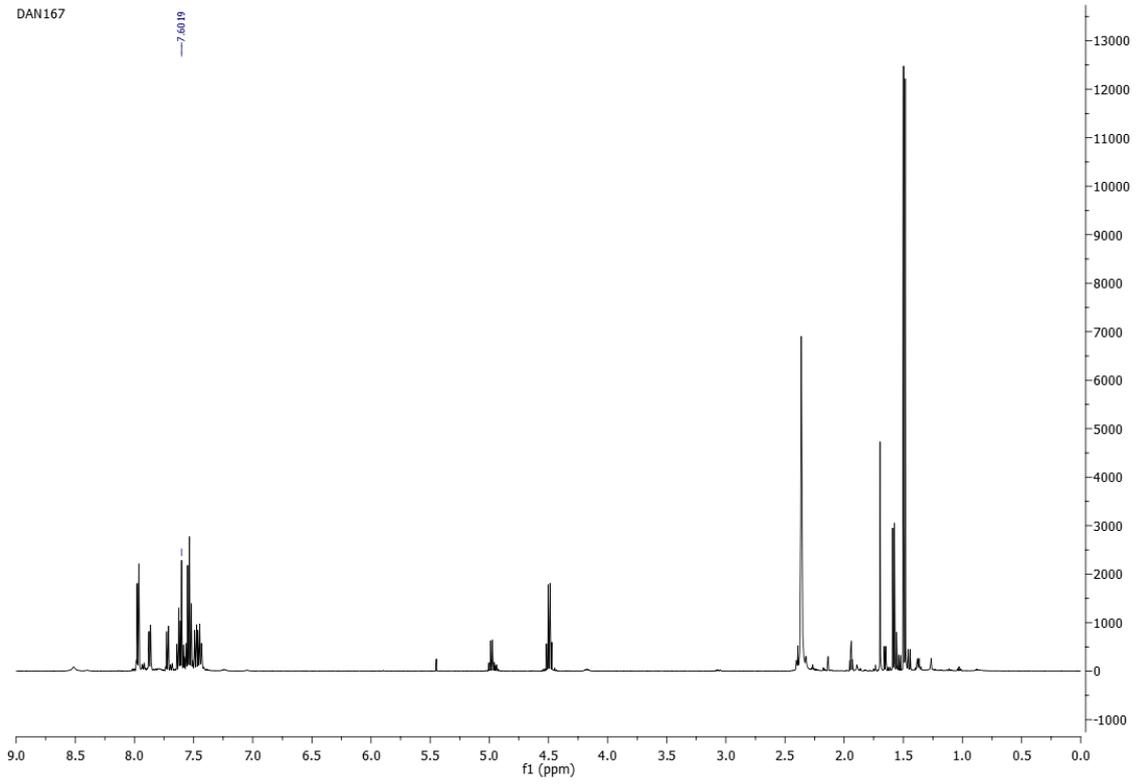
Figura 209: NOESY de 56



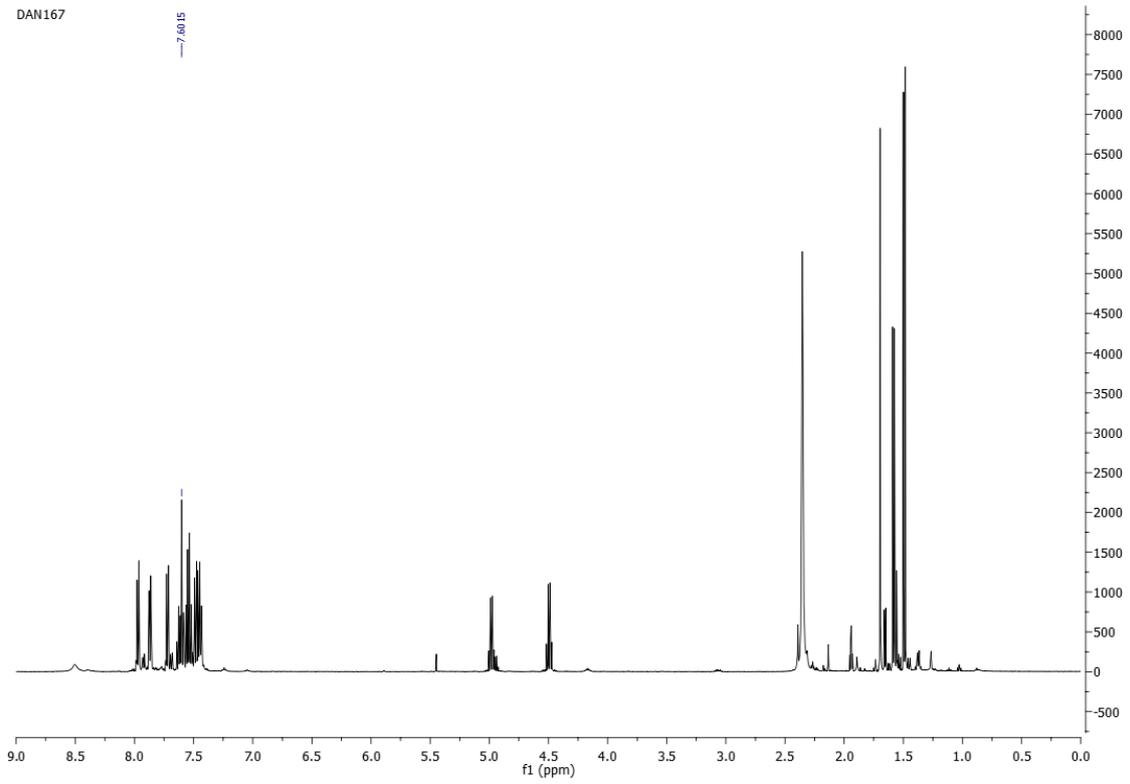
# Espectros de RMN de $^1\text{H}$ utilizado para elucidação do mecanismo e nos estudos cinéticos



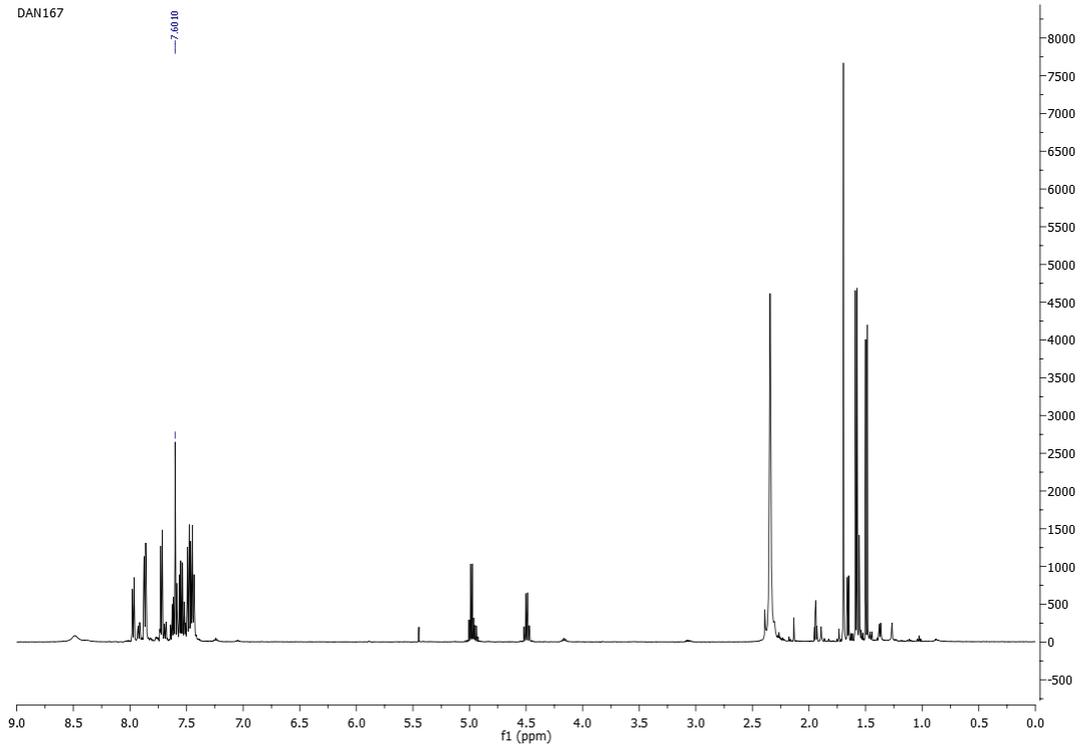
DAN167



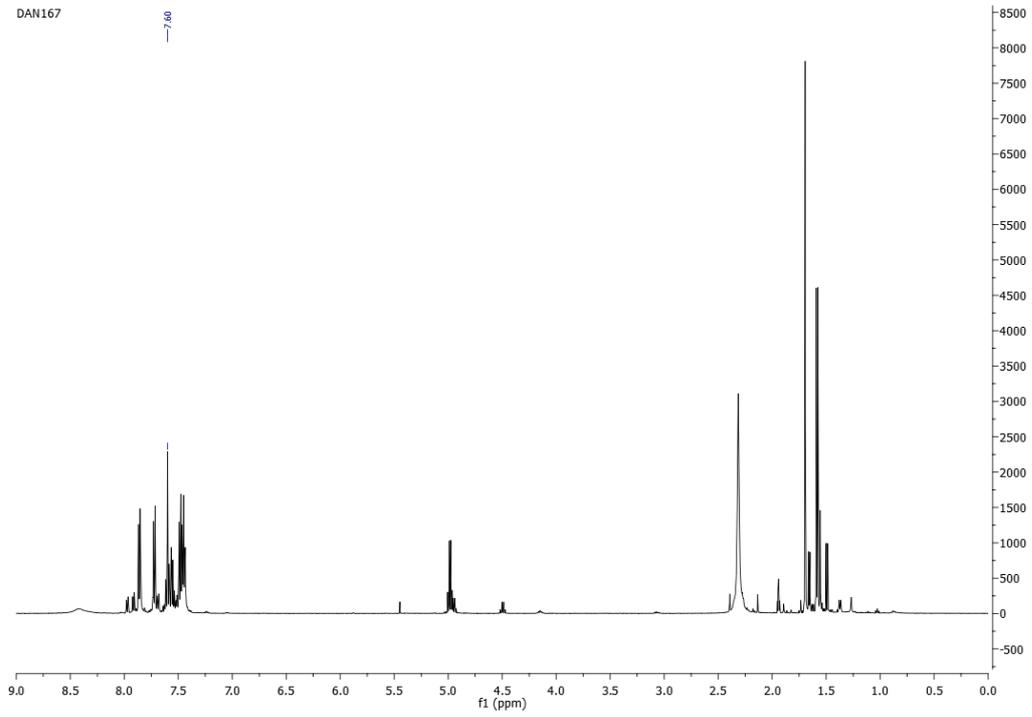
DAN167

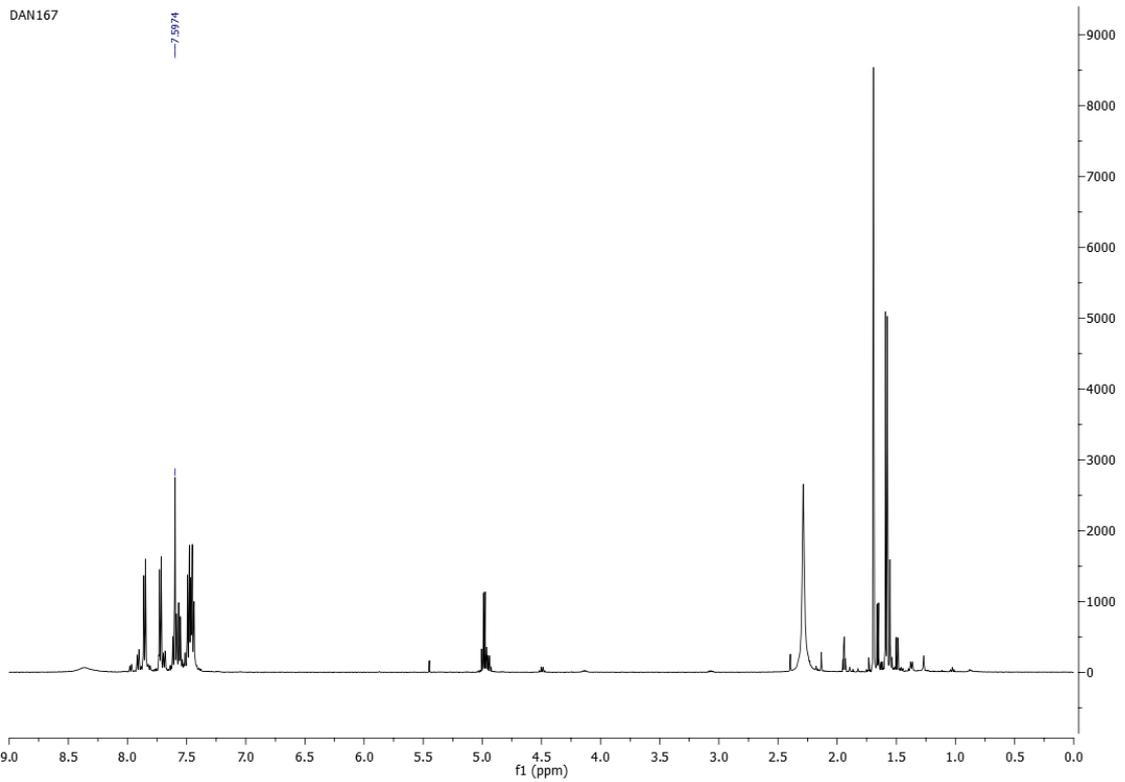
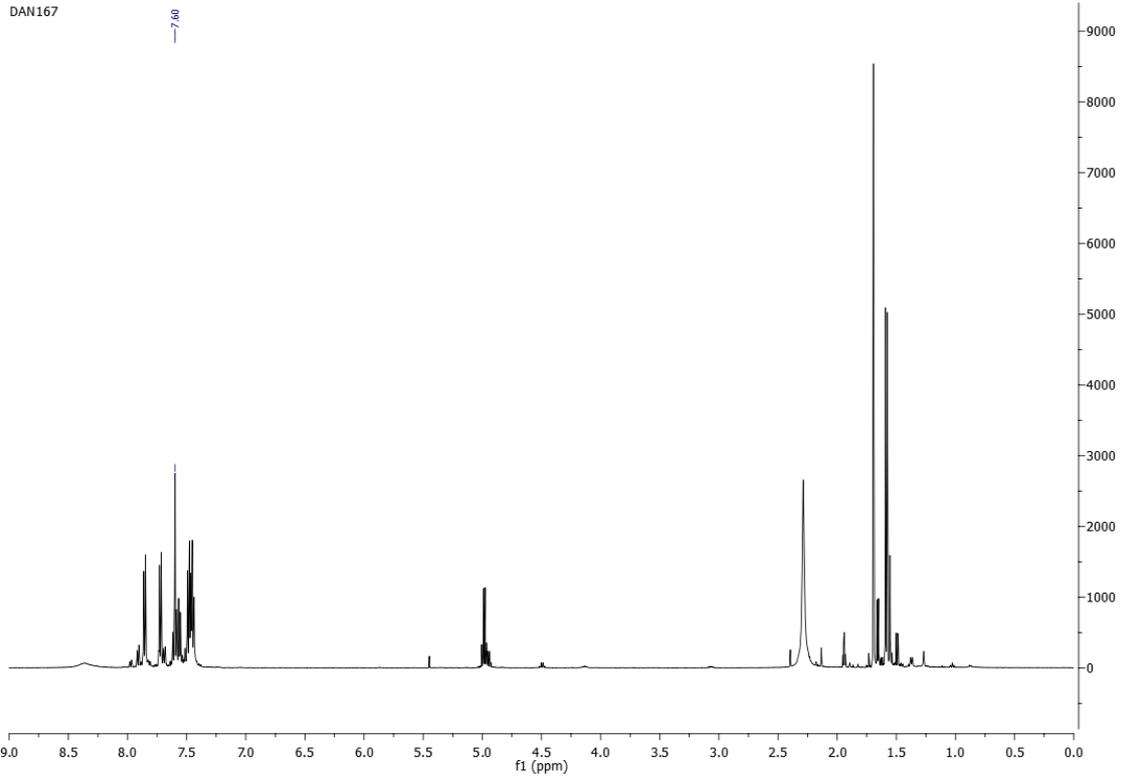


DAN167

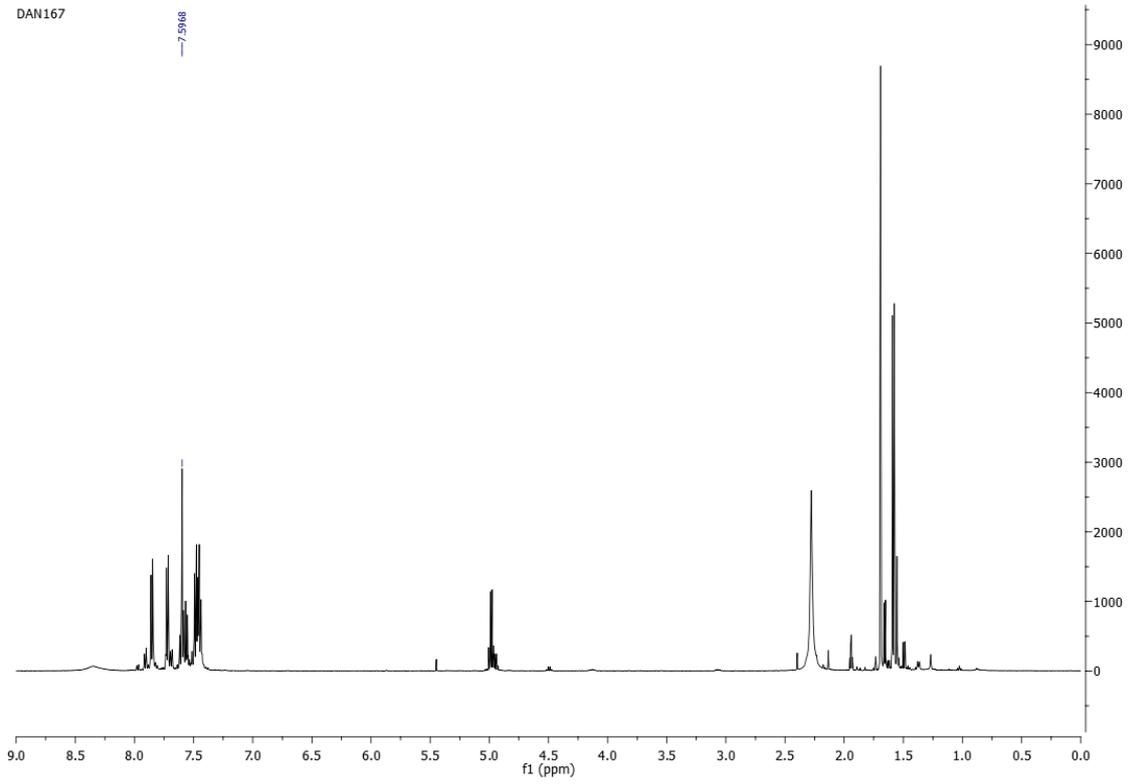


DAN167

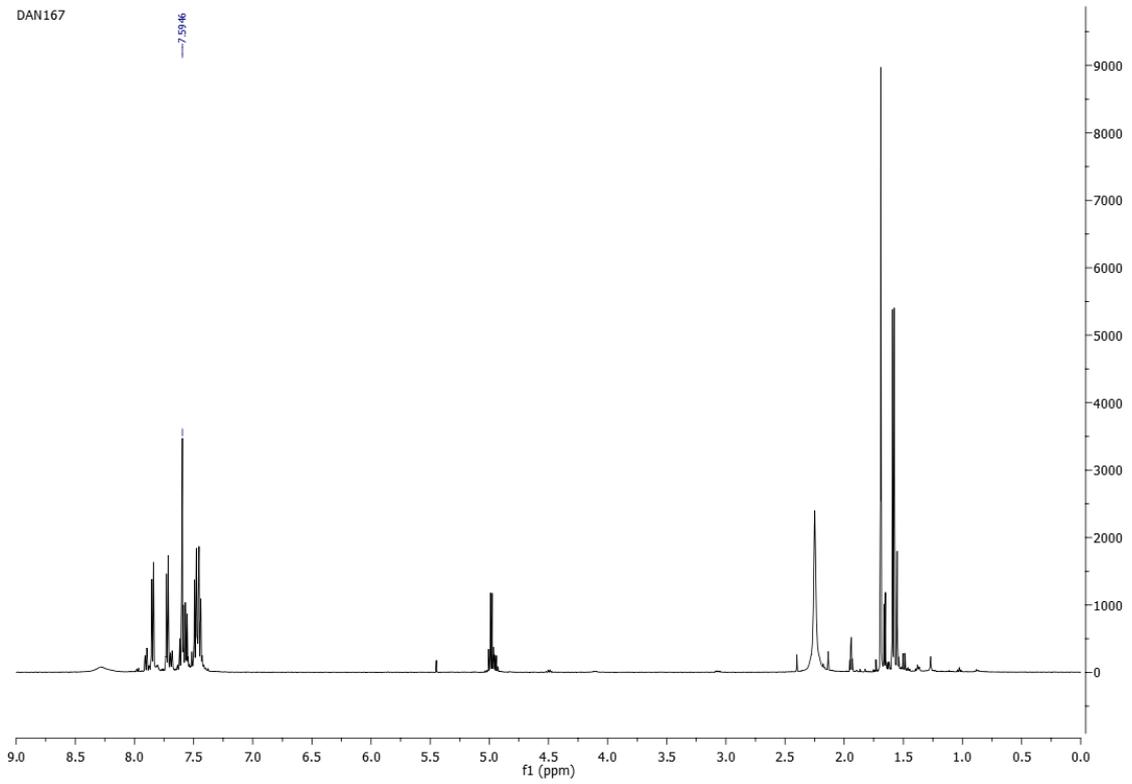




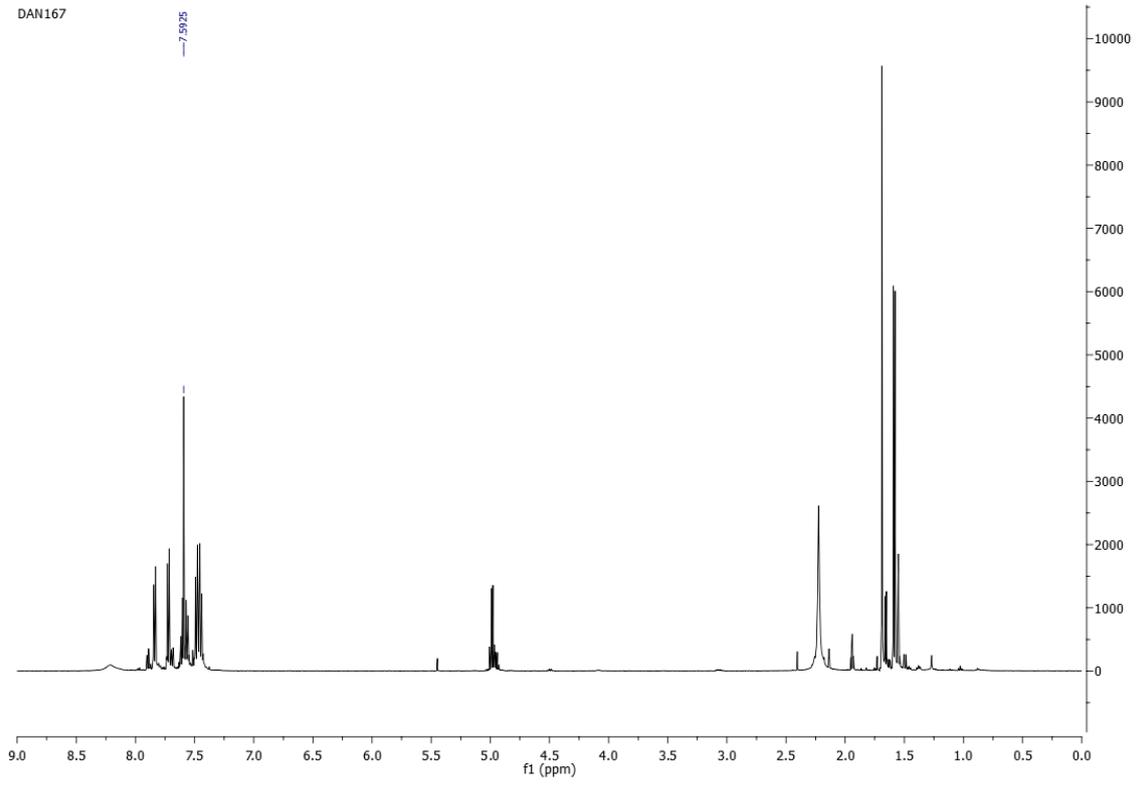
DAN167



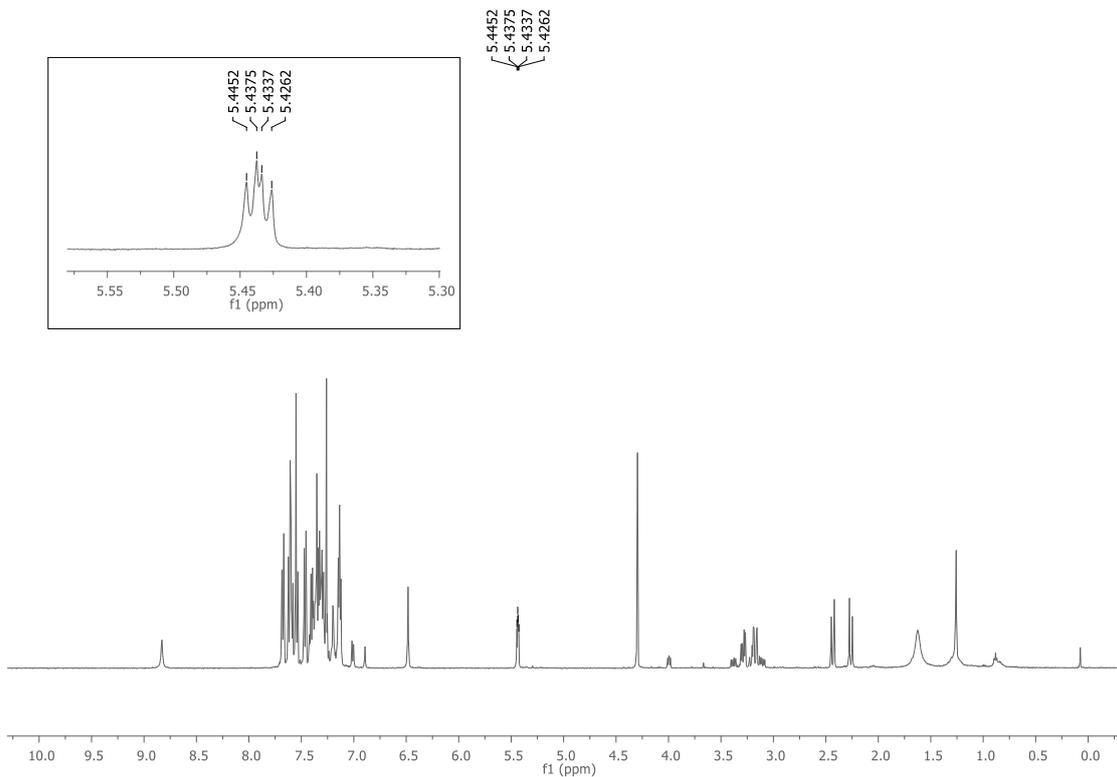
DAN167



DAN167



Espectro obtido pelo estudo da reversibilidade da reação do produto **48h**



Aminoácidos protegidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituído protegidos

