

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

Eloah Pereira Ávila

**Reações de Adição 1,2 a Iminas: 1. Síntese de Triclorometilaminas e Estudos
Mecanísticos por ATR-FTIR em Tempo Real; 2. Síntese Estereosseletiva de
Derivados de Diaminoácidos Via Organocatálise**

Juiz de Fora

2017

Eloah Pereira Ávila

Reações de Adição 1,2 a Iminas: 1. Síntese de Triclorometilaminas e Estudos Mecanísticos por ATR-FTIR em Tempo Real; 2. Síntese Estereosseletiva de Derivados de Diaminoácidos Via Organocatálise

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora

2017

*Dedico esse trabalho às minhas duas avós Luiza (in
memorian) e Celeste por serem sempre meu suporte
e fonte de inspiração ao longo desses anos.*

AGRADECIMENTOS

Nesses quatro anos eu tenho MUITO a agradecer muita gente pela contribuição com meu crescimento pessoal e profissional, principalmente por me ensinarem a extrair e absorver coisas boas para a minha caminhada. Não poderia deixar passar em branco e ser sucinta numa hora dessas!

Agradeço ao Prof. Giovanni pela orientação, aprendizado e colaborações ao longo desses seis anos! Obrigada pela paciência, críticas e conselhos que contribuíram para o meu conhecimento!!!

Ao Prof. Rodrigo pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa durante meu período de doutorado sanduíche na UFRJ, foi sem dúvidas um período de grande aprendizado para mim em todos os sentidos. Gostaria de agradecer também ao Prof. Leandro por ter me transmitido seu conhecimento em química, me ensinar a resolver problemas e a raciocinar melhor. Certamente contribuiu muito para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus queridos professores da graduação Fernando e Martinha, por terem contribuído com a minha decisão de ter escolhido o caminho da química orgânica. Graças a vocês que me apaixonei por essa ciência fascinante. A didática, empenho e atenção de vocês refletiram no meu destino! O mundo precisa de professores como vocês! Obrigada por tudo. Aos professores da pós-graduação Mara (principalmente por sua didática inspiradora) e Mauro por todo ensinamento, ajuda e críticas construtivas!

À minha mãezinha Geralda que sempre priorizou meus estudos e mesmo me criando sozinha e com tanta dificuldade não me deixou cair. Obrigada por me ensinar a lutar pelos meus objetivos e não desistir. Se cheguei onde estou certamente sua contribuição foi e é muito grande e meu MUITO OBRIGADA será eterno! Ao meu pai José Walter que pude conviver mais nos últimos seis anos e tem sido meu suporte, paciente e minha enciclopédia. Obrigada pelas caronas à noite quando ficava até tarde no laboratório!

À minha linda avó Celeste que, no auge dos seus 90 anos, é sem sombra de dúvidas a minha fonte de inspiração! Obrigada pela força ao longo desses seis anos de JF. Obrigada por ser meu suporte, pela paciência, por me ensinar a ser melhor a cada dia.

Gratidão e Inspiração são as palavras que resumem o que a senhora significa pra mim!!! Sua ajuda tem sido FUNDAMENTAL, pois eu não teria nem chegado na metade do doutorado sem seu suporte!! Obrigada por ter vindo como minha avó nessa vida!!!

À minha avó Luiza que foi uma das pessoas MAIS IMPORTANTES DA MINHA VIDA. Foi a minha segunda mãezinha minha vida toda, sempre acendia uma velinha pra iluminar meu caminho e minhas decisões. Sei que aí do plano espiritual tem alguém representando Papai do Céu segurando a minha mão e dizendo “eu acredito em você, força!” Você me ensinou que através da calma, doçura e FÉ que vamos longe, sem precisar passar por cima de ninguém. Mil vezes obrigada pelos 28 anos de convivência no plano terrestre. Até um dia, se Deus quiser!

À Isabella pela parceria no trabalho de triclorometilação e toda ajuda no escopo; Alline, Vinícius e Prof. Cajaíba pela contribuição no trabalho de infravermelho. A colaboração de vocês foi fundamental!!

Ao Rodrigo e Vanessa pela parceria no projeto de Mannich, além desses seis anos de amizade dentro e fora do laboratório. Obrigada por me receberem bem no grupo e terem me ensinado tanta coisa!

Ao pessoal do laboratório principalmente pelos momentos de descontração fazendo com que a rotina diária se tornasse mais leve: Angelina (Gibriiiiis, obrigada por toda paciência comigo, pelas ajudas e sua amizade), Adriane (porque dente “nór tem” ne? E tamo aí pra mostrar!! Obrigada pelas graxas/broncas levadas por causa das risadas altas que vc me fazia dar, afinal NÃO SEI RIR BAIXO), Dani-dani (ahhhh Lobão, minha parceira da “balada no lab”... quantas sextas, sábados e domingos à noite no lab ne?! Essa parceria nos rendeu três ótimos trabalhos juntas!! Obrigada pelas risadas, pelos lanches no Food for fit), Larissa (pela amizade dentro e fora do lab, parceirinha de gordices, viagens e conselhos), Amanda, Arthur, Pedro, Igor, Andres, Isinha, Camila, Camilinha, Wiliam, Camille, Rafaela, Mathias, Juliana, Karine, Celso, Fernandinha, Amandinha, Gustavo, Jaque (vai ser pra sempre do nosso lab) ...

Aos meus queridos amigos do BOSSGROUP pelos momentos de descontração, certamente vocês foram essenciais na minha vida e a deixaram mais leve. Saudade de todos: Raquel (mãezona, obrigada por me ensinar a fazer placa preparativa hahah), Stefânia (a maior cruzeirense que já conheci e que vc respeita), Ivaldo (Ivonelson do banjo que mais me zuava no lab), Jonathan (enciclopédia química, filosófica, cultural, etc),

Marcus (obrigada Pavuna por me fazer rir taaaanto com seu jeito malandrão, sorridente), Alexandra (saúde da sua risada!!!), Anderson, Marciela, Marco, Daniel (pela parceria de trilhas e altas emoções andando de 474 no Rio no meio de bandidos!! Porque se não for pra viver altas emoções eu nem vivo! Rs), Nicolas (ou melhor, Nicolau: parceiro de estudos, discussões em química, praias e trilhas), Rayza (a IC com perfil de pós graduanda pela amizade, hospedagens durante meus trajetos JFxBio de Xistoquímica... Você ainda vai longe, guria!).

Aos meus amigos de sempre e para sempre pela amizade e apoio! Mesmo com a distância e circunstâncias sempre estiveram presentes de alguma forma: Vanessa (minha irmã gêmea que a vida me presenteou), Lili (vaca amada), Taila (Taiola Bracho juntamente agora com a nossa menina Yara), Xará (a parceria de todas as horas para o que der e vier!), Lucas Neves, Talitinha, Ana Paula (do movimento espírita para a vida), Julinha, Katita (desde 2001), Thais Abreu, Jobson...

Às minhas irmãs Clara e Ana Luiza (a rapinha do tacho, conselheira, parceirinha de cinema, Brownie do Rapha e gordices LTDA! Obrigada pelos momentos de distração e conselhos). Aos meus “filhos caninos” pelo amor incondicional: Drika, Doris, Nina, Fisse e Jacaré.

À CAPES pela bolsa concedida, Rede Mineira de Química, FAPEMIG, CNPq e FAPERJ pelo suporte financeiro para a realização deste trabalho.

RESUMO

As reações de adição 1,2 às iminas são uma ferramenta sintética de grande interesse para a obtenção de blocos de construção contendo grupos aminas e aminoácidos em seus esqueletos estruturais. Os compostos obtidos por esta via são de grande interesse farmacológico, industrial e demais produtos de química fina. Desta forma, é possível acessar não apenas substratos para a síntese de moléculas complexas, mas também compostos com propriedades biológicas relevantes. Assim, propusemos duas vertentes para obtenção de estruturas análogas: em um primeiro momento, o desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção de triclorometilaminas a partir da inserção do triclorometil carbânion gerado pela descarboxilação do sal tricloroacetato de potássio em um solvente aprótico em condições brandas e economicamente viável. Uma versão diastereosseletiva foi apresentada para a obtenção de um derivado enantiomericamente puro. Para uma melhor compreensão do mecanismo, cinética de descarboxilação, e formação de espécies envolvidas, foi utilizada a espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier com Reflexão Total Atenuada (ATR-FTIR) em tempo real, sendo possível medir a velocidade de decomposição, importância na adição dos reagentes e inferir a formação do ânion $-CCl_3$. Em um segundo momento, propõe-se a síntese de derivados de α,β -diaminoácidos via catálise por ácido de Brønsted assimétrica a partir de uma reação do tipo Mannich entre azalactonas e iminas. Vários derivados de α,β -diaminácidos quirais foram preparados em bons rendimentos e alto controle da estereosseletividade.

Palavras chave: Adição 1,2 em iminas. Triclorometilação Descarboxilativa. ATR-FTIR em Tempo Real. Organocatálise. Azalactonas. Síntese Assimétrica. α,β -Diaminoácidos.

ABSTRACT

1,2-addition reactions to imines are a synthetic tool of great interest for obtaining building blocks containing amine and amino acid scaffolds with pharmacological interest, agrochemical industry and other fine chemicals. Therefore, it is possible to access not only substrates for the synthesis of complex molecules but also compounds of relevant biological properties. Thus, we proposed two strategies for preparation of those compounds: first, the development of a methodology to obtain trichloromethylamines from the addition of the trichloromethyl anion generated by the decarboxylation of the potassium trichloroacetate salt under mild and economically viable conditions was presented. A diastereoselective version was presented to obtain an enantiomerically pure derivative. For a better understanding of the mechanism, kinetics of decarboxylation, and the formation of involved species, Fourier Transform Infrared spectroscopy with real attenuated Total Reflection (ATR-FTIR) was used. The data indicated the kinetics behavior, importance of the addition of the reagents as well as the formation of the -CCl_3 anion. Second, the synthesis of α,β -diamino acid derivatives via asymmetric Brønsted acid catalyzed Mannich type reaction between azalactones and imines is also described. The chiral α,β -diamino acid derivatives were prepared in good yields and with near perfect diastereo- and enantioselectivities.

Key-words: 1,2-Addition to Imines. Decarboxylative Trichloromethylation. Real-time ATR-FTIR Monitoring. Organocatalysis. Azalactones. Asymmetric Synthesis. α,β -Diaminoacids Derivatives.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
m/z	Razão massa carga
EMAR	Espectrometria de massas em alta resolução
F.M.	Formula molecular
Hz	Hertz
ESI-MS	Espectroscopia de massas - ionização por eletrospray
MHZ	Megahertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
DMSO	Dimetilsulfóxido
KTCA	Tricloroacetato de potássio
NaTCA	Tricloroacetado de sódio
TEOS	Tetraetilortossilicato
TCA	Ácido tricloroacético
TFAA	Anidrido trifluoroacético
TMOF	Trimetil ortoformato
M	Mol L^{-1}
FM	Fórmula molecular
MM	Massa molecular
MHz	Mega Hertz
Hz	Hertz
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
P.F.	Ponto de fusão

ppm	Partes por milhão
m	Multipleto
q	Quarteto
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto duplo
qui	Quinteto
s	Simpleto
sl	Sinal largo
sext	Sexteto
sept	Septeto
td	Dupleto de tripleto
t	Tripleto
tt	Tripleto de tripletos
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico
ν	Frequência de absorção no infravermelho
HPLC	High performance liquid chromatography
CLAE	Cromatografia gasosa de alta eficiência

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tipos de catalisadores covalentes	21
Figura 2 – Métodos de ativação via catálise não-covalente a) 1- ligação de hidrogênio simples 2) ligação de hidrogênio bifurcada 3) par iônico – contra íon; b) exemplos de catalisadores 1- TADDOL 2- Tioureia 3- Ácido de Brønsted	22
Figura 3 – Esqueleto azalactônico	26
Figura 4 - Estrutura de uma Base de Schiff (aldimina)	36
Figura 5 – Exemplos de fármacos contendo aminas quirais	41
Figura 6 - Exemplo de compostos organofluorados	44
Figura 7 – Estruturas químicas dos compostos Prozac, Celebrex e Efavirenz.....	45
Figura 8 –Reagentes de trifluorometilação eletrofílica	46
Figura 9 – Estrutura do salubrinol	48
Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H da <i>N</i> -benzoil alanina 120 (DMSO- d_6 , 300 MHz)	54
Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C da <i>N</i> -benzoil-alanina 120 (DMSO- d_6 , 75 MHz)	55
Figura 12– Espectro na região do infravermelho do composto 120.....	55
Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H da azalactona 124 (CDCl $_3$, 300 MHz)	57
Figura 14 –Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona 124 (CDCl $_3$, 300 MHz).....	58
Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H da azalactona de Erlenmeyer 127 (CDCl $_3$, 300 MHz).....	59
Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona 128 (CDCl $_3$, 75 MHz).....	60
Figura 17 – DEPT 135 da azalactona de Erlenmeyer 128	60
Figura 18– Espectro na região do infravermelho para o sal KTCA	69
Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H da imina 162 (CDCl $_3$, 300 MHz)	74
Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C da imina 162 (CDCl $_3$, 75MHz)	75
Figura 21 – Ativação do eletrófilos via par iônico por ácido de Brønsted.....	76
Figura 22 – Espectros de RMN de ^1H comparativo entre imina e sua respectiva triclorometilamina (CDCl $_3$, 300 MHz).....	78
Figura 23 – Proposta de conformação para a reação de triclorometilação diastereosseletiva	81
Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H da triclorometil sulfonamida 180 (CDCl $_3$, 300 MHz).....	82
Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C da triclorometil sulfonamida 180 (CDCl $_3$, 75 MHz)	83
Figura 26 – Raio-X cristalográfico da estrutura 180	84
Figura 27 - Esquema geral de uma célula de ATR.....	85
Figura 28 – Equipamento REACTIR 45m (Mettler Toledo e o respectivo funcionamento	86
Figura 29 – Monitoramento da reação e as respectivas bandas formadas.....	89
Figura 30 - Monitoramento da descarboxilação do sal em DMSO (1,0 mol.L $^{-1}$) – a) Mudança no espectro devido ao consumo do sal fornecendo CO $_2$ e ânion triclorometil (bandas do solvente subtraídas) b) Integração das áreas das principais bandas.	90
Figura 31 – Aquisição dos espectros das soluções após adição do sal KTCA em DMSO a 25°C a 140°C (bandas do solvente subtraídas).	91
Figura 32 – Decaimento da banda de C-Cl aniônico devido à precipitação (a) 25°C e b) 140°C.	92
Figura 33 – Linearização da concentração do sal medido por ATR-FTIR ao longo do tempo para a determinação da cinética e o monitoramento do decaimento da banda C=O em diferentes concentrações.	93

Figura 34 – Monitoramento da descarboxilação na presença do reagente TEMPO	94
Figura 35 – Espectro do sal em água e etanol (1.0 mol.L ⁻¹) a) banda de deformação angular C-O e b) banda de estiramento C=O.	95
Figura 36 – Monitoramento da reação de triclorometilação para fornecer a triclorometilamina, com adição primeiro da imina e posterior adição do sal; Área integrada para as bandas de cada composto medido por ATR	97
Figura 37 – Monitoramento da reação de triclorometilação com adição de imina após a descarboxilação do sal; Área integrada das bandas de cada composto, medida por ATR-FTIR.	98
Figura 38 - Esquema geral de um reator de fluxo contínuo	100
Figura 39 - Esquema geral de um reator em leito fixo	101
Figura 40– Sistema Asia de fluxo contínuo.....	103
Figura 41 - Equipamento para reação em fluxo contínuo (Asia); A) bomba peristáltica de vazão; B) e C) Bombas 1 e 2 respectivamente; (D) aquecedor com termostato; (E) reator de 16 mL; F) <i>coil</i> por onde percorre a mistura reacional G) saída do produto reacional.....	104
Figura 42 – Reação de triclorometilação utilizando solução de sal KTCA em MeCN e o respectivo entupimento do reator	105
Figura 43 – Reação de triclorometilação utilizando tubo de diâmetro maior submerso em ultrassom.....	106
Figura 44– Estrutura do α,β -diaminoácido mais simples: ácido 2,3-diaminopropanóico	112
Figura 45 - α,β -diaminoácidos encontrados na natureza	113
Figura 46 - Derivados de α,β -diaminoácidos da classe dos antibióticos mureidomicinas e napsamicinas.....	113
Figura 47 - Ativação da imina eletrofílica por um ácido fosfórico quiral.....	126
Figura 49 – Estrutura da azalactona 125	133
Figura 50 – Espectro de RMN de ¹ H do aduto de Mannich 262 (CDCl ₃ , 300 MHz) ..	134
Figura 51 – Espectro de RMN de ¹ H do aduto de Mannich 262 (CDCl ₃ , 75 MHz)	135
Figura 52 – ORTEP do composto 50b obtido através de difração de raios-X.....	136
Figura 53 – Estado de transição proposto para a reação do tipo Mannich entre azalactona e imina	138
Figura 54 – Aparato experimental: Sistema <i>EasyMax</i> acoplado à sonda de ATR-FTIR	143
Figura 55 – Equipamento de Infravermelho da Mettler Toledo.....	143

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tentativas de trifluorometilação eletrofílica	62
Tabela 2 – Otimização das condições reacionais para a obtenção de triclorometilaminas ^[a]	76
Tabela 3 – Escopo da metodologia de triclorometilação de iminas ^[a]	79
Tabela 4 - Otimização da reação de Mannich	131
Tabela 5 – Escopo da metodologia para obtenção de adutos de Mannich	132
Tabela 6 - Dados do composto 180	296
Tabela 7 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å), ângulos de ligação (°) torção (°) e ligações de hidrogênio (Å e °)	297
Tabela 8 - Dados do cristal 50b	299
Tabela 9 - Parâmetros geométricos de 50b	300

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reação de anelação enantiosseletiva de Robinson catalisada pela (S)-prolina.....	18
Esquema 2 – Reação aldol assimétrica catalisada pela Prolina.....	19
Esquema 3 – Mecanismo proposto para a reação aldol organocatalisada pela (L)-prolina	20
Esquema 4 – Reação de adição 1,6/1,4 organocatalítica assimétrica.....	21
Esquema 5 – Aplicação de um ácido fosfórico quiral para a reação de Pictet Spengler assimétrica	24
Esquema 6 – Reação de Mukayama organocatalisada por uma ácido fosfórico quiral modificado e o respectivo estado de transição	25
Esquema 7– Estruturas de ressonância para a azalactona	27
Esquema 8 – Reação do tipo Michael entre azalactonas e enonas a) catalisada por ACS; b) catalisada por derivado de D-galactose	29
Esquema 9 – Reação de adição de azalactonas a acilbenzotriazóis β -insaturados via adição C-2.....	30
Esquema 10 – Reação de Michael desenvolvida por Jørgensen e colaboradores.	31
Esquema 11 – Preparação de derivados de peptídeos a partir da abertura de azalactonas frente a nucleófilos	32
Esquema 12– Reação de formação da azalactona de Erlenmeyer.....	32
Esquema 13 – Reação de hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer e suas respectivas aplicações sintéticas.....	33
Esquema 14 – Redução quimiosseletiva de azalactonas de Erlenmeyer seguida de sua aplicação sintética.....	34
Esquema 15 – Reações de azalactonas de Erlenmeyer como: a) eletrófilos b) nucleófilo	35
Esquema 16 – Mecanismo geral de obtenção de iminas	36
Esquema 17 – Protocolos descritos na literatura para a obtenção de ariliminas	37
Esquema 18 – Obtenção de iminas a utilizando anidrido trifluoroacético como ativador	37
Esquema 19 – Obtenção de iminas alquílicas	38
Esquema 20 – Hidrogenação enantiosseletiva de iminas	39
Esquema 21 – Esquema geral de reação de adição 1,2 a iminas	40
Esquema 22 – Arilação enantiosseletiva de tosyliminas.....	41
Esquema 23 – Adição 1,2 de aldeídos a iminas mediada por hidrazinas	42
Esquema 24 – Mecanismos de trifluorometilação.....	45
Esquema 25 – Preparação do CF ₃ eletrofílico	46
Esquema 26 – Reação de trifluorometilação eletrofílica enantiosseletiva	47
Esquema 27 – Adição 1,2 diastereosseletiva de trifluorometil carbânion a sulfinil iminas quirais	48
Esquema 28 – Reação de obtenção de um aduto de Michael triclorometilado	49
Esquema 29– Triclorometilação nucleofílica descarboxilativa de aldeídos.....	49
Esquema 30 – Proposta inicial: obtenção de derivados de triflorometil aminoácidos ...	53
Esquema 31– Benzoilação dos aminoácidos	53
Esquema 32 – Ciclização dos aminoácidos benzoilados: obtenção dos compostos azalactônicos.....	56
Esquema 33 - Preparação das azalactonas de Erlenmeyer	58
Esquema 34 - Esquema hipotético de obtenção de α -trifluorometil aminoácidos.....	61
Esquema 35 – Reação hipotética de trifluorometilação nucleofílica de Reagente de Ruppert em meio básico a azalactonas	64

Esquema 36 – Reação de trifluorometilação nucleofílica entre ésteres e Reagente de Ruppert na presença de fluoretos como base para a obtenção de trifluorometilcetonas	65
Esquema 37 – Tentativa de trifluorometilação de azalactona utilizando TBAF	65
Esquema 38 – Trifluorometilação nucleofílica diastereosseletiva de triflonas isoxazólicas	66
Esquema 39 – Tentativa de trifluorometilação nucleofílica	67
Esquema 40– Proposta para a obtenção do ânion triclorometil seguida de descarboxilação do sal	68
Esquema 41 – Obtenção do sal tricloroacetato de potássio (KTCA)	68
Esquema 42 –Tentativas de triclorometilação nucleofílica de azalactonas	69
Esquema 43 – Reações de ativação do anel azalactônico	70
Esquema 44 – Preparação de iminas utilizando TFAA como ativador	72
Esquema 45 – Preparação das iminas utilizando TEOS como ativador	72
Esquema 46 – Preparação das iminas alquílicas	73
Esquema 47 – Obtenção das sulfinil iminas quirais	73
Esquema 48 – Formação de cloróformio induzido pela alta temperatura.	77
Esquema 49– Reação de triclorometilação descarboxilativa diastereosseletiva de sulfinilimina	80
Esquema 50– Síntese do ibuprofeno em fluxo contínuo em duas etapas	102
Esquema 51 - Esquema geral de triclorometilação de aldeídos em fluxo na presença de ácido malônico como aditivo (ADAPTADO DE JENSEN; LINDHARDT, 2014).	103
Esquema 52 – Esquema geral de reação de triclorometilação em fluxo contínuo	104
Esquema 53 – Reação de formação do tricloroacetato de tetrametilamônio seguida de triclorometilação do aldeído	106
Esquema 54 - Preparação da resina de tricloroacetato	107
Esquema 55 – Reação em batelada entre os aldeídos e resinas	108
Esquema 56– Estratégias sintéticas para obtenção de α,β -diaminoácidos	115
Esquema 57 – Mecanismo proposto para a reação de Mannich tradicional	116
Esquema 58 – Reação de Mannich partindo de um substrato quiral	118
Esquema 59- Reação de Mannich entre azalactonas e iminas catalisadas por organometálicos de ouro	120
Esquema 60 – Reação de Mannich organocatalisada por cinchonas para a obtenção de derivados de 1,2-syn diaminoácidos	121
Esquema 61 – Reação de Mannich entre a sulfinilaldiminas e tioésteres catalisada por tioureia	123
Esquema 62 – Reação entre azalactonas e iminas enantiosseletiva catalisada por sais de tetraaminofosfônios quirais	124
Esquema 63 – Reação do tipo Mannich multicomponente na presença de $Rh_2(OAc)_4$ como catalisador e ácidos fosfóricos como co-catalisadores	125
Esquema 64 – Reação do tipo Mannich entre iminas e diazofosfonatos	126
Esquema 65– Reação de Mannich entre silil enolatos e iminas catalisada por ácido fosfórico quiral	127
Esquema 66 – Esquema reacional da reação do tipo Mannich racêmica entre azalactona e imina	129
Esquema 67 – Intermediários propostos entre ácidos fosfóricos quirais e a) iminas (Akyiama et al) e b) azalactonas (Terada et al)	137
Esquema 68 – Reversibilidade da reação de Mannich	138
Esquema 69 – Hidrólise e desproteção da amida para a obtenção de um α,β -diaminoácido	139
Esquema 70 – Preparação dos N-benzoil aminoácidos	145
Esquema 71– Preparação das azalactonas	146

Esquema 72 – Preparação das azalactonas de Erlenmeyer.....	147
Esquema 73 – Preparação das iminas utilizando TFAA como ativador	152
Esquema 74– Preparação das iminas utilizando TEOS como ativador.....	153
Esquema 75 – Preparação das iminas alquílicas	153
Esquema 76 – Preparação das sulfiniliminas	154
Esquema 77 – Preparação das triclorometilaminas a partir de sulfonil iminas	162
Esquema 78 – Preparação da triclorometilamina quiral.....	163
Esquema 79 – Preparação dos adutos de Mannich.....	170
Esquema 80 – Hidrólise e desproteção da amida: obtenção de um derivado α,β -diaminoácido	171

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: Avaliação de reações de trialometilação de azalactonas via organocatálise; Preparação de derivados α-triclorometilaminas via adição descarboxilativa por sais de tricloroacetato de potássio e estudos mecanísticos por ATR-FTIR em tempo real	17
1. Organocatálise	17
1.1. Definição e história	17
1.2. Tipos de organocatalisadores e métodos de ativação	20
1.3. A catálise por ácidos de Brønsted	23
2. Azalactonas	26
2.1. Azalactonas de Erlenmeyer	32
3. Iminas	35
3.1. Aspectos gerais: definição, obtenção e aplicações biológicas e sintéticas	35
3.2. Adição 1,2 a iminas: estratégias para a obtenção de aminas ramificadas e funcionalizadas	39
4. Compostos trialometilados	42
4.1 Compostos trifluorometilados (CF_3)	43
4.2 Compostos triclorometilados ($-\text{CCl}_3$)	48
4.2.1 α -triclorometilaminas	50
5. Objetivos	51
6. Avaliação das reações de trialometilação em azalactonas via organocatálise	52
6.1. Proposta de metodologia: obtenção de aminoácidos trifluorometilados e suas respectivas importâncias	52
6.2. Preparação dos compostos azalactônicos	53
6.2.1. Preparação das azalactonas alquílicas	53
6.2.2. Preparação das azalactonas de Erlenmeyer	58
6.3. Reações de trifluorometilação eletrofílica em azalactonas alquílicas	61
6.4. Reações de trifluorometilação nucleofílica	63
6.5. Reações de triclorometilação nucleofílica descarboxilativa	67
7. Avaliação das reações de triclorometilação descarboxilativa de iminas para obtenção de derivados de triclorometilaminas	71
7.1. Preparação e caracterização das iminas	71

7.1.1. Sulfonil iminas aromáticas e alquílicas	71
7.2. Reações de triclorometilação descarboxilativa	75
7.2.1. Otimização da metodologia e escopo para obtenção de triclorometilaminas.....	75
7.2.2. Caracterização das triclorometilaminas.....	81
7.3. Monitoramento de reações utilizando espectroscopia na região do infravermelho em tempo real.....	84
7.3.1. Sais de tricloroacetato de potássio em diferentes solventes	87
7.4. Reações envolvendo fluxo contínuo: tentativas de otimização em batelada e fluxo.....	99
7.4.1. Definição da técnica de fluxo contínuo e as principais contribuições.....	99
7.4.2. Reatores em leito fixo (Packed-bed reactors).....	100
7.4.3. Reatores tubulares	101
7.4.4. Tentativas de reação de triclorometilação: racionalização das condições reacionais	102
8. Conclusões.....	108
CAPÍTULO 2: Preparação de derivados α,β-diaminoácidos via reação do tipo Mannich estereosseletiva entre azalactonas e aldiminas catalisada por ácido de Brønsted quiral	111
1. α,β-diaminoácidos	111
2. Estado da Arte: reação de adição 1,2 assimétrica para a obtenção de derivados de α,β-diaminoácidos e α-aminocarbonilados.....	114
2.1. Reação de Mannich	115
2.2. Reação do tipo Mannich assimétrica.....	117
2.3. Reação do tipo Mannich utilizando substratos quirais	117
2.4 Reações de Mannich via catálise assimétrica.....	119
2.5. Catálise assimétrica por compostos sintéticos.....	119
2.5.1. Reação de Mannich via catálise não-covalente	122
3. Objetivos.....	128
4. Resultados e discussão	128
4.1. Justificativa do trabalho	128
4.2. Otimização das condições reacionais e o respectivo escopo.....	129
4.3. Caracterização do aduto de Mannich	133
4.4. Hidrólise do aduto de Mannich e obtenção do derivado α,β -diaminoácido	139
5. Conclusões.....	139
6. Parte Experimental	141
6.1. Reagentes e solventes.....	141

6.2. Materiais e métodos	141
6.2.1. Métodos cromatográficos.....	141
6.2.2. Espectroscopia Vibracional de Absorção na região do infravermelho.....	142
6.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	143
6.2.4. Ponto de fusão	144
6.2.5. Espectroscopia de massas de alta resolução (EMAR).....	144
6.2.6. Difração de raios-x	145
6.3. Procedimentos experimentais.....	145
6.3.1. Preparação e caracterização dos derivados azalactônicos	145
6.3.2 Preparação e caracterização das iminas.....	152
6.3.3. Preparação e caracterização das N-triclorometil aminas.....	162
6.3.4. Preparação dos adutos de Mannich e os respectivos derivados α,β -diaminoácidos	170
Referências	178
Anexo	202
Seção de espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV referente aos compostos sintetizados	202
Aminoácidos benzilados e azalactonas	202
Iminas	222
Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e IV das triclorometilaminas.....	248
Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e IV dos adutos de Mannich e respectivos derivados α,β -diaminoácidos	273
Dados cristalográficos	296
Estrutura de raio-x da triclorometilamina 180	296
Estrutura de raio-x do aduto de Mannich 50b	299

CAPÍTULO 1: Avaliação de reações de triometilação de azalactonas via organocatálise; Preparação de derivados α -triclorometilaminas via adição descarboxilativa por sais de tricloroacetato de potássio e estudos mecanísticos por ATR-FTIR em tempo real

1. Organocatálise

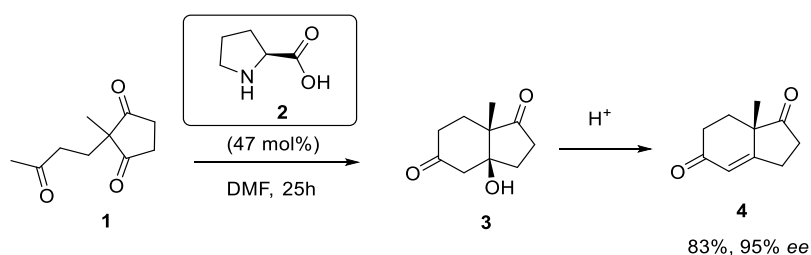
1.1. Definição e história

O uso de catalisadores de relativo peso molecular (quando comparados a biocatalisadores enzimáticos), baixas toxicidades e intrinsicamente sustentáveis chama a atenção do mundo científico devido à sua aplicação em transformações químicas eficientes com controle de seletividades tais como quimio-, regio- e estereosseletividades (MACMILLAN, 2008); (LIU, DAJIANG; CHEN, 2013). Dentre estes catalisadores, os compostos orgânicos se destacam por serem uma ferramenta alternativa “mais verde” para serem implementados na síntese de produtos farmacêuticos e outros produtos de química fina (LIU, DAJIANG; CHEN, 2014). Estes compostos, na maioria das vezes, não são sensíveis à água e ao ar, ou seja, são toleráveis em condições reacionais mais brandas, não exigem reagentes ou solventes secos e atmosfera inerte, além de sua maior simplicidade operacional, apresentando baixas toxicidades (CABRERA, *et al.* 2008).

Assim, o conceito de organocatálise se baseia no emprego de moléculas orgânicas de baixo peso molecular que sejam capazes de catalisar reações orgânicas sem necessitar da presença de metal (AMARANTE e COELHO, 2009); (WALSH e KOZLOWSKI, 2009); (LIST, LERNER e BARBAS III, 2000). Os produtos provenientes deste tipo de reações são de interesse na indústria farmacêutica devido à ausência de contaminação por metais e à fácil reciclagem de catalisadores de modo a minimizar a geração de resíduos (ÁVILA; AMARANTE, 2012). Muitos catalisadores são de origem natural, como aminoácidos, alcaloides e açúcares quirais que permitem a transferência de quiralidade mesmo em quantidades pequenas. Por ser uma ferramenta relativamente barata associada à economia atômica, os organocatalisadores convergem para o avanço da síntese assimétrica a partir de uma química sustentável.

No contexto histórico, a primeira síntese enantiosseletiva organocatalítica de grande relevância foi relatada por Hajos e colaboradores em 1974 através de uma reação de anelação intramolecular de Robinson de uma cetona cíclica **1** na presença de (S)-prolina **2** como catalisador. O aduto de aldol quiral **3** foi obtido com bons rendimentos e com o alto controle da enantiosseletividade (Esquema 1). A cetona α,β -insaturada **4** foi obtida após uma simples desidratação em meio ácido (HAJOS *et al.* 1974).

Esquema 1 – Reação de anelação enantiosseletiva de Robinson catalisada pela (S)-prolina



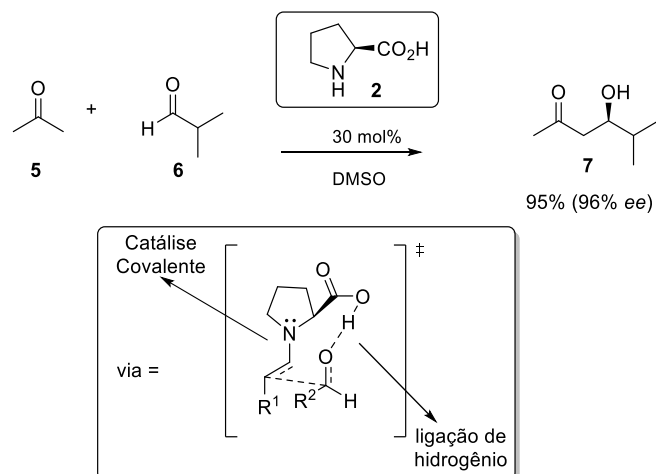
Fonte: ADAPTADO DE HAJOS *et al.* 1974

Apesar de constar alguns relatos na literatura ao longo do século XX, a organocatálise ressurgiu e foi consolidada pelo grupo de pesquisa do Prof. Carlos Barbas III ao utilizar a prolina como catalisador sintético em reações do tipo aldol, com o objetivo de mimetizar a catálise enzimática. (LIST, LERNER e BARBAS III, 2000).

Assim, a prolina enantiomericamente pura foi o primeiro organocatalisador biomimético para substituir ou complementar a catálise enzimática estereosseletiva. Também chamada de “micro-aldolase”, a prolina consiste em um aminoácido quiral capaz de exercer a função da enzima aldolase.

A reação se deu entre acetona **5** e isobutiraldeído **6** em presença de 30 mol% de catalisador fornecendo o respectivo aduto aldol **7** em 95 % de rendimento e com 96 % de excesso enantiomérico (Esquema 2) (LIST *et al.* 2000).

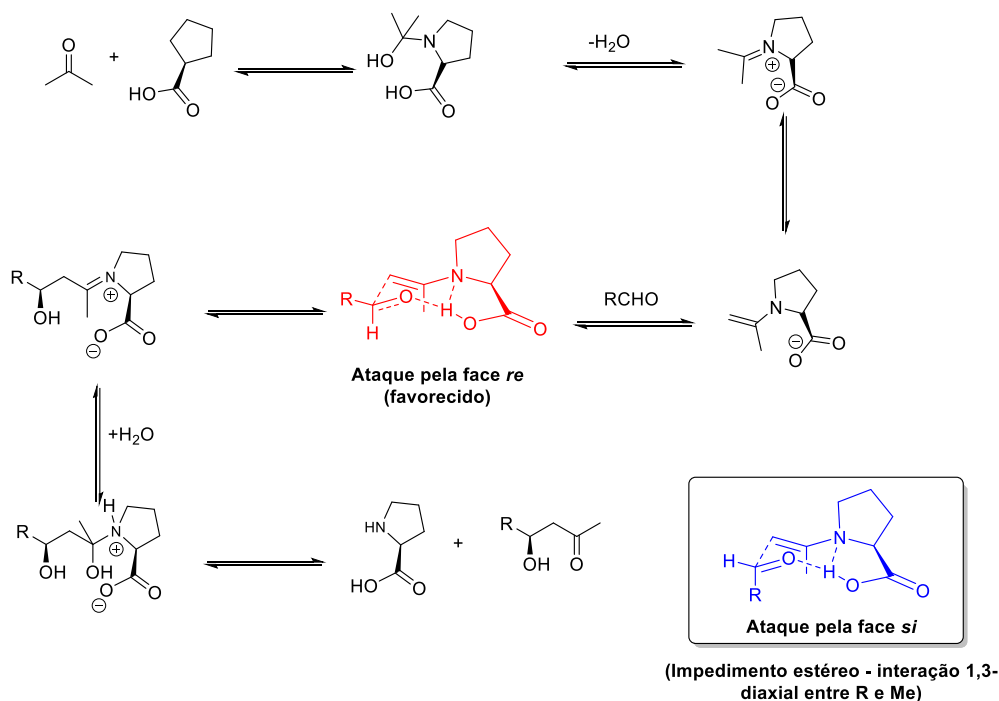
Esquema 2 – Reação aldol assimétrica catalisada pela Prolina.



Fonte: ADAPTADO DE (LIST *et al.* 2000)

A prolina através do seu efeito dual forma um intermediário covalente que acelera a velocidade da reação a partir da formação transitória da porção amina e o substrato dando origem a uma enamina reativa. A subunidade ácida, atua como fonte de próton no estado de transição que conduz ao produto. Assim, o intermediário mais estável (formado pelo ataque do nucleófilo à face *re* do eletrófilo) dá origem ao respectivo composto β-hidroxi carbonilado com alto nível de enantiosseletividade (Esquema 3).

Esquema 3 – Mecanismo proposto para a reação aldol organocatalisada pela (L)-prolina



Fonte: ADAPTADO DE (LIST *et al.* 2000)

Este trabalho foi considerado um marco muito importante para a organocatálise, pois demonstra que moléculas de baixo peso molecular poderiam atuar como as enzimas (de alto peso molecular) através de mecanismos semelhantes. A partir de então este campo começou a crescer principalmente em relação à síntese assimétrica.

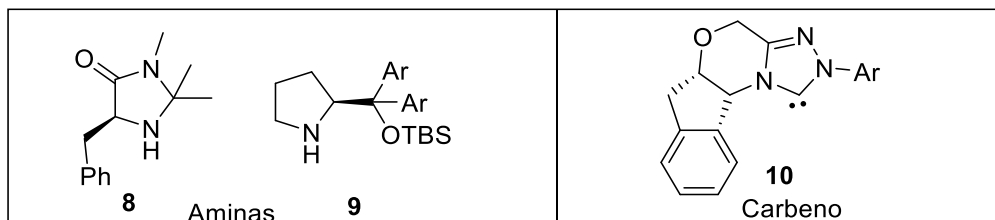
O advento da organocatálise se dá principalmente às suas vantagens que podem ser atribuídas aos modos genéricos de ativação, indução e reatividade do catalisador atuando assim na funcionalização de moléculas através de ligações C-C, permitindo a preparação de substâncias complexas com controle da estereosseletividade (AKIYAMA *et al.* 2007); (MACMILLAN, 2008).

1.2. Tipos de organocatalisadores e métodos de ativação

A catálise ocorre a partir de dois métodos gerais de ativação, classificados em covalentes e não-covalentes. O primeiro grupo é caracterizado pela formação de um intermediário reativo através de ligações covalentes entre o catalisador e o substrato, demonstrado anteriormente no Esquema 2, exemplificado pela formação do intermediário enamina a partir da ligação covalente entre a prolina e a cetona. Os principais

catalisadores desta classe consistem nos derivados de amins e aminoácidos (**8**, **9**), que formam imínio ou enamina e os carbenos (**10**) (Figura 1) (GIACALONE *et al.*, 2012); (LIU, Q.; ROVIS, 2006).

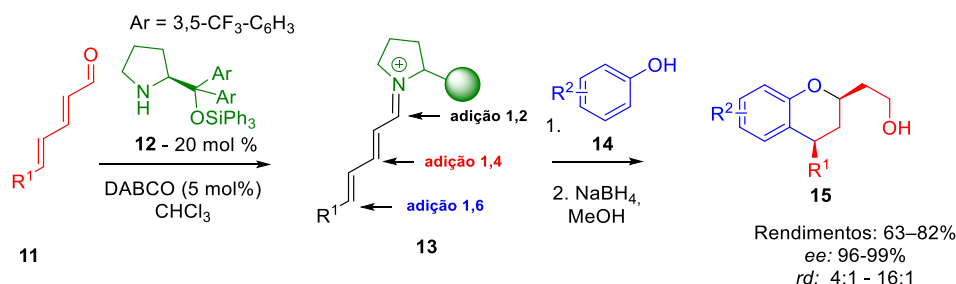
Figura 1 – Tipos de catalisadores covalentes



Fonte: ADAPTADO DE (GIACALONE *et al.*, 2012); (LIU, Q.; ROVIS, 2006).

Uma aplicação recente de aminocatalisadores foi reportada pelo grupo do Prof. Jørgensen para a obtenção de cromanais quirais **15**, constituídas por acetais funcionalizados que além de serem importantes intermediários sintéticos de interesse biológico, também apresentam atividades antitumorais. A metodologia consistiu na primeira reação organocatalítica em cascata 1,6-Friedel Crafts/1,4-oxa-Michael entre γ -ceto-enais **11** e hidroxiarenos **13** na presença de catalisador quiral difenilprolinol protegido com TMS **12** e DABCO. A reação procedeu com controle da régio- e estereosseletividades com rendimentos de moderados a altos (POULSEN *et al.*, 2015).

Esquema 4 – Reação de adição 1,6/1,4 organocatalítica assimétrica

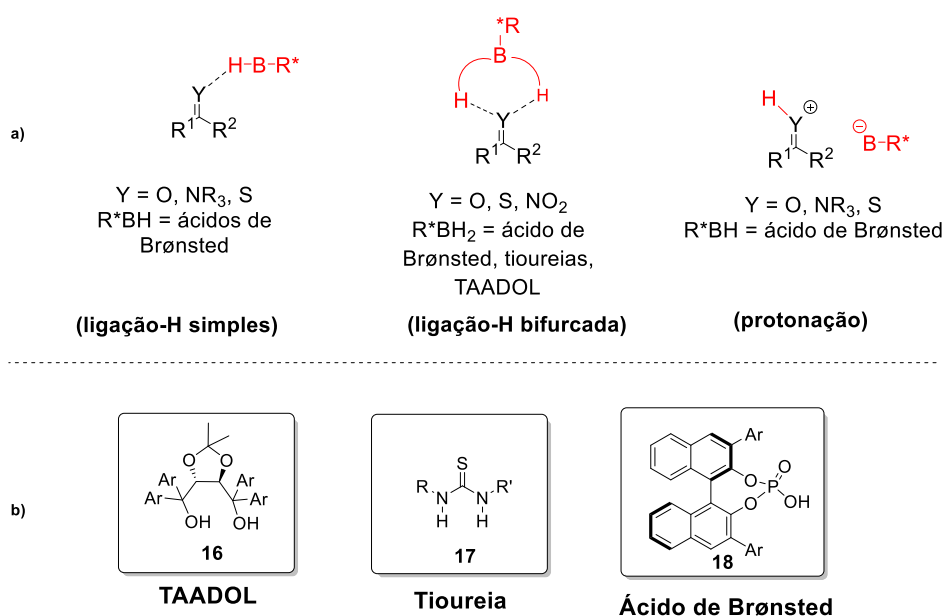


Fonte: ADAPTADO DE (POULSEN *et al.*, 2015).

Por fim, o método de ativação não-covalente, é descrita por ligações de hidrogênio entre o substrato e catalisador a partir de ligação de hidrogênio simples ou bifurcada. Pode ser ainda através da formação de par iônico com formação de contra-ânion (ACDC), ilustrados na Figura 2 (GURURAJA *et al.*, 2013); (JIANG *et al.*, 2010); (ÁVILA;

AMARANTE, 2012). Os exemplos mais comuns consistem nos derivados de TADDOL **16** e tioureia **17** que possuem dois hidrogênios em sua estrutura que são capazes de ativar substratos através de ligação de hidrogênio bifurcada e ácido fosfórico **18**, onde seu hidrogênio ácido pode formar par iônico.

Figura 2 – Métodos de ativação via catálise não-covalente a) 1- ligação de hidrogênio simples 2) ligação de hidrogênio bifurcada 3) par iônico – contra íon; b) exemplos de catalisadores 1- TADDOL 2- Tioureia 3- Ácido de Brønsted



Fonte: ADAPTADO DE (ÁVILA, E. P., 2013; GURURAJA *et al.*, 2013); (JIANG *et al.*, 2010); (ÁVILA; AMARANTE, 2012)

Recentemente, estudos acerca de catalisadores mais seletivos e tolerantes a diversos grupos funcionais são foco de diversos grupos de pesquisas a partir da catálise através de ligações de hidrogênio no estado de transição, introduzindo um novo conceito em catálise assimétrica (TAYLOR e JACOBSEN, 2006). Este tipo de catálise pode ser descrito como catálise ácida geral.

1.3. A catálise por ácidos de Brønsted

As reações catalisadas por ácidos de Brønsted são conhecidas há muitos anos. Entretanto, a utilização de ácidos relativamente fortes como catalisadores é geralmente desfavorável, uma vez que as reações podem apresentar problemas relacionados a solubilidade e baixas seletividades. A perda de seletividade se caracteriza pelas reações laterais, tais como decomposições, polimerizações, epimerizações e consequentemente tornam as espécies nucleofílicas inativas conduzindo à perda de região- e quimiosseletividades (ÁVILA, 2013).

Os ácidos de Brønsted podem acelerar reações orgânicas através de dois mecanismos fundamentais: protonação reversível do eletrófilo em uma etapa de pré-equilíbrio, anterior ao ataque do nucleófilo ou por transferência de próton ao estado de transição na etapa determinante da velocidade da reação (URAGUCHI; TERADA, 2004); SCHAUS; McDOUGAL, 2003).

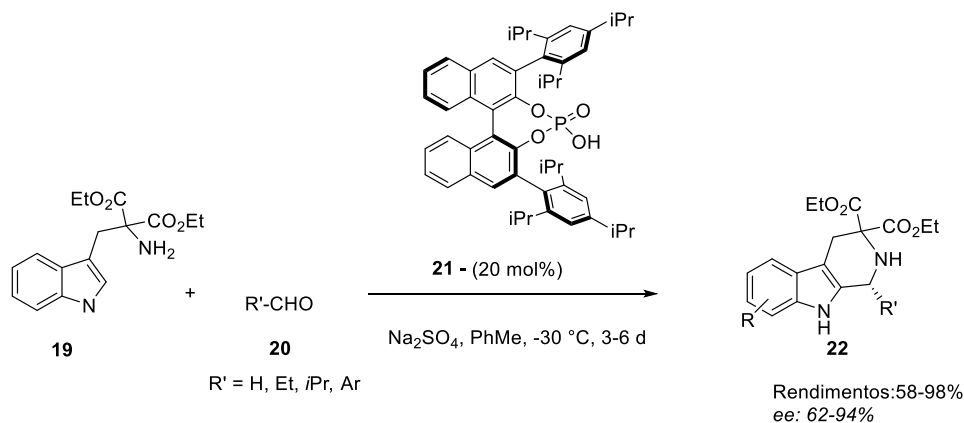
A interação do catalisador (R^*BH) com um eletrófilo (Figura 2), através de ligação de hidrogênio ou por uma protonação, diminui a densidade eletrônica dessa espécie eletrofílica, ativando-a para o ataque nucleofílico devido à diminuição da energia do LUMO. Os organocatalisadores doadores de hidrogênio apresentam um ajuste fino mais limitado, quando comparados aos ácidos de Lewis. As variações que podem ser feitas para melhorar a seletividade da reação ficam relacionadas apenas à habilidade de doação do hidrogênio e à estrutura dos ligantes.

A catálise mediada por ácidos de Brønsted apresenta algumas vantagens quando comparada à catálise por ácidos de Lewis. A maior parte dos ácidos de Brønsted apresenta menor custo, baixa toxicidade e geralmente são mais estáveis e menos sensíveis a fatores tais como, ar e umidade.

Uma aplicação de um ácido de Brønsted quiral foi descrito pelo grupo de pesquisa do Prof. List, através de uma reação de Pictet-Spengler assimétrica entre o indol **19** e aldeído **20**, gerando uma imina *in situ* que por sua vez, sofre uma reação de adição pela olefina vicinal ao nitrogênio (Esquema 5). O estado de transição rígido promovido pelo ácido fosfórico quiral, denominado (S)-TRIP **21**, conduziu aos produtos com rendimentos e enantiosseletividades moderadas para derivados de aldeídos alifáticos e bons para aldeídos aromáticos com substituintes retiradores de elétrons. Esta estratégia foi a primeira reação de Pictet-Spengler catalisada por um ácido fosfórico quiral fornecendo

tetraidro- β -carbolinas **22**, importantes intermediários para a síntese de produtos naturais (SEAYAD *et al.* 2006).

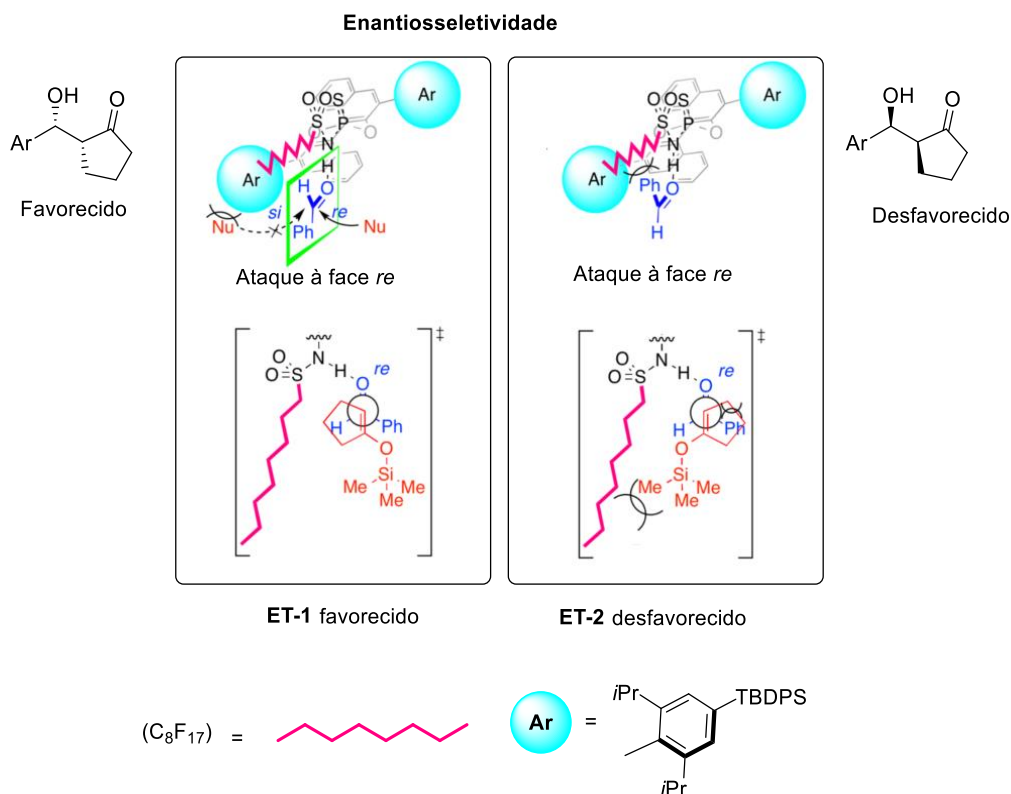
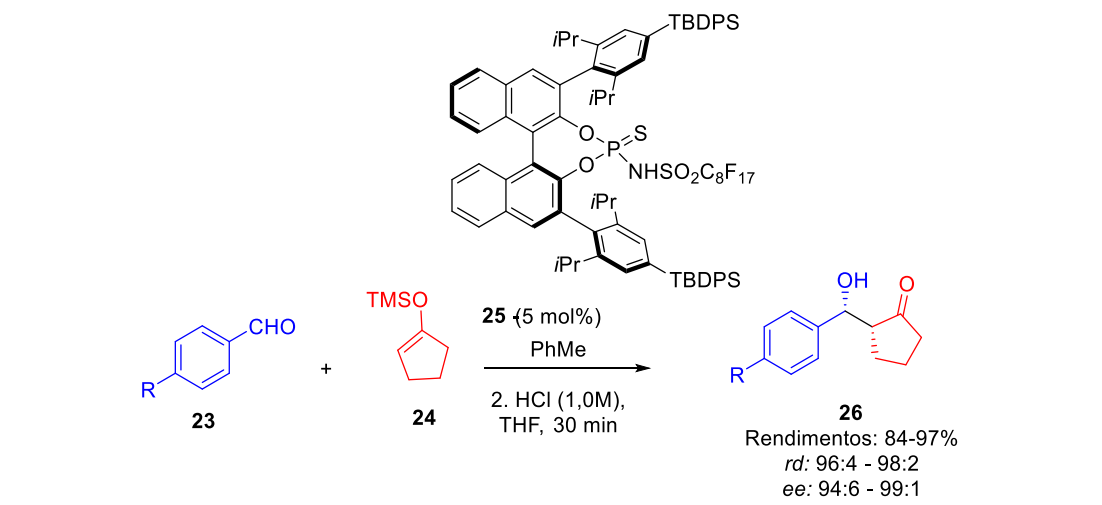
Esquema 5 – Aplicação de um ácido fosfórico quiral para a reação de Pictet Spengler assimétrica



Fonte: ADAPTADO DE (SEAYAD *et al.* 2006)

Recentemente Sai e Yamamoto sintetizaram derivado de ácido fosfórico quiral à base de binol com o grupo tiofosforamida ligado na posição orto dos anéis aromáticos e grupo perfluorooctilo ligado ao grupo sulfonil **25** (Esquema 6). Estes catalisadores foram eficientes para a reação de Mukaiyama assimétrica entre aldeídos **23** e silil enol éteres **24** com alto controle da estereoseletividade. O uso de ácidos fosfóricos quirais convencionais não se mostraram eficientes para este tipo de reação. Estudos de RMN de ^{29}Si e ^{31}P mostraram a característica do catalisador de tiofosforamida **25** atuando como um ácido forte de Brønsted, devido à presença da porção perfluorooctila. Assim, os estados de transição propostos mostram o efeito estéreo entre os grupos perfluorooctil e aromático do catalisador que foram responsáveis pela diastereosseletividade e enantioseletividade. Por fim, o ataque à face *re* é favorecida por ser menos impedida do ponto de vista estéreo e conduziu à formação do aduto de aldol *syn* **26** com bons rendimentos e alta estereoindução (SAI; YAMAMOTO, 2015).

Esquema 6 – Reação de Mukayama organocatalisada por uma ácido fosfórico quiral modificado e o respectivo estado de transição



Fonte: ADAPTADO DE (SAI; YAMAMOTO, 2015)

Apesar de ser uma área recente, a organocatálise foi introduzida como uma nova vertente e se tornou um dos pilares da catálise assimétrica juntamente com a biocatálise e catálise metálica (BARBAS III, C. F., 2008). Além de suas inúmeras vantagens, é de suma importância avaliar a compatibilidade dos substratos a serem aplicados a estes sistemas catalíticos para desenvolvimento de novas metodologias sintéticas. Neste

contexto, as azalactonas e iminas são compostos que são de fácil manuseamento em condições ambientes. No ponto de vista sintético, são excelentes precursores para a obtenção de moléculas orgânicas mais complexas como aminas e aminoácidos que apresentam tanto atividades biológicas quanto aplicação em síntese total.

2. Azalactonas

Ao longo dos últimos anos, a síntese de peptídeos e aminoácidos não-proteinogênicos biologicamente funcionais é estudada por diversas áreas de pesquisas, como a química orgânica sintética, medicinal, biológica entre outras (MALACHOWSKI *et al.*, 2002). Para acessar estes e outros compostos de suma importância biológica, as azalactonas podem servir como blocos de construção devido à sua versatilidade em detrimento de suas reatividades.

As azalactonas, também conhecidas como oxazolonas ou oxazol-5(4H)-onas, são definidas como compostos heterocíclicos de cinco membros que contêm uma porção lactônica e uma substituição de um carbono por átomo de nitrogênio na posição 3, ilustrado na Figura 3.

Figura 3 – Esqueleto azalactônico



Fonte: ADAPTADO DE (DE CASTRO *et al.* 2016)

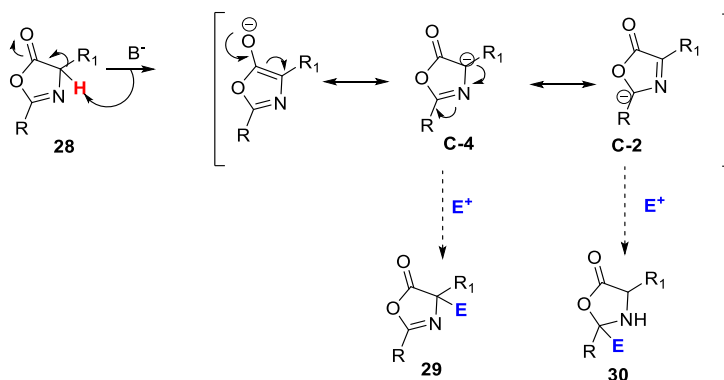
Estes compostos podem ser obtidos a partir da ciclização de aminoácidos simples, de baixo custo e disponíveis comercialmente. Esta transformação permite um melhor manuseamento, pois devido à menor polaridade, se tornam mais compatíveis em diversas condições reacionais e em diferentes solventes orgânicos. Além disso, a reatividade da

molécula é modificada e pode ser modelada de forma que sua aplicação em síntese se torne essencial. Assim, seu esqueleto serve como modelo para sínteses orientadas para diversos tipos de compostos altamente relevantes.

Ao observar suas estruturas, é possível notar que estes heterociclos são facilmente funcionalizados através de diversos tipos de reações, seja por novas ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo, sendo capazes de fornecer moléculas mais complexas. Como exemplo de formação de novas ligações carbono-carbono envolvendo esses heterociclos, pode-se citar reações aldólicas (1839), Michael (1839) e reações de cicloadição, que até hoje são alvos de estudos, aprimoramentos e aplicações em sínteses totais. De forma geral, estes compostos são aplicáveis a estas reações clássicas baseadas nas suas reatividades de seus grupos funcionais e como produto final, obtém-se derivados de aminoácidos. Após a funcionalização, os aminoácidos em suas formas livres podem ser acessados após uma simples hidrólise (ÁVILA, E. P., 2013).

Quanto às reatividades, as azalactonas possuem sítios pró-nucleofílicos e eletrofílicos. No que tange ao comportamento nucleofílico, sua versatilidade se deve principalmente à presença de um hidrogênio ácido α -carbonila, facilmente ionizável ($pK_a \sim 9$), vizinho a dois grupos retiradores de elétrons. Assim, quando este hidrogênio é desprotonado, tautômeros de enolato ou enol estáveis são gerados e podem reagir com eletrófilos (Esquema 7). Observa-se que as estruturas de ressonância do composto **28** podem direcionar os eletrófilos tanto para as posições α -carbonila (C-4) ou amina (C-2) (DE CASTRO, *et al.* 2016).

Esquema 7– Estruturas de ressonância para a azalactona

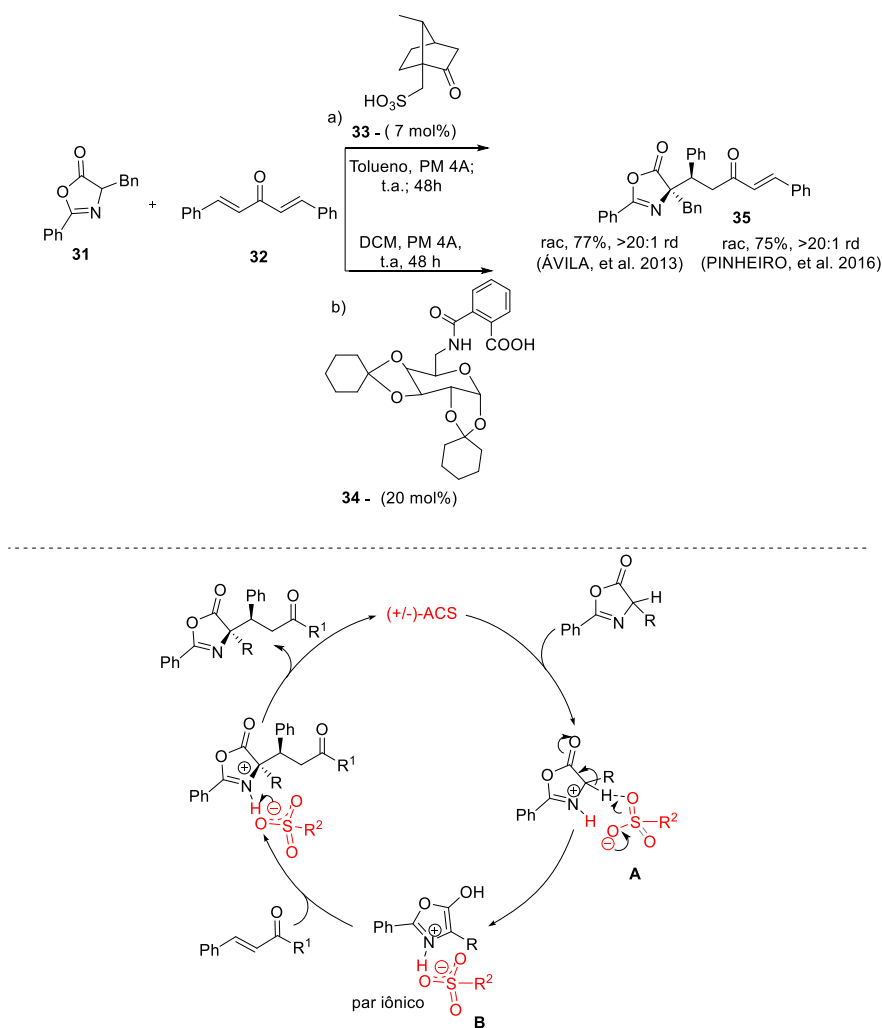


Fonte: a própria autora

Estes enolatos pró-nucleofílicos (C-4) podem se adicionar a carbonos eletrofílicos permitindo a geração de pelo menos um centro estereogênico, na maioria das vezes, não hidrogenado. Como exemplo de espécies eletrofílicas podemos citar os compostos α,β insaturados, que na presença destes heterociclos, podem fornecer compostos através da ligação carbono-carbono via adição 1,4 também conhecida também como reação do tipo Michael.

Como exemplos descritos na literatura, pode-se citar contribuições recentes do nosso grupo de pesquisa a partir de versões organocatalíticas. O primeiro trabalho reportado consistiu numa reação do tipo Michael catalisada por ácido canforsulfônico racêmico (*rac*-ACS) **33** entre azalactonas **31** e enonas **32**. A catálise é mediada pela ativação da azalactona via par iônico com o ácido de Brønsted. Assim, os adutos de Michael **35** foram obtidos com o perfeito controle da regio- e diastereosseletividades em bons rendimentos (ÁVILA *et al.*, 2013). Posteriormente, uma dessimetrização diastereosseletiva de dibenzilidenoacetonas substituídas por azalactonas foi reportada na presença de derivados de D-galactose como catalisador (Esquema **8**). Vale ressaltar que o produto final consistiu em um derivado de aminoácido funcionalizado contendo dois centros estereogênicos, sendo um deles não-hidrogenado (PINHEIRO, *et al.*, 2016). No aspecto biológico, estes adutos de Michael mostraram atividade contra protozoários do tipo *Trypanosoma cruzi* (DE AZEREDO *et al.*, 2017).

Esquema 8 – Reação do tipo Michael entre azalactonas e enonas a) catalisada por ACS; b) catalisada por derivado de D-galactose

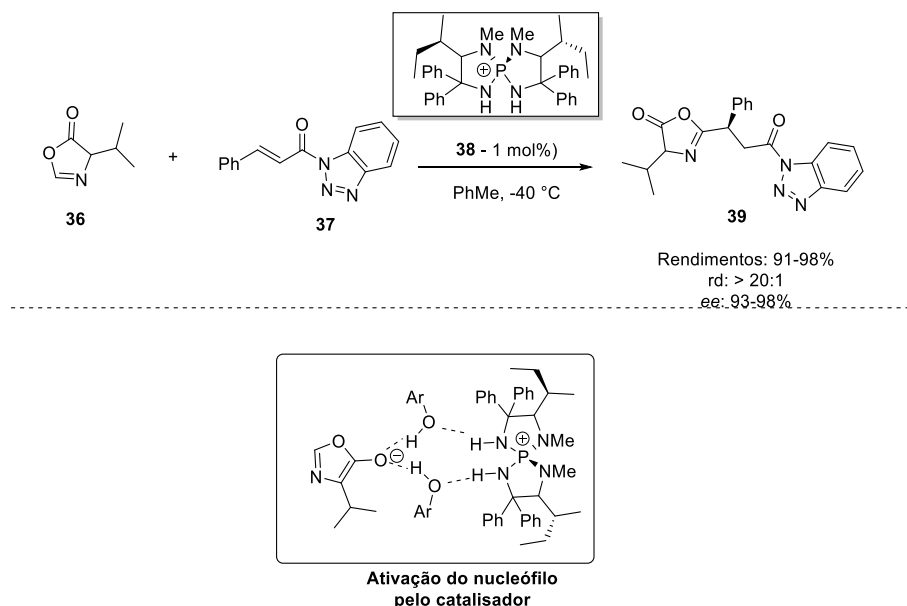


Ciclo catalítico proposto para a reação de Michael entre azalactonas e enonas

Fonte: ADAPTADO DE (ÁVILA *et al.*, 2013); (PINHEIRO *et al.*, 2016)

Por outro lado, as azalactonas em meio básico também estão suscetíveis a reações de adição nucleofílica no carbono aminal C-2, embora haja poucos trabalhos reportados na literatura. Como exemplo, uma metodologia elegante foi relatada por Ooi e colaboradores a partir da adição conjugada de azalactonas **36** a acilbenzotriazóis β -insaturados **37** na presença de 3,5-diclorofenóxido de tetraminofosfônio **38** como catalisador. Os produtos **38** foram isolados em excelentes rendimentos (até 98%), controle da régio- e estereoseletividades (*rd* > 20: 1 e *ee* de até 98%). A estereoindução está atrelada à formação do intermediário via par iônico (URAGUCHI *et al.* 2009).

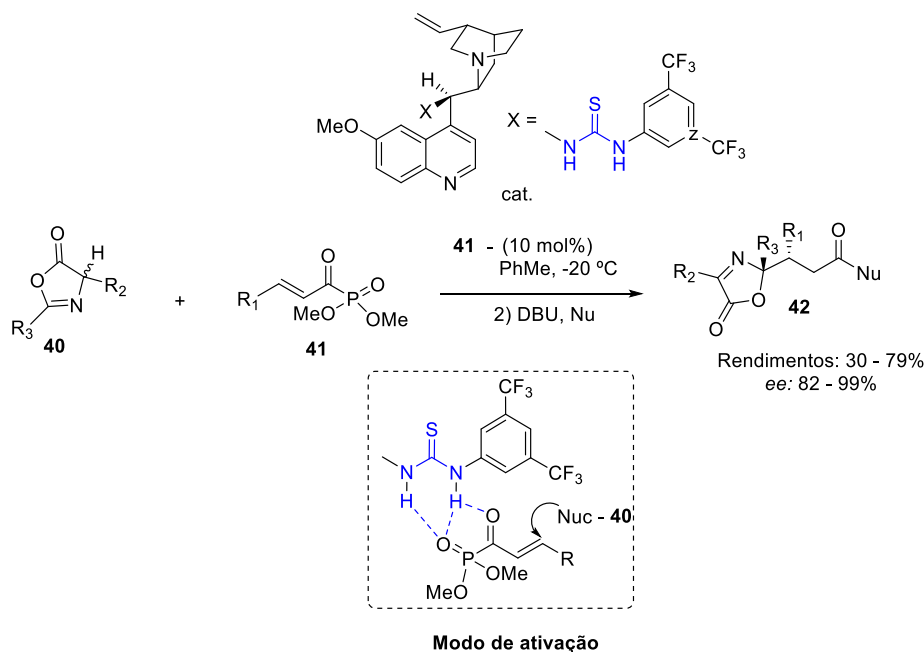
Esquema 9 – Reação de adição de azalactonas a acilbenzotriazóis β -insaturados via adição C-2



Fonte: ADAPTADA DE (URAGUCHI *et al.* 2009)

Uma reação do tipo Michael enantiosseletiva entre azalactonas **40** e acil fosfonatos **41** foi descrita por Jørgensen e colaboradores na presença de tioureia como catalisador. Os adutos de Michael **42** foram obtidos com rendimentos que variaram entre 30-79% e as estereosseletividades foram alcançadas em favor do diastereoisômero 1,2-*anti* (Esquema 10). O sucesso dessa metodologia está diretamente associado com uma ligação de hidrogênio bifurcada entre o aceptor de Michael, derivados acil fosfonatos e a tiouréia. Esse arranjo aumenta a rigidez no estado de transição e torna o carbono β mais susceptível ao ataque do nucleófilo (LIU *et al.*, 2010).

Esquema 10 – Reação de Michael desenvolvida por Jørgensen e colaboradores.

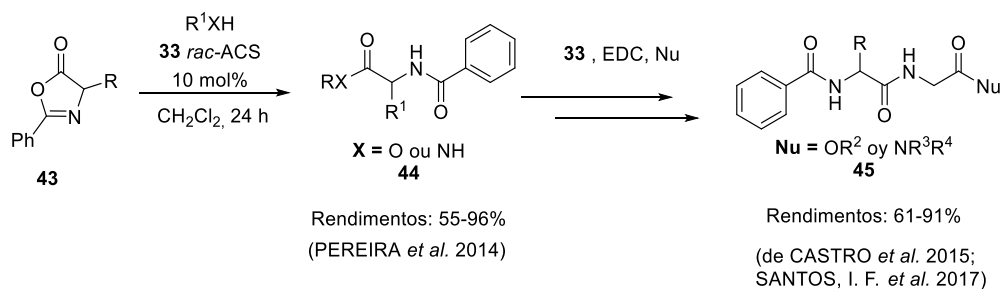


Fonte: ADAPTADO DE (LIU *et al.* 2010)

Quanto à sua reatividade como eletrófilo, as azalactonas estão suscetíveis a reações de abertura por nucleófilos. Apesar de o carbono aminal C-2 estar ligado a espécies eletronegativas, não há relatos na literatura de seu comportamento eletrofílico, visto nos exemplos anteriores que esta porção está diretamente envolvida em reações de adição nucleofílica. Assim, a eletrofilicidade se restringe à carbonila lactônica.

Como exemplos reportados pelo nosso grupo de pesquisa, Pereira e colaboradores avaliaram a reatividade das azalactonas frente a diversos tipos de nucleófilos na presença de ácido canforsulfônico como organocatalisador (PEREIRA *et al.*, 2014). A presença do ácido canforsulfônico foi imprescindível para ativar a carbonila e aumentar sua eletrofilicidade. Assim, diversos precursores de aminoácidos puderam ser acessados, e posteriormente, serviram como blocos de construção para a síntese de dipeptídeos (Esquema 11) (DOS SANTOS *et al.*, 2017); (DE CASTRO, *et al.* 2016).

Esquema 11 – Preparação de derivados de peptídeos a partir da abertura de azalactonas frente a nucleófilos



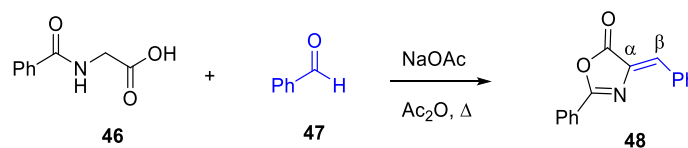
Fonte: ADAPTADO DE (PEREIRA *et al.* 2014); (DOS SANTOS *et al.*, 2017);
DE CASTRO; *et al.* 2016)

Os grupos alquilas substituintes na posição C-4 das azalactonas podem ser substituídos por olefinas mudando completamente a reatividade e a estabilidade do esqueleto azalactônico. Quando estas porções olefínicas possuem um grupo aromático e um hidrogênio elas são chamadas de azalactonas de Erlenmeyer ou arilideno azalactonas.

2.1. Azalactonas de Erlenmeyer

A azalactona de Erlenmeyer (4-arilideno-azalactona) foi descoberta por Friedrich Erlenmeyer em 1893, ao reagir o benzaldeído **47** com o ácido hipúrico **46** na presença de anidrido acético e acetato de sódio (Esquema 12). A presença de uma porção olefínica conjugada à carbonila, gera um segundo centro eletrofílico, situado no carbono β (Figura 3), o que pode lhe tornar um potencial aceitor de Michael e fonte de diversos aminoácidos e outros heterociclos (DE CASTRO, *et al.* 2016).

Esquema 12– Reação de formação da azalactona de Erlenmeyer

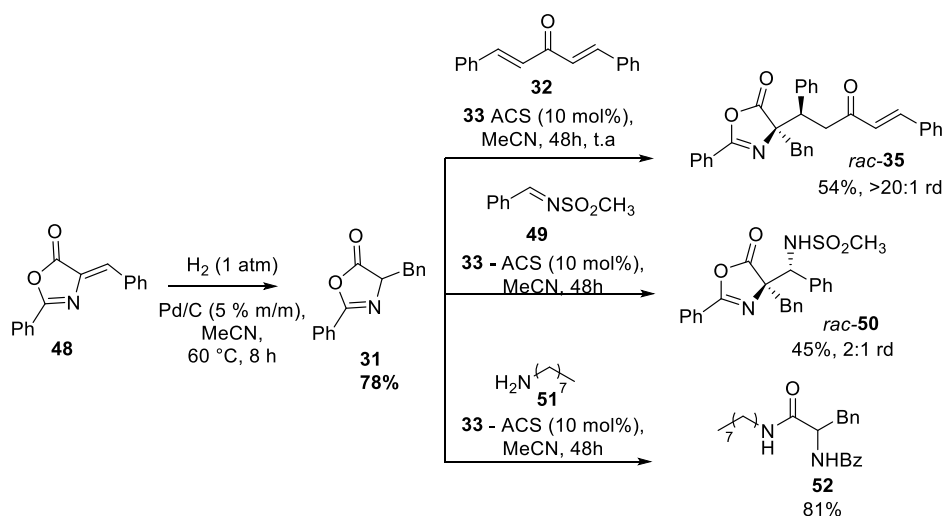


Fonte: a própria autora

Em geral, apenas o diastereoisômero termodinâmico *Z* é obtido, salvo em algumas condições específicas que uma mistura de diastereoisômeros é obtida, e após recristalização, é possível acessar o estereoisômero *E* (RAO, 1976).

Nosso grupo de pesquisas reportou recentemente dois trabalhos envolvendo a reatividade destas azalactonas conjugadas. Em um primeiro momento, estes compostos foram submetidos à hidrogenação para fornecer azalactonas alquílicas funcionalizadas na presença de atmosfera de hidrogênio e 5 mol % de Pd/C como catalisador. Esta metodologia se destaca por fornecer azalactonas alquílicas funcionalizadas a partir de um único aminoácido. Além disso, pôde-se demonstrar a utilidade do método através de reações *one-pot* do tipo Mannich, Michael e abertura eletrofílica, a partir de protocolos da literatura (Esquema 13) (PINHEIRO *et al.* 2016).

Esquema 13 – Reação de hidrogenação de azalactonas de Erlenmeyer e suas respectivas aplicações sintéticas

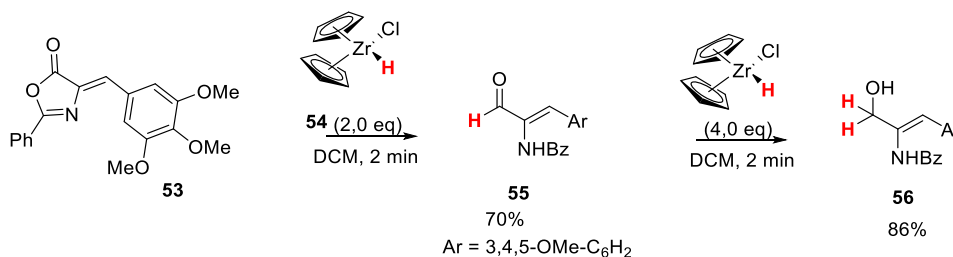


Fonte: ADAPTADO DE (PINHEIRO *et al.* 2016).

Em um segundo momento, foi realizado um trabalho de redução quimiosseletiva de azalactonas na presença de reagentes de Schwartz como fonte de hidreto a partir da adição 1,2 à carbonila, fornecendo exclusivamente aldeídos (Esquema 14). Apenas 2 minutos de reação à temperatura ambiente foram necessários para obter o respectivo α -

amino aldeído protegido **55**, importante precursor na síntese de 1,2 amino-aldeídos. (PINHEIRO *et al.* 2017).

Esquema 14 – Redução quimiosseletiva de azalactonas de Erlenmeyer seguida de sua aplicação sintética



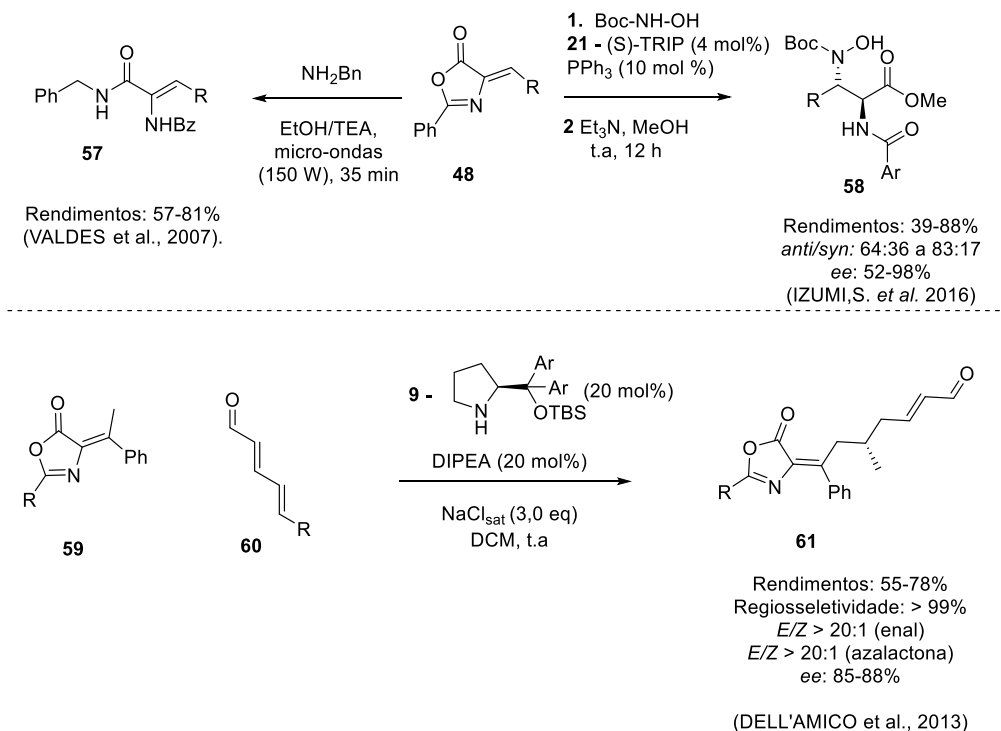
Fonte: ADAPTADO DE (PINHEIRO *et al.* 2017)

Em uma outra abordagem, Antunes e colaboradores desenvolveram uma metodologia de abertura do anel azalactônico com aminas sob irradiação de micro-ondas para a preparação de α,β -deidroamino-amidas **57** (Esquema 15), compostos que apresentaram atividade contra protozoários (VALDES *et al.*, 2007).

Izumi e colaboradores desenvolveram uma metodologia avaliando as reatividades no carbono β . Assim, as azalactonas de Erlenmeyer puderam fornecer derivados *anti* α,β -diaminoácidos **58** na presença de oximas. Os respectivos produtos foram isolados em bons rendimentos (maior que 88%), controle moderado a alto da estereosseletividade (razão diastereoisomérica 83:17 e excesso enantiomérico de 98%) (IZUMI; TAKEMOTO, 2016).

Quando estes compostos possuem um grupo metil ligado ao carbono β , suas reatividades podem ser alteradas na presença de catalisadores básicos. Jørgensen e colaboradores desenvolveram um elegante protocolo de adição 1,6 entre azalactonas **59**, com 2,4-dienais **60** na presença de 20 mol % do catalisador derivado de prolina. A formação do imínio entre o catalisador e o aldeído, conduziram à formação dos produtos **61** com alta estereoindução (85-88%) e regioseletividade (maior que 99%) (DELL'AMICO *et al.*, 2013).

Esquema 15 – Reações de azalactonas de Erlenmeyer como: a) eletrófilos b) nucleófilo



Fonte: ADAPTADO DE (VALDES *et al.*, 2007); (IZUMI; TAKEMOTO, 2016);
(DELL'AMICO *et al.*, 2013)

Além das azalactonas serem excelentes precursores sintéticos de aminoácidos, heterociclos e outros blocos de construção de extrema importância no campo sintético e biológico, as iminas também são consideradas excelentes substratos e será discutida na próxima seção.

3. Iminas

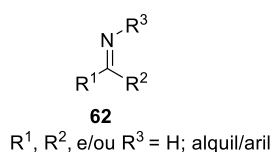
3.1. Aspectos gerais: definição, obtenção e aplicações biológicas e sintéticas

As bases de Schiff, ou iminas, são uma importante classe química que se encontra presente em um vasto grupo de substâncias de ocorrência natural e sintética (CHAKRABORTI *et al.* 2004). Sua importância se dá à sua versatilidade em diversas áreas científicas por possuírem atividades biológicas e serem precursoras na síntese de

moléculas mais complexas, principalmente para a obtenção de heterociclos e aminas. Além disso, sua aplicação se estende à indústria, como por exemplo na obtenção de tintas (DA SILVA, *et al.* 2011).

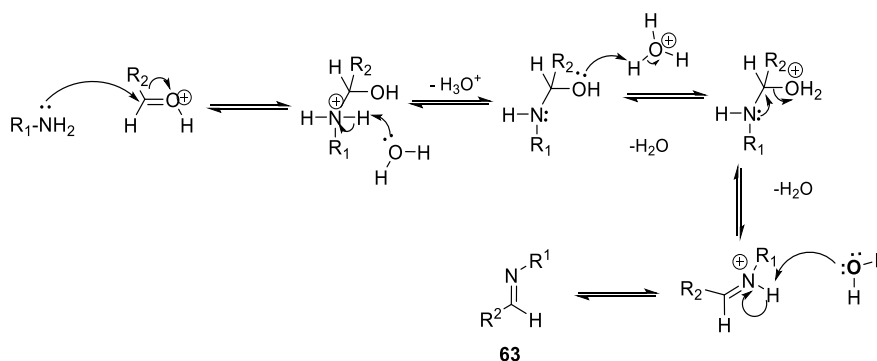
Estes compostos apresentam um grupo azometino ($-C=N-$) em sua estrutura (Figura 4) e são obtidos, de modo geral, pela condensação entre aminas primárias ou secundárias com aldeídos ou cetonas, catalisada por ácidos (Esquema 16). Estes grupos são análogos de aldeídos e cetonas, no qual o grupo carbonila é substituído por um grupo N-R, e possuem reatividades similares (BEKDEMIR; EFIL, 2014).

Figura 4 - Estrutura de uma Base de Schiff (aldimina)



Fonte: ADAPTADO DE (DA SILVA, *et al.* 2011).

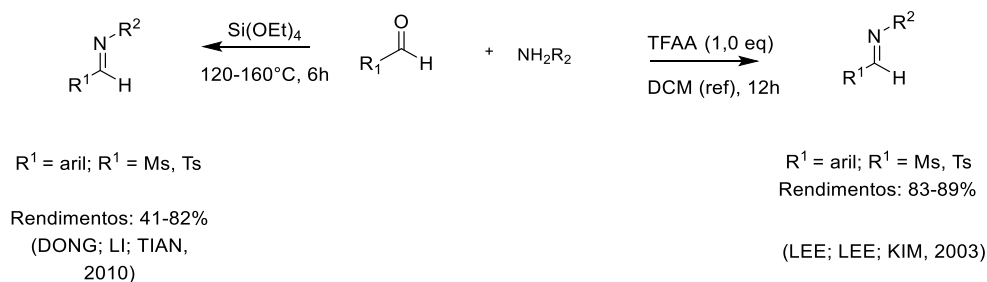
Esquema 16 – Mecanismo geral de obtenção de iminas



Fonte: ADAPTADO DE DONG; LI; TIAN, 2010

Na literatura é possível encontrar algumas metodologias de obtenção, como por exemplo, o emprego de tetraetilortossilicato (TEOS) ou anidrido trifluoroacético (TFAA) como ativadores de aldeídos, que após a reação de adição, a formação de bons grupos abandonadores promovem à formação da ligação C=N simultaneamente à sua eliminação (Esquema 17) (DONG *et al.* 2010); LEE *et al.* 2003).

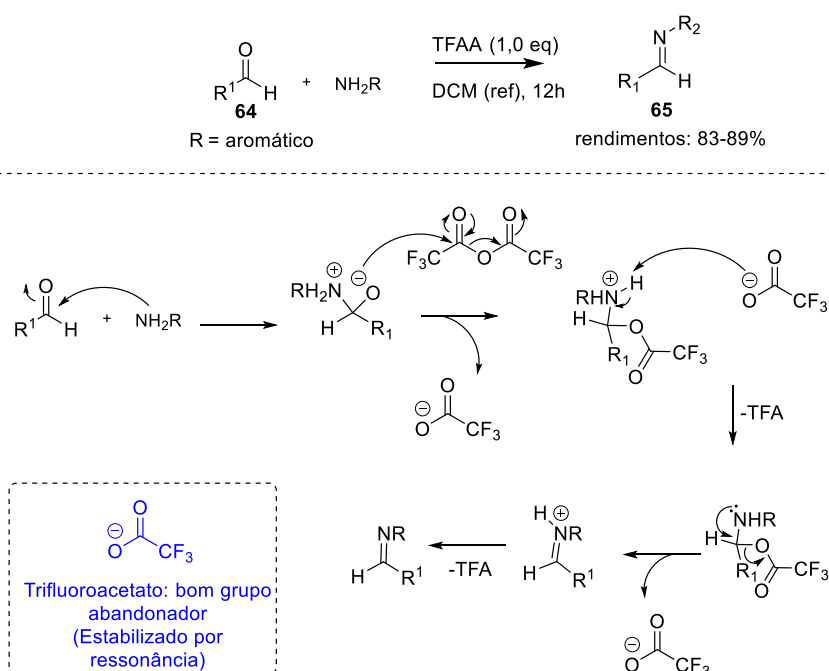
Esquema 17 – Protocolos descritos na literatura para a obtenção de ariliminas



Fonte: ADAPTADA DE (DONG *et al.* 2010); (LEE *et al.* 2003)

O mecanismo pode ser ilustrado no Esquema 18 e devido à similaridade entre os modos de ativação, apenas o uso de TFAA é mostrado.

Esquema 18 – Obtenção de iminas a utilizando anidrido trifluoroacético como ativador



Fonte: ADAPTADO DE (LEE *et al.* 2003)

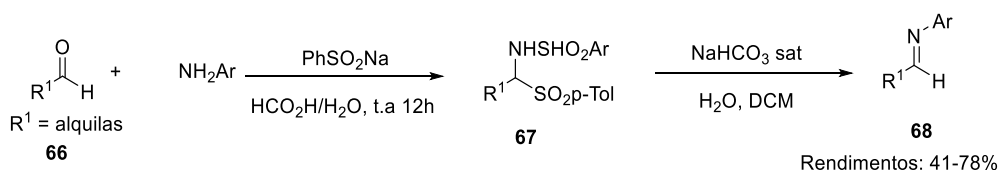
A metodologia descrita por LEE *et al.* 2003 requer temperaturas menores, condições mais brandas quando comparadas ao uso de tetraetilortossilicato. As tosyliminas aromáticas foram obtidas com rendimentos que variaram de 83 a 89% e mesilimina derivada do benzaldeído foi obtida com 83% de rendimento. Para aldeídos retiradores de elétrons e ativadores moderados, esta metodologia é eficaz, enquanto que

aldeídos com substituintes altamente doadores de elétrons necessitam de condições mais energéticas.

A ativação dos aldeídos por TEOS requer temperaturas mais altas e pode ser complementar à metodologia anterior, principalmente para a obtenção de *N*-sulfonil iminas aromáticas. Este método foi aplicável tanto para grupos retiradores e doadores de elétrons, com rendimentos variando de 41 a 82% (DONG; LI; TIAN, 2010). Em termos de aplicabilidade, ambos os métodos se estendem apenas para iminas aromáticas, pois em substratos alquílicos, essas condições favorecem a formação de enamina, o tautômero mais estável.

Deste modo, as sulfoniliminas alquílicas podem ser obtidas a partir de benzenossulfonato como ativador à temperatura ambiente. O intermediário formado estável é facilmente hidrolisado na presença de uma base fraca para gerar as respectivas sulfoniliminas alquílicas. Chemla e colaboradores obtiveram as iminas com rendimentos que variaram de 41 a 78% sem observar a formação de enaminas (Esquema 19) (CHEMLA *et al.* 2000).

Esquema 19 – Obtenção de iminas alquílicas



Fonte: ADAPTADO DE (CHEMLA *et al.* 2000)

No que tange à atividade biológica, Borgaonkar e Patil avaliaram a atividade biológica de algumas cetiminas frente a linhagens de *S. Aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* e *P. aeruginosa* e de fungos do tipo *A.niger*, *P. chrysogenum*, *F. moneliforme* e *A. flavus* obtendo excelentes resultados, especialmente antibacteriano, comparável ao do controle positivo (vancomicina) (BORGAONKAR; PATIL, 2014).

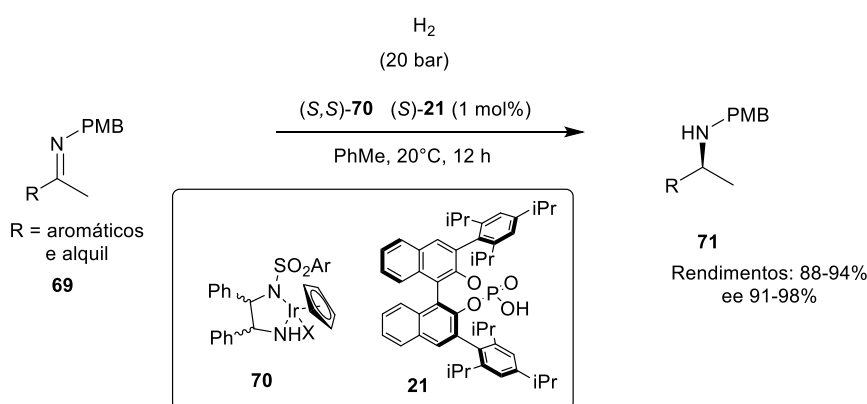
Em um segundo exemplo, Shi *et al.*, sintetizaram e avaliaram a atividade antimicrobiana de uma classe de iminas derivadas do 5-cloro-salicilaldeído, encontrando uma boa atividade principalmente contra bactérias Gram negativas (SHI *et al.*, 2007).

Do ponto de vista sintético, as iminas podem reagir principalmente através de reações de hidrogenação, reações pericíclicas, e adição 1,2 e assim fornecer diversas

moléculas mais complexas, como heterociclos, aminoácidos e aminas (HASHIMOTO *et al.*, 2010).

As aminas podem ser obtidas em condições redutivas, como por exemplo, através da hidrogenação assimétrica de cetiminas pró-quirais **69**. Li e colaboradores exploraram catalisadores organometálicos **70** na presença de co-catalisadores orgânicos quirais **21** indutores de quiralidade via catálise não-covalente mediada por contra-ânion. Assim, estas aminas enantiomericamente puras **71** foram obtidas em bons rendimentos e alto excesso enantiomérico, ilustrado no Esquema 20 (LI *et al.*, 2008).

Esquema 20 – Hidrogenação enantiosseletiva de iminas



Fonte: adaptada de (LI *et al.*, 2008)

Entretanto, essa metodologia apresenta algumas desvantagens como a necessidade de pressões de hidrogênio. Assim, estratégias envolvendo a formação de ligação carbono-carbono em condições mais brandas a partir de adição 1,2 a iminas pode ser uma alternativa para a obtenção de diversos tipos de aminas.

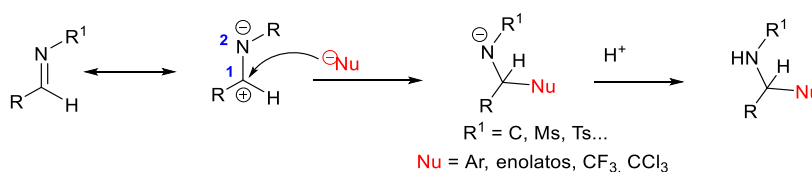
3.2. Adição 1,2 a iminas: estratégias para a obtenção de aminas ramificadas e funcionalizadas

Ao observar a estrutura geral das iminas, elas apresentam um carbono eletrofílico, que se deve à presença de um heteroátomo vicinal mais eletronegativo, justificado pela estrutura de ressonância no Esquema 21. Deste modo, este sítio eletrofílico na presença

de carbonos nucleofílicos, podem fornecer aminas enantiomericamente puras, sulfonil aminas, trialometilaminas, entre outros compostos de importância sintética.

Assim, a adição 1,2 de carbonos nucleofílicos a iminas, seguida de uma simples captura de próton em meio ácido, fornece como produto final aminas ramificadas ou funcionalizadas, destacando-se a formação de uma nova ligação C-C (Esquema 21) (KATO *et al.* 2016).

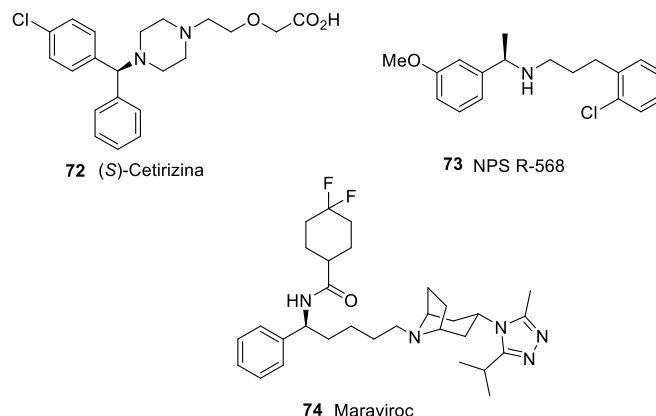
Esquema 21 – Esquema geral de reação de adição 1,2 a iminas



Fonte: a própria autora

As aminas α -ramificadas se destacam por estarem presentes em diversos compostos que são empregados na química farmacêutica, agroquímica além de produtos de química fina (KATO *et al.* 2016). Como exemplos, estes grupos em suas formas enantiomericamente puras, estão presentes em importantes fármacos como (S)-Cetirizina **72**, medicamento sintetizado pela Pfizer para combate de alergias, NPS R-568 **73** e Maraviroc **74**, ilustrados na Figura 5 (AHMAN *et al.*, 2008); (FERNÁNDEZ *et al.* 2008); (REITER *et al.*, 2012).

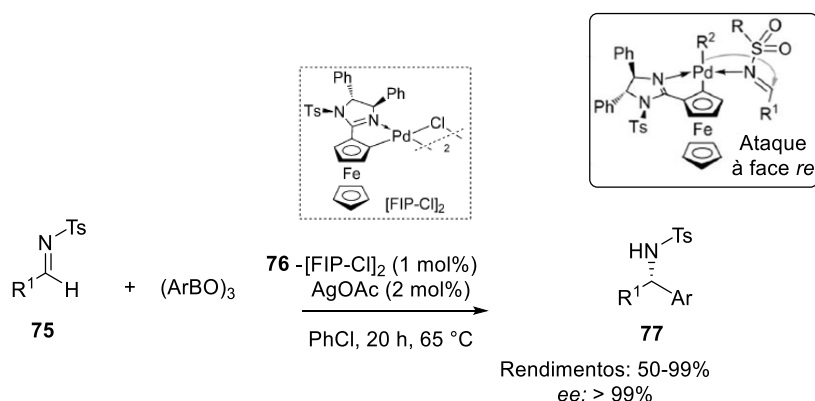
Figura 5 – Exemplos de fármacos contendo aminas quirais



Fonte: ADAPTADO DE (AHMAN *et al.*, 2008); (FERNÁNDEZ *et al.* 2008); (REITER *et al.*, 2012).

Recentemente, Schrapel e Peters desenvolveram uma arilação estereosseletiva de tosyliminas **75** a partir da adição 1,2 de um nucleófilo de aril boroxina. O nucleófilo é ativado pelo complexo metálico paladaciclo quiral **76**, que após a etapa redutiva, se adiciona à imina. As aminas quirais **77** foram obtidas com rendimentos entre 50 a 99% e perfeito controle da enantiosseletividade (Esquema 22). A estereoindução está atrelada à complexação dos elétrons do do par de elétrons não-ligantes do nitrogênio da imina ao paládio, seguida da transmetalção do grupo aromático Ar da boroxina ao paládio, formando Pd II. Assim, o nucleófilo Ar, por sua vez, ataca o carbono da imina pela face *re* que é favorecido por questões estéreas (SCHRAPEL; PETERS, 2015).

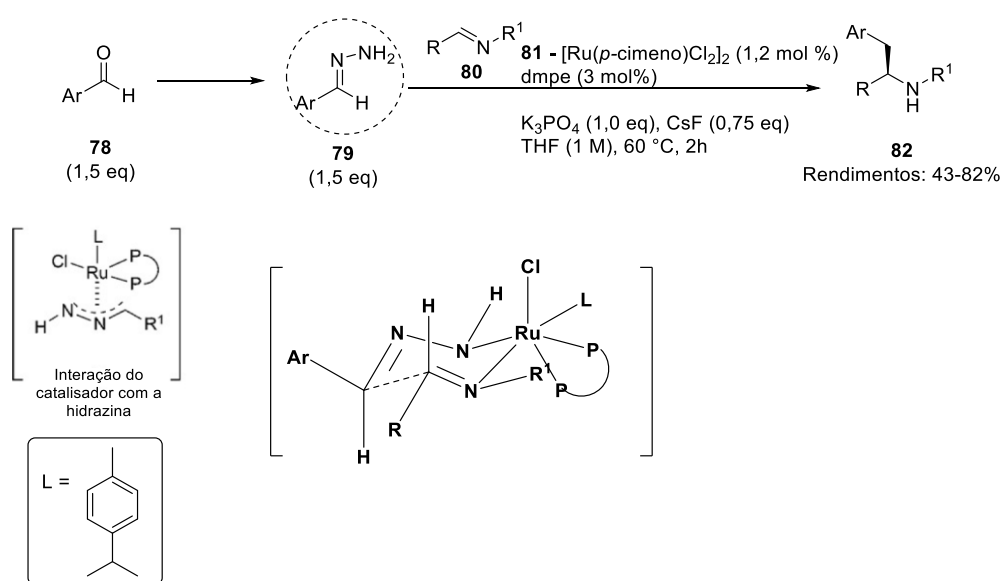
Esquema 22 – Arilação enantiosseletiva de tosyliminas



Fonte: ADAPTADO DE (SCHRAPEL; PETERS, 2015).

Um segundo exemplo é ilustrado por uma reação do tipo *Umpolung* de aldeídos a iminas. Neste tipo de reação, compostos carbonilados sofrem inversão de polaridade, ou seja, quando são manuseados em condições específicas, passam de eletrófilos para nucleófilos. A estratégia adotada por Chen e colaboradores foi baseada pela adição de hidrazina a aldeídos seguido de acoplamento redutor com ariliminas, catalisada por complexos de rutênio II, obtendo-se as aminas com rendimentos que variaram de 43 a 82% (Esquema 23) (CHEN *et al.*, 2017).

Esquema 23 – Adição 1,2 de aldeídos a iminas mediada por hidrazinas



Fonte: ADAPTADO DE (CHEN *et al.*, 2017)

Por fim, os compostos trialometilados também possuem grande importância e serão discutidos na próxima seção.

4. Compostos trialometilados

Os compostos trialometilados (CX₃) consistem em grupos contendo três átomos de halogênio, como flúor, cloro e bromo ligados a um átomo de carbono e se destacam por suas potenciais atividades biológicas e importantes precursores sintéticos atribuídos às suas reatividades. Como exemplo mais simples, podemos citar os halofórmios,

conhecidos como fontes de dialocarbenos e íons trialometilas, e no emprego como solventes (SAHU *et al.*, 2009). Do ponto de vista sintético, alguns grupos $-CX_3$ são utilizados como estratégias para reações de substituição nucleofílica por serem bons grupos abandonadores. Por exemplo, cetonas α,α,α -triclorometiladas, sofrem reações de substituição nucleofílica frente a nucleófilos tais como aminas e álcoois, formando ligações carbono-heteroátomo (C-X) ou carbono-carbono, através de enolatos ou carbânions (HESS *et al.*, 1989); (REBELO *et al.*, 1987).

Para ilustrar esta classe de compostos, os trifluoro- e triclorometilados serão abordados a seguir.

4.1 Compostos trifluorometilados (CF₃)

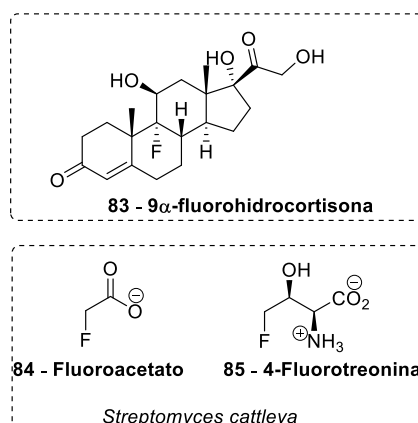
Desde a descoberta inicial de Fried em que a molécula 9 α -fluorohidrocortisona (fludrocortisona) **83** possuía atividade biológica 11 vezes maior do que seu análogo não fluorado correspondente, que os químicos se motivaram a estudar a incorporação de átomos de flúor para modular as propriedades de diversas moléculas orgânicas (FRIED; SABO, 1954). A incapacidade das enzimas para distinguir os compostos fluorados dos seus análogos não fluorados tem sido a base para o desenho racional do fármaco, o que resulta em um grande número de compostos fluorados como agentes anticancerígenos, antivirais e antibacterianos (DOLBIER, 2005). Como exemplos, os compostos trifluorometilados são de grande interesse biológico e farmacológico, e são atribuídos principalmente à presença deste heteroátomo devido às suas propriedades químicas, tais como lipofilicidade (maior coeficiente de partição octanol/água e maior permeabilidade celular), estabilidade metabólica e caráter hidrofóbico (devido à sua geometria molecular), capacidade aceptora de elétrons; (BOOTWICHA *et al.*, 2013);

Na natureza é possível encontrar algumas moléculas contendo átomos de flúor e que apresentam aplicações biológicas, como por exemplo, o fluoroacetato **84** e 4-fluorotreonina **85**, extraídas da espécie *Streptomyces cattleye*, uma bactéria Gram-positiva que produz diversos antibióticos (BODNER *et al.*, 2011); (DOLBIER, 2005).

Quando o grupo trifluorometila se encontra na posição alfa-carbonila, suas propriedades físicas alteram significativamente, quando comparado ao seu análogo não fluorado. Por exemplo, os aminoácidos α -trifluorometilados quaternários diferem dos

seus equivalentes naturais em uma variedade de parâmetros como o aumento da resistência à proteólise enzimática e propensão aceptora mais fraca de ligações de hidrogênio (KOKSCH *et al.*, 1996); (KIRK, 2006). Além disso, os compostos de carbonil α -trifluorometilados podem servir como precursores versáteis para a síntese de trifluorometilados a ácidos carboxílicos, álcoois α -trifluorometilados e aminas, entre outros (KATAYEV *et al.*, 2015).

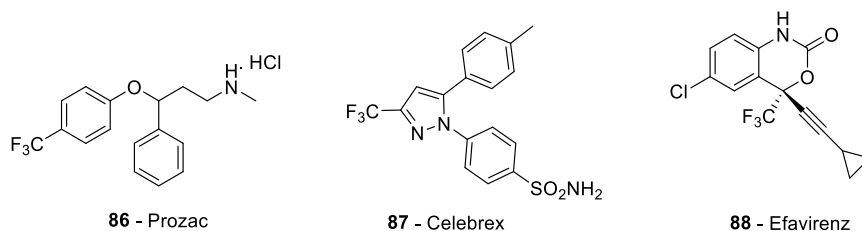
Figura 6 - Exemplo de compostos organofluorados



Fonte: ADAPTADO DE (FRIED; SABO, 1954); DOLBIER, 2005)

Assim, novos fármacos foram disponibilizados no mercado, tais como o Prozac, medicamento comercialmente disponível que contém atividade antidepressiva e o Celebrex utilizado contra artrite e reumatóide (Figura 7). Um exemplo onde este grupo aparece em um centro estereogênico é no Efavirenz, um medicamento amplamente utilizado no combate ao HIV (BÉGUÉ; DELPON, 2006); (MÜLLER *et al.* 2007).

Figura 7 – Estruturas químicas dos compostos Prozac, Celebrex e Efavirenz

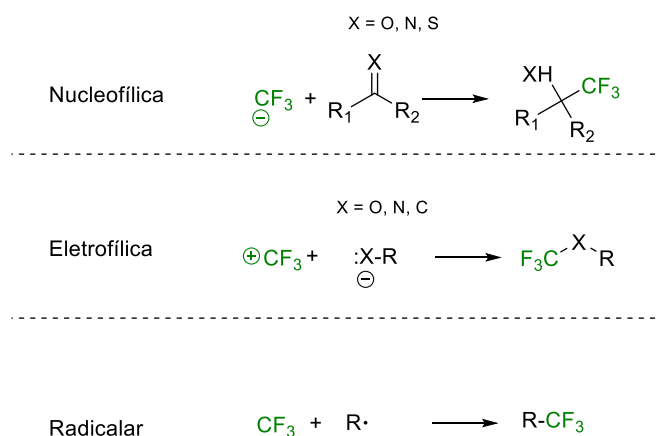


Fonte: ADAPTADO DE (BÉGUÉ; DELPON, 2006); (MÜLLER, *et al.* 2007)

A falta de disponibilidade dos blocos de construção fluorados, aliado ao desafio de inserir estes halogênios nas moléculas, inspiram diversos grupos de cientistas contemporâneos.

Diante da importância remarcada do grupo trifluorometil em compostos orgânicos, novas metodologias para a inserção deste grupo é atualmente o foco de diversos grupos de pesquisa. Do ponto de vista químico, os grupos -CF₃ podem ser inseridos por três vias: nucleofílica, eletrofílica e radicalar, dando destaque para as duas primeiras. A via nucleofílica, o trifluorometil carbânion é gerado no meio reacional e se adiciona à espécie eletrofílica; a via eletrofílica, o grupo trifluorometilcarbocátion sofre adição de nucleófilos (Esquema 24).

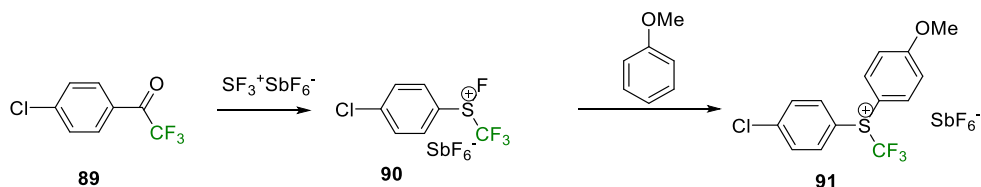
Esquema 24 – Mecanismos de trifluorometilação



Fonte: a própria autora

A primeira fonte de CF₃ eletrofílica foi descrita por Yagupolskii e colaboradores em 1984 ao sintetizar um sal de enxofre estável (Esquema 25). O CF₃ por sua vez pode sofrer ataque nucleofílico estabilizando o enxofre formado (MA; CAHARD, 2003).

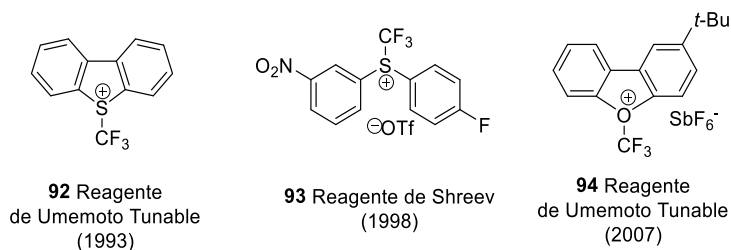
Esquema 25 – Preparação do CF₃ eletrofílico



Fonte: ADAPTADO DE (MA; CAHARD, 2003).

Baseado neste precedente, outros pesquisadores idealizaram novas fontes de trifluorocarbocátion, ilustrados na Figura 8 (UMEMOTO; ISHIHARA, 1993); (UMEMOTO *et al.* 2007); (YANG *et al.* 1998).

Figura 8 – Reagentes de trifluorometilação eletrofílica

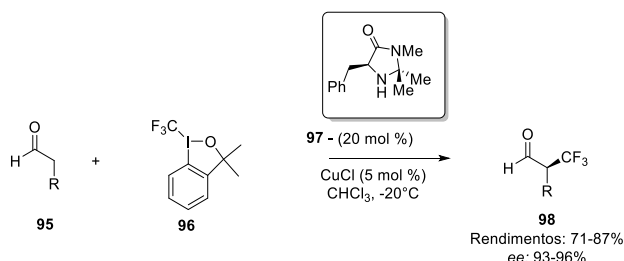


Fonte: ADAPTADO DE (UMEMOTO; ISHIHARA, 1993); (UMEMOTO *et al.* 2007); (YANG *et al.* 1998)

Uma aplicação de reagentes de trifluorometilação eletrofílica foi reportado pelo grupo de pesquisa do Prof. MacMillan. A estratégia se deu através de uma α -trifluorometilação assimétrica de aldeídos **95** na presença de um organocatalisador quiral **97** via catálise covalente por formação de enamina. O reagente adotado é conhecido como reagente de Togni **96**, que é baseado na química de iodo hipervalente. A reação ocorreu

na presença de 5 mol % de cloreto de cobre e forneceu os produtos α -trifluorometil aldeído com altos excessos enantioméricos e bons rendimentos (Esquema 26) (ALLEN; MACMILLAN, 2010).

Esquema 26 – Reação de trifluorometilação eletrofílica enantiosseletiva

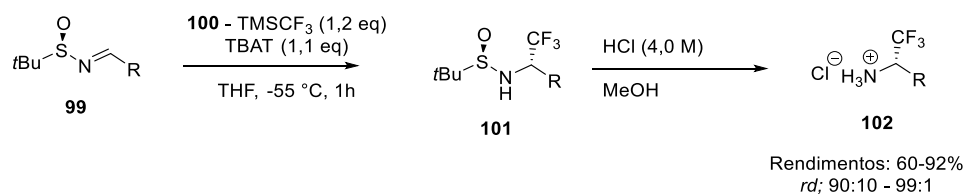


Fonte: ADAPTADO DE (ALLEN; MACMILLAN, 2010)

Como fonte de trifluorometil nucleofílico, o método mais eficiente adotado por vários grupos de pesquisa é baseado no uso do trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃ - **100**) descoberto por Ruppert e Prakash para a preparação direta de álcoois, ésteres, aminas e aminoácidos trifluorometilados (PRAKASH *et al.* 1989); (PRAKASH; MANDAL, 2002). O uso de reagentes de Grignard com trifluorometil, análogos aos reagentes de Grignard tradicionais, não é utilizado devido à falta de estabilidade do composto, que degrada para a formação de difluorocarbeno e seu respectivo fluoreto de metal (MCBEE *et al.* 1963).

Um exemplo que se estende também à adição do tipo 1,2 à imina pode ser aplicado para a obtenção de trifluorometilaminas através da adição diastereosseletiva de trifluorometil carbânion **100** a iminas quirais **99**, reportada por Prakash e colaboradores. O diastereoisômero *anti* **101** foi obtido majoritariamente e, após uma etapa de hidrólise, as respectivas trifluorometilaminas foram obtidas em suas formas de cloridrato (Esquema 27) (PRAKASH *et al.* 2001).

Esquema 27 – Adição 1,2 diastereosseletiva de trifluorometil carbânion a sulfinil iminas quirais

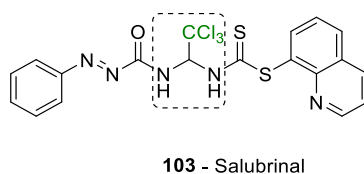


Fonte: ADAPTADA DE (PRAKASH; *et al.* 2001)

4.2 Compostos triclorometilados (-CCl₃)

Os compostos triclorometilados, assim como os trifluorometilados, também possuem aplicação sintética, na química farmacêutica e agroquímica (LINDHARDT, *et al.*, 2015). Como exemplo, pode-se citar o Salubrinal é uma molécula eficaz no auxílio do combate de diabetes e Alzheimer, sendo a presença do heteroátomo primordial para a atividade biológica (Figura 9) (BOYCE, 2005).

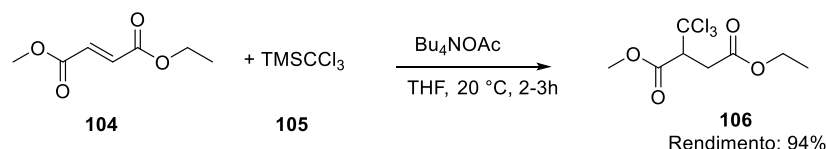
Figura 9 – Estrutura do salubrinol



Fonte: ADAPTADO DE (BOYCE, 2005)

Recentemente Wahl e colaboradores, reportaram uma metodologia de adição do tipo-Michael entre o ânion triclorometilado, que é gerado *in situ* por mediação básica de reagente de Ruppert (TMSCCl₃) a (*E*)-ésteres fumáricos. Os adutos de Michael triclorometilados, foram obtidos com excelentes rendimentos (maior que 94%) (Esquema 28). Como aplicação sintética, estes produtos são precursores para a obtenção de olefinas halogenadas através de reações de eliminação (WAHL *et al.* 2015).

Esquema 28 – Reação de obtenção de um aduto de Michael triclорометilado

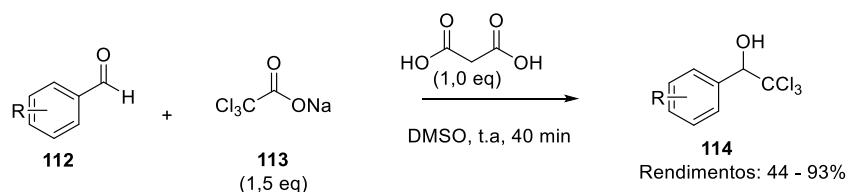


Fonte: ADAPTADO DE (WAHL *et al.* 2015)

Uma alternativa ao uso de reagente de Ruppert através de condições mais brandas e baratas foi descrita por Corey (COREY *et al.* 1992) para a síntese de α,α,α -triclорометil carbinóis partindo de aldeídos e cetonas, como fonte de eletrófilos, na presença de ácido tricloroacético (TCA) e tricloroacetato de sódio (NaTCA) em solventes polares apróticos como DMSO e DMF. Anos mais tarde, a metodologia foi refinada por Lindhardt e adaptada para a reação em fluxo contínuo permitindo o aumento de escala (JENSEN; LINDHARDT, 2014).

