



RICARDO ALMIR ANGNES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE LIGANTES BISOXAZOLÍNICOS QUIRAIS PARA
ARILAÇÕES DE HECK-MATSUDA ENANTIOSSELETIVAS EM ALCENOS CÍCLICOS
AQUIRAIS**

CAMPINAS

2014



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

RICARDO ALMIR ANGNES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE LIGANTES BISOXAZOLÍNICOS QUIRAIS PARA
ARILAÇÕES DE HECK-MATSUDA ENANTIOSSELETIVAS EM ALCENOS CÍCLICOS
AQUIRAIS**

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE MESTRE EM QUÍMICA NA ÁREA DE QUÍMICA
ORGÂNICA**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
POR RICARDO ALMIR ANGNES, E ORIENTADA PELO PROF.DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA.**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Danielle Dantas de Sousa - CRB 8/6490

An41s Angnes, Ricardo Almir, 1991-
Síntese e avaliação de ligantes bisoxazolínicos quirais para arilações de Heck-Matsuda enantiosseletivas em alcenos cíclicos aquirais / Ricardo Almir Angnes. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Heck-Matsuda, Reação de. 2. Enantiosseletividade. 3. Paládio. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Synthesis and Evaluation of chiral bisoxazoline ligands in enantioselective Heck-Matsuda arylations of cyclic achiral alkenes

Palavras-chave em inglês:

Heck-Matsuda reaction

Enantioselectivity

Palladium

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Carlos Roque Duarte Correia [Orientador]

Silvio do Desterro Cunha

Luiz Carlos Dias

Data de defesa: 17-02-2014

Programa de Pós-Graduação: Química

AGRADECIMENTOS

- A CAPES pela bolsa de mestrado concedida.
- Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia pela oportunidade de trabalhar em seu grupo pesquisa e pela orientação do presente trabalho.
- Aos colegas de laboratório, Allan, Amanda, André, Carla, Carlise, Daniela, Danilo, Fernanda, Flávia, Francisco, Juliana, Pablo, Patricia, Rafaela, Renan e Tanoue pela companhia, amizade e aprendizado que tenho com vocês. E em especial gostaria de agradecer ao Caio pelas inúmeras vezes e que me ajudou, a Mariana pelas análises de massas de alta resolução e a Cristiane pelas análises de difração de raios-X e proveitosas discussões.
- Aos professores técnicos e funcionários do IQ que tornam possível esse ambiente produtivo.
- Aos meus pais.

Dedico este trabalho à minha mãe

Ricardo Almir Angnes

Curriculum Vitae

Formação acadêmica / Titulação

- 2012-2014** Mestrado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP.
Título: Síntese e avaliação de ligantes bisoxazolínicos quirais para arilações de Heck-Matsuda enantiosseletivas em alcenos cíclicos aquirais.
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.
Bolsista: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES.
- 2009-2011** Tecnologia em Processos Químicos.
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, UTFPR, Toledo, PR.

Artigos completos publicados em periódicos

- OLIVEIRA, C. C.; ANGNES, R. A.; CORREIA, C. R. D. Intermolecular Enantioselective Heck-Matsuda Arylations of Acyclic Olefins: Application to the Synthesis of β -Aryl- γ -lactones and β -Aryl Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4373.
- BELTRAME, J. M.; ANGNES, R. A.; CHIAVELLI, L. U. R.; COSTA, W. F.; ROSA, M. F.; LOBO, V. S.; POMINI, A. M. Photodegradation of essential oil from marjoram (*Origanum Majorana* L.) studied by GC-MS and UV-Vis spectroscopy. *Rev. Latinoamer. Quím.* **2013**, 54, 81.

Resumos publicados em anais de eventos

- ANGNES, R. A. ; OLIVEIRA, C. C. ; SCHWALM, C. S. ; CORREIA, C. R. D. . Further studies on the desymmetrization of cyclic olefins through the Heck-Matsuda arylation. 15th Brazilian meeting on organic synthesis, **2013**, Campos do Jordão.
- OLIVEIRA, C. C. ; ANGNES, R. A. ; CORREIA, C. R. D. . Arilação enantiosseletiva de olefinas acíclicas via reação de Heck-Matsuda. síntese e

aplicações sintéticas de 4-aril-lactonas. 36^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2013**, Águas de Lindóia.

- OLIVEIRA, C. C. ; ANGNES, R. A. ; CORREIA, C. R. D. . Strategic Applications of the Enantioselective Heck-Matsuda Reaction: Formal Total Synthesis of (R)-Baclofen. 3rd Brazil Spain Workshop on Organic Chemistry, **2012**, Campinas.

RESUMO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE LIGANTES BISOXAZOLÍNICOS QUIRAIS PARA ARILAÇÕES DE HECK-MATSUDA ENANTIOSSELETIVAS EM ALCENOS CÍCLICOS AQUIRAIS.

O presente trabalho apresenta a viabilidade da síntese e aplicação de diversas bisoxazolinias quirais com ligantes para arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva. A simetria C_2 mostra-se vantajosa para a transferência da informação quiral para o aduto das reações testadas, quando são utilizados ligantes bisoxazolínicos. Além disso, observou-se que o aumento do volume estéreo na série: Me < Bn < *i*-Pr < *i*-Bu nos substituintes dos ligantes do tipo 2,2'-bis(2-oxazolina) possui pouca influência na enantiosseletividade da reação, os substituintes *t*-Bu causaram brusca alteração na reatividade do sistema presumivelmente devido a efeitos estéreos não incluídos no modelo de Charton. O potencial da classe de ligantes bis(imidazolinias) quirais foi evidenciado através de um único exemplo, embora tais ligantes ainda encontrem pouquíssimas aplicações na literatura. Ligantes do tipo piridino-oxazolina e quinolina-oxazolina também foram avaliados, notavelmente foram obtidos produtos com estereoquímica absoluta inversa no caso de ligantes do tipo quinolina-oxazolina, sendo que uma racionalização para esse fenômeno é fornecida. A configuração absoluta dos adutos descritos previamente no trabalho de Correia foi obtida através de cristalografia de difração de raios-X. Uma metodologia para a formação de estruturas quirais do tipo *cis*-4-aril-2-ciclopenten-1-ol a partir da dessimetrização do 3-ciclopenten-1-ol por meio de uma reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva teve seu desenvolvimento iniciado. Uma metodologia para obtenção de estruturas do tipo β -aril-ciclopentanonas quirais a partir do 3-ciclopenten-1-ol utilizando uma estratégia de “transmissão-redox” teve seu desenvolvimento iniciado.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND EVALUATION OF CHIRAL BISOXAZOLINE LIGANDS IN THE ENANTIOSELECTIVE HECK-MATSUDA ARYLATIONS OF CYCLIC ACHIRAL ALKENES.

This work shows the feasibility of synthesis and application of several chiral bisoxazoline ligands in enantioselective Heck-Matsuda arylation reactions. The C_2 symmetry has shown advantages in the transmission of chiral information to the product of the reaction, when bisoxazoline ligands were used. Besides, the increment of steric hindrance along the series: Me < Bn < *i*-Pr < *i*-Bu on the substituents of 2,2'-bis(2-oxazoline) type ligands shown little effect to the overall enantioselectivity, however, the use of *t*-Bu substituents caused great change in the system reactivity presumable through steric effects not included in the Charton model. The potential use of chiral bis(imidazoline) ligands is shown through a single example, those ligands have yet found only a few applications in the literature. Piridine-oxazoline and quinoline-oxazoline ligands were also evaluated, noteworthy, when quinoline-oxazoline ligands were used the product obtained possessed opposite absolute stereochemistry, and a rationale for this phenomena is provided. The absolute stereochemistry of the adducts described previously in the work of Correia is obtained by the use of X-ray diffraction experiment. A methodology for synthesis of chiral structures like *cis*-4-aryl-2-cyclopenten-1-ol through desymmetrization of 3-cyclopent-1-ol by enantioselective Heck-Matsuda reaction has been briefly studied. A methodology for synthesis of β -aryl-cyclopentanones through "redox-relay" desymmetrization of 3-cyclopent-1-ol by enantioselective Heck-Matsuda reaction has been briefly studied.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xix
LISTA DE TABELAS.....	xxi
LISTA DE ESQUEMAS.....	xxiii
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	7
RESULTADOS	9
SÍNTESE DE LIGANTES	9
Ligantes para avaliação de efeito estéreo.....	9
Ligante para avaliação da rigidez estrutural.....	10
Ligante sem simetria tipo C_2	11
Outros ligantes	12
CONSIDERAÇÕES SOBRE A REAÇÃO MODELO SELECIONADA	14
Racionalização da enantiosseletividade obtida.....	15
AVALIAÇÃO DOS LIGANTES.....	16
EFEITOS NOS AJUSTES DE ALGUMAS VARIÁVEIS	30
ARILAÇÃO DO 3-CICLOPENTEN-1-OL	32
Arilação do 3-ciclopenten-1-ol e racionalização mecanística	35
CONCLUSÃO	43
PARTE EXPERIMENTAL	45
PROCEDIMENTOS E CARACTERIZAÇÃO.....	45
Síntese dos sais de diazônio.....	45
Procedimento de execução da reação de Heck-Matsuda	46
REFERÊNCIAS	68
APÊNDICE	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOEt – acetato de etila
AcOH – ácido acético
AcOOH – ácido peracético
BINAP – 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
CCD – cromatografia em camada delgada
CG-DIC – cromatografia gasosa acoplada a detector de ionização em chama
CLAP – cromatografia líquida de alta pressão
dba – dibenzilidenoacetona
DMF – dimetilformamida
DMSO – dimetilsulfóxido
DTBMP – 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina
e.e. – excesso enantiomérico
EMAR – Espectrometria de massas de alta resolução
ESI – *Electrospray ionization*
Et₂O – éter etílico
Et₃N – trietilamina
EtOH – etanol
Hex – hexano
MeOH – metanol
NMP – *N*-metil-2-pirrolidona
OTf – ânion triflato
OTs – ânion tosilato
P(o-Tol)₃ – tri(o-toluil) fosfina
Pd(OAc)₂ – acetato de paládio
Q-TOF – *Quadropole Time of Fligth*
Pd(TFA)₂ – trifluoroacetato de paládio
r.e. – razão enantiomérica
RMN – ressonância magnética nuclear
THF – tetrahidrofurano
TON – *turn over number*
UV – ultra violeta

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Acilação dos aminoálcoois.....	9
Tabela 2. Formação do cloreto a partir do álcool e ciclização	10
Tabela 3. Avaliação dos ligantes	17
Tabela 4. Efeito da redução da temperatura.....	30
Tabela 5. Efeito de interação entre temperatura e base	31
Tabela 6. Avaliação dos solventes	32

LISTA DE ESQUEMAS

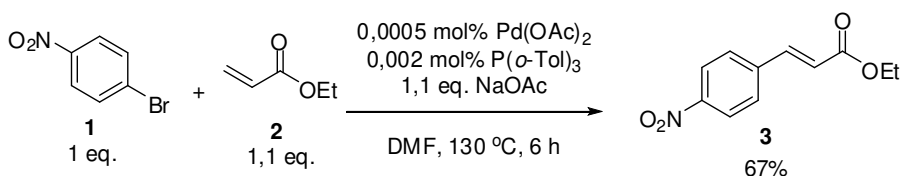
Esquema 1: Reação reportada por Spencer.....	1
Esquema 2. Ciclo catalítico das reações de Heck utilizando ligantes bidentados.	2
Esquema 3. Primeira reação de Heck enantiosseletiva reportada em 1989.....	3
Esquema 4. Obtenção e aplicação de sais de arenodiazônio.	4
Esquema 5. Possíveis formas da β -eliminação.	5
Esquema 6. Primeiros exemplos da Heck-Matsuda enantiosseletiva.....	5
Esquema 7. Síntese de ligantes do tipo 2,2'-bis(2-oxazolina).	6
Esquema 8. Procedimento reportado por Fuchter.	11
Esquema 9. Síntese do ligante L7.	11
Esquema 10. Síntese do ligante L8.	12
Esquema 11. Síntese do ligante L9.....	13
Esquema 12. Síntese de ligante L10.	13
Esquema 13. Reação modelo escolhida e determinação da configuração absoluta dos adutos.	14
Esquema 14. Racionalização proposta para a enantiosseletividade do processo de arilação de Heck-Matsuda.....	16
Esquema 15. Diferenças entre a hidrólise ácida e a hidrólise básica levadas em consideração na escolha da reação modelo de Taft.....	19
Esquema 16. Parametrização do fator estéreo através do parâmetro de Charton.	20
Esquema 17. Racionalização do efeito estéreo observado.	22
Esquema 18. Racionalização proposta para o resultado obtido com o ligante L6.....	23
Esquema 19. Racionalização para o ligante L7.....	24
Esquema 20. Motivação para a avaliação do ligante L8.....	25
Esquema 21. Mecanismo avaliado <i>in silico</i> por Wang para o trabalho de Sigman.....	27
Esquema 22. Racionalização para a estereoquímica obtida com o ligante L10.	28
Esquema 23. Racionalização para o resultado obtido com o ligante L11.....	29
Esquema 24. Arilações enantiosseletivas de Heck-Matsuda em sistemas acíclicos.	33
Esquema 25. Sequência de inserções migratórias de hidreto de paládio e eliminações <i>syn</i> de β -Hidrogênio para a formação do aduto carbonílico.	33

Esquema 26. Racionalização prévia para arilação do 3-ciclopenten-1-ol.....	34
Esquema 27. Síntese do ciclo 3-penten-1-ol.	34
Esquema 28: Resultados iniciais para a arilação do 3-ciclopenten-1-ol nas condições reportadas por Correia.....	35
Esquema 29. Derivatização do composto inédito A6 para o composto conhecido A7; a: valores de rotação ótica reportados na literatura.....	35
Esquema 30. Racionalização proposta para a arilação do 3-ciclopenten-1-ol com o ligante L1.	37
Esquema 31. Racionalização para a formação da cetona a partir dos estados de transição ET25 e ET26.....	38
Esquema 32. Arilação do 3-ciclo-penten-1-ol utilizando L11.	38
Esquema 33. Racionalização proposta para a arilação do 3-ciclopenten-1-ol com o ligante L11.....	40
Esquema 34. Racionalização para a formação da cetona a partir dos estados de transição ET31 e ET32.....	41

INTRODUÇÃO

Em 1968, Richard F. Heck relatou pela primeira vez o acoplamento entre organomercuriais e olefinas catalisado por paládio.¹⁻⁷ Embora as condições experimentais envolvessem o uso de reagentes tóxicos e cargas elevadas do valioso paládio, a possibilidade de formação direta da ligação carbono-carbono atraiu atenção da comunidade científica. Três anos depois, Tsutomu Mizoroki mostrou que o acoplamento entre iodobenzeno e olefinas na presença de base também poderia ser realizado pela catálise do mesmo metal,⁸ na reação que passou a ser conhecida como Heck-Mizoroki.⁹

Em 1974, ciente de que o complexo tetrakis(trifenilfosfina)-paládio(0) realiza adição oxidativa no iodobenzeno,^{10,11} Heck utilizou a trifenilfosfina como ligante para o metal, conseguindo ampliar o escopo da reação. Desta forma, foram utilizados brometos arílicos, vinílicos e até mesmo cloretos arílicos (pouco reativos frente a adição oxidativa) com cargas catalíticas de 1-2 mol% de Pd(OAc)₂.¹² Desde então a reação de Heck-Mizoroki beneficiou-se amplamente do emprego de fosfinas como evidenciado em 1983 por Spencer que alcançou impressionantes 134 mil TON (*Turn Over Number*)ⁱ utilizando o ligante tri(*o*-toluil)fosfina (Esquema 1).¹³



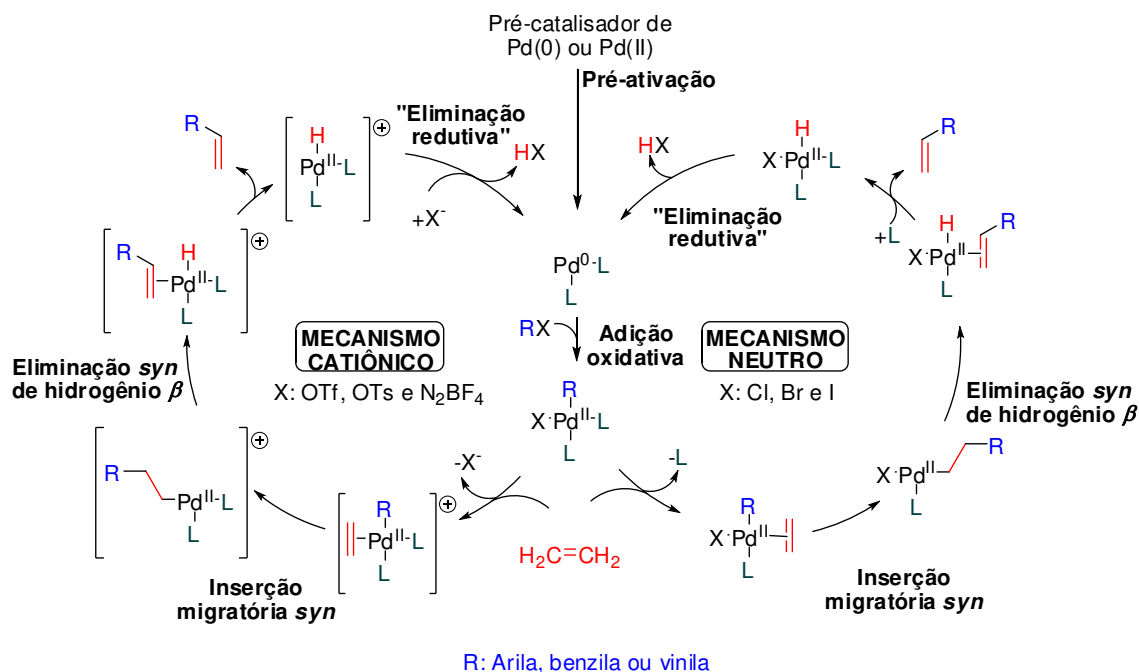
Esquema 1: Reação reportada por Spencer.

Outra variante da reação de Heck também apareceu na década de 70 (seis anos depois da versão de Mizoroki). Em 1977, Tsutomu Matsuda relatou que um acoplamento semelhante podia ser realizado a partir de sais de arenodiazônio,¹⁴ o que deu origem a reação de Heck-Matsuda.¹⁵ Essa estratégia possuía a vantagem de utilizar substratos mais reativos e disponíveis que os haletos de arila, entretanto seu desenvolvimento não chegou ao patamar da versão de Mizoroki, devido principalmente, a incompatibilidade destes

ⁱ *Turn Over Number* (TON) refere-se ao número de mols de substrato que podem ser convertidos a partir de um mol do catalisador.

substratos com os ligantes do tipo fosfina (que foram amplamente utilizados na reação de Heck-Mizoroki, inclusive para o desenvolvimento de sua versão enantiosseletiva).^{9,16}

A reação de Heck-Matsuda possui algumas características peculiares que podem ser melhor entendidas analisando-se as reações de Heck como um todo. De maneira geral, o ciclo catalítico para as reações de Heck é constituído por 4 etapas principais e eventualmente uma pré-ativação do catalisador (Esquema 2): (a) a etapa de pré-ativação refere-se a entrada da espécie Pd^0 no ciclo catalítico, que em alguns casos pode envolver a redução de Pd^{II} a Pd^0 ; (b) a adição oxidativa é a etapa em que o Pd^0 se insere na ligação R-X , passando a Pd^{II} ; (c) complexação da olefina e inserção migratória que resulta na adição do grupo R e do paládio a ligação dupla; (d) a eliminação *syn* de hidrogênio β por sua vez define a stereoquímica da dupla e dá origem a espécie de hidreto de paládio. Por fim, a regeneração do catalisador envolve uma etapa de “eliminação redutiva” gerando HX e a espécie catalítica de Pd^0 .



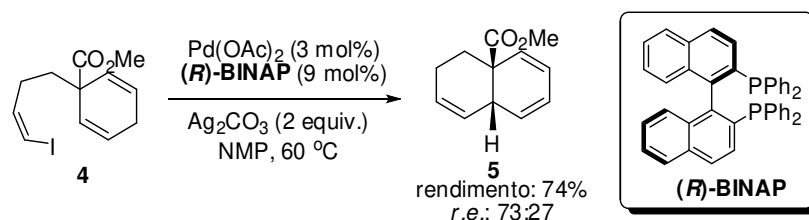
Esquema 2. Ciclo catalítico das reações de Heck.

Esse mecanismo pode ocorrer por dois caminhos distintos: o mecanismo catiônico, que envolve a saída do ânion X da esfera de coordenação do paládio após a etapa de adição oxidativa, dando origem a intermediários de Pd^{II} catiônicos; e o mecanismo neutro, no qual o ânion X permanece na esfera de coordenação após a adição oxidativa, sendo eliminado

apenas durante a “eliminação redutiva” (Esquema 2). Ainda no caso do mecanismo neutro, quando são utilizados ligantes bidentados (amplamente difundidos em versões assimétricas) faz-se necessária a descoordenação de um dos dentes do ligante para que a reação possa ocorrer com um paládio de geometria quadrado planar. Acredita-se que isto seja um dos fatores responsáveis pela redução da enantiosseletividade nesses mecanismos.¹⁷

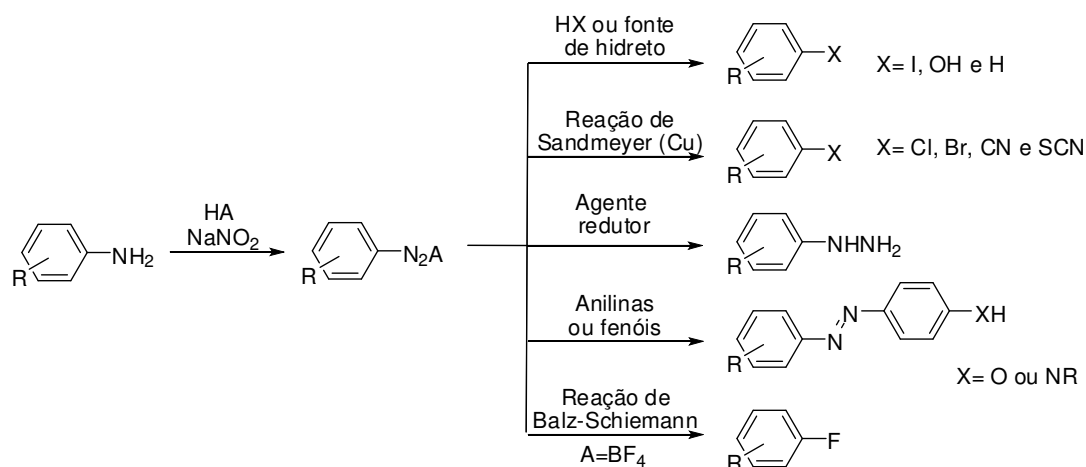
Essa diferença entre os mecanismos de reação de Heck é importante para o seu desenvolvimento pois é de consenso na literatura que a rota catiônica em geral leva a maiores graus de enantiosseletividade.^{9,15,17–19}

Em geral, quando X é um haleto, o mecanismo passa por uma rota neutra, a menos que quantidades estequiométricas de sais de prata ou tálio sejam utilizados como agentes “sequestrantes” destes ânions, direcionando o mecanismo para a rota catiônica de uma maneira dispendiosa, mas que foi utilizada para o desenvolvimento da primeira reação de Heck enantiosseletiva já em 1989 (Esquema 3).²⁰ Nos casos em que X é um sal de diazônio (reações de Heck-Matsuda), devido a labilidade da ligação C-N₂, o mecanismo é direcionado para a rota catiônica sem que exista a necessidade do uso de aditivos. A rota catiônica também pode ser alcançada utilizando-se pseudo-haletos como triflatos e tosilatos de arila mas a etapa de adição oxidativa torna-se muito mais lenta.^{9,17}



Esquema 3. Primeira reação de Heck enantiosseletiva reportada em 1989.

Os sais de arenodiazônio podem ser obtidos pela diazotação das anilinas correspondentes.²¹ Esses eletrófilos são bastante versáteis na síntese orgânica, sendo utilizados na funcionalização de diversas arilas, inclusive na síntese de haleto de arila. Quando a diazotação é feita em meio aquoso, a escolha mais comum é utilizar o nitrito de sódio e um ácido inorgânico como HBF_4 (Esquema 4).¹⁶

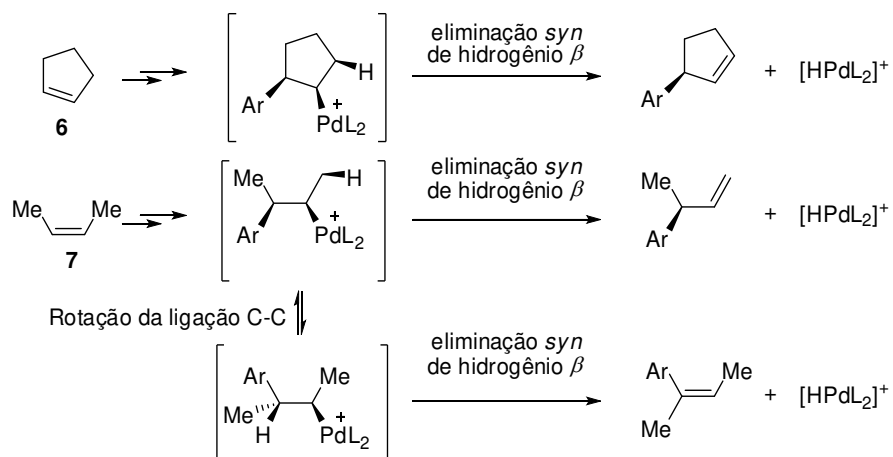


Esquema 4. Obtenção e aplicação de sais de arenodiazônio.

A limitação com relação as fosfinas não impediu que a reação de Heck-Matsuda se desenvolvesse.¹⁵ De fato, a busca por condições experimentais que não demandassem tais ligantes não era apenas necessária, mas desejável. Embora as fosfinas tenham permitido o avanço das reações de Heck, também impuseram restrições no que diz respeito a condições experimentais visto que as mesmas (em geral) são sensíveis à presença de oxigênio.^{9,13}

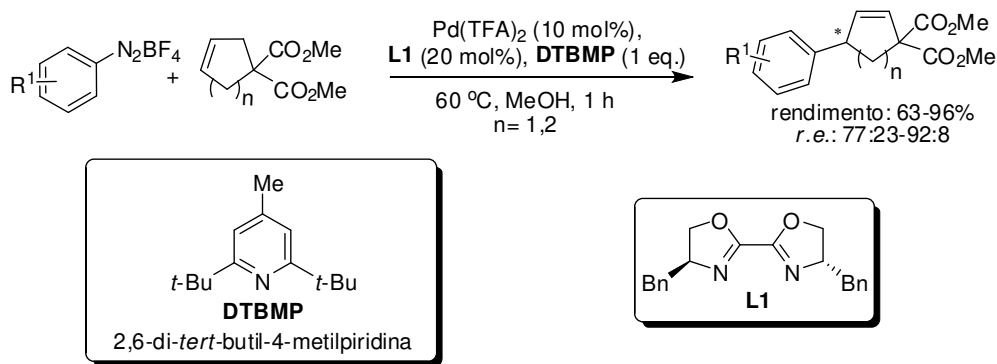
As condições de Heck-Matsuda utilizam como ligante principalmente a dibenzilidenoacetona (DBA). Embora outros tenham sido testados^{15,22}; o próprio Matsuda utilizou o DBA em seu trabalho inicial que deu origem a reação de Heck-Matsuda.¹⁴ Entretanto, sua influência as vezes é desprezível ou não benéfica, consequentemente muitos protocolos simplesmente não fazem uso desses agentes.¹⁵

Além dos produtos estirênicos representados no Esquema 5, as reações de Heck também podem dar origem a um centro estereogênico caso a “eliminação redutiva” não ocorra com o hidrogênio benzílico. Nos substratos cíclicos a β -eliminação deixa a arila em posição alílica devido a ausência de hidrogênio *syn* benzílico (Esquema 5). Entretanto no caso de substratos acíclicos usualmente observa-se uma mistura de produtos alílico e estirênico.¹⁹ Dessa forma, as reações de Heck têm potencial não apenas para a formação de ligações entre átomos de carbono mas também para a formação de estereocentros.



Esquema 5. Possíveis formas da β -eliminação.

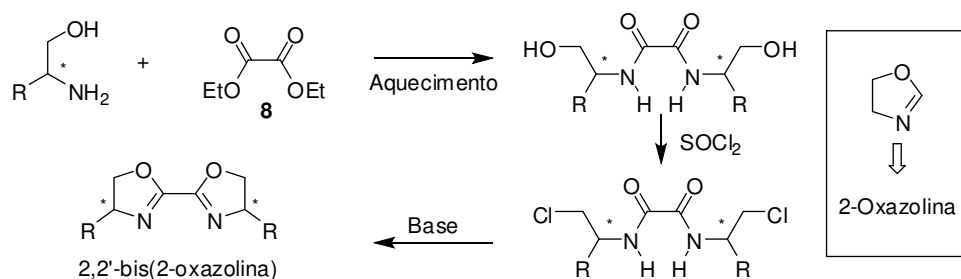
Essa possibilidade vem sendo explorada de maneira enantiosseletiva desde 1989 para reações intramoleculares^{20,23} e desde 1991 para reações intermoleculares^{24,25} do tipo Heck. No entanto, a variante de Matsuda teve sua primeira versão enantiosseletiva desenvolvida apenas no início de 2012.²⁶ Os resultados iniciais descobertos por Correia e colaboradores mostram a arilação de olefinas cíclicas (Esquema 6).



Esquema 6. Primeiros exemplos da Heck-Matsuda enantiosseletiva.

Embora a estereoquímica absoluta dos adutos ainda não fosse conhecida naquele momento, a dessimetração mostrava bons rendimentos e excessos enantioméricos, aliados a condições reacionais amenas e, principalmente, a simplicidade dos protocolos de Heck-Matsuda, o que veio a atrair atenção para o uso de sais de diazônio em arilações enantiosseletivas.^{27,28}

A síntese de bisoxazolininas como o composto **L1** (Esquema 6) é bem estabelecida.²⁹ Os ligantes do tipo 2,2'-bis(2-oxazolina) despertaram interesse particular no presente trabalho devido aos resultados mencionados anteriormente.²⁶ O Esquema 7 mostra o que provavelmente é a rota mais empregada na atualidade para síntese desses ligantes.²⁹⁻³²



Esquema 7. Síntese de ligantes do tipo 2,2'-bis(2-oxazolina).

Os aminoálcoois são *N*-acilados com dietiloxalato sob aquecimento para formar os respectivos bisamidoálcoois. Esses por sua vez são reagidos com cloreto de tionila para formar os respectivos bisamidocloreto, que em meio básico, sofrem ciclização iniciada pela captura do próton amídico, formando as bisoxazolininas correspondentes.

OBJETIVOS

O presente trabalho iniciado em março de 2012, teve como objetivo inicial a síntese de ligantes quirais bisoxazolínicos e sua avaliação nas arilações de Heck-Matsuda de olefinas cíclicas não ativadas, de modo a colaborar com o desenvolvimento e entendimento da metodologia recentemente introduzida por Correia e colaboradores.²⁶

RESULTADOS

SÍNTESE DE LIGANTES

Diversos ligantes análogos a **L1** (Esquema 6) foram sintetizados de modo a avaliar a influência de diferentes fatores estruturais, tais como: fatores estéreo, elementos de simetria e rigidez estrutural dos ligantes.

Ligantes para avaliação de efeito estéreo

Os ligantes para avaliação de efeito estéreo foram sintetizados da maneira apresentada no Esquema 7. Os aminoálcoois foram obtidos comercialmente ou através da redução dos aminoácidos correspondentes.

Os aminoálcoois foram *N*-acilados com dietiloxalato em tolueno para obter as diamidas correspondentes (Tabela 1).

Tabela 1. Acilação dos aminoálcoois

$\text{HO-CH}_2\text{-CH(R)-NH}_2$ (2.1 eq.) + $\text{EtO-C(=O)-C(=O)-OEt}$ (1 eq.) $\xrightarrow[90\text{ }^\circ\text{C, 16 h}]{\text{Tolueno}}$ $\text{HO-CH}_2\text{-CH(R)-NH-C(=O)-C(=O)-NH-CH(R')-CH}_2\text{OH}$

Entrada	R	Rendimento (%)
1 ^a	 9	76
2	 10	92
3 ^a	 <i>ent</i> - 10	95
4	 11	87
5	 12	90

a: Nestas entradas foram utilizados o enantiômero de configuração *R* do aminoálcool obtendo-se a correspondente bisamida.

As condições reacionais foram baseadas em trabalhos da literatura.^{33,34} As bisamidas puderam ser obtidas através de filtração após resfriamento do meio reacional na forma de sólido branco (exceto na entrada 4, pois o produto permaneceu solúvel). Bons rendimentos foram observados, em concordância com os valores reportados.³⁴

Após essa etapa, efetuou-se a formação do cloreto a partir do álcool utilizando-se cloreto de tionila, seguida da etapa de ciclização (Tabela 2) em meio básico.

Tabela 2. Formação do cloreto a partir do álcool e ciclização

Entrada	R	Ligante	Rendimento (%) ^a
1 ^b		L2	45
2		L3	71
3 ^b		<i>ent</i> - L3	84
4		L4	25
5		L5	75

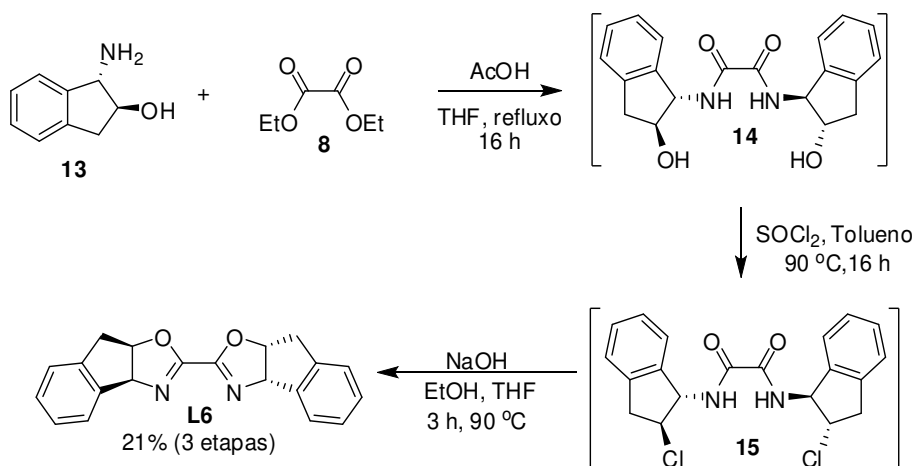
a: Rendimento após duas etapas; b: Enantiômero de configuração *R*.

Em geral foram obtidos bons rendimentos, em concordância ao que é reportado na literatura (rendimentos da literatura variando entre 72 a 81 % para compostos idênticos e similares).³⁴

Ligante para avaliação da rigidez estrutural

Outro modelo escolhido foi o ligante **L6**, (Esquema 8) um dos ligantes bidentados introduzidos por Fuchter³⁵ derivado do indanol e que apresenta rigidez estrutural nos estereocentros de modo a restringir possíveis rotações ou mudanças de conformação. Tal

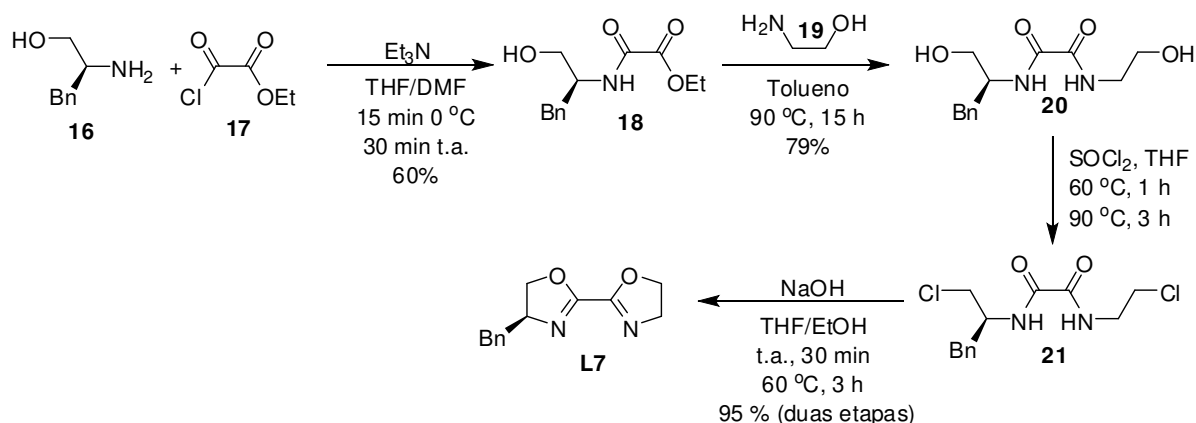
ligante bisoxazolínicó foi sintetizado em 3 etapas conforme procedimento relatado (embora em menor rendimento).³⁵



Esquema 8. Procedimento reportado por Fuchter.

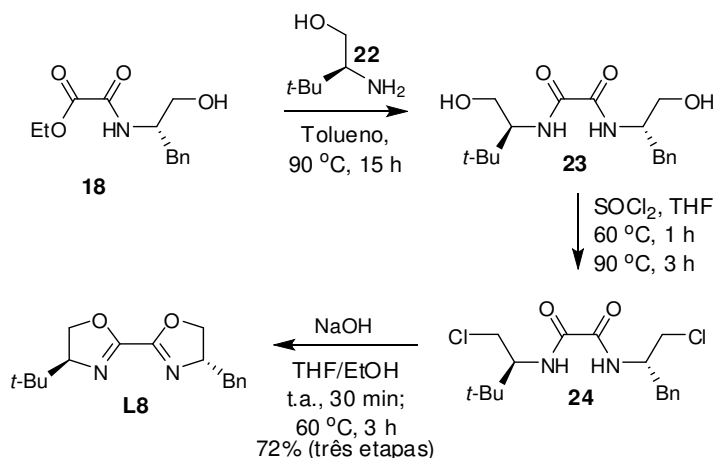
Ligante sem simetria tipo C₂

Dois novos ligantes híbridos do tipo 2,2'-bis(2-oxazolina) foram projetados e sintetizados para avaliar modificações específicas de efeito estéreo. A rota sintética utilizada foi similar a utilizada por Consiglio³⁶ na síntese das bisoxazolininas meso. O primeiro deles é **L7**, ligante que possui substituinte volumoso em apenas um dos anéis bisoxazolínicos. Este foi sintetizado em um rendimento global de 45 % em uma sequência de 4 etapas.



Esquema 9. Síntese do ligante **L7**.

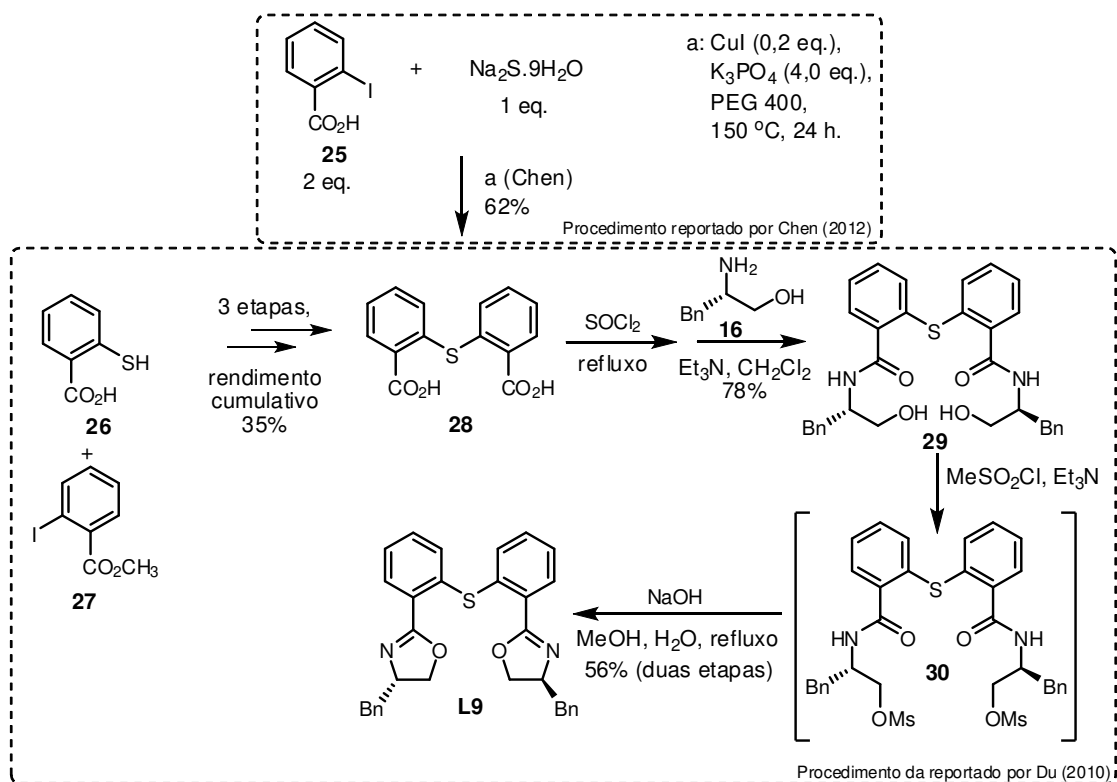
Já o ligante **L8** (Esquema 10) possui pseudo simetria C_2 de modo que os substituintes em cada um dos anéis oxazolínicos são diferentes em volume estéreo. Tal ligante foi sintetizado a partir do intermediário **18** em um rendimento global de 43 %, também em uma sequência de quatro etapas (incluindo a síntese do intermediário **18**).



Esquema 10. Síntese do ligante **L8**.

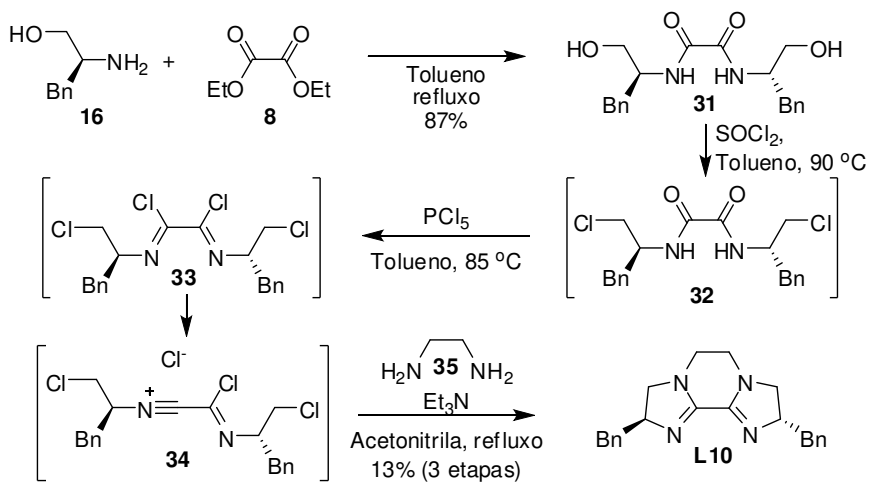
Outros ligantes

Outros dois ligantes de classes diferentes foram sintetizados a fim de averiguar seu potencial nas reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas. O primeiro deles foi uma bisoxazolina reportada por Du (**L9**, Esquema 11) que possui um amplo espaçador entre as oxazolinas conferindo ao ligante maior mobilidade estrutural.³⁷ A rota sintética de Du foi ligeiramente adaptada de modo que o intermediário diácido foi obtido pelo procedimento de Chen (Esquema 11) em 62% de rendimento, melhorando o rendimento global da síntese.³⁸



Esquema 11. Síntese do ligante L9

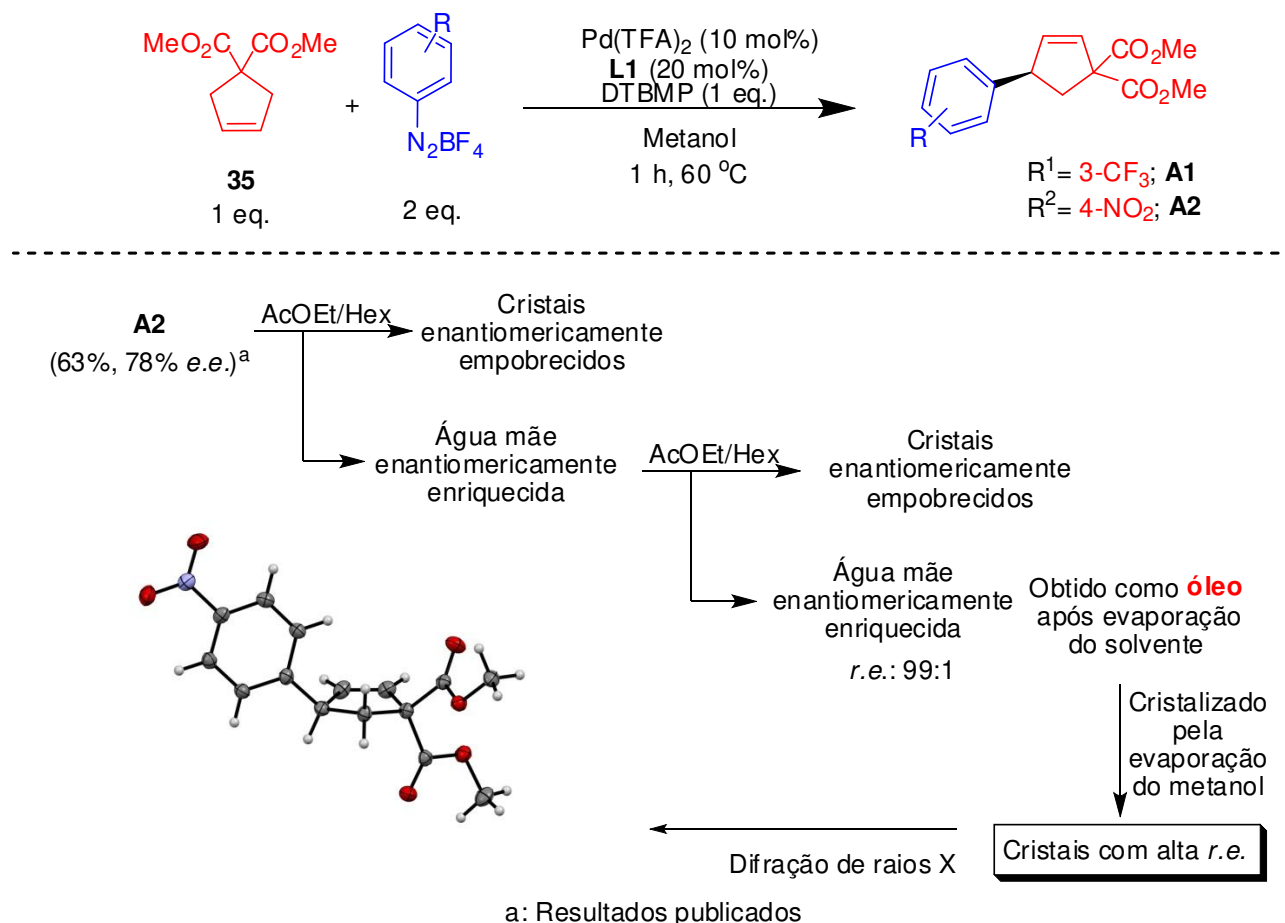
Embora o composto **L10** (Esquema 12) não seja um ligante bisoxazolínicos sua similaridade estrutural e discrepância eletrônica (ligante não isoeletrônico) atraíram nossa curiosidade para o potencial dessa bisimidazolina que foi sintetizada de acordo com o procedimento de Casey.³⁹



Esquema 12. Síntese de ligante L10.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A REAÇÃO MODELO SELECIONADA

Escolheu-se a reação utilizada por Correia²⁶ para a otimização de condições reacionais como reação modelo para avaliação dos ligantes sintetizados (Esquema 13; R₁).



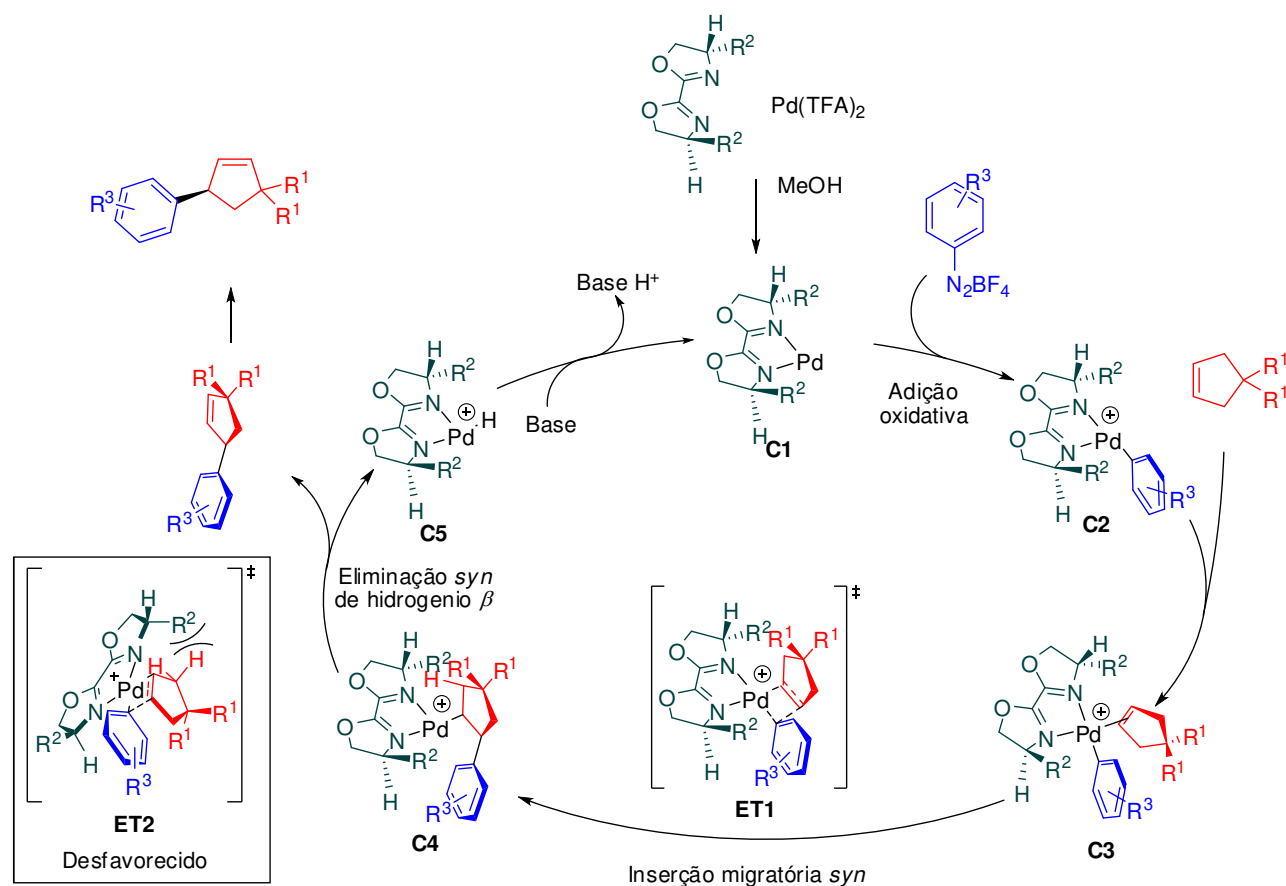
Esquema 13. Reação modelo escolhida e determinação da configuração absoluta dos adutos.

Paralelamente, objetivou-se realizar a determinação da configuração absoluta dos adutos formados, entretanto não encontrou-se nenhuma derivatização trivial para compostos conhecidos. Dessa forma, optou-se pela difração de raios-X do aduto **A2** (único aduto obtido na forma de sólido) do qual foi possível obter um cristal apropriado para análise por difração de raios-X. A recristalização em sistema AcOEt/Hexano levou a formação de cristais enantiomericamente empobrecidos e consequentemente água mãe enriquecida. Após duas

cristalizações do conteúdo da água mãe obteve-se o produto com pureza ótica adequada (*r.e.*: 99:1), mas na forma de um óleo. Este foi “miscibilizado” em metanol resultando em cristais após a evaporação do solvente. A difração de raios-X (utilizando fonte de raios-X de Cu) determinou a configuração absoluta do centro quiral como *R* conforme mostra o diagrama ORTEP (*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*) renderizado em nível de 50% de probabilidade (Esquema 13) (Diversos cuidados foram necessários para a realização da determinação da estrutura absoluta por difração de raios-X dessa molécula que possui apenas átomos de baixa massa atômica, os detalhes experimentais são fornecidos na secção Apêndice; Para uma leitura sobre determinação de estereoquímica absoluta na ausência de átomos pesados consultar referência⁴⁰).

Racionalização da enantiosseletividade obtida

Uma racionalização pode ser elaborada para a estereoquímica absoluta do produto formado e inicia pela pré-formação do complexo quiral de Pd⁰ **C1**, e posterior adição oxidativa do sal de arildiazônio ao mesmo formando a espécie de arilpaládio catiônico **C2** (Esquema 14). Após uma troca de ligante (inserindo a olefina na esfera de coordenação do paládio) o intermediário **C3** é formado. Após essa etapa, provavelmente ocorre a carbopalação-*syn* passando pelo estado de transição **ET1** (favorecido em relação a **ET2**; Esquema 14) que seria responsável pela enantiosseletividade da reação. Tal estado de transição diminuiria a interação estérea dos hidrogênios alílicos com o substituinte R₂ da bisoxazolina favorecendo a entrada da arila pela face *Re* do carbono olefínico, formando o produto de configuração *R*. Após a carbopalação o intermediário **C4** sofre β -eliminação *syn* de hidrogênio formando a dupla ligação do aduto e o complexo **C5**. O complexo **C5** por sua vez é reduzido para **C1** por meio da captura de um próton pela base presente no meio.

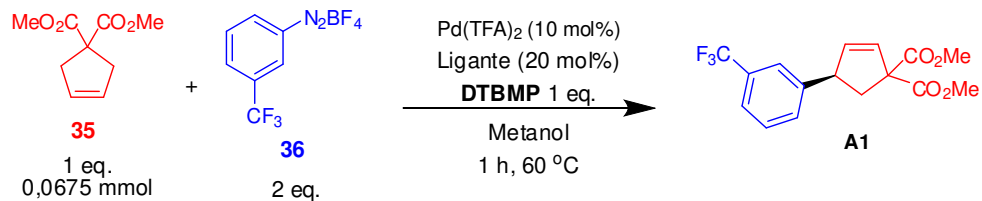


Esquema 14. Racionalização proposta para a enantiosseletividade do processo de arilação de Heck-Matsuda.

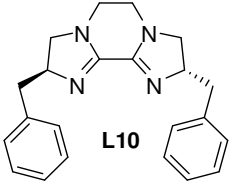
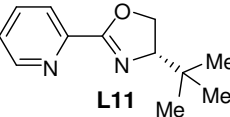
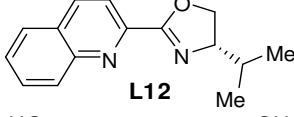
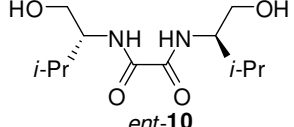
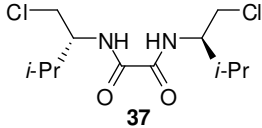
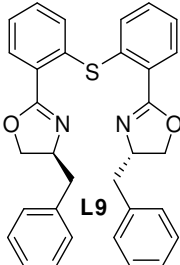
AValiação DOS LIGANTES

Para avaliar os ligantes, escolheu-se como modelo de arilação a reação da olefina cíclica não ativada da Tabela 3. A reação é conhecida e foi previamente otimizada no grupo de forma que além das facilidades práticas também fez-se o uso de um parâmetro de comparação com reações já reportadas na literatura.²⁶ Partiu-se das condições otimizadas por Correia²⁶ (entrada 1, Tabela 3) com diminuição da escala de reação pela metade e fixação dos tempos reacionais em uma hora, independentemente do término da reação, de modo a manter uma condição padrão conveniente para análise.

Tabela 3. Avaliação dos ligantes



Entrada	Ligante	Rendimento (%) ^a	Razão enantiomérica
1 ^c 2	 L1	83 ^d 81	92:8 91:9
3	 L2	80	11:89
4	 <i>ent</i> - L3	81	11:89
5	 L3	82	88:12
6	 L5	72	88:12
7	 L4	55	61:39
8	 L6	20	75:25
9	 L7	71	67:33
10	 L8	74	79:21

Entrada	Ligante	Rendimento (%) ^a	Razão enantiomérica
11	 L10	90	63:37
12	 L11	75	64:36
13	 L12	84	17:83
14	 ent-10	92	50:50
15	 37	43	49:51
16	 L9	5	82:18

a: Rendimento determinado por RMN de ¹H (Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio); b: Determinado por CG-DIC (Cromatografia Gasosa acoplada a Detector de Ionização em Chama); c: Resultado da literatura em condições experimentais ligeiramente diferentes²⁶; d: Rendimento isolado da literatura correspondente.

As pequenas alterações nas condições experimentais não afetaram expressivamente os resultados das entradas 1 e 2.

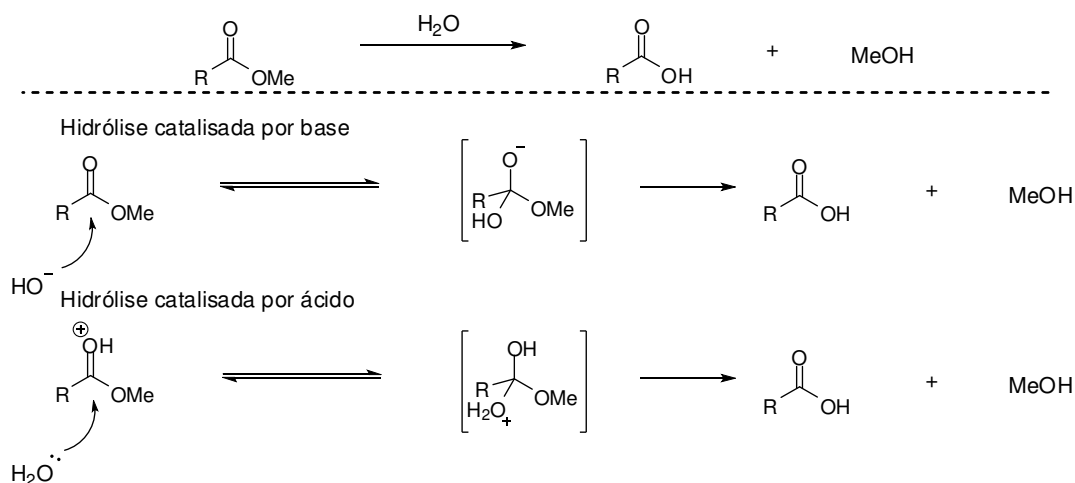
A influência do efeito estéreo dos substituintes das bisoxazolinas das entradas 2 à 7 foi avaliada em relação ao parâmetro de Charton. Tal parâmetro é conhecido na literatura por atribuir um valor numérico a um substituinte baseado em seu volume estéreo, parametrizando esse fator.⁴¹

O parâmetro de Charton pode ser considerado uma evolução do parâmetro de Taft, que por sua vez é determinado através da velocidade de hidrólise ácida de ésteres metílicos. Em seu trabalho pioneiro, Taft realizou a hidrólise de diversos ésteres alquílicos observando a dependência da velocidade de reação quanto ao volume estérico do substituinte R (Esquema 15).⁴² Dessa forma o parâmetro de Taft foi definido como:

$$\log \frac{k_s}{k_{CH_3}} = \delta E_s$$

Em que k_s é a constante de velocidade de hidrólise ácida do substrato avaliado; k_{CH_3} é a respectiva constante acetato de etila e δE_s é o parâmetro de Taft do substituinte s.

Na reação de hidrólise temos inicialmente um carbono carboxílico com geometria trigonal planar. Após o ataque do nucleófilo esse carbono passa a possuir geometria tetraédrica, o que deixa os seus substituintes mais próximos aumentando as interações estéreas nesse intermediário. Essa interação aumenta a energia desse intermediário alterando então a velocidade da reação. É importante notar que durante a hidrólise básica essa mudança de geometria é acompanhada pela mudança de carga do intermediário, e por isso fatores eletrônicos do grupamento R influenciam mais intensamente as velocidades de reação do que no caso da hidrólise ácida, em que ambos os intermediários possuem a mesma carga (encontram-se protonados; Esquema 15)



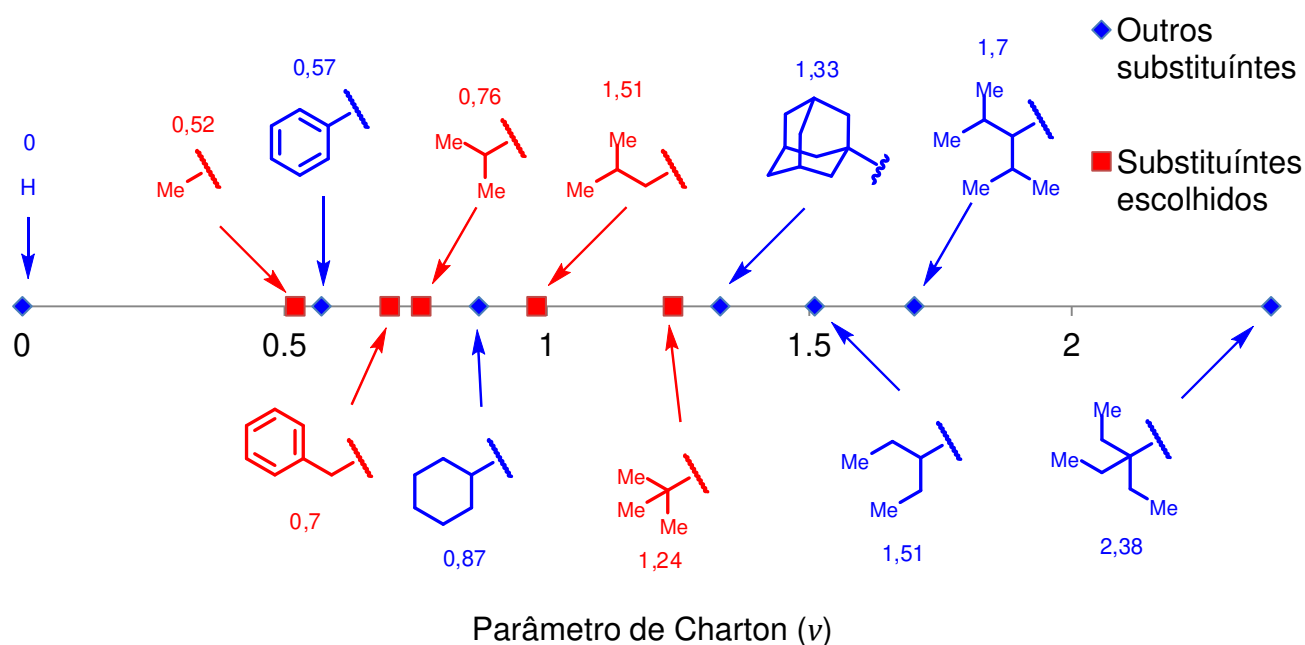
Esquema 15. Diferenças entre a hidrólise ácida e a hidrólise básica levadas em consideração na escolha da reação modelo de Taft.

Após definido, o parâmetro de Taft foi discutido na literatura e mais tarde Charton adicionou um termo a equação anterior de modo a minimizar ainda mais a influência de fatores eletrônicos na parametrização, dando origem ao parâmetro de Charton:⁴³

$$\log \frac{k_s}{k_{CH_3}} = \varphi \cdot v$$

Em que φ é o fator de sensibilidade, e v é o parâmetro de Taft ajustado com base no raio de *Van der Waals* do substituinte.⁴³

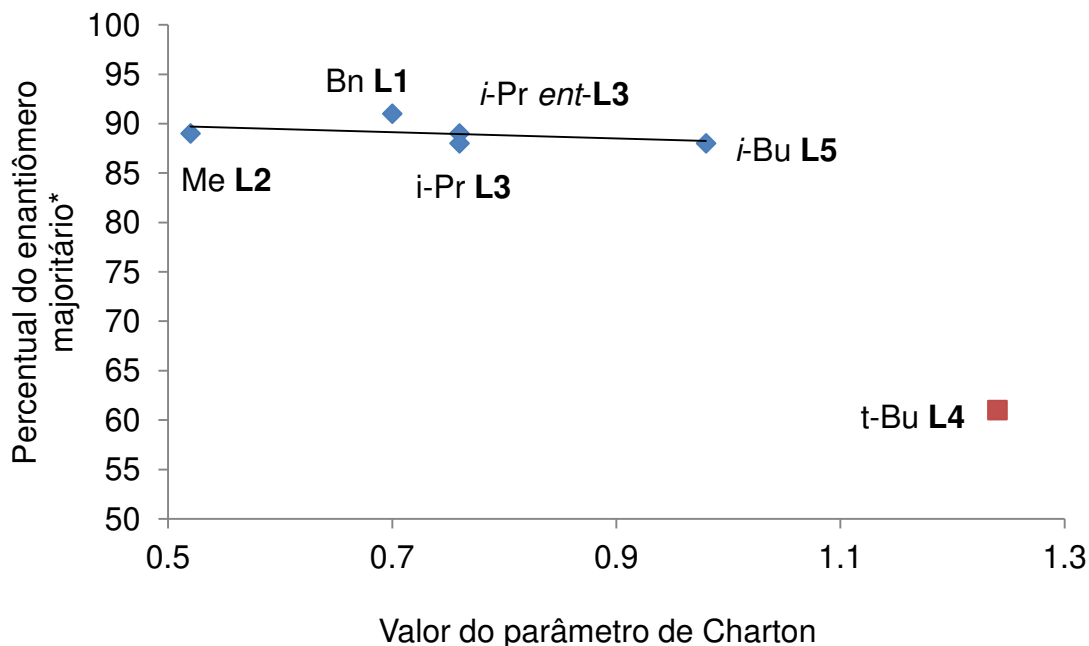
O Esquema 16 exemplifica essa parametrização para uma série de substituintes incluindo os substituintes utilizados no presente trabalho (destacados em vermelho no Esquema 16; entradas 2 a 7 da Tabela 3).



