

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“Síntese e Aplicação de Organocatalisadores em
Reações de Epoxidação Assimétricas Visando a
Síntese de Compostos Bioativos”**

Anna Maria Deobald*

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM QUÍMICA, área de concentração: Química Orgânica.

Orientadora: Prof^a Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

Co-Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

*** Bolsista FAPESP**

São Carlos - SP
2013

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

D418sa

Deobald, Anna Maria.

Síntese e aplicação de organocatalisadores em reações de epoxidação assimétricas visando a síntese de compostos bioativos / Anna Maria Deobald. -- São Carlos : UFSCar, 2013.
230 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2013.

1. Síntese orgânica. 2. Epoxidação. 3. Organocatálise assimétrica. 4. Compostos bioativos. I. Título.


CDD: 547.2 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Doutorado

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de doutorado da candidata **Anna Maria Deobald**, realizada em 22 de março de 2013:*




Prof. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa



Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha



Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade



Prof. Dr. Antonio Luiz Braga



Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira

Dedico esse trabalho a minha família, a base do que sou.

“Não há vento favorável para quem não sabe aonde quer chegar”

(Sêneca)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força e bons ventos que conduzem a minha vida.

A minha família. Meu pai Alfredo, minha mãe Maria, meus irmãos Jader e Gabriel, minhas cunhadinhas Dani e Bruna, pelo apoio, carinho e compreensão nos momentos de ausência forçados pela distância. Em especial aos meus pais por sempre me apoiarem em minhas decisões, dando força e incentivo em minha vida.

Ao meu namorado Dioni, pelo carinho, apoio e pelos momentos de descontração e tranquilidade, longe das reações químicas.

Aos amigos do lab e do coração, Karla (Kapixaba), Júlia (Ju) e Rodrigo (Jaca), pelos momentos de diversão durante as pausas do café ou almoços no RU, e também as discussões sobre química.

A todos os colegas do laboratório, em especial a minha IC Bianca.

Aos professores Arlene e Márcio pela orientação e auxílio durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores Kleber, Giba e Quezia pelas contribuições. Ao professor Marco pela realização dos cálculos teóricos.

Aos amigos e colegas de outros laboratórios. Em especial a Roberta do PN, pela ajuda nos ensaios biológicos.

A todos os professores e funcionários do DQ que de uma forma ou de outra forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

A FAPESP pela bolsa.

LISTA DE ABREVIATURAS

Boc = *tert*-Butoxicarbonila

CG = Cromatografia Gasosa

CLAE = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

COSY = Espectroscopia de Correlação

CTF = Catálise por Transferência de Fase

DIBAL-H = Hidreto de di-isobutilalumínio

DBU = 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno

DCM = Diclorometano

DIC = *N,N*-Diisopropilcarbodiimida

DMAP = 4-Dimetilaminopiridina

DMF = Dimetilformamida

DMSO = Dimetilsulfóxido

E = Eletrófilo

EAD = Eletroantenograma

EDA = Etilenodiamina

ee = Excesso enantiomérico

ESI = Ionização por Spray de Elétrons

FGI = Interconversão de Grupos Funcionais

J = Constante de acoplamento

HOMO = Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

HMPA = Hexametilfosforamida

HRMS = Espectrometria de Massas de Alta Resolução

HSQC = “Heteronuclear Single Quantum Correlation”

IC₅₀ = Metade da Concentração Máxima Inibitória

LUMO = Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

M = Molar

MS = Massas

NOE = Efeito Overhouse Nuclear

Nu = Nucleófilo

PEG = Polietilenoglicol

r.d. = Relação diastereoisomérica

Ref. = Referência

Rend. = Rendimento

RMN = Ressonância Magnética Nuclear

SOMO = Orbital Molecular Ocupado por Um Elétron

TBHP = Hidroperóxido de *tert*-Butila

TEA = Trietilamina

TBAF = Fluoreto de tetrabutílamônio

Tf = Triflato ou Trifluorometanosulfonato

THF = Tetraidrofurano

TLC = “Thin Layer Chromatography”

TMS = Trimetilsilano

$[\alpha]_D^{25}$ = Rotação óptica específica

δ = Deslocamento químico

λ = Comprimento de onda

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Organocatalisadores sintetizados.....	28
Tabela 2 – Avaliação dos organocatalisadores sintetizados na reação de epoxidação do cinamaldeído.....	30
Tabela 3 – Variação do solvente reacional na reação de epoxidação.....	31
Tabela 4 – Avaliação dos organocatalisadores frente a epoxidação da chalcona.....	41
Tabela 5 – Avaliação das condições reacionais na epoxidação da chalcona.....	42
Tabela 6 – Otimização da reação sequencial de epoxidação/Passerini.....	52
Tabela 7 – Dados de NOE observados para os diastereoisômeros do composto 15a ...	59
Tabela 8 – Porcentagem de inibição das epoxi- α -aciloxicarboxamidas 15a-e	61
Tabela 9 – Condições empregadas na separação dos estereoisômeros dos epóxi-aldeídos.....	124
Tabela 10 - Condições empregadas na separação dos estereoisômeros das epóxi-cetonas sintetizadas.....	125
Tabela 11 - Epoxi- α -aciloxicarboxamidas separadas por HPLC e condições empregadas.....	126

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Principais rotas aminocatalíticas para funcionalização de aldeídos.....	6
Esquema 2- Ativação de aldeídos pela ação de aminocatalisadores.....	7
Esquema 3- Reação dominó catalisada por íon imínio/enamina.....	7
Esquema 4- Empregos sintéticos de epóxidos α -carbonílicos.....	8
Esquema 5 – Epoxidação de Sharpless.....	9
Esquema 6 – Epoxidação de Jacobsen-Katsuki.....	10
Esquema 7 – Epoxidação de Shi.....	11
Esquema 8 – Condensação de Darzens organocatalisada.....	12
Esquema 9 – Epoxidação através de catálise por transferência de fase.....	13
Esquema 10 – Epoxidação via íon imínio/enamina.....	15
Esquema 11 – Epoxidação de enonas via ativação não-covalente.....	16
Esquema 12 – Epoxidação de enais α -substituídos.....	16
Esquema 13 – Reação de Passerini.....	18
Esquema 14 – Mecanismo da Reação de Passerini.....	18
Esquema 15 - Mecanismo de inibição das cisteína proteases por epóxidos.....	20
Esquema 16 - Análise retrossintética dos catalisadores.....	26
Esquema 17 - Síntese dos haletos de arila.....	26
Esquema 18 - Síntese do éster metílico da <i>N</i> -Boc <i>L</i> -prolina.....	27
Esquema 19 – Síntese dos organocatalisadores 1.....	27
Esquema 20 – Condições otimizadas para reação de epoxidação dos aldeídos α,β -insaturados.....	32
Esquema 21 – Derivatização dos epóxi-aldeídos obtidos.....	34
Esquema 22 – Mecanismo de epoxidação via aminocatálise.....	38
Esquema 23 – Condições otimizadas para a reação de epoxidação de chalconas.....	43
Esquema 24 - Mecanismo de epoxidação de chalconas por β -amino-alcoóis.....	49
Esquema 25 – Avaliação de catalisadores <i>N</i> - ou <i>O</i> -protegidos na epoxidação da chalcona.....	50

Esquema 26 – Reação de epoxidação/Passerini <i>one pot</i>	51
Esquema 27 - Epoxi- α -aciloxicarboxamidas sintetizadas via reação de epoxidação/Passerini.....	53
Esquema 28 – Análise retrossintética do componente feromonal da <i>T. arnobia</i>	63
Esquema 29 – Síntese do intermediário diino 18	64
Esquema 30 – Síntese do intermediário 19	64
Esquema 31 – Síntese racêmica do feromônio da <i>T. arnobia</i>	65
Esquema 32 – Síntese do epoxi-álcool 4e em diferentes escalas de reação.....	66
Esquema 33 – Síntese do epoxi-álcoois (<i>R,R</i>)- 4e e (<i>S,S</i>)- 4e utilizados na síntese do feromônio.....	66
Esquema 34 – Síntese dos estereoisômeros do feromônio via organocatálise.....	67

LISTA DE FIGURAS

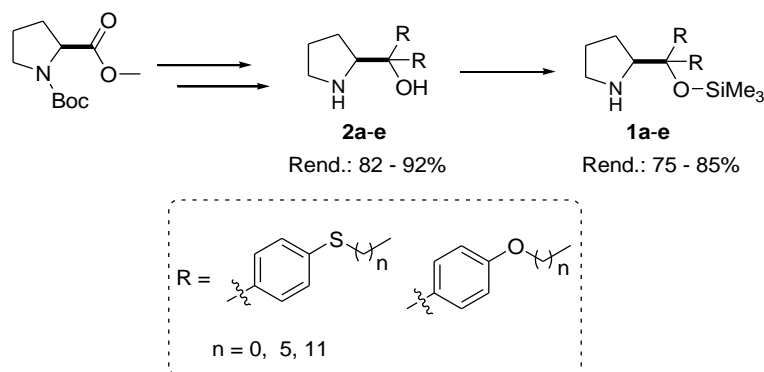
Figura 1- Pilares da catálise assimétrica.....	2
Figura 2- Organocatalisadores covalentes.....	4
Figura 3- Organocatalisadores não-covalentes.....	4
Figura 4- Número percentual de publicações em diferentes campos da organocatálise no site Web of Knowledge SM	5
Figura 5 – Catalisador de Juliá-Colonna.....	14
Figura 6 – Compostos que inibem as cisteínoproteases.....	19
Figura 7- Componente do feromônio da lagarta <i>Thyrinteina arnobia</i>	21
Figura 8 – Epoxi-aldeídos sintetizados via organocatálise.....	33
Figura 9 – Cromatogramas da mistura racêmica e da reação organocatalisada.....	36
Figura 10 – Região expandida do espectro de RMN de ¹ H do composto 5a	37
Figura 11 – Formação do íon imínio na ativação via aminocatálise.....	39
Figura 12 – Catalisadores utilizados na epoxidação de chalconas.....	40
Figura 13 – Epoxi-cetonas enantioenriquecidas sintetizadas via organocatálise.....	44
Figura 14 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 11i	46
Figura 15 – Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 11i	47
Figura 16 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 11i	48
Figura 17 – Diastereoisômeros obtidos para o composto 15a	55
Figura 18 – Expansão da região do espectro de RMN ¹ H do composto 15a	56
Figura 19. Estruturas otimizadas, energias relativas, distribuição de Boltzmann e distâncias interatômicas para 15a'	57
Figura 20. Estruturas otimizadas, energias relativas, distribuição de Boltzmann e distâncias interatômicas para 15a''	58

RESUMO

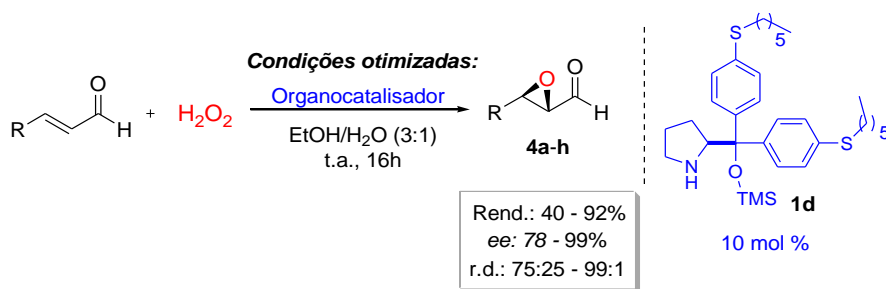
Síntese e Aplicação de Organocatalisadores em Reações de Epoxidação Assimétricas Visando a Síntese de Compostos Bioativos

Tendo em vista a importância e o crescimento do emprego da organocatálise como uma ferramenta na síntese orgânica, neste trabalho foi sintetizada uma nova classe de organocatalisadores derivados da prolina que foi aplicada em reações de epoxidação de duplas ligações conjugadas deficientes de elétrons. Adicionalmente a metodologia desenvolvida foi empregada na síntese de compostos bioativos.

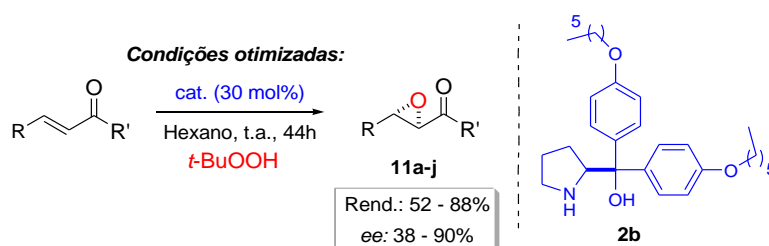
Inicialmente, obtivemos dois tipos de organocatalisadores inéditos mostrados no esquema abaixo. Eles foram sintetizados a partir de um derivado da prolina, aminoácido barato e comercial, em duas ou três etapas sintéticas com bons rendimentos globais.



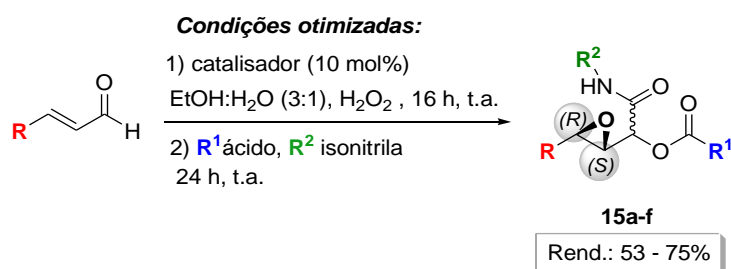
Os organocatalisadores **1a-e** foram empregados na epoxidação de aldeídos α,β -insaturados, sendo que os melhores resultados foram obtidos com o catalisador **1d**. Os epoxi-aldeídos **4a-h** foram obtidos com bons rendimentos, relações diastereoisoméricas e excessos enantioméricos. Cabe ressaltar que nesta metodologia foi possível empregar condições brandas e solventes não agressivos ao meio ambiente (água e etanol).



Os amino-álcoois **2a-e** foram utilizados como catalisadores na epoxidação de chalconas levando a formação das epoxi-cetonas **11a-j** com bons rendimentos e excessos enantioméricos. Os melhores resultados foram obtidos com o catalisador **2b**.

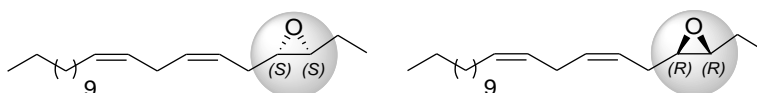


A metodologia desenvolvida para epoxidação de enais foi empregada na síntese de epoxi- α -aciloxicarboxamidas através de uma reação *one pot* sequencial de epoxidação/reação de Passerini. Os compostos **15a-f** obtidos são inéditos e tiveram sua atividade avaliada frente à inibição das catepsinas K, V e L, mostrando porcentagens inibitórias boas para dois compostos.



Ainda, a metodologia de epoxidação organocatalisada de aldeídos α,β -insaturados foi utilizada na síntese assimétrica de dois estereoisômeros do 3,4-epoxi-6,9-eneicosadieno (**16**), possível componente do feromônio sexual da mariposa *Thyrinteina arnobia*, inseto-praga de eucalipto e outras plantas nativas brasileiras.

Estereoisômeros do composto 16 obtidos via organocatálise:

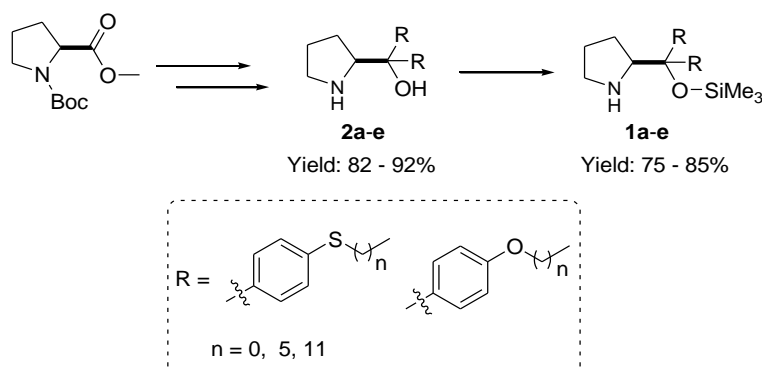


ABSTRACT

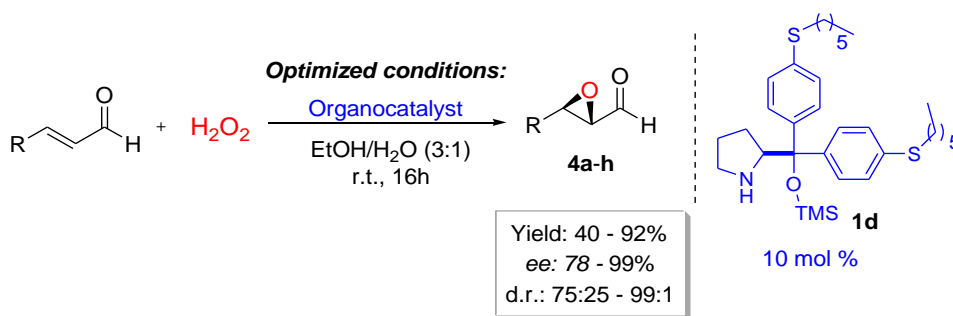
Synthesis and Application of Organocatalysts in Asymmetric Epoxidation Reactions Aiming at the Synthesis of Bioactive Compounds

Given the importance and growth of organocatalysis as an important tool in organic synthesis, in this work a new class of organocatalysts derived from proline was synthesized and applied in epoxidation reactions of electron deficient conjugated double bonds. Additionally, the methodology was employed in the synthesis of bioactive compounds.

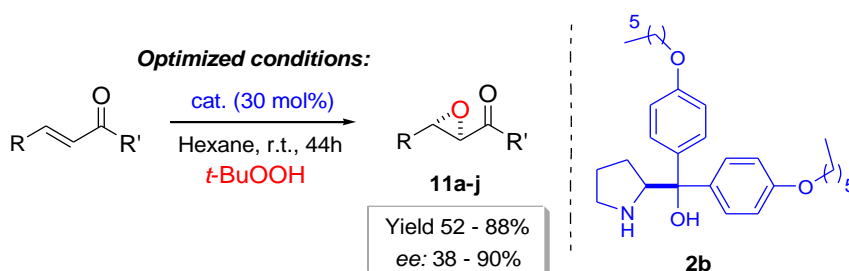
Initially, the new organocatalysts were prepared as shown in the scheme below. They were synthesized from proline, an inexpensive and commercially available amino acid, in two or three steps with good overall yields.



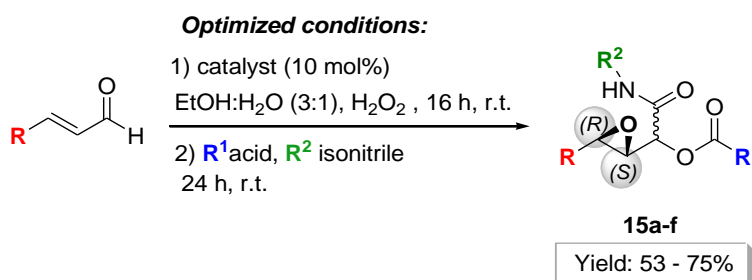
The organocatalysts **1a-e** were employed in the epoxidation of α,β -unsaturated aldehydes. The best results were obtained with catalyst **1d**, furnishing the epoxy-aldehydes **4a-h** in good yields, diastereoisomeric ratio and enantiomeric excesses. It is worthy to note that this methodology could employ mild conditions and environmental friendly solvents (water and ethanol).



The amino-alcohols **2a-e** were used as catalysts in the epoxidation of chalcones leading to formation of the epoxy-ketones **11a-j** with good yields and enantiomeric excesses. The best results were obtained using the catalyst **2b**.

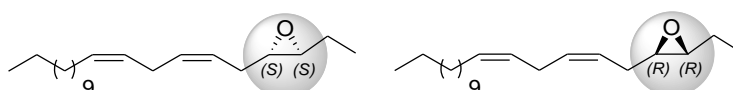


The developed methodology for epoxidation of enals was further employed in the synthesis of α -epoxy-aciloxycarboxamides through a one pot Tandem epoxidation/Passerini reaction. Compounds **15a-f** are novel and had their activity evaluated from the inhibition of cathepsins K, V and L, showing interesting inhibitory percentages for two compounds.



This methodology was also applied in the asymmetric synthesis of two stereoisomers of 3,4-epoxy-6,9-eneicosadiene (**16**), possible sex pheromone component of the moth *Thyrinteina arnobia*, a serious pest of eucalyptus and other native plants in Brazil.

Stereoisomers of compound 16 obtained via organocatalysis:



SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	VII
LISTA DE TABELAS.....	IX
LISTA DE ESQUEMAS.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XII
RESUMO.....	XIII
ABSTRACT.....	XV
INTRODUÇÃO.....	1
1- INTRODUÇÃO.....	2
1.1- Organocatálise Assimétrica.....	2
1.1.1- Métodos de Ativação da Organocatálise.....	3
1.1.2 – Aminocatálise.....	5
1.2 – Reações de Epoxidação Assimétricas Catalíticas.....	8
1.2.1 – Reações de Epoxidação Catalisadas por Metais.....	9
1.2.2 – Reações de Epoxidação Organocatalisadas.....	11
1.2.3 – Epoxidação de Sistemas α,β -Insaturados.....	12
1.3 – Reações Multicomponentes.....	17
1.3.1 - Reações de Passerini.....	17
1.4 - Atividade biológica de epoxi-peptídeos e epoxi-azapeptídeos.....	19
1.5 – Feromônios.....	20
1.5.1 – Feromônio sexual da <i>Thyrinteina arnobia</i>	21
OBJETIVOS.....	22
2- OBJETIVOS.....	23
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	24
3 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	25
3.1- Síntese de novos organocatalisadores.....	25
3.2- Aplicações dos catalisadores sintetizados em reações de epoxidação de aldeídos α,β -insaturados em meio aquoso.....	29
3.3- Aplicações dos novos organocatalisadores sintetizados em reações de epoxidação de chalconas.....	40
3.4- Aplicação da Metodologia Desenvolvida na Reação Sequencial <i>One Pot</i> de Epoxidação/Passerini.....	51
3.5- Avaliação da atividade biológica das epoxi- α -aciloxicarboxamidas sintetizadas frente à inibição de catepsinas.....	60

3.6- Síntese Assimétrica do Componente do Feromônio Sexual da <i>Thyrinteina arnobia</i>	62
PARTE EXPERIMENTAL.....	69
4- PARTE EXPERIMENTAL.....	70
4.1- Materiais e Métodos.....	70
4.1.1- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	70
4.1.2- Espectrometria de Massas.....	70
4.1.3- Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	70
4.1.4- Cromatografia Líquida de alta eficiência.....	71
4.1.5- Microondas.....	71
4.1.6- Rotaevaporadores.....	71
4.1.7- Polarímetro.....	72
4.1.8- Ponto de fusão.....	72
4.1.9- Solventes e reagentes.....	72
4.2- Procedimentos experimentais.....	73
4.2.1- Preparação dos catalisadores.....	73
4.2.1.1- Procedimento geral para síntese dos haletos empregados no preparo dos organocatalisadores.....	73
4.2.1.2- Síntese do (S)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1- <i>terc</i> -butila-2-metila (3).....	75
4.2.1.3- Procedimento geral para síntese dos organocatalisadores 1a-e e 2a-e	76
4.2.1.3.1- Dados dos organocatalisadores 1a-e	77
4.2.1.3.2- Dados dos organocatalisadores 2a-e	80
4.2.2- Procedimento geral para síntese dos aldeídos α,β -insaturados não comerciais ⁷⁷	82
4.2.3- Procedimento para síntese do (<i>E</i>)-4-(benziloxi)-2-butenal ⁹⁴	83
4.2.4- Procedimento geral para reação de epoxidação dos aldeídos α,β -insaturados.....	84
4.2.5- Dados dos epoxi-álcoois 5a-h	85
4.2.6- Procedimento geral para preparo dos padrões racêmicos dos epoxi-álcoois.....	88
4.2.7- Procedimento geral para reação de esterificação dos epoxi-álcoois ⁹⁵	88
4.2.8- Procedimento geral para a síntese das chalconas ⁸³	89
4.2.8.1- Dados das chalconas sintetizadas.....	89
4.2.9- Procedimento geral para reação de epoxidação assimétrica das chalconas.....	92

4.2.9.1- Dados dos epoxi-cetonas 11a -.....	92
4.2.10- Procedimento geral para preparo dos padrões racêmicos das epoxi-cetonas ⁹⁶	95
4.2.11- Procedimento geral para reação sequencial <i>one pot</i> de epoxidação/Passerini.....	96
4.2.11.1- Dados das epoxi- α -aciloxicarboxamidas 15a-f	96
4.2.12- Procedimento geral para os ensaios de inibição das catepsinas K, V e L ⁸⁹	100
4.2.13- Procedimento para síntese do 1,4-hexadecadiino (18).....	100
4.2.14- Procedimento geral para síntese do (3-etil-2-oxiranil)metil trifluorometanosulfonato (19).....	101
4.2.15- Procedimento para síntese do 1-tridecino (20).....	101
4.2.16- Procedimento para síntese do (1,4-hexadecadiinil)trimetilsilano (22).....	102
4.2.17- Procedimento para síntese do 2-etil-3-((2Z,5Z)-heptadeca-2,5-dienil)oxirano (16).....	102
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	105
5- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	106
REFERÊNCIAS.....	108
6- REFERÊNCIAS.....	109
ANEXOS.....	123
Cromatogramas de CLAE.....	127
Espectros selecionados.....	152
Espectros de massas dos compostos 4e, 16 a 22	227

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

1.1- Organocatálise Assimétrica

A síntese de compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos vem sendo amplamente explorada, devido principalmente à atividade diferenciada que os pares de enantiômeros possuem frente a alguns sistemas biológicos, levando a diferentes respostas nos organismos vivos. Esta diferenciação agrega cada vez mais valor a produtos enantiomericamente enriquecidos, principalmente nos campos farmacológicos, agroquímicos, de perfumaria e flavorizantes, e levam os químicos sintéticos a buscar o desenvolvimento de metodologias com elevada indução assimétrica.¹

Dentre as abordagens assimétricas exploradas nos últimos anos, tem-se destacado o emprego de catalisadores devido principalmente à economia atômica que estes proporcionam quando comparados com o uso de auxiliares quirais ou solventes quirais.² Durante muitos anos, a catálise assimétrica permaneceu ancorada sob os pilares dos catalisadores metálicos e das enzimas (biocatálise), porém mais recentemente, a organocatálise assimétrica foi introduzida como uma nova vertente (Figura 1).³

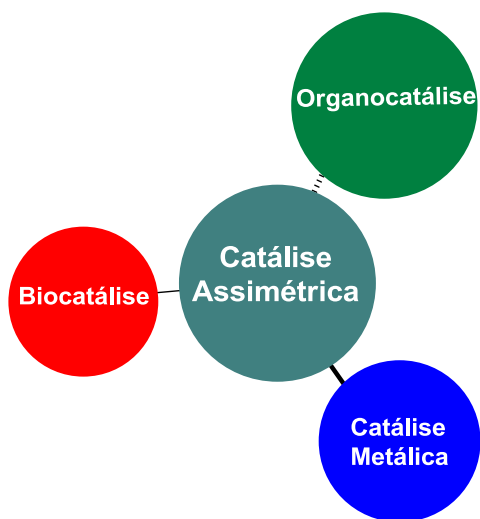


Figura 1- Pilares da catálise assimétrica.