Figura 210: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86a

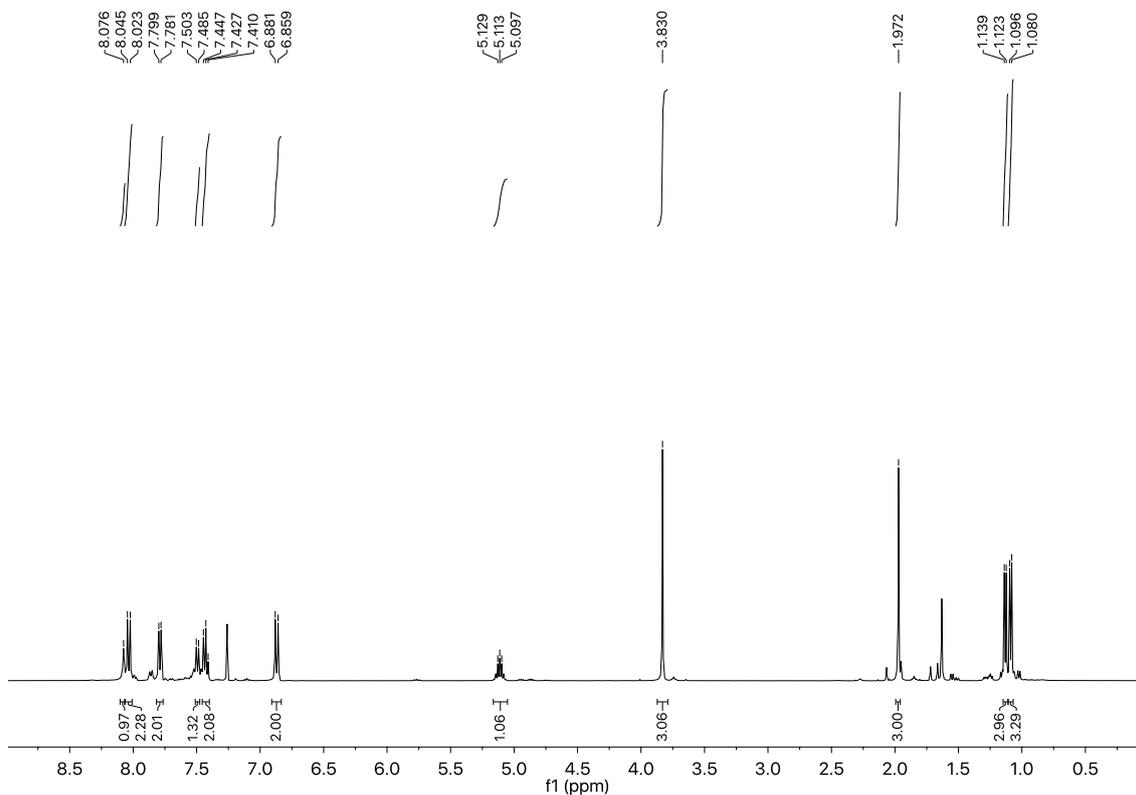


Figura 211: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86a

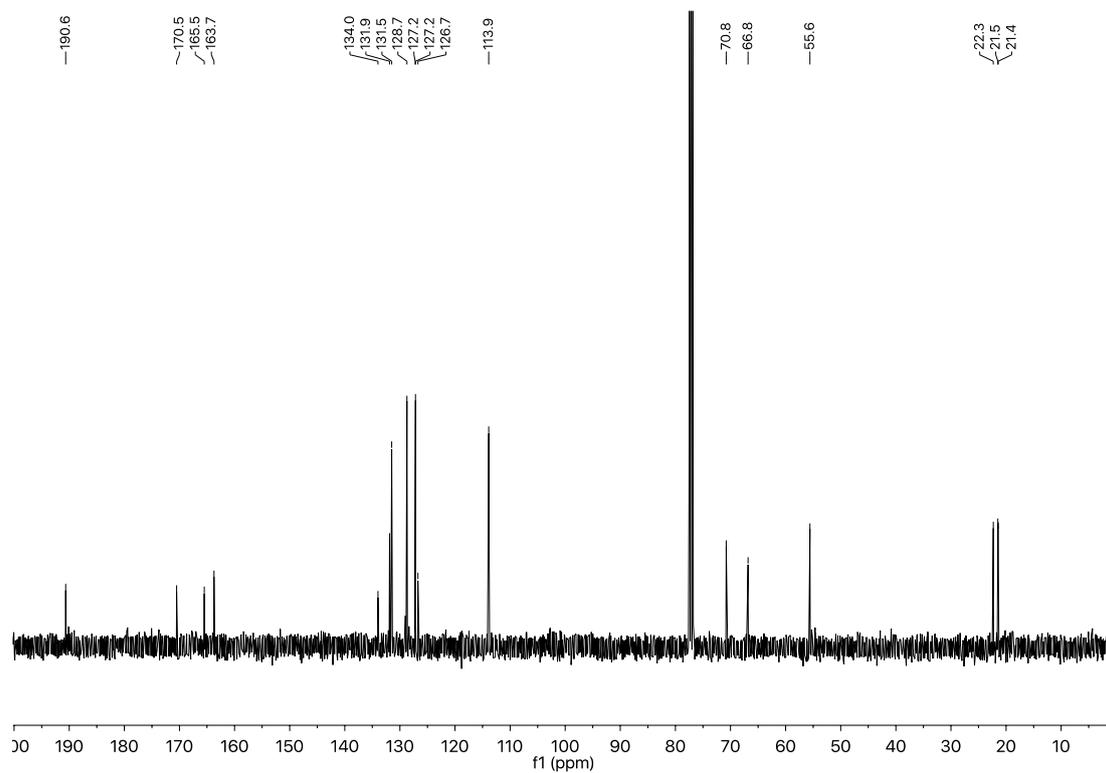


Figura 212: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86a'

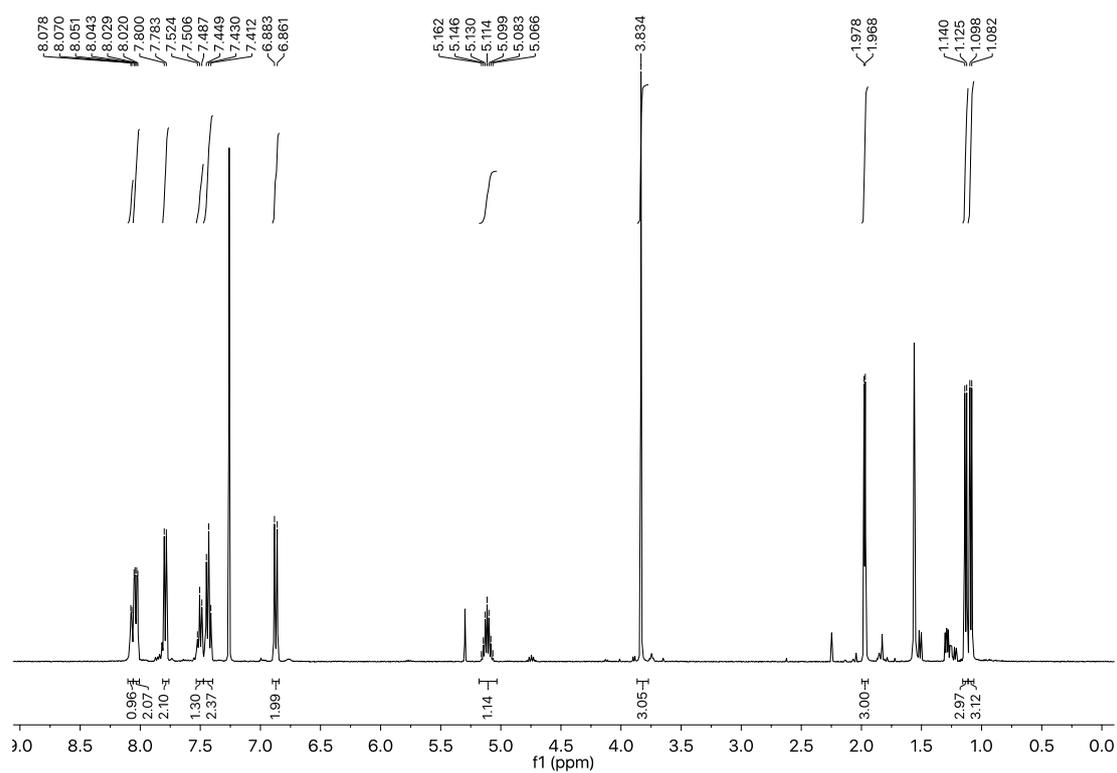


Figura 213: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86a'

