

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
MESTRADO EM QUÍMICA

Rafaela de Souza Martins

**PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE AMINO CATALISADORES - DERIVADOS DO
GLICEROL, *D*-MANITOL E *L*-AMINOÁCIDOS - EM REAÇÕES DE ADIÇÃO
ALDÓLICA**

Juiz de Fora

2017

Rafaela de Souza Martins

**PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DE AMINO CATALISADORES - DERIVADOS DO
GLICEROL, *D*-MANITOL E *L*-AMINOÁCIDOS - EM REAÇÕES DE ADIÇÃO
ALDÓLICA**

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

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Irene Bombonato

Juiz de Fora

2017

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.

Preparação e utilização de amino catalisadores - derivados do glicerol, D-manitol e L-aminoácidos - em reações de adição aldólica / Rafaela de Souza Martins. -- 2017.

208 p. : il.

Orientadora: Fernanda Irene Bombonato

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós Graduação em Química, 2017.

1. Amino catalisador. 2. Glicerol. 3. D-manitol. 4. L-aminoácidos.
5. Reação de adição aldólica. I. Bombonato, Fernanda Irene, orient.
II. Título.

AGRADECIMENTOS

À 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, pelo acalanto nos momentos difíceis, muitas vezes sem nem entenderem o motivo 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 colega de bancada, Mathias Pereira, pela paciência sempre e por dividir alguns de seus aprendizados desde a minha iniciação científica.

Aos amigos de laboratório que fiz nessa caminhada, Karine, Juliana/João, Camille, Wiliam, Ana, Luiza, Júlio, Jéssica, Rômulo, Filipe, Maria e Balbino, obrigada por compartilharem conhecimentos, dificuldades e alegrias que muito me fortaleceram para que chegasse até aqui.

Aos colegas dos outros Laboratórios, Pedro, Larissa, Andrés, Angelina, Camila, Isabela, Arthur, Eloah, Rodrigo, Daniele, Adriane, Amanda e Gustavo, obrigada pelas risadas e pelos momentos de descontração no Barril.

Aos demais colegas da graduação que passaram pela universidade.

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

À CAPES, pela bolsa concedida.

"O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem."

(Guimarães Rosa)

Apresentação

Este trabalho foi dividido em capítulos, sendo estes: introdução, objetivos, plano de síntese, resultados e discussão, parte experimental, conclusões, referências e apêndices.

RESUMO

Neste trabalho descrevemos a preparação de oito amino catalisadores, obtidos na forma de sal do trifluoroacetato. Quatro destes catalisadores foram preparados na forma da mistura de dois estereoisômeros, a partir do glicerol e os aminoácidos *L*-leucina, *L*-valina, *L*-fenilalanina e a *L*-prolina. Os outros quatro amino catalisadores foram preparados, em sua forma estereoisomericamente pura, a partir do *D*-manitol e os aminoácidos *L*-leucina, *L*-valina, *L*-fenilalanina e a *L*-prolina. Os oito amino catalisadores foram capazes de catalisar a reação de adição aldólica entre a cicloexanona e o 4-nitrobenzaldeído. Os produtos de adição foram obtidos em rendimentos que variaram de 58-95 %, sendo a maior *r.d.* de 1 : 9,12 (*sin:anti*), determinada por RMN de ¹H, e maior *e.e.* de 94 %, determinado por cromatografia líquida de alta eficiência. O melhor resultado, considerando o rendimento, a diastereo e a enantiosseletividade dos produtos formados, foi obtido quando o catalisador enantiomericamente puro derivado da *L*-prolina foi utilizado.

Palavras-chave: Amino catalisador. Glicerol. *D*-manitol. *L*-aminoácidos. Reação de adição aldólica.

ABSTRACT

In this work we describe a preparation of eight amino-catalysts, obtained as a trifluoroacetate salt. Four of these catalysts were prepared, in the form of the mixture of two stereoisomers, from glycerol and the amino acids *L*-leucine, *L*-valine, *L*-phenylalanine and *L*-proline. The other four amino-catalysts were prepared in stereoisomerically pure form from *D*-mannitol and the amino acids *L*-leucine, *L*-valine, *L*-phenylalanine and *L*-proline. The eight amino-catalysts were able to catalyze the aldol addition reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde. The addition products were obtained in yields ranging from 58-95 %, the highest *d.r.* from 1:9.1 (*sin: anti*), determined by ¹H NMR, and higher *e.e.* of 94 %, determined by high performance liquid chromatography. The best result, considering the yield, diastereomer and enantioselectivity of the formed products, was obtained when the enantiomerically pure *L*-proline derived catalyst was used.

Key words: Amino catalyst. Glycerol. *D*-mannitol. *L*-amino acids. Aldol reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de organocatalisadores mais utilizados.....	19
Figura 2: Estado de Transição proposto por Singh e colaboradores.	27
Figura 3: Compostos propostos nesse trabalho 9a-d	29
Figura 4: Compostos propostos nesse trabalho (<i>S,S</i>) 21a-d	30
Figura 5: Estereoisômeros de 8a	42
Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 8a	43
Figura 7: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 8a	44
Figura 8: Expansão 2 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 8a	45
Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 8a	46
Figura 10: Mapa de contorno HMBC do composto 8a	47
Figura 11: Estereoisômeros do composto 9a	48
Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) do composto 9a	50
Figura 13: Expansão do espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) do composto 9a	50
Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 125 MHz) do composto 9a	51
Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 12a (bruto reacional).	55
Figura 16: Estados de transição propostos para a formação do diastereoisômero majoritário <i>anti</i> , utilizando catalisadores derivados de aminas primárias (a) e secundária (b).....	56
Figura 17: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 9b	57
Figura 18: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 9d	57
Figura 19: Estruturas das enaminas formadas.....	58
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 20a	61
Figura 21: Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 20a	62
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 20a	63
Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) do composto 21a	65
Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 125 MHz) do composto 21a	66
Figura 25: Estados de transição propostos para a formação do diastereoisômero majoritário <i>anti</i> , utilizando catalisadores derivados de aminas primárias e secundária.....	69
Figura 26: Compostos inéditos preparados neste trabalho.....	98

Figura 27: Espectro de RMN de ^1H do composto 2 (CDCl_3 , 500 MHz).....	106
Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2 (CDCl_3 , 125 MHz).....	107
Figura 29: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 2	108
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H do composto 3 (CDCl_3 , 500 MHz).	109
Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3 (CDCl_3 , 125 MHz).....	110
Figura 32: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 3	111
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (CDCl_3 , 500 MHz).	112
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4 (CDCl_3 , 125 MHz).....	113
Figura 35: Espectro de RMN de DEPT135 do composto 4 (CDCl_3 , 125 MHz).	114
Figura 36: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY do composto 4 (CDCl_3).....	115
Figura 37: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 4	116
Figura 38: Espectro de RMN de ^1H do composto 5 (CDCl_3 , 500 MHz).	117
Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5 (CDCl_3 , 125 MHz).....	118
Figura 40: Espectro de RMN de DEPT135 do composto 5 (CDCl_3 , 125 MHz).	119
Figura 41: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 5	120
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H do composto 7a (CDCl_3 , 500 MHz).	121
Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7a (CDCl_3 , 125 MHz).....	122
Figura 44: Espectro de RMN de ^1H do composto 7b (CDCl_3 , 500 MHz).	123
Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7b (CDCl_3 , 125 MHz).....	124
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H do composto 7c (CDCl_3 , 500 MHz).....	125
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7c (CDCl_3 , 125 MHz).	126
Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do composto 7d (CDCl_3 , 500 MHz).	127
Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7d (CDCl_3 , 125 MHz).....	128
Figura 50: Espectro de RMN de ^1H do composto 8a (CDCl_3 , 500 MHz).	129
Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8a (CDCl_3 , 125 MHz).....	130
Figura 52: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HMBC do composto 8a (CDCl_3).....	131
Figura 53: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 8a	132
Figura 54: Espectro de RMN de ^1H do composto 8b (CDCl_3 , 500 MHz).	133
Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8b (CDCl_3 , 125 MHz).....	134
Figura 56: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY do composto 8b (CDCl_3).....	135
Figura 57: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 8b	136
Figura 58: Espectro de RMN de ^1H do composto 8c (CDCl_3 , 500 MHz).....	137
Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8c (CDCl_3 , 125 MHz).	138

Figura 60: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 8c .	139
Figura 61: Espectro de RMN de ^1H do composto 8d (CDCl_3 , 500 MHz).	140
Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8d (CDCl_3 , 125 MHz).	141
Figura 63: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 8d .	142
Figura 64: Espectro de RMN de ^1H do composto 9a (D_2O , 500 MHz).	143
Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9a (D_2O , 125 MHz).	144
Figura 66: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY do composto 9a (D_2O).	145
Figura 67: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HMBC do composto 9a (D_2O).	146
Figura 68: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 9a .	147
Figura 69: Espectro de RMN de ^1H do composto 9b (D_2O , 500 MHz).	148
Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9b (D_2O , 125 MHz).	149
Figura 71: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 9b .	150
Figura 72: Espectro de RMN de ^1H do composto 9c (D_2O , 500 MHz).	151
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9c (D_2O , 125 MHz).	152
Figura 74: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 9c .	153
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H do composto 9d (D_2O , 500 MHz).	154
Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9d (D_2O , 125 MHz).	155
Figura 77: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY do composto 9d (D_2O).	156
Figura 78: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HMBC do composto 9d (D_2O).	157
Figura 79: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 9d .	158
Figura 80: Espectro de RMN de ^1H do composto 12 (CDCl_3 , 500 MHz).	159
Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 12 (CDCl_3 , 125 MHz).	160
Figura 82: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 12 .	161
Figura 83: Espectro de RMN de ^1H do composto 14 (CDCl_3 , 500 MHz).	162
Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 14 (CDCl_3 , 125 MHz).	163
Figura 85: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 14 .	164
Figura 86: Espectro de RMN de ^1H do composto 16 (CDCl_3 , 500 MHz).	165
Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 16 (CDCl_3 , 125 MHz).	166
Figura 88: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 16 .	167
Figura 89: Espectro de RMN de ^1H do composto 17 (CDCl_3 , 500 MHz).	168
Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 17 (CDCl_3 , 125 MHz).	169
Figura 91: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 17 .	170
Figura 92: Espectro de RMN de ^1H do composto 18 (CDCl_3 , 500 MHz).	171

Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 18 (CDCl_3 , 125 MHz).....	172
Figura 94: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 18	173
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H do composto 19 (CDCl_3 , 500 MHz).....	174
Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 19 (CDCl_3 , 125 MHz).....	175
Figura 97: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 19	176
Figura 98: Espectro de RMN de ^1H do composto 20a (CDCl_3 , 500 MHz).....	177
Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20a (CDCl_3 , 125 MHz).....	178
Figura 100: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 20a	179
Figura 101: Espectro de RMN de ^1H do composto 20b (CDCl_3 , 500 MHz).....	180
Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20b (CDCl_3 , 125 MHz).....	181
Figura 103: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 20b	182
Figura 104: Espectro de RMN de ^1H do composto 20c (CDCl_3 , 500 MHz).....	183
Figura 105: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20c (CDCl_3 , 125 MHz).....	184
Figura 106: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 20c	185
Figura 107: Espectro de RMN de ^1H do composto 20d (CDCl_3 , 500 MHz).....	186
Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20d (CDCl_3 , 125 MHz).....	187
Figura 109: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 20d	188
Figura 110: Espectro de RMN de ^1H do composto 21a (D_2O , 500 MHz).....	189
Figura 111: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21a (D_2O , 125 MHz).....	190
Figura 112: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 21a	191
Figura 113: Espectro de RMN de ^1H do composto 21b (D_2O , 500 MHz).....	192
Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21b (D_2O , 125 MHz).....	193
Figura 115: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 21b	194
Figura 116: Espectro de RMN de ^1H do composto 21c (D_2O , 500 MHz).....	195
Figura 117: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21c (D_2O , 125 MHz).....	196
Figura 118: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 21c	197
Figura 119: Espectro de RMN de ^1H do composto 21d (D_2O , 500 MHz).....	198
Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21d (D_2O , 125 MHz).....	199
Figura 121: Espectro no IV (ATR) ν (cm^{-1}) do composto 21d	200
Figura 122: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 9a	201
Figura 123: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 9b	202

Figura 124: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 9c.....	203
Figura 125: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 9d.....	204
Figura 126: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 21a.....	205
Figura 127: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 21b.....	206
Figura 128: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 21c.....	207
Figura 129: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 21d.....	208

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados descritos por List e colaboradores para a utilização de derivados de aminoácidos como catalisadores na reação de adição aldólica entre a propanona e o 4-nitrobenzaldeído.	23
Tabela 2: Resultados das reações de adição aldólica assimétrica catalisada por <i>L</i> -aminoácidos descritas por Córdova e colaboradores	25
Tabela 3: Reação de adição aldólica catalisada por <i>L</i> -Tre e <i>O</i> - ^t But- <i>L</i> -Tre descrita por Barbas e colaboradores.	26
Tabela 4: Resultados descritos por Singh e colaboradores para reação de adição aldólica catalisada por derivados da <i>L</i> -prolina.	27
Tabela 5: Condições reacionais utilizadas na preparação do azido 4	37
Tabela 6: Condições reacionais utilizadas na preparação do amino 5	38
Tabela 7: Resultado da reação de adição aldólica entre a cicloexanona e o 4-nitrobenzaldeído para os aminocatalisadores 9a-d	53
Tabela 8: Resultados da reação de adição aldólica entre a cicloexanona e o 4-nitrobenzaldeído para os compostos 21a-d	68

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart	21
Esquema 2: Modo de ativação via enamina.	21
Esquema 3: Modo de ativação via íon imínio.	22
Esquema 4: Esquema geral para a reação de adição aldólica.	22
Esquema 5: Mecanismo via formação de um intermediário enamina proposto por List e colaboradores.	24
Esquema 6: Reação de adição aldólica proposta neste trabalho.	30
Esquema 7: Rota reacional para a preparação do amino 5	31
Esquema 8: Reação de proteção do grupo amino nos <i>L</i> -aminoácidos.	32
Esquema 9: Esquema reacional para a preparação dos compostos 9a-d	32
Esquema 10: Reações aldólicas assimétricas propostas neste trabalho.	33
Esquema 11: Esquema reacional de preparação dos compostos 21a-d a partir do <i>D</i> -manitol.	34
Esquema 12: Preparação do cetral 2	35
Esquema 13: Preparação do iodeto 3	35
Esquema 14: Preparação do azido 4	36
Esquema 15: Preparação do amino 5 utilizando PPh ₃	38
Esquema 16: Preparação do aminocetal 5 utilizando 15 mol % de Pd/C e H _{2(g)}	39
Esquema 17: Preparação dos <i>L</i> -aminoácidos <i>N</i> -Boc protegidos 7a-d	41
Esquema 18: Preparação dos compostos <i>N</i> -Boc protegidos 8a-d	41
Esquema 19: Preparação dos compostos 9a-d	48
Esquema 20: Produtos esperados na reação de adição aldólica entre a ciclohexanona e o 4-nitrobenzaldeído.	52
Esquema 21: Preparação do acetonídeo 14	58
Esquema 22: Preparação do cetral quiral 16	59
Esquema 23: Preparação do amino quiral 19	59
Esquema 24: Preparação dos compostos estereoisomericamente puros com os <i>L</i> -aminoácidos <i>N</i> -Boc protegidos 20a-d	60
Esquema 25: Preparação dos compostos estereoisomericamente puros 21a-d	64
Esquema 26: Produtos esperados na reação de adição aldólica entre a ciclohexanona e o 4-nitrobenzaldeído.	67

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

(Boc) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butila
AcOEt	Acetato de etila
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonil
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
COSY	Espectroscopia de Correlação homonuclear ¹ H- ¹ H
<i>d</i>	Dupleto
DCC	<i>N,N</i> -d ciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Duplo dupleto
<i>ddd</i>	Duplo dupleto duplo
DEPT	Aprimoramento sem distorção por transferência de polarização
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
HMBC	Correlação de ligação múltipla heteronuclear
Hz	Hertz
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IV	Infravermelho
IV (ATR)	Infravermelho (Reflexão Total Atenuada)
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>L</i> -Ter	<i>L</i> -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 ₃	Trifenilfosfina
Ppm	Partes por milhão
<i>q</i>	Quarteto
<i>qd</i>	Quarteto de duplete
<i>qui</i>	Quinteto
<i>r.d.</i>	Razão diastereoisomérica
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<i>s</i>	Simpleto
<i>sl</i>	Sinal largo
<i>t</i>	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
<i>tdd</i>	Triplete de duplo duplete.
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
Δ	Deslocamento químico
ν	Estiramento da ligação
μ	Micro
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. ORGANOCATÁLISE	19
1.2. AMINO CATÁLISE.....	20
1.3. REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA.....	22
2. OBJETIVOS	29
2.1. OBJETIVO GERAL	29
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3. PLANO DE SÍNTESE.....	31
3.1. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS RACÊMICOS 9a-d	31
3.2. ESTUDOS DOS COMPOSTOS 9a-d COMO AMINO CATALISADORES	33
3.3. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 21a-d	33
3.4. ESTUDOS DOS COMPOSTOS 21a-d COMO AMINO CATALISADORES	34
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 9a-d	35
4.2. ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DOS COMPOSTOS 9a-d EM REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA.	52
4.3. PREPARAÇÃO DOS DIASTEREISÔMEROS 21a-d	58
4.4. ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DOS COMPOSTOS 21a-d EM REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA	66
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	70
5.1. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (±)-2,2-DIMETIL-4-METANOL-1,3-DIOXOLANO (2)	70
5.2. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (±)-2,2-DIMETIL-4-IODOMETIL-1,3-DIOXOLANO (3)	71
5.3. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (±)-2,2-DIMETIL-4-AZIDOMETIL-1,3-DIOXOLANO (4)	72
5.4. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (±)-2,2-DIMETIL-4-AMINOMETIL-1,3-DIOXOLANO (5)	73
5.5. PROCEDIMENTO DE PROTEÇÃO DAS AMINAS DOS AMINOÁCIDOS (7a-d).....	74
5.6. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DOS AMINO CATALISADORES AMINO PROTEGIDOS (8a-d)	77

5.7. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DOS AMINO CATALISADORES (9a-d).....	81
5.8. REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA.....	84
5.9. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-BIS((<i>R</i>)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL) ETANO-1,2-DIOL (14).....	85
5.10. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (<i>S</i>)-2,2-DIMETIL-4-METANOL-1,3-DIOXOLANO (16)	86
5.11. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (<i>R</i>)-2,2-DIMETIL-4-IODOMETIL-1,3-DIOXOLANO (17)	88
5.12. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (<i>S</i>)-2,2-DIMETIL-4-AZIDOMETIL-1,3-DIOXOLANO (18)	89
5.13. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (<i>S</i>)-2,2-DIMETIL-4-AMINOMETIL-1,3-DIOXOLANO (19)	90
5.14. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DOS AMINO CATALISADORES AMINO PROTEGIDOS (20a-d)	91
5.15. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DOS AMINO CATALISADORES (21a-d).....	95
6. CONCLUSÕES	98
REFERÊNCIAS	100
APÊNDICE A	105
APÊNDICE B.....	201

1. INTRODUÇÃO

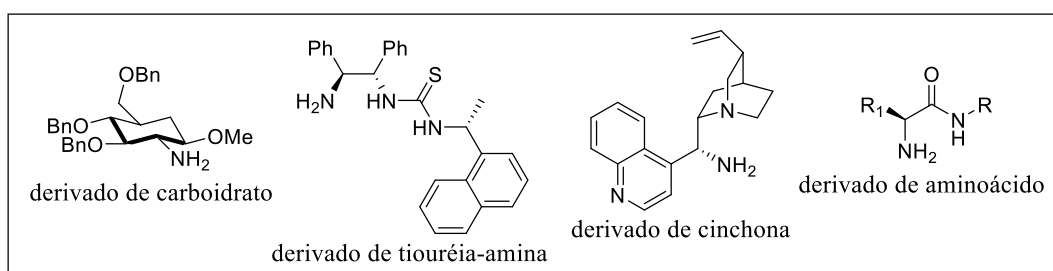
1.1. ORGANOCATÁLISE

A síntese de compostos enantiomericamente puros é de grande importância nas áreas farmacêutica, agropecuária, de perfumaria, de flavorizantes, na síntese de moléculas com aplicações biológicas e afins. O crescente interesse por essas substâncias pode ser observado tanto na comunidade acadêmica quanto no setor químico industrial, e como resposta a esta demanda, novas metodologias tem sendo desenvolvidas para a preparação desses compostos em laboratório. Em meio as estes avanços a organocatálise merece destaque devido a sua grande versatilidade frente aos tipos de catálise (BARREIRO; FERREIRA & COSTA, 1997; PELLISSIER, 2007; RAMBO, 2010; STORCH & TRAPP, 2016).

A organocatálise se refere a uma forma de catálise na qual um composto orgânico (constituídos por átomos de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e outros elementos não metálicos), denominado de organocatalisador, atua no aumento da velocidade de uma reação química, através de uma mudança no mecanismo. Normalmente são utilizados em quantidade subestequiométrica e quase sempre regenerados ao final do processo (CHEONG *et al.*, 2011).

O termo "organocatalisador" é uma concatenação das palavras "orgânico" e "catalisador" e foi empregado pela primeira vez em 2000 por MacMillan. Dentre os compostos mais utilizados como organocatalisadores podemos destacar os derivados de carboidrato, de tiouréia-amina, de cinchona, de aminoácidos, entre outros (**Figura 1**) (AMARANTE & COELHO, 2009; SHAIKH, 2014; DALKO & MOISAN, 2004; VOGEL *et al.*, 2016; CHEONG *et al.*, 2011; PENG & SHAO, 2008).

Figura 1: Exemplos de organocatalisadores mais utilizados.



FONTE: ADAPTADA DE PENG & SHAO, 2008.

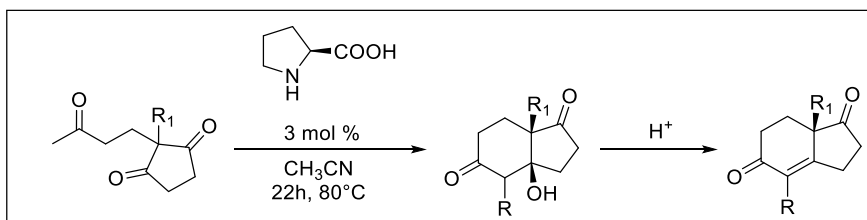
Os organocatalisadores podem ser classificados em quatro grupos distintos: ácidos de Lewis, bases de Lewis, ácidos de Brønsted e bases de Brønsted, sendo que, as bases de Lewis, tais como as aminas, dominam o campo da organocatálise (LIST, 2007). Os organocatalisadores, de um modo geral, podem atuar em diversas reações por meio de diferentes modos de ativação, como por exemplo: formação de pares iônicos, ligação de hidrogênio, catálise por orbital molecular ocupado isoladamente (catálise SOMO) ou através da formação de um equilíbrio imina-enamina (MACMILLAN, 2008).

A organocatálise ganhou forças e se transformou em um pilar da síntese orgânica assimétrica nas duas últimas décadas devido à exploração de novos catalisadores e novas modificações orgânicas para a elaboração de compostos inéditos e úteis. Com isso, passou a ser um modelo sintético complementar à catálise metálica e à biocatálise, porém destaca-se destes outros dois tipos de catálise por apresentar vantagens como: utilização de catalisadores que geralmente apresentam baixa toxicidade, boa estabilidade térmica, à presença de oxigênio e à umidade; os reagentes orgânicos (como aminoácidos, carboidratos e hidroxiácidos) estão naturalmente disponíveis como enantiômeros simples, tornando o processo de baixo custo. Além disso, a não utilização de metal traz uma vantagem indiscutível considerando tanto os princípios de "química verde", quanto do ponto de vista econômico, uma vez que não são necessárias etapas para a retirada de traços de metais dos produtos finais (MACMILLAN, 2008; MARUOKA; LIST & GONG, 2012; SHAIKH, 2014).

1.2. AMINO CATÁLISE

A aplicação de aminoácidos naturais como promotores de reações orgânicas teve início na década de 70, quando dois grupos distintos, Eder e colaboradores (1971) e Hajos (1974), realizaram a reação de anelação de Robinson assimétrica de uma cetona catalisada pela *L*-prolina levando a uma enona, reação que ficou conhecida como Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart (**Esquema 1**) (EDER; SAUER & WIECHERT, 1971). Porém, a utilização de aminoácidos como organocatalisador ficou estagnada por alguns anos até que estudos utilizando a *L*-prolina e seus derivados ganharam forças no início do século XXI e trouxeram o renascimento de uma organocatálise moderna: a amino catálise (WANG *et al.*, 2011).

Esquema 1: Reação Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart .

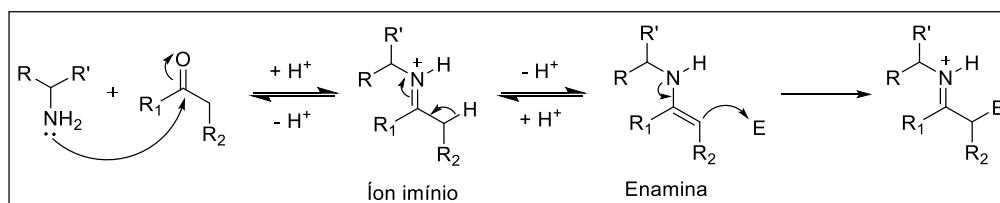


FONTE: ADAPTADO DE EDER *et al.*, 1971.

Os amino catalisadores representam uma das classes de organocatalisadores, em que uma amina primária ou secundária atua como o catalisador e podem mediar um grande número de reações orgânicas como, por exemplo, reação de adição aldólica, Mannich, Michael, Diels-Alder e 1,3-dipolares, entre outras, através de dois modos de ativação: catálise via formação de enamina (**Esquema 2**) ou via formação de íon imínio (**Esquema 3**) (PENG & SHAO, 2008; TSOGOEVA & WEI, 2006; XU & LU, 2009; XU & CO, 2006).

Na catálise via formação de enamina, processo que ocorre, por exemplo, em reações de adição aldólica, um composto carbonílico, contendo hidrogênios ácidos ligados ao carbono α , sofre adição nucleofílica do aminocatalisador formando o íon imínio. Um equilíbrio imina-enamina pode ser estabelecido através da abstração do hidrogênio ligado ao carbono α do íon imínio fornecendo a enamina correspondente. A enamina formada pode agir como nucleófilo, atacando um eletrófilo (E) como, por exemplo, outro composto carbonílico (**Esquema 2**). A utilização de amino catalisadores quirais neste processo pode levar a formação de produtos com enriquecimento enantiomérico devido ao bloqueio de uma das faces do nucleófilo, tornando a aproximação do nucleófilo ao eletrófilo orientada (MACMILLAN, 2008).

Esquema 2: Modo de ativação via enamina.

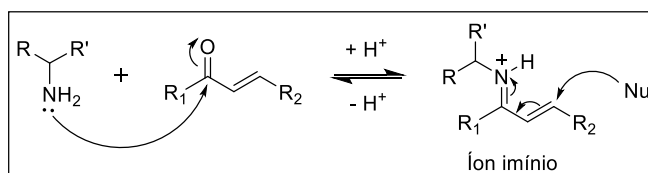


FONTE: ADAPTADO DE MACMILLAN, 2008.

Na catálise via formação de íon imínio, processo que ocorre, por exemplo, em reações de adição de Michael, um composto carbonílico α,β -insaturado (cetonas ou aldeídos) sofre adição nucleofílica do aminocatalisador no carbono carbonílico formando o íon imínio α,β -

insaturado, este por sua vez, pode sofrer ataque nucleofílico de diferentes nucleófilos na posição β deficiente em elétrons (**Esquema 3**). Quando são utilizados aminos catalisadores quirais os produtos poderão ser obtidos de forma enantiomericamente pura devida ao bloqueio de uma das faces do íon imínio (MACMILLAN, 2008).

Esquema 3: Modo de ativação via íon imínio.



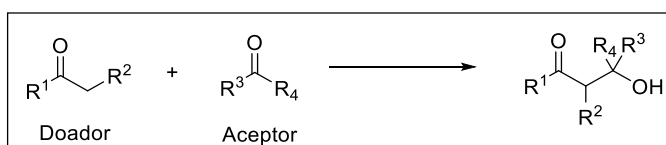
FONTE: ADAPTADO DE MACMILLAN, 2008.

Os aminoácidos naturais, com exceção da glicina, possuem cadeias carbônicas residuais quirais, são considerados compostos de baixo custo e de fácil acesso. Entretanto, devido ao uso generalizado da *L*-prolina, e seus análogos, as utilizações dos aminoácidos naturais, especialmente os que contém amins primárias, como organocatalisadores foram menos exploradas na última década. Este fato por si só justifica investir no desenvolvimento de novas metodologias, onde estes compostos possam ser utilizados como organocatalisadores em diferentes reações assimétricas (WANG *et al.*, 2011).

1.3. REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA

O processo pelo qual as reações aldólicas intermoleculares ocorrem envolvem um composto carbonílico enolizável, conhecido como doador de aldol, que ataca um composto carbonílico eletrofílico, conhecido como acceptor de aldol, conduzindo a uma variedade de produtos aldólicos com uma porção β -hidroxí carbonílico (**Esquema 4**) (MUKAIYAMA, 1982).

Esquema 4: Esquema geral para a reação de adição aldólica.

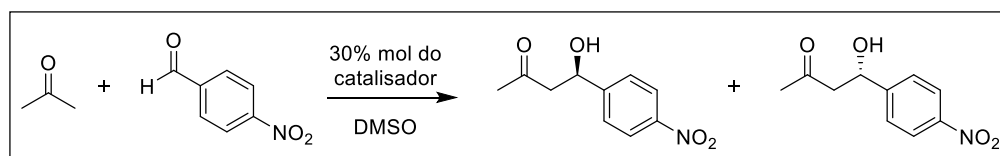


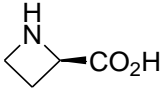
FONTE: ADAPTADO DE MUKAIYAMA, 1982.

As reações de adição aldólica amino catalisadas representam um processo de formação de ligação carbono-carbono, que apresentam três desafios, sendo estes: a regio-, quimio-, estereosseletividade do produto formado. Contornar estes desafios, passa pelo desenvolvimento de novos catalisadores. Em busca disto, novos métodos estão sendo desenvolvidos para a síntese de novos catalisadores (BEUTNER & DENMARK, 2013).

O interesse pela reação de adição aldólica teve grande explosão 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 excesso enantiomérico (*e.e.*) variando de 40-76 % (**Tabela 1**) (LIST; LERNER & BARBAS, 2000).

Tabela 1: Resultados descritos por List e colaboradores para a utilização de derivados de aminoácidos como catalisadores na reação de adição aldólica entre a propanona e o 4-nitrobenzaldeído.



Entrada	Catalisador	Rendimento / %	<i>e.e.</i> / % (<i>R</i>)
1	<i>L</i> -Histidina	<10	n.d.
2	<i>L</i> -Valina	<10	n.d.
3	<i>L</i> -Fenilalanina	<10	n.d.
4		55	40
5	<i>L</i> -Prolina	68	76

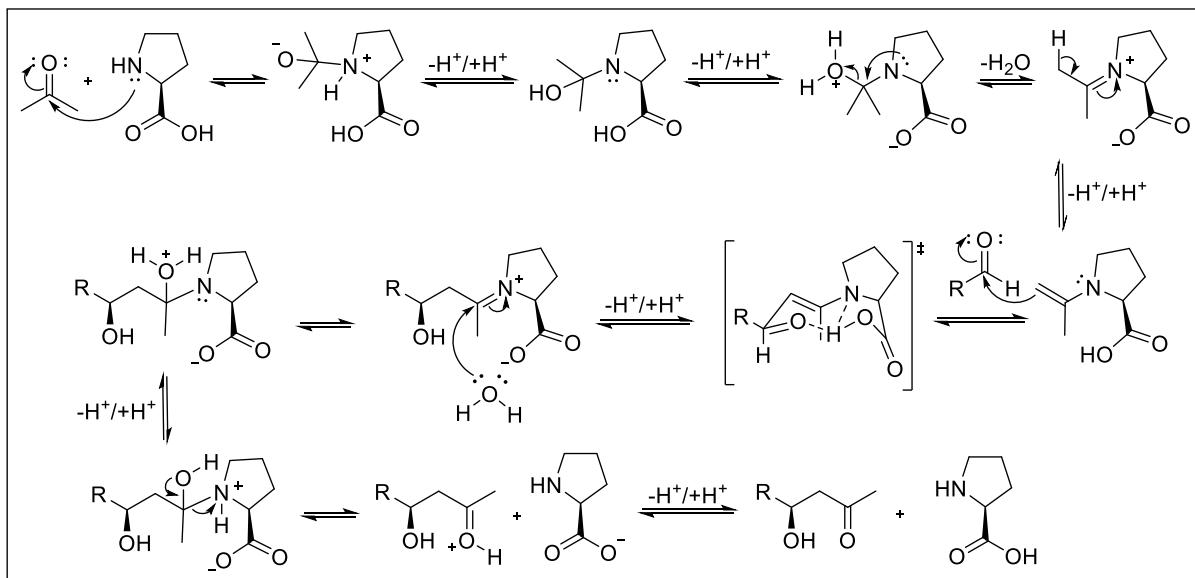
n.d. = não determinado.

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 composto carbonílico para formar a enamina e em seguida age como auxiliador quiral do tipo

ácido de Brønsted estabilizando o estado de transição formado através de ligação de hidrogênio (**Esquema 5**).

Esquema 5: Mecanismo via formação de um intermediário enamina proposto por List e colaboradores.

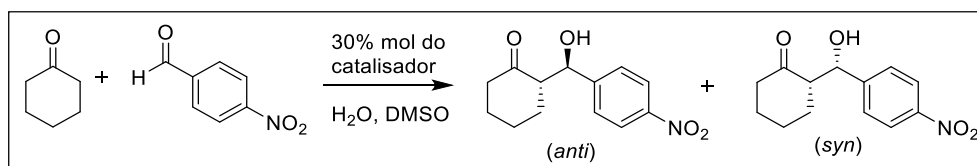


FONTE: ADAPTADO DE LIST *et al.*, 2000.

Dentre os principais amino catalisadores quirais encontrados na literatura, as amins secundárias quirais, especialmente os derivados da *L*-prolina, são provavelmente as mais utilizadas (List, 2006). Por outro lado, as amins 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 amins primárias, como organocatalisadores na reação de adição aldólica entre a cicloexanona e 4-nitrobenzaldeído em meio aquoso. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variam de moderados a bons, em ótimos *e.e.* e alta razão diastereoisomérica (*r.d.*) (*anti:sin*), dependendo do catalisador utilizado. A partir da observação destes resultados é evidente que *L*-aminoácidos contendo amins primárias podem catalisar reações de adição de forma eficiente (**Tabela 2**) (CÓRDOVA *et al.*, 2006).

Tabela 2: Resultados das reações de adição aldólica assimétrica catalisada por *L*-aminoácidos descritas por Córdova e colaboradores .

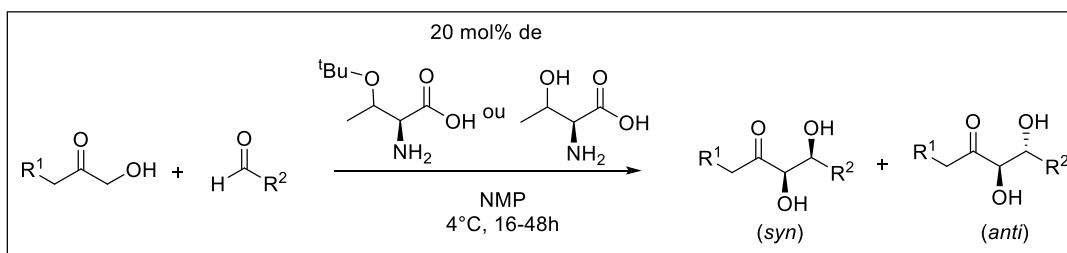


Entrada	Catalisador	Rendimento / %	<i>r.d. anti:sin</i>	<i>e.e.</i> / %
1	<i>L</i> - Alanina	95	15:1	92
2	<i>L</i> -Valina	98	37:1	>99
3	<i>L</i> -Arginina	62	1:1	4
4	<i>L</i> -Isoleucina	82	10:1	>99
5	<i>L</i> -Serina	80	6:1	>99

FONTE: ADAPTADA DE CÓRDOVA *et al.*, 2006.

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 aldóis com estereoquímica 1,2-*syn*, 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*-^tBut-*L*-treonina (*O*-^tBut-*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*) (**Tabela 3**) (RAMASASTRY *et al.*, 2007).

Tabela 3: Reação de adição aldólica catalisada por *L*-Tre e *O*-^tBut-*L*-Tre descrita por Barbas e colaboradores.



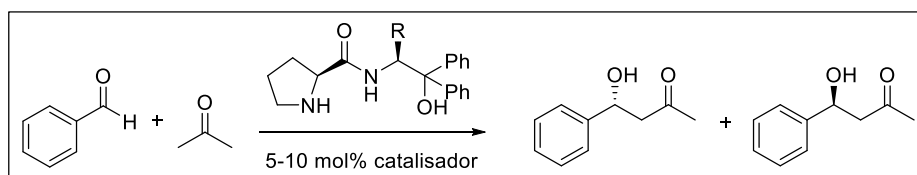
Entrada	R ¹	R ²	Catalisador	Rendimento/%	<i>r.d.</i> (<i>sin:anti</i>)	<i>e.e.</i> /%
1	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>L</i> -Tre	75	15:1	90
			<i>O</i> - ^t But- <i>L</i> -Tre	95	18:1	98
2	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>L</i> -Tre	67	7:1	84
			<i>O</i> - ^t But- <i>L</i> -Tre	89	3:1	82
3	H	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	<i>L</i> -Tre	60	5:1	86
			<i>O</i> - ^t But- <i>L</i> -Tre	78	5:1	80
4	Me	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>O</i> - ^t But- <i>L</i> -Tre	78	12:1	94

FONTE: ADAPTADA DE RAMASASTRY *et al.*, 2007.

Como a utilização de *L*-aminoácidos como organocatalisadores apresentaram bons resultados, diversos grupos de pesquisa passaram a sintetizar derivados destes aminoácidos, bem como seus peptídeos, e 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 benzaldeído e propanona. Foram utilizados de 5-10 mol % do catalisador e os produtos de adição foram obtidos em excelente enantiosseletividade (97-99 % *e.e.*) e em bons rendimentos (**Tabela 4**).

Tabela 4: Resultados descritos por Singh e colaboradores para reação de adição aldólica catalisada por derivados da *L*-prolina.

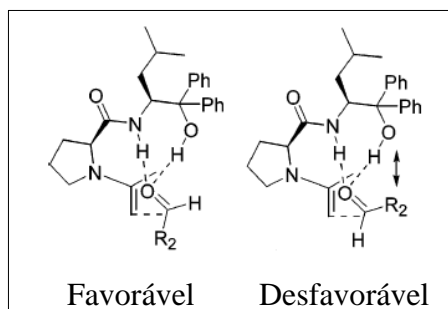


Entrada	R	Temperatura / °C	Rendimento / %	<i>e.e.</i> / %
1	H	-40	64	89
2	Me	t.a.	72	88
3	<i>i</i> -Pr	t.a.	65	89
4	<i>i</i> -But	t.a.	68	92
5	<i>s</i> -But	t.a.	65	65
6	Bn	t.a.	69	92
7	Ph	t.a.	71	84

FONTE: ADAPTADA DE RAJ; GINOTRA & SINGH, 2006.

Com base nos 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 2 ligações deste do grupamento amida (**Figura 2**). Os dois sítios ativos estão a três ligações atômicas um do outro. Somado a isto, o carbono ligado à hidroxila também está ligado a dois substituintes volumosos. Desta maneira, o ataque nucleofílico ocorre preferencialmente por uma das faces, proporcionando uma maior seletividade por parte do organocatalisador (RAJ; GINOTRA & SINGH, 2006).

Figura 2: Estado de Transição proposto por Singh e colaboradores.



FONTE: RETIRADA DE RAJ; GINOTRA & SINGH, 2006.

Contudo, a utilização de aminoácidos puros como organocatalisadores é de certa forma limitada devido à baixa solubilidade destes compostos em solventes orgânicos, dessa forma, seus derivados apresentam a vantagem de serem mais solúveis em solventes orgânicos variados.

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 glicerol por ser proveniente de fonte renovável e um subproduto na produção do biodiesel (FRAPORTI *et al.*, 2012) e, 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, tanto o glicerol quanto o *D*-manitol tem sido focos de estudo de diversos grupos de pesquisa, que buscam incorporar este composto na preparação de moléculas mais complexas (ALVES *et al.*, 2011).

2. OBJETIVOS

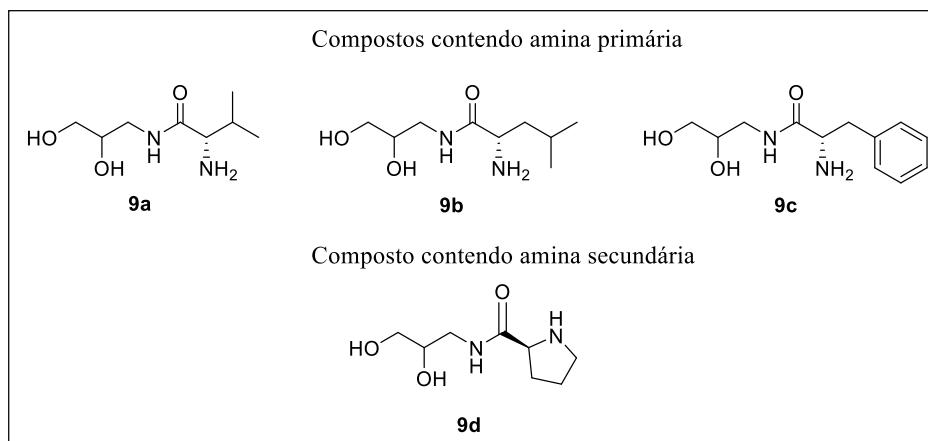
2.1. OBJETIVO GERAL

- Tendo em vista que a organocatálise apresentou um rápido crescimento na área de química orgânica na última década, este trabalho visa à utilização do glicerol, *D*-manitol e de diferentes *L*-aminoácidos no preparo de compostos que possam atuar como amino catalisadores em reações de adição aldólica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Utilizar os aminoácidos *L*-valina, *L*-leucina, *L*-fenilalanina e *L*-prolina e o glicerol, comercialmente disponíveis, para preparar quatro compostos, que possuam em sua estrutura diferentes sítios ativos doadores de ligação de hidrogênio, sendo esses sítios: $-NH$, $-OH$ e $-NH_2$ (**Figura 3**).

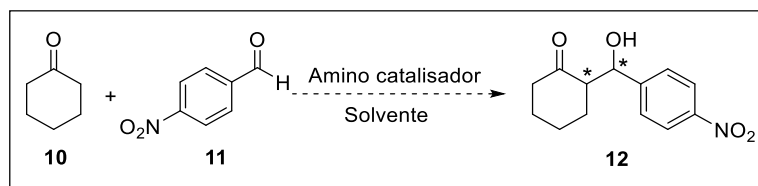
Figura 3: Compostos propostos nesse trabalho **9a-d**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

- Estudar a viabilidade da aplicação dos compostos **9a-d** como amino catalisadores em reações de adição aldólica entre a ciclohexanona e 4-nitrobenzaldeído (**Esquema 6**).

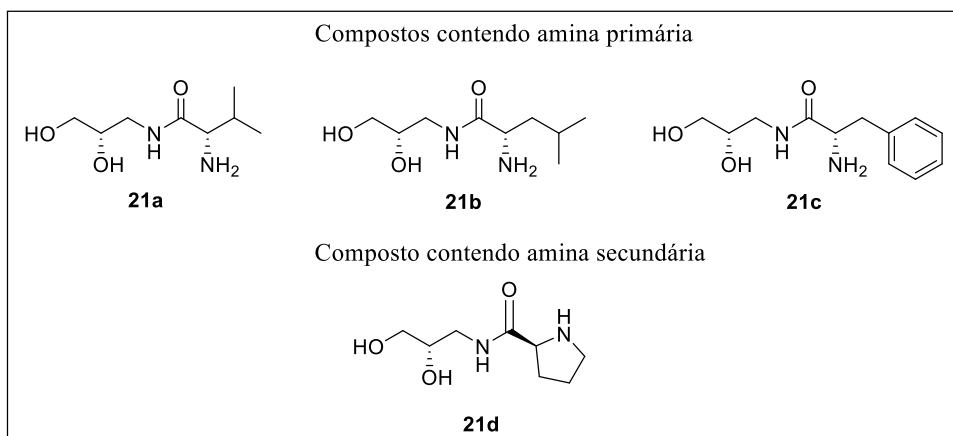
Esquema 6: Reação de adição aldólica proposta neste trabalho.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

- Comparar os resultados obtidos, levando em conta a estereosseletividade e velocidade da reação, nas reações catalisadas pelos compostos contendo amina primária com o composto contendo amina secundária.
- Preparar os diastereoisômeros (*S,S*) **21a-d**, utilizando como material partida o *D*-manitol e os aminoácidos *L*-valina, *L*-leucina, *L*-fenilalanina e *L*-prolina (**Figura 4**).

Figura 4: Compostos propostos nesse trabalho (*S,S*) **21a-d**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA

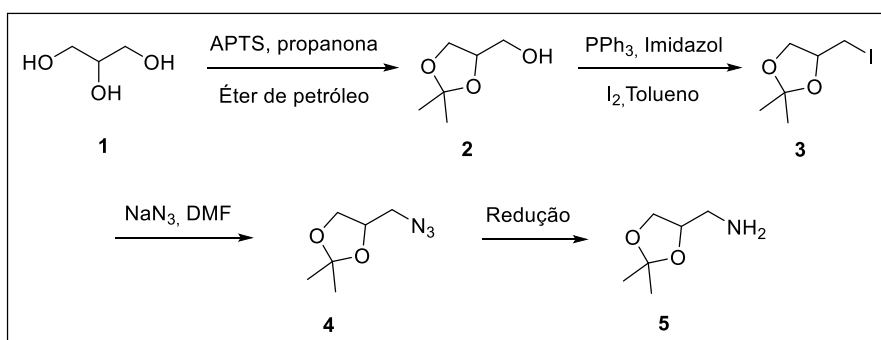
- Estudar a viabilidade da aplicação dos diastereoisômeros (*S,S*) **21a-d** como amino catalisadores em reações de adição aldólica entre a cicloexanona e 4-nitrobenzaldeído (**Esquema 6**).
- Por fim, comparar os resultados obtidos nas reações catalisadas pelos compostos **9a-d**, mistura de diastereoisômeros, e **21a-d**, estereoisomericamente puros, quanto a diastereosseletividade e enantiosseletividade dos produtos formados.

3. PLANO DE SÍNTESE

3.1. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS RACÊMICOS **9a-d**.

A preparação dos quatro compostos **9a-d** terá início pela reação do glicerol (**1**) com a propanona em meio ácido para a formação do cetala **2** utilizando o protocolo experimental previamente descrito na literatura (BELKADI & OTHMAN, 2006). Em seguida, a hidroxila primária livre será substituída por iodo, através da reação de Arbuzov (WU *et al.*, 2009) para fornecer o composto **3** que será submetido à reação de substituição nucleofílica utilizando azida de sódio para a formação do derivado azido **4** (RAMIN *et al.*, 2015). Posteriormente, o grupamento azido em **4** será reduzido para a formação da amina primária **5** (RAMIN *et al.*, 2015) (**Esquema 7**).

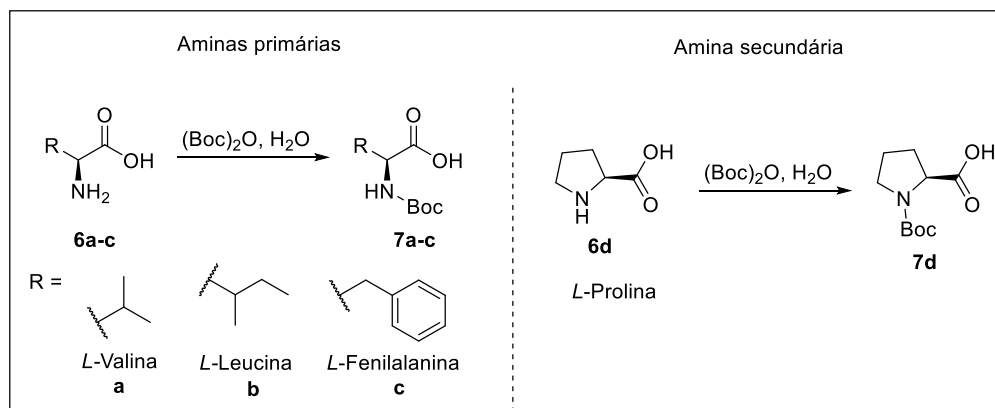
Esquema 7: Rota reacional para a preparação do amino **5**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Para realizar a próxima etapa sintética, ou seja, a reação de amidação de **5** com os diferentes *L*-aminoácidos, será necessário proteger o grupamento amino dos aminoácidos para evitar a formação de subprodutos indesejados, como por exemplo: formação de peptídeos. A reação de proteção do grupo amino nos aminoácidos **6a-d** será realizada utilizando dicarbonato de di-*tert*-butila ((Boc)₂O) visando a obtenção dos compostos **7a-d** (CHANKESHWARA & CHAKRABORTI, 2006) (**Esquema 8**).

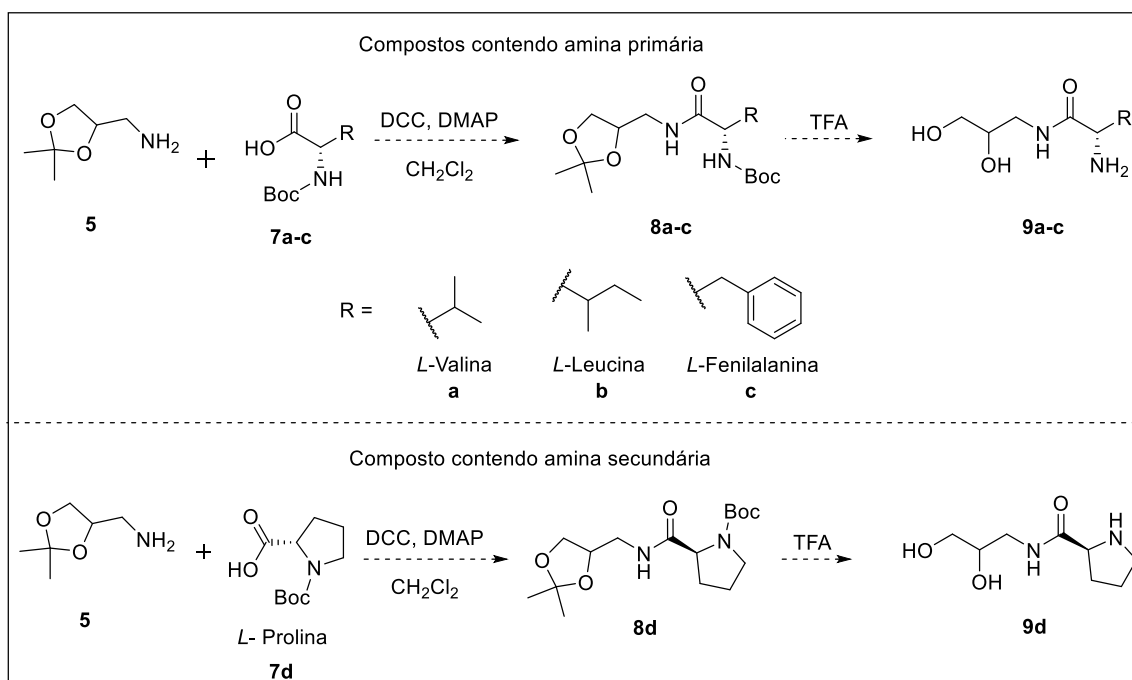
Esquema 8: Reação de proteção do grupo amino nos *L*-aminoácidos.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Em seguida, o composto **5** será submetido à reação de amidação mediada por *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP), com os aminoácidos **7a-d** *N*-Boc protegidos (JOHNSTON *et al.*, 2012). Por fim, o grupo protetor será removido através da reação com ácido trifluoroacético (TFA). Devido ao meio fortemente ácido, as hidroxilas primárias do resíduo do glicerol também serão desprotegidas, formando os produtos **9a-d** (ESQUEMA 9) (MÜLLER *et al.*, 2009).

Esquema 9: Esquema reacional para a preparação dos compostos **9a-d**.

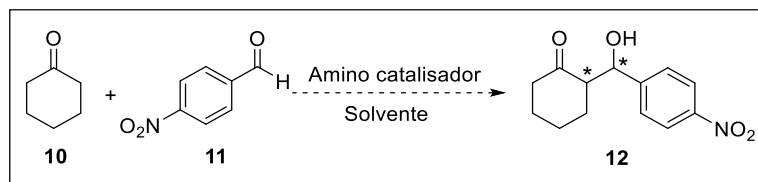


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

3.2. ESTUDOS DOS COMPOSTOS **9a-d** COMO AMINO CATALISADORES

Os compostos **9a-d** serão testados como amino catalisadores na reação modelo de adição entre a ciclohexanona e 4-nitrobenzaldeído (**Esquema 10**).

Esquema 10: Reações aldólicas assimétricas propostas neste trabalho.



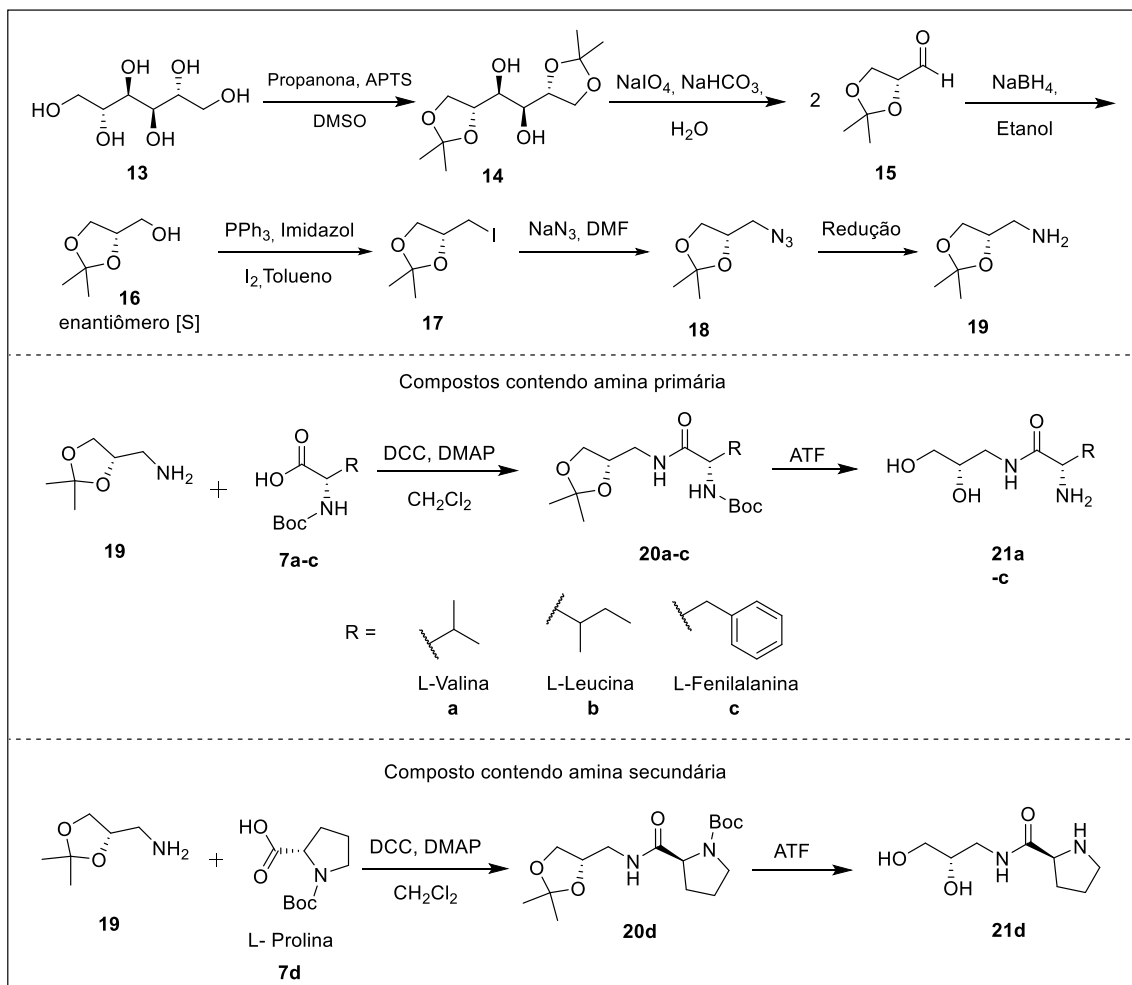
FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Visando obter as melhores razões estereoisoméricas no produto formado, parâmetros reacionais como, por exemplo, a temperatura, o solvente, a relação estequiométrica do catalisador e a influência de aditivos também serão estudados.

3.3. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS **21a-d**.

A preparação do composto **16**, enantiômero puro (*S*) do cetal **2**, será realizada a partir do *D*-Manitol (**Esquema 11**). Nesta estratégia sintética o *D*-Manitol **13** será submetido à reação com a propanona em meio ácido para formar o composto **14**. Em seguida, será realizada a clivagem oxidativa de **14** utilizando periodato de sódio (NaIO_4), para dar origem ao aldeído **15**, que será reduzido com borohidreto de sódio (NaBH_4) para fornecer o cetal enantiomericamente puro **16** (Dumbre et al., 2012). Deste modo, a preparação dos amino catalisadores **21a-d** terá continuidade seguindo o mesmo esquema reacional descrito anteriormente.

Esquema 11: Esquema reacional de preparação dos compostos **21a-d** a partir do *D*-manitol.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA

3.4. ESTUDOS DOS COMPOSTOS **21a-d** COMO AMINO CATALISADORES

Os compostos **21a-d** também serão testados como amino catalisadores na mesma reação de adição entre a ciclohexanona e o 4-nitrobenzaldeído (**Esquema 10**).

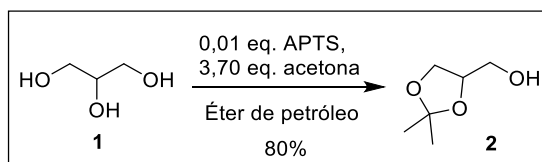
Visando obter as melhores razões estereoisoméricas nos produtos formados, parâmetros reacionais como, por exemplo, a temperatura, o solvente, a relação estequiométrica do catalisador e a influência de aditivos também serão estudados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 9a-d

A preparação dos amino catalisadores **9a-d** teve início pela reação do glicerol (**1**) com a propanona para a formação do cetal **2** utilizando a condição reacional clássica descrita para a preparação de cetais, ou seja, catálise ácida, mediada por ácido *p*-toluenosulfônico (APTS), temperatura de refluxo do solvente e retirada de água do sistema com aparelhagem de Dean-Stark (**Esquema 12**). Após a elaboração da reação, o bruto reacional foi purificado por destilação à pressão reduzida, sendo o cetal **2** obtido em 80 % de rendimento.

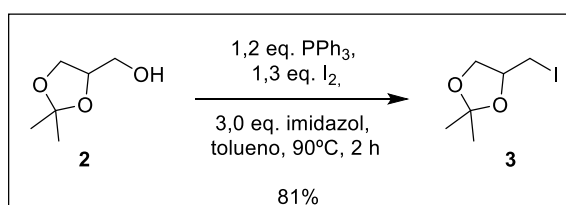
Esquema 12: Preparação do cetal **2**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Sabendo que o grupo -OH é pouco reativo frente às reações de substituição nucleofílica, foi necessário transformar a hidroxila primária em um melhor grupo abandonador. Para isso, escolhemos substituir a hidroxila livre presente em **2** por iodo, seguindo o procedimento descrito por Wu e colaboradores (WU *et al.*, 2009) que utiliza trifenilfosfina (PPh_3), imidazol, iodo molecular e tolueno como solvente (**Esquema 13**). Após elaboração do bruto reacional, o iodeto **3** foi obtido em 81 % de rendimento depois de purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e hexano e acetato de etila como fase móvel na proporção de 8:2.

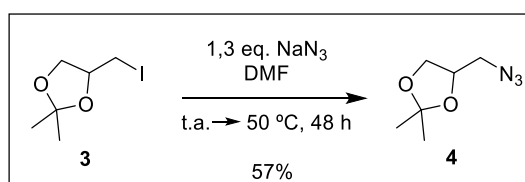
Esquema 13: Preparação do iodeto **3**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Preparado o iodeto **3**, este foi submetido à reação de substituição nucleofílica do tipo S_N2 , inicialmente, adotando o procedimento descrito por Ramin e colaboradores (RAMIN *et al.*, 2015), que faz uso de azida de sódio como nucleófilo, dimetilformamida como solvente e temperatura ambiente (**Esquema 14**). Após 24 h de reação não foi observado a formação do produto de substituição, então optou-se por aumentar a temperatura do meio reacional para 50 °C. Decorrido 6 h de reação sob aquecimento foi possível observar, através de cromatografia em camada delgada (CCD), a formação do produto desejado, contudo, passado 48 h de reação não foi observado o consumo total do material de partida. Após elaboração do bruto reacional, o composto **4** foi obtido em 57 % de rendimento após purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila, na proporção de 9:1, como fase móvel.

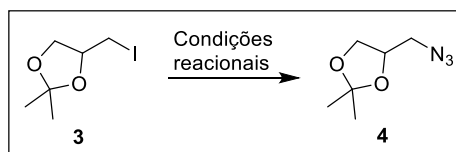
Esquema 14: Preparação do azido **4**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

A fim de melhorar o rendimento de obtenção do composto **4**, diversos fatores reacionais foram modificados como, por exemplo, a proporção do nucleófilo, a temperatura do meio reacional, bem como o solvente da reação (**Tabela 5**).

Tabela 5: Condições reacionais utilizadas na preparação do azido **4**.



Entrada	Composto 3	NaN ₃	Solvente	Temperatura/°C	Rendimento/ %
1	1 eq.	1,3 eq.	DMF	50	56
2	1 eq.	1,5 eq.	DMF	50	58
3	1 eq.	1,5 eq.	DMF/DMSO (1:1)	50	57
4	1 eq.	1,5 eq.	DMF/DMSO (1:1)	60	80
5	1 eq.	2,0 eq.	DMF/DMSO (1:1)	60	61
6	1 eq.	2,0 eq.	DMF/DMSO (1:1)	80	56

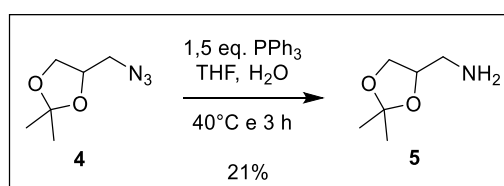
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Nos experimentos descritos nas entradas 1 e 2 da **Tabela 5**, foi variado a proporção de azida de sódio utilizada como nucleófilo, no entanto, esta modificação não levou a um aumento no rendimento do produto desejado. No experimento descrito na entrada 3, a proporção do nucleófilo foi mantida, mas foi utilizado uma mistura de *N,N*-dimetilformamida (DMF) e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, mas, novamente, não foi observado um aumento no rendimento do produto desejado. Nos experimentos descritos nas entradas de 1-3, a temperatura do sistema reacional foi mantida em 50 °C. Na entrada 4, a temperatura do sistema reacional foi elevada à 60 °C e a proporção entre o nucleófilo e o substrato foi mantida, o que fez com que o produto desejado fosse obtido em 80 % de rendimento. Nos experimentos descritos nas entradas 5 e 6, a proporção do nucleófilo foi aumentada, em relação aos experimentos descritos anteriormente, e a temperatura do meio reacional foi alterada, contudo, estas modificações reacionais não ocasionaram aumento do rendimento do produto desejado, em comparação com a modificação experimental descrita na entrada 4. Em todos os experimentos o tempo reacional foi de 6 h. Assim, o melhor rendimento foi obtido quando se utilizou 1,5 equivalentes de azida de sódio, mistura de DMF e DMSO, na proporção (1:1), como solvente e temperatura do meio reacional de 60 °C.

Tendo em mãos o composto **4**, este foi submetido a condição reacional de redução, seguindo inicialmente o procedimento descrito por Ramin e colaboradores, que descreve a utilização de trifenilfosfina (PPh₃) como agente redutor, uma mistura de tetraidrofurano (THF) e água (10 % V/V) como solvente e temperatura do meio reacional de 40 °C (**Esquema**

15). Após 3 h de reação, tempo indicado pelos autores, o solvente foi removido utilizando um rotaevaporador e o resíduo solubilizado em hexano para a precipitação do trifenilfosfinóxido formado no processo. Após este procedimento, foi realizada uma filtração simples e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e eluição gradiente partindo de diclorometano puro até uma mistura de diclorometano e metanol na proporção 9:1. O composto **5** foi obtido em apenas 21 % de rendimento.

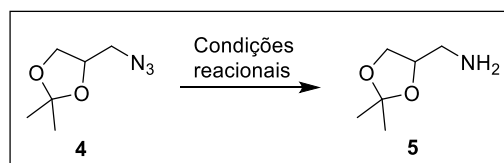
Esquema 15: Preparação do amino **5** utilizando PPh₃.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Devido ao baixo rendimento da reação, vários experimentos foram realizados variando a quantidade do agente redutor, o tempo reacional e a temperatura do sistema, como pode ser observado na **Tabela 6**. Vale ressaltar, que em todos os experimentos foi utilizada uma mistura de THF/H₂O (9:1) como solvente e que o material de partida não foi totalmente consumido.

Tabela 6: Condições reacionais utilizadas na preparação do amino **5**.



Entrada	Composto 4	PPh ₃	Temperatura/°C	Tempo/ h	Rendimento/ %
1	1 eq.	3,0 eq.	40	3	11
2	1 eq.	1,5 eq.	60	24	15
3	1 eq.	1,5 eq.	80	24	10
4	1 eq.	10 eq.	40-90	96	21

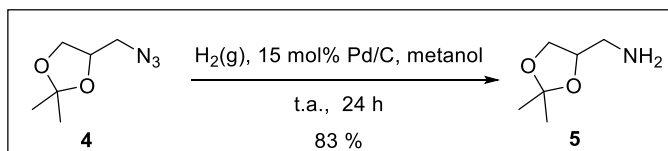
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No experimento descrito na entrada 1 da **Tabela 6**, foi variada a proporção de PPh_3 , utilizada como agente redutor, a temperatura do sistema reacional foi mantida em $40\text{ }^\circ\text{C}$ e o tempo reacional foi o mesmo do procedimento inicial, contudo o rendimento foi menor do que o rendimento obtido na condição inicial. No experimento descrito na entrada 2, a proporção do nucleófilo foi mantida em relação ao experimento inicial, porém a temperatura do sistema foi elevada à $60\text{ }^\circ\text{C}$ e o tempo reacional foi de 24 h, contudo, o rendimento do produto desejado também foi menor do que na condição inicial testada. Na entrada 3, a temperatura do sistema foi elevada à $80\text{ }^\circ\text{C}$, o tempo reacional foi de 24 h e a proporção entre o nucleófilo e o substrato foi mantida, apesar disso o rendimento foi menor que o inicial. No experimento descrito na entrada 4, a proporção do nucleófilo foi aumentada consideravelmente e a temperatura do meio reacional foi modificada a cada período de 24 h até atingir $90\text{ }^\circ\text{C}$ em um total de 48 h, entretanto, não foi observado um aumento no rendimento do produto.

Em vista dos resultados insatisfatórios descritos na **Tabela 6**, optou por seguir o procedimento experimental descrito por Ohkuma e colaboradores (OHKUMA *et al.*, 2004) para redução do composto **4**. Os autores utilizam hidrogênio gasoso, 5 mol % de Pd/C como catalisador e metanol seco como solvente para a redução do grupo azido. Contudo, após 24 h de reação não foi observado a formação do produto de redução. Assim, optamos por aumentar a pressão do meio reacional, de 1 atm para aproximadamente 3,4 atm, utilizando um hidrogenador, entretanto, o material de partida se decompôs em quatro compostos que não puderam ser identificados.

Uma nova tentativa de redução do composto **4** foi realizada, no entanto, utilizando 15 mol % de Pd/C em vez de 5 mol %, como descrito anteriormente, e o composto **5** foi obtido em 83 % de rendimento após elaboração (**Esquema 16**).

Esquema 16: Preparação do aminocetal **5** utilizando 15 mol % de Pd/C e $\text{H}_2(\text{g})$.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Cabe destacar que a reação descrita no **Esquema 16** foi realizada mais de uma vez até obter rendimento satisfatório. Durante a realização destes experimentos, foi observada uma grande oscilação no rendimento (de 21-83 %) do produto formado. Esta variação, foi atribuída

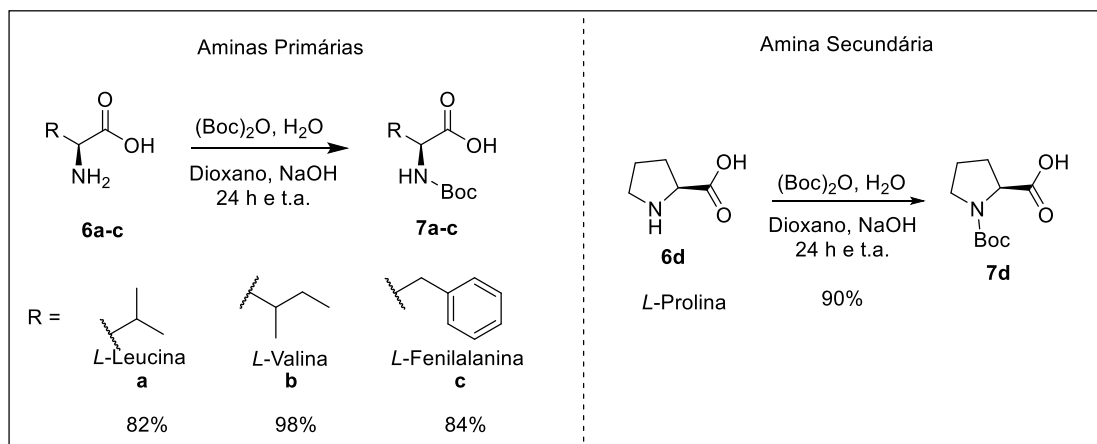
à etapa de elaboração, onde após uma filtração simples, utilizando celite para retirar o Pd/C, a fase orgânica era exposta a uma condição de baixa pressão e alta temperatura em um sistema de rotaevaporação para a remoção do solvente, contudo, devido o composto **5** possuir baixa massa molecular e forte interação de hidrogênio com o metanol era, portanto, arrastado pelo solvente orgânico durante o processo de remoção na etapa de rotaevaporação.

Usualmente a elaboração das reações de hidrogenação seguem as seguintes etapas experimentais: remoção do catalisador por filtração utilizando celite, seguido de retirada do solvente, geralmente metanol ou etanol, por destilação à pressão reduzida. No entanto, em vista do exposto a cima, o processo de elaboração da reação para a obtenção do composto **5** foi alterada. Inicialmente, o catalisador foi filtrado utilizando a técnica de filtração simples, seguido da dissolução do bruto reacional em diclorometano. A fase orgânica foi então lavada com três porções de solução saturada de cloreto de sódio, visando a retirada do metanol e o Pd/C restante. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e depois o solvente orgânico foi removido por destilação à pressão reduzida, utilizando um sistema de rotaevaporação. Durante este processo, o balão contendo a fase orgânica foi mantido fora no banho de aquecimento. Esta modificação experimental fez com que o rendimento do produto desejado aumentasse significativamente.

Preparada a amina **5**, a próxima etapa do projeto é a reação de amidação com os aminoácidos selecionados inicialmente. No entanto, como exposto no plano de síntese (**Página 32, Esquema 8**), foi necessário proteger as aminas livres dos *L*-aminoácidos. Na literatura existem vários tipos de grupos protetores para aminas (LLOBET; ÁLVAREZ & ALBERICIO, 2009) sendo o *terc*-butoxicarbonila (Boc) um dos mais utilizados, por ser um grupo de fácil introdução e de rápida remoção em meio ácido.

As reações de proteção do grupo amino dos *L*-aminoácidos **6a-d** foram realizadas de acordo com o procedimento descrito por Chankeshwara e colaboradores (CHANKESHWARA & CHAKRABORTI, 2006) utilizando (Boc)₂O, meio básico e uma mistura de H₂O e dioxano como solvente (**Esquema 17**). Os *L*-aminoácidos *N*-Boc protegidos **7a**, **7b**, **7c** e **7d** foram obtidos em 82, 98, 84 e 90 % de rendimento, respectivamente, após elaboração e purificação por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e eluição gradiente partindo de diclorometano puro até uma mistura de diclorometano e metanol na proporção 9:1.

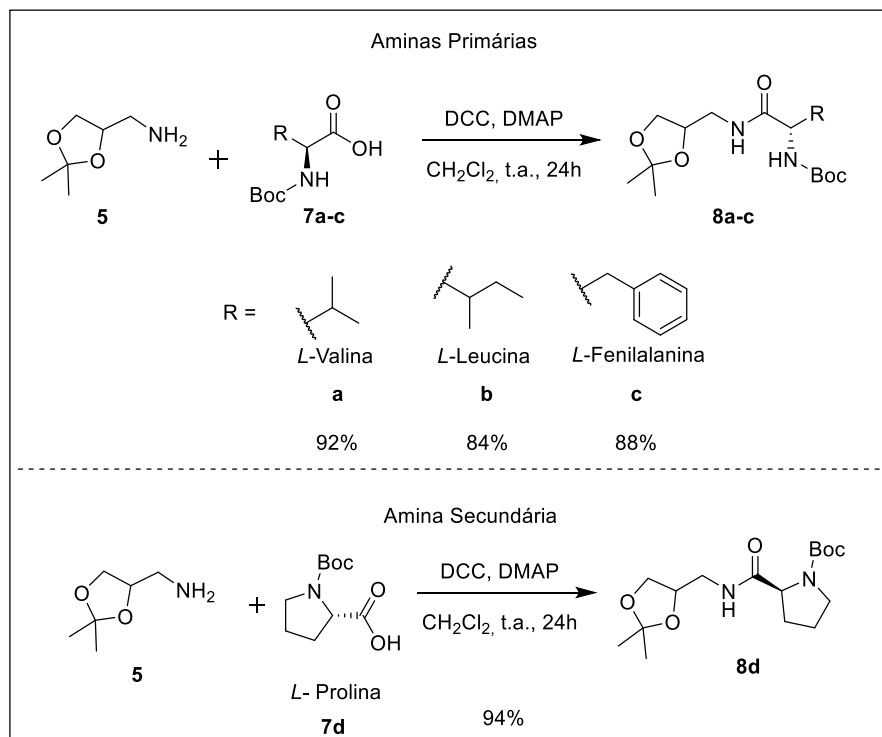
Esquema 17: Preparação dos *L*-aminoácidos *N*-Boc protegidos **7a-d**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Realizada a etapa de proteção do grupo amino dos aminoácidos, estes foram submetidos à reação de amidação com a amina **5** (**Esquema 18**) mediada por DCC e na presença de DMAP. As amidas formadas, **8a**, **8b**, **8c** e **8d**, foram obtidas em 92, 84, 88 e 94 % de rendimento, respectivamente, após elaboração e purificação por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e gradiente de hexano e acetato de etila como fase móvel até a proporção 6:4 (**Esquema 18**).

Esquema 18: Preparação dos compostos *N*-Boc protegidos **8a-d**.

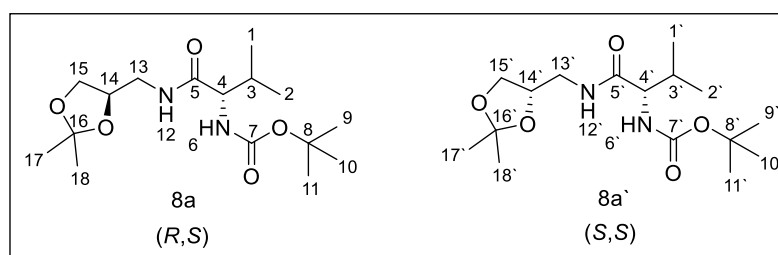


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

A obtenção dos compostos **8a-d** foi evidenciada através da análise dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e mapa de contornos HMBC. A fim de exemplificação e devido à semelhança estrutural entres os compostos, serão discutidos apenas os espectros de RMN para o composto **8a**.

Por motivos didáticos, foram utilizadas numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono que podem não corresponder a numeração utilizada na nomenclatura IUPAC. Uma vez que, o amino catalisador **8a** foi obtido na forma da mistura de dois estereoisômeros alguns sinais apareceram dobrados, ou seja, um sinal para um dos estereoisômeros e outro sinal para o outro estereoisômero. Sendo assim, os sinais duplicados serão identificados separadamente para cada estereoisômero, no qual os sinais com o “ ` ” sobre escrito são referentes aos hidrogênios do estereoisômero (S,S) e os sinais sem o símbolo sobre escrito são do estereoisômero (R,S) (**Figura 5**).

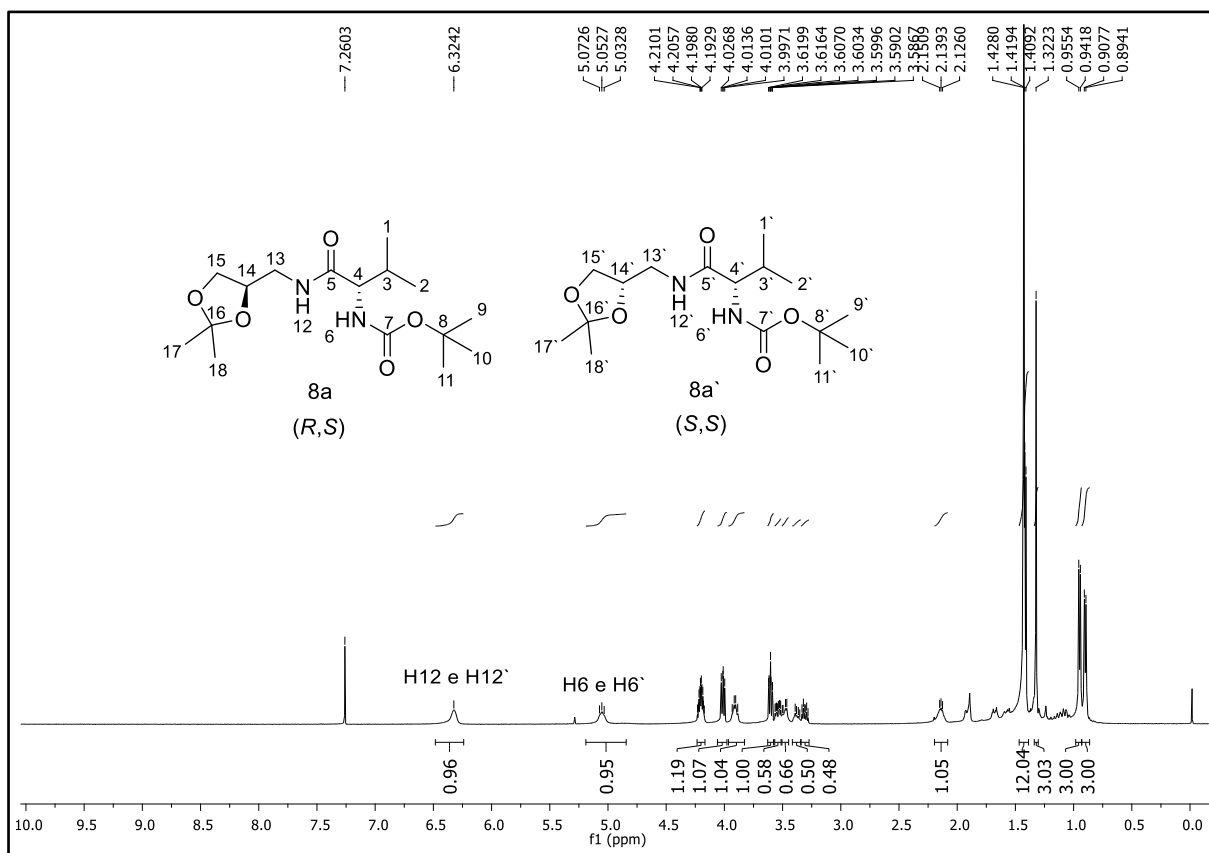
Figura 5: Estereoisômeros de **8a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Analisando o espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **8a** (**Figura 6**) podemos observar um sinal largo em δ 6,32 (s; 1H) referente ao hidrogênio H12 e H12` ; sinal largo em δ 5,05 (s; 1H) referente ao hidrogênio H6 e H6` .

Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **8a**.

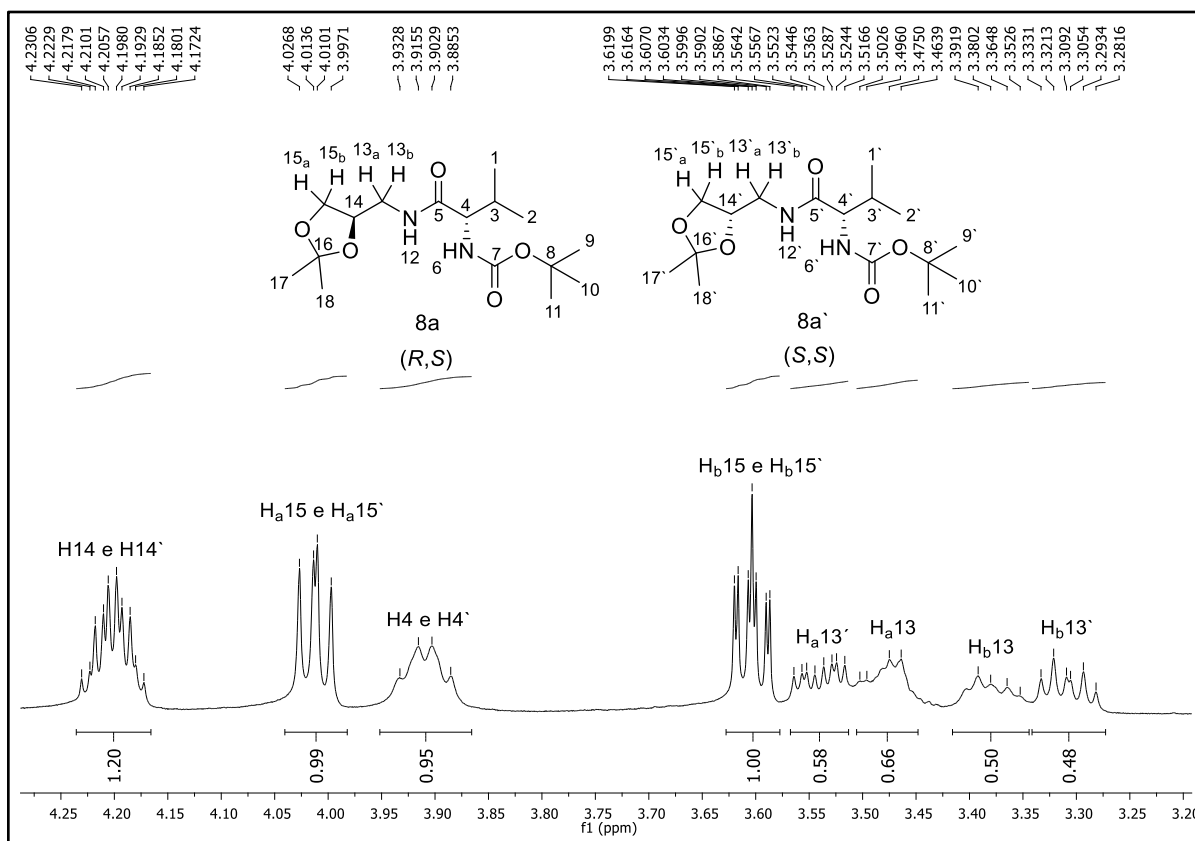


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Nas expansões do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **8a** (**Figuras 7 e 8**) são observados um multipeto com faixa de δ 4,22-4,18 (*m*; 1H) referente ao hidrogênio H14 e H14'; um duplo dupeto com deslocamento químico centrado em δ 4,01 (*dd*; 1H; $J = 8,3$ e $6,6$ Hz) referente a um dos hidrogênio metilênicos H_a15 e H_a15'; um duplo dupeto com deslocamento químico centrado em δ 3,91 (*dd*; 1H; $J = 15$ e $8,7$ Hz) referente ao hidrogênio H4 e H4'; multipeto com faixa de δ 3,67-3,59 (*m*; 1H) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_b15 e H_b15'; duplo dupeto duplo com deslocamento químico centrado em δ 3,54 (*ddd*; 0,58 H; $J = 14, 6,0$ e $3,8$ Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_a13' do estereoisômero (*S,S*); multipeto com faixa de δ 3,50-3,46 (*m*; 0,66H) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_a13 do estereoisômero (*R,S*); multipeto com faixa de δ 3,39-3,35 (*m*; 0,50H)² referente a um dos hidrogênios metilênicos H_b13 do estereoisômero (*R,S*); um dupeto de tripeto referente a um dos hidrogênios metilênicos H_b13' do estereoisômero (*S,S*); multipeto com faixa de δ 2,20-2,08 (*m*; 1H) referente ao hidrogênio metínico H3 e H3'; multipeto com faixa de δ 1,47-1,39 (*m*; 12H) referente aos nove hidrogênios metílicos do grupo Boc H9, H10 e H11 e Boc H9', H10' e H11' e a três

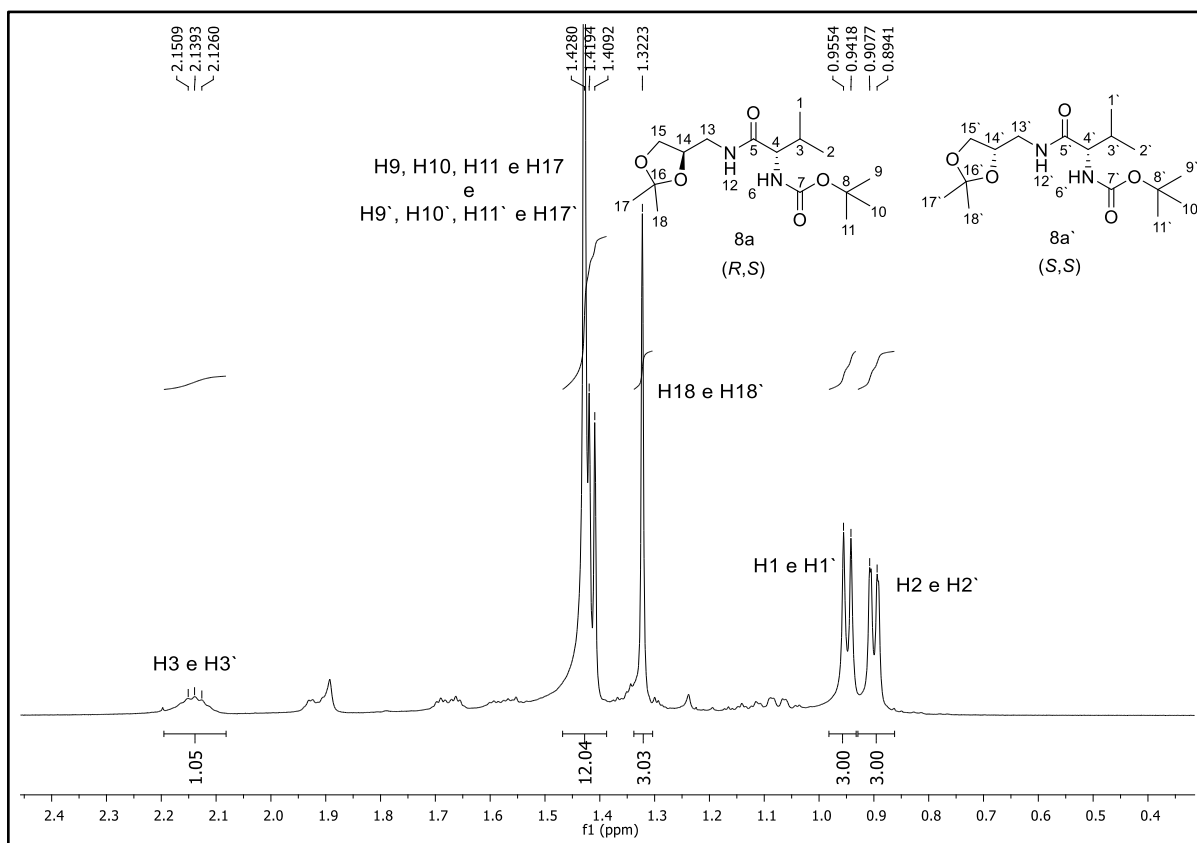
hidrogênios metílicos da porção do dioxano H17 e H17'; simpleto em δ 1,32 (*s*; 3H) referente a três hidrogênios metílicos da porção do dioxano H18 e H18'; duplete em δ 0,95 (*d*; 3H; $J = 6,8$ Hz) referente aos hidrogênios H1 e H1' e um duplo duplete em δ 0,90 (*d*; 3H; $J = 6,8$ Hz) referente aos hidrogênios H2 e H2'.

Figura 7: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **8a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 8: Expansão 2 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **8a**.

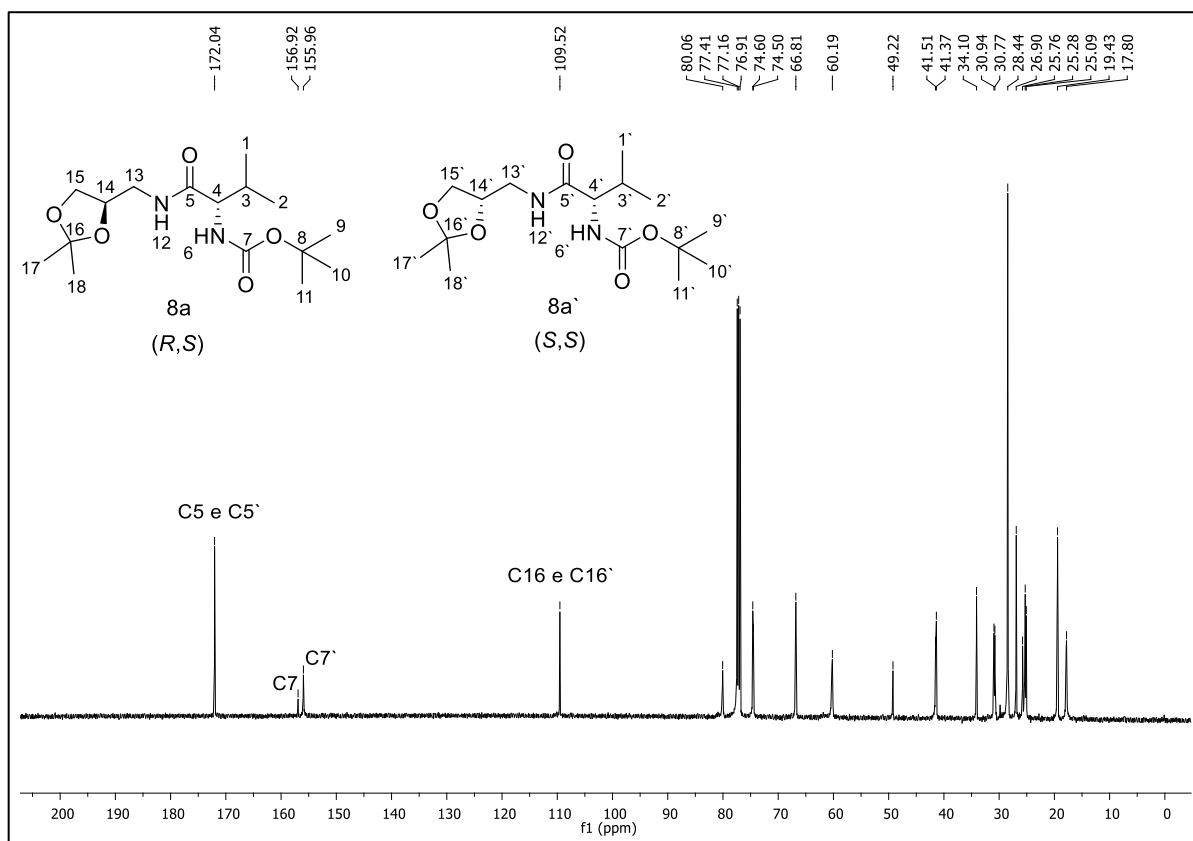


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **8a** (**Figura 9**) foram observados mais sinais do que os dezesseis esperados, devido a amostra ser composta por uma mistura de dois estereoisômeros (**Figura 5**), logo alguns sinais apareceram dobrados devido aos sinais dos dois estereoisômeros.

O sinal em δ 172,0 é referente ao carbono carbonílico da amida C5 e C5'; em δ 156,9 referente ao carbono da carbonila da carbamato C7 do estereoisômero (R,S); 156,0 referente ao carbono da carbonila da carbamato C7' do estereoisômero (S,S); em δ 109,5 é referente ao carbono cetálico C16 e C16', os outros sinais são referentes aos carbonos metínicos, metilênicos e metílicos, sendo os sinais na região de δ 80,1; 74,6; 74,5; 66,8; 60,2; 49,2; 41,5; 41,4; 34,1; 30,9; 30,8; 28,4; 26,9; 25,8; 25,3; 25,1; 19,4 e 17,8, referentes aos carbonos C8, C14, C15, C4, C13, C3, C9, C10, C11, C18 e C17 para os dois estereoisômeros, respectivamente.

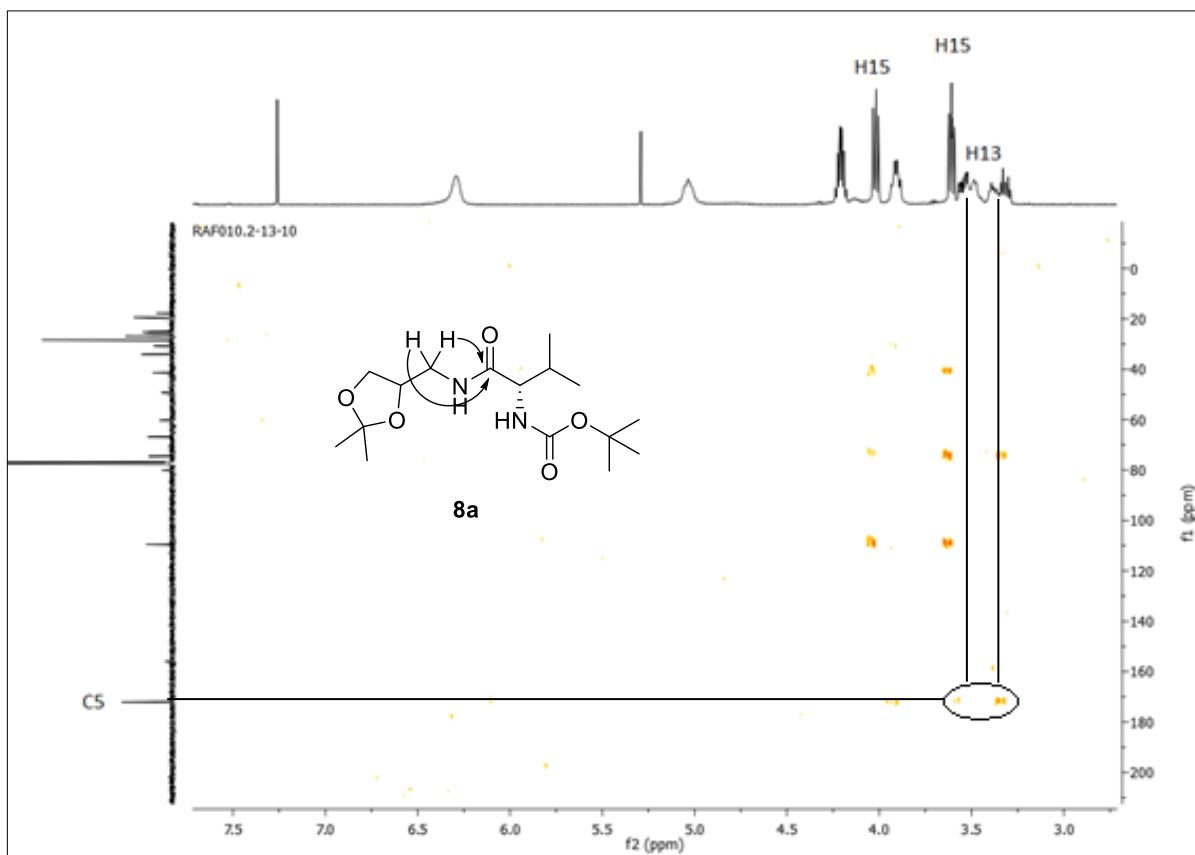
Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **8a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Para maior evidência da formação do produto **8a** foi realizado o experimento de HMBC (**Figura 10**), no qual pode ser observada a mancha de correlação J^3 entre os hidrogênios metilênicos H13 e o carbono da carbonila da amida C5, que evidencia a formação da ligação entre a amina proveniente do glicerol e a carbonila do aminoácido.

Figura 10: Mapa de contorno HMBC do composto **8a**.



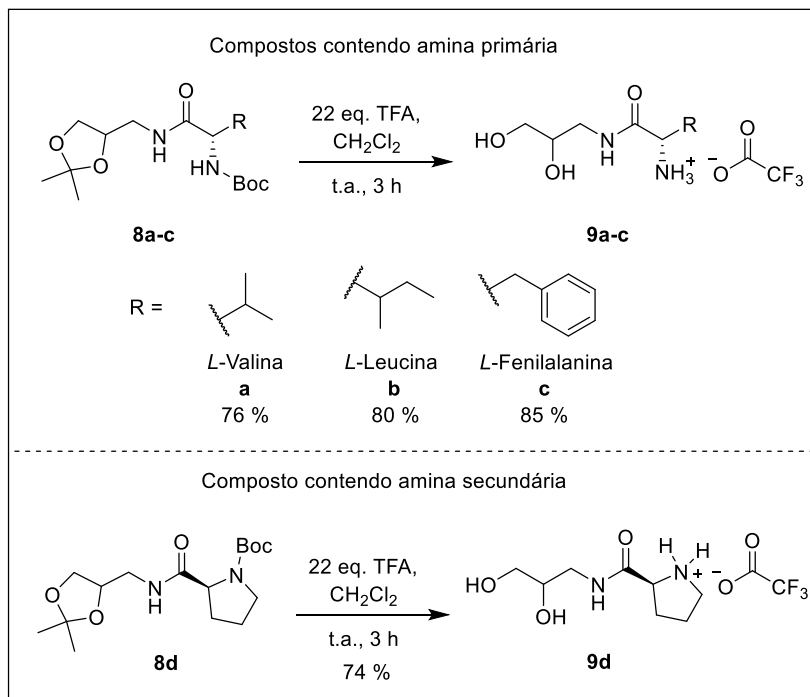
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Uma vez que os compostos **8a-d** estavam na forma de uma mistura de dois estereoisômeros, tentativas de separação utilizando cromatografia em camada delgada e/ou cromatografia em coluna com sílica gel como fase estacionária e diferentes misturas de solvente como fase móvel, foram realizadas com o intuito de separar a mistura, entretanto, nenhuma delas foi eficiente. Contudo, esta separação ainda poderá ser realizada na próxima etapa sintética que será discutida a seguir.

A etapa de remoção do Boc foi realizada utilizando um excesso de TFA em diclorometano e devido ao meio fortemente ácido o cetal também foi hidrolisado. Após o término da reação, o bruto reacional foi neutralizado com solução saturada de carbonato de sódio. Contudo, devido à hidrossolubilidade do produto desejado, este foi todo transferido para a fase aquosa não sendo possível sua extração com solventes orgânicos. Em uma segunda tentativa de preparação do composto **9a**, o solvente e o restante do TFA foram rotaevaporados após o término da reação e, em seguida, o bruto reacional foi solubilizado em clorofórmio e o solvente rotaevaporado. Este procedimento foi realizado por cinco vezes com o intuito de retirar os resquícios de TFA e seguido para todos os compostos. Os produtos finais **9a-d**,

foram obtidos em 76, 80, 85 e 74 % de rendimento e na forma do sal trifluoroacetato (**Esquema 19**).

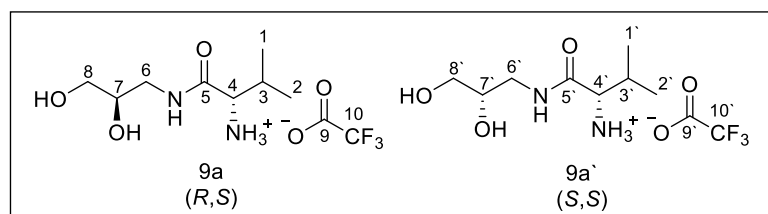
Esquema 19: Preparação dos compostos **9a-d**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

A partir do espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) do composto **9a** (**Figura 12**), foi possível calcular a razão diastereoisomérica dos dois estereoisômeros (**Figura 11**), sendo esta relação de (1:1), pois os sinais de um dos hidrogênios apresentaram deslocamentos químicos diferentes para cada estereoisômero e puderam ser identificados.

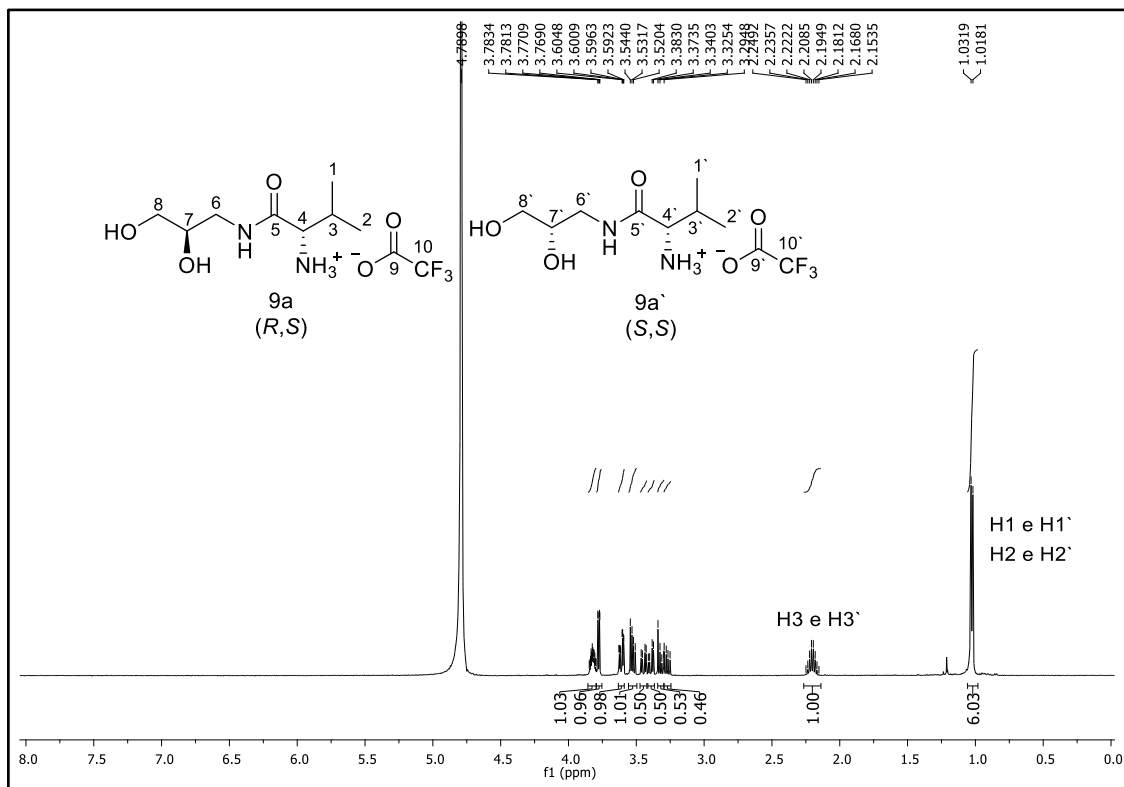
Figura 11: Estereoisômeros do composto **9a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

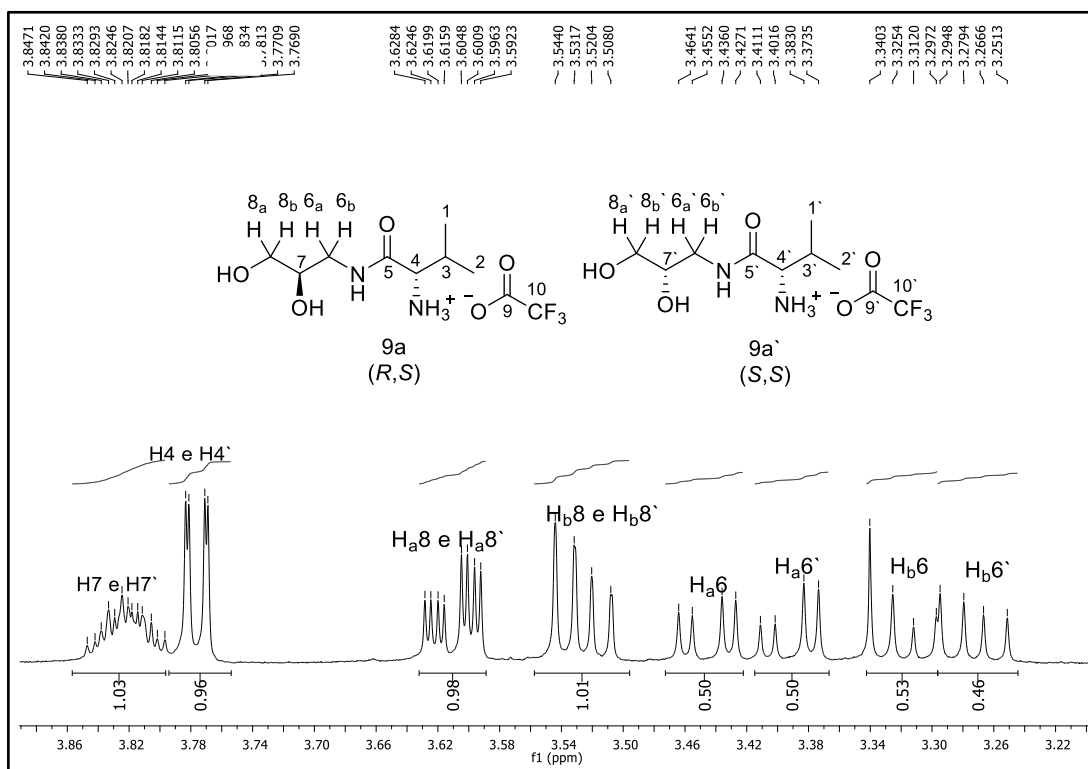
Através da análise da expansão e do espectro de RMN de ^1H (**Figura 13**), podemos observar um multiplete com faixa de δ 3,85-3,80 (*m*; 1H) referente ao hidrogênio metínico H7 e H7'; um multiplete com faixa de δ 3,79-3,77 (*m*; 1H) referente ao hidrogênio metínico H4 e H4'; um multiplete com faixa de δ 3,63-3,59 (*m*; 1H) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_a8 e H_a8'; um duplo duplete com deslocamento químico centrado em δ 3,52 (*dd*; 2H; *J* = 12,0 e 6,3 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_b8 e H_b8'. Na região entre δ 3,47 e δ 3,37 existem dois duplos duplete, sendo cada um deles referente a um dos estereoisômeros, com isso foi possível calcular a razão diastereoisomérica dos dois estereoisômeros, o primeiro duplo duplete está centrado em δ 3,45 (*dd*; 0,50H; *J* = 14,0 e 4,4 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_a6 do estereoisômero (*R,S*) e o segundo duplo duplete está centrado em δ 3,39 (*dd*; 0,50H; *J* = 14,0 e 4,7 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_a6' do estereoisômero (*S,S*). Na região entre δ 3,34 e δ 3,25, também, existem dois duplos duplete, sendo cada um deles referente a um dos estereoisômeros, o primeiro duplo duplete está centrado em δ 3,32 (*dd*; 0,53H; *J* = 14,1 e 7,5 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_b6 do estereoisômero (*R,S*) e o segundo duplo duplete está centrado em δ 3,27 (*dd*; 0,46H; *J* = 14,1 e 7,5 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_b6' do estereoisômero (*S,S*); um octeto centrado em δ 2,20 (*oct*; 2H; *J* = 6,8 Hz) referente ao hidrogênio metínico H3 e H3' e um duplete centrado em δ 1,03 (*d*; 6H; *J* = 6,9 Hz) referente aos hidrogênios metílicos H1, H2, H1' e H2'.

Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) do composto **9a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 13: Expansão do espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) do composto **9a**.

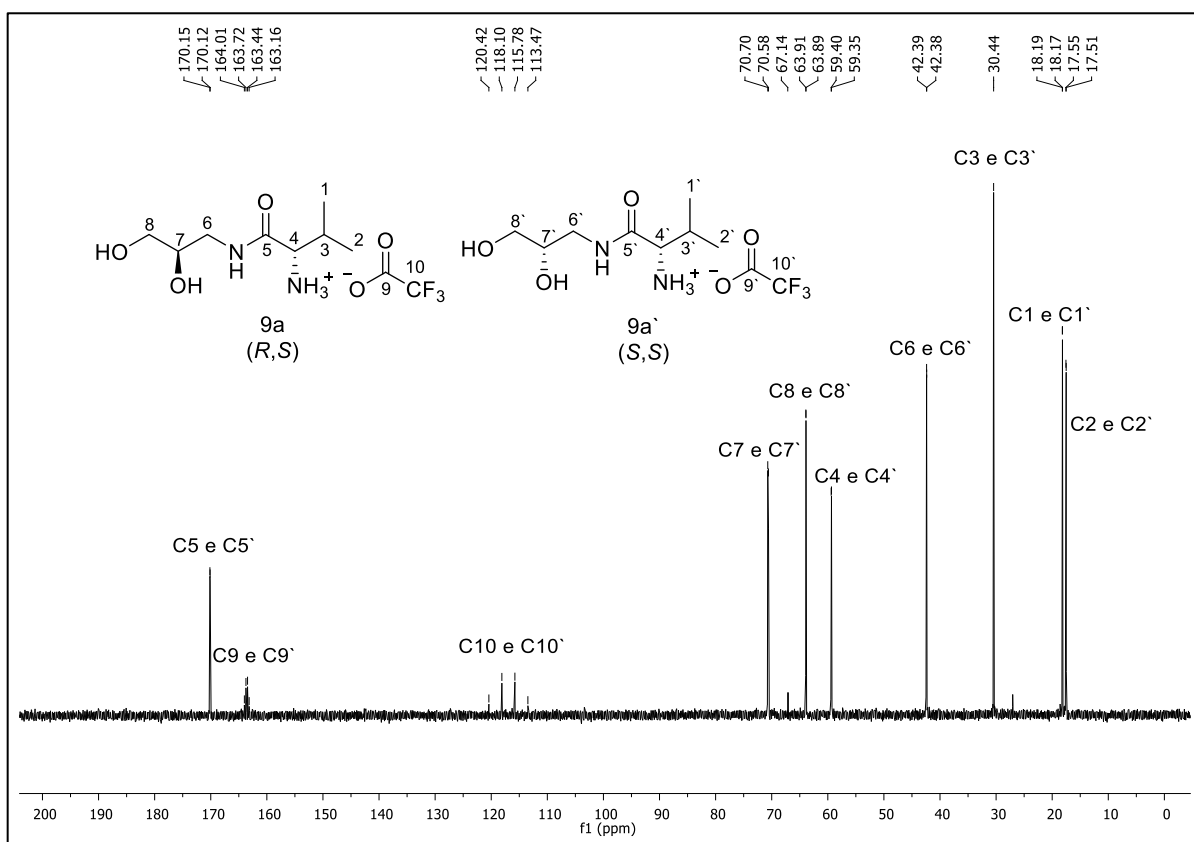


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , dioxano, 125 MHz) do composto **9a** (Figura 14) foram observados mais sinais do que os oito esperados, devido a amostra ser composta por uma mistura de dois estereoisômeros (Figura 11), logo alguns sinais apareceram dobrados.

Os sinais em δ 170,2 e 170,1 são referentes aos carbonos da carbonila das amidas C5 e C5' respectivamente; quarteto com deslocamento químico centrado em δ 163,6 (q , $J = 36$ Hz) é referente ao carbono da carbonila do trifluoroacetato C9 e C9'; o quarteto com deslocamento químico centrado em δ 116,9 (q , $J = 290$ Hz) é referente ao carbono ligado diretamente aos três fluor C10 e C10'; em δ 70,7; 70,6 são referentes ao carbono metínico C7 e C7', respectivamente; em δ 63,9 e 63,8 são referente ao carbono C8 e C8' respectivamente; em δ 59,4; 59,3 são referentes ao carbono metínico C4 e C4', respectivamente; em δ 42,4; 42,3 são referente ao carbono C6 e C6', respectivamente; em δ 30,4 é referente ao carbono metínico C3 e C3' e os sinais em δ 18,2; 18,1; 17,6; 17,5 são referentes aos carbonos metílicos C1 e C1' e C2 e C2', respectivamente.

Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 125 MHz) do composto **9a**.



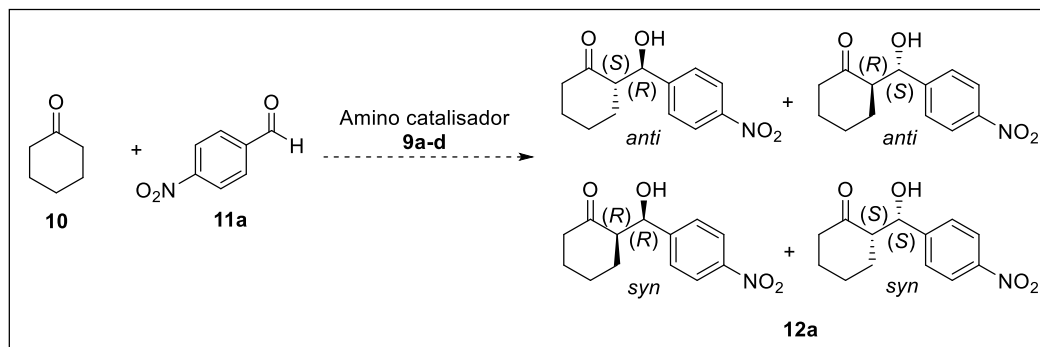
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Tentativas de separação utilizando cromatografia em camada delgada, com diferentes misturas de solventes como eluentes, também foram utilizadas nesta etapa do trabalho, mas nenhuma delas foi eficiente para separar a mistura dos estereoisômeros. Apesar disso, optou por fazer um experimento inicial da capacidade catalítica dos compostos **9a-d** preparados e concomitantemente realizar a preparação dos aminocatalisadores em sua forma estereoisomericamente pura.

4.2. ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DOS COMPOSTOS **9a-d** EM REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA.

Preparado os compostos **9a-d**, estes foram testados como amino catalisadores na reação de adição aldólica modelo entre a cicloexanona **10** e o 4-nitrobenzaldeído **11**. Nesta reação, ocorrem a formação de produtos de adição *syn* e *anti*, com a possibilidade de formação de 4 estereoisômeros, o que representa um desafio em termos do controle estereosseletivo do produto de adição (**Esquema 20**).

Esquema 20: Produtos esperados na reação de adição aldólica entre a cicloexanona e o 4-nitrobenzaldeído.



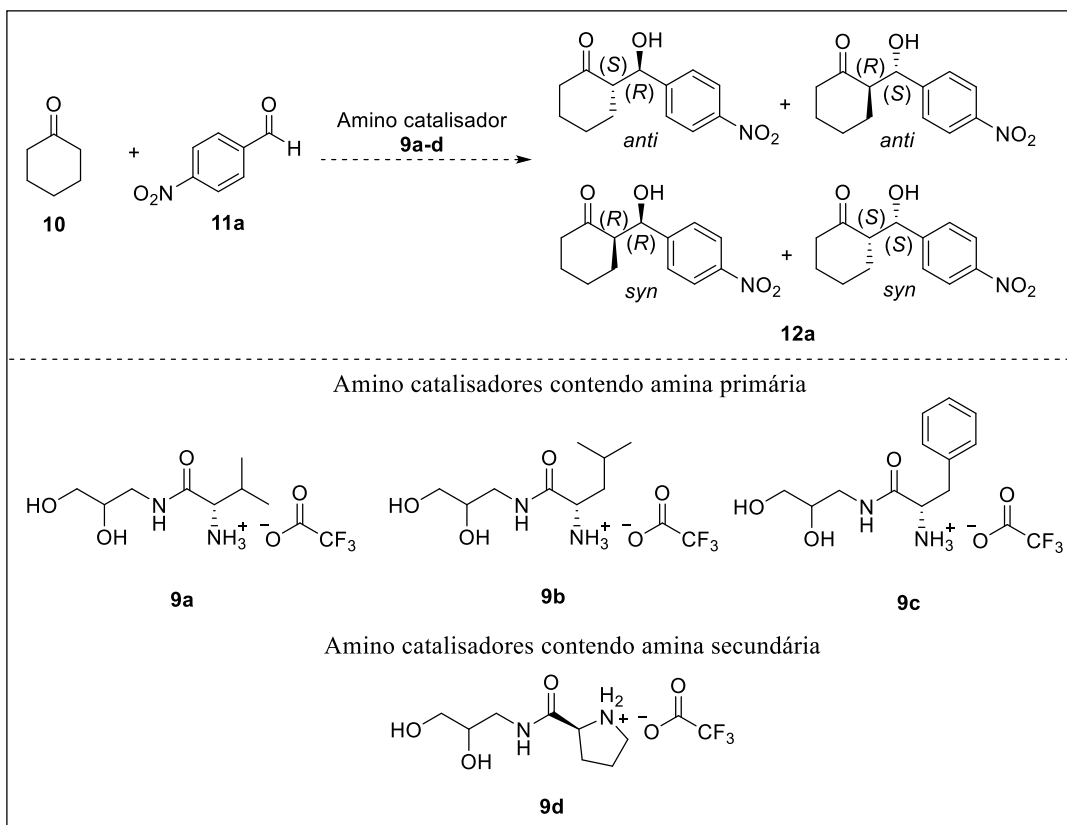
FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Os experimentos foram realizados utilizando 20 mol % dos compostos **9a-d**, um excesso de 5 equivalentes mol de cicloexanona **10** em relação ou 4-nitrobenzaldeído **11**, H₂O como aditivo e ausência de solvente.

Após o término da reação, o bruto reacional foi submetido à análise de RMN de ¹H, onde foi possível determinar a razão diastereoisomérica dos produtos formados. Em seguida, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 8:2 como fase móvel.

Os *e.e.* foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Os resultados obtidos estão apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 7: Resultado da reação de adição aldólica entre a cicloexanona e o 4-nitrobenzaldeído para os aminocatalisadores **9a-d**.



Entrada	Composto 20 mol %	Tempo / h	Rendimento / %	<i>r.d.</i> (<i>sin:anti</i>)	<i>e.e.</i> / % (<i>anti</i>) (<i>S,R</i>)
1	9 ^a	96	78	1 : 1,63	65
2	9 ^b	96	80	1 : 1,62	66
3	9 ^c	96	73	1 : 4,03	Racêmico
4	9 ^d	96	71	1 : 4,32	88

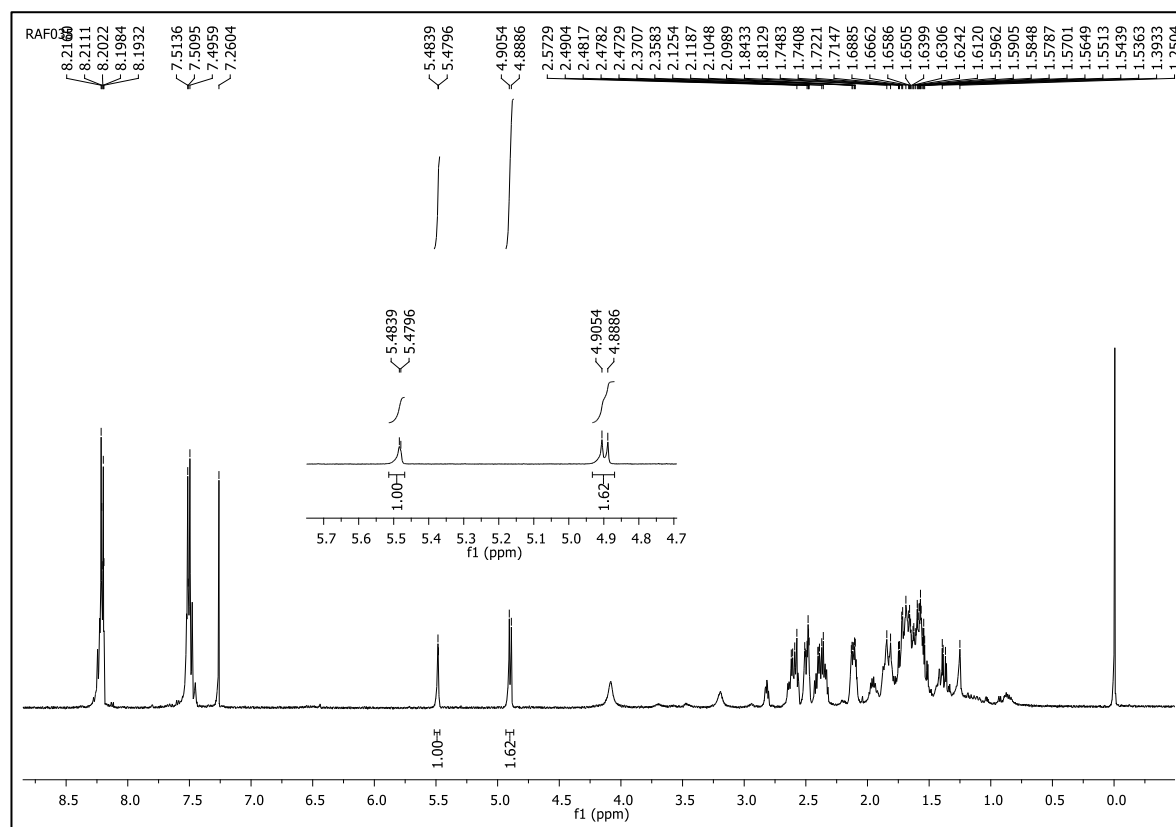
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

A partir dos dados descritos na **Tabela 7**, podemos observar que os compostos **9a-d** catalisaram a reação de adição aldólica, sendo os adutos desejados obtidos, após purificação por cromatografia em coluna, em rendimentos que variaram de 71 a 80 %.

Os produtos de adição aldólica foram obtidos majoritariamente na forma do diastereoisômero *anti*. Nas entradas 1 e 2 podemos observar que os amino catalisadores derivados da *L*-valina e *L*-leucina, ou seja, catalisadores contendo aminas primárias, forneceram os produtos de adição com razão diastereoisomérica em torno de 1:1,6 (*sin: anti*), no entanto, quando foi utilizado o catalisador **9c** (entrada 3), derivado da *L*-fenilalanina também contendo uma amina primária, o produto de adição foi obtido em uma mistura diastereoisomérica na proporção de 1:4,03 (*sin:anti*), sendo este o melhor resultado na análise comparativa dos amino catalisadores contendo aminas primárias. O aumento observado na diastereosseletividade pode ser justificado pelo aumento do volume do resíduo do aminoácido *L*-fenilalanina, em comparação com os resíduos dos aminoácidos *L*-valina e *L*-leucina, que deixa uma das faces da enamina estereoquimicamente impedida, favorecendo a aproximação do aldeído por uma das faces da enamina. Mas, quando o composto **9d**, derivado da *L*-prolina, que possui uma amina secundária, foi utilizado como catalisador, o produto de adição foi obtido na razão diastereoisomérica de 1:4,32 (*sin: anti*).

A razão diastereoisomérica foi calculada através da análise do espectro de RMN de ¹H do bruto reacional das reações descritas na **Tabela 7**. Para o produto aldólico **12**, entrada 4, podemos observar os sinais na região entre δ 4,50- 6,00 referentes ao hidrogênio metínico do centro assimétrico que contem a hidroxila, sendo que, para o diastereoisômero *sin*, o sinal aparece em δ 5,48 como um duplete com $J = 2,1$ Hz, enquanto que para os diastereoisômeros *anti* o sinal é em δ 4,90 como um duplete com $J = 8,4$ Hz. Esta atribuição está de acordo com dados da literatura (MASE *et al.*, 2006). Também é possível observar a relação de 1:1,62 entre as integrais dos sinais dos diastereoisômeros *sin* e *anti*. Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos aparecem entre δ 8,22-7,50, entre δ 2,57-2,35 aparecem os sinais dos hidrogênios α -carbonila e entre δ 1,84-1,25 os sinais referentes aos demais hidrogênios da cicloexanona (**Figura 15**).

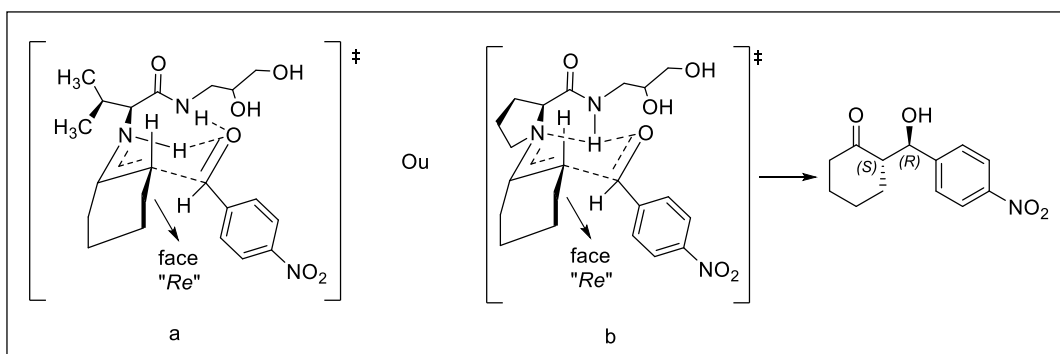
Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **12a** (bruto reacional).



Fonte : ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

A formação do diastereoisômero *anti* pode ser explicada através da análise do estado de transição proposto na **Figura 16**, onde a aproximação do aldeído à enamina é orientada pela formação de ligação de hidrogênio entre o aldeído e o catalisador. Quando os catalisadores derivados de aminas primárias foram utilizados, duas ligações de hidrogênios podem ser formadas sendo: uma ligação de hidrogênio proveniente da interação entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida com o oxigênio do aldeído e outra proveniente da ligação de hidrogênio entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio da enamina e o oxigênio do aldeído, favorecendo a aproximação da molécula de aldeído pela face *Re* da enamina (**a**, **Figura 16**). Quando o catalisador derivado da *L*-prolina foi utilizado, o hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida estabelece ligações de hidrogênio com o átomo de oxigênio do aldeído e com o nitrogênio da enamina, orientando assim a aproximação do aldeído pela face *Re* da enamina (**b**, **Figura 16**).

Figura 16: Estados de transição propostos para a formação do diastereoisômero majoritário *anti*, utilizando catalisadores derivados de aminas primárias (a) e secundária (b).



Fonte : ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

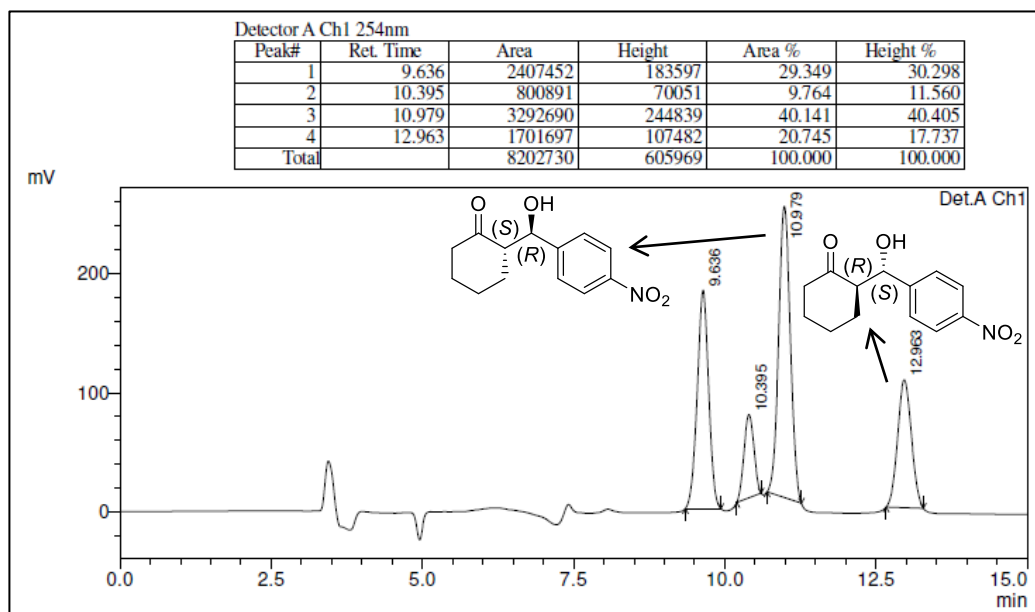
Os *e.e.* foram determinados por CLAE utilizando coluna quiral collum pack IB, uma mistura de hexano e isopropanol (85:15) como eluente com fluxo de 0,9 mL/min e detector UV com comprimento de onda ajustado em 254 nm.

A porcentagem de cada estereoisômero foi determinada através da relação da área obtida em cada banda. Em comparação com os dados da literatura (MASE *et al.*, 2006) podemos sugerir que a estereoquímica do produto majoritário em todos os experimentos é (*S,R*), no qual, o carbono α carbonílico apresenta configuração (*S*) e o carbono ligado a hidroxila é (*R*).

Nas entradas 1 e 2 da **Tabela 7**, podemos verificar que os *e.e.* para os produtos de adição quando foram empregados os amino catalisadores com amina primária estiveram em torno de 66 %, como pode ser observado no cromatograma mostrado na **Figura 17**. Contudo, quando o produto de adição foi proveniente da catálise do composto **9d**, derivado da *L*-prolina, o excesso enantiomérico foi levemente maior (88 %), entrada 4 - **Tabela 7**, como mostrado no cromatograma apresentado na **Figura 18**.

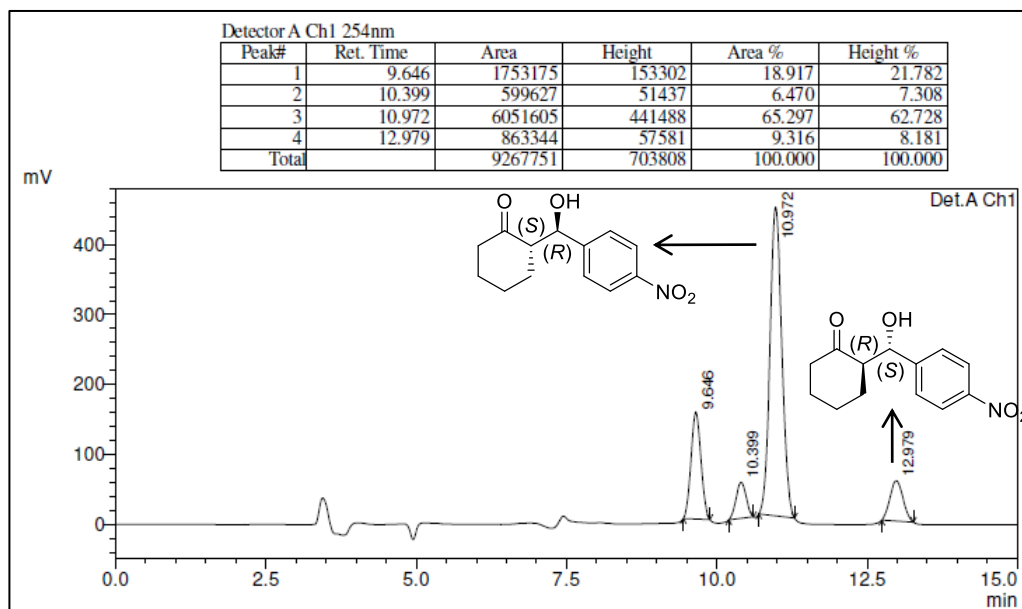
Esta diferença na enantiosseletividade pode ser explicada através da análise da rotação da ligação C-N da enamina. Quando uma amina primária é utilizada para a formação da enamina, a nova ligação C-N pode girar mais facilmente quando comparada com a ligação C-N de quando uma amina secundária cíclica é utilizada como catalisador. Neste caso, o giro da ligação é dificultado pelo impedimento estérico causado pelos carbonos metilênicos e metínicos do anel de cinco membros (**Figura 19**).

Figura 17: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 9b.



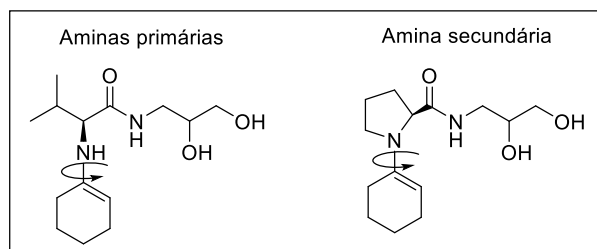
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 18: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto 9d.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Figura 19: Estruturas das enaminas formadas.



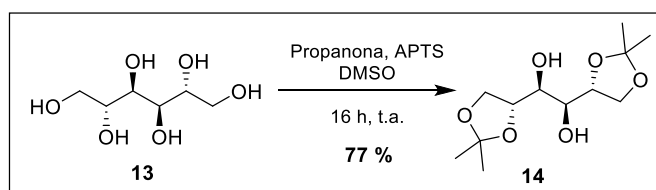
FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

De um modo geral, podemos observar que os compostos **9a-d**, mesmo sendo uma mistura de estereoisômeros e estando na forma de sal, foram capazes de mediar a reação de adição aldólica modelo, fornecendo os adutos desejados em bons rendimentos, *r.d.* e *e.e.* que variaram de moderados a bons, sendo o composto derivado da *L*-prolina o que apresentou o melhor resultado.

4.3. PREPARAÇÃO DOS DIASTEREISÔMEROS **21a-d**

A preparação estereosseletiva do isopropilideno glicerol **16** teve início pela reação de proteção das hidroxilas em C1-C2 e C5-C6 do *D*-manitol **13** na forma de acetonídeo utilizando APTS como catalisador e DMSO como solvente. A reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 16 h. O composto **14** foi obtido em 77 % de rendimento após purificação por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila, na proporção de 8:2, como fase móvel (**Esquema 21**).

Esquema 21: Preparação do acetonídeo **14**.

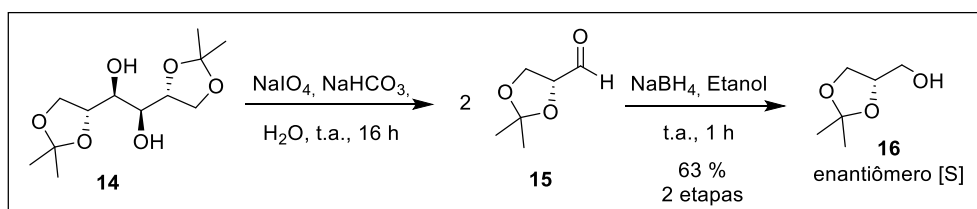


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Preparado o acetonídeo **14**, este foi clivado em 1,2-diol, utilizando NaIO_4 como agente oxidante e solução aquosa de NaHCO_3 5 % (m/v) à 0 °C. Após a adição do agente oxidante a reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 1 h. Em seguida, foram adicionados 40 mL de etanol ao meio reacional e, por fim, o extrato etanólico filtrado.

Ao extrato etanólico, obtido na reação anterior, contendo o aldeído **15**, foi adicionado NaBH_4 . A reação foi mantida sob agitação por 2 h à 0 °C. Após este período, foi adicionado diclorometano e o pH do meio ajustado através da adição de ácido acético glacial até pH 8. Após o término da reação e procedimentos usuais de elaboração do bruto reacional, o produto bruto foi purificado por destilação à pressão reduzida. O álcool quiral **16** foi obtido em 63 % de rendimento considerando as duas etapas (clivagem oxidativa e redução do aldeído formado). A pureza do acetoneídeo (*S*) **16** foi determinada pela medida de rotação óptica $[\alpha]_D = +14,7$ (puro), lit. = +14,5 (puro) (CITÓ *et al.*, 2009) (**Esquema 22**).

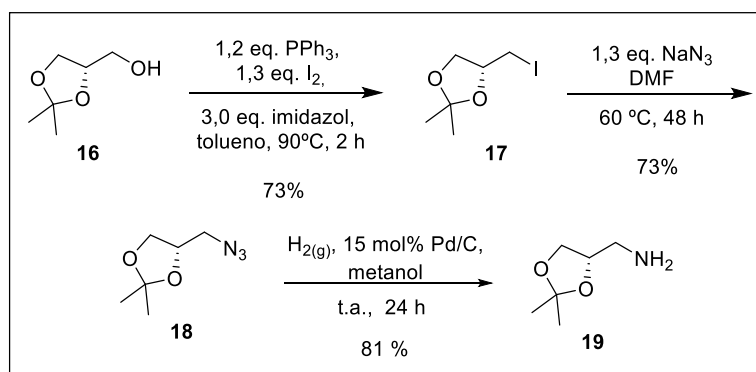
Esquema 22: Preparação do cetal quiral **16**.



Fonte: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

As próximas etapas, troca da hidroxila por iodeto, substituição nucleofílica do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ com a azida de sódio e a redução do grupo azido com $\text{H}_{2(\text{g})}$ e Pd/C, foram realizadas seguindo os mesmos procedimentos utilizados para o cetal racêmico. Com isso, as condições de reação e rendimentos serão mostrados apenas no **Esquema 23**.

Esquema 23: Preparação do amino quiral **19**.

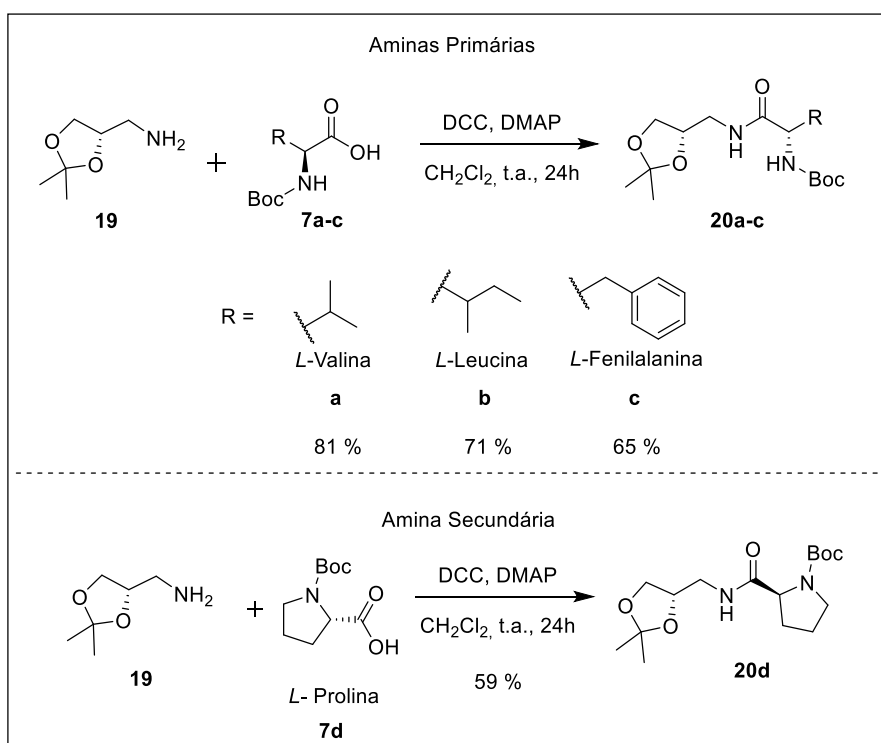


FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

As reações de amidação da amina **19** com os amino ácidos *N*-Boc protegidos **7a-d** também foram realizadas seguindo o mesmo procedimento descrito anteriormente, ou seja,

mediada por DCC e na presença de DMAP. As amidas enantiomericamente puras **20a**, **20b**, **20c** e **20d** foram obtidas em 81, 71, 65 e 59 % de rendimento, respectivamente, após elaboração e purificação por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e gradiente de hexano e acetato de etila como fase móvel (**Esquema 24**).

Esquema 24: Preparação dos compostos estereoisomericamente puros com os *L*-aminoácidos *N*-Boc protegidos **20a-d**.



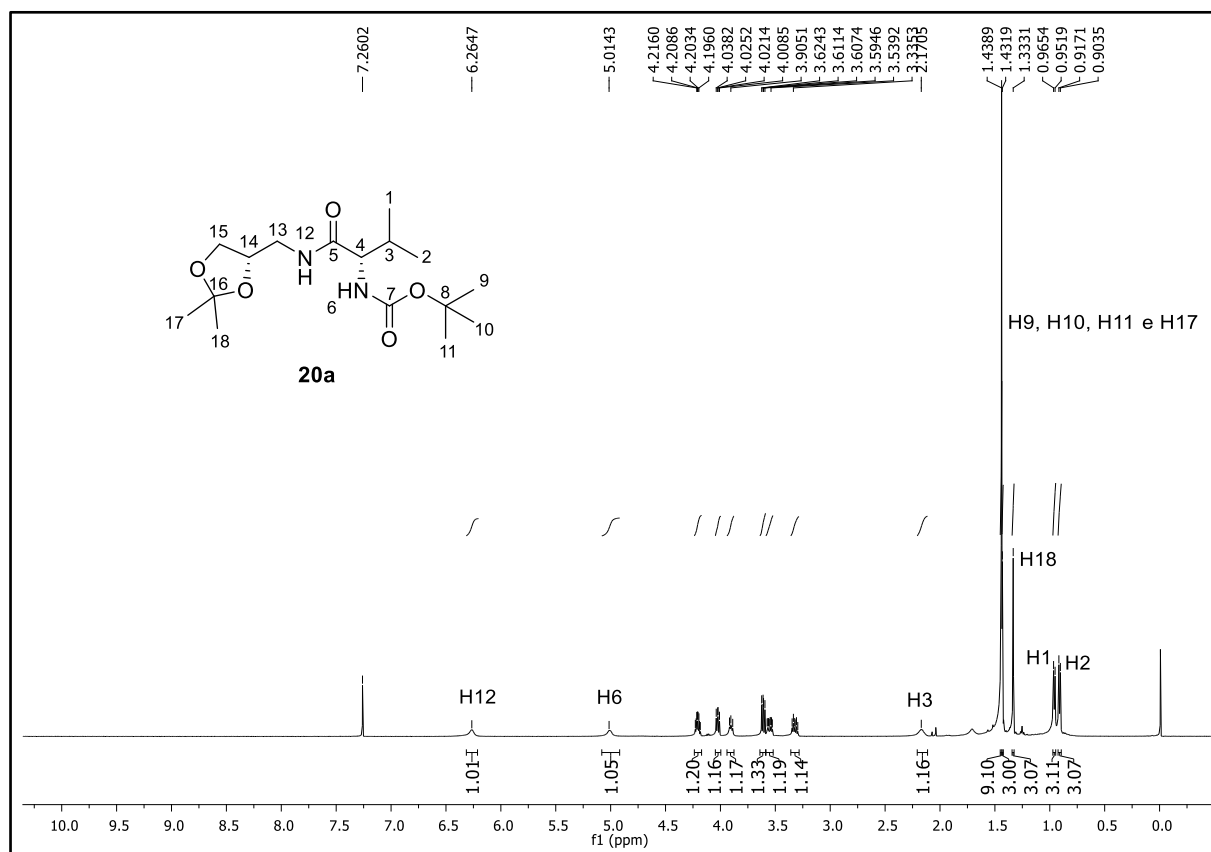
FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

A obtenção dos compostos **20a-d** foi evidenciada através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . A fim de exemplificação e devido à semelhança estrutural entres os compostos, serão discutidos apenas os espectros de RMN para o composto **20a**. Por motivos didáticos, foram utilizadas numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono que podem não corresponder aquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

Analisando o espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) e a expansão do composto **20a** (**Figura 20 e 21**) podemos observar um sinal largo em δ 6,26 (*sl*; 1H) referente ao hidrogênio H12; sinal largo em δ 5,01 (*sl*; 1H) referente ao hidrogênio H6; quarteto de dupletos centrado em δ 4,21 (*qd*; 1H; $J = 6,3$ e $3,7$ Hz) referente ao hidrogênio H14; um duplo duplete com deslocamento químico centrado em δ 4,02 (*dd*; 1H; $J = 8,4$ e $6,4$ Hz) referente a um dos hidrogênio metilênicos H_a 15; multipletto com faixa de δ 3,94-3,88 referente ao

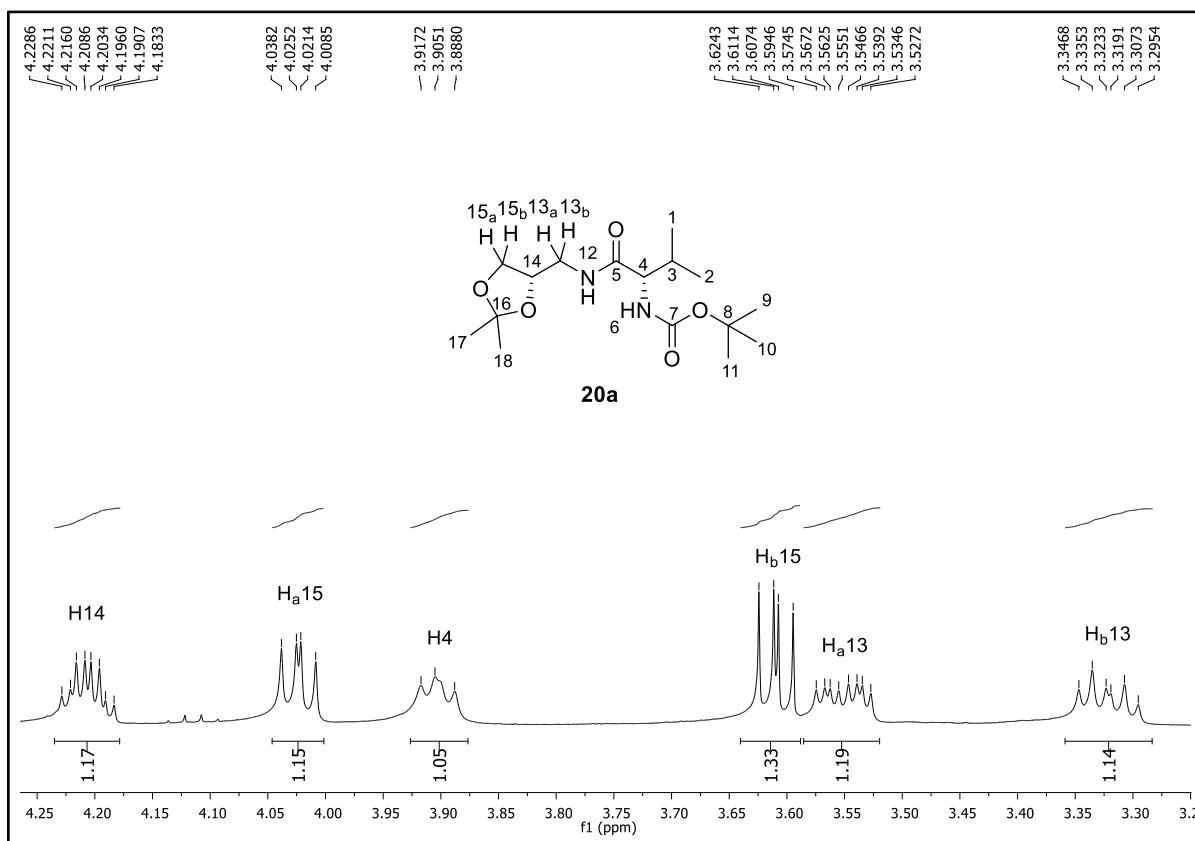
hidrogênio H4; um duplo duplete centrado em δ 3,61 (*dd*; 1H; $J = 8,4$ e $6,4$ Hz) referente a um dos hidrogênio metilênicos H_b15; duplo duplete duplo com deslocamento químico centrado em δ 3,55 (*ddd*; 1H; $J = 14, 6,0$ e $3,7$ Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H_a13; duplo tripleto com deslocamento químico centrado em δ 3,32 (*dt*; 1H; $J = 14,0$ e $6,0$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H_b13; sinal largo em de δ 2,17 (*sl*; 1H) referente ao hidrogênio metínico H3; simpleto em δ 1,44 (*s*; 9H) referente aos nove hidrogênios metílicos do grupo Boc H9, H10 e H11; simpleto em δ 1,43 referente aos três hidrogênios metílicos da porção do dioxano H17; simpleto em δ 1,33 (*s*; 3H) referente aos três hidrogênios metílicos da porção do dioxano H18; duplete em δ 0,96 (*d*; 3H; $J = 6,8$ Hz) referente aos hidrogênios H1 e um duplete em δ 0,91 (*d*; 3H; $J = 6,8$ Hz) referente aos hidrogênios H2.

Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **20a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

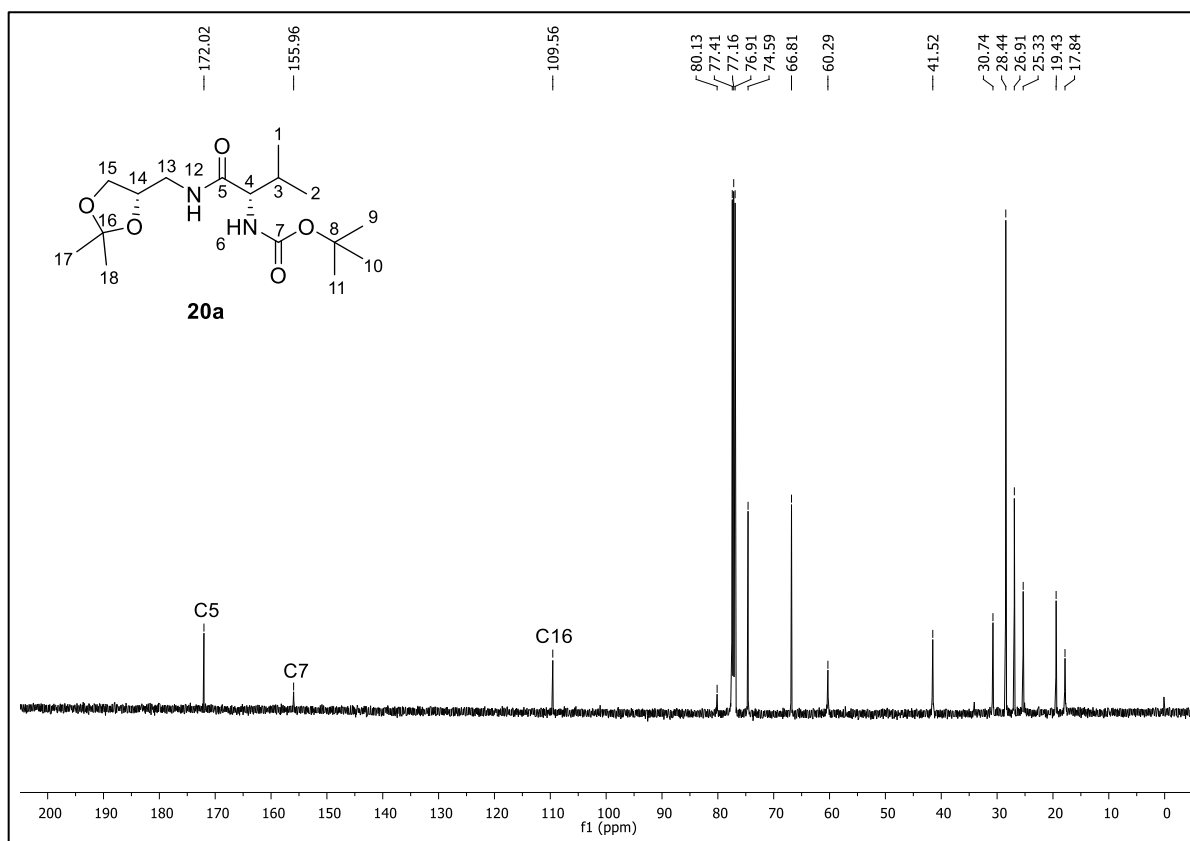
Figura 21: Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **20a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **20a** (Figura 22) podemos observar que os sinais não estão mais duplicados, o que indica a formação de apenas um dos diastereoisômeros, o (*S,S*). O sinal em δ 172,0 é referente ao carbono da carbonila da amida C5; em δ 156,0 o sinal é referente ao carbono da carbonila do carbamato C7; em δ 109,6 sinal referente ao carbono cetálico C16, os outros sinais são referentes aos carbonos metínicos, metilênicos e metílicos, sendo os sinais na região de δ 80,1; 74,6; 66,8; 60,3; 41,5; 30,7; 28,4; 26,9; 25,3; 19,4 e 17,8, referentes aos carbonos C8, C14, C15, C4, C13, C3, C9, C10, C11, C18 e C17, respectivamente.

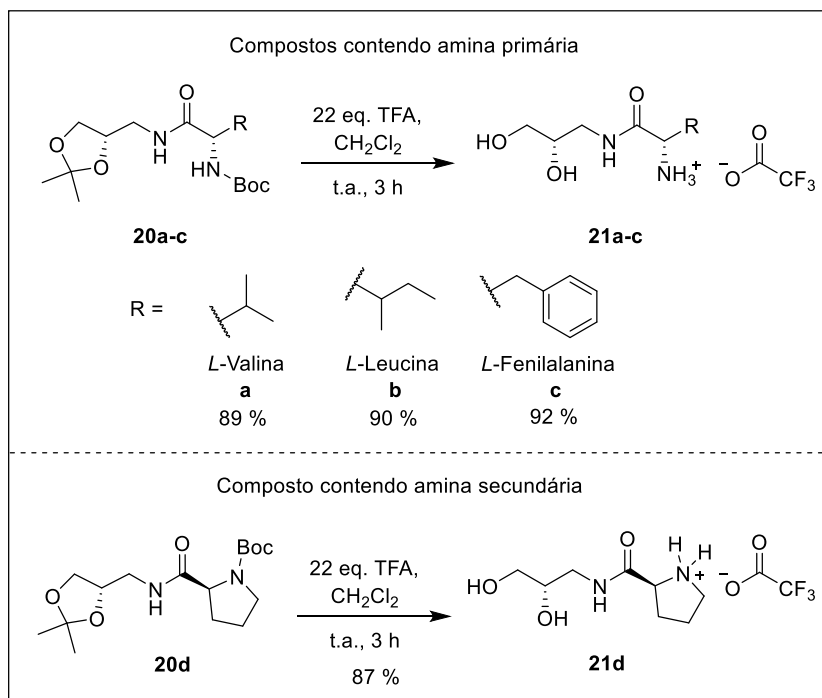
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **20a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Preparadas e caracterizadas as amidas **20a-d**, a etapa de remoção do Boc foi realizada, também, utilizando o procedimento descrito anteriormente e os compostos **21a-d** foram obtidos na forma do sal trifluoroacetato (**Esquema 25**). No entanto, uma nova tentativa para a conversão do sal em amina livre foi realizada. Para isso, o produto foi solubilizado em H_2O e o pH ajustado para 9 utilizando solução de NaOH 0,1 mol/L. Após 5 minutos sob agitação, o produto foi extraído com álcool isopropílico, contudo o composto se decompôs em produtos que não puderam ser identificados.

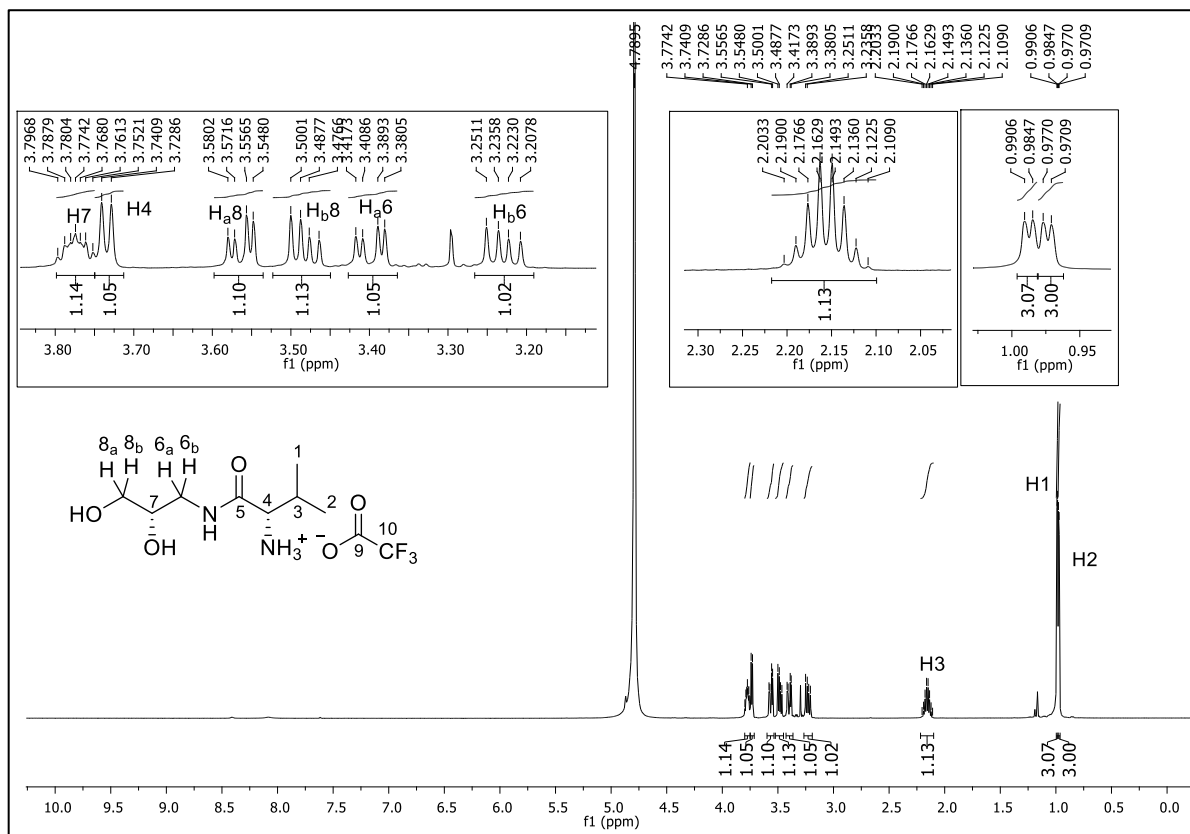
Esquema 25: Preparação dos compostos estereoisomericamente puros **21a-d**.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Analisando o espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) do composto **21a** (Figura 23), podem ser observados um multipletto com faixa de δ 3,80-3,77 (*m*; 1H) referente ao hidrogênio H7; um dupletto com deslocamento químico centrado em δ 3,73 (*d*; 1H; $J = 6,1$ Hz) referente ao hidrogênio metínico H4; um duplo dupletto com deslocamento químico centrado em δ 3,56 (*dd*; 1H; $J = 12$ e 4,6 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H8; um duplo dupletto com deslocamento químico centrado em δ 3,48 (*dd*; 1H; $J = 12$ e 6,2 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H8; um duplo dupletto com deslocamento químico centrado em δ 3,40 (*dd*; 1H, $J = 14$ e 4,4 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H6; um duplo dupletto centrado em δ 3,23 (*dd*; 1H, $J = 14$ e 7,6 Hz) referente a um dos hidrogênios metilênicos H6; um octeto centrado em δ 2,16 (*oct*; 1H; $J = 6,8$ Hz) referente ao hidrogênio metínico H3; um dupletto centrado em δ 0,98 (*d*; 3H; $J = 6,8$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos H1 e um dupletto centrado em δ 0,97 (*d*; 3H; $J = 6,9$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos H2.