A organocatálise pode ser definida como a aceleração de reações por compostos orgânicos de baixo peso molecular (catalisadores) na ausência de metais.⁴ A aplicação da organocatálise tem se destacado em diversas classes de reações por apresentar vantagens, como possuir fácil manuseio, os catalisadores não são sensíveis ao ar e água, o que confere simplicidade operacional e permite o emprego de água como solvente reacional em alguns casos.⁵ Além de ser relativamente barata, a organocatálise faz uso de precursores quirais provenientes de fontes naturais e comercialmente disponíveis (aminoácidos, alcalóides, açúcares, etc). Outra vantagem é a ausência de metais durante a catálise, o que é muito importante na síntese de fármacos que não podem conter contaminantes metálicos ao final de sua síntese.⁶ Todos estes fatores, adicionados a economia atômica que os organocatalisadores apresentam, concordam com os princípios da Química Verde e conduzem ao emprego cada vez maior da organocatálise em síntese assimétrica.⁷

1.1.1- Métodos de Ativação da Organocatálise

A organocatálise possui dois métodos gerais de ativação, podendo ser classificada em **covalente** e **não-covalente**.⁸ No primeiro caso, o intermediário reativo é formado por uma ligação covalente entre o substrato e o catalisador durante o ciclo catalítico. As catálises nucleofílicas empregando bases de Lewis, aminas ou fosforanas, são exemplos de organocatálise covalente, nas quais são formados íons acilamônio ou acilfosfônio como intermediários. Os aminocatalisadores são exemplos de organocatalisadores covalentes amplamente explorados em reações aldólicas e de adição de Michael. Neste caso, os intermediários formados durante o ciclo catalítico são o íon imínio e/ou a enamina.^{6,9} Outra classe de catalisadores covalentes são os carbenos quirais amplamente explorados em síntese assimétrica.¹⁰ Os organocatalisadores mostrados na Figura 2 ativam o substrato covalentemente formando um intermediário reativo durante a reação.

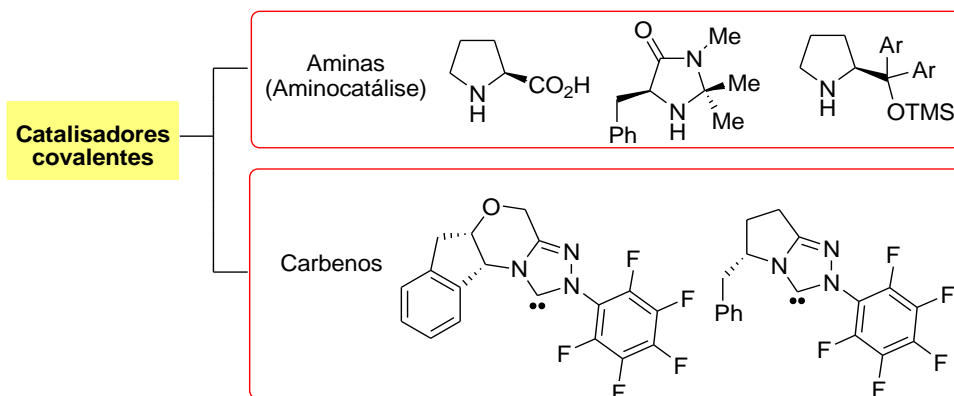


Figura 2- Organocatalisadores covalentes.

De maneira contrária, o método de ativação não-covalente ocorre por meio de interações não-covalentes entre o substrato e o organocatalisador. Estas podem ser ligações de hidrogênio, em reações de cicloadição por exemplo, ou formação de pares iônicos quirais, formados comumente por catalisadores de transferência de fase. Exemplos destes catalisadores são mostrados na Figura 3.¹¹

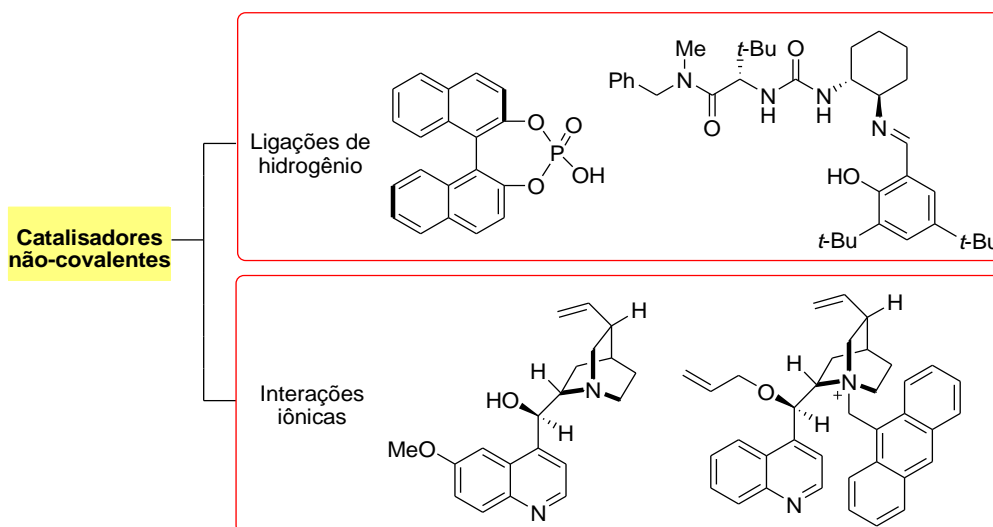


Figura 3- Organocatalisadores não-covalentes.

1.1.2 – Aminocatálise

A catálise empregando aminas secundárias quirais, aminocatálise assimétrica, é uma ferramenta sintética bem estabelecida e eficiente na funcionalização quimio- e enantiosseletiva de compostos carbonílicos. Somente no ano 2000 esta linha da organocatálise começou a ser estudada, e na última década se desenvolveu tanto que hoje é reconhecida como uma área independente dentro da química sintética.¹² Uma pesquisa no site Web of Knowledge no início deste ano mostra que atualmente a estratégia mais investigada dentro da organocatálise assimétrica é o emprego da prolina e seus derivados, ou seja, a aminocatálise destaca-se pela sua eficiência, rapidez e elevados níveis de enantiosseleção (Figura 4).⁶

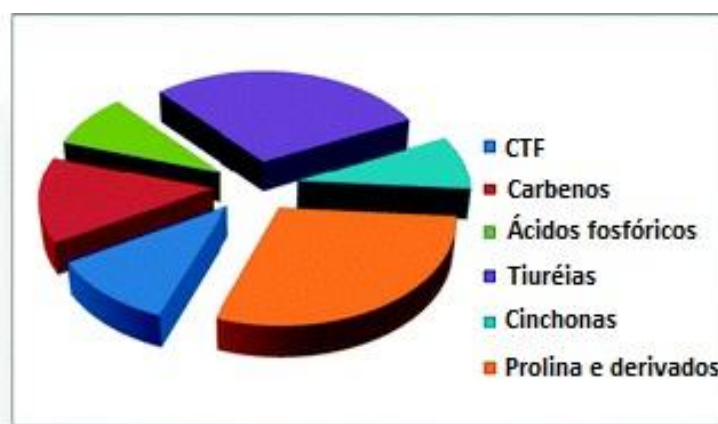
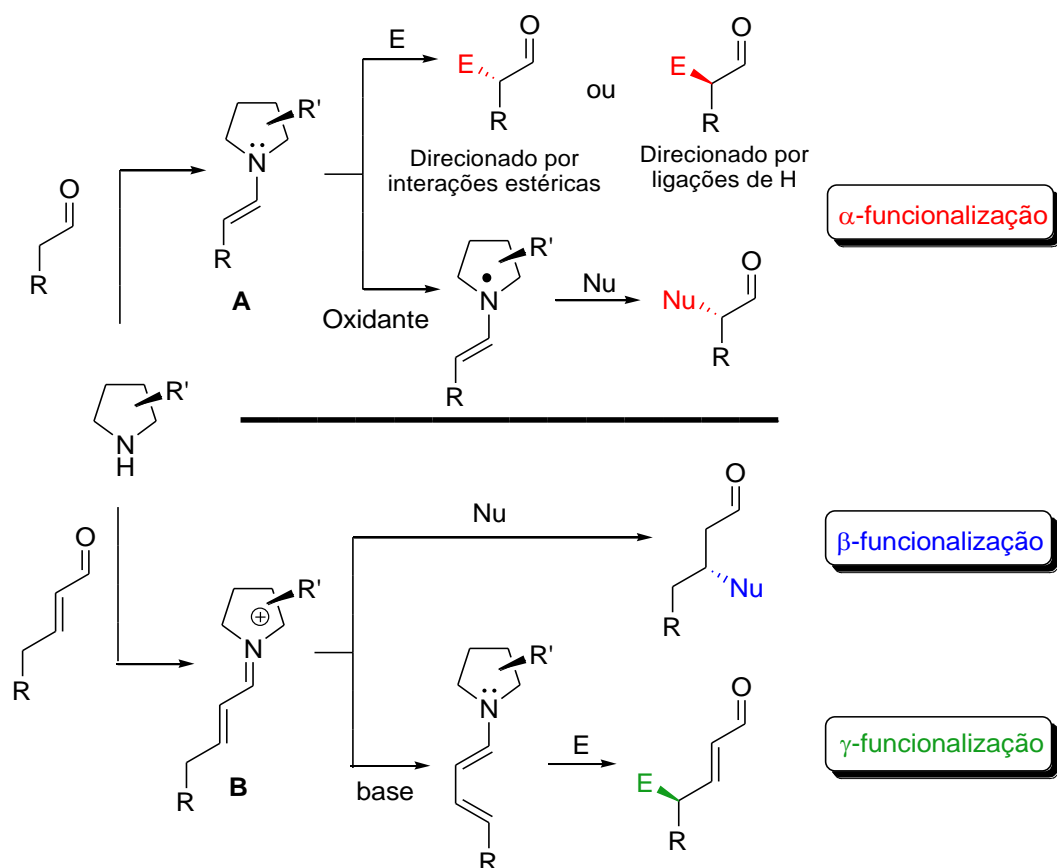


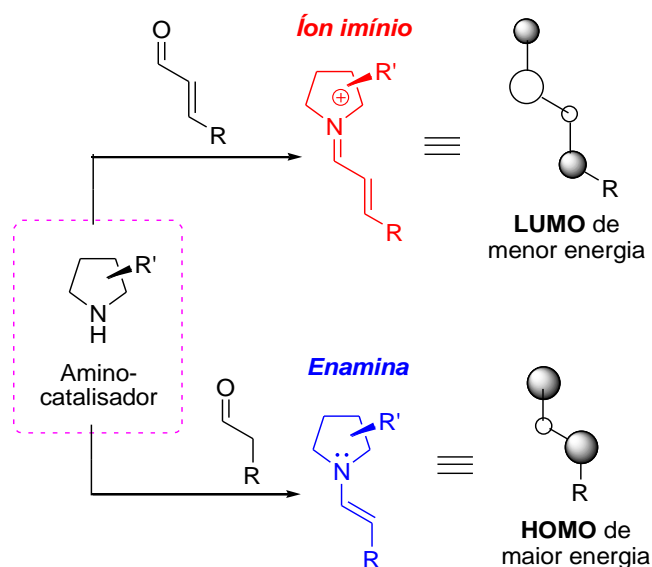
Figura 4- Número percentual de publicações em diferentes campos da organocatálise no site Web of KnowledgeSM.

Em geral, há quatro tipos distintos de ativação carbonílica aminocatalisadas em transformações assimétricas (Esquema 1). Empregando-se aldeídos alifáticos podem ser obtidas funcionalizações nucleofílicas (Nu = nucleófilo) ou eletrofílicas (E = eletrófilo) na posição α em relação à carbonila, via um intermediário enamina **A**. Adicionalmente, a funcionalização de aldeídos α,β -insaturados pode ser realizada com nucleófilos na posição β ou eletrófilos na posição γ , através do intermediário íon imínio **B**.⁴



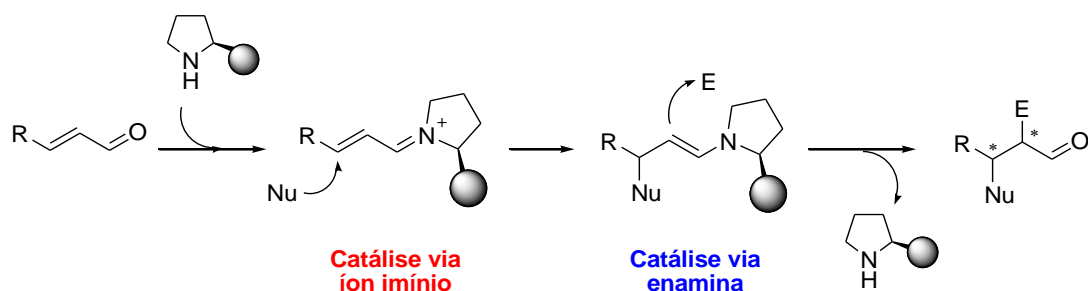
Esquema 1- Principais rotas aminocatalíticas para funcionalização de aldeídos.

Nas reações de aldeídos α,β -insaturados via aminocatálise ocorre a ativação do substrato frente ao ataque nucleofílico pela formação do íon imínio. O íon imínio possui a energia do LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia) menor que o aldeído α,β -insaturado, conforme mostrado no Esquema 2. Por outro lado, a formação de um intermediário enamina a partir de um aldeído alifático durante a reação eleva a energia do HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia). Com isso as enaminas formadas *in situ* são mais reativas frente a eletrófilos que os aldeídos alifáticos.⁴



Esquema 2- Ativação de aldeídos pela ação de aminocatalisadores.

A elucidação dos mecanismos catalíticos via enamina e íon imínio permitiu a integração destes dois modos de ativação em reações sequenciais mais elaboradas que podem levar diretamente a síntese de moléculas complexas (Esquema 3). Estas reações sequenciais, também conhecidas como reações dominó organocatalisadas,¹³ foram descritas a partir de 2000. Desde então, diversas reações dominó via organocatálise foram desenvolvidas, principalmente reações de ciclização, como anelação de Robinson, Diels-Alder, ciclopropanação, aziridinação e epoxidação.^{11,14}

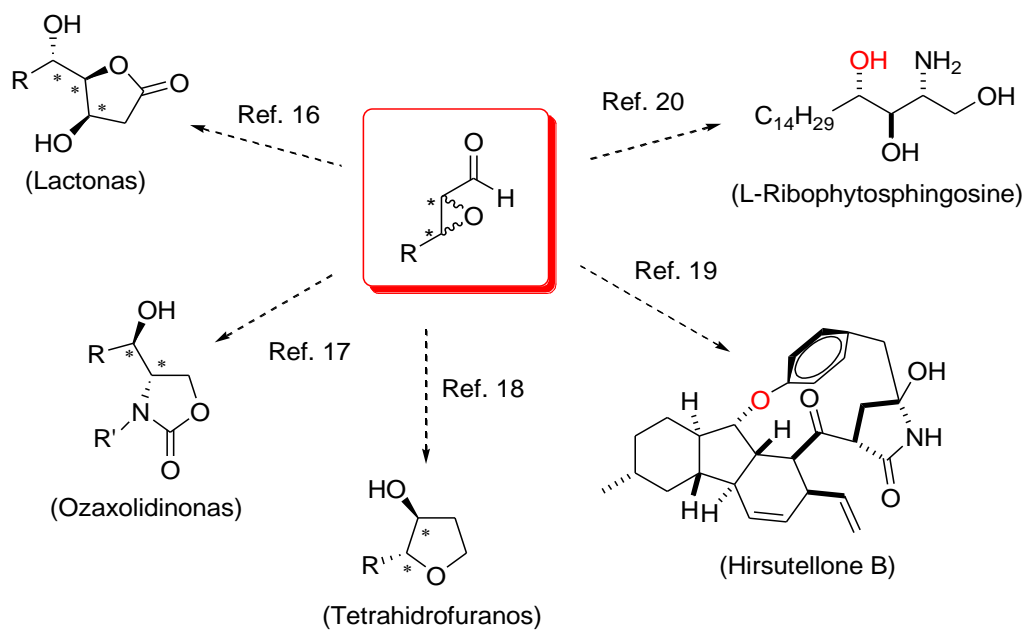


Esquema 3- Reação dominó catalisada por íon imínio/enamina.

1.2 – Reações de Epoxidação Assimétricas Catalíticas

A reação de epoxidação assimétrica catalisada é uma transformação importante em síntese orgânica, pois esta gera dois novos centros estereogênicos inseridos em um anel altamente reativo, o epóxido. Nas últimas três décadas tem ocorrido um avanço enorme no desenvolvimento de metodologias catalíticas para formação de epóxidos com elevada pureza enantiomérica.¹⁵

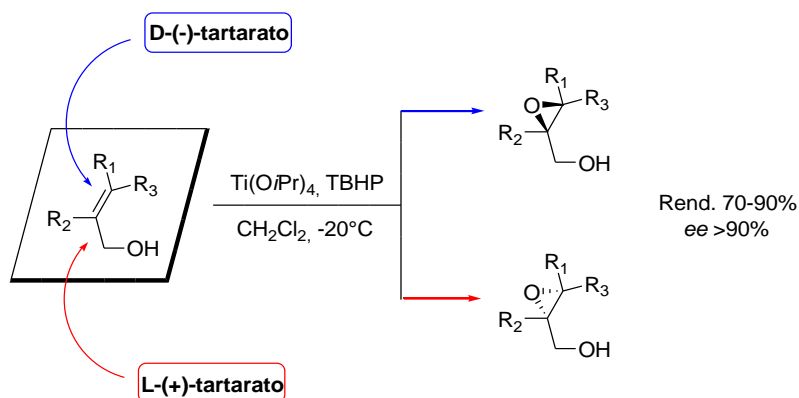
O grande interesse na síntese estereocontrolada de epóxidos se deve a versatilidade que estes compostos apresentam como blocos sintéticos. A sua abertura é uma estratégia sintética bastante empregada na síntese de produtos naturais e outros compostos de interesse (Esquema 4). Além disso, muitos compostos naturais possuem um epóxido como parte fundamental da estrutura responsável pela atividade biológica.²¹



Esquema 4- Empregos sintéticos de epóxidos α-carbônicos.

1.2.1 – Reações de Epoxidação Catalisadas por Metais

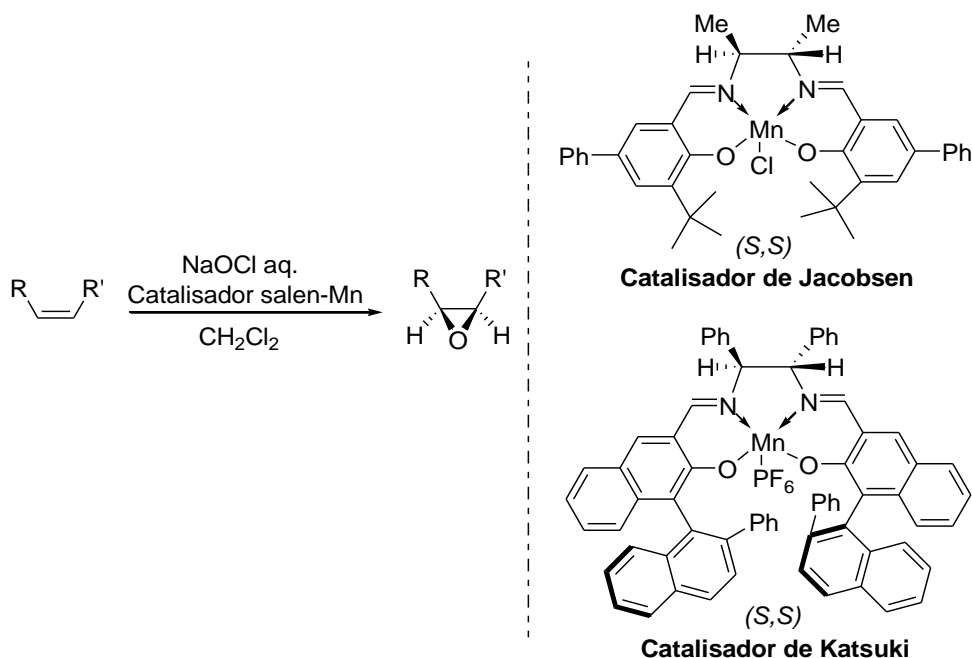
Diversos metais como manganês, ferro, titânio, rutênio e platina, combinados com ligantes quirais, principalmente compostos nitrogenados, são empregados como catalisadores na síntese estereosseletiva de epóxidos a partir de alcenos.²² A primeira reação de epoxidação assimétrica catalisada por metal foi reportada por Katsuki e Sharpless em 1980²³ e é amplamente explorada em síntese orgânica. Atualmente conhecida como epoxidação de Sharpless, esta reação leva a epoxidação enantiosseletiva de alcóois alílicos pró-quirais empregando $Ti(OiPr)_4$ como catalisador, $t\text{-BuOOH}$ como agente oxidante e um derivado do tartarato como indutor de assimetria (Esquema 5). Este sistema catalítico permite a epoxidação de uma vasta gama de álcoois alílicos com bons rendimentos e excessos enantioméricos (*ee*'s) maiores que 90%.²⁴ Adicionalmente, variando-se o derivado do tartarato enantiomericamente puro utilizado, pode-se obter os dois enantiômeros do epóxido a partir de um mesmo substrato.²⁵



Esquema 5 – Epoxidação de Sharpless.

