UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

RAFAELA COSTA CARMONA

**Estratégias Assimétricas em Reações de
Acoplamento A³**

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890

O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito do Trabalho na SPG:

24/01/2013

RAFAELA COSTA CARMONA

**Estratégias Assimétricas em Reações de
Acoplamento A³**

*Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de
Mestre em Química*

Orientador: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos

São Paulo
2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

**“Estratégias assimétricas em reações de
acoplamento A³”**

RAFAELA COSTA CARMONA

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências - Programa: Química.

Aprovado (a) por:

Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito
IQ - USP

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira
UFSCar

SÃO PAULO
22 de fevereiro de 2013

“Sou daquelas que pensam que ciência tem uma grande beleza. Um cientista em seu laboratório não é apenas um técnico: é também uma criança colocada diante de fenômenos naturais que irão impressioná-lo como um conto de fadas.”

Marie Curie

“A ciência não é perfeita, é apenas uma ferramenta e muitas vezes é mal utilizada, mas é a melhor ferramenta que temos, que se corrige, está sempre evoluindo e pode ser aplicada a tudo. Com esta ferramenta vamos conquistar o impossível.”

Carl Sagan

“Uma pessoa que nunca cometeu um erro, nunca tentou nada de novo”

Albert Einstein

*Dedico este trabalho à minha família,
meus pais, José e Olga, e
minha irmã Manu,
pelo amor, apoio, compreensão,
e por acreditarem em mim.*

*Dedico este trabalho também aos meus avós,
Murillo e Clélia, por terem me acolhido,
pelo amor dado, lições de vida e
principalmente por me ajudarem nos
momentos mais difíceis.*

*Sem vocês tudo teria sido mais difícil.
Obrigada pelo amor incondicional.*

Agradecimentos

A Deus

Por me amparar nos momentos difíceis, me dar força para superar as dificuldades, mostrar os caminhos e me suprir em todas as minhas necessidades. Enfim, por tudo!

Aos amigos do IQ

Ao Professor Alcindo, ou melhor, Alce, pela oportunidade oferecida, orientação e confiança. Por todo apoio necessário durante todo esse tempo, inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos que me levaram a execução e conclusão deste trabalho. Um profissional exemplar, amigo e companheiro. Obrigada pelos momentos de descontração!

Ao Professor Comasseto pela estrutura de trabalho e receptividade em seu laboratório.

Aos amigos Bruno (Brunè ou Bloonu), Carol, Marcos Vinicio (ML ou simplesmente M), Éééévelyn, Fábio (Zetão), Rebeca e Renan (Polako, Renè ou @plk) por sempre estarem presentes, inclusive nos piores momentos e situações. Por todo o carinho, amizade, ensinamentos, festas, cervejas, alopções e muitas outras coisas que não cabem no papel. Seria impossível ter chegado aqui sem vocês.

Gostaria de fazer um agradecimento especial ao Lele, pois sem ele minha passagem pelo laboratório assim como meu trabalho teriam sido diferentes. Obrigada por sempre me escutar, me ajudar e estar disposto para tudo, desde me ajudar com o café até às aulas de Química e Síntese Orgânica. Obrigada! Você é uma pessoa especial, torço muito por você e sucesso sempre!

Aos amigos e companheiros do laboratório Tico, Morilo, Mixa, Augusto, Piovan e George por toda parceria, ensinamentos, risadas, discussões, congressos e momentos agradáveis na hora do café. Agradeço também todos os alunos de iniciação científica que passaram por mim ou pelo grupo Mariana, Ingrid, João

Augusto, João Peteca, Nuno, Felipe e Isabela pela ajuda e aprendizado. Ao Alex, por sempre estar disposto para a resolução dos problemas burocráticos e estruturais.

Aos amigos de graduação, especialmente Letícia, Lilian e Priscilla, por todo apoio dado aqui em São Paulo, mas que vem desde São Carlos. Pelos momentos de descontração, cervejas, baladinhas e viagens. Por me escutarem, pelos conselhos e principalmente pela amizade! Me considero uma pessoa privilegiada por ter amigas como vocês. Obrigada mesmo!

Aos Profs. Drs. Cassius Stevani, Leandro H. de Andrade, Kleber T. de Oliveira e Reinaldo C. Bazito por terem participado das bancas de qualificação e defesa. Obrigada pela amizade, dicas e sugestões.

À Dona Rosa, uma pessoa extremamente iluminada e íntegra. Obrigada pelas lições de vida, conversas e cafés deliciosos.

Aos colegas dos laboratórios dos Profs. Drs. Leandro H. de Andrade, Luiz Fernando da Silva Jr. e Reinaldo C. Bazito, por toda ajuda, colaboração e disposição.

À Universidade de São Paulo e ao Instituto de Química pela estrutura oferecida. A todos os funcionários da Central Analítica, Seção de Pós-Graduação, Almoxarifado e Central de Solventes por todos os serviços e favores prestados.

À FAPESP pela bolsa concedida e ao CNPq e a CAPES pelo apoio financeiro.

A minha família

Aos meus pais, José e Olga, por tudo que sempre fizeram e continuam fazendo por mim. Obrigada por todo carinho, amor e broncas que me deram, lições e experiências de vida que vivemos, pois tudo isso ajudou na minha formação pessoal e a me tornar a pessoa que sou hoje. Só tenho que agradecer por ter vocês

como pais. Vocês são o alicerce da minha vida. Obrigada por tudo SEMPRE!! Amo muito vocês...

À minha querida irmã Manu, pelo amor incondicional. Pela amizade, carinho, inspiração, força, apoio, confiança, conselhos,, a mim dados. Não tenho palavras para descrever o quão importante você é na minha vida. Você é tudo para mim e não sei o que seria de mim e da minha vida sem você. Te amo demais.

Aos meus avós, Murillo e Clélia, por terem me recebido em sua casa e me darem todo o suporte físico e principalmente emocional para seguir em frente. Pessoas como vocês são raras. Amo vocês!

Aos meus tios, tias, primos e primas por sempre estarem do meu lado e contribuírem de forma significativa na minha formação pessoal e profissional. Obrigada por me proporcionarem muitos momentos de alegria e felicidade.

RESUMO

Carmona, R. C. **Estratégias Assimétricas em Reações de Acoplamento A³**. 2013. 127p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A presente dissertação de mestrado descreve estudos sobre as reações multicomponentes A³ na versão assimétrica. Diversas metodologias foram empregadas visando a obtenção de propargilaminas opticamente ativas, que são blocos sintéticos versáteis na preparação de compostos bioativos.

O trabalho foi dividido em duas partes. Na primeira parte, estudou-se a utilização de aminas opticamente puras como materiais de partida para a reação tricomponente A³. Neste caso, foi utilizada a 2-metilpropan-2-sulfinamida como amina principal, no entanto, o produto de acoplamento não foi obtido, mesmo em diversas condições testadas. Outras aminas opticamente puras, como a (S)-metilbenzilamina e aminas derivadas de amino ácidos, também foram testadas. Os resultados, quanto às razões diastereoisoméricas e rendimento, foram satisfatórios quando aminas derivadas de amino ácidos foram utilizadas, principalmente quando o éster metílico da L-prolina foi empregado como fonte de amina, que levou a formação do produto em bom rendimento e uma razão enantiomérica de 15:85.

Na segunda parte do trabalho estudou-se a utilização de auxiliares quirais, na reação de A³, como indutores de assimetria. Para tanto, diversos compostos foram testados como oxazolininas opticamente puras e derivados de L-prolina.

Palavras-chave: Reação Multicomponente, Propargilaminas, Reação de Acoplamento A³.

ABSTRACT

Carmona, R. C. **Asymmetric Strategies in A³-Coupling Reactions**. 2013. 127p. Masters Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This masters thesis describes studies for the asymmetric version of A³ multicomponent reactions. Several methodologies were employed in order to obtain optically active propargylamines, which are versatile synthetic building blocks on the preparation of bioactive compounds.

The work was divided into two parts. In the first part, we investigated the use of optically pure amines as starting materials for the A³-coupling reaction. In this case, we used the 2-methylpropan-2-sulfonamide as the main amine, however, the coupling product was not obtained, even under several reaction conditions. Other optically pure amines such as (S)-methylbenzylamine and amines derived from amino acids, were also tested. The yields and diastereomeric excess were satisfactory when amines derived from amino acids were employed, especially when the methyl ester of L-proline was used as amine source, which led to the formation of the product in good yield and diastereoisomeric ratio.

In the second part we studied the use of chiral auxiliaries in the A³-coupling reaction to induce the asymmetry. Therefore, several compounds were tested as optically pure oxazolines and L-proline derivatives.

Keywords: Multicomponent Reaction, Propargylamines, A³-Coupling Reaction.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Símbolo ou Sigla	Significado	Estrutura
$[\alpha]_D^T$	Rotação óptica a 589 nm (raia D do espectro do sódio) e uma temperatura T	
(R)-Pinap	(R)-4-[2-(Difenilfosfino)-1-naftalenil]-N-[1-feniletil]-1-ftalazinamina
(R)-Quinap	(R)-(+)-1-(2-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
[M]	Catalisador Metálico	
[M+H]	Íon molecular mais hidrogênio	
[M+Na]	Íon molecular mais sódio	
[O]	Oxidação	
Δ	Refluxo	
A.Q.	Auxiliar Quiral	
Ac	Grupo Acetila
B ⁻	Base	
Bn	Grupo Benzila
cat.	Catalisador	
CCD	Cromatografia em Camada Delgada	
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
CG	Cromatografia Gasosa	

CG-MS	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas	
CO ₂ sc	Dióxido de Carbono Supercrítico	
d	Dupleto	
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Duplo Dupleto	
DEAD	Dietilazodicarboxilato
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Duplo Tripleto	
e.d.	Excesso Diastereoisomérico	
e.e.	Excesso Enantiomérico	
EM	Espectrometria de Massas	
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução	
ESI	Ionização por Electrospray	
Et	Grupo Etila
ET	Estado de Transição	
H ⁺	Próton	
HPLC	Cromatografia Líquida	
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy	
ⁱ Bu	<i>iso</i> -butila
int.	Intermediário	
ⁱ Pr	<i>iso</i> -propila
m	Multipeto	
<i>m/z</i>	Razão Massa-Carga	

Me	Metila
M-O	Micro-ondas	
<i>N.R.</i>	Não reagiu	
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butila
°C	Graus Celsius	
OMe	Metoxila
OTf	Triflato
P.F.	Ponto de Fusão	
Ph	Fenila
PhMe	Tolueno
PM	Peneira Molecular	
PMB	<i>p</i> -Metoxibenzil
q	Quarteto	
qd	Quarteto de Duplete	
<i>r.d.</i>	Razão Diastereoisomérica	
<i>r.e.</i>	Razão Enantiomérica	
recrist.	Recristalização	
RMC	Reação Multicomponente	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear	
s	Singleto	
sl	Singleto Largo	
solv.	Solvente	
t	Tripleto	
t.a.	Temperatura Ambiente	
<i>t</i> Bu	<i>Tert</i> -Butila
td	Triplo Duplete	

TDBMS	Grupo <i>Tert</i> -Butildimetilsilano
THF	Tetraidrofurano
TIPS	Grupo Triisopropilsilano
TMS	Grupo Trimetilsilano
TP	Tubo de Pressão	
tt	Triplo Tripleto	
α	Posição alfa	
β	Posição beta	
δ	Deslocamento Químico	

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação Multicomponente de Strecker	28
Esquema 2. Síntese do DPC 083 via Reação de Strecker	29
Esquema 3. Reação Multicomponente de Hantzsch	29
Esquema 4. Síntese de diidropiridinas bioativas via Reação de Hantzsch.....	30
Esquema 5. Reação Multicomponente de Biginelli	30
Esquema 6. Síntese de 3,4-pirimidinonas bioativas via Reação de Biginelli	31
Esquema 7. Reação Multicomponente de Mannich.....	32
Esquema 8. Síntese enantiosseletiva de alcalóides via Reação de Mannich.....	32
Esquema 9. Reação Multicomponente de Passerini.....	33
Esquema 10. Síntese de dendrímeros via Reação de Passerini	34
Esquema 11. Reação Tetracomponente de Ugi	35
Esquema 12. Aplicação da Reação de Ugi na síntese de núcleos tetracíclicos de alcalóides indólicos.....	36
Esquema 13. Reação Multicomponente A^3	37
Esquema 14. Proposta de mecanismo para a reação tricomponente A^3	37
Esquema 15. Análise retrossintética para os alcalóides	41
Esquema 16. Síntese de alcalóides saturados via RMC A^3	42
Esquema 17. Síntese enantiosseletiva da (S)-(+)-Coniina via RMC A^3	42
Esquema 18. Utilização da 4-piperidona na RMC A^3	43
Esquema 19. Alcalóides insaturados e seus derivados	43
Esquema 20. RMC enantiosseletiva catalisada por metal	44
Esquema 21. RMC A^3 enantiosseletiva	45
Esquema 22. RMC enantiosseletiva organocatalisada.....	45
Esquema 23. Utilização de bisformamidas quirais na RMC de Strecker	46
Esquema 24. RMC diastereosseletiva	47
Esquema 25. RMC diastereosseletiva governada pela utilização de material de partida opticamente puro.	48
Esquema 26. Reação Tetracomponente de Ugi diastereosseletiva utilizando (S)- amino ácidos como materiais de partida	48
Esquema 27. Reação tricomponente A^3 com a 2-metilpropan-2-sulfinamida (1).....	50
Esquema 28. Síntese da <i>N</i> -heptiliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (5).....	51
Esquema 29. Preaparação do produto de acoplamento A^3 via adição de alquil lítio	51

Esquema 30. Formação do carbamato em CO ₂ supercrítico.....	56
Esquema 31. Formação do sal de imínio.....	57
Esquema 32. Síntese das iminas	58
Esquema 33. Síntese e redução da imina 13	59
Esquema 34. Teste da reação de A ³ com a amina 14 em micro-ondas	60
Esquema 35. Possibilidade de formação do álcool <i>p</i> -nitrobenzílico (17).....	60
Esquema 36. Alquilação das aminas	62
Esquema 37. Reação de acoplamento A ³ com dibenzilamina (20)	62
Esquema 38. Reação de acoplamento A ³ com (S)- <i>N</i> -benzil-1-feniletanamina ((S)- 21)	64
Esquema 39. Reação de acoplamento A ³ com dibenzilamina (20)	65
Esquema 40. Oxazolinas sintetizadas	66
Esquema 41. Utilização de derivados de <i>L</i> -prolina na adição de haletos propargílicos a compostos carbonílicos.....	67
Esquema 42. Modificação das condições da reação de acoplamento A ³ com dibenzilamina (20)	70
Esquema 43. Reação de acoplamento A ³ com o éster metílico da <i>L</i> -prolina (39) ...	71
Esquema 44. Reação de acoplamento A ³ com o éster metílico da <i>D</i> -fenilglicina (41)	73
Esquema 45. Reação de acoplamento A ³ com o (<i>R</i>)- <i>N</i> -benzil-fenilglicinol (42)	74
Esquema 46. Subproduto observado da reação de acoplamento com o (<i>R</i>)- <i>N</i> -benzil- fenilglicinol (42).....	74
Esquema 47. Reação de acoplamento A ³ com o (<i>R</i>)- <i>N</i> -benzil-fenilglicinol protegido (44)	77
Esquema 48. Reação de acoplamento A ³ utilizando derivados de <i>L</i> -prolina e aldeídos nitrogenados	78
Esquema 49. Subproduto observado da reação de acoplamento com a amina (46)	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A síntese química ideal.....	26
Figura 2. Desenvolvimento das RMCs.....	28
Figura 3. Propargilaminas utilizadas no tratamento do mal de Parkinson e Alzheimer	38
Figura 4. Núcleos nitrogenados de cinco, seis e sete membros.....	39
Figura 5. Pirrolidinas ativas contra câncer de próstata	40
Figura 6. Piperidinas utilizadas no tratamento de dor	40
Figura 7. Hexaidroazepinas com atividade anticonvulsiva e antidepressiva.....	41
Figura 8. Estados de transição propostos.....	47
Figura 9. Produto de homoacoplamento do 3-butin-1-ol (3)	51
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do produto de acoplamento 6	52
Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C do produto de acoplamento 6	53
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H para a imina 5	54
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C para a imina 5	55
Figura 14. Cromatograma do composto 23	64
Figura 15. Estruturas dos A.Q. utilizados na reação de acoplamento A^3	65
Figura 16. Estruturas dos A.Q. utilizados na reação de acoplamento A^3	68
Figura 17. Estruturas dos A.Q. utilizados na reação de acoplamento A^3 utilizando tolueno como solvente.....	69
Figura 18. Polímero utilizado como A.Q. na reação de A^3	70
Figura 19. Cromatograma do composto 40	72
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto 43	75
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 43	75
Figura 22. Espectro de HSQC do composto 43	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições de temperatura e pressão utilizadas no reator de CO ₂ supercrítico	56
Tabela 2. Condições reacionais para a formação do álcool 17	61
Tabela 3. Otimização da reação de A ³ com dibenzilamina (20).....	63
Tabela 4. Condições reacionais da reação de A ³ feita com o éster metílico da L-prolina (39)	73
Tabela 5. Rendimentos e <i>r.e.</i> obtidos com a utilização dos diferentes A.Q.	91

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
LISTA DE ESQUEMAS	15
LISTA DE FIGURAS	17
LISTA DE TABELAS	18
1. INTRODUÇÃO	26
1.1. Reações Multicomponentes (RMC)	26
1.1.1. Histórico das RMCs	27
1.1.2. RMC do tipo A ³	36
1.2. Propargilaminas	37
1.2.1. Propargilaminas na síntese de alcalóides	39
1.3. RMCs Assimétricas	43
1.3.1. RMCs Enantiosseletivas	44
1.3.2. RMCs Diastereosseletivas	47
2. OBJETIVOS	49
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4. CONCLUSÕES	79
5. MATERIAIS E MÉTODOS	81
5.1. Procedimentos experimentais para a RMC com a 2-metilpropan-2-sulfinamida (1)	82
5.1.1. <i>N</i> -heptiliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (5)	82
5.1.2. <i>N</i> -benziliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (10)	83
5.1.3. 2-metil- <i>N</i> -(1-feniletiliden)propan-2-sulfinamida (11)	84
5.1.4. 2-metil- <i>N</i> -(4-nitrobenziliden)propan-2-sulfinamida (13)	85
5.1.5. 2-metil- <i>N</i> -(4-nitrobenzil)propan-2-sulfinamida (14)	86
5.1.6. 2-metil- <i>N</i> -(1-fenilnon-1-in-3-il)propan-2-sulfinamida (6)	86
5.1.7. Álcool <i>p</i> -nitrobenzílico (17)	87
5.2. Procedimento geral para alquilação de aminas	88
5.2.1. Dibenzilamina (20)	88
5.2.2. <i>N</i> -benzil-1-feniletanamina (21)	89
5.3. Procedimento geral para reações multicomponentes A ³	89