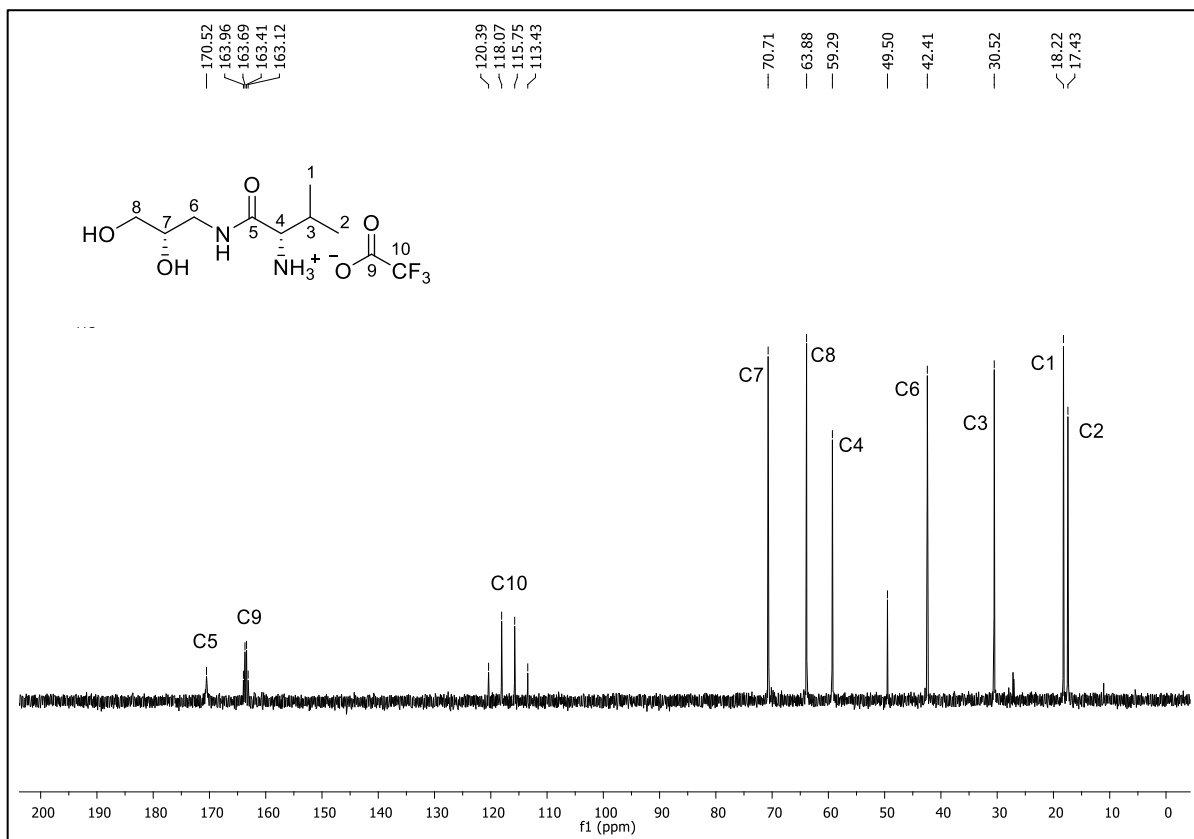
Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) do composto **21a**.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

No espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 125 MHz) do composto **21a** (**Figura 24**) o sinal em δ 170,5 é referente ao carbono da carbonila da amida C5; o quarteto com deslocamento químico centrado em δ 163,5 (q , $J = 34$ Hz) é referente ao carbono da carbonila do trifluoroacetato C9; o quarteto com deslocamento químico centrado em δ 116,9 (q , $J = 290$ Hz) é referente ao carbono ligado diretamente aos três fluor C10; o sinal em δ 70,7 é referente ao carbono metínico C7; o sinal em δ 63,9 é referente ao carbono C8; o sinal em δ 59,3 é referentes ao carbono metínico C4; em δ 42,4 o sinal é referente ao carbono C6; o sinal em δ 30,5 é referente ao carbono metínico C3 e os sinais em δ 18,2 e 17,4 são referentes aos carbonos metílicos C1 e C2.

Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 125 MHz) do composto **21a**.

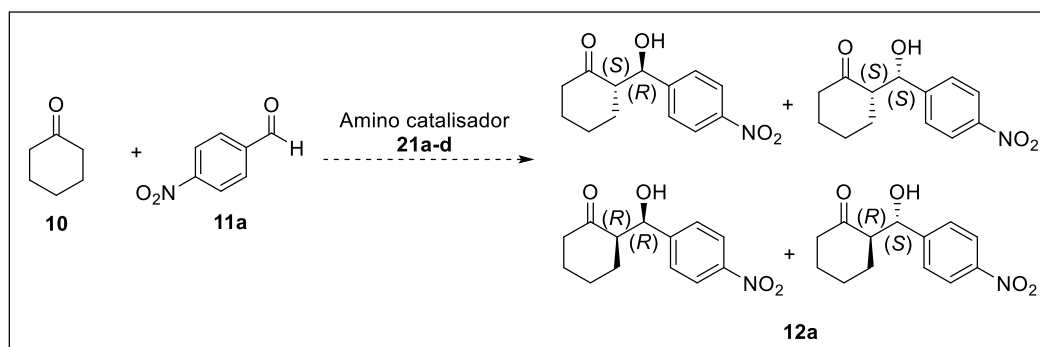


FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

4.4. ESTUDO DA VIABILIDADE CATALÍTICA DOS COMPOSTOS **21a-d** EM REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA

Preparado os compostos **21a-d**, estes foram testados como amino catalisadores na mesma reação de adição aldólica modelo realizada com os outros compostos, ou seja, na reação entre a ciclohexanona **10** e o 4-nitrobenzaldeído **11** (Esquema 26).

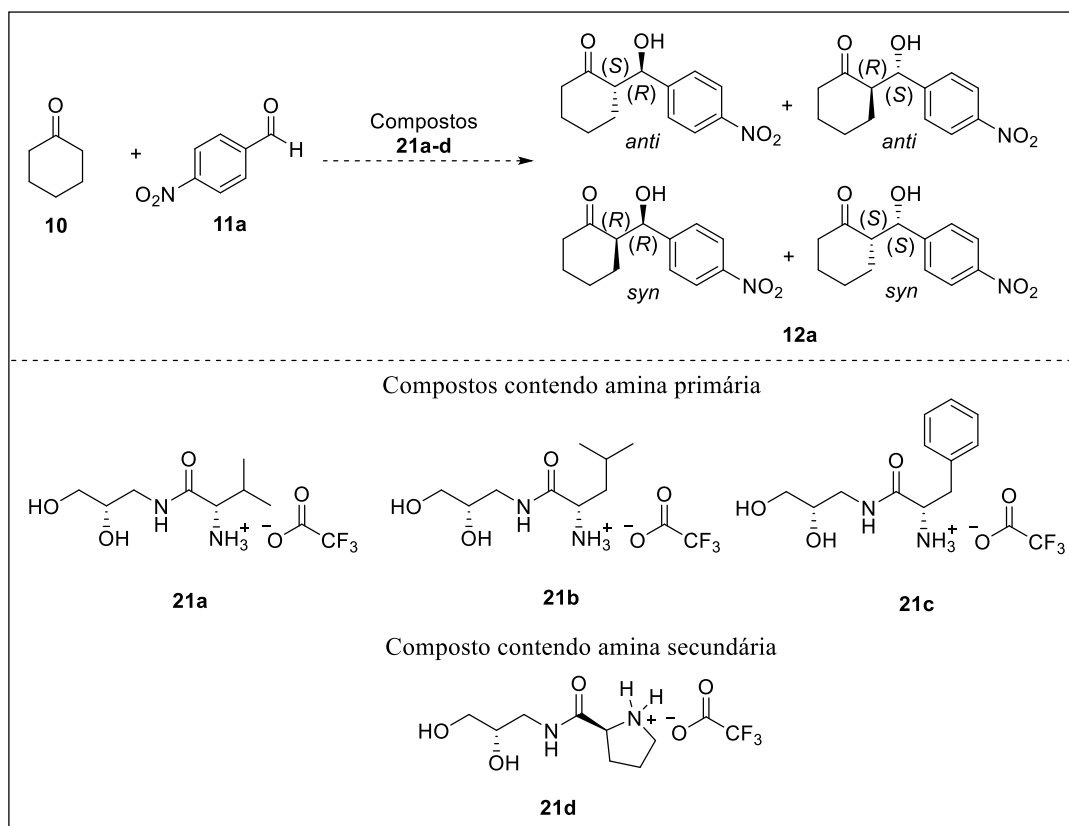
Esquema 26: Produtos esperados na reação de adição aldólica entre a cicloexanona e o 4-nitrobenzaldeído.



FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

Os experimentos foram realizados utilizando 20 mol % dos amino catalisadores **21a-d**, um excesso de 5 equivalentes mol de cicloexanona **10** em relação ao 4-nitrobenzaldeído **11**, H₂O como aditivo e ausência de solvente. Contudo, a reação química foi interrompida com tempo inferior quando comparada com as reações realizadas com os compostos **9a-d**, devido à observação da formação de subprodutos indesejados que não puderam ser identificados. Assim, a reação foi interrompida com 24 h e sem o consumo total do material de partida. O bruto reacional foi submetido à análise de RMN de ¹H, onde foi possível determinar a razão diastereoisomérica dos produtos formados. Em seguida, o material reacional foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 8:2 como fase móvel. Os *e.e.* foram determinados por CLAE utilizando coluna quiral collum pack IB, uma mistura de hexano e isopropanol (85:15) como eluente e fluxo de 0,9 mL/min, com detector UV com comprimento de onda ajustado em 254 nm. Os resultados obtidos estão apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8: Resultados da reação de adição aldólica entre a ciclohexanona e o 4-nitrobenzaldeído para os compostos **21a-d**.



Entrada	Composto / 20 mol %	Tempo / h	Rendimento / %	<i>r.d.</i> (<i>sin:anti</i>)	<i>e.e.</i> / % (<i>anti</i>) (<i>S,R</i>)
1	21 ^a	72	58	1 : 1,64	76
2	21 ^b	72	74	1 : 1,97	79
3	21 ^c	72	89	1 : 1,17	Racêmico
4	21 ^d	72	95	1 : 9,12	94

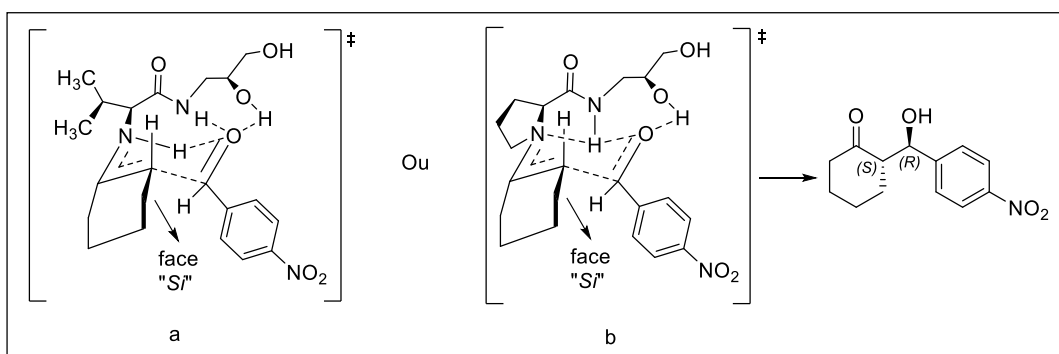
FONTE: ELABORADO PELA PRÓPRIA AUTORA.

A partir dos dados da **Tabela 8**, podemos observar que em todos os experimentos, entradas 1, 2, 3 e 4, os diastereoisômeros *anti* foram formados preferencialmente, o mesmo enantiômero (*S,R*) foi formado em todos os experimentos. Os produtos de adição foram obtidos em rendimentos que variaram de 58 a 95 %, sendo o melhor resultado obtido, com relação ao rendimento, diastereo e enantiosseletividade, quando foi utilizado o amino catalisador contendo amina secundária (**9d**), entrada 4.

Os resultados obtidos para a razão diastereoisomérica nos estudos catalíticos dos compostos **9a-d** não podem ser comparados com os obtidos nos estudos com os compostos

21a-d, uma vez que os tempos reacionais não foram os mesmos, como já citado anteriormente. No entanto, como os diastereoisômeros *anti* também foram formados preferencialmente, podemos sugerir que a reação passa pelo mesmo estado de transição descrito para os compostos **9a-d**, como já era esperado. O aumento do *e.e.* pode ser justificado pela nova interação de hidrogênio formada entre o hidrogênio a da hidroxila ligada ao carbono quiral com centro definido o oxigênio do aldeído o que favorece ainda mais a formação do enantiômero (*S,R*) (**Figura 25**).

Figura 25: Estados de transição propostos para a formação do diastereoisômero majoritário *anti*, utilizando catalisadores derivados de aminas primárias e secundária.



Fonte : ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Todavia, os valores dos *e.e.* podem ser equiparados para as duas séries de experimentos. Comparando os resultados dos experimentos com os catalisadores **9a-d** (**Tabela 7**), com os dos catalisadores **21a-d** (**Tabela 8**), um aumento significativo da diastereosseletividade foi observado com os amino catalisadores derivados da *L*-valina e *L*-leucina. Em Ambos os experimentos realizados com catalisadores derivados da *L*-fenilalanina os produtos foram obtidos na forma racêmica, ou seja, a definição do carbono quiral do glicerol não influenciou. Um aumento considerável do rendimento, da diastereo e enantiosseletividade foram observados nos experimentos em que se utilizou o amino catalisador derivado da *L*-prolina na forma diastereoisomérica pura em relação a mistura.

5. PARTE EXPERIMENTAL

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como reveladores: luz UV, solução etanólica de vanilina 0,4 M, solução etanólica de ácido fosfomolibdico 0,03 M e solução etanólica de ninidrina 2 % (p/v).

As purificações foram realizadas, por destilação a pressão reduzida ou cromatografia em coluna de sílica gel, quando necessário.

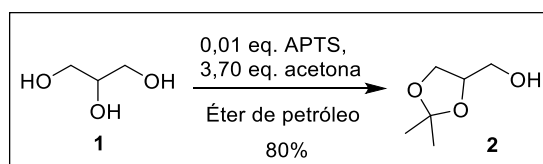
Os solventes e reagentes utilizados para a preparação e purificação dos compostos são das marcas Merck, Vetec e Sigma Aldrich.

Os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}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 CDCl_3 ou D_2O , sendo utilizado dioxano como padrão interno nas análises realizadas em D_2O para os compostos **9a-d** e metanol como padrão interno nas análises realizadas em D_2O para os compostos **20a-d**. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno. A multiplicidade dos sinais são, s = simples, sl = sinal largo, d = duplete, dd = duplo duplete, ddd = duplo duplete de duplete, dt = duplo triplete; dq = duplo quarteto, q = quinteto, oct = octeto, m = multiplete e tdd = triplete de duplo duplete.

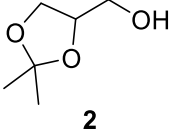
Para os compostos sólidos foram determinadas as faixas de fusão com o aparelho MQAPF-301.

Os espectros no infravermelho de todos os compostos foram obtidos em um espectrômetro Bruker ALPHAFT-IR MB102, na região de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. As análises foram realizadas utilizando a técnica de ATR (Attenuated Total Reflectance).

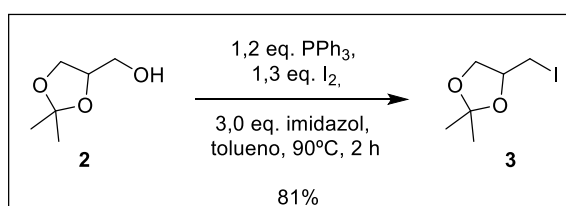
5.1. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (\pm)-2,2-DIMETIL-4-METANOL-1,3-DIOXOLANO (**2**)



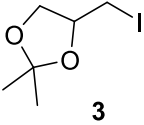
Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foram adicionados 20,2 g (220 mmol) de glicerol, 60,0 mL de propanona, 60,0 mL de éter de petróleo e 0,600 g (3,48 mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico. Em seguida, foi acoplado um sistema de Dean-stark e condensador de refluxo. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo por um período de 12 horas à uma temperatura de 40 °C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: clorofórmio/metanol 2:1, revelador: ácido fosfomolibdico). Após identificar o término da reação, a temperatura do sistema foi reduzida à temperatura ambiente, o condensador de refluxo e o sistema Dean-Stark foram desacoplados do balão, e foi adicionado 1,00 g (9,43 mmol) de Na₂CO₃. Esta nova mistura reacional foi agitada por mais 30 minutos. Após este período, o bruto reacional foi filtrado e o solvente rotaevaporado. O produto **2** foi purificado por destilação a pressão reduzida (5 mmHg) e obtido em 80 % de rendimento (23,2 g, 176 mmol).

<p>Nome IUPAC: (±)-2,2-dimetil-4-metanol-1,3-dioxolano (GILMUTDINOVA <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>Fórmula molecular: C₆H₁₂O₃</p> <p>Massa molar: 132 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo incolor.</p> <p>Rendimento: 80 %</p>	 <p style="text-align: center;">2</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,23 – 4,17 (1H; <i>m</i>; CHO); 4,01 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,2 e 6,6 Hz; CH₂O); 3,76 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,2 e 6,5 Hz; CH₂O); 3,69 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 11,6 e 3,8 Hz; CH₂OH); 3,57 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 11,7 e 5,2 Hz; CH₂OH); 2,28 (1H; <i>sl</i>; OH); 1,41 (3H; <i>s</i>; CH₃); 1,35 (3H; <i>s</i>; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 109,5; 76,3; 65,8; 63,1; 26,8; 25,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3376; 2990; 2929; 2879; 1647; 1445; 1377; 1255; 1211; 1156; 1044.</p>	

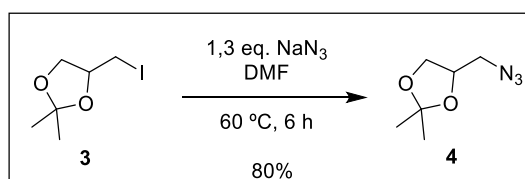
5.2. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (±)-2,2-DIMETIL-4-IODOMETIL-1,3-DIOXOLANO (**3**)



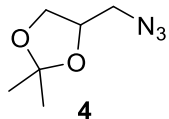
Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foram adicionados 3,92 g (29,7 mmol) de **2**, 80,0 mL de tolueno, 9,44 g (38,0 mmol) de PPh₃, 3,06 g (45,0 mmol) de imidazol e 9,97 g (39,2 mmol) de I₂. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 2 horas à 90 °C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 8:2, revelador: lâmpada ultravioleta e ácido fosfomolibdico). Após este período, o sistema foi resfriado e o solvente rotaevaporado à pressão reduzida. O resíduo da reação foi solubilizado em clorofórmio e a fase orgânica foi lavada duas vezes com solução saturada de Na₂S₂O₃, duas vezes com solução saturada de NaCl, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. O produto **3** foi obtido em 81 % de rendimento (5,83 g, 24,1 mmol) após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de (8:2).

<p>Nome IUPAC: (±)-2,2-dimetil-4-iodometil-1,3-dioxolano (KOLODYAZHNAYA; KUKHAR & KOLODYAZHNYI, 2008)</p> <p>Fórmula molecular: C₆H₁₁O₂I</p> <p>Massa molar: 242 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo incolor.</p> <p>Rendimento: 81 %</p>	 <p style="text-align: center;">3</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,31-4,23 (1H; <i>m</i>; CHO); 4,14 (1H; <i>ddd</i>; <i>J</i> = 8,7 e 6,1 e 0,5 Hz; CH₂O); 3,78 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,6 e 5,5 Hz; CH₂O); 3,25 (1H; <i>ddd</i>; <i>J</i> = 9,8; 4,6 e 0,5 Hz; CH₂I); 3,14 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 9,8 e 8,5 Hz; CH₂I); 1,45 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 0,6 Hz CH₃); 1,34 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 0,6 Hz CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 110,6 75,8; 69,7; 27,3; 25,7; 6,8.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2986; 2936; 2875; 1739; 1455; 1369; 1254; 1223; 1143; 1049.</p>	

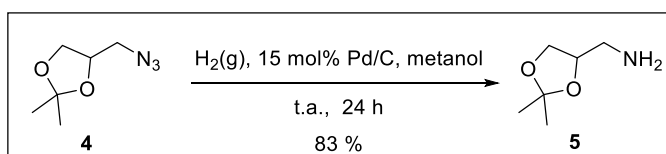
5.3. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (±)-2,2-DIMETIL-4-AZIDOMETIL-1,3-DIOXOLANO (**4**)



Em um balão de fundo redondo de 50,0 mL, foram adicionados 2,00 g (8,26 mmol) de **3**, 0,810 g (12,4 mmol) de NaN₃, 10,0 mL de dimetilformamida e 10,0 mL de DMSO. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 6 horas à 60 °C. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 9:1, revelador: lâmpada ultravioleta e vanilina). Após o término da reação, o sistema foi resfriado e o bruto reacional foi solubilizado em hexano e lavado três vezes com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado a pressão reduzida. O produto **4** foi obtido em 80 % de rendimento (1,02 g, 6,50 mmol) após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1) como fase móvel.

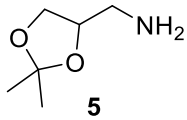
<p>Nome IUPAC: (±)-2,2-dimetil-4-azidometil-1,3-dioxolano (KALHOR-MONFARED <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>Fórmula molecular: C₆H₁₁N₃O₂</p> <p>Massa molar: 157 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo incolor.</p> <p>Rendimento: 80 %</p>	 <p style="text-align: center;">4</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,31-4,22 (1H; <i>m</i>; CHO); 4,05 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,5 e 6,4 Hz; CH₂O); 3,77 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,5 e 5,9 Hz; CH₂O); 3,39 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 12,8 e 4,7 Hz; CH₂N); 3,29 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 12,8 e 4,7 Hz; CH₂N); 1,46 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 0,6 Hz; CH₃); 1,36-1,35 (3H; <i>m</i>; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 110,1; 74,7; 66,7; 53,0; 26,7; 25,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2987; 2931; 2877; 2095; 1369; 1265; 1209; 1150; 1068; 1045.</p>	

5.4. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (±)-2,2-DIMETIL-4-AMINOMETIL-1,3-DIOXOLANO (**5**)

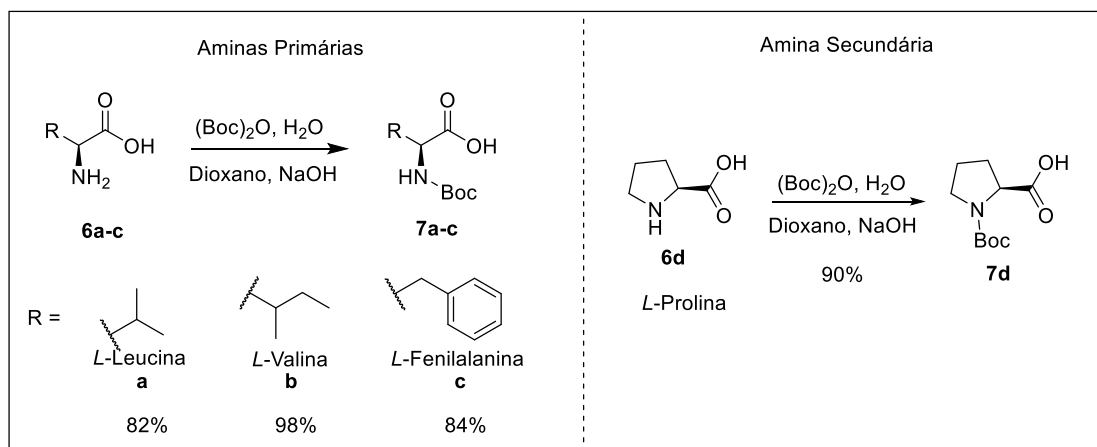


Em uma solução de 0,100 g de **4** (0,640 mmol) em 3,00 mL metanol seco, contida em um balão de fundo redondo de 50,0 mL tampado com septo e sob atmosfera de gás H₂, foi adicionado 0,011 g (0,100 mmol) de Pd/C. O sistema permaneceu sob agitação magnética

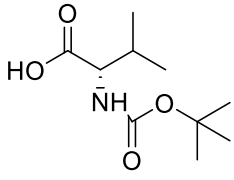
durante 24 horas à temperatura ambiente. Após identificar o término da reação por CCD (eluente: diclorometano e metanol 9,0:0,5, revelador: ninidrina (identificar o produto formado) e vanilina (identificar o consumo do material de partida)) o Pd/C foi filtrado utilizando dois papéis de filtro e lavado com diclorometano. Posteriormente o filtrado foi solubilizado em diclorometano e lavado com três porções de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi isolada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado em pressão pouco reduzida e a temperatura ambiente, levando ao produto **5** em 83 % de rendimento (51,7 mg, 0,390 mmol).

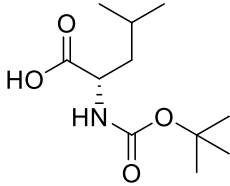
<p>Nome IUPAC: (±)-2,2-dimetil-4-metanamina-1,3-dioxolano (GOUBERT <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Fórmula molecular: C₆H₁₃NO₂</p> <p>Massa molar: 242 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo amarelo claro.</p> <p>Rendimento: 83 %</p>	 <p style="text-align: center;">5</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,10 (1H; <i>qd</i>; <i>J</i> = 6,4 e 4,3 Hz; CHO); 4,01 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,1 e 6,4 Hz; CH₂O); 3,60 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,1 e 6,4 Hz; CH₂O); 2,81 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 13,2 e 4,3 Hz; CH₂N); 2,75 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 13,2 e 6,4 Hz; CH₂N); 1,62 (1H, <i>s</i>, NH₂); 1,39 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 0,6 Hz; CH₃); 1,33 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 0,6 Hz; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 109,2; 77,4; 67,0; 44,8; 26,9; 25,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3387; 2994; 2928; 2847; 1675; 1431; 1381; 1193; 1120; 1086.</p>	

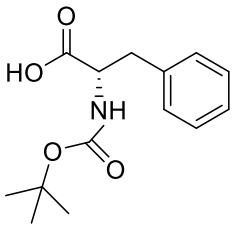
5.5. PROCEDIMENTO DE PROTEÇÃO DAS AMINAS DOS AMINOÁCIDOS (**7a-d**)

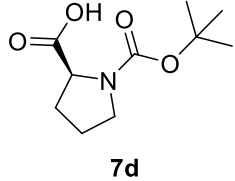


Procedimento geral: em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 1,00 g de *L*-aminoácido, 10,0 mL de H₂O e 10,0 mL de solução de NaOH 1 M. A reação permaneceu sob agitação magnética em banho de gelo até solubilização completa dos aminoácidos. Em seguida 1,1 equivalente de (Boc)₂O, previamente solubilizado em 10,0 mL de 1,4 dioxano, foi adicionado gota-a-gota. A reação permaneceu sob agitação magnética por mais 1 hora em banho de gelo e depois 24 horas à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano e metanol 9:1, revelador: ninidrina). Após o término da reação, o bruto reacional foi diluído em 10,0 mL de H₂O e foi lavado uma vez com acetato de etila. A fase aquosa foi extraída, o pH ajustado para 1, com adição de solução de HCl 2 M e lavada mais duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado a pressão reduzida. Os aminoácidos amino protegidos **7a-d** foram obtidos em rendimentos que variaram de 82 a 98 % após purificação por CCS utilizando uma mistura de diclorometano/metanol (9:1) como eluente.

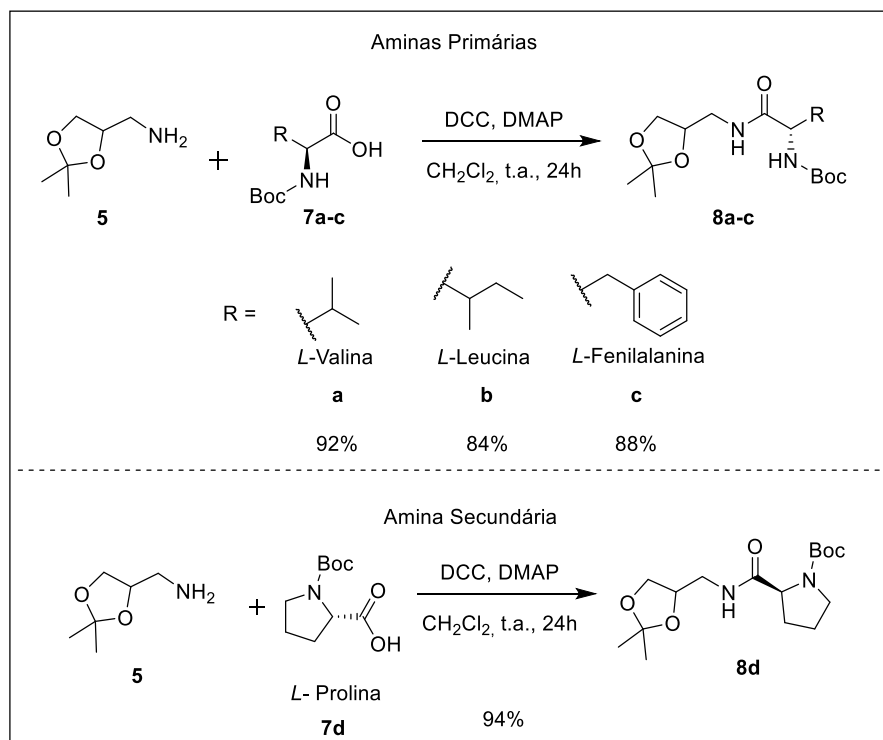
<p>Nome IUPAC: (2<i>S</i>)-ácido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (STAS; BRODA & SIODLAK, 2016)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₀H₁₉NO₄</p> <p>Massa molar: 217 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo incolor bem viscoso.</p> <p>Faixa de fusão da literatura: 77-79 °C</p> <p>Rendimento: 82 %</p>	 <p style="text-align: center;">7a</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 9,45 (1H; <i>sl</i>; COOH); 5,04 (1H; <i>d</i>; <i>J</i> = 8,5 Hz; NH); 4,25 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 9,0 e 4,7 Hz; CHN); 2,21-2,18 (1H; <i>m</i>; CH(CH₃)₂); 1,44 (9H; <i>s</i>; <i>t</i>-But); 0,99 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 6,8 Hz; CH₃); 0,92 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 6,8 Hz; CH₃).</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 177,2; 156,0; 80,2; 58,6; 31,2; 28,4; 19,04; 17,6.</p>	

<p>Nome IUPAC: (2S)-ácido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanóico</p> <p>(IBRAHIM <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₁H₂₁NO₄</p> <p>Massa molar: 231 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco</p> <p>Faixa de fusão experimental: 67-70 °C</p> <p>Faixa de fusão da literatura: 67-72 °C</p> <p>Rendimento: 98 %</p>	 <p style="text-align: center;">7b</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 6,71 (1H; <i>sl</i>; COOH); 4,90 (1H; <i>d</i>; <i>J</i> = 8,1 Hz; NH); 4,31 (1H; <i>q</i>; <i>J</i> = 6,9 Hz; CHN); 1,77-1,72 (1H; <i>m</i>; CH₂(CH)₂); 1,70-1,64 (1H; <i>m</i>; CH₂(CH₃)₂); 1,57-1,48 (1H; <i>m</i>; CH(CH₃)₂); 1,44 (9H; <i>s</i>; <i>t</i>-But); 0,95 (6H; <i>d</i>; <i>J</i> = 6,6 Hz; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 178,1; 155,8; 80,4; 52,1; 41,6; 28,4; 24,9; 23,0; 21,9.</p>	

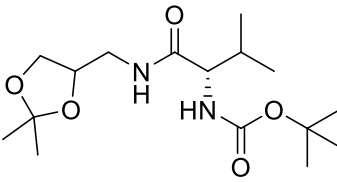
<p>Nome IUPAC: (2S)-ácido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fenilpropanóico</p> <p>(SUTHERLAND & WILLIS, 1998)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₄H₁₉NO₄</p> <p>Massa molar: 265 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco.</p> <p>Faixa de fusão experimental: 62-66 °C</p> <p>Faixa de fusão da literatura: 75-78 °C</p> <p>Rendimento: 84 %</p>	 <p style="text-align: center;">7c</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 400 MHz) δ (ppm): 7,31 (2H; <i>t</i>; <i>J</i> = 7,2 Hz; H aromáticos); 7,26 (1H; <i>t</i>; <i>J</i> = 7,3 Hz; H aromáticos); 7,18 (2H; <i>d</i>; <i>J</i> = 7,4 Hz; H aromáticos); 4,96 (1H; <i>d</i>, <i>J</i> = 7,4 Hz; NH); 4,61 (1H; <i>q</i>; <i>J</i> = 7,4 Hz; CHN); 3,20 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 13,9 e 5,1 Hz; CH₂Ph); 3,08 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 13,9 e 6,5 Hz; CH₂Ph); 1,42-1,30 (9H; <i>s</i>; <i>t</i>-But).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 100 MHz) δ (ppm): 176,4; 155,5; 136,0; 129,5; 128,8; 127,3; 80,5; 54,4; 37,9; 28,4.</p>	

<p>Nome IUPAC: (2S)-ácido-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico</p> <p>(Kumar <i>et al.</i>, 2016)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₀H₁₇NO₄</p> <p>Massa molar: 215 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco.</p> <p>Faixa de fusão experimental: 135-137 °C</p> <p>Faixa de fusão da literatura: 135-136 °C</p> <p>Rendimento: 85 %</p>	 <p>7d</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) (mistura de rotâmeros) δ (ppm): 6,61 (1H; <i>sl</i>; COOH); 4,35-4,24 (1H; <i>m</i>; CH); 3,55-3,33 (2H; <i>m</i>; CH₂); 2,30-2,28 (1H; <i>m</i>; CH₂); 2,09-2,04 (1H, <i>m</i>, CH₂); 1,95-1,90 (2H; <i>m</i>; CH₂); 1,48-1,42 (9H; <i>m</i>; <i>t</i>-But).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (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.</p>	

5.6. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DOS AMINO CATALISADORES AMINO PROTEGIDOS (8a-d)



Procedimento geral: em um balão de fundo redondo de 25,0 mL foram adicionados 0,050 g de **5** e 2,00 mL de diclorometano. Em um frasco separado foi pesado 1 equivalente do respectivo aminoácido *N*-Boc protegido e solubilizado em 2,00 mL de diclorometano. Em um segundo frasco foi pesado 1 equivalente de DCC e solubilizado em 2,00 mL de diclorometano. Os conteúdos dos dois frascos foram misturados formando um sólido que foi adicionado lentamente ao balão seguido da adição catalítica de DMAP. A reação permaneceu sob agitação magnética durante 24 horas à temperatura ambiente e acompanhada por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 1:1, revelador: ninidrina). Após o término da reação o sólido formado foi filtrado e descartado e o solvente rotaevaporado a pressão reduzida. Os amino catalisados *N*-Boc protegidos **8a-d** foram obtidos com rendimentos que variaram de 84 a 94 % após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 1:1 como eluente.

<p>Nome IUPAC: Carbamato de <i>terc</i>-butil ((2<i>S</i>)-1-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₆H₃₀N₂O₅</p> <p>Massa molar: 330 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco</p> <p>Faixa de fusão experimental: 82-84 °C</p> <p>Rendimento: 92 %</p>	 <p style="text-align: center;">8a</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 6,32 (1H; <i>sl</i>; NH-CH₂); 5,07-5,05 (1H; <i>sl</i>; NH-Boc); 4,23-4,17 (1H; <i>m</i>; CHO); 4,01 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,3 e 6,6 Hz; CH₂O); 3,91 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 15,1 e 8,7 Hz; CHN); 3,67-3,59 (1H; <i>m</i>; CH₂O); 3,57-3,46 (1H; <i>m</i>; CH₂N); 3,44-3,27 (1H; <i>m</i>; CH₂N); 2,20-2,08 (1H; <i>m</i>; CH(CH₃)₂); 1,47-1,39 (12H; <i>m</i>; <i>t</i>-But e CH₃C); 1,32 (3H; <i>s</i>; CH₃C); 0,95 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 6,8 Hz; CH₃CH); 0,90 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 6,8 Hz; CH₃CH).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 172,0; 156,9; 156,0; 109,5; 80,1; 74,6; 74,5; 66,8; 60,2; 49,2; 41,5; 41,4; 34,1; 30,9; 30,8; 28,4; 26,9; 25,8; 25,3; 25,1; 19,4; 17,8.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3333; 3309; 2975; 2927; 2864; 1679; 1652; 1516; 1363; 1241; 1209; 1148; 1044; 1014.</p>	

Nome IUPAC: Carbamato de *tert*-butil ((2*S*)-1-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)

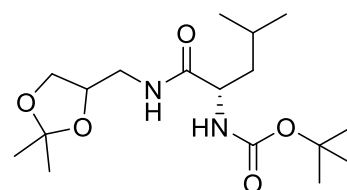
Fórmula molecular: C₁₇H₃₂N₂O₅

Massa molar: 344 g/mol

Aspecto da amostra: sólido branco

Faixa de fusão experimental: 124-126 °C

Rendimento: 84 %



8b

RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 6,45 (1H; *sl*; NH-CH₂); 4,88 (1H; *sl*; NH-Boc); 4,23-4,18 (1H; *m*; CHO); 4,13-4,07 (1H; *m*; CHN); 4,01 (1H; *dd*; *J* = 8,3 e 6,6 Hz; CH₂O); 3,60 (1H; *ddd*; *J* = 8,4, 6,5 e 2,0 Hz; CH₂O); 3,54-3,53 (1H; *m*; CH₂N); 3,39-3,31 (1H; *m*; CH₂N); 1,82 (1H; *sl*; CH-(CH₃)₂) 1,70-1,64 (2H; *m*; CH₂-(CH)₂); 1,43-1,42 (12H; *m*; *t*-But e CH₃C); 1,33 (3H; *s*; CH₃C); 0,95-0,91 (6H; *m*; CH₃CH).

RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 173,1; 155,8; 109,5; 109,4; 80,3; 74,6; 74,5; 66,8; 66,7; 53,3; 49,3; 41,6; 41,5; 41,3; 34,1; 28,4; 26,9; 26,8; 25,7; 25,4; 25,3; 25,1; 24,9; 23,1; 22,1.

IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3313; 2963; 2933; 2871; 1685; 1644; 1517; 1364; 1243; 1161; 1049.

Nome IUPAC: Carbamato de *terc*-butil ((2*S*)-1-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)

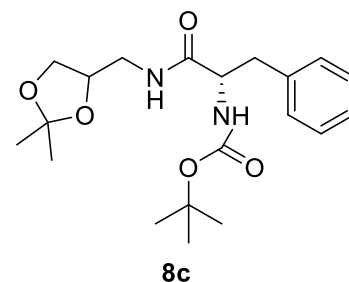
Fórmula molecular: C₂₀H₃₀N₂O₅

Massa molar: 378 g/mol

Aspecto da amostra: sólido branco

Faixa de fusão experimental: 87-89 °C

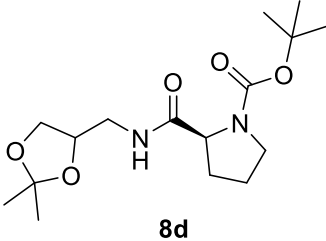
Rendimento: 88 %



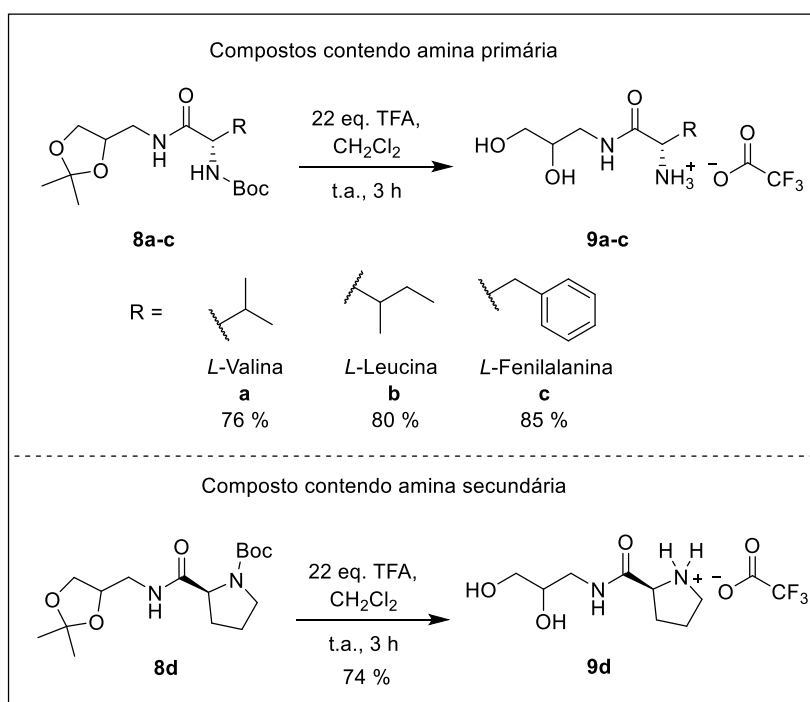
RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 7,30 (2H; *t*; *J*= 7,3 Hz; H aromáticos); 7,22-7,25 (1H; *m*; H aromáticos); 7,19-7,21 (2H; *m*; H aromáticos); 6,08-6,13 (1H; *m*; NH); 5,01 (1H; *sl*; NH); 4,33 (1H; *sl*; CHO); 4,05-4,11 (1H; *m*; CH₂O); 3,89-3,98 (1H; *m*; CHN); 3,52 (1H; *dd*; *J*= 8,3 e 6,5 Hz; CH₂O); 3,44 (1H; *sl*; CH₂N); 3,19-3,27 (1H; *m*; CH₂N); 3,05-3,06 (2H; *m*; CH₂Ph); 1,39 (9H; *s*; *t*-But); 1,33 (3H; *s*; CH₃); 1,29 (3H; *s*; CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 171,6; 155,5; 136,8; 129,5; 129,4; 128,9; 127,2; 109,5; 80,4; 74,4; 74,3; 66,7; 56,1; 41,5; 38,7; 28,4; 26,9; 26,8; 25,4; 25,3.

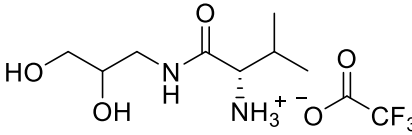
IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3346; 3321; 2982; 2925; 2847; 1682; 1654; 1513; 1373; 1293; 1235; 1161; 1063.

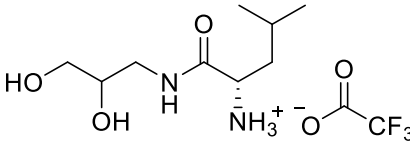
<p>Nome IUPAC: 1-<i>terc</i>-butil-carboxilato de (2<i>S</i>)-2-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)carbamoil)pirrolidina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₆H₂₈N₂O₅</p> <p>Massa molar: 328 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco</p> <p>Faixa de fusão experimental: 68-70 °C</p> <p>Rendimento: 94 %</p>	 <p style="text-align: center;">8d</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros/ mistura de rotâmeros) δ (ppm): 7,05-6,97 e 6,45-6,36 (1H; <i>m</i>; NH); 4,37-4,15 (2H; <i>m</i>; CHO e CH₂O); 4,02 (1H; <i>sl</i>; CHN); 3,64-3,57 (1H; <i>m</i>; CH₂O); 3,46-3,32 (4H; <i>m</i>; CH₂NH e CH₂N); 2,30-2,13 (2H; <i>m</i>; CH₂ (ciclo)); 1,87 (2H; <i>sl</i>; CH₂(ciclo)); 1,46 (9H; <i>s</i>; <i>t</i>-But); 1,42 (3H; <i>s</i>; CH₃); 1,33 (3H; <i>s</i>; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros/ mistura de rotâmeros) δ (ppm): 173,2; 172,7; 155,9; 154,9; 109,5; 80,6; 74,6; 74,5; 66,8; 61,5; 60,2; 47,2; 41,5; 31,2; 29,8; 28,6; 28,5; 26,9; 26,8; 25,3; 25,1; 24,6; 23,9.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3334; 2977; 2935; 2866; 1684; 1646; 1530; 1389; 1366; 1157; 1045.</p>	

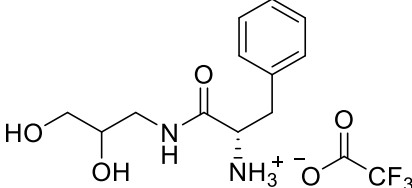
5.7. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DOS AMINO CATALISADORES (9a-d)

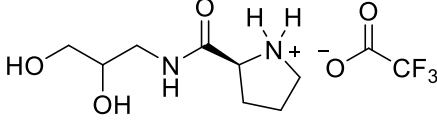


Procedimento geral: em um balão de fundo redondo de 10,0 mL foram adicionados 1 equivalente do amino catalisador adequado, 22 equivalentes de TFA e 1,50 mL de diclorometano. A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3 horas e foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano e metanol 8:2, revelador: ninidrina). Após identificar o término da reação, o solvente foi rotaevaporado. Em seguida, o bruto reacional foi solubilizado em clorofórmio e o solvente rotaevaporado, este procedimento foi repetido por cinco vezes com o intuito de retirar os resquícios de TFA. Os produtos desejados foram obtido em rendimentos que variaram de 74-85 % e na forma de sal (0,010 g, 0,056 mmol).

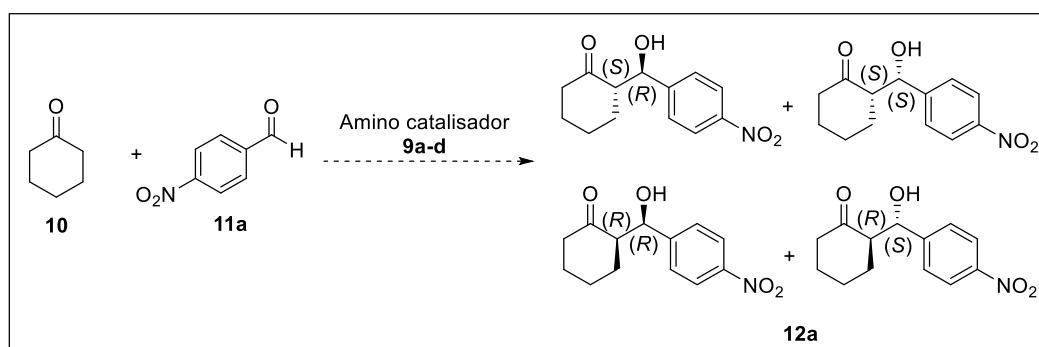
<p>Nome IUPAC: 2,2,2-trifluoracetato de (S)-1-((2,3-dihidroxipropil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio</p> <p>Fórmula molecular: C₁₀H₁₉F₃N₂O₅</p> <p>Massa molar: 304 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo viscoso amarelo.</p> <p>Rendimento: 76 %</p>	 <p style="text-align: center;">9a</p>
<p>RMN de ¹H (D₂O, dioxano, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 3,85-3,77(1H; <i>m</i>; CHO); 3,79-3,77 (1H; <i>m</i>; <i>J</i>= 6,2 Hz; CHN); 3,61 e 3,60 (1H; <i>dd</i> e <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,8, 4,3 e 2,0 Hz; CH₂O); 3,53 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 11,8 e 6,2 Hz; CH₂O); 3,45 e 3,39 (1H; <i>dd</i> e <i>dd</i>; <i>J</i>= 14,1 e 4,4 Hz; CH₂N); 3,32 e 3,27 (1H; <i>dd</i> e <i>dd</i>; <i>J</i>= 14,1 e 7,4 Hz; CH₂N); 2,20 (1H; <i>oct</i>; <i>J</i>= 6,8 Hz; CHN); 1,03 (6H; <i>d</i>; <i>J</i>= 6,9 Hz; CH₃CH).</p> <p>RMN de ¹³C (D₂O, dioxano, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 170,2; 170,1; 1; 163,6 (<i>q</i>, <i>J</i>= 36 Hz); 116,9 (<i>q</i>, <i>J</i>= 290 Hz); 70,7; 70,6; 63,9; 63,8; 59,4; 59,3; 42,4; 42,3; 30,4; 18,2; 18,1; 17,6; 17,5.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3273; 3083; 2972; 2923; 1666; 1537; 1200; 1187; 1131.</p>	

<p>Nome IUPAC: 2,2,2-trifluoracetato de (S)-1-((2,3-dihidroxipropil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-aminio</p> <p>Fórmula molecular: C₁₁H₂₁F₃N₂O₅</p> <p>Massa molar: 318 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo viscoso amarelo</p> <p>Rendimento: 80 %</p>	 <p style="text-align: center;">9b</p>
<p>RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 4,00 (1H; <i>t</i>; <i>J</i> = 7,3 Hz; CHN); 3,78-3,86 (1H; <i>m</i>; CHO); 3,61 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 11,9 e 4,2 Hz; CH₂O); 3,52 (1H; <i>ddd</i>; <i>J</i> = 11,8, 6,3 e 1,3 Hz; CH₂O); 3,38 e 3,43 (1H; <i>dd</i> e <i>dd</i>; <i>J</i> = 14,1 e 4,8 Hz; CH₂N); 3,27 e 3,32 (1H; <i>dd</i> e <i>dd</i>; <i>J</i> = 14,0 e 7,5 Hz; CH₂N); 1,63-1,79 (3H; <i>m</i>; CH₂(CH)₂ e CH(CH₃)₂); 0,95-0,97 (6H; <i>m</i>; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (D₂O, dioxano, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 171,2; 163,5 (<i>q</i>, <i>J</i> = 36 Hz); 116,9 (<i>q</i>, <i>J</i> = 289 Hz); 70,7; 70,5; 63,9; 63,8; 52,6; 42,4; 40,4; 24,5; 22,2; 21,7.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3285; 3088; 2960; 2932; 2871; 1662; 1537; 1433; 1183; 1128; 1044.</p>	

<p>Nome IUPAC: 2,2,2-trifluoracetato de (S)-1-((2,3-dihidroxipropil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-aminio</p> <p>Fórmula molecular: C₁₄H₁₉F₃N₂O₅</p> <p>Massa molar: 352 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo viscoso amarelo</p> <p>Rendimento: 85 %</p>	 <p style="text-align: center;">9c</p>
<p>RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 7,46-7,35 (3H; <i>m</i>; H aromáticos); 7,36-7,25 (2H; <i>m</i>; H aromáticos); 4,23-4,19 (1H; <i>m</i>; CHN); 3,70-3,60 (1H; <i>m</i>; CHO); 3,50-3,34 (2H; <i>m</i>; CH₂O); 3,31-3,16 (4H; <i>m</i>; CH₂N e CH₂Ph).</p> <p>RMN de ¹³C (D₂O, dioxano, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 169,8; 169,7; 163,5 (<i>q</i>, <i>J</i> = 34 Hz); 134,4; 129,9; 129,7; 128,6; 117,0 (<i>q</i>, <i>J</i> = 291 Hz); 70,6; 70,3; 63,8; 63,6; 55,2; 42,3; 42,2; 37,5.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3279; 3083; 2931; 1672; 1537; 1432; 1185; 1134.</p>	

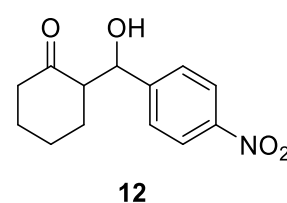
<p>Nome IUPAC: 2,2,2-trifluoracetato de (S)-2-((2,3-dihidroxiopropil)carbamoil)pirrolidin-1-íio</p> <p>Fórmula molecular: C₁₀H₁₇F₃N₂O₅</p> <p>Massa molar: 302 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo viscoso amarelo.</p> <p>Rendimento: 74 %</p>	 <p style="text-align: center;">9d</p>
<p>RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 4,37 (1H; <i>t</i>; <i>J</i> = 7,4 Hz; CHN); 3,85-3,79 (1H; <i>m</i>; CHO); 3,60 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 11,8 e 4,3 Hz; CH₂O); 3,52 (1H; <i>ddd</i>; <i>J</i>= 11,8, 6,3 e 1,4 Hz; CH₂O); 3,48-3,37 (3H; <i>m</i>; CH₂N e CH₂N(ciclo)); 3,32-3,27 (1H; <i>m</i>; CH₂N); 2,51-2,40 (1H; <i>m</i>; CH₂(ciclo)); 2,11-2,04 (3H; <i>m</i>; CH₂(ciclo)).</p> <p>RMN de ¹³C (D₂O, dioxano, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 170,4; 163,5 (<i>q</i>, <i>J</i>= 35 Hz); 117,0 (<i>q</i>, <i>J</i>= 290 Hz); 70,7; 70,6; 63,8; 60,4; 47,0; 42,6; 30,3; 24,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3273; 2942; 1659; 1567; 1426; 1181; 1125; 1040.</p>	

5.8. REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA

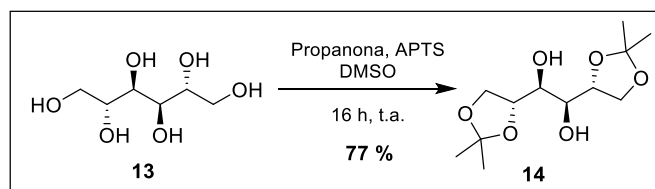


Procedimento geral: em um balão de fundo redondo de 10,0 mL foram adicionados 20 mol % do amino catalisador adequado, 5 equivalentes da cicloexanona (1,00 mmol) e 36,0 μL de H₂O. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30 minutos. Após estes período foi adicionado 1 equivalente do 4-nitrobenzaldeído (0,200 mmol). A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por aproximadamente 96 horas. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 7,5:2,5; revelador: lâmpada ultravioleta e vanilina). O bruto reacional foi diluído em diclorometano e lavado três vezes com H₂O. A fase orgânica foi isolada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. Os produtos **12a-h** foram obtidos em

rendimento que variaram de 58-95 % após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3).

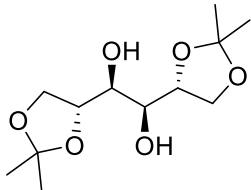
<p>Nome IUPAC: 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexan-1-ona (BILLIMORIA, 1954)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₃H₁₅NO₄</p> <p>Massa molar: 249 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido amarelo pálido.</p> <p>Faixa de fusão experimental: 132-135 °C</p> <p>Faixa de fusão da literatura: 150-151 °C</p> <p>Rendimento: 58-95 %</p>	 <p style="text-align: center;">12</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 8,20 (2H; <i>m</i>; H aromáticos); 7,49 (2H; <i>m</i>; H aromáticos); 5,48 e 4,89 (1H; <i>d e s</i>; <i>J</i> = 8,0 Hz; CHO); 3,19 e 4,08 (1H; <i>d e d</i>; <i>J</i> = 2,2 Hz; CHCH₂); 2,56-2,63 (1H; <i>m</i>; CH₂); 2,47-2,50 (1H; <i>m</i>; CH₂); 2,33-2,42 (1H; <i>m</i>; CH₂); 2,08-2,13 (1H; <i>m</i>; CH₂); 1,81-1,87 (1H; <i>m</i>; CH₂); 1,50-1,73 (4H; <i>m</i>; CH₂ e OH).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (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; 28,8; 26,0; 24,9; 24,8.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3505; 2923; 2849; 1683; 1598; 1506; 1341; 1291.</p>	

5.9. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (1*S*,2*S*)-1,2-BIS((*R*)-2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL) ETANO-1,2-DIOL (**14**)

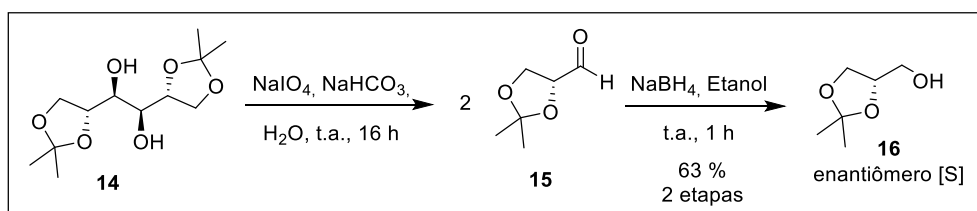


Em uma balão de fundo redondo de 250 mL foram solubilizadas 10,0 g de *D*-manitol (54,9 mmol) em 30,0 mL de DMSO. A mistura permaneceu sob agitação magnética à 0 °C por 30 minutos e em seguida, foram adicionados 0,200 g (1,16 mmol) de APTS e 20,0 mL de propanona. A reação permaneceu sob agitação magnética à 0 °C por mais 30 minutos e a

temperatura ambiente por 15 horas. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 1:1; revelador: solução de vanilina). Após este período, o bruto reacional foi solubilizado em acetato de etila e lavado três vezes com solução NaHCO₃ 5% (m/v). A fase orgânica foi isolada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. O produto **14** foi obtido em 77 % (11,0 g, 42,0 mmol) de rendimento após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (1:1).

<p>Nome IUPAC: (1S,2S)-1,2-bis((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etano-1,2-diol</p> <p>(HASHIMOTO <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₂H₂₂O₆</p> <p>Massa molar: 262 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco.</p> <p>Faixa de fusão experimental: 118-120 °C</p> <p>Faixa de fusão da literatura: 120-121 °C</p> <p>Rendimento: 77 %</p>	 <p style="text-align: center;">14</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,17 (2H; q; J = 6,3 Hz; CHO); 4,11 (2H; dd; J = 8,6 e 6,4 Hz; CH₂O); 3,97 (2H; dd; J = 8,6 e 5,6 Hz; CH₂O); 3,74 (2H; t; J = 6,6 Hz; CHOH); 2,69 (2H; d; J = 6,5 Hz; OH); 1,41 (6H; s; CH₃); 1,35 (6H; s; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 109,5; 76,4; 71,3; 66,9; 26,9; 25,3.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3389; 2978; 2942; 2887; 2849; 1628; 1445; 1402; 1366; 1162; 1076; 1003; 918.</p>	

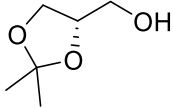
5.10. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (S)-2,2-DIMETIL-4-METANOL-1,3-DIOXOLANO (**16**)



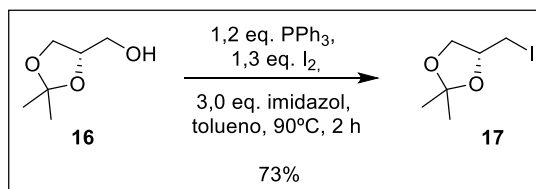
Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados 11,0 g (42,1 mmol) do isopropilideno **14** e 100 mL de solução de NaHCO₃ 5% (m/v). A mistura permaneceu sob

agitação magnética à 0 °C por 10 minutos, sendo em seguida adicionados, lentamente, 18,0 g de periodato de sódio previamente solubilizado em 100 mL de H₂O. A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 hora. Após este período foram adicionados 100 mL de etanol. A solução etanólica foi filtrada, fornecendo o aldeído **15** em solução, que foi utilizado na reação seguinte sem purificação prévia.

O extrato etanólico, contendo o aldeído **15**, foi resfriado a 0 °C e adicionados 3,18 g (84,1 mmol) de borohidreto de sódio. A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas. Após este período, a mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi diluído em 100 mL de clorofórmio, novamente resfriado a 0 °C e o pH ajustado para 8 utilizando ácido acético concentrado. Após 10 min, a mistura foi lavada com 3 x 200 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi isolada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. O produto **16** foi purificado por destilação a pressão reduzida (5 mmHg) e obtido em 63 % de rendimento (11,1 g, 84,2 mmol) nas duas etapas.

<p>Nome IUPAC: (S)-2,2-dimetil-4-metanol-1,3-dioxolano (CITÓ; ARAÚJO & LOPES, 2009)</p> <p>Fórmula molecular: C₆H₁₂O₃</p> <p>Massa molar: 132 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo incolor.</p> <p>Rendimento: 63 %</p> <p>[α]_D²⁰ experimental: + 14,7° (puro)</p> <p>[α]_D²⁰ literatura: +14,7° (puro)</p> <p>Rendimento: 63 %</p>	 <p style="text-align: center;">16</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,23 (1H; <i>tdd</i>; <i>J</i> = 6,5, 5,2 e 3,8 Hz; CHO); 4,03 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,2 e 6,6 Hz; CH₂O); 3,78 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,2 e 6,5 Hz; CH₂O); 3,72 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 11,6 e 3,6 Hz; CH₂OH); 3,58 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 11,6 e 5,1 Hz; CH₂O); 2,10 (1H, <i>sl</i>, OH); 1,43 (3H; <i>s</i>; CH₃); 1,36 (3H; <i>s</i>; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 109,5; 76,3; 65,8; 63,1; 26,8; 25,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3414; 2990; 2934; 2887; 1641; 1377; 1261; 1211; 1150; 1046.</p>	

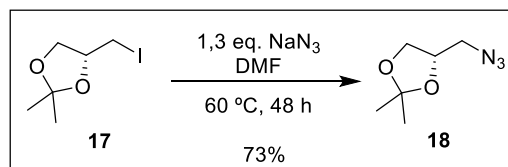
5.11. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (R)-2,2-DIMETIL-4-
IODOMETIL-1,3-DIOXOLANO (**17**)



Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foram adicionados 3,00 g (22,7 mmol) de **2**, 100,0 mL de tolueno, 7,15 g (27,3 mmol) de PPh₃, 2,32 g (34,1 mmol) de imidazol e 7,50 g (29,6 mmol) de I₂. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 2 horas à 90 °C. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 8:2, revelador: lâmpada ultravioleta e ácido fosfomolibdico). Após este período, o sistema foi resfriado e o solvente rotaevaporado à pressão reduzida. O resíduo da reação foi solubilizado em clorofórmio e a fase orgânica foi lavada duas vezes com solução saturada de Na₂S₂O₃, duas vezes com solução saturada de NaCl, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. O produto **17** foi obtido em 73 % de rendimento (4,00 g, 16,5 mmol) após purificação CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (8:2).

<p>Nome IUPAC: (R)-2,2-dimetil-4-iodometil-1,3-dioxolano (KAWAKAMI <i>et al.</i>, 1982)</p> <p>Fórmula molecular: C₆H₁₁O₂I</p> <p>Massa molar: 242 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo incolor.</p> <p>[α]_D²⁰ experimental: + 33,3° (c = 1,8; etanol)</p> <p>[α]_D²⁰ literatura: + 34,5° (c = 5,94; benzeno)</p> <p>Rendimento: 73 %</p>	<p>17</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,30-4,25 (1H; <i>m</i>; CHO); 4,14 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,6, 6,1 Hz; CH₂O); 3,78 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,6 e 5,5 Hz; CH₂O); 3,25 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 9,8, 4,6 Hz; CH₂I); 3,14 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 9,8 e 8,5 Hz; CH₂I); 1,45 (3H; <i>s</i>; CH₃); 1,34 (3H; <i>s</i>; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 110,7; 75,8; 69,8; 27,3; 25,7; 6,8.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2984; 2929; 2873; 1371; 1211; 1144; 1040</p>	

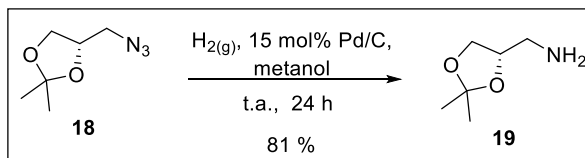
5.12. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (S)-2,2-DIMETIL-4-AZIDOMETIL-1,3-DIOXOLANO (**18**)



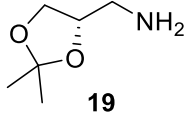
Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foram adicionados 3,00 g (12,4 mmol) de **17**, 1,05 g (16,1 mmol) de NaN₃, 20,0 mL de dimetilformamida e 20,0 mL de DMSO. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 6 horas à 60 °C. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 9:1, revelador: lâmpada ultravioleta e vanilina). Após o término da reação, o sistema foi resfriado e o bruto reacional solubilizado em hexano e lavado três vezes com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado a pressão reduzida. O produto **18** foi obtido em 73 % de rendimento (1,42 g, 9,04 mmol) após após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1) como fase móvel.

<p>Nome IUPAC: (S)-2,2-dimetil-4-azidometil-1,3-dioxolano (BARILI <i>et al.</i>, 1991)</p> <p>Fórmula molecular: C₆H₁₁N₃O₂</p> <p>Massa molar: 157 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo incolor.</p> <p>[α]_D¹⁸ experimental: - 47,1° (c = 2,8; CHCl₃)</p> <p>[α]_D²⁰ literatura: - 56.7° (c = 2,8; CHCl₃)</p> <p>Rendimento: 73 %</p>	<p>18</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,32-4,21 (1H; <i>m</i>; CHO); 4,06 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,5 e 6,4 Hz; CH₂O); 3,77 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,4 e 5,9 Hz; CH₂O); 3,40 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 12,8 e 4,7 Hz; CH₂N); 3,30 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 12,8 e 5,6 Hz; CH₂N); 1,47 (3H; <i>s</i>; CH₃); 1,36 (3H; <i>s</i>; CH₃).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 110,1; 74,7; 66,8; 53,0; 26,8; 25,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2984; 2934; 2887; 2095; 1371; 1261; 1211; 1076; 1046.</p>	

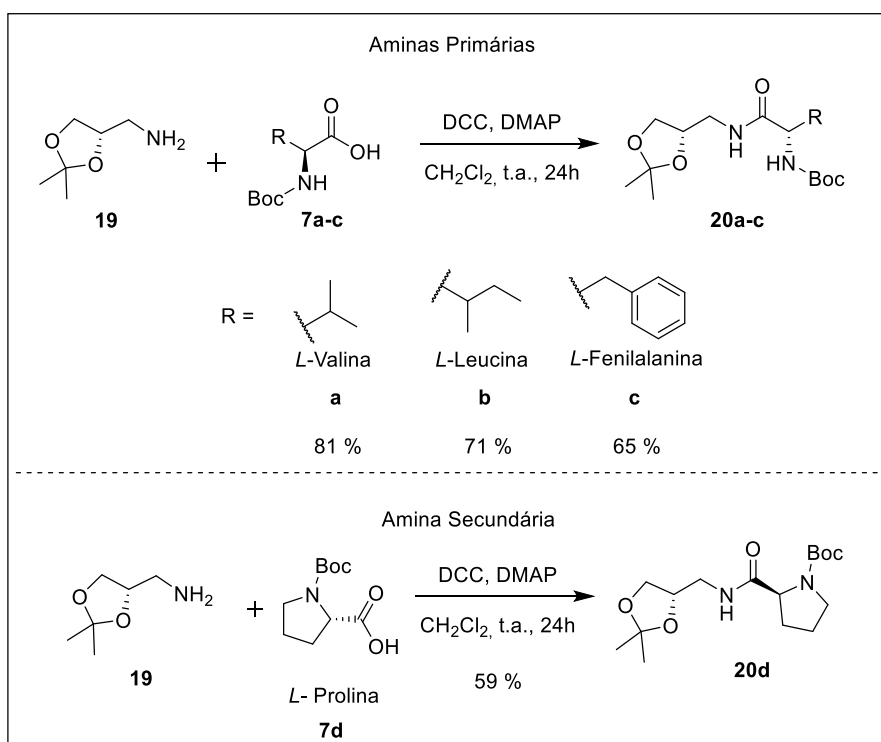
5.13. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DO (S)-2,2-DIMETIL-4-AMINOMETIL-1,3-DIOXOLANO (**19**)



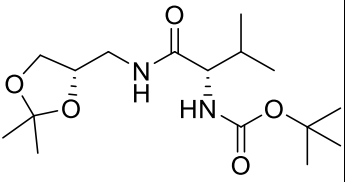
Em uma solução de 1,00 g de **18** (0,640 mmol) em 15,0 mL de metanol seco, contida em um balão de fundo redondo de 50,0 mL tampado com septo e atmosfera de gás H₂. Em seguida o sistema foi aberto, adicionado 0,113 g (0,955 mmol) de Pd/C, novamente tampado e saturado com gás H₂. O sistema permaneceu sob agitação magnética durante 24 horas à temperatura ambiente. Após identificar o término da reação por CCD (eluente: diclorometano e metanol 9,0:0,5, revelador: ninidrina (identificar o produto formado) e vanilina (identificar o consumo do material de partida)) o Pd/C foi filtrado com dois papéis de filtro e diclorometano, posteriormente o filtrado foi solubilizado em diclorometano e lavado três vezes com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi isolada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado em pressão pouco reduzida e a temperatura ambiente, levando ao produto **19** em 81 % de rendimento (0,682 g, 5,21 mmol).

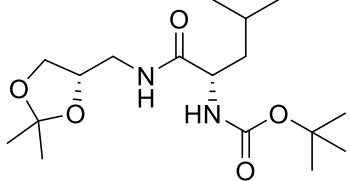
<p>Nome IUPAC: (S)-2,2-dimetil-4-metanamina-1,3-dioxolano (SOWD & FISCH, 1942)</p> <p>Fórmula molecular: C₆H₁₃NO₂</p> <p>Massa molar: 131 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo amarelo claro.</p> <p>[α]_D¹⁸ experimental: - 24,0° (c = 1,0; etanol)</p> <p>[α]_D²⁰ literatura: - 28,4° (c = 1,0; H₂O)</p> <p>Rendimento: 81 %</p>	 <p>19</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 4,13-4,06 (1H; <i>m</i>; CHO); 4,02-3,99 (1H; <i>m</i>; CH₂O); 3,65-3,62 (1H; <i>m</i>; CH₂O); 2,81 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 13,1 e 4,2 Hz; CH₂N); 2,75 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 13,1 e 6,3 Hz; CH₂N); 1,61 (2H, <i>s</i>, NH₂); 1,39 (3H; <i>s</i>; CH₃C); 1,33 (3H; <i>s</i>; CH₃C).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (ppm): 109,3; 77,4; 67,0; 44,8; 27,0; 25,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3365; 2984; 2929; 1653; 1598; 1457; 1371; 1248; 1211; 1051.</p>	

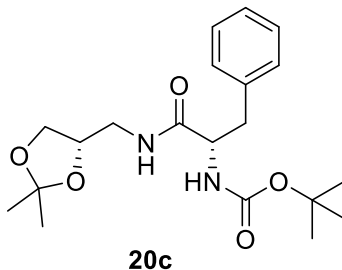
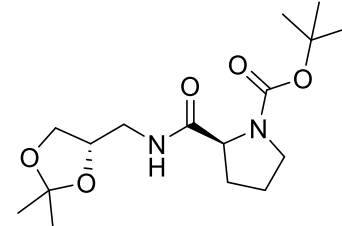
5.14. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DOS AMINO CATALISADORES AMINO PROTEGIDOS (20a-d)



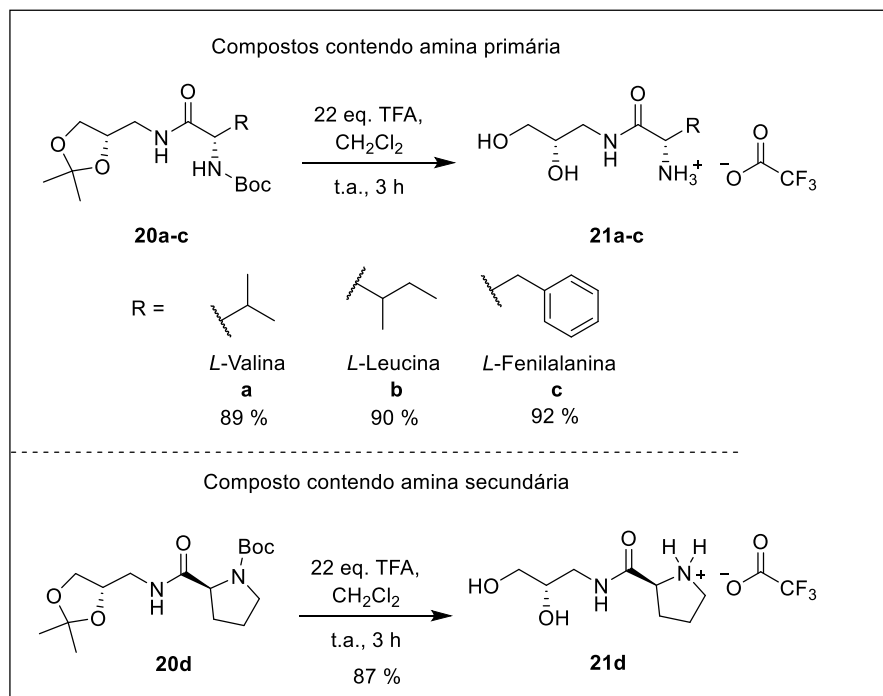
Procedimento geral: em um balão de fundo redondo de 25,0 mL foram adicionados 0,100 g de **5** e 2,00 mL de diclorometano. Em um frasco separado foi pesado 1 equivalente do respectivo aminoácido *N*-Boc protegido e solubilizado em 2,00 mL de diclorometano, em um segundo frasco foi pesado 1 equivalente de DCC e solubilizado em 2,00 mL de diclorometano. Os conteúdos dos dois frascos foram misturados formando um sólido que foi adicionado lentamente ao balão seguido da adição catalítica de DMAP. A reação permaneceu sob agitação magnética durante 24 horas à temperatura ambiente e acompanhada por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 1:1, revelador: ninidrina). Após o término da reação, o sólido formado foi filtrado e descartado e o solvente rotaevaporado a pressão reduzida. Os amino catalisados *N*-Boc protegidos **20a-d** foram obtidos com rendimentos que variaram de 59 a 81 % após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 1:1 como eluente.

<p>Nome IUPAC: Carbamato de <i>terc</i>-butil ((2<i>S</i>)-1-(((<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₆H₃₀N₂O₅</p> <p>Massa molar: 330 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco</p> <p>Faixa de fusão experimental: 101-103 °C</p> <p>Rendimento: 81 %</p>	 <p style="text-align: center;">20a</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 6,26 (1H; <i>sl</i>; NHCH₂); 5,01 (1H; <i>sl</i>; NH-Boc); 4,21 (1H; <i>qd</i>; <i>J</i> = 6,3 e 3,7 Hz; CHO); 4,02 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,4 e 6,5 Hz; CH₂O); 3,94-3,88 (1H; <i>m</i>; CHN); 3,61 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i> = 8,4 e 6,4 Hz; CH₂O); 3,55 (1H; <i>ddd</i>; <i>J</i> = 13,9, 6,0 e 3,7 Hz; CH₂N); 3,32 (1H; <i>dt</i>; <i>J</i> = 14,0 e 5,9 Hz; CH₂N); 2,17 (1H; <i>sl</i>; CH(CH₃)₂); 1,44 (9H; <i>s</i>; <i>t</i>-But); 1,43 (3H; <i>s</i>; CH₃C); 1,33 (3H; <i>s</i>; CH₃C); 0,96 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 6,8 Hz; CH₃CH); 0,91 (3H; <i>d</i>; <i>J</i> = 6,8 Hz; CH₃CH).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (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.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3340; 3309; 2978; 2930; 2868; 1683; 1653; 1518; 1365; 1211; 1169.</p>	

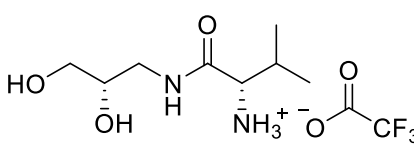
<p>Nome IUPAC: Carbamato de <i>terc</i>-butil ((2<i>S</i>)-1-(((<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)</p> <p>Fórmula molecular: C₁₇H₃₂N₂O₅</p> <p>Massa molar: 344 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco</p> <p>Faixa de fusão experimental: 96-98 °C</p> <p>Rendimento: 71 %</p>	 <p style="text-align: center;">20b</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 6,48 (1H; <i>sl</i>; NHCH₂); 4,91 (1H; <i>d</i>; <i>J</i>= 7,3 Hz; NH-Boc); 4,19 (1H; <i>qd</i>; <i>J</i>= 6,3 e 3,9 Hz; CHO); 4,14-4,05 (1H; <i>m</i>; CHN); 4,00 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 8,3 e 6,5 Hz; CH₂O); 3,60 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 8,4 e 6,5 Hz; CH₂O); 3,52-3,49 (1H; <i>m</i>; CH₂N); 3,31-3,27 (1H; <i>m</i>; CH₂N); 1,69-1,63 (2H; <i>m</i>; CH₂(CH)₂); 1,50-1,46 (1H; <i>m</i>; CH(CH₂)₂); 1,42 (12H; <i>s</i>; <i>t</i>-But e CH₃C); 1,32 (3H; <i>s</i>; CH₃C); 0,93 (3H; <i>d</i>; <i>J</i>= 6,4 Hz; CH₃CH); 0,91 (3H; <i>d</i>; <i>J</i>= 6,3 Hz; CH₃CH).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (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.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3376; 3328; 2965; 2929; 2873; 1702; 1647; 1501; 1371; 1162.</p>	

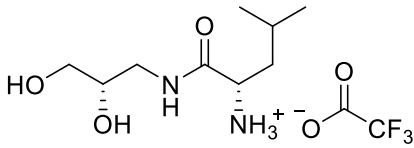
<p>Nome IUPAC: Carbamato de <i>terc</i>-butil ((2<i>S</i>)-1-(((2<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)</p> <p>Fórmula molecular: C₂₀H₃₀N₂O₅</p> <p>Massa molar: 378 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco</p> <p>Faixa de fusão experimental: 104-106 °C</p> <p>Rendimento: 65 %</p>	 <p style="text-align: center;">20c</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) δ (ppm): 7,30 (2H; <i>t</i>; <i>J</i>= 7,3 Hz; H aromáticos); 7,23-7,25 (1H; <i>m</i>; H aromáticos); 7,22-7,19 (2H; <i>m</i>; H aromáticos); 6,08 (1H; <i>sl</i>; NHC); 5,02 (1H; <i>sl</i>; NH-Boc); 4,33 (1H; <i>sl</i>; CHN); 4,05 (1H; <i>sl</i>; CHO); 3,97-3,94 (1H; <i>m</i>; CH₂O); 3,52 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 8,3 e 6,5 Hz; CH₂O); 3,43-3,42 (1H; <i>m</i>; CH₂N); 3,27-3,22 (1H; <i>m</i>; CH₂N); 3,06-3,05 (2H; <i>m</i>; CH₂Ph); 1,40 (9H; <i>s</i>; <i>t</i>-But); 1,35 (3H; <i>s</i>; CH₃C); 1,30 (3H; <i>s</i>; CH₃ C).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) δ (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.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3340; 3315; 2984; 2929; 2868; 1683; 1659; 1512; 1371; 1205; 1162.</p>	
<p>Nome IUPAC: 1-<i>terc</i>-butil-carboxilato de (2<i>S</i>)-2-(((2<i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)carbamoilpirrolidina</p> <p>Fórmula molecular: C₁₆H₂₈N₂O₅</p> <p>Massa molar: 328 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: sólido branco</p> <p>Faixa de fusão experimental: 155-156 °C</p> <p>Rendimento: 59 %</p>	 <p style="text-align: center;">20d</p>
<p>RMN de ¹H (CDCl₃, TMS, 500 MHz) (mistura de rotâmeros) δ (ppm): 6,95/6,44 (1H; <i>sl</i>; NHC); 4,24-4,19 (2H; <i>m</i>; CHO e CH₂O); 4,02 (1H; <i>sl</i>; CHN); 3,60-3,57 (1H; <i>m</i>; CH₂O); 3,45 (4H; <i>sl</i>; CH₂N e CH₂(ciclo)); 2,30-2,14 (2H; <i>m</i>; CH₂(ciclo)); 1,87 (2H; <i>sl</i>; CH₂(ciclo)); 1,45 (9H; <i>s</i>; <i>t</i>-But); 1,42 (3H; <i>s</i>; CH₃C); 1,32 (3H; <i>s</i>; CH₃C)</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃, TMS, 125 MHz) (mistura de rotâmeros) δ (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.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3340; 2984; 2929; 2865; 1683; 1647; 1531; 1390; 1365; 1156; 1125.</p>	

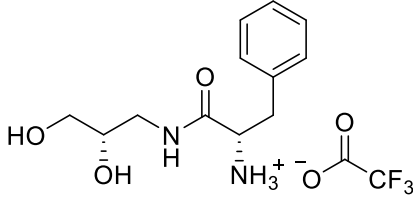
5.15. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DOS AMINO CATALISADORES
(21a-d)

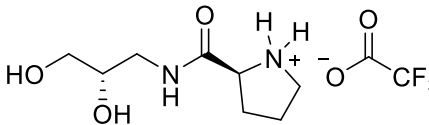


Procedimento geral: em um balão de fundo redondo de 10,0 mL foram adicionados 1 equivalente do amino catalisador adequado, 22 equivalentes de TFA e 1,50 mL de diclorometano. A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3 horas e foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano e metanol 8:2, revelador: ninidrina). Após identificar o término da reação, o solvente foi rotaevaporado. Em seguida, o bruto reacional foi solubilizado em clorofórmio e o solvente rotaevaporado, este procedimento foi repetido por cinco vezes com o intuito de retirar os resquícios de TFA. Os produtos desejados foram obtido em rendimentos que variaram de 74-85 % e na forma de sal (0,010 g, 0,056 mmol).