Outra reação de epoxidação via catálise metálica bastante empregada é a epoxidação de Jacobsen-Katsuki, a qual utiliza um complexo quiral de Mn-salen como catalisador e um agente oxidante em quantidades estequiométricas, geralmente hipoclorito de sódio (Esquema 6). Esta metodologia, desenvolvida independentemente por Jacobsen²⁶ e por Katsuki²⁷ em 1990, permite a síntese enantiosseletiva de epóxidos

a partir de olefinas de geometria *Z* contendo diversos grupamentos ligados a dupla ligação, resultando em rendimentos bons e *ee*'s elevados.²⁸

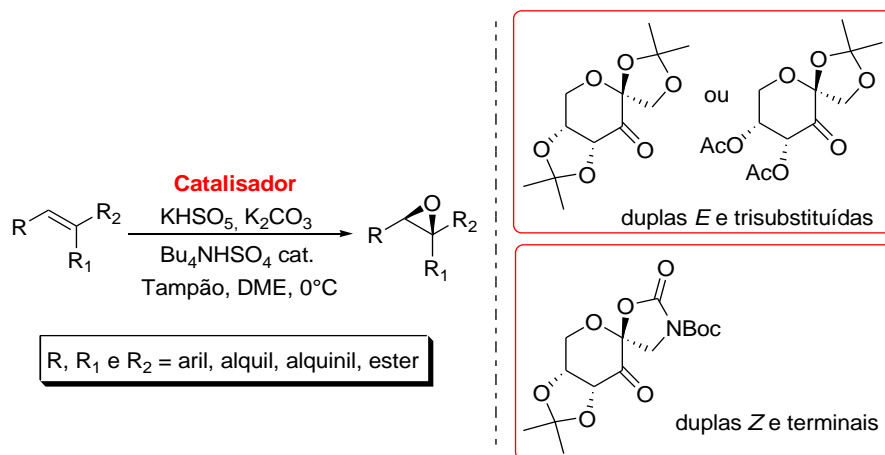


Esquema 6 – Epoxidação de Jacobsen-Katsuki.

Nestas reações, a transferência do oxigênio para o alceno ocorre por um mecanismo em duas etapas. Inicialmente o oxidante transfere um oxigênio para o catalisador de Mn (III), formando uma espécie oxo-Mn (V) quiral, que em seguida transfere o oxigênio para o alceno, regenerando o catalisador de Mn (III).²⁶ Outros metais, como ferro, cobalto, rutênio e cromo, capazes de variar seus estados de oxidação entre III e V também são efetivos na reação de epoxidação catalisada por salen-complexos através de oxo-transferência.²⁹ Adicionalmente, algumas metaloporfirinas podem ser empregadas em reações de epoxidação via oxo-transferência, mas apresentam desvantagens, pois sua síntese possui várias etapas e geralmente são instáveis.³⁰

1.2.2 – Reações de Epoxidação Organocatalisadas

As reações de epoxidação também vêm sendo amplamente estudadas através da organocatálise. Shi e colaboradores descreveram a síntese estereocontrolada de epóxidos a partir de diversos alcenos, utilizando organocatalisadores quirais derivados de açúcares, como a glicose e a frutose, contendo um grupamento cetona em sua estrutura (Esquema 7).³¹ Nesta epoxidação, o agente oxidante, peroximonossulfato de potássio (oxônio), oxida a cetona formando a espécie reativa *in situ*, uma dioxirana quiral. Esta, por sua vez, transfere o oxigênio para o alceno com controle estereoquímico, resultando em epóxidos com elevados ee's. Na epoxidação de Shi é muito importante o uso de um tampão que mantenha o pH básico, para evitar a reação lateral de oxidação de Baeyer-Villiger, que destrói o catalisador, e aumentar a nucleofilicidade do oxônio e, conseqüentemente, a velocidade da reação.³¹

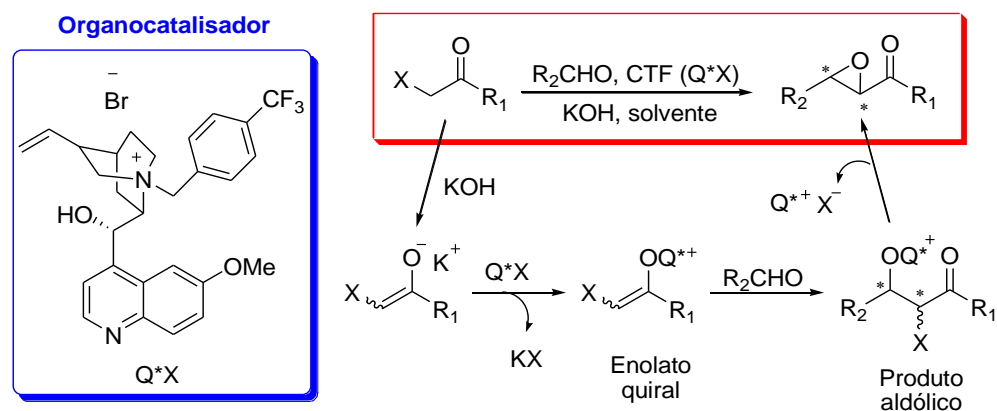


Esquema 7 – Epoxidação de Shi.

Diversos organocatalisadores baseados no catalisador publicado inicialmente por Shi têm sido reportados.³² Oxaziridinas³³ e sais de oxaziridínio³⁴ também são empregados como catalisadores em reações de epoxidação de alcenos, porém com rendimentos e ee's menores que os obtidos com a epoxidação de Shi.

Adicionalmente, duas reações clássicas de formação de epóxidos também tiveram suas versões catalíticas descritas através da organocatálise por transferência de fase: a condensação de Darzens³⁵ e a epoxidação de Corey-Chaykovsky.³⁶

Na epoxidação de Darzens, há a formação *in situ* de um enolato a partir de um composto α -halocarbonílico e uma base (Esquema 8). Em seguida, ocorre a troca do contra íon do enolato com o sal de amônio quaternário quiral (catalisador) gerando um enolato quiral. Este reage com um aldeído formando um α -alcoxialeto (produto aldólico) com controle da estereoquímica do novo centro estereogênico formado. Este produto intermediário cicliza espontaneamente, através do confôrmero antiperiplanar, formando o epóxido *anti*.³⁵



Esquema 8 – Condensação de Darzens organocatalisada.

A versão organocatalisada da reação de Corey-Chaykovsky foi descrita empregando como catalisadores ílidas de enxofre quirais, geradas *in situ* a partir de sulfetos derivados da cânfora. Porém, os *ee*'s reportados são razoáveis (até 47%).³⁶

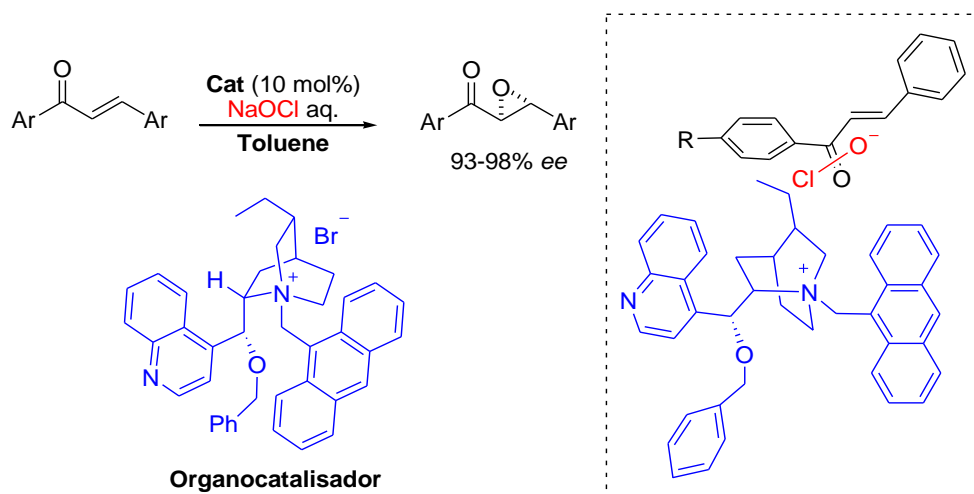
Recentemente, Miller e colaboradores reportaram o emprego de perácidos quirais como catalisadores na epoxidação de alcenos. Os perácidos quirais são gerados *in situ* a partir de peptídeos de baixo peso molecular, DIC, DMAP e um agente oxidante como H₂O₂. Esta metodologia permite a epoxidação de diversos alcenos com elevados rendimentos e *ee*'s.³⁷

1.2.3 – Epoxidação de Sistemas α,β -Insaturados

Apesar de alguns métodos para epoxidação enantiosseletiva de alcenos terem sido explorados eficientemente a partir dos últimos 30 anos, o desenvolvimento

de metodologias para epoxidação de alkenos eletrodeficientes, como enonas e enais, com elevado stereocontrole têm sido desenvolvidas somente na última década. Nestes casos, é necessário utilizar um agente oxidante nucleofílico para que ocorra a epoxidação.³⁸

Na epoxidação de chalconas e Z-enonas destacam-se os catalisadores derivados de alcalóides, como a quinina e a cinchonina, na forma de sais de amônio. Esta metodologia baseia-se na catálise por transferência de fase, na qual um par iônico quiral é formado entre o organocatalisador e a espécie oxidante, como pode ser observado no Esquema 9.³⁹ De acordo com Corey e colaboradores, há a aproximação do hipoclorito pela face mais acessível, formando um par iônico com o nitrogênio quaternário (R_4N^+) do catalisador. Neste complexo, a chalcona posiciona-se de maneira que o oxigênio carbonílico fique o mais próximo possível do cátion. Dessa forma, o oxigênio nucleofílico do ClO^- fica próximo do carbono β da enona permitindo a epoxidação nucleofílica via adição conjugada.



Esquema 9 – Epoxidação através de catálise por transferência de fase.

A primeira epoxidação assimétrica de chalconas sob condições de catálise por transferência de fase foi reportada em meados de 1970 por Wynberg e colaboradores.⁴⁰ Eles obtiveram ee's de até 55% empregando derivados do alcalóide cinchonina. Somente em 1999, Corey e colaboradores conseguiram elevados níveis de enantioseleção para esta reação. Desde então, inúmeros pesquisadores têm desenvolvido novos organocatalisadores baseados em sais de amônio quaternário

quirais e empregado eficientemente em reações de epoxidação catalisadas por transferência de fase.⁴¹

Adicionalmente, enonas acíclicas podem ser epoxidadas com elevados níveis de enantiosseleção empregando o poliaminoácido mostrado na Figura 5. Apesar do peso molecular deste polímero derivado da alanina ou da leucina ser elevado, ele é considerado um organocatalisador. Estas reações, conhecidas como epoxidação de Juliá-Colonna,⁴² foram descritas inicialmente em 1980, e apesar de epoxidarem chalconas com bons a excelentes *ee*'s (50 a 99%),⁴³ não foram muito empregadas por um período por apresentarem longo tempo reacional, decomposição do agente oxidante e difícil extração (*work up*).

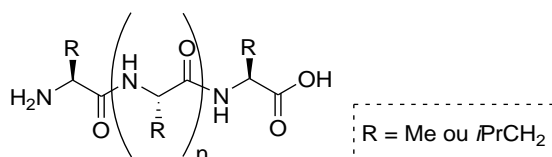


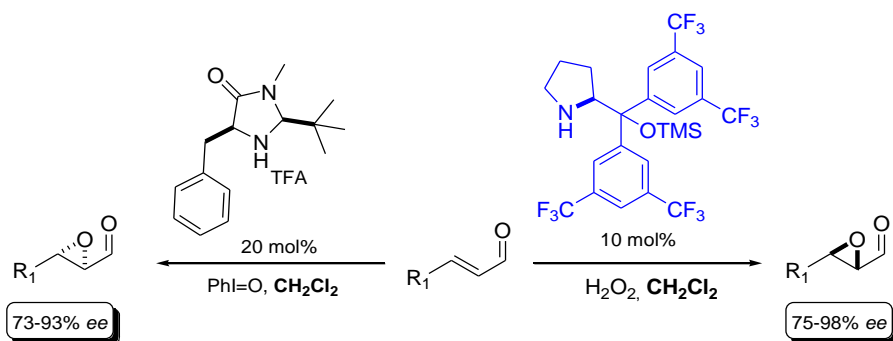
Figura 5 – Catalisador de Juliá-Colonna.

Em 1997, Roberts e colaboradores solucionaram os problemas da reação de Juliá imobilizando o poliaminoácido derivado da leucina e empregando o mesmo em condições não aquosas. Assim, utilizando peróxido de hidrogênio e uréia em THF e a base orgânica DBU, a epoxidação ocorre rapidamente e com elevados níveis de enantiosseleção (83-95% de *ee* em 30 minutos).⁴⁴

Os dois trabalhos pioneiros na epoxidação assimétrica de aldeídos conjugados empregando organocatálise foram publicados em 2005 por Jørgensen e co-autores. Neles, é descrito o emprego de um organocatalisador derivado da prolina na epoxidação de aldeídos α,β -insaturados com elevados rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 10, lado direito).⁴⁵ Este organocatalisador ativa o enal por meio da formação de um íon imínio, que é epoxidado pelo peróxido de hidrogênio, um oxidante nucleofílico brando (ativação covalente).

No ano seguinte, MacMillan e colaboradores reportaram a epoxidação de enais empregando sais de imidazolidinonas quirais como catalisadores e iodosilbenzeno como agente oxidante, através da ativação covalente do substrato via

íon imínio (Esquema 10, lado esquerdo).⁴⁶ Recentemente, este mesmo autor reportou a síntese de epóxidos quirais terminais empregando organocatálise via ativação SOMO.⁴⁷



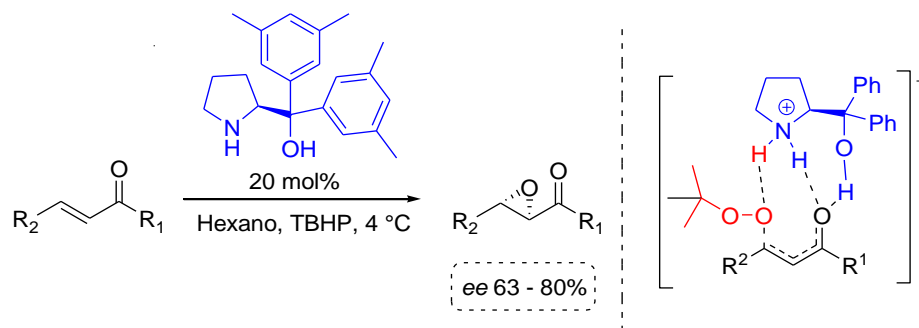
Esquema 10 – Epoxidação via íon imínio/enamina.

Nas duas reações mostradas no Esquema 10, os autores fazem uso de uma reação organocatalítica dupla em cascata via imínio/enamina quirais, a qual permite o controle simultâneo de dois estereocentros em uma única etapa.

Adicionalmente, em 2006 Córdova e colaboradores sintetizaram diferentes catalisadores derivados da prolina, com estrutura semelhante ao catalisador de Jørgensen, e obtiveram bons resultados na epoxidação de aldeídos α,β -insaturados.⁴⁸

Em 2006, Lattanzi e co-autores reportaram o emprego de amino-álcoois derivados da prolina na epoxidação de chalconas (Esquema 11),⁴⁹ resultando nos correspondentes epóxidos com rendimentos e ee's bons. Esta mesma autora estudou diversos β -amino-álcoois como catalisadores e expandiu sua metodologia para epoxidação de outras enonas e chalconas α -substituídas.⁵⁰

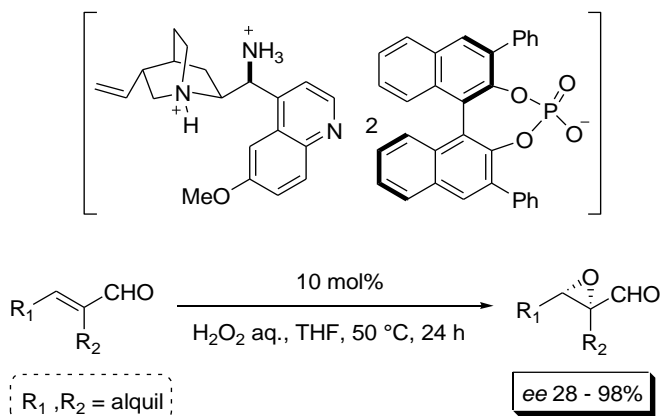
Recentemente, uma publicação reforçou através de estudos teóricos, a hipótese de que o mecanismo que havia sido proposto na literatura para a reação de epoxidação de enonas organocatalisada por α,α -diarilprolinóis.⁵¹ No mesmo, o substrato é ativado pelo catalisador de maneira não-covalente, através de interações do tipo ligação de hidrogênio.



Esquema 11 – Epoxidação de enonas via ativação não-covalente.

Recentemente, List e colaboradores descreveram a epoxidação assimétrica de enais empregando sais de amina quirais com ácidos de Brønsted quirais (fosfatos).⁵² Nestas reações, ocorre a formação do íon imínio quiral e o controle da estereoquímica da reação é direcionado pelo contra-íon quiral durante a formação do epóxido.

Este mesmo autor publicou em 2010, a síntese assimétrica de epóxidos a partir de aldeídos conjugados α -substituídos utilizando aminas quirais derivadas da cinchonina como catalisadores e ácidos fosfóricos quirais como co-catalisadores (Esquema 12).⁵³ Este sistema resultou em bons ees, suprimindo a lacuna existente no que diz respeito a epoxidação de aldeídos α,β -insaturados α -substituídos.



Esquema 12 – Epoxidação de enais α -substituídos.

Apesar da reação de epoxidação de sistemas α,β -insaturados estar sendo amplamente estudada via organocatálise com diferentes catalisadores, o desenvolvimento de sistemas catalíticos brandos, eficientes e que estejam de acordo

com os princípios da Química Verde ainda representa um desafio dentro das reações de epoxidação organocatalisadas.

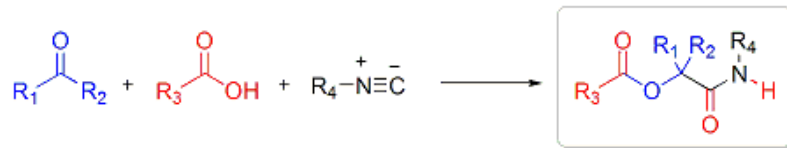
1.3 – Reações Multicomponentes

As reações multicomponentes são reações convergentes, nas quais três ou mais materiais de partida reagem para formar um produto, onde basicamente todos os átomos ou a sua maioria contribuem para o novo produto formado.⁵⁴ Portanto, o produto é formado a partir de uma cascata de reações elementares que estão em equilíbrio, e o deslocamento deste equilíbrio para uma reação irreversível geralmente leva ao produto final. O grande desafio nas reações multicomponentes é conduzi-las ao produto final sem a formação de sub-produtos.⁵⁵

Aplicações das reações multicomponentes estão presentes em diferentes áreas da química, devido a vantagens como a facilidade de síntese de uma grande variedade de compostos rapidamente, além da possibilidade de sintetizar moléculas complexas em uma única etapa reacional e com grande economia atômica.⁵⁶ Estas características das reações multicomponentes permitem a síntese rápida de uma grande biblioteca de compostos, o que facilita o estudo da relação estrutura-atividade biológica de diversas classes de compostos facilitando o descobrimento de novos fármacos.⁵⁷

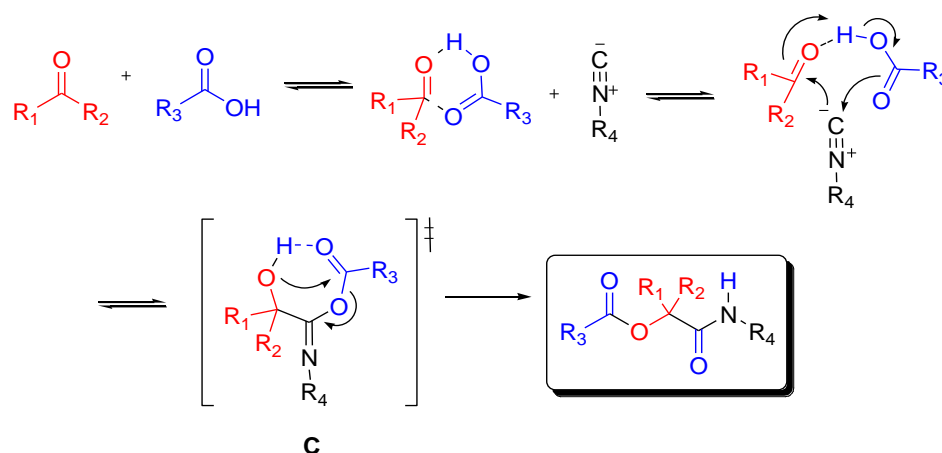
1.3.1 - Reações de Passerini

A reação de Passerini é uma reação multicomponente na qual três componentes, um aldeído ou cetona, um ácido carboxílico e um isocianeto, usualmente conhecidos como isonitrila, reagem entre si para formação de uma α -aciloxicarboxamida (Esquema 13),⁵⁴ fragmento de grande ocorrência em produtos naturais bioativos.



Esquema 13 – Reação de Passerini.

Esta reação acontece através do mecanismo mostrado no Esquema 14.⁵⁸ Inicialmente ocorre a ativação do aldeído ou cetona pelo ácido carboxílico. Em seguida, há um ataque nucleofílico da isonitrila à carbonila ativada, e um segundo ataque nucleofílico do oxigênio do ácido carboxílico à isonitrila, levando a formação do intermediário **C**. Este sofre uma transformação intramolecular formando a α -aciloxicarboxamida.



Esquema 14 – Mecanismo da Reação de Passerini.

Atualmente, o grande desafio em reações multicomponentes em que há a formação de um novo centro estereogênico, como na reação de Passerini envolvendo compostos carbonílicos pró-quirais, é controlar a estereoquímica deste novo centro que está sendo formado. Como os três componentes da reação de Passerini participam da etapa determinante da velocidade da reação,⁵⁹ teoricamente, se pelo menos um dos componentes for quiral deveria haver indução assimétrica na formação do produto. Entretanto, nas publicações empregando compostos carbonílicos quirais com centros estereogênicos em α , a diastereosseletividade reportada é baixa, variando de 1:1 a 1:4.⁶⁰

Poucas reações de Passerini com elevada estereosseletividade tem sido reportadas, dessa forma o desenvolvimento de metodologias com indução assimétrica nesta reação representa um desafio aos químicos sintéticos.

1.4 - Atividade biológica de epoxi-peptídeos e epoxi-azapeptídeos

Cisteínoproteases, também conhecidas como cisteínopeptidases lisossomais, são enzimas que utilizam um grupo tiol nucleofílico para fazer a quebra de ligações peptídicas por acilação. As cisteínoproteases são classificadas em famílias conforme a sua especificidade estrutural, as catepsinas, cruzaina, calpains, caspases são algumas destas famílias. Estas enzimas estão relacionadas com diversos processos fisiológicos, muitos associados a condições patológicas e ao desenvolvimento de doenças e processos inflamatórios.⁶¹

Diversos compostos contendo epóxidos em suas estruturas vêm sendo reportados como inibidores irreversíveis para algumas cisteínoproteases (Figura 6).⁶² Por serem anéis altamente reativos, as cisteínoproteases se ligam ao epóxido por meio do resíduo de cisteína, inibindo assim a enzima (Esquema 15).⁶³

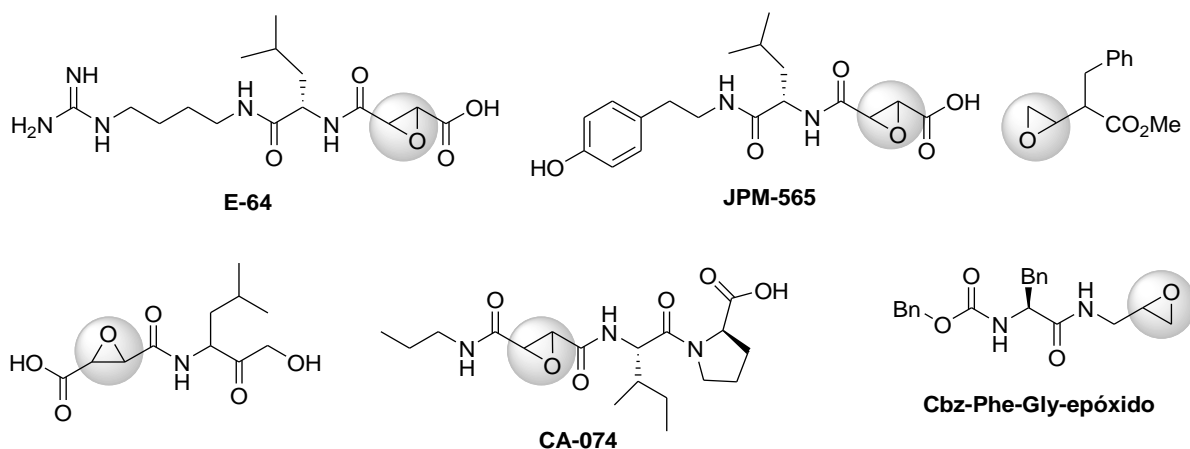
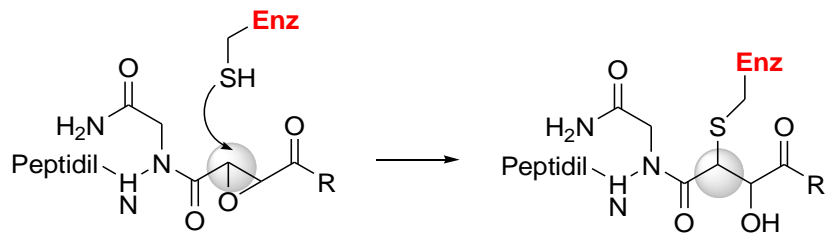


Figura 6 – Compostos que inibem as cisteínoproteases.