5.3.1. 5-[benzil(1-feniletil)amino]oct-3-in-1-ol (23).....	90
5.3.2. 5-(dibenzilamino)oct-3-in-1-ol (22)	91
5.3.3. <i>N,N</i> -dibenzil-5-metil-1-fenilhex-1-in-3-amina (37)	94
5.3.4. Metil-1-(8-hidroxioc-5-in-4-il)pirrolidin-2-carboxilato (40).....	94
5.3.5. 3-benzil-4-fenil-2-propiloxazolidina (43)	95
5.3.6. 5-benzil((<i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)amino)oct-3-in-1-ol (45a)	96
5.3.7. 5-benzil((<i>R</i>)-1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etil)amino)oct-3-in-1-ol (45b)	97
5.3.8. (7 <i>Sa</i>)-2-(4-bromofenil)-3-(quinolin-2-il)hexahidro-1 <i>H</i> -pirrol[1,2- <i>c</i>]imidazol-1-ona	98
5.4. Procedimento geral para proteção do (<i>R</i>)- <i>N</i> -benzilfenilglicinol (42).....	99
5.4.1. (<i>R</i>)- <i>N</i> -benzil-2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)-1-feniletanamina (44a)	100
5.4.2. (<i>R</i>)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etanamina (44b).....	100
5.5. Procedimento geral para síntese das oxazolinas.....	101
5.5.1. (<i>S</i>)-4-((<i>R</i>)- <i>sec</i> -butil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	101
5.5.2. (<i>S</i>)-4- <i>isobutil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	102
5.5.3. (<i>S</i>)-4- <i>isopropil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	103
5.5.4. (<i>S</i>)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	104
5.5.5. (<i>S</i>)-4-benzil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina.....	104
5.5.6. (<i>S</i>)-4-fenil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina.....	105
5.5.7. (<i>S</i>)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4- <i>isobutil</i> -2-oxazolina.....	106
5.5.8. (<i>S</i>)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-(2-(metiltio)etil)-2-oxazolina	107
5.5.9. (<i>S</i>)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-fenil-2-oxazolina	107
5.5.10. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1,7,7-trimetil-2'-(piridin-2-il)-4' <i>H</i> -spiro[biciclo[2.2.1]heptan-2,5'-oxazol].....	108
5.5.11. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,3,3-trimetil-2'-(piridin-2-il)-4' <i>H</i> -spiro[biciclo[2.2.1]heptan-2,5'-oxazol].....	109
5.5.12. (5 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-6-metil-9-(prop-1-en-2-il)-2-(piridin-2-il)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]deca-2,6-dieno.....	110
5.5.13. (5 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-9-metil-6-(propan-2-iliden)-2-(piridin-2-il)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-2-eno	110
5.5.14. 4,4-dimetil-2-fenil-2-oxazolina	111
5.5.15. 4,4-dimetil-2-(piridin-2-ilmetil)-2-oxazolina	112
5.5.16. 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina.....	112
5.5.17. 2-(5-bromopiridin-2-il)-4,4-dimetil-2-oxazolina.....	113
5.5.18. (<i>R</i>)-4-metil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	113

5.5.19. (S)-2-(5-etinilpiridin-2-il)-4-fenil-2-oxazolina	114
5.5.20. (S)-4-((1H-indol-3-il)metil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina.....	114
6. Anexos.....	116
6.1. <i>N</i> -heptiliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (5)	116
6.1.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	116
6.1.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	116
6.2. <i>N</i> -benziliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (10)	117
6.2.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	117
6.2.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	117
6.3. 2-metil- <i>N</i> -(1-feniletiliden)propan-2-sulfinamida (11)	118
6.3.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	118
6.3.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	118
6.4. 2-metil- <i>N</i> -(4-nitrobenziliden)propan-2-sulfinamida (13).....	119
6.4.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	119
6.4.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	119
6.5. 2-metil- <i>N</i> -(4-nitrobenzil)propan-2-sulfinamida (14).....	120
6.5.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	120
6.5.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	120
6.6. Álcool <i>p</i> -nitrobenzílico (17).....	121
6.6.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	121
6.6.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	121
6.7. 2-metil- <i>N</i> -(1-fenilnon-1-in-3-il)propan-2-sulfinamida (6)	122
6.7.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	122
6.7.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	122
6.8. 5-[benzil(1-feniletil)amino]oct-3-in-1-ol (23).....	123
6.8.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	123
6.8.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	123
6.9. 5-(dibenzilamino)oct-3-in-1-ol (22)	124
6.9.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	124
6.9.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	124
6.9.3. Cromatogramas	125
6.10. <i>N,N</i> -dibenzil-5-metil-1-fenilhex-1-in-3-amina (37)	128
6.10.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	128

6.10.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	128
6.11. Metil-1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)pirrolidin-2-carboxilato (40).....	129
6.11.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	129
6.11.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	129
6.11.3. Cromatograma	130
6.12. 3-benzil-4-fenil-2-propiloxazolidina (43)	132
6.12.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	132
6.12.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	132
6.13. (<i>R</i>)- <i>N</i> -benzil-2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)-1-feniletanamina (44a)	133
6.13.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	133
6.13.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	133
6.14. (<i>R</i>)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-2-((<i>tri</i> isopropilsilil)oxi)etanamina (44b).....	134
6.14.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	134
6.14.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	134
6.15. 5-benzil((<i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)amino)oct-3-in-1-ol (45a)	135
6.15.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	135
6.15.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	135
6.15.3. Cromatograma	136
6.16. 5-benzil((<i>R</i>)-1-fenil-2-((<i>tri</i> isopropilsilil)oxi)etil)amino)oct-3-in-1-ol (45b)	137
6.16.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	137
6.16.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	137
6.16.3. Cromatograma	138
6.17. (7 <i>Sa</i>)-2-(4-bromofenil)-3-(quinolin-2-il)hexahidro-1 <i>H</i> -pirrol[1,2- <i>c</i>]imidazol-1-ona	139
6.17.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), diastereoisômero 1	139
6.17.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), diastereoisômero 1	139
6.17.3. HSQC, diastereoisômero 1	140
6.17.4. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), diastereoisômero 2	141
6.17.6. HSQC, diastereoisômero 2	142
6.18. (<i>S</i>)-4-((<i>R</i>)- <i>sec</i> -butil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	143
6.18.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)	143
6.18.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)	143
6.19. (<i>S</i>)-4- <i>isopropil</i> -2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	144

6.19.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)	144
6.19.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)	144
6.20. (S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	145
6.20.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)	145
6.20.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)	145
6.21. (S)-4-benzil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina.....	146
6.21.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)	146
6.21.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)	146
6.22. (S)-4-fenil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina.....	147
6.22.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	147
6.22.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	147
6.23. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-isobutil-2-oxazolina.....	148
6.23.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	148
6.23.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	148
6.24. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-(2-(metiltio)etil)-2-oxazolina	149
6.24.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	149
6.24.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	149
6.25. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-fenil-2-oxazolina	150
6.25.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	150
6.25.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	150
6.26. (1S,2R,4R)-1,7,7-trimetil-2'-(piridin-2-il)-4'H-spiro[biciclo[2.2.1]heptan-2,5'-oxazol].....	151
6.26.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	151
6.26.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	151
6.27. (1S,2S,4S)-1,3,3-trimetil-2'-(piridin-2-il)-4'H-spiro[biciclo[2.2.1]heptan-2,5'-oxazol].....	152
6.27.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	152
6.27.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	152
6.28. (5S,9S)-6-metil-9-(prop-1-en-2-il)-2-(piridin-2-il)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]deca-2,6-dieno	153
6.28.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	153
6.28.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	153

6.29. (5 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-9-metil-6-(propan-2-iliden)-2-(piridin-2-il)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-2-eno	154
6.29.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	154
6.29.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	154
6.30. 4,4-dimetil-2-fenil-2-oxazolina	155
6.30.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	155
6.30.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	155
6.31. 4,4-dimetil-2-(piridin-2-ilmetil)-2-oxazolina	156
6.31.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	156
6.31.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	156
6.32. 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	157
6.32.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)	157
6.32.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)	157
6.33. 2-(5-bromopiridin-2-il)-4,4-dimetil-2-oxazolina	158
6.33.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	158
6.33.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	158
6.34. (<i>R</i>)-4-metil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	159
6.34.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	159
6.34.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	159
6.35. (<i>S</i>)-2-(5-etinilpiridin-2-il)-4-fenil-2-oxazolina	160
6.35.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	160
6.35.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	160
6.36. (<i>S</i>)-4-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina	161
6.36.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)	161
6.36.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)	161
7. REFERÊNCIAS	162
SÚMULA CURRÍCULAR	166

O presente trabalho foi desenvolvido pela mestranda Rafaela Costa Carmona sob orientação do Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Organocatálise e Síntese Orgânica, situado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Reações Multicomponentes (RMC)

Um dos maiores desafios atuais na síntese orgânica é a criação de diversidade e complexidade molecular a partir de substratos simples e facilmente acessíveis. Desta forma, o desenvolvimento de processos que permitam a formação de diversas ligações em apenas uma operação é altamente desejável.¹ A “síntese ideal” deve levar ao produto desejado no mínimo de etapas possível, com bom rendimento e utilizando reagentes amplamente disponíveis e ambientalmente corretos.²

Figura 1. A síntese química ideal

Reações multicomponentes são processos químicos convergentes que envolvem o acoplamento de três ou mais reagentes para formar um produto que contém porções significativas de todos os reagentes, preferencialmente todos os

¹ Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969.

² Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Towards the Ideal Synthesis Chem. & Ind.* **1997**.

átomos.³ Assim, altos níveis de eficiência atômica podem ser alcançados evitando-se etapas para isolar e purificar intermediários sintéticos. A redução do número de etapas sintéticas bem como a utilização de materiais de partida simples e baratos levam, à um custo mínimo, à síntese de uma diversidade de moléculas complexas.⁴ Além disso, estas reações são bastante seletivas, permitem variações experimentais, possibilidade de automação devido a simplicidade experimental e, muitas vezes, procedimentos ambientalmente corretos são utilizados.⁵ Por estas razões, as reações multicomponentes são adequadas para a síntese combinatória e têm sido amplamente aplicadas na síntese de diversas bibliotecas de compostos potencialmente bioativos e funcionalizados e também na síntese de moléculas mais complexas.⁶ Estes aspectos nos levam a crer que as reações multicomponentes estão muito próximas da realização de uma síntese ideal mostrada na Figura 1.

1.1.1. Histórico das RMCs

As reações multicomponentes são amplamente divulgadas hoje em dia e seu uso têm se tornado cada vez mais popular como ferramenta para a geração rápida de bibliotecas de pequenas moléculas e compostos bioativos.³ No entanto, as RMCs são conhecidas há mais de 150 anos e a primeira contribuição para o desenvolvimento desta química foi realizada em 1850 por Strecker.⁷ Desde então, diversas RMCs vêm sendo desenvolvidas como mostrado na Figura 2.

³ a) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234. b) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

⁴ a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168. b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4402.

⁵ Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 650.

⁶ a) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 693. b) He, Q.; Cui, Y.; Li, J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2293. c) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439.

⁷ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

Figura 2. Desenvolvimento das RMCs.

Strecker (1850)

A primeira reação multicomponente descrita foi a reação de Strecker descoberta em 1850. O químico alemão Adolf Strecker imaginou que se tratasse o acetaldeído com solução de amônia seguida pela adição de HCN haveria a formação de uma α -aminonitrila intermediária, que, após hidrólise, formaria o ácido láctico, mas o produto isolado desta reação foi a alanina como mostrado no Esquema 1. Esta foi a descoberta da primeira síntese de α -amino ácidos reportada em laboratório.⁷

Esquema 1. Reação Multicomponente de Strecker

A reação de Strecker é uma reação tricomponente entre compostos carbonílicos, aminas e ácido cianídrico (ou derivados) e representa um dos métodos

mais simples e economicamente útil dentro da classe de reações multicomponentes. Recentemente esta reação foi utilizada como etapa chave na síntese do DPC 083, que é uma droga anti-HIV.⁸

Esquema 2. Síntese do DPC 083 via Reação de Strecker

Hantzsch (1882)

Hantzsch, em 1882, reportou a síntese de diidropiridinas a partir da condensação de 2 equivalentes de compostos 1,3-dicarbonílicos com aldeídos e amônia. A diidropiridina obtida pode ser oxidada levando a formação de piridinas substituídas correspondentes.⁹

Esquema 3. Reação Multicomponente de Hantzsch

⁸ Zhang, F-G.; Zhu, X-Y.; Li, S.; Nie, J.; Ma, J-A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11552.

⁹ Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82.

Safak *et al.* reportou em 2012¹⁰ a síntese de derivados diidropiridínicos fundidos via reação de Hantzsch modificada e os 25 novos compostos apresentaram expressiva atividade moduladora nos canais de cálcio, os quais desempenham um papel essencial tanto nas funções biológicas normais como em vários processos patológicos que ocorrem nos músculos, neurônios e células neurosecretoras. Um exemplo representativo está mostrado no Esquema 4.

Esquema 4. Síntese de diidropiridinas bioativas via Reação de Hantzsch

Biginelli (1891)

Em 1891 Biginelli foi o primeiro a sintetizar 3,4-diidropirimidinas funcionalizadas a partir da condensação tricomponente entre β -cetoésteres, aldeídos e uréia.¹¹ Estes compostos são comumente chamados de compostos de Biginelli como mostrado no Esquema 5.

Esquema 5. Reação Multicomponente de Biginelli

¹⁰ Safak, C.; Gündüz, M. G. G.; İlhan, S. O.; Simsek, R.; Isli, F.; Yıldırım, S.; Fincan, G. S. O.; Sarıoğlu, Y.; Linden, A. *Drug Develop. Res.* **2012**, 73, 332.

¹¹ Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962.

Diversas aplicações sintéticas envolvem esta reação e recentemente foi reportada a síntese de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas bioativas através da reação de Biginelli. Esta reação pode ser feita sob irradiação micro-ondas e organocatalisada utilizando-se ácido oxálico como um novo catalisador eficiente e ambientalmente benigno.¹² Neste trabalho foram sintetizados 12 compostos em rendimentos excelentes, dos quais quatro (Esquema 6) apresentaram expressiva atividade antioxidante.

Esquema 6. Síntese de 3,4-pirimidinonas bioativas via Reação de Biginelli

Mannich (1912)

A reação de Mannich é conhecida desde 1912 e dá origem a compostos β -aminocarbonílicos. Estes compostos são obtidos do acoplamento entre um composto carbonílico enolizável com um não-enolizável e uma amina primária ou secundária. Os compostos obtidos desta reação são conhecidos como bases de Mannich.¹³

¹² Gangwar, N.; Kasana, V. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 4506.

¹³ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

Esquema 7. Reação Multicomponente de Mannich

Em 2012, Schneider *et al.*¹⁴ relataram uma síntese organocatalítica e enantiosseletiva de alcalóides indolizidínicos, na qual a etapa chave é uma reação de Mannich. Estes alcalóides são comumente encontrados na pele de anfíbios e exibem uma ampla gama de atividades biológicas, apresentando efeitos inibidores significativos nos receptores de acetilcolina¹⁵, o que os tornam candidatos promissores para o controle do mal de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e mal de Parkinson.¹⁶

Esquema 8. Síntese enantiosseletiva de alcalóides via Reação de Mannich

¹⁴ Abels, F.; Lindemann, C.; Koch, E.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2012**, 23, 5972.

¹⁵ Albuquerque, E. X.; Tsai, M. C.; Aronstam, R. S.; Witkop, B.; Eldefrawi, A. T.; Eldefrawi, M. E. *Neurochem. Res.* **1986**, 11, 1227.

¹⁶ Tan, R.; Zhang, G.; Song, Y.; Cui, J.; Wang, W. Curvularia for manufacture of indolizidine alkaloid as acetylcholinesterase inhibitor for control of Alzheimer's disease. CN102329735A. b) Zhou, D.; Toyooka, N.; Nemoto, H.; Yamaguchi, K.; Tsuneki, H.; Wada, T.; Sasaoka, T.; Sakai, H.; Tezuka, Y.; Kadota, S.; Jones, T. H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Heterocycles* **2009**, 79, 565.

Passerini (1921)

Passerini, em 1921, descobriu a primeira reação sinteticamente útil de isocianatos, os quais reagem com ácidos carboxílicos e compostos carbonílicos em apenas uma etapa para formar α -aciloxicarboxamidas como mostrado no Esquema 9.¹⁷

Esquema 9. Reação Multicomponente de Passerini

A reação de Passerini foi utilizada por Rudick *et al.*¹⁸ [2012] na síntese de dendrímeros, os quais têm grande potencial para diversas aplicações devido a sua estrutura globular e de extensa ramificação, o que permite a existência de diversos locais possíveis para acoplar uma espécie ativa. Como suas propriedades físicas e químicas são governadas pelos grupos funcionais de superfície, a síntese destas moléculas com blocos superficiais diferentes é um grande desafio para os químicos sintéticos. Este trabalho mostra uma estratégia através da qual dendrímeros com três diferentes blocos superficiais podem ser sintetizados.

¹⁷ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

¹⁸ Jee, J-A.; Spagnuolo, L. A.; Rudick, J. G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3292.

Esquema 10. Síntese de dendrímeros via Reação de Passerini

Ugi (1959)

Em 1959, Ivar Karl Ugi¹⁹ demonstrou que isocianatos também poderiam ser utilizados em reações tetracomponentes na presença de uma amina, aldeído ou cetona e um nucleófilo e assim formar um único produto. O nucleófilo mais utilizado é o ácido carboxílico, mas ácidos hidrazóicos, cianatos, tiocianatos, água, entre outros, também podem ser utilizados como mostrado no Esquema 11. O uso destes diferentes nucleófilos leva a formação de diferentes núcleos, sendo a α -acilamino-carboxamida o núcleo mais utilizado.

¹⁹ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.

Esquema 11. Reação Tetracomponente de Ugi

A síntese total de núcleos tetracíclicos de alcalóides indólicos presentes na planta de gênero *Kopsia*, como a grandilodina C, foi reportada em 2012 por Schultz *et al.*²⁰ A chave para o sucesso desta rota sintética foi a utilização da reação tetracomponente de Ugi que instalou todos os carbonos necessários para a formação do alcalóide, como mostrado no Esquema 12. Estes alcalóides são de grande utilidade, pois apresentam uma vasta gama de atividades farmacológicas, tais como o tratamento de artrite, edema, amidalite, hipertensão e também apresentam seletividade citotóxica para células de melanoma²¹.

²⁰ Schultz, E. E.; Pujanauski, B. G.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 648.

²¹ Awang, K.; Sévenet, T.; Pats, M.; Hadi, A. H. A. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1134.

Esquema 12. Aplicação da Reação de Ugi na síntese de núcleos tetracíclicos de alcalóides indólicos

As reações multicomponentes não eram muito utilizadas até os anos 90, mas com o crescimento da demanda por compostos biologicamente ativos através de rotas sintéticas mais robustas, estas reações se tornaram muito atrativas, pois levam, em uma única etapa reacional, a uma vasta quantidade de compostos com rendimento elevado e pureza apreciável.