Esta metodologia é um atrativo devido às suas vantagens que estão atreladas à simplicidade da reação que é capaz de fornecer produtos de valor agregado em condições brandas e economicamente viável. A título de exemplificação, a versão de Lindhardt e colaboradores consistiu na triclorometilação nucleofílica descarboxilativa de sal tricloroacetato de sódio **113** (NaTCA) a aldeídos **112** para a obtenção de α,α,α -triclорометil carbinóis **114**, ilustrado no Esquema 29. Ademais, a técnica de fluxo contínuo foi adaptada para permitir o aumento de escala (JENSEN; LINDHARDT, 2014).

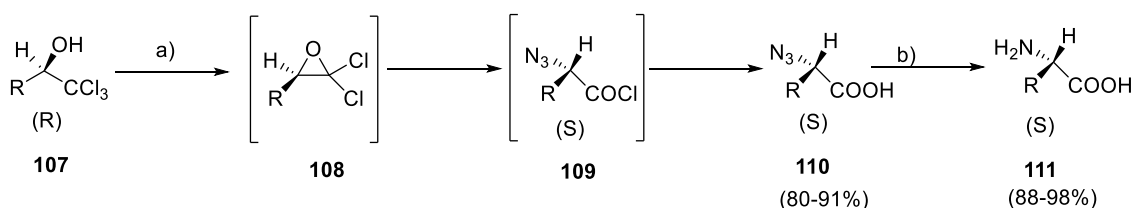
Esquema 29– Triclorometilação nucleofílica descarboxilativa de aldeídos



Fonte: ADAPTADO DE (JENSEN; LINDHARDT, 2014)

Uma aplicação de espécies triclorometiladas como precursores em síntese de moléculas de importância acentuada, é ilustrado por Corey e Link a partir da reação de Jovic. A estratégia é descrita através de quatro etapas, e como produto final, um aminoácido enantiomericamente puro foi obtido, oriundo de fontes não naturais e com rendimentos variando entre 88 e 98% (Esquema 30) (COREY; LINK, 1992).

Esquema 30 - Reação de Jovic enantiosseletiva de obtenção de α -aminoácido



a) i. NaOH, N_3Na , 1,2-dimetoxietano, H_2O , 10°C ; ii. KH_2PO_4 , 0°C
b) Pd/C; H_2 , t.a., 1 atm, 13h
R = alquil, benzonafíil

Fonte: ADAPTADO DE (COREY e LINK, 1992).

4.2.1 α -triclorometilaminas

Compostos que contêm a subestrutura α -triclorometil possuem grandes interesses farmacológicos devido às suas atividades biológicas. Acredita-se que a incorporação desta subunidade melhora as propriedades biológicas de compostos candidatos a fármacos (LI, *et al.*, 2012).

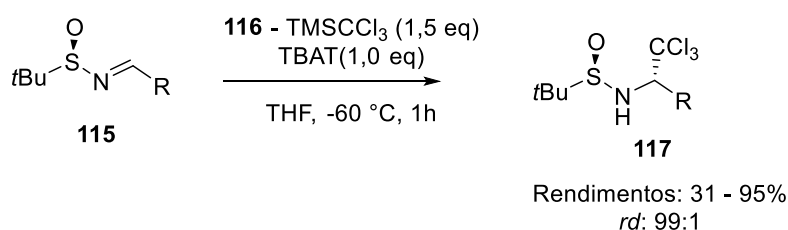
Estruturalmente, são análogas ao α,α,α -triclorometilcarbinóis, onde o oxigênio é substituído por um nitrogênio. Deste modo, servem de precursores para a síntese de 2,2-dicloroazidirinas, α -di e monoclorometilaminas, 3,3 dicloropirrolidinas, α -aminoácidos e heterociclos triclorometilados (LI, YA *et al.*, 2012); (DE KIMPE *et al.*, 1981) (FESENKO; SOLOVYEV; SHUTALEV, 2010); (WATANABE *et al.*, 1987); (RUDYAKOVA *et al.*, 2006).

A obtenção destes compostos é dada principalmente pela adição de trialocarbanion a partir do reagente de Ruppert-Prakash (trimetil(trialometil)silano), análogo ao TMSCF_3 , em derivados de iminas, onde o ânion CCl_3 é gerado *in situ* na

presença de uma base. Li e colaboradores reportaram uma reação entre iminas quirais **115** e o nucleófilo **116** na presença de tetrafluoroborato de tetrabutilamônio (TBAT) a -60 °C por uma hora. As triclorometil sulfinilaminas foram obtidas com alta diastereosseletividade (99:1) e rendimentos moderados para derivados alquílicos (31%) a elevados para compostos aromáticos com substituintes halogenados (95%) (Esquema 30).

Entretanto, esta metodologia apresenta algumas limitações como o alto custo do reagente de Ruppert, bem como sua baixa disponibilidade comercial e difícil manuseamento podendo inviabilizar o aumento de escala (LI, *et al.*, 2011).

Esquema 30 – Reação de triclorometilação nucleofílica de sulfinil iminas quirais na presença de reagente de Ruppert



Fonte: ADAPTADO DE (LI *et al.*, 2011)

Embora o desenvolvimento de estratégias inovadoras para a obtenção destes compostos seja de grande relevância, a síntese desta classe de moléculas é, ainda, pouco reportada na literatura.

5. Objetivos

Objetivos gerais:

Propõe-se o estudo de metodologias sintéticas para a obtenção de triclorometil aminas e aminoácidos trialometilados a partir de azalactonas e iminas.

Objetivos específicos:

Avaliar a reatividade e comportamento das azalactonas frente a: reagentes de trifluorometilação eletrofílica via catálise por ácidos de Brønsted; trifluorometilação nucleofílica na presença de trifluorometiltetrametilsilano (reagente de Ruppert) e triclorometilação nucleofílica descarboxilativa. Em um segundo momento, avaliar a reatividade das iminas a partir da reação de adição 1,2 via adição descarboxilativa de sais de tricloroacetato, bem como otimização das condições reacionais, escopo e estudos mecanísticos utilizando técnica analítica de infravermelho em tempo real e estudos envolvendo a técnica em fluxo contínuo para aumento de escala.

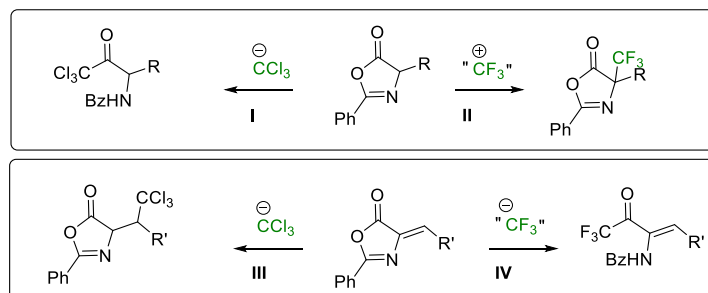
6. Avaliação das reações de trialometilação em azalactonas via organocatálise

6.1. Proposta de metodologia: obtenção de aminoácidos trifluorometilados e suas respectivas importâncias

Visto a importância da presença de um grupo trifluorometil nas moléculas, decidiu-se investigar metodologias sintéticas para a obtenção de trifluorometilaminoácidos e seus derivados.

Assim, a proposta inicial consistiu na avaliação de trifluorometilação eletrofílica (**II**), nucleofílica (**IV**) e triclorometilação (**I** e **III**) de azalactonas na tentativa de desenvolver novas metodologias de uma série de derivados de aminoácidos trialometilados avaliando diversas condições reacionais e as seletividades (Esquema 29).

Esquema 30 – Proposta inicial: obtenção de derivados de trialometil aminoácidos



Fonte: a própria autora

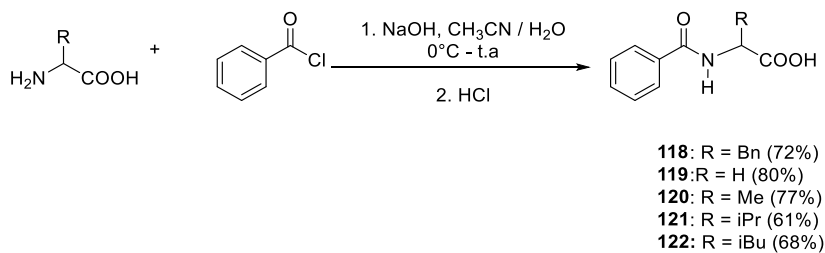
A seguir serão expostas as estratégias adotadas e os seus respectivos resultados. Primeiramente foram preparados os compostos azalactônicos.

6.2. Preparação dos compostos azalactônicos

6.2.1. Preparação das azalactonas alquílicas

A preparação dos compostos azalactônicos foi realizada em duas etapas, sendo a primeira, uma benzoilação de aminoácidos simples, utilizados na forma de racemato disponíveis comercialmente (Esquema 31). A segunda etapa foi realizada por uma ciclização intramolecular mediada por ativador de ácido carboxílico (Esquema 32) (MELHADO *et al.* 2011).

Esquema 31– Benzoilação dos aminoácidos

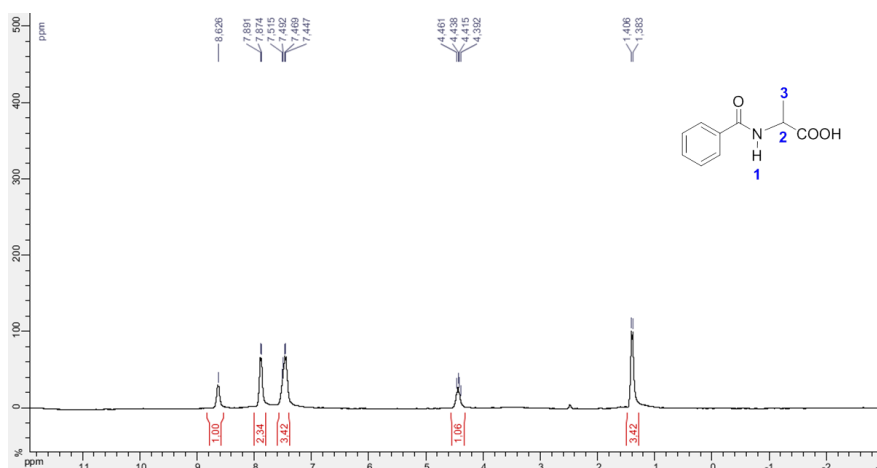


Fonte: ADAPTADO DE (MELHADO *et al.* 2011).

A caracterização dos aminoácidos benzoilados foi feita pela análise dos seus espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e IV. A título de exemplificação, será discutida a caracterização da *N*-benzoil-alanina **120**, uma vez que há uma semelhança estrutural entre os demais derivados. 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 ^1H , observou-se o aparecimento de um sinal largo em 8,63 ppm referente ao N-H (1) da porção benzoíla; dois multipletos compreendidos entre 7,89-7,87 e 7,52-7,45 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos; um quarteto centralizado em δ 4,43 ppm, $J = 6,9$ Hz referente ao hidrogênio α -carbonila (2) e um duplete centralizado em 1,39 ppm, $J = 6,9$ Hz, referente aos hidrogênios metílicos (3).

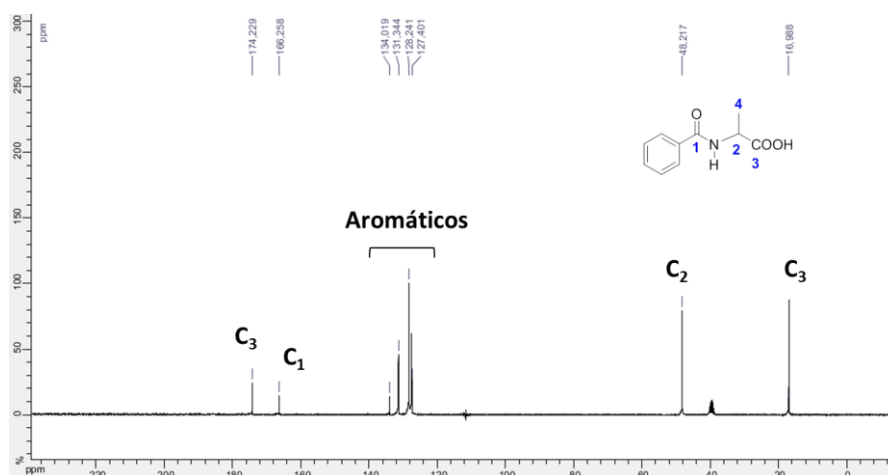
Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H da *N*-benzoil alanina **120** (DMSO- d_6 , 300 MHz)



Fonte: a própria autora

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C , pôde-se observar um sinal em δ 174,2 característico de carbonila de ácido carboxílico (C_3); um sinal em δ 166,3 ppm referente à carbonila de amida, além de sinais na região aromática entre δ 134,0 a 127, 5 ppm; um sinal em δ 48, 2 ppm referente ao carbono α -carbonila e em δ 16,9 ppm referente ao carbono metílico.

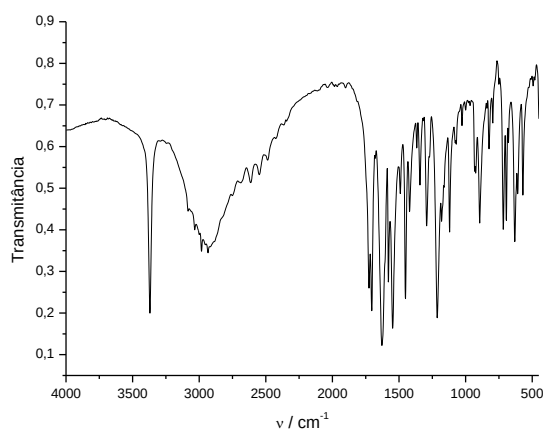
Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C da N-benzoil-alanina **120** ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz)



Fonte: a própria autora

No espectro na região do infravermelho, observou-se uma banda de absorção em 3357 cm^{-1} característica de estiramento de N-H, referente à amida secundária; uma banda em 2906 cm^{-1} referente ao estiramento O-H, sendo esta banda larga pode ser um indício de ligação de hidrogênio inter e/ou intramolecular. Observou-se uma banda em 1702 cm^{-1} referente ao estiramento C=O de ácido carboxílico e uma banda em 1628 cm^{-1} referente ao estiramento C=O de amidas.

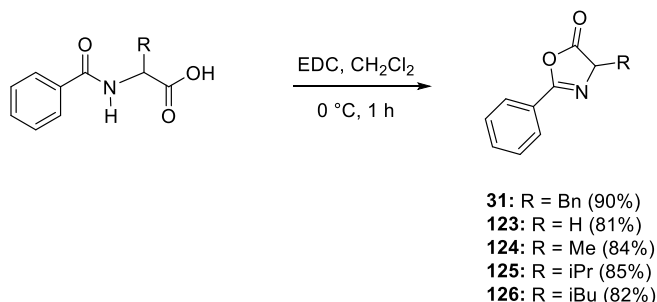
Figura 12– Espectro na região do infravermelho do composto **120**



Fonte: a própria autora

Tendo os respectivos aminoácidos benzoilados, foi possível dar prosseguimento na etapa de obtenção das azalactonas através de uma ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico, o Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), ilustrado no Esquema 32.

Esquema 32 – Ciclização dos aminoácidos benzoilados: obtenção dos compostos azalactônicos



Fonte: a própria autora

Os compostos azalactônicos foram obtidos como sólidos, após sucessivas lavagens da fase orgânica com água gelada e evaporação do solvente sob pressão reduzida, em bons rendimentos (82 e 90%). Como um único subproduto da reação, o derivado da ureia formado, solúvel em água, é eliminado na extração na fase aquosa. Assim não se fez necessário a purificação por cromatografia em coluna e/ou recristalização.

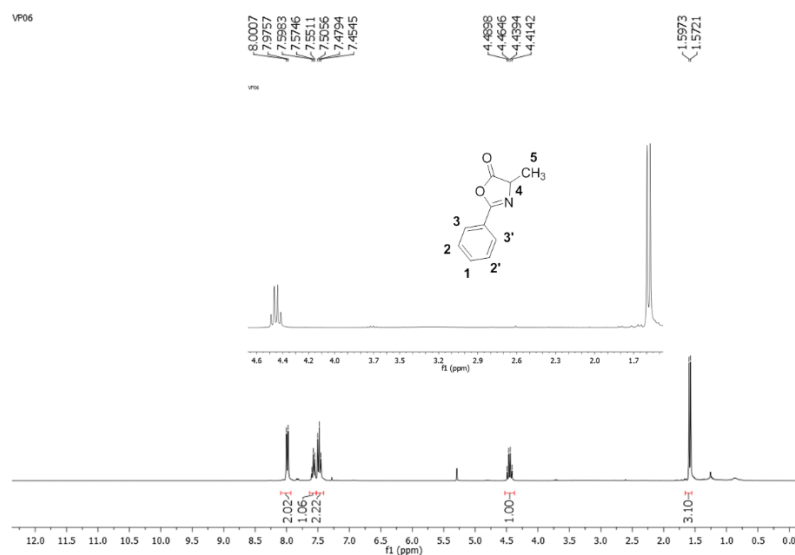
Outras metodologias utilizando diferentes ativadores de ácido carboxílicos, tais como DCC e anidrido acético, foram testados, porém os rendimentos foram baixos, observando a formação de subprodutos não identificados, além da etapa adicional de purificação por cromatografia em coluna.

A caracterização das azalactonas foi feita pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV. Devido à semelhança estrutural entre os demais compostos, será discutido apenas o derivado **124**.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H , observou-se um duplete centralizado em δ 7,98 ppm (2H, $J = 7,3$ Hz) referente aos hidrogênios H_3 e H_3' , um multipeto entre δ 7,60- 7,55 ppm referente ao H_1 , um multipeto entre δ 7,51-7,45 ppm referente aos

hidrogênios H₂ e H₂'; um quarteto centralizado em δ 4,45 ppm referente ao hidrogênio α -carbonila H₄, $J = 7,5$ Hz, e por fim, um duplete centralizado em δ 1,58 ppm referente aos hidrogênios metílicos H₅, $J = 7,5$ Hz.

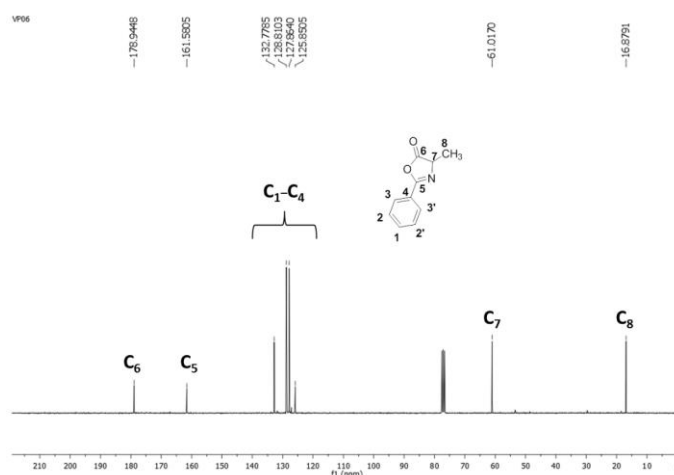
Figura 13 - Espectro de RMN de ¹H da azalactona **124** (CDCl₃, 300 MHz)



Fonte: a própria autora

Pela análise do espectro de RMN de ¹³C foi possível observar um sinal em δ 178,9 ppm característico de carbonila lactônica (C₆); um sinal em δ 161,6 ppm referente ao carbono da imina (C₅), além dos sinais aromáticos compreendidos entre δ 132,8-125,9 ppm; um sinal em δ 61,0 ppm referente ao carbono α -carbonila (C₇) e o carbono metílico (C₈).

Figura 14 –Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **124** (CDCl_3 , 300 MHz)

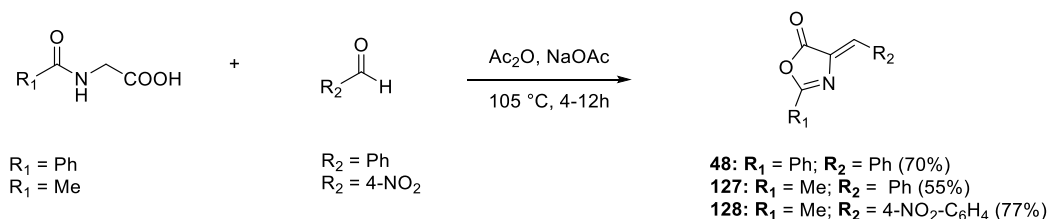


Fonte: a própria autora

6.2.2. Preparação das azalactonas de Erlenmeyer

A preparação das azalactonas de Erlenmeyer foi realizada a partir da reação entre aminoácidos protegidos (*N*-acetil glicina e ácido hipúrico) e diferentes aldeídos em anidrido acético e acetato de sódio como base a 105 °C com o tempo variando de 4 a 12 horas (Esquema 33). O bruto reacional foi lavado com mistura gelada de água/etanol 2:1, secado sob vácuo e purificado por recristalização em etanol, obtendo-se cristais amarelos (PINHEIRO *et al.* 2016).

Esquema 33 - Preparação das azalactonas de Erlenmeyer

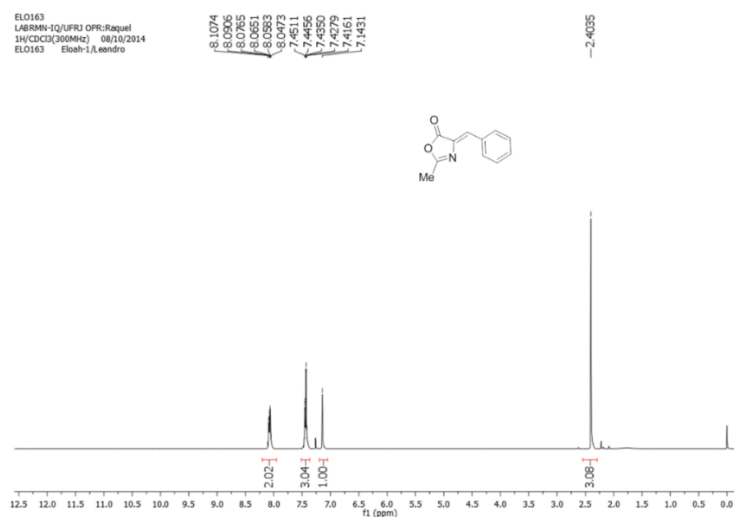


Fonte: a própria autora

A caracterização destes compostos foi feita pela análise de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Devido à semelhança estrutural entre estes compostos, discutiremos apenas algumas mudanças do composto **127**.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H , pôde-se observar um multipletto compreendido em δ 8,10-8,05 ppm (m, 2H) e um multipletto em δ 7,45-7,43 (m, 3H) referente aos hidrogênios aromáticos; um simpleto em δ 7,14 ppm referente ao hidrogênio olefínico e um simpleto em δ 2,38 ppm referente aos hidrogênios metílicos.

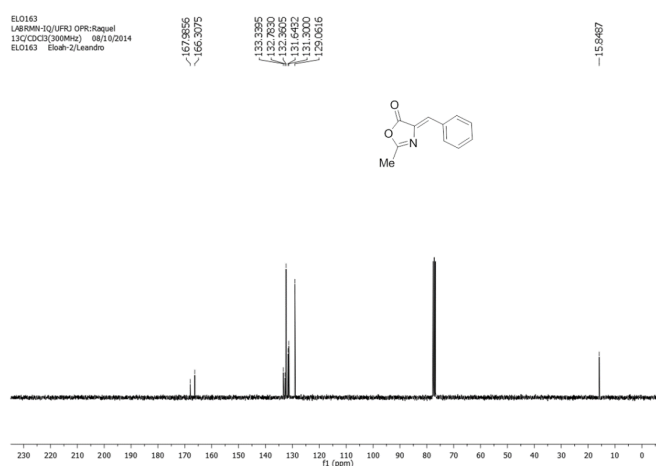
Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H da azalactona de Erlenmeyer **127** (CDCl_3 , 300 MHz)



Fonte: a própria autora

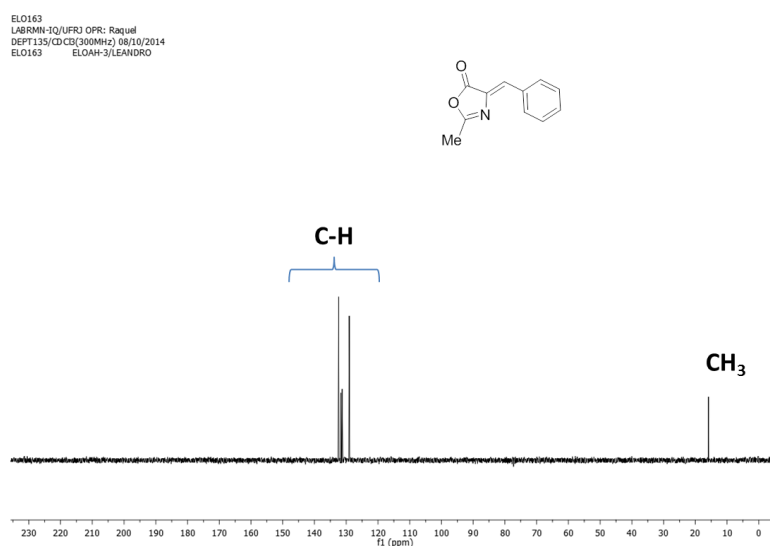
Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C , pôde-se observar o aparecimento de um sinal em δ 168,0 ppm referente à carbonila lactônica; um sinal em δ 166,3 ppm referente ao carbono imínico; sinais compreendidos na região de δ 133,3-129,1 ppm referentes aos carbonos aromáticos e olefínicos; e um sinal em δ 15,8 ppm referente ao carbono metílico. Pelo DEPT 135 pôde-se observar somente sinais de carbonos metínico e metílicos.

Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **128** (CDCl_3 , 75 MHz)



Fonte: a própria autora

Figura 17 – DEPT 135 da azalactona de Erlenmeyer **128**



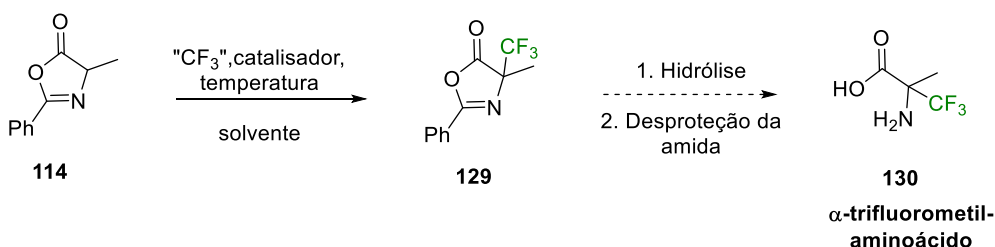
Fonte: a própria autora

Tendo em mãos os substratos preparados e caracterizados, as azalactonas foram submetidas a diversas condições reacionais frente a fontes de compostos de trialometilação. Assim, avaliou-se o comportamento das azalactonas com substituintes alquilas frente a espécies eletrofílicas e nucleofílicas contendo grupos CX_3 .

6.3. Reações de trifluorometilação eletrofílica em azalactonas alquílicas

Visto que as azalactonas são excelentes pró-nucleófilos na presença de ácidos de Brønsted (ÁVILA *et al.*, 2013), decidiu-se explorar suas reatividades frente a eletrófilos de trifluorometil carbocátion ($^+\text{CF}_3$). Assim, propôs-se estudar o comportamento destes heterociclos frente a reagentes de trifluorometilação eletrofílica na presença de diversos ácidos de Brønsted como catalisadores, avaliando condições reacionais como temperaturas e solventes.

Esquema 34 - Esquema hipotético de obtenção de α -trifluorometil aminoácidos

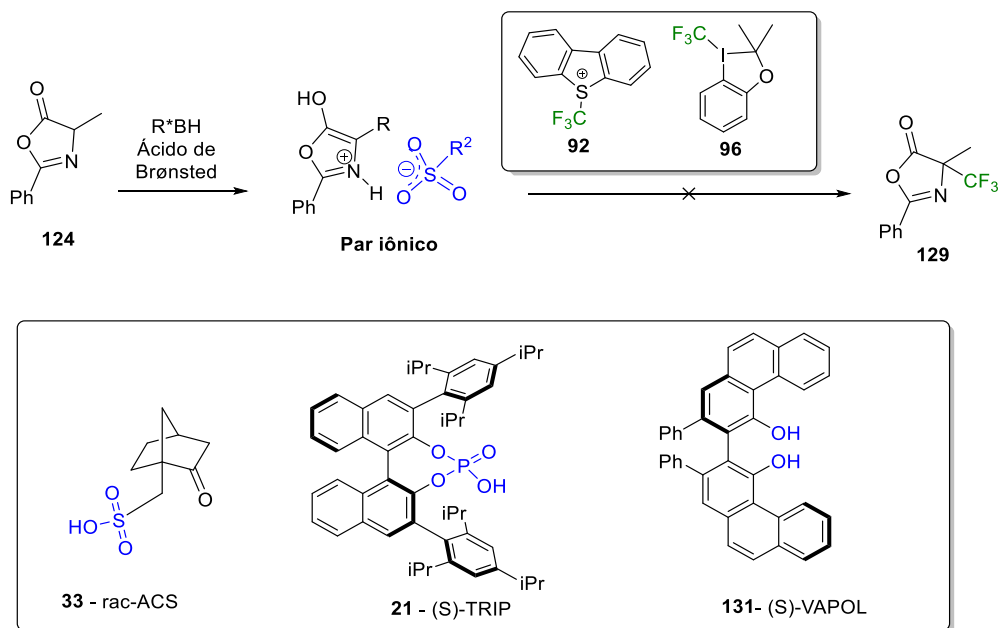


Fonte: a própria autora

As estratégias adotadas consistiram na avaliação da reatividade das azalactonas **31** e **124**, na presença de ácidos de Brønsted quirais **21**, **33** e **131** e reagentes de Umemoto **92** e Togni **96**, disponíveis comercialmente. Para tal, uma série de reações, em diversas condições, avaliando diversos solventes e temperaturas, acompanhado por CCD estão sumarizadas na Tabela 1.

As primeiras tentativas (Entrada 1) foram realizadas entre a azalactona **124** e na presença de um organocatalisador mais simples, o ácido canforsulfônico (ACS) utilizando reagente de Umemoto **92** e reagente de Togni **96** em dois experimentos distintos. Em ambos os sistemas foram observadas misturas complexas e consequentemente os resultados obtidos foram inconclusos, uma vez que a CCD mostrou a presença de diversos componentes. Após a análise de RMN de ^1H do bruto reacional, foi confirmada uma mistura complexa de difícil caracterização. Após a purificação por placa preparativa, as respectivas manchas isoladas, forneceram baixos rendimentos, não sendo possível a caracterização separadamente.

Tabela 1 - Tentativas de trifluorometilação eletrofílica



Entrada	Catalisador ^[a]	“+CF ₃ ”	Temperatura	Solvente
1	<i>rac</i> -ACS	92 ou 96	t.a	PhMe
2	<i>rac</i> -ACS	92 ou 96	0 °C	PhMe
3	<i>rac</i> -ACS	92 ou 96	t.a	PhMe/THF
4	<i>rac</i> -ACS	92 ou 96	0 °C	THF
5	<i>rac</i> -ACS	92 ou 96	-78 °C	THF
6 ^[b]	<i>rac</i> -ACS	92 ou 96	t.a	PhMe/THF
7 ^[c]	<i>rac</i> -ACS	92	t.a	PhMe
8 ^[d]	(S)-TRIP	92 ou 96	t.a	PhMe
9	(S)-TRIP	92 ou 96	t.a	C ₆ D ₆
10 ^[b]	(S)-TRIP	92 ou 96	t.a	PhMe
11	(S)-TRIP	92 ou 96	0 °C	PhMe
12 ^[c]	(S)-TRIP	92 ou 96	0 °C	PhMe
13	(S)-VAPOL	96	t.a	C ₆ D ₆
14	(S)-VAPOL	96	t.a	C ₆ D ₆
15 ^[d]	(S)-VAPOL	96	0 °C	C ₆ D ₆
16	-	96	t.a	CDCl ₃

[a] 10 mol % de catalisador. [b] Excesso de azalactona.. [c] Uso de ACS estequiométrico [d] Uso de trietilamina estequiométrico. [e] Uso da azalactona 31

Fonte: a própria autora

Após diversas tentativas à temperatura ambiente obtendo misturas complexas, decidiu-se diminuir a energia com o objetivo de controlar a reatividade do sistema em temperaturas mais baixas (Entradas 2,4) e mais uma vez o resultado se repetiu. Utilizou-se um equivalente de ACS estequiométrico (Entrada 6) de modo a minimizar a formação de espécies aniônicas reativas, porém sem sucesso.

Posteriormente, outros tipos de catalisadores mais seletivos foram investigados, como o (S)-TRIP **21** e (S)-VAPOL **131**. O catalisador (S)-**21**, um ácido fosfórico quiral de pKa 4,22 (CHRIST *et al.*, 2011), foi utilizado em diversas condições variando a temperatura e solvente. O uso de um solvente deuterado foi utilizado para acompanhar a reação por RMN de ^1H de modo a tentar identificar as espécies reativas no decorrer da reação, e mais uma vez, não foi possível identificá-las. O uso do catalisador (S)-**131** também não conduziu ao produto.

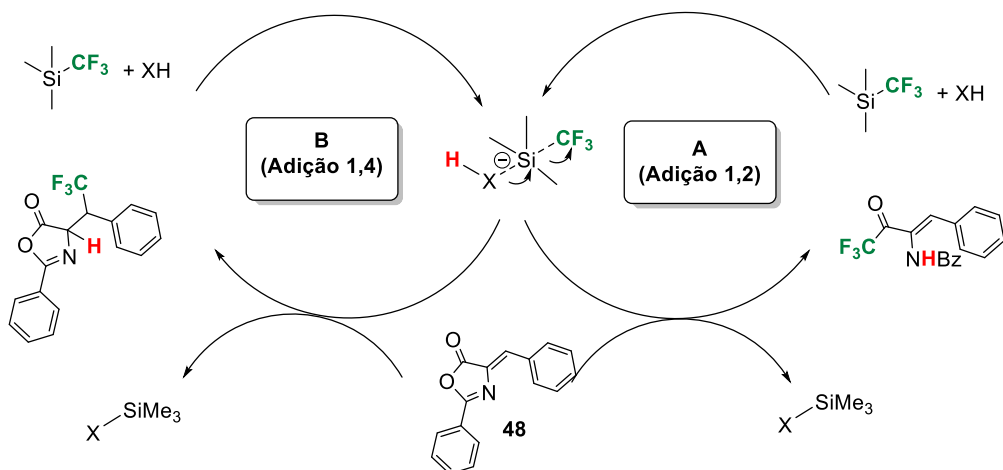
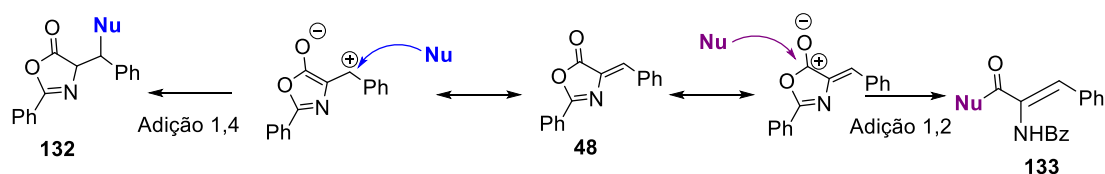
Após incessantes tentativas, o uso de ácidos de Brønsted quirais como catalisadores na reação de azalactonas e reagentes de trifluorometilação eletrofílica não foi promissor em função da obtenção de misturas complexas atribuídas às baixas quimiosseletividades.

Visto que não se obteve o resultado almejado no projeto inicial, buscou-se na reação de trifluorometilação nucleofílica uma estratégia alternativa na obtenção de aminoácidos trifluorometilados.

6.4. Reações de trifluorometilação nucleofílica

As azalactonas de Erlenmeyer são estrategicamente interessantes por possuírem dois sítios eletrofílicos, estando assim suscetíveis à reação de adição 1,2 à carbonila (eletrófilo duro), que na presença de um trifluorometil carbanion, poderia conduzir à formação α -trifluorometil cetona (via a). O outro sítio eletrofílico poderia conduzir à reação de adição 1,4 na posição β -carbonila (eletrófilo mole), levando a um derivado β -trifluorometil azalactônico (via b) ilustrado no Esquema 35. Sendo assim, decidiu-se investigar a reatividade do sistema frente a reagente de Ruppert (TMSCF_3), como fonte de trifluorometil carbanion.

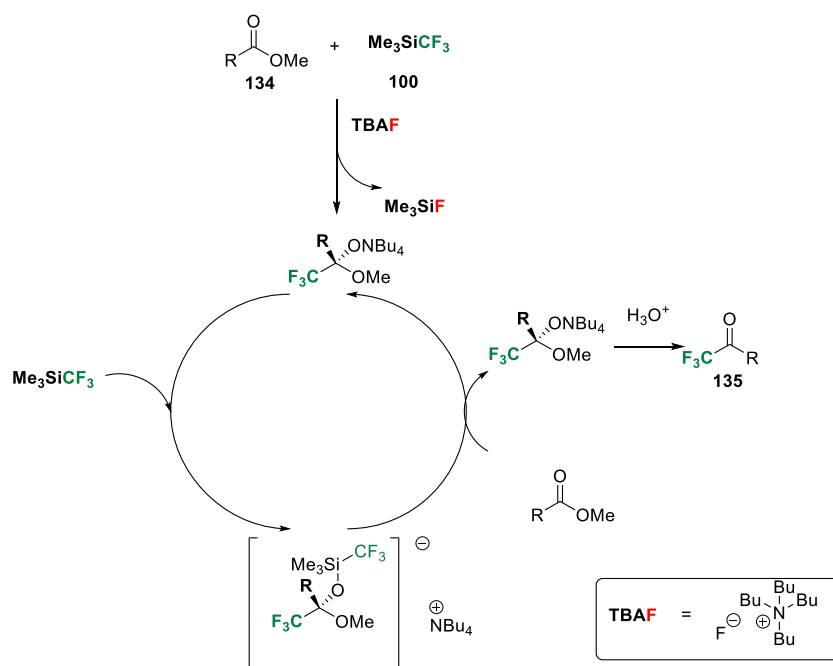
Esquema 35 – Reação hipotética de trifluorometilação nucleofílica de Reagente de Ruppert em meio básico a azalactonas



Fonte: a própria autora

Wiedemann e colaboradores reportaram uma trifluorometilação nucleofílica de ésteres na presença de fluoretos como nucleófilo (Esquema 36). Os fluoretos possuem grande afinidade com o silício, formando um intermediário aniônico, liberando o nucleófilo $^-CF_3$, que por sua vez, adiciona-se à carbonila de éster fornecendo α -trifluorometilcetonas com bons rendimentos (70-95%) (WIEDEMANN *et al.*, 1998).

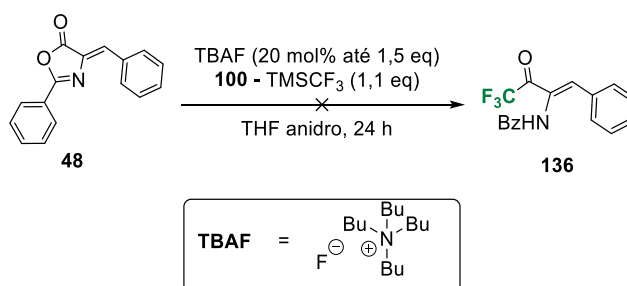
Esquema 36 – Reação de trifluorometilação nucleofílica entre ésteres e Reagente de Ruppert na presença de fluoretos como base para a obtenção de trifluorometilcetonas



Fonte: ADAPTADO DE (WIEDEMANN *et al.* 1998).

Baseado nas similaridades das estruturas (éster x lactona), investigou-se a reatividade da azalactona de Erlenmeyer **48** na presença de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) como base ativadora do reagente de Ruppert e THF como solvente (Esquema 37).

Esquema 37 – Tentativa de trifluorometilação de azalactona utilizando TBAF

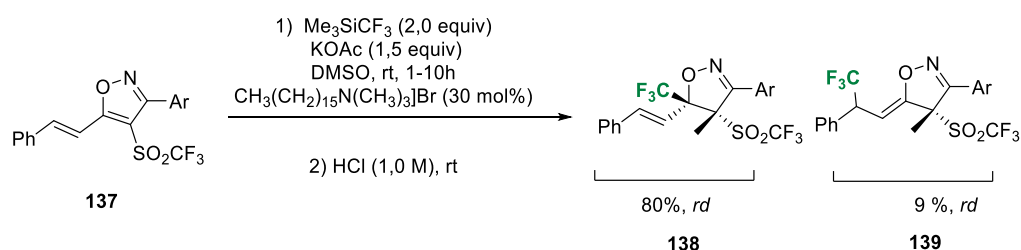


Fonte: a própria autora

O fluoreto foi adicionado lentamente à mistura de azalactona e reagente de Ruppert **100** em THF. Pela análise de CCD, não foi observado o consumo do substrato. A base foi adicionada gradativamente, até chegar um excesso (1,5 equivalente) e apenas os materiais de partida foram observados.

Uma segunda alternativa foi inspirada pela metodologia de Kawai e colaboradores, que desenvolveram uma reação entre isoxazolininas (estruturas similares ao esqueleto heterocíclico azalactônico) e reagente de Ruppert, na presença de acetato de sódio e brometo de hexadeciltrimetilamônio ($(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{Br}$ (atuando como nucleófilo) em DMF como solvente à temperatura ambiente obtendo derivados de 5-fluorometil-2-isoxazolininas com bons rendimentos e alto controle da quimio- e estereosseletividade (Esquema 38) (KAWAI *et al.*, 2014).

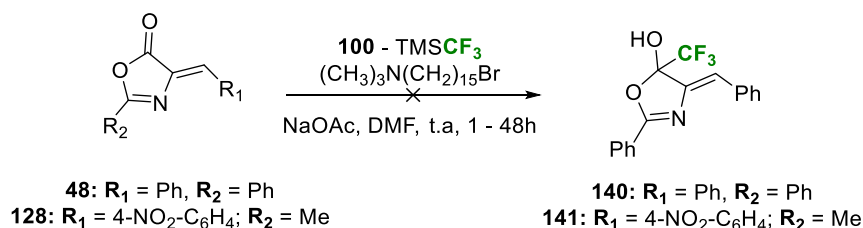
Esquema 38 – Trifluorometilação nucleofílica diastereosseletiva de trifluorometil-2-isolazolininas



Fonte: ADAPTADO DE (KAWAI *et al.*, 2014)

Deste modo, tentou-se avaliar a reatividade de duas azalactonas paralelamente: a primeira na ausência de substituintes **48** e em um segundo experimento, na azalactona **128** contendo um grupo retirador de elétrons, contidos no Esquema 39.

Esquema 39 – Tentativa de trifluorometilação nucleofílica



Fonte: a própria autora

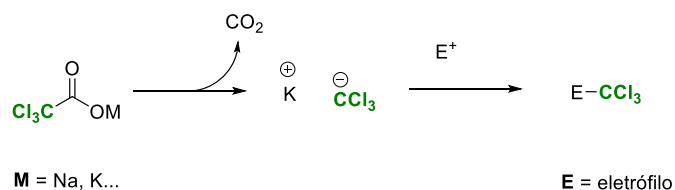
Após uma hora de reação observou-se por CCD o consumo total da azalactona **132**, contendo grupo retirador de elétrons. Porém através da análise por RMN de 1H do bruto reacional, observou-se apenas produto de degradação. A azalactona **48** não reagiu, mesmo após 48 horas, observando apenas os respectivos materiais de partida.

Após todas as exaustivas tentativas de trifluorometilação tanto eletrofílica quanto nucleofílica, resolveu-se explorar uma nova vertente um pouco mais simples: a investigação da inserção de um grupo triclorometil carbanion ($^-CCl_3$) em esqueletos azalactônicos. Os átomos de cloro são mais polarizáveis devido ao seu raio atômico polarizável (raio atômico maior) gerando uma estabilidade maior no ânion formado, quando comparado ao seu análogo (CF_3).

6.5. Reações de triclorometilação nucleofílica descarboxilativa

Algumas metodologias na literatura reportam o uso de Reagente de Ruppert $TMSCl_3$ como fonte de ânion triclorometil para a inserção de triclorometil em substratos eletrofílicos. Inspirados pelas vantagens e sucesso da metodologia desenvolvida pelo grupo do Prof. Lindhardt, decidiu-se investigar a reação de sais de tricloroacetato de potássio frente a compostos azalactônicos como eletrófilos, a partir de sua descarboxilação em solvente aprótico (Esquema 40) (THERKELSEN; LINDHARDT, 2015); (JENSEN; LINDHARDT, 2014).

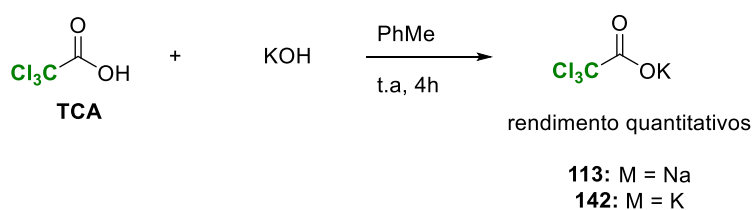
Esquema 40– Proposta para a obtenção do ânion triclorometil seguida de descarboxilação do sal



Fonte: a própria autora

Os estudos se iniciaram pela preparação dos sais tricloroacetato de sódio (NaTCA) e tricloroacetato de potássio (KTCA). A preparação do sal foi realizada a partir da reação entre o ácido tricloroacético (em excesso), solúvel em tolueno e a respectiva base por 4 horas (Esquema 41).

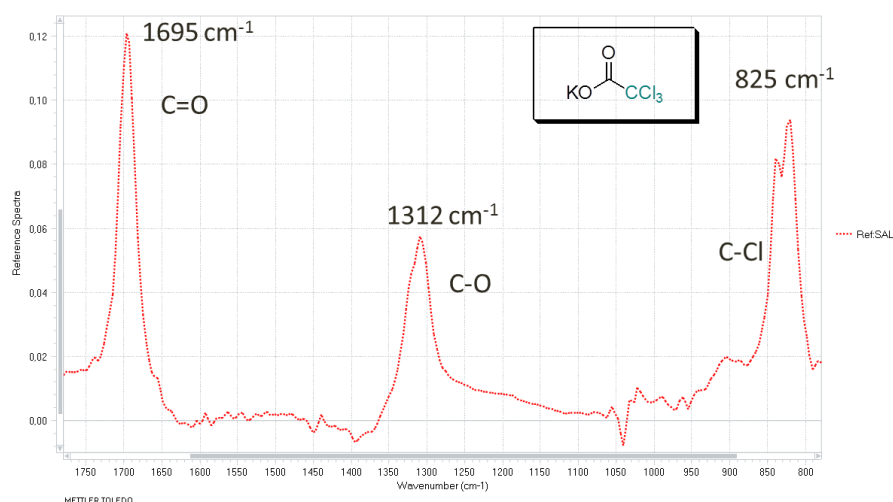
Esquema 41 – Obtenção do sal tricloroacetato de potássio (KTCA)



Fonte: a própria autora

O precipitado branco formado foi filtrado e lavado várias vezes com tolueno para eliminar o ácido remanescente. Deixou-se o sólido secar por 24 horas e posteriormente uma pequena amostra foi submetida à análise de infravermelho. A obtenção do sal pôde ser confirmada com o aparecimento de uma banda em 1695 cm^{-1} referente ao estiramento C=O característico de carboxilatos, uma vez que a frequência de estiramento do respectivo ácido é de 1795 cm^{-1} .

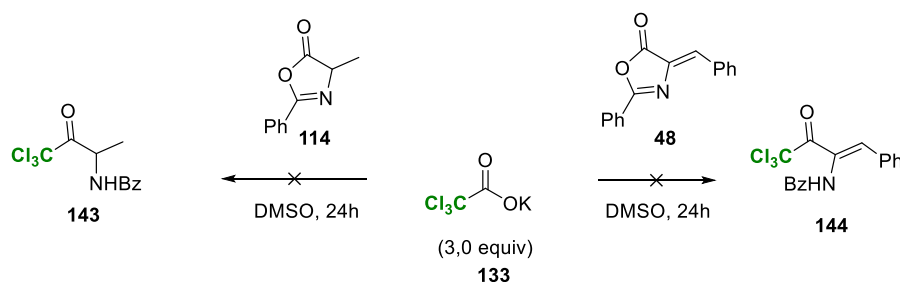
Figura 18– Espectro na região do infravermelho para o sal KTCA



Fonte: a própria autora

Tendo todos os substratos em mãos, a investigação se iniciou pela reação entre o sal KTCA **133** e as azalactonas **124** e **48** em DMSO como solvente, variando as temperaturas (ambiente, 70 °C e micro-ondas) de modo a avaliar, em um primeiro momento, sua reatividade e regioseletividade (Esquema 42).

Esquema 42 –Tentativas de triclormetilação nucleofílica de azalactonas

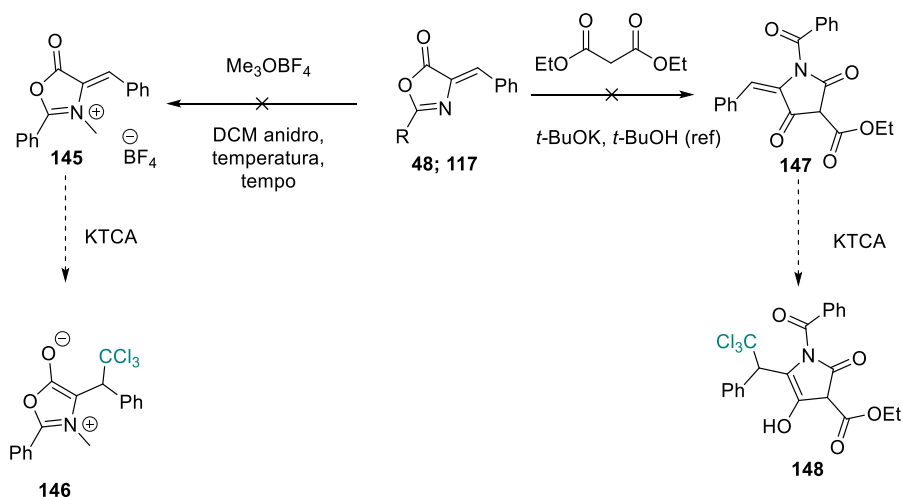


Fonte: a própria autora

As reações foram acompanhadas por CCD e após exaustivas tentativas de síntese, as análises de RMN de ^1H dos brutos reacionais, observou-se apenas produtos de decomposição para a azalactona **114** e material de partida para a azalactona de Erlenmeyer **48**, sendo essa última bastante inerte a este tipo de reação.

As azalactonas de Erlenmeyer, compostos altamente conjugados e de reatividades relativamente baixas, foram estruturalmente modificadas na tentativa de ativá-las ao ataque nucleofílico (Esquema 42). A primeira estratégia consistiu na tentativa de *N*-alquilação do nitrogênio do anel, e o produto *N*-alquilado **145** carregado positivamente poderia estar mais suscetível ao ataque nucleofílico. Como produto final forneceria um derivado de Münchnona **146**, um anel altamente polarizado e estável. A segunda consistiu na tentativa de transformar a azalactona em um derivado de ácido tetrâmico (STACHEL; HARIGEL, 1967).

Esquema 43 – Reações de ativação do anel azalactônico



Fonte: a própria autora

A reação de *N*-alquilação da azalactona ainda não foi reportada na literatura, nos induzindo a tentar desenvolver uma metodologia própria. Foram várias tentativas, utilizando o tetrafluoroborato de trimetiloxônio, um poderoso agente alquilante. Variáveis como temperatura (0 °C, temperatura ambiente, refluxo e microondas) foram avaliadas, e as reações monitoradas ao longo do tempo. Após diversas tentativas não foi possível obter o produto *N*-alquilado almejado. A análise de RMN de ^1H do bruto reacional mostrou apenas material de partida.

Quanto à tentativa de transformar a azalactona em derivado de ácido tetrâmico, a reação se deu seguindo um único protocolo existente na literatura. Após o fim da reação, o bruto reacional foi submetido à análise de RMN de ^1H que mostrou a obtenção de

produto de abertura pelo grupo etóxi. Acredita-se que tenha ocorrido uma reação intermolecular onde o malonato sofre uma reação de adição nucleofílica pelo próprio enolato formado, liberando o etóxi nucleofílico, que por sua vez, reagiu com a carbonila lactônica.

Diante de todos os resultados negativos envolvendo reações de trimerizações em azalactonas, decidiu-se investigar um sistema mais simples, com um melhor controle das seletividades. Assim, as iminas além de serem mais simples, são bastante promissoras na síntese de aminoácidos e aminas. Por fim, investigou-se suas reatividades frente a ânions triclorometilados como nucleófilos a partir da descarboxilação dos sais de acetato de potássio, inspirados por Lindhardt e colaboradores em 2014.

7. Avaliação das reações de triclorometilação descarboxilativa de iminas para obtenção de derivados de triclorometilaminas

As iminas, sendo excelentes eletrófilos, foram investigadas frente a nucleófilos de triclorometil carbânion através da reação de adição 1,2. A estratégia utilizada consistiu no uso de sais de tricloroacetato de sódio e potássio utilizando solvente aprótico, baseado na metodologia de Lindhardt e colaboradores (JANSEN; LINDHARDT, 2013).

Os estudos se iniciaram pela preparação e caracterização das diferentes iminas.

7.1. Preparação e caracterização das iminas

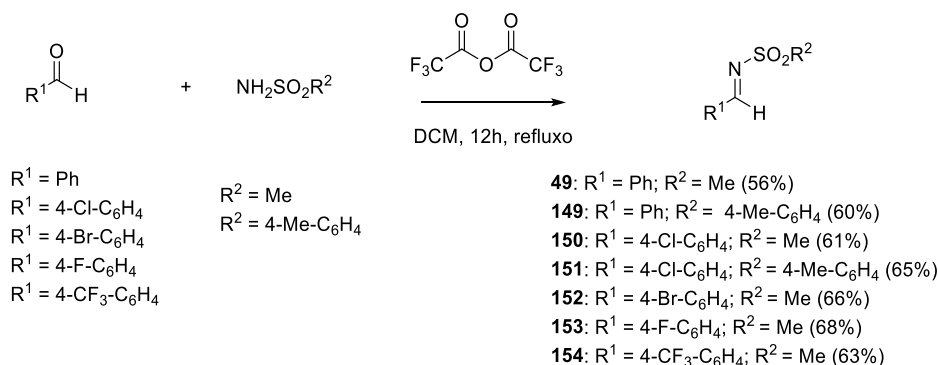
7.1.1. Sulfonil iminas aromáticas e alquílicas

A preparação dos substratos pró-quirais se deu por três estratégias distintas (Esquemas 44, 45e 46).

A primeira delas consistiu na condensação entre diversos aldeídos aromáticos halogenados e metanossulfonamida na presença de anidrido trifluoroacético (TFAA), em diclorometano (DCM) anidro sob refluxo por 12 h, e após extração seguida de

recristalização, forneceu as respectivas iminas com rendimentos moderados, ilustrado no Esquema 44 (LEE *et al.* 2003).

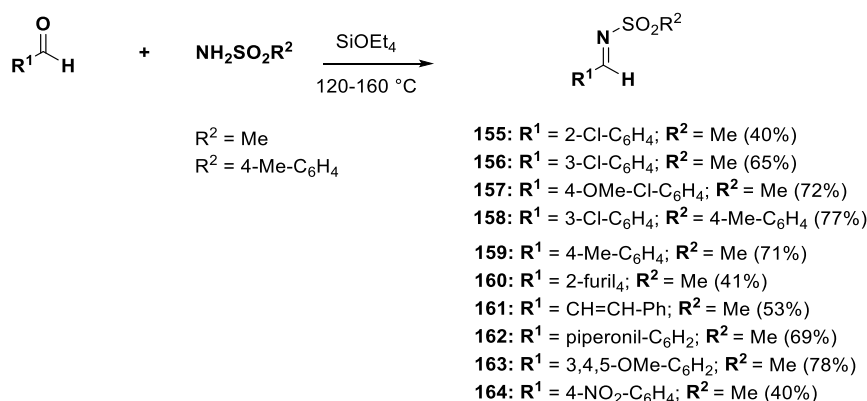
Esquema 44 – Preparação de iminas utilizando TFAA como ativador



Fonte: a própria autora

O segundo método consistiu na aplicação de tetraetilortossilicato (TEOS) sob atmosfera inerte a 120 °C (para substratos com grupos retiradores de elétrons ou doadores moderados) e a 160 °C para grupos fortemente doadores, que após seis horas, forneceu as respectivas iminas. Após a purificação por recristalização, os substratos foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (Esquema 45) (DONG *et al.* 2010).

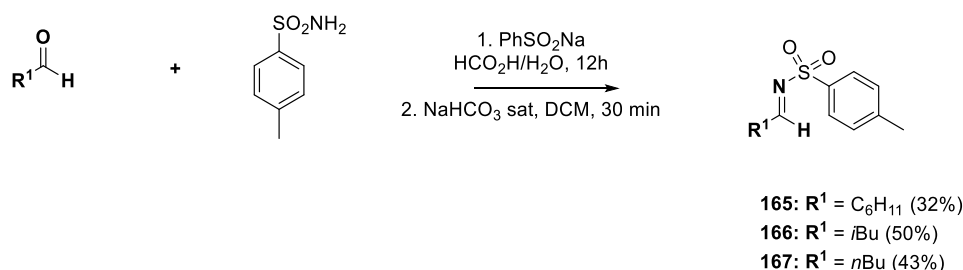
Esquema 45 – Preparação das iminas utilizando TEOS como ativador



Fonte: a própria autora

As iminas alquílicas foram obtidas a partir da reação entre a *p*-toluenossulfonamida e aldeídos alifáticos em duas etapas. A primeira etapa foi realizada na presença de benzenossulfonato de sódio como ativador em uma mistura de água/ácido fórmico como solvente por 24 horas. Posteriormente, após uma extração ácido-base na presença de bicarbonato de sódio, as respectivas iminas foram obtidas com rendimentos de baixos a moderados (Esquema 46) (CHEMLA *et al.* 2000).

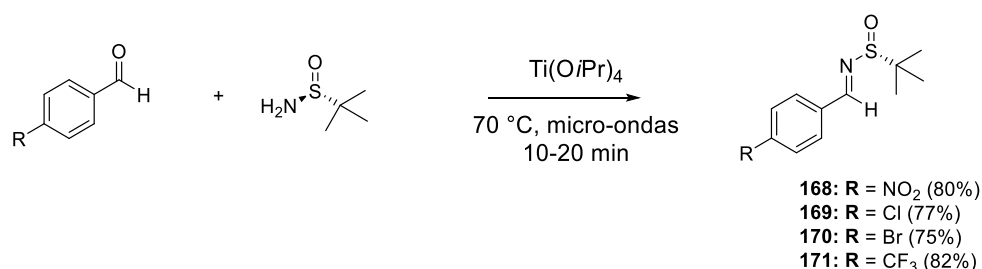
Esquema 46 – Preparação das iminas alquílicas



Fonte: a própria autora

Por fim, as iminas quirais foram obtidas seguindo um protocolo da literatura desenvolvido por Collados e colaboradores. A condensação entre diversos aldeídos e a (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida quiral na presença de tetraisopropóxido de titânio, sob radiação de micro-ondas forneceu as respectivas iminas quirais (Esquema 47) (COLLADOS *et al.* 2012).

Esquema 47 – Obtenção das sulfinil iminas quirais

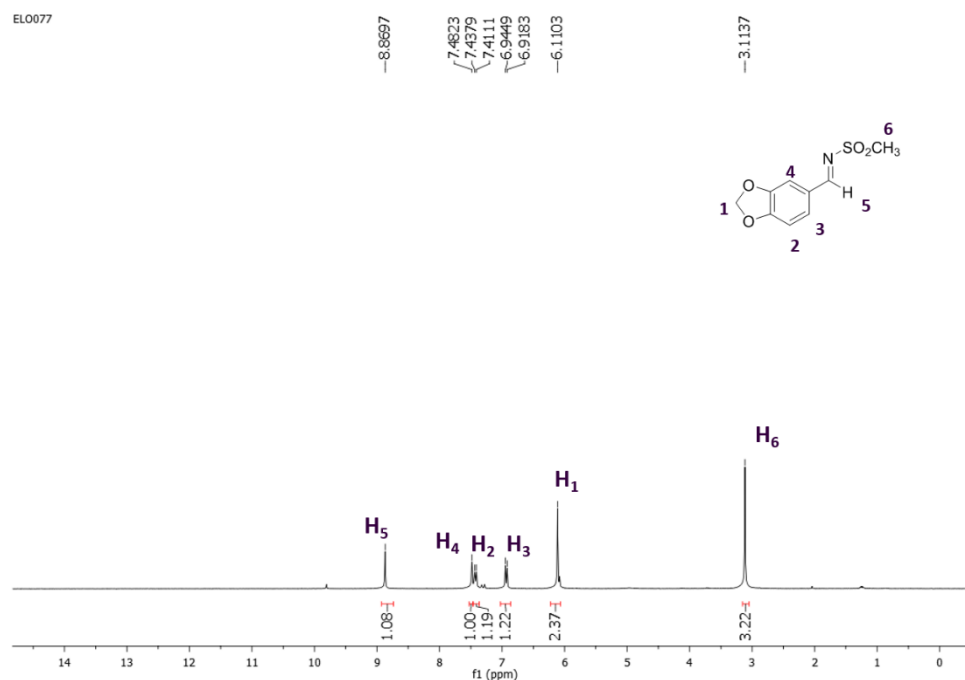


Fonte: a própria autora

A caracterização das iminas foi realizada através da análise por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . A título de exemplificação, apenas a imina **162** será discutida.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H , pôde-se observar um simpleto em δ 8,87 ppm referente ao H metínico sp^2 (H_5); um simpleto em δ 7,48 ppm referente ao hidrogênio aromático *orto* (H_4), um duplete centralizado em δ 7,42 ppm referente ao H_2 ($J = 8,0$ Hz), um duplete centralizado em δ 6,93 ppm referente ao hidrogênio aromático H_3 ($J = 8,0$ Hz), um simpleto em δ 6,11 ppm referente aos dois hidrogênios metilênicos (H_1) e um simpleto em δ 3,11 ppm referente aos hidrogênios mesílicos (Figura 19).

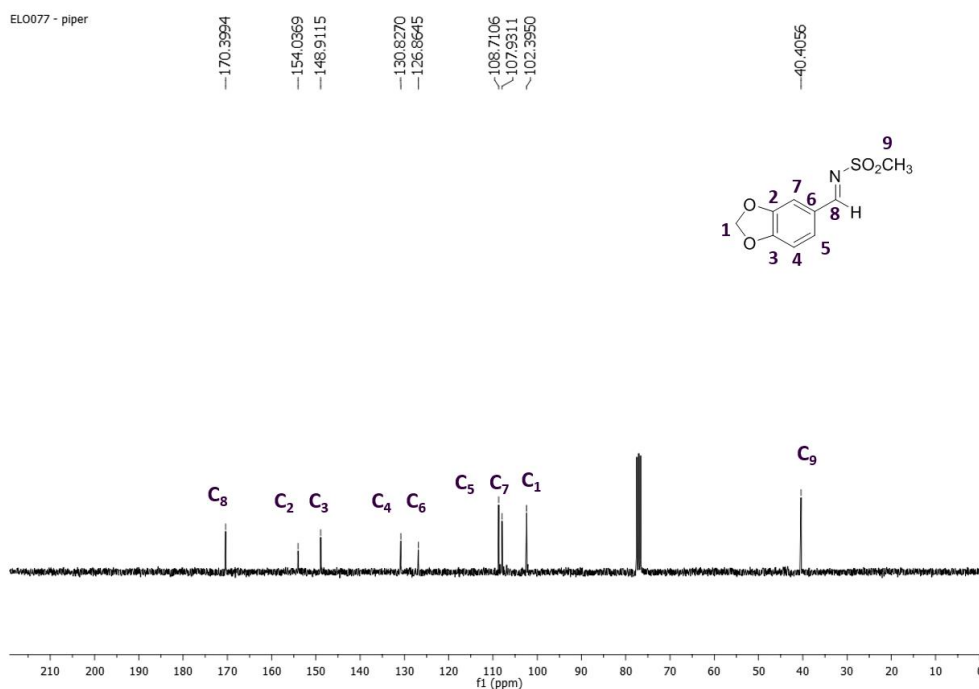
Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H da imina **162** (CDCl_3 , 300 MHz)



Fonte: a própria autora

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C , observou-se um sinal em δ 170,4 ppm referente ao carbono da imina (C_8); sinais em δ 154,0 e 148,9 ppm referente aos carbonos ligados aos oxigênios C_2 e C_3 ; δ 130,8 e 126,9 ppm referente aos carbonos C_4 e C_6 ; δ 108,7 e 107,9 ppm referente aos carbonos C_5 e C_7 ; δ 102,4 ppm referente ao carbono metoxílico (C_1) e um sinal em δ 40,4 ppm referente ao carbono mesílico (Figura 20).

Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C da imina **162** (CDCl_3 , 75MHz)



Fonte: a própria autora

Uma vez que as iminas foram previamente preparadas e caracterizadas, a investigação de triclorometilação se deu início.

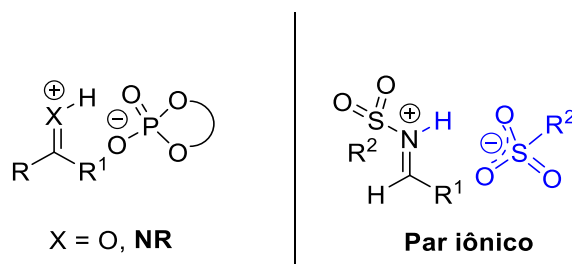
7.2. Reações de triclorometilação descarboxilativa

7.2.1. Otimização da metodologia e escopo para obtenção de triclorometilaminas

A imina **150** foi submetida a uma bateria de reações na presença do sal KTCA, em diferentes condições reacionais, avaliando solventes, temperaturas e catalisadores com objetivo de se obter aminas triclorometiladas, conforme é descrito na Tabela 2.

Primeiramente investigou-se condições organocatalíticas na presença de *rac*-ACS **33** como catalisador com objetivo de ativar a imina através da formação de par iônico causada pela protonação do par de elétrons não-ligantes do nitrogênio (lone pair) (YOU *et al.* 2009); (PHIPPS *et al.* 2012).

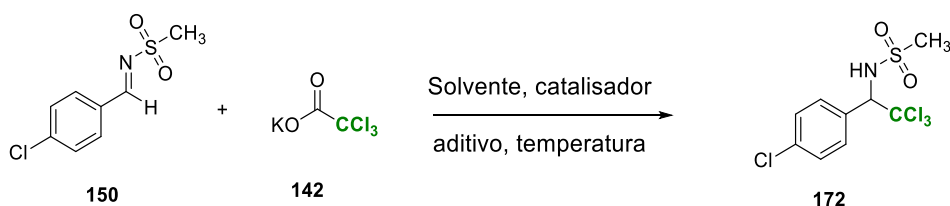
Figura 21 – Ativação do eletrófilos via par iônico por ácido de Brønsted



Fonte: a própria autora

O uso de tolueno como solvente não forneceu nenhum produto (Entrada 1). O uso de fluorobenzeno se deu na tentativa de solvatar o sal, porém não conduziu à formação do produto, obtendo-se apenas produto de hidrólise. O uso de um solvente polar aprótico (DMSO) sob radiação de micro-ondas conduziu ao produto com 69% de conversão (Entrada 3).

Tabela 2 – Otimização das condições reacionais para a obtenção de triclorometilaminas^[a]

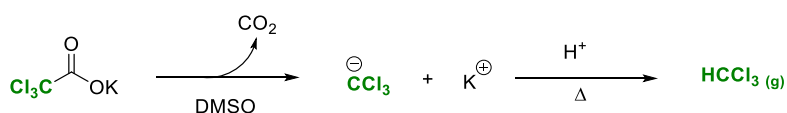


Entrada	Condição reacional	Solvente	Sal /eq	Aditivo ^[d]	Tempo	Temperatura	Conversão ^[g] /%
1	Catalítica	PhMe	2,0	-	24h	70	-
2	Catalítica	PhF	2,0	-	24h	70	-
3	Catalítica ^[b,c]	DMSO	2,0	-	24h	142	69
4	Não-catalítica ^[c]	DMSO	2,0	ACS	15 min	142	-
5	Catalítica ^[b,c]	DMSO	2,0 ^[e]	-	24h	142	-
6	Não-catalítica ^[c]	DMSO	2,0	ACS	40 min	t.a	98
7	Catalítica ^[f]	DMSO	4,0	-	40 min	t.a	98
8	Catalítica ^[b]	DMSO	4,0	-	40 min	t.a	97
9	Não-catalítica	DMSO	4,0	-	40 min	t.a	98
10	Não-catalítica	DMSO	3,0	-	40 min	t.a	98
11	Não catalítica	DMSO	2,0	-	40 min	t.a	80
12	Não-catalítica	DMSO	1,0	-	40 min	t.a	55
13	Não-catalítica	DMSO	3,0 ^[e]	-	2h	t.a.	-

[a] Reações partindo de 0,5 mmol de **142** [b] Presença de 0,020 mmol de ACS [c] Sob irradiação de micro-ondas [d] um equivalente de *rac*-ACS [e] Uso de NaTCA [f] Presença de 0,010 mmol de *rac*-ACS [g] Baseado na análise de RMN de ¹H do bruto reacional.

Na tentativa de aumentar a conversão, utilizou-se uma quantidade estequiométrica de ACS **33** conduzindo à formação de uma mistura complexa de produtos (Entrada 4). A análise de RMN de ^1H do bruto reacional indicou o produto de hidrólise ácida, ao invés da adição do carbânion. A falta de seletividade pode estar inferida à formação de clorofórmio, que é entropicamente favorecido em meio ácido e em temperaturas elevadas (Esquema 48) (PEREIRA *et al.*, 2017).

Esquema 48 – Formação de clorofórmio induzido pela alta temperatura.



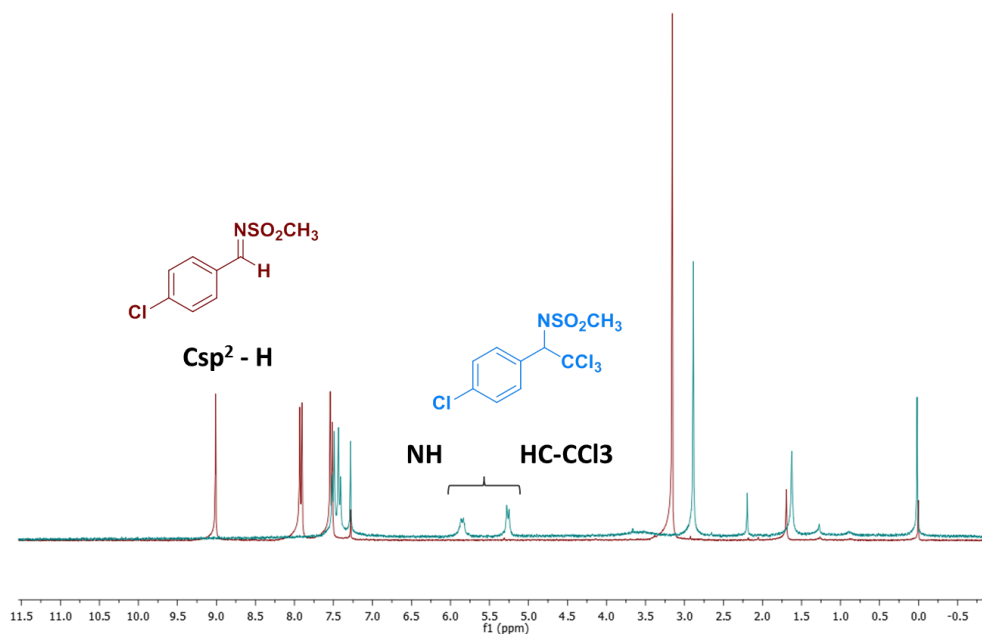
Fonte: a própria autora

A perda de seletividade em altas temperaturas nos induziu à investigação em condições mais brandas, como à temperatura ambiente. Deste modo, tanto em condições catalíticas quanto o uso de ACS estequiométrico, conduziram ao produto com o alto controle da quimiosseletividade (Entradas 6, 7, 8 e 9).

Após os bons resultados obtidos em condições catalíticas, investigou-se a reação na ausência de catalisador variando-se as quantidades de sal KTCA. Para nossa surpresa, o uso de três equivalentes de sal conduziu à formação do produto quase quantitativamente (Entrada 10). Nenhum produto foi observado na presença do sal de tricloroacetato de sódio (Entrada 13).

Ao comparar os espectros dos materiais de partida e produto, pôde-se observar a formação de duas novas ligações (NH e HC-CCl₃), sendo uma característica de ligação H a carbonos sp³ (Figura 22). Além disso, a ausência do material de partida no espectro de RMN de ^1H , do sinal do hidrogênio metínico da imina mostra que todo o material foi consumido e um novo produto formado.

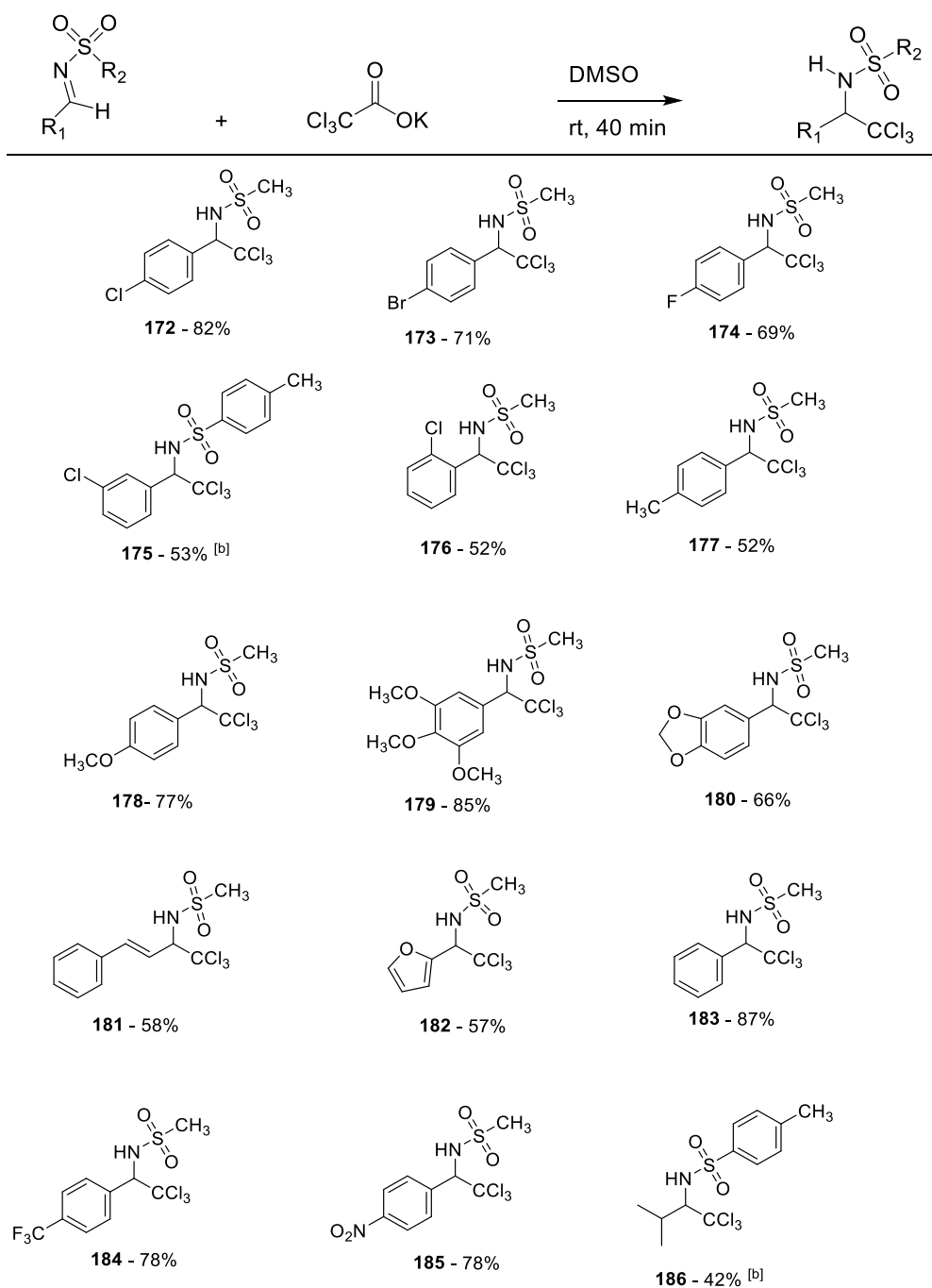
Figura 22 – Espectros de RMN de ^1H comparativo entre imina e sua respectiva triclorometilamina (CDCl_3 , 300 MHz)



Fonte: a própria autora

Tendo a condição padrão bem estabelecida, diversas iminas foram avaliadas considerando diferentes efeitos eletrônicos e estéreos presentes nas estruturas (Tabela 3). De modo geral, os derivados α -triclorometilaminas foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (42-87%). Por exemplo, o produto **179** com grupos altamente doadores de elétrons foi obtido com 85% de rendimento isolado.

Tabela 3 – Escopo da metodologia de triclорометilação de iminas ^[a]



[a] Reações partindo de 0,5 mmol de imina [b] Uso de 4,0 equivalentes de KTCA

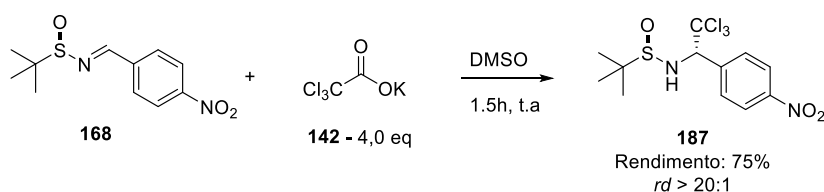
Grupos retiradores também toleraram bem às condições reacionais, como por exemplo, a triclорометilamina **184** foi obtida com 78% de rendimento. A reatividade de uma imina α,β -insaturada também foi avaliada e observou-se o controle da

regiosseletividade, ou seja, observou-se apenas o produto de adição 1,2 para o composto **181**.

As reatividades das tosyliminas aromáticas **149**, **151**, **159** e alifática **158** também foram avaliadas. Os substratos **149** e **151** não conduziram ao produto almejado; o **158** com substituinte clorado na posição *meta* conduziu ao produto com rendimento moderado. O substrato alquílico, menos estável quando comparado aos aromáticos, forneceu o produto com rendimento moderado. Além disso, nenhum tautômero de enanima foi observado.

Como uma aplicação da metodologia, uma versão assimétrica foi realizada a partir de uma *N*-terc-butilsulfinil imina quiral (Esquema 49). Após algumas pequenas modificações da condição padrão, como o uso de quatro equivalentes do sal **142** e 1,5 hora de reação, α -triclorosulfinilamina quiral foi isolada em 75% com o perfeito controle da diastereosseletividade ($rd > 20:1$). A razão diastereoisomérica foi medida pela análise de RMN de ^1H do bruto reacional.

Esquema 49– Reação de triclorometilação descarboxilativa diastereosseletiva de sulfinilimina

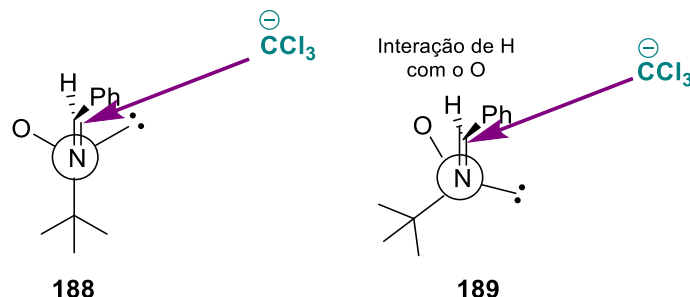


Fonte: a própria autora

A obtenção do diastereoisômero de configuração absoluta *anti* foi inferida por analogia aos dados obtidos anteriormente da literatura. A proposta da conformação do material de partida, controlado por não-quelação para fornecer os produtos de Cram, é ilustrada na Figura 23. Assume-se inicialmente que o grupo terc-butila adote a posição antiperiplanar em relação à ligação C=N (**188**) (LI, *et al.*, 2011; LI; HU, 2005). No entanto, outros estudos indicaram que oxigênio sulfinila adota uma conformação *s-cis* em relação à ligação C= N (**189**), principalmente devido à contribuição da ligação de hidrogênio intramolecular do oxigênio com o hidrogênio da imina, o que lhe confere maior estabilidade para a imina em questão (ELLMAN *et al.* 2002) . A aproximação do nucleófilo a esta conformação também levaria à diastereosseletividade padrão.

Supostamente, assumiu-se que um ou ambos os modos de estado de transição estão envolvidos na reação de inserção do grupo triclorometilado.

Figura 23 –Conformação proposta da imina para a reação de triclorometilação diastereosseletiva



Fonte: ADAPTADO DE (LI *et al.* 2011)

Apesar do bom rendimento e controle da diastereosseletividade, a metodologia foi restrita apenas para a imina **168**, que contém um grupo nitro altamente retirador de elétrons. As conversões para os demais substratos **169-171** foram baixas mesmo após 24 horas de reação.

Quando comparamos a reatividade de substituintes sulfonil e sulfinil, a presença de um átomo de oxigênio a mais é extremamente importante para o aumento da eletrofilicidade da imina frente a este tipo de nucleófilo. Assim, as sulfinil iminas são menos reativas quando comparadas com as sulfonil.

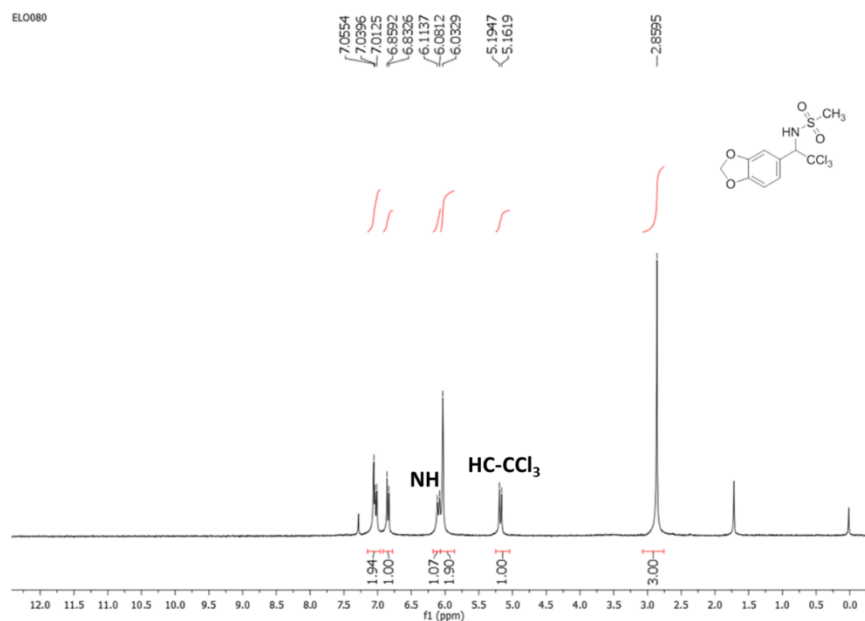
7.2.2. Caracterização das triclorometilaminas

A caracterização do aduto triclorometilado foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e difração de raios-X. Devido à similaridade entre as estruturas, será discutido apenas a caracterização da triclorometilamina **180**.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 24), a formação do produto pôde ser evidenciada através do desaparecimento do sinal em torno de δ 9,00 ppm referente ao hidrogênio metínico da imina; pela presença de um duplete centralizado em δ 6,10 ppm

(1H, $J = 9,6$ Hz) referente a N-H; um duplete centralizado em δ 5,18 ppm (1H, $J = 9,6$ Hz) referente ao H metínico vizinho ao grupo CCl_3 .

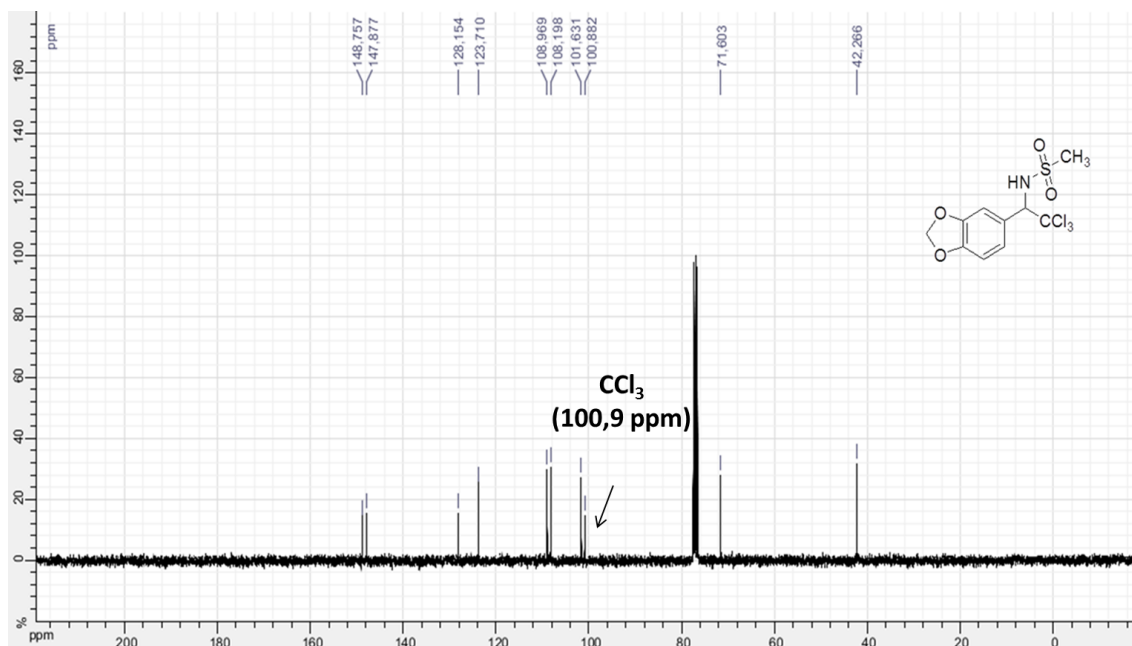
Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H da triclorometil sulfonamida **180** (CDCl_3 , 300 MHz)



Fonte: a própria autora

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25), a estrutura pôde ser evidenciada através do aparecimento de um sinal em δ 100,9 ppm de baixa intensidade característico de CCl_3 substituído (Figura 25).

Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C da triclorometil sulfonamida **180** (CDCl_3 , 75 MHz)

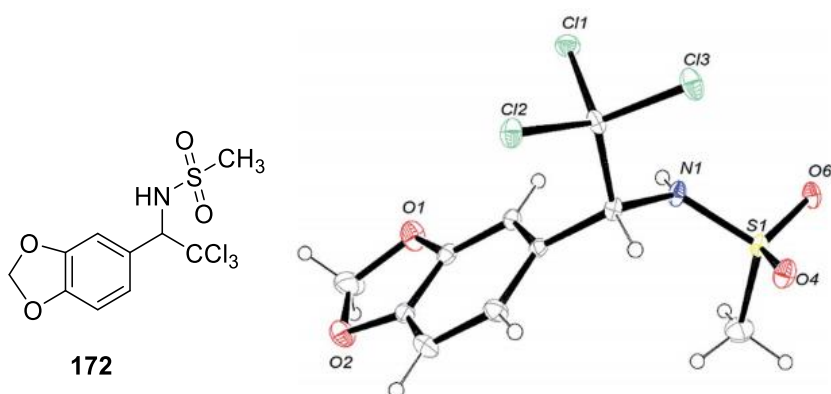


Fonte: a própria autora

No espectro de massas deste composto observa-se um bom acordo entre a massa molecular calculada e o valor encontrado. Valor calculado: $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{SNa}]^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): m/z 367,92940, encontrado m/z 367,92819.

A inserção do grupo CCl_3 foi confirmada inequivocamente pela análise de difração de raios-X de um monocristal do produto **180** (Figura 26). Importante ressaltar que a medida e o refinamento estrutural foram realizados pela Profa. Charlane, DQ-UFJF.

Figura 26 – Raio-X cristalográfico da estrutura 180



Fonte: a própria autora

Após apresentarmos os resultados de um método muito simples e eficaz para a preparação de derivados de triclorometilaminas, decidiu-se investigar o perfil da reação utilizando uma técnica de espectroscopia no infravermelho (ATR / FTIR), uma ferramenta bastante utilizada para monitorar os componentes da reação.

7.3. Monitoramento de reações utilizando espectroscopia na região do infravermelho em tempo real

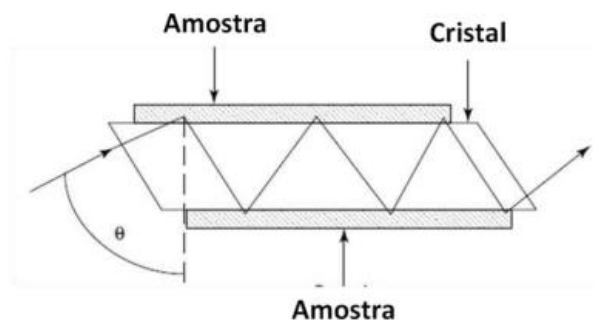
A técnica de ATR-FTIR (Attenuated Total Reflectance / Fourier Transform Infrared Spectroscopy – ATR/FTIR) consiste em uma técnica analítica não destrutiva de monitoramento rápido e possui grande aplicação tanto no meio acadêmico, industrial e medicinal (CHEW *et al.* 2010); (KAZARIAN; CHAN, 2013).

Por definição, a espectroscopia de Refletância Total Atenuada utiliza um fenômeno de total reflexão interna em que uma amostra é colocada em contato com um determinado cristal. Um feixe de radiação entra em contato com a face externa do cristal sofrendo reflexão interna quando o ângulo de incidência na interface entre a amostra e o cristal é maior que o ângulo crítico (Figura 27) (OLIVEIRA, 2015); (KARTNALLER, 2014).

Isso significa que o uso da espectroscopia de FTIR de reflexão total atenuada em tempo real junto com as sondas de ATR robustas adaptadas individualmente permitem o monitoramento e análise de processos de reação (SCHWARTZ *et al.*, 2016). Ademais, esta técnica é importante para o avanço da química de modo sustentável, pois desta forma é possível controlar as espécies perigosas que são formadas no meio reacional (SCHÄDLE *et al.* 2016); (ANASTAS; EGHBALI, 2010).

Assim, através das frequências vibracionais de diversos tipos de ligações químicas presentes nas reações, este equipamento possibilita a realização de análises em tempo real e a detecção de mudanças que possam ocorrer durante os processos.

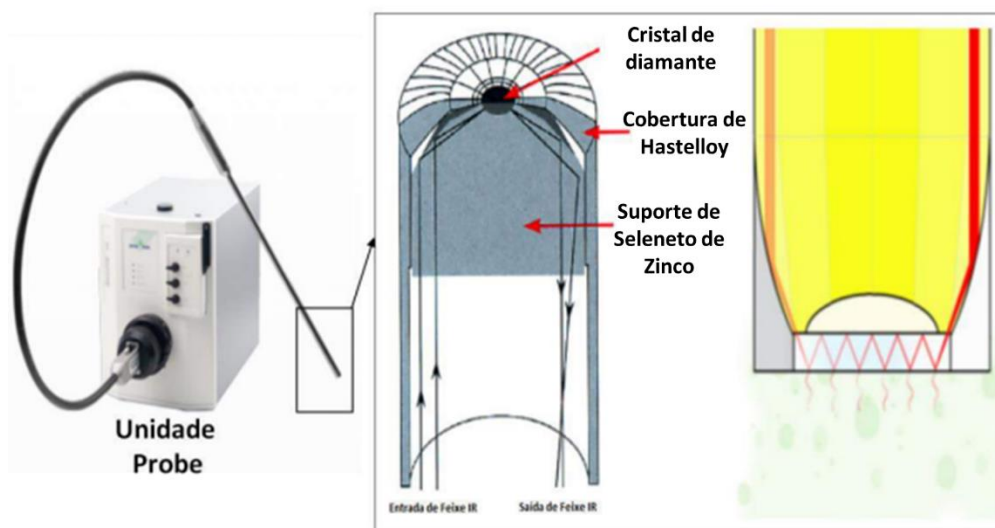
Figura 27 - Esquema geral de uma célula de ATR



Fonte: ADAPTADO DE (OLIVEIRA, 2015)

Um dos equipamentos disponíveis no mercado é o da *Mettler Toledo* e funciona com uma sonda, onde o feixe do laser é levado até o cristal de ATR através de fibra ótica ou espelhos. A ponta da sonda, mergulhada à amostra, possibilita a leitura. O funcionamento do equipamento é ilustrado na Figura 28 (KARTNALLER, 2014)

Figura 28 – Equipamento REACTIR 45m (Mettler Toledo e o respectivo funcionamento



Fonte: ADAPTADO DE (OLIVEIRA, 2015)

Em particular, os métodos espectroscópicos são instrumentos adequados para a monitorização *in situ* de reações em fases homogêneas e heterogêneas. As sondas de infravermelho são bastante compatíveis em condições reacionais mais energéticas (altas temperaturas e/ou pressões), como por exemplo, em reações de hidrogenação assimétrica de iminas, onde se faz necessário um monitoramento de modo a extrair informações importantes para a elucidação de mecanismos e cinética sob altas pressões de hidrogênio (acima de 20 barr) sem que haja perda de informações. Nesta reação, as investigações espectroscópicas mostraram a formação do produto e seu mecanismo. Assim, as iminas interagem intensamente com o éster de ácido fosfórico que é usado como modificador do catalisador, indicado por uma mudança da faixa da frequência ν C=N da imina para número de ondas maiores (KNÖPKE *et al.*, 2010).

Através do monitoramento de reações, é possível identificar espécies formadas e consumidas no meio reacional e, a partir daí, extrair informações importantes como cálculos cinéticos e quantificação de substâncias, além do monitoramento *in situ* de processos de cristalização e medidas de curvas de solubilidade (CORNEL *et al.* 2008); (DA SILVA *et al.* 2012); (CRUZ *et al.*, 2003).

No que tange às aplicações industriais, Kartnaller e colaboradores desenvolveram uma metodologia utilizando ATR-FTIR para calcular a cinética, quantificar e monitorar a concentração de nitrito em sistemas de geração de nitrogênio, uma estratégia bastante utilizada na indústria de petróleo como um gerador *in-situ* de calor para a fluidização irreversível de depósitos orgânicos de baixo ponto de fusão. A reação redox exotérmica de cloreto de amônio com nitrito de sódio gera gás nitrogênio e calor (KARTNALLER *et al.* 2016).

Na indústria de tintas, a técnica permite o monitoramento de interface catalítica para a produção de anilina, garantindo assim a qualidade do processo.

Em indústrias de polímeros, Sahre e colaboradores desfrutaram desta técnica para analisar diferentes reações de polimerização, co-polimerização bem como modificações de polímeros. Além disso, pôde-se fornecer informações cinéticas importantes para este tipo de reação (SAHRE *et al.* 2006). Ainda neste campo, Oliveira e colaboradores desenvolveram reagentes “sequestradores”, que são resinas capazes de remover compostos em reações, como aldeídos e cetonas. O monitoramento por infravermelho foi essencial para medir a capacidade de captura através da medida de concentração das espécies envolvidas, determinar mecanismos e a influência da polaridade do solvente para a obtenção das resinas (OLIVEIRA *et al.* 2015).

Visto as diversas vantagens desta técnica, bem como a necessidade de investigar o comportamento dos sais de tricloroacetato de potássio e as reações de triclorometilação de iminas, decidiu-se optar por esta técnica de ATR-FTIR para identificar as espécies nos meios. Sendo assim, uma série de experimentos foi submetida com objetivo de estudar o perfil dos sais de tricloroacetato na presença de diferentes solventes e eletrófilos.

7.3.1. Sais de tricloroacetato de potássio em diferentes solventes

Os sais de tricloroacetato são conhecidos pelo seu poder descarboxilativo na presença de solventes polares (WAGNER *et al.*, 2010). Um dos trabalhos pioneiros é relatado por Ronnenberg *et al.* ao medir o pH de soluções de ácido tricloroacético em solventes polares para estudos cinéticos acerca de hidrólise de carboidratos. Apesar de ser um ácido forte em água ($pK_a = 0,51$), ao medir o pH do ácido em DMSO, observou-

se um aumento do pH seguido de efervescência. Ao notarem a possibilidade de ser gás carbônico, um teste qualitativo foi feito mergulhando o gás formado em hidróxido de bário e observou-se a formação de carbonato de bário, insolúvel em solução aquosa, corroborando a hipótese inicial (SERJEANT, *et al.* 1984); (LAQUE; RONNEBERG, 1970).

No mesmo ano, Starke estudou a descarboxilação para sais de ácido tricloroacético ao medir quantitativamente o gás carbônico absorvido pela ascarita em um tubo destacável (MÖHLMANN; STARKE, 1970). Apesar dos bons resultados, esta técnica apresenta desvantagens para se obter dados concisos sobre o comportamento da reação. Como alternativa, a técnica de espectros infravermelhos em tempo real poderia ser uma ferramenta complementar para obter informações sobre a cinética da reação, mecanismo, bem como para elucidar potenciais intermediários de reação.

7.3.1.1. Descarboxilação do KTCA em DMSO

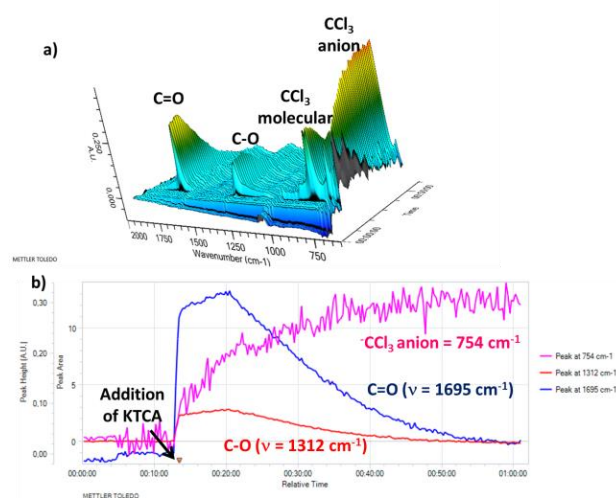
O comportamento do sal KTCA foi investigado primeiramente em DMSO como solvente polar aprótico, a partir dos resultados obtidos das reações de triclorometilação.

As reações foram monitoradas utilizando um equipamento *EasyMax workstation* (Mettler Toledo), um reator automatizado contendo um vaso de vidro de 100 mL equipado com um vaso de vidro com volume máximo de 100 mL, agitador mecânico de HC22 do tipo *propeller*, sensor de temperatura Pt100 e sistema *Peltier* para controle da temperatura. O controle das configurações experimentais foi realizado de maneira manual na interface física do equipamento.

A este vaso adicionou-se DMSO à temperatura ambiente e a sonda de infravermelho foi imersa no solvente. Ao adicionar o sal, o sinal das bandas de infravermelho mostrou o aumento das suas bandas rapidamente. À medida que o sal foi se solubilizando, a decomposição foi sendo observada ao longo do tempo através do decaimento das bandas de estiramento C=O e deformação angular C-O do sal (1695 e 1312 cm^{-1} respectivamente). Foi observado o decaimento da banda C-Cl molecular (825 cm^{-1}), e como consequência, uma nova espécie foi formada. Isto pode indicar a formação do ânion triclorometil em solução proveniente da descarboxilação do sal, uma vez que o ânion formado é estabilizado pelos átomos de cloro presentes através por efeito indutivo

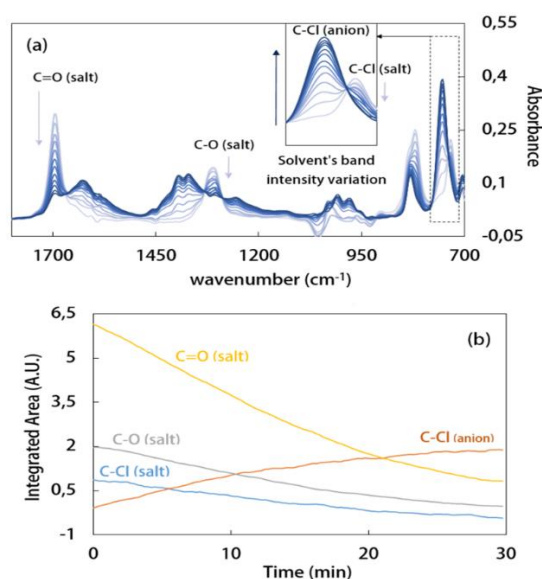
(-I) e estável à temperatura ambiente. As Figuras 29 e 30 mostram o espectro em 3D onde se observa o perfil da reação em relação ao tempo e o monitoramento das principais bandas. A cor azul clara corresponde ao início da reação, a azul escura representa o fim e as áreas integradas descrevem as bandas (Figura 30). Vale ressaltar que a sonda detecta apenas as espécies em solução, ou seja, as bandas do gás formado não são possíveis de serem detectadas.

Figura 29 – Monitoramento da reação e as respectivas bandas formadas



Fonte: a própria autora

Figura 30 - Monitoramento da descarboxilação do sal em DMSO (1,0 mol.L⁻¹) – a) Mudança no espectro devido ao consumo do sal fornecendo CO₂ e ânion triclorometil (bandas do solvente subtraídas) b) Integração das áreas das principais bandas.

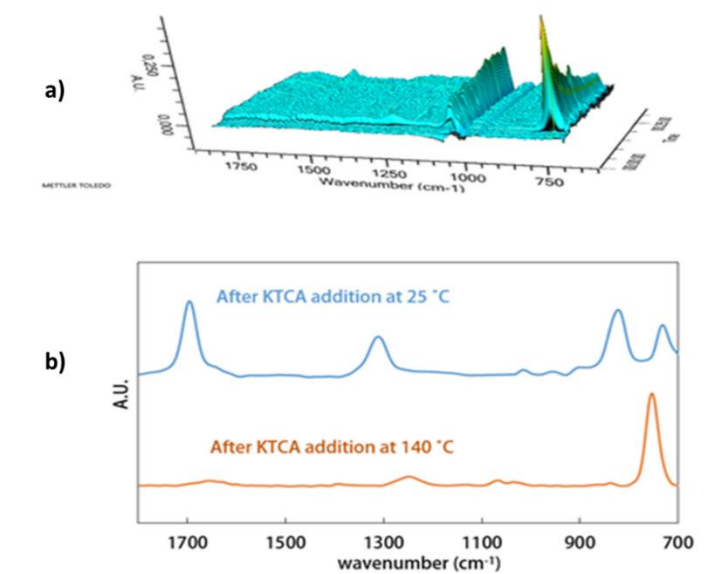


Fonte: a própria autora

Conforme o progresso da reação, as intensidades das bandas do sal decresceram devido à diminuição da concentração das espécies no meio. Na figura 30b é possível ver a banda do C-Cl molecular atingir a concentração zero após 30 minutos, indicando o consumo total do sal.

Os experimentos foram realizados também em temperaturas mais altas. A adição do sal a 140 °C (similar às condições destacadas na Tabela 4) mostrou que a descarboxilação pareceu ocorrer instantaneamente, o gás foi liberado imediatamente de modo que o equipamento ATR-FTIR captasse apenas a formação da espécie C-Cl (755 cm⁻¹) gerada em solução de intensidade relevante (Figura 31). No entanto, após alguns minutos, esta banda começou a decrescer à medida em que um precipitado branco ia se formando no meio reacional. Uma vez que a sonda ATR-FTIR utilizada para estas experiências só pode medir o espectro de líquidos e gás, o sólido precipitado não podia ser medido e o único composto com concentração variável era o carbânion.

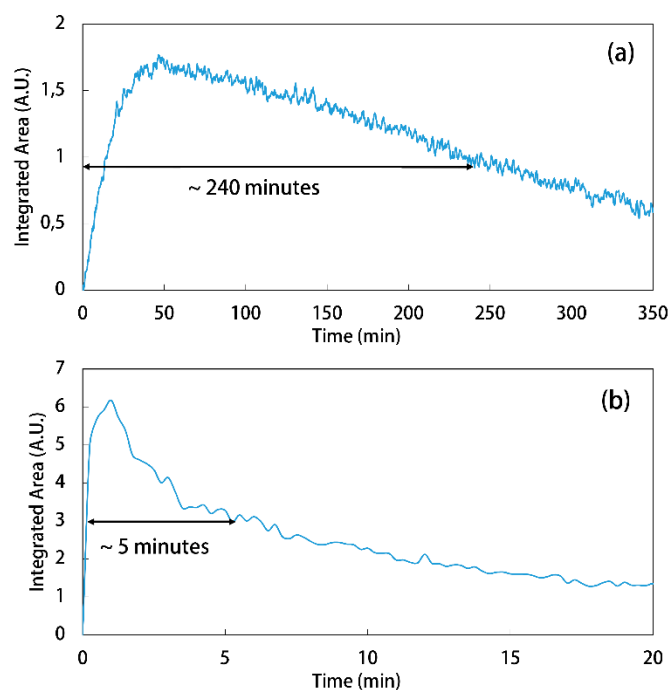
Figura 31 – Aquisição dos espectros das soluções após adição do sal KTCA em DMSO a 25°C a 140°C (bandas do solvente subtraídas).



Fonte: a própria autora

Este sólido pode estar relacionado com a formação de diclorocarbênio (:CCl_2) e íons cloreto em solução, tal como descrito na literatura (MÖHLMANN; STARKE, 1970); (WYNBERG, 1960) que poderia precipitar cloreto de potássio. Esta formação também foi observada em baixa temperatura (25 °C), mas com cinética mais lenta. A banda C-Cl do ânion demorou cerca de 240 minutos até diminuir metade da sua intensidade, enquanto que em temperatura mais elevada levou cerca de cinco minutos (Figura 32). O aumento da temperatura leva a uma cinética mais rápida, tanto para a reação de descarboxilação como para a sua possível reação de degradação, para formar o diclorocarbênio e o cloreto.

Figura 32 – Decaimento da banda de C-Cl aniônico devido à precipitação (a) 25°C e b) 140°C.



Fonte: a própria autora

Assim, para a reação de triclorometilação, é importante que a decomposição do triclorometil carbânion não ocorra. Isto pode explicar por que a conversão encontrada para as reações a temperaturas mais altas não foi tão alta quanto aquelas na temperatura ambiente (Tabela 3, Entrada 4).

A concentração do sal também foi um parâmetro a ser avaliado para extrair informações acerca de sua cinética. A descarboxilação de tricloroacetato de potássio é descrita na literatura como uma cinética de primeira ordem, o que significa que sua concentração varia exponencialmente à medida que a reação progride. Se a reação tem uma constante k , a concentração do sal no tempo t pode ser descrita como:

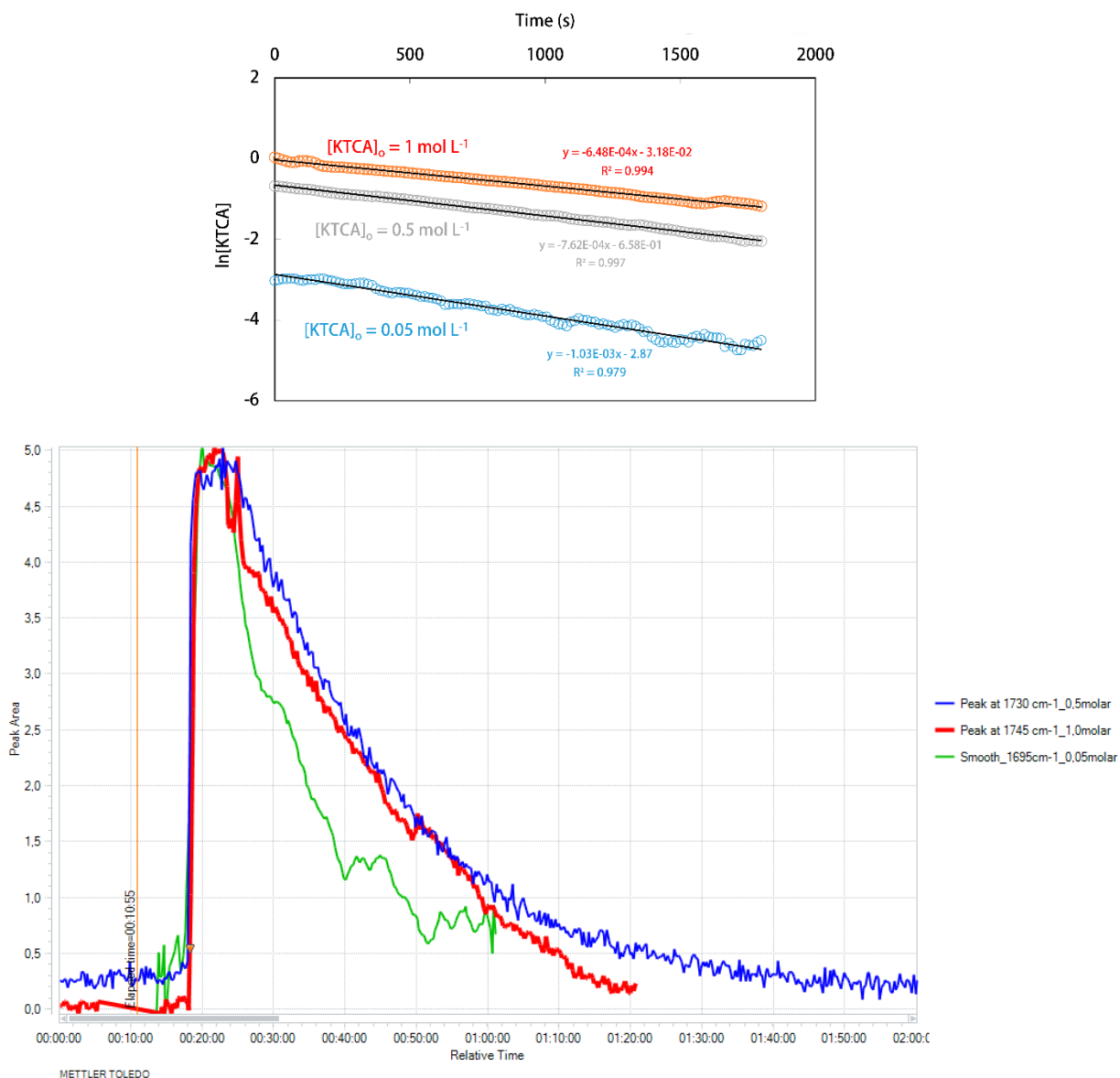
$$\ln[KTCA] = \ln[KTCA]_0 - kt \quad (1)$$

Neste caso, $\ln$ é o logaritmo natural, $[KTCA]$ é a concentração no tempo t e $[KTCA]_0$ é a concentração inicial do sal.

Uma vez que os dados adquiridos para cada reação de descarboxilação são medidos ao longo do tempo, pode ser utilizada uma abordagem de integração para estimar

a constante de velocidade de reação deste primeiro passo, pela linearização da concentração mostrada na Eq. 1 (plotado de $\ln [KTCA]$, medida pelo ATR-FTIR, em função do tempo).

Figura 33 – Linearização da concentração do sal medido por ATR-FTIR ao longo do tempo para a determinação da cinética e o monitoramento do decaimento da banda C=O em diferentes concentrações.

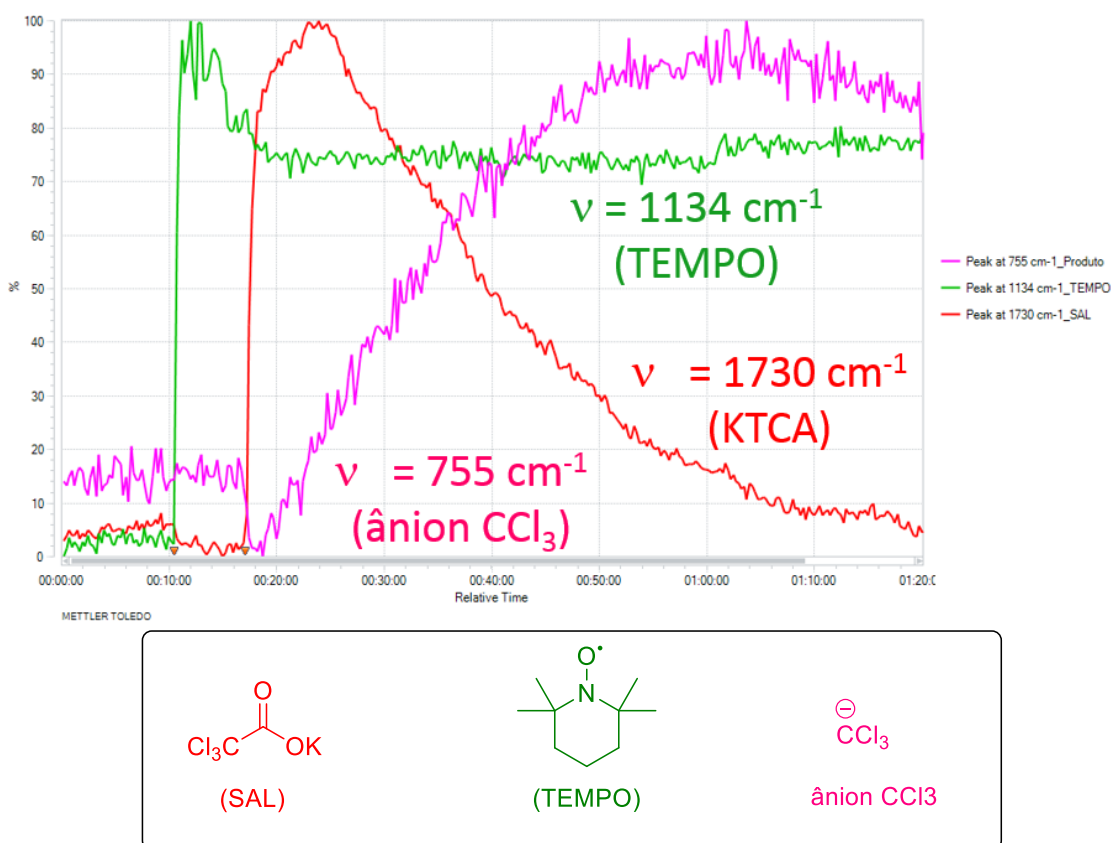


Fonte: a própria autora

Ainda na tentativa de extrair alguma informação sobre o mecanismo, via radicalar ou aniônica, decidiu-se investigar a reação na presença de um reagente “trapeador”.