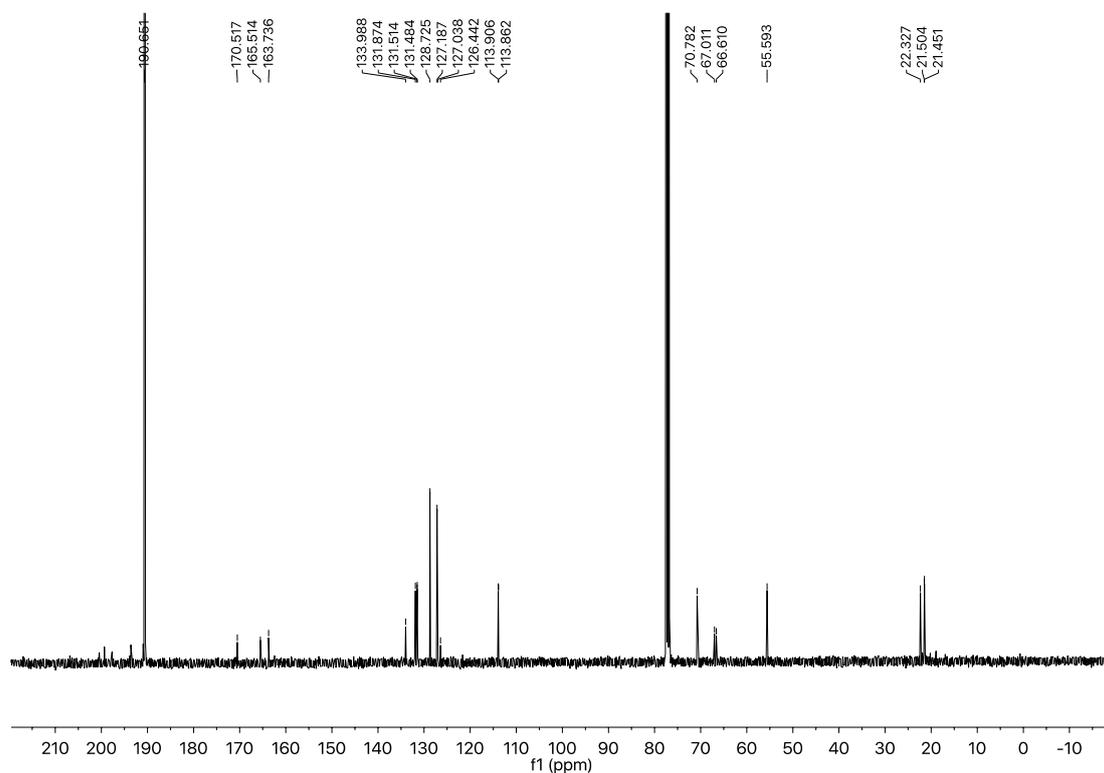


Figura 214: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86d

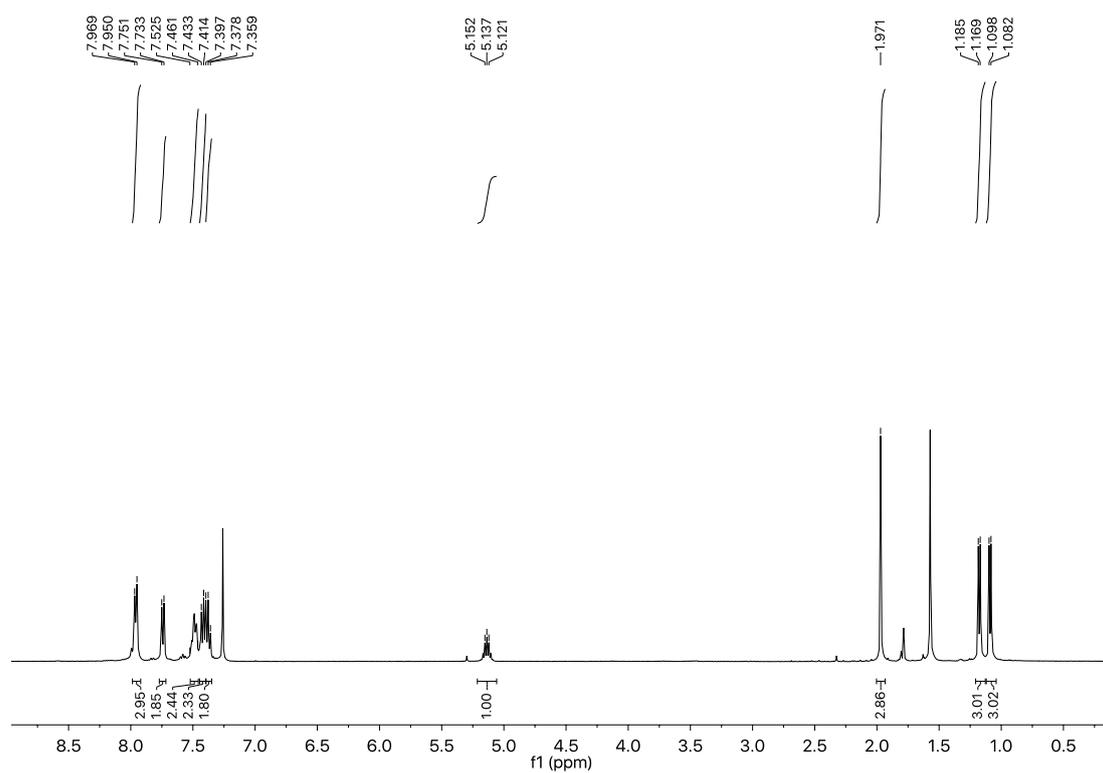


Figura 215: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86d

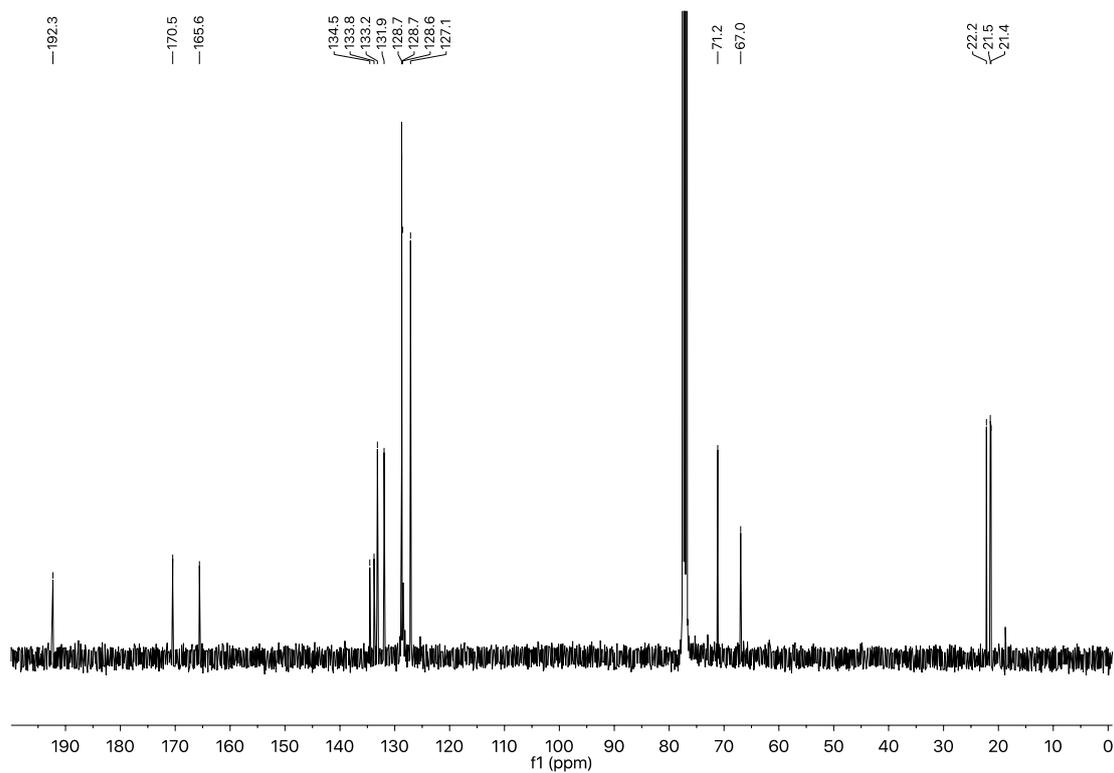


Figura 216: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86c

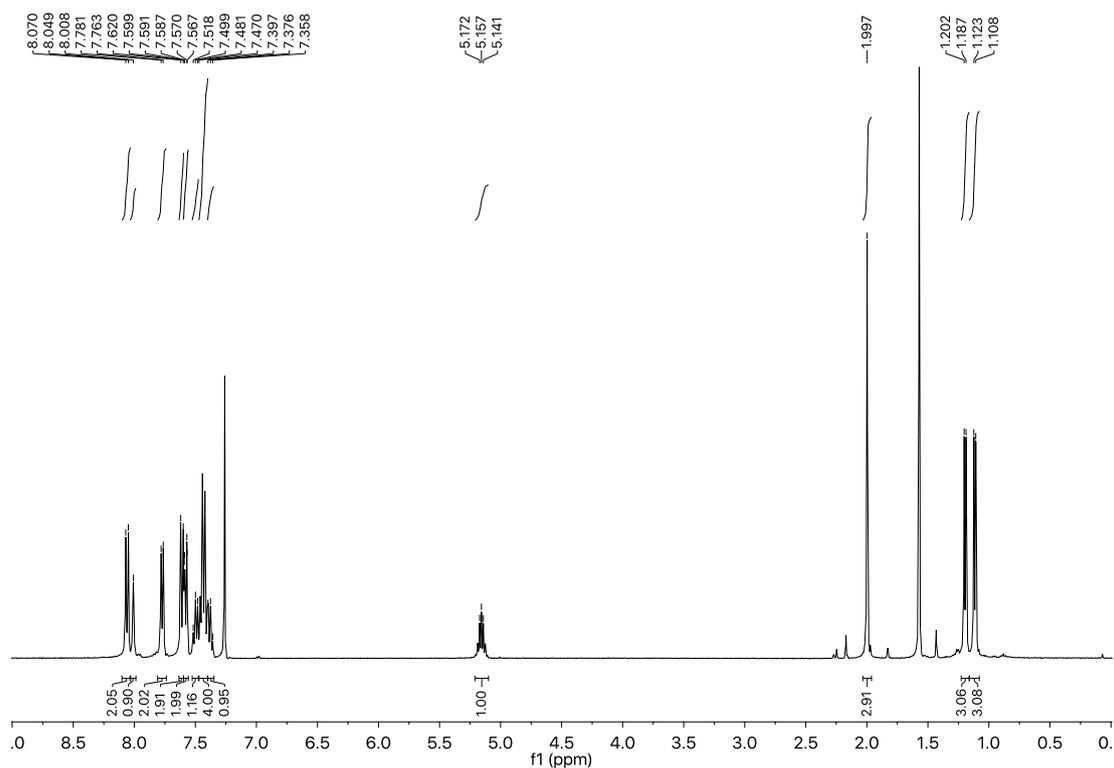


Figura 217: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86c

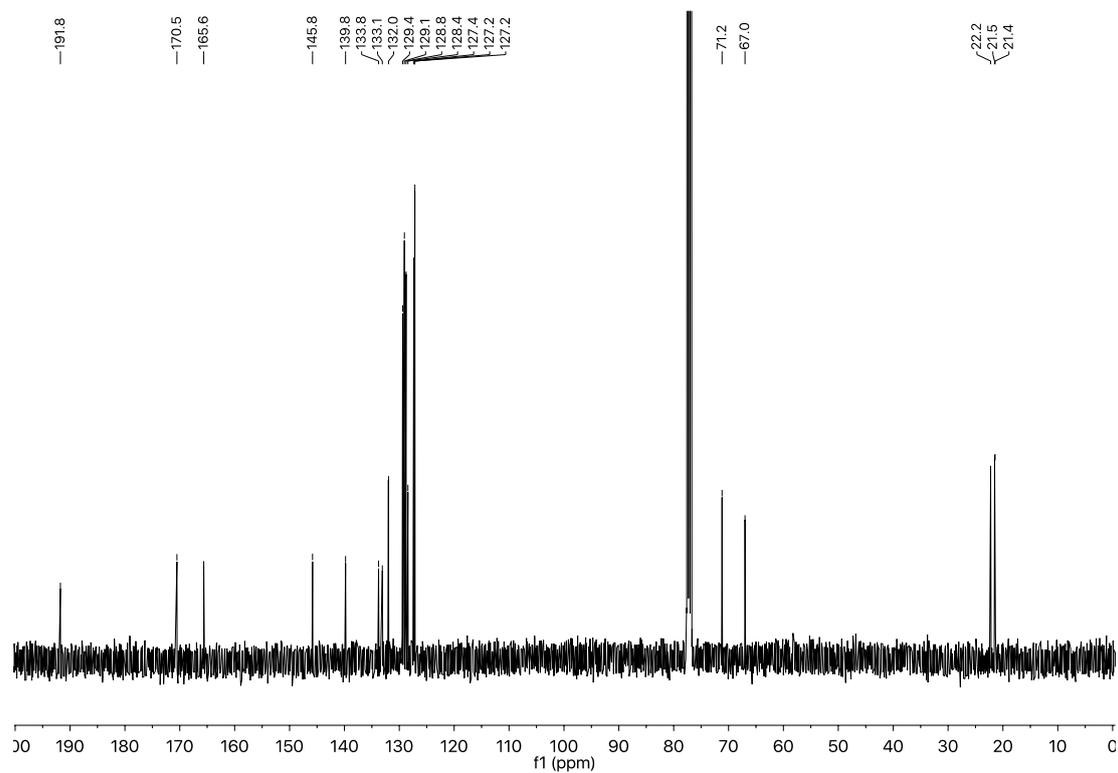


Figura 218: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86b

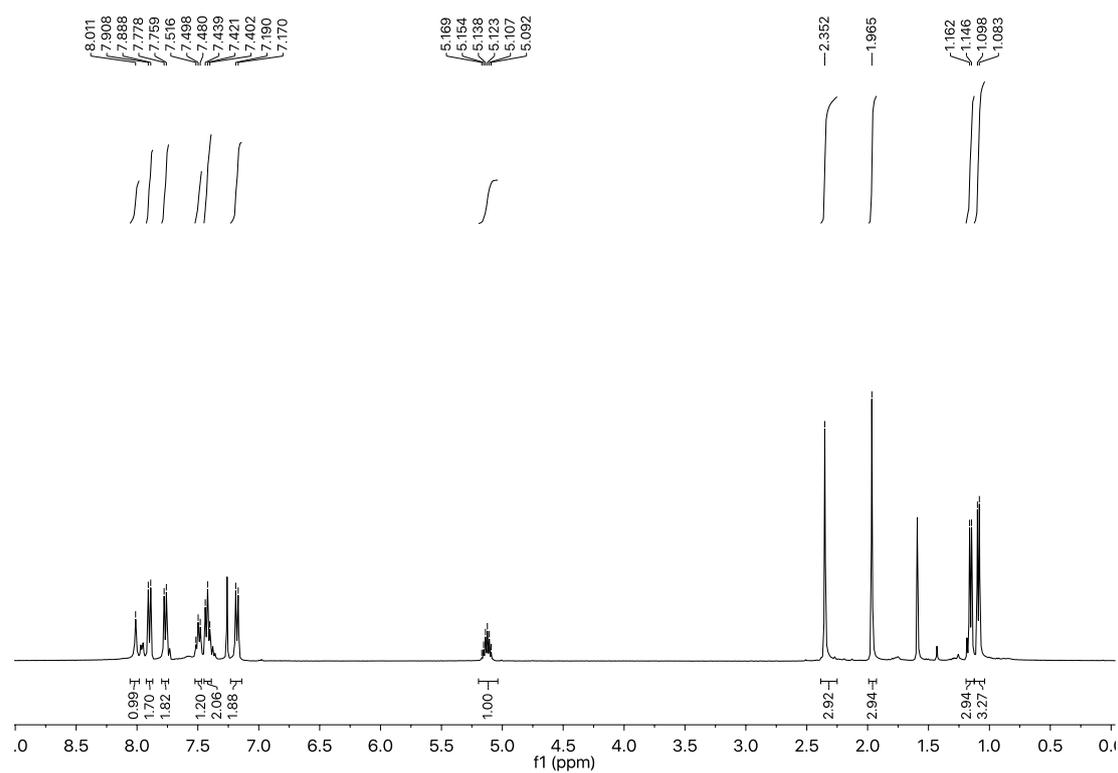


Figura 219: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86b

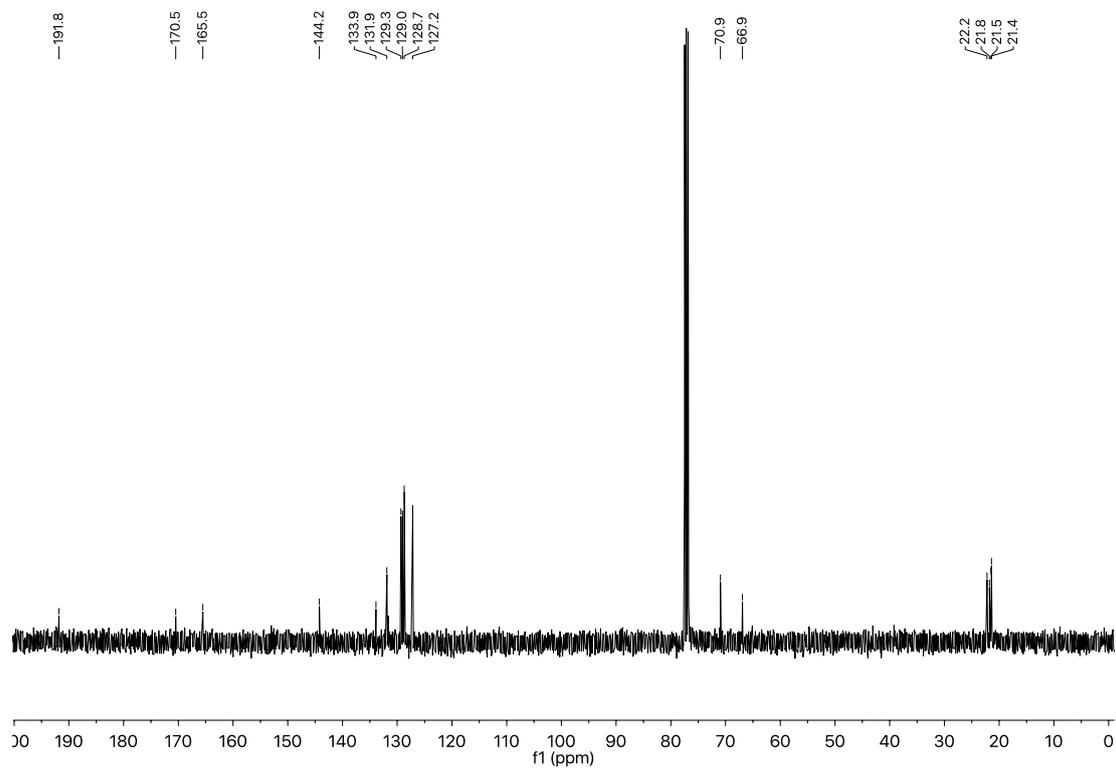


Figura 220: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86h

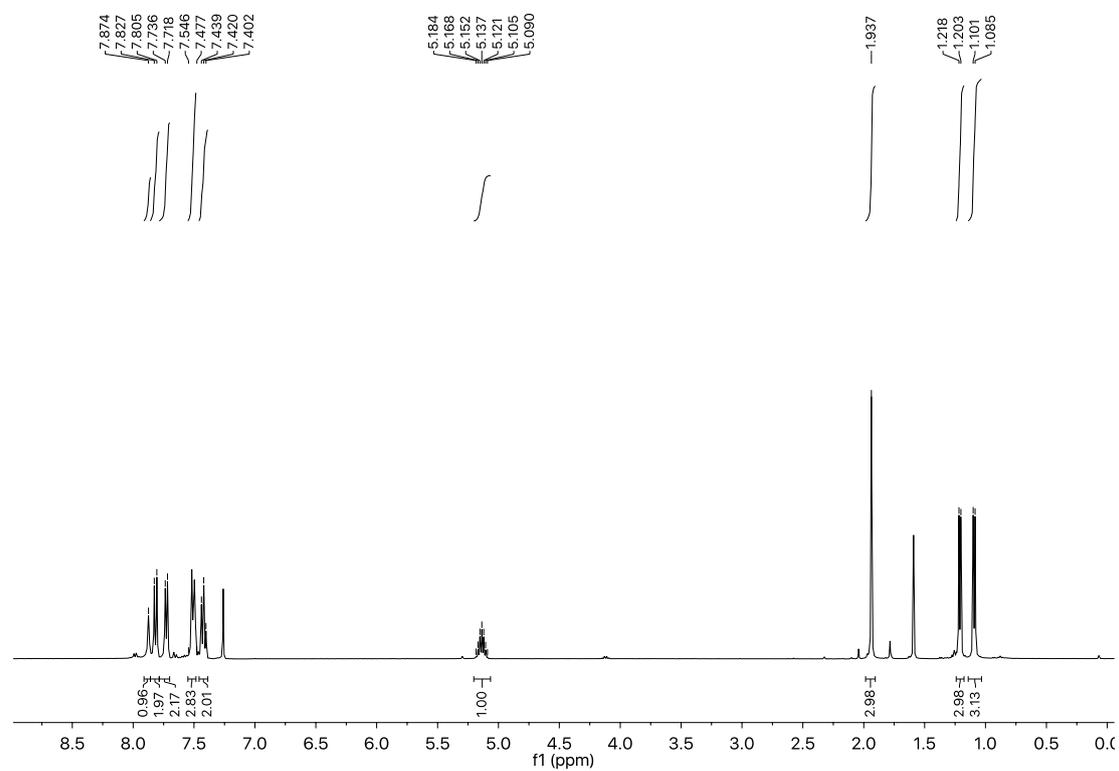


Figura 221: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86h

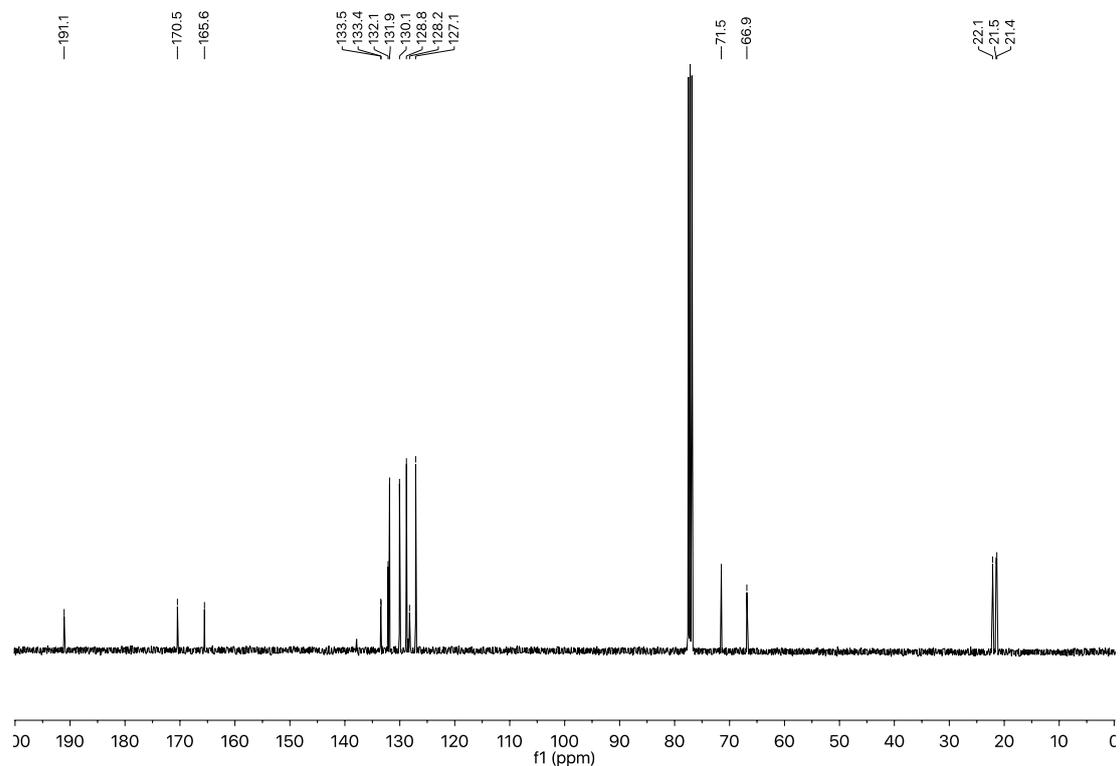


Figura 222: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86g

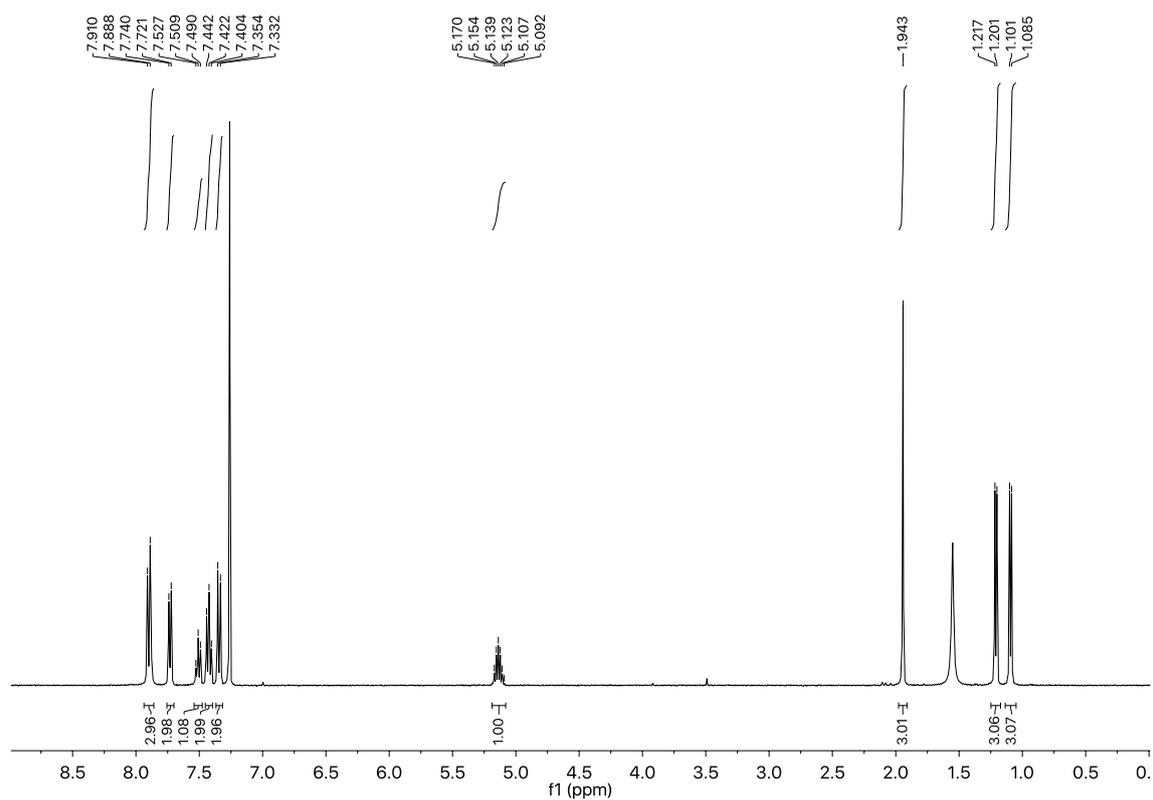


Figura 223: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86g

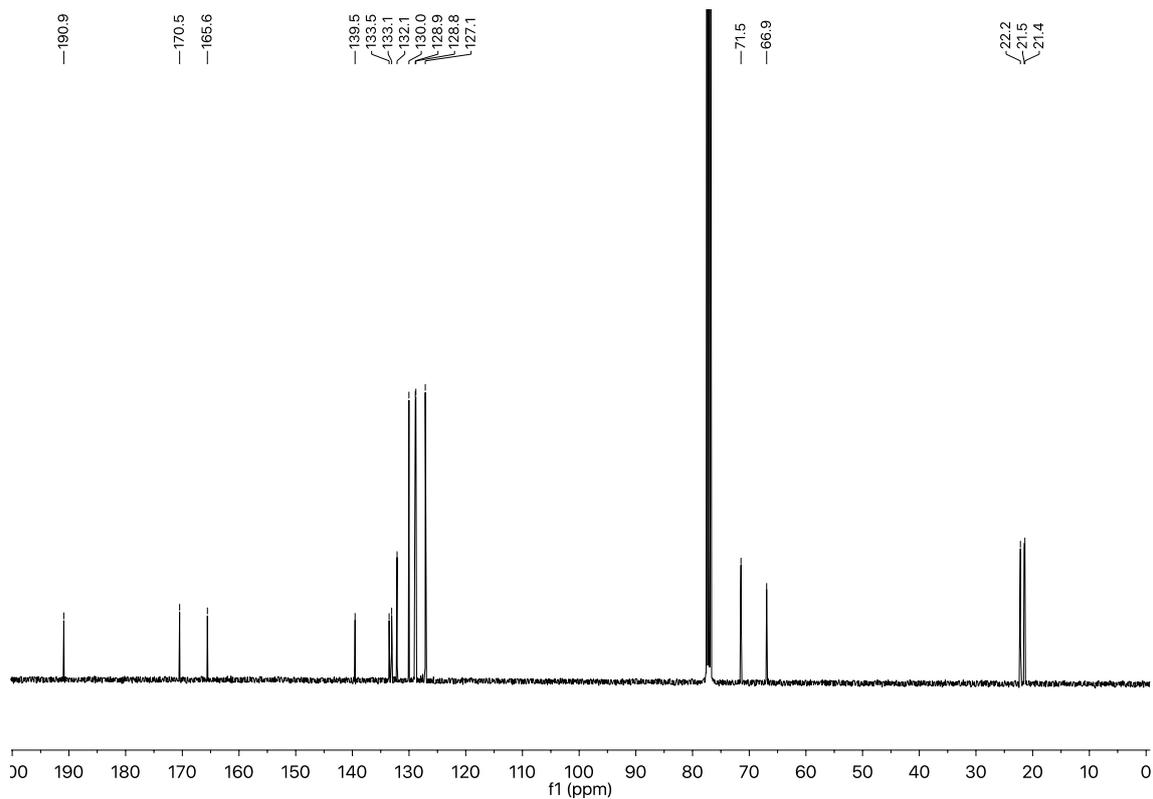


Figura 224: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86g

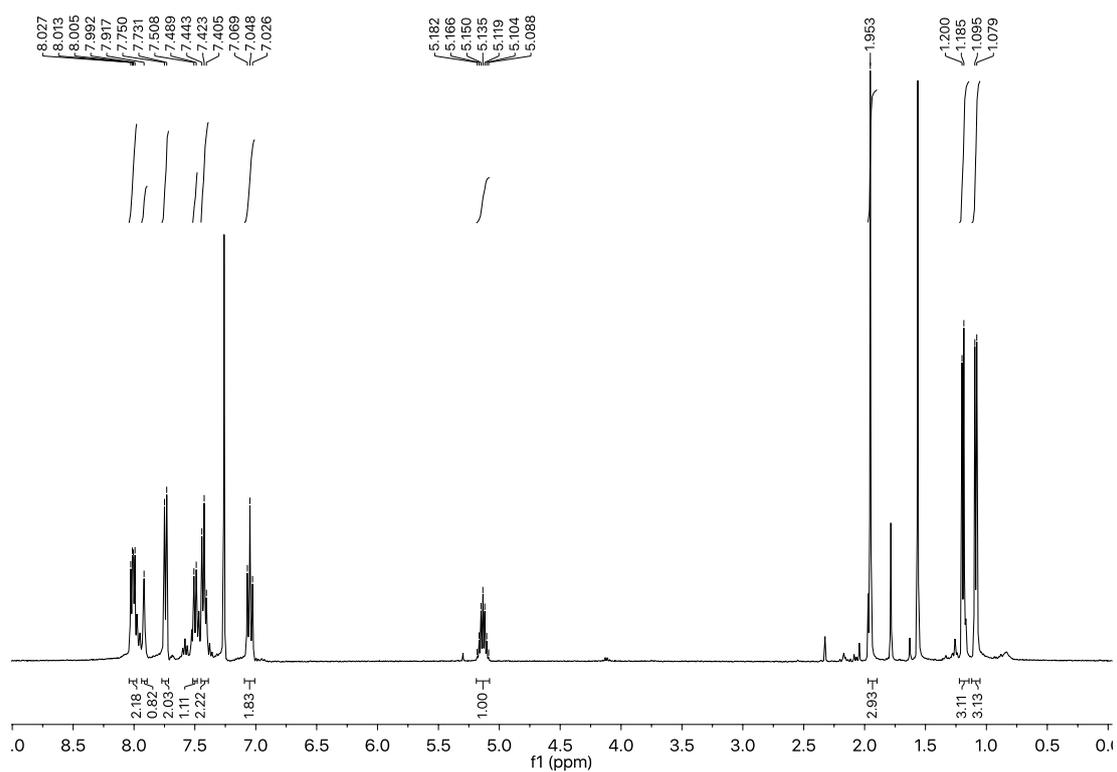


Figura 225: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86f

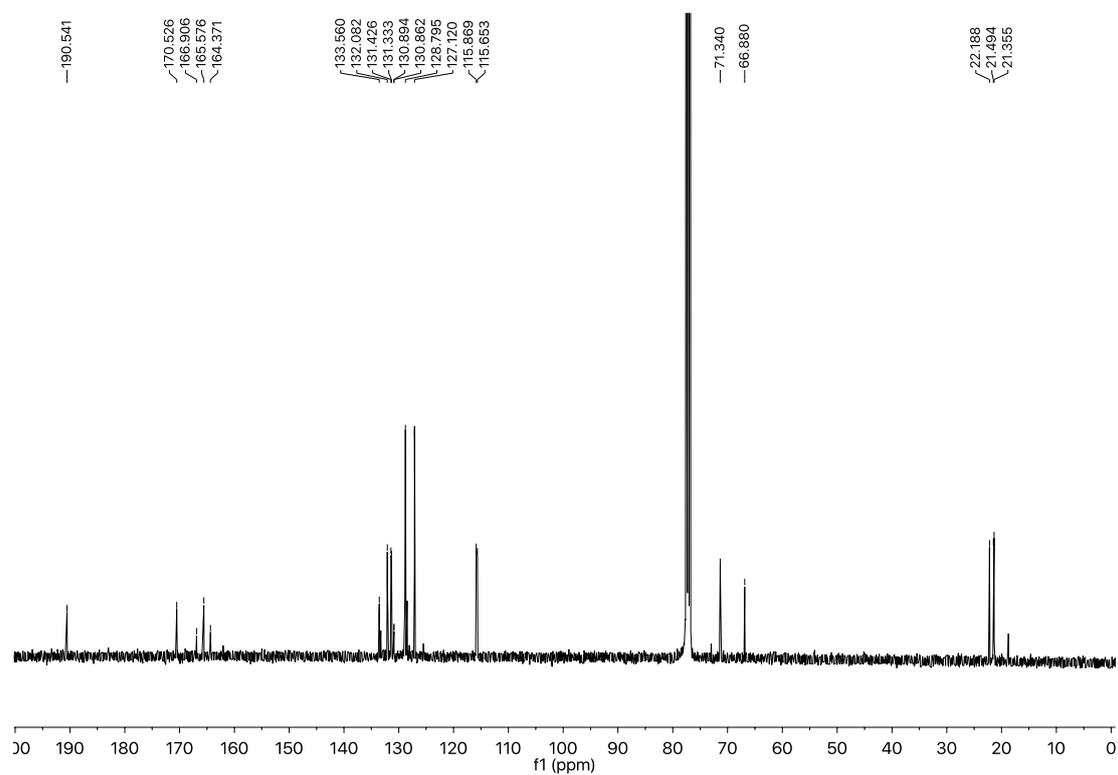


Figura 226: Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (367 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86f

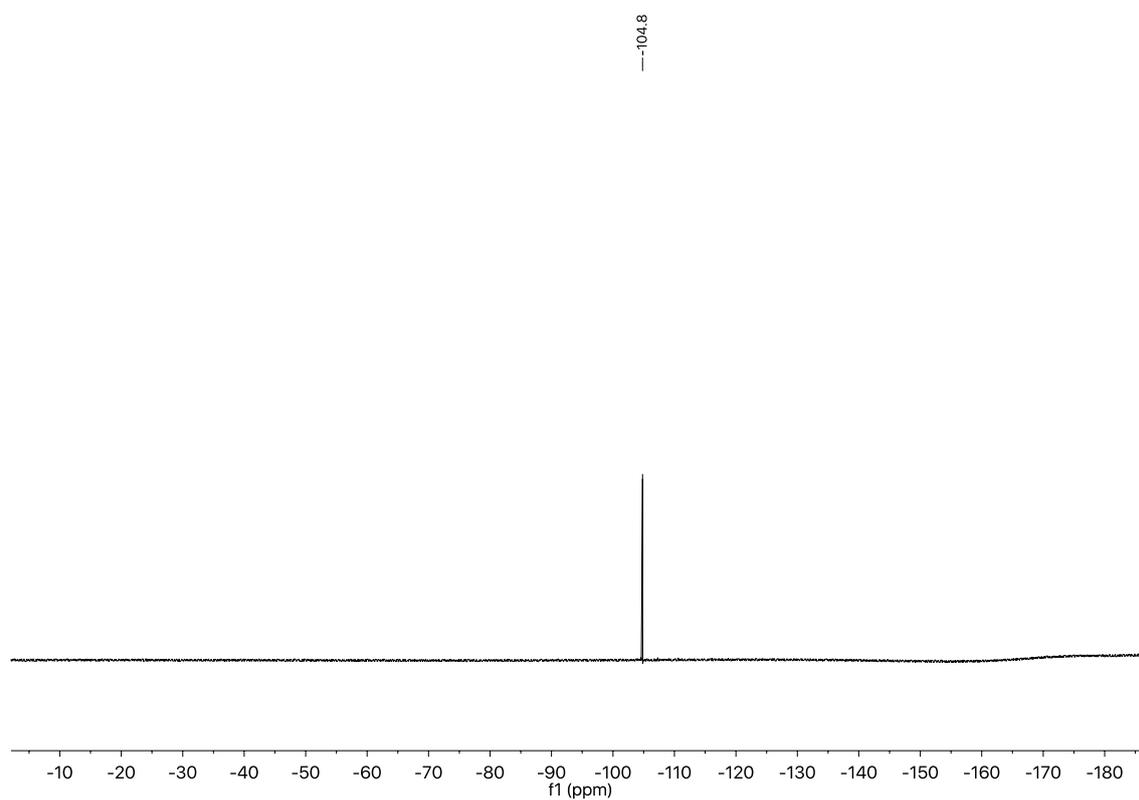


Figura 227: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86e

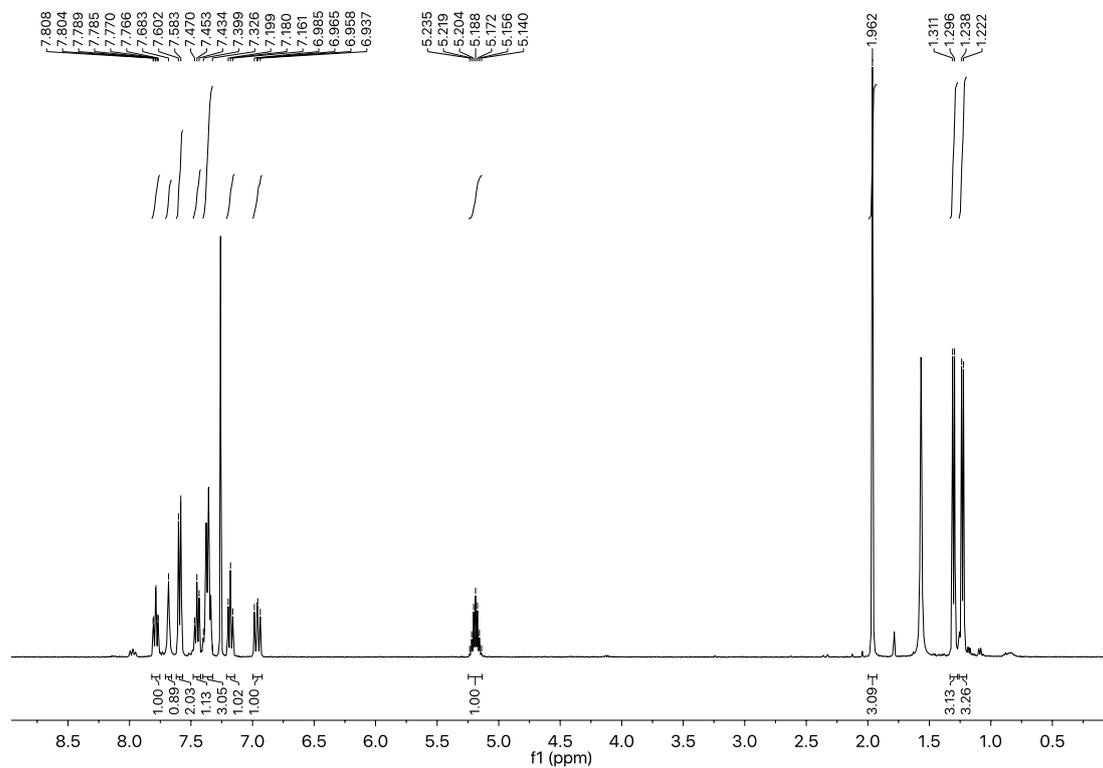


Figura 228: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86e

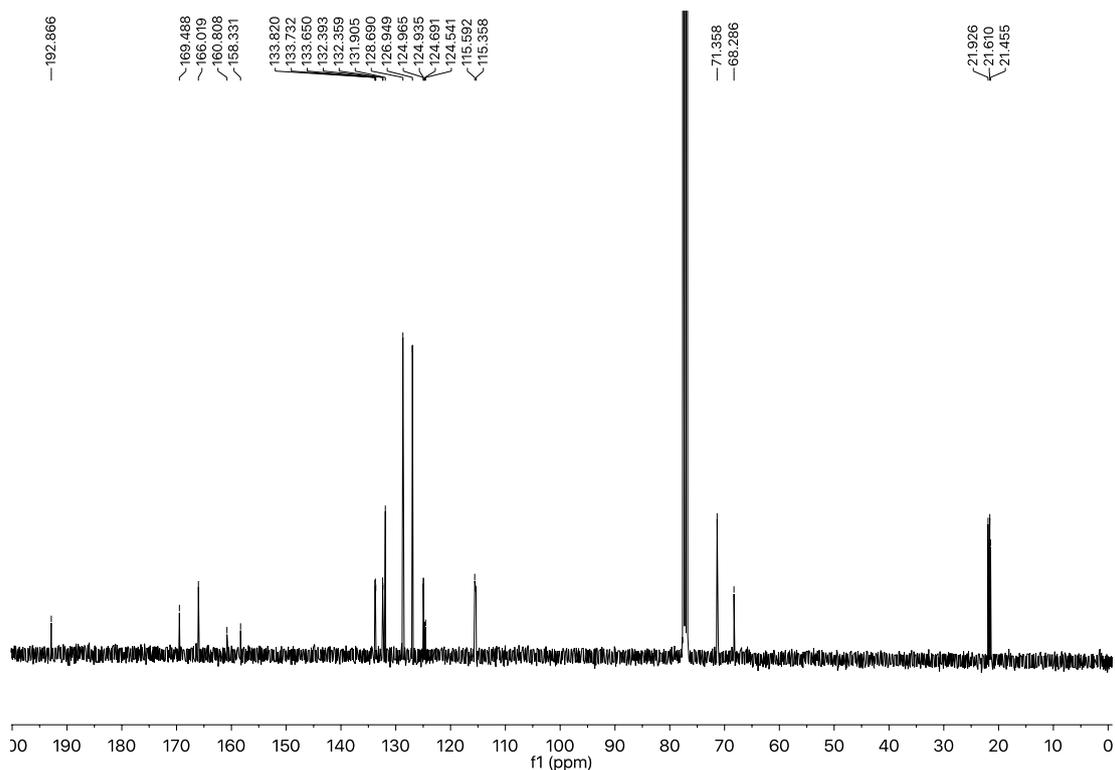


Figura 229: Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (367 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86e

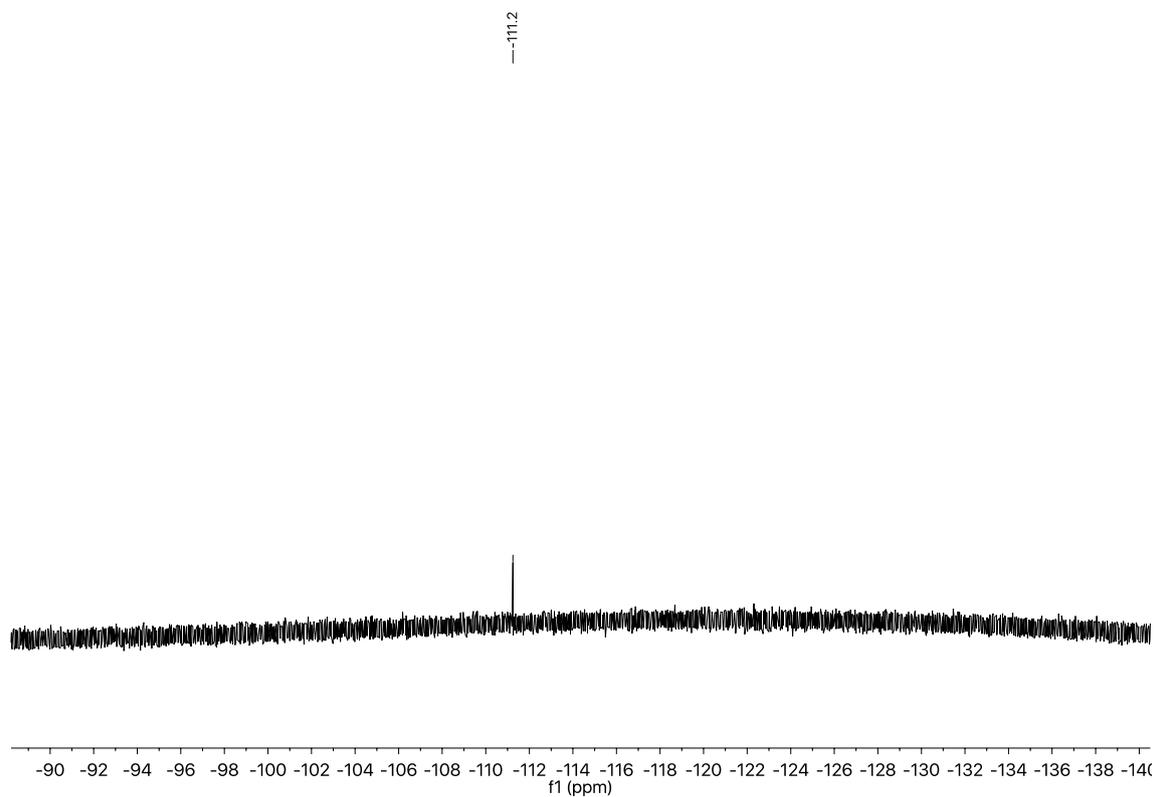


Figura 230: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 86i

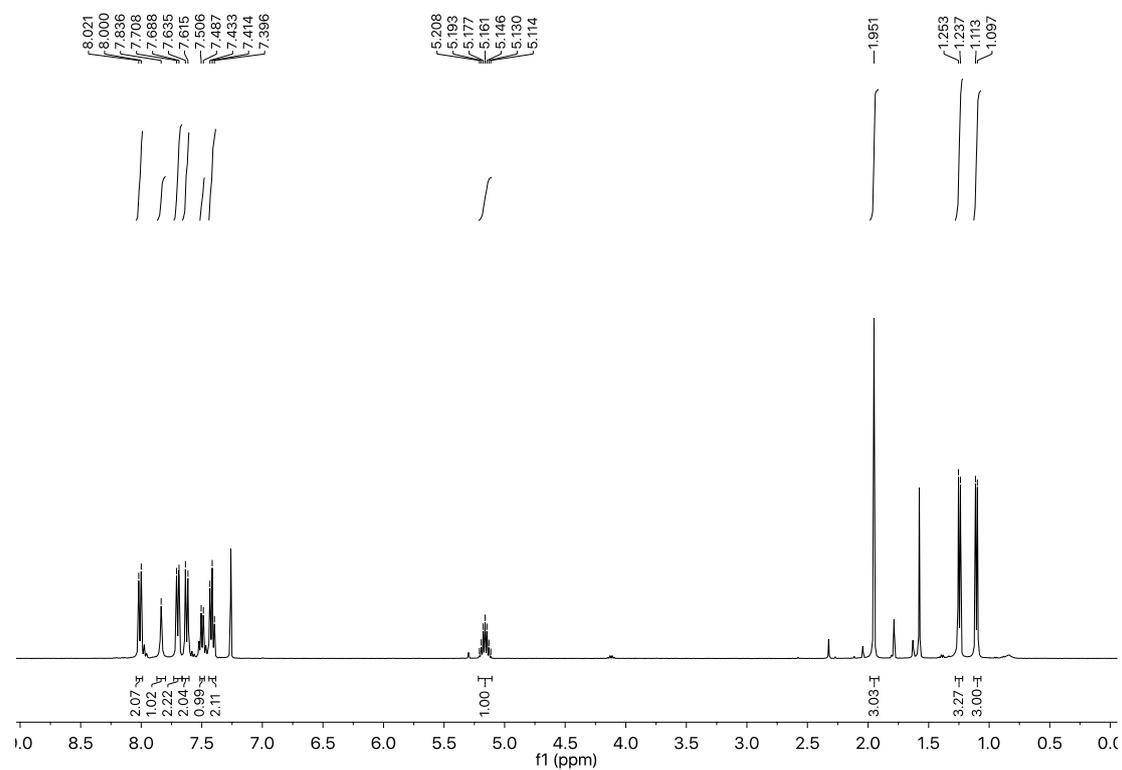


Figura 231: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 86i

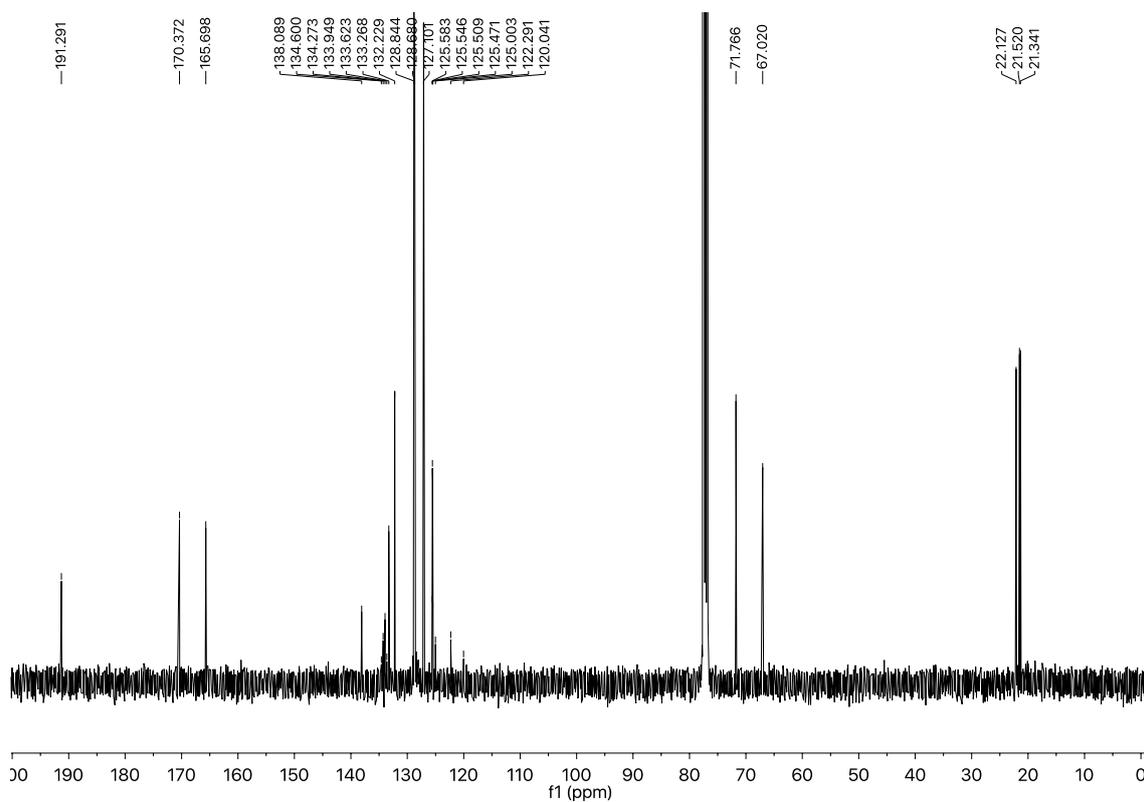


Figura 232: Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (367 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86i

