

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Rafaela de Souza Martins**

**Estudos da viabilidade catalítica de amino compostos, derivados de L-aminoácidos e do D-manitol, em reações de adição do tipo Michael, em reações de adição aldólica e em reações do tipo Mannich**

**Juiz de Fora  
2021**

**Rafaela de Souza Martins**

**Estudos da viabilidade catalítica de amino compostos, derivados de L-aminoácidos e do D-manitol, em reações de adição do tipo Michael, em reações de adição aldólica e em reações do tipo Mannich**

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

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Fernanda Irene Bombonato

Juiz de Fora

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Martins, Rafaela de Souza.

Estudos da viabilidade catalítica de amino compostos, derivados de L-aminoácidos e do D-manitol, em reações de adição do tipo Michael, em reações de adição aldólica e em reações do tipo Mannich / Rafaela de Souza Martins. -- 2021.

255 f. : il.

Orientadora: Fernanda Irene Bombonato

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2021.

1. Organocatálise. 2. Amino catalisador. 3. Reação do tipo Michael. 4. Reação de adição aldólica. 5. Reação do tipo Mannich. I. Bombonato, Fernanda Irene, orient. II. Título.

**Rafaela de Souza Martins**

**Estudos da viabilidade catalítica de amino compostos, derivados de *L*-aminoácidos e do *D*-manitol, em reações de adição do tipo Michael, em reações de adição aldólica e em reações do tipo Mannich**

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

Aprovada em 27 de outubro de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

Fernanda J. Bombonato

Profa. Dra. Fernanda Irene Bombonato - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Fernanda J. Bombonato

Profa. Dra. Adriana Karla Cardoso Amorim Reis

Universidade Federal de São Paulo

Fernanda J. Bombonato

Prof. Dr. Cristiano Raminelli

Universidade Federal de São Paulo

Fernanda J. Bombonato

Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

Universidade Federal de Juiz de Fora

Fernanda J. Bombonato

Prof. Dr. Richard Michael Grazul

Universidade Federal de Juiz de Fora

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu o despertar de cada manhã para que eu pudesse realizar este trabalho.

Agradeço aos meus pais, Vânia e Amilton, por me apoiarem em todas as minhas escolhas e pelo incentivo à busca de conhecimento.

Às minhas irmãs, Isabela e Pâmela, que sempre estiveram dispostas a me ouvir, me aconselhar, obrigada pelas palavras amigas e por me apoiarem sempre.

Aos meus avós (*in memoriam*), obrigada pelo suporte no começo de tudo.

À minha orientadora, Fernanda Bombonato, pelo profissionalismo e ternura que compartilhou seus saberes, ao me mostrar novos conhecimentos e para que esse trabalho fosse concluído.

Ao Pedro, que esteve ao meu lado em todos os momentos, me apoiando e auxiliando, sempre carinhosamente.

Ao Diogo, pelo incentivo ao longo do caminho.

Aos amigos de laboratório que fiz nessa caminhada Mathias, Larissa, Karine, Juliana, Camille, Letícia, Fillipe, obrigada por compartilharem conhecimentos, dificuldades e alegrias que muito me fortaleceram para que chegasse até aqui.

Aos demais colegas da graduação que passaram pela universidade.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química, que de certa forma participaram dessa conquista.

A UFJF, pela bolsa concedida.

Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos - Isaac Newton. (BREWSTER, 1855, p. 407)

## RESUMO

A síntese de compostos estereoisomericamente enriquecidos é de suma importância para diversos setores, em especial para a química medicinal. A organocatálise se destaca como uma das vias predominantes para acessar esses compostos assimétricos, principalmente quando empregado amino compostos derivados de aminoácidos como catalisadores. Dentre as diferentes metodologias reacionais para a síntese desses derivados, podem-se evidenciar as reações tipo Michael, de adição aldólica e tipo Mannich. Esta tese descreve o preparo de quatro amino compostos diastereoisomericamente puros, derivados de L-aminoácidos e do D-manitol, com potencial aplicação como catalisadores em reações orgânicas. A viabilidade catalítica destes quatro derivados foi avaliada em reações do tipo Michael entre chalcona e o tiofenol ou anilina. Todos os amino catalisadores levaram a formação dos produtos tiol-Michael em rendimentos que variaram de 43-93 %, já para os produtos aza-Michael, apenas dois amino compostos levaram a formação do produto em 14 e 16 % de rendimento. Para ambas as reações todos os produtos foram obtidos na forma de racemato. A utilização dos amino compostos foi estudada para a reação de adição aldólica entre diferentes cicloexanonas e aldeídos. Os quatro catalisadores atuaram de forma diastereo e enantiosseletiva para a reação aldólica sem solvente, tolerando mesmo aldeídos estericamente volumosos e cicloexanonas substituídas. Os melhores resultados foram obtidos para o amino catalisador derivado da L-prolina, proporcionando os adutos desejados em até 95 % de rendimento, razão diastereoisomérica de 19,0:1,0 (*anti/sin*) e excesso enantiomérico de 98 %. Cálculos de DFT e experimentos de controle foram realizados para a compreensão da indução assimétrica e indicaram que várias interações de ligações de hidrogênio entre o aldeído e o intermediário enamina são responsáveis pelo processo de indução quiral e que o contra-ânion trifluoroacetato é crucial para a obtenção de estereosseletividades mais elevadas. O amino composto derivado da L-prolina foi ainda avaliado como catalisador nas reações do tipo Mannich entre a cicloexanona e diferentes aldeídos e anilinas. Em todas as condições reacionais o produto foi obtido em boas conversões e baixas razões distereoisoméricas, sendo o melhor resultado quando utilizado tolueno como solvente, no qual o produto foi preparado em 99 % de conversão e razão diastereoisomérica de 5,6:1,0 (*anti/sin*). Entretanto os produtos foram fornecidos na forma de racemato.

Palavras-chave: Organocatálise. Amino catalisador. Reação do tipo Michael. Reação de adição aldólica. Reação do tipo Mannich.



## ABSTRACT

The synthesis of stereoisomerically enriched compounds is highly important for a diversity of fields, especially for medicinal chemistry. Organocatalysis stands out as one of the most important tools to access asymmetric derivatives, especially when using amino compounds derived from amino acids as catalysts. Among the different transformations for the synthesis of these derivatives, the Michael-type, the aldol addition and Mannich-type reactions can be highlighted. This thesis describes the preparation of four diastereoisomerically pure amino compounds, derived from L-amino acids and D-mannitol, and its potential application as catalysts in organic reactions. The catalytic activity of these four derivatives was evaluated in Michael-type reactions between chalcones and thiophenol or aniline. All amino catalysts afforded thiol-Michael products in yields ranging from 43-93%; on the other hand, only two amino compounds led to the formation of aza-Michael products, in 14 and 16% yield. For both transformations, all products were obtained as racemates. The use of amino compounds was also studied for the aldol addition reaction between different cyclohexanones and aldehydes. The four catalysts mediated solvent-free diastereo and enantioselective aldol reaction, tolerating the use of sterically bulky aldehydes and substituted cyclohexanones. The best results were obtained for the amino catalyst derived from L-proline, providing the desired adducts in up to 95% yield, with a diastereoisomeric ratio of up to 19.0:1.0 (anti/sin) and an enantiomeric excess of up to 98%. DFT calculations and control experiments were performed aiming a better comprehension of the asymmetric induction process and indicated that various hydrogen bond interactions between the aldehyde and the enamine intermediate are responsible for the chiral induction, and that the trifluoroacetate counteranion is crucial for the attainment of higher stereoselectivities. The amino compound derived from L-proline was also evaluated as a catalyst in Mannich-type reactions between cyclohexanone and different aldehydes and anilines. In all reaction conditions, the product was obtained in good conversions and low diastereoisomeric ratios, with the best result found out when using toluene as solvent, in which the product was prepared in 99% conversion and with a diastereoisomeric ratio of 5.6:1.0 (anti/sin). On the other hand, the products were accessed in the form of racemates.

Keywords: Organocatalysis. Amino catalyst. Michael-type reaction. Aldol addition reaction. Mannich-type reaction

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Exemplos de organocatalisadores mais utilizados: <i>L</i> -prolina, DMAP, Nobin e quinina .....	24
Figura 2	- Estado de transição da reação de Oxa-Michael seguida de adição de Michael intramolecular organocatalisada .....	27
Figura 3	- Estado de transição da reação de adição 1,4 de malononitrila a aril cetonas $\delta$ -aril $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturada organocatalisada por cinchona .....	28
Figura 4	- Estado de Transição proposto por Singh e colaboradores .....	35
Figura 5	- Os quatro compostos a serem sintetizados <b>10a-d</b> .....	39
Figura 6	- Espectro RAMAN do tiofenol puro e em acetonitrila .....	56
Figura 7	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto <b>13a</b> .....	57
Figura 8	- Espectros de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) da reação entre o amino composto <b>13a</b> e a chalcona <b>15a</b> em diferentes tempos .....	58
Figura 9	- Cromatograma do composto <b>19a</b> .....	64
Figura 10	- Comparação do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do catalisador na forma molecular <b>21d</b> (azul), após a reação com ATC proporcionando o catalisador <b>22d</b> (marrom) e o amino composto <b>10d</b> (verde).....	72
Figura 11	- Possíveis conformações adotadas pela enamina .....	77
Figura 12	- Estado de transição da reação entre enamina <i>s-trans</i> e 4-nitrobenzaldeído, levando ao isômero experimentalmente observado	79
Figura 13	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2</b> .....	137
Figura 14	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2</b> .....	138
Figura 15	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>2</b> .....	139
Figura 16	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4</b> .....	140
Figura 17	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>4</b> .....	141
Figura 18	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>4</b> .....	142
Figura 19	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5</b> .....	143
Figura 20	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>5</b> .....	144
Figura 21	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>5</b> .....	145
Figura 22	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>6</b> .....	146
Figura 23	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>6</b> .....	147
Figura 24	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>6</b> .....	148

Figura 25	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7</b> .....	149
Figura 26	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7</b> .....	150
Figura 27	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>7</b> .....	151
Figura 28	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8a</b> .....	151
Figura 29	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8a</b> .....	153
Figura 30	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>8a</b> .....	153
Figura 31	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8b</b> .....	155
Figura 32	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8b</b> .....	155
Figura 33	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>8b</b> .....	156
Figura 34	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8c</b> .....	157
Figura 35	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8c</b> .....	158
Figura 36	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>8c</b> .....	159
Figura 37	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8d</b> .....	160
Figura 38	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8d</b> .....	161
Figura 39	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>8d</b> .....	162
Figura 40	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9a</b> .....	163
Figura 41	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9a</b> .....	164
Figura 42	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>9a</b> .....	165
Figura 43	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9b</b> .....	166
Figura 44	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9b</b> .....	167
Figura 45	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>9b</b> .....	168
Figura 46	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9c</b> .....	169
Figura 47	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9c</b> .....	170
Figura 48	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>9c</b> .....	171
Figura 49	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9d</b> .....	172
Figura 50	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9d</b> .....	173
Figura 51	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>9d</b> .....	174
Figura 52	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>10a</b> .....	175
Figura 53	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>10a</b> .....	176
Figura 54	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>10a</b> .....	177
Figura 55	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>10b</b> .....	178
Figura 56	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>10b</b> .....	179
Figura 57	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>10b</b> .....	180
Figura 58	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>10c</b> .....	181

Figura 59	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>10c</b> .....	182
Figura 60	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>10c</b> .....	183
Figura 61	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>10d</b> .....	184
Figura 62	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>10d</b> .....	185
Figura 63	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>10d</b> .....	186
Figura 64	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>17a</b> .....	187
Figura 64	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>17a</b> ...	188
Figura 64	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>17b</b> .....	189
Figura 64	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>17b</b> ...	190
Figura 64	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19a</b> .....	191
Figura 65	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19a</b> ...	192
Figura 66	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19b</b> .....	193
Figura 67	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19b</b> ...	194
Figura 68	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19c</b> .....	195
Figura 69	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19c</b> ...	196
Figura 70	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19d</b> .....	197
Figura 71	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19d</b> ...	198
Figura 72	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19e</b> .....	199
Figura 73	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19e</b> ...	200
Figura 74	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19f</b> .....	201
Figura 75	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19f</b> ...	202
Figura 76	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19g</b> .....	203
Figura 77	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19g</b> ...	204
Figura 78	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19h</b> .....	205
Figura 79	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19h</b> ...	206
Figura 80	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19i</b> .....	207
Figura 81	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19i</b> ...	208
Figura 82	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19j</b> .....	209
Figura 83	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19j</b> ...	210
Figura 84	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19k</b> .....	211
Figura 85	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19k</b> ...	212
Figura 86	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19l</b> .....	213
Figura 87	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19l</b> ...	214
Figura 88	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19m</b> .....	215

Figura 89	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19m</b> ..	216
Figura 90	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19n</b> .....	217
Figura 91	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19n</b> ...	218
Figura 92	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19o</b> .....	219
Figura 93	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19o</b> ...	220
Figura 94	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19p</b> .....	221
Figura 95	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>19p</b> ...	222
Figura 96	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20a</b> .....	223
Figura 97	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20a</b> ...	224
Figura 98	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20b</b> .....	225
Figura 99	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20b</b> ...	226
Figura 100	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20c</b> .....	227
Figura 101	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20c</b> ...	228
Figura 102	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20d</b> .....	229
Figura 103	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>20d</b> ...	230
Figura 104	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>21d</b> .....	231
Figura 105	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>21d</b> .....	232
Figura 106	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>21d</b> .....	233
Figura 107	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>22d</b> .....	234
Figura 108	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>22d</b> .....	235
Figura 109	- Espectro no IV (ATR) do composto <b>22d</b> .....	236
Figura 130	- Cromatograma de CLAE do composto <b>17a</b> .....	238
Figura 130	- Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>17a</b> .....	238
Figura 130	- Cromatograma de CLAE do composto <b>17b</b> .....	239
Figura 110	- Cromatograma de CLAE do composto <b>19a</b> .....	240
Figura 111	- Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19a</b> .....	240
Figura 112	- Cromatograma de CLAE do composto <b>19b</b> .....	241
Figura 113	- Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19b</b> .....	241
Figura 114	- Cromatograma de CLAE do composto <b>19c</b> .....	242
Figura 115	- Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19c</b> .....	242
Figura 116	- Cromatograma de CLAE do composto <b>19d</b> .....	243
Figura 117	- Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19d</b> .....	243
Figura 118	- Cromatograma de CLAE do composto <b>19e</b> .....	244
Figura 119	- Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19e</b> .....	244

Figura 120 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19f</b> .....	245
Figura 121 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19f</b> .....	245
Figura 122 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19g</b> .....	246
Figura 123 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19g</b> .....	246
Figura 124 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19h</b> .....	247
Figura 125 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19h</b> .....	247
Figura 126 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19i</b> .....	248
Figura 127 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19i</b> .....	248
Figura 128 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19j</b> .....	249
Figura 129 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19j</b> .....	249
Figura 130 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19k</b> .....	249
Figura 131 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19k</b> .....	250
Figura 132 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19l</b> .....	250
Figura 133 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19l</b> .....	251
Figura 134 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19m</b> .....	252
Figura 135 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19m</b> .....	252
Figura 136 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19n</b> .....	253
Figura 137 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19n</b> .....	253
Figura 138 - Cromatograma de CLAE do composto <b>19o</b> .....	254
Figura 139 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto <b>19o</b> .....	254

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reações de Morita-Baylis-Hillman amino catalisadas por líquidos iônicos derivados de aminoácidos realizadas pelo nosso grupo de pesquisa.....	24
Esquema 2 - Mecanismo da reação de adição de Michael sem catalisador .....	25
Esquema 3 - Modo de ativação via íon imínio.....	25
Esquema 4 - Reação de Oxa-Michael seguida de adição de Michael intramolecular organocatalisada.....	26
Esquema 5 - Reação de adição 1,4 de malononitrila a aril cetonas $\delta$ -aril $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturada organocatalisada por cinchona.....	27
Esquema 6 - Reações estudadas por Kumar e colaboradores .....	29
Esquema 7 - Reações estudada por Kotrusz e colaboradores .....	29
Esquema 8 - Reação de adição de Michael realizada pelo nosso grupo de pesquisa .....	30
Esquema 9 - Esquema geral para a reação de adição aldólica .....	31
Esquema 10 - Resultados descritos por List e colaboradores.....	31
Esquema 11 - Mecanismo via formação de um intermediário enamina .....	32
Esquema 12 - Reação de adição aldólica catalisada por L-Tre e O <sup>t</sup> Bu-L-Tre.....	34
Esquema 13 - Reação de adição aldólica catalisada por derivados da L-prolina.....	34
Esquema 14 - Esquema geral para a reação de adição tipo Mannich .....	36
Esquema 15 - Reação tipo Mannich descrita por Ibrahim e colaboradores .....	37
Esquema 16 - Reação tipo Mannich descrita por Yong e Teo .....	37
Esquema 17 - Reação tipo Mannich descrita por Nagata e colaboradores.....	38
Esquema 18 - Plano de síntese dos amino compostos <b>10a-d</b> .....	42
Esquema 19 - Esquema reacional de preparação das chalconas <b>13a-f</b> .....	42
Esquema 20 - Reações tipo Michael propostas na realização do trabalho .....	43
Esquema 21 - Reação de adição aldólica proposta neste trabalho.....	43
Esquema 22 - Reação de adição do tipo Mannich proposta neste trabalho .....	44
Esquema 23 - Preparação do diacetoneídeo <b>2</b> .....	45
Esquema 24 - Preparação do cetil quiral <b>4</b> .....	46
Esquema 25 - Preparação do iodeto <b>5</b> .....	47
Esquema 26 - Preparação do azido <b>6</b> .....	47
Esquema 27 - Preparação do aminocetal <b>7</b> .....	48



Esquema 28 - Preparação dos L-aminoácidos <i>N</i> -Boc protegidos <b>8a-d</b>	49
Esquema 29 - Preparação dos compostos <b>9a-d</b>	49
Esquema 30 - Preparação dos amino catalisadores <b>10a-d</b>	50
Esquema 31 - Esquema reacional de preparação das chalconas <b>13a-f</b>	51
Esquema 32 - Mecanismo esperado para as reações do tipo Michael amino catalisadas	52
Esquema 33 - Possíveis mecanismos envolvidos na reação entre tióis em enonas	55
Esquema 34 - Escopo reacional	65
Esquema 35 - Reação de adição aldólica empregando cetonas acíclicas como doador aldol	67
Esquema 36 - Reação de condensação aldólica empregando propanona como doador aldol	67
Esquema 37 - Reação de adição aldólica empregando benzoilacetato de etila como doador aldol	68
Esquema 38 - Síntese dos amino compostos <b>21d</b> e <b>22d</b>	70
Esquema 39 - Síntese do amino composto <b>21d</b>	70
Esquema 40 - Síntese do amino composto <b>22d</b>	70
Esquema 41 - Mecanismo proposto para formação da enamina a partir do amino composto <b>10d</b>	74
Esquema 42 - Mecanismo proposto para formação do produto aldol <b>18a</b> a partir do amino composto <b>10d</b>	75
Esquema 43 - Mecanismo esperado para a reação do tipo Mannich amino catalisada pelo composto <b>10d</b>	81
Esquema 44 - Reação de adição do tipo Mannich	82
Esquema 45 - Reação de adição do tipo Mannich entre a ciclohexanona, 4-metóxianilina e 4-nitrobenzaldeído com 30 mol % de <b>10d</b>	91

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Reações de adição aldólica assimétrica catalisada por L-aminoácidos	33
Tabela 2 - Condições reacionais das reações de Tiol-Michael	53
Tabela 3 - Condições reacionais das reações de Aza-Michael	59
Tabela 4 - Ensaios preliminares envolvendo a reação de adição aldólica	60
Tabela 5 - Influência da variação do solvente na reação de adição aldólica	61
Tabela 6 - Influência da variação de parâmetros reacionais na reação de adição aldólica com o catalisador <b>10d</b>	62
Tabela 7 - Síntese dos produtos aldol na forma de mistura racêmica	69
Tabela 8 - Reação de adição aldólica aminocatalisada por <b>21d</b> e <b>22d</b>	73
Tabela 9 - Caminhos reacionais simulados para a formação de todos os possíveis estereoisômeros (kcal/mol)	78
Tabela 10 - Condições reacionais para a reação de adição tipo Mannich	84
Tabela 11 - Variação dos solventes na reação de adição tipo Mannich entre a cicloexanona, anilina e benzaldeído	86
Tabela 12 - Reação de adição do tipo Mannich entre a cicloexanona, anilina e benzaldeído em quantidades equimolares	87
Tabela 13 - Condições reacionais para a reação de adição do tipo Mannich entre a cicloexanona, 4-metóxi-anilina e 4-nitrobenzaldeído	88
Tabela 14 - Condições reacionais para a reação de adição do tipo Mannich em duas etapas reacionais	90
Tabela 15 - Condições reacionais para a reação de adição do tipo Mannich utilizando <b>21d</b> como catalisador	91

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(Boc) <sub>2</sub> <sup>o</sup>	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butila
AcOEt	Acetato de etila
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
ATF	Ácido trifluoroacético
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonil
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
<i>D</i>	Dupleto
DCC	<i>N,N</i> -dicicloexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
<i>Dd</i>	Duplo dupleto
<i>Ddd</i>	Duplo dupleto duplo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Eletrófilo
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
F. F.	Faixa de fusão
H	Hora
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
IV (ATR)	Infravermelho (Reflexão Total Atenuada)
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LI	Líquido iônico
L-Ter	L-treonina
<i>M</i>	Multiplete
M. M.	Massa molecular
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz

Min	Minutos
mmHg	Milímetro de mercúrio
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidona
Nu	Nucleófilo
<i>Oct</i>	Octeto
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
Ppm	Partes por milhão
Q	Quarteto
<i>Qd</i>	Quarteto de duplete
<i>Qui</i>	Quinteto
<i>r.d.</i>	Razão diastereoisomérica
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
S	Simpleto
<i>Sl</i>	Sinal largo
<i>t</i>	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
<sup>t</sup> Bu	<i>Terc</i> -butil
<i>tdd</i>	Tripleto de duplo duplete.
THF	Tetraidrofurano

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\delta$	Deslocamento químico
$\nu$	Estiramento da ligação
$\mu$	Micro
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>23</b>
1.1	ORGANOCATÁLISE .....	23
1.2	REAÇÕES DE ADIÇÃO DO TIPO MICHAEL .....	24
1.3	REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA .....	30
1.4	REAÇÕES DE ADIÇÃO DO TIPO MANNICH .....	35
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>39</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	39
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	39
<b>3</b>	<b>PLANEJAMENTO SINTÉTICO</b> .....	<b>41</b>
3.1	ROTA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 10a-d .....	41
3.2	PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS .....	42
3.3	PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL .....	43
3.4	PREPARAÇÃO DOS ADUTOS ALDOL .....	43
3.5	PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DA REAÇÃO DE ADIÇÃO DO TIPO MANNICH .....	44
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>45</b>
4.1	PREPARAÇÃO DOS AMINO COMPOSTOS <b>10a-d</b> .....	45
4.1.1	<b>Preparação do intermediário chave 7</b> .....	<b>45</b>
4.1.2	<b>Proteção do grupamento amino dos L-aminoácidos L-valina, L-leucina, L-fenilalanina e L-prolina</b> .....	<b>48</b>
4.1.3	<b>Preparação das amidas N-protegidas 9a-d</b> .....	<b>49</b>
4.1.4	<b>Preparação dos amino compostos 10a-d</b> .....	<b>50</b>
4.2	ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DOS AMINO COMPOSTOS <b>10a-d</b> EM REAÇÕES DE ADIÇÃO DO TIPO MICHAEL .....	50
4.2.1	<b>Preparação das chalconas 13a-f</b> .....	<b>51</b>
4.2.2	<b>Reações de adição do tipo Michael entre as chalconas 13a-f e diferentes nucleófilos</b> .....	<b>51</b>
4.3	ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DO COMPOSTO <b>10a-d</b> EM REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA .....	59
4.3.1	<b>Otimização das condições reacionais</b> .....	<b>60</b>
4.3.2	<b>Estudo do escopo reacional da reação de adição aldólica utilizando o catalisador 10d</b> .....	<b>64</b>

4.3.3	<b>Avaliação da influência do contra-ânion presente no composto 10d nas reações de adição aldólica .....</b>	<b>69</b>
4.3.4	<b>Estudo do mecanismo de reação e indução assimétrica nas reações de adição adólica através de cálculos teóricos .....</b>	<b>73</b>
4.4	ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DO COMPOSTO <b>10d</b> EM REAÇÕES DE ADIÇÃO TIPO MANNICH .....	79
<b>5</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>93</b>
5.1	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (1S,2S)-1,2-BIS((R)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)ETANO-1,2-DIOL ( <b>2</b> ).....	94
5.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (S)-(2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)METANOL ( <b>4</b> ) .....	95
5.3	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (R)-4-(IODOMETIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO ( <b>5</b> ) .....	96
5.4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (S)-4-(AZIDOMETIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO ( <b>6</b> ) .....	97
5.5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (S)-(2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)METANAMINA ( <b>7</b> ).....	98
5.6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS AMINOÁCIDOS N-BOC-PROTEGIDOS ( <b>8a-d</b> ).....	99
5.7	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS AMINO COMPOSTOS ( <b>9a-d</b> ).....	102
5.8	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS AMINO COMPOSTOS ( <b>10a-d</b> ).....	106
5.9	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS PRODUTOS DE MICHAEL ( <b>17a-b</b> ).....	109
5.10	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS PRODUTOS ALDOL ( <b>19a-p</b> ) .....	111
5.11	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PARA O ESTUDO DO MECANISMO DE REAÇÃO E INDUÇÃO ASSIMÉTRICA NAS REAÇÕES DE ADIÇÃO ADÓLICA ATRAVÉS DE CÁLCULO TEÓRICO. ....	122
5.12	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (S)-N-(((S)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)METIL)PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDA ( <b>21d</b> ).....	122

5.13	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO 2,2,2-TRICLOROACETATO DE (S)-2-(((S)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)METIL)CARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IO ( <b>22d</b> ) .....	123
5.14	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS PRODUTOS DE MANNICH COM A FORMAÇÃO DA IMINA <i>IN SITU</i> ( <b>20a-d</b> ) .....	124
5.15	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS PRODUTOS DE MANNICH COM A PRÉ-FORMAÇÃO DA IMINA ( <b>20a-c</b> ).....	127
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>129</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>131</b>
	<b>APÊNDICE A – Espectros de RMN e no IV</b> .....	<b>136</b>
	<b>APÊNDICE B – Cromatograma de CLAE</b> .....	<b>238</b>
	<b>APÊNDICE C – Divulgação Científica</b> .....	<b>255</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Nessa seção será apresentada a importância do preparo e aplicação de amino catalisadores, derivados de aminoácidos, em diferentes reações orgânicas para a síntese de moléculas mais complexas. Serão abordados também os principais aspectos das reações do tipo Michael, de adição aldólica e do tipo Mannich, por terem sido temas de estudo desse trabalho.

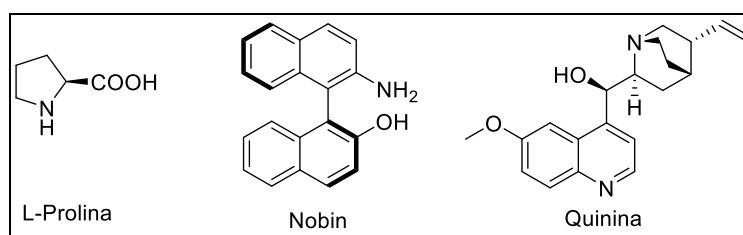
### 1.1 ORGANOCATÁLISE

A síntese de compostos enantiomericamente puros é de grande importância na preparação de produtos farmacêuticos, fragrâncias, aplicações biológicas e afins. O crescente interesse por essas substâncias pode ser observado tanto na comunidade acadêmica quanto no setor químico industrial, e em resposta a esta demanda, novas metodologias vem sendo desenvolvidas no ramo da organocatálise devido à sua grande versatilidade (BARREIRO; FERREIRA & COSTA, 1997; PELLISSIER, 2007; RAMBO, 2010; STORCH & TRAPP, 2016).

A organocatálise é um processo de catálise na qual um composto orgânico, geralmente de baixa massa molecular - constituído de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e outros elementos não metálicos - atua no aumento da velocidade de uma reação química e, de maneira geral, é utilizado em quantidade subestequiométrica, podendo ou não ser recuperado ao final da reação. (AMARANTE & COELHO, 2009; SHAIKH, 2014; DALKO & MOISAN, 2004; VOGEL et al., 2016; CHEONG et al., 2011; MACMILLAN, 2008).

Na literatura é possível encontrar uma vasta lista de moléculas orgânicas capazes de agir como organocatalisadores como, por exemplo, os aminoácidos, os carboidratos, os hidroxiácidos, as aminas quirais, esquaramidas, dentre outros compostos derivados de cada classe. Contudo, os amino catalisadores quirais são a classe de compostos mais explorada atualmente, Figura 1 (LIST, 2007; PENG; SHAO, 2008).

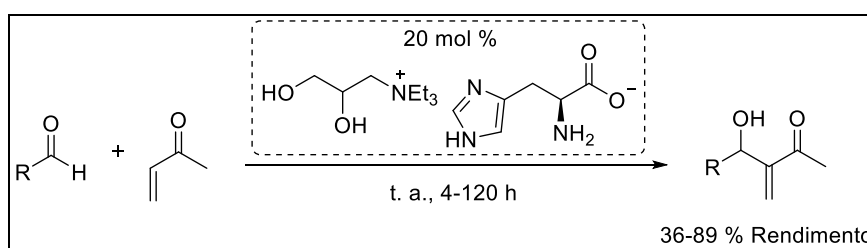
Figura 1 - Exemplos de organocatalisadores mais utilizados: L-prolina, DMAP, Nobin e quinina



Fonte: Adaptado de Shaikh (2014).

Os amino catalisadores podem mediar um grande número de reações orgânicas como, por exemplo, Michael, reações aldol, Mannich, Diels-Alder e 1,3-dipolares entre outras (PENG & SHAO, 2008; TSOGOEVA & WEI, 2006; XU & LU, 2009; XU & CO, 2006). Por exemplo, recentemente nosso grupo de pesquisa descreveu o preparo e uso de líquidos iônicos derivados de aminoácidos como amino catalisadores nas reações de Morita-Baylis-Hillman, em meio livre de solvente. Assim, foi possível realizar a reação entre a metil vinil cetona e diferentes aldeídos aromáticos substituídos nas posições *orto*, *meta* e *para*, levando aos produtos desejados em rendimento de 36-89 % em tempos reacionais entre 4 e 120 horas, Esquema 1. (PEREIRA et al., 2018)

Esquema 1 - Reações de Morita-Baylis-Hillman amino catalisadas por líquidos iônicos derivados de aminoácidos realizadas pelo nosso grupo de pesquisa



Fonte: Adaptado de Pereira et al., (2018).

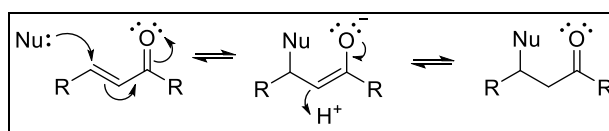
## 1.2 REAÇÕES DE ADIÇÃO DO TIPO MICHAEL

As reações de adição de Michael mediadas por amino catalisadores quirais vêm sendo investigadas de maneira significativa na literatura por serem capazes de gerar, dependendo dos substratos utilizados, um ou mais centros assimétricos em

uma única etapa reacional (DAVIE et al., 2007; DOYLE & JACOBSEN, 2007; ERKKILÄ; MAJANDER & PIHKO, 2007).

A reação de adição de Michael clássica é um processo de formação de ligação carbono-carbono descrito como a adição conjugada do tipo 1,4. No processo não catalisado, o nucleófilo ataca o carbono  $\beta$  de um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado resultando em um intermediário do tipo enolato, que é protonado, fornecendo o aduto de Michael, Esquema 2. Diferentes nucleófilos podem ser utilizados neste tipo de reação como, por exemplo, alcoóis, aminas e tióis e não apenas compostos derivados do carbono, contudo estas reações recebem nomes diferentes, sendo denominadas de Oxa-Michael, Aza-Michael e Sulfa ou Tiol-Michael, respectivamente (BAKER et al., 2007; NAIR et al., 2014).

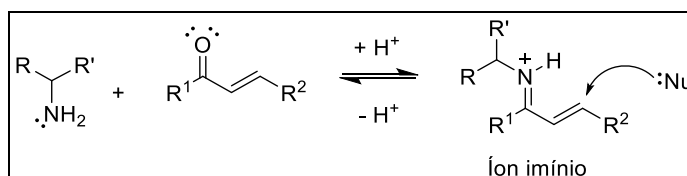
Esquema 2 - Mecanismo da reação de adição de Michael sem catalisador



Fonte: Adaptado de Baker et al., (2007).

Nas reações organocatalisadas por aminas, quando o nucleófilo é diferente de carbono como, por exemplo, nas reações Oxa-, Aza- e Tiol-Michael, o processo catalítico se inicia através da reação do amino catalisador com um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, dando origem a um íon imínio  $\alpha,\beta$ -insaturado, chamado de aceptor de Michael, sendo este considerado o eletrófilo da reação. Em seguida, o nucleófilo da reação (álcool, amina ou tiol) ataca o carbono  $\beta$ , que é deficiente em elétrons, para dar origem ao aduto de Michael, Esquema 3 (MACMILLAN, 2008).

Esquema 3 - Modo de ativação via íon imínio



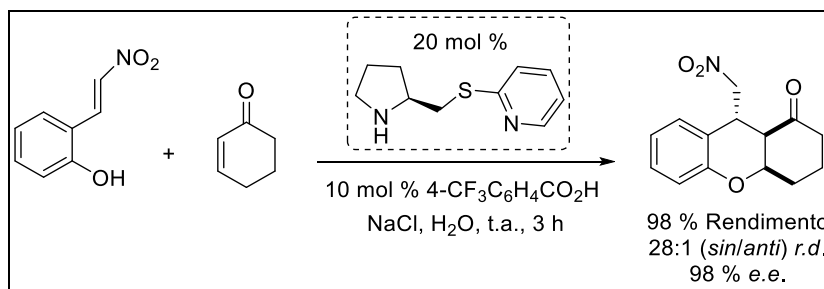
Fonte: Adaptado de Macmillan (2008).

Dependendo dos materiais de partidas utilizados, os adutos de Michael podem conter um ou mais centros estereogênicos. A escolha adequada do amino

catalisador pode induzir a formação do aduto de Michael com enriquecimento enantiomérico, fator este que pode ser explicado tanto pelo bloqueio pelo catalisador de uma das faces do acceptor ou do doador de Michael no estado de transição, quanto pela formação de uma ligação de hidrogênio que oriente a aproximação do nucleófilo ao eletrófilo da reação. No entanto, através dos dados descritos na literatura, os melhores excessos enantioméricos são obtidos quando estes dois fatores ocorrem simultaneamente.

Neste sentido, Xia e colaboradores obtiveram ótimo excesso enantiomérico na reação de Oxa-Michael, seguida de uma reação de Michael intramolecular, amino catalisada por um prolinato de tiol éter, entre a cicloexenona e o 2-hidróxi nitroestireno, Esquema 4. Os autores descreveram a utilização de solução saturada de cloreto de sódio como solvente da reação, e do ácido 4-trifluorometilbenzóico como aditivo. O aduto de Michael foi obtido em 98 % de rendimento, 98 % de excesso enantiomérico (e.e.) e em uma razão diastereoisomérica (*r.d.*) de 28:1 (XIA et al., 2014).

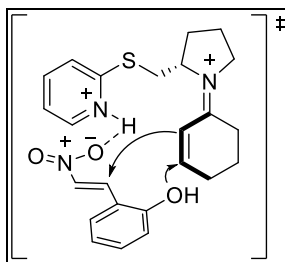
Esquema 4 - Reação de Oxa-Michael seguida de adição de Michael intramolecular organocatalisada



Fonte: Adaptado de Xia et al., (2014).

Os autores sugerem que a reação se inicia pela formação do íon imínio e que, em seguida, a aproximação do nucleófilo é orientada pela formação de uma ligação de hidrogênio entre o nucleófilo e a cadeia lateral do catalisador, induzindo a quiralidade do produto desejado, Figura 2.

Figura 2 – Estado de transição da reação de Oxa-Michael seguida de adição de Michael intramolecular organocatalisada

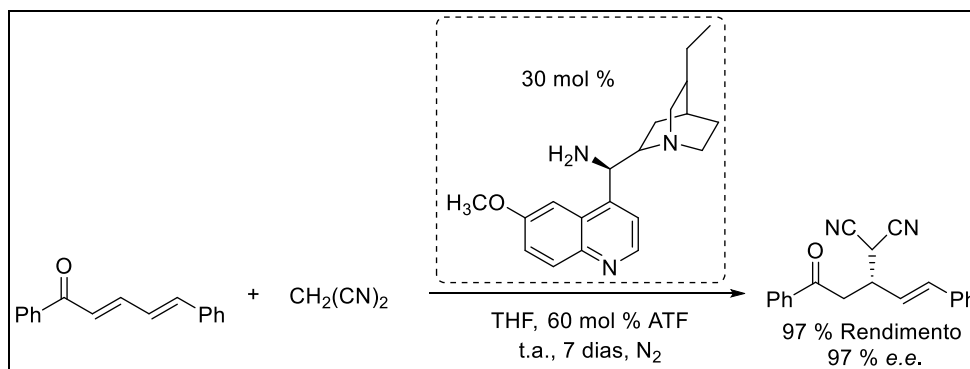


Fonte: Adaptado de Xia et al., (2014).

Dentre os amino catalisadores mais eficientes podemos destacar os derivados ou análogos da L-prolina, no entanto, vários grupos de pesquisa vêm buscando desenvolver processos catalíticos que utilizem aminas primárias, especialmente as aminas primárias quirais derivadas de produtos naturais como, por exemplo, os aminoácidos e as cinchoninas como amino catalisadores (XU; LUO & LU, 2009).

Neste sentido, o trabalho desenvolvido por Oliva e colaboradores merece destaque. Os autores descrevem os resultados obtidos na reação de adição 1,4 de malononitrila a aril cetonas  $\delta$ -aril  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas organocatalisada por cinchona. A reação foi realizada utilizando tetraidrofurano (THF) como solvente e o ácido trifluoroacético (ATF) como aditivo. O aduto de Michael foi obtido em 97 % de rendimento e 97 % de e.e., Esquema 5 (OLIVA et al., 2010).

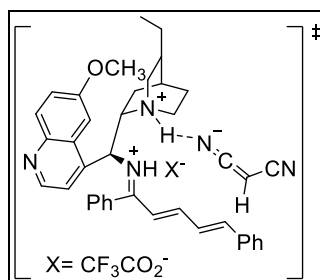
Esquema 5 - Reação de adição 1,4 de malononitrila a aril cetonas  $\delta$ -aril  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturada organocatalisada por cinchona



Fonte: Adaptado de Oliva et al., (2010).

Os autores sugerem que ocorra a formação do íon imínio entre a amina primária do catalisador e a cetona insaturada e, em seguida, a aproximação do nucleófilo seja orientada através da formação de ligação de hidrogênio entre o catalisador e o nucleófilo, Figura 3.

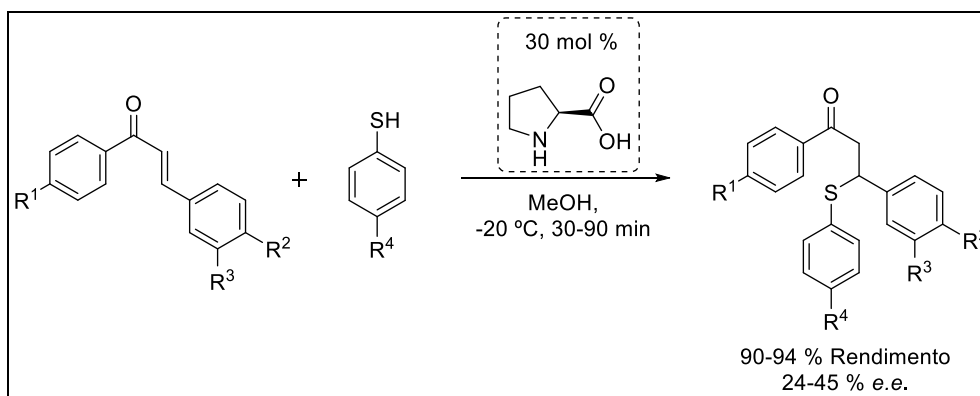
Figura 3 - Estado de transição da reação de adição 1,4 de malononitrila a aril cetonas  $\delta$ -aril  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturada organocatalisada por cinchona



Fonte: Adaptado de Oliva et al., (2010).

É pouco descrito na literatura trabalhos que apresentam reações de Tiol-Michael com excelentes *e.e.* e que descrevam o mecanismo determinante para a indução da quiralidade dos adutos obtidos. Kumar e Akanksha realizaram a reação de adição de Michael de diferentes tióis à chalconas utilizando aminoácidos como, por exemplo, L-histidina, L-prolina, D,L-2-fenilglicina como catalisador. Os melhores resultados foram obtidos com a utilização da L-prolina como catalisador, em metanol a -20 °C, levando aos adutos de Michael em rendimentos que variaram de 90 a 94 %. Contudo, os excessos enantioméricos observados variam apenas de 24 a 45 % e não foi fornecida nenhuma racionalização para o processo de indução assimétrica, Esquema 6 (KUMAR; AKANKSHA, 2007).

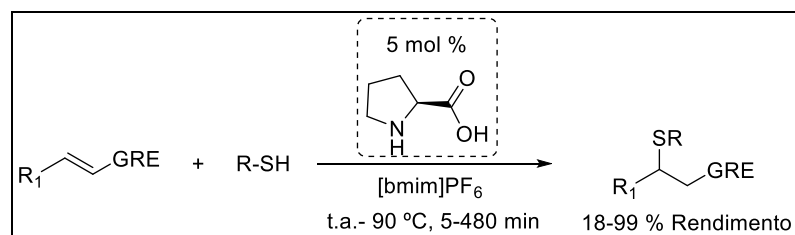
Esquema 6 - Reações estudadas por Kumar e Akanksha



Fonte: Adaptado de Kumar e Akanksha (2007).

Outro trabalho no qual aminoácidos foram utilizados como catalisadores foi descrito por Kotrusz e Toma. Estes autores descreveram a reação de adição de Michael de diferentes tióis a uma série de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediadas por 5 mol % de L-prolina como amino catalisador e empregando [bmim][PF<sub>6</sub>] (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio) como solvente. Os adutos de Michael foram obtidos em rendimentos que variaram de 18 a 99 %, no entanto, não foi observado enriquecimento enantiomérico nos produtos de adição, Esquema 7 (KOTRUSZ; TOMA, 2006).

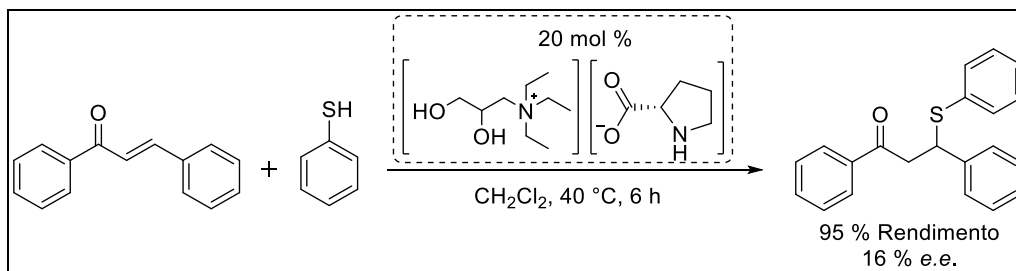
Esquema 7 - Reações estudada por Kotrusz e Toma



Fonte: Adaptado de Kotrusz e Toma (2006).

Em estudos preliminares de nosso grupo de pesquisa, acerca de reações de adição de tiofenol a chalconas, o melhor resultado foi obtido quando utilizado 20 mol % de um líquido iônico derivado da L-prolina como catalisador e diclorometano como solvente. O aduto de Michael foi obtido em 95 % de rendimento e 16 % de e.e., o que sugere a formação do íon imínio entre o catalisador e a chalcona no estado de transição para a indução da quiralidade, Esquema 8.

Esquema 8 - Reação de adição de Michael realizada pelo nosso grupo de pesquisa



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Através da análise dos resultados descritos para as reações do tipo Michael, Aza, Oxa e Tiol-Michael, somados aos nossos resultados preliminares, pode ser notada a necessidade do desenvolvimento de novos amino catalisadores capazes promover essas transformações e de induzir quiralidade aos produtos desejados. Essa demanda é ainda mais urgente e desafiadora nas reações de tiol-Michael, devido à grande nucleofilicidade do grupo tiol. As reações assimétricas do tipo Oxa e Aza-Michael já são mais estudadas e em geral, bons excessos enantioméricos são observados quando existe simultaneamente a formação do íon imínio e o estabelecimento de uma ligação de hidrogênio entre este intermediário e o nucleófilo.

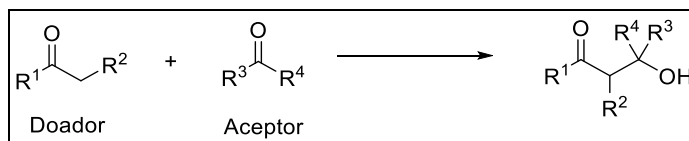
Sendo assim, não é facilmente encontrado na literatura artigos que discutam com mais profundidade a influência de ligações de hidrogênios, entre o íon imínio e o tiol, bem como da importância de processos de protonação/desprotonação do tiol em meio de solvente orgânico convencional. Assim, acreditamos existir a necessidade de racionalizar o mecanismo das reações de adição 1,4 do tipo Oxa, Aza e Tiol-Michael em solventes orgânicos, especialmente as organocatalisadas por aminas.

### 1.3 REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA

As reações de adição aldólica intermoleculares ocorrem por um processo no qual um composto carbonílico enolizável, conhecido como doador aldol, reage com um composto carbonílico eletrofílico, conhecido como aceptor aldol, conduzindo a uma variedade de produtos aldólicos com uma porção  $\beta$ -hidroxi carbonílica, Esquema 9 (MUKAIYAMA, 1982).



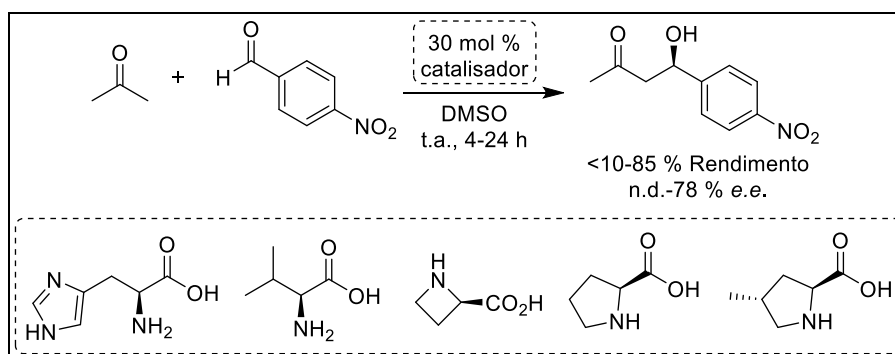
Esquema 9 - Esquema geral para a reação de adição aldólica



Fonte: Adaptado de Mukaiyama (1982).

O crescente interesse pela reação de adição aldólica teve início a partir do trabalho pioneiro realizado por List e colaboradores, que descreveram a utilização de aminoácidos naturais, dentre outros amino catalisadores quirais, na reação de adição entre a propanona e o 4-nitrobenzaldeído. Os produtos desejados foram obtidos em baixíssimos rendimentos, exceto, quando foi utilizado a L-prolina e alguns de seus análogos como catalisador. Neste caso, os produtos foram obtidos em rendimentos moderados, em torno de 60 %, e e.e. variando de 40-78%, Esquema 10 (LIST; LERNER & BARBAS, 2000).

Esquema 10 - Resultados descritos por List e colaboradores

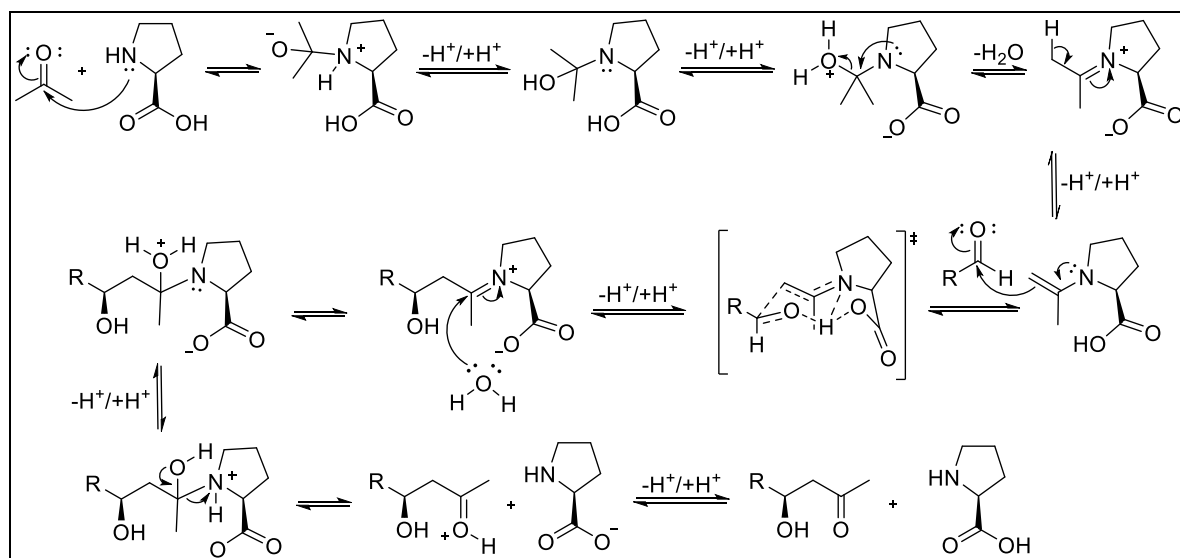


n.d. = não determinado.

Fonte: Adaptada de List et al., (2000).

Neste mesmo trabalho, List e colaboradores propuseram que no mecanismo da reação catalisada pela L-prolina o catalisador desempenha um duplo papel: inicialmente reage com o grupo carbonílico da cetona para formar a enamina e, em seguida, age como auxiliador quiral do tipo ácido de Brønsted, estabilizando o estado de transição através de ligação de hidrogênio, Esquema 11.

Esquema 11 - Mecanismo via formação de um intermediário enamina

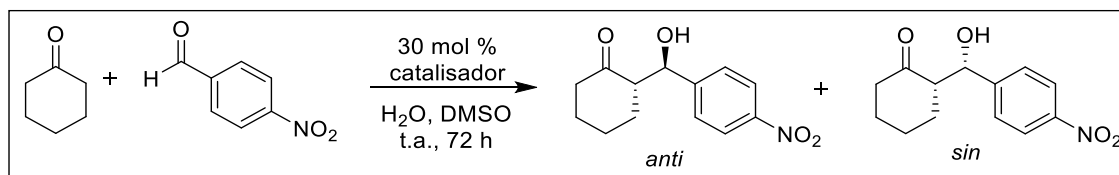


Fonte: Adaptado de List et al., (2000).

Dentre os principais amino catalisadores quirais encontrados na literatura, as aminas secundárias quirais, especialmente os derivados da L-prolina, são provavelmente as mais utilizadas (LIST, 2006). Por outro lado, as aminas primárias quirais são largamente negligenciadas devido ao equilíbrio imina-enamina desfavorável (BASSAN; ZOU & REYES, 2005; PENG & SHAO, 2008).

No entanto, Córdova e colaboradores descreveram a utilização de L-aminoácidos, contendo aminas primárias, como organocatalisadores na reação de adição aldólica entre a ciclohexanona e 4-nitrobenzaldeído em meio aquoso. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variam de moderados a bons, em ótimos *e.e.* e *r.d.* (*antisin*), dependendo do catalisador utilizado, Tabela 1. A partir da observação destes resultados é evidente que L-aminoácidos contendo aminas primárias podem catalisar reações de adição de forma eficiente (CÓRDOVA et al., 2006).

Tabela 1 - Reações de adição aldólica assimétrica catalisada por L-aminoácidos

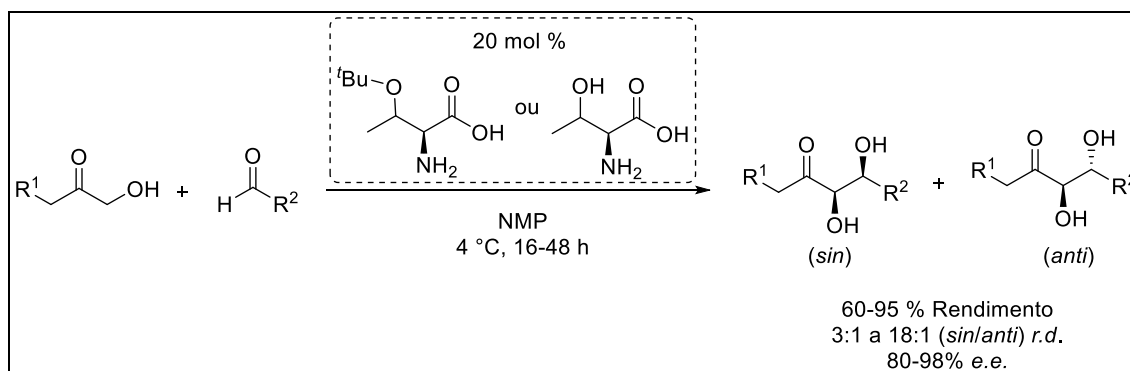


Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	<i>r.d. (anti/sin)</i>	<i>e.e.</i> (%)
1	L-Alanina	95	15:1	92
2	L-Valina	98	37:1	>99
3	L-Arginina	62	1:1	4
4	L-Isoleucina	82	10:1	>99
5	L-Serina	88	7:1	80

Fonte: Adaptada de Córdova et al., (2006).

Além da reação descrita na Tabela 1, os autores estudaram outras reações de adição aldólica empregando como organocatalisadores derivados dos L-aminoácidos contendo aminas primárias, porém apenas seis aldeídos foram utilizados no escopo reacional, sendo três aromáticos e apenas com substituintes na posição *para*.

Em meio aos diversos trabalhos publicados descrevendo a utilização de L-aminoácidos, o desenvolvido por Barbas e colaboradores merece grande destaque, pois foi o primeiro a apresentar um método para a obtenção de produtos aldol com estereoquímica 1,2-*sin*, sendo anteriormente descrito apenas a formação de compostos com estereoquímica exclusivamente 1,2-*anti*. Neste trabalho foram testados cinco amino catalisadores acíclicos na reação de adição entre diferentes hidroxicetonas substituídas e diferentes aldeídos aromáticos utilizando *N*-metilpirrolidona (NMP) como solvente. Os produtos foram obtidos em melhores resultados quando a L-treonina (L-Tre) e a *O*-*t*Bu-L-treonina (*O*-*t*Bu-L-Tre) foram utilizadas como amino catalisadores, fornecendo rendimentos que variaram de 60-95 %, ótimo *e.e.* (80-98 %) e alta *r.d.* com valor máximo de 18:1 (*sin/anti*), Esquema 12. No entanto, para o escopo reacional foram empregados apenas cinco aldeídos e todos com substituintes na posição *para* (RAMASASTRY et al., 2007).

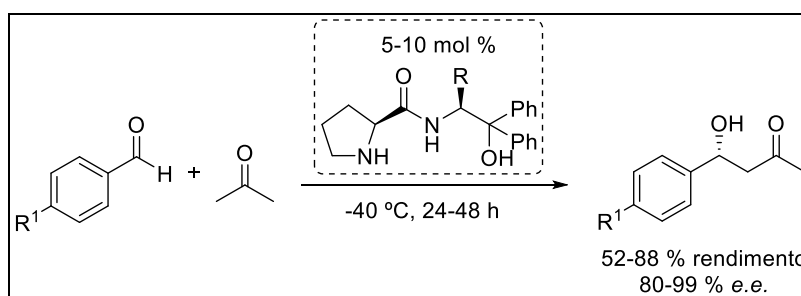
Esquema 12 - Reação de adição aldólica catalisada por L-Tre e O-<sup>t</sup>Bu-L-Tre

Fonte: Adaptada de Ramasastry et al., (2007).

Embora nesses exemplos a utilização de L-aminoácidos como organocatalisadores apresentaram bons resultados, sua utilização é de certa forma limitada devido à baixa solubilidade destes compostos em solventes orgânicos. Desse modo, diversos grupos de pesquisa passaram a sintetizar derivados solúveis de aminoácidos, bem como seus peptídeos, e a investigar suas potencialidades como amino catalisadores.

Dentre vários trabalhos publicados descrevendo variação na estrutura de L-aminoácidos, podemos destacar o trabalho de Singh e colaboradores (RAJ; GINOTRA & SINGH, 2006). Os autores prepararam uma série de compostos derivados da L-prolina capazes de catalisar a reação entre aldeídos aromáticos e a propanona. Para isso, foram utilizados de 5-10 mol % do catalisador e os produtos de adição foram obtidos em boa enantiosseletividade (80-99 % e.e.) e em bons rendimentos, Esquema 13. No entanto, apenas a propana foi utilizada como doador aldol ao longo de todo o trabalho.

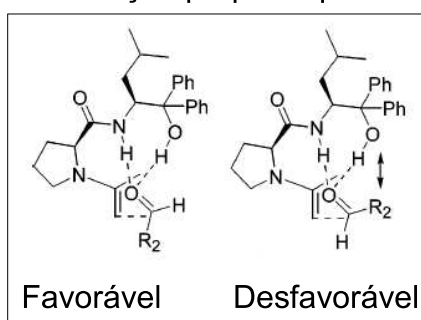
Esquema 13 - Reação de adição aldólica catalisada por derivados da L-prolina



Fonte: Adaptada de Raj; Ginotra & Singh (2006).

Com base em cálculos teóricos os autores propuseram que, no estado de transição, o aldeído é ativado através de uma ligação de hidrogênio, entre o oxigênio da carbonila e os grupos NH da amida (proveniente do aminoácido) e -OH que está a 3 ligações deste do grupamento amida, Figura 4. Além disto, o carbono ligado à hidroxila também está ligado a dois substituintes volumosos. Assim, o ataque nucleofílico ocorre preferencialmente por uma das faces, proporcionando uma maior seletividade por parte do organocatalisador (RAJ; GINOTRA & SINGH, 2006).

Figura 4 - Estado de Transição proposto por Singh e colaboradores



Fonte: Retirada de Raj; Ginoira & Singh (2006).

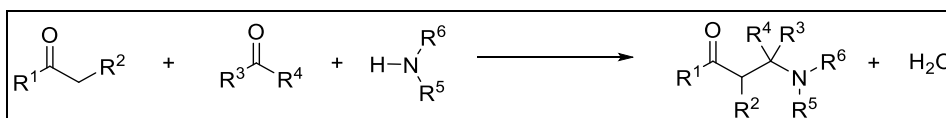
Diferentes estratégias sintéticas, e os mais variados compostos orgânicos, podem ser utilizados como matéria prima para preparar compostos mais complexos a base dos aminoácidos. Dentre estes compostos podemos destacar o D-manitol, um carboidrato quiral natural de baixo custo encontrado em diversos vegetais como, por exemplo, em beterrabas, cebolas e entre outros (OLIVEIRA; FERREIRA & SOUZA, 2009). Com isso, o D-manitol tem sido foco de estudo de diversos grupos de pesquisa, que buscam incorporar este composto na preparação de moléculas mais complexas (ALVES et al., 2011).

#### 1.4 REAÇÕES DE ADIÇÃO DO TIPO MANNICH

A reação de Mannich consiste em uma transformação química envolvendo um composto contendo um hidrogênio enolizável, geralmente na posição  $\alpha$  em relação a um grupo carbonila ou nitrila, e uma imina ou íon imínio, que pode ser utilizado diretamente ou formado *in situ* (TANAKA; HASUI; SUGINOME, 2008). O produto formado nesta reação é um composto  $\beta$ -amino-carbônico, o que resulta em um

grande aumento da complexidade molecular em uma única etapa sintética, podendo ser formados um ou mais centros estereogênicos, Esquema 14.

Esquema 14 - Esquema geral para a reação de adição tipo Mannich

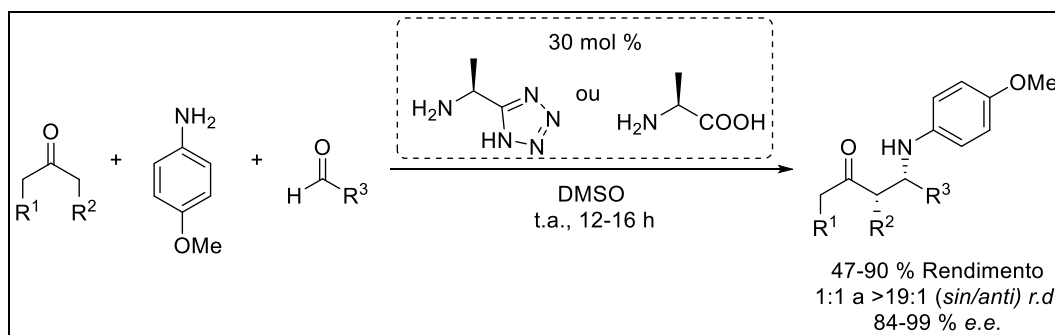


Fonte: Adaptado de Bagheri et al., (2021).

O primeiro relato acerca dessa reação foi reportado em 1912 por Von Mannich e Krösche (MANNICH; KRÖSCHE, 1912). Apesar do avanço da área de catálise assimétrica, um dos principais desafios sintéticos associados à reação tipo Mannich é o controle da estereosseletividade dos produtos formados e a minimização da formação de subprodutos. Nesse contexto, diversos grupos de pesquisa desenvolveram novos catalisadores e investigaram intensamente novos protocolos assimétricos para essa reação.

No que diz respeito à protocolos assimétricos para a reação tipo Mannich catalisados por derivados de aminoácidos, geralmente observa-se que as metodologias são muitas vezes restritas a substratos específicos e apresentam baixa estereosseletividade. Por exemplo, Ibrahim e colaboradores descreveram o uso de derivados de aminoácidos como organocatalisadores para a reação tipo Mannich entre 4-metoxianilina, cetonas enolizáveis e aldeídos, Esquema 15 (IBRAHEM et al., 2005). Embora os autores tenham obtido bons resultados, especialmente em relação à enantiosseletividade, a maioria dos produtos apresentou moderados rendimentos e houve caso em que a r.d. foi de 1:1 (*sin/anti*). O escopo apresentado no trabalho descreve apenas três pontos empregando a L-alanina como catalisador e, de maneira geral, apresentou limitações quanto a natureza dos substratos (apenas três aldeídos e uma amina).

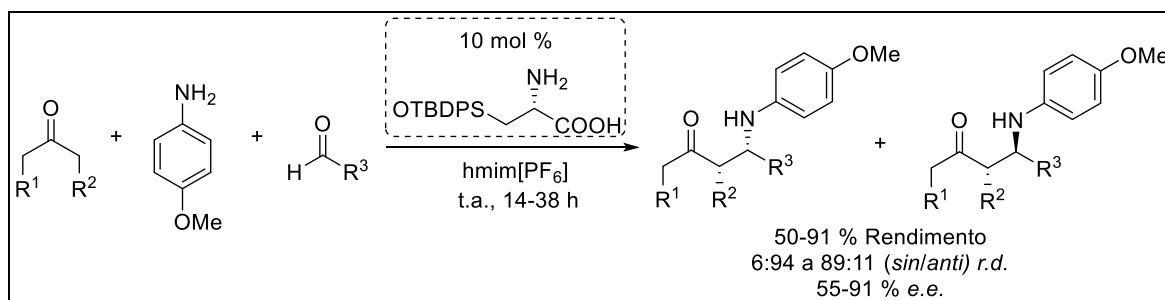
Esquema 15 - Reação tipo Mannich descrita por Ibrahem e colaboradores



Fonte: Adaptado de Ibrahem et al., (2005).

Em 2011, Yong e Teo descreveram o uso de um derivado da serina (*tert*-butil-difenil-silil-L-serina) como organocatalisador para a reação tipo Mannich assimétrica e o líquido iônico hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazólio como solvente, Esquema 16 (YONG; TEO, 2011). Embora os adutos tenham sido obtidos em bons rendimentos, o controle da razão diastereoisomérica não foi satisfatório, tendo casos em que o isômero *sin* foi majoritário e casos em que o isômero *anti* foi predominante. A enantiosseletividade variou de moderada a boa e apresentou-se no geral na faixa de 75 % e.e. O trabalho apresentou apenas o uso de uma única amina e de apenas duas cetonas na descrição do escopo reacional.

Esquema 16 - Reação tipo Mannich descrita por Yong e Teo

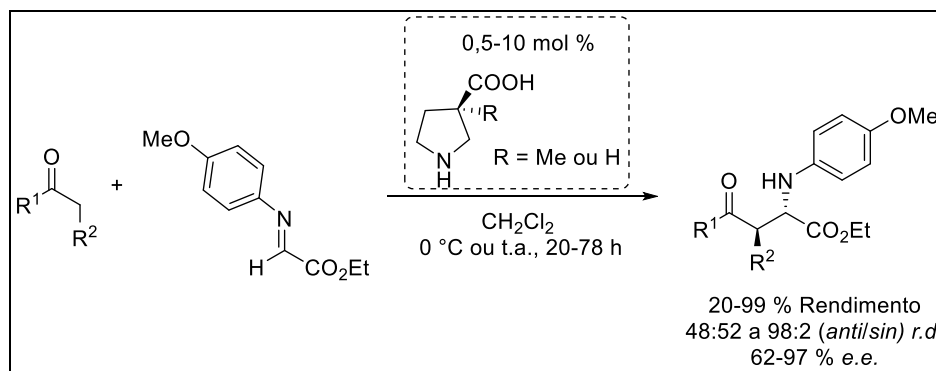


Fonte: Adaptado de Yong e Teo (2011).

Mais recentemente, Nagata e colaboradores reportaram o uso de isômeros da prolina e seus derivados como catalisadores na reação tipo Mannich, Esquema 17 (NAGATA et al., 2013). Neste estudo a imina foi pré-formada, isolada e utilizada diretamente nas condições reacionais, levando aos adutos de Mannich em até 99 % de rendimento. O controle da estereosseletividade foi, de maneira geral, satisfatório levando a razões diastereoisoméricas entre 48:52 e 98:2 (*anti/sin*) e excessos

enantioméricos entre 62-97 %. A principal limitação dessa metodologia consistiu na grande variação dos parâmetros reacionais ao longo do preparo do escopo. Por exemplo, a quantidade de catalisador foi variada em até 20 vezes (entre 0,5 e 10 mol %) e duas temperaturas reacionais distintas foram utilizadas. Embora o escopo tenha permitido o uso de uma variedade de cetonas, apenas uma imina foi utilizada.

Esquema 17 - Reação tipo Mannich descrita por Nagata e colaboradores



Fonte: Adaptado de Nagata et al., (2013).

Nesse contexto, fica evidente que a reação tipo Mannich assimétrica catalisada por derivados de aminoácidos, embora tenha apresentado avanços significativos ao longo dos últimos anos, ainda carece de um protocolo geral, reproduzível e de fácil controle da estereosseletividade dos produtos formados.



## 2 OBJETIVOS

Nesta seção serão apresentados o objetivo geral e os objetivos específicos deste trabalho.

### 2.1 OBJETIVO GERAL

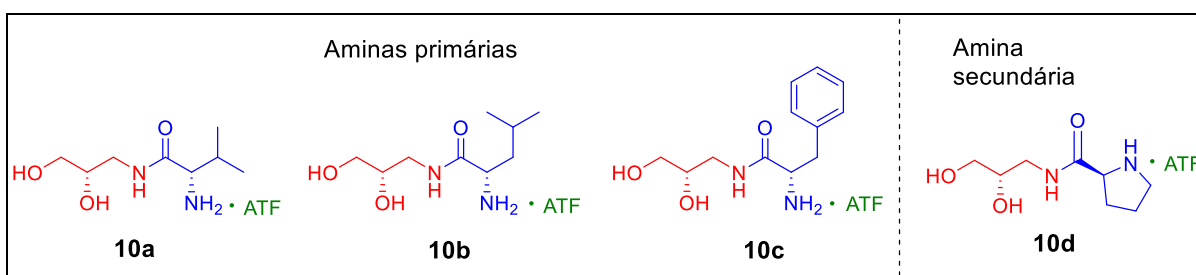
Sintetizar amino compostos, com potenciais aplicações em organocatálise, por meio da reação de amidação entre um derivado do D-manitol e diferentes L-aminoácidos. Compreender experimentalmente o modo de atuação destes compostos, como possíveis organocatalisadores, em reações do tipo Michael, de adição aldólica e adição do tipo Mannich. Somado a isso, realizar cálculos teóricos para a compreensão do mecanismo da reação de adição aldólica catalisada por estes compostos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- a) Sintetizar os amino compostos quirais **10a-d** por meio da reação de amidação entre um derivado do D-manitol e diferentes L-aminoácidos, Figura 5;

Figura 5 - Os quatro compostos a serem sintetizados **10a-d**



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

- b) Preparar diferentes cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, para posterior utilização como substratos em reações do tipo Michael;

- c) Estudar a viabilidade da aplicação dos compostos **10a-d** como amino catalisadores em reações de Oxa-Michael, Tiol-Michael e Aza-Michael e avaliar os excessos enantioméricos nos três tipos de reação de adição 1,4;
- d) Estudar a viabilidade da aplicação dos compostos **10a-d** como amino catalisadores em reações de adição aldólica entre cicloexanonas e diferentes aldeídos aromáticos substituídos;
- e) Otimizar as condições de reação para a formação dos produtos de adição aldólica em bons rendimentos e com alta estereosseletividade;
- f) Preparar um escopo representativo dos produtos aldol nas condições reacionais otimizadas, através do uso de diferentes cicloexanonas e aldeídos aromáticos substituídos;
- g) Realizar cálculos teóricos para avaliar os possíveis mecanismos da reação de adição aldólica e do processo de indução assimétrica, comparando os resultados obtidos experimentalmente;
- h) Estudar a viabilidade da aplicação do composto **10a-d** como amino catalisador em reações de adição do tipo Mannich entre a cicloexanona, diferentes aldeídos e anilinas aromáticas;
- i) Avaliar os valores das razões diastereoisoméricas e dos excessos enantioméricos dos produtos obtidos da reação de adição do tipo Mannich.

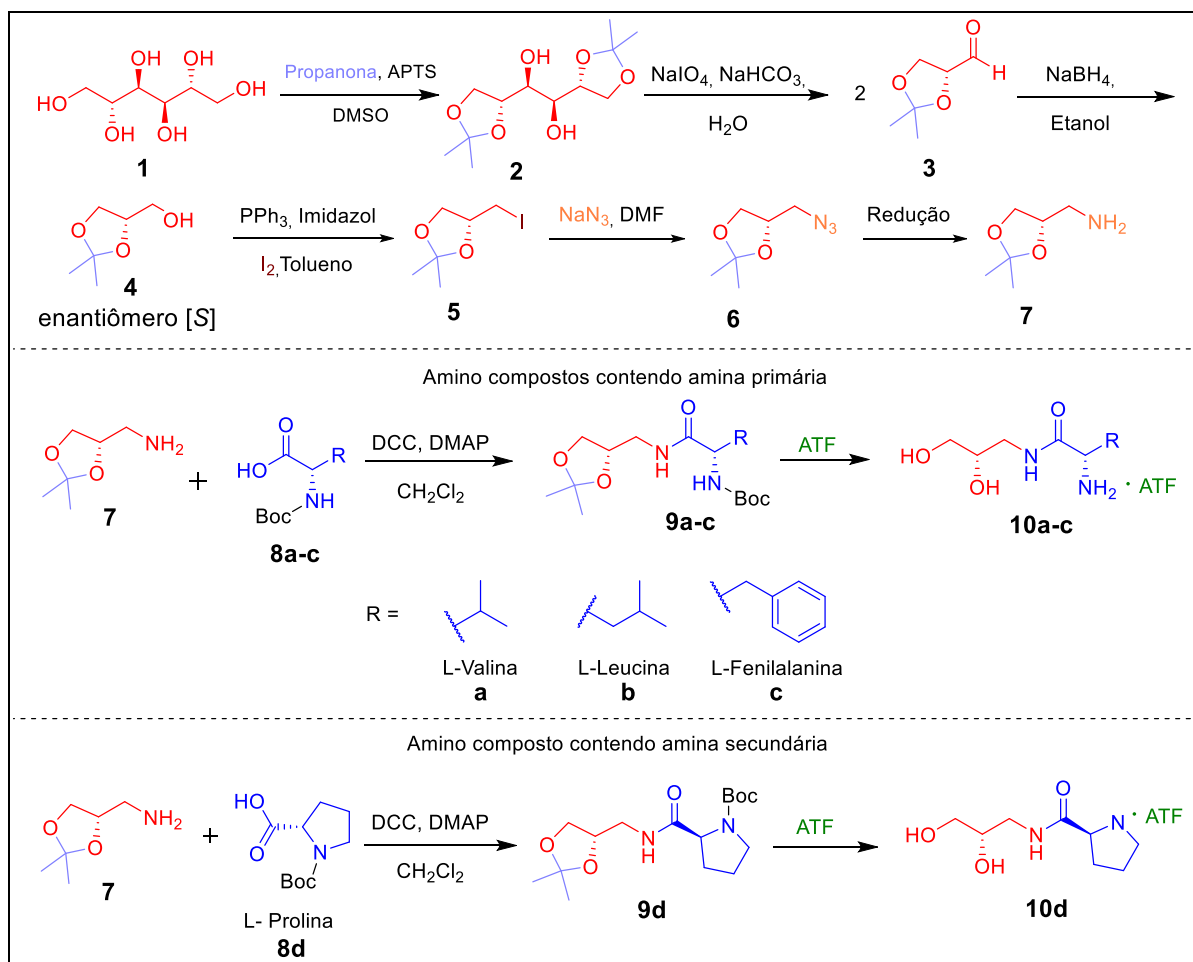
### 3 PLANEJAMENTO SINTÉTICO

Nesta seção serão descritas as sequências reacionais planejadas para a preparação dos amino compostos e para os materiais de partida não comerciais. Somado a isso, serão descritas as reações nas quais os amino catalisadores serão empregados.

#### 3.1 ROTA SINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS **10a-d**

Os amino compostos estereoisomericamente puros **10a-d** serão preparados a partir do D-manitol, Esquema 18. Para isto, o D-manitol **1** será submetido à reação com a propanona, em meio ácido, para dar origem ao composto **2**. Em seguida, será realizado a clivagem oxidativa do diol **2**, para fornecer o aldeído **3**. O composto **3** será submetido a reação de redução, para dar origem ao cetol enantiomericamente puro **4**. Em seguida, a hidroxila primária livre será substituída por iodo, para dar origem ao iodeto **5**, que será submetido à reação de substituição nucleofílica utilizando azida de sódio para a formação do derivado azido **6**. Posteriormente, o grupamento azido será reduzido para a formação da amina primária **7**.

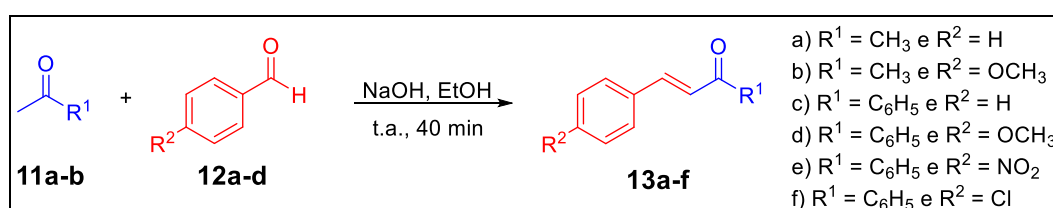
Posteriormente, os derivados **9a-d** serão sintetizados através de uma reação de amidação entre o composto **7** e os aminoácidos *N*-Boc protegidos **8a-d**. Finalmente, o grupo protetor Boc e o grupo cetol serão removidos através da reação com ácido trifluoroacético (ATF), levando aos amino compostos **10a-d**.

Esquema 18 - Plano de síntese dos amino compostos **10a-d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

### 3.2 PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS

A preparação das chalconas **13a-f** será realizada com base no procedimento descrito por Zheng e colaboradores, que utiliza hidróxido de sódio em meio etanólico e a temperatura ambiente, Esquema 19 (ZHENG et al., 2011).

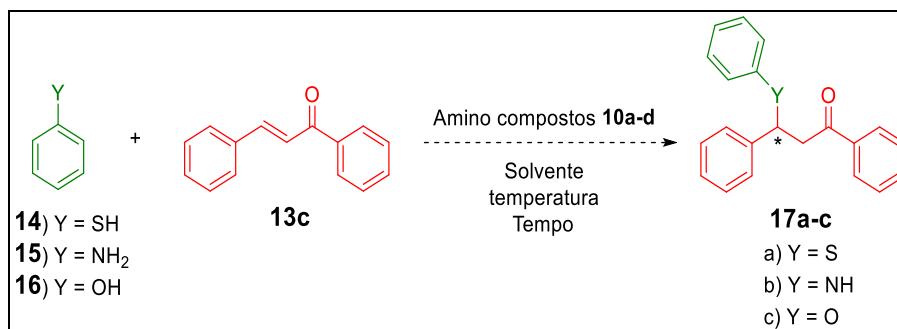
Esquema 19 - Esquema reacional de preparação das chalconas **13a-f**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

### 3.3 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL

Os adutos de Michael serão preparados a partir da reação entre as chalconas, previamente preparadas, e diferentes nucleófilos (fenóis, aminas e tióis) e utilizando os amino compostos **10a-d** como catalisadores, Esquema 20.

Esquema 20 - Reações tipo Michael propostas na realização do trabalho



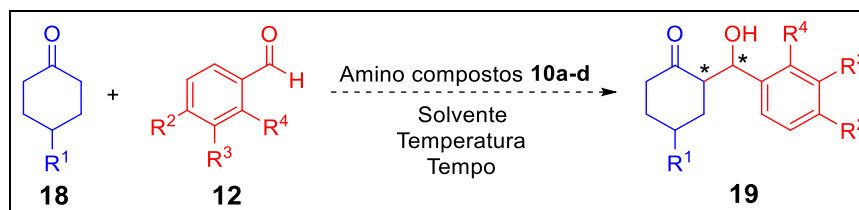
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

As reações serão realizadas na presença e na ausência de solventes orgânicos moleculares. Será realizado a otimização das condições reacionais, determinando a que fornece a melhor proporção enantiomérica para os produtos formados.

### 3.4 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS ALDOL

Os amino compostos **10a-d** também serão testados como amino catalisadores em reações de adição entre cicloexanonas e diferentes aldeídos aromáticos, Esquema 21.

Esquema 21 - Reação de adição aldólica proposta neste trabalho



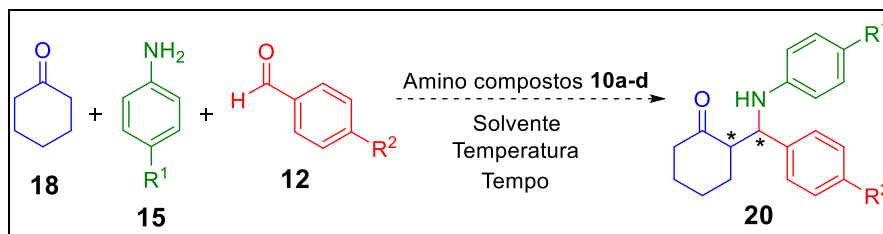
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Visando obter as melhores razões estereoisoméricas nos produtos formados, parâmetros reacionais como, por exemplo: temperatura, solvente e a influência de aditivos também serão estudados. Os resultados obtidos serão investigados através de cálculos teóricos empregando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

### 3.5 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DA REAÇÃO DE ADIÇÃO DO TIPO MANNICH

O amino composto **10d** também será avaliado como amino catalisadores em reações de adição do tipo Mannich entre a cicloexanona, diferentes aldeídos e anilinas aromáticas, Esquema 22.

Esquema 22 - Reação de adição do tipo Mannich proposta neste trabalho



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

A fim de obter também as melhores razões estereoisoméricas nos produtos desejados, parâmetros reacionais como, por exemplo: temperatura, solvente e a influência de aditivos também serão estudados.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão abordados os resultados e a discussão de todas as etapas percorridas ao longo do trabalho.

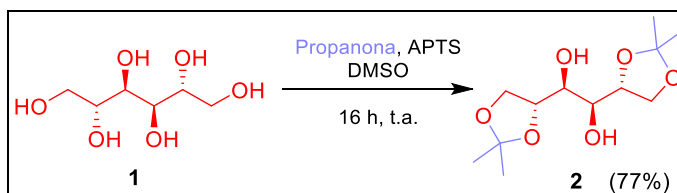
### 4.1 PREPARAÇÃO DOS AMINO COMPOSTOS **10a-d**

A síntese dos compostos **10a-d** ocorreu através de quatro etapas reacionais que serão apresentadas a seguir e estão detalhadamente descritas na dissertação de mestrado (MARTINS, 2017).

#### 4.1.1 Preparação do intermediário chave **7**

A preparação dos amino compostos (**10a-d**) teve início por meio da reação de proteção das hidroxilas em C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> e C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> do D-manitol (**1**) para a formação do diacetoneídeo **2**. Para isto, foi utilizado ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador, DMSO como solvente e propanona em excesso. A reação foi conduzida sob agitação, a temperatura ambiente, por 16 horas. O composto **2** foi obtido em 77 % de rendimento após extração líquido-líquido com solução de NaHCO<sub>3</sub> 5 % e acetato de etila e purificação por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura isocrática de hexano/acetato de etila (8:2) como fase móvel, Esquema 23. A pureza optica do diacetoneídeo foi determinada pela medida de rotação óptica  $[\alpha]_D^{25} = +2,4$  (c = 1,00 g/100 mL; etanol).

Esquema 23 - Preparação do diacetoneídeo **2**



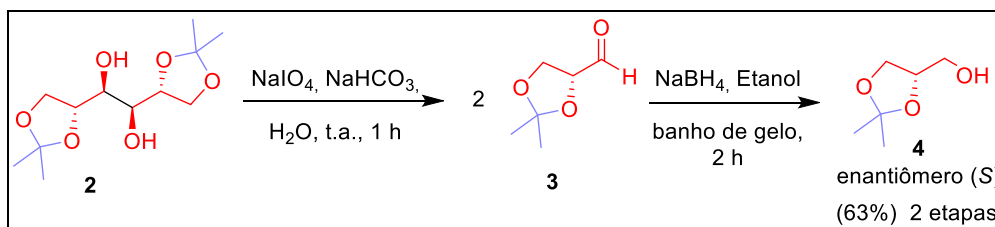
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

O diacetoneídeo **2** foi então submetido a uma reação de clivagem oxidativa em meio levemente básico (NaHCO<sub>3</sub> 5 % (m/v)), utilizando periodato de sódio como o agente oxidante. A adição dos reagentes foi realizada a 0 °C e, em seguida, a

reação foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por uma hora. Por fim, para o isolamento do aldeído **3**, foram adicionados 50 mL de etanol ao meio reacional, seguido de filtração a vácuo para remoção de subprodutos sólidos da reação.

A fase etanólica, contendo o aldeído **3**, foi resfriada a 0 °C, adicionado borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) e mantida sob agitação magnética por duas horas em banho de gelo. Após este período, a mistura reacional foi filtrada a vácuo para remoção dos resíduos inorgânicos. A essa nova fase etanólica, foram adicionados 100 mL de clorofórmio e o pH do meio ajustado até pH 8, através da adição de ácido acético glacial, a 0 °C. Após 10 minutos, foi realizada extração utilizando clorofórmio. Após os procedimentos usuais de extração, o produto foi purificado por destilação sob pressão reduzida. O cetol **4** foi obtido em 63 % de rendimento considerando as duas etapas (clivagem oxidativa e redução do aldeído formado). A pureza do cetol (**4**) de configuração (S) foi determinada pela medida de rotação óptica ( $[\alpha]_D^{20} = +14,7^\circ$  (puro)), que está de acordo com os valores descritos na literatura (Lit. =  $+14,5^\circ$  (puro)) (CITÓ; ARAÚJO; LOPES, 2009), Esquema 24.

Esquema 24 - Preparação do cetol quiral **4**



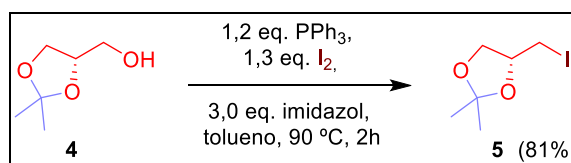
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Uma vez que o grupo –OH não é um bom grupo abandonador, foi necessária a troca da hidroxila primária do composto **4** por um iodeto a fim de facilitar a próxima etapa reacional, uma reação de substituição nucleofílica em carbono sp<sup>3</sup> via mecanismo do tipo S<sub>N</sub>2. Para isso, o composto **4** foi submetido a reação com trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>), imidazol, iodo molecular e tolueno como solvente, Esquema 25. A reação permaneceu sob agitação a 90 °C durante duas horas (YADAV et al., 2014). O iodeto **5** foi obtido em 81 % de rendimento após elaboração e purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura isocrática de hexano/acetato de etila (8:2) como fase móvel. A pureza ótica



de **5** foi determinada pela medida de rotação óptica  $[\alpha]_D^{20} = + 33,3^\circ$  ( $c = 1,8 \text{ g}/100\text{mL}$ ; etanol).

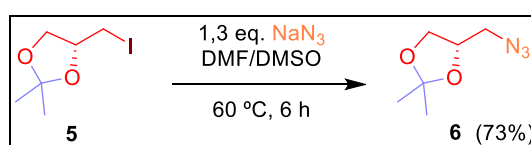
#### Esquema 25 - Preparação do iodeto **5**



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

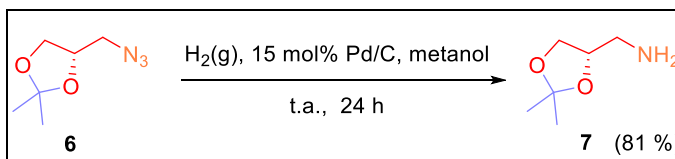
Em seguida, o iodeto **5** foi submetido à reação de substituição nucleofílica do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , utilizando azida de sódio como nucleófilo e uma mistura de DMF e DMSO (1:1) como solvente. A mistura reacional permaneceu sob agitação a  $60^\circ\text{C}$  por um período de seis horas. O azido **6** foi obtido em 73 % de rendimento após elaboração e purificação por cromatografia em coluna tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura isocrática de hexano/acetato de etila (9:1) como fase móvel, Esquema 26. A pureza ótica de **6** foi determinada pela medida de rotação óptica  $[\alpha]_D^{20} = - 47,1^\circ$  ( $c = 2,8 \text{ g}/100\text{mL}$ ; clorofórmio).

#### Esquema 26 - Preparação do azido **6**



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

O grupamento azido de **6** foi reduzido seguindo o procedimento experimental descrito por Ohkuma e colaboradores (OHKUMA et al., 2004). Para isto, foi utilizado hidrogênio gasoso, Pd/C como catalisador e metanol anidro como solvente. A reação foi realizada a pressão atmosférica, temperatura ambiente e mantida sob agitação por 24 horas. A amina **7** foi obtida em 81 % de rendimento após filtração, para retirada do resíduo do catalisador, e extração líquido-líquido do bruto reacional empregando diclorometano e água, Esquema 27. A pureza ótica de **7** foi determinada pela medida de rotação óptica  $[\alpha]_D^{20} = - 24,0^\circ$  ( $c = 1,0 \text{ g}/100 \text{ mL}$ ; etanol).

Esquema 27 - Preparação do aminocetal **7**

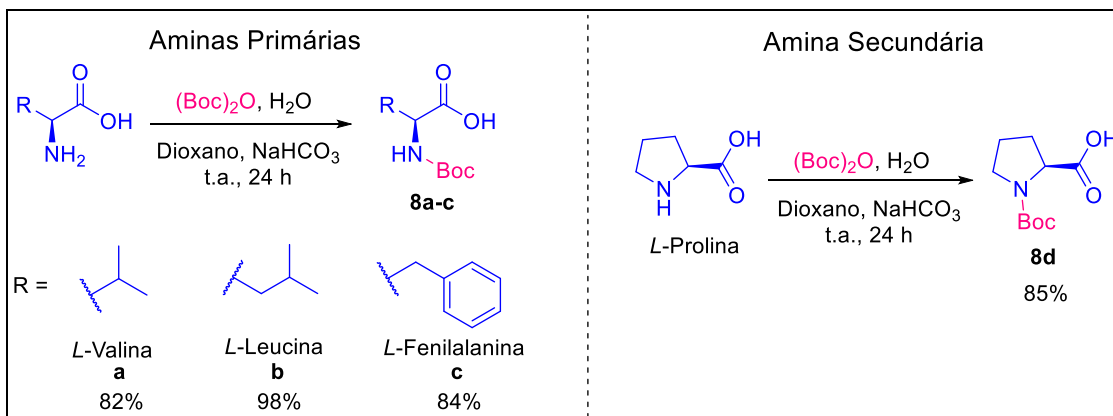
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Merece destaque que ao longo dessa sequência reacional envolvendo cinco etapas, o composto **7** foi obtido em 21 % de rendimento global.

Tendo finalizado o preparo desse intermediário chave, foi iniciado o preparo dos aminoácidos protegidos para posterior realização da reação de amidação.

#### 4.1.2 Proteção do grupamento amino dos L-aminoácidos L-valina, L-leucina, L-fenilalanina e L-prolina

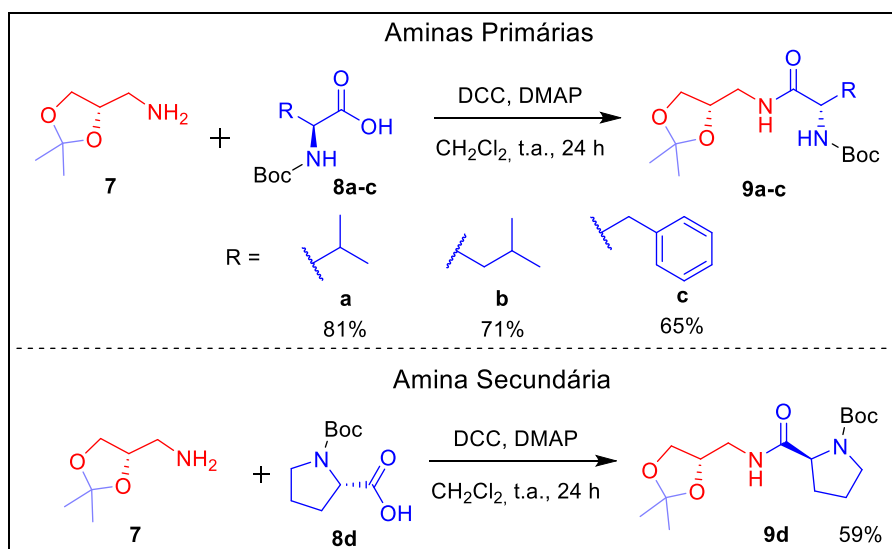
As reações de proteção do grupo amino dos L-aminoácidos (L-valina, L-leucina, L-fenilalanina e L-prolina) foram realizadas de acordo com o procedimento descrito por Chankeshwara (CHANKESHWARA & CHAKRABORTI, 2006) utilizando dicarbonato de di-*tert*-butila, meio básico e uma mistura de  $\text{H}_2\text{O}$  e dioxano como solvente. Os L-aminoácidos *N*-protegidos **8a-d** foram obtidos, respectivamente, em 82, 98, 84 e 85 % de rendimento após extração líquido-líquido, seguido de purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e eluição gradiente de diclorometano e metanol até a proporção 9:1 (diclorometano:metanol), Esquema 28.

Esquema 28 - Preparação dos L-aminoácidos *N*-Boc protegidos **8a-d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

4.1.3 Preparação das amidas *N*-protegidas **9a-d**

A seguir, uma etapa sintética convergente de amidação foi realizada empregando ambos os intermediários **7** e **8a-d** previamente preparados. As amidas estereoisomericamente puras **9a-d** foram obtidas através da reação de amidação entre a amina **7** e os aminoácidos *N*-protegidos **8a-d**, mediada por dicicloexilcarbodiimida (DCC) na presença de dimetilaminopiridina (DMAP) (NEISES; STEGLICH, 1978). As amidas **9a-d** foram obtidas em rendimentos que variaram de 59 a 81 % de rendimento após filtração simples e purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e eluição gradiente de hexano e acetato de etila como fase móvel, Esquema 29.

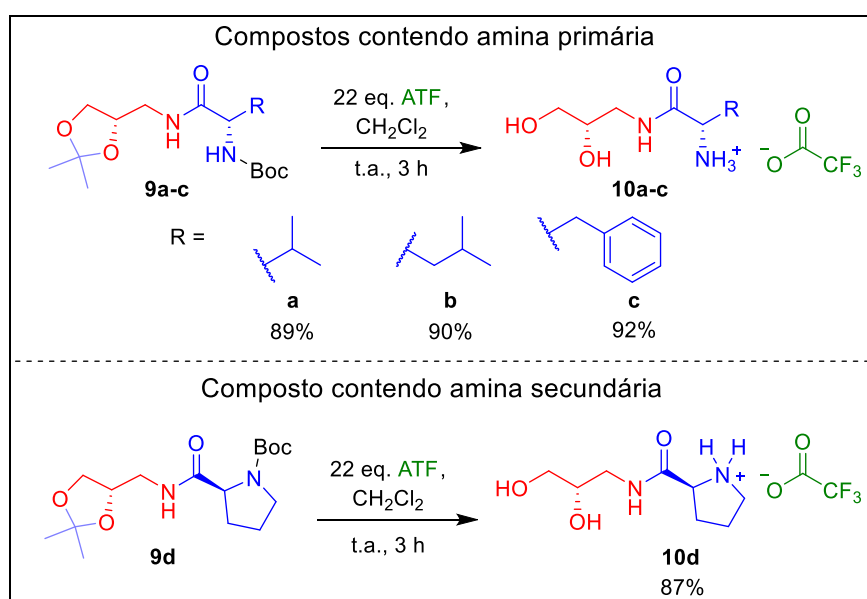
Esquema 29 - Preparação dos compostos **9a-d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

#### 4.1.4 Preparação dos amino compostos 10a-d

Finalmente, tendo preparado e caracterizado as amidas *N*-protegidas **9a-d**, foi realizada a última etapa sintética para a remoção dos grupos protetores *N*-terc-butoxicarbonilo (Boc) e cetal. Assim, foram utilizadas condições experimentais clássicas para a desproteção do grupo amino (DE CASTRO et al., 2017), empregando excesso de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente por 3 h. Com isso, o meio ácido favoreceu também a hidrólise do cetal. Os amino compostos **10a-d** foram obtidos em rendimentos que variaram de 87 a 92 % e isolados na forma do sal de trifluoroacetato (Esquema 30), conforme verificado através das análises dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e análise elementar.