Assim, o reagente TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil) é bastante utilizado em síntese, tanto em reações de oxidação quanto como um inibidor radicalar. Isso significa que este reagente é capaz de capturar radicais e consequentemente formar novas espécies que poderiam ser detectadas pela sonda de infravermelho (LI; XIAO, 2015). O experimento foi realizado pela solubilização do TEMPO em DMSO seguida da adição do sal ao meio reacional. Sugere-se que se a reação fosse radicalar, alguma nova espécie seria formada pelo trapeamento do radical TEMPO com a espécie triclorometil radicalar. Entretanto, este reagente se manteve intacto, ou seja, suas bandas se mantiveram constantes e o sal manteve o mesmo perfil (Figura 34). Isso nos sugere a formação do ânion triclorometil e que consequentemente a reação seja via aniônica.

Figura 34 – Monitoramento da descarboxilação na presença do reagente TEMPO



Fonte: a própria autora

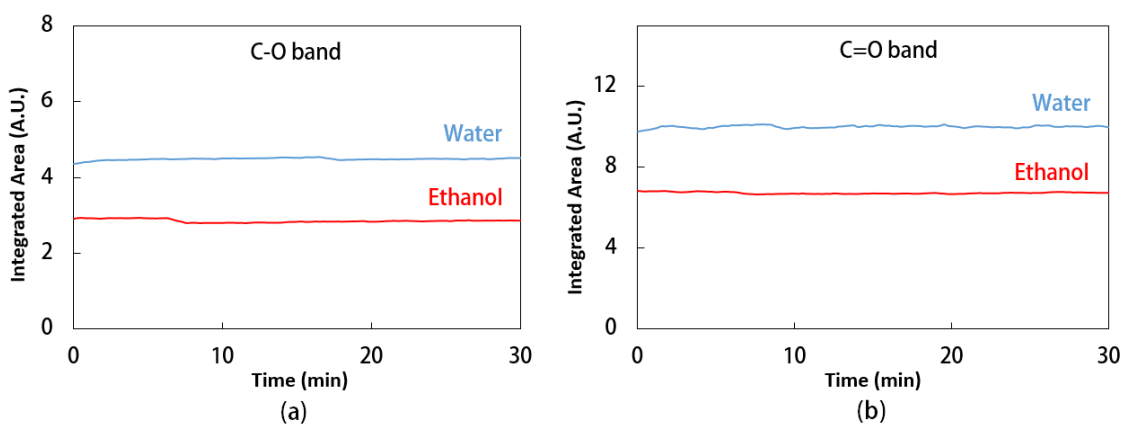
Experimentos envolvendo o comportamento do sal em acetonitrila não forneceram resultados satisfatórios. Diversas espécies foram formadas, no entanto não foi possível elucidá-las.

7.3.1.2 O comportamento do sal KTCA em solventes próticos

A reação também foi realizada em solventes próticos, tais como etanol e água mas a descarboxilação não foi observada (Figura 35). Esse comportamento já é discutido na literatura, onde se observa que o DMSO é de fato um melhor solvente para a reação de descarboxilação, o que pode ser devido à melhor solvatação do sal pelo solvente prótico, consequentemente apresenta uma cinética de descarboxilação mais lenta (MÖHLMANN; STARKE, 1970). Em solventes próticos, tanto o ânion quanto o cátion são solvatados e assim são estabilizados. Além disso, o tricloroacetato pode ser protonado para gerar o ácido tricloroacético, que possui cinética de descarboxilação muito mais lenta.

Observa-se ainda uma melhor solubilidade do sal em água em relação ao etanol, através da integração das bandas de estiramento C=O e deformação angular C-O.

Figura 35 – Espectro do sal em água e etanol (1.0 mol.L^{-1}) a) banda de deformação angular C-O e b) banda de estiramento C=O.



Fonte: a própria autora

Por fim, as reações do sal na presença de eletrófilos também foram monitoradas.

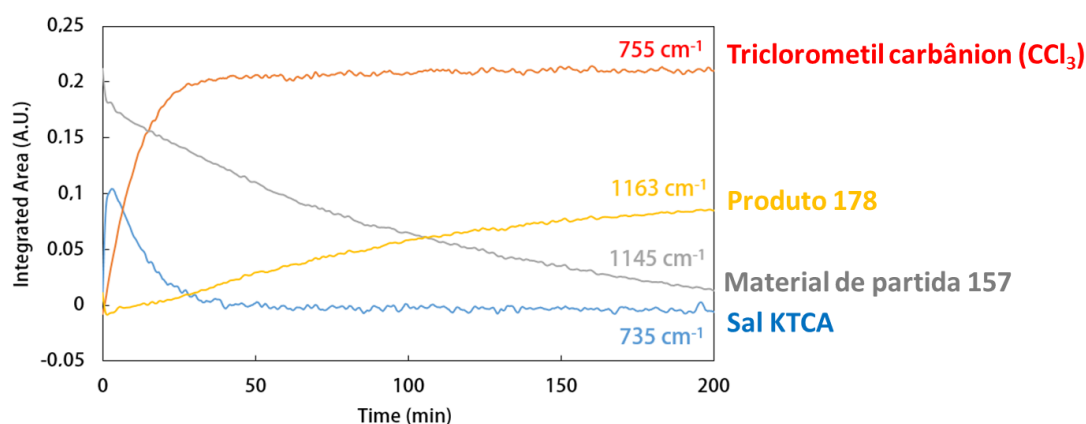
O anisaldeído e sua imina análoga **157** foram avaliadas para investigar o comportamento e reatividade do sal frente a estas espécies.

7.3.3. Reação de triclorometilação de espécies eletrofílicas em DMSO

A descarboxilação de KTCA é o primeiro passo da reação proposta para a triclorometilação. Para que ocorra, é necessário que o carbanion seja formado em solução, para reagir com estes eletrófilos. A reação completa foi também estudada utilizando ATR-FTIR, em que KTCA foi misturado para reagir com uma imina e um aldeído em experimentos distintos.

Primeiro foi avaliada a triclorometilação da imina **157**, material de partida da molécula **178** (ver Tabela 3, página 80). Uma vez que a mistura reacional é mais complexa, poucas bandas estão livres de interferências da banda de outro composto. Para monitorar o curso da reação foi escolhida uma banda relacionada com cada molécula: 735 cm^{-1} para KTCA; 755 cm^{-1} para $^-\text{CCl}_3$; 1145 cm^{-1} para a imina; e 1163 cm^{-1} para o aduto triclorometilado. As últimas bandas estão relacionadas com bandas de estiramento S=O do grupo sulfonamida. A Figura 36 mostra o sinal integrado das bandas ao longo do tempo para a experiência em que KTCA foi adicionado a uma solução da imina em DMSO. A condição padrão, obtida na Tabela 3 (página 82), foi mantida: um equivalente de eletrófilos para três equivalentes do sal (Figura 36).

Figura 36 – Monitoramento da reação de triclorometilação para fornecer a triclorometilamina, com adição primeiro da imina e posterior adição do sal; Área integrada para as bandas de cada composto medido por ATR



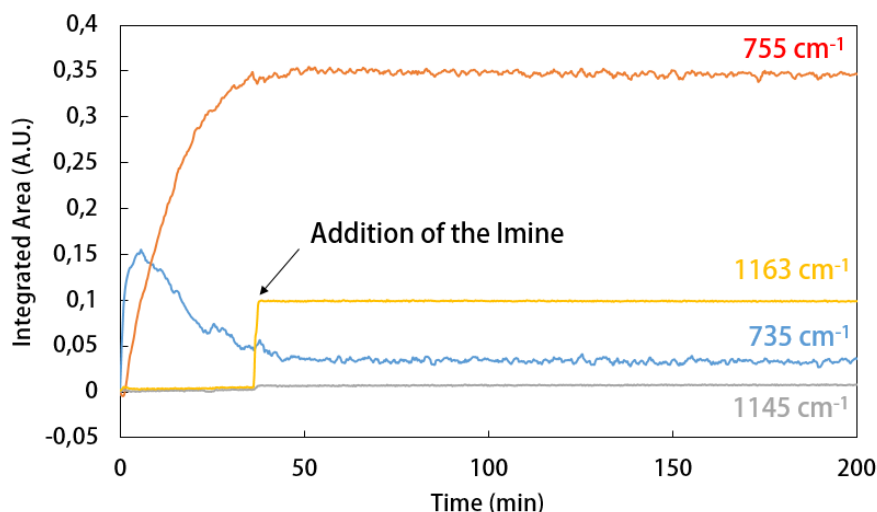
Fonte: a própria autora

Para esta reação, quando o sal é adicionado à solução contendo a imina, é necessário a descarboxilação pra gerar o nucleófilo *in situ* através da descarboxilação. Assim, a reação é controlada pela primeira etapa de descarboxilação. Quando o sal é adicionado, a banda referente à imina decresce exponencialmente enquanto que a banda referente ao aduto começa a aumentar. Isto acontece desde o começo da descarboxilação, o que significa que uma pequena quantidade de carbânion em solução é suficiente para direcionar a reação de triclorometilação da imina. A banda C-Cl do carbanion não diminui à medida que reage com a imina, porque o produto final também tem uma banda C-Cl com a mesma frequência, além de estar em excesso no meio reacional, uma vez que a reação só ocorre com excesso de sal. Assim, a banda aumentada pela descarboxilação é mantida constante à medida que o ânion reage com a imina.

Um fator que deve ser considerado é a reação de descarboxilação no primeiro passo. No experimento anterior o sal foi adicionado à solução de imina e conforme o ânion era formado, este reagia com o eletrófilo para formar o aduto triclorometilado. No entanto, se inverter a ordem de adição dos reagentes, o comportamento da reação é diferente, observa-se apenas produto de decomposição. Este experimento foi realizado e monitorado por ATR-FTIR, em que KTCA foi adicionado em DMSO e após o fim da

descarboxilação, cerca de quarenta minutos, adicionou-se a imina e avaliou-se a reação (Figura 37).

Figura 37 – Monitoramento da reação de triclorometilação com adição de imina após a descarboxilação do sal; Área integrada das bandas de cada composto, medida por ATR-FTIR.



Fonte: a própria autora

Como pode-se notar, a adição de sal à solução de imina conduz a uma conversão quase imediata da imina para o composto final. A banda relacionada com a imina apenas muda quando é adicionada à solução, enquanto a banda do produto formado aumenta e permanece constante ao longo do resto da experiência. Observou-se que a reação de descarboxilação é mais rápida do que a adição do anion triclorometilado. Além disso, deve notar-se que a triclorometilação foi possível após descarboxilação porque não foi dado muito tempo para que o carbanion pudesse ser decomposto em solução para formar diclorocarbeno e íons cloreto. De acordo com dados da literatura, o DMSO não é muito eficaz na estabilização de ânions por solvatação, de modo que as diferenças de solvatação entre diferentes ânions devem ser pequenas (ATKINS *et al.* 1984). É esta solvatação relativamente fraca que também explica a instabilidade do íon tricloroacetato em DMSO.

O perfil da reação com o aldeído foi similar ao da imina, como se esperava devido à similaridade de reatividades.

Por fim, estudos da metodologia em batelada foram realizados para a adaptação em fluxo contínuo, que será discutido a seguir.

7.4. Reações envolvendo fluxo contínuo: tentativas de otimização em batelada e fluxo

7.4.1. Definição da técnica de fluxo contínuo e as principais contribuições

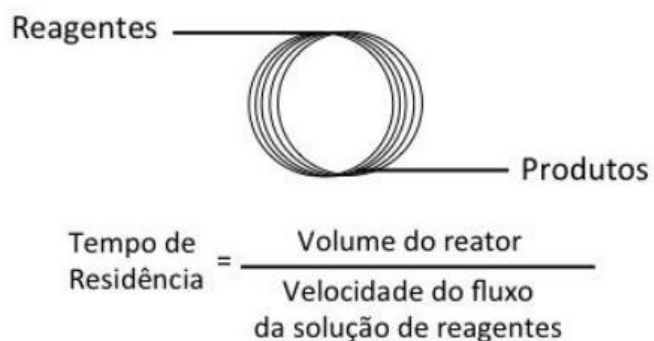
Os sistemas de reação em fluxo contínuo consistem em uma técnica recente que ganhou espaço tanto na academia como na indústria por ser um método ambientalmente compatível, de alta eficiência e seguro (WEGNER *et al.* 2012).

Estrategicamente, pode ser empregado como uma alternativa às reações em batelada por possuir algumas vantagens como o maior controle de diversos parâmetros como temperatura, pressão, permitindo a alta produtividade e melhoria da qualidade, maior pureza, rendimentos, transferência de massa, entre outros (ITABAIANA *et al.* 2013). O controle de parâmetros permite muitas vezes que reações que geram intermediários reativos e/ou altamente exotérmicas, ou até mesmo explosivas sejam executadas de modo seguro pelo operador (DI SOMMA *et al.*, 2012); (DOKU *et al.*, 2001).

No campo sintético, o uso de fluxo contínuo para síntese em múltiplos passos, permite combinar múltiplos passos de reação numa única operação contínua (Figura 38), o que inspira os cientistas a desenvolverem uma série de transformações químicas com um maior controle das seletividades e maior rendimento (HASWELL; WATTS, 2003).

Nestes reatores, soluções separadas contendo os substratos são bombeados para o interior dos reatores em fluxos ajustáveis, e as reações químicas ocorrem de maneira contínua. Neste caso, o tempo de reação é determinado pelo fluxo e o volume do reator, sendo chamado de tempo de residência (t_R) (SOUZA; MIRANDA, 2014) (Figura 38) .

Figura 38 - Esquema geral de um reator de fluxo contínuo



Fonte: ADAPTADO DE (SOUZA; MIRANDA, 2014)

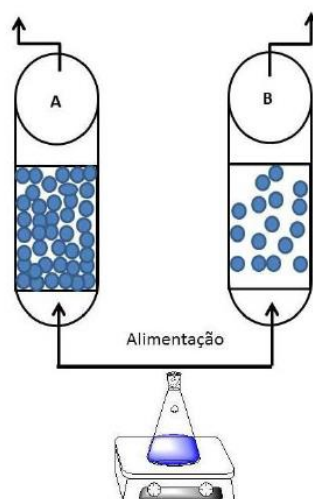
Todas essas vantagens se convergem a aspectos sustentáveis por ir de acordo com um dos princípios da química verde (Sexto princípio - economia de energia), que são medidas criadas para aperfeiçoar processos de modo a minimizar impactos ambientais e sem custos econômicos adicionais (ANASTAS; EGHBALI, 2010).

Dentre os tipos de reatores em fluxo, destacam-se o sistema em leito fixo os reatores tubulares com a catálise homogênea.

7.4.2. Reatores em leito fixo (*Packed-bed reactors*)

Um reator de leito fixo, consiste de uma maneira geral, em um tubo cilíndrico geralmente vertical preenchido com um reagente ou catalisador (Figura 39). O meio pode ser alimentado tanto pela parte superior, ou inferior da coluna, formando-se então, uma fase líquida entre as partículas. Estes sistemas são interessantes para catálise heterogênea, onde o leito fixo contendo o catalisador entra em contato com a solução bombeada pra dentro do reator.

Figura 39 - Esquema geral de um reator em leito fixo



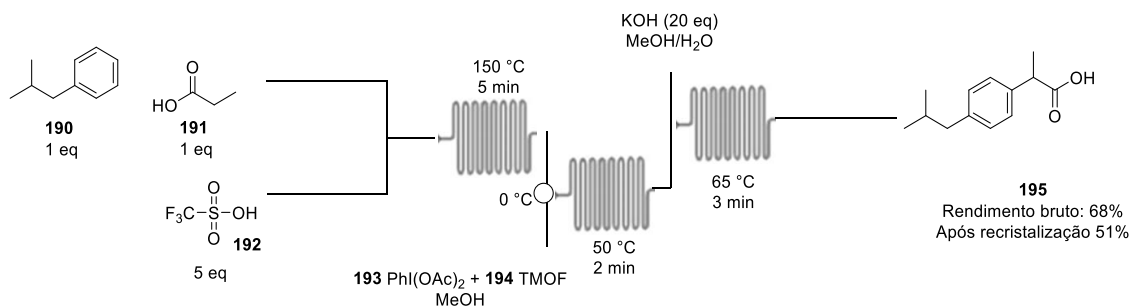
Fonte: ADAPTADO DE ITABAIANA Jr, 2013

7.4.3. Reatores tubulares

Esta técnica pode ser exemplificada pela síntese de um intermediário sintético do Dataclasvir, um antiviral e de outros ingredientes farmacêuticos ativos. O produto foi obtido em um tempo de residência total de 7 minutos com alta pureza após simples extrações. A vantagem desta técnica para este tipo de reação consistiu na segurança para manipular condições mais drásticas, como altas pressões e temperaturas, indo de acordo com os princípios a química verde (CARNEIRO *et al.*, 2015).

A título de exemplificação, a aplicação da técnica pode ser ilustrada pela utilização de reatores de fluxo em farmoquímicas na síntese do ibuprofeno, um potente anti-inflamatório comercialmente disponível (Esquema 49). A rota não requereu purificação dos intermediários formados gerando o produto com 68% de rendimento bruto e 51% pós recristalização após 10 minutos de reação, obtendo o controle preciso da temperatura (de 150 para 50°C nas etapas sequenciais) (BOGDAN *et al.*, 2009).

Esquema 50– Síntese do ibuprofeno em fluxo contínuo em duas etapas



Fonte: ADAPTADO DE BOGDAN *et al.* 2009

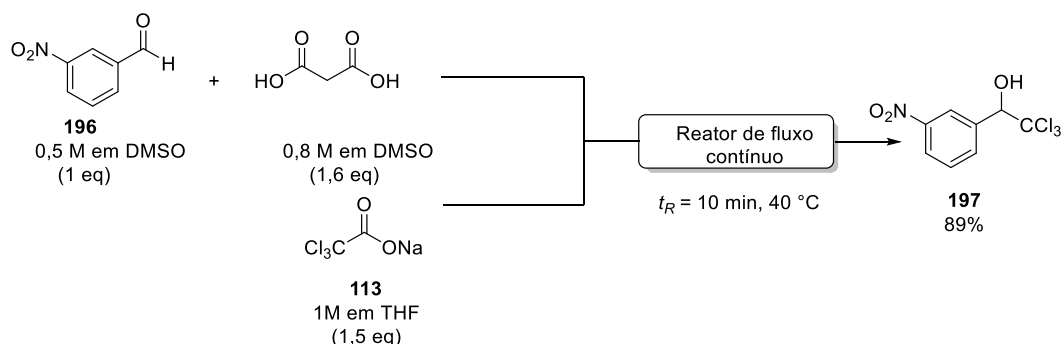
Após todos os resultados positivos acerca da metodologia desenvolvida em batelada até o presente momento aliado à importância do uso desta ferramenta para otimizar reações e aprimorar processos e as vantagens ambientais, vimos na técnica de fluxo contínuo uma possibilidade de aplicar às reações de triclорometilação de iminas.

Deste modo, iniciou-se o processo de otimização da metodologia de modo a avaliar a adaptação da reação para a técnica de fluxo contínuo de triclорometilação descarboxilativa de iminas (esta etapa foi realizada durante o período de doutorado sanduíche no BOSS GROUP da UFRJ sob a supervisão dos professores Rodrigo Souza e Leandro Soter).

7.4.4. Tentativas de reação de triclорometilação: racionalização das condições reacionais

Devido à semelhança de reatividade entre iminas e aldeídos, a otimização se iniciou baseada na metodologia descrita por Jensen e Lindhardt, que utilizaram aldeídos na presença de NaTCA como fonte de -CCl_3 e ácido malônico como aditivo em fluxo contínuo (Esquema 51) (JENSEN; LINDHARDT, 2014).

Esquema 51 - Esquema geral de triclorometilação de aldeídos em fluxo na presença de ácido malônico como aditivo (ADAPTADO DE JENSEN; LINDHARDT, 2014)



Fonte: ADAPTADO DE (JENSEN; LINDHARDT, 2014)

O equipamento utilizado foi o Asia, disponível comercialmente, consistindo em um sistema composto de duas bombas, seringas de 0,5 mL e 1 mL acoplado a um reator tubular de 16 mL (Figura 40). O processo de investigação se iniciou a partir da avaliação da imina **164**, derivada do 4-nitrobenzaldeído, devido aos bons resultados obtidos na Tabela 3 (página 80), além da mudança de cor que foi um indicativo auxiliar do progresso da reação, em solução de KTCA em THF (Esquema 51).

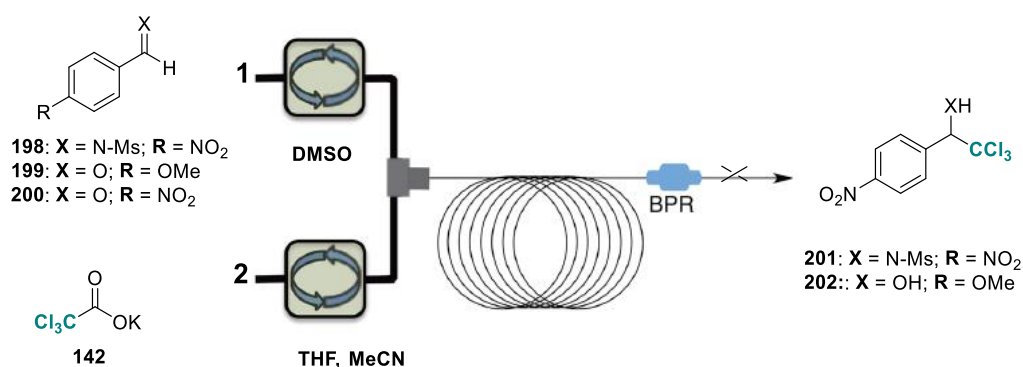
Figura 40– Sistema Asia de fluxo contínuo



Fonte: a própria autora

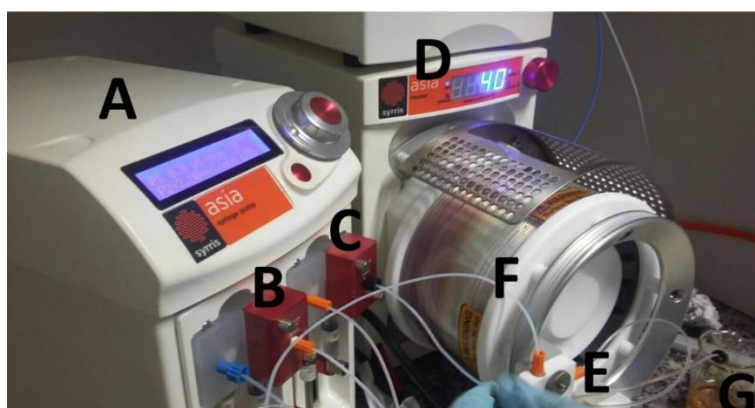
Primeiramente preparou-se uma solução de KTCA em THF. A escolha do solvente para o sal foi escolhida a fim de evitar a descarboxilação antes da entrada da solução no reator. Entretanto, encontramos problemas de solubilidade (solubilidade máxima de 0,15 M). Em seguida preparou-se a solução de imina, metade da concentração (0,075 M) em DMSO. As soluções foram bombeadas para dentro do reator a 40 °C, num tempo de residência (t) de 10 minutos (Esquema 52).

Esquema 52 – Esquema geral de reação de triclorometilação em fluxo contínuo



Fonte: a própria autora

Figura 41 - Equipamento para reação em fluxo contínuo (Asia); **A)** bomba peristáltica de vazão; **B)** e **C)** Bombas 1 e 2 respectivamente; **(D)** aquecedor com termostato; **(E)** reator de 16 mL; **F)** *coil* por onde percorre a mistura reacional **G)** saída do produto reacional.



Fonte: a própria autora

Após análise da reação por TLC, observou-se uma conversão muito baixa, o que pode ser justificado pela alta demanda de solvente, uma vez que a concentração de imina foi muito baixa para que a estequiometria fosse mantida.

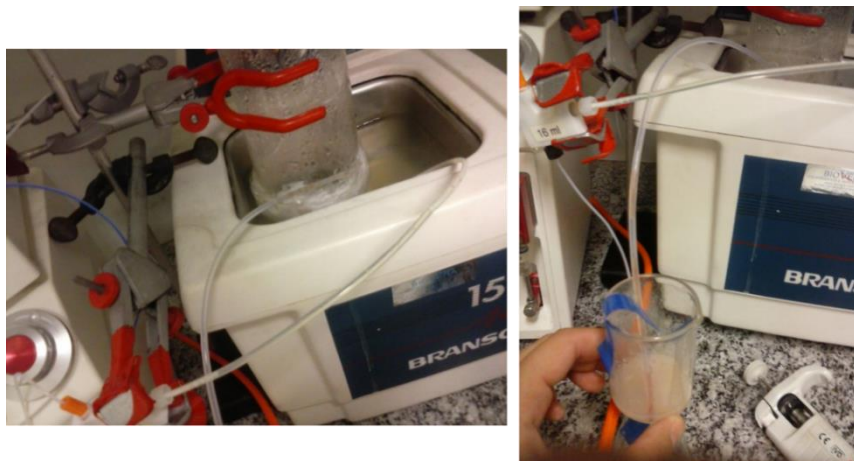
Decidiu-se avaliar a reação utilizando o anisaldeído e 4-nitrobenzaldeído como substratos devido às reatividades similares às iminas além da disponibilidade no laboratório modificando também o solvente. Após testar a solubilidade do sal KTCA em diversos solventes orgânicos, apenas a acetonitrila se mostrou solúvel instantaneamente (solubilidade máxima de 1,0 M, seis vezes maior do que o THF). Conforme a reação foi ocorrendo, o reator entupiu devido à formação de precipitado na reação (Figura 42). Uma alternativa adotada foi o uso de um reator tubular de diâmetro maior submerso em ultrassom levando ao mesmo problema anterior (Figura 43).

Figura 42 – Reação de triclormetilação utilizando solução de sal KTCA em MeCN e o respectivo entupimento do reator



Fonte: a própria autora

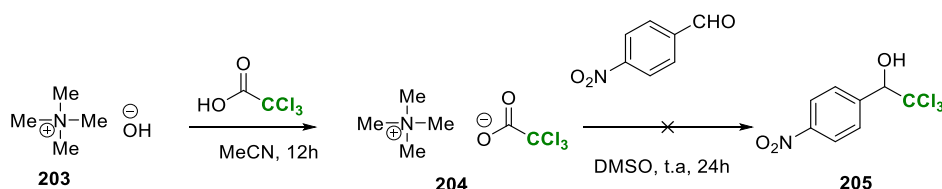
Figura 43 – Reação de triclorometilação utilizando tubo de diâmetro maior submerso em ultrassom



Fonte: a própria autora

Para tentar sanar o problema de baixa concentração dos reagentes e entupimentos causados por problemas relacionados à solubilidade do sal, a alternativa adotada foi avaliar uso de uma fonte de tricloroacetato solúvel em solventes orgânicos. A partir de hidróxido de tetrametilamônio e ácido tricloroacético, disponíveis no laboratório, almejou-se preparar um sal de tricloroacetato tetrametilamônio (Esquema 53) que ficou sob agitação em acetonitrila por 12 horas. O solvente foi removido sob vácuo e solubilizado em DMSO na presença de 4-nitro-benzaldeído. Após a 24 horas, o material de partida manteve-se inerte.

Esquema 53 – Reação de formação do tricloroacetato de tetrametilamônio seguida de triclorometilação do aldeído



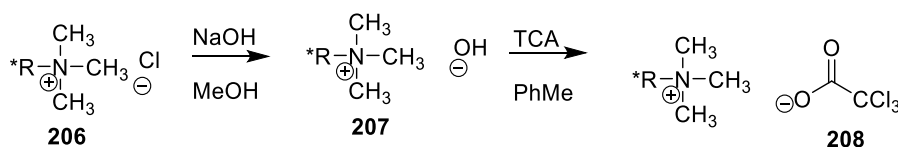
Fonte: a própria autora

Após diversos insucessos envolvendo as reações de fluxo em reator tubular, decidiu-se investigar o uso de resinas de troca iônica de modo que a resina contivesse o ânion tricloroacetato para posterior a adaptação ao reator de fluxo em leito fixo (a coluna cilíndrica de leito fixo seria preenchida com a resina e apenas a solução de eletrófilos em DMSO seria bombeada para dentro do cilindro).

7.4.5 Triclorometilação utilizando resina de troca iônica: tentativa de uso de fluxo em leito fixo

A proposta consistiu, inicialmente, em bombear uma solução de imina em DMSO para um leito fixo contendo a resina com ânion tricloroacetato. A resina de troca iônica consiste em um polímero, macroreticular, de alta porosidade disponível comercialmente em forma de cloreto. Inicialmente preparou-se a resina na forma de tricloroacetato em duas etapas: obtenção da resina básica **72** seguida da reação com o ácido tricloroacético (TCA) para obter por fim a resina **73** (Esquema 54).

Esquema 54 - Preparação da resina de tricloroacetato

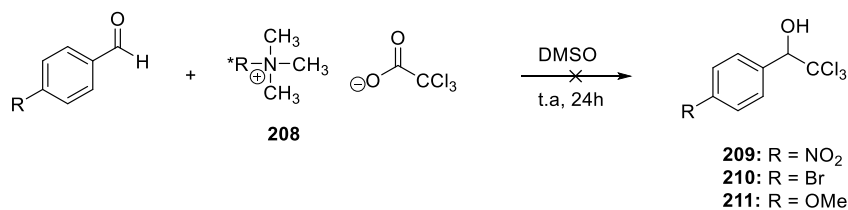


Fonte: a própria autora

A resina Amberlite IRA 900 contendo 1 mmol de cloreto por mL de resina foi submetida primeiramente à reação com hidróxido de sódio para a obtenção da resina básica. Em seguida, este intermediário reagiu com o ácido tricloroacético para obter a resina em forma de tricloroacetato.

Tendo a resina em mãos, a tentativa de otimização foi realizada. Partiu-se das reações de três aldeídos com a resina (Esquema 55) em DMSO à temperatura ambiente por 24 horas.

Esquema 55 – Reação em batelada entre os aldeídos e resinas



Fonte: a própria autora

As reações foram monitoradas por CCD e observou-se apenas uma pequena conversão do produto para o 4-nitrobenzaldeído. A partir destes resultados, pôde-se concluir que o uso de resina não foi efetivo na tentativa de implementar o uso de fluxo em leito fixo.

Apesar da técnica em fluxo contínuo ser promissora em diversos sistemas reacionais, os resultados negativos obtidos em questão nos mostraram que em alguns sistemas, o uso de batelada ainda é mais vantajoso.

8. Conclusões

Os *N*-benzoil aminoácidos foram obtidos a partir de aminoácidos comercialmente disponíveis com rendimentos que variaram entre 61 a 80% após as respectivas purificações por recristalização.

As azalactonas alquílicas foram obtidas a partir da ciclização dos *N*-benzoil aminoácidos utilizando EDC como ativador de ácido carboxílico. Após uma hora de reação, seguida de extração do bruto reacional com diclorometano e água, as respectivas azalactonas foram obtidas com rendimentos que variaram entre 81 a 90% e o único subproduto formado, derivado da ureia, foi eliminado na fase aquosa.

As azalactonas de Erlenmeyer foram obtidas a partir da condensação entre o ácido hipúrico e diversos aldeídos com rendimentos entre 55 e 77%, após as respectivas purificações por recristalização.

As sulfonil iminas aromáticas foram obtidas a partir de duas metodologias distintas, utilizando TFAC e TEOS como ativadores, com rendimentos entre 32 e 77% após as respectivas recristalizações. As sulfonil iminas alquílicas foram obtidas com rendimentos entre 32 a 50%. As sulfinil iminas quirais foram obtidas com rendimentos entre 75 a 82%, sem necessidade de purificação.

As reações envolvendo azalactonas e reagentes de trifluorometilação eletrofílica e nucleofílica não forneceram resultados satisfatórios, uma vez que misturas complexas foram formadas de difícil elucidação. As azalactonas de Erlenmeyer se mostraram bastante estáveis frente às reações de ativação, tanto de *N*-alquilação quanto à transformação em derivado de ácido tetrâmico.

Ao investigarmos sistemas mais simples como a reatividade de iminas frente à adição 1,2 por triclorometil carbânion como nucleófilo, os resultados foram satisfatórios. A reação de triclorometilação descarboxilativa de sulfoniliminas consistiu em uma metodologia alternativa de obtenção de α -triclorometilaminas, importantes intermediários sintéticos. A condição ideal consistiu no uso de três equivalentes de sal KTCA pra um equivalente de imina em DMSO como solvente por 40 minutos conduzindo à formação das respectivas triclorometil sulfonamidas com rendimentos que variaram de moderados a bons (42-87%). Além disso, a metodologia adotada não necessitou nenhum tipo de catalisador. Como aplicação da metodologia, uma versão diastereosseletiva foi apresentada. O substrato contendo grupo fortemente retirador de elétrons conduziu à formação da respectiva triclorometil sulfinilamina com 75% de rendimento e diastereosseletividade maior que 20:1.

Realizou-se também o monitoramento por infravermelho em tempo real para compreender melhor o mecanismo deste tipo de reação. Para tal, avaliou-se o comportamento do sal em solventes próticos (metanol e água) e aprótico (DMSO), observando a descarboxilação apenas em DMSO. A reação de descarboxilação foi realizada em diferentes temperaturas e observou-se que em temperaturas maiores a descarboxilação é instantânea e degradação do ânion tricloroacetato ocorreu em cinco minutos. A cinética de reação à temperatura ambiente obtida foi de primeira ordem. Avaliou-se também as bandas das espécies envolvidas no meio frente a iminas e observou-se que em 20 minutos a reação já havia ocorrido.

As reações em fluxo contínuo não foram aplicáveis a essa metodologia principalmente por problemas de solubilidade do sal, que mesmo ao tentar adaptar diferentes solventes, observou-se entupimento dos reatores e bomba. A utilização de resinas contendo tricloroacetato não forneceu boas conversões para serem adaptadas ao fluxo em leito fixo.

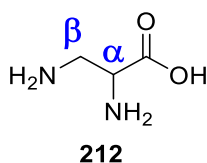
CAPÍTULO 2: Preparação de derivados α,β -diaminoácidos via reação do tipo Mannich estereosseletiva entre azalactonas e aldiminas catalisada por ácido de Brønsted quirais

1. α,β -diaminoácidos

Os produtos naturais, tanto em seu estado nativo como em fragmentos de moléculas complexas, são alvos de pesquisas em diversas áreas do mundo científico devido às suas propriedades biológicas. Entre os diversos tipos de produtos naturais, os aminoácidos não-proteinogênicos, ou seja, aminoácidos não-precusores na síntese de proteínas, chama a atenção de químicos sintéticos, biólogos, entre outros. Estes compostos podem servir tanto como blocos de construção para síntese de moléculas mais complexas como também como substitutos de aminoácidos nativos para modular seu comportamento biológico (VISO *et al.*, 2005).

Neste contexto, os ácidos α,β -diaminoácidos e os seus derivados ésteres e amidas têm atraído grande atenção entre os químicos orgânicos e os bioquímicos ao longo dos anos. Este interesse foi devido à natureza ubíqua de α,β -diaminoácidos como fragmentos estruturais chave de compostos biologicamente ativos. Como exemplo mais simples, 2,3-diaminopropiônico (DAPA), ilustrado na Figura 44, foi aplicado como membrana de transporte facilitada como suporte seletivo de gás carbônico para a produção ambientalmente segura de gás hidrogênio em altas temperaturas e pressões (YEGANI *et al.*, 2007). Outra aplicação, de destaque na química de alimentos, consiste no seu uso como inibidor polifenol oxidase, enzima responsável pelo escurecimento das frutas e legumes (ARSLAN; DOĞAN, 2005).

Figura 44– Estrutura do α,β -diaminoácido mais simples: ácido 2,3-diaminopropanóico

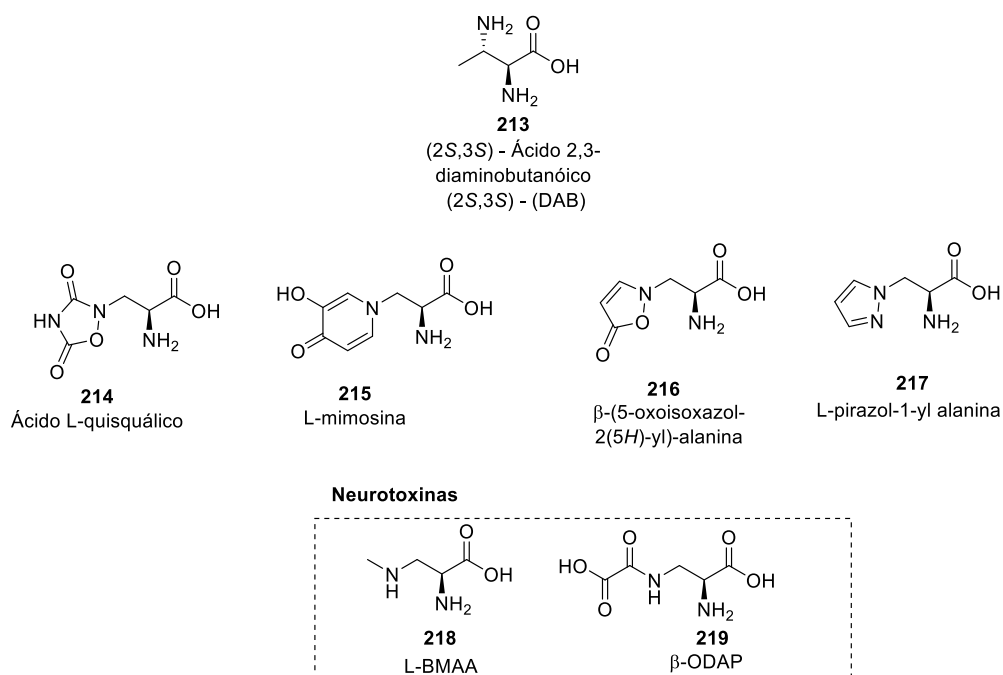


Fonte: ADAPTADO DE (ARSLAN; DOĞAN, 2005).

Além disso, os derivados α,β -diaminoácidos em suas formas livres podem ser encontrados em diversos tipos de fragmentos extraídos de diversos tipos de metabólitos secundários de grande interesse na bioquímica, ecologia e neuroquímica (EVANS *et al.* 1977); (IKEGAMI; MURAKOSHI, 1994). O (2S,3S) - Ácido 2,3-diaminobutanóico (2S,3S) - DAB) foi detectado numa amostra da Murchison, e isto suporta a formação de estruturas polipeptídicas sob condições terrestres primitivas e sugere reações de policondensação de diaminoácidos em material ácido peptídico-ácido nucleico (IKEGAMI; MURAKOSHI, 1994). O ácido L-quisquálico, um aminoácido isolado das sementes de *Quisqualis indica* L. tem sido usado na medicina chinesa como um vermífico além de atuar como bloqueador na proliferação de células (Figura 47) (VISO *et al.* 2011).

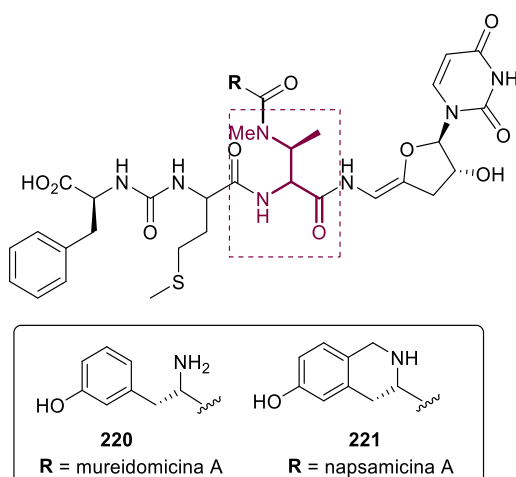
Dentro dessa classe, dois compostos apresentam neurotoxicidade: a L- β -metil-amino-alanina (L-BMAA) e o ácido (N-oxalil)-2,3-diamino-propiónico (β -ODAP). A L-BMAA é isolada da palmeira do gênero *Cycas* (*Cycas micronesia*) e em diversas cianobactérias que vivem em simbiose com este tipo de palmeira. Acredita-se que a L-BMAA pode ter originalmente desempenhado um papel como um composto anti-herbívoro em planta e estudos demonstraram que essa molécula é de grande interesse devido à sua ligação a uma doença neurodegenerativa, como esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer e demência parkinsoniana. O β -ODAP foi isolado de *Lathyrus sativus* L, um cereal e é responsável por uma paralisia dos membros inferiores (YIGZAW *et al.*, 2004); (STODOLAK, 2008). Outros α,β -diaminoácidos também demonstraram atividades anti-neoplásicas (Figura 45). Na classe de antibióticos, as mureidomicinas e as napsamicidas apresentam atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, ilustrado na Figura 46 (INUKAI *et al.*, 1989); (IZUMI *et al.* 2016).

Figura 45 - α,β -diaminoácidos encontrados na natureza



Fonte: ADAPTADO DE (Viso *et al.*, 2011)

Figura 46 - Derivados de α,β -diaminoácidos da classe dos antibióticos mureidomicinas e napsamicinas



Fonte: ADAPTADO DE (IZUMI *et al.*, 2016)

Uma grande importância biológica se dá ao papel destes compostos de mimetizar os peptídeos, o que pode estar relacionado à tridimensionalidade destas moléculas, bem

como a estabilidade frente a enzimas, além de grande especificidade em relação à atividade biológica tornando-os bons candidatos a novos fármacos (MALACHOWSKI *et al.*, 2002).

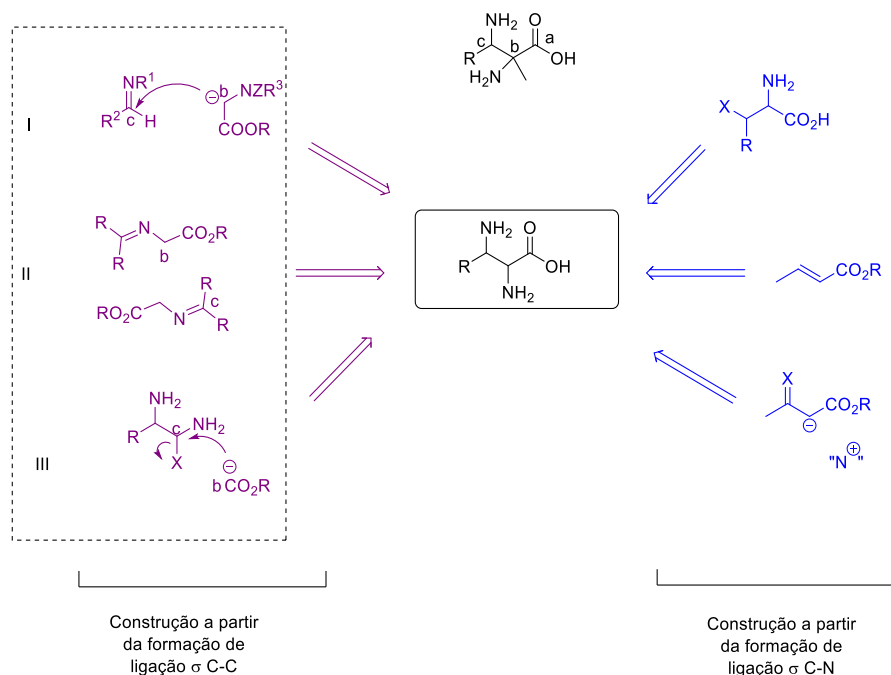
Como dados ilustrativos, mais de 50% dos medicamentos atualmente no mercado são compostos enantiopuros e as principais moléculas biologicamente significativas necessárias para avaliação biológica possui pelo menos um centro estereogênico. Entre os compostos quirais biologicamente significativos, aqueles que possuem uma unidade amina, a função ocupa um lugar proeminente, pois eles realmente representam 75% do total de medicamentos ou medicamentos candidatos (FERNÁNDEZ *et al.* 2008).

Do ponto de vista químico, a complexidade estrutural destas moléculas, tendo dois centros quirais vicinais, também representa um desafio principalmente para a síntese de compostos enantiopuros com alto controle das diastereo- e enantiosseletividades. Assim, é de extrema importância o desenvolvimento de novas estratégias para a obtenção destes compostos com bons rendimentos e o máximo de estereoindução.

2. Estado da Arte: reação de adição 1,2 assimétrica para a obtenção de derivados de α,β -diaminoácidos e α -aminocarbonilados

Quando se observa o esqueleto dos α,β -diaminoácidos, observamos a presença de um nitrogênio vicinal a centros estereogênicos, que hoje representa um grande desafio para os químicos orgânicos sintéticos. Algumas estratégias são adotadas e podem ser divididas em duas: métodos que exigem a construção do esqueleto a partir da ligação carbono-carbono e métodos que começam a partir do esqueleto de carbono básico e modificar a natureza dos grupos funcionais (Esquema 56) (VISO *et al.* 2005).

Esquema 56– Estratégias sintéticas para obtenção de α,β -diaminoácidos



Fonte: ADAPTADO DE (VISO *et al.*, 2011)

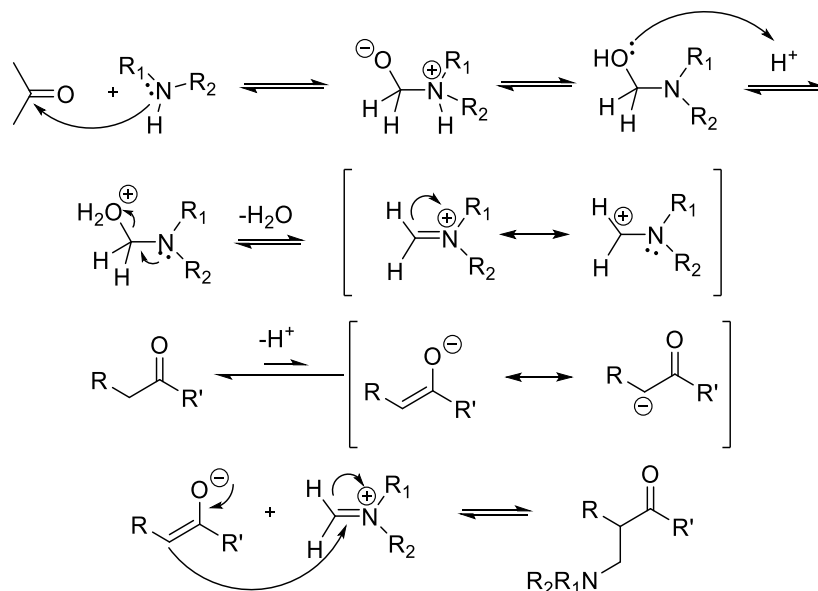
Dentre as duas principais estratégias, destaca-se a primeira, porque o desenvolvimento de novas metodologias para formar ligações carbono-carbono é essencial para o progresso da síntese orgânica. Assim, a busca de metodologias eficientes para a obtenção destes derivados representa um desafio sintético. Dentro desta categoria, podem ser estabelecidos grupos diferentes em relação à ligação carbono-carbono que é formada, de acordo com métodos nos quais consistem em (I) reação do tipo Mannich entre uma imina e um carboxilato, (II) reação do tipo Mannich intermolecular e (III) substituição nucleofílica. Deste modo, a reação do tipo Mannich é bastante interessante e será discutida a seguir.

2.1. Reação de Mannich

A reação de Mannich representa uma importante metodologia sintética na obtenção de blocos de construção em síntese orgânica. A reação clássica consiste em uma aminoalquilação entre uma amina primária, secundária ou amônia e formaldeído

formando uma base de Schiff (aldimina, descrito no capítulo anterior) seguida do ataque nucleofílico por cetona enolizável (Esquema 57) (MANNICH; KRÖSCHE, 1912).

Esquema 57 – Mecanismo proposto para a reação de Mannich tradicional



Fonte: ADAPTADO DE (COSTA *et al.*, 2003)

Os métodos tradicionais envolvem reações em altas temperaturas o que implica em perdas de seletividades devido a reações co-laterais. Além disso, esses métodos se restringem apenas a cetonas e aldeídos, que são as únicas espécies que formam imina ou imínio.

De modo a solucionar problemas dos métodos pioneiros, diversos grupos de pesquisa investem suas atenções para aprimorar este tipo de reação, vislumbrando um maior controle das seletividades, através de condições mais brandas e espécies indutoras de quiralidade, de modo a obter o máximo de quimio-, régio- e estereosseletividades. Assim, reações do tipo-Mannich ou reação de Mannich indireta parte do princípio que iminas preparadas ou sais de imínio na presença de enóis ou enolatos, podem fornecer adutos de Mannich.

Do ponto de vista sintético, esta é uma poderosa ferramenta sintética de formação de ligação σ C-C para a obtenção de compostos β -amino-carbonilados.

2.2. Reação do tipo Mannich assimétrica

A reação de Mannich assimétrica é uma das mais úteis reações de formação de ligações carbono-carbono para a síntese de moléculas quirais contendo nitrogênio vicinal à ligação formada. Esta via permite acessar intermediários sintéticos importantes tanto derivados de α,β -diaminoácidos como β -amino carbonilados entre outros aminoácidos funcionalizados, extremamente importantes para o progresso da química orgânica sintética (CAI *et al.* 2013).

Recentemente, diversas estratégias baseadas nos tipos de síntese estereosseletiva se fundamentaram. Sendo assim, discutiremos os principais trabalhos de alta relevância envolvendo o uso de substratos quirais e catalisadores quirais, sendo este último de maior relevância sintética.

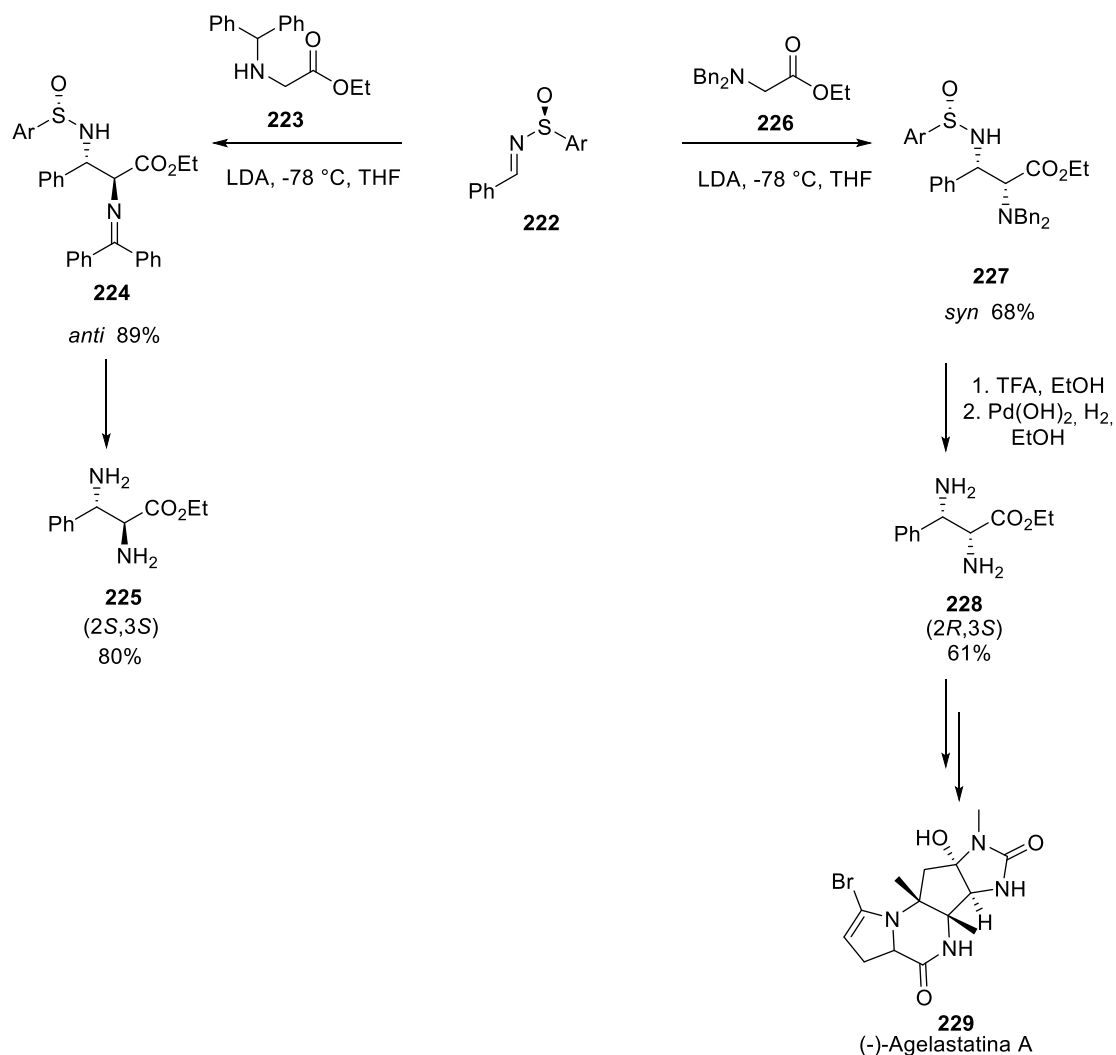
2.3. Reação do tipo Mannich utilizando substratos quirais

Uma das primeiras estratégias consiste no uso do método de primeira geração, ou seja, os produtos quirais são obtidos a partir um substrato quiral. Esta é uma via que possibilita a formação de novos centros estereogênicos a partir de matéria-prima quiral através de reações diastereosseletivas (PINHEIRO, SERGIO; FERREIRA, 1998). Para que a reação forneça preferencialmente apenas um único estereoisômero, uma das faces deve ser bloqueada de modo que a reação ocorra apenas por uma via. Um artifício muito utilizado se dá a partir de substratos volumosos conduzindo à reação pelo lado menos impedido (efeito estéreo).

Um exemplo que ilustra este tipo de metodologia é o uso de sulfinil iminas quirais como indutores de quiralidade, descrita por Davis e colaboradores através da síntese de intermediários para a síntese assimétrica da (-) - agelastatina A **229**, um produto natural com propriedades antitumorais. A estratégia consistiu na adição de enolatos de glicinatos **223** e **226** a uma imina quiral **222**. A estereoindução pode ser inferida pelos diferentes grupos de proteção da porção amina presente no nucleófilo (Esquema 58). Após as etapas de desproteção das aminas, os dois diastereoisômeros *anti*-**225** e *syn*-**228** foram obtidos com 80 e 61% de rendimentos respectivamente (DAVIS; DENG, 2004).

Este trabalho mostrou que, além de obter derivados de α,β -diaminoácidos de importância biológica, estes compostos serviram como blocos de construção para moléculas de maior complexidade.

Esquema 58 – Reação de Mannich partindo de um substrato quiral



Fonte: ADAPTADO DE (DAVIS; DENG, 2004)

Apesar da importância, essas metodologias possuem algumas desvantagens como o uso de reagentes mais caros e etapas adicionais. Assim, o uso de catalisadores que possam induzir a estereosseletividade pode ser uma ferramenta alternativa e mais vantajosa devido à redução do tempo reacional de modo a diminuir o número de etapas quando comparado ao uso de reagentes quirais.

2.4 Reações de Mannich via catálise assimétrica

O uso de catalisadores quirais se destaca na síntese de compostos enantiopuros (PINHEIRO; FERREIRA, 1998). Nessa abordagem, um substrato pró-quiral é diretamente convertido a um produto quiral na presença de um reagente aquiral e um catalisador quiral. Os catalisadores são responsáveis por acelerar a reação e induzir a quiralidade concomitantemente, de modo que apenas uma pequena quantidade deste seja necessária.

Os tipos de catalisadores estão divididos em duas classes principais: os sintéticos, que são os organocatalisadores e catalisadores complexos de metais de transição quirais; e biocatalisadores, constituídos por microrganismos e enzimas modificadas (SEEBACH, 1990); (SANTANIELLO *et al.* 1992).

No que tange ao uso dos catalisadores sintéticos os metais de transição e organocatalisadores são bastante toleráveis às reações do tipo Mannich. Deste modo, estratégias de síntese de moléculas mediadas por metais de transição ou organocatalisadores são bastante reportadas na literatura. As principais vantagens se dão pela ausência de limitações causadas por resistências causadas por enzimas, que podem sofrer modificações ao longo do tempo, além, é claro, da alta especificidade enzimática com relação ao escopo de substratos. Assim, serão discutidos a seguir exemplos utilizando abordagem do uso de catalisadores sintéticos.

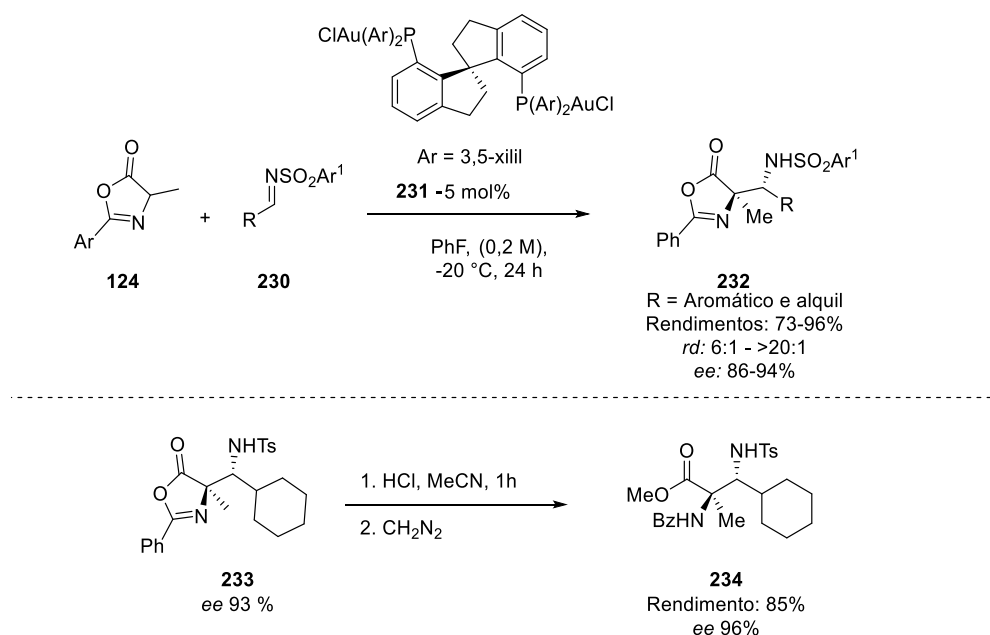
2.5. Catálise assimétrica por compostos sintéticos

Os metais de transição são amplamente empregados em diversos tipos de reações envolvendo catálise assimétrica por serem muito ativos frente a compostos orgânicos, em pequenas quantidades. Tradicionalmente, para a reação de Mannich, diversos destes metais complexados com ligantes quirais são empregados, como complexos de níquel-bases de Schiff bimetálicos (SHEPHERD *et al.*, 2010) e (CHEN *et al.* 2008); níquel-glicinato (WANG *et al.* 2008), entre outros.

Entre esta vasta classe de compostos, complexos quirais de ouro, por exemplo, podem ser empregados em reações pericíclicas 1,3 dipolar e também em reações de

Mannich assimétrica. Melhado e colaboradores desenvolveram um trabalho de extrema relevância entre azalactonas **114** e sulfoniariliminas **230** na presença de um complexo espirocíclico de benzoato de bisfosfina ouro (I) quiral (xilil-SDP (AuOBz)₂) **231** fornecendo os adutos de Mannich **232** em bons rendimentos. Quanto às seletividades, a reação ocorreu com o completo controle da quimiosseletividade (apenas adição C-4 pela azalactona), a enantio- e diastereosseletividades foram altas para iminas alquílicas e moderadas para as iminas arílicas, sendo o diastereoisômero 1,2-*anti* obtido majoritariamente. Após uma etapa de hidrólise seguida de esterificação com diazometano, foi possível acessar um derivado de α,β-aminoácido **234** sem que houvesse qualquer traço de racemização (Esquema 59) (MELHADO *et al.* 2011).

Esquema 59- Reação de Mannich entre azalactonas e iminas catalisadas por organometálicos de ouro



Fonte: ADAPTADO de (MELHADO *et al.* 2011)

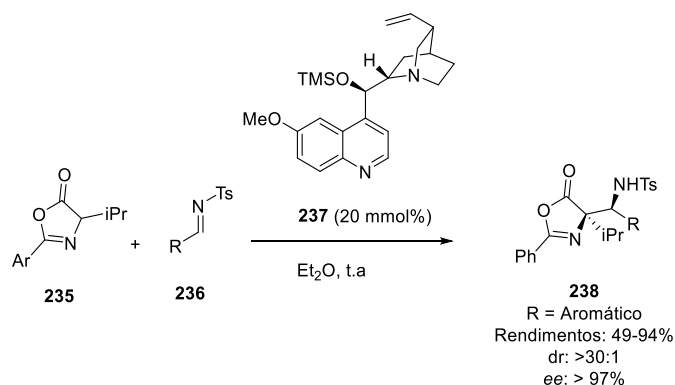
Desde que List e Barbas III ressurgiram com a organocatálise no início do ano 2000, novos esforços para a reação de Mannich surgiram para contribuir com o avanço da síntese assimétrica (LIST *et al.* 2000).

Em contraste aos metais de transição, compostos orgânicos também são capazes de mimetizar a catálise biológica e por esta razão são uma alternativa ao uso destes (discutido no capítulo 1). Na reação de Mannich, os organocatalisadores têm se mostrado como tolerantes tanto ao uso de iminas aromáticas como de iminas alifáticas para a síntese estereosseletiva de derivados de aminoácidos

As reações de Mannich organocatalíticas assimétricas são fundamentadas pela catálise covalente (aminas quirais) e não-covalente (tioureias bifuncionais e ácidos de Brønsted). Quanto à catálise covalente, a reação de Mannich por analogia à reação aldol, segue o mesmo tipo de estereoindução (ver Esquema 2, página 19) e consequentemente, é eficaz para a obtenção de diastereoisômeros *syn*.

Ainda na classe de amins quirais, as cinchonas são alcaloides extraídas de plantas e através de sua complexidade estrutural, são capazes de aumentar a rigidez do estado de transição para fornecer alta estereoindução. Como exemplo, Liu e colaboradores desenvolveram uma reação assimétrica entre azalactonas e iminas na presença desses alcaloides como organocatalisadores, obtendo majoritariamente os adutos de Mannich 1,2-*syn* e alto controle da enantiosseletividade (Esquema 60) (LIU *et al.* 2010).

Esquema 60 – Reação de Mannich organocatalisada por cinchonas para a obtenção de derivados de 1,2-*syn* diaminoácidos



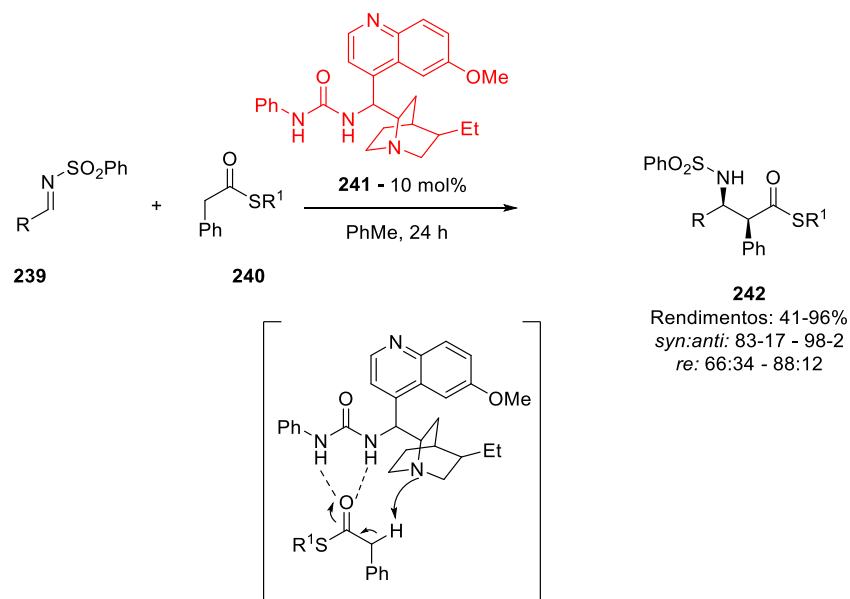
Fonte: ADAPTADO de (LIU *et al.* 2010)

A catálise não-covalente através de ligações de hidrogênio ou par iônico também são eficientes para este tipo de reação e deste modo pode ser uma ferramenta complementar para a outros tipos de substratos e condições reacionais (PHIPPS *et al.* 2012); (MAHLAU; LIST, 2013) (ÁVILA; AMARANTE, 2012); (GIERA *et al.* 2008).

2.5.1. Reação de Mannich via catálise não-covalente

Alguns alcaloides tipo cinchona possuem uma porção tioureia em sua estrutura, que através de sua bifuncionalidade, são capazes de ativar o eletrófilo através da doação de hidrogênio da porção tioureia e promovem, simultaneamente, a enolização pela porção amina (WENZEL; JACOBSEN, 2002); (SONG *et al.* 2006). Como exemplo, Kohler e colaboradores reportaram uma reação baseada na enolização de tioésteres **240** promovida por uma cinchona derivada de tioureia, que por sua vez, se adiciona à imina **239**. Esta abordagem consiste na ativação do nucleófilo através da ligação de hidrogênio do tipo bifurcada com os hidrogênios da porção tioureia seguida da desprotonação pelo nitrogênio básico da amina terciária presente na porção cinchona. A metodologia se destaca pela primeira reação organocatalítica de Mannich baseada na enolização suave intracomplexada de tio ésteres **240**, auxiliados pela proximidade da cinchona aos substratos. Os adutos de Mannich **242** foram obtidos com rendimentos de moderados a altos e os diastereoisômeros *syn* foram obtidos preferencialmente (Esquema 61) (KOHLENER *et al.* 2010).

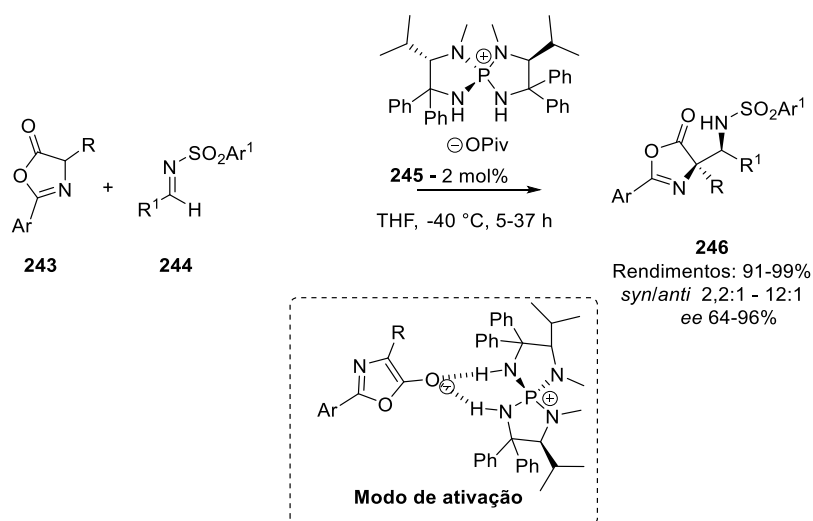
Esquema 61 – Reação de Mannich entre a sulfinilaldiminas e tioésteres catalisada por tioureia



Fonte: ADAPTADO de (KOHLE *et al.*, 2010)

Um outro exemplo envolvendo catálise não-covalente foi descrita por Ooi e colaboradores a partir de uma reação do tipo Mannich altamente estereosseletiva entre azalactonas **243** e aldiminas **244**. Sais de tetraaminofosfônios quirais **245** foram empregados como catalisadores e o sucesso da metodologia foi atrelado à ativação do esqueleto azalactônico via ligação de hidrogênio bifurcada. Os adutos de Mannich **246** foram obtidos em altos rendimentos e enantiosseletividades (Esquema 62) (OOI *et al.* 2008), porém a principal desvantagem consiste no uso de temperaturas muito baixas para que a estereosseletividade seja controlada.

Esquema 62 – Reação enantiosseletiva entre azalactonas e iminas catalisada por sais de tetraaminofosfônios quirais



Fonte: ADAPTADO DE (OOI *et al* 2008)

Assim, o uso destes catalisadores conduzem preferencialmente à formação dos diastereoisômeros com a configuração relativa preferencial 1,2-*syn* (LIU *et al.* 2011); (URAGUCHI *et al.* 2008).

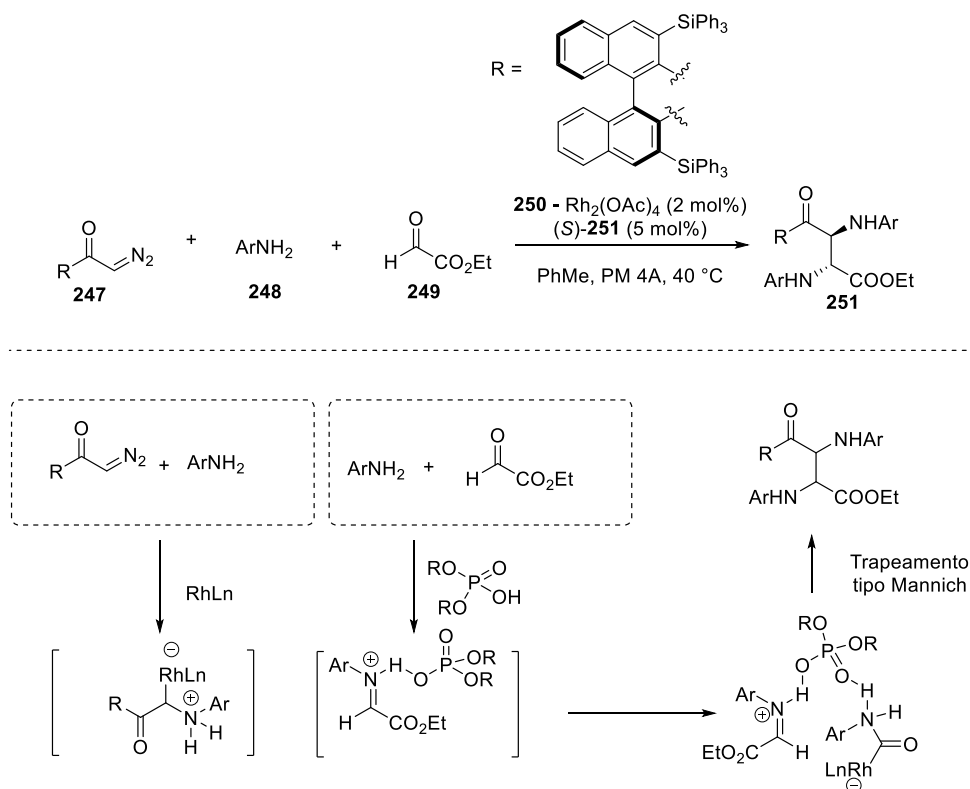
2.5.1.1 Reação de Mannich organocatalisada por ácidos de Brønsted

Os ácidos de Brønsted também vêm desempenhando um papel fundamental em reações de Mannich assimétrica.

Como exemplo, um trabalho utilizando metais de transição como catalisadores na presença de ácidos de Brønsted quirais como co-catalisadores foi desenvolvida por Jing e colaboradores através de uma reação de quatro componentes. A reação se deu a partir de diazocetona **247** com duas moléculas de anilina **248** e glioxilato de etila **249** na presença de acetato de ródio $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **250** e ácido fosfórico quiral **251** obtendo bons rendimentos (50-86%) e alto controle da diastereo- e enantiosseletividade. A transformação prossegue através da reação do tipo Mannich “trapeada” do ileto de amônio gerado a partir de carbeno metálico e uma molécula de anilina com iminoéster,

derivado de outra molécula de anilina e glicilato de etila, fornecendo por fim, uma série de derivados de α,β -diaminoácidos quirais (Esquema 63) (JING *et al.* 2014).

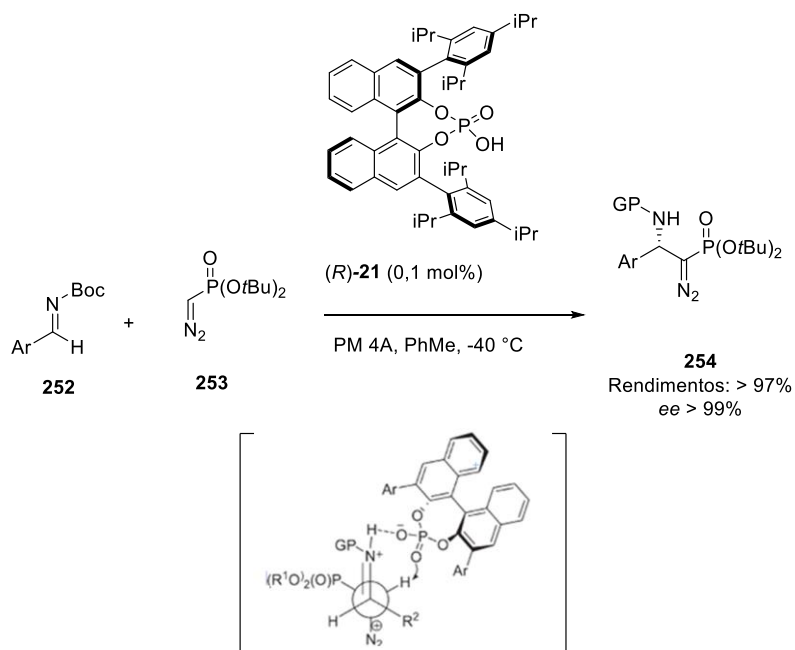
Esquema 63 – Reação do tipo Mannich multicomponente na presença de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ como catalisador e ácidos fosfóricos como co-catalisadores



Fonte: ADAPTADO DE (JING *et al.* 2014).

Ainda na química de diazocompostos, uma reação assimétrica entre iminas e dialquil diazometilfosfonatos catalisada por ácidos fosfóricos quirais foi desenvolvida por Zhang e colaboradores fornecendo a respectiva amina com bons rendimentos e completo controle da estereosseletividade. O aduto obtido, por sua vez, pode fornecer o α,β -diaminoácido após redução da porção diazo (Esquema 64) (ZHANG *et al.* 2012).

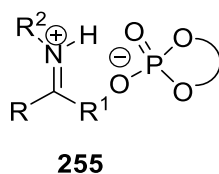
Esquema 64 – Reação do tipo Mannich entre iminas e diazofosfonatos



Fonte: ADAPTADO DE (ZHANG *et al.*, 2012).

Desde os trabalhos pioneiros de Terada e Akiyama que demonstraram o potencial dos ácidos fosfóricos quirais como organocatalisadores, novas aplicações que exploram a capacidade doador de H de modo a ativar iminas eletrofílicas via par iônico têm se fundamentado na literatura (Figura 47) (URAGUCHI *et al.* 2004); (AKIYAMA *et al.* 2004).

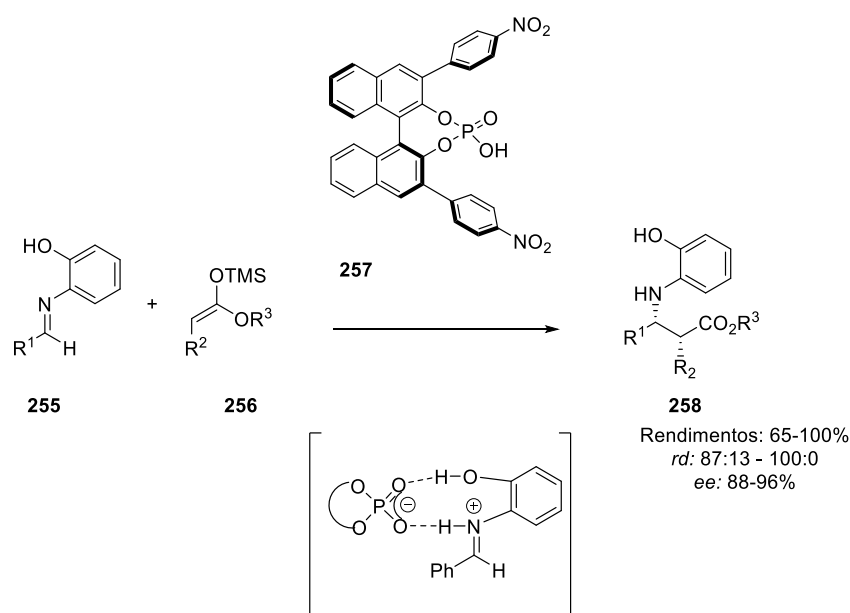
Figura 47 - Ativação da imina eletrofílica por um ácido fosfórico quiral



Fonte: ADAPTADO DE (AKIYAMA *et al.* 2004); (PHIPPS *et al.* 2012)

Akiyama e colaboradores reportaram em 2004 uma reação do tipo-Mannich entre iminas e silil enolatos organocatalisada por ácidos fosfóricos quirais sob condições livres de metais fornecendo β -aminoésteres com perfeito controle tanto da diastereo- (majoritariamente o diastereoisômero 1,2-*syn*) quanto enantiosseletividades (Esquema 64) (AKIYAMA *et al.*, 2004). Inicialmente, acreditou-se que o mecanismo fosse via par iônico, e após três anos, o mecanismo foi estudado e observaram a interação via ligação de hidrogênio (Esquema 65).

Esquema 65– Reação de Mannich entre silil enolatos e iminas catalisada por ácido fosfórico quiral



Fonte: ADAPTADO DE (AKIYAMA *et al.*, 2004)

Devido à importância da obtenção destes derivados de produtos naturais, bem como a relevância dos trabalhos reportados até o presente momento, imaginamos que

estes organocatalisadores poderiam atuar como uma ferramenta complementar, sem metal, para a reação entre azalactonas e aldiminas aromáticas.

Além disso, até o presente momento não foi reportado nenhuma metodologia via ácido de Brønsted quiral que pudesse fornecer derivados do diastereoisômero 1,2-*anti* diaminoácidos e principalmente, livre do uso de metais.

3. Objetivos

Objetivos gerais:

Este capítulo tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia sintética a partir da reação de adição estereosseletiva 1,2 de azalactonas a iminas catalisada por ácido de Brønsted.

Objetivos específicos:

Propõe-se uma síntese de derivados de α,β -diaminoácidos a partir de iminas aromáticas, através da reação do tipo Mannich via catálise por ácidos de Brønsted assimétrica. Assim, a proposta consiste na avaliação da otimização das condições reacionais, escopo e respectivas desproteções do anel azalactônico.

4. Resultados e discussão

4.1. Justificativa do trabalho

As azalactonas já se mostraram excelentes pró-nucleófilos na presença de ácidos de Brønsted. Os esqueletos são essencialmente aminoácidos protegidos e de fácil manipulação estratégica, pois dessa forma é possível funcionalizá-las e posteriormente desprotegê-las em condições ácidas (ÁVILA *et al.* 2013). Além disso, observamos que a

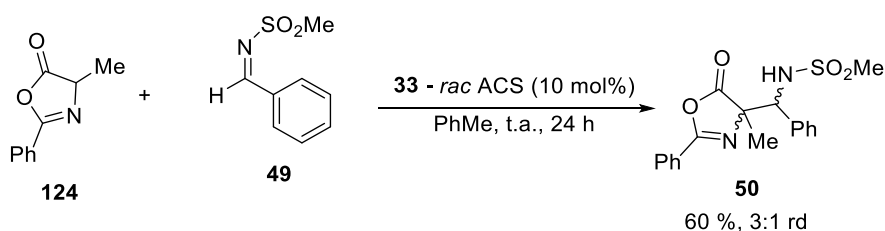
reação do tipo Mannich é uma estratégia altamente viável para a obtenção destes diaminoácidos e há diversos trabalhos descritos na literatura de alto impacto.

Assim, é proposto neste capítulo o desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção de derivados de diaminoácidos através da formação de ligação carbono-carbono, de modo a controlar suas seletividades através de uma reação do tipo Mannich organocatalisada entre azalactonas e iminas aromáticas. Estrategicamente, escolheu-se as azalactonas devido à sua versatilidade frente a eletrófilos na presença de ácidos de Brønsted. Sendo assim, propusemos uma reação de Mannich catalisada por ácidos de Brønsted quirais entre azalactonas, como pró-nucleófilos, e iminas como eletrófilos.

4.2. Otimização das condições reacionais e o respectivo escopo

Os estudos iniciais se deram entre a imina **49** e a azalactona **124** na presença do ácido canforsulfônico racêmico, um sistema mais simples de modo a avaliar a reatividade da azalactona pró-nucleofílica frente a iminas (Esquema 66). Após 24 horas de reação, o aduto de Mannich foi obtido com rendimento moderado (60%) e baixa razão diastereoisomérica (*rd* 3:1), medido pela análise de RMN de ^1H do bruto reacional.

Esquema 66 – Esquema reacional da reação do tipo Mannich racêmica entre azalactona e imina



Fonte: a própria autora

Esse resultado nos incentivou a estudar este tipo de reação a fundo, avaliando solventes, temperaturas e catalisadores quirais.

Primeiramente avaliou-se o catalisador ácido fosfórico quiral (*S*)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogênio fosfato, ((*S*)-TRIP) **21**, mais seletivo quando comparado ao ACS. A reação em THF conduziu ao aduto com rendimento moderado (40%), alta enantiosseletividade, porém com baixa diastereosseletividade. O uso de diclorometano conduziu à reação fornecendo apenas traços de produto com razão diastereoisomérica 1:1 (Tabela 4, Entrada 2).

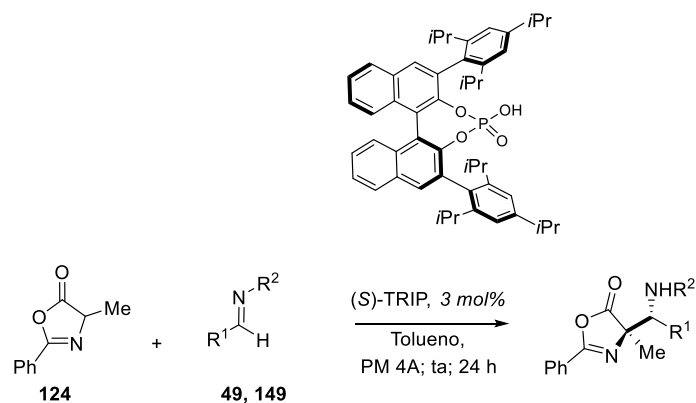
Quando avaliamos o uso de um solvente apolar, como o tolueno, o aduto de Mannich foi obtido em bom rendimento isolado (70%) com perfeito controle da diastereo- (*rd* >20:1) e enantiosseletividade (*ee* >99:1), mostrado na Entrada 3.

Tendo o tolueno como o solvente ideal, sutis mudanças foram realizadas, como a mudança de grupos substituintes da imina (Entradas 4,5) e avaliou-se a reação na ausência de aditivo de peneira molecular (Entrada 6). Apesar do bom resultado com a *N*-mesil sulfonamida, o aumento do tamanho do substituinte (tosil e mesitol) conduziu ao produto com baixo rendimento e baixas seletividades (Entradas 4 e 5).

O uso de solventes com hidrogênio contendo uma acidez relativa, como acetona e clorofórmio, foi inviável, pois já se detectou competição de reação lateral não-catalisada ou catalisada pelo solvente. Isso é facilmente compreendido pela acidez relativa do hidrogênio azalactônico e dos solventes ocasionando a perda de quimiosseletividade.

Pela análise da reação não catalisada não se observou nenhum produto mesmo após 48 horas de reação (Tabela 4, Entrada 7).

Tabela 4 - Otimização da reação de Mannich

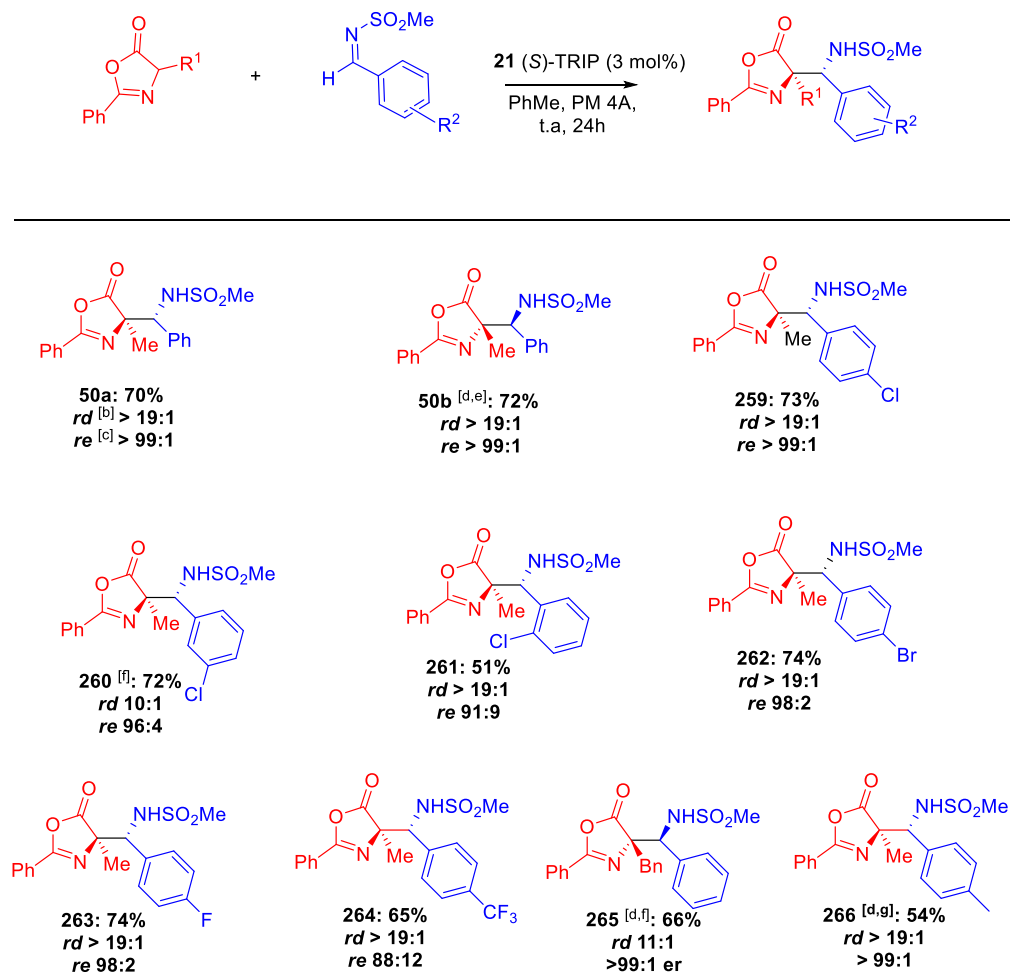


Entrada	R	Solvente	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re ^c	Rendimento ^d
1	Mesil	THF	1:1	99:1	40
2	Mesil	DCM	1:1	n.d. ^e	-
3	Mesil	PhMe	>19:1	>99:1	70
4	Tosil	PhMe	5:1	n.d.	20
5	Mesitil	PhMe	2:1	n.d.	15
6 ^f	Mesil	PhMe	>19:1	>99:1	55
7 ^g	Mesil	PhMe	-	-	-

a) Reações partindo de 0,2 mmol de azalactona, 0,006 mmol de catalisador e 0,21 mmol de imina (0,2 M de azalactona). b) Determinado pela análise de RMN de ¹H do bruto reacional. c) Determinado pela enantiodiscriminação por HPLC quiral. d) Rendimentos isolados. e) Não determinado f) Ausência de peneira molecular g) Ausência de catalisador.

Tendo a condição reacional padrão estabelecida, diversas combinações entre azalactonas e iminas foram avaliadas e toleraram bem as condições de reação adotadas. (Tabela 5). Diversas iminas aromáticas apresentando diferentes características eletrônicas reagiram de modos satisfatórios, por exemplo, uma imina derivada de um benzaldeído contendo um átomo de bromo na posição *para* forneceu o produto **262** com bons rendimentos e perfeito controle da diastereo- e enantiosseletividades (*dr* > 19:1; *re* 98:2). A azalactona derivada do aminoácido fenilalanina forneceu o aduto **265** sob a condição padrão, com rendimento isolado de 66%, diastereosseletividade moderada e alta enantiosseletividade (*rd* 11:1 e *re* >99:1).

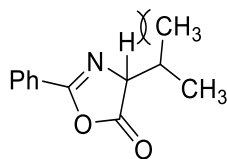
Tabela 5 – Escopo da metodologia para obtenção de adutos de Mannich



[a] Reações partindo de 0,2 mmol de azalactona, 0,006 mmol de (S)-TRIP (3 mol%) e 0,21 mmol de imina em PhMe (0,2 M de azalactona). [b] Determinado pela análise do bruto reacional por RMN de ^1H . [c] Determinado pela enantiodiscriminação por HPLC quiral [d] Uso de (R)-TRIP como catalisador. [e] Estereoquímica relative e absoluta de **b** foi determinado pela cristalografia de raios-X e os demais adutos inferidos por analogia. [f] Apenas o diastereoisômero majoritário foi isolado.

Experimentos envolvendo as azalactonas **123** (derivada da glicina), **125** (valina) e **126** (leucina) não forneceram nenhum aduto de Mannich, observando em todos os experimentos apenas produtos de decomposição. O efeito estéreo parece ser bastante crítico com relação à estrutura das azalactonas. O aumento expressivo do efeito estéreo do nucleófilo, o que pode ser justificado através do efeito estéreo que dificulta a aproximação do catalisador com o hidrogênio ácido, por exemplo, o uso da azalactona **125**, não conduziu a nenhum aduto de Mannich.

Figura 48 – Estrutura da azalactona **125**



Estrutura da
azalactona **125**

Fonte: a própria autora

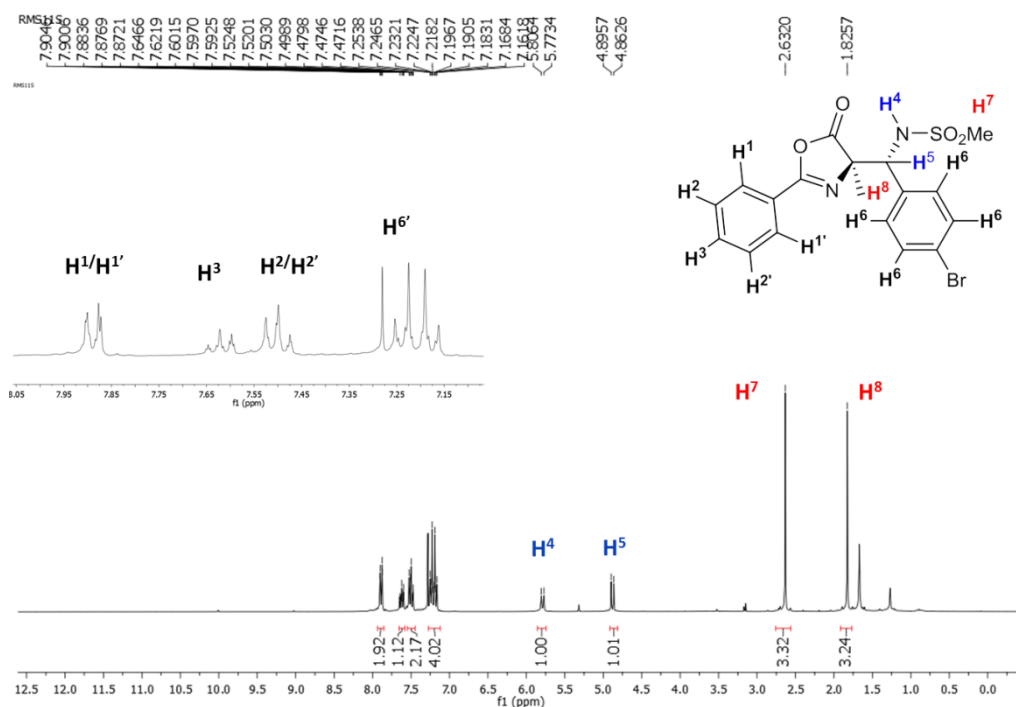
4.3. Caracterização do aduto de Mannich

A elucidação dos adutos de Mannich foi realizada através pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , e difração de raios-X espectrometria de massas em alta resolução (EMAR). Além disso, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE quiral) pôde-se quantificar os enantiômeros obtidos.

Devido à semelhança estrutural entre os adutos, será discutida apenas a caracterização do aduto **262**.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H pôde se observar o desaparecimento do sinal característico de imina em torno de 9,0 ppm; um multipletto compreendido em δ 7,90-7,87 ppm referentes aos hidrogênios *orto* do esqueleto azalactônico ($\text{H}^1/\text{H}^{1'}$), um triplete de tripletos centralizado em δ 7,62 ppm (1H, $J = 7,4$ Hz; $J = 1,3$ Hz) referente ao hidrogênio *para* da azalactona (H^3), um multipletto em δ 7,52-7,47 ppm (2H) referente aos hidrogênios *meta* ($\text{H}^2/\text{H}^{2'}$); um multipletto em δ 7,25-7,17 ppm referente aos hidrogênios aromáticos provenientes da imina (H^6); um dupletto centralizado em δ 7,79 ppm (1H, $J = 9,9$ Hz) referente ao N-H da amina formada (H^4); um sinal em δ 4,88 ppm (1H, $J = 9,9$ Hz) referente a hidrogênio benzílico (H_5); um simpleto em δ 2,63 ppm referente aos hidrogênios mesílicos (H^7) e um simpleto em δ 1,83 ppm referente aos hidrogênios metílicos (Figura 49).

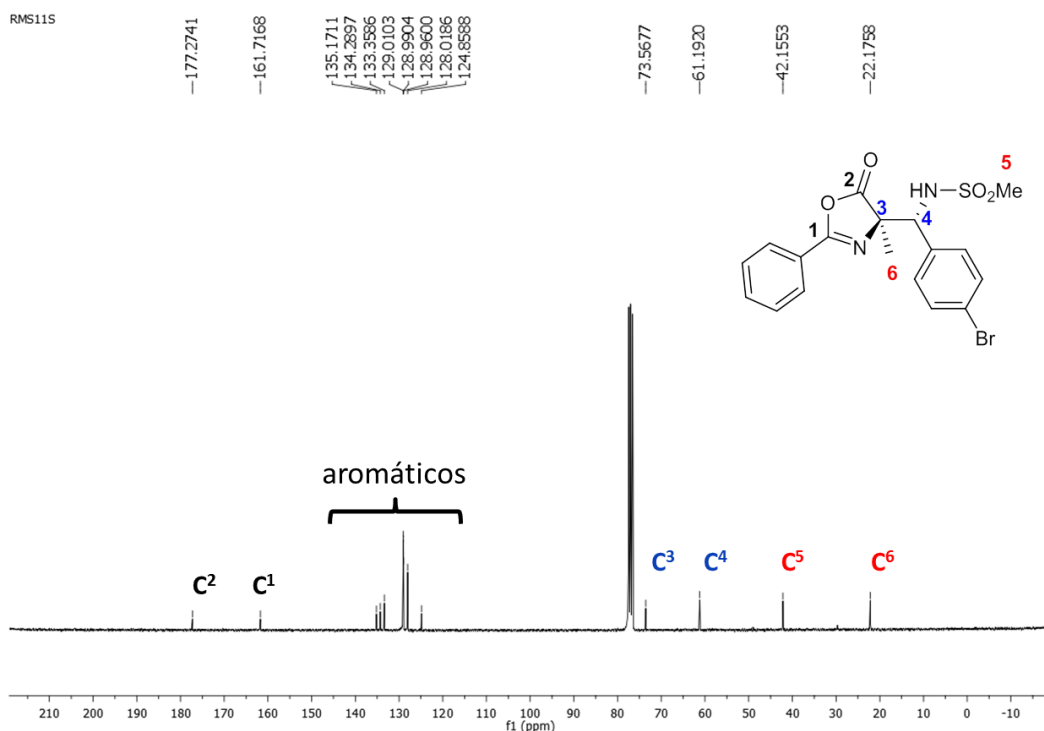
Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H do aduto de Mannich **262** (CDCl_3 , 300 MHz)



Fonte: a própria autora

Pela análise do espectro de ^{13}C (Figura 50) pôde-se observar um sinal em δ 177,2 ppm referente à carbonila lactônica (C^1); δ 161,7 ppm referente ao carbono da imina; sinais entre δ 135,2 a 124,9 ppm referente aos carbonos aromáticos; um sinal em δ 73,6 ppm referente do carbono α carbonila não hydrogenado (C^3); um sinal em δ 61,2 ppm referente ao carbono benzílico (C^4); um sinal em δ 42,2 ppm referente ao carbono mesílico (C^5) e um sinal em δ 22,2 ppm referente ao carbono metílico (C^6).

Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H do aduto de Mannich **262** (CDCl_3 , 75 MHz)



Fonte: a própria autora

Pela análise do espectro de massas de alta resolução observou-se um bom acordo entre o valor teórico $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{SBr}]^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) m/z 437,0171 e o experimental m/z 437,0181.

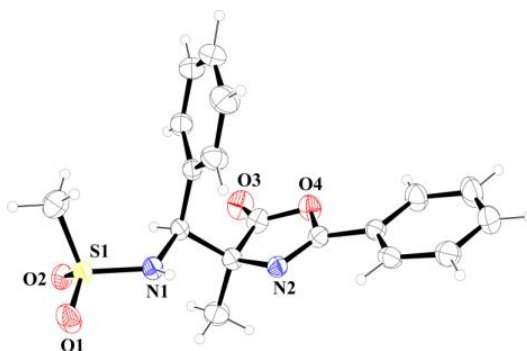
A fim de inferir a estereoquímica do produto e verificar a enantiosseletividade foi realizada uma análise em HPLC com fase estacionária quiral. As condições analíticas para a separação dos enantiômeros foram padronizadas através da cromatografia líquida de alta eficiência, usando coluna do tipo IA Chiralpack, como fase estacionária quiral. O cromatograma referente ao padrão racêmico mostrou uma proporção de 48% e 52% dos dois respectivos enantiômeros.

No cromatograma referente ao composto enantiomericamente puro pode-se observar a razão enantiomérica de 98:2, tempo de retenção (t_R) de 44,9 minutos para o enantiômero majoritário.

Por fim, a estereoquímica relativa (1,2-*anti*) e absoluta (1*R*,2*R*) foram determinadas pela análise da estrutura cristalográfica de raio-X da molécula **50b**. A estereoquímica dos demais produtos pôde ser inferida por analogia (Figura 51). Obtenção

da medida de raios-x, bem como refinamento estrutural são creditados a Profa. Renata Diniz.

Figura 51 – ORTEP do composto **50b** obtido através de difração de raios-X

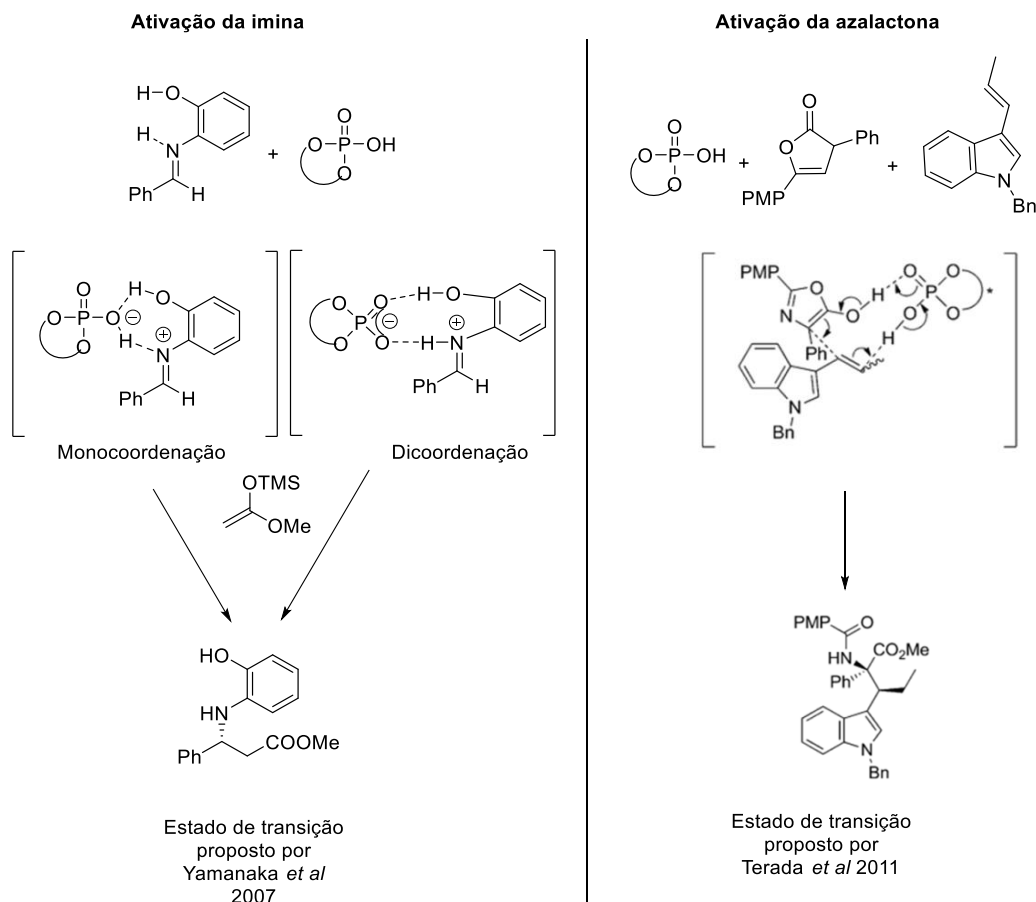


Fonte: a própria autora

Além disso, este trabalho consistiu na primeira reação do tipo Mannich altamente enantio- e diastereosseletivas entre azalactonas e iminas organocatalisada por um ácido fosfórico quirais.

Yamanaka e Akiyama propuseram que a reação de Mannich de uma hidroxaldimina especial catalisada por um ácido quiral de fosfórico procede através da coordenação de ambos os átomos de oxigênio do ácido fosfórico quiral com a aldimina (YAMANAKA *et al.* 2007). Terada e colaboradores mostraram uma adição enantiosseletiva de azlactonas a 3-vinilindóis catalisada por ácido fosfórico quiral. Neste caso, o ácido fosfórico quiral ativa tanto o enol intermediário da azalactona quanto o sistema de dupla ligação de sistema vinílico (Esquema 67) (TERADA *et al.* 2011).

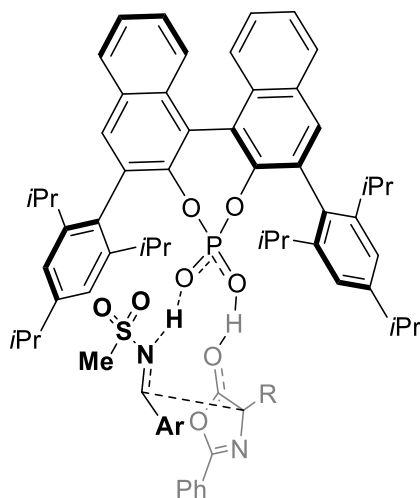
Esquema 67 – Intermediários propostos entre ácidos fosfóricos quirais e a) iminas (Yamanaka *et al.* 2007) e b) azalactonas (Terada *et al.* 2011)



Fonte: ADAPTADO DE (YAMANAKA *et al.* 2007); (TERADA *et al.* 2011)

Assim, propõe-se um estado de transição plausível para a reação de iminas e azlactonas na presença de TRIP, além de outros estudos mecanísticos envolvendo formação de par iônico entre eletrófilos de nitrogênio e ácido fosfórico (SIMÓN; GOODMAN, 2011); (TERADA *et al.*, 2014). A hipótese é que o ácido fosfórico pode estabilizar o enol intermediário da azalactona e também ativar a imina através da protonação do par isolado do nitrogênio, proporcionando os adutos de Mannich com altas seletividades (Figura 52).

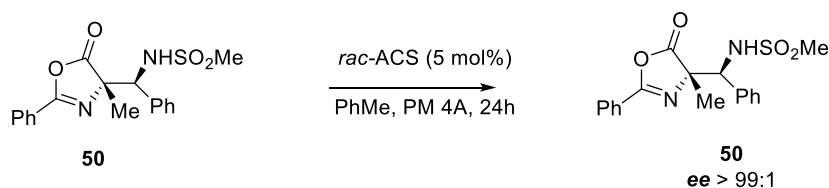
Figura 52 – Estado de transição proposto para a reação do tipo Mannich entre azalactona e imina



Fonte: a própria autora

Para provar a irreversibilidade da reação, o composto enantiopuro **50** foi re-submetido à condição catalítica na presença de racemato de ACS, por 24 horas à temperatura ambiente. O produto foi reisolado com excesso enantiomérico > 99%, o que sugere que a etapa de formação da ligação C–C seja irreversível (Esquema 68).

Esquema 68 – Irreversibilidade da reação de Mannich

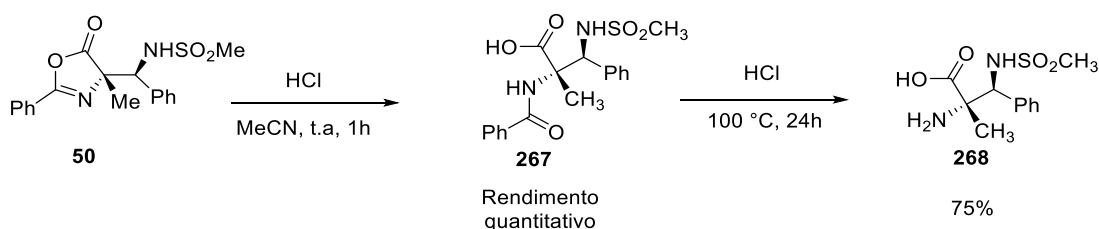


Fonte: a própria autora

4.4. Hidrólise do aduto de Mannich e obtenção do derivado α,β -diaminoácido

Após a obtenção dos respectivos adutos de Mannich, uma aplicação sintética foi apresentada a partir da abertura do aduto de Mannich **50** enantioenriquecido seguido de desproteção da amida, na presença de ácido clorídrico para fornecer um derivado de α,β -diaminoácido, em duas etapas, com rendimento global de 75% (Esquema 69).

Esquema 69 – Hidrólise e desproteção da amida para a obtenção de um α,β -diaminoácido



Fonte: a própria autora

5. Conclusões

Neste capítulo apresentamos a preparação estereosseletiva de adutos de Mannich oriundo da reação entre derivados de azalactonas e iminas. A configuração absoluta (1*R*,2*R*) do composto **50b** foi obtida através da análise de difração de raios-X da estrutura e foi inferida aos demais compostos por analogia. Os produtos obtidos, após simples etapa de hidrólise, são derivados α,β -diaminoácidos, importantes blocos construtores além de serem muito utilizados em química medicinal.

Ressaltamos que todos os intermediários azalactônicos e iminas foram obtidos a partir de materiais de partida simples, e principalmente, nenhuma etapa por purificação por cromatografia em coluna foi necessária. Isso na verdade, viabiliza um aumento de escala, minimizando a geração de resíduos. A metodologia empregada consistiu no emprego de ácidos fosfóricos quirais (*R*) e (*S*)-TRIP, necessitando de apenas 3 mol%

conduzindo aos adutos de Mannich em bons rendimentos, com diastereosseletividades de moderadas a boas e em alto controle da enantiosseletividade. Uma proposta mecanística consiste na ativação do eletrófilo pelo par de elétrons do nitrogênio simultaneamente à estabilização do nucleófilo, suportadas por trabalhos de alto impacto reportados na literatura.

Finalmente, para o nosso entendimento, este trabalho reporta uma metodologia inédita de uma reação do tipo Mannich entre iminas e azalactonas, altamente estereosseletiva, organocatalisada por ácidos fosfóricos quirais.

6. Parte Experimental

6.1. Reagentes e solventes

Para as reações em condições anidras, os solventes diclorometano e tolueno foram tratados com hidreto de cálcio 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 2 foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio em condições anidras.

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) e/ou através de revelação com solução etanólica de ácido fosfomolibdico, seguido de aquecimento.

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 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 cm^{-1} . Os experimentos foram realizados no Departamento de Química da UFJF e no Instituto de Química da UFRJ.

6.2.2.1. ATR-FTIR em tempo real

Os experimentos envolvendo infravermelho em tempo real foram realizados através do equipamento ReactIR 45m (Mettler Toledo), usado para as medidas e monitoramentos das reações de descarboxilação do sal tricloroacetato de potássio e reações de triclorometilação de iminas na presença de DMSO como solvente. O equipamento é constituído por uma sonda contendo um cristal de diamante de 6,35 mm com seis reflexões internas como elemento ATR, ZnSe como elemento de suporte / focagem e conectada por fibra AgX 9,5mm x 2m (Haleto de Prata) com um detector do tipo MCT (telurídeo de mercúrio e cádmio) usando Apodização de Happ-Genzel. Os espectros foram adquiridos na faixa de 2000-650 cm^{-1} com uma resolução de número de onda de 8 cm^{-1} em um intervalo de 15 s entre cada espectro (média de 25 varreduras). Os experimentos relacionados ao equipamento e seus tratamentos de dados foram feitos usando o software iCIR 4.3. Todas as reações foram realizadas em um reator de 0,1 L controlado pela estação de trabalho EasyMax (Mettler Toledo). A temperatura da reação foi regulada pelo sensor de temperatura Pt100 e através de um revestimento de sistema Peltier.

Para monitorar as reações, as soluções de sal (1) e imina (2) foram adicionadas ao reator e a temperatura foi ajustada de acordo com a temperatura ajustada pelo desenho da experiência com uma taxa de agitação de 250 rpm por uma agitação mecânica (Figura 53). A sonda ATR / FTIR, ilustrada na Figura 54, foi imersa no meio de reação ao longo de toda a experiência, e a conversão da reação foi avaliada por um tempo estipulado de 40-120 minutos. Os experimentos foram realizados no Polo de Xistoquímica da UFRJ

Figura 53 – Aparato experimental: Sistema *EasyMax* acoplado à sonda de ATR-FTIR

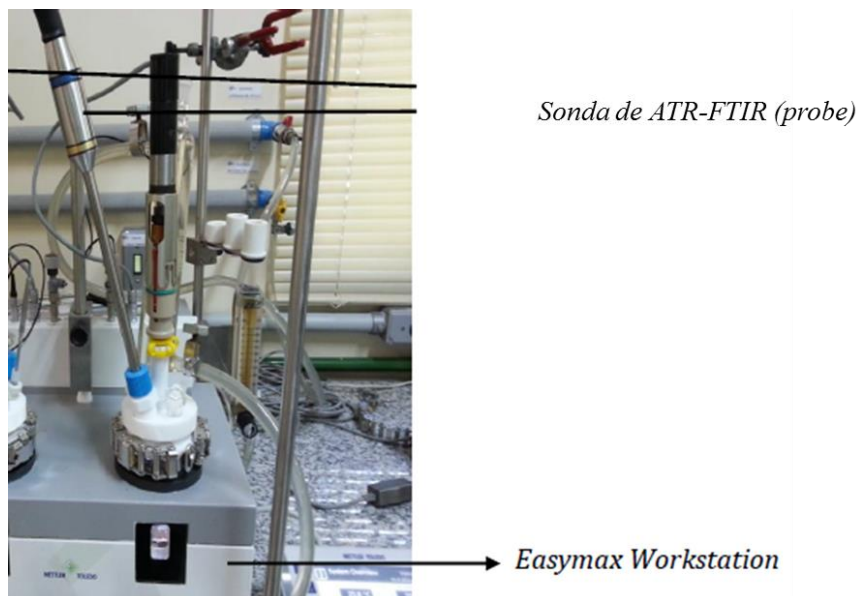
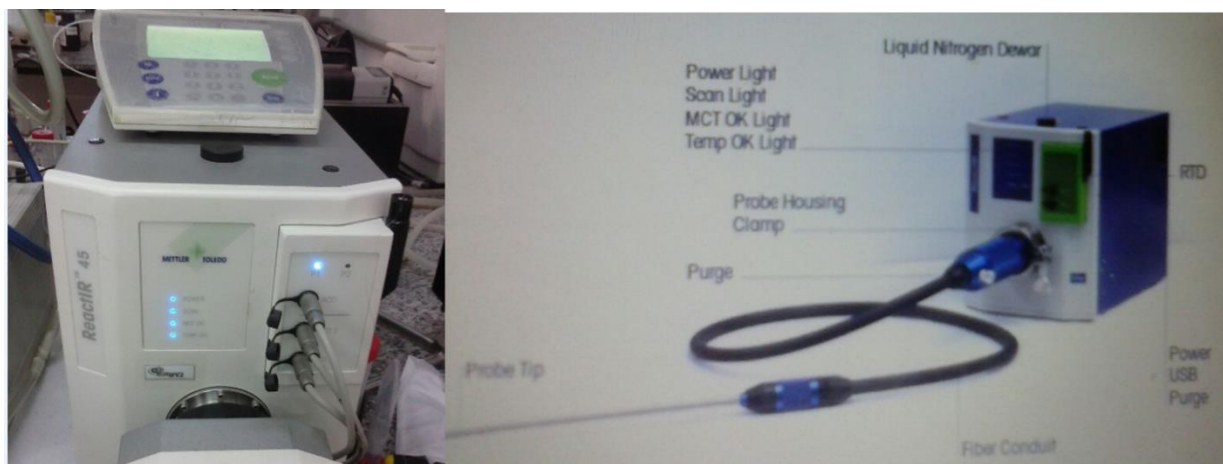


Figura 54 – Equipamento de Infravermelho da Mettler Toledo



6.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono 13 (RMN ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Bruker DPX250 (200 MHz para RMN ^1H e 50 MHz para RMN ^{13}C), DPX300 (300 MHz para RMN de ^1H e 75 MHz para RMN de ^{13}C), Bruker Avance 500 (500 MHz para RMN ^1H e 125 MHz para RMN ^{13}C), realizados no departamento de Química da UFJF, Instituto de Química da Unicamp e Instituto de Química da UFRJ. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (CDCl_3) (7,26

ppm para RMN de ^1H e 77,0 ppm para RMN de ^{13}C), benzeno deuterado (7,16 ppm para RMN ^1H e 128,0 ppm para RMN de ^{13}C), acetona deuterada (2,04 ppm para RMN de ^1H e 29,80 ppm para RMN de ^{13}C), dimetilsulfóxido deuterado (2,49 ppm para RMN de ^1H e 39,50 ppm para RMN de ^{13}C), metanol deuterado (3,30 ppm para RMN de ^1H e 49,0 ppm para RMN de ^{13}C), água deuterada e dioxano (4,81 ppm para RMN de ^1H e 66,7 ppm, referência dioxano para RMN de ^{13}C), tetrametilsilano (0,00 ppm para RMN de ^1H).

A multiplicidade dos sinais de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN ^1H 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 ^1H 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 ^1H .

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 acetonitrila contendo 0,1 % de ácido fórmico e injetadas por infusão direta em um fluxo de $1\ \mu\text{L}\ \text{min}^{-1}$. 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.

6.2.6. Difração de raios-x

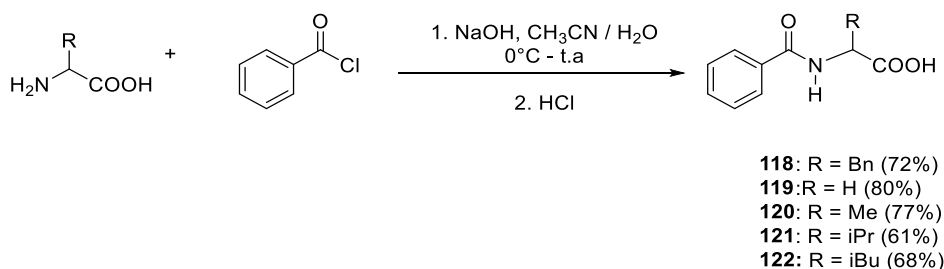
Análise por raios-x foi adquirida junto ao Departamento de Química da UFJF e UFMG, os dados foram tratados pelas Profas. Charlane C. Corrêa e Renata Diniz e depositado em bancos de dados cristalográficos CIF. As medidas de difração de raios-X do monocrystal foram realizadas com um detector CCD usando 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.