Esquema 16. Parametrização do fator estérico através do parâmetro de Charton.

O efeito estérico dos substituintes foi relacionado com o parâmetro estérico de Charton com base nos dados das entradas 2- 7 (Gráfico 1).⁴³

Gráfico 1. Enantiosseletividade em função dos parâmetros estéricos de Charton



*percentual do enantiômero majoritário em relação a soma dos enantiômeros

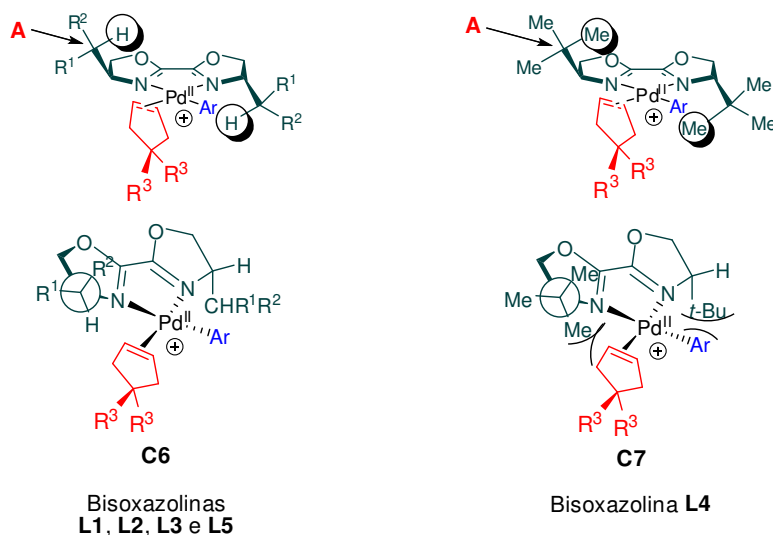
Com exceção da bisoxazolina **L4** (substituinte *t*-Bu; *r.e.*: 61:39) houve pouca variação na razão enantiomérica (mínimo de 88:12 para **L5** e máximo de 91:9 para **L1**). Esta pequena variação mostra pouca dependência entre a enantiosseletividade dessa reação e o volume do substituinte descrito por Charton (no intervalo avaliado).

De fato, a tendência observada foi a diminuição dos valores de *r.e.* com o aumento do fator estereo. Uma racionalização possível é de que exista mais de uma rota para a formação do produto, de forma que o aumento no volume dos substituintes no ligante iniba a atuação da espécie catalítica que leva ao enantiômero desejado. Paralelamente uma rota racêmica (ou de menor enantiosseletividade) poderia atuar em maior extensão, levando a uma decréscimo na enantiosseletividade global da reação.

No caso do ligante **L4**, o volume estereo pode ter aumentado de maneira drástica no sistema catalítico, de maneira não prevista pelo parâmetro de Charton. Uma racionalização para esta mudança está ilustrada no Esquema 17.

Sobre essa ótica, o parâmetro de maior influência seria o menor substituinte ligado ao carbono indicado como **A** nas estruturas **C6** e **C7**. Isso poderia ocorrer pois as bisoxazolinhas **L1**, **L2**, **L3**, *ent*-**L3** e **L5** poderiam assumir uma conformação em que os substituintes volumosos do carbono **A** (indicado na estrutura **C6**) se encontrem suficientemente

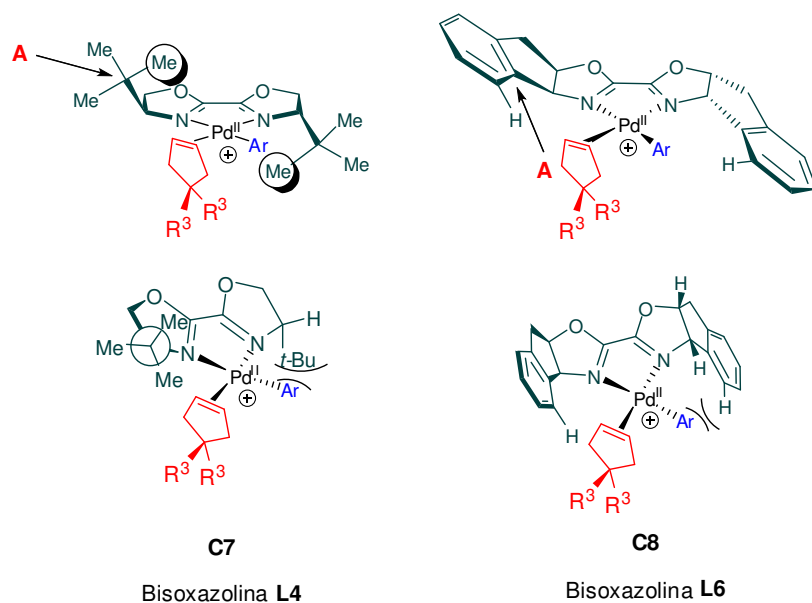
distanciados dos sítios do qual a inserção migratória ocorre, nesse caso o menor substituinte próximo de tais sítios é o hidrogênio.



Esquema 17. Racionalização do efeito estéreo observado.

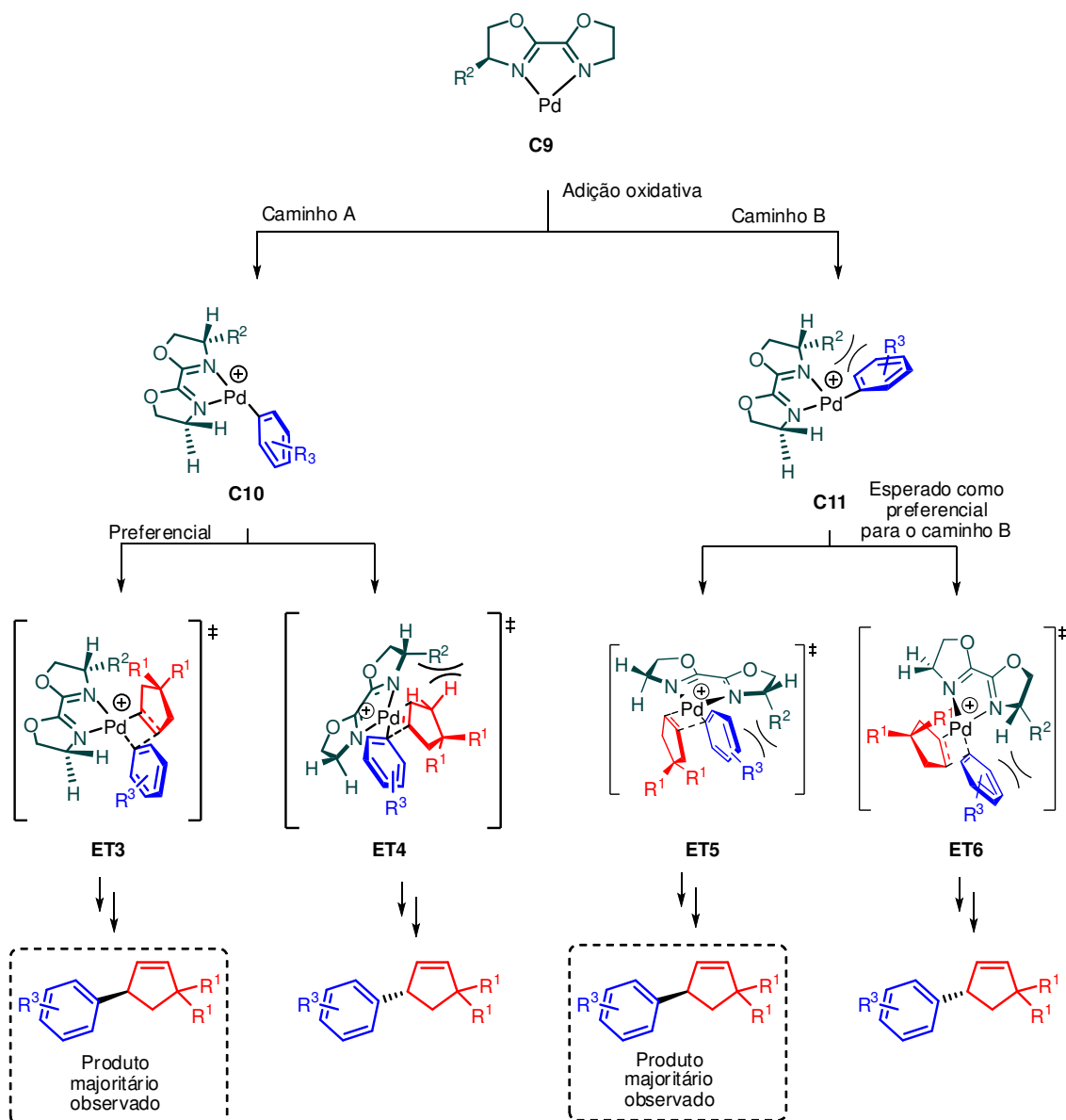
No caso de **L4** essa posição seria ocupada por uma metila, o que aumenta substancialmente as interações estéreas com a olefina e a arila nos complexos quadrado planares de Pd^{II}. Isso pode acarretar uma diminuição da velocidade da reação, permitindo que uma rota catalítica racêmica (ou de menor enantiosseletividade) atue em maior extensão.

O ligante **L6** (entrada 8, Tabela 3) que possui estrutura mais rígida, levou a uma queda drástica no rendimento e ainda uma queda de pureza ótica do produto de maneira análoga a **L4**. Nesse caso a presença de rigidez estrutural deve direcionar os anéis aromáticos do ligante em uma posição que poderia mimetizar o efeito estéreo observado para o ligante **L4** (Esquema 18).



Esquema 18. Racionalização proposta para o resultado obtido com o ligante **L6**.

Dessa forma, o aumento de volume estérico em ambos os substituintes da bisoxazolina apresentou-se desvantajoso. Como próxima alternativa vislumbrou-se o uso de uma bisoxazolina híbrida, que apresentasse substituinte volumoso em apenas um dos anéis oxazolínicos (Esquema 19). Essa estratégia reduziria o volume estérico global do sistema catalítico, mas, tendo em mente o modelo mecanístico utilizado, estaria fadada ao fracasso caso a inserção migratória não ocorresse com total seletividade ao direcionamento da arila em uma relação trans ao anel oxazolínicos contendo a informação quiral (caminho A do Esquema 19), visto que o caminho B deveria levar ao produto de configuração absoluta oposta.

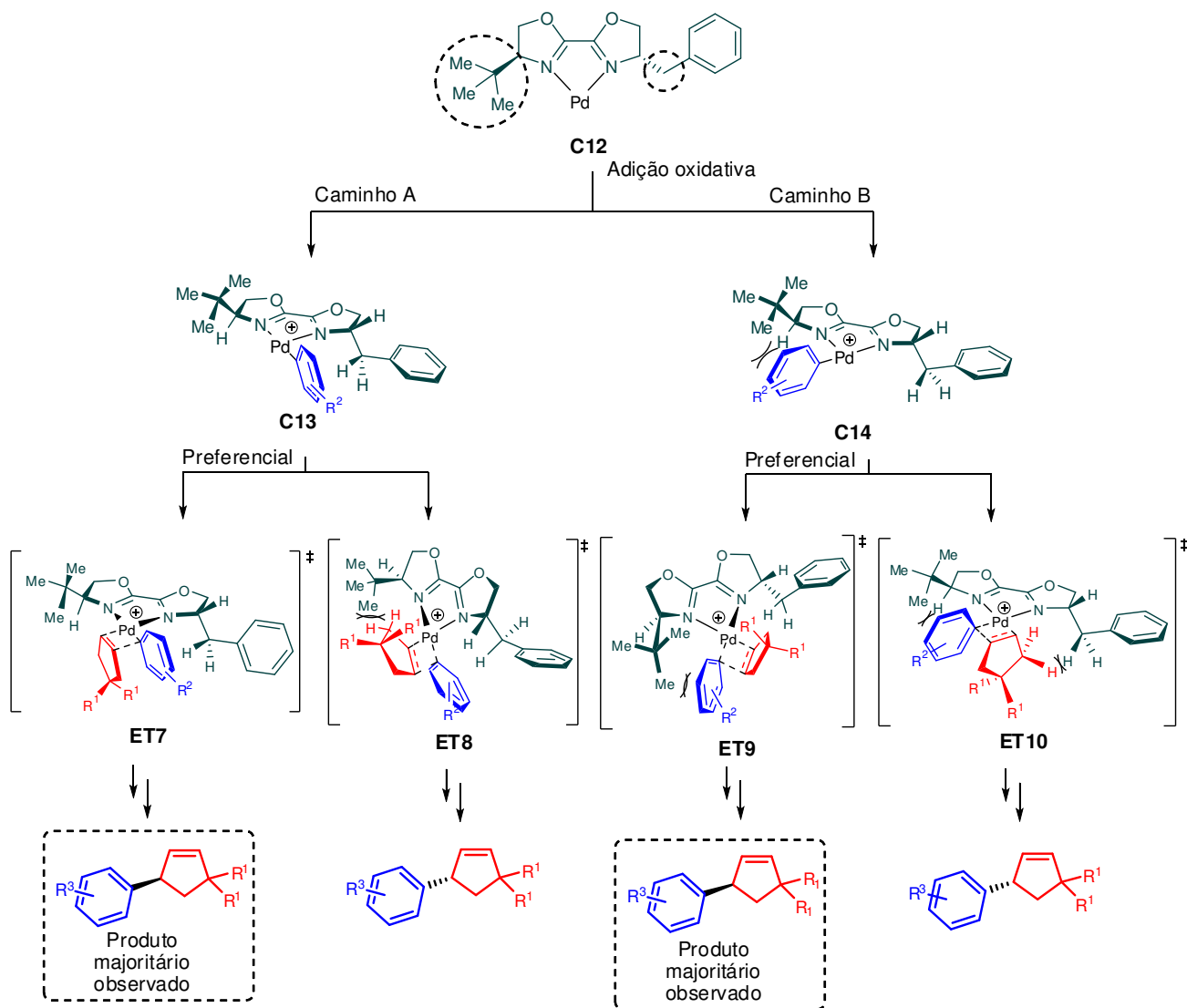


Esquema 19. Racionalização para o ligante **L7**.

De fato o resultado observado (entrada 9, Tabela 3) não mostrou melhora na enantiosseletividade, obtendo-se uma razão enantiomérica de 67:33 para o ligante **L7** o que representa um acentuado decréscimo em relação a **L1**, que possui *r.e.* de 91:9.

Outro ligante híbrido avaliado foi **L8** que possui um substituinte benzila e outro substituinte *t*-Butila, dessa forma, representa um híbrido entre os efeitos estéreis sugeridos para o grupo de ligantes: **L1**, **L2**, **L3** e **L5** e o efeito estérico presente no ligante **L4**. Essa ação conjunta dos substituintes poderia, em princípio, levar a um efeito sinérgico (melhora em relação a ambos os ligantes análogos **C2**).

Ao contrário de **L7**, ambas as possibilidades de adição oxidativa (Caminho A e Caminho B, Esquema 20) deveriam levar a formação do mesmo enantiômero do produto. Diferentemente de **L4**, o volume estereo pronunciado do grupamento *t*-Bu seria aplicado em apenas um dos lados do complexo (**C12**, Esquema 20). Nesse caso a reação poderia ser favorecida em relação a **L4** mantendo-se um substituinte volumoso para gerar a enantiosseleção caso o caminho A do Esquema 20 fosse preferencial.



Esquema 20. Motivação para a avaliação do ligante **L8**.

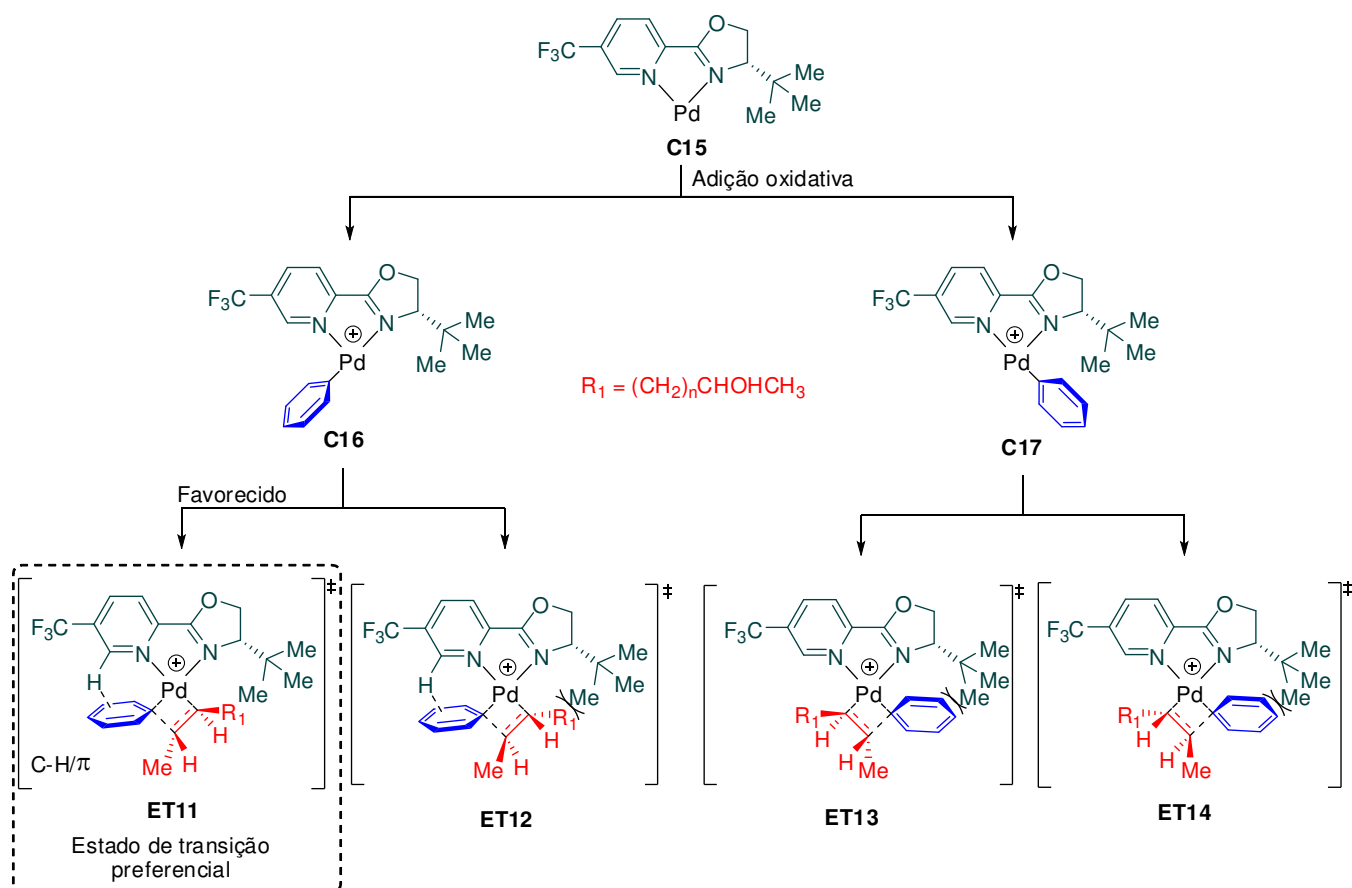
Como resultado observou-se que o ligante **L7** mostrou desempenho superior a **L4** entretanto inferior ao ligante **L1**.

Sobre a perspectiva dos modelos trabalhados aqui, isso indicaria que a presença de apenas um grupamento *t*-Bu seria suficiente para diminuir a reatividade do sistema catalítico. Nesse caso, o seu volume estérico seria prejudicial em todas as formas de aproximação, incluindo **ET7**. Ou seja, mesmo a forma de aproximação preferencial da olefina é significativamente dificultada, deixando uma eventual rota racêmica mais competitiva.

O ligante **L10**, por sua vez, possui uma similaridade estrutural e discrepância eletrônica em relação as bisoxazolininas avaliadas. Apesar de seu uso levar a excelentes rendimentos (90%), a enantiosseletividade obtida com **L10** foi baixa (*r.e.*: 63:37). Este fato demonstra algum potencial para essa classe ainda pouco explorada de ligantes bisimidazolínicos. A racionalização para a queda na enantiosseletividade pode estar ligada a uma carência de π acepção de elétrons por parte do ligante, essa interação é importante para estabelecer a força de ligação entre o paládio e o ligante, entretanto outros fatores como ângulo de mordida do ligante também podem estar atuando.³⁹

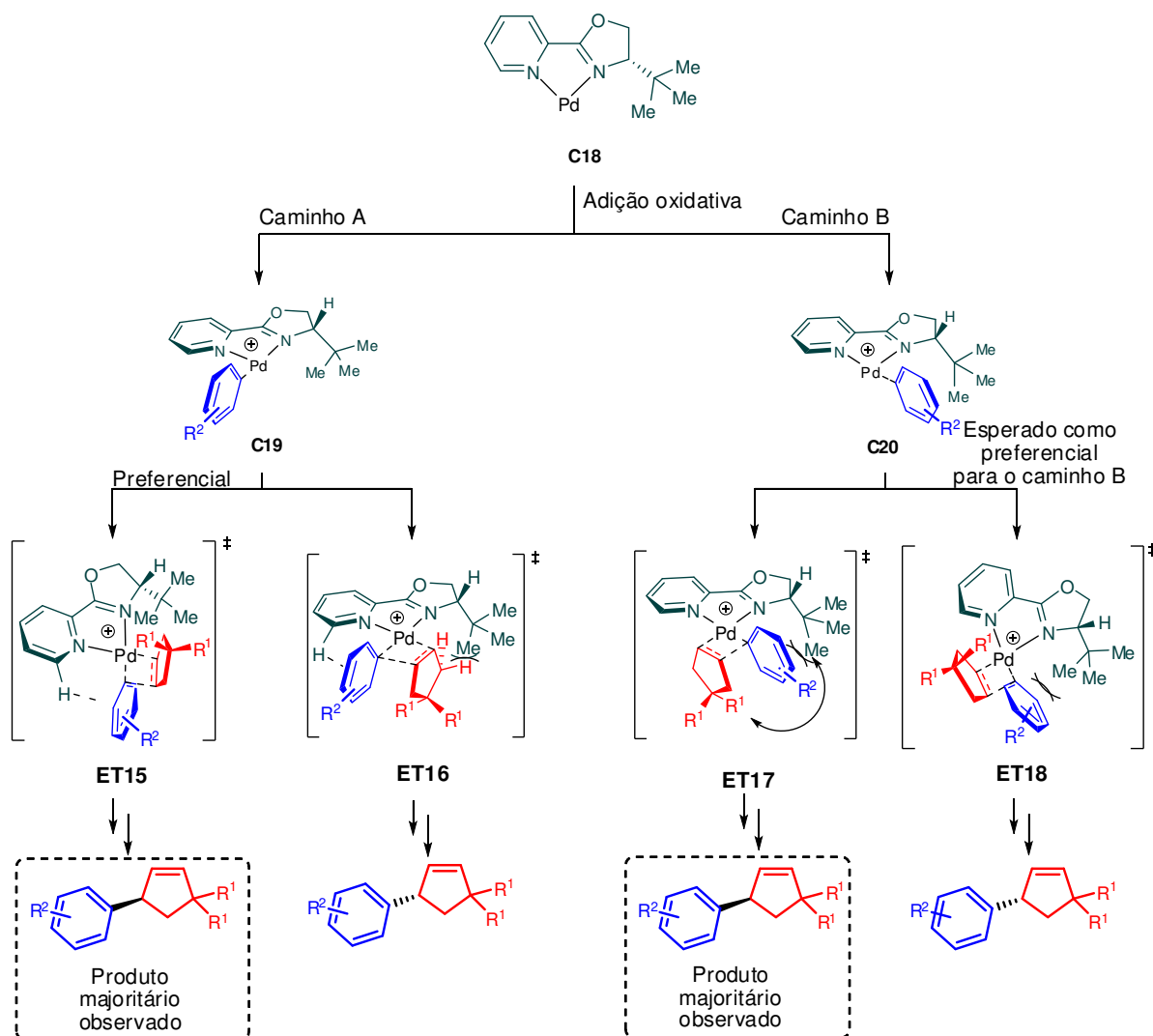
Outro ligante avaliado foi a piridino-oxazolina **L11**. Essa classe de ligantes foi utilizada para arilações de Heck-Matsuda enantiosseletivas em um trabalho de Sigman, publicado ainda em 2012 no qual foram utilizadas olefinas acíclicas.²⁷ No início de 2014 evidências obtidas *in silico* por Wang vieram a reforçar o mecanismo inicialmente proposto para a utilização de ligantes piridino-oxazolininas e adicionar novos aspectos (como uma interação CH/ π estabilizando o estado de transição envolvido na inserção migratória).⁴⁴ Ainda mais recentemente, Sigman realizou investigações similares.⁴⁵

No sistema avaliado por Wang, ambas as formas de adição oxidativa ilustradas no caminho A e caminho B mostraram-se plausíveis, possuindo energias de estabilização similares, entretanto a reação através do estado de transição **ET11** é mais rápida devido a ausência de efeitos estéreos pronunciados (presentes em **ET12**, **ET13** e **ET14**). Além disso foi observada uma estabilização proveniente de uma interação C-H/ π . É interessante notar que embora o impedimento estérico entre a arila e o grupamento *t*-Bu não seja pronunciado no complexo **C17**, tal repulsão se torna maior durante o estado de transição.



Esquema 21. Mecanismo avaliado *in silico* por Wang para o trabalho de Sigman.

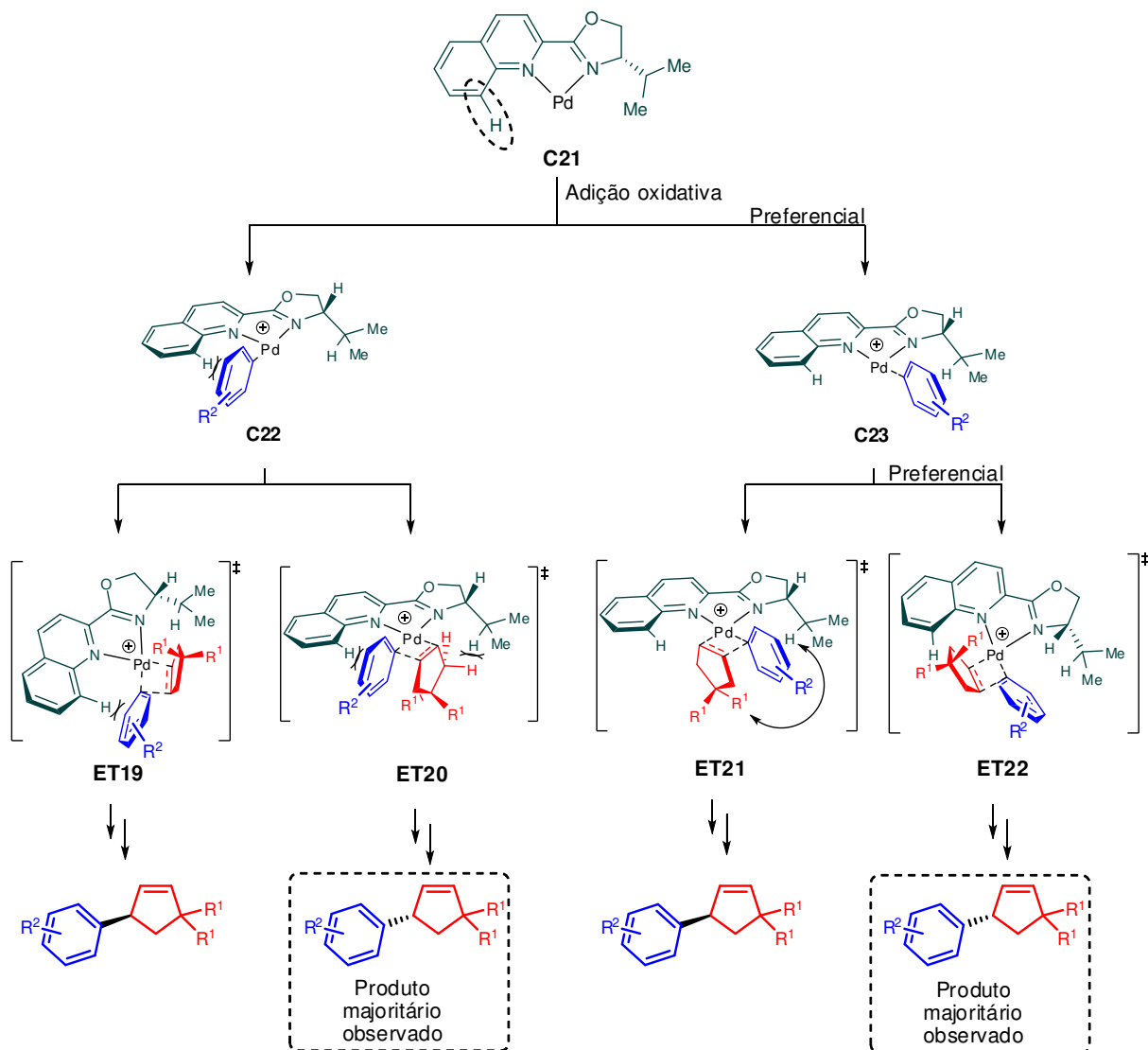
Como resultado, embora o ligante **L11** tenha mostrado enantiosseletividade baixa (*r.e.*: 64:36), a estereoquímica do produto majoritário condiz com o modelo avaliado por Wang. Dessa forma uma racionalização foi proposta de maneira análoga ao modelo de Wang (Esquema 22).



Esquema 22. Racionalização para a estereoquímica obtida com o ligante **L10**.

Devido a similaridade estrutural com piridino-oxazolinás, outro ligante que despertou interesse foi a quinolina-oxazolina **L12**. Tal ligante formaria um sistema muito mais congestionado estericamente do que a piridino-oxazolina correspondente (**C21**, Esquema 23). De fato o resultado obtido com tal ligante é interessante do ponto de vista mecanístico e até mesmo sintético. A razão enantiomérica obtida com tal ligante foi de 17:83 com rendimento de 84 %. Embora a enantiosseletividade da reação ainda não tenha superado o ligante **L1**, o produto majoritário apresentou configuração absoluta oposta ao obtido com **L1**, isso torna acessível a síntese de ambos os enantiômeros do produto a partir dos mesmos aminoácidos naturais, o que ainda não foi reportado para reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas, exibindo o grande potencial dessa classe de ligantes.

Do ponto de vista mecanístico, esse resultado pode indicar que o estado de transição **ET22** seria favorecido em relação aos demais estados de transição, esse resultado seria racionalizado pela presença de impedimentos estéreos entre a quinolina e a arila nos estados de transição **ET19** e **ET20**, e pela conformação estericamente desfavorecida de **ET21**, na qual o substituinte volumoso da oxazolina encontra-se do mesmo lado da olefina.



Esquema 23. Racionalização para o resultado obtido com o ligante **L11**.

Nas entradas 14 e 15 (Tabela 3) observou-se que o uso de intermediários na síntese de bisoxazolininas como ligantes não leva a produtos enantiomericamente enriquecidos.

O uso do ligante **L9** levou a uma enantiosseletividade moderada para o produto (*r.e.*: 82:18), mas em baixo rendimento (5%). Essa observação poderia ser atribuída a

coordenação do paládio ao enxofre (diminuindo a sua atividade catalítica)⁴⁰ ou mesmo por uma coordenação das oxazolinas em uma relação *trans*. Observa-se também com esse ligante que o produto possui estereoquímica absoluta contrária ao produto obtido com **L1**, indicando diferenças mecanísticas na formação do produto.

EFEITOS NOS AJUSTES DE ALGUMAS VARIÁVEIS

As condições experimentais utilizadas na avaliação dos ligantes foram otimizadas por Correia para o ligante das entradas 1 e 2 (Tabela 3), mas, essas condições podem não ser ideais para os demais ligantes.²⁶ Dessa forma, buscou-se entender melhor os efeitos de algumas variáveis na reação levando em consideração principalmente os valores de *r.e.* Utilizou-se para isso o ligante da entrada 9 (**L3**; Tabela 3), que pode ser obtido do aminoácido natural valina (com potencial econômico pronunciado), mantendo os mesmos parâmetros com respeito ao tempo reacional (a menos que especificado diferentemente).

Primeiramente buscou-se avaliar o efeito da temperatura na reação (Tabela 4).

Tabela 4. Efeito da redução da temperatura

Reaction scheme: **35** (1 eq., 0,0675 mmol) + **36** (2 eq.) $\xrightarrow[\text{Metanol}]{\text{Pd(TFA)}_2 (10 \text{ mol\%}), \text{L3} (20 \text{ mol\%}), \text{DTBMP} (1 \text{ eq.})}$ **A1**

Entrada	Temperatura	Tempo	Rendimento (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b
1 ^d	60 °C	1 h	81	88:12
2	30 °C	1 h	38	91:9
3	20 °C	1 h	32	92:8
4	20 °C	17 h ^c	91	87:13

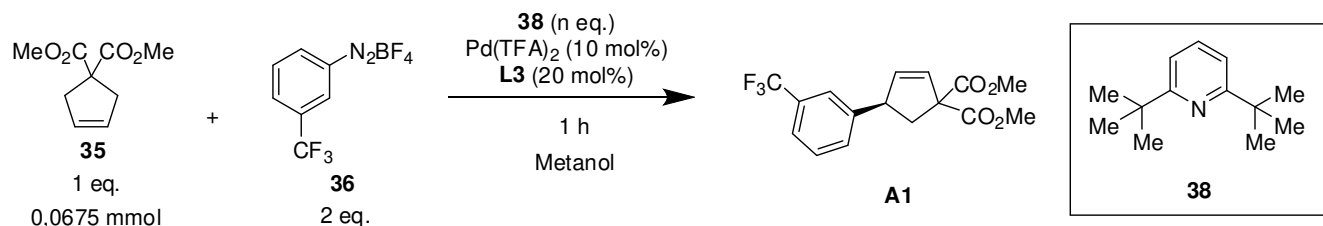
a: Rendimento determinado por RMN de ¹H; b: Determinado por CG-DIC contendo coluna quiral CHIRASIL-DEX CB; c: A olefina havia sido totalmente consumida (verificação por cromatografia em camada delgada (CCD)); d: condição reportada na tabela 3.

Ao reduzir a temperatura observou-se que a reação tornava-se mais lenta (causa provável dos baixos rendimentos das entradas 2 e 3) e embora os valores de *r.e.* durante o

início da reação fossem bons, ao final da reação (entrada 4) o valor de *r.e.* havia sido reduzido.

A base utilizada foi então alterada, ainda que houvesse um decréscimo significativo nos valores de *r.e.* (entrada 6, Tabela 3; entrada 1; Tabela 5), e o efeito de seu número de equivalentes (quantidade) foi avaliado em temperaturas diferentes (Tabela 5).

Tabela 5. Efeito de interação entre temperatura e base



Entrada	Base	Temperatura	Rendimento (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b
1	1 eq.	60 °C	84	83:17
2	2 eq.	60 °C	92	88:12
3	3 eq.	60 °C	90	88:12
4	1 eq.	40 °C	93	84:16
5	2 eq.	40 °C	87	85:15

a: Rendimento determinado por RMN de ¹H; b: Determinado por CG-DIC contendo coluna quiral CHIRASIL-DEX CB.

Nas entradas 1 a 3 percebe-se que o aumento da quantidade de base é benéfico para enantiosseletividade (Tabela 5). Comparando as entradas 1 e 4 verifica-se que a seletividade melhora com a redução da temperatura quando é utilizado 1 eq. de base, entretanto se 2 eq. são utilizados (entradas 2 e 5) o cenário muda, aparentemente existe um efeito antagônico entre essas variáveis. A condição da entrada 2 foi escolhida para dar continuidade aos estudos.

Como mostrado na Tabela 6, outros solventes com características distintas foram testados. O uso de dimetilcarbonato puro como solvente reduziu o rendimento, presumivelmente devido a falta de um bom agente redutor para que o catalisador entrasse no ciclo catalítico (redução de Pd(II) para Pd(0)). É conhecida a capacidade de alcoóis atuarem como agentes redutores para o paládio (II).⁴⁶ Com base nisso, uma solução contendo metanol em dimetilcarbonato foi testada e o rendimento da reação aumentou

significativamente (entrada 2). O uso de um álcool menos polar foi prejudicial para a reação (entrada 3) enquanto que a mistura entre acetonitrila e metanol levou a baixo excesso enantiomérico, provavelmente devido a competição entre acetonitrila e a bisoxazolina na esfera de coordenação do paládio.

Tabela 6. Avaliação dos solventes

Entrada	Solvente	Rendimento (%) ^a	<i>r.e.</i> (%) ^b
1	Dimetilcarbonato	75	87:13
2	Dimetilcarbonato: Metanol (9:1; v:v)	97	88:12
3	Isopropanol	30	87:13
4	Acetonitrila: Metanol (1:1; v:v)	90	68:32

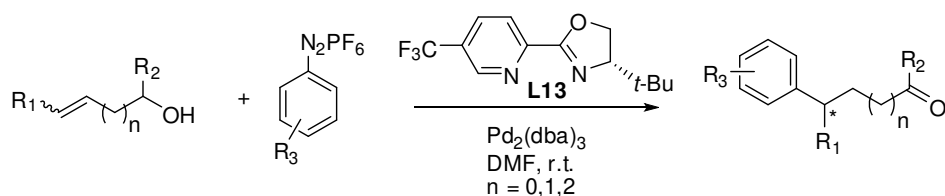
a: Rendimento determinado por RMN-¹H; b: Determinado por CG-DIC contendo coluna quiral CHIRASIL-DEX CB.

Os estudos visando a re-otimização das condições reacionais mostraram pouca evolução nos resultados obtidos, o que indica que as condições otimizadas por Correia para o ligante **L1** parecem ser suficientemente adequadas para o ligante **L3**, dessa forma estes estudos foram descontinuados.²⁶

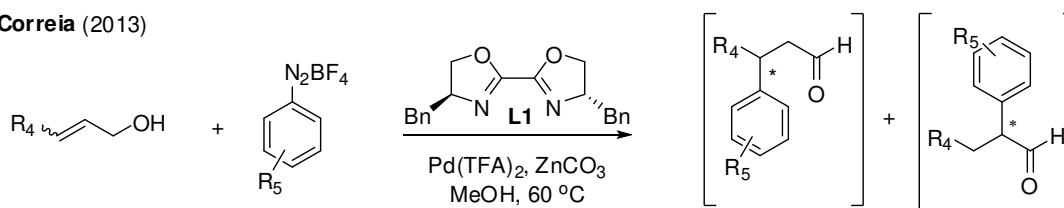
ARILAÇÃO DO 3-CICLOPENTEN-1-OL

Recentemente as reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas foram estendidas para olefinas acíclicas por meio de estratégias conhecidas como “transmissão redox” conforme mostra o esquema 24.^{27,28}

Sigman (2012)

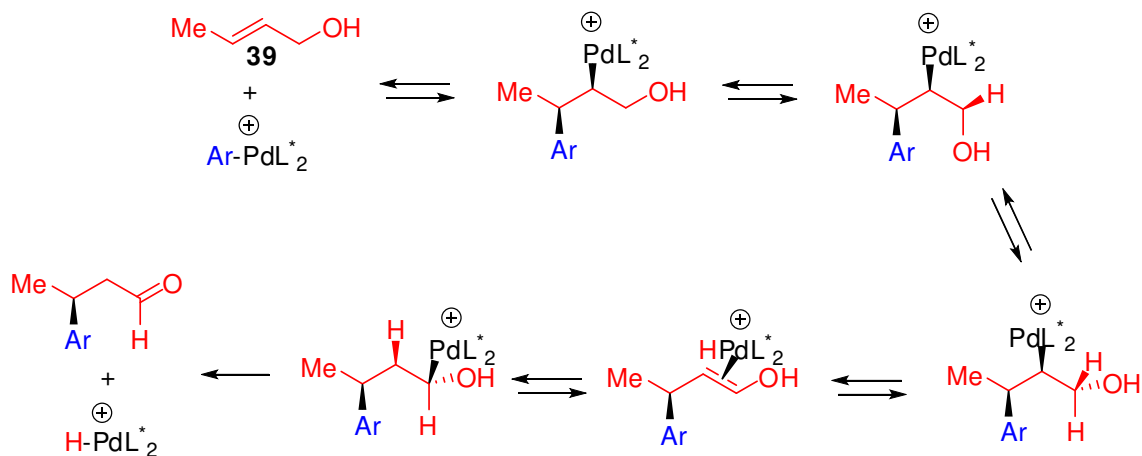


Correia (2013)



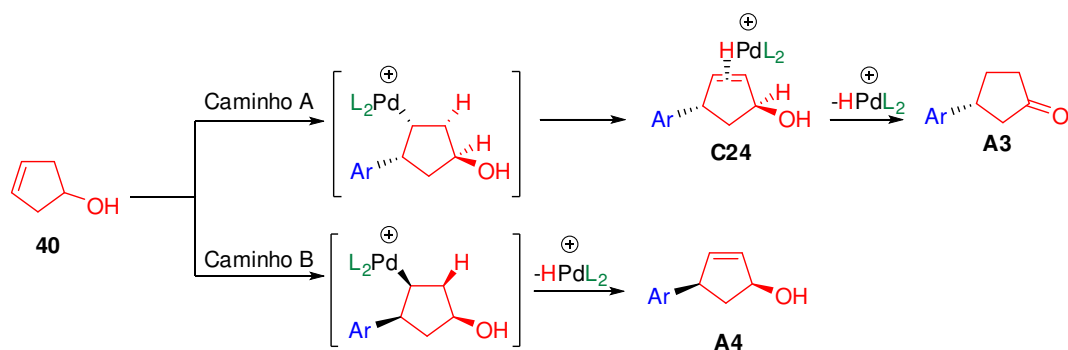
Esquema 24. Arilações enantiosseletivas de Heck-Matsuda em sistemas acíclicos.

Nestes sistemas após a arilação e formação do aduto primário, é proposto que ocorra uma sequência de inserções migratórias da espécie de hidreto de paládio e eliminações *syn* de β -hidrogênio, até que o produto carbonílico seja formado por uma oxidação tipo Wacker (Esquema 25).^{27,28}



Esquema 25. Sequência de inserções migratórias de hidreto de paládio e eliminações *syn* de β -Hidrogênio para a formação do aduto carbonílico.

De forma a estender a metodologia para outros sistemas e buscar maior compreensão da reação, planejou-se a arilação da olefina 3-ciclopenten-1-ol. Esta olefina apresenta maior complexidade no que diz respeito as possibilidades de formação de produto como mostra o Esquema 26.

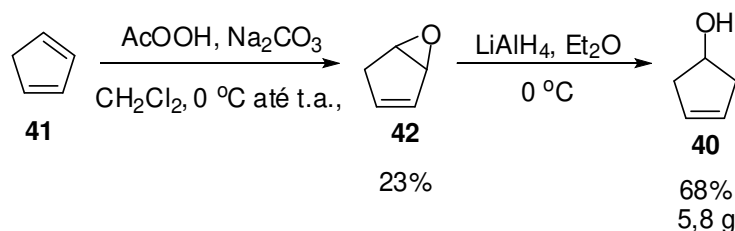


Esquema 26. Racionalização prévia para arilação do 3-ciclopenten-1-ol.

Nesse sistema, a olefina **40** poderia ser arilada e dois caminhos principais seriam possíveis (Esquema 26): o caminho A levaria a uma arilação seguida de uma “transmissão redox” para formar o produto **A3** uma vez que o hidrogênio carbinólico se encontra do mesmo lado em que ocorre a arilação, e uma simples sequência de β -eliminações inserções migratórias levaria a cetona **A3**. O caminho B por sua vez deveria de levar ao álcool alílico **A4** uma vez que o hidrogênio carbinólico se encontra na face oposta a qual ocorre a arilação.

O objetivo inicial da arilação do 3-ciclopenten-1-ol foi avaliação da possibilidade do uso de uma metodologia de “transmissão redox” em um sistema cíclico para a formação de ciclopentanonas β -ariladas (**A3**).

A olefina 3-ciclopenten-1-ol é comercial, entretanto devido a problemas com a pureza do lote obtido, a mesma foi sintetizada de acordo com o procedimento descrito por Crandall e colaboradores (Esquema 27).⁴⁷



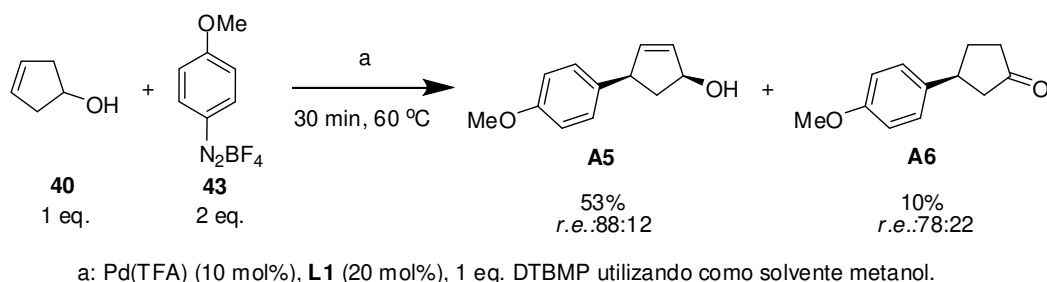
Esquema 27. Síntese do ciclo 3-penten-1-ol.

Ciclopentadieno (obtido pelo craqueamento do dímero) foi epoxidado com ácido peracético em presença de carbonato de sódio. O monoepóxido foi obtido por destilação em 23 % de rendimento e então foi realizada a abertura seletiva do epóxido utilizando-se hidreto

de lítio e alumínio, obtendo-se, após destilação, 5,8 g (68% de rendimento) da olefina 3-ciclopenten-1-ol.

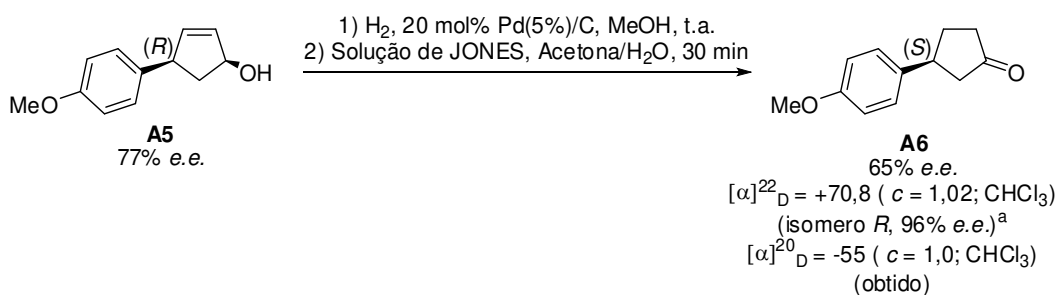
Arilação do 3-ciclopenten-1-ol e racionalização mecanística

Ao submeter o 3-ciclopenten-1-ol a arilação nas condições desenvolvidas no grupo,²⁶ obteve-se a distribuição de produtos descrita no Esquema 28.



Esquema 28: Resultados iniciais para a arilação do 3-ciclopenten-1-ol nas condições reportadas por Correia.

De maneira inesperada o produto majoritário da reação foi o álcool alílico **A5** obtido em 53% de rendimento e 88:12 de *r.e.*. O aduto **A6** é conhecido na literatura. O aduto **A5** é inédito e foi derivatizado para **A6** por meio de uma hidrogenação com catalisador de paládio sobre carvão (Pd/C) seguido de uma oxidação de Jones conforme mostra o esquema 29.



Esquema 29. Derivatização do composto inédito **A6** para o composto conhecido **A7**; a: valores de rotação ótica reportados na literatura.

A derivatização de **A5** para **A6** causou uma leve perda da informação quiral contida no centro estereogênico benzílico (77% *e.e.* para 65% *e.e.*), isso provavelmente se deve a uma isomerização da dupla ligação de **A5** causada por espécies de hidreto de paládio presentes

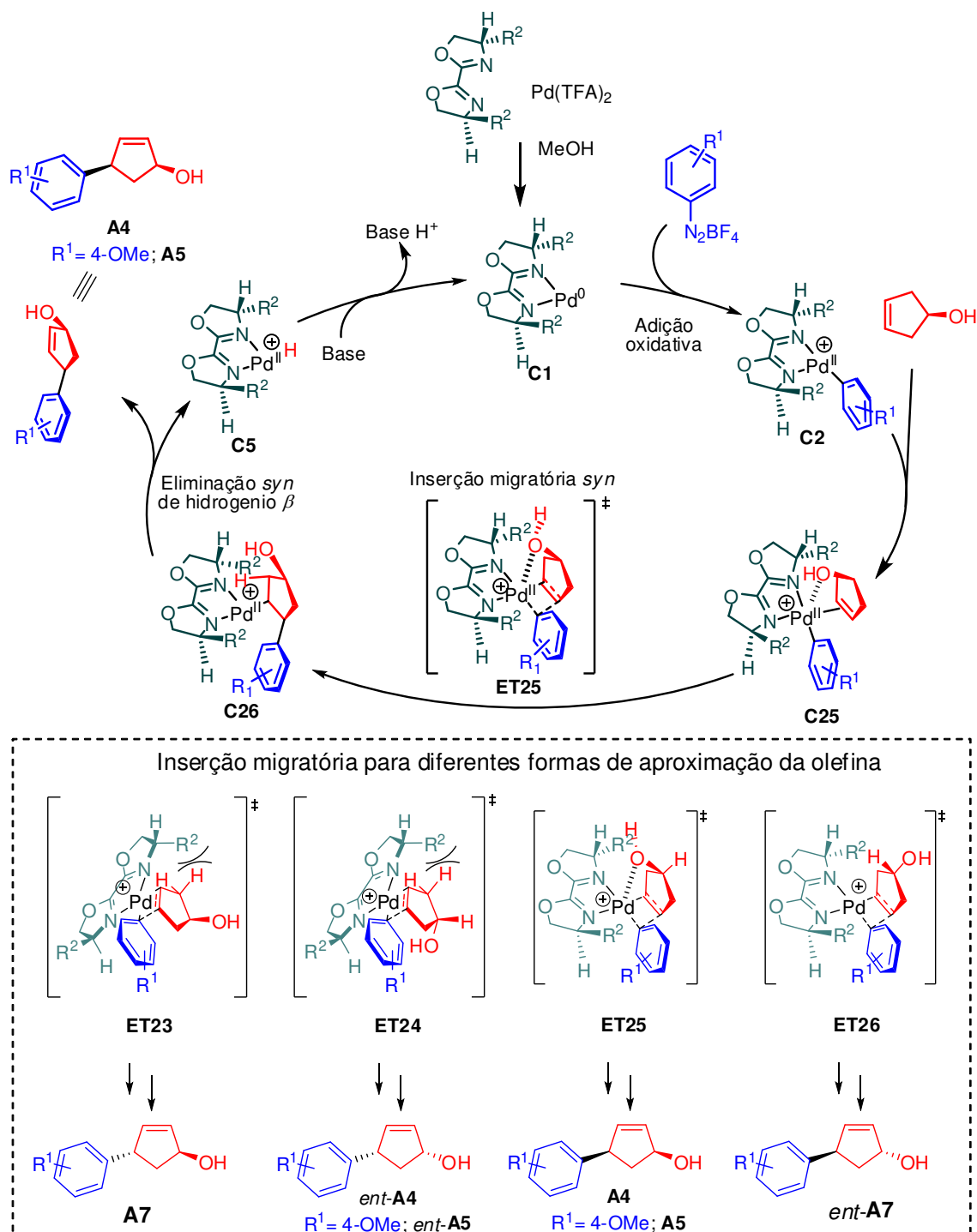
durante a hidrogenação. A configuração absoluta da cetona foi atribuída como *S* por meio de comparação da rotação ótica obtida com os valores reportados na literatura.⁴⁸ A estrutura do álcool alílico foi atribuída por analogia como sendo de configuração *R*.

O álcool alílico **A5** possui funcionalidades interessantes para um bloco de construção.⁴⁹⁻⁵⁵ Além disso, esse composto possui dois centros estereogênicos criados em uma única reação enantiosseletiva a partir de uma olefina simétrica. Entretanto um dos aspectos mais interessantes do produto **A5** é a sua formação preferencial em relação a **A6** (Esquema 26).

A racionalização para a formação de **A5** em detrimento de **A6** é análoga a demonstrada no Esquema 14 para as arilações de ciclopentenos reportadas por Correia (Esquema 30). Para o 3-ciclopenten-1-ol haveriam quatro estados de transição possíveis para a etapa de inserção migratória *syn* dependendo da aproximação da olefina, cada um deles levaria a um produto de estereoquímica distinta.

Os estados de transição **ET23** e **ET24** são desfavorecidos devido ao efeito estéreo que a bisoxazolina aplica sobre os hidrogênios alílicos da olefina. Esse efeito não seria observado nos estados de transição **ET25** e **ET26**. Entretanto, considerando que os resultados iniciais mostram a formação preferencial do álcool alílico **A5**, **ET25** deve ser favorecido em relação a **ET26**, pois apenas o primeiro leva a formação do produto majoritário observado, o álcool alílico *cis*.

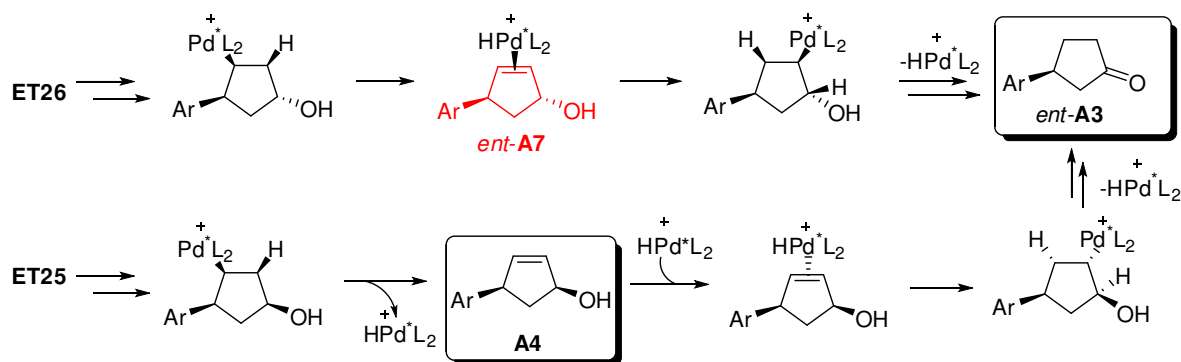
Fatores estéreos parecem ineficazes para explicar o favorecimento de **ET25** em relação a **ET26**. Dessa forma, com os modelos trabalhados, parece necessária uma coordenação adicional pela hidroxila de modo a formar uma espécie pentacoordenada de paládio com valência saturada, que seria responsável pela seleção do estado de transição **ET25**.



Esquema 30. Racionalização proposta para a arilação do 3-ciclopenten-1-ol com o ligante **L1**.

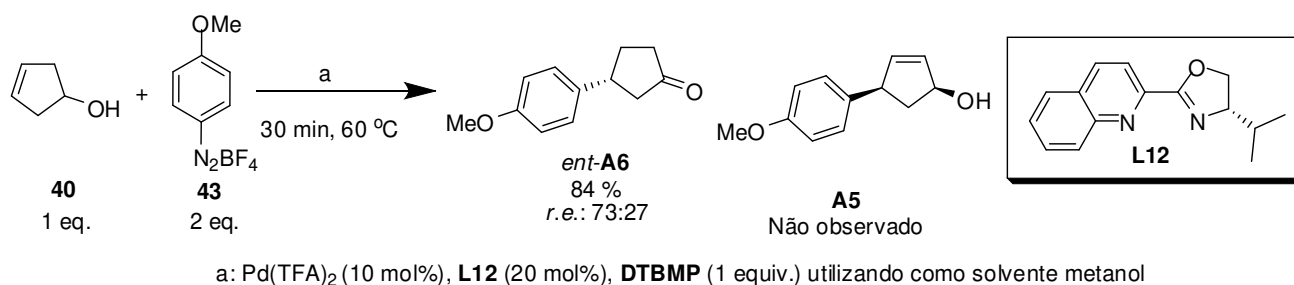
O estado de transição **ET26** por sua vez pode levar indiretamente à formação da cetona observada *ent-A3* (Esquema 31). Após a formação do álcool alílico *ent-A7* a estratégia de “transmissão redox” inicialmente vislumbrada pode ocorrer de modo a formar a

cetona *ent*-**A3** observada nos resultados iniciais. De fato, a isomerização do aduto preferencial **A4** também levaria a formação da cetona *ent*-**A3** mas essa isomerização iria requerer que o hidreto de paládio sofresse inserção migratória pelo lado contrário ao qual a arilação ocorre.



Esquema 31. Racionalização para a formação da cetona a partir dos estados de transição **ET25** e **ET26**.

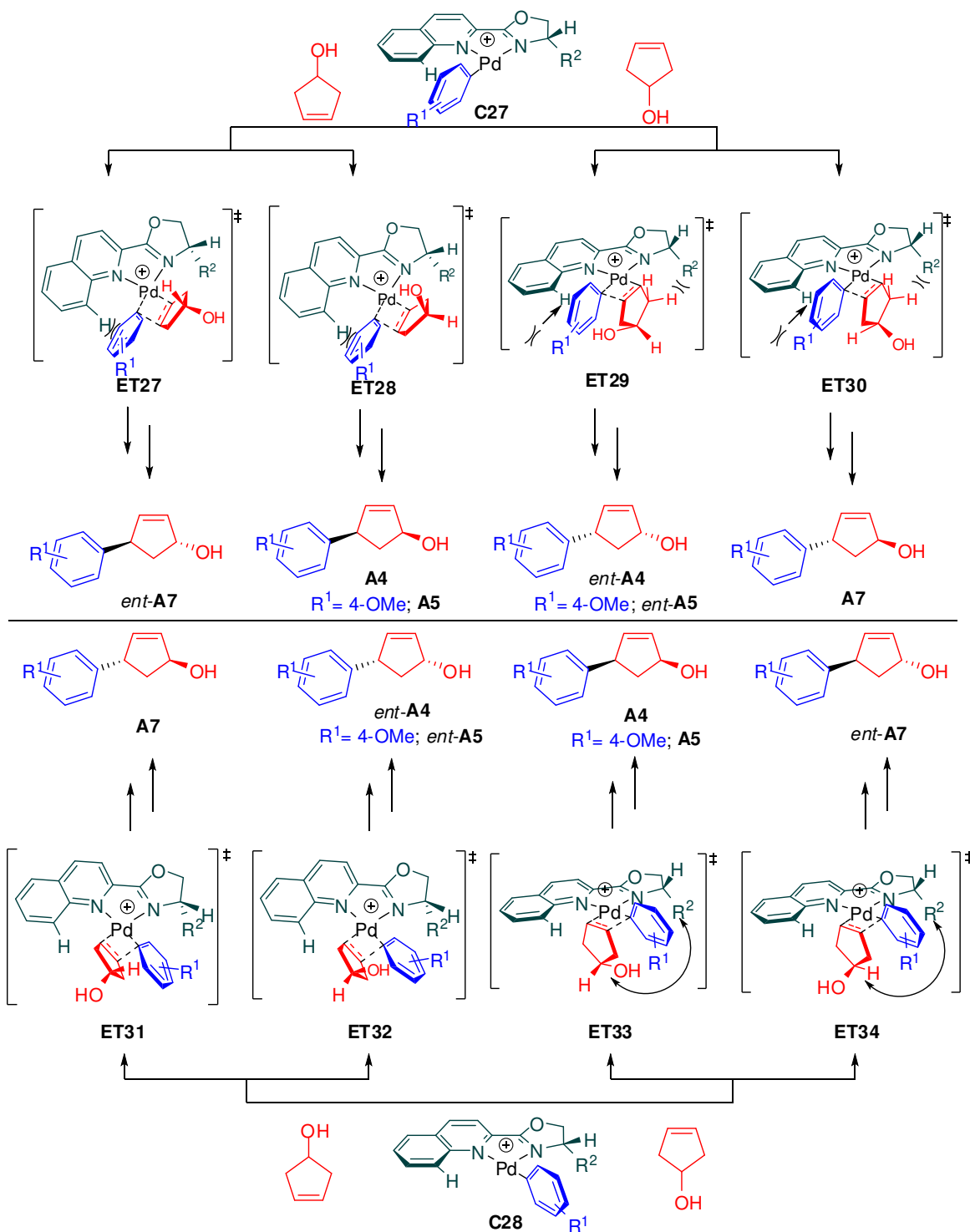
O 3-ciclo-penten-1-ol também foi submetido a reação utilizando-se o ligante **L12**, e novamente observou-se que estereoquímica obtida é contrária a esperada com o ligante **L1**, além disso, observou-se que o produto majoritário formado dessa vez é a cetona **A4** ao invés do álcool alílico.



Esquema 32. Arilação do 3-ciclo-penten-1-ol utilizando **L11**.

Dessa forma, a cetona de configuração *S* deve ser proveniente do álcool alílico de configuração *R* no centro benzílico (Esquema 29). Observa-se que a partir dos modelos de racionalização utilizados aqui existem quatro formas de inserção migratória possíveis para a formação de tal produto (Esquema 33): **ET29**, **ET30**, **ET31** e **ET32**. **ET29** e **ET30** parecem bastante desfavoráveis devido a impedimentos estéreos tanto por parte do substituinte da

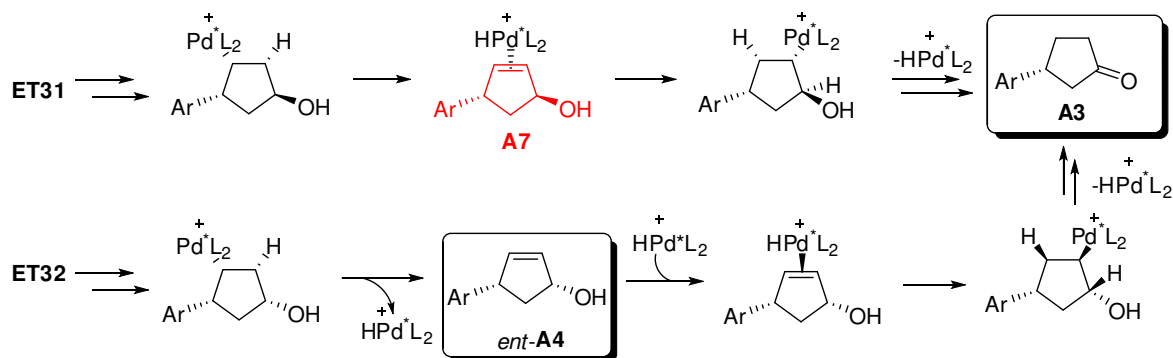
oxazolina com a olefina, quanto por parte da quinolina com a arila, entretanto **ET31** e **ET32** parecem ambos bastante plausíveis e levariam ao produto cetônico de maneira análoga a discutida anteriormente para a formação do produto cetônico utilizando o ligante **L1** (Esquema 34).



Esquema 33. Racionalização proposta para a arilação do 3-ciclopenten-1-ol com o ligante **L11**.

A partir de **ET31** uma série de eliminações de β -hidrogênio e inserções migratórias levaria ao aduto **A7** por meio de uma estratégia de “transmissão redox”. Essa transformação também poderia ser alcançada a partir de **ET32**, mas seriam necessárias duas etapas

adicionais, de descomplexação e complexação do hidreto de paládio, de modo que o paládio possa se coordenar na outra face da olefina para que após uma inserção migratória possa ocorrer uma β -eliminação com o hidrogênio carbinólico.



Esquema 34. Racionalização para a formação da cetona a partir dos estados de transição **ET31** e **ET32**.

Estudos adicionais e a otimização das condições reacionais estão em andamento no laboratório de Correia.

CONCLUSÃO

O presente trabalho apresentou a viabilidade da síntese e aplicação de diversas bisoxazolinias quirais com ligantes para arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva. A simetria C_2 mostrou-se vantajosa para a transferência da informação quiral para o aduto nas reações testadas. Além disso, observou-se que o aumento do volume estéreo na série: Me < Bn < *i*-Pr < *i*-Bu nos substituintes dos ligantes do tipo 2,2'-bis(2-oxazolina) possui pouca influência na enantiosseletividade, os substituintes *t*-Bu causaram brusca alteração na reatividade do sistema presumivelmente devido a efeitos estéreos não previstos pelo modelo de Charton.

O potencial da classe de ligantes bis(imidazolinias) quirais foi evidenciado através de um único exemplo, embora tais ligantes ainda encontram pouquíssimas aplicações na literatura.

Foi observado que o ligante comercial do tipo quinolina-oxazolina fornece produtos com estereoquímica absoluta contrária aos adutos obtidos com os ligantes do tipo 2,2'-bis(2-oxazolina). Dessa forma, ambos os enantiômeros dos adutos obtidos por Correia podem ser obtidos de maneira enantioenriquecida utilizando-se apenas ligantes derivados de aminoácidos naturais.²⁶

A configuração absoluta dos adutos descritos no trabalho de Correia²⁶ foi obtida através de cristalografia de difração de raios-X.

Uma metodologia para a formação de estruturas quirais do tipo *cis*-4-aril-2-ciclopenten-1-ol ou do tipo β -aril-ciclopentanonas partir da dessimetrização do 3-ciclopenten-1-ol por meio de uma reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva teve seu desenvolvimento iniciado.

PARTE EXPERIMENTAL

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de sílica gel 60 com indicador de fluorescência F₂₅₄ sobre placa de alumínio, da marca Merck. Os compostos foram visualizados sob radiação ultravioleta (UV) no comprimento de onda de 254 nm, ou ainda utilizando-se soluções reveladoras de permanganato de potássio, vanilina ou ácido fosfomolibdico, seguidas de aquecimento da cromatofolha.

As purificações por cromatografia de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel 230-400 mesh como fase estacionária e misturas de hexano e acetato de etila como eluentes, seguindo o procedimento de cromatografia *flash* descrito por Still.⁵⁶

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo Avance DPX-250, operando a 250 MHz para as análises de ¹H (ou superior). Para quantificação utilizou-se o parametro “d1” igual a 10 s de modo a assegurar o alcance do tempo de relaxação. O padrão interno utilizado foi o 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)-benzeno.