Esquema 30 - Preparação dos amino catalisadores **10a-d**



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

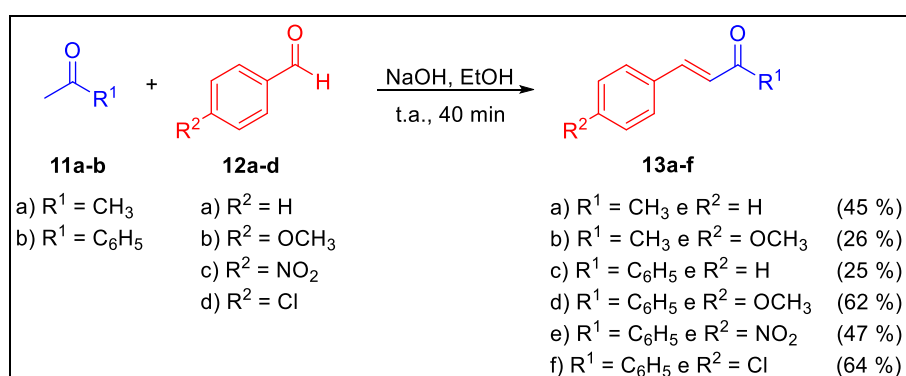
#### 4.2 ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DOS AMINO COMPOSTOS **10a-d** EM REAÇÕES DE ADIÇÃO DO TIPO MICHAEL

Para o estudo envolvendo as reações de adição do tipo Michael, inicialmente foram preparadas as chalconas **13a-f**, seguida da investigação das reações de adição do tipo Michael entre as chalconas **13a-f** e diferentes nucleófilos mediadas pelos amino compostos **10a-d**, como descrito nos tópicos a seguir.

#### 4.2.1 Preparação das chalconas 13a-f

Antes de iniciar os testes catalíticos, foi necessário preparar as diferentes chalconas para serem aplicadas como aceptor de Michael nas reações de adição. Para a síntese das chalconas foi realizada a condensação entre aldeídos e cetonas em meio básico e utilizando etanol como solvente, Esquema 31 (ZHENG et al., 2011).

Esquema 31 - Esquema reacional de preparação das chalconas 13a-f



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

As chalconas **13a-f**, foram obtidas em rendimentos que variam de 25-64 % após purificação por recristalização utilizando uma mistura de água e etanol como solvente.

Os dados de caracterização espectroscópica estão de acordo com os dados descritos na literatura.

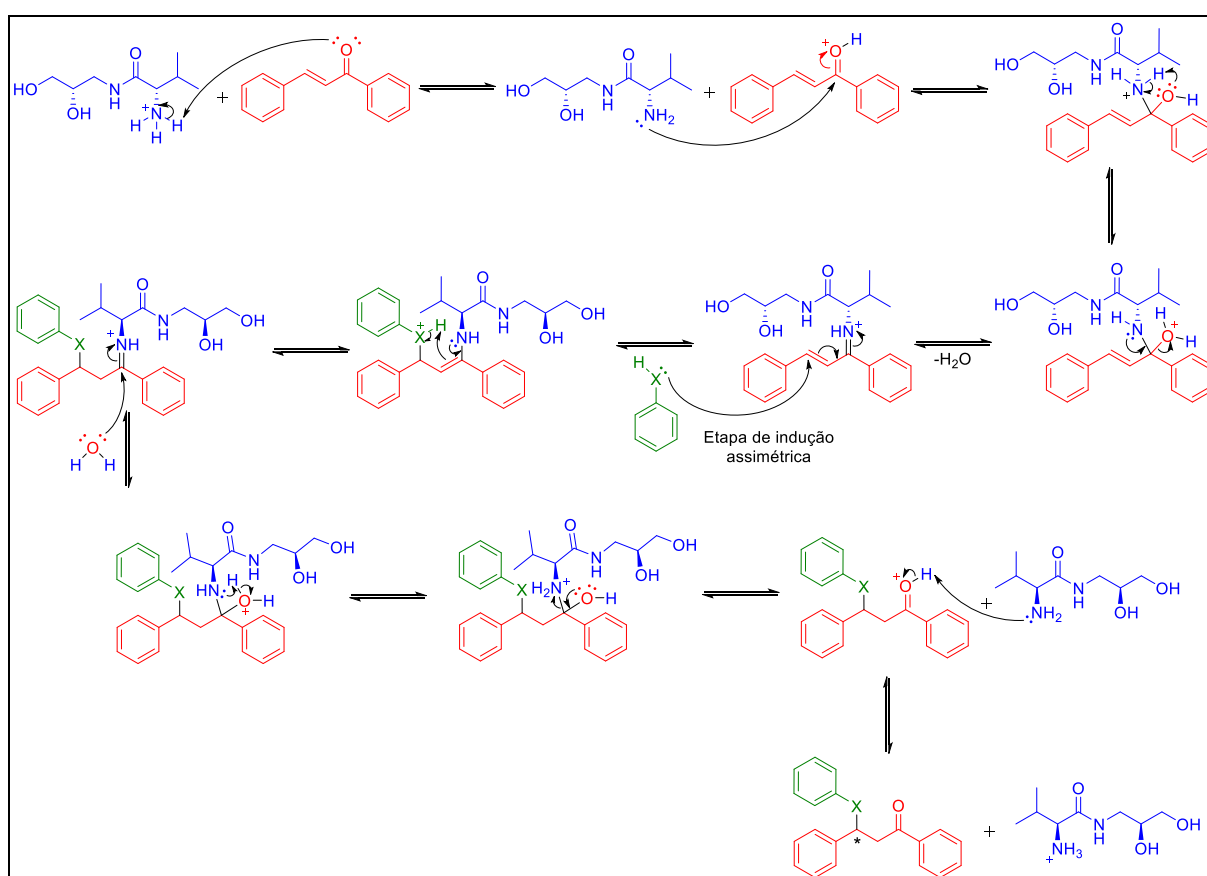
#### 4.2.2 Reações de adição do tipo Michael entre as chalconas 13a-f e diferentes nucleófilos

Tendo sido preparados e caracterizados os amino compostos **10a-d** e as chalconas **13a-f**, foi iniciada a investigação quanto à capacidade catalítica destes compostos em reações de adição do tipo Tio-Michael, Aza-Michael e Oxa-Michael.

O mecanismo geral esperado para essas reações amino catalisadas consiste, inicialmente, em uma etapa de protonação do oxigênio da carbonila da chalcona, seguida de uma reação de adição da amina do amino composto ao carbono carbonílico da chalcona. Em seguida, após uma etapa de prototropismo, ocorre a

liberação de uma molécula de água e a formação de íon-imínio. Este íon imínio sofre o ataque nucleofílico no carbono  $\beta$  levando a formação de um intermediário, sendo este ataque orientado pelo íon imínio e responsável pela indução da quiralidade do produto final. Depois da adição, acontece um novo prototropismo seguida da adição de água ao carbono carbonílico, que após novas etapas de prototropismo, leva ao aduto desejado de forma enantiomericamente enriquecido, Esquema 32.

Esquema 32 – Mecanismo esperado para as reações do tipo Michael amino catalisadas

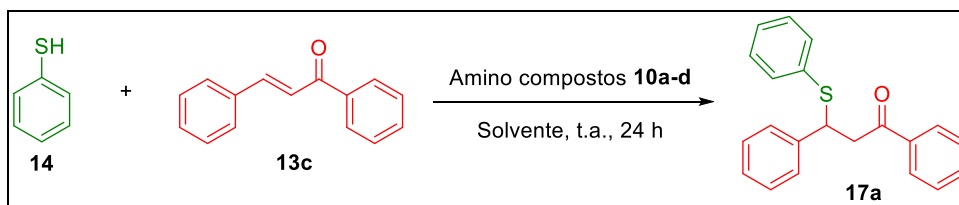


Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Para os testes catalíticos das reações do tipo Tiol-Michael foram planejados experimentos controles com o intuito de determinar a melhor condição reacional. Para isto, as reações foram conduzidas em temperatura ambiente, utilizando tiofenol como nucleófilo, a chalcona **13c** como acceptor de Michael e diferentes solventes apolares e polares apróticos e próticos, Tabela 2. O rendimento é referente ao produto isolado, obtido após purificação em coluna cromatográfica em sílica gel, e o excesso enantiomérico determinado através de cromatografia líquida de alta

eficiência (detector UV na região de 254 nm) empregando coluna quiral (Chiralpak IB) como fase estacionária e uma mistura isocrática de hexano/isopropanol (9:1) como fase móvel.

Tabela 2 - Condições reacionais das reações de Tiol-Michael



(continua)

Entrada	Catalisador (15 mol %)	Solvente	Rendimento (%)	e.e. (%)
1	10a	Metanol	43	0
2	10b	Metanol	63	0
3	10c	Metanol	81	0
4	10d	Metanol	77	0
5	10a	Etanol	50	0
6	10b	Etanol	65	0
7	10c	Etanol	68	0
8	10d	Etanol	99	0
9	10a	Acetonitrila	72	0
10	10b	Acetonitrila	99	0
11	10c	Acetonitrila	85	0
12	10d	Acetonitrila	99	0
13	10a	Tolueno	60	0
14	10b	Tolueno	65	0
15	10c	Tolueno	83	0
16	10d	Tolueno	75	0
17	10a	DMSO	51	0
18	10b	DMSO	53	0
19	10c	DMSO	49	0
20	10d	DMSO	50	0
21	10a	THF	52	0

Tabela 3 - Condições reacionais das reações de Tiol-Michael

Entrada	Catalisador (15 mol %)	Solvente	Rendimento (%)	(conclusão)
				e.e. (%)
22	10b	THF	64	0
23	10c	THF	77	0
24	10d	THF	85	0
25	10a	Éter etílico	57	0
26	10b	Éter etílico	76	0
27	10c	Éter etílico	80	0
28	10d	Éter etílico	77	0
29	10a	Diclorometano	75	0
30	10b	Diclorometano	75	0
31	10c	Diclorometano	87	0
32	10d	Diclorometano	87	0

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Em todas as condições reacionais empregadas, tanto os amino compostos contendo amina primária (**10a-c**) quanto o contendo amina secundária (**9d**), levaram a formação dos adutos de Michael em rendimentos que variaram de moderados a excelentes, sendo a acetonitrila o solvente empregado que forneceu o produto em melhores rendimentos (entradas 9-12).

Apesar de todas as tentativas experimentais, não foi possível obter o produto enantiomericamente enriquecido, resultados semelhantes ao trabalho de Kotrusz e colaboradores, que obtiveram os produtos em altos rendimentos, porém sem enantiosseletividade (KOTRUSZ; TOMA, 2006). Com o intuito de identificar os motivos pelo qual os produtos foram obtidos na forma de racemato, foram realizadas novas pesquisas na literatura e destacado o trabalho de Meciarová e colaboradores.

Meciarová e colaboradores estudaram as reações de adição Tiol-Michael entre o tiofenol e diferentes cetonas  $\alpha$ - $\beta$  insaturadas empregando solventes orgânicos moleculares e líquido iônico ([bmim][PF<sub>6</sub>]). As reações foram realizadas tanto na presença de catalisadores, contendo grupos amina secundárias e terciárias, quanto na ausência de catalisadores. Os adutos de Michael foram obtidos em bons rendimentos em todas as reações realizadas e com baixos enriquecimentos



enantioméricos quando na presença dos catalisadores (MEČIAROVÁ; TOMA & KOTRUSZ, 2006).

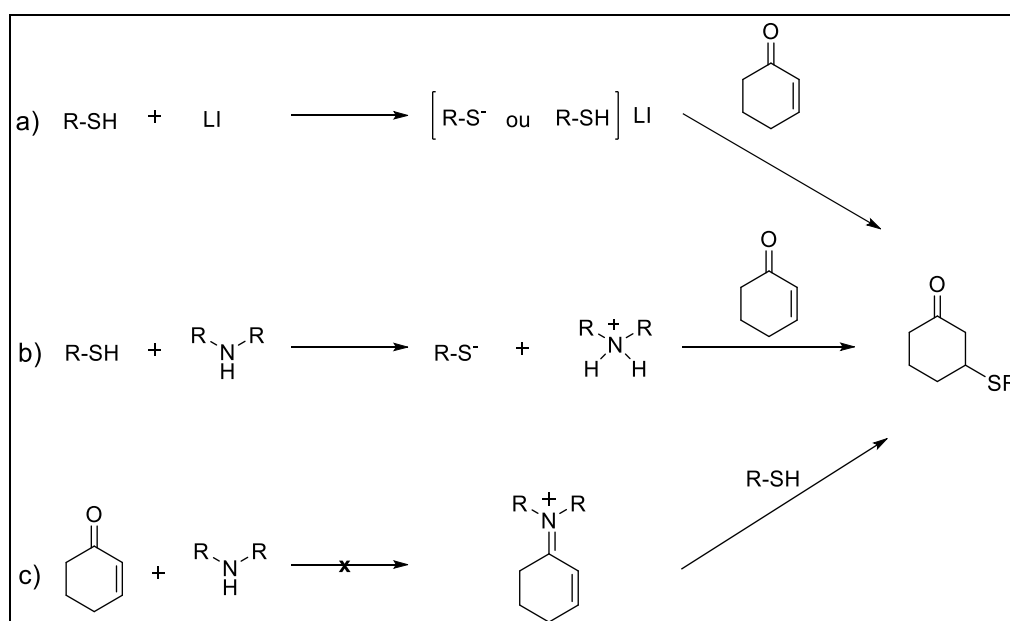
A partir destes resultados, os autores levantaram as seguintes hipóteses para explicar a razão da baixa enantiosseletividade, Esquema 33:

a) Poderia estar ocorrendo uma dissociação rápida do RSH no meio, ocasionando a formação do ânion  $\text{RS}^-$ , mais nucleofílico que o RSH;

b) Poderia estar ocorrendo inicialmente a reação do tiol com o catalisador, através de uma reação do tipo ácido-base, o que causaria a inativação do catalisador e o aumento da nucleofilicidade do nucleófilo;

c) O composto carbonílico poderia não estar reagindo com o catalisador, ou seja, não estaria ocorrendo a formação do íon imínio da chalcona.

Esquema 33 - Possíveis mecanismos envolvidos na reação entre tióis em enonas



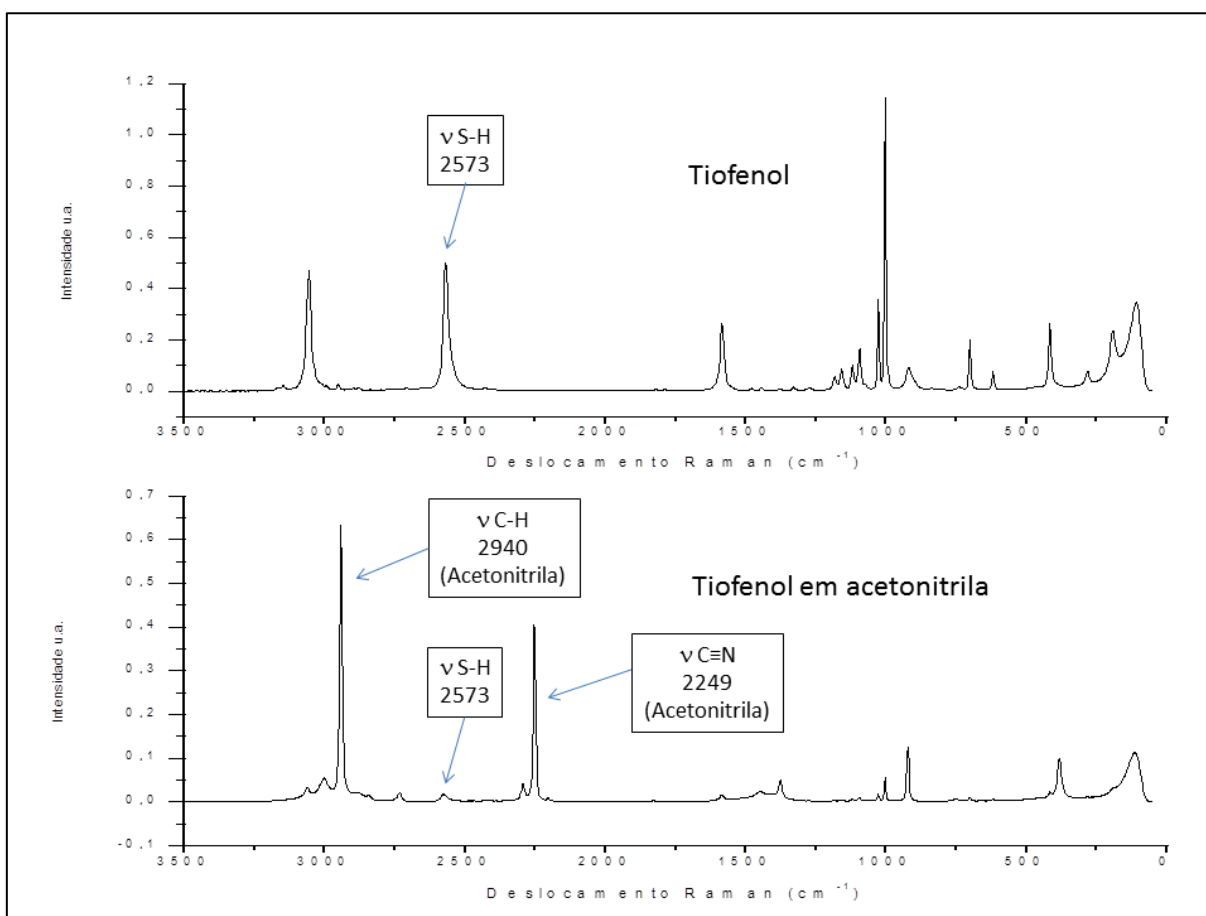
Fonte: Adaptado de Meciarová et al., (2006).

A fim de investigar se as hipóteses levantadas se aplicam as condições reacionais empregadas neste trabalho foram realizados dois estudos: identificação ou não da ionização do tiofenol nos diferentes solventes utilizando a técnica espectroscopia RAMAN e acompanhamento da formação do íon imínio por RMN de  $^1\text{H}$ .

Para as análises empregando a espectroscopia RAMAN, o tiofenol foi solubilizado em cada um dos solventes utilizados nas reações descritas na Tabela 2

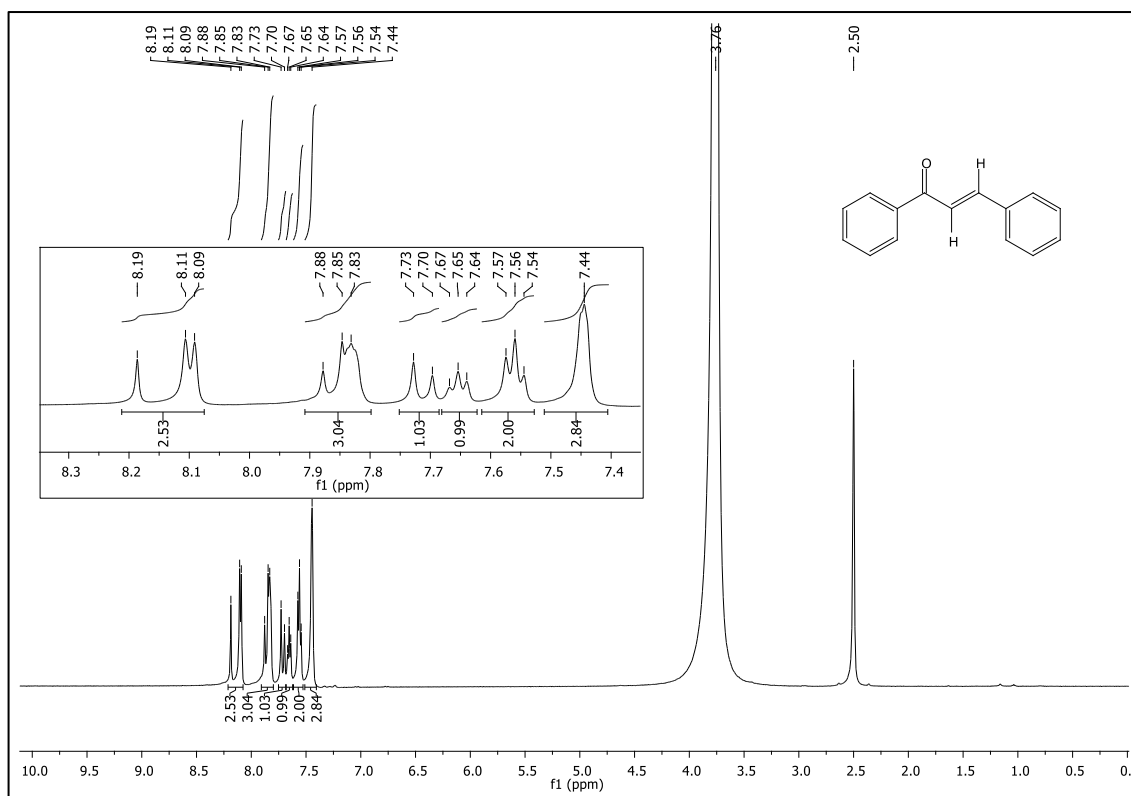
e, em seguida, submetidos à análise. Em todos os espectros obtidos, foi possível identificar a banda referente ao estiramento S-H próximo  $2573\text{ cm}^{-1}$ , exceto para o DMSO, o que sugere que o tiofenol está em sua forma molecular (não ionizado) na maioria dos solventes utilizados, Figura 6.

Figura 6 - Espectro RAMAN do tiofenol puro e em acetonitrila



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Visto que a ionização do tiofenol não foi a principal causa da ausência de indução assimétrica nos adutos, foi realizado o estudo mecanístico por RMN de  $^1\text{H}$  da etapa inicial da reação para investigar a formação do íon imínio formado a partir da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada e do catalisador. Para isto, 8,00 mg da chalcona **13c** foram solubilizados em  $\text{DMSO-}d_6$  e gerado um espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , Figura 7. Inicialmente, foram observados sinais entre 8,19-7,44 ppm referentes aos dez hidrogênios aromáticos e aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  carbonílico.

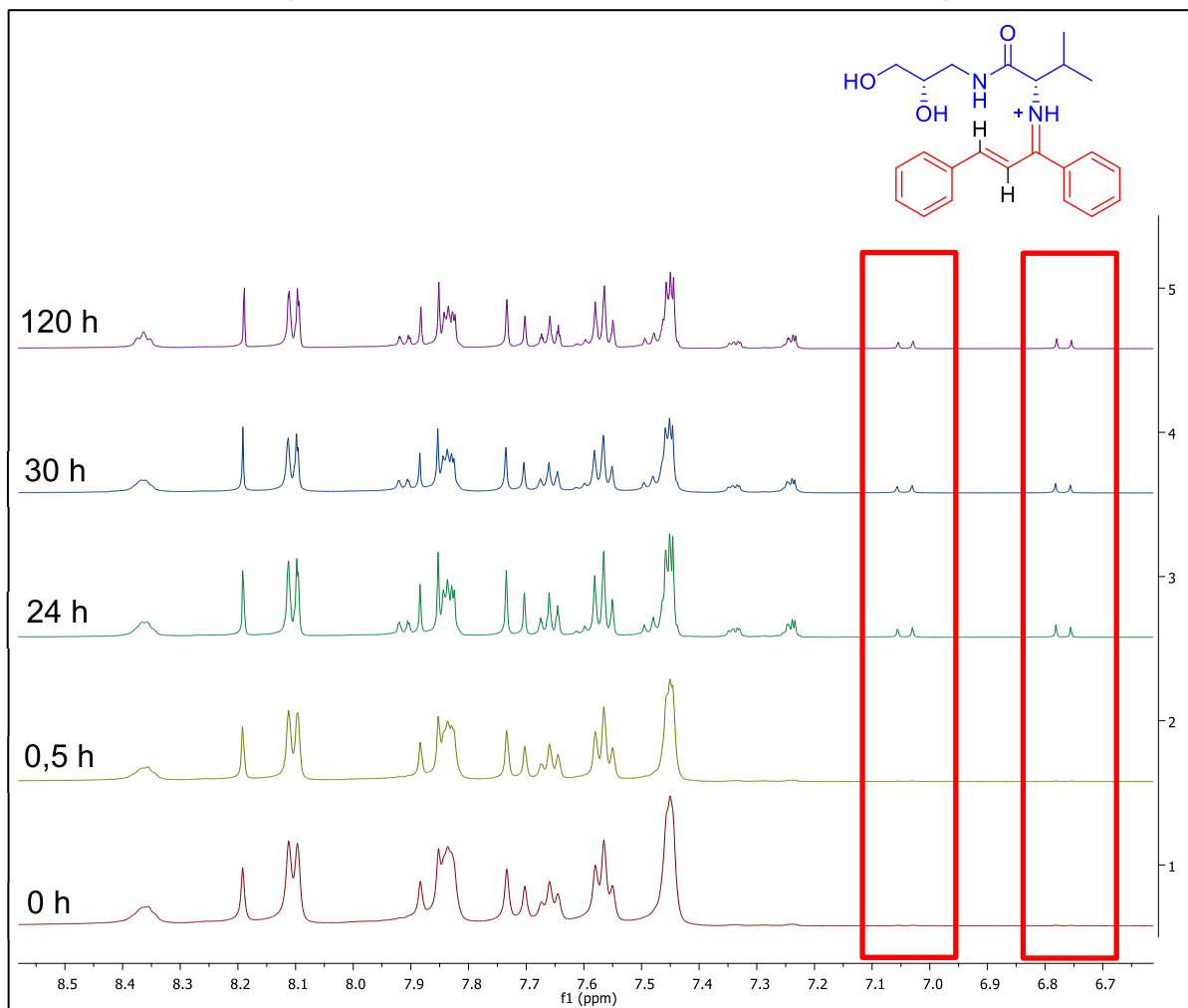
Figura 7 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **13a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Em seguida, foi adicionado 1 equivalente mol do catalisador **10a** ao mesmo tubo e, foram adquiridos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em diferentes períodos, Figura 8. A partir das análises de ambos os espectros, pode ser observado que após 24 h de experimento, ocorreu a formação de um novo composto, devido à observação do aparecimento de novos sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Foram observadas a presença de dois novos dupletos com deslocamento químico entre 6,7-7,1 ppm e com integral relativa igual a um ( $J = 13,0$  Hz em ambos os sinais), o que sugere sinais de hidrogênios de Ligação C=C com configuração trans (como o que ocorreria na imina esperada).

No entanto, a proporção relativa (valores de integração) entre esses novos sinais, atribuídos ao intermediário reacional esperado e os sinais referentes aos materiais de partida, não apresentou alteração no valor de integração no período entre 24 e 120 horas, ou seja, independente do tempo reacional apenas 10 % da chalcona é convertida em imina.

Figura 8 - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) da reação entre o amino composto **13a** e a chalcona **15a** em diferentes tempos



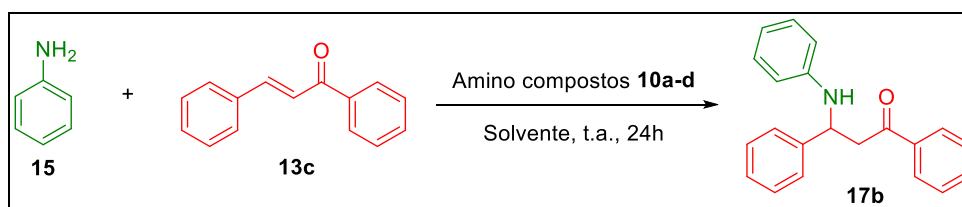
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Em virtude do exposto acima, a reação assimétrica de adição 1,4 de tiofenol a chalcona não se mostrou viável, uma vez que a formação do intermediário imínio, capaz de induzir a quiralidade do produto, foi detectada somente após 24 horas de reação.

Com o intuito de analisar se o mesmo resultado seria observado para as reações do tipo Aza-Michael, foi realizada a reação modelo entre a anilina e a chalcona **13a** em diclorometano, a temperatura ambiente, empregando os amino compostos **10a-d**, Tabela 3. O rendimento descrito na Tabela 3 é referente ao produto isolado, obtido após purificação em coluna cromatográfica em sílica gel, e o excesso enantiomérico determinado através de cromatografia líquida de alta

eficiência empregando coluna quiral (Chiralpak IB) como fase estacionária e uma mistura isocrática de hexano/isopropanol (9:1) como fase móvel.

Tabela 4 - Condições reacionais das reações de Aza-Michael



Entrada	Catalisador (15 mol %)	Solvente	Rendimento (%)	e.e. (%)
1	10a	Diclorometano	-	-
2	10b	Diclorometano	-	-
3	10c	Diclorometano	14	0
4	10d	Diclorometano	16	0

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Apenas os amino compostos **10c** e **10d** levaram a formação do aduto desejado, no entanto em baixo rendimento e na forma de mistura racêmica. Devido a estes resultados insatisfatórios, o substrato chalcona não se mostrou promissor para as reações de Tiol e Aza-Michael catalisadas pelos derivados **10a-d**. Com isso, a reação Oxa-Michael proposta não foi investigada.

Visto que, os amino catalisadores **10a-d** não foram eficazes para sistema catalíticos assimétricos, em que o organocatalisador deve orientar a quiralidade do produto desejado através da formação de um intermediário imina/ion imínio ou por ligações de hidrogênio, optamos por iniciar a investigação da utilização dos amino compostos **10a-d** nas reações de adição aldólica para a continuidade do trabalho.

#### 4.3 ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DO COMPOSTO **10a-d** EM REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA

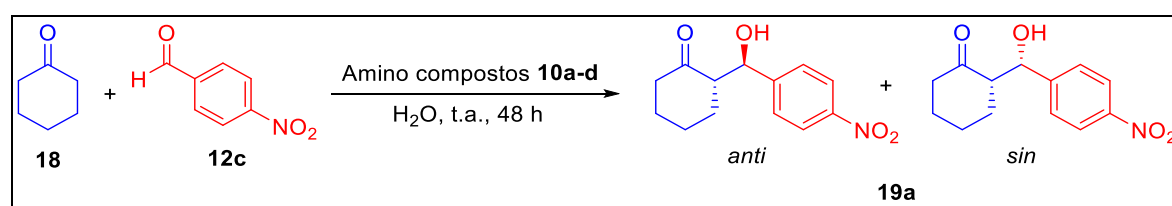
Para o estudo envolvendo as reações de adição aldólica, inicialmente foram otimizadas as condições reacionais empregando os amino compostos **10a-d** como catalisadores, seguido do estudo do escopo reacional. Somado a isso, foi avaliada a influência do contra-ânion presente no composto **10d**. O mecanismo de reação e a

etapa de indução assimétrica foram investigados utilizando cálculos teóricos, como descritos nos tópicos a seguir.

#### 4.3.1 Otimização das condições reacionais

Inicialmente, foram planejados experimentos controles com o intuito de avaliar a atividade catalítica dos amino compostos **10a-d** preparados frente à reação de adição aldólica. Estes experimentos preliminares foram realizados em temperatura ambiente, utilizando água como solvente e como substratos a ciclohexanona e o 4-nitrobenzaldeído, Tabela 4. Além disso, foi avaliada a ocorrência ou não de reação na ausência de qualquer catalisador. Vale lembrar que o rendimento corresponde ao produto isolado, obtido após purificação em coluna cromatográfica em sílica gel, a razão diastereoisomérica foi determinada através da análise do bruto reacional por RMN de  $^1\text{H}$  e o excesso enantiomérico determinado através de cromatografia líquida de alta eficiência empregando coluna quiral (Chiralpak IB) como fase estacionária e uma mistura isocrática de hexano/isopropanol (85:15) como fase móvel. Esta reação pode levar a formação de dois pares de diastereoisômeros, que tiveram sua configuração absoluta e relativa determinada através da comparação com dados previamente reportados na literatura (GHEORGHE; TEPASKE; TANASE, 2018).

Tabela 5 - Ensaios preliminares envolvendo a reação de adição aldólica



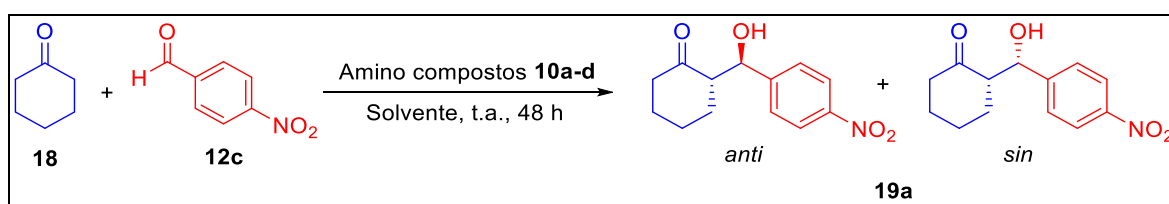
Entrada	Catalisador (15 mol %)	Rendimento (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti</i> / <i>sin</i> )	<i>e.e.</i> (%)
1	10 <sup>a</sup>	58	1,6:1,0	50
2	10 <sup>b</sup>	38	3,1:1,0	72
3	10 <sup>c</sup>	40	1,4:1,0	40
4	10 <sup>d</sup>	62	10,1:1,0	79
5	Ausente	-	-	-

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

As reações empregando os amino compostos **10a-c**, derivados de aminoácidos contendo grupo amina primária (entradas 1-3), apresentaram rendimentos e excessos enantioméricos de baixos a moderados, além de baixas razões diastereoisoméricas. Entretanto, o uso do amino composto **10d**, contendo um grupo amina secundária, resultou nos resultados mais promissores (entrada 4), com rendimento moderado (62 %) e boa estereosseletividade. Cabe destacar, que na ausência do organocatalisador não foi observado a formação do produto de adição (entrada 5).

Diante deste cenário, em que todos os catalisadores levaram à formação dos adutos desejados, foi investigado o uso de diferentes solventes e seu impacto na reatividade e seletividade da reação, Tabela 5. Devido ao apelo por novas metodologias mais limpas e simples, foram também realizados experimentos na ausência de solvente.

Tabela 6 - Influência da variação do solvente na reação de adição aldólica



Entrada	Catalisador (15 mol %)	Solvente	Rendimento (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti/sin</i> )	<i>e.e.</i> (%)
1	10 <sup>a</sup>	DMF	9 <sup>a</sup>	2,3:1,0	n.d.
2	10 <sup>a</sup>	DMSO	12 <sup>a</sup>	2,2:1,0	n.d.
3	10 <sup>a</sup>	-	38	1,1:1,0	38
4	10 <sup>b</sup>	DMF	20	3,1:1,0	78
5	10 <sup>b</sup>	DMSO	11 <sup>a</sup>	2,0:1,0	n.d.
6	10 <sup>b</sup>	-	44	1,5:1,0	47
7	10 <sup>c</sup>	DMF	13 <sup>a</sup>	2,2:1,0	n.d.
8	10 <sup>c</sup>	DMSO	11 <sup>a</sup>	1,6:1,0	n.d.
9	10 <sup>c</sup>	-	77	1,2:1,0	24
10	10 <sup>d</sup>	DMF	94	9,0:1,0	80
11	10 <sup>d</sup>	DMSO	72	7,3:1,0	75
12	10 <sup>d</sup>	-	98	10,0:1,0	79

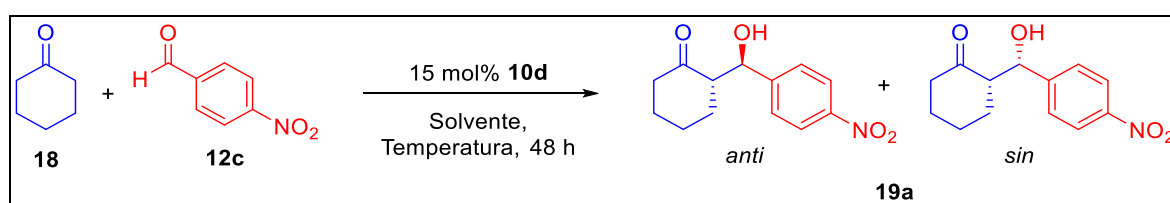
<sup>a</sup> Conversão calculada por RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional; n.d. = não determinado.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Conforme ilustrado na Tabela 5, novamente foi possível observar que os catalisadores de aminas primárias apresentaram resultados muito inferiores ao amino composto **10d**. O uso de solventes polares apróticos, assim como a ausência destes, ocasionou uma queda drástica dos resultados anteriormente obtidos, especialmente em relação aos rendimentos (entradas 1-9). Por outro lado, o catalisador **10d** levou a excelentes resultados em todas as condições testadas (entradas 10-12), com destaque para a entrada 12, na qual a reação foi conduzida apenas na presença dos substratos e do amino composto.

Devido a estes resultados, apenas o organocatalisador **10d** foi utilizado nas otimizações subsequentes. Assim, foi avaliada a influência de solventes apolares e polares próticos e apróticos, além do uso de aditivos, Tabela 6.

Tabela 7 - Influência da variação de parâmetros reacionais na reação de adição aldólica com o catalisador **10d**



Entrada	Solvente	Aditivo	Temperatura (°C)	Rendimento (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti/sin</i> )	<i>e.e.</i> (%)
1	Metanol	-	t.a.	82	9,2:1,0	84
2	Tolueno	-	t.a.	59	4,6:1,0	53
3	Diclorometano	-	t.a.	90	9,7:1,0	78
4	DMSO	Água <sup>b</sup>	t.a.	53	14,2:1,0	87
5	-	ATF <sup>c</sup>	t.a.	75	1,2:1,0	58
6 <sup>a</sup>	-	ATF <sup>c</sup>	t.a.	67	1,0:2,4	0
7	-	-	0	90	19,0:1,0	98

<sup>a</sup> Reação conduzida na ausência do catalisador; <sup>b</sup> Aditivo utilizado na quantidade de 10 eq. em relação ao aldeído; <sup>c</sup> Aditivo utilizado na quantidade de 15 mol % em relação ao aldeído.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

A partir dos resultados obtidos, foi possível observar uma considerável variação dos rendimentos e estereosseletividades baseado no tipo de solvente



empregado. Por exemplo, o uso de tolueno como solvente levou a um decréscimo dos rendimentos, *r.d.* e *e.e.* (entrada 2). Já o emprego de diclorometano e metanol (entradas 1 e 3) levou a resultados similares aos obtidos anteriormente. Devido a relatos encontrados na literatura do uso de DMSO como solvente, associado a um aditivo de água (HAYASHI, 2006; MLYNARSKI; BAŚ, 2014), foi realizado também este teste (entrada 4). Embora este ponto tenha levado a uma melhora na diastereosseletividade, houve decréscimo no rendimento. Esse conjunto de dados, associado ao maior apelo de uma reação sem uso de solventes, levou a escolha pela condição anteriormente descrita na Tabela 5 (entrada 12) para as otimizações finais.

Em seguida, também baseado em dados descritos na literatura, foi avaliada a influência da adição do ácido trifluoroacético (ATF) comumente utilizado como aditivo neste tipo de reação (Tabela 6, entrada 5). Dessa maneira o sistema catalítico era composto tanto pelo composto **10d** quanto pelo ATF. A adição de ATF levou a uma queda drástica tanto da diastereo quanto da enantioseletividade dos produtos reacionais obtidos nessa condição, somado a uma redução do rendimento reacional.

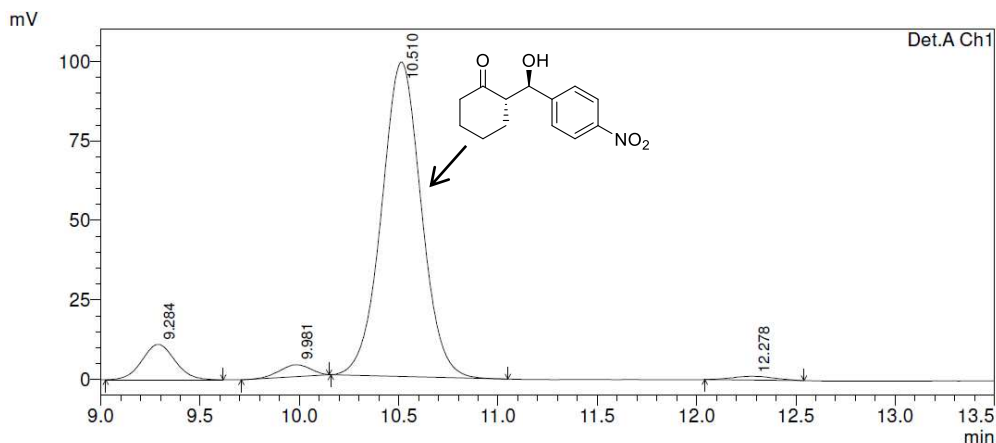
Em uma tentativa de mensurar a possível influência de resíduos do ácido oriundos da etapa de desproteção do catalisador, a reação foi realizada na presença de ATF e na ausência do amino composto **10d**. De maneira interessante, o controle diastereosseletivo apresentou inversão, levando majoritariamente ao estereoisômero *sin* e, como esperado, à formação do racemato. O que sugere que a purificação do composto **10d** durante a etapa de desproteção é uma etapa crítica para a melhoria e reprodutibilidade das reações descritas no Esquema 30.

Finalmente, a temperatura da reação foi reduzida para 0 °C como estratégia clássica para induzir uma melhora da estereosseletividade, levando à condição ótima de reação. O composto foi então obtido em 90 % de rendimento, 19:1 *r.d.* e 98 % *e.e.* (entrada 7). Assim, a condição otimizada de reação consistiu no uso de 0,20 mmol de 4-nitrobenzaldeído, 1,0 mmol de cicloexanona, 0,030 mmol (15 mol %) do catalisador **10d** por 48 h a 0 °C.

A elucidação da formação do aduto aldol **19a**, foi realizada através das análises dos espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, além do cromatograma obtido por CLAE.

No cromatograma foi possível detectar quatros picos referentes aos enantiômeros formados, com tempos de retenção de 9,28, 9,98, 10,51 e 12,28 minutos, sendo o enantiômero majoritário o de 10,51 minutos, Figura 9.

Figura 9 - Cromatograma do composto **19a**



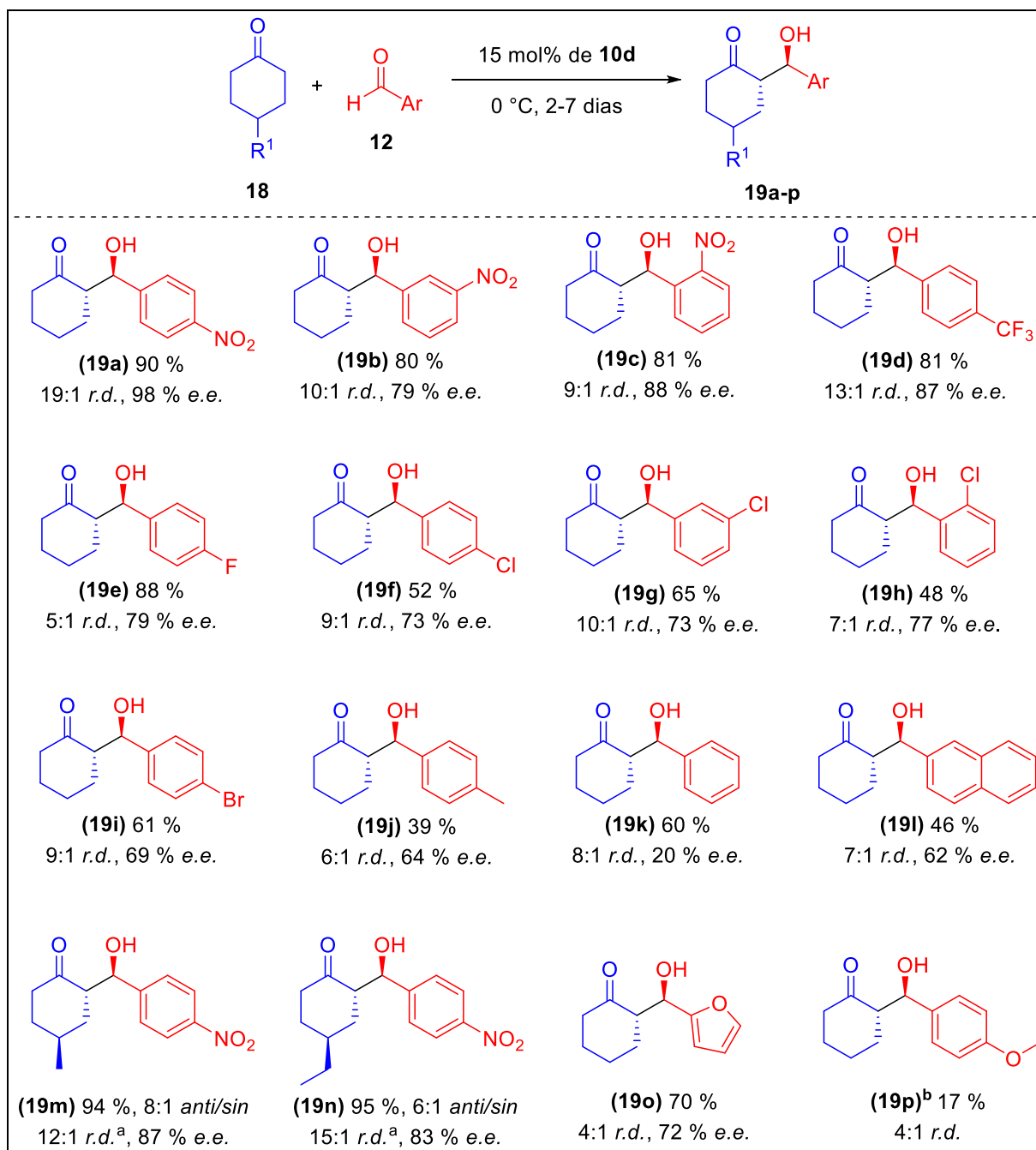
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	9.284	129387	11139	8.294	9.692
2	9.981	40376	3716	2.588	3.233
3	10.510	1373073	98895	88.015	86.054
4	12.278	17208	1173	1.103	1.021
Total		1560044	114922	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

#### 4.3.2 Estudo do escopo reacional da reação de adição aldólica utilizando o catalisador 10d

Tendo em mãos as condições reacionais otimizadas, foi investigada a generalidade do método através da avaliação do escopo reacional. Neste contexto, foi possível tanto a variação de aldeídos aril-substituídos quanto o uso de diferentes cicloexanonas, Esquema 34.

## Esquema 34 – Escopo reacional



<sup>a</sup> Razão diastereoisomérica dos dois isômeros *anti*; <sup>b</sup> O excesso enantiomérico deste aduto não foi passível de determinação.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

O uso de aldeídos aromáticos contendo o grupo nitro nas posições *para*, *meta* e *orto* foram bem tolerados nas condições otimizadas de reação e levaram aos produtos correspondes **19a-c** em altos rendimentos, que variaram de 80-90 %, com bons valores de *r.d.*, 19:1, 10:1 e 9:1 (*anti/sin*) e altos *e.e.*, 98, 79, 88 %, respectivamente. Quando utilizado o aldeído com o trifluorometil como substituinte

retirador de elétrons, o aduto **19d** foi obtido em 81 % de rendimento, com *r.d.* de 13:1 (*anti/sin*) e *e.e.* de 87 %.

Somado a isso, o emprego de grupos aril contendo haletos como substituintes também foi possível. Para a reação com o 4-fluorbenzaldeído, o produto **19e** foi isolado em bom rendimento, 88 %, com moderada *r.d.* com o valor de 5:1 (*anti/sin*) e em bom *e.e.*, de 79 %. Além disso, reações com aldeídos com o substituinte cloro nas posições *para*, *meta* e *orto* também foram avaliadas, sendo os produtos **19f-h** obtidos em rendimentos moderados que variaram de 48-65 %, com *r.d.* moderada, variando de 7:1-10:1 (*anti/sin*) e bons *e.e.*, de 73-77 %. Quando utilizado o 4-bromobenzaldeído o produto **19i** foi obtido em moderado rendimento de 61 %, com moderada *r.d.* de 9:1 (*anti/sin*) e moderado *e.e.* de 69 %. Com isso, é notório que a reação é favorável para aldeídos com grupos retiradores de elétrons e haletos como substituintes em diferentes padrões de substituição no anel aromático, inclusive na posição 2 estericamente impedida.

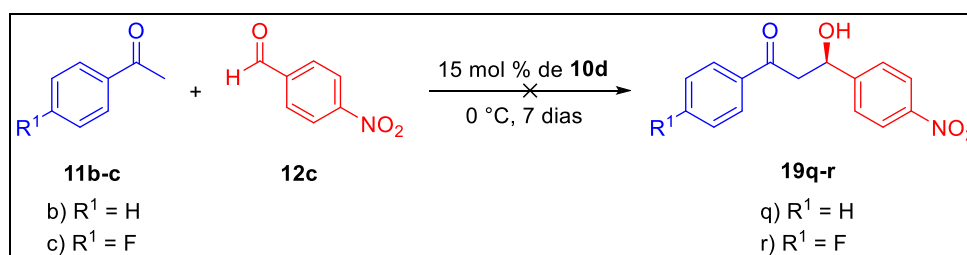
Por outro lado, apesar de aldeídos contendo os substituintes toluil e naftil levarem aos adutos desejados (**19j** e **19l**, respectivamente) em rendimentos e estereosseletividades moderados, *r.d.* de até 7:1 (*anti/sin*) e até 64 % de *e.e.*, foi observado uma queda considerável no excesso enantiomérico ao se empregar benzaldeído, sendo o produto **19k** obtido em 60 % de rendimento, *r.d.* de 8:1 (*anti/sin*) e com apenas 20 % de *e.e.*

Cabe destacar que o uso de cicloexanonas substituídas, levaram aos derivados **19m** e **19n**, em que três centros estereogênicos são gerados numa única etapa reacional, com um total de oito estereoisômeros possíveis. Estes compostos foram obtidos em excelentes rendimentos, em até 95 %, com boa seletividade para os dois diastereoisômeros *anti* (até 8:1 *r.d.* (*anti/sin*)), uma ótima *r.d.* entre estes dois isômeros, que variaram entre 12:1 e 15:1 e bons *e.e.* de até 87 %.

Apesar de um bom rendimento ter sido obtido (70 %) ao se utilizar um aldeído heteroaril substituído (composto **19o**), apenas uma estereosseletividade moderada foi encontrada, com *r.d.* de 4:1 (*anti/sin*) e *e.e.* de 72 %. O uso de um grupo aril contendo um substituinte fortemente doador de elétrons não foi bem tolerado, levando ao produto **19p** em baixo rendimento, de apenas 17 %, e moderada *r.d.* de 4:1 (*anti/sin*). Essa queda no rendimento pode estar associada à menor eletrofilicidade do grupo carbonila nestes aldeídos.

Além dos aldeídos aril-substituídos e cetonas cíclicas, também foram realizados alguns experimentos empregando cetonas acíclicas nas condições de reação otimizadas. Para isso, foram selecionados a acetofenona e o 4-fluoroacetofenona como doadores aldol e o 4-nitrobenzaldeído como acceptor aldol, Esquema 35. No entanto, como esses compostos possuem pontos de fusão superiores a 0 °C, permaneceram na fase sólida durante todo o tempo reacional na condição reacional selecionada, o que comprometeu a homogeneidade da reação. Assim, após o tempo reacional de 7 dias foram realizadas análise por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da mistura bruta da reação, que revelaram apenas a presença dos substratos em todas as reações.

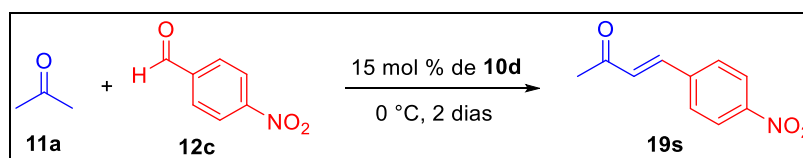
Esquema 35 – Reação de adição aldólica empregando cetonas acíclicas como doador aldol



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Buscando contornar o problema reacional descrito acima, a propanona foi utilizada como doadora de aldol. No entanto, apenas o produto de condensação aldólica entre a propanona e o 4-nitrobenzaldeído foi obtido, em vez do aduto de adição aldólica desejado, Esquema 36.

Esquema 36 – Reação de condensação aldólica empregando propanona como doador aldol

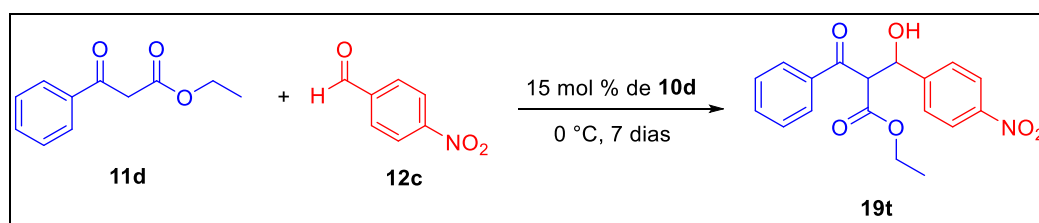


Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Finalmente, com o objetivo de se obter o intermediário de enamina trissubstituída, foi empregado o benzoilacetato de etila como doador aldol, Esquema

37. Após o período reacional, traços do produto **19t** foram detectados por CCD e por análise de RMN de  $^1\text{H}$  no bruto de reação, no entanto ao se realizar a tentativa de purificação por cromatografia em coluna o produto não pode ser isolado. Isso pode ter ocorrido devido à degradação do produto ou desidratação da porção  $\beta$ -cetoéster da benzoilacetato de etila causada pelo meio levemente ácido.

Esquema 37 – Reação de adição aldólica empregando benzoilacetato de etila como doador aldol

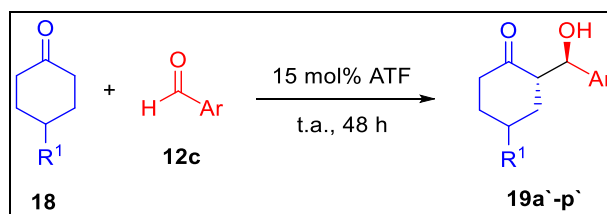


Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Devido à reação aldólica ser muito sensível a mudanças no sistema de reação (BURÉS; ARMSTRONG; BLACKMOND, 2016; ORLANDI; CEOTTO; BENAGLIA, 2016; SCHMID; ZEITLER; GSCHWIND, 2011), acredita-se que os resultados obtidos para as reações com cetonas acíclicas ocorreram principalmente devido as diferenças na formação e estabilidade das espécies/produtos reacionais ao longo do caminho de reação.

Vale ressaltar que foram preparados, purificados e caracterizados todos os padrões racêmicos (**19a'-p'**) utilizando apenas o ácido trifluoroacético como catalisador para adequada atribuição dos sinais dos produtos nas análises cromatográficas, Tabela 7.

Tabela 8 – Síntese dos produtos aldol na forma de mistura racêmica

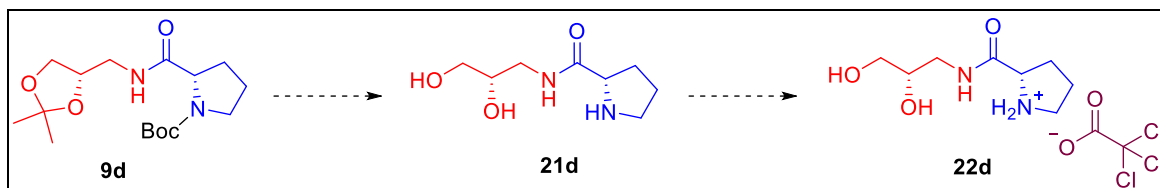


Entrada	R <sup>1</sup>	Ar	Rendimento (%)
1	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75
2	H	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83
3	H	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	69
4	H	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
5	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
6	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
7	H	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73
8	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60
9	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81
10	H	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75
11	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60
12	H	naftil	70
13	Me	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89
14	Et	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
15	H	furanil	70
16	H	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

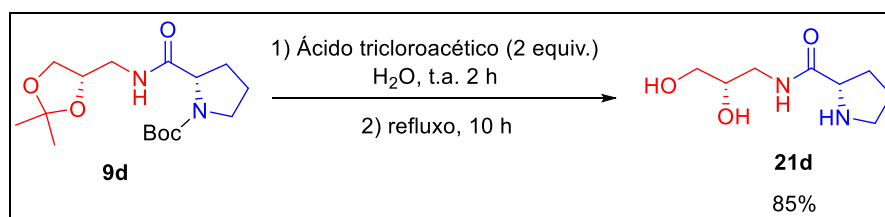
#### 4.3.3 Avaliação da influência do contra-ânion presente no composto 10d nas reações de adição aldólica

A fim de se verificar a influência do contra-ânion do amino composto **10d** no processo de indução assimétrica na reação de adição aldólica, foram planejadas a síntese do catalisador **10d** em sua forma molecular (**21d**) e a substituição do ânion trifluoroacetato por tricloroacetato (**22d**), Esquema 38. Lembrando que a discussão sobre a preparação do composto **10d** foi realizada na página 65.

Esquema 38 – Síntese dos amino compostos **21d** e **22d**

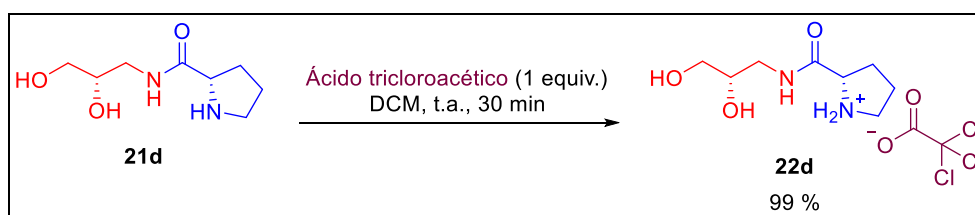
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Para isso, o composto **9d** foi reagido com ácido tricloroacético em meio aquoso, inicialmente, a temperatura ambiente, seguido de aquecimento, Esquema 39. Após o tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto **21d** foi obtido em 85 % de rendimento, sem a necessidade de purificação adicional.

Esquema 39 – Síntese do amino composto **21d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

A substituição do ânion trifluoroacetato por tricloroacetato foi realizada através da reação ácido-base entre o amino composto **21d** e o ácido tricloroacético a temperatura ambiente e utilizando diclorometano como solvente. O amino composto **22d**, contendo o íon tricloroacetato como contra-ânion, foi obtido em 99 % de rendimento, Esquema 40.

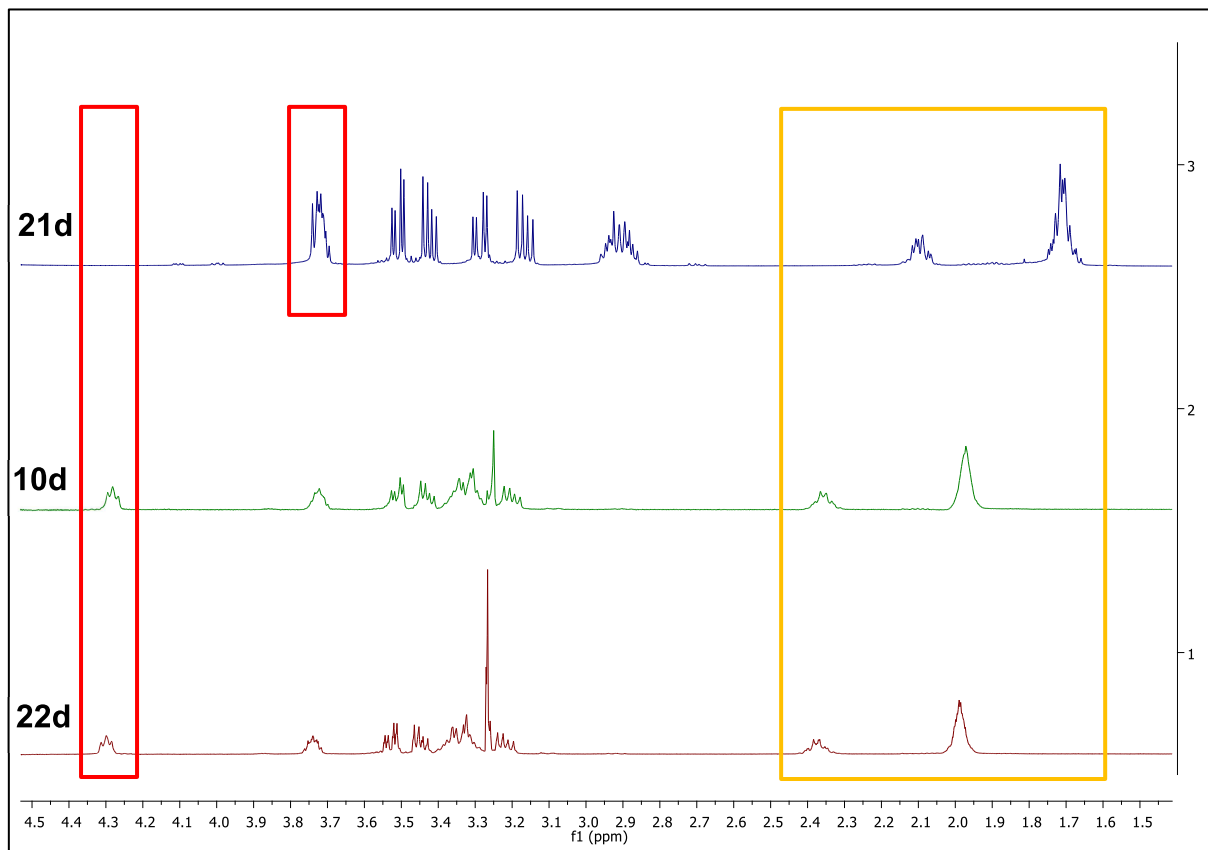
Esquema 40 – Síntese do amino composto **22d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).



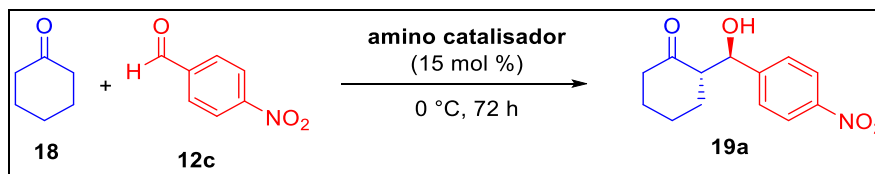
A troca aniônica foi verificada através da análise comparativa dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  entre os compostos **10d**, **21d** e **22d**, Figura 10. As principais diferenças esperadas entre os espectros são os deslocamentos químicos do sinal referente ao hidrogênio metínico  $\alpha$ -carbonílico e os sinais dos hidrogênios metilênicos do ciclo da porção do aminoácido. Como o nitrogênio do amino composto **21d** está na sua forma neutra, o sinal do hidrogênio metínico  $\alpha$ -carbonílico encontra-se mais blindado em relação ao mesmo sinal em **22d** e **10d**, que são semelhantes entre si (retângulo vermelho). Pelo mesmo motivo, os sinais dos hidrogênios metilênicos do ciclo da porção do aminoácido encontram-se mais blindados em relação aos mesmos sinais em **22d** e **10d** (retângulo amarelo), também semelhante entre si. Merece destaque também o aparecimento nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos sinais referentes aos grupos carbonila dos ânions presentes nos produtos **10d** (162,8 ppm, quarteto,  $J = 36$  Hz) e **22d** (166,9 ppm), bem como aos sinais do grupo trifluorometil (116,6 ppm, quarteto,  $J = 290$  Hz) e triclorometil (95,2 ppm).

Figura 10 - Comparação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do catalisador na forma molecular **21d** (azul), após a reação com ATC proporcionando o catalisador **22d** (marrom) e o amino composto **10d** (verde)



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Preparados e caracterizados os amino compostos **21d** e **22d**, foram realizados experimentos controle acerca da viabilidade catalítica destes compostos para a reação de adição aldólica sob as condições otimizadas anteriormente para o amino catalisador **10d** (Tabela 6, entrada 7), Tabela 8.

Tabela 9 - Reação de adição aldólica aminocatalisada por **21d** e **22d**

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti/sin</i> )	<i>e.e.</i> (%)
1	21d	97	4,4:1,0	63
2	22d	80	4,9:1,0	71

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Quando foi utilizado o composto **21d** como catalisador, o aduto aldol foi obtido em 97 % rendimento, no entanto a estereosseletividade da reação caiu drasticamente, sendo o produto desejado obtido em uma razão diastereoisomérica de apenas 4,0:1,0 (*anti/sin*) e excesso enantiomérico de 63 % (entrada 1).

Para reação na qual utilizou-se o composto **22d** como catalisador pode ser observado o mesmo comportamento, onde o aduto aldol foi isolado em bom rendimento (80 %) e com baixo estereosseletividade, apenas 4,9:1,0 (*anti/sin*) de *r.d.* e 71 % *e.e.* Sendo assim, estes resultados sugerem que o contra ânion possui um papel crucial para o processo de indução quiral no produto aldol desejado.

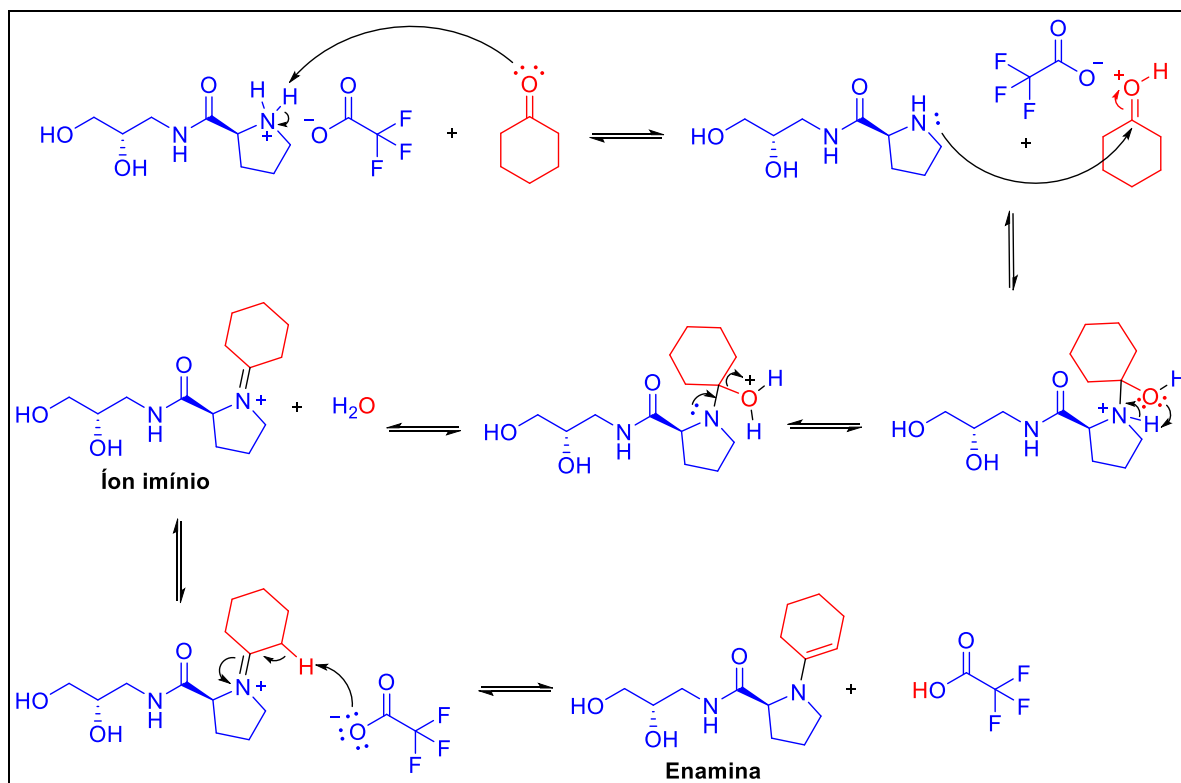
Em síntese, o amino composto **10d** apresentou melhor desempenho como catalisador quando comparado aos amino compostos **21d** e **22d** na reação estudada, visto que quando empregado **10d** o produto foi obtido em 90 % de rendimento, *r.d.* de 19:1,0 (*anti/sin*) e *e.e.* de 98 %, destacando assim a importância do contra-ânion trifluoroacetato no processo catalítico.

#### 4.3.4 Estudo do mecanismo de reação e indução assimétrica nas reações de adição adólica através de cálculos teóricos

Organocatalisadores baseados em aminas secundárias, como a L-prolina, são conhecidos por formar intermediários imínio/enamina na presença de aldeídos e cetonas enolizáveis. Desse modo, a proposta mecanística mais viável envolvendo o amino composto **10d** está representada no Esquema 41. Inicialmente ocorre a protonação da cicloexanona, seguida do ataque do grupo amino do catalisador à

carbonila da cetona, com conseqüente formação do íon imínio e perda de água. Em seguida, o intermediário enamina é obtido através da abstração do hidrogênio ácido ligado ao carbono alfa ao grupo imínio pelo contra-ânion do amino composto **10d** (trifluoroacetato).

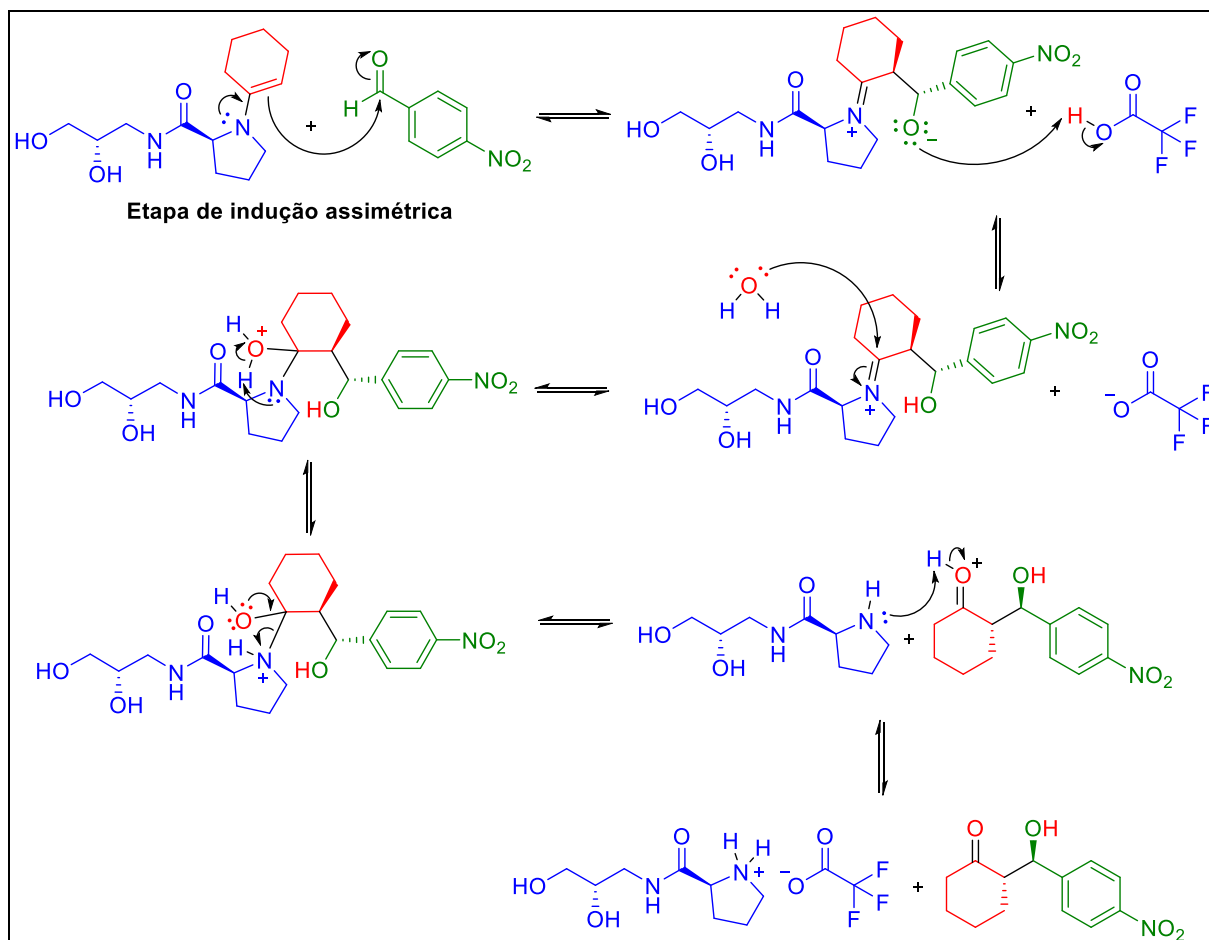
Esquema 41 - Mecanismo proposto para formação da enamina a partir do amino composto **10d**



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Em seguida, a enamina previamente formada reage com o 4-nitrobenzaldeído, com formação de um novo íon imínio e de uma nova ligação carbono-carbono, Esquema 42. Merece destaque que esta é a etapa reacional na qual há a indução assimétrica. Este intermediário é então protonado pelo ácido trifluoroacético resultante da formação da enamina. Finalmente, a hidrólise do imínio pela molécula de água formada anteriormente culmina no produto aldol, além de regenerar o amino composto **10d**.

Esquema 42 - Mecanismo proposto para formação do produto aldol **19a** a partir do amina composto **10d**



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

As simulações das reações foram realizadas através de cálculos teóricos utilizando o programa Gaussian 09 (revisão D01) (FRISCH et al., 2013) e a Teoria do Funcional de Densidade (DFT). A otimização das conformações de energia mínima para todas as espécies na fase gasosa e o cálculo das frequências vibracionais foram obtidas empregando o funcional híbrido M06-2X (ZHAO; TRUHLAR, 2008) e a função de base 6-31G(d,p). Os estados de transição foram obtidos utilizando o algoritmo de Berny ou o método QST2, e apresentaram apenas uma frequência vibracional imaginária. Todos os cálculos foram realizados em pressão de 1 atm e temperatura de 273,15 K, similar à condição otimizada de reação.

Após a otimização das geometrias, foram realizados cálculos “*single-point*” empregando o funcional M06-2X-D3 (GRIMME et al., 2010), a base 6-31G++(d,p) e o modelo de solvatação SMD para ciclohexanona. Ressalta-se que, apesar da reação

experimental não empregar solventes, utilizou-se um pequeno excesso da cetona. A Energia livre de Gibbs ( $G_{sol}^{\circ}$ ) foi então determinada através da seguinte equação:

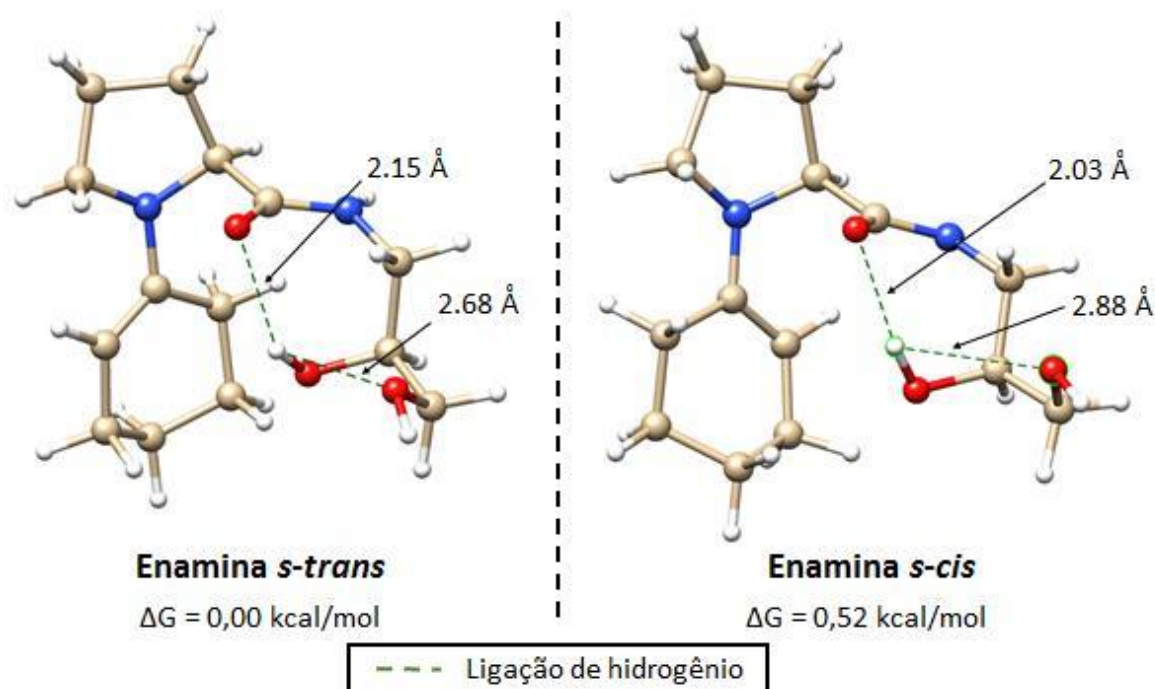
$$G_{sol}^{\circ} = E_{gas} + \delta G_{solv} + G_T^{\circ}$$

Sendo os termos, respectivamente: a energia eletrônica na fase gasosa, a energia livre de Gibbs de solvatação e a correção térmica para entalpia e entropia.

O mecanismo reacional de reações de adição aldólica assimétricas catalisadas por análogos de aminas secundárias é bem descrito e, sabe-se que procede através de um equilíbrio entre imínio e enamina, com posterior adição ao eletrófilo. Sendo assim, a etapa chave a ser investigada consistiu apenas na etapa reacional responsável pelo processo de estereoindução assimétrica, e não no mecanismo como um todo.

Apesar de a rotação em torno da ligação C-N ser possível em enaminas, relatos da literatura descrevem que estas adotam preferencialmente uma conformação *s-cis* ou *s-trans* (BURÉS et al., 2014). Desse modo, foram investigadas ambas as conformações (Figura 11), que se mostraram muito próximas em energia ( $\Delta G = 0,52$  kcal/mol), o que leva no equilíbrio a uma proporção relativa de 71% da enamina *s-trans* e 29% da enamina *s-cis*. Apesar dos dois confôrmeros apresentarem duas ligações de hidrogênio entre os mesmos grupos, as distâncias de ligação indicaram diferenças consideráveis. Por exemplo, a interação entre os grupos hidroxila oriundos da porção do catalisador apresentou distâncias de 2,88 Å para a conformação *s-cis* e de 2,68 Å para o *s-trans*. Por outro lado, a ligação de hidrogênio entre a carbonila do grupo amida e uma destas hidroxilas apresentou maior força (2,03 Å) para o confôrmero *s-cis* (a distância para a conformação *s-trans* foi de 2,15 Å).

Figura 11 - Possíveis conformações adotadas pela enamina



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Como não foi observada grande seletividade para um único confômero da enamina, foi realizada a investigação da etapa reacional subsequente (formação de ligação C-C através da adição da enamina ao aldeído) para ambas as conformações. Somado a isso, foi examinada a possibilidade de formação de todos os quatro estereoisômeros dos produtos, numa tentativa de explicar o processo de indução assimétrica. Sendo assim, baseado nos excelentes resultados experimentais obtidos, o 4-nitrobenzaldeído foi escolhido o aceptor aldol e foram simulados oito possíveis caminhos reacionais para a formação dos produtos (4 para cada confômero da enamina).

Os complexos moleculares entre a enamina e o aldeído foram, em sua maioria, energeticamente desfavoráveis quando comparados aos reagentes isolados, especialmente para os caminhos reacionais envolvendo a enamina *s-cis* ( $\Delta G = 4,76$  a  $7,68 \text{ kcal/mol}$ ). Desse modo, a aproximação entre aldeído e enamina *s-trans* ( $\Delta G = -0,90$  a  $4,33 \text{ kcal/mol}$ ) é muito mais favorável.

Assim, na Tabela 9 estão descritos os resultados envolvendo a formação dos produtos aldol, que levaram a algumas conclusões importantes. Primeiro, dentre todos os possíveis estados de transição, seis apresentaram interações de hidrogênio entre a carbonila do aldeído e a cadeia lateral derivada do catalisador presente na

porção enamina (entradas 1, 2, 5, 6, 7 e 8), uma apresentou ligação de hidrogênio envolvendo o grupo nitro (entrada 4) e a restante (entrada 3) não apresentou nenhuma interação de hidrogênio envolvendo o aldeído.

Tabela 10 - Caminhos reacionais simulados para a formação de todos os possíveis estereoisômeros (kcal/mol)

Entrada	Enamina	Face da Enamina	Face do Aldeído	Produto Final <sup>a</sup>	$\Delta\Delta G^\ddagger$	$\Delta\Delta G$
1	<i>s-trans</i>	Re	Si	SS	5,78	2,13
2	<i>s-trans</i>	Re	Re	SR	0,00	0,00
3	<i>s-trans</i>	Si	Si	RS	8,57	22,11
4	<i>s-trans</i>	Si	Re	RR	12,41	26,05
5	<i>s-cis</i>	Re	Si	SS	11,98	7,24
6	<i>s-cis</i>	Re	Re	SR	5,36	10,64
7	<i>s-cis</i>	Si	Si	RS	10,18	3,10
8	<i>s-cis</i>	Si	Re	RR	6,69	10,17

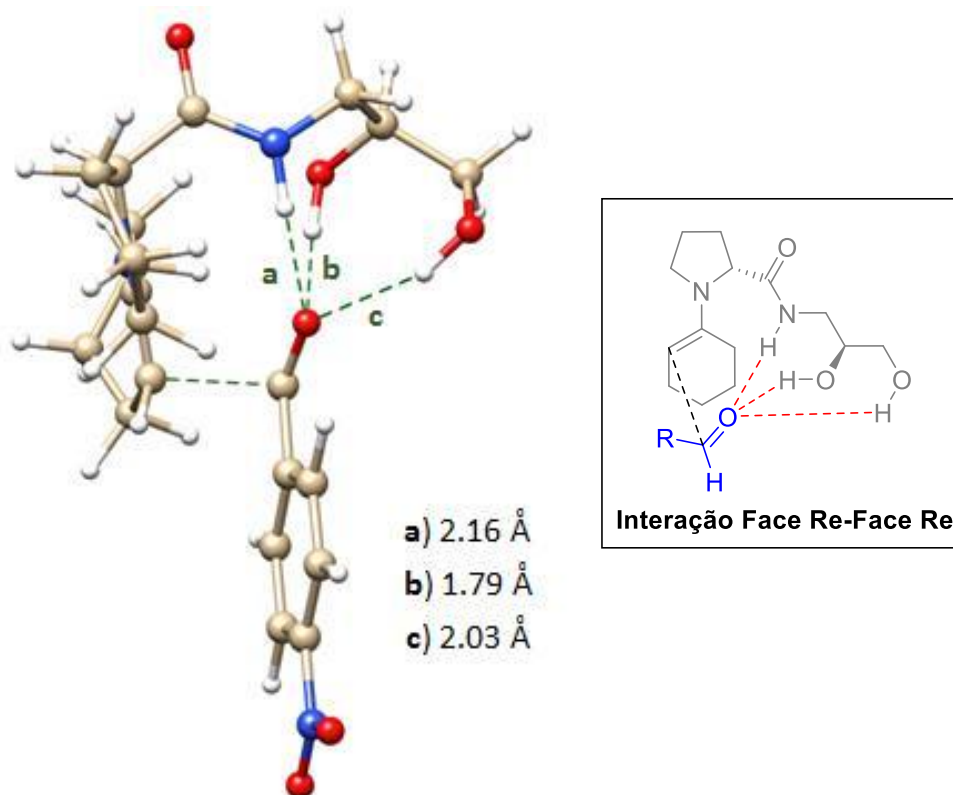
<sup>a</sup> Estereoquímica relativa ao produto final após hidrólise do imínio: primeiro centro quiral relacionado ao carbono  $\alpha$ -carbonila; segundo estereocentro relacionado ao carbono ligado ao grupo hidroxila.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Cabe destacar que a estrutura do estado de transição de menor energia (entrada 2), envolvendo a enamina *s-trans*, apresentou simultaneamente três ligações de hidrogênio entre a cadeia lateral da enamina e o oxigênio do aldeído, com grande estabilização da carga formada, Figura 12. Essas interações são consideravelmente fortes (entre 1,79 e 2,16 Å) e contribuem para a maior estabilidade desse estado de transição, que apresentou barreira de 23,19 kcal/mol.



Figura 12 - Estado de transição da reação entre enamina *s-trans* e 4-nitrobenzaléido, levando ao isômero experimentalmente observado



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

O segundo estado de transição mais facilmente acessível (entrada 6) curiosamente também leva ao mesmo estereoisômero (o experimentalmente observado), mas através da enamina *s-cis*. Além disso, o complexo molecular formado imediatamente após a formação da ligação C-C também apresentou menor energia (e, conseqüentemente, maior estabilidade) para o estereoisômero majoritário, com um valor de  $\Delta G$  de apenas 0,06 kcal/mol. Deste modo, a formação deste estereoisômero mostrou-se cinética e termodinamicamente mais favorável dentre todos os caminhos reacionais simulados e explica os resultados experimentais obtidos.

#### 4.4 ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DO COMPOSTO **10d** EM REAÇÕES DE ADIÇÃO TIPO MANNICH

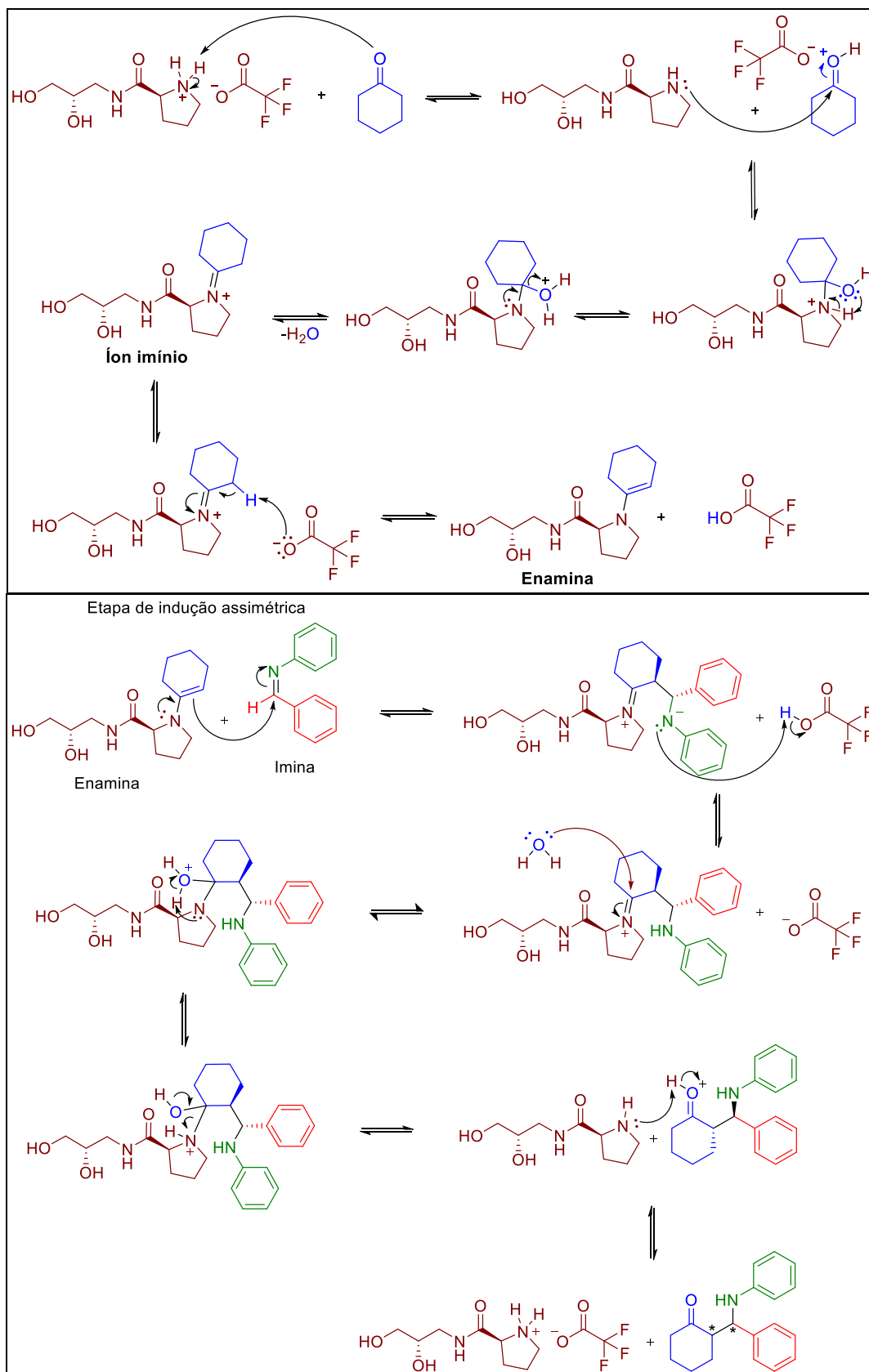
Inicialmente havia sido planejada a utilização dos aminos compostos **10a-d** como catalisadores, no entanto, devido a baixa razão diastereoisomérica e ao baixo

excesso enantiomérico obtidos para as reações de adição aldólica e do tipo Michael quando utilizado os compostos **10a-c**, somado os bons resultados obtidos para a aplicabilidade do amino catalisador **10d** nas reações de adição aldólica, decidiu-se investigar apenas a atuação deste composto como catalisador em reações de adição do tipo Mannich.

A escolha por essa transformação baseou-se no fato de que, no mecanismo usual para a reação de Mannich catalisada por amina, também é esperado a formação de enaminas como intermediários-chave, capazes de orientar a adequada aproximação dos reagentes e o processo de indução assimétrica nos produtos desejados (BENOHOUD, M; HAYASHI, 2012; CÓRDOVA, 2004; HAYASHI, 2014).

Quando utilizado o amino composto **10d** como catalisador, inicialmente, é esperada uma reação de protonação do oxigênio da carbonila da cetona pelo catalisador **10d**. Em seguida, uma reação nucleofílica da amina do composto **10d** ao carbono carbonílico da cetona, que após etapas de prototropismo leva a formação de íon imínio. Depois, que o contra-íon do catalisador abstraia um hidrogênio do carbono  $\alpha$  da porção da cetona, originando a enamina, que é responsável por orientar a aproximação da imina e, conseqüentemente, induzir a quiralidade do produto desejado. Após a adição do enamina a imina, é esperada uma etapa de prototropismo e a remoção da porção do catalisador através da adição de uma molécula de água. Por fim, o aduto é obtido após sucessivas etapas de prototropismo, Esquema 43.

Esquema 43 – Mecanismo esperado para a reação do tipo Mannich amina catalisada pelo composto **10d**



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

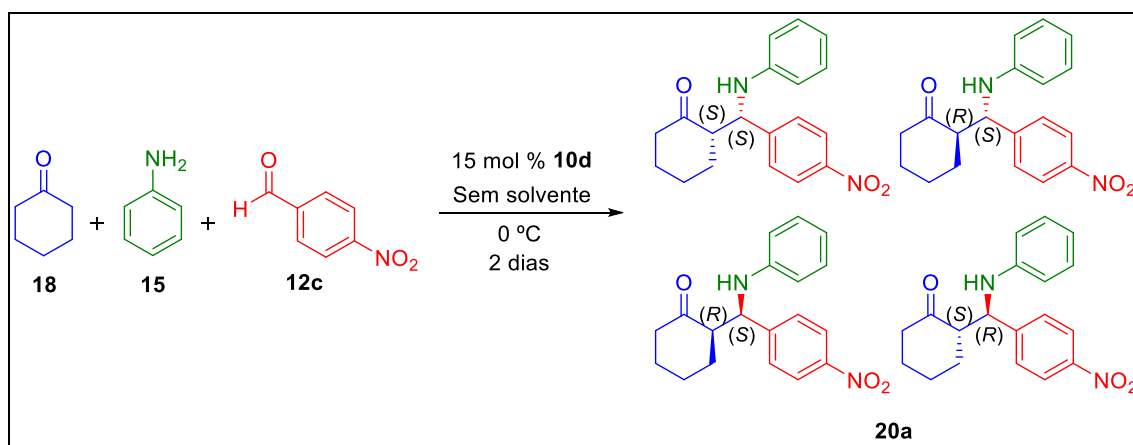
Baseados nas condições experimentais definidas para as reações de adição aldólica e em precedentes da literatura (BAGHERI et al., 2021), este estudo teve início pela escolha da cicloexanona, anilina e 4-nitrobenzaldeído como reagentes para os testes iniciais. Além disso, devido à necessidade e à importância do desenvolvimento de pesquisas pautados nos princípios da química verde, inicialmente optou-se pela formação da imina *in situ*, de modo a preparar o composto desejado em um único frasco reacional (sistema *one-pot*).

Inicialmente, com o intuito de averiguar a ocorrência da reação tipo Mannich não-catalisada, foi realizada uma reação controle envolvendo apenas a adição dos reagentes, na ausência de qualquer catalisador. O produto foi detectado por CCD somente após 14 dias de reação, em baixa conversão (apenas 23 %) e com *r.d.* de 1,7:1,0 (*anti/sin*), entrada 1 da Tabela 10.

Somado a isso, a fim de obter o produto na forma de racemato, a reação foi realizada na presença de ATF como catalisador, o que levou a formação do produto em 30 % de conversão e com *r.d.* de 1,6:1,0 (*anti/sin*), entrada 2 da Tabela 10.