Epoxi-peptídeos e epoxi-azapeptídeos, principalmente os derivados do produto natural E-64 (Figura 6) isolado do fungo *Aspergillus japonicus*, apresentam

atividade biológica frente à inibição de cisteínoproteases e vem sendo propostos como agentes terapêuticos em diversas doenças, como distrofia muscular, infecção por *Leishmania L. major* e câncer.⁶⁴



Esquema 15 - Mecanismo de inibição das cisteína proteases por epóxidos.

1.5 – Feromônios

Os feromônios são substâncias químicas que atuam na comunicação de indivíduos de uma mesma espécie. Eles são liberados por um indivíduo para o exterior e recebida por um segundo indivíduo de mesma espécie, provocando uma reação específica ou processo fisiológico definido.⁶⁵ Segundo o benefício para o emissor ou receptor, os feromônios podem ser sexuais, de alarme, marcação de território, trilha ou agregação. Há um grande interesse na identificação e síntese de feromônios sexuais decorrente da expectativa de utilização destes compostos em estratégias de controle ou monitoramento de espécies de insetos nas lavouras.⁶⁶

As classes de substâncias mais encontradas como feromônios são compostos de cadeia longa, contendo álcoois, acetatos, aldeídos com ligações duplas conjugadas ou não conjugadas, epóxidos, compostos espiros e lactonas, na maioria das vezes encontrados na forma quiral. Estudos sobre a relação estrutura/atividade feromonal revelaram a importância da estereoquímica na percepção de feromônios pelos insetos.⁶⁷

Feromônios são usualmente obtidos a partir dos insetos em quantidades de µg a ng. Estas quantidades são insuficientes para a determinação da configuração absoluta, assim como a realização de testes biológicos para examinar sua ação e aplicabilidade no campo. Ressaltando assim, a importância da síntese de feromônios

na determinação estrutural de compostos bioativos e também na obtenção de quantidades significativas de material para a realização de testes biológicos laboratoriais e de campo.⁶⁸

Desta forma, a síntese assimétrica de feromônios vem sendo amplamente explorada nos últimos anos.⁶⁹

1.5.1 – Feromônio sexual da *Thyrinteina arnobia*

A lagarta parda, *Thyrinteina arnobia* (Lepidoptera:Geometridae), é encontrada no território brasileiro e considerada praga de plantas nativas e exóticas, tais como goiabeira e eucalipto. Esta lagarta é o principal lepidóptero desfolhador dos estados de Minas Gerais e São Paulo.

O epoxidieno mostrado na Figura 7 foi isolado e identificado pelo nosso grupo de pesquisa como sendo um dos componentes do feromônio sexual desse inseto.⁷⁰ A síntese racêmica deste epoxidieno foi realizada em 10 etapas com rendimento global de 28%.⁷¹

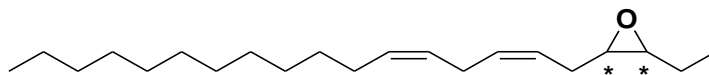


Figura 7- Componente do feromônio da lagarta *Thyrinteina arnobia*.

OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

Em vista da importância que a organocatálise ocupa atualmente no cenário mundial e da lacuna ainda existente, no que diz respeito ao desenvolvimento de novos organocatalisadores e na descoberta de novas metodologias, o presente trabalho tem por objetivos:

- Utilização do aminoácido prolina, como bloco construtor quiral, para o desenvolvimento de organocatalisadores capazes de atuar como agentes responsáveis pela transferência de quiralidade, na ausência de metais e condições anidras;

- Avaliação dos organocatalisadores sintetizados nas reações de epoxidação enantiosseletivas de sistemas conjugados deficientes de elétrons, como enonas e enais;

- Avaliação das atividades e seletividades apresentadas pelos organocatalisadores e modificações estruturais, visando o refinamento de suas propriedades para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nas etapas de enantioseleção;

- Aplicação dos organocatalisadores na síntese de feromônios enantiomericamente enriquecidos e de uma classe inédita de epoxi- α -aciloxicarboxamidas, através de uma metodologia sequencial *one pot* envolvendo as reações de epoxidação organocatalisada seguida da reação multicomponente do tipo Passerini;

- Avaliação da atividade das epoxi- α -aciloxicarboxamidas quirais sintetizadas frente à inibição de catepsinas;

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

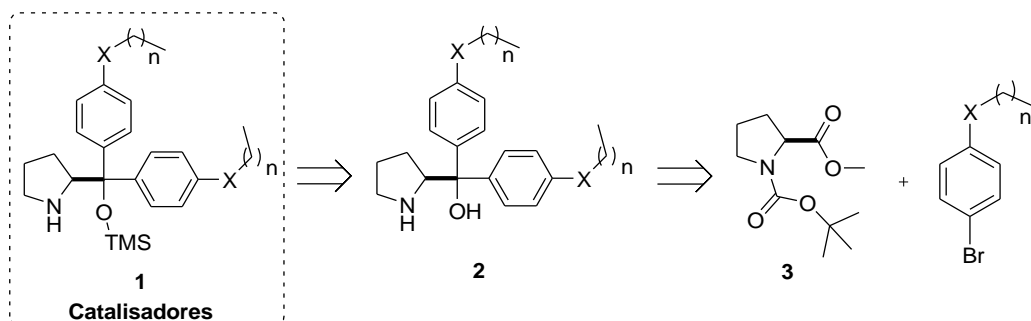
3 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Inicialmente será discutida a síntese dos organocatalisadores e, em seguida, a aplicação destes em reações de epoxidação assimétrica tanto de aldeídos α,β -insaturados como de chalconas. Posteriormente, será abordado o emprego da metodologia desenvolvida nas reações sequenciais de epoxidação/multicomponente do tipo Passerini para obtenção de epoxi- α -aciloxicarboxamidas. Estes compostos foram ensaiados como inibidores de catepsinas, e estes resultados também serão apresentados ao longo da discussão.

Adicionalmente, a metodologia descrita para epoxidação de enais foi utilizada na síntese de dois estereoisômeros do feromônio sexual da lagarta parda, *Thyrinteina arnobia*.

3.1- Síntese de novos organocatalisadores

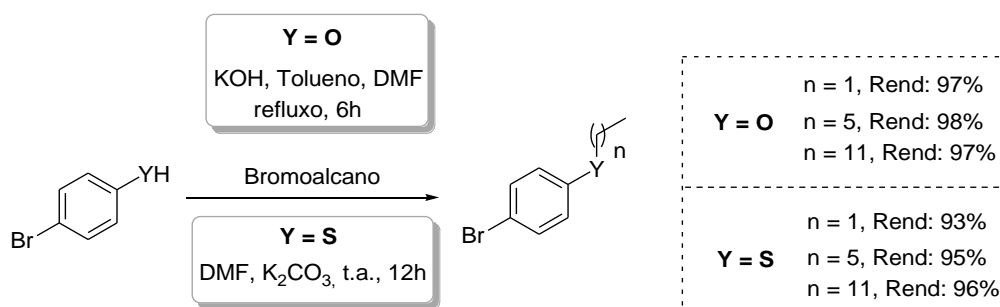
Inicialmente, tendo em vista o desenho estrutural dos catalisadores planejados **1**, propusemos uma análise retrossintética para os mesmos (Esquema 16). Nossos catalisadores foram planejados com base no organocatalisador descrito por Jørgensen e colaboradores,⁴⁵ mostrado no Esquema 10. Este catalisador possui grupos polares ligados aos anéis aromáticos e funciona eficientemente em solventes orgânicos de média polaridade, como DCM e CHCl_3 , porém sua eficácia diminui quando água é empregada como solvente reacional. Portanto, nosso objetivo inicial foi inserirmos cadeias longas ao organocatalisador derivado da prolina para podermos avaliar seu comportamento em soluções aquosas, tendo em vista a possibilidade de gerar um ambiente micelar favorável à reação.



Esquema 16 - Análise retrossintética dos catalisadores.

Portanto, os catalisadores poderiam ser obtidos dos amino-álcoois **2** intermediários, e estes poderiam ser sintetizados a partir de uma reação entre brometos de arila e o Ester derivado da prolina **3**.

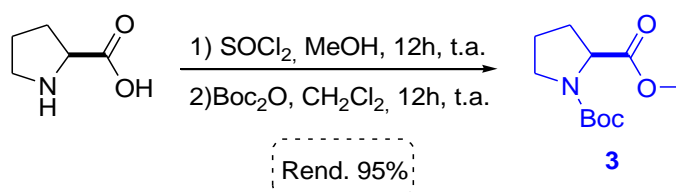
Primeiramente, nossos esforços foram focados na síntese dos haletos de arila precursores dos reagentes de Grignard. Dessa forma, passamos a preparar haletos de arila derivados do *p*-bromofenol e do *p*-bromotiofenol com cadeias alquílicas de tamanhos diferentes. Em todos os casos os haletos foram preparados em excelentes rendimentos através de uma síntese fácil e rápida (Esquema 17). Na reação de obtenção dos haletos derivados do 4-bromofenol foi necessário o emprego de uma base forte e refluxo para desprotonar o fenol e realizar a reação de substituição no bromoalcano correspondente,⁷² entretanto com os derivados do 4-bromotiofenol, o emprego de uma base fraca a temperatura ambiente foi suficiente para que a reação ocorresse de maneira eficiente.⁷³



Esquema 17 - Síntese dos haletos de arila.

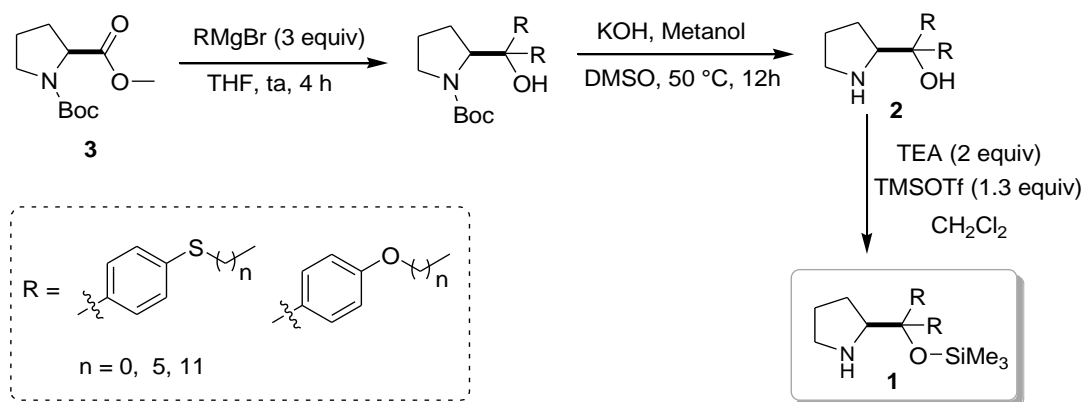
Em seguida, o éster metílico da *N*-Boc prolina **3** foi preparado através da reação de esterificação da *L*-prolina empregando cloreto de tionila em metanol, seguida

da reação de proteção do átomo de nitrogênio com Boc₂O levando a formação do carbamato correspondente (Esquema 18).⁷⁴



Esquema 18 - Síntese do éster metílico da *N*-Boc *L*-prolina.

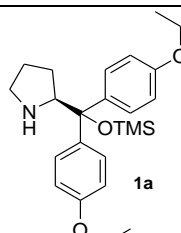
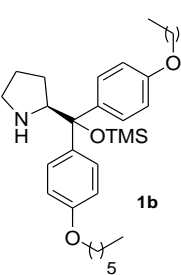
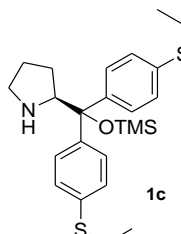
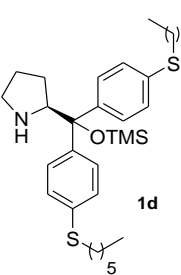
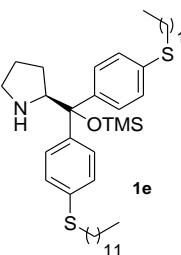
Em seguida, foram preparados reagentes de Grignard a partir dos haletos sintetizados (mostrados no Esquema 17) e adicionados ao éster **3**, formando os *N*-Boc-aminoálcoois correspondentes. O grupo de proteção Boc foi removido através de hidrólise básica levando aos β -aminoálcoois desejados **2**. Em uma etapa final, os compostos **2** foram tratados com Et₃N e TMSOTf para obtenção dos organocatalisadores **1** (Esquema 19).⁷⁵



Esquema 19 – Síntese dos organocatalisadores **1**.

A purificação dos compostos **1**, foi realizada rapidamente por cromatografia em coluna usando sílica gel dopada com 0,1% (em volume) de trietilamina para evitar a desproteção do átomo de oxigênio. Os rendimentos globais para a síntese desses novos organocatalisadores, bem como suas estruturas, estão mostrados na tabela 1.

Tabela 1 – Organocatalisadores sintetizados.

Entrada	Organocatalisador	Rendimento Global ^a
1	 <p>1a</p>	80%
2	 <p>1b</p>	78%
3	 <p>1c</p>	85%
4	 <p>1d</p>	80%
5	 <p>1e</p>	75%

^aRendimento global obtido após purificação em todas as etapas.

Adicionalmente, foi sintetizado um catalisador derivado da *D*-prolina contendo o átomo de enxofre e seis carbonos na cadeia alquílica (o enantiômero do

catalisador **1d**). Estes catalisadores enantioméricos serão empregados na obtenção dos epoxi-álcoois quirais utilizados na síntese do feromônio.

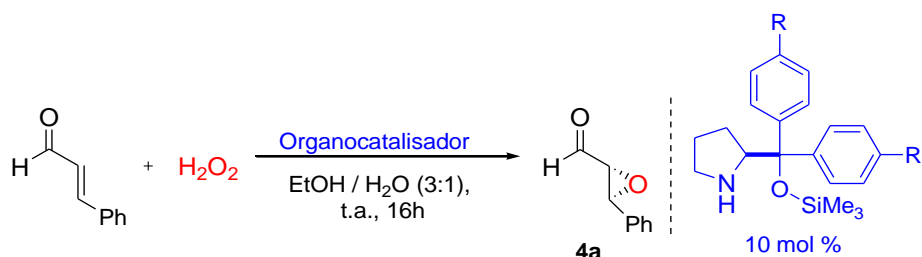
Sendo assim, foram sintetizados seis organocatalisadores em três etapas sintéticas com rendimentos globais bons. Não se observou grande diferença entre os rendimentos dos catalisadores sintetizados. Todos estes compostos são inéditos e tiveram sua estrutura confirmada através de análises de RMN de ^1H e ^{13}C , e massas de alta resolução. Ainda, foram feitos experimentos de Cosy ^1H - ^1H e HSQC ^1H - ^{13}C e medidas as rotações ópticas dos mesmos.

Esta classe de catalisadores apresenta sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C característicos que identificam os compostos. Na região de hidrogênios aromáticos observamos dubletos visto que os catalisadores possuem anéis aromáticos com substituintes em posição *para*. Aproximadamente em 3,9 ppm, observamos um tripleto ($J = 7$ Hz) com integral para 1 hidrogênio que corresponde ao hidrogênio do anel pirrolidínico ligado ao carbono substituído do anel. Os demais hidrogênios pirrolidínicos e alquílicos aparecem na região esperada para estes, de aproximadamente 4,0 a 0,5 ppm, com multiplicidades dos sinais correspondentes a cada um dos compostos. Em campo alto, na região aproximada de -0,1 ppm, temos um singleto característico do grupo TMS no qual os hidrogênios são bastante blindados pelo átomo de silício. Os átomos de carbono do TMS também aparecem em campo alto, aproximadamente em 2,0 ppm em todos os espectros de RMN ^{13}C .

3.2- Aplicações dos catalisadores sintetizados em reações de epoxidação de aldeídos α,β -insaturados em meio aquoso

De posse dos organocatalisadores **1a-e**, passamos a avaliar seus desempenhos em reações de epoxidação de olefinas deficientes de elétrons. Inicialmente, estudos de otimização foram realizados empregando-se cinamaldeído, alterando as condições reacionais. Os resultados desses estudos estão descritos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Avaliação dos organocatalisadores sintetizados na reação de epoxidação do cinamaldeído.



Entrada	Catalisador	R	Rend (%) ^a	ee (%) ^{b,c}	Rd (<i>anti:sin</i>)
1	1a	OC ₂ H ₅	50	44	73:27
2	1b	OC ₆ H ₁₃	68	94	75:25
3	1c	SC ₂ H ₅	90	94	73:27
4	1d	SC₆H₁₃	85	98	75:25
5	1e	SC ₁₂ H ₂₅	85	94	75:25
6	1d	SC ₆ H ₁₃	95	88 ^d	76:24
7	1d	SC ₆ H ₁₃	32	99 ^e	70:30
8	1d	SC ₆ H ₁₃	88	94 ^f	74:26

^aRendimentos isolados para a mistura *anti* e *sin*. ^b ee's determinados por CLAE e configurações absolutas por comparação com dados da literatura. ^c Determinado para o isômero *anti*. ^d Concentração dos reagentes duas vezes maior. ^e 5 mol% de catalisador. ^f Usou-se *t*-BuOOH como agente oxidante.

Inicialmente, as reações foram conduzidas na presença de 10 mol% dos diferentes organocatalisadores (**1a-e**), usando EtOH/H₂O (3:1) como solvente, à temperatura ambiente, resultando na formação do epoxi-aldeído **4a** em bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos (Entradas 1-5, Tabela 2).

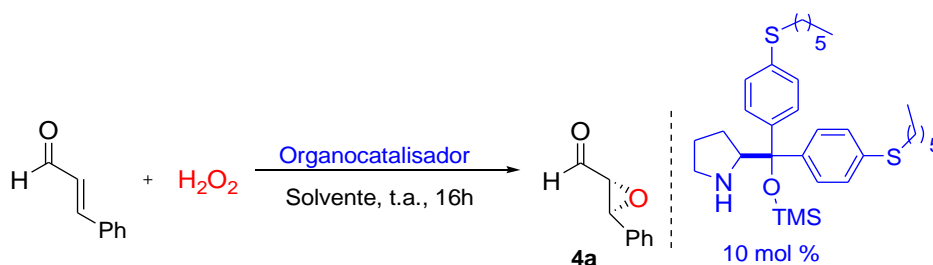
Quando o catalisador **1d** foi empregado, obtivemos o produto de epoxidação em 85% de rendimento e 98% de ee, com uma razão diastereoisomérica de 74:26, a favor do isômero *anti* (Entrada 4). Já quando empregamos os demais organocatalisadores **1b**, **1c** e **1e** sob as mesmas condições reacionais, obtivemos o epoxi-aldeído com rendimentos bons, mas com um pequeno decréscimo na

seletividade da reação (Entradas 2, 3 e 5). O catalisador **1a** resultou em rendimento e ee menor que os demais organocatalisadores testados (Entrada 1).

Sendo o catalisador **1d** o mais eficaz dentre os catalisadores testados na reação de epoxidação do cinamaldeído, algumas variações nas condições de reação foram efetuadas. Observou-se que dobrando a concentração dos reagentes nesta reação, o rendimento aumenta e o ee diminui consideravelmente (Entrada 6). Diminuindo a quantidade do catalisador **1d** de 10 para 5 mol% obtem-se um ee de 99% porém com um rendimento de somente 32% (Entrada 7).

Adicionalmente, variando o agente oxidante utilizado para *t*-Butil hidroperóxido de hidrogênio (*t*-BuOOH) sob as mesmas condições de reação, o rendimento é praticamente o mesmo com um ee menor, de 94% (Entradas 4 e 8).

Tabela 3 – Variação do solvente reacional na reação de epoxidação.



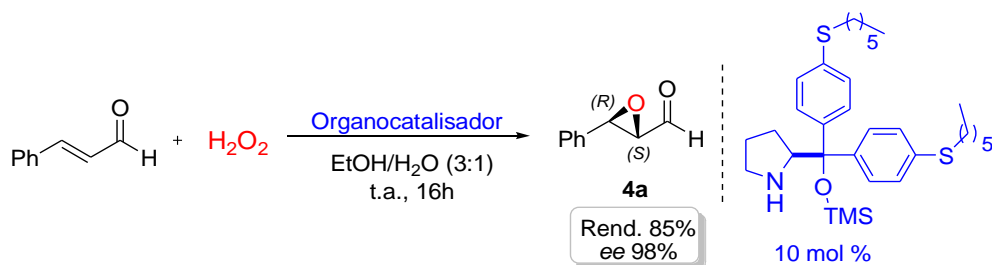
Entrada	Solvente	Rend (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
1	EtOH	90	92
2	EtOH/H ₂ O (1:1)	30	nd ^d
3	H ₂ O	26	nd ^d
4	NaCl _(sat)	32	nd ^d
5	Vinho ^e	18	nd ^d
6	Cerveja ^f	10	nd ^d
7	Whisky ^g	24	99
8	Cachaça ^h	64	99

^aRendimentos isolados. ^bee's determinados por CLAE e configurações absolutas por comparação com dados da literatura. ^cDeterminado do isômero *trans*. ^dee não determinado. ^eCasillero del Diablo, cabernet sauvignon. ^fBohemia. ^gChivas. ^hVelho Barreiro.

Com a variação do solvente reacional, em todos os casos, o produto de epoxidação foi obtido em rendimentos ou ee inferiores (Tabela 3). Quando se utilizou somente etanol como solvente para reação, o rendimento obtido foi de 90% com ee de 92% (Entrada 1). Empregando-se uma quantidade maior de água, apenas água, ou solução saturada de NaCl como solvente não se observou a formação do produto de reação (Entradas 2-4), provavelmente devido a baixa solubilidade do cinamaldeído.

Recentemente, alguns trabalhos foram publicados na literatura utilizando solventes alternativos para reações que funcionam em soluções alcoólicas.⁷⁶ Com o objetivo de avaliar a atividade do organocatalisador em solventes alternativos, testamos a reação de epoxidação em bebidas alcoólicas comerciais. A reação não se processou em vinho e cerveja (Entradas 5 e 6), porém em whisky e cachaça os resultados obtidos são interessantes. Os ee obtidos foram de 99%, com rendimento menor comparado ao obtido em solução de etanol e água na proporção de 3:1 (Entradas 7 e 8, Tabela 3; entrada 4, Tabela 2). Nas reações com bebidas comerciais, principalmente no caso da cerveja e vinho, provavelmente ocorrem reações dos componentes presentes nas bebidas com o agente oxidante, inativando o mesmo.

Portanto, as melhores condições de reação obtidas foram empregando o organocatalisador **1d** em 10 mol%, usando etanol e água (3:1) como solvente e H₂O₂ como agente oxidante (Esquema 20). Nestas condições, a temperatura ambiente e 16 horas de reação o epóxi-aldeído **4a** foi obtido em 85% de rendimento e 98% de ee para o isômero *trans*.



Esquema 20 – Condições otimizadas para reação de epoxidação dos aldeídos α,β -insaturados.