O equipamento de EMAR utilizado foi um Synapt G1 HDMS (Waters Co.), que é um instrumento do tipo Q-TOF com ionização por ESI. Foi realizada infusão direta com as amostras solubilizadas em H₂O: EtOH 1:1 com 0,01% de ácido fórmico.

A vidraria utilizada em reações com solventes anidros foi seca em estufa anidra (~150 °C) por no mínimo 2 horas e resfriada em dessecadores contendo agentes secantes. Nestas reações utilizou-se atmosfera de nitrogênio de alta pureza, tolueno foi seco em sódio metálico e previamente destilado.

Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

PROCEDIMENTOS E CARACTERIZAÇÃO

Síntese dos sais de diazônio

Os sais Tetrafluoroborato de 3-(Trifluorometil)fenildiazônio (36; CAS: 454-87-5),⁵⁷ Tetrafluoroborato de 4-(nitro)fenildiazônio (44; CAS: 456-27-9)⁵⁸ e Tetrafluoroborato de 4-

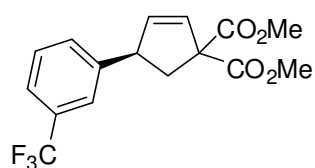
(metóxi)fenildiazônio (43; CAS: 459-64-3)⁵⁸ foram sintetizados através de métodos clássicos.⁵⁹

Procedimento de execução da reação de Heck-Matsuda

Em um tubo selado foram adicionados o catalisador de paládio, o ligante, 0,5 mL do solvente (ou mistura de solventes) deixando-os sob agitação e sobre aquecimento reacional por cinco minutos. Em seguida foi efetuada a adição da base, olefina, e por fim, o sal de diazônio, ao término do tempo especificado a reação foi filtrada em *pad* de silica gel (230-400 mesh) (altura da coluna: aprox. 3 cm, diâmetro aprox. 2 cm), utilizando-se de acetato de etila para eluição completa (aprox. 50 mL).

Dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato (A1)

CAS:1381843-11-3



Em um tubo selado foram adicionados o Pd(TFA)₂ (0,0068 mmol; 10 mol%), o ligante (0,0135 mmol; 20 mol%), 0,5 mL do solvente (ou mistura de solventes) deixando-se então a mistura sob o aquecimento reacional por cinco minutos seguidos pela adição da base, olefina (**35**; 0,0675 mmol) e por fim o sal de diazônio (**36**; 0,1350 mmol). Ao término do tempo especificado, o solvente foi evaporado e a reação foi extraída com uma mistura de AcOEt/Hex 1:1 (v:v). Esse bruto foi filtrado em *pad* de silica gel (230-400 mesh) (altura da coluna: aprox. 3 cm, diâmetro aprox. 2 cm), utilizando-se uma mistura de AcOEt/Hex 1:1 (aprox. 50 mL) para eluir o composto. O bruto pode ser purificado por cromatografia Flash utilizando como eluente AcOEt/Hex em fase estacionária de sílica. O composto é conhecido.²⁶

P.F.: Óleo.

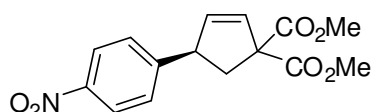
R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +103$ (e.e.: 63 %)(*c*=1,09, CHCl₃)

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ = 7,52-7,33 (m; 4H); 6,08 (dd, J = 5,5 Hz, J = 2,4 Hz; 1H); 6,01 (dd, J = 5,5 Hz, J = 1,9 Hz; 1H); 4,23-4,13 (m; 1H); 3,77 (s; 3H) ; 3,76 (s; 3H) ; 3,16 (dd, J = 13,8 Hz, J = 8,4 Hz; 1H) ; 2,19 (dd, J = 13,8 Hz, J = 7,3 Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): δ = 171,6; 171,2; 145,0; 138,2; 131,1(q, J = 32,3 Hz); 131,0; 130,9; 129,3; 124,3 (q, J = 272,3 Hz); 124,3 (q, J = 3,8 Hz); 123,8 (q, J = 3,7 Hz); 66,9; 53,2; 53,0; 50,6; 41,7.

Dimetil-4-(4-(nitro)fenil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato (A2)

CAS: 1381843-27-1



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 10 mol% de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, 20 mol% do ligante **L1**, 15 mL do solvente (ou mistura de solventes) deixando-se então a mistura a 60 °C por cinco minutos seguidos pela adição da base 3,0 mmol (1,5 equiv.), 2 mmol (1 equiv.) da olefina e por fim 4 mmol (2 equiv.) do sal tetrafluoroborato de 4-(nitro)fenildiazônio. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e seu término foi registrado após 40 min. O solvente foi então evaporado, e a reação foi extraída com uma mistura de AcOEt/Hex 1:1 (v:v). Esse bruto foi filtrado em *pad* de sílica gel 60 Merk® (230-400 mesh) (altura da coluna: aprox. 3 cm, diâmetro aprox. 2 cm), utilizando-se uma mistura de AcOEt/Hex 1:1 (aprox. 50 mL) para eluir o composto. O bruto pode ser purificado por cromatografia Flash utilizando como eluente AcOEt/HexO em fase estacionária de sílica. O composto é conhecido.²⁶

O produto obtido foi cristalizado em uma mistura de AcOEt/Hex rendendo **finos cristais brancos enantioméricamente empobrecidos. Esses cristais foram descartados** e o licor de cristalização teve seu solvente evaporado. O bruto resultante foi submetido a uma recristalização em AcOEt/Hex rendendo novamente cristais enantioméricamente empobrecidos. Da mesma forma esses cristais foram descartados e o licor mãe de cristalização teve seu solvente evaporado, o bruto resultante encontrava-se na forma de um óleo que foi dissolvido em metanol, que foi posteriormente evaporado rendendo cristais grandes levemente amarelados, apropriados para a análise de difração de raios-X.

P.F.: 70-71 °C (*r.e.*: 99:1).

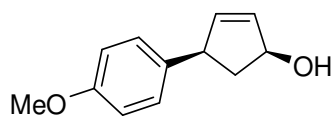
R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +218$ (*e.e.*: 98 %; *c*=1,03, MeOH)

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,17$ (d, $J = 8,7$ Hz; 2H); $7,35$ (d, $J = 8,7$; 2H); $6,11$ (dd; $J = 5,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz; 1H); $6,0$ (dd; $J = 5,5$ Hz, $J = 1,9$ Hz; 1H); $4,28-4,17$ (m; 1H); $3,78$ (s; 3H); $3,77$ (s; 3H); $3,17$ (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 8,5$ Hz; 1H); $2,21$ (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 7,2$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 171,4$; $171,0$; $151,6$; $147,1$; $137,6$; $131,5$; $128,5$; $124,1$; $66,9$; $53,3$; $53,2$; $50,6$; $41,3$.

(1R,4S)-4-(4-metóxfenil) 2-Ciclopenten-1-ol (A5)

CAS: 705943-29-9



Esquema 28: Em um tubo selado foram adicionados 10 mol% de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, 20 mol% do ligante **L1**, 1,5 mL de metanol deixando-se então a mistura sobre agitação a 60 °C minutos seguidos pela adição de 0,2 mmol (1 equiv.) de **DTBMP**, 0,2 mmol (1 equiv.) do 3-ciclo-penten-1-ol e por fim 0,4 mmol (2 equiv.) do sal de diazônio **43**.

Após 30 min a reação foi interrompida e o solvente foi evaporado, a reação foi extraída com uma mistura de AcOEt/Hex 1:1 (v:v). Esse bruto foi filtrado em *pad* de sílica gel 60 Merk® (230-400 mesh) (altura da coluna: aprox. 3 cm, diâmetro aprox. 2 cm), utilizando-se uma mistura de AcOEt/Hex 1:1 (aprox. 50 mL) para eluir o composto. O bruto pode ser purificado por cromatografia Flash utilizando como eluente AcOEt/Hex em fase estacionária de sílica. Os rendimentos foram calculados através de espectro de RMN- ^1H utilizando-se padrão interno de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)-benzeno.

P.F.: óleo.

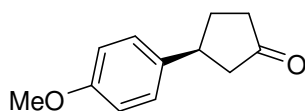
R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +113$ (*e.e.*: 75 %)(*c* = 0,623; CH_2Cl_2)

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,13$ (d, $J = 8,5$ Hz; 2H); $6,84$ (d, $J = 8,5$; 2H); $5,97-5,88$ (m; 2H); $4,94-4,85$ (m; 1H); $3,83-3,68$ (m; 4H); $2,82$ (dta, $J = 13,6$ Hz, $J = 7,8$ Hz; 1H); $1,89$ (sl; 1H); $1,52$ (dta, $J = 13,5$ Hz, $J = 5,8$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 158,3$; $137,8$; $137,5$; $134,4$; $128,4$; $114,1$; $77,5$; $55,5$; $49,3$; $44,3$.

(3S)-3-(4-metóxfenil)-ciclopentanona (A6)

CAS: 155325-47-6



Derivatização do Esquema 29: Em um balão de 10 mL adicionou-se 0,16 mmol do composto **A5** e 5 mL de metanol e 20 mol % de 5% Pd/C. Essa mistura foi mantida sob agitação em uma atmosfera de H₂

(~1 atm) durante a noite. A mistura foi então filtrada o solvente foi totalmente removido em evaporador rotativo seguido de alto vácuo. O bruto obtido foi então dissolvido em 6,4 mL de uma mistura de Acetona/água 4:1 (v/v), essa mistura foi resfriada a 0 °C e mantida sob agitação. A essa mistura adicionou-se lentamente 0,70 mL de uma solução de Jones (2,75 mol/L H₂SO₄, 2,75 mol/L CrO₃ em água) a mistura foi mantida a 0 °C sob agitação durante 30 min. Adicionou-se então 3 mL de isopropanol e deixou-se a mistura atingir temperatura ambiente ao longo de 10 min. Os voláteis foram então removidos e ao bruto restante adicionou-se 20 mL de AcOEt, A fase orgânica foi lavada por três vezes com 10 mL (cada vez) de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado por meio de cromatografia flash.

Reação do Esquema 32 (Produto obtido é *ent*-**A6**): Em um tubo selado foram adicionados 10 mol% de Pd(TFA)₂, 20 mol% do ligante **L12**, 1,5 mL de metanol deixando-se então a mistura sobre agitação a 60 °C minutos seguidos pela adição de 0,2 mmol (1 equiv.) de **DTBMP**, 0,2 mmol (1 equiv.) do 3-ciclo-penten-1-ol e por fim 0,4 mmol (2 equiv.) do sal de diazônio **43**,

Após 30 min a reação foi interrompida e o solvente foi evaporado, a reação foi extraída com uma mistura de AcOEt/Hex 1:1 (v:v). Esse bruto foi filtrado em *pad* de sílica gel 60 Merk® (230-400 mesh) (altura da coluna: aprox. 3 cm, diâmetro aprox. 2 cm), utilizando-se uma mistura de AcOEt/Hex 1:1 (aprox. 50 mL) para eluir o composto. O bruto pode ser purificado por cromatografia Flash utilizando como eluente AcOEt/Hex em fase estacionária de sílica obtendo-se 84% de rendimento.

P.F.: óleo.

R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55$ (e.e.: 65 %) (c = 1,0; CHCl₃)

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ = 7,17 (d, J = 8,6 Hz; 2H); 6,88 (d, J = 8,6; 2H); 3,80 (s; 3H); 3,46-3,28 (m; 1H); 2,64 (dd, J = 18,1 Hz, J = 7,6 Hz; 1H) ; 2,53-2,18 (m; 4H) ; 2,05-1,85 (m; 1H).

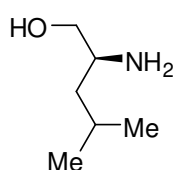
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): δ = 218,8; 158,5; 135,3; 127,8; 114,2; 55,5; 46,2; 41,6; 39,1; 31,6.

Procedimento geral para redução de aminoácidos.

Utilizando vidraria e solventes anidros. A uma suspensão de NaBH_4 (3,5 equiv.) em THF (0,5 M) o aminoácido (1 eq.) foi adicionado lentamente em sua forma sólida. A mistura reacional foi mantida sob agitação em banho de gelo e uma solução de H_2SO_4 (1,25 equiv.) em éter etílico (6,25 M) foi lentamente adicionada, removendo-se então o banho de gelo, após 15 horas em temperatura ambiente, a reação foi finalizada pela adição lenta de metanol (aproximadamente metade do volume da solução reacional), os solventes foram removidos em vácuo e adicionou-se uma solução aquosa de NaOH (5 M) (aproximadamente metade do volume da solução reacional inicial) sendo essa mistura mantida em refluxo por três horas. Depois de resfriado, o aminoálcool foi extraído com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado, o produto foi utilizado posteriormente sem purificação.

S-Leucinol (44)

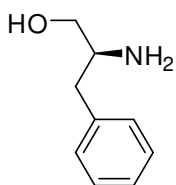
CAS: 7533-40-6



Seguindo o procedimento para o aminoácido L-Leucina 5,000 g, (38,12 mmol) obteve-se 4,137 g (35,30 mmol, 93%) na forma de um sólido branco. Esse composto é conhecido.^{60,61}

S-Fenilalaninol (16)

CAS:3182-95-4



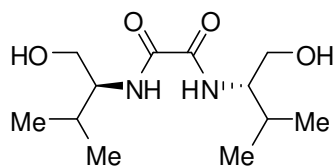
O composto foi comercialmente obtido

Procedimento geral para preparação dos amidoálcoois

Aminoálcool (2,1 equiv.) e dietiloxalato (1 equiv.) foram agitados em tolueno 0,2 M (sobre o reagente limitante) a 90 °C por 16 horas, após resfriar, o precipitado formado (excessão a composto **9**) foi filtrado e lavado com tolueno e hexano sendo usado posteriormente sem purificação.

N¹,N²-bis[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-etanodiamida (**10**)

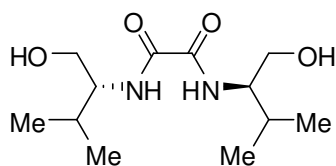
CAS: 133464-02-5



Seguindo o procedimento para o aminoálcool comercial (S)-Valinol (0,4849 g; 4,70 mmol) obteve-se o amidoálcool (0,444 g; 1,70 mmol; 76%) na forma de um sólido branco. O composto é conhecido^{62,63}.

N¹,N²-bis[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-etanodiamida (*ent*-**10**)

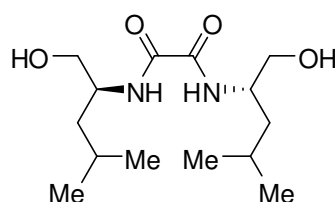
CAS: 206998-74-5



Seguindo o procedimento para o aminoálcool (R)-valinol (0,500 g; 4,85 mmol) obteve-se o amidoálcool (0,608 g; 2,33 mmol; aprox. quantitativo) na forma de um sólido branco.

N¹,N²-bis[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-etanodiamida (**12**)

CAS: 605657-06-5

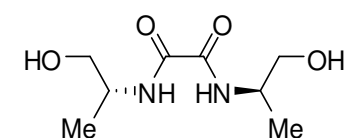


Seguindo o procedimento para o aminoálcool (S)-leucinol (4,137 g; 35,3 mmol) obteve-se o amidoálcool (4,349 g; 15,1 mmol; 90%) na

forma de um sólido branco. Dados espectroscópicos em acordo com a literatura³⁹.

N¹,N²-bis[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-etanodiamida (9)

CAS: 1212189-66-6 (enantiômero)

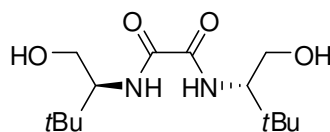


conhecido.⁶⁴

Seguindo o procedimento para o aminoálcool (R)-alaninol (0,500 g; 6,66 mmol) obteve-se o amidoálcool (0,578 g; 2,83 mmol; 89%) na forma de um sólido branco. O enantiômero do composto é

N¹,N²-bis[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-etanodiamida (11)

CAS: 133464-03-6



A reação foi realizada da maneira descrita no procedimento geral utilizando-se o aminoálcool (S)-*tert*-leucinol (309 g; 2,63 mmol), entretanto não houve formação de sólido no meio reacional. Dessa forma evaporou-se o solvente (procedimento acompanhado de formação de um gel) e lavou-se brevemente o sólido resultante com hexano. Obteve-se o amidoálcool (0,315 g; 1,09 mmol; 87%) na forma de um sólido branco. O composto é conhecido.³⁴

Procedimento geral para preparação dos amidocloretos e ciclização das bisoxazolininas

Preparação dos amidocloretos

Utilizando vidraria previamente seca, em atmosfera enriquecida de nitrogênio, SOCl₂ (2,9 equiv.) foi adicionado a uma suspensão do amidoálcool (1 equiv.) em tolueno seco 0,1 M (sobre reagente limitante) a 60 °C. A mistura foi agitada a essa temperatura por 1 h e posteriormente por mais 3 horas a 90 °C. Depois de resfriada, adicionou-se uma solução 20

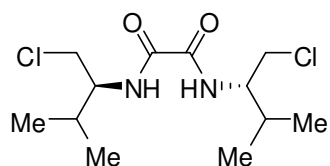
% KOH (aproximadamente metade do volume da solução reacional), a fase orgânica foi separada e fração aquosa foi extraída três vezes com CH₂Cl₂, o combinado das fases orgânicas foi então lavado com solução de cloreto de sódio saturado e a fração orgânica remanescente seca em Na₂SO₄ e filtrada em *pad* de Celite seguido da evaporação do solvente, o produto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional, embora impurezas atribuísem coloração alaranjada ao sólido resultante do produto presumivelmente branco.

Formação das bisoxazolininas

A uma solução de amidocloreto (1 equiv.) em THF (aprox. 0,05 M) uma solução de NaOH em etanol (2,1 equiv.; 0,38 M) foi adicionada. Depois de agitada a temperatura ambiente por 30 minutos a mistura foi aquecida a 90 °C por 3 horas. O solvente foi evaporado e o produto redissolvido em CH₂Cl₂ lavado com uma solução de Na₂CO₃ e a fase orgânica seca em Na₂SO₄, após filtração o solvente foi evaporado e o produto submetido a cromatografia flash ou recristalização.

N¹,N²-bis[(1S)-1-(clorometil)-2-metilpropil]-etanodiamida (45)

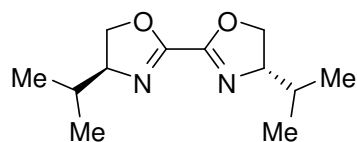
CAS: 133464-04-7



Seguindo o procedimento para o amidoálcool correspondente (0,444 g, 1,70 mmol) obteve-se o cloreto (0,397 g; 1,33 mmol; 78%) na forma de um sólido amarelado. O composto é conhecido.⁶²

(4S,4'S)-4,4'-bis(1-metiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol (L3)

CAS: 131833-89-1



conhecido.⁶²

Seguindo o procedimento para o amidocloreto correspondente (0,397 g; 1,33 mmol) obteve-se o ligante (0,272 g; 1,21 mmol; 91%) na forma de um sólido amarelado. O composto é

P.F.: 53-54 °C.

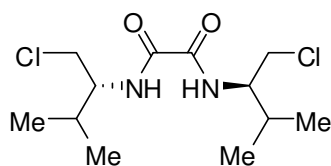
R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -160$ ($c = 1,03$, CHCl_3)

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,46\text{-}4,27$ (m; 2H); 4,13-3,95 (m; 4H); 1,87-1,70 (m; 2H); 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz; 6H); 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz; 6H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 154,6$; 73,2; 71,1; 32,4; 19,0; 18,3.

N¹,N²-bis[(1*R*)-1-(clorometil)-2-metilpropil]-etanodiamida (46)

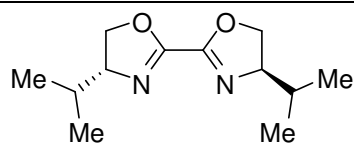
CAS: Não encontrado



Seguindo o procedimento para o amidoálcool correspondente (0,603 g; 2,31 mmol) obteve-se o cloreto (0,696 g; 2,34 mmol; 95%) na forma de um sólido amarelado. O composto é conhecido.⁶²

(4*R*,4'*R*)-4,4'-bis(1-metiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol (*ent*-L3)

CAS: 148925-97-7



conhecido.⁶²

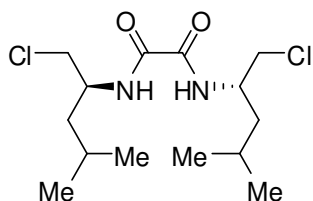
Seguindo o procedimento para o amidocloreto correspondente (0,692 g; 2,33 mmol) obteve-se o ligante (0,437 g; 1,95 mmol; 84%) na forma de um sólido amarelado. O composto é

P.F.: 53-54 °C.

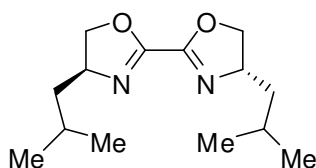
R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +160$ ($c = 1,03$, CHCl_3)

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,52\text{-}4,36$ (m; 2H); 4,20-4,04 (m; 4H); 1,97-1,74 (m; 2H); 1,03 (d, $J = 6,7$ Hz; 6H); 0,93 (d, $J = 6,7$ Hz; 6H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 154,6$; 73,2; 71,1; 32,5; 19,0; 18,3.

N¹,N²-bis[(1S)-1-(clorometil)-3-metilbutil]-etanodiamida (47)**CAS: 754231-52-2**

Seguindo o procedimento para o amidoálcool correspondente (0,650 g; 2,25 mmol) obteve-se o cloreto (0,712 g; 2,19 mmol; 97%) na forma de um sólido amarelado. O composto é conhecido.³⁹

(4S,4'S)-4,4'-bis(2-metilpropil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol (L5)**CAS:138429-17-1**

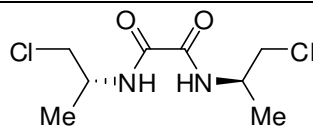
Seguindo o procedimento para o amidocloreto correspondente (1,965 g, 6,04 mmol) obteve-se o ligante (1,178 g 4,67 mmol, 77%) na forma de um sólido amarelado. O composto é conhecido.⁶⁵

P.F.: 53-55 °C.

R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -164$ ($c=1,3$; CHCl_3)

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,52$ (dd, $J = 9,6$ Hz, $J = 8,1$; 2H); 4,42-4,26 (m; 2H); 3,99 (ta, $J = 8,2$ Hz; 2H); 1,94-1,63 (m; 4H); 1,35 (dta, $J = 13,4$ Hz, $J = 7,3$ Hz; 2H); 0,95 (ta, $J = 6,1$; 12H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 154,8$; 74,1; 85,8; 65,8; 45,2; 25,5; 23,0; 22,6.

N¹,N²-bis[(1R)-2-cloro-1-metiletil]-etanodiamida (48)**CAS: 1401889-57-3 (enantiômero)**

Seguindo o procedimento para o amidoálcool correspondente (0,577 g; 2,83 mmol) obteve-se o cloreto na forma de um sólido amarelado que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

P.F.: 195-198 °C.

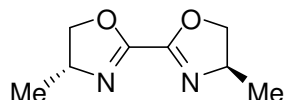
R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10$ ($c=1,03$; DMSO)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ = 8,79 (d, J = 8,8 Hz; 2H); 4,12-4,01 (m; 2H); 3,73-3,62 (m; 4H); 1,17 (d, J = 6,8 Hz; 6H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ = 159,4; 47,3; 46,8; 17,8.

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(metil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol (L2)

CAS: 336884-31-2 (enantiômero)



Seguindo o procedimento para o amidocloreto correspondente obteve-se o ligante (0,320 g 1,90 mmol, 67% para duas etapas) na forma de um sólido amarelado. O enantiômero do composto é conhecido.⁶⁵

P.F.: 78-80 °C.

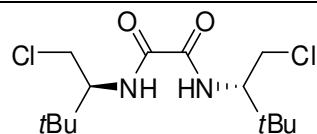
R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +240 (c = 1,13; CHCl_3).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 4,54 (dd, J = 9,5 Hz, J = 8,3 Hz; 2H); 4,44-4,36 (m; 2H); 3,99 (ta, J = 8,3 Hz; 2H); 1,36 (d, J = 6,7 Hz; 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ = 154,7; 74,9; 62,6; 21,0.

N¹,N²-bis[(1*R*)-1-(clorometil)-2,2-dimetilpropil]-etanodiamida (49)

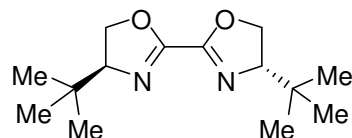
CAS: 133464-05-8



Seguindo o procedimento para o amidoálcool correspondente (187 mg; 0,647 mmol) obteve-se o cloreto (95 mg; 0,292 mmol; 45%) na forma de um sólido branco. O composto é conhecido.⁶⁶

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol (L4)

CAS: 135565-31-0



Seguindo o procedimento para o amidocloreto correspondente (49; 95 mg, 0,292 mmol) obteve-se o ligante (41 mg 0,164 mmol, 56%) na forma de um sólido levemente amarelado. O composto é conhecido.⁶⁶

P.F.: 187-191 °C.

R.O.: $[\alpha]_D^{20} = -176$ ($c = 1,01$; CHCl_3).

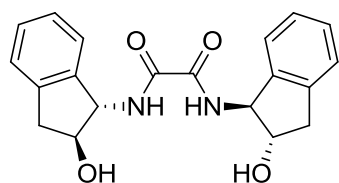
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4,38$ (dd, $J = 10,1$ Hz, $J = 8,9$ Hz; 2H); 4,23 (ta, $J = 8,7$ Hz; 2H); 4,13-4,02 (m; 2H); 0,95 (s; 18H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 154,6$; 76,9; 69,6; 33,8; 26,1.

Síntese do ligante derivado do amino indanol

N¹,N²-bis[(1S,2S)-2-Hidroxi-2,3-dihidro-2hidroxi-1H-inden-1-il]-etanodiamida (14)

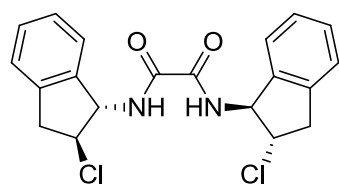
CAS: 1354694-96-4 (enantiômero)



Baseado no procedimento descrito na literatura,³⁵ (1S, 2S)-(-)-*trans*-1-amino-2-indanol 2,00 mmol (2 equiv.), dietiloxalato 1,00 mmol (1 equiv.) e ácido acético 0,10 mmol (0,1 equiv.) foram adicionados a 5 mL de THF. A mistura foi mantida sob refluxo por 16 horas. Em seguida o solvente foi evaporado para render a bis amida correspondente, o bruto foi utilizado sem purificação na etapa seguinte.

N¹,N²-bis[(1S,2S)-2-cloro-2,3-dihidro-2hidroxi-1H-inden-1-il]-etanodiamida (15)

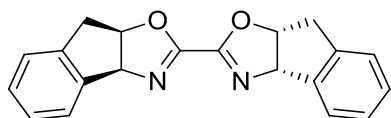
CAS: 1354558-58-9 (enantiômero)



Baseado no procedimento descrito na literatura,³⁵ o bis amidoálcool **14** (em sua forma bruta) foi suspenso em 5 mL de tolueno. Adicionou-se 5 mmol (5 eq.) de cloreto de tionila, deixando-se então a mistura refluxar por 16 horas. O solvente e os voláteis foram então removidos em vácuo parcial para obter-se o respectivo cloreto, o bruto foi utilizado sem purificação na etapa seguinte.

(3aS,3'aS,8aR,8'aR)-8,8a,8',8'a-Tetrahidro-3aH,3'aH-2,2'-biindeno[1,2-d]oxazole (L6)

CAS: 1227512-69-7



Baseado no procedimento descrito na literatura,³⁵ o bis amidocloreto **15** (em sua forma bruta) foi dissolvido em 6 mL de THF e uma solução contendo 3,75 mmol (3,75 eq.) em 2 mL EtOH foi adicionada, a mistura foi então refluxada por 3 horas. O solvente foi então evaporado em pressão reduzida e o produto colunado utilizando-se fase movel MeOH/CH₂Cl₂. Obtendo-se 95 mg do ligante (0,30 mmol; 30% para três etapas), a caracterização espectroscópica é descrita na literatura³⁵.

P.F.: 204-205 °C.

R.O.: $[\alpha]_D^{20} = -394$ ($c = 0,39$; CH₂Cl₂)

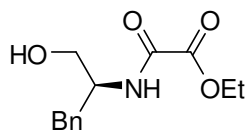
RMN de ¹H (600 MHz, DMSO): $\delta = 7,35$ (d, $J = 6,9$ Hz; 2H); 7,26-7,20 (m; 6H); 5,68 (d, $J = 7,9$ Hz; 2H); 5,47-5,43 (m; 2H); 3,41 (dd, $J = 18,1$ Hz, $J = 6,8$ Hz; 2H); 3,15 (d, $J = 18,1$; 2H).

RMN de ¹³C (150 MHz, DMSO): $\delta = 154,2$; 140,8; 139,7; 128,5; 127,2; 125,4; 125,3; 83,7; 76,4; 38,8.

Síntese de ligantes híbridos

2-[[**(1S)**-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino]-2-oxo-etanoato de etila (**18**)

CAS: 207690-63-9



Preparado de acordo com o procedimento de Lewthwaite⁶⁷

Uma solução contendo 3,73 mmol (1 eq.) de cloreto de etiloxalila em 1 mL de THF foi lentamente adicionada a uma solução resfriada (0 °C) contendo 3,73 mmol (1 eq.) de (S)-Fenilalaninol, 3,73 mmol (1eq.) de Et₃N, 2 mL de DMF e 6 mL de THF sob agitação. Após 15 minutos deixou-se a mistura atingir temperatura ambiente prosseguindo a agitação por mais 30 minutos. Os solventes foram removidos em evaporador rotativo e alto vácuo e o bruto resultante foi extraído com AcOEt e filtrado. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o bruto resultante foi submetido a cromatografia Flash resultando em 0,512 g (2,04 mmol; 60%) do produto na forma de um óleo.

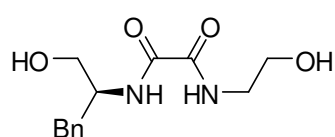
P.F.: Óleo

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ = 7,83 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,21 (m; 5H); 4,23 (m; 3H); 4,01 (s; 1H); 3,64 (m; 2H); 2,93 (m; 2H); 1,28 (ta, J = 7,1 Hz; 3H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): δ = 160,2; 156,6; 137,3; 129,1; 128,3; 126,4; 62,9; 62,2; 53,1; 36,3; 13,7.

N¹-(2-hidroxietil)-N²-[(1S)1-(hidroximetil)-2-feniletil] etanodiamida (20)

CAS: Não encontrado



A uma solução de 2,04 mmol (1,00 eq.) do amidoálcool **16** em 10,4 mL de tolueno adicionou-se 2,14 mmol (1,05 eq.) de etanolamina. Essa mistura foi agitada e aquecida a 90 °C por 18 horas, e acompanhada pela formação de um sólido branco insolúvel no meio reacional. Após resfriamento do meio reacional adicionou-se 50 mL de Hexano e filtrou-se a mistura resultante obtendo 0,423 g (1,61 mmol; 79%) do produto na forma de um sólido branco

P.F.: 181-182 °C.

R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -40 (c =0,54, DMSO)

RMN de ^1H (250 MHz, MeOD): δ = 7,27-7,08 (m; 5H); 4,15-4,01 (m; 1H); 3,61-3,51 (m; 4H); 3,37-3,24 (m; 4H); 2,90 (dd, J = 13,7 Hz, J = 6,5 Hz; 1H); 2,77 (dd, J = 13,7, J = 8,2 Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, MeOD): δ = 162,0; 161,5; 139,6; 130,4; 129,6; 127,6; 63,9; 61,3; 54,9; 43,1; 37,9.

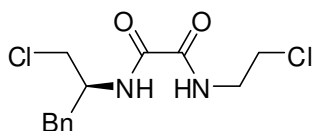
RMN de ^1H (250 MHz, DMSO): δ = 8,47 (ta, J = 5,8 Hz; 1H); 8,39 (d, 9,2 Hz; 1H); 7,31-7,12 (m; 5H); 4,86 (ta, J = 5,5 Hz; 1H); 4,71 (ta, J = 5,5 Hz; 1H); 4,06-3,89 (m; 1H); 3,49-3,36 (m; 4H); 3,26-3,10 (m, 2H); 2,88 (dd, J = 13,7, J = 5,6; 1H); 2,76 (dd, J = 13,6 Hz, J = 8,7).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, DMSO): δ = 159,9; 159,5; 138,9; 128,9; 128,1; 126,0; 62,3; 59,2; 53,0; 41,6; 36,1.

EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$: 267,1345; encontrado: 267,1350.

N¹-(2-cloroetil)-N²-[(1S)1-(clorometil)-2-feniletil] etanodiamida (21)

CAS: Não encontrado



A uma suspensão de 1,55 mmol (1 eq.) do bis amidoálcool em 15,5 mL de THF anidro, adicionou-se 4,49 mmol (2,9 eq.) de SOCl_2 . Essa mistura foi então aquecida a 60 °C durante 1 hora e posteriormente 90 °C por três horas. Após o resfriamento do meio reacional os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e então alto vácuo. O produto foi utilizado diretamente na próxima etapa.

P.F.: 153-156 °C.

R.O.: $[\alpha]_D^{20} = -30$ ($c=0,53$, CHCl_3)

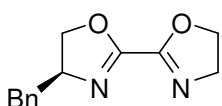
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,77$ (sl; 1H); 7,65 (d, 8,5 Hz; 1H); 7,35-7,30 (m; 2H); 7,28-7,23 (m, 3H); 4,44-4,38 (m; 1H); 3,69-3,66 (m; 2H); 3,63-3,61 (m; 3H); 3,53 (dd, $J = 11,4$ Hz, $J = 3,8$; 1H); 3,00 (dd, $J = 13,8$, $J = 7,8$; 1H); 2,97 (dd, $J = 13,7$ Hz, $J = 6,6$; 1H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 159,8$; 159,1; 136,4; 129,5; 129,1; 127,4; 51,7; 45,9; 43,0; 41,6; 37,6.

EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 303,0667; encontrado: 303,0678.

(4S)-4-(fenilmetil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol (L7)

CAS: Não encontrado



O bruto reacional do bisamido cloreto reportado anteriormente foi dissolvido em 30 mL de THF e então adicionou-se 8,2 mL de uma solução 0,38 mol/L de NaOH (3,13 mmol; 2,1 eq.) em EtOH. Essa mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 30 min e posteriormente foi aquecida a 60 °C por 3 horas. O solvente foi então evaporado e o produto extraído com CH_2Cl_2 . A solução resultante foi lavada com aproximadamente 50 mL de Na_2CO_3 e a fase orgânica foi então seca com Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado e o bruto foi purificado por cromatografia Flash utilizando eluente AcOEt/Hex dopado com 3% de Et_3N . Foram obtidos 0,330 g (1,43 mmol; 92% após duas etapas) do produto na forma de um sólido cristalino.

P.F.: 35-37 °C.

R.O.: $[\alpha]_D^{20} = -42$ ($c=0,83$, MeOH)

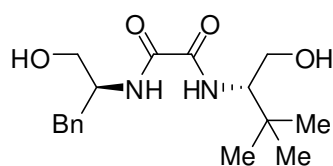
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,33\text{--}7,29$ (m; 2H); 7,25–7,20 (m, 3H); 4,62 (ddd, $J = 17,5$ Hz, $J = 9,2$ Hz, $J = 5,1$ Hz; 1H); 4,50–4,43 (m; 2H); 4,38 (ta, $J = 9,1$ Hz; 1H); 4,15 (ta, $J = 8,4$ Hz; 1H); 4,08 (ta, $J = 9,7$ Hz; 2H); 3,27 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 5,1$ Hz; 1H); 2,71 (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 9,1$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 156$; 155,2; 137,3; 129,3; 128,9; 126,9; 72,9; 68,7; 68,4; 55,4; 41,3.

EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$: 231,1134; encontrado: 231,1140.

**N¹-[(1*S*)-1-(2-hidroximetil)-2-feniletil]-N²-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetiletil]
etanodiamida (23)**

CAS: Não encontrado



A uma solução de 4,08 mmol (1,00 eq.) do amidoálcool **18** em 20 mL de tolueno adicionou-se 4,08 mmol (1,00 eq.) de etanolamina. Essa mistura foi agitada e aquecida em refluxo por 18 horas. O solvente foi então destilado a pressão ambiente em atmosfera de nitrogênio e o produto resultante foi mantido sob aquecimento 60 °C em alto vácuo por algumas horas resultando em um sólido branco que foi utilizado na etapa posterior sem purificação.

P.F.: 84–87 °C.

R.O.: $[\alpha]_D^{20} = -29$ ($c = 1,27$, DMSO)

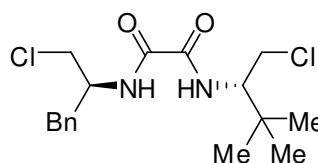
RMN de ^1H (250 MHz, DMSO): $\delta = 8,42$ (d, $J = 9,3$ Hz; 1H); 7,90 (d, $J = 9,4$ Hz; 1H); 7,29–7,11 (m; 5H); 4,88 (ta, $J = 5,4$ Hz; 1H); 4,54 (ta, $J = 5$ Hz; 1H); 4,06–3,88 (m; 1H); 3,64–3,36 (m; 5H); 2,89 (dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 5,7$ Hz; 1H); 2,75 (dd, $J = 13,5$ Hz, $J = 8,6$ Hz; 1H); 0,83 (s; 9H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, DMSO): $\delta = 160,0$; 159,7; 138,9; 129,0; 128,1; 125,9; 62,2; 59,9; 59,3; 53,2; 36,2; 33,9; 26,8.

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$: 323,1971; encontrado: 323,1974.

N¹-[(1S)-1-(2-clorometil)-2-feniletil]-N²-[(1S)-1-(clorometil)-2,2-dimetiletil] etanodiamida (24)

CAS: Não encontrado



A uma suspensão do bruto reacional do bis amidoálcool **23** em 44 mL de Tolueno anidro, adicionou-se 12,79 mmol (2,9 eq.) de SOCl₂. Essa mistura foi então aquecida a 60 °C durante 1 hora e posteriormente 90 °C por três horas. Após o resfriamento do meio reacional os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e então alto vácuo. O produto foi utilizado diretamente na próxima etapa.

P.F.: 106-108 °C.

R.O.: $[\alpha]_D^{20} = -35$ (c=0,83, CHCl₃)

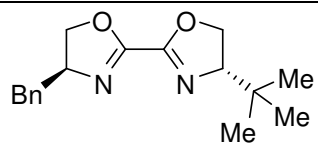
RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 7,71 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,45-7,20 (m; 7H); 4,48-4,34 (m; 1H); 4,01 (ddd, J = 10,6 Hz, J = 9,4 Hz, J = 3,3 Hz; 1H); 3,82 (dd, J = 11,6 Hz, J = 3,3 Hz; 1H); 3,64 (dd, J = 11,4 Hz, J = 4,3 Hz; 1H); 3,54 (dd, J = 11,4 Hz, J = 4,3 Hz; 1H); 3,48 (dd, J = 11,6 Hz, J = 9,4 Hz; 1H); 3,0 (d, J = 7,2 Hz; 2H); 0,99 (s; 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃): δ = 159,8; 159,3; 136,5; 129,5; 129,1; 127,3; 59,8; 51,8; 45,8; 44,5; 37,6; 35,4; 26,8.

EMAR calculado para C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂ + H⁺: 359,1293; encontrado: 359,1294.

(4S,4'S)-4-(fenilmetil)-4'-(1,1-dimetiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol (L8)

CAS: Não encontrado



O bruto reacional do bisamido cloreto **24** foi dissolvido em 70 mL de THF e então adicionou-se 26 mL de uma solução 0,38 mol/L de NaOH (7,75 mmol; 2,1 eq.) em EtOH. Essa mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 30 min e posteriormente foi aquecida a 60 °C por 3 horas. O solvente foi então evaporado e o produto extraído com CH₂Cl₂. A solução resultante foi lavada com aproximadamente 100 mL de Na₂CO₃ e a fase orgânica foi então seca com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado e o bruto foi purificado por cromatografia Flash utilizando

eluente AcOEt/Hex dopado com 3% de Et₃N. Foram obtidos 0,846 g (2,95 mmol; 72% após três etapas) do produto na forma de um sólido cristalino.

P.F.: 56-57 °C.

R.O.: $[\alpha]_D^{20} = -57$ ($c = 1,25$, CHCl₃)

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,35-7,16$ (m; 5H); 4,68-4,54 (m; 1H); 4,44-4,30 (m; 2H); 4,42 (ta, $J = 8,8$ Hz; 1H); 4,20-4,13 (m; 1H); 4,08 (dd, $J = 10,4$ Hz, $J = 8,9$ Hz; 1H); 3,28 (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 4,8$ Hz; 1H). 2,72 (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 9,2$ Hz; 1H); 0,95 (s; 9H).

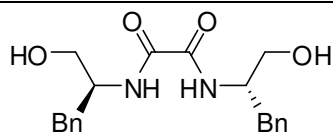
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃): $\delta = 155,4$; 154,6; 137,4; 129,4; 128,9; 126,9; 77,0; 72,9; 69,8; 68,3; 41,3; 34,0; 26,1.

EMAR calculado para C₁₃H₁₈N₂O₄ + H⁺: 287,1760; encontrado: 287,1767.

Síntese de bis-imidazolinas

N¹,N²-bis[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-feniletil]-etanodiamida (31)

CAS: 133464-01-4



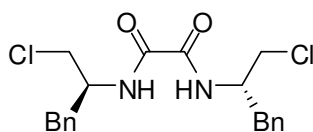
Em um balão de 100 mL adicionou-se 40 mL de tolueno, 28,8 mmol (2,1 eq.) de (*S*)-Fenilalaninol e 13,7 mmol (1eq.) de dietil oxalato. A mistura foi então aquecida a 100 °C durante 18 horas,

acompanhada pela formação de um sólido branco. Deixou-se então o meio reacional atingir temperatura ambiente, o sólido foi filtrado e lavado obtendo-se 4,24 g (11,9 mmol;87%) da bisamida correspondente na forma de um sólido branco.

Obs. Esse sólido tende a formar géis de difícil manipulação quando solventes mais polares são utilizados para tentar dissolvê-lo.

N¹,N²-bis[(1*S*)-1-(clorometil)-2-feniletil]-etanodiamida (32)

CAS: 133485-45-7



Em um balão de fundo redondo adicionou-se o amidoálcool 6,12 mmol (1 eq.), 15mL de DMF seco e 29,0 mmol (4,74 eq.) de SOCl₂ a mistura foi então para 60 °C durante 1 hora e mais 4 horas a

90 °C. Após esse tempo o solvente foi parcialmente evaporado em alto vácuo até que uma

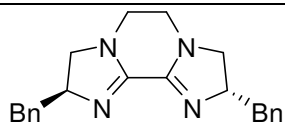
goma foi formada, essa goma foi dissolvida em metanol a quente sob agitação intensa. Após resfriamento da solução o produto precipitou e foi então filtrado e coletado na forma de um sólido branco, obtendo-se 1,45 g (3,70 mmol; 60%).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ = 7,62 (d, J = 8,9; 2H); 7,37-7,20 (m; 10H); 4,47-4,33 (m; 2H); 3,62 (dd, J = 11,4 Hz, J = 4,3 Hz, 2H); 3,52 (dd, J = 11,4 Hz, J = 3,8 Hz; 2H); 2,98 (d, J = 7,2 Hz; 4H).

RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3): δ = 159,1; 136,4; 129,4; 129,1; 127,3; 51,7; 45,8; 37,5.

(2S,9S)- [1,2-a:2',1'-c]pirazina, 2,3,5,6,8,9-hexadihidro-2,9-bis(fenilmetil)-diimidazol (L10)

CAS: 754231-55-5



Preparado de acordo com o procedimento de Casey³⁹

A uma solução do bisamidocloreto correspondente, 3,70 mmol (1 eq.) em 27 mL de tolueno seco adicionou-se 8,87 mmol (2,4 eq.) de PCl_5 e a mistura foi então aquecida em atmosfera de nitrogênio a 85 °C durante 4 horas e meias. Deixou-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente e o solvente foi então evaporado e posteriormente mantido em alto vácuo para a remoção completa de resíduos de ácido e solvente. Esse bruto foi dissolvido em 27 mL de CH_3CN seca e mantido sob agitação em atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se então lentamente 11,07 mmol (3 eq.) de Et_3N , deixou-se então a mistura agitando por 5 min. Adicionou-se então lentamente, uma mistura contendo: 11,07 mmol de Et_3N , 11,07 mmol de etileno diamina e 3 mL de CH_3CN . Essa nova mistura foi então mantida sobre refluxo por 3 horas e meia. Após resfriamento, essa mistura foi transferida para um funil de separação onde foram adicionados 300 mL de água e 120 mL de CH_2Cl_2 a fase orgânica foi recolhida e a fase aquosa foi extraída três vezes com 120 mL de CH_2Cl_2 . O combinado das fases orgânicas foi seco pela adição de Na_2SO_4 . Essa mistura foi filtrada, a fase orgânica foi recolhida e o solvente foi removido utilizando-se evaporador rotativo. o bruto reacional resultante foi purificado por meio de cromatografia flash rendendo 0,268 g (0,78 mmol; 21%) do ligante na forma de um sólido branco.

P.F.: 111-115 °C.

R.O.: $[\alpha]_D^{20} = +51$ ($c=2,0$, CHCl_3)

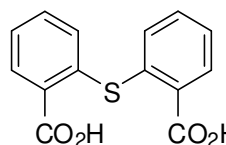
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,33\text{--}7,15$ (m; 10H); 4,35 (ddd, $J = 19,4$, $J = 9,4$ Hz, $J = 5,0$ Hz; 2H); 3,40–3,28 (m; 4H); 3,21–3,10 (m, 4H); 2,93 (dd, $J = 10,3$ Hz, $J = 9,2$ Hz; 2H); 2,70 (dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz; 1H).

RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3): $\delta = 154,7$; 139,0; 129,4; 128,6; 126,4; 67,5; 57,0; 45,3; 41,7.

Bisoxazolina com espaçador

Ácido difenilsulfito-2,2'-dicarboxílico (28)

CAS: 22219-02-9

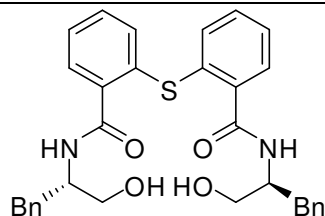


Preparado baseado no procedimento de Chen.³⁸

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 10 mmol (2 eq.) de ácido 2-iodobenzóico, 5 mmol (1 eq.) de $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$, 20 mmol de Na_3PO_4 (4 eq.), 1 mmol de CuI (20 mol%) e 10 mL de PEG-400. Essa mistura foi então mantida agitada a 150 °C por 24 h. Após resfriado o meio reacional, o produto foi transferido para uma funil de separação, adicionou-se então 200 mL de éter etílico lavou-se a fase orgânica três vezes com 200 mL de uma solução de HCl (1 mol/L) cada. A fase orgânica foi seca pela adição de Na_2SO_4 , filtrada e posteriormente o solvente foi evaporado. O produto resultante foi dissolvido em acetona e precipitado pela adição de hexano resultando em 0,8532 g (3,11 mmol, 62 %) do ácido difenilsulfito-2,2'-dicarboxílico na forma de um sólido branco .

2,2'-tiobis[N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-feniletil]benzamida (29)

CAS: 1224301-64-7



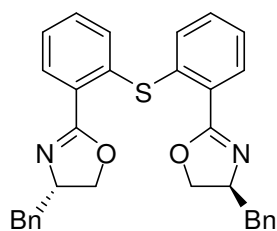
Preparado de acordo com o procedimento de Du.³⁷

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 3,10 mmol (1 eq.) do ácido difenilsulfito-2,2'-dicarboxílico e 10 mL de SOCl_2 . A mistura foi refluxada por quatro horas. O excesso de SOCl_2 foi removido por meio de destilação em atmosfera de nitrogênio e o SOCl_2 residual foi removido

em alto vácuo resultando em um óleo escuro. Esse óleo foi dissolvido em 60 mL de CH_2Cl_2 e adicionado lentamente a uma solução (resfriada a 0°C por meio de banho de gelo; sob constante agitação) do aminoálcool 6,2 mmol (2 eq.) e Et_3N 15,5 mmol (5 eq.). Após terminada a adição deixou-se a reação atingir lentamente a temperatura ambiente (apenas removendo o banho de gelo) e deixou-se agitando durante a noite. A reação foi então finalizada por meio da adição lenta de água (aproximadamente 50 mL), a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída três vezes com CH_2Cl_2 (aproximadamente 50 mL) as fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 . A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado, o produto foi purificado por meio de cromatografia flash, obtendo-se 1,3048 g (2,59 mmol; 83 %) do produto na forma de um sólido branco.

(4S,4'S)-2,2'-(tioldi-2,1-fenileno)bis[4,5-dihidro-4-(fenilmetil)-oxazol (L9)

CAS: 1224301-68-1



Preparado de acordo com o procedimento de Du.³⁷

A um balão de fundo redondo, adicionou-se 2,41 mmol (1 eq.) do bisamidoálcool e 48 mL de CH_2Cl_2 . A essa mistura adicionou-se lentamente 7,95 mmol (3,3 eq.) de cloreto de metanossulfonila e posteriormente 15,91 mmol (6,6 eq.) de Et_3N . A mistura foi deixada sob agitação durante a noite. A reação foi finalizada pela adição lenta de água (aproximadamente 50 mL) e a fase orgânica foi separada, a fase aquosa foi extraída uma vez com aproximadamente 50 mL de CH_2Cl_2 , ambas as fases orgânicas foram combinadas e secas pela adição de Na_2SO_4 . A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado em evaporador rotativo. Ao produto resultante foi adicionado uma solução (1:1 v/v $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$) contendo 9,64 mmol (4,0 eq.) de NaOH e a mistura foi refluxada por quatro horas. A mistura foi então levada a evaporador rotativo para realizar a remoção do MeOH . A mistura resultante foi extraída 4 vezes com ~50 mL de CH_2Cl_2 . O combinado das fases orgânicas foi então lavado com aproximadamente 50 mL de uma solução aquosa saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 . A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado, o produto foi purificado por meio de cromatografia flash, obtendo-se 0,682 g (1,35 mmol; 56%) do produto na forma de um óleo transparente.

P.F.: óleo.

R.O.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20$ ($c = 0,6$, CH_2Cl_2)

RMN de ^1H (250 MHz, DMSO): $\delta = 7,70$ (dd, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,7$; 2H); 7,47-7,32 (m; 4H); 7,31-7,12 (m; 12H); 4,56-4,51 (m, 2H); 4,31 (ta, $J = 8,8$ Hz; 2H); 3,97 (ta, $J = 7,9$ Hz; 2H); 2,86 (dd, $J = 13,7$ Hz, $J = 6,7$ Hz; 2H); 2,68 (dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 6,7$; 2H).

RMN de ^{13}C (62,5MHz, DMSO): $\delta = 161,7$; 138,2; 136,7; 132,2; 131,2; 130,0; 129,3; 129,1; 128,1; 126,9; 126,1; 71,2; 67,8; 41,1.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,81$ -7,69 (m; 2H); 7,37-7,08 (m; 16H); 4,62-4,46 (m; 2H); 4,23 (ta, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,01 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,5$ Hz; 2H); 3,14 (dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 5,4$ Hz; 2H); 2,60 (dd, $J = 13,7$ Hz, $J = 8,5$ Hz; 2H).

RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3): $\delta = 163,1$; 137,9; 137,2; 132,4; 130,9; 130,2; 129,2; 129,1; 128,3; 126,4; 126,2; 71,5; 68,1; 41,5.

REFERÊNCIAS

- (1) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.
- (2) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526.
- (3) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535.
- (4) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5538.
- (5) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5542.
- (6) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5546.
- (7) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531.
- (8) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- (9) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- (10) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- (11) Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.
- (12) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133.
- (13) Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101.
- (14) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 159.
- (15) Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1403.
- (16) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.
- (17) Nilsson, P.; Olofsson, K.; Larhed, M. In *The Mizoroki–Heck Reaction*; John Wiley & Sons, Ltd, 2009; pp. 133–162.
- (18) Mc Cartney, D.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122.
- (19) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
- (20) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738.
- (21) Zollinger, H. *Diazo Chemistry I: Aromatic and Heteroaromatic Compounds*; 2004.
- (22) Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815.
- (23) Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846.
- (24) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417.
- (25) Ozawa, F.; Hayashi, T. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 267.
- (26) Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C.; Salles Jr., A. G.; Santos, E. A. F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3325.
- (27) Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. *Science* **2012**, *338*, 1455.
- (28) Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4373.
- (29) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR284.
- (30) Wenker, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2152.
- (31) Masayoshi, O.; Kakuzo, I. *Inorganica Chim. Acta* **1991**, *179*, 155.
- (32) Serrano, I.; López, M. I.; Ferrer, Í.; Poater, A.; Parella, T.; Fontrodona, X.; Solà, M.; Llobet, A.; Rodríguez, M.; Romero, I. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6044.
- (33) Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195.
- (34) Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
- (35) Levy, J.-N.; Latham, C. M.; Roisin, L.; Kandziora, N.; Fruscia, P. D.; White, A. J. P.; Woodward, S.; Fuchter, M. *J. Org. Biomol. Chem.* **2011**, *10*, 512.
- (36) Sirbu, D.; Consiglio, G.; Milani, B.; Kumar, P. G. A.; Pregosin, P. S.; Gischig, S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2254.
- (37) Du, X.; Liu, H.; Du, D.-M. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 241.
- (38) Chen, J.; Zhang, Y.; Liu, L.; Yuan, T.; Yi, F. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 1284.

- (39) Boland, N. A.; Casey, M.; Hynes, S. J.; Matthews, J. W.; Müller-Bunz, H.; Wilkes, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1995.
- (40) Graus, S.; Tejedor, R. M.; Uriel, S.; Serrano, J. L.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7862.
- (41) Sigman, M. S.; Miller, J. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7633.
- (42) Gallo, R. In *Progress in Physical Organic Chemistry*; Taft, R. W., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2007; pp. 115–163.
- (43) Charton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1552.
- (44) Dang, Y.; Qu, S.; Wang, Z.-X.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**.
- (45) Xu, L.; Hilton, M. J.; Zhang, X.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Sigman, M. S.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**.
- (46) Gitis, D.; Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Sasson, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 109.
- (47) Crandall, J. K.; Banks, D. B.; Colyer, R. A.; Watkins, R. J.; Arrington, J. P. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 423.
- (48) Kurihara, K.; Sugishita, N.; Oshita, K.; Piao, D.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 428.
- (49) D'Auria, M.; Emanuele, L.; Racioppi, R. *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 132.
- (50) Banerjee, A. K.; Poon, P. S.; Laya, M. S.; Vera, W. J. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, 73, 621.
- (51) Adam, W.; Wirth, T. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 703.
- (52) Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4467.
- (53) Lorenzo-Luis, P.; Romerosa, A.; Serrano-Ruiz, M. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1079.
- (54) Ahlsten, N.; Bartoszewicz, A.; Martín-Matute, B. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 1660.
- (55) Bandini, M.; Cera, G.; Chiarucci, M. *Synthesis* **2012**, 2012, 504.
- (56) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- (57) Li, L.; Chen, H.; Lin, Y. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 985.
- (58) Xia, Z.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4110.
- (59) Dunker, M. F. W.; Starkey, E. B.; Jenkins, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 2308.
- (60) Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4025.
- (61) Zhang, Y.-M.; Liu, P.; Zhang, H.-L. *J. Chem. Res.* **2009**, 2009, 665.
- (62) Campbell, C. D.; Concellón, C.; Smith, A. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, 22, 797.
- (63) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A.-M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3375.
- (64) Kalinina, N. N.; Kritsyn, A. M.; Likhoshertstov, A. M.; Protopopova, T. V.; Skoldinov, A. P. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1963**, 33, 3539.
- (65) Yasuda, H.; Watarai, K.; Choi, J.-C.; Sakakura, T. *J. Mol. Catal. Chem.* **2005**, 236, 149.
- (66) Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K.-T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 1991, 257.
- (67) Horwell, D. C.; Lewthwaite, R. A.; Pritchard, M. C.; Ratcliffe, G. S.; Ronald Rubin, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4591.