<p>Nome IUPAC: 2,2,2-trifluoracetato de (S)-1-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio</p> <p>Fórmula molecular: C₁₀H₁₉F₃N₂O₅</p> <p>Massa molar: 304 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo viscoso amarelo.</p> <p>Rendimento: 89 %</p>	 <p style="text-align: center;">21a</p>
<p>RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) δ (ppm): 3,80-3,76 (1H; <i>m</i>; CHO); 3,73 (1H, <i>d</i>, <i>J</i>= 6,1 Hz; CHN); 3,56 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,8 e 4,3 Hz; CH₂O); 3,48 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,8 e 6,2 Hz; CH₂O); 3,40 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 14,0 e 4,4 Hz; CH₂N); 3,23 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 14,1 e 7,6 Hz; CH₂N); 2,16 (1H; <i>oct</i>; <i>J</i>= 6,8 Hz; CH(CH₃)₂); 0,98 (3H; <i>d</i>; <i>J</i>= 6,8; CH₃CH); 0,97 (3H; <i>d</i>; <i>J</i>= 6,9 Hz; CH₃CH).</p> <p>RMN de ¹³C (D₂O, metanol, 125 MHz) δ: 170,5; 163,5 (<i>q</i>, <i>J</i>= 34 Hz); 116,9 (<i>q</i>, <i>J</i>= 290 Hz); 70,7; 63,9; 59,3; 42,4; 30,5; 18,2; 17,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3351; 2965; 2923; 2849; 1659; 1438; 1187; 1131.</p>	

<p>Nome IUPAC: 2,2,2-trifluoracetato de (S)-1-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-aminio</p> <p>Fórmula molecular: C₁₁H₂₁F₃N₂O₅</p> <p>Massa molar: 318 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo viscoso amarelo</p> <p>Rendimento: 90 %</p>	 <p style="text-align: center;">21b</p>
<p>RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) δ (ppm): 3,94-3,92 (1H; <i>m</i>; CHO); 3,83-3,81 (1H; <i>m</i>; CHN); 3,61 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,7 e 4,2 Hz; CH₂O); 3,53 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,7 e 6,2 Hz; CH₂O); 3,44 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 14,0 e 4,5 Hz; CH₂N); 3,29 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 14,1 e 7,5 Hz; CH₂N); 1,71-1,70 (2H; <i>m</i>; CH₂(CH)₂); 1,46-1,36 (1H; <i>m</i>; CH(CH₃)₂); 0,97-0,95 (6H; <i>m</i>; CH₃CH).</p> <p>RMN de ¹³C (D₂O, metanol, 125 MHz) δ (ppm): 172,7; 163,6 (<i>q</i>, <i>J</i>= 35 Hz); 117,0 (<i>q</i>, <i>J</i>= 291 Hz); 70,7; 63,9; 52,4; 42,6; 40,9; 24,6; 22,4; 21,5.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3221; 2929; 2855; 1659; 1413; 1193; 1139.</p>	

<p>Nome IUPAC: 2,2,2-trifluoracetato de (S)-1-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-aminio</p> <p>Fórmula molecular: C₁₄H₁₉F₃N₂O₅</p> <p>Massa molar: 352 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo viscoso amarelo</p> <p>Rendimento: 92 %</p>	 <p style="text-align: center;">21c</p>
<p>RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) δ (ppm): 7,44-7,35 (3H; <i>m</i>; H aromáticos); 7,28 (2H; <i>d</i>; <i>J</i>= 7,6 Hz; H aromáticos); 4,19 (1H; <i>t</i>; <i>J</i>= 7,3 Hz; CHO); 3,57-3,65 (1H; <i>m</i>; CHN); 3,46 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,8 e 4,1 Hz; CH₂O); 3,39 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,8 e 6,3 Hz; CH₂O); 3,29 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 14,0 e 4,5 Hz; CH₂N); 3,22-3,13 (3H; <i>m</i>; CH₂N e CH₂Ph).</p> <p>RMN de ¹³C (D₂O, metanol, 125 MHz) δ (ppm): 171,5; 163,6 (<i>q</i>, <i>J</i>= 36 Hz); 134,9; 129,9; 129,7; 128,5; 116,9 (<i>q</i>, <i>J</i>= 289 Hz); 70,6; 63,8; 54,9; 42,5; 38,0.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3340; 2959; 2929; 2855; 1666; 1438; 1192; 1131</p>	

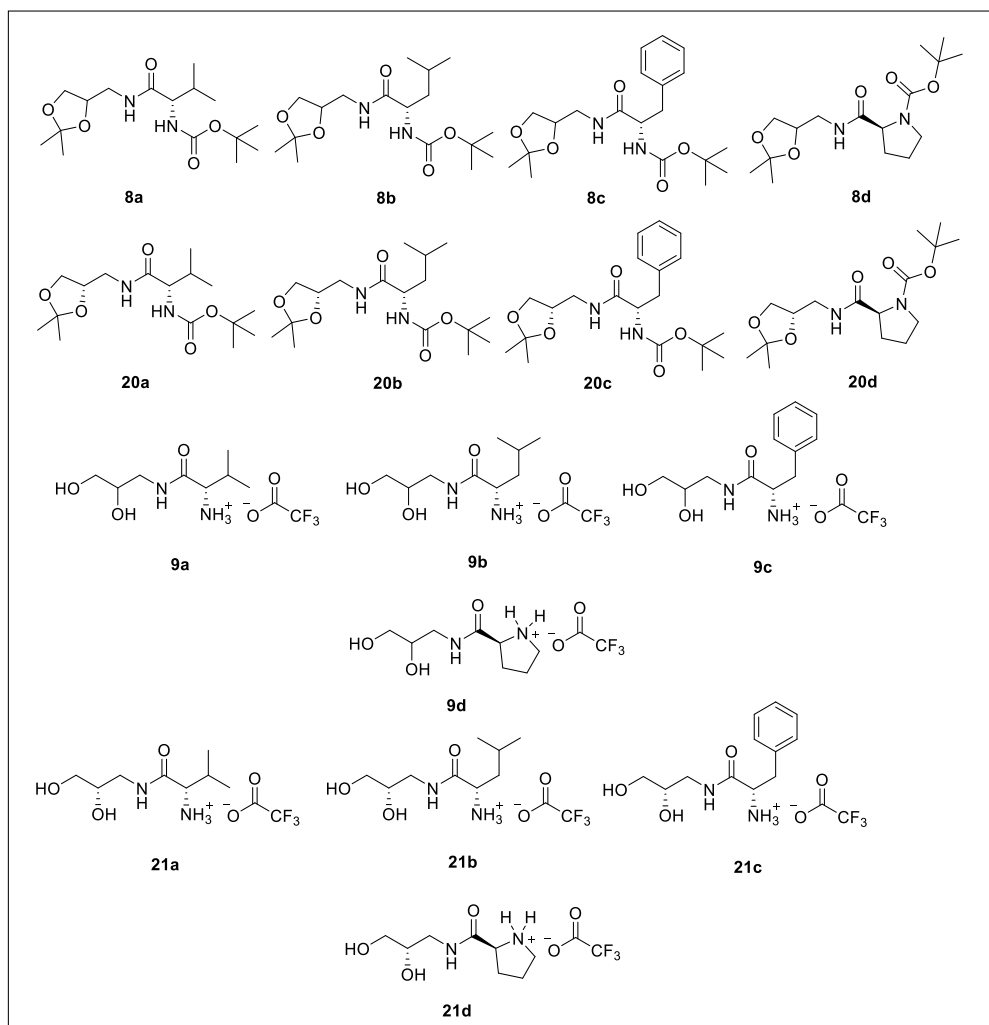
<p>Nome IUPAC: 2,2,2-trifluoracetato de (S)-2-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)carbamoil)pirrolidin-1-io</p> <p>Fórmula molecular: C₁₀H₁₇F₃N₂O₅</p> <p>Massa molar: 302 g/mol</p> <p>Aspecto da amostra: óleo viscoso.</p> <p>Rendimento: 87 %</p>	 <p style="text-align: center;">21d</p>
<p>RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz) δ (ppm): 4,38 (1H; <i>t</i>; <i>J</i>= 7,3 Hz; CHN); 3,82 (1H; <i>ddd</i>; <i>J</i>= 11,1, 6,8 e 4,6 Hz; CHO); 3,61 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,8 e 4,3 Hz; CH₂O); 3,53 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 11,8 e 6,3 Hz; CH₂O); 3,49-3,36 (3H; <i>m</i>; CH₂N e CH₂(ciclo)); 3,30 (1H; <i>dd</i>; <i>J</i>= 14,0 e 7,4 Hz; CH₂(ciclo)); 2,49-2,43 (1H; <i>m</i>; CH₂(ciclo)); 2,09-2,06 (3H; <i>m</i>; CH₂(ciclo)).</p> <p>RMN de ¹³C (D₂O, metanol, 125 MHz) δ (ppm): 170,4; 163,5 (<i>q</i>, <i>J</i>= 36 Hz); 117,0 (<i>q</i>, <i>J</i>= 290 Hz); 70,7; 63,8; 60,4; 47,1; 42,6; 30,3; 24,4.</p> <p>IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3359; 3266; 2959; 2923; 2855; 1666; 1567; 1426; 1187; 1125</p>	

6. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram preparados oito amino catalisadores (**9a-d** e **21a-d**), obtidos na forma do sal de trifluoroacetato, sendo que os compostos **9a-d** foram preparados na forma da mistura de dois estereoisômeros, a partir do glicerol e dos aminoácidos *L*-leucina, *L*-valina, *L*-fenilalanina e a *L*-prolina. Várias tentativas de separação foram realizadas com o intuito de separar os dois diastereoisômeros, contudo nenhuma delas foi eficiente.

Os compostos **21a-d** foram preparados enantioméricamente puros, a partir do *D*-manitol e dos aminoácidos *L*-leucina, *L*-valina, *L*-fenilalanina e a *L*-prolina. Os amino catalisadores *N*-Boc protegidos **8a-d** e **20a-d** e compostos **9a-d** e **21a-d** na forma de sal não são descritos na literatura (**Figura 26**).

Figura 26: Compostos inéditos preparados neste trabalho.



FONTE: ELABORADA PELA PRÓPRIA AUTORA.

Nos experimentos catalíticos utilizando as misturas dos dois estereoisômeros **9a-d** na reação de adição aldólica entre a ciclohexanona e o 4-nitrobenzaldeído, os produtos de adição foram obtidos em rendimentos moderados. No comparativo entre os amino catalisadores derivados de aminas primárias, os catalisadores derivados da *L*-valina (**9a**) e *L*-leucina (**9b**) apresentaram o mesmo desempenho, quando comparamos a diastereosseletividade, a enantioseletividade e o rendimento dos produtos formados. O catalisador derivado da *L*-fenilalanina (**9c**), forneceu o produto de adição com as razões diastereoisoméricas equiparadas ao catalisador **9d**, derivado da *L*-prolina. No entanto, os produtos foram obtidos na forma de mistura racêmica. Quando o catalisador **9d** foi empregado, o produto de adição foi obtido com razão diastereoisomérica (1:4,32) e excesso enantiomérico (88 %) levemente superior quando comparado aos resultados obtidos com os catalisadores derivados das aminas primárias **9a-c**.

Os compostos **21a-d** também foram utilizados na reação de adição aldólica modelo, sob condições similares às descritas para os compostos **9a-d**. No entanto, durante o decorrer da reação foi verificado a formação de subprodutos e as reações foram interrompidas antes do tempo, com 72 h, tempo reacional menor quando comparado ao tempo reacional descrito para os compostos **9a-d**, 96 h.

Para os compostos **21a-c**, os produtos de adição foram obtidos com razões diastereoisoméricas similares às reações onde foram utilizadas a mistura dos dois diastereoisômeros **9a-d** e com leve aumento no excesso enantiomérico. Exceto, quando foi empregado o catalisador **21d**. Neste caso, o produto de adição foi obtido em ótima razão diastereoisomérica (1:9 *sin: anti*) e ótimo excesso enantiomérico (94 %).

REFERÊNCIAS

ALVES, G.A.; ARAÚJO, M. H. A; SANTOS, M. R; SILVA, S. O. **Re**

utilização do glicerol do biodiesel na fabricação de sabonetes artesanais. 2011. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2011/trabalhos/14/14-786-8736.htm>. Acesso em: 20 dez. 2015.

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.

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.

BELKADI, M.; OTHMAN, A. A. A common route to the synthesis of 1 , 3 , 4-oxadiazole -2-thione and 1 , 2 , 4-triazole -3-thiols derivatives of trioses and pentoses as models for acyclic C-nucleosides. **Arkivoc** v. 2006, p. 183–195 , 2006.

BEUTNER, G. L.; DENMARK, S. E. Lewis Base Catalysis of the Mukaiyama Directed Aldol Reaction: 40 Years of Inspiration and Advances. **Angewandte Chemie International Edition** v. 52, p. 2–13 , 2013.

BILLIMORIA, J. D. Simple analogs of cortisone. IV. Benzyl-substituted glycolloylcyclohexanols. **Journal of the Chemical Society** v. 3257, p. 1126–1129 , 1954.

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. Artigo. **Química Nova** v. 32, n. 9, p. 2355–2359 , 2009.

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.

EDER, B. U.; SAUER, G.; WIECHERT, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. **Angewandte Chemie International Edition** v. 10, p. 496–497 , 1971.

GILMUTDINOVA, A. A. *et al.* Synthesis and properties of new fullerene C 60 derivatives , containing acetonide and polyol fragments. **Tetrahedron** v. 70, p. 5947–5953 , 2014.

GOUBERT, M. *et al.* Synthetic studies towards 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]- undecanes: access to 3-aza-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-one and 2H-1,4-oxazin-3(4H)-one frameworks. **Tetrahedron** v. 63, p. 8255–8266 , 2007.

HASHIMOTO, Kazuhiko *et al.* Synthesis and Properties of Bio-Based Polyurethanes Bearing Hydroxy Groups Derived from Alditols. **Journal of Polymer Science** v. 49, p. 976–985 , 2011.

IBRAHIM, T. S. *et al.* Benzotriazole Reagents for the Syntheses of Fmoc- , Boc- , and Alloc- Protected Amino Acids. **Synlett** v. 14, p. 2013–2016 , 2011.

JOHNSTON, M. *et al.* Assay and inhibition of diacylglycerol lipase activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** v. 22, p. 4585–4592 , 2012.

KALHOR-MONFARED, S. *et al.* Synthesis and cytotoxicity evaluation of aryl triazolic derivatives and their hydroxymethine homologues against B16 melanoma cell line. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 122, p. 436–441 , 2016.

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

KOLOGYAZHNAYA, A. O.; KUKHAR, V. P.; KOLOGYAZHNYI, O. I. A Method of Synthesis of Alkyl Iodides and Bromides. **Russian Journal of General Chemistry** v. 78, p. 2407–2408 , 2008.

- 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.
- LLOBET, A. I.; ÁLVAREZ, M.; ALBERICIO, F. Amino Acid-Protecting Groups. **Chemical Reviews** v. 109, p. 2455–2504 , 2009.
- MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature** v. 455, p. 304–308 , 2008.
- MARUOKA, K.; LIST, B; GONG, L. ChemComm Organocatalysis : a web collection. **ChemComm** p. 90 , 2012.
- MASE, Nobuyuki *et al.* Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water. **Journal of the American Chemical Society** v. 128, n. 3, p. 734–735 , jan. 2006.
- MUKAIYAMA, T. The Directed Aldol Reaction. **Organic Reactions** v. 28, p. 204–331 , 1982.
- OHKUMA, T. *et al.* Complexes for Efficient Asymmetric Hydrogenation of 1-Tetralones and Analogues. **Organic Letters** v. 6, p. 2003–2005 , 2004.
- 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.
- 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.
- 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**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010. 105 p.

RAMIN, M. A. *et al.* Epoxy-Terminated Self-Assembled Monolayers Containing Internal Urea or Amide Groups. **Langmuir** v. 31, n. 2783–2789 , 2015.

SHAIKH, I. R. Organocatalysis : Key Trends in Green Synthetic Chemistry, Challenges, Scope towards Heterogenization, and Importance from Research and Industrial Point of View. **Journal of Catalysts** v. 2014, p. 1–35 , 2014.

SOWD, J. C.; FISCH, H. O. L. L-Glycido. **Journal of the American Chemical Society** v. 64, n. 8, p. 1291–1293 , 1942.

STAS, M.; BRODA, A. M.; SIODLAK, D. Conformational properties of oxazoline-amino acids. **Journal of Molecular Structure** v. 1109, p. 192–200 , 2016.

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.

SUTHERLAND, Andrew; WILLIS, Christine L. Chemoenzymatic Synthesis of 4-Amino-2-hydroxy Acids : A Comparison of Mutant and Wild-Type Oxidoreductases. **journal organic chemistry** v. 63, n. 9, p. 7764–7769 , 1998.

TSOGOEVA, Svetlana B.; WEI, Shengwei. 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.

WANG, S. *et al.* Novel Amino Acid Based Bifunctional Chiral Phosphines. **Synlett** p. 2766–2778 , 2011.

WU, F. C. *et al.* N -Primary-Amine-Terminal -Turn Tetrapeptides as Organocatalysts for Highly Enantioselective Aldol Reaction. **The Journal of Organic Chemistry** v. 74, p. 4812–4818 , 2009.

XU, Li-Wen; LUO, Jie; LU, Yixin. 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.

APÊNDICE A

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H E DE ^{13}C E IV DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.

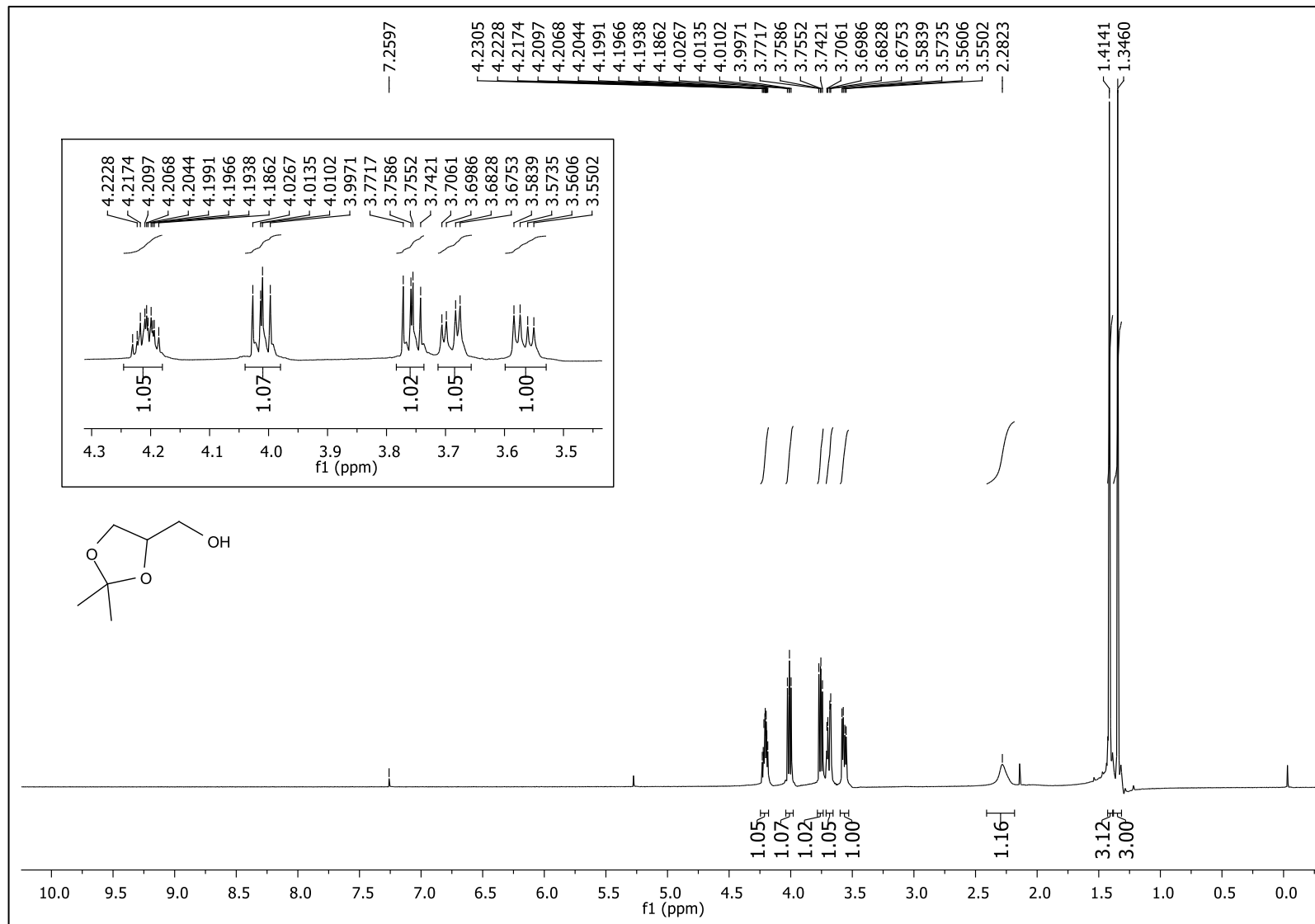


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H do composto **2** (CDCl_3 , 500 MHz).

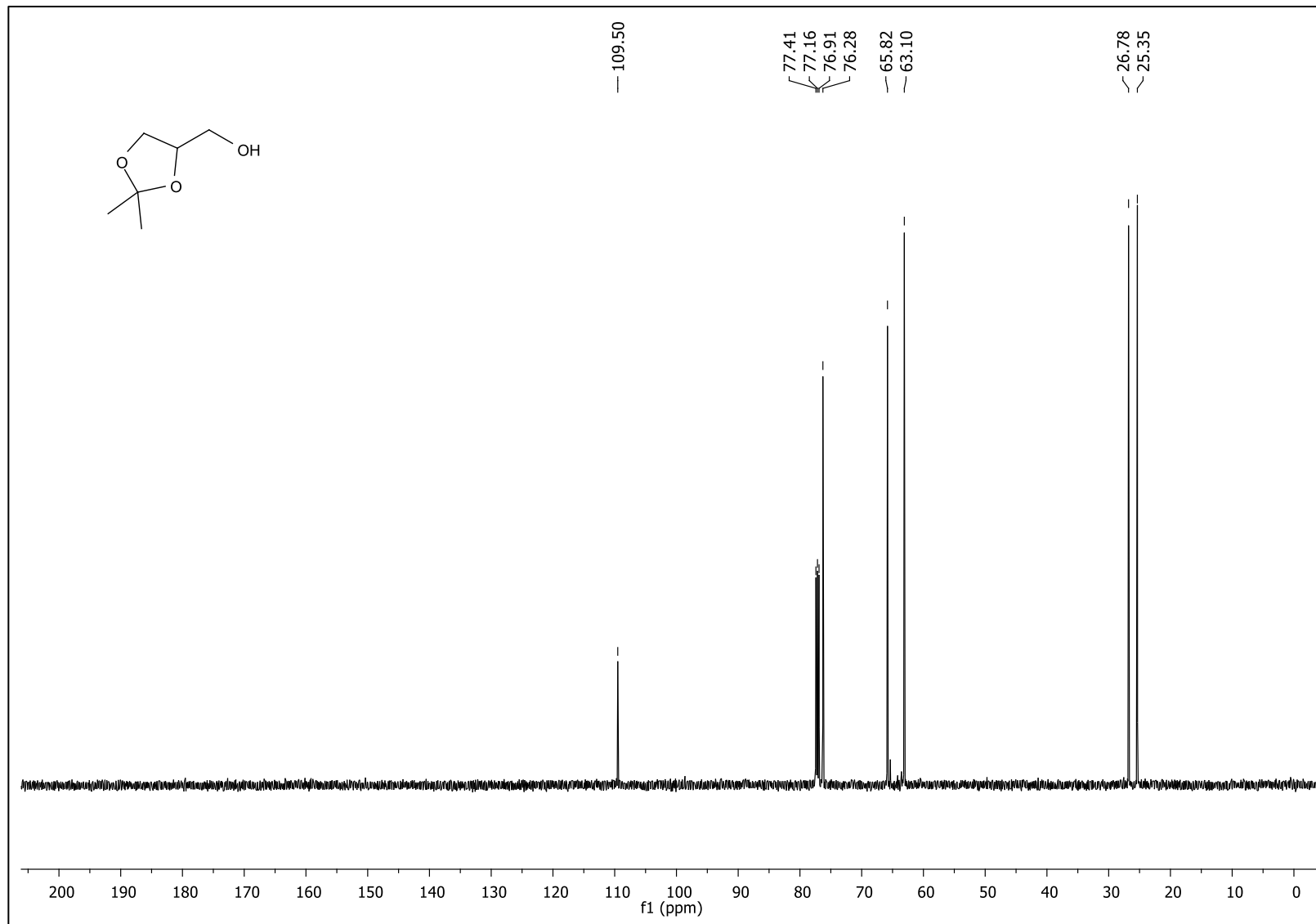


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** (CDCl₃, 125 MHz).

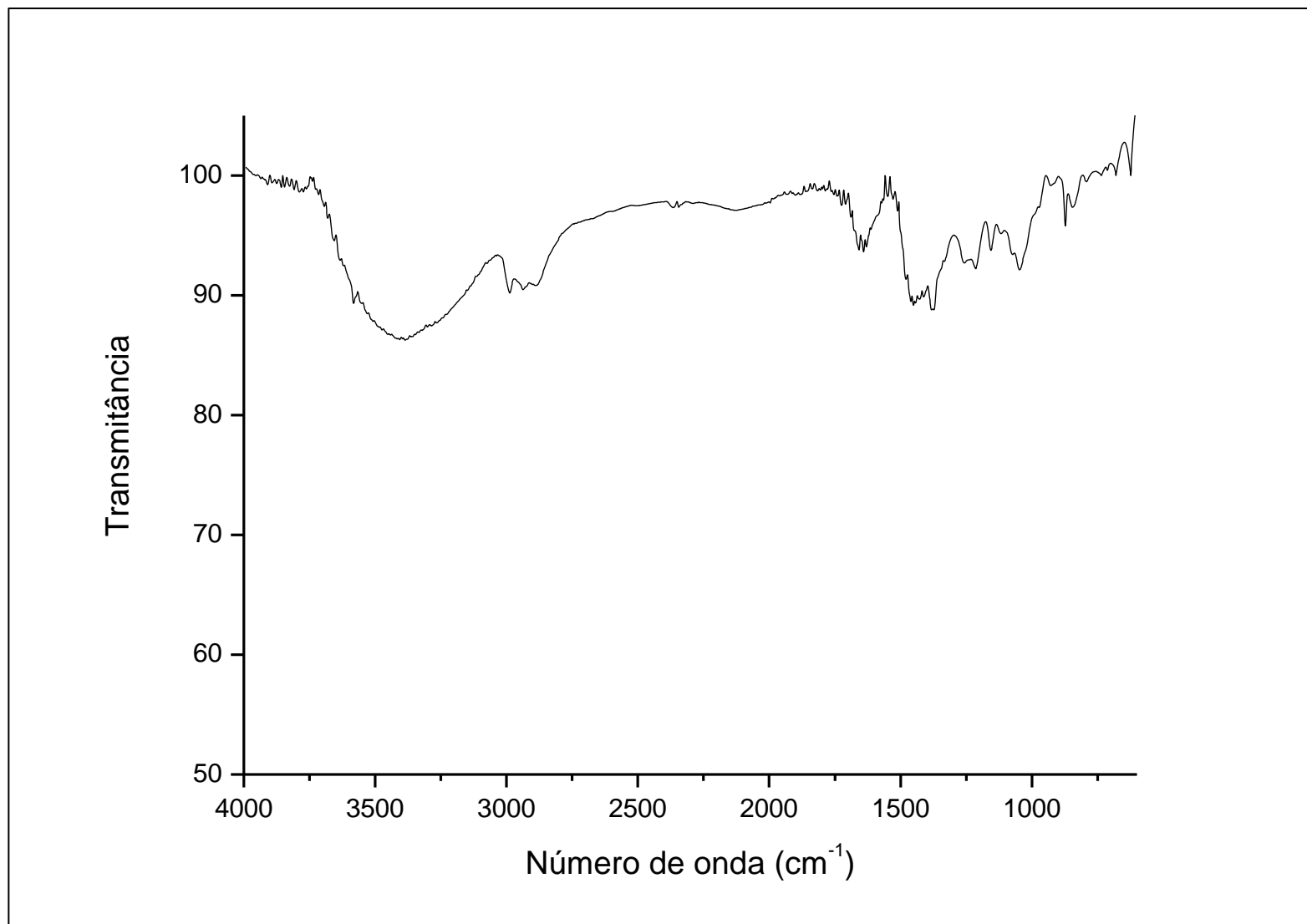


Figura 29: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **2**

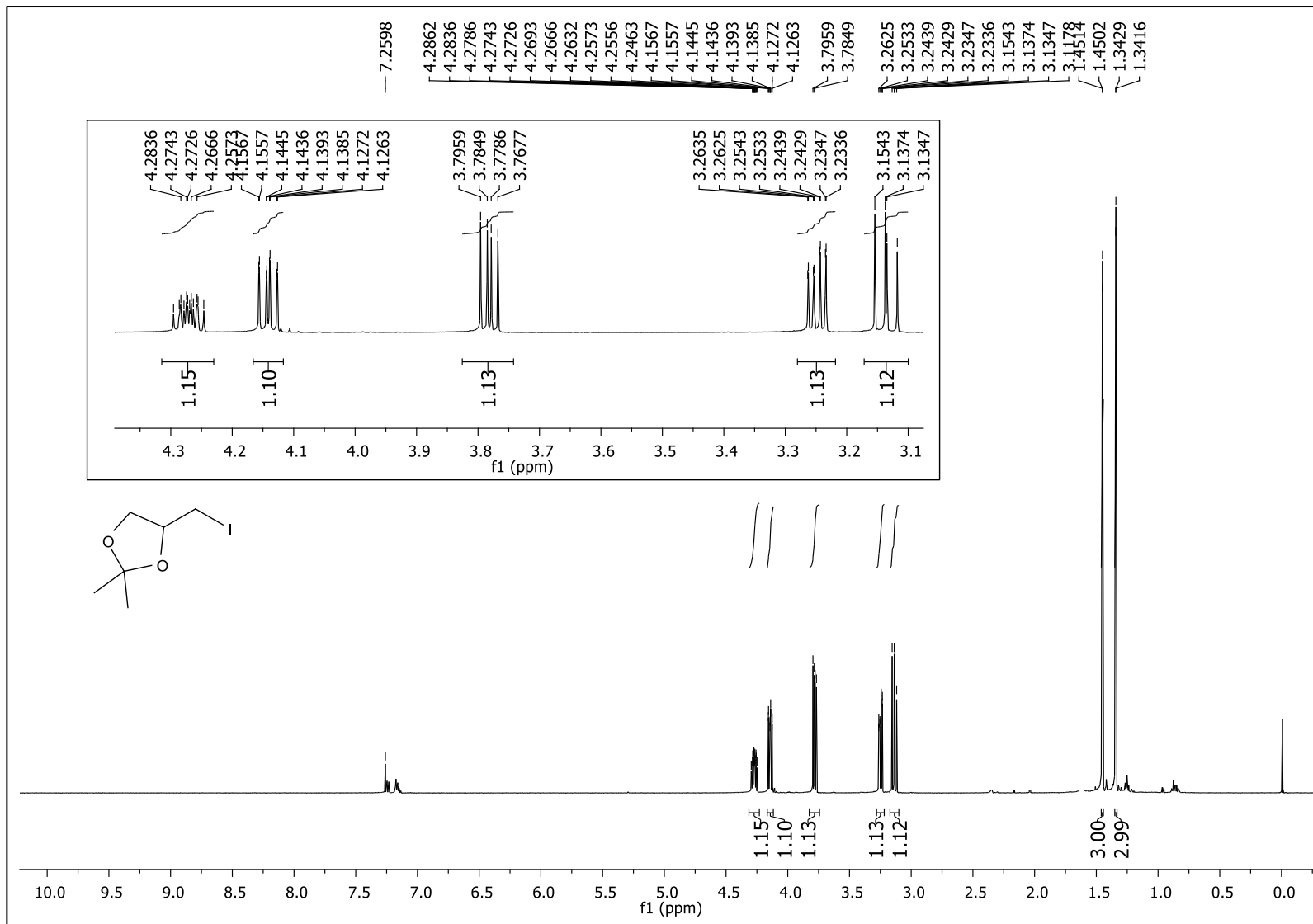


Figura 30: Espectro de RMN de ^1H do composto **3** (CDCl_3 , 500 MHz).

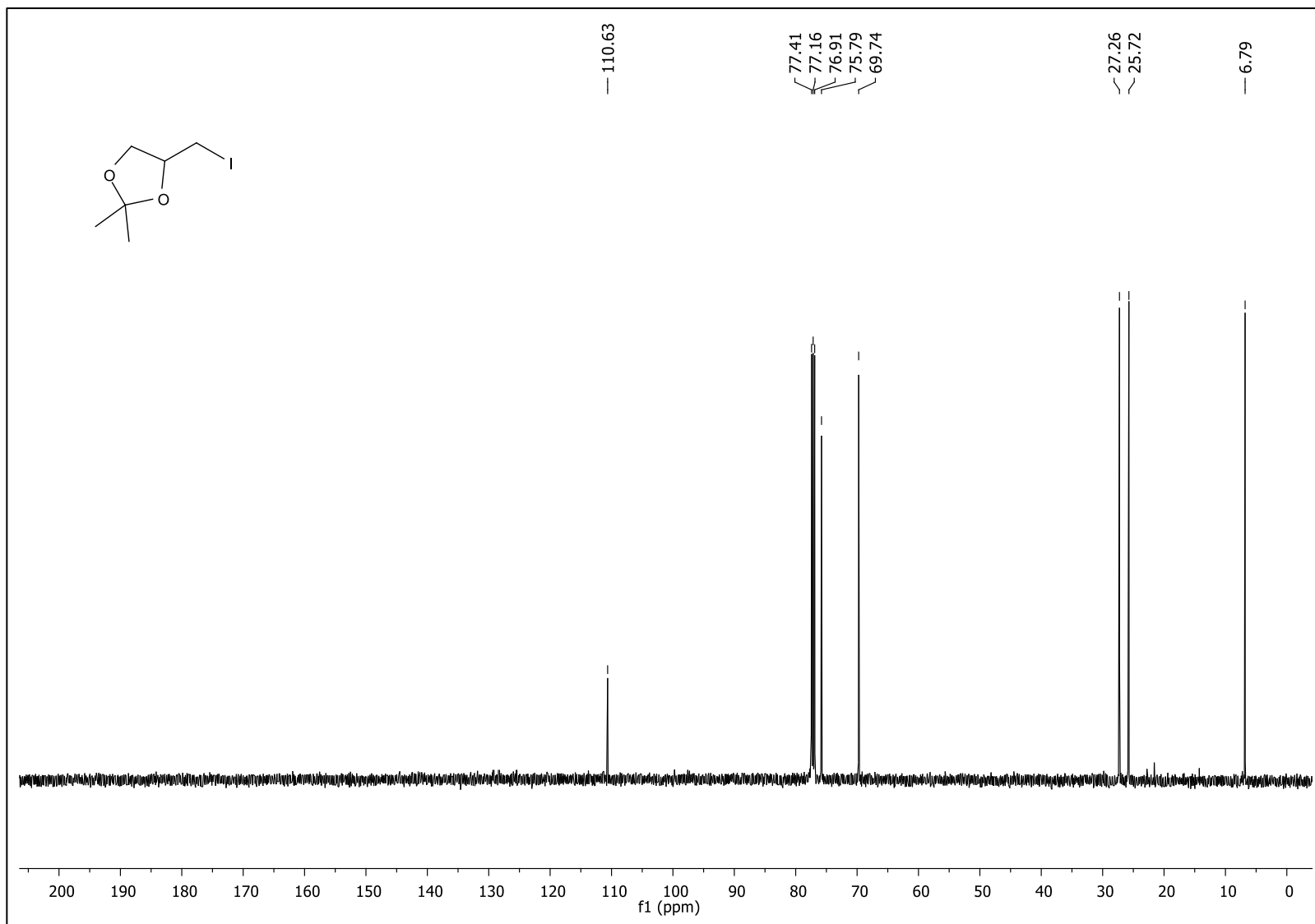


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** (CDCl_3 , 125 MHz).

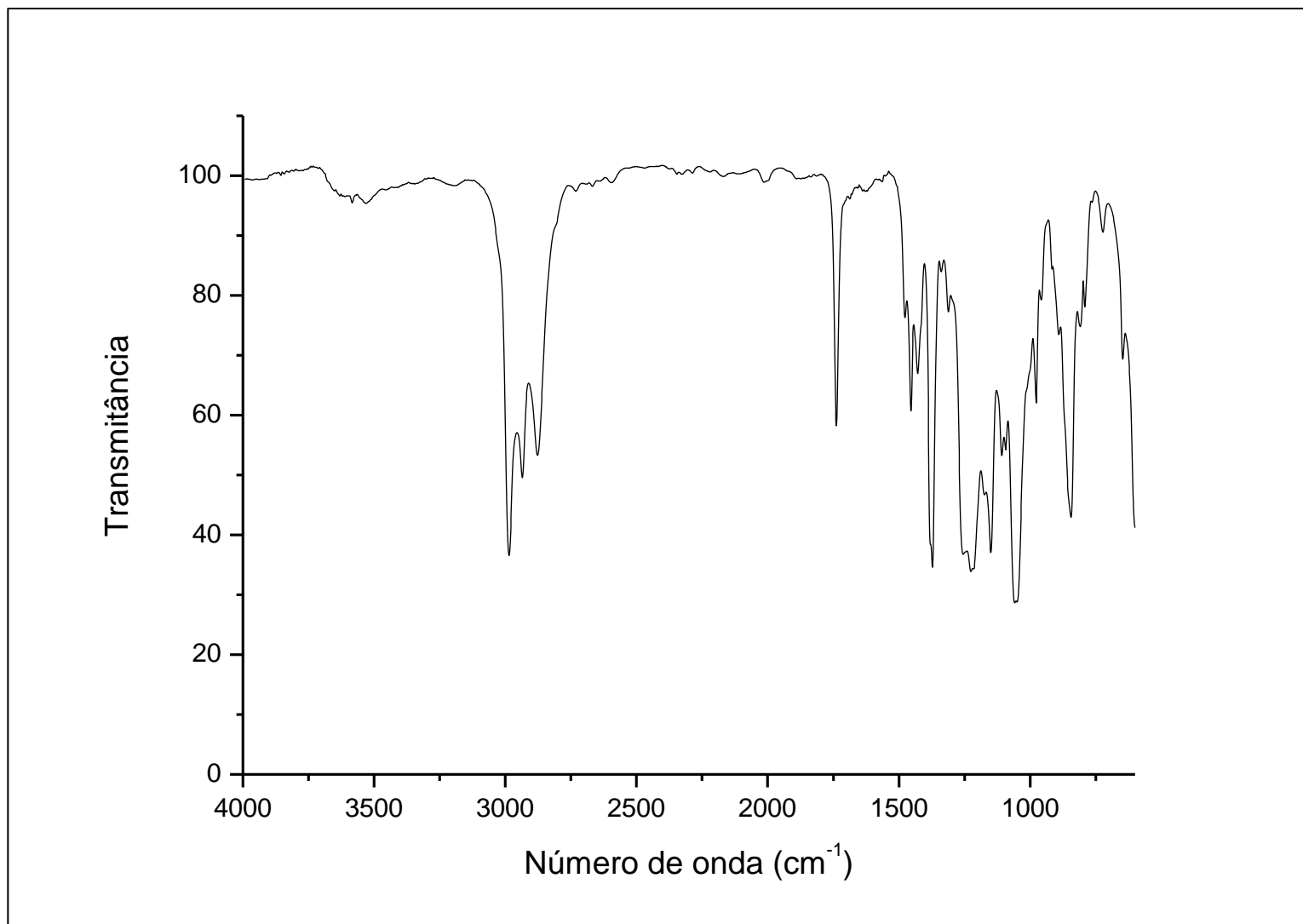


Figura 32: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **3**.

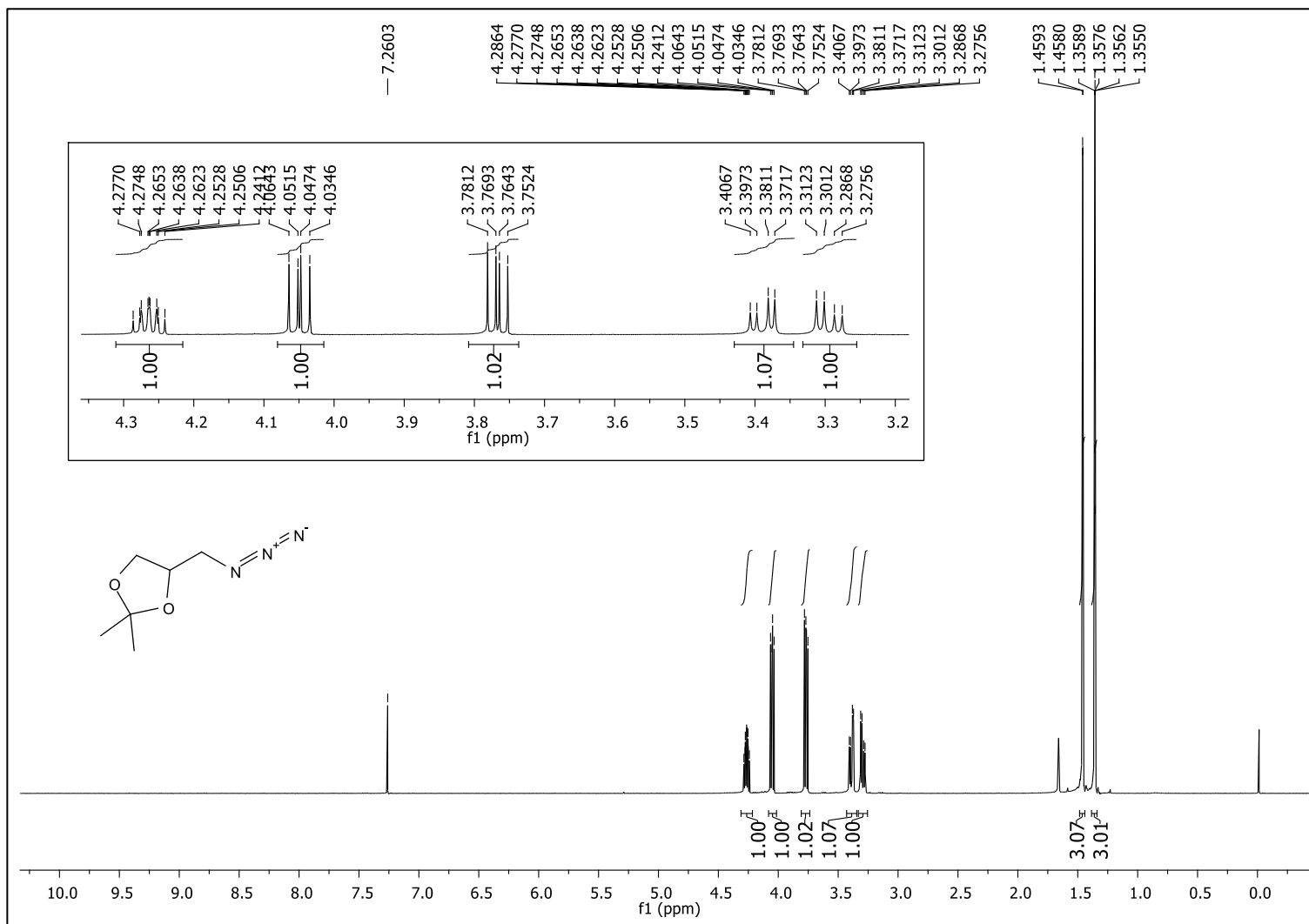


Figura 33: Espectro de RMN de ^1H do composto **4** (CDCl_3 , 500 MHz).

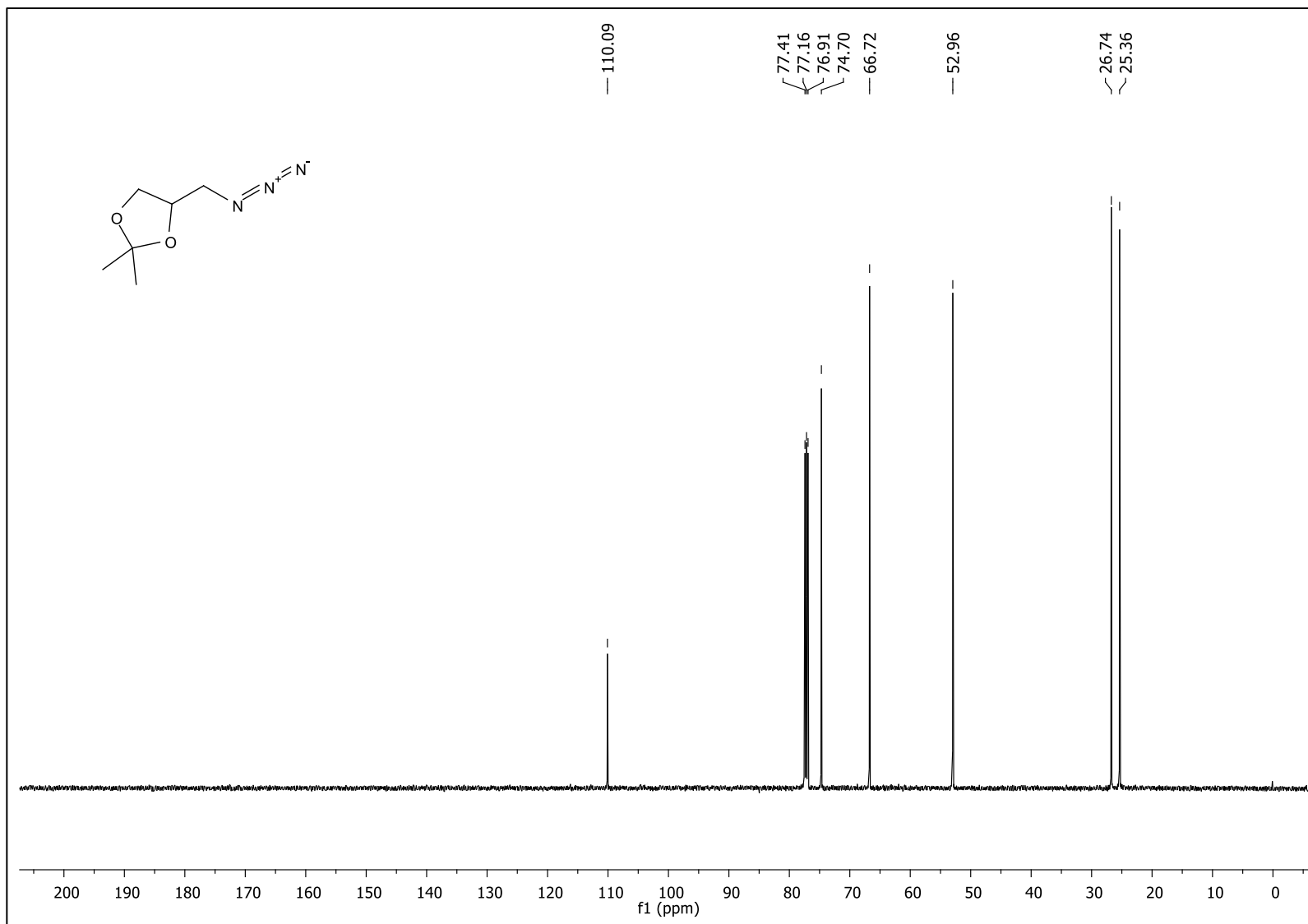


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (CDCl_3 , 125 MHz).

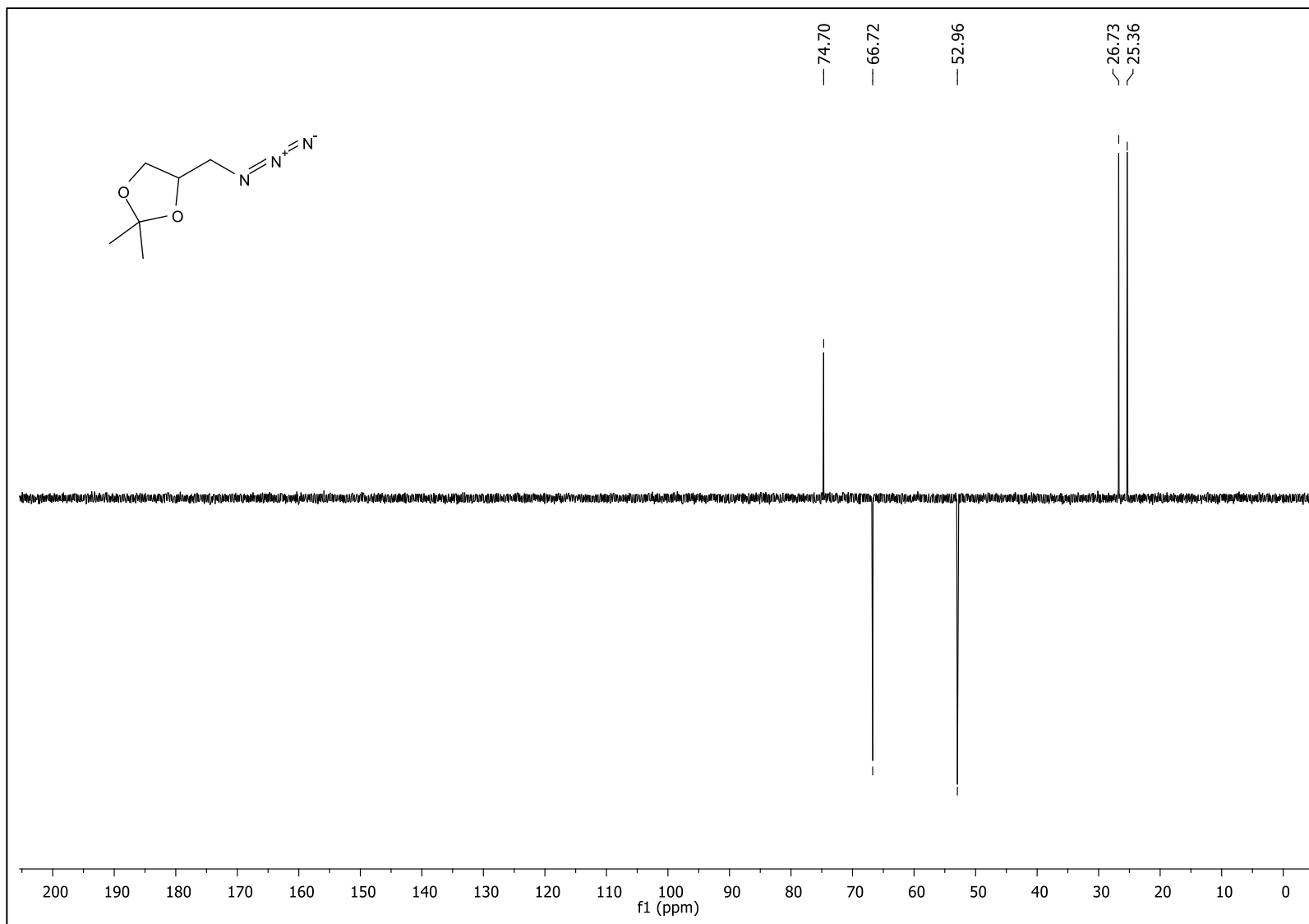


Figura 35: Espectro de RMN de DEPT135 do composto **4** (CDCl₃, 125 MHz).

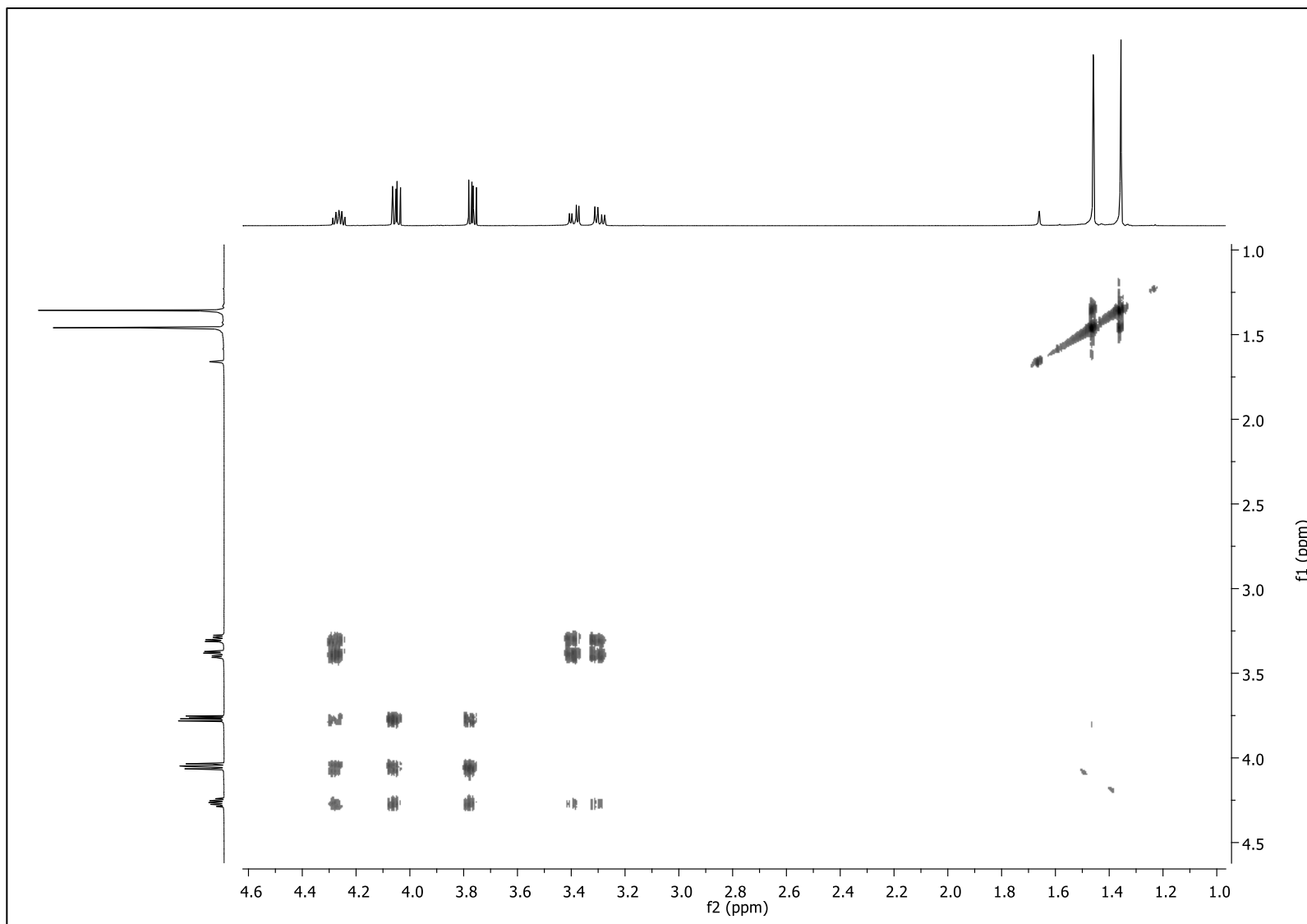


Figura 36: Mapa de contorno ¹H-¹H COSY do composto **4** (CDCl₃).

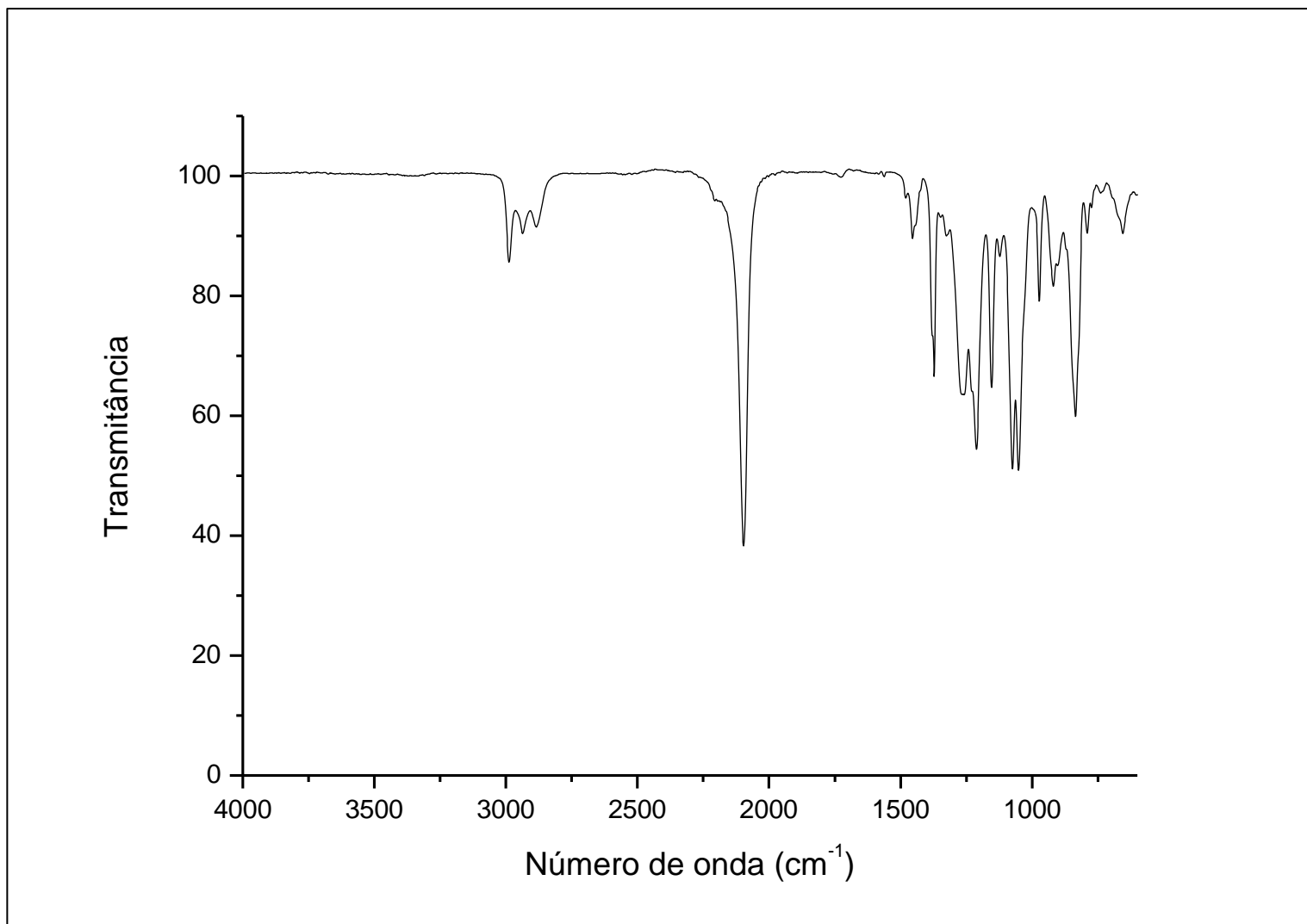


Figura 37: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **4**.

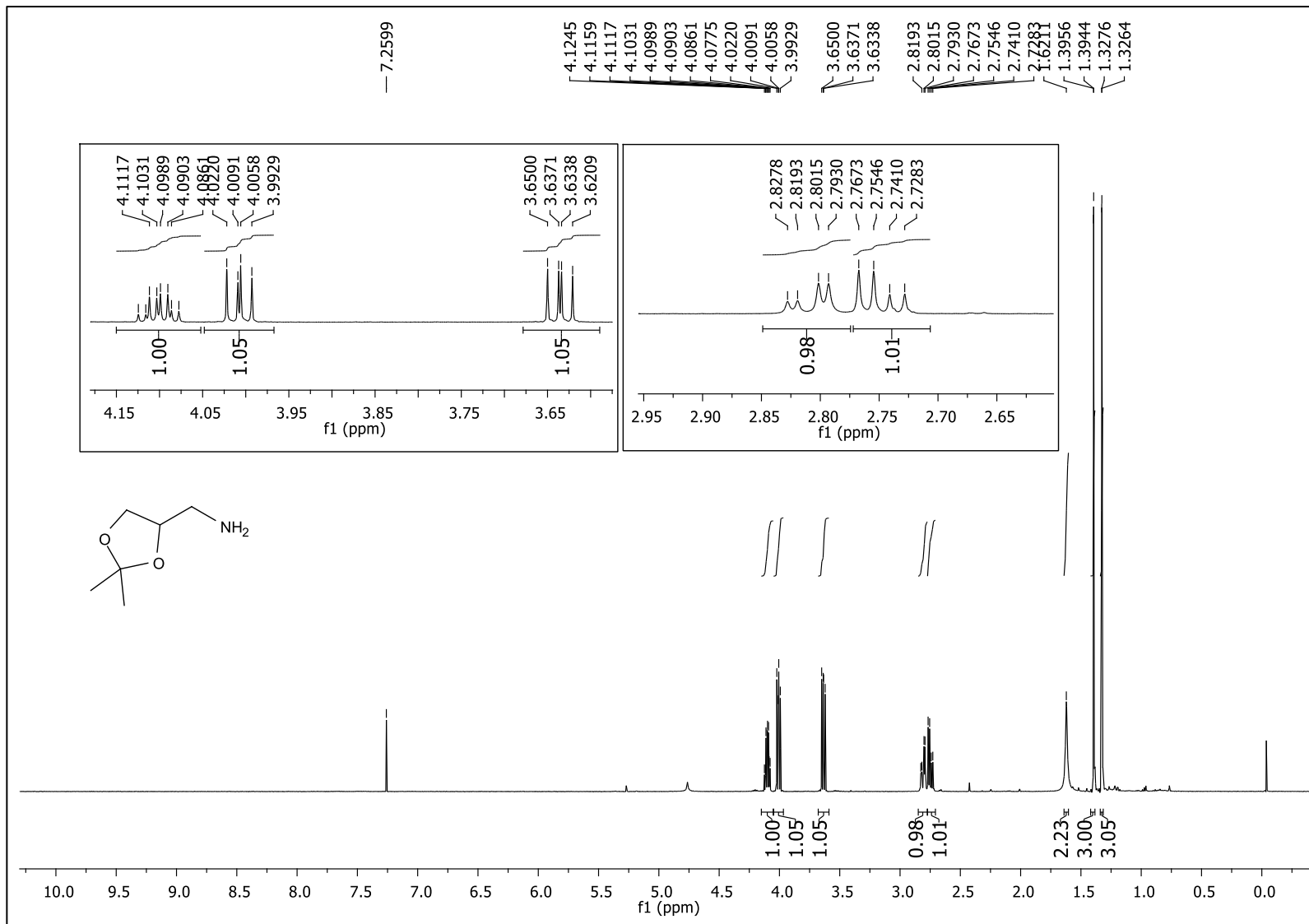


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H do composto **5** (CDCl_3 , 500 MHz).

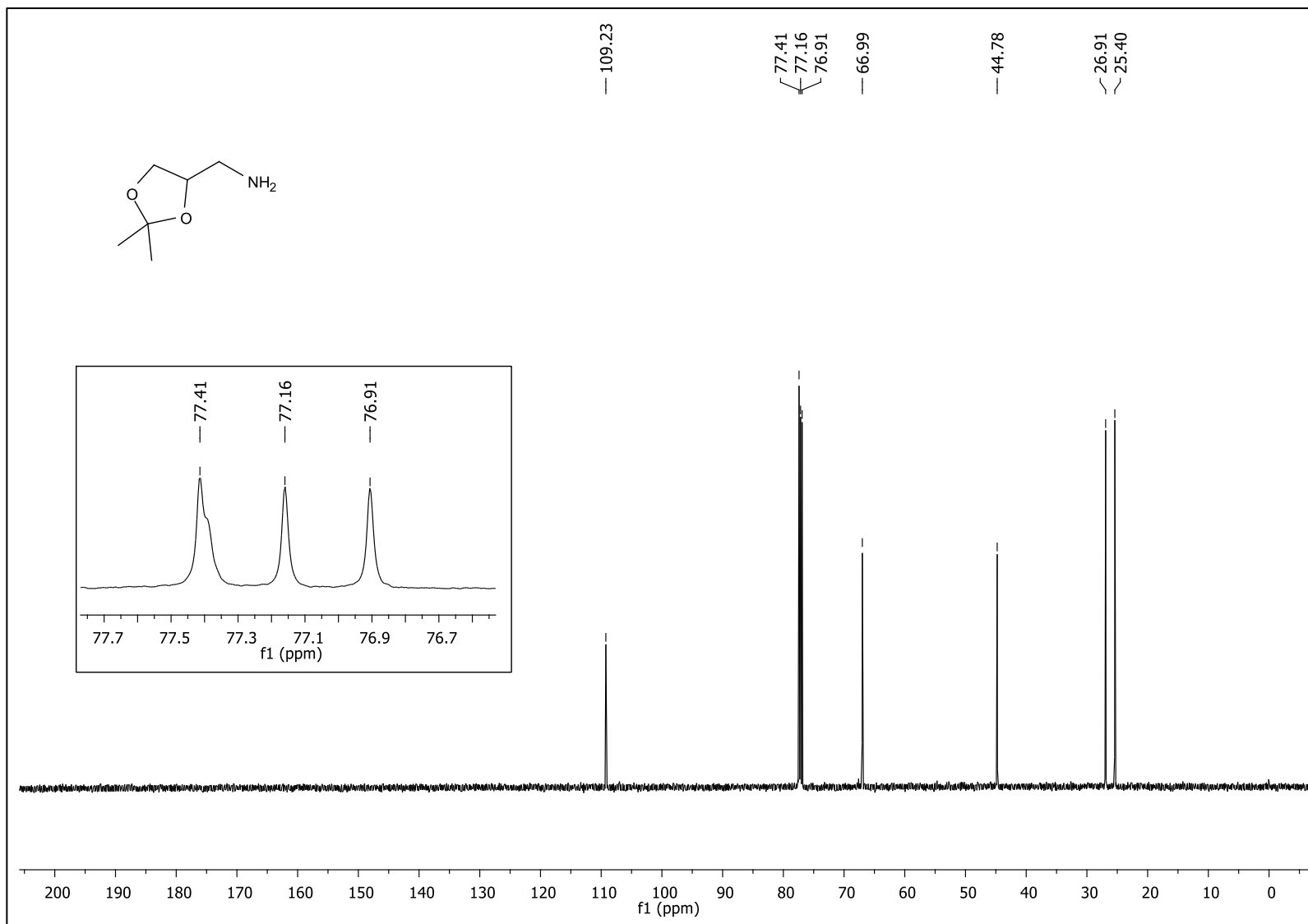


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** (CDCl₃, 125 MHz).

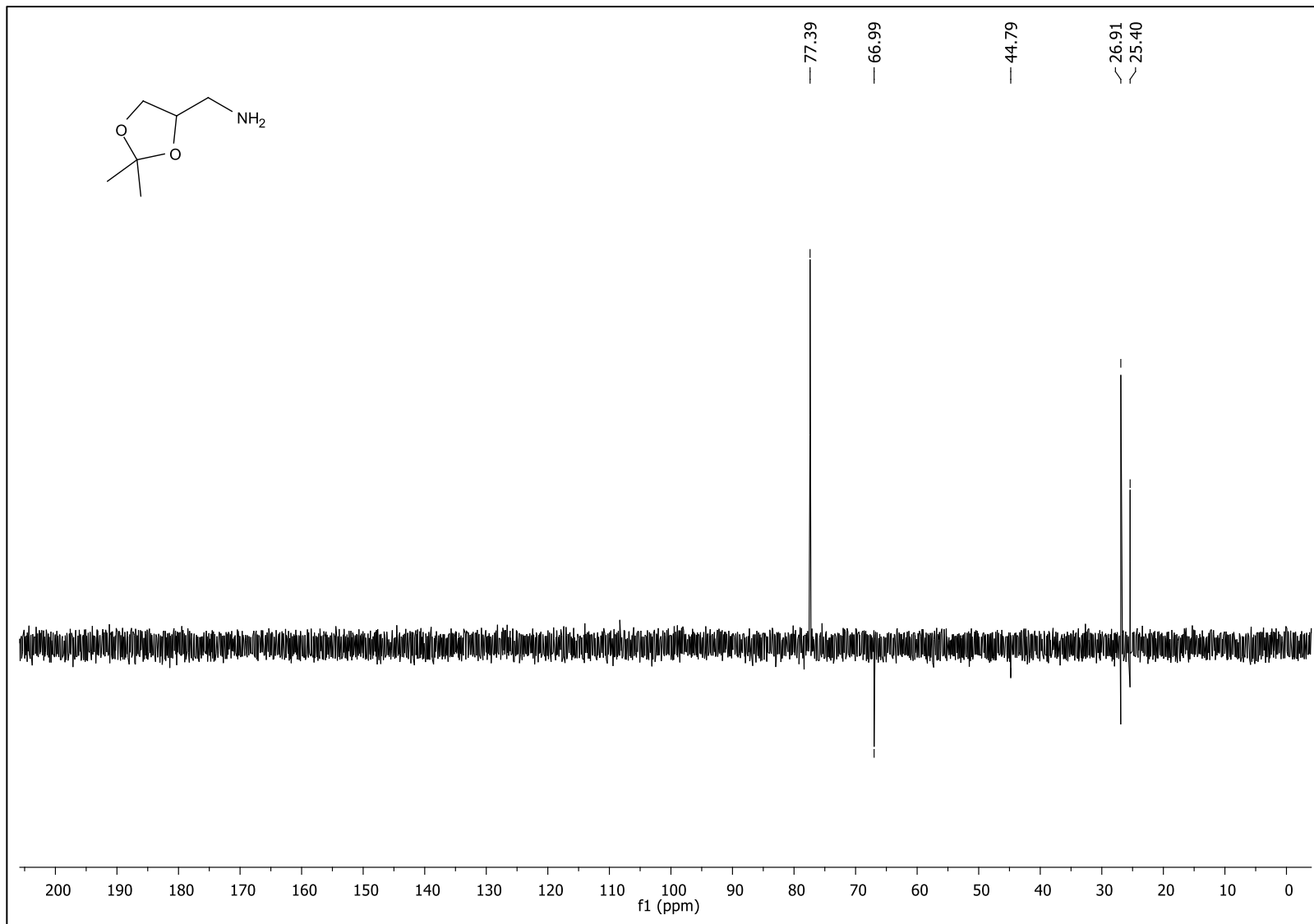


Figura 40: Espectro de RMN de DEPT135 do composto **5** (CDCl₃, 125 MHz).

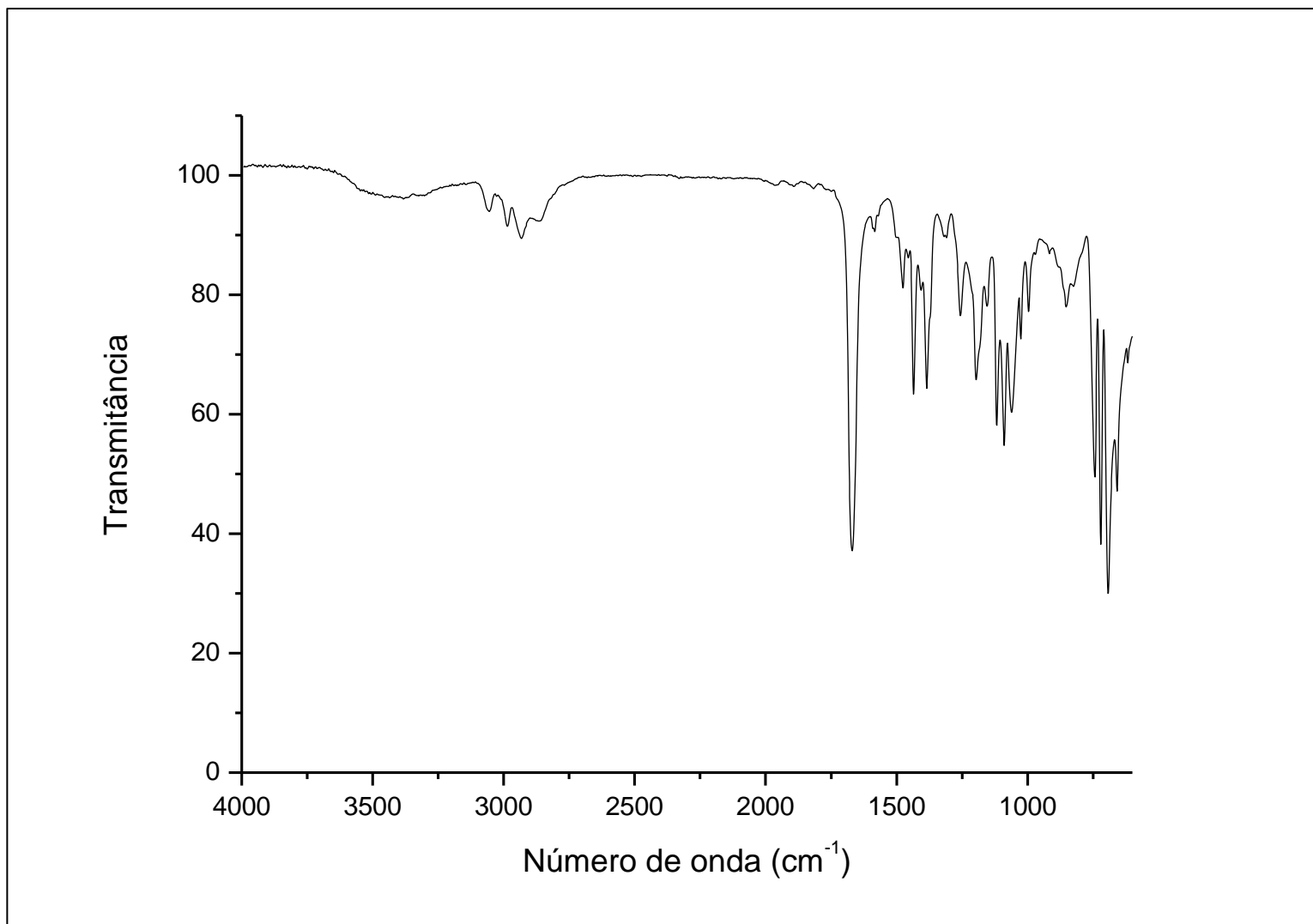


Figura 41: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **5**.

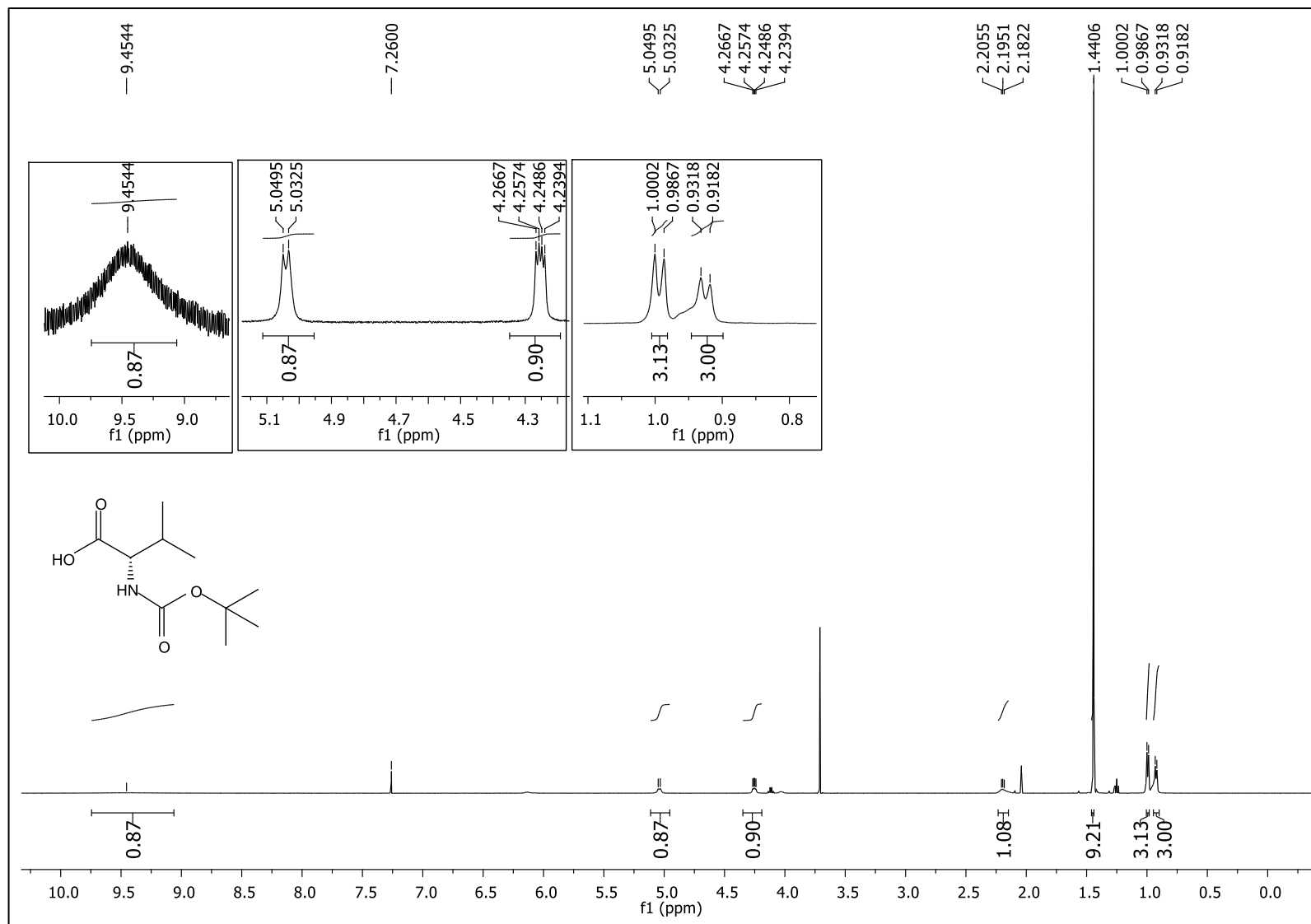


Figura 42: Espectro de RMN de ^1H do composto **7a** (CDCl_3 , 500 MHz).

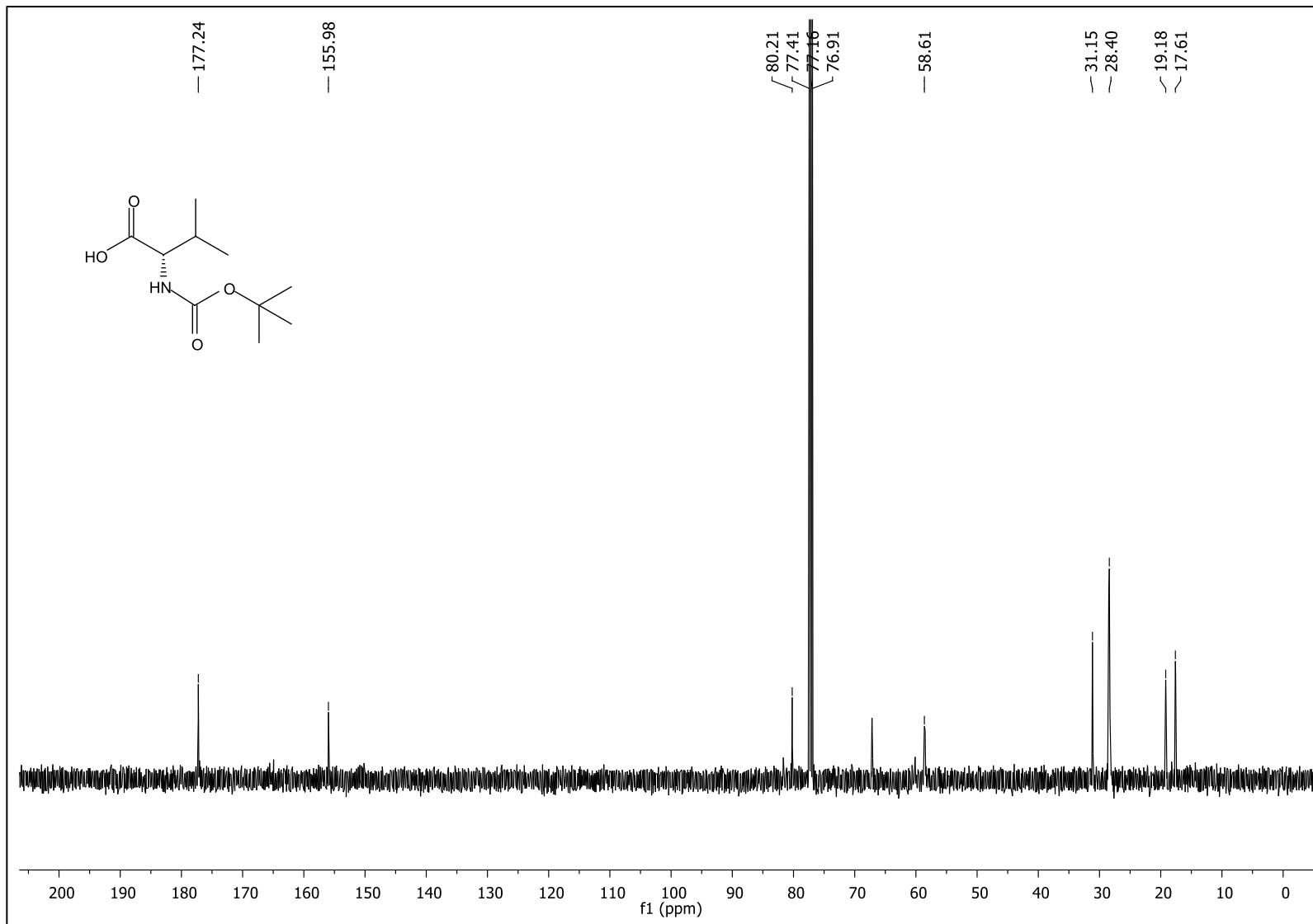


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7a** (CDCl_3 , 125 MHz).