6.3. Procedimentos experimentais

6.3.1. Preparação e caracterização dos derivados azalactônicos

6.3.1.1 Benzoilação dos aminoácidos

Esquema 70 – Preparação dos N-benzoil aminoácidos

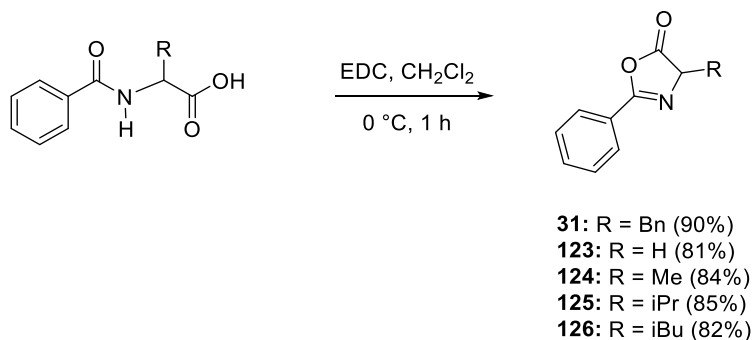


Fonte: a própria autora

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 71– Preparação das azalactonas

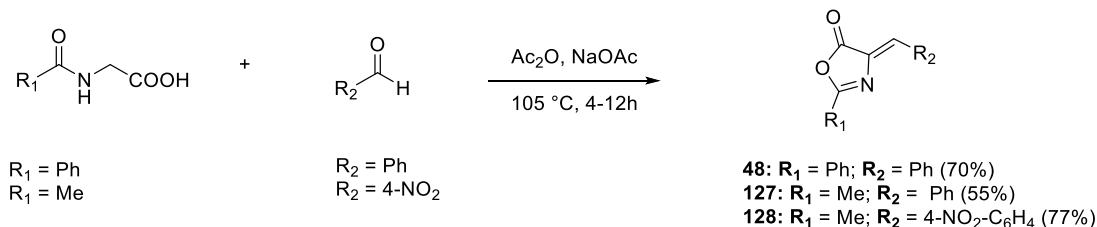


Fonte: a própria autora

Em um balão de fundo redondo, previamente flambado, sob atmosfera inerte contendo N₂ 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

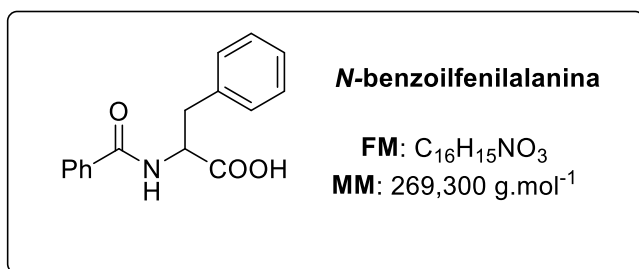
Esquema 72 – Preparação das azalactonas de Erlenmeyer



Fonte: a própria autora

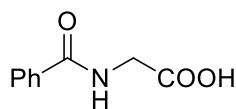
Em um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se o ácido hipúrico (5,0 mmol), anidrido acético (2,5 mL) e acetato de sódio anidro (NaOAc) (5,0 mmol). Aqueceu-se a mistura a 105 °C e em seguida adicionou-se o aldeído gota a gota. Após o fim da reação, monitorada por CCD (eluente hexano/AcOEt 8:2), 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 55 a 77% (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

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



O produto **118** foi obtido como um sólido branco (8,70 g; 72%); **FF** (°C): 157 – 158 (lit: 157); **IV** (KBr, cm⁻¹): 3325, 3030, 2851, 2512, 1721, 1613, 1534, 1430, 1250;

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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 ¹³C (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).

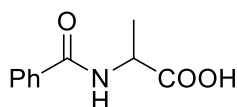


N-benzoylglicina

FM: C₉H₉NO₃
MM: 179,175 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,86 (s, 1H), 7,90 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,55-7,44 (m, 3H), 3,97 (d, 2H, *J* = 5,2 Hz). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 171,5, 166,8, 134,0, 131,6, 128,5, 127,4, 41,4 (MELHADO, *et.al*, 2011).

O produto **119** foi obtido como um sólido branco (6,42 g; 80%); **FF** (°C): 182,5 – 183,5 (lit: 181 – 185); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3331, 3056, 2928, 1743, 1606, 1531, 1490, 1152;

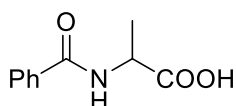


N-Benzoylalanina

FM: C₁₀H₁₁NO₃
MM: 193,202 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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 ¹³C (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 **120** foi obtido como um sólido branco (6,67 g; 77%); **FF** (°C): 158,8 – 160,9 (lit: 165 – 166); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3357, 2906, 1733, 1702, 1628, 1581, 1547, 1480,

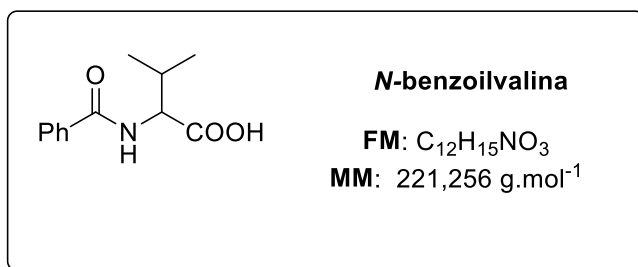


N-benzoylalanina

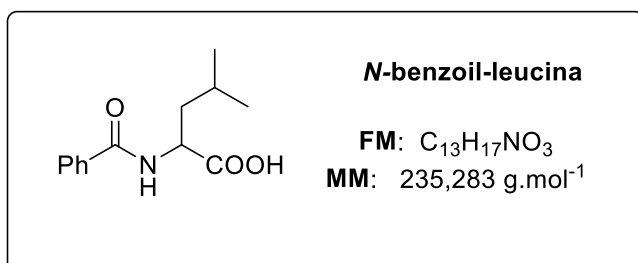
FM: C₁₀H₁₁NO₃
MM: 193,202 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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 ¹³C (75 MHz)** δ: 174,2, 166,2, 134,0, 131,3, 128,2, 127,4, 48,2, 16,9 (MELHADO, *et.al*, 2011).

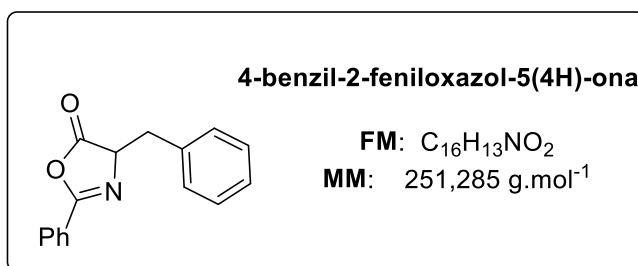
O produto **120** foi obtido como um sólido branco (6,67 g; 77%); **FF** (°C): 158,8 – 160,9 (lit: 165 – 166); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3357, 2906, 1733, 1702, 1628, 1581, 1547, 1480,



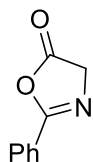
O produto **121** foi obtido como um sólido branco (6,05 g; 61%); **FF** (°C): 131,3 – 132,8 (lit: 125 – 128); **IV** (KBr, cm⁻¹): 3365, 2965, 2664, 2474, 1730, 1627, 1578, 1537, 1493, 1208; **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ: 8,45 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 4,35 (t, 1H, *J* = 6,6 Hz), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,00 (t, 6H, *J* = 5,1 Hz); **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 173,1, 166,9, 132,8, 131,3, 129,3, 128,2, 127,6, 58,4, 29,5, 19,3, 18,8 (MELHADO, *et.al*, 2011).



O produto **122** foi obtido como um sólido branco (7,18 g; 68%); **FF** (°C): 134,5 – 134,9 (lit: 138 – 140) **IV** (KBr, cm⁻¹): 3282, 3070, 2960, 2871, 1722, 1636, 1600, 1581, 1532, 1491, 1243; **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆)** 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 ¹³C (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 **31** foi obtido como um sólido branco (0,294 g; 90%); **FF** (°C): 64,5 – 65,5 (lit: 67 – 68) ; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3028, 2928, 1826, 1812, 1647, 1599, 1578, 1491, 1449, 1298, 1152; **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** 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 ¹³C (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).



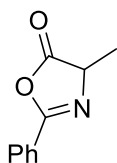
2-feniloxazol-5(4H)-ona

FM: C₉H₇NO₂

MM: 161,60 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,59-7,45 (m, 3H); 4,41 (s, 2H); **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 176,1, 163,8, 133,1, 129,1, 128,1, 127,3, 126,1, 55,2 (MELHADO, *et. al*, 2011).

O produto **123** foi obtido como um sólido alaranjado (0,170 g; 81%); **FF (°C)**: 89,5 – 90,3 (lit: 89 – 90); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3041, 2948, 1813, 1656, 1452, 1148; **RMN de ¹H (300**



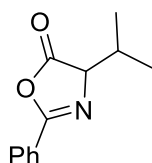
4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

FM: C₁₀H₉NO₂

MM: 175,187 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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 ¹³C (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 **124** foi obtido como um sólido branco (0,191 g; 84%); **FF (°C)**: 37,5 – 38,3 (lit: 39 – 40); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3064, 2982, 2936, 2901, 1810, 1654, 1495, 1450, 1322,



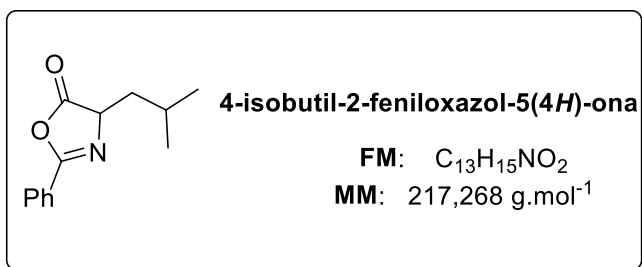
4-isopropil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

FM: C₁₂H₁₃NO₂

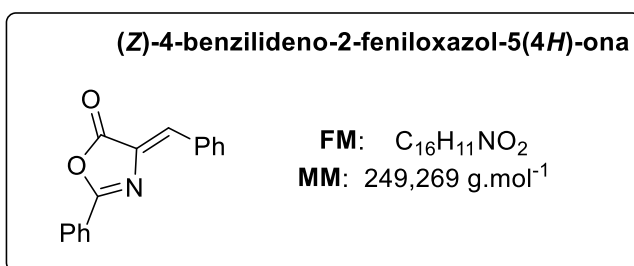
MM: 203,241 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,04-8,01 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,53-48 (m, 2H), 4,31 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 2,45-2,34 (m, 1H), 1,15 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz); 1,02 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz); **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 177,8, 161,7, 132,6, 128,7, 127,9, 126,0, 70,7, 31,2, 18,7, 17,5 (MELHADO, *et. al*, 2011).

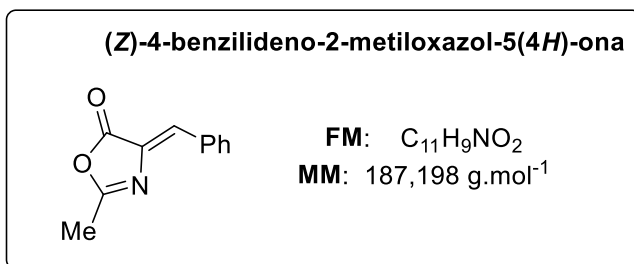
O produto **125** foi obtido como um sólido branco (0,239 g; 85%); **FF (°C)**: 40,3 – 41,2 (lit: 41 – 45); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 2963, 2931, 2904, 2874, 1817, 1651, 151, 1457, 1296.



O produto **126** foi obtido como um sólido branco (0,231 g; 82%); **FF** (°C): 51,9 – 52,3 (lit: 54 – 56); **IV** (**KBr**, cm⁻¹): 3071, 2960, 2874, 1819, 1654, 1578, 1495, 1320, 1043; **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** 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 ¹³C (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).

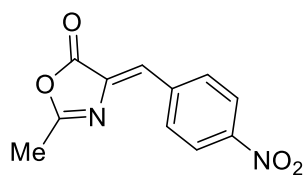


O produto **48** foi obtido como um sólido amarelo (0,8715 g; 70%); **IV** (**KBr**, cm⁻¹): 2920, 2855, 1794, 1649, 1288, 1155. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 8,24-8,20 (m, 4H); 7,66-7,62 (m, 1H); 7,57-7,54 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,27 (s, 1H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 167,7, 163,6, 133,5, 133,4, 133,3, 132,5, 131,8, 131,2, 129,0, 128,9, 128,4, 125,6 (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).



O produto **127** foi obtido como um sólido branco (0,5143 g; 55%). **IV** (**KBr**, cm⁻¹): 1787, 1766, 1651, 1268, 1164. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 8,11-8,05 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 168,0, 166,3, 133,3, 132,8, 132,4, 131,6, 131,3, 129,1.15,8.

(Z)-4-(4-nitrobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona



FM: C₁₁H₈N₂O₄
MM: 232,195 g.mol⁻¹

O produto **128** foi obtido como um sólido laranja (0,8932 g; 77%). **IV** (KBr, cm⁻¹): 1794, 1647, 1605, 1513, 1349, 1270, 1169. **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,29-8,28

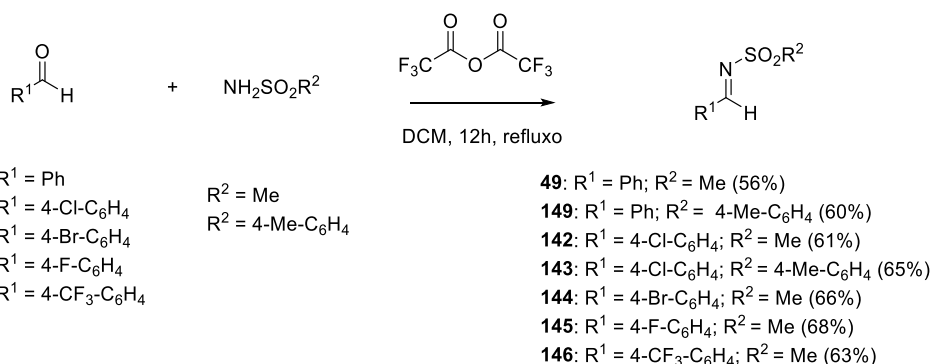
(m, 4H), 7,15 (s, 1H), 2,48 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (75 MHz) δ: 168, 166,9, 148,4, 139,0, 135,6, 132,6, 127,5, 123,9, 15,8.

6.3.2 Preparação e caracterização das iminas

6.3.2.1. Preparação das sulfonyl iminas

Método 1: Uso de TFAA

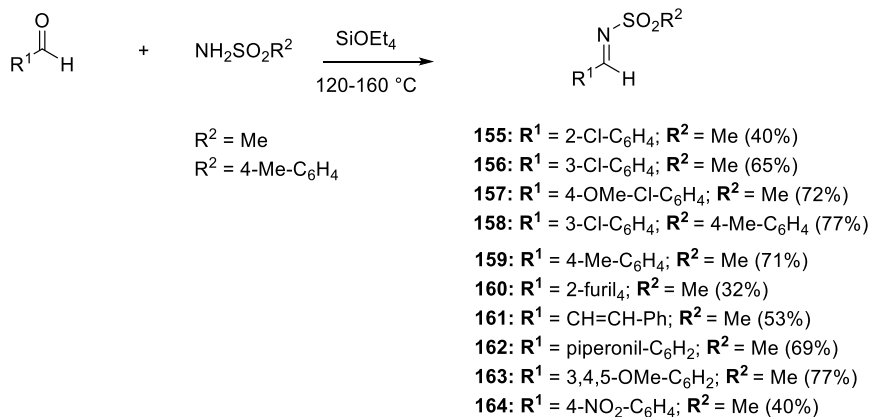
Esquema 73 – Preparação das iminas utilizando TFAA como ativador



Fonte: a própria autora

Método 2: Preparação das aldiminas aromáticas utilizando tetraetilortossilicato como ativador

Esquema 74– Preparação das iminas utilizando TEOS como ativador

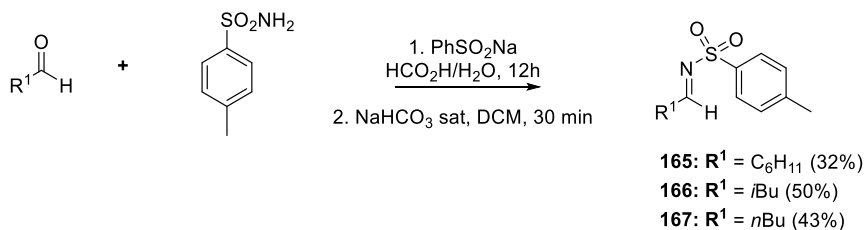


Fonte: a própria autora

Em um balão de 50 mL, previamente flambado, adicionou-se 5,0 mmol de aldeído, 5,0 mmol de metanossulfonamida e 5,25 mmol de tetraetilortossilicato. A mistura foi aquecida de 120 a 160°C por 6 horas. Para recolher o etanol formado, utilizou-se uma seringa acoplada ao balão. Após completar a reação, a mistura reacional foi resfriada e solubilizada em diclorometano e extraída com água (2:1). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob vácuo. O sólido obtido foi recrystalizado com hexano e acetato de etila fornecendo as respectivas iminas com rendimentos que variaram de 32 a 77%.

Método 3: Obtenção das iminas alquílicas

Esquema 75 – Preparação das iminas alquílicas

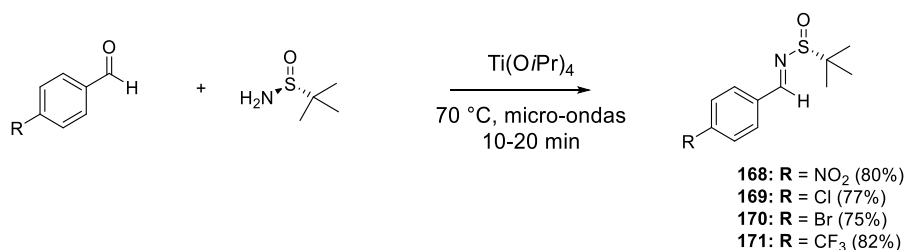


Fonte: a própria autora

Um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se 5,0 mmol de aldeído de cadeia alquílica, 5,25 mmol de benzenossulfonato de sódio com 7,5 mL de ácido fórmico e 7,5 mL de água. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 12 h à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi filtrado e lavado exaustivamente com água e posteriormente hexano e em seguida, dissolvido em 50 mL de diclorometano. À solução, adicionou-se 20 mL de solução saturada de NaHCO_3 por duas horas à temperatura ambiente. A fase orgânica foi extraída mais três vezes com a solução saturada de NaHCO_3 (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido a vácuo, fornecendo as respectivas iminas.

6.3.2.2. Preparação das aldiminas quirais

Esquema 76 – Preparação das sulfiniliminas

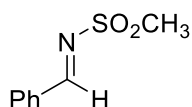


Fonte: a própria autora

Um vial de 5 mL contendo 1,0 mmol de aldeído, 1,0 mmol de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida e 4,0 mmol de tetraisopropóxido de titânio IV foi mantido sobre agitação e radiação constante de micro-ondas a 70°C e 40 W de potência por 20 minutos. Após o resfriamento, a mistura reacional foi diluída em 5 mL de acetato de etila e adicionou-se 0,3 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A suspensão foi filtrada em celite (terra de infusórios) sob pressão reduzida. O solvente foi removido sob vácuo fornecendo as respectivas sulfinimidas com rendimentos que variaram de 75 a 82%.

6.3.2.3. Caracterização das iminas

(E)-N- benzilidenometanossulfonamida

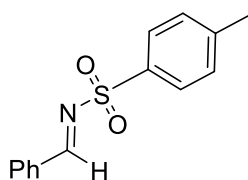


FM: C₈H₉NO₂S
MM: 183,225 g.mol⁻¹

O produto **49** foi obtido como um cristal branco (0,5124 g, 56 %). FF (°C): 89-91 °C (lit: 91-92 °C). **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 9,04 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H),

7,67 (tt, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,4 Hz), 7,57-7,52 (m, 2H), 3,15 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 171,9, 135,4, 132,3, 131,5, 129,5, 40,5 (CHEN *et al.*, 2010).

(E)-N-(3-benzilideno)-4-metilbenzenossulfonamida

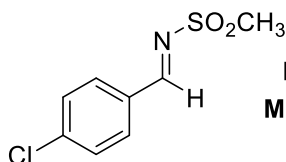


FM: C₁₄H₁₃NO₂S
MM: 259,323 g.mol⁻¹

O produto **149** foi obtido como um cristal branco (0,777g, 60%). FF (°C): 108,5-110,1 (lit: 107°C). **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 9,00 (s, 1H), 7,91-7,85 (m, 4H),

7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,31 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 2,41 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 170,3, 144,8, 135,4, 135,1, 132,6, 131,5, 130,0, 129,3, 128,3 21,8 (CAI, SHUTING *et al.*, 2011).

(E)-N-(4-clorobenzilideno)metanos-sulfonamida

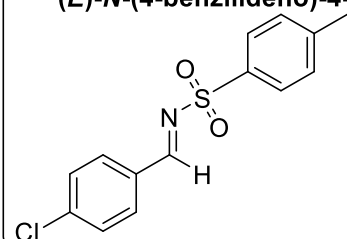


FM: C₈H₈ClNO₂S
MM: 217,667 g.mol⁻¹

O produto **150** foi obtido como um sólido branco (0,6619g, 61%). FF (°C): 120,2-121,6. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 9,01 (s,1H), 7,92 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,53 (d,

2H, *J* = 8,3 Hz), 3,16 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 170,4, 142,0, 132,6, 130,8, 130,0, 40,5 (MARQUES *et al.* 2015).

(E)-N-(4-benzilideno)-4-metilbenzenossulfonamida

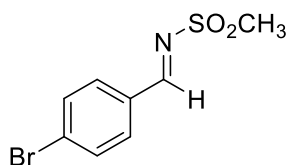


FM: C₁₄H₁₂ClNO₂S
MM: 293,765g.mol⁻¹

O produto **151** foi obtido como um cristal branco (0,9523 g, 65%). FF (°C): 171,9 – 172,7 °C (lit: 172 °C). **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 9,00 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 4H), 7,47 (d,

2H, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 2,45 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz)** δ : 168,7, 144,8, 135,4, 134,9, 132,4, 130,8, 129,9, 129,6, 128,2, 21,7 (CONCELLÓN *et al.* 2008).

(E)-N-(4-bromobenzilideno)metanossulfonamida.



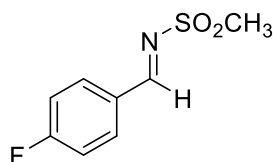
FM: $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_2\text{S}$
MM: 262,121 g.mol $^{-1}$

O produto **152** foi obtido como um sólido branco (0,8580 mg, 66%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,96 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 3,12 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz)** δ :

170,6, 132,9, 132,6, 131,2, 130,8, 40,5 (WU *et al.* 2009).

(E)-N-(4-fluorbenzilideno)metanossulfonamida.



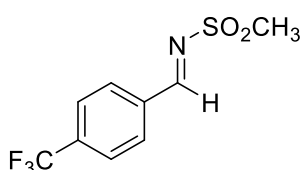
FM: $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_2\text{S}$
MM: 201,215 g.mol $^{-1}$

O produto **153** foi obtido como um sólido branco (0,6834 g, 68%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,01 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,23 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), 3,15 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz)** δ :

170,3, 167,3 (d, $J = 257,2$ Hz), 134,1 (d, $J = 9,9$ Hz), 128,8 (d, $J = 2,3$ Hz), 117,0 (d, $J = 22,2$ Hz), 40,7 (DUAN *et al.*, 2015).

(E)-N-(4-(trifluorometil)benzilideno)metanossulfonamida

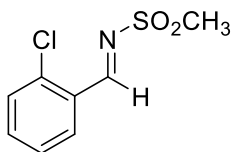


FM: $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$
MM: 251,223 g.mol $^{-1}$

O produto **154** foi obtido como um sólido branco (0,7097 g, 63%). **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 9,07 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J =$

8,1 Hz), 3,15 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz)** δ : 170,4, 136,8 (q, $J = 32,8$ Hz), 135,5, 131,6, 129,0, 126,5 (q, $J = 3,5$ Hz), 121,7 (q, $J = 271,2$ Hz), 40,5 (SHAGHAFI *et al.* 2011).

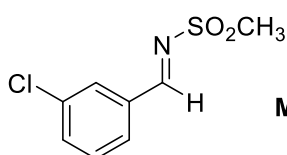
(E)-N-(2-clorobenzilideno)metanos-sulfonamida



FM: C₈H₈ClNO₂S
MM: 217,667 g.mol⁻¹

O produto **155** foi obtido como um sólido branco (0,4320, 40 %). FF (°C): (lit: 162,5-67,8 °C). **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 9,56 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,43 (tt, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz), 3,18 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 168,5, 139,2, 135,9, 130,7, 130,1, 129,5, 127,4, 40,3 (MARQUES *et al.*, 2015).

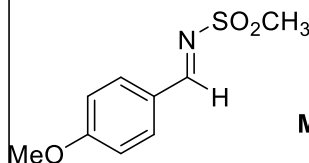
(E)-N-(3-clorobenzilideno)metanos-sulfonamida



FM: C₈H₈ClNO₂S
MM: 217,667 g.mol⁻¹

O produto **156** foi obtido como um sólido branco (0,7020 g, 65%). FF (°C): 92,5-93,3 (lit: 89-91 °C). **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 9,00 (s, 1H), 8,00 (t, 1H, *J* = 1,4 Hz), 7,84 (dt, 1H, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,4 Hz), 7,64 (ddd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,4 Hz, *J* = 1,4 Hz), 7,50 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 3,15 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 170,2, 135,6, 135,0, 133,7, 130,6, 130,3, 129,8, 40,3.

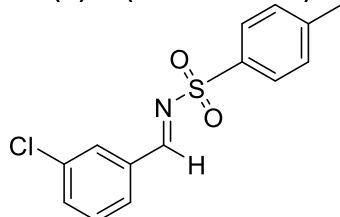
(E)-N-(4-metoxibenzilideno)metanossulfonamida



FM: C₉H₁₁NO₃S
MM: 213,251 g.mol⁻¹

O produto **157** foi obtido como um sólido marrom (0,7668 g, 72%). FF (°C): (lit: 86-87 °C). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3015, 2970, 2932, 1603, 1568, 1421, 1300, 1249, 1131, 1025, 860. **RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 8,93 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,02 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,12 (s, 3H). **RMN de ¹³C (50 MHz)** δ: 170,5, 165,5, 133,7, 124,9, 114,8 55,7, 40,4 (PATEL *et al.*, 2017).

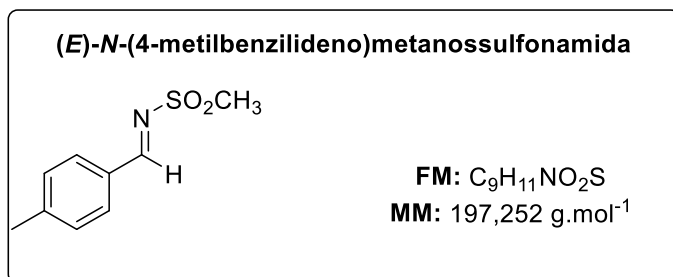
(E)-N-(3-benzilideno)-4-metilbenzenossulfonamida



FM: C₁₄H₁₂ClNO₂S
MM: 293,765g.mol⁻¹

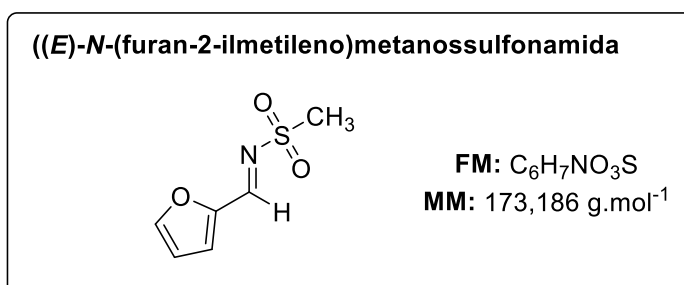
O produto **158** foi obtido como um sólido branco (1,12 g, 77%). FF (°C): 96,5-97,8 (lit: 98 °C) **RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃)** δ: 8,99 (s, 1H), 7,92-7,76 (m, 4H), 7,59-7,35 (m,

4H), 2,45 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (50 MHz)** δ : 168,7, 145,0, 135,5, 134,8, 134,7, 134,1, 130,5, 130,3, 130,0, 129,9, 128,3, 21,8 (JIN *et al.*, 2006).



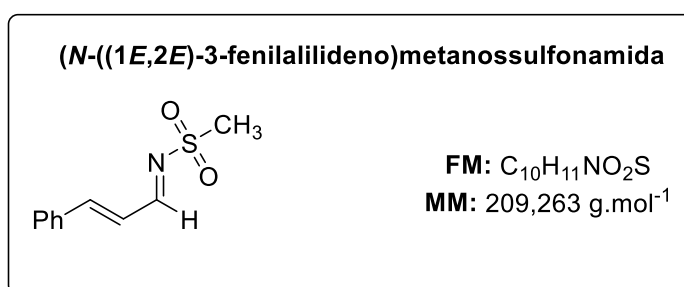
O produto **159** foi obtido como um sólido branco (0,6994 g, 71%). FF (°C): 110,5-112,1 (lit: 110-111 °C). **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 9,00 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,34 (d,

1H, $J = 8,0$ Hz), 3,14 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz)** δ : 171,4, 146,7, 131,4, 130,1, 129,6, 40,3, 21,3 (PATEL *et al.*, 2017)..



O produto **160** foi obtido como um sólido marrom (0,3460 g, 40 %). FF (°C): 92,1-93,3. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,78 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 6,69

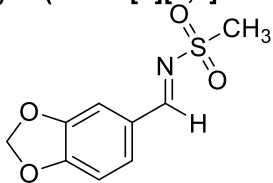
(dd, 1H, $J = 3,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 3,13 (s, 3H). **RMN de ^{13}C RMN** δ : 156,9, 150,1, 148,9, 125,4, 113,9, 40,5 (CRONIN *et al.*, 2016).



O produto **161** foi obtido como um sólido marrom (0,5534 g, 53 %). **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,79 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,03 (dd, 1H, $J =$

15,8 Hz, $J = 9,4$ Hz), 3,11 (s, 3H). **RMN de ^{13}C NMR** δ : 172,3, 154,4, 134,1, 131,8, 129,2, 128,7, 124,4, 40,3 (CRONIN *et al.*, 2016).

(E)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetileno)metanessulfonamida

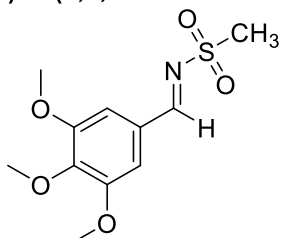


FM: C₉H₉NO₄S
MM: 227,234 g.mol⁻¹

O produto **162** foi obtido como um cristal branco (0,8873 g, 68 %). FF (°C): 101,5-103,7 (lit: 102-104 °C). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ:

8,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,11 (s, 2H), 3,11 (s, 3H). **RMN de ¹³C** δ: 170,4, 154,3, 148,9, 130,8, 126,9, 108,7, 107,9, 102,4, 40,4 (PATEL *et al.*, 2017)..

(E)-N-(3,4,5-trimetoxibenzilideno)metanossulfonamida

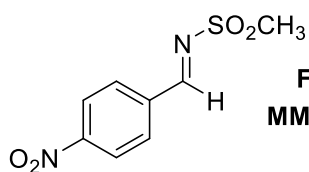


FM: C₁₁H₁₅NO₅S
MM: 273,303 g.mol⁻¹

O produto **163** foi obtido como um cristal incolor (0,8873 g, 65%). **RMN de ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s,

6H), 3,15 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (125 MHz) δ: 171,2, 153,6, 144,4, 127,0, 108,5, 61,7, 56,4, 56,3, 40,4 (ÁVILA *et al.*, 2016).

(E)-N-(4-(nitrometil)benzilideno)metanossulfonamida

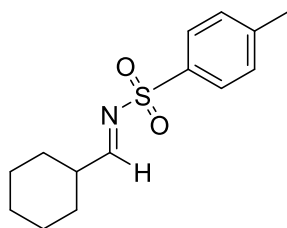


FM: C₈H₈N₂O₄S
MM: 228,222 g.mol⁻¹

O produto **164** foi obtido como um sólido laranja (0,4560 g, 72%). **IV (KBr, cm⁻¹):** FF (°C): 89-91 °C). **RMN de ¹H** (200 MHz, acetona-d₆) δ:

9,21 (s, 1H), 8,47 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 8,38 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz) 3,23 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (50 MHz) δ: 169,9, 151,4, 138,1, 132,0, 124,2, 39,3 (Patente: WO 2013117649 A1, 2012).

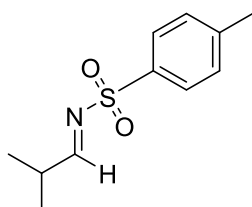
(E)-N-(cicloexilmetileno)-4-metilbenzenosulfonamide



FM: C₁₄H₁₉NO₂S
MM: 265,371 g.mol⁻¹

O produto **165** foi obtido como um líquido incolor (0,4240 g, 32%). **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 8,48 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 1,86-1,67 (m, 5H), 1,39-1,23 (m, 6H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 181,0, 144,5, 134,9, 129,8, 128,0, 43,6, 28,4, 25,6, 25,1, 21,6 (LI *et al.* 2012).

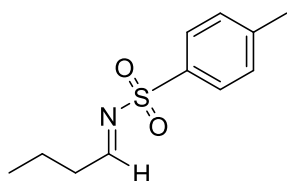
4-metil-N-(2-metilpropilideno)benzenos-sulfonamida



FM: C₁₁H₁₅NO₂S
MM: 225,306 g.mol⁻¹

O produto **166** foi obtido como um líquido incolor (0,5253 g, 43%). **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 8,50 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 2,69 (setp dup, 1H, *J* = 6,9 Hz, *J* = 4,2 Hz), 2,44 (s, 3H), 1,15 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 181,9, 144,7, 134,7, 129,8, 128,1, 34,7, 21,6, 18,0 (CHEMLA; HEBBE; NORMANT, 2000).

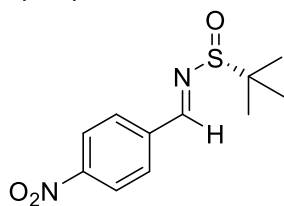
(E)-N-butilideno-4-metilbenzenossulfonamida



FM: C₁₁H₁₅NO₂S
MM: 225,306 g.mol⁻¹

O produto **167** foi obtido como um líquido incolor (0,0,4834 g, 43%). **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 8,48 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,21 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 2,37 (dt, 2H, *J* = 7,4 Hz, *J* = 4,5 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,51 (sext, 2H, *J* = 7,4 Hz), 0,80 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 178,7, 144,6, 129,8, 128,0, 37,6, 21,5, 17,9, 13,5 (CHENG *et al.*, 2007).

(R,E)-N-(4-nitrobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

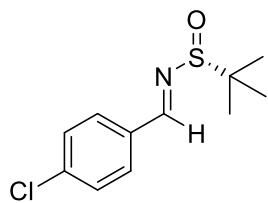


FM: C₁₁H₁₄N₂O₃S
MM: 254,304 g.mol⁻¹

cm⁻¹: 3120, 2959, 2932, 1588, 1519, 1474, 1341, 1083, 851, 833, 833, 731. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 8,68 (s, 1H), 8,33 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz) 8,03 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 1,30 (s, 9H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 160,7, 149,8, 138,9, 130,0, 124,2, 58,5, 22,7 (CHENG *et al.*, 2007).

O produto **168** foi obtido como um sólido amarelo (0,2032 g, 80%). FF (°C): 140,5 – 141,1 (lit: 142-144 °C). [lit: α_D²⁰ = -58,0 (c 2,5, CHCl₃). **IV (KBr,**

(R,E)-N-(4-clorobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

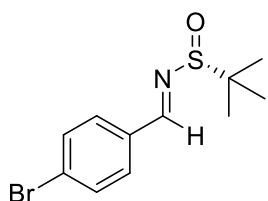


FM: C₁₁H₁₄ClNOS
MM: 243,749 g.mol⁻¹

Hz), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 1,17 (s, 9H). **RMN de ¹³C (50 MHz)** δ: 162,2, 137,9, 133,1, 131,4, 129,8, 57,9, 23,0 (KELLS; CHONG, 2004).

O produto **169** foi obtido como um sólido branco (0,1875 g, 77 %). **RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆)** δ: 8,55 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, *J* = 8,3

(R,E)-N-(4-bromobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

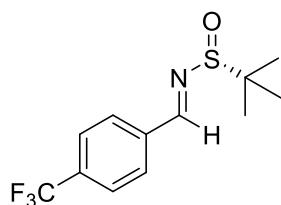


FM: C₁₁H₁₄BrNOS
MM: 288,203 g.mol⁻¹

9H). RMN de ¹³C (75 MHz) δ: 161,9, 132,8, 132,3, 130,7, 127,3 57,9, 22,6 (KELLS; CHONG, 2004).

O produto **170** foi obtido como um sólido branco (0,2160 g, 75%). **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 8,46 (s, 1H), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 1,18 (s,

(R,E)-N-(4-trifluorometilbenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



FM: C₁₂H₁₄F₃NOS
MM: 277,305 g.mol⁻¹

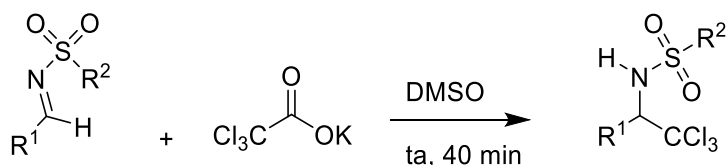
O produto **171** foi obtido como um sólido branco (0,2271 g, 82%). [lit: [α]_D = +74,9 (c = 1,0, CHCl₃)].

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz), 1,23 (s, 9H). **RMN de ¹³C (50 MHz)** δ: 161,5, 136,9, 133,7 (q, *J* = 32,5 Hz), 129,6, 125,9 (q, *J* = 3,6 Hz), 121,0 (q, *J* = 270,8 Hz), 58,1, 22,6 (KELLS; CHONG, 2004).

6.3.3. Preparação e caracterização das *N*-triclorometil aminas

6.3.3.1. Preparação das triclorometil *N*-Sulfonyl aminas

Esquema 77 – Preparação das triclorometilaminas a partir de sulfonyl iminas

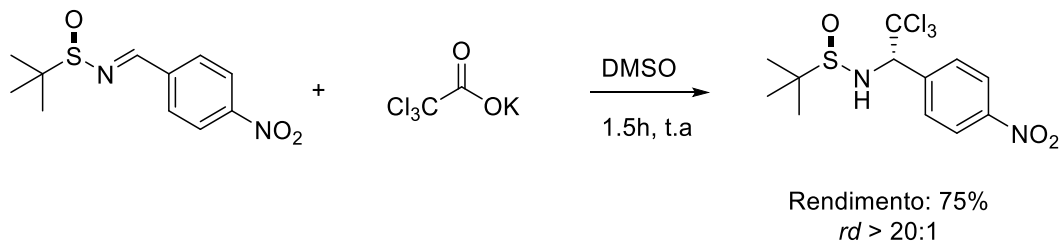


Fonte: a própria autora

Em um balão contendo 0,5 mmol de imina em DMSO (numa concentração de 0,7 mmol.mL⁻¹) adicionou-se 1,5 mmol de tricloroacetato de potássio. A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 40 minutos. Em seguida, solubilizou-se a mistura reacional em 5 mL de diclorometano e a solução foi extraída com 10 mL de água (4 x). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido a vácuo. O produto foi obtido após purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato 3:1).

6.3.3.2. Preparação da triclorometil N-sulfinil amina

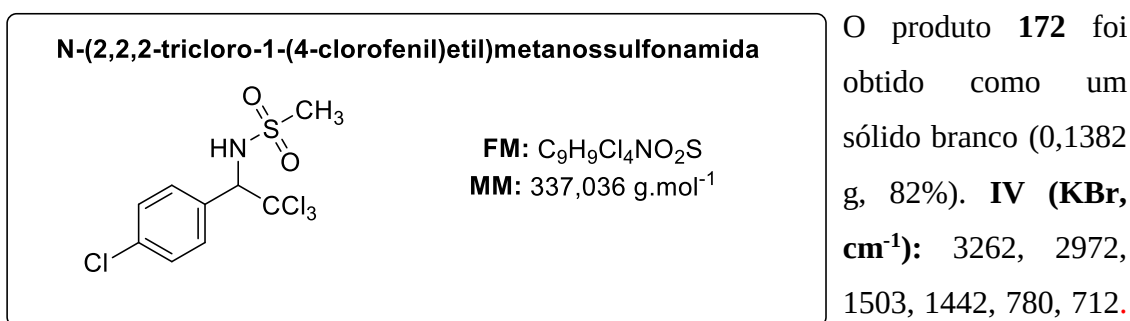
Esquema 78 – Preparação da triclorometilamina quiral **187**



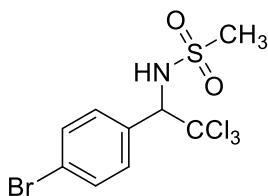
Fonte: a própria autora

Em um balão contendo 0,2 mmol de imina em DMSO (numa concentração de 0,7 mmol.mL⁻¹, adicionou-se 0,8 mmol de tricloroacetato de potássio. A mistura reacional ficou sob agitação à temperatura ambiente por 40 minutos. Em seguida, solubilizou-se a mistura reacional em 5 mL de diclorometano e a solução foi extraída com 10 mL de (4 x). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL).

6.3.3.3. Caracterização das triclorometilaminas

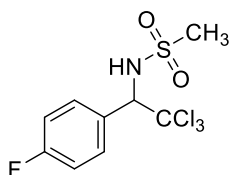


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 5,85 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz), 5,26 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz), 2,89 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 136,0, 133,2, 130,5, 128,9, 100,3, 71,2, 42,5. **EMAR:** calcd [C₉H₉Cl₄NO₂S]⁺ ([M + Na]⁺): *m/z* 357,9006, encontrado 357,8998 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-(4-bromofenil)etil)metanossulfonamida**FM:** C₉H₉BrCl₃NO₂S**MM:** 381,490 g.mol⁻¹

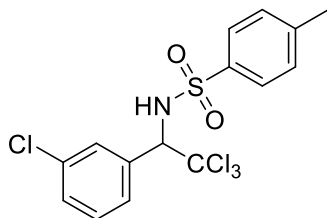
O produto **173** foi obtido como um sólido branco (0,1354 g, 71%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3271, 2969, 1581, 1494, 824, 787. **NMR**

(300 MHz, CDCl₃) **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7,59 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,43 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 5,74 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 5,25 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 2,89 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 133,7, 131,8, 130,7, 124,2, 100,2, 71,2, 42,5. **EMAR:** calcd [C₉H₉BrCl₃NO₂S]⁺ ([M + Na]⁺): *m/z* 401,8501, encontrado 401,8493.

N-(2,2,2-tricloro-1-(4-fluorofenil)etil)metanossulfonamida**FM:** C₉H₉Cl₃FNO₂S**MM:** 320,584 g.mol⁻¹

O produto **174** foi obtido como um óleo amarelo (0,1106 mg, 69%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3265, 2982, 1577, 1491, 832. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ:

7,58 (dd, 2H, *J* = 8,60 Hz, *J* = 5,2 Hz), 7,10 (t, 2H, *J* = 8,60 Hz), 6,91 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz), 5,25 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz), 2,80 (s, 3H); **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 163,3 (d, *J* = 248,5 Hz), 131,3 (d, *J* = 8,2 Hz), 130,6 (d, *J* = 3,2 Hz), 115,6 (d, *J* = 21,8 Hz), 100,8, 71,2, 42,2. **EMAR:** calcd [C₉H₉Cl₃FNO₂S]⁺ ([M + Na]⁺): *m/z* 341,9301, encontrado 342,9297 (ÁVILA *et al.*, 2016).

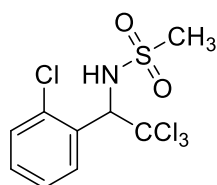
4-metil-N-(2,2,2-tricloro-1-(3-clorofenil)etil)benzenos-sulfonamida**FM:** C₁₅H₁₃Cl₄NO₂S**MM:** 413,134 g.mol⁻¹

O produto **175** foi obtido como um sólido branco (0,0893 g, 53%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3259, 2964, 1593,

1440, 755, 720. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 7,54 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,16 (t, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,12 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 5,72 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 5,08 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 2,37 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ:

144,0, 136,4, 135,7, 134,0, 129,4, 129,3, 129,2, 129,1, 127,5, 127,0, 99,8, 71,3, 53,4.
EMAR: calcd $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{NO}_2\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): m/z 433,9319, encontrado 433,9321
 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-(2-clorofenil)etil)metanossulfonamida

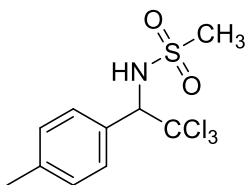


FM: $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_4\text{NO}_2\text{S}$
MM: 337,036 g.mol⁻¹

O produto **176** foi obtido como um óleo amarelo (0,0876 g, 52%). **IV** (**KBr**, cm⁻¹): 3253, 2969, 1581, 1469,

1442, 776, 760, 725. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 7,73 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz), 7,51-7,49 (m, 1H); 7,40-7,38 (m, 2H); 6,06 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 5,98 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 2,88 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 Hz)** δ : 135,4, 133,5, 130,8, 130,1, 128,4, 127,4, 100,5, 66,4, 42,1. **EMAR:** calcd $[\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_4\text{NO}_2\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): m/z 357,9006, encontrado 357,9005 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-(4-metilfenil)etil)metanossulfonamida

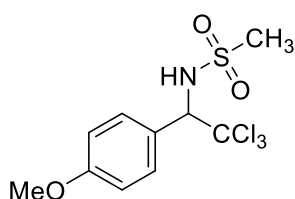


FM: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$
MM: 316,621 g.mol⁻¹

O produto **177** foi obtido como um sólido branco (0,1139 g, 72%). **IV** (**KBr**, cm⁻¹): 3279, 2961, 2909, 1529, 1451, 1327, 1164, 759, 721. **RMN de**

¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,44 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,08 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz); 5,23 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 2,79 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ : 139,9, 131,6, 129,3, 129,1, 100,9, 71,6, 42,2, 21,3. **EMAR:** calcd $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): m/z 337,9552, encontrado 337,9541 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-(4-etoxifenil)etil)metanossulfonamida



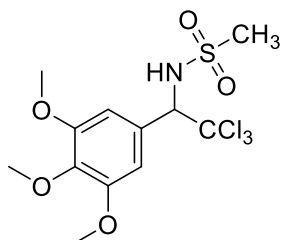
FM: C₁₀H₁₂Cl₃NO₃S

MM: 332,620 g.mol⁻¹

O produto **178** foi obtido como um sólido branco (0,1280 g, 77%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3248, 3012, 2951, 1607,

1567, 1294, 1135, 811, 753, 717. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7,49 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,94 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,30 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 5,21 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 160,5, 130,5, 126,4, 114,0, 101,2, 71,4, 55,3, 42,2. **EMAR:** calcd [C₁₀H₁₂Cl₃NO₃S]⁺ ([M + Na]⁺): *m/z* 353,9485, encontrado 353,9496 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)metanos-sulfonamida



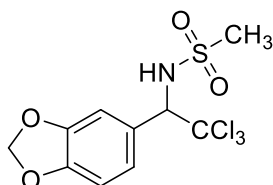
FM: C₁₂H₁₆Cl₃NO₅S

MM: 392,672 g.mol⁻¹

O produto **179** foi obtido como um sólido amarelo (166,8 mg, 85%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3257, 1576, 1503,

1459, 1419, 816, 790. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 6,85-6,82 (m, 3H), 5,15 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 3,89 (s, 3H), 8,88 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 153,1, 139,1, 129,9, 106,8, 101,0, 72,1, 60,9, 56,4, 42,1. **EMAR:** calcd [C₁₂H₁₇Cl₃NO₅S]⁺ ([M + H]⁺): *m/z* 391,9893, encontrado 391,9884 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,2,2-tricloroetil)metanos-sulfonamida



FM: C₁₀H₁₀Cl₃NO₄S

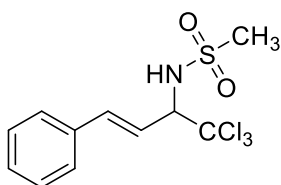
MM: 346,603 g.mol⁻¹

O produto **180** foi obtido como um sólido branco (0,1143 g, 66%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3253, 2934, 2891, 1503, 1452,

1253, 1149, 766, 730. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7,06-7,01 (m, 2H); 6,85 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,10 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz), 6,03 (s, 2H), 5,18 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz), 2,86 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz) δ : 148,8, 147,9, 128,2, 123,7, 109,0, 108,2, 101,6, 100,9, 71,6, 42,3. **EMAR:** calcd $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): m/z 367,9294, encontrado 367,9282 (ÁVILA *et al.*, 2016).

(E)-N-(1,1,1-tricloro-4-fenilbut-3-en-2-il) metanossulfonamida

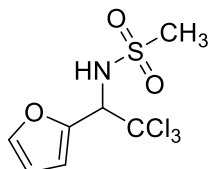


FM: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$
MM: 328,632 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

O produto **181** foi obtido como um óleo marrom (0,0930 mg, 58%). **IV (KBr, cm^{-1}):** 3253, 2846, 1520, 1442, 758, 721. **RMN**

de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,47-7,45 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H); 6,90 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 6,38 (dd, 1H, $J = 15,9$, $J = 7,1$ Hz), 5,73 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,89 (dd, 1H, $J = 9,1$, $J = 7,1$ Hz), 3,12 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz)** δ : 137,5, 135,2, 129,0, 128,8, 127,0, 122,0, 101,2, 70,9, 42,8. **EMAR:** $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): calcd: 349,9557, encontrado 349,9547 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-(furan-2-il)etil)metanossulfonamida

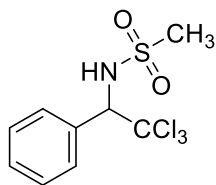


FM: $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$
MM: 292,555 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

O produto **182** foi obtido como um óleo marrom (0,8330 g, 57%). **IV (KBr, cm^{-1}):** 3243, 2932, 2849, 1520, 1452, 1335,

1160, 750, 729. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7,51-7,50 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 6,45 (dd, 1H, $J = 3,1$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 5,71 (d, 1H $J = 10,2$ Hz), 5,36 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 2,94 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz)** δ : 147,1, 143,8, 112,2, 111,2, 99,7, 66,5, 42,3. **EMAR:** $[\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): m/z 313,9188, encontrado 313,9190 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-feniletil)metanossulfonamida

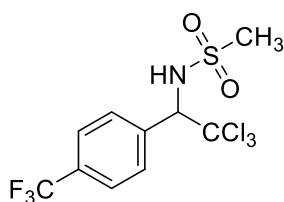


FM: C₉H₁₀Cl₃NO₂S
MM: 302,594 g.mol⁻¹

O produto **183** foi obtido como um sólido branco (0,1316 g, 87%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3297, 2969, 2944, 1503, 1460,

1339, 872, 787, 749. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ: 7,59-7,56 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 3H), 6,26 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 5,27 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 2,80 (s, 3H); **RMN de ¹³C NMR (75 MHz)** δ: 134,7, 129,9, 129,4, 128,8, 100,9, 72,0, 42,4. **EMAR:** calcd [C₉H₁₀Cl₃NO₂SNa]⁺ ([M+Na]⁺): *m/z* 323,9396, encontrado 323,9386 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)metanossulfonamida

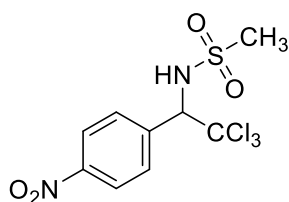


FM: C₁₀H₉Cl₃F₃NO₂S
MM: 370,592 g.mol⁻¹

O produto **184** foi obtido como um óleo amarelo (0,1444 g, 78%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3279, 2969, 1641, 1460,

1321, 1174, 871, 817, 737, 619. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ: 7,71 (s, 4H), 5,91 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 5,36 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 138,6, 131,7 (q, *J* = 32,5 Hz), 129,7, 126,6 (q, *J* = 3,6 Hz), 123,6 (q, *J* = 270 Hz), 100,0, 71,3, 42,6. **EMAR:** calcd [C₁₀H₉Cl₃F₃NO₂SNa]⁺ ([M + Na]⁺): *m/z* 391,9269, encontrado 391,9272 (ÁVILA *et al.*, 2016).

N-(2,2,2-tricloro-1-(4-(nitrofenil)etil)metanos-sulfonamida



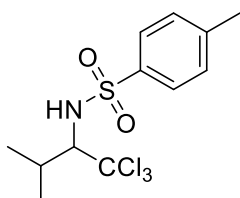
FM: C₉H₉Cl₃N₂O₄S
MM: 347,591 g.mol⁻¹

O produto **185** foi obtido como um óleo amarelo (0,1477 g, 85%). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3230, 3009, 2932, 1598, 1529, 1316, 992, 776, 739. **RMN de**

¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,30 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 5,85 (d, 1H,

$J = 9,5$ Hz), 5,42 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 3,00 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz)** δ : 148,6, 141,6, 130,4, 123,7, 99,5, 71,0, 42,6. **EMAR**: calcd $[\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}]^+$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): m/z 368,9246, encontrado 368,9249 (ÁVILA *et al.*, 2016).

4-metil-*N*-(1,1,1-tricloro-3-metilbutan-2-il)benzenossulfonamida

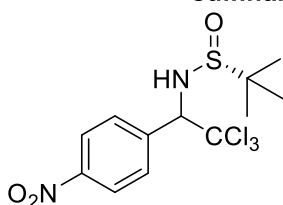


FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$
MM: 344,675 g.mol $^{-1}$

O produto **186** foi obtido como um óleo amarelo (0,0564 mg, 42%).
IV (KBr, cm $^{-1}$): 3199, 1452, 1312,

721. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,81 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,31 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 4,96 (d, 1H $J = 10,3$ Hz), 4,11 (dd, 1H, $J = 10,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 2,63 (sept dup, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 2,44 (s, 3H), 1,09 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,03 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz). **RMN de ^{13}C (125 MHz)** δ : 143,6, 138,3, 129,5, 127,2, 102,4, 72,8, 29,9, 22,9, 21,5, 17,2. **EMAR**: calcd $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{SNa}]^+$ ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): m/z 365,9865, encontrado 365, 9875 (ÁVILA *et al.*, 2016).

(*R*)-2-metil-*N*-(2,2,2-tricloro-1-(4-nitrofenil)etil)propano-2-sulfonamida



FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
MM: 373,673 g.mol $^{-1}$

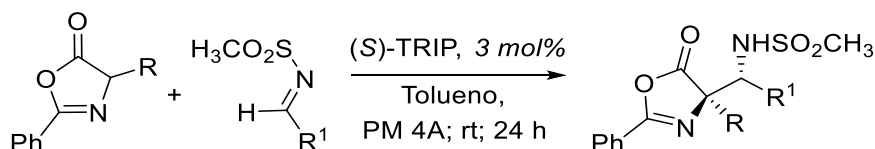
O produto **187** foi obtido como um óleo amarelo (0,0564 mg, 75%). Razão diastereoisomérica > 20:1. **RMN de ^1H (200**

MHz, CDCl_3) δ : 8,28 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,76 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 5,16 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 4,25 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 1,31 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (50 MHz)** δ : 148,5, 143,0, 130,3, 123,8, 101,3, 74,1, 57,9, 22,7. **EMAR**: calcd $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): m/z 372,9947, encontrado 372,9933 (ÁVILA *et al.*, 2016).

6.3.4. Preparação dos adutos de Mannich e os respectivos derivados α,β -diaminoácidos

6.3.4.1. Adutos de Mannich

Esquema 79 – Preparação dos adutos de Mannich

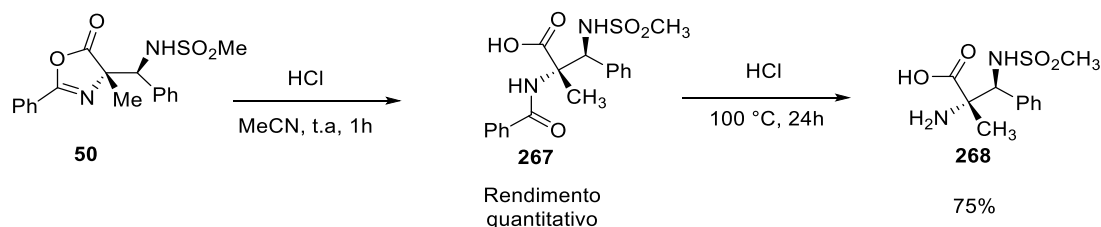


Fonte: a própria autora

Em um frasco contendo peneira molecular 4A (50 mg), previamente flambado e sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se azalactona (0,2 mmol) com ácido fosfórico (TRIP) (0,006 mmol, 3 mol%) e tolueno anidro (1 mL). A esta solução, adicionou-se a imina (0,21 mmol). A reação, ausente de agitações mecânicas, foi mantida em temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂ por 24 horas e monitorada por CCD (eluente Hex/Ac₂O) 2:1, revelador UV). A mistura reacional foi extraída com diclorometano (10 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido por destilação em um rotaevaporador. Uma alíquota foi separada para medir a razão diastereoisomérica através da análise de RMN de ¹H. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente hexano/Ac₂O 2:1). O diastereoisômero majoritário foi submetido à análise de HPLC quiral.

6.3.4.2. Abertura e desproteção dos adutos de Mannich

Esquema 80 – Hidrólise e desproteção da amida: obtenção de um derivado α,β -diaminoácido



Fonte: a própria autora

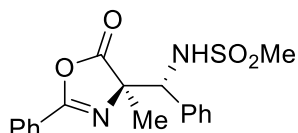
1ª etapa: Uma solução contendo o aduto de Mannich **50b** (0,098 mmol) em 2,0 mL de acetonitrila foi adicionado HCl ($12 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 0,04 mL, 0,56 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação por 1 h à temperatura ambiente e o solvente foi removido em um rotaevaporador sob pressão reduzida fornecendo o intermediário **267**.

2ª etapa : O bruto reacional obtido na etapa anterior foi adicionado a uma solução de 2 mL de HCl concentrado, e a reação mantida sob agitação e aquecimento (100 °C) por 10 h. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e diluída em água (5 mL), e lavado três vezes com acetato de etila (3 x 3 mL). O aminoácido **268** foi obtido com 75% de rendimento (0,0225 g, 0,072 mmol). A purificação se deu através da resina Amberlite IR 120 resin (HCl).

6.3.4.3. Caracterização dos adutos de Mannich e respectivos derivados de α,β -diaminoácidos

A razão diastereoisomérica (rd) foi obtida pela análise de ^1H RMN do bruto da reação ($> 19:1$ *anti/syn*).

(R,R)-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il(fenil)metil)metanossulfonamida

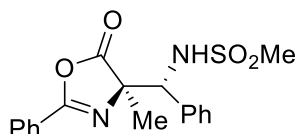


FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
MM: $358,412 \text{ g.mol}^{-1}$

O produto **50a** foi obtido como um sólido branco (0,0501 g, 70%). Razão diastereoisomérica $> 19:1$ (*anti/syn*). **IV**

(cm⁻¹): 3326, 2920, 2849, 1812, 1654, 1496, 1316, 1150, 976, 701. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,86 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,58–7,55 (m, 1H), 7,49–7,43 (m, 2H), 7,22–7,19 (m, 5H), 5,71 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 4,87 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 2,56 (s, 3H), 1,82 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (63 MHz) δ : 177,5, 161,5, 135,5, 133,1, 129,1, 128,8, 128,7, 128,0, 127,6, 125,1, 73,7, 61,9, 41,9, 22,1. **EMAR:** calcd $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): m/z 359,1066, encontrado 359,1079. **HPLC:** coluna Chiralpak IA (Hex/*i*PrOH 95:05, 0,7 mL/min): tR 26,6 min (majoritário), 28,7 min (minoritário), $>99:1$ *re* (MELHADO *et al.*, 2011).

(S,S)-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il(fenil)metil)metanossulfonamida

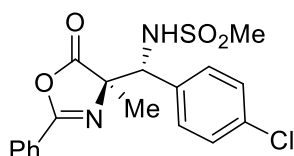


FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
MM: $358,412 \text{ g.mol}^{-1}$

O produto **50b** foi obtido como um sólido branco (0,0516 g, 72%). Razão diastereoisomérica $> 19:1$ (*anti/syn*). **RMN**

de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,86 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,58–7,55 (m, 1H), 7,49–7,43 (m, 2H), 7,22–7,19 (m, 5H), 5,71 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 4,87 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 2,56 (s, 3H), 1,82 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (63 MHz) δ : 177,5, 161,5, 135,5, 133,1, 129,1, 128,8, 128,7, 128,0, 127,6, 125,1, 73,7, 61,9, 41,9, 22,1. **EMAR:** calcd $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): m/z 359,1066, encontrado 359,1079. **HPLC:** coluna Chiralpak IA (Hex/*i*PrOH 95:05, 0,7 mL/min): tR 26,8 min (minoritário), 29,3 min (majoritário), $>99:1$ *re* (MELHADO *et al.*, 2011).

***N*-(*R,R*)-(4-clorofenil-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-diidrooxazol-4-il)metil)metanossulfonamida**



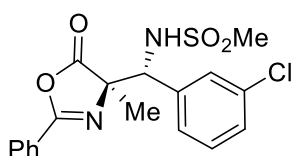
FM: C₁₈H₁₇ClN₂O₄S

MM: 392,854 g.mol⁻¹

O produto **259** foi obtido como um sólido branco (0,0572 g, 73%). Razão diastereoisomérica: > 19:1 (*anti/syn*). **RMN de ¹H (300 MHz,**

CDCl₃) δ: 7,90–7,87 (m, 2H), 7,62 (tt, 1H, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,2 Hz), 7,52–7,47 (m, 2H), 7,25–7,16 (m, 4H), 5,79 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 4,86 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 2,63 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). **RMN de ¹³C (50 MHz)** δ: 177,3, 161,7, 135,2, 134,3, 133,4, 129,0, 128,9, 128,0, 124,9, 73,6, 61,2, 42,2, 22,2. **EMAR:** calcd para [C₁₈H₁₇N₂O₄SCl]⁺ ([M + H]⁺) *m/z* 393,0676, encontrado 393,0707. HPLC Chiralpak IA column (Hex/iPrOH 90:10, 0,5 mL/min): tR 26,0 min (majoritário), 30,4 min (minoritário), 99:1 *re* (ÁVILA *et al.*, 2015).

***N*-(*R,R*)-(3-clorofenil-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-diidrooxazol-4-il)metil)metanossulfonamida**



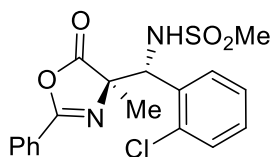
FM: C₁₈H₁₇ClN₂O₄S

MM: 392,854 g.mol⁻¹

O produto **260** foi obtido como um sólido branco (0,0565 g, 72%). Razão diastereoisomérica: 10:1 (*anti/syn*). **RMN de ¹H (300 MHz,**

CDCl₃) δ: 7,90–7,87 (m, 2H), 7,64–7,59 (m, 1H), 7,52–7,47 (m, 2H), 7,26–7,11 (m, 4H), 5,70 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz), 4,85 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 2,64 (s, 3H), 1,81 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 177,2, 161,8, 137,8, 134,7, 133,3, 130,0, 129,3, 128,9, 128,0, 127,9, 125,8, 124,8, 73,5, 61,3, 42,2, 22,0. **EMAR:** calcd para [C₁₈H₁₇N₂O₄SCl]⁺ ([M + H]⁺) *m/z* 393,0676, found 393,0677. HPLC coluna Chiralpak IA (Hex/iPrOH 90:10, 0,5 mL/min): tR 19,6 min (majoritário), 22,7 min (minoritário), 96:4 *re* (ÁVILA *et al.*, 2015).

***N*-(*R,R*)-(2-clorofenil-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-diidrooxazol-4-il)metil)metanossulfonamida**



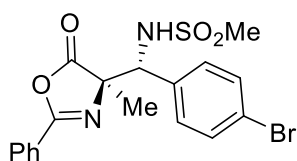
FM: C₁₈H₁₇ClN₂O₄S

MM: 392,854 g.mol⁻¹

O produto **261** foi obtido como um sólido branco (0,0399 g, 51%). Razão diastereoisomérica: > 19:1 (*anti/syn*). **RMN de ¹H (300 MHz,**

CDCl₃) δ: 8,05 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,67–7,62 (m, 2H), 7,56–7,51 (m, 2H), 7,47–7,32 (m, 3H), 5,60 (d, 1H, *J* = 11,1 Hz), 5,27 (d, 1H, *J* = 11,1 Hz), 2,66 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 179,4, 162,5, 135,1, 134,5, 133,7, 130,3, 130,1, 129,2, 129,0, 128,5, 128,0, 125,5, 73,7, 57,3, 41,5, 21,0. **EMAR:** calcd for [C₁₈H₁₇N₂O₄SCl]⁺ ([M + H]⁺) *m/z* 393,0676, encontrado 393,0681. **HPLC** coluna Chiralpak IA (Hex/iPrOH 96:4, 0,45 mL/min): tR 59,4 min (majoritário), 67,9 min (minoritário), 91:9 *re* (ÁVILA *et al.*, 2015).

***N*-(*R,R*)-(4-bromofenil-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-diidrooxazol-4-il)metil)metanossulfonamida**



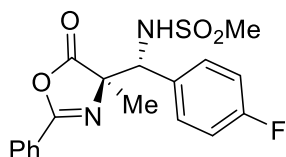
FM: C₁₈H₁₇BrN₂O₄S

MM: 437,308 g.mol⁻¹

O produto **262** foi obtido como um sólido branco (0,0645 g, 74%). Razão diastereoisomérica: > 19:1. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ:

7,90–7,87 (m, 2H), 7,62 (tt, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,1 Hz), 7,53–7,48 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,11 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 5,67 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 4,86 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 2,63 (s, 3H), 1,82 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 177,5, 162,0, 135,1, 133,6, 132,2, 129,5, 129,2, 128,3, 125,1, 123,7, 73,7, 61,5, 42,5, 22,5. **EMAR** calcd for [C₁₈H₁₇N₂O₄SBr]⁺ ([M + H]⁺) *m/z* 437,0171, found 437,0181. **HPLC** coluna Chiralpak IB (Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min): tR 44,9 min (majoritário), 54,3 min (minoritário), 98:2 *re* (ÁVILA *et al.*, 2015).

***N*-(*R,R*)-(4-fluorofenil-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-diidrooxazol-4-il)metil)metanossulfonamida**

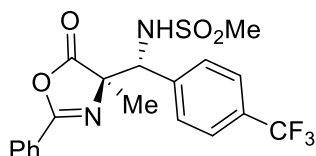


FM: C₁₈H₁₇FN₂O₄S
MM: 376,402 g.mol⁻¹

O produto **263** foi obtido como um sólido branco (0,0556 g, 74%). Razão diastereoisomérica: > 19:1. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ:

7,90–7,88 (m, 2H), 7,65–7,59 (m, 1H), 7,52–7,47 (m, 2H), 7,24 (dd, 2H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 5,2 Hz), 6,95 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz), 5,93 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 4,90 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 2,62 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 177,6, 163,1 (d, *J* = 247,7 Hz), 162,0, 133,6, 131,9 (d, *J* = 3,3 Hz), 129,8, 129,7, 129,2, 125,1, 116,1 (d, *J* = 21,8 Hz), 74,0, 61,5, 42,3, 22,3. **EMAR** calcd for [C₁₈H₁₇N₂O₄SF]⁺ ([M + H]⁺) *m/z* 377,0971, encontrado 377,0991. **HPLC** coluna Chiralpak IB (Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min): tR 38,4 min (majoritário), 47,4 min (minoritário), 98:2 *re* (ÁVILA *et al.*, 2015).

***N*-(*R,R*)-(4-(triflorometil)fenil-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-diidrooxazol-4-il)metil)metanossulfonamida**

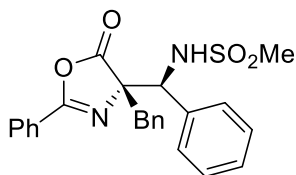


FM: C₁₉H₁₇F₃N₂O₄S
MM: 426,410 g.mol⁻¹

O produto **264** foi obtido como um sólido branco (0,0554 g, 65%). Razão diastereoisomérica: > 19:1. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ:

7,89–7,87 (m, 2H), 7,64–7,62 (m, 1H), 7,54–7,49 (m, 4H), 7,38 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 5,86 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz), 4,98 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 2,67 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 177,5, 161,8, 139,8, 133,5, 131,3 (q, *J* = 32,4 Hz), 129,0, 128,1, 128,0, 125,8 (q, *J* = 3,6 Hz), 124,7 (q, *J* = 270,8 Hz), 73,5, 61,4, 42,3, 22,3. **EMAR** calcd for [C₁₉H₁₇N₂O₄SF₃]⁺ ([M + H]⁺) *m/z* 427,0951, encontrado 427,0951. **HPLC** coluna Chiralpak IB (Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min): tR 41,8 min (majoritário), 52,2 min (minoritário), 88:12 *re* (ÁVILA *et al.*, 2015).

***N*-(*R,R*)-(4-(triflorometil)fenil-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-diidrooxazol-4-il)metil)metanossulfonamida**

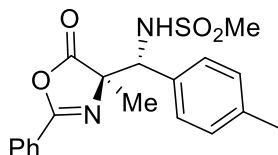


FM: C₂₄H₂₂N₂O₄S
MM: 434,510 g.mol⁻¹

O produto **265** foi obtido como um sólido branco (0,0573 g, 66%). Razão diastereoisomérica: > 19:1. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ:

7,70–7,68 (m, 2H), 7,55 (tt, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,2 Hz), 7,44–7,40 (m, 2H), 7,27–7,25 (m, 5H), 7,17–7,12 (m, 5H), 5,82 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 5,06 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 3,84 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 3,43 (d, 1H, *J* = 13,6 Hz), 2,58 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 176,1, 161,7, 135,6, 133,5, 133,0, 130,3, 129,2, 128,9, 128,7, 128,2, 127,8, 127,7, 127,3, 124,9, 78,8, 61,7, 42,0, 41,7. **EMAR** calcd for [C₂₄H₂₂N₂O₄S]⁺ ([M + H]⁺) *m/z* 435,1379, encontrado 435,1385. **HPLC** coluna Chiralpak IA (Hex/iPrOH 95:5, 0,5 mL/min): tR 38,8 min (majoritário), 45,8 min (minoritário), >99:1 *er* (ÁVILA *et al.*, 2015).

***N*-(*R,R*)-(4-fluorofenil-4-metil-5-oxo-2-fenil-4,5-diidrooxazol-4-il)metil)metanossulfonamida**

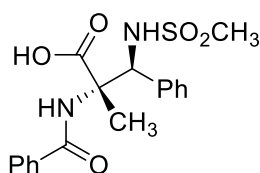


FM: C₁₉H₂₀N₂O₄S
MM: 372,439 g.mol⁻¹

O produto **266** foi obtido como um sólido branco (0,0475 g, 54%). Razão diastereoisomérica: > 19:1. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ:

7,91–7,87 (m, 2H), 7,61 (tt, 1H, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,2 Hz), 7,51–7,46 (m, 2H), 7,10 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,04 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 5,74 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 4,84 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 2,63 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz)** δ: 177,8, 161,7, 139,2, 133,3, 132,8, 129,7, 129,1, 128,2, 127,7, 125,4, 74,0, 61,9, 42,2, 22,4, 21,3. **EMAR** calcd for [C₁₉H₂₀N₂O₄S]⁺ ([M + H]⁺) *m/z* 373,1222, encontrado 373,1240. **HPLC** coluna Chiralpak IB (Hex/iPrOH 95:5, 0,5 mL/min): tR 41,1 min (majoritário), 53,4 min (minoritário), > 99:1 *re* (ÁVILA *et al.*, 2015).

ácido (2S,3S)-2-benzamido-2-metil-3-(metilssulfonamido)-3-fenilpropanóico

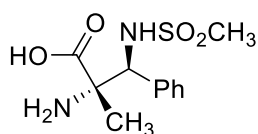


FM: C₁₈H₂₀N₂O₅S
MM: 376,427 g.mol⁻¹

O produto **267** foi obtido como um sólido branco (rendimento quantitativo). **RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD)** δ: 8,06 (d,

1H, *J* = 9,9 Hz), 7,94 (sl, 1H), 7,68–7,66 (m, 2H), 7,56–7,53 (m, 1H), 7,49–7,45 (m, 4H), 7,35–7,30 (m, 2H), 7,30–7,27 (m, 1H), 5,06 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 2,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz)** δ: 172,8, 166,6, 138,0, 134,1, 131,6, 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 127,1, 62,5, 61,2, 41,3, 19,5. **EMAR:** calcd [C₁₈H₂₀N₂O₄S]⁺ ([M + Na]⁺): *m/z* 399,0990, encontrado 399,0982 (ÁVILA *et al.*, 2015).

ácido (2S,3S)-2-amino-2-metil-3-(metilssulfonamido)-3-fenilpropanóico



FM: C₁₁H₁₆N₂O₄S
MM: 272,319 g.mol⁻¹

O produto **268** foi obtido como um sólido branco (0,0225 g, 75%). **RMN de ¹H (500 MHz, D₂O)** δ: 7,50–7,46 (m, 5H),

2,68 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). **RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O + dioxano)** δ: 173,4, 135,7, 131,8, 131,3, 130,4, 74,2, 64,1, 42,6, 20,8. **EMAR:** calcd: [C₁₁H₁₇ClN₂O₄S]⁺ ([M – Cl]⁺): *m/z* 273,0909, encontrado 273,0897 (ÁVILA *et al.*, 2015).

Referências

AHMAN, Jens *et al.* Process Research and Scale-up of a Commercialisable Route to Maraviroc (UK-427,857), a CCR-5 Receptor Antagonist. **Organic Process Research & Development** v. 12, n. 6, p. 1104–1113 , 21 nov. 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op800062d> .

AKIYAMA, Takahiko *et al.* Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid. **Angewandte Chemie International Edition** v. 43, n. 12, p. 1566–1568 , 12 mar. 2004. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200353240> .

ALLEN, Anna E; MACMILLAN, David W. C. The Productive Merger of Iodonium Salts and Organocatalysis: A Non-photolytic Approach to the Enantioselective α -Trifluoromethylation of Aldehydes. **Journal of the American Chemical Society** v. 132, n. 14, p. 4986–4987 , 14 abr. 2010. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja100748y> .

AMARANTE, Giovanni W.; COELHO, Fernando. Reações de organocatálise com aminas quirais: aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. **Química Nova** v. 32, p. 469-481, 2009.

ANASTAS, Paul; EGHBALI, Nicolas. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews** v. 39, n. 1, p. 301–312 , 2010. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B918763B> .

ARSLAN, Oktay; DOĞAN, Serap. Inhibition of polyphenol oxidase obtained from various sources by 2,3-diaminopropionic acid. **Journal of the Science of Food and Agriculture** v. 85, n. 9, p. 1499–1504 , jul. 2005. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jsfa.2144> .

ATKINS, Paul J; GOLD, Victor; MARSH, Rosey. The decarboxylation of trichloroacetic acid and the reactions of the trichloromethyl anion with 1,3,5-trinitrobenzene and with hydrogen ions: kinetic measurements in dimethyl sulphoxide solution. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2** n. 7, p. 1239 , 1984.

ÁVILA, Eloah P. Reação do Tipo Michael Diastereosseletiva entre Azalactonas e Enonas, catalisada por Ácido de Brønsted. 2013. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/2319>

ÁVILA, Eloah P. *et al.* Brønsted Acid Catalyzed Highly Diastereoselective Michael-Type Addition of Azlactones to Enones. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2013, n. 10, p. 1881–1883 , abr. 2013b. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejoc.201300076> .

ÁVILA, Eloah P. *et al.* Catalyst free decarboxylative trichloromethylation of aldimines. **RSC Advances** v. 6, n. 110, p. 108530–108537 , 2016. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6RA23936F> .

ÁVILA, Eloah P. *et al.* Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Stereoselective Mannich-Type Reaction of Azlactones with Aldimines. **The Journal of Organic Chemistry** v. 80, n. 1, p. 590–594 , 2 jan. 2015. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo5024975> .

ÁVILA, Eloah P.; AMARANTE, Giovanni W. Recent advances in asymmetric counteranion-directed catalysis (ACDC). **ChemCatChem** v. 4, n. 11, p. 1713–1721 , 2012.

BÉGUÉ, Jean-Pierre; BONNET-DELPON, Daniele. Recent advances (1995?2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products. **Journal of Fluorine Chemistry** v. 127, n. 8, p. 992–1012 , ago. 2006. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022113906001667> .

BEKDEMIR, Yunus; EFIL, Kürşat. Microwave Assisted Solvent-Free Synthesis of Some Imine Derivatives. **Organic Chemistry International** v. 2014, p. 1–5 , 2014. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/oci/2014/816487/> .

BODNER, Micah J. *et al.* Definition of the Common and Divergent Steps in Carbapenem β -Lactam Antibiotic Biosynthesis. **ChemBioChem** v. 12, n. 14, p. 2159–

2165 , 19 set. 2011. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cbic.201100366> .

BOGDAN, Andrew R. *et al.* The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen. **Angewandte Chemie International Edition** v. 48, n. 45, p. 8547–8550 , 26 out. 2009. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200903055> .

BOOTWICHA, Teerawut *et al.* N -Trifluoromethylthiophthalimide: A Stable Electrophilic SCF 3 -Reagent and its Application in the Catalytic Asymmetric Trifluoromethylsulfenylation. **Angewandte Chemie International Edition** v. 52, n. 49, p. 12856–12859 , 2 dez. 2013. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201304957> .

BORGAONKAR, V V; PATIL, B R. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Ketimines. **Int.J. ChemTech Res.** v. 6, n. 7, p. 3535–3540 , 2014.

BOYCE, Michael. A Selective Inhibitor of eIF2 Dephosphorylation Protects Cells from ER Stress. **Science** v. 307, n. 5711, p. 935–939 , 11 fev. 2005. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1101902> .

CABRERA, Silvia *et al.* Organocatalytic Asymmetric Synthesis of α,α -Disubstituted α -Amino Acids and Derivatives. **Journal of the American Chemical Society** v. 130, n. 36, p. 12031–12037 , 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja804567h> .

CAI, Shuting *et al.* [3 + 2] Cycloaddition on Carbohydrate Templates: Stereoselective Synthesis of Pyrrolidines. **Organic Letters** v. 13, n. 5, p. 1072–1075 , 4 mar. 2011. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol103119u> .

CAI, Xiao-hua; XIE, Bing. Recent advances on organocatalysed asymmetric Mannich reactions. **Arkivoc** v. 2013, n. i, p. 264–293, 2013.

CARNEIRO, Paula F. *et al.* Process Intensified Flow Synthesis of 1 H -4-Substituted Imidazoles: Toward the Continuous Production of Daclatasvir. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering** v. 3, n. 12, p. 3445–3453 , 7 dez. 2015. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.5b01191> .

CHAKRABORTI, Asit K.; BHAGAT, Srikant; RUDRAWAR, Santosh. Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. **Tetrahedron Letters** v. 45, n. 41, p. 7641–7644 , out. 2004. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403904018088> .00404039 (ISSN).

CHEMLA, Fabrice; HEBBE, Virginie; NORMANT, Jean-F. An Easy Synthesis of Aliphatic and Aromatic N-Sulfonyl Aldimines. **Synthesis** v. 2000, n. 1, p. 75–77 , 2000. Disponível em: <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/synthesis/doi/10.1055/s-2000-6232%5C> e <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2000-6232%5Cn%3CGoISI%3E://WOS:000085097000006> .

CHEN, Dongxu *et al.* Highly efficient and diastereoselective synthesis of 1,3-oxazolidines featuring a palladium-catalyzed cyclization reaction of 2-butene-1,4-diol derivatives and imines. **Tetrahedron Letters** v. 51, n. 39, p. 5131–5133 , set. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.07.087> .

CHEN, Ning *et al.* Umpolung Addition of Aldehydes to Aryl Imines. **Angewandte Chemie International Edition** v. 56, n. 22, p. 6260–6263 , 22 maio 2017. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201610578> .

CHEN, Zhihua *et al.* Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of β -Keto Phosphonate Using a Dinuclear Ni₂-Schiff Base Complex. **Org. Lett.** v. 10, n. 15, p. 3239–3242 , 2008. Disponível em: http://pubs3.acs.org/acs/journals/doilookup?in_doi=10.1021/ol800965t .

CHENG, Liang *et al.* Highly diastereoselective reactions of 2-lithiated indoles with chiral N-tert-butanefulfinyl aldimines for the synthesis of chiral (2-indolyl) methanamine derivatives. **Tetrahedron: Asymmetry** v. 18, n. 15, p. 1833–1843 , ago. 2007. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol048005e> .

CHEW, Wee; SHARRATT, Paul. Trends in process analytical technology. **Analytical Methods** v. 2, n. 10, p. 1412 , 2010. Disponível em:

<http://xlink.rsc.org/?DOI=c0ay00257g> .

CHEMLA, Fabrice; HEBBE, Virginie; NORMANT, Jean-F. An Easy Synthesis of Aliphatic and Aromatic N-Sulfonyl Aldimines. **Synthesis** v. 2000, n. 1, p. 75–77 , 2000. Disponível em: <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/synthesis/doi/10.1055/s-2000-6232%5Cn> .

CHEW, Wee; SHARRATT, Paul. Trends in process analytical technology. **Analytical Methods** v. 2, n. 10, p. 1412 , 2010. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c0ay00257g>.10.1039/C0AY00257G> .

CHRIST, Philipp *et al.* pKa Values of Chiral Brønsted Acid Catalysts: Phosphoric Acids/Amides, Sulfonyl/Sulfonyl Imides, and Perfluorinated TADDOLs (TEFDDOLs). **Chemistry - A European Journal** v. 17, n. 31, p. 8524–8528 , 25 jul. 2011. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201101157> .

COLLADOS, Juan F *et al.* Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Enantiomerically Pure *N*-(*tert* Butylsulfinyl)imines. **The Journal of Organic Chemistry** v. 77, n. 13, p. 5744–5750 , 6 jul. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/jo300919x> .

COLLADOS, Juan F *et al.* Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Enantiomerically Pure *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)imines. **The Journal of Organic Chemistry** v. 77, n. 13, p. 5744–5750 , 6 jul. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/jo300919x> .

CONCELLÓN, José M.; RODRÍGUEZ-SOLLA, Humberto; SIMAL, Carmen. Addition Reactions of Iodomethylithium to Imines. A Direct and Efficient Synthesis of Aziridines and Enantiopure Amino Aziridines. **Organic Letters** v. 10, n. 20, p. 4457–4460 , 16 out. 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol801607r> .

COREY, E. J.; LINK, John O. A general, catalytic, and enantioselective synthesis of .alpha.-amino acids. **Journal of the American Chemical Society** v. 114, n. 5, p. 1906–

1908 , 1992. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00031a069> .

COREY, E.J.; LINK, John O.; SHAO, Yang. Two effective procedures for the synthesis of trichloromethyl ketones, useful precursors of chiral α -amino and α -hydroxy acids. **Tetrahedron Letters** v. 33, n. 24, p. 3435–3438 , jun. 1992.

CORNEL, Jeroen; LINDENBERG, Christian; MAZZOTTI, Marco. Quantitative Application of in Situ ATR-FTIR and Raman Spectroscopy in Crystallization Processes. **Industrial & Engineering Chemistry Research** v. 47, n. 14, p. 4870–4882 , jul. 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie800236v>>.4144632245 .

CRONIN, Sarah A *et al.* The first catalytic asymmetric cycloadditions of imines with an enolisable anhydride. **Organic & biomolecular chemistry** v. 14, n. 29, p. 6955–6959 , 2016. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6OB00048G> .

CRUZ, Susana C. *et al.* Kinetic and mechanistic studies on the Heck reaction using real-time near infrared spectroscopy. **Physical Chemistry Chemical Physics** v. 5, n. 20, p. 4455–4460 , 2003. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B306316J> .

DA SILVA, Cleiton M. *et al.* Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research** v. 2, n. 1, p. 1–8 , jan. 2011. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2090123210000603> .

DA SILVA, João F.Cajaiba; DA SILVA, Andria P M; DE SE, Rodrigo C. Real-Time Analysis to Evaluate Crystallization Processes. **Crystallization - Science and Technology**. [S.l.]: InTech, 2012. p. 303–328. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/crystallization-science-and-technology/real-time-analysis-to-evaluate-crystallization-processes> .

DAVIS, Franklin A.; DENG, Jianghe. Asymmetric Synthesis of *syn*-(2*R*,3*S*) - and *anti*-(2*S*,3*S*)-Ethyl Diamino-3-phenylpropanoates from *N*-(Benzylidene) *p* -toluenesulfinamide and Glycine Enolates. **Organic Letters** v. 6, n. 16, p. 2789–2792 , ago. 2004. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957416608008124> .

DE AZEREDO, Camila Maria Oliveira *et al.* Biological activity of the azlactone derivative EPA-35 against *Trypanosoma cruzi*. **FEMS Microbiology Letters** n. January, p. fnx020 , 26 jan. 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1093/femsle/fnx020> .

DE CASTRO, P. P.; DOS SANTOS, I. F.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Peptide Synthesis through Azlactone Rings. **Current Organic Synthesis** v. 13, n. 3, p. 440–444 , 6 abr. 2016. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570-1794&volume=13&issue=3&spage=440> .

DE CASTRO, P. P. CARPANEZ, A. G.; AMARANTE, G. W. Azlactone Reaction Developments. **Chemistry - A European Journal**. v. 22, n. 30, p. 10294-10318, 18 jul. 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201600071/abstract>

DE KIMPE, Norbert *et al.* Synthesis of 2,2-Dichloro-1,3-diarylaziridines by Reduction of Trichloroacetophenone Imines. **Journal of Organic Chemistry**. v. 46, n. 11, p. 2079–2081 , 1981. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00323a020> .

DE OLIVEIRA, Alline V. B. *et al.* Production of a low-cost scavenger resin to capture aldehydes and ketones in solutions. **Journal of Applied Polymer Science** v. 132, n. 29, p. n/a-n/a , 5 ago. 2015. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/app.42291> .

DELL'AMICO, Luca *et al.* Beyond classical reactivity patterns: Shifting from 1,4- to 1,6-additions in regio- and enantioselective organocatalyzed vinylogous reactions of olefinic lactones with enals and 2,4-dienals. **Journal of the American Chemical Society** v. 135, n. 21, p. 8063–8070 , 2013.

DI SOMMA, Ilaria *et al.* Kinetic and Safety Characterization of the Nitration Process of Methyl Benzoate in Mixed Acid. **Organic Process Research & Development** v. 16, n. 12, p. 2001–2007 , 21 dez. 2012. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op300043x> .

DOKU, G. N. *et al.* Electric field-induced mobilisation of multiphase solution systems

based on the nitration of benzene in a micro reactor. **The Analyst** v. 126, n. 1, p. 14–20 , 2001. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b007585j> .

DOLBIER, William R. Fluorine chemistry at the millennium. **Journal of Fluorine Chemistry** v. 126, n. 2, p. 157–163 , fev. 2005. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022113904002751> .

DONG, De-Jun; LI, Hai-Hua; TIAN, Shi-Kai. A Highly Tunable Stereoselective Olefination of Semistabilized Triphenylphosphonium Ylides with N -Sulfonyl Imines. **Journal of the American Chemical Society** v. 132, n. 14, p. 5018–5020 , 14 abr. 2010. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja910238f> .

SANTOS, Igor dos *et al.* Bronsted Acid-Catalyzed Dipeptides Functionalization through Azlactones. **Journal of the Brazilian Chemical Society** v. 0, n. 0, p. 1–4 , 2017. Disponível em: http://jbcs.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=4934&nomeArquivo=2017-0069CO.pdf .

DUAN, Yaya *et al.* Diastereoselective Johnson–Corey–Chaykovsky trifluoroethylidenation. **Chemical Communications**. v. 51, n. 66, p. 13127–13130 , 2015. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5CC04991A> .

ELLMAN, Jonathan A.; OWENS, Timothy D.; TANG, Tony P. N-tert -Butanesulfinyl Imines: Versatile Intermediates for the Asymmetric Synthesis of Amines. **Accounts of Chemical Research** v. 35, n. 11, p. 984–995 , nov. 2002. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar020066u> .

EVANS, Christine S.; QURESHI, M.Yasin; BELL, E.Arthur. Free amino acids in the seeds of Acacia species. **Phytochemistry** v. 16, n. 5, p. 565–570 , jan. 1977. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0031942277800162> .

FERNÁNDEZ, Inmaculada; VALDIVIA, Victoria; KHIAR, Nouredine. N -Isopropylsulfinylimines as Useful Intermediates in the Synthesis of Chiral Amines:?

Expeditive Asymmetric Synthesis of the Calcimimetic (+)-NPS R-568. **The Journal of Organic Chemistry** v. 73, n. 2, p. 745–748 , jan. 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo7018703> .

FESSENKO, Anastasia A.; SOLOVYEV, Pavel A.; SHUTALEV, Anatoly D. A novel convenient synthesis of 5-acyl-1,2-dihydropyrimidin-2-ones via 4-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones. **Tetrahedron** v. 66, n. 4, p. 940–946 , 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.099> .

FRIED, Josef; SABO, Emily F. 9 α -FLUORO DERIVATIVES OF CORTISONE AND HYDROCORTISONE. **Journal of the American Chemical Society** v. 76, n. 5, p. 1455–1456 , mar. 1954. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01634a101> .

GIACALONE, Francesco *et al.* Low-loading asymmetric organocatalysis. **Chemical Society Reviews**. v. 41, n. 6, p. 2406–2447 , 2012. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C1CS15206H> .

GIERA, David S; SICKERT, Marcel; SCHNEIDER, Christoph. Brønsted Acid-Catalyzed, Enantioselective, Vinylogous Mannich Reaction of Vinylketene Silyl N , O -Acetals. **Organic Letters** v. 10, n. 19, p. 4259–4262 , 2 out. 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol8017374> .

GURURAJA, Guddeangadi *et al.* Application Scope and Limitations of TADDOL-Derived Chiral Ammonium Salt Phase-Transfer Catalysts. **Molecules** v. 18, n. 4, p. 4357–4372 , 12 abr. 2013. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1420-3049/18/4/4357/> .

HAJOS, Z. G., PARRISH, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. **The Journal of Organic Chemistry** v. 39, n. 12, p. 1615–1621, 1974.

HASHIMOTO, Takuya *et al.* Catalytic Enantioselective 1 , 3-Dipolar Cycloaddition of C , N-Cyclic Azomethine Imines with α , β -Unsaturated Aldehydes. p. 4076–4077 , 2010.
HASWELL, Stephen J.; WATTS, Paul. Green chemistry: synthesis in micro reactors.

Green Chemistry v. 5, n. 2, p. 240–249 , 8 abr. 2003. .

HESS, Sonia Corina *et al.* The Reactions of 2,2,2-Trichloro-1-phenylethanone with O, C and S Nucleophiles. **Synthetic Communications** v. 19, n. 17, p. 3037–3045 , nov. 1989. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397918908052698> .

IKEGAMI, Fumio; MURAKOSHI, Isamu. Enzymic synthesis of non-protein β -substituted alanines and some higher homologues in plants. **Phytochemistry** v. 35, n. 5, p. 1089–1104 , mar. 1994. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942200948052> .

INUKAI, Masatoshi *et al.* Mureidomycins A~ D, Novel peptidylnucleoside antibiotics with spheroplast forming activity. **Journal of Antibiotics**. v. 42, n. 5, May, p. 662–666, 1989.

ITABAIANA, Ivaldo; DE MARIZ E MIRANDA, Leandro Soter; DE SOUZA, Rodrigo Octavio Mendonça Alves. Towards a continuous flow environment for lipase-catalyzed reactions. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic** v. 85–86, p. 1–9, jan. 2013. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1381117712002226> .

ITABAIANA Jr, Ivaldo. Rotas biotecnológicas para a síntese de monoacilgliceróis. 2013. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, 2013.

IZUMI, Sanae; KOBAYASHI, Yusuke; TAKEMOTO, Yoshiji. Catalytic Asymmetric Synthesis of *anti*- α,β -Diamino Acid Derivatives. **Organic Letters** v. 18, n. 4, p. 696–699 , 19 fev. 2016. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.5b03666> .

JENSEN, Andreas B.; LINDHARDT, Anders T. Decarboxylative Trichloromethylation of Aromatic Aldehydes and Its Applications in Continuous Flow. **The Journal of Organic Chemistry** v. 79, n. 3, p. 1174–1183 , 7 fev. 2014. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo402595r> .

JIANG, Hao *et al.* Acyl Phosphonates: Good Hydrogen Bond Acceptors and Ester/Amide Equivalents in Asymmetric Organocatalysis. **Journal of the American Chemical**

Society v. 132, n. 8, p. 2775–2783 , 3 mar. 2010. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja9097803> .

JIN, Tong-Shou *et al.* Efficient and Convenient Procedure for Preparation of N - Sulfonylimines Catalyzed by Montmorillonite K-10. **Synthetic Communications** v. 36, n. 16, p. 2339–2344 , ago. 2006. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397910600640073> .

JING, Changcheng *et al.* Rh₂(OAc)₄ and chiral phosphoric acid cocatalyzed highly diastereo- and enantioselective four-component reactions: Facile synthesis of chiral α,β -diamino acid derivatives. **Synthesis (Germany)** v. 46, n. 10, p. 1348–1354 , 27 mar. 2014. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1341051> .

KARTNALLER, Vinicius *et al.* Kinetic Modeling of a Heat Generator for the Fluidization of Paraffin Deposits Using In-line Infrared Spectroscopy with the Development of a Graphical User Interface. **Energy & Fuels** v. 30, n. 5, p. 3660–3665 , 19 maio 2016. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.energyfuels.5b02101> .

KARTNALLER, Vinícius. Modelagem cinética da liberação de calor de um sistema de geração de nitrogênio (SGN) através de quimiometria e desenvolvimento de programas em *MATLAB* para a sua predição. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2014.

KATAYEV, Dmitry *et al.* Lewis Acid Catalyzed Synthesis of α -Trifluoromethyl Esters and Lactones by Electrophilic Trifluoromethylation. **Organic Letters** v. 17, n. 23, p. 5898–5901 , 4 dez. 2015. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.5b03088> .

KATO, Naoya; SHIRAI, Tomohiko; YAMAMOTO, Yasunori. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Arylation of Aliphatic Imines. **Chemistry - A European Journal** v. 22, n. 23, p. 7739–7742 , 1 jun. 2016. Disponível em:

<http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201601246> .

KAWAI, Hiroyuki *et al.* Diastereoselective Additive Trifluoromethylation/Halogenation of Isoxazole Triflones: Synthesis of All-Carbon-Functionalized Trifluoromethyl Isoxazoline Triflones. **ChemistryOpen** v. 3, n. 1, p. 14–18 , fev. 2014. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/open.201300044> .

KAZARIAN, Sergei G.; CHAN, K. L. Andrew. ATR-FTIR spectroscopic imaging: recent advances and applications to biological systems. **The Analyst** v. 138, n. 7, p. 1940 , 2013. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c3an36865c> .

KELLS, Kevin W; CHONG, J Michael. Stille Coupling of Stereochemically Defined α -Sulfonamidoorganostannanes. **Journal of the American Chemical Society** v. 126, n. 48, p. 15666–15667 , dez. 2004. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja044354s> .

KIRK, Kenneth. Selective Fluorination in Drug Design and Development: An Overview of Biochemical Rationales. **Current Topics in Medicinal Chemistry** v. 6, n. 14, p. 1447–1456 , 1 jul. 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918460> .

KNÖPKE, Leif R. *et al.* Reaction Monitoring of Heterogeneously Catalyzed Hydrogenation of Imines by Coupled ATR-FTIR, UV/Vis, and Raman Spectroscopy. **ChemCatChem** v. 2, n. 3, p. 273–280 , 8 mar. 2010. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cctc.200900273> .

KOHLER, Mark C. *et al.* Direct carbon-carbon bond formation via soft enolization: A biomimetic asymmetric mannich reaction of phenylacetate thioesters. **Organic Letters** v. 12, n. 15, p. 3376–3379 , 2010.1523-7060.

KOHLER, Mark C. *et al.* Direct Carbon–Carbon Bond Formation via Soft Enolization: A Biomimetic Asymmetric Mannich Reaction of Phenylacetate Thioesters. **Organic Letters** v. 12, n. 15, p. 3376–3379 , 6 ago. 2010. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol101152b> .

KOKSCH, B. *et al.* Peptide modification by incorporation of α -trifluoromethyl substituted amino acids. **Amino Acids** v. 11, n. 3–4, p. 425–434 , 1996. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00807946> .

LAQUE, William E; RONNEBERG, Conrad E. A Study of the Decarboxylation of Trichloroacetic Acid in Solutions of water and dimethylsulfoxide. **The Ohio Journal of Science** v. 70, n. 2, p. 97–106 , 1970 Disponível em: <http://hdl.handle.net/1811/5523>

LEE, Ka Young; LEE, Chang Gon; KIM, Jae Nyoun. A practical synthesis of N-tosylimines of arylaldehydes. **Tetrahedron Letters** v. 44, n. 6, p. 1231–1234 , fev. 2003. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403902028095> .

LI, Chaoqun *et al.* Chiral Counteranion-Aided Asymmetric Hydrogenation of Acyclic Imines. **Journal of the American Chemical Society** v. 130, n. 44, p. 14450–14451 , 5 nov. 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja807188s> .

LI, Guo-Xing; QU, Jin. Enantioselective Friedel–Crafts reactions between phenols and N-tosylalldimines catalyzed by a leucine-derived bifunctional catalyst. **Chemical Communications** v. 48, n. 44, p. 5518, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544159> .

LI, Ya *et al.* Highly Stereoselective and Practical Synthesis of α -Trichloromethyl Amines and 2,2-Dichloroaziridines from Chloroform. **Advanced Synthesis & Catalysis** v. 354, n. 2–3, p. 308–312 , fev. 2012. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/adsc.201100713> .

LI, Ya *et al.* Highly Stereoselective Trichloromethylation of N-(tert-Butylsulfinyl)aldimines: Facile Synthesis of Chiral α -Trichloromethylamines. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2011, n. 4, p. 676–679 , 2011. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejoc.201001495> .

LI, Ya; HU, Jinbo. Facile Synthesis of Chiral β -Difluoromethyl Amines from N-(tert-Butylsulfinyl)aldimines. **Angewandte Chemie International Edition** v. 44, n. 36, p. 5882–5886 , 12 set. 2005. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200501769>

LI, Zejiang; XIAO, Yingxia; LIU, Zhong-Quan. A radical anti-Markovnikov addition of alkyl nitriles to simple alkenes via selective sp³ C–H bond functionalization. **Chemical Communications** v. 51, n. 49, p. 9969–9971, 2015. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5CC02968F>.

LIST, Benjamin; LERNER, Richard A; BARBAS, Carlos F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of the American Chemical Society** v. 122, n. 10, p. 2395–2396, mar. 2000. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja994280y>.

LIU, Dajiang; CHEN, Eugene Y.-X. Organocatalysis in Biorefining for Biomass Conversion and Upgrading. **Green Chemistry** v. 16, n. d, p. 964–981, 2014. Disponível em: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2013/gc/c3gc41934g>.

LIU, Dajiang; CHEN, Eugene Y.-X. Diesel and Alkane Fuels From Biomass by Organocatalysis and Metal-Acid Tandem Catalysis. **ChemSusChem** v. 6, n. 12, p. 2236–2239, dez. 2013. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cssc.201300476>.

LIU, Q.; ROVIS, T. Asymmetric Synthesis of Hydrobenzofuranones via Enantioselective Stetter Reaction. **Synfacts** v. 2006, n. 5, p. 0508–0508, maio 2006. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-934454>.

LIU, Xiaodong *et al.* Asymmetric Aza-Mannich Addition: Synthesis of Modified Chiral 2-(Ethylthio)-thiazolone Derivatives with Anticancer Potency. **Organic Letters** v. 13, n. 6, p. 1494–1497, 18 mar. 2011. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol200185h>.

LIU, Xiaodong *et al.* Asymmetric Aza-Mannich Addition of Oxazolones to N-Tosyl Aldimines: Synthesis of Chiral α -Disubstituted α,β -Diamino Acids. **Organic Letters** v. 12, n. 4, p. 876–879, 19 fev. 2010. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol902916s>.

MÖHLMANN, G.; STARKE, K. On the Decarboxylation of Metal Trichloroacetates. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie** v. 374, n. 1, p. 77–85, abr. 1970.

Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/zaac.19703740111> .

MA, Jun-An; CAHARD, Dominique. Mild Electrophilic Trifluoromethylation of β -Ketoesters and Silyl Enol Ethers with 5-Trifluoro Methylidibenzothiophenium Tetrafluoroborate. **The Journal of Organic Chemistry** v. 68, n. 22, p. 8726–8729 , out. 2003. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo034881e> .

MACMILLAN, David W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature** v. 455, n. 7211, p. 304–308 , 2008. Disponível em: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature07367> .

MAHLAU, Manuel; LIST, Benjamin. Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis: Concept, Definition, and Applications. **Angewandte Chemie International Edition** v. 52, n. 2, p. 518–533 , 7 jan. 2013. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201205343> .

MALACHOWSKI, William P. *et al.* The Synthesis of Azapeptidomimetic β -Lactam Molecules as Potential Protease Inhibitors. **The Journal of Organic Chemistry** v. 67, n. 25, p. 8962–8969 , dez. 2002. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo026280d> .

MANNICH, C; KRÖSCHE, W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. **Archiv der Pharmazie** v. 250, n. 1, p. 647–667 , 1912. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ardp.19122500151> .

MARQUES, Carolina S *et al.* Palladium catalysed sequential imine arylation/Suzuki–Miyaura coupling: synthesis of α -(biaryl)benzylamines. **Tetrahedron** v. 71, n. 21, p. 3314–3324 , maio 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.105> .

MATOUSEK, Václav *et al.* Synthesis of α -CF₃ -Substituted Carbonyl Compounds with Relative and Absolute Stereocontrol Using Electrophilic CF₃ -Transfer Reagents. **Organic Letters** v. 13, n. 21, p. 5762–5765 , 4 nov. 2011. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol2023328> .

MCBEE, E. T.; BATTERSHELL, Robert D.; BRAENDLIN, H. P. A New Synthesis of Perfluoroalkylmagnesium Halides. **The Journal of Organic Chemistry** v. 28, n. 4, p. 1131–1133, abr. 1963. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo01039a505>

MELHADO, Asa D. *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, n. 10, p. 3517–3527, 16 mar. 2011. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja1095045>.

MULLER, K.; FAEH, C.; DIEDERICH, F. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. **Science** v. 317, n. 5846, p. 1881–1886, 28 set. 2007. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1131943>.

OLIVEIRA, Alline V. B. Síntese e aplicação de resina sequestradora de aldeídos e cetonas em soluções. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2015.

PATEL, Niki R. *et al.* Mild, Redox-Neutral Alkylation of Imines Enabled by an Organic Photocatalyst. **ACS Catalysis** v. 7, n. 3, p. 1766–1770, 3 mar. 2017. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscatal.6b03665>.

PEREIRA, Adriane A. *et al.* Brønsted acid catalyzed azlactone ring opening by nucleophiles. **Tetrahedron** v. 70, n. 20, p. 3271–3275, maio 2014. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402013017377>.

PEREIRA, Adriane A. *et al.* Methylsulfenylation of Electrophilic Carbon Atoms: Reaction Development, Scope, and Mechanism. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2017, n. 12, p. 1578–1582, 27 mar. 2017. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejoc.201601613>.

PHIPPS, Robert J.; HAMILTON, Gregory L.; TOSTE, F. Dean. The progression of chiral anions from concepts to applications in asymmetric catalysis. **Nature Chemistry** v. 4, n. 8, p. 603–614, 2012. Disponível em: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nchem.1405>.

PINHEIRO, Danielle L. J. *et al.* Chemoselective Reduction of Azlactones Using Schwartz's Reagent. **The Journal of Organic Chemistry** v. 82, n. 11, p. 5981–5985, 2 jun. 2017. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.joc.7b00820>.

PINHEIRO, Danielle L. J.; ÁVILA, Eloah P.; AMARANTE, Giovanni W. A Practicable Synthesis of Oxazol-5(4 H)-ones Through Hydrogenation: Scope and Applications. **ChemistrySelect** v. 1, n. 11, p. 2960–2962, 16 jul. 2016. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/slct.201600639>.

PINHEIRO, Sergio; FERREIRA, Vítor F. Abordagens em síntese assimétrica. **Química Nova** v. 21, n. 3, p. 312–318, jun. 1998. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40421998000300012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.

POULSEN, Pernille H. *et al.* Organocatalytic Asymmetric 1,6-Addition/1,4-Addition Sequence to 2,4-Dienals for the Synthesis of Chiral Chromans. **Angewandte Chemie International Edition** v. 54, n. 28, p. 8203–8207, 6 jul. 2015. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201503370>.

PRAKASH, G. K. Surya; KRISHNAMURTI, Ramesh; OLAH, George A. Synthetic methods and reactions. 141. Fluoride-induced trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A trifluoromethide equivalent. **Journal of the American Chemical Society** v. 111, n. 1, p. 393–395, jan. 1989. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00183a073>.

PRAKASH, G K Surya; MANDAL, Mihirbaran. Stereoselective Synthesis of Trifluoromethylated Vicinal Ethylenediamines with α -Amino N-tert-Butanesulfinimines and TMSCF₃. **Journal of the American Chemical Society** v. 124, n. 23, p. 6538–6539, jun. 2002. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja020482%2B>.

RAO, Y. Shyamsunder. 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** v. 41, n. 4, p. 722–725, 20 fev. 1976. Disponível em:

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00866a037> .

REBELO, Ricardo Andrade *et al.* The Use of 2,2,2-Trichloro-1-Arylethanones as Benzoylating Agents. **Synthetic Communications** v. 17, n. 14, p. 1741–1748 , out. 1987. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397918708063993> .

REITER, József *et al.* New Manufacturing Procedure of Cetirizine. **Organic Process** <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op300009y> .

RUDYAKOVA, E. V. *et al.* Synthesis of N-arylsulfonyl-2-aryl(hetaryl)aminoacetic acids. **Russian Journal of Organic Chemistry** v. 42, n. 7, p. 981–985 , jul. 2006. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1134/S1070428006070098> .

SAHRE, Karin *et al.* Monitoring of chemical reactions during polymer synthesis by real-time attenuated total reflection (ATR)-FTIR spectroscopy. **Journal of Applied Polymer Science** v. 101, n. 3, p. 1374–1380 , 5 ago. 2006. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/app.23426> .

SAHU, Bichismita *et al.* Facile Synthesis of α -Tribromomethyl and Dibromomethylenated Nitroalkanes via Conjugate Addition of Bromoform to Nitroalkenes. **The Journal of Organic Chemistry** v. 74, n. 6, p. 2601–2604 , 20 mar. 2009. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo802274q> .

SAI, Masahiro; YAMAMOTO, Hisashi. Chiral Brønsted Acid as a True Catalyst: Asymmetric Mukaiyama Aldol and Hosomi–Sakurai Allylation Reactions. **Journal of the American Chemical Society** v. 137, n. 22, p. 7091–7094 , 10 jun. 2015. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.5b04168> .

SANTANIELLO, Enzo *et al.* The biocatalytic approach to the preparation of enantiomerically pure chiral building blocks. **Chemical Reviews** v. 92, n. 5, p. 1071–1140 , jul. 1992. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr00013a016> .

SCHÄDLE, Thomas; PEJCIC, Bobby; MIZAIKOFF, Boris. Monitoring dissolved carbon dioxide and methane in brine environments at high pressure using IR-ATR

spectroscopy. **Analytical Methods** v. 8, n. 4, p. 756–762 , 2016. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5AY02744F>.

SCHAUS, S. E.; McDOUGAL, N. T. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reactions Catalyzed by Chiral Brønsted Acids. **Journal of the American Chemical Society** v. 125, p. 12094-12095, 2003.

SCHRAPEL, Carmen; PETERS, René. Exogenous-Base-Free Palladacycle-Catalyzed Highly Enantioselective Arylation of Imines with Arylboroxines. **Angewandte Chemie International Edition** v. 54, n. 35, p. 10289–10293 , 24 ago. 2015. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201501846> .

SCHWARTZ, Thomas J. *et al.* Selective Hydrogenation of Unsaturated Carbon-Carbon Bonds in Aromatic-Containing Platform Molecules. **ACS Catalysis** v. 6, n. 3, p. 2047–2054 , 4 mar. 2016. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscatal.6b00072> .

SEAYAD, Jayasree; SEAYAD, Abdul Majeed; LIST, Benjamin. Catalytic Asymmetric Pictet–Spengler Reaction. **Journal of the American Chemical Society** v. 128, n. 4, p. 1086–1087 , fev. 2006. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja057444l> .

SEEBACH, Dieter. Organic Synthesis—Where now? **Angewandte Chemie International Edition in English** v. 29, n. 11, p. 1320–1367 , nov. 1990. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.199013201> .

SHAGHAFI, Michael B; GROTE, Robin E; JARVO, Elizabeth R. Oxazolidine Synthesis by Complementary Stereospecific and Stereoconvergent Methods. **Organic Letters** v. 13, n. 19, p. 5188–5191 , 7 out. 2011. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol202068p> .

SHEPHERD, Nicholas E. *et al.* Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Mannich-Type and Michael Reactions of an α,β -Unsaturated γ -Butyrolactam under Dinuclear Nickel Catalysis. **Journal of the American Chemical Society** v. 132, n. 11, p. 3666–3667 , 24 mar. 2010. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja1002636> .

SHI, Lei *et al.* Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 42, n. 4, p. 558–564 , abr. 2007. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523406004302> .

SIMÓN, Luis; GOODMAN, Jonathan M. A Model for the Enantioselectivity of Imine Reactions Catalyzed by BINOL–Phosphoric Acid Catalysts. **The Journal of Organic Chemistry** v. 76, n. 6, p. 1775–1788 , 18 mar. 2011. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo102410r> .

SONG, Jun; WANG, Yi; DENG, Li. The Mannich Reaction of Malonates with Simple Imines Catalyzed by Bifunctional Cinchona Alkaloids: Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids. **Journal of the American Chemical Society** v. 128, n. 18, p. 6048–6049 , maio 2006. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja060716f> .

SOUZA, Rodrigo Octávio M. A. De; MIRANDA, Leandro S M. Continuous Flow Reactions: From Green Chemistry Towards a Green Process. **Revista Virtual de Química** v. 6, n. 1, p. 34–43 , 2014. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1984-6835.20140004> .

STODOLAK, Bożena; STARZYŃSKA-JANISZEWSKA, Anna. The influence of tempeh fermentation and conventional cooking on anti-nutrient level and protein bioavailability (in vitro test) of grass-pea seeds. **Journal of the Science of Food and Agriculture** v. 88, n. 13, p. 2265–2270 , out. 2008. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jsfa.3341> .

TERADA, Masahiro *et al.* Chiral Brønsted Acid Catalyzed Stereoselective Addition of Azlactones to 3-Vinylindoles for Facile Access to Enantioenriched Tryptophan Derivatives. **Angewandte Chemie International Edition** v. 50, n. 52, p. 12586–12590 , 23 dez. 2011. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201105562> .

TERADA, Masahiro *et al.* Mechanistic Studies of Highly Enantio- and Diastereoselective Aza-Petasis–Ferrier Rearrangement Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid. **Journal of the American Chemical Society** v. 136, n. 19, p. 7044–7057 , 2014. Disponível em:

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja5017206> .

THERKELSEN, M.; RASMUSSEN, M. T.; LINDHARDT, A. T. Decarboxylative Reissert type trifluoro- and trichloro-methylation of (iso)quinoline derivatives in batch and continuous flow. **Chemical Communications** v. 51, n. 47, p. 9651–9654 , 2015. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5CC02807H> .

UMEMOTO, Teruo; ADACHI, Kenji; ISHIHARA, Sumi. CF₃ Oxonium Salts, O - (Trifluoromethyl)dibenzofuranium Salts: In Situ Synthesis, Properties, and Application as a Real CF₃ + Species Reagent . **The Journal of Organic Chemistry** v. 72, n. 18, p. 6905–6917 , ago. 2007. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo070896r> .

UMEMOTO, Teruo; ISHIHARA, Sumi. Power-variable electrophilic trifluoromethylating agents. S-, Se-, and Te-(trifluoromethyl)dibenzothio-, -seleno-, and -tellurophenium salt system. **Journal of the American Chemical Society** v. 115, n. 6, p. 2156–2164 , mar. 1993. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00059a009> .

URAGUCHI, D.; UEKI, Y.; OOI, T. Chiral Organic Ion Pair Catalysts Assembled Through a Hydrogen-Bonding Network. **Science** v. 326, n. 5949, p. 120–123 , 2 out. 2009. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1176758> .

URAGUCHI, Daisuke; TERADA, Masahiro. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. **Journal of the American Chemical Society** v. 126, n. 17, p. 5356–5357 , maio 2004. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja0491533> .

URAGUCHI, Daisuke; UEKI, Yusuke; OOI, Takashi. Chiral Tetraaminophosphonium Carboxylate-Catalyzed Direct Mannich-Type Reaction. **Journal of the American Chemical Society** v. 130, n. 43, p. 14088–14089 , 29 out. 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja806311e> .

VALDES, Ricardo *et al.* Microwave-Promoted Ring Opening Reaction of Azalactones. **Letters in Organic Chemistry** v. 4, n. 1, p. 35–38 , 1 jan. 2007. Disponível em:

<http://benthamscience.com/journals/letters-in-organic-chemistry/volume/4/issue/1/page/35/> .

VISO, Alma *et al.* α,β -Diamino Acids: Biological Significance and Synthetic Approaches. **Chemical Reviews** v. 105, n. 8, p. 3167–3196 , ago. 2005. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr0406561> .

WAGNER, W M *et al.* The thermal decarboxylation of alkali trichloroacetates in aprotic solvents VThe decarboxylation and its catalytic effect on the decomposition of trichloroacetic anhydride. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas** v. 81, n. 11, p. 947–957 , 2 set. 2010. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/recl.19620811105> .

WAHL, Benoit; LEE, Darren S.; WOODWARD, Simon. 1,4-Addition of TMSCl_3 to (*E*)-Fumaric Esters and Thermal Rearrangement of the Adducts to 3,4-Dichloropent-2-enedioates. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2015, n. 27, p. 6033–6039 , 2015. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejoc.201500730> .