APÊNDICE

ESPECTROS DE CARACTERIZAÇÃO

SUMÁRIO

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto A1	73
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A1	74
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto A2	75
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A2	76
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto A5	77
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A5	78
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto A6	79
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A6	80
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L3	81
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L3	82
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto <i>ent</i> - L3	83
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto <i>ent</i> - L3	84
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L5	85
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L5	86
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 48	87
RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 48	88
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto L2	89
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto L2	90
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L4	91
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L4	92

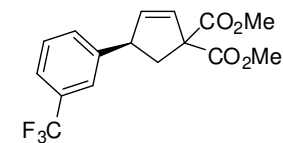
RMN de ^1H (600 MHz, DMSO) do composto L6	93
RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO) do composto L6	94
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 18	95
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 18	96
RMN de ^1H (250 MHz, MeOD) do composto 20	97
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, MeOD) do composto 20	98
RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto 20	99
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, DMSO) do composto 20	100
EMAR do composto 20	101
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 21	102
RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 21	103
EMAR do composto 21	104
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto L7	105
RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto L7	106
EMAR do composto L7	107
RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto 23	108
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, DMSO) do composto 23	109
EMAR do composto 23	110
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 24	111
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 24	112
EMAR do composto 24	113
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L8	114
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L8	115
EMAR do composto L8	116
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 32	117

RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto 32	118
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L10	119
RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto L10	120
RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto L9	121
RMN de ^{13}C (62,5MHz, DMSO) do composto L9	122
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L9	123
RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto L9	124

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **A1**

Dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato

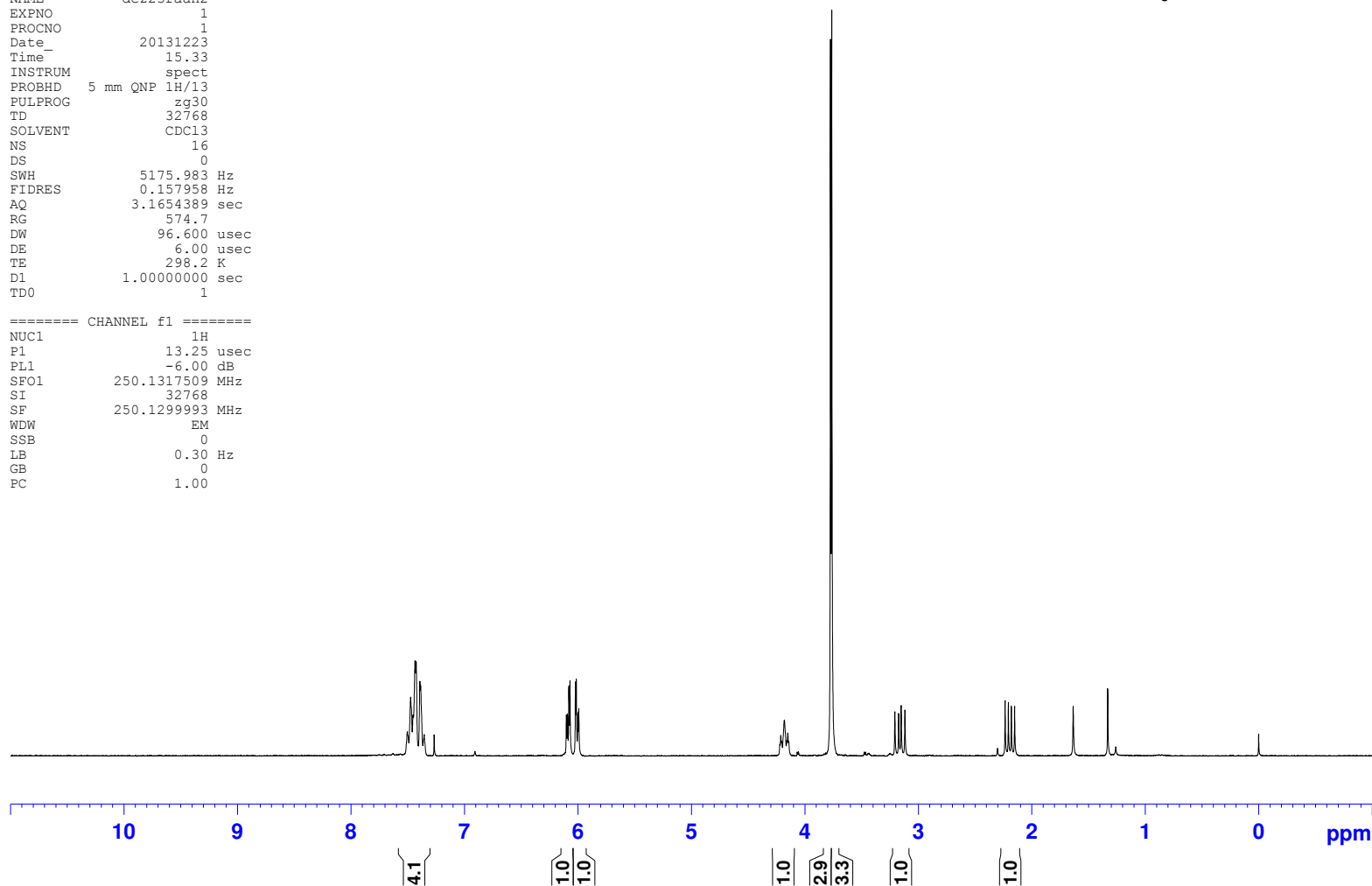
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **A1**



RAA_333 CDC13 250 MHz 2013 dez23raaH2

NAME dez23raaH2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131223
Time_ 15.33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 574.7
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

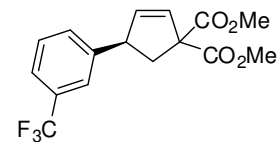
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1299993 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A1

Dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A1

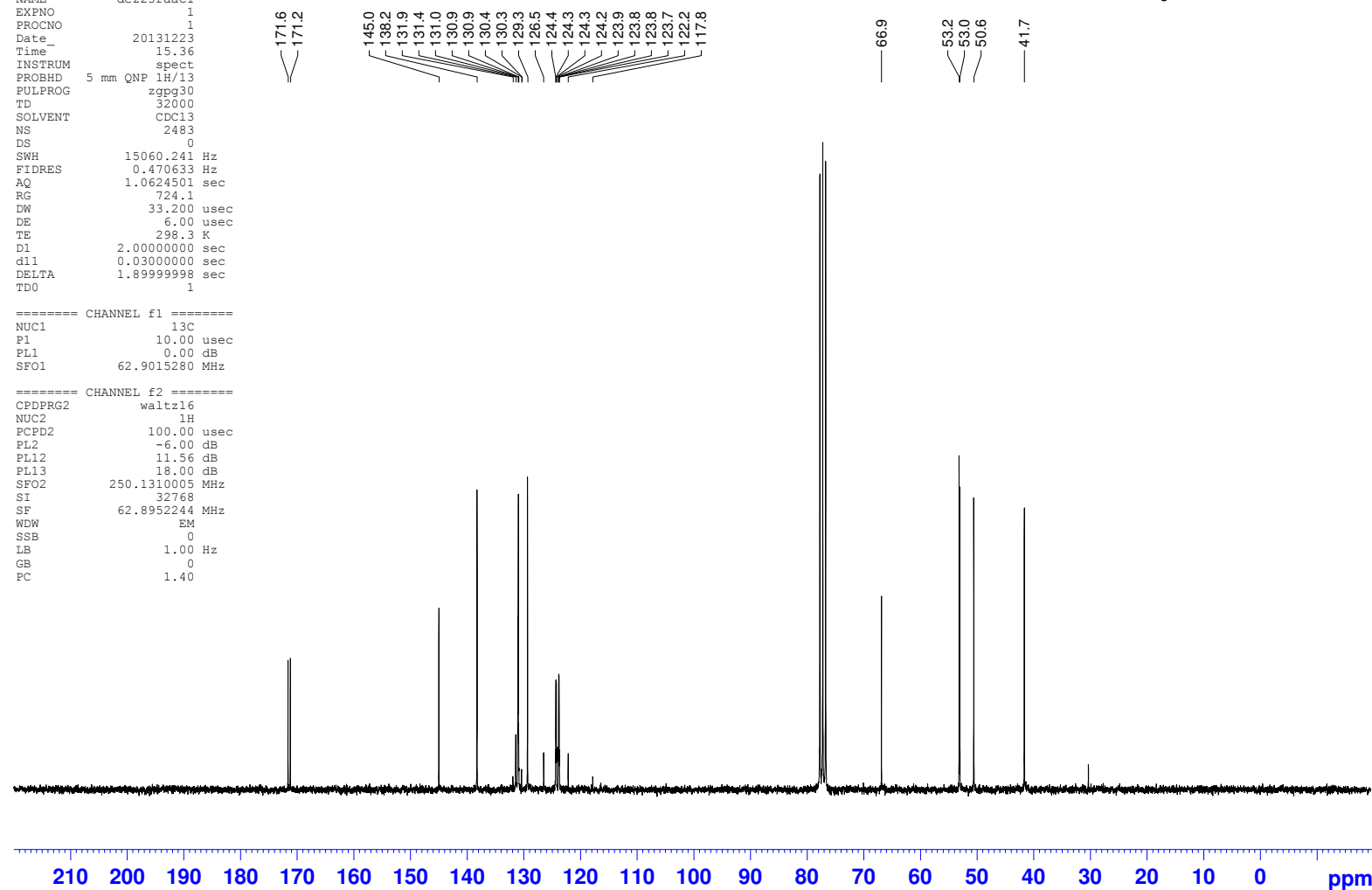


RAA_333 CDC13 250 MHz 2013 dez23raaC1

NAME dez23raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131223
Time 15.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDC13
NS 2483
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 724.1
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

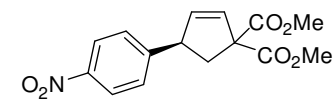
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952244 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **A2**

Dimetil-4-(4-(nitro)fenil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato

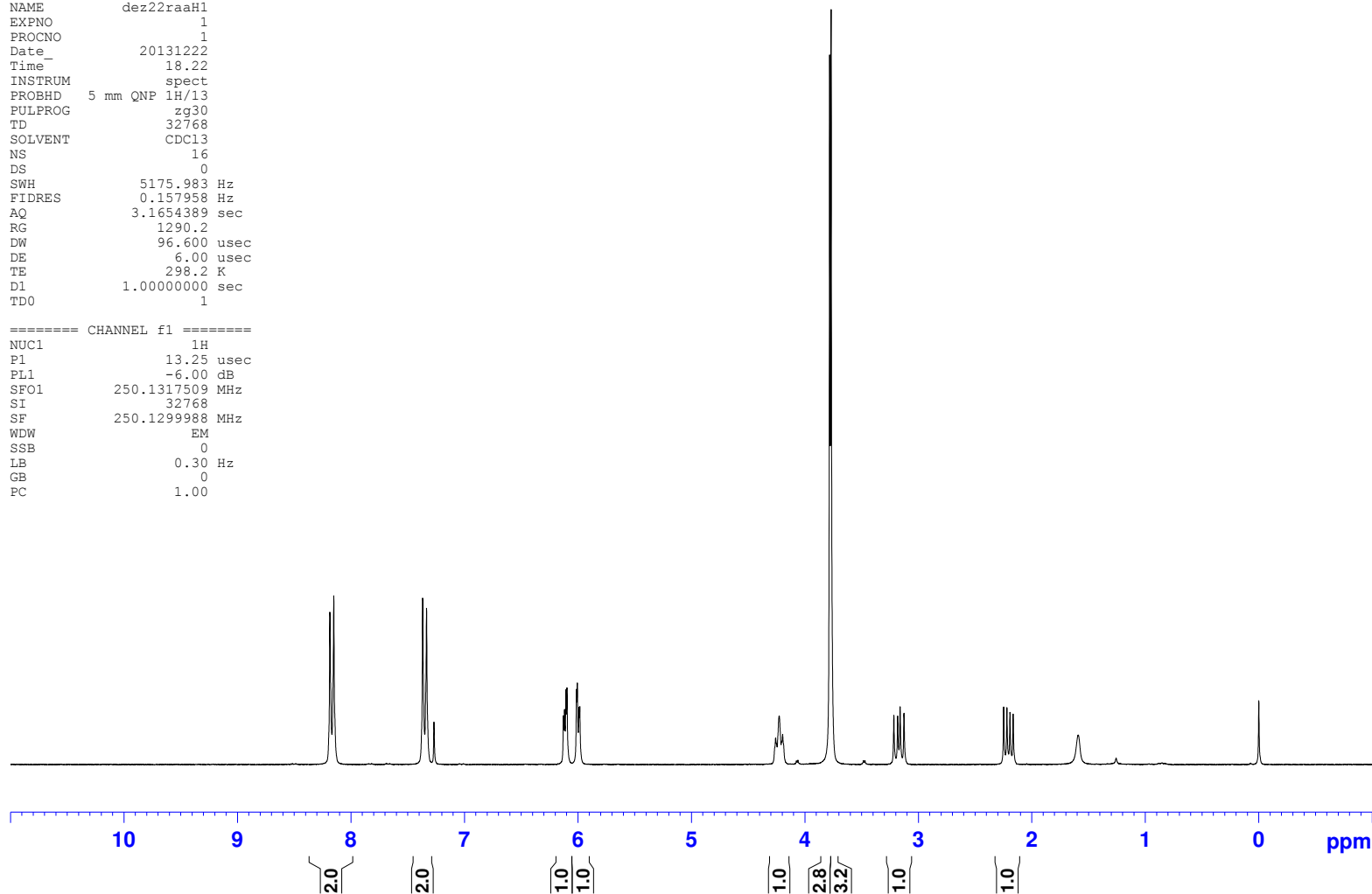
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **A2**



RAA_221 CDCl_3 250 MHz 2013 dez22raaH1

NAME dez22raaH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131222
Time_ 18.22
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}$
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 1290.2
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

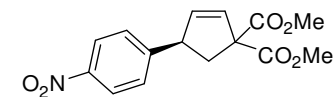
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1299988 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A2

Dimetil-4-(4-(nitro)fenil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A2



RAA_221 CDCl_3 250 MHz 2013 dez22raaC1

```

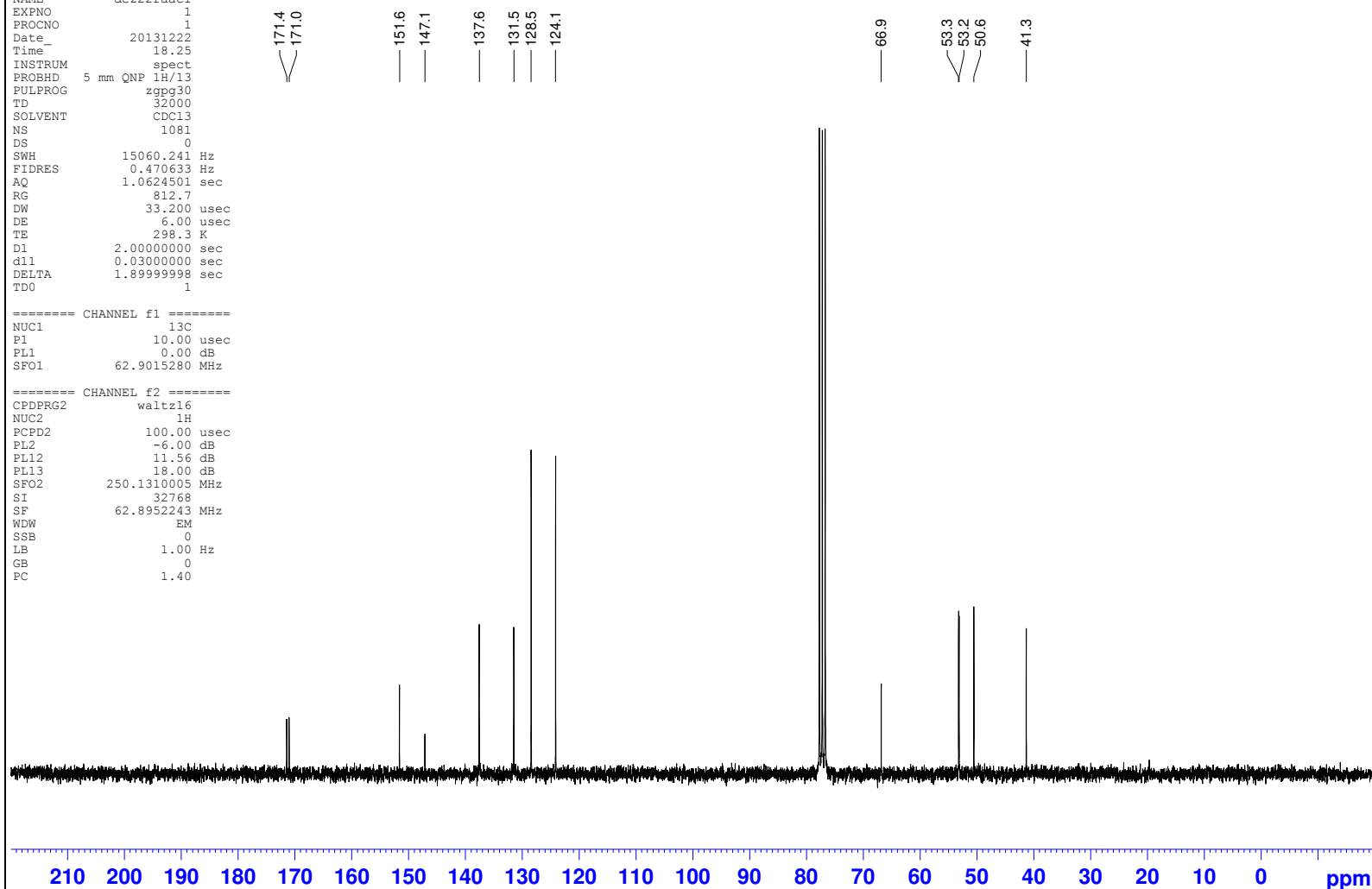
NAME      dez22raaC1
EXPNO      1
PROCNO     1
Date_      20131222
Time       18.25
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm QNP 1H/13
PULPROG     zgpg30
TD          32000
SOLVENT      $\text{CDCl}_3$ 
NS           1081
DS           0
SWH         15060.241 Hz
FIDRES      0.470633 Hz
AQ          1.0624501 sec
RG           812.7
DW          33.200 usec
DE           6.00 usec
TE          298.3 K
D1          2.00000000 sec
d11         0.03000000 sec
DELTA       1.89999998 sec
TD0         1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1        13C
P1          10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1        62.9015280 MHz
    
```

```

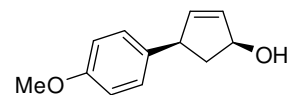
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2     waltz16
NUC2        1H
PCPD2       100.00 usec
PL2         -6.00 dB
PL12        11.56 dB
PL13        18.00 dB
SFO2        250.1310005 MHz
SI          32768
SF          62.8952243 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
    
```



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **A5**

(1R,4S)-4-(4-metóxi-fenil) 2-Ciclopenten-1-ol

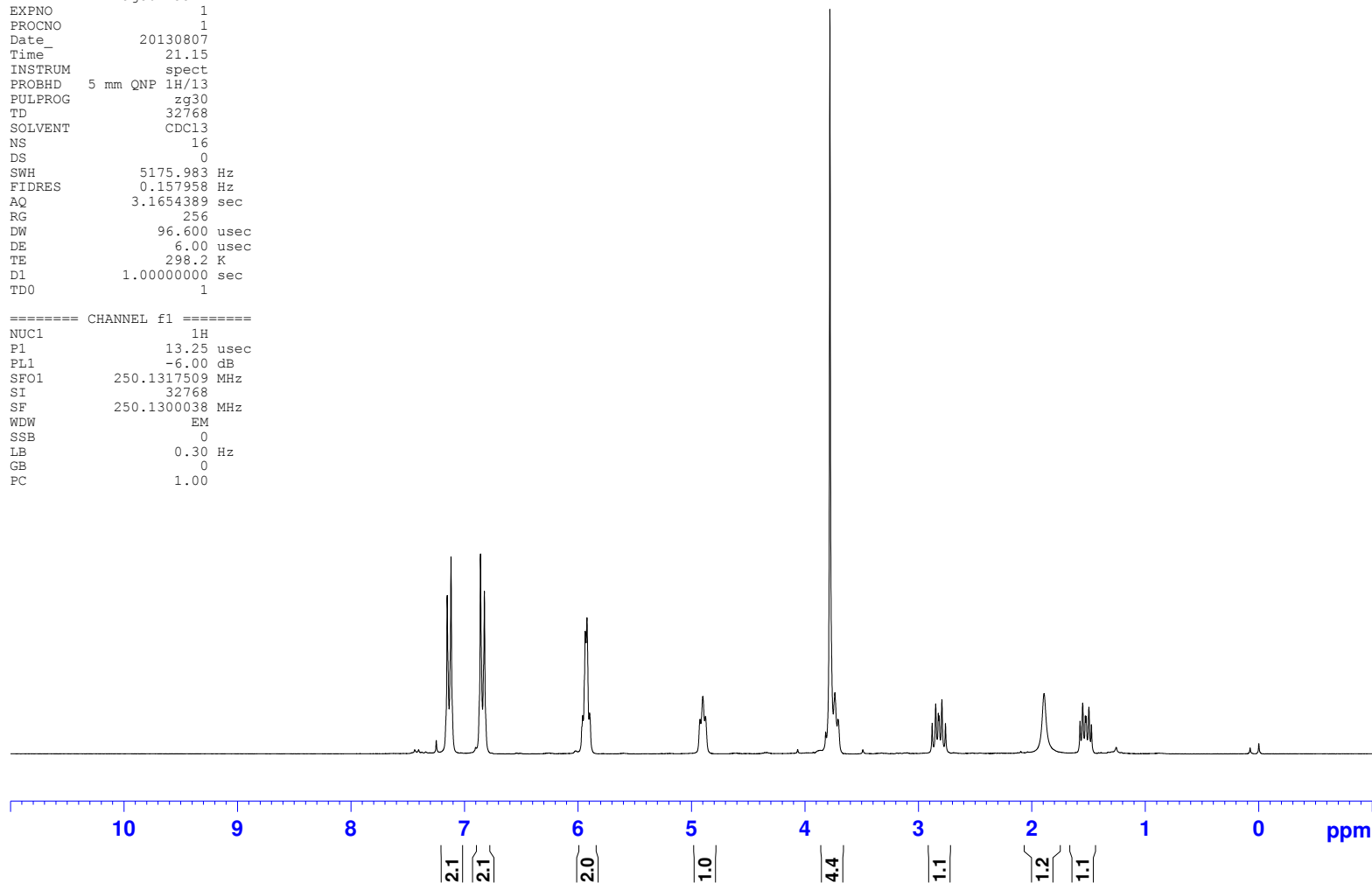
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **A5**



RAA_267_F2 CDCl_3 250 MHz 2013 ago07raaH4

NAME ago07raaH4
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130807
Time_ 21.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 256
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

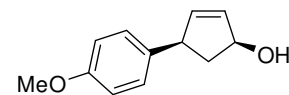
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1300038 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A5

(1R,4S)-4-(4-metóxi-fenil) 2-Ciclopenten-1-ol

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto A5

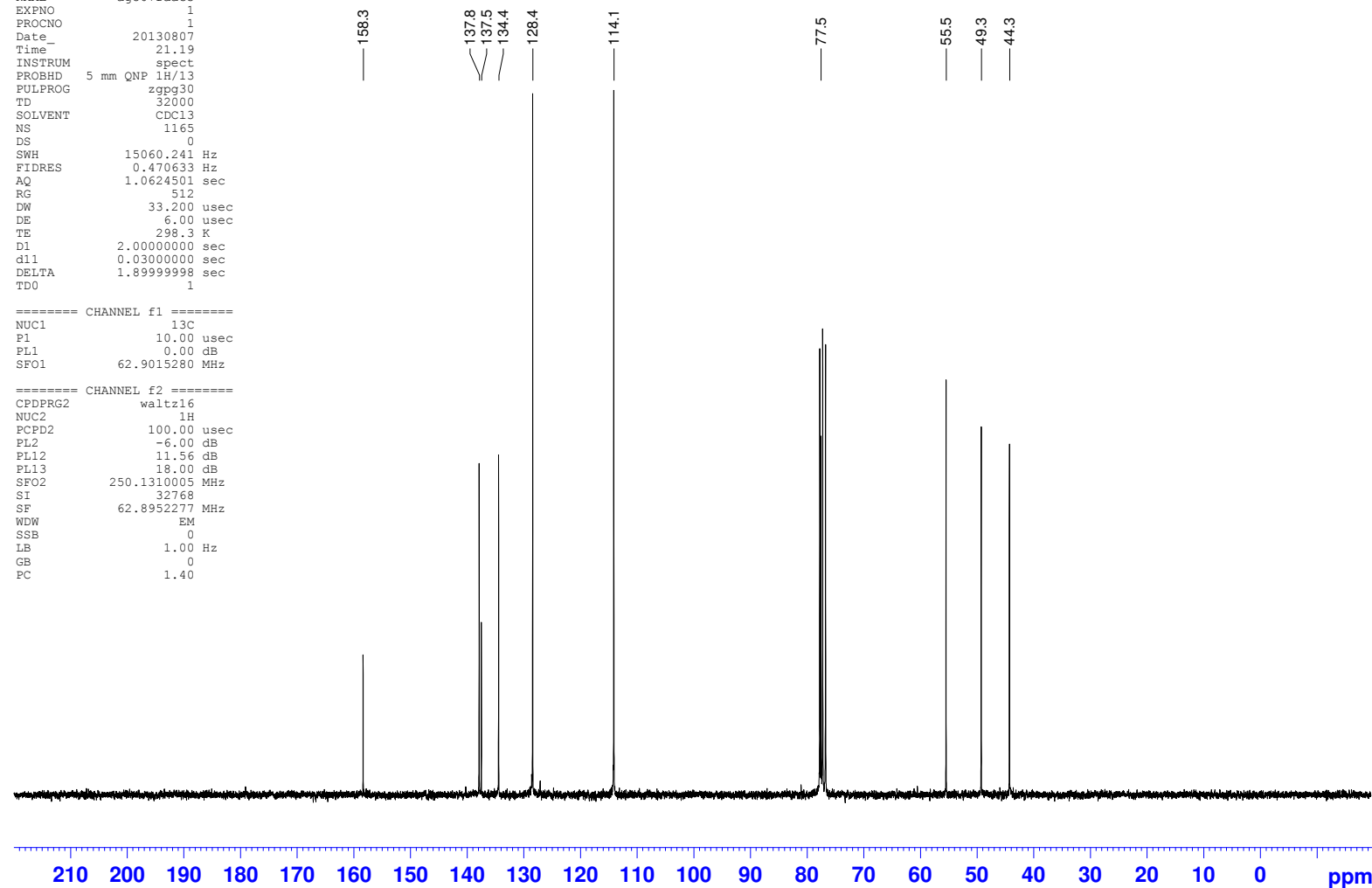


RAA_267_F2 CDCl_3 250 MHz 2013 ago07raaC3

NAME ago07raaC3
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130807
Time 21.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDCl_3
NS 1165
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 512
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

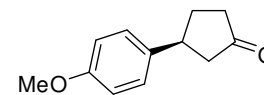
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ^1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952277 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **A6**

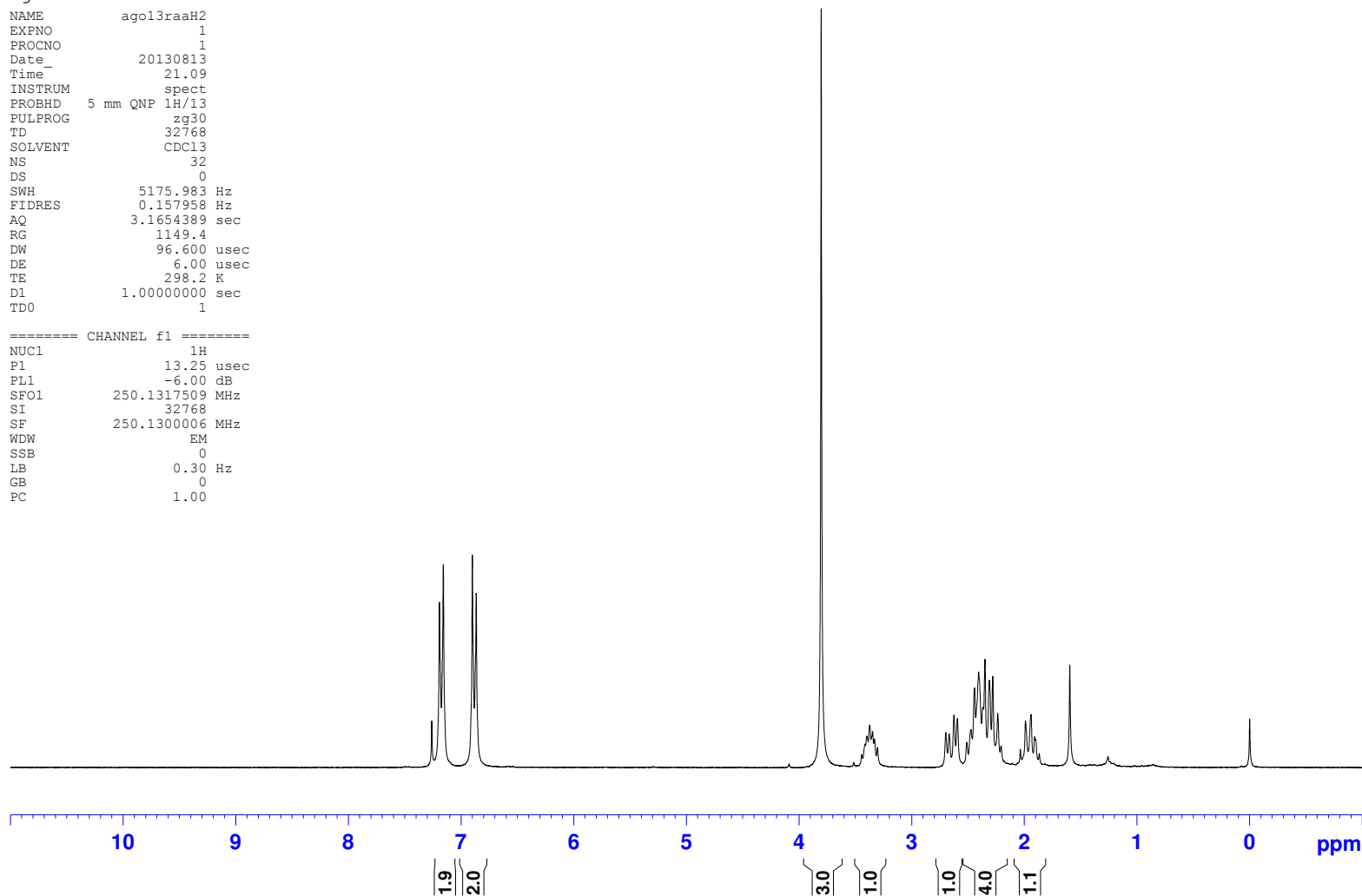
(3S)-3-(4-metóxi-fenil)-ciclopentanona

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **A6**



```
ago13raaH2 - RAA273
NAME      ago13raaH2
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20130813
Time      21.09
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD        32768
SOLVENT   CDCl3
NS        32
DS        0
SWH       5175.983 Hz
FIDRES    0.157958 Hz
AQ        3.1654389 sec
RG        1149.4
DW        96.600 usec
DE        6.00 usec
TE        298.2 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1

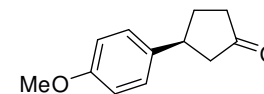
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.25 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1      250.1317509 MHz
SI        32768
SF        250.1300006 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
```



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **A6**

(3S)-3-(4-metóxi-fenil)-ciclopentanona

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **A6**



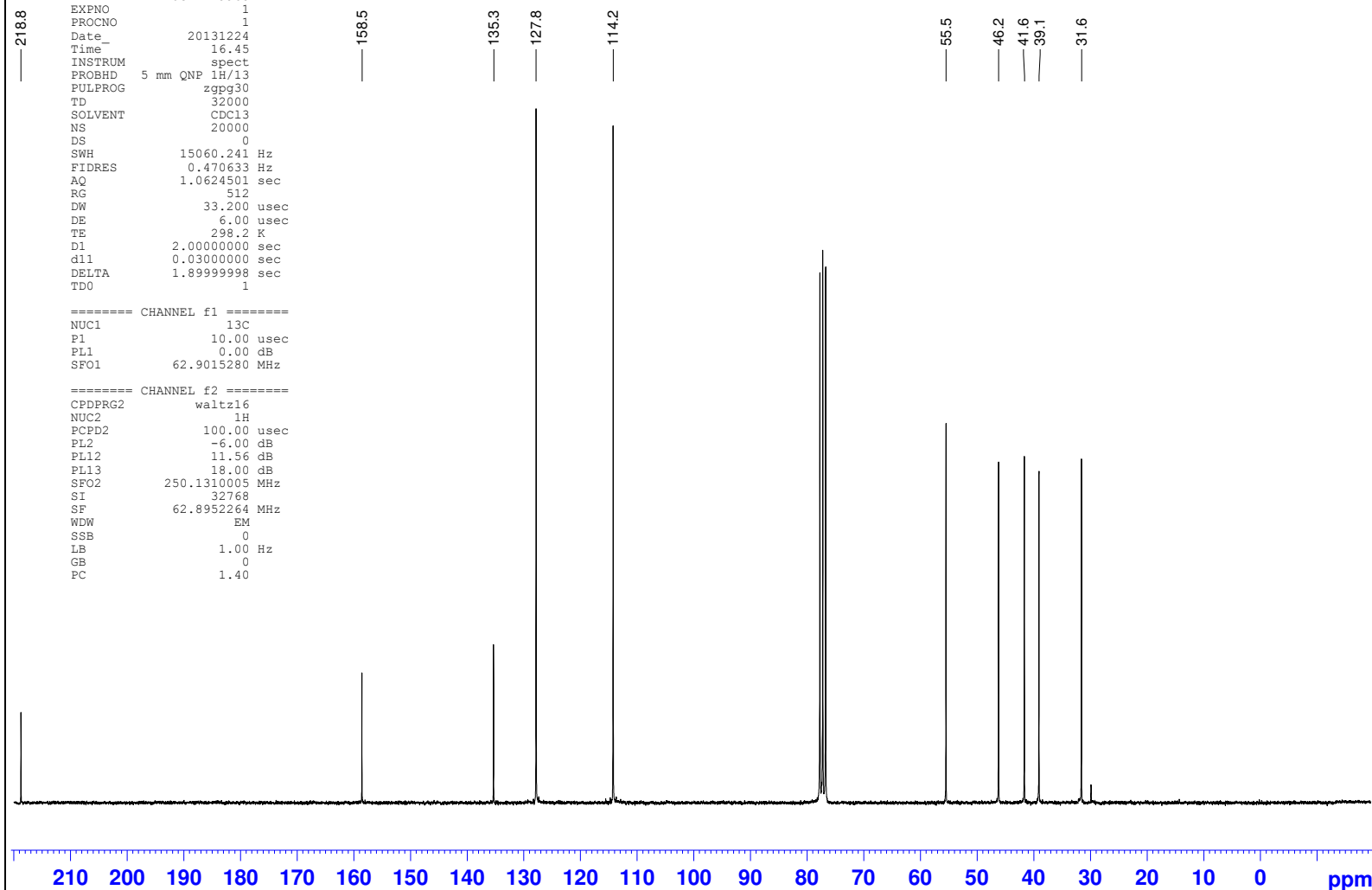
RAA_334 CDCl_3 250 MHz 2013 dez24raaC3

```

NAME      dez24raaC3
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20131224
Time      16.45
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm QNP 1H/13
PULPROG    zgpg30
TD         32000
SOLVENT     $\text{CDCl}_3$ 
NS         2000
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.470633 Hz
AQ         1.0624501 sec
RG         512
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       11.56 dB
PL13       18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz
SI         32768
SF         62.8952264 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L3

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(1-metiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

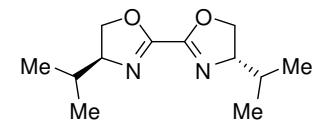
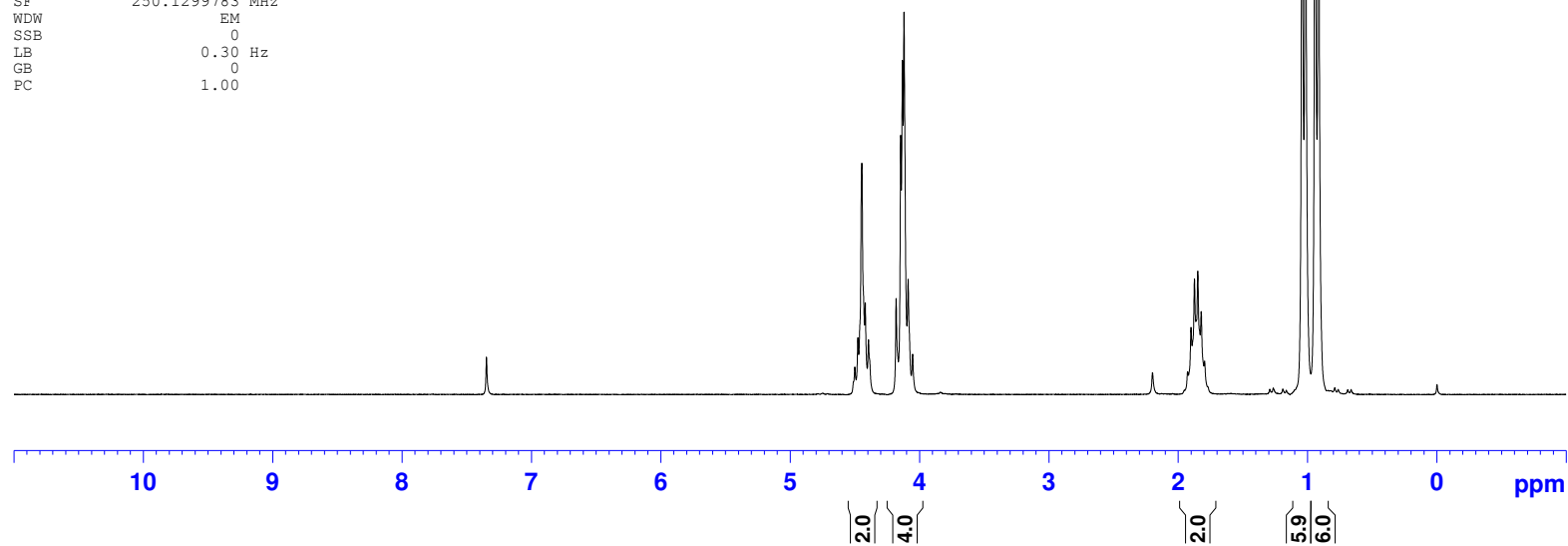
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L3

```

RAA_195 CDC13 250 MHz 2013 mar05raaH4
NAME      mar05raaH4
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20130305
Time_     21.13
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD        32768
SOLVENT   CDC13
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         161.3
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1
    
```

```

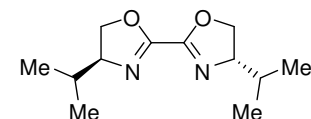
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.25 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1317509 MHz
SI         32768
SF         250.1299783 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L3

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(1-metiletil)-4,4',5,5'-tetrahydro-2,2'-Bioxazol

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L3

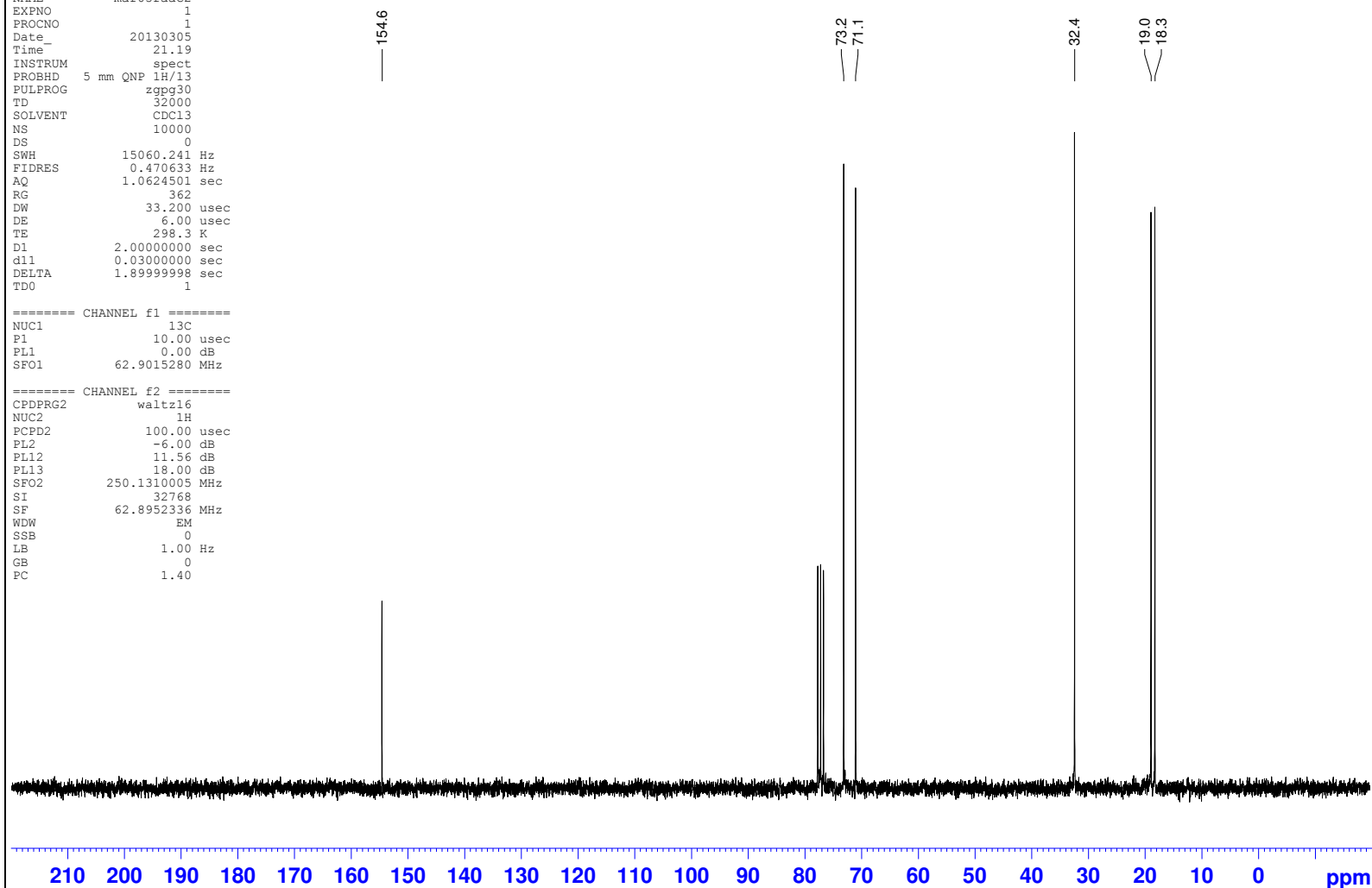


RAA_195 CDCl_3 250 MHz 2013 mar05raaC2

NAME mar05raaC2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130305
Time 21.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDCl_3
NS 10000
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 362
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952336 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto *ent*-L3

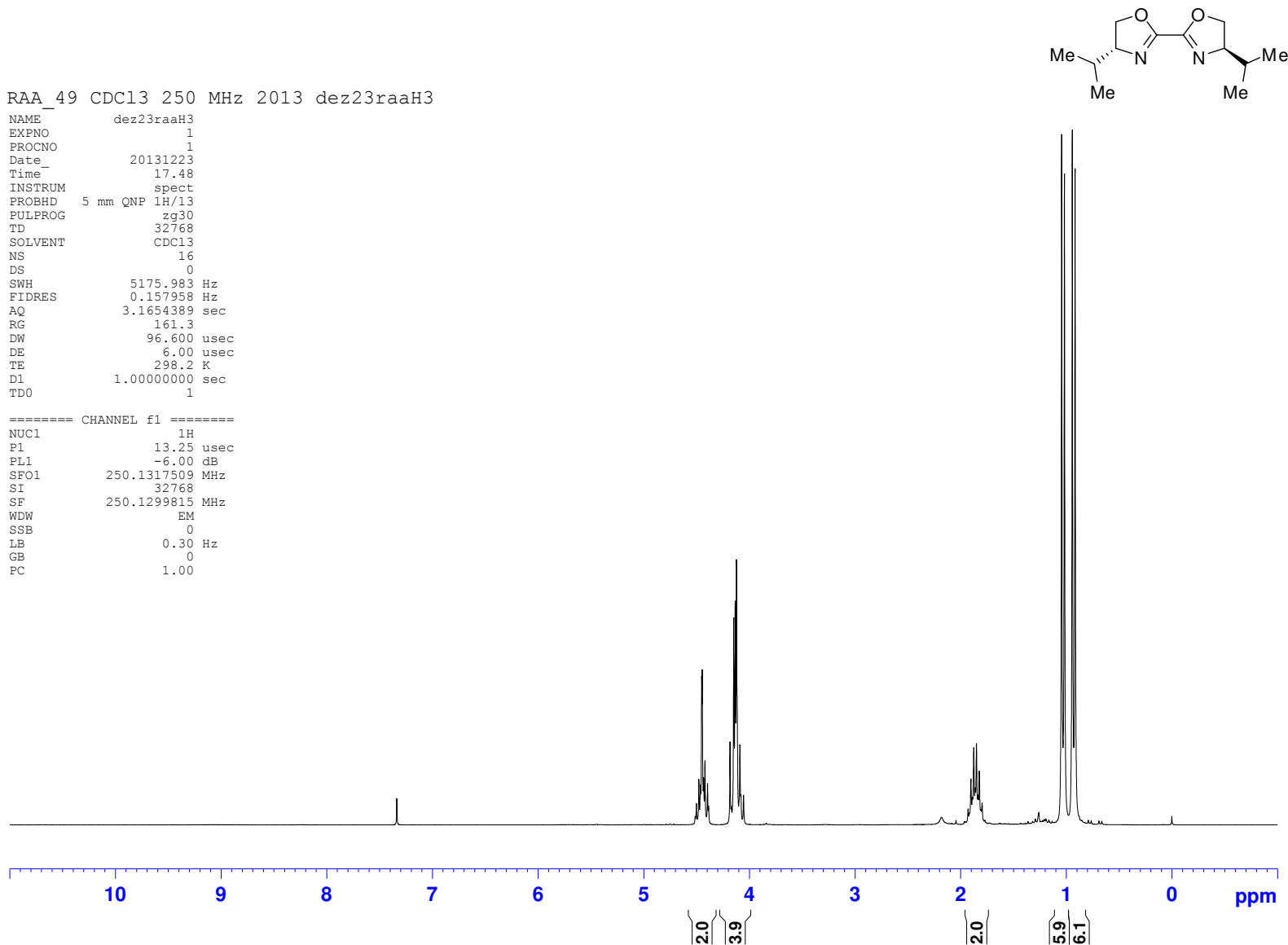
(4*R*,4'*R*)-4,4'-bis(1-metiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto *ent*-L3

RAA_49 CDCl_3 250 MHz 2013 dez23raaH3

NAME dez23raaH3
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131223
Time_ 17.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}$
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 161.3
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1299815 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto *ent*-L3

(4*R*,4'*R*)-4,4'-bis(1-metiletil)-4,4',5,5'-tetrahydro-2,2'-Bioxazol

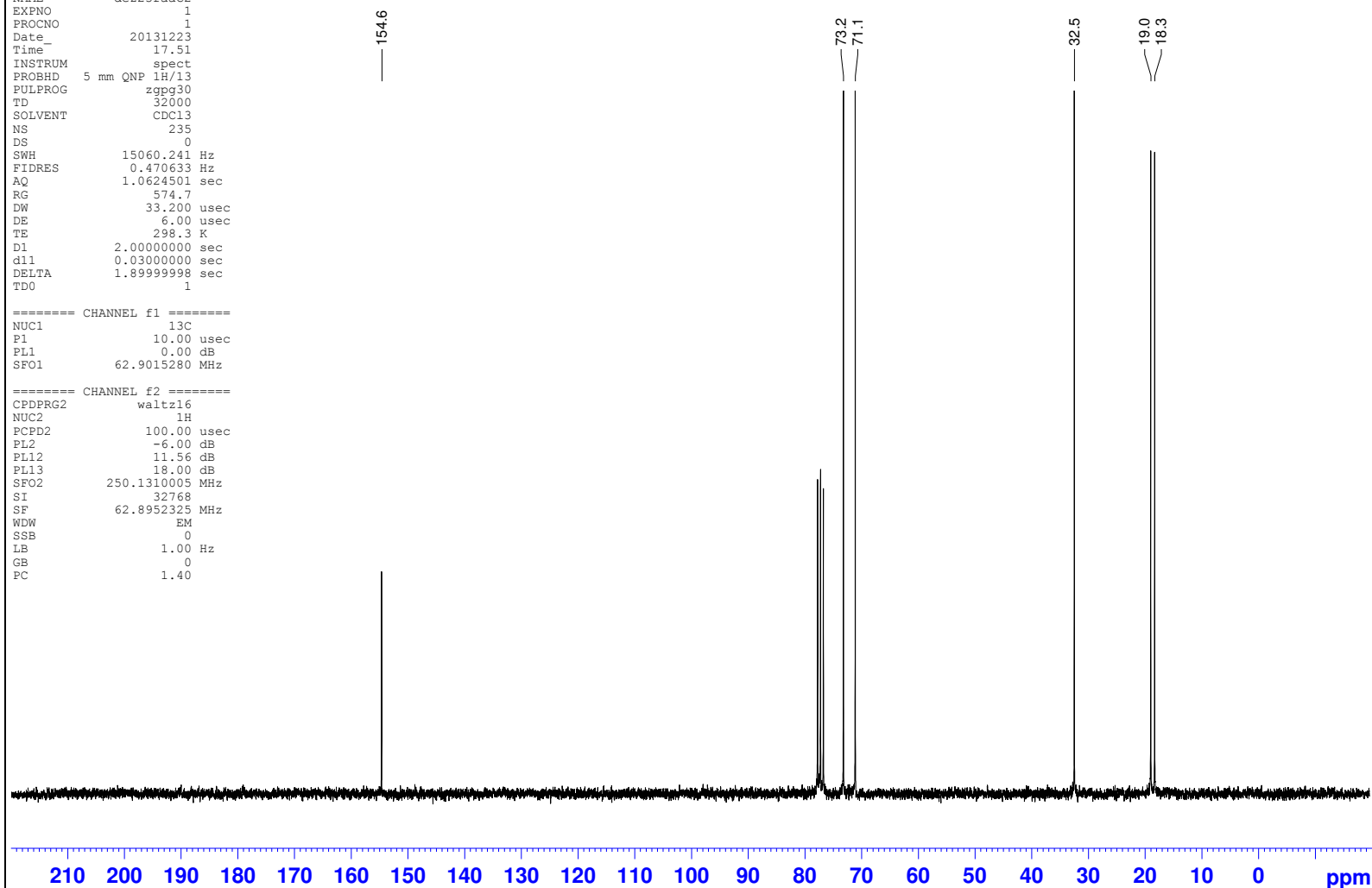
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto *ent*-L3

RAA_49 CDCl_3 250 MHz 2013 dez23raaC2

NAME dez23raaC2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131223
Time 17.51
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDCl_3
NS 235
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 574.7
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

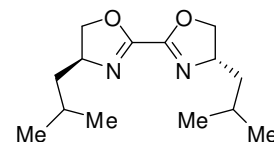
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ^1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952325 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L5

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(2-metilpropil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L5



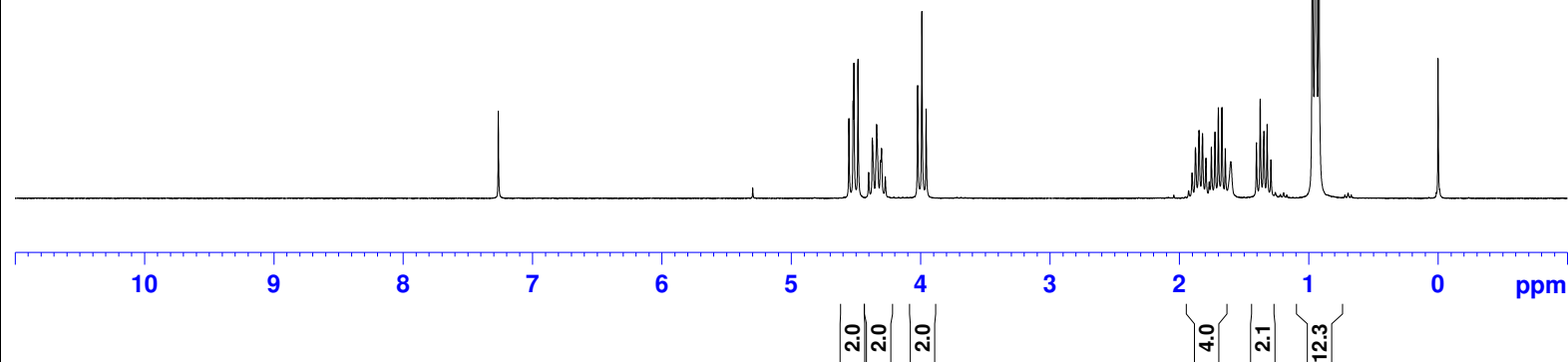
RAA_187 CDC13 250 MHz 2013 set22raah5

```

NAME      set22raah5
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20130922
Time      18.50
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDC13
NS         32
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         1448.2
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.25 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1      250.1317509 MHz
SI         32768
SF         250.1299993 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L5

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(2-metilpropil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L5

RAA_187 CDCl_3 250 MHz 2013 set22raaC1

```

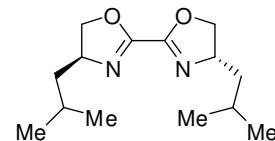
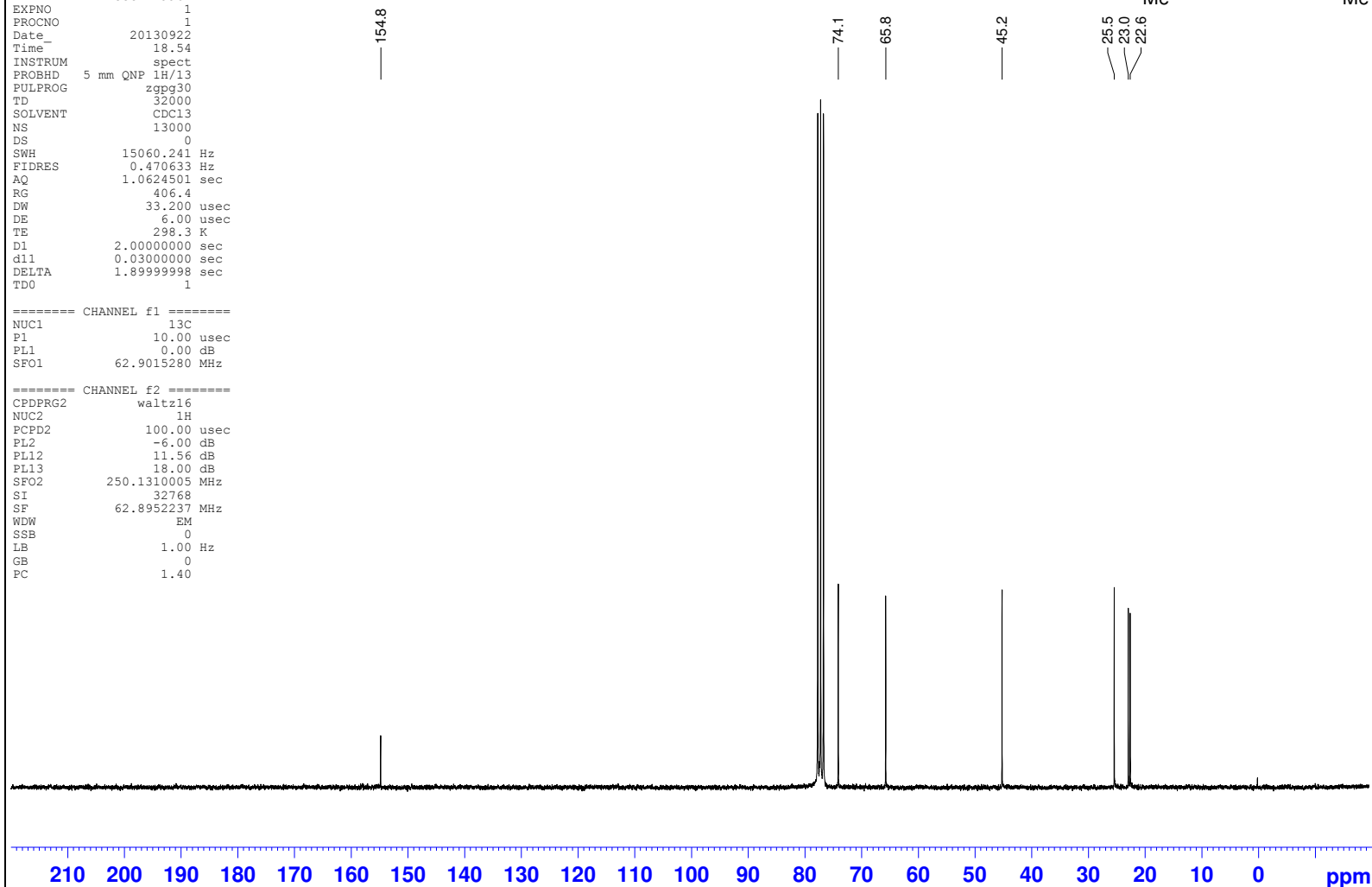
NAME      set22raaC1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20130922
Time      18.54
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD        32000
SOLVENT    $\text{CDCl}_3$ 
NS        13000
DS        0
SWH       15060.241 Hz
FIDRES    0.470633 Hz
AQ        1.0624501 sec
RG        406.4
DW        33.200 usec
DE        6.00 usec
TE        298.3 K
D1        2.00000000 sec
d11       0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0       1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1      62.9015280 MHz
    
```

```

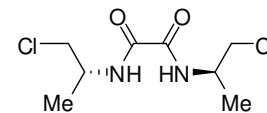
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      11.56 dB
PL13      18.00 dB
SFO2      250.1310005 MHz
SI        32768
SF        62.8952237 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
    
```



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 48

N^1, N^2 -bis[(1*R*)-2-cloro-1-metiletil]-etanodiamida

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 48

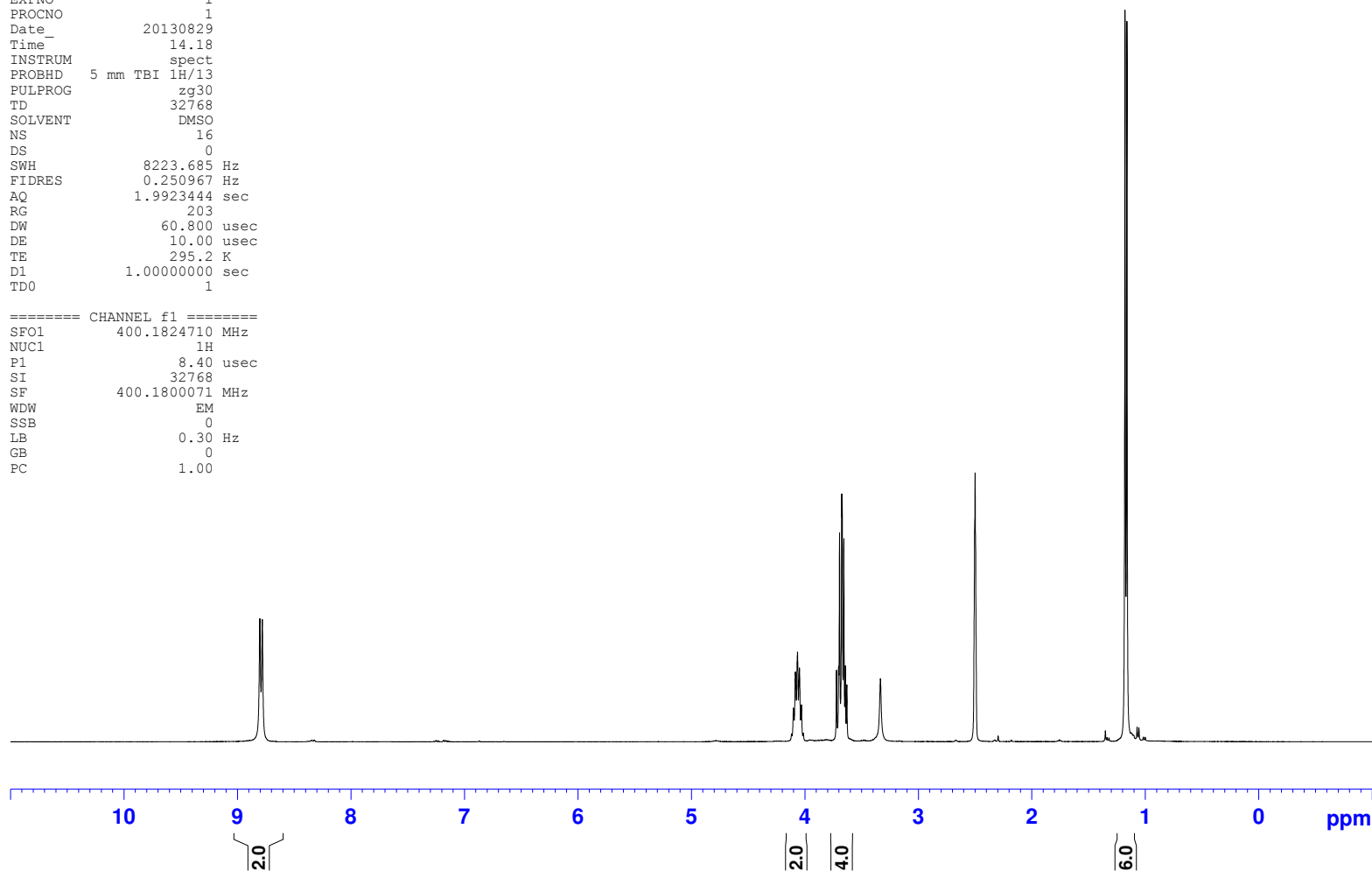


Ricardo "RAA-241" dmsO / AV400 MHz - ago29raaH1

```

NAME      ago29raaH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20130829
Time      14.18
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm TBI 1H/13
PULPROG    zg30
TD         32768
SOLVENT    DMSO
NS         16
DS         0
SWH        8223.685 Hz
FIDRES     0.250967 Hz
AQ         1.9923444 sec
RG         203
DW         60.800 usec
DE         10.00 usec
TE         295.2 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1824710 MHz
NUC1       1H
P1         8.40 usec
SI         32768
SF         400.1800071 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```



RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 48

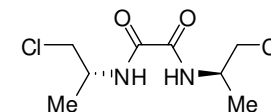
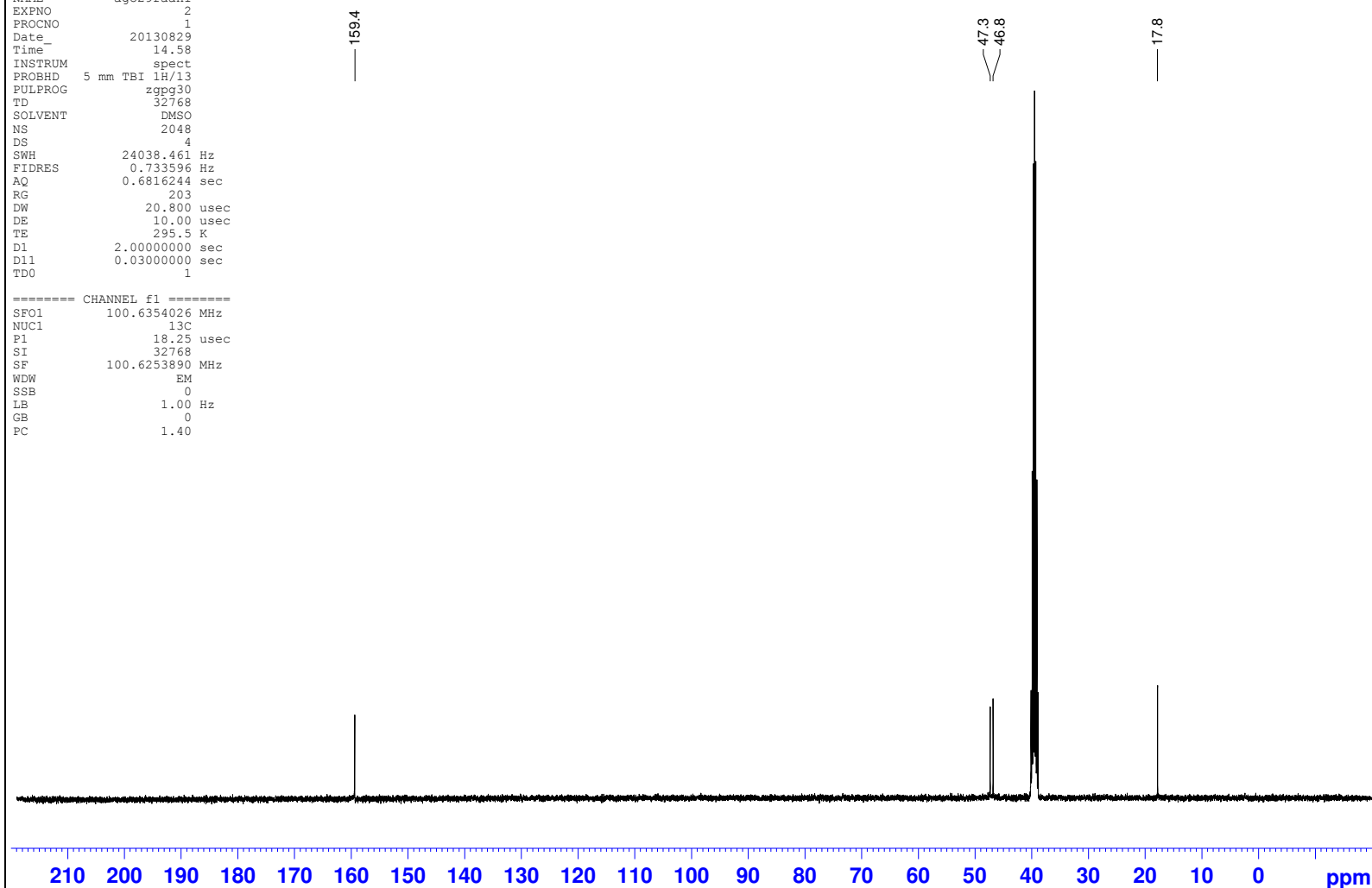
N^1, N^2 -bis[(1*R*)-2-cloro-1-metiletil]-etanodiamida

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) do composto 48

Ricardo "RAA-241" dms0 / AV400 MHz - ago29raaH1 -13C

NAME ago29raaH1
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20130829
Time 14.58
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.733596 Hz
AQ 0.6816244 sec
RG 203
DW 20.800 usec
DE 10.00 usec
TE 295.5 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

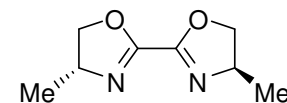
===== CHANNEL f1 =====
SF01 100.6354026 MHz
NUC1 13C
P1 18.25 usec
SI 32768
SF 100.6253890 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto L2

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(metil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto L2



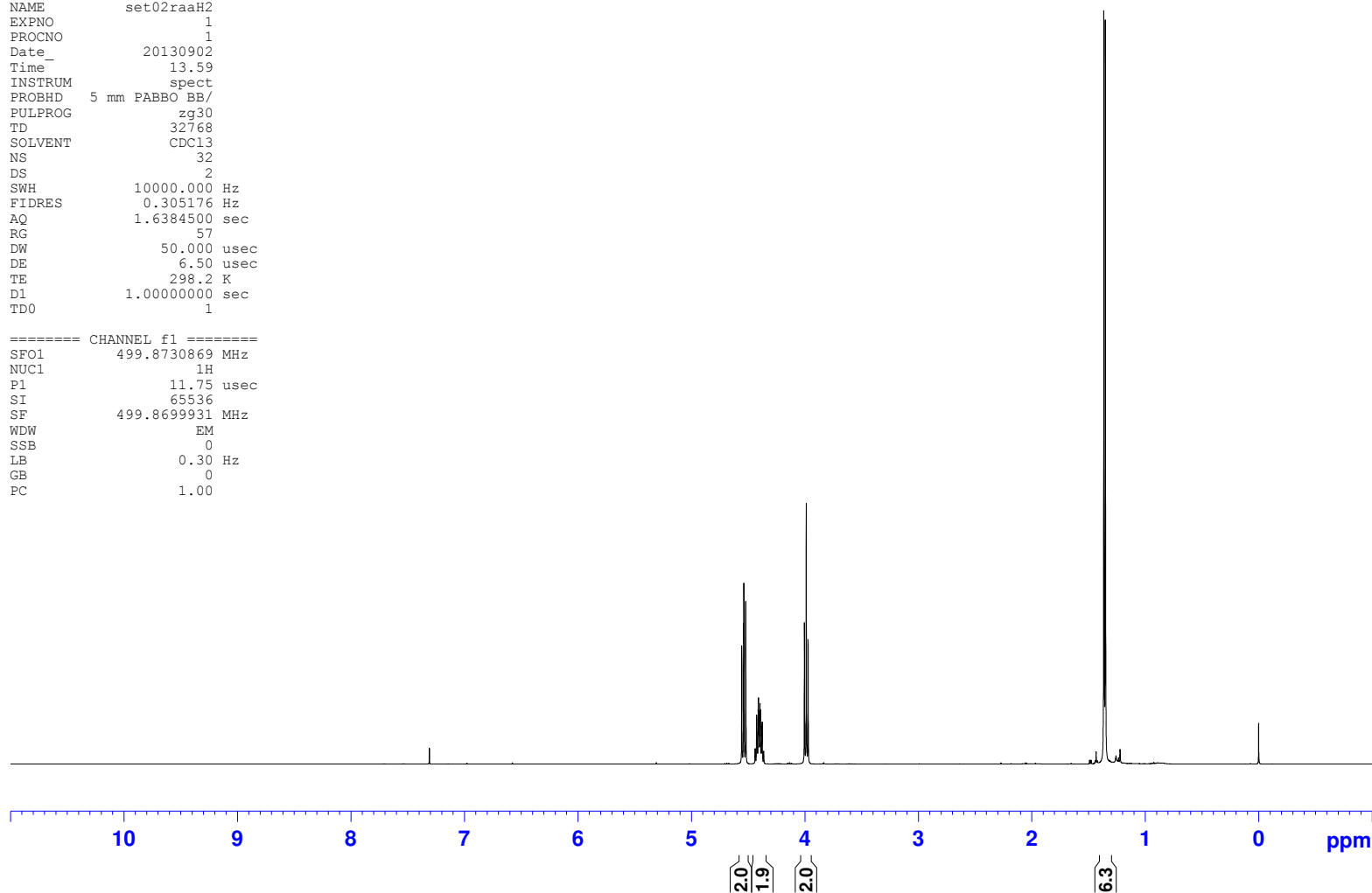
Ricardo RAA289 cdcl3/av500MHz set02raaH2

```

NAME      set02raaH2
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20130902
Time      13.59
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD        32768
SOLVENT   CDCl3
NS        32
DS        2
SWH       10000.000 Hz
FIDRES    0.305176 Hz
AQ        1.6384500 sec
RG        57
DW        50.000 usec
DE        6.50 usec
TE        298.2 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1
    
```

```

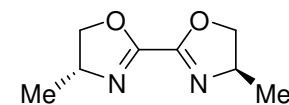
===== CHANNEL f1 =====
SFO1     499.8730869 MHz
NUC1      1H
P1       11.75 usec
SI       65536
SF       499.8699931 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```



RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto L2

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(metil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

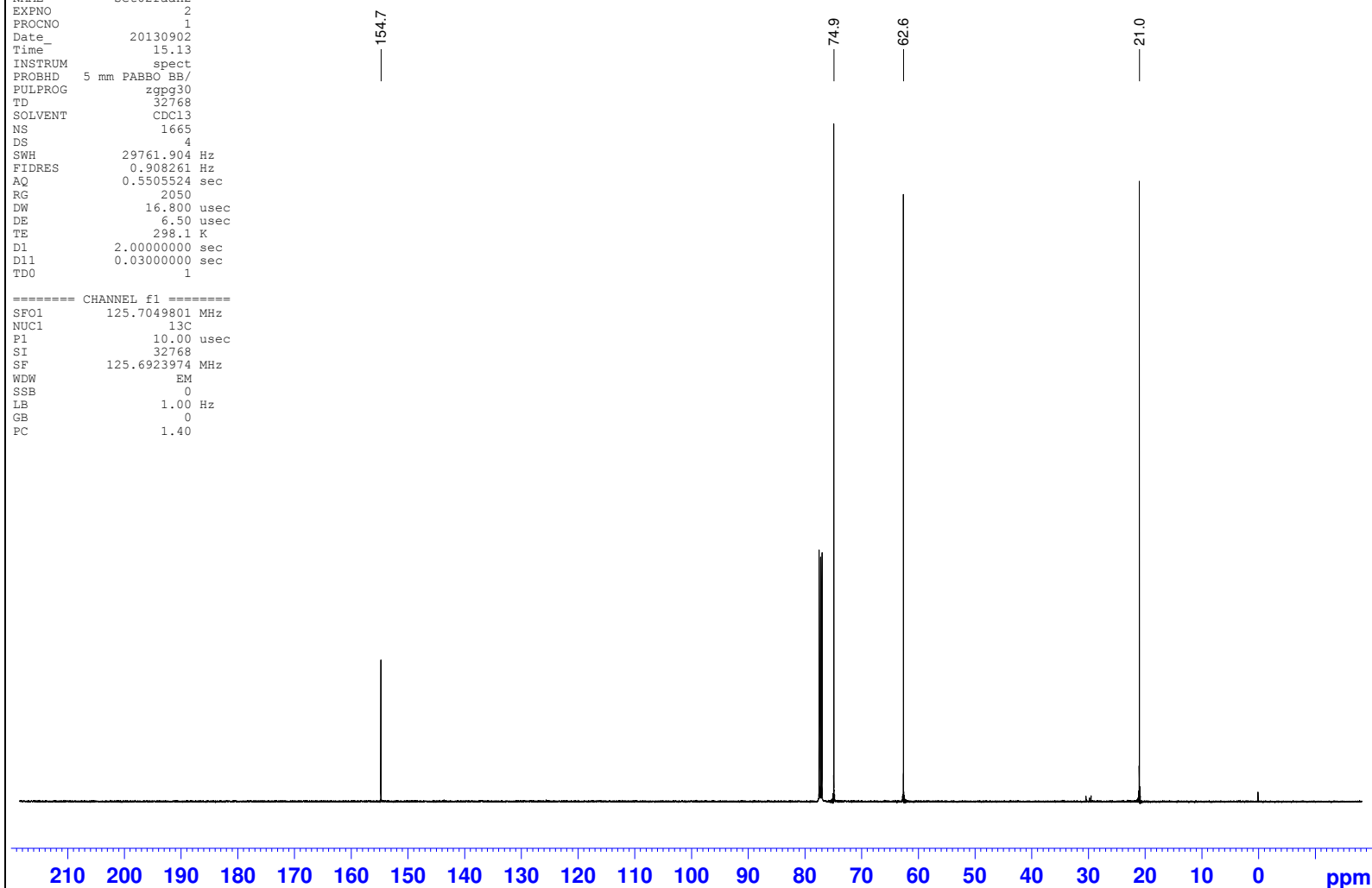
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto L2



Ricardo RAA289 cdcl3/av500MHz set02raaH2 - ^{13}C

NAME set02raaH2
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20130902
Time 15.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 1665
DS 4
SWH 29761.904 Hz
FIDRES 0.908261 Hz
AQ 0.5505524 sec
RG 2050
DW 16.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 125.7049801 MHz
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
SI 32768
SF 125.6923974 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L4

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L4

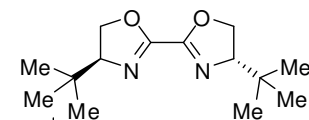
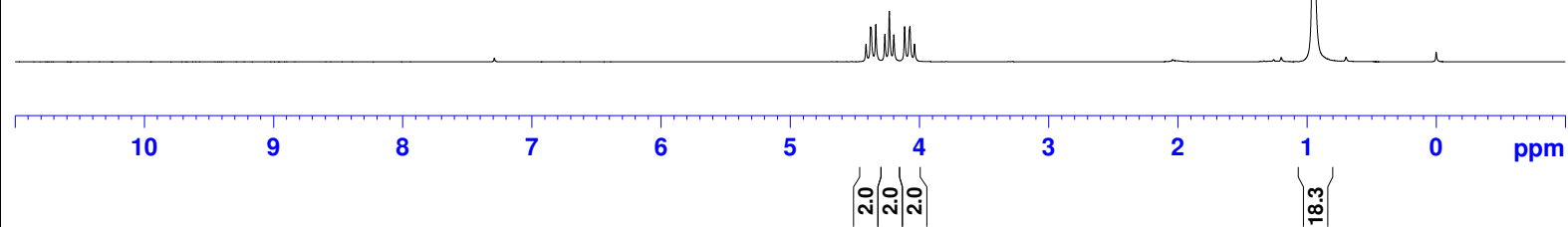
ago20raaH1 - RAA280 - CDCl_3