De posse da condição de reação ótima, utilizando solventes verdes e fonte de agente oxidante barata e não agressiva ao meio ambiente (resíduo gerado a partir

do peróxido de oxigênio na reação de epoxidação é água), passamos a aplicar esta metodologia na epoxidação de diferentes aldeídos α,β -insaturados (Figura 8). Alguns destes aldeídos não comerciais foram sintetizados facilmente, através de procedimentos descritos na literatura.⁷⁷

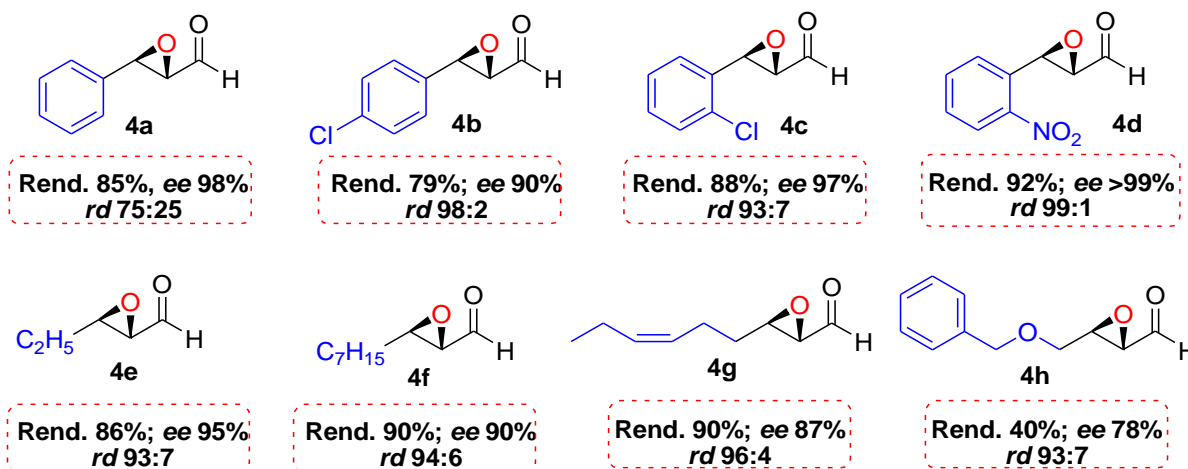


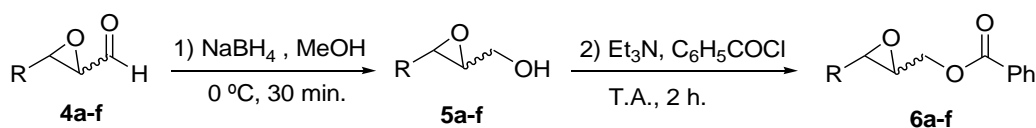
Figura 8 – Epoxi-aldeídos sintetizados via organocatálise.

Com a variação dos aldeídos empregados, foi observado que quando inserimos um átomo de cloro na posição *para* do anel aromático do aldeído α,β -insaturado (**4b**), o rendimento e ee diminuem um pouco, mas a relação diastereoisomérica é excelente. Entretanto, a presença de um átomo retirador de elétrons na posição *orto* aumenta o rendimento da reação, formando o produto com excelente ee e relação diastereoisomérica (**4c** e **4d**). Cabe destacar o exemplo **4d**, no qual tem-se o grupamento nitro na posição *orto* do anel aromático, que resultou na melhor enantiosseletividade obtida (ee > 99%). A presença de um grupo retirador de densidade eletrônica ligado ao anel aromático do aldeído torna a carbonila do aldeído α,β -insaturado mais deficiente de elétrons e, portanto, mais reativa frente ao catalisador formando o íon imínio mais facilmente. Como é a formação do íon imínio que governa a velocidade e estereosseletividade da reação, há um rendimento e indução assimétrica maiores. Adicionalmente, tentamos introduzir um grupo doador de elétrons na posição *para* do anel aromático. Quando o aldeído α,β -insaturado com uma metoxila na posição *para* foi submetido a reação, não se observou a formação do epóxido correspondente.

Aldeídos alifáticos também foram avaliados na reação de epoxidação resultando nos respectivos epoxi-aldeídos **4e-g** com ee e relação diastereoisomérica elevados. Observamos, que o tamanho da cadeia alquílica do aldeído não teve influência significativa na estereosseletividade da reação, sendo que os ee's foram de 93% para o *trans*-pentenal e de 90% quando empregamos o *trans*-decenal. Também, foi possível empregarmos um aldeído contendo uma dupla ligação não-conjugada resultando na epoxidação seletiva da ligação do enal (**4g**). A presença de um grupamento álcool protegido com grupo benzil diminuiu o rendimento e ee do produto obtido **4h**, sendo que a relação diastereoisomérica manteve-se excelente. Cabe ressaltar que os epoxi-aldeídos mostrados na Figura 8 são os estereoisômeros obtidos em maior quantidade na reação de epoxidação. Os rendimentos reportados na Figura 8 foram calculados para os respectivos alcoóis, obtidos da redução dos aldeídos com NaBH₄ conforme mostrado no Esquema 21.

Adicionalmente, efetuamos a reação de epoxidação empregando o organocatalisador derivado da *D*-prolina e o aldeído α,β -insaturado aromático contendo grupamento *o*-NO₂. Foi obtido preferencialmente o epoxi-aldeído enantiômero do exemplo **4d** (Figura 8) com um ee de 95%, e uma relação diastereoisomérica de 99:1 (*anti:sin*).

A fim de serem analisados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), com o objetivo de se determinar as relações diastereo- e enantiomérica da mistura dos epoxi-aldeídos **4a-h**, estes tiveram que ser reduzidos aos epoxi-álcoois **5a-h** com boridreto de sódio em metanol (Esquema 21). Em alguns casos, foi necessária a esterificação do epoxi-álcool com cloreto de benzoíla para que uma separação efetiva dos estereoisômeros fosse observada.

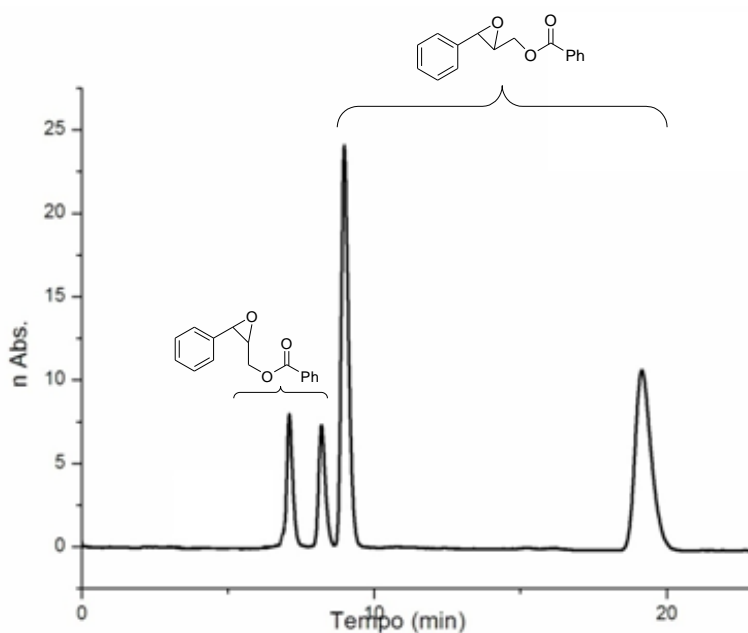


Esquema 21 – Derivatização dos epóxi-aldeídos obtidos.

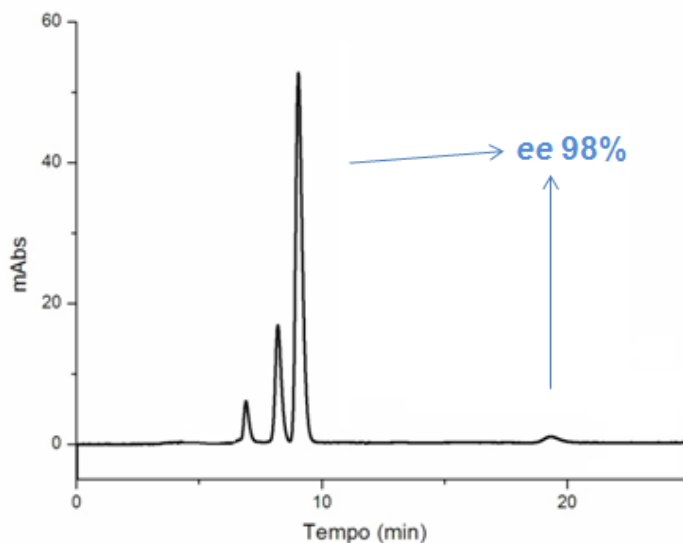
Os epoxi-álcoois **5a-f** obtidos foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C, e os dados comparados com os descritos na literatura.⁷⁸ As misturas diastereoisoméricas

destes epoxi-álcoois também foram analisadas através da medida de $[\alpha]_D$. Os estereoisômeros dos epoxi-álcoois **5** ou dos epoxi-ésteres **6** foram separados por CLAE, utilizando colunas quirais Chiralcel OD ou OD-H, e eluindo a amostra em hexano e isopropanol em diferentes proporções e fluxos. As diferentes condições empregadas na separação dos estereoisômeros sintetizados são mostradas na Tabela 9 (nos anexos). A configuração absoluta do estereoisômero majoritário foi determinada comparando os dados de CLAE com os da literatura.⁴⁵

Com o objetivo de exemplificar a análise efetuada por meio de CLAE para determinarmos a relação estereoisomérica obtida nas reações de epoxidação, mostramos o cromatograma obtido a partir da mistura racêmica do epoxi-éster **6a** (Figura 9a), e o cromatograma obtido por meio da reação de epoxidação assimétrica efetuada na entrada 4 da Tabela 5 (Figura 9b).



9a (mistura racêmica)



9b (produto da reação enantiosseletiva organocatalisada)

Figura 9 – Cromatogramas da mistura racêmica e da reação organocatalisada.

Esta mesma relação diastereoisomérica foi observada no espectro de RMN ^1H , como pode ser observado na Figura 10, que mostra uma expansão de uma região do espectro de RMN de ^1H da mistura dos epoxi-álcoois **5a**. Na mesma foram atribuídos os sinais correspondentes a ambos os diastereoisômeros mostrados na Figura 9. Estes sinais dos hidrogênios foram atribuídos baseados em experimentos de RMN ^{13}C , Cosy ^1H - ^1H e HSQC ^1H - ^{13}C .

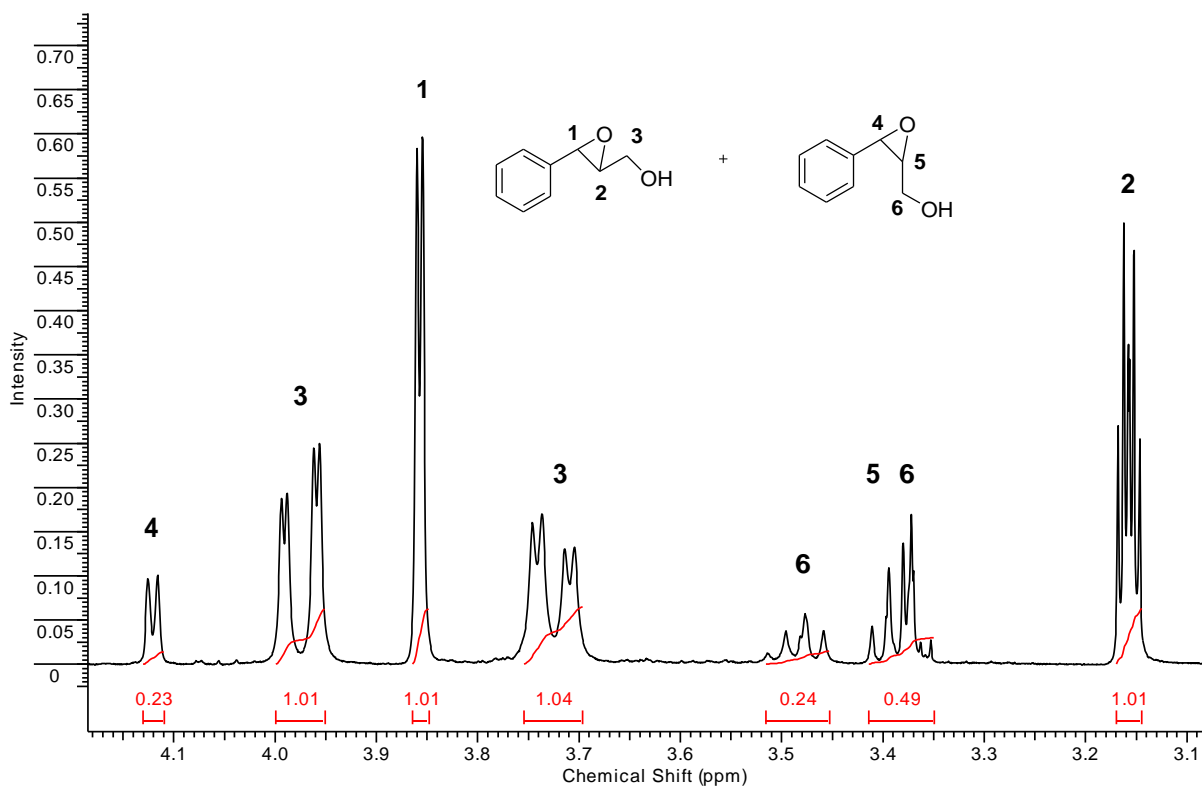
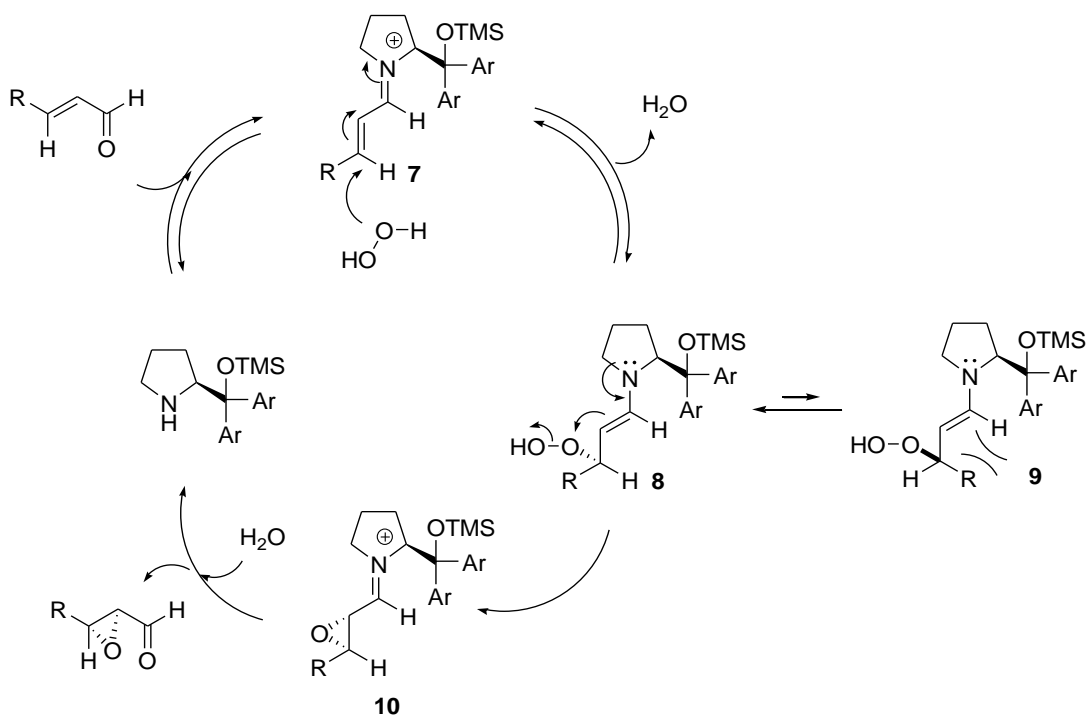


Figura 10 – Região expandida do espectro de RMN de ^1H do composto **5a**.

Na Figura 10 observa-se em 4,12 ppm, um dubleto com J de 5 Hz que corresponde ao hidrogênio 4 do epóxido *sin*. Na sequência, em 3,97 ppm, temos um duplo dubleto com $^1J = 12$ Hz e $^2J = 4$ Hz com integral para 1H, o hidrogênio 3 ligado ao grupamento OH do epóxido *anti*. Em 3,85 ppm, observa-se outro dubleto com $J = 4$ Hz, integrando para 1H, o hidrogênio 1 do diastereoisômero *anti*. Em seguida, em 3,72 ppm, encontra-se um duplo dubleto correspondente ao outro hidrogênio 3 diastereotópico do epóxido *anti* ($^1J = 12$ Hz, $^2J = 5$ Hz). Em campo mais alto, observa-se um multipletto entre 3,51-3,43 ppm correspondente a um dos hidrogênios 6 do epóxido *sin*. O outro hidrogênio 6 diastereotópico encontra-se juntamente com o hidrogênio 5 na forma de um multipletto entre 3,41-3,35 ppm. O hidrogênio 2 do diastereoisômero *anti* está entre 3,17-3,15 ppm na forma de um multipletto. Cabe destacar a diferença de deslocamento químico entre os dois hidrogênios ligados ao epóxido, o hidrogênio 1 está mais desblindado que o 2 no epóxido *anti*, bem como o hidrogênio 4 aparece desblindado em relação ao 5 no diastereoisômero *sin*. Os hidrogênios 1 e 4 estão mais

desblindados devido ao efeito anisotrópico exercido pela fenila próxima a estes hidrogênios.

O mecanismo da reação de epoxidação organocatalisada é descrito na literatura.⁴⁵ Inicialmente ocorre a formação do intermediário ativo íon imínio **7** pela reação entre o organocatalisador derivado da prolina e o aldeído α,β -insaturado (Esquema 22). A formação do íon imínio leva a ativação do substrato aldeído devido ao abaixamento energético dos orbitais LUMO do íon imínio quando comparado ao aldeído α,β -insaturado correspondente. Ocorre então o ataque nucleofílico do peróxido empregado na face estericamente menos impedida da dupla ligação do íon imínio. O deslocamento de elétrons leva a formação do intermediário enamina **8**, que possui a configuração *E*. Neste estágio, pode ocorrer uma rotação na ligação da enamina levando a formação do confôrmero da enamina menos favorecido **9**, a formação do epóxido a partir desta enamina leva a formação do produto *Z*, observado em menor proporção nas reações de epoxidação. O par de elétrons da dupla ligação da enamina atua como nucleófilo atacando o átomo de oxigênio eletrofílico do peróxido, formando o epóxido **10**. Em seguida, ocorre a hidrólise do íon imínio formado obtendo o produto e regenerando o organocatalisador no meio reacional.



Esquema 22 – Mecanismo de epoxidação via aminocatálise.

Estudos teóricos⁷⁹ e dados experimentais⁸⁰ mostram que a formação do íon imínio *E-E* é favorecida energeticamente em relação à formação do íon imínio *Z-E* (Figura 11). A aproximação do nucleófilo no estado de transição ocorre pela face *Re* do intermediário íon imínio como pode ser observado na Figura 10. Tanto o controle da configuração de ambas as duplas ligações no íon imínio, como a aproximação orientada do nucleófilo pela face diastereotópica menos impedida são importantes para ocorrer uma adição conjugada com elevada enantiosseleção.

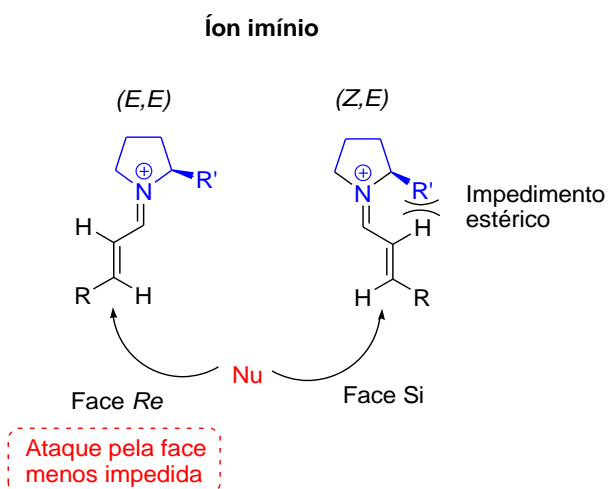


Figura 11 – Formação do íon imínio na ativação via aminocatálise.

Atendendo ao nosso objetivo, preparamos uma biblioteca de novos organocatalisadores derivados do aminoácido *L*-prolina e aplicamos os mesmos em reações de epoxidação enantiosseletivas, tendo uma mistura água e etanol como solvente reacional. É de grande interesse na área da catálise assimétrica o desenvolvimento de reações que possam ser realizadas em meio aquoso ou em outros solventes verdes, pois a substituição de solventes orgânicos por água ou etanol minimiza o impacto ambiental, além de ter baixo custo e apresentar menor periculosidade operacional.⁸¹ Ainda, cabe ressaltar que os resultados obtidos na epoxidação de aldeídos α,β -insaturados em soluções aquosas são superiores aos reportados por Jørgensen e colaboradores.^{45b}

3.3- Aplicações dos novos organocatalisadores sintetizados em reações de epoxidação de chalconas

A classe de amino-álcoois **2** sintetizados (intermediários da síntese dos organocatalisadores **1a-e**, Esquema 18) foram avaliados na reação de epoxidação de chalconas e os resultados obtidos serão discutidos neste capítulo. Os catalisadores protegidos **1a-e**, empregados na epoxidação de aldeídos conjugados, não funcionam na epoxidação assimétrica de cetonas conjugadas. Devido a menor reatividade, as chalconas não formam o íon imínio da mesma forma que os enais. Portanto, na epoxidação de chalconas os catalisadores empregados devem ativar as mesmas por um mecanismo não-covalente que será mostrado neste capítulo.

Os organocatalisadores **2a-e** testados juntamente com os rendimentos globais para suas sínteses são mostrados na Figura 12. Estes catalisadores foram obtidos através da adição dos reagentes de Grignard correspondentes ao derivado da prolina **3**, seguida da reação de hidrólise conforme descrito no Esquema 18.

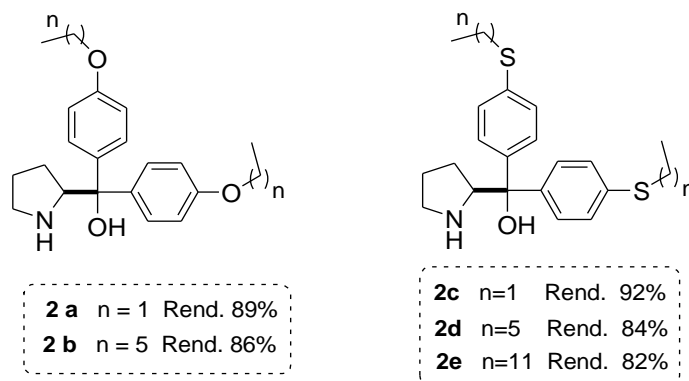
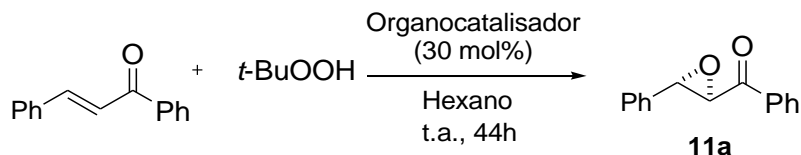


Figura 12 – Catalisadores utilizados na epoxidação de chalconas.

Inicialmente, o organocatalisador **2b** foi empregado na epoxidação da chalcona, utilizando t-BuOOH como agente oxidante por 24 h de reação. Optamos por um agente oxidante mais forte que o H₂O₂ utilizado na epoxidação dos aldeídos α,β -insaturados, pois as chalconas são menos reativas. A epoxi-cetona **11a** foi obtida com 57 % de rendimento e ee de 64 % (Entrada 1, Tabela 4). Esta reação com as mesmas condições e catalisador, quando deixada por um tempo de 44 horas tem seu rendimento e ee elevados consideravelmente, para 88 e 82%, respectivamente

(Entrada 2). Os organocatalisadores **2a** e **2c-e** também foram submetidos à reação de epoxidação da chalcona por 44 h nas mesmas condições reacionais, porém resultando em rendimentos e excessos enantioméricos menores (Entradas 3-6). O ee do produto obtido na entrada 2 pode ser elevado de 82% para 99% quando é realizada uma recristalização em hexano e etanol, na proporção de 98:2, a temperatura ambiente.