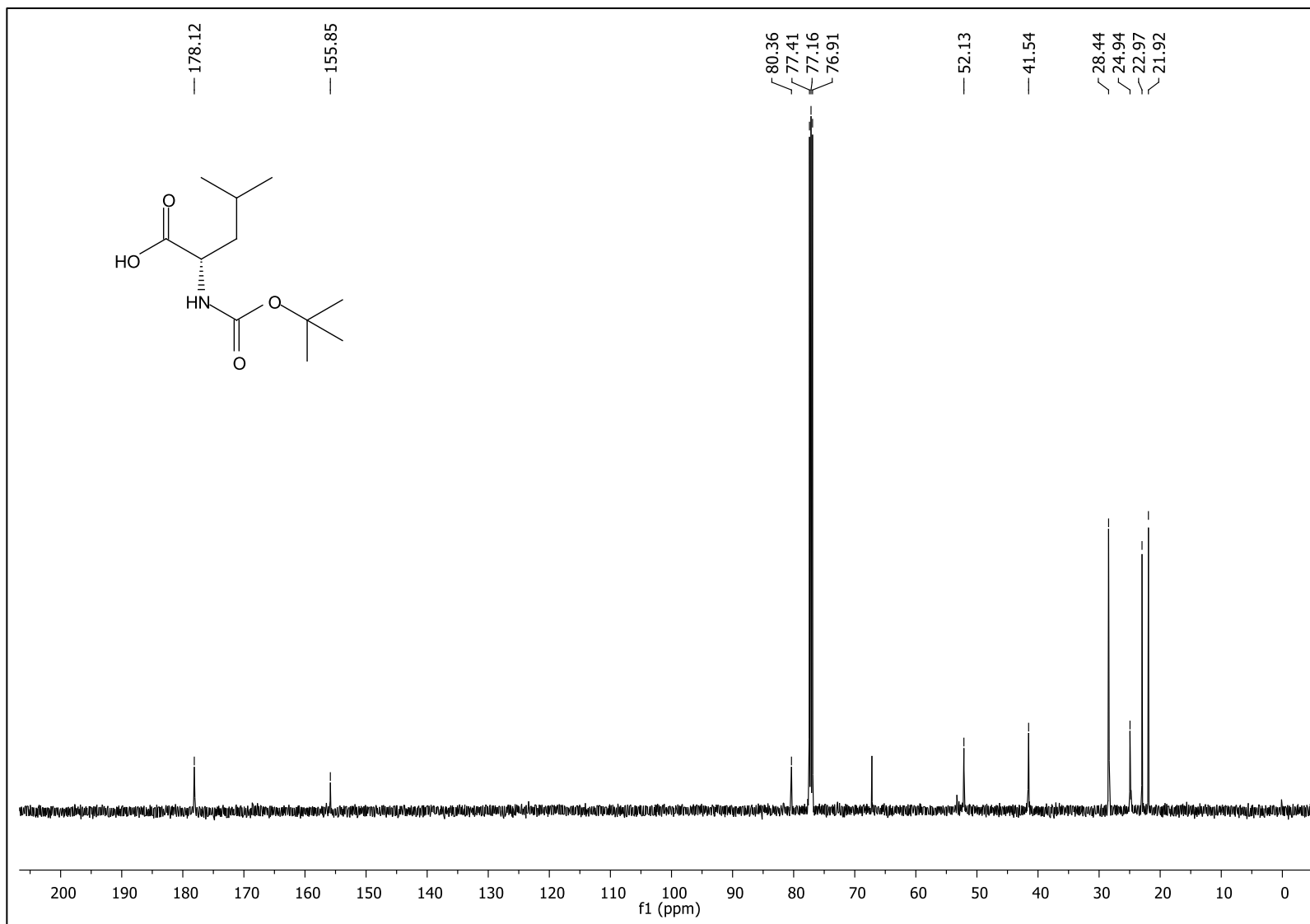


Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7b** (CDCl_3 , 125 MHz).

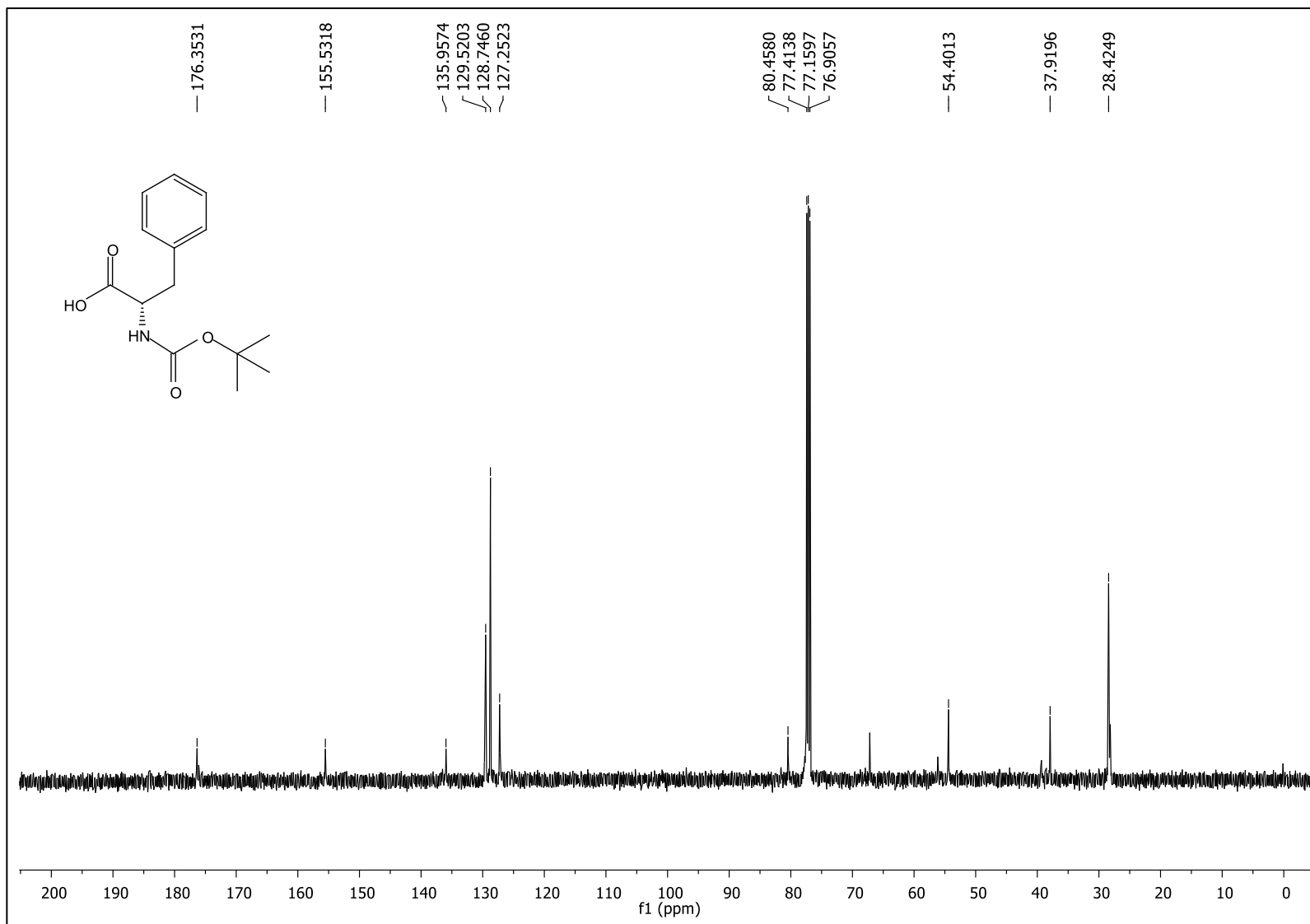


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7c** (CDCl_3 , 125 MHz).

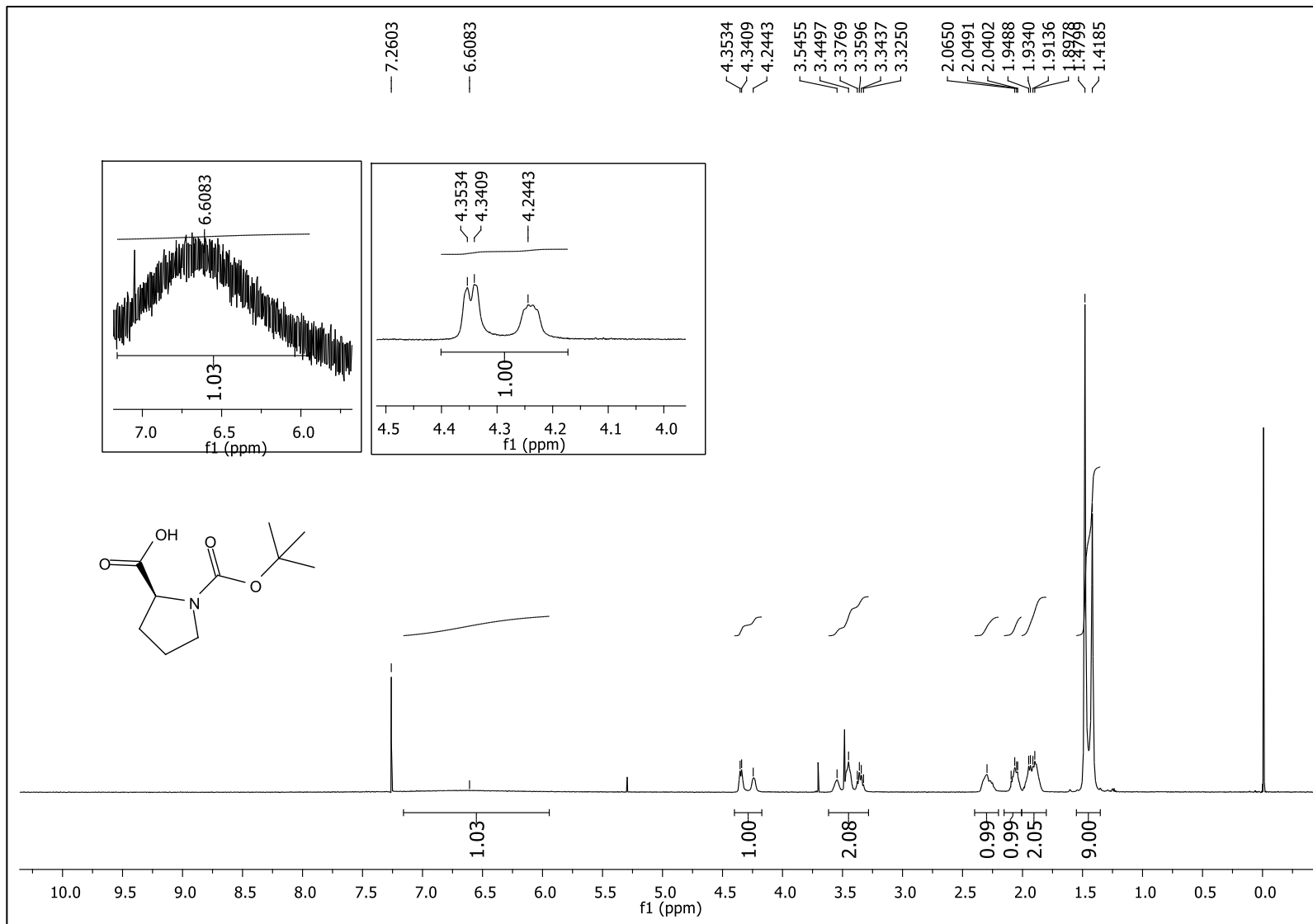


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do composto **7d** (CDCl_3 , 500 MHz).

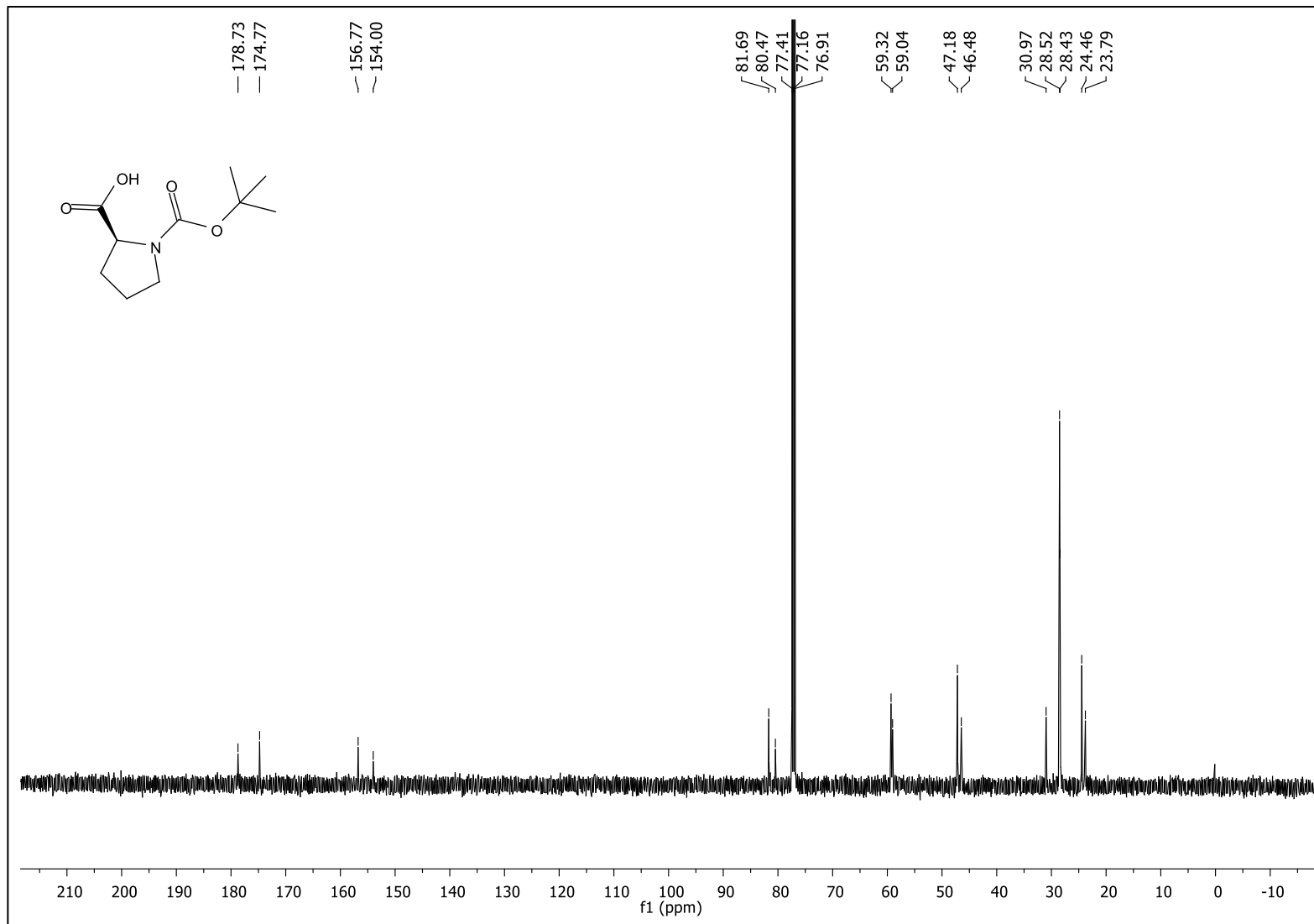


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7d** (CDCl_3 , 125 MHz).

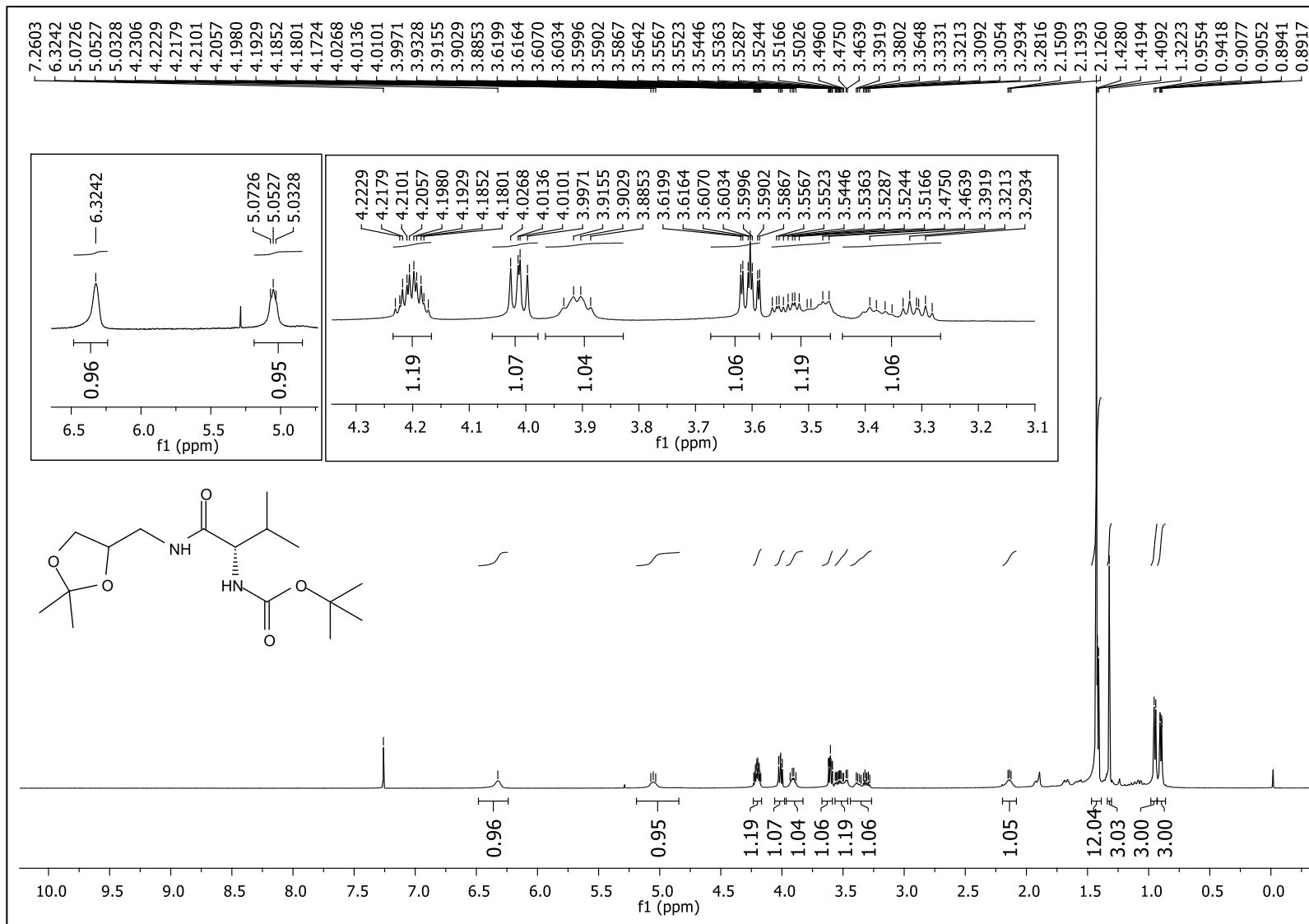


Figura 50: Espectro de RMN de ^1H do composto **8a** (CDCl_3 , 500 MHz).

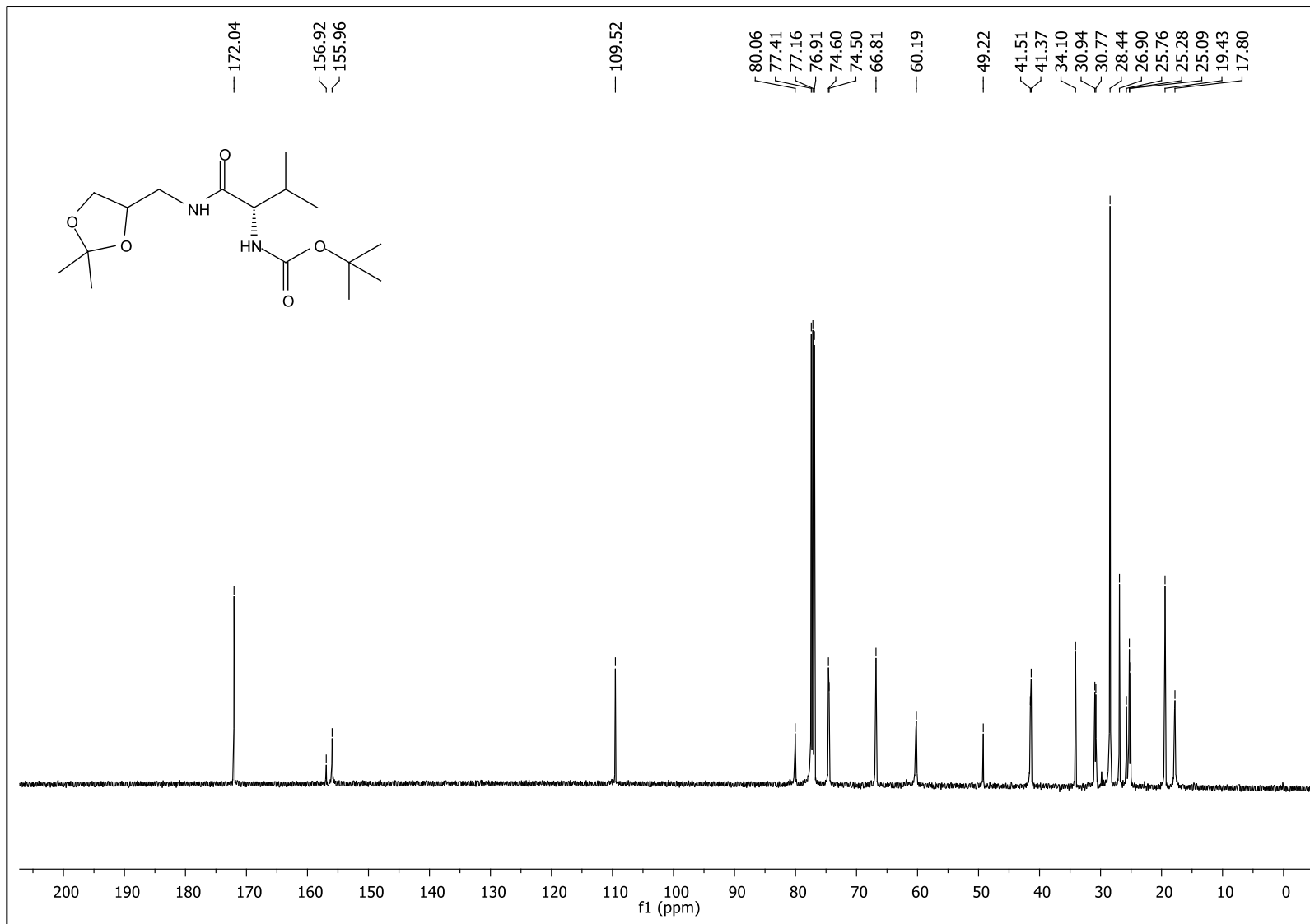


Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8a** (CDCl₃, 125 MHz).

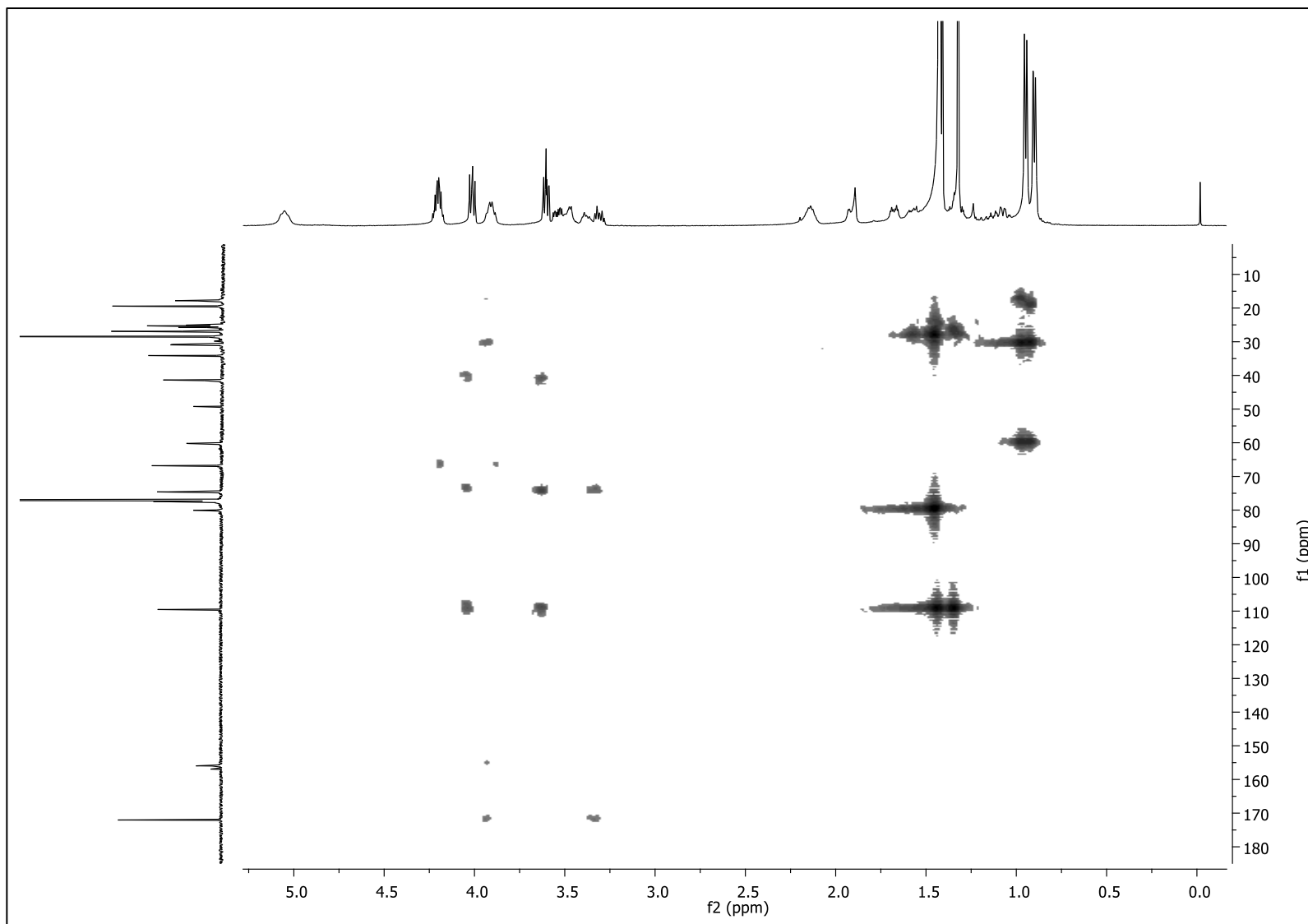


Figura 52: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HMBC do composto **8a** (CDCl_3).

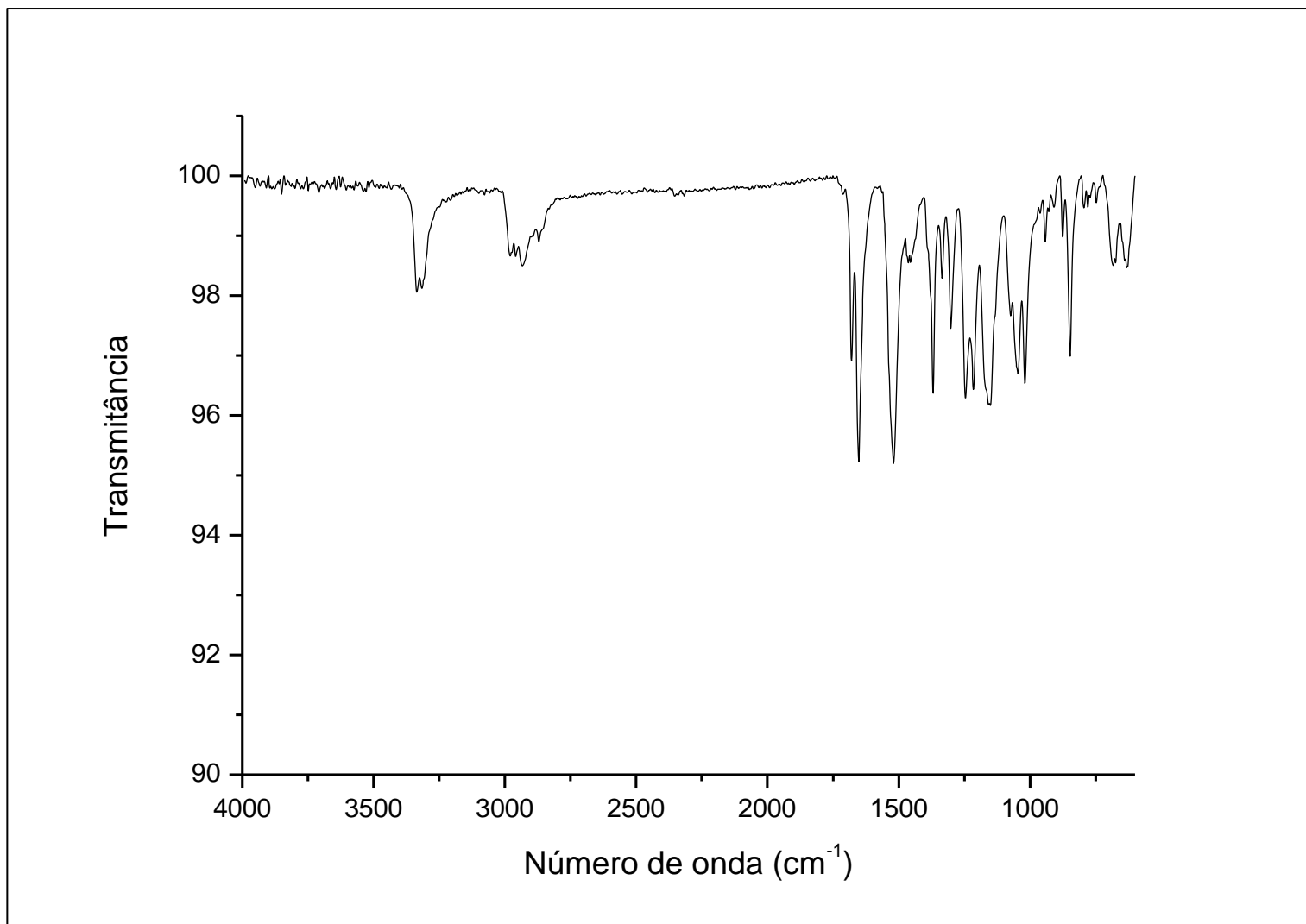


Figura 53: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **8a**.

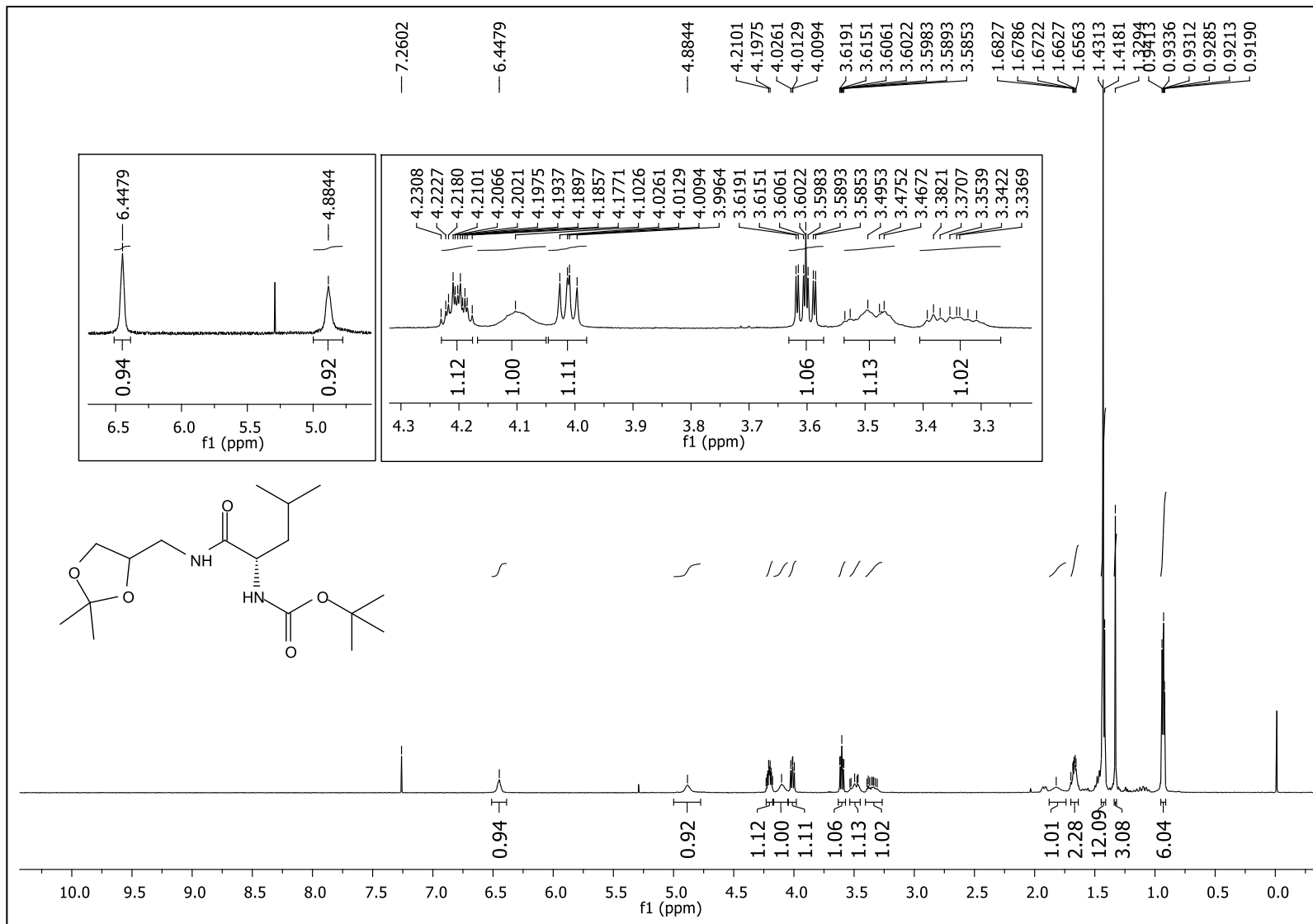


Figura 54: Espectro de RMN de ¹H do composto **8b** (CDCl₃, 500 MHz).

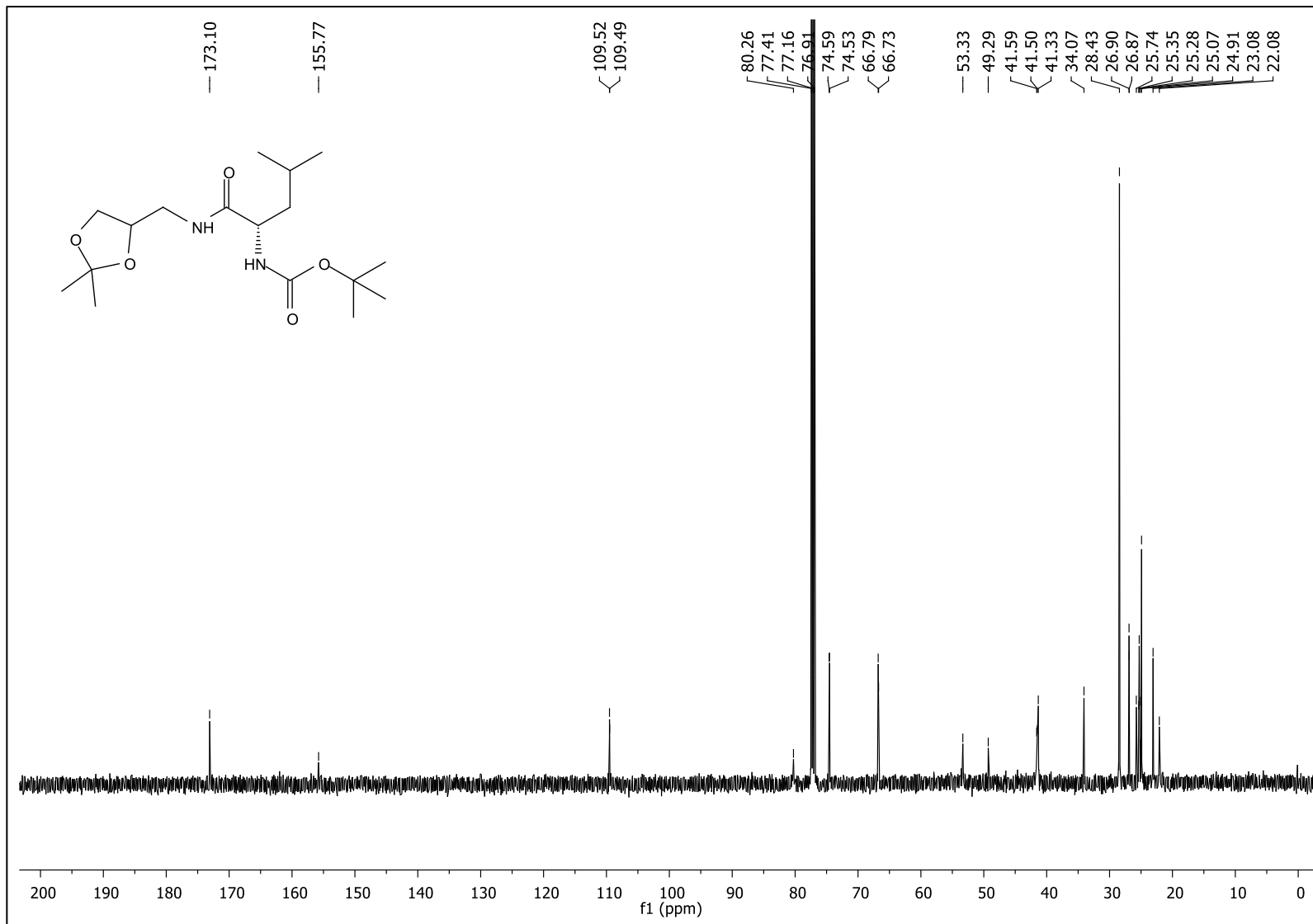


Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8b** (CDCl_3 , 125 MHz).

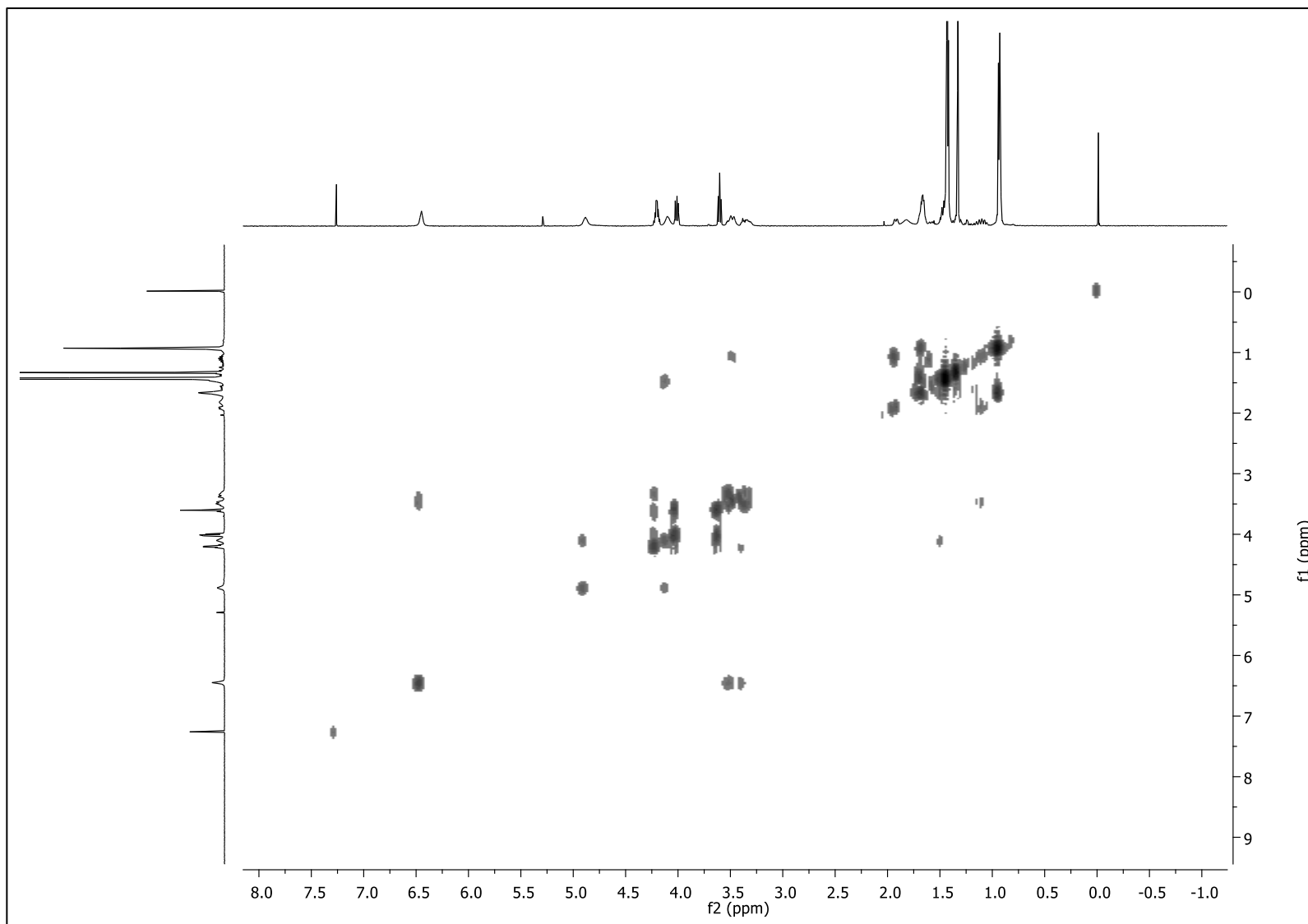


Figura 56: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY do composto **8b** (CDCl_3).

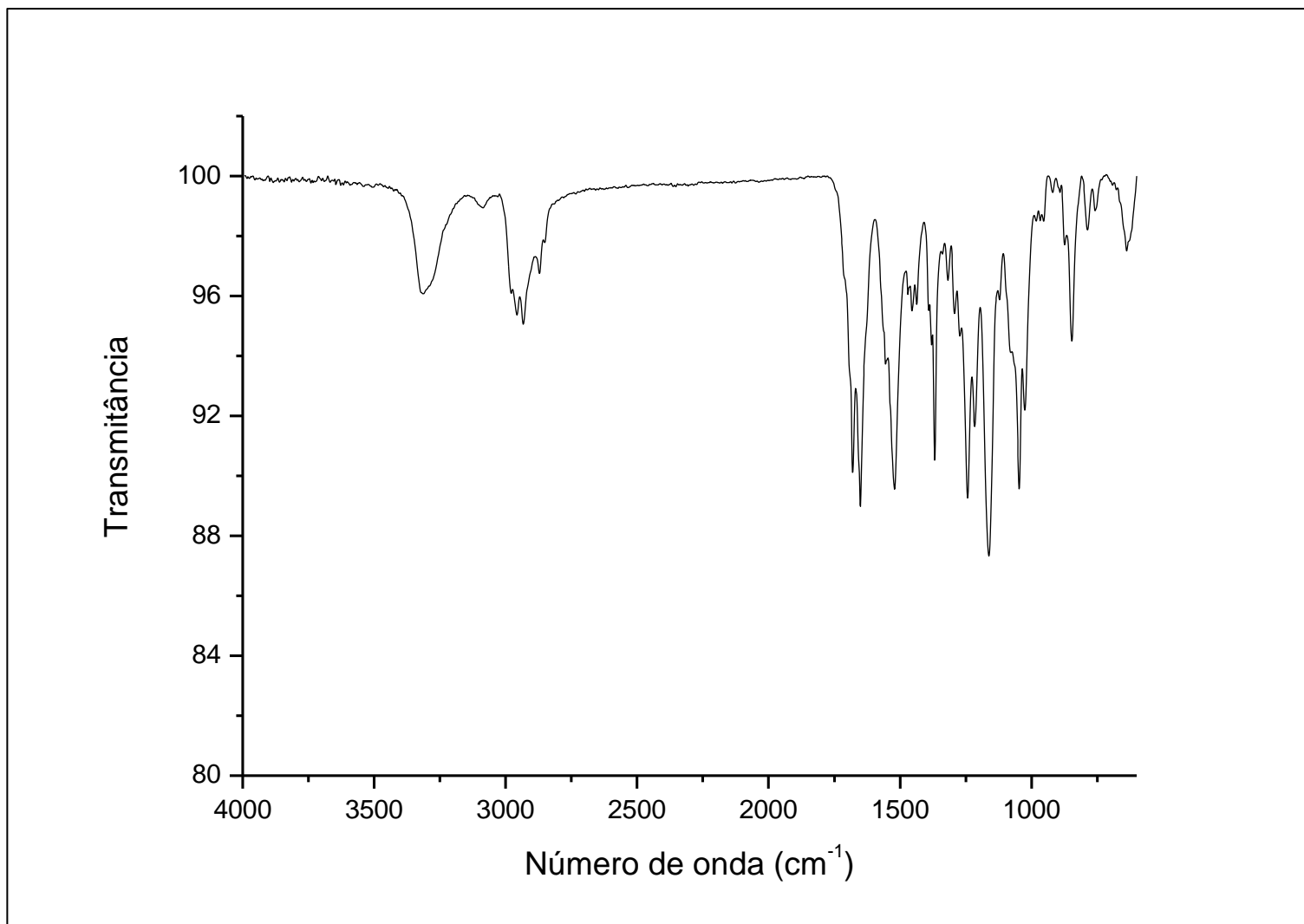


Figura 57: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **8b**.

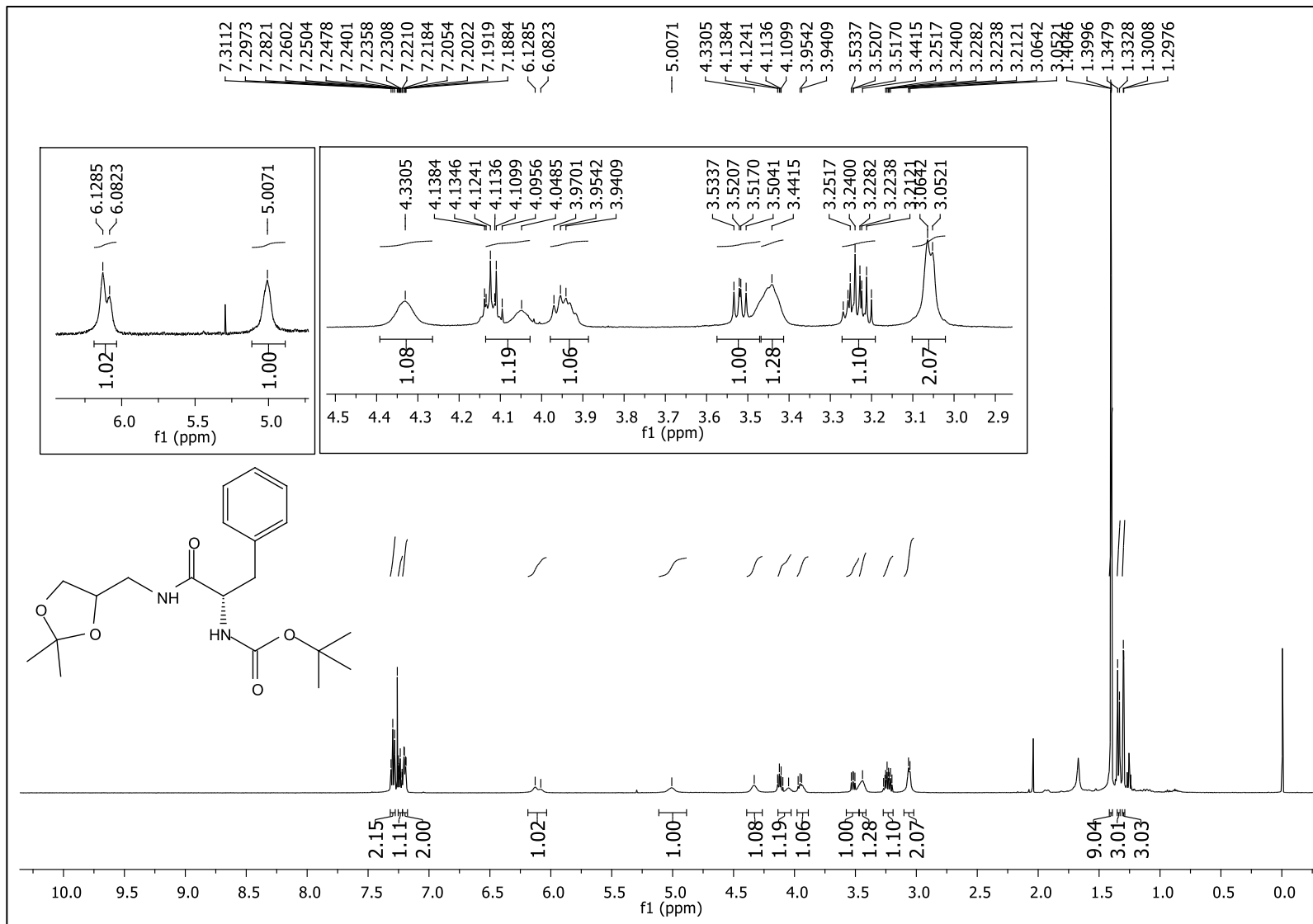


Figura 58: Espectro de RMN de ^1H do composto **8c** (CDCl₃, 500 MHz).

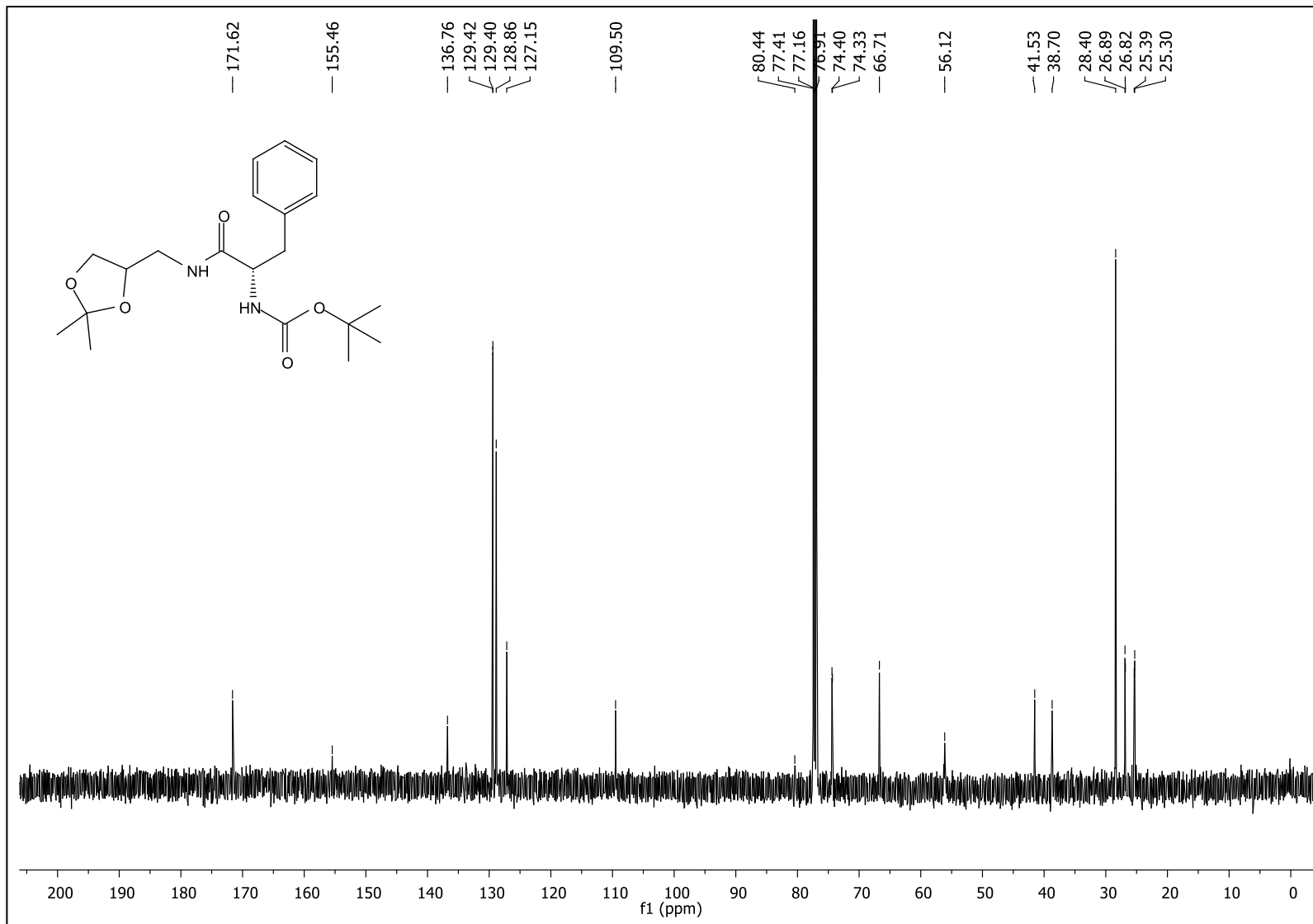


Figura 59: Espectro de RMN de ¹³C do composto **8c** (CDCl₃, 125 MHz).

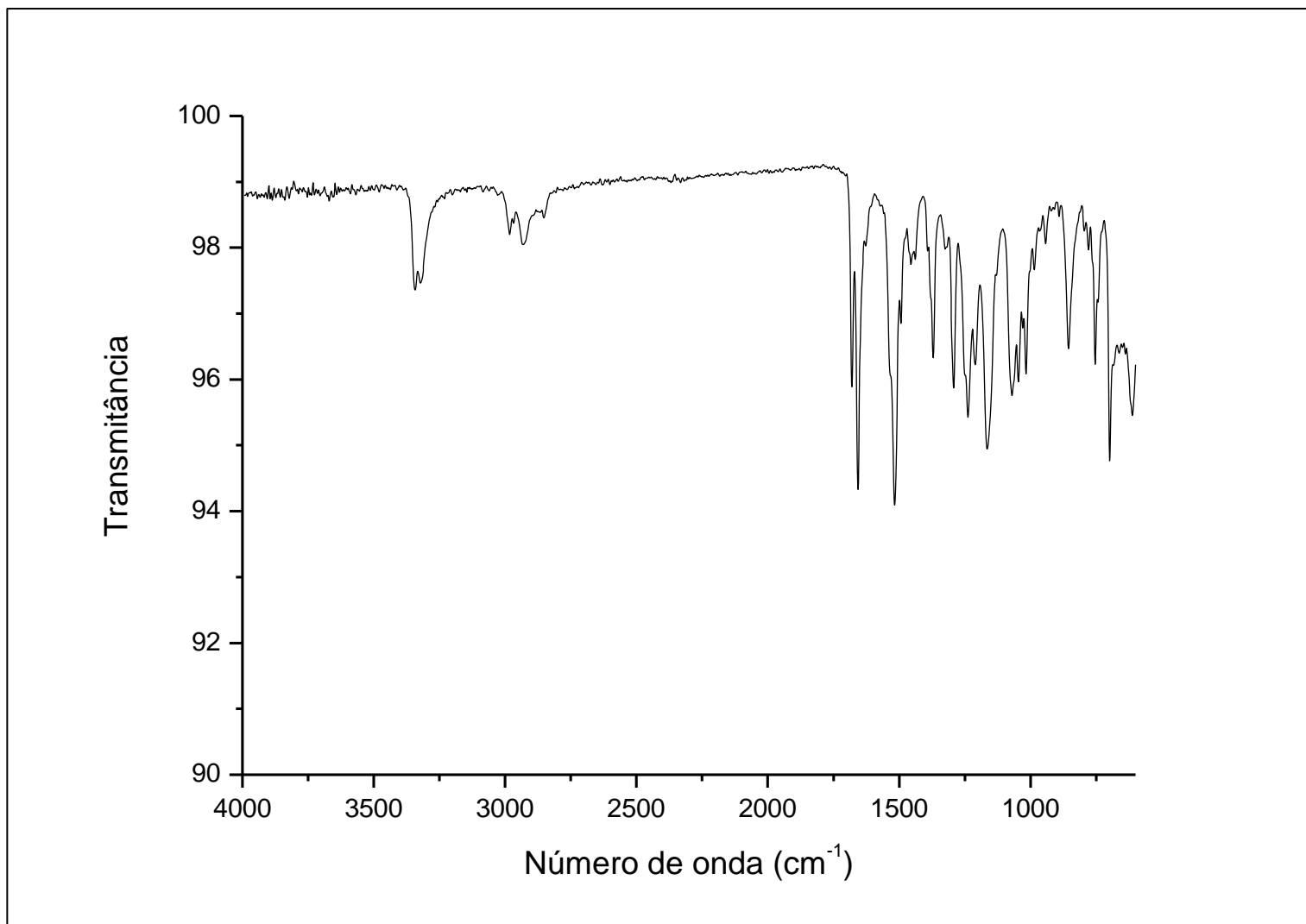


Figura 60: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **8c**.

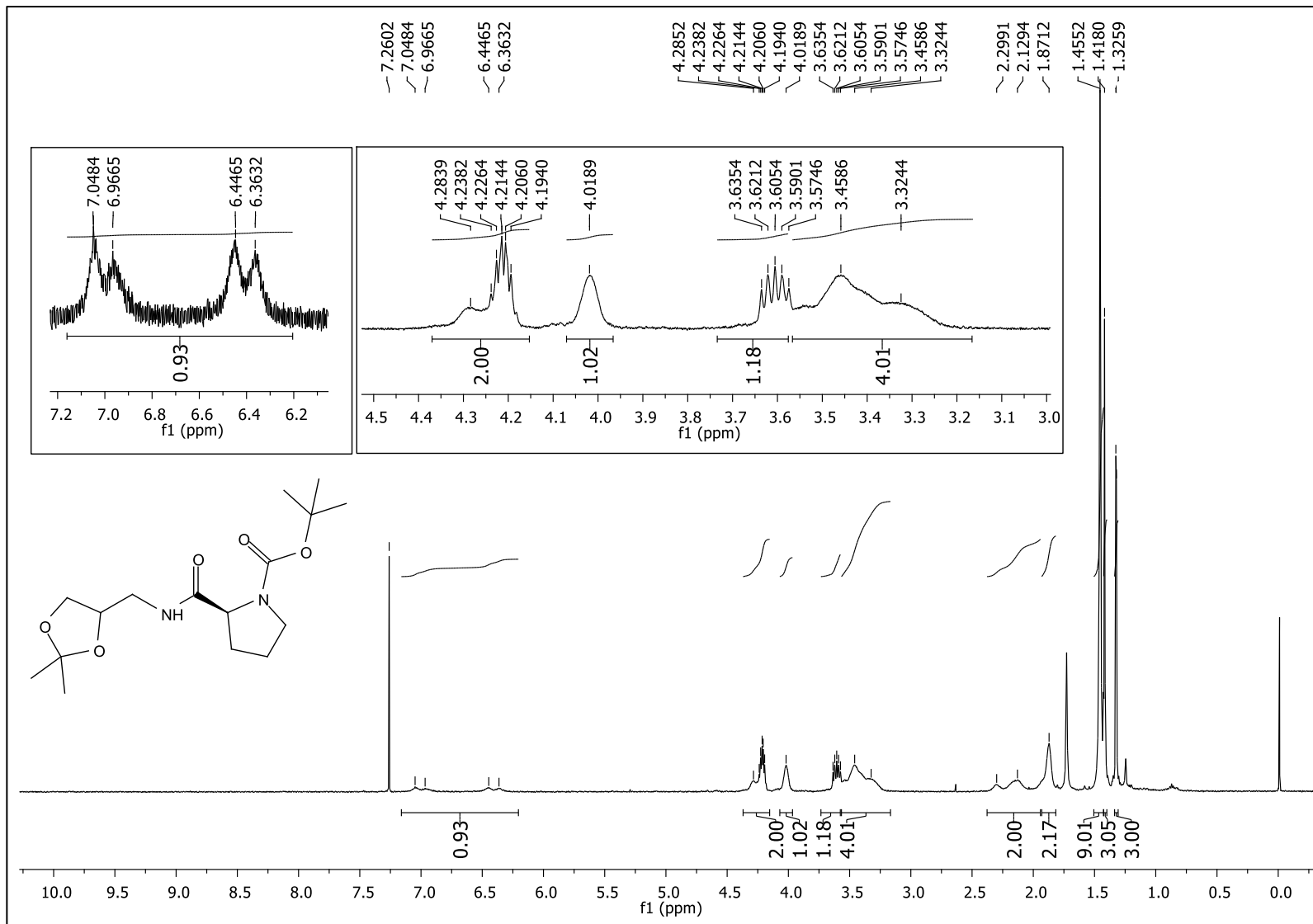


Figura 61: Espectro de RMN de ^1H do composto **8d** (CDCl_3 , 500 MHz).

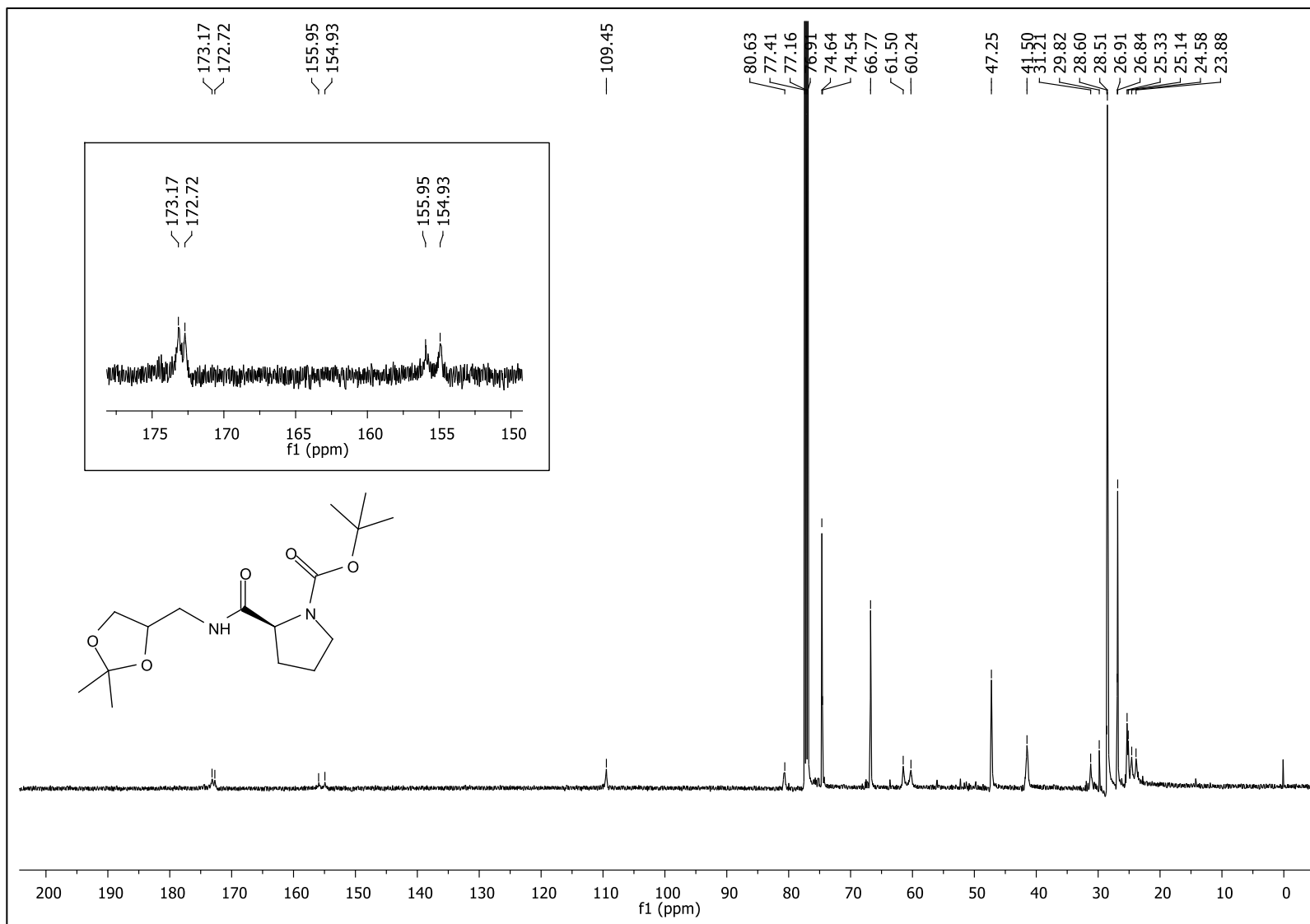


Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8d** (CDCl_3 , 125 MHz).

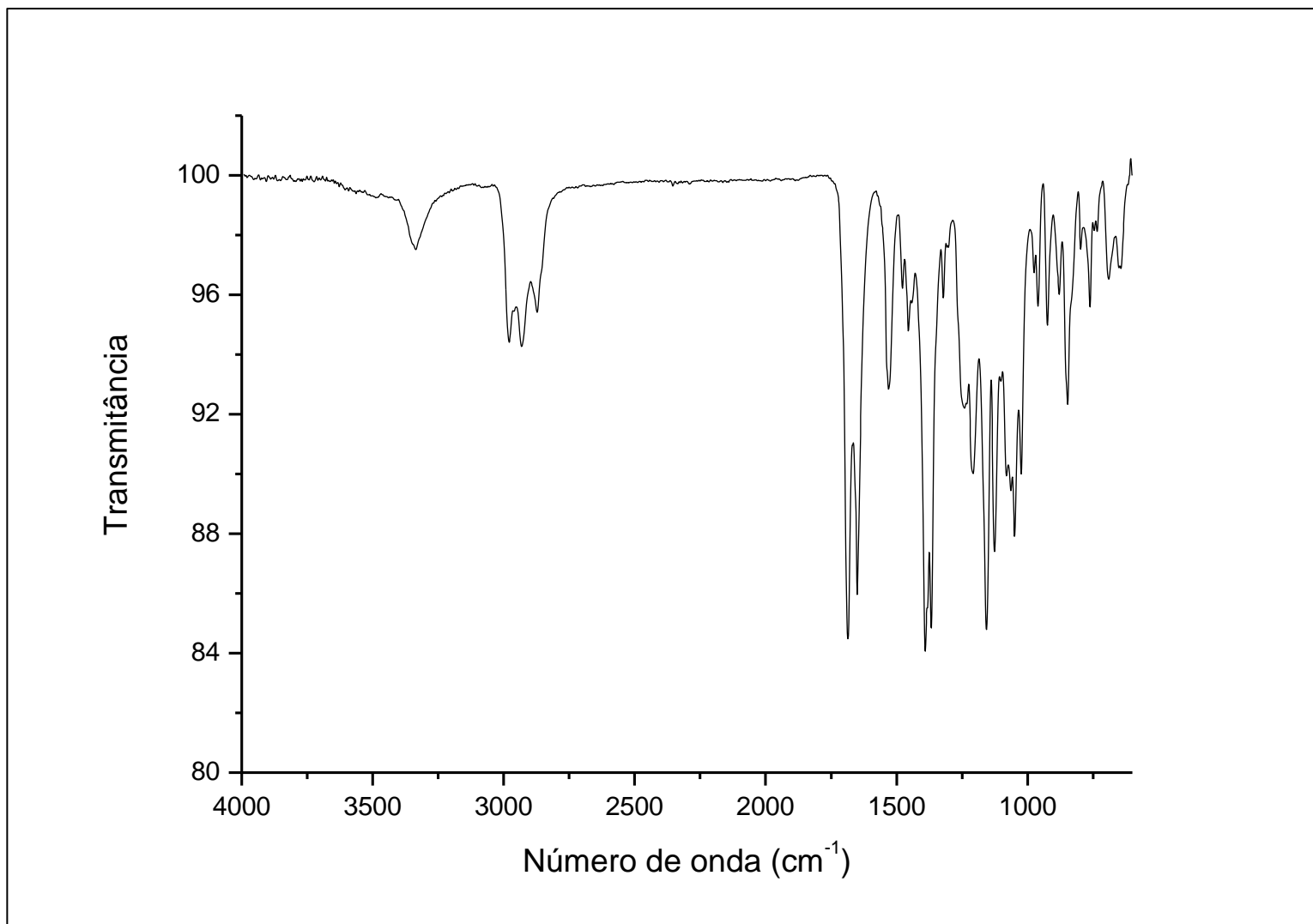


Figura 63: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **8d**.

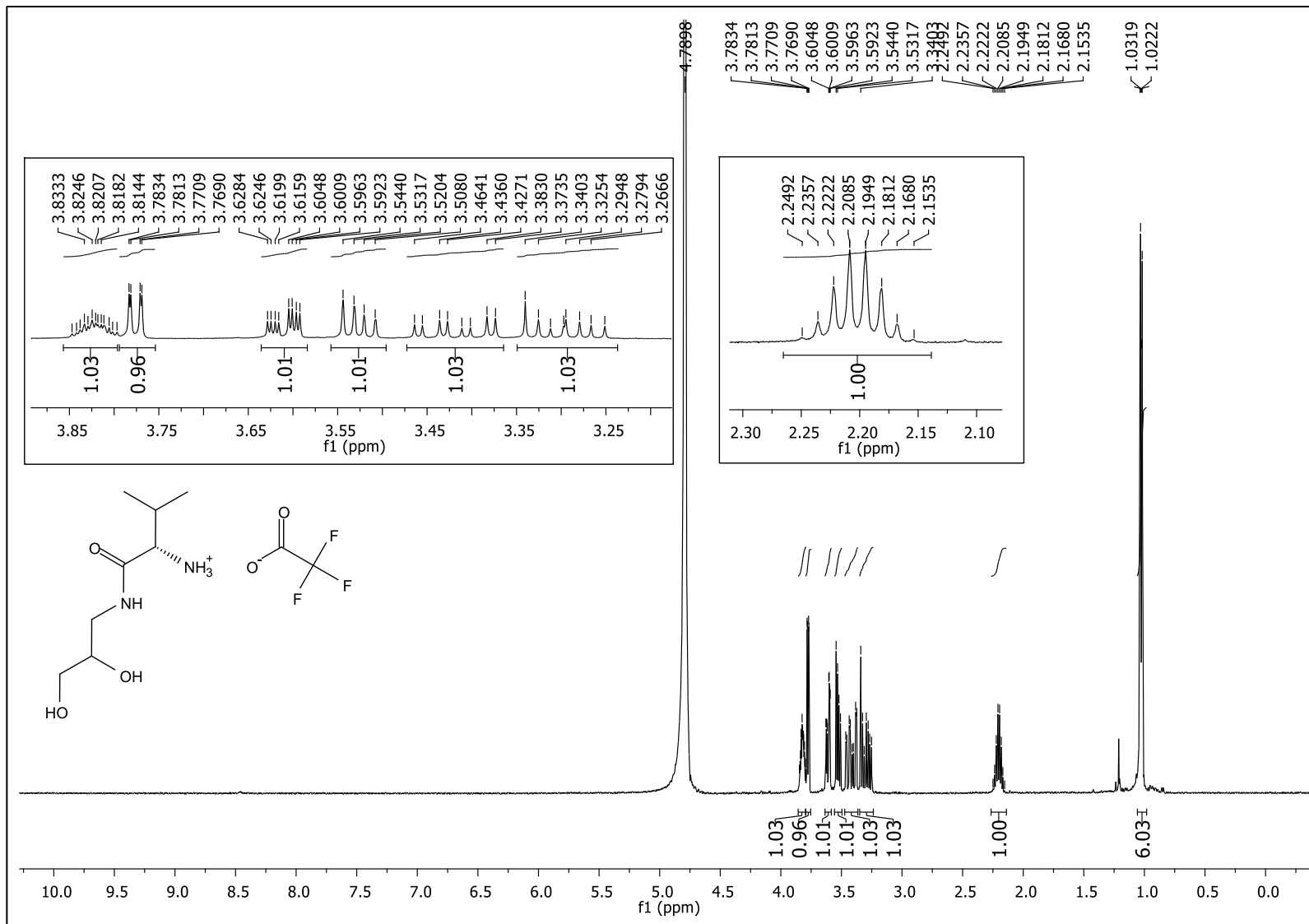


Figura 64: Espectro de RMN de ^1H do composto **9a** (D_2O , 500 MHz).

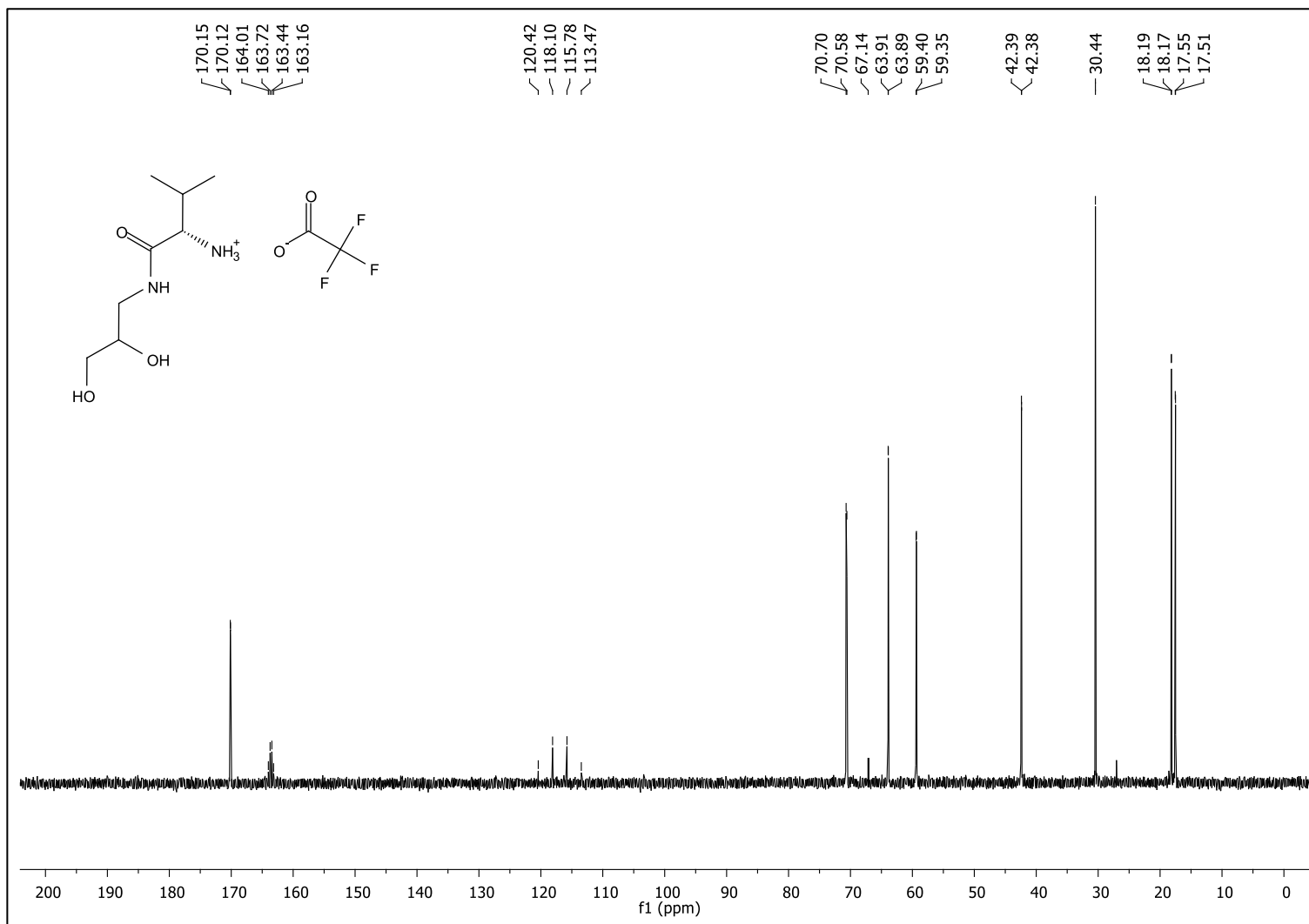


Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9a** (D_2O , 125 MHz).

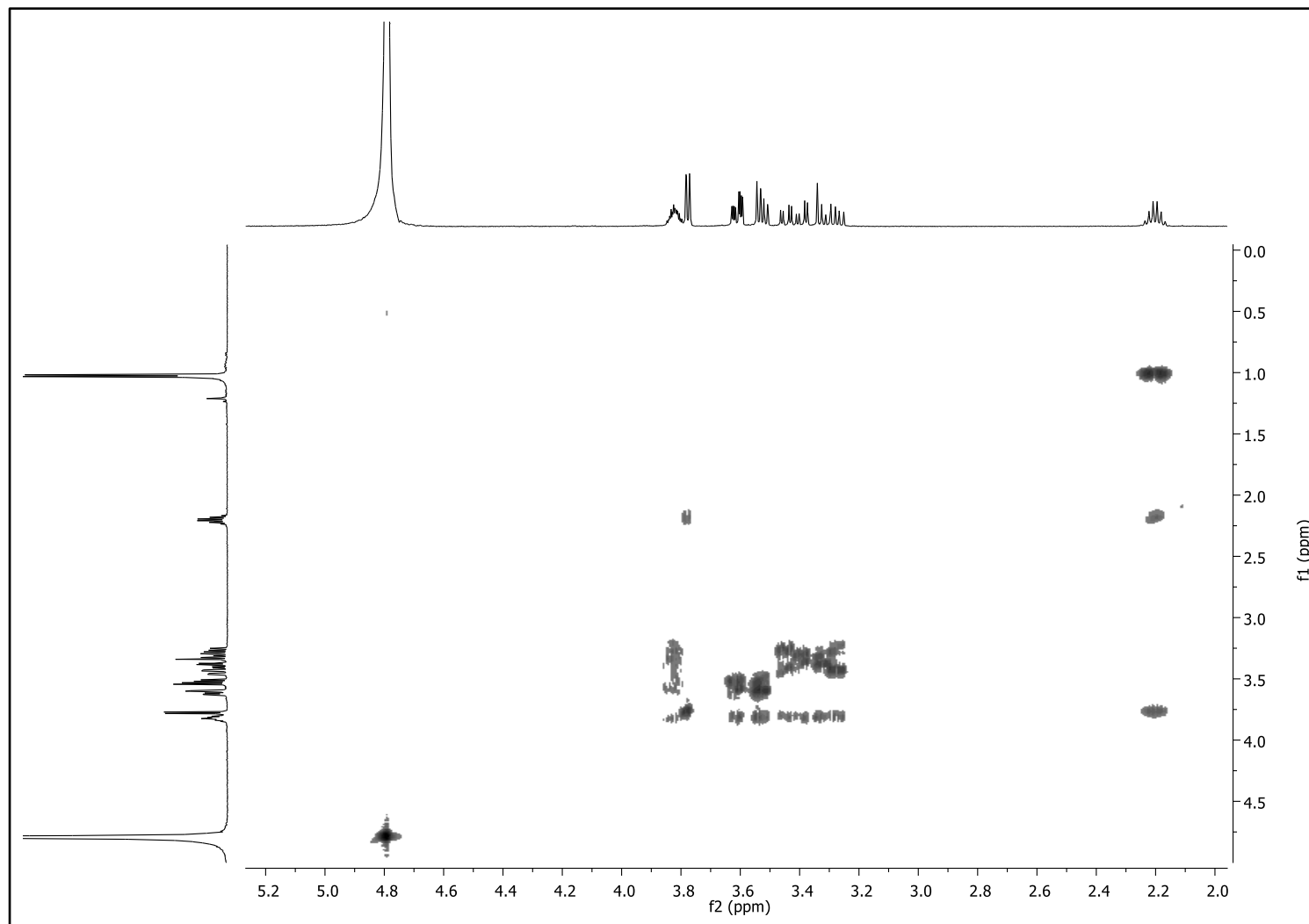


Figura 66: Mapa de contorno ¹H-¹H COSY do composto **9a** (D₂O).