```

NAME      ago20raaH1
EXPNO      1
PROCNO      1
Date_      20130820
Time       20.00
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm QNP 1H/13
PULPROG      zg30
TD          32768
SOLVENT       $\text{CDCl}_3$ 
NS           16
DS           0
SWH          5175.983 Hz
FIDRES       0.157958 Hz
AQ           3.1654389 sec
RG           256
DW           96.600 usec
DE           6.00 usec
TE           298.2 K
D1           1.00000000 sec
TD0          1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1         1H
P1           13.25 usec
PL1          -6.00 dB
SFO1         250.1317509 MHz
SI           32768
SF           250.1299927 MHz
WDW          EM
SSB           0
LB           0.30 Hz
GB           0
PC           1.00
    
```



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L4

(4*S*,4'*S*)-4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-4,4',5,5'-tetrahydro-2,2'-Bioxazol

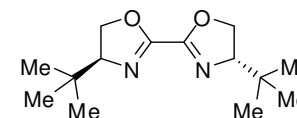
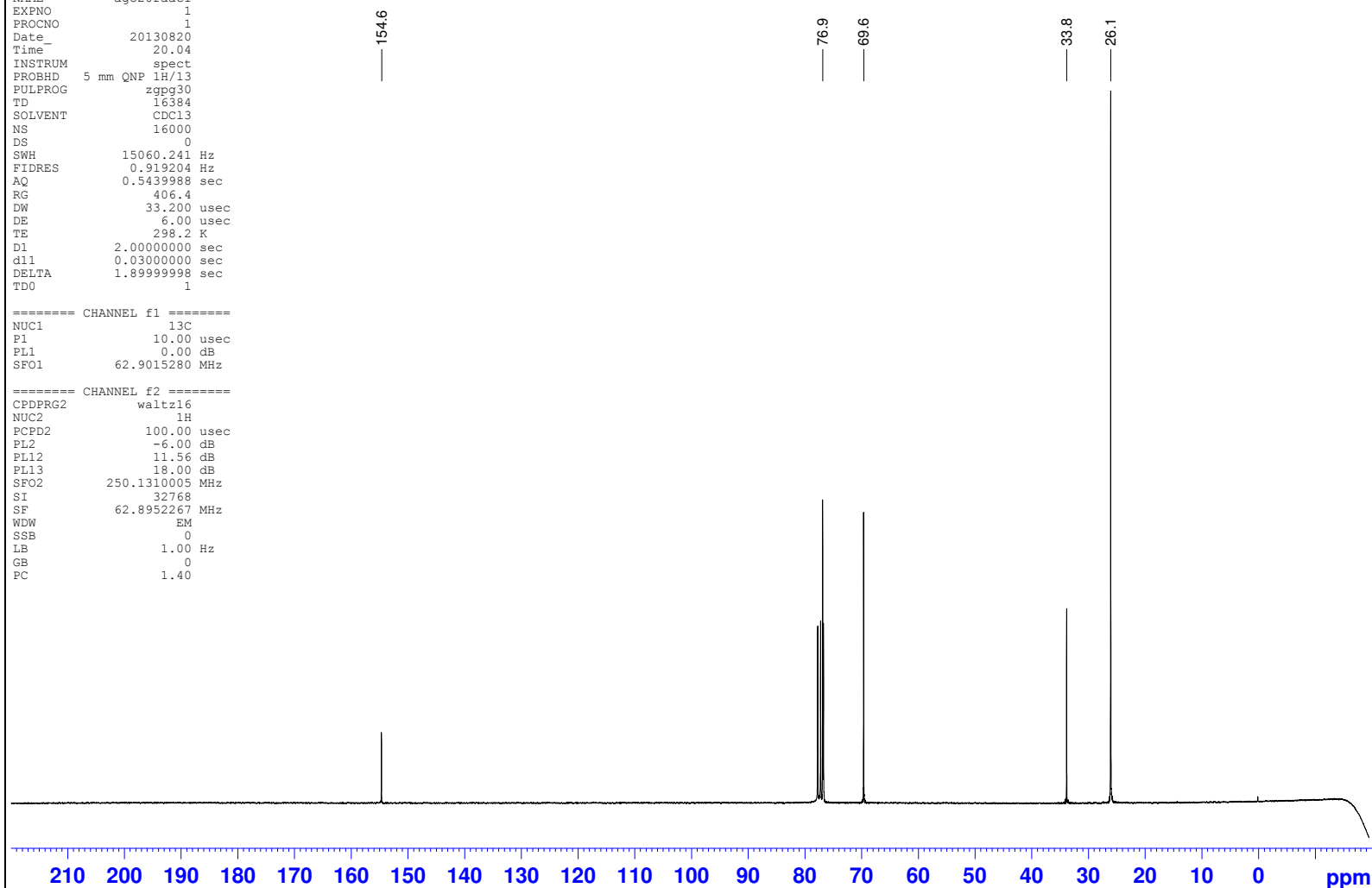
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L4

ago20raaC1 - RAA280 - CDCl_3

NAME ago20raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130820
Time 20.04
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT CDCl_3
NS 16000
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 406.4
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

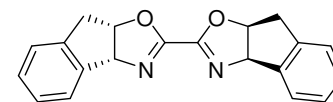
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ^1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952267 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) do composto L6

(3a*S*,3'a*S*,8a*R*,8'a*R*)-8,8a,8',8'-Tetrahydro-3a*H*,3'a*H*-2,2'-biindeno[1,2-*d*]oxazole

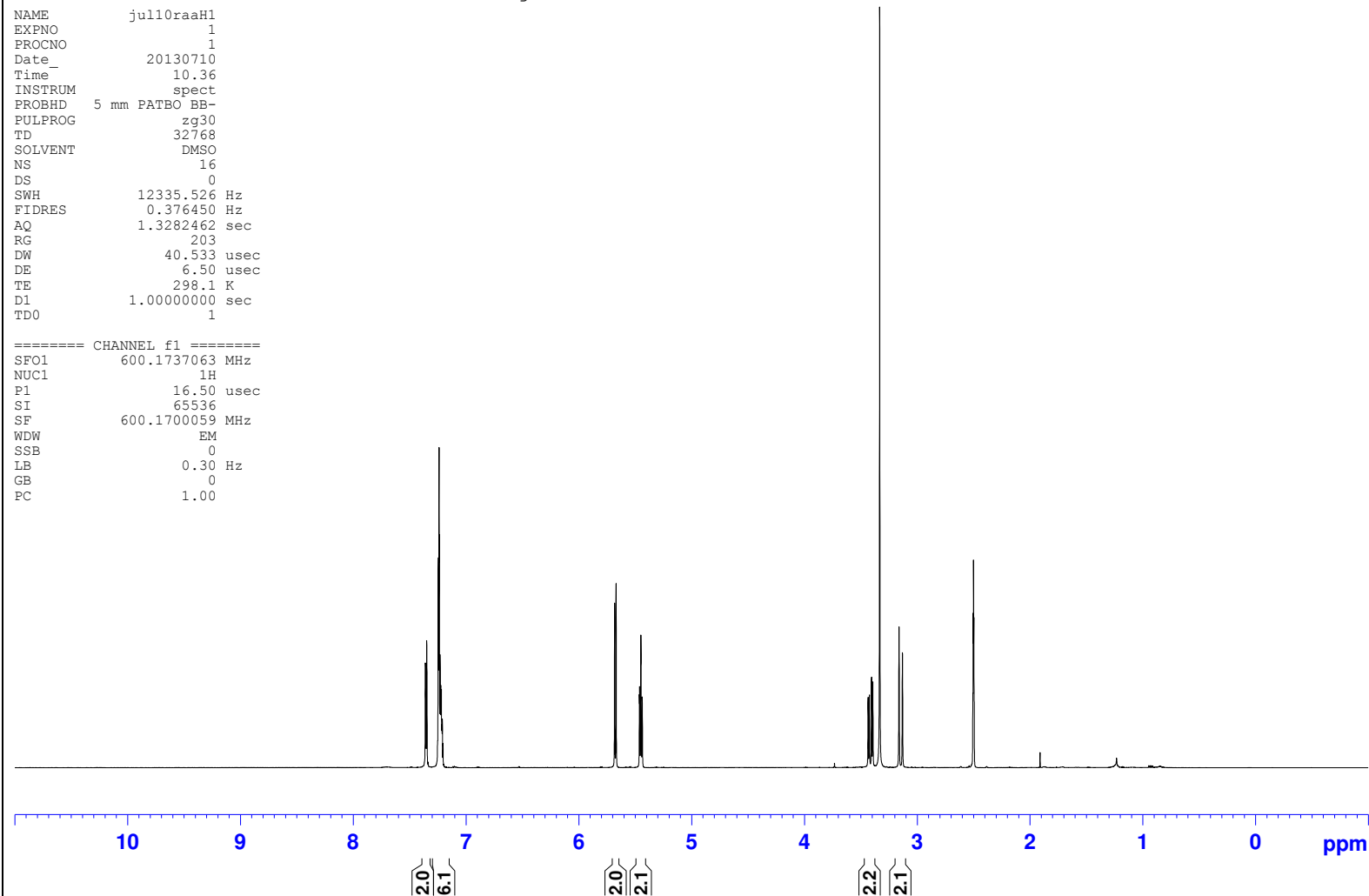
RMN de ¹H (600 MHz, DMSO) do composto L6



Ricardo RAA 255 dmsO - Avance 600 MHz - jul10raaH1

NAME jul10raaH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130710
Time_ 10.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PATBO BB-
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 12335.526 Hz
FIDRES 0.376450 Hz
AQ 1.3282462 sec
RG 203
DW 40.533 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

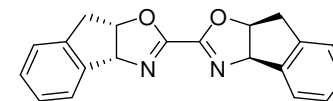
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 600.1737063 MHz
NUC1 1H
P1 16.50 usec
SI 65536
SF 600.1700059 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO) do composto L6

(3aS,3'aS,8aR,8'aR)-8,8a,8',8'a-Tetrahydro-3aH,3'aH-2,2'-biindeno[1,2-d]oxazole

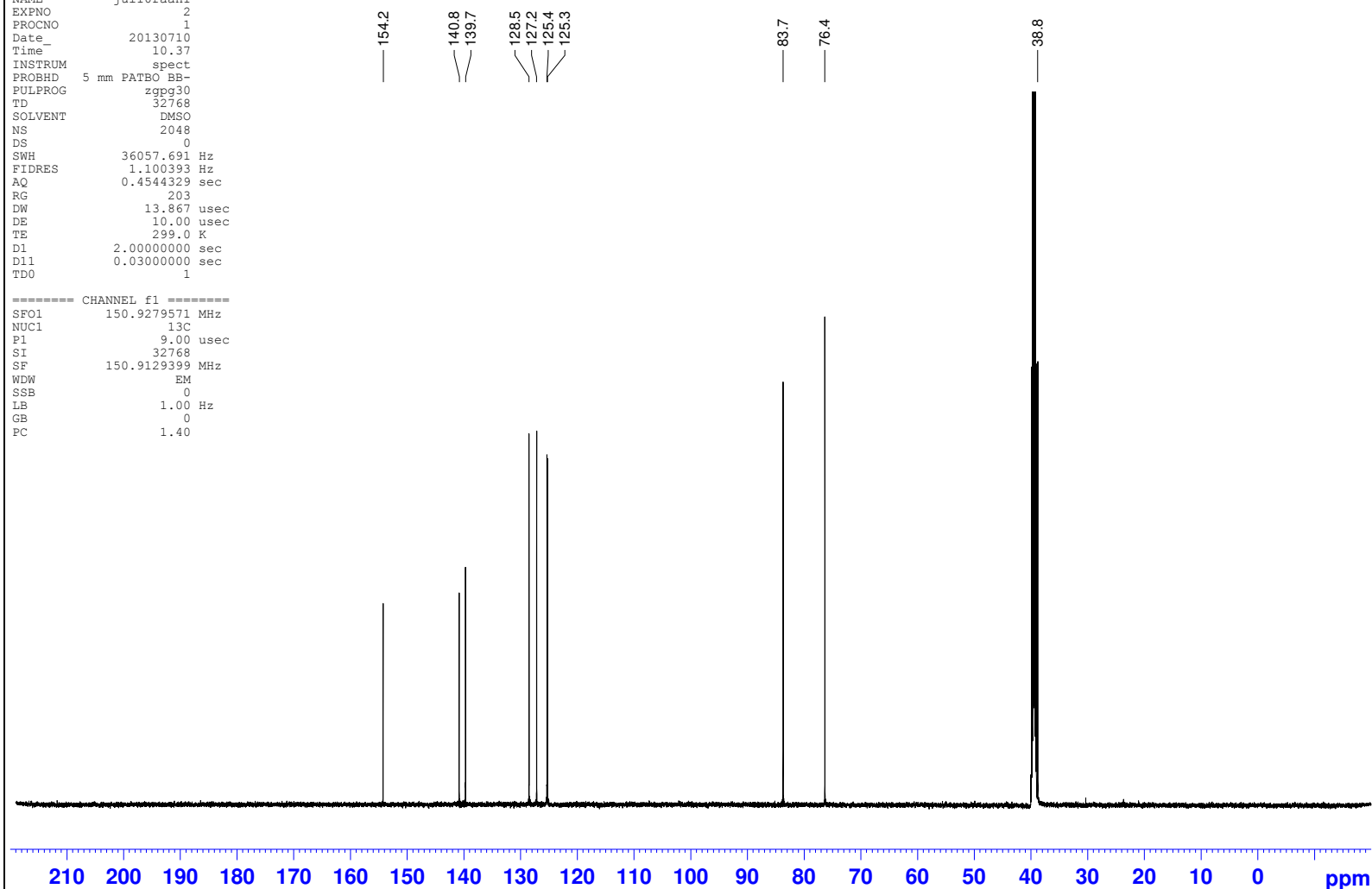
RMN de ^{13}C (150 MHz, DMSO) do composto L6



Ricardo RAA 255 dmso - Avance 600 MHz - jul10raaH1- ^{13}C

NAME jul10raaH1
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20130710
Time 10.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PATBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 0
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 1.100393 Hz
AQ 0.4544329 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 10.00 usec
TE 299.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

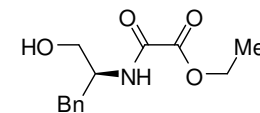
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 150.9279571 MHz
NUC1 ^{13}C
P1 9.00 usec
SI 32768
SF 150.9129399 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **18**

2-[[*(1S)*-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino]-2-oxo-etanoato de etila

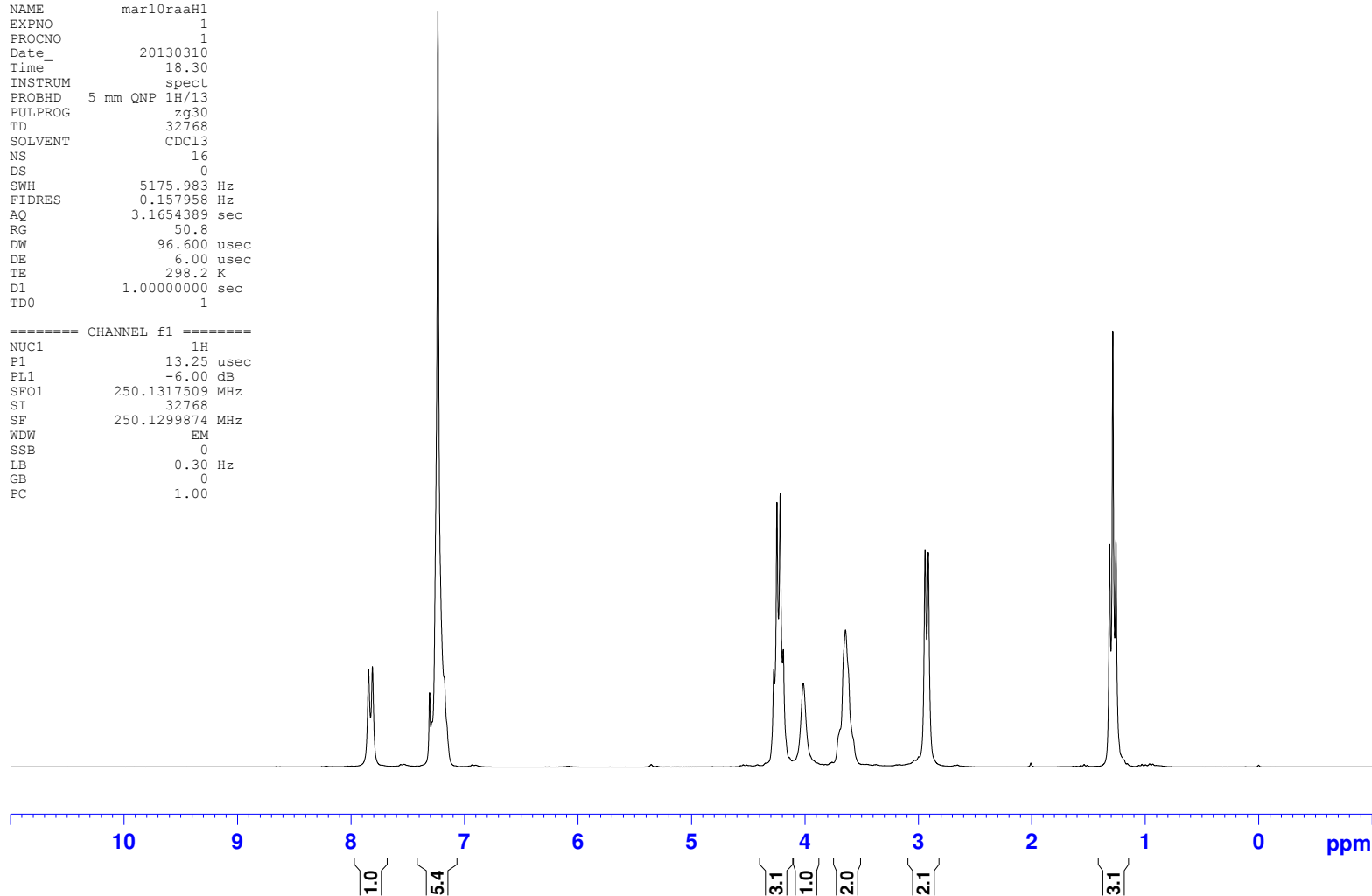
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **18**



RAA_200 CDCl_3 250 MHz 2013 mar10raaH1

NAME mar10raaH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130310
Time_ 18.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}$
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 50.8
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

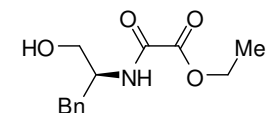
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1299874 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **18**

2-[[*(1S)*-1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino]-2-oxo-etanoato de etila

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **18**

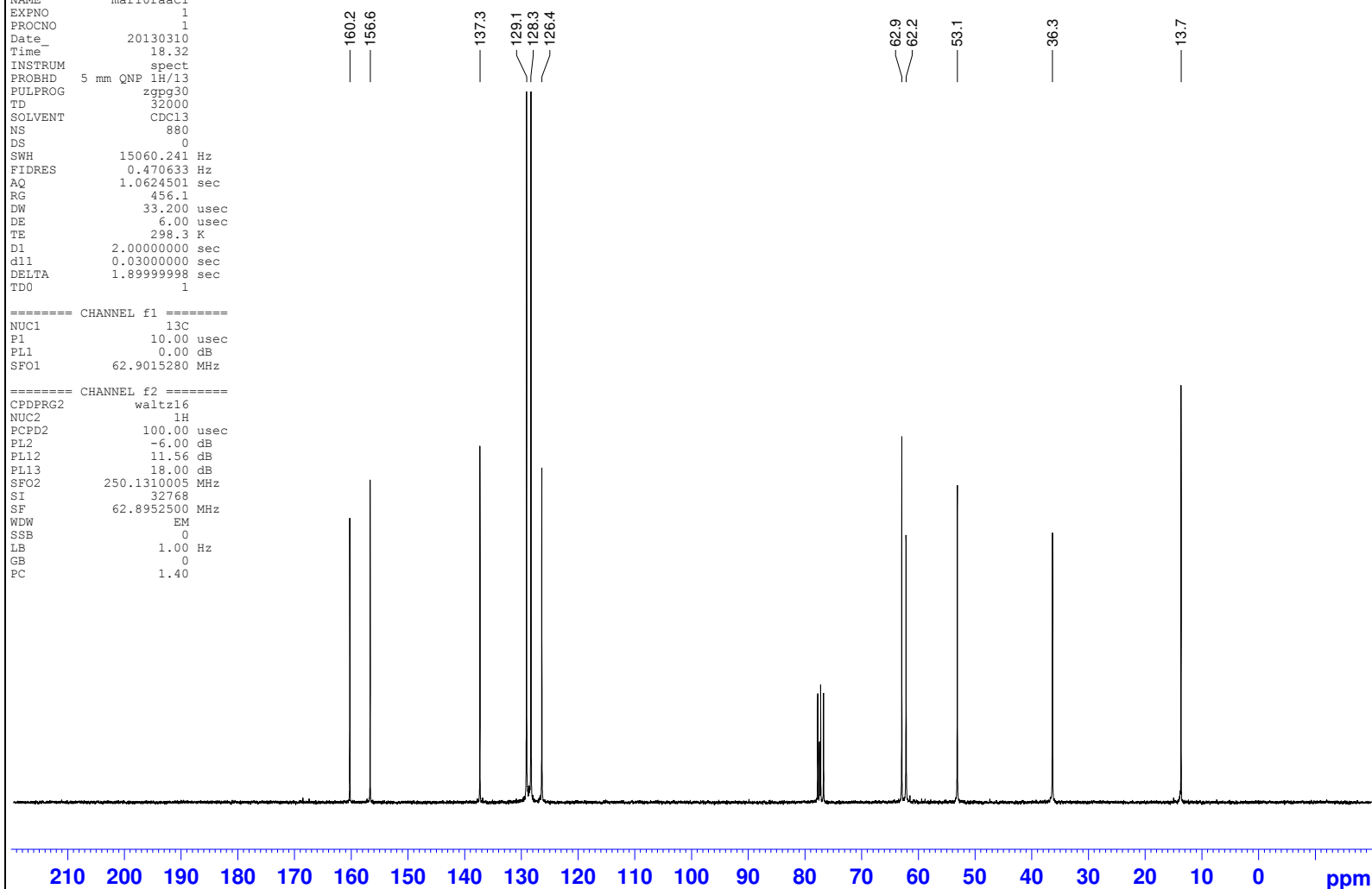


RAA_200 CDCl_3 250 MHz 2013 mar10raaC1

NAME mar10raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130310
Time 18.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDCl_3
NS 880
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 456.1
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

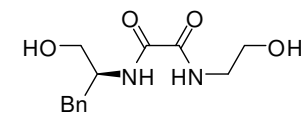
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ^1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952500 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, MeOD) do composto **20**

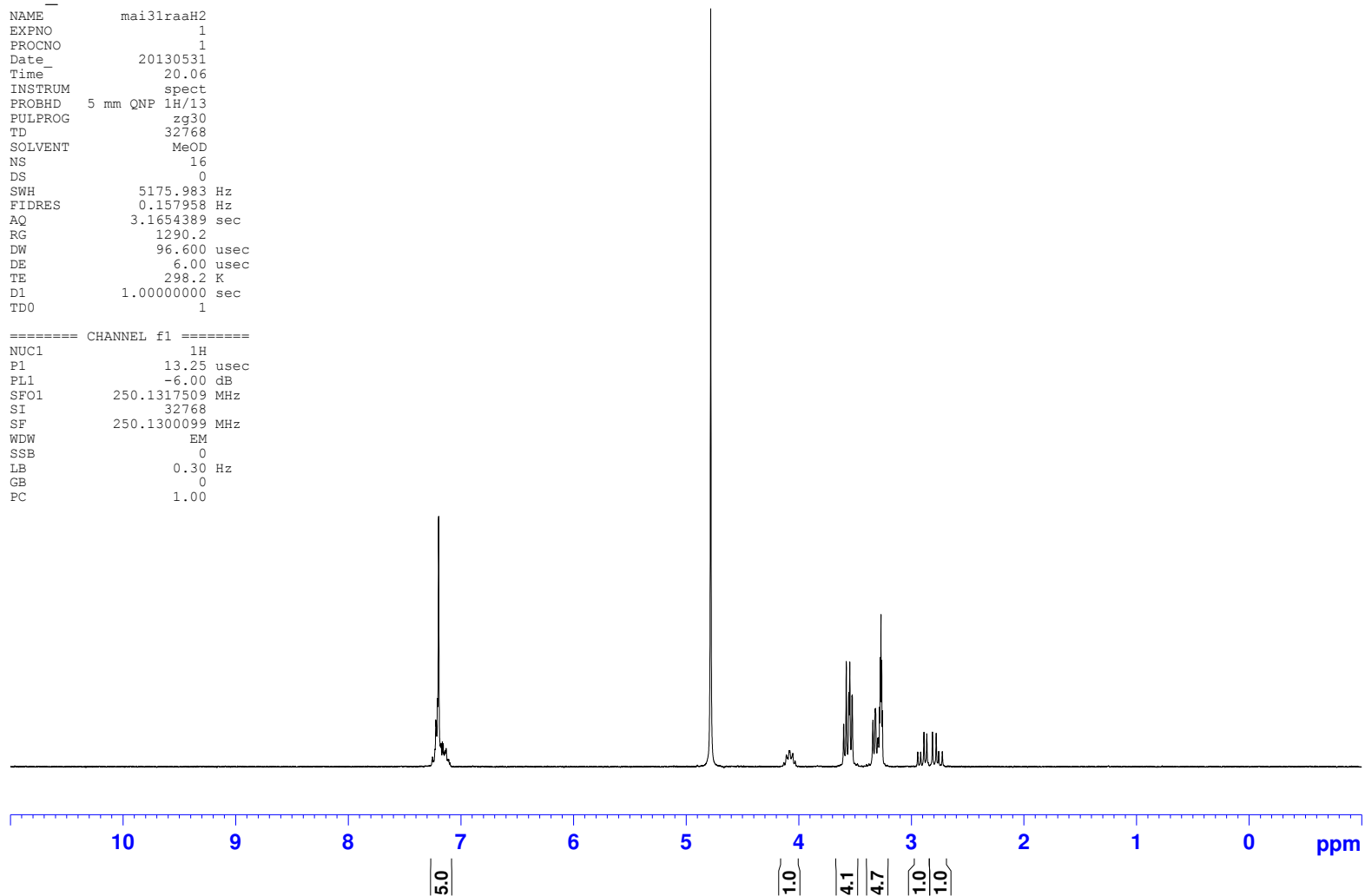
N^1 -(2-hidroxi-etil)- N^2 -[(1S)-1-(hidroximetil)-2-feniletil] etanodiamida

RMN de ^1H (250 MHz, MeOD) do composto **20**



RAA_203 MeOH 250 MHz 2013 mai31raaH2
NAME mai31raaH2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130531
Time_ 20.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT MeOD
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 1290.2
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

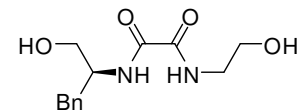
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1300099 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, MeOD) do composto 20

N^1 -(2-hidroxi-etil)- N^2 -[(1S)-1-(hidroximetil)-2-feniletil] etanodiamida

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, MeOD) do composto 20

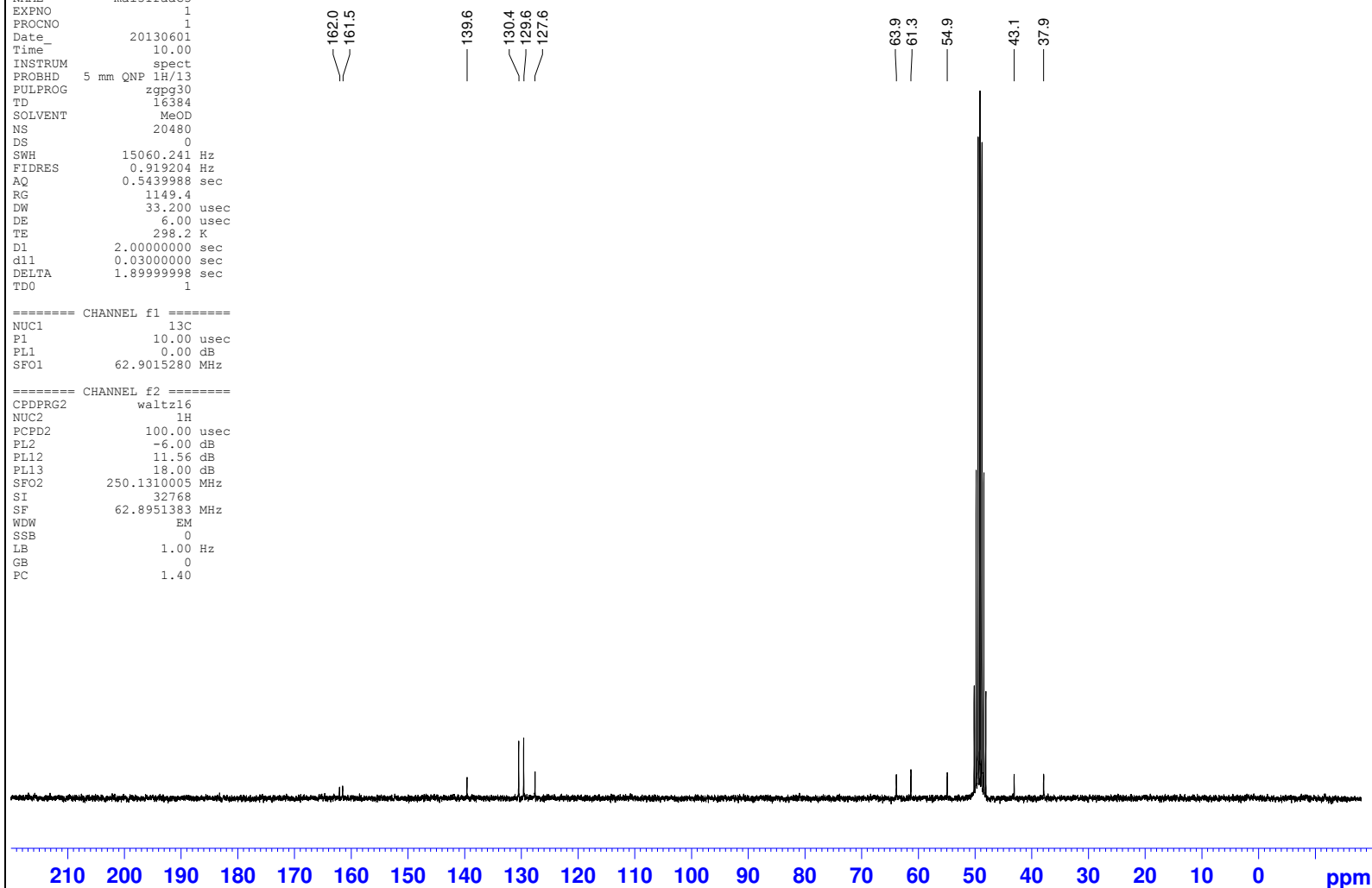


RAA_203 MeOH 250 MHz 2013 mai31raaC3

NAME mai31raaC3
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130601
Time 10.00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT MeOD
NS 20480
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 1149.4
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

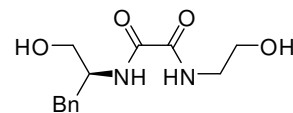
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8951383 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto 20

N^1 -(2-hidroxi-etil)- N^2 -[(1S)-1-(hidroximetil)-2-feniletil] etanodiamida

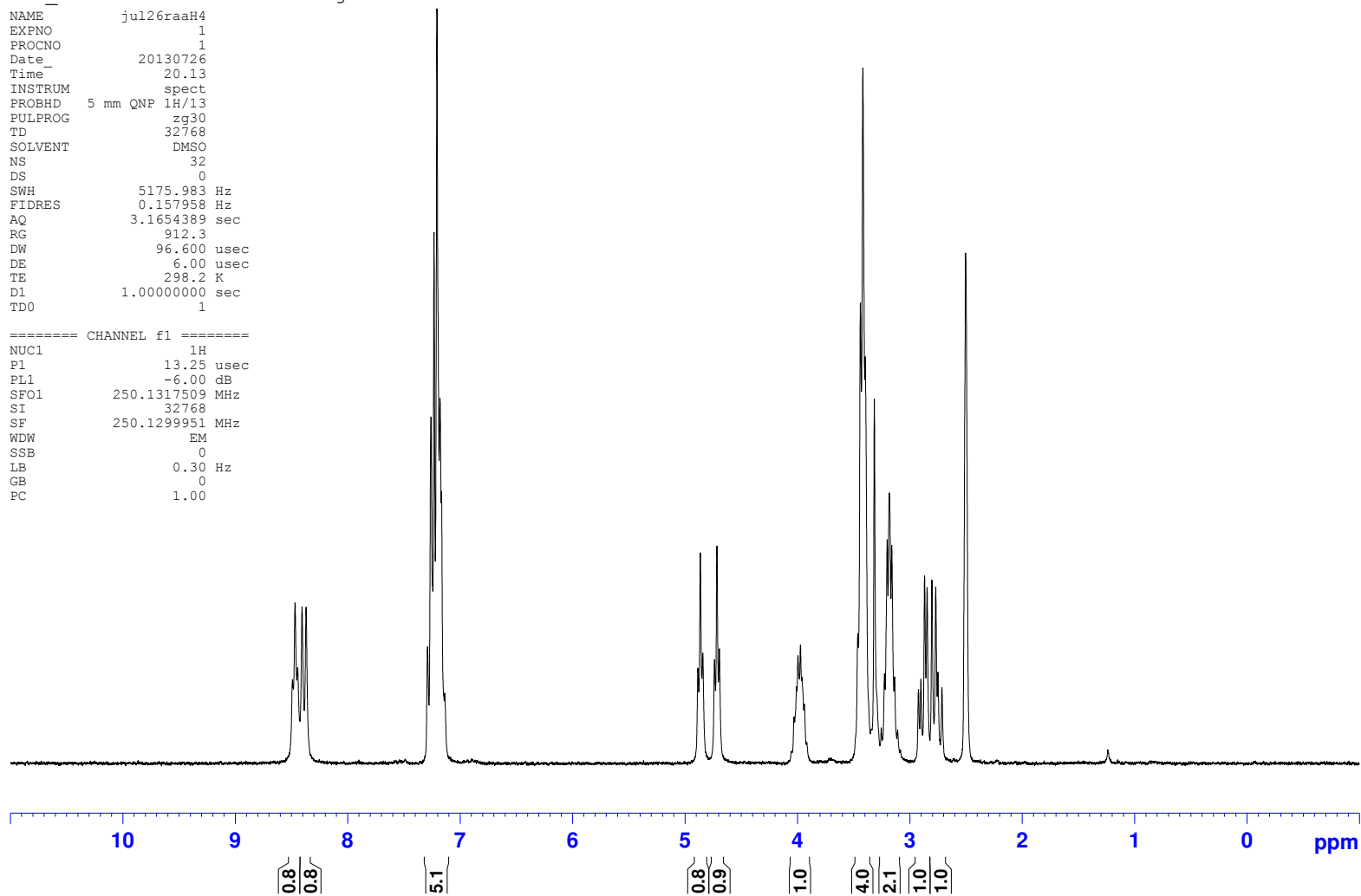
RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto 20



RAA_203 DMSO 250 MHz 2013 jul26raaH4

NAME jul26raaH4
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130726
Time_ 20.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 912.3
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

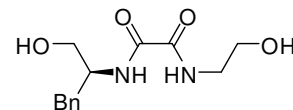
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1299951 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, DMSO) do composto 20

N^1 -(2-hidroxi-etil)- N^2 -[(1S)-1-(hidroximetil)-2-feniletil] etanodiamida

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, DMSO) do composto 20

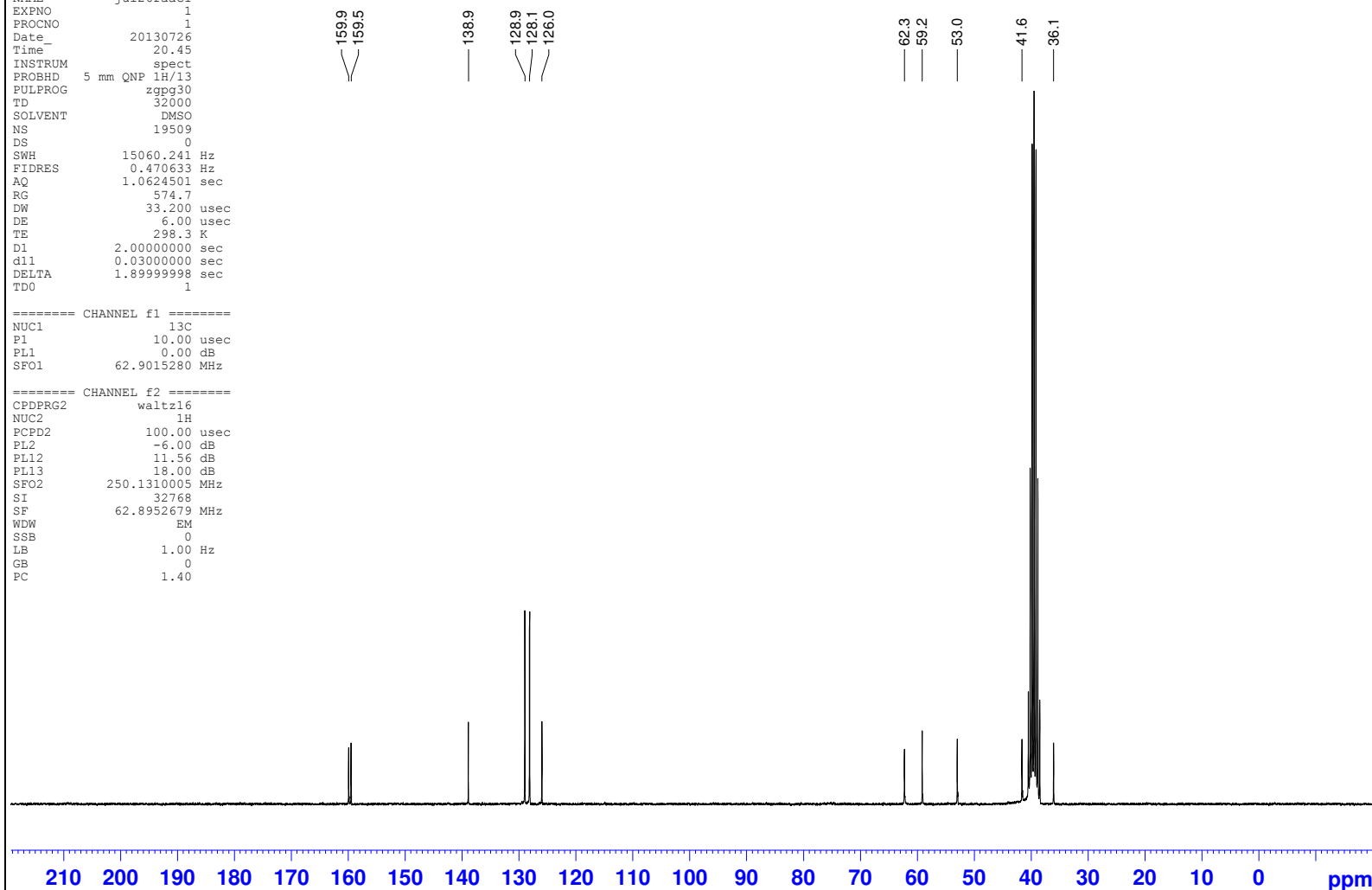


RAA_203 DMSO 250 MHz 2013 jul26raaC1

NAME jul26raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130726
Time 20.45
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT DMSO
NS 19509
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 574.7
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

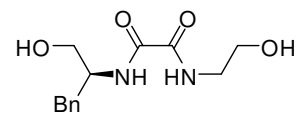
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952679 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EMAR do composto 20

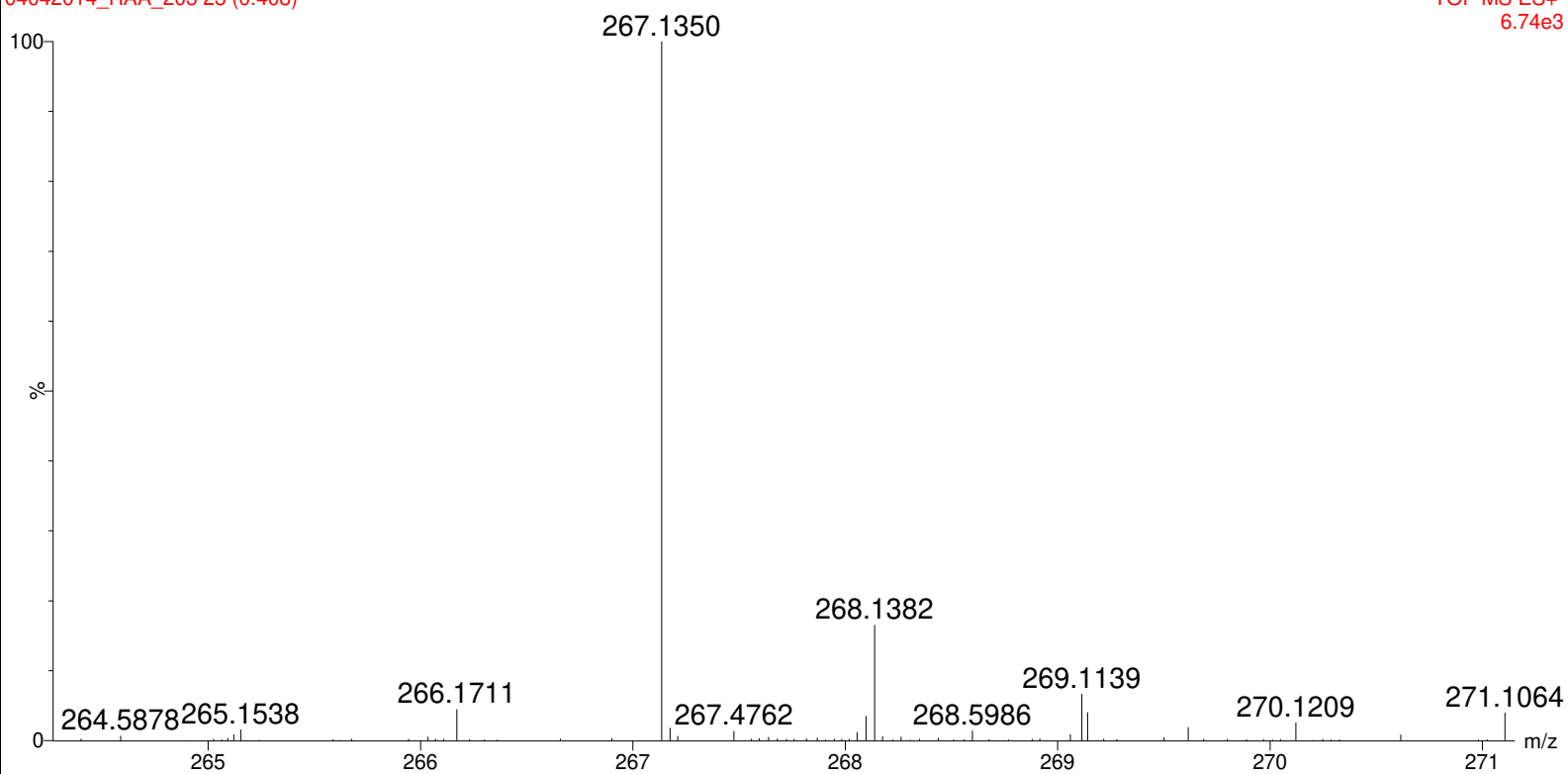
N¹-(2-hidroxietil)-N²-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-feniletil] etanodiamida

EMAR do composto 20



04042014_RAA_203 23 (0.408)

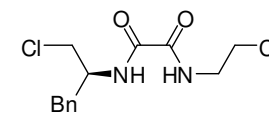
TOF MS ES+
6.74e3



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **21**

N^1 -(2-cloroetil)- N^2 -[(1S)-1-(clorometil)-2-feniletil] etanodiamida

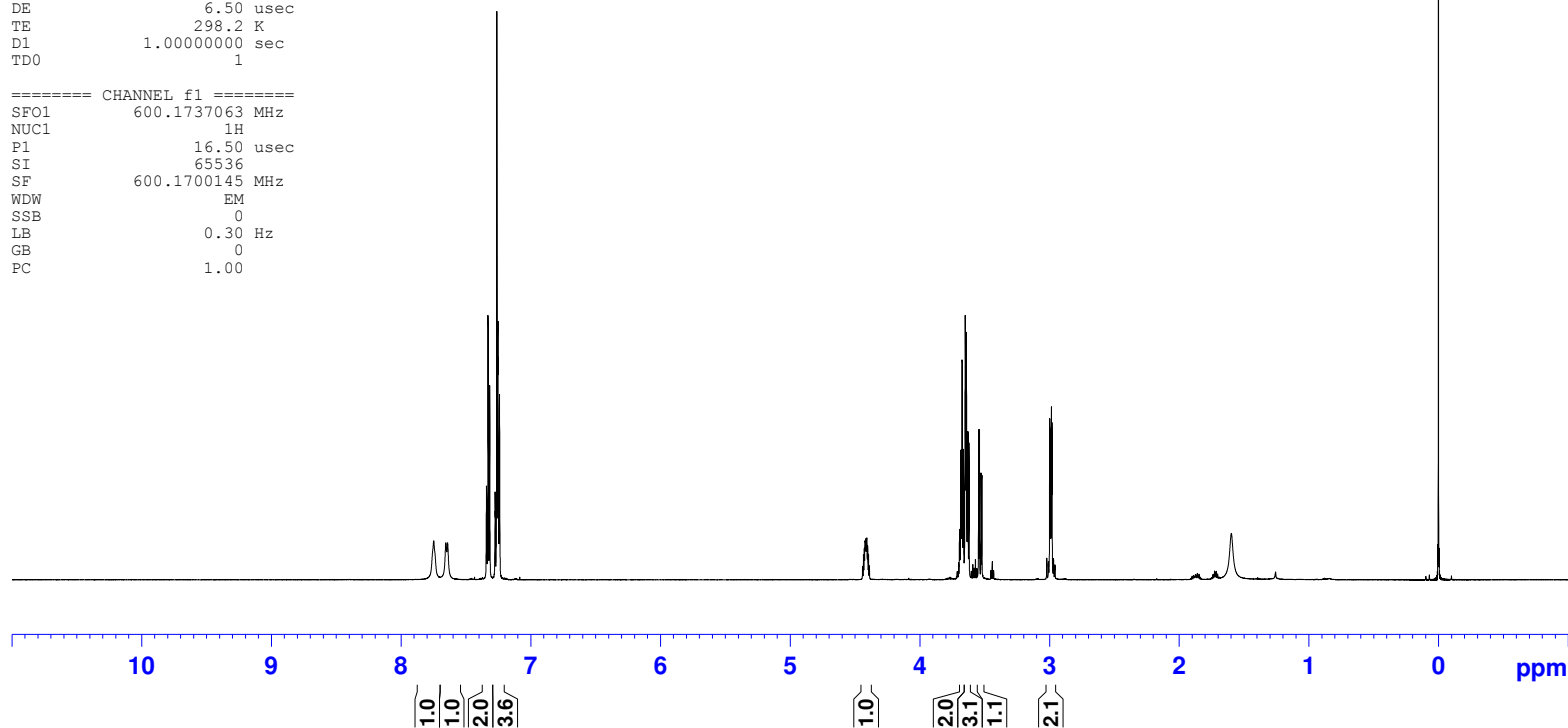
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **21**



Ricardo RAA 204 - CDCl_3 / Av600Mhz - jun03raaH1

NAME jun03raaH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130603
Time_ 8.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PATBO BB-
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 16
DS 0
SWH 12335.526 Hz
FIDRES 0.376450 Hz
AQ 1.3282462 sec
RG 203
DW 40.533 usec
DE 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

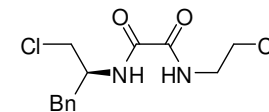
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 600.1737063 MHz
NUC1 ^1H
P1 16.50 usec
SI 65536
SF 600.1700145 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 21

N^1 -(2-cloroetil)- N^2 -[(1S)-1-(clorometil)-2-feniletil] etanodiamida

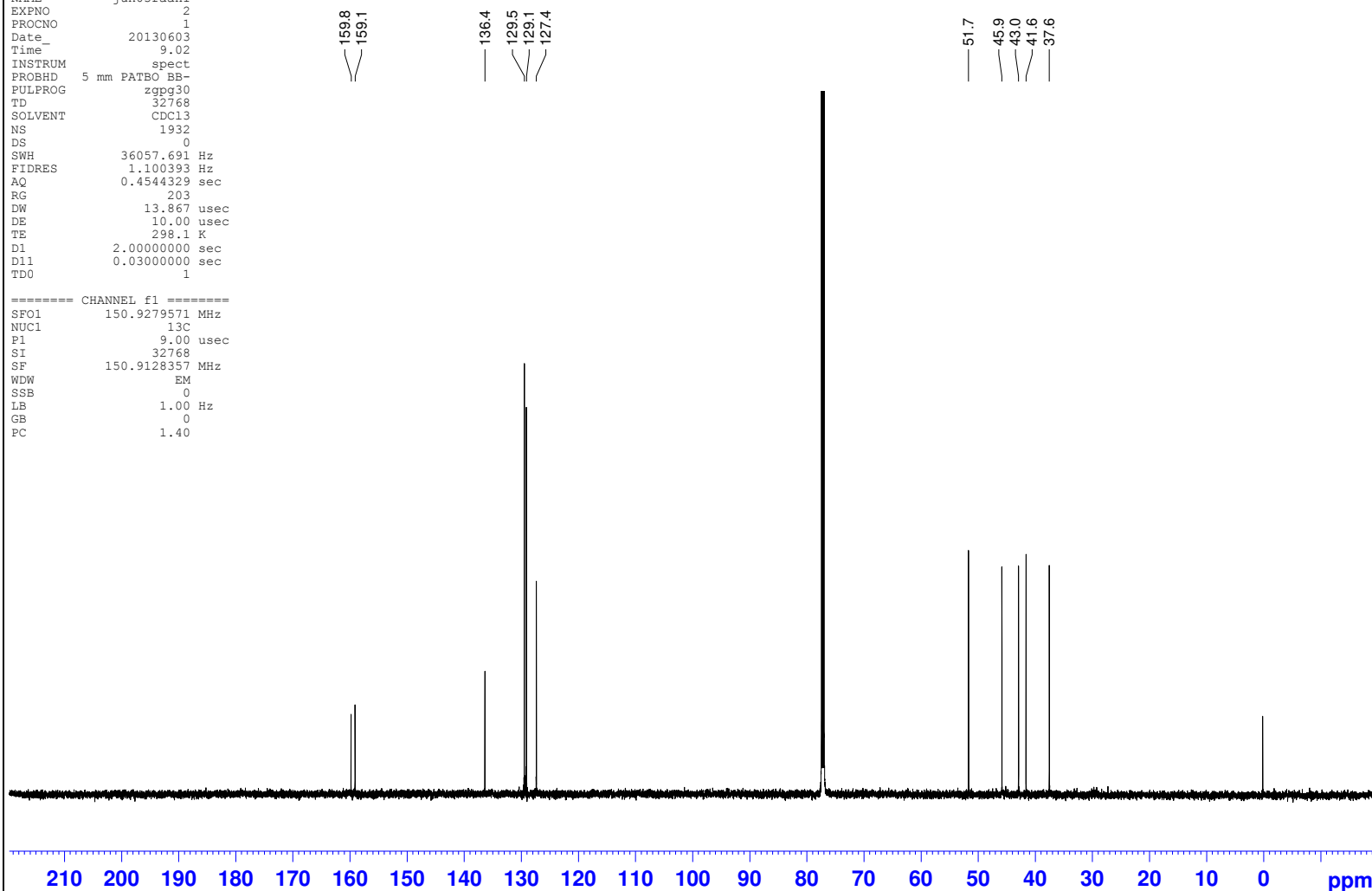
RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 21



Ricardo RAA 204 - CDCl_3 / Av600Mhz - jun03raaH1 - ^{13}C

NAME jun03raaH1
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20130603
Time 9.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PATBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 1932
DS 0
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 1.100393 Hz
AQ 0.4544329 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 10.00 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

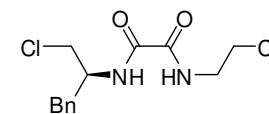
===== CHANNEL f1 =====
SF01 150.9279571 MHz
NUC1 ^{13}C
P1 9.00 usec
SI 32768
SF 150.9128357 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



EMAR do composto 21

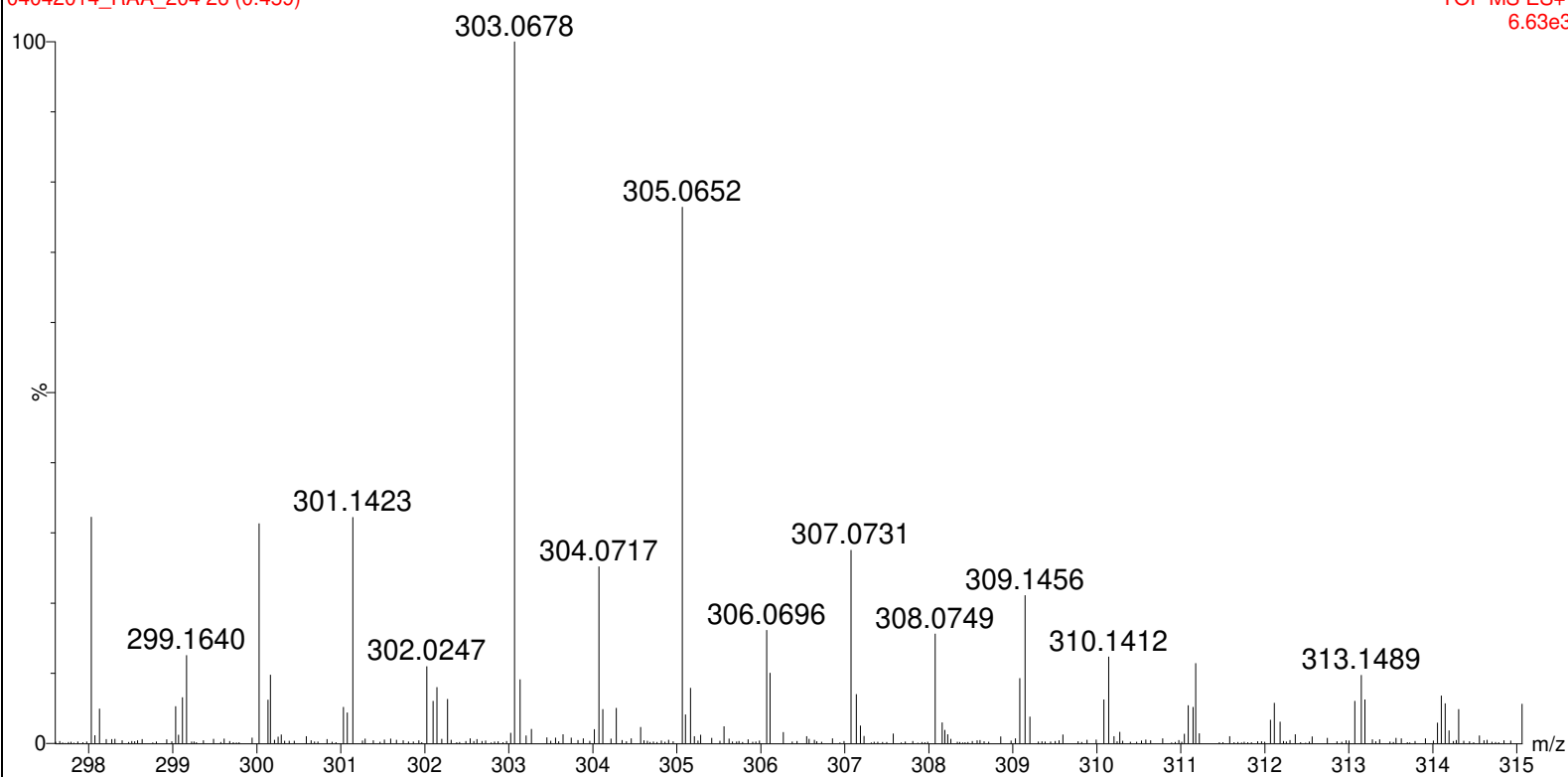
N¹-(2-cloroetil)-N²-[(1S)-1-(clorometil)-2-feniletil] etanodiamida

EMAR do composto 21



04042014_RAA_204 26 (0.459)

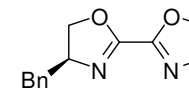
TOF MS ES+
6.63e3



RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto L7

(4S)-4-(fenilmetil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

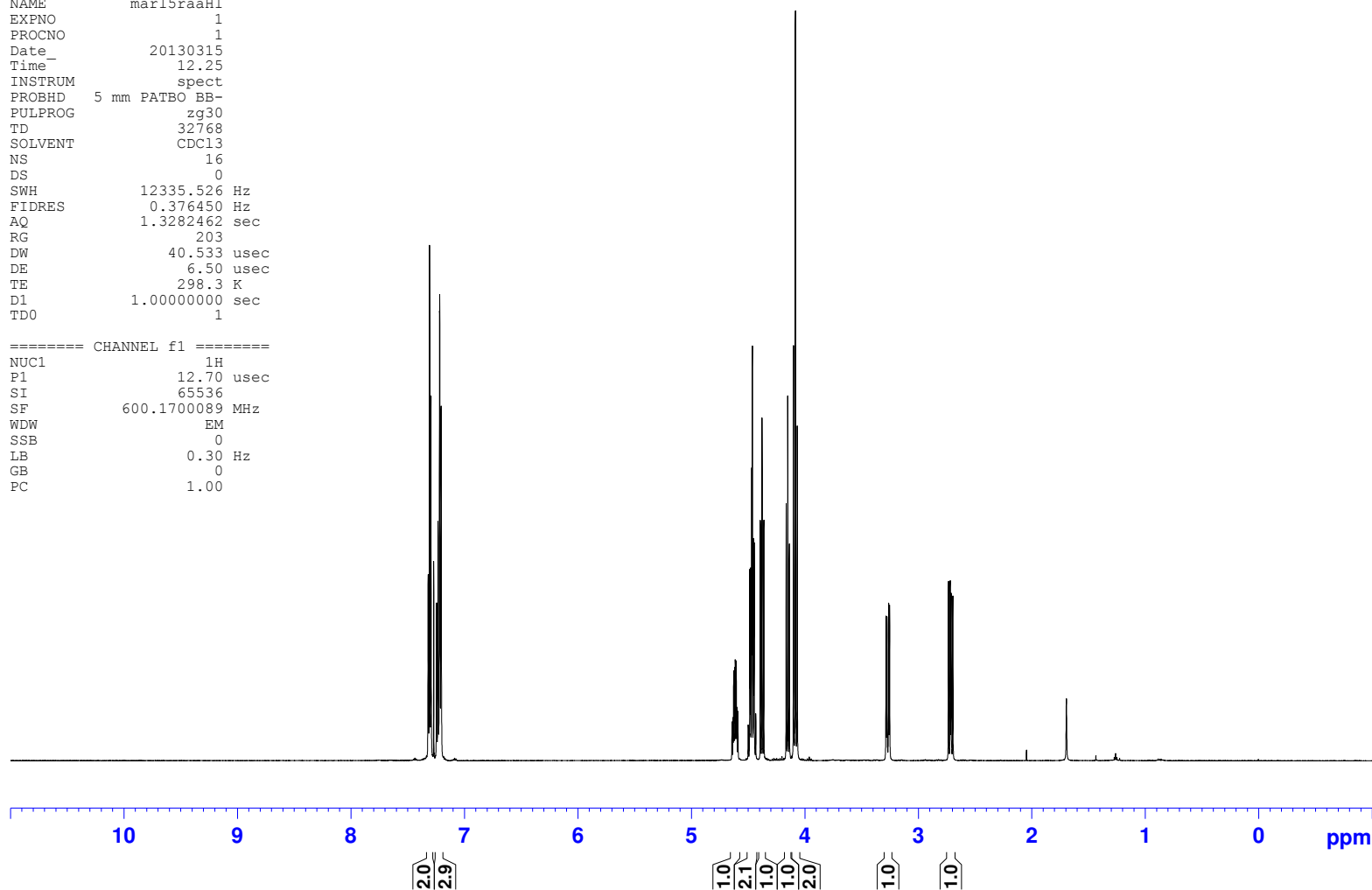
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto L7



Ricardo - RAA 205 - CDCl_3 - Avance 600MHz - mar15raaH1

NAME mar15raaH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130315
Time_ 12.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PATBO BB-
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 16
DS 0
SWH 12335.526 Hz
FIDRES 0.376450 Hz
AQ 1.3282462 sec
RG 203
DW 40.533 usec
DE 6.50 usec
TE 298.3 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

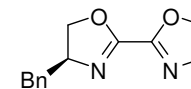
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^1H
P1 12.70 usec
SI 65536
SF 600.1700089 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto L7

(4S)-4-(fenilmetil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

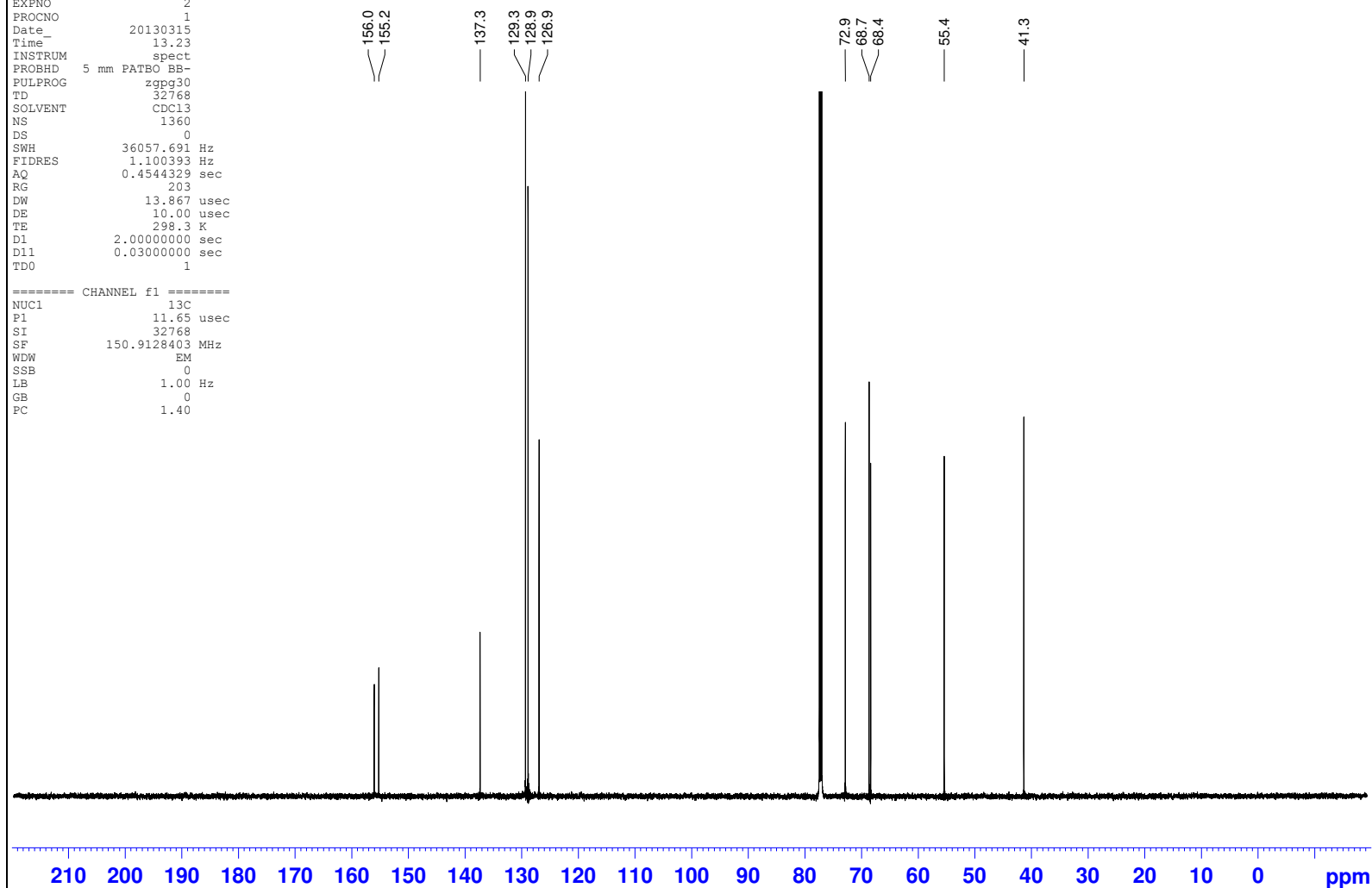
RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto L7



Ricardo - RAA 205 - CDCl_3 - Avance 600MHz - mar15raaH1 - ^{13}C