1.1.2. RMC do tipo A^3

Uma reação multicomponente quando é feita entre um aldeído, uma amina e um alcino é comumente chamada de reação tricomponente do tipo A^3 . Nestas reações, geralmente são empregados metais como catalisadores, como sais de Ag, Au, Co, Cu, Fe, In, Ni e Zn, sendo que os sais de Cu(I) são os mais utilizados.²² Este tipo de reação dá origem às propargilaminas.

²² Yoo, W-J.; Zhao, L.; Li, C-J. *Aldrichmica Acta* **2011**, *44*, 43.

Esquema 13. Reação Multicomponente A³

Diversos mecanismos são propostos para esse tipo de reação, sendo que um dos mais aceitos está mostrado no Esquema 14. Primeiramente há interação do metal catalisador com o alcino, fazendo com que a acidez da ligação C-H aumente de forma que uma base não muito forte possa retirar esse hidrogênio e dar origem a espécie organometálica correspondente. Concomitantemente, há formação da imina intermediária, pela reação da amina com o aldeído e em seguida ocorre a adição do organometálico a esta imina, regenerando o catalisador e dando origem à propargilamina.²²

Esquema 14. Proposta de mecanismo para a reação tricomponente A³

1.2. Propargilaminas

Nos últimos anos as propargilaminas e seus derivados têm recebido bastante atenção, pois são intermediários sintéticos versáteis, sendo precursoras de uma

grande variedade de compostos biologicamente ativos e produtos naturais, tais como β -lactamas, herbicidas, fungicidas entre outros.²³

Algumas propargilaminas já foram testadas e aprovadas para utilização no tratamento do mal de Parkinson e doença de Alzheimer, como por exemplo, a rasagilina, selegilina e a 2-HMP (*N*-(2-hexil)-*N*-metil-propargilamina) mostradas na Figura 3.²⁴ Além disso, já foi provado que estas moléculas protegem os neurônios de morte celular e neurotoxinas, sendo que atualmente, a rasagilina é a mais potente na prevenção de apoptose.²⁵

Figura 3. Propargilaminas utilizadas no tratamento do mal de Parkinson e Alzheimer

Há diversas metodologias para síntese de propargilaminas, mas são tradicionalmente preparadas através da adição de alcinos metálicos a iminas ($C=N$). Devido à acidez relativamente fraca das ligações C-H de alcinos terminais, várias bases fortes, tais como aminas, alcóxidos e hidróxidos devem ser utilizadas para que a espécie organometálica possa ser gerada. No entanto, estes organometálicos são relativamente difíceis de manusear, e, muitas vezes suas reações devem ser conduzidas sob condições anidras e em baixas temperaturas.²⁶

²³ a) Satyanarayana, K. V. V.; Ramaiah, P. A.; Murty, Y. L. N.; Chandra, M. R.; Pammi, S. V. N. *Cat. Commun.* **2012**, 25, 50. b) Ringdahl, B. *The Muscarinic Receptors*, in: J.H. Brown (Ed.), Humana Press, Clifton NJ, **1989**. c) Dyker, G. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1808.

²⁴ a) Jenner P. *Basal Ganglia* **2012**, 2, S3. b) Chen, J. J.; Swope, D. M.; Dashtipour, K. *Clinical Therapeutics* **2007**, 29, 1825.

²⁵ Naoi, M.; Maruyama, W.; Shamoto-Nagai, M.; Yi, H.; Akao, Y.; Tanaka, M. *Mol. Neurobiol.* **2005**, 31, 81.

²⁶ Rosas, N.; Sharma, P.; Alvarez, C.; Gómez, E.; Gutiérrez, E.; Méndez, M.; Toscano, R. A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8019.

Uma alternativa é o uso de quantidades catalíticas de metais de transição que possam formar complexos π com alcinos terminais, o que faz com que a acidez da ligação C-H aumente e facilite a formação da espécie nucleofílica organometálica desejada. Com isso, não seria mais necessário o uso de bases fortes e condições de reação amenas.²⁷ A adição deste organometálico a iminas, ambos gerados *in situ*, e subsequente protonação regenera o metal que pode participar de mais um ciclo de reação. Esta sequência reacional, uma reação multicomponente A³, representa o método mais direto e eficaz para a preparação de propargilaminas, como foi mostrado no Esquema 14.

1.2.1. Propargilaminas na síntese de alcalóides

As RMCs são comumente empregadas na síntese de compostos bioativos e na formação de diversos núcleos nitrogenados, como as pirrolidinas, piperidinas e hexaidroazepinas mostrados na Figura 4.

Figura 4. Núcleos nitrogenados de cinco, seis e sete membros

Já são conhecidos diversos alcalóides com expressiva atividade bilógica contendo estes núcleos, como as pirrolidinas mostradas na Figura 5, que apresentaram efeitos antitumorais potentes contra câncer de próstata.²⁸

²⁷ Berger, S. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 9185.

²⁸ Yamamoto, S.; Kobayashi, H.; Kaku, T.; Aikawa, K.; Hara, T.; Yamaoka, M.; Kanzaki, N.; Hasuoka, A.; Baba, A.; Yamamoto, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 70.

Figura 5. Pirrolidinas ativas contra câncer de próstata

Como exemplo de alcalóides bioativos contendo o núcleo piperidínico pode ser citada a loperamida²⁹ e seus derivados, mostrados na Figura 6, os quais são agonistas de receptores que estão envolvidos em diversas atividades fisiológicas, como analgesia, miose, bradicardia, sedação em geral, hipotermia, insensibilidade, e diminuição dos reflexos flexores. Desta forma, estes compostos têm sido amplamente utilizados em medicina, mais predominantemente no tratamento da dor.

Figura 6. Piperidinas utilizadas no tratamento de dor

No caso de alcalóides de sete membros, comumente chamados de hexaidroazepinas, em 2006 foi reportada a atividade biológica dos compostos

²⁹ Bao, X.; Liu, D.; Jin, Y.; Yang, Y. *Molecules* **2012**, *17*, 14288.

mostrados na Figura 7. Estes alcalóides foram testados em ratos e apresentaram elevada atividade anticonvulsiva e antidepressiva.³⁰

Figura 7. Hexaidroazepinas com atividade anticonvulsiva e antidepressiva

Após uma análise retrossintética destes alcalóides é possível verificar que compostos dessa natureza podem ser facilmente sintetizados a partir do amino álcool correspondente, o qual pode ser formado a partir da hidrogenação de uma propargilamina obtida de uma reação tricomponente A³ entre um aldeído, uma amina e um alcinol, como mostra o Esquema 15.

Esquema 15. Análise retrossintética para os alcalóides

Desta forma, se esta RMC A³ for feita empregando-se benzilaminas como fonte de amina e alquinóis, há a possibilidade de desproteção do grupo benzila a partir da hidrogenação da propargilamina formada, levando a formação do amino álcool saturado correspondente que pode ser convertido em alcalóides saturados, como mostrado no Esquema 16.

³⁰ Kubacka, M.; Librowski, T.; Czarnecki, R.; Frackowiak, B.; Lochynski, S. *Pharm. Rep.* **2006**, 58, 936.

Esquema 16. Síntese de alcalóides saturados via RMC A³

Em 2004³¹, Knochel e Gommermann reportaram a síntese de propargilaminas enantiomericamente enriquecidas, a partir da dibenzilamina, trimetilsililacetileno e diversos aldeídos, as quais puderam ser utilizadas como intermediários chave na síntese da (S)-(+)-Coniina, como mostrado no Esquema 17.

Esquema 17. Síntese enantiosseletiva da (S)-(+)-Coniina via RMC A³

No entanto, diversas fontes de aminas podem ser utilizadas e, em 2006, Carreira³² reportou a utilização da 4-piperidona na reação tricomponente A³ assimétrica. De acordo com o autor, essa amina permite a desproteção, sem que haja a necessidade de hidrogenação como no caso do Esquema 16, levando a formação da propargilamina com o NH₂ livre, como mostrado no Esquema 18.

³¹ Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2324.

³² Aschwanden, P.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2437.

Esquema 18. Utilização da 4-piperidona na RMC A³

A utilização de aminas que permitem a desproteção sem que haja necessidade da redução da tripla ligação possibilita a formação de alcalóides insaturados e seus derivados, como a Codonopsina, que é encontrada em toxinas de formigas, a (-)-Swainsonina, que é um produto natural com alto potencial para utilização em quimioterapia e seu isômero, a Deoxicastanospermina³³.

Esquema 19. Alcalóides insaturados e seus derivados

1.3. RMCs Assimétricas

O interesse das indústrias farmacêuticas e a necessidade cada vez maior de compostos opticamente puros levaram a uma intensa pesquisa de métodos sintéticos mais eficientes para obtenção destes substratos.

³³ a) Choi, H. G.; Kwon, J. H.; Kim, J. C.; Lee, W. K.; Eum, H.; Ha, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3284. b) Batey, R. A.; MacKay, D. B.; Santhakumar, V. J. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5075.

As aplicações farmacêuticas e agrícolas bem como a catálise promoveram um crescimento no desenvolvimento de reações multicomponentes assimétricas. Nos últimos anos, estas reações têm sido aplicadas na síntese total enantiosseletiva de diversos produtos naturais e drogas comerciais, reduzindo de forma significativa o número de etapas sintéticas necessárias.¹

As reações multicomponentes assimétricas podem ser divididas em duas categorias, as RMCs enantiosseletivas e as RMCs diastereosseletivas.

1.3.1. RMCs Enantiosseletivas

Para que as RMCs sejam enantiosseletivas é necessário a utilização de um auxiliar quiral (A.Q.) para induzir assimetria. Neste caso, estas reações podem ser catalisadas por um metal, que complexa com o auxiliar quiral e este complexo formado interfere na formação do centro estereogênico a partir da formação de um estado de transição devido a interação com algum reagente ou intermediário de reação, de forma que haja a formação preferencial de um enantiômero em detrimento do outro, como mostrado no Esquema 20.

Esquema 20. RMC enantiosseletiva catalisada por metal

Em 2004, Knöpfel *et al.*³⁴ reportou a utilização de ligantes biarílicos de fósforo e nitrogênio (PINAPs) em RMCs A³. Neste trabalho a reação entre dibenzilamina, aldeídos alifáticos e alcinos é feita em tolueno, catalisada por brometo de cobre (5

³⁴ Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5971.

mol%) à temperatura ambiente e utilizando-se um dos dois auxiliares quirais mostrados no Esquema 21. As propargilaminas são obtidas em rendimentos na faixa de 72-88% e excessos enantioméricos acima de 90%.

Esquema 21. RMC A³ enantiosseletiva

As RMCs enantiosseletivas também podem ser organocatalisadas e, neste caso, o próprio auxiliar quiral pode interagir com espécies em algum estado de transição ou intermediário da reação de forma que afete a formação do novo centro favorecendo a formação de um dos enantiômeros.

Esquema 22. RMC enantiosseletiva organocatalisada

Um exemplo deste tipo de reação foi reportado por Wen *et al.*,³⁵ em 2007, em que ele mostra a utilização de bisformamidas quirais derivadas de prolina na reação

³⁵ Wen, Y.; Xiong, Y.; Chang, L.; Huang, J.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7715.

tricomponente de Strecker, dando origem a (*R*)-amino nitrilas em excelentes rendimentos e com boas enantiosseletividades, como mostrado no Esquema 23.

Esquema 23. Utilização de bisformamidas quirais na RMC de Strecker

Neste trabalho, o autor sugere um estado de transição, formado entre o A.Q. e as espécies intermediárias, para explicar as seletividades observadas. De acordo com a configuração absoluta do produto observado (*R*) e a geometria otimizada para o auxiliar quiral, um estado de transição possível (Figura 8, ET 1) foi proposto de modo que o auxiliar quiral interage com a imina intermediária, gerada *in situ*, através de ligação de hidrogênio, enquanto que o TMSCN é ativado pelos átomos de oxigênio das carboxilas, como mostrado na Figura 8. Assim, estas interações mostram que o ataque na face *Si* da imina é muito mais acessível do que o ataque na face *Re*, a qual a repulsão entre o grupo fenila da imina e a unidade pirrolidínica do A.Q. aumenta, como ocorre no ET 2 da Figura 8.

Figura 8. Estados de transição propostos

1.3.2. RMCs Diastereosseletivas

Uma RMC é diastereosseletiva quando o indutor de assimetria é o próprio material de partida, sendo que a formação seletiva do novo centro estereogênico no produto é dirigida por algum dos materiais de partida opticamente puros, levando a formação do produto de acoplamento com excesso diastereiosomérico.

Esquema 24. RMC diastereosseletiva

Rondot e Zhu,³⁶ em 2005, demonstraram a utilização de aldeídos opticamente puros em uma reação tricomponente, catalisada por Yb(OTf)₃, como mostrado no Esquema 25. Esta reação é dependente da temperatura, e o diastereoisômero *anti* ou *syn* pode ser preparado através do controle das condições reacionais. Quando a reação foi feita em baixa temperatura (-20 °C) favoreceu a formação do produto de acoplamento *anti*, enquanto que a temperatura mais elevada (60 °C), sob condições idênticas, houve a formação principalmente do isômero *syn*. As duas condições de

³⁶ Rondot, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1641.

reação levaram a formação do produto de acoplamento com altos excessos diastereoisoméricos.

Esquema 25. RMC diastereosseletiva governada pela utilização de material de partida opticamente puro.

Outro exemplo de RMC diastereosseletiva é a utilização de amino ácidos e seus derivados na reação tetracomponente de Ugi, reportada por Ciufolini *et al.*³⁷ em 2004. A reação é feita com aldeídos aromáticos, (S)-amino ácidos e isocianatos na presença de MeOH e catalisada por cloreto de titânio. Os produtos são formados em rendimentos e excessos diastereoisméricos bons.

Esquema 26. Reação Tetracomponente de Ugi diastereosseletiva utilizando (S)-amino ácidos como materiais de partida

³⁷ Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3281.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo o estudo da síntese assimétrica de propargilaminas via RMC A³. Para tanto diversas estratégias puderam ser utilizadas. Especificamente, tanto estratégias em que auxiliares quirais são utilizados como indutores de assimetria bem como a utilização de materiais de partida opticamente ativos foram empregados, principalmente aminas como a 2-metilpropan-2-sulfinamida, pois esta pode ser desprotegida quimiosseletivamente frente a outras funcionalizações presentes no produto de acoplamento. Também foram empregadas aminas derivadas de benzilaminas e de amino ácidos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo da versão assimétrica da reação multicomponente A³ foi iniciado pelo uso de amins quirais, utilizando primeiramente a 2-metil-2-propan-2-sulfinamida (**1**), pois esta poderia ser, de maneira quimiosseletiva, convertida na amina primária correspondente. Além disso, há relatos³⁸ da adição de reagentes organometálicos à sulfiniminas que apresentaram boa indução de assimetria no produto formado. Desta forma, um teste preliminar foi feito, utilizando-se condições reacionais determinadas anteriormente no grupo³⁹, em que a reação tricomponente foi realizada empregando-se a 2-metilpropan-2-sulfinamida (**1**), butiraldeído (**2**), 3-buten-1-ol (**3**) e CuCl (5 mol%) como catalisador. A reação foi feita em acetato de etila e a 70 °C.

Esquema 27. Reação tricomponente A³ com a 2-metilpropan-2-sulfinamida (**1**)

Após um período 12h verificou-se que parte dos materiais de partida não estavam sendo consumidos e apenas a formação do produto de homoacoplimento do alcinol **3** foi observada.

³⁸ a) Staas, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8276. b) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3600.

³⁹ Wendler, E. P. **Reações Multicomponentes na Preparação de Compostos Nitrogenados Polifuncionalizados**. 2010. 142 p. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.

Figura 9. Produto de homoacoplamento do 3-butin-1-ol (**3**)

A partir deste resultado, decidiu-se preparar um produto padrão para facilitar o acompanhamento das reações, já que os substratos derivados da sulfinamida degradam nas condições de cromatografia gasosa. Com isto, a imina do heptanal (**4**) com a 2-metilpropan-2-sulfinamida (**1**) foi preparada como descrito na literatura³⁸ e mostrado no Esquema 28.

Esquema 28. Síntese da *N*-heptiliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (**5**)

Com a imina **5** pronta, uma reação de adição utilizando o fenilacetileto de lítio⁴⁰ foi feita para obtenção do produto de acoplamento (**6**) que foi obtido em 85% de rendimento.

Esquema 29. Preparação do produto de acoplamento A³ via adição de alquinil lítio

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) mostrado na Figura 10 indica que o produto foi obtido, devido a presença de sinais característicos, como o duplete em 3,40 ppm (*J*₁=5,9 Hz) referente ao acoplamento

⁴⁰ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Organic Chemistry; Oxford University Press: Oxford, **2000**.

do hidrogênio do **NH** com o hidrogênio **H_a** do carbono pseudo-carbinólico e um quarteto em 4,26 ppm ($J_1=5,9$ Hz) referente ao acoplamento de **H_a** com o hidrogênio do **NH** e com os hidrogênios **H_b** do carbono vizinho, mostrando a nova ligação formada. Além disso, é possível observar a presença de sinais de hidrogênios alifáticos na região de 1,00-2,00 ppm e sinais característicos de hidrogênios aromáticos na região de 7,00-7,5 ppm.

Figura 10. Espectro de RMN de ¹H do produto de acoplamento **6**

No espectro de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de ¹³C) observa-se a presença do carbono pseudo-carbinólico em 48,1 ppm, em 56,1 ppm o carbono referente ao carbono quaternário vizinho ao enxofre e também os sinais relativos aos carbonos alquínílicos em 84,7 e 89,1 ppm (Figura 11).

Figura 11. Espectro de RMN de ¹³C do produto de acoplamento **6**

Após ter o produto em mãos, uma série de testes foi feita, a fim de se obter o produto pela reação multicomponente. O primeiro teste foi feito empregando condições reacionais determinadas anteriormente no grupo³⁹, em que se utilizou os mesmos materiais de partida necessários para formação do produto de acoplamento **6**, 30 mol% de CuCl como catalisador em um tubo de pressão a 110 °C e AcOEt como solvente. Porém, mesmo após um período de 30h e utilizando estas condições drásticas, o produto não foi formado. No entanto, houve a formação de outro produto, que depois de caracterizado verificou-se tratar da imina **5**, que estava sendo formada, mas não convertida no produto de acoplamento A³.

Com a análise do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) é possível verificar a existência de um tripleto em 8,07 ppm referente ao acoplamento do hidrogênio **H_a** com os hidrogênios **H_b** do carbono α ao carbono

pseudo-carbonílico ($J_1=4,8$ Hz) e consequentemente há um triplo duplete em 2,52 ppm referente ao acoplamento de H_b com H_a e H_c ($J_1=7,1$ Hz, $J_2=4,8$ Hz), como mostrado na Figura 12.

Figura 12. Espectro de RMN de 1H para a imina **5**

A Figura 13 mostra o espectro de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de ^{13}C) para este produto obtido e através de sua análise foi possível a determinação de sinais pertinentes a estrutura da imina **5**, como por exemplo, o carbono referente a imina em 169,8 ppm.