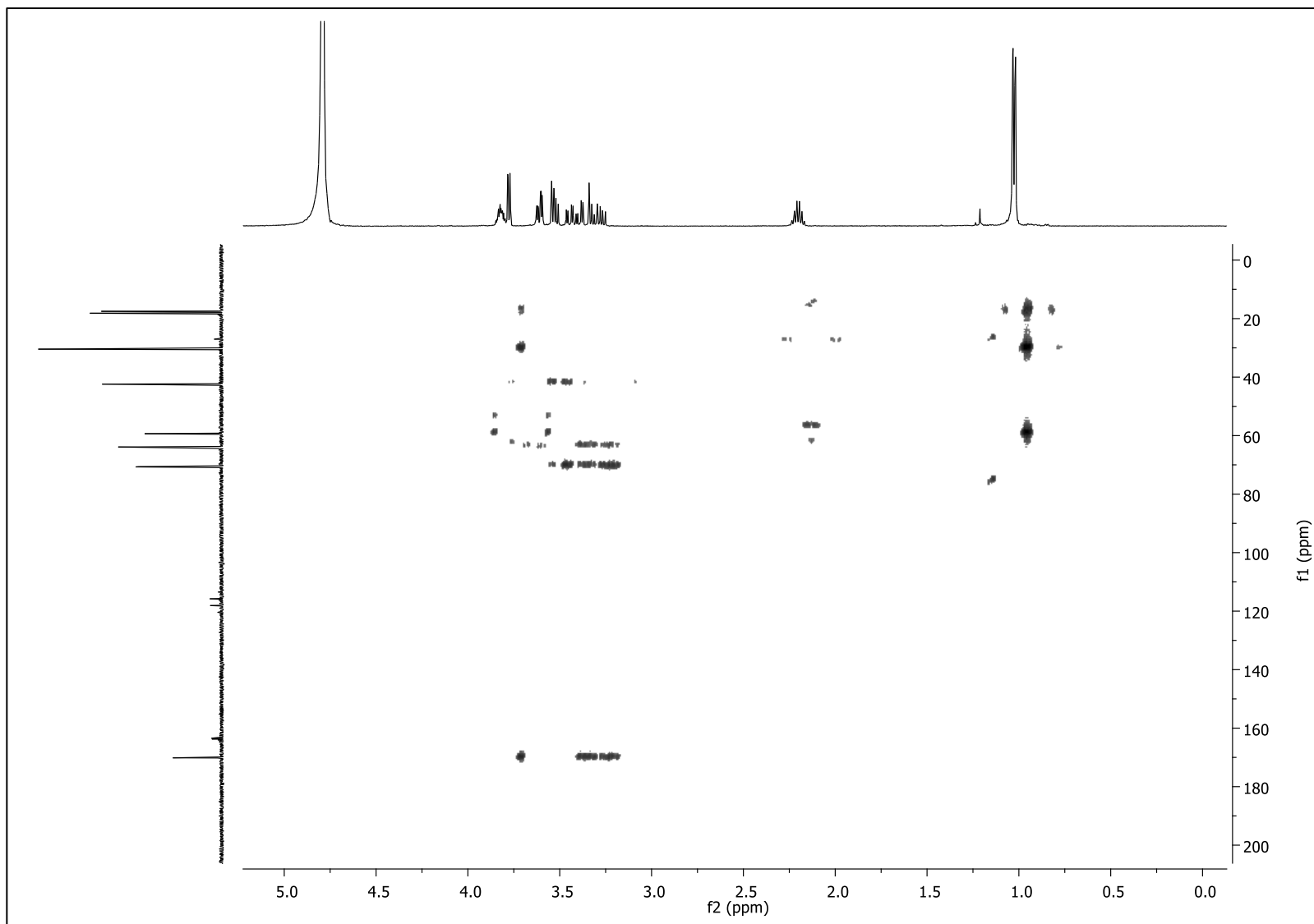


Figura 67: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HMBC do composto **9a** (D_2O).

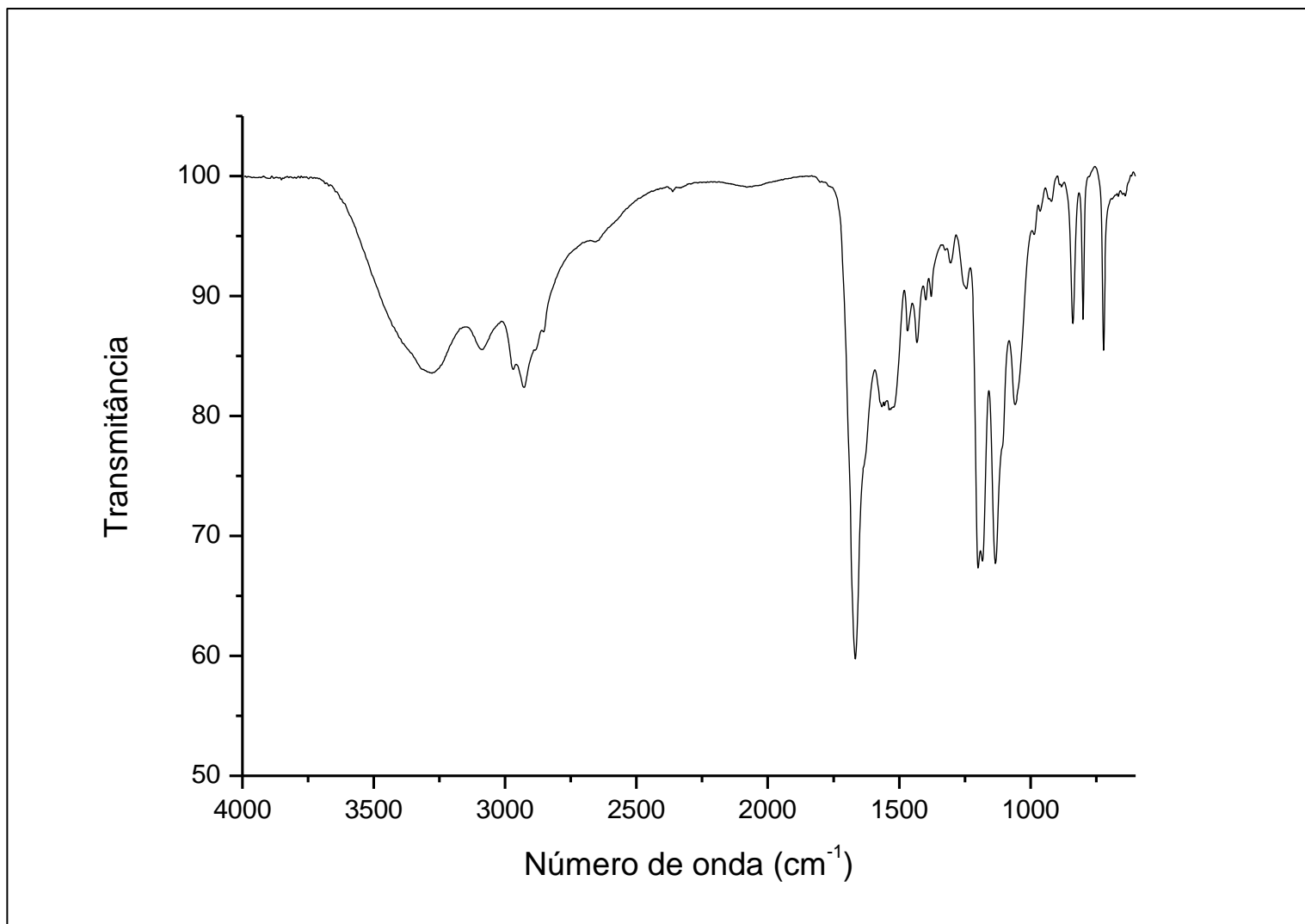


Figura 68: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **9a**.

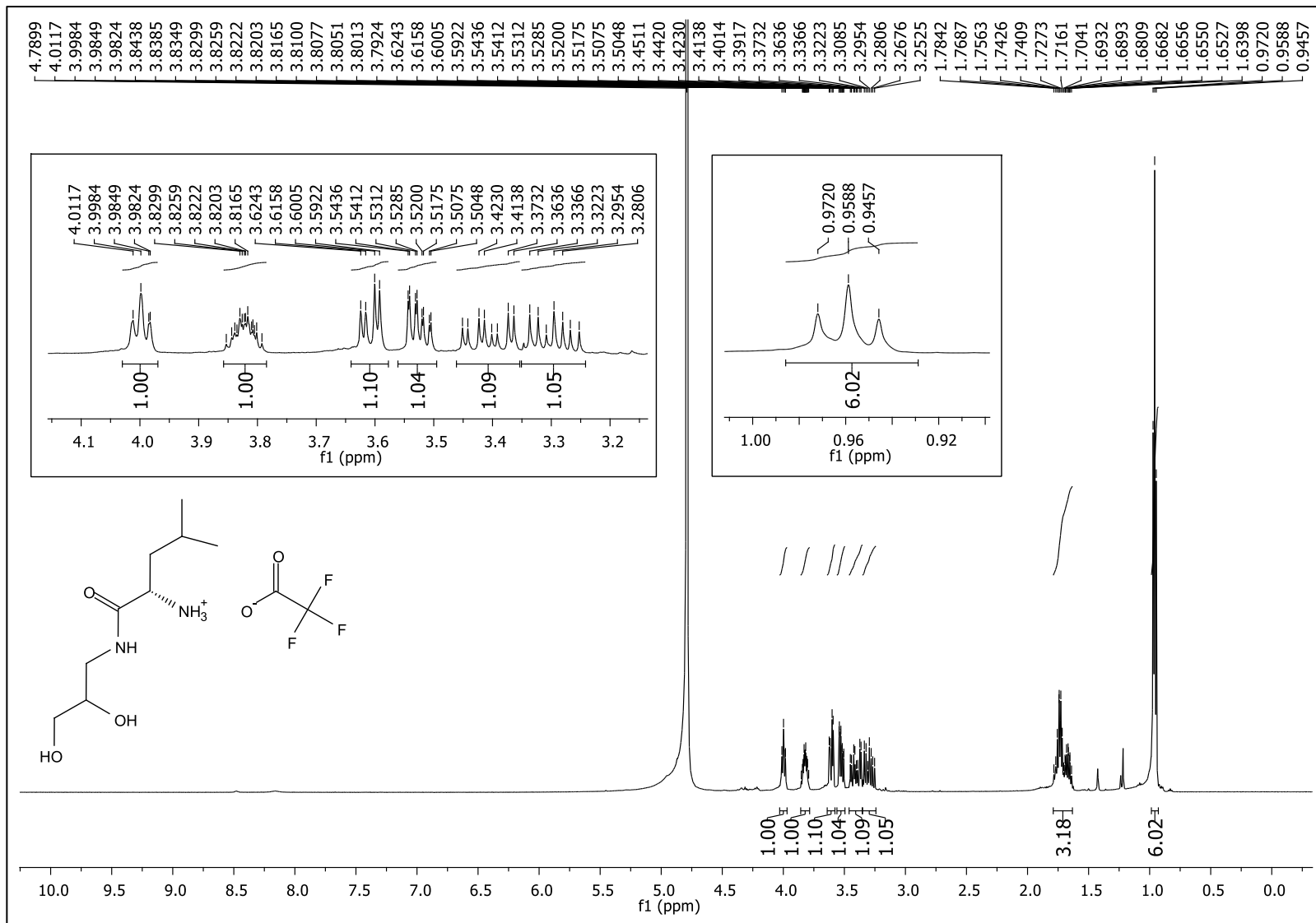


Figura 69: Espectro de RMN de ^1H do composto **9b** (D_2O , 500 MHz).

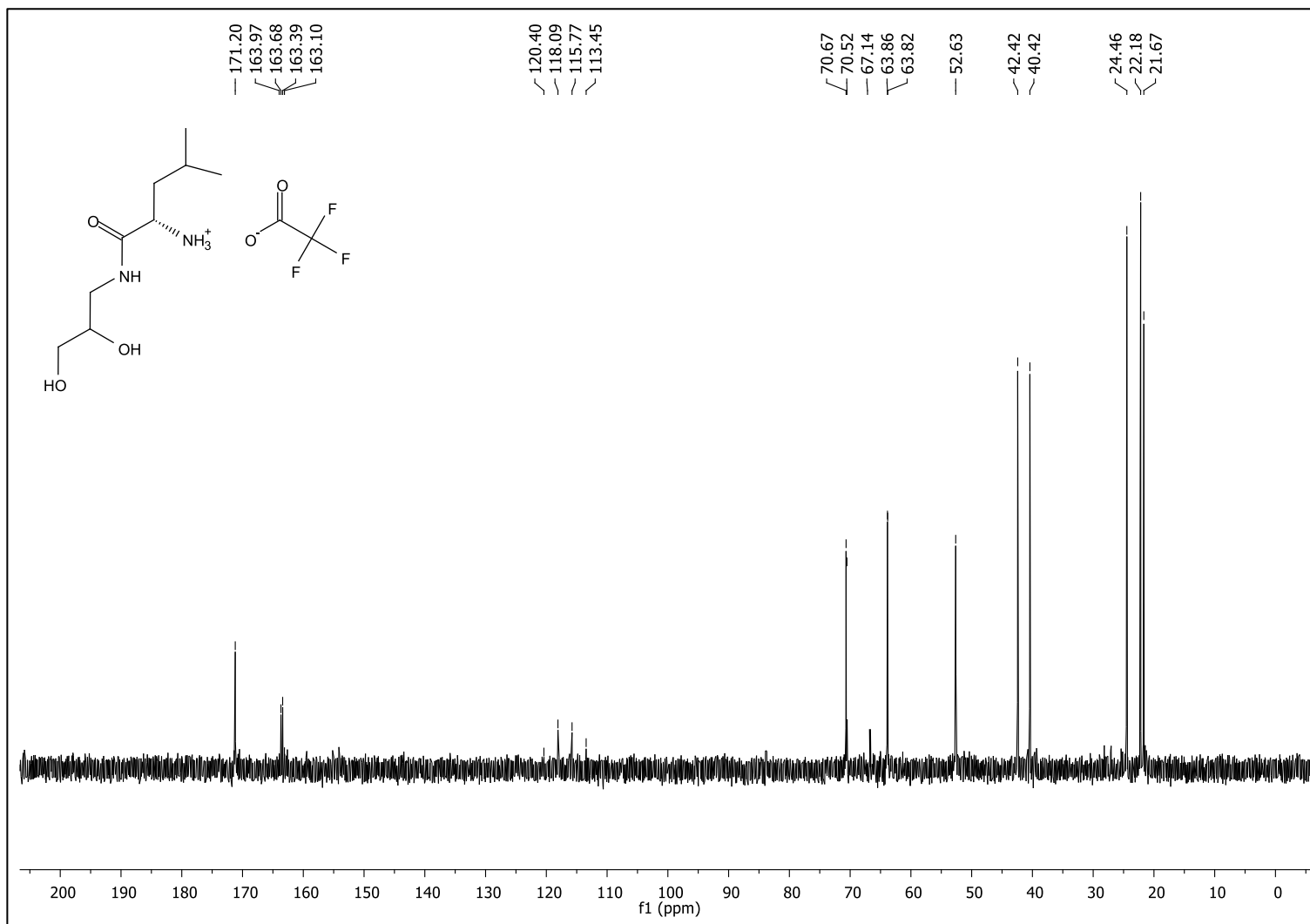


Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9b** (D_2O , 125 MHz).

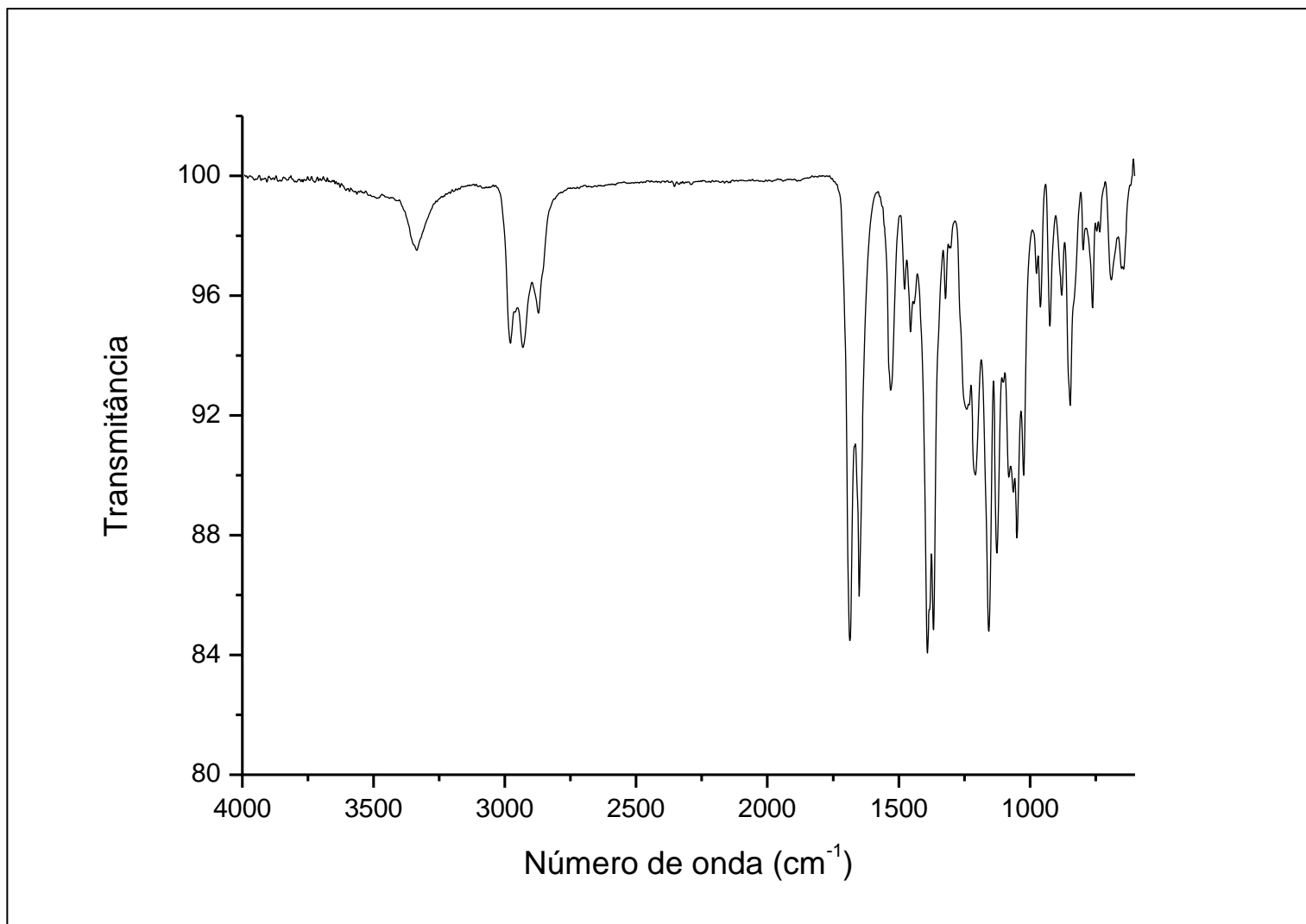


Figura 71: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **9b**.

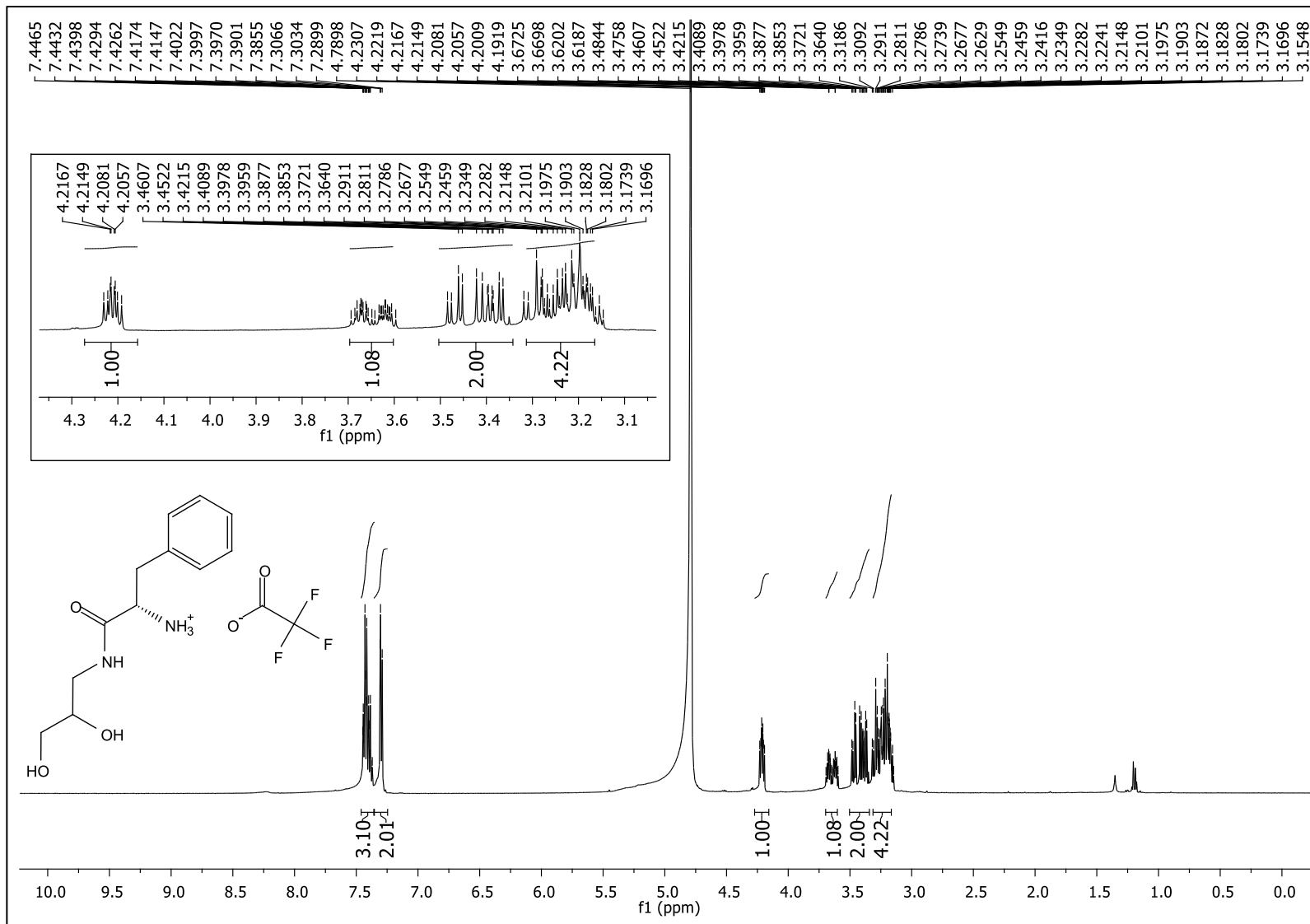


Figura 72: Espectro de RMN de ^1H do composto **9c** (D_2O , 500 MHz).

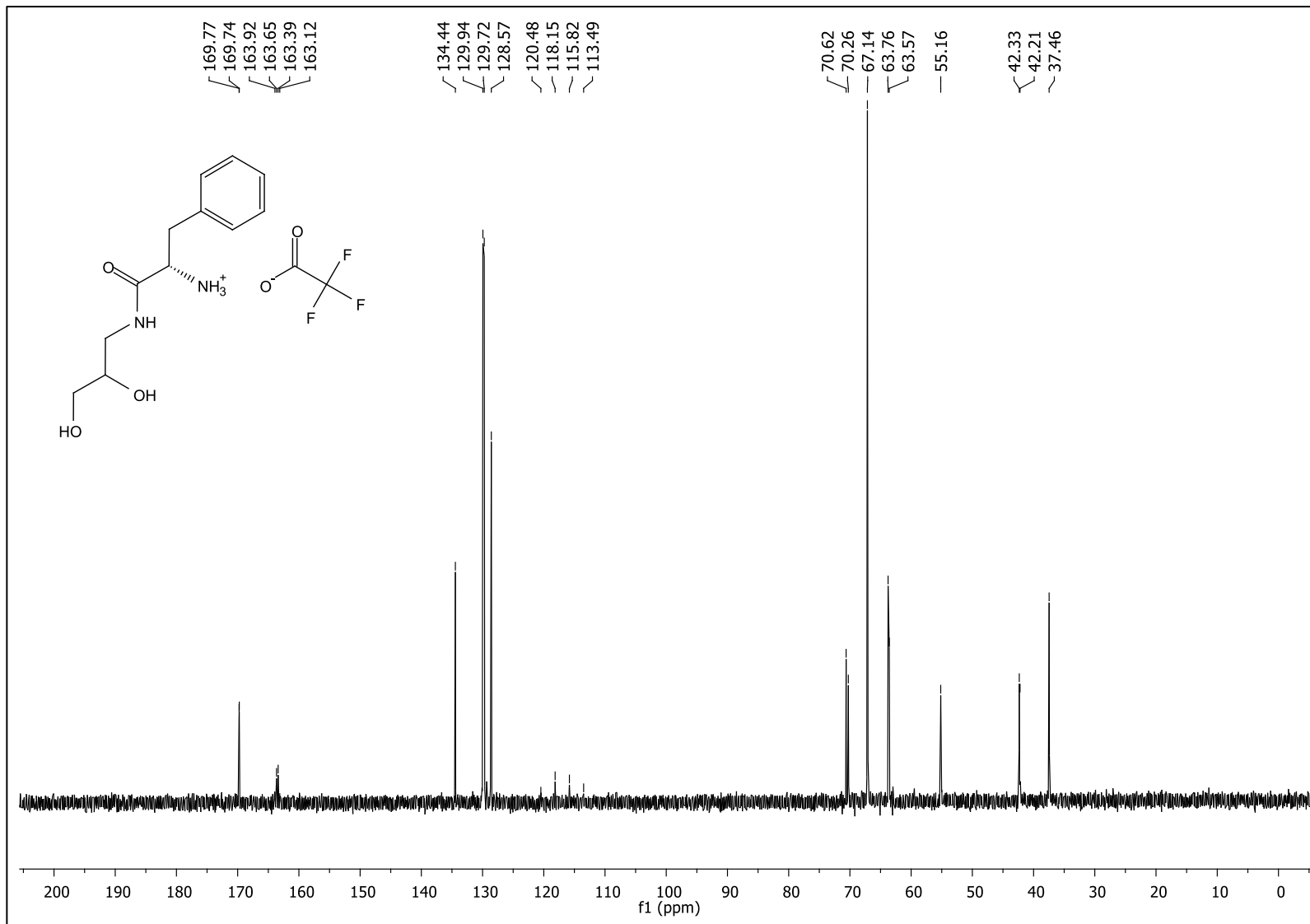


Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9c** (D₂O, 125 MHz).

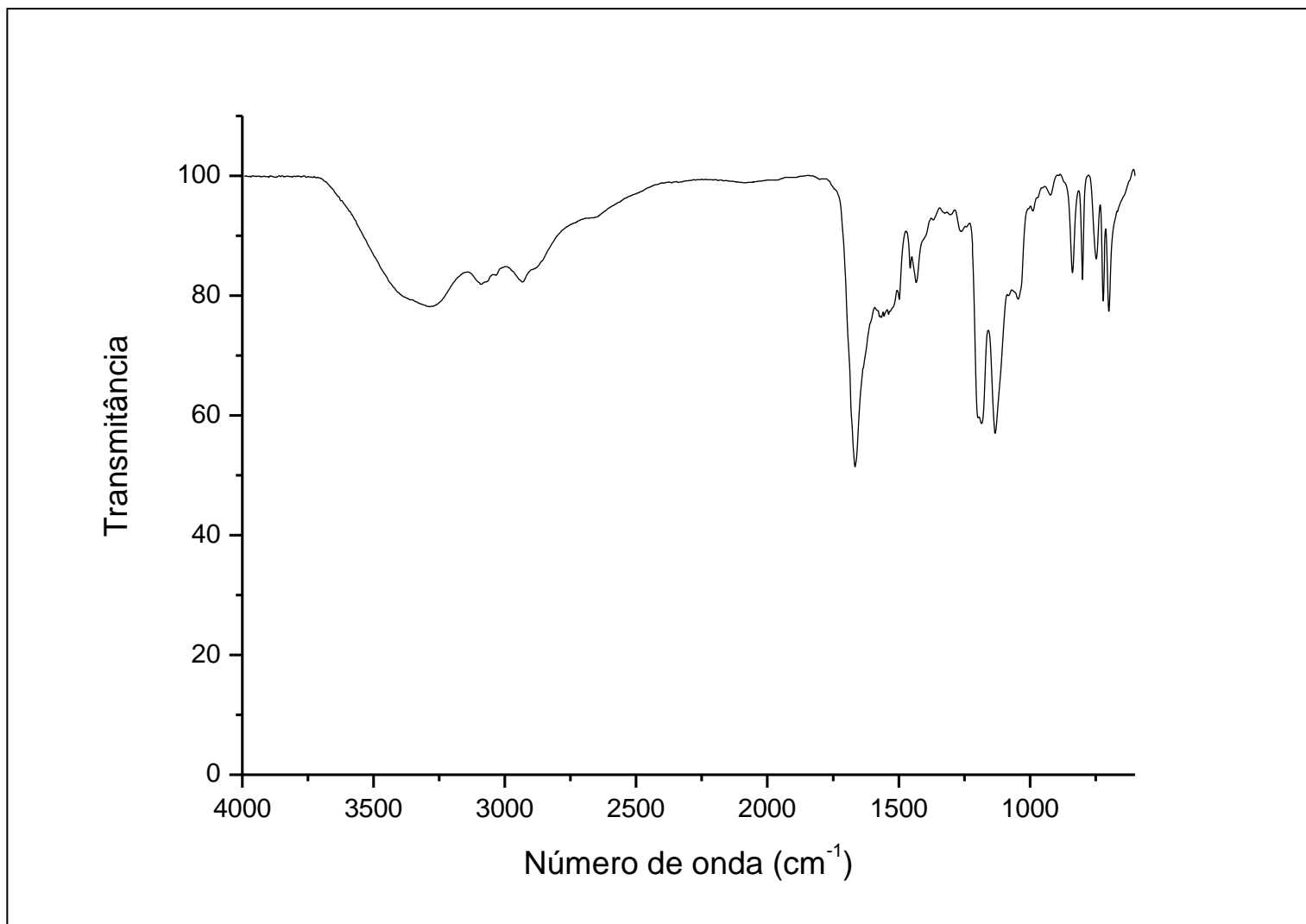


Figura 74: Espectro no IV (ATR) v (cm⁻¹) do composto **9c**.

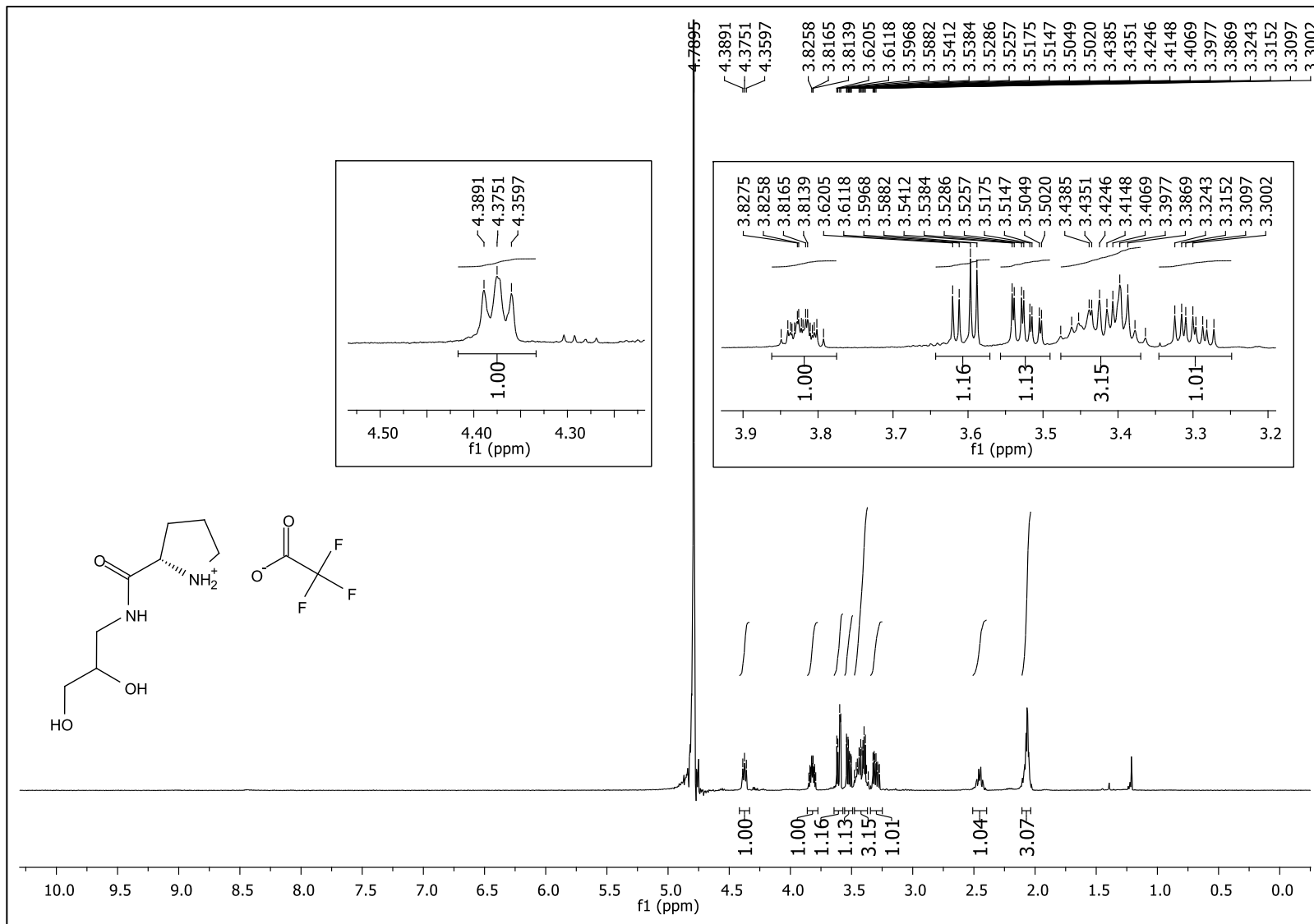


Figura 75: Espectro de RMN de ^1H do composto **9d** (D_2O , 500 MHz)

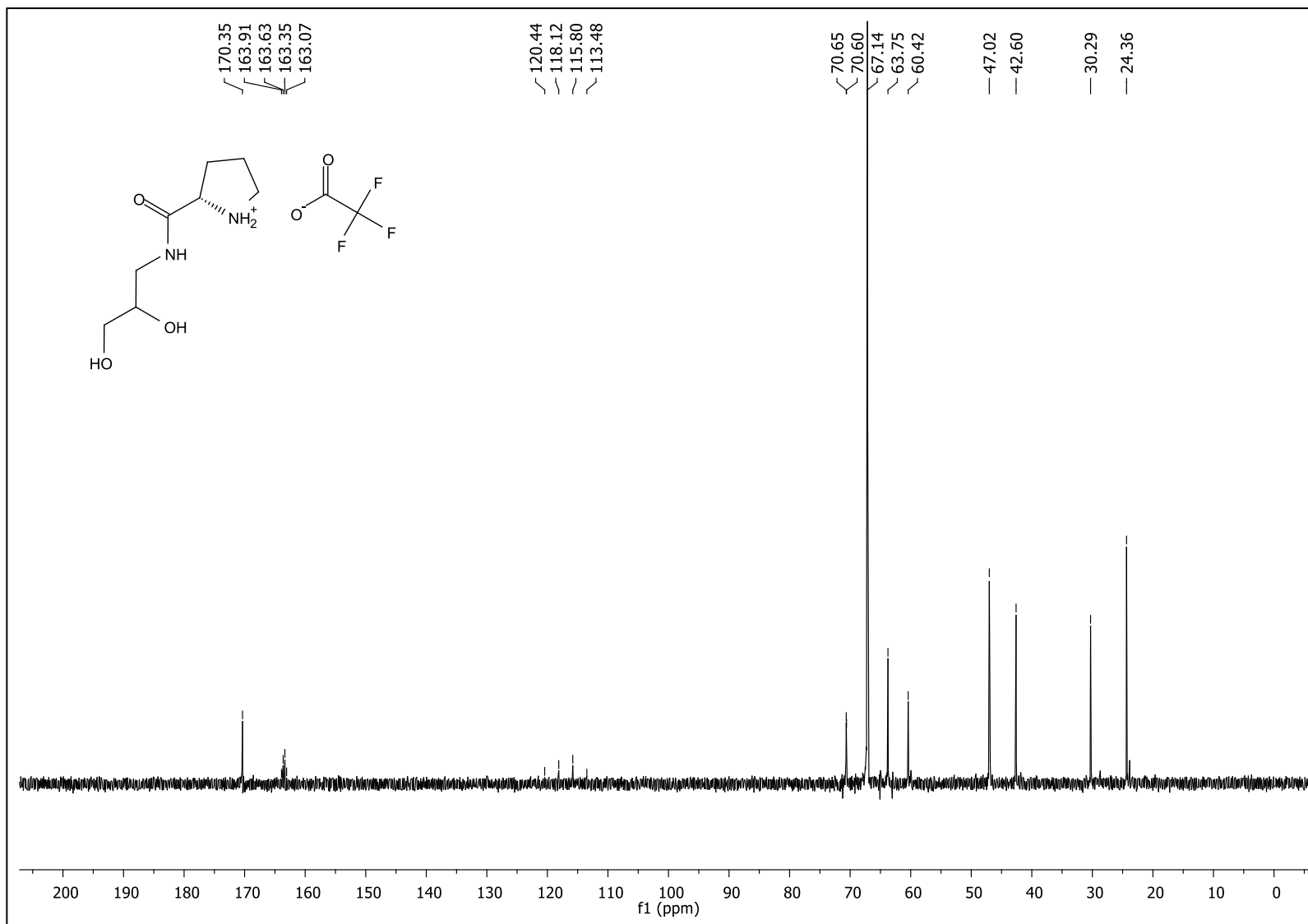


Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9d** (D_2O , 125 MHz).

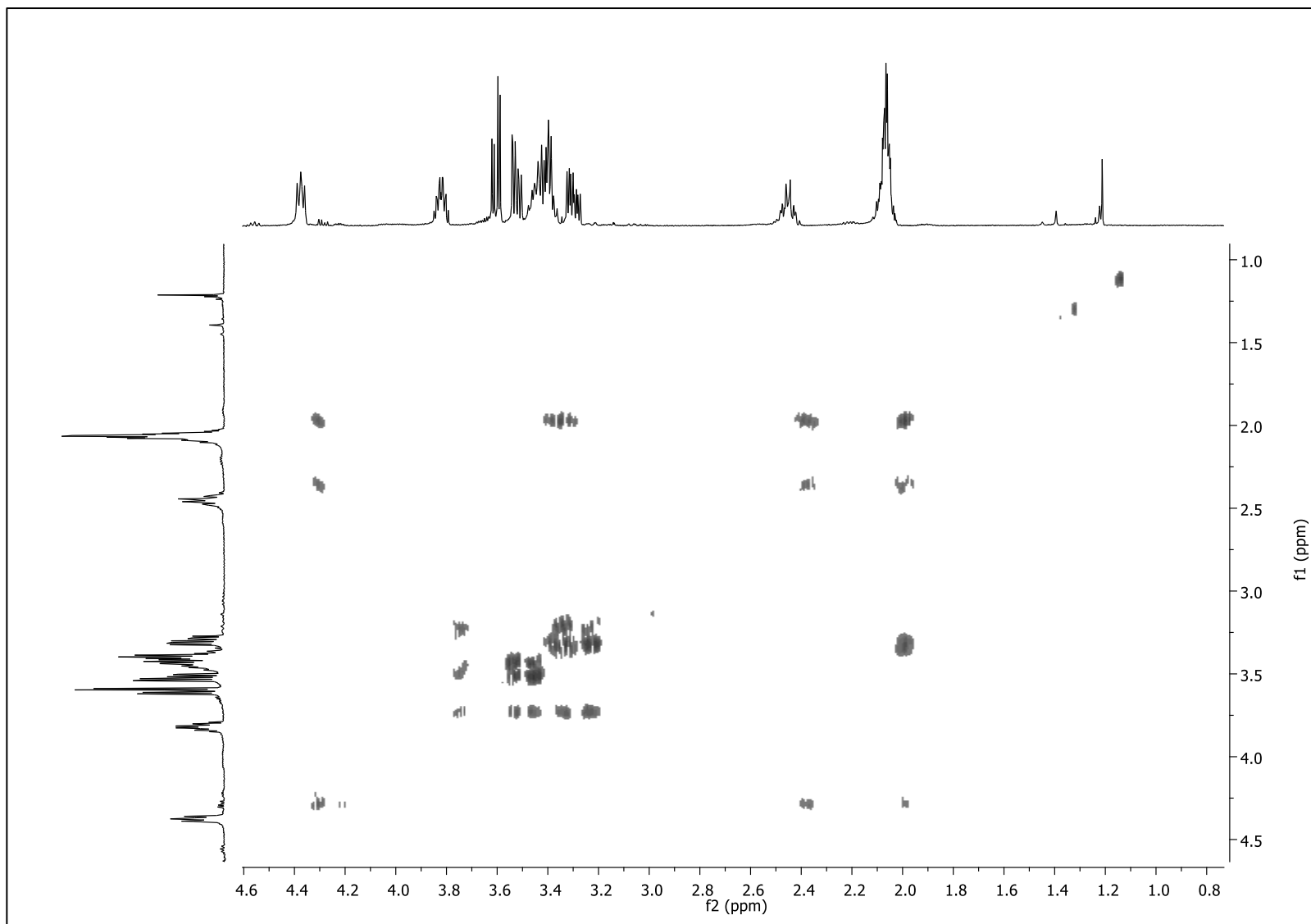


Figura 77: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY do composto **9d** (D_2O).

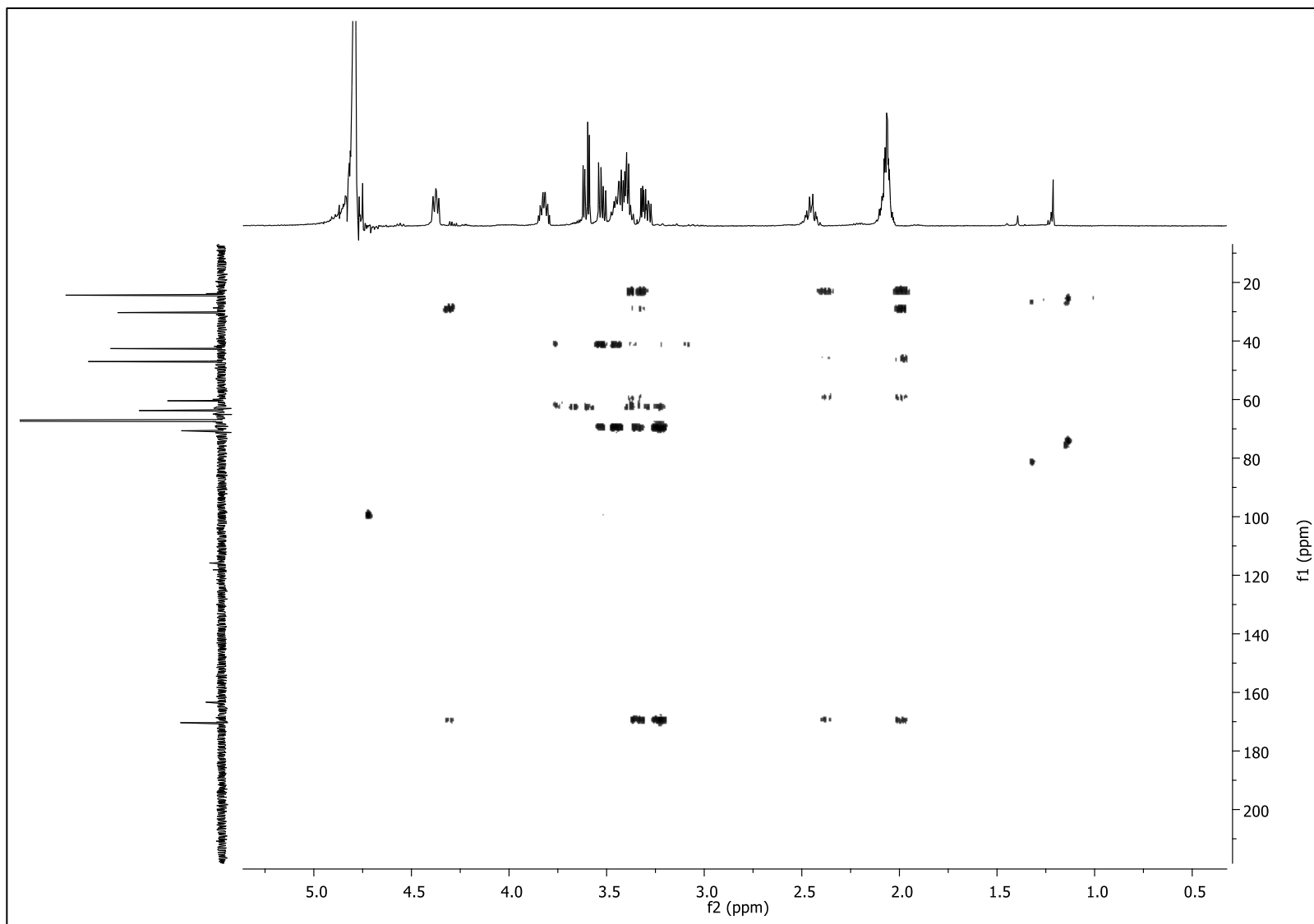


Figura 78: Mapa de contorno 1H - ^{13}C HMBC do composto **9d** (D_2O).

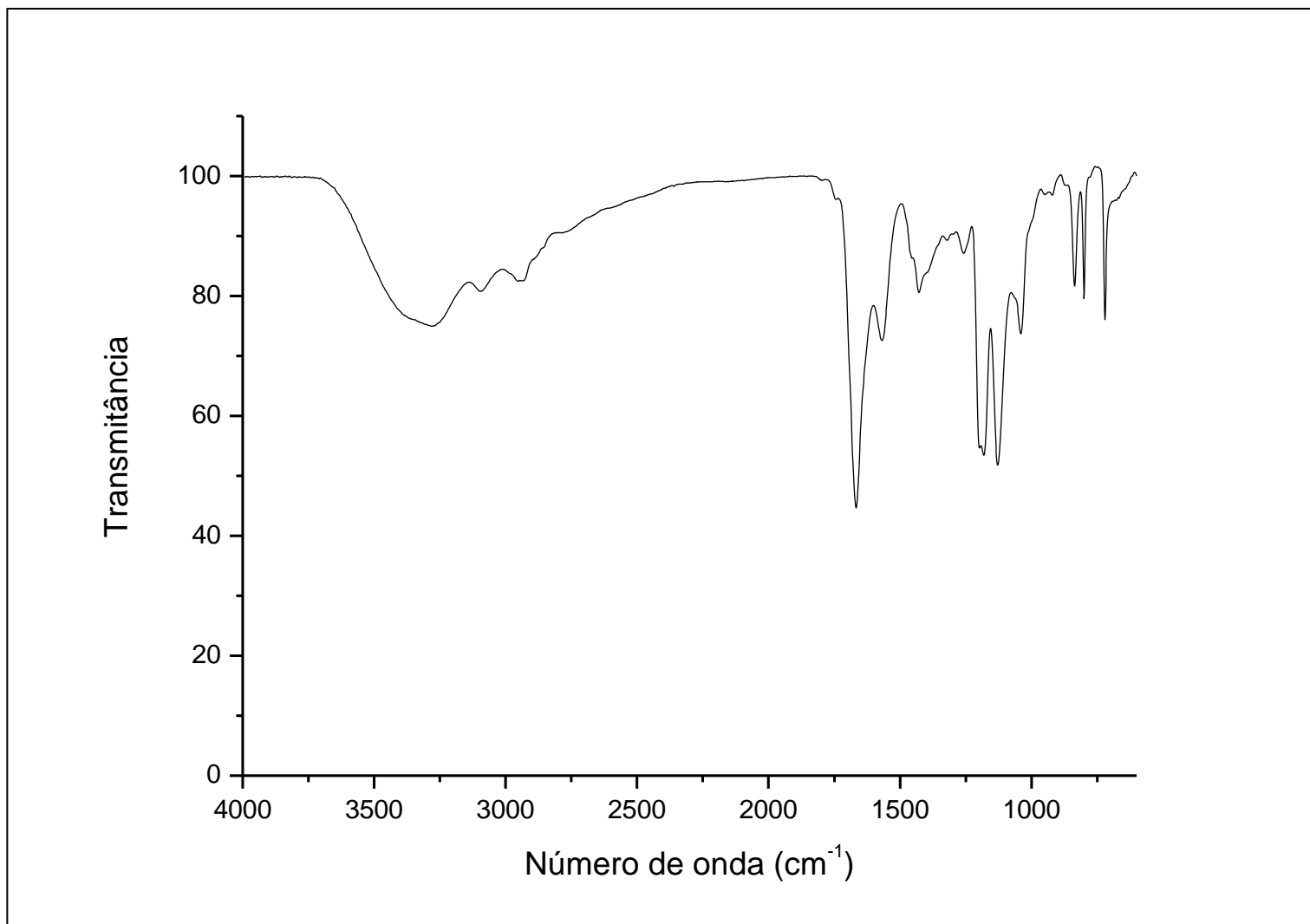


Figura 79: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **9d**.

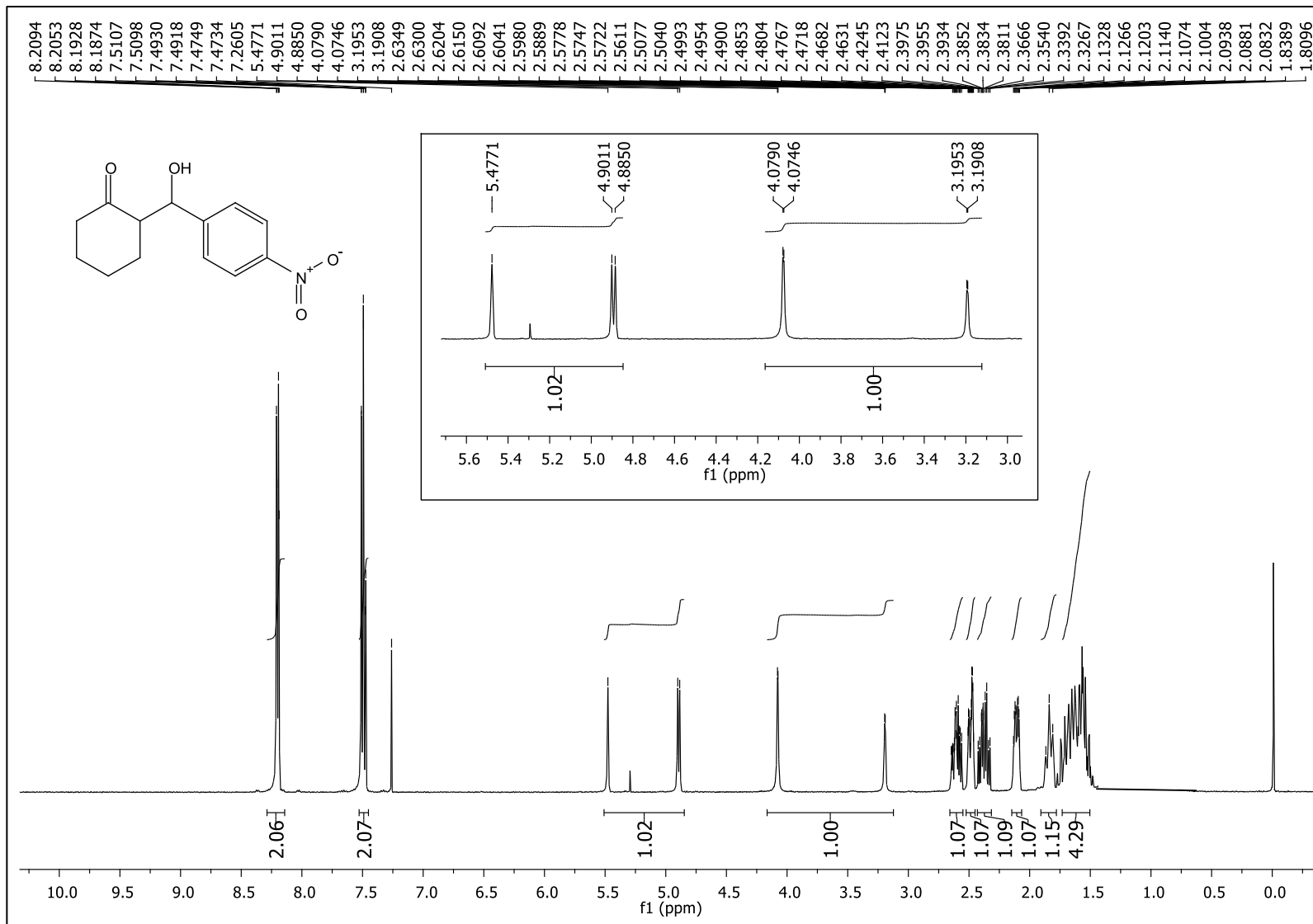


Figura 80: Espectro de RMN de ¹H do composto **12** (CDCl₃, 500 MHz)

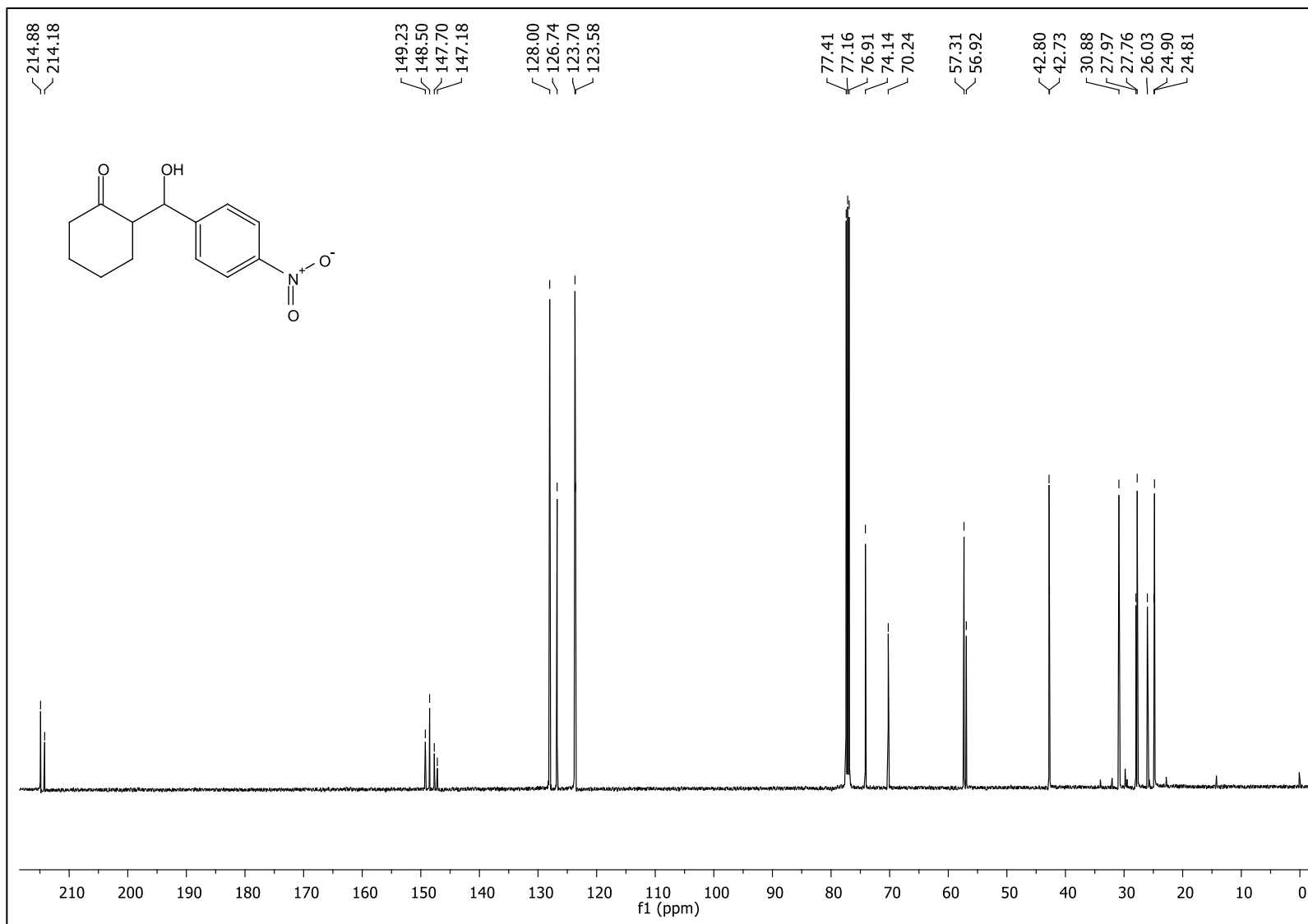


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** (CDCl_3 , 125 MHz).

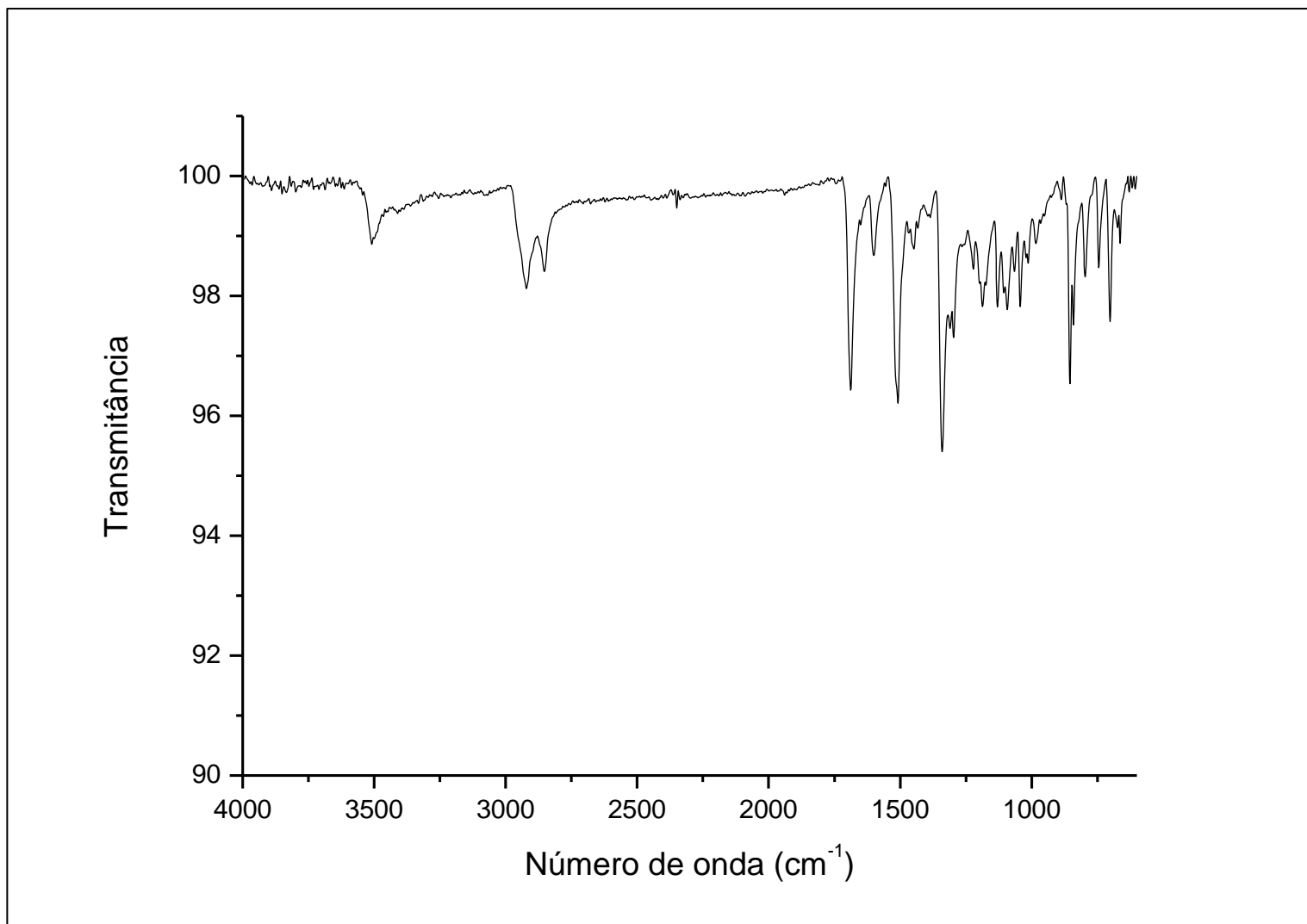


Figura 82: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **12**.

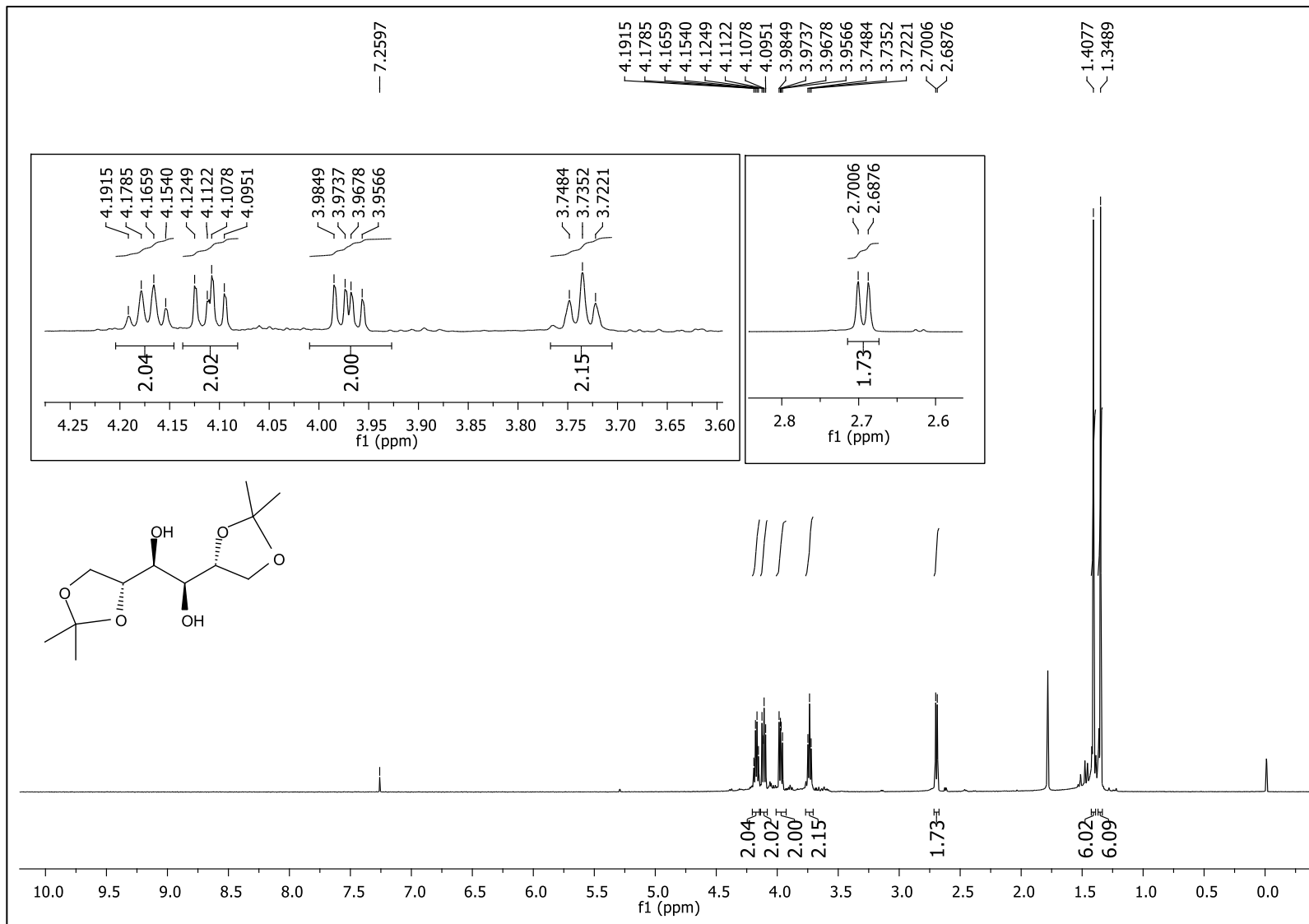


Figura 83: Espectro de RMN de ^1H do composto **14** (CDCl_3 , 500 MHz).

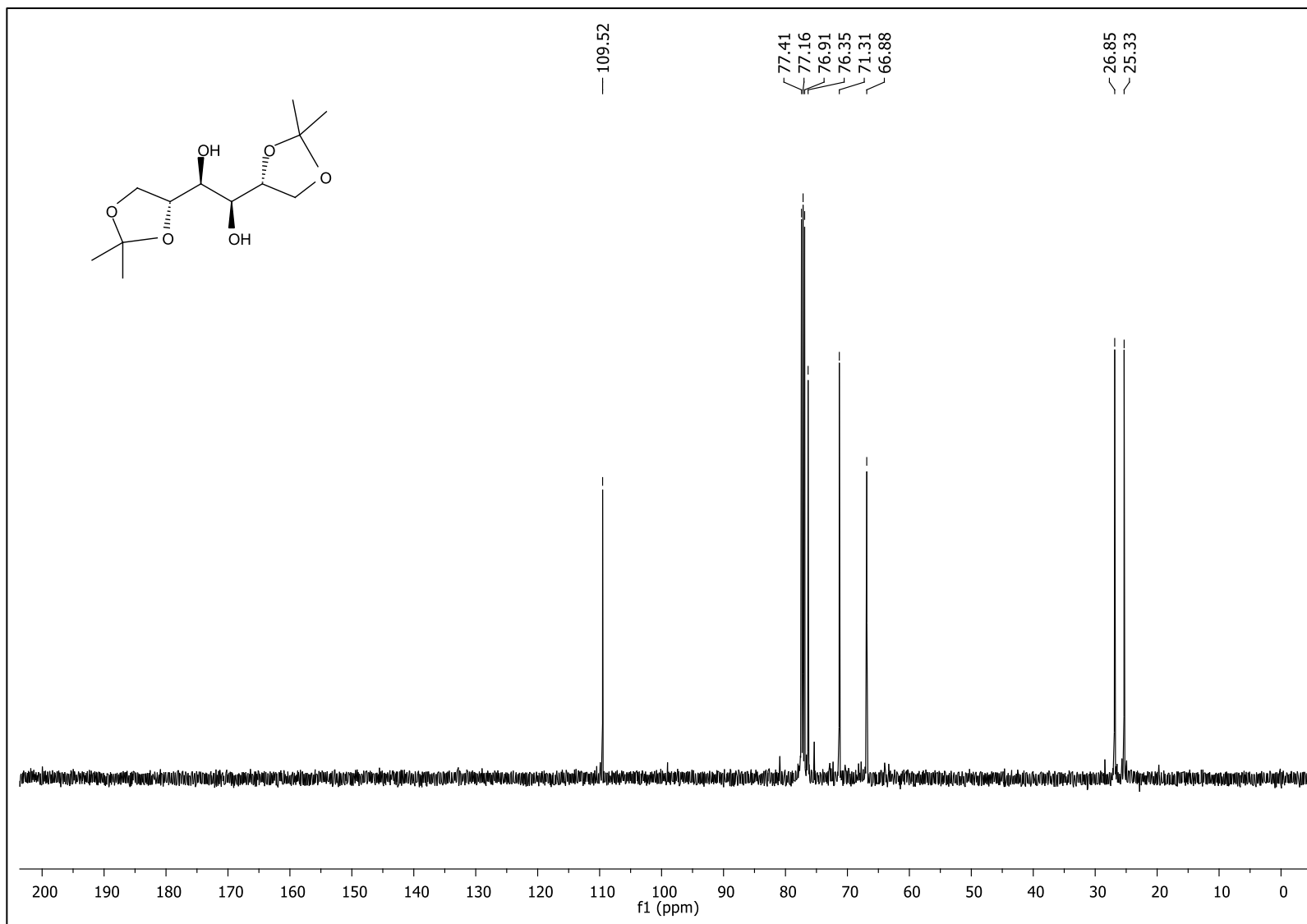


Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **14** (CDCl₃, 125 MHz).

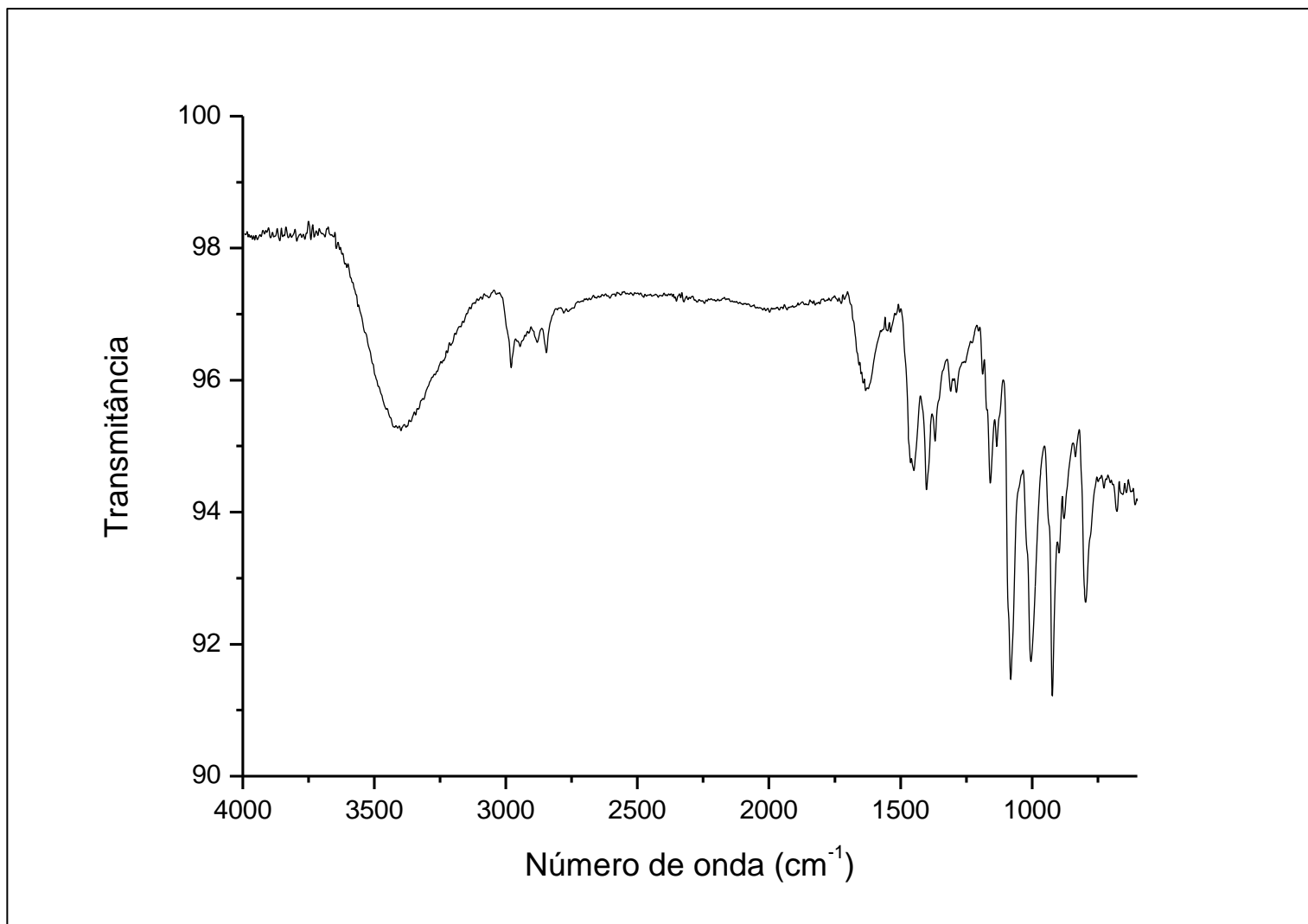


Figura 85: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **14**.

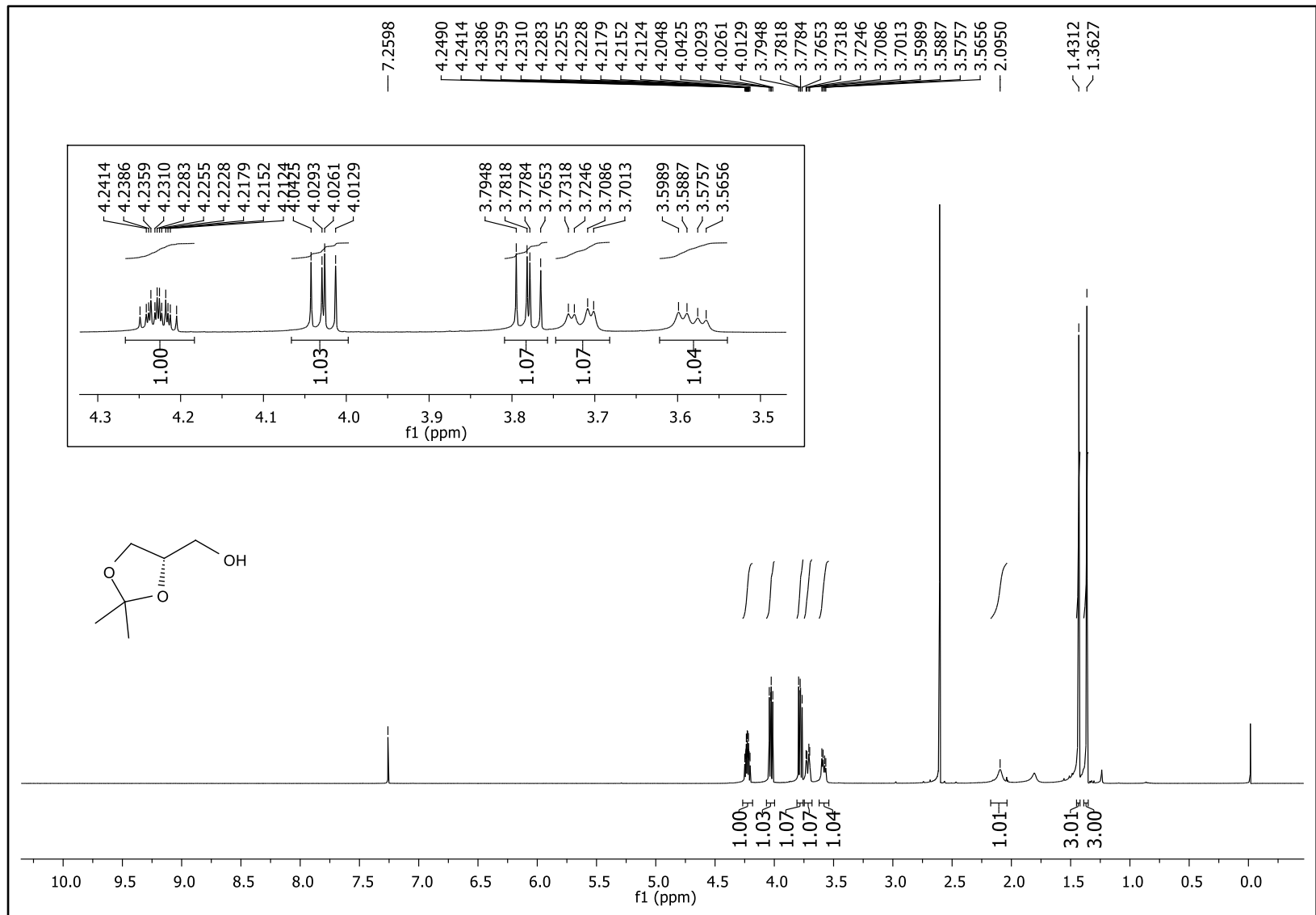


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H do composto **16** (CDCl_3 , 500 MHz).

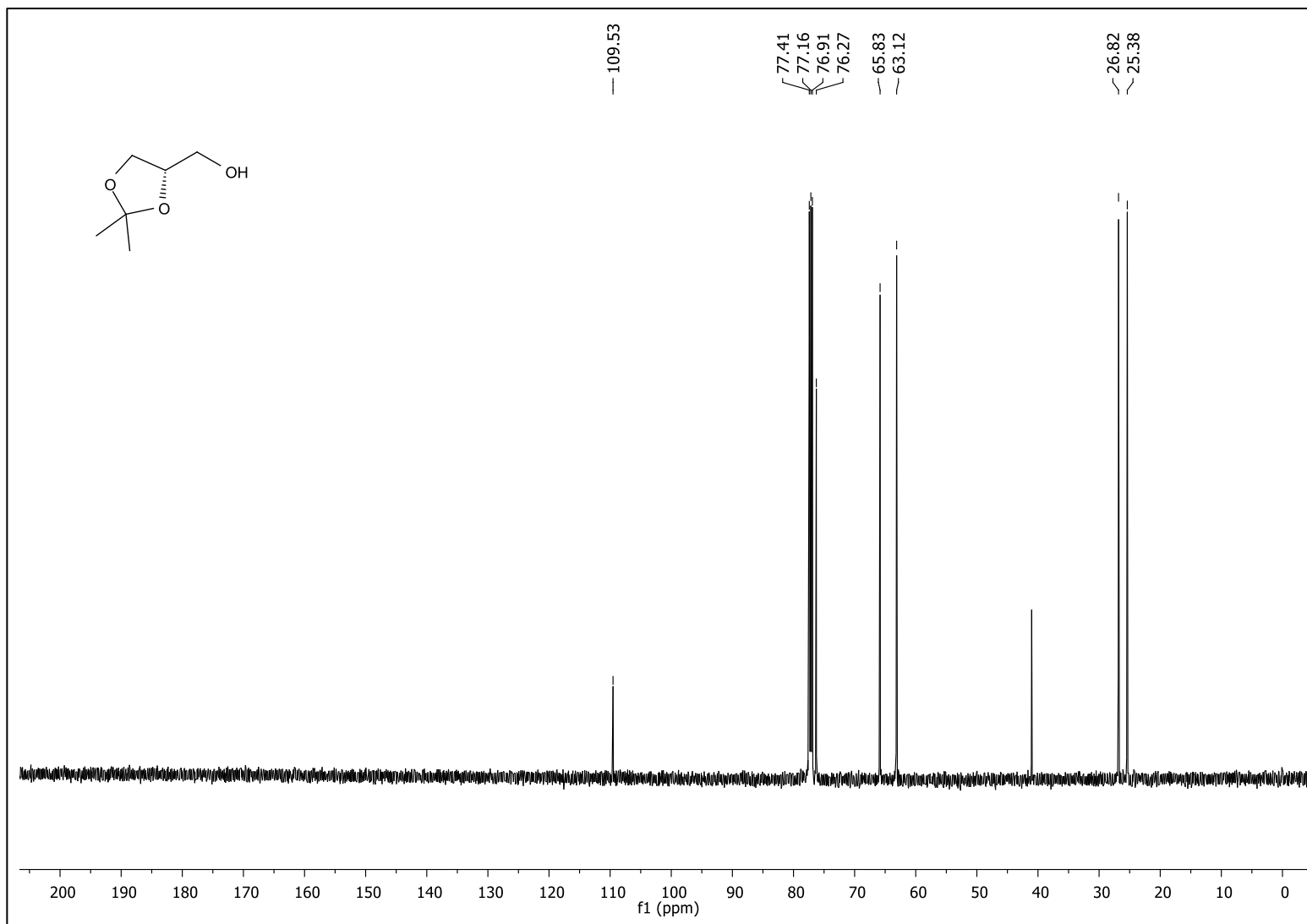


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (CDCl₃, 125 MHz).