WALSH, Patrick J., KOZLOWSKI, Marisa. Eds.; *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, 2009, Wiley-VCH: University Science Books.

WANG, Jiang *et al.* Highly Enantio- and Diastereoselective Mannich Reactions of Chiral Ni(II) Glycinates with Amino Sulfones. Efficient Asymmetric Synthesis of Aromatic α,β -Diamino Acids. **The Journal of Organic Chemistry** v. 73, n. 21, p. 8563–8570 , 7 nov. 2008. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo8019169> .

WATANABE, Yoshihiko *et al.* Radical cyclization via dichloromethyl radical. Stereoselective synthesis of cis-2,4-disubstituted pyrrolidine derivatives. **Tetrahedron Letters** v. 28, n. 34, p. 3953–3956 , jan. 1987. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403900964293> .

WEGNER, Jens; CEYLAN, Sascha; KIRSCHNING, Andreas. Flow Chemistry - A Key Enabling Technology for (Multistep) Organic Synthesis. **Advanced Synthesis & Catalysis** v. 354, n. 1, p. 17–57 , jan. 2012. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/adsc.201100584> .

WENZEL, Anna G.; JACOBSEN, Eric N. Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β -Aryl- β -Amino Acids. **Journal of the American Chemical Society** v. 124, n. 44, p. 12964–12965 , nov. 2002. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja028353g> .

WIEDEMANN, Jürgen *et al.* Direct Preparation of Trifluoromethyl Ketones from Carboxylic Esters: Trifluoromethylation with (Trifluoromethyl)trimethylsilane. **Angewandte Chemie International Edition** v. 37, n. 6, p. 820–821 , 3 abr. 1998. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291521-3773%2819980403%2937%3A6%3C820%3A%3AAID-ANIE820%3E3.0.CO%3B2-M> .

WU, Xiao-Feng *et al.* Iron-catalyzed sulfonylimine synthesis under neutral conditions. **Tetrahedron** v. 65, n. 36, p. 7380–7384 , set. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2009.07.029> .

WYNBERG, Hans. The Reimer-Tiemann Reaction. **Chemical Reviews** v. 60, n. 2, p. 169–184 , 1 abr. 1960. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397919008244911%5Cnhttp://pubs.acs.org/cgi-bin/doilookup/?10.1021/cr60204a003> .

YAMANAKA, Masahiro *et al.* Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Mannich-Type Reaction. **Journal of the American Chemical Society** v. 129, n. 21, p. 6756–6764 , maio 2007. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja0684803>

YANG, Jing-Jing; KIRCHMEIER, Robert L.; SHREEVE, Jean'ne M. New Electrophilic Trifluoromethylating Agents. **The Journal of Organic Chemistry** v. 63, n. 8, p. 2656–2660 , abr. 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11672133> .

YEGANI, R. *et al.* Selective separation of CO₂ by using novel facilitated transport membrane at elevated temperatures and pressures. **Journal of Membrane Science** v. 291, n. 1–2, p. 157–164 , mar. 2007. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376738807000221> .

YIGZAW, Yirgalem *et al.* Fermentation of Seeds of Teff (*Eragrostis teff*), Grass-pea (

Lathyrus sativus), and Their Mixtures: Aspects of Nutrition and Food Safety. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** v. 52, n. 5, p. 1163–1169 , mar. 2004. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf034742y> .ISSN: 0021-8561.

YOU, Shu-Li; CAI, Quan; ZENG, Mi. Chiral Brønsted acid catalyzed Friedel–Crafts alkylation reactions. **Chemical Society Reviews** v. 38, n. 8, p. 2190 , 2009. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b817310a> .

ZAJAC, Marian; PETERS, René. Catalytic Asymmetric Synthesis of β -Sultams as Precursors for Taurine Derivatives. **Chemistry - A European Journal** v. 15, n. 33, p. 8204–8222 , 17 ago. 2009. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.200900496> .

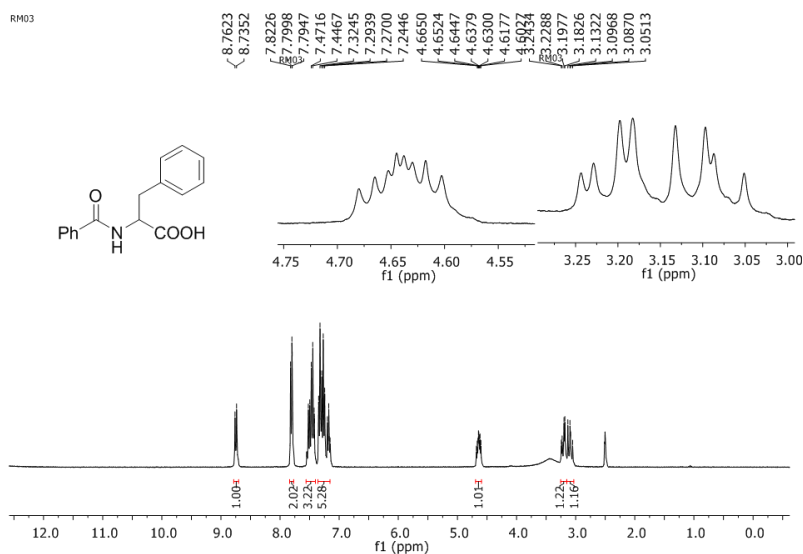
ZHANG, Hui *et al.* Highly Efficient Asymmetric Mannich Reaction of Dialkyl α -Diazomethylphosphonates with N -Carbamoyl Imines Catalyzed by Chiral Brønsted Acids. **Organic Letters** v. 14, n. 8, p. 2126–2129 , 20 abr. 2012. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol300664d> .

Anexo

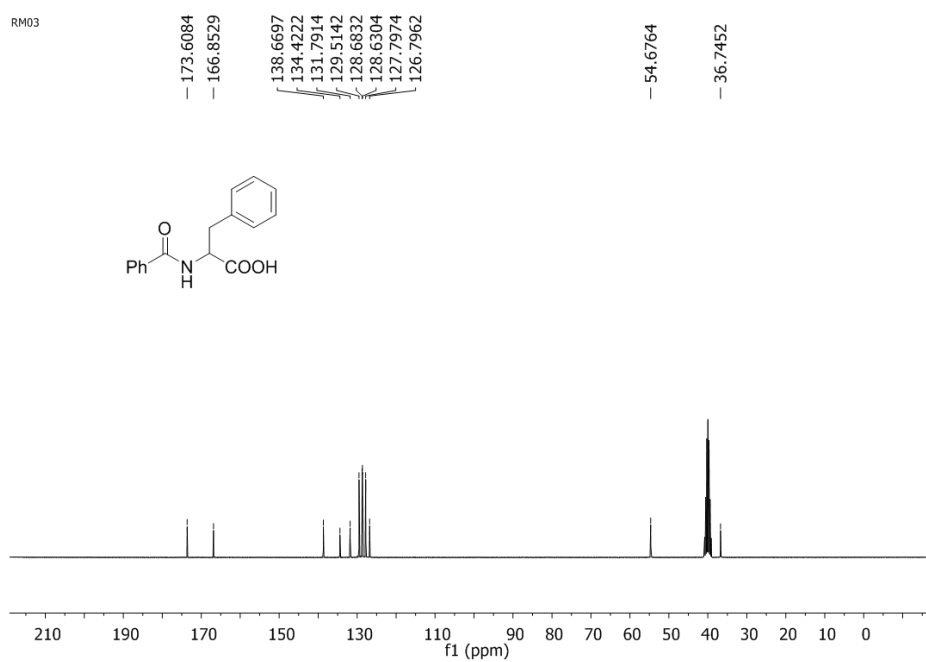
Seção de espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV referente aos compostos sintetizados

Aminoácidos benzoilados e azalactonas

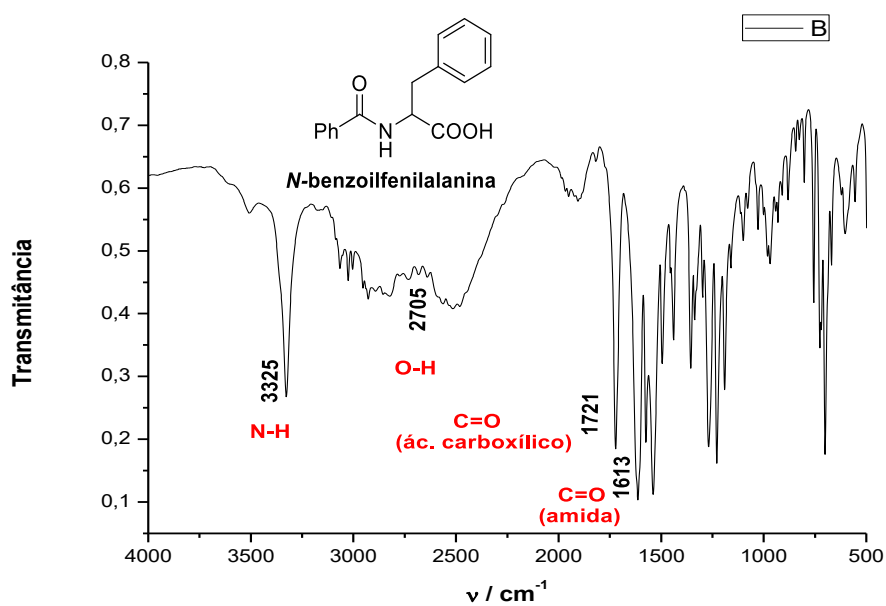
Espectro de RMN de ^1H do composto **118** (DMSO- d_6 , 300 MHz)



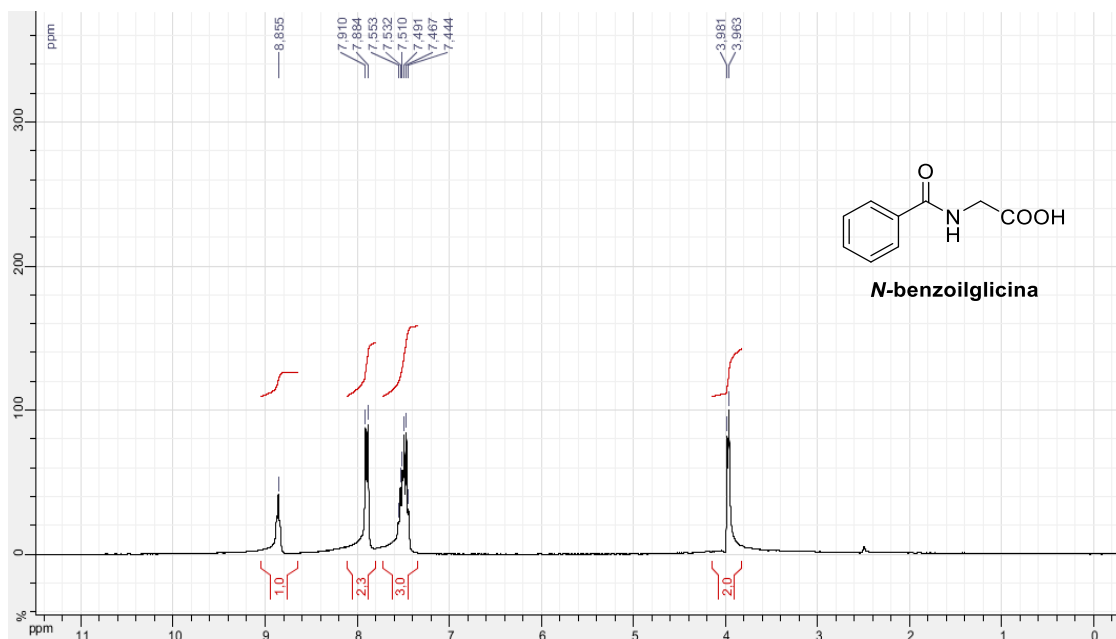
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **118** (DMSO- d_6 , 75 MHz)



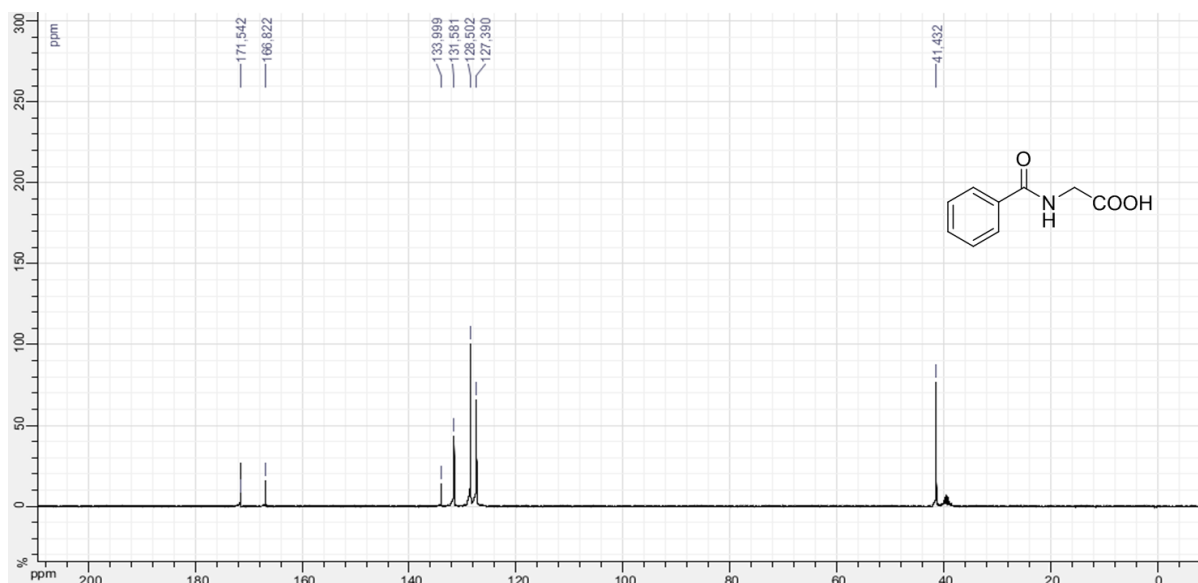
Espectro na região do infravermelho do composto **118**



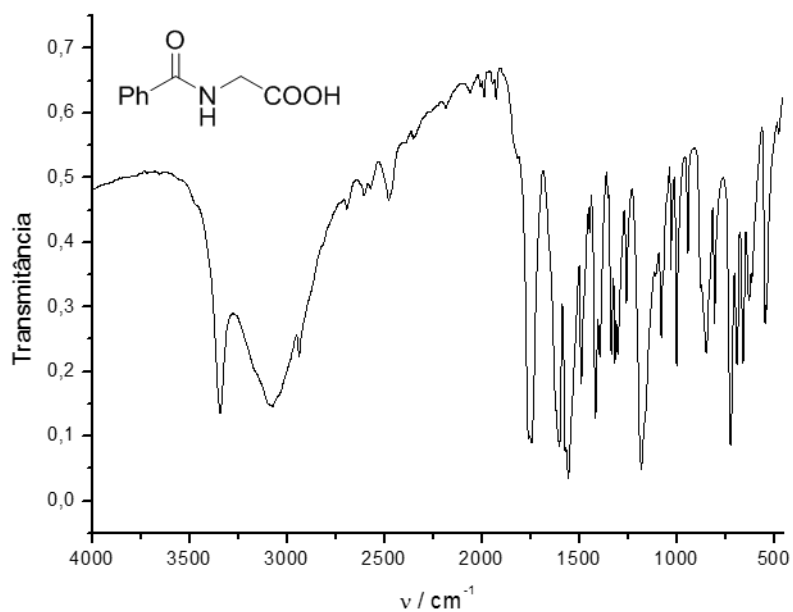
Espectro de RMN de ^1H do composto **119** (DMSO- d_6 , 300 MHz)



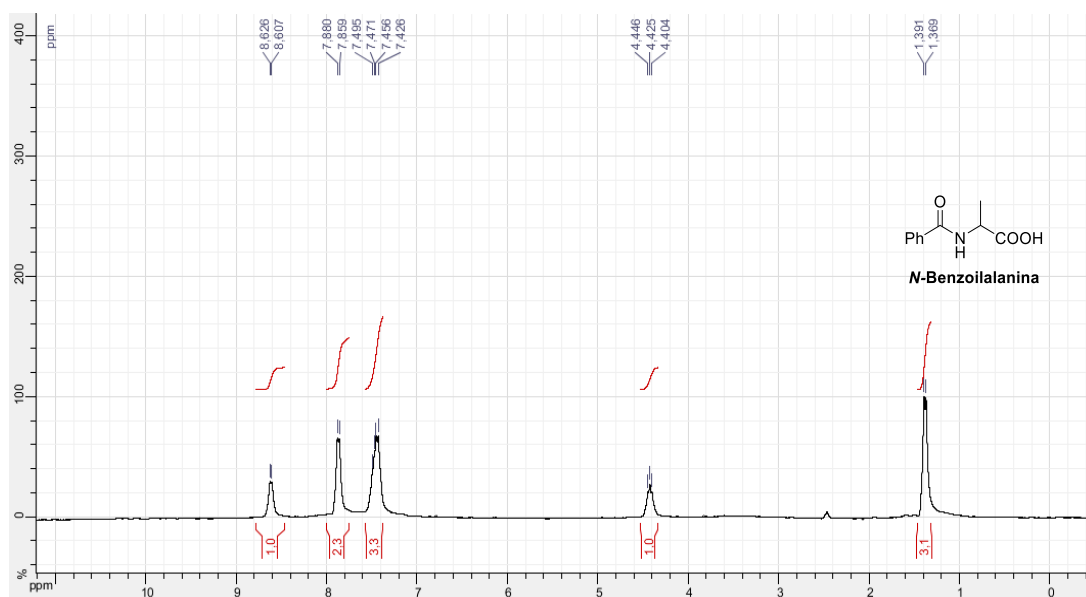
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **119** (DMSO- d_6 , 75 MHz)



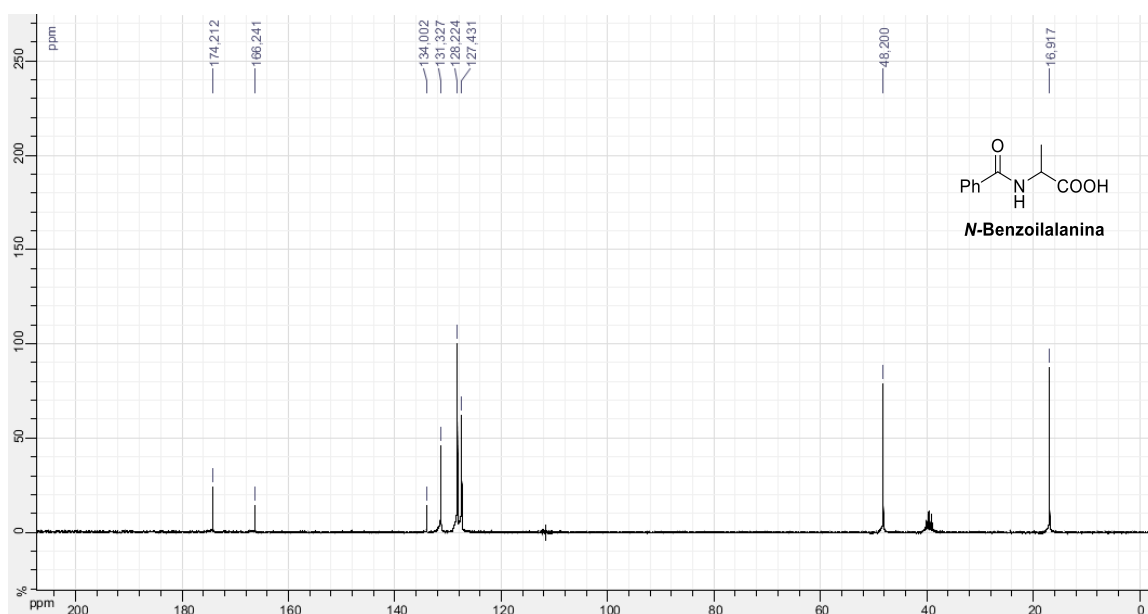
Espectro na região do infravermelho do composto **119**



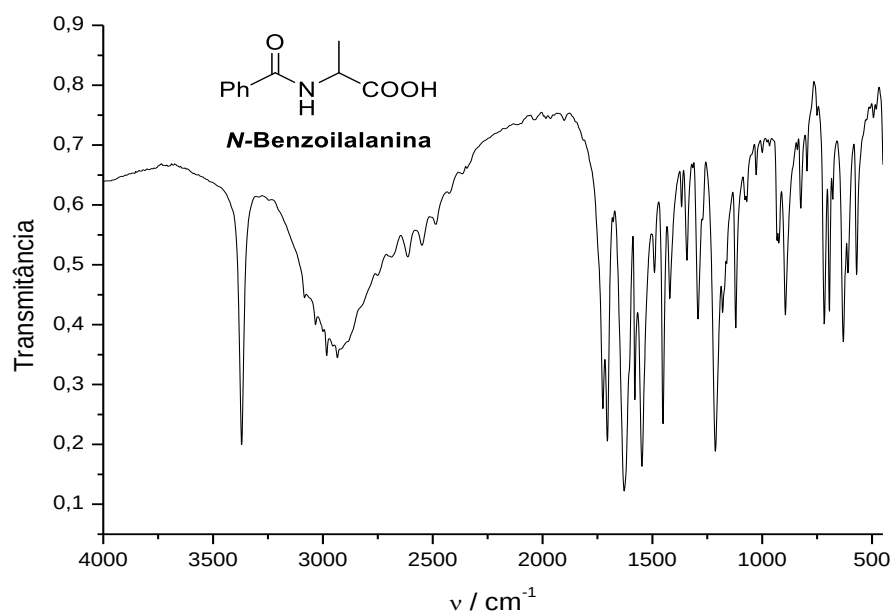
Espectro de RMN de ^1H do composto **120** (DMSO- d_6 , 300 MHz)



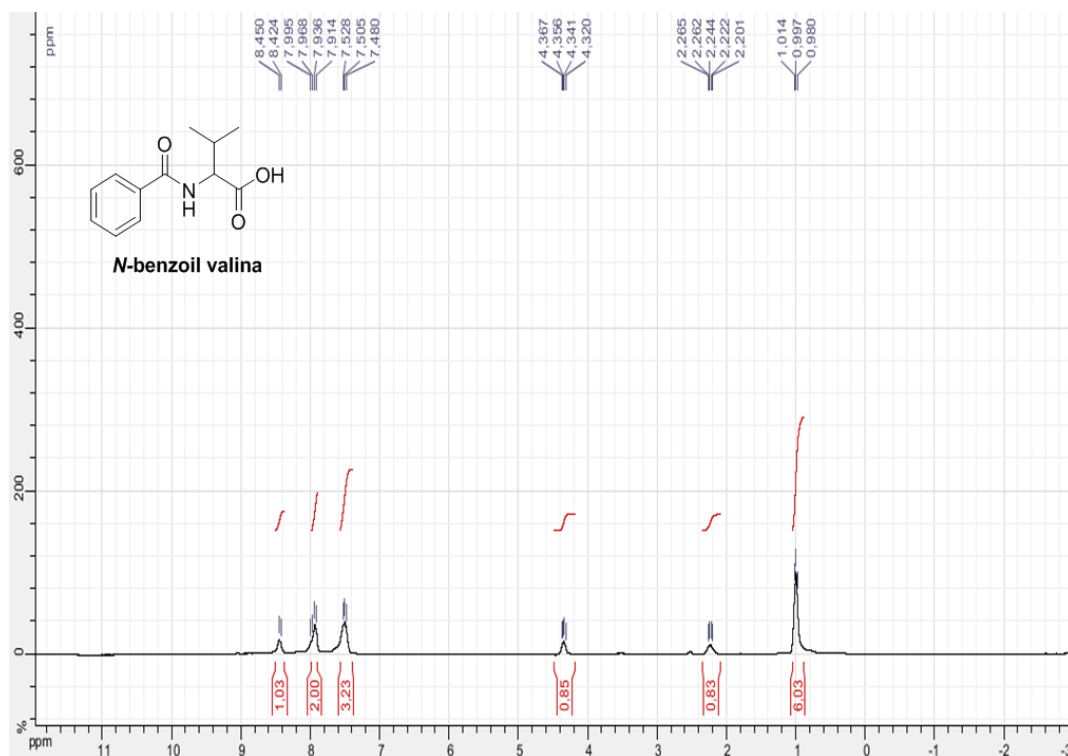
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **120** (DMSO- d_6 , 75 MHz)



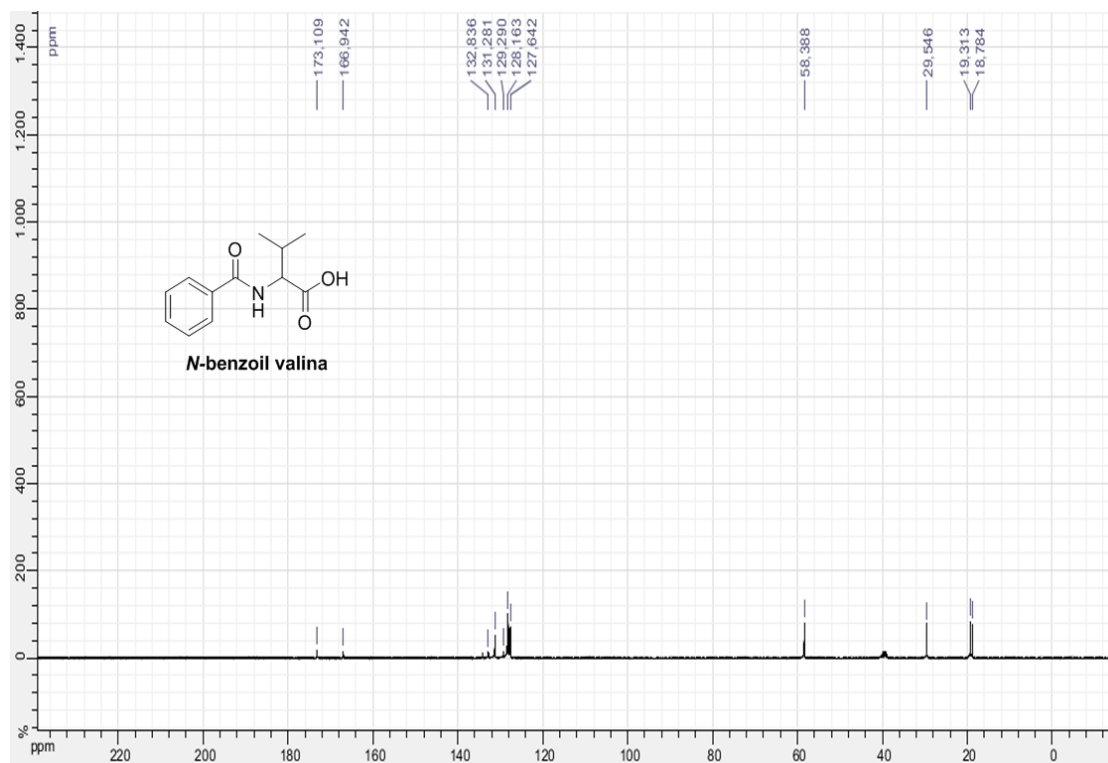
Espectro na região do infravermelho do composto **120**



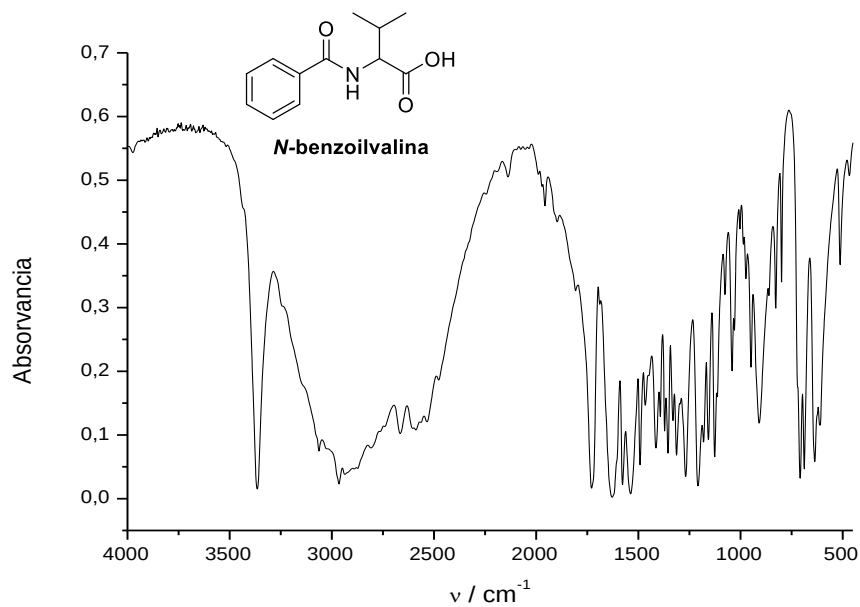
Espectro de RMN de ^1H do composto **121** (DMSO- d_6 , 300 MHz)



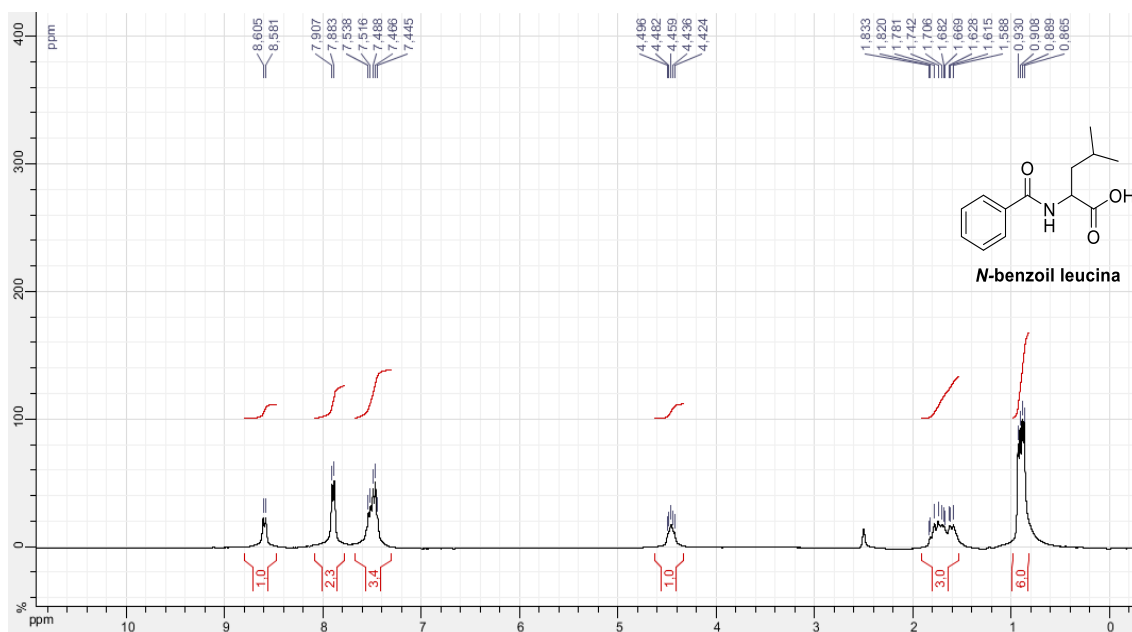
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **121** (DMSO- d_6 , 75 MHz)



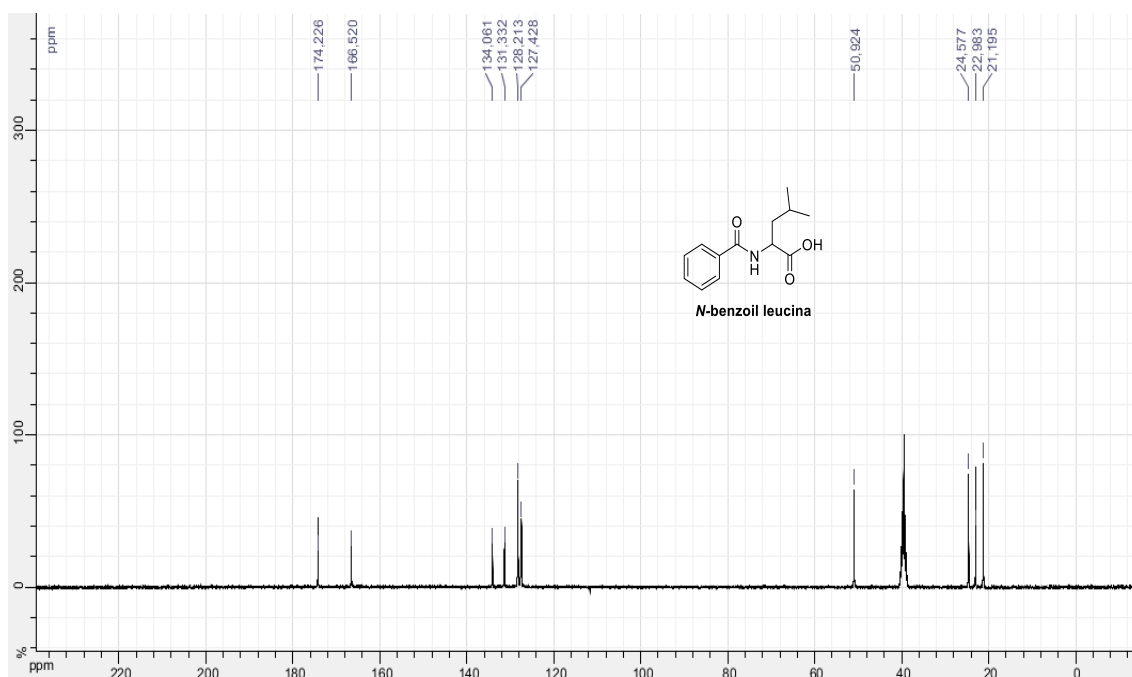
Espectro na região do infravermelho do composto **121**



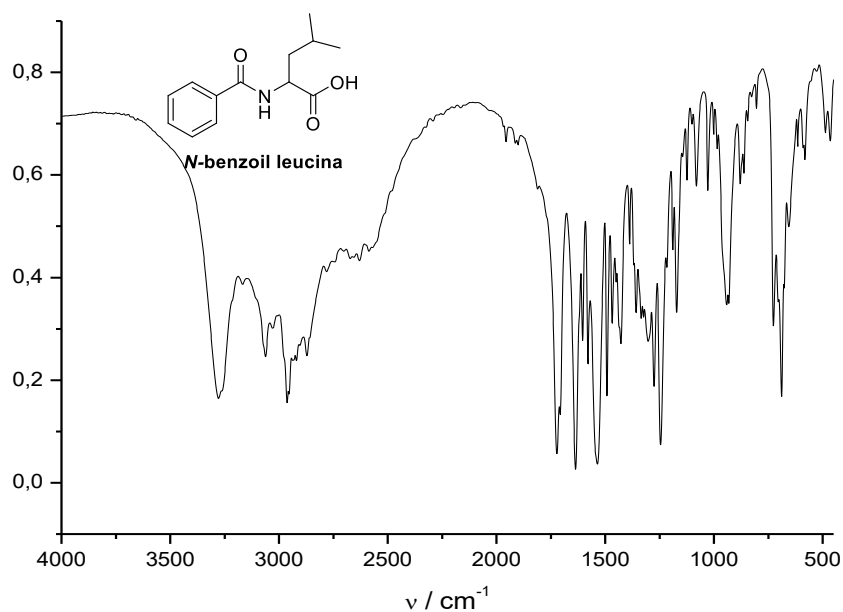
Espectro de RMN de ^1H do composto **122** (DMSO- d_6 , 300 MHz)



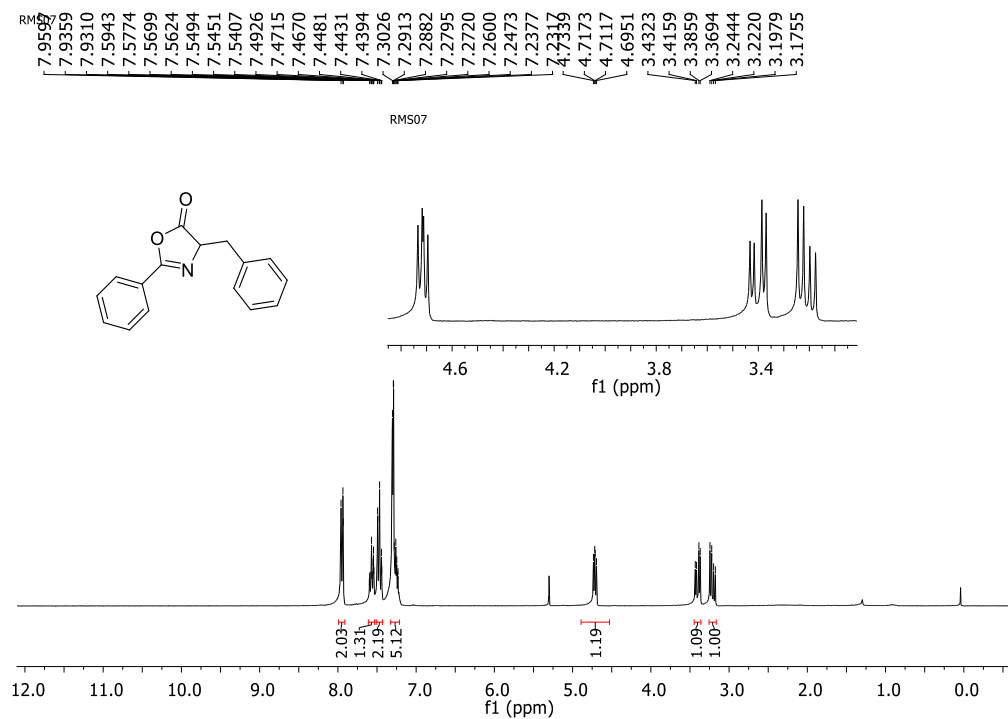
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **122** (DMSO- d_6 , 75 MHz)



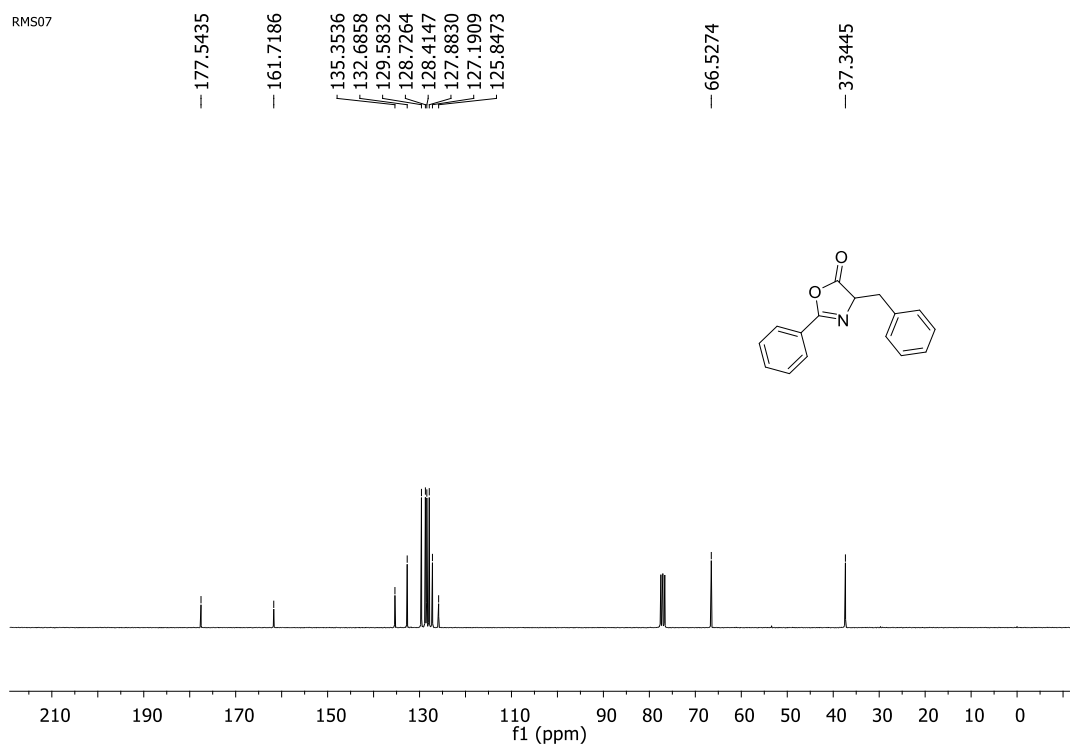
Espectro na região do infravermelho do composto **122**



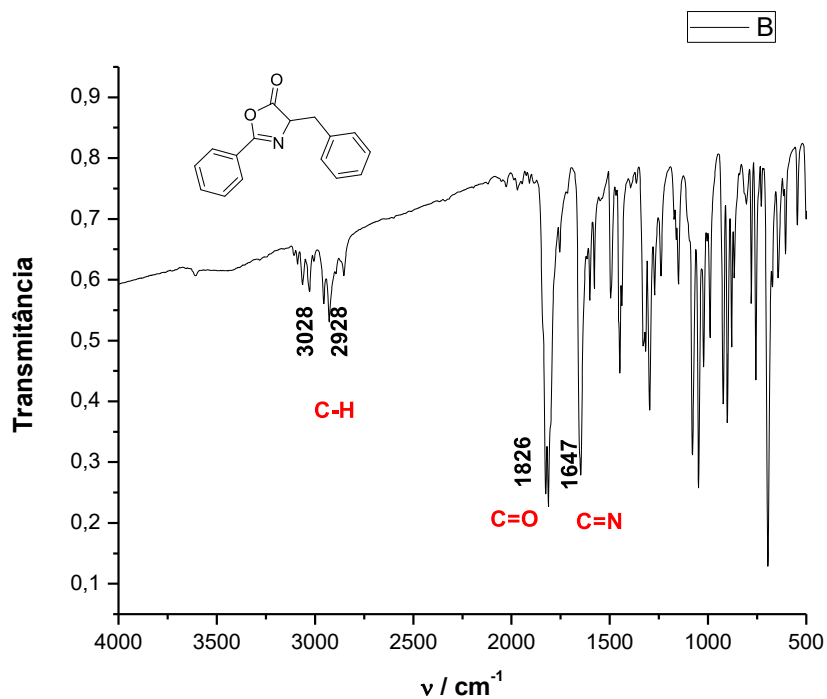
Espectro de RMN de ^1H da azalactona **31** (CDCl_3 , 300 MHz)



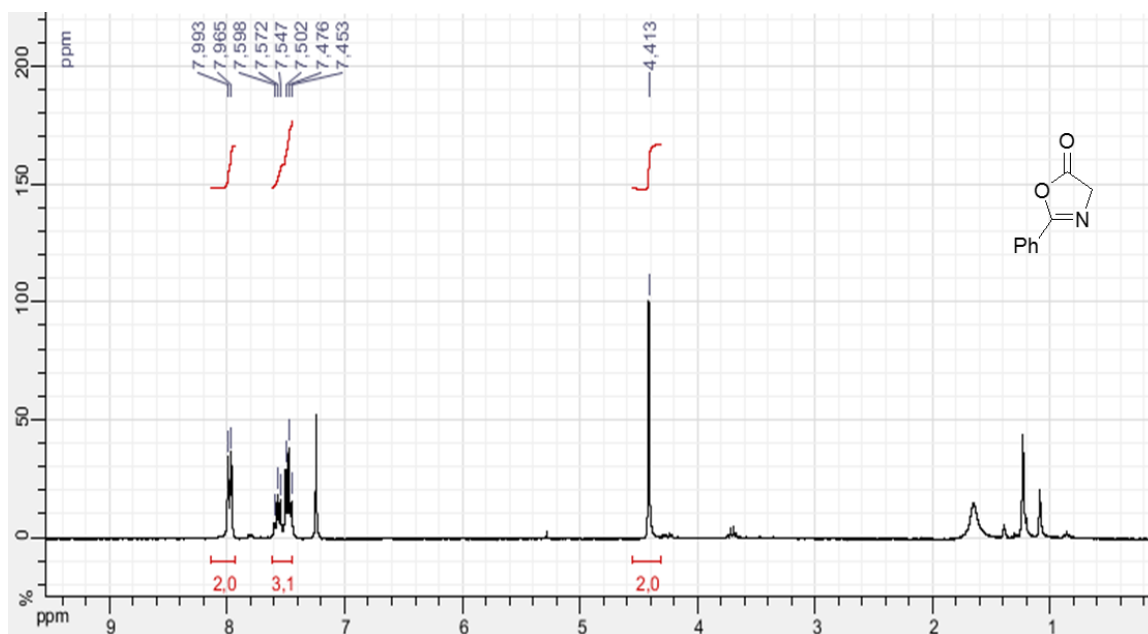
Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **31** (CDCl_3 , 300 MHz)



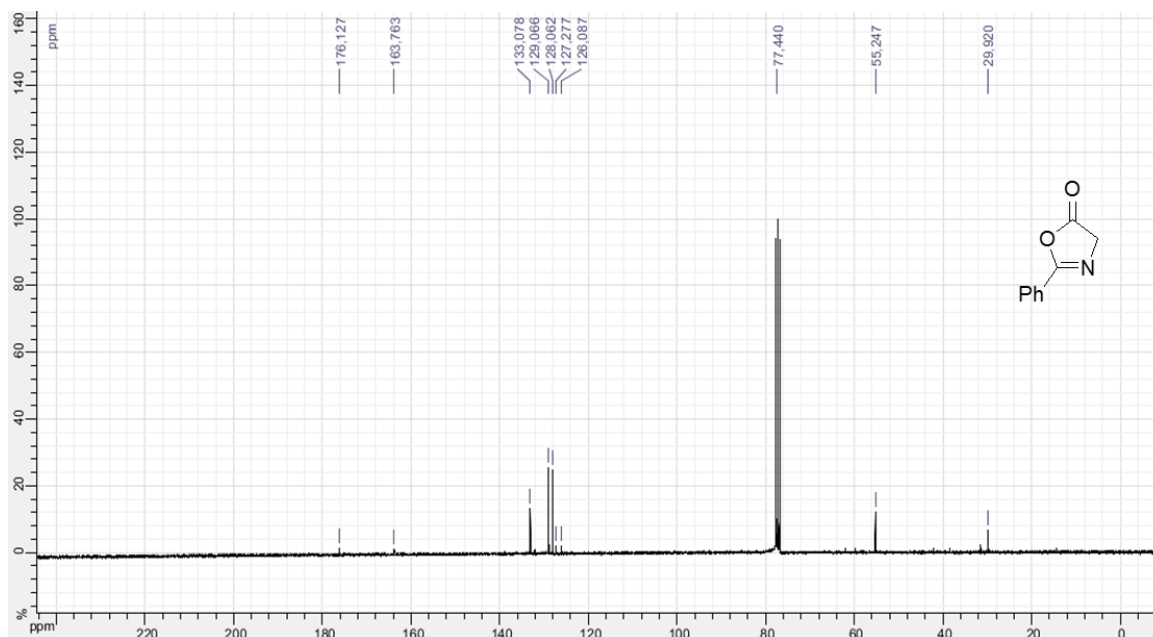
Espectro na região do infravermelho do composto **31**



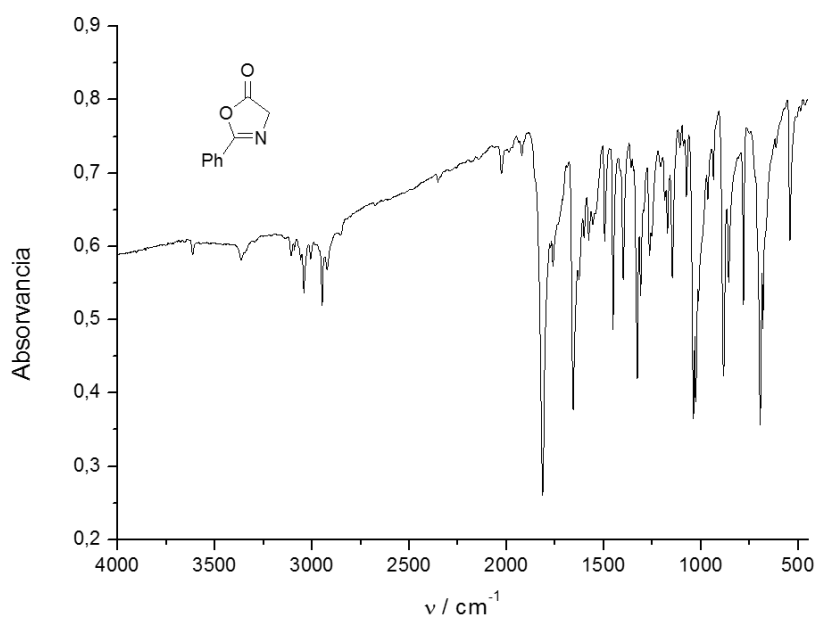
Espectro de RMN de ^1H da azalactona **123** (CDCl_3 , 300 MHz)



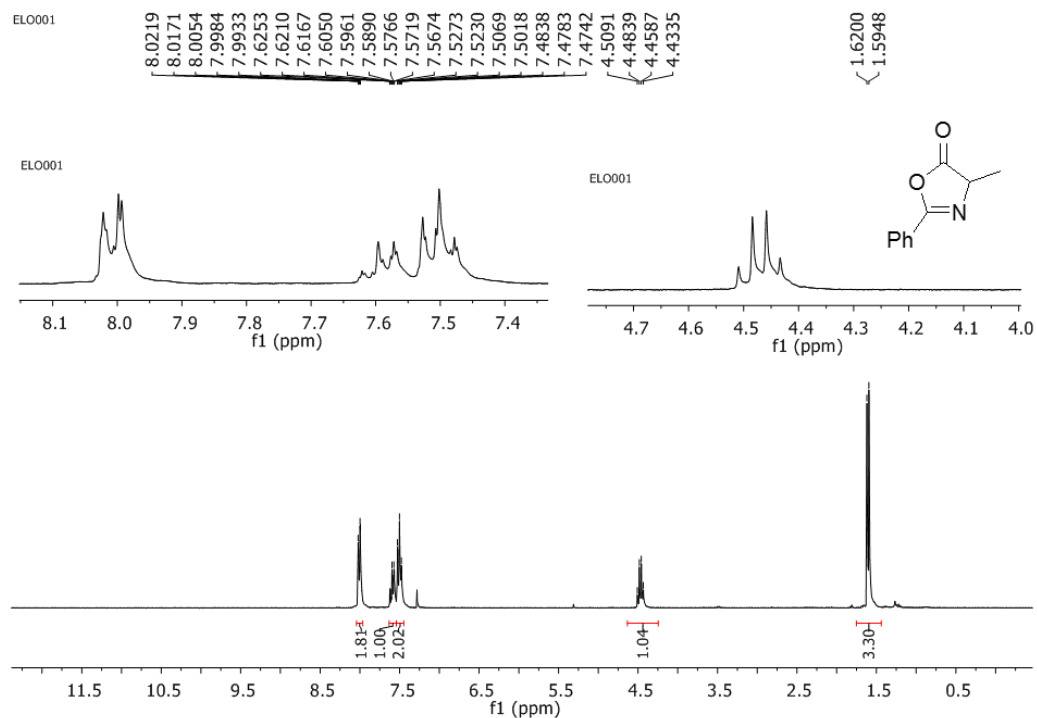
Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **123** (CDCl_3 , 300 MHz)



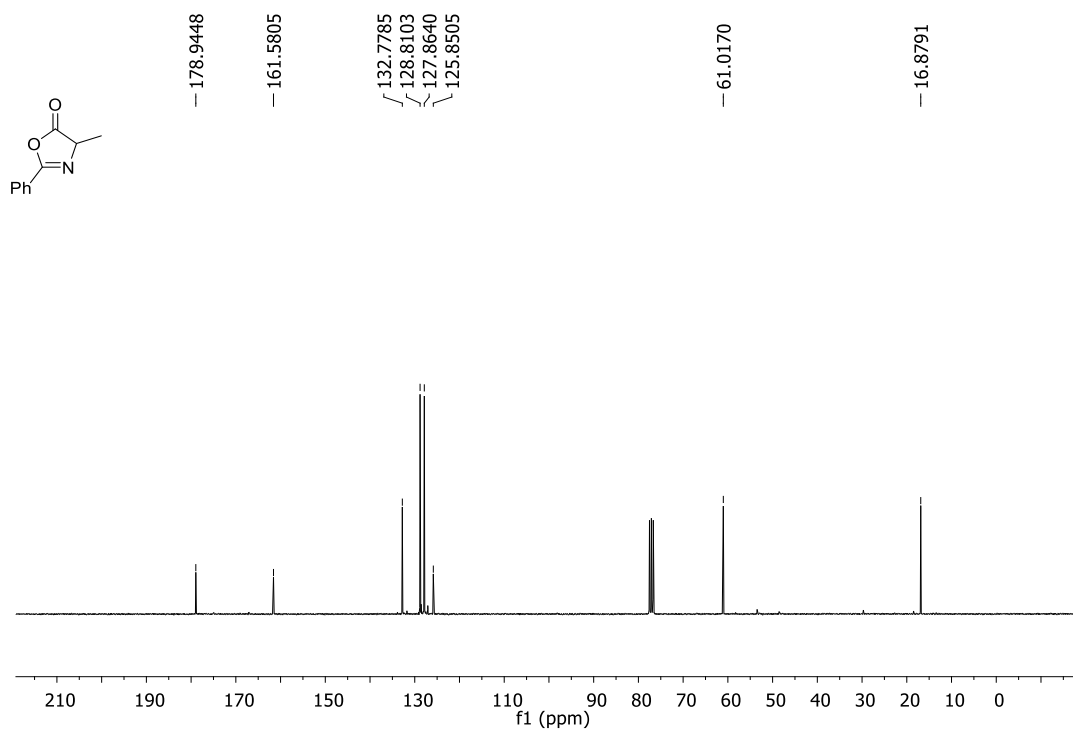
Espectro na região do infravermelho do composto **123**



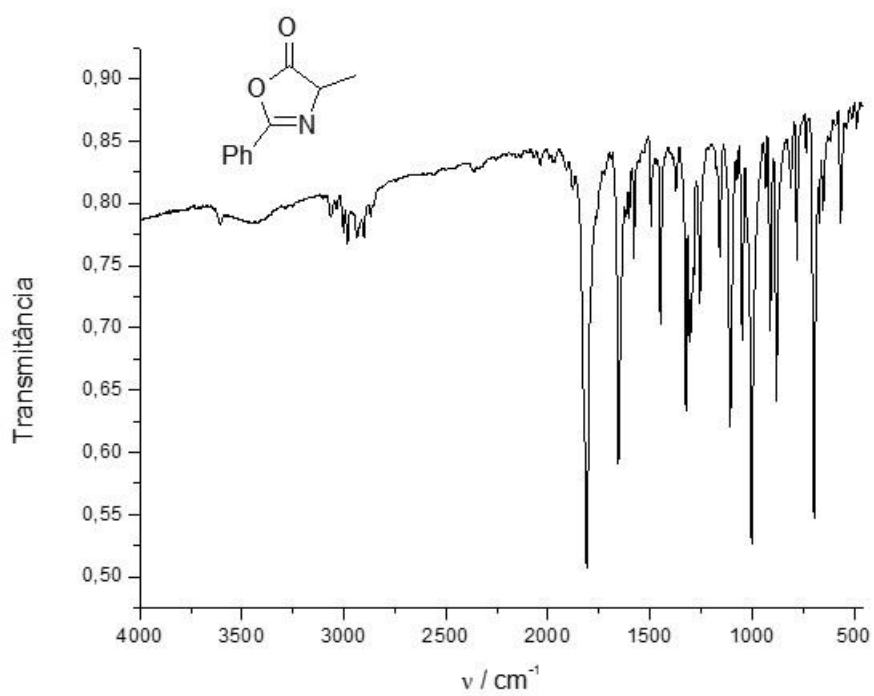
Espectro de RMN de ^1H da azalactona **124** (CDCl_3 , 300 MHz)



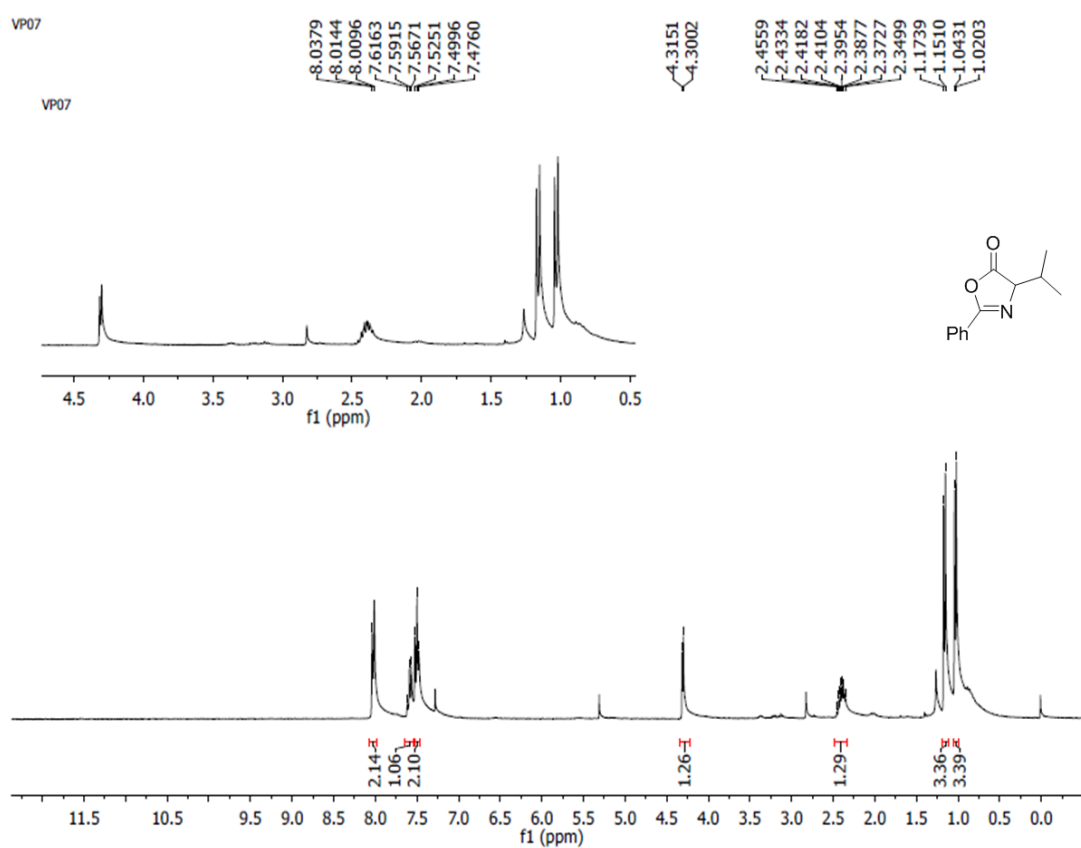
Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **124** (CDCl_3 , 75 MHz)



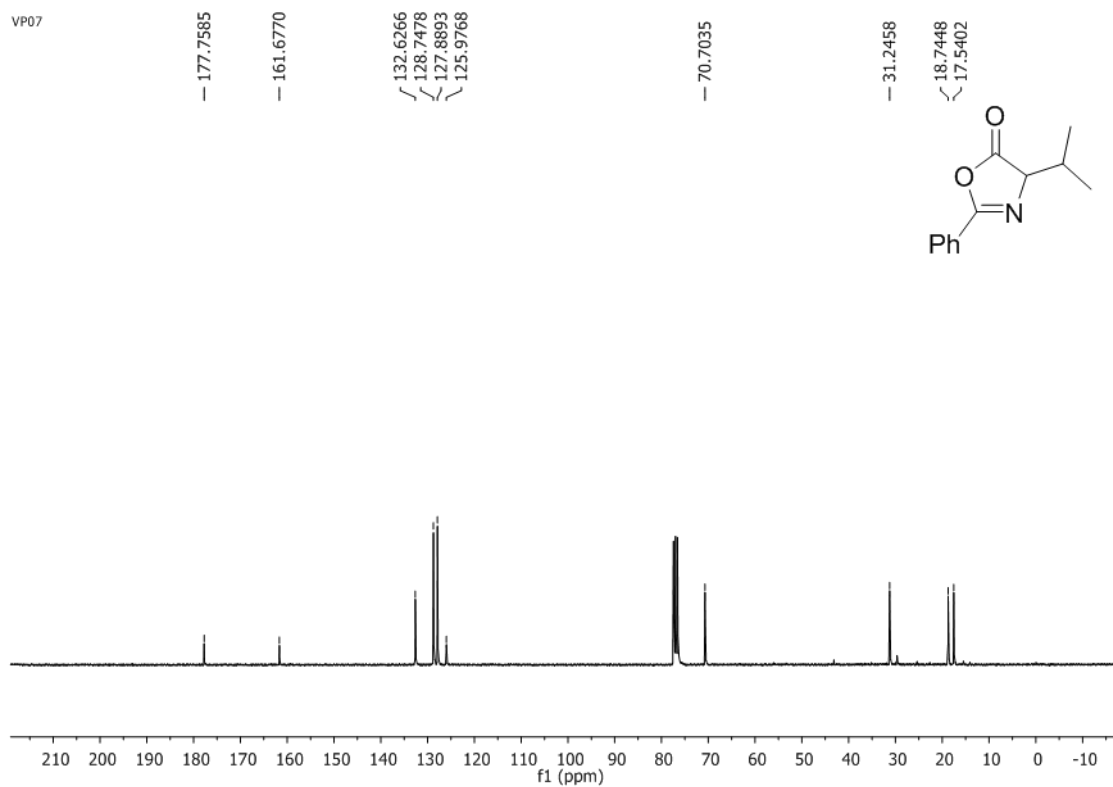
Espectro na região do infravermelho do composto **124**



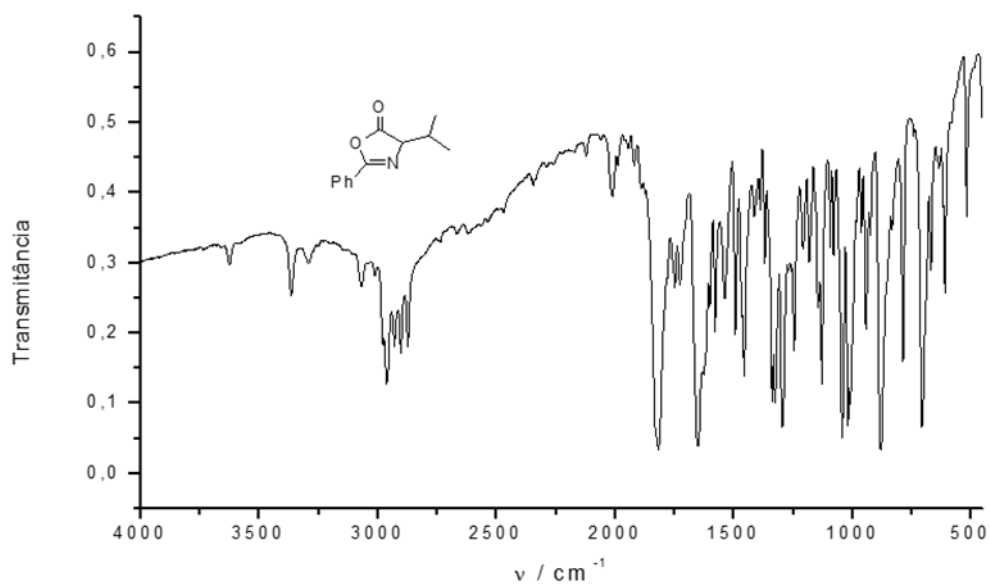
Espectro de RMN de ^1H da azalactona **125** (CDCl_3 , 300 MHz)



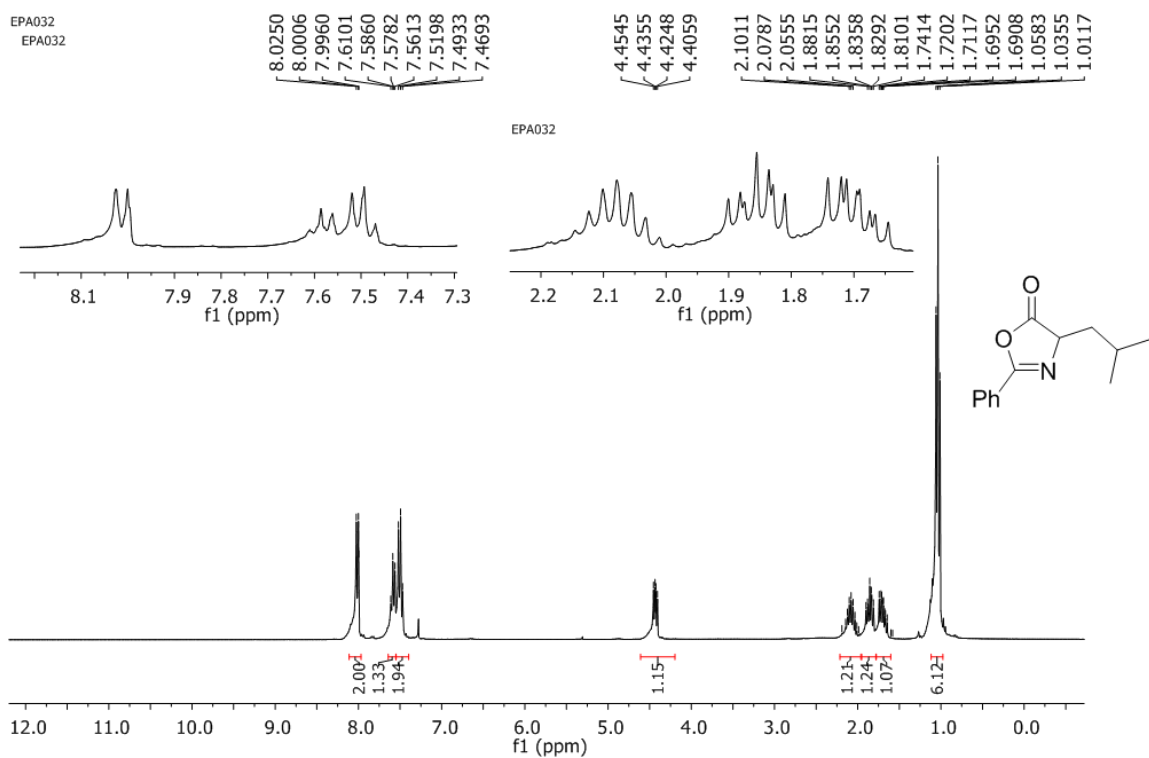
Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **125** (CDCl_3 , 75 MHz)



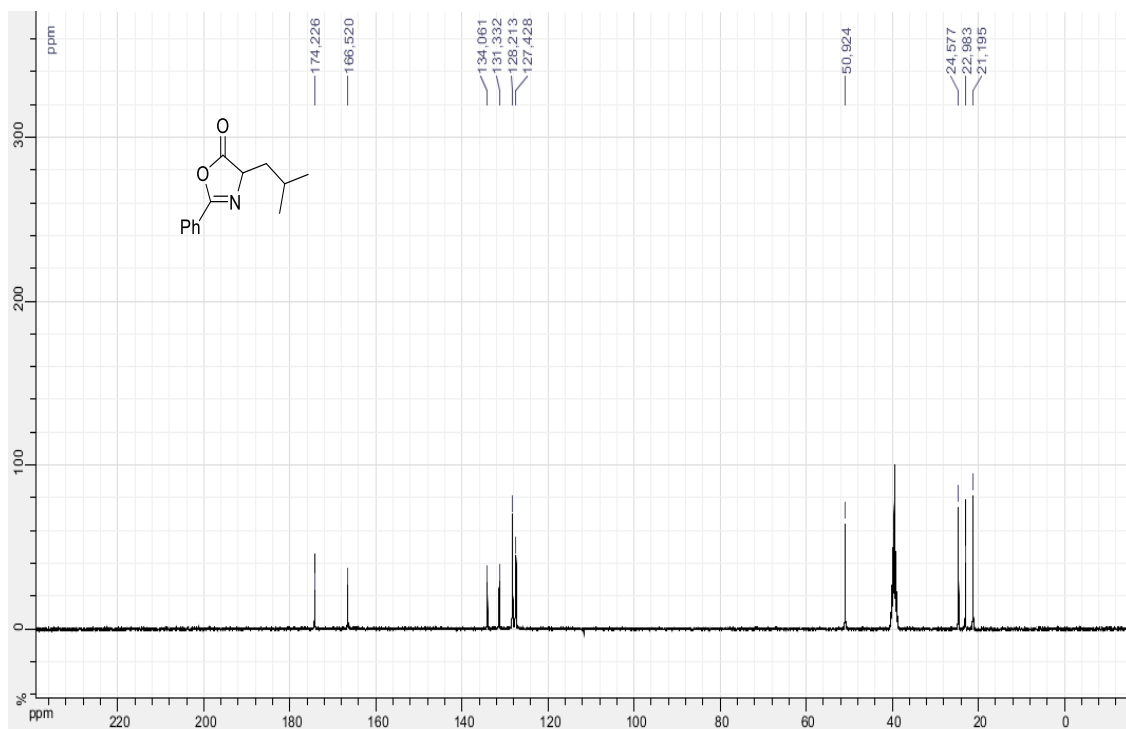
Espectro na região do infravermelho do composto **125**



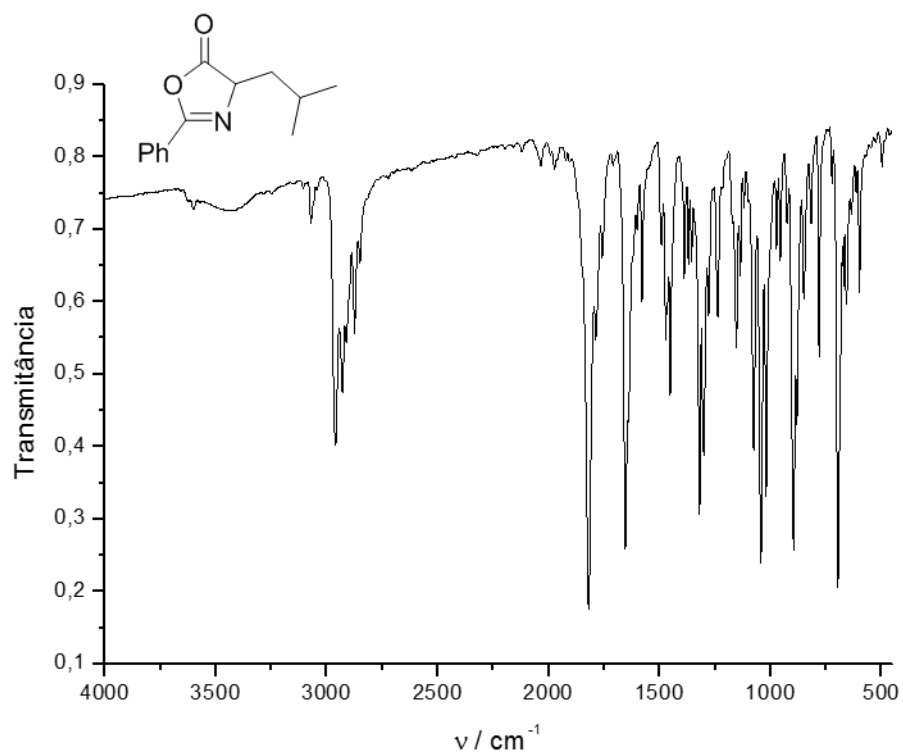
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **126**



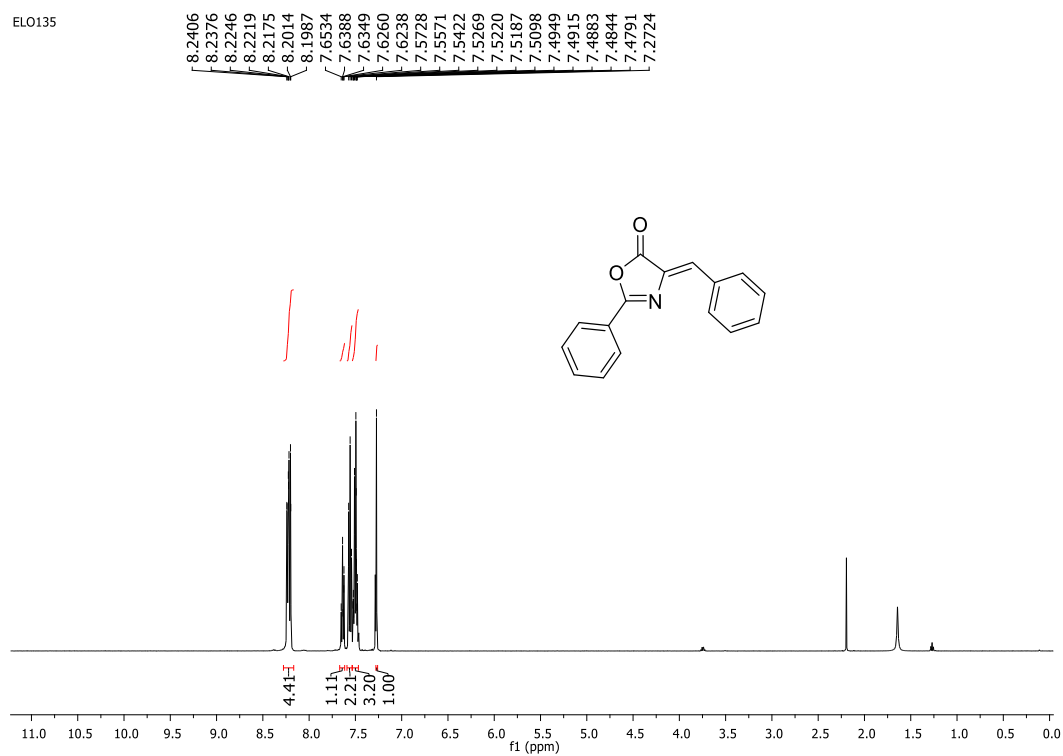
Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **126** (CDCl_3 , 75 MHz)



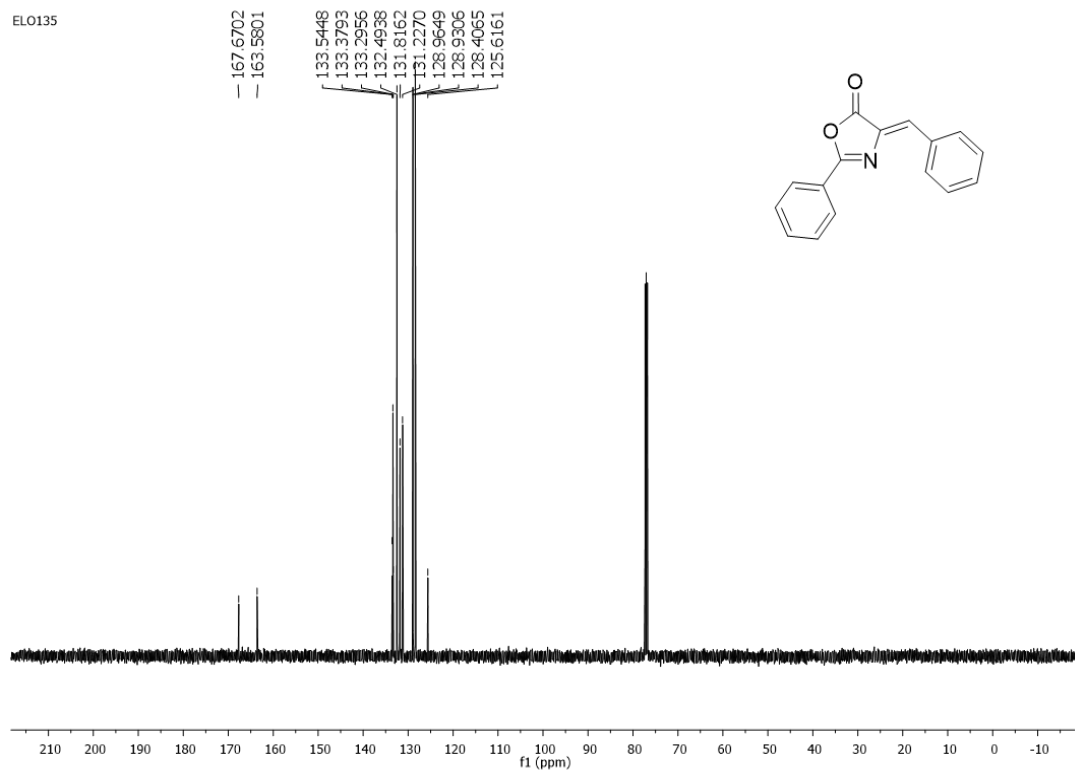
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **126**



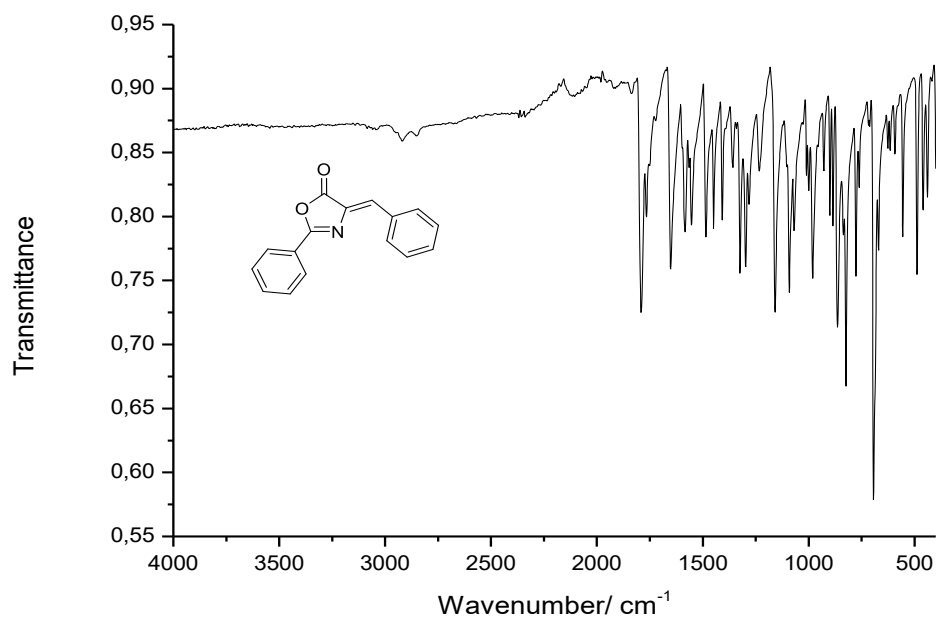
Espectro de RMN de ^1H do composto **48** (CDCl_3 , 300 MHz)



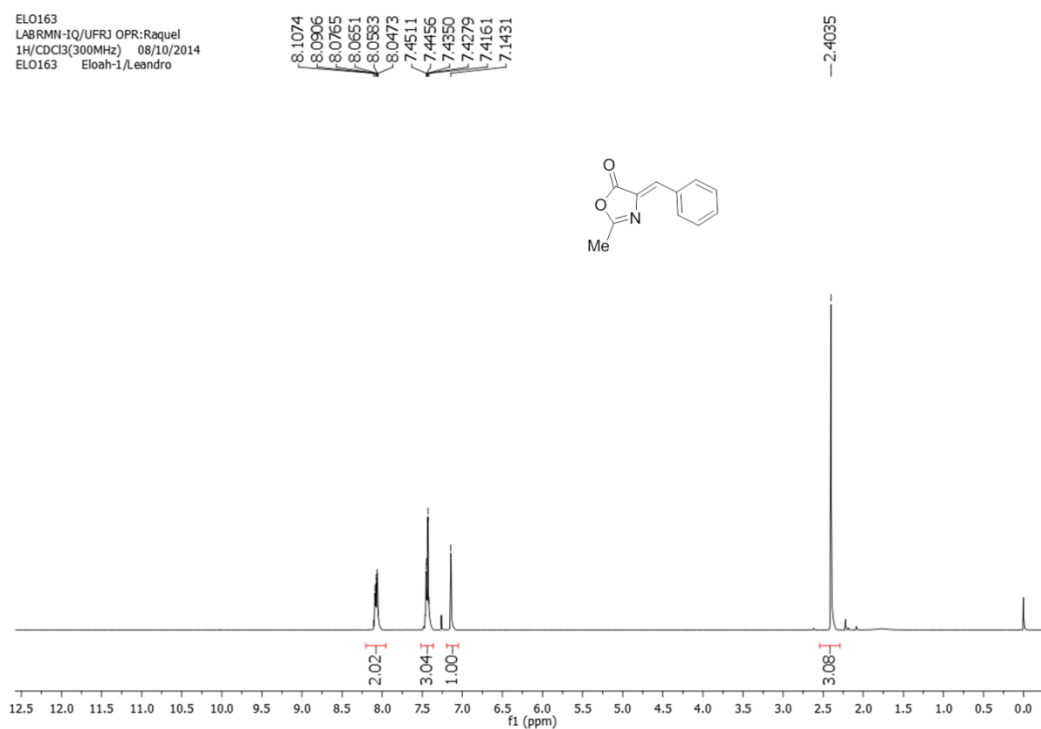
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **48** (CDCl_3 , 75 MHz)



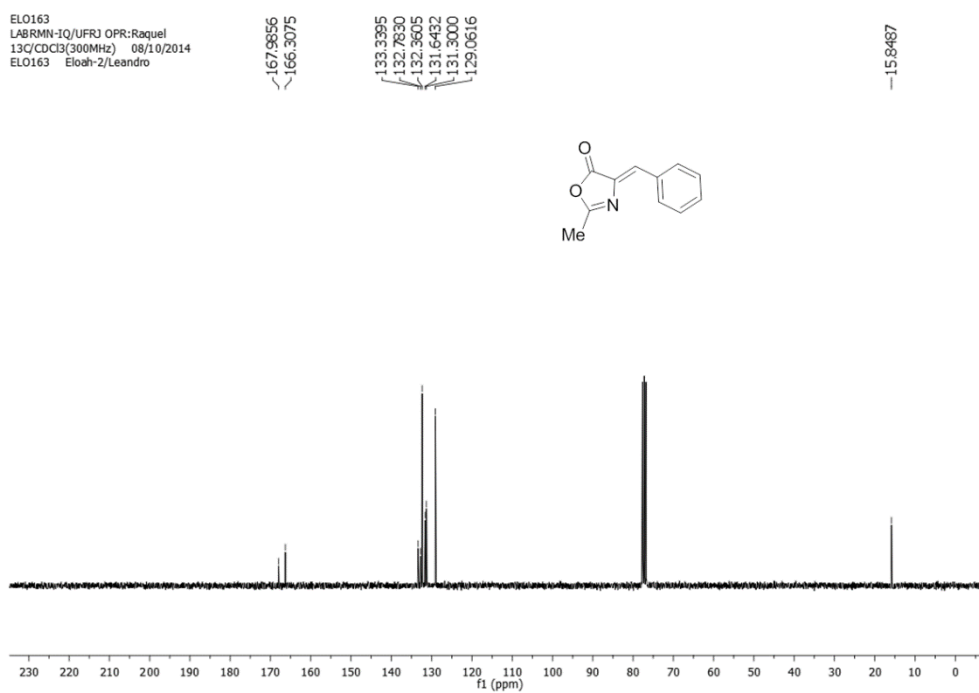
Espectro na região do infravermelho do composto **48**



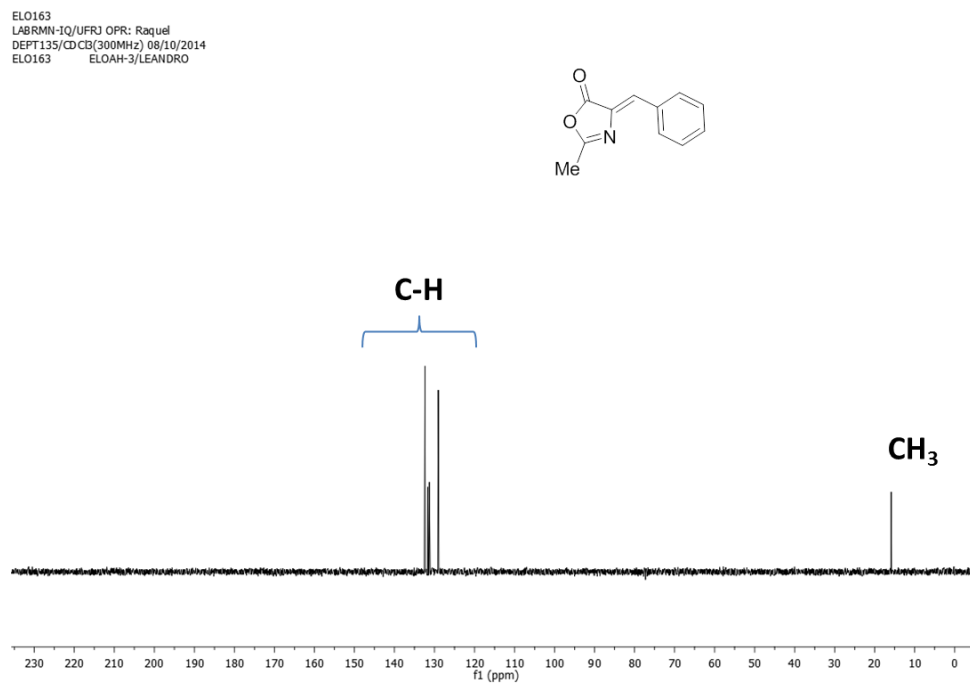
Espectro de RMN de ¹H do composto **127** (CDCl₃, 300 MHz)



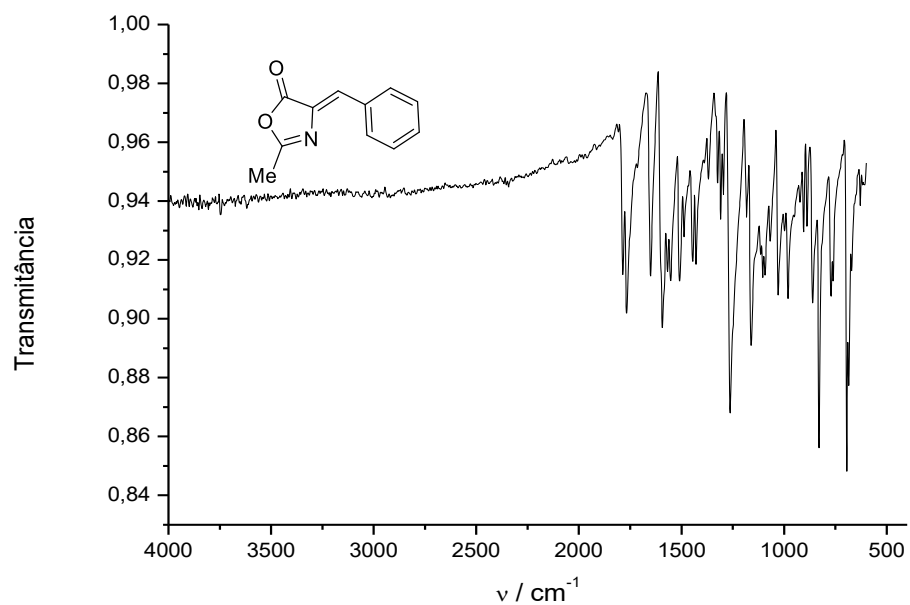
Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **127** (CDCl_3 , 75 MHz)



DEPT 135 da azalactona de Erlenmeyer **127**



Espectro na região do infravermelho do composto **127**



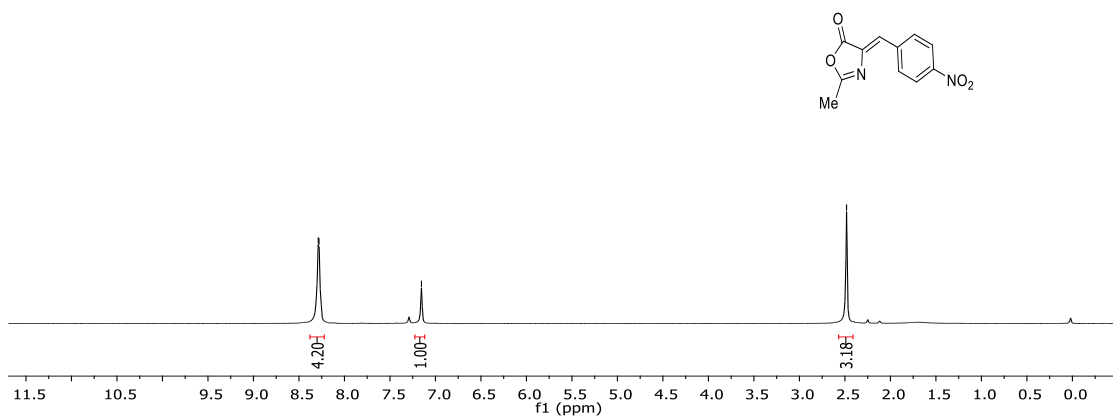
Espectro de RMN de ^1H do composto **128** (CDCl_3 , 300 MHz)

ELO180

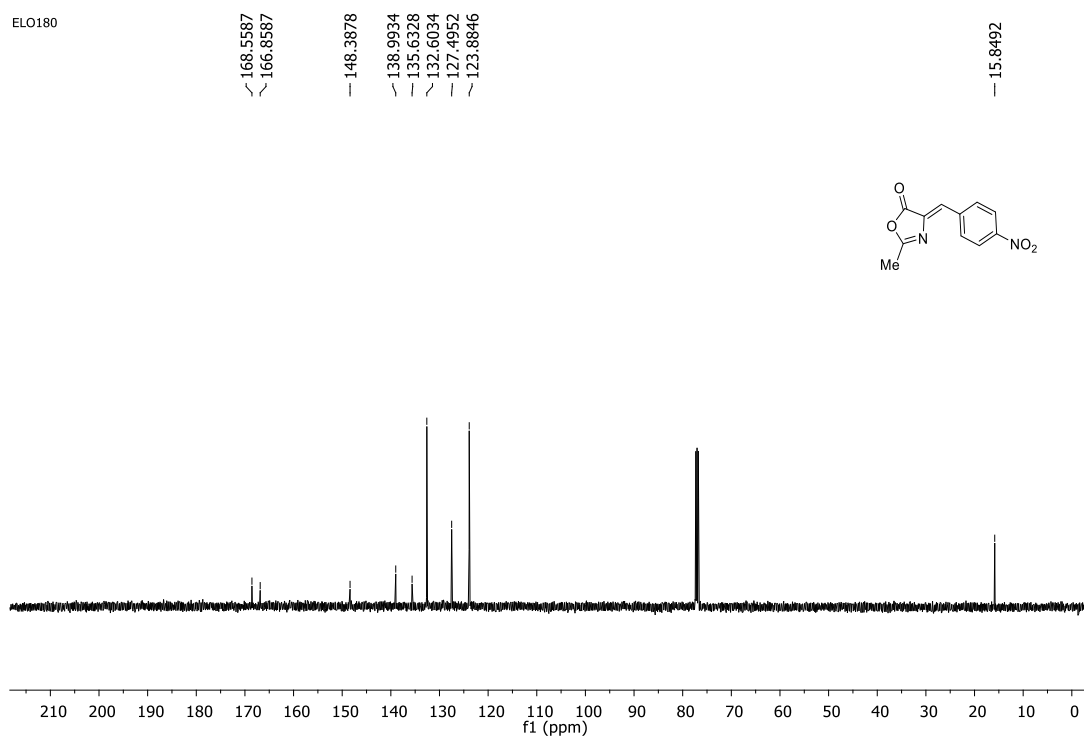
8.2879
8.2795

7.1538

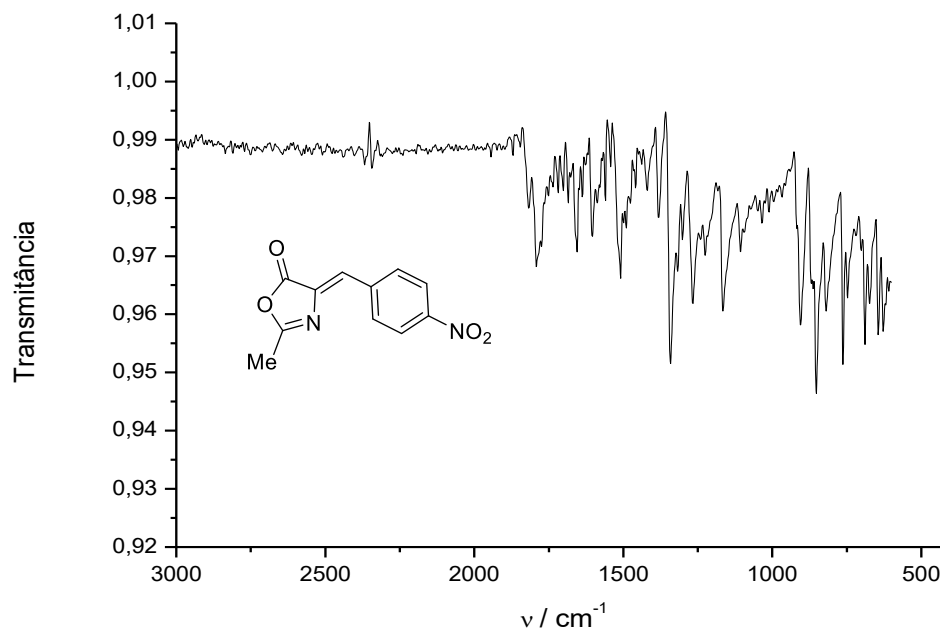
2.4821



Espectro de RMN de ^{13}C da azalactona **128** (CDCl_3 , 75 MHz)

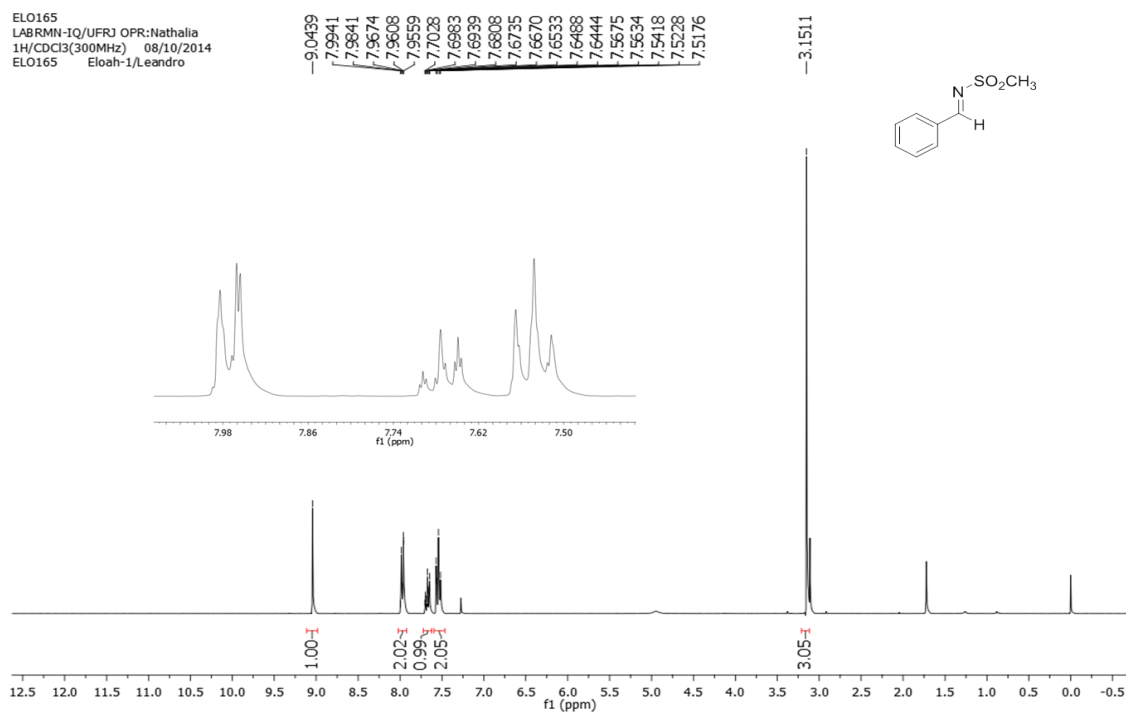


Espectro na região do infravermelho do composto **128**

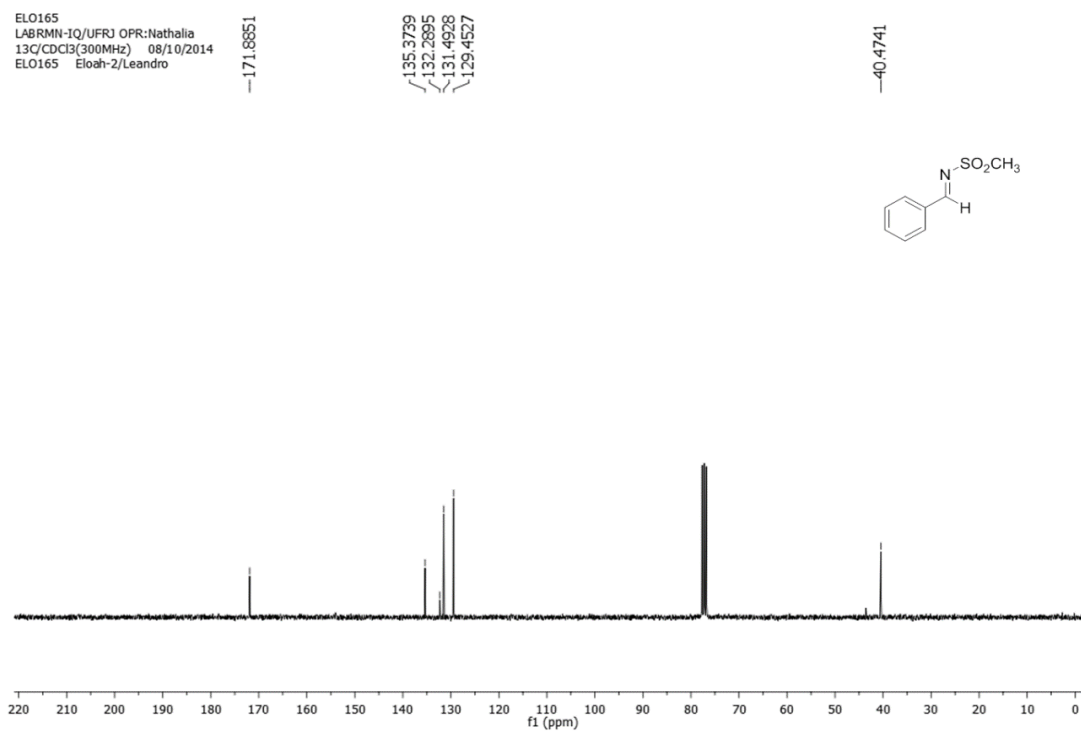


Iminas

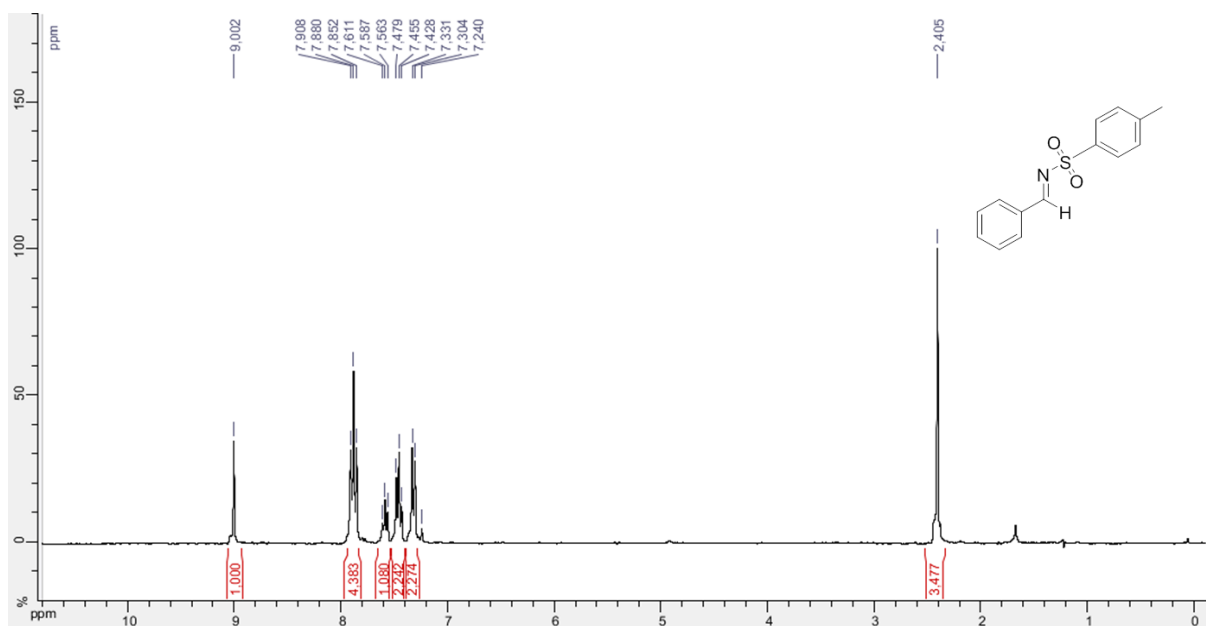
Espectro de RMN de ^1H do composto **49** (CDCl_3 , 300 MHz)



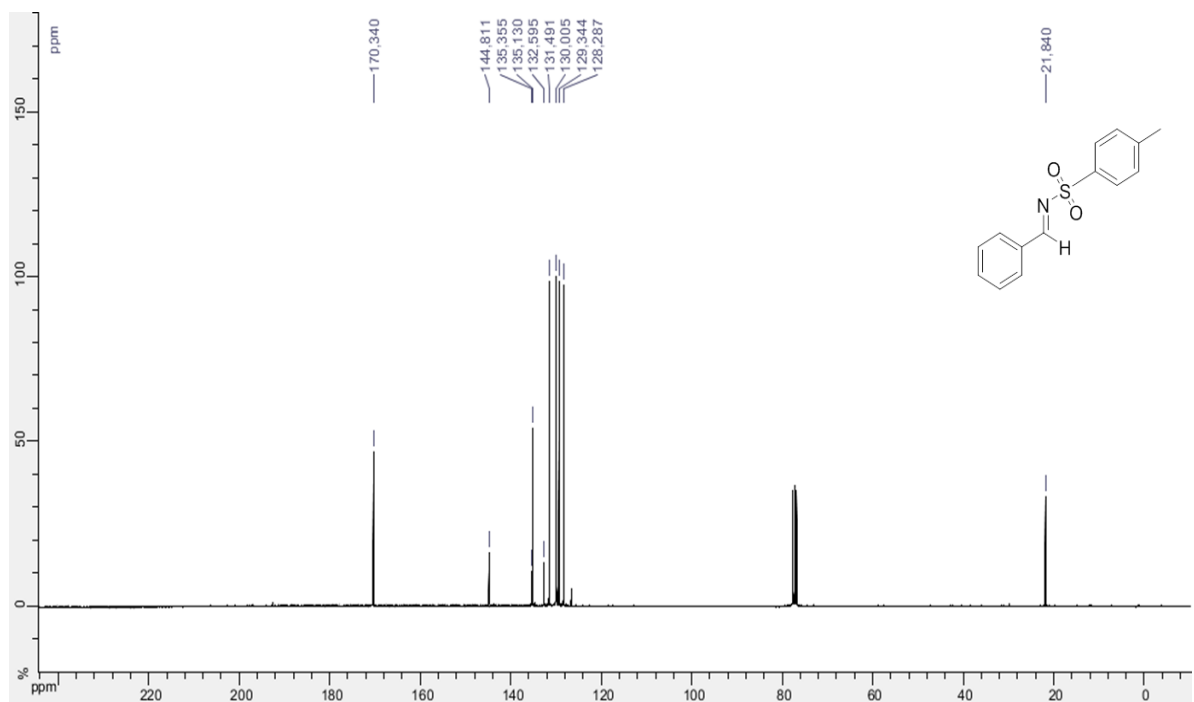
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **49** (CDCl_3 , 75MHz)



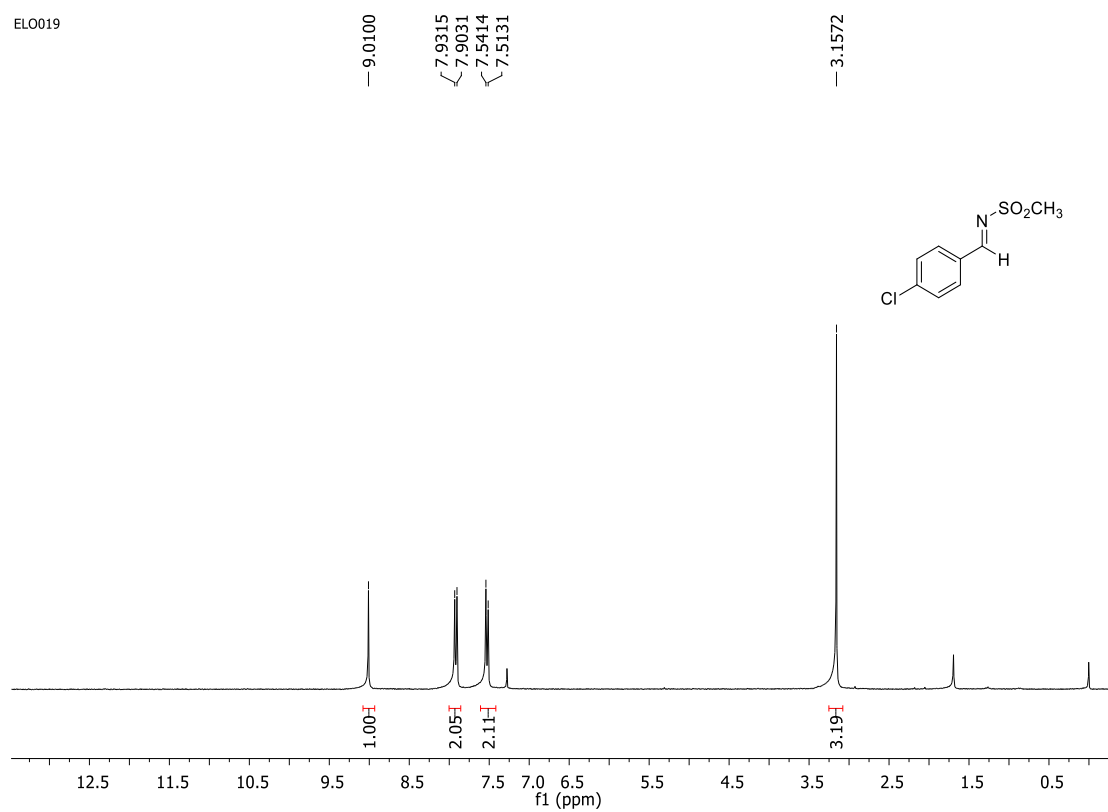
Espectro de RMN de ^1H do composto **149** (CDCl_3 , 300 MHz)



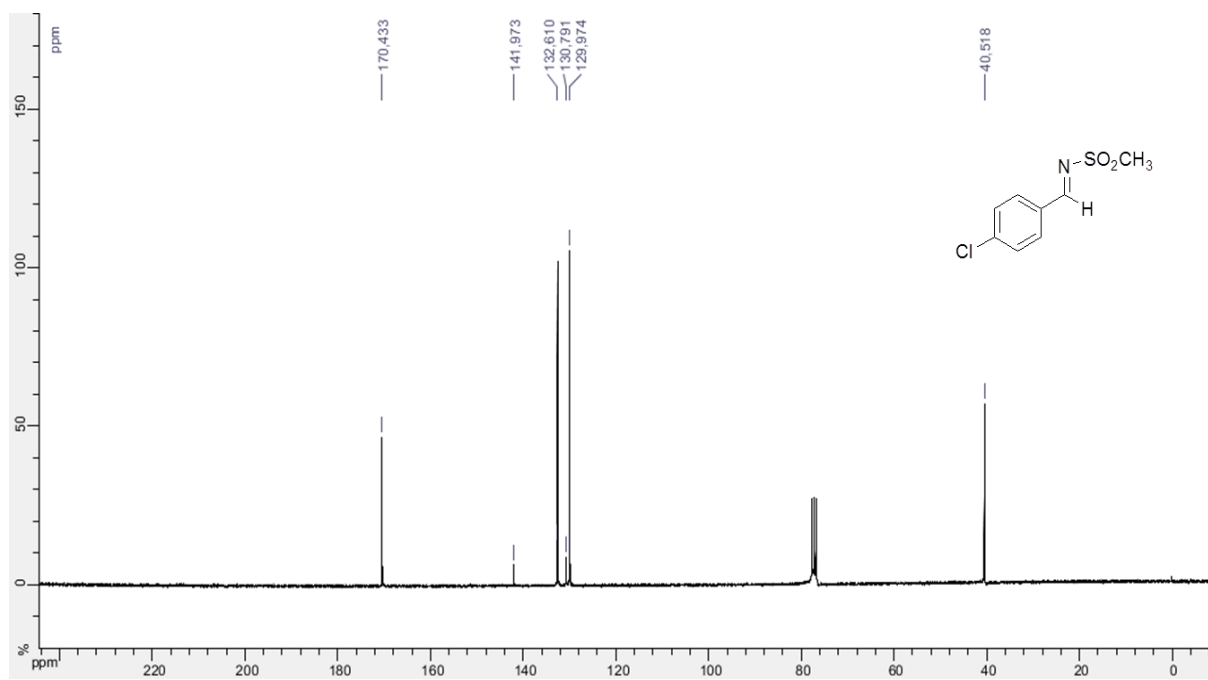
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **149** (CDCl_3 , 75MHz)



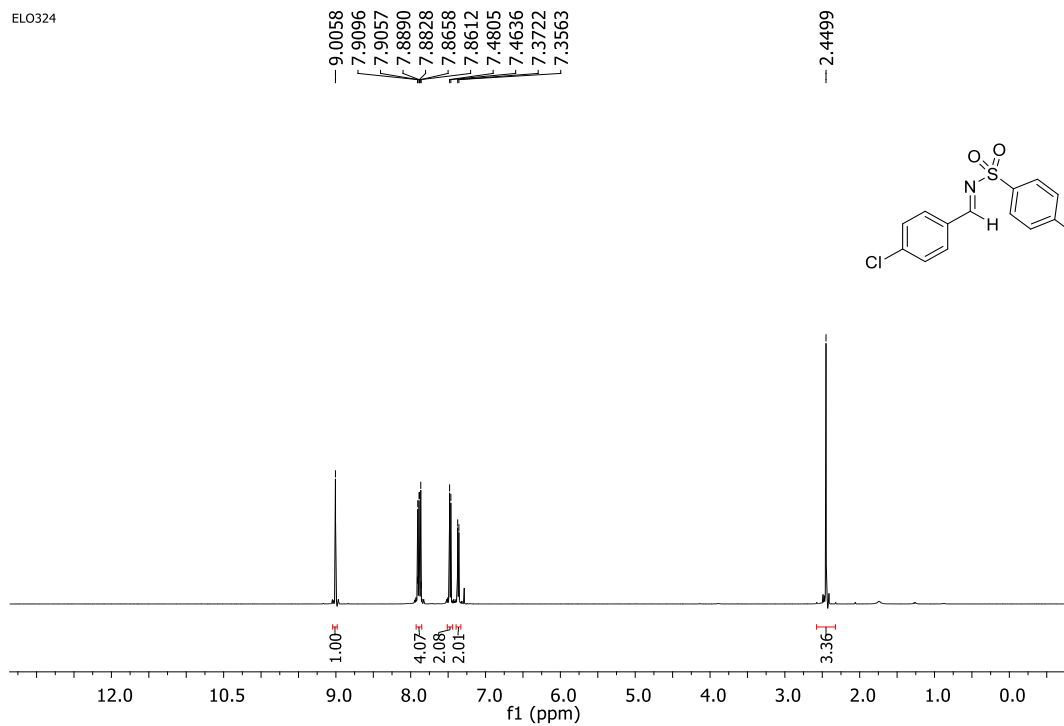
Espectro de RMN de ^1H do composto **150** (CDCl_3 , 300 MHz)



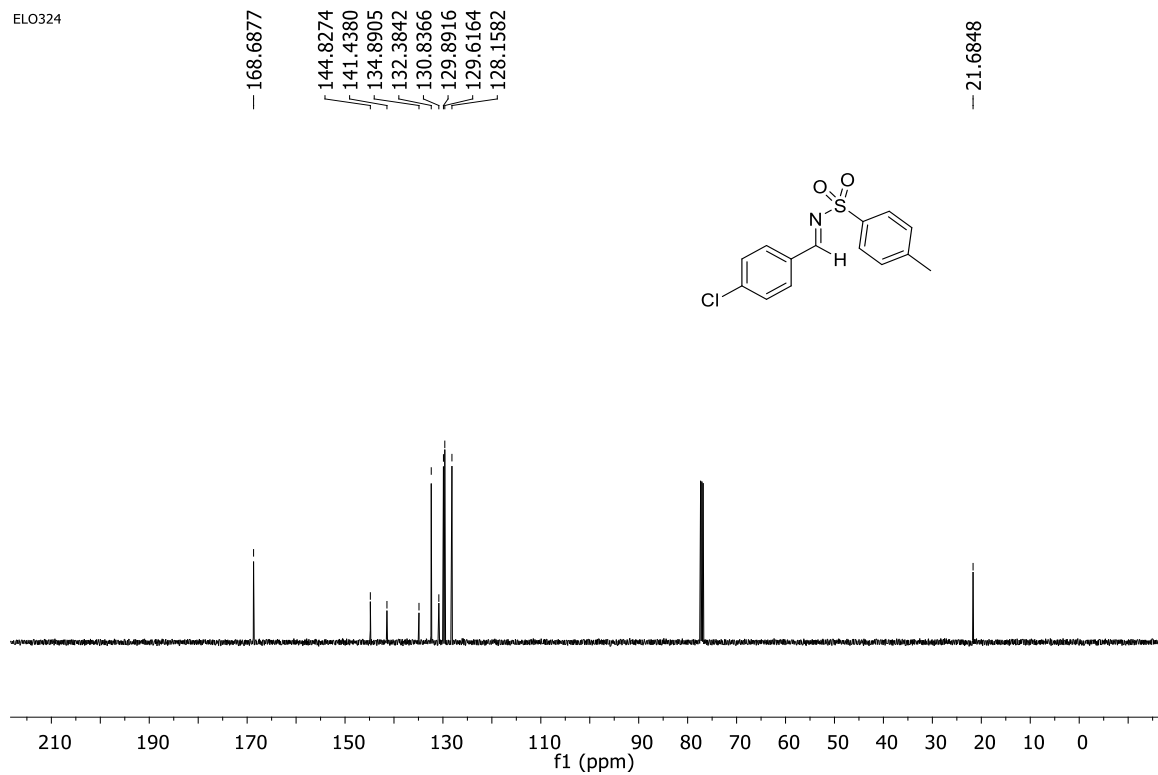
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **150** (CDCl_3 , 75MHz)