Tabela 4 – Avaliação dos organocatalisadores frente a epoxidação da chalcona.



Entrada	Organocatalisador	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	2b	57	64 ^c
2	2b	88	82(99^d)
3	2a	85	75
4	2c	66	50
5	2d	55	50
6	2e	45	50

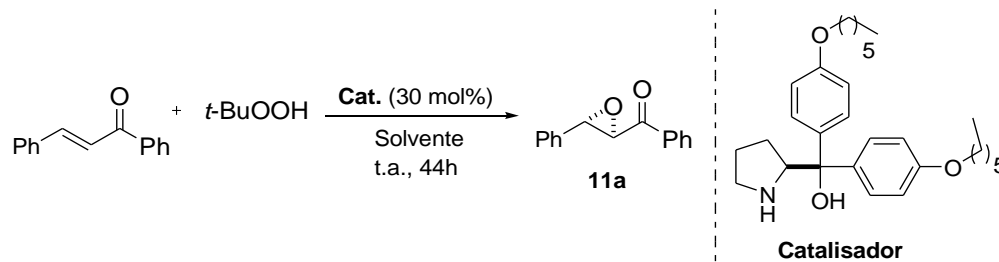
^a Após coluna cromatográfica. ^b Determinado por CLAE usando fase estacionária quiral.

^c 24 h. ^d Após recristalização.

Considerando estes testes iniciais, passamos então a avaliar a influência do solvente, temperatura e quantidade do catalisador **2b** para a reação. Os resultados da variação dos parâmetros da reação estão descritos na Tabela 5.

Em um primeiro momento tentamos empregar solventes não agressivos ao meio ambiente na reação de epoxidação da chalcona. Água e etanol foram testados resultando em rendimentos baixos e ee não satisfatórios (Entradas 1 e 2, Tabela 5). Adicionalmente, utilizamos PEG 400 na reação com o objetivo de usarmos um solvente menos poluente. Os valores do rendimento e ee observados foram baixos (Entrada 5). Outros solventes, como THF, tolueno e DMSO foram avaliados, mostrando serem menos eficientes para a reação de epoxidação da chalcona nas condições e catalisador empregados (Entradas 3,4 e 6).

Tabela 5 – Avaliação das condições reacionais na epoxidação da chalcona.



Entrada	Solvente	Rend. (%) ^a	ee (%) ^b
1	H ₂ O	35	58
2	Etanol	16	34
3	THF	15	50
4	Tolueno	32	50
5	PEG 400	15	48
6	DMSO	2	0
7	Hexano	64	80(98 ^c) ^d
8	Hexano	34	86(100 ^c) ^e
9	Hexano	68	56(94 ^c) ^f
10	Hexano	73	54 ^g
11	Hexano	75	60 ^h

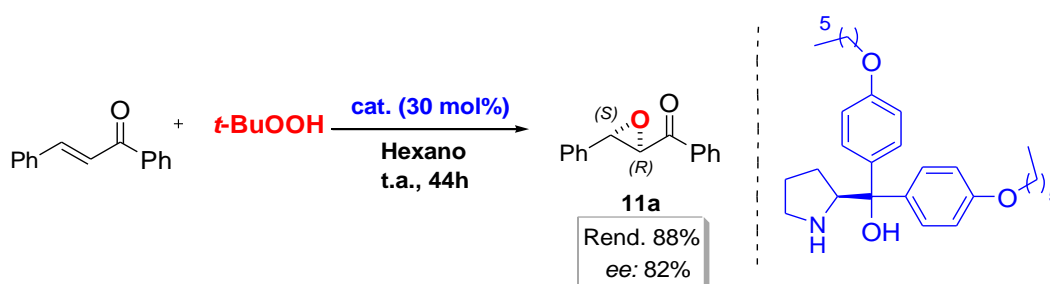
^a Após coluna cromatográfica. ^b Determinado por CLAE. ^c Após recristalização. ^d 0°C. ^e -8 °C. ^f -8 °C, 88h. ^g 20 mol% de 8b. ^h O dobro de solvente foi utilizado.

Considerando hexano como solvente otimizado para reação, avaliamos a influência da temperatura na reação de epoxidação da chalcona (Entradas 7 e 8). O produto é obtido com praticamente o mesmo ee quando é realizada a 0 °C (Entrada 7, Tabela 5) e a temperatura ambiente (Entrada 2, Tabela 4), porém o rendimento é menor quando a reação é realizada a 0°C. Então, realizamos a reação à temperatura de -8 °C e, após 44 horas de reação, observamos uma melhora no ee (86%), com rendimento de somente 34 % (Entrada 8). Com o objetivo de aumentarmos o rendimento da reação e ee, deixamos a reação a -8 °C por 88 horas. Contrariando o esperado, o rendimento dobrou, porém o ee da reação diminuiu consideravelmente (Entrada 9).

A quantidade de catalisador empregada também foi avaliada. Diminuimos para 20 mol% a quantidade de catalisador empregado, e observamos que o ee diminuiu consideravelmente (Entrada 10). Adicionalmente, analisamos a influência da concentração da chalcona na solução reacional (Entrada 11). Observamos que reduzindo a concentração da chalcona pela metade, obtivemos a epoxi-cetona com ee menor, contrariando o que está reportado na literatura.⁸² Para nossa satisfação, os ee obtidos podem ser facilmente enriquecidos por meio de cristalização seletiva das misturas estereoisoméricas obtidas na formação das epoxi-cetonas, conforme mostrado nas entradas 7-9 da Tabela 5.

Com o intuito de diminuirmos o tempo reacional para epoxidação da chalcona, efetuamos um teste empregando irradiação de microondas na reação. A reação foi testada em hexano, por controle da temperatura da reação. Para mantê-la em 50 °C, a potência utilizada pelo equipamento ficou aproximadamente em 6 W. Após 1 h e 30 min de reação, obtivemos somente 16 % de rendimento com ee de 46 %, o que desestimulou o emprego de microondas nesta reação.

Sendo assim, as condições otimizadas para reação de epoxidação da chalcona são empregando o organocatalisador **2b**, hexano, *t*-BuOOH à temperatura ambiente por 44 horas de reação (Esquema 23). Estas condições foram utilizadas na epoxidação de diferentes chalconas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons a fim de elucidar a abrangência do método e a eficiência do organocatalisador desenvolvido. Estas chalconas foram facilmente sintetizadas por meio de procedimento descrito.⁸³



Esquema 23 – Condições otimizadas para a reação de epoxidação de chalconas.

Variando as chalconas empregadas, podemos observar que grupos substituintes no anel aromático na posição *orto* ligado da chalcona influenciam negativamente o rendimento e o ee obtido (**11b-d**, Figura 13). Quando os grupamentos na posição *orto* estão no anel aromático ligado à dupla ligação (**11b** e **11c**), os valores de rendimento e ee obtidos são menores quando comparados a chalcona sem nenhum substituinte (**11a**). Adicionalmente, a presença de um átomo de Cl na posição *orto* do anel ligado a cetona (**11g**), resulta na mistura racêmica e um rendimento de somente 65%, provavelmente devido a interações estereoeletrônicas desfavoráveis do substituinte nesta posição do anel com o catalisador no estado de transição da reação.

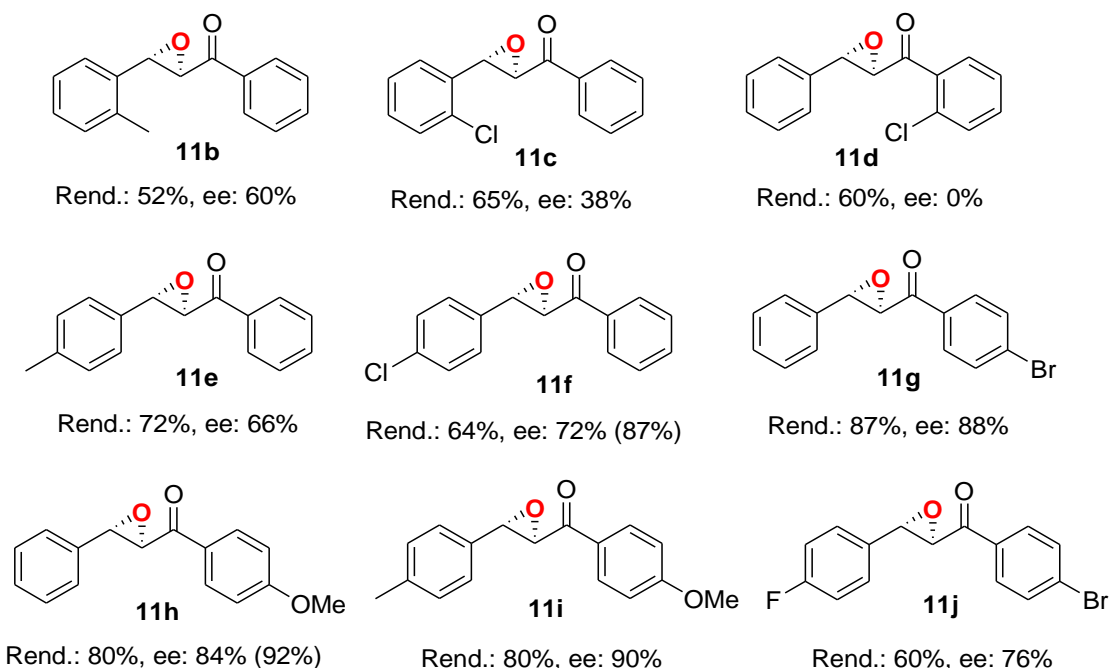


Figura 13 – Epoxi-cetonas enantioenriquecidas sintetizadas via organocatálise.

Ainda analisamos a presença de grupamentos na posição *para* dos anéis aromáticos da chalcona. Quando os grupamentos estão em posição *para* do anel ligado a dupla ligação (**11e** e **11f**), a epoxidação ocorre com rendimentos e ee menores do que obtidos com a chalcona sem substituintes (**11a**). Entretanto, quando grupamentos que doam densidade eletrônica ao anel aromático estão na posição *para* do anel ligado a carbonila, observamos ee um pouco maiores (**11g** e **11h**) do que comparado ao obtido com a chalcona sem substituintes (**11a**). Isto provavelmente ocorre porque o

catalisador interage com o substrato através de ligações de hidrogênio entre o H do grupo OH do catalisador e o O da carbonila da chalcona (este mecanismo será discutido detalhadamente nos próximos parágrafos). Portanto, se grupos doadores de elétrons estão ligados ao anel aromático ligado a carbonila, esta possui maior densidade eletrônica, interage mais fortemente com o catalisador e a indução assimétrica acontece de forma mais efetiva.

Adicionalmente, avaliamos a presença de grupos substituintes presentes nos dois anéis aromáticos da chalcona. Quando introduzimos uma metila e uma metoxila nas posições *para* dos anéis (**11h**), observamos um rendimento de 80% e um ee de 90%, a melhor enantioseleção obtida. Entretanto, com dois halogênios nas posições *para* dos anéis (**6i**), tanto o rendimento quanto o ee diminuíram.

Ainda foram sintetizadas cetonas α,β -insaturadas contendo grupos alquílicos ligados a dupla ou a carbonila da enona. Estas cetonas foram submetidas a reação de epoxidação sob as condições otimizadas, porém não houve formação do correspondente epóxido.

Além disso, tentamos efetuar uma cristalização seletiva para todas as epoxi-cetonas sintetizadas, a fim de aumentar os ee obtidos. Foi possível, aumentarmos o ee de duas epoxi-cetonas utilizando etanol e hexano como solventes na recristalização. Os ee's foram elevados de 72 para 87% (**11f**) e de 84 para 92% (**11h**). Os demais epóxidos cristalizaram com o mesmo ee da mistura inicial ou, em alguns casos, com um ee um pouco menor. Variações nos solventes empregados na cristalização foram efetuadas, porém variando os mesmos não houve cristalização das epoxi-cetonas.

Os excessos enantioméricos foram determinados através de CLAE utilizando a coluna quiral Chiralcel OD-H. As condições utilizadas bem como os tempos de retenção para cada enantiômero estão especificados na Tabela 10 (nos anexos). As epoxi-cetonas quirais sintetizadas foram caracterizadas por meio de análises de RMN, $[\alpha]_D$ e ponto de fusão, e os dados comparados com os da literatura.^{84,50a} A epoxi-cetona **11j** inédita também foi caracterizada por massas de alta resolução.

A título de exemplo da classe das epoxi-cetonas sintetizadas serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para a **11i**. Os sinais de H e C foram atribuídos baseados em experimentos de RMN de ^{13}C , ^1H , Cosy ^1H - ^1H e HSQC ^{13}C - ^1H .

Na Figura 14 está o espectro de RMN de ^1H para a epoxi-cetona **11i**. Podemos observar um dubleto em 7.98 ppm com $J=9$ Hz referentes aos 2 hidrogênios em C4. Estes hidrogênios encontram-se mais desblindados que os demais hidrogênios aromáticos devido ao efeito anisotrópico da carbonila sobre os mesmos. Em 7,24 e 7,18 ppm encontram-se dois dubletos próximos, com $J=8$ Hz e integrais de 2 hidrogênios para ambos. Estes sinais correspondem aos 4 hidrogênios em C10 e C11. E em campo mais alto na região de hidrogênios aromáticos, tem-se mais um dubleto ($\delta = 6,92$ ppm, $J=9$ Hz) correspondentes aos 2 hidrogênios em C3. Estes estão mais blindados devido ao efeito de ressonância que o grupamento metoxi exerce doando densidade eletrônica sobre as posições *orto* do anel aromático.

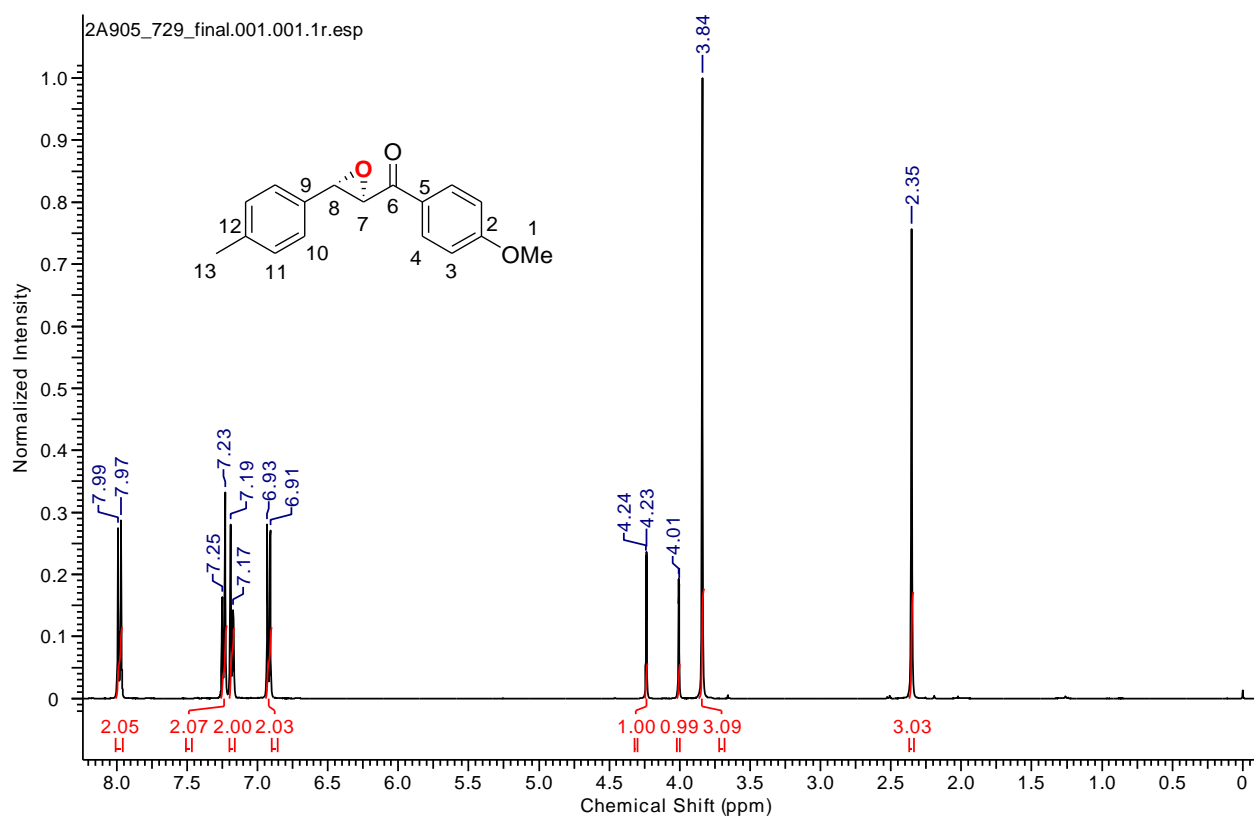


Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H do composto **11i**.

Em seguida podemos observar dois dubletos referentes aos dois hidrogênios ligados diretamente ao anel oxirano. Esta região está expandida na Figura 15 onde podemos observar claramente dois dubletos com integrais para 1H cada e constante de acoplamento de 2 Hz em ambos. O sinal em 4,23 ppm provavelmente

corresponde ao hidrogênio em C7 na posição α à carbonila, portanto um pouco mais desblindado. O sinal em 4,00 ppm corresponde ao hidrogênio em C8. No espectro de Cosy ^1H - ^1H observamos um acoplamento de longa distância do hidrogênio em C8 com os de C10 e C11 do anel aromático.

Em 3,84 ppm observa-se um singlete com integral para 3H, correspondente aos 3 hidrogênios da metoxila. Por fim, em campo mais alto, há um singlete correspondentes aos 3 hidrogênios da metila.

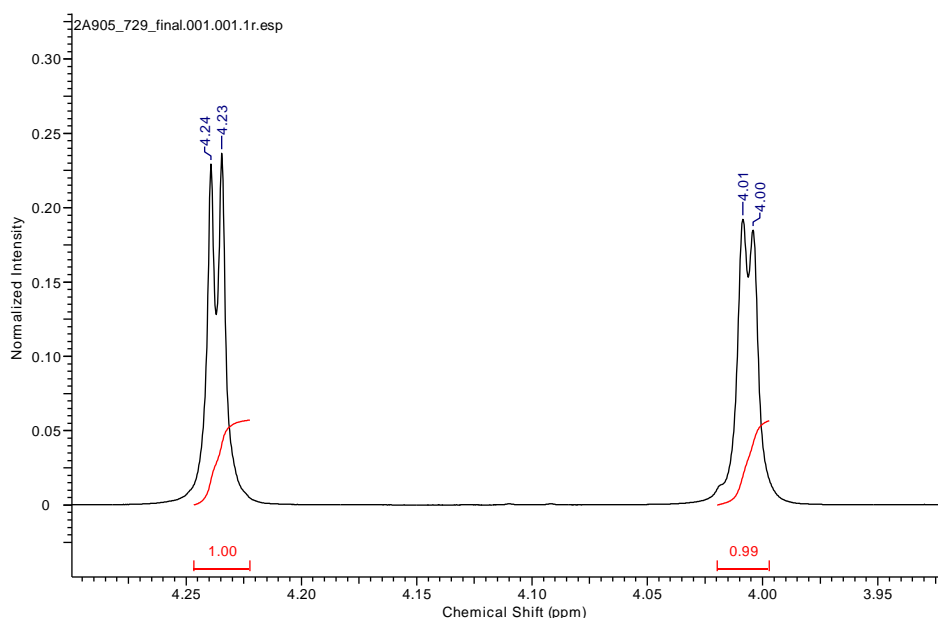


Figura 15 – Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **11i**.

A Figura 16 corresponde ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **11i**. Nele podemos observar o carbono carbonílico em 191,31 ppm. Na sequência, em 164,05 ppm encontra-se o C2 ligado diretamente a metoxila, e portanto desblindado pelo efeito eletronegativo do oxigênio. Em 138,77; 132,51 e 128,44 ppm, encontram-se C5, C9 e C12 não hidrogenados, portanto com sinais menos intensos no espectro de RMN ^{13}C . Em 130,56 ppm tem-se o sinal referente aos 2 carbonos 4 da molécula. Os 4 carbonos 10 e 11 aparecem em 129,27 e 125,62. Em campo mais alto, 113,93 ppm, estão os carbonos 3. Na sequência, temos os carbonos do epóxido, C7 e C8 em 60,70 e 59,08 ppm, respectivamente. Em 55,39 ppm encontra-se a metoxila, e finalmente, em 21,10 ppm temos a metila.

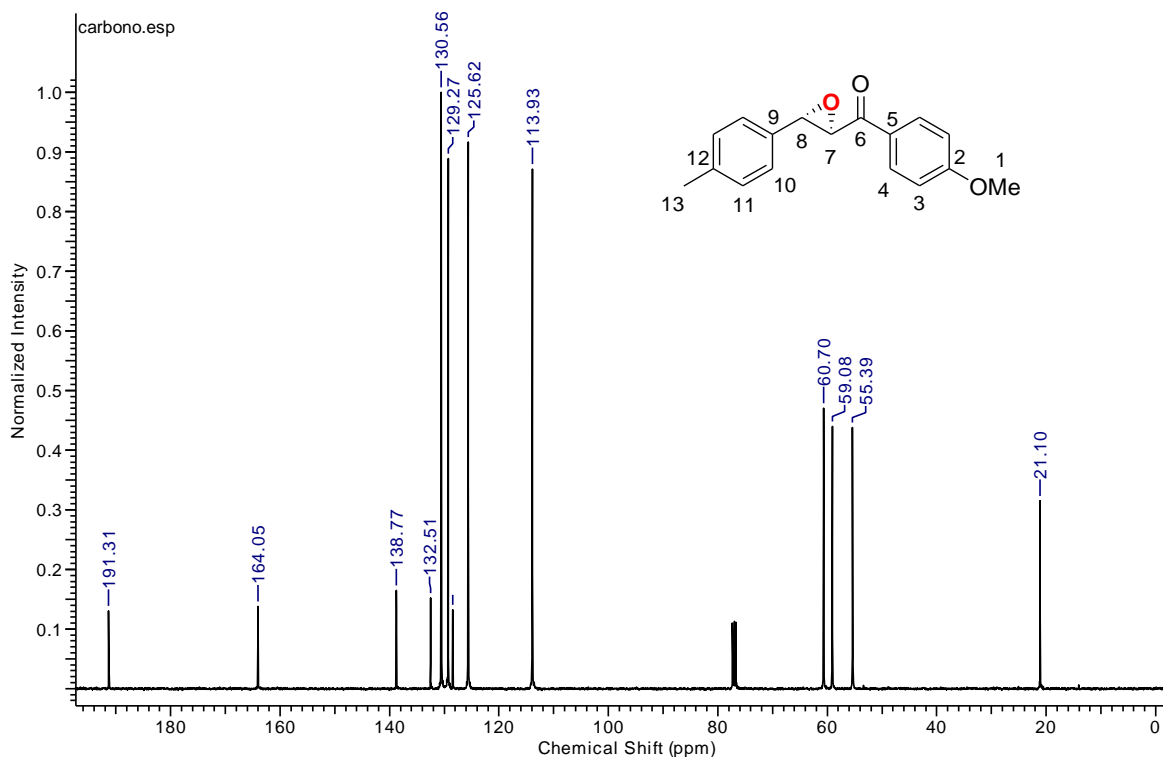
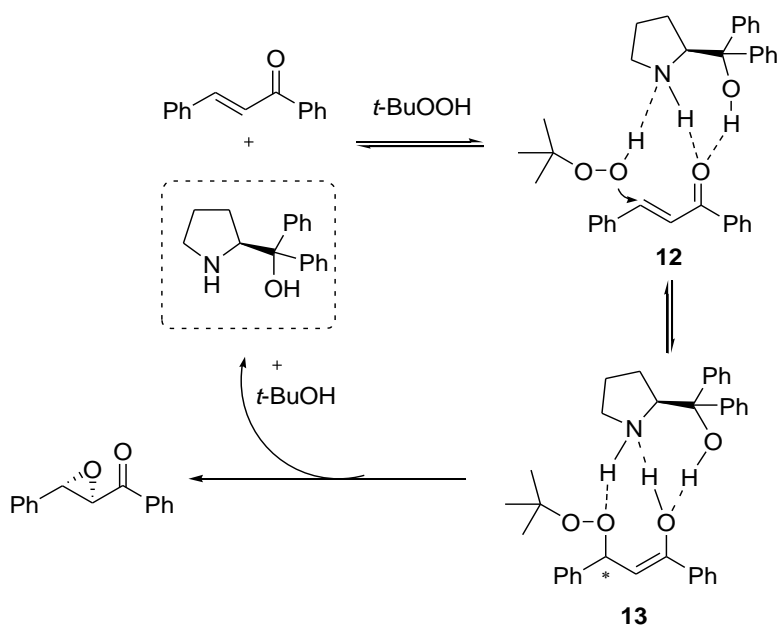


Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11i**.