Tendo estabelecido as condições reacionais controle (sem catalisador e com catalisador aquiral), foi realizada a reação inicial empregando 15 mol % do amino composto **10d**, 0,15 mmol de 4-nitrobenzaldeído, 0,15 mmol de anilina e 0,75 mmol de cicloexanona (Esquema 44, Tabela 10, entrada 3). Cabe destacar que o produto dessa reação pode ser obtido em uma mistura de quatro estereoisômeros.

Esquema 44 – Reação de adição do tipo Mannich



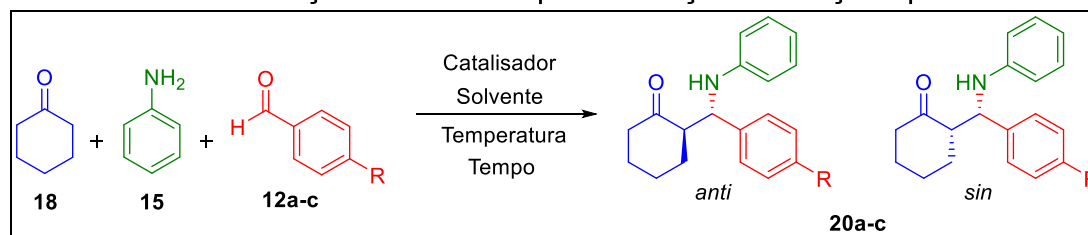
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

O produto desejado foi obtido em 80 % de rendimento após extração líquido-líquido e purificação por cromatografia em camada delgada. Apesar do bom rendimento obtido, a razão diastereoisomérica foi de apenas 1,5:1,0 (*anti/sin*). Na sequência, com o intuito de melhorar esta razão, condições reacionais como: solvente, temperatura, aldeído e catalisador foram modificadas, Tabela 10.

Essa parte do trabalho estava sendo desenvolvida no início de 2020, quando se iniciou a pandemia da COVID-19. Os trabalhos nos laboratórios de pesquisa foram interrompidos por um longo período. No ano de 2021, foi autorizada a abertura dos laboratórios com acesso escalonado, reduzido e priorizando trabalhos relacionados à COVID-19, comprometendo o desenvolvimento dessa sequência de experimentos.

Dessa maneira, em razão das limitações citadas acima e da necessidade de se otimizar o tempo para finalizar essa parte do trabalho, optou-se por não isolar os produtos do meio reacional através das técnicas usuais de separação e sim calcular as conversões dos produtos obtidos. Este cálculo foi realizado através da proporção entre a integral de um sinal do reagente limitante, um da imina e outro do produto presentes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de cada reação.

Tabela 11 – Condições reacionais para a reação de adição tipo Mannich



Entrada	R	Catalisador (15 mol %)	Solvente	Tempo	Temperatura	Conversão <sup>a</sup> (%)	r.d. (anti:sin)
1	NO <sub>2</sub>	-	-	14 dias	0 °C	23	1,7:1,0
2	NO <sub>2</sub>	ATF	-	5 horas	t. a.	30	1,6:1,0
3	NO <sub>2</sub>	<b>10d</b>	-	2 dias	0 °C	100 (80) <sup>b</sup>	1,5:1,0
4	NO <sub>2</sub>	<b>10d</b>	DMSO <sup>c</sup>	3 dias	t. a.	-	-
5	NO <sub>2</sub>	<b>10d</b>	Acetonitrila	1 dia	0 °C	96	2,0:1,0
6	H	<b>10d</b>	-	1 dia	0 °C	98	3,1:1,0
7	H	<b>10d</b>	-	1 dia	t. a.	98	2,0:1,0
8	H	<b>10d</b>	DMSO	1 dia	t. a.	98	2,0:1,0
9	H	<b>10d</b>	Acetonitrila	1 dia	0 °C	98	2,0:1,0
10	H	<b>10d</b>	-	30 min	t. a.	99	3,0:1,0
11	H	ATF	-	2 horas	t. a.	99	2,4:1,0
12	OMe	<b>10d</b>	-	2 dias	0 °C	84	3,3:1,0

<sup>a</sup> Calculada através da análise do bruto reacional por RMN de <sup>1</sup>H; <sup>b</sup> Rendimento após purificação por cromatografia em coluna; <sup>c</sup> Reação utilizando aditivo de peneira molecular.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Visto que a reação modelo anteriormente avaliada (entrada 3), utilizando o catalisador **10d**, levou a formação do produto em maior conversão, no entanto com *r.d.* semelhante as reações sem catalisador e a catalisada por ATF, foi necessário a realização de alterações nas condições reacionais objetivando o acesso ao produto desejado diastereoisomericamente enriquecido. Para isso, foram realizados novos experimentos envolvendo a adição de solvente ao meio reacional.

No entanto, na reação na qual o DMSO foi empregado como solvente, associado ao aditivo de peneira molecular, ocorreu a formação de diferentes subprodutos, o que impediu a adequada identificação e isolamento do produto desejado (entrada 4). Vale lembrar que como o ponto de fusão do DMSO é de 19 °C, a reação teve que ser realizada à temperatura ambiente. Avaliou-se ainda o uso de acetonitrila, o que levou à formação do produto em um menor tempo reacional e com um sutil aumento na *r.d.* (entrada 5), sendo o produto obtido em 96 % de conversão e 2,0:1,0 (*anti/sin*).

Em paralelo a realização das reações discutidas acima, também foram realizados experimentos para investigar a influência dos substituintes no grupo aril do aldeído. Para isso, foram planejadas novas reações utilizando um substituinte neutro, o hidrogênio, e o grupo retirador de elétrons por indução e doador por ressonância, metóxi.

Nas entradas 6-11, da Tabela 10, encontra-se descritos os resultados utilizando-se o benzaldeído como substrato, em uma diversidade de condições reacionais similares às anteriormente avaliadas para o 4-nitrobenzaldeído.

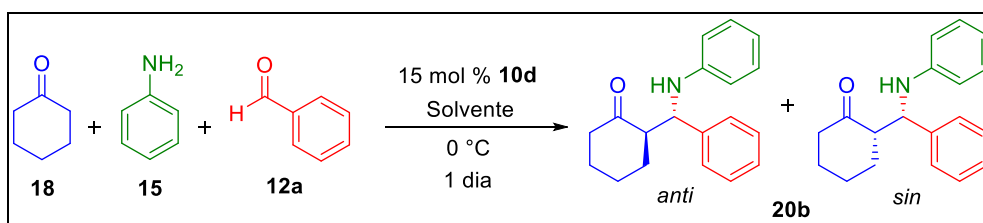
Parâmetros como a temperatura de reação (0 °C ou temperatura ambiente), o uso de solventes (acetonitrila, DMSO ou na ausência de solvente), o catalisador empregado (**10d** ou ATF) e o tempo de reação (entre 30 minutos e 1 dia) foram cuidadosamente analisados. Todas as condições avaliadas levaram à formação do produto desejado em ótima conversão, sendo a melhor *r.d.* obtida de 3,1:1,0 (*anti/sin*), ao ser utilizada as condições inicialmente propostas (entrada 6). Na reação realizada utilizando o 4-metóxi-benzaldeído (entrada 11), embora o produto tenha sido obtido com uma *r.d.* de 3,3:1,0 (*anti/sin*), a conversão de formação do produto sofreu uma pequena queda levando ao produto em 84 % de conversão.

A partir do exposto acima, a condição que levou à formação o produto com a melhor *r.d.* foi a descrita na entrada 6 (benzaldeído, anilina, cicloexanona, **10d** como catalisador, na ausência de solvente e a 0 °C), uma vez que em todas as condições

investigadas utilizando o 4-nitrobenzaldeído a *r.d.* não apresentou um aumento significativo em relação a reação não catalisada.

A menor taxa de conversão foi obtida quando o 4-metóxi-benzaldeído foi utilizado. Com isso, o benzaldeído, substrato que apresentou melhor taxa de conversão, foi escolhido para a realização de novos experimentos empregando diferentes solventes, entre: apolar, polares apróticos e polares próticos, Tabela 11.

Tabela 12 – Variação dos solventes na reação de adição tipo Mannich entre a ciclohexanona, anilina e benzaldeído



Entrada	Solvente	Conversão <sup>a</sup> (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti/sin</i> )
1	<i>n</i> -Heptano	99	2,9:1,0
2	Tolueno	99	5,6:1,0
3	Clorofórmio	91	3,8:1,0
4	<i>i</i> -Propanol	99	5,4:1,0
5	Etanol	89	3,9:1,0

<sup>a</sup> Calculada através da análise do bruto reacional por RMN de <sup>1</sup>H.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Na entrada 1, encontra-se descrito o resultado envolvendo o uso do solvente apolar *n*-heptano, que levou à formação do produto desejado em 99 % de conversão e *r.d.* com valor próximo à reação sem solvente, 2,9:1,0 (*anti/sin*). Na sequência, foram utilizados tolueno e clorofórmio, que levaram ao produto em 99 % e 91 % de conversão e com *r.d.* de 5,6:1,0 e 3,8:1,0 (*anti/sin*), respectivamente (entradas 2 e 3).

Foram empregados também solventes polares próticos, como o *i*-propanol e o etanol. Na reação utilizando o *i*-propanol, o produto foi obtido em 99 % de conversão e com *r.d.* de 5,4:1,0 (*anti/sin*) (entrada 4). A reação utilizando etanol como solvente (entrada 5) levou ao produto em 89 % de conversão, proporcionando apenas um

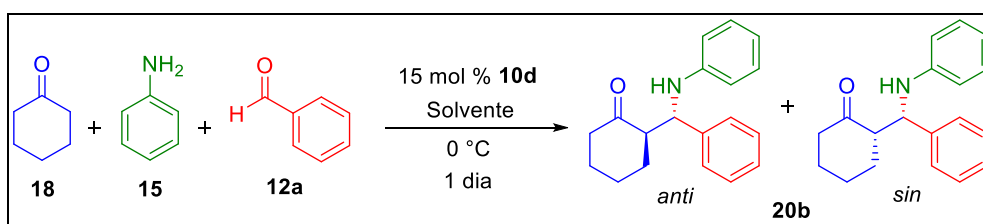


leve aumento na *r.d.*, 3,9:1,0 (*anti/sin*), em relação à reação sem solvente. Sendo assim, o tolueno e o *i*-propanol levaram ao produto com as maiores *r.d.*

Após a realização destes experimentos preliminares e da determinação das razões diastereoisoméricas associadas às estas transformações, foram realizadas análises por CLAE para a identificação dos sinais e quantificação do excesso enantiomérico. Para isso, foi utilizada coluna cromatográfica com fase estacionária quiral e uma mistura de hexano e *i*-propanol como fase móvel. Infelizmente, todas as reações levaram ao produto na forma de mistura racêmica.

A fim de obter o produto na forma enantiomericamente enriquecida e baseando-se em trabalhos da literatura (KULKARNI, 2020; SARAVANA GANESAN; SURESH, 2021), que utilizam os reagentes em proporções equimolares, novos testes foram realizados com esta proporção entre os reagentes, conforme descrito na Tabela 12.

Tabela 13 – Reação de adição do tipo Mannich entre a ciclohexanona, anilina e benzaldeído em quantidades equimolares



Entrada	Solvente	Conversão <sup>a</sup> (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti/sin</i> )	e.e.
1	Tolueno	99	4,9:1,0	Racêmico
2	<i>i</i> -Propanol	93	5,5:1,0	Racêmico
3	-	65	2,3:1,0	Racêmico

<sup>a</sup> Calculada através da análise do bruto reacional por RMN de <sup>1</sup>H.

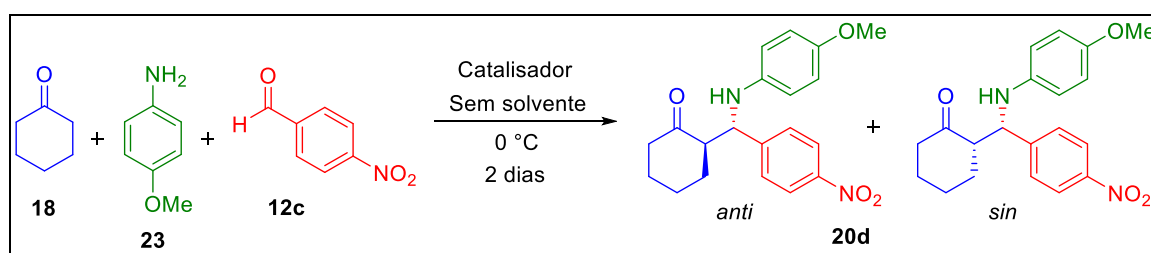
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Foram realizados experimentos envolvendo o uso dos dois solventes que anteriormente haviam levado às melhores razões diastereoisoméricas, além da condição inicial sem solvente. Na reação utilizando o tolueno (entrada 1) a *r.d.* sofreu uma queda sutil, apresentando o valor de 4,9:1,0 (*anti/sin*) e a conversão se manteve em 99 %. O uso de *i*-propanol como solvente, assim como a reação conduzida sem uso de solvente, levou ao produto desejado com os mesmos valores

de conversão e *r.d.* anteriormente encontrados (entradas 2 e 3). Infelizmente, os produtos preparados não apresentaram excesso enantiomérico.

Vários trabalhos descritos na literatura, em especial os de revisão, apresentam a síntese dessas classes de compostos apenas diastereoisomericamente enriquecido o que indica uma dificuldade para a formação de produtos com alta enantiosseletividade. Somado a isso, a reação modelo empregada em maior parte dos trabalhos consistia na utilização de cicloexanona, 4-metóxi-anilina e 4-nitrobenzaldeído como materiais de partida (CÓRDOVA, 2004; IBRAHEM et al., 2005). Dessa forma, foi planejada e efetuada uma nova sequência de experimentos utilizando estes reagentes, conforme descrito na Tabela 13.

Tabela 14 – Condições reacionais para a reação de adição do tipo Mannich entre a cicloexanona, 4-metóxi-anilina e 4-nitrobenzaldeído



Entrada	Catalisador	Aditivo (15 mol %)	Conversão <sup>b</sup> (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti</i> / <i>sin</i> )
1 <sup>a</sup>	-	-	33	2,7:1,0
2	ATF	-	99	3,8:1,0
3	10d	-	61	2,0:1,0
4	-	APTS	74	2,5:1,0
5	10d	APTS	83	2,7:1,0
6	-	(+)-ACS	60	2,3:1,0
7	10d	(+)-ACS	75	2,2:1,0

<sup>a</sup> Tempo reacional de 30 dias; <sup>b</sup> Calculada através da análise do bruto reacional por RMN de <sup>1</sup>H.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Primeiramente foi realizada a reação sem a presença de catalisador para identificar a formação do produto na condição modelo de reação (entrada 1). A formação do produto foi identificada apenas após 30 dias de reação e obtido em

apenas 33 % de conversão e com *r.d.* de 2,7:1,0 (*anti/sin*). Novamente, para a síntese do produto na forma de racemato foi utilizado o ATF como catalisador (entrada 2), levando ao composto desejado em 99 % de conversão e com *r.d.* de 3,8:1,0 (*anti/sin*). Na condição utilizando o catalisador **10d** o produto foi obtido em 61 % de conversão e com *r.d.* de 2,0:1,0 (*anti/sin*), valor menor que a reação não catalisada (entrada 3).

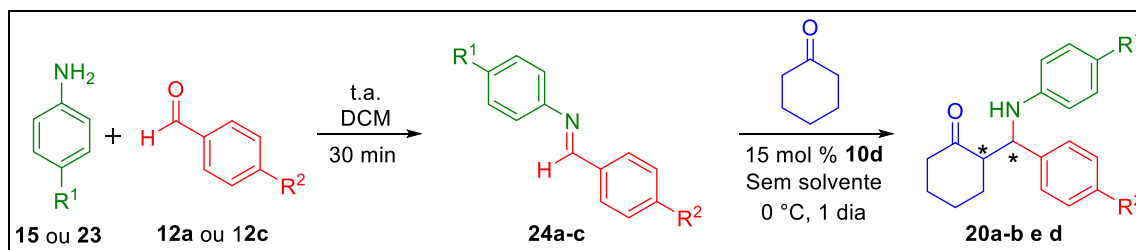
Na sequência, foi investigada a influência de aditivos ao meio reacional, para isso foram utilizados os ácidos *p*-toluenossulfônico (APTS) e canforsulfônico ((+)-ACS) tanto na presença quanto na ausência do catalisador **10d**.

Na reação utilizando apenas o APTS o produto foi obtido em 74 % de conversão e com *r.d.* de 2,5:1,0 (*anti/sin*); quando o APTS foi utilizado associado ao catalisador **10d**, o composto foi isolado em 83 % de conversão e com *r.d.* de 2,7:1,0 (*anti/sin*) (entradas 4 e 5, respectivamente). Em ambas as reações, os produtos foram obtidos com os valores de *r.d.* próximos, o que levanta a hipótese de que o catalisador **10d** não está atuado de forma eficiente na indução da quiralidade nesta condição reacional.

Embora o uso do ácido de Brønsted quiral (+)-ACS tenha levado à formação do produto de interesse em 60 % de conversão, a *r.d.* obtida foi de apenas 2,3:1,0 (*anti/sin*) (entrada 6). A associação do (+)-ACS ao catalisador **10d** levou a um aumento na conversão (75 %) e a resultados similares de *r.d.* de 2,2:1,0 (*anti/sin*) (entrada 7). Semelhantes ao resultado anterior, os produtos também foram obtidos com os valores de *r.d.* próximos, o que contribui para a hipótese de que o catalisador **10d** não está atuado de forma eficiente na indução da quiralidade. Devido ao baixo valor da *r.d.* não foram realizadas as análises para determinar os e.e.

Ainda com intuito de sintetizar o produto de forma estereoisomericamente enriquecido, foram realizados novos experimentos, nos quais a síntese do produto foi efetuada seguindo uma sequência reacional de duas etapas, sendo a primeira etapa a formação da imina obtida a partir da reação entre o aldeído e anilina e a segunda etapa a reação de adição do tipo Mannich entre a ciclohexanona e a imina, Tabela 14.

Tabela 15 – Condições reacionais para a reação de adição do tipo Mannich em duas etapas reacionais



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Conversão <sup>a</sup> (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti/sin</i> )
1	H	NO <sub>2</sub>	99	1,5:1,0
2	H	H	99	3,6:1,0
3	OMe	NO <sub>2</sub>	21	2,8:1,0

<sup>a</sup> Calculada através da análise do bruto reacional por RMN de <sup>1</sup>H.

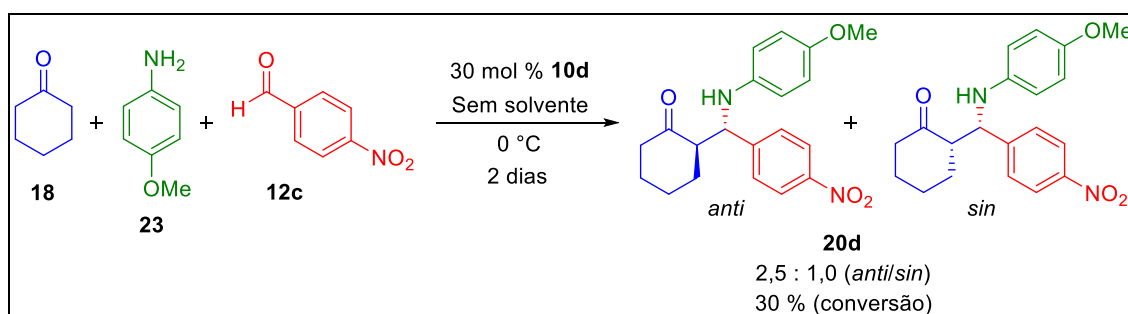
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Na condição reacional descrita na entrada 1, onde foi utilizado a anilina e o 4-nitrobenzaldeído (entrada 1) o produto foi obtido em 99 % de conversão e com *r.d.* de 1,5:1,0 (*anti/sin*), valores próximos aos já obtidos anteriormente. Quando utilizados a anilina e o benzaldeído (entrada 2), o produto foi obtido em 99 % de conversão e com *r.d.* de 3,6:1,0 (*anti/sin*), valores inferiores aos obtidos nas condições empregando o tolueno e o *i*-propanol como solvente (Tabela 11, entradas 2 e 4).

Nas reações com a 4-metóxi-anilina e o 4-nitrobenzaldeído (entrada 3), o produto desejado foi obtido em baixa conversão de 21 % e com *r.d.* de 2,8:1,0 (*anti/sin*), valor próximo aos já obtidos. Com isso, fica evidente que o uso de uma sequência reacional em duas etapas não contribuiu para favorecimento da indução da quiralidade no produto desejado.

Além de todas as modificações das condições reacionais citadas, foi efetuado um experimento empregando o dobro do equivalente molar do catalisador **10d**. Para isso, foi realizada uma reação utilizando 30 mol % de **10d**, sem solvente, a 0 °C, por período reacional de 24 horas, Esquema 45. No entanto, nenhum ganho foi observado, sendo o produto obtido em apenas 30 % de conversão e em uma *r.d.* 2,5:1,0 (*anti/sin*).

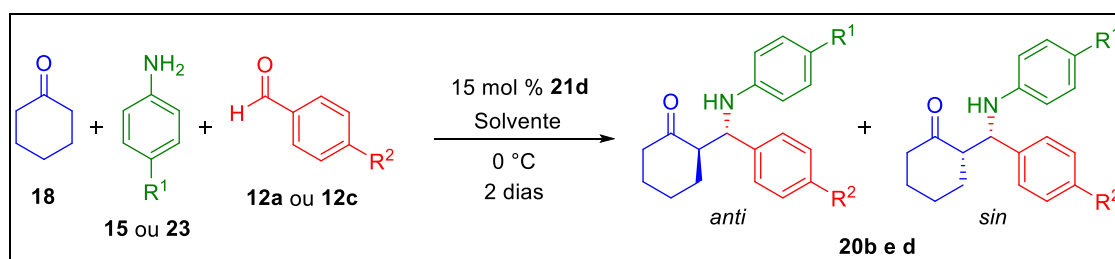
Esquema 45 – Reação de adição do tipo Mannich entre a cicloexanona, 4-metóxi-anilina e 4-nitrobenzaldeído com 30 mol % de **10d**



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Uma vez que nos experimentos realizados, o catalisador **10d** não foi eficiente na formação do produto de forma estereoisomericamente enriquecido e que a condição utilizando o ATF como catalisador leva a formação do produto já com uma pequena diferença na *r.d.*, foram realizados novos experimentos aplicando o catalisador **21d** (Tabela 15), dado que este catalisador está na forma molecular, ou seja, sem o ânion do trifluoroacetato.

Tabela 16 – Condições reacionais para a reação de adição do tipo Mannich utilizando **21d** como catalisador



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Solvente	Aditivo (15 mol %)	Conversão <sup>b</sup> (%)	<i>r.d.</i> ( <i>anti/sin</i> )
1	H	H	-	-	41	1,0:1,8
2	H	H	Acetonitrila	-	33	2,3:1,0
3	H	H	DMSO	-	98	3,6:1,0
4 <sup>a</sup>	H	H	-	-	29	2,5:1,0
5	OMe	NO <sub>2</sub>	-	-	37	1,3:1,0
6	OMe	NO <sub>2</sub>	-	APTS	74	2,2:1,0
7	OMe	NO <sub>2</sub>	-	(+)-ACS	36	1,7:1,0

<sup>a</sup> Reação entre a cicloexanona e imina previamente preparada; <sup>b</sup> Calculada através da análise do bruto reacional por RMN de <sup>1</sup>H.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Inicialmente, foi realizada a reação empregando o composto **21d** como catalisador, na ausência de solvente ou aditivos, sendo o produto obtido em 41 % de conversão e com *r.d.* de 1,0:1,8 (*anti/sin*), ou seja, ocorreu uma inversão da tendência de formação do produto com configuração *anti* para o *sin*. Somado a isso, o produto foi obtido com um pequeno e.e. de 14 %. Também foram realizadas reações utilizando acetonitrila e DMSO como solventes, que levaram ao produto em 33 e 98 % de conversão, com *r.d.* de 2,3:1,0 e 3,6:1,0 (*anti/sin*) e na forma de racemato, em relação ao e.e. (entradas 2 e 3, respectivamente).

A fim de verificar se o valor da *r.d.* da reação da entrada 1 poderia ser aumentado, foi realizada a reação em duas etapas reacionais, isto é, primeiro a síntese da imina, seguida da reação do tipo Mannich catalisada por **21d** na ausência de solvente (entrada 4). Surpreendentemente, o produto foi obtido em menor de conversão (29 %) e com *r.d.* de 2,5:1,0 (*anti/sin*), ou seja, ocorreu novamente o favorecimento do produto de configuração *anti* em detrimento do *sin*.

A influência de **21d** como catalisador também foi analisada para reações entre a 4-metóxi-anilina e o 4-nitrobenzaldeído. Na condição sem solvente ou aditivo, o produto foi obtido em 37 % de conversão e *r.d.* 1,3:1,0 (*anti/sin*), menor valor até o momento.

Com o intuito de compreender a influência do contra-ânion do catalisador, foram realizadas reações com a adição de dois ácidos orgânicos em quantidade equimolares ao catalisador **21d** para a formação de um novo par iônico capaz de atuar como catalisador. Quando utilizado o APTS, o produto foi obtido em 74 % de conversão e *r.d.* de 2,2:1,0 (*anti/sin*) (entrada 6). Quando empregado o (+)-ACS, o composto de interesse foi isolado em 36 % de conversão e 1,7:1,0 (*anti/sin*) (entrada 7). Assim, em ambas as reações a formação dos novos pares iônicos não influenciaram de maneira eficiente no processo de indução da quiralidade, uma vez que os resultados obtidos foram próximos aos obtidos quando utilizado apenas os ácidos como catalisadores.

As principais conclusões deste trabalho estão descritas após o tópico dos resultados experimentais.

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

O decorrer das reações foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) e utilizando os reveladores: luz UV, solução etanólica de vanilina 0,400 M, solução etanólica de ácido fosfomolibdico 0,030 M e solução etanólica de ninidrina 2,00 % (p/v), quando necessário.

Para o isolamento dos produtos foi realizada extração líquido-líquido ou filtração simples ou filtração a vácuo, quando preciso. Para a purificação dos produtos foram feitas destilação a pressão reduzida ou cromatografia em coluna de sílica gel ou recristalização, de acordo com a necessidade.

Os solventes e reagentes empregados para a síntese, isolamento e purificação dos produtos são das marcas Merck, Vetec, Êxodo Reatec, Synth, Dinâmica e Sigma Aldrich.

A nomenclatura dos compostos foi retirada da literatura ou adquirida através do aplicativo ChemBioDraw Ultra 14.0.

Todos os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em 500 MHz e 125 MHz, respectivamente, além da utilização de técnicas 2D quando necessário, em um equipamento BRUKER AVANCE III 500 MHz. As amostras foram preparadas em  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{D}_2\text{O}$ , sendo utilizado dioxano ou metanol como padrão interno nas análises de  $^{13}\text{C}$  realizadas em  $\text{D}_2\text{O}$ . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão reportados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno, sendo a multiplicidade dos sinais: *s* = simpleto, *sl* = sinal largo, *d* = duplete, *dd* = duplo duplete, *ddd* = duplo duplete de duplete, *dt* = duplo tripleto, *dq* = duplo quarteto, *q* = quinteto, *oct* = octeto, *m* = multiplete e *td* = tripleto de duplo duplete. Todos os espectros de RMN foram tratados utilizando o aplicativo MestReNova.

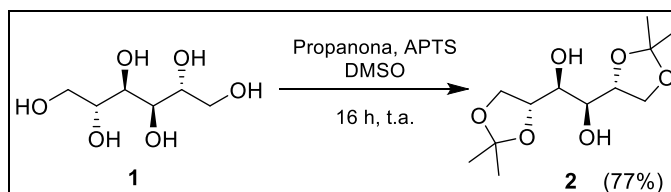
Os espectros no infravermelho dos compostos foram adquiridos em um espectrômetro Bruker ALPHAFIT-IR MB102, na região de  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ , sendo as análises realizadas com a técnica de ATR (Attenuated Total Reflectance).

As faixas de fusão foram determinadas utilizando um aparelho do modelo MQAPF-301 e as rotações ópticas em um polarímetro do modelo Bellingham Stanley da série ADP410.

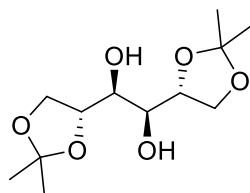
A composição elementar foi obtida usando um microanalisador do modelo PerkinElmer 2400 CHNS/O Series II.

A determinação do excesso enantiomérico foi realizada através da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) utilizando uma coluna Chiralpak IB de 4,6 X 25 cm<sup>2</sup> como fase estacionária.

### 5.1 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (1S,2S)-1,2-BIS((R)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)ETANO-1,2-DIOL (**2**)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 10,0 g de D-manitol (54,9 mmol) e 30,0 mL de dimetilsulfóxido. A mistura foi mantida sob agitação magnética em banho de gelo durante 30 minutos. Em seguida, foram adicionados 0,200 g de ácido *p*-toluenossulfônico (2,00 mol %; 1,20 mmol) e 20,0 mL de acetona. A reação permaneceu em banho de gelo por mais 30 minutos e a temperatura ambiente por 15 horas. Após o término da reação, o bruto reacional foi diluído em acetato de etila (30,0 mL), a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 5 % m/v (três alíquotas de 100 mL). A fase orgânica isolada foi seca com sulfato de sódio anidro e o acetato de etila evaporado sob pressão reduzida (CITÓ; ARAÚJO; LOPES, 2009). Por fim, o composto **2** foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) utilizando eluição isocrática 1: 1 de acetato de etila/hexano.



O composto **2** foi obtido como um sólido branco em 77 % de rendimento (11,1 g).

**M.M.:** 262,14 g/mol.

**F.F.:** 118,0-120,0 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +2,4$  (c = 1,00 g/100 mL; etanol).

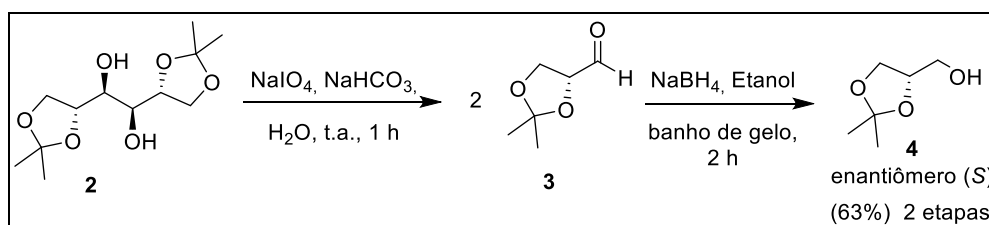


**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 4,17 (*q*,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 4,11 (*dd*,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 2H); 3,97 (*dd*,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 3,74 (*t*,  $J = 6,6$  Hz, 2H); 2,69 (*d*,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 1,41 (*s*, 6H), 1,35 (*s*, 6H).

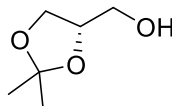
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 109,5; 76,4; 71,3; 66,9; 26,9; 25,3.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3389; 2978; 2942; 2887; 2849; 1628; 1445; 1402; 1366; 1162; 1076; 1003; 918.

## 5.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (S)-(2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)METANOL (**4**)



Em um frasco de fundo redondo foram adicionados 11,0 g do composto **2** (42,1 mmol) e 100 mL de solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  5 % m/v. A mistura foi mantida sob agitação magnética em banho de gelo durante 10 minutos. Em seguida, 100 mL de solução saturada de periodato de sódio contendo 18,0 g do sal (2 equivalente; 84,2 mmol) foram adicionados lentamente. Após a adição, a reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, 100 mL de etanol foram adicionados à mistura e o bruto reacional foi filtrado para remoção do periodato de sódio que não reagiu. A solução remanescente, contendo 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldeído, foi transferida para um novo balão e resfriada utilizando banho de gelo, seguida da adição de 3,20 g de borohidreto de sódio (2 equivalentes; 84,2 mmol). A nova mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante 2 horas. Após esse período, o bruto reacional foi filtrado, adicionado 100 mL de clorofórmio e o pH ajustado para 8 utilizando ácido acético. Por fim, foi realizada uma extração líquido-líquido com clorofórmio (três alíquotas de 100 mL cada). A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida (CITÓ; ARAÚJO; LOPES, 2009). O composto **4** foi purificado por destilação sob pressão reduzida (5 mmHg).



O composto **4** foi obtido como um óleo incolor em 63 % de rendimento (7,00 g).

**M.M.:** 132,08 g/mol.

$[\alpha]_D^{20} = +14,7^\circ$  (puro).

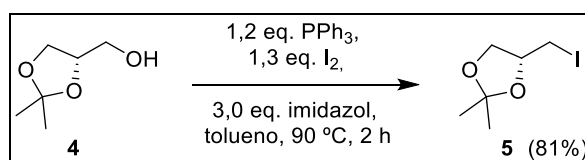
$[\alpha]_D^{20 \text{ Lit.}} = +14,5^\circ$  (puro) (CITÓ; ARAÚJO; LOPES, 2009).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 4,23 (*td*,  $J = 6,5$  Hz,  $J = 5,2$  Hz,  $J = 3,8$  Hz, 1H); 4,03 (*dd*,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 6,6$  Hz, 1H); 3,78 (*dd*,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,72 (*dd*,  $J = 11,6$  Hz,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 3,58 (*dd*,  $J = 11,6$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, 1H); 2,10 (*sl*, 1H); 1,43 (*s*; 3H); 1,36 (*s*, 3H).

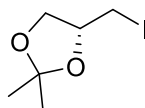
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 109,5; 76,3; 65,8; 63,1; 26,8; 25,4.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3414; 2990; 2934; 2887; 1641; 1377; 1261; 1211; 1150; 1046.

### 5.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (R)-4-(IODOMETIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (**5**)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 3,00 g do produto **4** (22,7 mmol), 100 mL de tolueno, 7,20 g de trifenilfosfina (1,2 equivalentes; 27,3 mmol), 2,30 g de imidazol (1,5 equivalente; 34,1 mmol) e 7,50 g de iodo molecular (1,3 equivalente; 29,6 mmol). A mistura reacional foi mantida sob aquecimento a 90 °C durante 2 horas. Após este período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto de reação foi diluído em clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio (duas alíquotas de 100 mL cada). A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida (YADAV et al., 2014). Por fim, o composto **5** foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando eluição isocrática de uma mistura 2: 8 de acetato de etila/hexano.



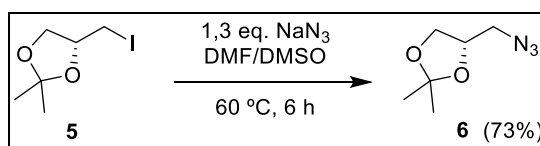
O composto **5** foi obtido como um óleo incolor em 73 % de rendimento (4,00 g).

**M.M.:** 241,98 g/mol.

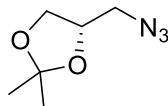
$[\alpha]_D^{20} = + 33,3^\circ$  (c = 1,80 g/100 mL; etanol).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 4,30-4,25 (*m*, 1H); 4,14 (*dd*,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 3,78 (*dd*,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 3,25 (*dd*,  $J = 9,8$  Hz,  $J = 4,6$  Hz, 1H); 3,14 (*dd*,  $J = 9,8$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 1,45 (*s*, 3H); 1,34 (*s*, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 110,7; 75,8; 69,8; 27,3; 25,7; 6,8. **IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2984; 2929; 2873; 1371; 1211; 1144; 1040.

#### 5.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (S)-4-(AZIDOMETIL)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLANO (**6**)



Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 3,00 g do produto **5** (12,4 mmol), 10,0 mL de dimetilformamida, 10,0 mL de tetraidrofurano e 1,10 g de azida de sódio (1,3 equivalente; 16,1 mmol). A mistura reacional foi mantida sob aquecimento a 60 °C durante 6 horas. Em seguida, o bruto de reação foi diluído em 100 mL de hexano e lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (duas alíquotas de 60,0 mL cada). A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida (BARILI et al., 1991). Por fim, o composto **6** foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) utilizando eluição isocrática de uma mistura 1:9 de acetato de etila/hexano.



O composto **6** foi obtido como um óleo incolor em 73 % de rendimento (1,40 g).

**M.M.:** 157,09 g/mol.

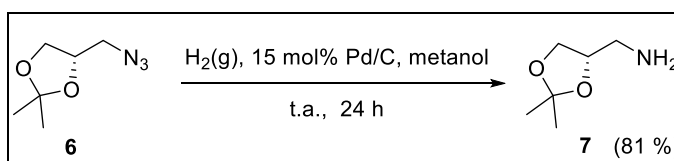
$[\alpha]_D^{20} = -47,1^\circ$  ( $c = 2,80$  g/100 mL;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 4,32-4,21 (*m*, 1H); 4,06 (*dd*,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 3,77 (*dd*,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 5,9$  Hz, 1H); 3,40 (*dd*,  $J = 12,8$  Hz,  $J = 4,7$  Hz, 1H); 3,30 (*dd*,  $J = 12,8$  Hz,  $J = 5,6$  Hz, 1H); 1,47 (*s*, 3H), 1,36 (*s*, 3H).

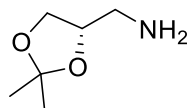
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 110,1; 74,7; 66,8; 53,0; 26,8; 25,4.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2984; 2929; 2873; 1371; 1211; 1144; 1040.

#### 5.5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (S)-(2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)METANAMINA (**7**)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,00 g do produto **6** (6,40 mmol), 15,0 mL de metanol e 0,110 g de Pd/C (15 mol %; 1,00 mmol). A atmosfera foi substituída por hidrogênio e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas com um balão de  $\text{H}_2$ . Em seguida, foi realizada uma filtração simples para remover o Pd/C, o filtrado foi diluído em 50,0 mL de diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (duas alíquotas de 30,0 mL). A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida (OHKUMA et al., 2004). A amina **7** foi obtida em 81 % de rendimento sem etapas de purificação.



O composto **7** foi obtido como um óleo incolor em 81 % de rendimento (0,700 g) sem purificação adicional.

**M.M.:** 131,09 g/mol.

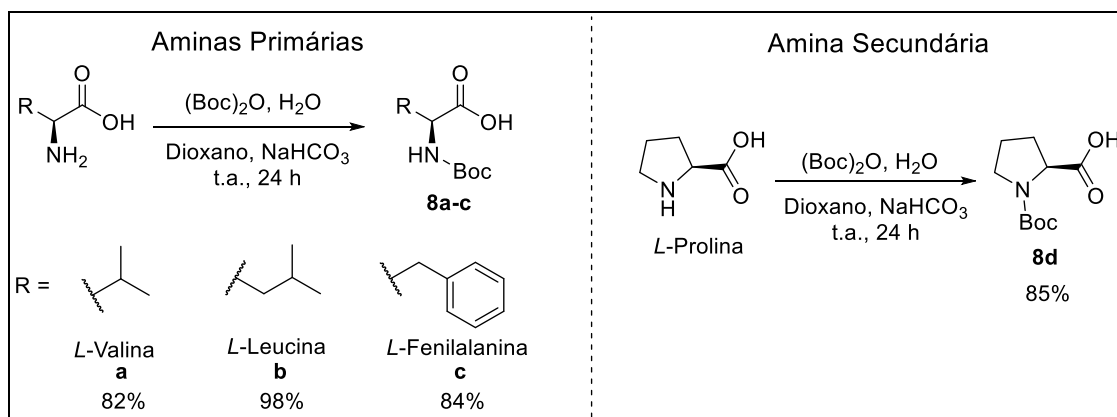
$[\alpha]_D^{20} = -24,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; etanol).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 4,13-4,06 (m, 1H); 4,02-3,99 (m, 1H); 3,65-3,62 (m, 1H); 2,81 (dd,  $J = 13,1$  Hz,  $J = 4,2$  Hz, 1H); 2,75 (dd,  $J = 13,1$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 1,61 (s, 2H); 1,39 (s, 3H); 1,33 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 109,3; 77,4; 67,0; 44,8; 27,0; 25,4.

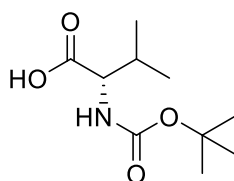
**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3365; 2984; 2929; 1653; 1598; 1457; 1371; 1248; 1211; 1051.

## 5.6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS AMINOÁCIDOS N-BOC-PROTEGIDOS (**8a-d**)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 50,0 mL de solução de água/1,4-dioxano (3:2 v/v), 5,00 mmol de um aminoácido (L-valina, L-leucina, L-fenilalanina ou L-prolina) e 0,300 g de bicarbonato de sódio. Após a solubilização completa do aminoácido, foi adicionado 1,60 g de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,5 equivalente; 7,50 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, o bruto reacional foi diluído em 50,0 mL água e extraído com acetato de etila (duas alíquotas de 40,0 mL cada) para remoção do  $\text{Boc}_2\text{O}$  residual. O pH da fase aquosa foi ajustado para 1 através da adição de uma solução aquosa

de ácido clorídrico (2 M), e extraído novamente com acetato de etila (três alíquotas de 100 mL cada). A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida (CHANKESHWARA; CHAKRABORTI, 2006). Por fim, os compostos **8a-d** foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando eluição isocrática de uma mistura 9:1 de diclorometano/metanol.



O composto *tert*-butoxicarbonil-L-valina (**8a**) foi obtido como um óleo incolor em 82 % de rendimento (0,900 g).

**M.M.:** 217,13 g/mol.

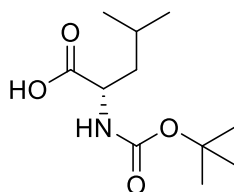
$[\alpha]_D^{25} = -10,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; *N,N*-dimetilformamida).

$[\alpha]_D^{25} = -10,2^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; *N,N*-dimetilformamida) (KOKINAKI; LEONDIADIS; FERDERIGOS, 2005).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 9,45 (*sl*, 1H); 5,04 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 4,25 (*dd*,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 4,7$  Hz, 1H); 2,21-2,18 (*m*, 1H); 1,44 (*s*, 9H); 0,99 (*d*,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,92 (*d*,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 177,2; 156,0; 80,2; 58,6; 31,2; 28,4; 19,04; 17,6.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3536; 3325; 2968; 2934; 1718; 1505; 1394; 1368; 1160.



O composto *tert*-butoxicarbonil-L-leucina (**8b**) foi obtido como um sólido branco em 98 % de rendimento (1,10 g).

**M.M.:** 231,15 g/mol.

**F.F.:** 67,0-70,0 °C.

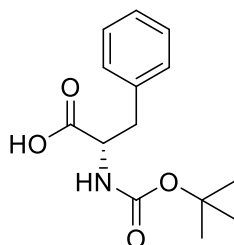
$[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; *N,N*-dimetilformamida).

$[\alpha]_D^{25} = -29,5^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; *N,N*-dimetilformamida) (KOKINAKI; LEONDIADIS; FERDERIGOS, 2005).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6,71 (*sl*, 1H); 4,90 (*d*,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 4,31 (*q*,  $J = 6,9$  Hz, 1H); 1,77-1,72 (*m*, 1H); 1,70-1,64 (*m*, 1H); 1,57-1,48 (*m*, 1H); 1,44 (*s*, 9H); 0,95 (*d*,  $J = 6,6$  Hz, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 178,1; 155,8; 80,4; 52,1; 41,6; 28,4; 24,9; 23,0; 21,9.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3448; 3320; 2961; 2876; 1714; 1510; 14.



O composto *tert*-butoxicarbonil-L-fenilalanina (**8c**) foi obtido como um sólido branco em 84 % de rendimento (1,10 g).

**M.M.:** 265,13 g/mol.

**F.F.:** 62,0-65,0 °C.

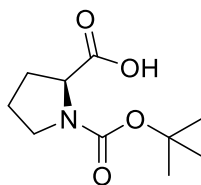
$[\alpha]_D^{25} = -20,2^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; *N,N*-dimetilformamida).

$[\alpha]_D^{25} = -20,3^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; *N,N*-dimetilformamida) (KOKINAKI; LEONDIADIS; FERDERIGOS, 2005).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,31 (*t*,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 7,26 (*t*,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,18 (*d*,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 4,96 (*d*,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 4,61 (*q*,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 3,20 (*dd*,  $J = 13,9$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, 1H); 3,08 (*dd*,  $J = 13,9$  Hz,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 1,42-1,30 (*s*, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 176,4; 155,5; 136,0; 129,5; 128,8; 127,3; 80,5; 54,4; 37,9; 28,4.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3436; 2986; 2929; 1712; 1505; 1370; 1258; 1160.



O composto *tert*-butoxycarbonil-L-prolina (**8d**) foi obtido como um sólido branco em 85 % de rendimento (0,900 g).

**M.M.:** 215,12 g/mol.

**F.F.:** 135,0-137,0 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -46,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; *N,N*-dimetilformamida).

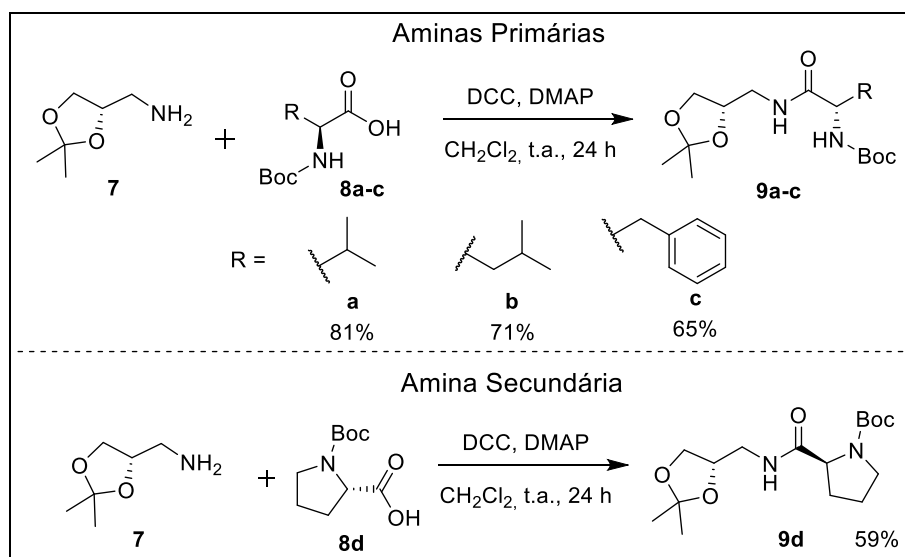
$[\alpha]_D^{25} = -46,2^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; *N,N*-dimetilformamida) (KOKINAKI; LEONDIADIS; FERDERIGOS, 2005).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm):** 6,61 (*sl*, 1H); 4,35-4,24 (*m*, 1H); 3,55-3,33 (*m*, 2H); 2,30-2,28 (*m*, 1H); 2,09-2,04 (*m*, 1H); 1,95-1,90 (*m*, 2H); 1,48-1,42 (*m*, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm):** 178,7; 174,8; 156,8; 154,0; 81,7; 80,5; 59,3; 59,0; 47,2; 46,5; 31,0; 28,5; 28,4; 24,5; 23,8.

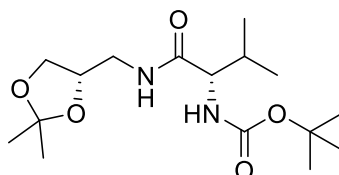
**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3498; 3125; 2976; 2884; 1747; 1697; 1418; 1368; 1166; 1125.

## 5.7 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS AMINO COMPOSTOS (**9a-d**)





Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,100 g do composto **7** (0,750 mmol), 8,00 mL de diclorometano, 0,750 mmol de um aminoácido *N*-Boc protegido **8a-d** (1 equivalente), 0,160 g de *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida (1,3 equivalente; 0,100 mmol) e 9,00 mg de 4-dimetilaminopiridina (10 mol %; 0,080 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 24 horas. O bruto de reação foi filtrado a frio, utilizando diclorometano como eluente, para a remoção da *N,N'*-dicicloexilureia e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida (NEISES; STEGLICH, 1978). Os compostos **9a-d** foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando uma mistura isocrática de 1:1 de acetato de etila/hexano.



O composto *tert*-butil((*S*)-1-((((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il))carbamato **9a** foi obtido como um sólido branco em 81 % de rendimento (0,200 g).

**M.M.:** 330,22 g/mol.

**F.F.:** 101,0-103,0 °C.

$[\alpha]_D^{23} = -16,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; clorofórmio).

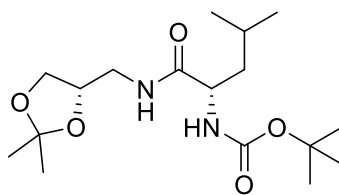
$[\alpha]_D^{23} = -16,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; clorofórmio) (MARTINS et al., 2020).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6,26 (*sl*, 1H); 5,01 (*sl*, 1H); 4,21 (*qd*,  $J = 6,3$  Hz,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 4,02 (*dd*,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,94-3,88 (*m*, 1H); 3,61 (*dd*,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 3,55 (*ddd*,  $J = 13,9$  Hz,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 3,7$  Hz, 1H); 3,32 (*dt*,  $J = 14,0$  Hz,  $J = 5,9$  Hz, 1H); 2,17 (*sl*, 1H); 1,44 (*s*, 9H); 1,43 (*s*, 3H); 1,33 (*s*, 3H); 0,96 (*d*,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,91 (*d*,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 172,0; 156,0; 109,6; 80,1; 74,6; 66,8; 60,3; 41,5; 30,7; 28,4; 26,9; 25,3; 19,4; 17,8.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3340; 3309; 2978; 2930; 2868; 1683; 1653; 1518; 1365; 1211; 1169.

**Valor calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ :** C 58,16 %, H 9,15 %, N 8,48 %; **encontrado:** C 58,43 %, H 8,67 %, N 8,52 %.



O composto *tert*-butil((*S*)-1-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato **9b** foi obtido como um sólido branco em 71 % de rendimento (0,180 g).

**M.M.:** 344,23 g/mol.

**F.F.:** 96,0-98,0 °C.

$[\alpha]_D^{23} = -20,0$  ( $c = 1,00$  g/100 mL clorofórmio).

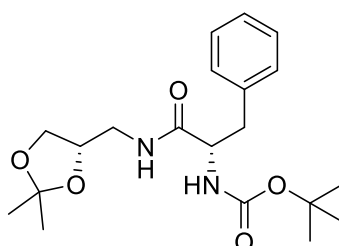
$[\alpha]_D^{23} = -20,0$  ( $c = 1,00$  g/100 mL; clorofórmio) (MARTINS et al., 2020).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 6,48 (*sl*, 1H); 4,91 (*d*,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 4,19 (*qd*,  $J = 6,3$  Hz,  $J = 3,9$  Hz, 1H); 4,14-4,05 (*m*, 1H); 4,00 (*dd*,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,60 (*dd*,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,52-3,49 (*m*, 1H); 3,31-3,27 (*m*, 1H); 1,69-1,63 (*m*, 2H); 1,50-1,46 (*m*, 1H); 1,42 (*s*, 12H); 1,32 (*s*, 3H); 0,93 (*d*,  $J = 6,4$  Hz, 3H); 0,91 (*d*,  $J = 6,3$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 173,1; 155,8; 109,5; 80,2; 74,6; 66,8; 53,3; 41,5; 41,4; 28,4; 26,9; 25,4; 24,9; 23,1; 22,1.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3376; 3328; 2965; 2929; 2873; 1702; 1647; 1501; 1371; 1162.

**Valor calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ :** C 59,28 %, H 9,36 %, N 8,13 %; **encontrado:** C 60,27 %, H 8,67 %, N 8,34 %.



O composto *tert*-butil((*S*)-1-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-1)oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato **9c** foi obtido como um sólido branco em 65 % de rendimento (0,180 g).

**M.M.:** 378,22 g/mol.

**F.F.:** 104,0-106,0 °C.

$[\alpha]_D^{23} = -2,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; clorofórmio).

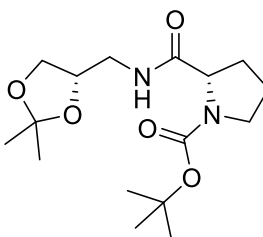
$[\alpha]_D^{23} = -2,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; clorofórmio) (MARTINS et al., 2020).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,30 (*t*,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,25-7,23 (*m*, 1H); 7,22-7,19 (*m*, 2H); 6,08 (*sl*, 1H); 5,02 (*sl*, 1H); 4,33 (*sl*, 1H); 4,05 (*sl*, 1H); 3,97-3,94 (*m*, 1H); 3,52 (*dd*,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,43-3,42 (*m*, 1H); 3,27-3,22 (*m*, 1H); 3,06-3,05 (*m*, 2H); 1,40 (*s*, 9H); 1,35 (*s*, 3H); 1,30 (*s*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 171,6; 155,5; 136,8; 129,4; 128,9; 127,2; 109,5; 80,4; 74,4; 66,8; 56,1; 41,6; 38,7; 28,4; 26,8; 25,3.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3340; 3315; 2984; 2929; 2868; 1683; 1659; 1512; 1371; 1205; 1162.

**Valor calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ :** C 63,47 %, H 7,99 %, N 7,40 %; **encontrado:** C 63,85 %, H 7,70 %, N 7,36 %.



O composto (S)-N-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida **9d** foi obtido como um sólido branco em 59 % de rendimento (0,150 g).

**M.M.:** 328,20 g/mol.

**F.F.:** 155,0-156,0 °C.

$[\alpha]_D^{23} = -80,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; clorofórmio).

$[\alpha]_D^{23} = -80,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; clorofórmio) (MARTINS et al., 2020).

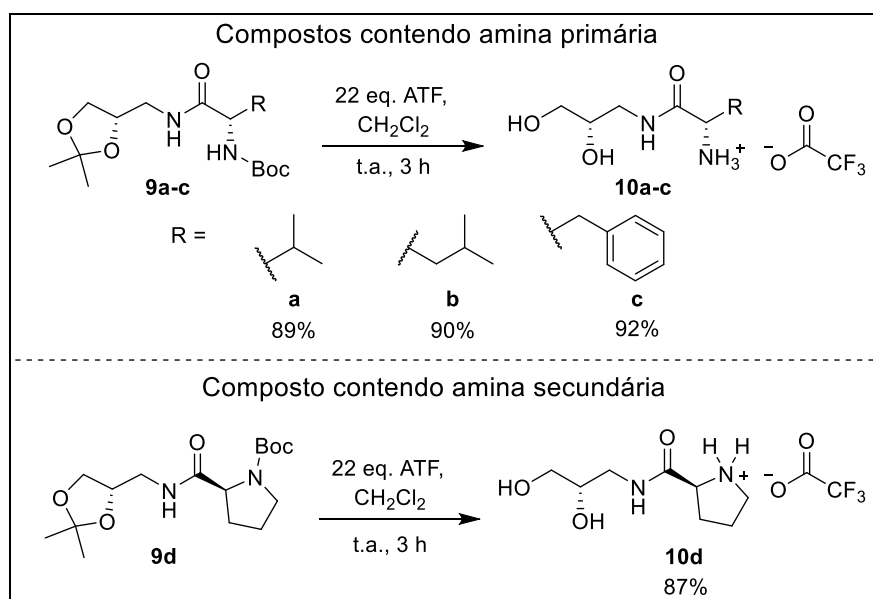
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm):** 6,95 (*sl*, 0,5H); 6,44 (*sl*, 0,5H); 4,24-4,19 (*m*, 2H); 4,02 (*sl*, 1H); 3,60-3,57 (*m*, 1H); 3,45 (*sl*, 4H); 2,30-2,14 (*m*, 2H); 1,87 (*sl*, 2H); 1,45 (*s*, 9H); 1,42 (*s*, 3H); 1,32 (*s*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm):** 173,1; 172,6; 155,8; 154,9; 109,4; 80,7; 74,6; 66,7; 61,5; 60,4; 47,2; 41,5; 31,2; 28,4; 26,8; 25,1; 24,6; 23,8.

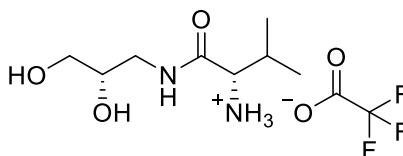
**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3340; 2984; 2929; 2865; 1683; 1647; 1531; 1390; 1365; 1156; 1125.

**Valor calculado para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:** C 58,52 %, H 8,59 %, N 8,53 %; **encontrado:** C 58,57 %, H 8,31 %, N 8,56 %.

## 5.8 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS AMINO COMPOSTOS (10a-d)



Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,300 mmol de um dos compostos **9a-d**, 1,50 mL de diclorometano e 0,500 mL de ácido trifluoroacético (22 equivalentes; 6,60 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 3 h (DE CASTRO et al., 2017). Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, o excesso do ácido foi removido por sucessivas etapas de adição e rotaevaporação de clorofórmio até pH 7. Os amino compostos **10a-d** foram obtidos com grau de pureza satisfatórios portanto, não foram necessárias etapas de purificações adicionais.



O composto 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-(((S)-2,3-di-hidroxi-propil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio (**10a**) foi obtido como um óleo amarelo claro em 89 % de rendimento (0,080 g).

**M.M.:** 304,12 g/mol.

$[\alpha]_D^{23} = + 73,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; metanol).

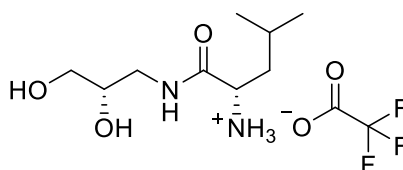
$[\alpha]_D^{23} = + 73,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; metanol) (MARTINS et al., 2020).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 3,80-3,76 (*m*, 1H); 3,73 (*d*,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 3,56 (*dd*,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 4,3$  Hz, 1H); 3,48 (*dd*,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 6,2$  Hz, 1H); 3,40 (*dd*,  $J = 14,0$  Hz,  $J = 4,4$  Hz, 1H); 3,23 (*dd*,  $J = 14,1$  Hz,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 2,16 (*oct*,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 0,98 (*d*,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,97 (*d*,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 170,5; 163,5 (*q*,  $J = 34$  Hz); 116,9 (*q*,  $J = 290$  Hz); 70,7; 63,9; 59,3; 42,4; 30,5; 18,2; 17,4.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3351; 2965; 2923; 2849; 1659; 1438; 1187; 1131.

**Valor calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ :** C 39,48 %, H 6,29 %, N 9,21 %; **encontrado:** C 38,72 %, H 5,97 %, N 8,03 %.



O composto 2,2,2-Trifluoroacetato de (S)-1-(((S)-2,3-di-hidroxi-propil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-aminio (**10b**) foi obtido como um óleo amarelo claro em 90 % de rendimento (0,090 g).

**M.M.:** 318,14 g/mol.

$[\alpha]_D^{23} = + 18,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; metanol).

$[\alpha]_D^{23} = + 18,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; metanol) (MARTINS et al., 2020).

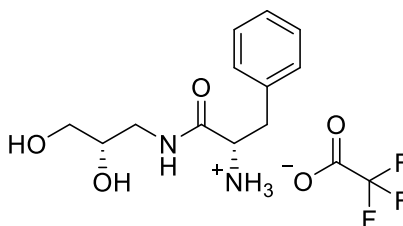
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 3,95-3,93 (*m*, 1H); 3,83-3,81 (*m*, 1H); 3,61 (*dd*,  $J = 11,7$  Hz,  $J = 4,2$  Hz, 1H); 3,53 (*dd*,  $J = 11,7$  Hz,  $J = 6,2$  Hz, 1H); 3,44 (*dd*,  $J =$

14,0 Hz,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 3,29 (*dd*,  $J = 14,1$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 1,71-1,70 (*m*, 2H); 1,46-1,36 (*m*, 1H); 0,97-0,95 (*m*, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 172,7; 163,6 (*q*,  $J = 35$  Hz); 117,0 (*q*,  $J = 291$  Hz); 70,7; 63,9; 52,4; 42,6; 40,9; 24,6; 22,4; 21,5.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3221; 2929; 2855; 1659; 1413; 1193; 1139.

**Valor calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ :** C 41,51 %, H 6,65 %, N 8,80 %; **encontrado:** C 40,72 %, H 6,54 %, N 8,09 %.



O composto 2,2,2-Trifluoroacetato de (*S*)-1-(((*S*)-2,3-di-hidroxi-propil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-aminio (**10c**) foi obtido como um óleo amarelo claro em 92 % de rendimento (0,100 g).

**M.M.:** 352,12 g/mol.

$[\alpha]_D^{23} = + 37,5^\circ$  ( $c = 1,00$  g/100 mL; metanol).

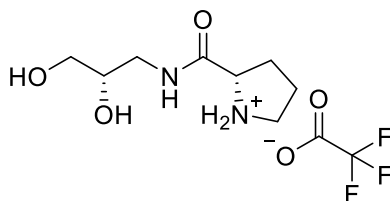
$[\alpha]_D^{23} = + 37,5^\circ$  ( $c = 1,00$  g/100 mL; metanol) (MARTINS et al., 2020).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 7,44-7,35 (*m*, 3H); 7,28 (*d*,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 4,19 (*t*,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 3,57-3,65 (*m*, 1H); 3,46 (*dd*,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 4,1$  Hz, 1H); 3,39 (*dd*,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 3,29 (*dd*,  $J = 14,0$  Hz,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 3,22-3,13 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm):** 171,5; 163,6 (*q*,  $J = 36$  Hz); 134,9; 129,9; 129,7; 128,5; 116,9 (*q*,  $J = 289$  Hz); 70,6; 63,8; 54,9; 42,5; 38,0.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3340; 2959; 2929; 2855; 1666; 1438; 1192; 1131.

**Valor calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ :** C 47,73 %, H 5,44 %, N 7,95 %; **encontrado:** C 48,73 %, H 5,91 %, N 6,83 %.



O composto 2,2,2-Trifluoroacetato de (S)-2-(2-(((S)-2,3-di-hidroxipropil)amino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-ium (**10d**) foi obtido como um óleo amarelo claro em 87 % de rendimento (0,080 g).

**M.M.:** 302,11 g/mol.

$[\alpha]_D^{23} = -30,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; metanol).

$[\alpha]_D^{23} = -30,0^\circ$  (c = 1,00 g/100 mL; metanol) (MARTINS et al., 2020).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) (mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm):** 4,38 (*t*,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 3,84-3,79 (*m*, 1H); 3,61 (*dd*,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 4,3$  Hz, 1H); 3,53 (*dd*,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 3,49-3,36 (*m*, 3H); 3,30 (*dd*,  $J = 14,0$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 2,49-2,43 (*m*, 1H); 2,09-2,06 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) (mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm):** 170,3; 162,8 (*q*,  $J = 36$  Hz); 116,6 (*q*,  $J = 290$  Hz); 70,7; 63,8; 60,4; 47,1; 42,6; 30,3; 24,4.

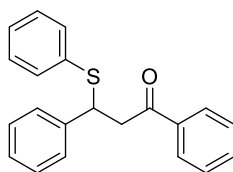
**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3359; 3266; 2959; 2923; 2855; 1666; 1567; 1426; 1187; 1125.

**Valor calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ :** C 39,74 %, H 5,67 %, N 9,27 %; **encontrado:** C 40,00 %, H 4,98 %, N 8,08 %.

## 5.9 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS PRODUTOS DE MICHAEL (**17a-b**)

Em um pequeno frasco, foram adicionados 0,022 mmol de um dos amino compostos **10a-d** (15 mol %), 400  $\mu\text{L}$  de solvente e 0,031 mg da chalcona **13c** (0,15 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, foram adicionados 0,15 mmol do tiofenol ou analina (1 equivalente) ao meio reacional. A reação permaneceu sob as mesmas condições durante 24 horas. Após esse período, o bruto de reação foi diluído em 10 mL de diclorometano e extraído com  $\text{H}_2\text{O}$  (duas alíquotas de 10,0 mL cada) para remoção dos amino compostos. A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida. Por fim os produtos **17a-b**

foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando eluição isocrática de uma mistura de diclorometano e éter de petróleo na proporção 1:1. A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 90:10 hexano/isopropanol, fluxo 0,5 mL/min. e volume de injeção de 10  $\mu$ L.

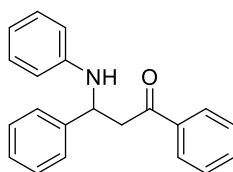


O composto 1,3-difenil-3-(feniltiol)propan-1-ona (**17a**) foi obtido como um sólido branco em 99 % de rendimento (0,047 mg).

**M.M.:** 318,43 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,89-7,87 (*m*, 2H); 7,56-7,52 (*m*, 1H); 7,44-7,41 (*m*, 2H); 7,34-7,31 (*m*, 4H); 7,26-7,16 (*m*, 6H); 4,95 (*dd*,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 5,4$  Hz, 1H); 3,66 (*dd*,  $J = 17,2$  Hz,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 3,57 (*dd*,  $J = 17,2$  Hz,  $J = 5,4$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 197,2 141,3; 136,9; 134,4; 133,4; 132,9 129,0; 128,8; 128,6; 128,2; 128,0; 127,7; 127,5; 48,4; 44,8.



O composto 1,3-difenil-3- (fenilamino) propan-1-ona (**17b**) foi obtido como um sólido amarelo claro em 16 % de rendimento (0,007 mg).

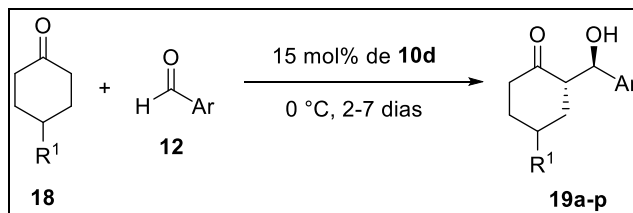
**M.M.:** 301,15 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,92-7,90 (*m*, 2H); 7,58-7,54 (*m*, 1H); 7,46-7,42 (*m*, 4H); 7,34-7,31 (*m*, 2H); 7,26-7,24 (*m*, 1H); 7,10-7,07 (*m*, 2H); 6,68-6,64 (*m*, 1H); 6,57-6,55 (*m*, 2H); 5,01 (*dd*,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 5,2$  Hz, 1H); 4,55 (*sl*, 1H); 3,51 (*dd*,  $J = 16,1$  Hz,  $J = 5,2$  Hz, 1H); 3,42 (*dd*,  $J = 16,1$  Hz,  $J = 7,7$  Hz, 1H).

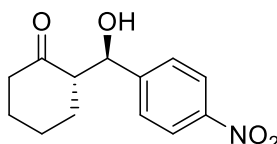
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 198,4 147,1; 143,1; 136,9; 133,6; 129,2; 129,0; 128,8; 128,3; 127,5; 126,5; 117,9; 114,0; 55,0; 46,4.



## 5.10 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS PRODUTOS ALDOL (**19a-p**)



Em um pequeno frasco, foram adicionados 0,020 mmol do amino composto **10d** (15 mol %), 0,750 mmol de uma das cetonas (5 equivalentes) e 0,150 mmol de um dos aldeídos. A mistura reacional foi mantida a 0 °C (congelador) durante 3-7 dias. Em seguida, o bruto de reação foi diluído em 10,0 mL de água e extraído com diclorometano (duas alíquotas de 10,0 mL cada). A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida. Por fim, os produtos **10a-p** foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel) empregando eluição gradiente de hexano até uma mistura 3:1 de hexano/acetato de etila.



O composto 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19a**) foi obtido como um sólido branco em 90 % de rendimento (0,034 g) após 3 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 85:15 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3 µL.

**M.M.:** 249,10 g/mol.

**r.d.** = 19:1 (*anti/sin*).

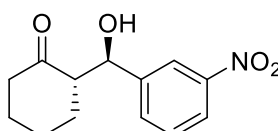
**e.e.** = 98 %.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (*sin/anti* 2:3) δ (ppm): 8,20-8,19 (*m*, 2H); 7,51-7,47 (*m*, 2H); 5,48 (*s*, 0,4H, *sin*); 4,89 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 0,6H, *anti*); 4,08 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 0,6H,

*anti*); 3,19 (*d*,  $J = 2,2$  Hz, 0,4H, *sin*); 2,65-2,56 (*m*, 1H); 2,51-2,46 (*m*, 1H); 2,42-2,33 (*m*, 1H); 2,13-2,08 (*m*, 1H); 1,87-1,81 (*m*, 1H); 1,72-1,51 (*m*, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 214,9; 214,2; 149,2; 148,5; 147,7; 147,2; 128,0; 126,7; 123,7; 123,6; 74,1; 70,2; 57,3; 56,9; 42,8; 42,7; 30,9; 28,0; 27,8; 26,0; 24,9; 24,8.

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3505; 2923; 2849; 1683; 1598; 1506; 1341; 1291.



O composto 2-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)ciclo-hexan-1-o (**19b**) foi obtido como um sólido branco em 80 % de rendimento (0,030 g) após 3 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 85:15 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu\text{L}$ .

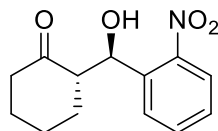
**M.M.:** 249,10 g/mol.

**r.d.:** 10:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 79 %

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*sin/anti* 1:9)  $\delta$  (ppm):** 8,21-8,18 (*m*, 1H); 8,17-8,11 (*m*, 1H); 7,68-7,66 (*m*, 1H); 7,54-7,50 (*m*, 1H); 5,48 (*s*, 0,1H, *sin*); 4,89 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 0,9H, *anti*); 4,11 (*s*, 0,9H, *anti*); 3,17 (*s*, 0,1H, *sin*); 2,67-2,59 (*m*, 1H); 2,52-2,47 (*m*, 1H); 2,44-2,34 (*m*, 1H); 2,14-2,09 (*m*, 1H); 1,85-1,81 (*m*, 1H); 1,76-1,51 (*m*, 3H); 1,44-1,35 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 215,0; 214,3; 148,4; 143,9; 143,4; 133,3; 132,1; 129,4; 129,3; 123,0; 122,2; 121,0; 74,2; 70,6; 57,3; 56,9; 42,8; 42,7; 30,9; 28,0; 27,8; 26,0; 24,9; 24,8.



O composto 2-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19c**) foi obtido como um sólido branco em 81 % de rendimento (0,030 g) após 3 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 85:15 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu$ L.

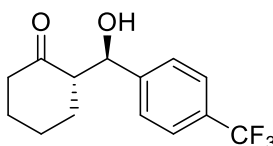
**M.M.:** 249,10 g/mol.

**r.d.:** 9:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 88 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 1:9)  $\delta$  (ppm): 8,01-7,83 (*m*, 1H); 7,77-7,76 (*m*, 1H); 7,66-7,62 (*m*, 1H); 7,44-7,41 (*m*, 1H); 5,96 (*d*,  $J = 1,6$  Hz, 0,1H, *sin*); 5,44 (*d*,  $J = 7,1$  Hz, 0,9H, *anti*); 2,89-2,73 (*m*, 1H); 2,46-2,41 (*m*, 1H); 2,37-2,30 (*m*, 1H); 2,12-2,07 (*m*, 1H); 1,86-1,83 (*m*, 1H); 1,80-1,73 (*m*, 1H); 1,71-1,55 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,1; 214,2; 148,9; 147,3; 137,1; 136,8; 133,3 133,2; 129,8; 129,1; 128,5; 128,1; 124,8; 124,2; 69,9; 66,8; 57,4; 55,0; 43,0; 42,7; 31,3; 28,1; 27,9; 26,6; 25,1; 25,0.



O composto 2-(hidroxi(4-(trifluorometil)fenil)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19d**) foi obtido como um sólido branco em 81 % de rendimento (0,033 g) após 3 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 90:10 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu$ L.

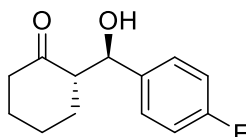
**M.M.:** 272,10 g/mol.

**r.d.:** 13:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 87 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 1:9)  $\delta$  (ppm): 7,61-7,59 (*m*, 2H); 7,45-7,42 (*m*, 2H); 5,44 (*s*, 0,1H, *sin*); 4,84 (*dd*,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,8$  Hz, 0,9H, *anti*); 4,03 (*d*,  $J = 3,0$  Hz, 0,9H, *anti*); 3,11 (*d*,  $J = 3,3$  Hz, 0,1H, *sin*); 2,62-2,56 (*m*, 1H); 2,51-2,45 (*m*, 1H); 2,42-2,32 (*m*, 1H); 2,13-2,08 (*m*, 1H); 1,83-1,80 (*m*, 1H); 1,74-1,62 (*m*, 1H); 1,59-1,50 (*m*, 2H); 1,39-1,29 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm):  $\delta$ : 215,3; 214,6; 145,7; 145,1; 130,2 ( $q$ ,  $J = 32,1$  Hz); 127,5; 126,2; 125,3; 124,2 ( $q$ ,  $J = 270,4$  Hz); 74,4; 70,4; 57,4; 57,1; 42,8; 30,9; 28,0; 27,8; 26,0; 25,0; 24,9.



O composto 2-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19e**) foi obtido como um sólido branco em 88 % de rendimento (0,029 g) após 5 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 90:10 hexano/isopropanol, fluxo 0,5 mL/min. e volume de injeção de 5  $\mu\text{L}$ .

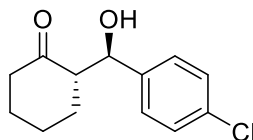
**M.M.:** 222,11 g/mol.

**r.d.:** 5:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 79 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 3:7)  $\delta$  (ppm): 7,30-7,25 (*m*, 2H); 7,05-7,00 (*m*, 2H); 5,36 (*s*, 0,3H, *sin*); 4,77 (*dd*,  $J = 8,8$  Hz, 0,7H, *anti*); 3,99 (*s*, 0,7H, *anti*); 3,05 (*s*, 0,3H, *sin*); 2,59-2,54 (*m*, 1H); 2,51-2,44 (*m*, 1H); 2,40-2,32 (*m*, 1H); 2,12-2,07 (*m*, 1H); 1,87-1,79 (*m*, 1H); 1,74-1,54 (*m*, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,6; 214,9; 162,5 ( $d$ ,  $J = 244,4$  Hz); 162,0 ( $d$ ,  $J = 243,1$  Hz); 137,3 ( $d$ ,  $J = 3,0$  Hz); 136,9 ( $d$ ,  $J = 3,1$  Hz); 128,8 ( $d$ ,  $J = 8,0$  Hz); 127,5 ( $d$ ,  $J = 7,94$  Hz); 115,4 ( $d$ ,  $J = 21,3$  Hz); 115,1 ( $d$ ,  $J = 21,2$  Hz); 74,3; 70,3; 57,6; 57,3; 42,8; 30,9; 29,8; 28,1; 27,9; 26,2; 25,0; 24,9.



O composto 2-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19f**) foi obtido como um sólido branco em 52 % de rendimento (0,019 g) após 5 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 90:10 hexano/isopropanol, fluxo 0,5 mL/min. e volume de injeção de 5  $\mu$ L.

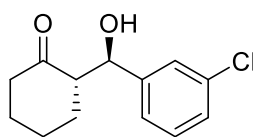
**M.M.:** 238,08 g/mol.

**r.d.:** 9:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 73 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 2:3)  $\delta$  (ppm): 7,33-7,28 (*m*, 2H); 7,27-7,23 (*m*, 2H); 5,35 (*s*, 0,4H, *sin*); 4,76 (*d*,  $J = 8,7$  Hz, 0,6H, *anti*); 3,98 (*d*,  $J = 2,4$  Hz, 0,6H, *anti*); 3,05 (*d*,  $J = 2,6$  Hz, 0,4H, *sin*); 2,58-2,53 (*m*, 1H); 2,50-2,43 (*m*, 1H); 2,40-2,32 (*m*, 1H); 2,12-2,07 (*m*, 1H); 1,87-1,78 (*m*, 1H); 1,72-1,50 (*m*, 3H); 1,33-1,27 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,5; 214,8; 140,1; 139,6; 133,7; 132,8; 128,7; 128,5; 128,4; 127,3; 74,3; 70,3; 57,5; 57,2; 42,8; 30,9; 28,1; 27,9; 26,1; 25,0; 24,9.



O composto 2-((3-clorofenil)(hidroxi)metil)ciclo-hexan-1-ona (**10g**) foi obtido como um sólido branco em 65 % de rendimento (0,023 g) após 5 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 90:10 hexano/isopropanol, fluxo 0,5 mL/min. e volume de injeção de 5  $\mu$ L.

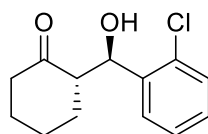
**M.M.:** 238,08 g/mol.

**r.d.:** 10:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 73 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 1:9)  $\delta$  (ppm): 7,34-7,32 (*m*, 1H); 7,29-7,25 (*m*, 2H); 7,24-7,16 (*m*, 1H); 5,36 (*s*, 0,1H, *sin*); 4,76 (*dd*,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 2,7$  Hz, 0,9H, *anti*); 3,99 (*d*,  $J = 2,8$  Hz, 0,9H, *anti*); 3,05 (*d*,  $J = 3,2$  Hz, 0,1H, *sin*); 2,60-2,55 (*m*, 1H); 2,51-2,44 (*m*, 1H); 2,41-2,32 (*m*, 1H); 2,13-2,07 (*m*, 1H); 1,88-1,79 (*m*, 1H); 1,73-1,52 (*m*, 3H); 1,36-1,26 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,4; 214,7; 143,8; 143,2; 134,5; 134,4; 129,8; 129,6; 128,2; 127,3; 126,2; 125,4; 124,0; 74,4; 70,2; 57,4; 57,1; 42,9; 42,8; 30,9; 28,1; 27,9; 26,1; 25,0; 24,9.



O composto 2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19h**) foi obtido como um sólido branco em 48 % de rendimento (0,017 g) após 5 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 90:10 hexano/isopropanol, fluxo 0,5 mL/min. e volume de injeção de 5  $\mu\text{L}$ .

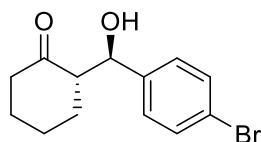
**M.M.:** 238,08 g/mol.

**r.d.:** 7:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 77 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,56-7,54 (*m*, 1H); 7,34-7,29 (*m*, 2H); 7,23-7,19 (*m*, 1H); 5,35 (*dd*,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 6,6$  Hz, 1H); 4,02 (*d*,  $J = 3,9$  Hz, 1H); 2,70-2,65 (*m*, 1H); 2,48-2,45 (*m*, 1H); 2,38-2,31 (*m*, 1H); 2,11-2,07 (*m*, 1H); 1,84-1,81 (*m*, 1H); 1,73-1,53 (*m*, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,4; 139,2; 133,1; 129,4; 128,9; 128,4; 127,4; 70,6; 57,7; 42,9; 30,5; 28,0; 25,1.



O composto 2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19i**) foi obtido como um sólido branco em 61 % de rendimento (0,026 g) após 5 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 90:10 hexano/isopropanol, fluxo 0,5 mL/min. e volume de injeção de 5  $\mu$ L.

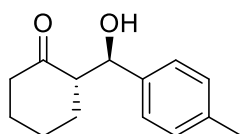
**M.M.:** 282,03 g/mol.

**r.d.:** 9:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 69 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 1:9)  $\delta$  (ppm): 7,48-7,45 (*m*, 2H); 7,21-7,17 (*m*, 2H); 5,34 (*s*, 0,1H, *sin*); 4,75 (*dd*,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, 0,9H, *anti*); 3,97 (*d*,  $J = 2,8$  Hz, 0,9H, *anti*); 3,04 (*d*,  $J = 3,3$  Hz, 0,1H, *sin*); 2,58-2,52 (*m*, 1H); 2,50-2,46 (*m*, 1H); 2,38-2,32 (*m*, 1H); 2,12-2,07 (*m*, 1H); 1,87-1,78 (*m*, 1H); 1,72-1,64 (*m*, 1H); 1,60-1,50 (*m*, 2H); 1,33-1,25 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,4; 214,8; 140,6; 140,2; 131,6; 131,4; 128,9; 127,7; 121,9; 120,9; 74,3; 70,3; 57,5; 57,1; 42,8; 30,9; 28,1; 27,9; 26,1; 25,0; 24,9.



O composto 2-(hidroxi(p-tolil)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19j**) foi obtido como um sólido branco em 39 % de rendimento (0,137 g) após 7 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 85:15 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu$ L.

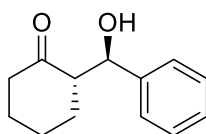
**M.M.:** 218,13 g/mol.

**r.d.:** 6:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 64 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 1:4)  $\delta$  (ppm): 7,21-7,18 (*m*, 2H); 7,16-7,14 (*m*, 2H); 5,35 (*d*,  $J = 2,3$  Hz 0,2H, *sin*); 4,75 (*d*,  $J = 8,8$  Hz, 0,8H, *anti*); 2,63-2,58 (*m*, 1H); 2,50-2,43 (*m*, 1H); 2,40-2,32 (*m*, 4H); 2,10-2,05 (*m*, 1H); 1,79-1,75 (*m*, 1H); 1,69-1,49 (*m*, 3H); 1,32-1,24 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,8; 215,0; 138,6; 138,1; 137,7; 136,7; 129,2; 129,0; 127,1; 125,8; 74,7; 70,7; 57,6; 57,4; 42,8; 31,0; 28,1; 28,0; 26,2; 25,0; 24,9; 21,3.



O composto 2-(hidroxi(fenil)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19k**) foi obtido como um sólido branco em 60 % de rendimento (0,018 g) após 7 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 85:15 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu\text{L}$ .

**M.M.:** 204,12 g/mol.

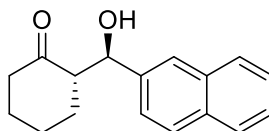
**r.d.:** 8:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 20 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 2:3)  $\delta$  (ppm): 7,36-7,23 (*m*, 5H); 5,39 (*s*, 0,4H, *sin*); 4,79 (*d*,  $J = 8,8$  Hz, 0,6H, *anti*); 3,95 (*s*, 0,6H, *anti*); 3,01 (*s*, 0,4H, *sin*); 2,65-2,58 (*m*, 1H); 2,50-2,44 (*m*, 1H); 2,41-2,33 (*m*, 1H); 2,10-2,06 (*m*, 1H); 1,86-1,50 (*m*, 4H); 1,35-1,28 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,7; 215,0; 141,6; 141,1; 128,5; 128,3; 128,1; 127,2; 127,1; 125,9; 74,9; 70,8; 57,6; 57,3; 42,8; 31,0; 28,1; 28,0; 26,2; 25,0; 24,9.





O composto 2-(hidroxi(naftalen-2-il)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19l**) foi obtido como um sólido branco em 46 % de rendimento (0,018 g) após 7 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 85:15 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu$ L.

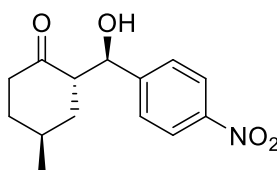
**M.M.:** 254,13 g/mol.

**r.d.:** 7:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 62 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 1:4)  $\delta$  (ppm): 7,85-7,81 (*m*, 3H); 7,76 (*s*, 1H); 7,50-7,35 (*m*, 3H); 5,57 (*s*, 0,2H, *sin*); 4,97 (*dd*,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,0$  Hz 0,8H, *anti*); 4,06 (*d*,  $J = 2,6$  Hz, 0,8H, *anti*); 3,16 (*d*,  $J = 3,0$  Hz, 0,2H, *sin*); 2,75-2,69 (*m*, 1H); 2,53-2,47 (*m*, 1H); 2,43-2,35 (*m*, 1H); 2,11-2,06 (*m*, 1H); 1,84-1,64 (*m*, 3H); 1,57-1,48 (*m*, 1H); 1,39-1,29 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,7; 215,0; 139,0; 138,4; 133,4; 133,3; 133,2; 132,8; 128,4; 128,2; 128,1; 128,0; 127,8; 127,7; 126,4; 126,3; 126,2; 126,1; 125,8; 124,8; 124,7; 124,0; 75,1; 70,9; 57,5; 57,2; 42,9; 31,1; 28,1; 27,9; 26,2; 25,0; 24,9.



O composto 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)-4-metilciclohexan-1-ona (**19m**) foi obtido como um sólido branco em 94 % de rendimento (0,037 g) após 3 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 85:15 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu$ L.

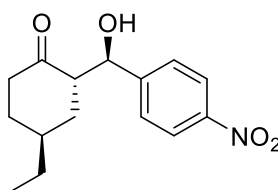
**M.M.:** 263,12 g/mol.

**r.d.:** 8:1 *anti/sin*; 12:1 (*r.d.* para o isômero *anti*),

**e.e.:** 87 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 1:4)  $\delta$  (ppm): 8,23-8,21 (*m*, 2H); 7,51-7,50 (*m*, 2H); 5,49-5,47 (*m*, 0,2H, *sin*); 4,92 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 0,8H, *anti*); 3,90 (*s*, 0,8H, *anti*); 3,12 (*s*, 0,2H, *sin*); 2,77-2,72 (*m*, 1H); 2,58-2,51 (*m*, 1H); 2,46-2,37 (*m*, 1H); 2,10-2,04 (*m*, 1H); 1,96-1,92 (*m*, 1H); 1,82-1,78 (*m*, 1H); 1,63-1,58 (*m*, 1H); 1,33-1,26 (*m*, 1H); 1,07-1,04 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,1; 148,5; 147,8; 128,0; 127,9; 126,7; 126,6; 123,8; 123,7; 123,6; 123,5; 74,3; 74,1; 70,5; 70,1; 56,2; 55,9; 53,0; 52,1; 42,2; 41,9; 38,7; 38,3; 36,2; 35,8; 35,6; 33,8; 33,0; 32,9; 31,7; 31,6; 31,5; 26,8; 21,3; 21,2; 18,3; 18,2.



O composto 4-etil-2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19n**) foi obtido como um sólido branco em 95 % de rendimento (0,040 g) após 3 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 85:15 hexano/isopropanol, fluxo 0,9 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu\text{L}$ .

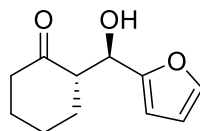
**M.M.:** 277,13 g/mol.

**r.d.:** 6:1 *anti/sin*; 15:1 (*r.d.* para o isômero *anti*),

**e.e.:** 83 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 1:4)  $\delta$  (ppm): 8,22-8,20 (*m*, 2H); 7,51-7,47 (*m*, 2H); 5,48 (*s*, 0,2H, *sin*); 4,92 (*d*,  $J = 8,6$  Hz, 0,8H, *anti*); 3,92 (*s*, 0,8H, *anti*); 3,15 (*s*, 0,2H, *sin*); 2,70-2,65 (*m*, 1H); 2,52-2,45 (*m*, 1H); 2,41-2,36 (*m*, 1H); 1,93-1,85 (*m*, 1H); 1,76-1,70 (*m*, 1H); 1,57-1,35 (*m*, 4H); 0,82-0,79 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,2; 148,5; 147,8; 128,0; 127,9; 126,7; 126,6; 123,8; 123,6; 74,3; 70,5; 70,2; 55,9; 53,1; 52,2; 42,0; 41,8; 38,5; 38,1; 38,0; 33,8; 33,7; 33,2; 33,0; 31,7; 30,6; 30,5; 29,0; 28,7; 28,6; 24,9; 24,8; 12,1; 11,8; 11,7.



O composto 2-(furan-2-il(hidroxi)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19o**) foi obtido como um sólido branco em 70 % de rendimento (0,020 g) após 7 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 97:3 hexano/isopropanol, fluxo 1,0 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu$ L.

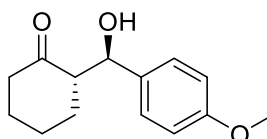
**M.M.:** 194,09 g/mol.

**r.d.:** 4:1 (*anti/sin*).

**e.e.:** 72 %.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 3:7)  $\delta$  (ppm): 7,39-7,34 (*m*, 1H); 6,34-6,27 (*m*, 2H); 5,27 (*s*, 0,3H, *sin*); 4,83 (*dd*,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, 0,7H, *anti*); 3,88 (*d*,  $J = 3,5$  Hz, 0,7H, *anti*); 3,01 (*s*, 0,3H, *sin*); 2,94-2,80 (*m*, 1H); 2,48-2,44 (*m*, 1H); 2,41-2,34 (*m*, 1H); 2,13-2,08 (*m*, 1H); 2,97-2,78 (*m*, 2H); 1,71-1,63 (*m*, 2H); 1,39-1,28 (*m*, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 215,1; 213,9; 154,8; 153,8; 142,5; 141,6; 110,4; 110,2; 108,1; 106,7; 68,4; 66,9; 55,0; 54,7; 42,8; 42,6; 30,8; 28,0; 27,8; 27,4; 24,9; 24,8.



O composto 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)ciclo-hexan-1-ona (**19p**) foi obtido como um sólido branco em 17 % de rendimento (0,006 g) após 7 dias de reação.

**M.M.:** 234,13 g/mol.

**r.d.:** 4:1 (*anti/sin*).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 3:7)  $\delta$  (ppm): 7,25-7,21 (*m*, 2H); 6,89-6,86 (*m*, 2H); 5,33 (*s*, 0,3H, *sin*); 4,74 (*d*,  $J = 8,9$  Hz, 0,7H, *anti*); 3,92 (*s*, 0,7H, *anti*); 3,80 (*s*, 3H); 2,98 (*s*, 0,3H, *sin*); 2,62-2,54 (*m*, 1H); 2,50-2,42 (*m*, 1H); 2,39-2,32 (*m*, 1H); 2,11-2,06 (*m*, 1H); 1,87-1,75 (*m*, 2H); 1,73-1,50 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 215,9; 215,1; 159,4; 158,8; 133,7; 133,3; 128,3; 127,1; 113,9; 113,7; 74,4; 70,6; 57,7; 57,4; 55,4; 42,9; 42,8; 31,0; 28,1; 28,0; 26,3; 25,0; 24,9.

#### 5.11 PROCEDIMENTO OPERACIONAL PARA O ESTUDO DO MECANISMO DE REAÇÃO E INDUÇÃO ASSIMÉTRICA NAS REAÇÕES DE ADIÇÃO ADÓLICA ATRAVÉS DE CÁLCULO TEÓRICO.

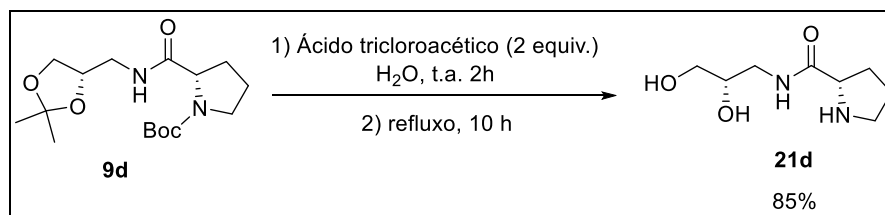
As simulações das reações foram realizadas através de cálculos teóricos utilizando o programa Gaussian 09 (revisão D01) (FRISCH et al., 2013) e a Teoria do Funcional de Densidade (DFT). A otimização das conformações de energia mínima para todas as espécies na fase gasosa e o cálculo das frequências vibracionais foram obtidas empregando o funcional híbrido M06-2X (ZHAO; TRUHLAR, 2008) e a função de base 6-31G(d,p). Os estados de transição foram obtidos utilizando o algoritmo de Berny ou o método QST2, e apresentaram apenas uma frequência vibracional imaginária. Todos os cálculos foram realizados em pressão de 1 atm e temperatura de 273,15 K, similar à condição otimizada de reação.

Após a otimização das geometrias, foram realizados cálculos “*single-point*” empregando o funcional M06-2X-D3 (GRIMME et al., 2010), a base 6-31G++(d,p) e o modelo de solvatação SMD para ciclohexanona. Apesar da reação experimental não empregar solventes, utilizou-se um pequeno excesso da cetona como solvente. A Energia livre de Gibbs ( $G_{sol}^\circ$ ) foi então determinada através da seguinte equação:

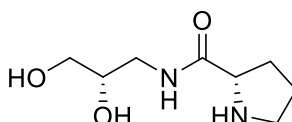
$$G_{sol}^\circ = E_{gas} + \delta G_{solv} + G_T^\circ$$

Sendo os termos, respectivamente: a energia eletrônica na fase gasosa, a energia livre de Gibbs de solvatação e a correção térmica para entalpia e entropia.

#### 5.12 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO (S)-N-(((S)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)METIL)PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDA (**21d**)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,100 g do amino composto **9d** (0,300 mmol), 5,00 mL de água deionizada e 0,980 g de ácido tricloroacético (2 equivalentes; 0,600 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 2 horas e à refluxo durante 10 horas. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida levando ao produto desejado sem purificação adicional.



O composto **21d** foi obtido como um óleo amarelo em 85 % de rendimento (0,060 g).

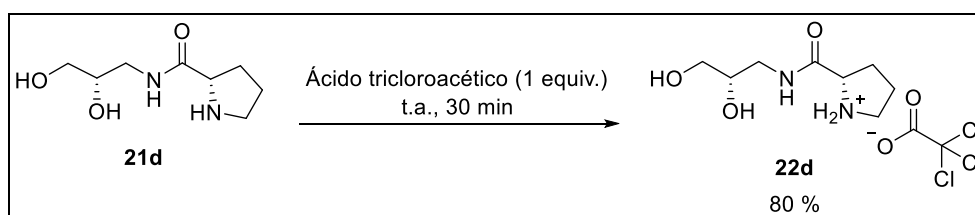
**M.M.:** 228,15 g/mol.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) (mistura de rotâmeros) δ (ppm):** 3,83-3,79 (*m*, 2H); 3,60 (*dd*, *J* = 11,9 Hz, *J* = 4,3 Hz, 1H); 3,51 (*dd*, *J* = 11,8 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H); 3,38 (*dd*, *J* = 14,0, *J* = 4,8 Hz, 1H); 3,26 (*dd*, *J* = 14,0 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,05-2,95 (*m*, 2H); 2,21-2,16 (*m*, 1H); 1,84-1,76 (*m*, 3H).