Figura 13. Espectro de RMN de ¹³C para a imina **5**

Outro teste realizado foi utilizando micro-ondas como fonte de irradiação. Este teste foi feito utilizando 5 mol% de catalisador em H₂O⁴¹ como solvente ou 10 mol% de catalisador em tolueno⁴². As reações foram deixadas a 100 °C por 25 minutos e foram analisadas por CCD que mostrou que nem a imina (**5**) e nem o produto de acoplamento (**6**) estavam sendo formados.

Outra tentativa realizada foi a utilização de um reator de CO₂ supercrítico, pois dependendo da solubilidade dos materiais de partida no fluido supercrítico poderia ser formado o carbamato zwitteriônico (Esquema 30) entre a imina **5** e o dióxido de carbono, de forma que a reatividade do intermediário de reação fosse aumentada.

⁴¹ Shi, L.; Tu, Y. Q.; Wang, M.; Zhang, F. M.; Fan, C. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1001.

⁴² Bariwal, J. B.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3281.

Esquema 30. Formação do carbamato em CO₂ supercrítico

Foram feitos quatro testes variando-se a pressão e temperatura. Os testes foram realizados utilizando a 2-metilpropan-2-sulfonamida (**1**), heptanal (**4**), fenilacetileno (**7**) e CuI como catalisador. O CuI foi escolhido como catalisador ao invés do CuCl devido a precedentes de literatura⁴³ com esta espécie de cobre em reações utilizando CO₂ supercrítico. As reações foram deixadas por 2h e em seguida analisadas por CCD.

Tabela 1. Condições de temperatura e pressão utilizadas no reator de CO₂ supercrítico

Entrada	Temperatura (°C)	Pressão (bar)
1	35	80
2	35	120
3	120	80
4	120	120

O resultado da CCD mostrou que apenas no teste utilizando baixa pressão (80 bar) e baixa temperatura (35 °C) houve a formação da imina correspondente (**5**), que não foi isolada. Em nenhuma das outras condições testadas houve a formação do produto de acoplamento (**6**).

⁴³ Grignard, B.; Schmeits, S.; Riva, R.; Detrembleur, C.; Lecomte, P.; Jérôme, C. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1525.

Como nos testes realizados da reação de acoplamento A^3 em aquecimento convencional, micro-ondas e também em CO_2 supercrítico a adição do organometálico na imina não ocorreu, decidiu-se então verificar a reatividade desta imina intermediária, tanto em aquecimento convencional como em micro-ondas, partindo-se dela pronta.

Assim, foi feito um teste partindo da imina (**5**), fenilacetileno (**7**) e 30 mol% de CuCl em um tubo de pressão à 110 °C com AcOEt como solvente. A reação foi analisada por um período de 24h e foi verificado que o material de partida não foi consumido. Com isto, outro teste foi realizado e na tentativa de aumentar a reatividade da imina (**5**) adicionou-se TMSCl na reação, pois assim, o sal de imínio poderia ser formado (Esquema 31). Porém, mesmo assim não houve a formação do produto desejado.

Esquema 31. Formação do sal de imínio

A reação de acoplamento entre a imina (**5**) e o fenilacetileno (**7**) também foi testada com a utilização de irradiação micro-ondas, na qual foi utilizado 30 mol% de CuCl e acetato de etila e glicerol como solvente, mas a análise por CCD das reações mostrou que o produto de acoplamento não havia sido formado e a imina estava sendo degradada.

Após estes diversos testes, um *screening* de catalisadores foi feito para verificar se este influenciaria na adição do alcino na imina. Os catalisadores mais comuns para as reações de acoplamento A^3 , como o CuCl, CuBr, CuI,

nanopartículas de CuO, Zn(OAc)₂, CuCl₂, AgOAc e Cu(OAc)₂ foram testados, sendo que estas reações foram feitas empregando-se 30 mol% de catalisador, imina (**5**, 1,0 mmol), feniacetileno (**7**, 1,6 mmol), Et₃N e AcOEt como solvente. As reações foram deixadas a 110 °C por um período 24h. No entanto, mesmo variando-se o catalisador, não houve a formação do produto de acoplamento nas condições empregadas. Desta maneira, como as condições utilizadas não estavam sendo adequadas para este substrato, decidiu-se fazer alguns testes em condições similares às descritas na literatura para a reação de A³. Para tanto, foram sintetizadas duas iminas aromáticas, uma da 2-metilpropan-2-sulfinamida (**1**) com benzaldeído (**8**) e outra com acetofenona (**9**)⁴⁴, para assim testar as reações tanto com imina alifática quanto com estas aromáticas e verificar se o motivo da baixa reatividade poderia ser devido ao aldeído que estava sendo utilizado.

Esquema 32. Síntese das iminas

O primeiro teste realizado com as três iminas (**5**, **10** e **11**) e feniacetileno (**7**) foi feito de acordo com a literatura utilizando zinco em pó como catalisador em acetonitrila⁴⁵. A reação foi deixada sob refluxo e acompanhada por CCD por um

⁴⁴ a) Ruano, J. L. G. Aleman, J., Cid, M.B., Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179. b) Yan, W.; Wang, D.; Feng, F.; Li, P.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3311.

⁴⁵ Kantam, M. L.; Balasubrahmanyam, V.; Kumar, K. B. S.; Venkanna, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7332.

período de 48h, mas infelizmente não houve formação do produto desejado e nem consumo das iminas de partida. Outro teste realizado foi utilizando $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ como catalisador e tolueno como solvente⁴⁶, porém assim como o outro teste não houve formação do produto.

Outra tentativa de reação utilizando a 2-metilpropan-2-sulfinamida (**1**) foi realizada fazendo-se inicialmente a imina com *p*-nitrobenzaldeído (**12**) em micro-ondas.⁴⁷ Esta imina foi então reduzida com NaBH_4 dando origem a uma nova amina secundária **14**.

Esquema 33. Síntese e redução da imina **13**

Neste ponto, foi decidido testar a reatividade desta amina na reação de acoplamento A^3 tanto em aquecimento convencional como em micro-ondas. O teste realizado em aquecimento convencional foi feito seguindo um procedimento encontrado em literatura⁴⁸ em que se utiliza uma mistura de CuCl (5 mol%) e $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5 mol%) como catalisadores e MeCN como solvente. Neste caso, após um dia de reação observou-se que os materiais de partidas não estavam sendo consumidos e, então, uma nova quantidade da mistura de catalisadores foi adicionada (10 mol%). Porém, mesmo após dias de reação, não houve formação de produto.

⁴⁶ Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7184.

⁴⁷ Collados, J. F.; Toledano, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5744.

⁴⁸ Sakai, N.; Uchida, N.; Konakahara, T. *Synlett.* **2008**, 10, 1515.

Com isto, o último teste foi realizado utilizando-se irradiação micro-ondas. Então a amina **14** e o *p*-nitrobenzaldeído (**12**) foram submetidos à irradiação micro-ondas de 40W de potência por 10 minutos, para formação do íon imínio (**15**), de acordo com o Esquema 34. Após este período, o 3-buten-1-ol (**3**), CuCl (30 mol%), Et₃N e tolueno foram então adicionados ao meio reacional e submetidos a mais um ciclo de irradiação de 40W por 10 minutos.

Esquema 34. Teste da reação de A³ com a amina **14** em micro-ondas

A análise do único produto formado e isolado mostrou que não houve formação do produto de acoplamento **16**. Surpreendentemente, após a caracterização deste produto verificou-se que se tratava do álcool *p*-nitrobenzílico (**17**). Uma breve investigação sobre a origem deste produto foi feita, pois ele poderia estar sendo formado pela redução do *p*-nitrobenzaldeído (**12**) ou a partir do íon imínio **15**, como mostrado no Esquema 35.

Esquema 35. Possibilidade de formação do álcool *p*-nitrobenzílico (**17**)

Para tanto, três experimentos foram realizados e os resultados estão mostrados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Condições reacionais para a formação do álcool **17**

Entrada	Reação ^a	CuCl (mol%)	Proporção CG
			12:17 ^b
1	Reação do Esquema 34	60	0:100
2		60	94:6
3		60	99:1
4		100	99:1

^a Reações realizadas no M-O, nas mesmas condições descritas no Esquema 34. ^b Analisado por CG.

De acordo com a entrada 1 houve consumo total do aldeído **12** na reação mostrada no Esquema 34, porém este aldeído poderia estar sendo consumido tanto na sua redução como na formação o íon imínio **15**. Como a formação do álcool **17** nos experimentos realizados nas entradas 2-4 foi desprezível, não foi possível a determinação da origem da formação do álcool **17** e estudos posteriores serão realizados para tal finalidade.

Como os testes realizados com a 2-metilpropan-2-sulfinamida (**1**) em todas as condições empregadas não foram bem sucedidos, decidiu-se então testar a metodologia e a estereosseletividade utilizando a 1-feniletanamina (**18**). Para isto, foi feita a alquilação tanto da benzilamina (**19**) quanto da 1-feniletanamina (**18**) com benzaldeído (**8**) para partir de um sistema com maior reatividade das aminas, pois assim, as condições de reação poderiam ser mais amenas, o que levaria a um possível aumento de seletividade.

Esquema 36. Alquilação das aminas

A primeira reação com a dibenzilamina (**20**) foi feita em condições similares às utilizadas anteriormente, ou seja, em um tubo de pressão com AcOEt como solvente e 30 mol% de CuCl, mas percebeu-se que quando esta amina foi utilizada, o tempo de reação poderia ser bem menor. Com isso, foi feita a otimização das condições reacionais, variando tempo de reação e quantidade de catalisador, como mostrado no Esquema 37 e na Tabela 3.

Esquema 37. Reação de acoplamento A³ com dibenzilamina (**20**)

Tabela 3. Otimização da reação de A³ com dibenzilamina (**20**)

Entrada	CuCl (mol%)	t (min)	Conversão	Rendimento
			CG ^a	(%) ^b
1	1	30	53	– ^c
2	1	60	87	– ^c
3	1	120	100	88
4	5	30	98	79
5	5	120	100	76
6	30	30	98	80
7	30	120	99	83

^a As reações foram acompanhadas por CG. ^b Rendimento isolado. ^c O produto não foi isolado.

De acordo com a Tabela 3, pode-se verificar que a melhor condição obtida foi na entrada 3, na qual foi utilizado apenas 1 mol% de CuCl e 2h de reação, levando a formação do produto em 88% de rendimento. Após as condições serem estabelecidas, foi realizado um teste utilizando a *N*-benzil-1-feniletanamina (**21**) racêmica como amina. Surpreendentemente a reação não ocorreu na condição otimizada, sendo necessário fazer algumas modificações, como a utilização de 30 mol% de CuCl, tubo de pressão e 12h de reação. Desta forma, o produto de acoplamento foi obtido com 68%. Em seguida a mesma reação foi feita, porém utilizando-se a (*S*)-*N*-benzil-1-feniletanamina ((*S*)-**21**) como amina para verificar se havia seletividade, como mostrado no Esquema 38. A reação foi acompanhada por CG e o produto foi obtido em 60% de rendimento, mas como mostrado na Figura 14, não houve diastereosseletividade.

Esquema 38. Reação de acoplamento A³ com (S)-N-benzil-1-feniletanamina ((S)-21)

Figura 14. Cromatograma do composto 23

Com isso, decidiu-se testar a seletividade pela utilização de um auxiliar quiral (A.Q.) como indutor de assimetria, ao invés da amina. Diversos testes foram feitos empregando-se diferentes auxiliares quirais (1,5 mol%) na reação de A³ utilizando dibenzilamina (20), butiraldeído (2), 3-butin-1-ol (3), 1 mol% de CuCl em um tubo de pressão à 100 °C por um período de 2h (Esquema 39).

Esquema 39. Reação de acoplamento A³ com dibenzilamina (**20**)

A reação de A³ foi feita utilizando diversos auxiliares quirais como a (-)-esparteína (**24**), *N,N*-dimetilfenilglicina (**25**) e diferentes oxazolinas (**26** e **27**)⁴⁹, mostrados na Figura 15. Contudo, percebeu-se que em todas as reações o produto foi formado em alto rendimento, porém na sua forma racêmica. Foi observado que mesmo quando um auxiliar quiral previamente reportado na literatura⁵⁰ neste tipo de reação, a bisoxazolina **28** (PyBox), foi utilizado, a razão enantiomérica obtida foi menor do que a descrita.

Figura 15. Estruturas dos A.Q. utilizados na reação de acoplamento A³

⁴⁹ Carmona, R. C.; Schevciw, E. P.; Albuquerque, J. L. P.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. *Green Processing and Synthesis* **2013**, 2, 35.

⁵⁰ Wei, C.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5638

As oxazolininas utilizadas como auxiliares quirais foram sintetizadas no laboratório a partir da reação da 2-cianopiridina com diversos amino álcoois através de duas metodologias desenvolvidas no grupo⁴⁹ como mostrado no esquema 40.

Esquema 40. Oxazolininas sintetizadas

Com o fato de que houve uma menor seletividade quando a bisoxazolinina **28** (PyBox) foi utilizada em relação ao descrito em literatura, começou a se pensar que isto pode ser devido a temperatura em que a reação estava sendo realizada.

Assim, outros auxiliares quirais foram testados nesta reação, tanto com temperatura alta como a temperatura ambiente. Recentemente, Harper e Sigman⁵¹

⁵¹ Harper, K. C.; Sigman, M. S. *Science* **2012**, 333, 1875.

reportaram o uso de compostos derivados de *L*-prolina na adição seletiva de haletos propargílicos a compostos carbonílicos, como mostrado no Esquema 41.

Esquema 41. Utilização de derivados de *L*-prolina na adição de haletos propargílicos a compostos carbonílicos

Assim, auxiliares quirais derivados de *L*-prolina⁵² com estruturas semelhantes ao descrito no Esquema 40, como o **29** e **30**, o substrato **31**, que é bastante utilizado em reações seletivas de ligação carbono-carbono, e o *R*-quinap (**32**),⁵³ já descrito em literatura em RMCs, foram testados na reação de A³.

⁵² Compostos obtidos pelo aluno de doutorado Leandro M. S. Takata no seu projeto “Síntese de polímeros helicoidais para o reconhecimento de moléculas quirais” desenvolvido na Universidade de São Paulo.

⁵³ Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4380.

Figura 16. Estruturas dos A.Q. utilizados na reação de acoplamento A³

Como pode ser visto na Figura 16, as razões enantioméricas obtidas, mesmo realizando a reação a temperatura ambiente, não foram muito relevantes. No entanto, quando o *R*-quinap (**32**) foi empregado, verificou-se que quando a reação foi feita em tolueno, tanto o rendimento quanto a *r.e.* foram aumentados, e assim, decidiu-se modificar as condições da reação.

Desta maneira, três auxiliares quirais derivados da *L*-prolina⁵⁴, mostrados na Figura 17, foram testados nesta reação utilizando tolueno como solvente, PM e a t.a.

⁵⁴ O composto **33** foi obtido pelo aluno de doutorado Leandro M. S. Takata no seu projeto “Síntese de polímeros helicoidais para o reconhecimento de moléculas quirais” desenvolvido na Universidade de São Paulo e os compostos **34** e **35** foram obtidos pelo aluno Alexander Fernandez no seu projeto de doutorado desenvolvido na Universidade Federal de São Carlos.

Figura 17. Estruturas dos A.Q. utilizados na reação de acoplamento A³ utilizando tolueno como solvente.

No caso destes A.Q. e nestas condições, pode ser observado que o tempo reacional foi bastante superior (7 dias a t.a. + 4 dias a 50 °C), enquanto que o produto foi formado em rendimento baixíssimo e sem seletividade alguma. Além disso, quando o A.Q. **33** foi empregado observou-se uma coloração azul translúcida no meio reacional. A princípio, isto poderia ser um bom indício, imaginando-se que este A.Q. poderia estar complexando com o cobre, de forma que favoreceria a seletividade da reação. No entanto, após vários dias de reação, foi observado que não houve formação alguma de produto. Uma explicação viável para a reação não ocorrer pode ser o fato do cobre (I) se oxidar facilmente para cobre (II), de coloração azul, de forma com que não haja reação. Outro motivo pelo qual o produto não ser formado de maneira seletiva pode estar relacionado com a escolha da reação modelo, empregando-se materiais de partida não muito adequados.

Então, para verificar estas questões, decidiu-se utilizar tanto reagentes como condições reacionais idênticas às de literatura,⁵² com dibenzilamina (**20**), isovaleraldeído (**36**), fenilacetileno (**7**), CuBr (5 mol%) como catalisador ao invés de CuCl, PM, tolueno e a t.a, como mostrado no Esquema 42. Nesta reação foi testado

o A.Q. **33**, já que o mesmo não permitiu que a reação acontecesse nas condições reacionais anteriores, mas desta vez o produto de acoplamento foi obtido em bom rendimento, mas na sua forma racêmica.

Esquema 42. Modificação das condições da reação de acoplamento A^3 com dibenzilamina (**20**)

Um último experimento foi realizado empregando-se a dibenzilamina (**20**), isovaleraldeído (**36**), fenilacetileno (**7**) e um polímero (**38**) derivado da *L*-prolina como auxiliar quiral⁵⁵.

Figura 18. Polímero utilizado como A.Q. na reação de A^3

Este polímero foi escolhido para a realização deste teste, pois sua utilização em reações de aldol realizadas no laboratório tem mostrado resultados bastante promissores, incluindo boas razões diastereo- e enantioméricas. A reação foi feita em condições similares às mostradas no Esquema 42, apenas modificando o solvente para DMSO, pois este se mostrou mais eficaz na solubilização do polímero

⁵⁵ O polímero **38** foi obtido pelo aluno de doutorado Leandro M. S. Takata no seu projeto “Síntese de polímeros helicoidais para o reconhecimento de moléculas quirais” desenvolvido na Universidade de São Paulo.

(**38**) e na sua complexação com Cu(I). Assim como na maioria dos casos anteriores, o produto foi obtido em 53% de rendimento, mas na sua forma racêmica. Uma possível explicação para isto pode ser a possibilidade de competição entre a reação de acoplamento A^3 com a dibenzilamina (**20**) e com a porção N-H derivada da prolina contida no auxiliar quiral (**38**), já que esta é também uma amina secundária. Isto impediria que o catalisador complexasse com o cobre, resultando na formação do produto de acoplamento (**37**) na sua forma racêmica.

Em vista do que foi realizado, em que apenas os ligantes já descritos mostraram resultado positivo e nenhuma das aminas utilizadas forneceu o produto com seletividade, foram iniciados os estudos utilizando aminoácidos e seus derivados.

Inicialmente foi feito um teste com o éster metílico da *L*-prolina (**39**). A reação foi feita empregando condições similares às utilizadas anteriormente e o produto foi obtido com 3h de reação. A razão diastereoisomérica foi verificada por CG, mostrando que o produto estava sendo formado com uma proporção de 85:15 (Figura 19).