O mecanismo de epoxidação de chalconas catalisada por β -amino alcoóis está descrito na literatura.⁵¹ Para tanto, foram realizados cálculos teóricos de energia e foi proposto um mecanismo via ativação não-covalente que condiz com os dados experimentais. Este pode passar por dois caminhos mecanísticos que diferem apenas pelas ligações de hidrogênio formadas e possuem praticamente a mesma energia de ativação. Como nenhum dos caminhos mecanísticos é favorecido, será discutido somente um deles a fim de simplificação (Esquema 24).

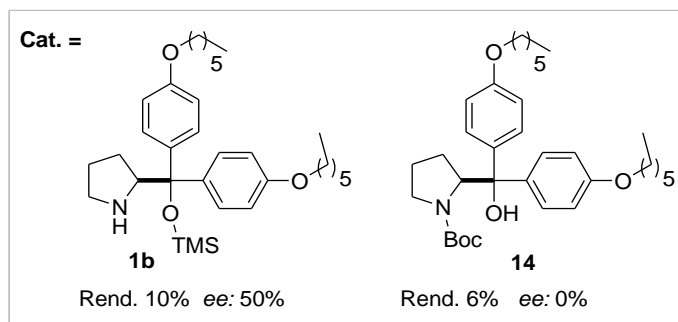
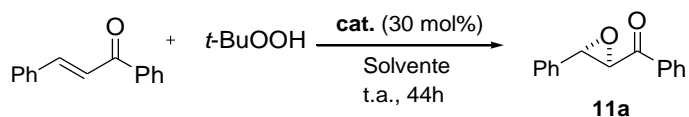
Inicialmente, há a formação de ligação de hidrogênio entre o sitio básico do catalisador e o H do TBHP, conforme mostrado em **12**. Esta interação facilita a doação do H do TBHP para o N do catalisador, aumentando a nucleofilicidade do oxidante. Adicionalmente, a chalcona está coordenada ao catalisador através de ligações de hidrogênio entre a carbonila da chalcona e os hidrogênios dos grupos N-H e O-H do catalisador, o que aumenta a basicidade de Lewis do nitrogênio do catalisador. Portanto, o catalisador é bifuncional ativando ambos os substratos através de ligações de hidrogênio. Ainda há a interação π - π tipo empilhamento entre os anéis aromáticos da chalcona e do catalisador, o que aumenta a interação entre os dois. Então ocorre a

transferência de um próton do TBHP para o N do catalisador formando um par íon, e subsequente ataque do O nucleofílico do agente oxidante a chalcona. Esta é a etapa determinante da velocidade e da estereosseletividade da reação. O ataque do oxidante ocorre pela face menos impedida estericamente da dupla ligação formando o aduto intermediário **12**. Este é menos estável que o produto final, fazendo com que a reação de fechamento do anel ocorra rapidamente, formando o produto epóxido, *t*-BuOH e regenerando o catalisador.



Esquema 24 - Mecanismo de epoxidação de chalconas por β -amino-alcoóis.

Considerando o mecanismo proposto para indução da assimetria nesta reação, foram sintetizados e testados mais dois organocatalisadores (Esquema 25). Um deles contendo um grupo de proteção no álcool (catalisador **1b**) e outro, no grupo amino do organocatalisador (**14**). Estes testes foram efetuados com o objetivo de corroborar com o mecanismo proposto, além de avaliar a importância das ligações de hidrogênio formadas durante o mecanismo de indução assimétrica efetuada pelos organocatalisadores sintetizados.



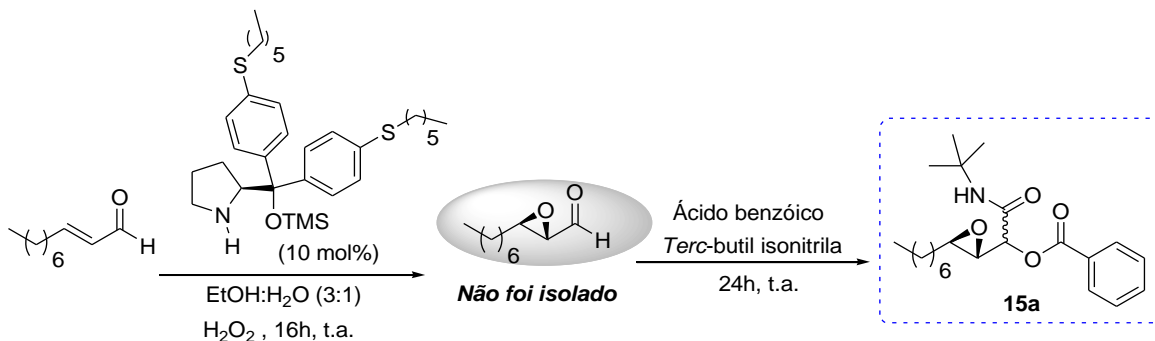
Esquema 25 – Avaliação de catalisadores *N*- ou *O*-protegidos na epoxidação da chalcona.

Observamos que a proteção do grupo álcool do organocatalisador acarreta em uma diminuição na estereosseletividade da reação rendendo o produto com 50% de ee e rendimento de apenas 10%, enquanto que o organocatalisador sem proteção **8b** forma o produto com 82% de ee e 88% de rendimento nas mesmas condições reacionais (Tabela 5, entrada 2). A proteção do grupo amina do organocatalisador com Boc, diminui o rendimento para somente 6% e não há indução assimétrica na reação: o produto obtido é racêmico (Esquema 25). Estes resultados mostram que as interações de hidrogênio formadas entre o substrato e o organocatalisador são fundamentais para o controle da estereoquímica do produto formado.

Portanto, sintetizamos β -amino alcoóis derivados da prolina inéditos e aplicamos os mesmos como catalisadores na epoxidação assimétrica de chalconas. As epoxi-cetonas **11** foram obtidas com rendimentos e ee's bons.

3.4- Aplicação da Metodologia Desenvolvida na Reação Sequencial *One Pot* de Epoxidação/Passerini

Inicialmente, com o intuito de verificar a reação de epoxidação/Passerini *one pot*, realizamos um teste empregando as mesmas condições otimizadas para reação de epoxidação (descritas no Esquema 20) e o *trans*-decenal como substrato, conforme mostrado no Esquema 26. Após 16 horas de reação de epoxidação, adicionamos ácido benzóico e a *tert*-butil isonitrila ao mesmo frasco reacional. Esta reação foi deixada a temperatura ambiente por mais 24 horas, enquanto a formação do produto era acompanhada por TLC.

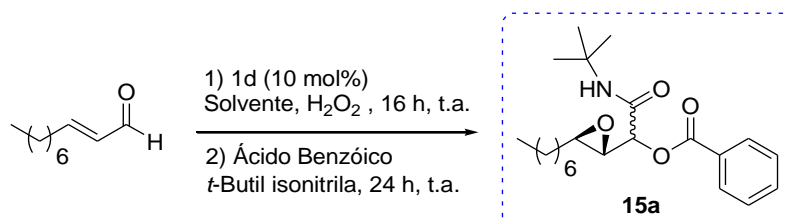


Esquema 26 – Reação de epoxidação/Passerini *one pot*.

O produto de Passerini desejado **15a** foi obtido com 73% de rendimento em uma mistura de três diastereoisômeros, na proporção de 65:30:5 (Tabela 6, entrada 1). O diastereoisômero obtido em maior quantidade foi separado por CLAE utilizando fase estacionária quiral (Tabela 11, nos anexos) e o excesso enantiomérico observado foi de 92%.

A fim de avaliarmos a influência da água nesta reação, efetuamos a reação nas mesmas condições, porém utilizando apenas etanol como solvente. Com o mesmo tempo reacional, observamos um decréscimo significativo no rendimento da reação, enquanto a relação diastereoisomérica e o *ee* continuaram praticamente o mesmo (Tabela 6, entrada 2). Este resultado está de acordo com publicações que afirmam que a presença da água acelera reações multicomponentes do tipo Passerini.⁸⁵

Tabela 6 – Otimização da reação sequencial de epoxidação/Passerini.



Entrada	Solvente	Conc. (M)	Rend. (%) ^a	r.d. ^b	ee ^c
1	EtOH/H ₂ O (3:1)	2	73	65:30:5	92
2	EtOH	2	52	62:32:2	94
3	EtOH/H₂O (3:1)	1	72	63:32:5	96
5	EtOH/H ₂ O (3:1)	0.5	51	65:31:4	88
5 ^d	EtOH/H ₂ O (3:1)	1	83	68:28:4	96

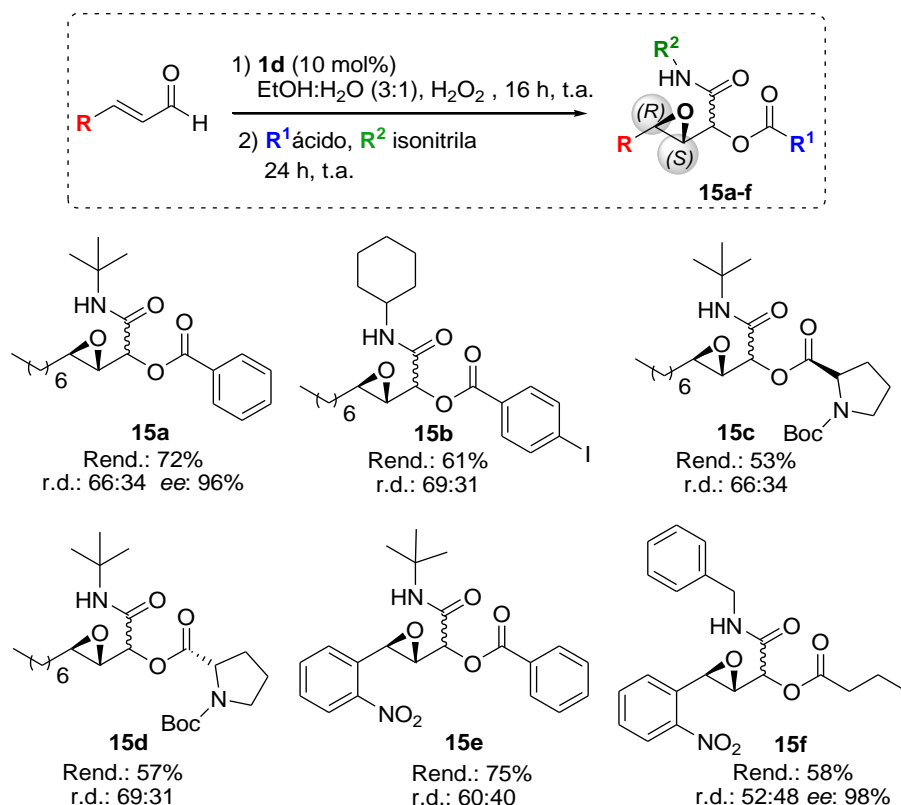
^aApós coluna cromatográfica. ^bRazão diastereoisomérica determinada através da análise de espectro de RMN ¹H. ^cDeterminado para o diastereoisômero majoritário através de análise de CLAE usando fase estacionária quiral. ^dEpóxido aldeído isolado foi utilizado.

Considerando relatos da literatura^{54,85b} nos quais os autores afirmam que o rendimento das reações de Passerini são afetados pela concentração dos reagentes, resolvemos avaliar a influência da concentração nesta reação modelo. Observamos que diminuindo a concentração dos reagentes de 2M para 1M, o rendimento e r.d. da reação não variaram significativamente, porém o ee aumentou de 92 para 96% (Tabela 6, entradas 1 e 3). Diluindo mais a reação, para uma concentração de 0,5M, tanto o rendimento como o ee diminuíram bastante (entrada 4).

Além disso, a reação de epoxidação seguida da reação de Passerini foi estudada em duas etapas. Primeiramente, isolamos o epoxi-aldeído e purificamos este, para depois realizarmos a reação multicomponente utilizando a mesma proporção de etanol:água e a mesma concentração nas duas etapas. O rendimento aumentou para 83%, considerando as duas etapas reacionais, e a estereosseletividade da reação não foi influenciada significativamente (entrada 5).

Portanto, a melhor condição reacional para efetuarmos a reação de Passerini é de maneira sequencial, utilizando etanol e água como solventes para reação numa concentração de 1M. Esta condição foi empregada variando-se os substratos da reação de Passerini e diversas epoxi- α -aciloxicarboxamidas **15** foram

sintetizadas com bons rendimentos e relações diastereoisoméricas. Estes resultados estão resumidos no Esquema 27. Neste esquema os valores de relação diastereoisomérica são para os dois diastereoisômeros obtidos em maior quantidade.



Esquema 27 - Epoxi- α -aciloxicarboxamidas sintetizadas via reação de epoxidação/Passerini.

Quando realizamos a epoxidação do *trans*-decenal e variamos o ácido benzóico e a isonitrila empregados, foram obtidos três diastereoisômeros **15b** numa mistura de 66 : 30 : 4 num rendimento de 61%. Apesar das inúmeras tentativas e variações das colunas cromatográficas quirais disponíveis, solventes e condições utilizadas nas análises de CLAE, não foi possível separarmos os estereoisômeros e determinarmos o ee para este exemplo. O mesmo ocorreu para os compostos **15c-e** (Esquema 27).

Quando empregamos um aminoácido protegido com Boc, o rendimento da reação diminuiu consideravelmente (**15c** e **15d**). Os dois enantiômeros da *N*-Boc-prolina foram avaliados e resultaram em diferentes diastereosseletividades. Utilizando-se o

derivado *N*-Boc-*L*-prolina observamos a formação de 5 diastereoisômeros **15c** na relação de 50 : 26 : 19 : 3 : 2 em 53% de rendimento. A reação com o derivado da *D*-prolina rendeu uma mistura de 7 diastereoisômeros **15d** na proporção de 49 : 22 : 14 : 6 : 4 : 3 : 2 e rendimento de 57%.

O emprego de um aldeído α,β -insaturado aromático contendo o grupamento nitro na posição *orto*, resultou na formação de somente 2 diastereoisômeros com rendimentos de 75% (**15e**) e 58% (**15f**) e menor diastereosseletividade. Foi possível efetuarmos a separação dos 4 estereoisômeros do composto **15f** por meio de CLAE com coluna quiral OD-H (Tabela 11, nos anexos), sendo o *ee* determinado de 98%.

Cabe ressaltar que todos os compostos sintetizados são inéditos e tiveram suas estruturas identificadas por meio de experimentos de RMN, massa de alta resolução, $[\alpha]_D$ e ponto de fusão. Todos estes dados estão descritos na parte experimental e os espectros anexados ao final deste trabalho.

Adicionalmente, objetivamos determinar a estereoquímica do novo centro estereogênico formado na etapa da reação de Passerini. Visto que a separação da mistura dos diastereoisômeros obtida não ocorre por cromatografia em sílica gel, inicialmente tentamos efetuar uma cristalização seletiva em diferentes sistemas de solventes (etanol, etanol e água, etanol e hexano, etanol e cicloexano, acetato de etila e hexano foram empregados), entretanto todos os estereoisômeros cristalizaram juntos.

Ainda tentamos realizar a hidrólise do grupamento éster a fim de usarmos um ácido de Moscher e determinarmos a estereoquímica do novo centro estereogênico, porém a hidrólise gerou uma mistura complexa de compostos na qual não havia o produto desejado. Adicionalmente, a redução do grupamento amida foi tentada, com o objetivo de efetuarmos uma posterior ciclização e definirmos a estereoquímica relativa do carbono assimétrico, entretanto não obtivemos sucesso na reação de redução com DIBAL-H. Como não possuímos a coluna quiral preparativa adequada para separarmos uma quantidade suficiente de composto, e assim tentarmos uma análise de raios-X para determinar a estereoquímica do novo centro, não foi possível determinar a configuração absoluta do centro estereogênico formado na molécula.

Por fim, realizamos estudos de cálculo teórico e experimentos de NOE para sugerirmos quais os diastereoisômeros estão sendo formados em maior

quantidade na reação de Passerini. Estes estudos foram realizados com o composto **15a**, pois este é o composto com a melhor separação obtida no RMN ^1H , o que facilita a realização dos experimentos de NOE.

Como a reação de epoxidação leva a formação predominante do epóxido *anti*, acreditamos que os 3 diastereoisômeros observados no espectro de RMN ^1H do composto **15a** sejam os representados na Figura 17. Dois diastereoisômeros com os substituintes ligados ao epóxido estão *anti* e um diastereoisômero em que os grupamentos ligados ao epóxido estão em posição *sin*.

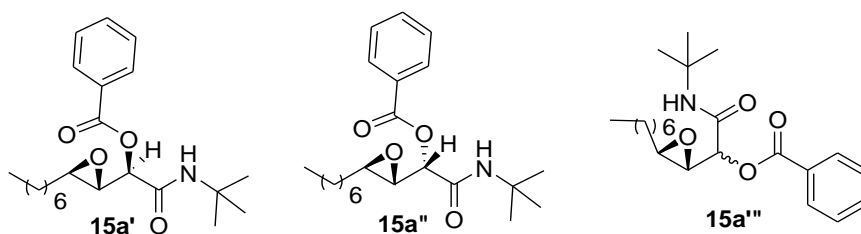


Figura 17 – Diastereoisômeros obtidos para o composto **15a**.

Na expansão do espectro de RMN ^1H do composto **15a** foi feita a atribuição dos sinais correspondentes aos três diferentes diastereoisômeros, baseando-se no deslocamento químico, nas constantes de acoplamento e na multiplicidade dos sinais (Figura 18).

Na região entre 5.29 – 5.27 ppm tem-se um multipletto, correspondente a dois dubletos sobrepostos. Em 4.96 ppm observa-se um dubleto com $J = 9$ Hz. Estes dubletos em campo baixo correspondem ao hidrogênio de C3 ligado diretamente ao oxigênio do grupo éster e a carboxila da amida. Estes grupamentos desblindam o hidrogênio em C3 por efeito eletrônico. Com deslocamento de 3.43 ppm, observa-se um duplo dubleto com $^1J = 9$ Hz e $^2J = 4$ Hz. Na sequência, em 3.29 e 3.21 ppm tem-se mais dois duplo dubletos com $^1J = 5$ Hz e $^2J = 2$ Hz. Estes sinais correspondem ao hidrogênio de C2 que acopla com os hidrogênios de C1 e C3 com intensidades diferentes, o que desdobra o sinal em um duplo dubleto. Em 3.08 e 3.02 ppm observam-se dois triplo dubletos, $^1J = 6$ Hz e $^2J = 2$ Hz, correspondente ao hidrogênio de C1 da molécula. Esta multiplicidade origina-se do acoplamento do hidrogênio de C1 com os hidrogênios do CH_2 da cadeia alquílica e com o hidrogênio de C2. Os demais sinais do espectro de

RMN de ^1H correspondem à estrutura do composto **15a**, porém não foram descritos afim de facilitar a discussão.

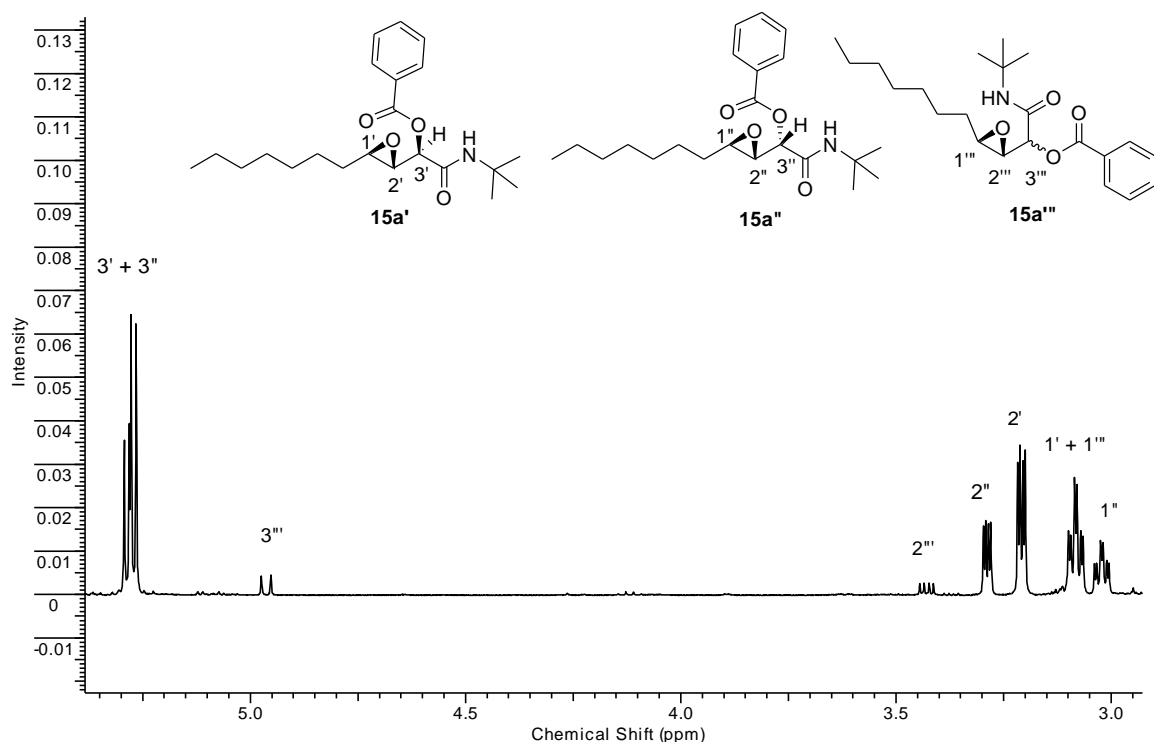


Figura 18 – Expansão da região do espectro de RMN ^1H do composto **15a**.

Embora as cadeias sejam abertas e, portanto tenham grande liberdade conformacional, utilizando o programa para cálculo teórico Gaussian, B3LYP,⁸⁶ obtivemos três confôrmeros de menor energia quando as estruturas dos diastereoisômeros *anti* **15a'** e **15a''** foram otimizadas (Figuras 19 e 20). A fim de facilitar o cálculo teórico, a cadeia alquílica do composto **15** foi desconsiderada. Inicialmente, foi empregado o programa de cálculo semi-empírico PM6 (Gaussian 09) para gerar uma superfície de energia potencial para cada diastereoisômero. Em seguida foram selecionadas regiões de menor energia e, através da seleção de pontos de menor energia usando o DFT (“density functional theory”) e considerando o efeito do solvente (CHCl_3), foram determinadas as estruturas dos conformêros de menor energia para cada um dos diastereoisômeros.

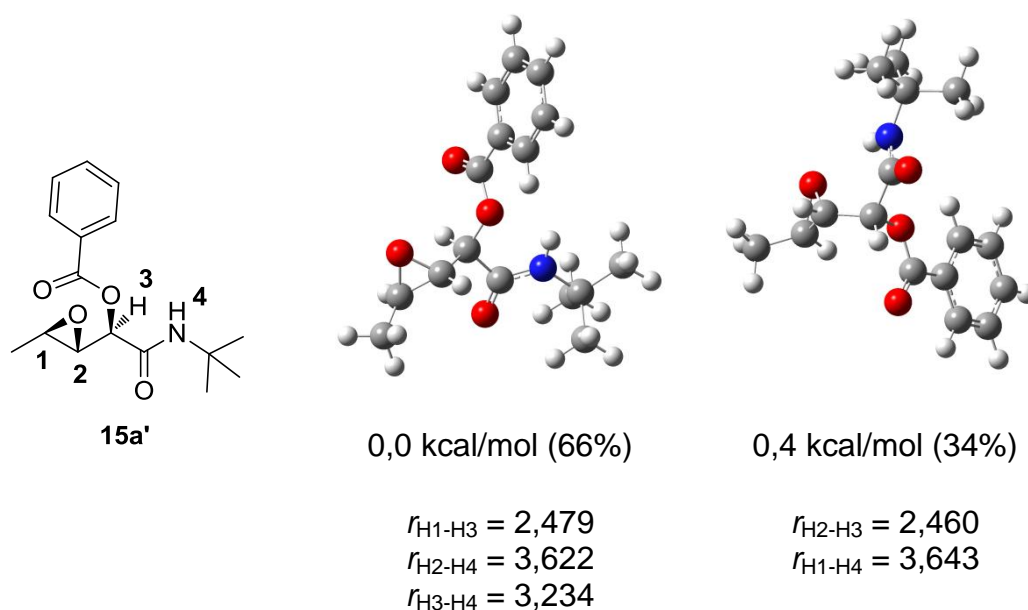


Figura 19. Estruturas otimizadas, energias relativas, distribuição de Boltzmann e distâncias interatômicas para **15a'**.