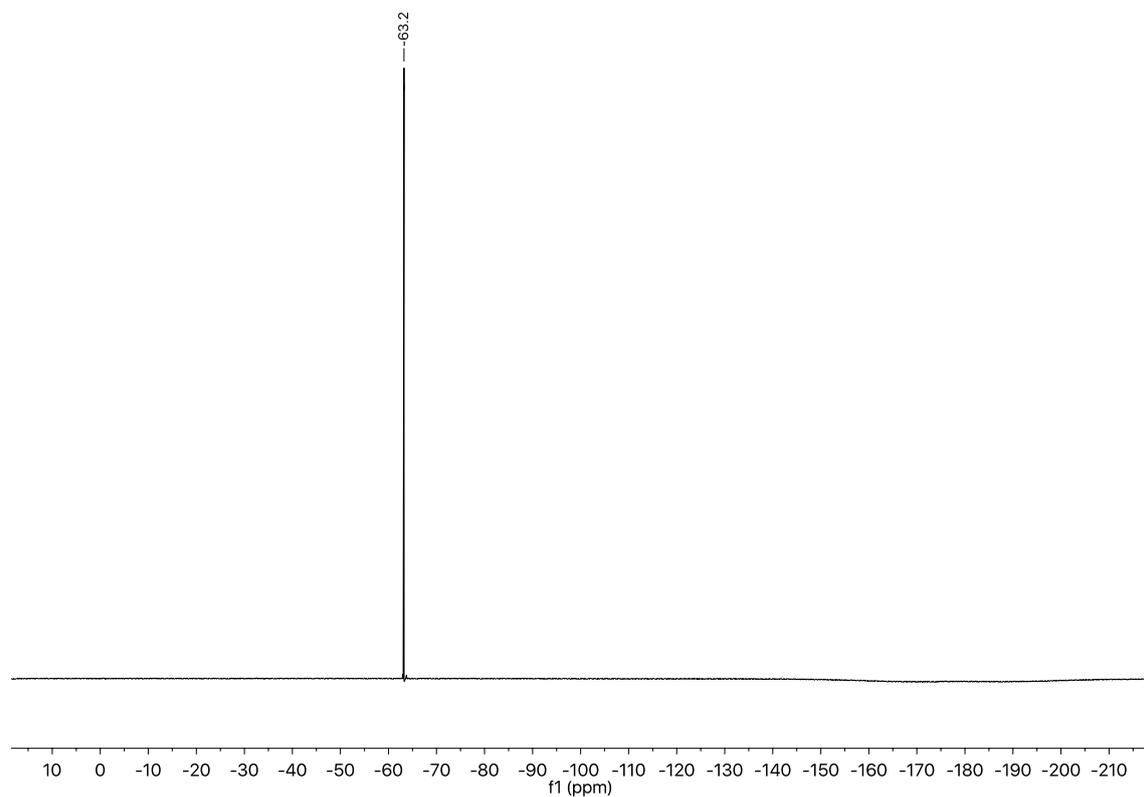


Figura 233: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86j

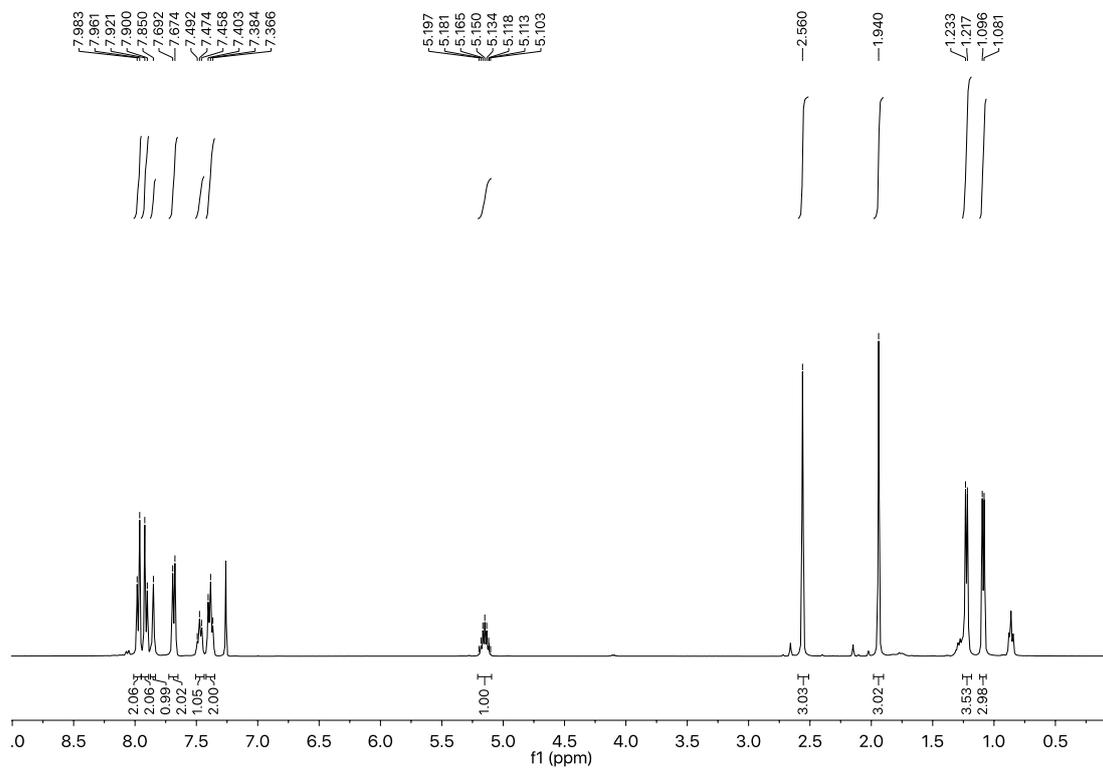


Figura 234: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86j

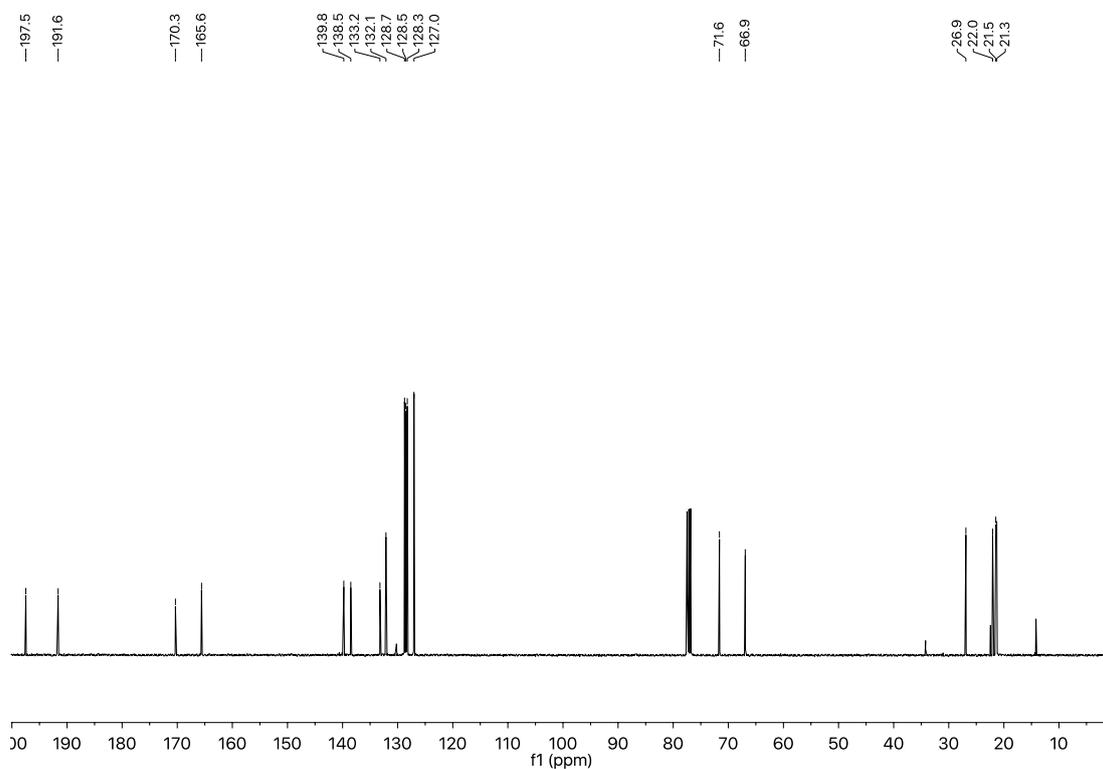


Figura 235: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 861

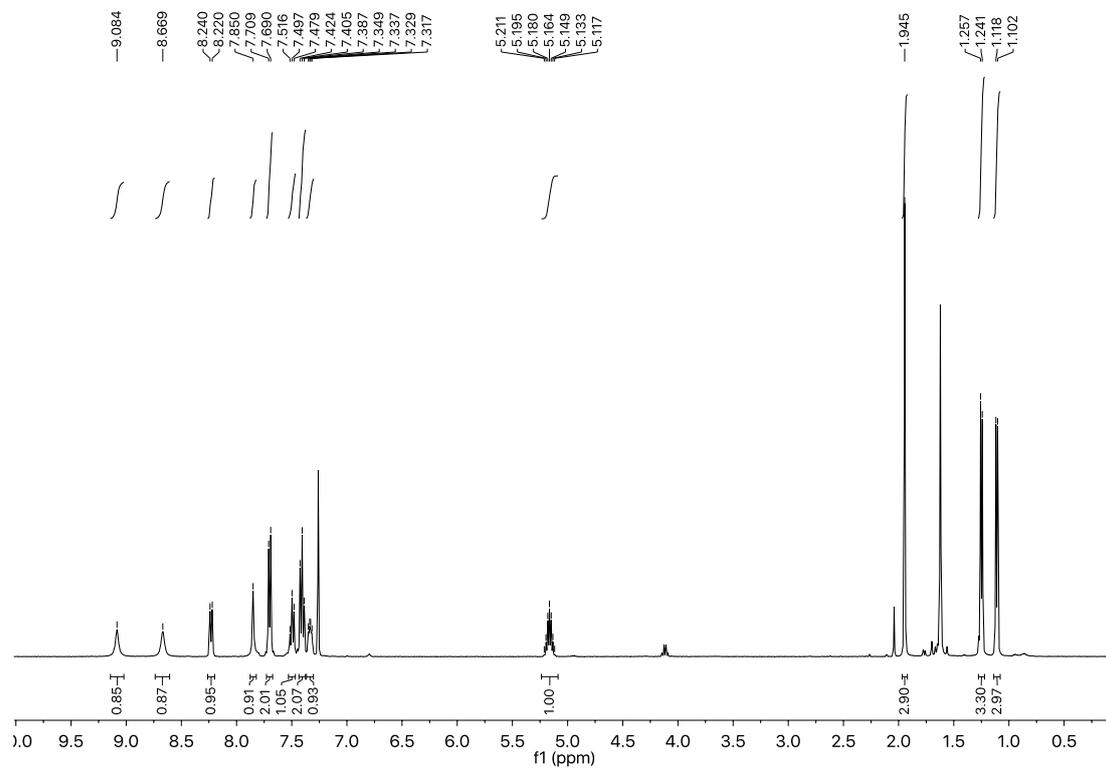


Figura 236: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 861

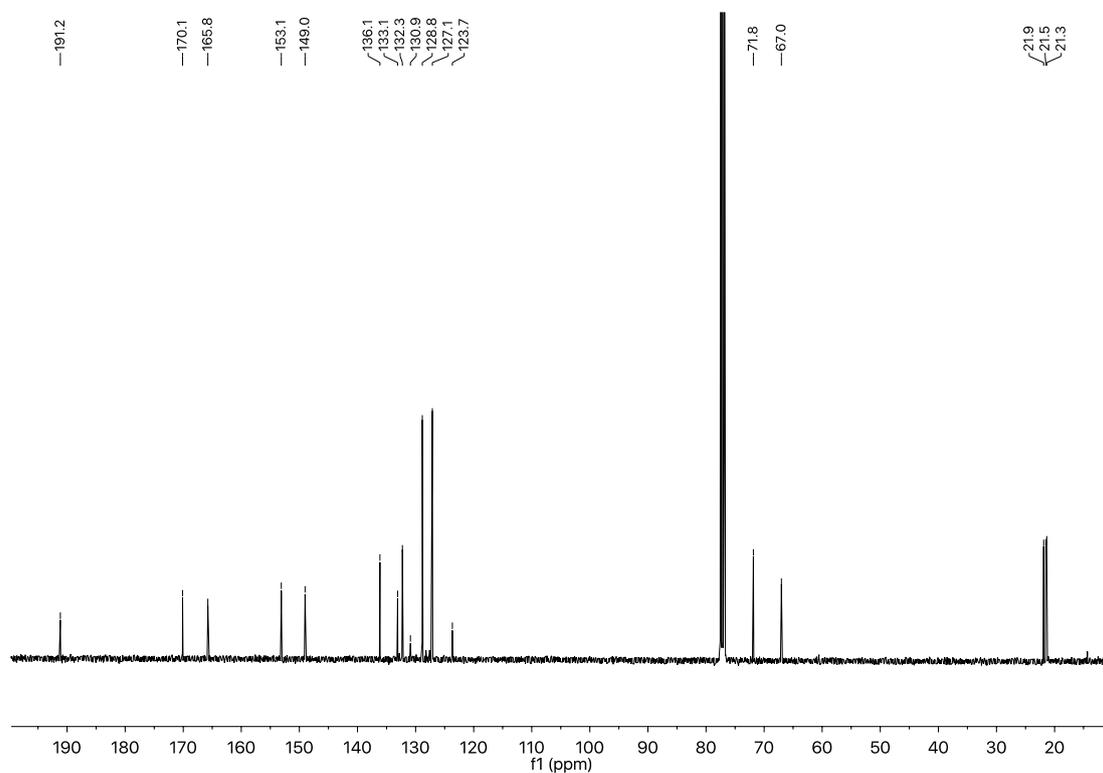


Figura 237: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86k

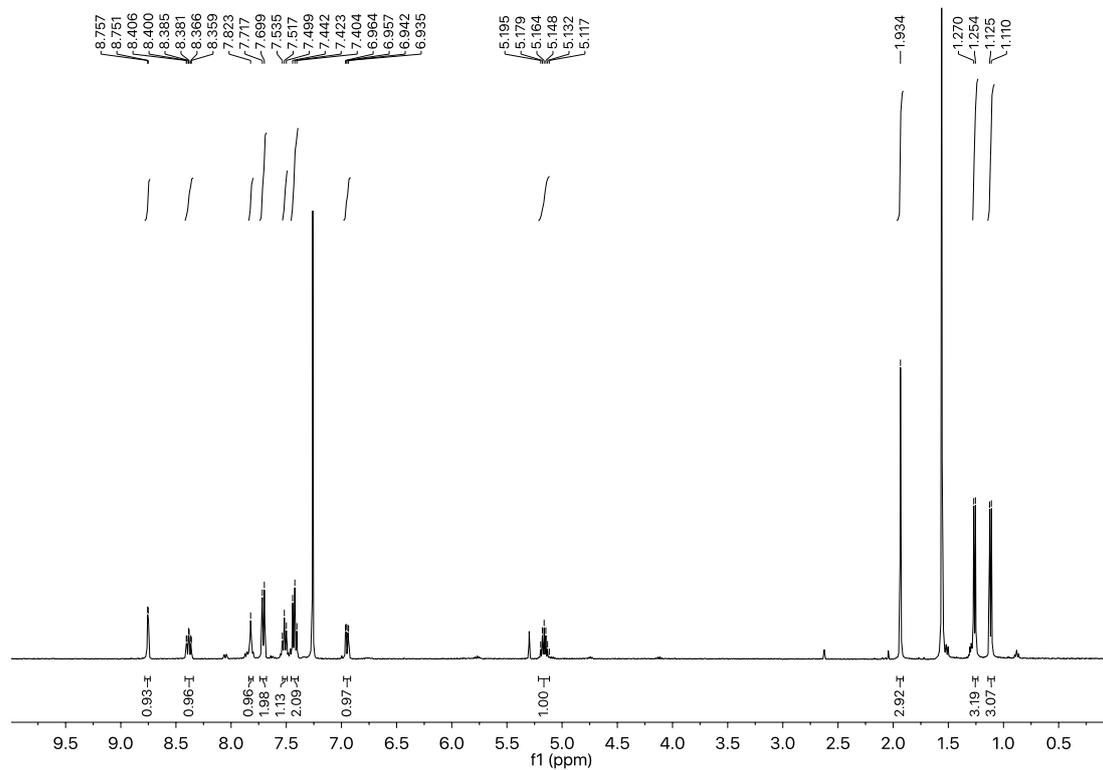


Figura 238: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86k

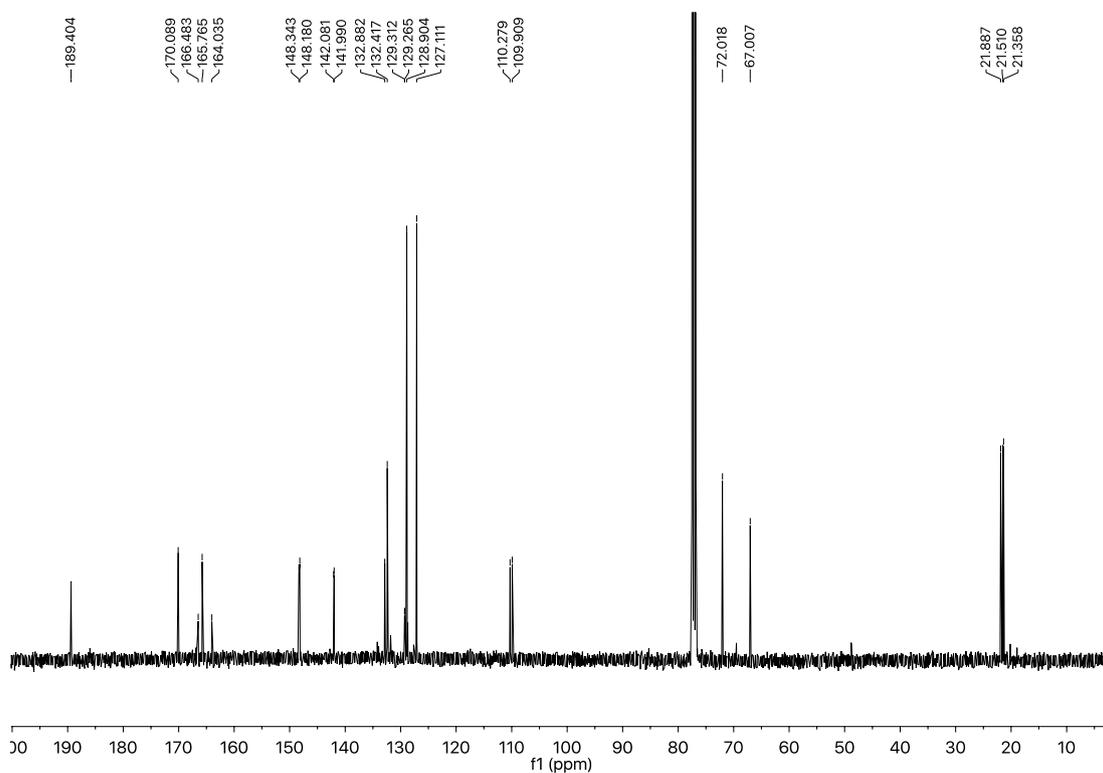


Figura 239: Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (367 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86k