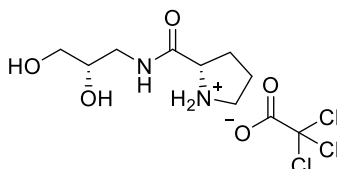
**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) (mistura de rotâmeros) δ (ppm):** 176,3; 70,3; 63,4; 60,3; 46,5; 41,8; 30,5; 25,2.

**IV (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3303; 3090; 2941; 2871; 1658; 1545; 1407; 1339; 1114; 1044.

### 5.13 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DO 2,2,2-TRICLOROACETATO DE (S)-2-(((S)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)METIL)CARBAMOIL)PIRROLIDIN-1-IO (**22d**)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,070 g do composto **21d** (0,300 mmol), 0,500 mL de metanol e 0,050 g de ácido tricloroacético (1 equivalente; 0,300 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 15 minutos. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida levando ao produto desejado sem purificação adicional.



O composto **22d** foi obtido como um óleo amarelo em 90 % de rendimento (0,100 g).

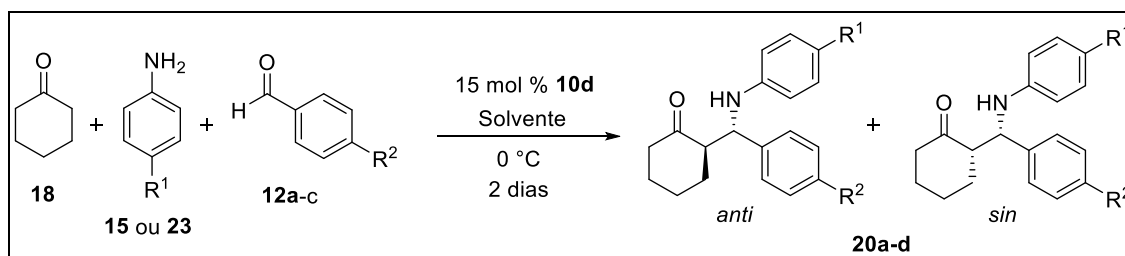
**M.M.:** 390,05 g/mol.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) (mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm):** 4,39 (*t*,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 3,85-3,80 (*m*, 1H); 3,62 (*dd*,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 4,3$  Hz, 1H); 3,53 (*dd*,  $J = 11,8$  Hz,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 3,50-3,36 (*m*, 3H); 3,30 (*dd*,  $J = 14,0$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 2,53-2,39 (*m*, 1H); 2,15-2,00 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) (mistura de rotâmeros)  $\delta$  (ppm):** 169,9; 166,9; 95,2; 70,2; 63,3; 60,0; 46,6; 42,2; 29,9; 23,9.

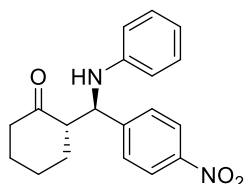
**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3335; 2953; 2878; 1645; 1539; 1414; 1264; 1122; 1067; 738.

#### 5.14 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS PRODUTOS DE MANNICH COM A FORMAÇÃO DA IMINA *IN SITU* (**20a-d**)



Em um pequeno frasco contendo o catalisador (15 mol %) foi adicionado o solvente, quando necessário. Em seguida, o frasco foi resfriado até 0 °C. Após esse resfriamento, foram adicionados 0,750 mmol de cicloexanona (5 equivalentes; 0,750 mol), 0,150 mmol de anilina (1 equivalente) e 0,150 mmol do aldeído (1 equivalente).

O frasco foi homogeneizado manualmente e mantido a 0 °C (congelador). Após o tempo reacional, foram adicionados 10,0 mL de H<sub>2</sub>O e fase orgânica extraída com 3 porções de 10,0 mL cada de diclorometano. A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida.



O composto (*S*)-2-((*R*)-(4-nitrofenil)(fenilamino)metil)cicloexan-1-ona (**20a**) foi obtido como um óleo viscoso amarelo em 80 % de rendimento (0,039 g) após 2 dias de reação.

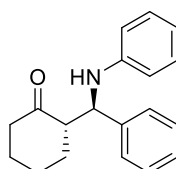
A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 98:2 hexano/isopropanol, fluxo 0,7 mL/min. e volume de injeção de 3 µL.

**M.M.:** 324,15 g/mol.

**r.d.:** 1,5:1,0 (*anti/sin*).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (*sin/anti* 4:6) δ (ppm): 8,15 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,10-7,07 (*m*, 2H); 6,70-6,65 (*m*, 1H); 6,49 (*d*, *J* = 6,5 Hz, 2H); 4,85 (*d*, *J* = 4,50 Hz, 0,4H, *sin*); 4,71 (*d*, *J* = 5,30 Hz, 0,6H, *anti*); 2,87-2,83 (*m*, 1H); 2,46-2,39 (*m*, 1H); 2,35-2,30 (*m*, 1H); 2,08-2,00 (*m*, 2H); 1,94-1,93 (*m*, 1H); 1,80-1,59 (*m*, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 211,9; 210,8; 150,0; 149,7; 147,3; 147,2; 146,9; 146,8; 129,4; 129,3; 128,8; 123,9; 123,8; 118,5; 118,3; 114,2; 113,6; 57,9; 57,4; 57,2; 56,4; 42,7; 42,6; 31,2; 29,2; 27,9; 27,2; 25,1; 24,6.



O composto (*S*)-2-((*R*)-fenil(fenilamino)metil)cicloexan-1-ona (**20b**) foi obtido como um óleo viscoso amarelo em 75 % de rendimento (0,031 g) após 1 dia de reação.

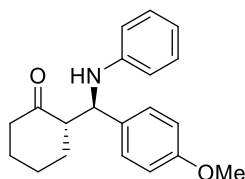
A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 98:2 hexano/isopropanol, fluxo 0,7 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu$ L.

**M.M.:** 279,16 g/mol.

**r.d.:** 5,6:1,0 (*anti/sin*).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 5:5)  $\delta$  (ppm): 7,37-7,34 (*m*, 2H); 7,31-7,37 (*m*, 2H); 7,21-7,19 (*m*, 1H); 7,08-7,04 (*m*, 2H); 6,65-6,60 (*m*, 1H); 6,55-6,52 (*m*, 2H); 4,80 (*d*,  $J = 4,4$  Hz, 0,5H, *sin*); 4,62 (*d*,  $J = 7,1$  Hz, 0,5H, *anti*); 2,81-2,73 (*m*, 1H); 2,45-2,40 (*m*, 1H); 2,35-2,26 (*m*, 1H); 2,07-1,99 (*m*, 1H); 1,91-1,81 (*m*, 2H); 1,73-1,55 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 213,0; 211,5; 147,6; 147,2; 141,8; 141,6; 129,2; 129,1; 128,6; 128,5; 127,6; 127,4; 127,3; 127,1; 117,8; 117,7; 114,2; 113,8; 58,1; 57,6; 57,4; 56,7; 42,5; 41,8; 31,4; 28,8; 28,0; 27,1; 25,0; 23,7.



O composto (*S*)-2-((*R*)-(4-metoxifenil)(fenilamino)metil)cicloexan-1-ona (**20c**) foi obtido como um óleo viscoso amarelo em 17 % de rendimento (0,006 g) após 2 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 98:2 hexano/isopropanol, fluxo 0,7 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu$ L.

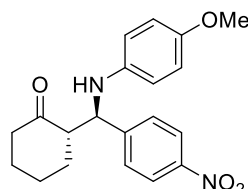
**M.M.:** 309,17 g/mol.

**r.d.:** 3,3:1,0 (*anti/sin*).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (*sin/anti* 2:8)  $\delta$  (ppm): 7,28-7,24 (*m*, 2H); 7,08-7,04 (*m*, 2H); 6,84-6,80 (*m*, 2H); 6,63-6,60 (*m*, 1H); 6,55-6,52 (*m*, 2H); 4,72 (*d*,  $J = 4,7$  Hz, 0,2H, *sin*); 4,58 (*d*,  $J = 7,3$  Hz, 0,8H, *anti*); 3,75 (*s*, 3H); 2,78-2,68 (*m*, 1H); 2,45-2,38 (*m*, 1H); 2,34-2,29 (*m*, 2H); 1,90-1,83 (*m*, 3H); 1,72-1,64 (*m*, 2H).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 213,2; 158,4; 158,7; 147,6; 147,3; 133,6; 133,5; 129,2; 129,1; 128,7; 128,4; 117,7; 117,6; 114,1; 113,9; 113,8; 57,7; 57,5; 57,0; 56,7; 55,3; 42,5; 41,8; 31,2; 29,0; 24,9; 23,6.



O composto (*S*)-2-((*R*)-((4-metoxifenil)amino)(4-nitrofenil)metil)cicloexan-1-ona (**20d**) foi obtido como um óleo viscoso amarelo em 70 % de rendimento (0,037 g) após 2 dias de reação.

A separação dos enantiômeros foi realizada através da análise por cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (coluna Chiralpak IB). As condições empregadas na análise foram: eluição isocrática 88:12 hexano/isopropanol, fluxo 0,7 mL/min. e volume de injeção de 3  $\mu\text{L}$ .

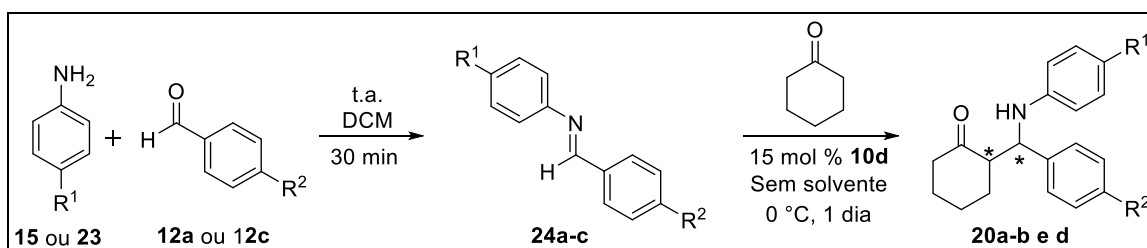
**M.M.:** 354,16 g/mol.

**r.d.:** 2,7:1 (*anti/sin*).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*sin/anti* 2:8)  $\delta$  (ppm):** 8,15-8,14 (*m*, 2H); 7,58-7,53 (*m*, 2H); 6,68-6,66 (*m*, 2H); 6,50-6,46 (*m*, 2H); 7,79 (*d*,  $J = 4,20$  Hz, 0,2H, *sin*); 4,65 (*d*,  $J = 5,90$  Hz, 0,7H, *anti*); 2,88-2,81 (*m*, 1H); 2,44-2,41 (*m*, 1H); 2,37-2,31 (*m*, 1H); 2,05-2,03 (*m*, 1H); 1,93-1,86 (*m*, 2H); 1,73-1,63 (*m*, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 212,1; 210,1; 153,0; 149,6; 147,2; 140,2; 128,8; 128,7; 123,8; 123,7; 115,8; 115,7; 114,9; 114,8; 59,3; 58,3; 56,9; 56,4; 55,8; 55,7; 42,5; 32,0; 29,8; 29,0; 27,9; 27,2; 25,1; 24,6.

#### 5.15 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA O PREPARO DOS PRODUTOS DE MANNICH COM A PRÉ-FORMAÇÃO DA IMINA (**20a-c**)



Em um pequeno frasco, foram adicionados 0,150 mmol de anilina (1 equivalente), 500  $\mu$ L de diclorometano e 0,150 mmol do aldeído (1 equivalente). A mistura reacional permaneceu a temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse período o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Em seguida, foram adicionados o catalisador (15 mol %), 0,750 mmol de cicloexanona (5 equivalente), 0,150 mmol de anilina (1 equivalente) e 0,150 mmol do aldeído (1 equivalente). A solução do pequeno frasco foi homogeneizado manualmente e resfriado até 0 °C. Após o tempo reacional, foram adicionados 10,0 mL de H<sub>2</sub>O e a fase aquosa extraída com 3 porções cada de 10,0 mL de diclorometano. A fase orgânica foi isolada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

As propriedades físicas e químicas e as descrições espectroscópicas dos produtos obtidos a partir deste procedimento estão descritas no item 5.12 (página 117).

## 6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi apresentada realizada uma rota sintética, com oito etapas reacionais, para o preparo de quatro amino compostos estereoisomericamente puros (**10a-d**) derivados do D-manitol e diferentes L-aminoácidos.

Foram preparados também os amino compostos **21d** e **22d**, que são as versões de **10d** na forma molecular e com o tricloacetato como contra-ânion, respectivamente.

Foram realizados estudos catalíticos da viabilidade da aplicação destes compostos como amino catalisadores em reações do tipo Tiol e Aza-Michael, adição aldólica e tipo Mannich.

Nas reações do tipo Tiol-Michael, entre o tiofenol e a chalcona **13a**, os amino compostos levaram a formação do aduto em rendimentos que variaram de 44-99 %. No entanto, todos os produtos foram obtidos na forma de racemato, mesmo com as diversas modificações reacionais realizadas. Acredita-se que este resultado é devido ao longo período reacional para o início da formação do intermediário imina/íon-imínio responsável pela indução da quiralidade do produto desejado.

Nas reações do tipo Aza-Michael entre a anilina e a chalcona **13a**, foram empregados os amino compostos **10a-d** como amino catalisadores. Porém, apenas os amino compostos **10c** e **10d** foram capazes de catalisar a reação, levando ao produto em 14 e 16 % de rendimento, respectivamente, e na forma de racemato. Estes resultados experimentais sugerem que os amino compostos **10a-d** não se mostraram eficientes para a indução da quiralidade nas condições empregadas.

Nas reações adição aldólica, foram avaliadas a aplicabilidade dos amino compostos **10a-d** nas reações entre diferentes cicloexanonas e aldeídos aril substituídos. Todos os quatro amino compostos levaram a formação dos adutos aldol com rendimentos que variaram de 17-95 %, entre 4:1 e 19:1 de *r.d.* (*anti/sin*) e *e.e.* de 20-98 %. Com isso, foi possível realizar um escopo reacional representativo com 16 compostos, utilizando até mesmo aldeídos substituídos no anel aromático na posição 2.

Também foi investigada a atuação catalítica dos amino compostos **21d** e **22d** na reação de adição aldólica entre a cicloexanona e o 4-nitrobenzaldeído, que levaram ao produto desejado em bons resultados, com rendimento em 97 e 80 %, *r.d.* de 4,4:1,0 e 4,9:1,0 (*anti/sin*) e *e.e.* de 63 e 71 %, respectivamente.

Correlacionando os resultados obtidos experimentalmente com os gerados através dos cálculos computacionais, foi sugerido que a indução assimétrica ocorre devido à grande estabilização do estado de transição que leva ao produto majoritário em relação aos demais isômeros. Esta estabilização decorre da presença simultânea de três ligações de hidrogênio entre a cadeia lateral do amino catalisador e o aldeído.

Por fim, para as reações do tipo Mannich, o amino composto **10d** também foi avaliado como amino catalisador em reações do tipo Mannich entre a cicloexanona e diferentes aminas e aldeídos aril substituídos. Os adutos dessas reações foram sintetizados em conversões que variaram de moderadas a ótimas, entre 60 e 99 %. No entanto, todos os produtos foram obtidos com baixas razões diastereoisoméricas, com valor máximo de 5,6:1,0 (*anti/sin*), quando utilizado o tolueno com solvente. Além disso, os produtos foram obtidos na forma de racemato. A fim de alcançar maiores valor para as *r.d.* e os *e.e.*, diversas mudanças nas condições reacionais foram realizadas, como: variação do solvente, temperatura, aditivos, proporção dos reagentes, tempo reacional e entre outros, no entanto nenhum apresentou bons resultados nas condições experimentas empregadas.

## REFERÊNCIAS

- AMARANTE, G. W.; COELHO, F. Reações de organocatálise com aminas quirais. aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 469-481, 2009.
- BAGHERI, I. et al. Organocatalyzed Asymmetric Mannich Reaction: An Update. **ChemistrySelect**, v. 6, n. 5, p. 1008–1066, 2021a.
- BAKER, L. M. S. et al. Nitro-fatty Acid Reaction with Glutathione and Cysteine: Kinetic Analysis of Thiol Alkylation by a Michael Addition Reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 42, p. 31085–31093, 2007.
- BARILI, G. et al. A Method for the Synthesis of Racemic and Optically Active 2-Substituted 9-(2',3'-Dihydroxypropyl)-8-azahypoxanthines and 8-azaadenines [1]. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 28, p. 1351–1355, 1991.
- BARREIRO, E. J.; FERREIRA, V. F.; COSTA, P. R. R. Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais. **Química Nova**, v. 20, n. 6, p. 647–656, 1997.
- BASSAN, A.; ZOU, W.; REYES, E. The Origin of Stereoselectivity in Primary Amino Acid Catalyzed Intermolecular Aldol Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, p. 7028–7032, 2005.
- BENOHOUD, M.; HAYASHI, Y. Enamine Catalysis of Mannich Reactions. In: LIST, B. (Ed.). **Asymmetric Organocatalysis 1**. 1ª edição ed. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe, 2012. p. 73–134.
- BREWSTER, D. *Memoirs of the Life, Writings, and Discoveries of Sir Isaac Newton*, Volume 2. 1ª Edição. Edimburgo: T. Constable and Company, 1855.
- BURÉS, J. et al. Rationalization of an Unusual Solvent-Induced Inversion of Enantiomeric Excess in Organocatalytic Selenylation of Aldehydes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 33, p. 8700–8704, 2014.
- BURÉS, J.; ARMSTRONG, A.; BLACKMOND, D. G. Explaining Anomalies in Enamine Catalysis: “downstream Species” as a New Paradigm for Stereocontrol. **Accounts of Chemical Research**, v. 49, n. 2, p. 214–222, 2016.
- CHANKESHWARA, S. V.; CHAKRABORTI, A. K. Catalyst-Free Chemoselective N-tert-Butyloxycarbonylation of Amines in Water. **Organic Letters**, v. 8, p. 3259–3262, 2006.
- CITÓ, A. M. DAS G. L.; ARAÚJO, B. Q.; LOPES, J. A. D. SÍNTESE DE REGIOISÔMEROS QUIRAIS A PARTIR DE D-MANITOL: OBTENÇÃO DE UMA MISTURA DE ÁLCOOIS ACETILÊNICOS. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2355–2359, 2009.
- CÓRDOVA, A. The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction. **Accounts of**

**Chemical Research**, v. 37, n. 2, p. 102–112, 2004.

CÓRDOVA, A. et al. Direct Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions Catalyzed by Amino Acids and Small Peptides. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, p. 5383–5397, 2006.

DALKO, P. I.; MOISAN, L. In the Golden Age of Organocatalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 5138–5175, 2004.

DAVIE, E. C. et al. Asymmetric Catalysis Mediated by Synthetic Peptides. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 12, p. 5759–5812, 2007.

DE CASTRO, P. P. et al. Brønsted Acid-Catalyzed Epimerization-Free Preparation of Dual-Protected Amino Acid Derivatives. **ACS Omega**, v. 2, n. 6, p. 2967–2976, 2017.

DOYLE, A. G.; JACOBSEN, E. N. Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 12, p. 5713–5743, 2007.

ERKKILÄ, A.; MAJANDER, I.; PIHKO, P. M. Iminium Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 12, p. 5416–5470, 2007.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09, Revisão D.01** Wallingford CT Gaussian, Inc., 2013.

GHEORGHE, A.; TEPASKE, M. A.; TANASE, S. Homochiral metal–organic frameworks as heterogeneous catalysts. **Inorganic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 7, p. 1512–1523, 2018.

GRIMME, S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 15, p. 154104, 2010.

HAYASHI, Y. In Water or in the Presence of Water? **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 48, p. 8103–8104, 2006.

HAYASHI, Y. The Asymmetric Catalytic Mannich Reaction Catalyzed by Organocatalyst - A Personal Account -. **Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan**, v. 72, n. 11, p. 1228–1238, 2014.

HIRAI, Y. et al. Palladium(II)-Catalyzed Cyclization of Urethanes and Its Application to a Total Synthesis of 1-Deoxynojirimycin. **Heterocycles**, v. 74, n. 1, p. 283, 2007.

IBRAHEM, I. et al. Acyclic Chiral Amines and Amino Acids as Inexpensive and Readily Tunable Catalysts for the Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction. **Chemistry - A European Journal**, v. 11, n. 23, p. 7024–7029, 2005.

KAWAKAMI, Y. et al. Selectively deuterated and optically active cyclic ethers. **Journal of Organic Chemistry**, v. 47, n. 4, p. 3581–3585, 1982.

KOKINAKI, S.; LEONDIADIS, L.; FERDERIGOS, N. A Novel and Efficient Method for

Cleavage of Phenacylestere by Magnesium Reduction with Acetic Acid. **Organic Letters**, v. 7, n. 9, p. 1723–1724, 2005.

KOTRUSZ, P.; TOMA, S. *L*-Proline Catalyzed Michael Additions of Thiophenols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Compounds, Particularly  $\alpha$ -Enones, in the Ionic Liquid [bmim]PF<sub>6</sub>. **Molecules**, v. 11, n. 2, p. 197–205, 2006.

KULKARNI, P. Sulfanilic acid catalysed one-pot three-component Mannich reaction for synthesis of  $\beta$ -amino ketones. **Vietnam Journal of Chemistry**, v. 58, n. 5, p. 675–687, 2020.

KUMAR, A.; AKANKSHA. Amino acid catalyzed thio-Michael addition reactions. **Tetrahedron**, v. 63, n. 45, p. 11086–11092, 2007.

LIST, B. Introduction : Organocatalysis. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 12, p. 10–12, 2007.

LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, p. 2395–2396, 2000.

MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature**, v. 455, p. 304–308, 2008.

MANNICH, C.; KRÖSCHE, W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. **Archiv der Pharmazie**, v. 250, n. 1, p. 647–667, 1912.

MARTINS, R. S. **Preparação e utilização de amino catalisadores - derivados do glicerol, D-manitol e L-aminoácidos - em reações de adição aldólica**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

MARTINS, R. S. et al. Design and preparation of a novel prolinamide-based organocatalyst for the solvent-free asymmetric aldol reaction. **Tetrahedron**, v. 76, n. 5, p. 130855, 2020.

MEČIAROVÁ, M.; TOMA, Š.; KOTRUSZ, P. Michael addition of thiols to  $\alpha$ -enones in ionic liquids with and without organocatalysts. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, n. 7, p. 1420–1424, 2006.

MLYNARSKI, J.; BAŚ, S. Catalytic asymmetric aldol reactions in aqueous media – a 5 year update. **Chem. Soc. Rev.**, v. 43, n. 2, p. 577–587, 2014.

MUKAIYAMA, T. The Directed Aldol Reaction. **Organic Reactions**, v. 28, p. 204–331, 1982.

NAGATA, K. et al. Asymmetric Synthesis and Catalytic Activity of 3-Methyl- $\beta$ -proline in Enantioselective anti-Mannich-type Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 14, p. 7131–7136, 2013.

NAIR, D. P. et al. The Thiol-Michael Addition Click Reaction: A Powerful and Widely Used Tool in Materials Chemistry. **Chemistry of Materials**, v. 26, n. 1, p. 724–744, 2014.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 17, n. 7, p. 522–524, 1978.

OHKUMA, T. et al. Complexes for Efficient Asymmetric Hydrogenation of 1-Tetralones and Analogues. **Organic Letters**, v. 6, p. 2003–2005, 2004.

OLIVA, C. G. et al. Highly Enantioselective 1,4-Michael Additions of Nucleophiles to Unsaturated Aryl Ketones with Organocatalysis by Bifunctional Cinchona Alkaloids. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 18, p. 3449–3458, 2010.

OLIVEIRA, P. S. M. DE; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. V. N. Utilização do D-manitol em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 441–452, 2009.

ORLANDI, M.; CEOTTO, M.; BENAGLIA, M. Kinetics versus thermodynamics in the proline catalyzed aldol reaction. **Chemical Science**, v. 7, n. 8, p. 5421–5427, 2016.

PELLISSIER, H. Asymmetric organocatalysis. **Tetrahedron**, v. 63, n. 810, p. 9267–9331, 2007.

PENG, F.; SHAO, Z. Advances in asymmetric organocatalytic reactions catalyzed by chiral primary amines. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 285, p. 1–13, 2008.

PEREIRA, M. P. et al. Amino acid ionic liquids as catalysts in a solvent-free Morita–Baylis–Hillman reaction. **RSC Advances**, v. 8, n. 42, p. 23903–23913, 2018.

RAJ, M.; GINOTRA, S. K.; SINGH, V. K. Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction Catalyzed by Organic Molecules. **Organic Letters**, v. 8, p. 4097–4099, 2006.

RAMASASTRY, S. S. V. et al. Direct Catalytic Asymmetric Synthesis of anti-1, 2-Amino Alcohols and syn-1, 2-Diols through Organocatalytic anti-Mannich and syn-Aldol Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, p. 288–289, 2007.

RAMBO, R. S. **Síntese e aplicação de novos derivados peptídicos como organocatalisadores**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

SARAVANA GANESAN, N.; SURESH, P. Synthesis of  $\beta$ -Amino Ketones using graphene oxide: a benign carbonaceous acid catalyst for Mannich reaction. **Research on Chemical Intermediates**, v. 47, n. 3, p. 1197–1210, 2021.

SCHMID, M. B.; ZEITLER, K.; GSCHWIND, R. M. Formation and stability of prolinol and prolinol ether enamines by NMR: Delicate selectivity and reactivity balances and parasitic equilibria. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 18, p.



7065–7074, 2011.

SOWDEN, J. C.; FISCHER, H. O. L. I-Glycidol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 64, n. 6, p. 1291–1293, 1942.

STORCH, G.; TRAPP, O. By-design enantioselective self-amplification based on non-covalent product–catalyst interactions. **Nature Chemistry**, v. 9, n. 2, p. 179–187, 2016.

TANAKA, Y.; HASUI, T.; SUGINOME, M. Diarylborinic Acid Derivatives as a Catalytic Iminium Ion Generator in the Mannich-Type Reaction Using Secondary Amines, Aldehydes, and Ketene Silyl Acetals. **Synlett**, v. 2008, n. 8, p. 1239–1242, 2008.

TSOGOEVA, S. B.; WEI, S. Highly enantioselective addition of ketones to nitroolefins catalyzed by new thiourea–amine bifunctional organocatalysts. **Chemical Communications**, n. 13, p. 1451, 2006.

VOGEL, P. et al. Organocatalysis : Fundamentals and Comparisons to Metal and Enzyme Catalysis. **Catalysts**, v. 6, n. 128, p. 1–65, 2016.

XIA, A.-B. et al. Enantioselective Cascade Oxa-Michael-Michael Reactions of 2-Hydroxynitrostyrenes with Enones Using a Prolinol Thioether Catalyst. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 8, p. 1753–1760, 2014.

XU, L.-W.; LUO, J.; LU, Y. Asymmetric catalysis with chiral primary amine-based organocatalysts. **Chemical Communications**, n. 14, p. 1807, 2009.

XU, Y.; CO, A. Simple highly modular acyclic amine-catalyzed direct enantioselective addition of ketones to nitro-olefins. **Chemical Communications**, p. 460–462, 2006.

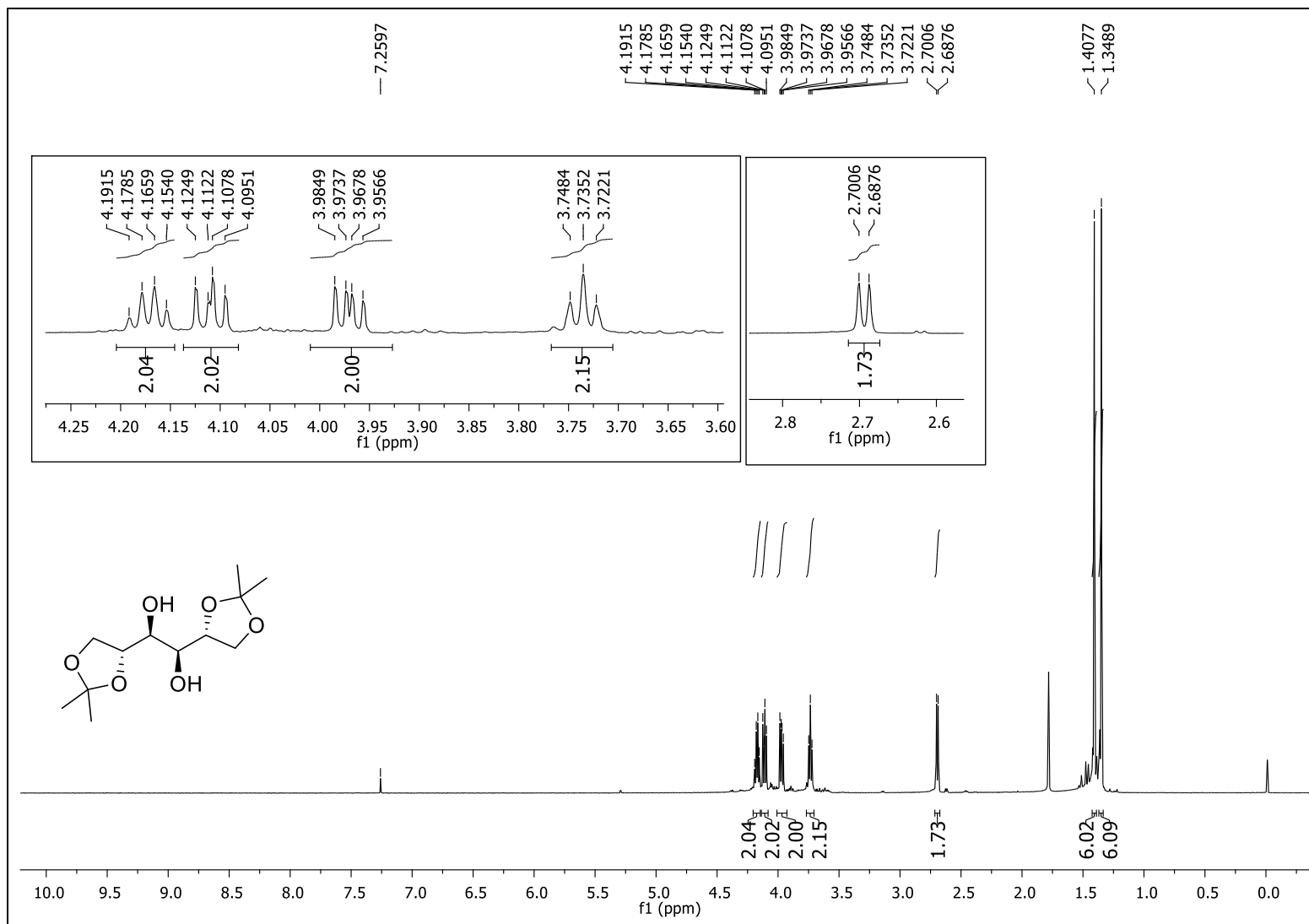
YADAV, M. et al. Synthesis of non-hydrolysable mimics of glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchors. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 7, p. 1163, 2014.

YONG, F.; TEO, Y. Recyclable Siloxy Serine Organocatalyst for the Direct Asymmetric Mannich Reactions in Ionic Liquids. **Synthetic Communications**, v. 41, n. 9, p. 1293–1300, 2011.

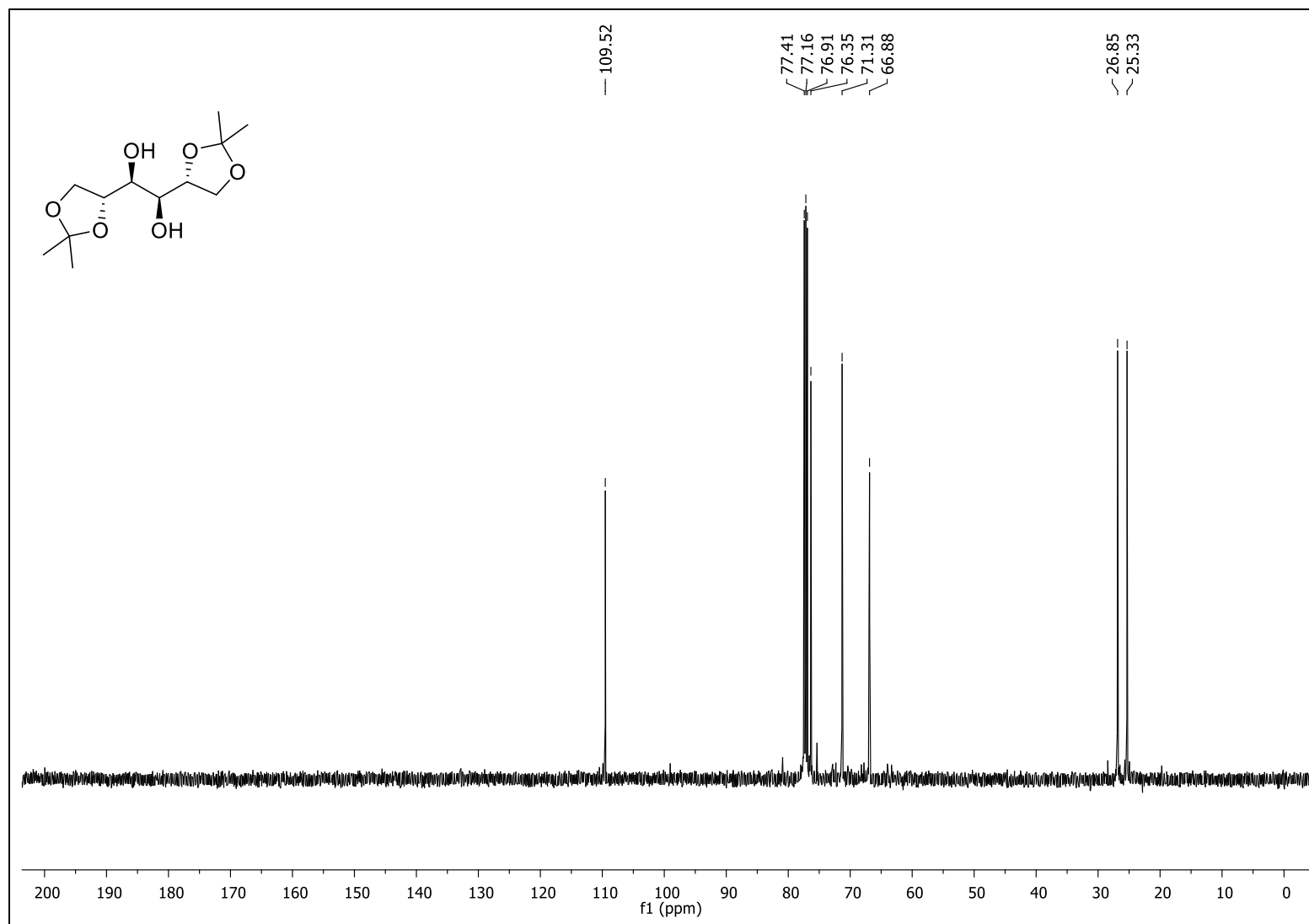
ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.

ZHENG, C.-J. et al. Synthesis and Anti-Bacterial Activity of Some Heterocyclic Chalcone Derivatives Bearing Thiofuran, Furan, and Quinoline Moieties. **Archiv der Pharmazie**, v. 344, n. 10, p. 689–695, 2011.

**APÊNDICE A – Espectros de RMN e no IV**

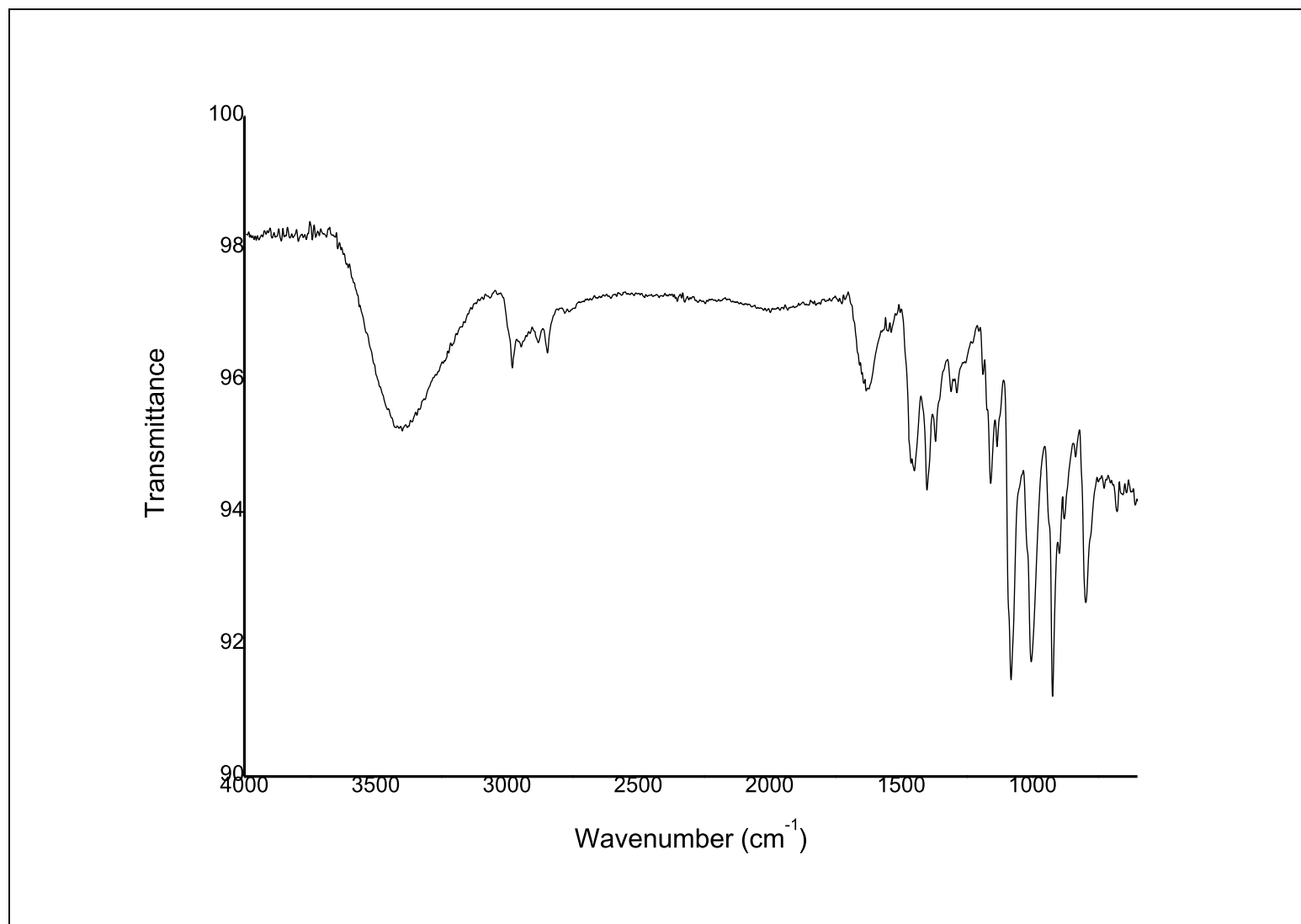
Figura 13 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

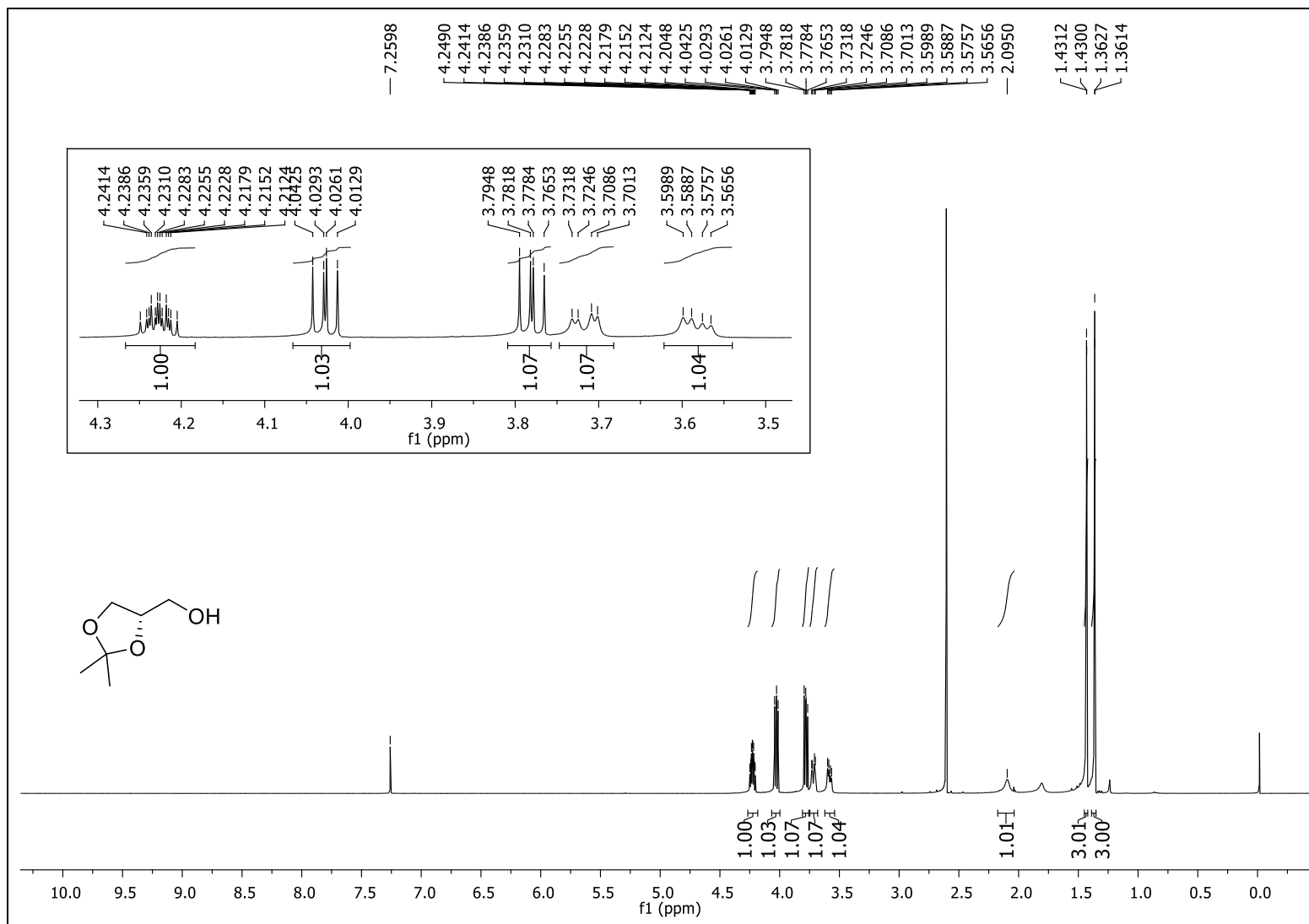
Figura 14 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

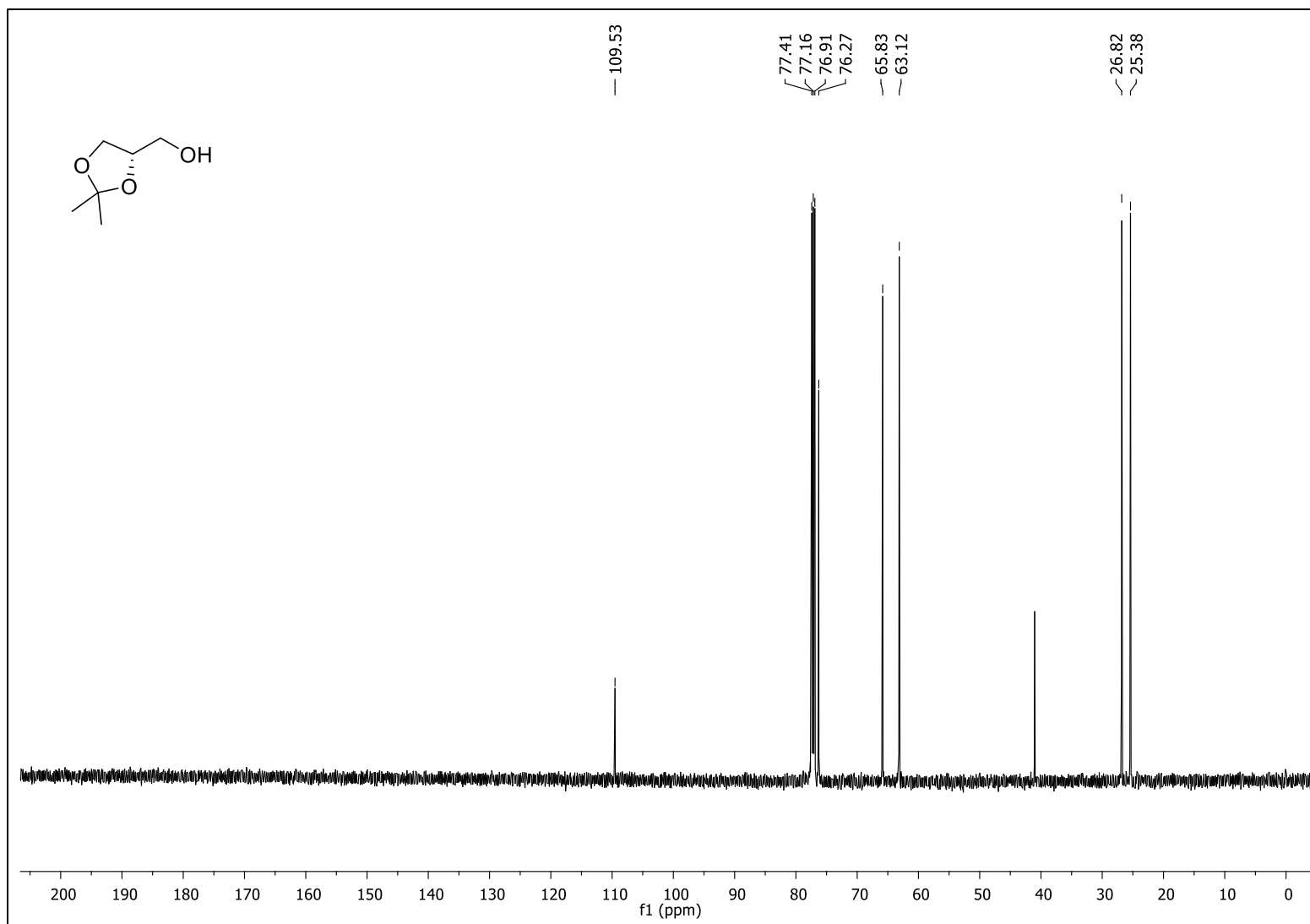
Figura 15 - Espectro no IV (ATR) do composto 2



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

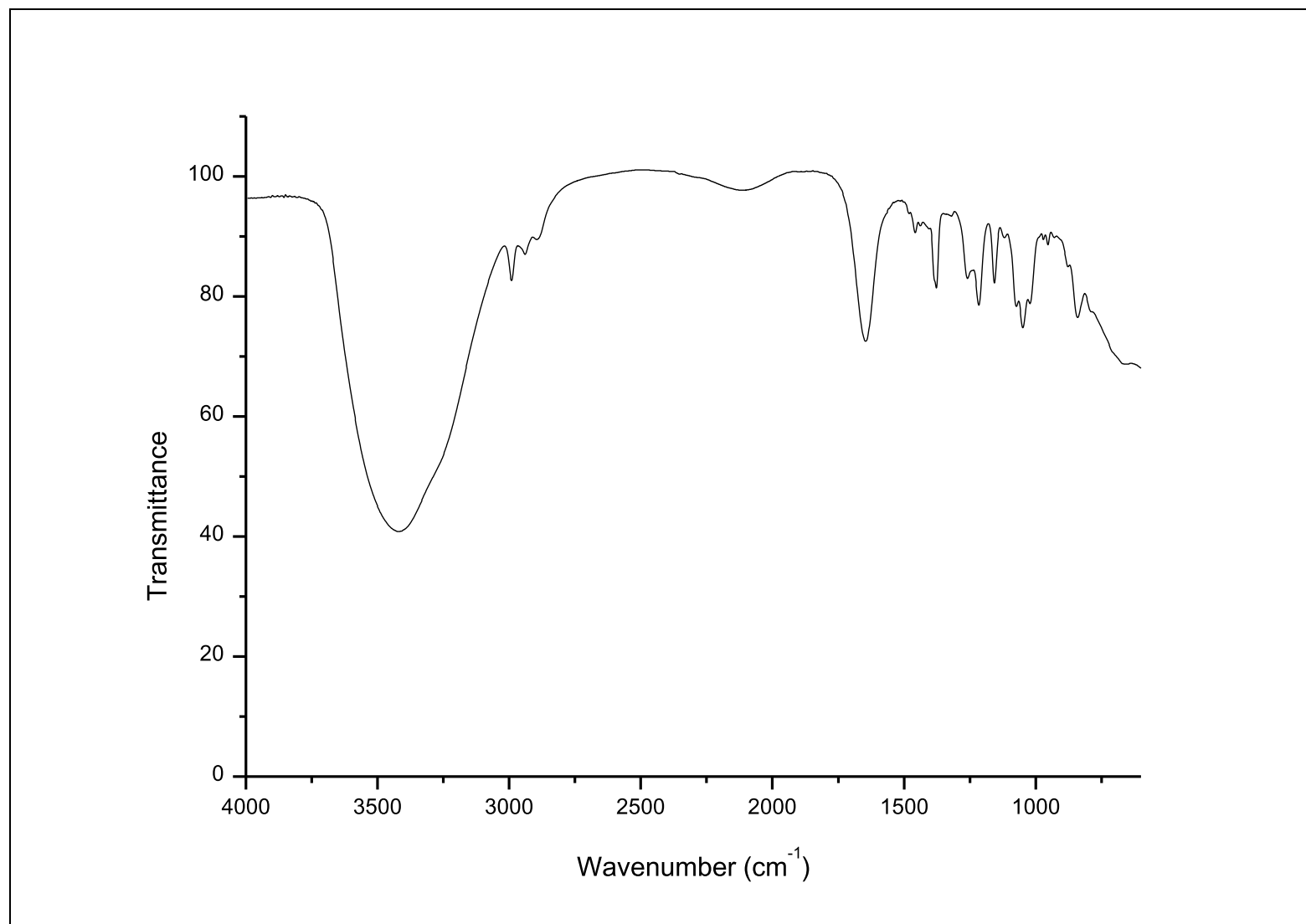
Figura 16 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 17 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4**

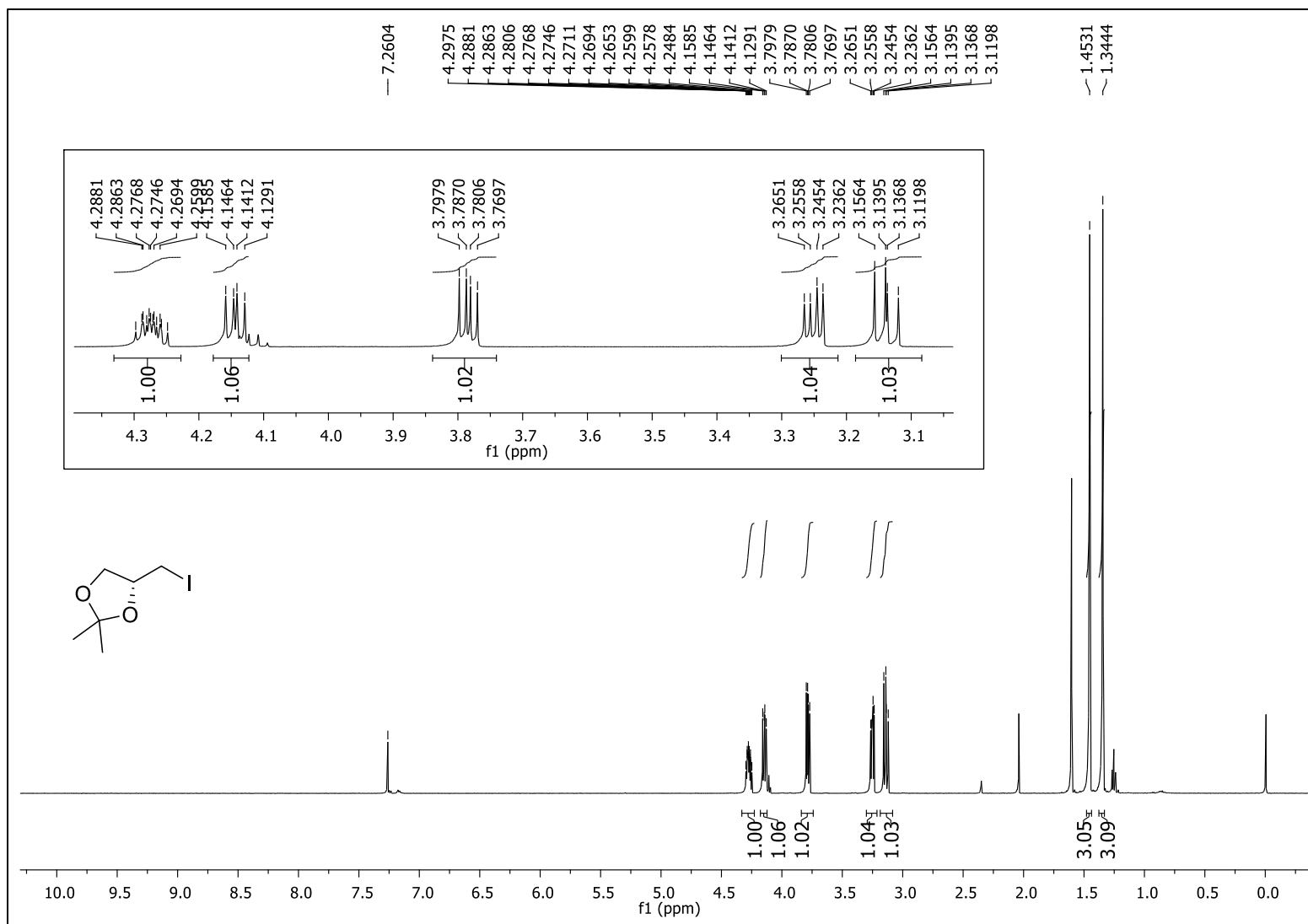
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 18 - Espectro no IV (ATR) do composto 4

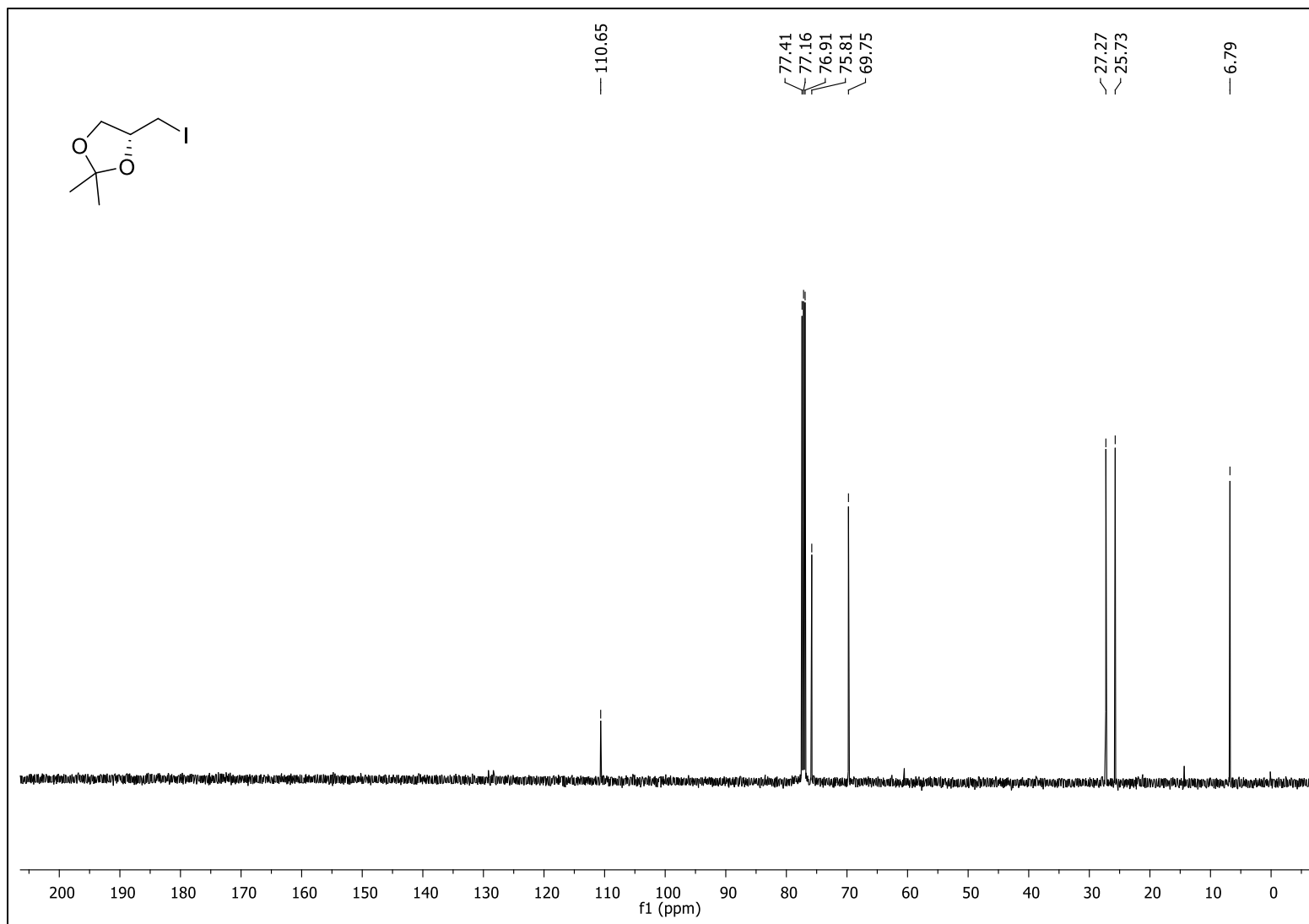


Fonte: Elaborado pela autora (2021).



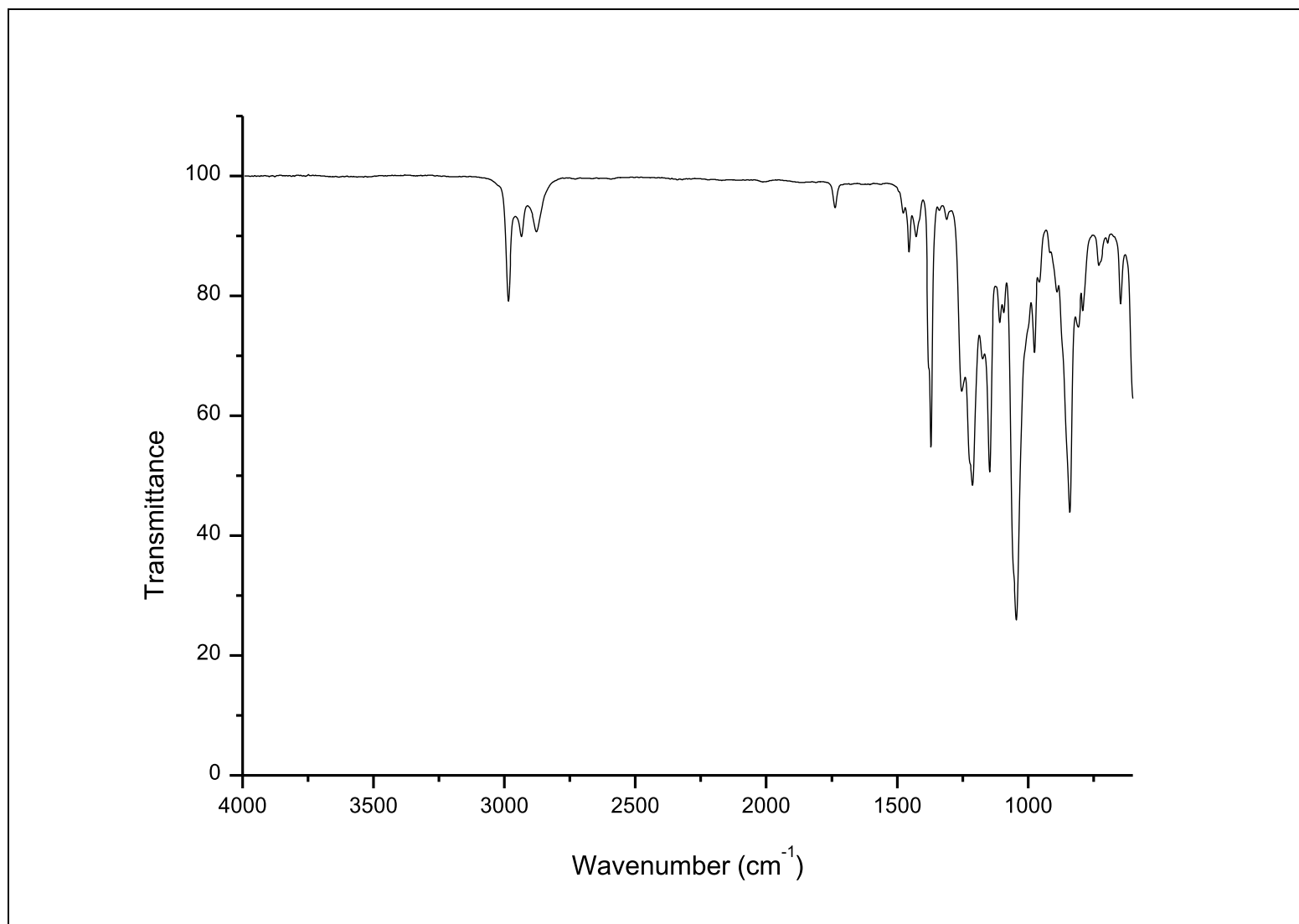
Figura 19 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

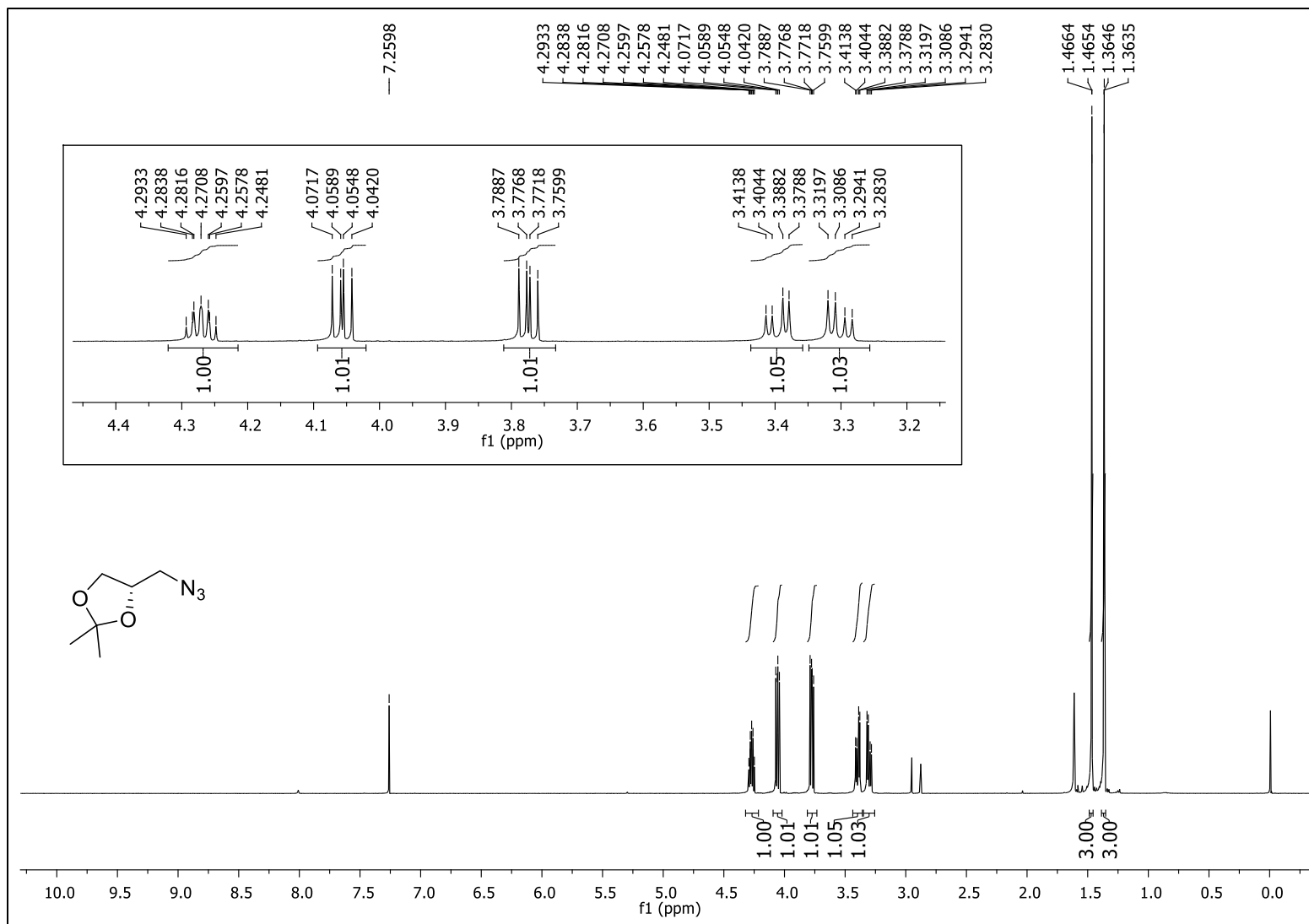
Figura 20 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

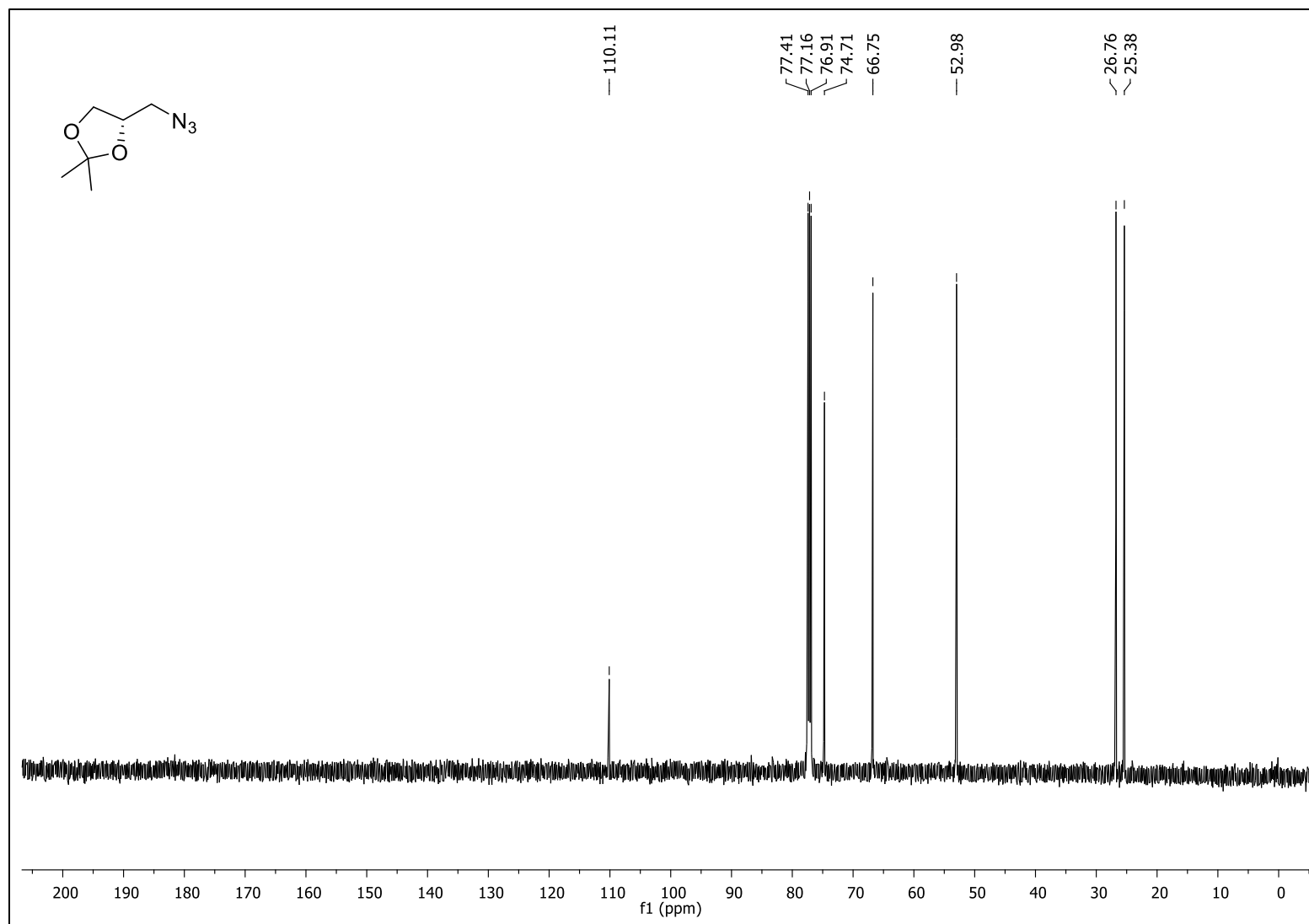
Figura 21 - Espectro no IV (ATR) do composto 5



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

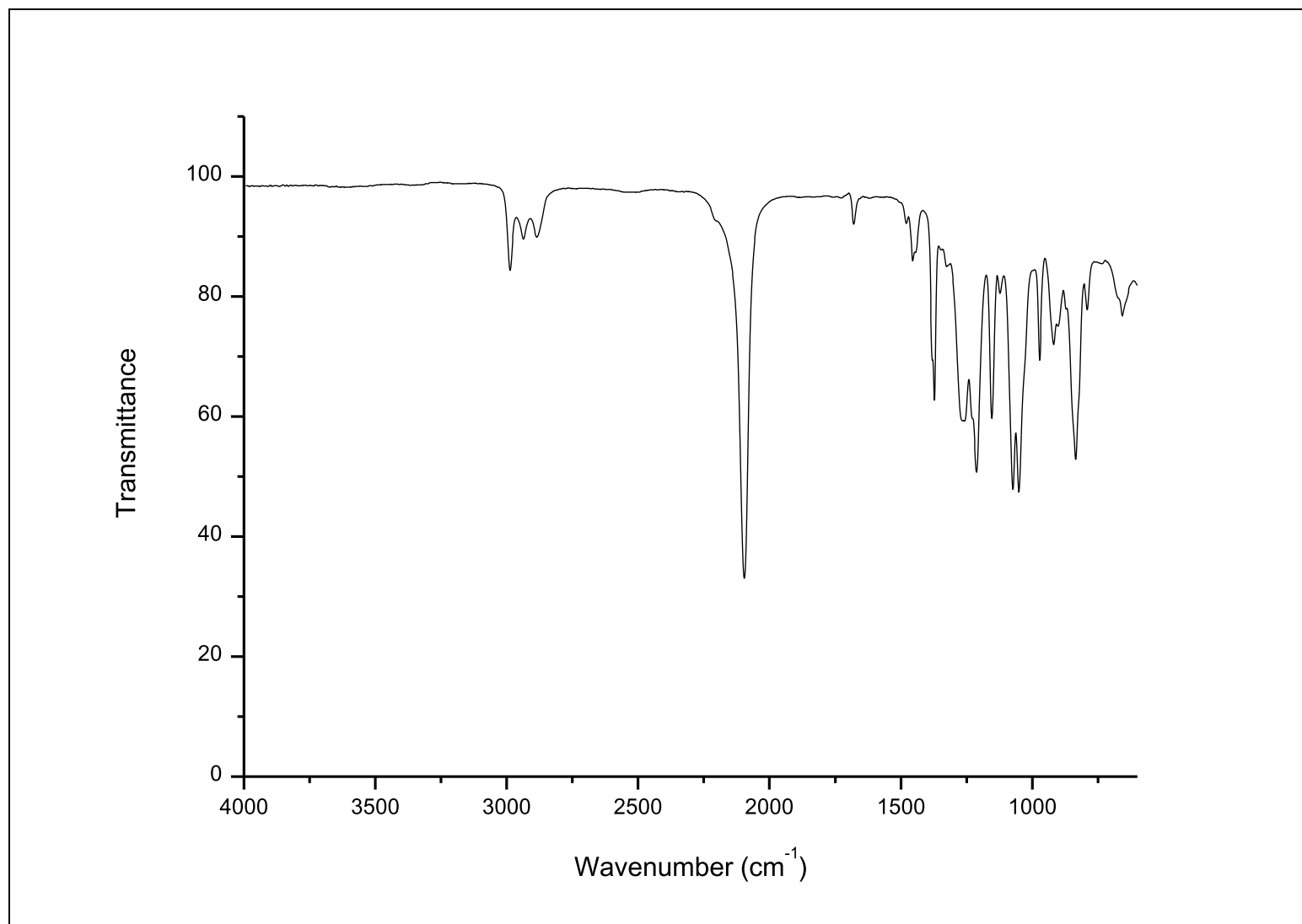
Figura 22 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

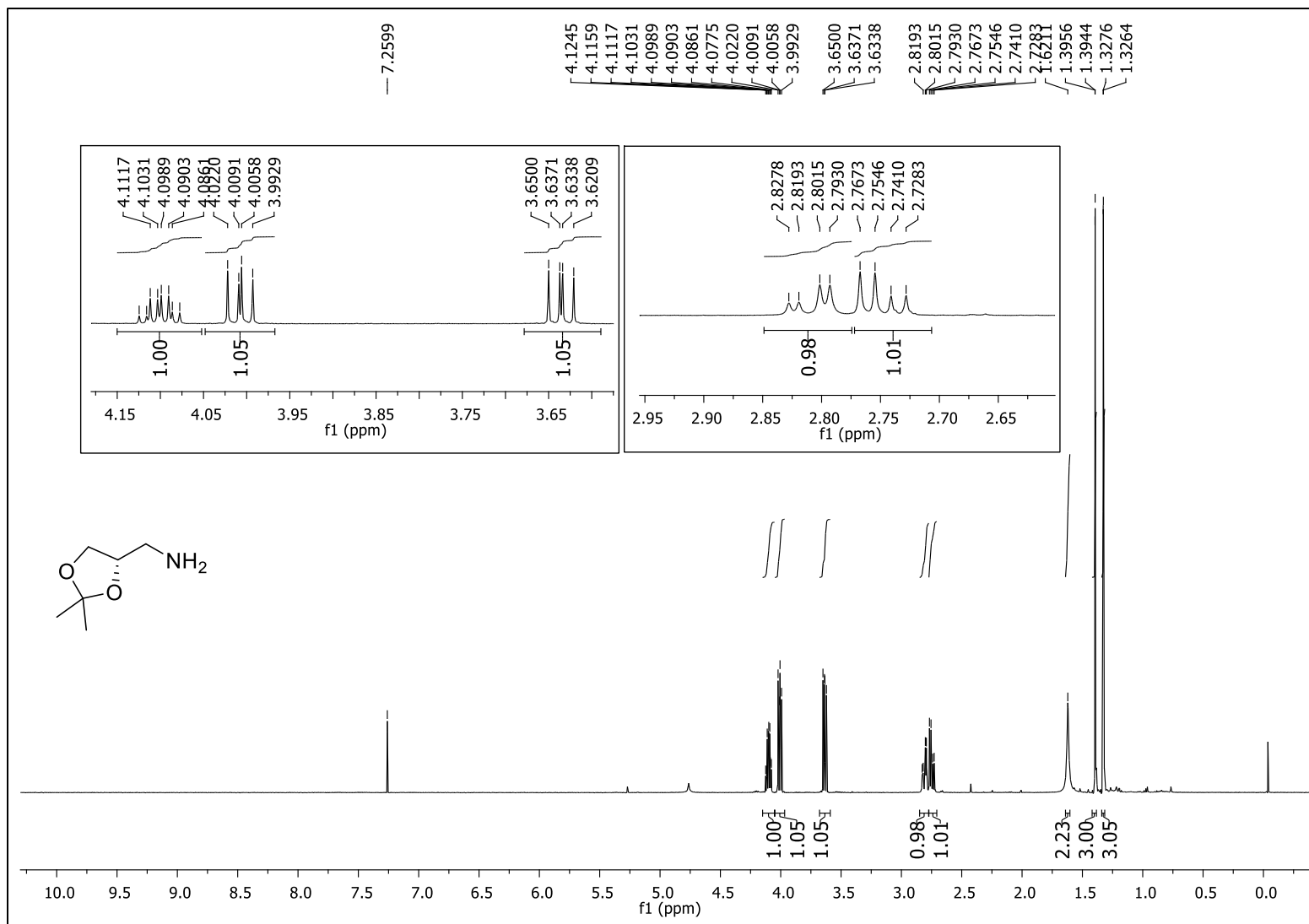
Figura 23 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **6**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

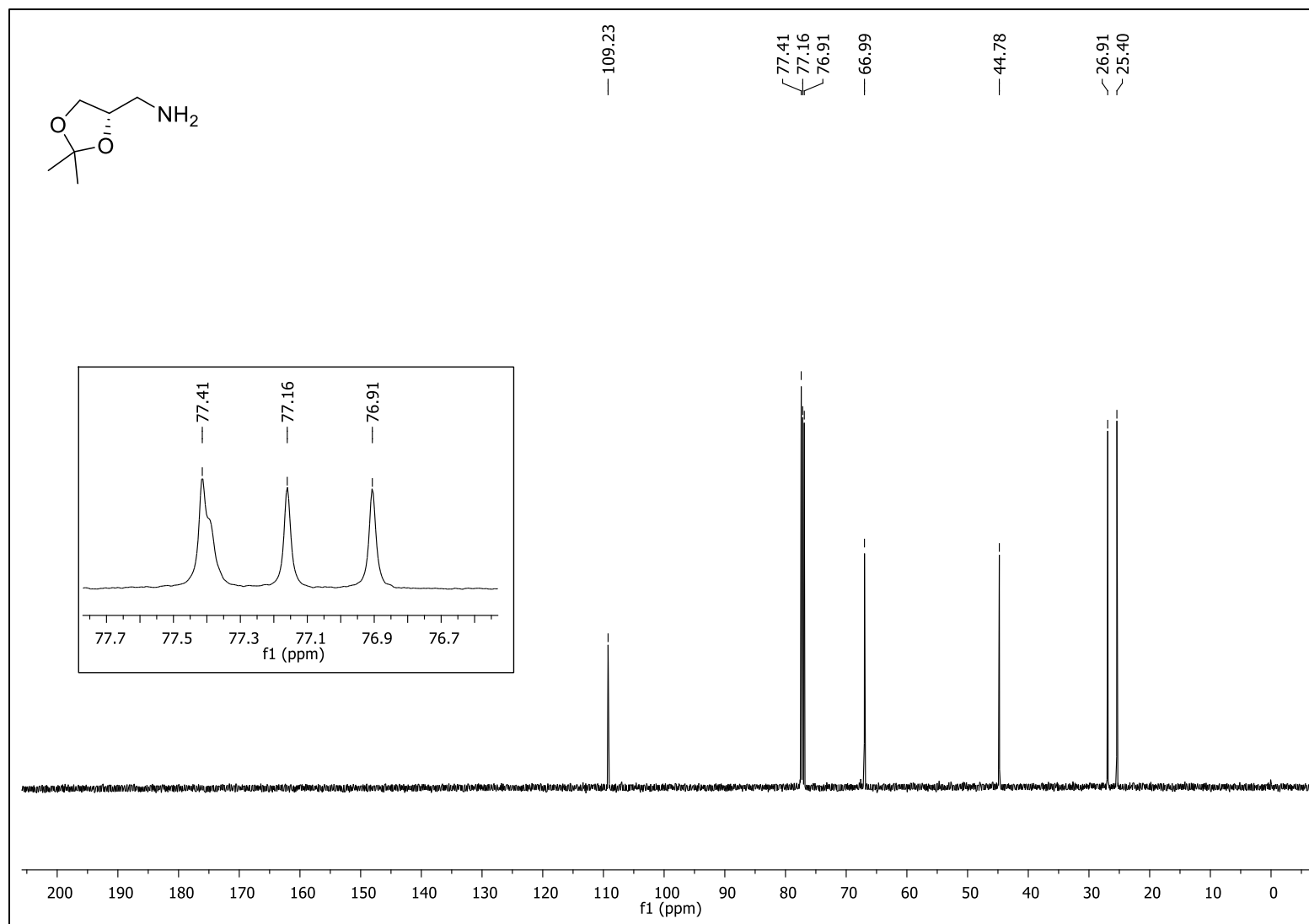
Figura 24 - Espectro no IV (ATR) do composto 6



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 25 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7

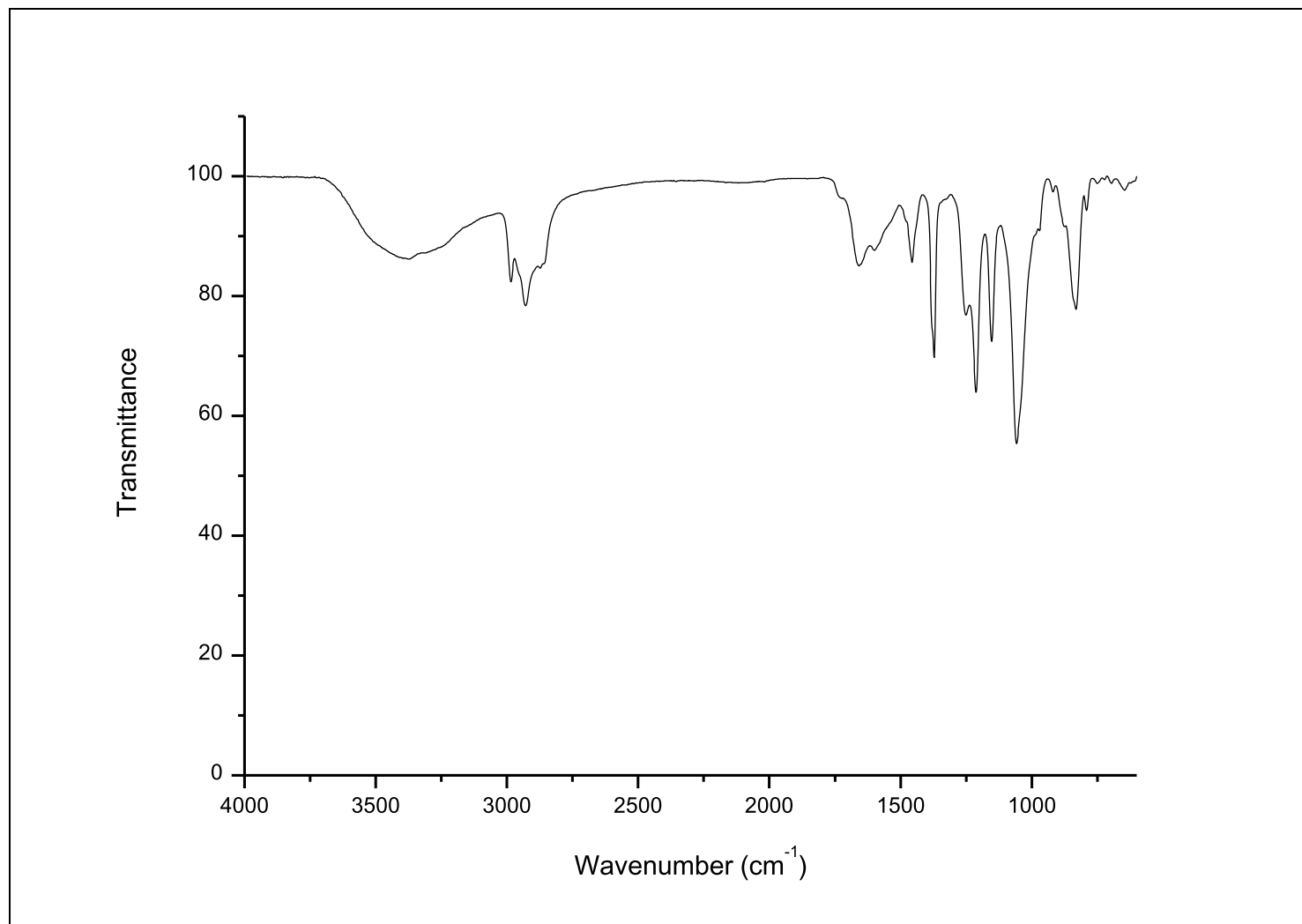
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 26 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 7

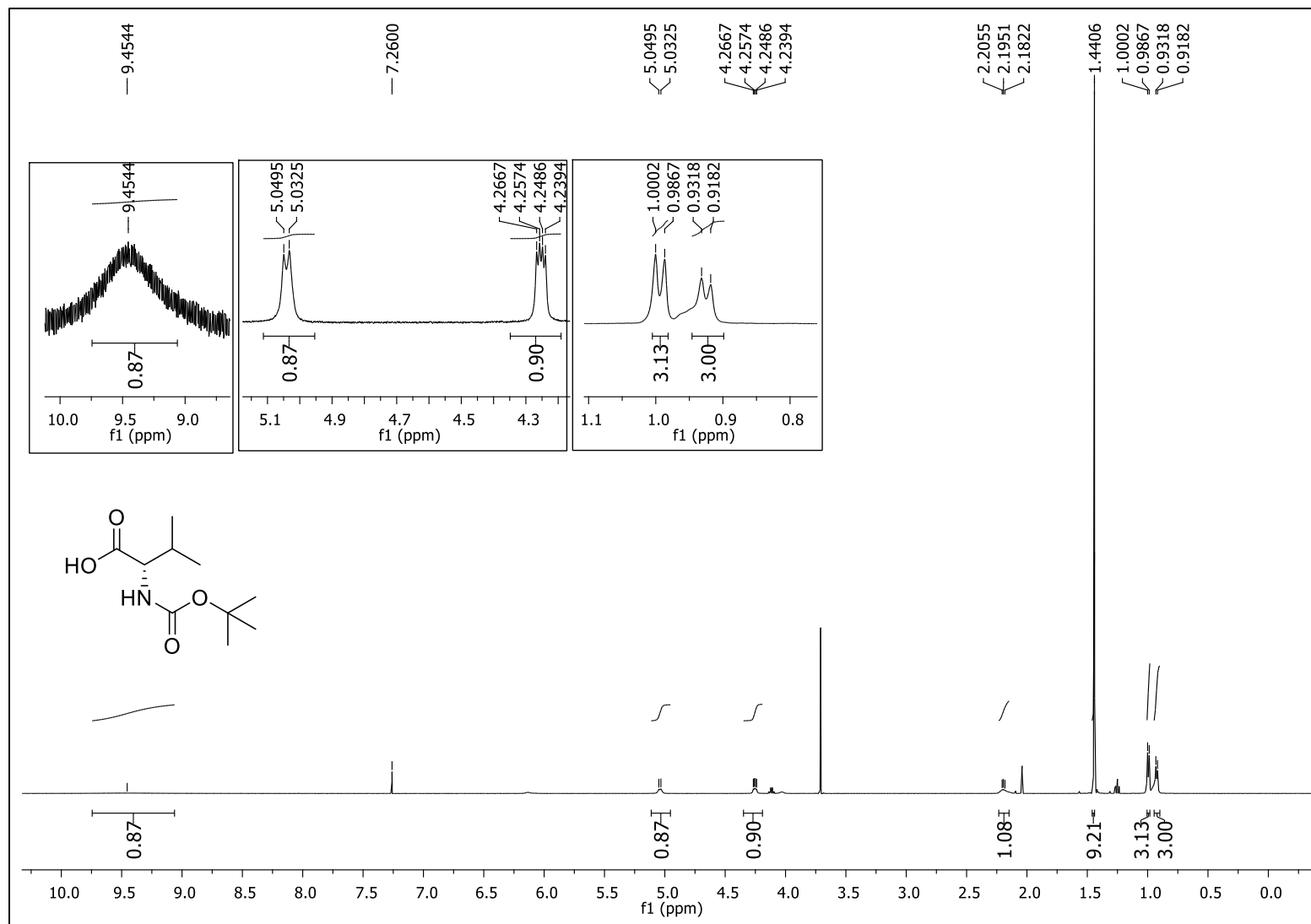
Fonte: Elaborado pela autora (2021).