Esquema 43. Reação de acoplamento A^3 com o éster metílico da *L*-prolina (**39**)

Figura 19. Cromatograma do composto **40**

Com este resultado e os resultados obtidos nas reações empregando-se dibenzilamina (**20**) como amina, decidiu-se fazer alguns testes de solventes e temperatura reacional, para verificar se o rendimento e a seletividade eram aumentados. No entanto, como mostra a Tabela 4, a mudança de solvente não faz diferença na formação seletiva do produto, exceto quando a reação foi feita em glicerol e utilizando irradiação micro-ondas que a razão diastereisomérica diminuiu. A mudança de temperatura não interferiu de forma significativa na seletividade, mas afetou tanto o rendimento como o tempo reacional, que pode ser observado que a 100 °C o rendimento é maior, enquanto que o tempo reacional é bem curto quando comparado à reação feita a t.a.

Tabela 4. Condições reacionais da reação de A³ feita com o éster metílico da *L*-prolina (39)

Entrada	Solvente	T (°C)	t	Rendimento (%) ^a	r.d. (%) ^b
1	AcOEt	100	3h	60	85:15
2	AcOEt	t.a.	7d	48	85:15
3	PhMe	100	3h	58	84:16
4	PhMe	t.a.	7d	45	85:15
5	Glicerol	60	10 min	- ^c	75:25 ^d

^a Rendimento isolado. ^b As reações foram acompanhadas por CG. ^c O produto não foi isolado. ^d Reação feita no M-O.

Foi feita uma reação utilizando o éster metílico da *D*-fenilglicina (41) para verificar se também haveria seletividade como foi o caso da utilização da *L*-prolina na reação de acoplamento. Nesta reação foi empregado 30 mol% de CuCl, AcOEt como solvente em um tubo de pressão.

Esquema 44. Reação de acoplamento A³ com o éster metílico da *D*-fenilglicina (41)

Após acompanhar a reação por um período de 48h, verificou-se que o produto não estava sendo formado. Este material de partida seria de grande interesse, assim como os derivados de benzilaminas, uma vez que há a possibilidade de desproteger o nitrogênio, fornecendo o amino álcool correspondente que posteriormente poderia ser utilizado para a síntese de alcalóides bioativos. Em vista disso, a reação foi

repetida utilizando o (*R*)-*N*-benzil-fenilglicinol (**42**), pois assim daria maior reatividade para o intermediário formando o íon imínio ao invés da imina.

Esquema 45. Reação de acoplamento A³ com o (*R*)-*N*-benzil-fenilglicinol (**42**)

A reação foi deixada à 100 °C por um período de 12h e após analisar o produto isolado, verificou-se que o mesmo não era o produto de acoplamento desejado e sim uma oxazolidina (**43**) formada pela ciclização intramolecular do íon imínio intermediário, pelo ataque da hidroxila no carbono pseudo-carbonílico do íon imínio, como mostrado no Esquema 46.

Esquema 46. Subproduto observado da reação de acoplamento com o (*R*)-*N*-benzil-fenilglicinol (**42**)

No espectro de RMN de ¹H observa-se um sinal na região de 4,3 ppm característico de hidrogênios ligados a carbonos de N-O cetais. Além disso, no espectro de RMN de ¹³C também se verifica um sinal em 96 ppm característico de

carbonos desse tipo, como estão mostrados nas Figuras 20 e 21.

Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto **43**

Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **43**

O produto também foi analisado por HSQC (Figura 22), o qual mostrou que o sinal visto no espectro de RMN de ^1H em 4,3 ppm está de fato correlacionado ao do carbono em 96 ppm, ficando evidente a formação do composto **43** ao invés do produto de acoplamento desejado.

Figura 22. Espectro de HSQC do composto **43**

Com esse resultado, a proteção da hidroxila do (*R*)-*N*-benzil-fenilglicinol (**42**) foi feita com três grupos protetores diferentes o TMS, TBDMS e TIPS⁵⁶. Em seguida o amino álcool protegido foi submetido a reação tricomponente, com o butiraldeído

⁵⁶ Marshall, J. A.; Yanik, M. M.; Adams, N. D.; Ellis, K. C.; Chobanian, H. R. *Organic Synthesis*, **2005**, 81, 157.

(**2**), 3-butin-2-ol (**3**), 30 mol% de CuCl, AcOEt como solvente e 80 °C. Quando a reação foi feita utilizando o amino álcool que continha o TMS como grupo protetor, o produto formado foi novamente a oxazolidina **43**, possivelmente porque o TMS deve ser clivado no meio reacional. Quando o amino álcool protegido com TBDMS foi utilizado, o produto de acoplamento A³ foi obtido, após 24h de reação, em 60% de rendimento e com *r.d.* de 65:35. Quando o grupo protetor foi o TIPS o produto desejado foi obtido após 48h de reação em apenas 30% de rendimento e *r.d.* de 62:38, como mostrado no Esquema 47.

Esquema 47. Reação de acoplamento A³ com o (*R*)-*N*-benzil-fenilglicinol protegido

(44)

Como estas razões diastereoisoméricas não foram satisfatórios, estas reações foram realizadas utilizando diferentes solventes, como AcOEt e tolueno, e a temperatura ambiente, mas mesmo após uma semana de reação os materiais de partida foram recuperados e nenhum produto foi formado.

A partir destes resultados e com a boa seletividade obtida na reação em que o éster metílico da *L*-prolina (**39**) (Esquema 43) foi utilizado como fonte de amina, decidiu-se realizar um teste utilizando outro derivado de *L*-prolina como mostra o Esquema 48. Neste caso, optou-se por utilizar o 2-carboxialdeído (**47**), pois assim, além da diastereosseletividade dirigida pela amina opticamente ativa, o íon imínio

intermediário formado (**48**) pode interagir com o cobre, de forma que o organometálico alquinilcobre pudesse ser adicionado de maneira seletiva.

Esquema 48. Reação de acoplamento A^3 utilizando derivados de *L*-prolina e aldeídos nitrogenados

Esta reação foi realizada em AcOEt à 80°C por um período de 3h. Os diastereoisômeros puderam ser separados e caracterizados. Após a análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C verificou-se que não se tratava do produto de acoplamento desejado. Assim, foram feitos espectros de HSQC para os dois, os quais mostraram que o produto formado foi o de ciclização intramolecular como mostrado no Esquema 49, da mesma forma como foi o caso da formação da oxazolidina (**43**)(Esquema 46).

Esquema 49. Subproduto observado da reação de acoplamento com a amina (**46**)

4. CONCLUSÕES

A 2-metilpropan-2-sulfinamida (**1**) não mostrou boa reatividade como fonte de amina na reação tricomponente A³, porém a sua utilização em reações deste tipo é de grande interesse, uma vez que há a possibilidade da obtenção do produto de acoplamento com alta seletividade e com o grupo NH₂ livre. Apesar dos testes realizados neste trabalho não apresentarem bons resultados, eles dão perspectiva para o que ainda pode ser testado empregando-se esta amina nas reações multicomponentes, tal como a utilização de sistemas mais reativos tanto para a imina intermediária formada como o emprego de nucleófilos mais fortes, ou ainda outros catalisadores.

As reações de acoplamento A³ feitas utilizando-se dibenzilamina (**20**) e auxiliares quirais como ligantes de Cu(I) e indutores de assimetria mostraram resultados positivos quando a bisoxazolina (**28**) e o (*R*)-quinap (**32**) foram utilizados. Além disso, as condições reacionais afetam de forma significativa o resultado obtido, como o caso em que o tolueno foi utilizado como solvente ao invés de acetato de etila. O emprego de diferentes auxiliares quirais não mostrou resultados promissores, porém, indica que a indução de assimetria depende da formação de um complexo entre o cobre e o ligante, o que fornece perspectiva para a utilização e a síntese de novos auxiliares quirais, com estruturas baseadas naquelas em que resultados positivos foram alcançados neste tipo de reação.

As reações de acoplamento utilizando derivados de amino ácidos se mostraram bastante promissoras, principalmente quando a *L*-prolina foi utilizada, na qual uma boa razão diastereoisomérica pode ser alcançada em diversas condições reacionais. Contudo, esses estudos devem ser melhor investigados já que o caso de sucesso ficou restrito ao derivado de *L*-prolina. Exemplo disso foi o caso da

utilização da *D*-fenilglicina que não levou a formação do produto de interesse, o amino álcool correspondente originou a oxazolidina **43** e ainda a utilização amina **46** derivada da *L*-prolina que também levou a formação do produto de ciclização intramolecular (**49**). Estes resultados, embora não tenham sido os desejados, são interessantes, pois demonstram que a imina formada é bastante reativa, sofrendo ataque nucleofílico da hidroxila de um álcool e até do nitrogênio de uma amida.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

As análises de RMN de ^1H a 200 MHz e RMN de ^{13}C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro Bruker[®] AC 200. Para determinação dos deslocamentos químicos foi utilizado tetrametilsilano (TMS) como padrão⁵⁷. A nomenclatura utilizada para designação de multiplicidades dos sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H foi baseada em documento recomendado pela AUREMN (Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear).

As análises de cromatografia gasosa foram feitas em equipamentos Shimadzu[®] GC2014, utilizando detector por ionização de chama (DIC), N_2 como gás de arraste e colunas DB-5-HT, com as dimensões 30 m X 0,25 mm X 0,25 μm .

As análises feitas por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) foram realizadas utilizando cromatógrafos Shimadzu[®] modelos LC-10AD equipado com um detector UV-Vis SPD-10AV e LC-30AD equipado com um detector UV-Vis SPD-M20A, ambos operando no comprimento de onda de 254 nm. As colunas utilizadas nestas análises foram Daicel Chiralpak[®] OD-H e Daicel Chiralpak[®] OD com um fluxo de 0,8 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e fase móvel de hexanos ou hexanos com 1% de isopropanol.

As análises de massa de baixa resolução foram feitas em um equipamento Shimadzu[®] CG-MS-17A/QP5050A operando com uma fonte de impacto eletrônico e coluna HP-5MS, com as dimensões 30 m X 0,25 mm X 0,25 μm .

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um espectrômetro LC/MS Bruker Daltonics MicroTOF Ic por inserção direta de amostras puras.

As análises de absorção na região do infravermelho foram realizadas em um equipamento Shimadzu[®] modelo IRPrestige-21.

⁵⁷ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.

Os valores de rotação óptica dos compostos quirais foram obtidos em um polarímetro PerkinElmer 343 empregando celas de 1 cm de caminho óptico.

Os pontos de fusão foram obtidos em um equipamento Buchi *Melting Point* B-545.

As análises em CCD foram feitas utilizando cromatoplasmas comerciais Merck® e os sistemas de revelação empregados foram:

- câmara de iodo molecular;
- solução reveladora de vanilina contendo 1g de vanilina, 1 mL de H₂SO₄ e 100 mL de ácido acético glacial;
- solução reveladora de ninhidrina contendo 500 mg de ninhidrina e 100 mL de etanol 96%;
- lâmpada U.V. com emissão em 254 nm.

As purificações em coluna de sílica foram realizadas empregando sílica gel *flash* (230-400 mesh) Acros Organics.

Os solventes e reagentes utilizados foram de grau comercial e foram pré-tratados antes da utilização de acordo com a literatura⁵⁸, quando necessário.

5.1. Procedimentos experimentais para a RMC com a 2-metilpropan-2-sulfinamida (1)

5.1.1. N-heptiliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (5)

A uma solução de DCM (4,0 mL) contendo 2-metilpropan-2-sulfinamida (1) (0,363 g, 3,0 mmol), CuSO₄ (2,40 g, 15 mmol) e peneira molecular 3Å (0,82 g) foi adicionado gota a gota uma solução de heptanal (4) (0,685 g, 0,839 mL, 6,0 mmol) em DCM (1,0 mL). A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por

⁵⁸ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 1980; Pergamon Press: London.

18h. Ao término desse período, o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com DCM (15 mL). O filtrado foi lavado com NaCl (2x10 mL) e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (10:1) como eluente, fornecendo 0,156 g (72%) do composto **5** puro. Óleo incolor.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,89 (t, *J*₁=6,5 Hz; 3H); 1,20 (s, 9H); 1,26-1,42 (m, 6H); 1,55-1,70 (m, 2H); 2,52 (td, *J*₁=7,1 Hz; *J*₂=4,8 Hz; 2H); 8,07 (t, *J*₁=4,8 Hz; 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,9; 22,3 (3C); 22,4; 25,4; 28,9; 31,5; 36,1; 56,4; 169,8.

EMAR (ESI): calculado para C₁₁H₂₃NOS [M+H] 218,1579; encontrado 218,1569.

IV (filme), ν (cm⁻¹): 511,1; 530,4; 547,8; 584,4; 617,2; 657,7; 692,4; 719,4; 810,1; 896,9; 933,5; 1030,0; 1045,4; 1064,7; 1132,2; 1170,8; 1192,0; 1205,5; 1311,6; 1365,6; 1427,3; 1454,3; 1622,1; 2860,4; 2929,9; 2956,9; 3061,0; 3076,5; 3091,9; 3113,1; 3138,2; 3215,3; 3234,6; 3333,0; 3352,3; 3371,6; 3408,2; 3427,5; 3469,9.

5.1.2. *N*-benziliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (**10**)

Óleo Incolor

Rendimento: 62%

Eluente: Hexano:AcOEt (10:1)

CAS: 700842-91-7

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,27 (s, 9H); 7,45-7,57 (m, 3H); 7,84-7,89 (m, 2H); 8,60 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 22,5; 128,9 (2C); 129,3; 132,4 (2C); 162,8.

5.1.3. 2-metil-N-(1-feniletiliden)propan-2-sulfinamida (11)

A uma mistura de acetofenona (**9**)(0,6 g, 0,582 mL, 5 mmol) e 2-metilpropan-2-sulfinamida (**1**)(0,726 g, 6 mmol) em DCM (15,0 mL) foi adicionado $\text{Ti}(\text{}^i\text{PrO})_4$ (3,237 g, 3,408 mL, 11,4 mmol). Em seguida, a solução foi submetida a refluxo até o consumo dos materiais de partida. Adicionou-se 10 mL de solução saturada de NaHCO_3 ; a mistura resultante foi agitada vigorosamente durante 30 min e filtrada em Celite[®]. A mistura bifásica foi transferida para um funil de separação, a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl, secada com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (10:1) como eluente, fornecendo a imina **11** pura.

Óleo Amarelo

Rendimento: 70%

Eluente: Hexano:AcOEt (10:1)

CAS: 842121-02-2

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,36 (s, 9H); 2,80 (s, 2H); 7,41-7,56 (m, 3H); 7,90-7,94 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 19,8; 22,5 (3C); 57,4; 127,2 (2C); 128,4 (2C); 131,6; 138,7; 176,4.

5.1.4. 2-metil-N-(4-nitrobenziliden)propan-2-sulfinamida (13)

P-nitrobenzaldeído (12)(0,302 g, 2 mmol), 2-metilpropan-2-sulfinamida (1)(0,242 g, 2,0 mmol), e $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (1,136 g, 1,195 mL, 4,0 mmol) foram misturados em um tubo de vidro selado com um septo e agitados sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. O tubo foi colocado no reator de micro-ondas, com uma irradiação constante de 40W de potência e com fluxo de ar, para refrigeração, durante 10 min. Após resfriar até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com AcOEt (10 mL) e solução saturada de NaCl (0.5 mL) foi adicionada, com agitação vigorosa. A suspensão resultante foi filtrada em Celite® e lavada com AcOEt (15 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (2:1) como eluente, fornecendo 0,462 g (91%) da imina **13** pura, na forma de um sólido amarelo.

CAS: 849590-33-6

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,30 (s, 9H); 8,03 (dt, $J_1=8,78$ Hz; $J_2=1,88$ Hz; 2H); 8,34 (dt, $J_1=8,78$ Hz; $J_2=1,88$ Hz; 2H); 8,68(s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 22,6 (3C); 58,5; 124,2 (2C); 130,0 (2C); 138,8; 160,6.

5.1.5. 2-metil-N-(4-nitrobenzil)propan-2-sulfinamida (14)

Uma solução da imina **13** (0,254 g, 1 mmol) em MeOH (5 mL) foi resfriada a 0 °C. Em seguida NaBH₄ (0,038g, 1 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada agitar a temperatura ambiente por 4h. Ao término desse período, o MeOH foi concentrado em evaporador rotatório e em seguida foi adicionado AcOEt (10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2x10 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório, fornecendo a amina **14** pura em 96% de rendimento. Sólido Amarelo.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,18 (s, 9H); 4,37 (qd, $J_1=15,93$ Hz; $J_2=4,98$ Hz; 2H); 7,45 (d, $J_1=8,3$ Hz; 3H); 8,07 (d, $J_1=8,3$ Hz; 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 22,6 (3C); 48,5; 56,4; 123,6 (2C); 128,6 (2C); 146,0; 147,1.

EMAR (ESI): calculado para C₁₁H₁₆N₂O₃S [M+Na] 279,0779; encontrado 279,0775.

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 605,6; 837,1; 856,4; 1010,7; 1033,8; 1342,5; 1384,9; 1523,8; 1604,8; 2900,9; 2962,7; 3186,4; 3298,3; 3417,9; 3460,3; 3545,2.

PF (°C): 95,5 °C.

5.1.6. 2-metil-N-(1-fenilnon-1-in-3-il)propan-2-sulfinamida (6)

Inicialmente foi preparado o (feniletinil)lítio pela adição lenta de ⁿBuLi (2,17 mol.L⁻¹, 0,56 mL, 1,23 mmol) à uma solução do fenilacetileno (**7**)(0,138 g, 0,15 mL, 1,36 mmol) em THF (1,3 mL) à -70 °C. A mistura reacional foi deixada sob agitação por 10 minutos. Em seguida, a solução do organometálico foi canulada para uma solução contendo a imina (**5**)(0,2 mol.L⁻¹) à -48 °C e a reação foi deixada sob

agitação por 5h. Após este período foi deixado agitar a temperatura ambiente por 12h. Ao término da reação, o meio reacional foi lavado com NH_4Cl (2x10 mL) e a fase aquosa extraída com AcOEt (4x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/ AcOEt (4:1) como eluente, fornecendo 0,368 g (85%) do composto **6** puro. Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,91 (t, $J_1=6,5$ Hz; 3H); 1,25 (s, 9H); 1,30-1,39 (m, 5H); 1,55-1,58 (m, 2H); 1,63-1,69 (m, 1H); 1,74-1,86 (m, 2H); 3,40 (d, $J_1=6,0$ Hz; 1H); 4,26 (q, $J_1=6,0$ Hz; 1H); 7,28-7,33 (m, 3H); 7,40-7,48 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,1; 22,5 (3C); 22,6; 25,6; 28,8; 31,7; 36,9; 48,1; 56,1; 85,6; 89,1; 122,7; 128,2 (2C); 131,8 (3C).

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 342,1868; encontrado 342,1867.

IV (filme), ν (cm^{-1}): 582,5; 597,9; 667,4; 692,4; 756,1; 877,6; 891,1; 914,3; 1062,8; 1182,4; 1315,4; 1363,7; 1388,7; 1415,7; 1442,7; 1456,3; 1467,8; 1489,0; 1599,0; 1622,1; 2858,5; 2927,9; 2954,9; 3022,4; 3034,0; 3061,0; 3082,2; 3196,0; 3377,4; 3412,1; 3435,2; 3446,8.