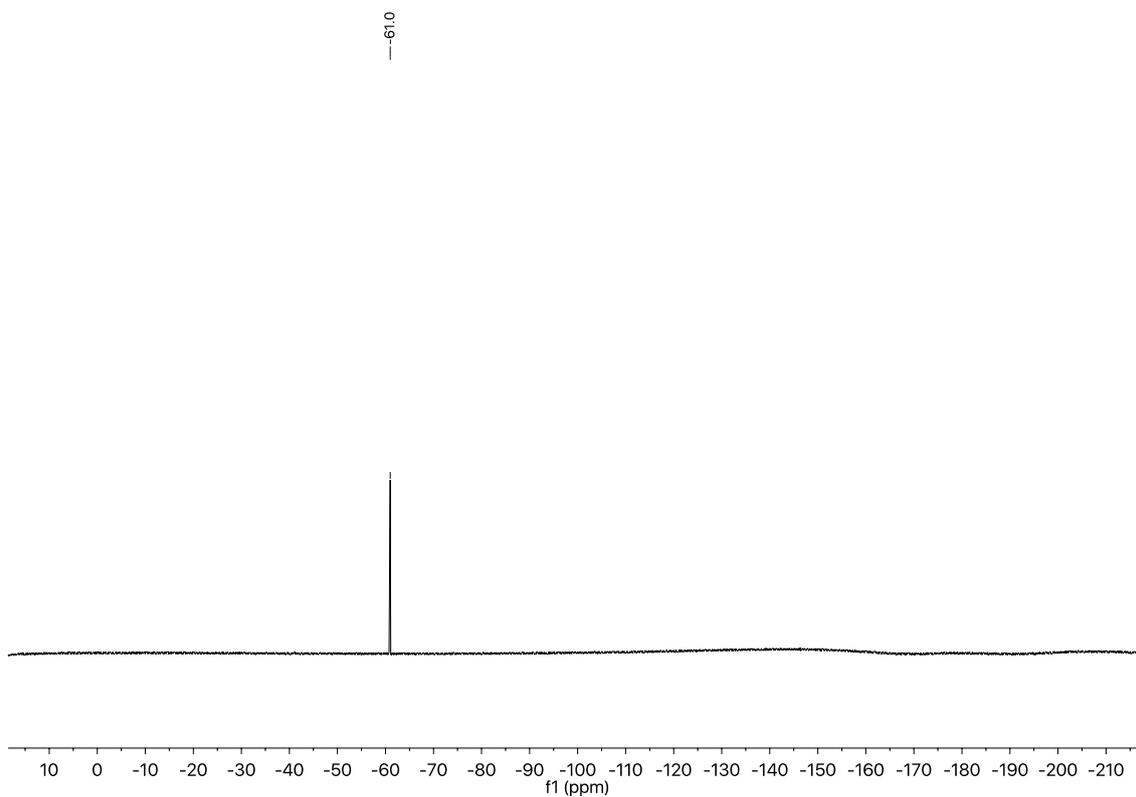


Figura 240: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86m

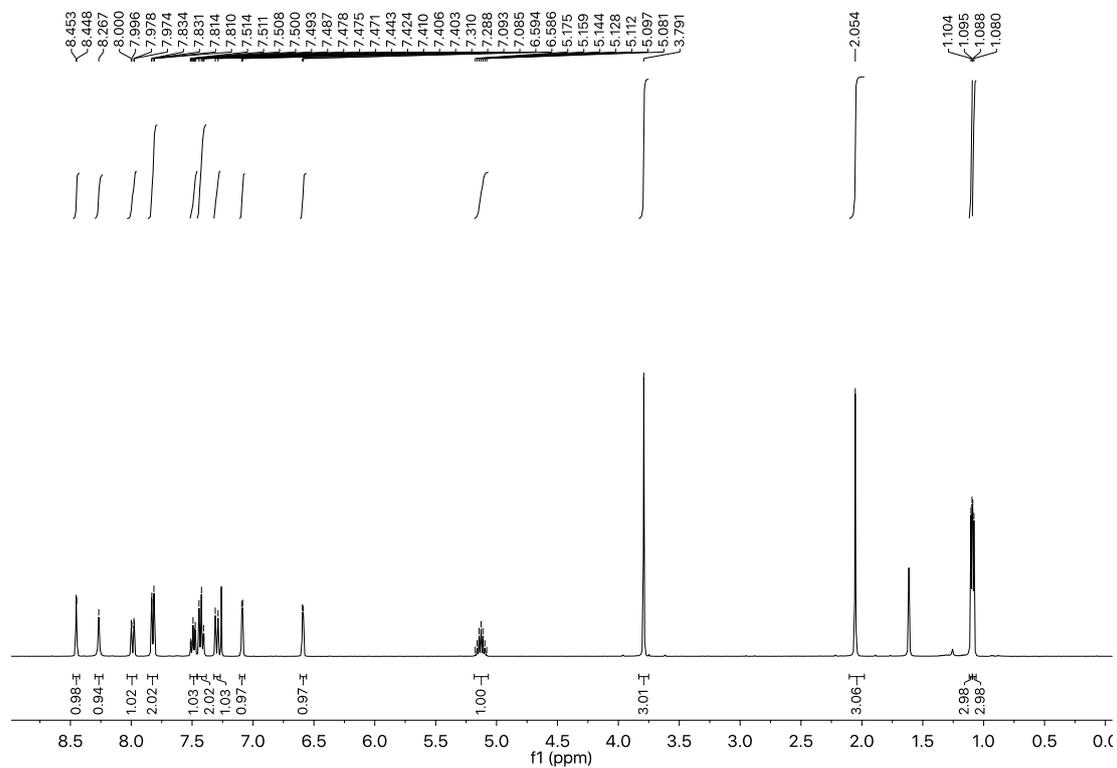


Figura 241: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86m

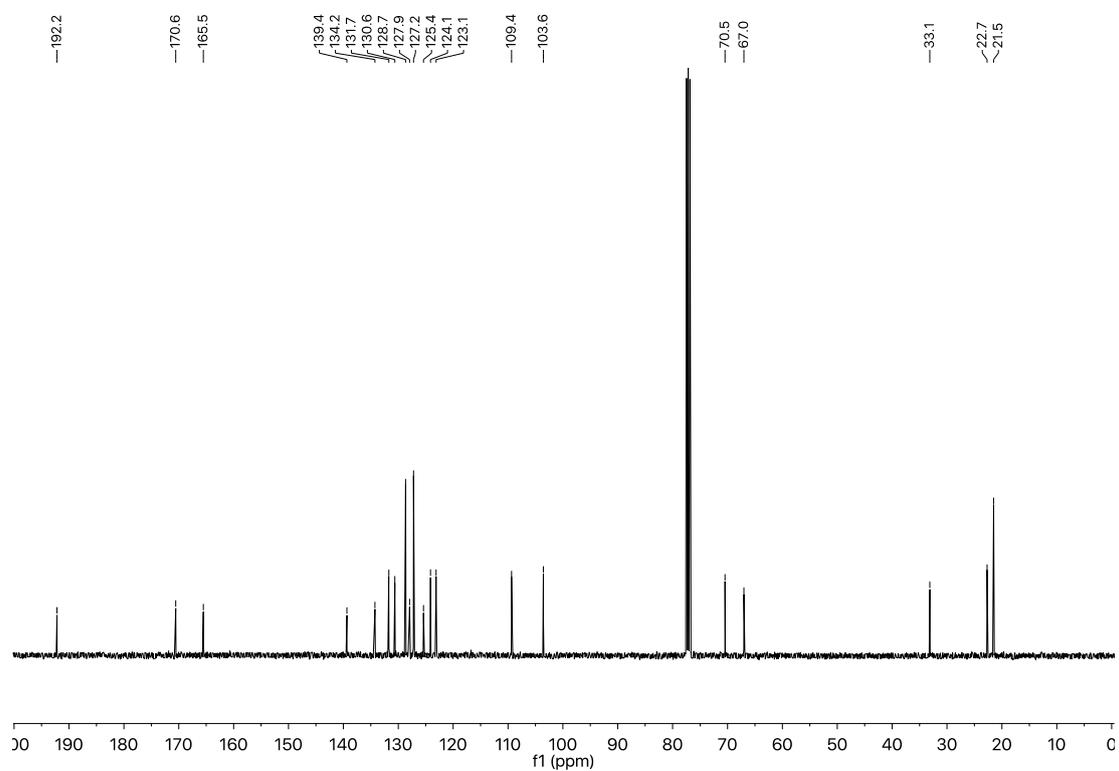


Figura 242: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86n

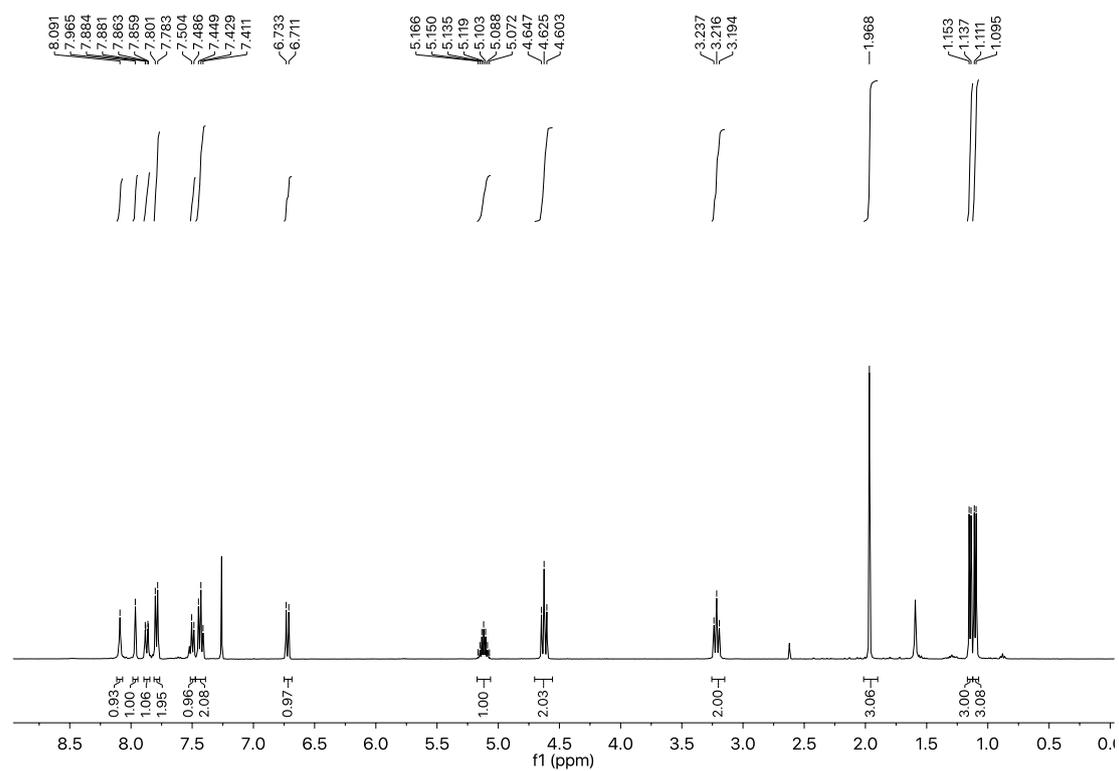


Figura 243: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86n

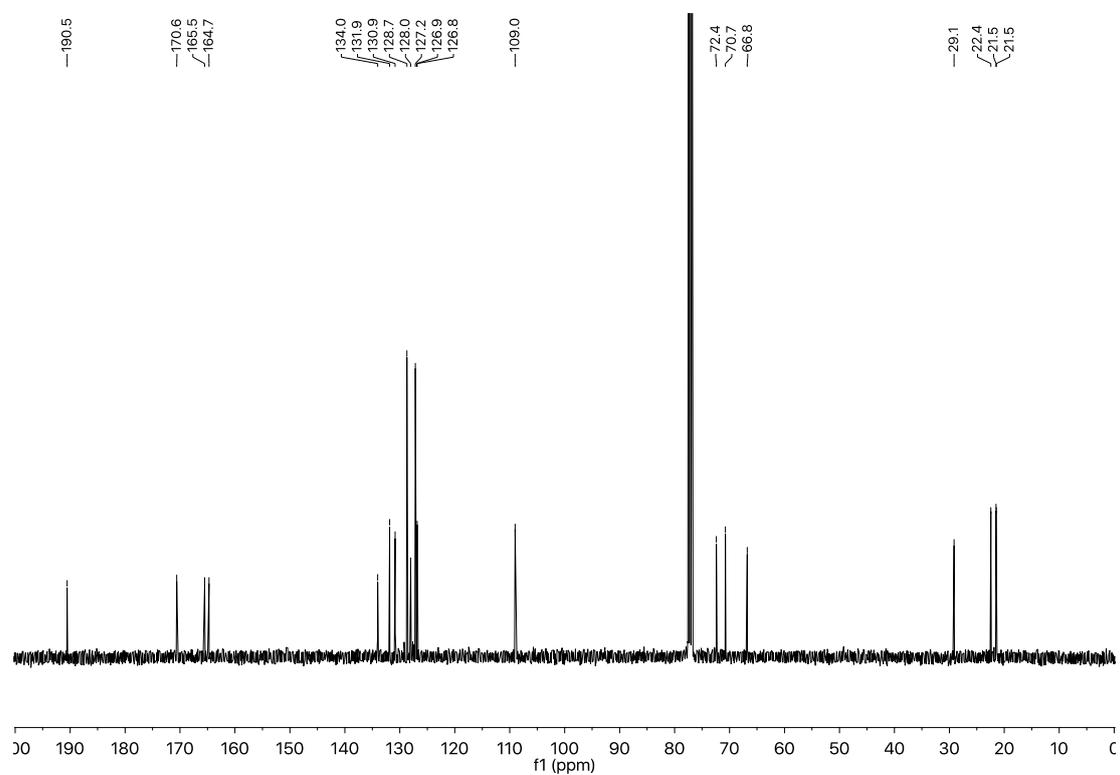


Figura 244: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86o

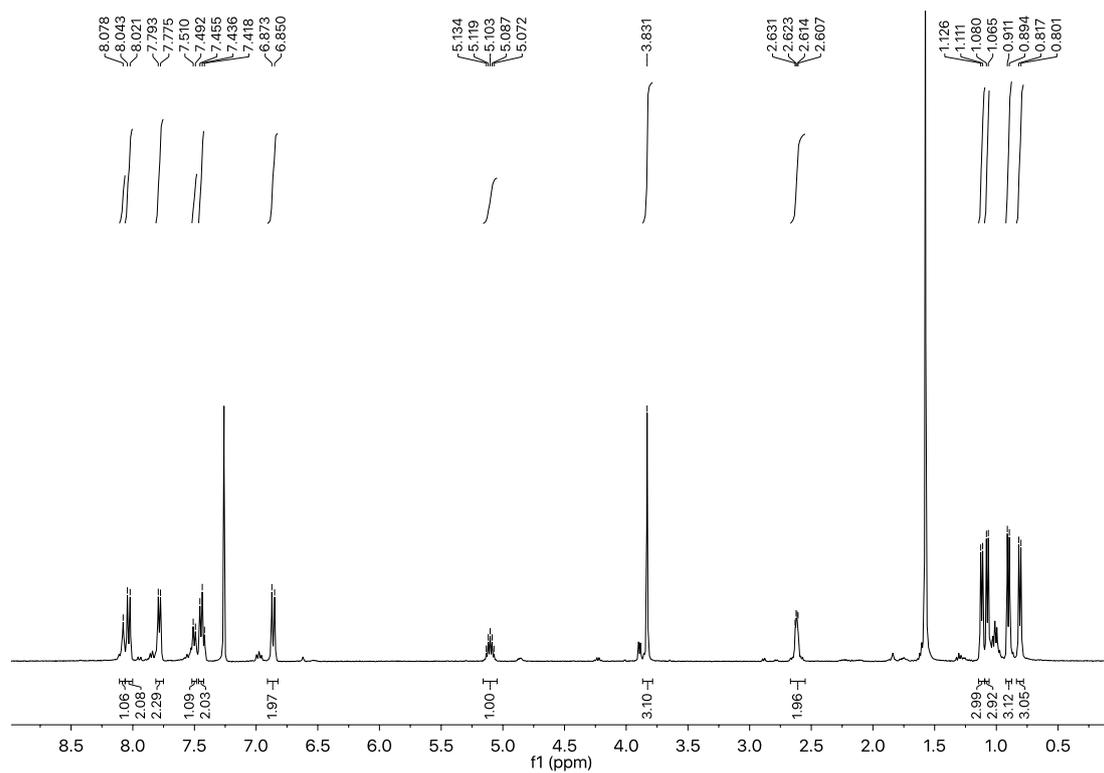


Figura 245: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86l

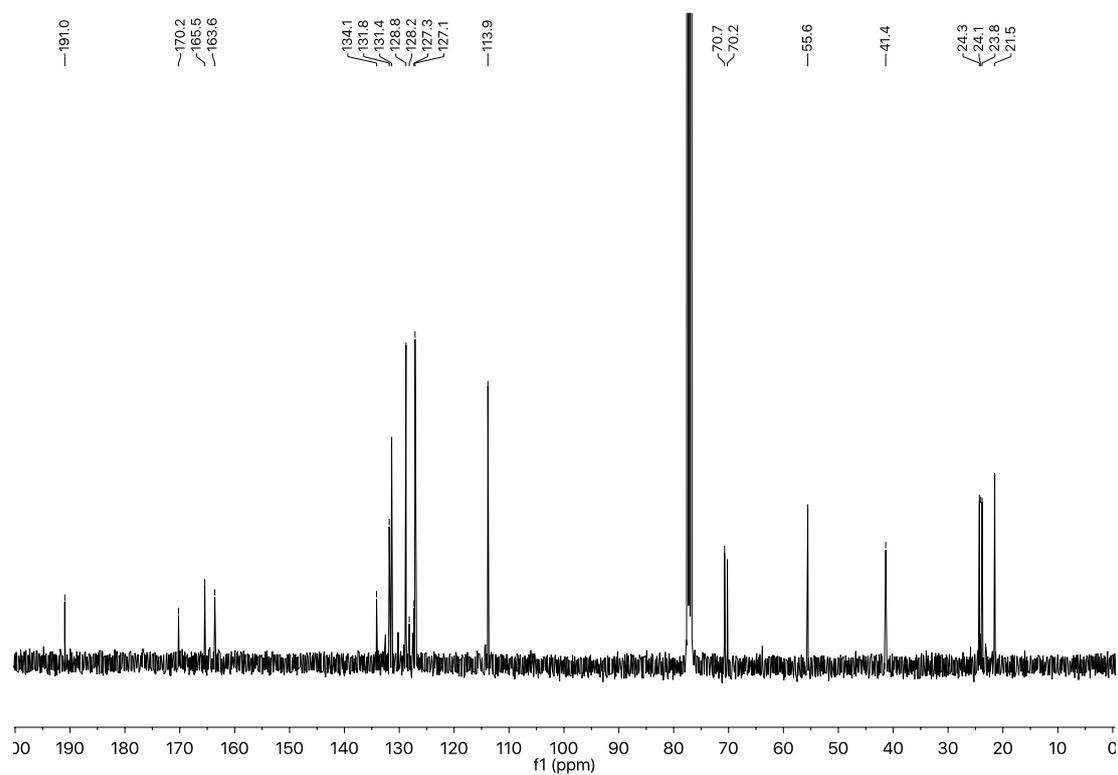


Figura 246: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86q

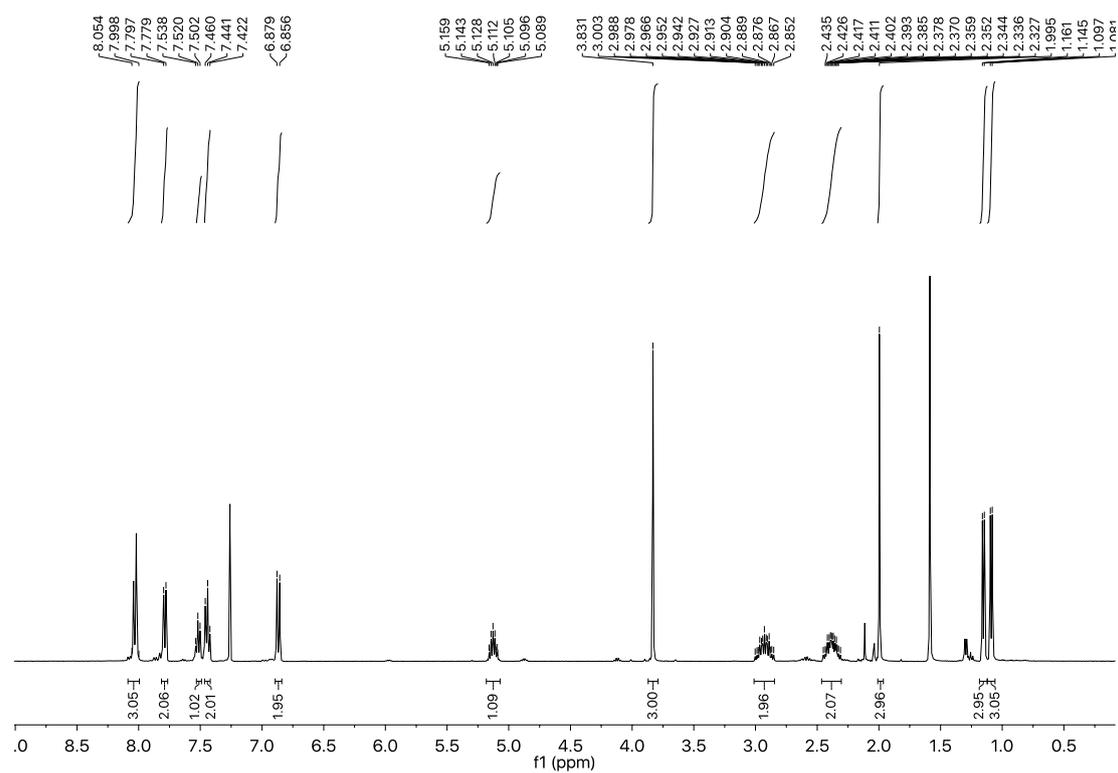


Figura 247: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86q

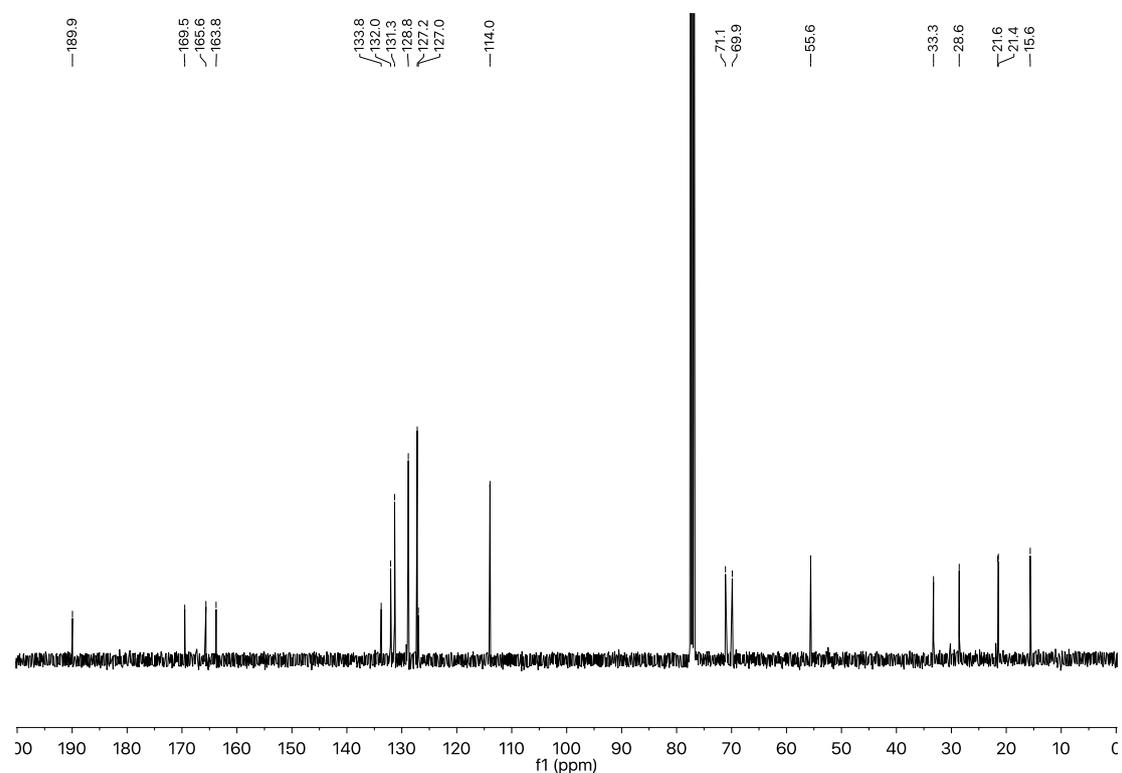


Figura 248: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86p

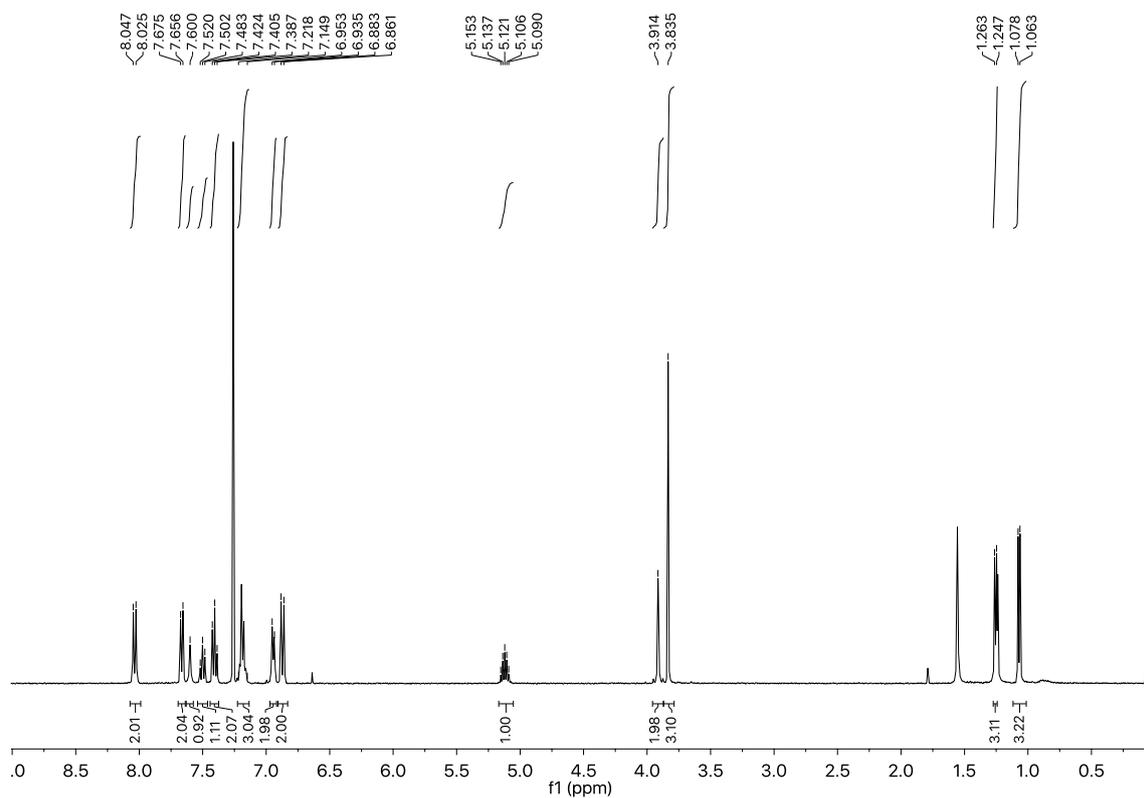


Figura 249: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86p

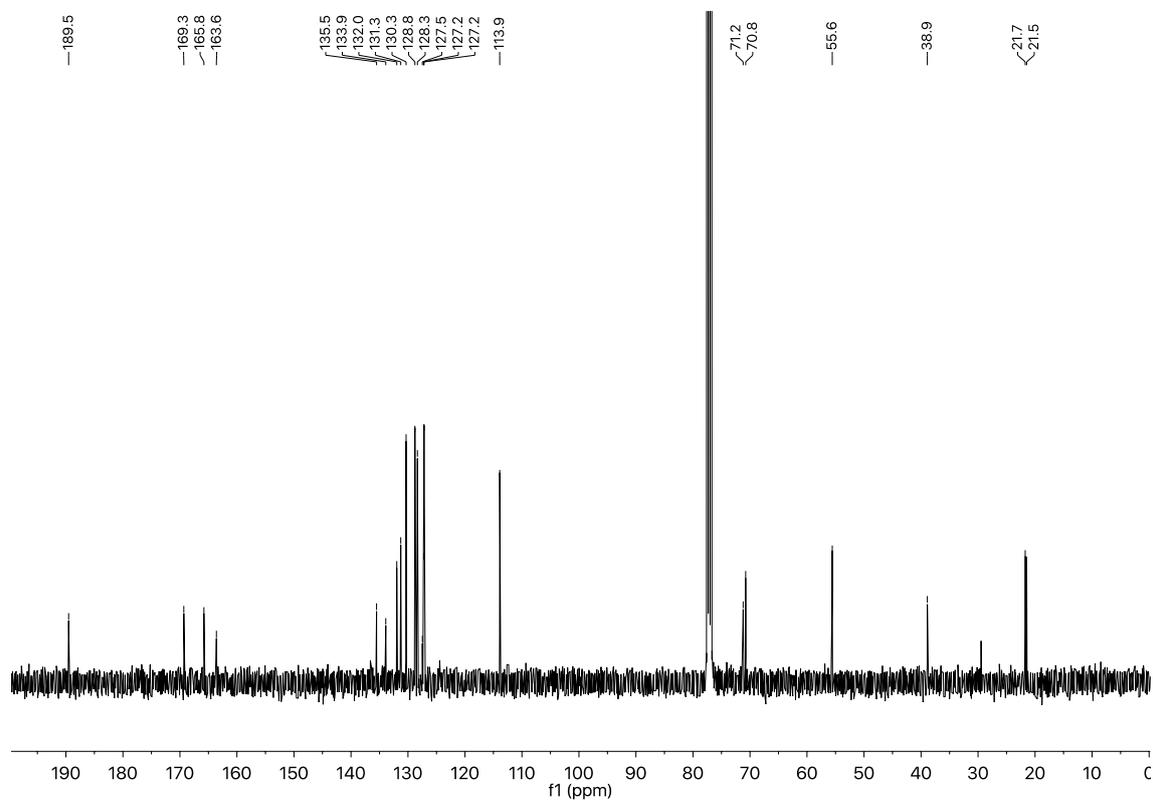


Figura 250: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86u

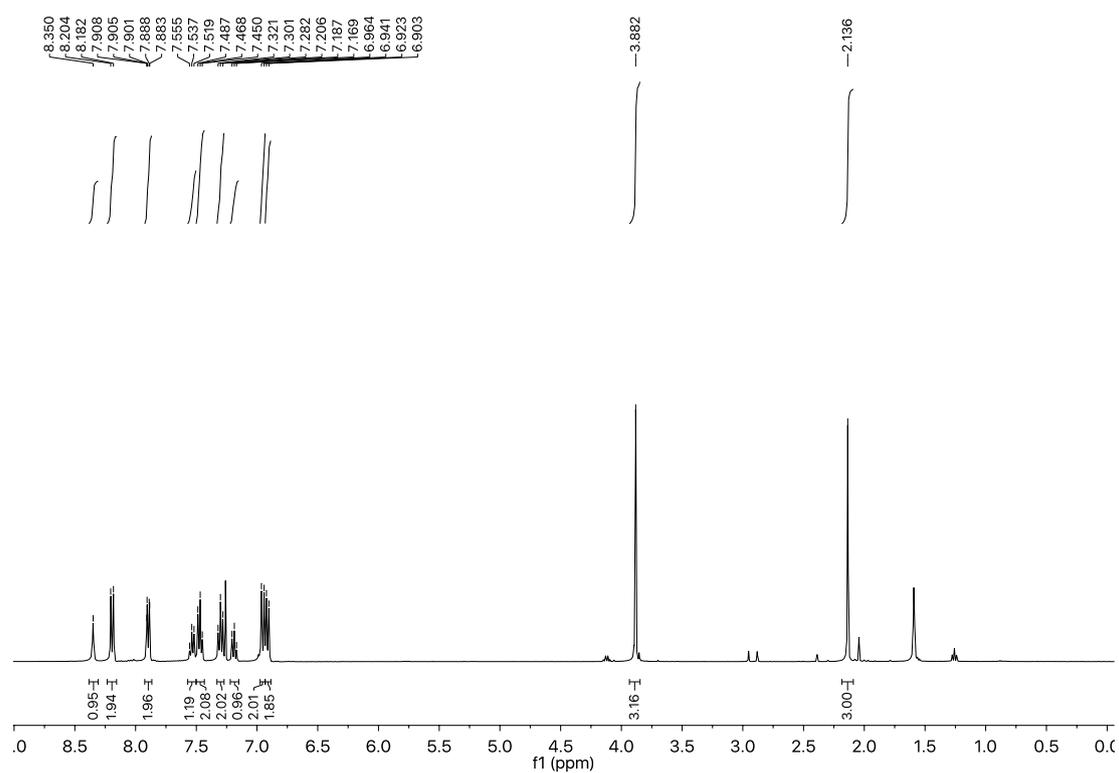


Figura 251: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86u

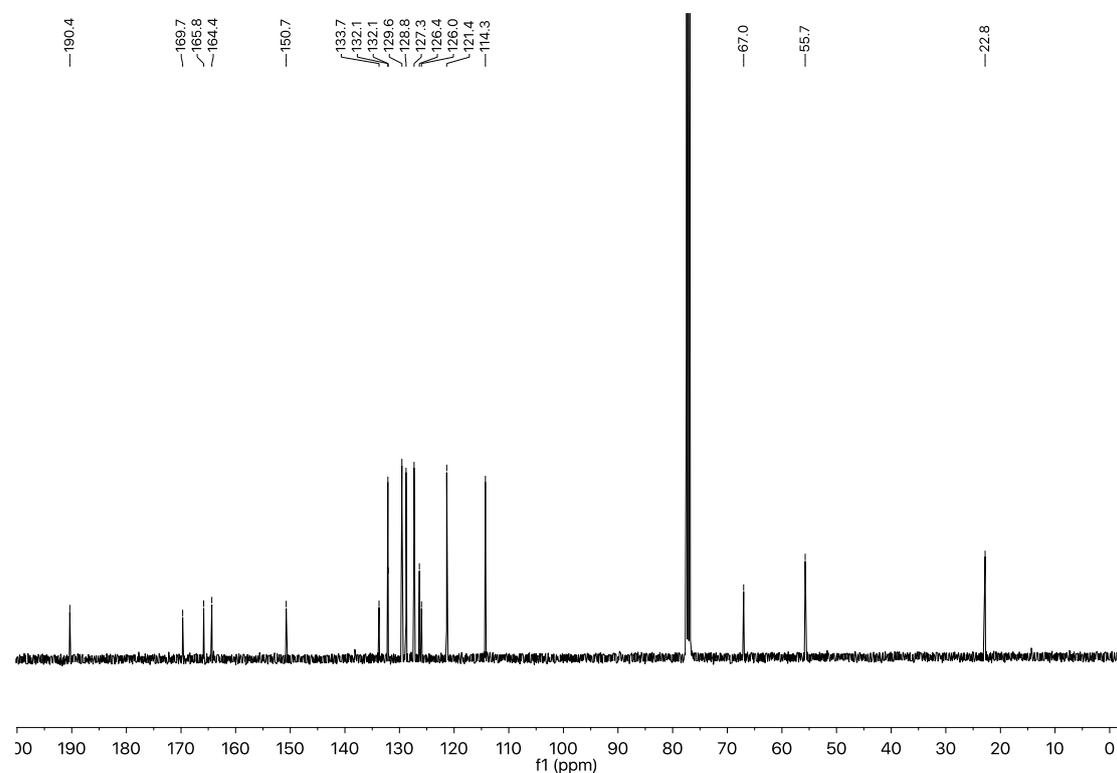


Figura 252: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86v

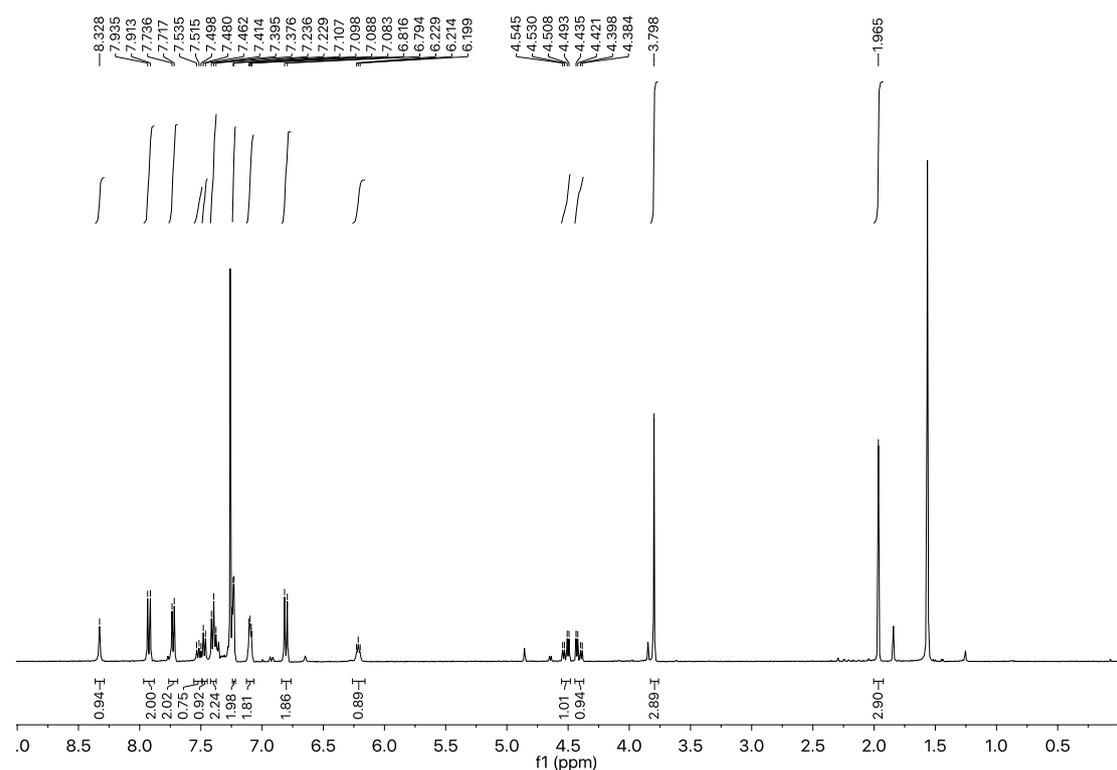
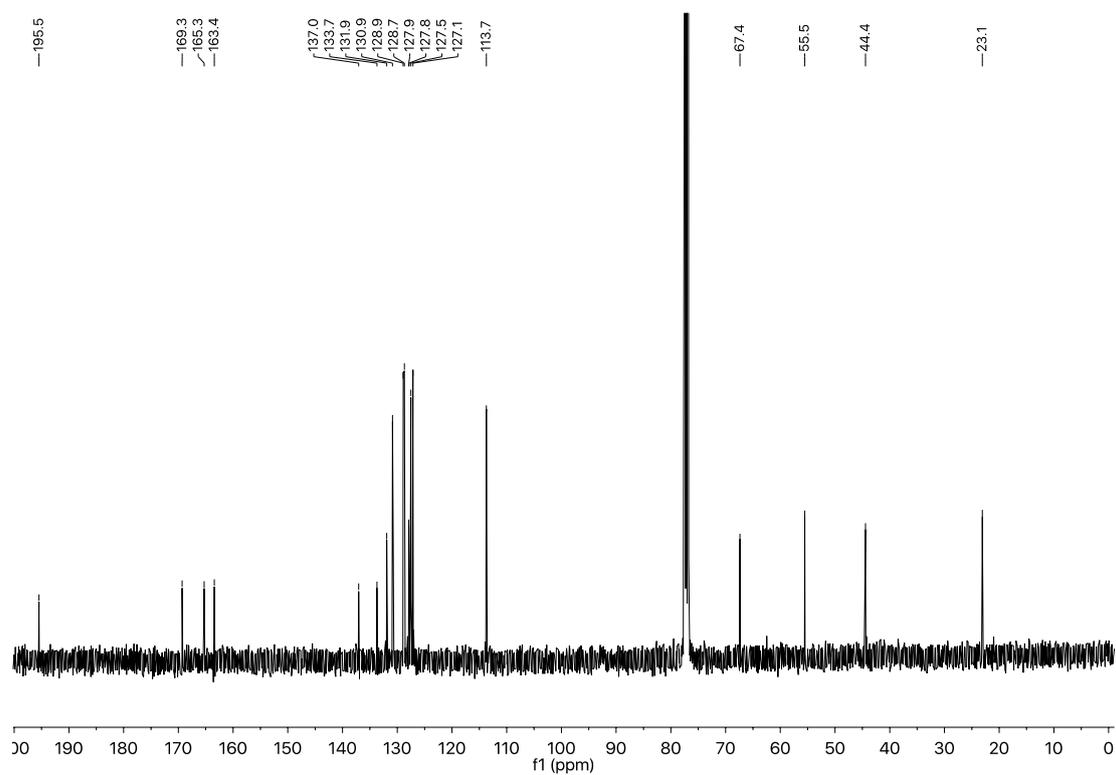