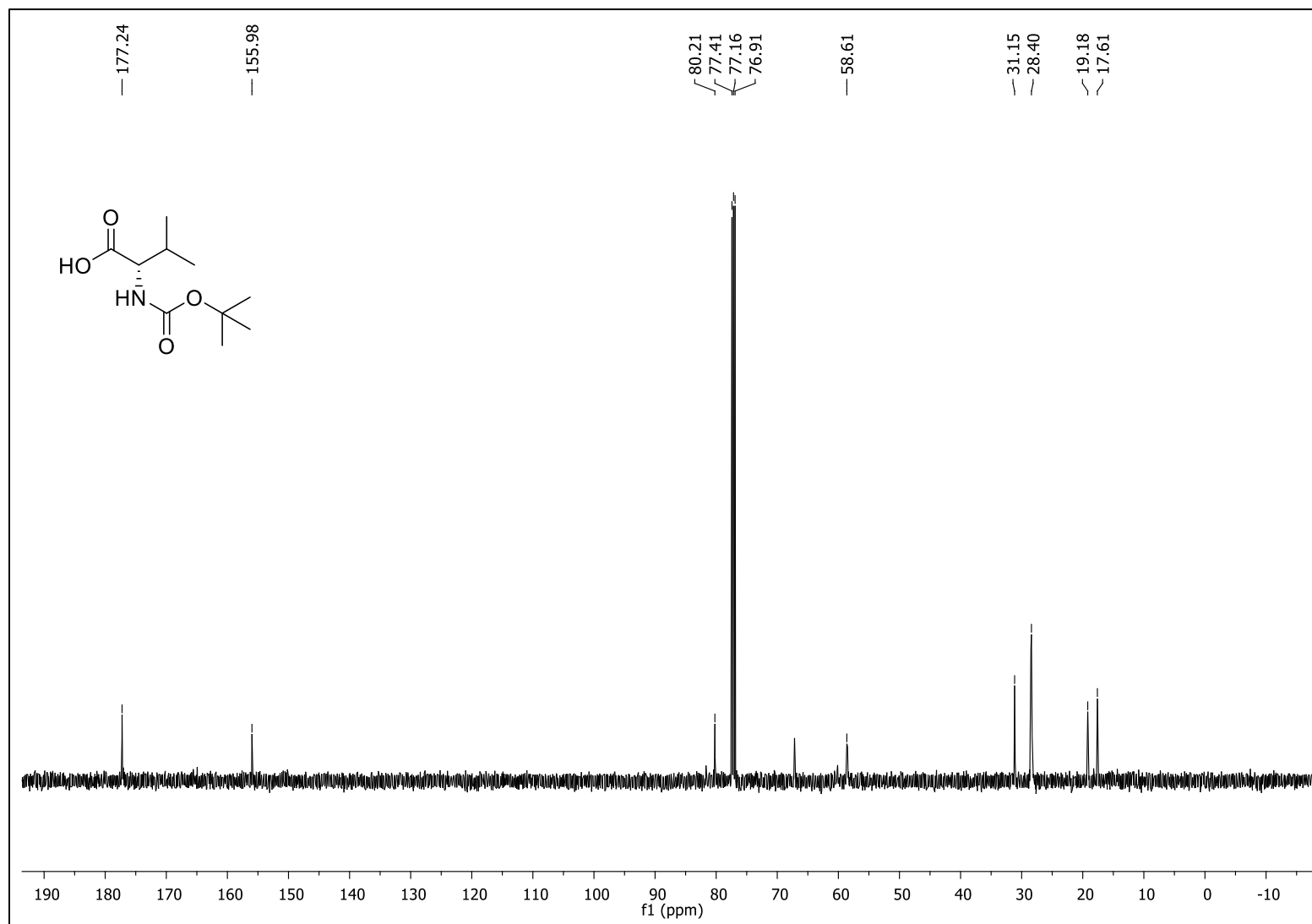
Figura 27 - Espectro no IV (ATR) do composto 7



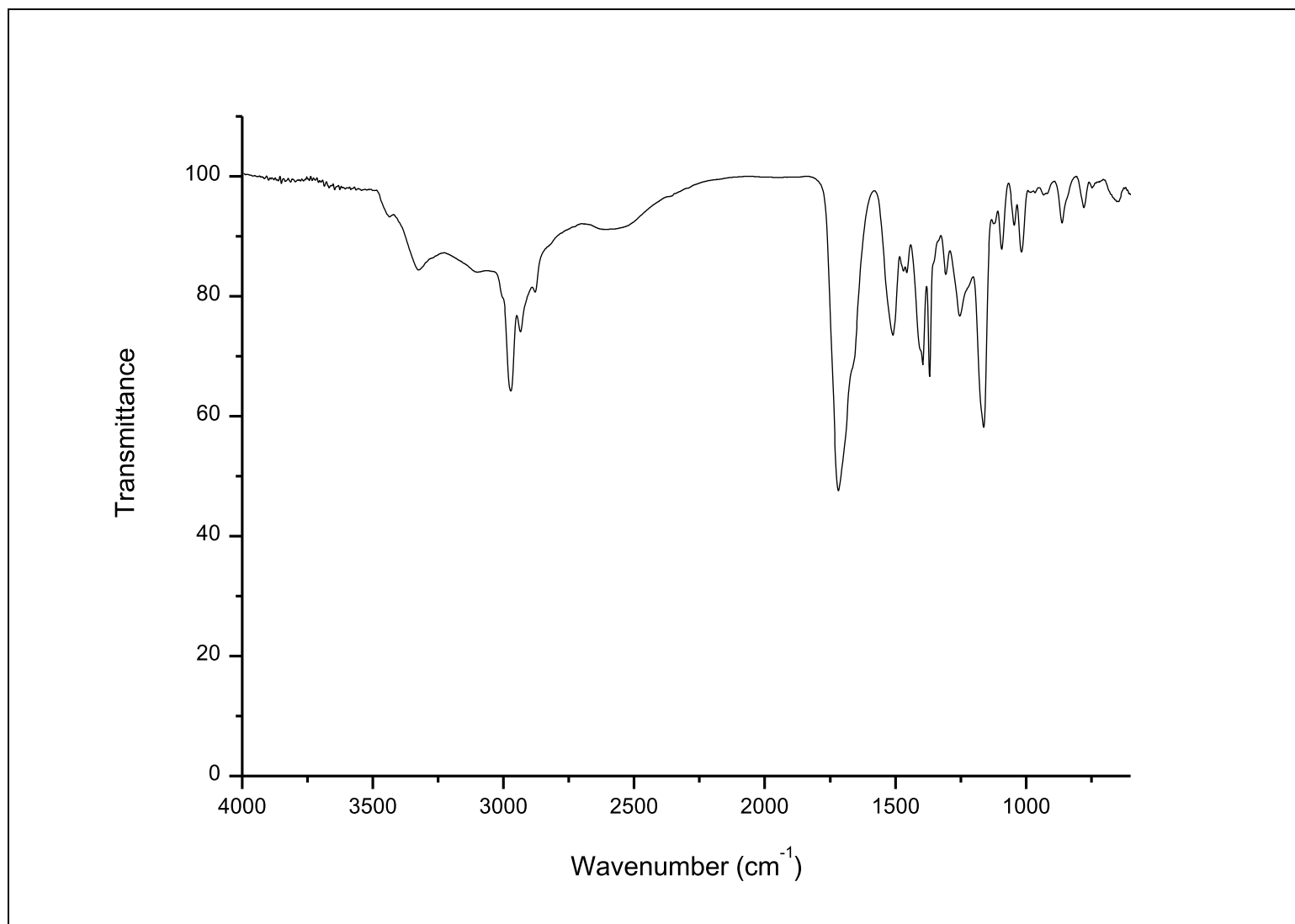
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 28 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**

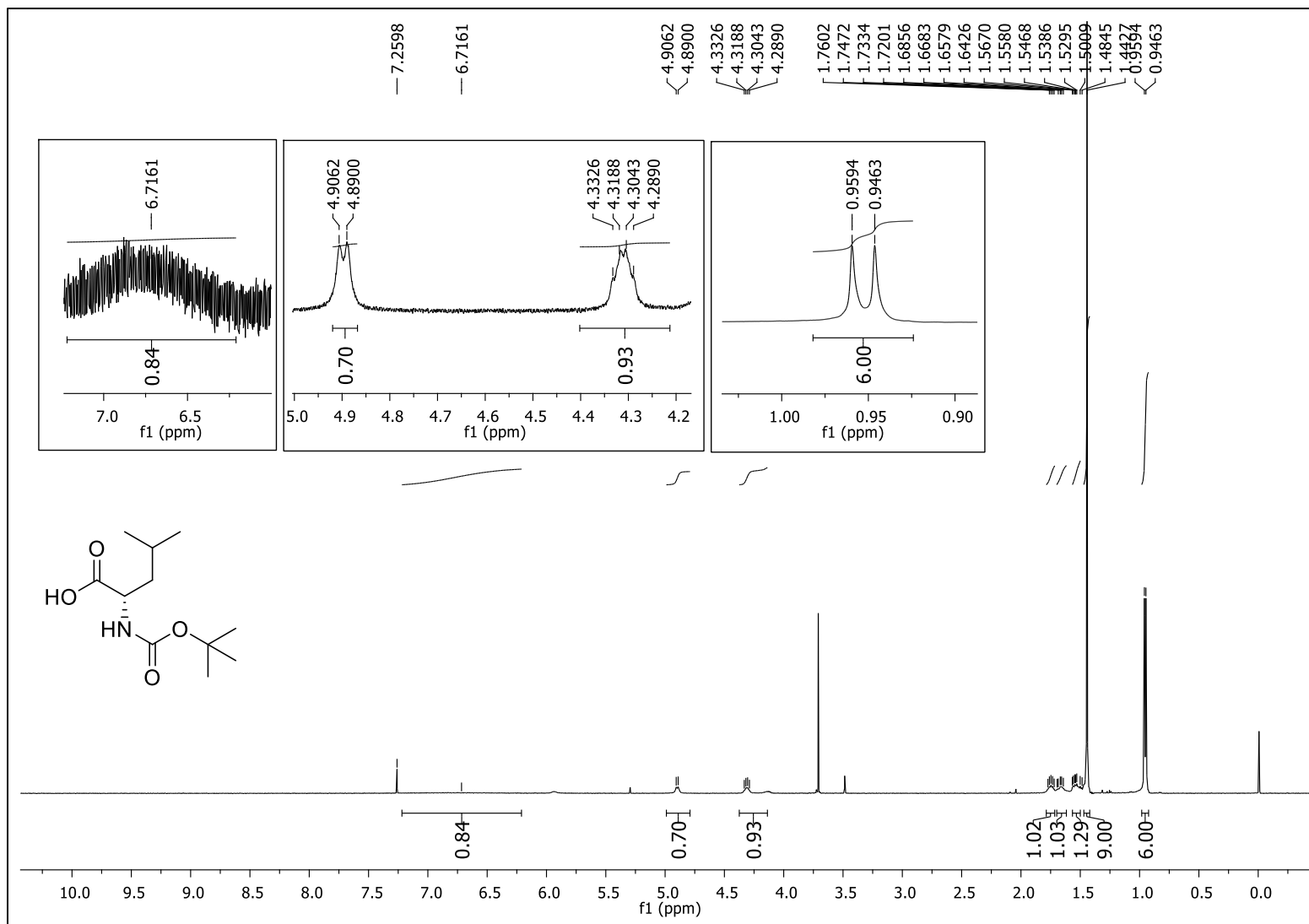
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 29 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8a**

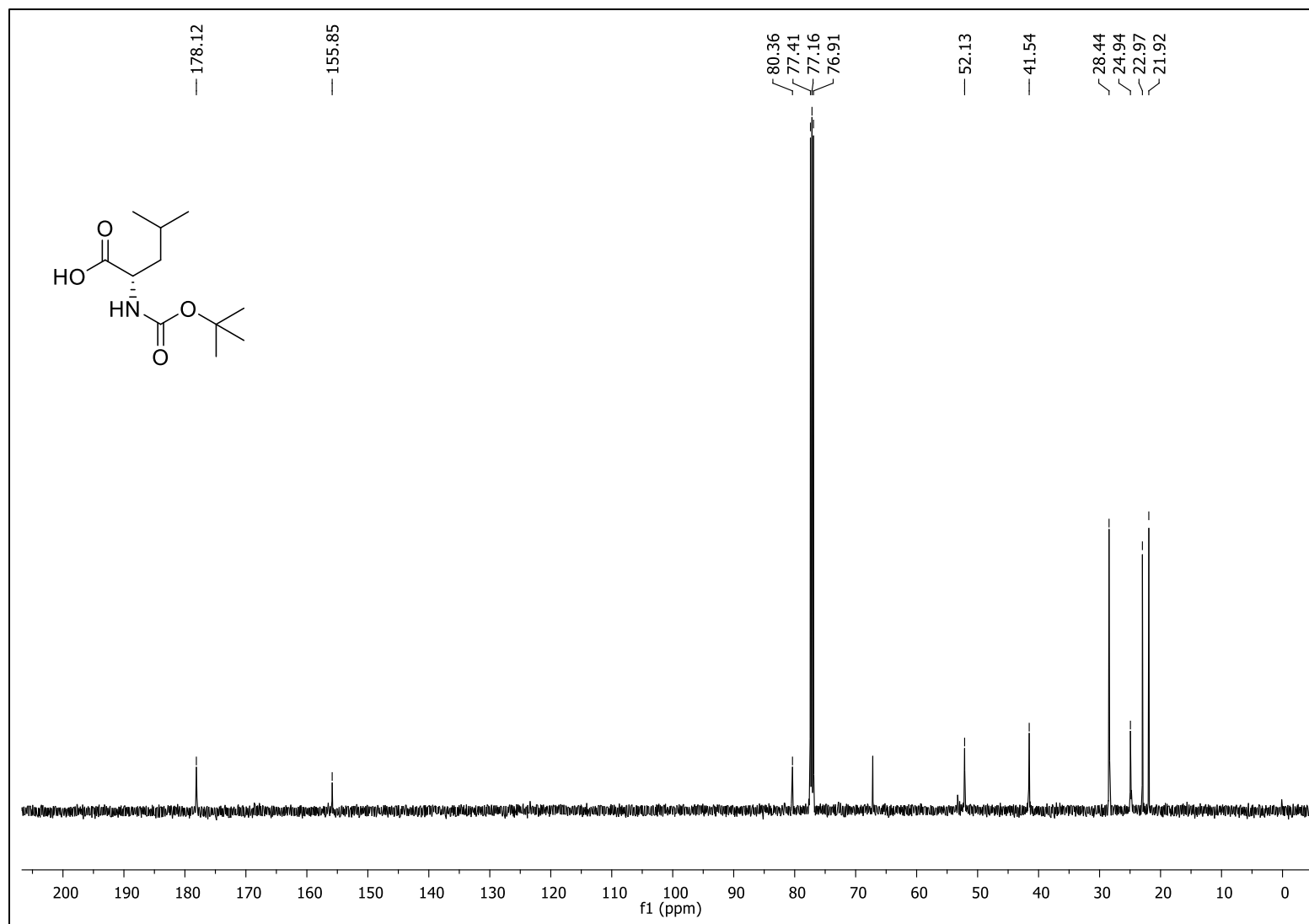
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 30 - Espectro no IV (ATR) do composto **8a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

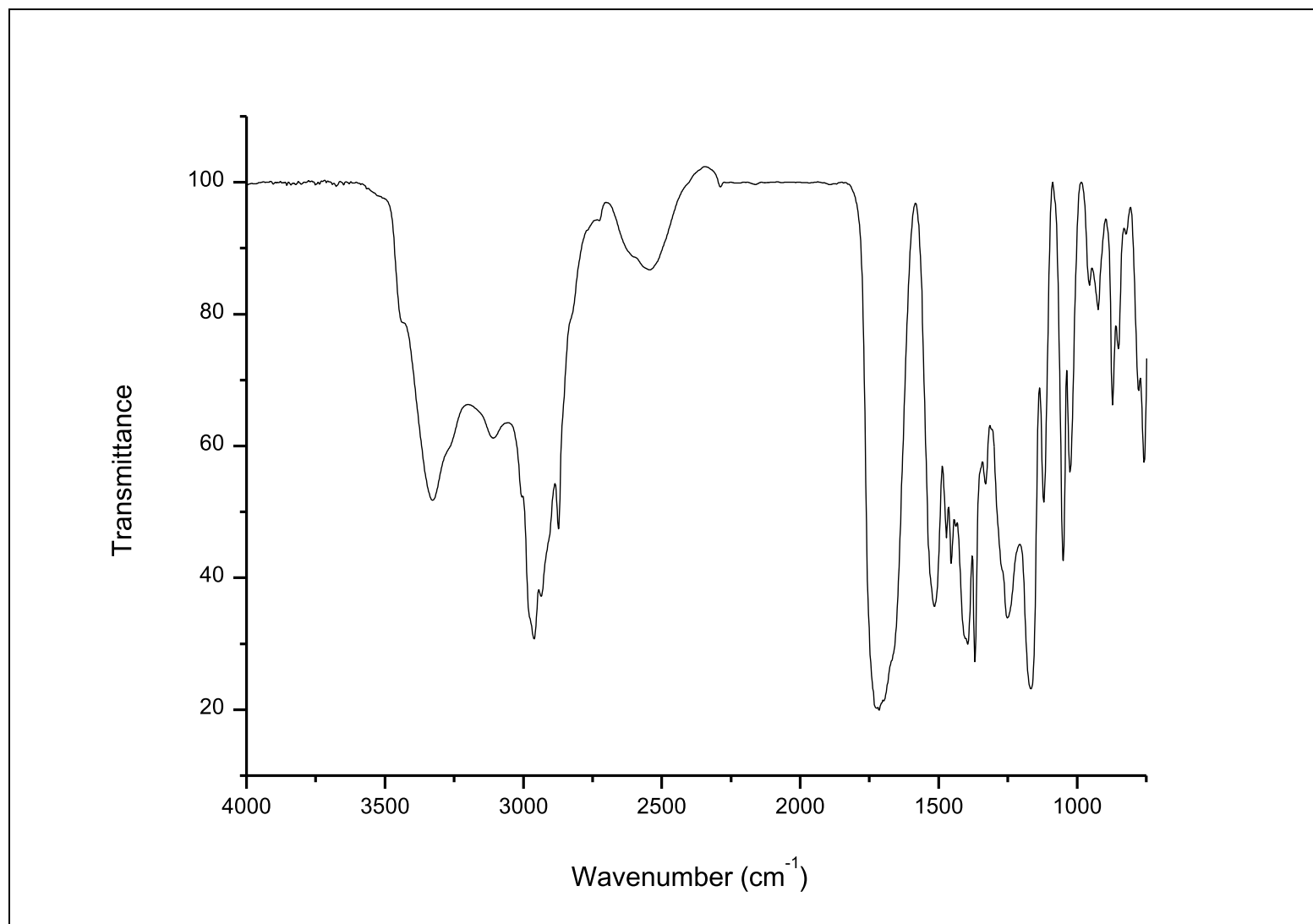
Figura 31 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

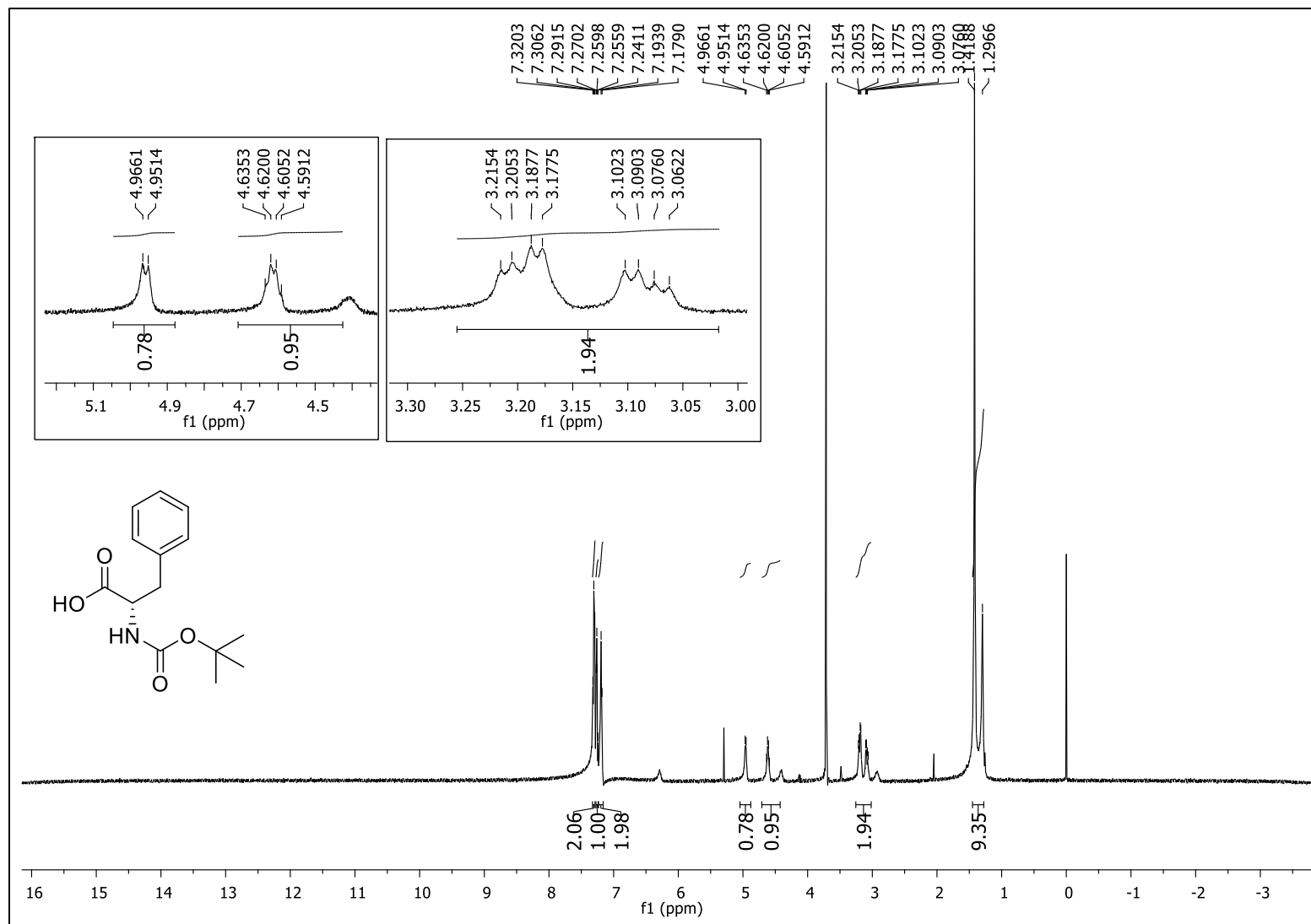
Figura 32 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8b**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 33 - Espectro no IV (ATR) do composto 8b

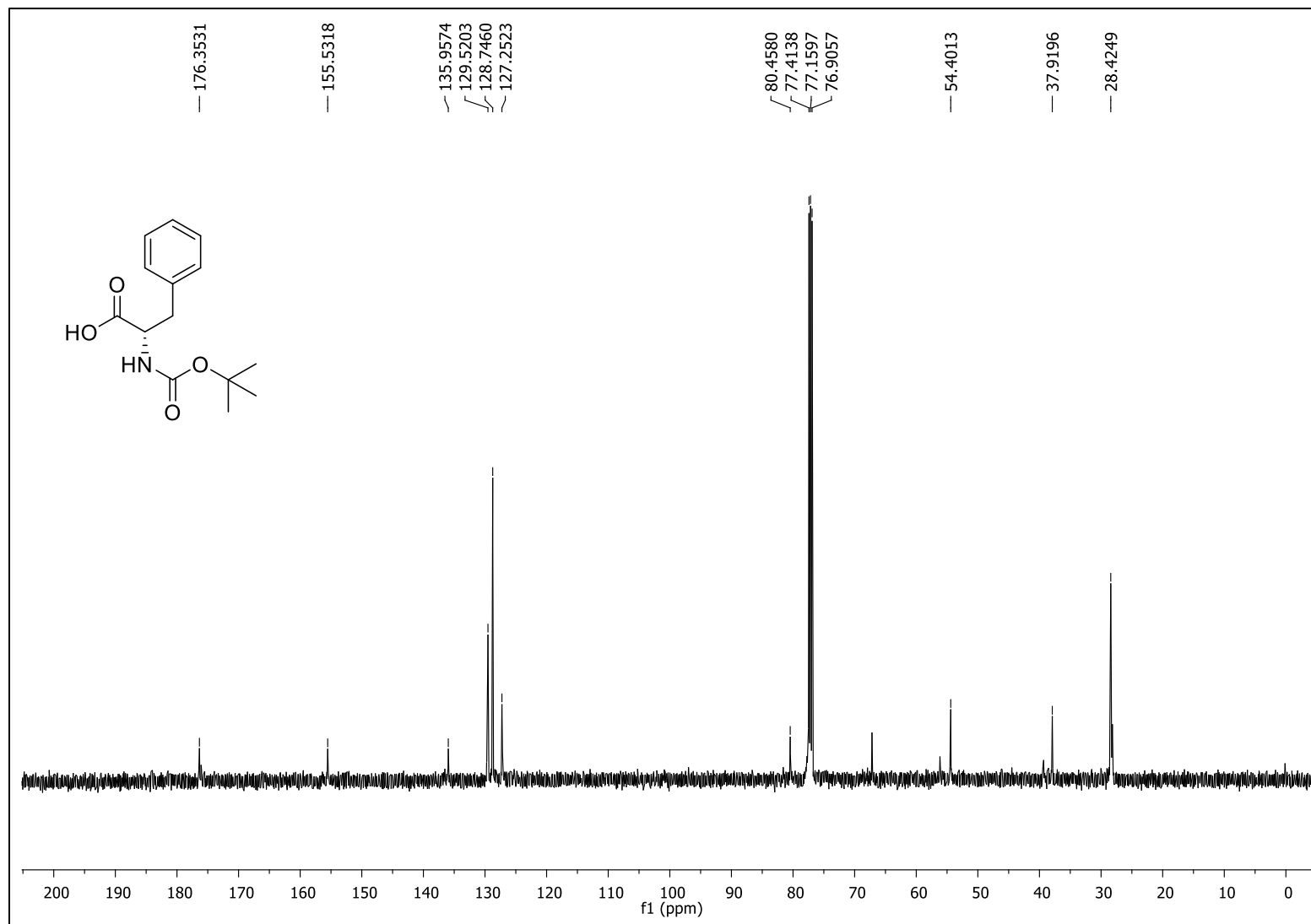


Fonte: Elaborado pela autora (2021).

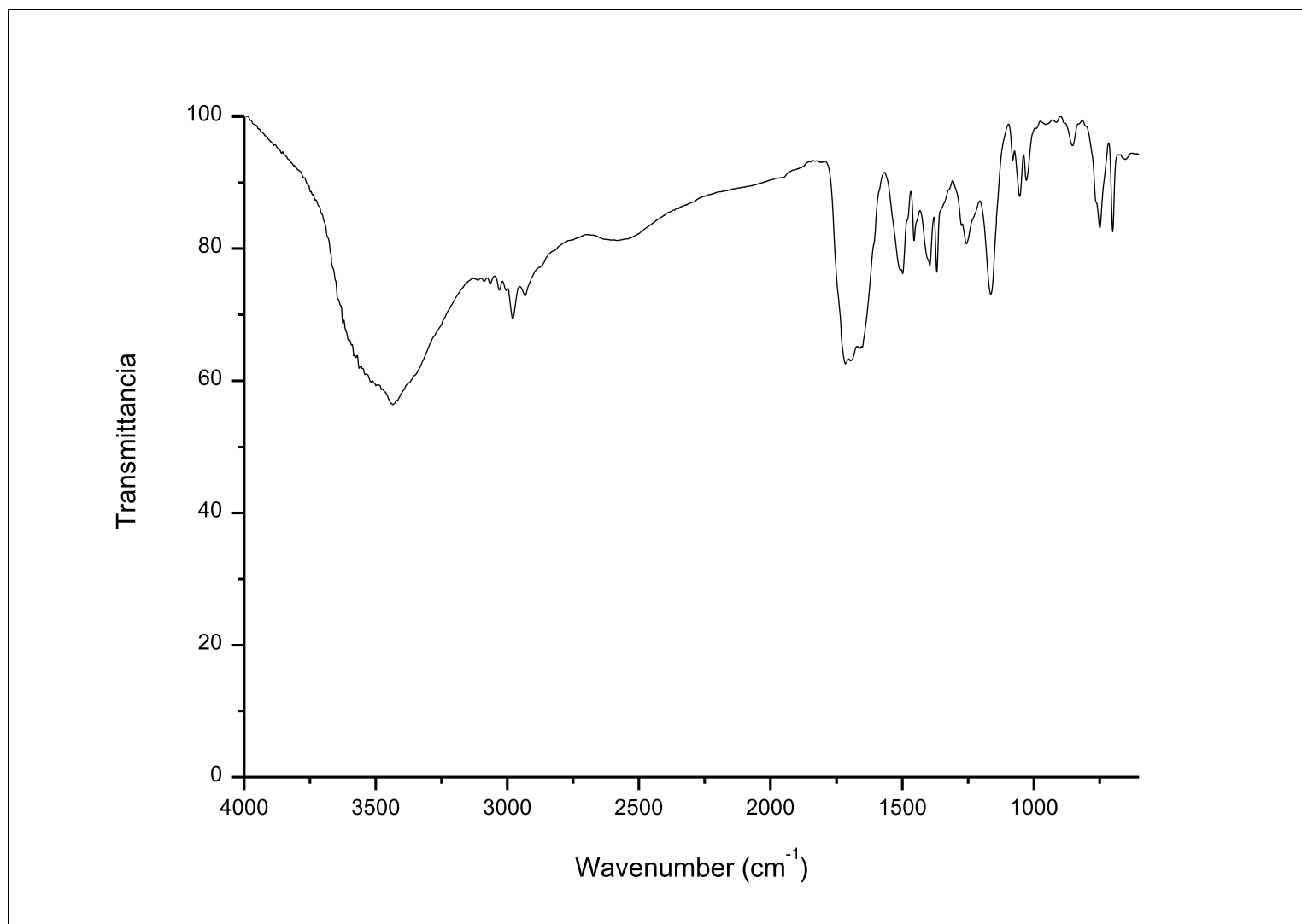
Figura 34 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

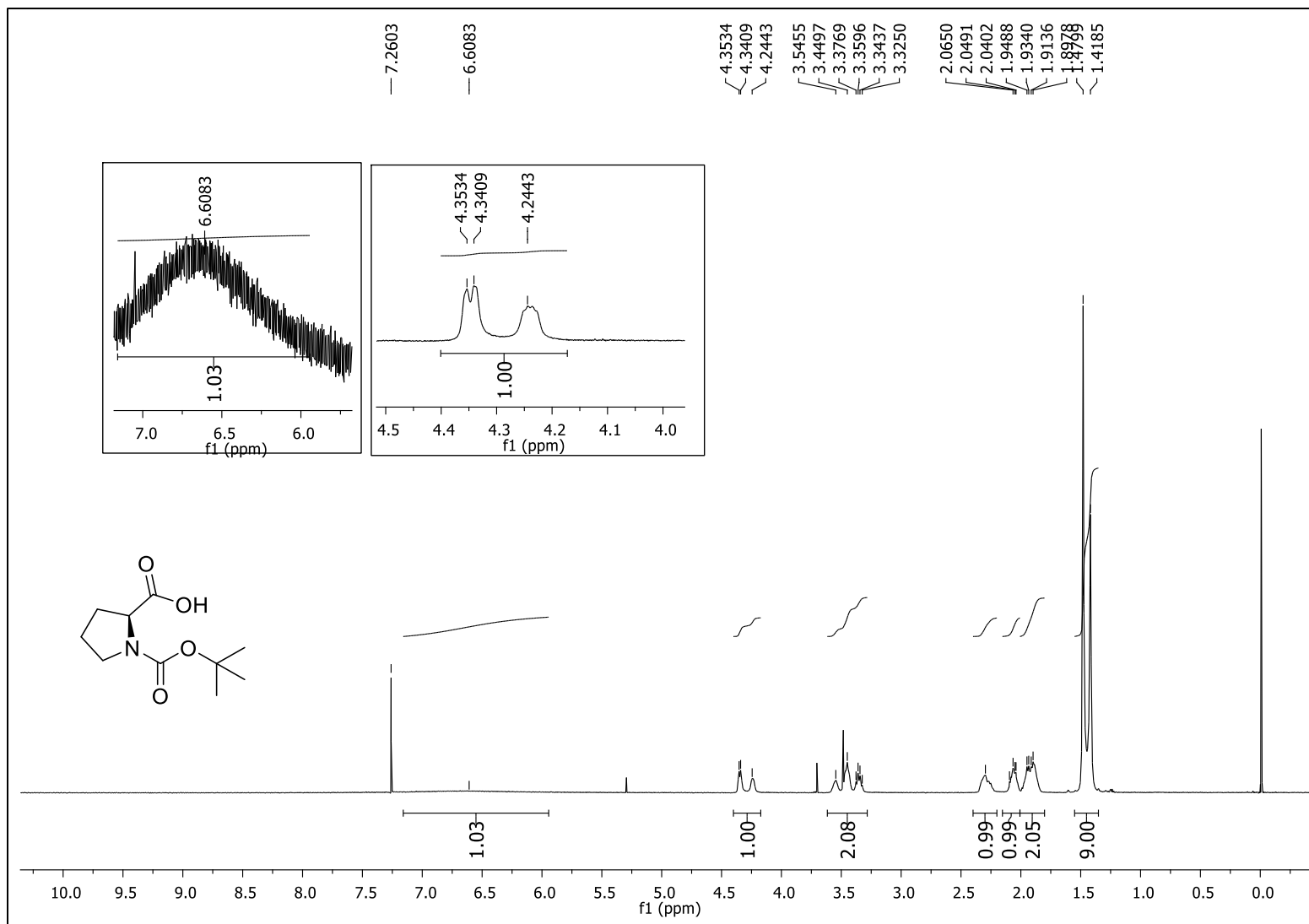


Figura 35 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8c**

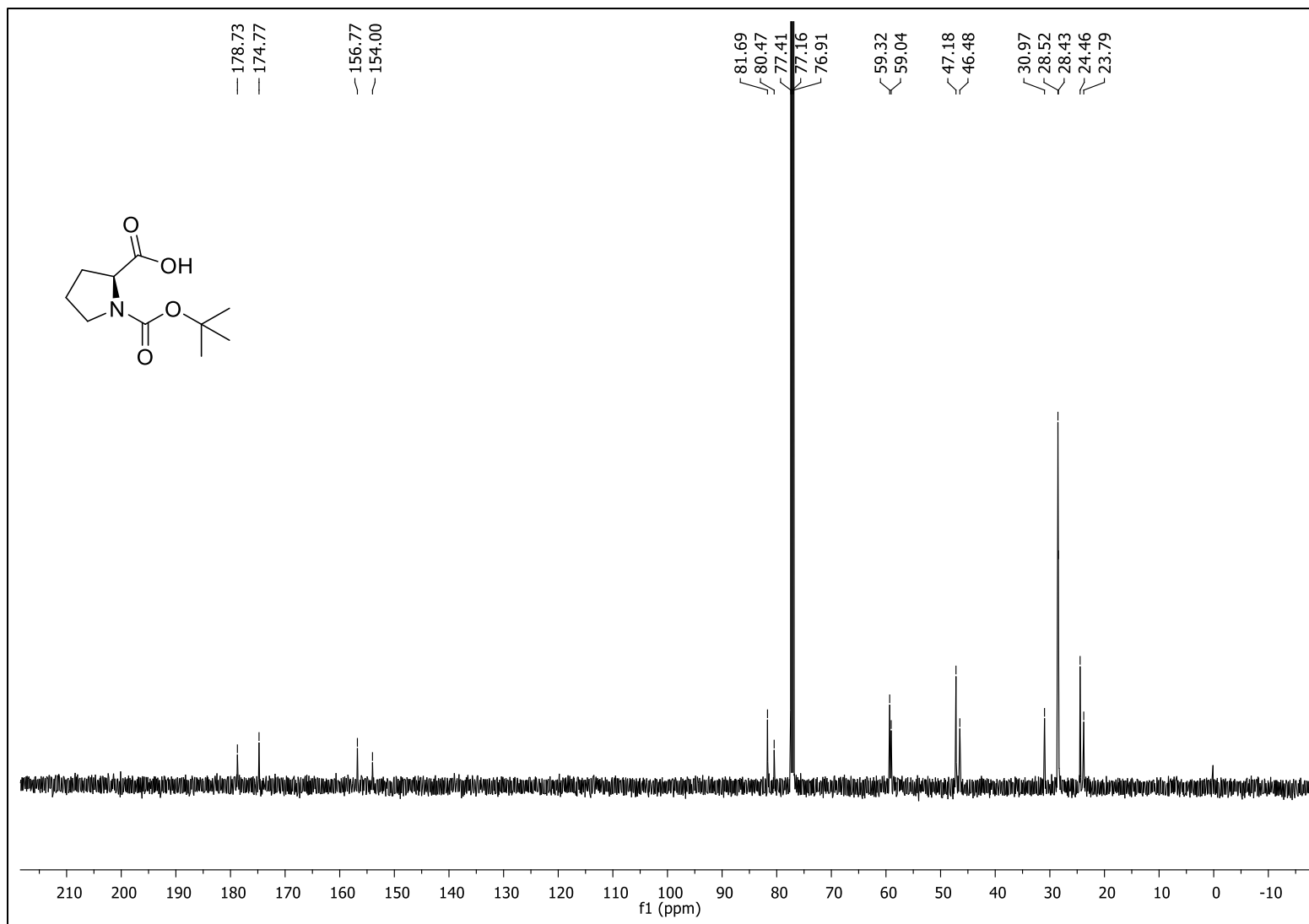
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 36 - Espectro no IV (ATR) do composto **8c**

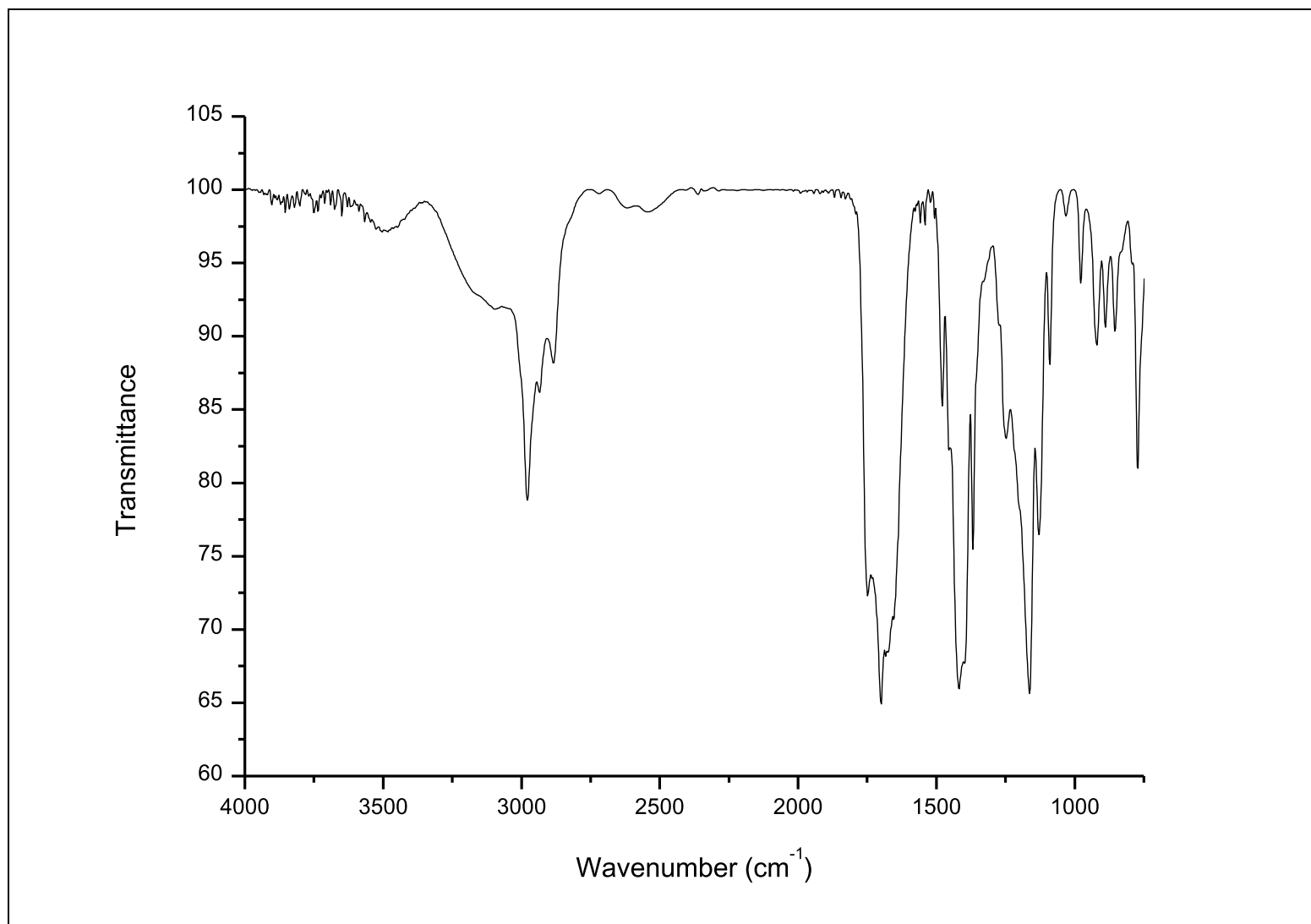
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 37 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**

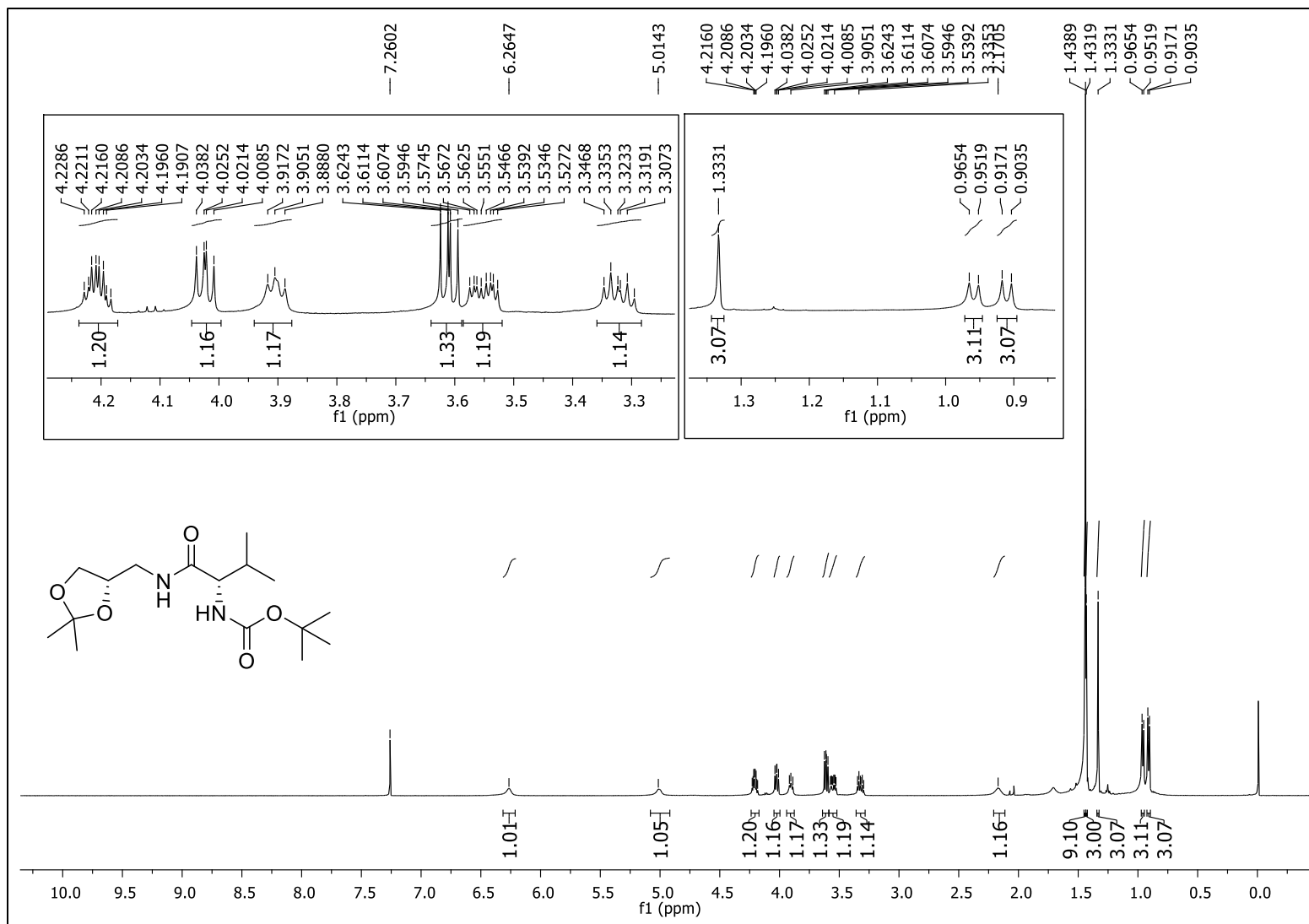
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 38 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **8d**

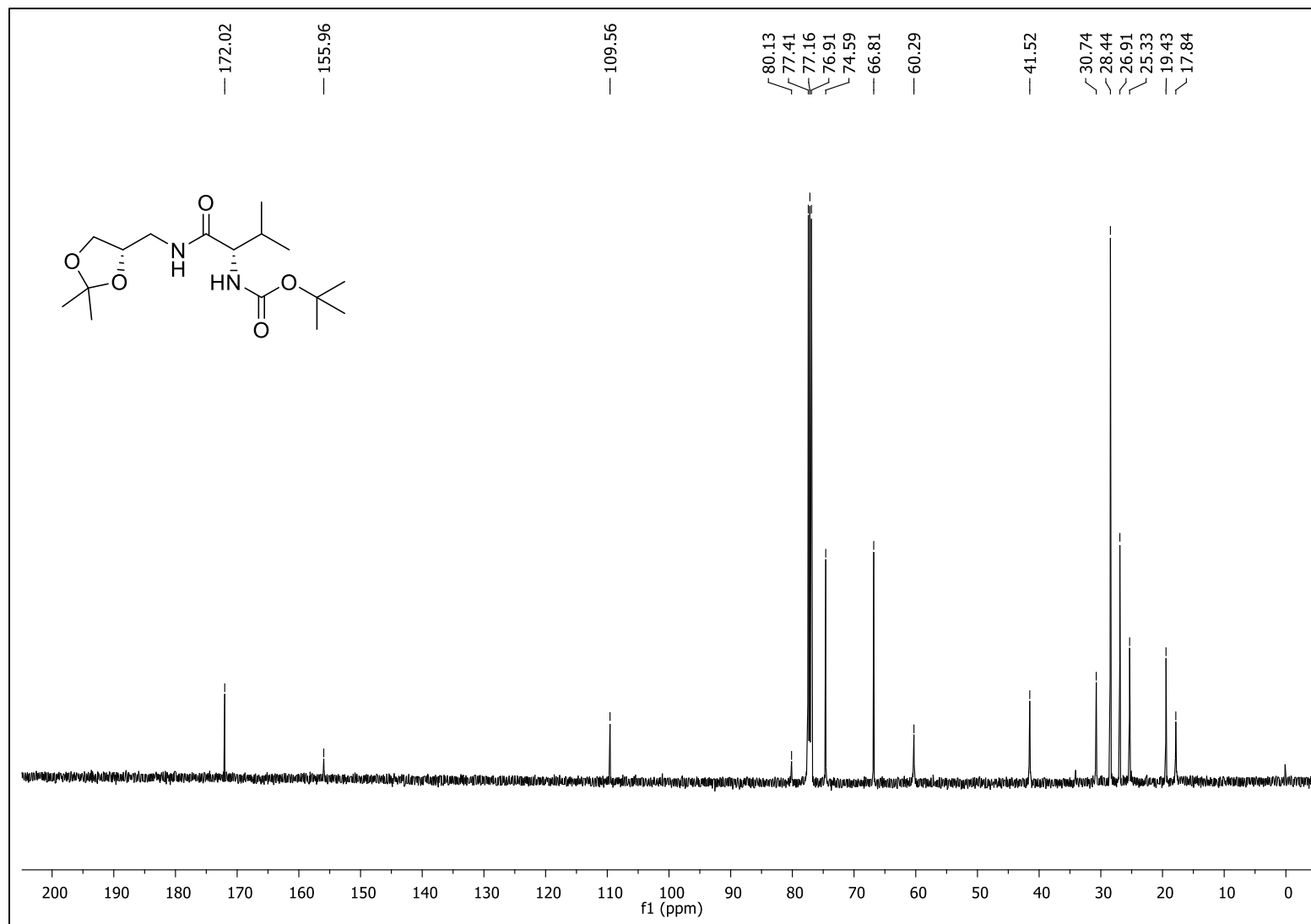
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 39 - Espectro no IV (ATR) do composto **8d**

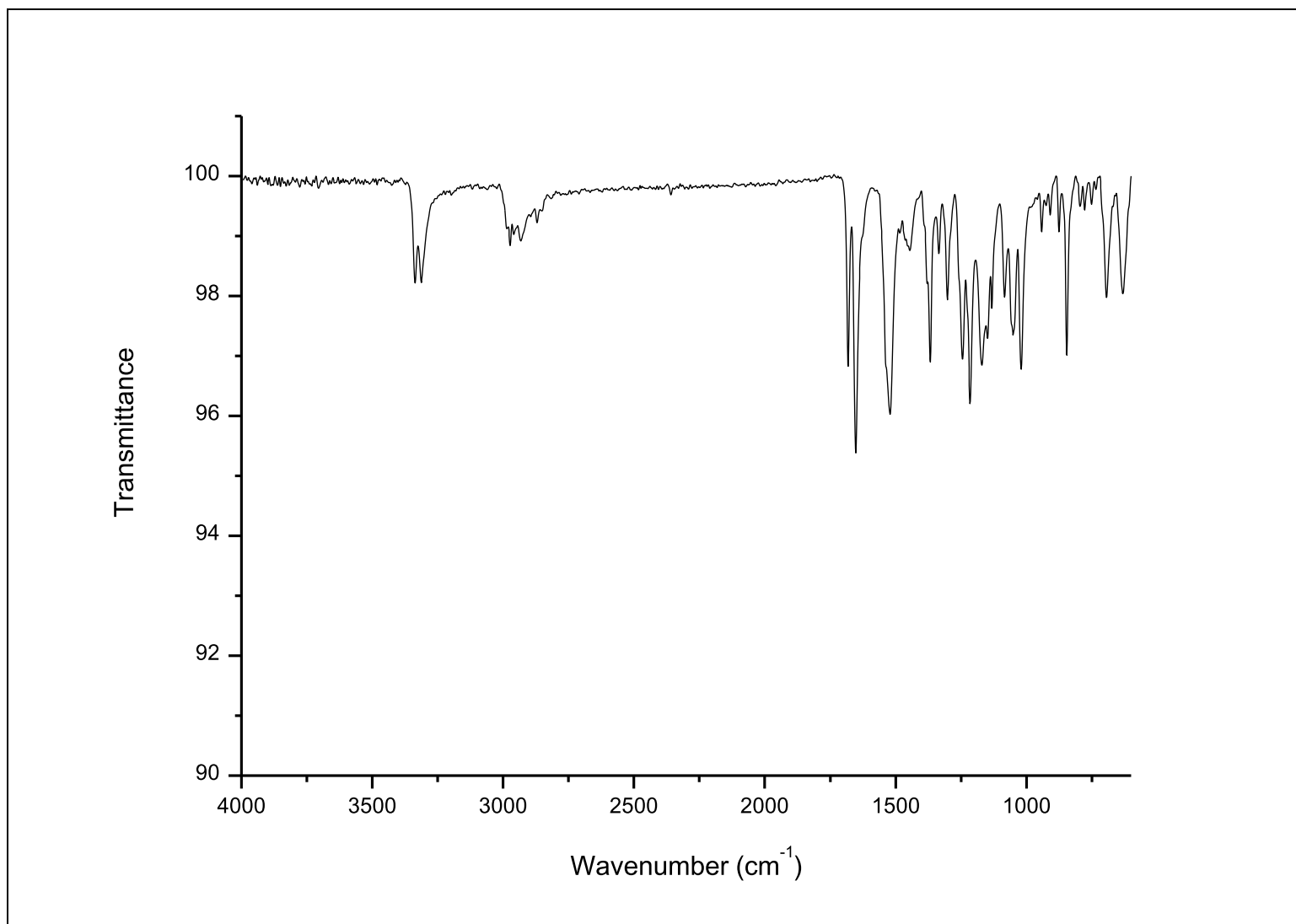
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 40 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

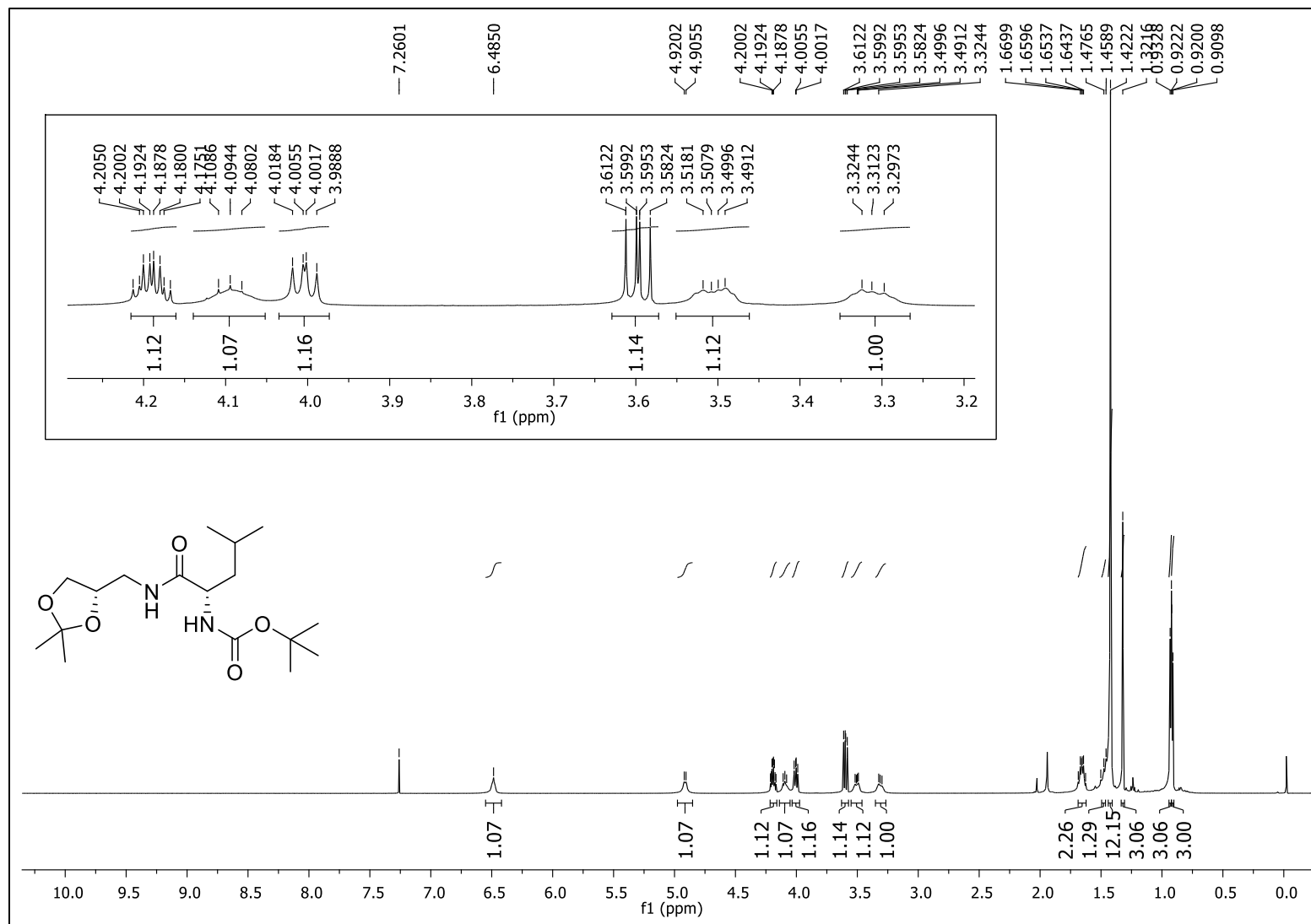
Figura 41 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

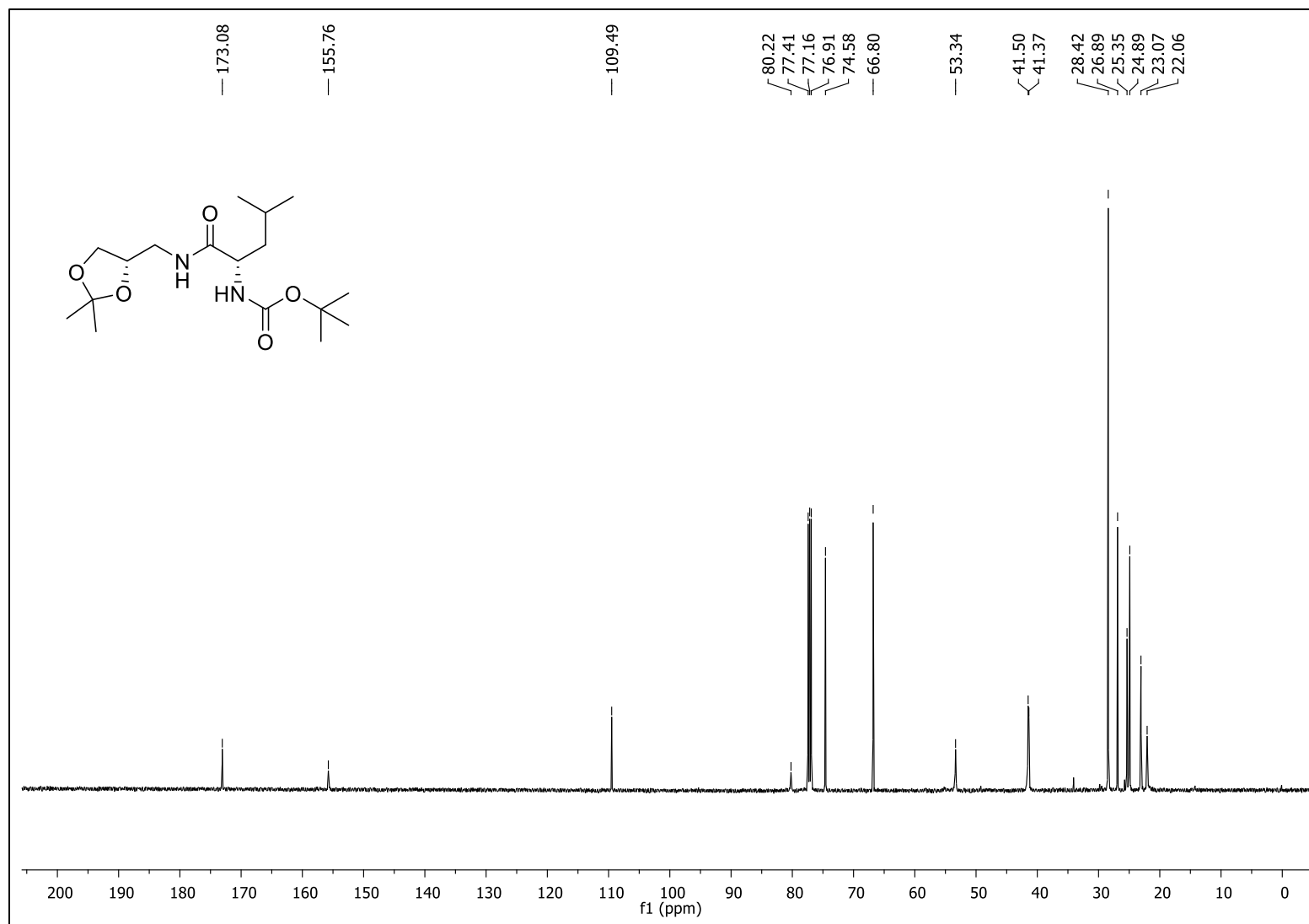
Figura 42 - Espectro no IV (ATR) do composto **9a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

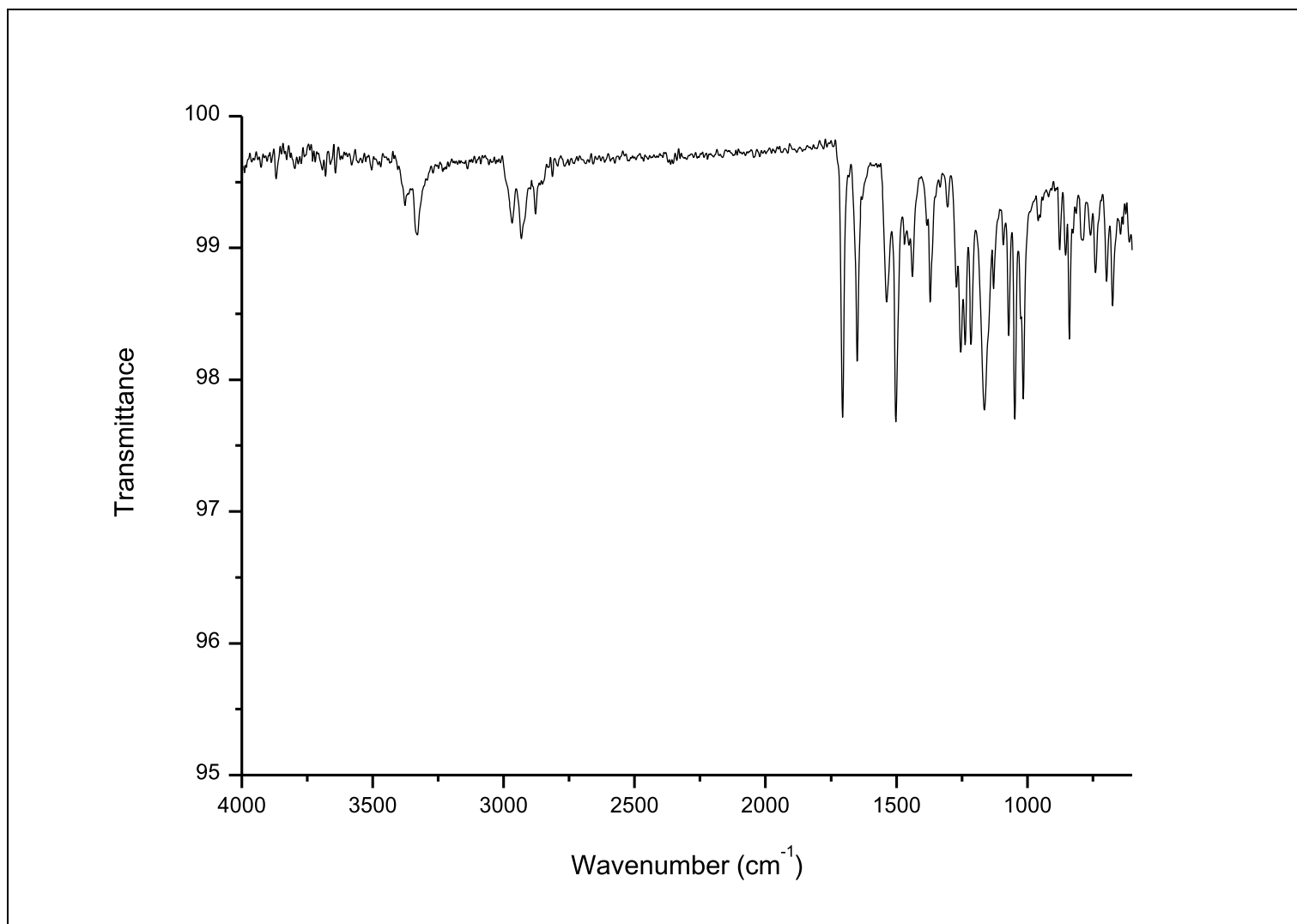


Figura 43 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9b**

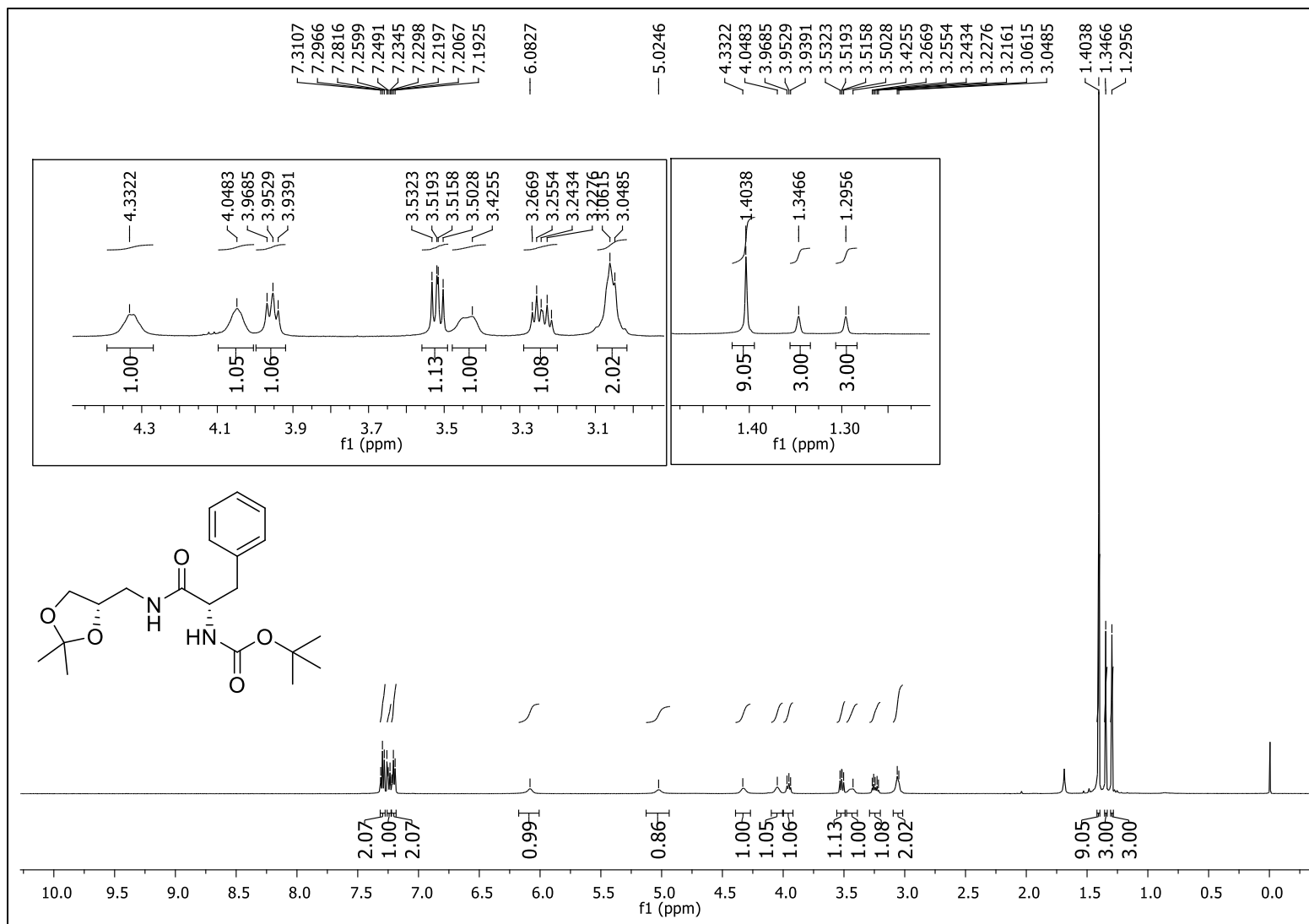
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 44 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9b**

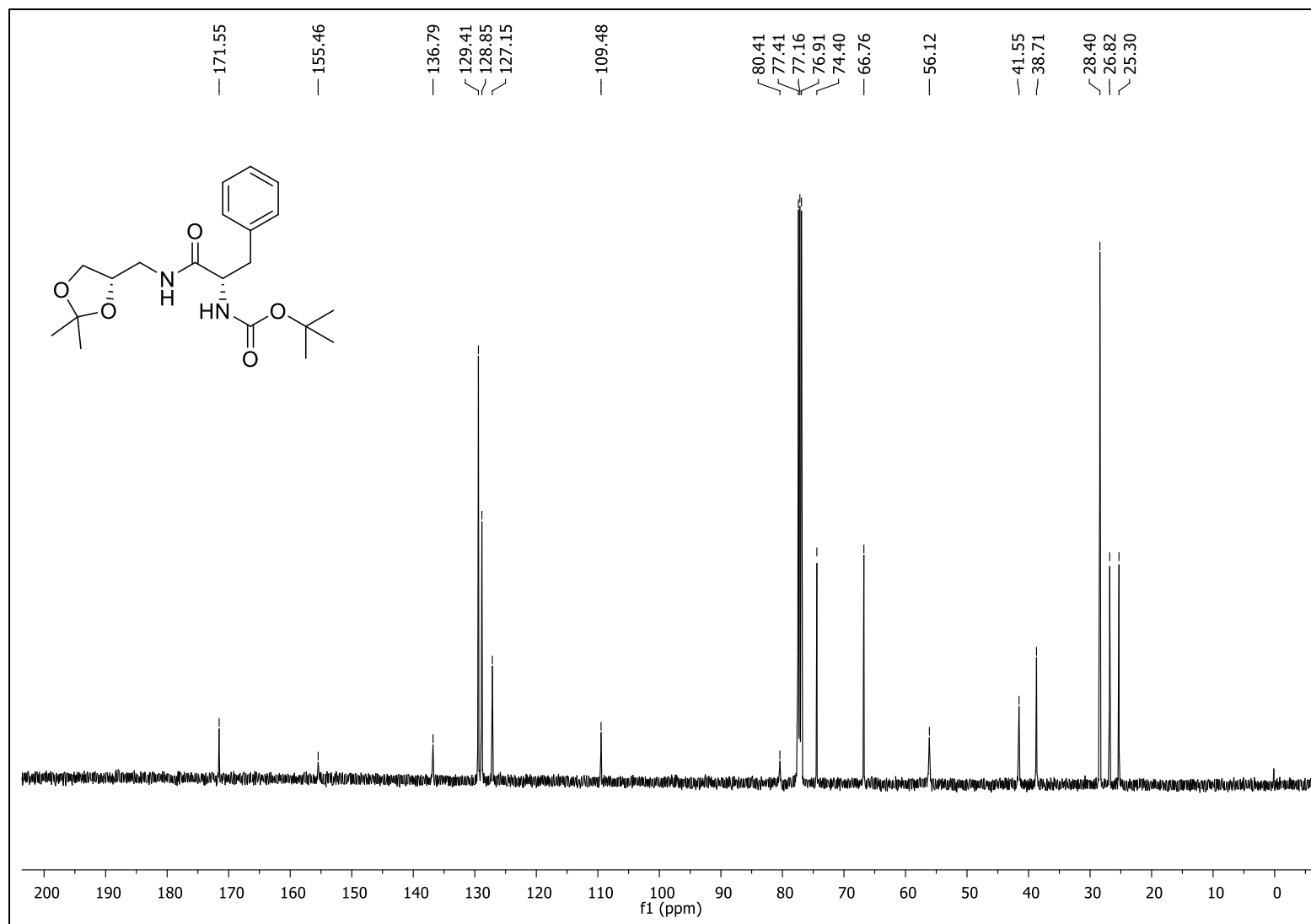
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 45 - Espectro no IV (ATR) do composto **9b**

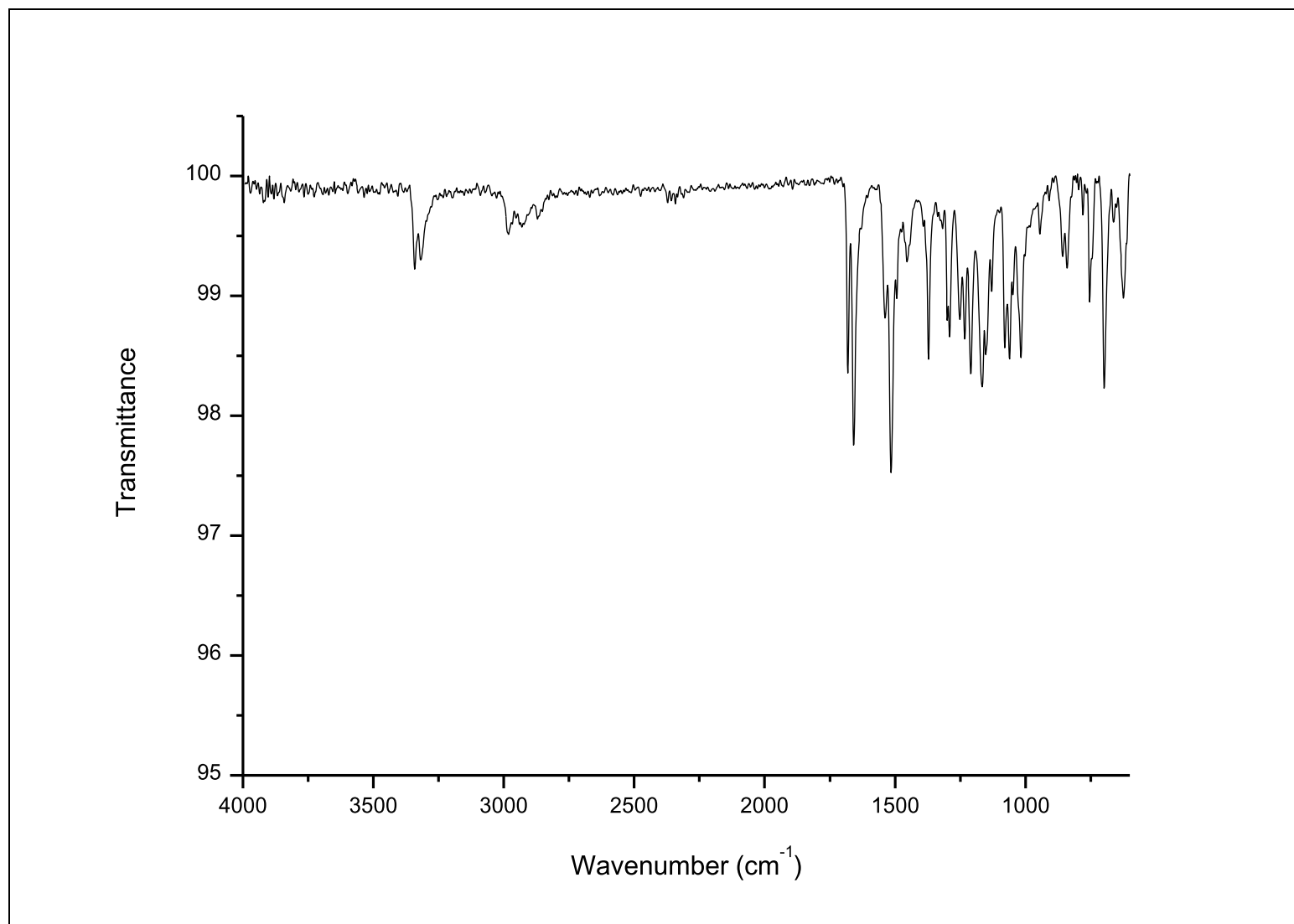
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 46 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9c**

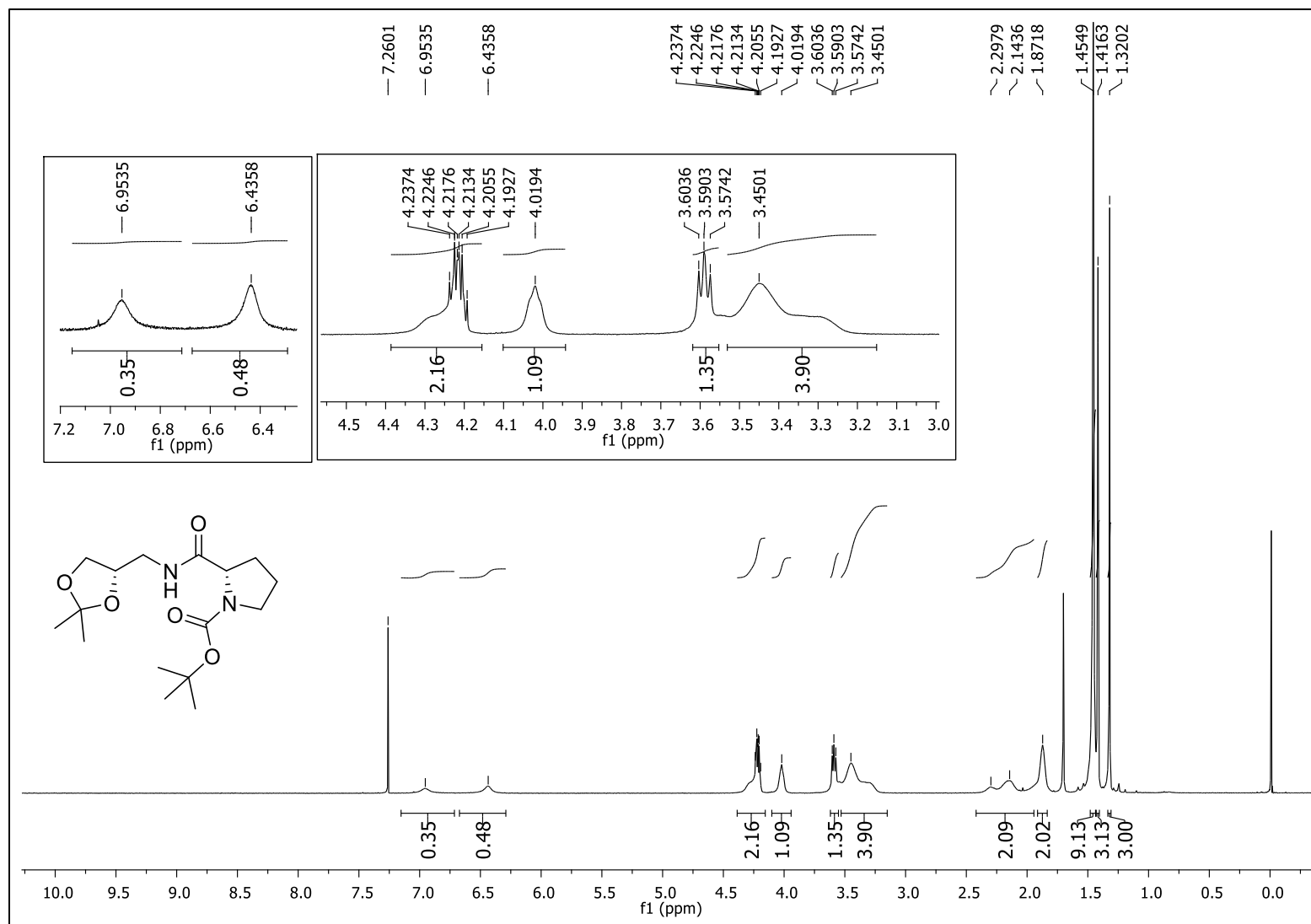
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 47 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9c**

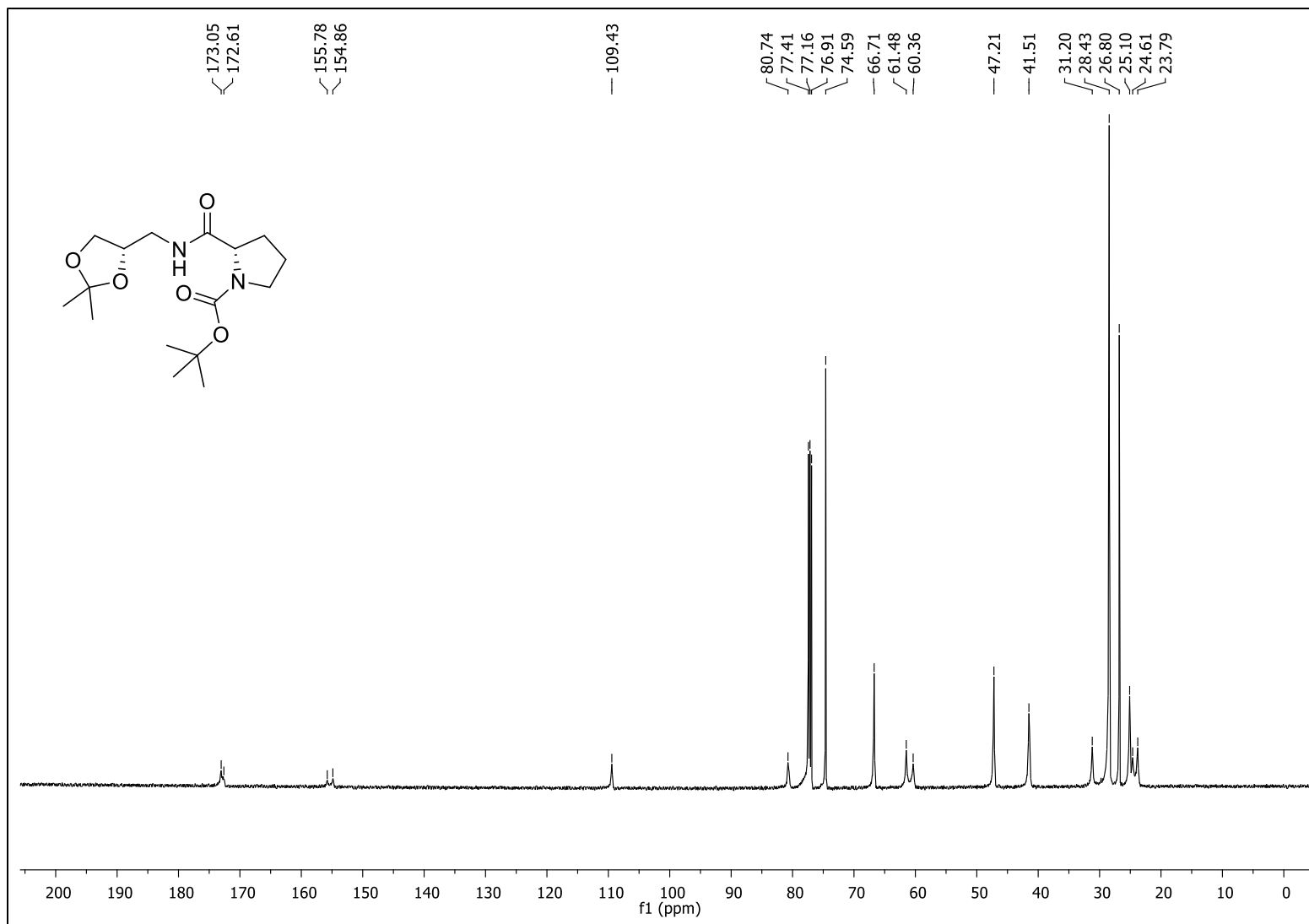
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 48 - Espectro no IV (ATR) do composto **9c**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

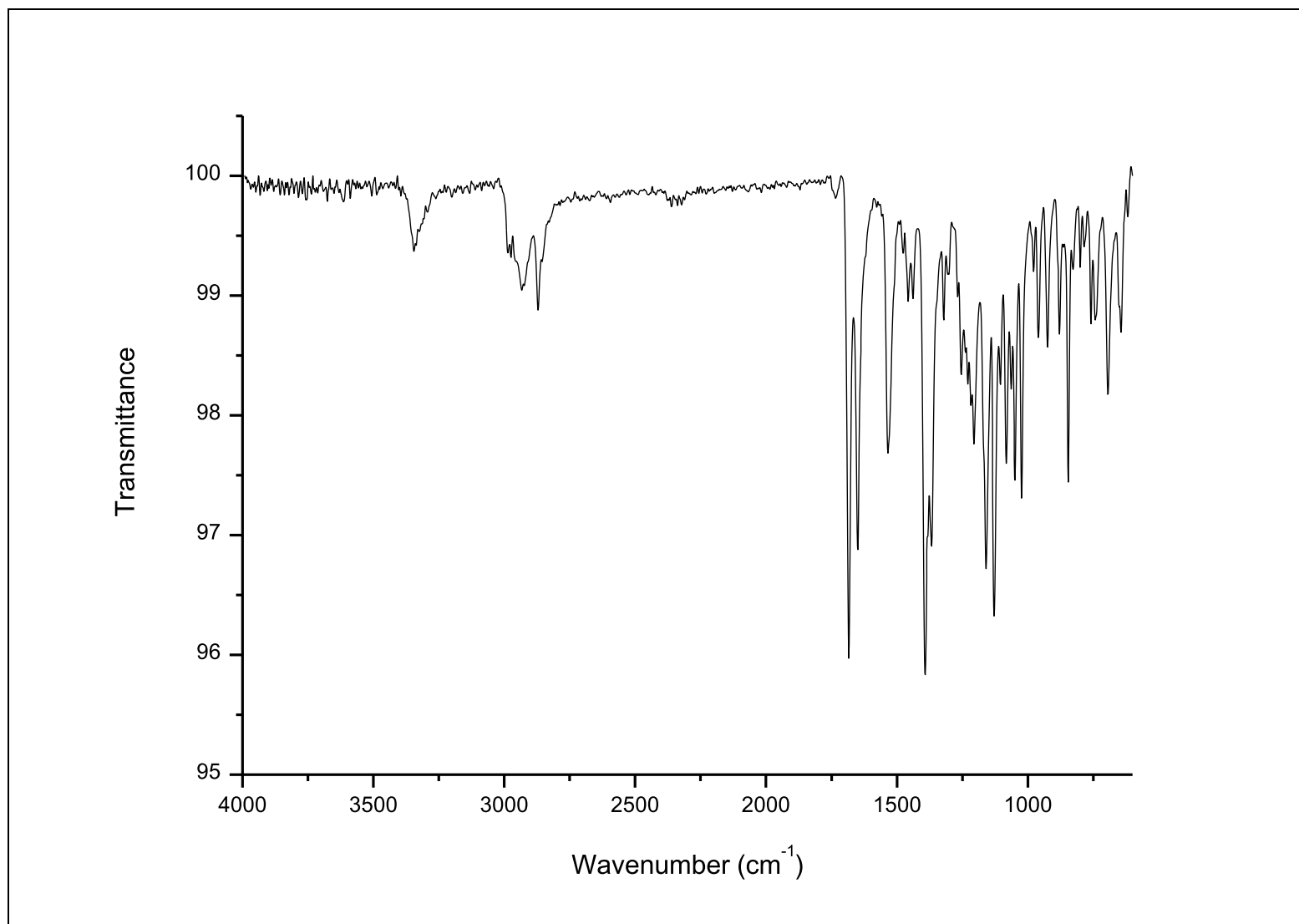
Figura 49 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

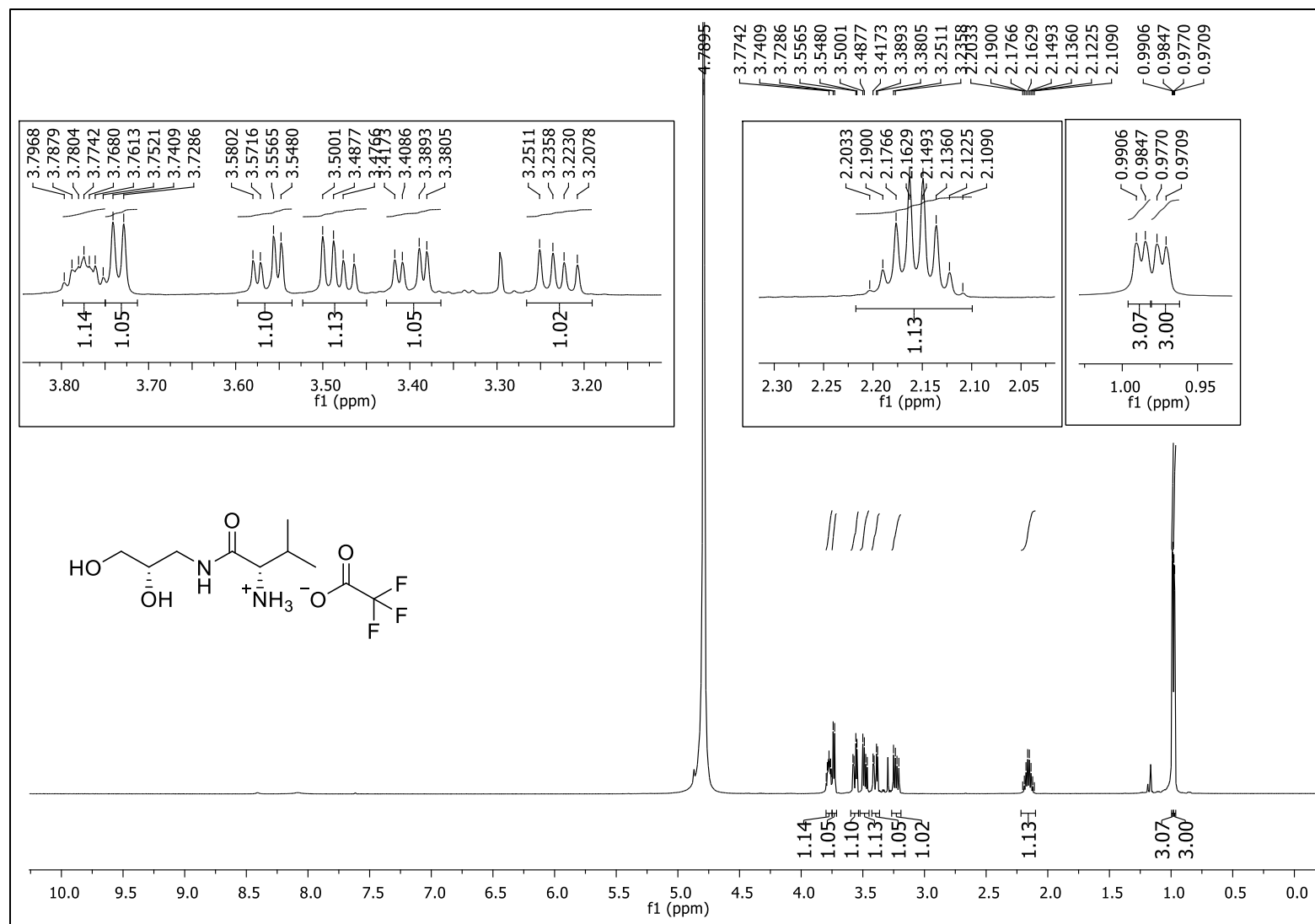
Figura 50 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

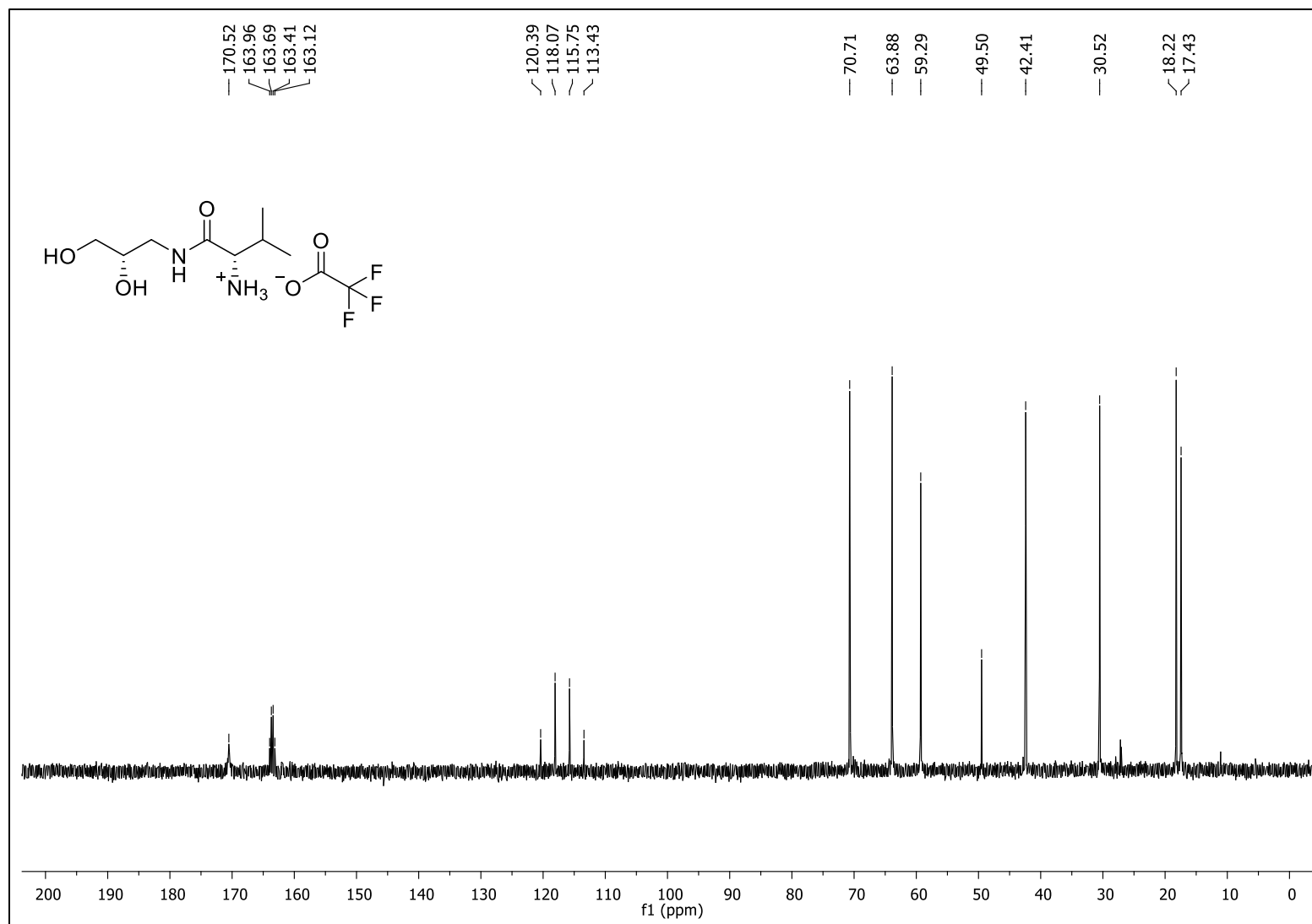


Figura 51 - Espectro no IV (ATR) do composto **9d**

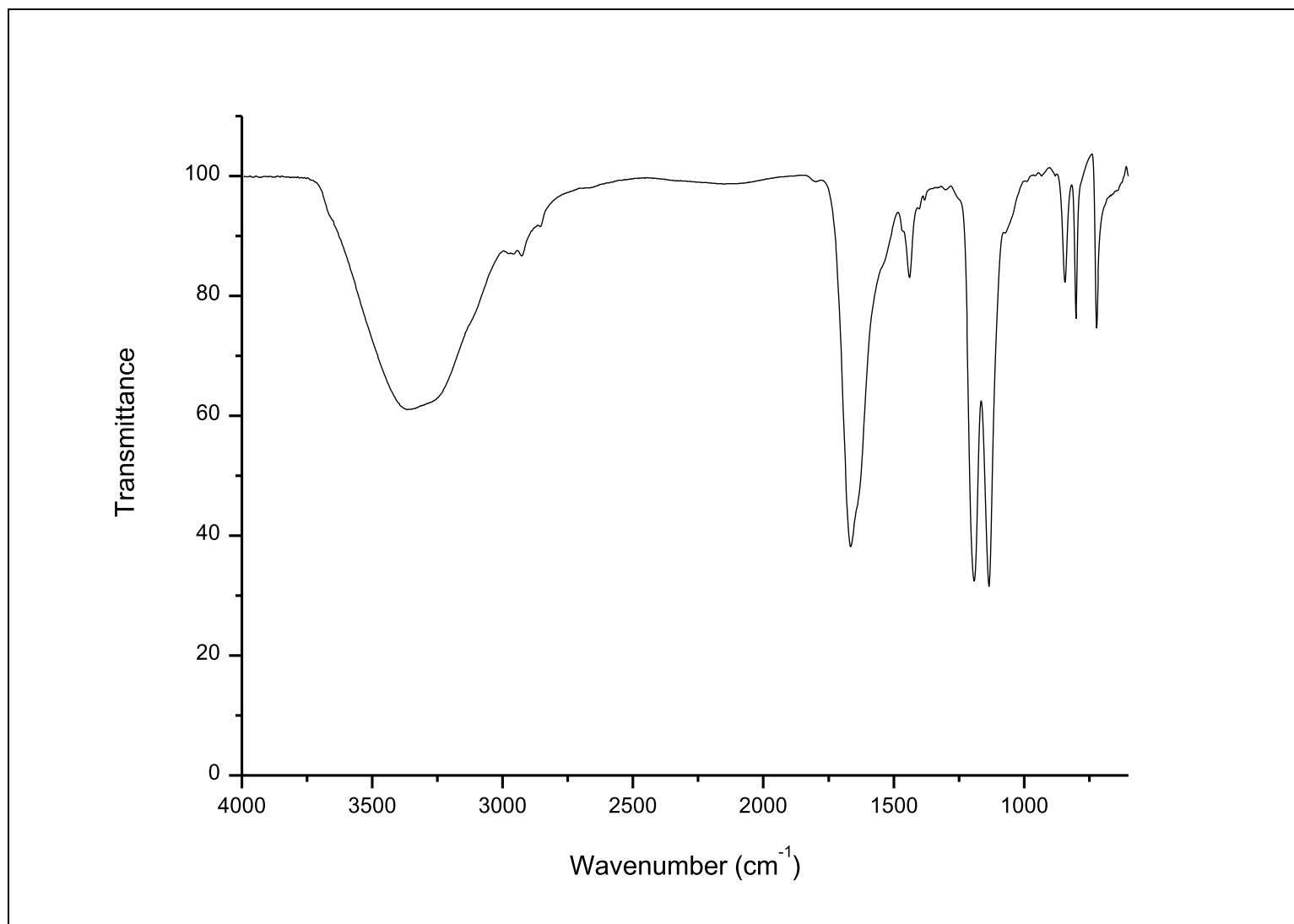
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 52 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **10a**

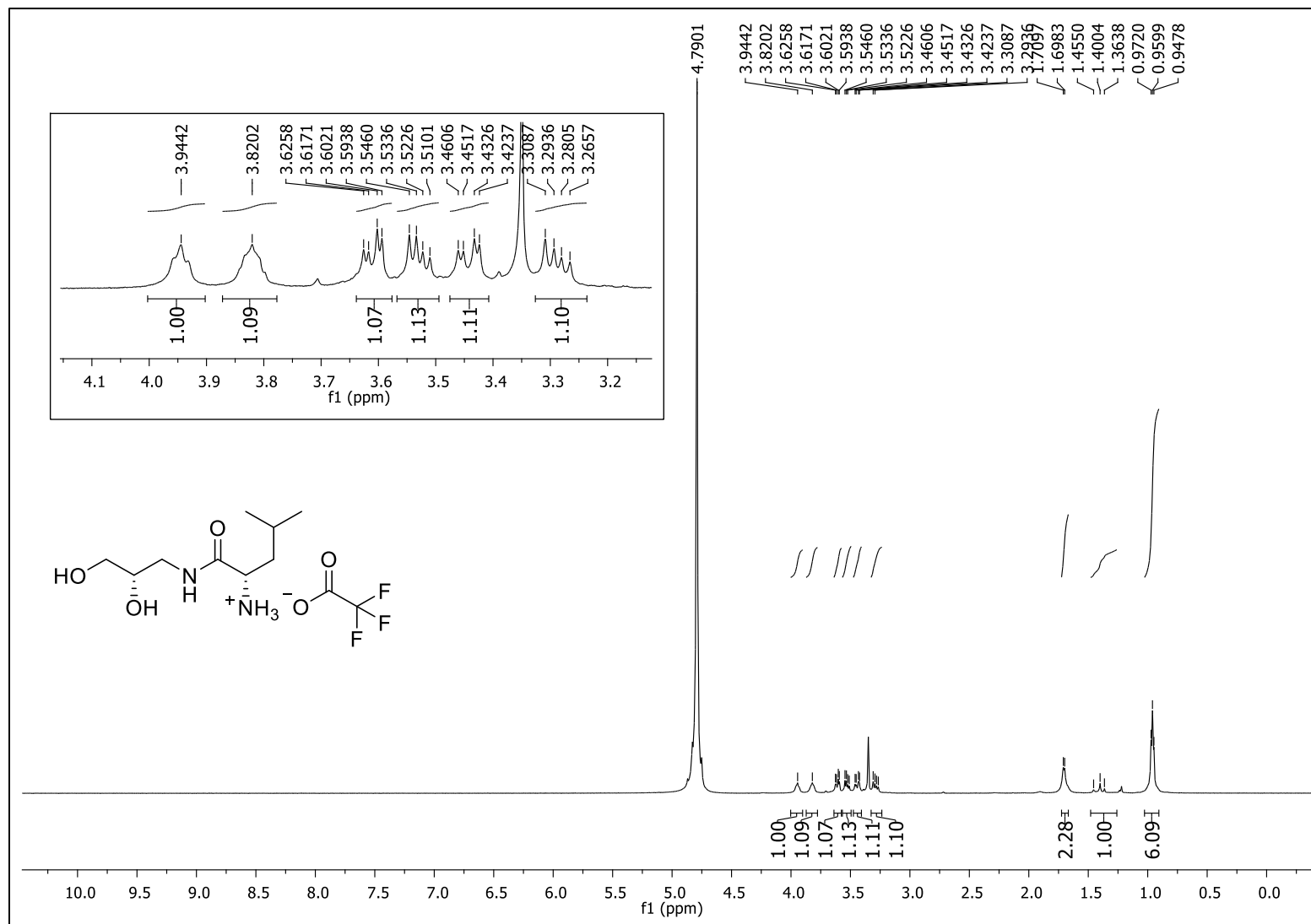
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 53 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **10a**