5.1.7. Álcool *p*-nitrobenzílico (17)

Sólido Laranja

CAS: 619-73-8

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,14 (sl, OH); 4,84 (s, 2H); 7,54 (d, $J_1=9,0$ Hz; 2H); 8,21 (d, $J_1=9,0$ Hz; 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 64,0; 123,7 (2C); 127,0 (2C); 147,2; 148,1.

EM (m/z): 153 (M^+), 136, 124, 107, 89, 77 (100), 63, 51.

5.2. Procedimento geral para alquilação de aminas

Em um balão de 100 mL foi adicionado benzaldeído (**8**) (0,233 g, 0,202 mL 2,2 mmol), amina gota a gota (2,0 mmol) e a reação foi deixada sob agitação até o consumo da amina. Após o término da reação foi adicionado EtOH (2 mL) e NaBH_4 (0,076 g, 2,0 mmol) à 0 °C. O meio reacional foi deixado atingir a temperatura ambiente e agitar por 2h. Ao término da reação foi adicionado H_2O (5 mL), HCl (10%) até pH 2 e AcOEt (10 mL). A fase orgânica foi descartada. A fase aquosa foi neutralizada com NaHCO_3 até pH 8, extraída com AcOEt (4x10 mL). A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório, resultando no produto puro.

5.2.1. Dibenzilamina (20)

Óleo incolor

Rendimento: 91%

CAS: 103-49-1

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,66 (sl, NH); 3,81 (s, 4H); 7,20-7,35 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 53,1 (2C); 126,9 (4C); 128,1 (2C); 128,4 (4C); 140,3 (2C).

5.2.2. *N*-benzil-1-feniletanamina (21)

Óleo incolor

Rendimento: 84%

CAS: 3193-62-2

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,35 (d, $J_1=6,6$ Hz; 3H); 1,57 (sl, NH); 3,62 (dd, $J_1=13,2$ Hz; $J_2=4,6$ Hz; 2H); 3,80 (q, $J_1=6,6$ Hz; 1H); 7,20-7,38 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,6; 51,7; 57,6; 126,8 (2C); 126,9 (2C); 127,0 (2C); 128,2 (2C); 128,4 (2C); 128,5 (2C); 140,8; 145,7.

5.3. Procedimento geral para reações multicomponentes A³

Em um tubo de pressão de 35 mL, foi adicionado CuCl (0,002 g, 0,02 mmol, 1 mol%), AcOEt (2 mL), amina (1,0 mmol), aldeído (1,3 mmol) e alcinol (2 mmol). O tubo foi fechado e aquecido a 105 °C e a reação foi deixada sob agitação até o consumo total da amina. Ao término da reação o meio reacional foi filtrado em Celite[®] e lavado com AcOEt (2x10 mL). Ao filtrado foi adicionado solução de NH_4OH (10%) em solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e mantido sob agitação por 20 minutos. A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (4x10 mL), a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel.

5.3.1. 5-[benzil(1-feniletil)amino]oct-3-in-1-ol (23)

Óleo amarelo claro

Rendimento: 60%

r.d.: 1:1

Eluente: Hexano:AcOEt (4:1)

CuCl: 30 mol%

t=12h

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 0,71 (t, $J_1=7,2$ Hz; 3H); 0,83 (t, $J_1=6,8$ Hz; 3H); 1,18-1,63 (m, 14H); 1,28 (d, $J_1=6,9$ Hz); 1,53 (d, $J_1=6,9$ Hz; 14H); 2,45 (td, $J_1=6,1$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 2H); 2,57 (td, $J_1=6,3$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 2H); 3,41 (tt, $J_1=7,5$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 1H); 3,49-4,06 (m, 10H); 7,19-7,54 (m, 20H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 13,1; 13,5; 13,7; 19,5; 19,7; 22,0; 23,1; 23,2; 37,5; 37,7; 48,67; 51,2; 51,5; 52,1; 56,5; 61,2; 61,4; 80,3; 80,7; 81,7; 83,6; 126,3; 126,5; 126,6; 126,9; 127,7; 127,8; 127,9; 128,1; 129,7; 140,9; 142,5; 144,3.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 358,2147; encontrado 358,2144.

IV (filme), ν (cm^{-1}): 698,2; 748,4; 1045,4; 1126,4; 1454,3; 1492,9; 1600,9; 1624,1; 1635,6; 1654,9; 1705,1; 1739,8; 1751,4; 2499,7; 2873,9; 2931,8; 2958,8; 3028,2; 3063,0; 3082,2; 3360,0.

5.3.2. 5-(dibenzilamino)oct-3-in-1-ol (22)

Óleo amarelo claro

Rendimento: 88%

Eluente: Hexano:AcOEt (4:1)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,78 (t, $J_1=7,2$ Hz; 3H); 1,51 (m, 4H); 1,85 (sl, OH); 2,56 (td, $J_1=6,3$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 2H); 3,58 (dd, $J_1=6,3$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 7H); 7.18-7,41 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 13,7; 19,6; 23,2; 36,22; 51,5; 54,8; 61,5; 80,5; 81,0; 126,8 (2C); 128,2 (4C); 128,8 (4C); 139,8 (2C).

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 322,2171; encontrado 322,2161.

IV (filme), ν (cm^{-1}): 698,2; 744,5; 1045,4; 1122,6; 1454,3; 1492,9; 1600,9; 1639,5; 1670,3; 1701,2; 1720,5; 1751,4; 1774,5; 1813,1; 1832,4; 2727,3; 2808,4; 2831,5; 2931,8; 2954,9; 3028,2; 3063,0; 3356,1.

HPLC: coluna Daicel Chiralpk[®] OD-H e fase móvel com fluxo de $0,8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ de hexanos com 1% de isopropanol.

Tabela 5. Rendimentos e *r.e.* obtidos com a utilização dos diferentes A.Q.

Entrada	A.Q.	Rend. (%) ^a	<i>r.e.</i> (%) ^b
1	24	70	1:1

2	 25	78	1:1
3	 26	80	1:1
4	 27	72	1:1
5	 28	86	68:32
6	 29	25	1:1 ^c
7	 30	82 15	55:45 55:45 ^c

8	<p style="text-align: center;">31</p>	71	1:1
		45	54:46 ^c
9	<p style="text-align: center;">32</p>	80	66:34
		15	74:26 ^c
		47	79:21 ^d
10	<p style="text-align: center;">33</p>	-	- ^c
11	<p style="text-align: center;">34</p>	12	1:1 ^c
12	<p style="text-align: center;">35</p>	10	1:1 ^c

^a Rendimento Isolado. ^b Analisado por HPLC utilizando coluna quiral Chiralpak® OD-H, 99:1 Hexano-isopropanol, 0,8 mL.min⁻¹. ^c Reações feitas a temperatura ambiente. ^d Reação feita a temperatura ambiente e em tolueno.

5.3.3. *N,N*-dibenzil-5-metil-1-fenilhex-1-in-3-amina (37)

Óleo incolor

Rendimento: 68%

Eluente: Hexano:AcOEt (99:1)

CuCl: 5 mol%

CAS: 599176-20-2

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,75 (dd, $J_1=25,1$ Hz; $J_2=6,5$ Hz; 6H); 1,34-2,54 (m, 3H); 3,67 (dd, $J_1=83,2$ Hz; $J_2=13,6$ Hz; 4H); 3,68 (dd, $J_1=6,9$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 1H); 6,15-8,89 (m, 15H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 21,9; 22,7; 24,6; 43,0; 50,1; 55,0 (2C); 85,0; 88,2; 123,6; 126,7 (2C); 127,8; 128,2 (4C); 128,3 (2C); 128,9 (4C); 131,8 (2C); 140,0 (2C).

HPLC: coluna Daicel Chiralpk[®] OD e fase móvel com fluxo de 0,8 mL.min⁻¹ de hexanos.

5.3.4. Metil-1-(8-hidroxi-oct-5-in-4-il)pirrolidin-2-carboxilato (40)

Óleo amarelo claro

Rendimento: 60%;

r.d.: 85:15

Eluente: Hexano:AcOEt (1:1)

CuCl: 30 mol%

t=3h

$[\alpha]_D^{25} = -95,9$ (c=1,0 CHCl₃)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,93 (t, $J_1=7,2$ Hz; 3H); 1,34-1,69 (m, 4H); 1,78-2,15 (m, 4H); 2,27 (sl, OH); 2,49 (td, $J_1=6,3$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 2H); 2,57-2,69 (m, 1H); 2,96-3,03 (m, 1H); 3,41 (dd, $J_1=8,5$ Hz; $J_2=6,4$ Hz; 1H); 3,60-3,74 (m, 6H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 13,6; 19,7; 22,8; 23,0; 28,9; 36,8; 46,7; 51,8; 52,8; 61,2; 63,2; 79,1; 82,1; 174,6.

EMAR (ESI): calculado para C₁₄H₂₅NO₃ [M+H] 254,1756; encontrado 254,1752.

IV (filme), ν (cm⁻¹): 1049,3; 1168,9; 1203,6; 1739,8; 2873,9; 2958,8; 3387,0; 3406,3.

5.3.5. 3-benzil-4-fenil-2-propiloxazolidina (43)

Óleo amarelo claro

Rendimento: 63%;

Eluente: Hexano:AcOEt (6:1)

CuCl: 30 mol%

t=4h

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,78 (m, 3H); 1,22-1,53 (m, 4H); 3,43-3,77 (m, 2H); 3,87 (dd, $J_1=14,6$ Hz; $J_2=7,5$ Hz; 2H); 4,13 (t, $J_1=7,5$ Hz; 1H); 4,33-4,37 (m, 1H); 7,23-7,56 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 14,1; 14,4; 36,9; 55,2; 67,9; 73,0; 96,5; 126,9; 127,5; 127,8; 127,9; 128,4; 129,1; 132,4; 138,0; 139,9.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 282,1858; encontrado 282,1857.

IV (filme), ν (cm^{-1}): 698,2; 756,1; 1157,3; 1454,3; 1492,9; 1600,0; 2731,2; 2777,5; 2823,8; 2870,1; 2931,8; 2958,8; 3028,2; 3163,3; 3263,6; 3296,3; 3379,3.

5.3.6. 5-benzil((*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)amino)oct-3-in-1-ol (45a)

Óleo amarelo claro

Rendimento: 60%

r.d.: 65:35

Eluente: Hexano:AcOEt (6:1)

CuCl: 30 mol%

t=24h

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 0,18 (s, 3H); 0,20 (s, 3,5H); 0,84 (m, 24H); 1,30-1,96 (m, 10H); 2,08 (sl, OH); 2,57 (td, $J_1=6,3$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 1,4H); 2,71 (td, $J_1=6,3$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 2,2H); 3,67-4,57 (m, 16H); 6,20-8,88 (m, 20H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: -5,8; -5,7; -5,5 (2C); 13,5; 13,8; 18,1; 18,2; 19,5; 19,7; 23,1; 23,3; 25,7 (3C); 25,8 (3C); 37,2; 37,6; 50,4; 51,6; 51,9; 52,3; 61,2; 61,3; 62,4; 64,7; 65,6; 67,4; 80,5; 80,6; 81,6; 83,2;

126,4; 126,6; 126,7; 127,1; 127,7; 127,8; 127,9; 128,0; 128,1; 128,5; 128,7; 129,0;
140,6; 141,2; 141,5; 141,9.

EMAR (ESI): calculado para C₂₉H₄₃NO₂Si [M+H] 466,3141; encontrado 466,3150.

IV (filme), ν (cm⁻¹): 698,2; 732,9; 775,4; 810,1; 837,1; 910,4; 1006,8; 1049,3; 1084,0; 1107,1; 1253,7; 1327,0; 1361,7; 1388,7; 1454,3; 1492,9; 1600,9; 1654,9; 2708,1; 2738,9; 2858,5; 2931,8; 2954,9; 3028,2; 3063,0; 2279,3.

**5.3.7. 5-benzil((R)-1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etil)amino)oct-3-in-1-ol
(45b)**

Óleo amarelo claro

Rendimento: 30%

r.d.: 62:38

Eluente: Hexano:AcOEt (6:1)

CuCl: 30 mol%

t=48h

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 0,66 (t, $J_1=6,3$ Hz; 3H); 0,86 (s, 24H); 1,01 (s, 24H); 1,13-1,69 (m, 12H); 1,79 (sl, OH); 2,37 (td, $J_1=6,2$ Hz; $J_2=2,0$ Hz; 2H); 2,49 (td, $J_1=6,4$ Hz; $J_2=2,1$ Hz; 2H); 3.35-5,18 (m, 16H) 6,75-8,03 (m, 20H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm), mistura diastereoisomérica: 11,8; 11,9; 13,5; 13,8; 17,8 (6C); 18,0 (6C); 19,5 (3C); 19,7 (3C); 23,1; 23,2; 37,3; 37,5; 50,2;

51,7; 51,8; 52,4; 61,2; 61,3; 62,4; 65,0; 80,4; 80,5; 81,6; 83,2; 126,4; 126,6; 127,0; 127,6; 127,8; 128,0; 128,1; 128,5; 128,8; 129,0; 140,1; 141,2; 141,5; 142,0.

EMAR (ESI): calculado para $C_{32}H_{49}NO_2Si$ $[M+H]$ 508,3618; encontrado 508,3643.

IV (filme), ν (cm^{-1}): 682,8; 883,4; 1053,1; 1111,0; 1365,6; 1384,9; 1454,3; 1492,9; 1654,9; 2341,6; 2364,7; 2723,5; 2758,2; 2866,2; 2939,5; 3028,2; 3063,0; 3360,0; 3375,4.

5.3.8. (7Sa)-2-(4-bromofenil)-3-(quinolin-2-il)hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-ona

Óleo amarelo

Rendimento: 55% (mistura diastereoisomérica)

CuCl: 30 mol%

t=3h

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), diastereoisômero 1: 1,79-2,03 (m, 2H); 2,12-2,36 (m, 2H); 3,06 (dt, $J_1=9,9$ Hz; $J_2=7,3$ Hz; 1H); 3,48 (dt, $J_1=9,9$ Hz; $J_2=5,6$ Hz; 1H); 4,22 (t, $J_1=7,3$ Hz; 1H); 5,90 (s, 1H); 7,29-7,40 (m, 3H); 7,42-7,62 (m, 3H); 7,65-7,85 (m, 2H); 8,12 (ddd, $J_1=16,8$ Hz; $J_2=8,5$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), diastereoisômero 1: 24,8; 28,2; 56,5; 64,9; 85,3; 117,5; 118,1; 122,5; 127,0; 127,5; 127,8; 129,4; 129,9; 131,9; 136,3; 137,9; 147,6; 158,1; 174,9.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm), diastereoisômero 2: 1,64-1,91 (m, 2H); 2,14-2,40 (m, 3H); 2,58 (q, $J_1=8,8$ Hz; 1H); 3,96-4,27 (m, 1H); 6,56 (s, 1H); 7,04-7,43 (m, 5H); 7,58 (ddd, $J_1=8,2$ Hz; $J_2=7,0$ Hz; $J_3=1,3$ Hz; 1H); 7,67-7,88 (m, 2H); 7,96-8,21 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm), diastereoisômero 2: 25,1; 27,1; 48,9; 65,9; 80,3; 118,1; 119,7; 123,2; 127,4; 127,5; 129,5; 130,1; 131,7; 136,5; 136,6; 147,8; 154,4; 176,5.

EMAR (ESI), diastereoisômero 1: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 408,0711; encontrado 408,0702.

EMAR (ESI), diastereoisômero 2: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 408,0711; encontrado 408,0703.

IV (filme), ν (cm^{-1}): 752,2; 775,4; 829,4; 906,5; 1006,8; 1072,4; 1118,7; 1303,9; 1377,2; 1411,9; 1489,1; 1597,1; 1708,9; 2966,5; 3059,1.

5.4. Procedimento geral para proteção do (*R*)-*N*-benzilfenilglicinol (42)

Em um balão de 25 mL com agitação magnética e sob atmosfera de N_2 , foi colocado o (*R*)-*N*-benzilfenilglicinol (**41**) (0,500 g, 2 mmol), imidazol (0,204 g, 1,5 mmol) 1 mL de DMF. Esta solução foi resfriada em banho de gelo e o cloreto de triálquil silano (2 mmol) foi adicionado em duas partes, com intervalo de 15 min. O banho de gelo foi deixado a chegar a temperatura ambiente gradualmente. Após 18h, a reação foi diluída com água (5 mL) e AcOEt (10 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com AcOEt (3x10 mL). Os extratos orgânicos foram juntados e lavados com solução saturada de NaCl (2x10 mL), secos com Na_2SO_4 e o solvente concentrado, originando o produto puro.

5.4.1. (R)-N-benzil-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletanamina (44a)

Óleo incolor

Rendimento: 95%

CAS: 1030828-88-6

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,04 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 3,55-3,89 (m, 9H); 7,27-7,48 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -5,5 (2C); 18,2; 25,9 (3C); 51,2; 64,1; 68,4; 126,7; 127,4; 127,7 (2C); 128,0 (2C); 128,3 (2C); 128,4 (2C); 140,7 (2C).

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NOSi}$ [M+H] 342,2253; encontrado 342,2243.

5.4.2. (R)-N-benzil-1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etanamina (44b)

Óleo incolor

Rendimento: 96%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,02-1,05 (m, 21H); 1,78 (sl, NH); 3,51-3,89 (m, 5H); 7,25-7,43 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 11,9 (3H); 17,9 (6H); 51,2; 64,3; 68,7; 126,7; 127,4; 127,7 (2C); 128,0 (2C); 128,3 (2C); 128,4 (2C); 140,7 (2C).

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NOSi}$ [M+H] 384,2723; encontrado 384,2714.

IV (filme), ν (cm^{-1}): 682,2; 883,4; 1068,6; 1091,7; 1122,6; 1458,2; 2866,2; 2939,5; 3028,2; 3063,0; 3282,8; 3302,1; 3336,8; 3379,3.

5.5. Procedimento geral para síntese das oxazolininas

Método A. Em um tubo de pressão foi adicionado 2-ciano piridina (0,104 g, 0,09 mL, 1 mmol), amino álcool (2 mmol), acetato de zinco diidratado (0,004 g, 0,02 mmol, 2 mol%) e hexano (1 mL). O tubo foi fechado e aquecido a 110 °C e a reação foi deixada sob agitação até o consumo total da nitrila (12h). Ao término do período o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e adicionado DCM (10 mL). A fase orgânica foi transferida para um funil de separação e lavada com H₂O (3x5 mL) e solução saturada de NaCl (5 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando eluente apropriado.

Método B. Em um tubo selado foram adicionados a 2-cianopiridina (0,104 g, 0,09 mL, 1 mmol), o amino álcool apropriado, acetato de zinco diidratado (0,004 g, 0,02 mmol, 2 mol%) e glicerol (1 mL). O tubo foi selado com um septo perfurado por uma agulha, colocado no reator de micro-ondas e aquecido à 110 °C durante 17 minutos sob agitação e fluxo de ar. Após resfriar a temperatura ambiente, o produto foi extraído da mistura reacional com AcOEt (5x2 mL). As fases de AcOEt foram combinadas, lavada com H₂O (2x5 mL), seca com Na₂SO₄ e o solvente removido em evaporador rotatório. O material bruto foi filtrado em um pad de sílica gel, e lavado com AcOEt (5x2 mL). Após evaporação do solvente, as 2-piridil-2-oxazolininas foram obtidas puras.