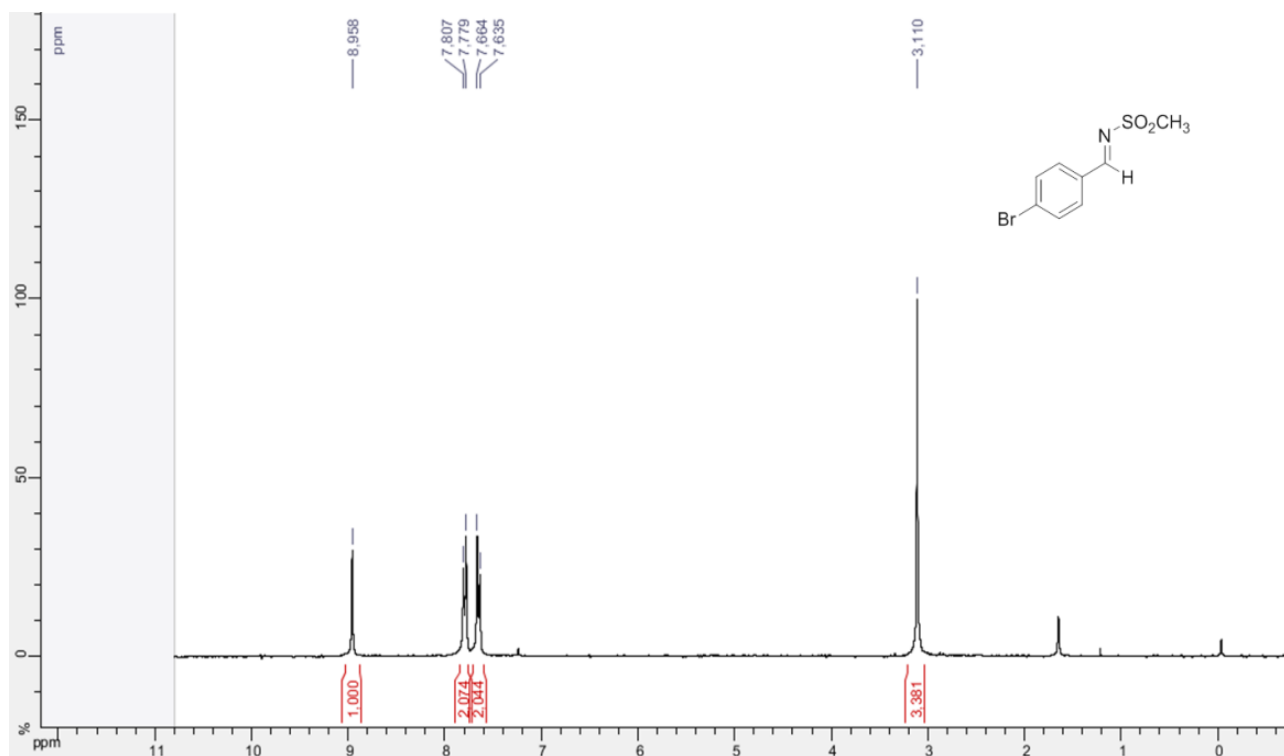
Espectro de RMN de ^1H do composto **151** (CDCl_3 , 300 MHz)



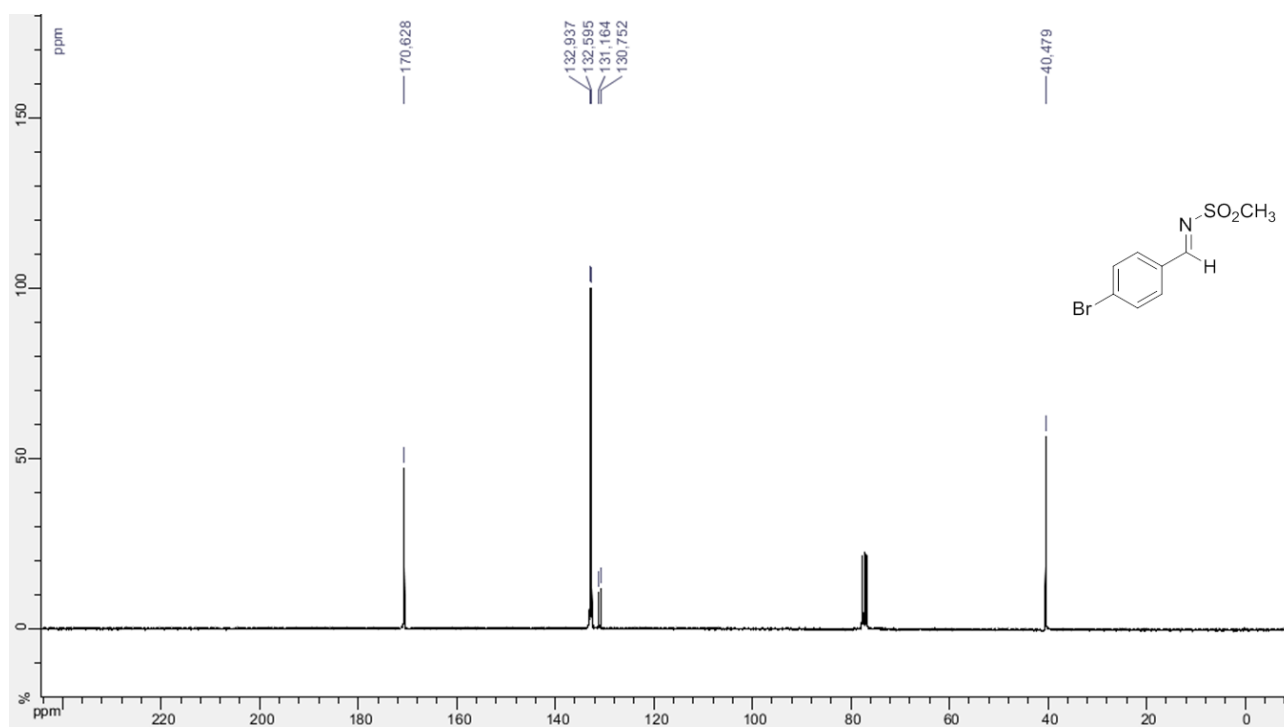
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **151** (CDCl_3 , 75MHz)



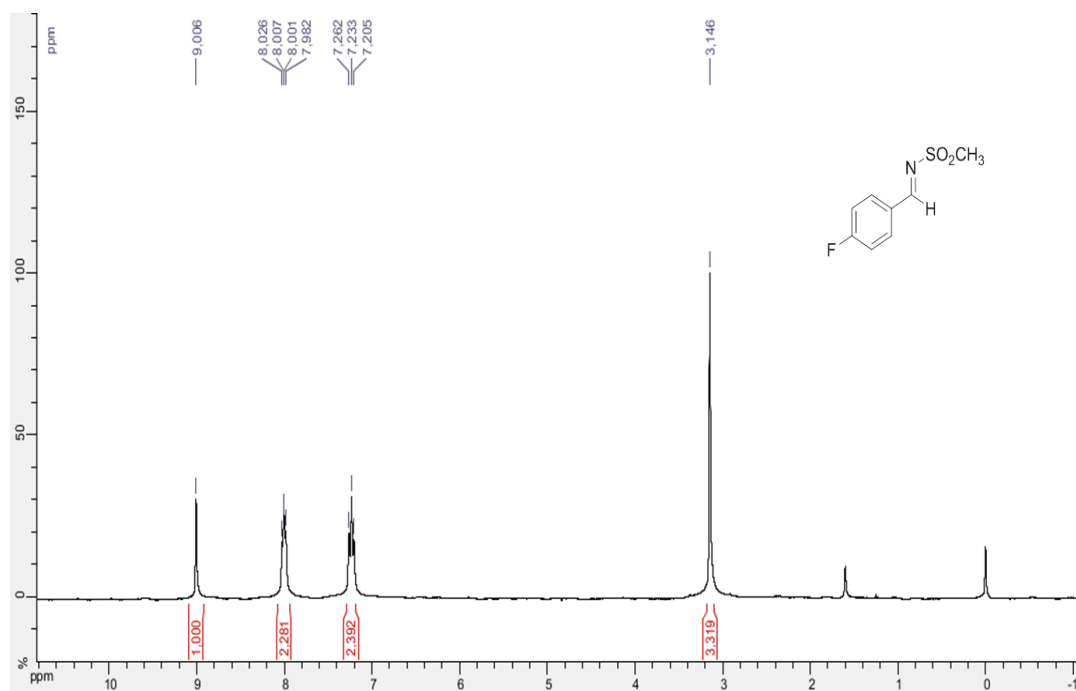
Espectro de RMN de ^1H do composto **152** (CDCl_3 , 300 MHz)



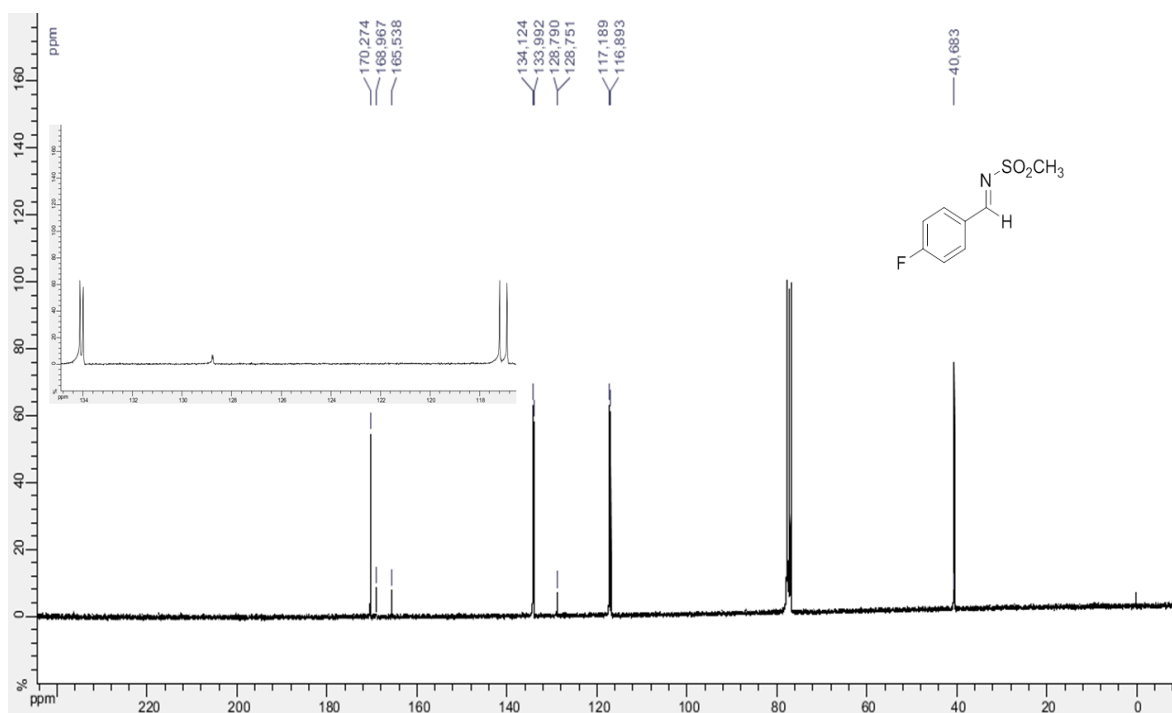
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **152** (CDCl_3 , 75MHz)



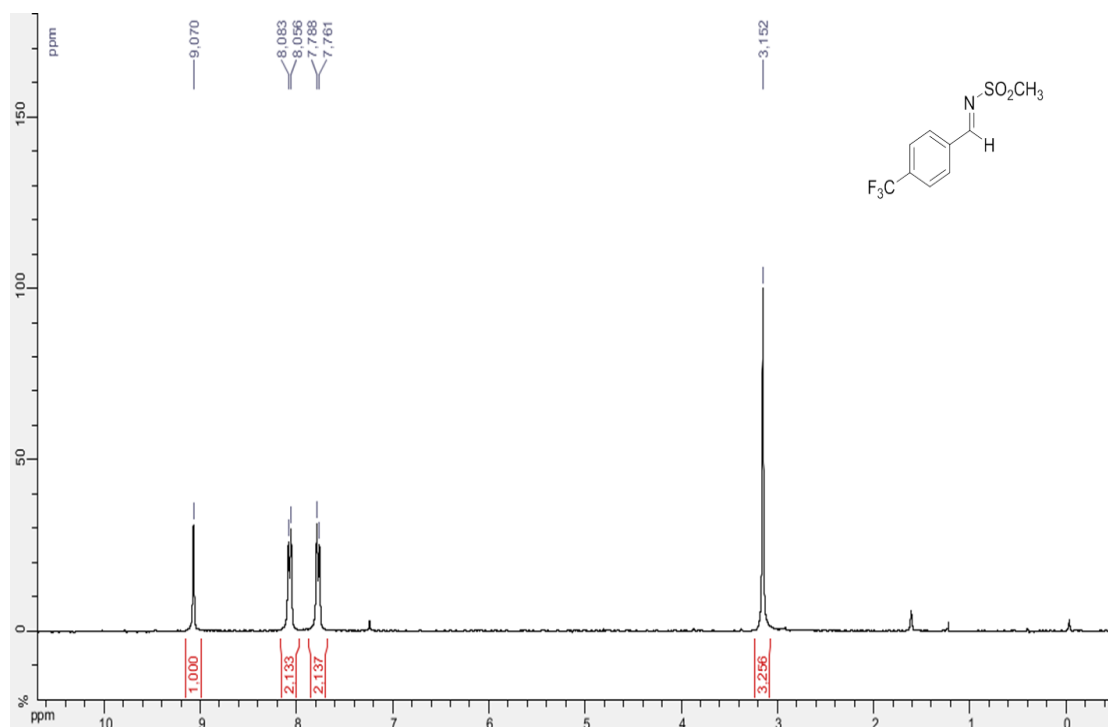
Espectro de RMN de ^1H do composto **153** (CDCl_3 , 300 MHz)



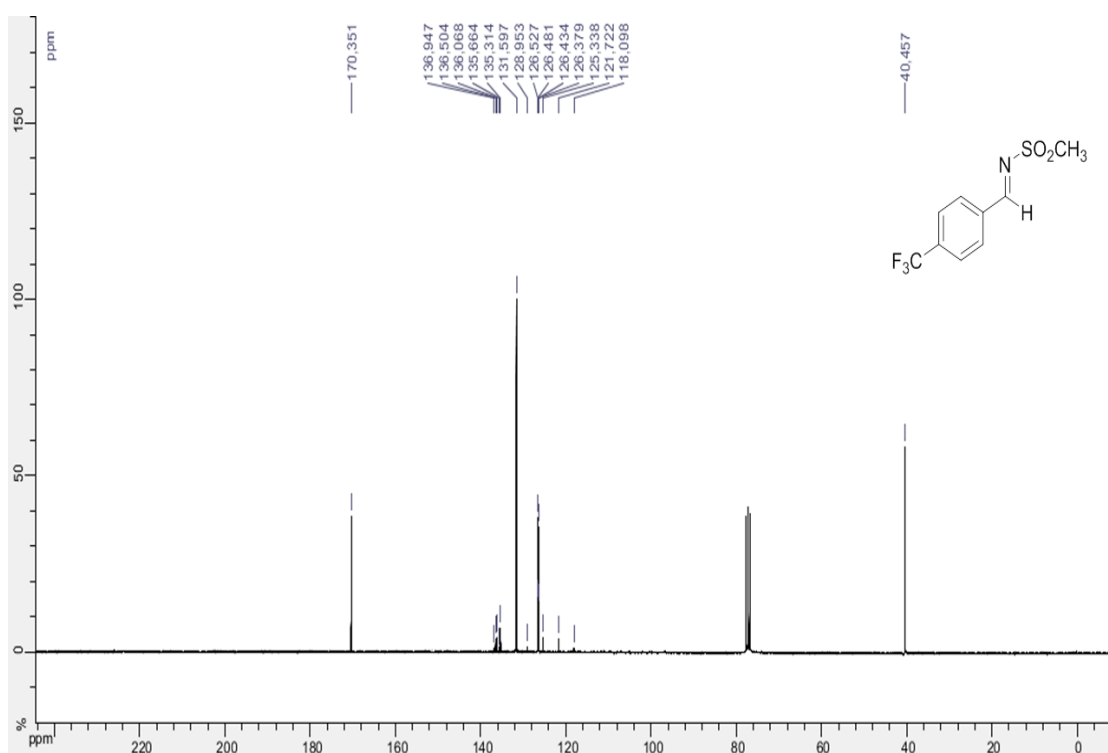
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **153** (CDCl_3 , 75MHz)



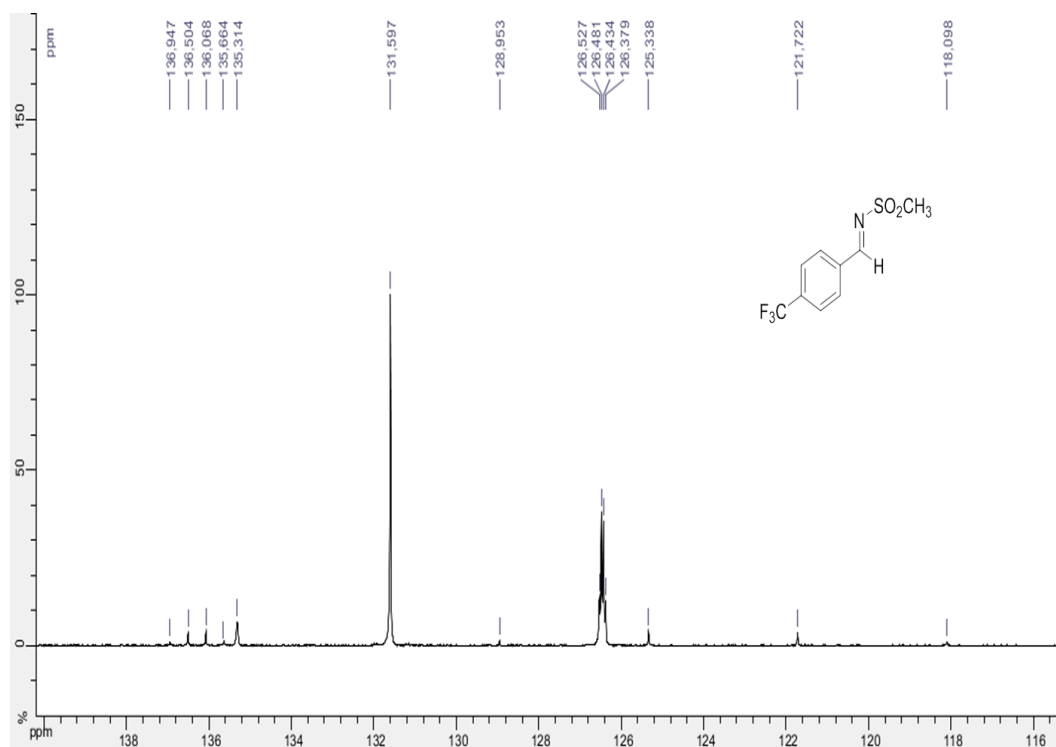
Espectro de RMN de ^1H do composto **154** (CDCl_3 , 300 MHz)



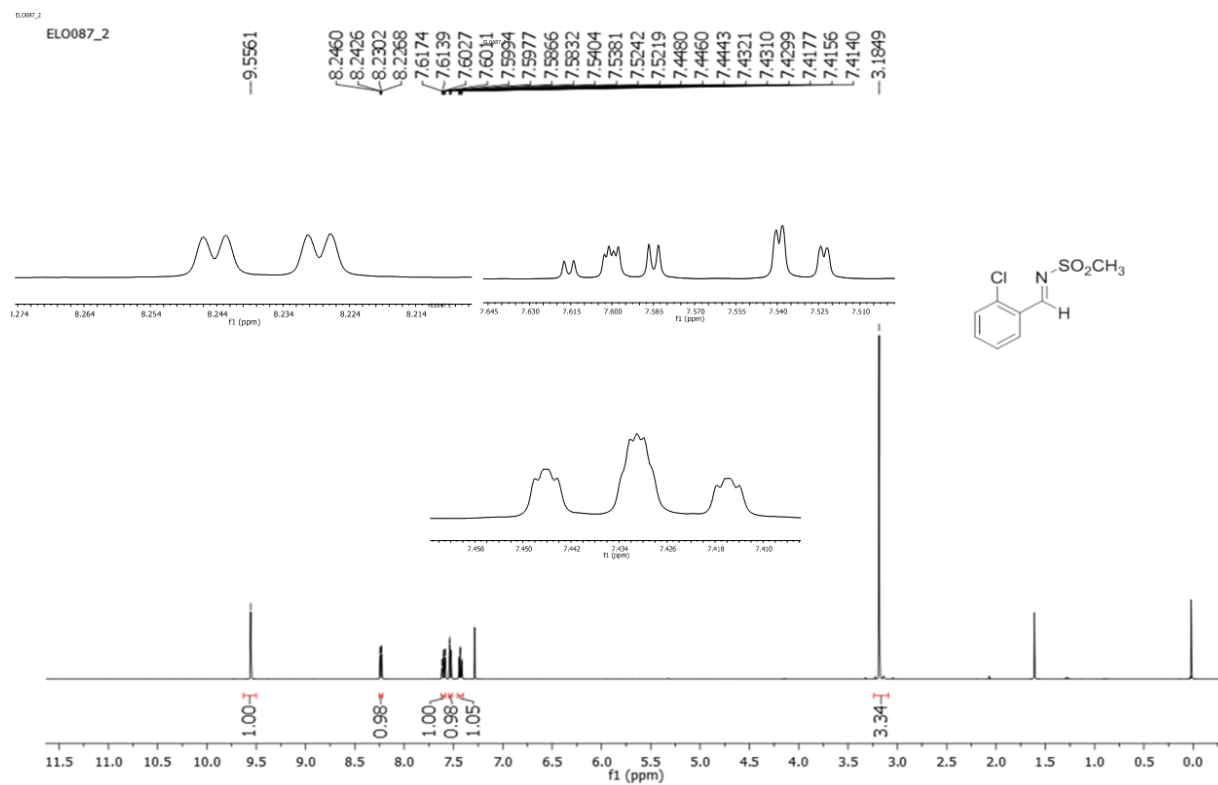
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **154** (CDCl_3 , 75MHz)



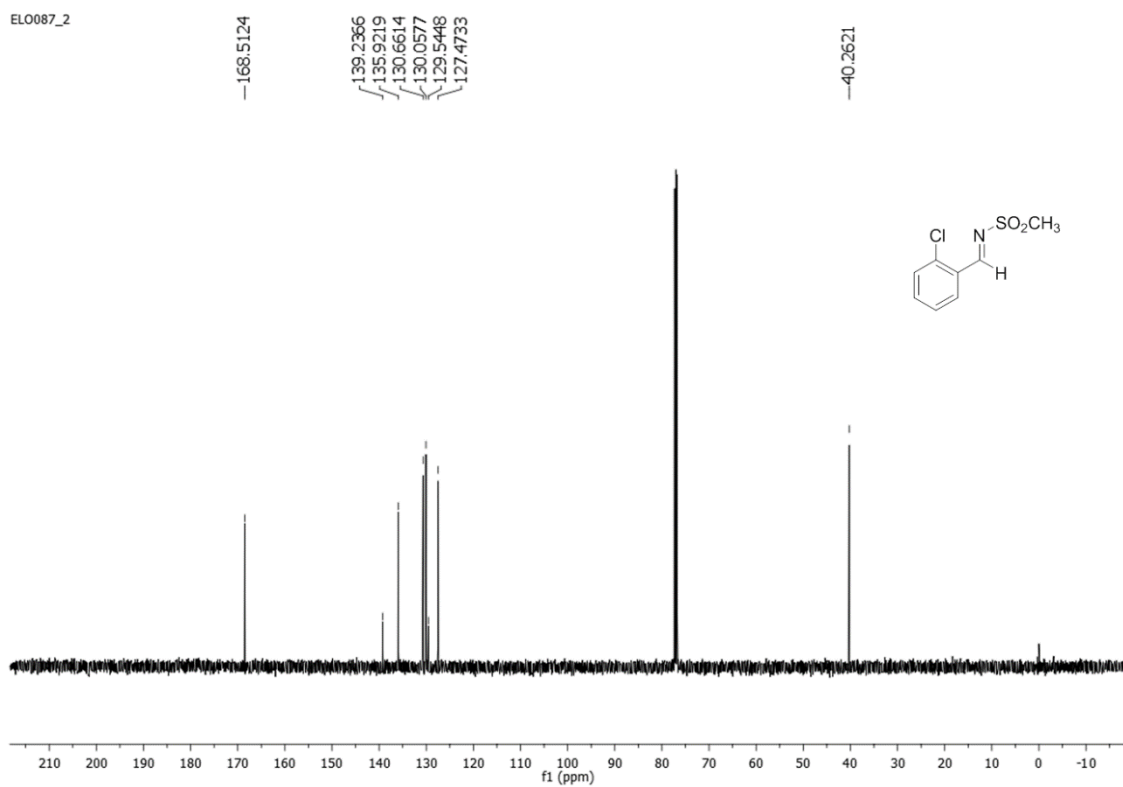
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C da região aromática do composto **154**



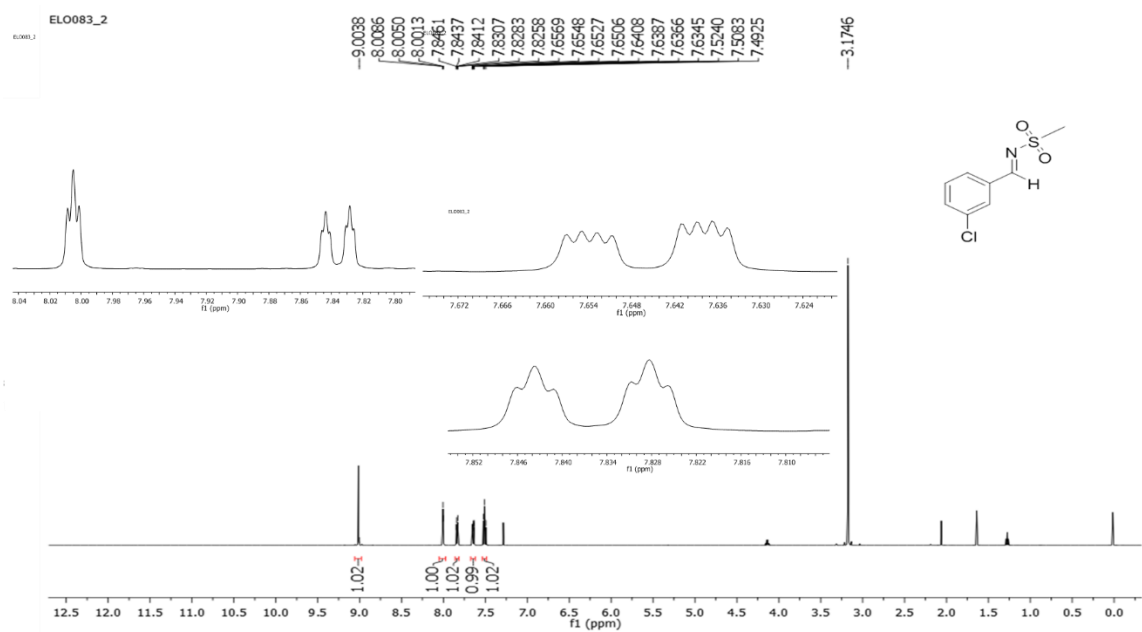
Espectro de RMN de ^1H do composto **155** (CDCl_3 , 300 MHz)



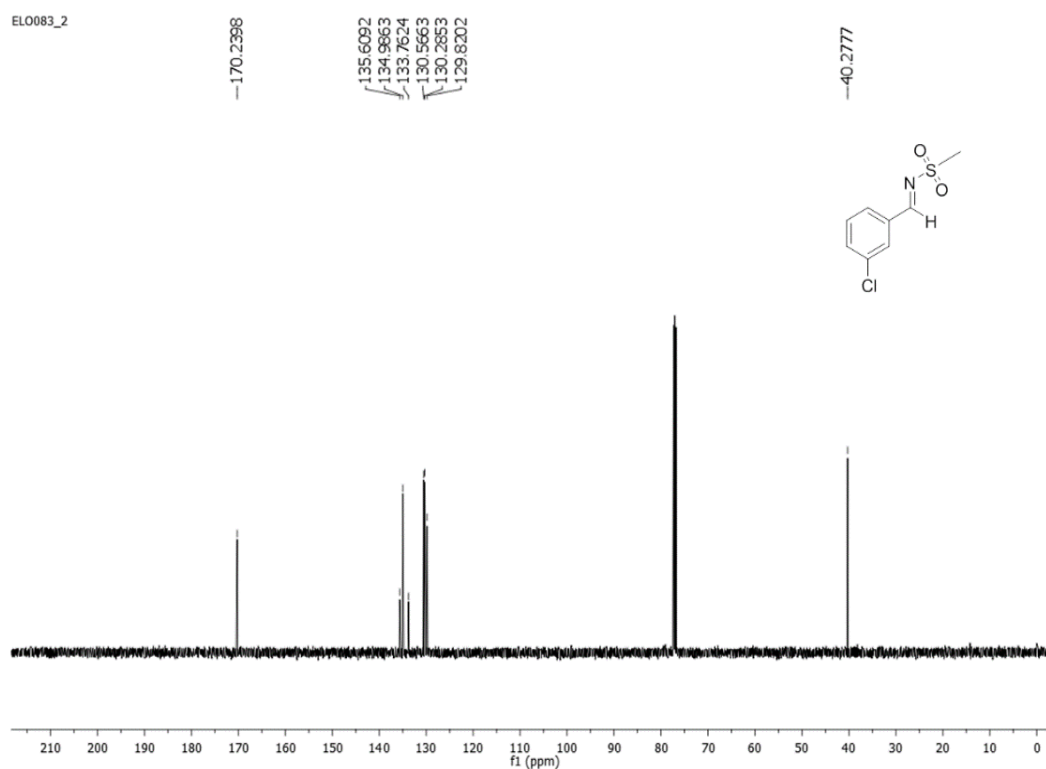
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **155** (CDCl_3 , 75MHz)



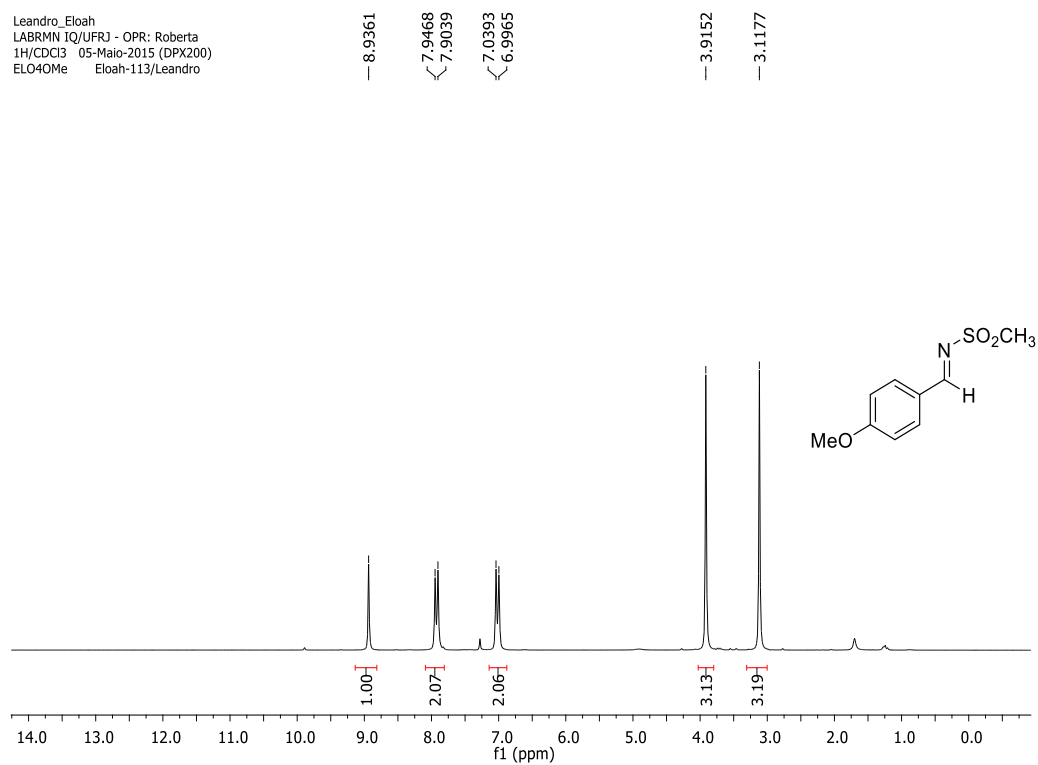
Espectro de RMN de ^1H do composto **156** (CDCl_3 , 500 MHz)



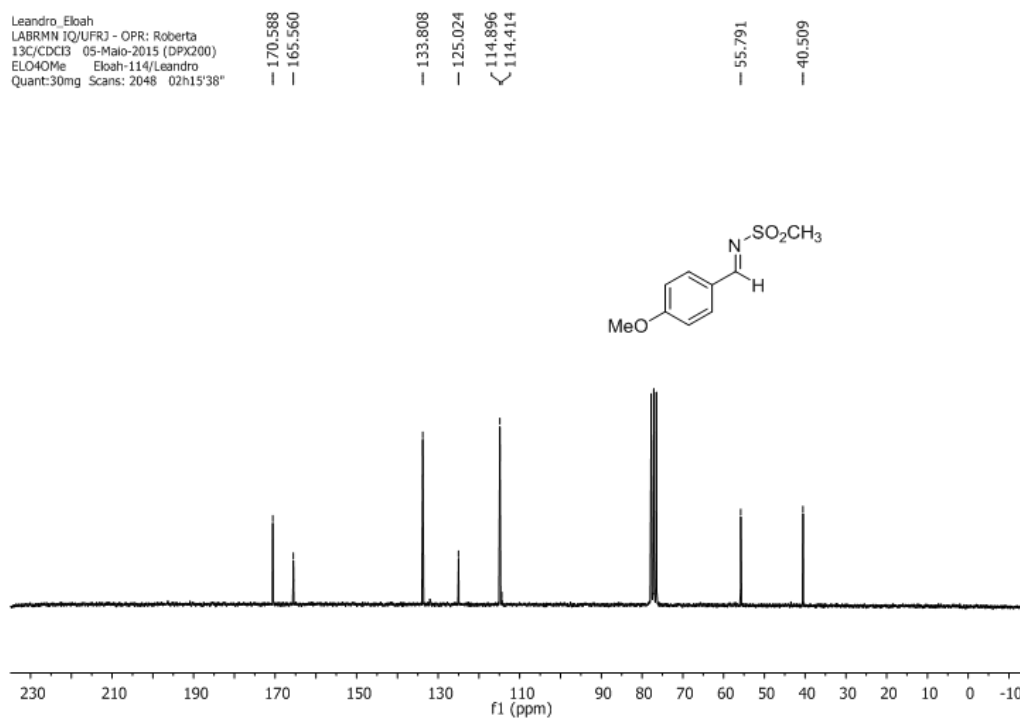
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **156** (CDCl_3 , 125MHz)



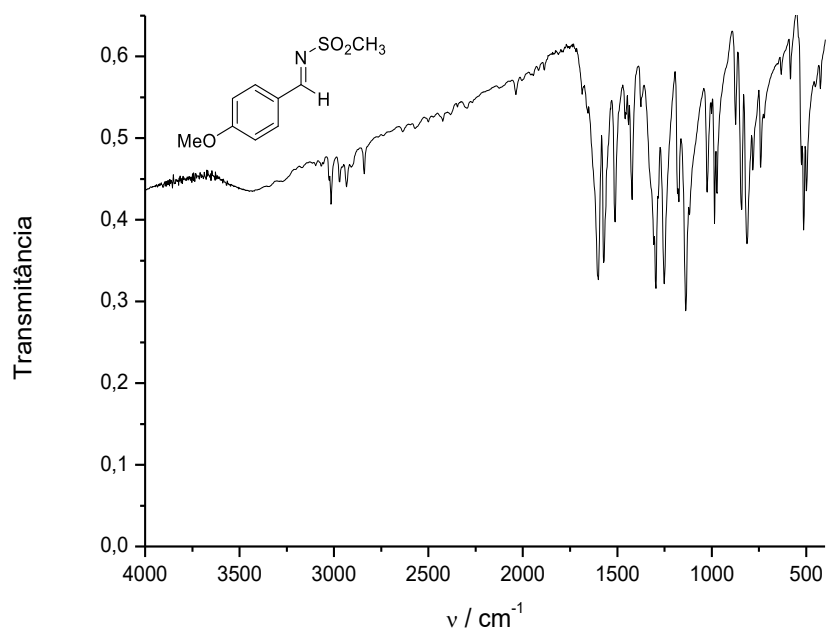
Espectro de RMN de ^1H do composto **157** (CDCl_3 , 300 MHz)



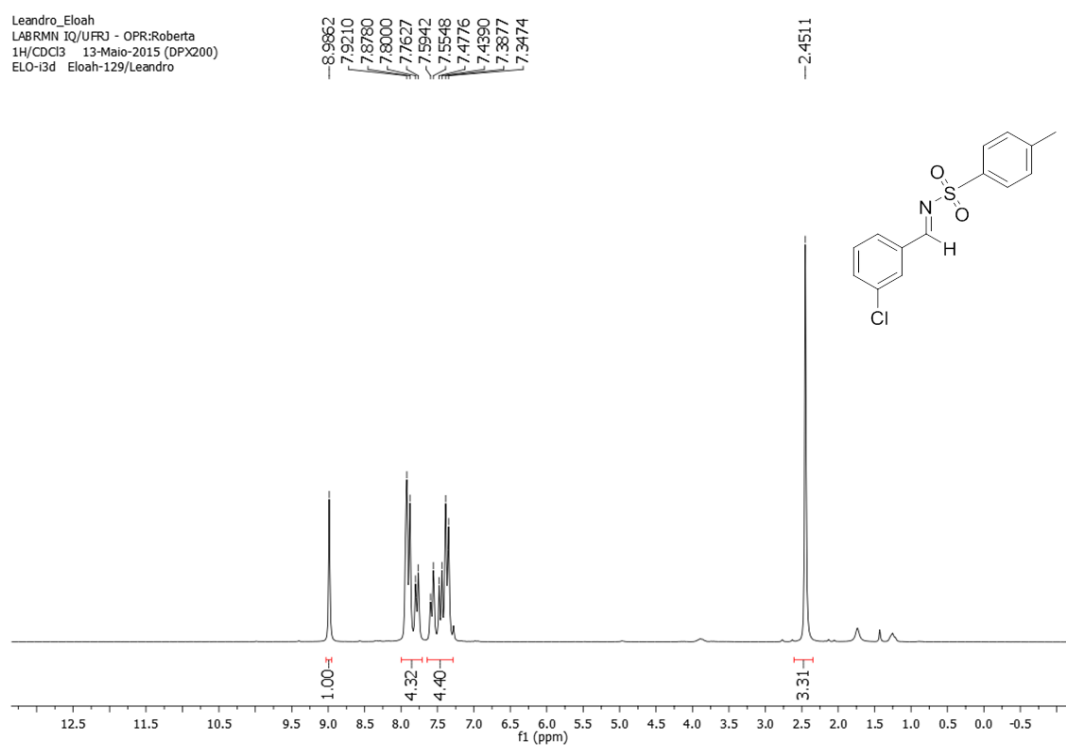
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **157** (CDCl_3 , 75MHz)



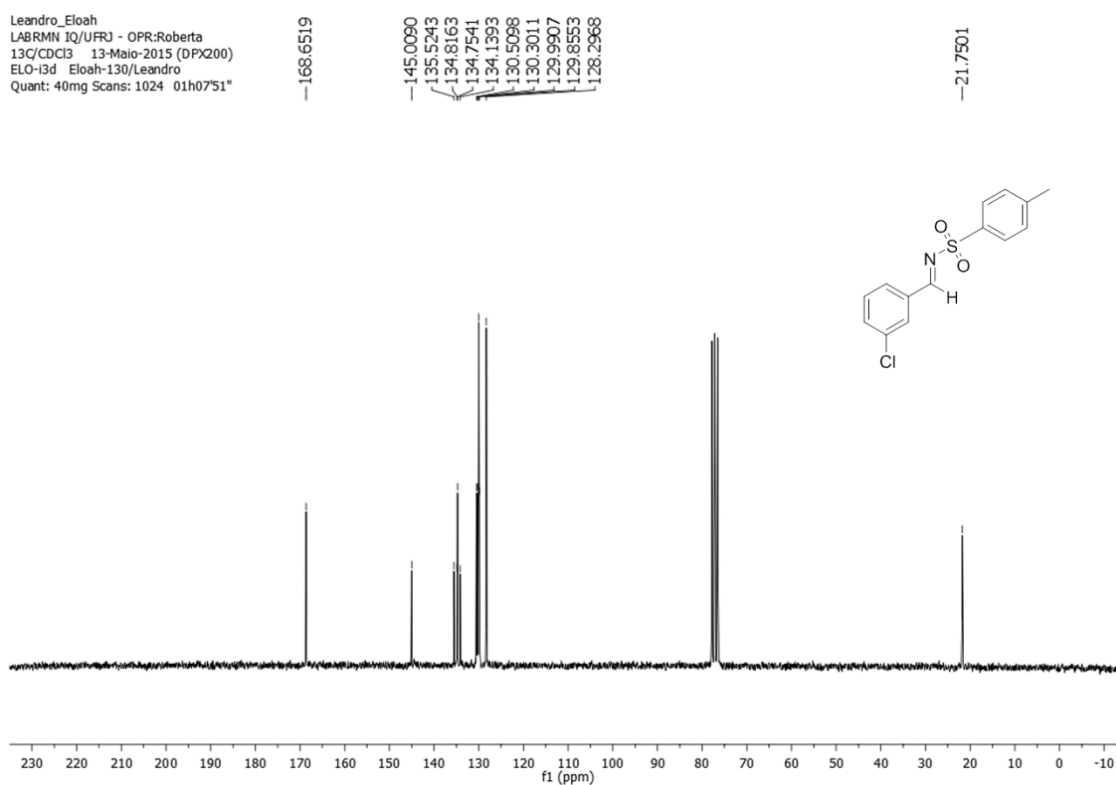
Espectro na região do infravermelho do composto **157** (ATR)



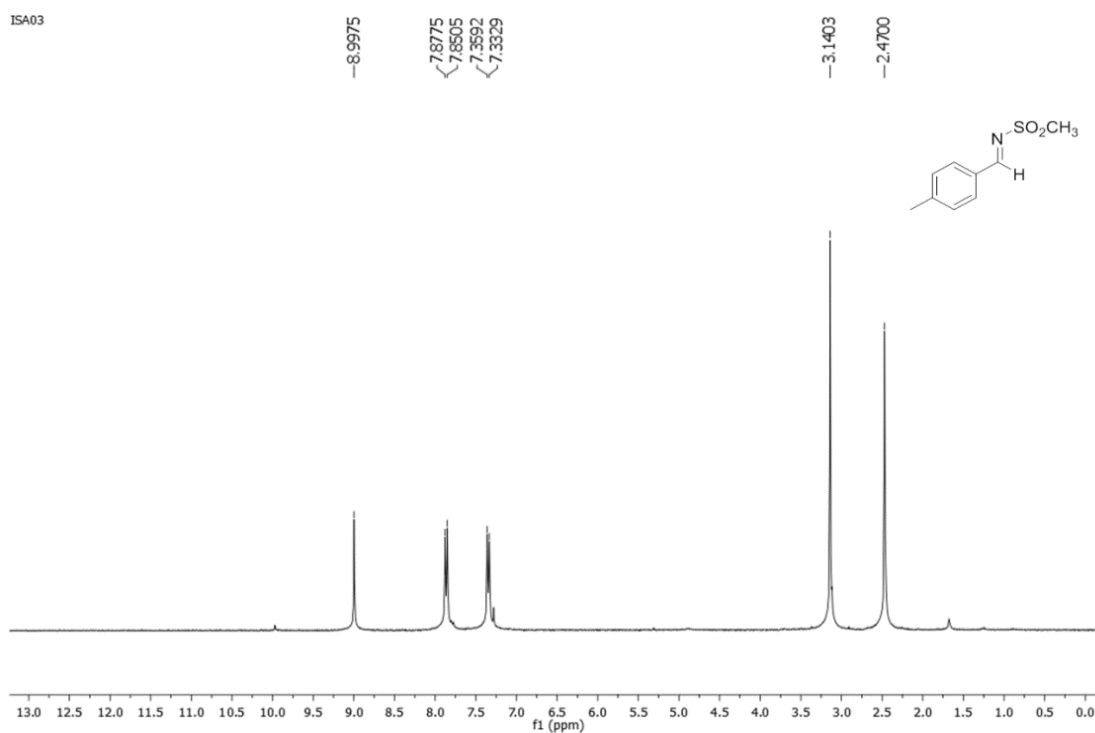
Espectro de RMN de ^1H do composto **158** (CDCl_3 , 300 MHz)



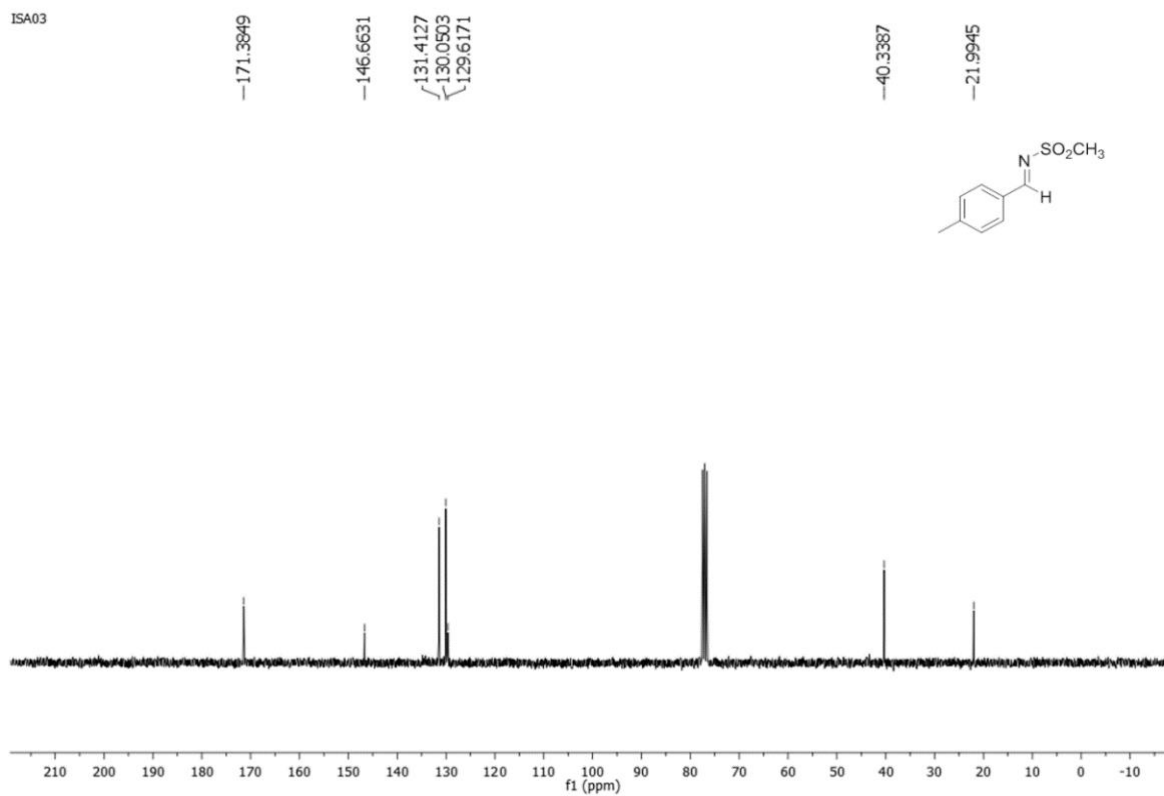
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **158** (CDCl_3 , 75MHz)



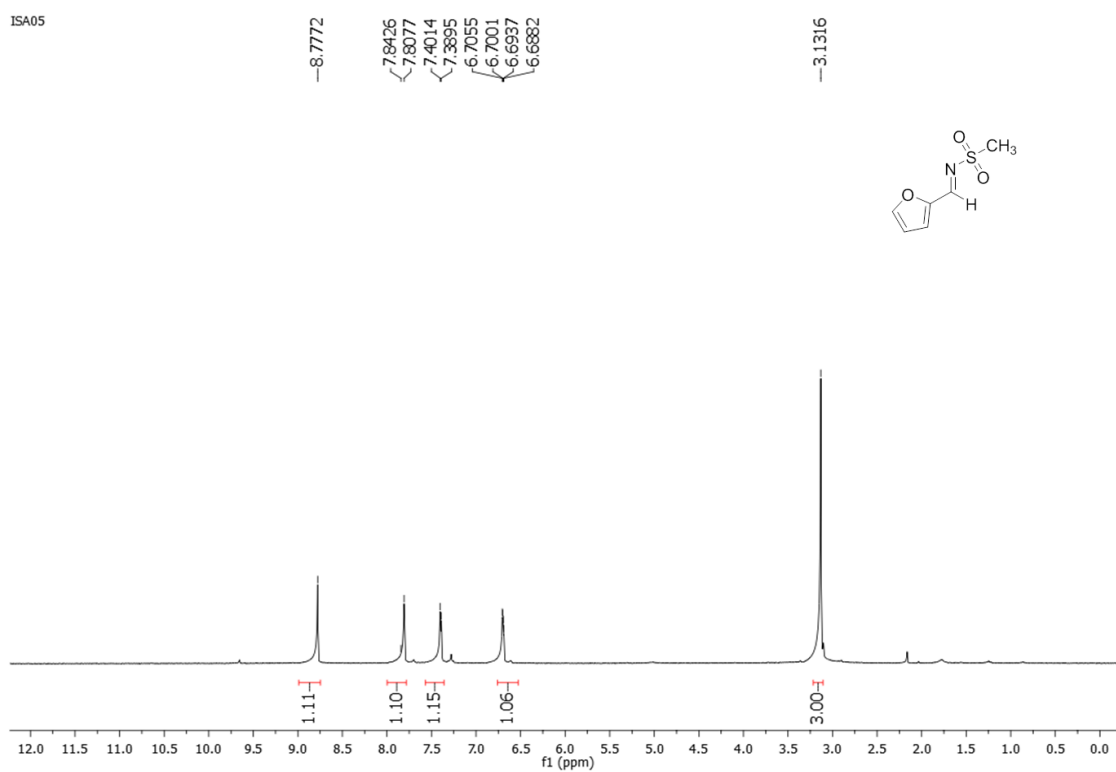
Espectro de RMN de ^1H do composto **159** (CDCl_3 , 300 MHz)



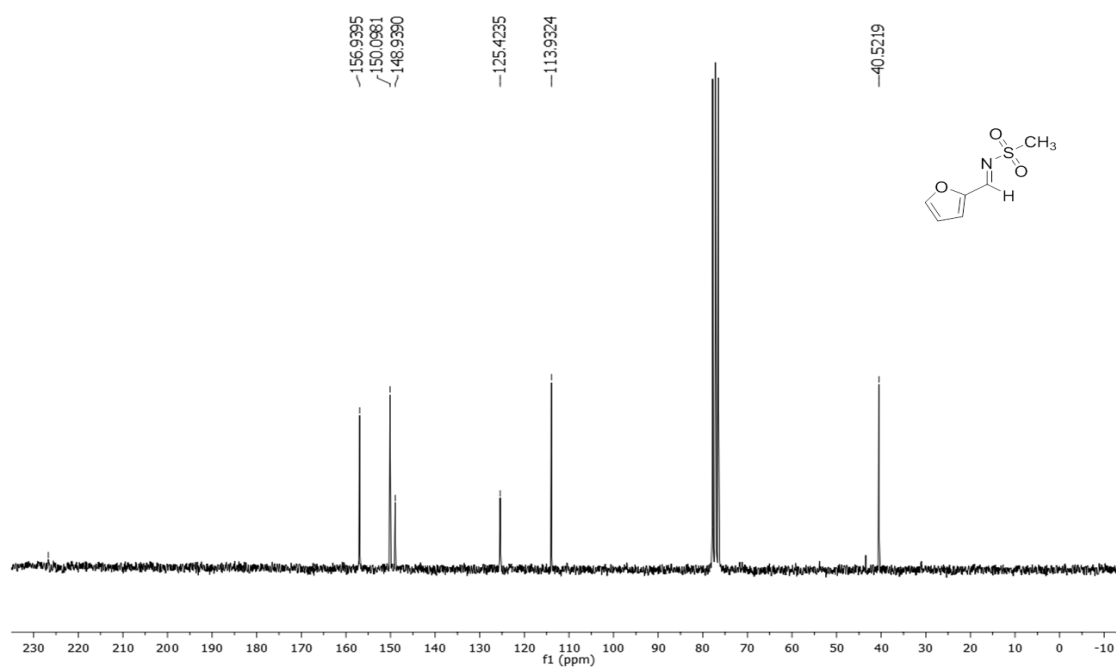
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **159** (CDCl_3 , 75MHz)



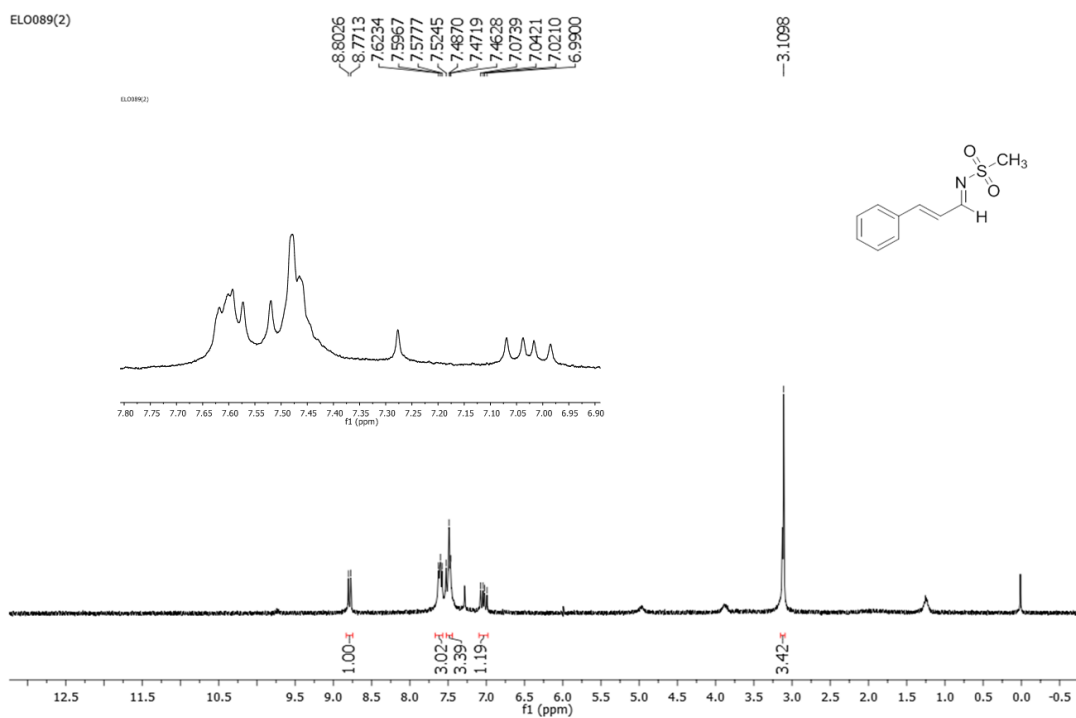
Espectro de RMN de ^1H do composto **160** (CDCl_3 , 300 MHz)



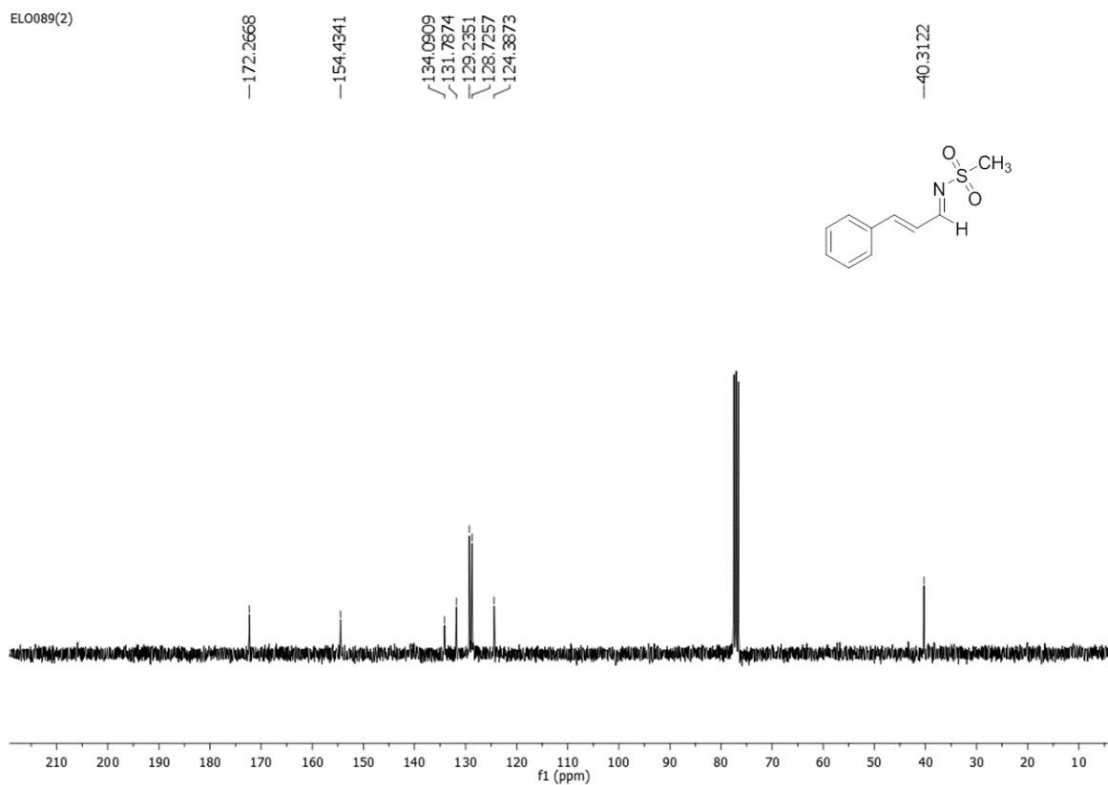
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **160** (CDCl_3 , 75MHz)



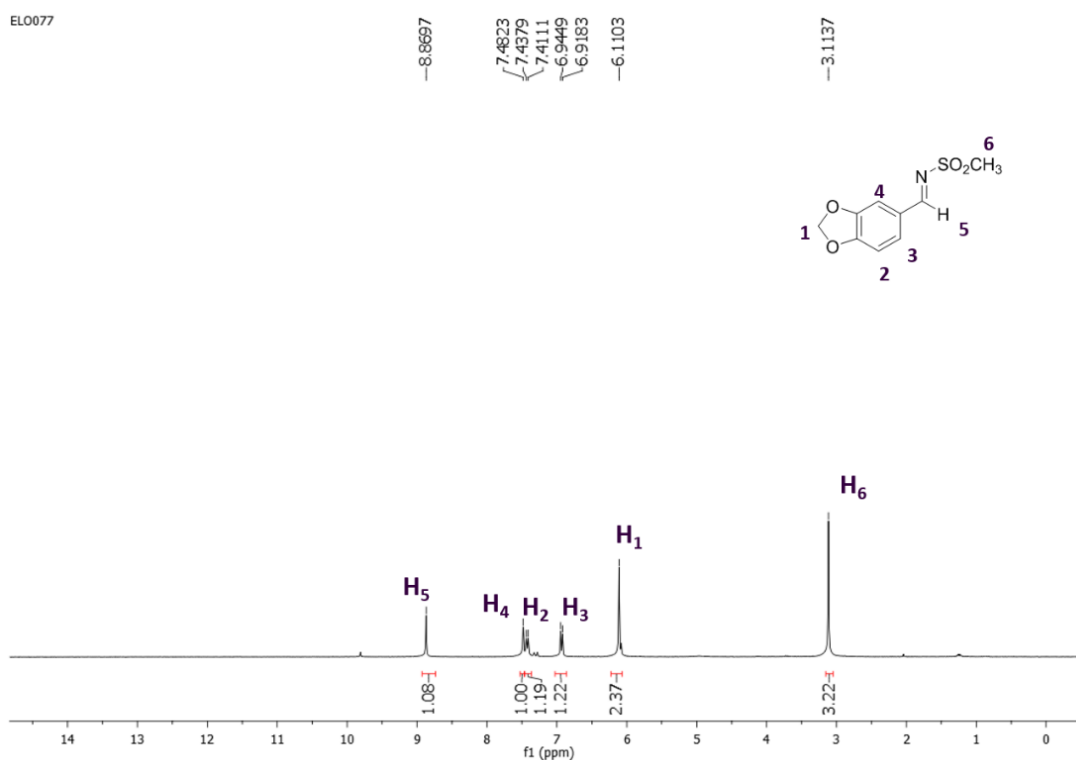
Espectro de RMN de ^1H do composto **161** (CDCl_3 , 300 MHz)



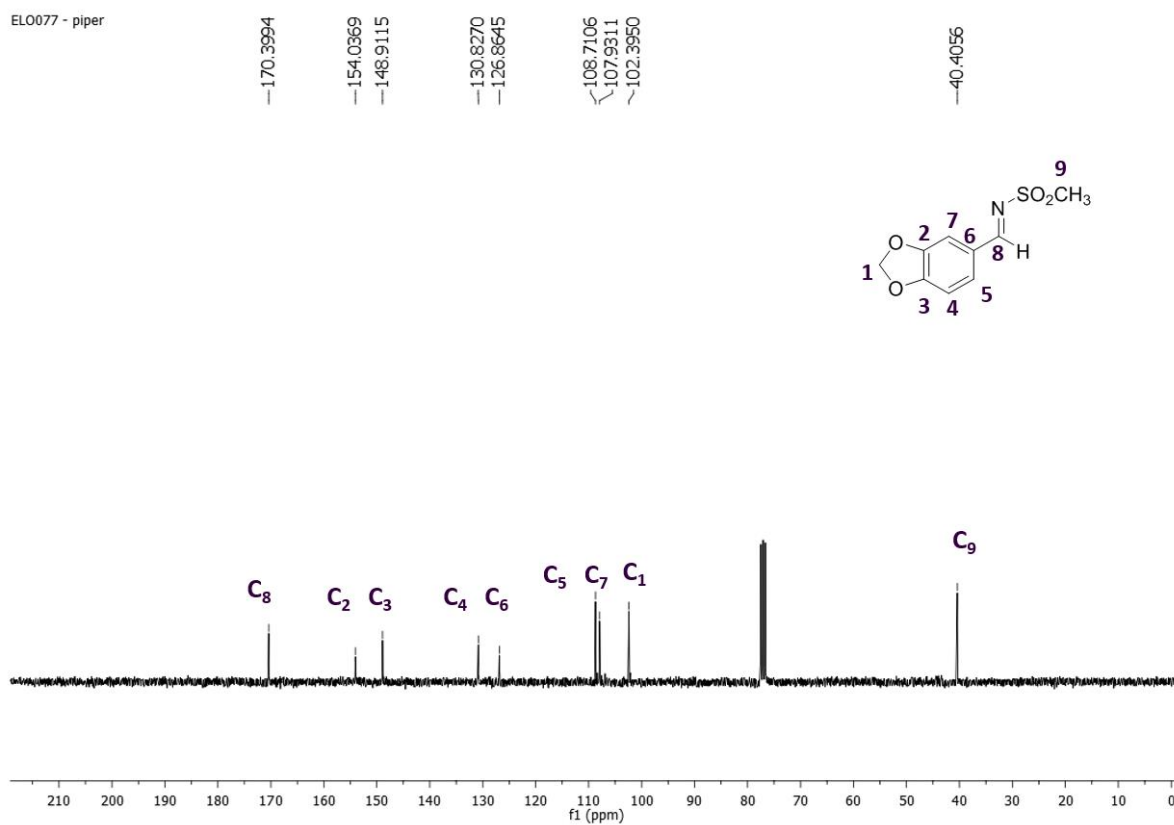
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **161** (CDCl_3 , 75MHz)



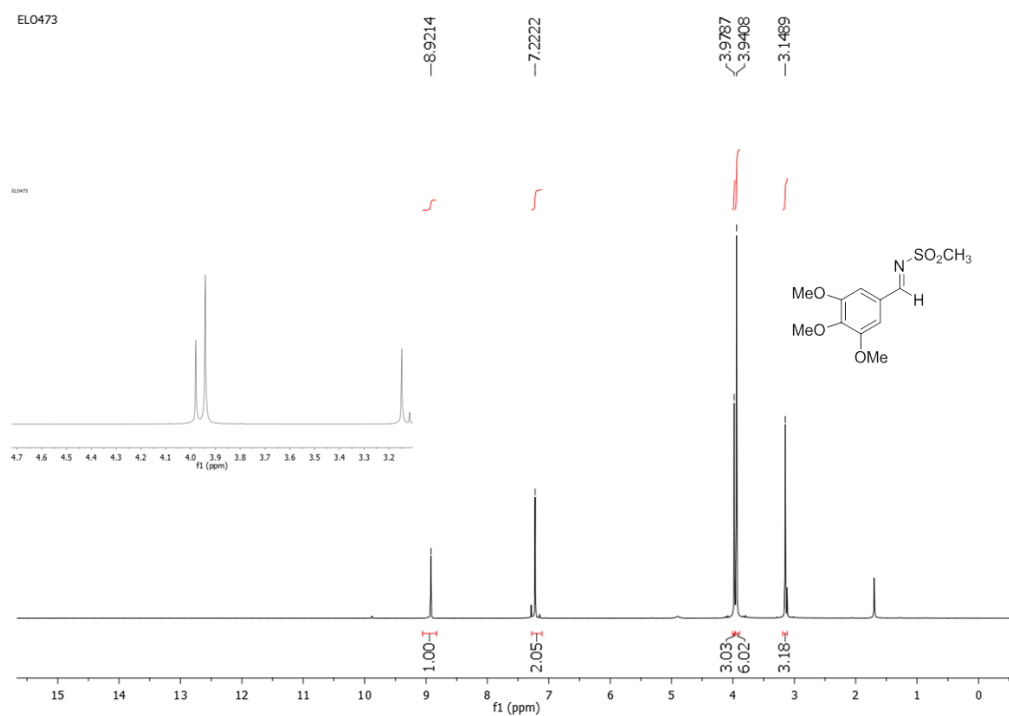
Espectro de RMN de ^1H da imina **162** (CDCl_3 , 300 MHz)



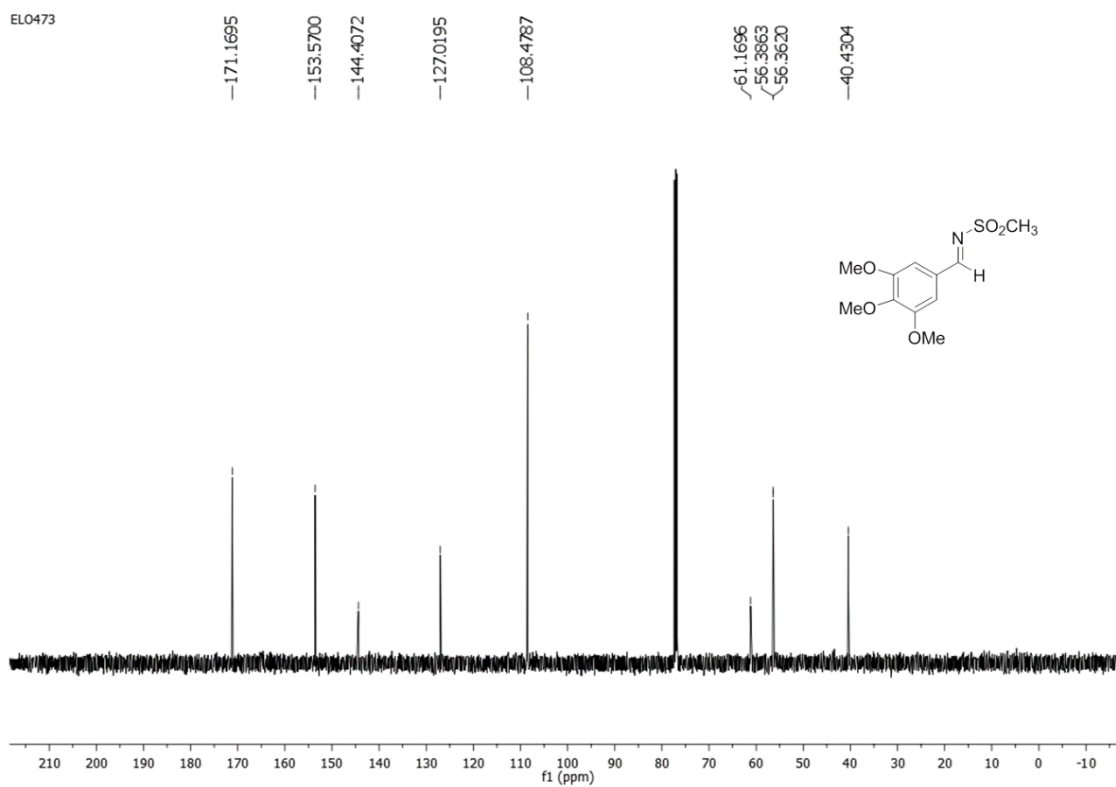
Espectro de RMN de ^{13}C da imina **162** (CDCl_3 , 75MHz)



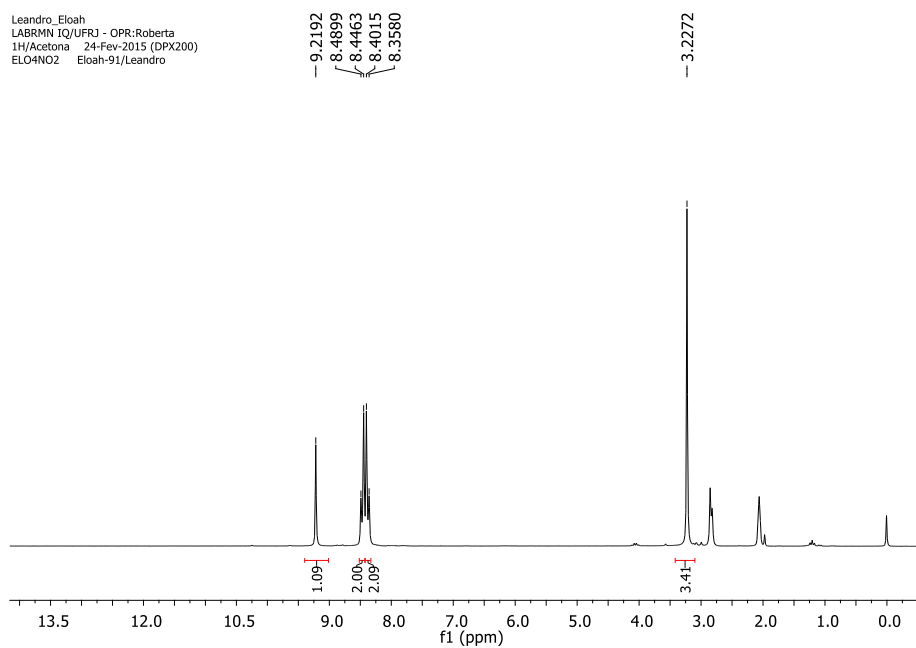
Espectro de RMN de ^1H do composto **163** (CDCl_3 , 500 MHz)



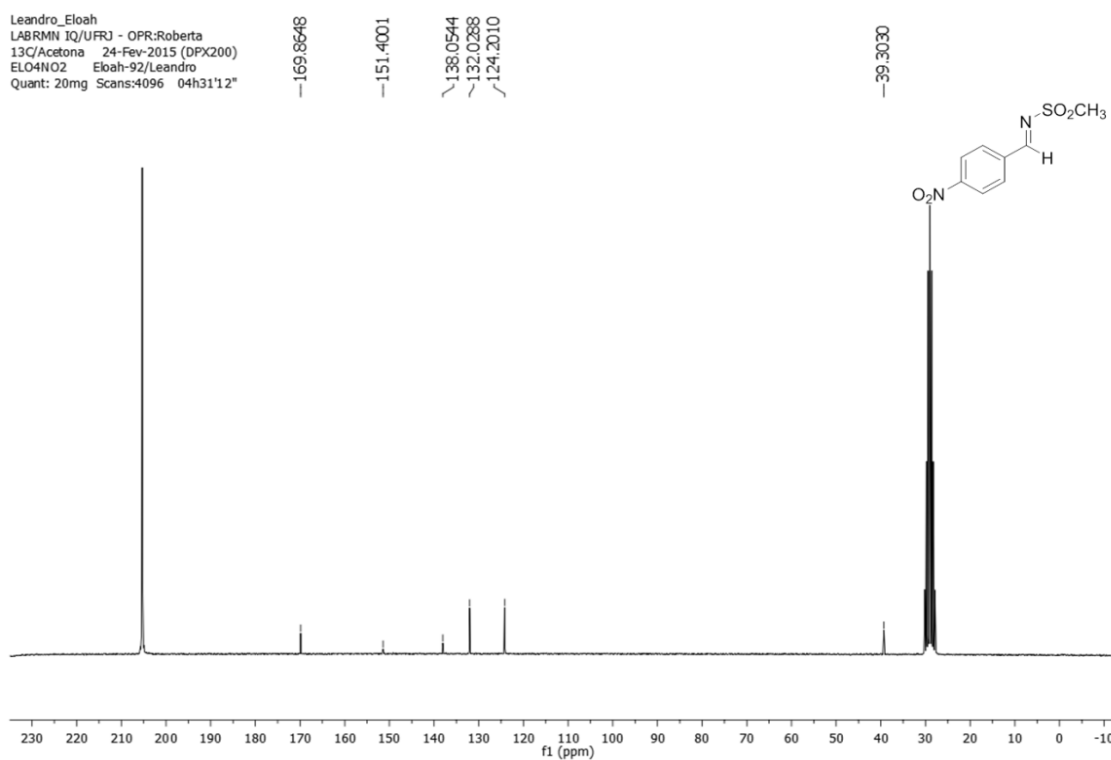
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **163** (CDCl_3 , 125MHz)



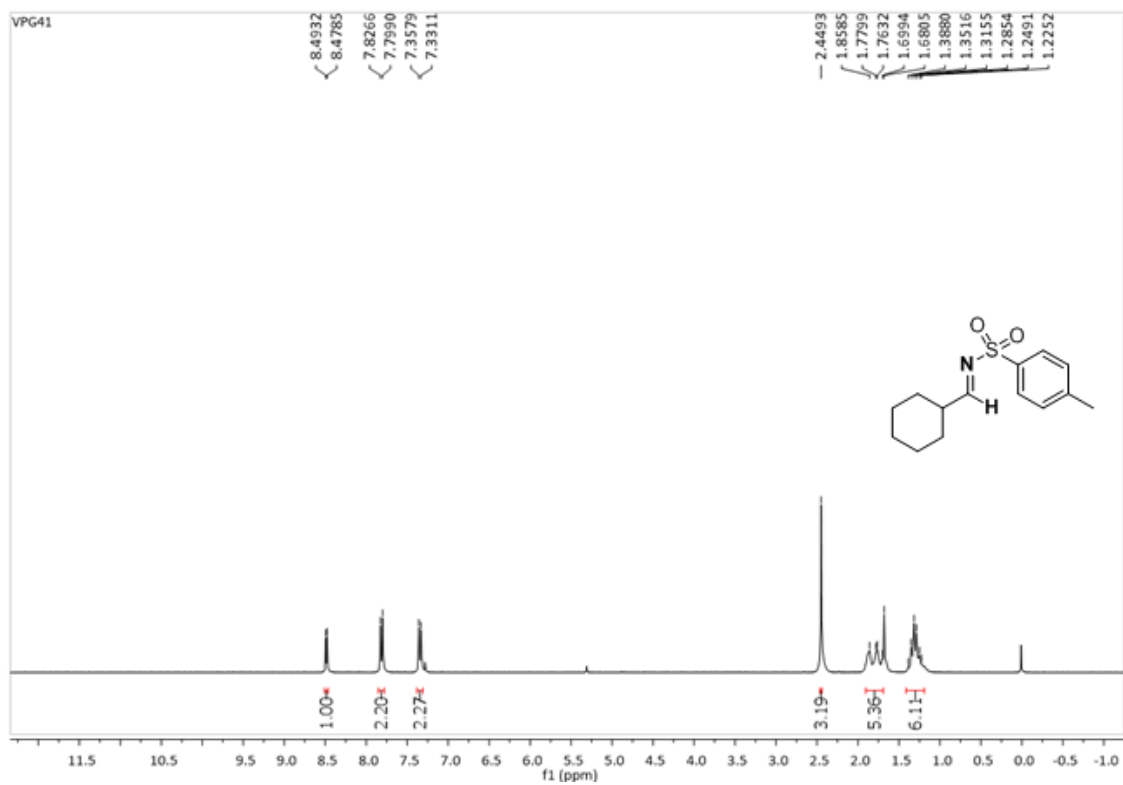
Espectro de RMN de ^1H do composto **164** (acetona- d_6 , 200 MHz)



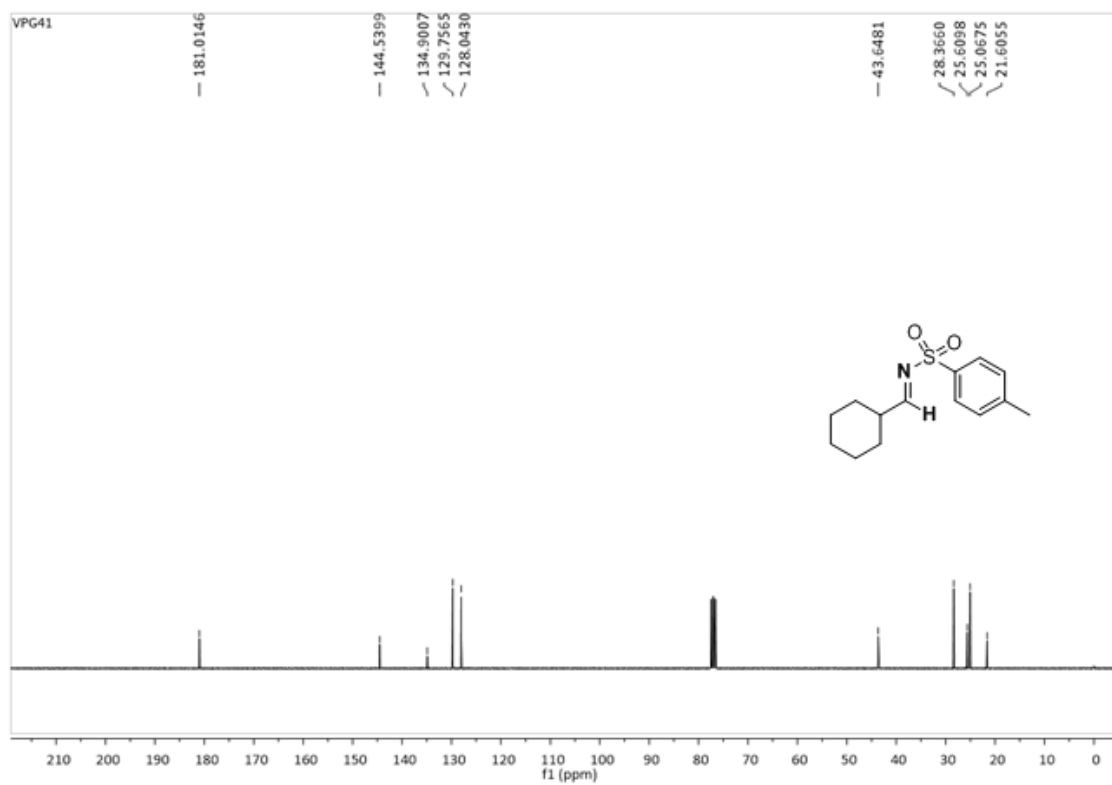
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **164** (acetona- d_6 , 50 MHz)



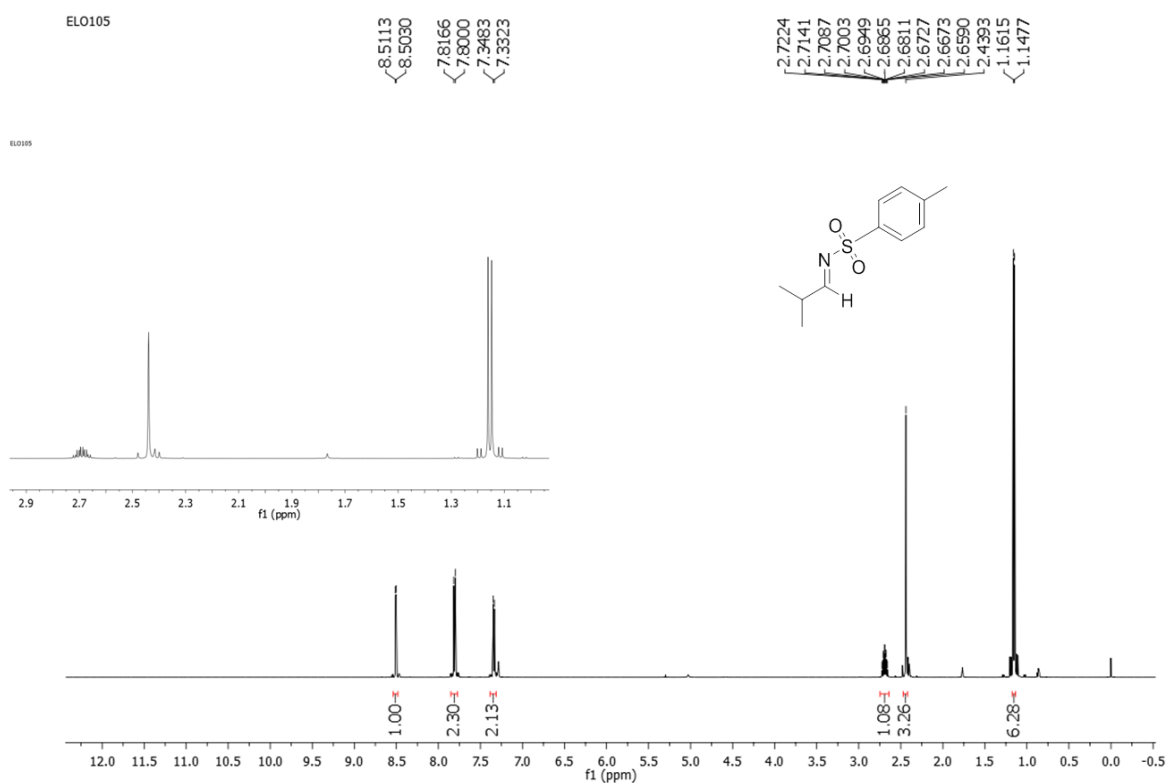
Espectro de RMN de ^1H do composto **165** (CDCl_3 , 300 MHz)



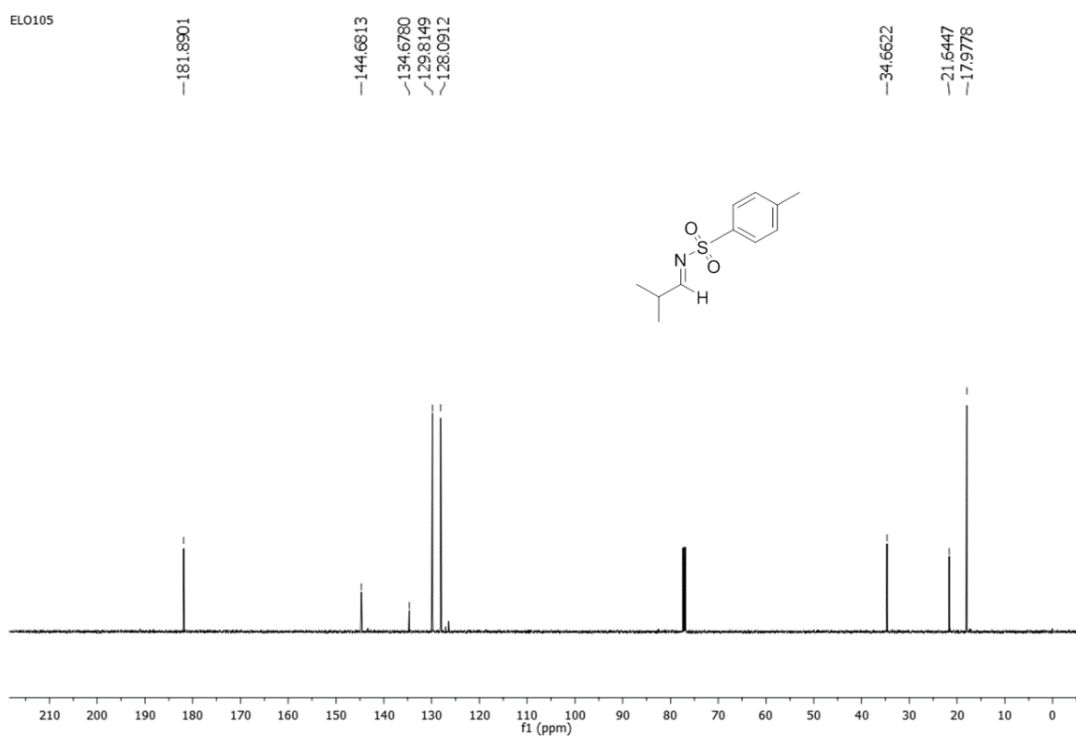
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **165** (CDCl_3 , 75MHz)



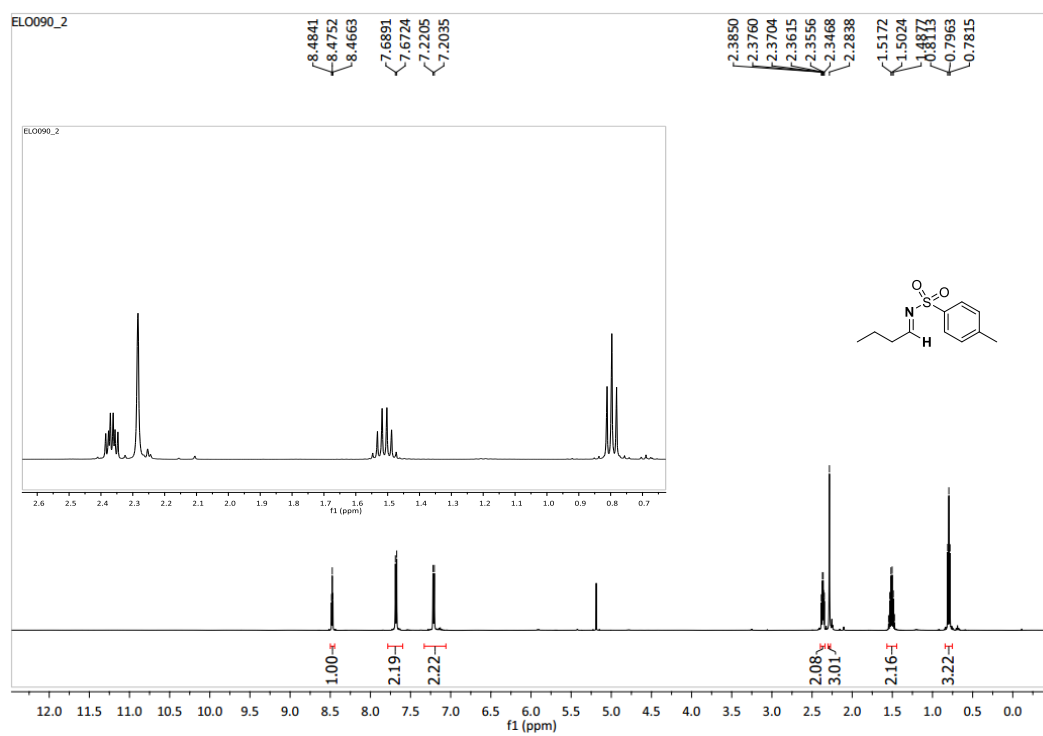
Espectro de RMN de ^1H do composto **166** (CDCl_3 , 500 MHz)



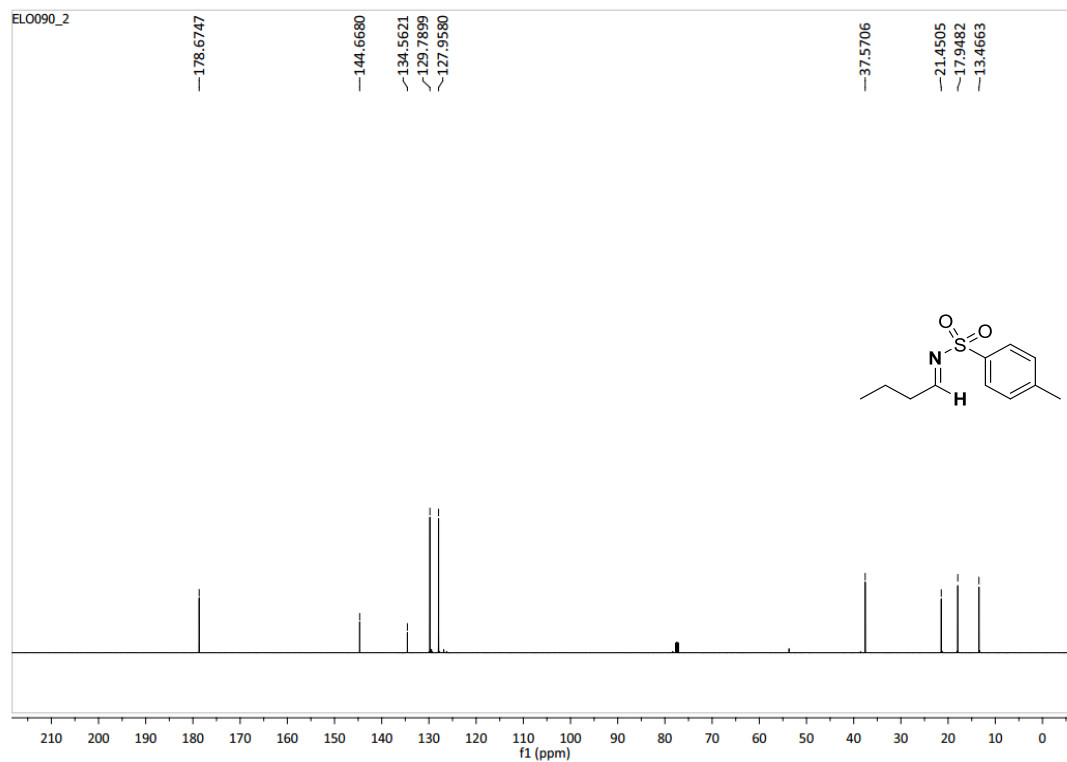
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **166** (CDCl_3 , 125MHz)



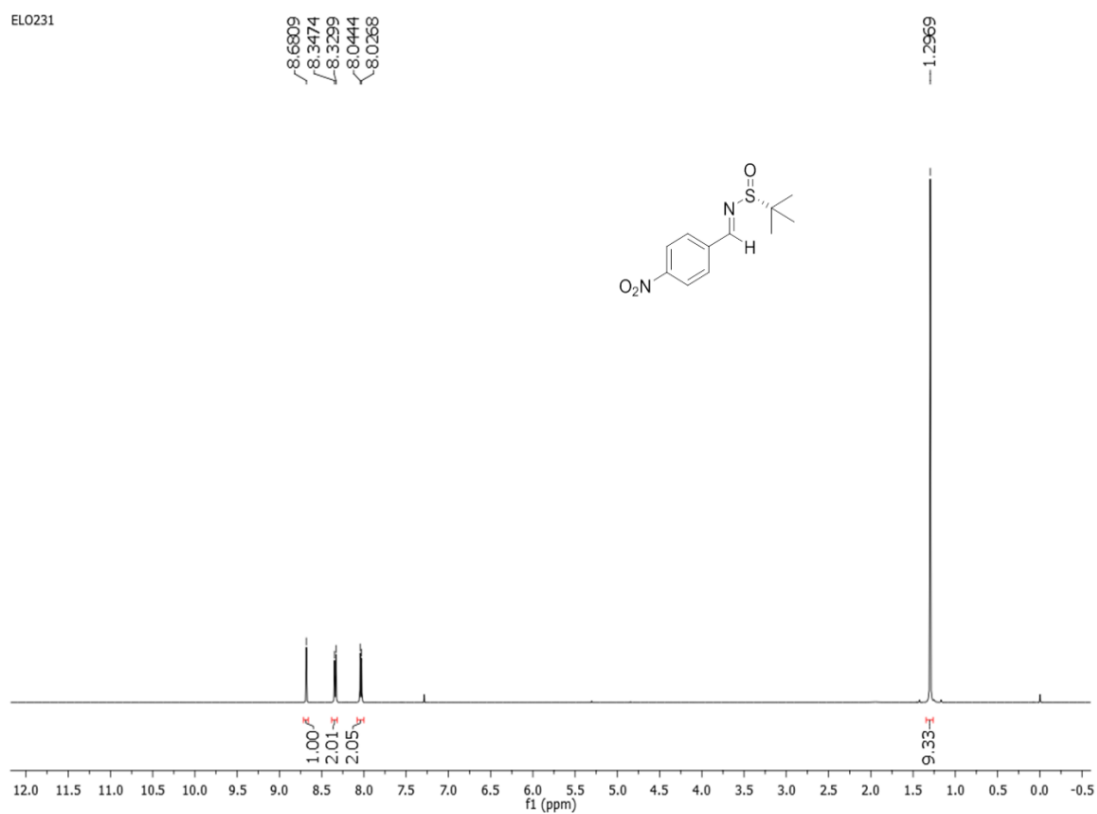
Espectro de RMN de ^1H do composto **167** (CDCl_3 , 500 MHz)



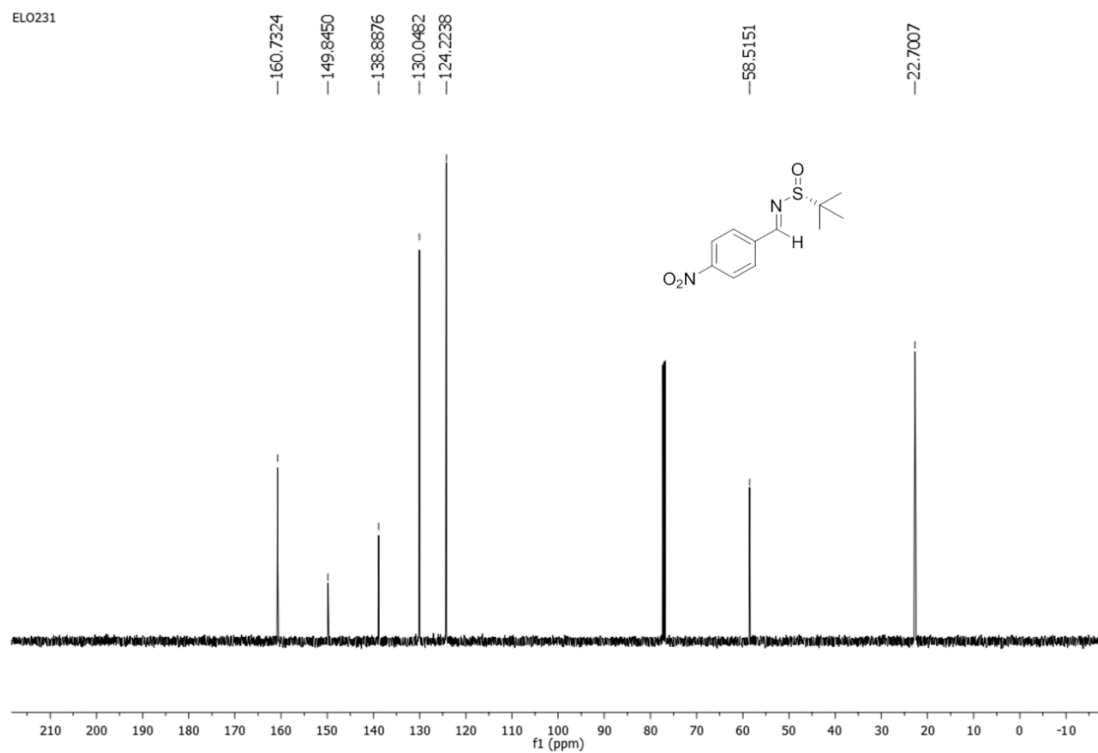
Espectro de RMN de ¹³C do composto **167** (CDCl₃, 125MHz)



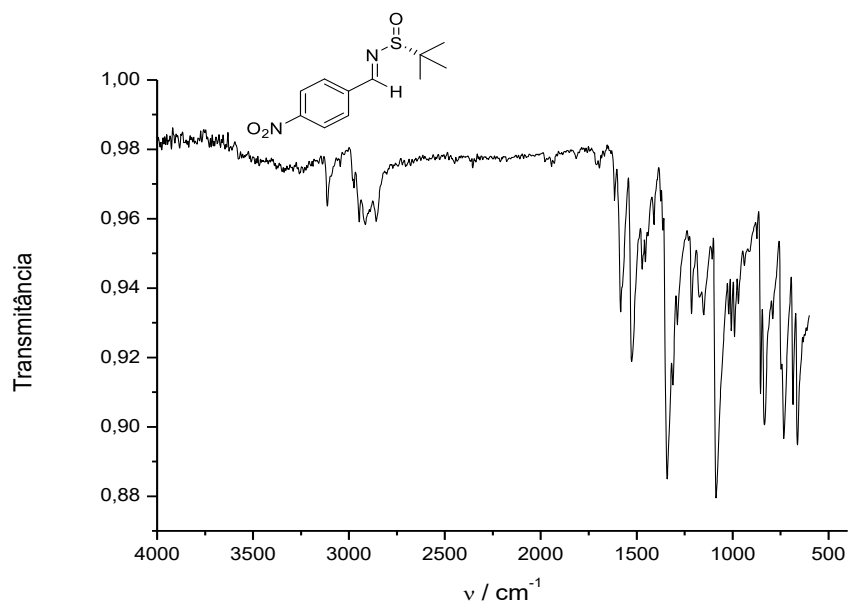
Espectro de RMN de ^1H do composto **168** (CDCl_3 , 500 MHz)



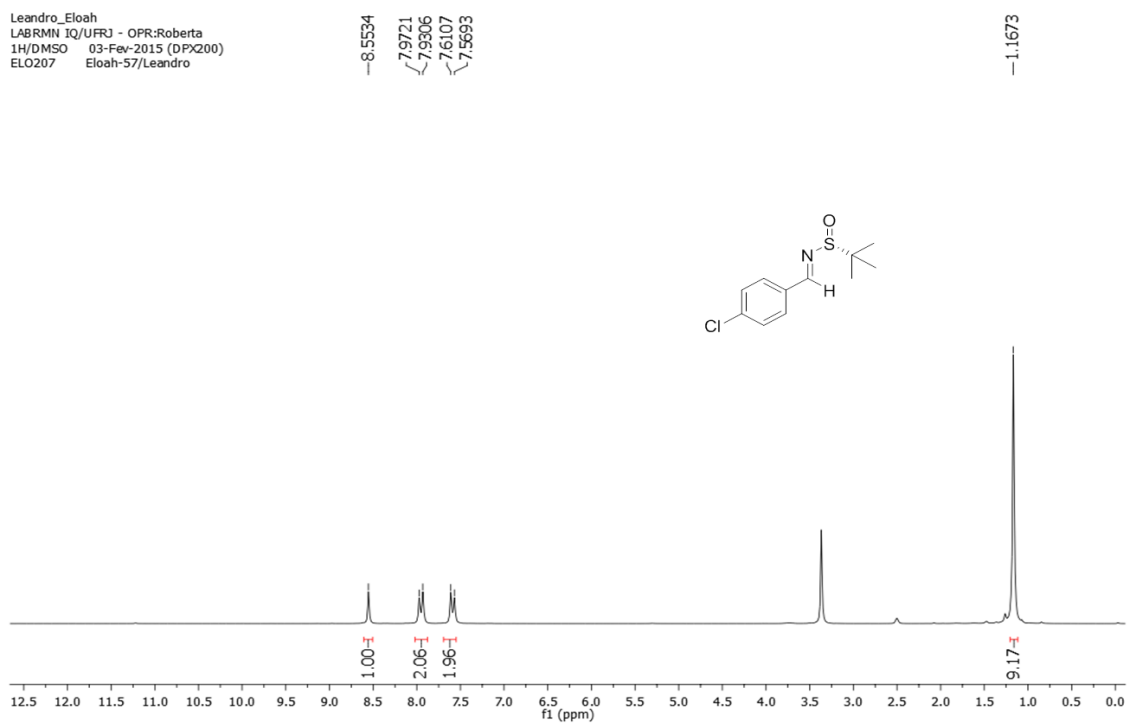
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **168** (CDCl_3 , 125MHz)



Espectro na região do infravermelho do composto **168** (KBr)

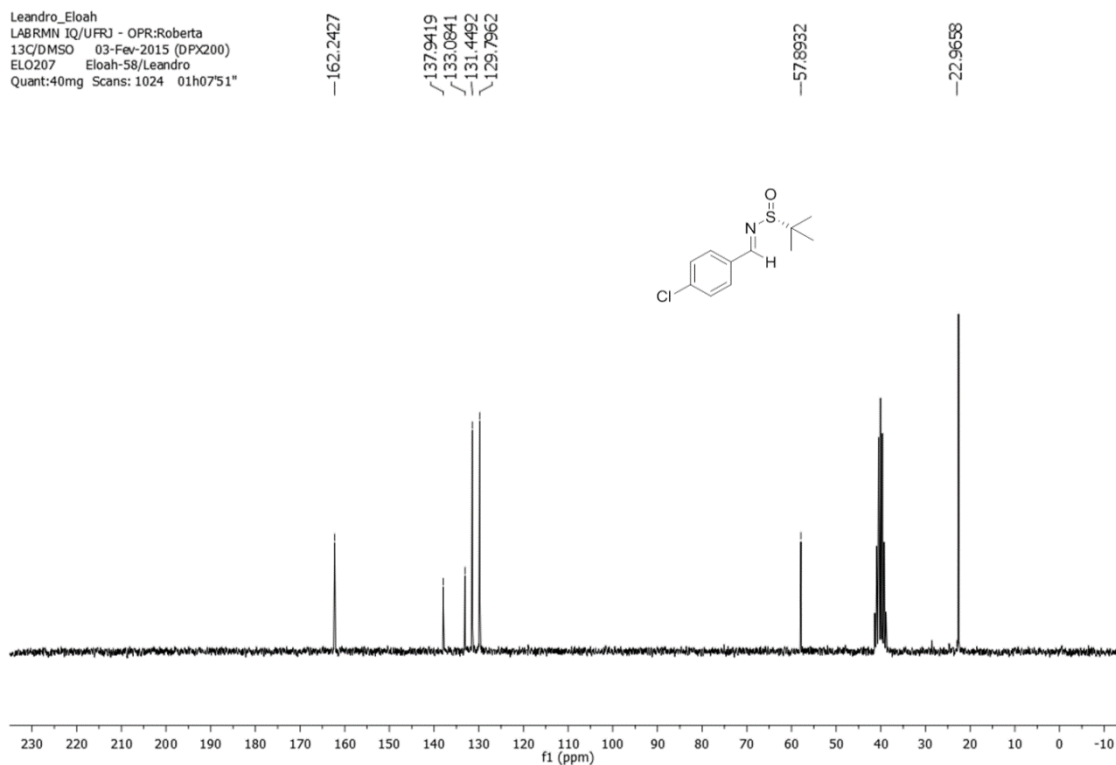


Espectro de RMN de ^1H do composto **169** (DMSO- d_6 , 200 MHz)



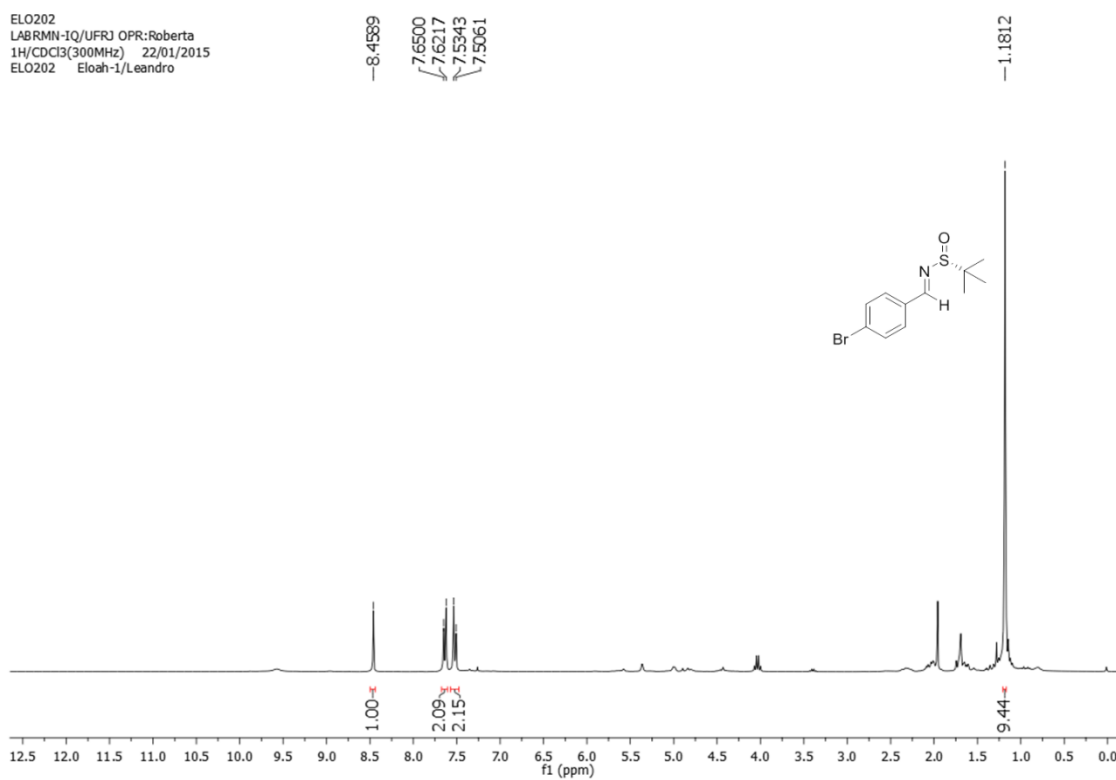
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **169** (DMSO- d_6 , 50 MHz)

Leandro_Eloah
LABRMN-IQ/UFRJ - OPR:Roberta
13C/DMSO 03-Fev-2015 (DPX200)
ELO207 Eloah-58/Leandro
Quant:40mg Scans: 1024 01h07'51"

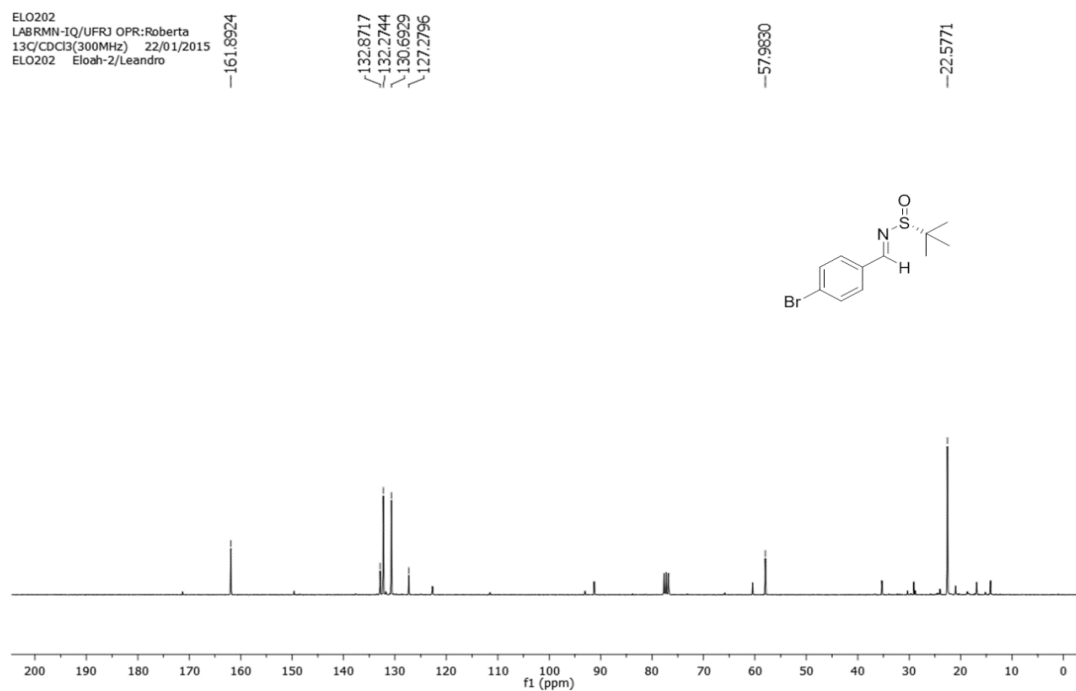


Espectro de RMN de ^1H do composto **170** (CDCl $_3$, 300 MHz)

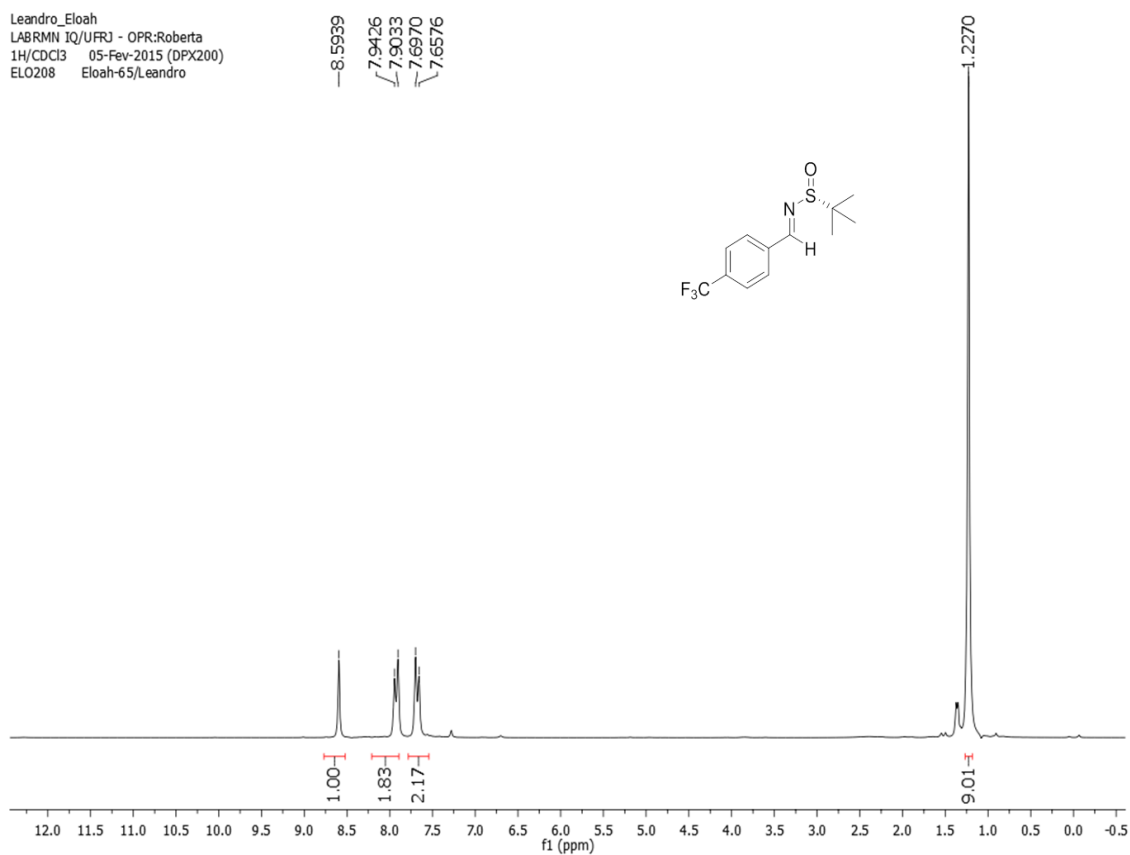
ELO202
LABRMN-IQ/UFRJ OPR:Roberta
1H/CDCl3(300MHz) 22/01/2015
ELO202 Eloah-1/Leandro



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **170** (CDCl_3 , 75 MHz)



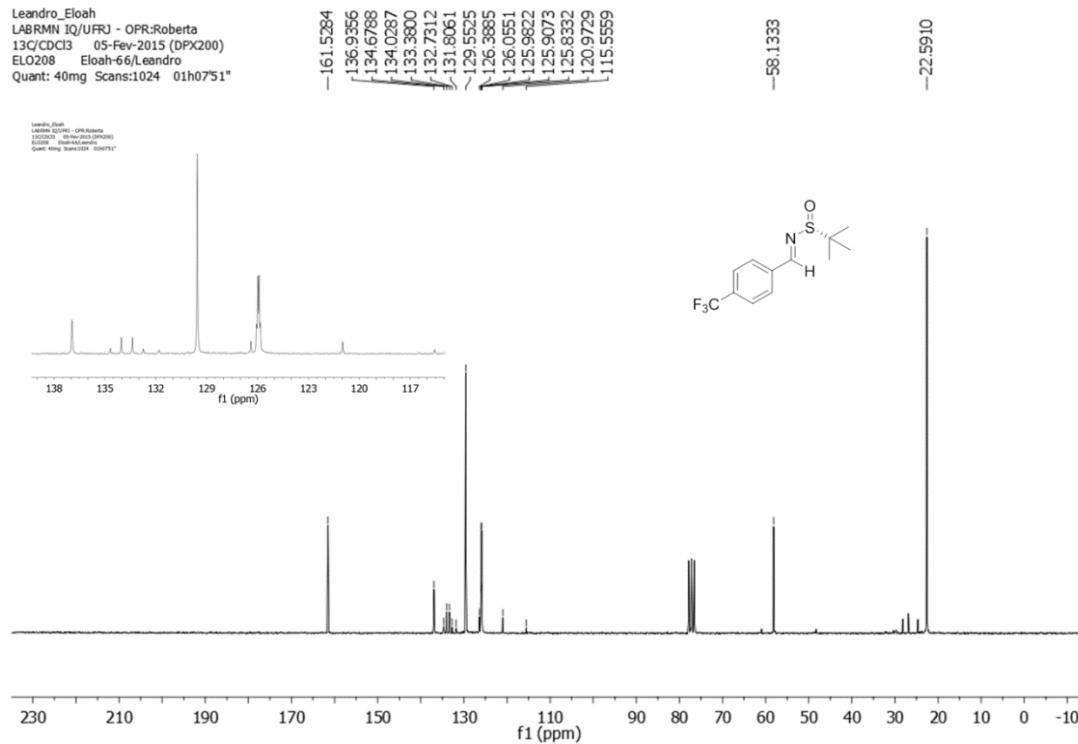
Espectro de RMN de ^1H do composto **171** (CDCl_3 , 200 MHz)



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **171** (CDCl_3 , 50 MHz)