```

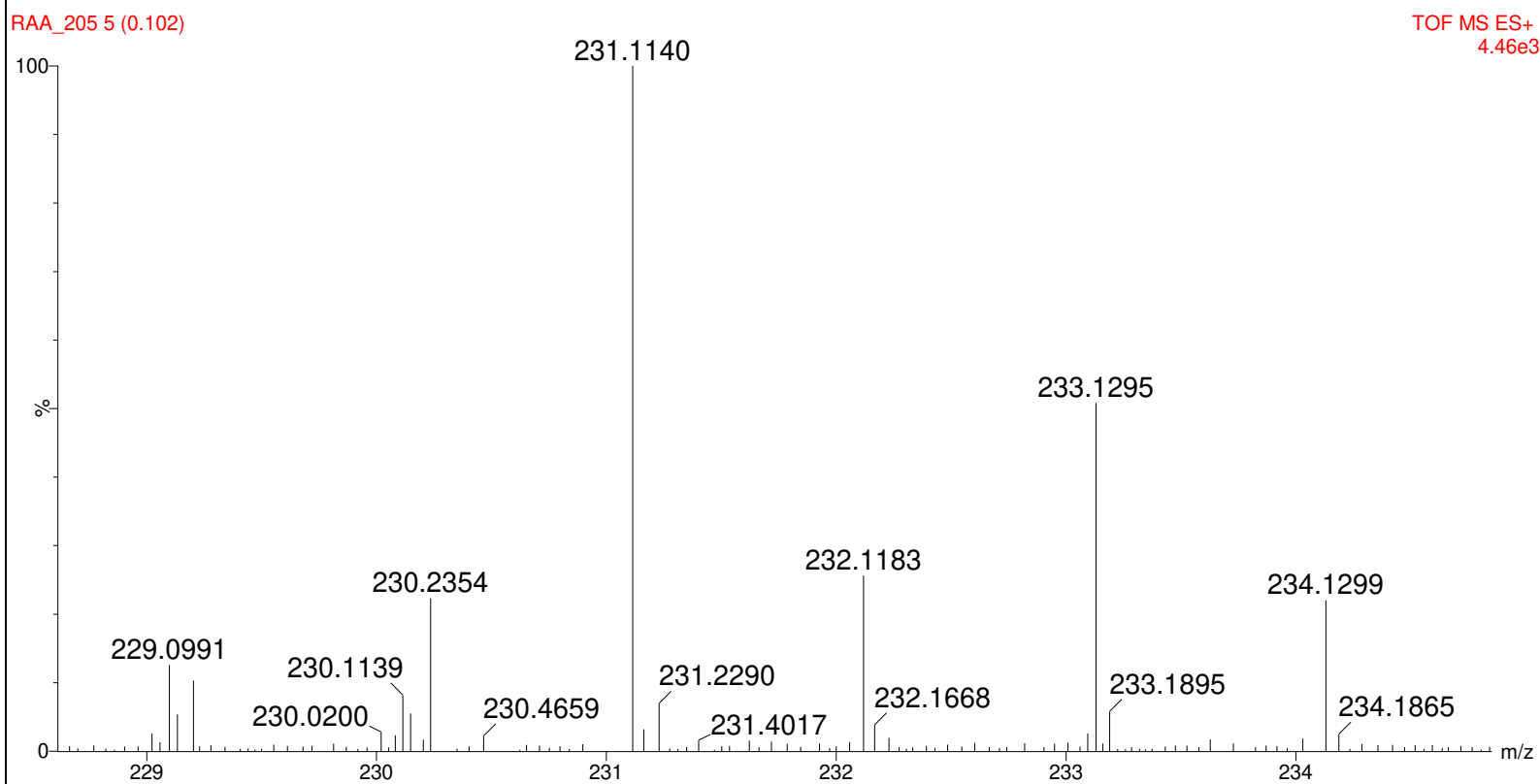
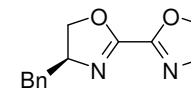
NAME      mar15raaH1
EXPNO     2
PROCNO    1
Date_     20130315
Time      13.23
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PATBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD        32768
SOLVENT    $\text{CDCl}_3$ 
NS        1360
DS        0
SWH       36057.691 Hz
FIDRES    1.100393 Hz
AQ        0.4544329 sec
RG        203
DW        13.867 usec
DE        10.00 usec
TE        298.3 K
D1        2.00000000 sec
D11       0.03000000 sec
TD0       1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        11.65 usec
SI        32768
SF        150.9128403 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
    
```



EMAR do composto L7

(4S)-4-(fenilmetil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

EMAR do composto L7



RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto **23**

$\text{N}^1\text{-}[(1S)\text{-}1\text{-}(2\text{-hidroximetil})\text{-}2\text{-feniletil}]\text{-N}^2\text{-}[(1S)\text{-}1\text{-}(2\text{-hidroximetil})\text{-}2,2\text{-dimetiletil}]\text{etanodiamida}$

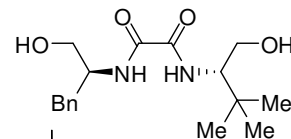
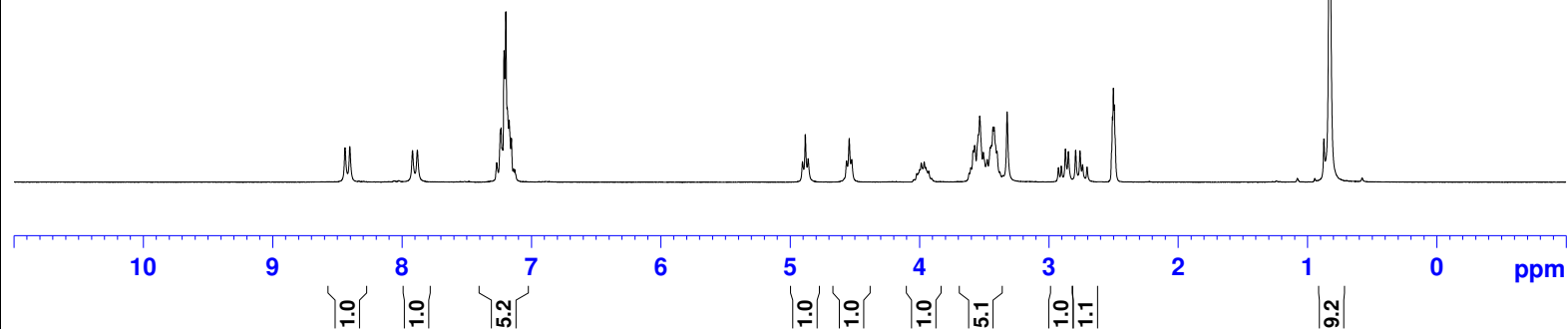
RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto **23**

```

RAA_325 DMSO 250 MHz 2013 dez24raaH2
NAME      dez24raaH2
EXPNO      1
PROCNO      1
Date_      20131224
Time_      13.54
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm QNP 1H/13
PULPROG      zg30
TD          32768
SOLVENT      DMSO
NS           16
DS           0
SWH          5175.983 Hz
FIDRES       0.157958 Hz
AQ           3.1654389 sec
RG           645.1
DW           96.600 usec
DE           6.00 usec
TE           298.2 K
D1           1.00000000 sec
TD0          1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            13.25 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1          250.1317509 MHz
SI            32768
SF            250.1299955 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, DMSO) do composto 23

$\text{N}^1\text{}-[(1S)\text{-}1\text{-(2-hidroximetil)}\text{-}2\text{-feniletil}]\text{-N}^2\text{-}[(1S)\text{-}1\text{-(hidroximetil)}\text{-}2,2\text{-dimetiletil}]\text{etanodiamida}$

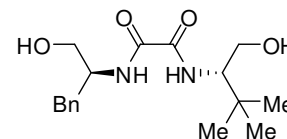
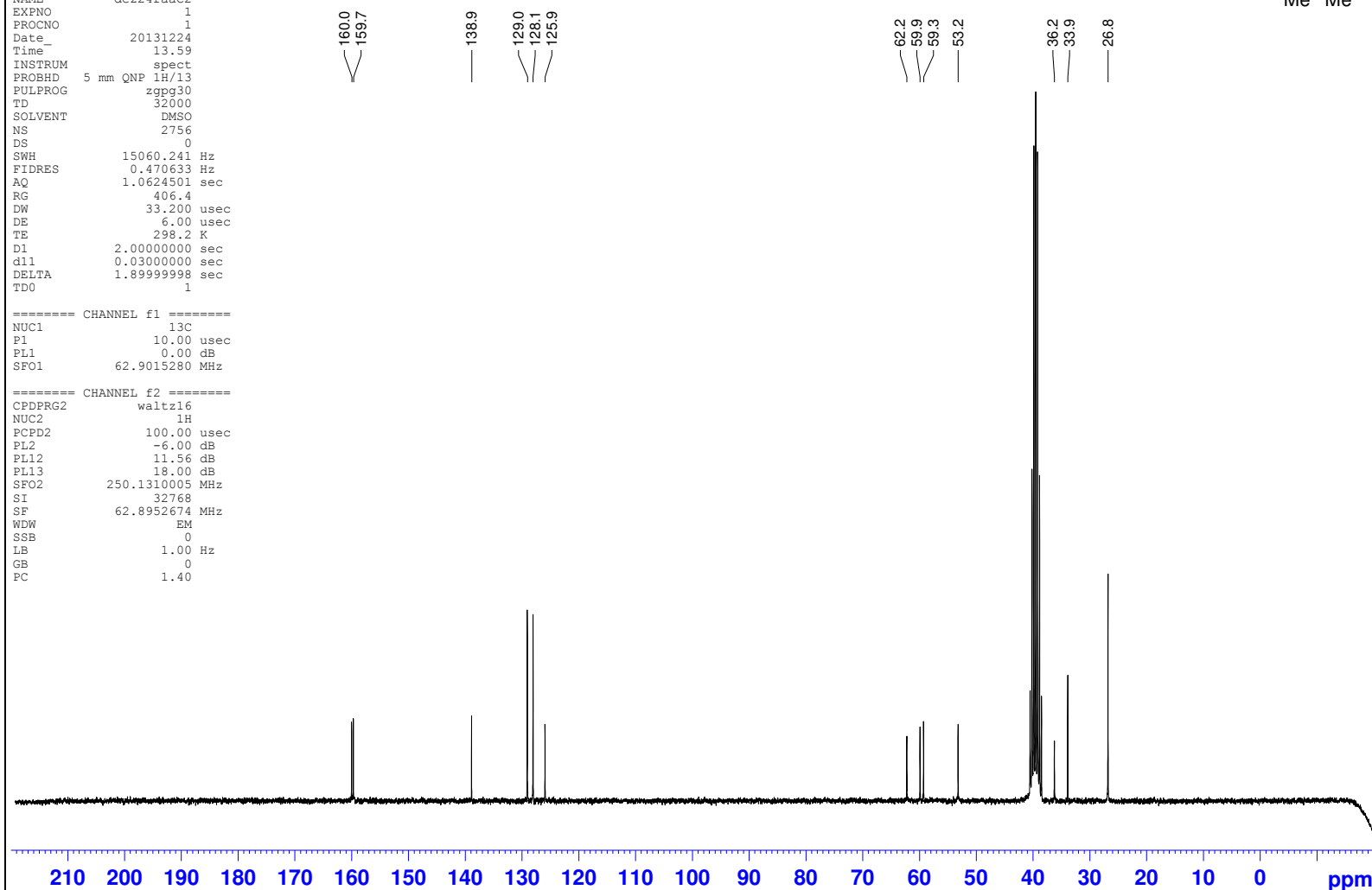
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, DMSO) do composto 23

RAA_325 DMSO 250 MHz 2013 dez24raaC2

NAME dez24raaC2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131224
Time 13.59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT DMSO
NS 2756
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 406.4
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

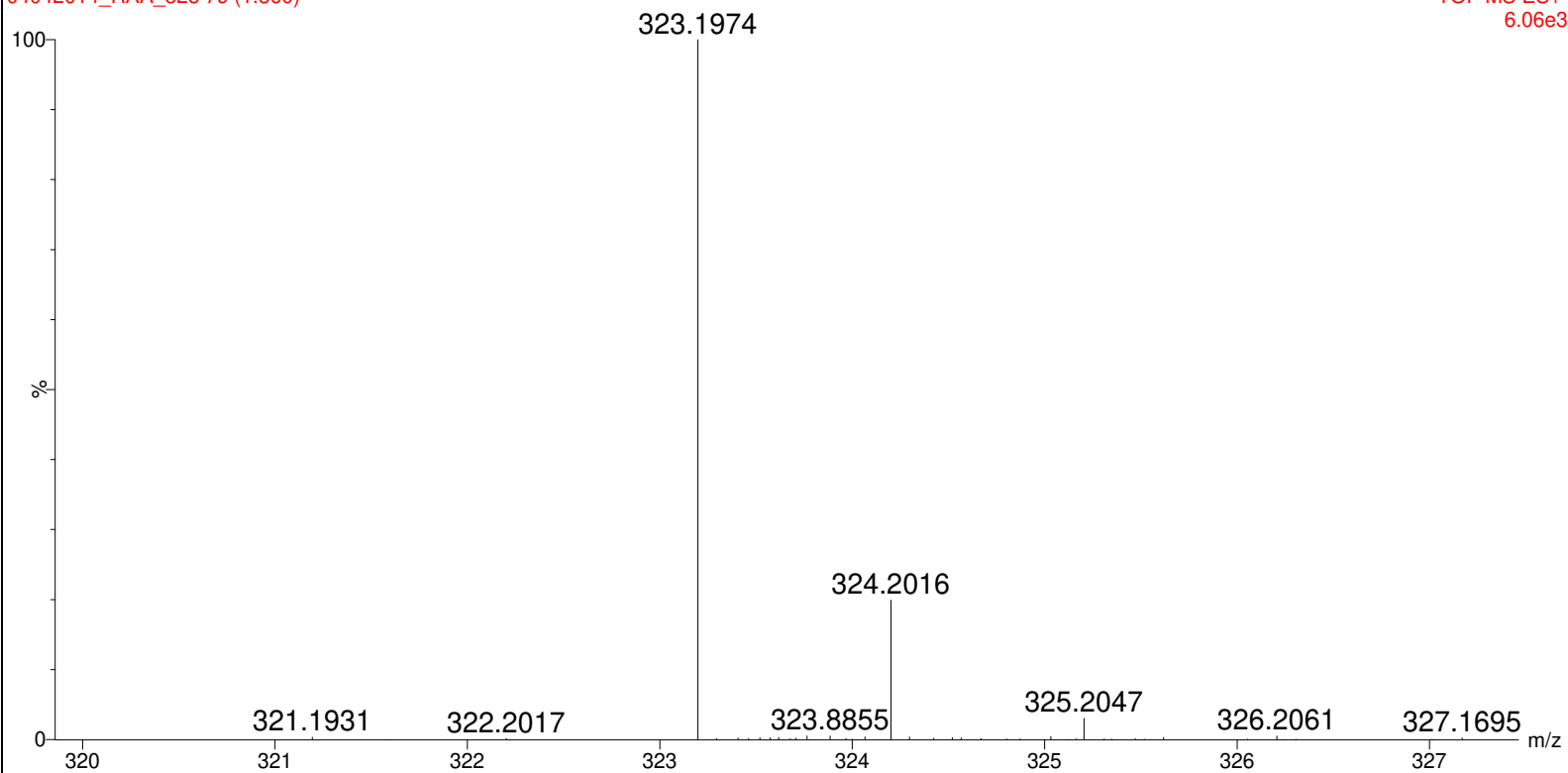
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952674 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



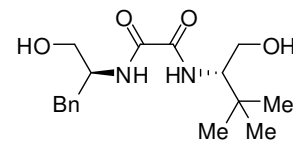
EMAR do composto 23

N¹-[[(1*S*)-1-(2-hidroximetil)-2-feniletil]-N²-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetiletil] etanodiamida

04042014_RAA_325 79 (1.360)



EMAR do composto 23



TOF MS ES+
6.06e3

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **24**

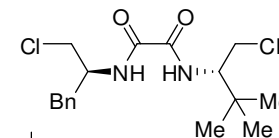
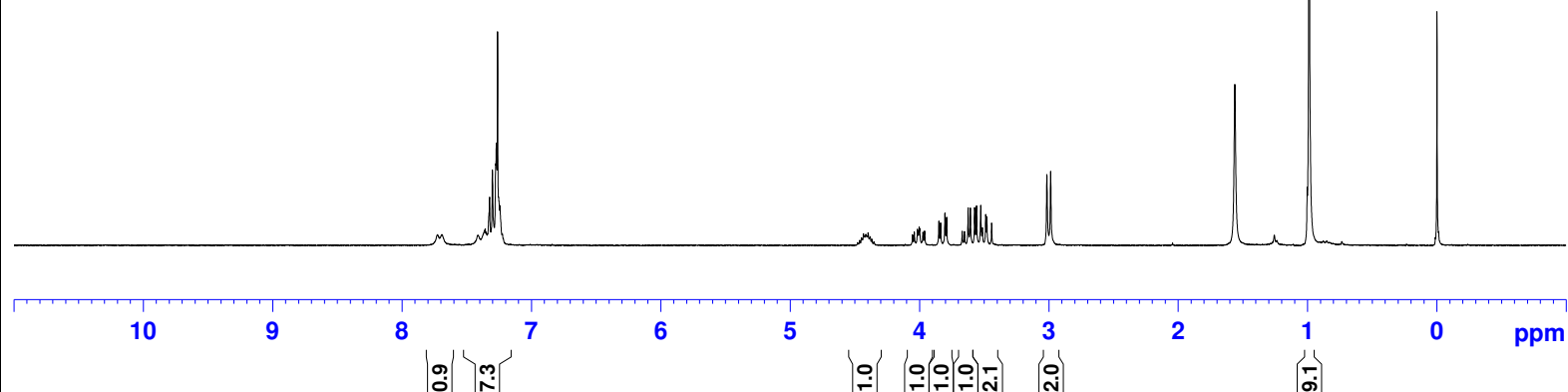
$\text{N}^1\text{}-[(1\text{S})\text{-}1\text{-(2-clorometil)}\text{-}2\text{-feniletil}]\text{-N}^2\text{}-[(1\text{S})\text{-}1\text{-(clorometil)}\text{-}2,2\text{-dimetiletil}]\text{etanodiamida}$

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **24**

RAA_326 CDCl_3 250 MHz 2013 dez23raaH4

NAME dez23raaH4
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131223
Time_ 18.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}$
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 64
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 3251
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1300005 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 24

N^1 -[(1 S)-1-(2-clorometil)-2-feniletil]- N^2 -[(1 S)-1-(clorometil)-2,2-dimetiletil] etanodiamida

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto 24

RAA_326 CDCl_3 250 MHz 2013 dez23raaC3

```

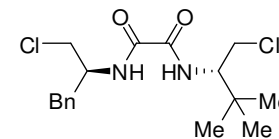
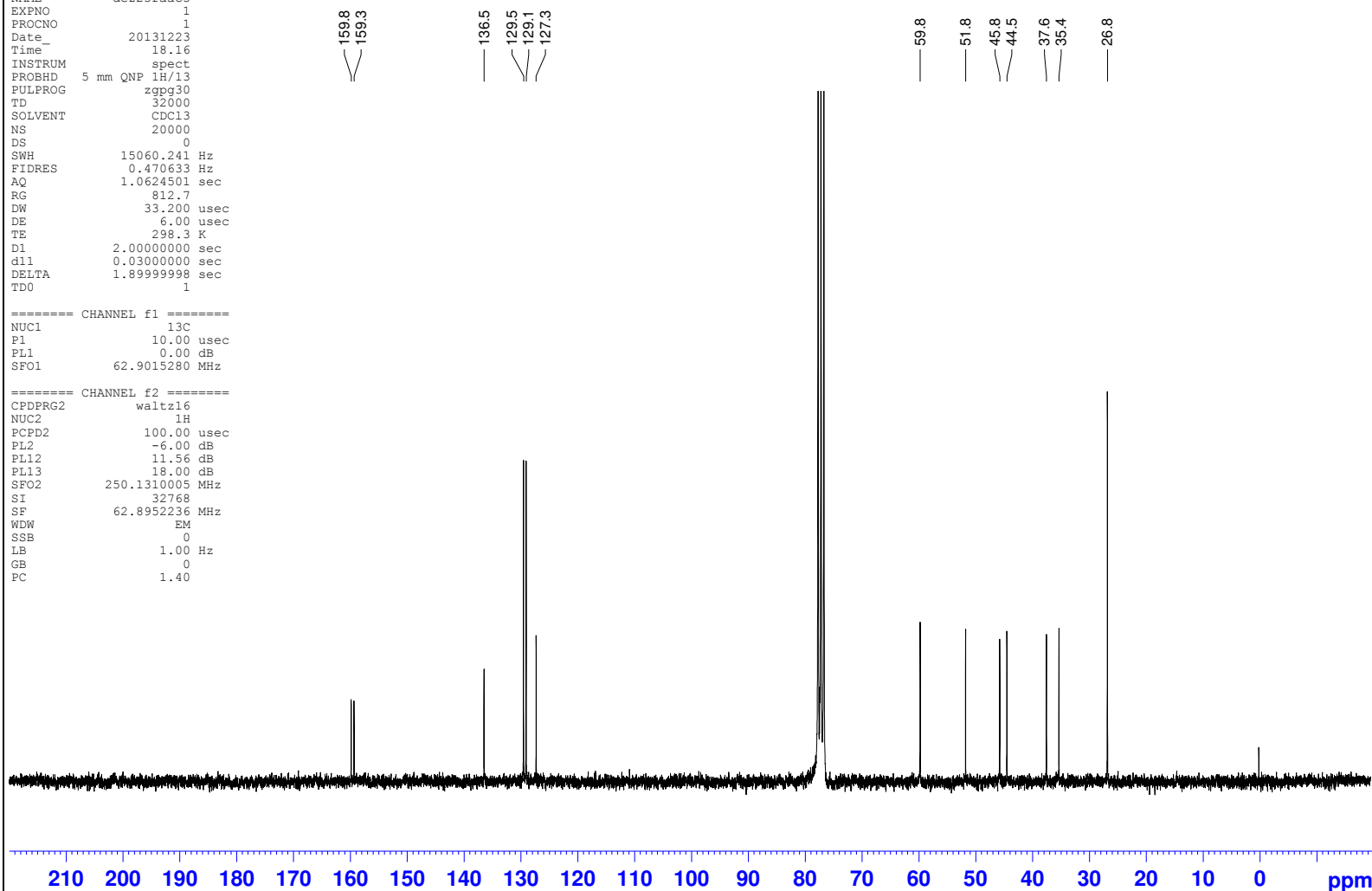
NAME      dez23raaC3
EXPNO      1
PROCNO      1
Date_      20131223
Time       18.16
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm QNP 1H/13
PULPROG     zgpg30
TD          32000
SOLVENT       $\text{CDCl}_3$ 
NS          20000
DS           0
SWH         15060.241 Hz
FIDRES      0.470633 Hz
AQ          1.0624501 sec
RG           812.7
DW          33.200 usec
DE           6.00 usec
TE          298.3 K
D1          2.00000000 sec
d11         0.03000000 sec
DELTA       1.89999998 sec
TD0         1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1        13C
P1          10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1        62.9015280 MHz
    
```

```

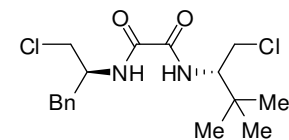
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2     waltz16
NUC2         1H
PCPD2       100.00 usec
PL2         -6.00 dB
PL12        11.56 dB
PL13        18.00 dB
SFO2        250.1310005 MHz
SI          32768
SF          62.8952236 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.40
    
```



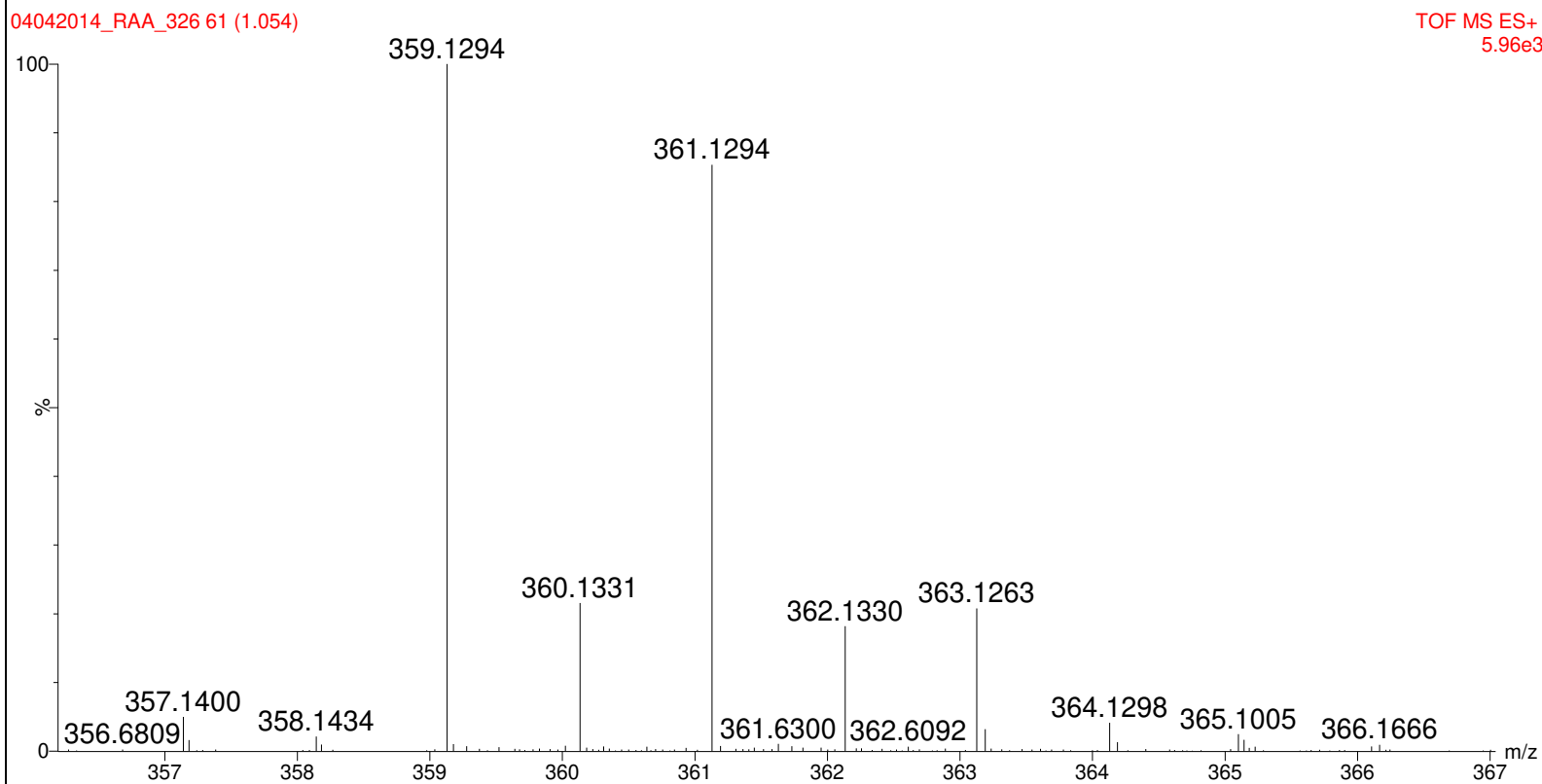
EMAR do composto 24

N¹-[(1 S)-1-(2-clorometil)-2-feniletil]-N²-[(1 S)-1-(clorometil)-2,2-dimetiletil] etanodiamida

EMAR do composto 24



TOF MS ES+
5.96e3



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L8

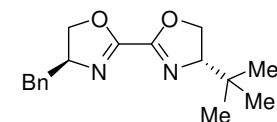
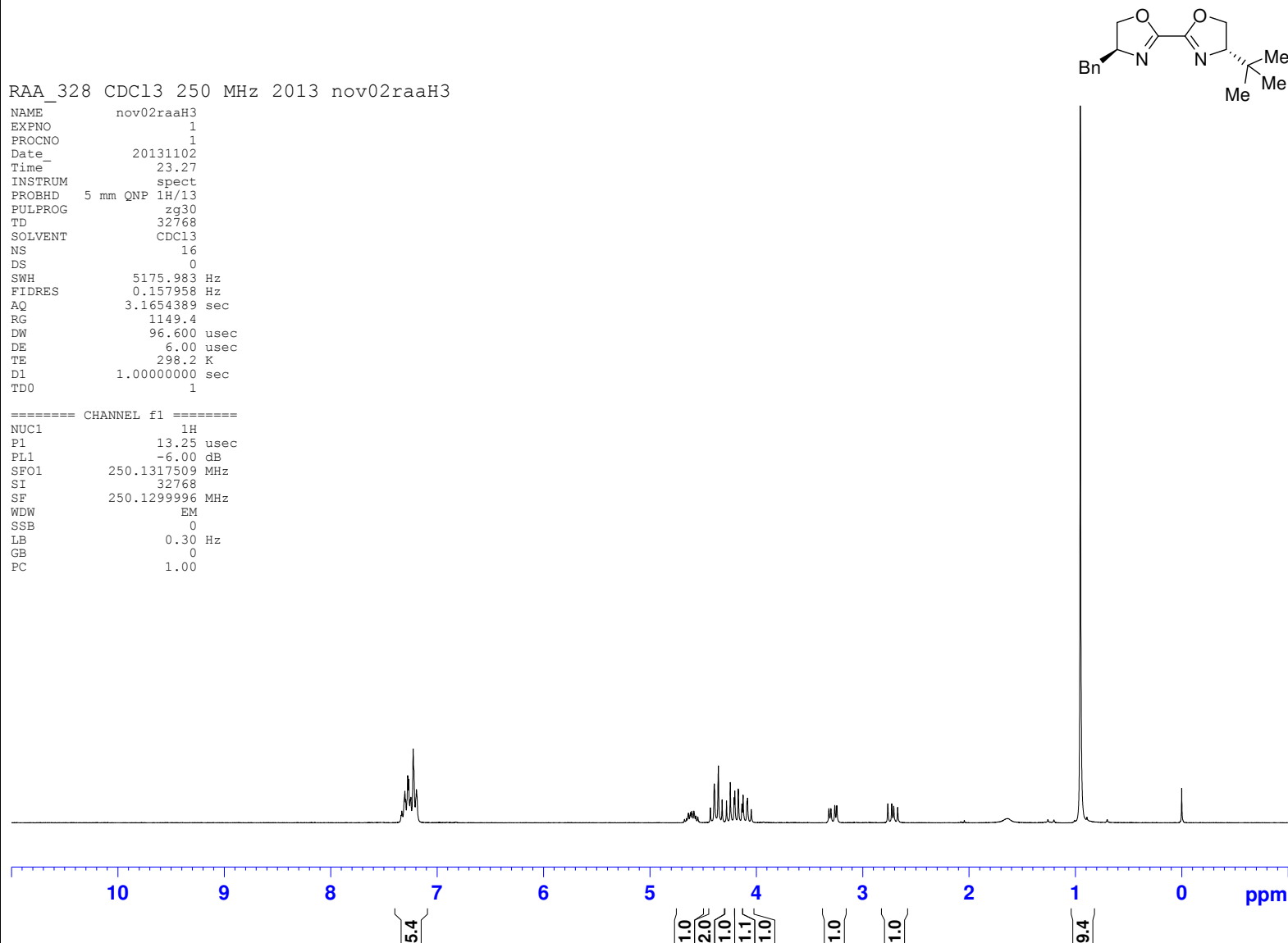
(4*S*,4'*S*)-4-(fenilmetil)-4'-(1,1-dimetiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L8

RAA_328 CDCl_3 250 MHz 2013 nov02raaH3

NAME nov02raaH3
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131102
Time_ 23.27
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 1149.4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

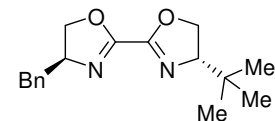
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1299996 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L8

(4*S*,4'*S*)-4-(fenilmetil)-4'-(1,1-dimetiletil)-4,4',5,5'-tetrahydro-2,2'-Bioxazol

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto L8

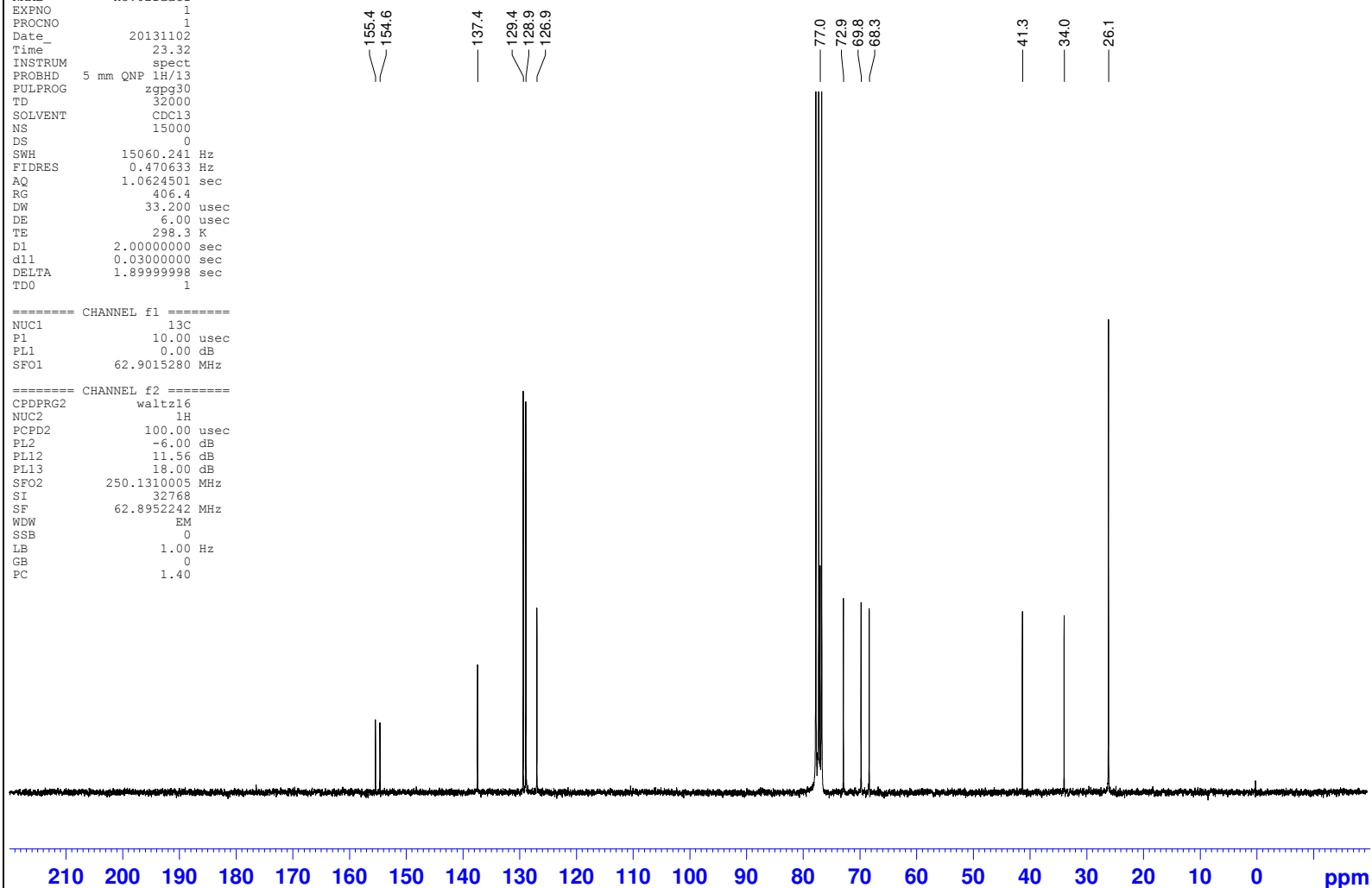


RAA_328 CDCl_3 250 MHz 2013 nov02raaC1

NAME nov02raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20131102
Time 23.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDCl_3
NS 15000
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 406.4
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

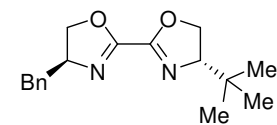
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ^1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952242 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



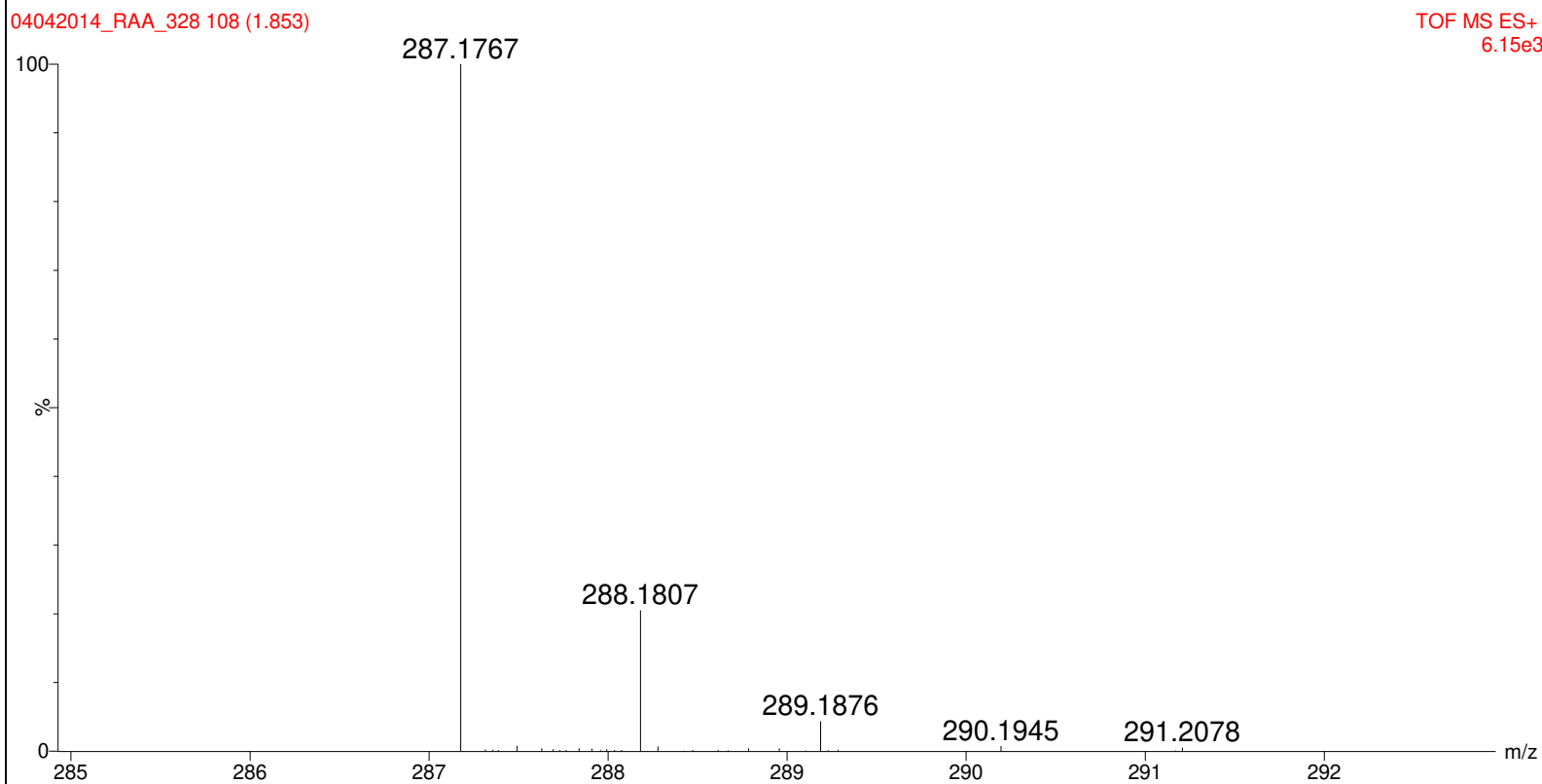
EMAR do composto L8

(4*S*,4'*S*)-4-(fenilmetil)-4'-(1,1-dimetiletil)-4,4',5,5'-tetrahidro-2,2'-Bioxazol

EMAR do composto L8



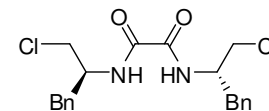
TOF MS ES+
6.15e3



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **32**

N^1, N^2 -bis[(1*S*)-1-(clorometil)-2-feniletil]-etanodiamida

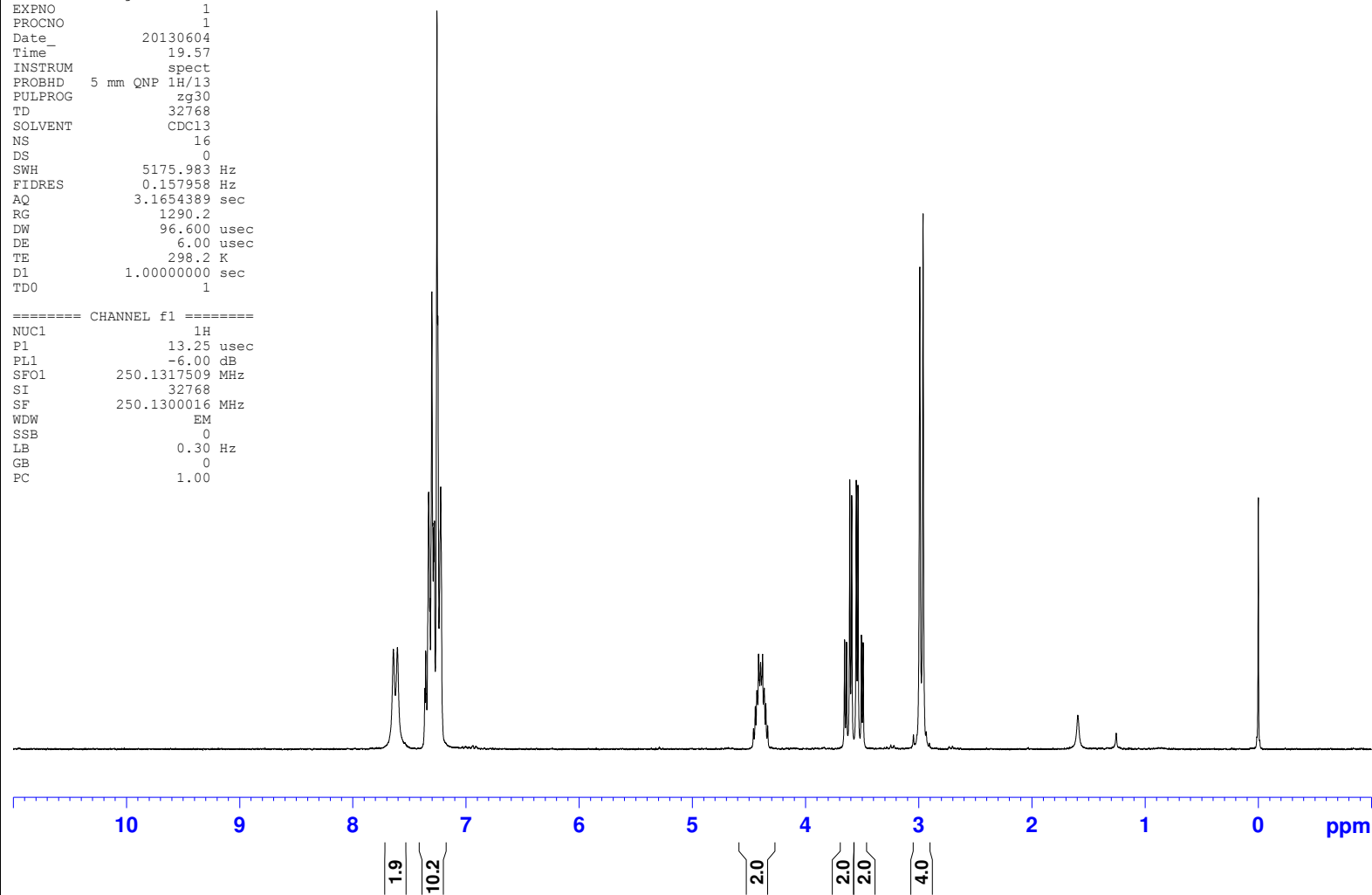
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **32**



RAA_233 CDCl_3 250 MHz 2013 jun04raaH2

NAME jun04raaH2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130604
Time_ 19.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP $^1\text{H}/^{13}\text{C}$
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl_3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 1290.2
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

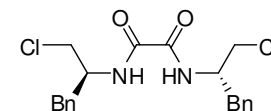
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1300016 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto **32**

N^1, N^2 -bis[(1S)-1-(clorometil)-2-feniletil]-etanodiamida

RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto **32**

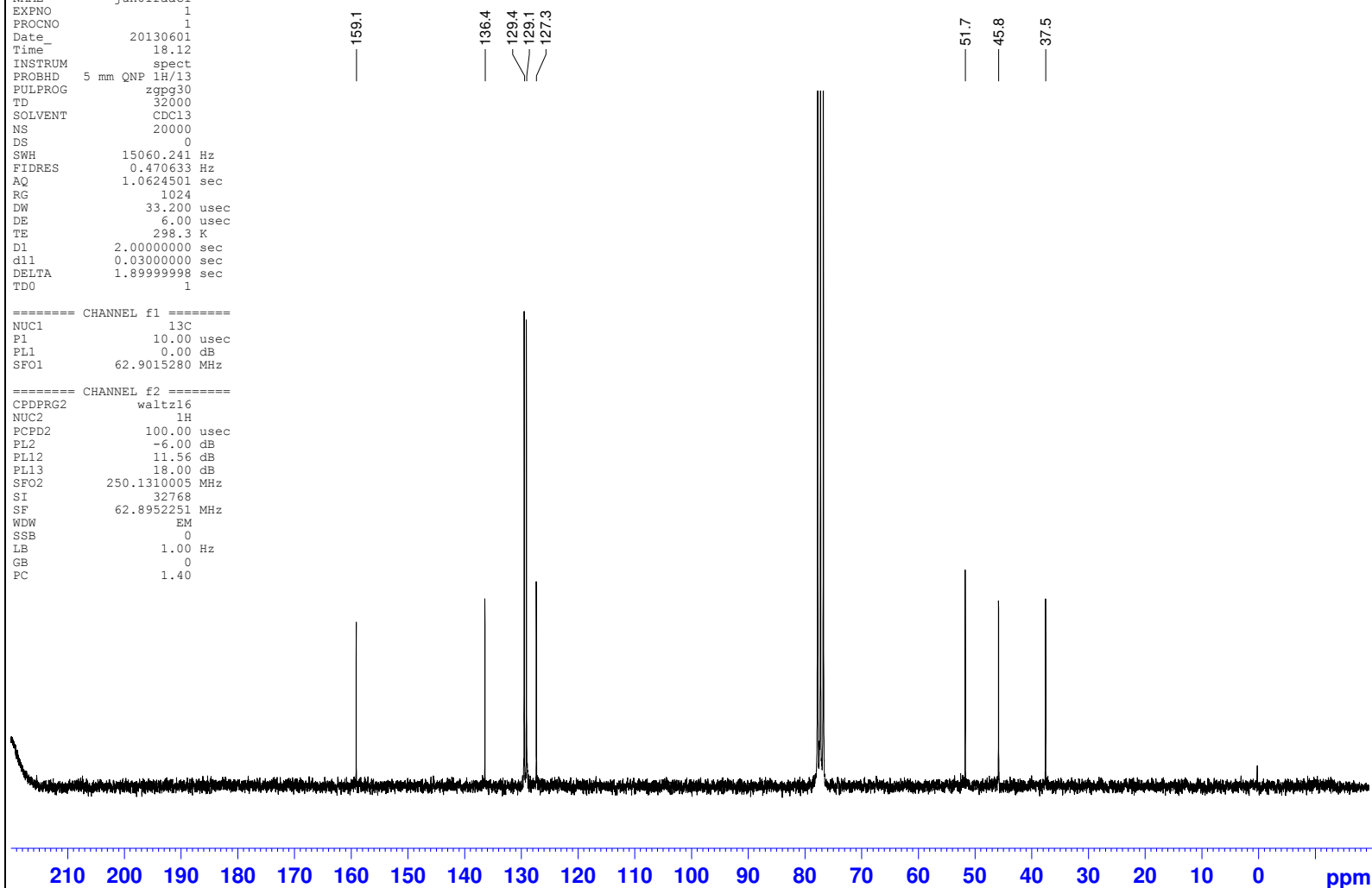


RAA_233 CDCl_3 250 MHz 2013 jun01raaC1

NAME jun01raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130601
Time 18.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDCl_3
NS 20000
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 1024
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

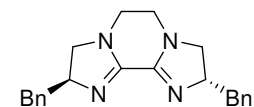
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ^1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952251 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L10

(2*S*,9*S*)- [1,2- α :2',1'- c]pirazina, 2,3,5,6,8,9-hexadihidro-2,9-bis(fenilmetil)-diimidazol