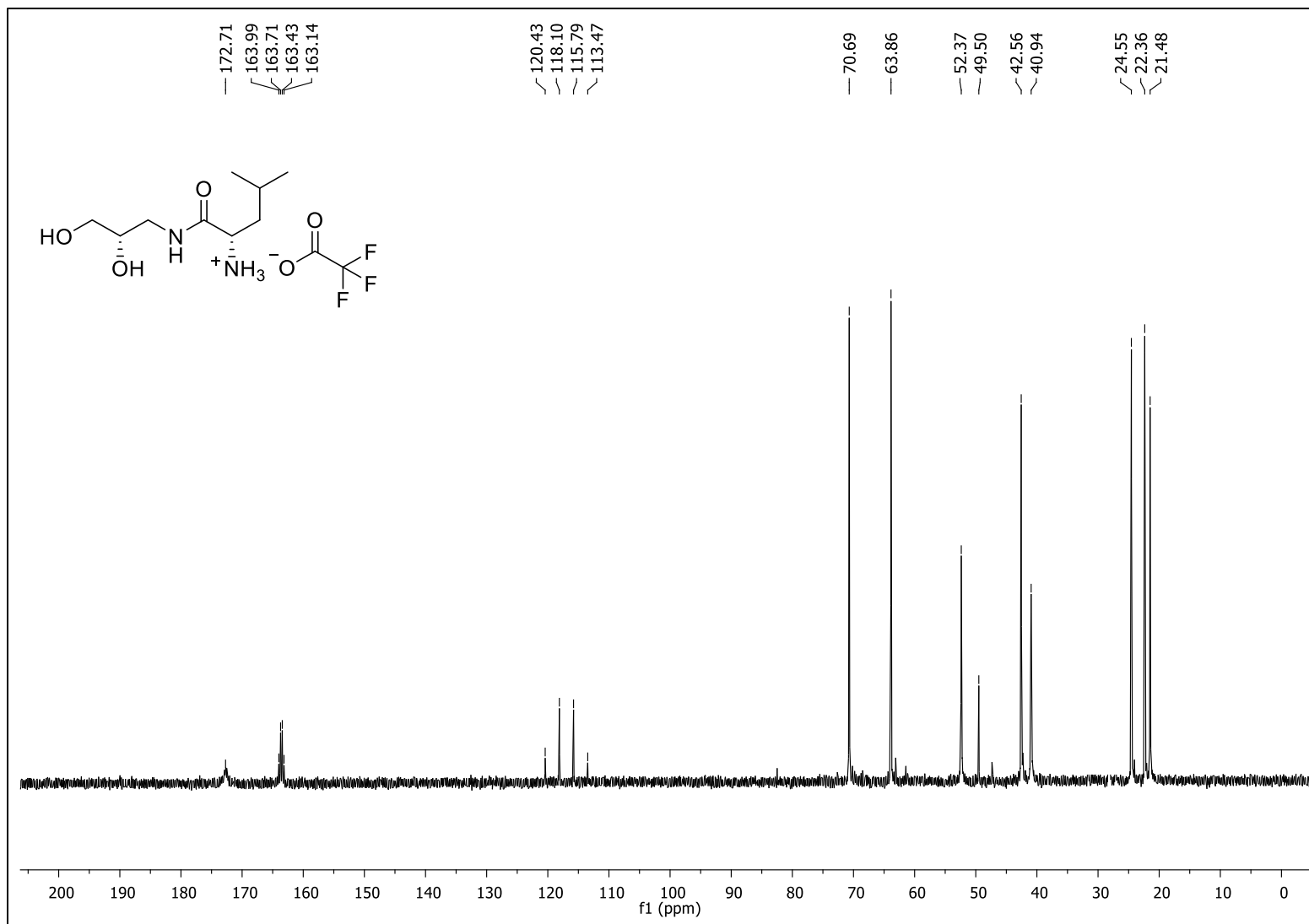
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 54 - Espectro no IV (ATR) do composto **10a**

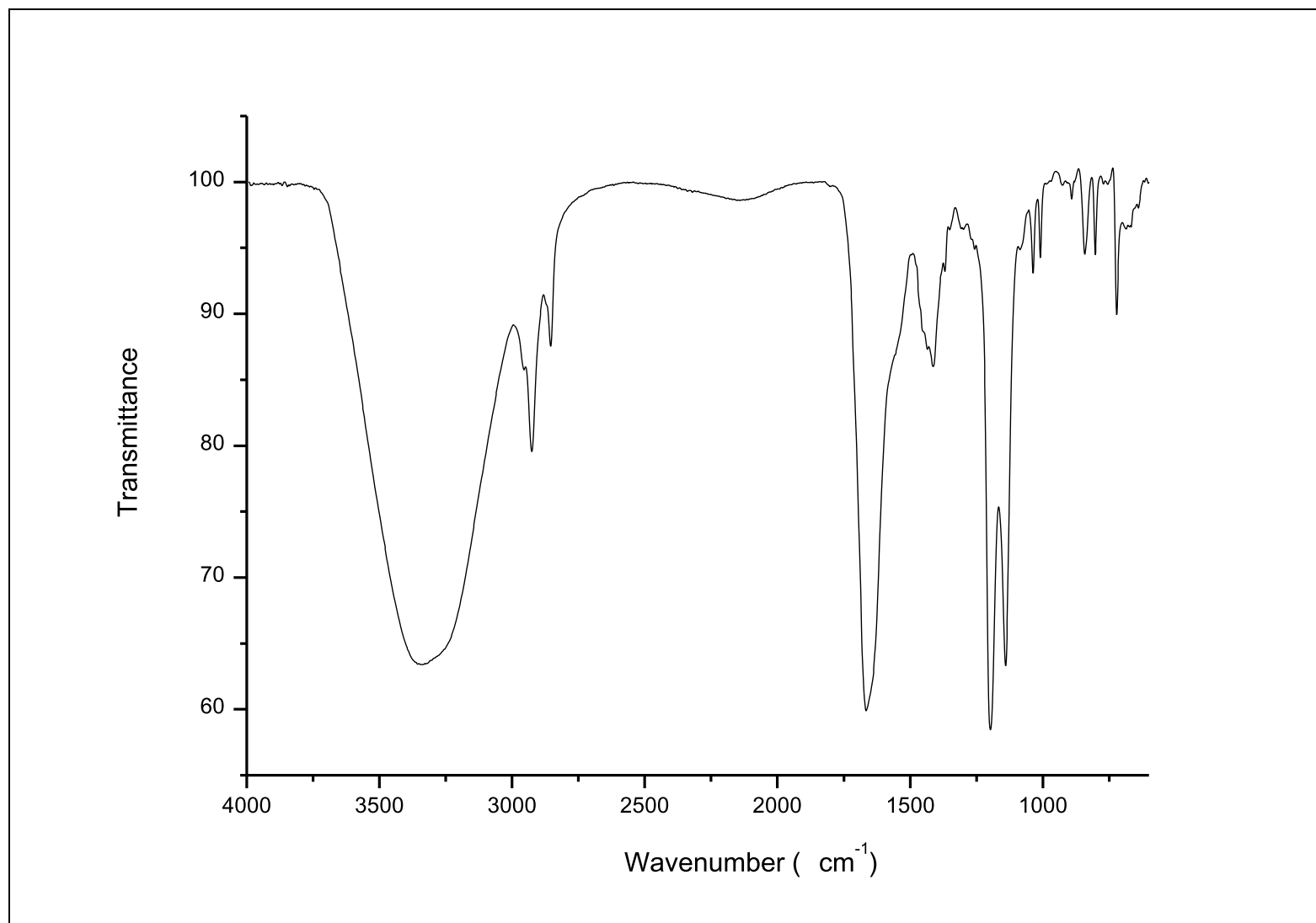
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 55 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **10b**

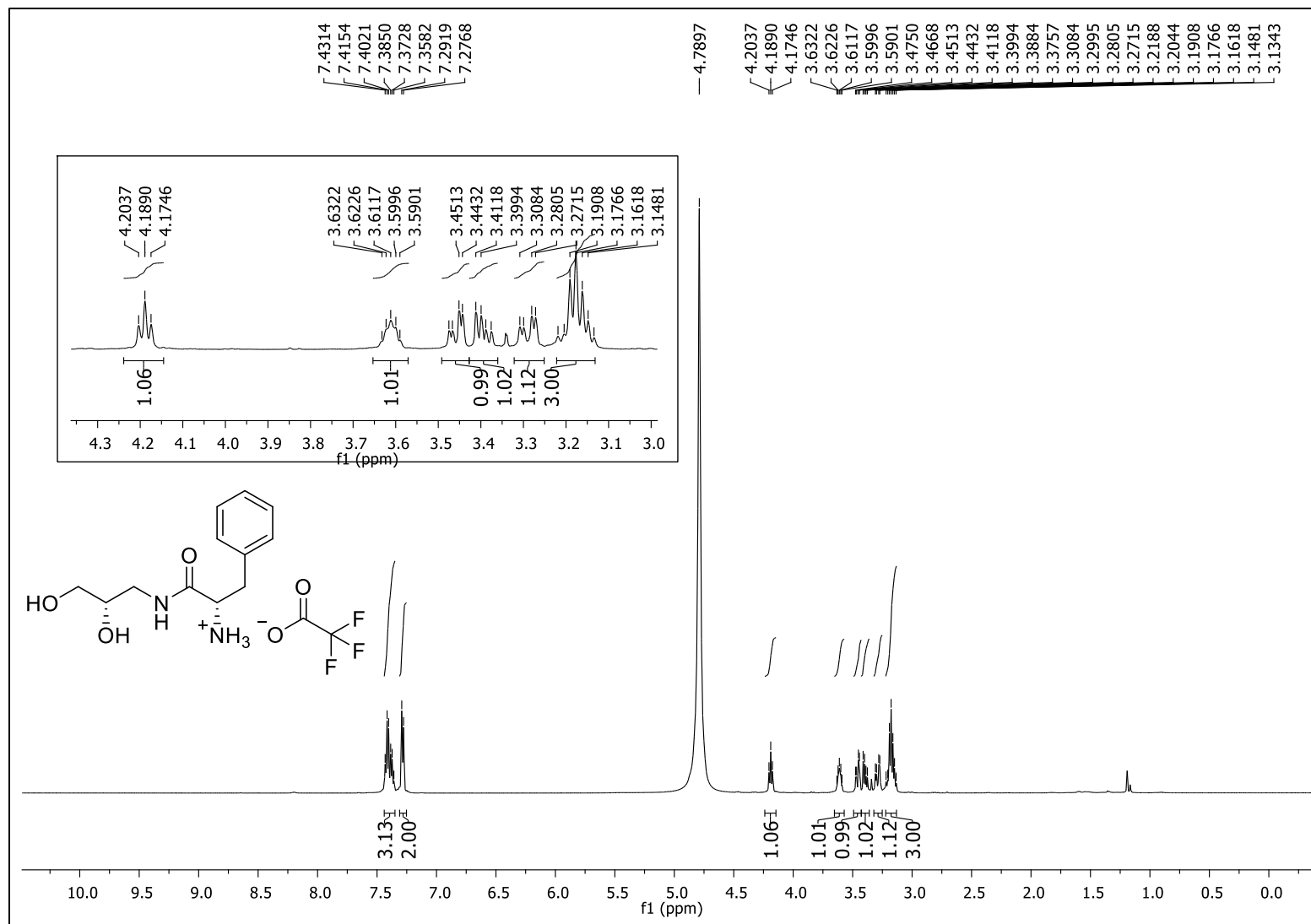
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 56 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **10b**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

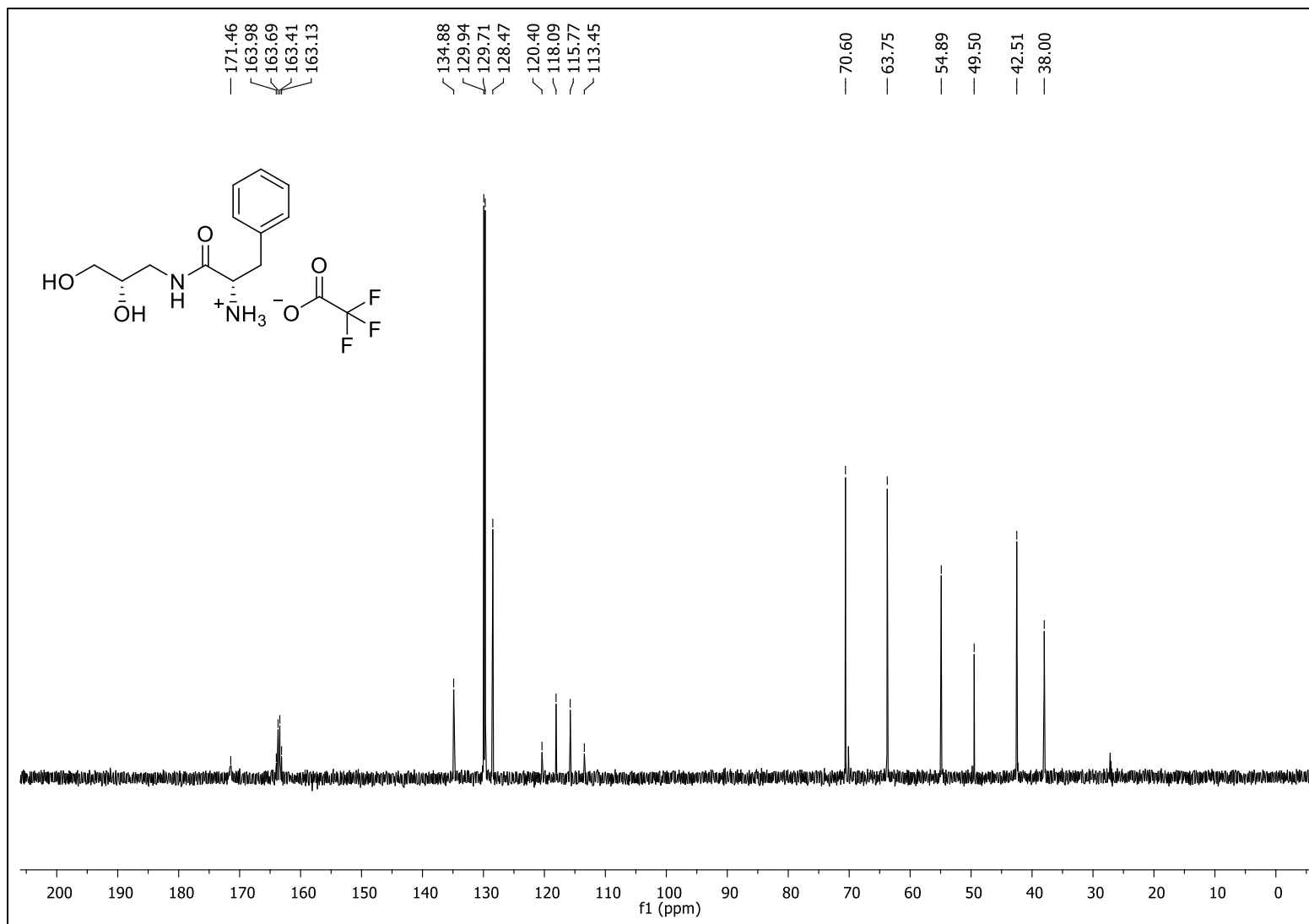
Figura 57 - Espectro no IV (ATR) do composto **10b**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

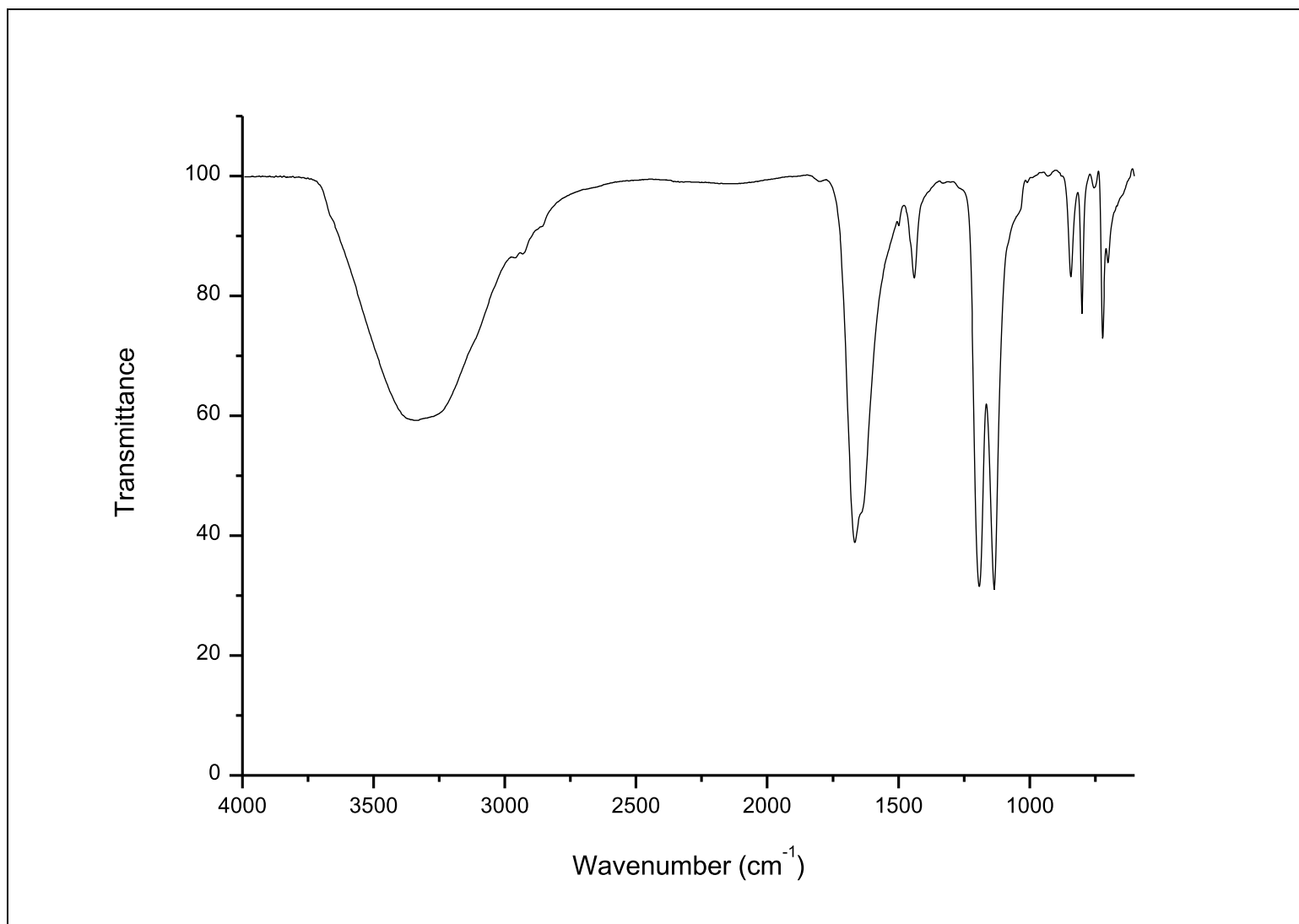
Figura 58 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **10c**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

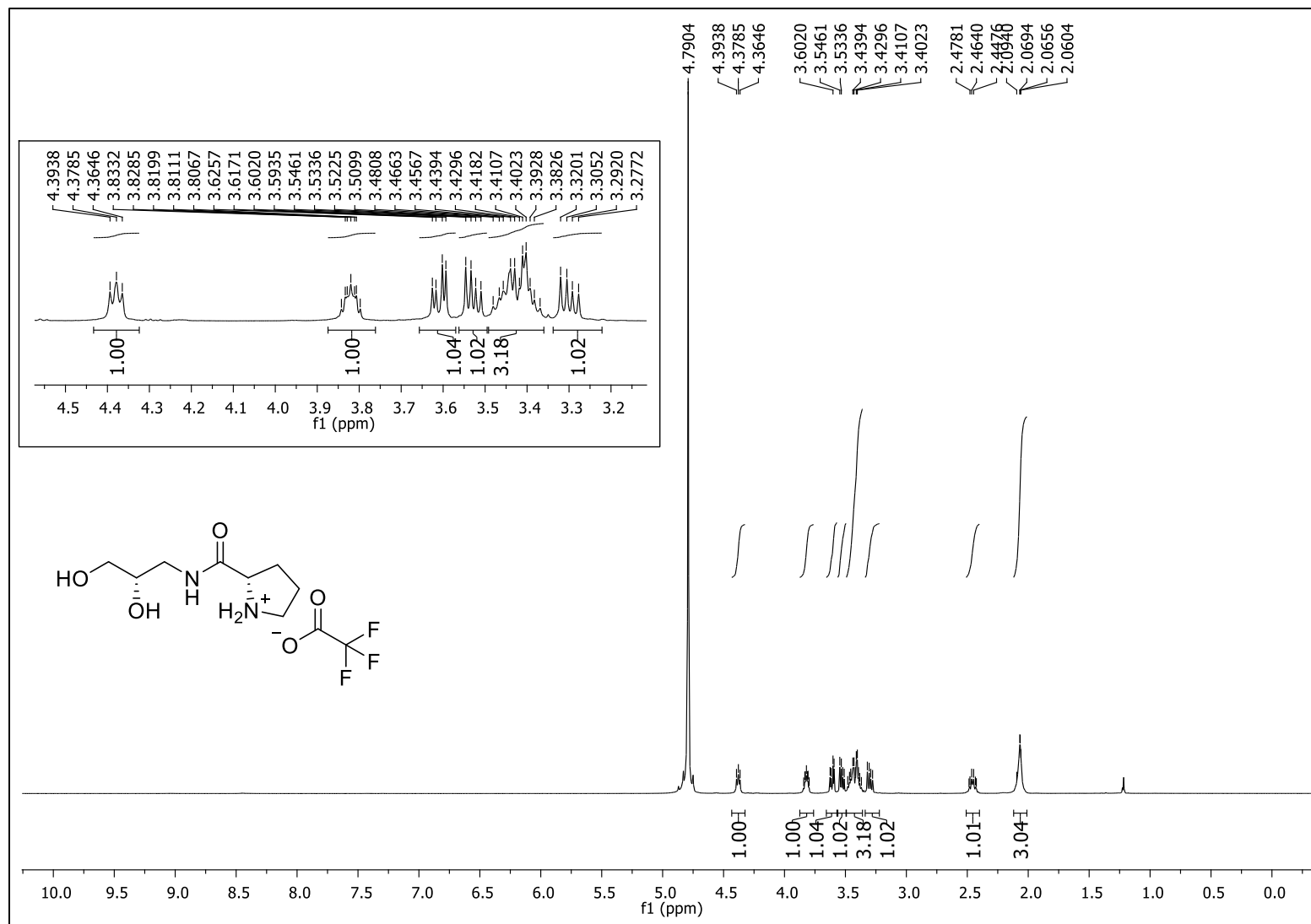


Figura 59 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **10c**

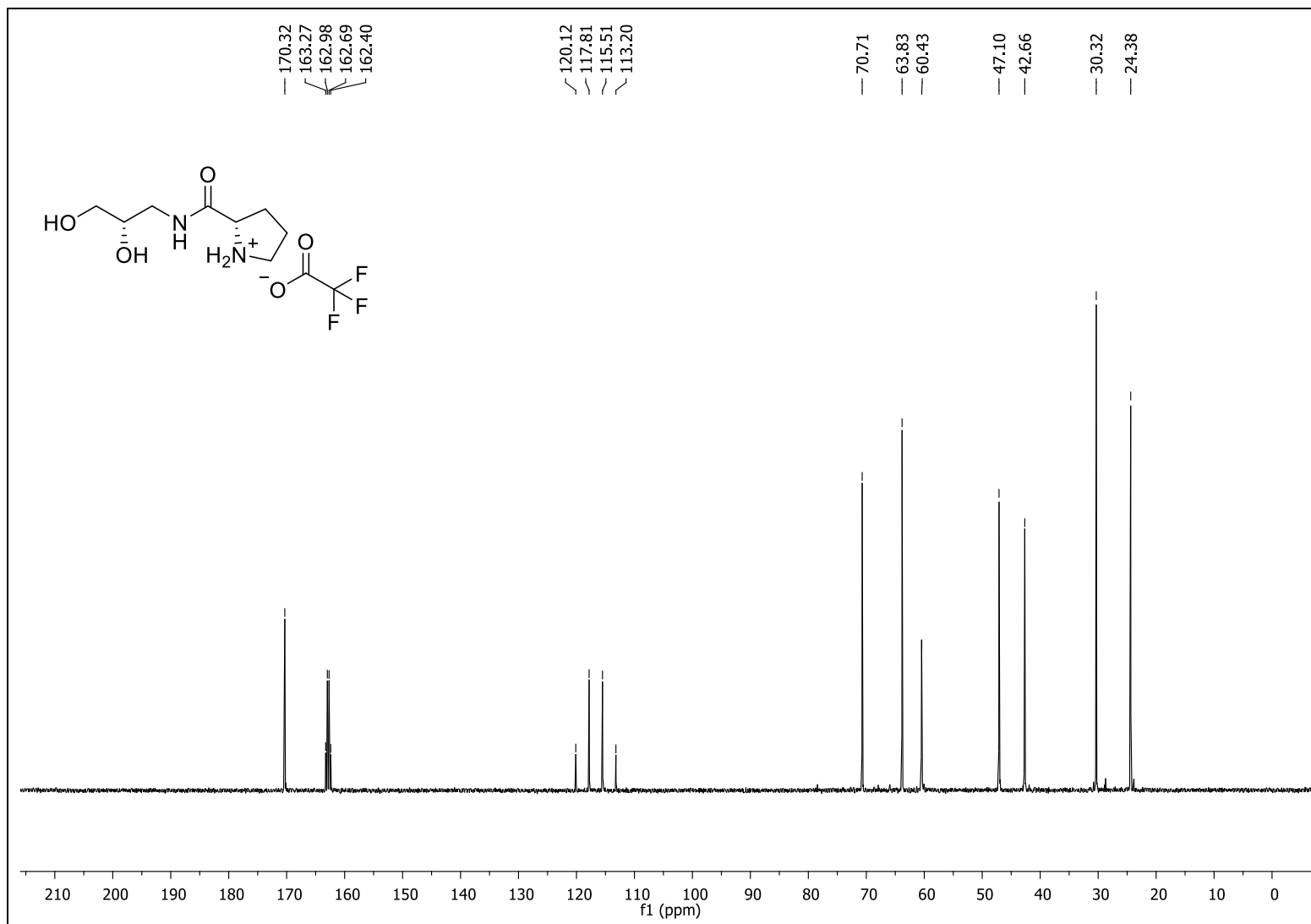
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 60 - Espectro no IV (ATR) do composto **10c**

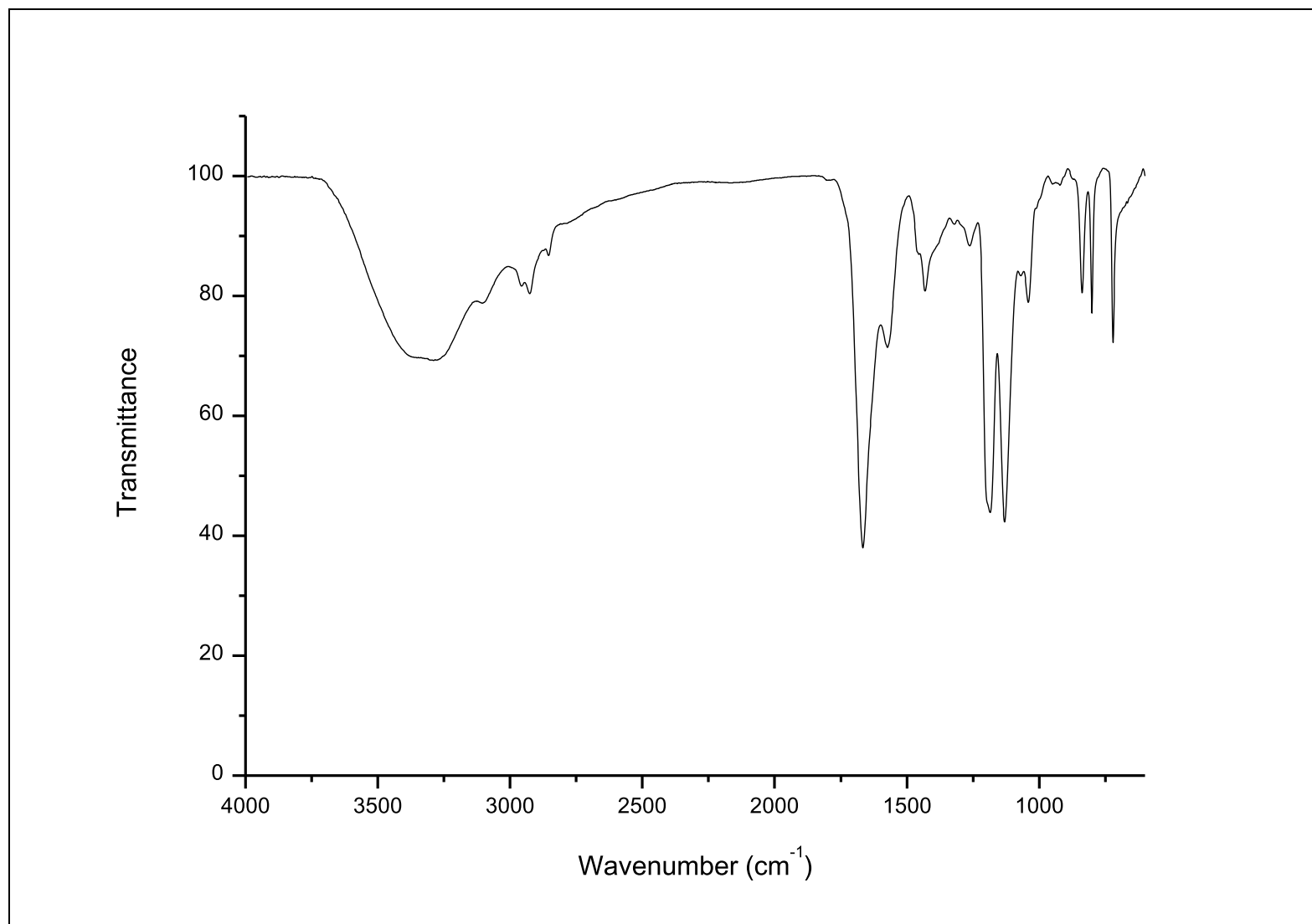
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 61 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **10d**

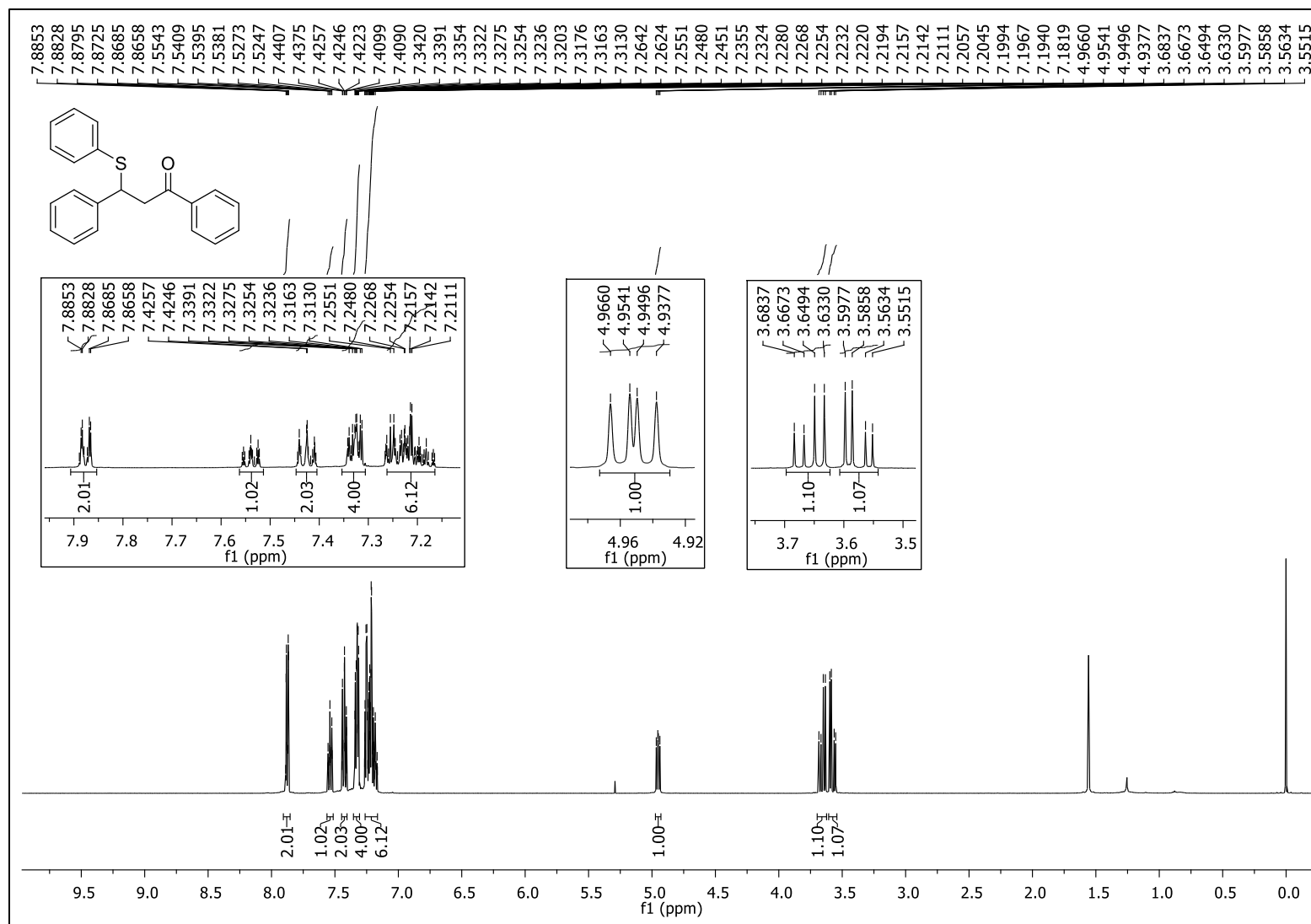
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 62 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **10d**

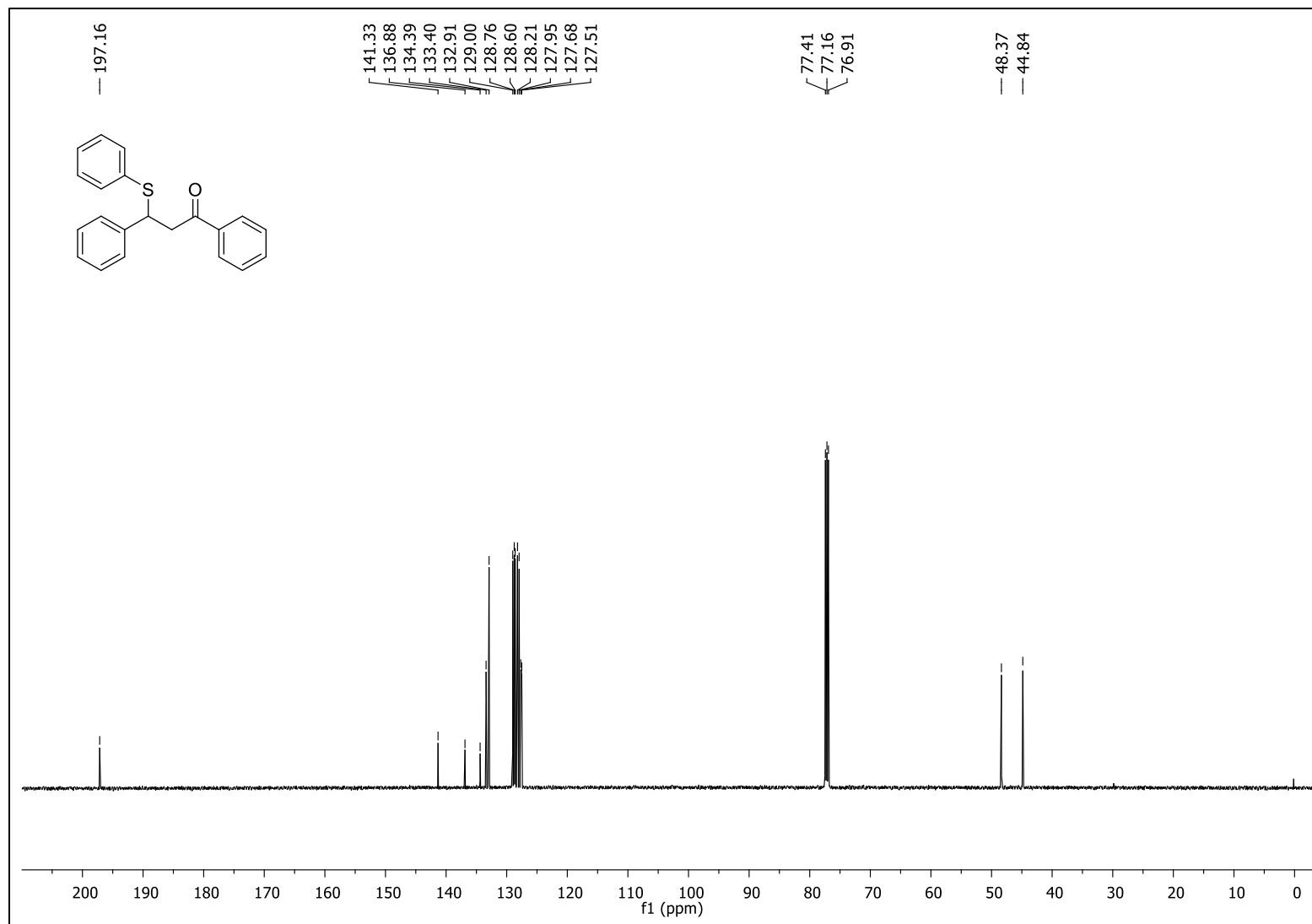
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 63 - Espectro no IV (ATR) do composto **10d**

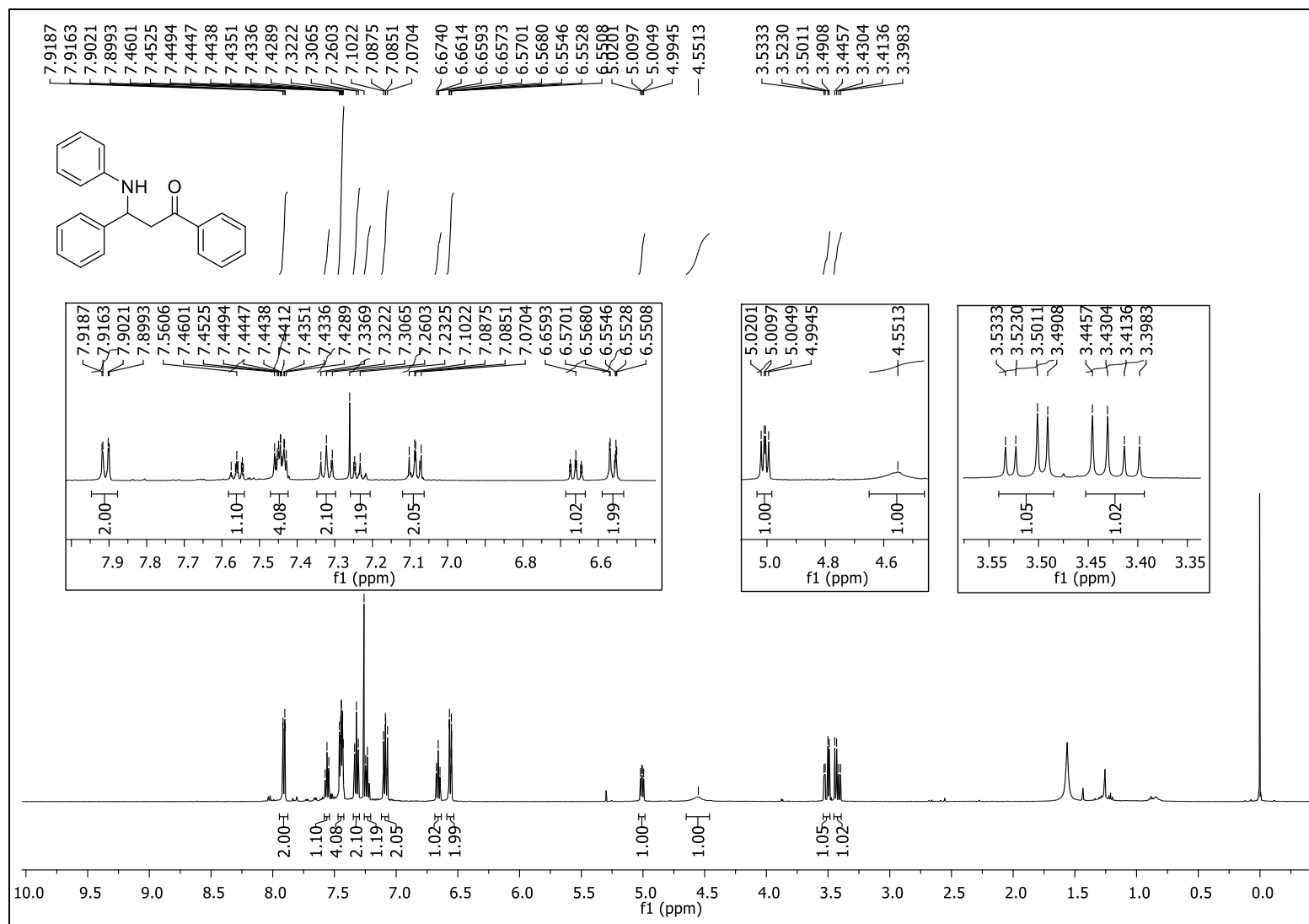
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 64 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

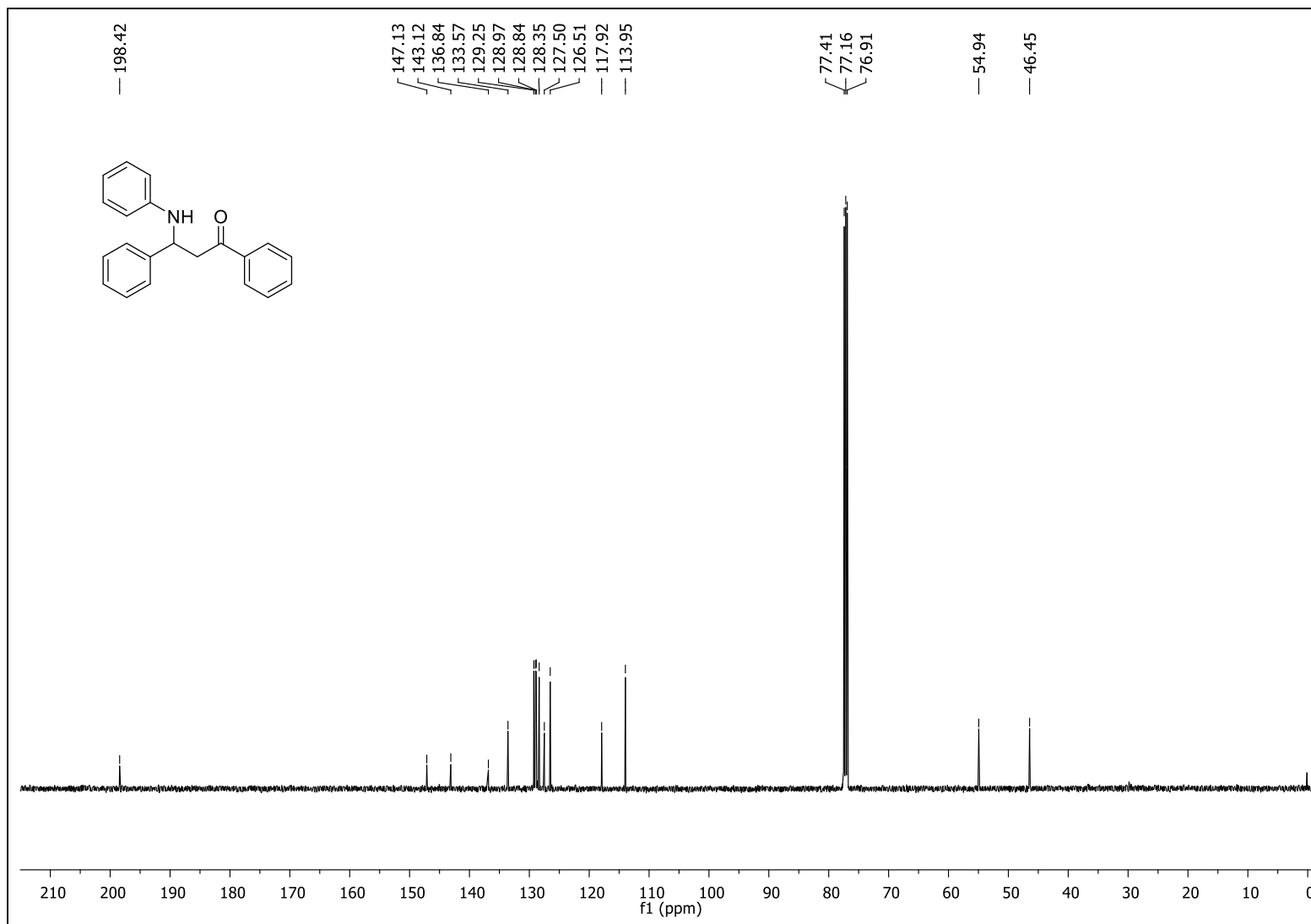
Figura 65 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

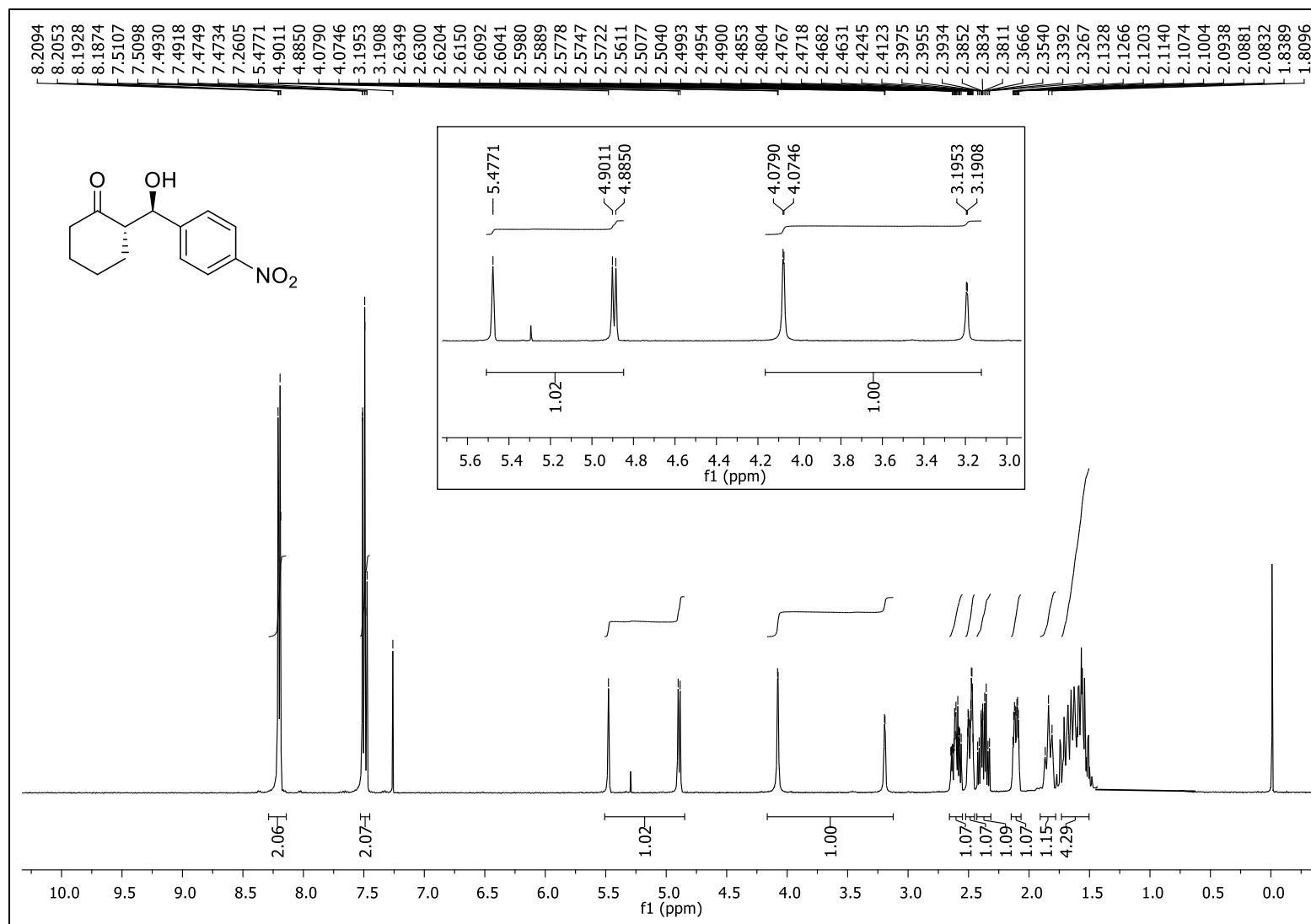
Figura 66 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17b**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

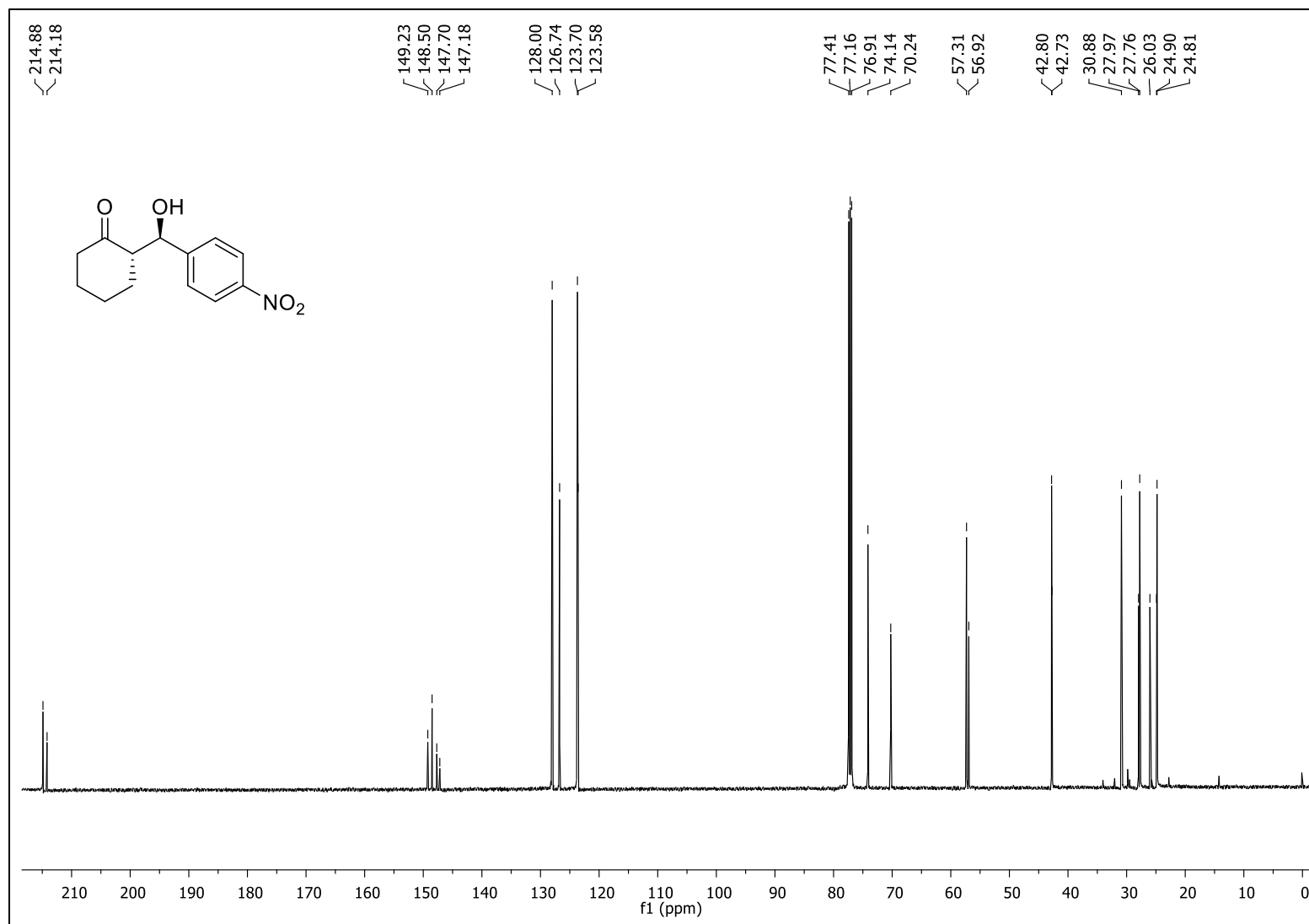


Figura 67 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **17b**

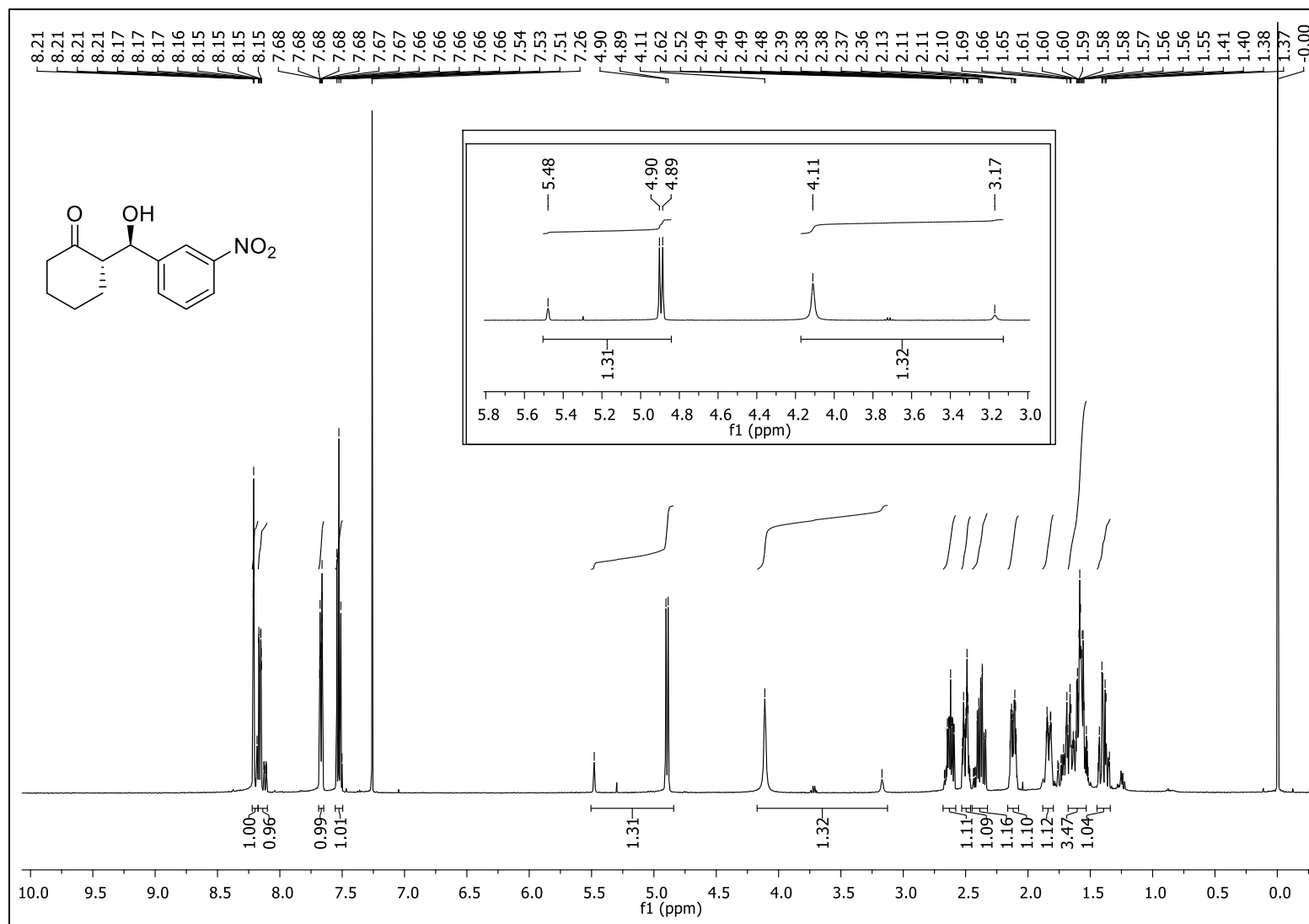
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 68 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19a**

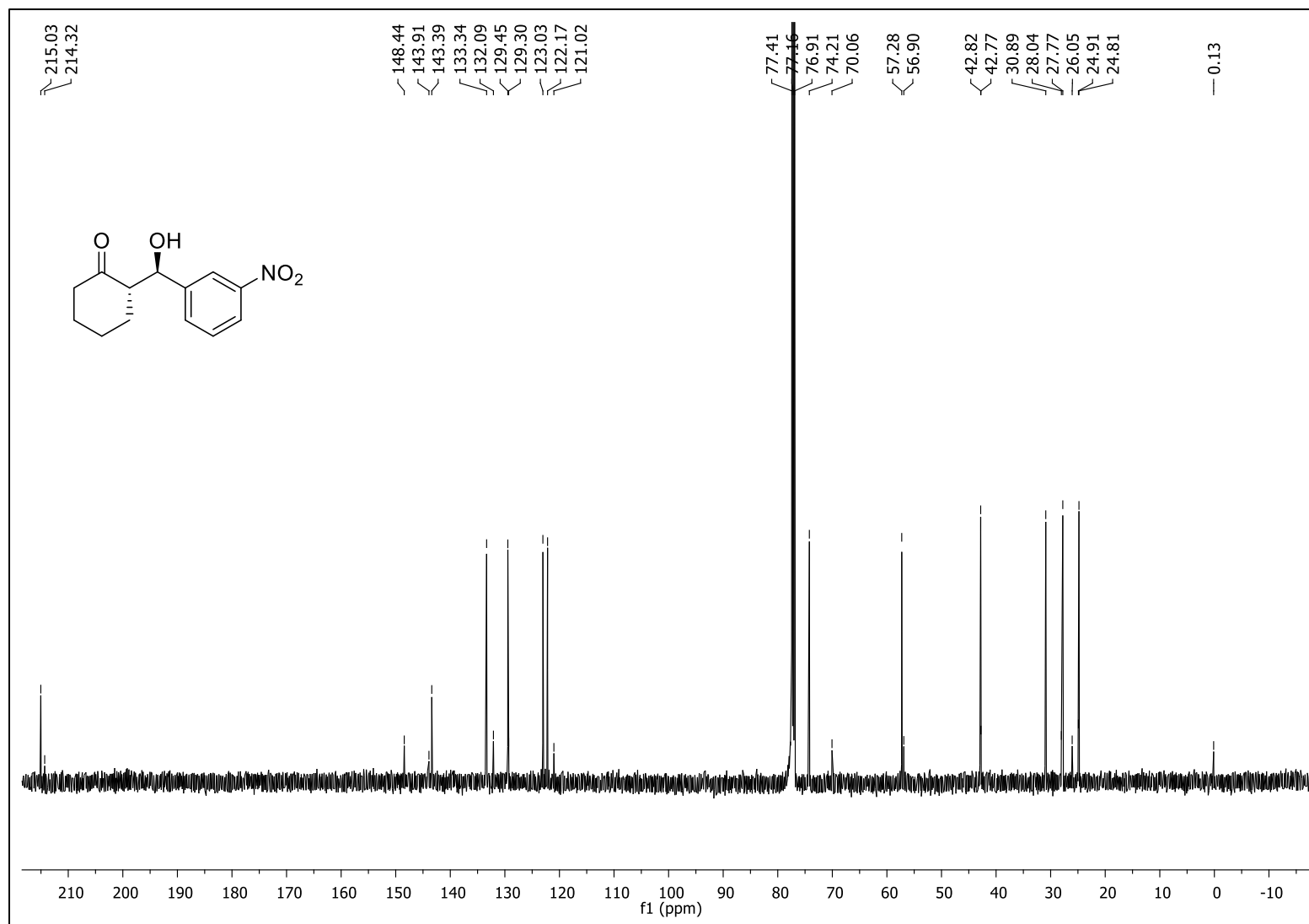
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 69 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19a**

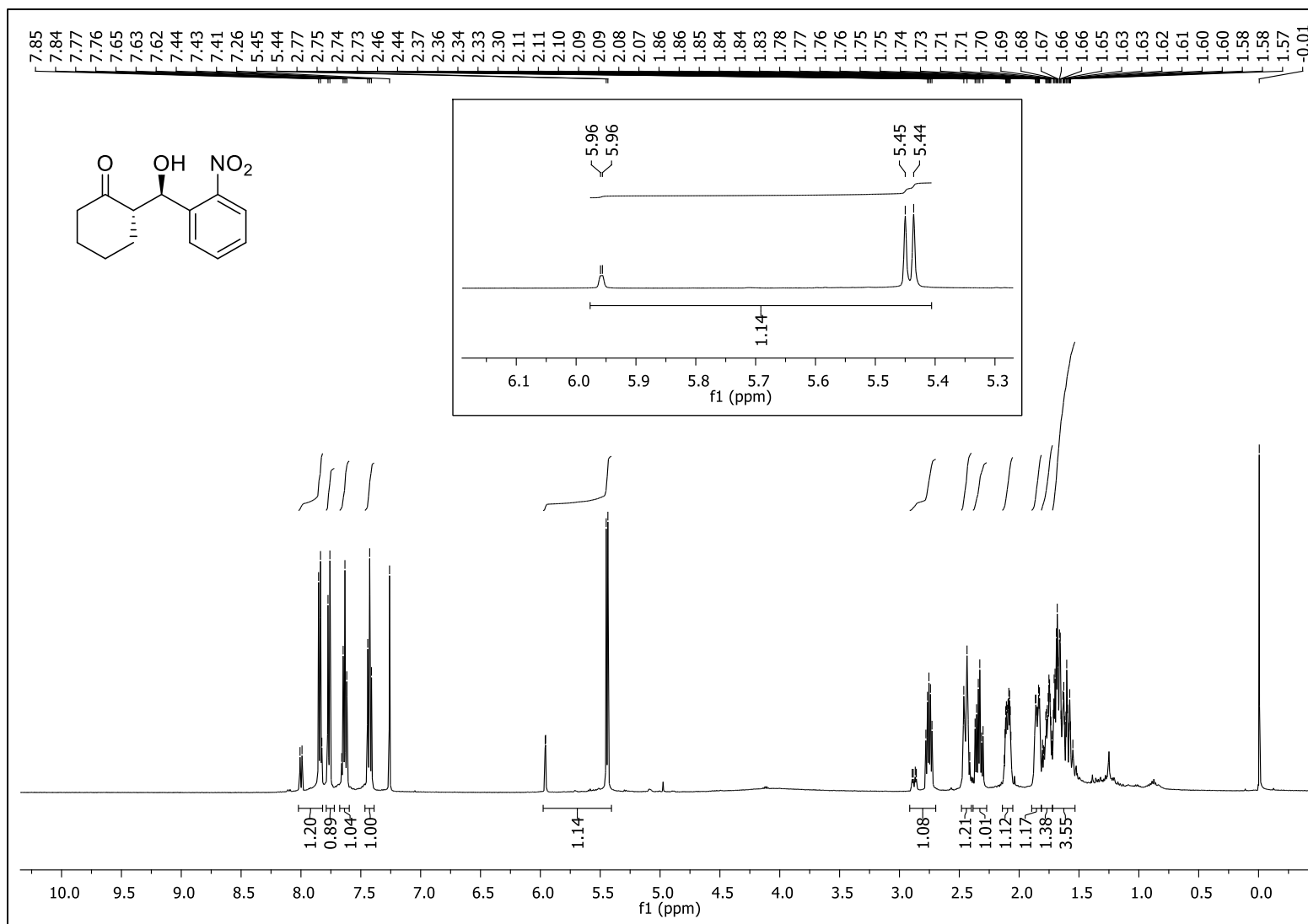
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 70 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19b**

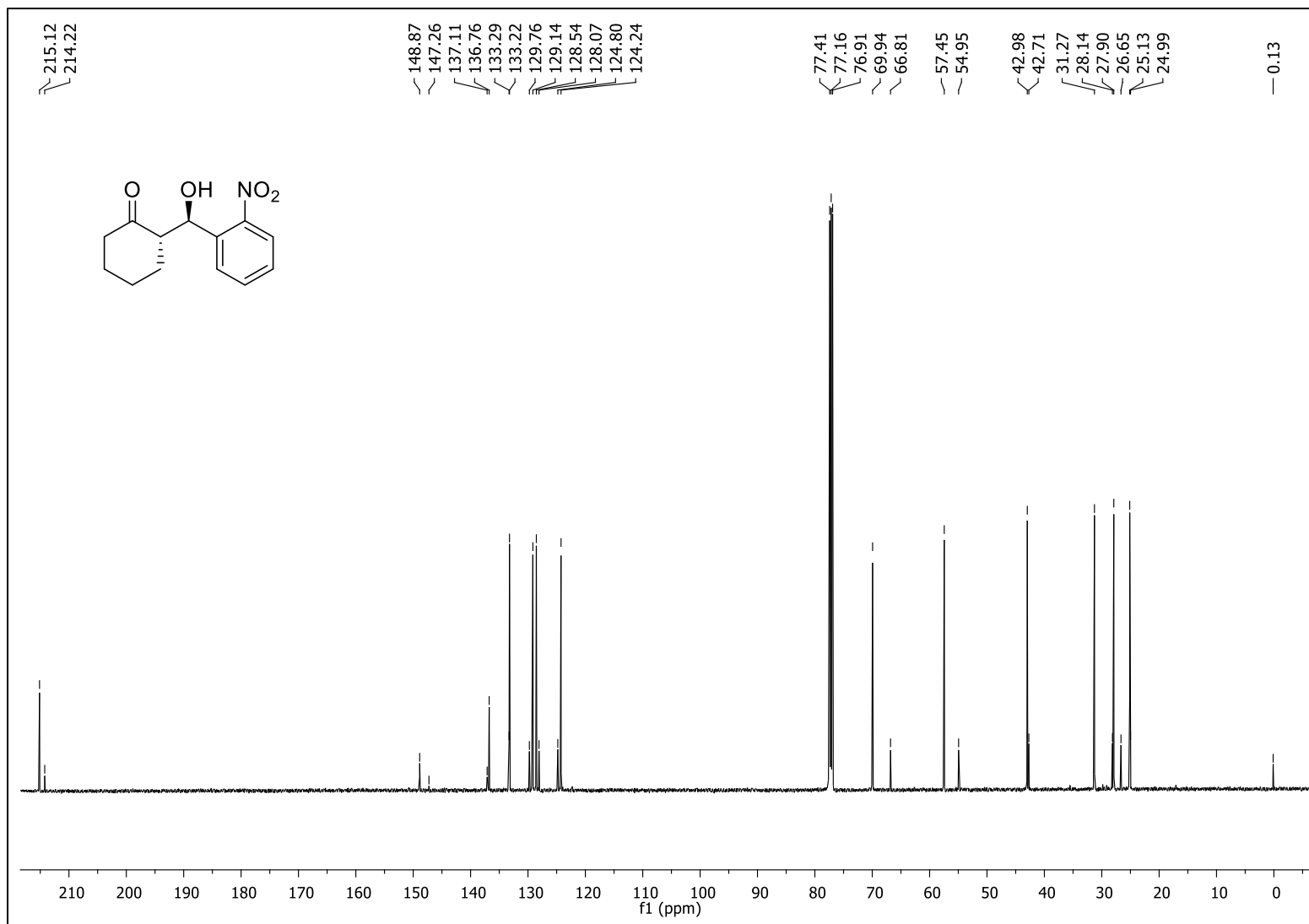
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 71 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19b**

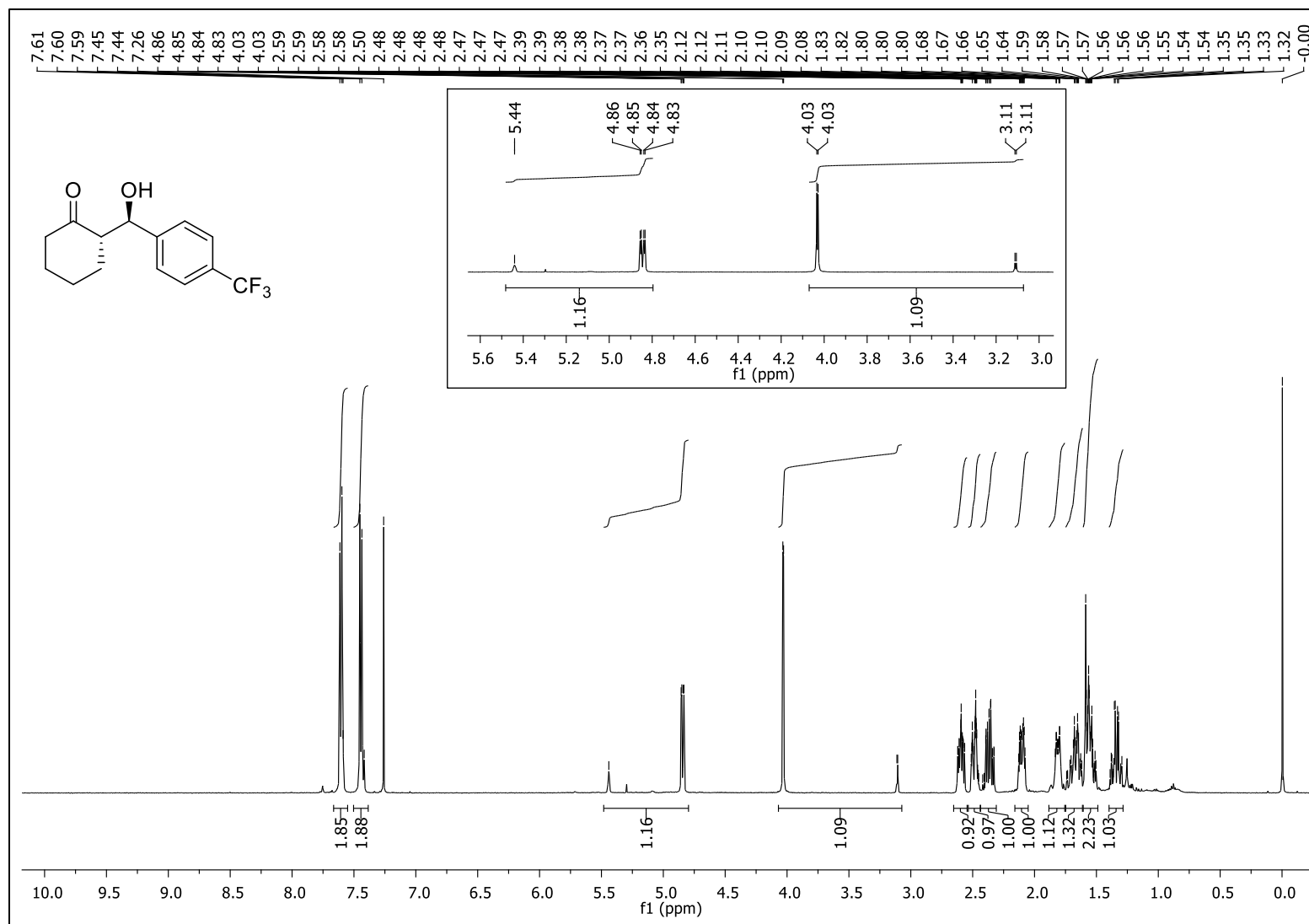
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 72 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19c**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

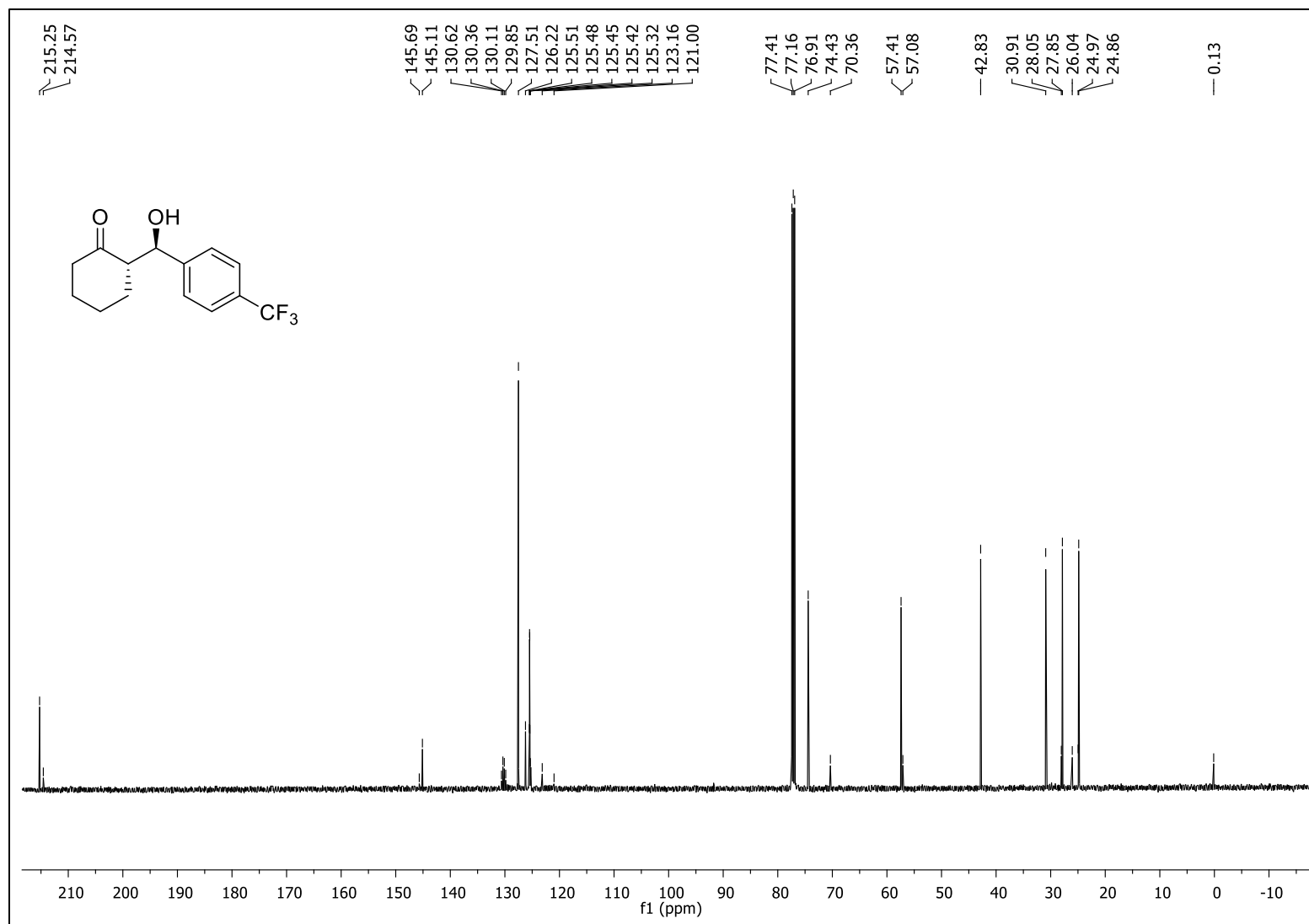
Figura 73 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19c**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

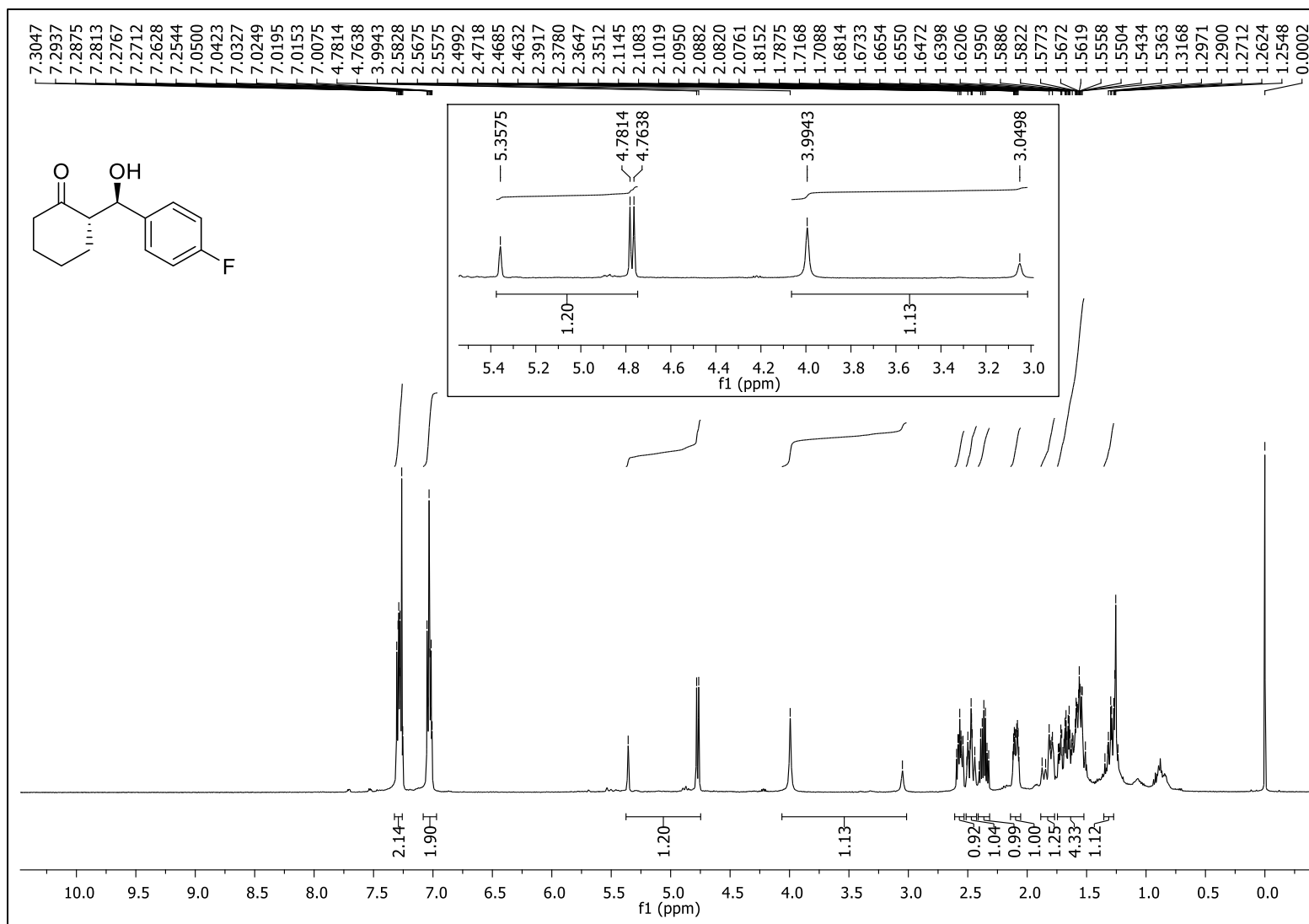
Figura 74 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

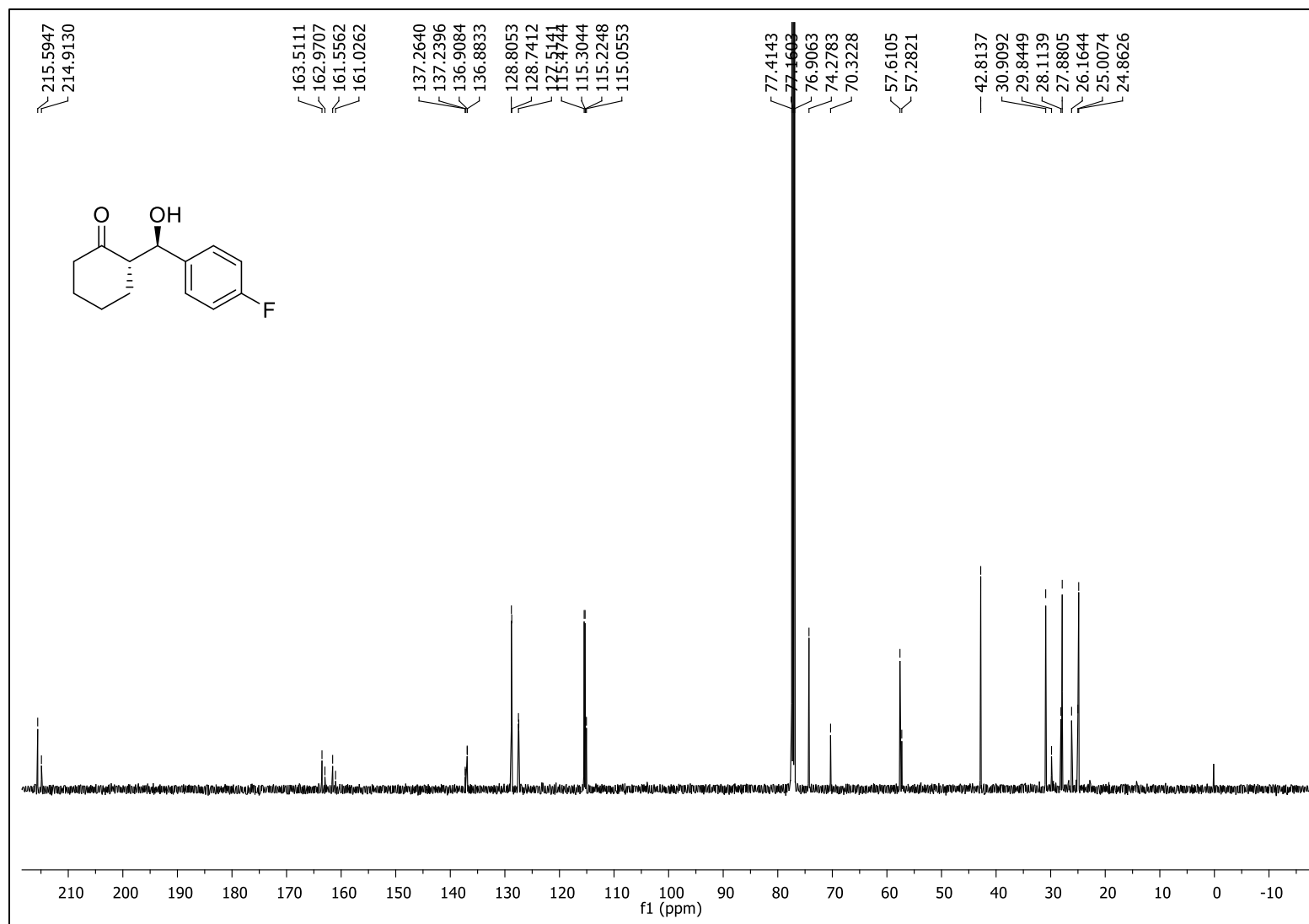


Figura 75 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19d**

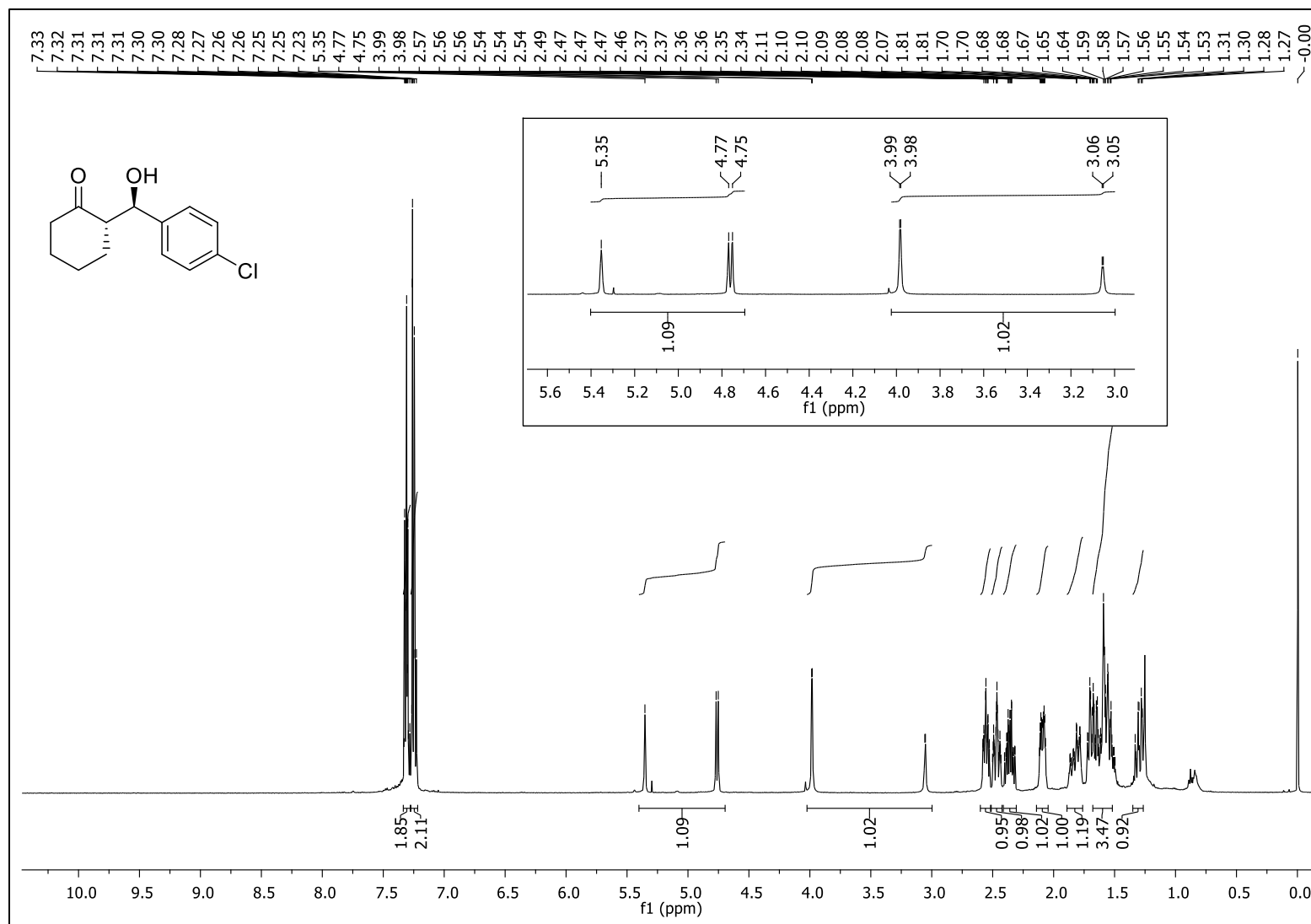
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 76 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19e**

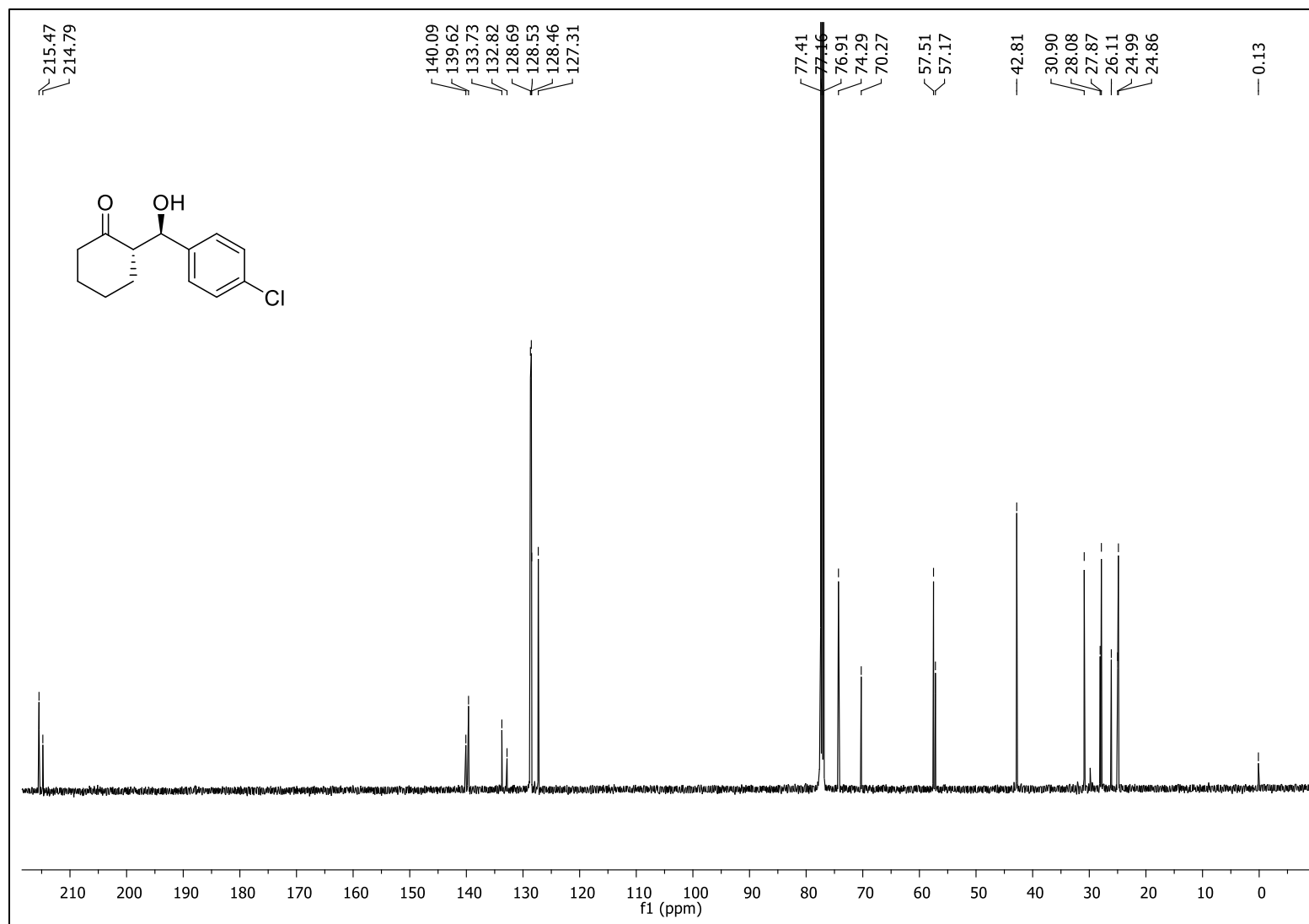
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 77 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19e**