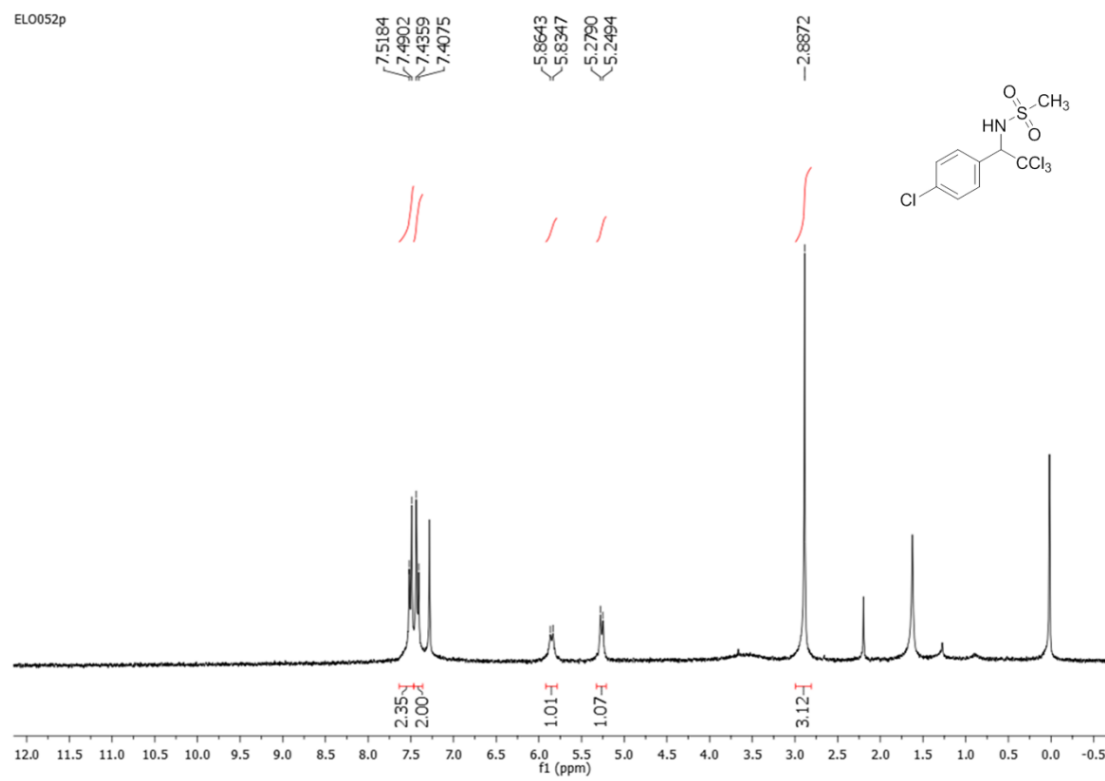
Leandro_Eloah
LABRMN IQ/UFRJ - OPR:Roberta
13C/CDCl₃ 05-Fev-2015 (DPX200)
ELO208 Eloah-66/Leandro
Quant: 40mg Scans:1024 01h0751"

Leandro_Eloah
LABRMN IQ/UFRJ - OPR:Roberta
13C/CDCl₃ 05-Fev-2015 (DPX200)
ELO208 Eloah-66/Leandro
Quant: 40mg Scans:1024 01h0751"

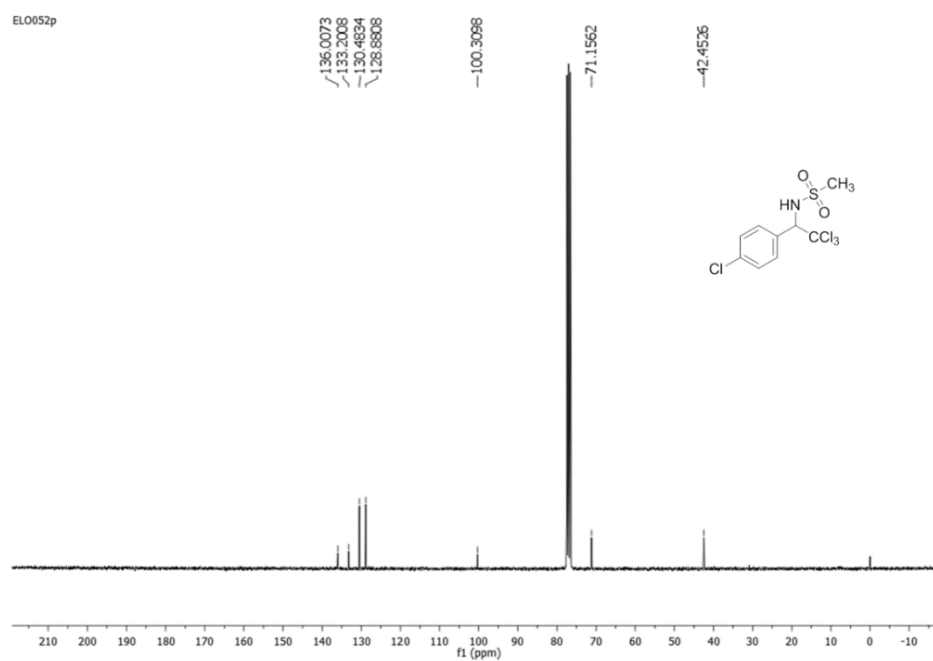


Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e IV das triclorometilaminas

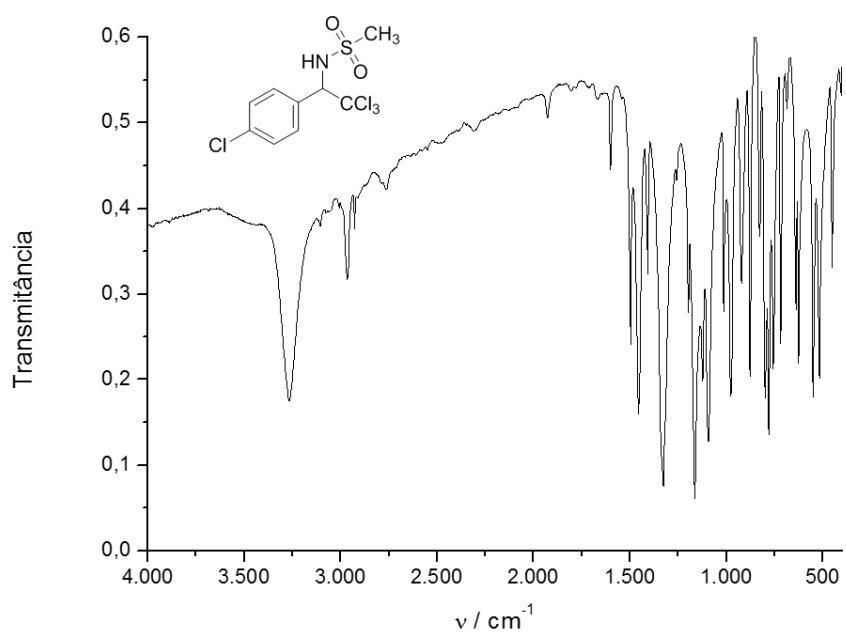
Espectro de RMN de ^1H do composto **172** (CDCl_3 , 300 MHz)



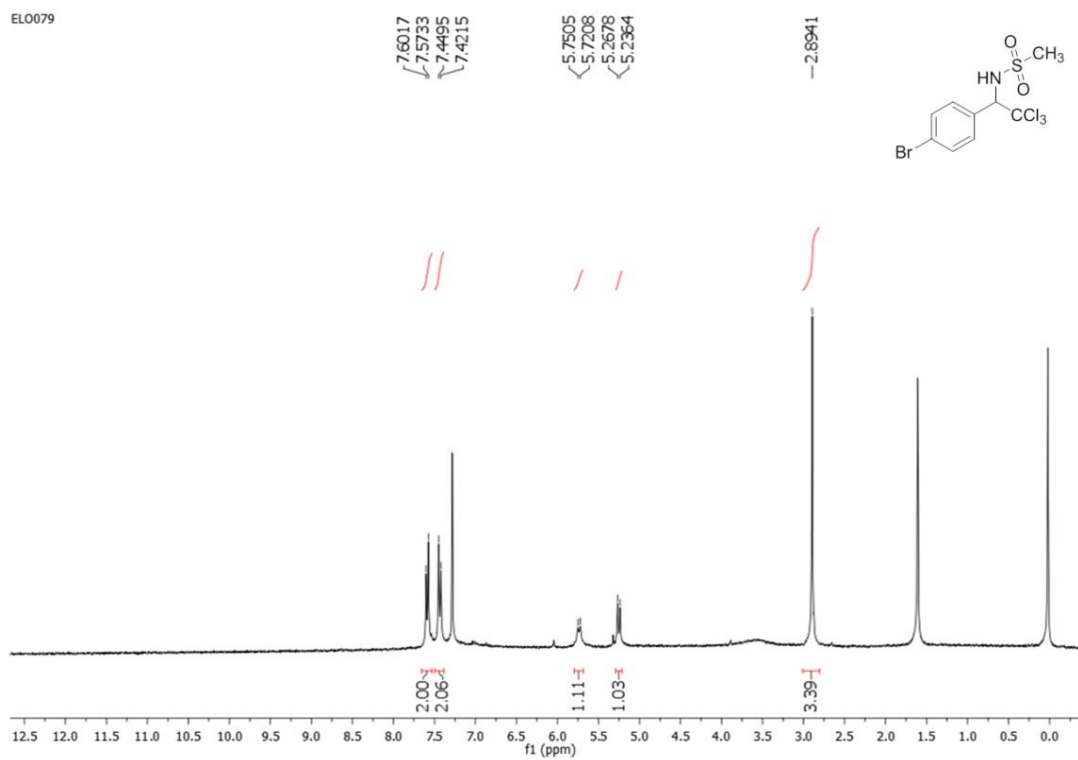
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **172** (CDCl_3 , 75 MHz)



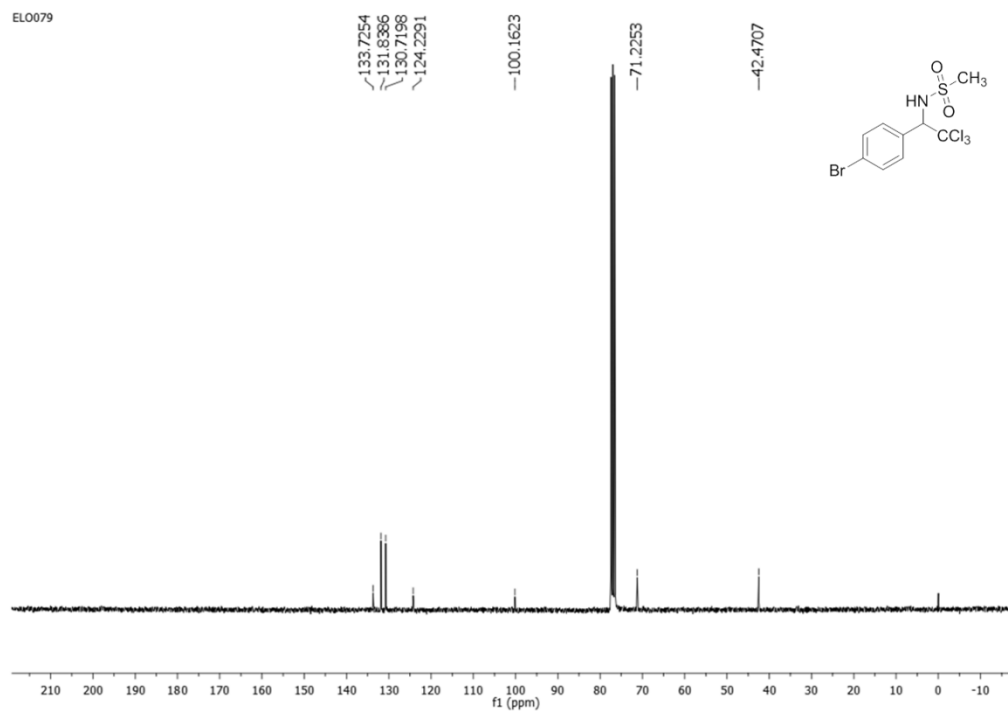
Espectro na região do infravermelho do composto **172** (KBr)



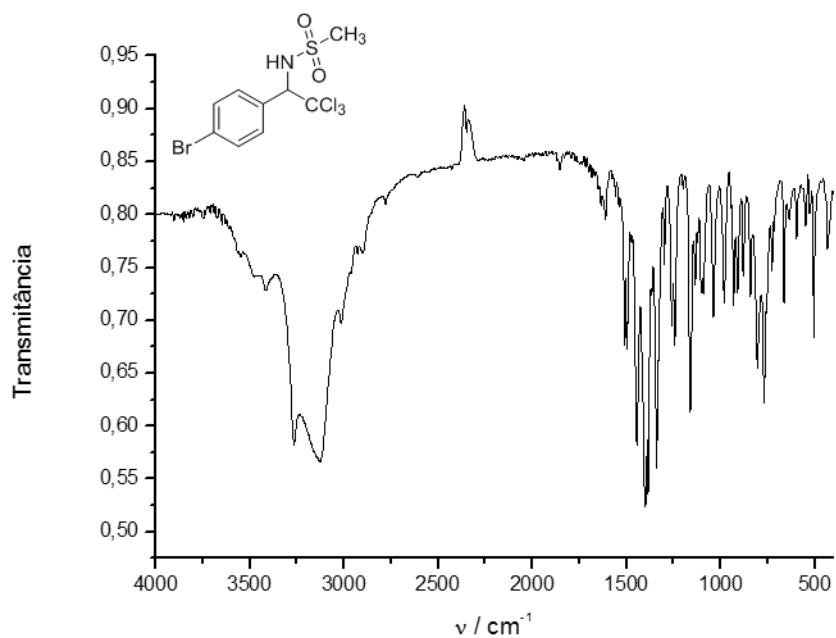
Espectro de RMN de ^1H do composto **173** (CDCl_3 , 300 MHz)



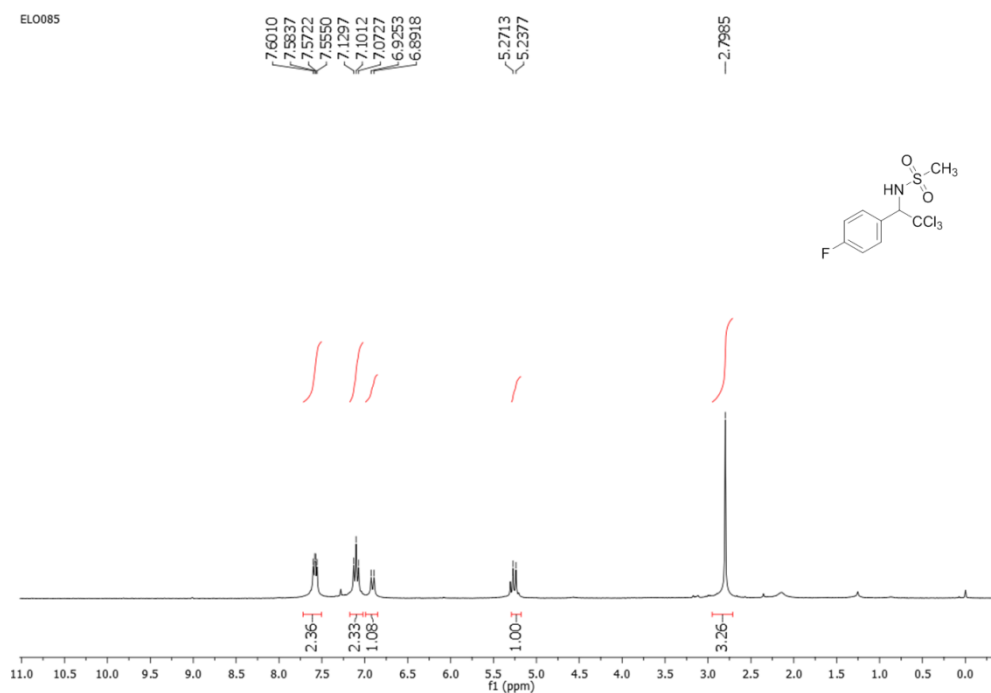
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **173** (CDCl_3 , 75 MHz)



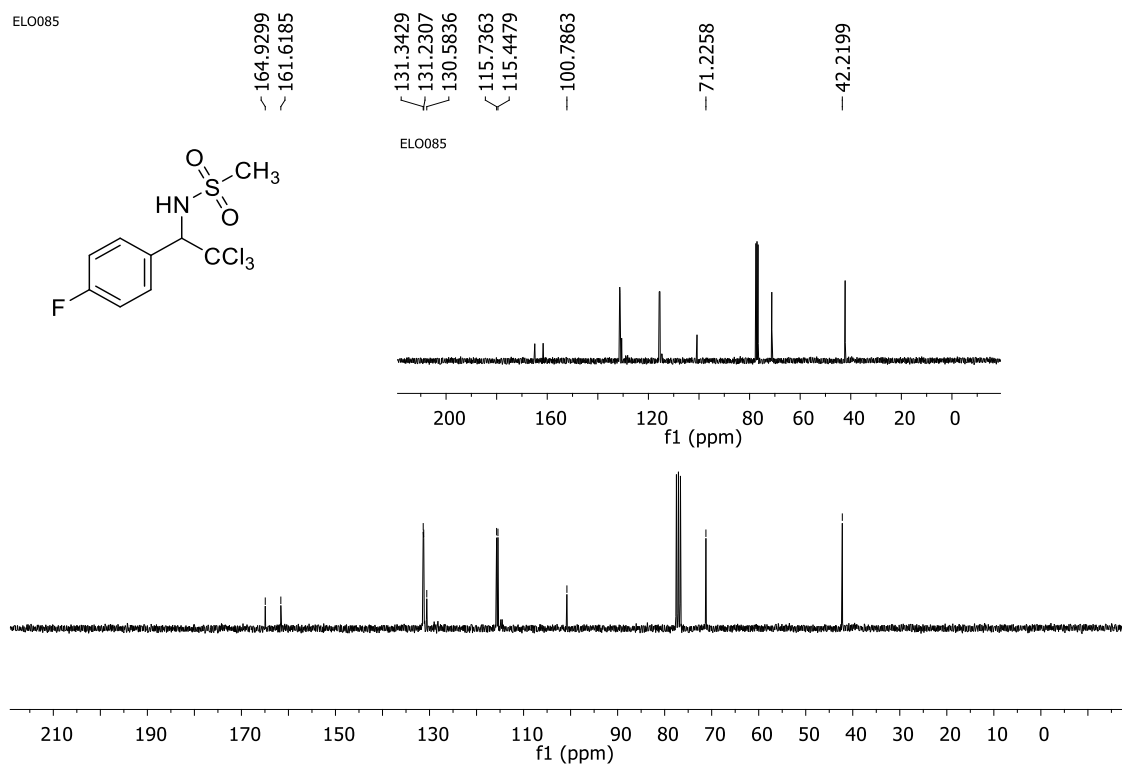
Espectro na região do infravermelho do composto **173** (ATR)



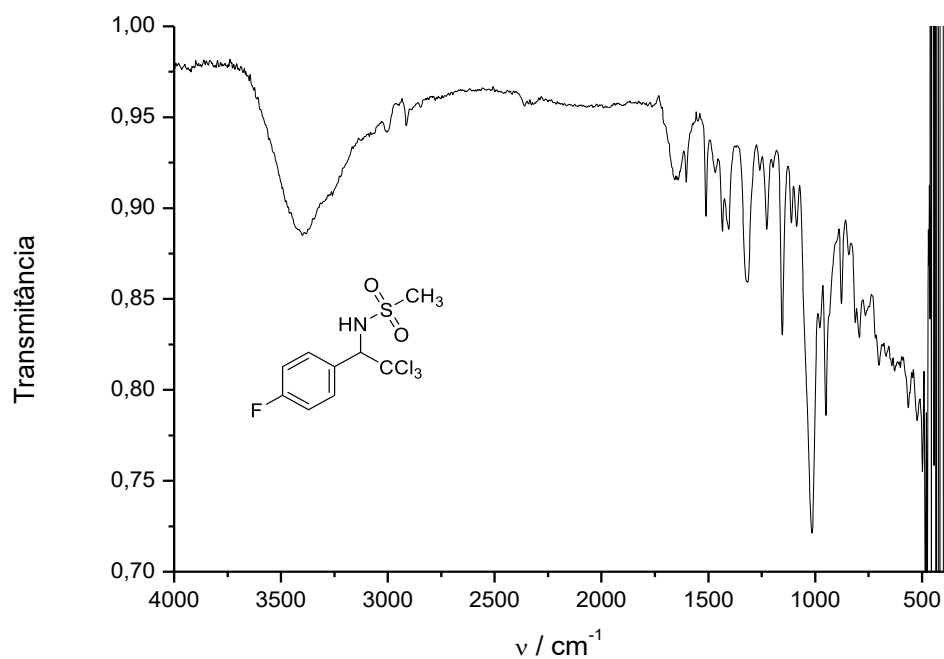
Espectro de RMN de ^1H do composto **174** (CDCl_3 , 300 MHz)



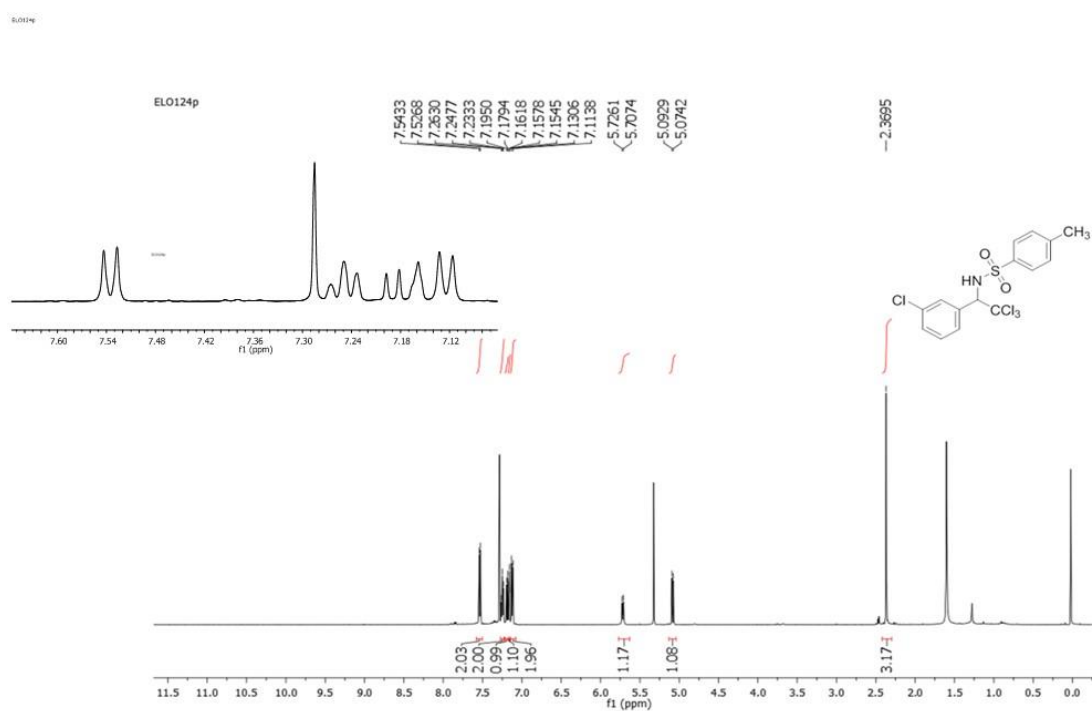
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **174** (CDCl_3 , 75 MHz)



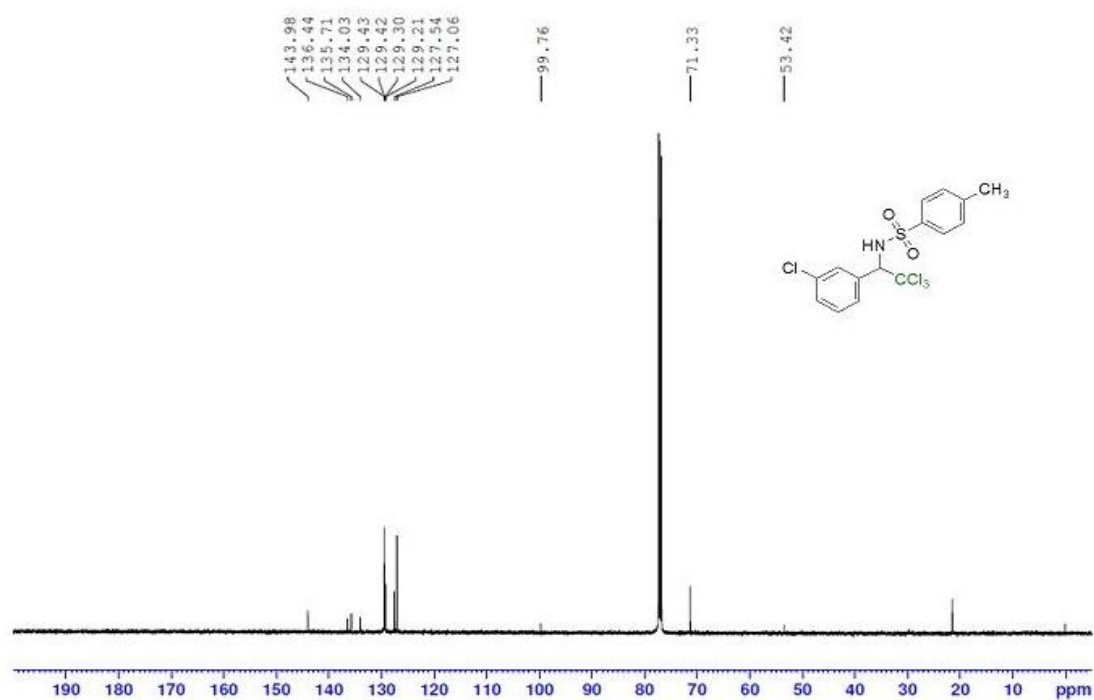
Espectro na região do infravermelho do composto **174** (KBr)



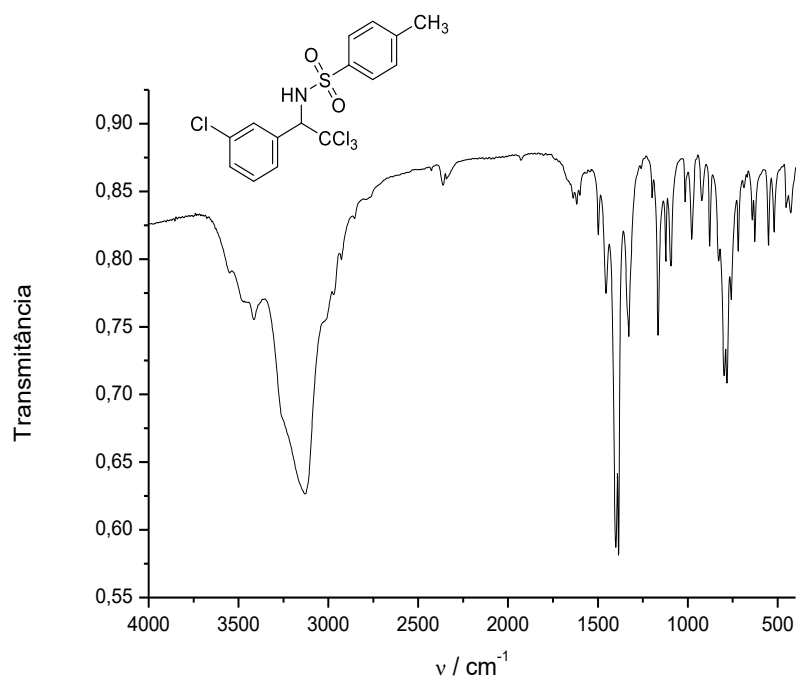
Espectro de RMN de ^1H do composto **175** (CDCl_3 , 500 MHz)



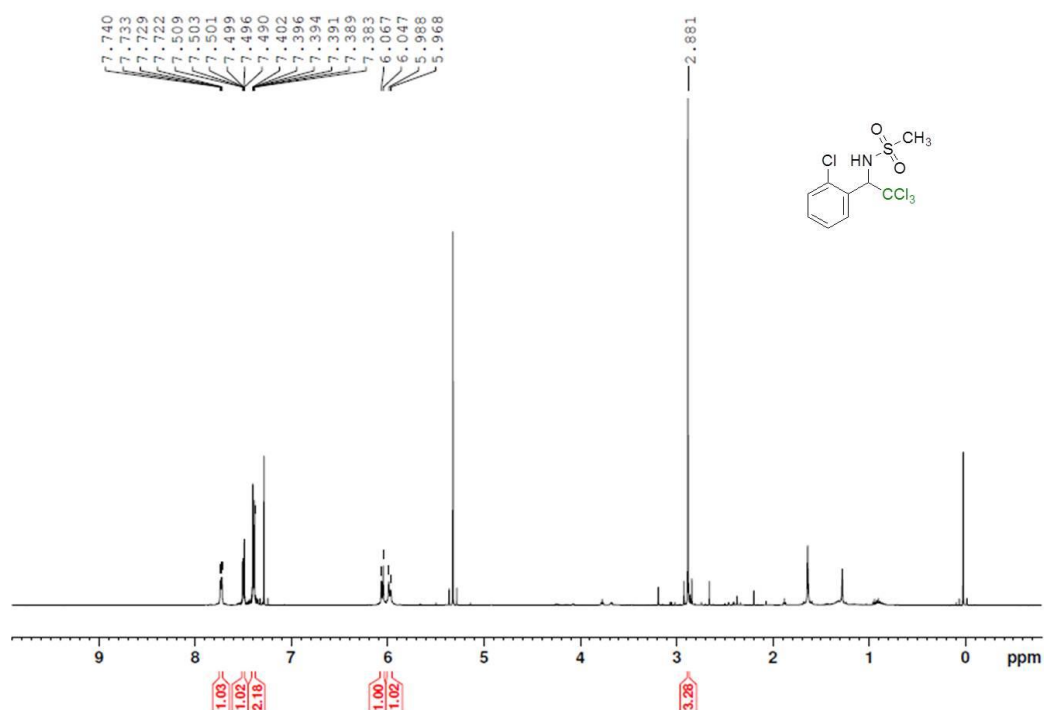
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **175** (CDCl_3 , 125 MHz)



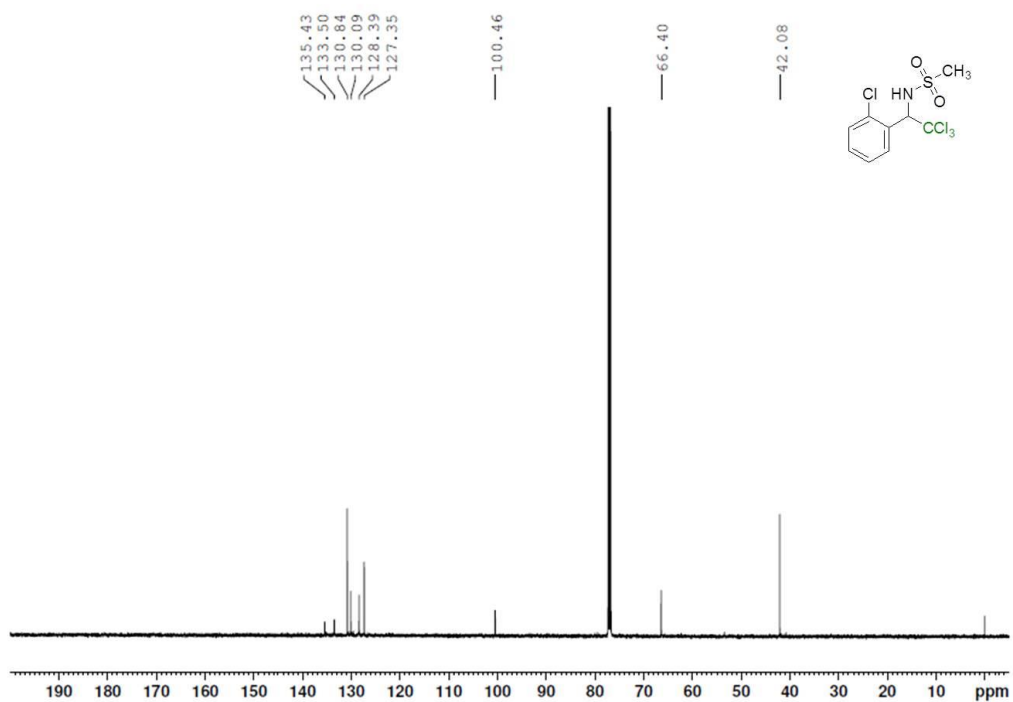
Espectro na região do infravermelho do composto **175** (KBr)



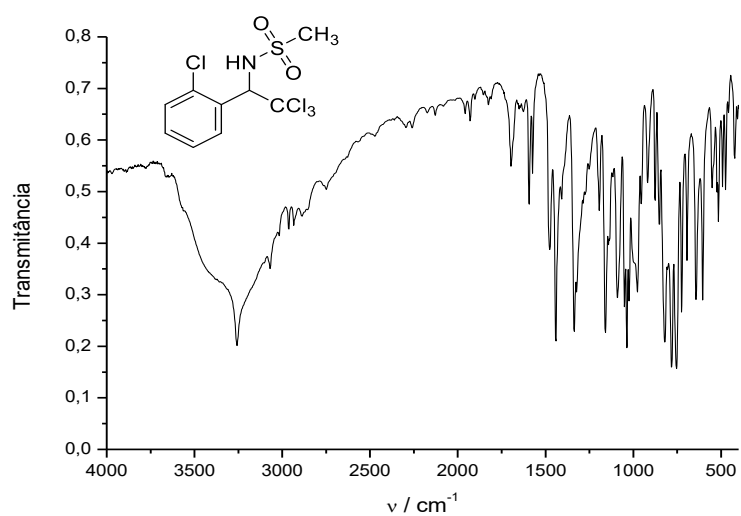
Espectro de RMN de ^1H do composto **176** (CDCl_3 , 500 MHz)



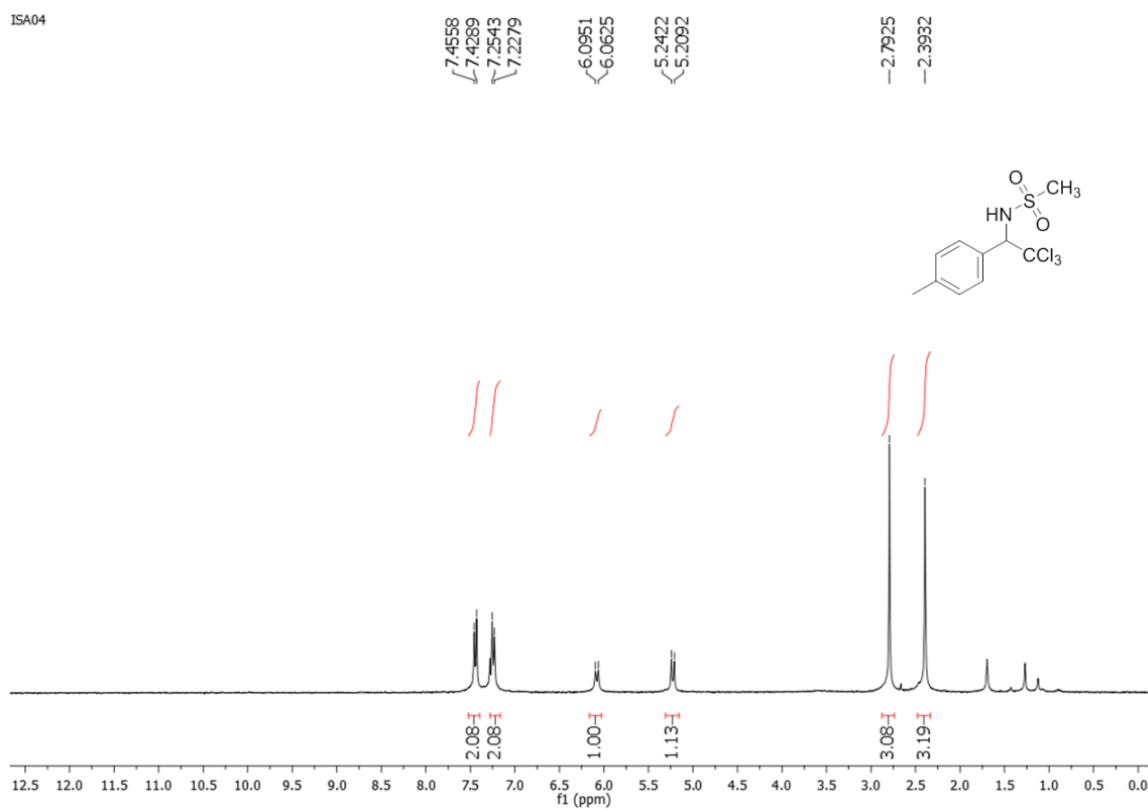
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **176** (CDCl_3 , 125 MHz)



Espectro na região do infravermelho do composto **176** (KBr)

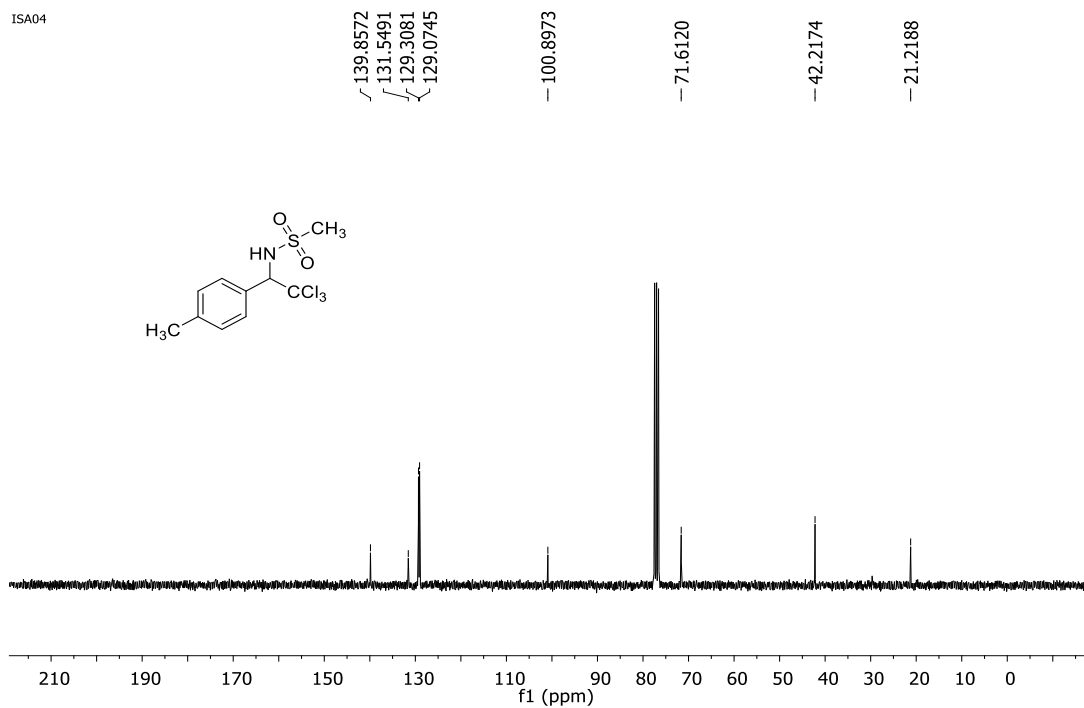


Espectro de RMN de ^1H do composto **177** (CDCl_3 , 300 MHz)

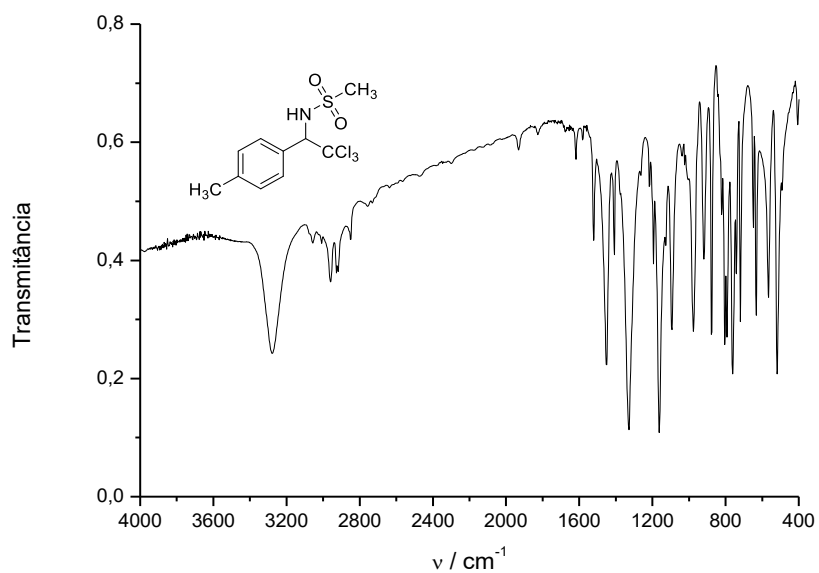


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **177** (CDCl_3 , 75 MHz)

ISA04



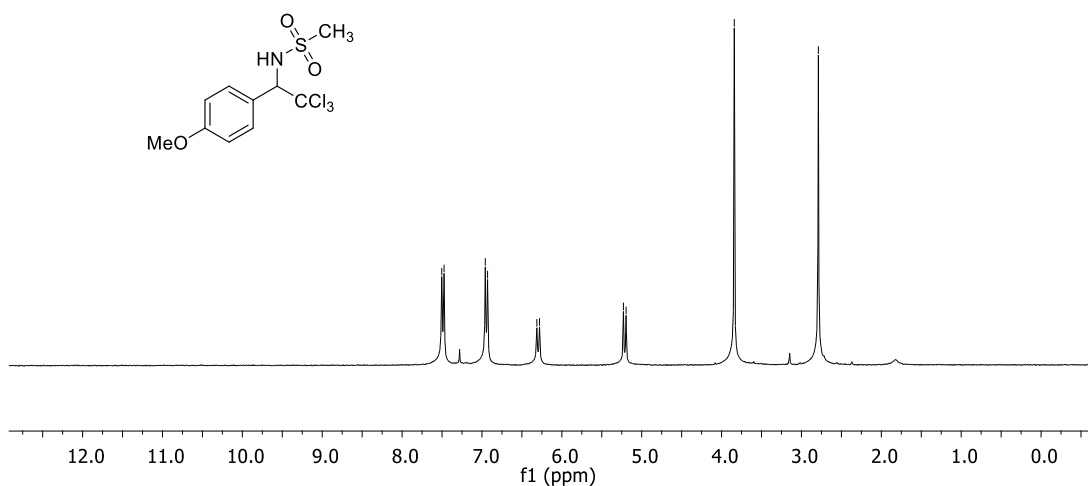
Espectro na região do infravermelho do composto **177** (KBr)



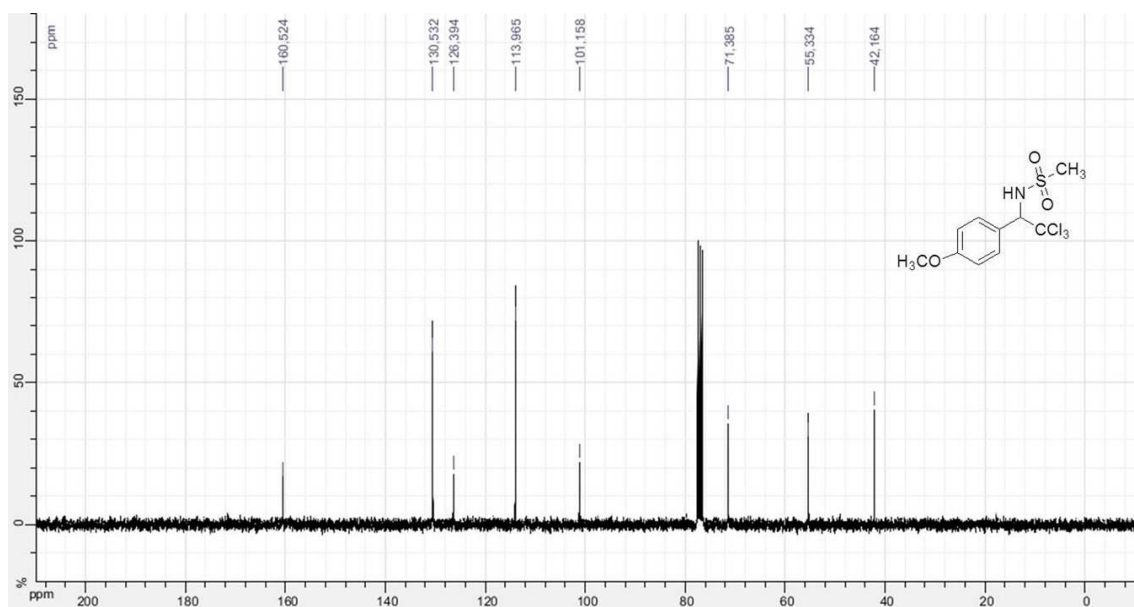
Espectro de RMN de ^1H do composto **178** (CDCl_3 , 300 MHz)

ELO063P

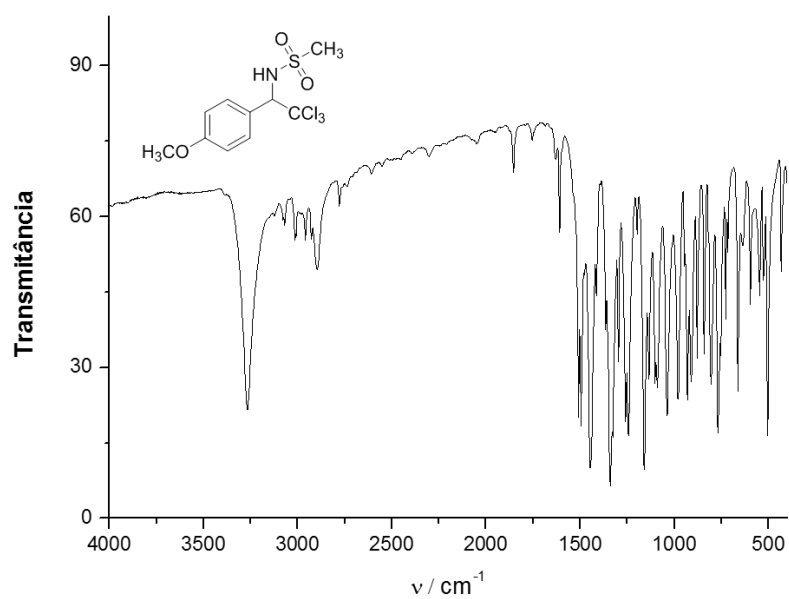
7.5035
7.4745
6.9586
6.9298
6.3126
6.2792
5.2289
5.1955
— 3.8409
— 2.7881



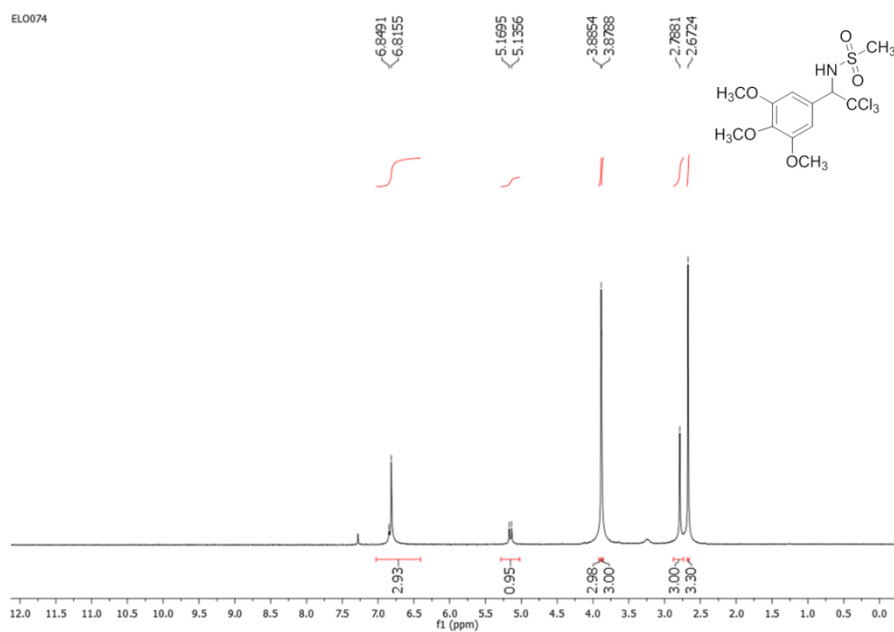
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **178** (CDCl_3 , 75 MHz)



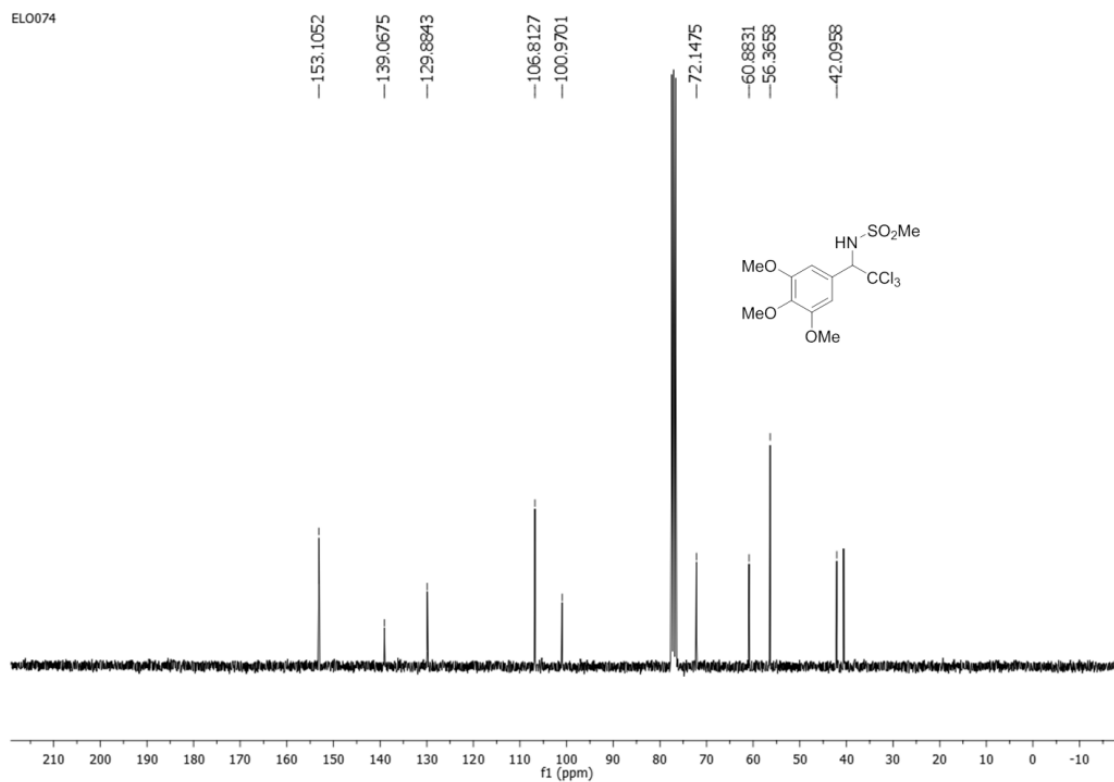
Espectro na região do infravermelho do composto **178** (KBr)



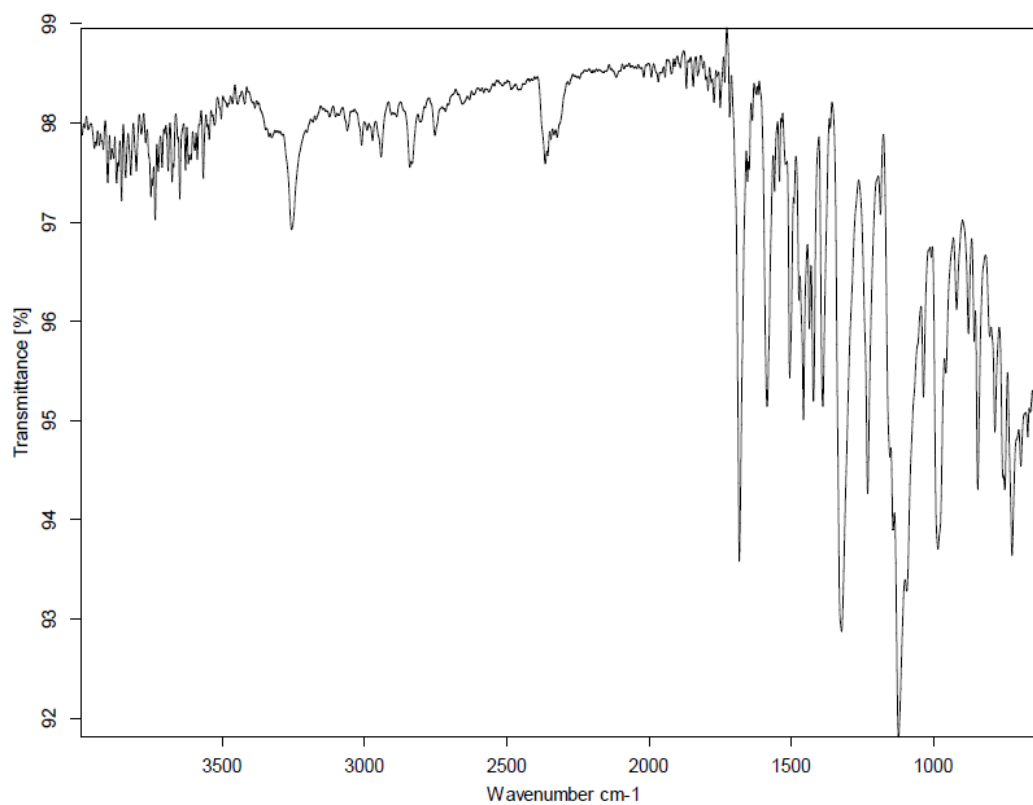
Espectro de RMN de ^1H do composto **179** (CDCl_3 , 300 MHz)



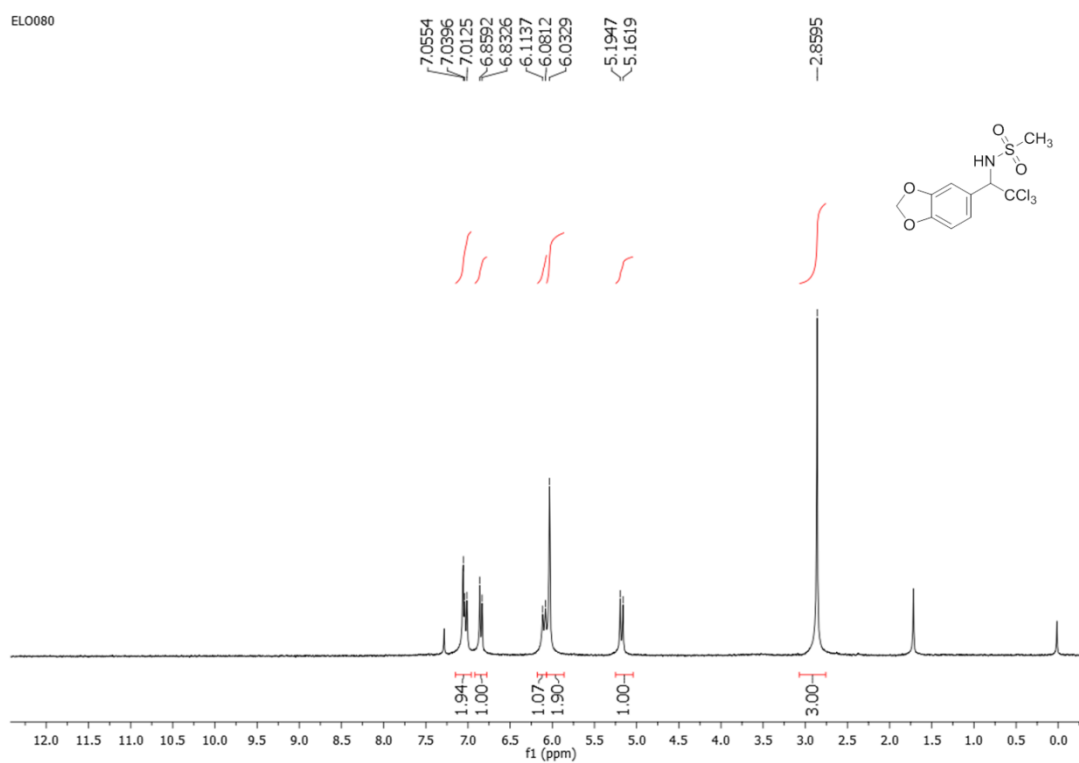
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **179** (CDCl_3 , 75 MHz)



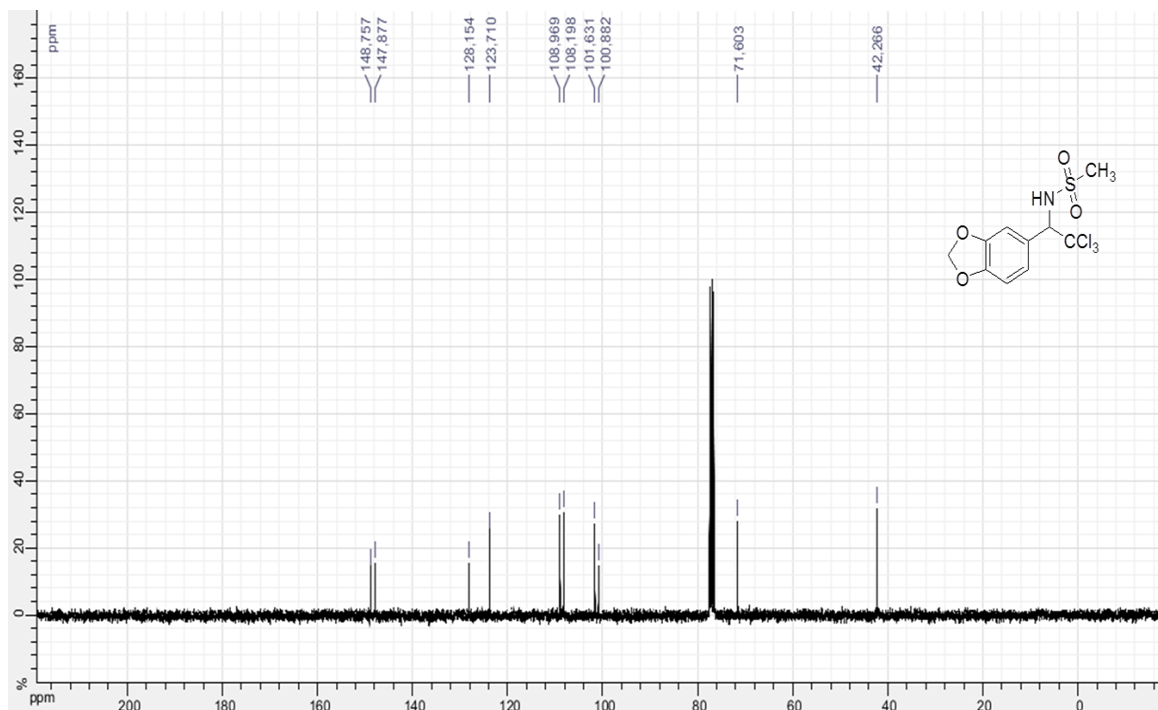
Espectro na região do infravermelho do composto **179** (ATR)



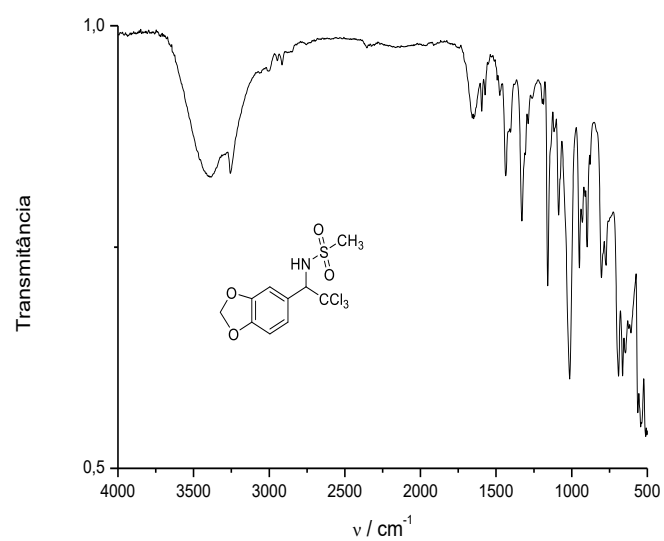
Espectro de RMN de ^1H do composto **180** (CDCl_3 , 300 MHz)



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **180** (CDCl_3 , 75 MHz)

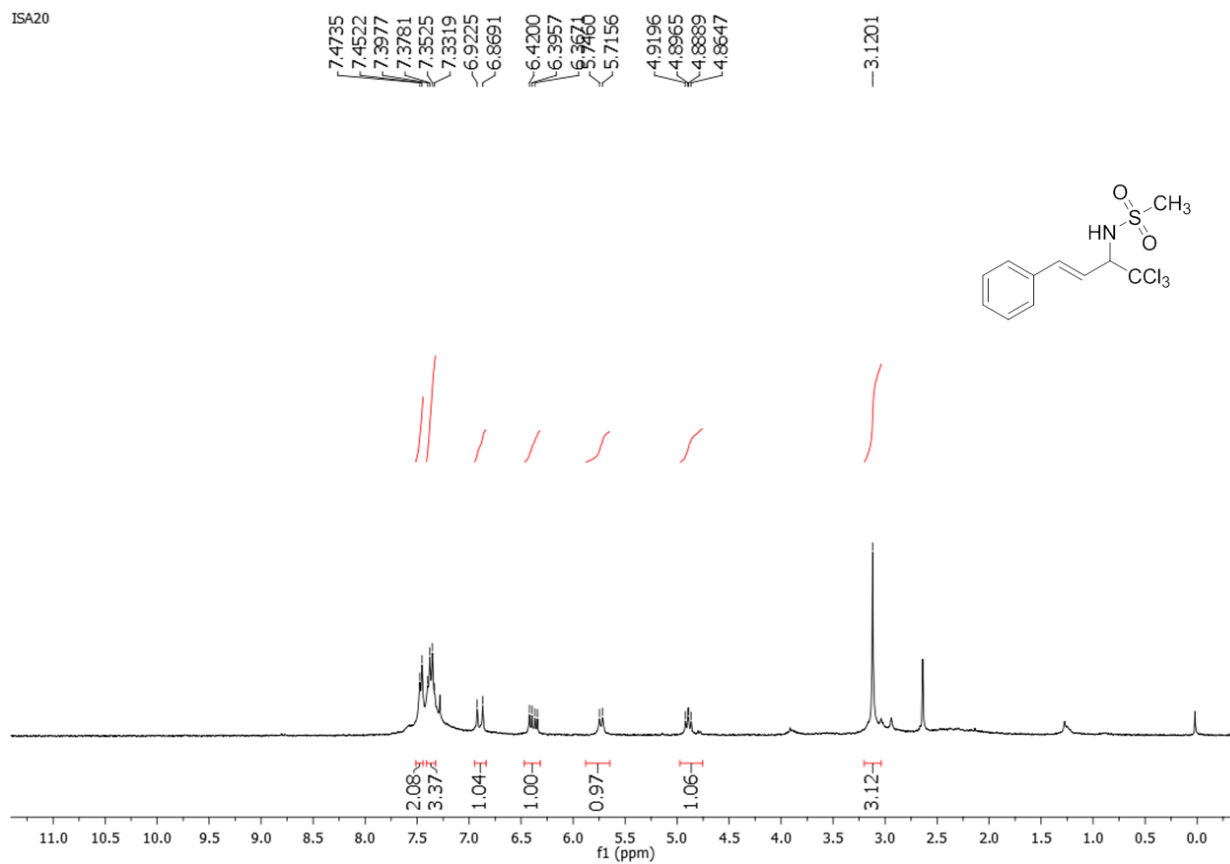


Espectro na região do infravermelho do composto **180** (KBr)

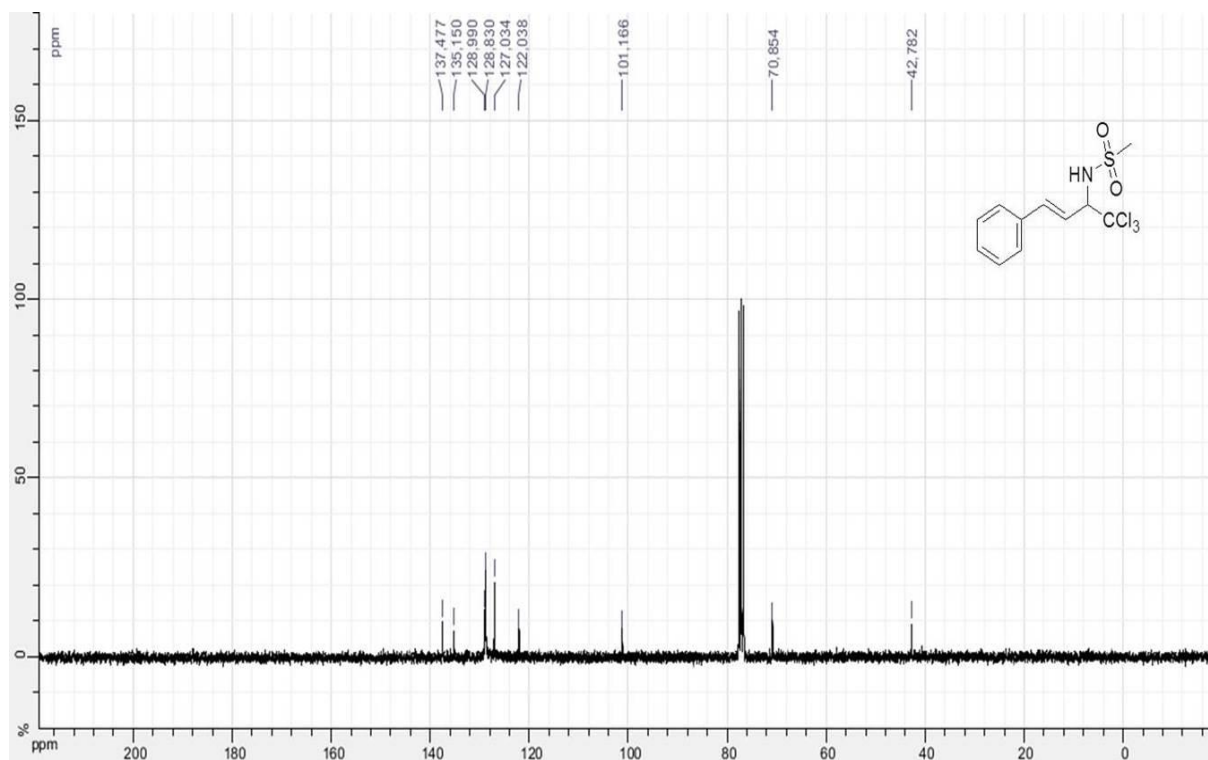


Espectro de RMN de ^1H do composto **181** (CDCl_3 , 300 MHz)

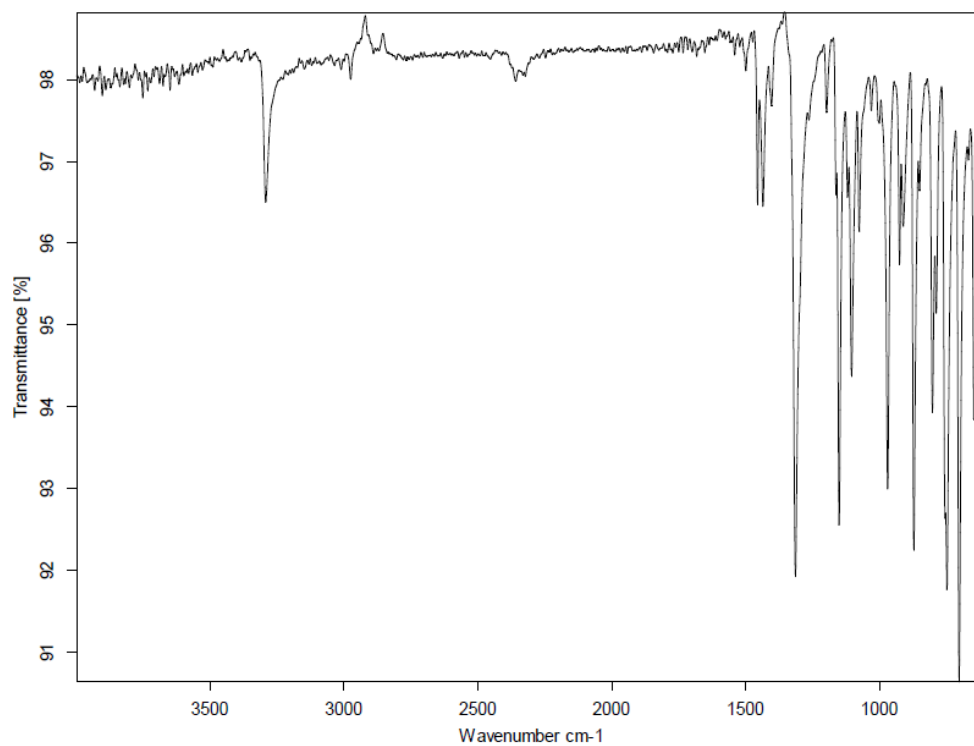
ISA20



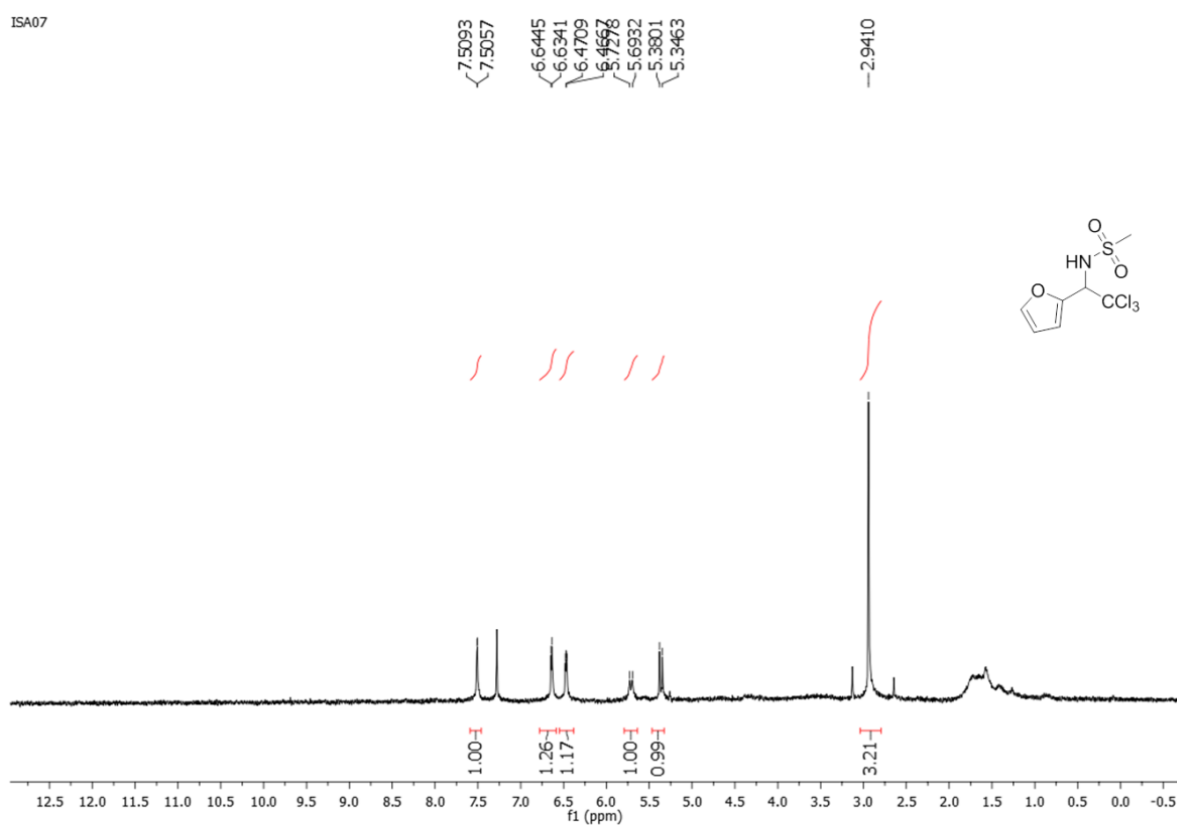
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **181** (CDCl_3 , 75 MHz)



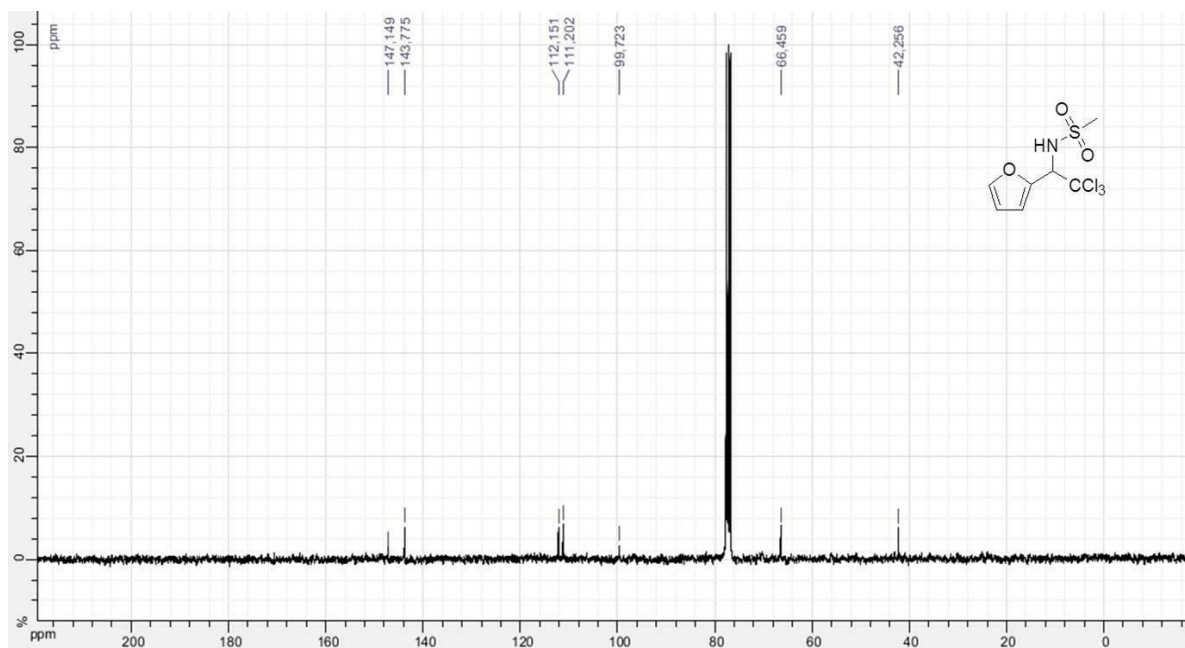
Espectro na região do infravermelho do composto **181** (ATR)



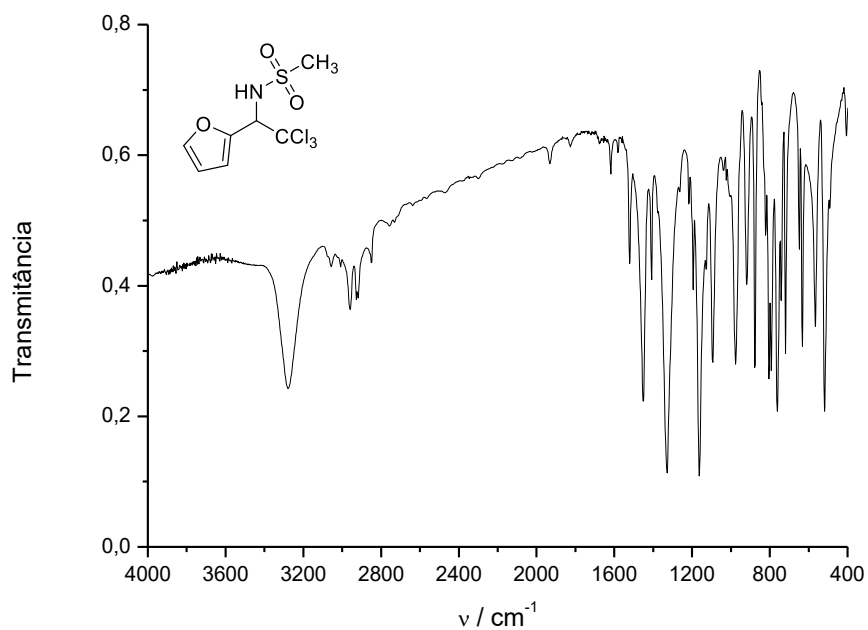
Espectro de RMN de ^1H do composto **182** (CDCl_3 , 300 MHz)



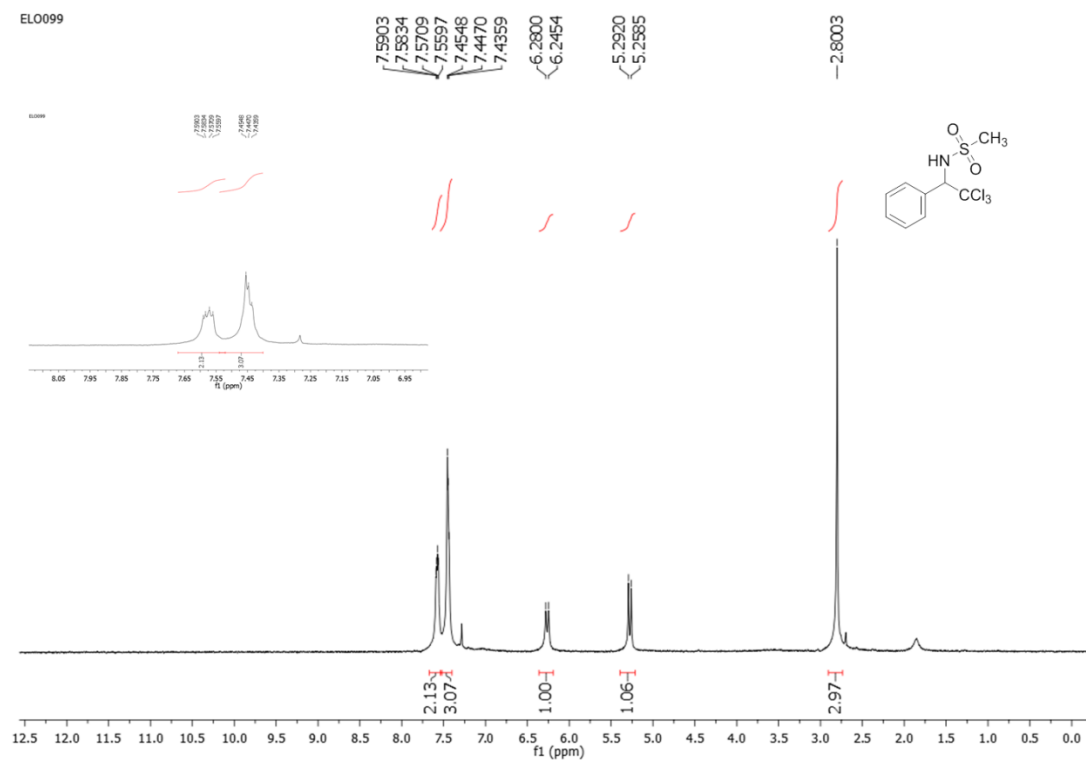
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **182** (CDCl_3 , 75 MHz)



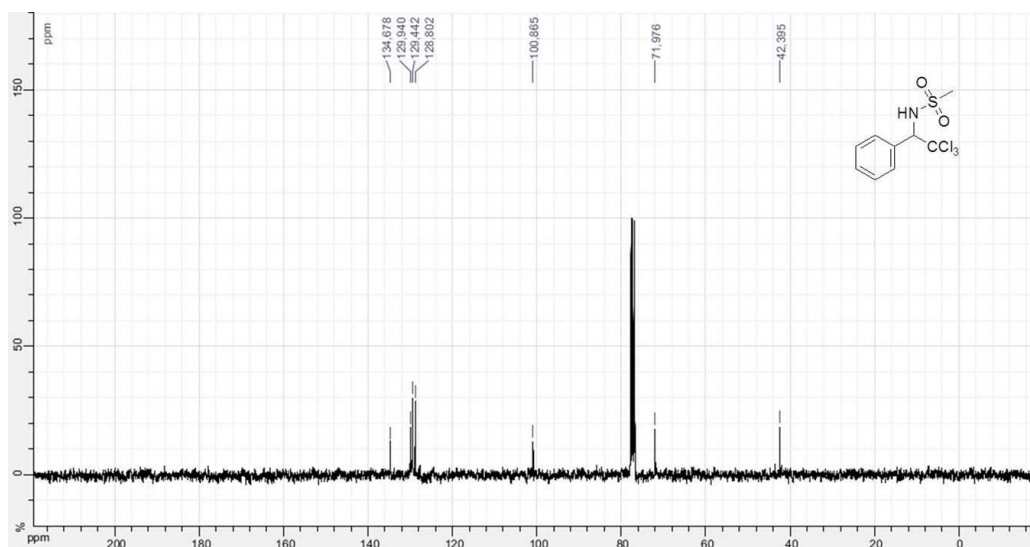
Espectro na região do infravermelho do composto **182** (KBr)



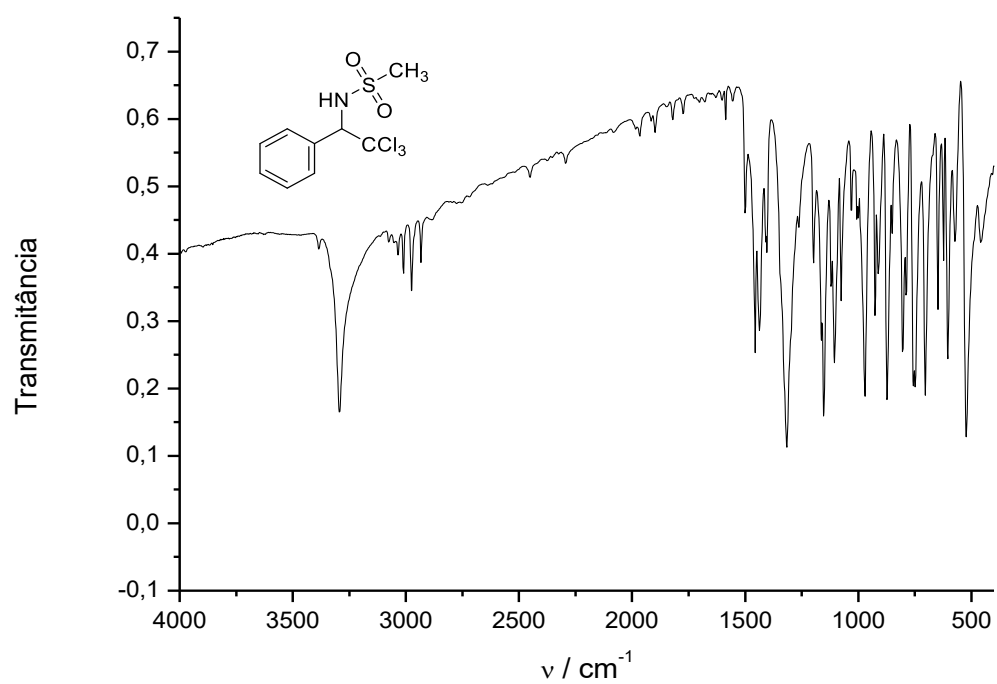
Espectro de RMN de ^1H do composto **183** (CDCl_3 , 300 MHz)



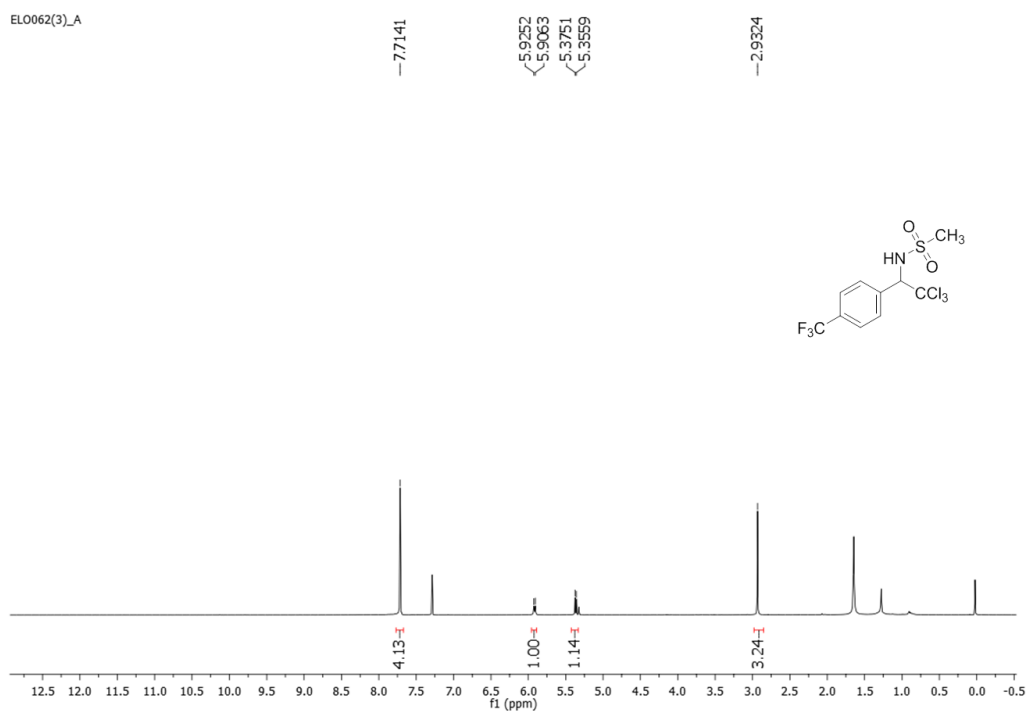
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **183** (CDCl_3 , 75 MHz)



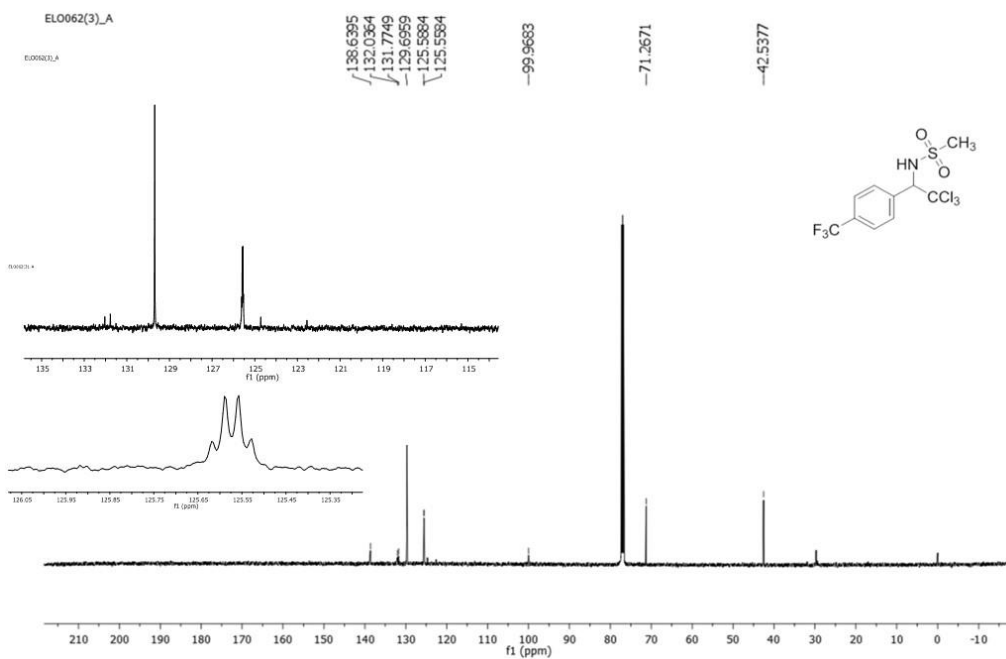
Espectro na região do infravermelho do composto **183** (KBr)



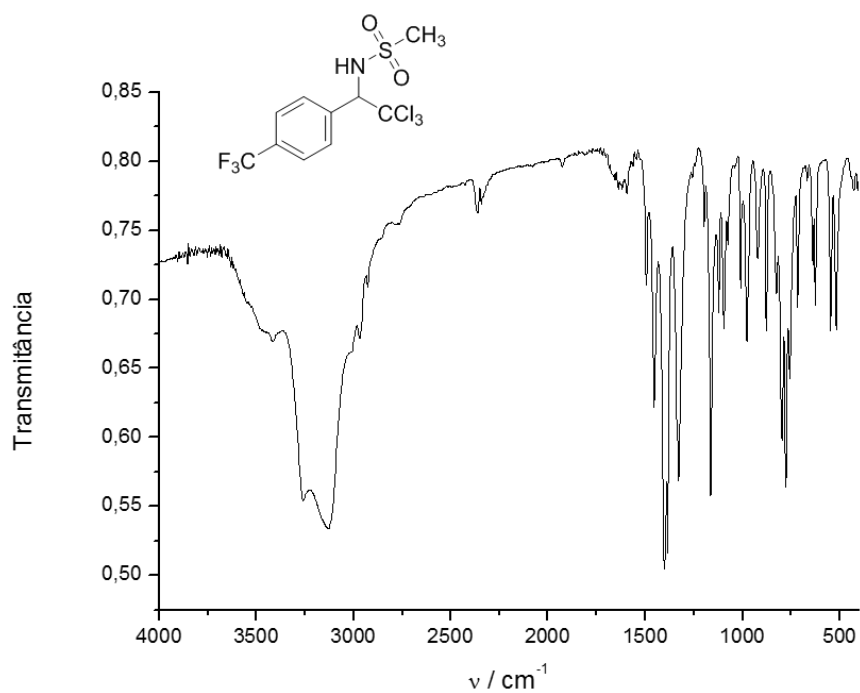
Espectro de RMN de ^1H do composto **184** (CDCl_3 , 500 MHz)



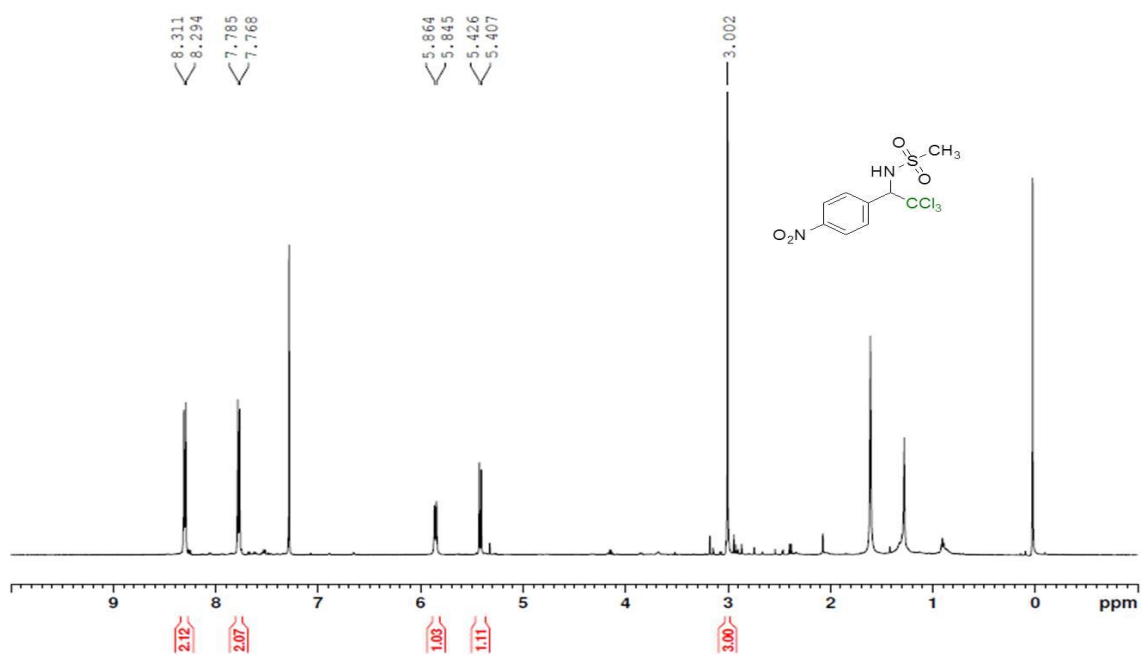
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **184** (CDCl_3 , 125 MHz)



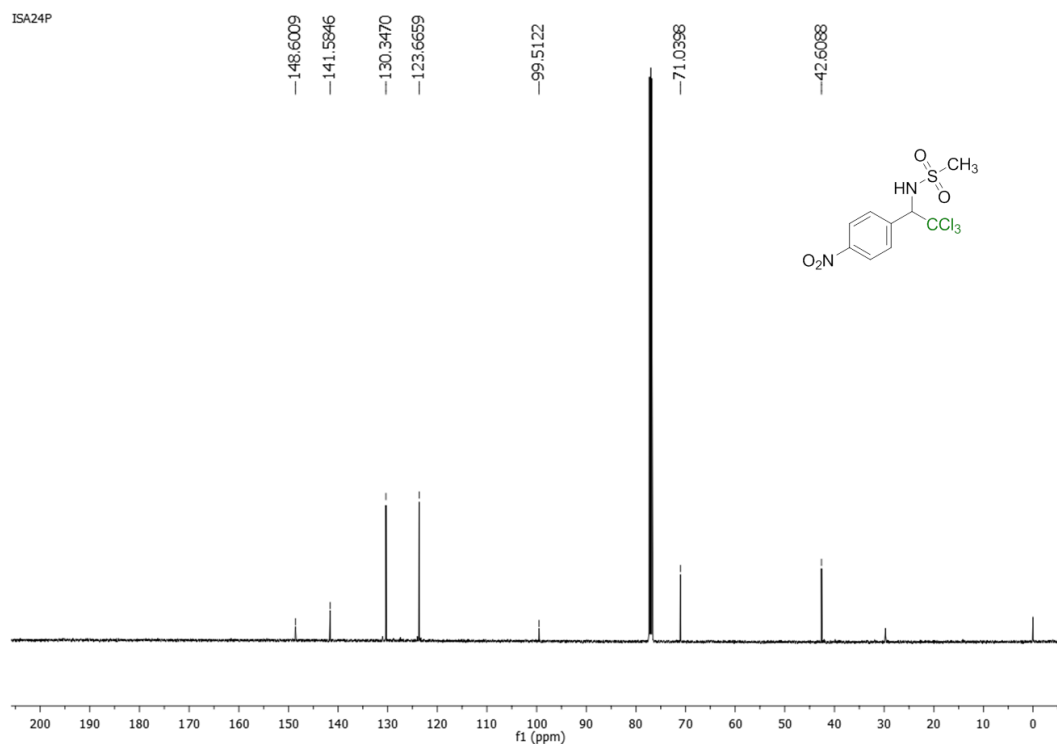
Espectro na região do infravermelho do composto **184** (KBr)



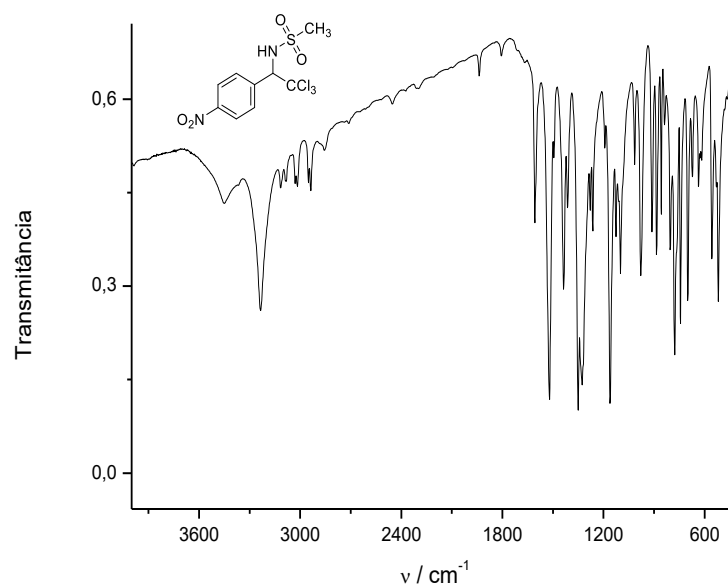
Espectro de RMN de ^1H do composto **185** (CDCl_3 , 500 MHz)



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **185** (CDCl_3 , 125 MHz)

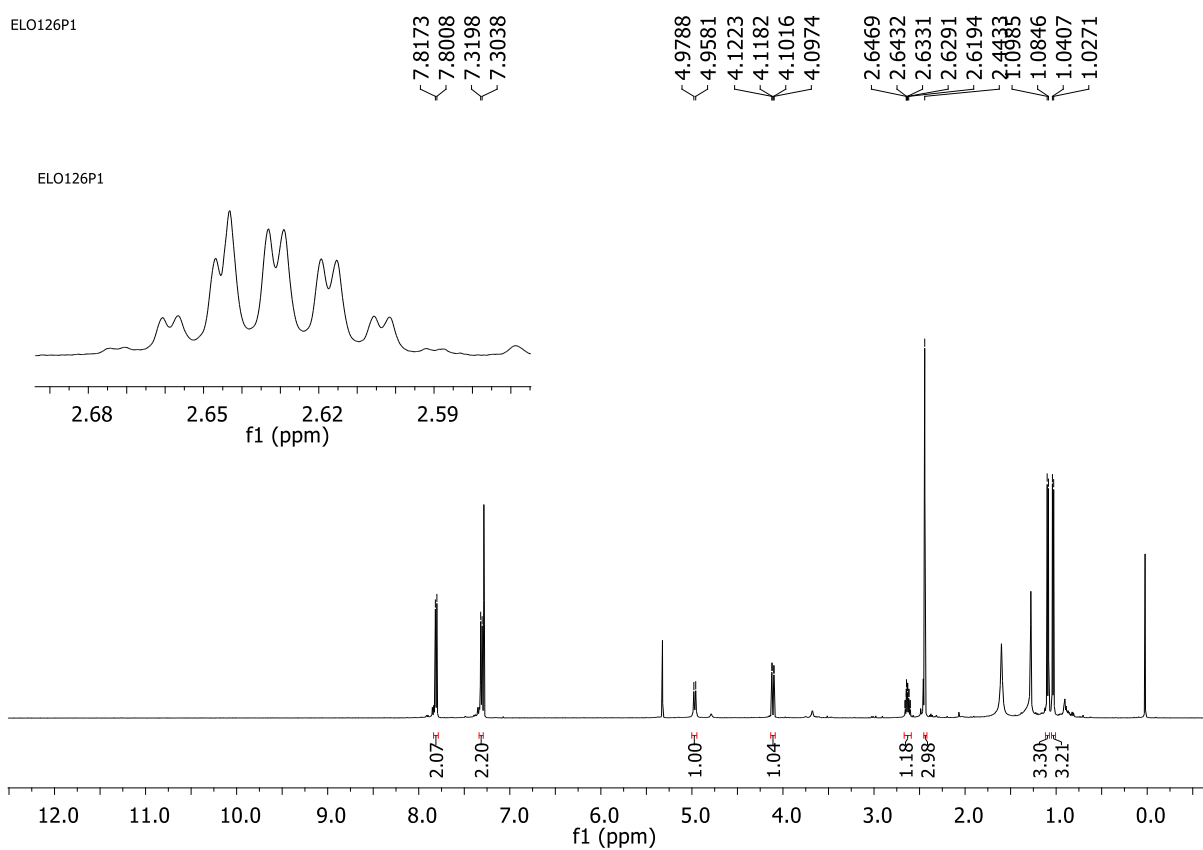


Espectro na região do infravermelho do composto **185** (KBr)

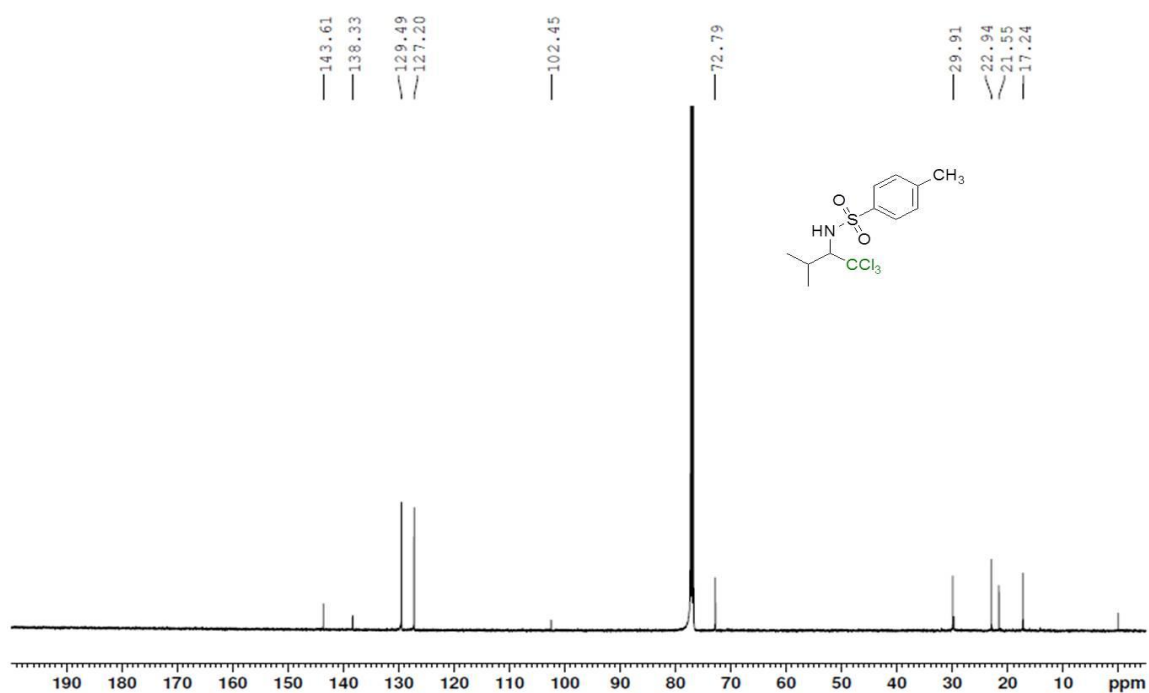


Espectro de RMN de ^1H do composto **186** (CDCl_3 , 500 MHz)

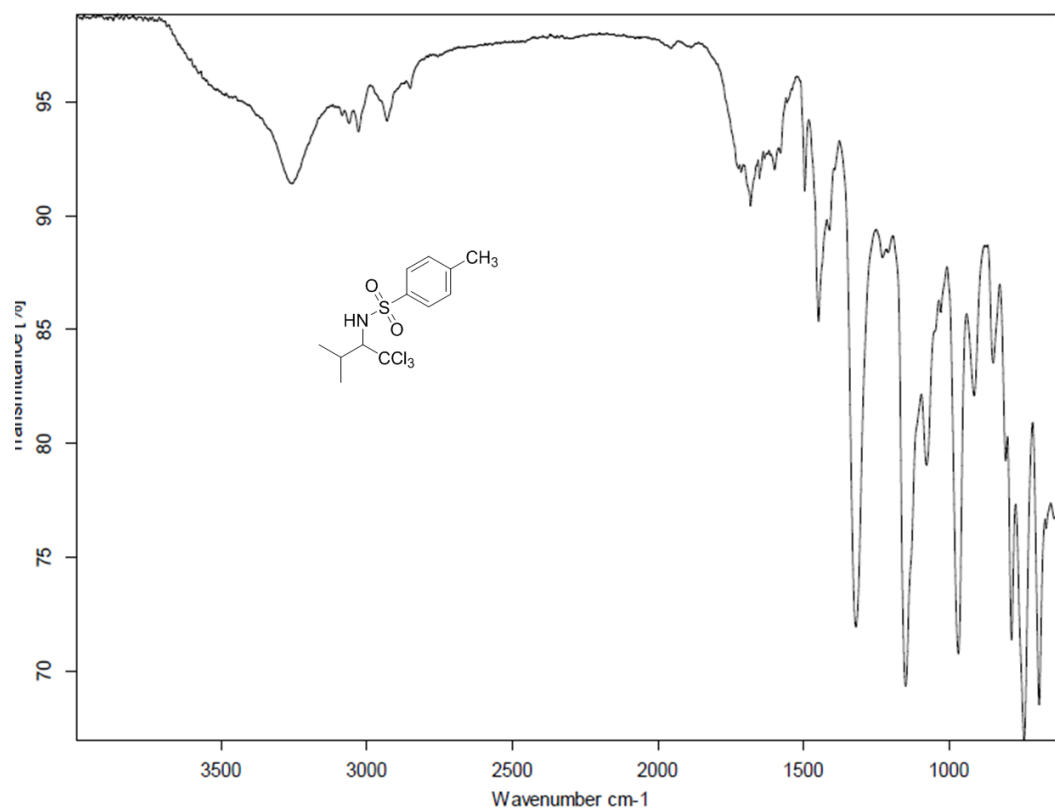
ELO126P1



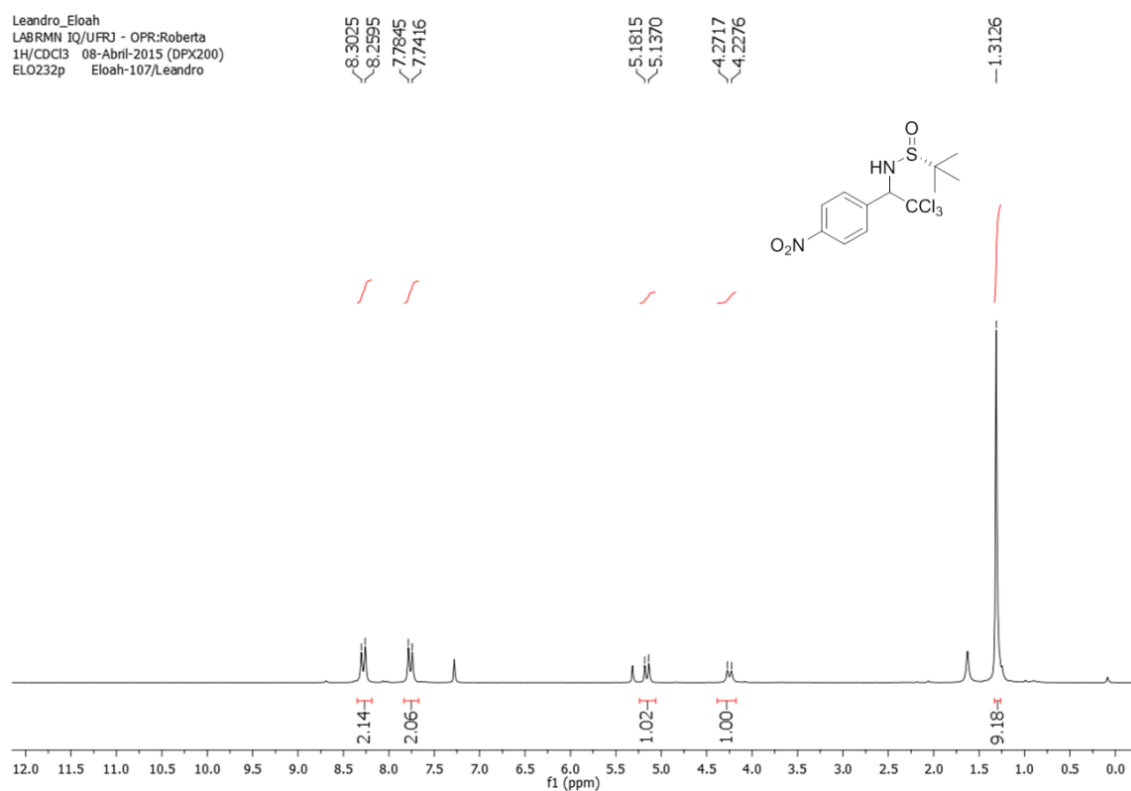
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **186** (CDCl_3 , 125 MHz)



Espectro na região do infravermelho do composto **186** (ATR)

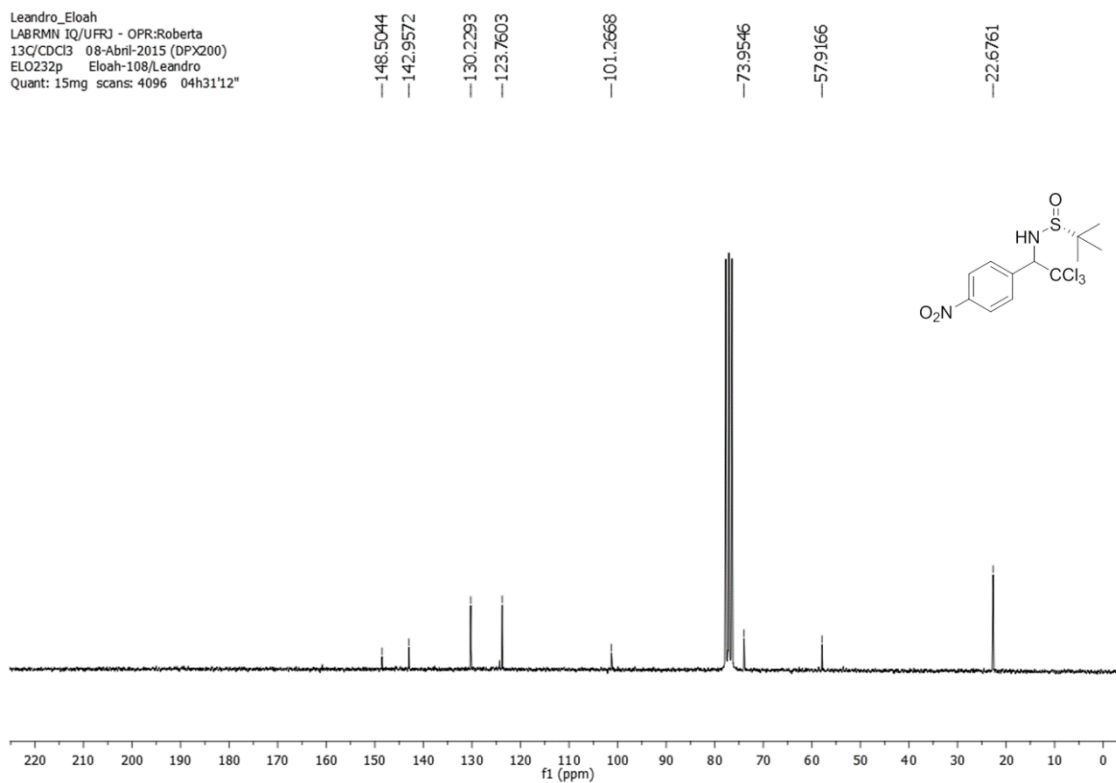


Espectro de RMN de ¹H do composto **187** (CDCl₃, 200 MHz)



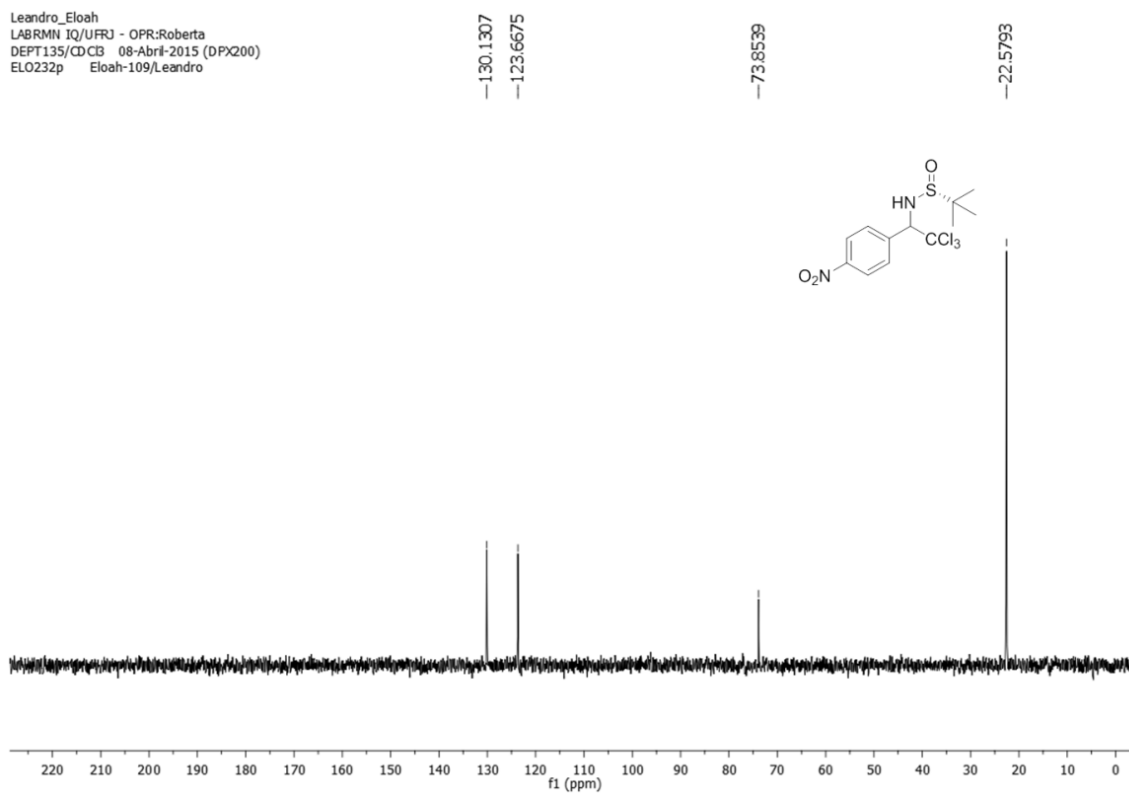
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **187** (CDCl_3 , 50 MHz)

Leandro_Eloah
LABRMN IQ/UF RJ - OPR:Roberta
13C/ CDCl_3 08-Abril-2015 (DPX200)
ELO232p Eloah-108/Leandro
Quant: 15mg scans: 4096 04h31'12"

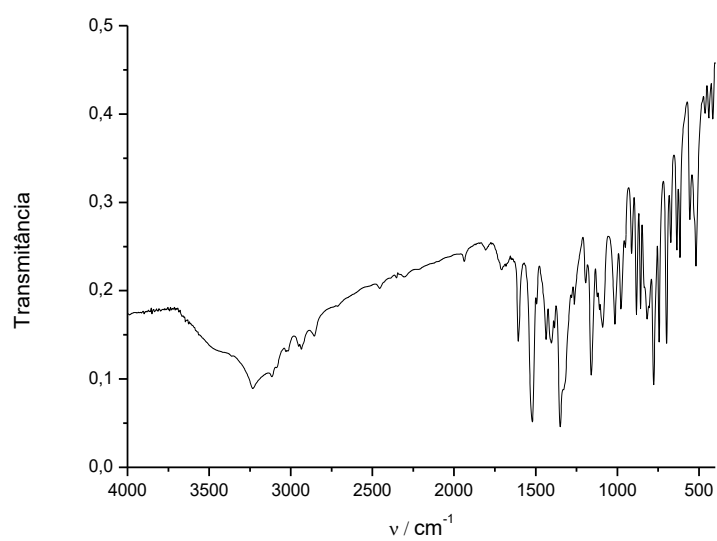


Espectro na região do infravermelho do composto **185** (KBr)

Leandro_Eloah
LABRMN IQ/UF RJ - OPR:Roberta
DEPT135/ CDCl_3 08-Abril-2015 (DPX200)
ELO232p Eloah-109/Leandro