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L10



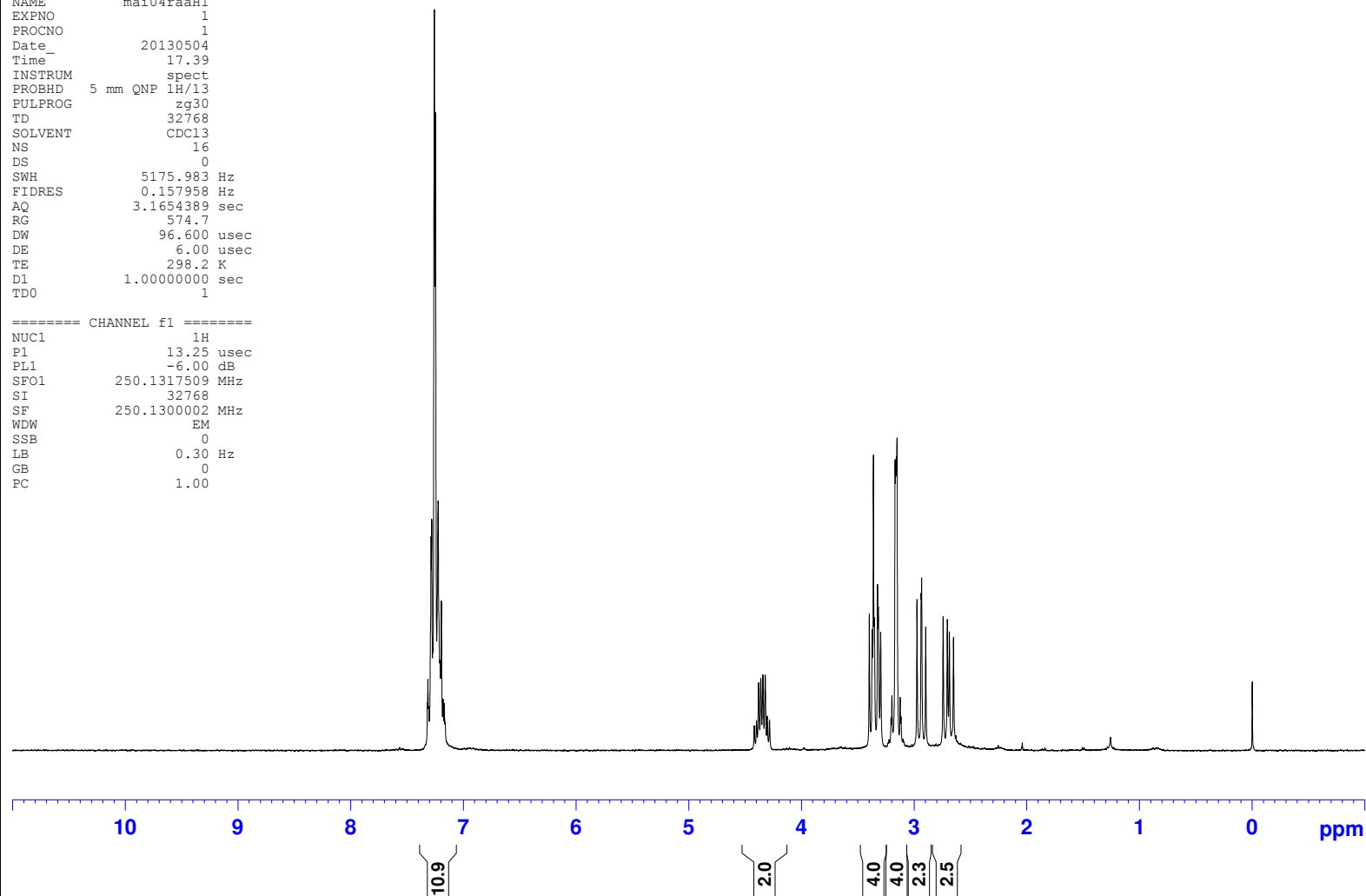
RAA_229 CDCl_3 250 MHz 2013 mai04raaH1

```

NAME      mai04raaH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20130504
Time      17.39
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD        32768
SOLVENT    $\text{CDCl}_3$ 
NS        16
DS        0
SWH       5175.983 Hz
FIDRES    0.157958 Hz
AQ        3.1654389 sec
RG        574.7
DW        96.600 usec
DE        6.00 usec
TE        298.2 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1
    
```

```

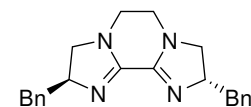
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.25 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1      250.1317509 MHz
SI        32768
SF        250.1300002 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```



RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto L10

(2S,9S)- [1,2-a:2',1'-c]pirazina, 2,3,5,6,8,9-hexadihidro-2,9-bis(fenilmetil)-diimidazol

RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto L10

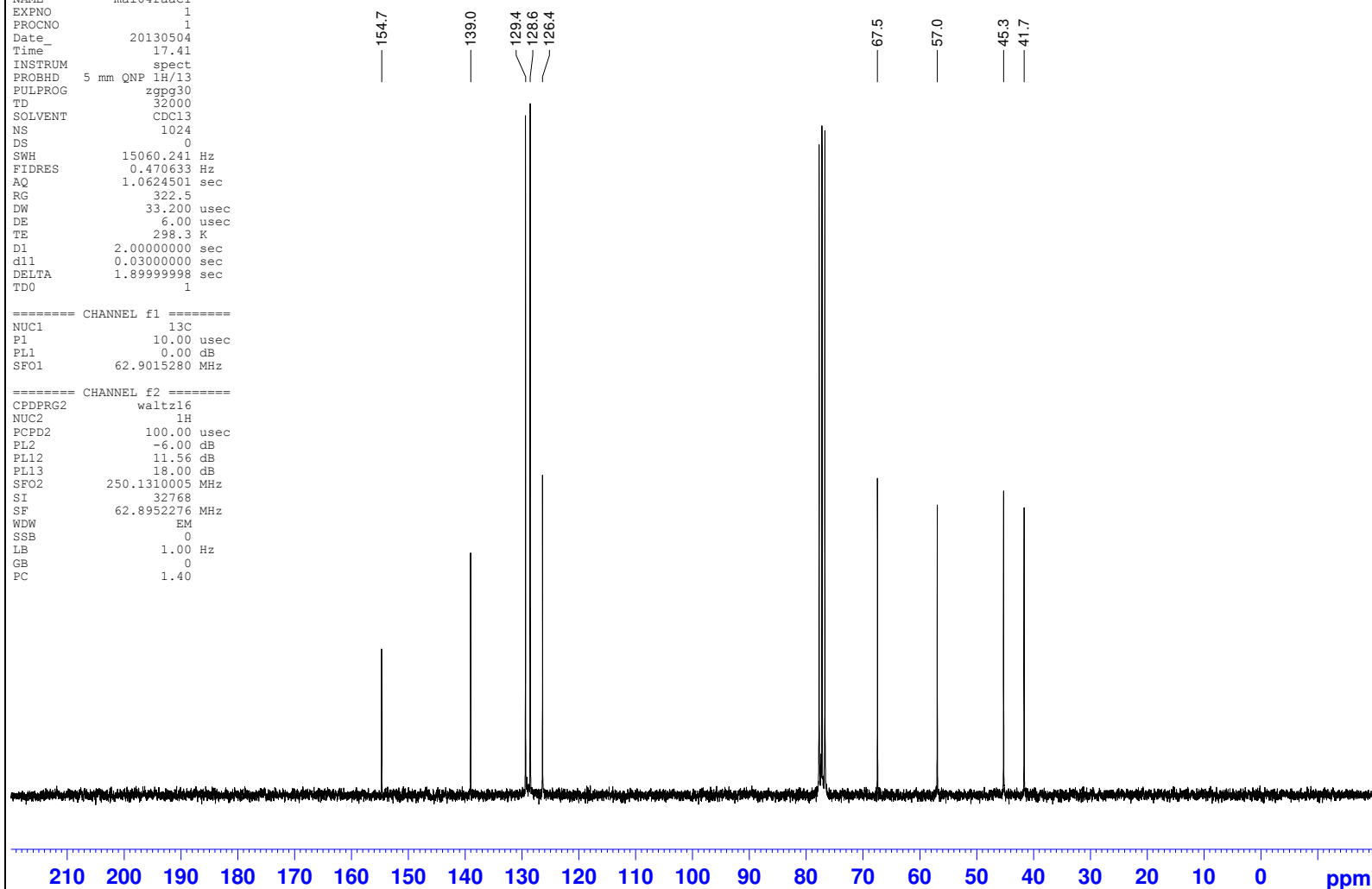


RAA_229 CDCl_3 250 MHz 2013 mai04raaC1

NAME mai04raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130504
Time 17.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDCl_3
NS 1024
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 322.5
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

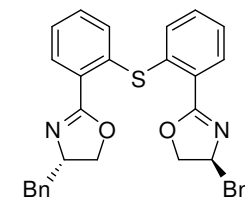
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ^1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952276 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto L9

(4S,4'S)-2,2'-(ti-di-2,1-fenileno)bis[4,5-dihidro-4-(fenilmetil)-oxazol]

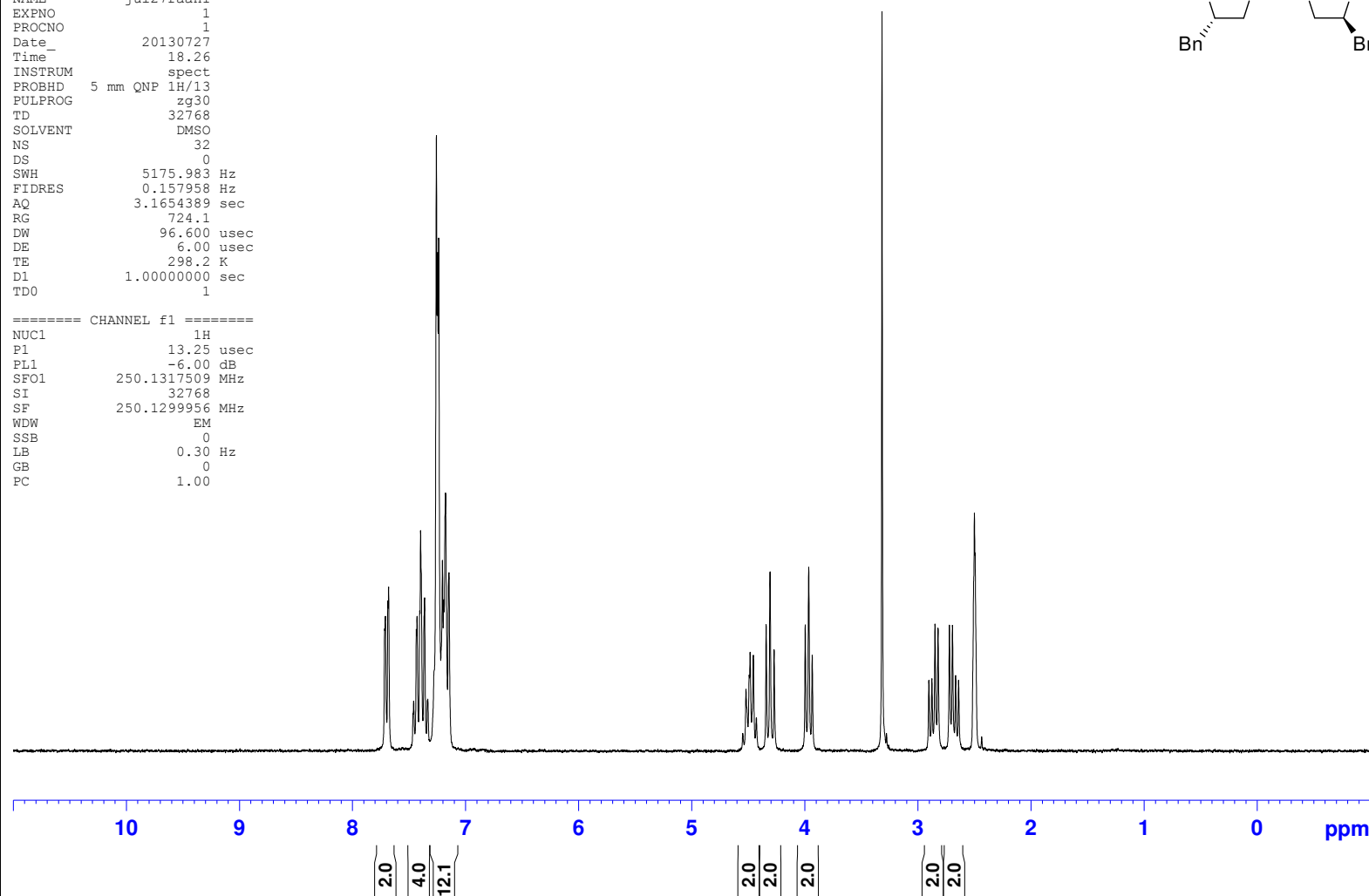
RMN de ^1H (250 MHz, DMSO) do composto L9



RAA_237 DMSO 250 MHz 2013 jul27raaH1

NAME jul27raaH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130727
Time 18.26
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 724.1
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1299956 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5MHz, DMSO) do composto L9

(4S,4'S)-2,2'-(tiodi-2,1-fenileno)bis[4,5-dihidro-4-(fenilmetil)-oxazol]

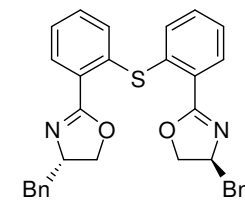
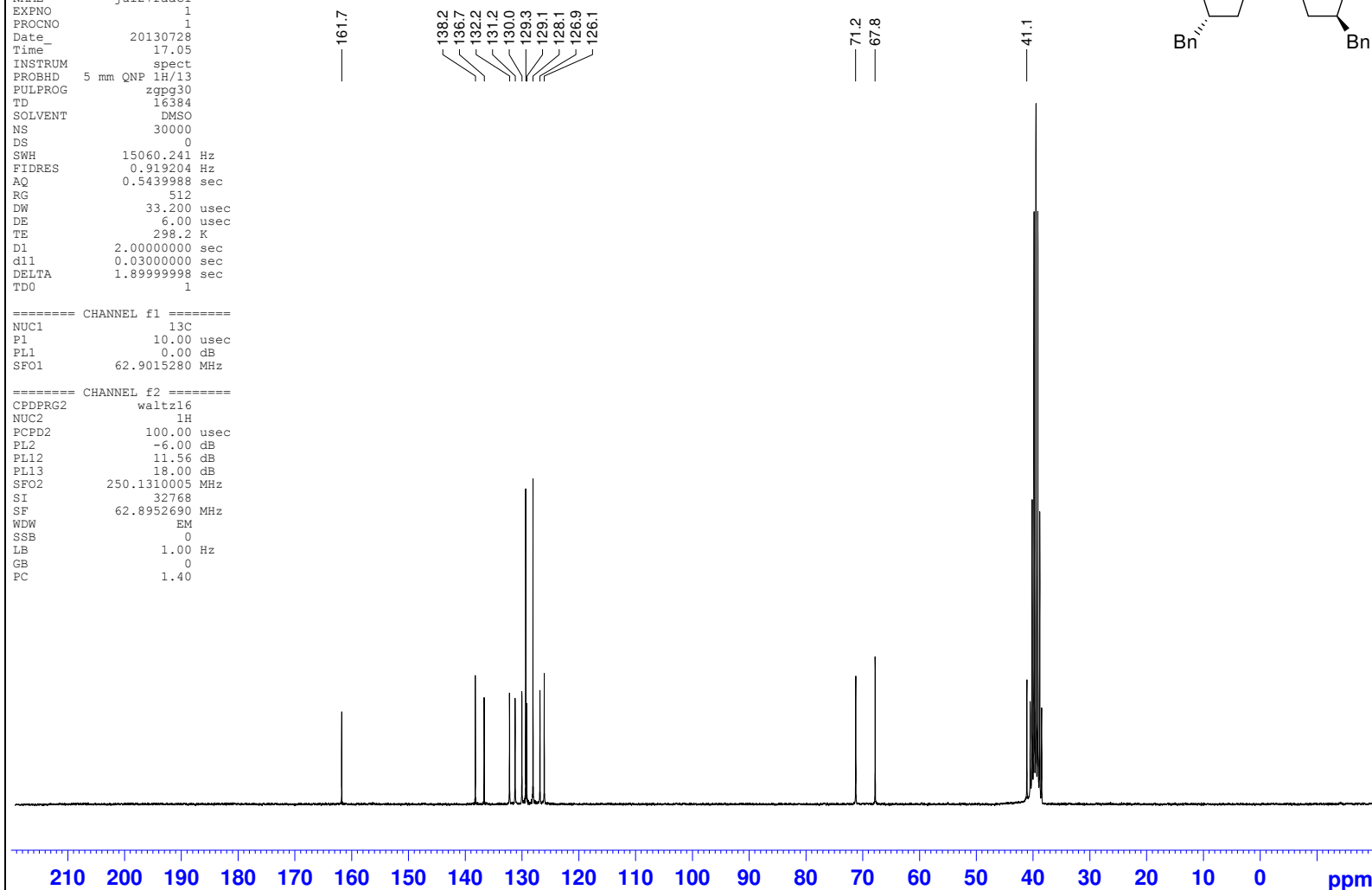
RMN de ^{13}C (62,5MHz, DMSO) do composto L9

RAA-237 DMSO 250 MHZ 2013 jul27raaC1

NAME jul27raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130728
Time 17.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 30000
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 512
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

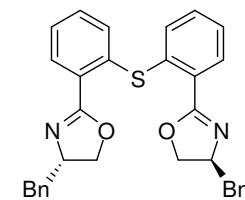
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L9

(4S,4'S)-2,2'-(tiodi-2,1-fenileno)bis[4,5-dihidro-4-(fenilmetil)-oxazol

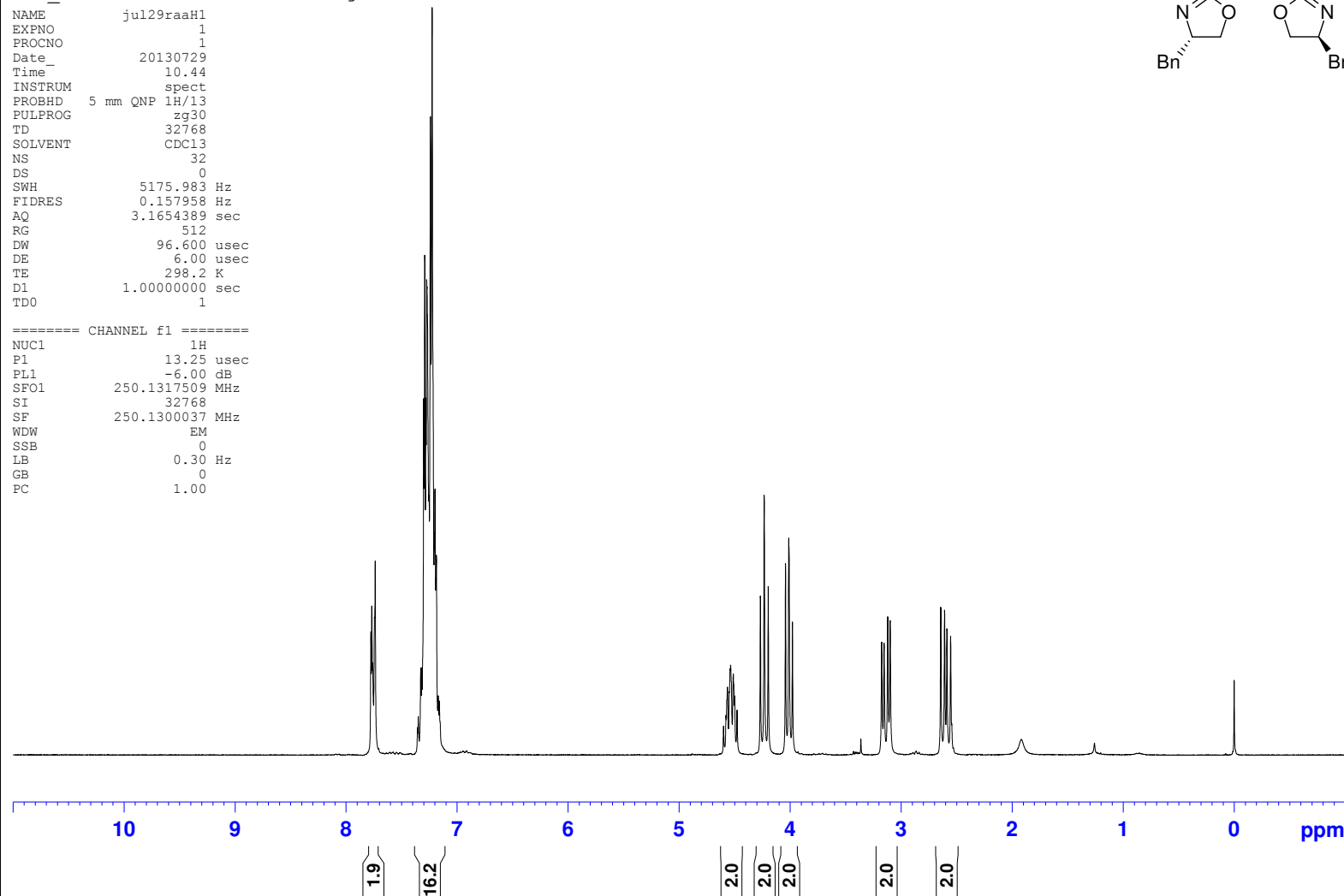
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto L9



RAA_237 CDC13 250 MHz 2013 jul29raaH1

NAME jul29raaH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130729
Time 10.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 512
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1300037 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto L9

(4S,4'S)-2,2'-(tiodi-2,1-fenileno)bis[4,5-dihidro-4-(fenilmetil)-oxazol]

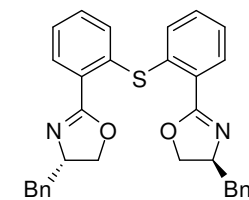
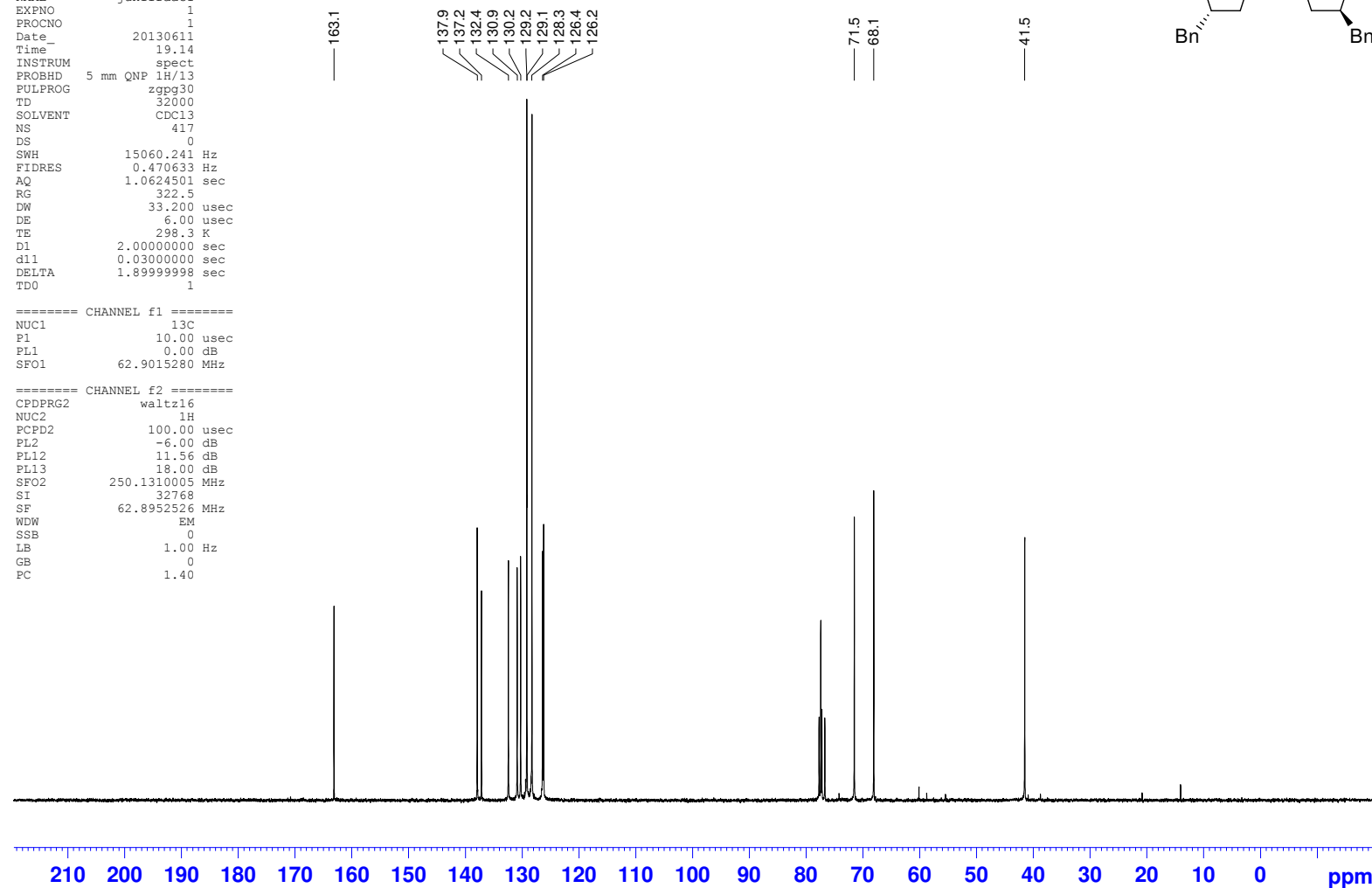
RMN de ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do composto L9

RAA_237 CDCl_3 250 MHz 2013 jun11raaC1

NAME jun11raaC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20130611
Time 19.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32000
SOLVENT CDCl_3
NS 417
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.470633 Hz
AQ 1.0624501 sec
RG 322.5
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ^{13}C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ^1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952526 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

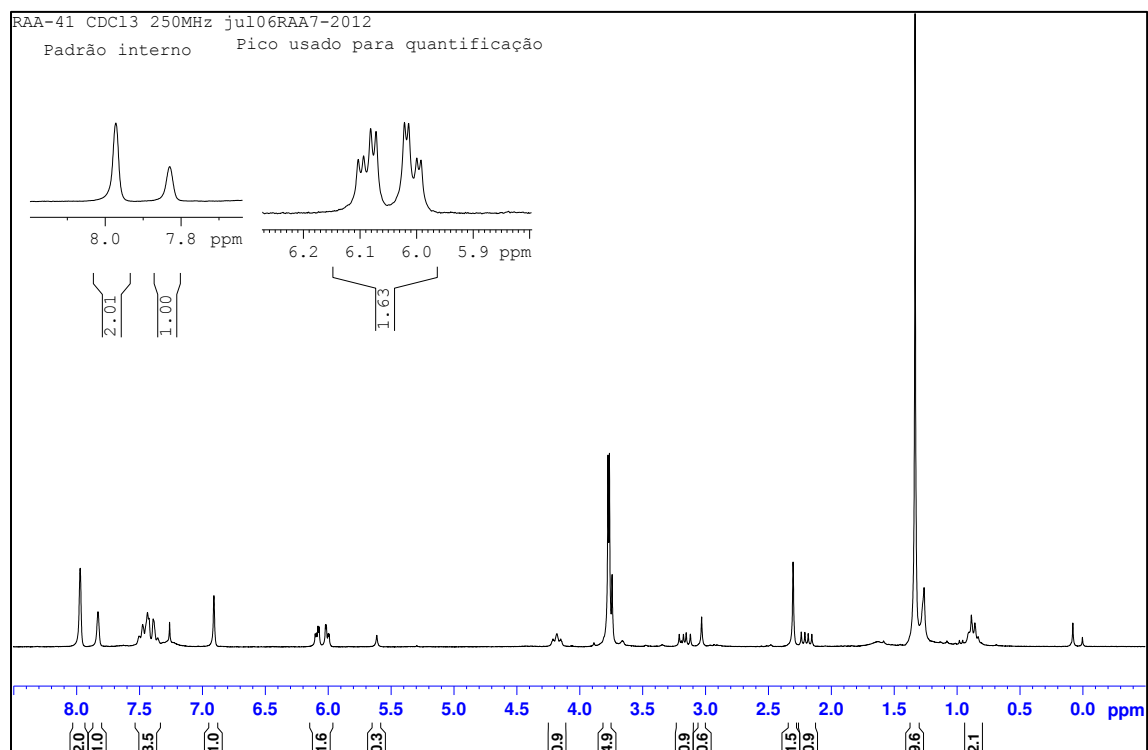


ESPECTROS DE RMN UTILIZADOS PARA QUNTIFICAÇÃO

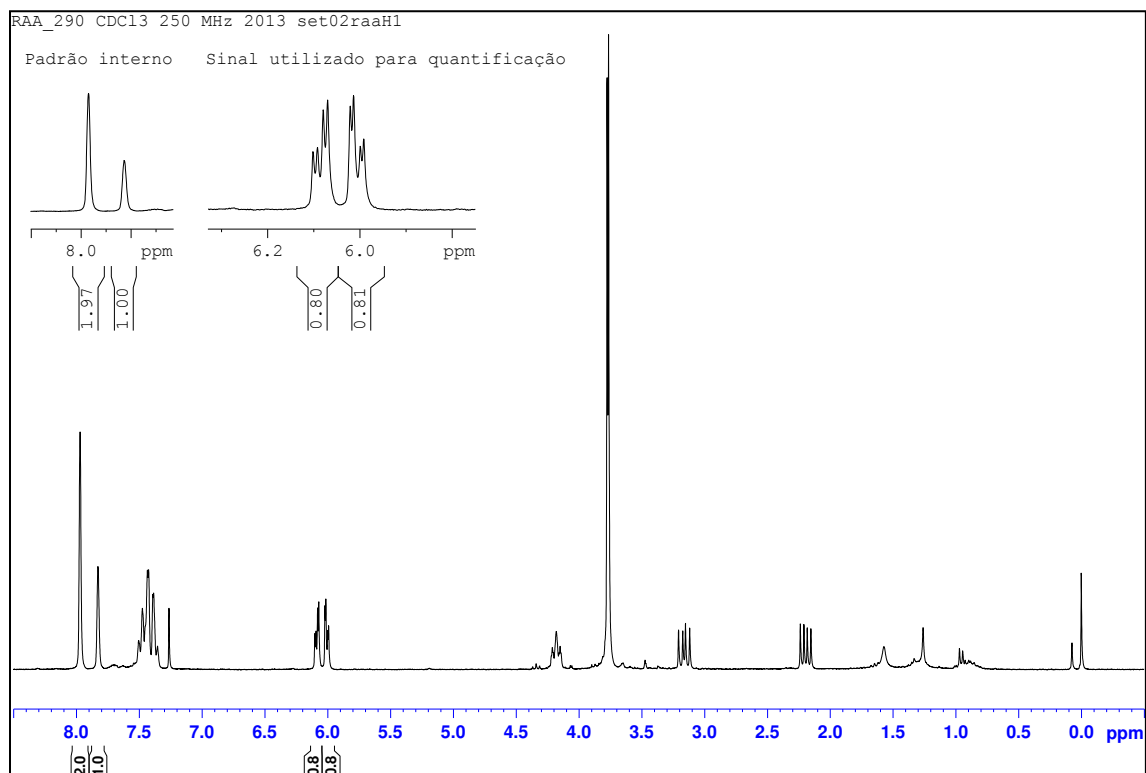
Espectros de RMN de ^1H utilizados para quantificação

São apresentados aqui apenas os espectros de quantificação obtidos para a Tabela 3 e para o Esquema 8. As quantificações dos rendimentos nas Tabelas 4, 5 e 6 foram realizadas de maneira análoga aos da Tabela 3.

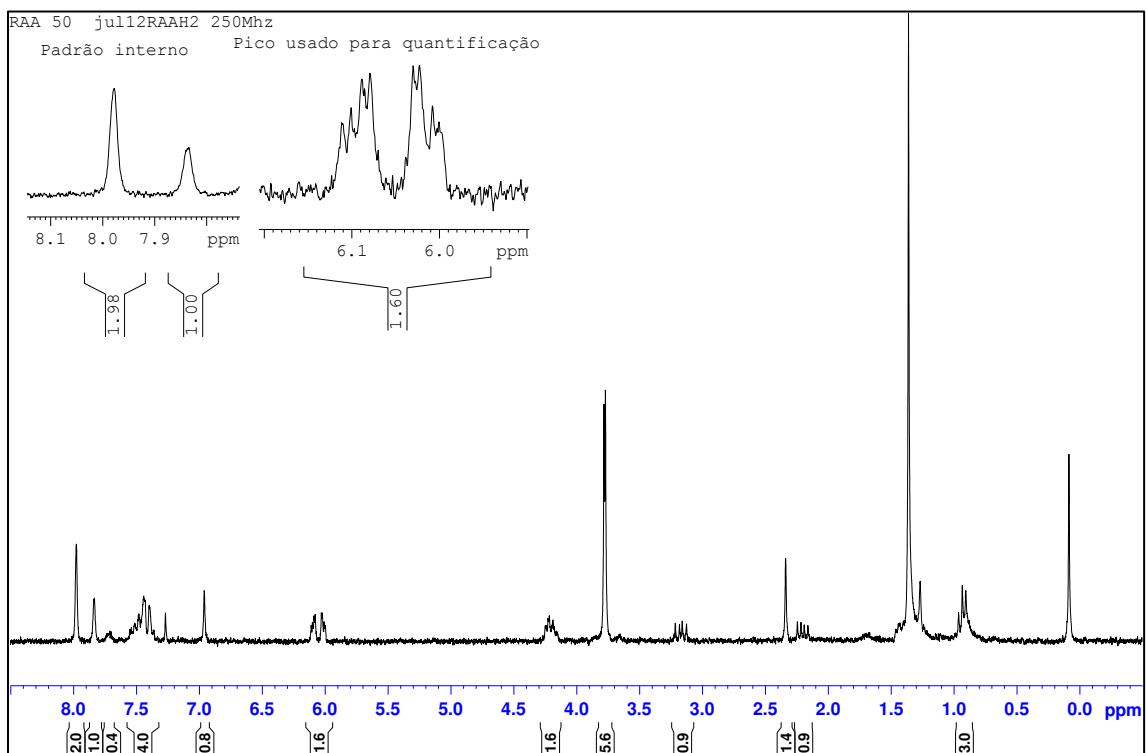
RMN- ^1H 1: Entrada 2 da tabela 3



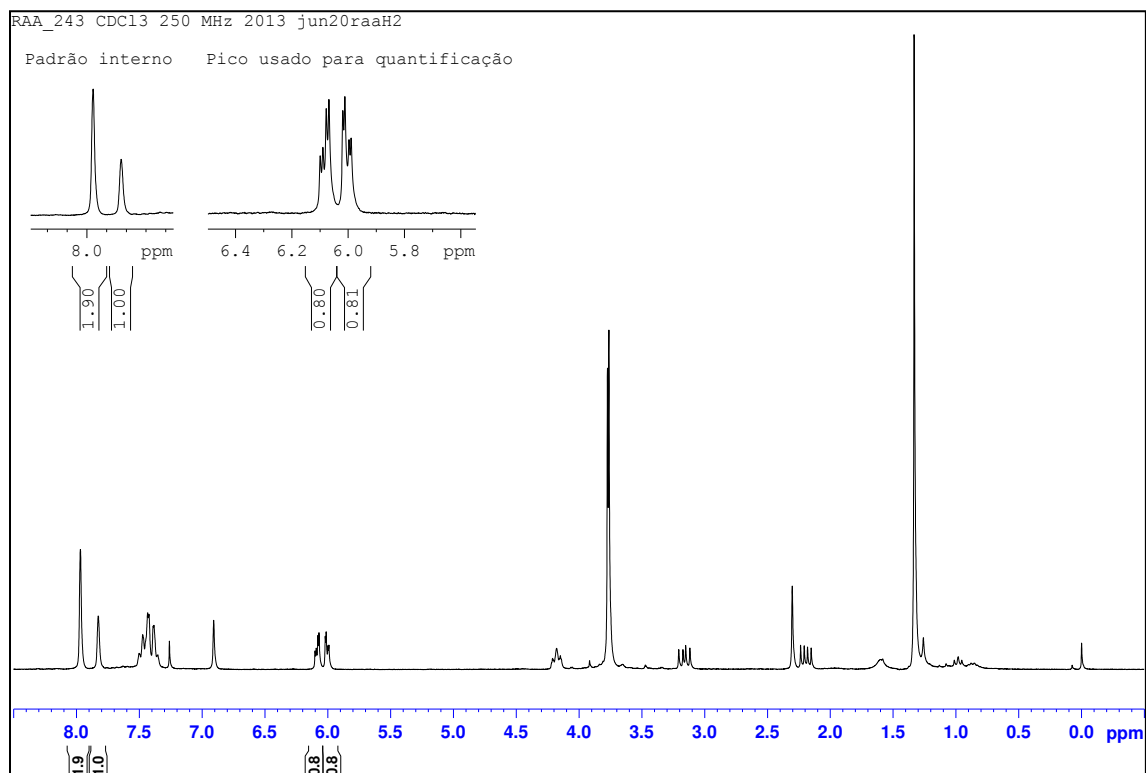
RMN-¹H 2: Entrada 3 da tabela 3



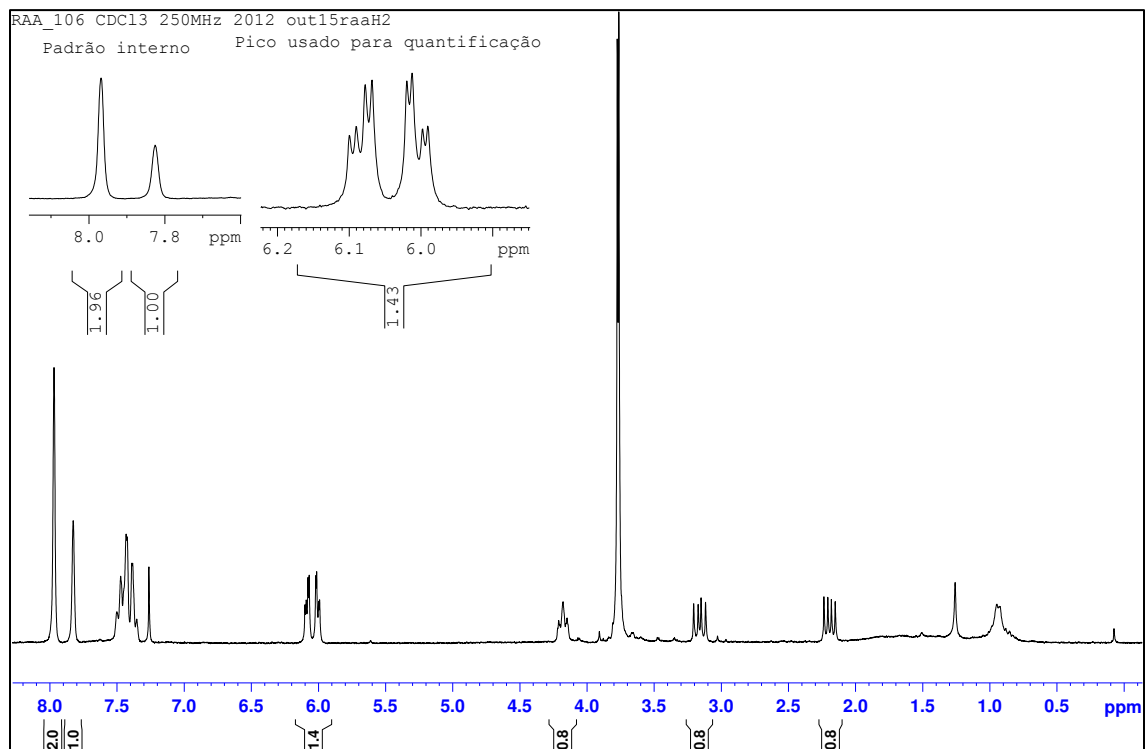
RMN-¹H 3: Entrada 4 da tabela 3



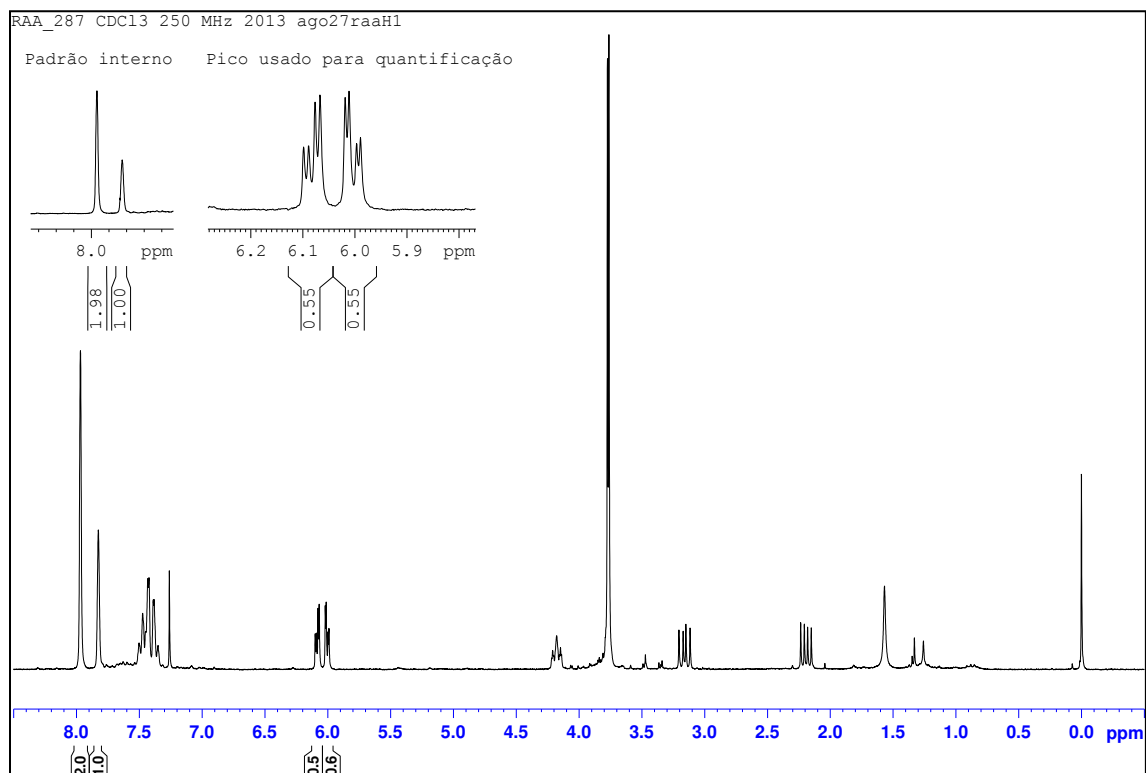
RMN-¹H 4: Entrada 5 da tabela 3



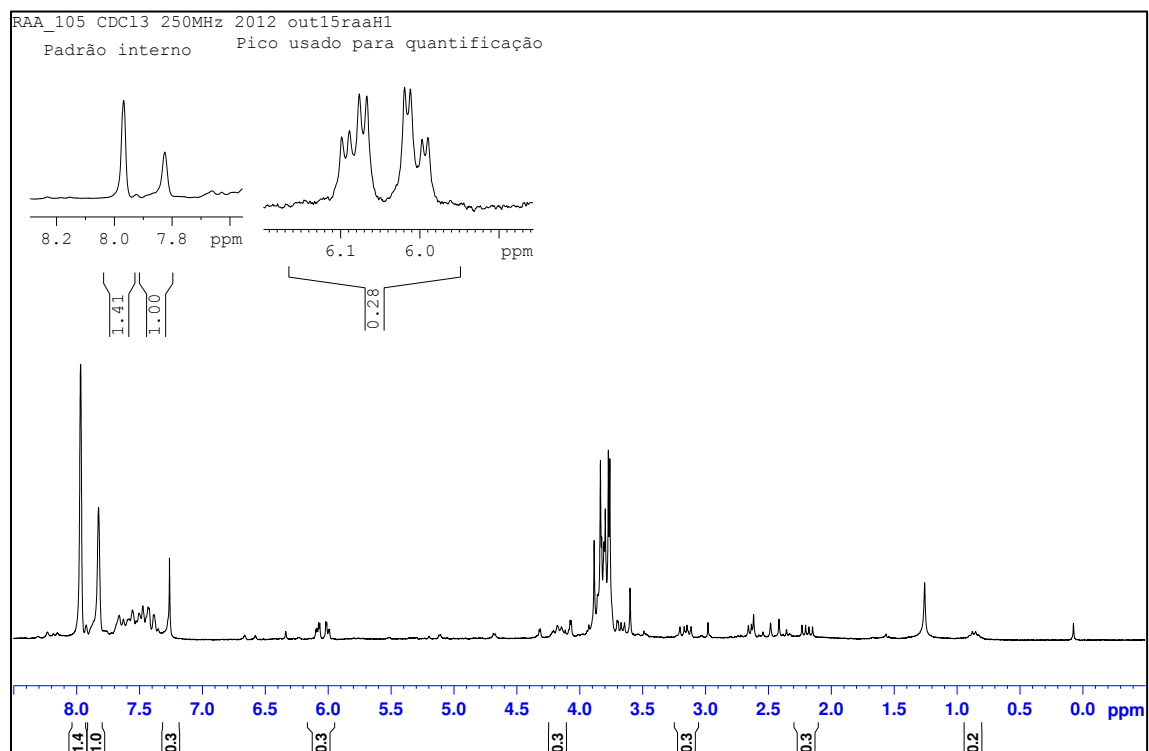
RMN-¹H 5: Entrada 6 da tabela 3



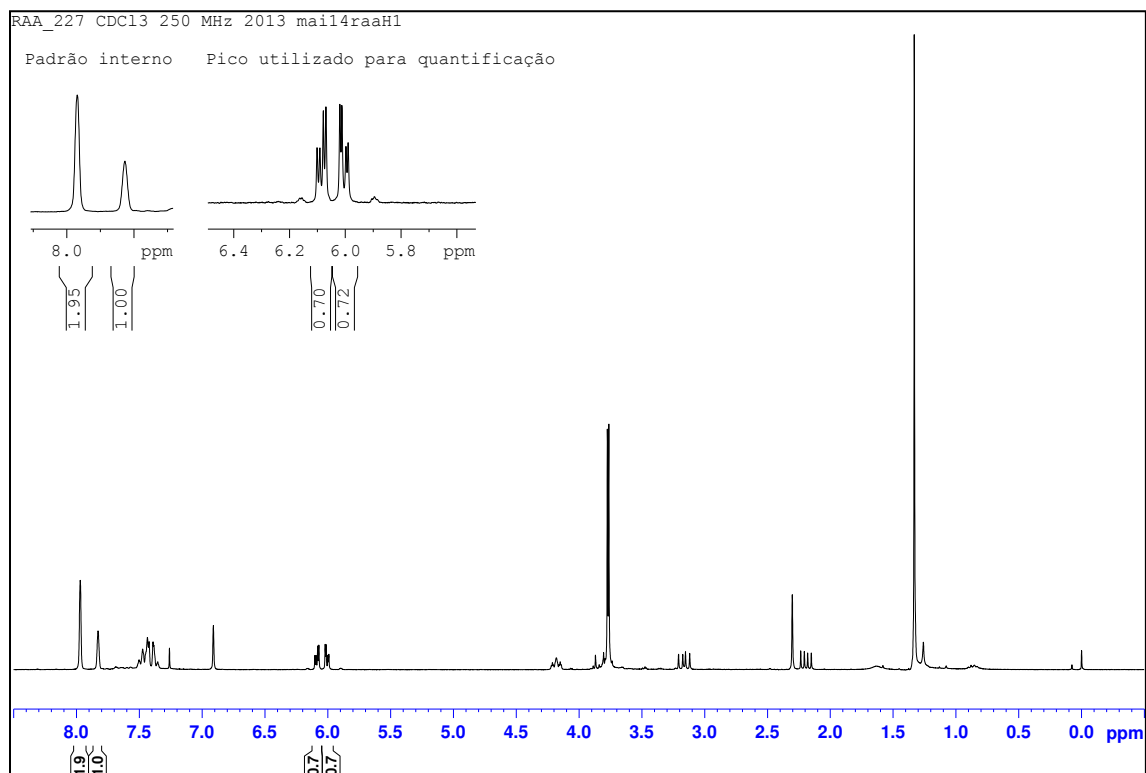
RMN-¹H 6: Entrada 7 da tabela 3



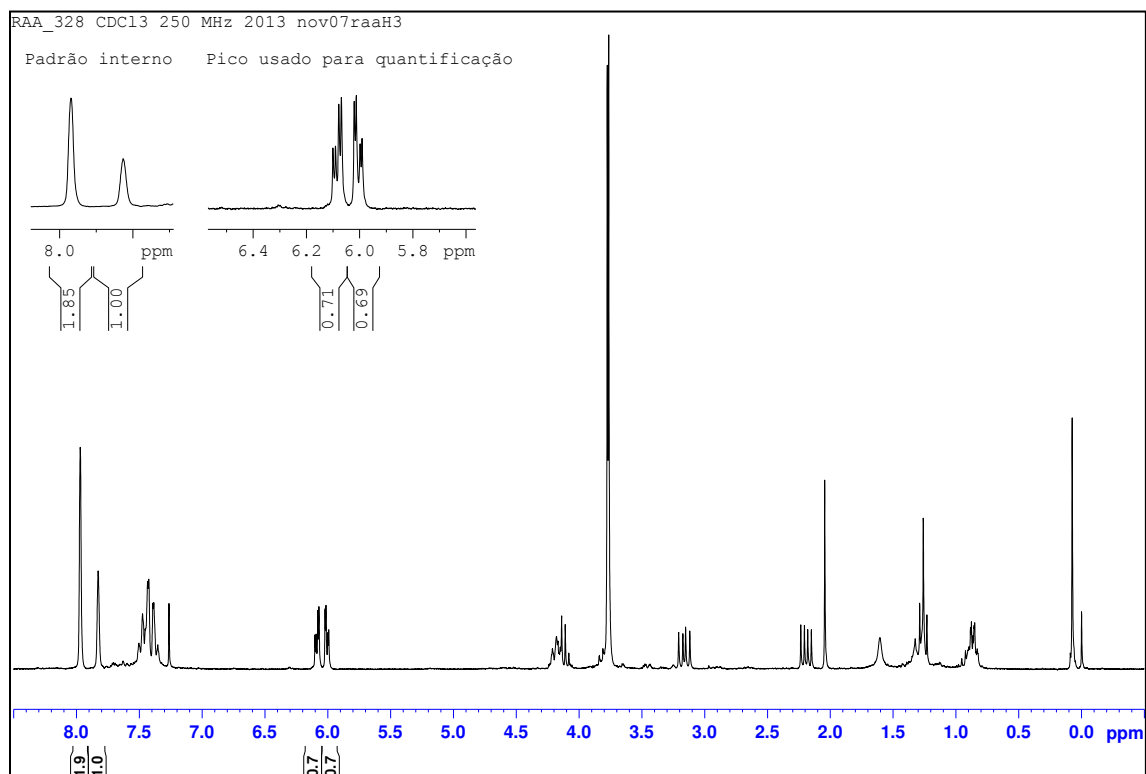
RMN-¹H 7: Entrada 8 da tabela 3



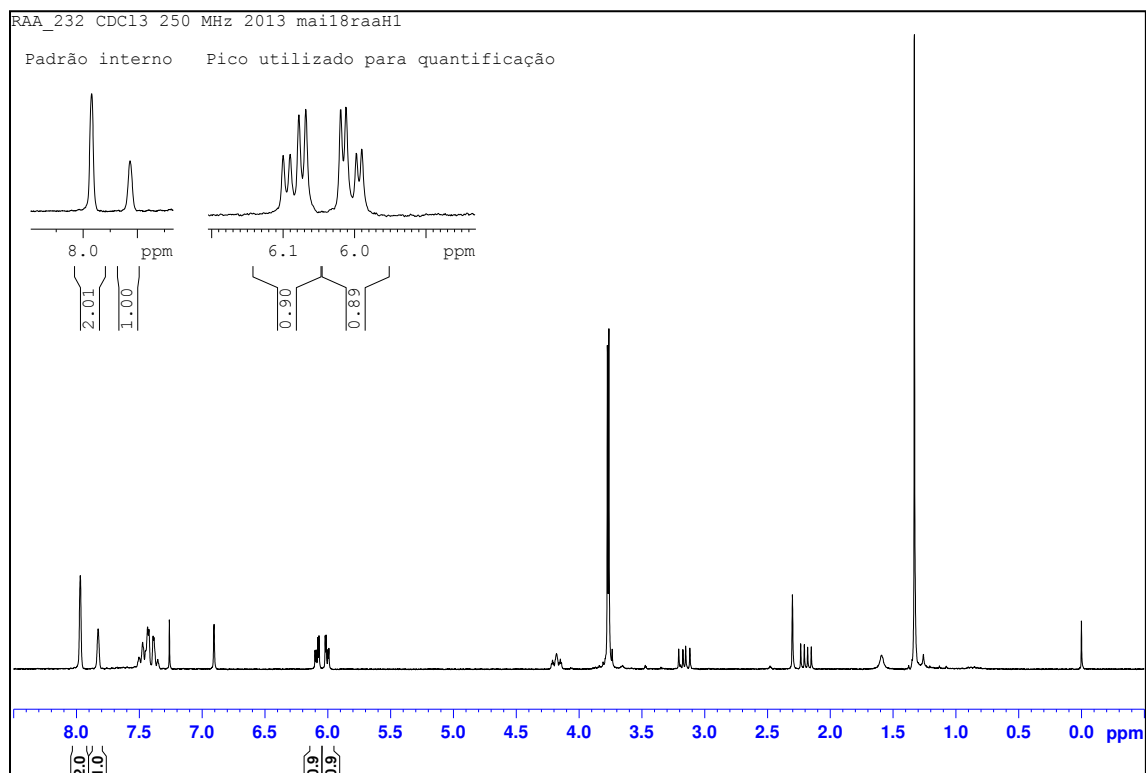
RMN-¹H 8: Entrada 9 da tabela 3



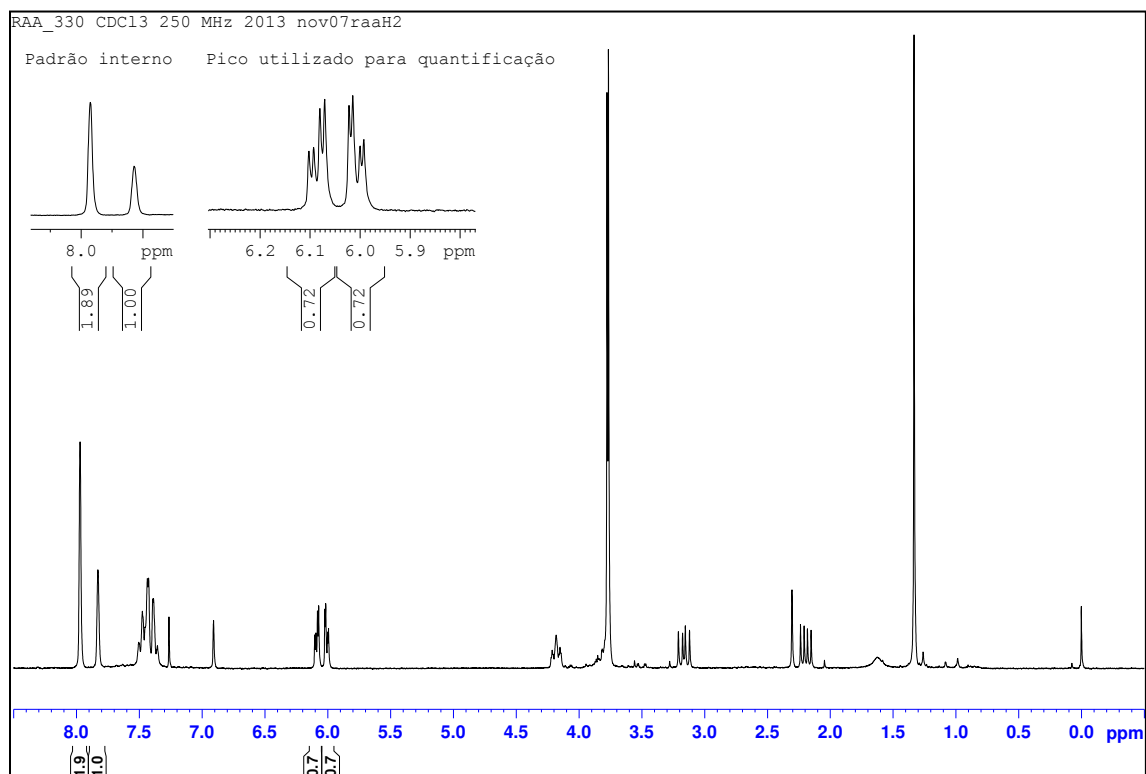
RMN-¹H 9: Entrada 10 da tabela 3



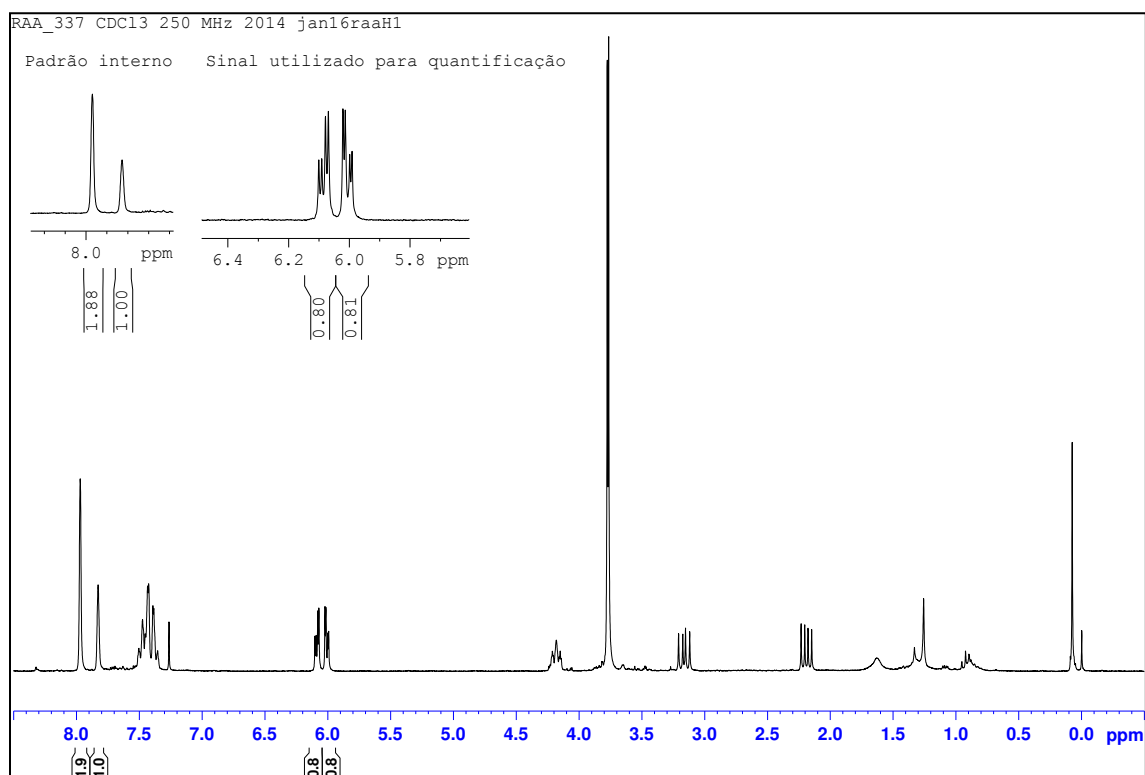
RMN-¹H 10: Entrada 11 da tabela 3



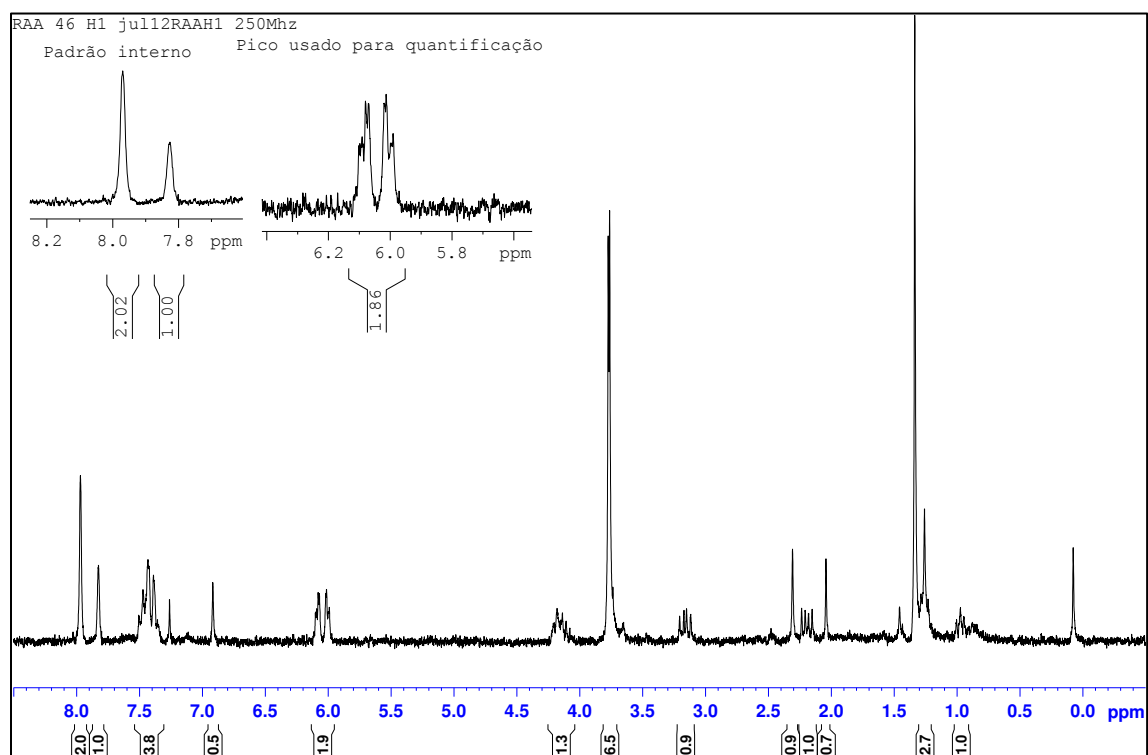
RMN-¹H 11: Entrada 12 da tabela 3



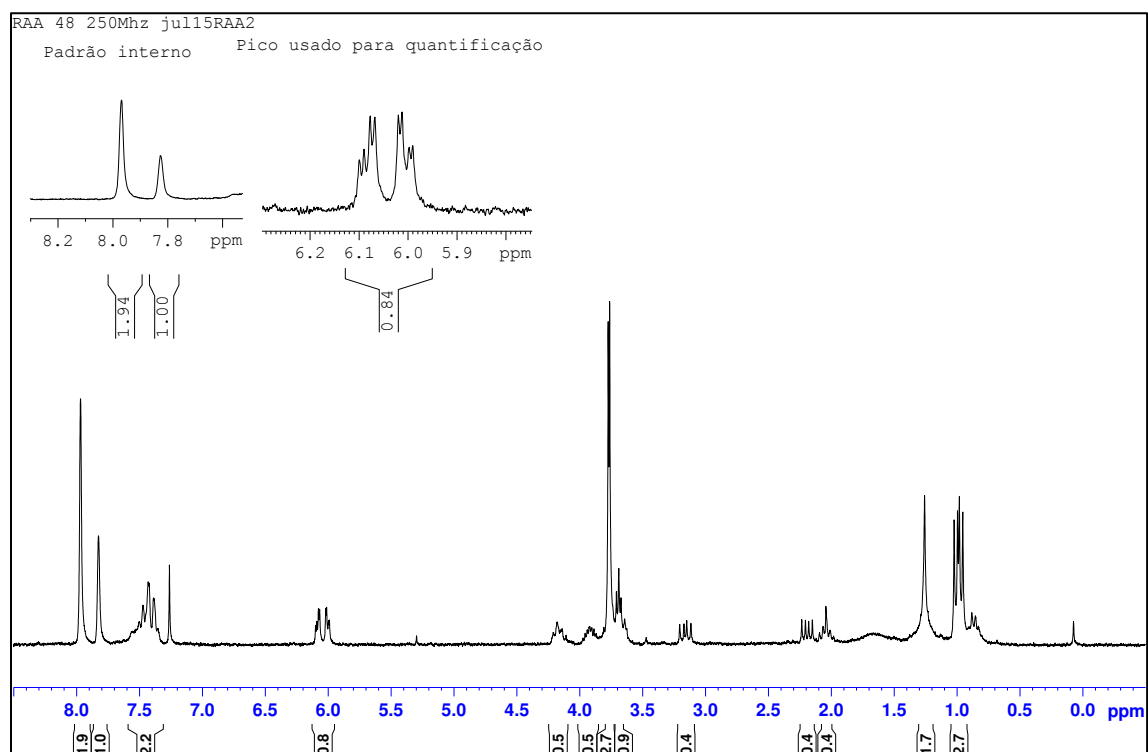
RMN-¹H 12: Entrada 13 da tabela 3



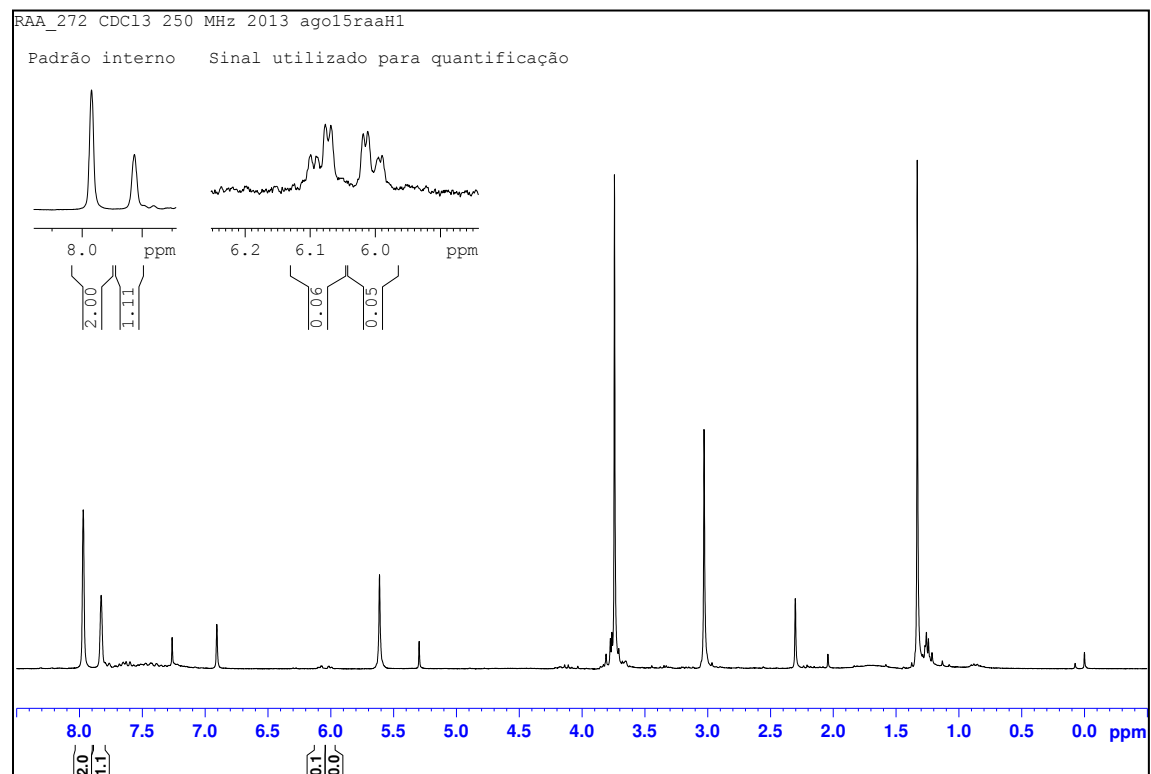
RMN-¹H 13: Entrada 14 da tabela 3



RMN-¹H 14: Entrada 15 da tabela 3



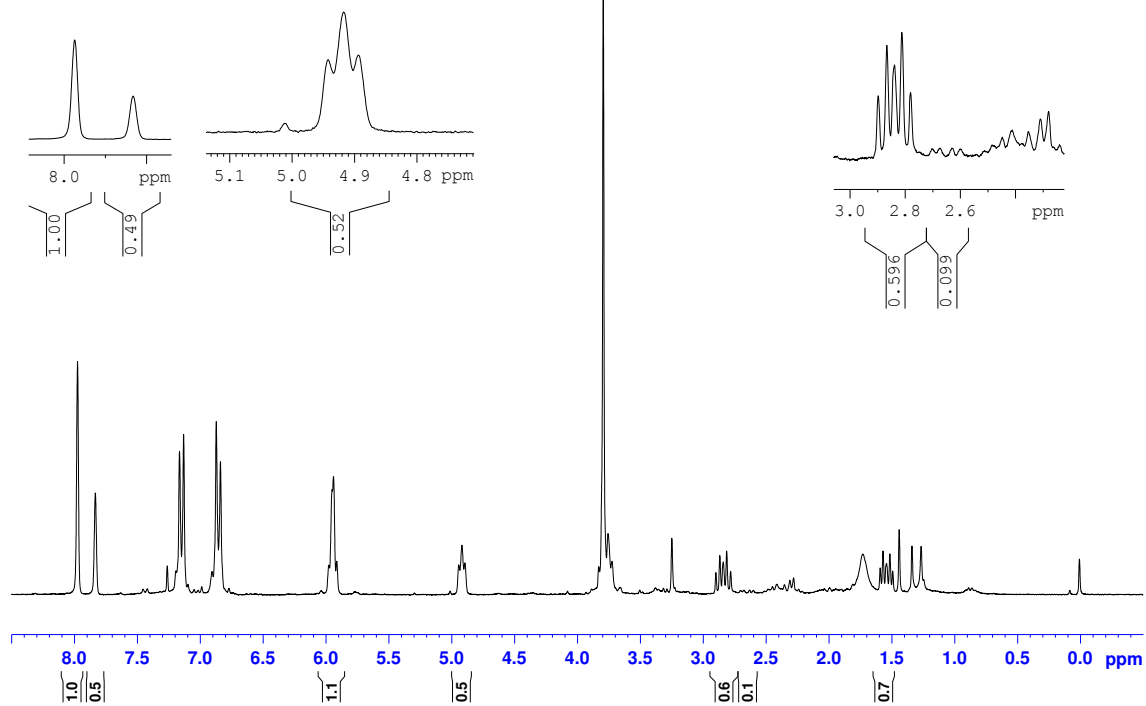
RMN-¹H 15: Entrada 16 da tabela 3



RMN-¹H 16: Espectro do bruto reacional do Esquema 28.

RAA_281 CDC13 250 MHz 2013 ago21raaH1

Padrão interno Pico utilizado para quantificação do álcool Pico utilizado para quantificação da cetona



CROMATOGRAMAS

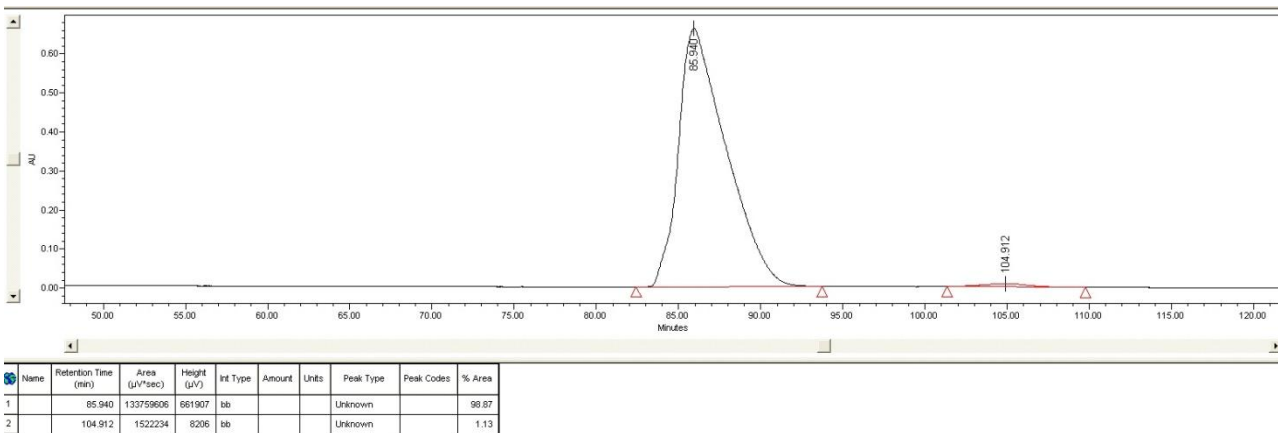
Cromatogramas do

Esquema 13

Os cromatogramas do aduto **A2** foram realizados utilizando um equipamento de CLAP modelo e2695 da WATERS munido de um detector UV-Vis com arranjo de diodos monitorando a absorção no comprimento de onda de 220 a 390 nm. Utilizou-se uma coluna a coluna CHIRACEL AD-H com dimensões de 4,6 x 250 mm, o eluente utilizado foi uma mistura de Hexano/Isopropanol 97:3 em um fluxo de 1 mL/min, a temperatura da coluna foi mantida a 25 °C. Os cromatogramas exibidos são referentes ao canal de 225 nm.

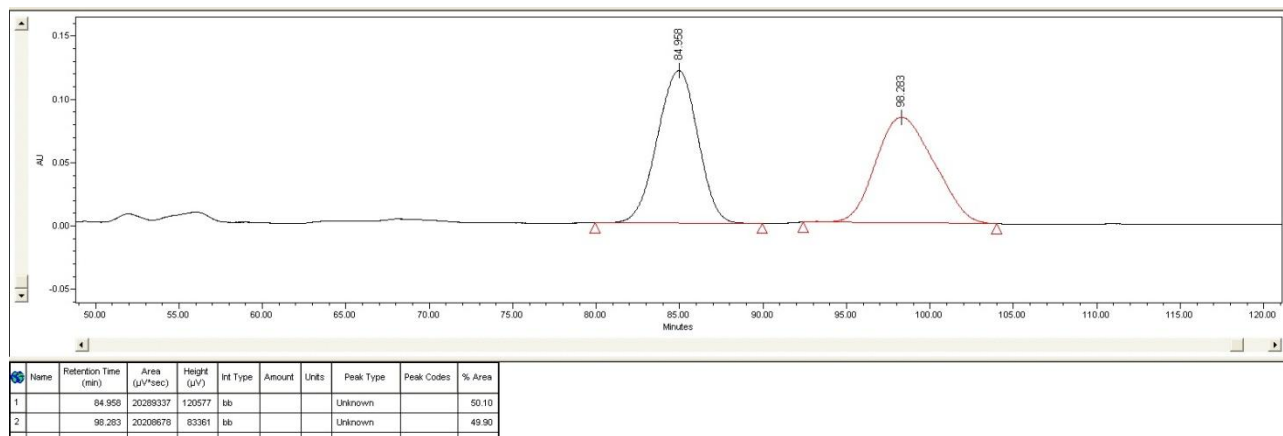
Cromatograma 1:Composto A2 do

Esquema 13.



Cromatograma 2: Padrão racêmico do composto A2 do

Esquema 13.

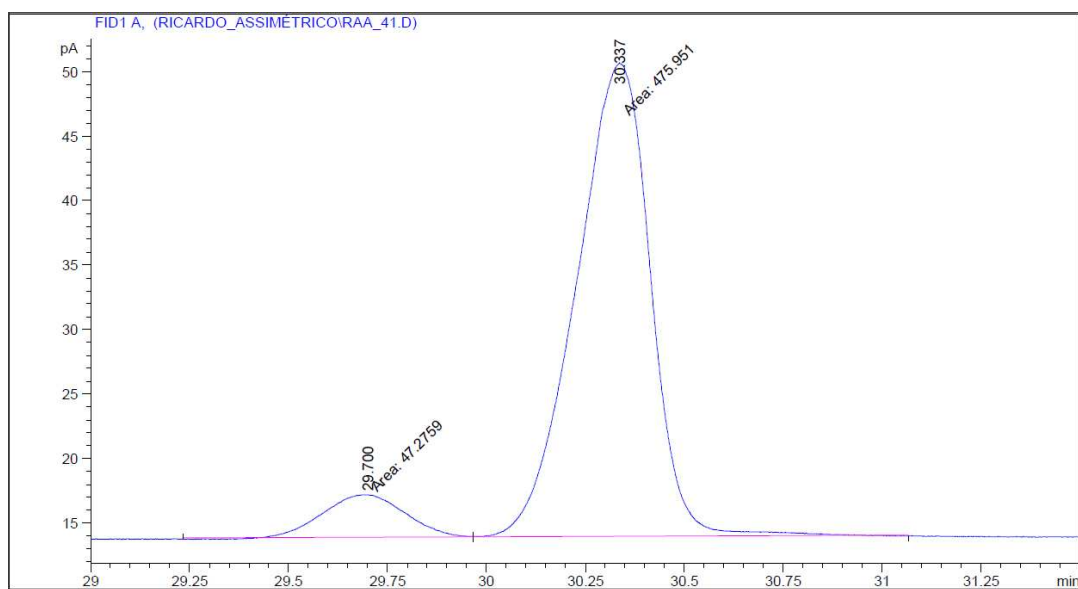


Cromatogramas da Tabela 3

Os valores de e.e. foram determinados frente ao racemato (Cromatogramas 16 e 17) por meio de CG-DICⁱⁱ em coluna CHIRALSIL-DEX CB da CHROMAPACK (25 m x 0,32 mm; Espessura do filme 0,25 μm). O gás de arranste utilizado foi H₂ em um fluxo de 0,6 mL/min (velocidade linear média 22 cm/s), o cromatógrafo gasoso utilizado é um HP 6890. O Forno teve a seguinte programação: Isoterma de 100 °C durante 2 min; aquecimento a uma taxa linear de 15 °C/min até 135 °C; isotérma a 135 °C por 25 min; aquecimento a uma taxa linear de 5 °C/min até 180 °C; isoterma a 180 °C por 5 min.

ⁱⁱPequenas alterações nos tempos de retenção podem ser observadas devido a manutenções realizadas no equipamento

Cromatograma 3: Entrada 2 da Tabela 3

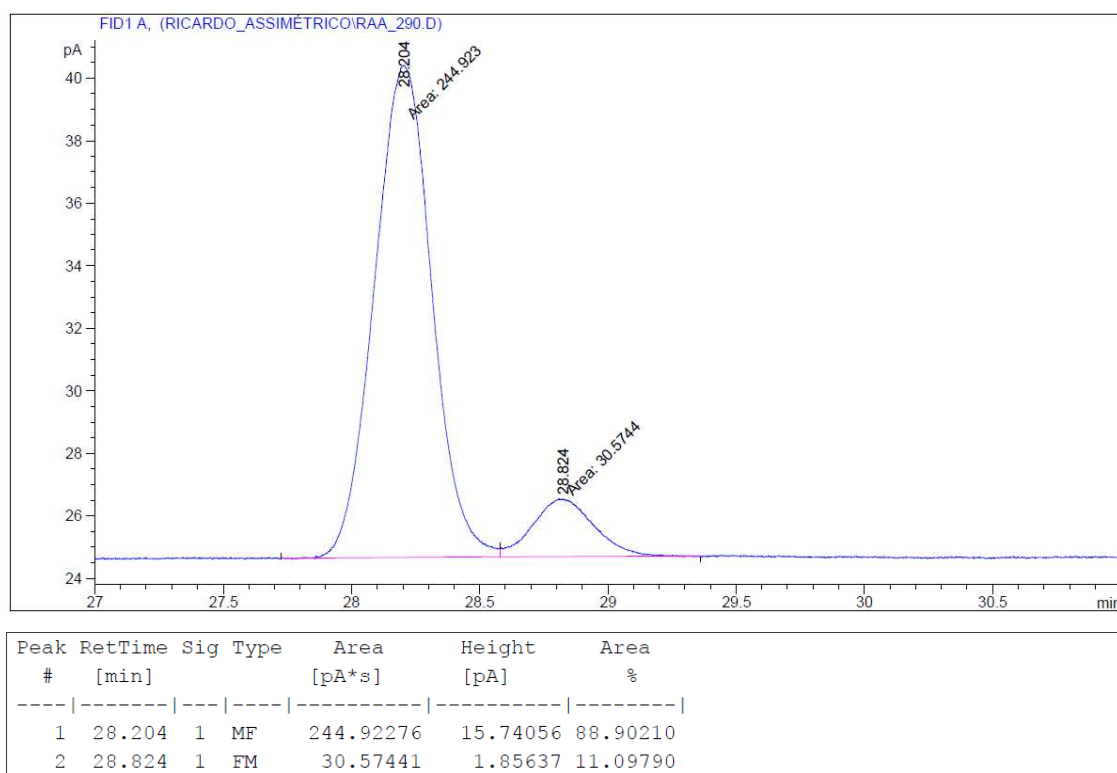


Data File C:\CHEM32\2\DATA\RICARDO_ASSIMETRICO\RAA_41.D

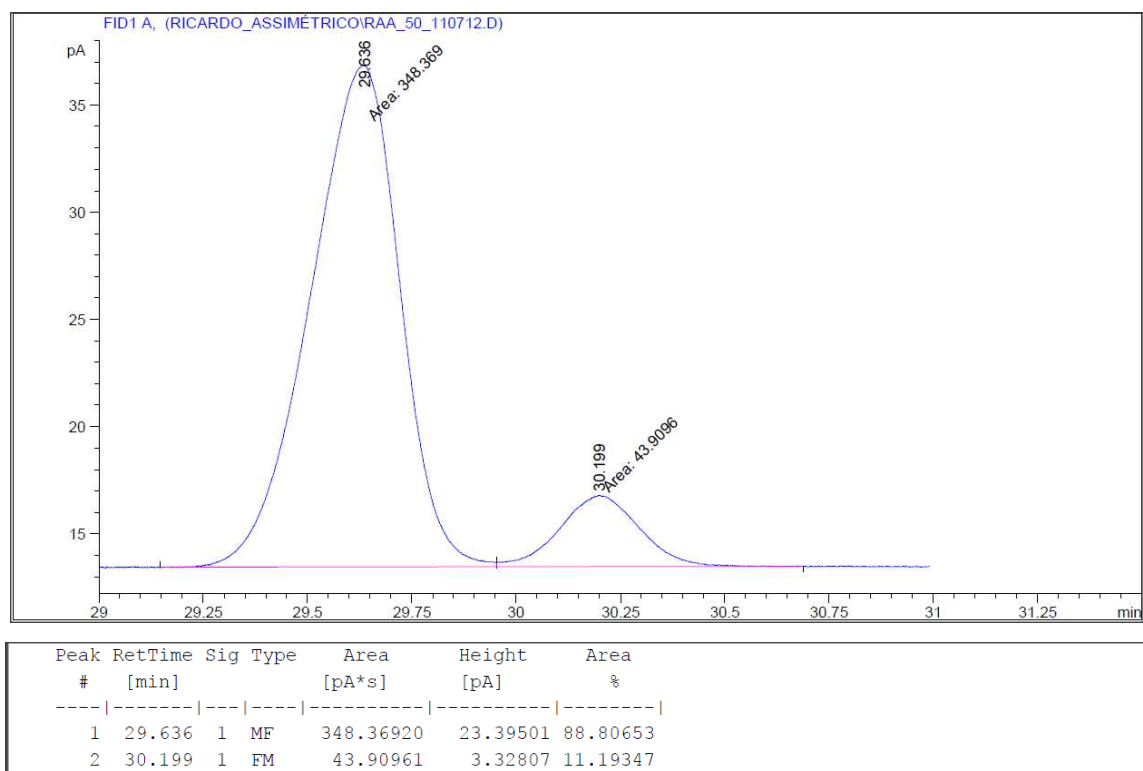
Sample Name: RAA_41.D

Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	29.700	1	MF	47.27592	3.29614	9.03546
2	30.337	1	FM	475.95074	36.69717	90.96454
Totals :				523.22667	39.99331	

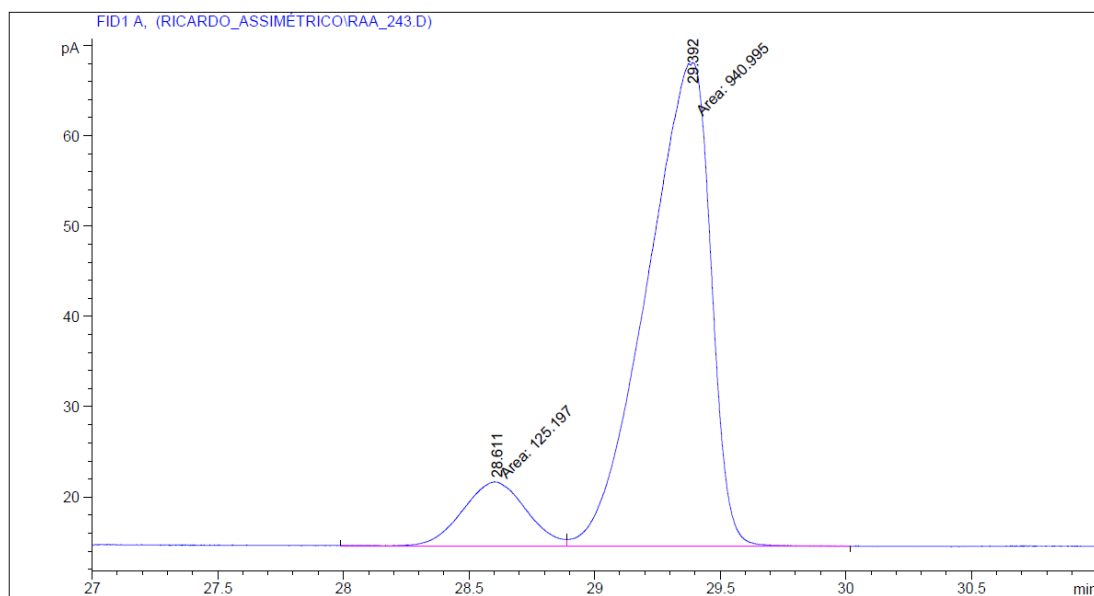
Cromatograma 4: Entrada 3 da Tabela 3



Cromatograma 5: Entrada 4 da Tabela 3

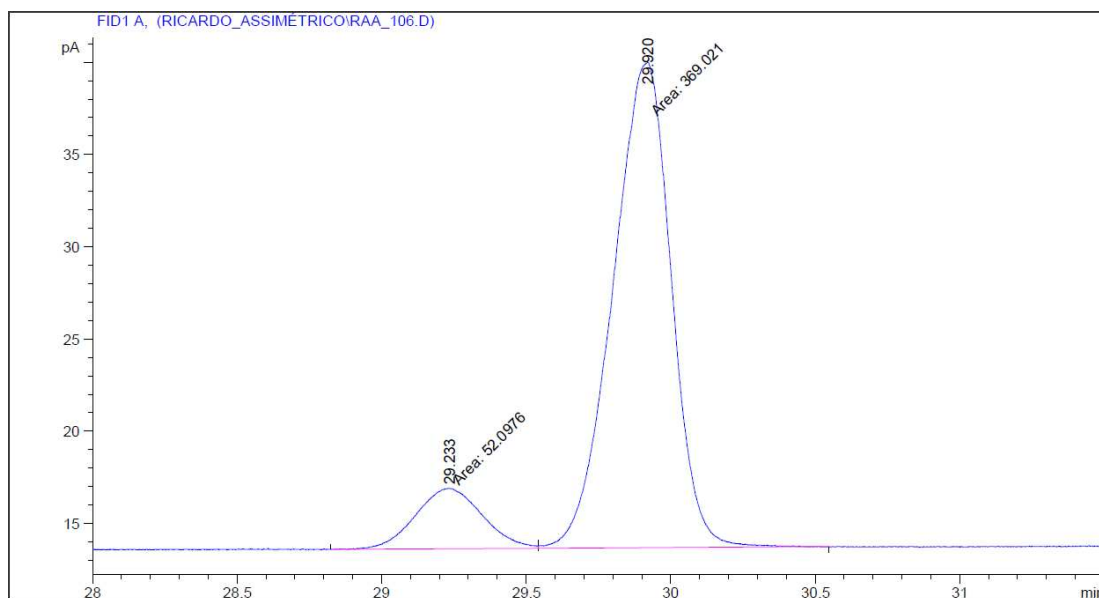


Cromatograma 6: Entrada 5 da Tabela 3



Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.611	1	MF	125.19678	7.09208	11.74242
2	29.392	1	FM	940.99530	53.47143	88.25758

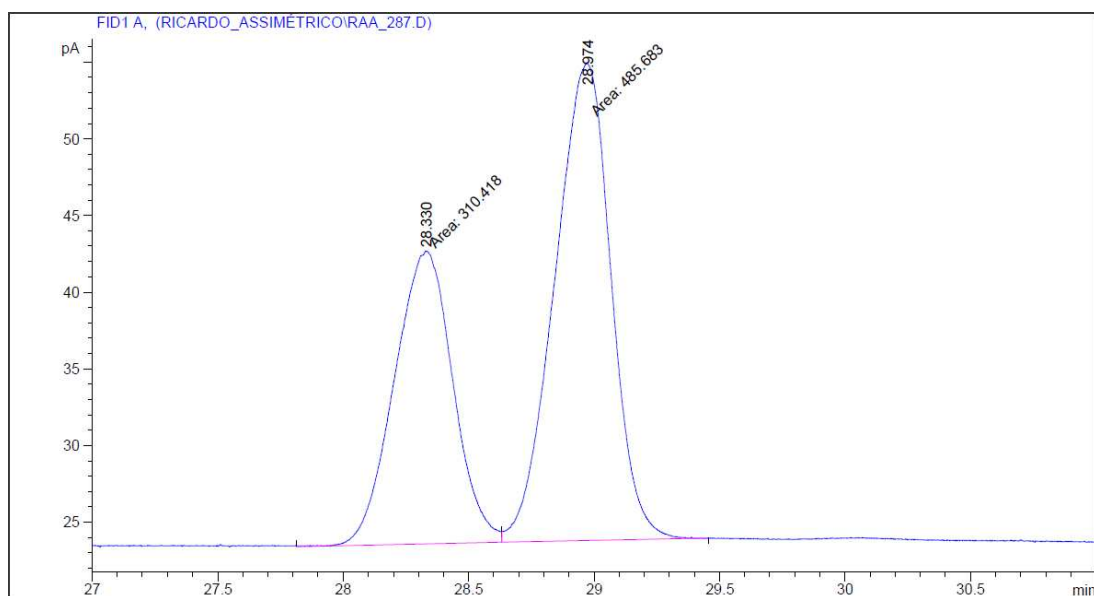
Cromatograma 7: Entrada 6 da Tabela 3



Data File C:\CHEM32\2\DATA\RICARDO_ASSIMÉTRICO\RAA_106.D
Sample Name: RAA_106.D

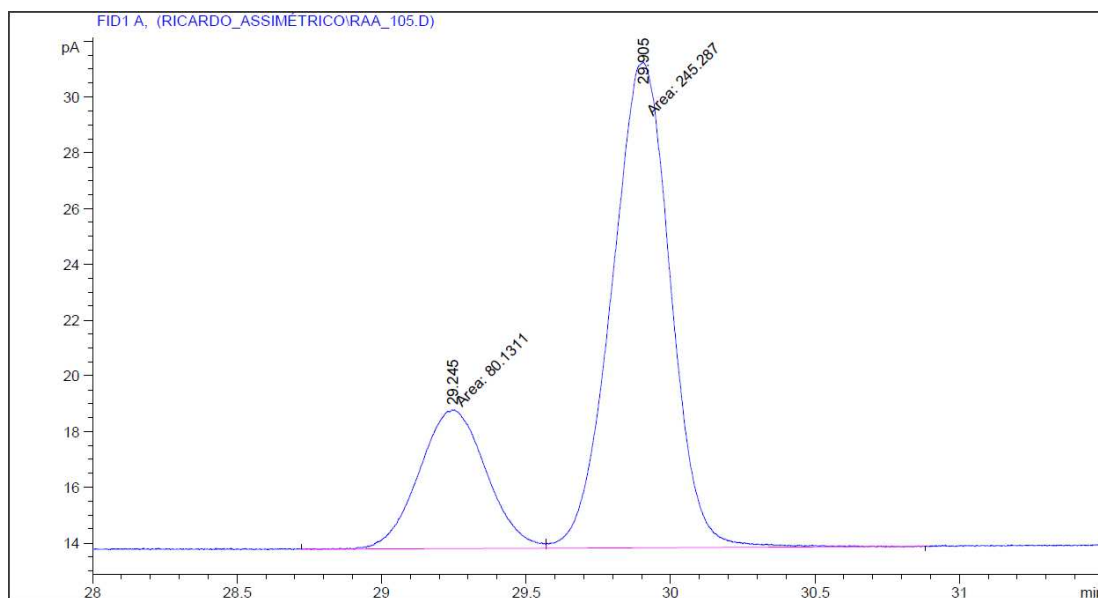
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	29.233	1	MF	52.09758	3.26348	12.37125
2	29.920	1	FM	369.02060	26.31547	87.62875

Cromatograma 8: Entrada 7 da Tabela 3



Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	28.330	1	MF	310.41769	19.10431	38.99227
2	28.974	1	FM	485.68295	31.13424	61.00773

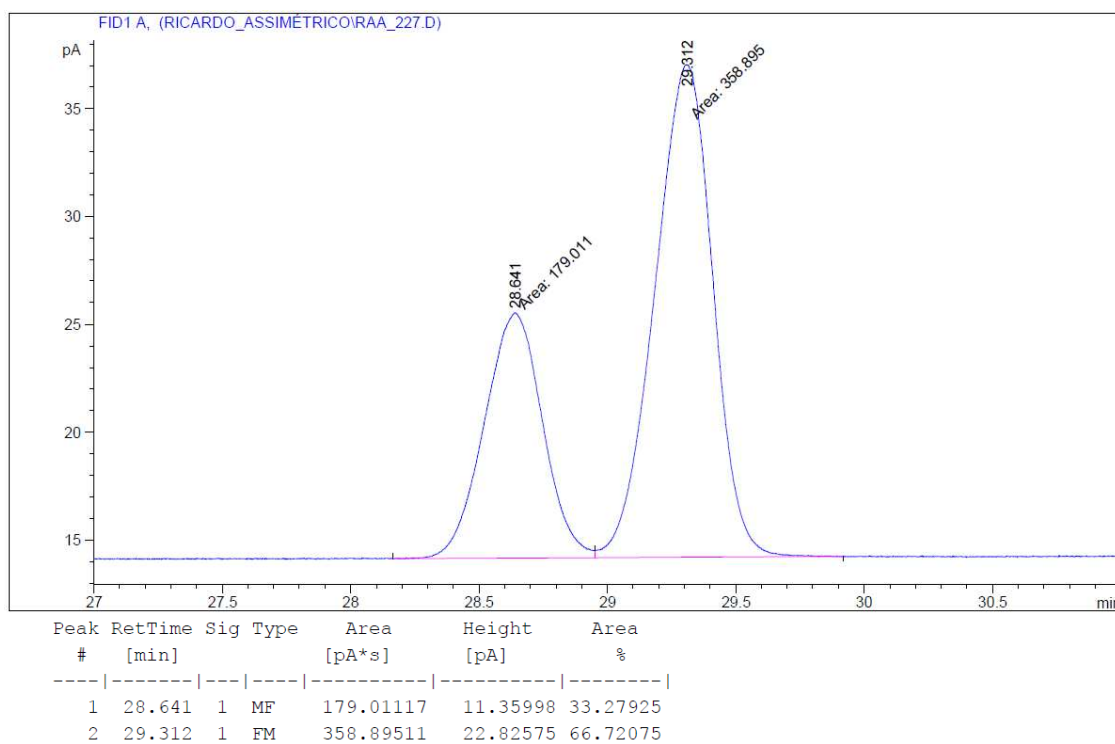
Cromatograma 9: Entrada 8 da Tabela 3



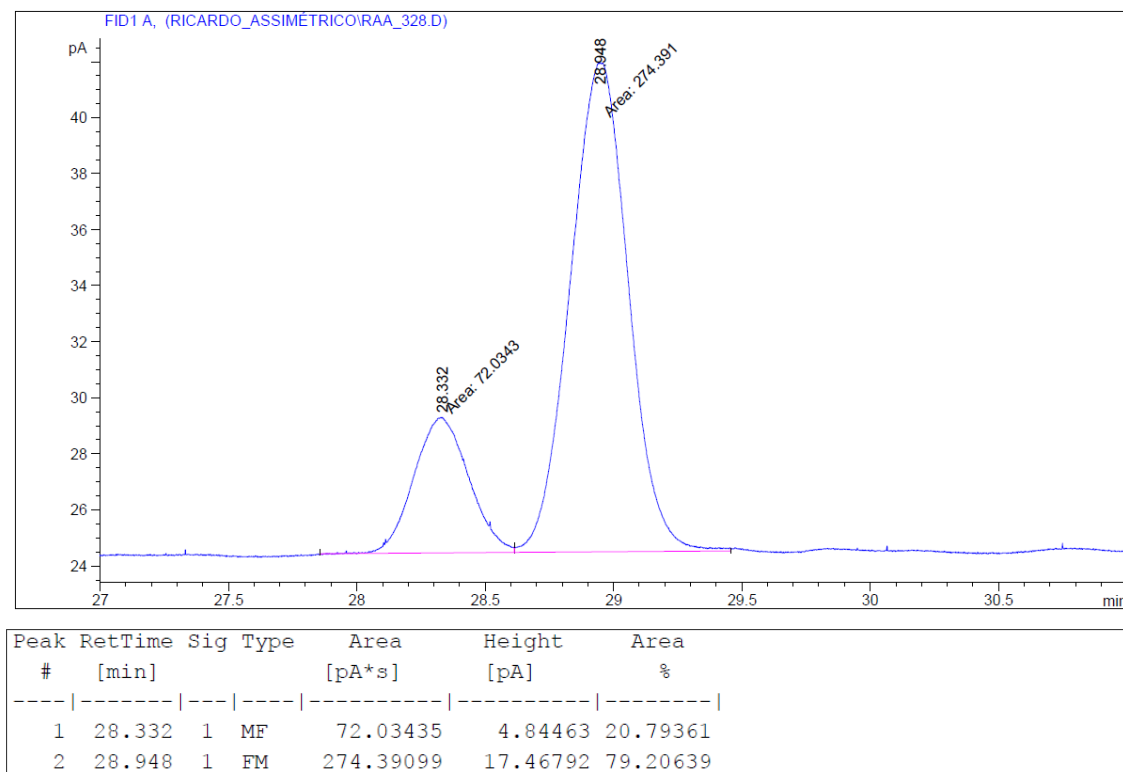
Data File C:\CHEM32\2\DATA\RICARDO_ASSIMÉTRICO\RAA_105.D
Sample Name: RAA_105.D

Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	29.245	1	MF	80.13110	4.98409	24.62405
2	29.905	1	FM	245.28690	17.40533	75.37595

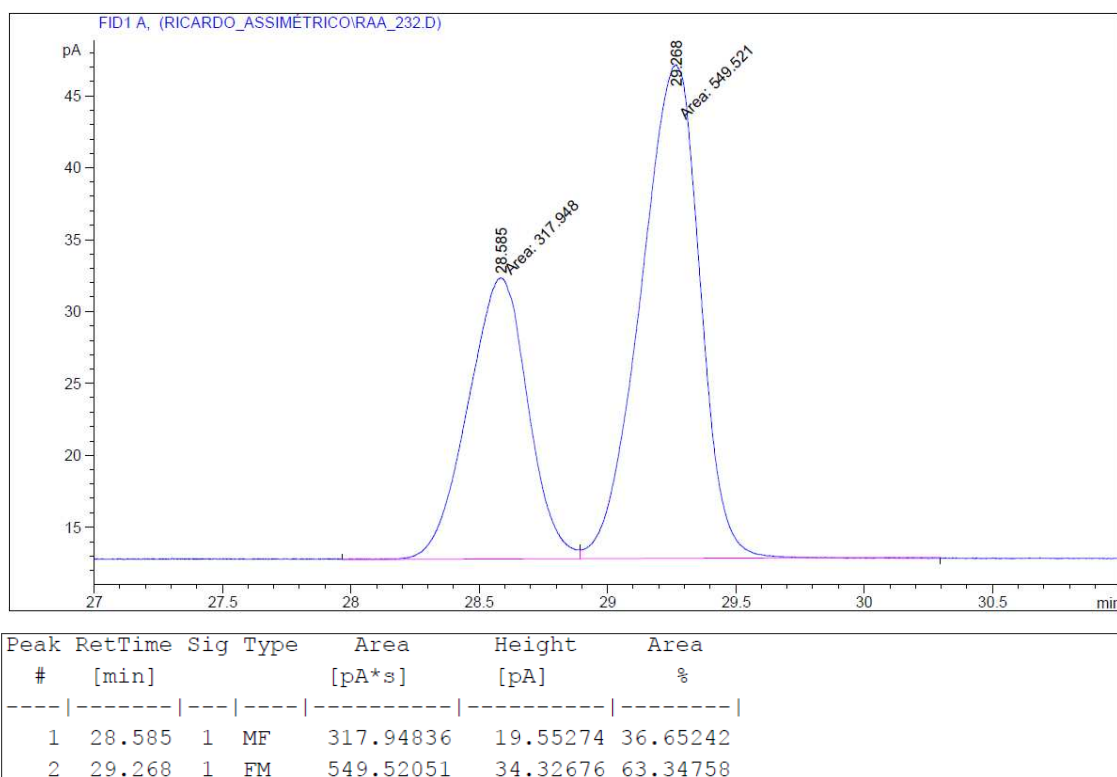
Cromatograma 10: Entrada 9 da Tabela 3



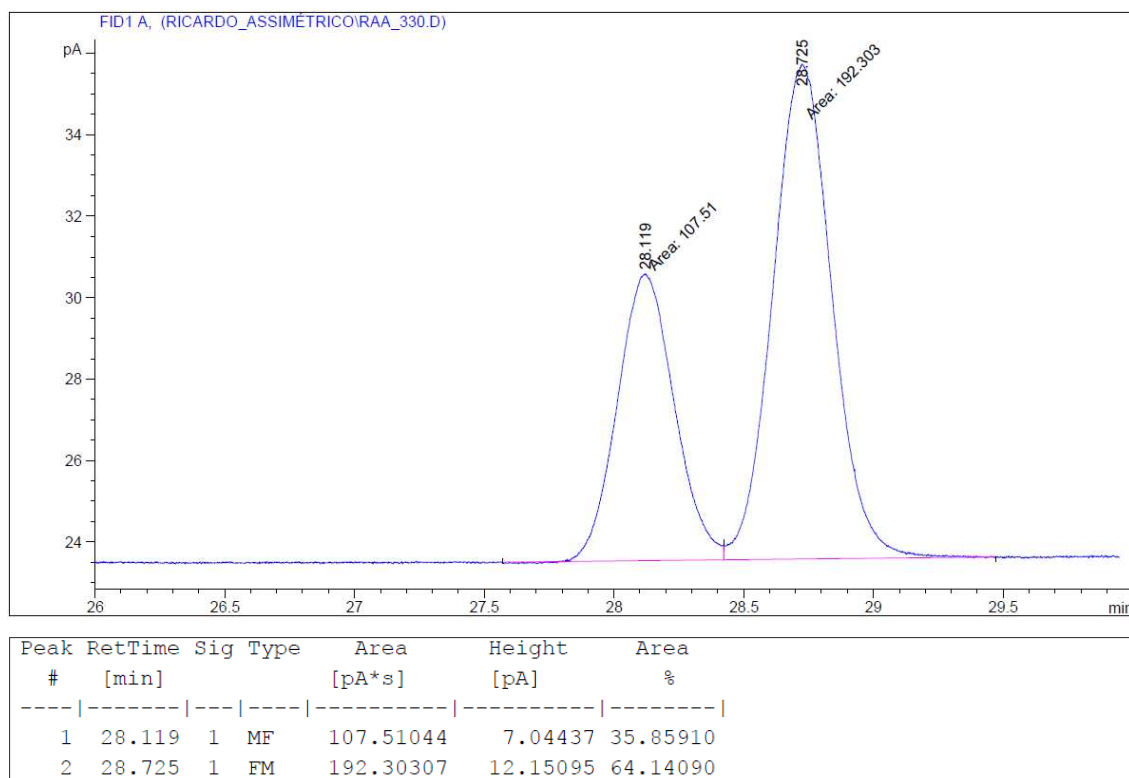
Cromatograma 11: Entrada 10 da Tabela 3



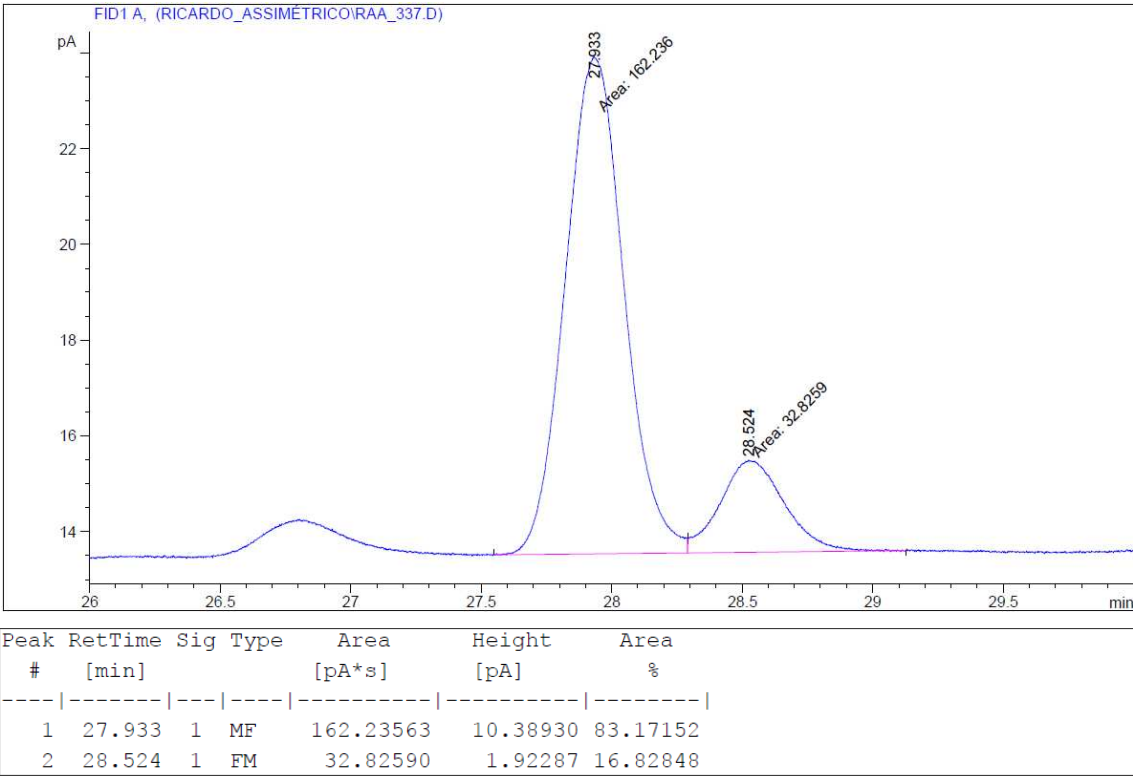
Cromatograma 12: Entrada 11 da Tabela 3



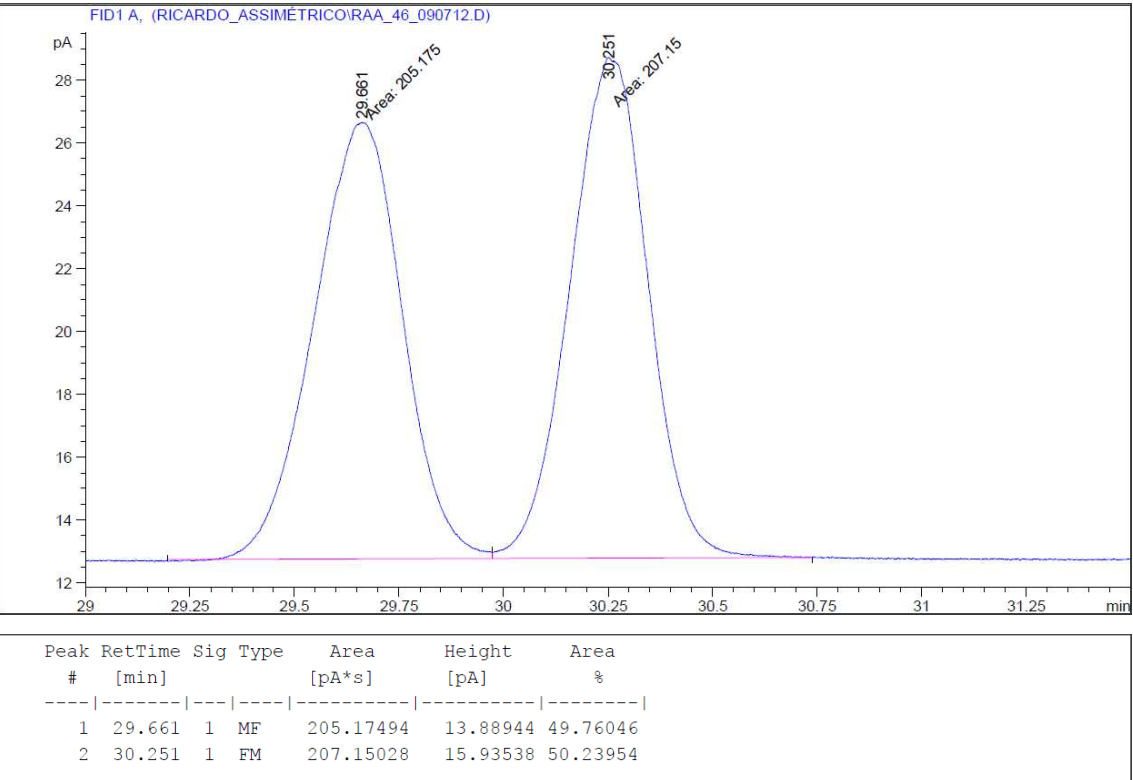
Cromatograma 13: Entrada 12 da Tabela 3



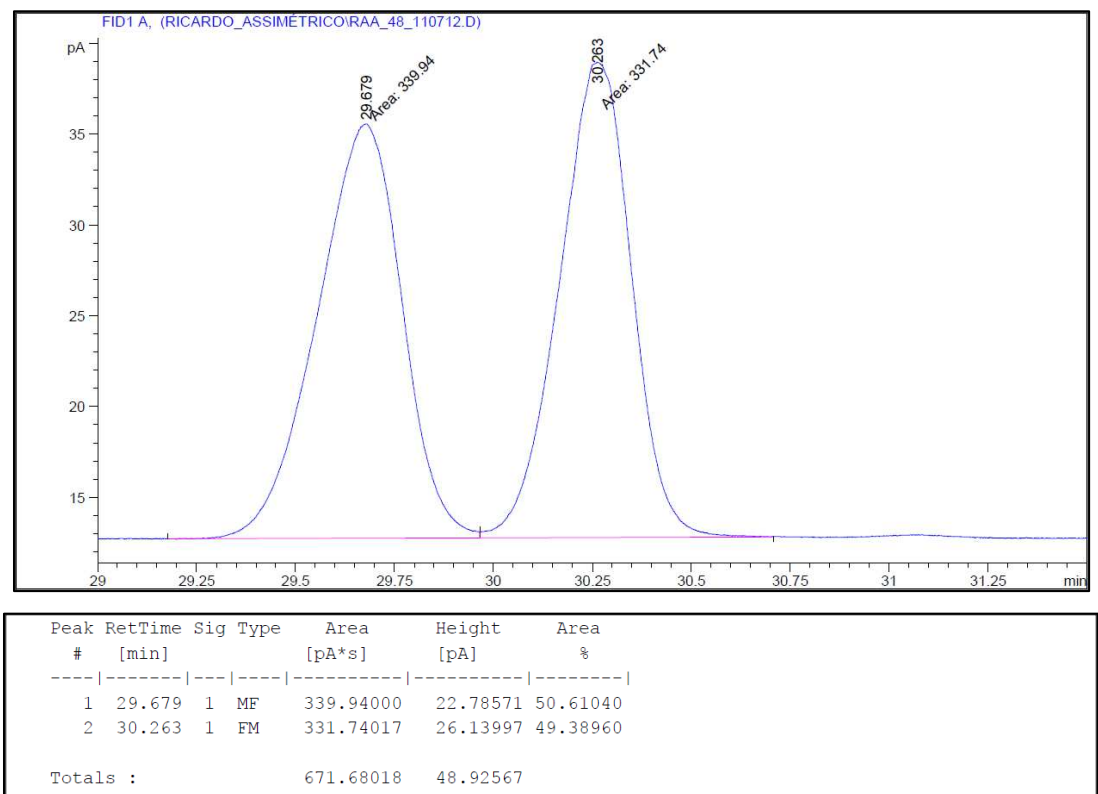
Cromatograma 14: Entrada 13 da Tabela 3



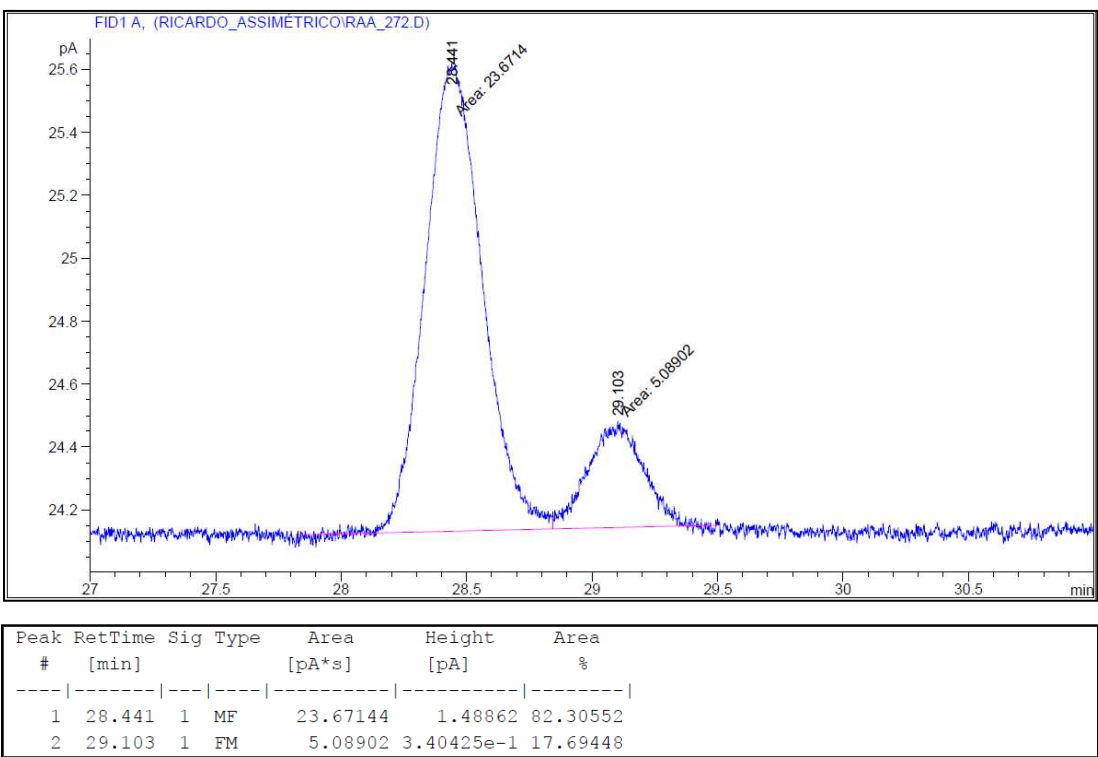
Cromatograma 15: Entrada 14 da Tabela 3



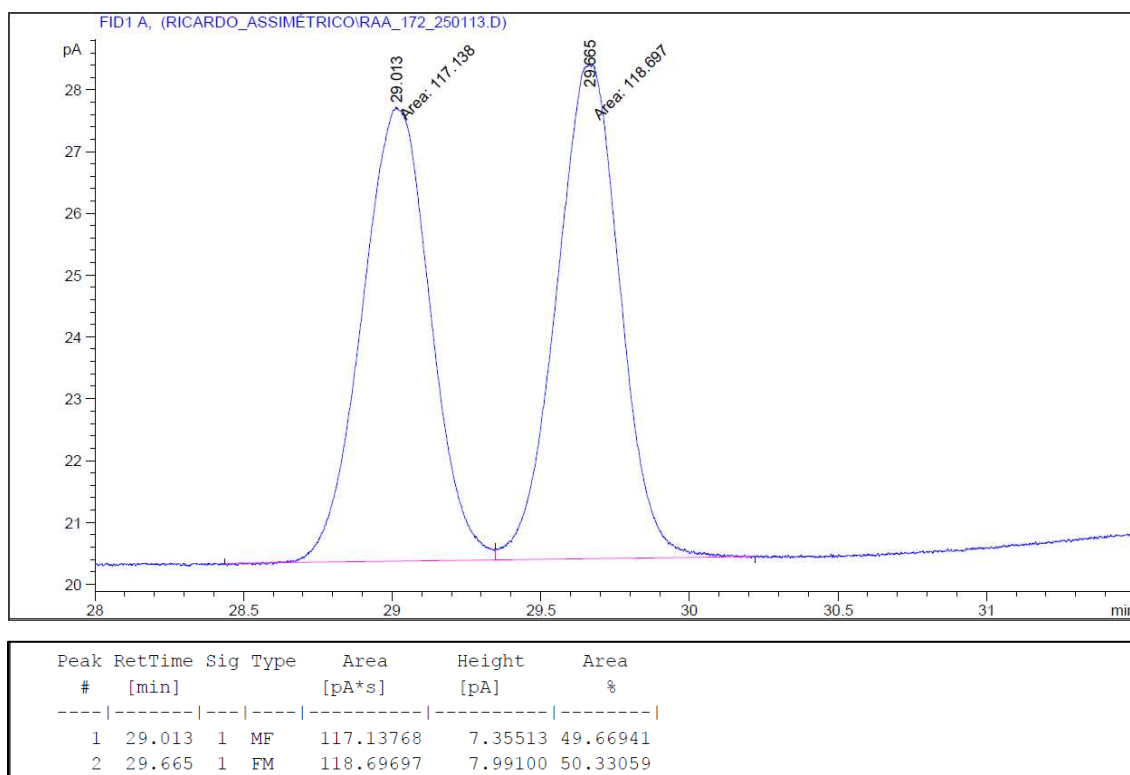
Cromatograma 16: Entrada 15 da Tabela 3



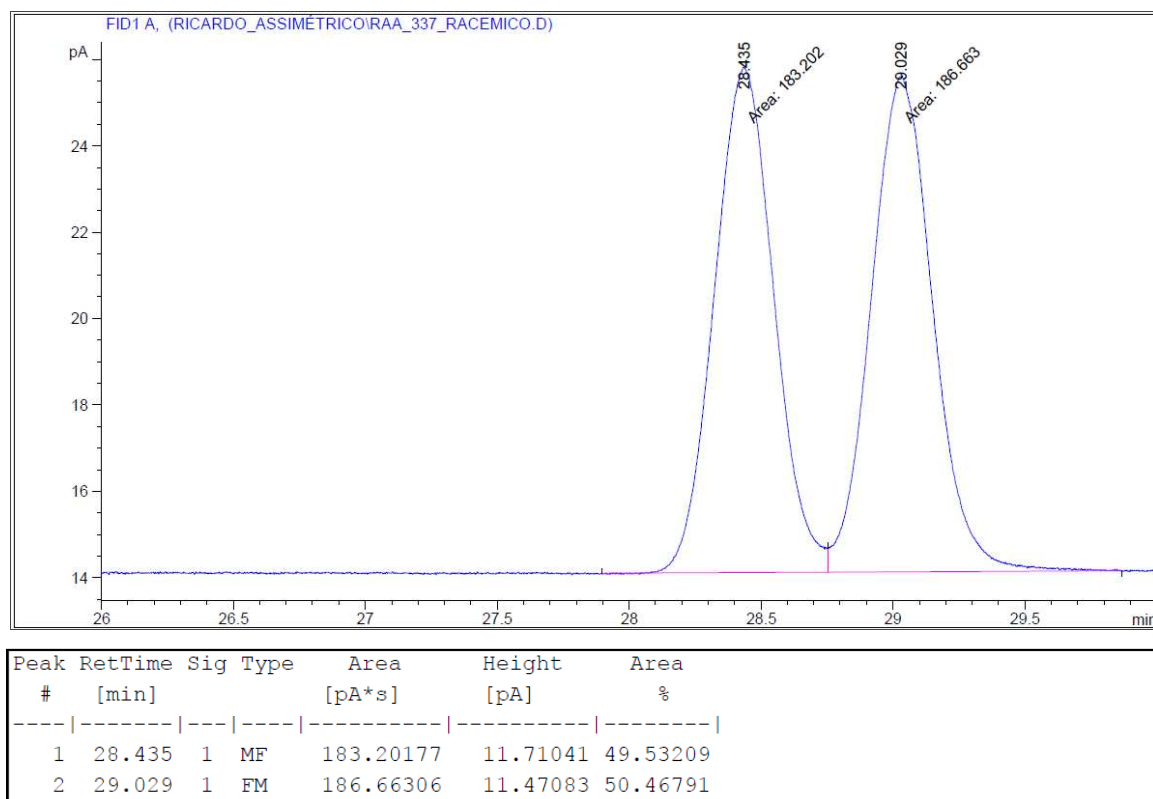
Cromatograma 17: Entrada 16 da Tabela 3



Cromatograma 18: Tabela 3 (padrão racêmico)



Cromatograma 19: Tabela 3 (padrão racêmico após manutenção)



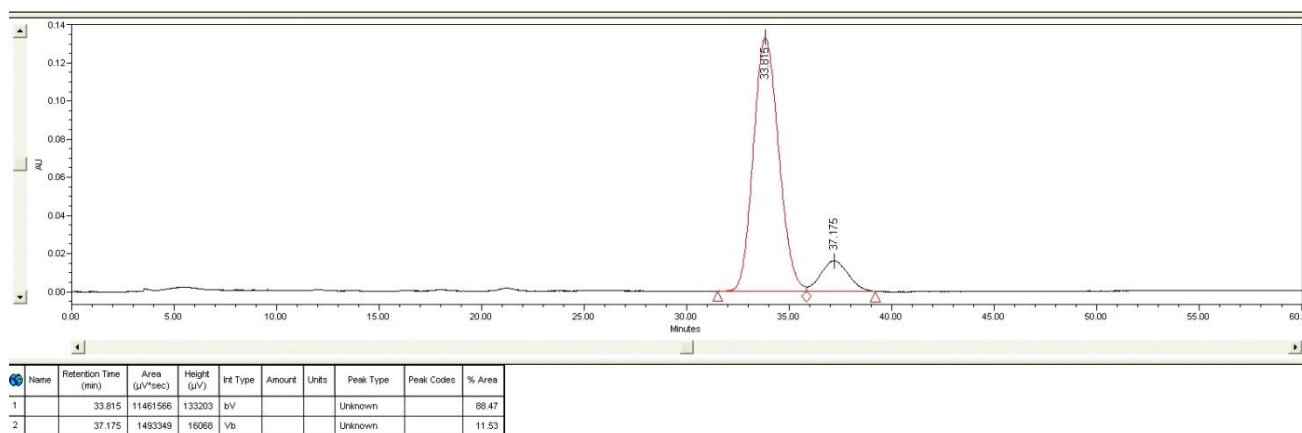