5.5.1. (S)-4-((R)-sec-butil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento:

Hexano: 99%

Glicerol: 92%

$[\alpha]_D^{25} = -75^\circ$ (C=2,011; Tolueno)

CAS: 108915-03-3

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,89 (d, $J_1=6,7$ Hz; 3H); 0,96 (t, $J_1=7,4$ Hz; 3H); 1,12-1,37 (m, 1H); 1,57-1,88 (m, 2H); 4,22 (dd, $J_1=8,4$ Hz; $J_2=7,7$ Hz; 1H); 4,30 (ddd, $J_1=9,3$ Hz; $J_2=8,4$ Hz; $J_3=5,7$ Hz; 1H); 4,50 (dd, $J_1=9,3$ Hz; $J_2=7,8$ Hz; 1H); 7,39 (ddd, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,2$ Hz; 1H); 7,77 (ddd, $J_1=9,6$ Hz; $J_2=7,8$ Hz; $J_3=1,8$ Hz; 1H); 8,06 (dt, $J_1=7,9$ Hz; $J_2=1,0$ Hz; 1H); 8,71 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=1,0$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 11,4; 14,3; 26,1; 39,0; 70,2; 71,4; 123,8; 125,3; 136,5; 146,8; 149,6; 162,4.

5.5.2. (S)-4-isobutil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento:

Hexano: 99%

Glicerol: 78%

$[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ (C=0,20; Tolueno)

CAS: 108915-07-7

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,97 (d, $J_1=6,6$ Hz; 3H); 0,99 (d, $J_1=6,6$ Hz; 3H); 1,41 (dt, $J_1=13,4$ Hz; $J_2=7,3$ Hz; 1H); 1,76 (dt, $J_1=13,4$ Hz; $J_2=6,9$ Hz; 1H); 1,88 (non, $J_1=6,7$ Hz; 1H); 4,07 (t, $J_1=8,2$ Hz; 1H); 4,35-4,45 (m, 1H); 4,60 (dd, $J_1=9,5$ Hz; $J_2=8,1$ Hz; 1H); 7,38 (ddd, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,2$ Hz; 1H); 7,77 (td, $J_1=7,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; 1H); 8,04 (dt, $J_1=7,9$ Hz; $J_1=1,1$ Hz; 1H); 8,71 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 22,6 (2C); 25,2; 45,3; 65,2; 73,5; 123,7; 125,2; 136,4; 146,7; 149,5; 162,2.

5.5.3. (S)-4-isopropil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento:

Hexano: 99%

Glicerol: 88%

$[\alpha]_D^{25} = -98^\circ$ (C=0,506; Tolueno)

CAS: 108915-04-4

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,95 (d, $J_1=6,8$ Hz; 3H); 1,06 (d, $J_1=6,8$ Hz; 3H); 1,90 (oct, $J_1=6,8$ Hz; 1H); 4,18 (dd, $J_1=16,0$ Hz; $J_2=8,3$ Hz; $J_3=6,3$ Hz; 1H); 4,21 (dd, $J_1=16,0$ Hz; $J_2=8,3$ Hz; 1H); 4,51 (dd, $J_1=9,0$ Hz; $J_2=7,6$ Hz; 1H); 7,38 (ddd, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,2$ Hz; 1H); 7,77 (ddd, $J_1=7,8$ Hz; $J_2=7,7$ Hz; $J_3=1,7$ Hz; 1H); 8,05 (ddd, $J_1=7,8$ Hz; $J_2=1,2$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H); 8,71 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,7$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 18,0; 18,9; 32,6; 70,6; 72,8; 123,7; 125,2; 136,4; 146,8; 149,5; 162,4.

5.5.4. (S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento:

Hexano: 94%

Glicerol: 51%

$[\alpha]_D^{25} = -119^\circ$ (C=0,05; Tolueno)

CAS: 108915-09-9

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,83-1,97 (m, 1H); 1,99-2,11 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 2,70 (ddd, $J_1=15,0$ Hz; $J_2=8,3$ Hz; $J_3=6,6$ Hz; 1H); 2,73 (ddd, $J_1=15,0$ Hz; $J_2=8,5$ Hz; $J_3=6,1$ Hz; 1H); 4,14 (t, $J_1=8,2$ Hz; 1H); 4,44-4,55 (m, 1H); 4,63 (dd, $J_1=9,6$ Hz; $J_2=8,3$ Hz; 1H); 7,40 (ddd, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,2$ Hz; 1H); 7,87 (td, $J_1=7,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; 1H); 8,03 (d, $J_1=7,8$ Hz; 1H); 8,72 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,7$ Hz; $J_3=0,7$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 15,5; 30,7; 35,2; 66,0; 72,9; 123,8; 125,5; 136,6; 146,6; 149,7; 162,8.

5.5.5. (S)-4-benzil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento:

Hexano: 99%

Glicerol: 89%

$[\alpha]_D^{25} = -52^\circ$ (C=0,538; Tolueno)

CAS: 108915-08-8

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,77 (dd, $J_1=13,8$ Hz; $J_2=9,0$ Hz; 1H); 3,30 (dd, $J_1=13,8$ Hz; $J_2=5,1$ Hz; 1H); 4,23 (dd, $J_1=8,6$ Hz; $J_2=7,7$ Hz; 1H); 4,44 (dd, $J_1=9,4$ Hz; $J_2=8,6$ Hz; 1H); 4,66 (dddd, $J_1=9,4$ Hz; $J_2=9,0$ Hz; $J_3=7,7$ Hz; $J_4=5,1$ Hz; 1H); 7,20-7,33 (m, 5H), 7,39 (ddd, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,2$ Hz; 1H); 7,77 (ddd, $J_1=7,8$ Hz; $J_2=7,7$ Hz; $J_3=1,7$ Hz; 1H); 8,06 (ddd, $J_1=7,8$ Hz; $J_2=1,2$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H); 8,70 (ddd, $J_1=4,7$ Hz; $J_2=1,7$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 41,5; 68,0; 72,3; 123,8; 125,4; 126,4; 128,4 (2C); 129,1 (2C); 136,5; 137,6; 146,6; 149,6; 163,0.

5.5.6. (S)-4-fenil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento:

Hexano: 86%

Glicerol: 60%

$[\alpha]_D^{25} = -34^\circ$ (C=2,045; Tolueno)

CAS: 153880-57-0

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,40 (t, $J_1=8,6$ Hz; 1H), 4,91 (dd, $J_1=10,3$ Hz; $J_2=8,6$ Hz; 1H); 5,47 (dd, $J_1=10,3$ Hz; $J_2=8,6$ Hz; 1H); 7,55-7,28 (m, 6H); 7,82 (ddd, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H); 8,18 (dt, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=1,1$ Hz; 1H); 8,75 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 70,3; 75,3; 124,2; 125,8; 126,8 (2C); 127,7; 128,8 (2C); 136,7; 141,8; 149,8.

5.5.7. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-isobutil-2-oxazolina

Sólido branco

Rendimento: Hexano: 98%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,96 (d, $J_1=4,1$ Hz; 3H); 1,00 ($J_1=4,1$ Hz; 3H); 1,40 (dt, $J_1=13,2$ Hz; $J_2=7,0$ Hz; 1H); 1,55-2,06 (m, 2H); 4,07 (t, $J_1=8,0$ Hz; 1H); 4,39 (dtd, $J_1=9,3$ Hz; $J_2=7,6$ Hz; $J_3=6,6$ Hz; 1H); 4,61 (dd, $J_1=9,4$ Hz; $J_2=7,9$ Hz; 1H); 7,57-8,19 (m, 2H); 8,76 (dd, $J_1=1,8$ Hz; $J_2=1,2$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 22,7; 22,8; 25,4; 45,4; 65,5; 73,9; 123,1; 125,0; 139,3; 145,3; 150,9; 161,8.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 305,0265; encontrado 305,0260.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 631,7; 861,2; 1006,9; 1077,3; 1098,5; 1236,4; 1384,9; 1616,4; 2869,2; 2956,0; 3373,6; 3475,9; 3489,4; 3566,5.

PF ($^{\circ}\text{C}$): 69,5.

5.5.8. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-(2-(metiltio)etil)-2-oxazolina

Sólido branco

Rendimento: Hexano: 98%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,72-2,11 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,71 (ddd, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=6,8$ Hz; $J_3=2,2$ Hz; 2H); 4,14 (t, $J_1=7,7$ Hz; 1H); 4,35-4,82 (m, 2H); 7,93 (d, $J_1=1,5$ Hz; 2H); 8,77 (t, $J_1=1,5$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 15,6; 30,8; 35,2; 66,2; 73,2; 123,3; 125,1; 145,1; 151,0; 162,3.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 301,0010; encontrado 301,0014.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 629,8; 1097,5; 1383,9; 1618,3; 1637,6; 2016,7; 2908,8; 3238,6; 3301,3; 3323,5; 3472,9; 3646,6.

PF ($^{\circ}\text{C}$): 78,5.

5.5.9. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-fenil-2-oxazolina

Sólido branco

Rendimento: Hexano: 98%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,40 (t, $J_1=8,6$ Hz; 1H); 4,91 (dd, $J_1=10,3$ Hz; $J_2=8,6$ Hz; 1H); 5,46 (dd, $J_1=10,3$ Hz; $J_2=8,6$ Hz; 1H); 7,34 (m, 5H); 7,94 (dd, $J_1=8,4$ Hz; $J_2=2,3$ Hz; 1H); 8,06 (dd, $J_1=8,4$ Hz; $J_2=0,8$ Hz; 1H); 8,79 (dd, $J_1=2,3$ Hz; $J_2=0,8$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 70,4; 75,5; 123,5; 125,4; 126,8 (2C); 127,8; 128,9 (2C); 139,4; 141,5; 145,1; 151,0; 163,2.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 303,0133; encontrado 303,0129.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 617,2; 676,1; 701,1; 939,4; 1004,9; 1082,1; 1114,9; 1233,5; 1383,9; 1457,3; 1506,5; 1635,7; 1646,3; 1680,1; 1734,1; 2312,7; 2358,1; 3387,1; 1461,4; 1537,6.

PF ($^{\circ}\text{C}$): 103,0.

5.5.10. (1S,2R,4R)-1,7,7-trimetil-2'-(piridin-2-il)-4'H-spiro[biciclo[2.2.1]heptan-2,5'-oxazol]

Óleo incolor

Rendimento: Hexano: 82%

r.d. > 99:1

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,86 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,31-1,92 (m, 7H); 3,89 (d, $J_1=15,4$ Hz; 1H); 4,24 (d, $J_1=15,4$ Hz; 1H); 7,37 (ddd, $J_1=7,3$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,6$ Hz; 1H); 7,57-8,02 (m, 2H), 8,72 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,7$ Hz; $J_3=1,0$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 10,0; 20,4; 20,6; 27,2; 30,0; 45,8; 48,4; 49,4; 52,1; 63,8; 95,7; 123,4; 125,7; 136,6; 147,1; 150,1; 162,5.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 271,1810; encontrado 271,1806.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 681,9; 745,5; 970,2; 1045,5; 1056,1; 1114,9; 1359,9; 1391,7; 1450,5; 1471,7; 1583,6; 1644,4; 1657,9; 2361,9; 2871,2; 2889,5; 2956,0; 3363,0; 3388,1; 3405,5; 3417,0.

5.5.11. (1S,2S,4S)-1,3,3-trimetill-2'-(piridin-2-il)-4'H-spiro[biciclo[2.2.1]heptan-2,5'-oxazol]

Óleo incolor

Rendimento: Hexano: 72%

r.d.: 9:73

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,02 (s, 1H); 1,04 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 1,71-2,28 (m, 7H); 3,93 (d, $J_1=16,1$ Hz; 1H); 4,07 (d, $J_1=16,1$ Hz; 1H); 7,38 (ddd, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,3$ Hz; 1H); 7,78 (td, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=1,7$ Hz; 1H); 7,94 (dt, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=1,3$ Hz; 0H); 8,58–8,80 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 16,7; 22,8; 25,8; 28,0; 29,5; 40,6; 42,8; 48,8; 51,8; 58,0; 97,2; 123,4; 125,3; 136,6; 147,0; 150,1; 163,0.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 271,1810; encontrado 271,1804.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 677,0; 798,6; 1038,7; 1121,6; 1368,5; 1470,8; 1527,7; 1570,1; 1642,5; 1657,9; 2361,9; 2874,1; 2950,2; 2957,9; 3301,3; 3336,9; 3347,6; 3404,5; 3481,7.

5.5.12. (5S,9S)-6-metil-9-(prop-1-en-2-il)-2-(piridin-2-il)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]deca-2,6-dieno

Óleo incolor

Rendimento: Hexano: 78%

r.d.: 80:20

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,50-1,80 (m, 6H); 1,86-2,45 (m, 5H); 3,62-4,43 (m, 2H); 4,76 (d, $J_1=1,0$ Hz; 1H); 5,38-5,89 (m, 1H); 7,40 (ddd, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=4,9$ Hz; $J_3=1,3$ Hz; 1H); 7,79 (td, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; 1H); 7,98-8,10 (m, 1H); 8,73 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 16,5; 17,1; 20,5; 21,0; 30,8; 31,1; 37,8; 39,5; 39,9; 41,7; 64,0; 65,6; 86,6; 88,5; 109,29; 109,6; 123,7; 123,8; 125,4; 125,5; 125,6; 128,8; 132,0; 134,6; 136,6; 136,6; 146,9; 148,0; 148,4; 149,8; 149,8; 162,9.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 291,1473; encontrado 291,1468.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 681,9; 802,4; 891,1; 973,1; 983,7; 1027,1; 1248,0; 1279,8; 1355,0; 1439,9; 1569,1; 1586,5; 1640,5; 2361,9; 2865,4; 2934,8; 3056,3; 3068,8; 3417,0; 3447,9.

5.5.13. (5R,9R)-9-metil-6-(propan-2-iliden)-2-(piridin-2-il)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-2-eno

Óleo incolor

Rendimento: Hexano: 75%

r.d.: 91:9

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0,99 (d, $J_1=5,8$ Hz, 3H); 1,51-1,99 (m, 12H); 2,65-2,94 (m, 1H); 3,91 (d, $J_1=14,9$ Hz; 1H); 4,18 (d, $J_1=15,0$ Hz; 1H); 7,42 (ddd, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,2$ Hz; 1H); 7,82 (td, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=1,7$ Hz; 1H); 7,97-8,16 (m, 1H); 8,77 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=0,9$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 21,44; 21,87; 23,25; 28,98; 29,40; 34,15; 46,67; 66,22; 90,62; 123,57; 123,64; 124,37; 125,34; 130,97; 136,57; 147,19; 149,93; 162,19.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ [M+H] 271,1810; encontrado 271,1807.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 621,1; 668,4; 998,2; 1043,5; 1146,7; 1204, 6; 1246,1; 1361,8; 1382,1; 1504,5; 1568,2; 1590,4; 1634,7; 1661,7; 1668,5; 2361,9; 2828,7; 2875,9; 2910,7; 3396,8; 3402,6.

5.5.14. 4,4-dimetil-2-fenil-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento: Glicerol: 30%

CAS: 19312-06-2

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,38 (s, 6H); 4,11 (s, 2H); 7,35-7,51 (m, 3H); 7,91-7,98 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 28,4 (2C); 67,5; 79,1; 128,0; 128,1 (2C); 128,2 (2C); 131,1; 162,0.

5.5.15. 4,4-dimetil-2-(piridin-2-ilmetil)-2-oxazolina

Óleo amarelo claro

Rendimento: Glicerol: 63%

CAS: 194096-82-7

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,30 (s, 6H); 3,82 (s, 2H); 3,95 (s, 2H); 7,19 (dddd, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=4,9$ Hz; $J_3=1,0$, $J_4=0,5$ Hz; 1H); 7,29-7,35 (m, 1H); 7,66 (td, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=1,9$ Hz; 1H); 8,56 (ddd, $J_1=4,9$ Hz; $J_2=1,9$ Hz; $J_3=1,0$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 28,3 (2C); 37,6; 67,1; 79,3; 122,0; 123,0; 136,7; 149,4; 163,3.

5.5.16. 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento: Glicerol: 86%

CAS: 109660-12-0

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,42 (s, 6H); 4,21 (s, 2H); 7,39 (ddd $J_1=7,7$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,2$ Hz; 1H); 7,77 (td, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; 1H); 8,03 (dt, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=1,1$ Hz; 1H); 8,71 (ddd, $J_1=4,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=1,0$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 28,3; 67,7; 79,5; 123,7; 125,3; 136,4; 146,9; 149,6; 161,1.

5.5.17. 2-(5-bromopiridin-2-il)-4,4-dimetil-2-oxazolina

Sólido branco

Rendimento: Glicerol: 51%

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,41 (s, 6H); 4,21 (s, 2H); 7,91 (d, $J_1=1,5$ Hz; 2H); 8,76 (t, $J_1=1,5$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 28,3; 68,2; 79,8; 123,1; 124,9; 139,3; 145,3; 150,9.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 255,0133; encontrado 255,0130.

IV 991; (KBr), ν (cm^{-1}): 629; 680; 838; 879; 909; 1088; 1388; 1561; 1648; 1699; 1760; 2341; 2366; 2417; 2957; 3034; 3431.

PF ($^\circ\text{C}$): 96,5-98,9.

5.5.18. (R)-4-metil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Óleo incolor

Rendimento: Glicerol: 77%

CAS: 242482-41-3

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,40 (d, $J_1=6,5$ Hz; 3H); 4,05 (t, $J_1=7,77$ Hz; 1H); 4,28-4,77 (m, 2H); 7,39 (ddd, $J_1=7,6$ Hz; $J_2=4,8$ Hz; $J_3=1,3$ Hz; 1H); 7,78 (td, $J_1=7,8$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; 1H); 7,96 (m, 1H); 8,71 (ddd, $J_1=4,9$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=1,0$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 21,1; 62,0; 74,4; 123,6; 125,3; 136,4; 146,5; 149,5; 162,4.

5.5.19. (S)-2-(5-etinilpiridin-2-il)-4-fenil-2-oxazolina

Sólido amarelo

Rendimento: Glicerol: 61%

$[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ (C=1,125; Clorofórmio)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,36 (s, 1H); 4,40 (t, $J_1=8,6$ Hz; 1H); 4,91(dd, $J_1=10,3$ Hz; $J_2=8,6$ Hz; 1H); 5,48 (dd, $J_1=10,3$ Hz; $J_2=8,6$ Hz; 1H); 7,29-7,41 (m, 5H); 7,88 (dd, $J_1=8,2$ Hz; $J_2=2,0$ Hz; 1H); 8,14 (dd, $J_1=8,2$ Hz; $J_2=0,8$ Hz; 1H); 8,82 (dd, $J_1=2,0$ Hz; $J_2=0,8$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 70,4; 75,4; 79,9; 82,9; 121,4; 123,5; 126,7 (2C); 127,8; 128,8 (2C); 139,7; 141,5; 145,6; 152,6; 163,2.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}^+\text{H}]$ 249,1028; encontrado 249,1026.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 696; 751; 827; 1026; 1068; 1384; 1514; 1652; 2333; 2367; 2855; 2924; 3391.