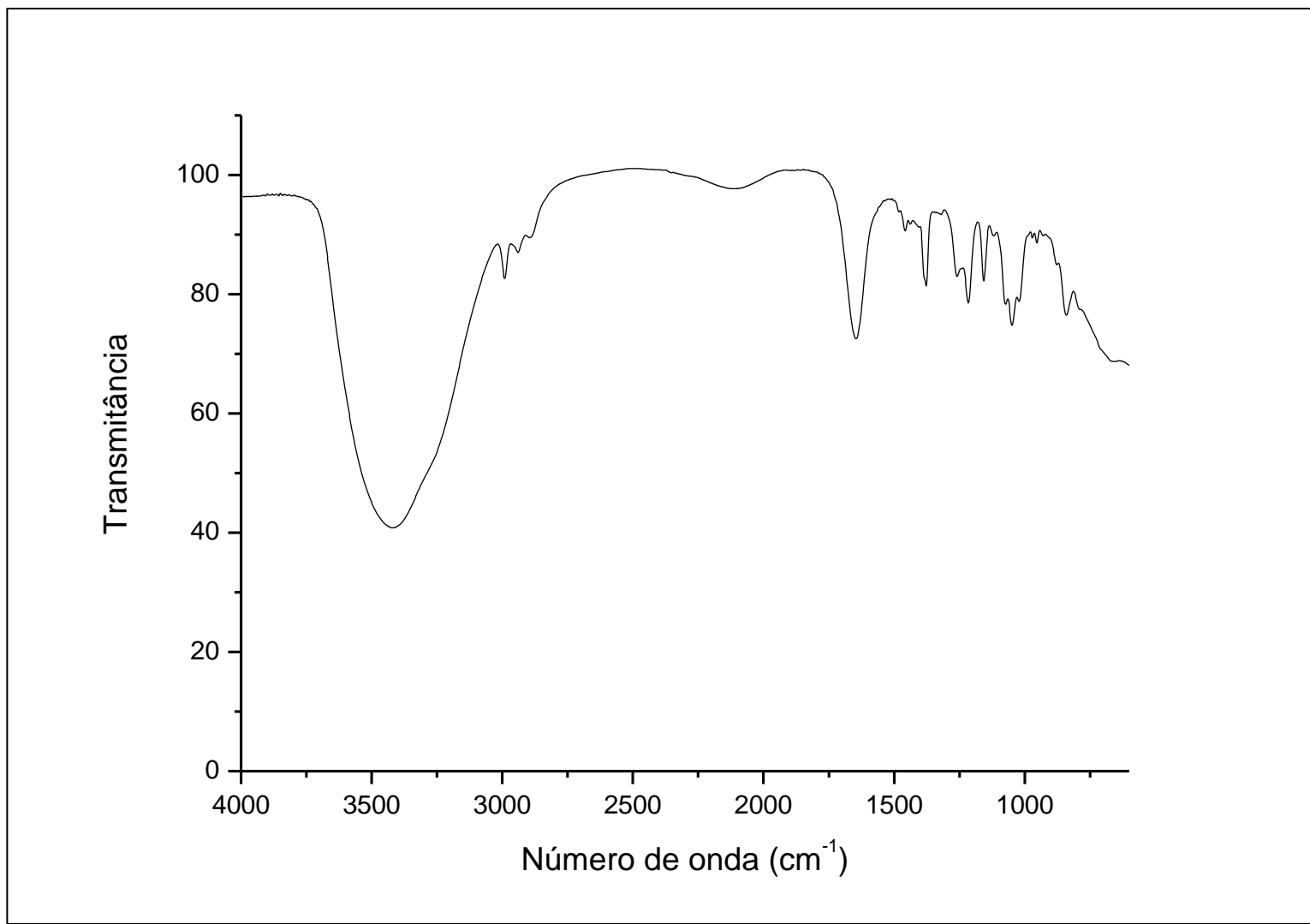


Figura 88: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **16**.

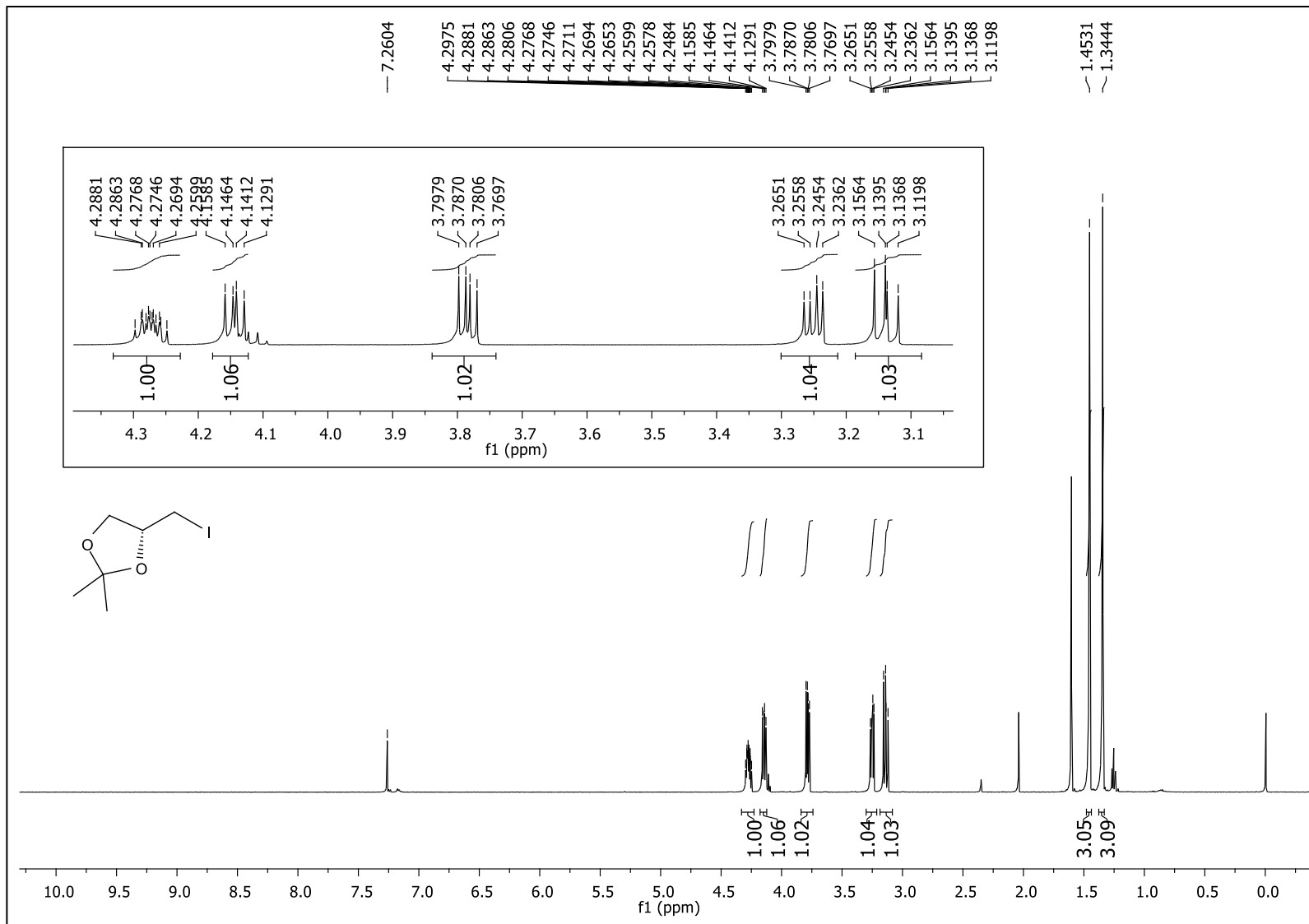


Figura 89: Espectro de RMN de ^1H do composto **17** (CDCl_3 , 500 MHz).

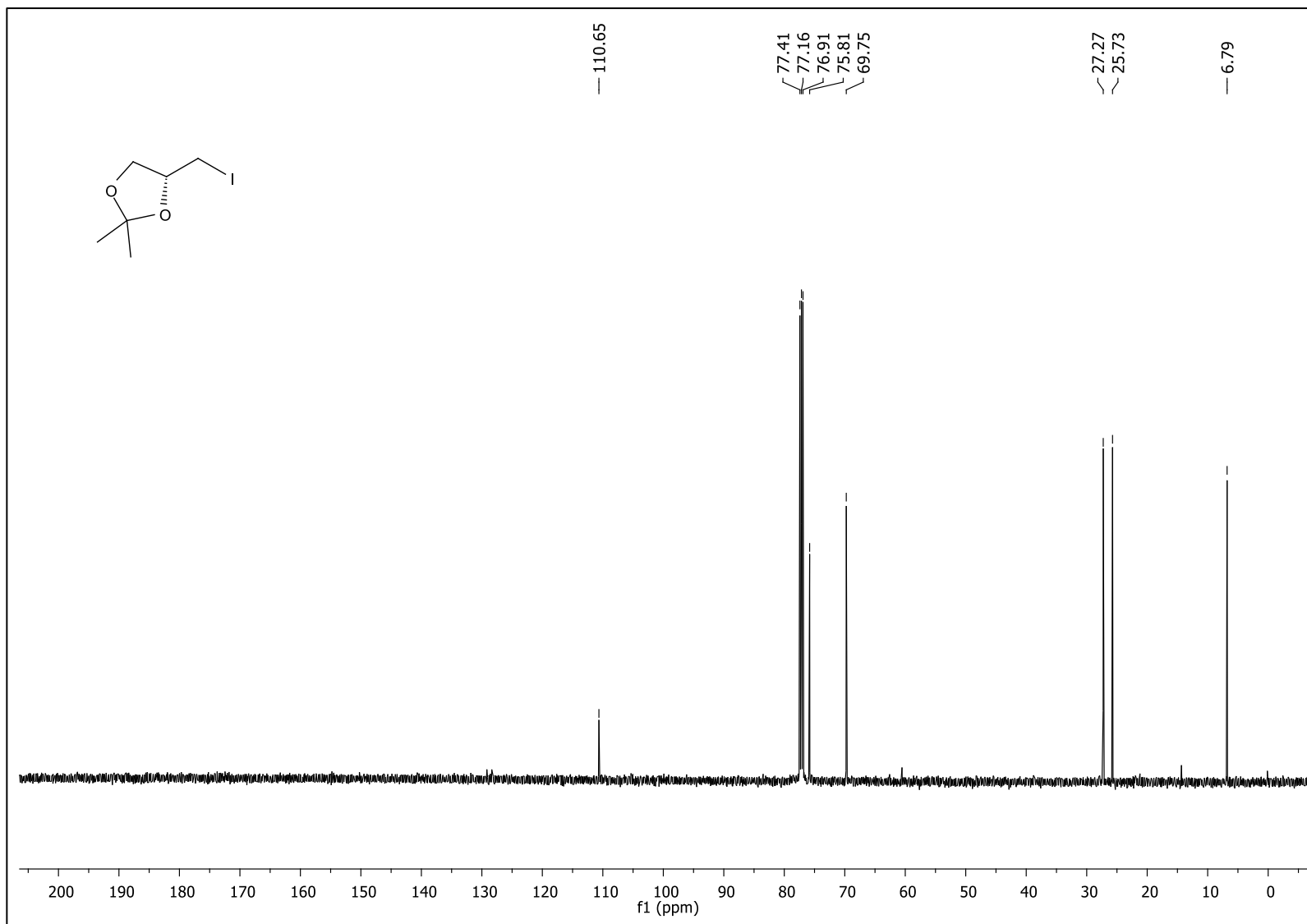


Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **17** (CDCl₃, 125 MHz).

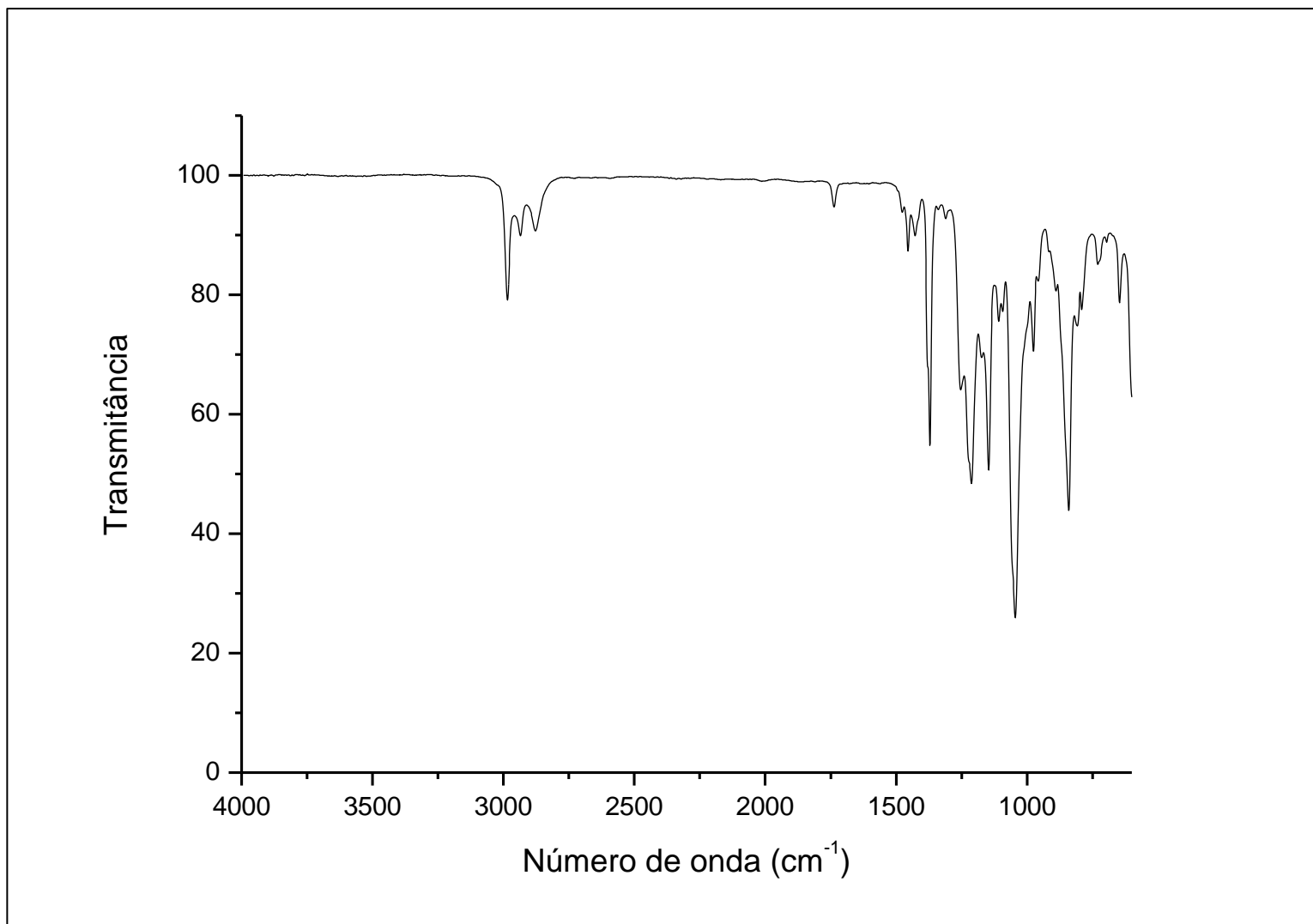


Figura 91: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **17**.

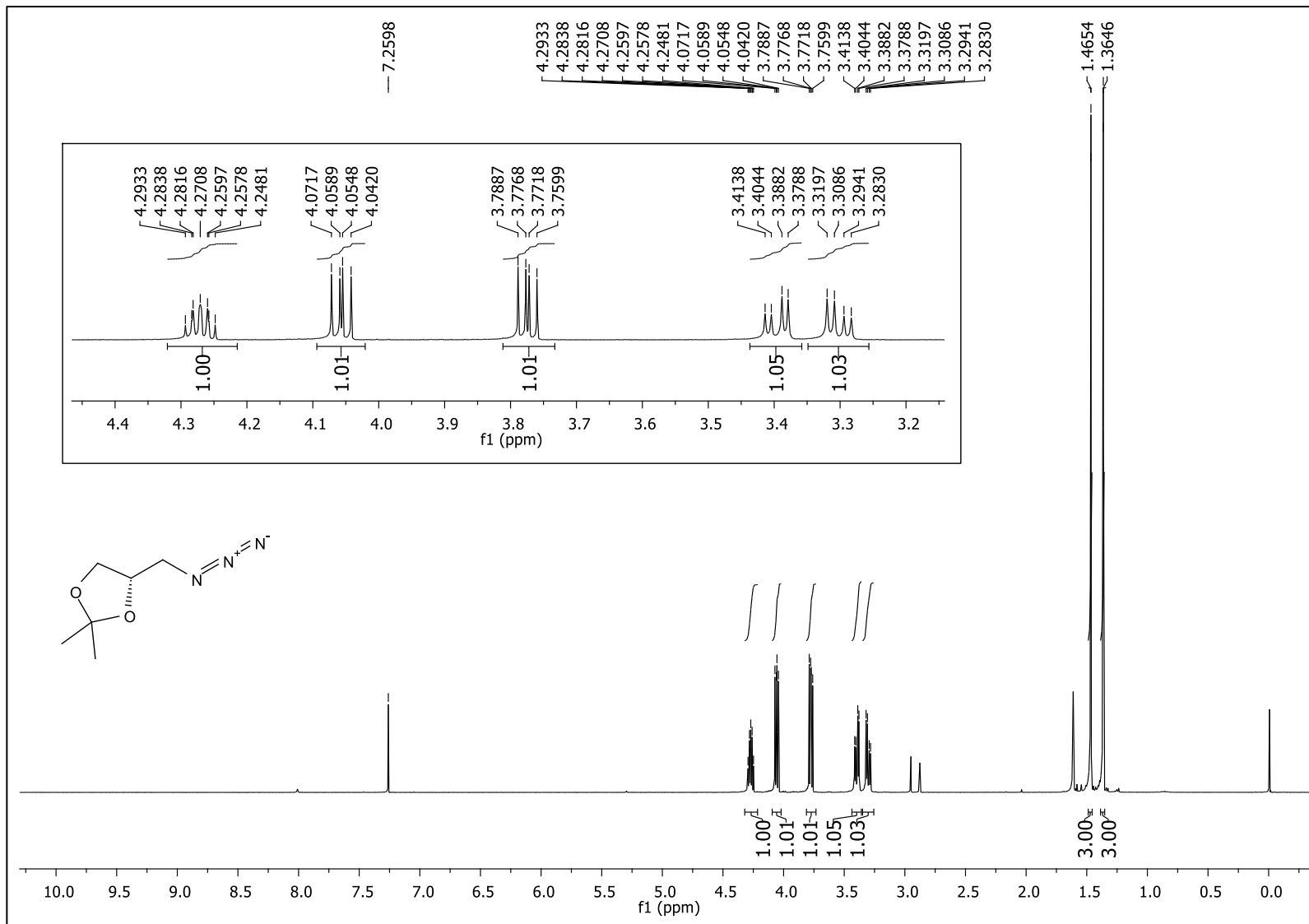


Figura 92: Espectro de RMN de ^1H do composto **18** (CDCl_3 , 500 MHz).

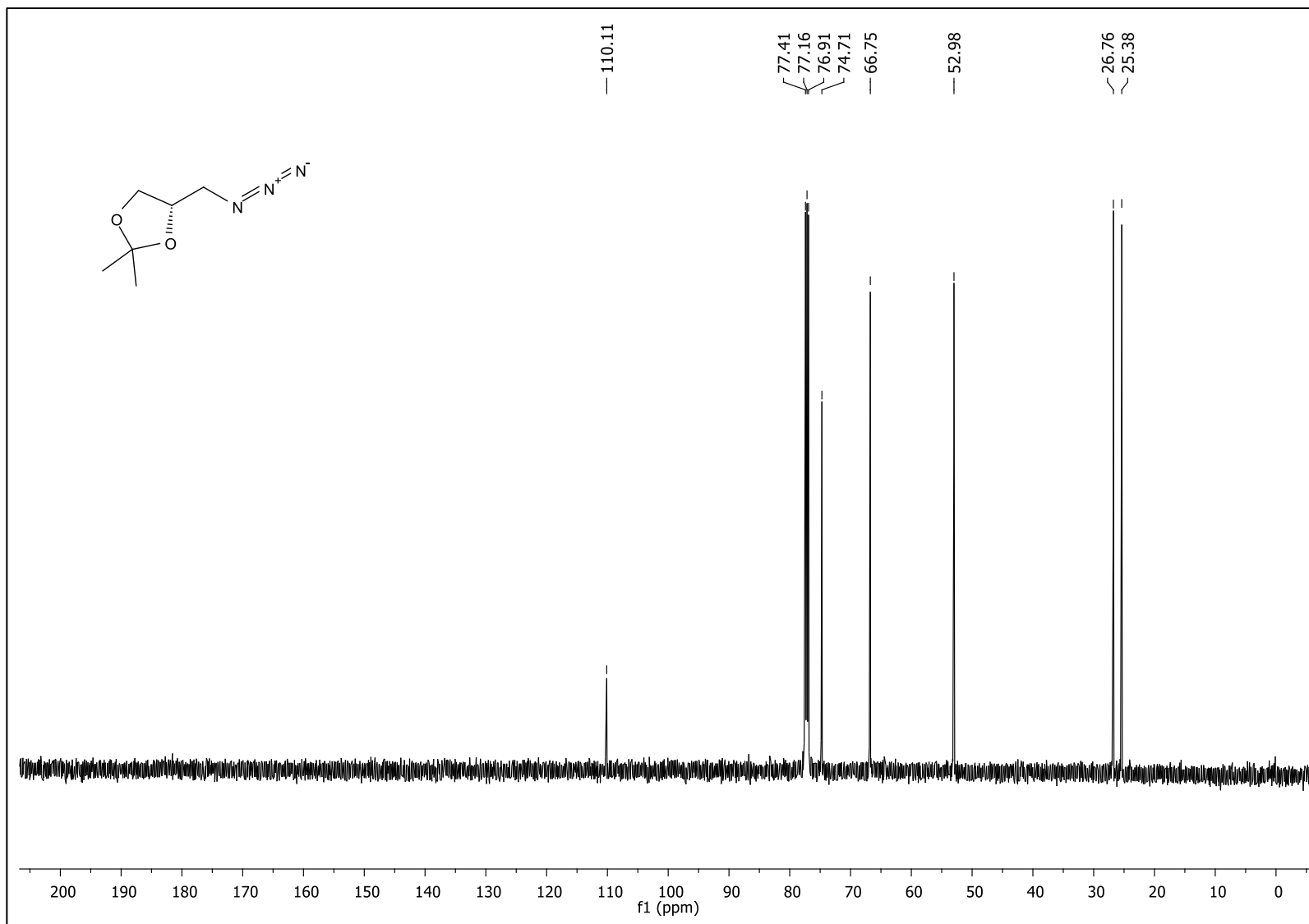


Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** (CDCl₃, 125 MHz).

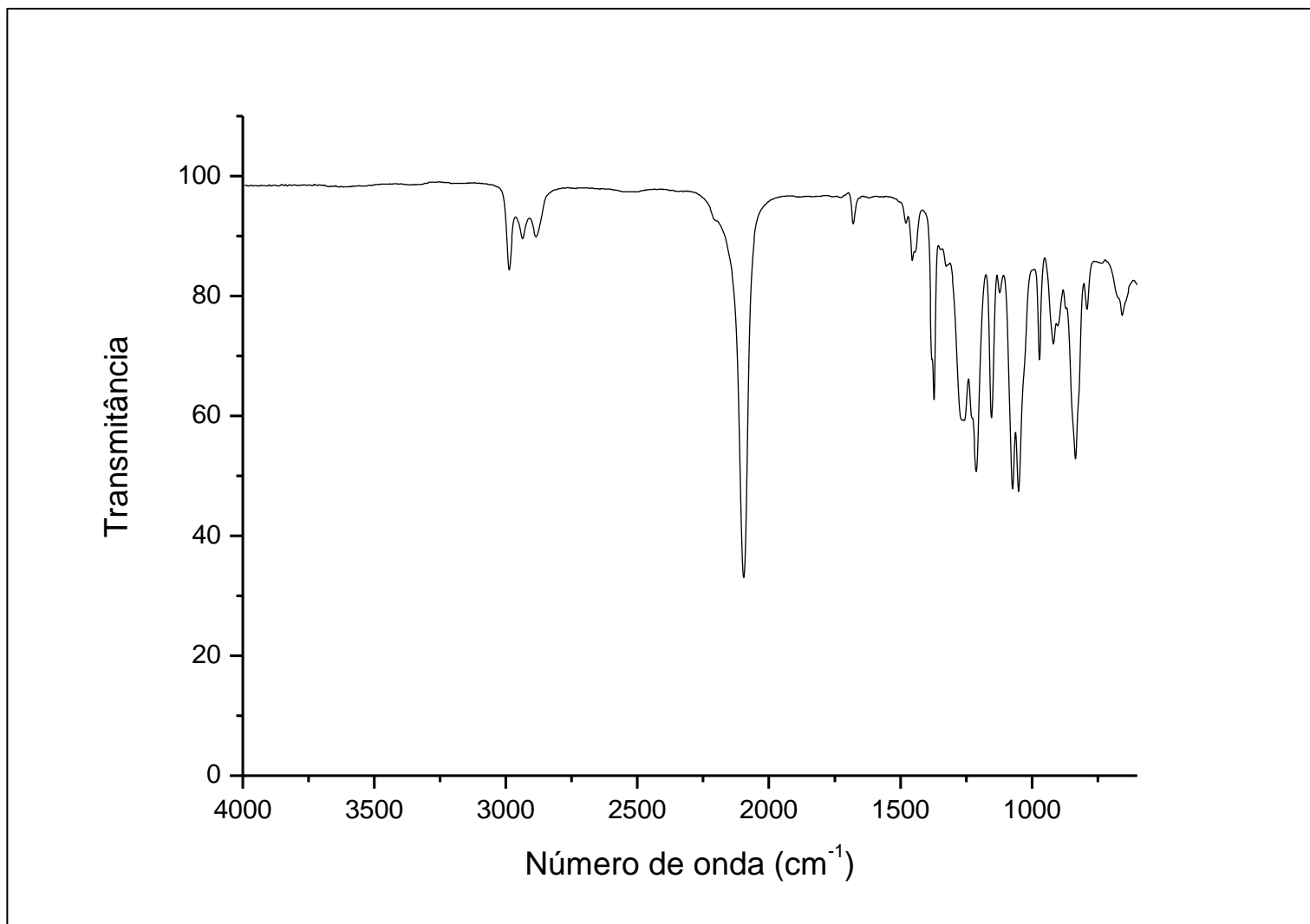


Figura 94: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **18**.

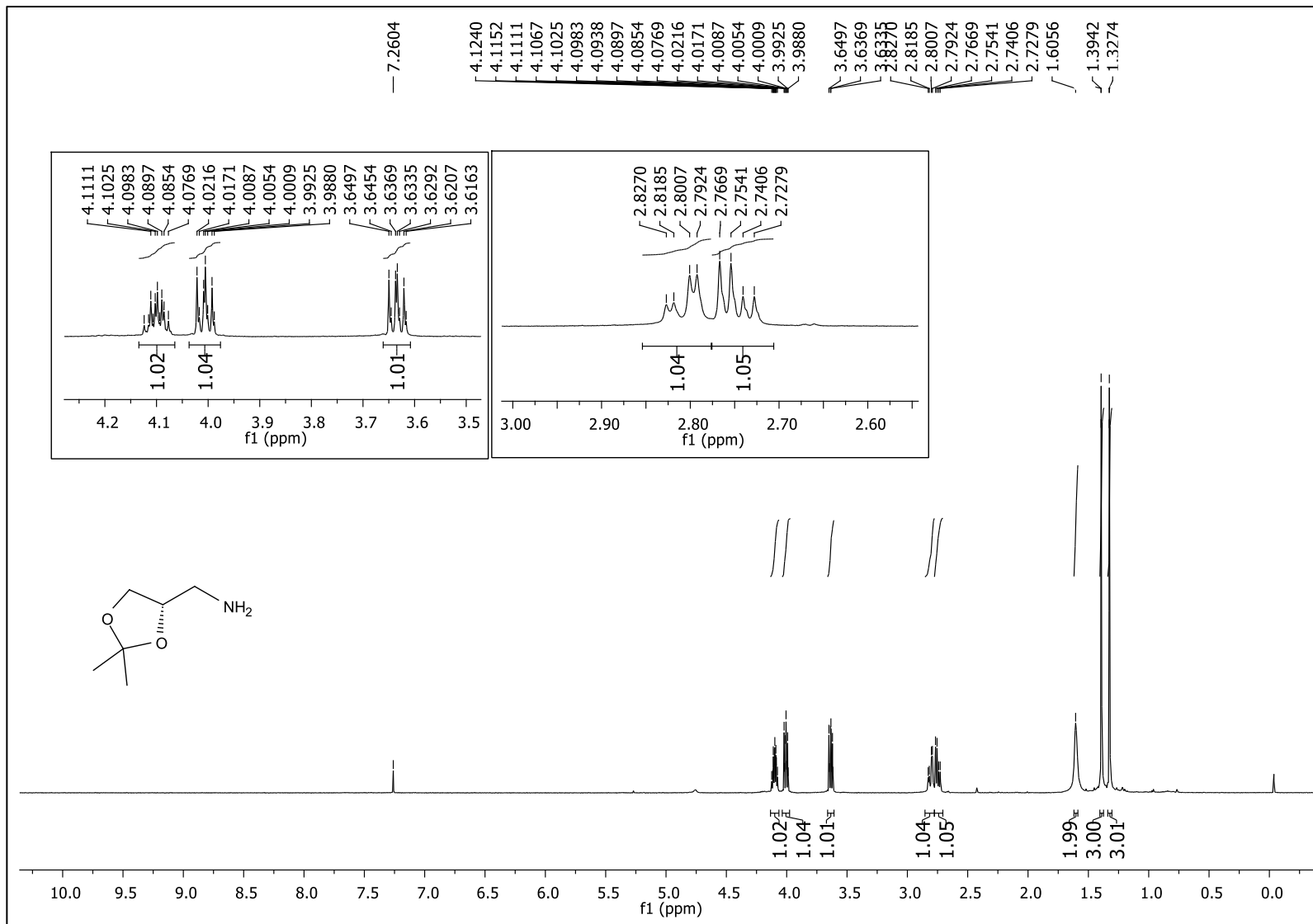


Figura 95: Espectro de RMN de ^1H do composto **19** (CDCl_3 , 500 MHz)

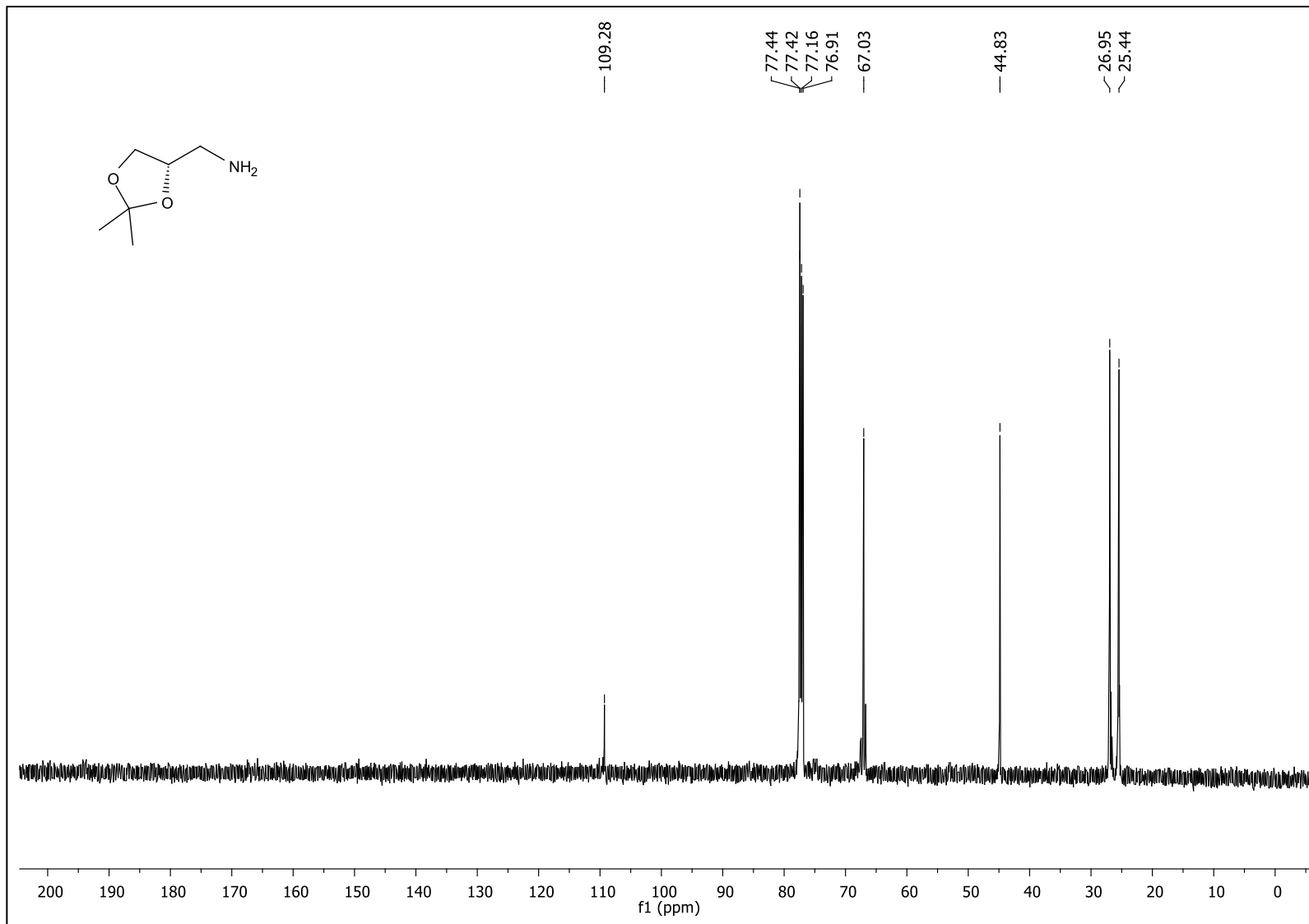


Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **19** (CDCl₃, 125 MHz).

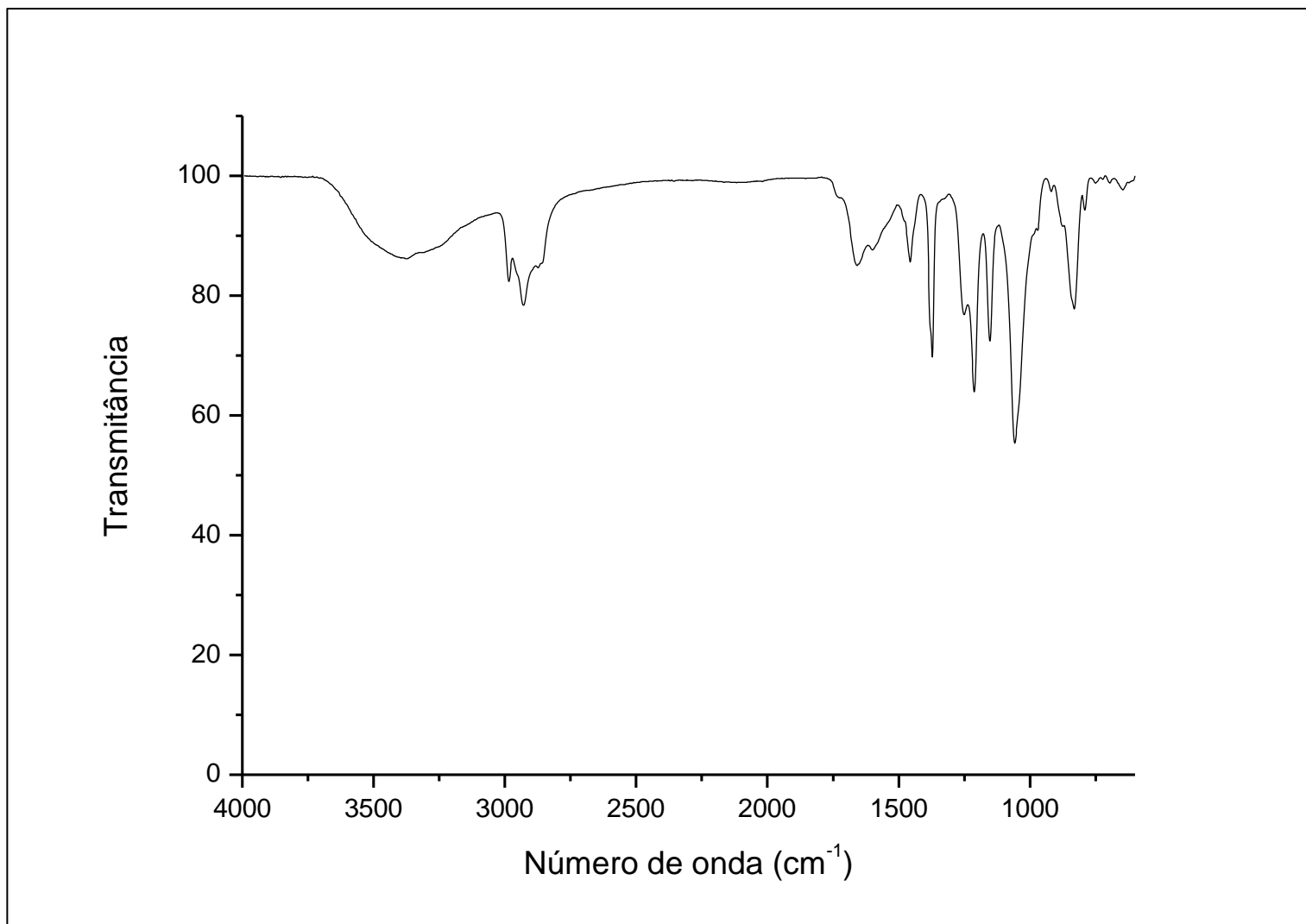


Figura 97: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **19**.

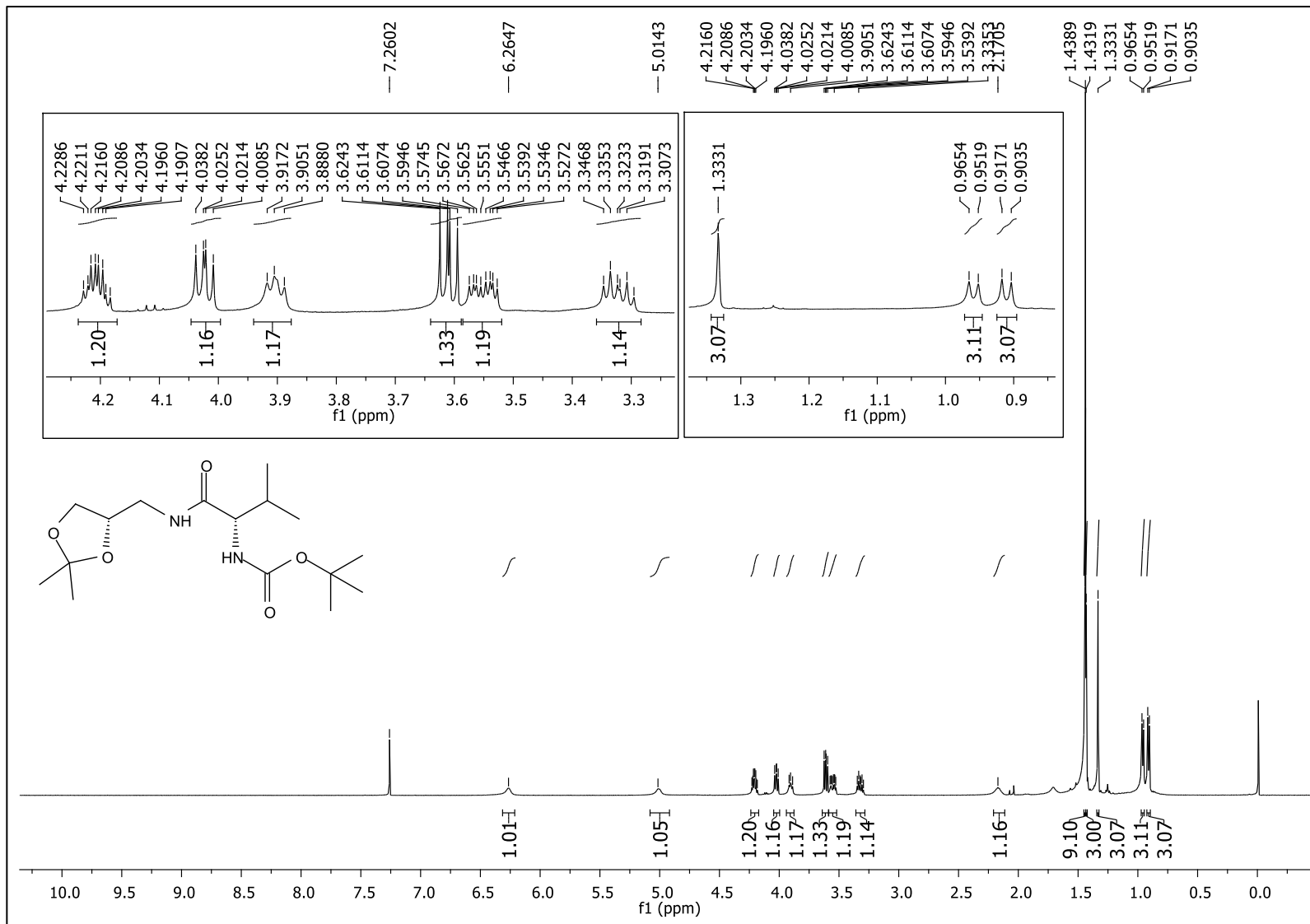


Figura 98: Espectro de RMN de ^1H do composto **20a** (CDCl_3 , 500 MHz).

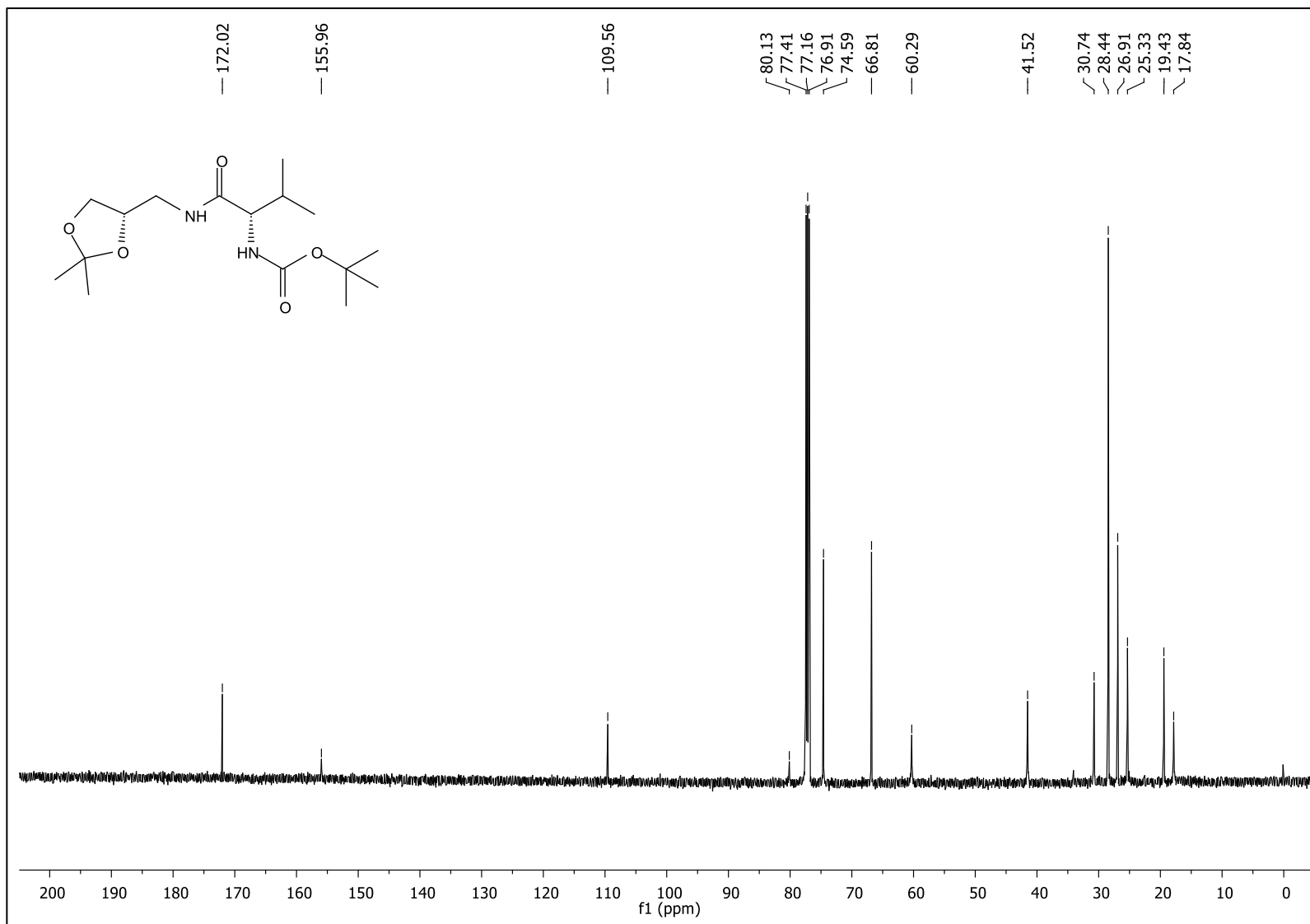


Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **20a** (CDCl₃, 125 MHz).

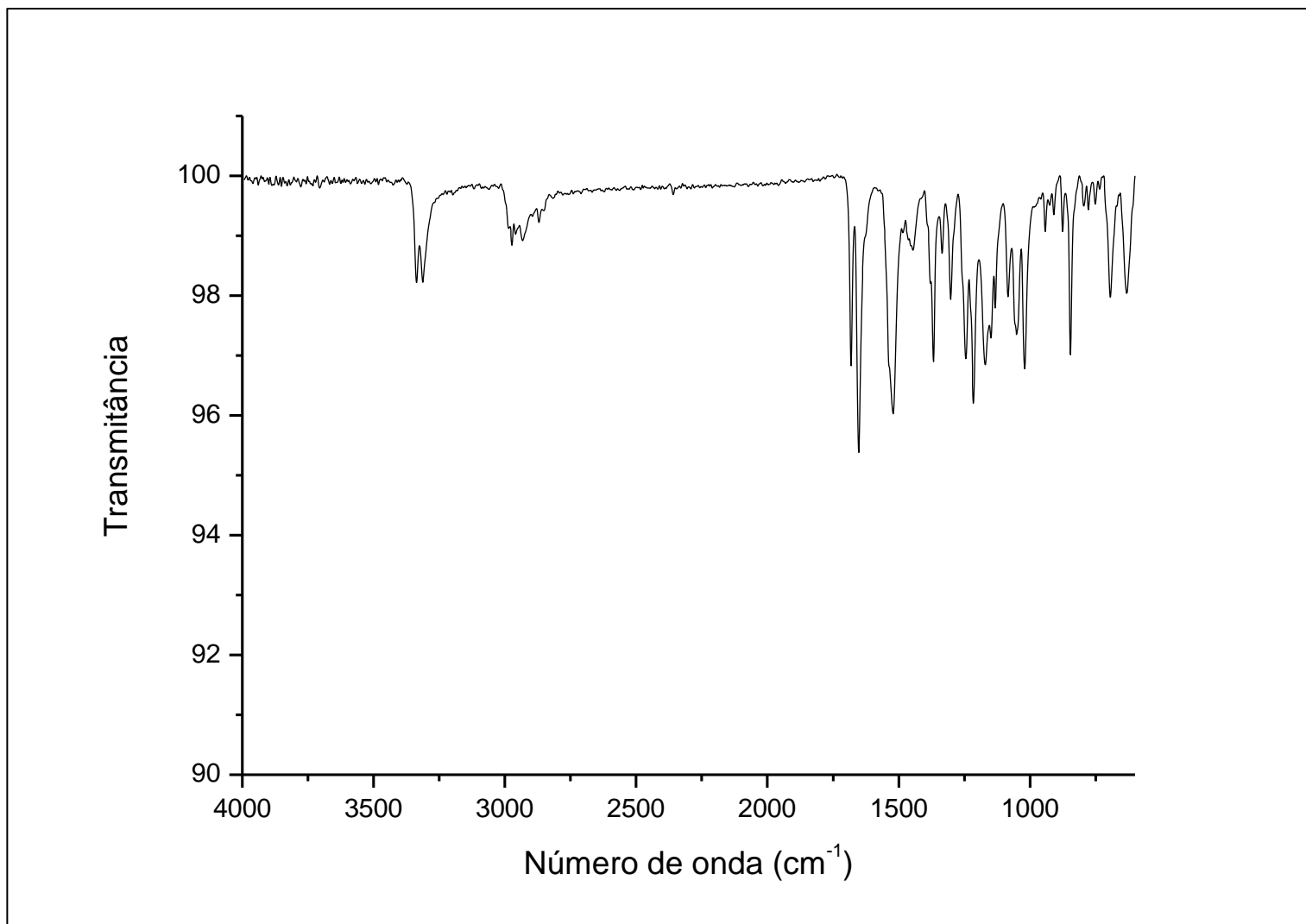


Figura 100: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **20a**.

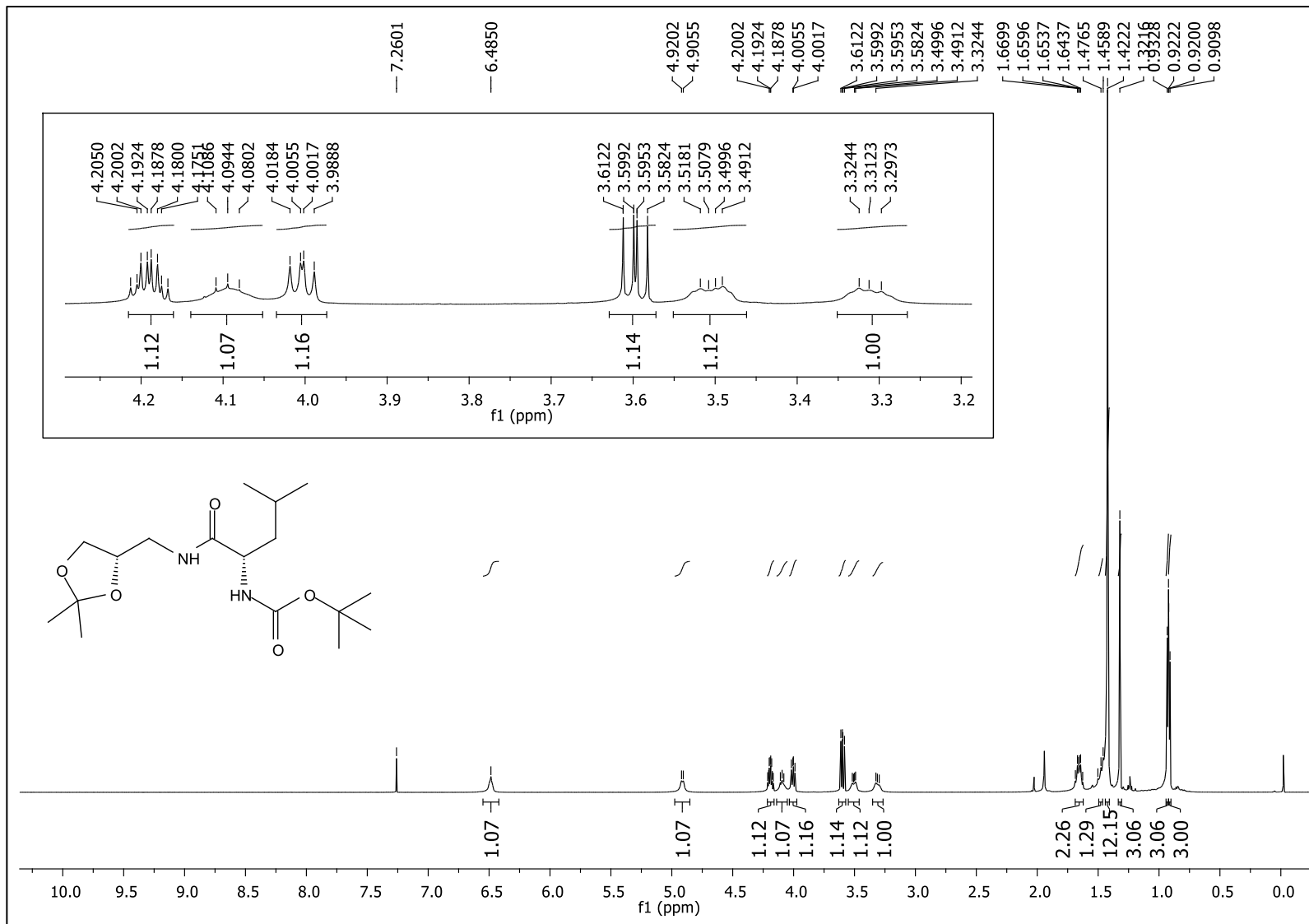


Figura 101: Espectro de RMN de ^1H do composto **20b** (CDCl₃, 500 MHz).

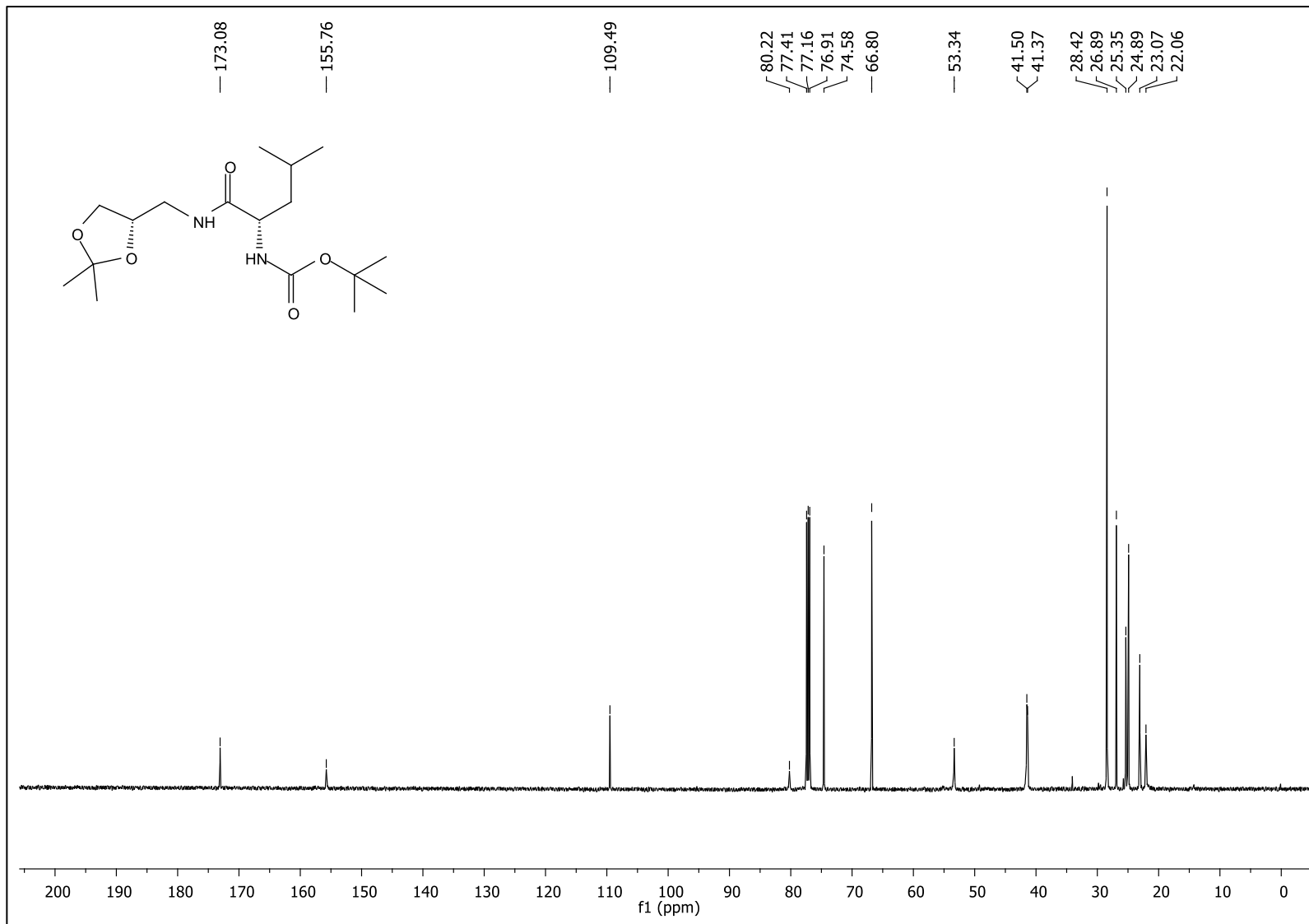


Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **20b** (CDCl₃, 125 MHz).

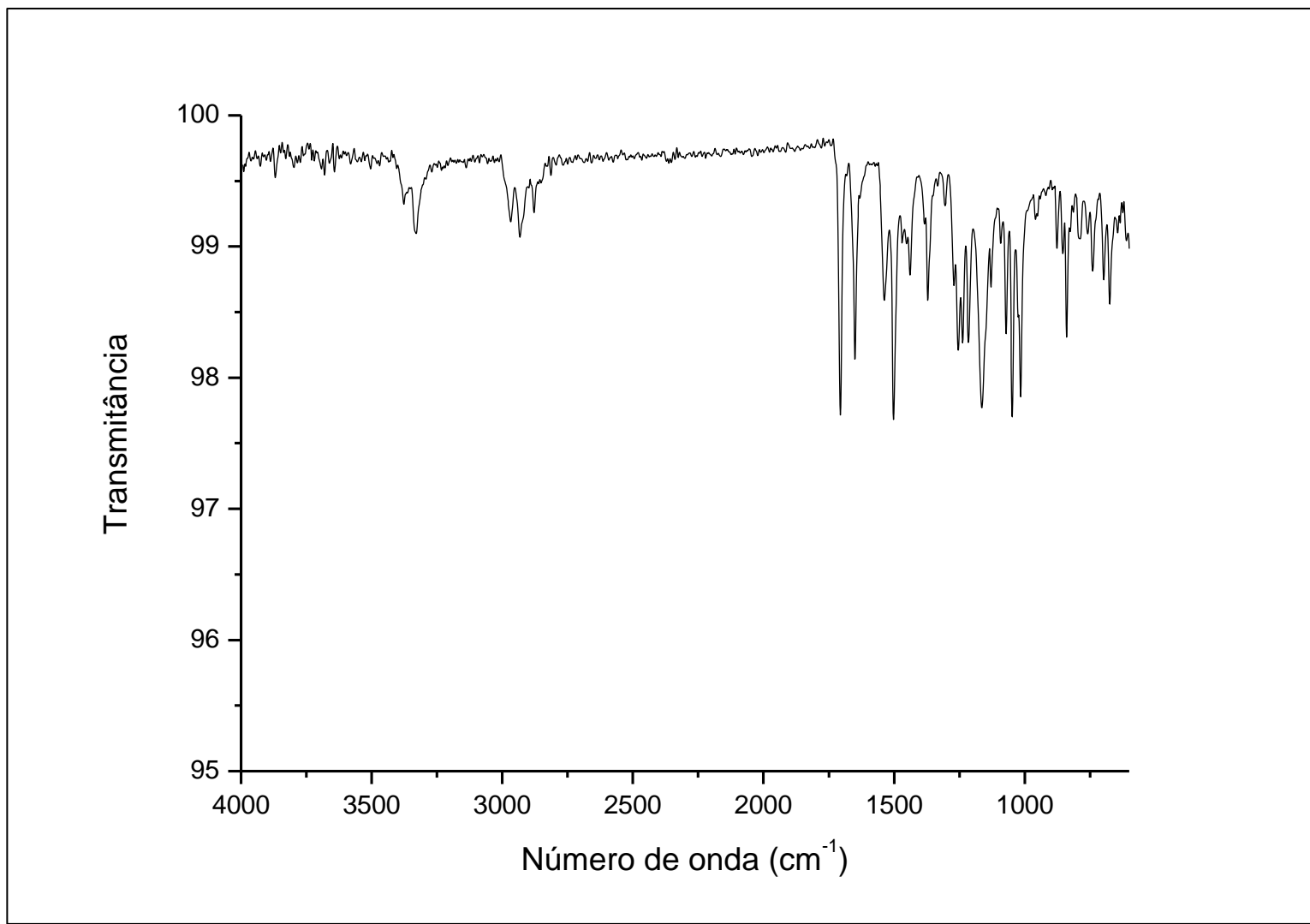


Figura 103: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **20b**.

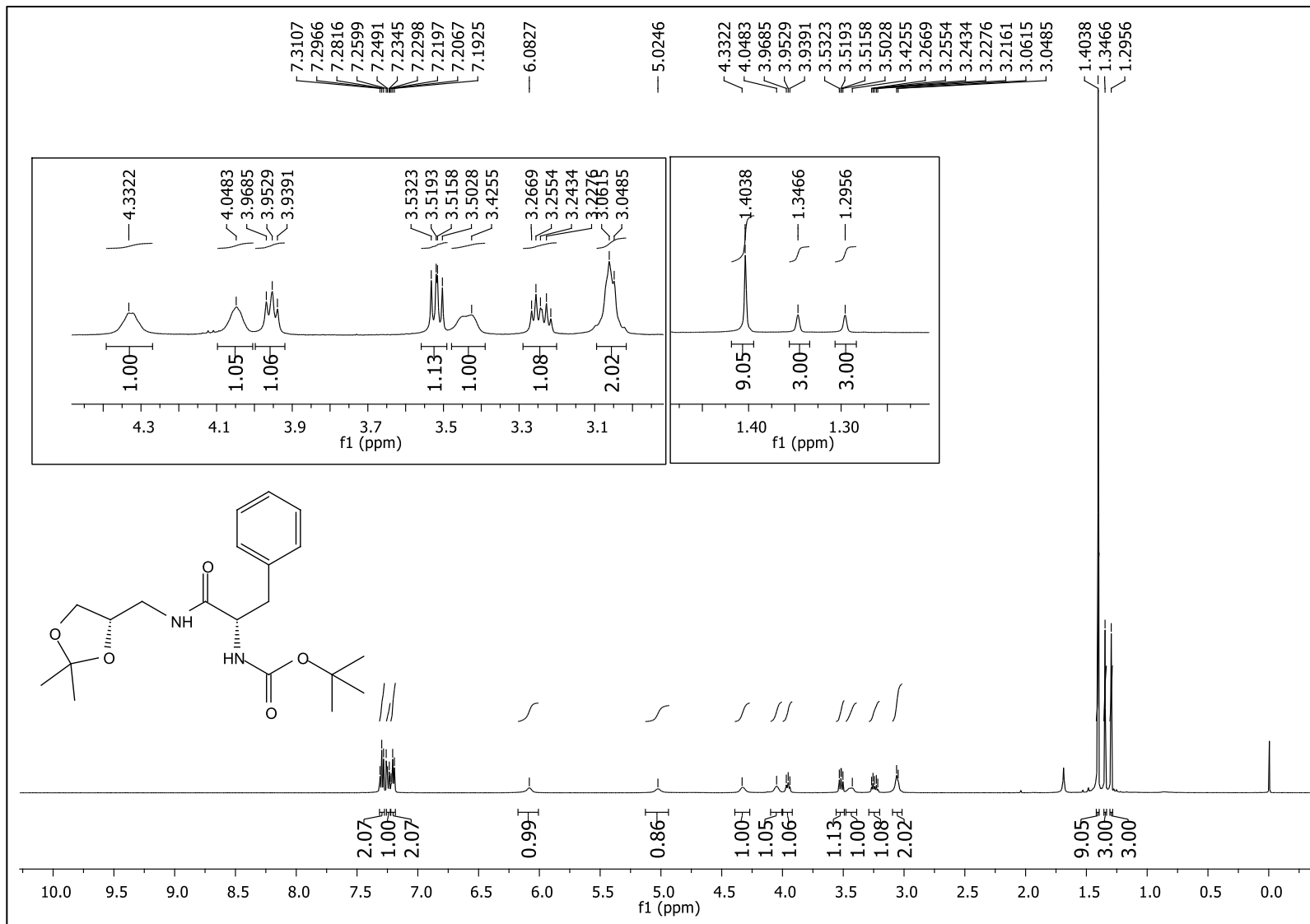


Figura 104: Espectro de RMN de ^1H do composto **20c** (CDCl₃, 500 MHz).

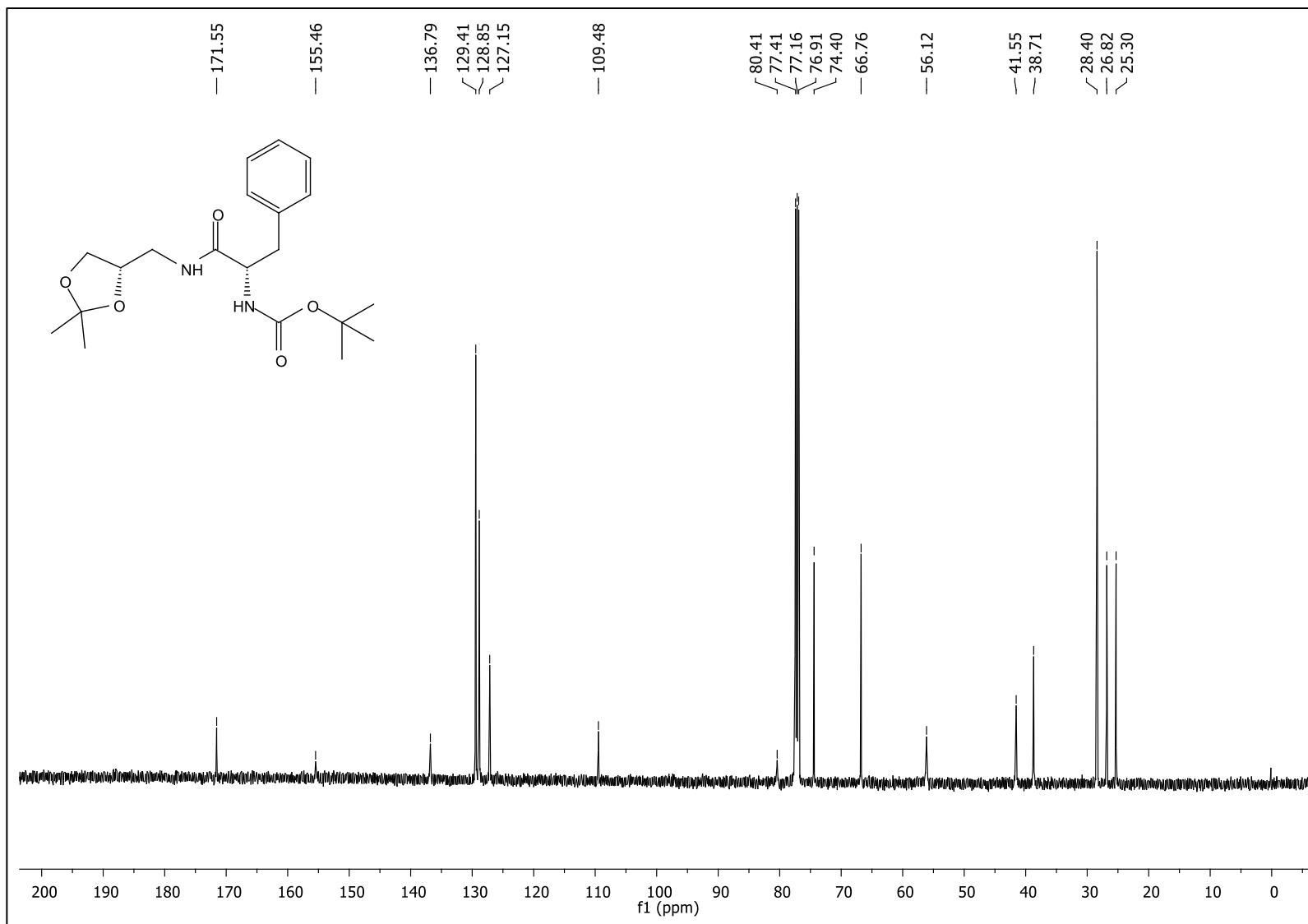


Figura 105: Espectro de RMN de ¹³C do composto **20c** (CDCl₃, 125 MHz).

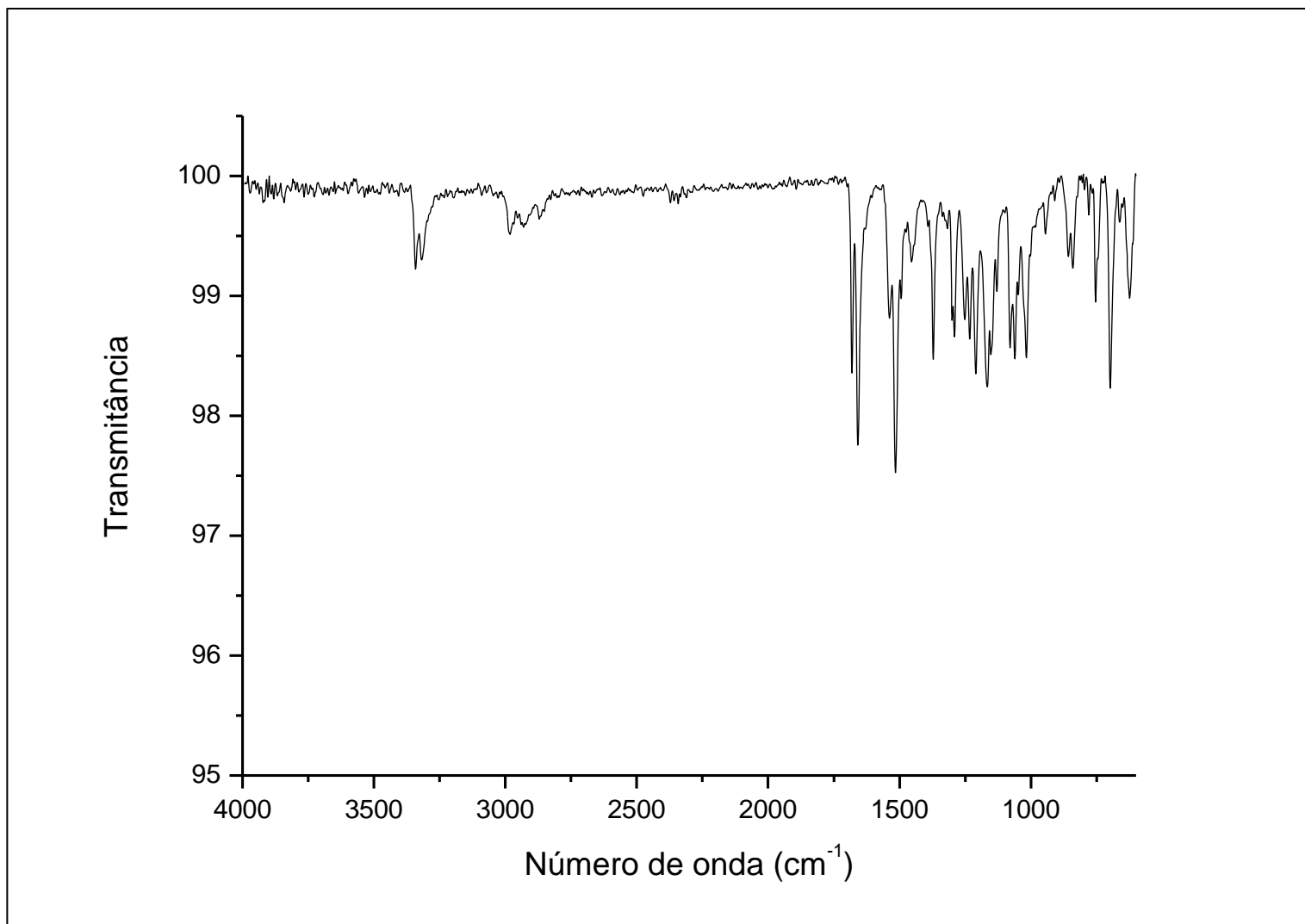


Figura 106: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **20c**.

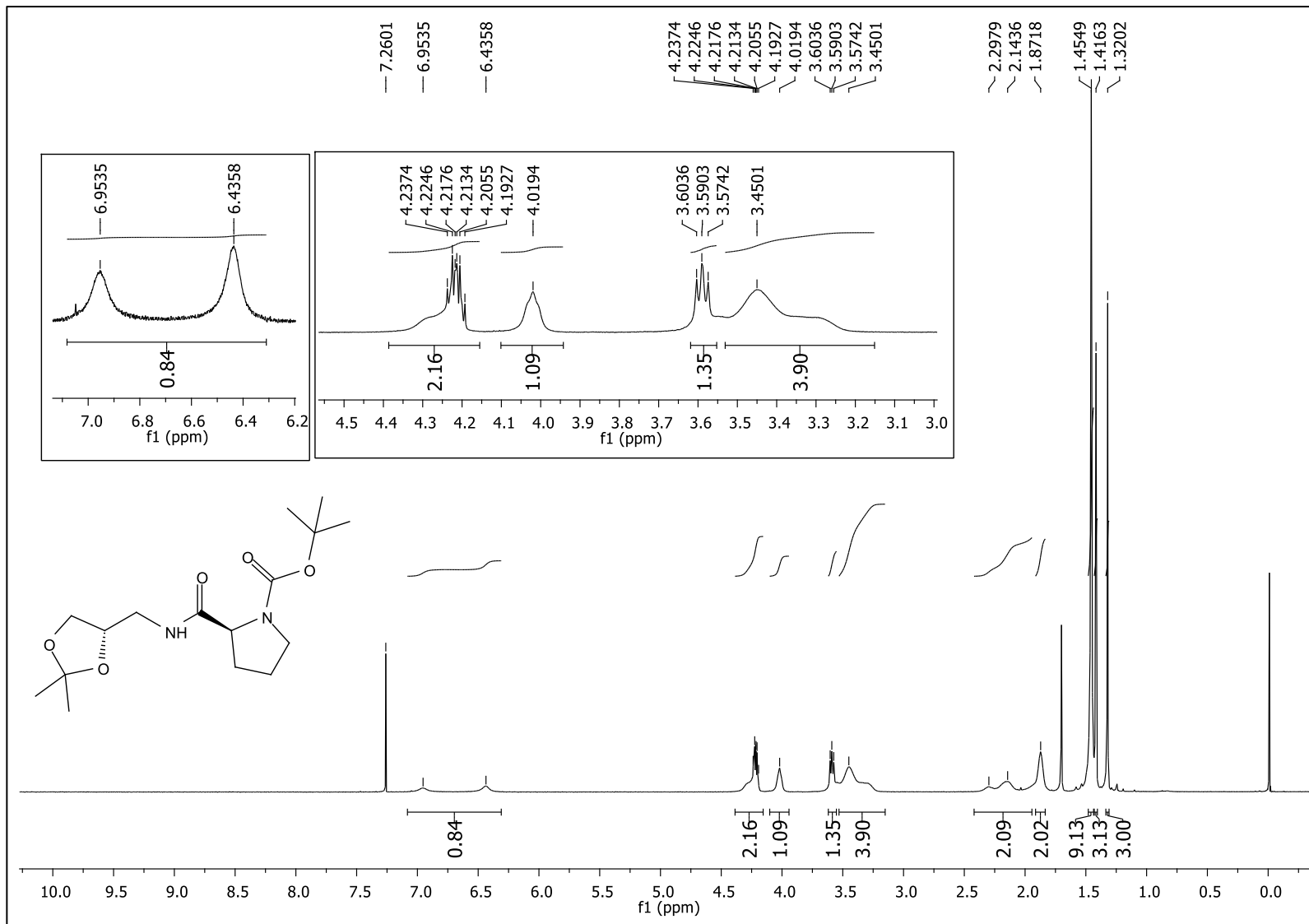


Figura 107: Espectro de RMN de ¹H do composto **20d** (CDCl₃, 500 MHz).

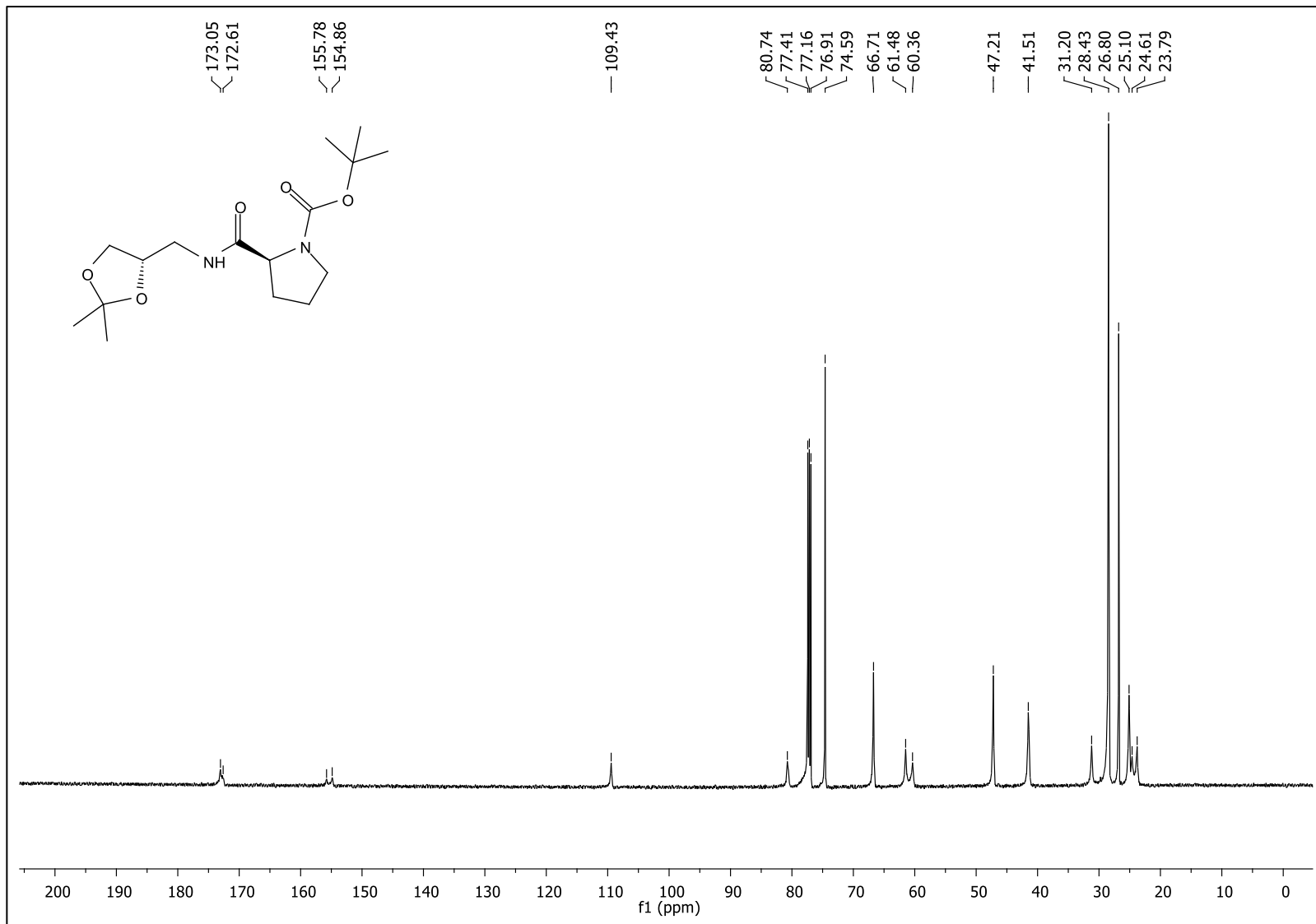


Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **20d** (CDCl₃, 125 MHz).