Cromatogramas das Tabelas 4, 5 e 6

Os cromatogramas das tabelas 4, 5 e 6 foram obtidos de maneira análoga aos da Tabela 3 e não são apresentados aqui.

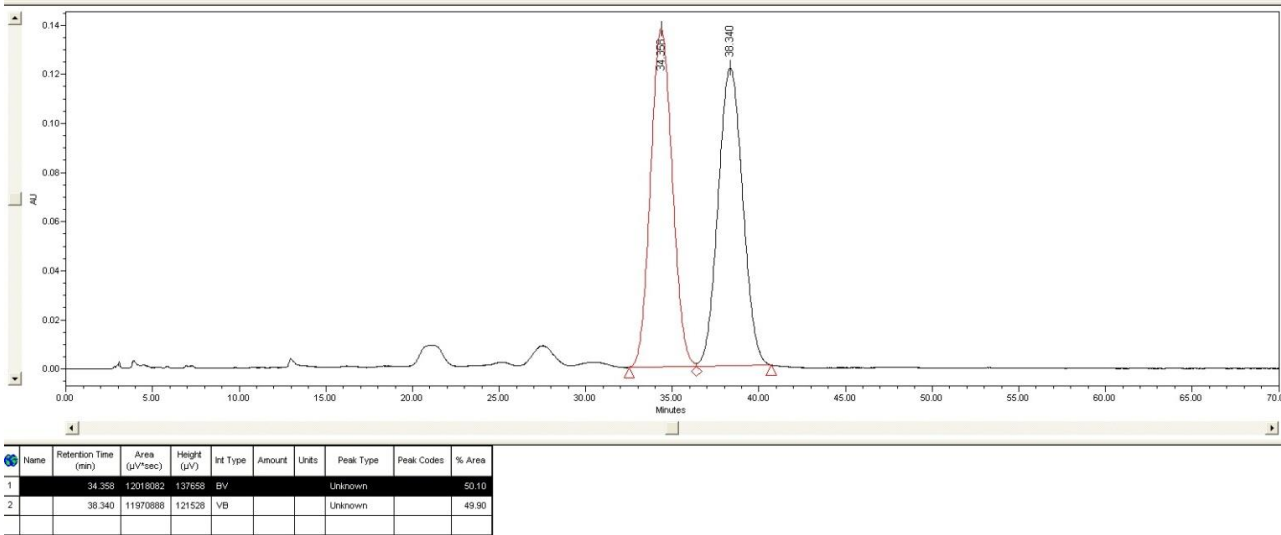
Cromatogramas do Esquema 28

Os cromatogramas dos compostos A6 e A7 no Esquema 28 foram realizados nas mesmas condições utilizando um equipamento de CLAP modelo e2695 da WATERS munido de um detector UV-Vis com arranjo de diodos monitorando a absorção no comprimento de onda de 220 a 390 nm. Utilizou-se uma coluna a coluna 10-Cellucoat da Kromasil (Compatível com CHIRALCEL OD) com dimensões de 4,6 x 250 mm, o eluente utilizado foi uma mistura de Hexano/Isopropanol 98:2 em um fluxo de 1 mL/min, a temperatura da coluna foi mantida a 25 °C. Os cromatogramas exibidos são referentes ao canal de 225 nm.

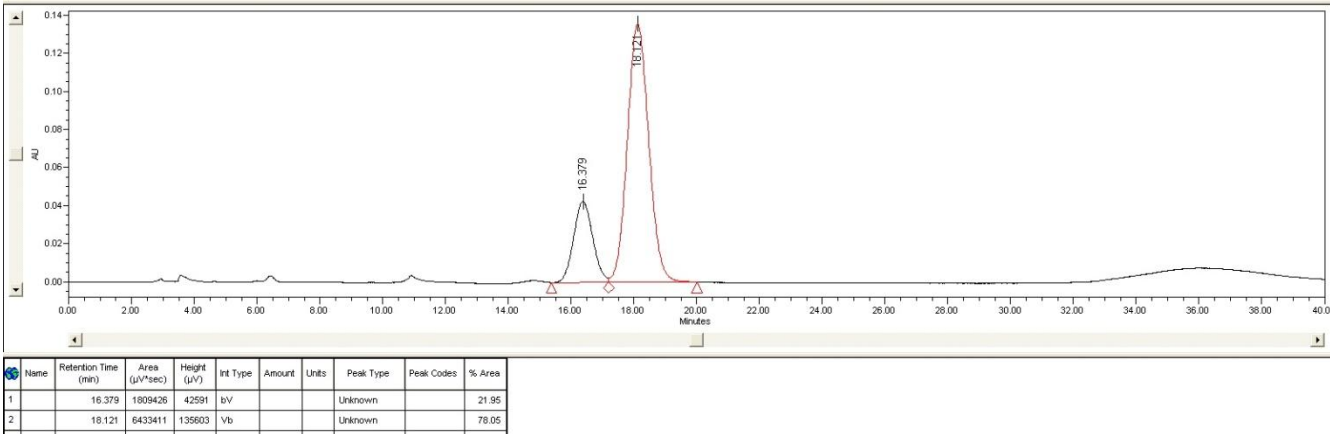
Cromatograma 20: Cromatograma do álcool alílico A6 do Esquema 28



Cromatograma 21: Cromatograma do padrão racêmico do álcool alílico A6 do Esquema 28.

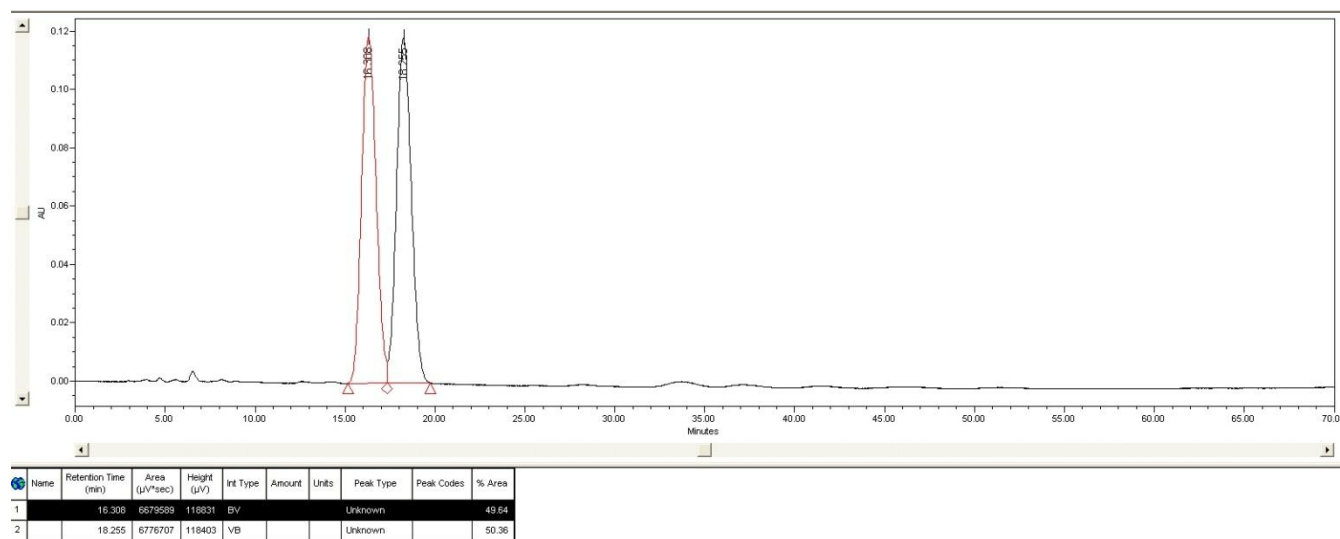


Cromatograma 22: Cromatograma da cetona A7 do Esquema 28



,

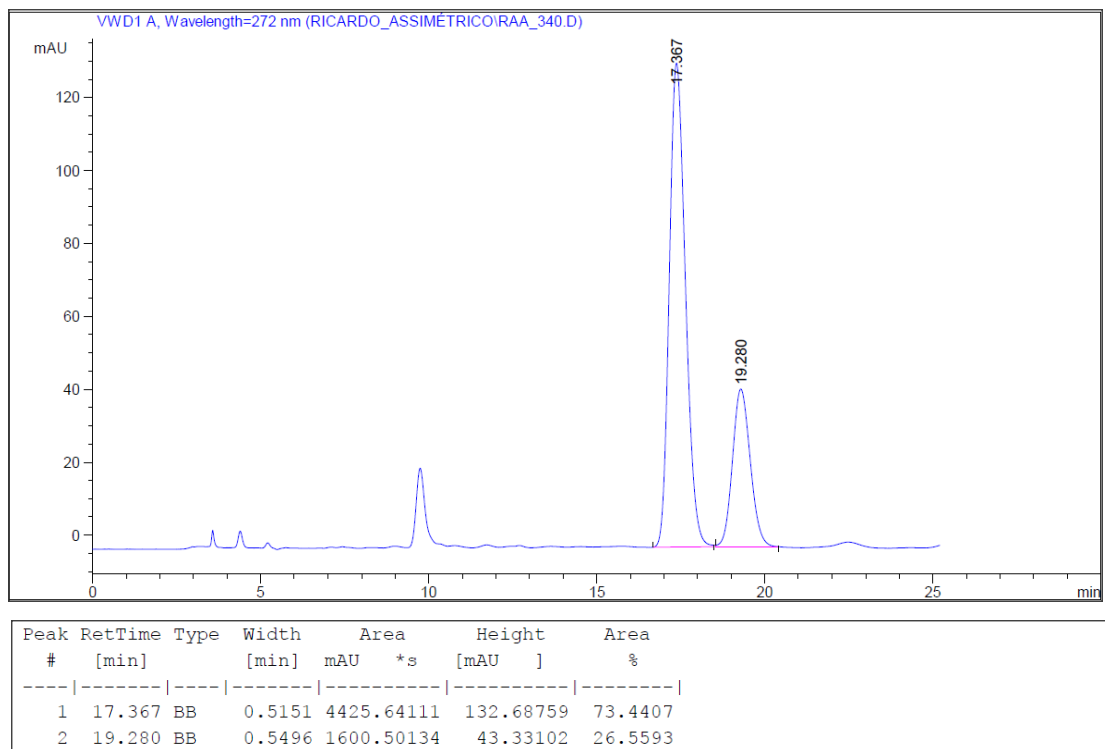
Cromatograma 23: Cromatograma padrão racemico da cetona A6 do Esquema 28



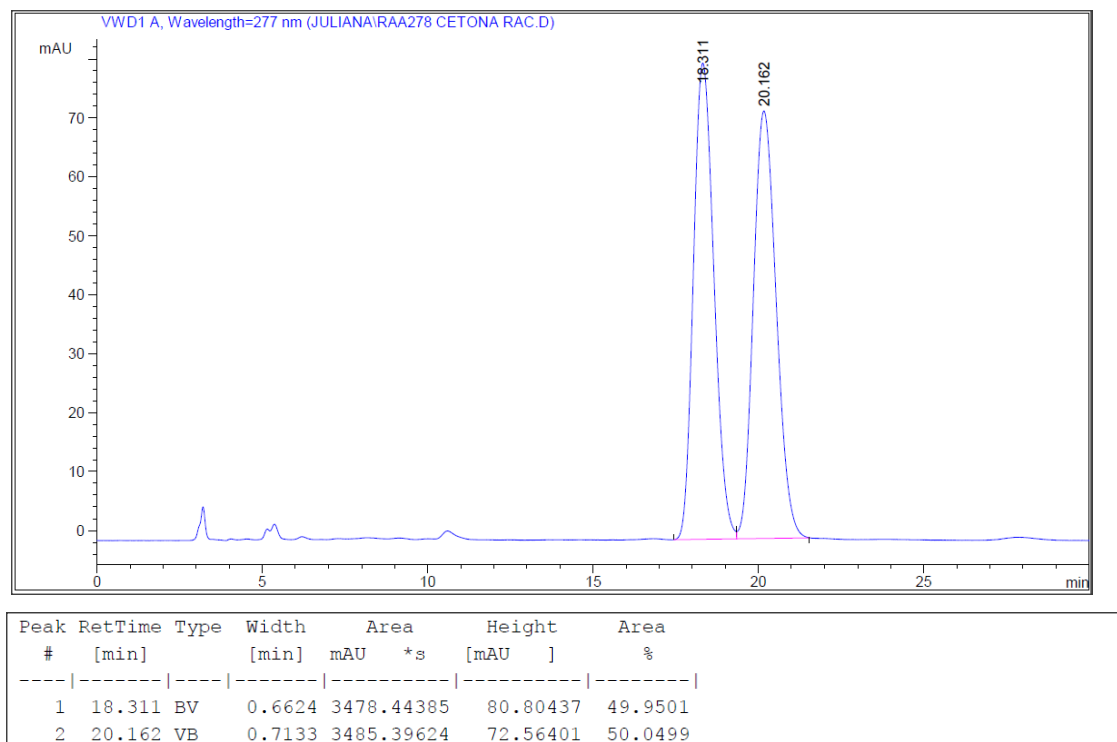
Cromatogramas da cetona A7 no Esquema 32

Os cromatogramas do A7 no Esquema 32 foram realizados em um equipamento de CLAP HP1100 munido de um detector UV-Vis monitorando a absorção no comprimento de onda de 272 nm. Utilizou-se uma coluna a coluna 10-Cellucoat da Kromasil (Compatível com CHIRALCEL OD) com dimensões de 4,6 x 250 mm, o eluente utilizado foi uma mistura de Hexano/Isopropanol 98:2 em um fluxo de 1 mL/min, a temperatura da coluna foi mantida a 25 °C.

Cromatograma 24: Cromatograma do padrão racêmico da cetona *ent*-A7 do Esquema 32



Cromatograma 25: Cromatograma da cetona *ent*-A7 do Esquema 32



DADOS CRISTALOGRAFICOS

Dados cristalográficos do composto A2

Computing details

Data collection: Bruker Instrument Service v2011.12.3.0; cell refinement: APEX2 v2011.2-0 (Bruker AXS); data reduction: SAINT V7.68A (Bruker AXS, 2009); program(s) used to solve structure: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2008).

(cu_roque_ricardo_c2_0m)

C15H15NO6	F(000) = 320
$M_r = 305.28$	$D_x = 1.376 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $P2_1$	Cu K α radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
$a = 9.6082 (7) \text{ \AA}$	Cell parameters from 110 reflections
$b = 7.7638 (5) \text{ \AA}$	$\theta = 7.3\text{--}37.9^\circ$
$c = 10.1834 (7) \text{ \AA}$	$\mu = 0.91 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 104.009 (2)^\circ$	$T = 100 \text{ K}$
$V = 737.05 (9) \text{ \AA}^3$	Paralelepipedo, translucent yellow
$Z = 2$	$0.75 \times 0.74 \times 0.29 \text{ mm}$

Data collection

graphite	2644 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Detector resolution: $8.3333 \text{ pixels mm}^{-1}$	$R_{\text{int}} = 0.036$
Absorption correction: numerical <i>SADABS</i> V2008/1 (Bruker AXS)	$\theta_{\text{max}} = 68.1^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 4.5^\circ$
$T_{\text{min}} = 0.51$, $T_{\text{max}} = 0.78$	$h = -10 \rightarrow 11$
16984 measured reflections	$k = -9 \rightarrow 9$
2644 independent reflections	$l = -12 \rightarrow 12$

Refinement

Refinement on F^2	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
---------------------	--

Least-squares matrix: full	H-atom parameters constrained
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.041$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0643P)^2 + 0.0683P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$wR(F^2) = 0.095$	$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.002$
$S = 1.23$	$\Delta\rho_{\max} = 0.28 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
2644 reflections	$\Delta\rho_{\min} = -0.34 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
202 parameters	Extinction correction: <i>SHELXL</i>
1 restraint	Extinction coefficient: 0.195 (7)
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Absolute structure: Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881
Secondary atom site location: difference Fourier map	Flack parameter: 0.09 (15)

Special details

Geometry. All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating Rfactors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.20626 (15)	0.19428 (19)	0.27742 (14)	0.0203 (3)
C2	0.06700 (15)	0.1028 (2)	0.21530 (15)	0.0248 (4)
H13	-0.0046	0.0782	0.2626	0.03*
C3	0.05667 (16)	0.0611 (2)	0.08756 (16)	0.0262 (4)
H12	-0.0258	0.0082	0.0316	0.031*
C4	0.18956 (16)	0.1060 (2)	0.03908 (15)	0.0233 (3)
H5	0.1685	0.2053	-0.0252	0.028*
C5	0.29650 (16)	0.1632 (2)	0.17225 (14)	0.0221 (3)
H6A	0.3691	0.0724	0.2044	0.027*
H6B	0.3466	0.2702	0.1573	0.027*
C6	0.24212 (16)	-0.0454 (2)	-0.02885 (14)	0.0217 (3)
C7	0.26944 (17)	-0.2024 (2)	0.03956 (15)	0.0238 (3)
H10	0.26	-0.2103	0.1301	0.029*

C8	0.30985 (16)	-0.3462 (2)	-0.02179 (16)	0.0246 (3)
H11	0.3298	-0.4521	0.0258	0.03*
C9	0.32047 (15)	-0.3319 (2)	-0.15454 (16)	0.0225 (3)
C10	0.29802 (18)	-0.1784 (2)	-0.22498 (15)	0.0239 (3)
H2	0.3086	-0.1714	-0.3152	0.029*
C11	0.25972 (16)	-0.0349 (2)	-0.16094 (15)	0.0239 (3)
H3	0.2452	0.0722	-0.2074	0.029*
C12	0.17405 (15)	0.3860 (2)	0.29148 (14)	0.0207 (3)
C13	0.06685 (19)	0.5857 (2)	0.41147 (18)	0.0335 (4)
H15A	0.153	0.6489	0.458	0.05*
H15B	-0.0032	0.5868	0.4672	0.05*
H15C	0.0251	0.6406	0.3242	0.05*
C14	0.28492 (15)	0.1234 (2)	0.41491 (15)	0.0209 (3)
C15	0.49865 (17)	0.1511 (2)	0.58624 (15)	0.0270 (4)
H9A	0.4516	0.1652	0.6609	0.041*
H9B	0.5882	0.2172	0.6056	0.041*
H9C	0.5199	0.0289	0.5764	0.041*
N1	0.35198 (14)	-0.48772 (18)	-0.22343 (14)	0.0261 (3)
O1	0.36174 (14)	-0.47577 (17)	-0.34127 (12)	0.0348 (3)
O5	0.40474 (11)	0.21288 (13)	0.46212 (10)	0.0231 (3)
O2	0.36802 (17)	-0.62395 (17)	-0.15999 (14)	0.0440 (4)
O4	0.10497 (12)	0.40911 (15)	0.38932 (11)	0.0264 (3)
O3	0.20243 (13)	0.49906 (16)	0.22198 (11)	0.0306 (3)
O6	0.24784 (13)	0.00027 (16)	0.46962 (12)	0.0320 (3)

Atomic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0.0186 (7)	0.0218 (7)	0.0209 (7)	0.0005 (6)	0.0056 (5)	-0.0008 (6)
C2	0.0192 (7)	0.0249 (8)	0.0306 (8)	-0.0002 (6)	0.0066 (6)	-0.0018 (6)
C3	0.0192 (7)	0.0264 (8)	0.0301 (8)	0.0016 (6)	0.0003 (6)	-0.0060 (6)
C4	0.0257 (7)	0.0215 (8)	0.0213 (7)	0.0030 (6)	0.0030 (6)	0.0007 (6)
C5	0.0216 (7)	0.0242 (7)	0.0216 (7)	-0.0004 (6)	0.0075 (5)	-0.0021 (6)
C6	0.0195 (7)	0.0237 (8)	0.0207 (7)	-0.0007 (6)	0.0022 (5)	-0.0016 (6)
C7	0.0247 (7)	0.0244 (8)	0.0229 (7)	0.0002 (6)	0.0071 (6)	0.0033 (6)
C8	0.0239 (7)	0.0228 (8)	0.0273 (7)	-0.0001 (6)	0.0064 (6)	0.0040 (6)
C9	0.0182 (6)	0.0232 (7)	0.0263 (7)	-0.0027 (6)	0.0058 (5)	-0.0037 (6)
C10	0.0244 (7)	0.0266 (8)	0.0215 (7)	-0.0025 (6)	0.0069 (6)	0.0004 (6)
C11	0.0267 (7)	0.0222 (8)	0.0223 (7)	-0.0005 (6)	0.0048 (5)	0.0032 (6)
C12	0.0194 (6)	0.0230 (8)	0.0180 (6)	-0.0014 (6)	0.0014 (5)	-0.0011 (6)
C13	0.0334 (9)	0.0290 (9)	0.0387 (9)	0.0065 (7)	0.0100 (7)	-0.0065 (7)
C14	0.0205 (7)	0.0203 (7)	0.0231 (7)	0.0024 (6)	0.0075 (5)	-0.0005 (6)
C15	0.0287 (7)	0.0265 (9)	0.0228 (7)	0.0050 (6)	0.0004 (6)	0.0005 (6)
N1	0.0234 (7)	0.0249 (7)	0.0321 (7)	-0.0022 (5)	0.0105 (5)	-0.0040 (6)
O1	0.0414 (7)	0.0355 (7)	0.0289 (6)	0.0036 (5)	0.0114 (5)	-0.0071 (5)

O5	0.0231 (5)	0.0219 (5)	0.0223 (5)	-0.0002 (4)	0.0019 (4)	0.0013 (4)
O2	0.0676 (9)	0.0221 (7)	0.0500 (8)	0.0058 (6)	0.0293 (7)	0.0012 (6)
O4	0.0294 (5)	0.0236 (6)	0.0292 (5)	0.0025 (5)	0.0126 (4)	-0.0018 (4)
O3	0.0424 (7)	0.0229 (6)	0.0276 (6)	0.0022 (5)	0.0107 (5)	0.0043 (5)
O6	0.0333 (6)	0.0291 (6)	0.0330 (6)	-0.0033 (5)	0.0069 (5)	0.0098 (5)

Geometric parameters (Å, °)

C1—C2	1.512 (2)	C9—C10	1.381 (2)
C1—C14	1.524 (2)	C9—N1	1.466 (2)
C1—C12	1.534 (2)	C10—C11	1.385 (2)
C1—C5	1.5513 (19)	C10—H2	0.95
C2—C3	1.321 (2)	C11—H3	0.95
C2—H13	0.95	C12—O3	1.200 (2)
C3—C4	1.517 (2)	C12—O4	1.3363 (18)
C3—H12	0.95	C13—O4	1.450 (2)
C4—C6	1.512 (2)	C13—H15A	0.98
C4—C5	1.555 (2)	C13—H15B	0.98
C4—H5	1	C13—H15C	0.98
C5—H6A	0.99	C14—O6	1.203 (2)
C5—H6B	0.99	C14—O5	1.3307 (19)
C6—C7	1.397 (2)	C15—O5	1.4456 (18)
C6—C11	1.398 (2)	C15—H9A	0.98
C7—C8	1.380 (2)	C15—H9B	0.98
C7—H10	0.95	C15—H9C	0.98
C8—C9	1.384 (2)	N1—O2	1.229 (2)
C8—H11	0.95	N1—O1	1.2296 (19)
C2—C1—C14	114.00 (12)	C10—C9—C8	122.48 (15)
C2—C1—C12	108.47 (12)	C10—C9—N1	119.20 (13)
C14—C1—C12	109.32 (12)	C8—C9—N1	118.29 (14)
C2—C1—C5	102.95 (11)	C9—C10—C11	118.41 (13)
C14—C1—C5	110.02 (12)	C9—C10—H2	120.8
C12—C1—C5	111.99 (12)	C11—C10—H2	120.8
C3—C2—C1	112.04 (13)	C10—C11—C6	120.90 (15)
C3—C2—H13	124	C10—C11—H3	119.6
C1—C2—H13	124	C6—C11—H3	119.6
C2—C3—C4	113.31 (13)	O3—C12—O4	124.48 (15)
C2—C3—H12	123.3	O3—C12—C1	125.11 (13)
C4—C3—H12	123.3	O4—C12—C1	110.37 (13)
C6—C4—C3	111.77 (13)	O4—C13—H15A	109.5
C6—C4—C5	113.44 (12)	O4—C13—H15B	109.5
C3—C4—C5	102.26 (12)	H15A—C13—H15B	109.5
C6—C4—H5	109.7	O4—C13—H15C	109.5

C3—C4—H5	109.7	H15A—C13—H15C	109.5
C5—C4—H5	109.7	H15B—C13—H15C	109.5
C1—C5—C4	106.55 (11)	O6—C14—O5	125.08 (14)
C1—C5—H6A	110.4	O6—C14—C1	125.15 (14)
C4—C5—H6A	110.4	O5—C14—C1	109.69 (12)
C1—C5—H6B	110.4	O5—C15—H9A	109.5
C4—C5—H6B	110.4	O5—C15—H9B	109.5
H6A—C5—H6B	108.6	H9A—C15—H9B	109.5
C7—C6—C11	118.64 (14)	O5—C15—H9C	109.5
C7—C6—C4	119.58 (13)	H9A—C15—H9C	109.5
C11—C6—C4	121.75 (14)	H9B—C15—H9C	109.5
C8—C7—C6	121.29 (13)	O2—N1—O1	123.25 (14)
C8—C7—H10	119.4	O2—N1—C9	118.19 (12)
C6—C7—H10	119.4	O1—N1—C9	118.56 (13)
C7—C8—C9	118.21 (14)	C14—O5—C15	116.42 (12)
C7—C8—H11	120.9	C12—O4—C13	115.64 (13)
C9—C8—H11	120.9		

Estatísticas de Bijvoet