PF ($^\circ\text{C}$): 136,6-139,1.

5.5.20. (S)-4-((1H-indol-3-il)metil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

Sólido branco

Rendimento: Glicerol: 61%

$[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$ (C=0,320; Clorofórmio)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2,92 (dd, $J_1=14,5$ Hz; $J_2=9,1$ Hz; 1H); 3,44 (ddd, $J_1=14,5$ Hz; $J_2=4,7$ Hz; $J_3=1,0$ Hz 1H); 4,27 (dd, $J_1=8,6$ Hz; $J_2=7,7$ Hz; 1H); 4,45 (t, $J_1=9,1$ Hz; 1H); 4,80 (tdd, $J_1=9,2$ Hz; $J_2=7,6$ Hz; $J_3=4,7$ Hz 1H); 7,01-7,25 (m, 3H); 7,30-7,56 (m, 2H); 7,60-7,73 (m, 1H); 7,79 (td, $J_1=7,7$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; 1H); 8,01-8,14 (m, 1H); 8,72 (ddd, $J_1=4,7$ Hz; $J_2=1,8$ Hz; $J_3=1,0$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 31,3; 67,2; 72,9; 111,2; 111,6; 118,7; 119,3; 122,0; 122,4; 123,9; 125,5; 127,5; 136,2; 146,7; 149,6; 163,0.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}^+\text{H}]$ 278,1293; encontrado 278,1293.

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 725; 744; 966; 1037; 1085; 1101; 1249; 1274; 1323; 1361; 1384; 1647; 2883; 2900; 2983; 3043; 3105; 3184; 3201.

PF ($^\circ\text{C}$): 170,1-171,6.

6. Anexos

6.1. *N*-heptiliden-2-metilpropan-2-sulfonamida (5)

6.1.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.1.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.2. N-benziliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (10)

6.2.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.2.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.3. 2-metil-N-(1-feniletiliden)propan-2-sulfinamida (11)

6.3.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.3.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.4. 2-metil-N-(4-nitrobenziliden)propan-2-sulfinamida (13)

6.4.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.4.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.5. 2-metil-N-(4-nitrobenzil)propan-2-sulfinamida (14)**6.5.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)** **6.5.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)**

6.6. Álcool *p*-nitrobenzílico (17)

6.6.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.6.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.7. 2-metil-N-(1-fenilnon-1-in-3-il)propan-2-sulfinamida (6)

6.7.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.7.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.8. 5-[benzil(1-feniletil)amino]oct-3-in-1-ol (23)

6.8.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.8.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.9. 5-(dibenzylamino)oct-3-in-1-ol (22)

6.9.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.9.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.9.3. Cromatogramas

*** Chromatogram *** Filename:A3DIBPYB.C01

mAbs

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	22.411	673521	9788			32.1937	
2	25.462	1418570	18824	V		67.8063	
		2092090	28612			100.0000	

*** Chromatogram *** Filename:A3DIBQUI.C01

mAbs

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	21.028	965755	16672			33.8490	
2	22.858	1887376	30138	V		66.1510	
		2853130	46811			100.0000	

<Chromatogram>

uAU

<Peak Table>

PDA Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.
1	24,490	44815	1024	26,497
2	26,562	124316	2327	73,503
Total		169131	3351	

<Chromatogram>

uAU

<Peak Table>

PDA Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.
1	24.853	73893	1591	21,367
2	26.923	271936	4447	78,633
Total		345829	6038	

6.10. *N,N*-dibenzil-5-metil-1-fenilhex-1-in-3-amina (37)

6.10.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.10.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

¹³C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10. The x-axis represents the chemical shift in ppm, ranging from 0 to 200. The spectrum shows several sharp peaks corresponding to the carbon atoms in the molecule. The peaks are labeled with their chemical shift values in ppm.

Chemical Shift (ppm)
174.57
82.03
79.10
63.15
61.17
52.83
51.75
46.73
36.84
28.88
23.00
19.73
13.58

6.11.3.Cromatograma

CG Reação Bruta

Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit Mark	ID#	Cmpd Name
1	20.940	25550	3097	15.758			
2	21.306	136586	15414	84.242	SV		
Total		162136	18511				

CG Diastereoisomero 1

CG Diastereoisomero 2

6.12. 3-benzil-4-fenil-2-propiloxazolidina (43)

6.12.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.12.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.13. (R)-N-benzil-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletanamina (44a)

6.13.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.13.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.14. (R)-N-benzil-1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etanamina (44b)

6.14.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.14.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

**6.15. 5-benzil((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-phenylethyl)amino)oct-3-yn-1-ol
(45a)**

6.15.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.15.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.15.3. Cromatograma

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit Mark ID#	Cmpd Name
1	28,102	25929	3632	35,797	SV	
2	28,366	46504	4960	64.203		
Total		72433	8592			

6.16. 5-benzil((R)-1-fenil-2-((triisopropilsilil)oxi)etil)amino)oct-3-in-1-ol (45b)

6.16.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.16.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.16.3. Cromatograma

Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit Mark	ID#	Cmpd Name
1	20.018	9350	767	38,562			
2	20.453	14896	1124	61.438	V		
Total		24246	1891				

6.17. (7Sa)-2-(4-bromofenil)-3-(quinolin-2-il)hexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-ona

6.17.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), diastereoisômero 1

6.17.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), diastereoisômero 1

6.17.3. HSQC, diastereoisômero 1

6.17.4. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), diastereoisômero 2

6.17.5. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), diastereoisômero 2

6.17.6. HSQC, diastereoisômero 2

6.18. (S)-4-((R)-sec-butyl)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

6.18.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

6.18.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

6.19. (S)-4-isopropil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

6.19.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

6.19.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

6.20. (S)-4-(2-(metiltio)etil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

6.20.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

6.20.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

6.21. (S)-4-benzil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

6.21.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

6.21.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

6.22. (S)-4-fenil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

6.22.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.22.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.23. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-isobutil-2-oxazolina

6.23.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.23.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.24. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-(2-(metiltio)etil)-2-oxazolina

6.24.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.24.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.25. (S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-4-fenil-2-oxazolina

6.25.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.25.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.27. (1S,2S,4S)-1,3,3-trimethyl-2'-(pyridin-2-yl)-4'H-spiro[bicyclo[2.2.1]heptan-2,5'-oxazol]

6.27.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.27.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.28. (5S,9S)-6-metil-9-(prop-1-en-2-il)-2-(piridin-2-il)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]deca-2,6-dieno

6.28.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.28.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.29. (5R,9R)-9-metil-6-(propan-2-iliden)-2-(piridin-2-il)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-2-eno

6.29.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.29.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.30. 4,4-dimetil-2-fenil-2-oxazolina

6.30.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.30.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.31. 4,4-dimetil-2-(piridin-2-ilmetil)-2-oxazolina

6.31.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.31.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.32. 4,4-dimetil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

6.32.1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

6.32.2. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)

6.33. 2-(5-bromopiridin-2-il)-4,4-dimetil-2-oxazolina

6.33.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.33.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.34. (R)-4-metil-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

6.34.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.34.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.35. (S)-2-(5-ethinilpiridin-2-il)-4-fenil-2-oxazolina

6.35.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.35.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

6.36. (S)-4-((1H-indol-3-yl)metil)-2-(piridin-2-il)-2-oxazolina

6.36.1. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)

6.36.2. RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

7. REFERÊNCIAS

1. Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969.
2. Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Towards the Ideal Synthesis Chem. & Ind.* **1997**.
3. a) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. b) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
4. a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402.
5. Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650.
6. a) Dolle, R. E. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 693. b) He, Q.; Cui, Y.; Li, J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2293. c) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.
7. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
8. Zhang, F-G.; Zhu, X-Y.; Li, S.; Nie, J.; Ma, J-A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11552.
9. Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.
10. Safak, C.; Gündüz, M. G. G.; İlhan, S. O.; Simsek, R.; Isli, F.; Yıldırım, S.; Fincan, G. S. O.; Sarioglu, Y.; Linden, A. *Drug Develop. Res.* **2012**, *73*, 332.
11. Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962.
12. Gangwar, N.; Kasana, V. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 4506.
13. Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.
14. Abels, F.; Lindemann, C.; Koch, E.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2012**, *23*, 5972.
15. Albuquerque, E. X.; Tsai, M. C.; Aronstam, R. S.; Witkop, B.; Eldefrawi, A. T.; Eldefrawi, M. E. *Neurochem. Res.* **1986**, *11*, 1227.
16. Tan, R.; Zhang, G.; Song, Y.; Cui, J.; Wang, W. Curvularia for manufacture of indolizidine alkaloid as acetylcholinesterase inhibitor for control of Alzheimer's disease. CN102329735A. b) Zhou, D.; Toyooka, N.; Nemoto, H.; Yamaguchi, K.; Tsuneki, H.; Wada, T.; Sasaoka, T.; Sakai, H.; Tezuka, Y.; Kadota, S.; Jones, T. H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Heterocycles* **2009**, *79*, 565.
17. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
18. Jee, J-A.; Spagnuolo, L. A.; Rudick, J. G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3292.
19. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
20. Schultz, E. E.; Pujanauski, B. G.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 648.

21. Awang, K.; Sévenet, T.; Pats, M.; Hadi, A. H. A. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1134.
22. Yoo, W.-J.; Zhao, L.; Li, C.-J. *Aldrichmica Acta* **2011**, *44*, 43.
23. a) Satyanarayana, K. V. V.; Ramaiah, P. A.; Murty, Y. L. N.; Chandra, M. R.; Pammi, S. V. N. *Cat. Commun.* **2012**, *25*, 50. b) Ringdahl, B. *The Muscarinic Receptors*, in: J.H. Brown (Ed.), Humana Press, Clifton NJ, **1989**. c) Dyker, G. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808.
24. a) Jenner P. *Basal Ganglia* **2012**, *2*, S3. b) Chen, J. J.; Swope, D. M.; Dashtipour, K. *Clinical Therapeutics* **2007**, *29*, 1825.
25. Naoi, M.; Maruyama, W.; Shamoto-Nagai, M.; Yi, H.; Akao, Y.; Tanaka, M. *Mol. Neurobiol.* **2005**, *31*, 81.
26. Rosas, N.; Sharma, P.; Alvarez, C.; Gómez, E.; Gutiérrez, E.; Méndez, M.; Toscano, R. A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8019.
27. Berger, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185.
28. Yamamoto, S.; Kobayashi, H.; Kaku, T.; Aikawa, K.; Hara, T.; Yamaoka, M.; Kanzaki, N.; Hasuoka, A.; Baba, A.; Yamamoto, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 70.
29. Bao, X.; Liu, D.; Jin, Y.; Yang, Y. *Molecules* **2012**, *17*, 14288.
30. Kubacka, M.; Librowski, T.; Czarnecki, R.; Frackowiak, B.; Lochynski, S. *Pharm. Rep.* **2006**, *58*, 936.
31. Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2324.
32. Aschwanden, P.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2437.
33. a) Choi, H. G.; Kwon, J. H.; Kim, J. C.; Lee, W. K.; Eum, H.; Ha, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3284. b) Batey, R. A.; MacKay, D. B.; Santhakumar, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5075.
34. Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971.
35. Wen, Y.; Xiong, Y.; Chang, L.; Huang, J.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7715.
36. Rondot, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1641.
37. Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A. *Org Lett.* **2004**, *6*, 3281.
38. a) Staas, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8276. b) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

39. Wendler, E. P. **Reações Multicomponentes na Preparação de Compostos Nitrogenados Polifuncionalizados**. 2010. 142 p. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.
40. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **2000**.
41. Shi, L.; Tu, Y. Q.; Wang, M.; Zhang, F. M.; Fan, C. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1001.
42. Bariwal, J. B.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3281.
43. Grignard, B.; Schmeits, S.; Riva, R.; Detrembleur, C.; Lecomte, P.; Jérôme, C. *Green Chem.* **2009**, 11, 1525.
44. a) Ruano, J. L. G. Aleman, J., Cid, M.B., Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179. b) Yan, W.; Wang, D.; Feng, F.; Li, P.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3311.
45. Kantam, M. L.; Balasubrahmanyam, V.; Kumar, K. B. S.; Venkanna, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7332.
46. Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7184.
47. Collados, J. F.; Toledano, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5744.
48. Sakai, N.; Uchida, N.; Konakahara, T. *Synlett.* **2008**, 10, 1515.
49. Carmona, R. C.; Schevciw, E. P.; Albuquerque, J. L. P.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. *Green Processing and Synthesis* **2013**, 2, 35.
50. Wei, C.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5638
51. Compostos obtidos pelo aluno de doutorado Leandro M. S. Takata no seu projeto "Síntese de polímeros helicoidais para o reconhecimento de moléculas quirais" desenvolvido na Universidade de São Paulo.
52. Harper, K. C.; Sigman, M. S. *Science* **2012**, 333, 1875.
53. Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4380.
54. O composto **33** foi obtido pelo aluno de doutorado Leandro M. S. Takata no seu projeto "Síntese de polímeros helicoidais para o reconhecimento de moléculas quirais" desenvolvido na Universidade de São Paulo e os compostos **34** e **35** foram obtidos pelo aluno Alexander Fernandez no seu projeto de doutorado desenvolvido na Universidade Federal de São Carlos.
55. O polímero **38** foi obtido pelo aluno de doutorado Leandro M. S. Takata no seu projeto "Síntese de polímeros helicoidais para o reconhecimento de moléculas quirais" desenvolvido na Universidade de São Paulo.

56. Marshall, J. A.; Yanik, M. M.; Adams, N. D.; Ellis, K. C.; Chobanian, H. R. *Organic Synthesis*, **2005**, 81, 157.
57. Yang, H.; Carterm R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2246.
58. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.
58. Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* **1980**; Pergamon Press: London.

SÚMULA CURRÍCULAR

Dados Pessoais

Nome em Citações Bibliográficas: Carmona, R. C.

Sexo: Feminino

Idade: 24 anos

Endereço Profissional: Universidade de São Paulo Av. Professor Lineu Prestes, 748, B05, Sala 501, 05508-900 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 3091-9172.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1450170133581641>

Formação e Titulação

Formação Concluída

1996-2002. Ensino Fundamental

Colégio Zeta Objetivo

Buritama/SP

2003-2005. Ensino Médio

Colégio Thathi Coc

Araçatuba/SP

2007-2010. Bacharelado em Química

Universidade Federal de São Carlos

São Carlos/SP

Titulação em Andamento

2011-2013. Mestrado em Química, com ênfase em Síntese Orgânica.

Instituto de Química - Universidade de São Paulo (IQ-USP), (término 02/2013).

São Paulo/SP.

Comunicação em Congressos

- ∞ Carmona, R. C.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. A One-pot Procedure to Prepare 2-Pyridyl-2-Oxazolines Using Glycerol as Solvent Under Microwave Irradiation. In: 4th International IUPAC Conference on Green Chemistry, Foz do Iguaçu/PR, 2012.

- Wendler, E. P.; Carmona, R. C.; Dos Santos, A. A. One-pot Procedure to Prepare 2-Pyridil-2-Oxazolines. In: 14th Brazilian Meeting on Organic Chemistry, Brasília/DF, 2011.
- Wendler, E. P.; Carmona, R. C.; Dos Santos, A. A. A³-Coupling Reaction as a Key Strategy in a Three-Step Synthesis of Bioactive Alkaloids. In: 14th Brazilian Meeting on Organic Chemistry, Brasília/DF, 2011.
- Bueno, M. A.; Silva, R. S. P.; Carmona, R. C.; Correa, A. G. Síntese de uma Coleção de Alcalóides Acridônicos com Potencial Aplicação no Tratamento de Doenças Tropicais, XVIII CIC, São Carlos/SP, 2010.
- Duarte, P. D.; Carmona, R. C.; Correa, A. G. Microwave-assisted Synthesis of 2-Substituted-4-Quinolinones. In: 13th Brazilian Meeting on Organic Chemistry, São Pedro/SP, 2009
- Carmona, R. C.; Duarte, P. D.; Correa, A. G. Síntese de Alcalóides 4-Quinolinônicos Utilizando Micro-ondas como Fonte de Energia. Em: XVII CIC, São Carlos/SP, 2009.

Participações em Congressos

- 4th International IUPAC Conference on Green Chemistry, Foz do Iguaçu, Brasil, 2012.
- 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. Brasília, Brasil, 2011.
- XVIII Congresso de Iniciação Científica. São Carlos, Brasil, 2010.
- I Workshop Sul-Americano em Irradiação Micro-ondas. Rio de Janeiro, Brasil, 2010.
- VII Semana da Química. São Carlos, Brasil, 2010.
- 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. São Pedro, Brasil, 2009.
- XVII Congresso de Iniciação Científica. São Carlos, Brasil, 2009.
- XXIX Escola de Verão em Química. São Carlos, Brasil, 2009.
- VI Semana da Química. São Carlos, Brasil, 2009.
- Circo da Ciência. São Carlos, Brasil, 2009.

Publicações

Artigos Científicos

- Carmona, R. C.; Schevciw, E. P.; Albuquerque, J. L. P.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A. Joint use of microwave and glycerol-Zinc (II) acetate catalytic system in the synthesis of 2-Pyridyl-2-Oxazolines. *Green Processing and Synthesis* **2013**, 2, 35.
- Wendler, E. P.; Carmona, R. C.; Dos Santos, A. A. A³-Coupling Reaction as a Short Strategy in the Synthesis of Alkaloids – Manuscrito em preparação.

Atividades Didáticas

- Carmona, R. C. Monitoria para Curso de Graduação QFL0314 Química Orgânica Experimental, IQ-USP, 2012.
- Carmona, R. C. Monitoria para Curso de Graduação QFL0342 Química Orgânica II, IQ-USP, 2011.
- Carmona, R. C. Monitoria para Curso de Graduação QFL0314 Química Orgânica Experimental, IQ-USP, 2011.
- Carmona, R. C. Monitoria para Curso de Graduação de Geometria Analítica, DM-UFSCAR, 2008.

Bolsas Obtidas

2011 – 2013	<p>Estratégias Assimétricas em Reações de Acoplamento A³.
<i>Situação:</i> Em andamento.
<i>Integrante:</i> Rafaela Costa Carmona.
<i>Financiador:</i> Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Bolsa.</p>
2009 – 2010	<p>Síntese de uma Coleção de Alcalóides Acridônicos com Potencial Aplicação no Tratamento de Doenças Tropicais.
<i>Situação:</i> Concluído.
<i>Integrante:</i> Rafaela Costa Carmona.
<i>Financiador:</i> Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Bolsa.</p>

2008 – 2009

Síntese de Produtos Naturais e Análogos com Potencial Aplicação no Tratamento de Doenças Tropicais

Situação: Concluído.

Integrante: Rafaela Costa Carmona.

Financiador: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Bolsa.

Idiomas

Inglês: Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.