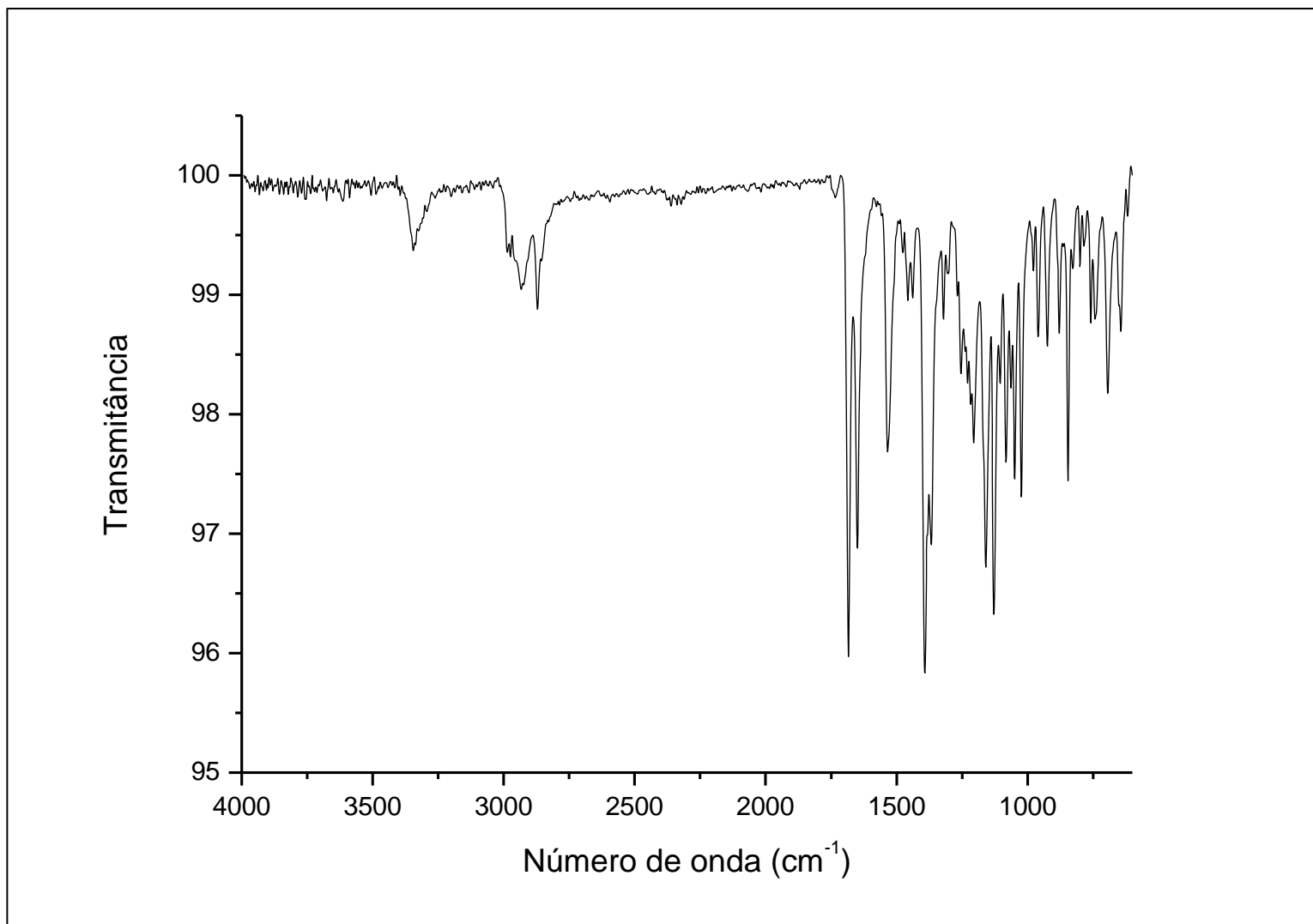


Figura 109: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **20d**.

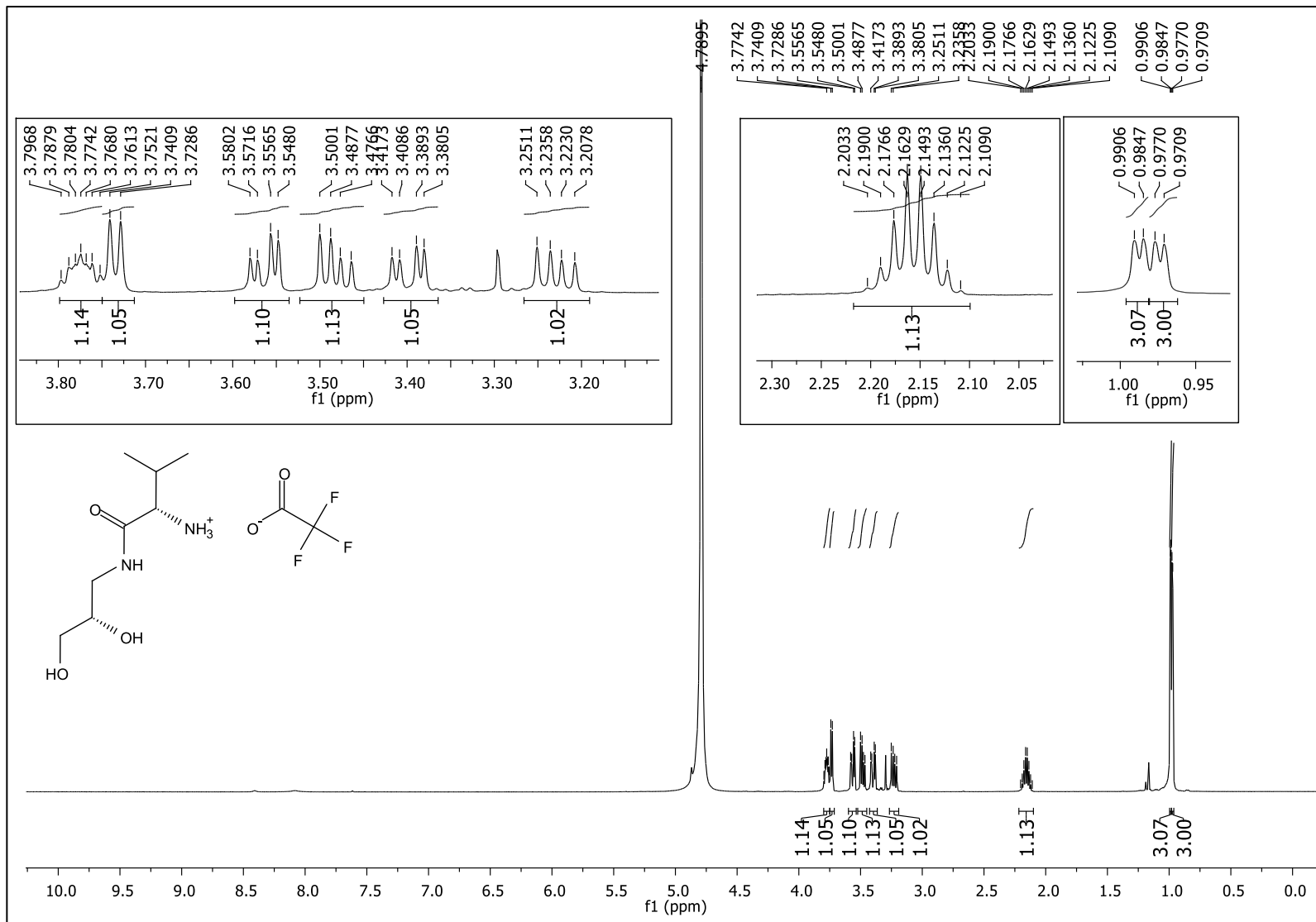


Figura 110: Espectro de RMN de ^1H do composto **21a** (D_2O , 500 MHz).

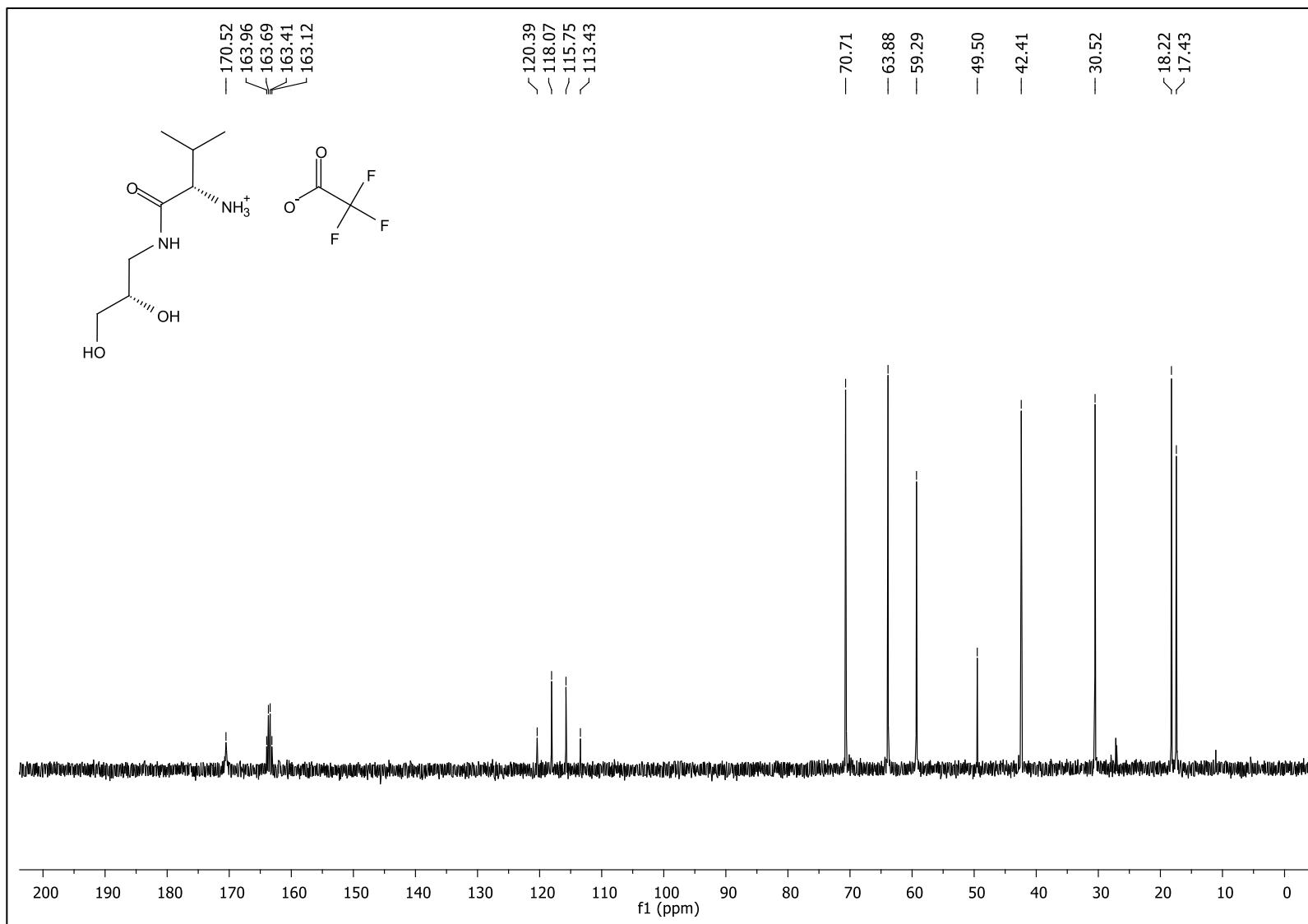


Figura 111: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21a** (D_2O , 125 MHz).

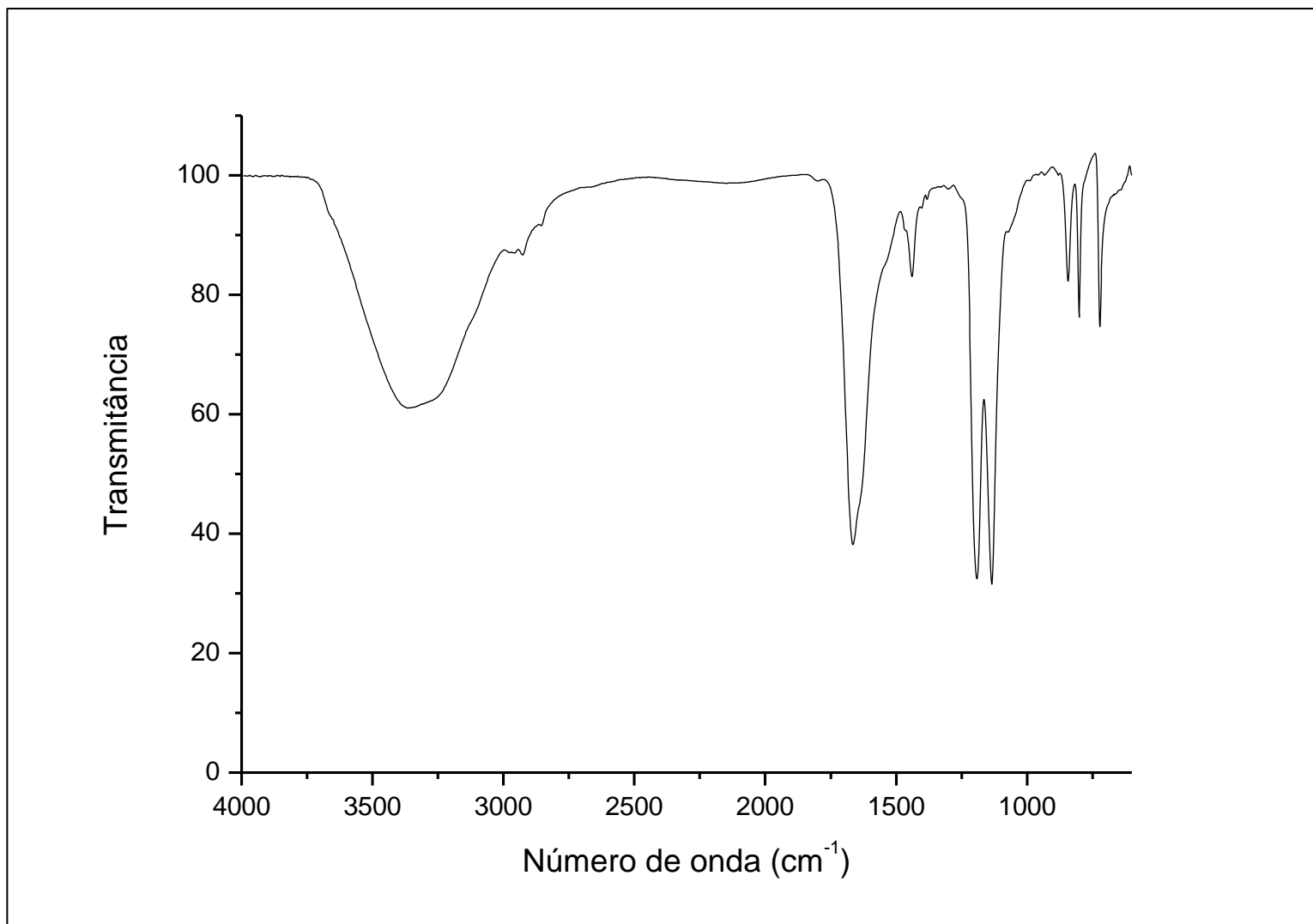


Figura 112: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **21a**.

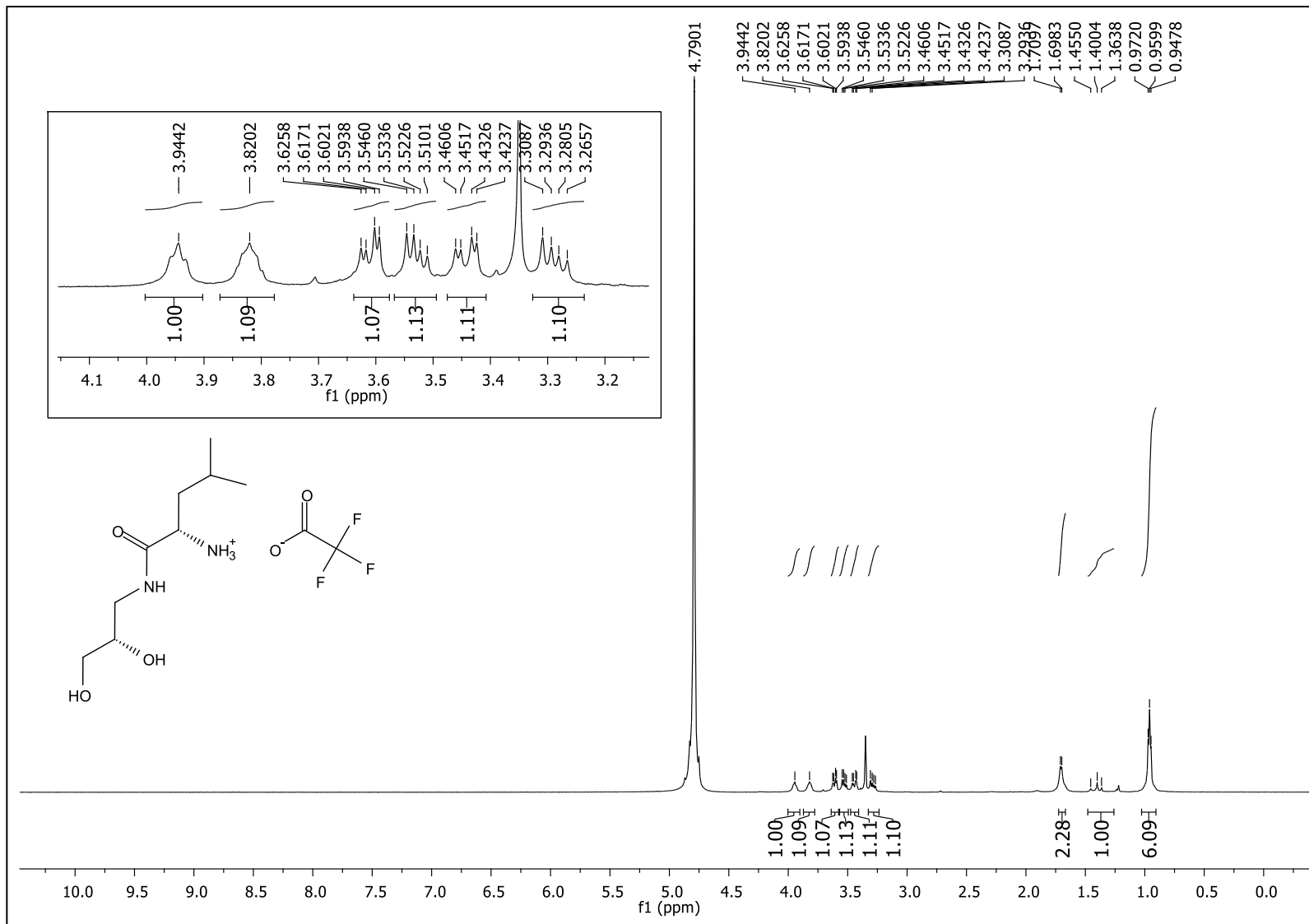


Figura 113: Espectro de RMN de ^1H do composto **21b** (D_2O , 500 MHz).

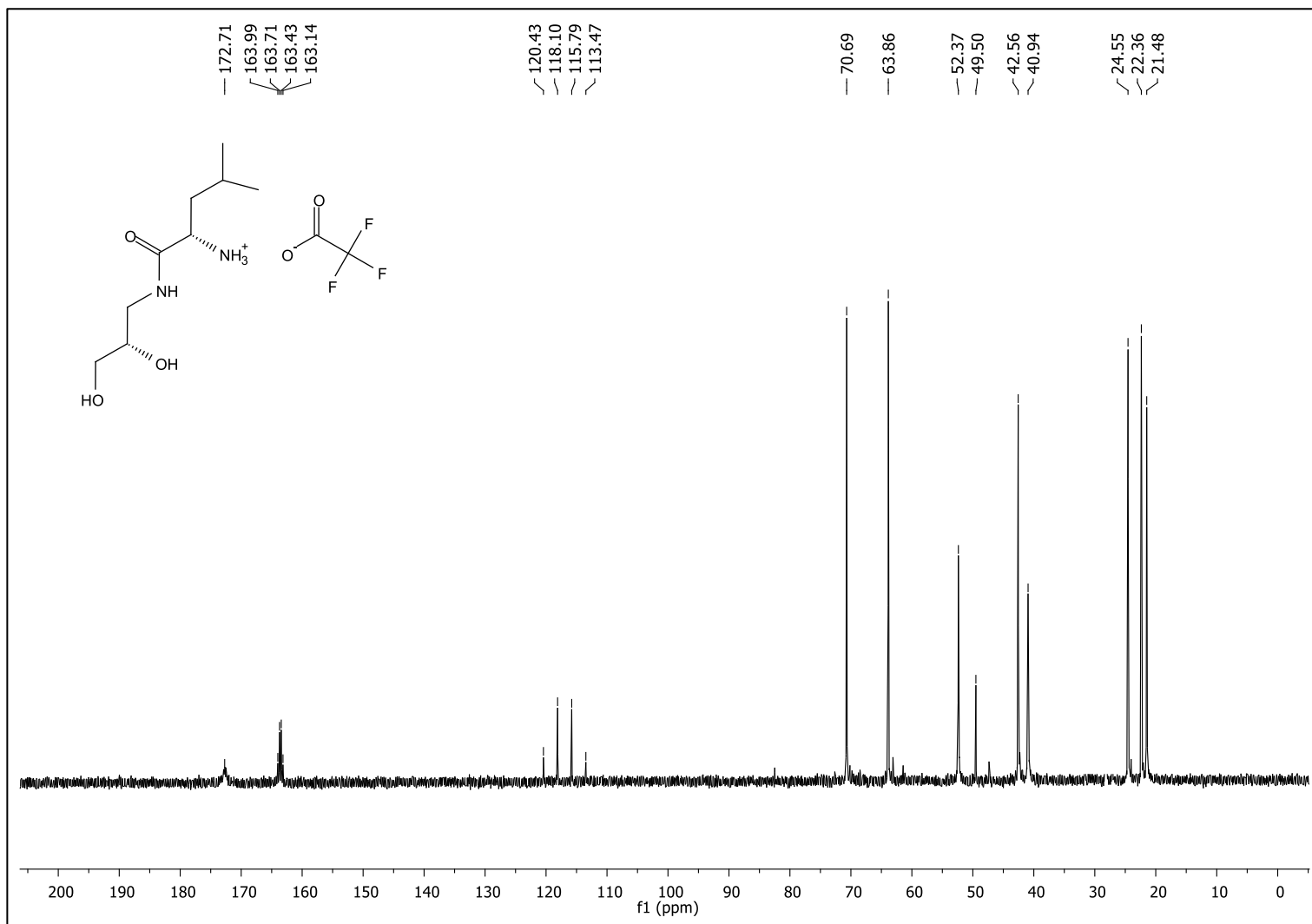


Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21b** (D_2O , 125 MHz).

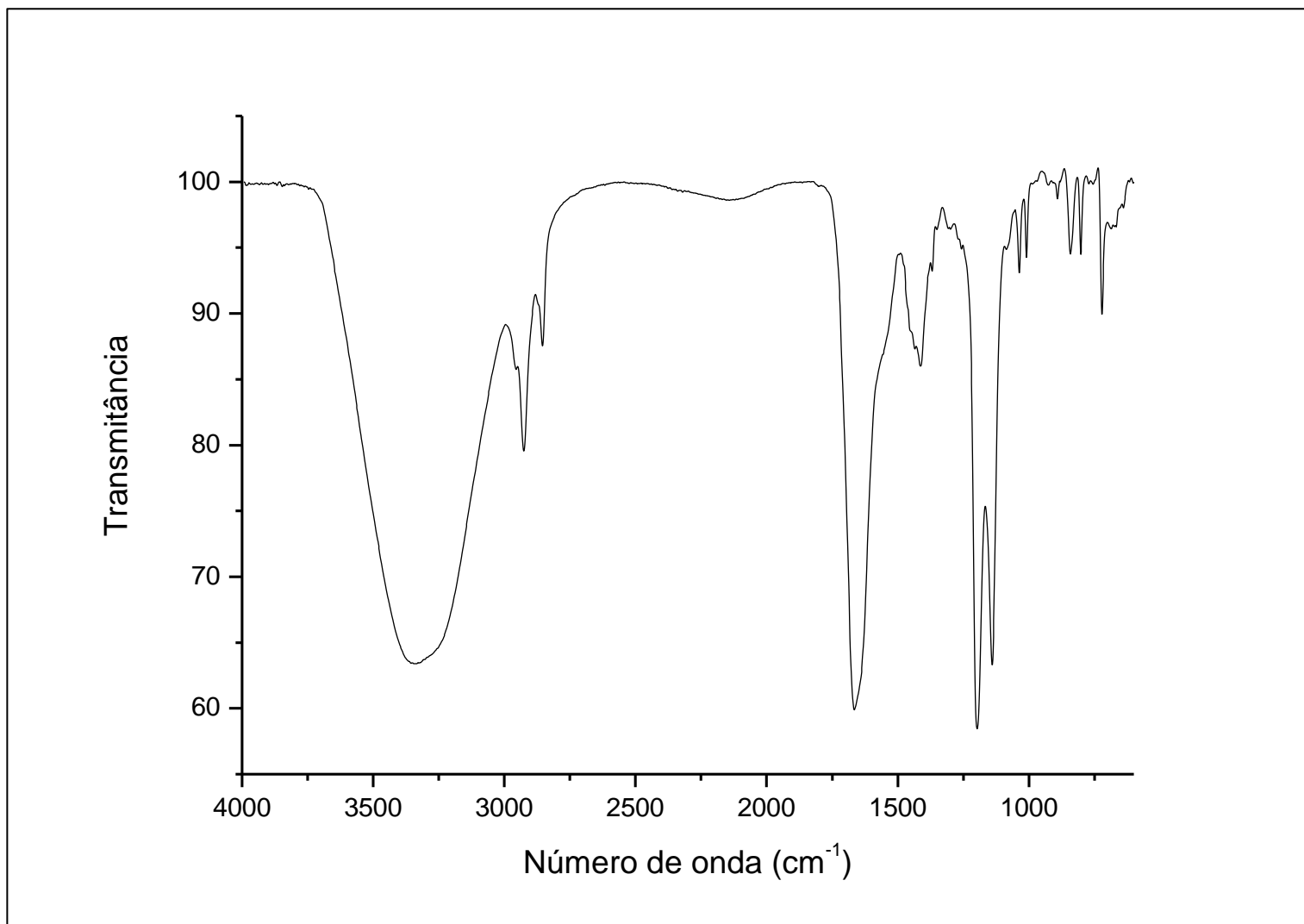


Figura 115: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **21b**.

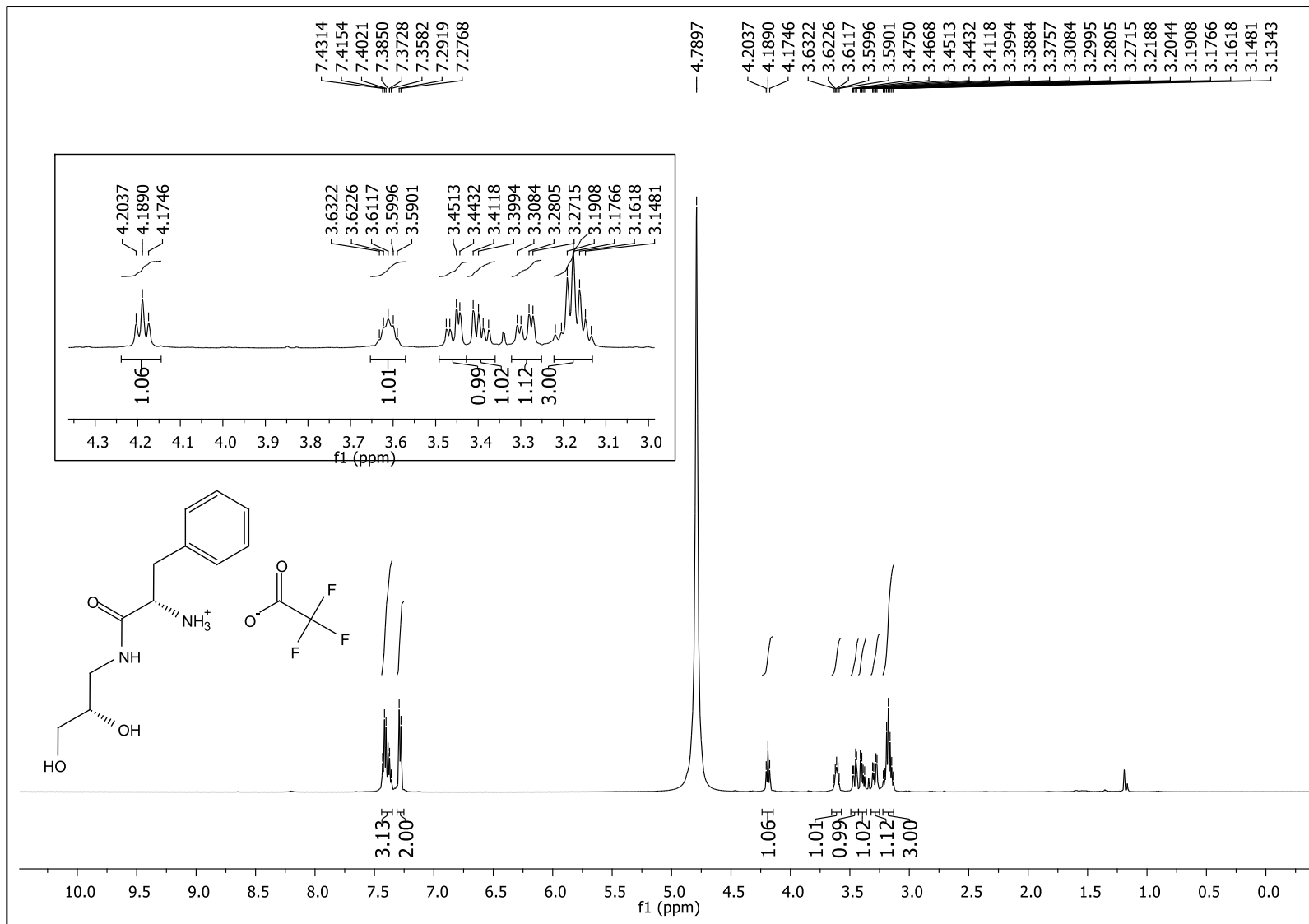


Figura 116: Espectro de RMN de ¹H do composto **21c** (D₂O, 500 MHz).

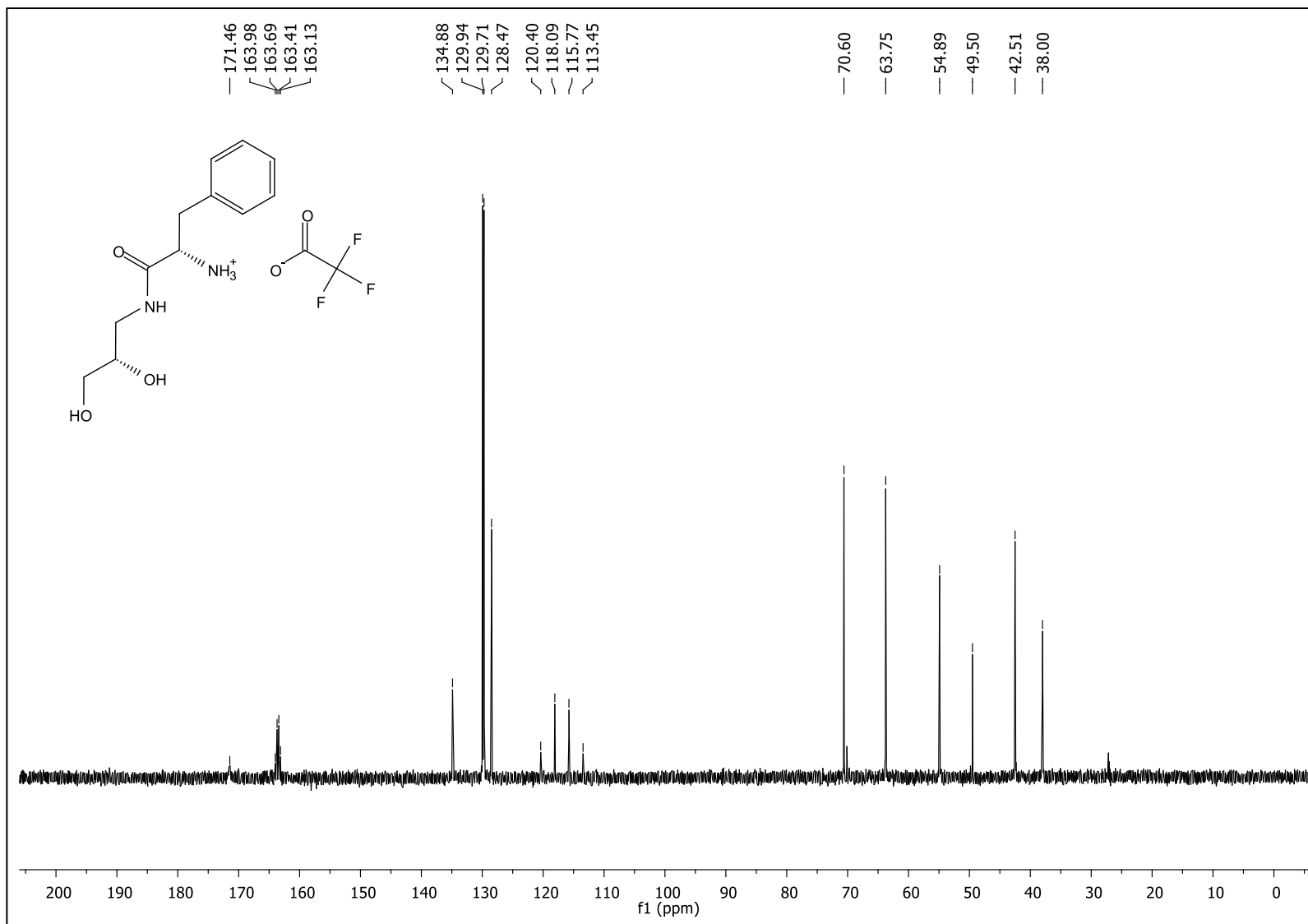


Figura 117: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21c** (D₂O, 125 MHz).

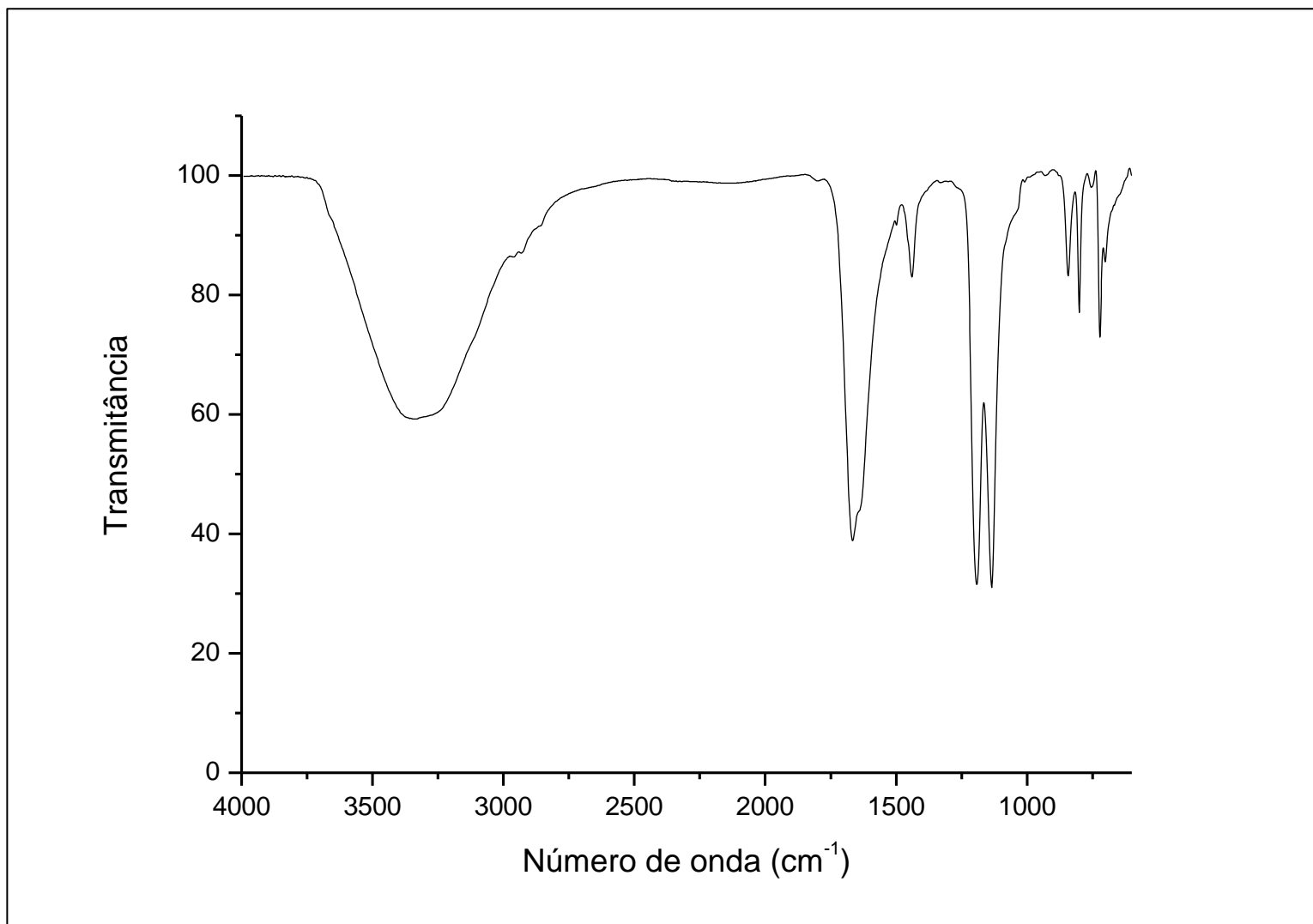


Figura 118: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **21c**.

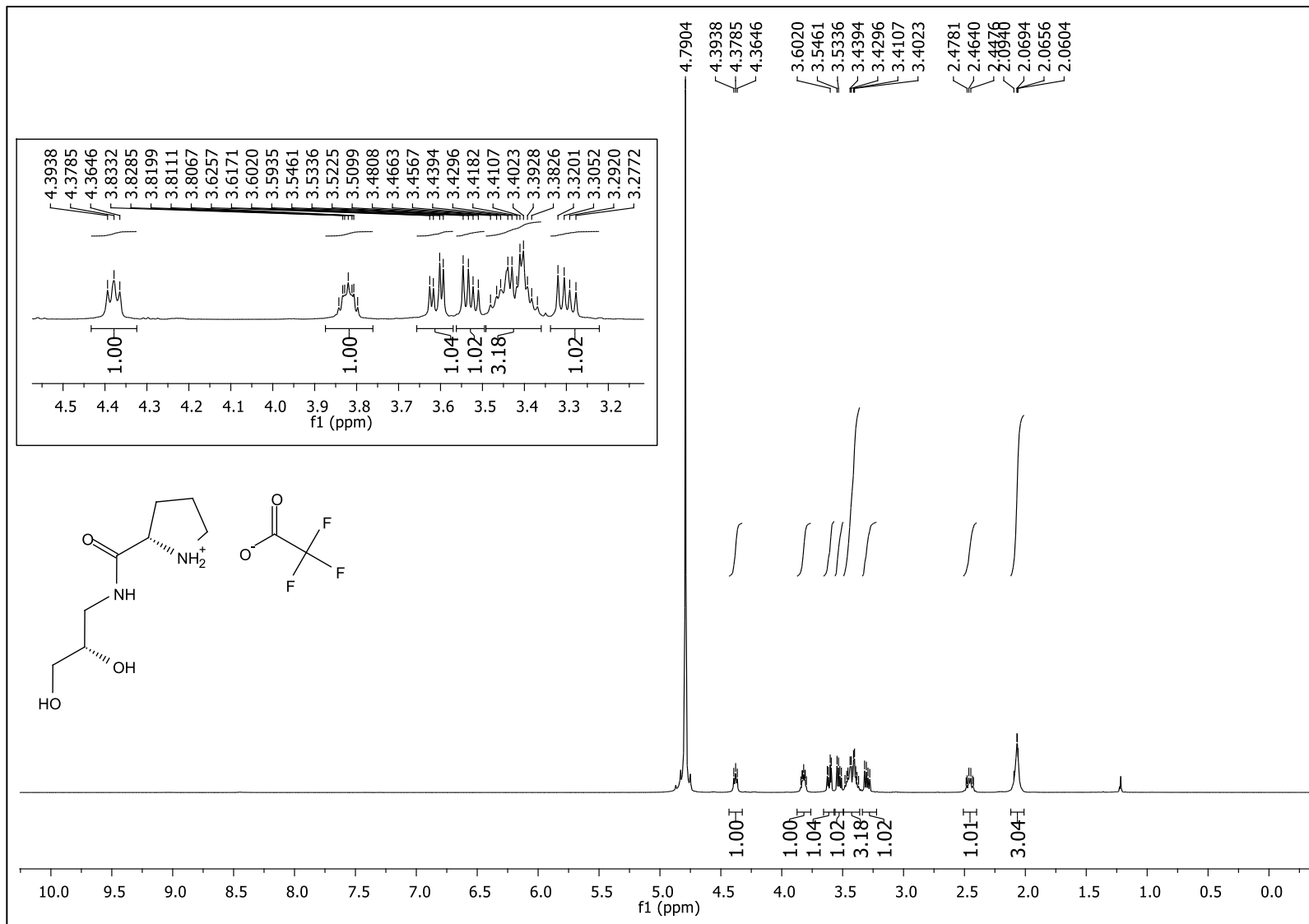


Figura 119: Espectro de RMN de ^1H do composto **21d** (D_2O , 500 MHz).

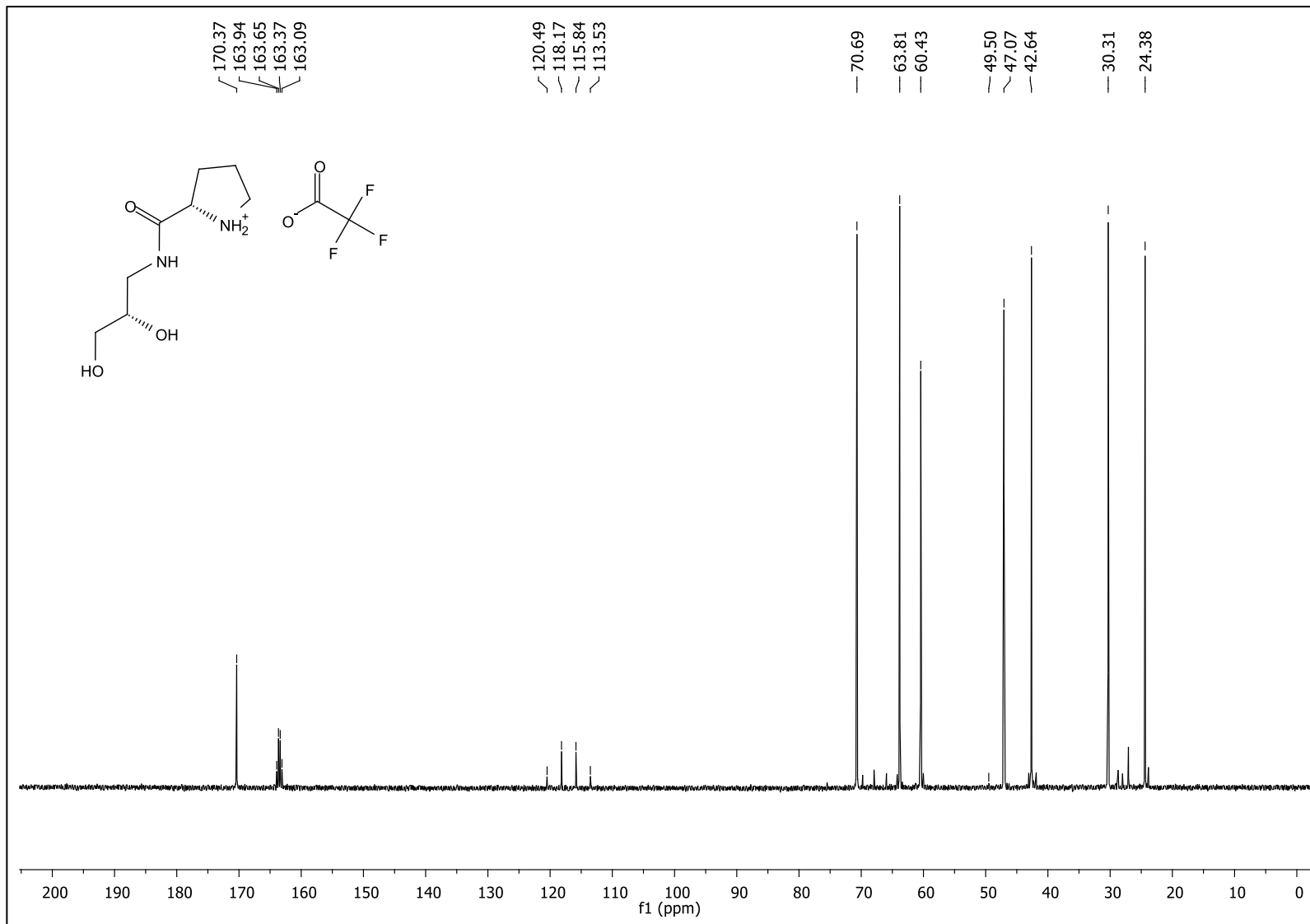


Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **21d** (D_2O , 125 MHz).

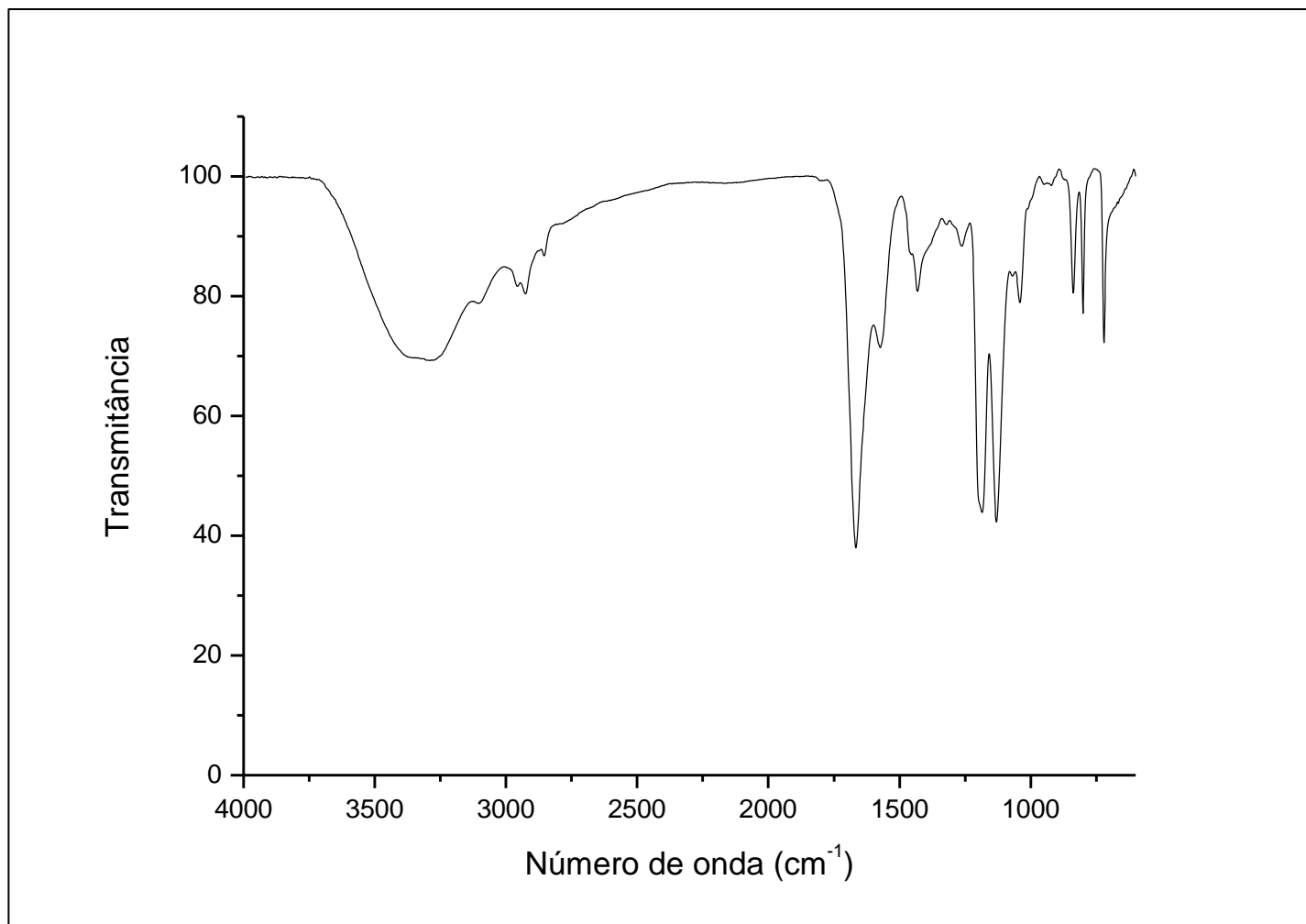


Figura 121: Espectro no IV (ATR) ν (cm⁻¹) do composto **21d**.

APÊNDICE B

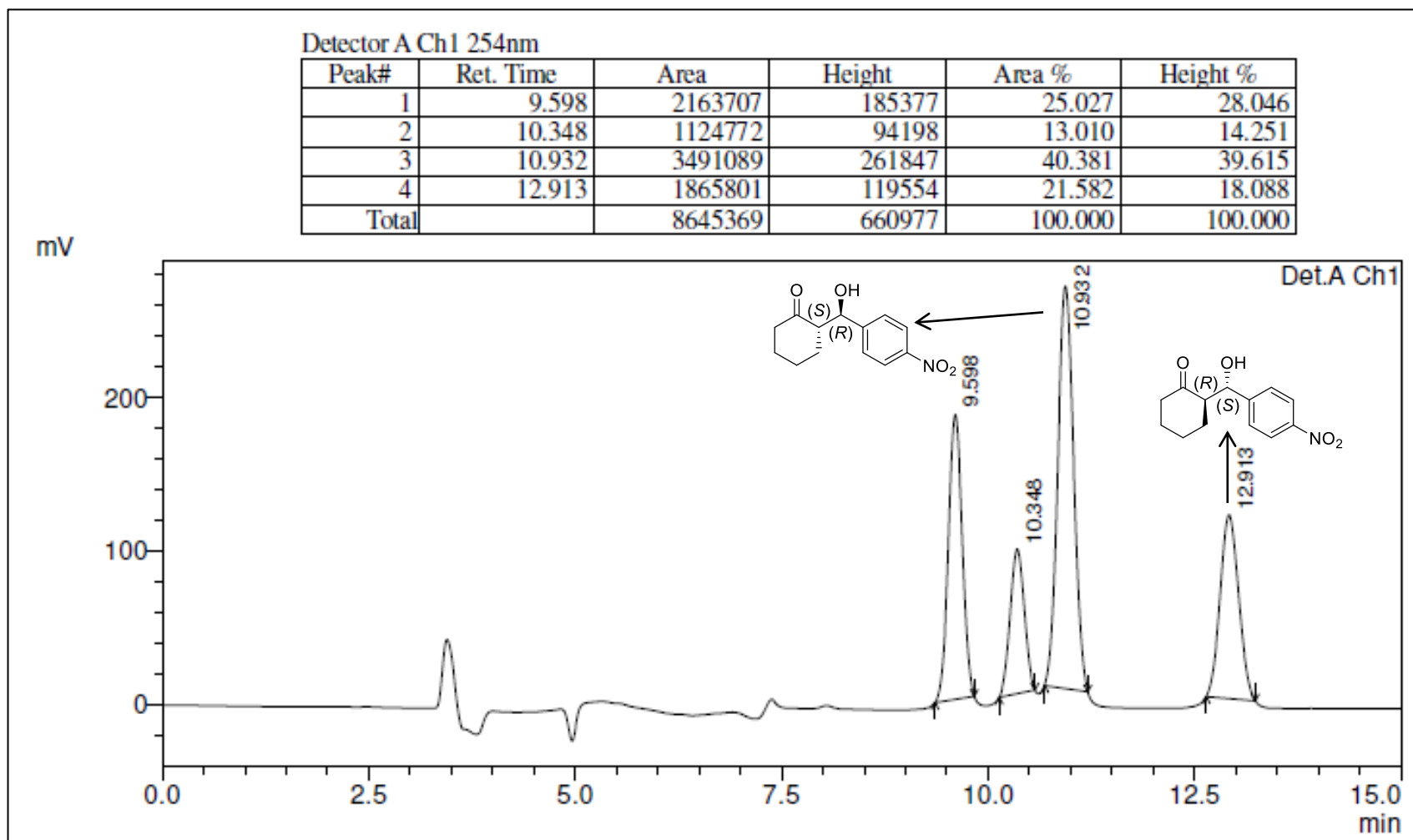


Figura 122: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto **9a**.

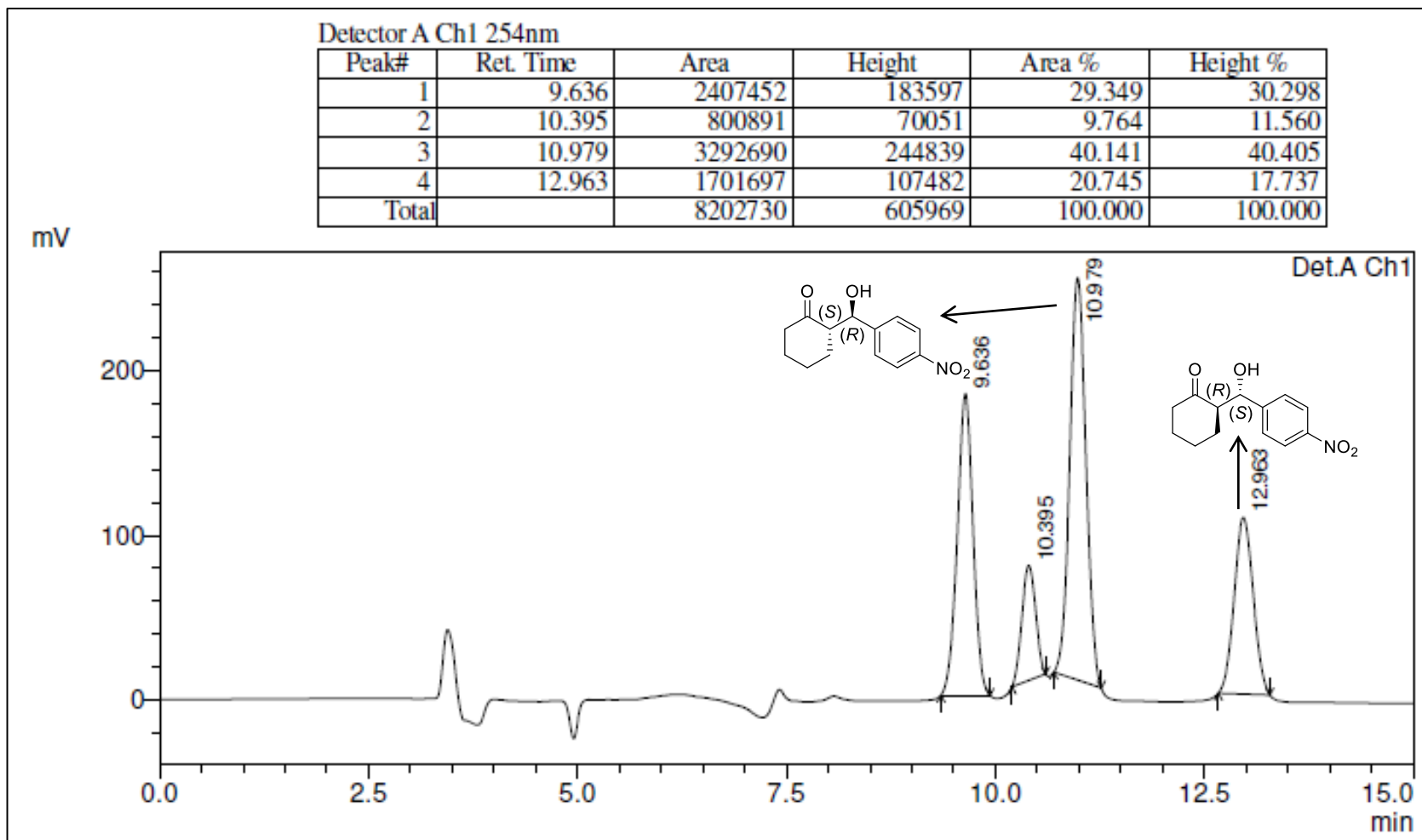


Figura 123: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto **9b**.

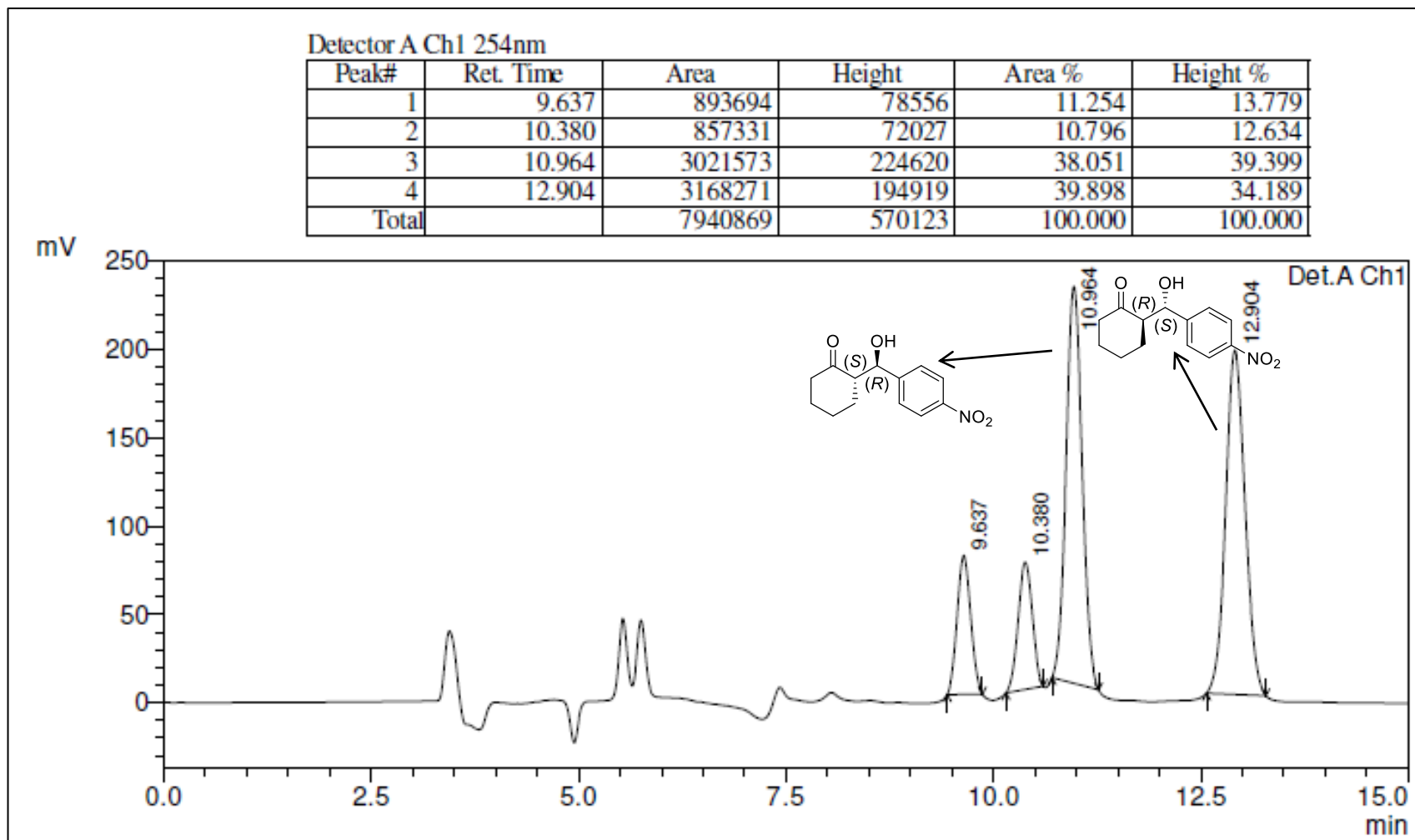


Figura 124: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto **9c**.

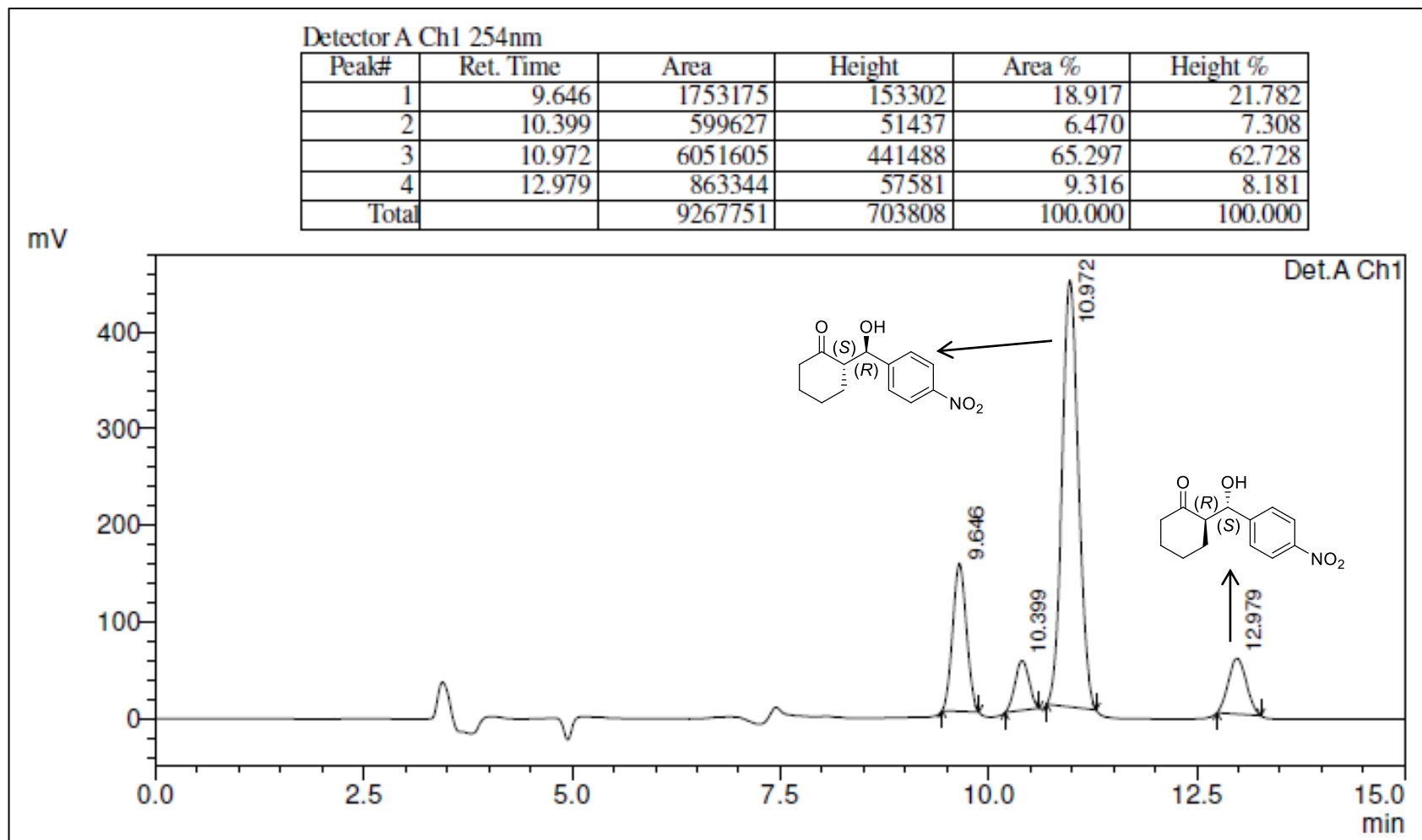


Figura 125: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto **9d**.

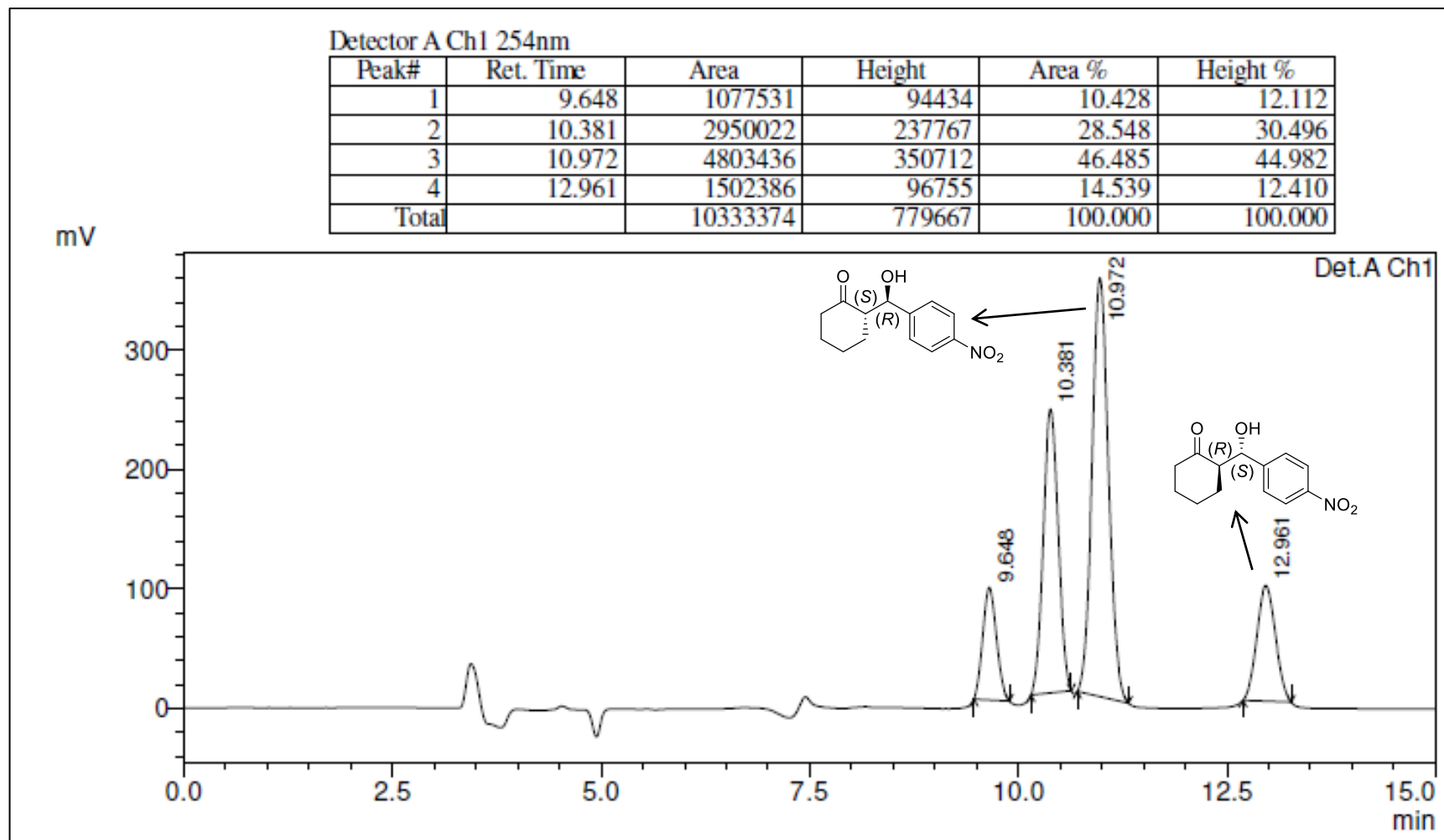


Figura 126: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto **21a**.

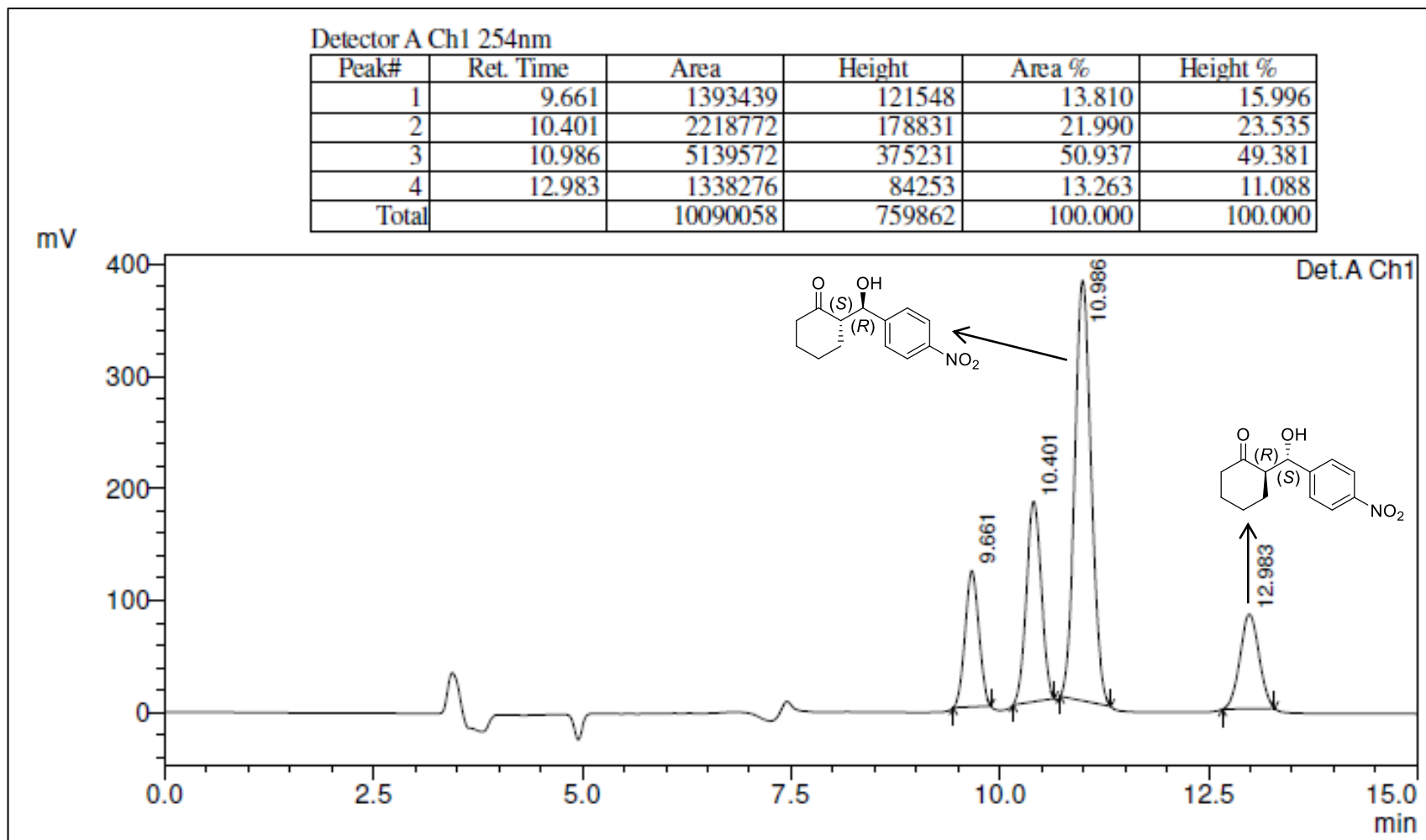


Figura 127: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto **21b**.

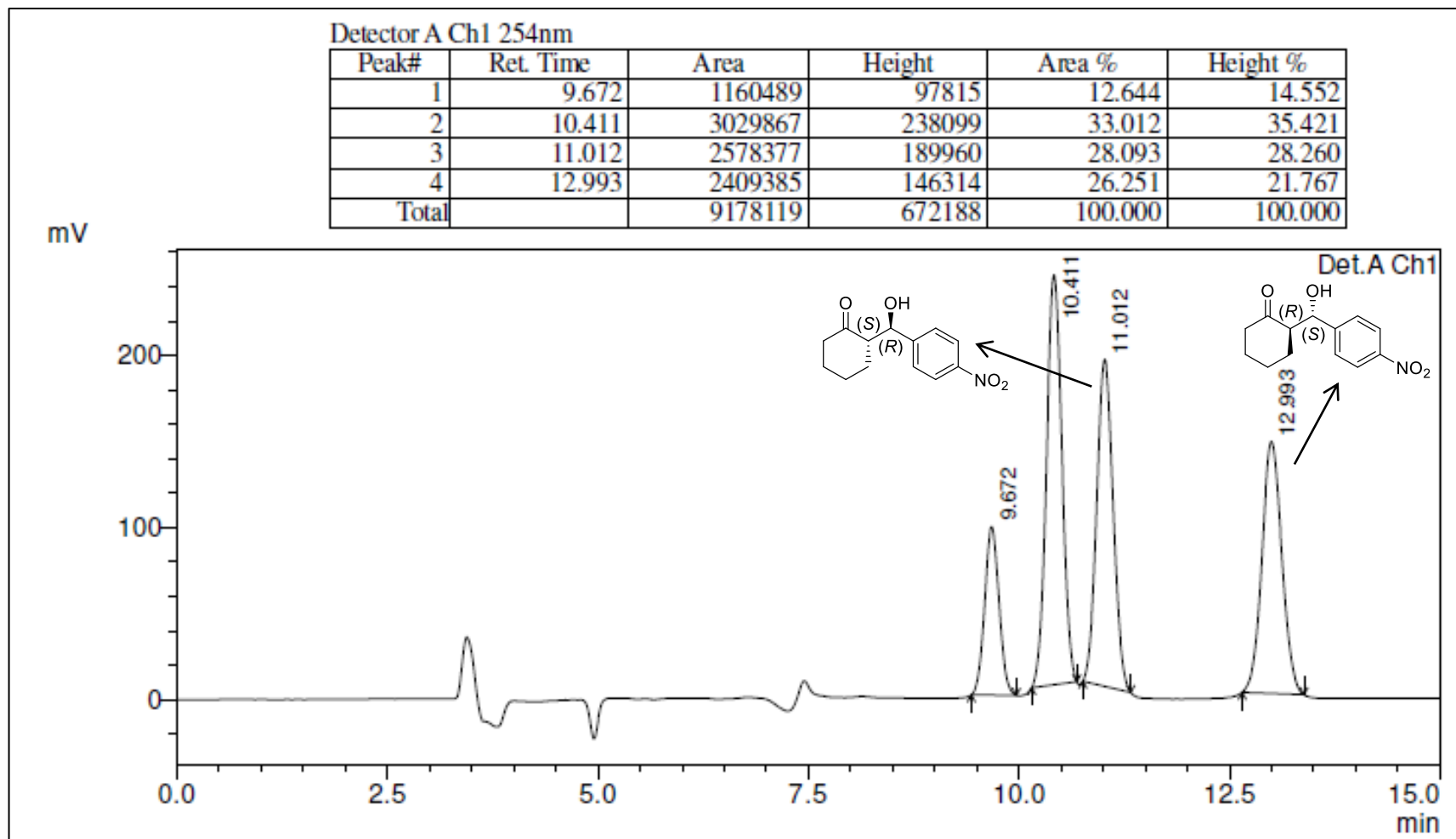


Figura 128: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto **21c**.

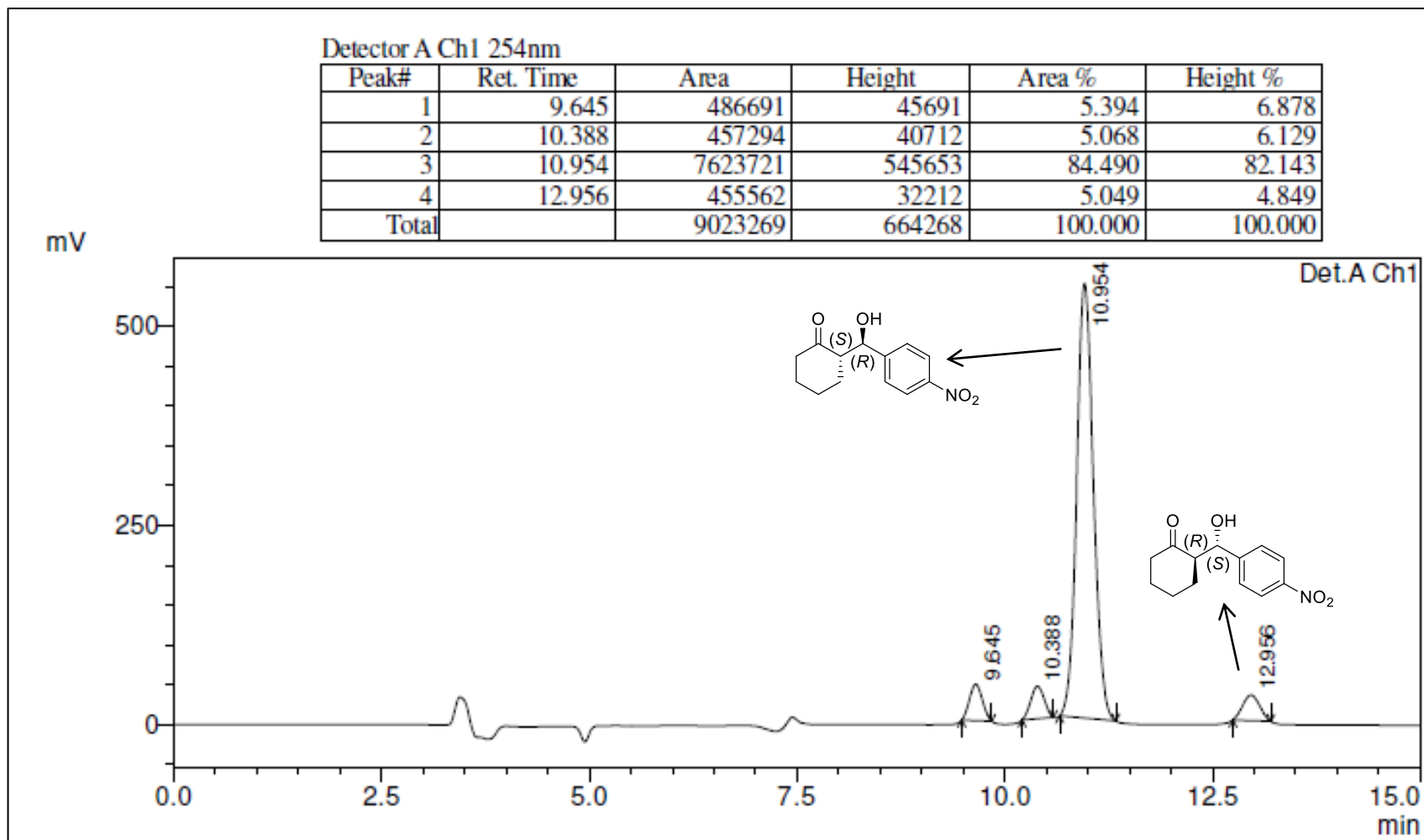


Figura 129: Cromatograma do aduto da reação de adição aldólica catalisada pelo composto **21d**.