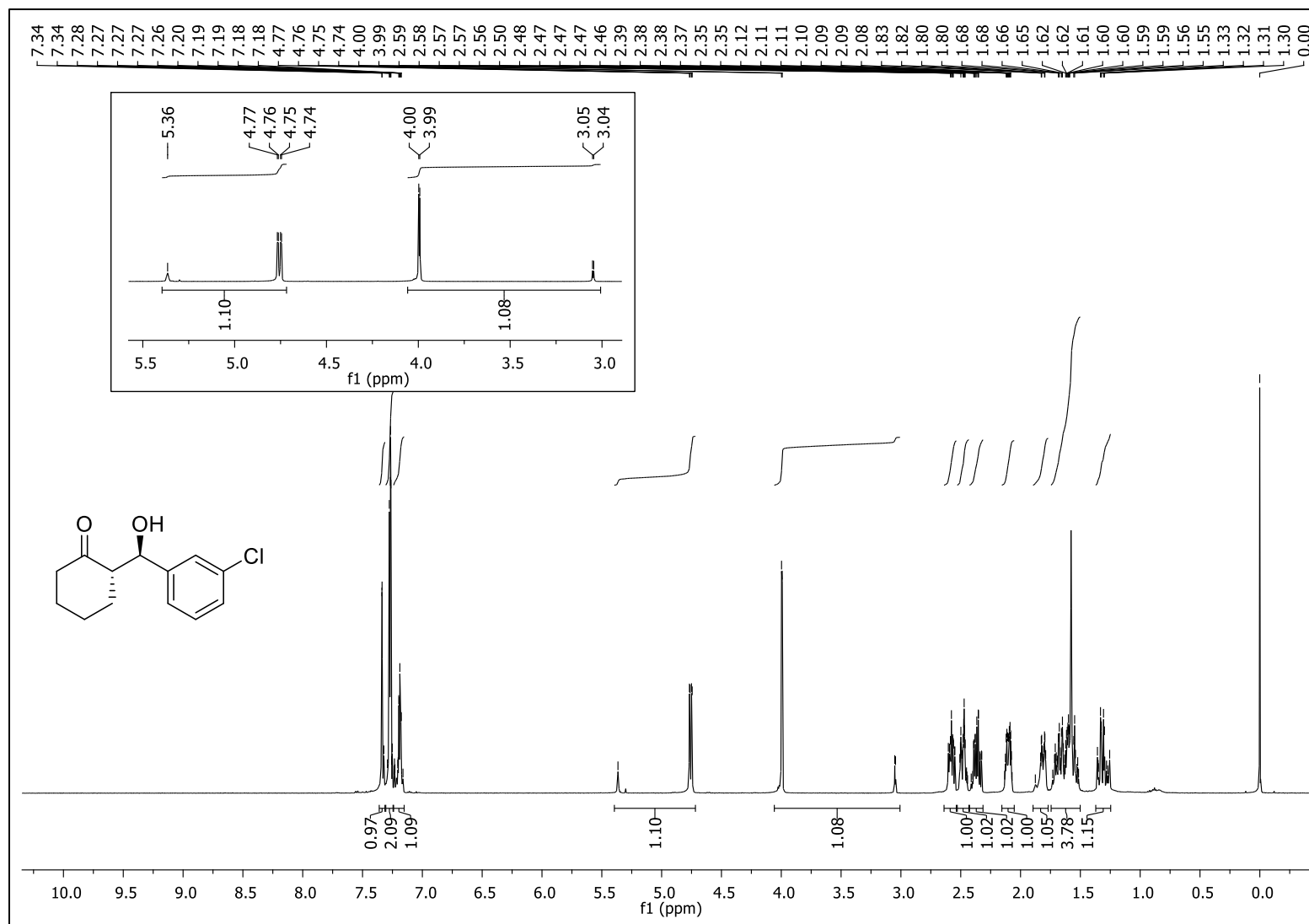
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 78 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19f**

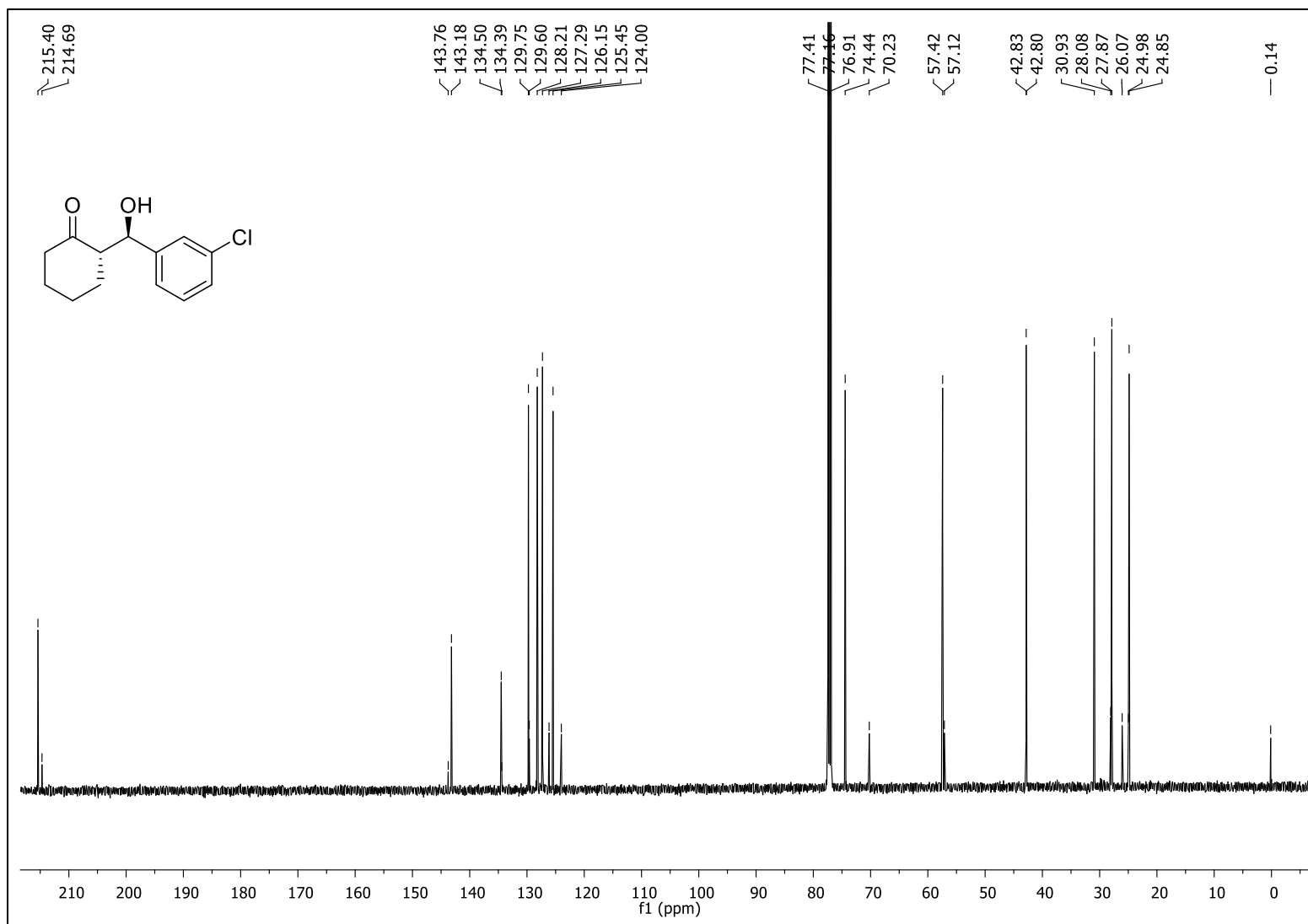
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 79 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19f**

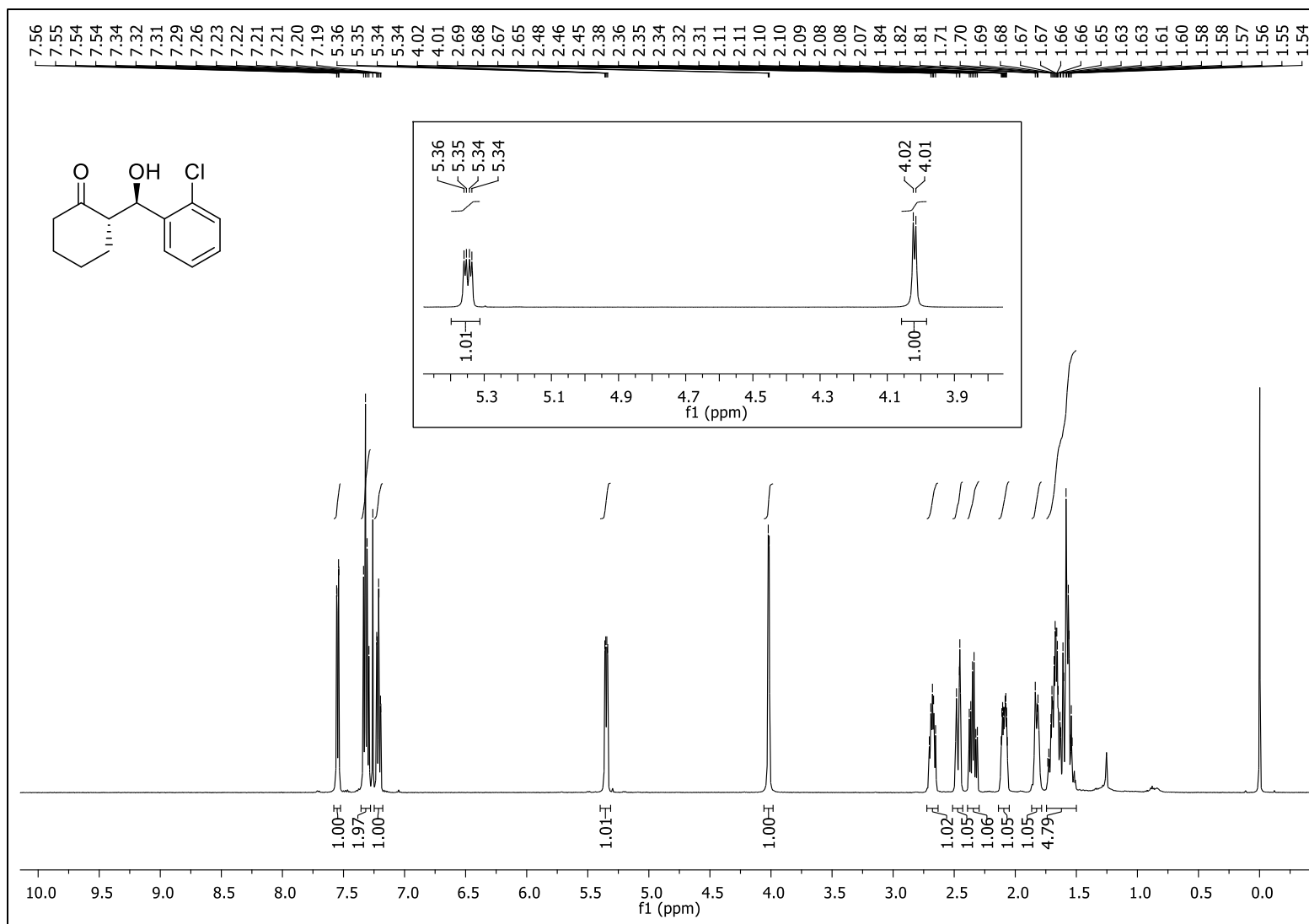
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 80 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19g**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

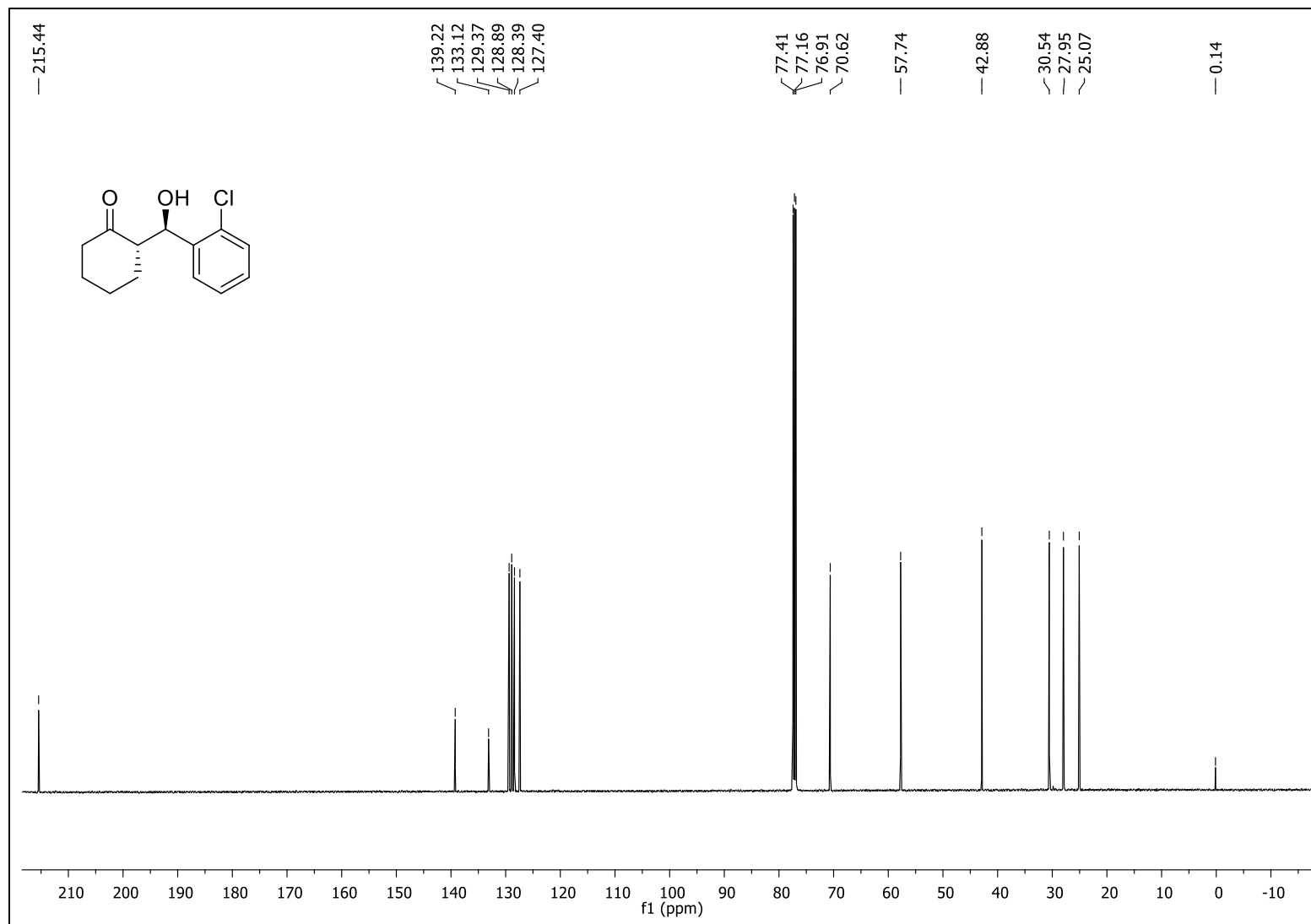
Figura 81 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19g**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

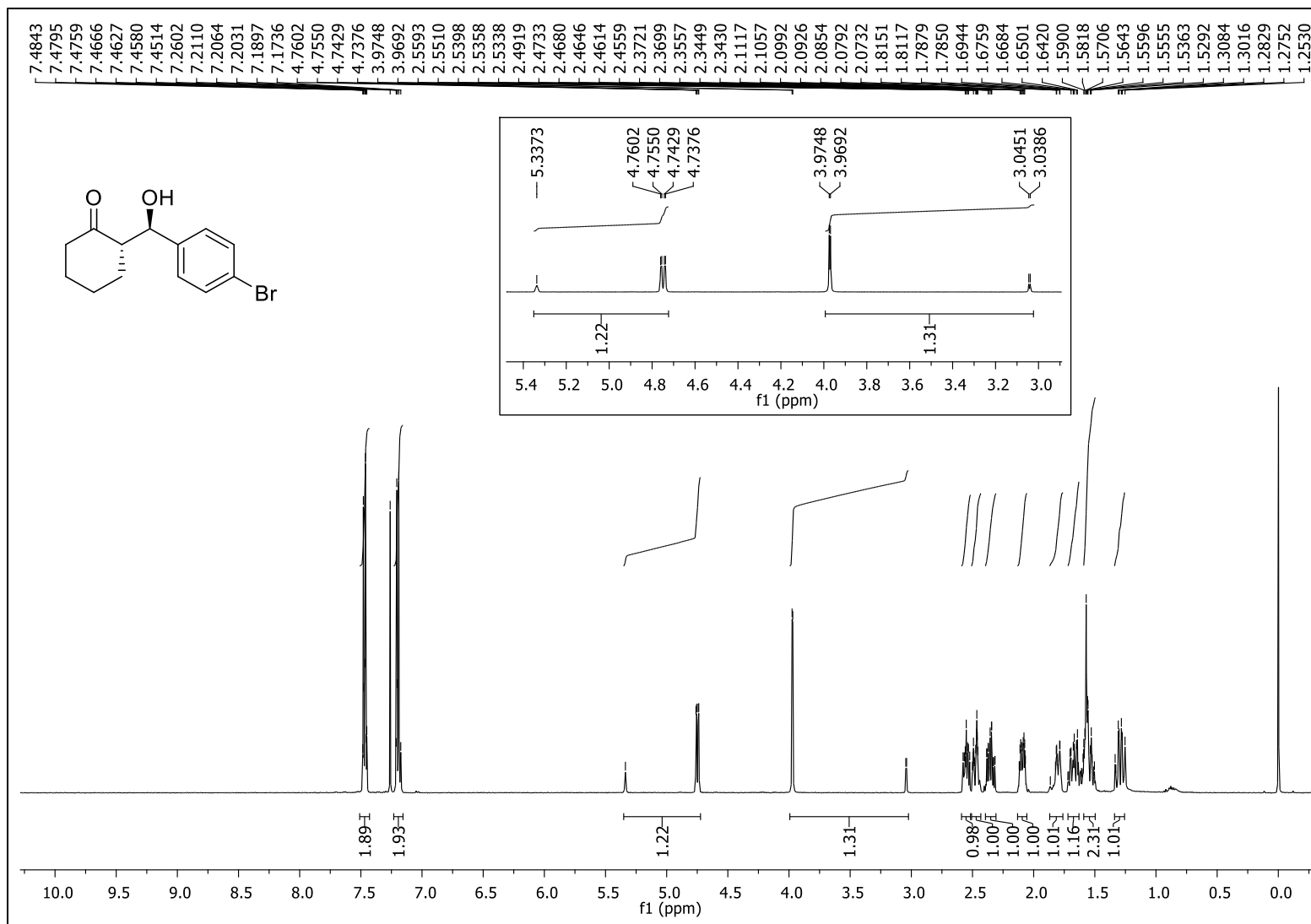
Figura 82 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19h**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

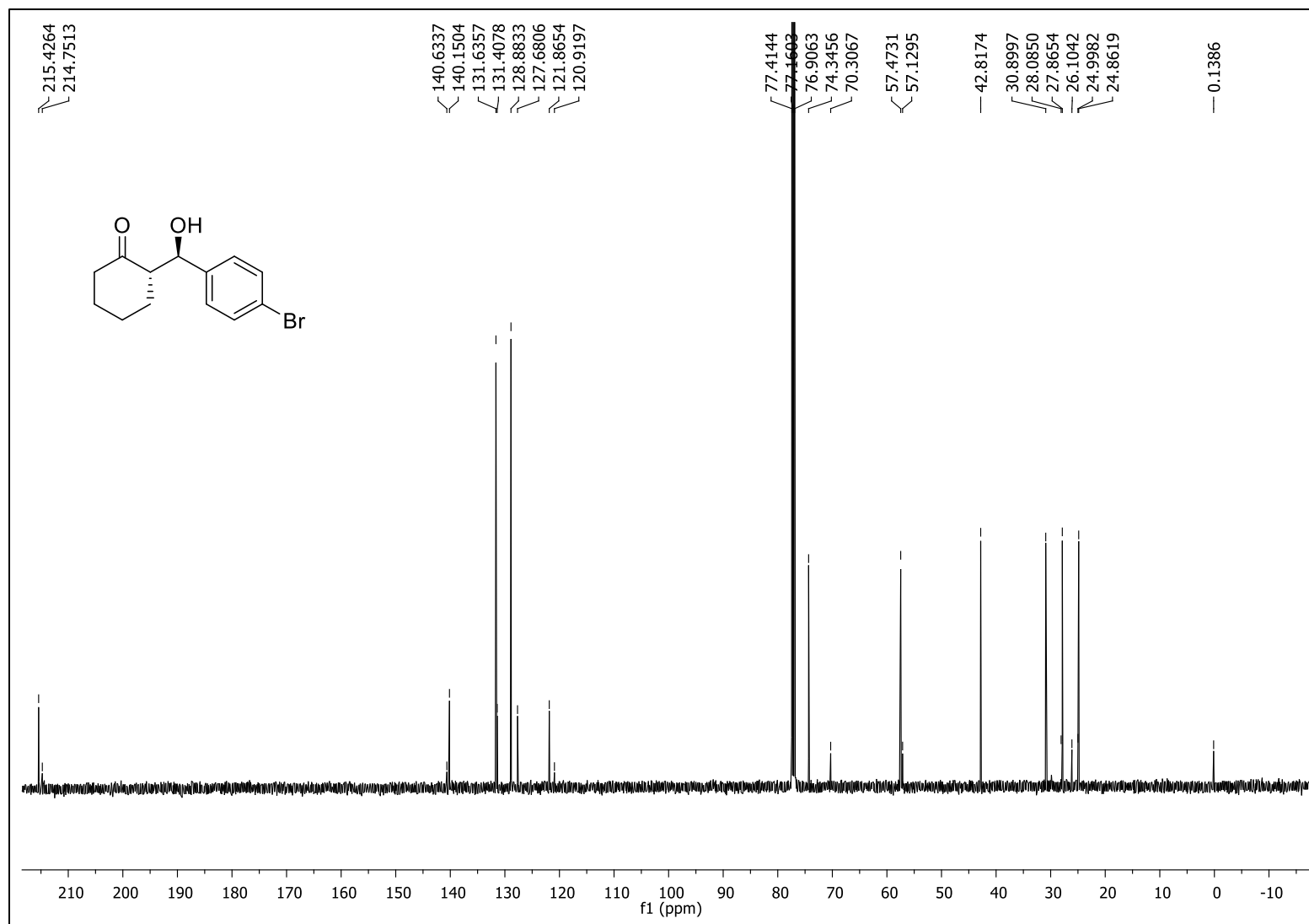


Figura 83 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19h**

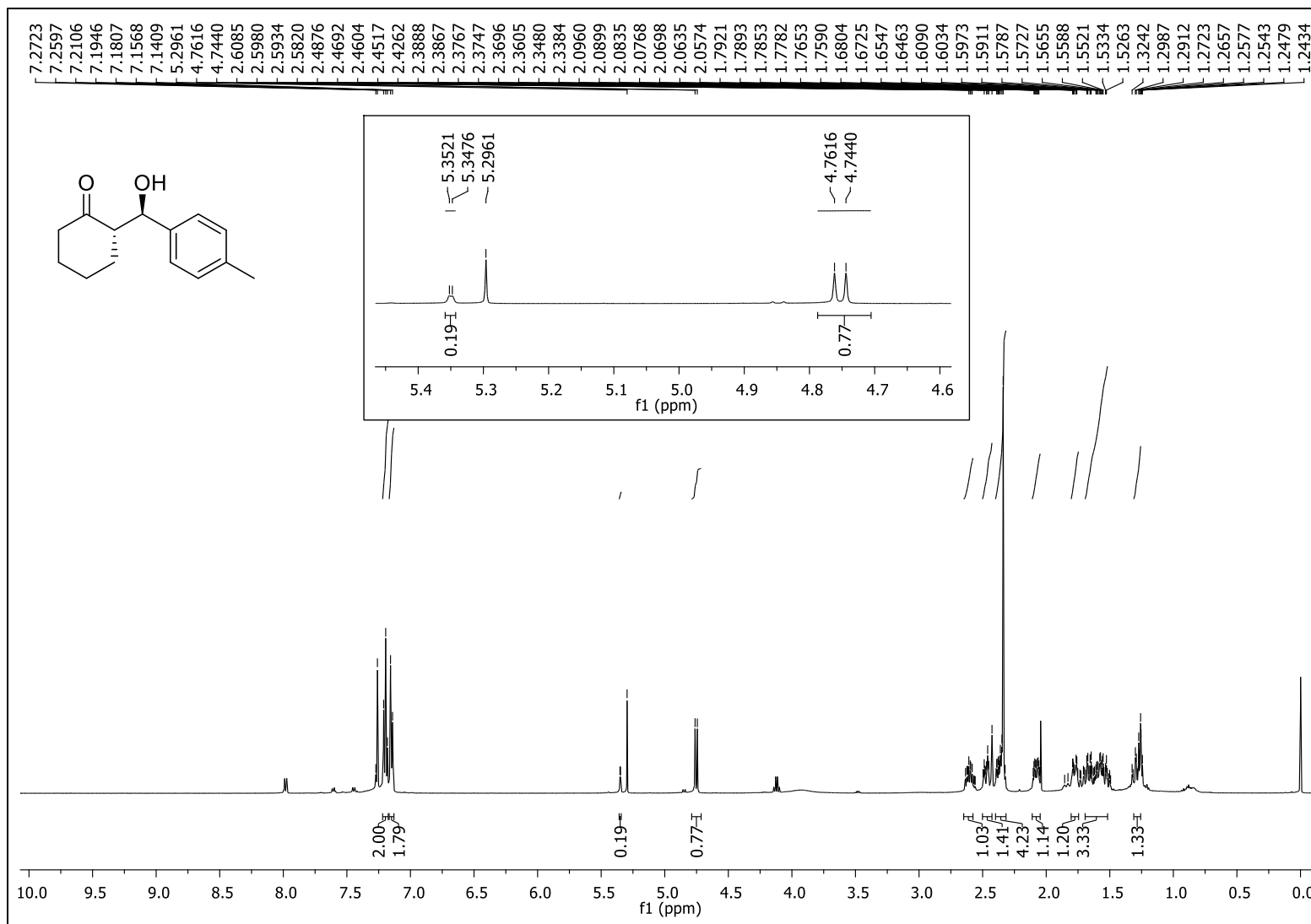
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 84 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19i**

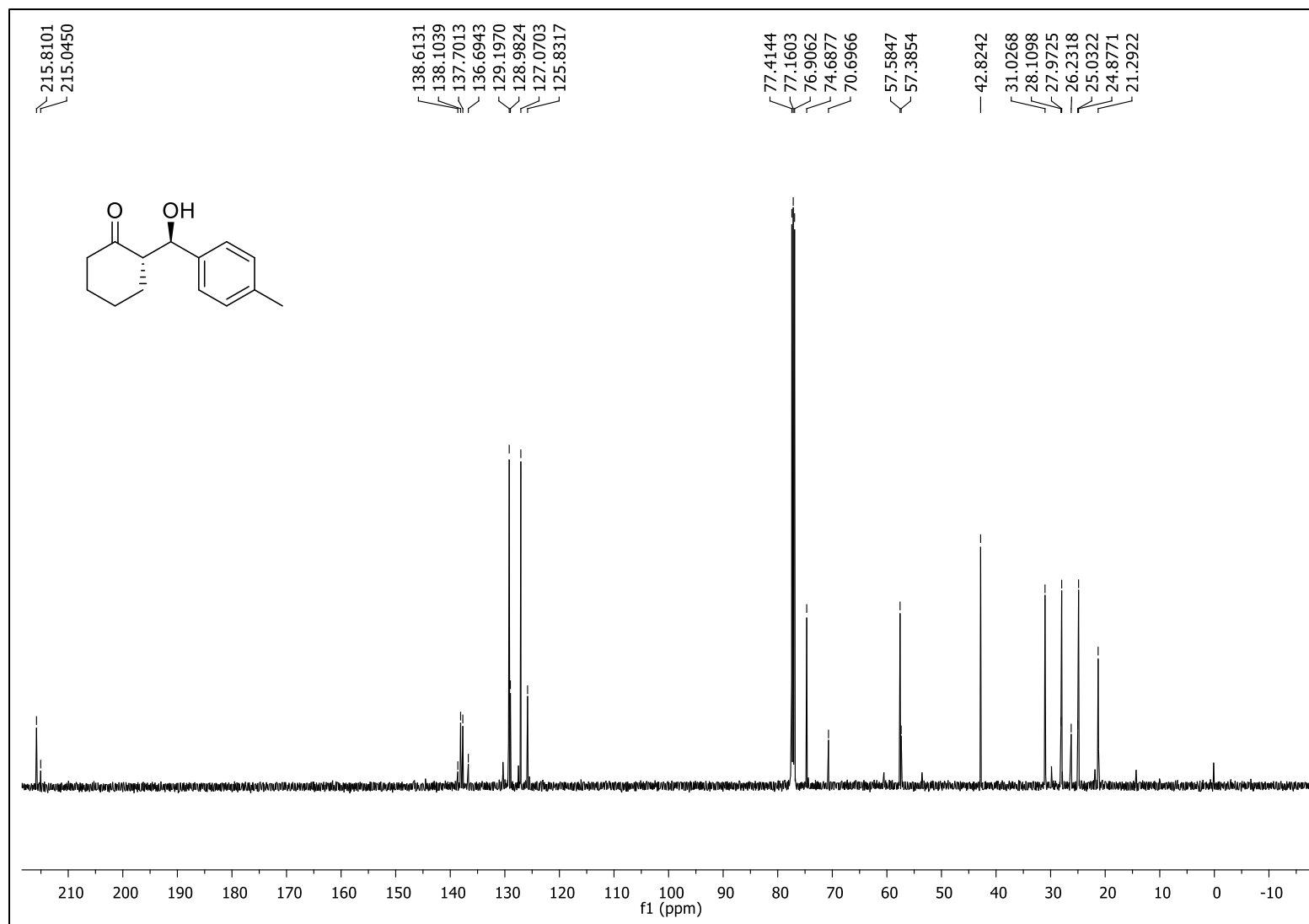
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 85 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19i**

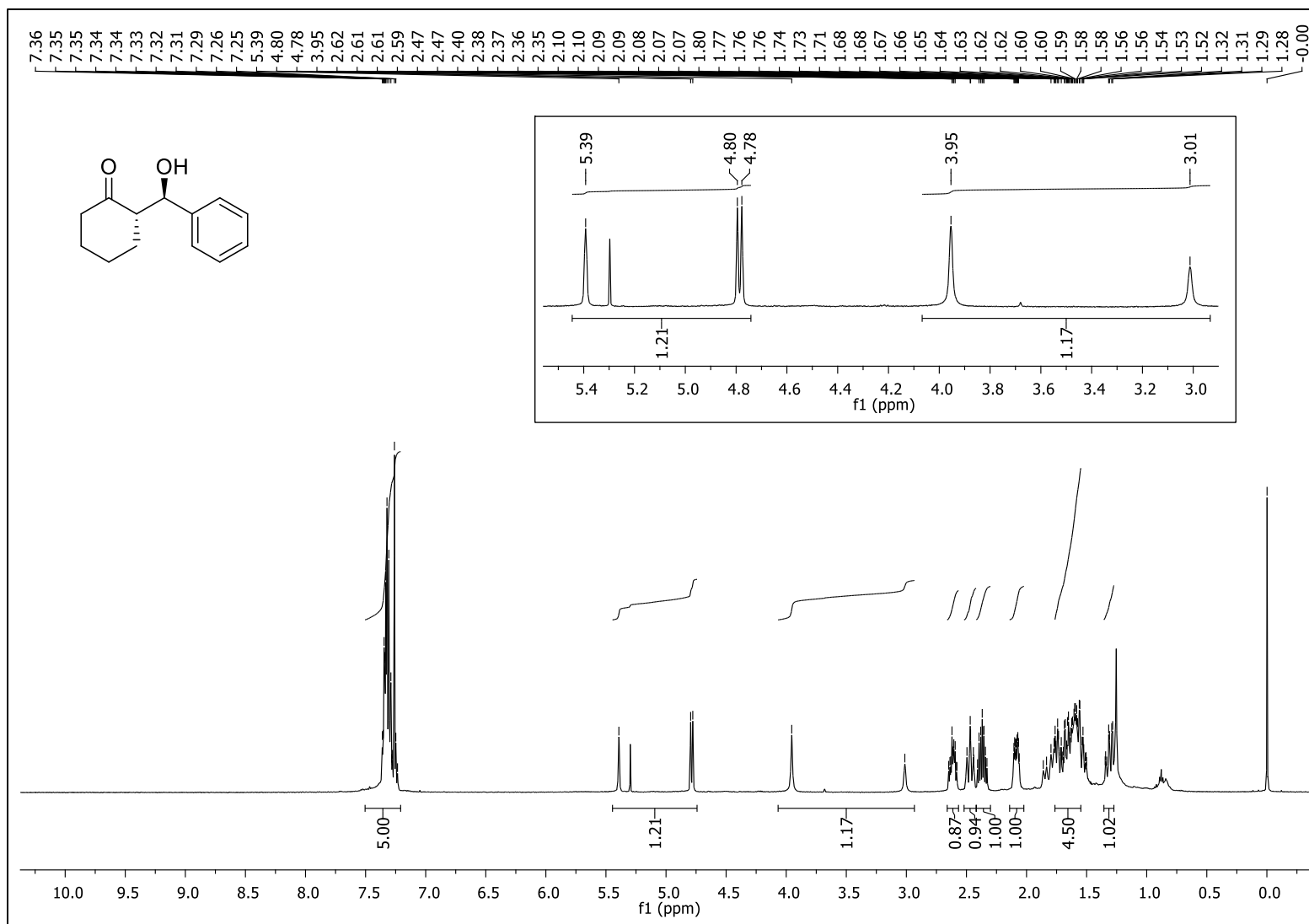
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 86 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19j**

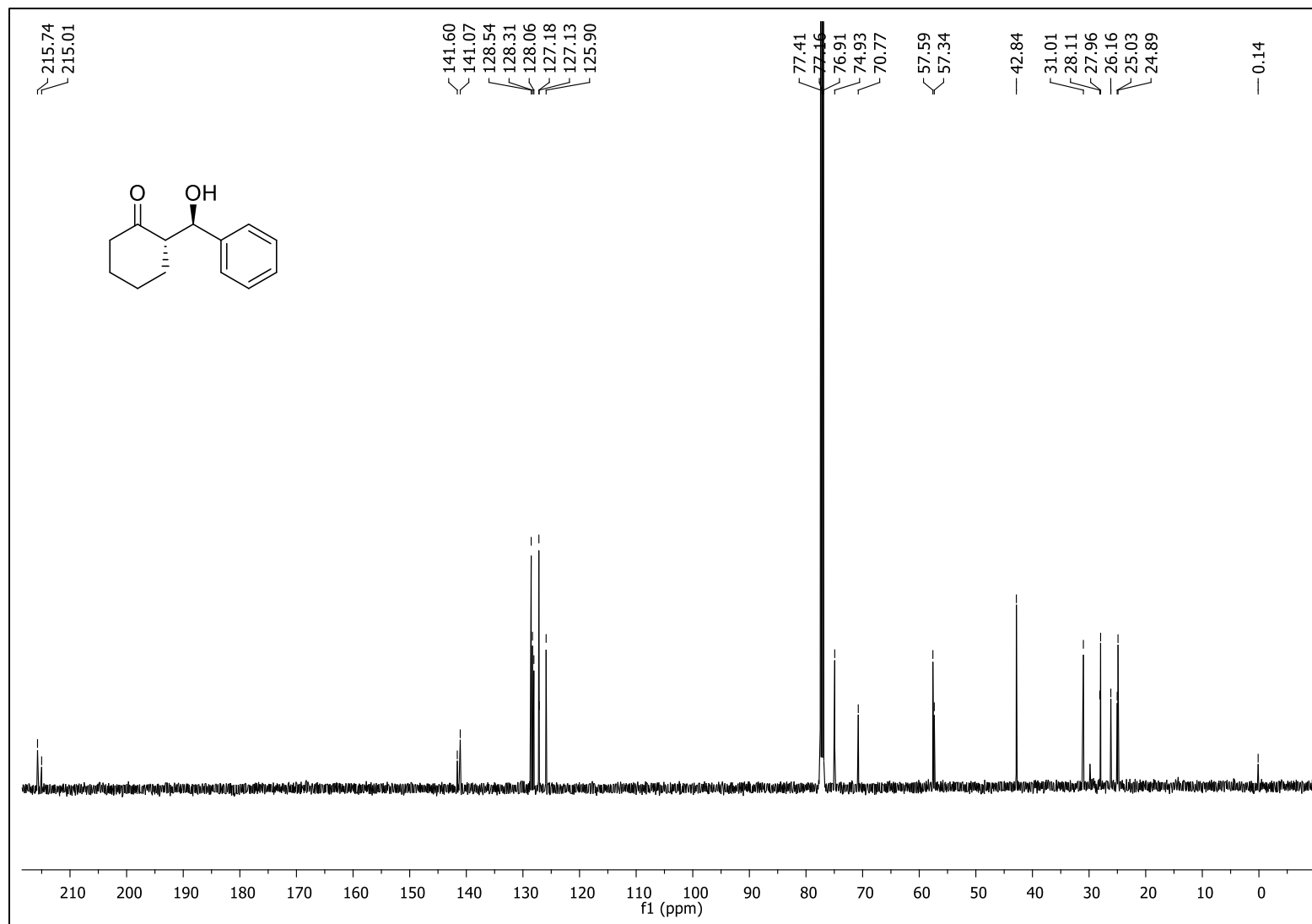
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 87 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19j**

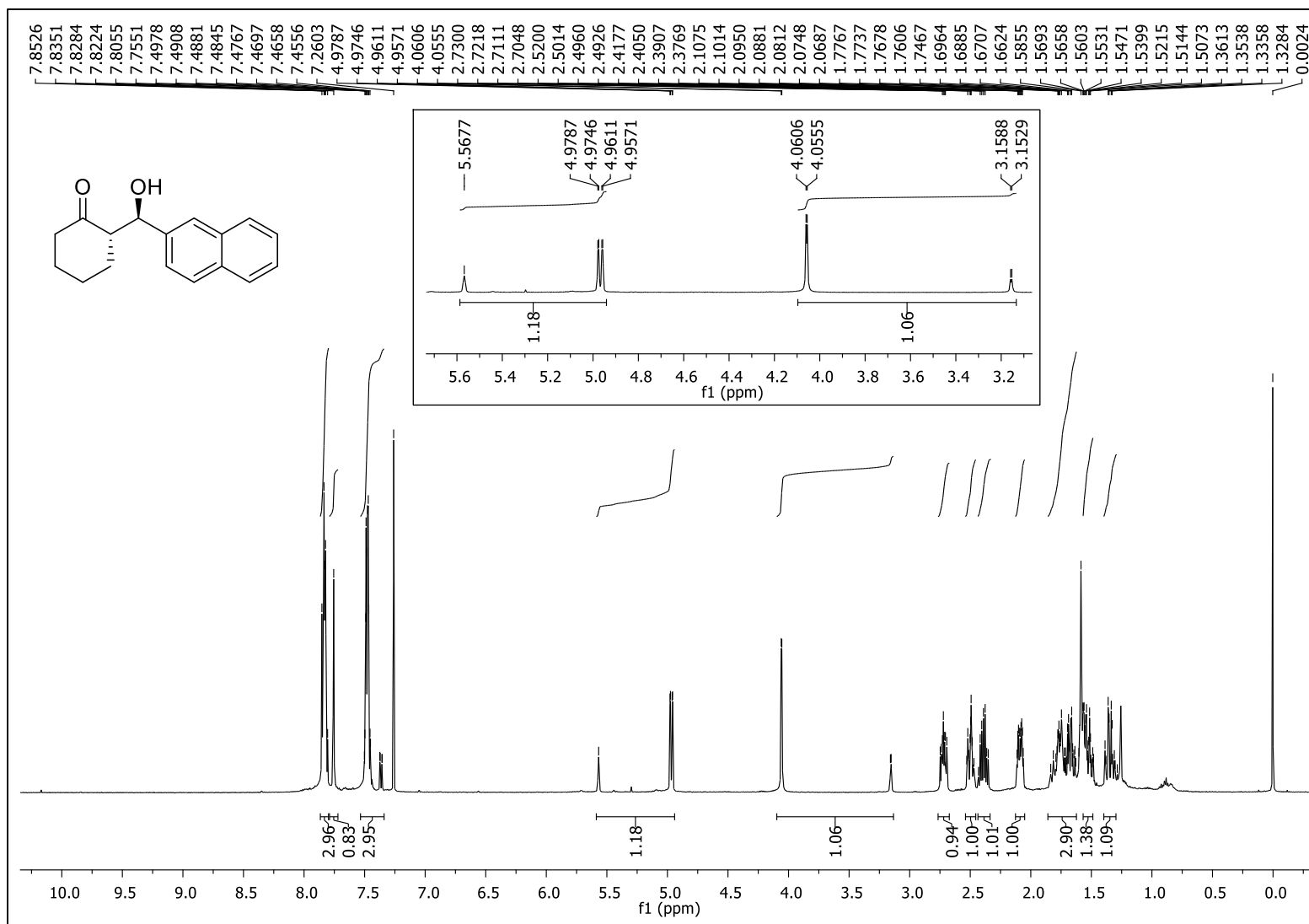
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 88 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19k**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

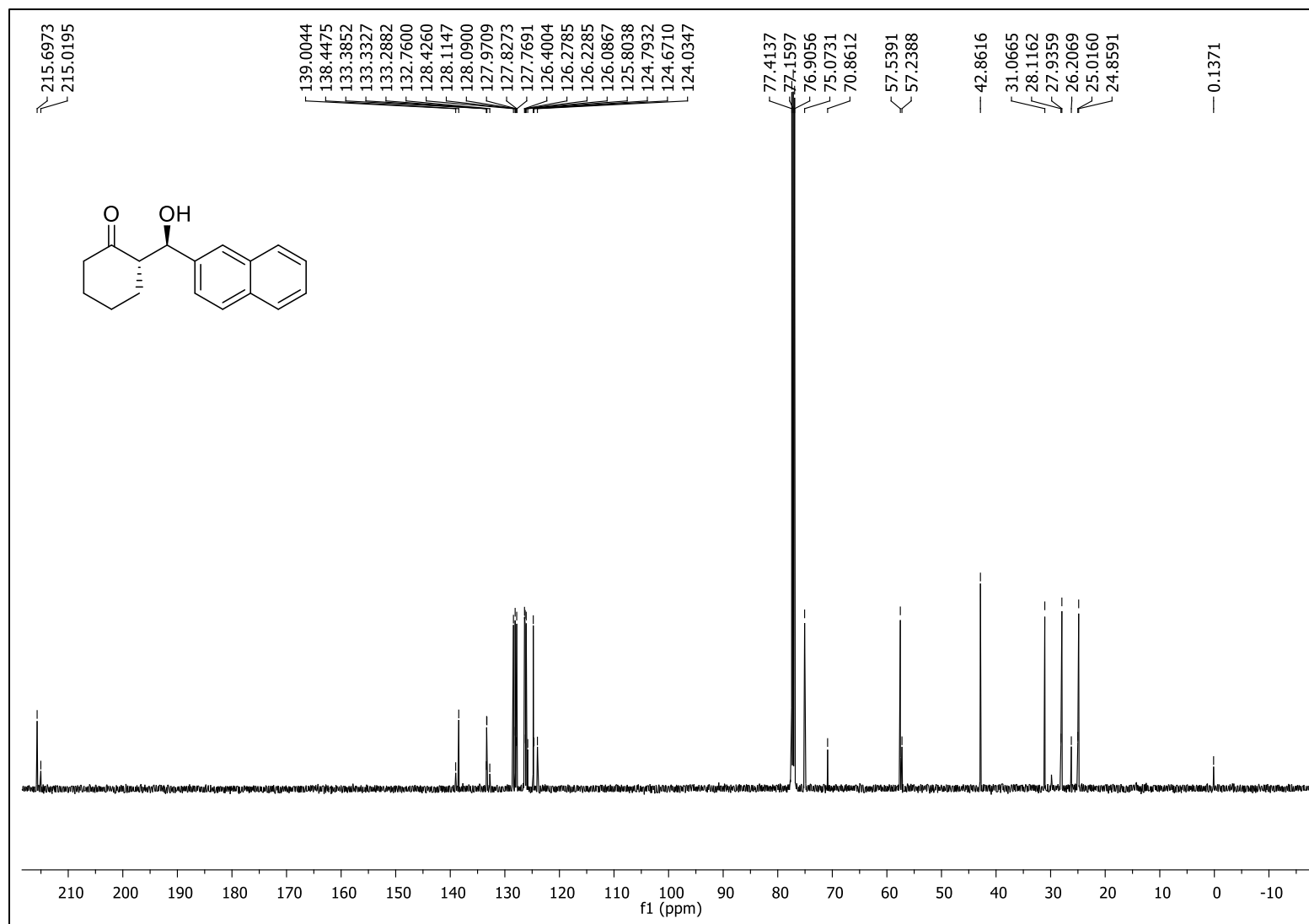
Figura 89 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19k**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

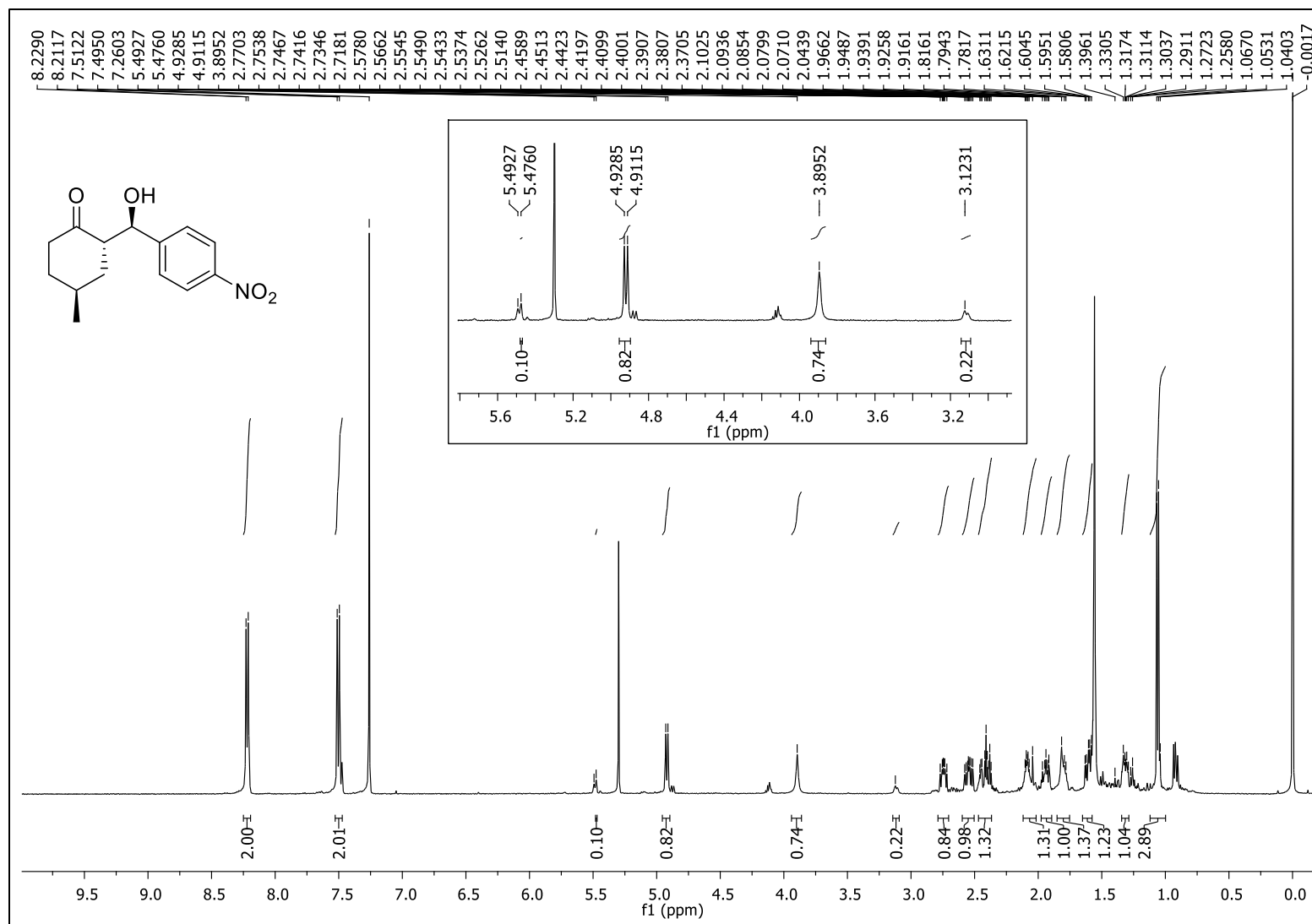
Figura 90 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **191**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

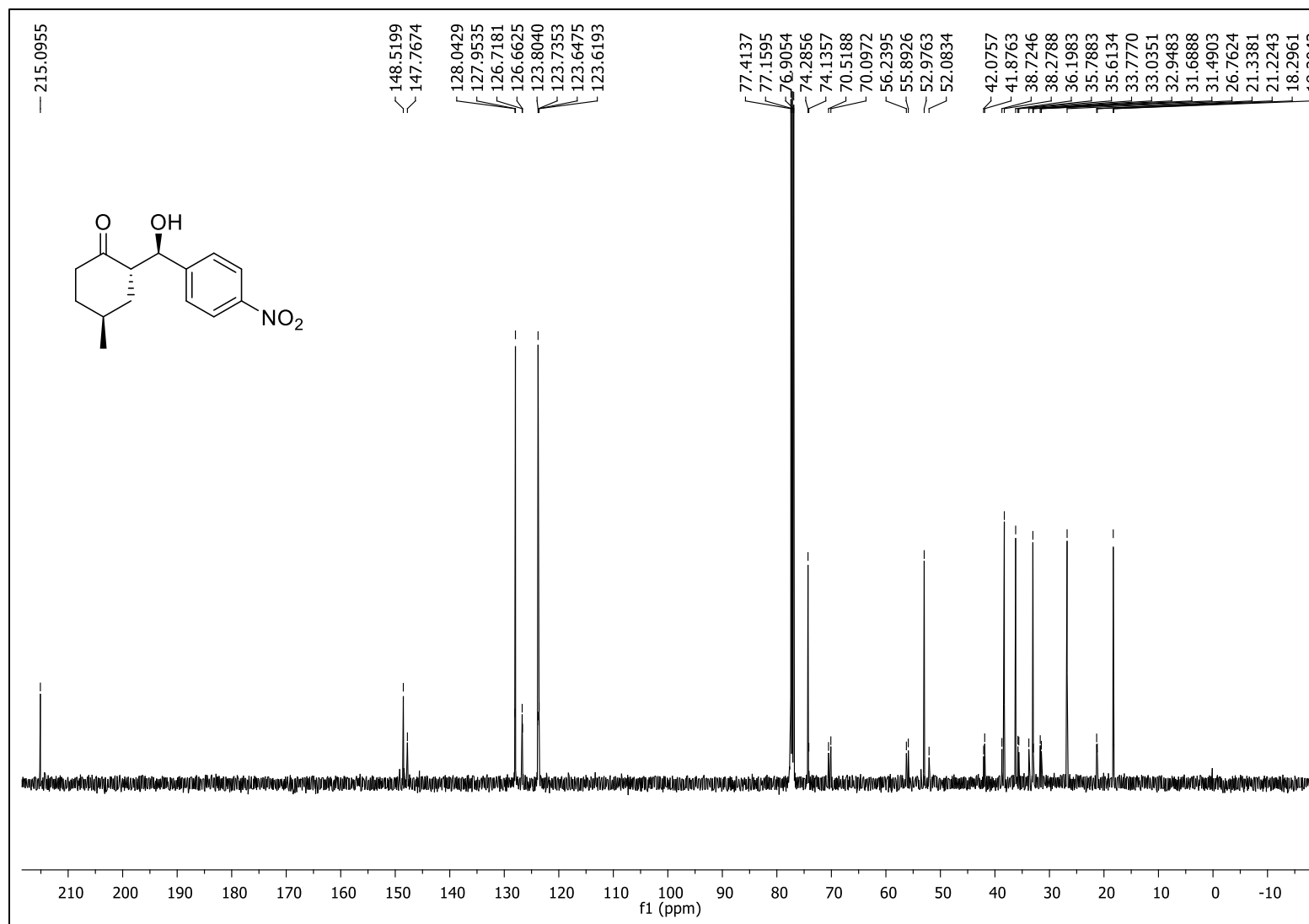


Figura 91 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19I**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

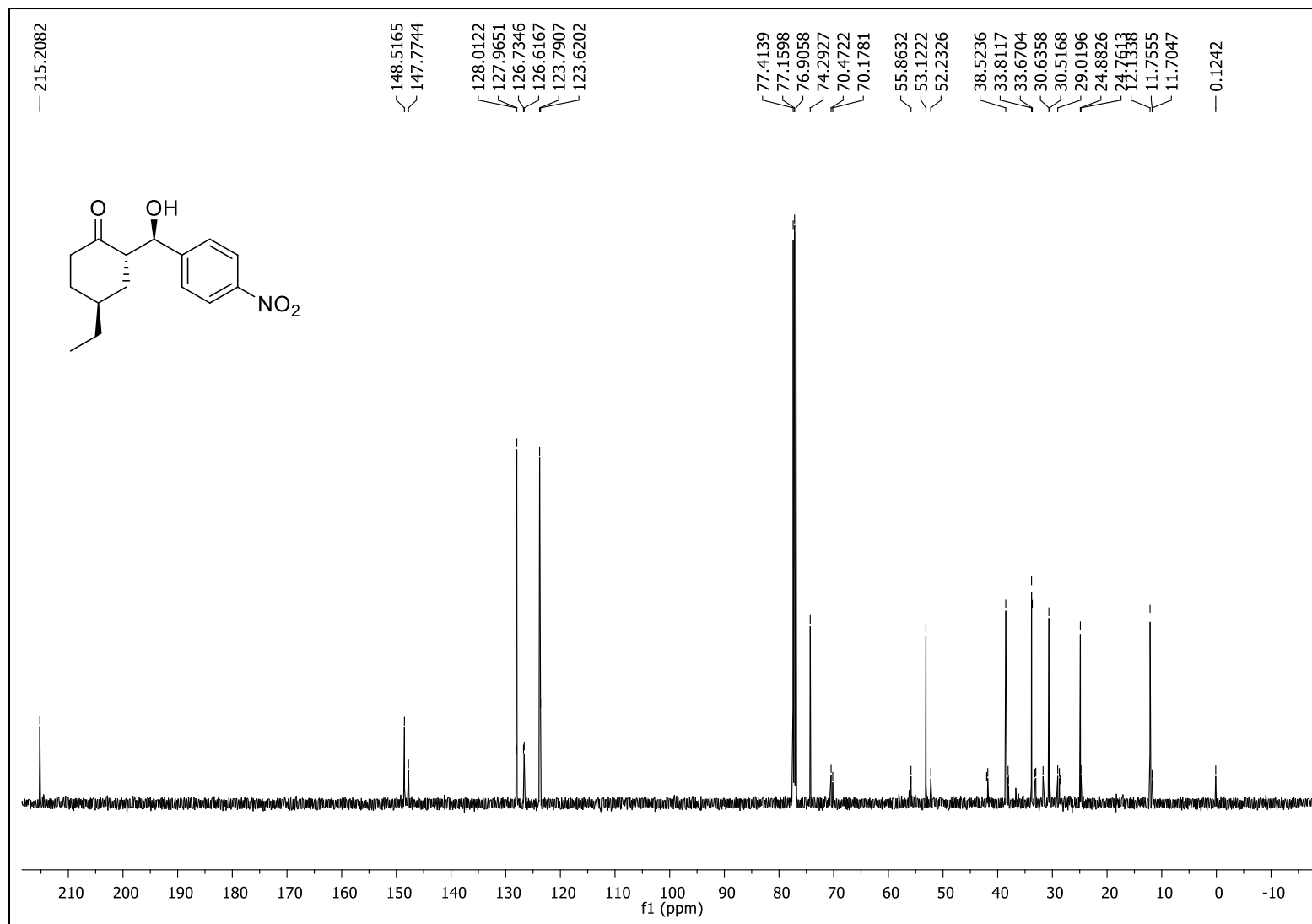
Figura 92 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19m**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

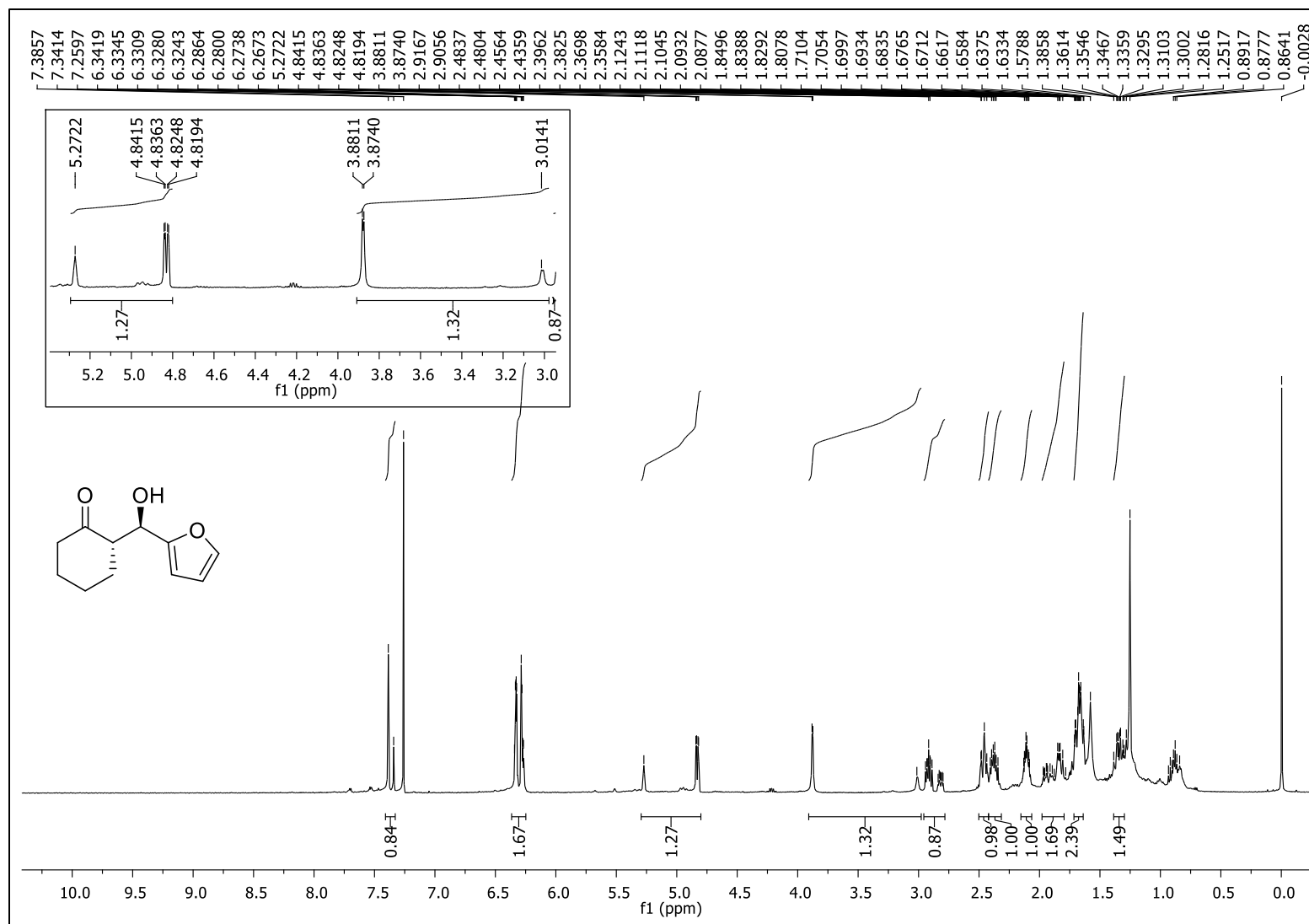
Figura 93 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19m**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

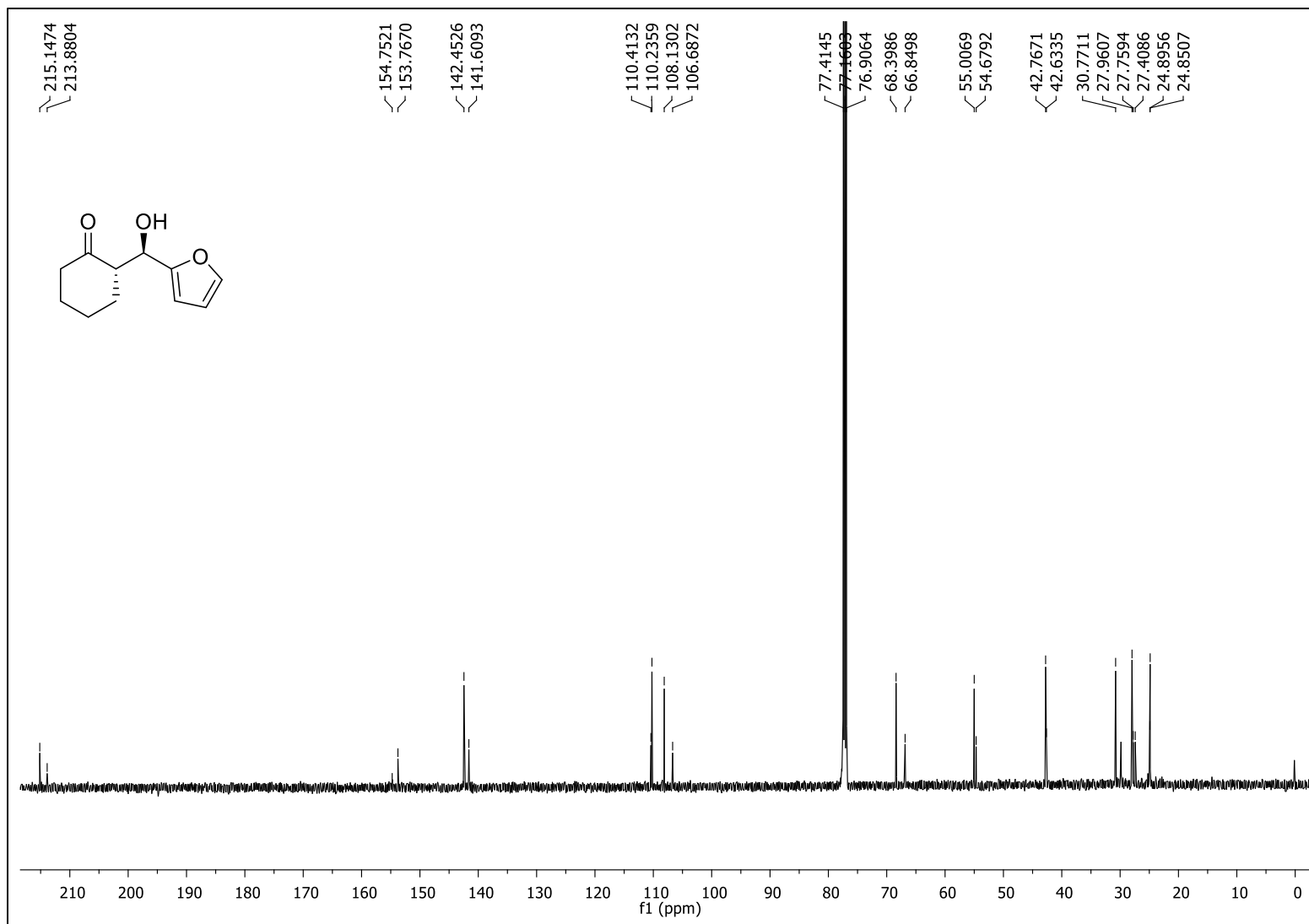


Figura 95 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19n**

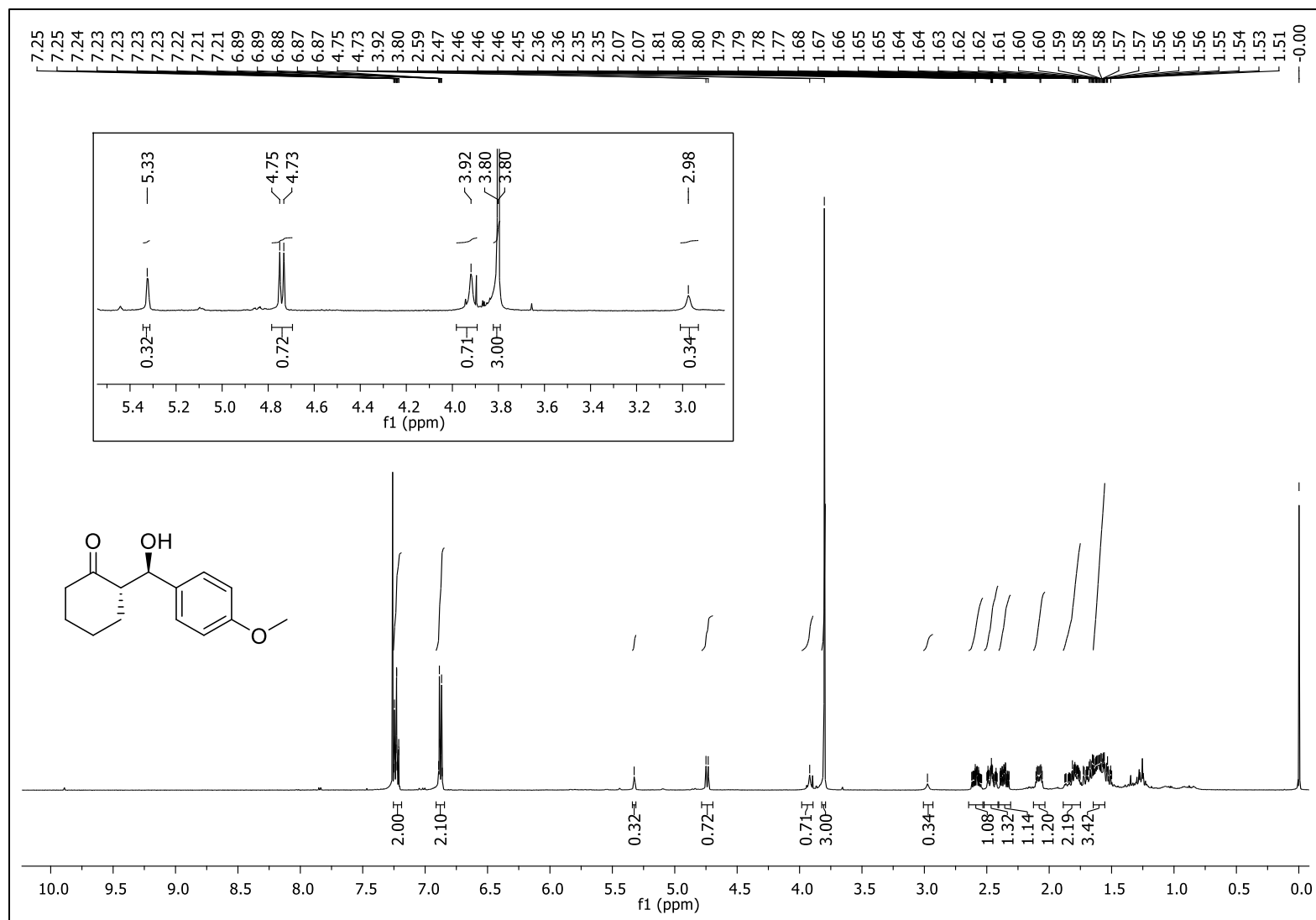
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 96 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19o**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

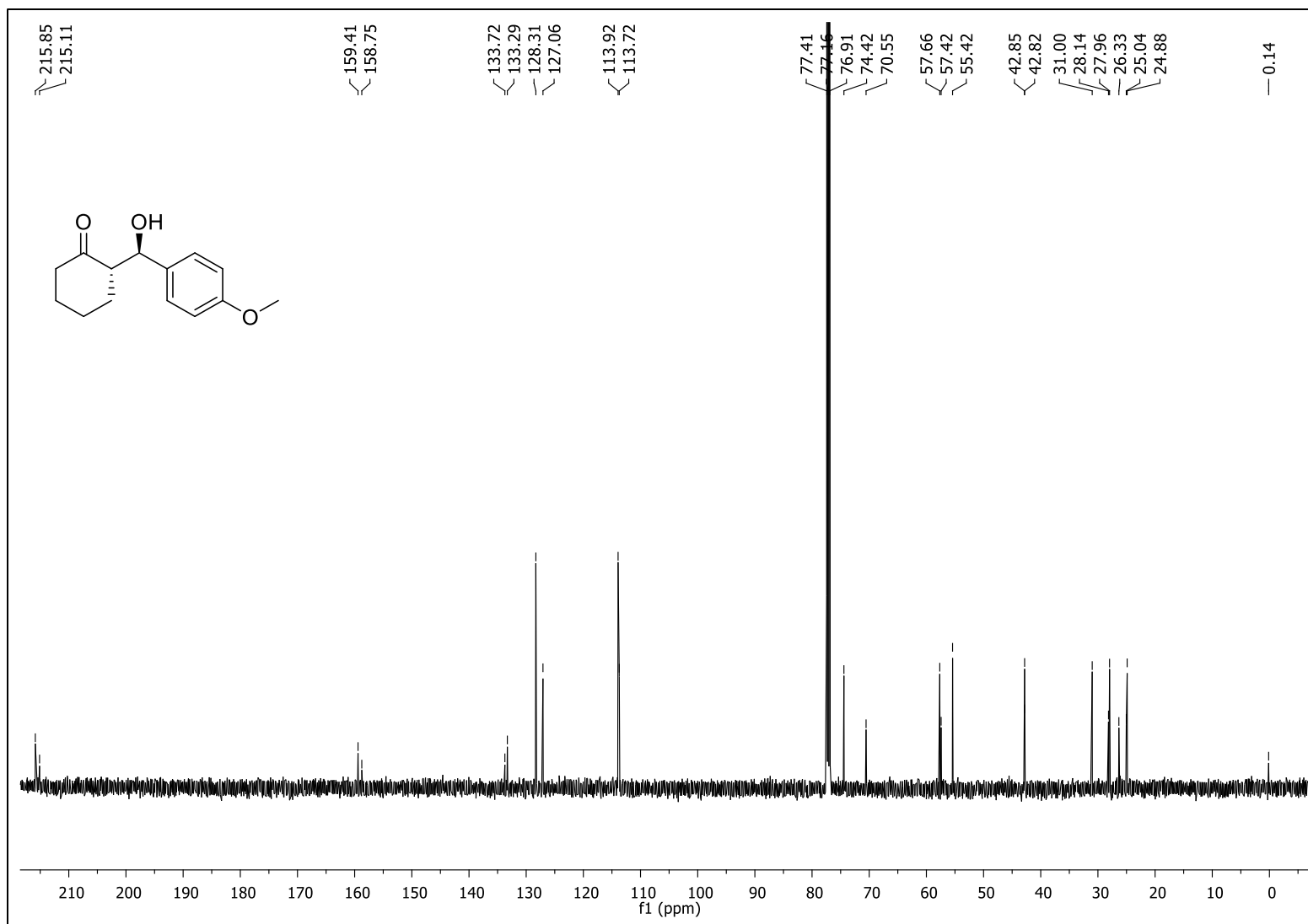
Figura 97 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19o**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

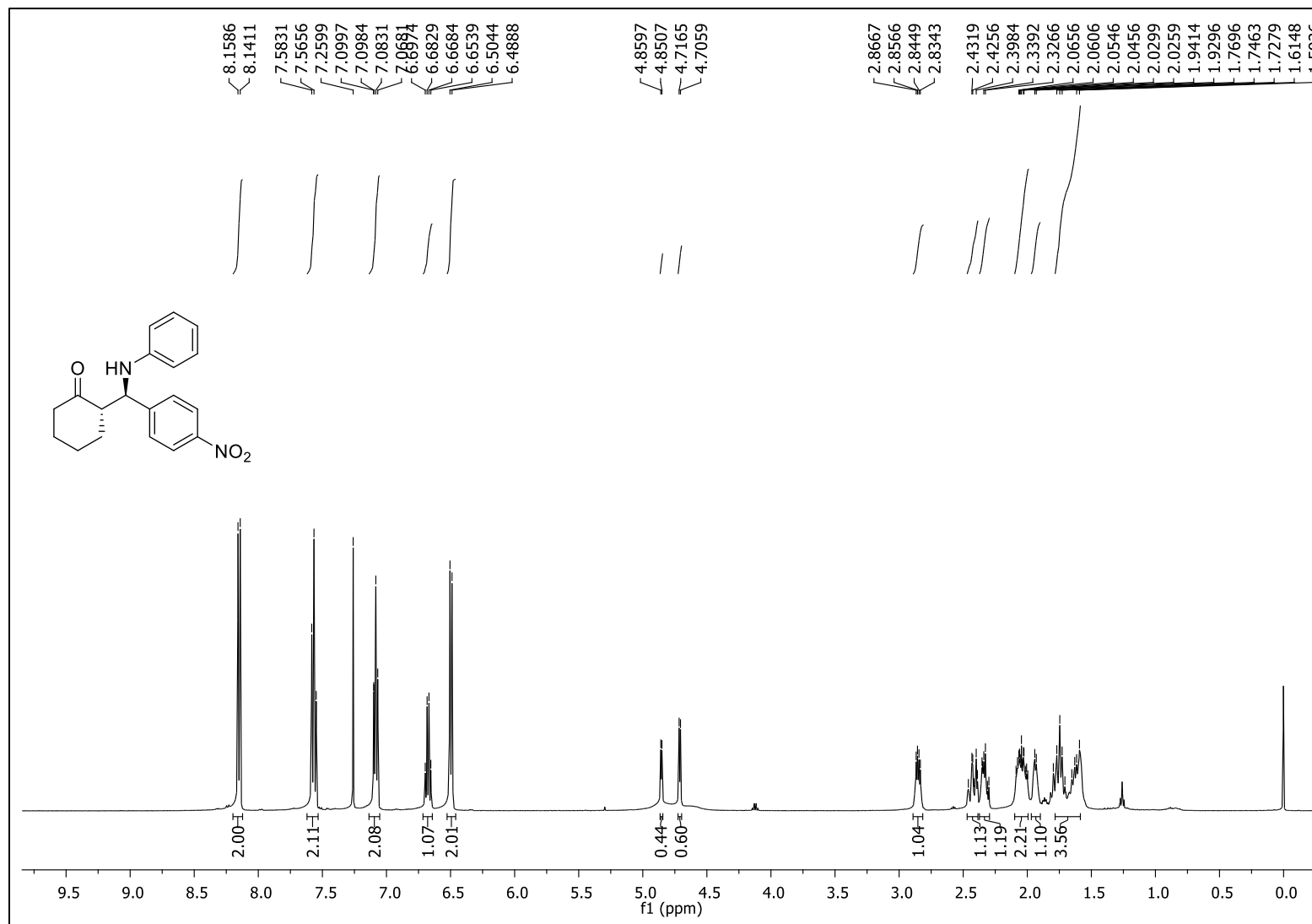
Figura 98 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19p**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

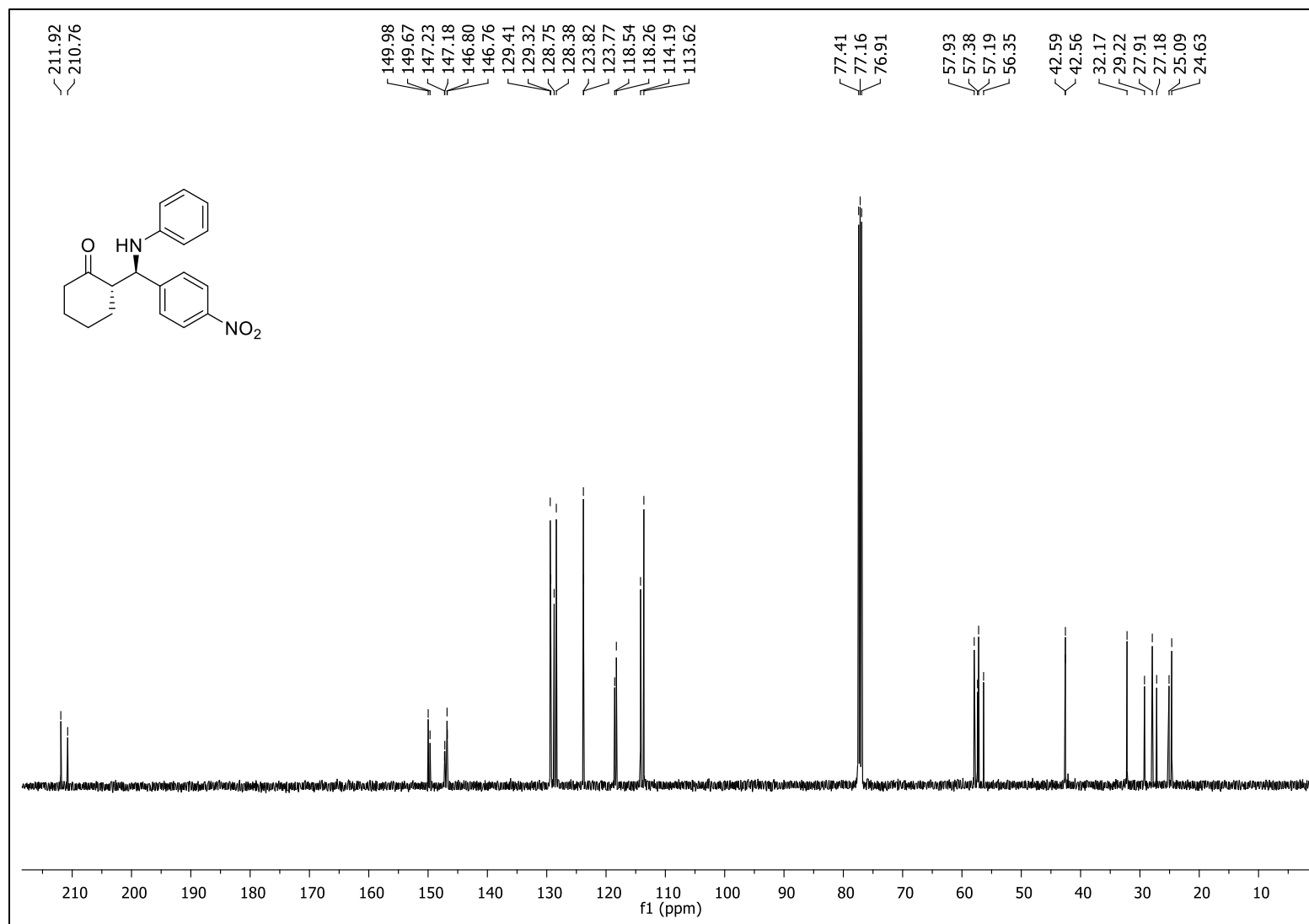


Figura 99 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **19p**

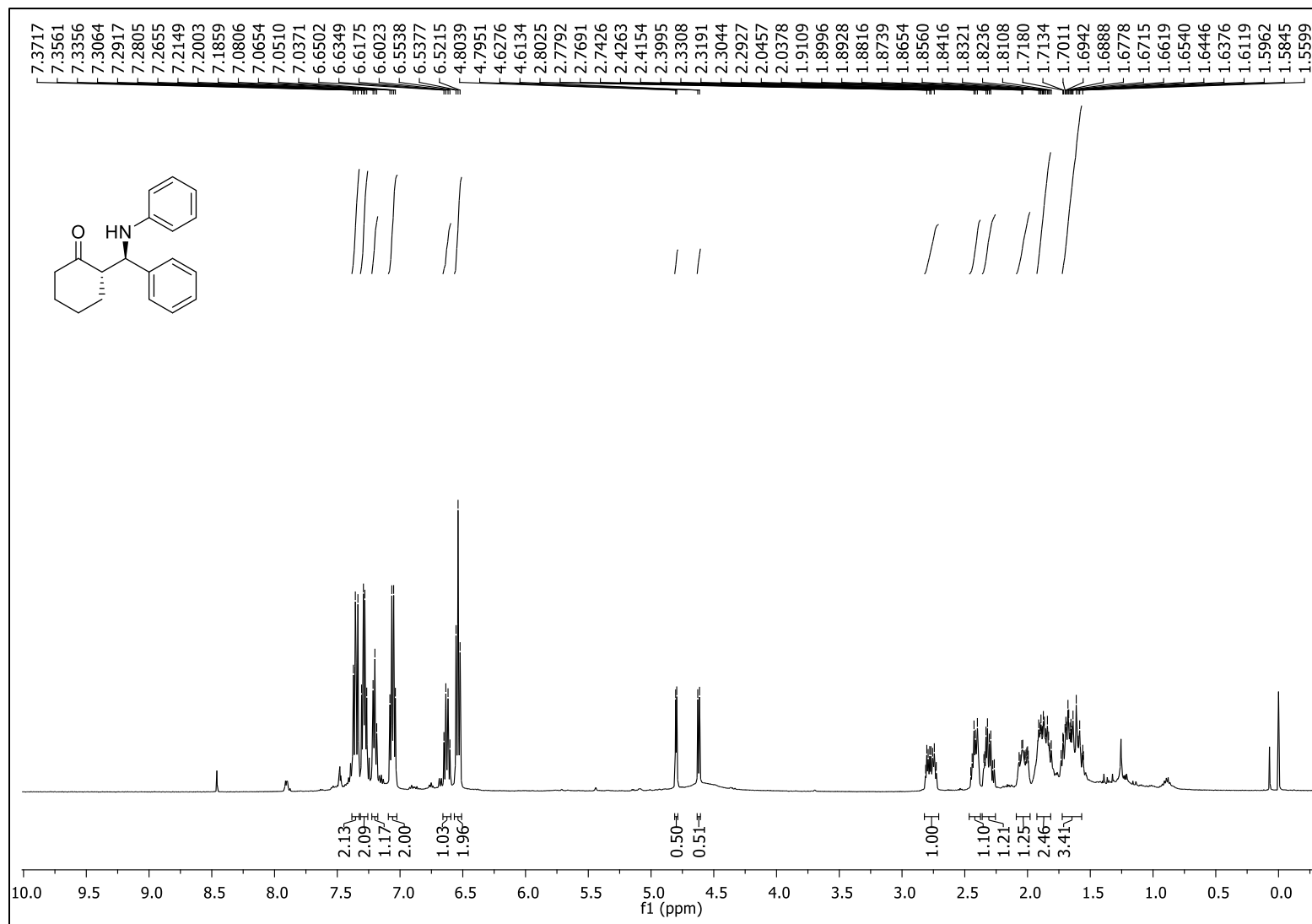
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 100 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20a**

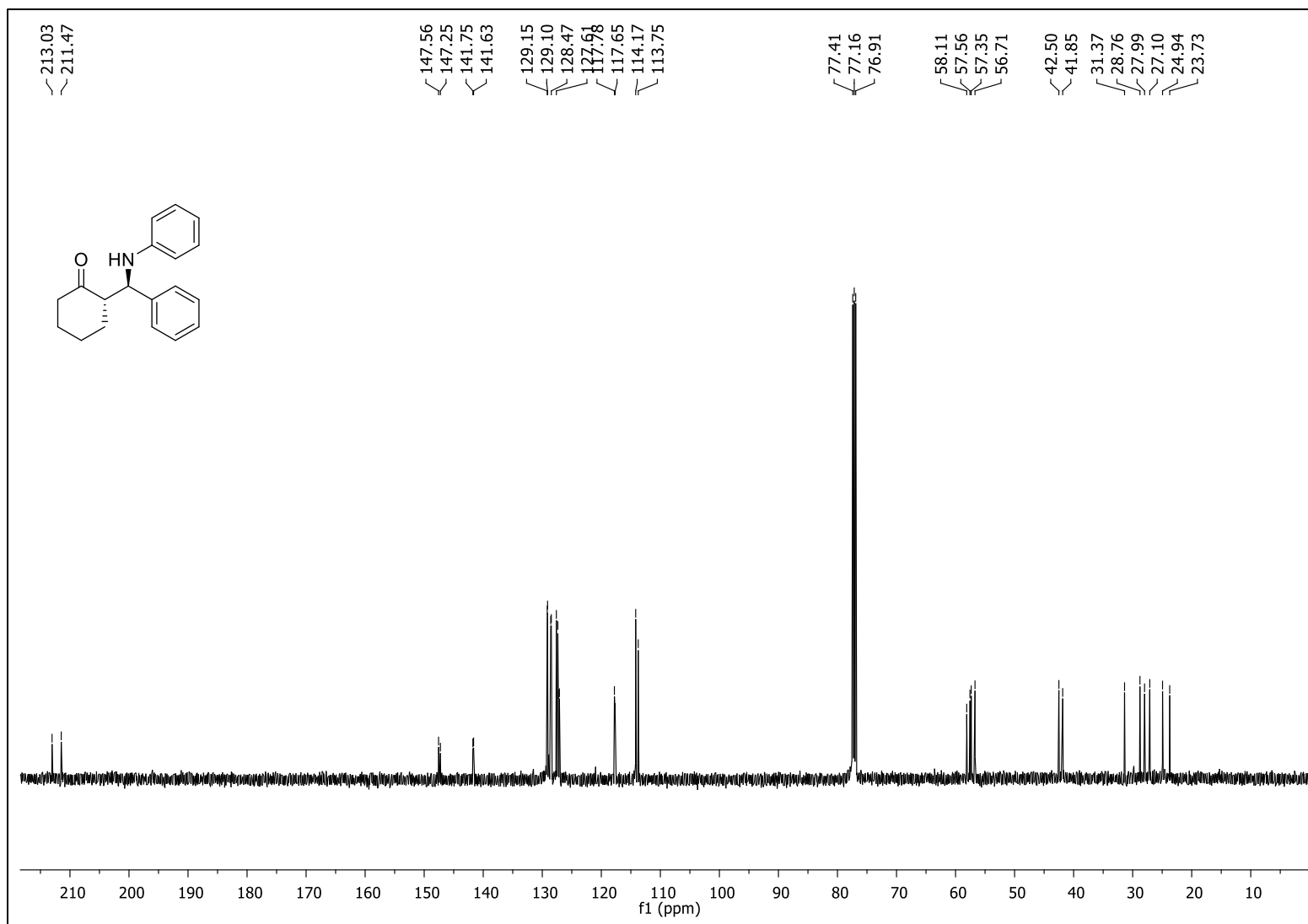
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 101 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20a**

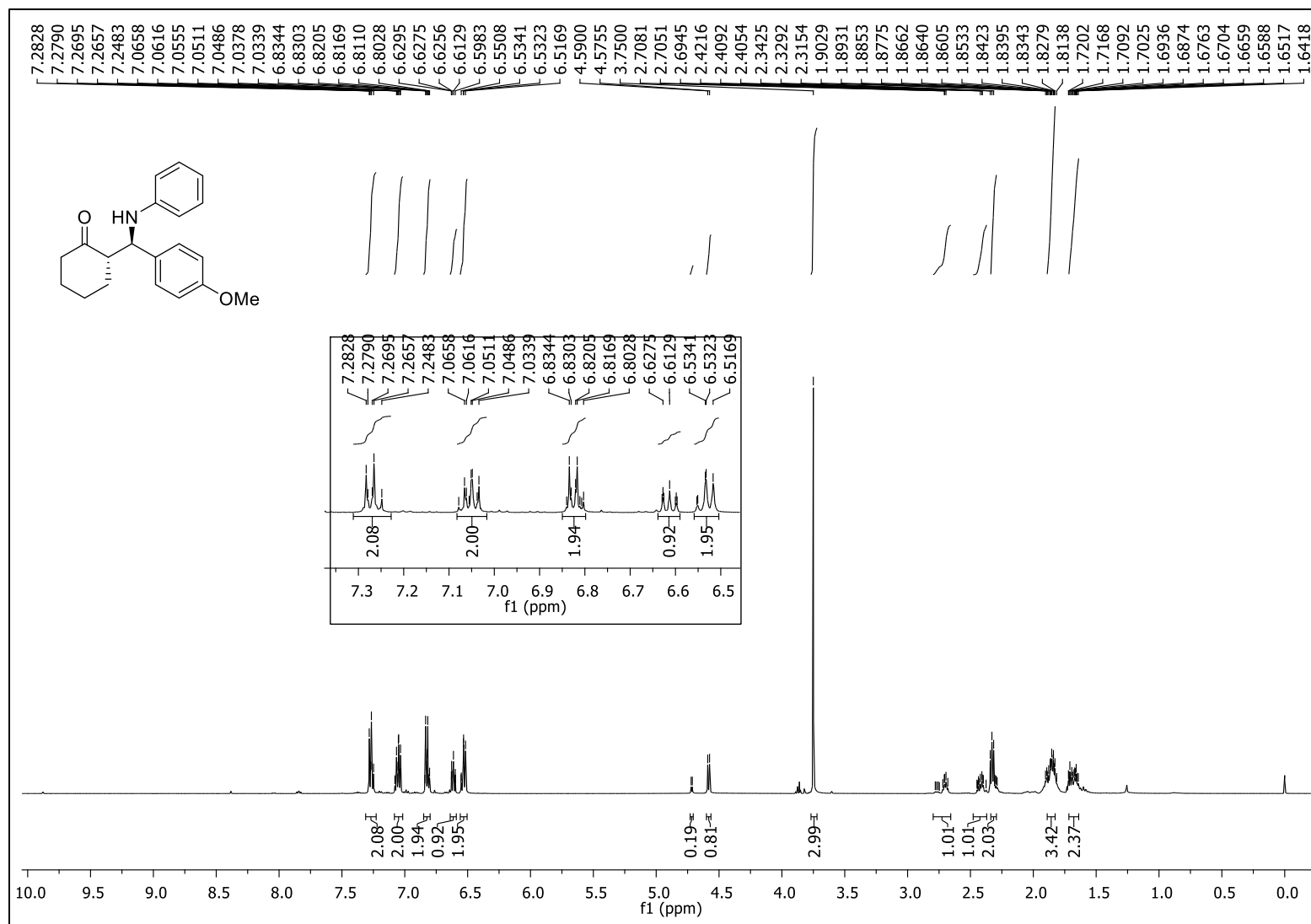
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 102 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20b**

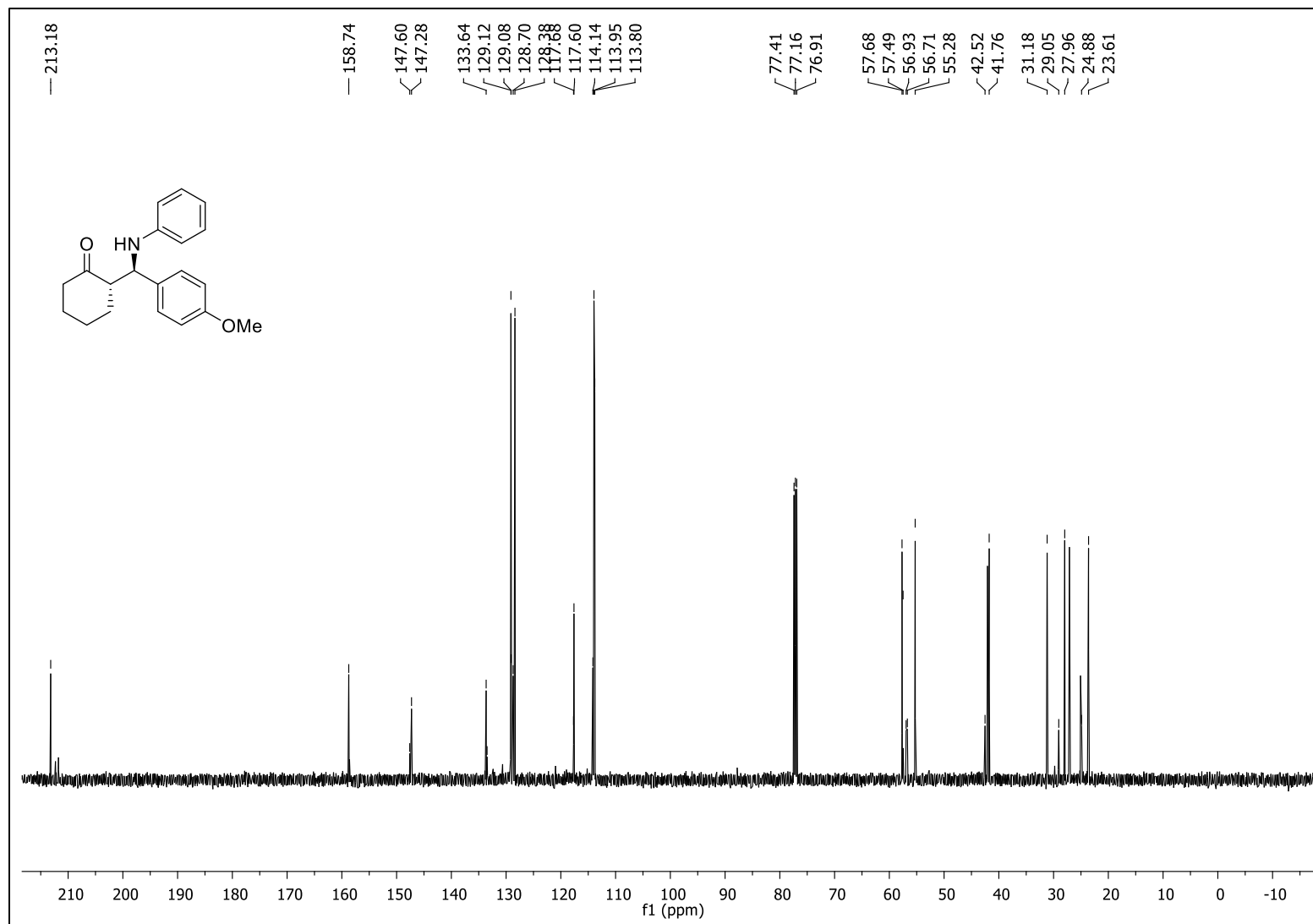
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 103 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20b**