Figura 253: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 86v



Espectros do produto da reação de Krapcho 87

Figura 254: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 87

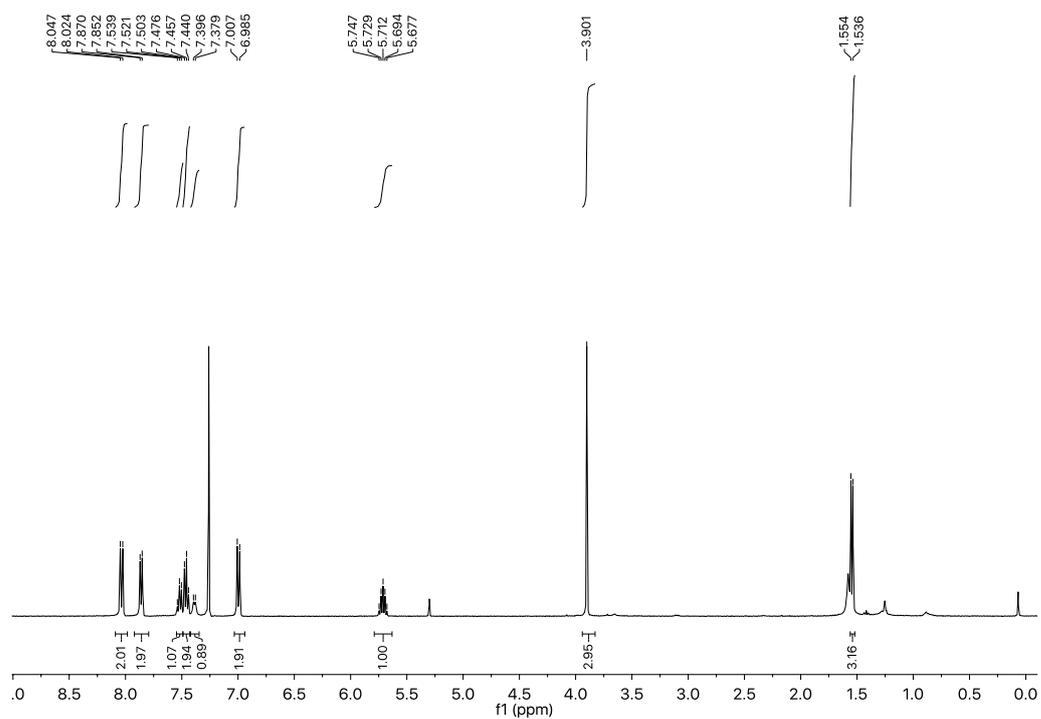
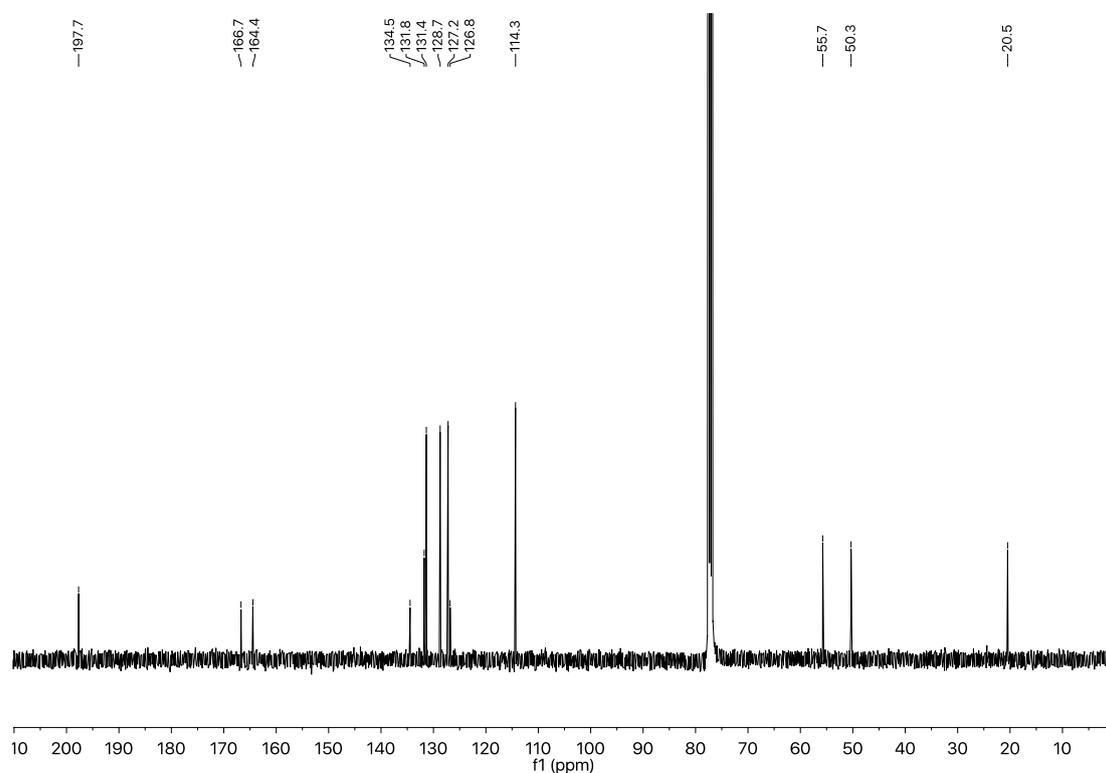


Figura 255: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 87



Espectro dos álcoois **88** e **88'**

Figura 256: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 88

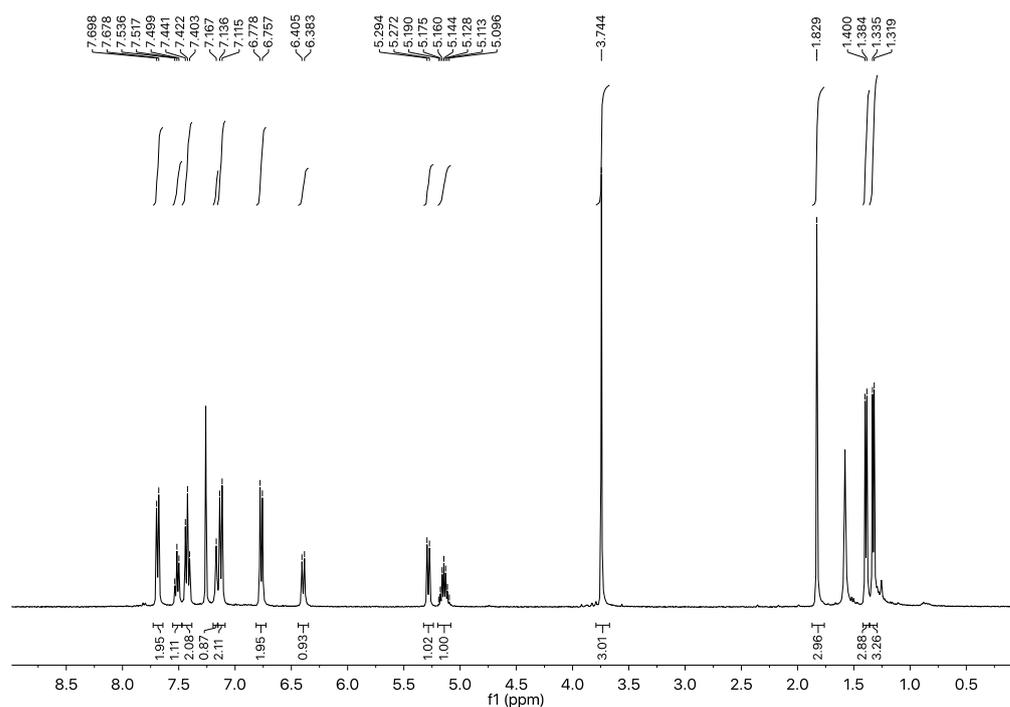


Figura 257: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 88

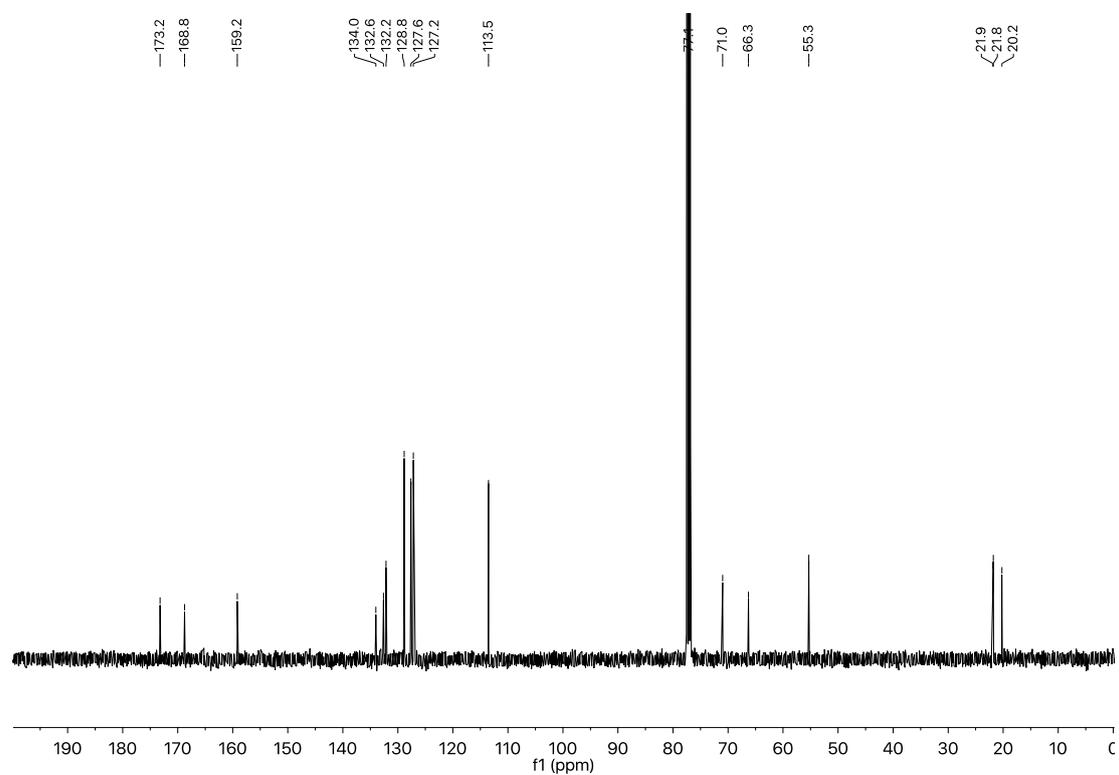


Figura 258: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 88'

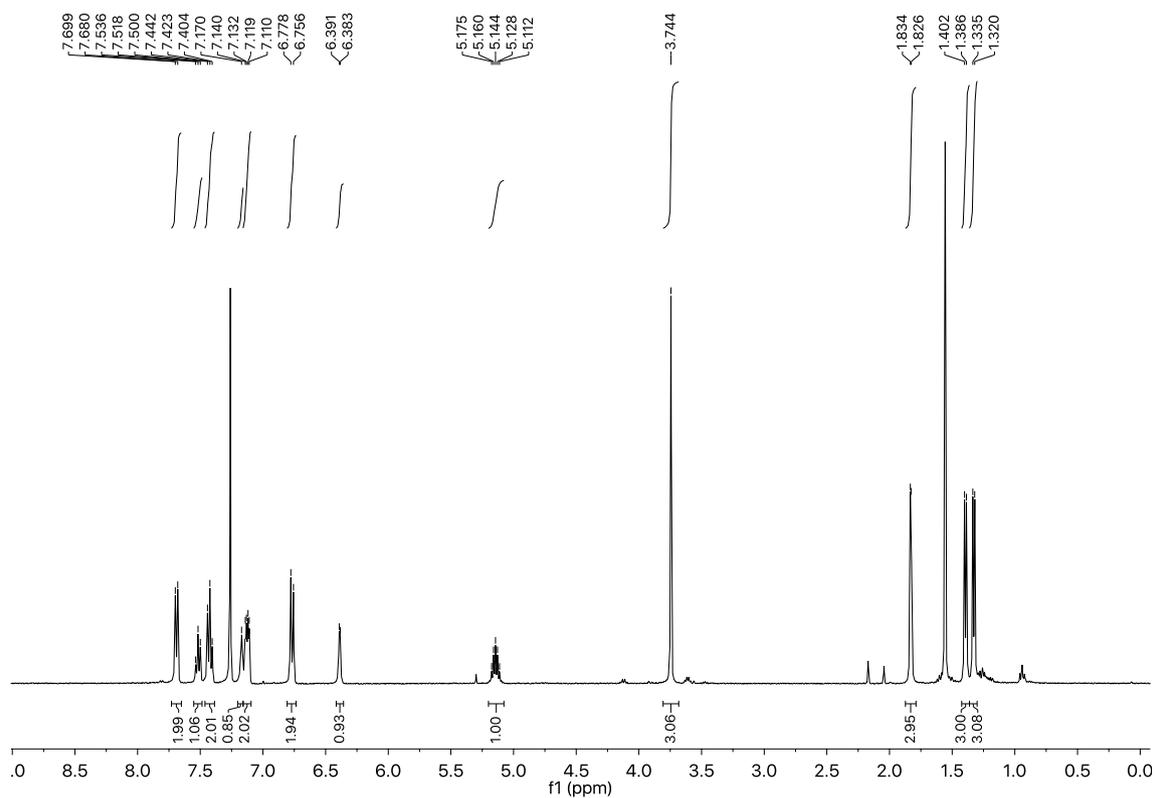
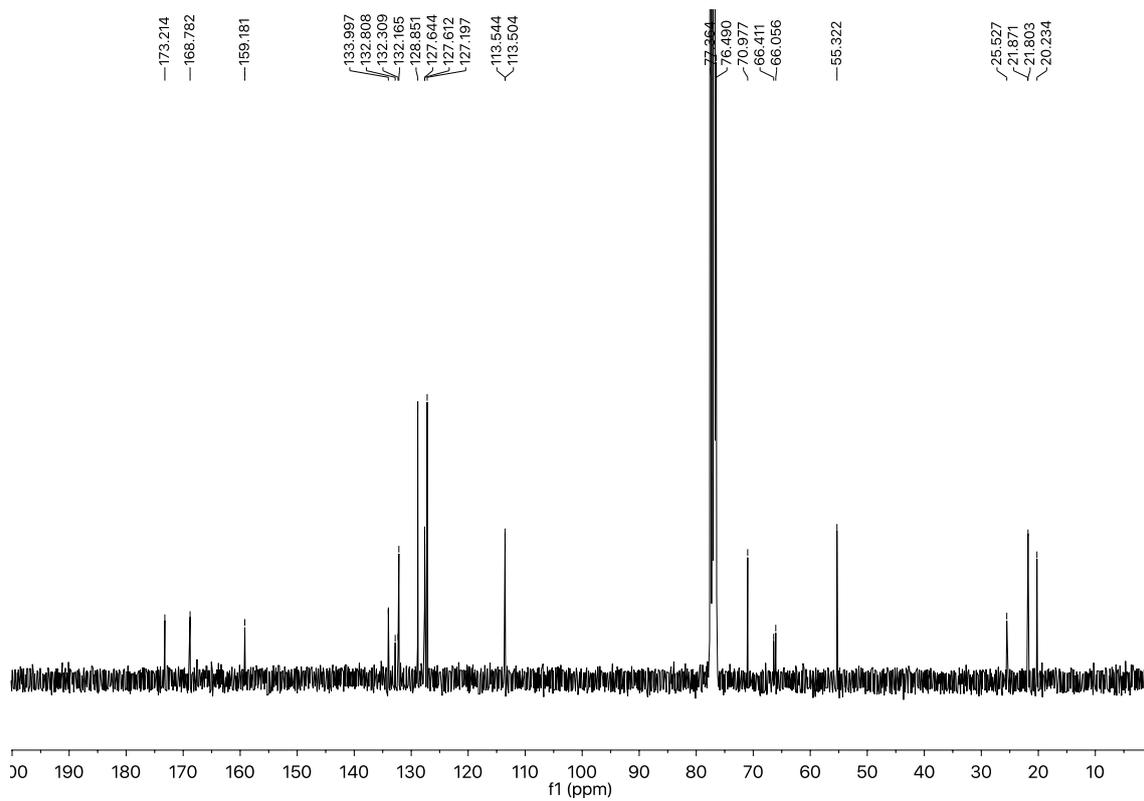


Figura 259: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 88'



# Espectros das oxazolona 89 e 89'

Figura 260: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 89

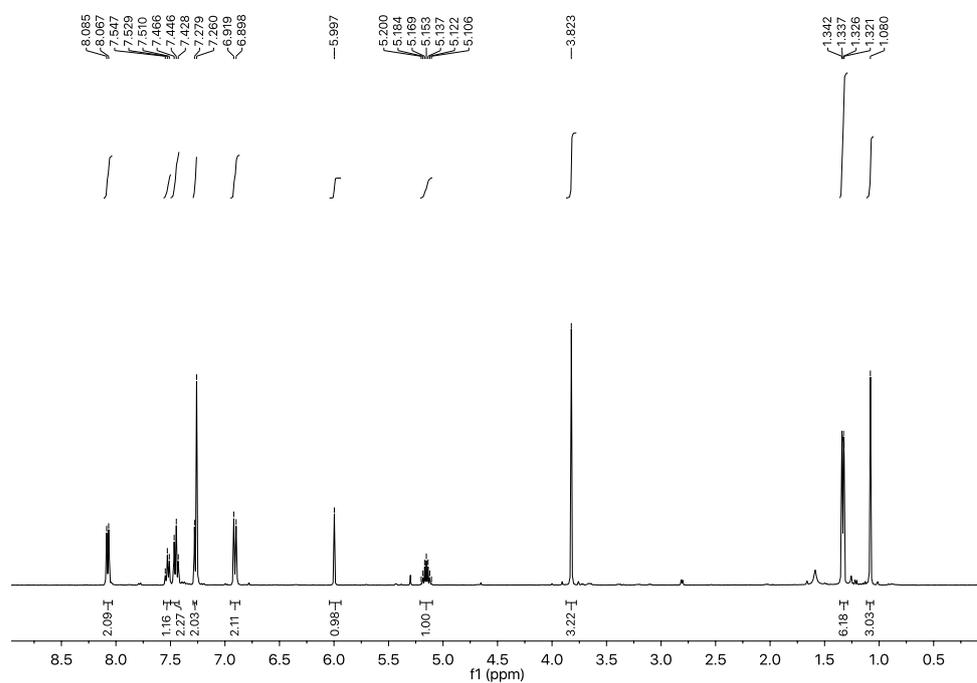


Figura 261: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 89

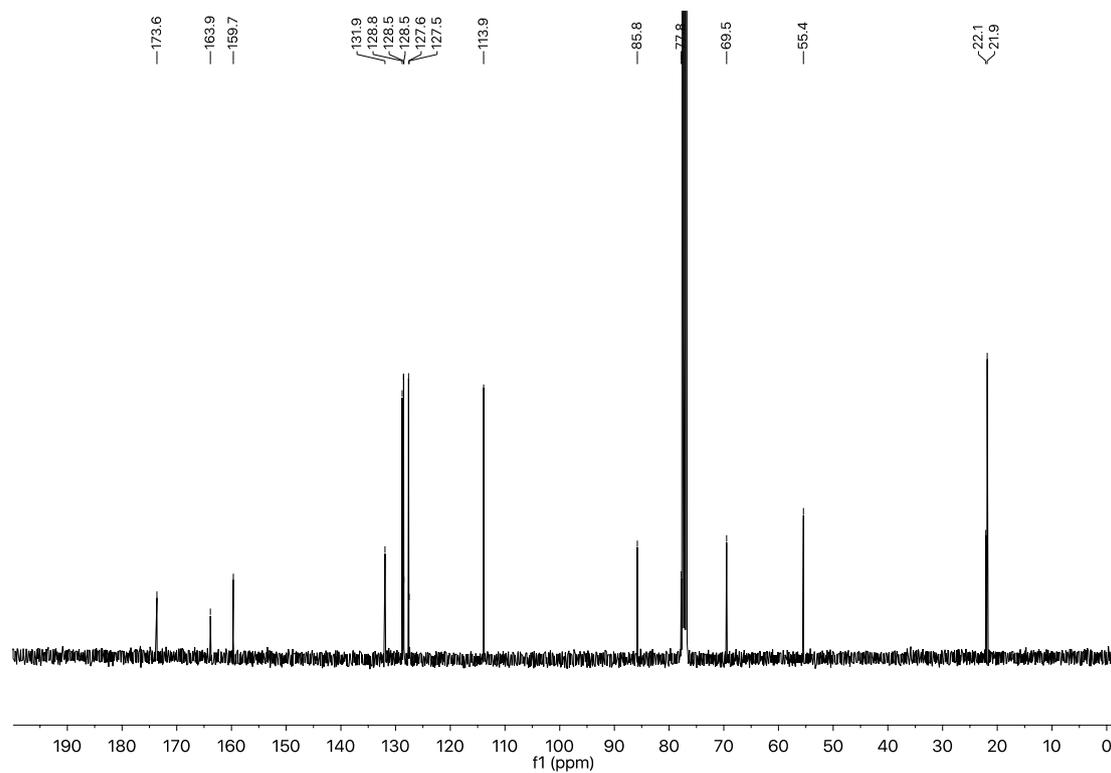


Figura 262: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 89'

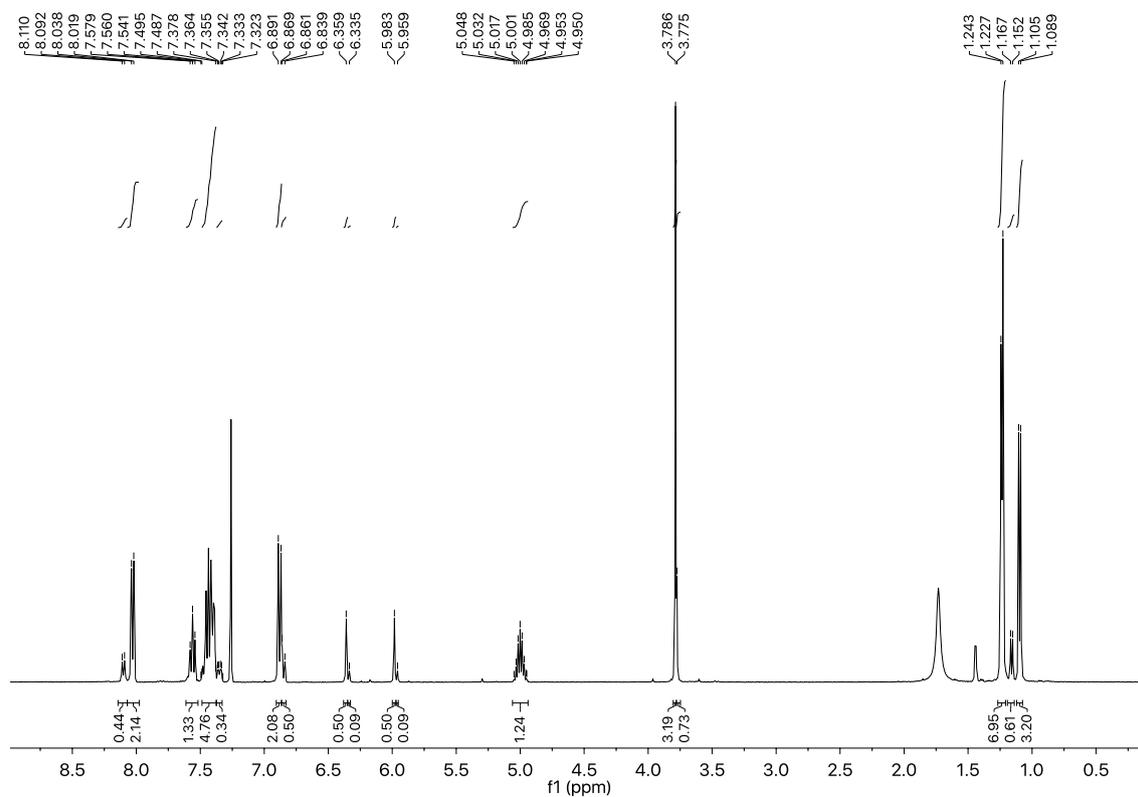
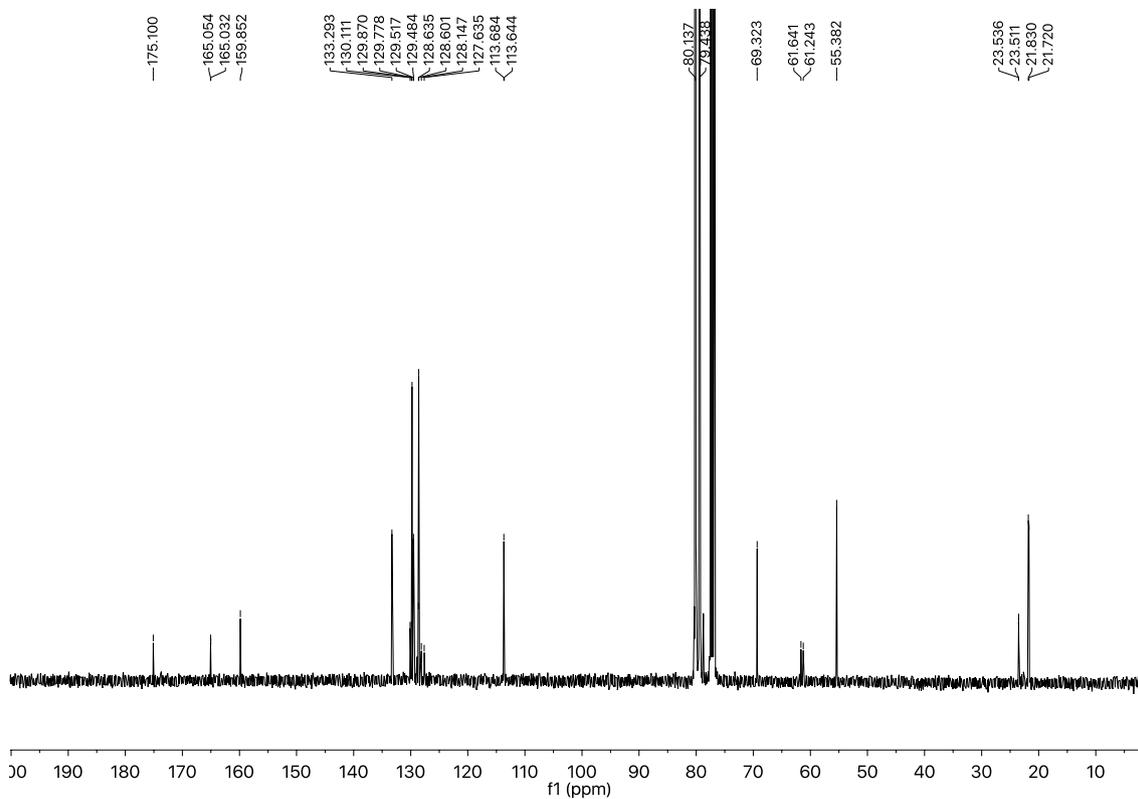


Figura 263: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 89'



Espectro das pirazonas 91 e 91'