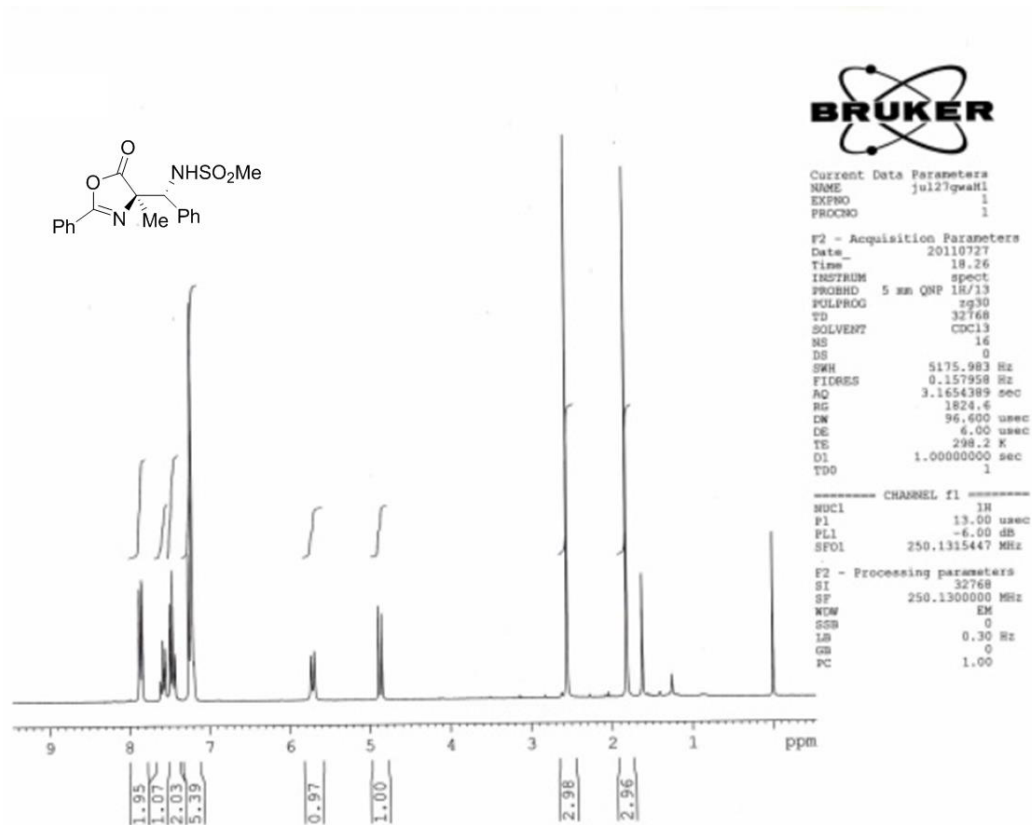


Espectro na região do infravermelho do composto **187** (ATR)

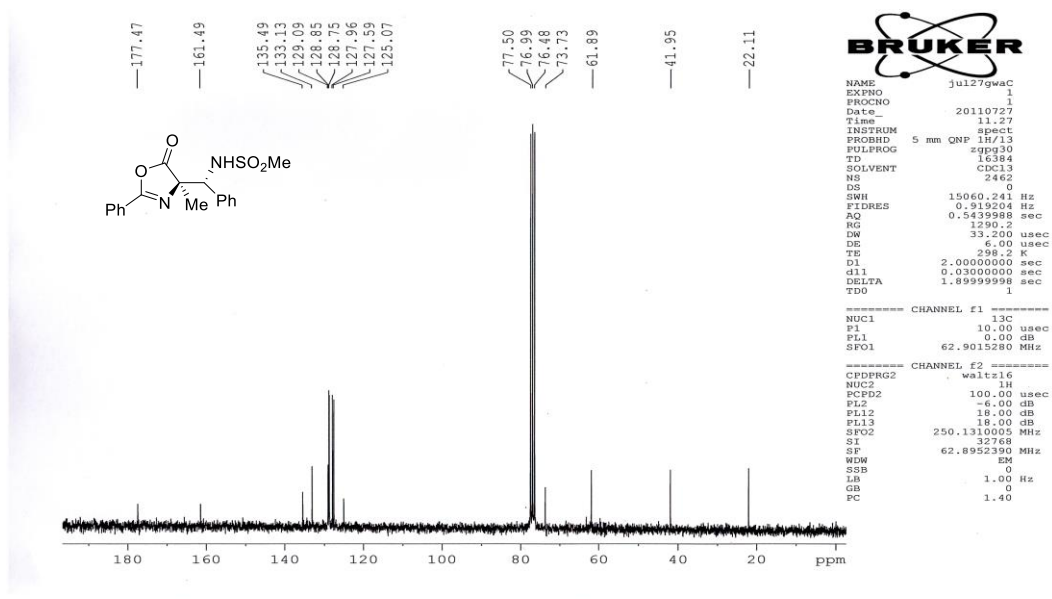


Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e IV dos adutos de Mannich e respectivos derivados α,β -diaminoácidos

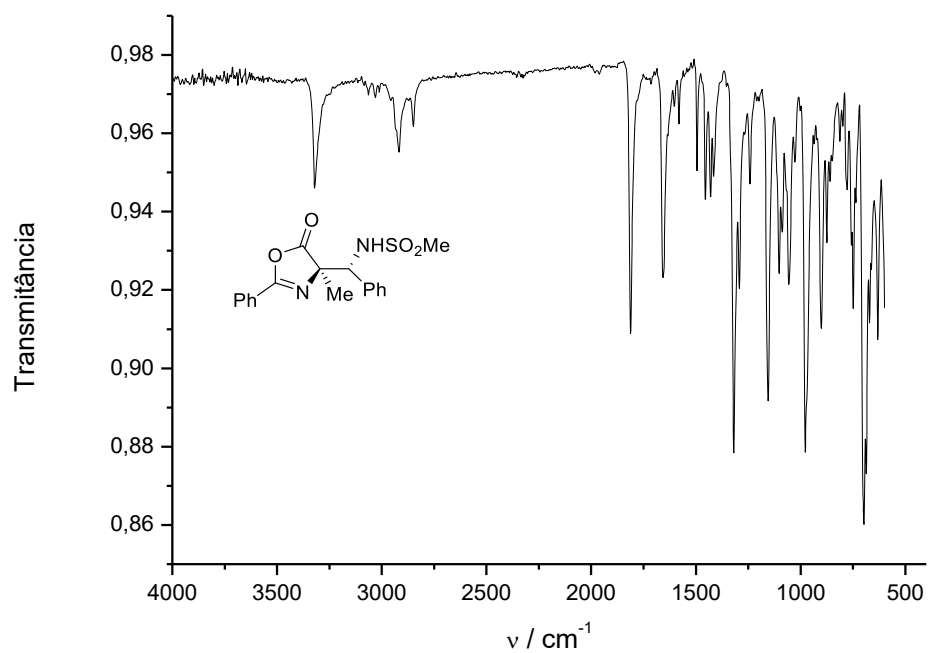
Espectro de RMN de ^1H do composto **50** (CDCl_3 , 250 MHz)



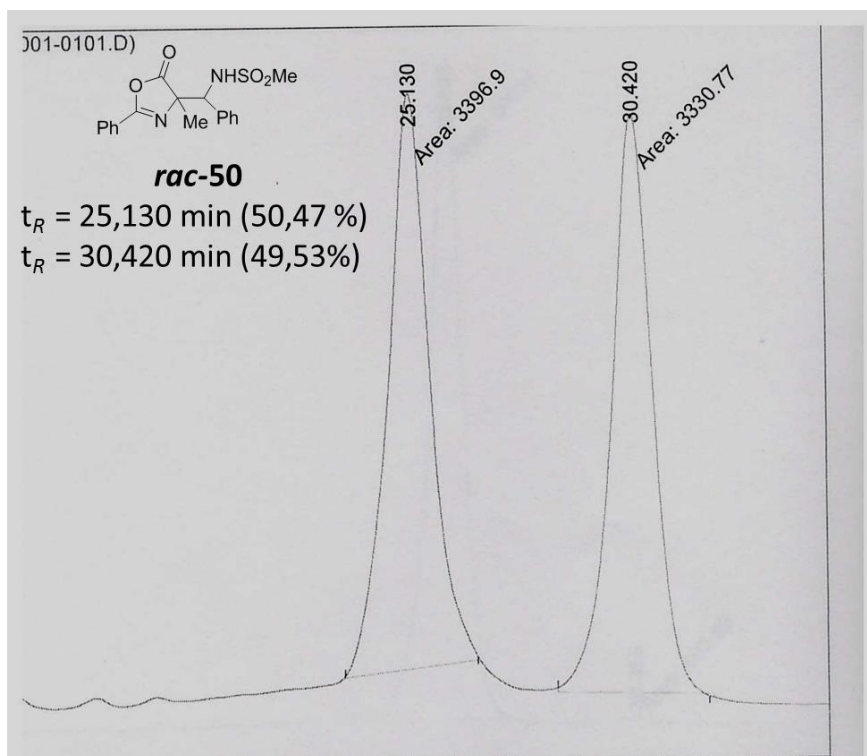
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **50** (CDCl_3 , 63 MHz)



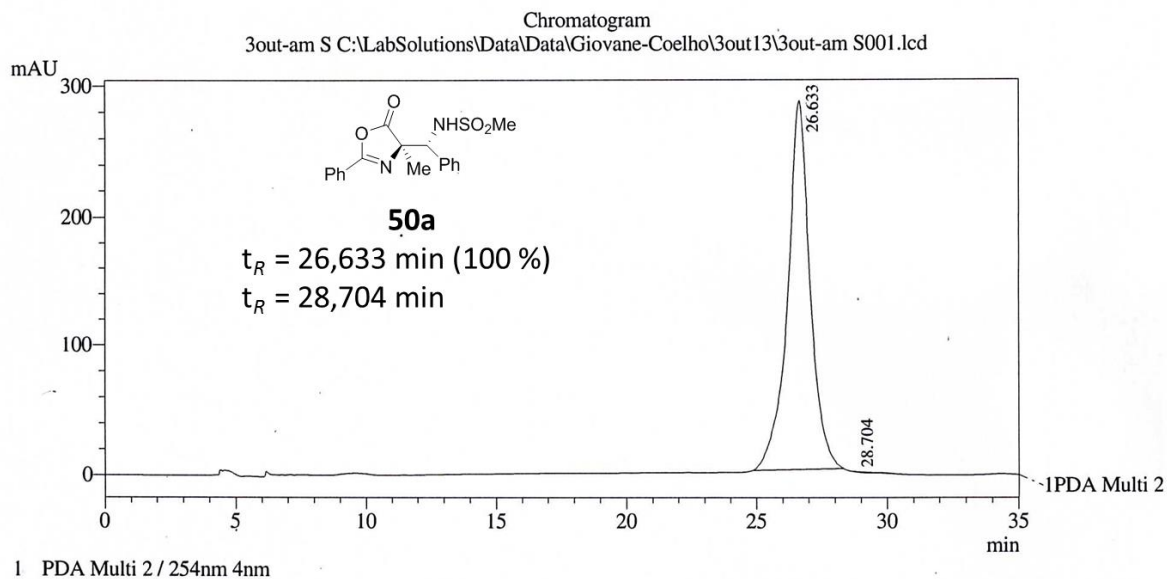
Espectro na região do infravermelho do composto **50** (KBr)



Cromatograma do composto **rac-50** (Chiralpak IA - Hex/iPrOH 95:05, 0,7 mL/min)



Cromatograma do composto **50a** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 95:05, 0,7 mL/min)

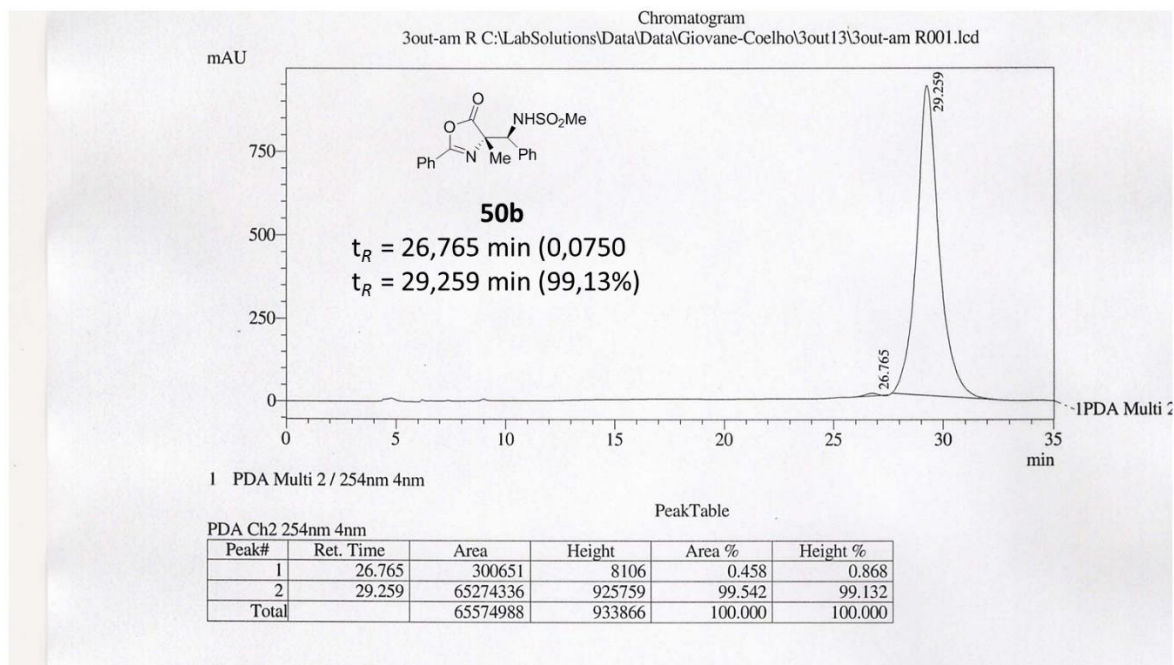


PeakTable

PDA Ch2 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	26.633	17147766	283434	100.067	100.000
2	28.704	-11428	0	-0.067	0.000
Total		17136339	283434	100.000	100.000

Cromatograma do composto **50b** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 95:05, 0,7 mL/min)

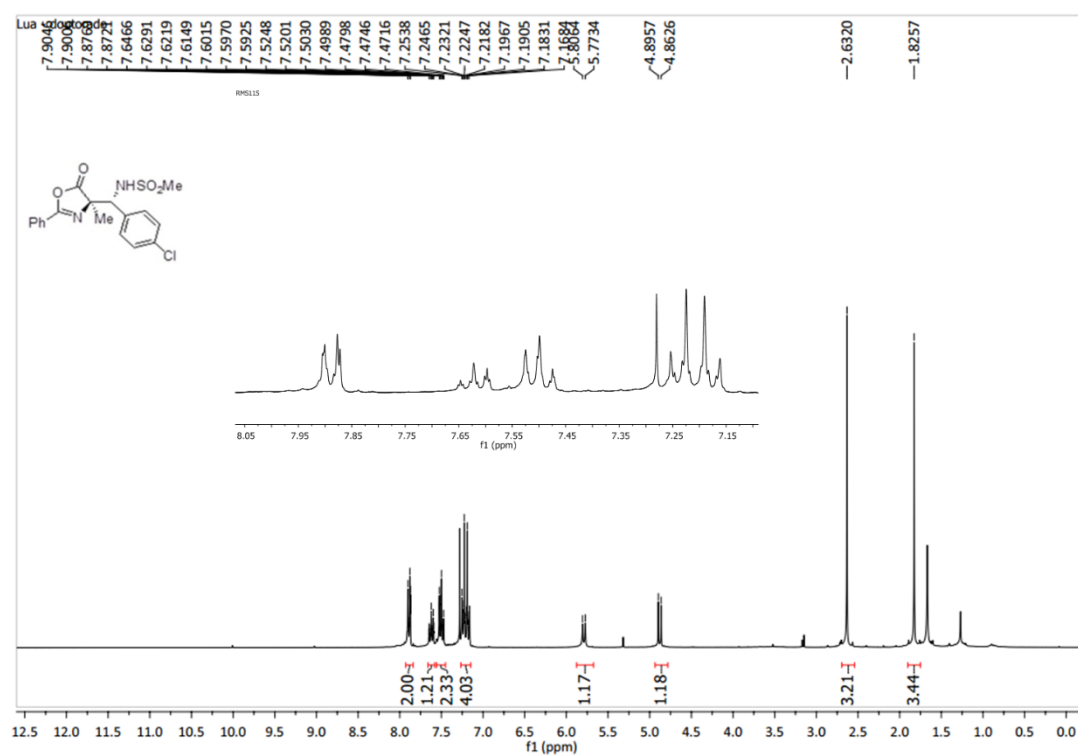


PeakTable

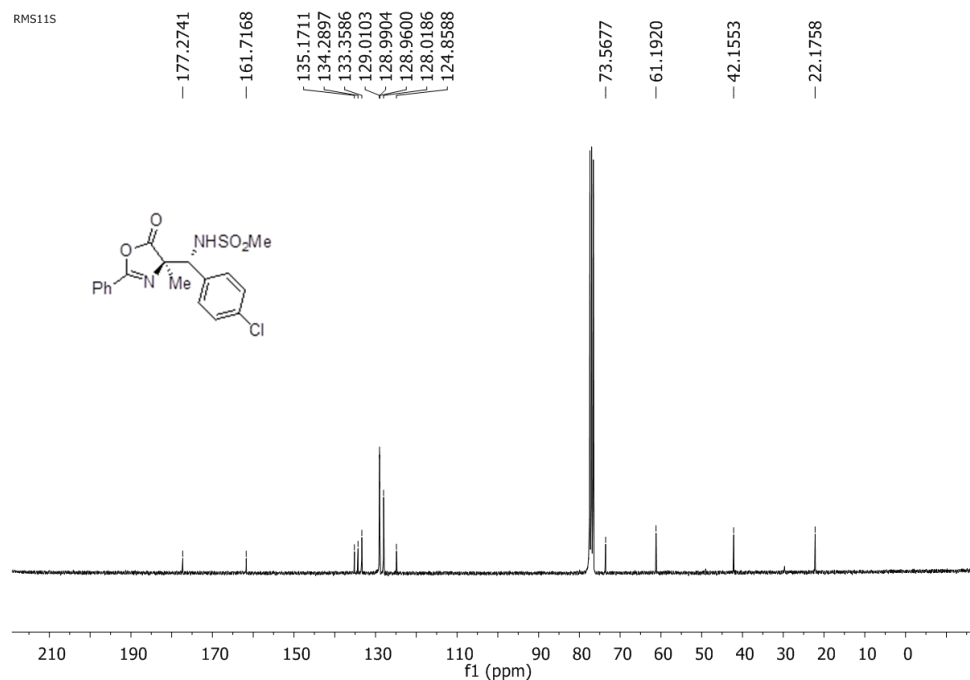
PDA Ch2 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	26.765	300651	8106	0.458	0.868
2	29.259	65274336	925759	99.542	99.132
Total		65574988	933866	100.000	100.000

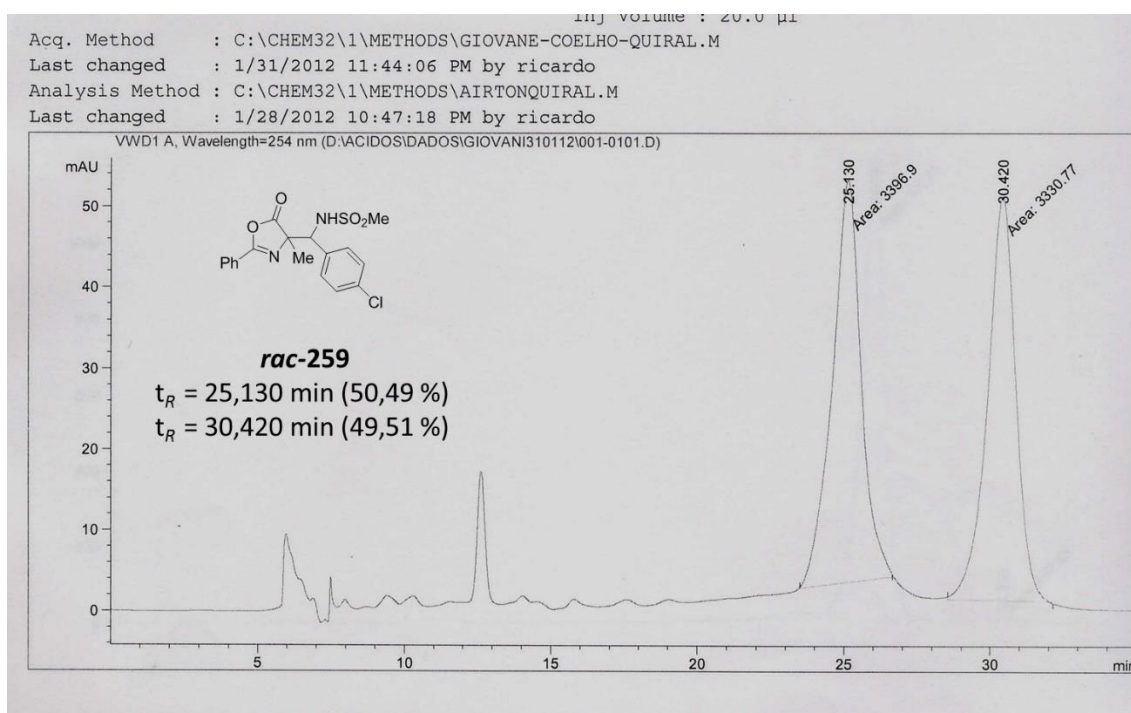
Espectro de RMN de ^1H do composto **259** (CDCl_3 , 250 MHz)



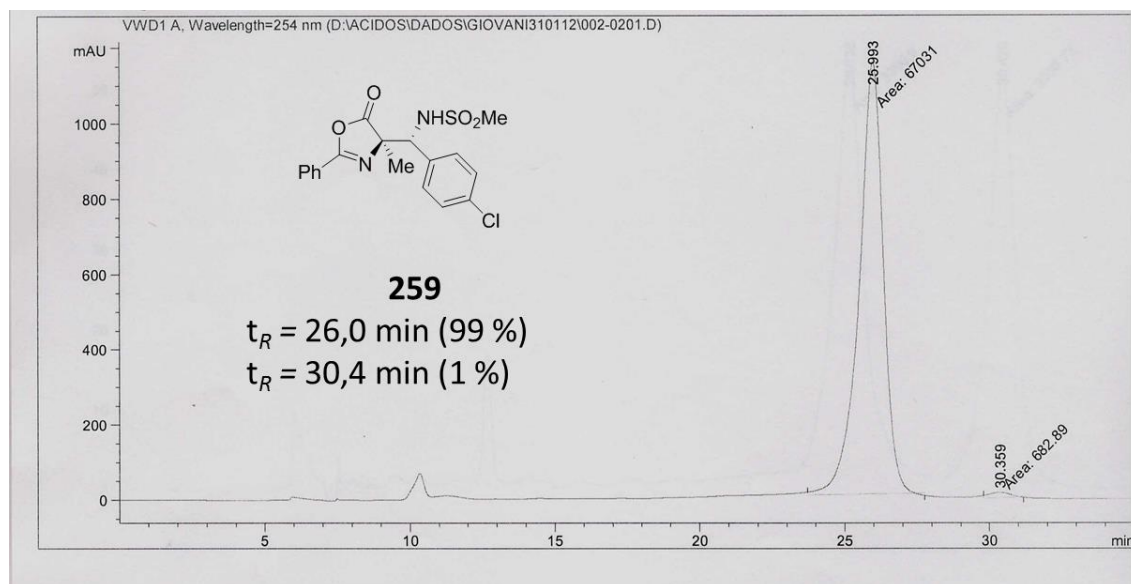
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **259** (CDCl_3 , 63 MHz)



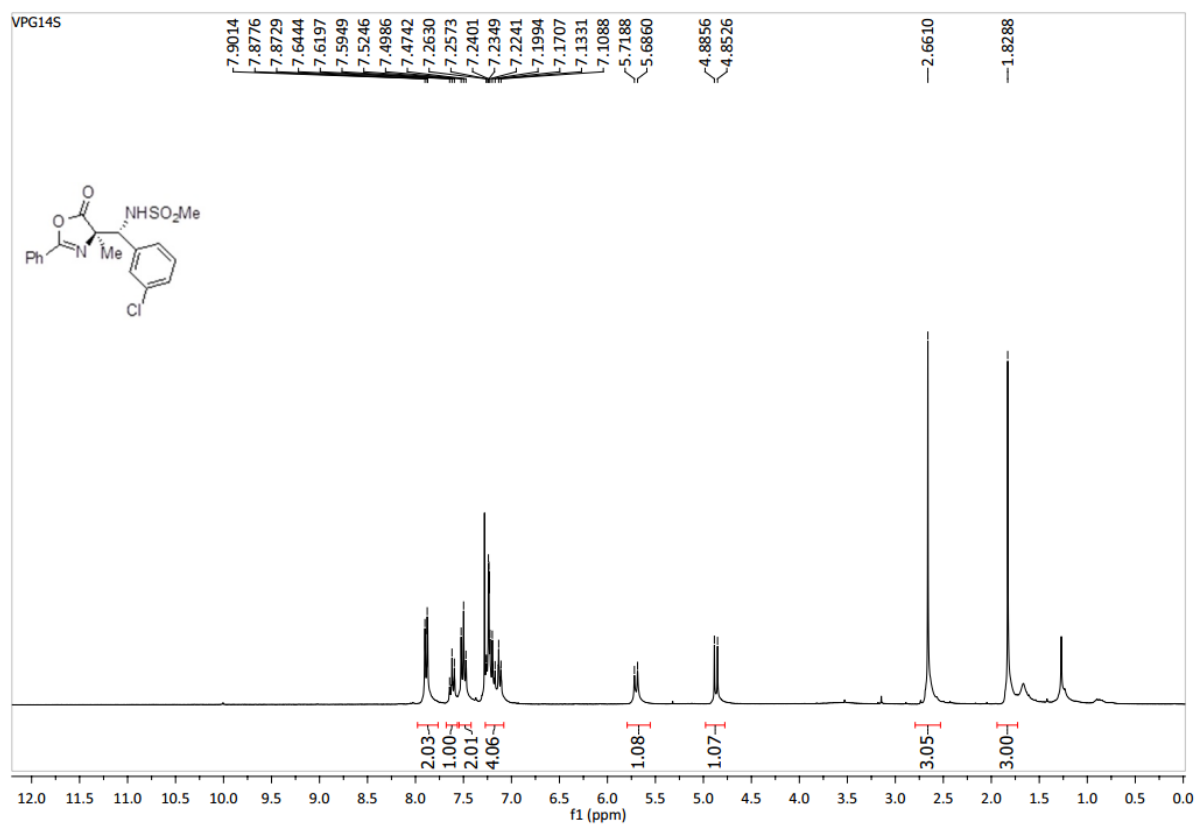
Cromatograma do composto **rac-259** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 90:10, 0,5 mL/min)



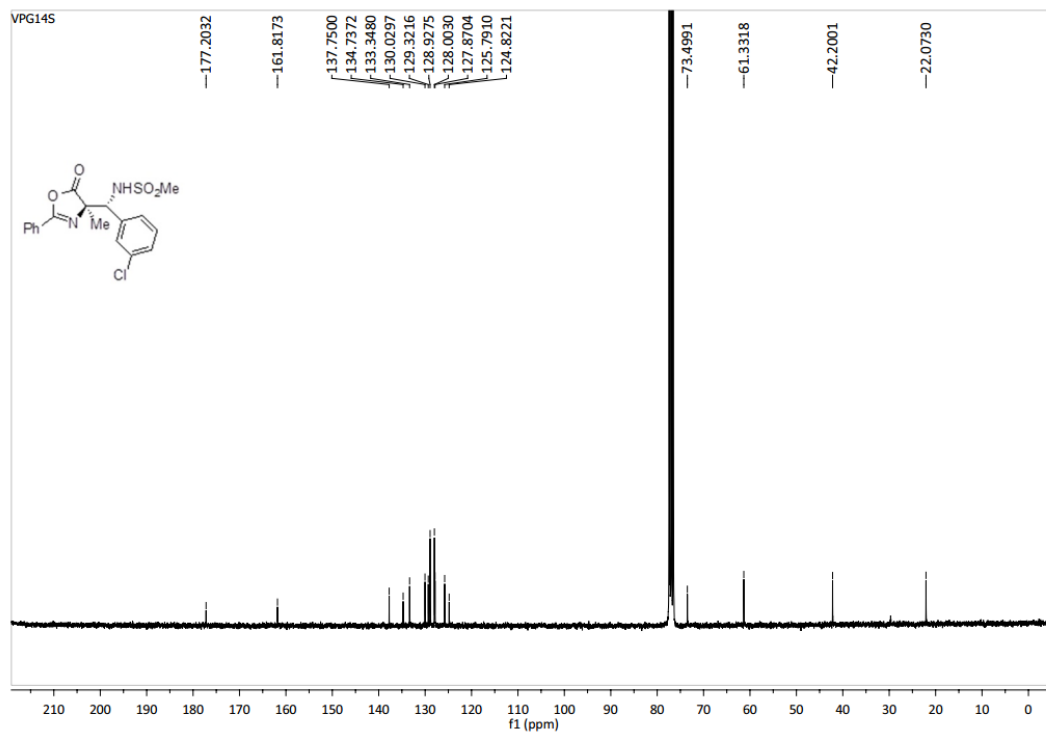
Cromatograma do composto **259** (Chiralpak IA - Hex/iPrOH 90:10, 0,5 mL/min)



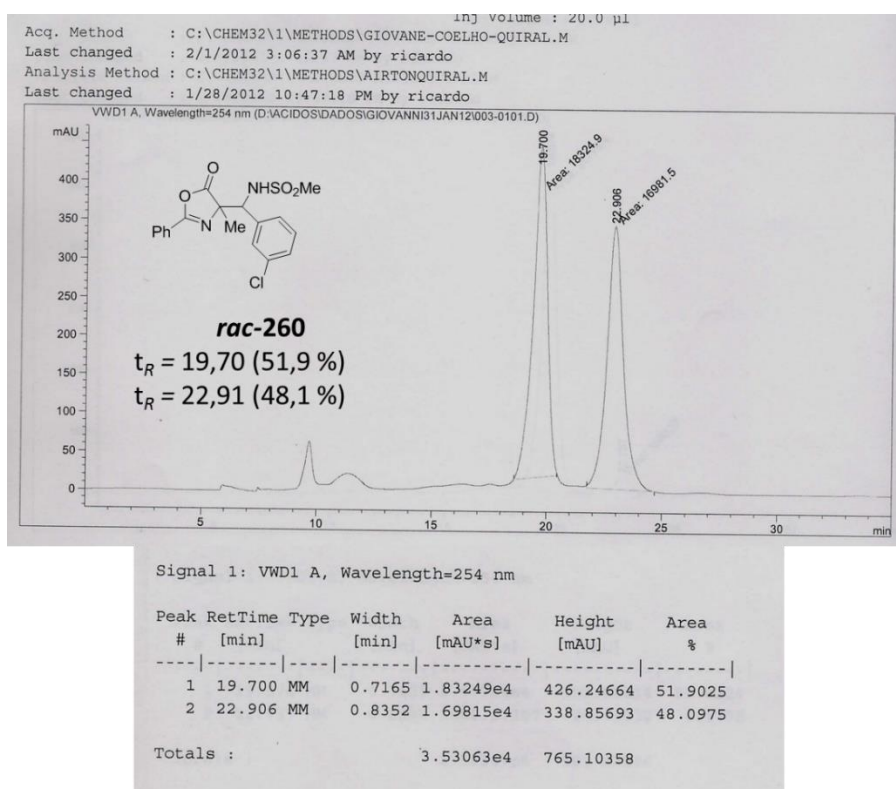
Espectro de RMN de ^1H do composto **260** (CDCl_3 , 250 MHz)



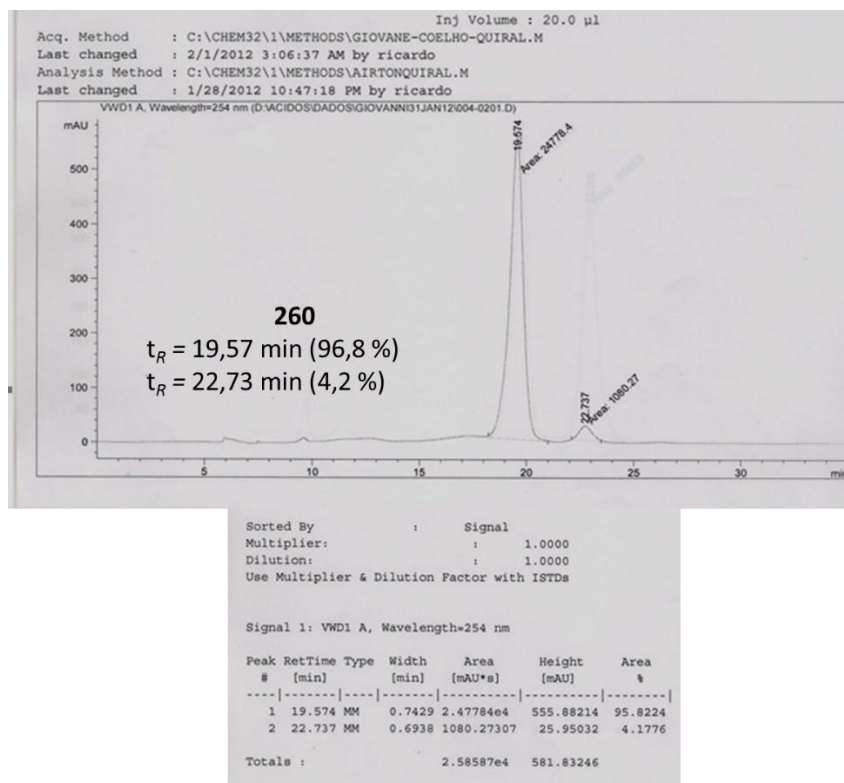
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **260** (CDCl_3 , 63 MHz)



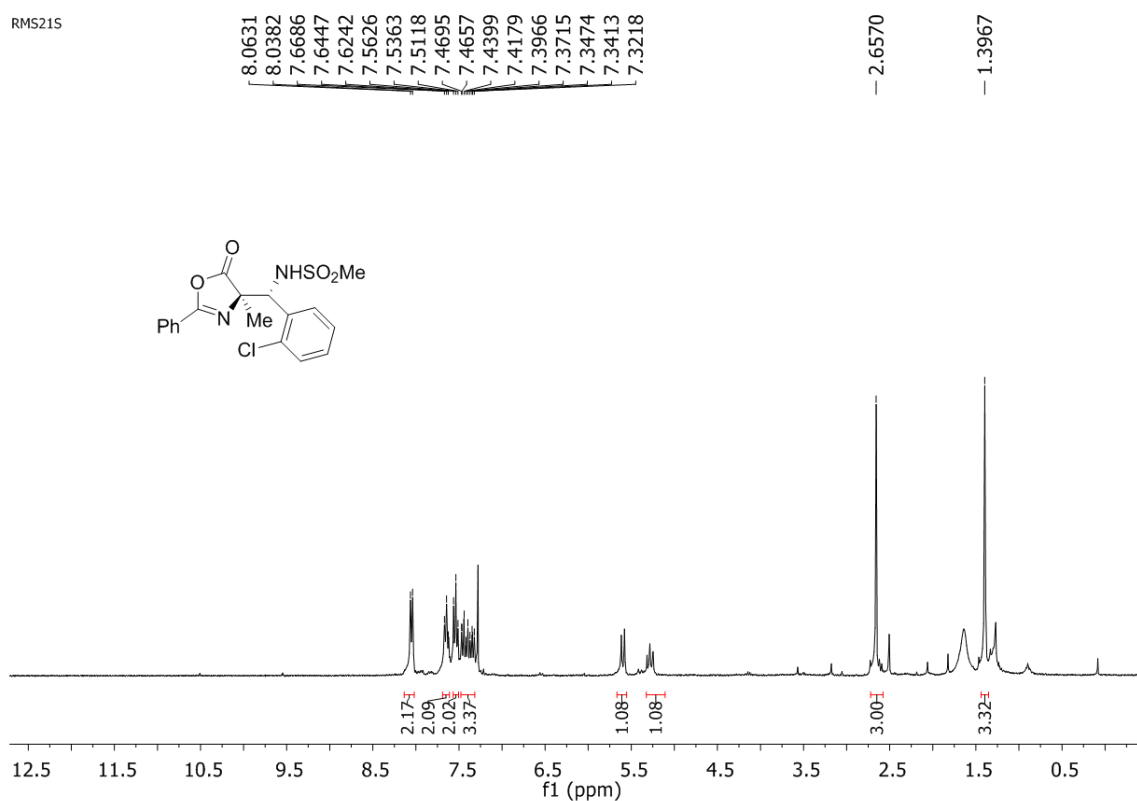
Cromatograma do composto **rac-260** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 90:10, 0,5 mL/min)



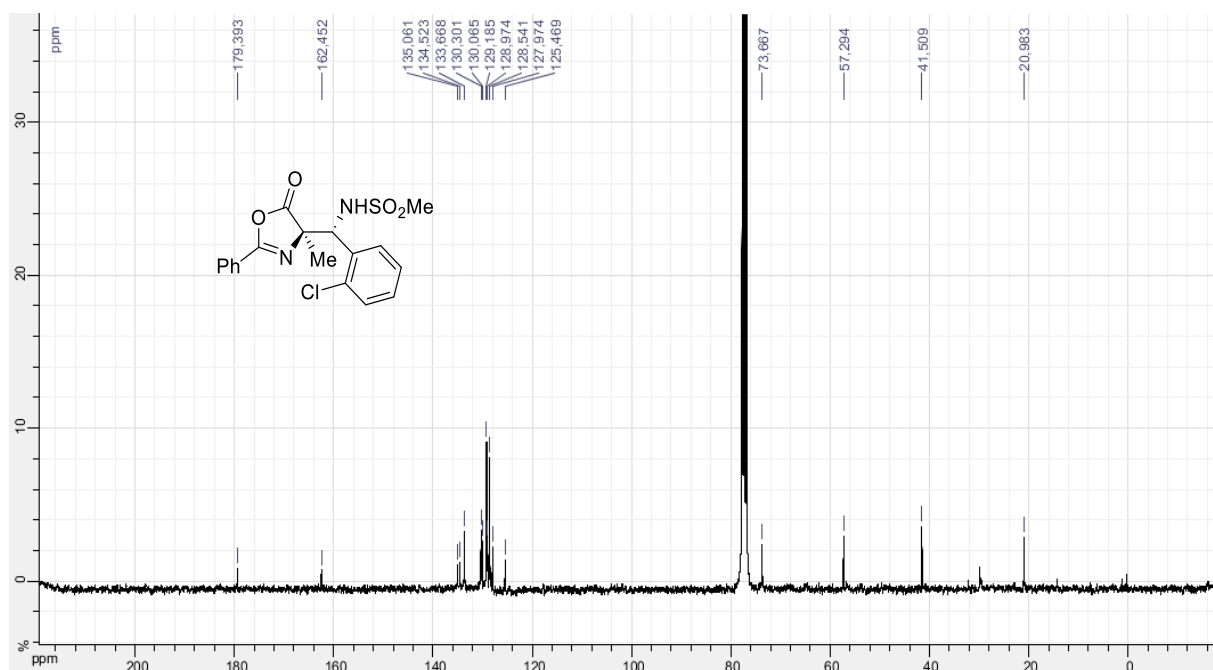
Cromatograma do composto **260** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 90:10, 0,5 mL/min)



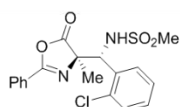
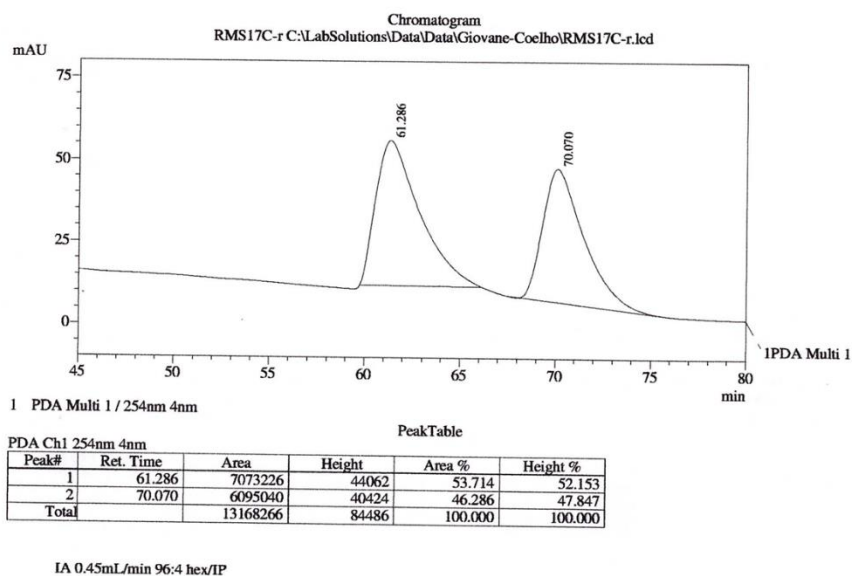
Espectro de RMN de ^1H do composto **261** (CDCl_3 , 300 MHz)



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **261** (CDCl_3 , 75 MHz)

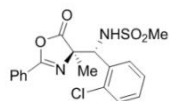
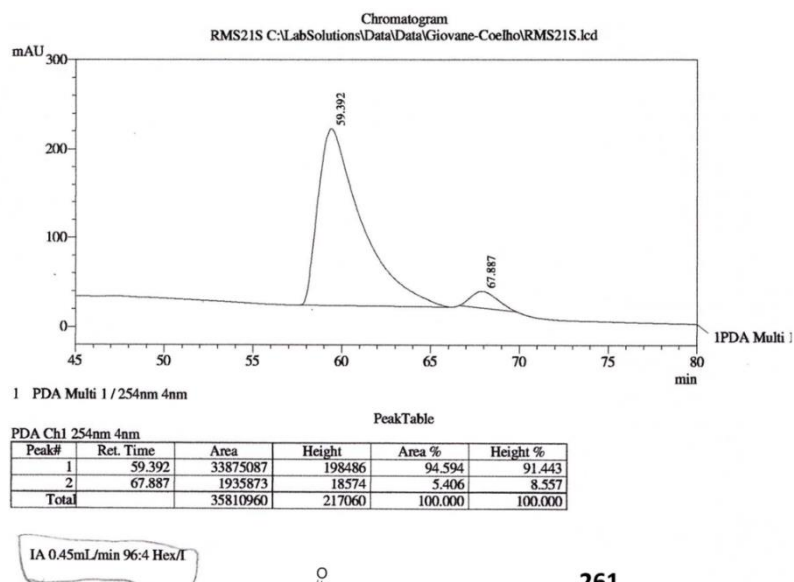


Cromatograma do composto **rac-261** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 96:04, 0,45 mL/min)



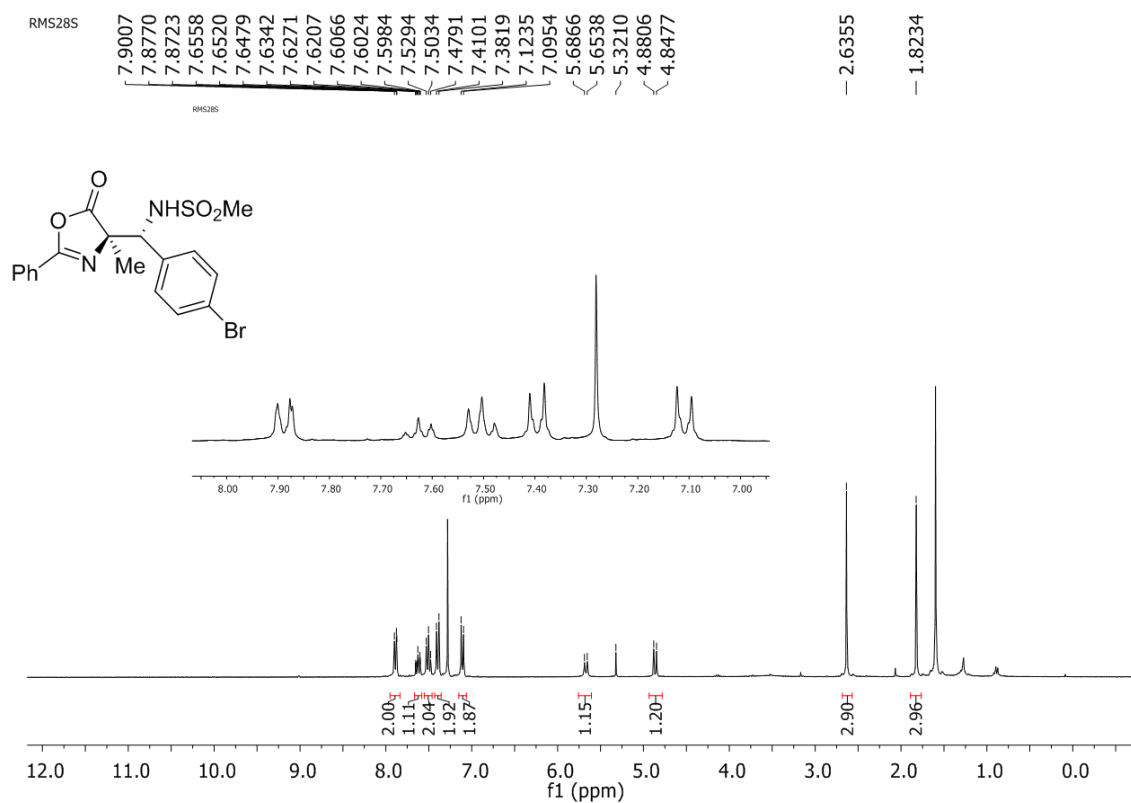
rac-261
 $t_R = 61,29$ min (52,2 %)
 $t_R = 70,07$ min (47,8 %)

Cromatograma do composto **261** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 96:04,0,45 mL/min)

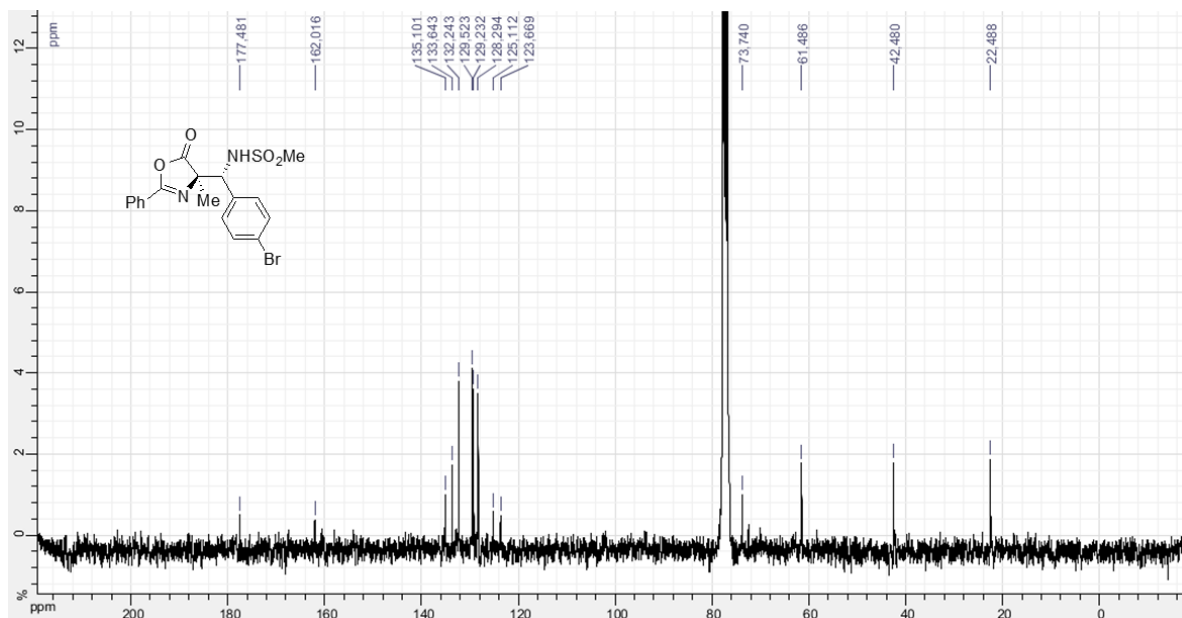


261
 $t_R = 59,39$ min (91,4 %)
 $t_R = 67,89$ min (8,6 %)

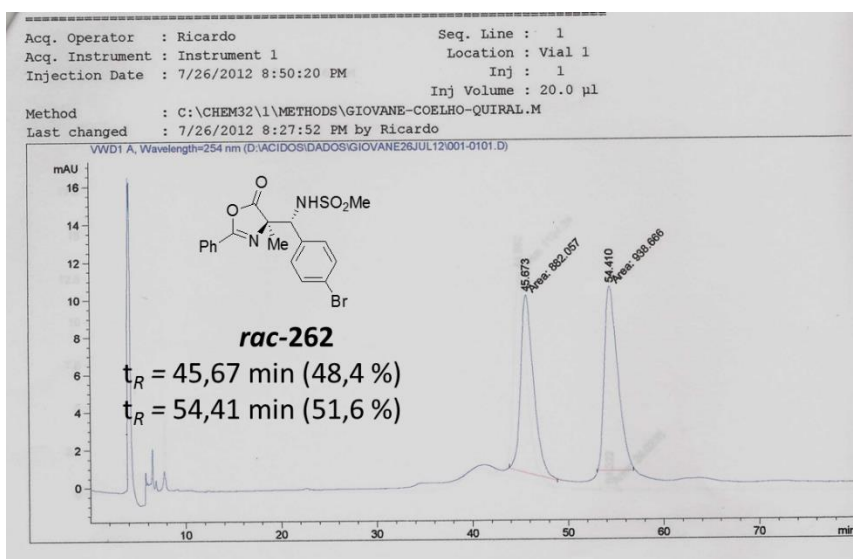
Espectro de RMN de ^1H do composto **262** (CDCl_3 , 300 MHz)



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **262** (CDCl_3 , 75 MHz)



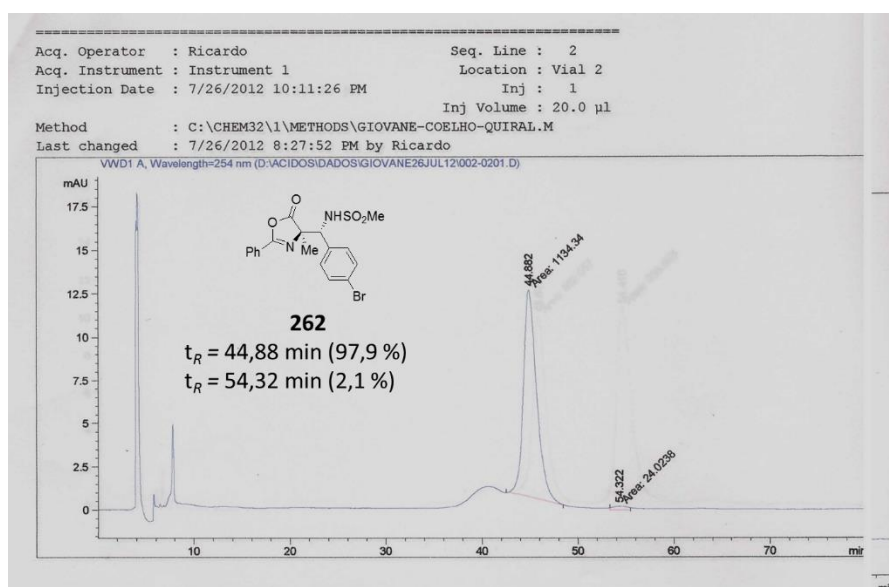
Cromatograma do composto **rac-262** (HPLC Chiralpak IB - Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min)



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	45.673	MM T	1.5681	882.05658	9.37510	48.4454
2	54.410	MM T	1.6103	938.66620	9.71527	51.5546
Totals :				1820.72278	19.09037	

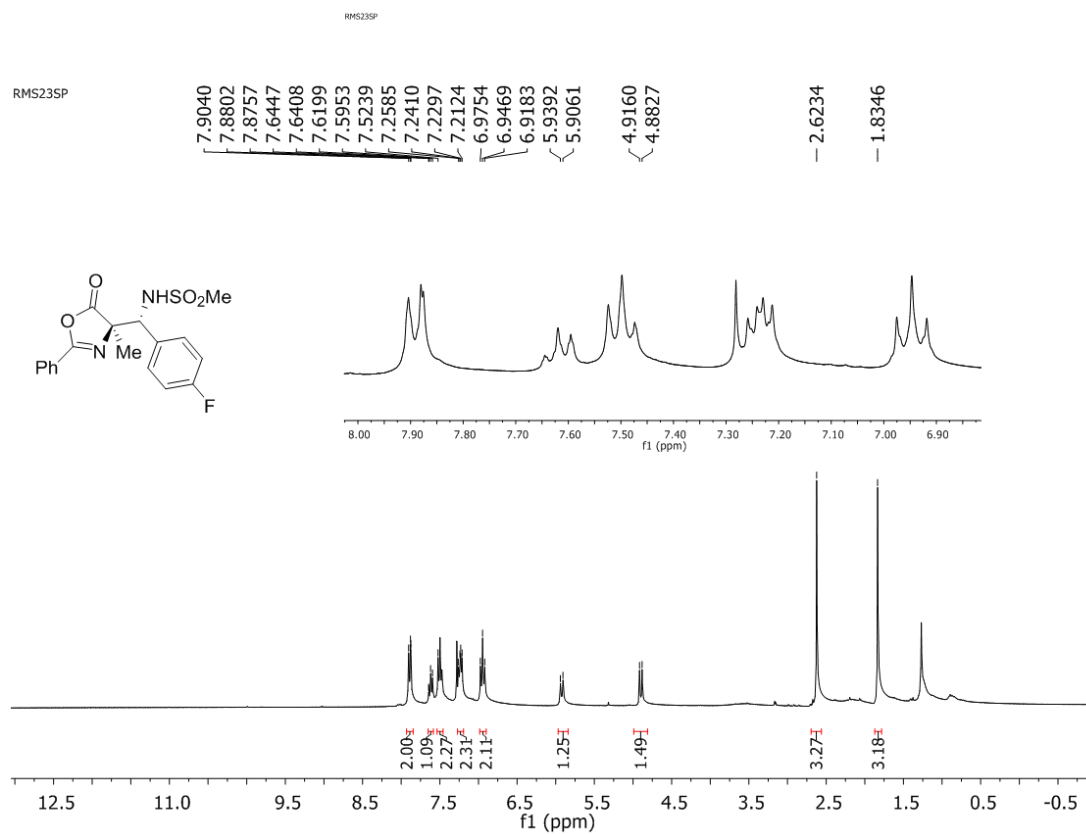
Cromatograma do composto **262** (HPLC Chiralpak IB - Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min)



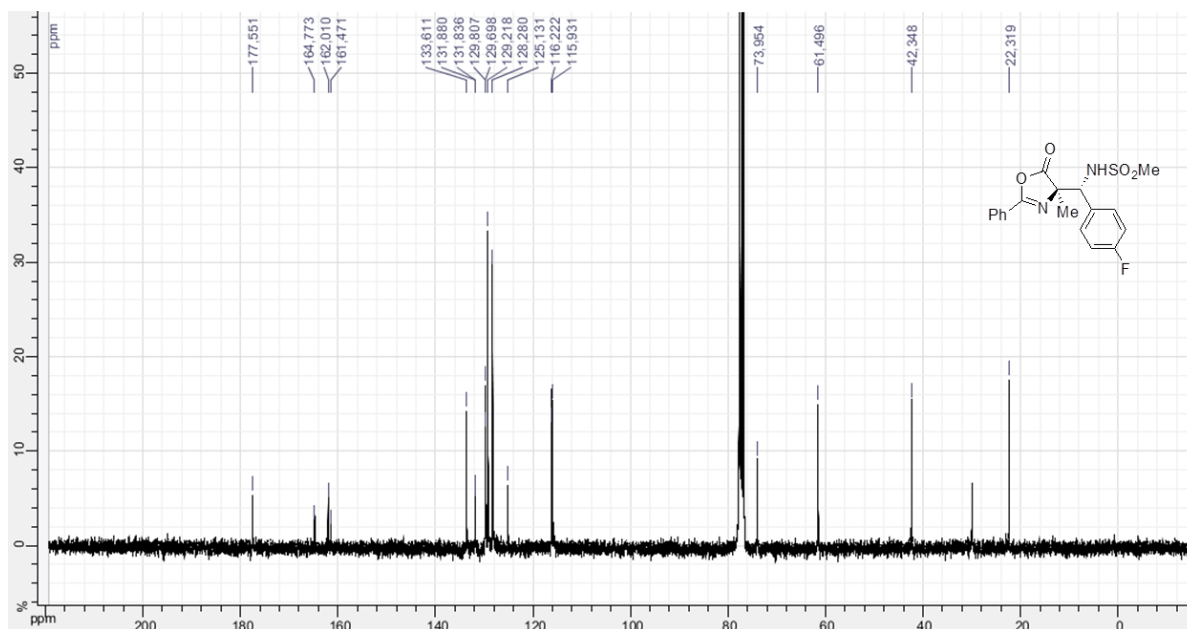
Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	44.882	MM T	1.5889	1134.33643	11.89850	97.9261
2	54.322	MM T	1.7403	24.02378	2.30069e-1	2.0739
Totals :				1158.36021	12.12857	

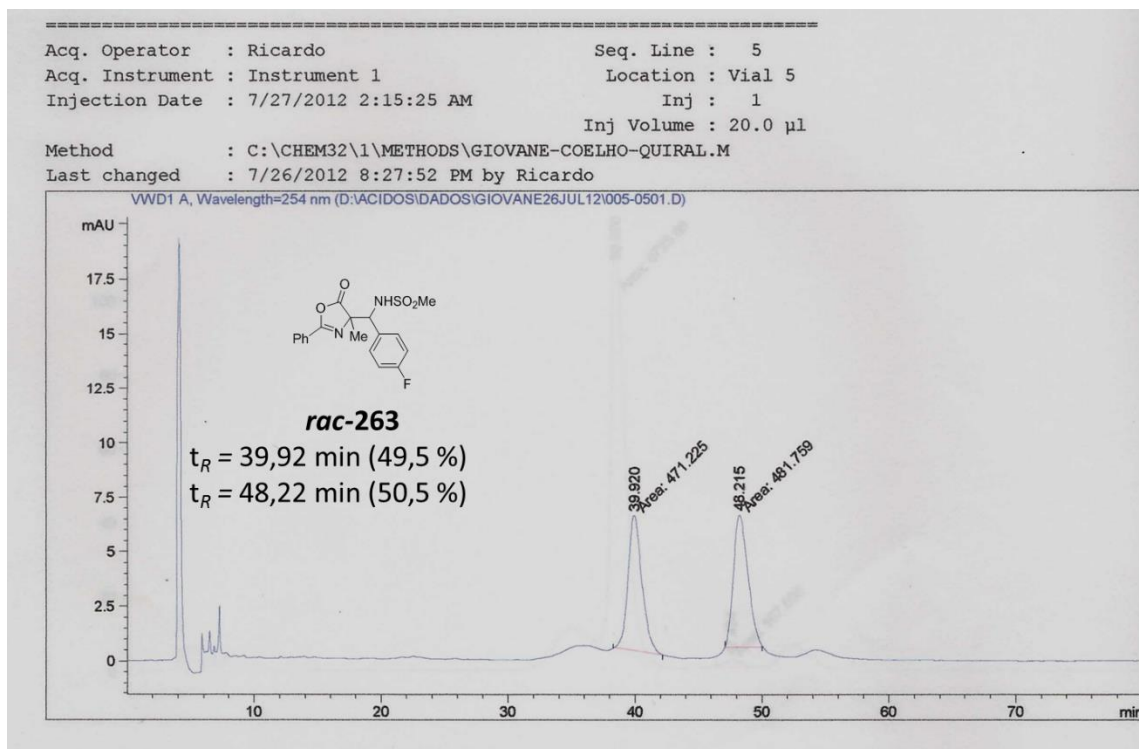
Espectro de RMN de ^1H do composto **263** (CDCl_3 , 300 MHz)



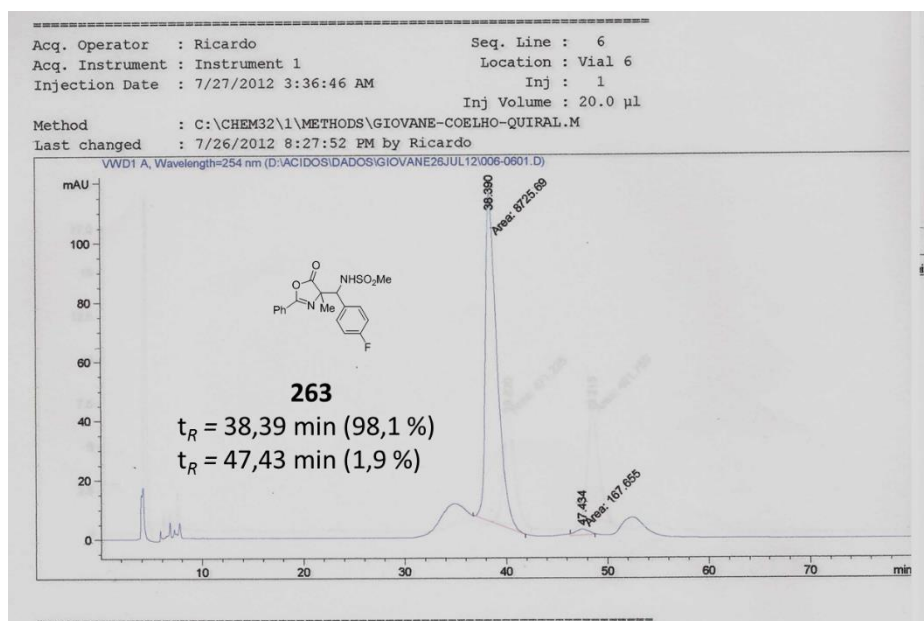
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **263** (CDCl_3 , 75 MHz)



Cromatograma do composto **rac-263** (HPLC Chiralpak IB (Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min))



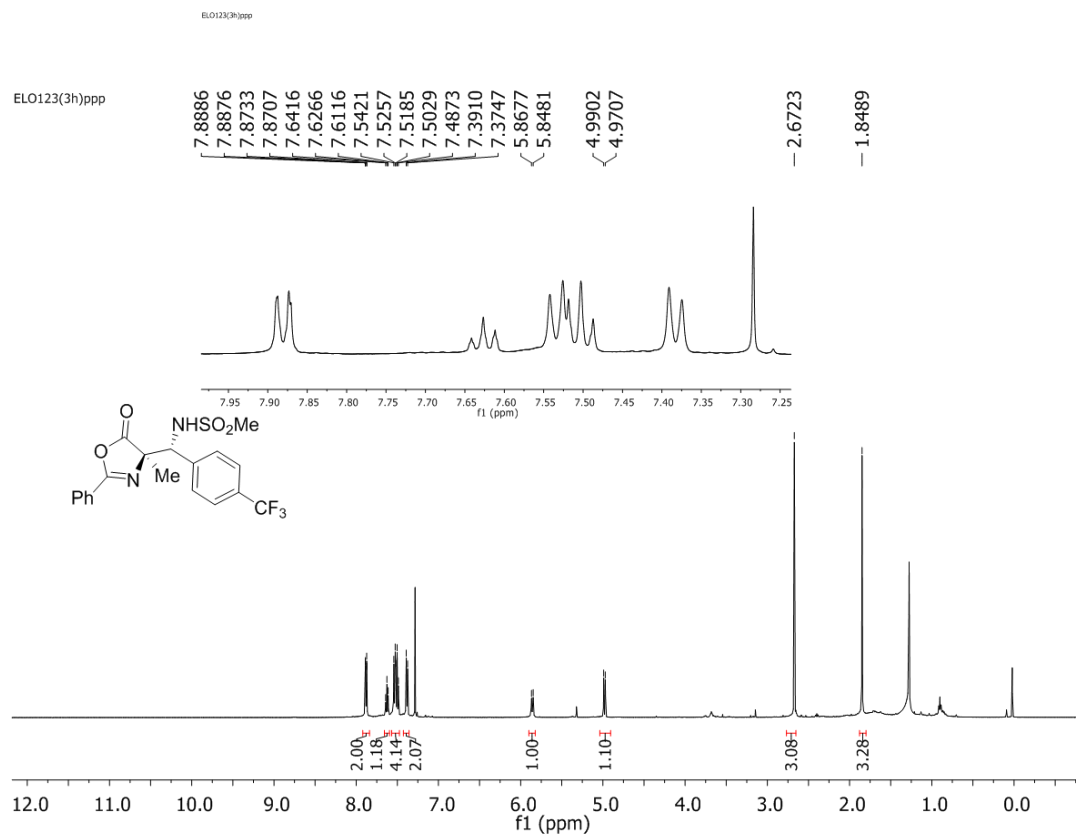
Cromatograma do composto **263** (HPLC Chiralpak IB (Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min))



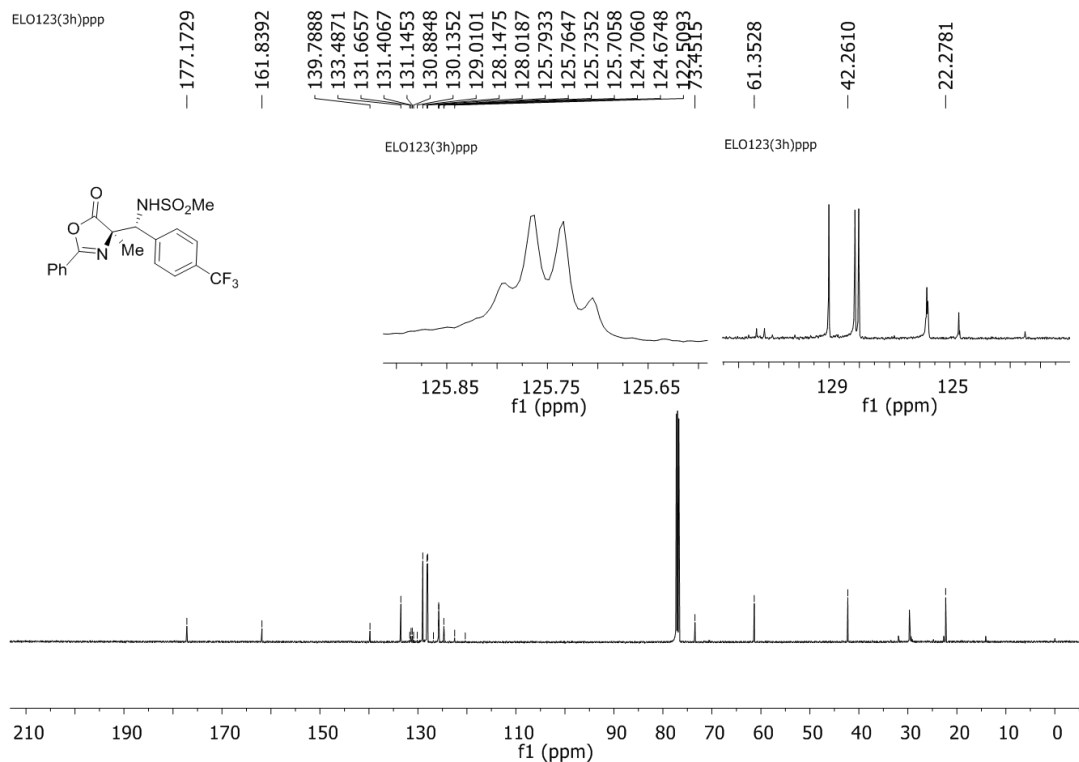
Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	38.390	MM T	1.3167	8725.69238	110.44650	98.1148
2	47.434	MM T	1.4424	167.65483	1.93721	1.8852
Totals :				8893.34721	112.38371	

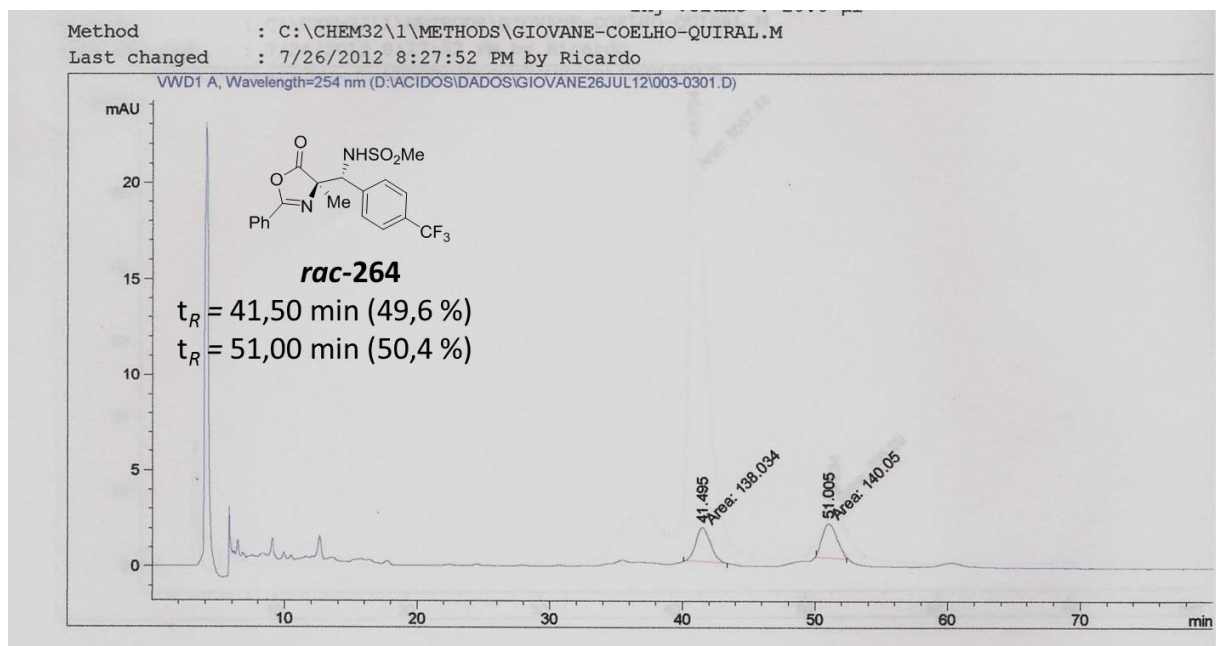
Espectro de RMN de ^1H do composto **264** (CDCl_3 , 500 MHz)



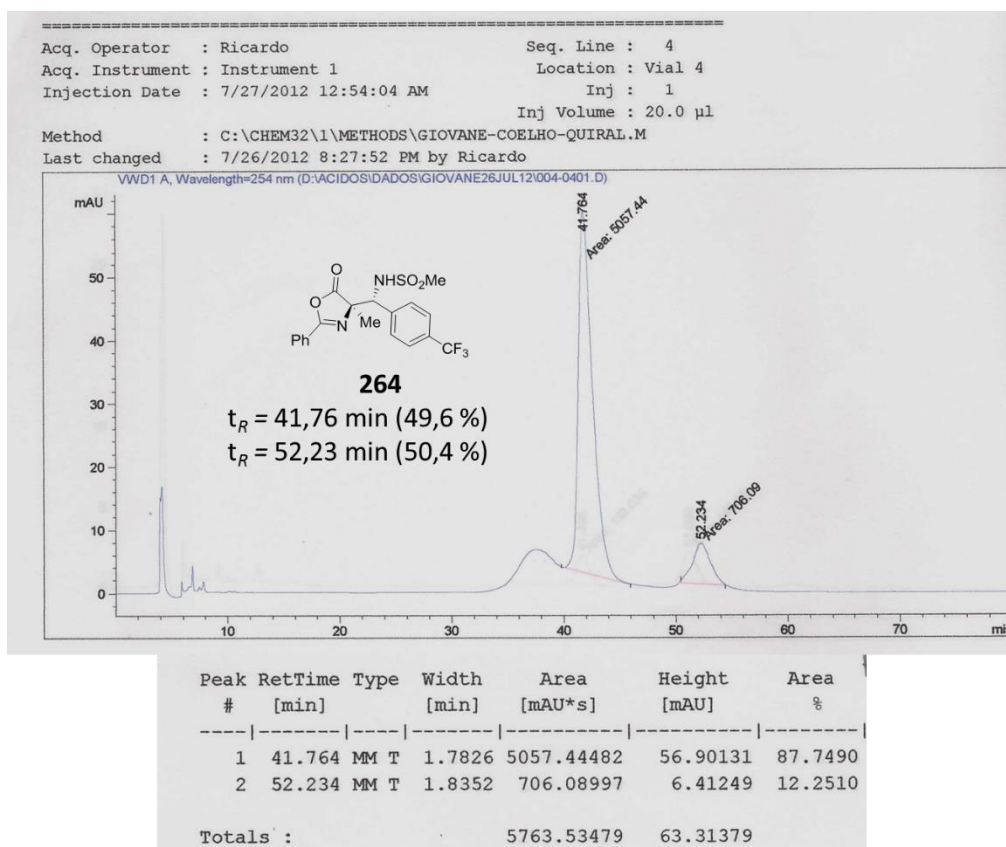
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **264** (CDCl_3 , 125 MHz)



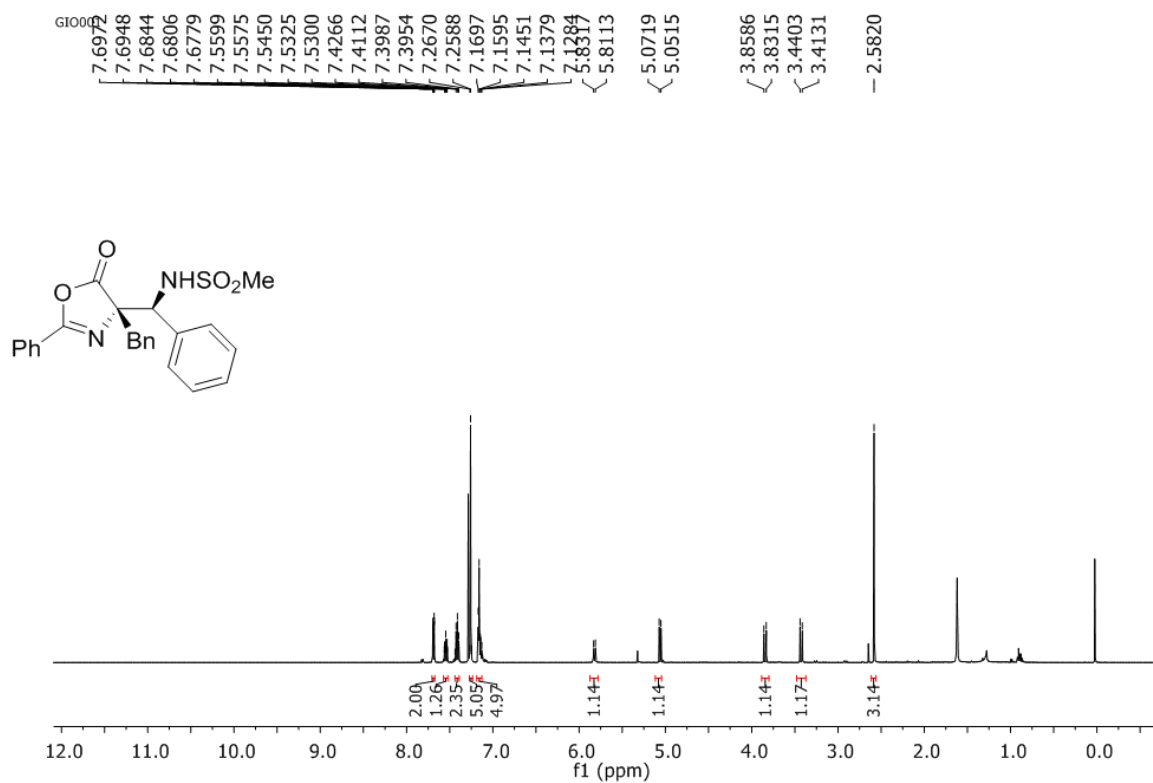
Cromatograma do composto **rac-264** (Chiralpak IB - Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min)



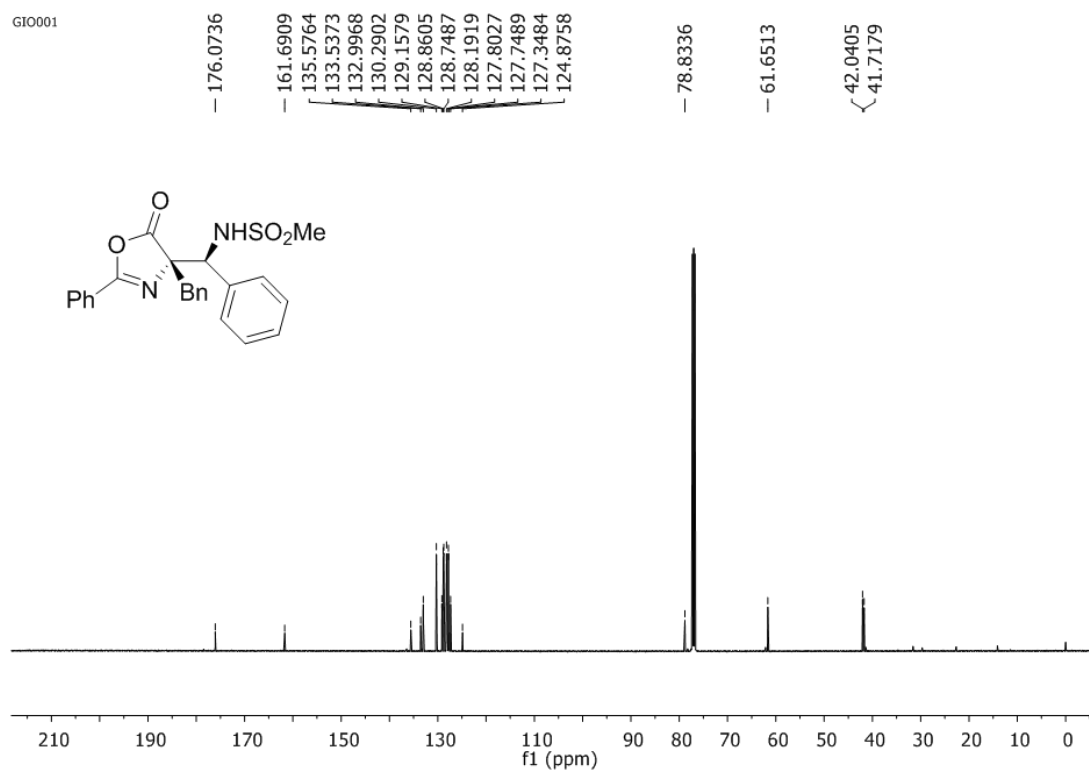
Cromatograma do composto **264** (Chiralpak IB - Hex/iPrOH 97:3, 0,8 mL/min)



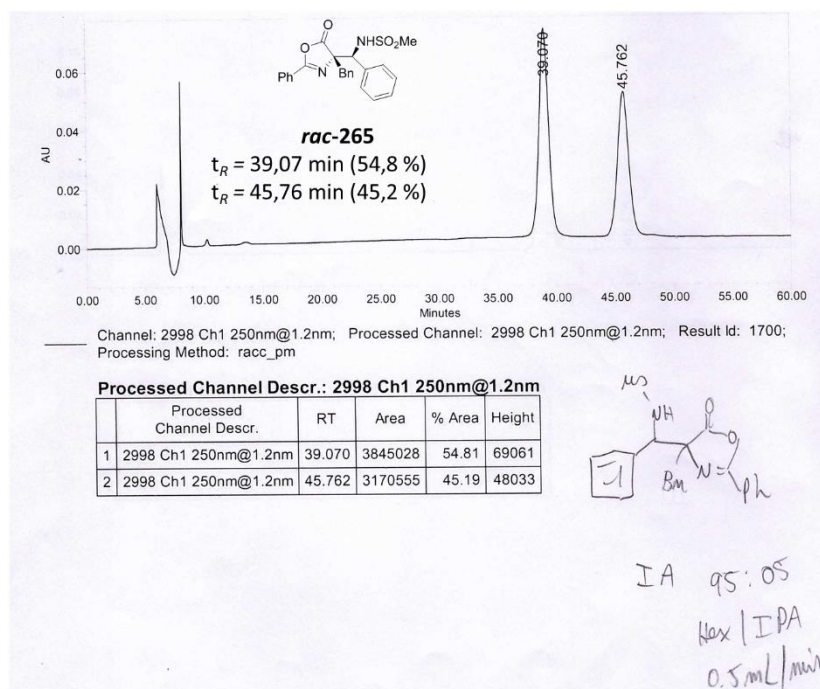
Espectro de RMN de ^1H do composto **265** (CDCl_3 , 500 MHz)



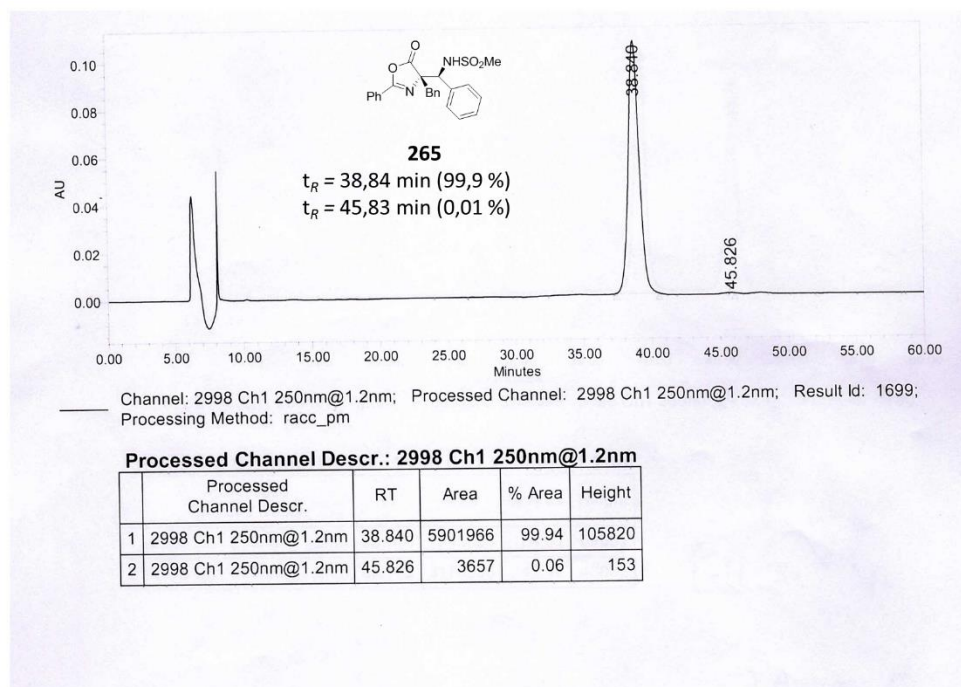
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **265** (CDCl_3 , 125 MHz)



Cromatograma do composto **rac-265** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 95:05, 0,5 mL/min)



Cromatograma do composto **265** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 95:05, 0,5 mL/min)

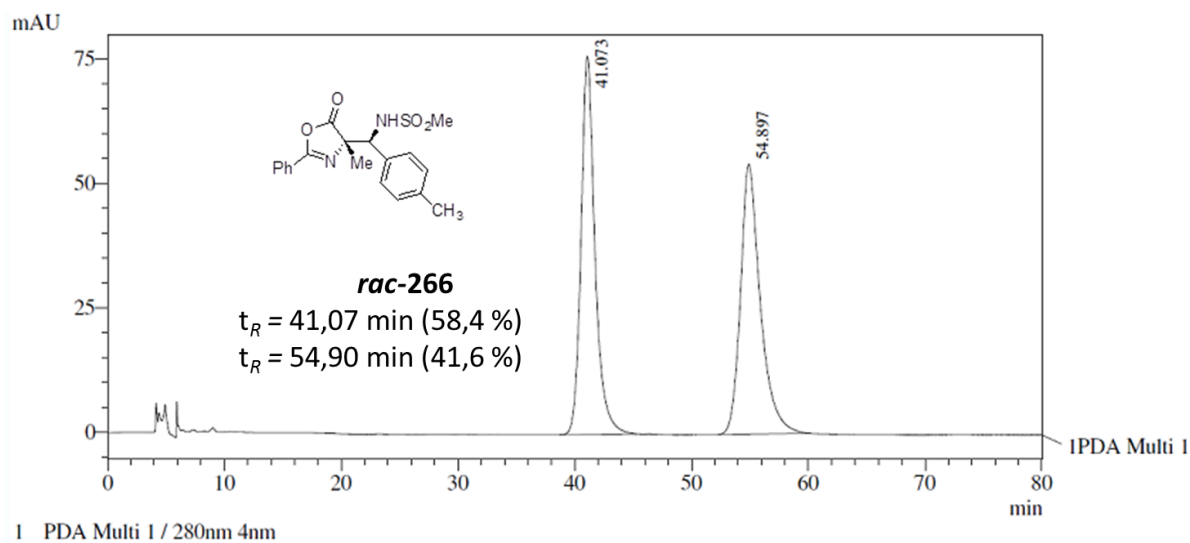


Chemical structure: CN(C(=O)N1C(=O)OC(=N1)C2=CC=CC=C2)C3=CC=C(C=C3)C

¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks from 0.0 to 8.0 ppm. Integration values are provided below the peaks: 2.00, 1.26, 2.02, 2.13, 2.01, 1.11, 1.22, 3.02, 3.24, 3.30.

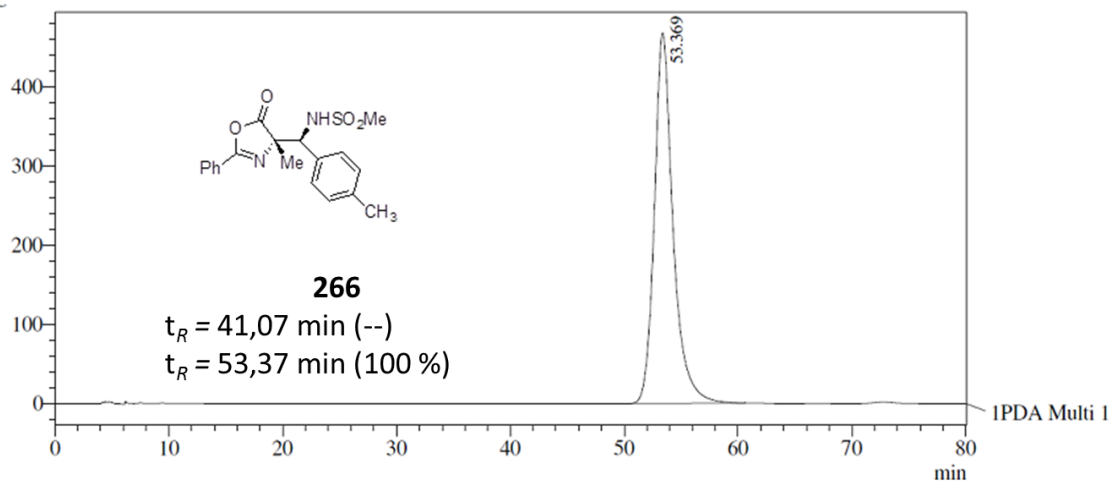
Chemical structure of (S)-1-methyl-2-phenyl-3-(4-methylphenyl)-1,3-oxazolidin-4-one-2-sulfonamide is shown as an inset. The ¹³C NMR spectrum displays the following chemical shifts (ppm): 177.753, 161.688, 139.223, 133.318, 132.755, 129.668, 129.075, 128.224, 127.693, 125.420, 74.034, 61.933, 42.166, 22.396, and 21.291.

Cromatograma do composto **rac-266** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 95:05, 0,5 mL/min)



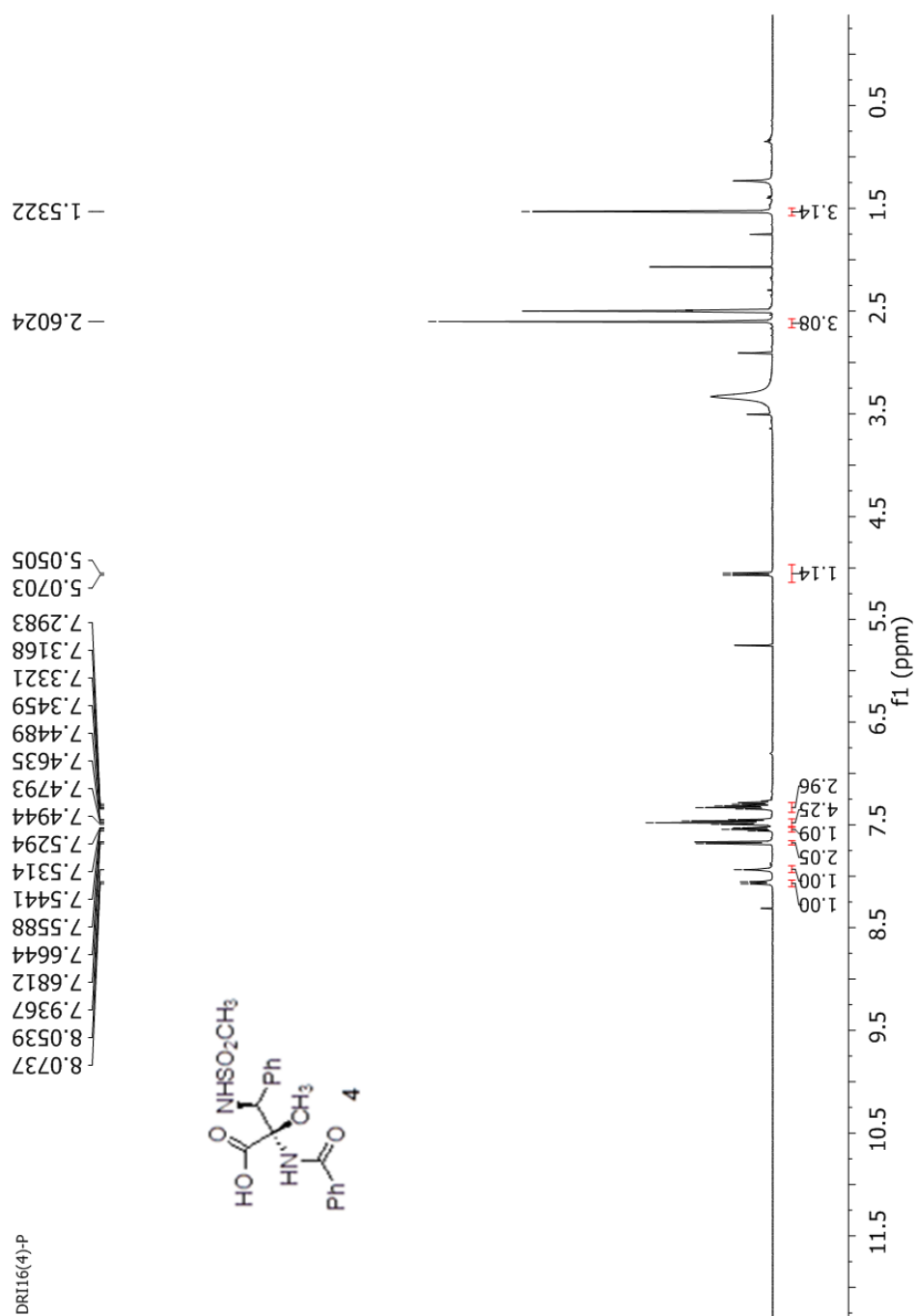
PeakTable					
PDA Ch1 280nm 4nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	41.073	6310117	75938	49.738	58.353
2	54.897	6376668	54199	50.262	41.647
Total		12686786	130137	100.000	100.000

Cromatograma do composto **266** (HPLC Chiralpak IA - Hex/iPrOH 95:05, 0,5 mL/min)

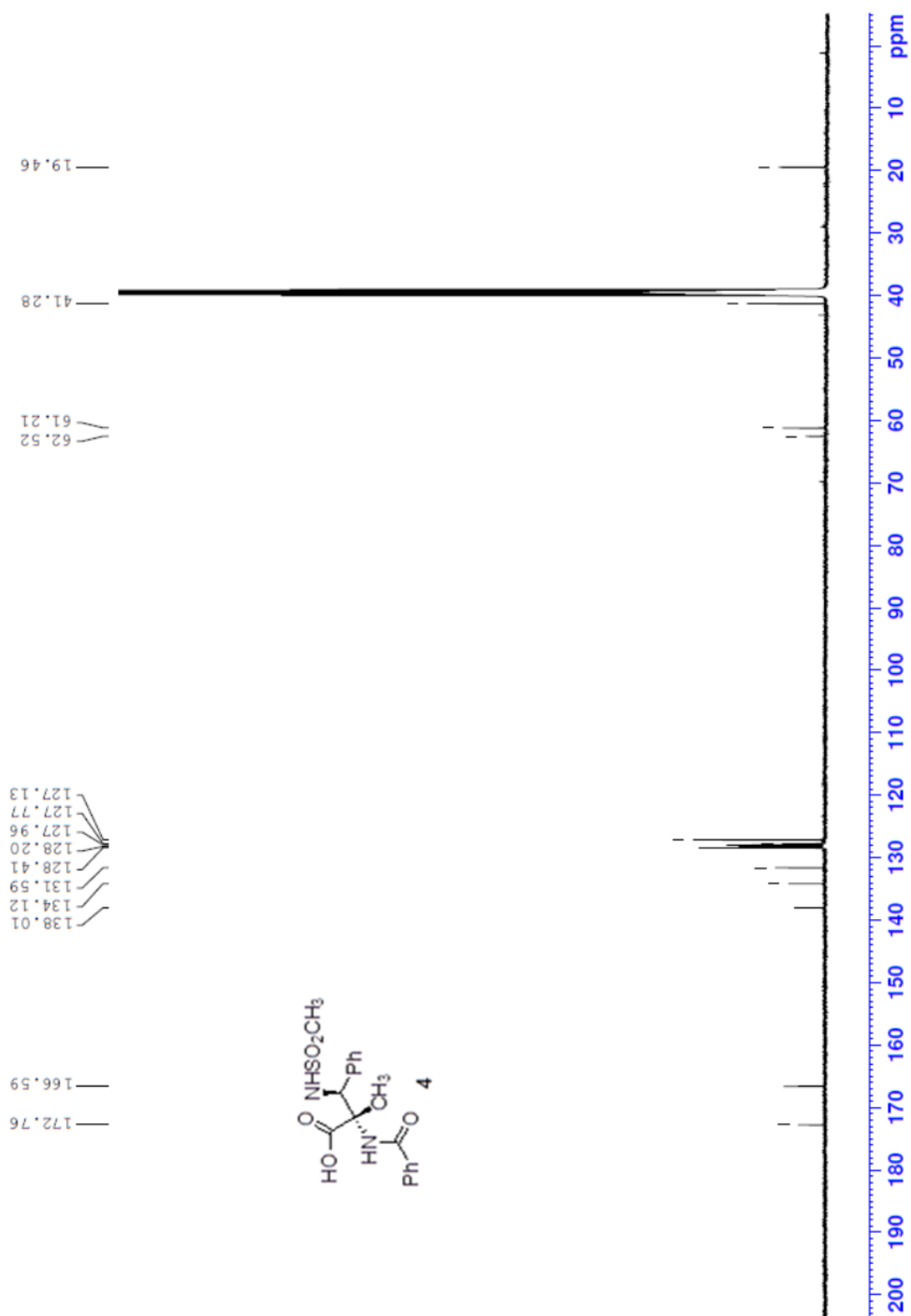


PeakTable					
PDA Ch1 280nm 4nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	53.369	53439408	467759	100.000	100.000
Total		53439408	467759	100.000	100.000

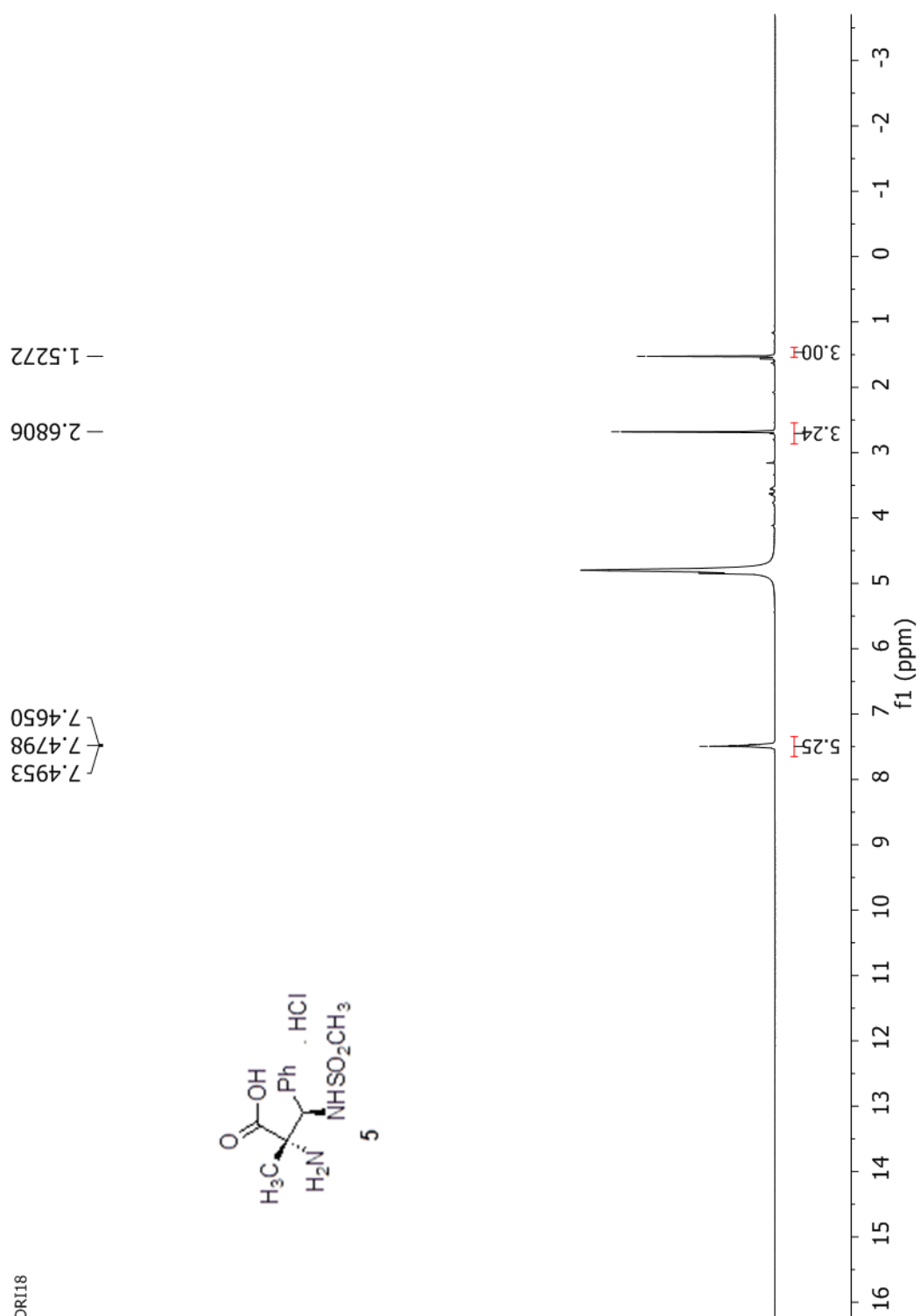
Espectro de RMN de ^1H do composto **267** (CD_3OD , 500 MHz)



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **267** (CD_3OD , 125 MHz)

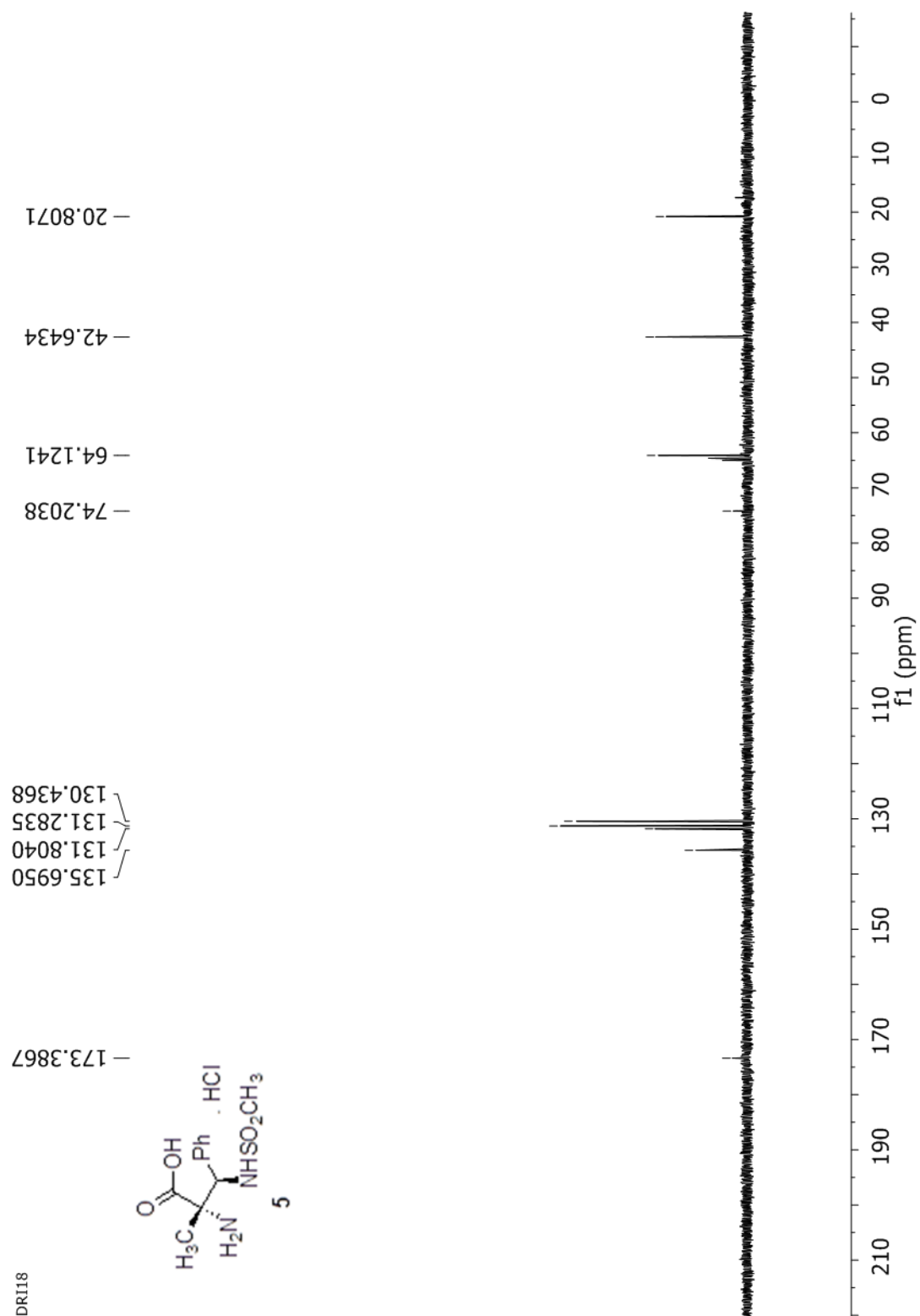


Espectro de RMN de ^1H do composto **268** (D_2O , 500 MHz)



DR118

Espectro de RMN de ^{13}C do composto **268** (D_2O , 125 MHz)



Dados cristalográficos

Estrutura de raio-x da triclorometilamina 180

Tabela 6 - Dados do composto 180

Formula	<u>C₁₀H₁₀Cl₃NO₄S</u>
Formula weight/g mol ⁻¹	<u>346.60</u>
Temperature/K	<u>150</u>
Crystal system	<u>Triclinic</u>
Space group	<u>P-1</u>
a/Å	<u>6.9570 (6)</u>
b/Å	<u>9.0926 (10)</u>
c/Å	<u>12.0788 (12)</u>
α / °	<u>110.282 (9)</u>
β / °	<u>100.464 (7)</u>
γ / °	<u>96.922 (8)</u>
V/Å ³	<u>690.69 (13)</u>
Z	<u>2</u>
Crystal size/mm	<u>0.45 × 0.41 × 0.17</u>
D _{calc} /g cm ⁻³	<u>1.667</u>
μ(Mo Kα)/cm ⁻¹	<u>0.82</u>
Transmission factors (min/max)	<u>0.883 / 0.950</u>
Reflections measured/unique	<u>5866 / 2829</u>
Observed reflections	<u>2122</u>
Nº. of parameters refined	<u>177</u>
R[F _o >2σ(F _o)]	<u>0.040</u>
wR[F _o 2>2σ (F _o) ²]	<u>0.085</u>
S	<u>1.03</u>
RMS peak/	<u>0.089</u>

Tabela 7 - Seleção dos principais parâmetros geométricos, distância de ligação (Å), ângulos de ligação (°) torção (°) e ligações de hidrogênio (Å e °)

Cl2—C9	1.775 (3)	O1—C1	1.425 (4)
S1—O4	1.426 (2)	N1—C8	1.457 (3)
S1—O6	1.442 (2)	C8—C5	1.512 (4)
S1—N1	1.615 (2)	C8—C9	1.554 (3)
S1—C10	1.752 (3)	C4—C2	1.371 (4)
Cl1—C9	1.765 (3)	C4—C5	1.411 (4)
Cl3—C9	1.787 (3)	C5—C6	1.382 (4)
O2—C3	1.393 (3)	C2—C3	1.374 (4)
O2—C1	1.408 (4)	C3—C7	1.363 (4)
O1—C2	1.381 (3)	C6—C7	1.401 (4)
Cl1···O4i	3.172 (2)	O6···S1ii	3.497 (2)
Cl1···N1	3.034 (2)	O6···N1ii	2.891 (3)
Cl3···N1	3.026 (2)		
O4—S1—O6	119.40 (11)	C8—C9—Cl1	111.53 (18)
O4—S1—N1	108.01 (12)	C8—C9—Cl2	109.88 (19)
O6—S1—N1	105.33 (12)	Cl1—C9—Cl2	109.17 (13)
O4—S1—C10	108.99 (14)	C8—C9—Cl3	109.60 (16)
O6—S1—C10	106.70 (13)	Cl1—C9—Cl3	108.75 (15)
N1—S1—C10	107.89 (13)	Cl2—C9—Cl3	107.82 (14)
C3—O2—C1	104.8 (2)	C4—C2—C3	122.7 (3)
C2—O1—C1	105.0 (3)	C4—C2—O1	127.2 (3)
C8—N1—S1	123.2 (2)	C3—C2—O1	110.0 (2)
N1—C8—C5	114.0 (2)	C7—C3—C2	122.1 (3)

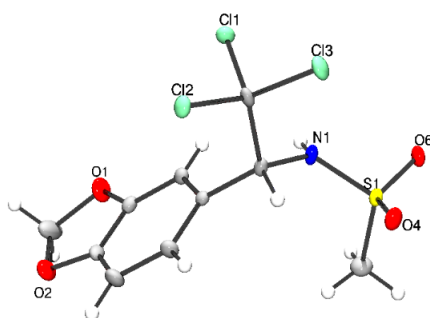
N1—C8—C9	107.0 (2)	C7—C3—O2	127.8 (3)
C5—C8—C9	113.47 (18)	C2—C3—O2	110.1 (3)
C2—C4—C5	116.4 (3)	C5—C6—C7	122.2 (3)
C6—C5—C4	120.2 (2)	O2—C1—O1	110.2 (3)
C6—C5—C8	118.9 (2)	C3—C7—C6	116.3 (3)
C4—C5—C8	120.9 (2)		
O4—S1—N1—C8	−31.1 (3)	N1—C8—C9—Cl1	59.4 (2)
O6—S1—N1—C8	−159.7 (2)	N1—C8—C9—Cl2	−179.42 (16)
S1—N1—C8—C5	−109.3 (2)	N1—C8—C9—Cl3	−61.1 (2)
S1—N1—C8—C9	124.5 (2)	C5—C8—C9—Cl1	−67.2 (2)
C4—C5—C8—N1	−41.7 (3)	C5—C8—C9—Cl2	54.0 (2)
C6—C5—C8—N1	139.9 (2)	C5—C8—C9—Cl3	172.31 (16)

D—H⋯A	D—H	H⋯A	D⋯A	D—H⋯A
N1—H1N1⋯O6ii	0.78 (3)	2.16 (2)	2.891 (3)	157 (2)
C1—H1B⋯O6iii	0.97	2.46	3.296 (5)	145
C4—H4⋯O4i	0.93	2.55	3.321 (4)	140
C8—H8⋯O4	0.98	2.44	2.939 (3)	111
C10—H10C⋯O2iv	0.96	2.57	3.389 (4)	144

Symmetry codes: (i) $x+1, y, z$; (ii) $-x, -y-1, -z+1$; (iii) $x+1, y+1, z$; (iv) $-x, -y, -z+1$.

Dados suplementares

Todos os dados cristalográficos desta estrutura reportados neste capítulo foram depositados com o Cambridge Crystallographic Data Center. Cópias destes dados (CCDC 1505456), Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).



Estrutura de raio-x do aduto de Mannich 50b

Parâmetros cristalográficos de raios-X da estrutura **50b**

Tabela 8 - Dados do cristal **50b**.

Formula	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S
Formula weight / g mol ⁻¹	358.40
Crystal System	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a / Å	9.4842(5)
b / Å	13.6912(7)

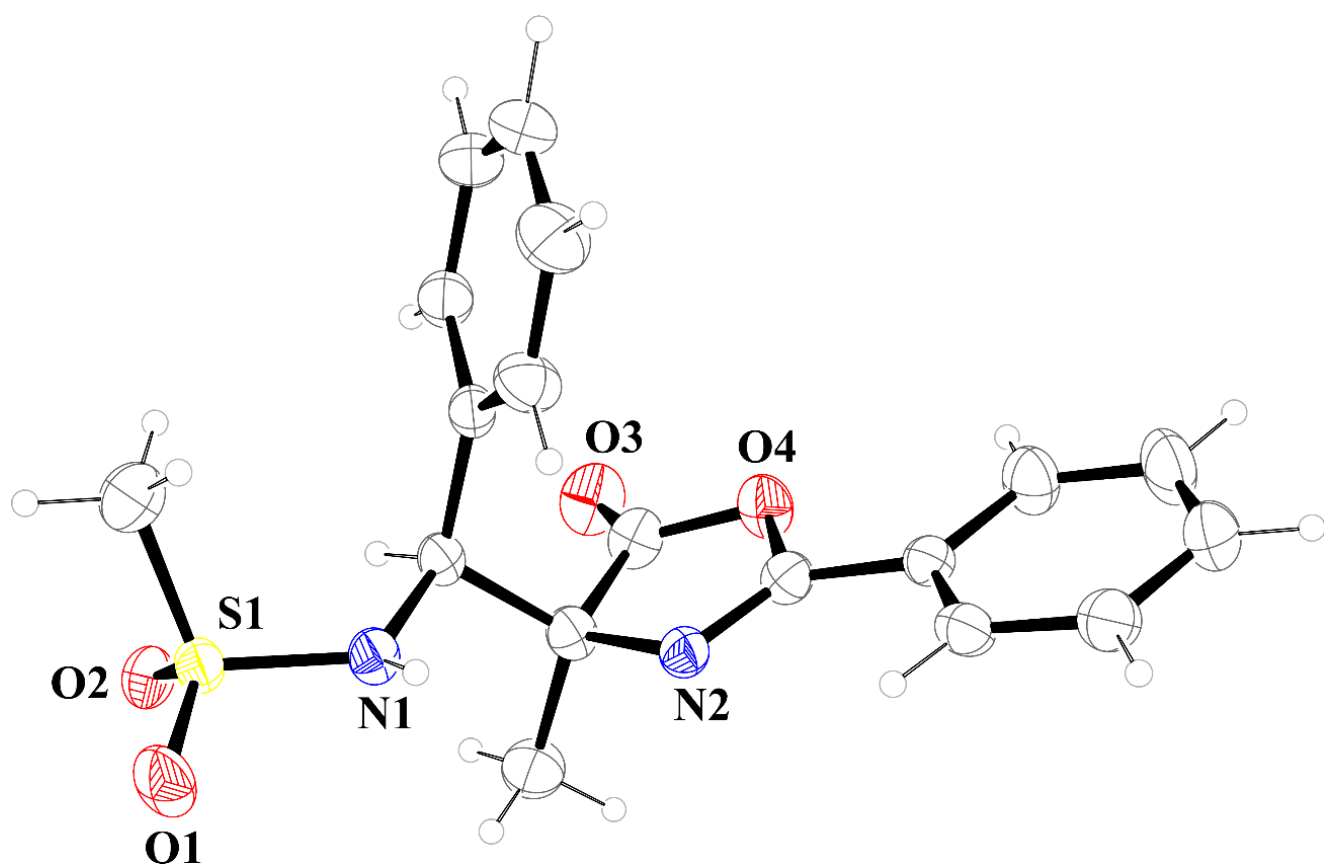
c / Å	14.0603(6)
$\alpha = \beta = \gamma / ^\circ$	90.000
V / Å ³	1825.73(16)
Z	4
D _{calc} / g cm ⁻³	1.304
Crystal size	
$\mu(\text{Mo K}\alpha) / \text{cm}^{-1}$	0.201
Measured Reflection / Unique	13950/4571
Observed Reflection[$F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$]	3088
Parameters number	229
R [$F_o > 2\sigma(F_o)$]	0.0458
R indices for all data	0.0843
wR [$F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$]	0.0819
wR indices for all data	0.0955
S	1.015
RMS / e Å ⁻³	0.036

Tabela 9 - Parâmetros geométricos de 50b.

Bond distance / Å			
S1-O1	1.422(2)	C14-C15	1.379(5)
S1-O2	1.428(2)	C15-C16	1.368(5)
S1-N1	1.607(2)	C16-C17	1.370(5)
S1-C18	1.754(2)	C17-C12	1.387(4)
N1-C1	1.462(3)	C1-C2	1.512(4)
C1-C9	1.550(4)	C2-C3	1.382(4)
C9-N2	1.466(3)	C3-C4	1.377(5)
N2-C11	1.262(3)	C4-C5	1.360(5)
O4-C10	1.375(4)	C5-C6	1.361(5)
O4-C11	1.398(3)	C6-C7	1.383(5)
O3-C10	1.185(4)	C7-C2	1.381(4)
C11-C12	1.456(4)	C9-C8	1.524(4)
C12-C13	1.384(4)	C9-C10	1.519(4)
C13-C14	1.367(4)		

Bond Angle / °			
O1-S1-O2	118.88(14)	C1-C9-N2	110.3(2)
O1-S1-C18	108.67(17)	C1-C9-C10	109.0(2)
O1-S1-N1	106.54(13)	O3-C10-O4	122.8(3)
O2-S1-N1	106.91(12)	O3-C10-C9	130.6(3)
O2-S1-C18	106.89(16)	C9-C10-O4	106.6(2)
N1-S1-C18	108.61(15)	C10-O4-C11	106.1(2)
S1-N1-C1	121.63(18)	O4-C11-C12	115.7(2)
N1-C1-C2	113.8(2)	C12-C11-N2	127.8(3)
N1-C1-C9	108.1(2)	O4-C11-N2	116.5(3)
C2-C1-C9	113.6(2)	C11-N2-C9	107.1(2)
C1-C9-C8	111.9(2)		
Hydrogen bond geometry			
D-H...A	D...A	D-H...A	Symmetry code
N1-H1n-O2	2.965(5)	173.00	$x - \frac{1}{2}, 1.5 - y, -z$

Estrutura cristalográfica de raios-X do compost **50b**. Os elipsoides de deslocamento anisotrópico são desenhados no nível de probabilidade de 30% e os átomos de H são mostrados como pequenas esferas de raios arbitrários.



Design observado da ligação de hidrogênio do composto **50b**