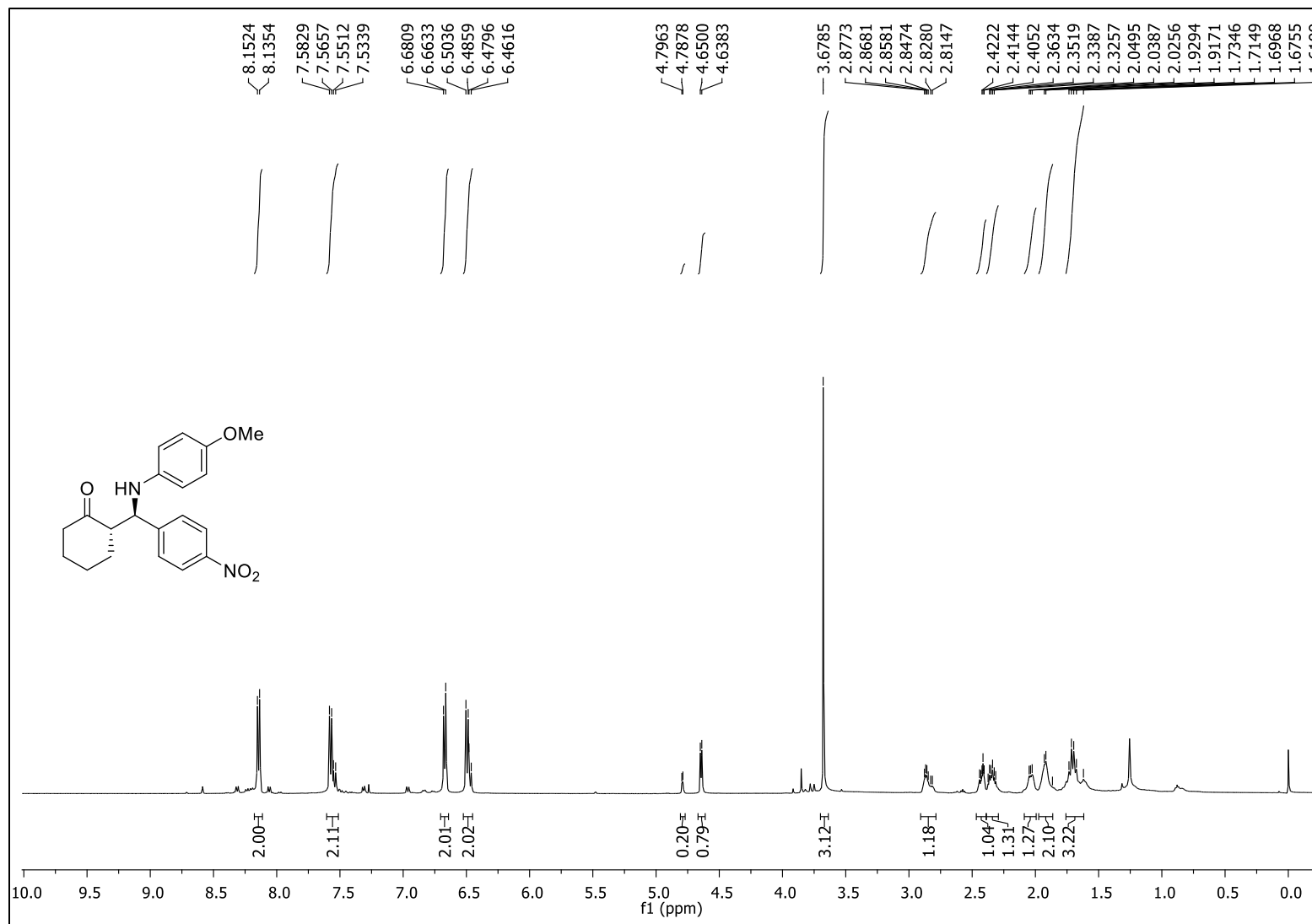
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 104 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20c**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

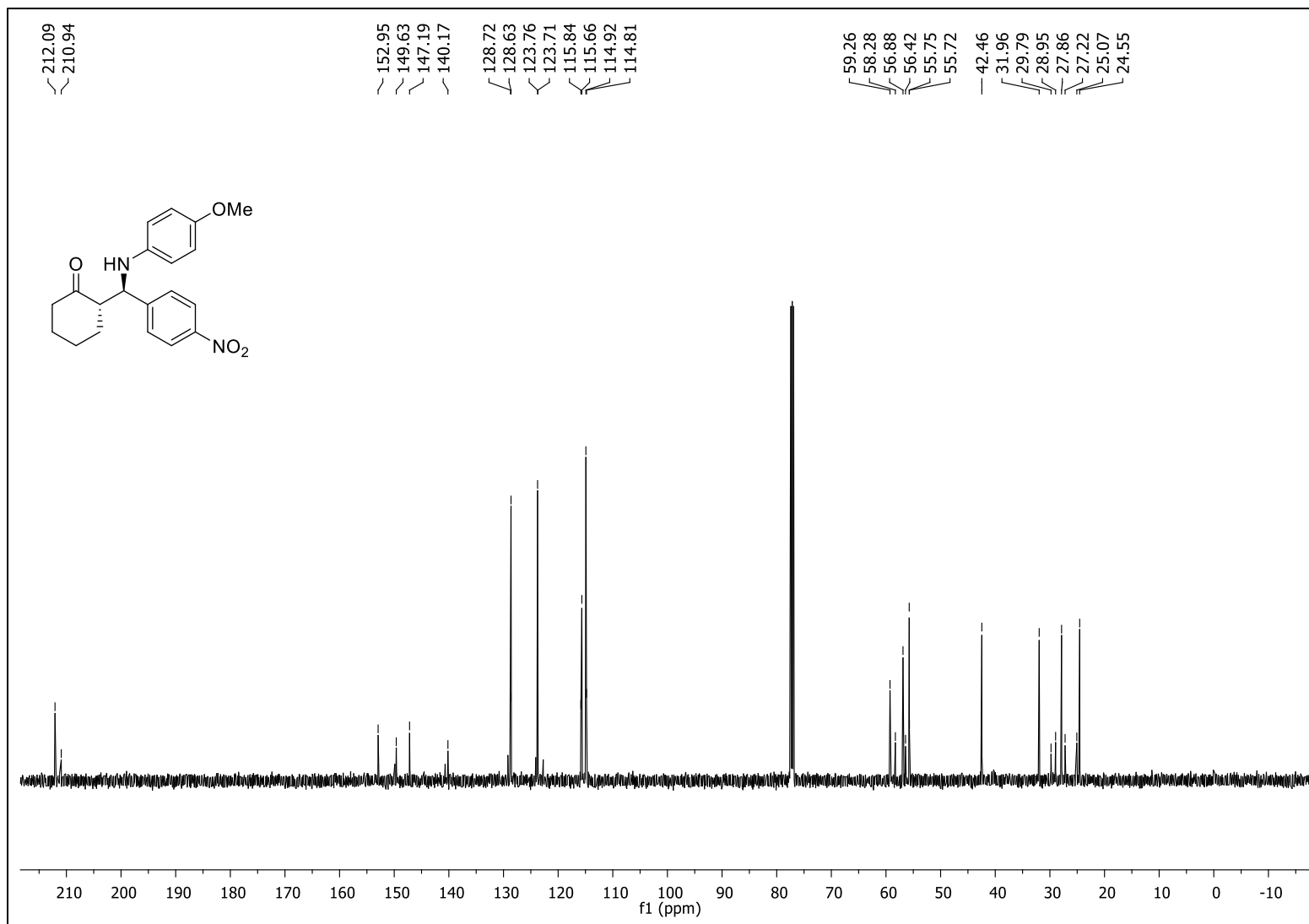
Figura 105 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20c**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

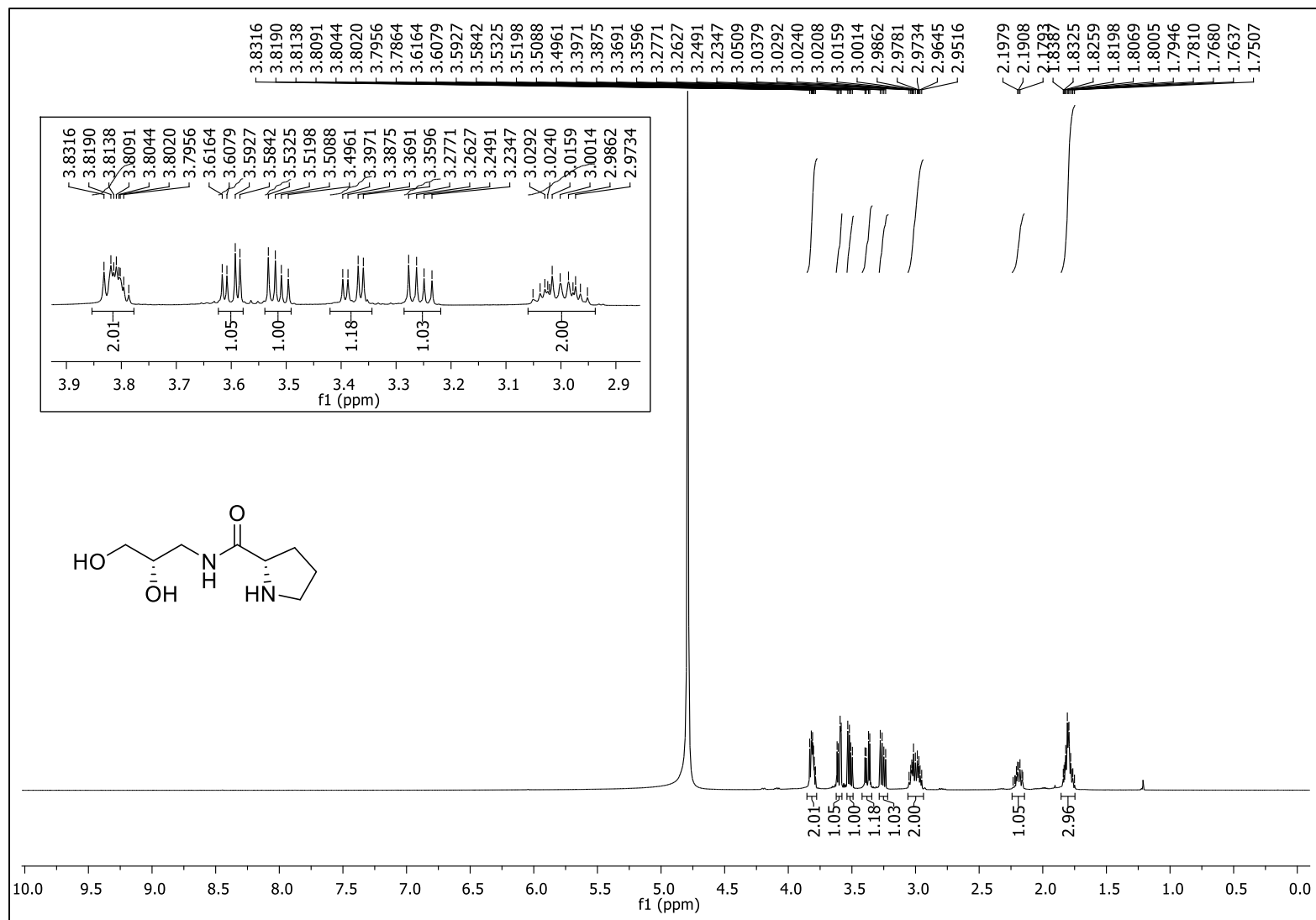
Figura 106 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

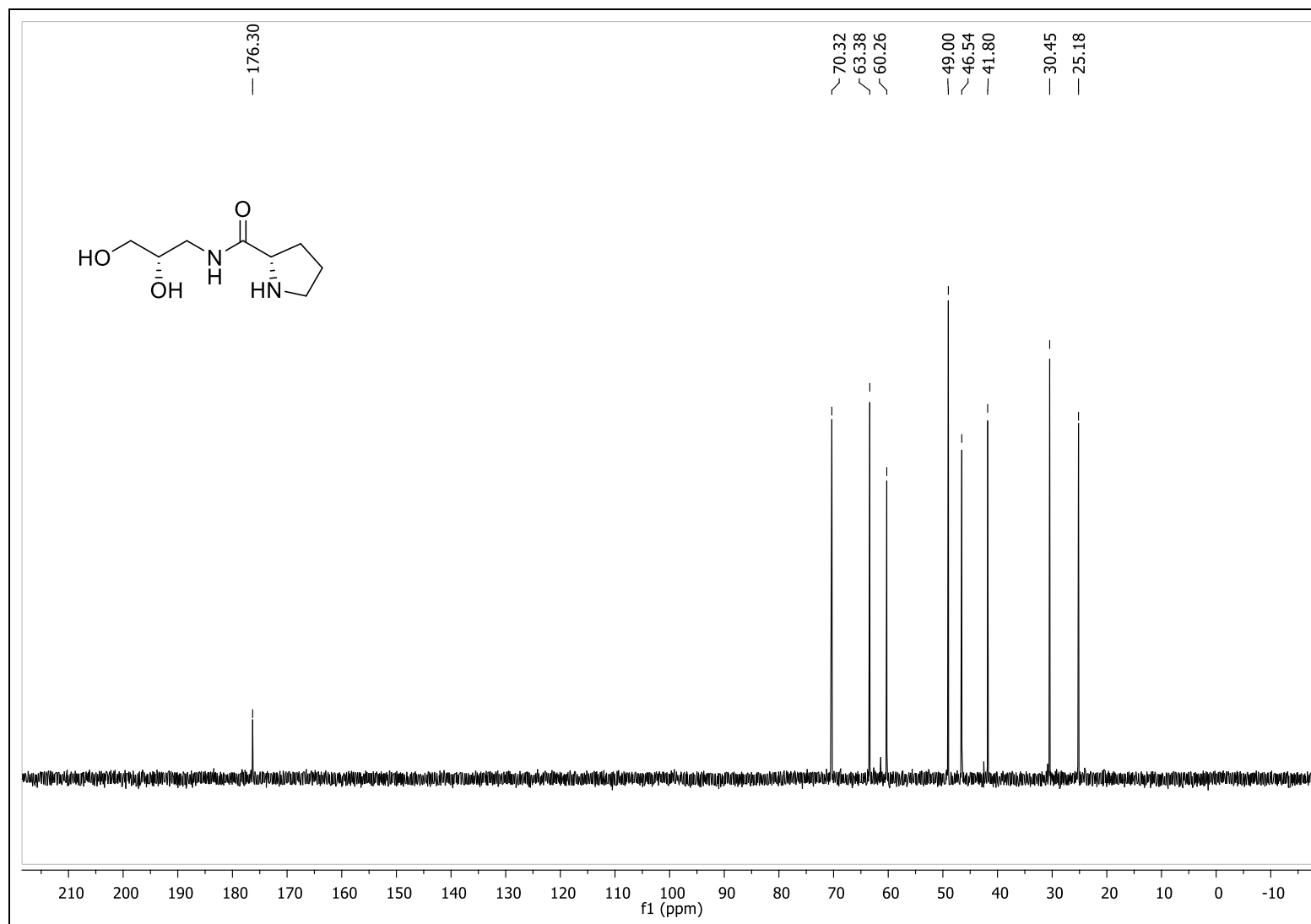


Figura 107 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **20d**

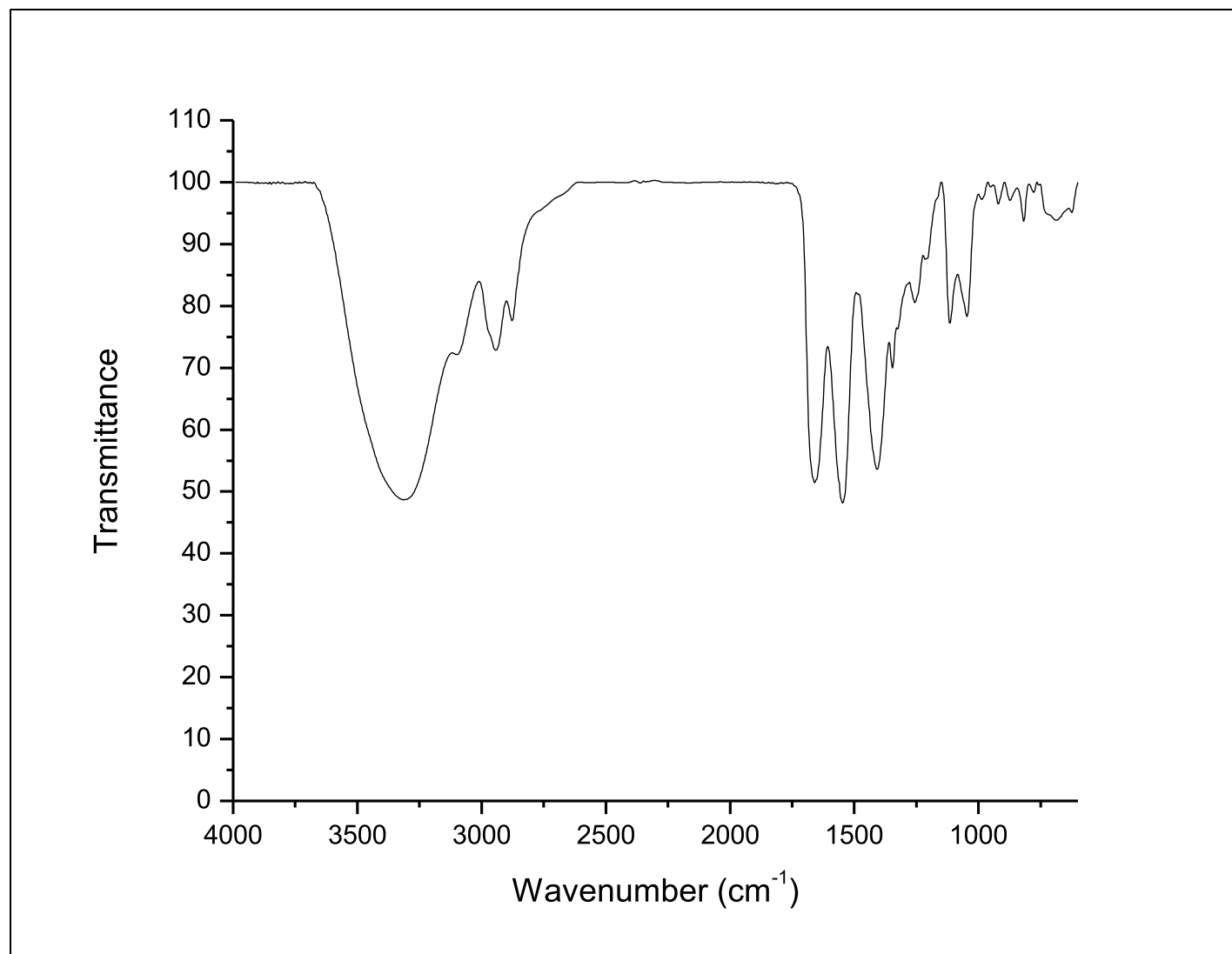
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 108 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **21d**

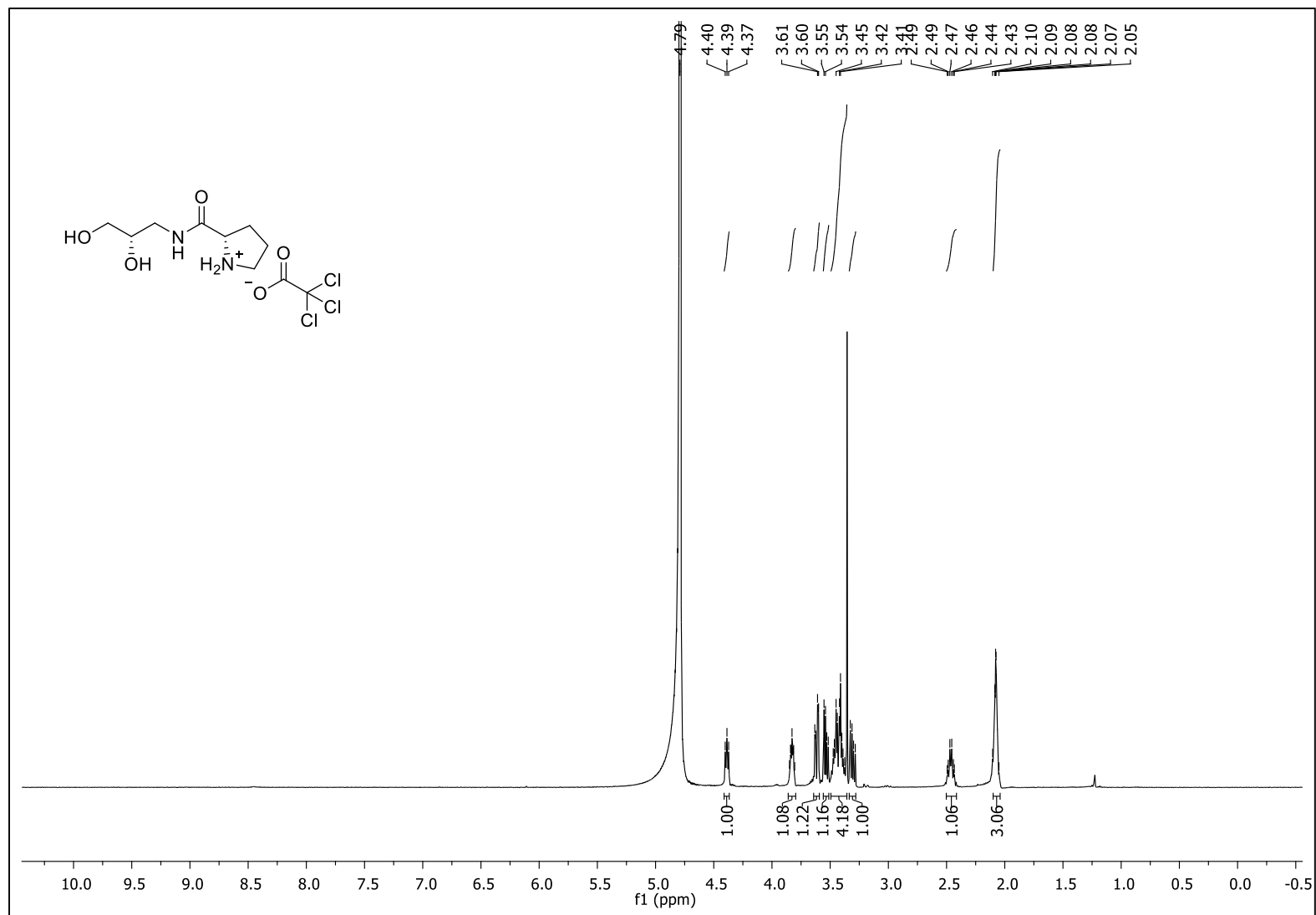
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 109 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **21d**

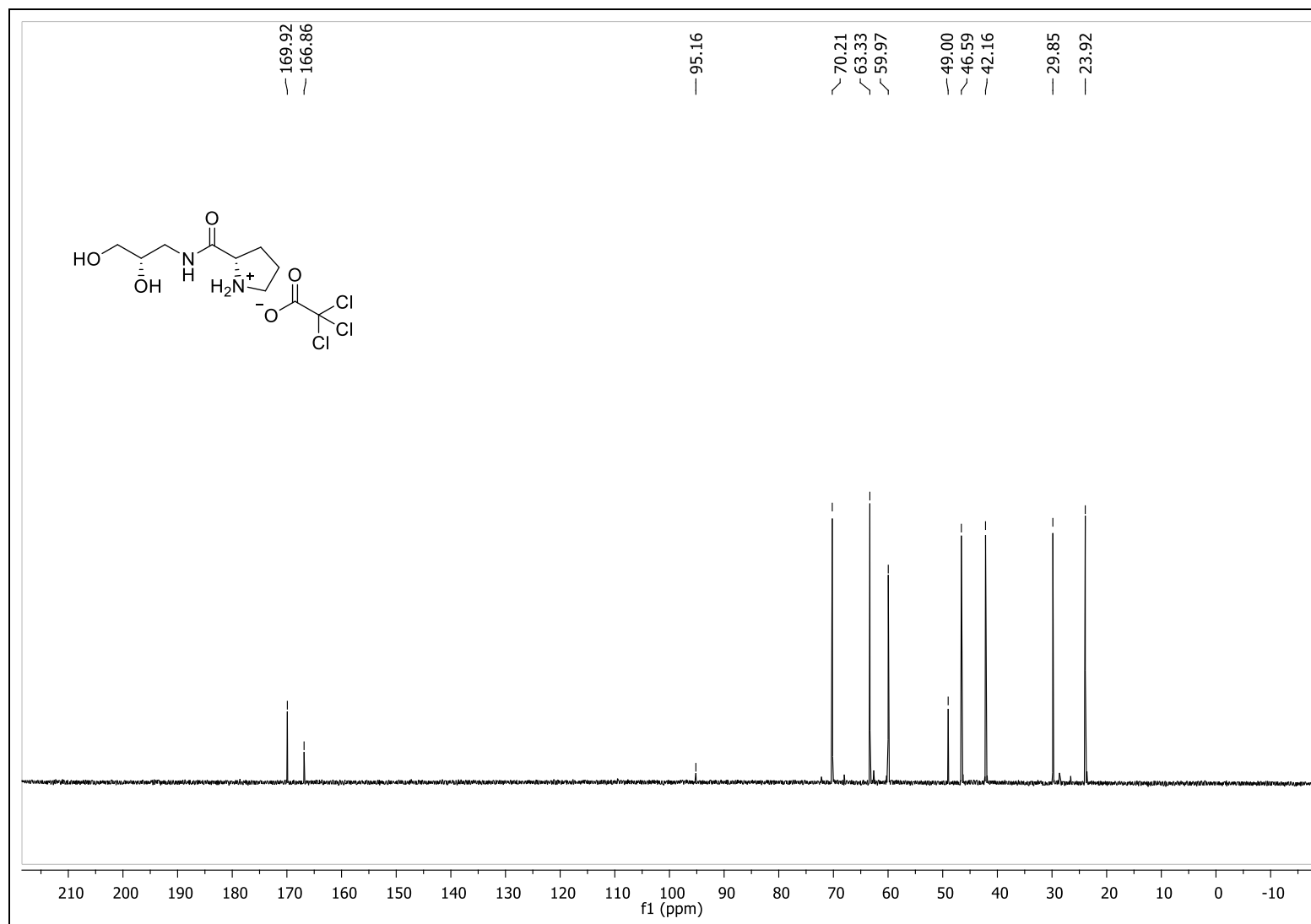
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 110 - Espectro no IV (ATR) do composto **21d**

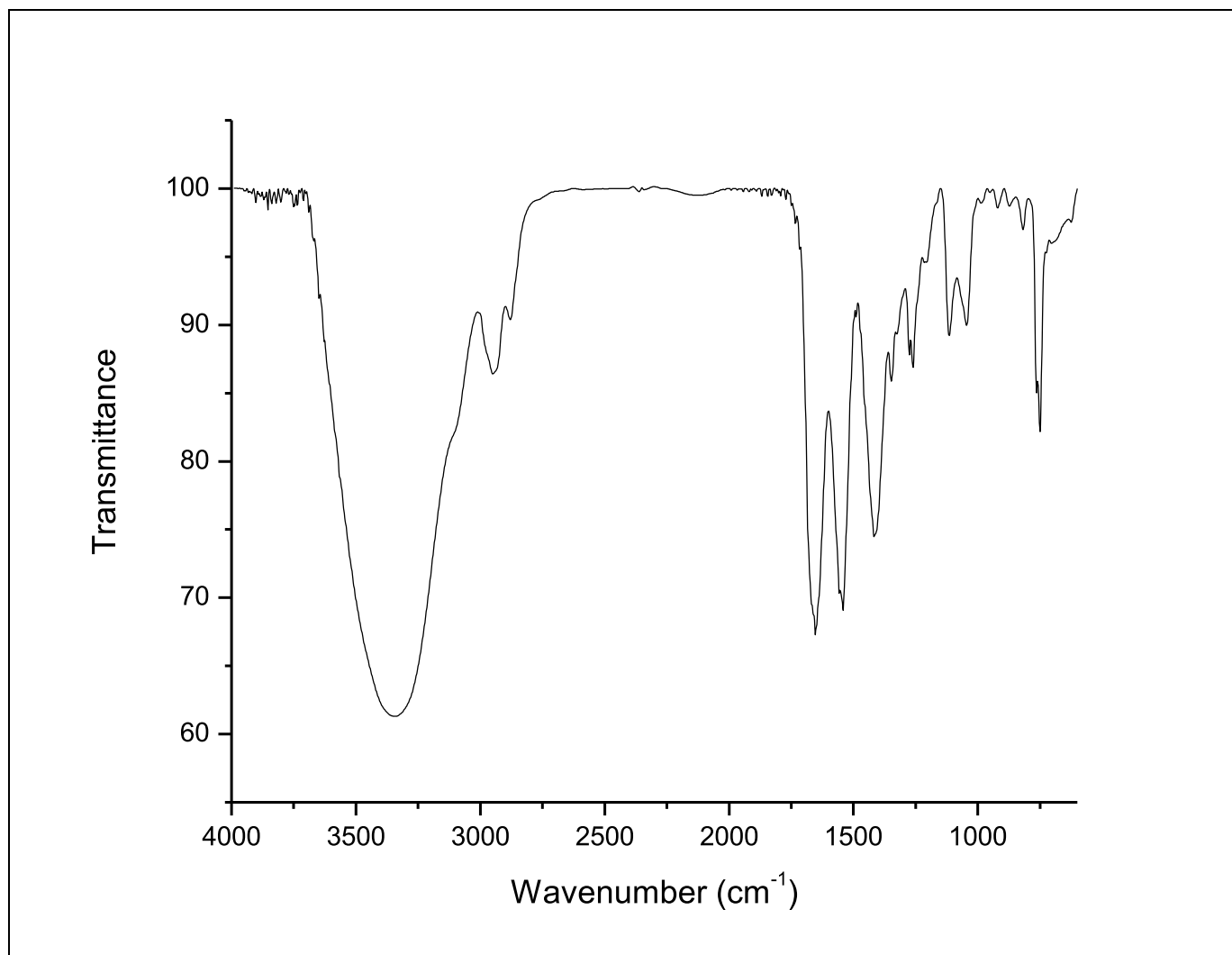
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 111 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **22d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 112 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **22d**

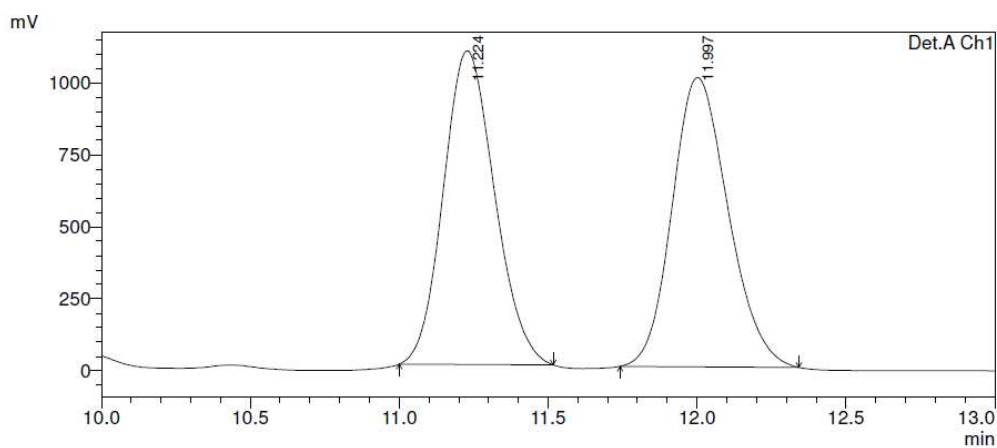
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 113 - Espectro no IV (ATR) do composto **22d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

## APÊNDICE B – Cromatograma de CLAE

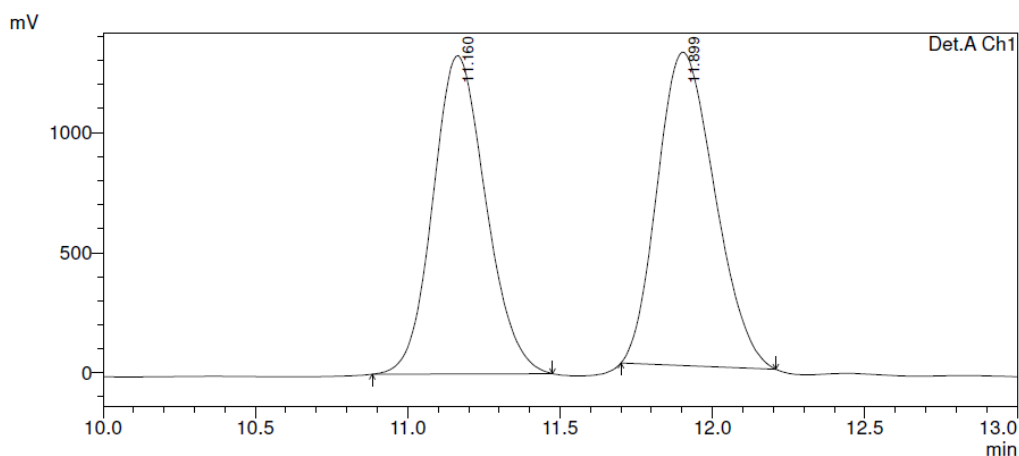
Figura 114 - Cromatograma de CLAE do composto **17a**



Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	11.224	13037333	1088534	49.784	51.988
2	11.997	13150723	1005265	50.216	48.012
Total		26188056	2093799	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

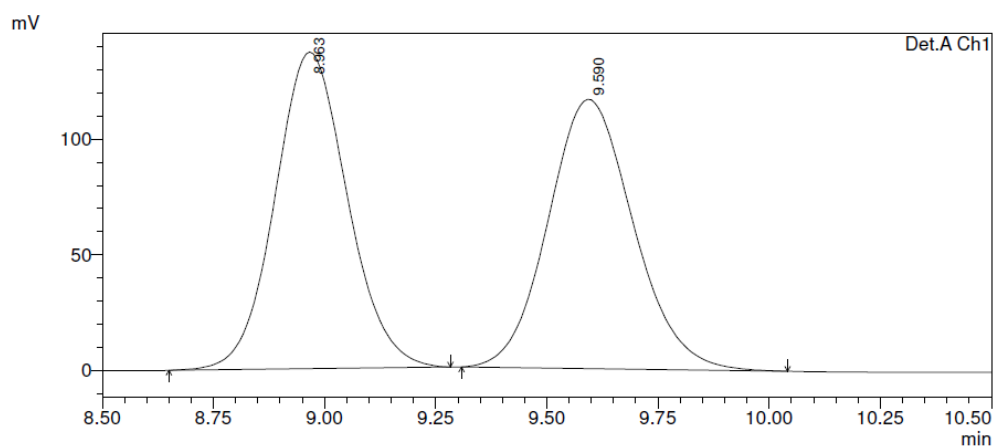
Figura 115 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **17a**



Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	11.160	16031440	1323826	48.421	50.405
2	11.899	17077229	1302570	51.579	49.595
Total		33108669	2626395	100.000	100.000

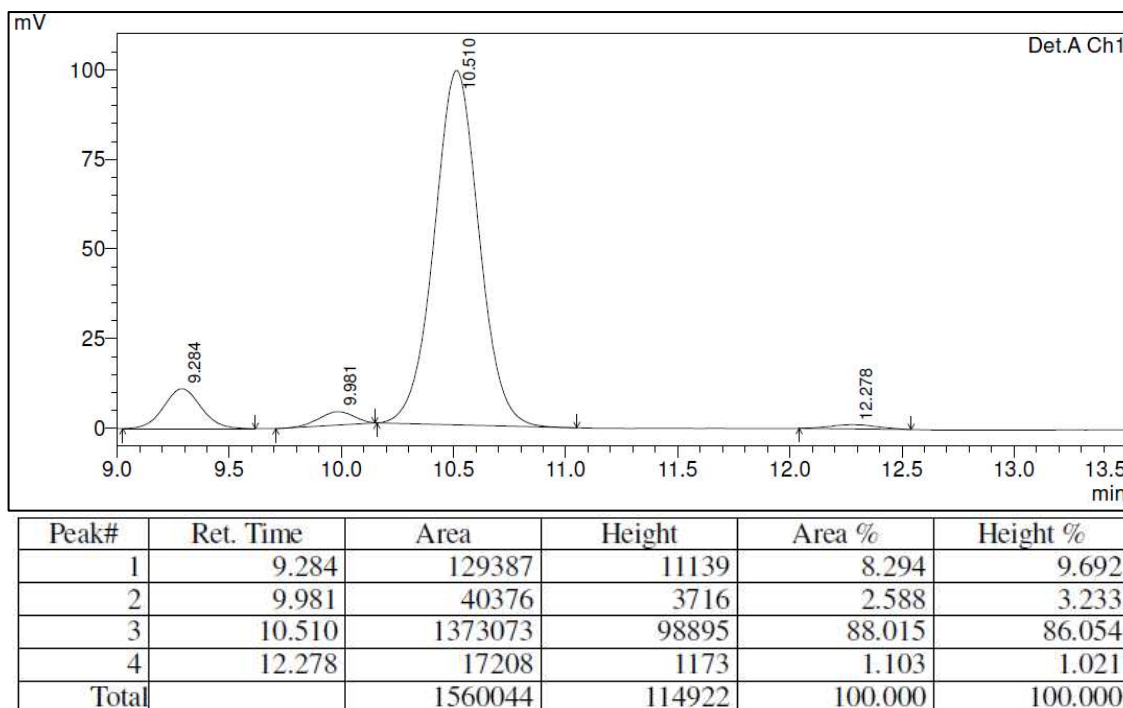
Fonte: Elaborado pela autora (2021).



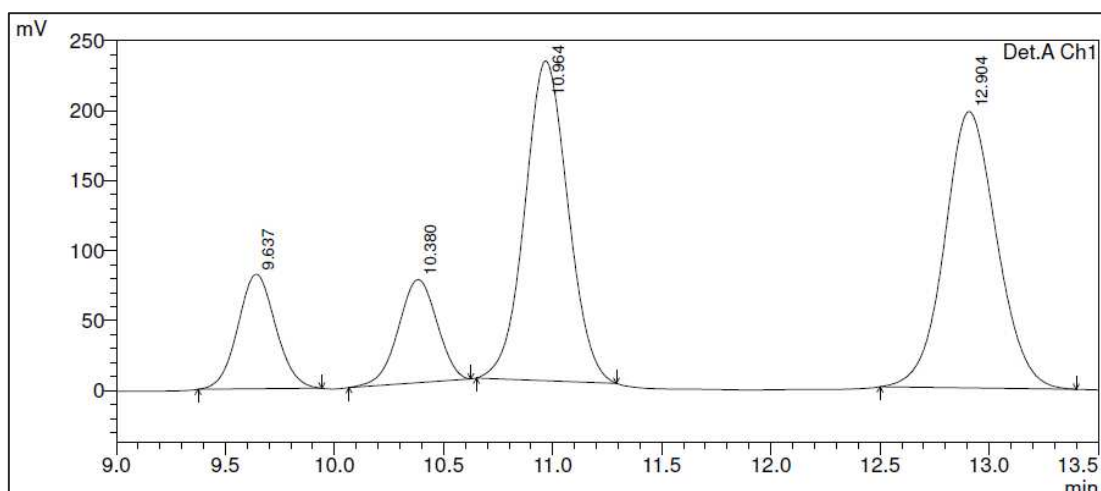
Figura 116 - Cromatograma de CLAE do composto **17b**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.963	1553720	137088	50.015	54.049
2	9.590	1552814	116549	49.985	45.951
Total		3106534	253637	100.000	100.000

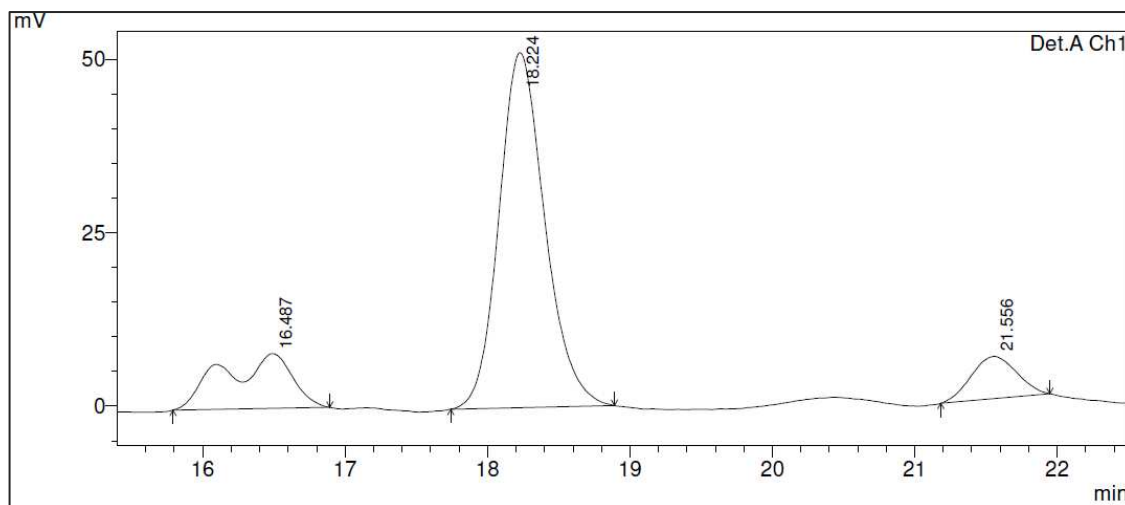
Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 117 - Cromatograma de CLAE do composto **19a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

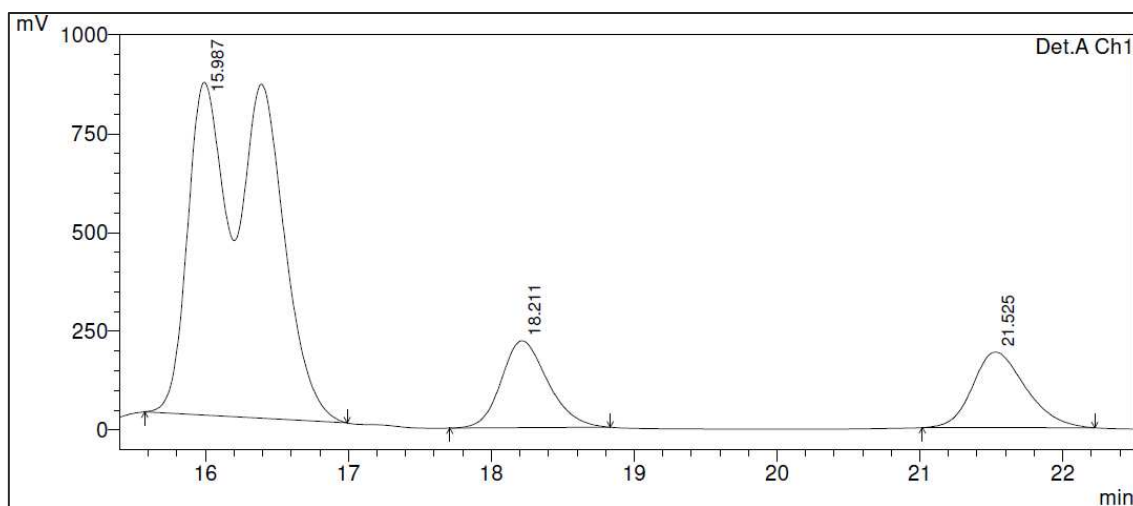
Figura 118 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19a**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

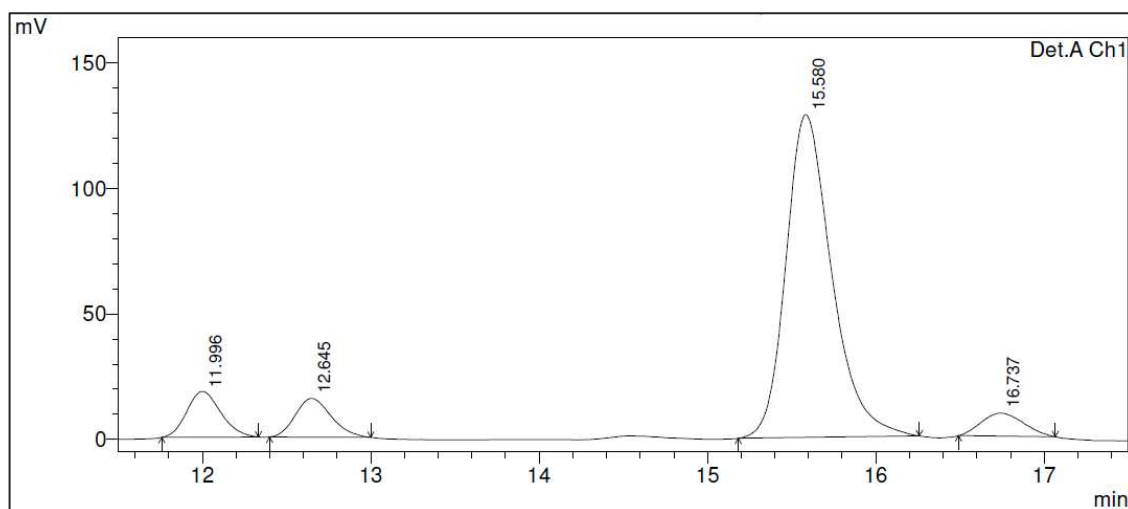
Figura 119 - Cromatograma de CLAE do composto **19b**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	16.487	262732	7883	17.005	12.103
2	18.224	1146781	51150	74.225	78.528
3	21.556	135492	6102	8.770	9.368
Total		1545005	65135	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

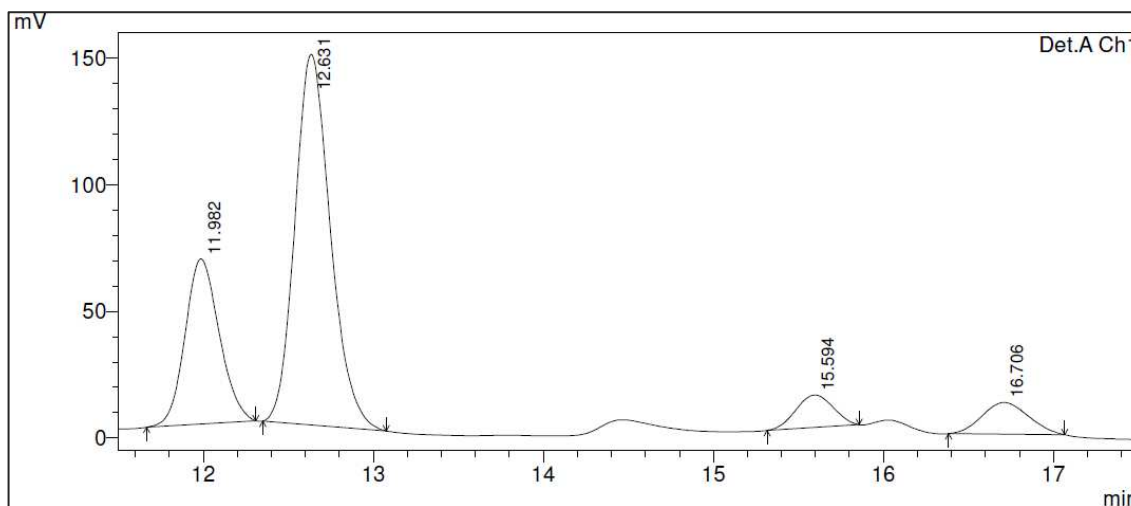
Figura 120 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19b**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

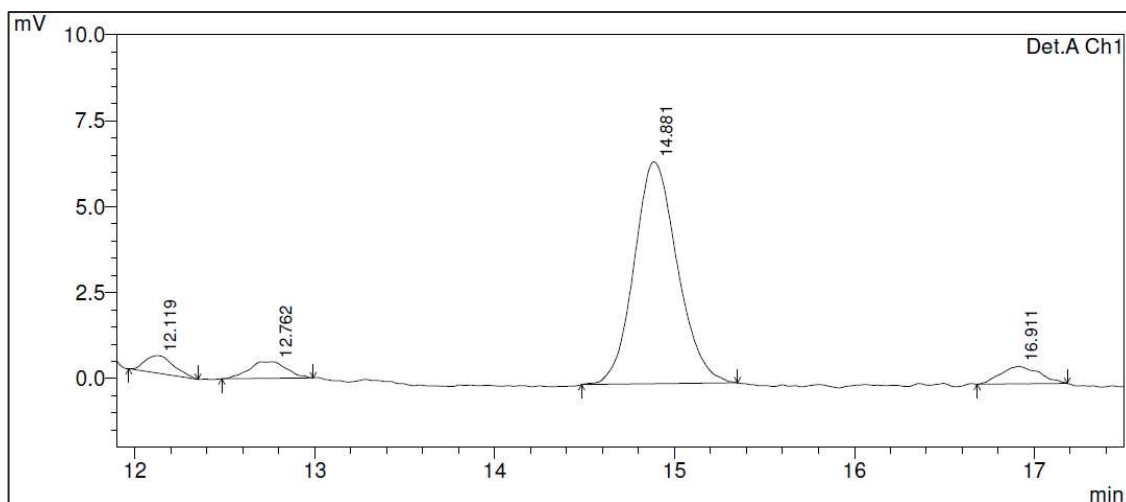
Figura 121 - Cromatograma de CLAE do composto **19c**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	11.996	256452	18288	8.314	10.648
2	12.645	229791	15478	7.450	9.012
3	15.580	2438379	128833	79.053	75.011
4	16.737	159851	9154	5.182	5.330
Total		3084474	171754	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

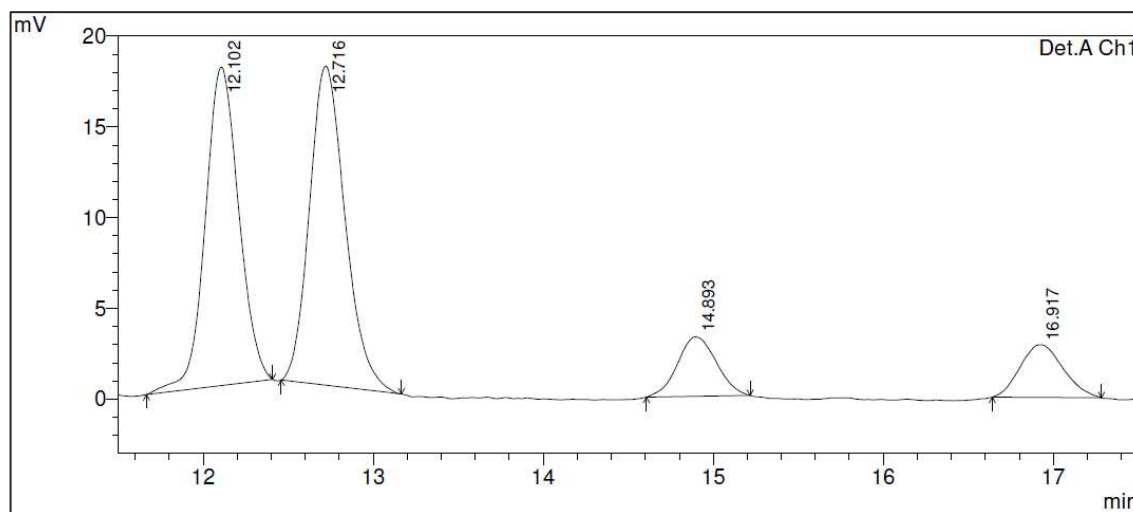
Figura 122 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19c**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

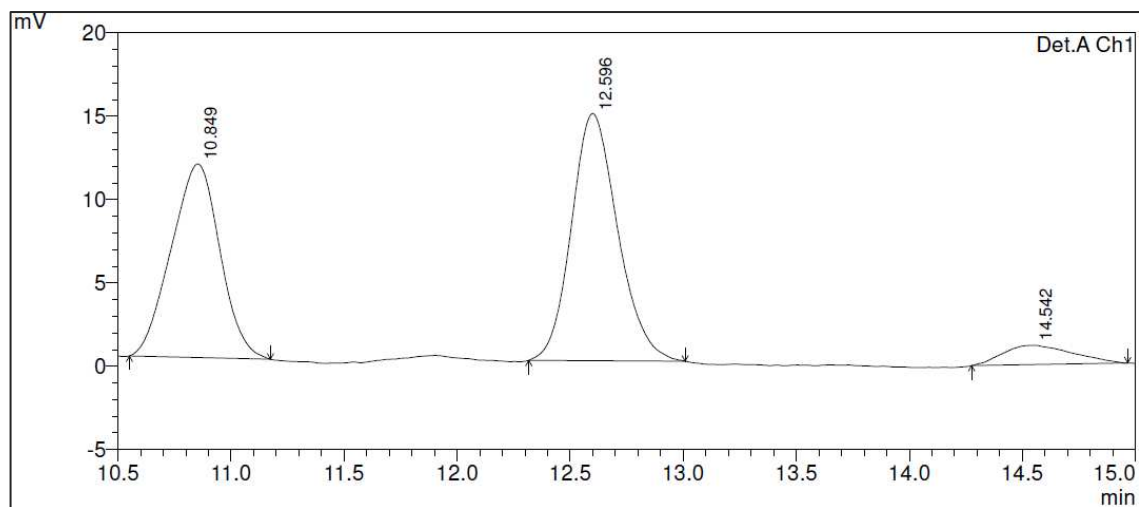
Figura 123 - Cromatograma de CLAE do composto **19d**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	12.119	5618	505	4.373	6.349
2	12.762	6949	478	5.410	6.005
3	14.881	108272	6463	84.294	81.274
4	16.911	7608	507	5.923	6.372
Total		128446	7952	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

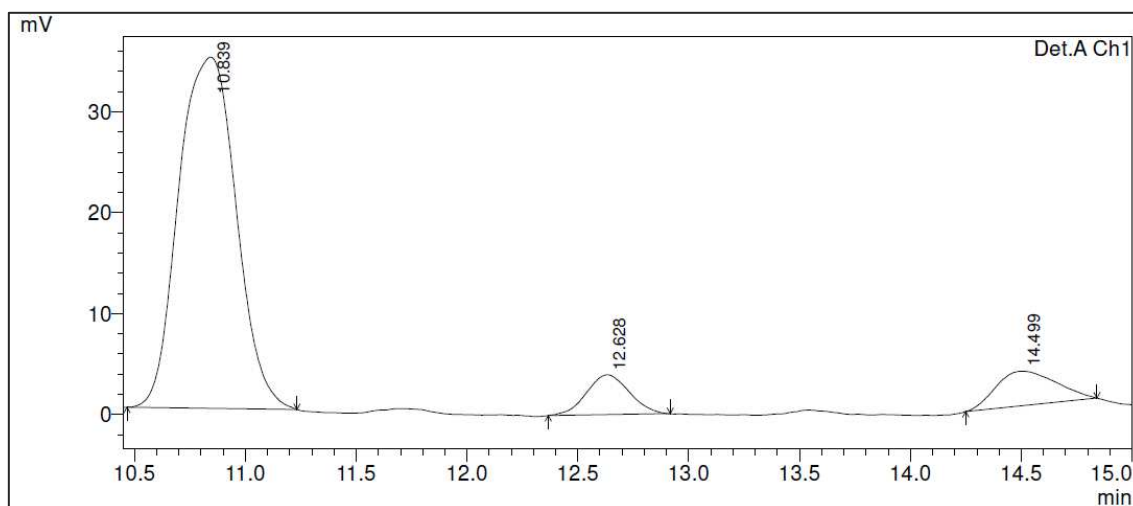
Figura 124 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19d**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

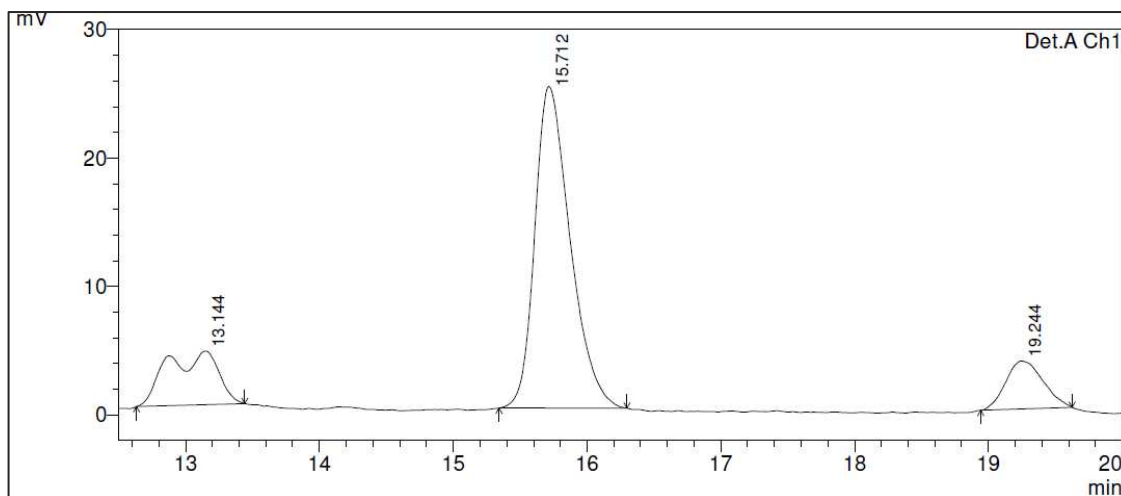
Figura 125 - Cromatograma de CLAE do composto **19e**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	10.849	174691	11620	42.523	42.073
2	12.596	211462	14834	51.474	53.708
3	14.542	24664	1165	6.004	4.219
Total		410818	27619	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

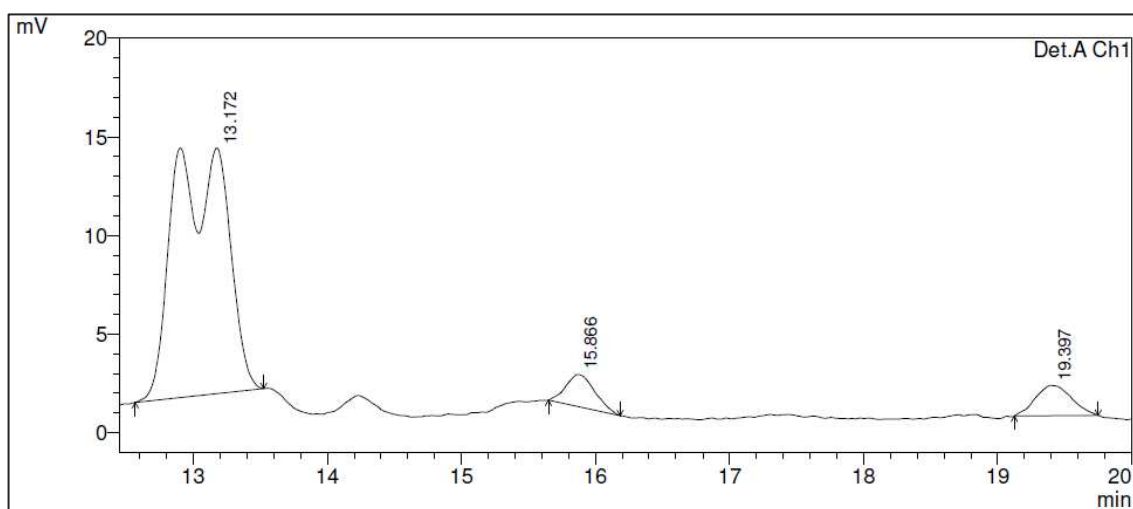
Figura 126 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19e**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

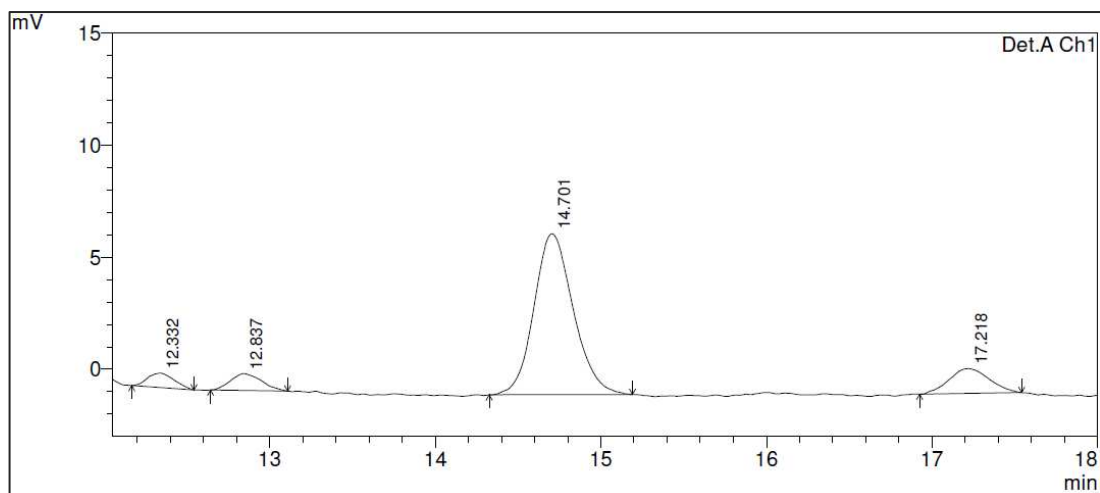
Figura 127 - Cromatograma de CLAE do composto **19f**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	13.144	110641	4177	17.188	12.665
2	15.712	460604	25067	71.555	76.007
3	19.244	72458	3736	11.256	11.328
Total		643703	32980	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

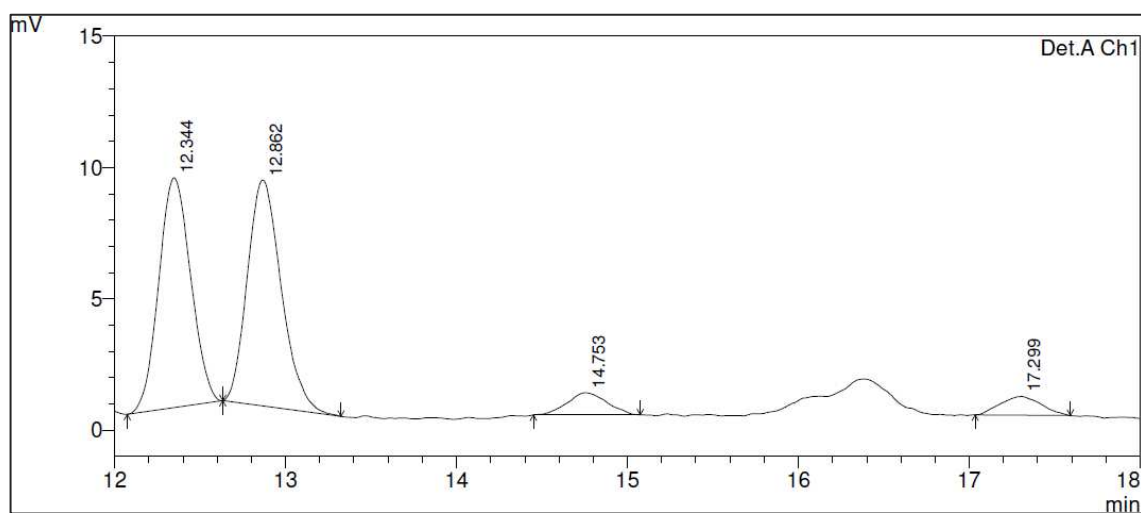
Figura 128 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19f**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 129 - Cromatograma de CLAE do composto **19g**

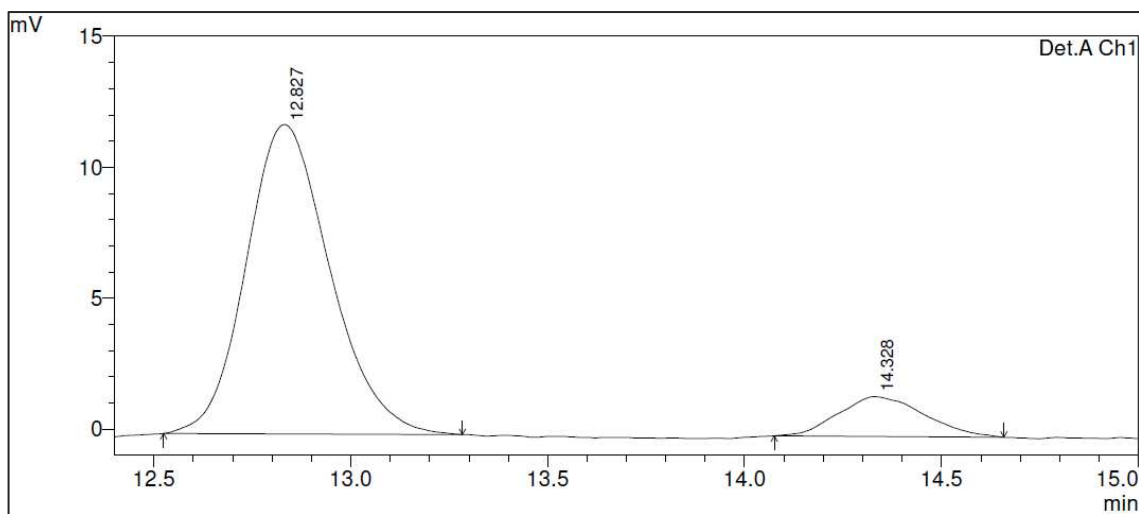
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	12.332	7105	635	4.597	6.557
2	12.837	9785	751	6.330	7.754
3	14.701	118860	7189	76.898	74.237
4	17.218	18818	1109	12.175	11.452
Total		154568	9684	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 130 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19g**

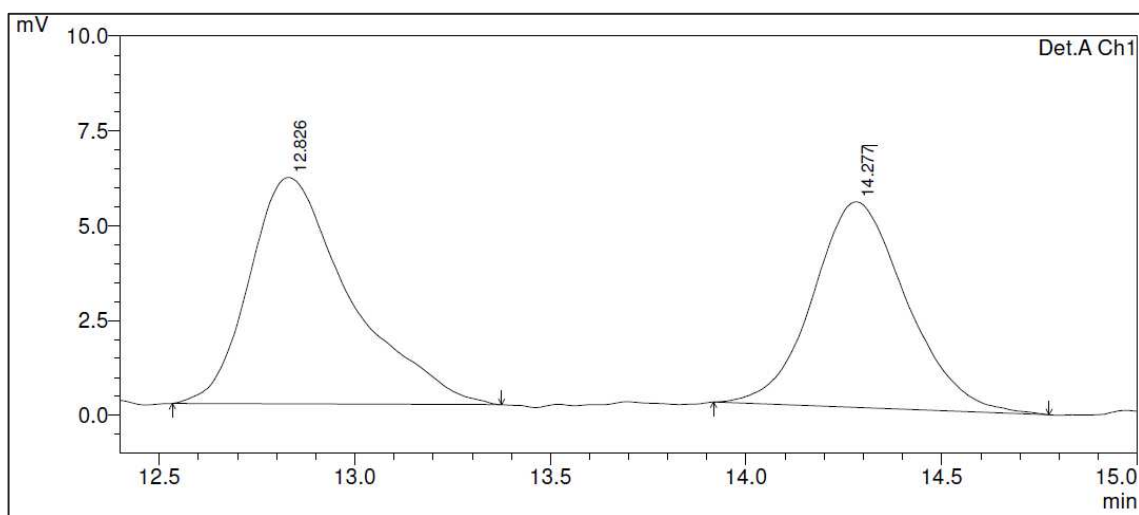
Fonte: Elaborado pela autora (2021).



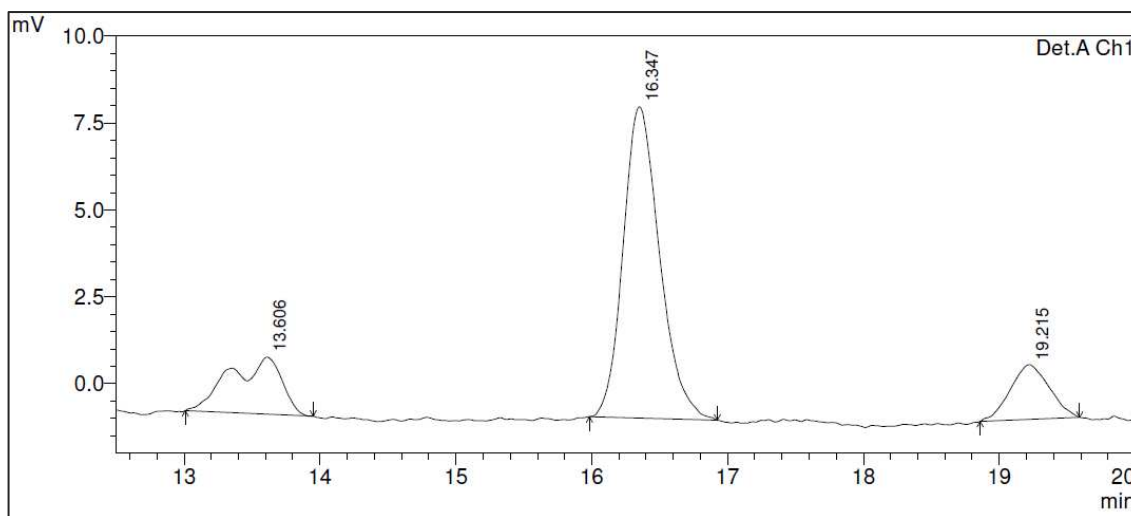
Figura 131 - Cromatograma de CLAE do composto **19h**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	12.827	175205	11825	88.393	88.624
2	14.328	23007	1518	11.607	11.376
Total		198212	13343	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

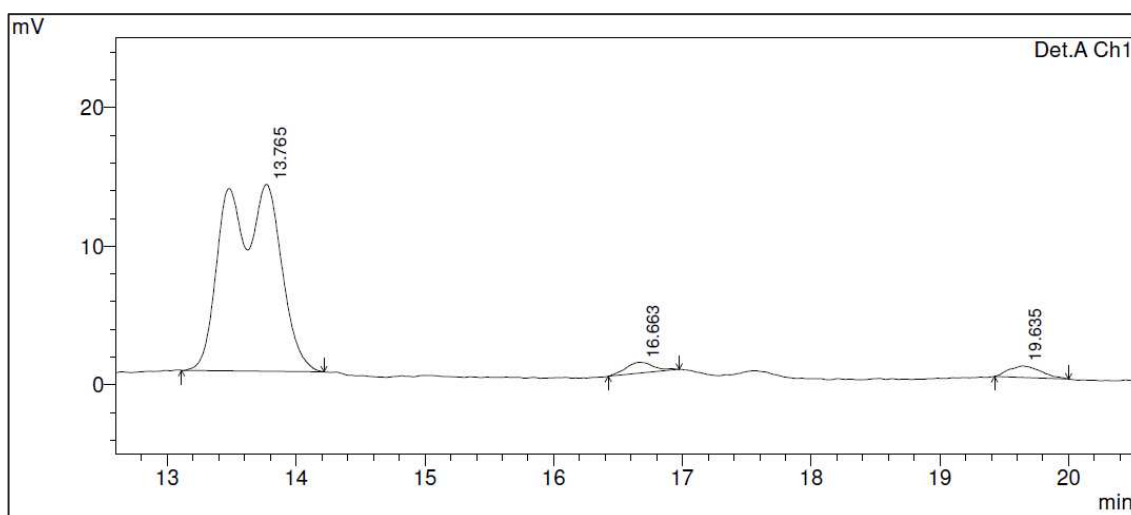
Figura 132 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19h**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

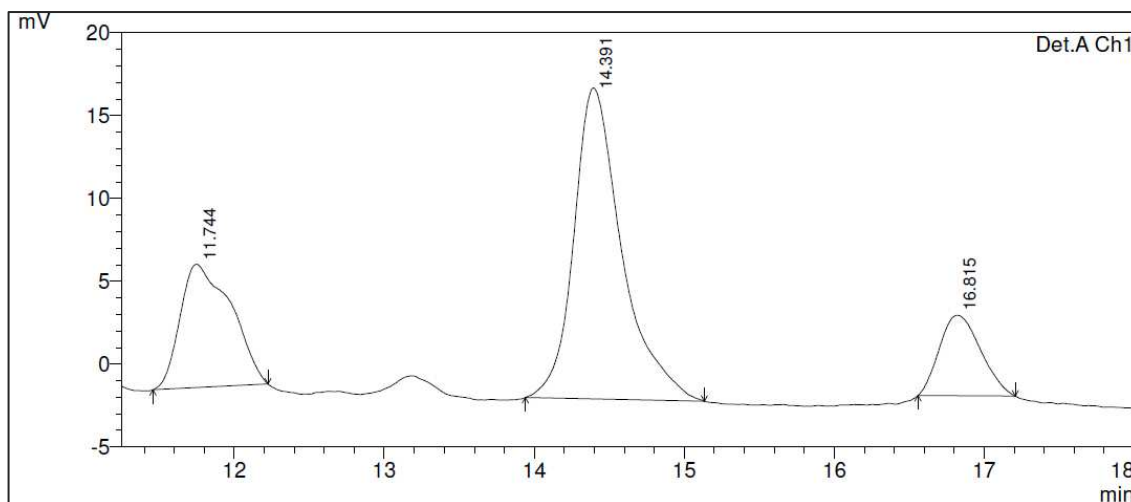
Figura 133 - Cromatograma de CLAE do composto **19i**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	13.606	43265	1643	17.862	13.487
2	16.347	167459	8958	69.135	73.548
3	19.215	31495	1579	13.003	12.964
Total		242219	12180	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

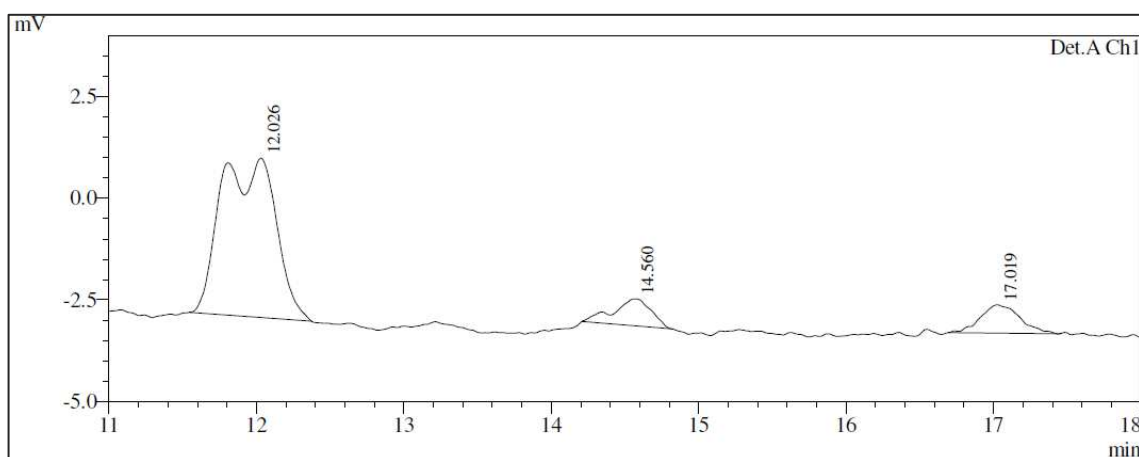
Figura 134 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19i**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

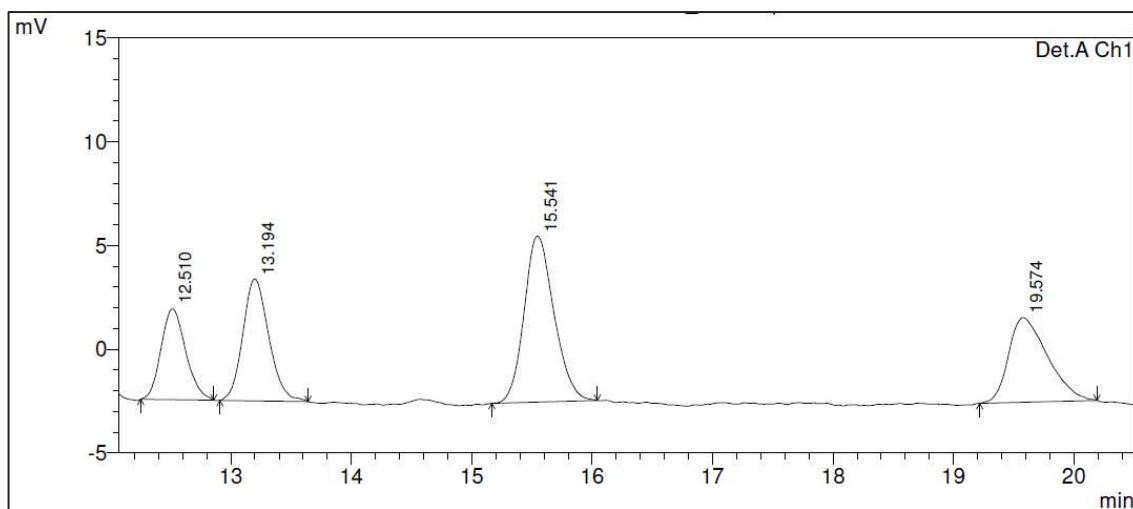
Figura 135 - Cromatograma de CLAE do composto **19j**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	11.744	175791	7457	25.576	23.970
2	14.391	418287	18781	60.857	60.371
3	16.815	93255	4872	13.568	15.659
Total		687332	31109	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

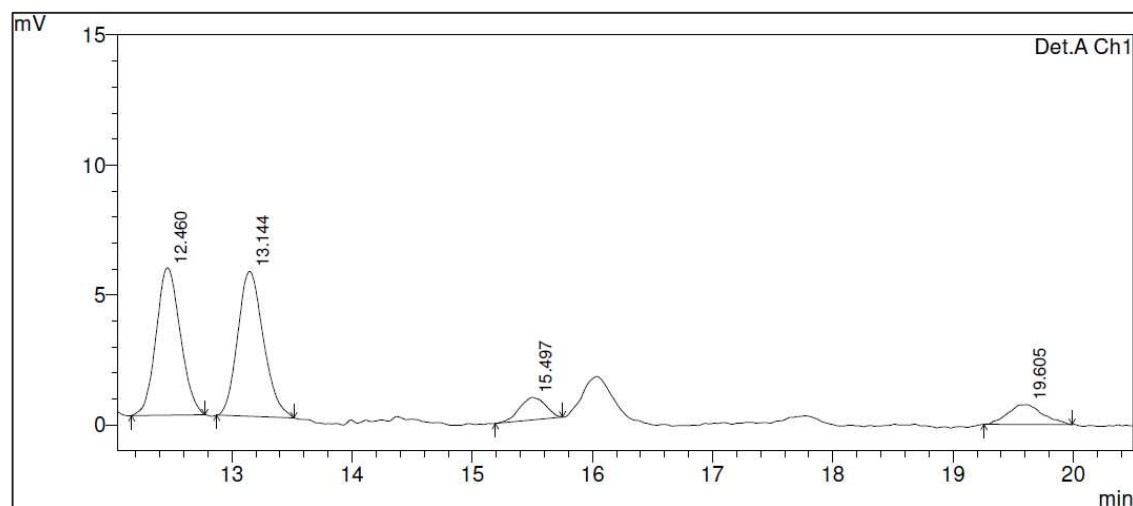
Figura 136 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19j**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

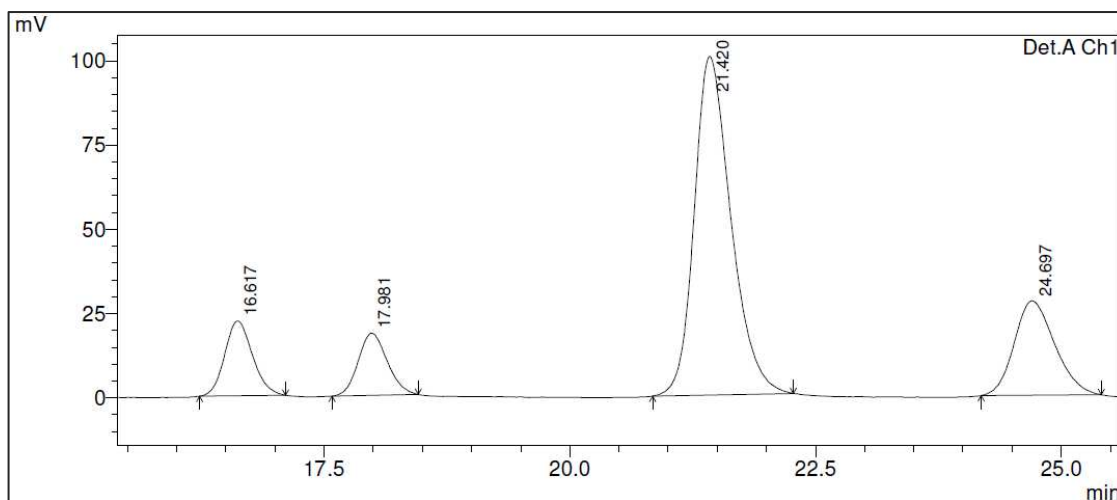
Figura 137 - Cromatograma de CLAE do composto **19k**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	12.510	62691	4386	16.435	19.616
2	13.194	88321	5882	23.154	26.308
3	15.541	138582	8006	36.331	35.806
4	19.574	91853	4085	24.080	18.270
Total		381447	22359	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

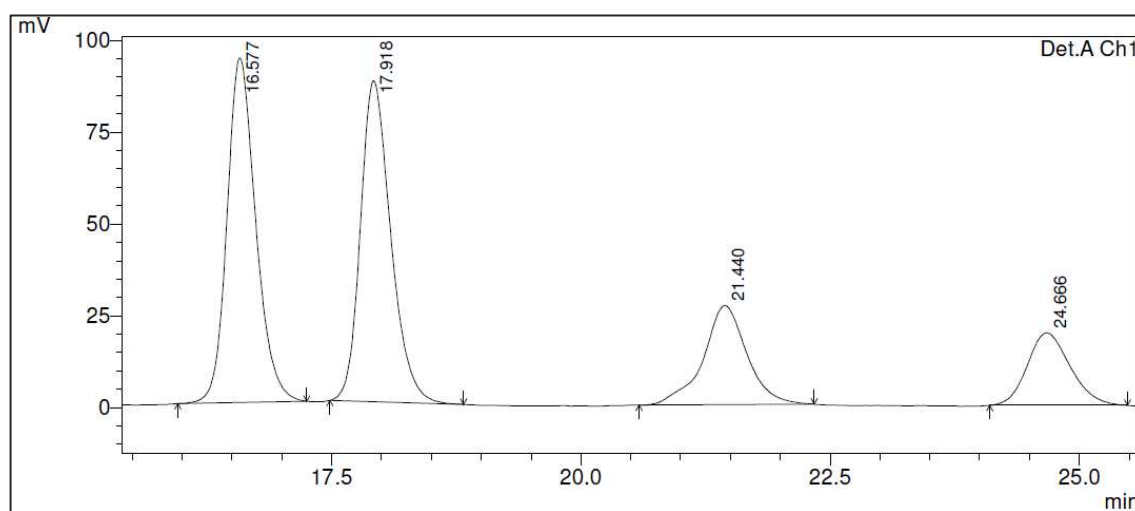
Figura 138 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19k**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

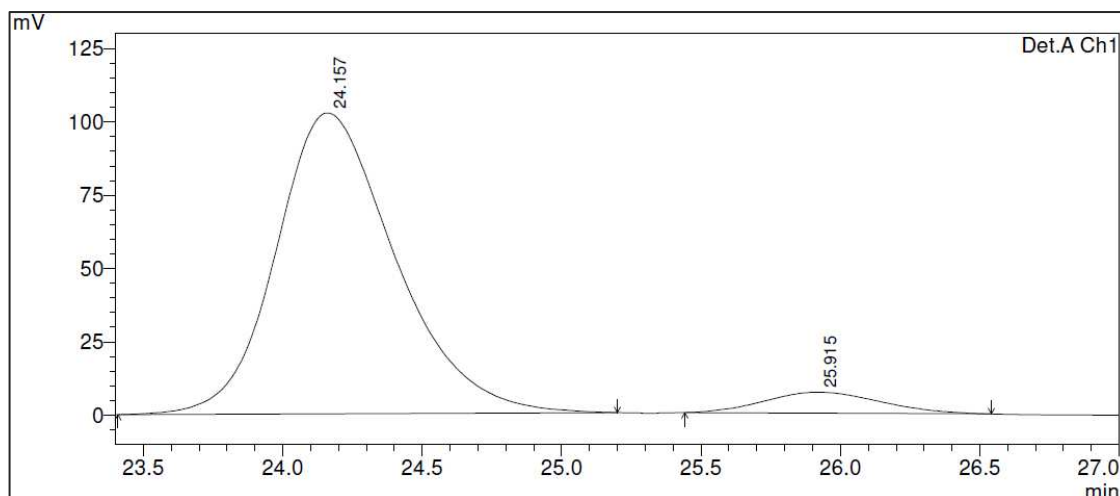
Figura 139 - Cromatograma de CLAE do composto **19I**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	16.617	436934	22200	10.320	13.122
2	17.981	379102	18454	8.954	10.907
3	21.420	2615457	100524	61.777	59.416
4	24.697	802222	28008	18.948	16.554
Total		4233714	169186	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

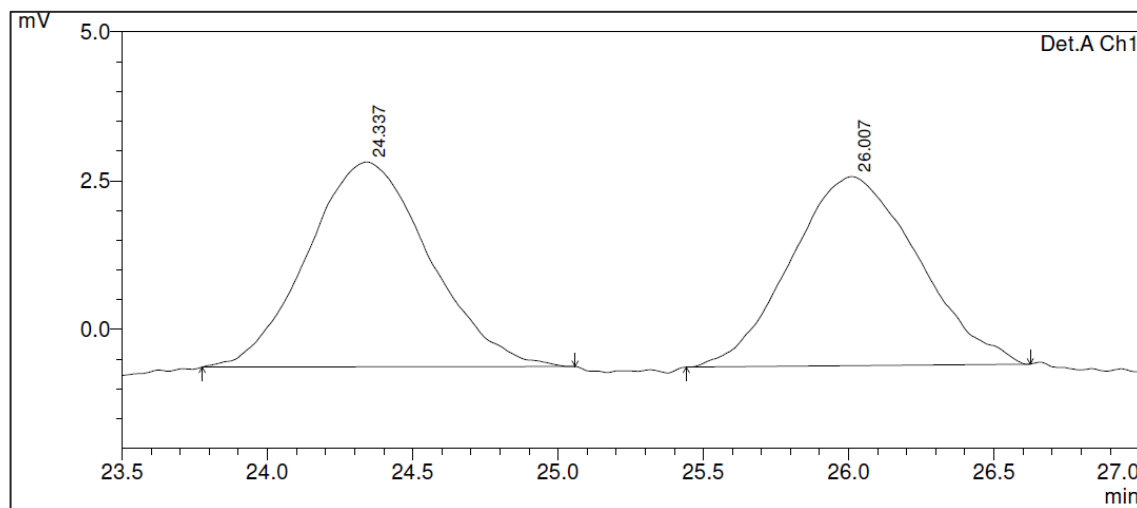
Figura 140 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19I**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

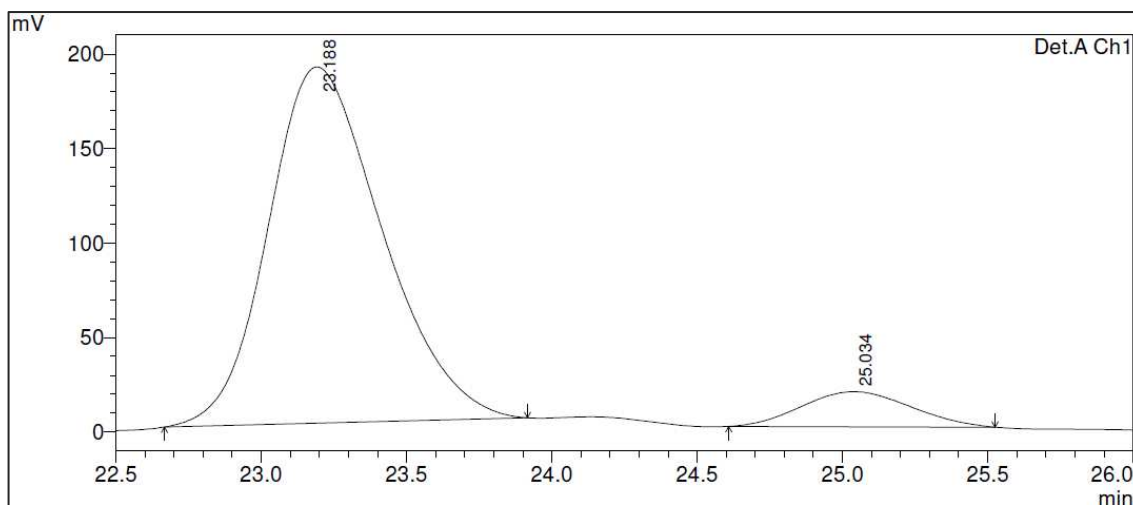
Figura 141 - Cromatograma de CLAE do composto **19m**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	24.157	3054674	102571	93.692	93.515
2	25.915	205652	7113	6.308	6.485
Total		3260326	109684	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

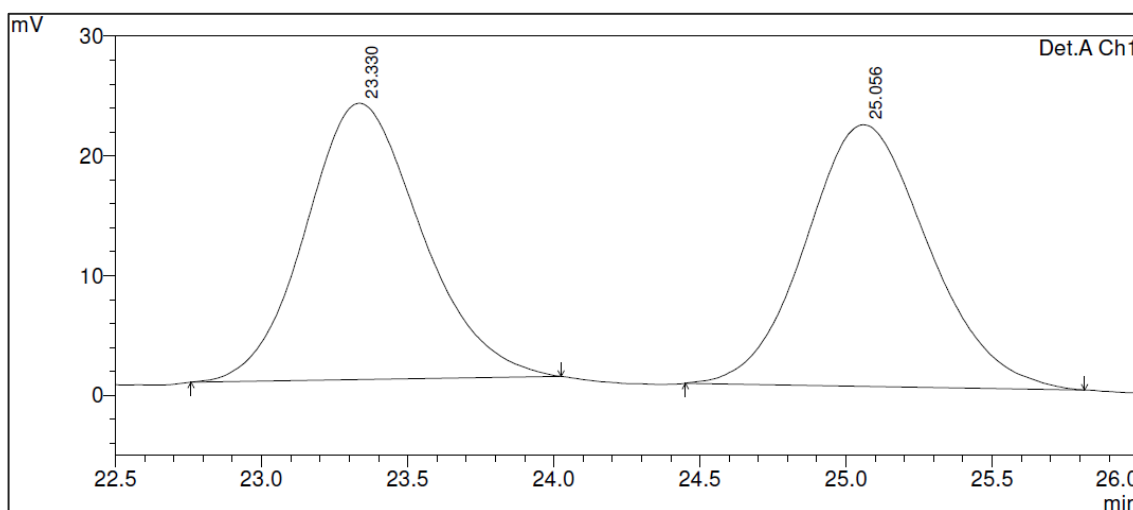
Figura 142 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19m**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

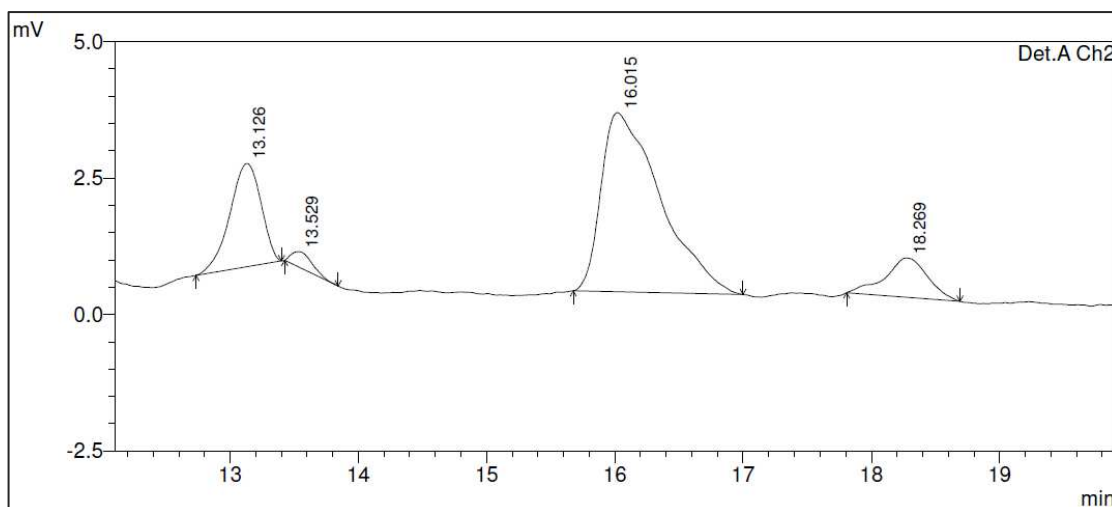
Figura 143 - Cromatograma de CLAE do composto **19n**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	23.188	5139018	188580	91.402	91.037
2	25.034	483429	18567	8.598	8.963
Total		5622447	207147	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

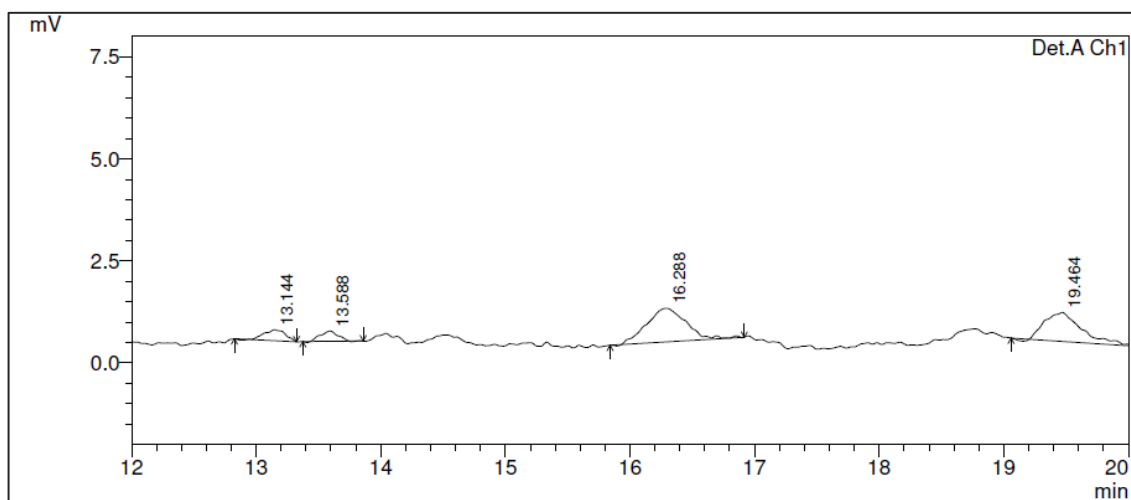
Figura 144 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19n**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 145 - Cromatograma de CLAE do composto **19o**

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	13.126	32087	1892	20.377	30.671
2	13.529	3214	278	2.041	4.500
3	16.015	105553	3282	67.032	53.191
4	18.269	16613	718	10.550	11.638
Total		157467	6170	100.000	100.000

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Figura 146 - Cromatograma de CLAE do racemato do composto **19o**

Fonte: Elaborado pela autora (2021).



## APÊNDICE C – Divulgação Científica

A divulgação científica de parte dos resultados obtidos ao longo desta tese foi realizada através da publicação do seguinte artigo: “*Design and preparation of a novel prolinamide-based organocatalyst for the solvent-free asymmetric aldol reaction*”. (MARTINS, et al. 2020). Somado a isso, foram realizadas também apresentações nos seguintes eventos:

- Apresentação oral na sessão coordenada da área de Química Orgânica no XXXII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química de Minas Gerais (2018) – “*Preparação e utilização de amino catalisadores em reações de adição aldólica*”.
- Apresentação de pôster na 43ª Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Química (2020) – “*Reações aldólicas assimétricas mediadas por aminocatalisadores em meio livre de solvente*”.