Figura 264: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91

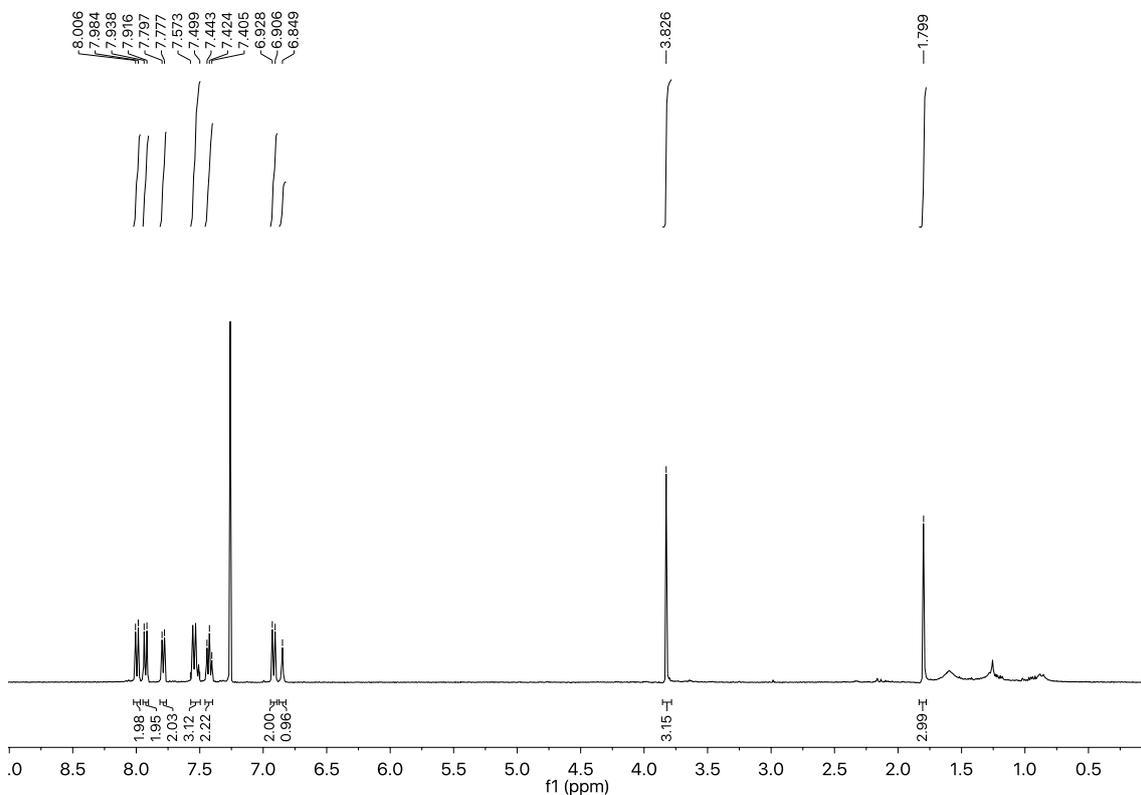


Figura 265: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91

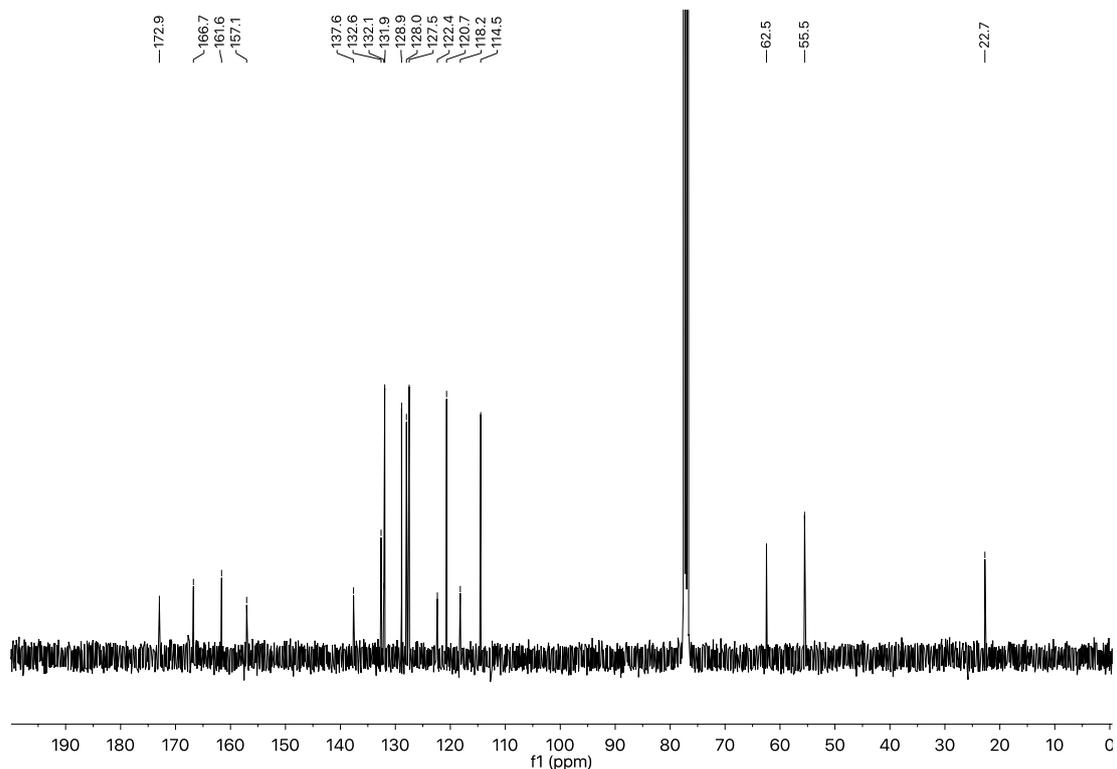


Figura 266: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91'

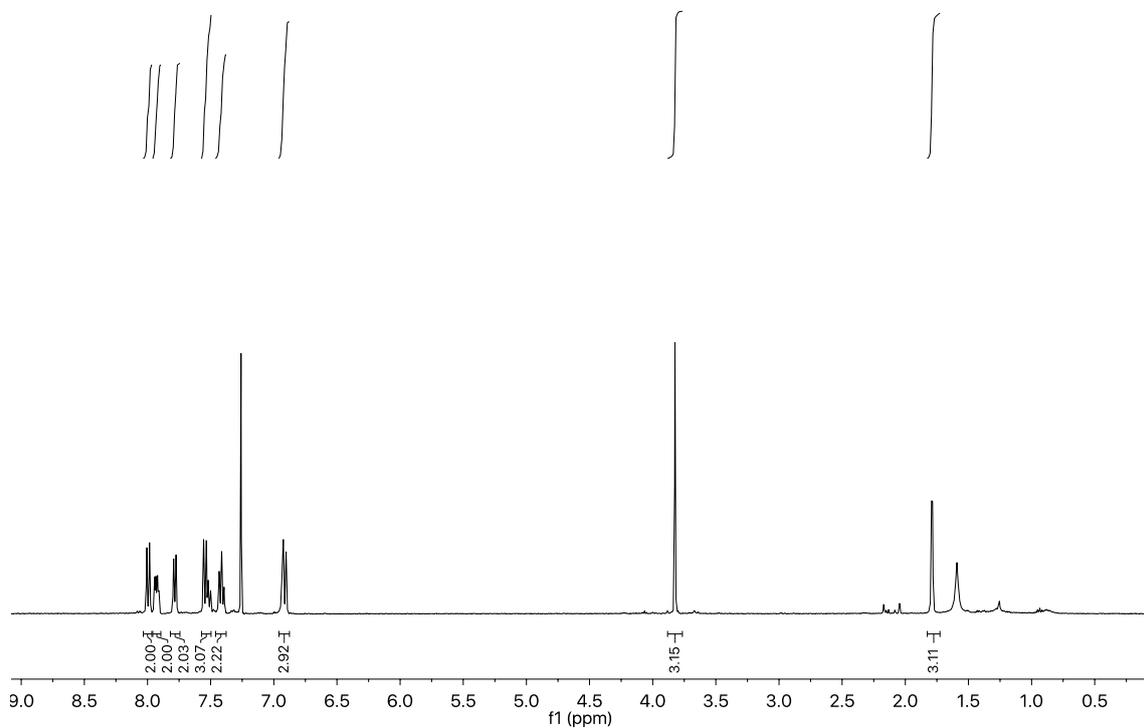
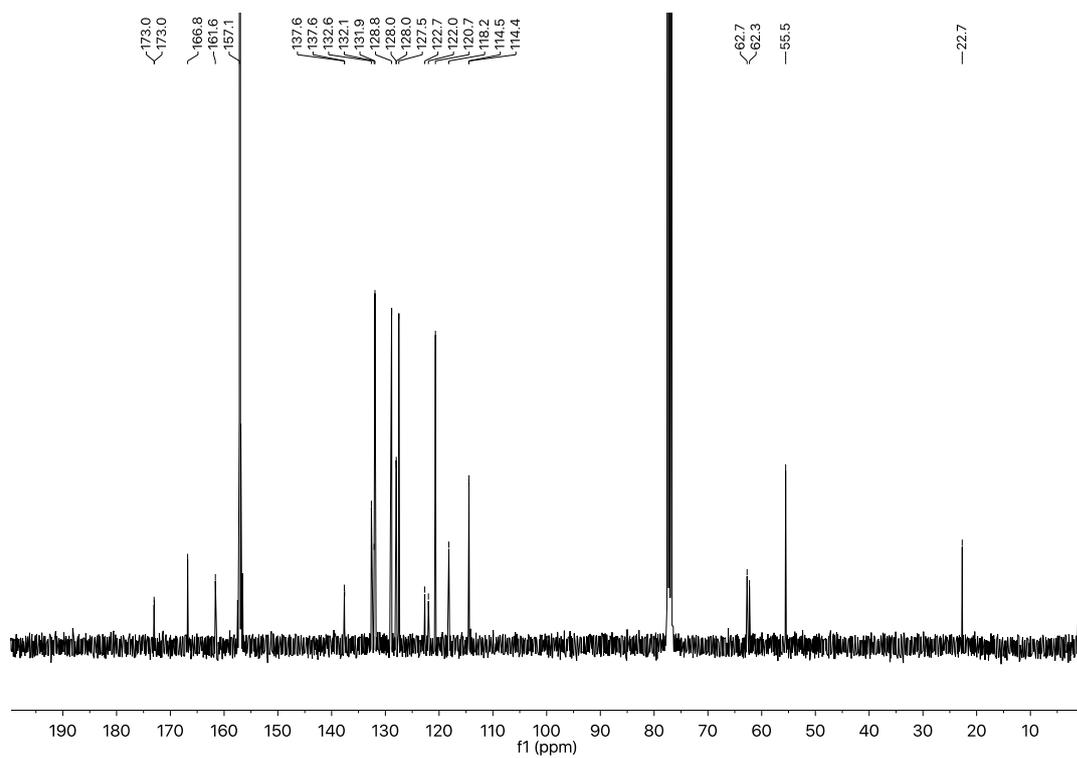


Figura 267: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91'



### Espectros do éster 85

Figura 268: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 85

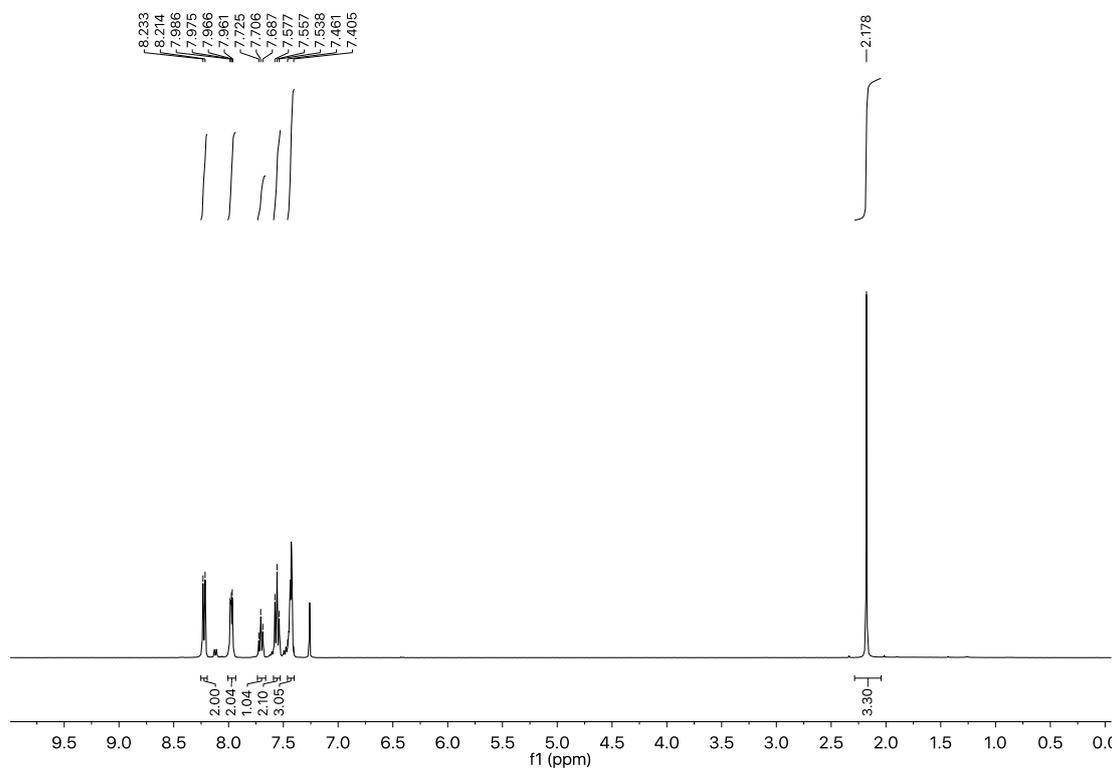
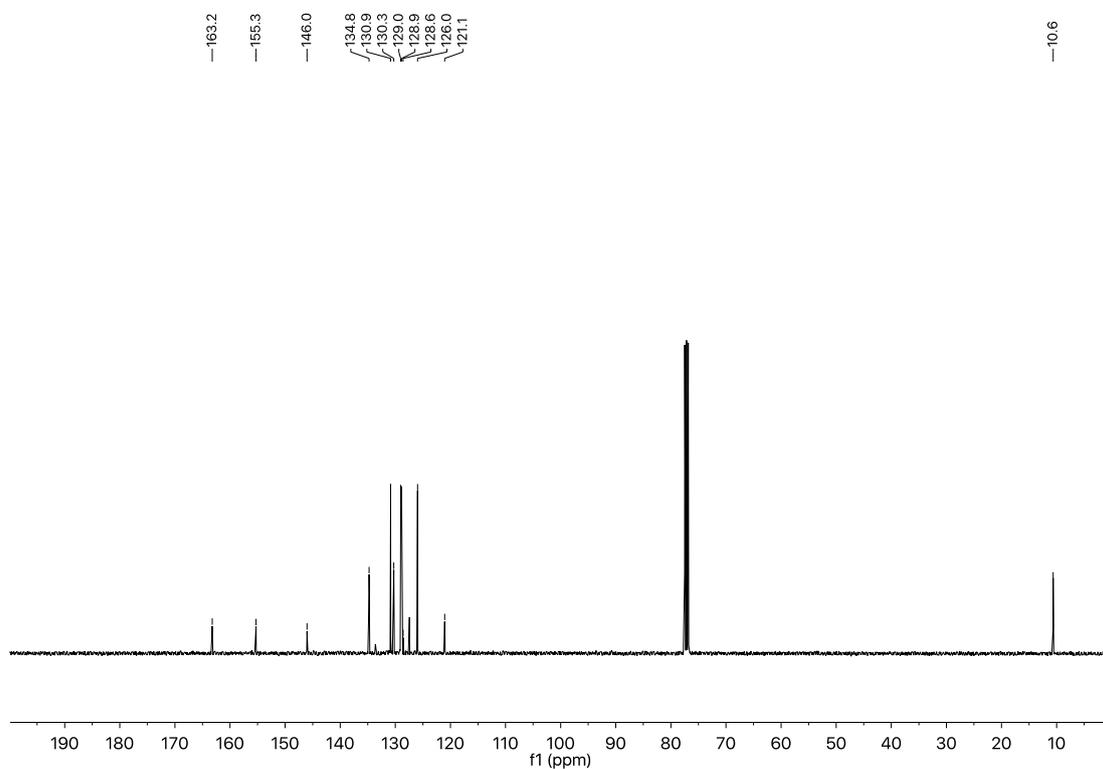


Figura 269: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 91'



## Dados de raio X

Figura 270: Representação ORTEP da unidade 48a

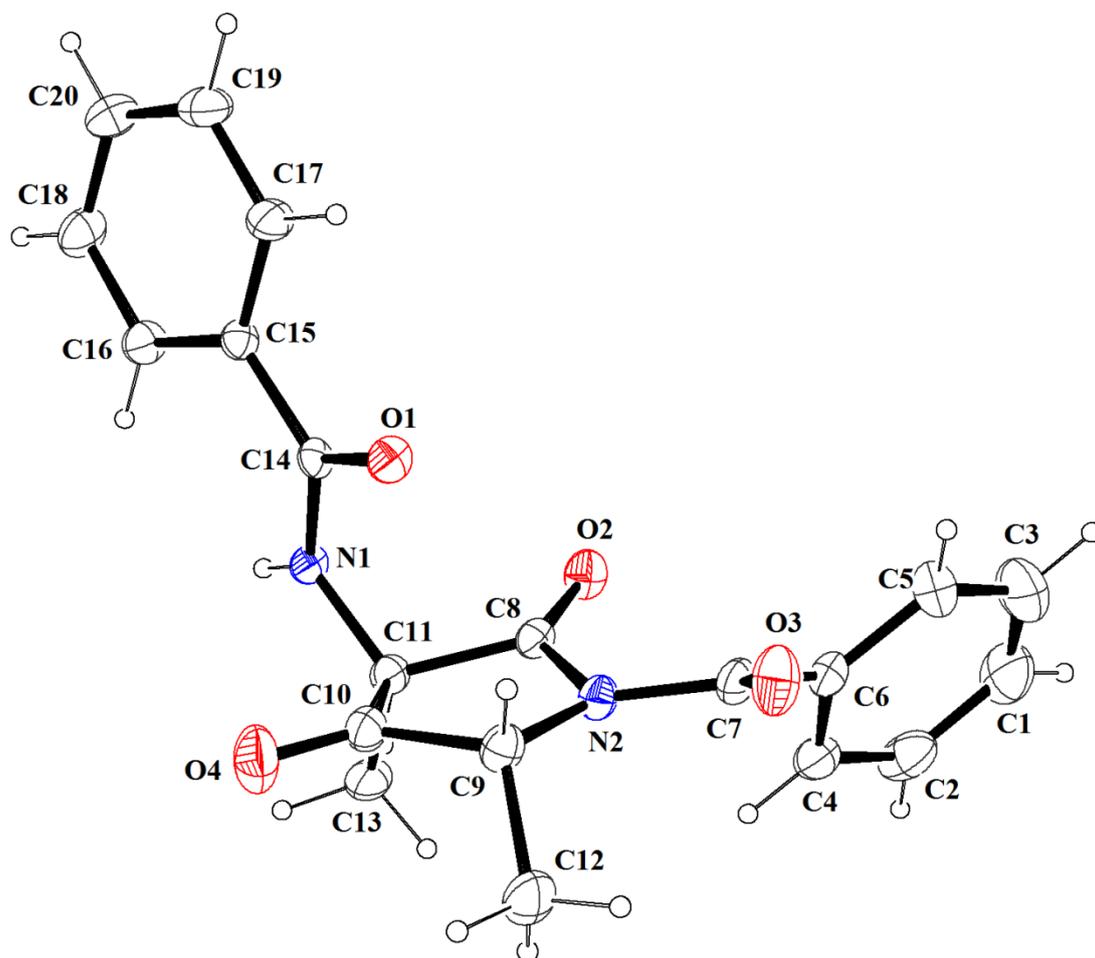
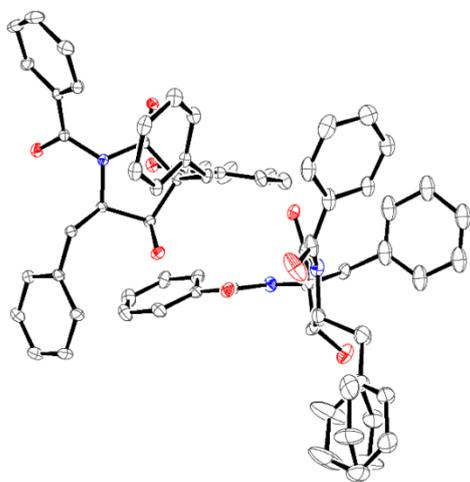
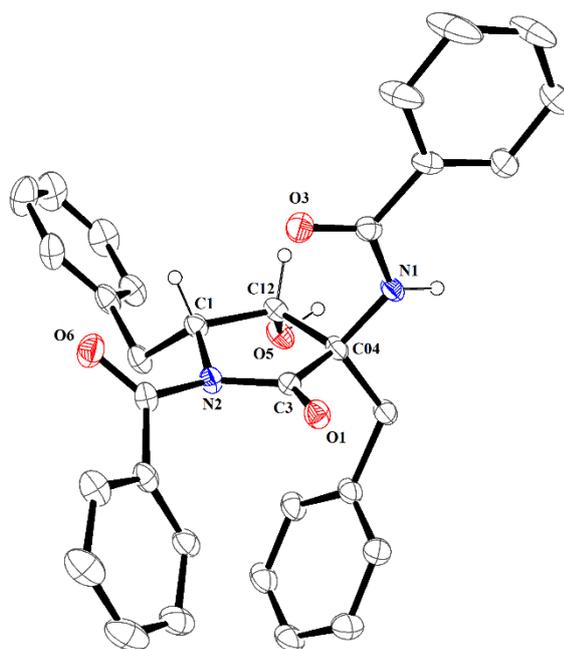


Figura 271: Representação ORTEP da unidade 56



(a)



(b)

Obs: Alguns hidrogênios foram omitidos. Elipsoides são desenhados com nível de 30 %

Detalhes do refinamento do cristal

Formula	$C_{160.66}H_{142.85}N_{16.10}O_{32.23} - 2^a$	$C_{256}H_{224}N_{16}O_{32} - 6$
Formula /g mol <sup>-1</sup>	351.47	1009.18
Temperatura/K	293	150
Cristal sistem	Orthorhombic	Monoclinic
Grupo de espaço	<i>Pbca</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>
a/Å	16.6696 (5)	14.4834 (7)
b/Å	9.8327 (3)	14.1638 (6)
c/Å	22.2624 (7)	26.2185 (14)
β (°)	90	94.314 (5)
V/Å <sup>3</sup>	3648.97 (19)	5363.2 (4)
Z	8	4
Tipo de radiação	Mo Kα	Cu Kα

<b>Tamanho do cristal/mm</b>	0.98 x 0.15 x 0.11	0.33 x 0.12 x 0.08
<b>d<sub>calc</sub>/g cm<sup>-3</sup></b>	1.276	1.250
<b>No. de medidas, independente e observada [I &gt; 2σ(I)] reflexões</b>	65705, 5009, 3780	48269, 10392, 8163
<b>R<sub>int</sub></b>	0.046	0.065
<b>Reflexões</b>	5009	10392
<b>Nº. de parâmetros refinados</b>	251	704
<b>R[F<sup>2</sup>&gt;2σ(F<sup>2</sup>)]</b>	0.056	0.106
<b>wR(F<sup>2</sup>)</b>	0.136	0.306
<b>S</b>	1.06	1.03
<b>RMS e. Å<sup>-3</sup></b>	0.033	0.083

**Parâmetro geométricos de 48<sup>a</sup>**

**Distancia da ligação / Å**

<b>O1—C14</b>	1.2390 (16)	<b>N1—C14</b>	1.3382 (18)
<b>N1—C11</b>	1.4445 (19)	<b>O2—C8</b>	1.1986 (19)
<b>C14—C15</b>	1.488 (2)	<b>N2—C8</b>	1.3948 (19)
<b>N2—C7</b>	1.409 (2)	<b>N2—C9</b>	1.476 (2)
<b>C15—C17</b>	1.384 (2)	<b>C15—C16</b>	1.390 (2)
<b>C11—C10</b>	1.523 (2)	<b>C11—C8</b>	1.529 (2)
<b>C11—C13</b>	1.529 (2)	<b>O3—C7</b>	1.210 (2)

<b>O4—C10</b>	1.195 (2)	<b>C7—C6</b>	1.474 (3)
<b>C6—C4</b>	1.380 (3)	<b>C6—C5</b>	1.383 (3)
<b>C16—C18</b>	1.379 (3)	<b>C9—C10</b>	1.517 (2)
<b>C9—C12</b>	1.522 (3)	<b>C17—C19</b>	1.381 (3)
<b>C18—C20</b>	1.365 (3)	<b>C4—C2</b>	1.384 (3)
<b>C20—C19</b>	1.370 (3)	<b>C5—C3</b>	1.370 (3)
<b>C2—C1</b>	1.372 (4)	<b>C3—C1</b>	1.356 (3)

---

**Ângulo das ligações / °**

---

<b>C14—N1—C11</b>	117.91 (12)	<b>O4—C10—C9</b>	124.86 (17)
<b>O1—C14—N1</b>	118.60 (13)	<b>O4—C10—</b>	124.87 (16)
<b>O1—C14—C15</b>	121.48 (13)	<b>C9—C10—</b>	110.22 (14)
<b>C8—N2—C7</b>	124.64 (14)	<b>C8—N2—C9</b>	113.67 (12)
<b>C7—N2—C9</b>	119.12 (13)	<b>C17—C15—</b>	118.69 (15)
<b>C17—C15—</b>	117.80 (13)	<b>C16—C15—</b>	123.51 (14)
<b>C14</b>		<b>N1—C11—C8</b>	111.61 (12)
<b>N1—C11—C10</b>	112.23 (13)	<b>N1—C11—</b>	110.51 (13)
<b>C10—C11—C8</b>	102.94 (12)	<b>C8—C11—</b>	109.13 (14)
<b>C10—C11—</b>	110.16 (15)		
<b>C13</b>			

<b>O2—C8—N2</b>	126.34 (14)		<b>O2—C8—C11</b>	125.54 (14)
<b>N2—C8—C11</b>	108.12 (13)		<b>O3—C7—N2</b>	119.03 (17)
<b>O3—C7—C6</b>	122.38 (16)		<b>N2—C7—C6</b>	118.48 (15)
<b>C4—C6—C5</b>	119.6 (2)		<b>C4—C6—C7</b>	121.41 (17)
<b>C5—C6—C7</b>	118.67 (19)	<b>C15</b>	<b>C18—C16—</b>	120.22 (17)
<b>N2—C9—C10</b>	102.69 (13)		<b>N2—C9—C12</b>	113.09 (15)
<b>C10—C9—C12</b>	112.58 (17)	<b>C15</b>	<b>C19—C17—</b>	120.28 (17)
<b>C20—C18— C16</b>	120.52 (18)		<b>C6—C4—C2</b>	119.6 (2)
<b>C18—C20— C19</b>	119.84 (18)	<b>C17</b>	<b>C20—C19—</b>	120.42 (19)
<b>C3—C5—C6</b>	120.1 (2)		<b>C1—C2—C4</b>	119.7 (3)
<b>C1—C3—C5</b>	120.25 (15)		<b>C3—C1—C2</b>	120.7 (2)

---

**Torsão dos ângulos / °**

---

<b>C11—N1—C14— O1</b>	-2.2 (2)	<b>C8—N2—C9—C10</b>	8.59 (19)
<b>C11—N1—C14— C15</b>	176.35 (13)	<b>C7—N2—C9—C10</b>	171.25 (14)
<b>O1—C14—C15— C17</b>	12.4 (2)	<b>C8—N2—C9—C12</b>	130.17 (18)
<b>N1—C14—C15— C17</b>	-166.07 (15)	<b>C7—N2—C9—C12</b>	-67.2 (2)
<b>O1—C14—C15— C16</b>	-168.00 (16)	<b>C16—C15—C17— C19</b>	-1.3 (3)
<b>N1—C14—C15— C16</b>	13.5 (2)	<b>C14—C15—C17— C19</b>	178.29 (18)

<b>C14—N1—C11— C10</b>	56.61 (18)	<b>N2—C9—C10—O4</b>	178.97 (19)
<b>C14—N1—C11— C8</b>	-58.36 (18)	<b>C12—C9—C10— O4</b>	57.0 (3)
<b>C14—N1—C11— C13</b>	-179.99 (15)	<b>N2—C9—C10— C11</b>	1.73 (19)
<b>C7—N2—C8—O2</b>	3.8 (3)	<b>C12—C9—C10— C11</b>	-120.19 (18)
<b>C9—N2—C8—O2</b>	165.38 (16)	<b>N1—C11—C10— O4</b>	52.6 (2)
<b>C7—N2—C8—C11</b>	-177.02 (14)	<b>C8—C11—C10— O4</b>	172.74 (19)
<b>C9—N2—C8—C11</b>	-15.47 (18)	<b>C13—C11—C10— O4</b>	-71.0 (2)
<b>N1—C11—C8—O2</b>	-45.2 (2)	<b>N1—C11—C10— C9</b>	-130.17 (15)
<b>C10—C11—C8— O2</b>	-165.78 (16)	<b>C8—C11—C10— C9</b>	-10.02 (18)
<b>C13—C11—C8— O2</b>	77.2 (2)	<b>C13—C11—C10— C9</b>	106.23 (17)
<b>N1—C11—C8—N2</b>	135.63 (13)	<b>C15—C16—C18— C20</b>	1.3 (3)
<b>C10—C11—C8— N2</b>	15.06 (16)	<b>C5—C6—C4—C2</b>	0.1 (3)
<b>C13—C11—C8— N2</b>	-101.94 (16)	<b>C7—C6—C4—C2</b>	-173.32 (18)
<b>C8—N2—C7—O3</b>	145.53 (18)	<b>C16—C18—C20— C19</b>	-1.6 (3)
<b>C9—N2—C7—O3</b>	-15.1 (2)	<b>C18—C20—C19— C17</b>	0.5 (4)
<b>C8—N2—C7—C6</b>	-38.2 (2)	<b>C15—C17—C19— C20</b>	1.0 (3)
<b>C9—N2—C7—C6</b>	161.15 (15)	<b>C4—C6—C5—C3</b>	1.1 (3)

<b>O3—C7—C6—C4</b>	131.9 (2)	<b>C7—C6—C5—C3</b>	174.68 (16)
<b>N2—C7—C6—C4</b>	-44.2 (2)	<b>C6—C4—C2—C1</b>	-0.8 (3)
<b>O3—C7—C6—C5</b>	-41.6 (3)	<b>C6—C5—C3—C1</b>	-1.6 (3)
<b>N2—C7—C6—C5</b>	142.32 (18)	<b>C5—C3—C1—C2</b>	0.8 (3)
<b>C17—C15—C16— C18</b>	0.2 (3)	<b>C4—C2—C1—C3</b>	0.4 (4)
<b>C14—C15—C16— C18</b>	-179.39 (16)	<b>C8—N2—C9—C10</b>	8.59 (19)
<b>C11—N1—C14— O1</b>	-2.2 (2)	<b>C7—N2—C9—C10</b>	171.25 (14)
<b>C11—N1—C14— C15</b>	176.35 (13)	<b>C8—N2—C9—C12</b>	130.17 (18)
<b>O1—C14—C15— C17</b>	12.4 (2)	<b>C7—N2—C9—C12</b>	-67.2 (2)
<b>N1—C14—C15— C17</b>	-166.07 (15)	<b>C16—C15—C17— C19</b>	-1.3 (3)
<b>O1—C14—C15— C16</b>	-168.00 (16)	<b>C14—C15—C17— C19</b>	178.29 (18)
<b>N1—C14—C15— C16</b>	13.5 (2)	<b>N2—C9—C10—O4</b>	178.97 (19)
<b>C14—N1—C11— C10</b>	56.61 (18)	<b>C12—C9—C10— O4</b>	57.0 (3)
<b>C14—N1—C11— C8</b>	-58.36 (18)	<b>N2—C9—C10— C11</b>	1.73 (19)
<b>C14—N1—C11— C13</b>	-179.99 (15)	<b>C12—C9—C10— C11</b>	-120.19 (18)
<b>C7—N2—C8—O2</b>	3.8 (3)	<b>N1—C11—C10— O4</b>	52.6 (2)
<b>C9—N2—C8—O2</b>	165.38 (16)	<b>C8—C11—C10— O4</b>	172.74 (19)
<b>C7—N2—C8—C11</b>	-177.02 (14)	<b>C13—C11—C10— O4</b>	-71.0 (2)

<b>C9—N2—C8—C11</b>	-15.47 (18)	<b>N1—C11—C10— C9</b>	-130.17 (15)
<b>N1—C11—C8—O2</b>	-45.2 (2)	<b>C8—C11—C10— C9</b>	-10.02 (18)
<b>C10—C11—C8— O2</b>	-165.78 (16)	<b>C13—C11—C10— C9</b>	106.23 (17)
<b>C13—C11—C8— O2</b>	77.2 (2)	<b>C15—C16—C18— C20</b>	1.3 (3)
<b>N1—C11—C8—N2</b>	135.63 (13)	<b>C5—C6—C4—C2</b>	0.1 (3)
<b>C10—C11—C8— N2</b>	15.06 (16)	<b>C7—C6—C4—C2</b>	-173.32 (18)
<b>C13—C11—C8— N2</b>	-101.94 (16)	<b>C16—C18—C20— C19</b>	-1.6 (3)
<b>C8—N2—C7—O3</b>	145.53 (18)	<b>C18—C20—C19— C17</b>	0.5 (4)
<b>C9—N2—C7—O3</b>	-15.1 (2)	<b>C15—C17—C19— C20</b>	1.0 (3)
<b>C8—N2—C7—C6</b>	-38.2 (2)	<b>C4—C6—C5—C3</b>	1.1 (3)
<b>C9—N2—C7—C6</b>	161.15 (15)	<b>C7—C6—C5—C3</b>	174.68 (16)
<b>O3—C7—C6—C4</b>	131.9 (2)	<b>C6—C4—C2—C1</b>	-0.8 (3)
<b>N2—C7—C6—C4</b>	-44.2 (2)	<b>C6—C5—C3—C1</b>	-1.6 (3)
<b>O3—C7—C6—C5</b>	-41.6 (3)	<b>C5—C3—C1—C2</b>	0.8 (3)
<b>N2—C7—C6—C5</b>	142.32 (18)	<b>C4—C2—C1—C3</b>	0.4 (4)
<b>C17—C15—C16— C18</b>	0.2 (3)	<b>C8—N2—C9—C10</b>	8.59 (19)
<b>C14—C15—C16— C18</b>	-179.39 (16)	<b>C7—N2—C9—C10</b>	171.25 (14)

---

**Ligações de hidrogênio**

<b>D—H···A</b>	<b>D—H</b>	<b>H···A</b>	<b>D···A</b>	<b>D—H···A</b>
<b>C12— H12A···O3</b>	0.96	2.65	3.157 (3)	113
<b>N1—H1A···O1<sup>i</sup></b>	0.878 (19)	1.95 (2)	2.8071 (15)	164.3 (16)

---

*Código de simetria:* (i)  $-x+3/2, y-1/2, z$ .

**Cristal 56**

<b>Parâmetro geométricos</b>			
<b>Distância da ligação / Å</b>			
<b>O1—C3</b>	1.226 (4)	<b>C27—C35</b>	1.546 (8)
<b>O2—C5</b>	1.232 (5)	<b>O3—C6</b>	1.231 (4)
<b>C28—C38</b>	1.385 (7)	<b>O4—C30</b>	1.258 (5)
<b>C28—C31</b>	1.396 (7)	<b>O5—C12</b>	1.418 (4)
<b>C29—C41</b>	1.402 (8)	<b>N1—C6</b>	1.362 (4)
<b>N1—C04</b>	1.476 (4)	<b>C32—C51</b>	1.400 (6)
<b>O6—C8</b>	1.214 (5)	<b>N2—C3</b>	1.379 (4)
<b>C33—C39</b>	1.400 (7)	<b>N2—C8</b>	1.430 (4)
<b>N2—C1</b>	1.490 (4)	<b>C34—C43</b>	1.372 (10)
<b>N3—C30</b>	1.347 (5)	<b>N3—C010</b>	1.454 (6)
<b>C36—C41</b>	1.389 (7)	<b>C04—C3</b>	1.533 (5)
<b>C04—C15</b>	1.564 (5)	<b>C04—C12</b>	1.573 (5)
<b>O11—C35</b>	1.434 (5)	<b>C39—C47</b>	1.374 (8)
<b>N6—C5</b>	1.384 (5)	<b>N6—C23</b>	1.420 (7)
<b>C40—C47</b>	1.385 (7)	<b>N6—C27</b>	1.509 (7)
<b>C1—C10</b>	1.539 (4)	<b>C1—C12</b>	1.550 (4)
<b>C42—C54</b>	1.405 (7)	<b>C2—C9</b>	1.393 (6)
<b>C2—C16</b>	1.405 (5)	<b>C45—C55</b>	1.395 (5)
<b>C2—C15</b>	1.530 (5)	<b>C4—C20</b>	1.398 (5)
<b>C46—C10A</b>	1.545 (8)	<b>C4—C22</b>	1.400 (5)
<b>C4—C8</b>	1.490 (5)	<b>C5—C010</b>	1.549 (6)
<b>C6—C14</b>	1.512 (5)	<b>C48—C55</b>	1.374 (7)
<b>C7—C40</b>	1.401 (6)	<b>C48—C54</b>	1.389 (9)
<b>C7—C18</b>	1.409 (6)	<b>C7—C30</b>	1.494 (6)
<b>C49—C56</b>	1.393 (9)	<b>C9—C31</b>	1.404 (6)
<b>C10—C21</b>	1.524 (5)	<b>C51—C53</b>	1.389 (8)
<b>C52—C59</b>	1.360 (11)	<b>C11—C26</b>	1.395 (6)

<b>C52—C57</b>	1.390 (9)	<b>C11—C34</b>	1.404 (8)
<b>C11—C23</b>	1.488 (8)	<b>C53—C58</b>	1.397 (7)
<b>C010—C37</b>	1.560 (5)	<b>C010—C35</b>	1.568 (6)
<b>C14—C45</b>	1.384 (6)	<b>C56—C59</b>	1.468 (10)
<b>C14—C42</b>	1.396 (6)	<b>C16—C38</b>	1.404 (5)
<b>C10A—C102</b>	1.325 (13)	<b>C17—C21</b>	1.396 (6)
<b>C10A—C11A</b>	1.353 (15)	<b>C17—C58</b>	1.405 (6)
<b>C10A—C14A</b>	1.374 (10)	<b>C10A—C200</b>	1.404 (12)
<b>C18—C33</b>	1.379 (7)	<b>C201—C12A</b>	1.335 (17)
<b>C201—C15A</b>	1.346 (15)	<b>O10—C23</b>	1.223 (6)
<b>C201—C300</b>	1.360 (13)	<b>C20—C29</b>	1.390 (6)
<b>C201—C400</b>	1.373 (14)	<b>C21—C32</b>	1.403 (6)
<b>C200—C400</b>	1.384 (14)	<b>C22—C36</b>	1.393 (5)
<b>C24—C50</b>	1.383 (8)	<b>C102—C300</b>	1.377 (13)
<b>C24—C43</b>	1.402 (9)	<b>C25—C57</b>	1.389 (10)
<b>C14A—C15A</b>	1.414 (13)	<b>C25—C37</b>	1.521 (8)
<b>C11A—C12A</b>	1.446 (16)	<b>C26—C50</b>	1.377 (8)
<b>C27—C46</b>	1.541 (7)		

---

**Ângulo das ligações / °**

---

<b>C6—N1—C04</b>	120.8 (3)	<b>C51—C32—C21</b>	121.2 (4)
<b>C3—N2—C8</b>	123.0 (3)	<b>C3—N2—C1</b>	113.7 (3)
<b>C18—C33—C39</b>	119.4 (5)	<b>C8—N2—C1</b>	117.7 (3)
<b>C30—N3—C010</b>	120.7 (4)	<b>C43—C34—C11</b>	120.4 (5)
<b>N1—C04—C3</b>	110.5 (3)	<b>N1—C04—C15</b>	107.2 (3)
<b>O11—C35—C27</b>	118.8 (5)	<b>C3—C04—C15</b>	109.2 (3)
<b>O11—C35—C010</b>	113.1 (4)	<b>N1—C04—C12</b>	110.1 (3)
<b>C27—C35—C010</b>	106.5 (4)	<b>C3—C04—C12</b>	105.0 (2)
<b>C15—C04—C12</b>	114.8 (3)	<b>C5—N6—C23</b>	122.9 (4)
<b>C41—C36—C22</b>	119.6 (4)	<b>C5—N6—C27</b>	113.0 (4)
<b>C23—N6—C27</b>	119.5 (4)	<b>N2—C1—C10</b>	111.4 (3)
<b>C25—C37—C010</b>	119.1 (4)	<b>N2—C1—C12</b>	104.3 (3)
<b>C10—C1—C12</b>	114.6 (3)	<b>C9—C2—C16</b>	118.2 (3)
<b>C28—C38—C16</b>	120.7 (4)	<b>C9—C2—C15</b>	119.8 (3)

<b>C16—C2—C15</b>	121.9 (4)	<b>O1—C3—N2</b>	125.9 (3)
<b>C47—C39—C33</b>	120.6 (5)	<b>O1—C3—C04</b>	125.6 (3)
<b>N2—C3—C04</b>	108.4 (3)	<b>C20—C4—C22</b>	119.6 (3)
<b>C47—C40—C7</b>	120.1 (4)	<b>C20—C4—C8</b>	117.9 (4)
<b>C22—C4—C8</b>	122.1 (3)	<b>O2—C5—N6</b>	126.0 (4)
<b>C36—C41—C29</b>	120.7 (4)	<b>O2—C5—C010</b>	125.4 (3)
<b>O2—C5—C010</b>	125.4 (3)	<b>N6—C5—C010</b>	108.6 (4)
<b>O3—C6—N1</b>	120.8 (3)	<b>C14—C42—C54</b>	120.2 (5)
<b>O3—C6—C14</b>	121.6 (3)	<b>N1—C6—C14</b>	117.5 (3)
<b>C40—C7—C18</b>	119.0 (4)	<b>C34—C43—C24</b>	120.0 (6)
<b>C40—C7—C30</b>	117.5 (4)	<b>C18—C7—C30</b>	123.5 (4)
<b>O6—C8—N2</b>	119.1 (3)	<b>C14—C45—C55</b>	120.3 (4)
<b>O6—C8—C4</b>	122.8 (3)	<b>N2—C8—C4</b>	117.9 (3)
<b>C2—C9—C31</b>	121.5 (4)	<b>C27—C46—C10A</b>	115.2 (5)
<b>C21—C10—C1</b>	111.4 (3)	<b>C39—C47—C40</b>	120.4 (5)
<b>C26—C11—C34</b>	118.7 (5)	<b>C55—C48—C54</b>	119.8 (4)
<b>C26—C11—C23</b>	121.3 (5)	<b>C34—C11—C23</b>	119.5 (4)
<b>O5—C12—C1</b>	111.9 (3)	<b>C56—C49—C25</b>	122.0 (7)
<b>O5—C12—C04</b>	114.1 (3)	<b>C1—C12—C04</b>	106.1 (3)
<b>C26—C50—C24</b>	120.0 (5)	<b>N3—C010—C5</b>	110.4 (3)
<b>C53—C51—C32</b>	119.9 (4)	<b>N3—C010—C37</b>	105.8 (3)
<b>C5—C010—C37</b>	109.5 (3)	<b>N3—C010—C35</b>	110.0 (4)
<b>C59—C52—C57</b>	120.4 (7)	<b>C5—C010—C35</b>	105.0 (4)
<b>C37—C010—C35</b>	116.1 (3)	<b>C45—C14—C42</b>	119.2 (4)
<b>C51—C53—C58</b>	119.9 (4)	<b>C45—C14—C6</b>	123.4 (3)
<b>C42—C14—C6</b>	117.4 (4)	<b>C2—C15—C04</b>	117.4 (3)
<b>C48—C54—C42</b>	119.7 (5)	<b>C48—C55—C45</b>	120.7 (5)
<b>C38—C16—C2</b>	120.4 (4)	<b>C49—C56—C59</b>	114.9 (8)
<b>C21—C17—C58</b>	121.2 (4)	<b>C25—C57—C52</b>	119.8 (8)
<b>C33—C18—C7</b>	120.5 (4)	<b>C53—C58—C17</b>	119.7 (5)
<b>C29—C20—C4</b>	120.3 (4)	<b>C52—C59—C56</b>	122.9 (6)
<b>C17—C21—C32</b>	118.1 (4)	<b>C11A—C10A— C14A</b>	116.1 (7)

<b>C17—C21—C10</b>	119.6 (3)	<b>C102—C10A—C200</b>	120.7 (12)
<b>C32—C21—C10</b>	122.3 (4)	<b>C102—C10A—C46</b>	120.7 (9)
<b>C36—C22—C4</b>	120.3 (4)	<b>C11A—C10A—C46</b>	123.0 (6)
<b>C14A—C10A— C46</b>	120.3 (6)	<b>C200—C10A—C46</b>	118.4 (9)
<b>O10—C23—N6</b>	119.0 (5)	<b>C12A—C201— C15A</b>	119.7 (9)
<b>O10—C23—C11</b>	122.3 (5)	<b>C300—C201—C400</b>	112.9 (11)
<b>N6—C23—C11</b>	118.6 (4)	<b>C50—C24—C43</b>	119.9 (6)
<b>C400—C200— C10A</b>	116.5 (14)	<b>C57—C25—C49</b>	120.1 (6)
<b>C57—C25—C37</b>	121.0 (7)	<b>C201—C400—C200</b>	125.1 (14)
<b>C49—C25—C37</b>	118.6 (6)	<b>C50—C26—C11</b>	120.9 (5)
<b>C10A—C102— C300</b>	118.7 (14)	<b>N6—C27—C46</b>	111.6 (4)
<b>N6—C27—C35</b>	105.0 (4)	<b>C201—C300—C102</b>	125.7 (15)
<b>C46—C27—C35</b>	111.8 (5)	<b>C10A—C14A— C15A</b>	120.2 (9)
<b>C38—C28—C31</b>	119.7 (4)	<b>C10A—C11A— C12A</b>	122.4 (11)
<b>C20—C29—C41</b>	119.5 (4)	<b>C201—C12A— C11A</b>	118.4 (12)
<b>O4—C30—N3</b>	119.8 (4)	<b>O4—C30—C7</b>	122.8 (3)
<b>C201—C15A— C14A</b>	121.0 (9)	<b>N3—C30—C7</b>	117.4 (4)
<b>C28—C31—C9</b>	119.6 (4)		
<b>Torsão do ângulo / °</b>			
<b>C6—N1—C04—C3</b>	-51.1 (4)	<b>C5—N6—C27—C35</b>	10.4 (5)

<b>C6—N1—C04—C15</b>	-170.0 (3)	<b>C23—N6—C27—C35</b>	167.1 (4)
<b>C6—N1—C04—C12</b>	64.5 (4)	<b>C4—C20—C29—C41</b>	-0.7 (6)
<b>C3—N2—C1—C10</b>	139.3 (3)	<b>C010—N3—C30—O4</b>	4.2 (6)
<b>C8—N2—C1—C10</b>	-66.1 (4)	<b>C010—N3—C30—C7</b>	-176.2 (3)
<b>C3—N2—C1—C12</b>	15.2 (3)	<b>C40—C7—C30—O4</b>	-21.4 (5)
<b>C8—N2—C1—C12</b>	169.8 (3)	<b>C18—C7—C30—O4</b>	156.9 (4)
<b>C8—N2—C3—O1</b>	12.9 (5)	<b>C40—C7—C30—N3</b>	158.9 (4)
<b>C1—N2—C3—O1</b>	166.0 (3)	<b>C18—C7—C30—N3</b>	-22.8 (5)
<b>C8—N2—C3—C04</b>	-169.8 (3)	<b>C38—C28—C31—C9</b>	0.8 (6)
<b>C1—N2—C3—C04</b>	-16.7 (4)	<b>C2—C9—C31—C28</b>	-1.3 (6)
<b>N1—C04—C3—O1</b>	-53.2 (4)	<b>C17—C21—C32—C51</b>	-0.5 (6)
<b>C15—C04—C3—O1</b>	64.4 (4)	<b>C10—C21—C32—C51</b>	-179.6 (4)
<b>C12—C04—C3—O1</b>	-171.9 (3)	<b>C7—C18—C33—C39</b>	-1.8 (7)
<b>N1—C04—C3—N2</b>	129.5 (3)	<b>C26—C11—C34—C43</b>	-0.2 (7)
<b>C15—C04—C3—N2</b>	-112.9 (3)	<b>C23—C11—C34—C43</b>	172.3 (4)
<b>C12—C04—C3—N2</b>	10.8 (3)	<b>N6—C27—C35—O11</b>	127.2 (5)
<b>C23—N6—C5—O2</b>	10.5 (6)	<b>C46—C27—C35—O11</b>	6.0 (7)
<b>C27—N6—C5—O2</b>	166.2 (4)	<b>N6—C27—C35—C010</b>	-1.8 (5)

<b>C23—N6—C5— C010</b>	-170.5 (4)	<b>C46—C27—C35—C010</b>	-123.0 (4)
<b>C27—N6—C5— C010</b>	-14.7 (4)	<b>N3—C010—C35—O11</b>	102.9 (5)
<b>C04—N1—C6—O3</b>	7.7 (5)	<b>C5—C010—C35—O11</b>	-138.3 (4)
<b>C04—N1—C6—C14</b>	-172.1 (3)	<b>C37—C010—C35—O11</b>	-17.2 (7)
<b>C3—N2—C8—O6</b>	130.5 (4)	<b>N3—C010—C35—C27</b>	-124.9 (4)
<b>C1—N2—C8—O6</b>	-21.6 (5)	<b>C5—C010—C35—C27</b>	-6.1 (5)
<b>C3—N2—C8—C4</b>	-54.6 (4)	<b>C37—C010—C35—C27</b>	115.0 (4)
<b>C1—N2—C8—C4</b>	153.3 (3)	<b>C4—C22—C36—C41</b>	-0.7 (6)
<b>C20—C4—C8—O6</b>	-24.5 (5)	<b>C57—C25—C37—C010</b>	92.3 (6)
<b>C22—C4—C8—O6</b>	148.8 (4)	<b>C49—C25—C37—C010</b>	-94.2 (6)
<b>C20—C4—C8—N2</b>	160.8 (3)	<b>N3—C010—C37—C25</b>	158.4 (5)
<b>C22—C4—C8—N2</b>	-25.9 (5)	<b>C5—C010—C37—C25</b>	39.4 (6)
<b>C16—C2—C9—C31</b>	0.4 (6)	<b>C35—C010—C37—C25</b>	-79.2 (6)
<b>C15—C2—C9—C31</b>	-178.2 (4)	<b>C31—C28—C38—C16</b>	0.6 (6)
<b>N2—C1—C10—C21</b>	162.0 (3)	<b>C2—C16—C38—C28</b>	-1.5 (6)
<b>C12—C1—C10— C21</b>	-79.9 (4)	<b>C18—C33—C39—C47</b>	2.3 (8)
<b>N2—C1—C12—O5</b>	117.8 (3)	<b>C18—C7—C40—C47</b>	0.3 (6)
<b>C10—C1—C12—O5</b>	-4.3 (4)	<b>C30—C7—C40—C47</b>	178.7 (4)

<b>N2—C1—C12—C04</b>	-7.2 (3)	<b>C22—C36—C41—C29</b>	-0.1 (6)
<b>C10—C1—C12— C04</b>	-129.3 (3)	<b>C20—C29—C41—C36</b>	0.9 (7)
<b>N1—C04—C12—O5</b>	115.8 (3)	<b>C45—C14—C42—C54</b>	-0.9 (8)
<b>C3—C04—C12—O5</b>	-125.3 (3)	<b>C6—C14—C42—C54</b>	-178.7 (5)
<b>C15—C04—C12— O5</b>	-5.3 (4)	<b>C11—C34—C43—C24</b>	-1.8 (8)
<b>N1—C04—C12—C1</b>	-120.6 (3)	<b>C50—C24—C43—C34</b>	2.4 (8)
<b>C3—C04—C12—C1</b>	-1.6 (3)	<b>C42—C14—C45—C55</b>	0.5 (7)
<b>C15—C04—C12— C1</b>	118.4 (3)	<b>C6—C14—C45—C55</b>	178.1 (4)
<b>C30—N3—C010— C5</b>	-53.1 (5)	<b>N6—C27—C46—C10A</b>	150.9 (6)
<b>C30—N3—C010— C37</b>	-171.5 (4)	<b>C35—C27—C46—C10A</b>	-91.8 (7)
<b>C30—N3—C010— C35</b>	62.4 (5)	<b>C33—C39—C47—C40</b>	-1.6 (8)
<b>O2—C5—C010—N3</b>	-49.8 (5)	<b>C7—C40—C47—C39</b>	0.2 (7)
<b>N6—C5—C010—N3</b>	131.2 (3)	<b>C57—C25—C49—C56</b>	-0.4 (9)
<b>O2—C5—C010— C37</b>	66.4 (5)	<b>C37—C25—C49—C56</b>	-174.1 (5)
<b>N6—C5—C010— C37</b>	-112.7 (4)	<b>C11—C26—C50—C24</b>	-1.1 (7)

<b>O2—C5—C010— C35</b>	-168.3 (4)	<b>C43—C24—C50—C26</b>	-0.9 (8)
<b>N6—C5—C010— C35</b>	12.6 (4)	<b>C21—C32—C51—C53</b>	1.2 (7)
<b>O3—C6—C14—C45</b>	179.2 (4)	<b>C32—C51—C53—C58</b>	-0.5 (8)
<b>N1—C6—C14—C45</b>	-1.0 (5)	<b>C55—C48—C54—C42</b>	2.7 (10)
<b>O3—C6—C14—C42</b>	-3.0 (5)	<b>C14—C42—C54—C48</b>	-0.7 (10)
<b>N1—C6—C14—C42</b>	176.7 (4)	<b>C54—C48—C55—C45</b>	-3.1 (9)
<b>C9—C2—C15—C04</b>	-105.2 (4)	<b>C14—C45—C55—C48</b>	1.6 (7)
<b>C16—C2—C15— C04</b>	76.3 (4)	<b>C25—C49—C56—C59</b>	-0.7 (8)
<b>N1—C04—C15—C2</b>	154.7 (3)	<b>C49—C25—C57—C52</b>	1.2 (9)
<b>C3—C04—C15—C2</b>	34.9 (4)	<b>C37—C25—C57—C52</b>	174.7 (5)
<b>C12—C04—C15— C2</b>	-82.7 (4)	<b>C59—C52—C57—C25</b>	-0.9 (9)
<b>C9—C2—C16—C38</b>	1.0 (5)	<b>C51—C53—C58—C17</b>	-0.9 (8)
<b>C15—C2—C16— C38</b>	179.5 (3)	<b>C21—C17—C58—C53</b>	1.6 (7)
<b>C40—C7—C18— C33</b>	0.5 (6)	<b>C57—C52—C59—C56</b>	-0.3 (9)
<b>C30—C7—C18— C33</b>	-177.8 (4)	<b>C49—C56—C59—C52</b>	1.0 (8)
<b>C22—C4—C20— C29</b>	-0.1 (5)	<b>C27—C46—C10A—C102</b>	-87.7 (11)

<b>C8—C4—C20—C29</b>	173.4 (3)	<b>C27—C46—C10A—C11A</b>	27.0 (14)
<b>C58—C17—C21— C32</b>	-0.9 (6)	<b>C27—C46—C10A—C14A</b>	-143.6 (8)
<b>C1—C10—C21— C17</b>	-75.9 (4)	<b>C102—C10A—C200— C400</b>	6 (2)
<b>C1—C10—C21— C32</b>	103.2 (4)	<b>C46—C10A—C200—C400</b>	-178.5 (14)
<b>C20—C4—C22— C36</b>	0.9 (5)	<b>C300—C201—C400— C200</b>	3 (3)
<b>C8—C4—C22—C36</b>	-172.4 (3)	<b>C10A—C200—C400— C201</b>	-7 (3)
<b>C5—N6—C23—O10</b>	133.1 (5)	<b>C200—C10A—C102— C300</b>	-1.8 (17)
<b>C27—N6—C23— O10</b>	-21.2 (6)	<b>C46—C10A—C102—C300</b>	-176.9 (13)
<b>C5—N6—C23—C11</b>	-51.5 (6)	<b>C400—C201—C300— C102</b>	2 (3)
<b>C27—N6—C23— C11</b>	154.3 (4)	<b>C10A—C102—C300— C201</b>	-3 (3)
<b>C26—C11—C23— O10</b>	140.5 (5)	<b>C11A—C10A—C14A— C15A</b>	15.6 (16)
<b>C34—C11—C23— O10</b>	-31.9 (7)	<b>C46—C10A—C14A— C15A</b>	-173.2 (9)
<b>C26—C11—C23— N6</b>	-34.8 (6)	<b>C14A—C10A—C11A— C12A</b>	-8.1 (15)
<b>C34—C11—C23— N6</b>	152.8 (4)	<b>C46—C10A—C11A— C12A</b>	-179.1 (11)

<b>C34—C11—C26— C50</b>	1.7 (6)	<b>C15A—C201—C12A— C11A</b>	11 (2)
<b>C23—C11—C26— C50</b>	-170.7 (4)	<b>C10A—C11A—C12A— C201</b>	-5.2 (17)
<b>C5—N6—C27—C46</b>	131.8 (5)	<b>C12A—C201—C15A— C14A</b>	-4 (2)
<b>C23—N6—C27— C46</b>	-71.6 (6)	<b>C10A—C14A—C15A— C201</b>	-10.3 (17)

---

**Ligações de hidrogênio**

---

<b>D—H···A</b>	<b>D—H</b>	<b>H···A</b>	<b>D···A</b>	<b>D—H···A</b>
<b>N1—H1A···O2</b>	0.87 (4)	2.23 (4)	3.077 (4)	165 (3)
<b>N3—H3A···O1<sup>i</sup></b>	0.83 (5)	2.11 (5)	2.933 (4)	169 (4)
<b>O5—H5O···O4</b>	0.88 (6)	1.85 (6)	2.719 (4)	172 (5)
<b>O11—H11···O3<sup>i</sup></b>	0.8200	2.1900	2.911 (5)	148.00
<b>C10—H10A···O5</b>	0.9700	2.3700	2.720 (5)	100.00
<b>C15—H15A···O5</b>	0.9700	2.4400	2.815 (5)	103.00
<b>C16—H16···O5</b>	0.9300	2.4400	3.157 (5)	134.00
<b>C35—H35···O4</b>	0.9800	2.4700	2.936 (6)	108.00
<b>C37—</b>	0.9700	2.4600	2.848 (6)	104.00
<b>H37A···O11</b>				
<b>C42—H42···O3</b>	0.9300	2.5000	2.808 (5)	100.00
<b>C45—H45···O2</b>	0.9300	2.5300	3.410 (5)	159.00
<b>C46—</b>	0.9700	2.3900	2.818 (9)	106.00
<b>H46B···O11</b>				

---

*Código de simetria:* (i)  $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$ .