Através das estruturas otimizadas pelo programa Gaussian foi possível determinar as distâncias espaciais em Ångström (Å) entre os hidrogênios de cada estrutura. Os valores medidos para os confôrmeros dos diastereoisômeros **15a'** e **15a''** estão descritos nas figuras 19 e 20.

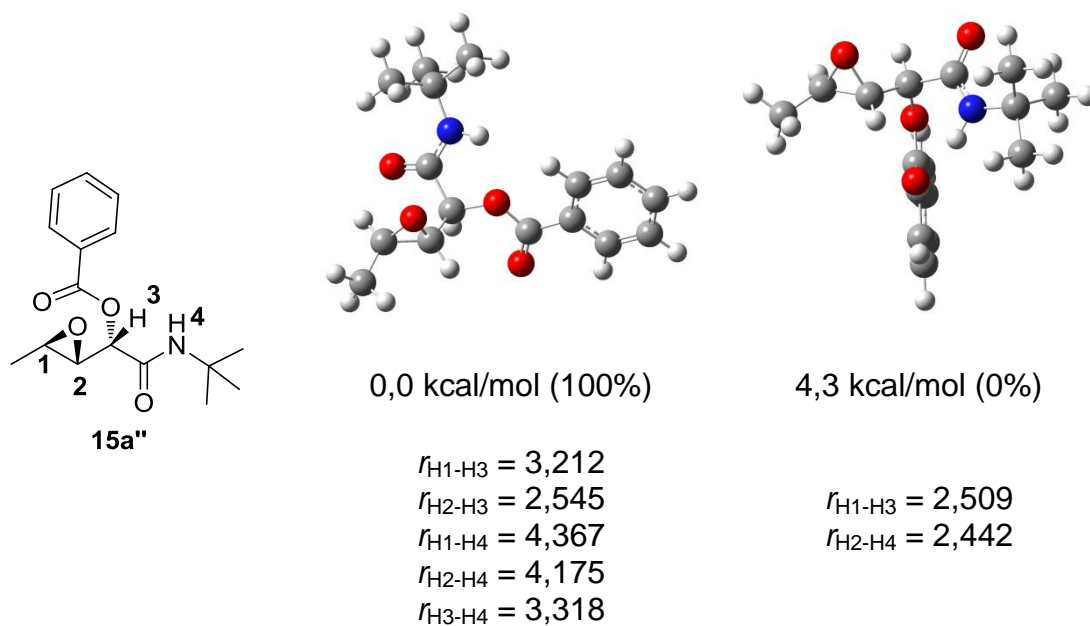


Figura 20. Estruturas otimizadas, energias relativas, distribuição de Boltzmann e distâncias interatômicas para **15a''**.

Ainda, realizamos experimentos de NOE da mistura distereoisomérica **15a**. Foram irradiadas diferentes regiões no RMN ^1H e observados os sinais afetados. Estes espectros de NOE estão anexados ao final deste trabalho e os dados estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 – Dados de NOE observados para os diastereoisômeros do composto **15a**.

Entrada	Epóxido Diastereoisômero <i>anti</i> analisado	Sinal irradiado (ppm)	NOE observado (ppm)
1	Majoritário (15a')	3,08	8,09 – 8,07; 5,95; 5,27; 3,21
2	Majoritário (15a')	3,21	5,95; 5,27; 3,08
3	Majoritário (15a')	5,27	5,95; 3,21; 3,08
4	Minoritário (15a'')	3,02	8,09 – 8,07; 5,29; 3,29
5	Minoritário (15a'')	5,29	3,29; 3,02

Analisando os dados descritos nas Figuras 19 e 20 podemos observar que foram determinados dois conformêros de menor energia para o diastereoisômero **15a'**. Segundo a equação da distribuição de Boltzmann, à temperatura de 25 °C, estes dois conformêros estão numa proporção de 66:34. Portanto, os sinais vistos no RMN referentes ao diastereoisômero majoritário tem a contribuição destas duas estruturas. Para o diastereoisômero **15a''**, também foram determinados dois conformêros de menor energia. Porém, como a diferença energética entre os mesmos é grande (4,3 kcal/mol), a contribuição do conformêro mais energético é nula segundo a equação da distribuição de Boltzmann, e este pode ser desconsiderado.

Analisando os dados da Tabela 7 e das Figuras 19 e 20, podemos observar que os hidrogênios 1, 2 e 3 tanto na estrutura **15a'** como na **15a''** estão próximos no espaço e quando as regiões correspondentes a estes hidrogênios são irradiadas eles apresentam o efeito NOE entre si. Entretanto, quando os hidrogênios 1, 2 e 3 são irradiados, o efeito NOE observado no hidrogênio 4 é diferente para os diastereoisômeros **15a'** e **15a''**. Primeiramente, analisando as estruturas do diastereoisômero **15a'** observamos que o hidrogênio 4' está próximo suficiente dos hidrogênios 1', 2' e 3' para apresentar efeito NOE quando a região destes hidrogênios são irradiados (Figura 19). Isto é observado experimentalmente, quando a região dos hidrogênios 1', 2' e 3' são irradiados, observa-se NOE na região de 5,95 ppm, correspondente ao hidrogênio 4' (Tabela 7, entradas 1-3). Porém, no diastereoisômero **15a''** o hidrogênio 4'' está mais afastado dos hidrogênios 1'', 2'' e 3'' (Figura 20), e

realmente nenhum efeito de NOE no hidrogênio 4" é observado quando as regiões correspondentes a estes hidrogênios são irradiadas.

Portanto, acreditamos que o diastereoisômero formado em maior quantidade é aquele com os grupos ligados ao epóxido em posição *anti*, o que é predominante na reação de epoxidação, e com o grupamento éster em posição *sin* em relação ao epóxido, conforme pode ser observado na Figura 19, sendo assim o diastereoisômero **15a'** e tendo dois confôrmeros de menor energia predominantes. O diastereoisômero **15a''** seria com os grupamentos ligados ao epóxido em posição *anti*, e com o hidrogênio 3 em posição *sin* em relação ao epóxido. Neste diastereoisômero há a contribuição majoritária de um confôrmero de menor energia (Figura 20). O diastereoisômero formado em menor proporção provavelmente é o **15a'''**, no qual os substituintes ligados ao epóxido estão em posição *sin*. Estes resultados estão de acordo com os descritos na literatura para a reação de Passerine onde há a formação de um estereocentro na posição α em relação a um epóxido.⁸⁷

Os resultados da reação de epoxidação de aldeídos α,β -insaturados juntamente com os da reação sequencial *one pot* de epoxidação/Passerini foram publicados na revista *Organic and Biomolecular Chemistry*.⁸⁸

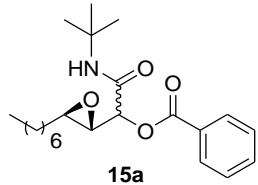
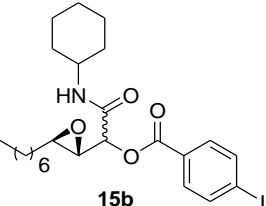
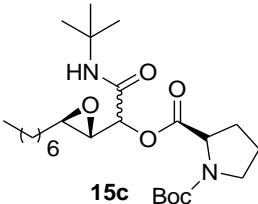
3.5- Avaliação da atividade biológica das epoxi- α -aciloxicarboxamidas sintetizadas frente à inibição de catepsinas

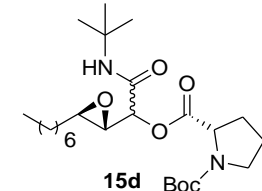
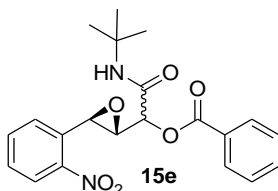
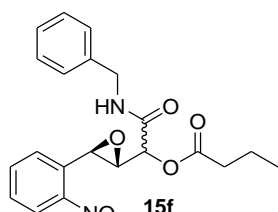
Os produtos obtidos através da reação sequencial de epoxidação/Passerini são potenciais inibidores de cisteínoproteases, como as catepsinas e a cruzaina. Estas enzimas estão relacionadas com diversos processos fisiológicos associados ao desenvolvimento de doenças. Tendo em vista a importância do desenvolvimento de novos compostos como potenciais terapêuticos para estas doenças associadas as cisteínoproteases, resolvemos avaliar o potencial de inibição das epoxi- α -aciloxicarboxamidas **15** sintetizadas frente as catepsinas K, V e L (Tabela 8).

Cabe ressaltar que esta parte de atividade biológica está sendo realizada em parceria com a aluna Roberta M. D. Ávila, aluna do Prof. Dr. Paulo C. Vieira, do Departamento de Química da UFSCar.

Os compostos **15a-f** analisados apresentaram seletividade frente as diferentes catepsinas utilizadas. Os ensaios para medir a inibição da enzima foram efetuados segundo metodologia descrita,⁸⁹ e todos os compostos foram testados inicialmente em uma concentração de 25 μ M. Os compostos **15a** e **15b** mostraram boa atividade frente as catepsinas K e L, e atividade moderada frente a catepsina V (Entradas 1 e 2, Tabela 8). Os compostos **15c** e **15d** apresentaram atividade inibitória moderada para as catepsinas K e L, e se mostraram inativas frente à catepsina V. Por último, os compostos **15e** e **15f** apresentaram atividade baixa ou nula frente as catepsinas K, V e L.

Tabela 8 – Porcentagem de inibição das epoxi- α -aciloxicarboxamidas **15a-e**.

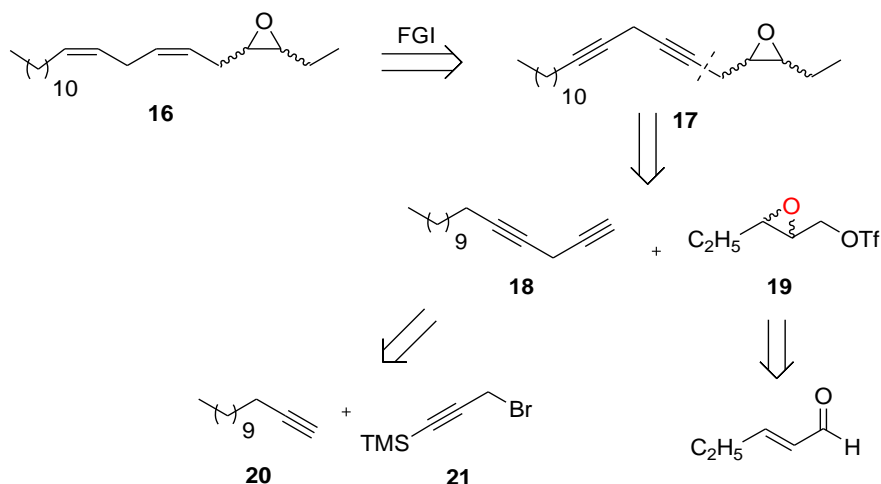
Entrada	Composto (25 μ M)	% de inibição (catepsinas)		
		K	V	L
1	 15a	69,1	43,5	86,4
2	 15b	78,0	30,8	98,5
3	 15c	38,7	0	67,3

4	 15d	39,3	0	52.6
5	 15e	21,5	21.3	10.5
6	 15f	0	3.9	2.9

Diante dos resultados iniciais da avaliação da porcentagem inibitória das catepsinas pelos compostos sintetizados, decidimos realizar o cálculo de IC_{50} para as epoxi- α -aciloxicarboxamidas **15a** e **15b** frente as catepsinas K e L, nas quais a porcentagem de inibição enzimática foi maior. Estes experimentos estão em andamento e até o presente momento os valores de IC_{50} para estes compostos não foram determinados.

3.6- Síntese Assimétrica do Componente do Feromônio Sexual da *Thyrinteina arnobia*

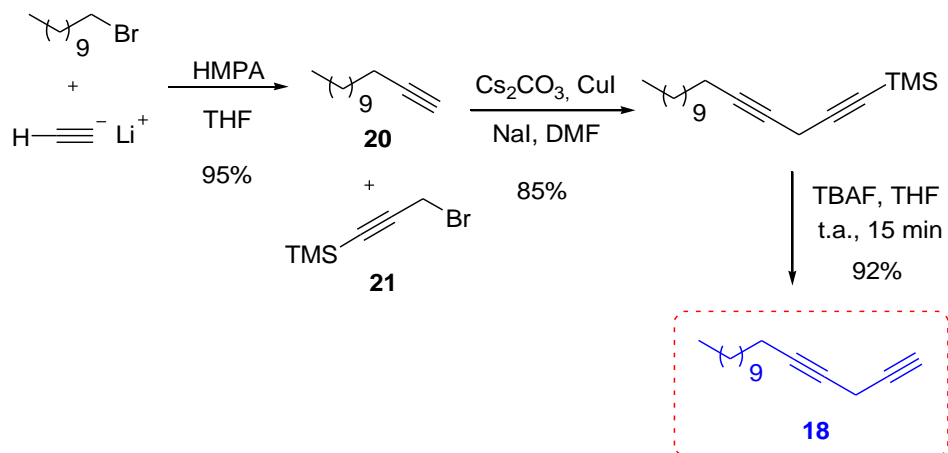
Almejando a síntese assimétrica do componente do feromônio sexual da mariposa *Thyrinteina arnobia*, o epoxidieno **16**, foi proposta a análise retrossintética mostrada no Esquema 28. Esta análise retrossintética foi baseada na estratégia utilizada pelo nosso grupo na síntese racêmica do componente feromonal.⁷¹



Esquema 28 – Análise retróssintética do componente feromonal da *T. arnobia*.

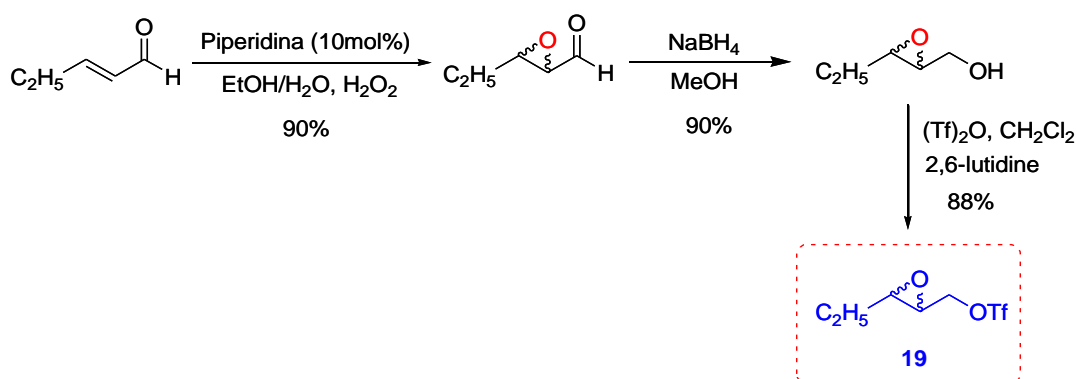
De acordo com a análise retróssintética, o composto **16** pode ser sintetizado a partir do epoxidiino **17** por meio de uma interconversão de grupos funcionais. Este pode ser obtido através do acoplamento dos intermediários **18** e **19**. O diino **18** pode ser sintetizado a partir da reação entre o alcino **20** e o brometo comercial **21**. O epoxi-triflato **19** pode ser obtido do epoxi-álcool correspondente, obtido do *trans*-pentenal via organocatálise empregando os organocatalisadores desenvolvidos neste trabalho.

Os fragmentos **18** e **19** foram sintetizados concomitantemente e, de posse destes, foram acoplados imediatamente devido a sua instabilidade. O composto **18** foi obtido através da reação inicial entre 1-bromo-undecano e acetileno de lítio rendendo o 1-tridecino **20** em 95% (Esquema 29). Este foi acoplado com o (3-bromo-1-propinil)-trimetilsilano **21** levando ao diino **22** protegido em 85% de rendimento. Este foi desprotegido na presença fluoreto de tetrabutilamônio⁹⁰ gerando o fragmento **18** com rendimento de 92% após rápida purificação em sílica gel. Este diino foi imediatamente utilizado após purificação devido a sua instabilidade.



Esquema 29 – Síntese do intermediário diino **18**.

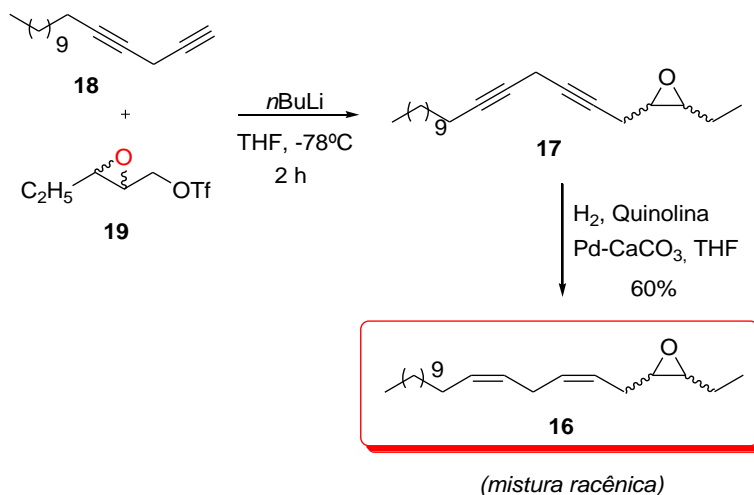
O intermediário **19** foi sintetizado inicialmente na sua forma racêmica, através da reação de epoxidação do *trans*-2-pentenal utilizando piperidina como catalisador, seguida de uma reação de redução empregando boroidreto de sódio, levando ao epoxi-álcool **4e** em bom rendimento (Esquema 30). Na sequência o grupamento álcool foi transformado num triflato levando a formação do composto **19** racêmico.⁹¹ Este fragmento foi filtrado rapidamente em sílica gel e imediatamente utilizado na próxima etapa sintética.



Esquema 30 – Síntese do intermediário **19**.

De posse dos dois intermediários-chave, o diino **18** foi desprotonado utilizando *n*-butil-lítio em condições anidras e a baixa temperatura, e o nucleófilo gerado submetido à reação com o epoxitriylato **19**, preparado recentemente. O produto desta reação foi isolado e, sem purificação, imediatamente submetido à reação de redução

empregando o catalisador de Lindlar,⁹² que leva a formação de duplas ligações com geometria Z. O rendimento para estas duas etapas reacionais foi de 60% (Esquema 31).

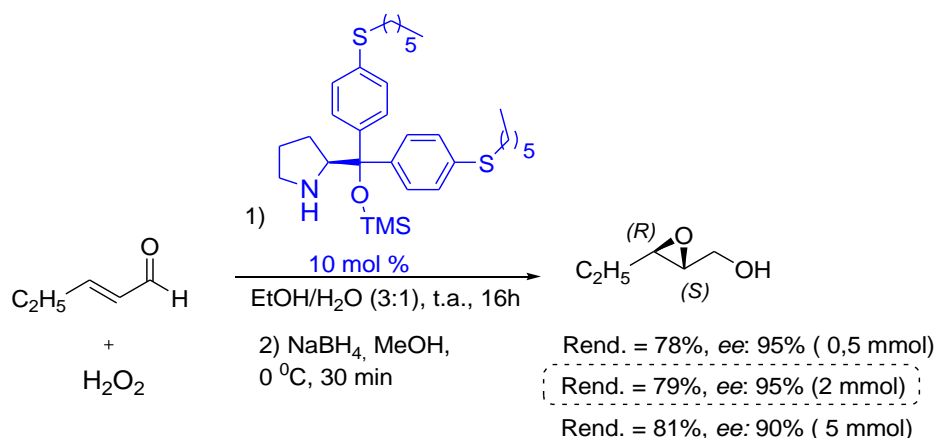


Esquema 31 – Síntese racêmica do feromônio da *T. arnobia*.

O feromônio racêmico foi sintetizado em 8 etapas e com um rendimento global de 44%, sendo um líquido incolor bastante volátil que deve ser estocado em solução de hexano e não submetido a vácuo. A solução do feromônio pode ser concentrada em rota evaporador, sem aquecimento.

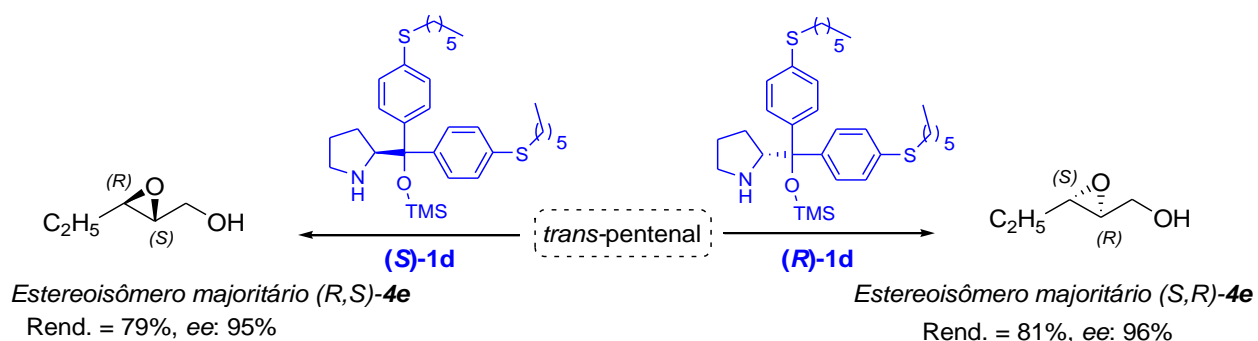
Tendo-se determinado todas as etapas para síntese do feromônio racêmico, partimos para síntese de dois estereoisômeros do fragmento **19** empregando os organocatalisadores (S)- e (R)-**1d** sintetizados. Estes dois estereoisômeros do composto **19** foram empregados na síntese do feromônio enantiomericamente enriquecido.

Inicialmente, empregamos a metodologia desenvolvida e o catalisador (S)-**1d**, obtido a partir da L-prolina, para a síntese do epoxi-álcool (R,S)-**4e** como produto majoritário. Quando aumentamos a escala de reação de 0,5 mmol para 5 mmol, observamos a formação do produto com o mesmo rendimento, porém com um ee significativamente menor (Esquema 32). Contudo, efetuando a reação em uma escala de 2 mmol o rendimento e ee mantiveram-se os mesmos obtidos inicialmente.



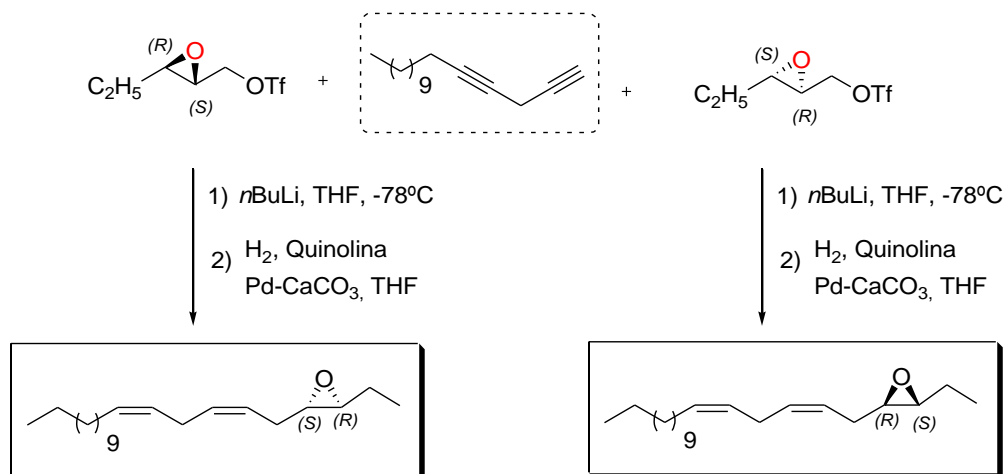
Esquema 32 – Síntese do epoxi-álcool **4e** em diferentes escalas de reação.

Dessa forma, a reação de epoxidação do *trans*-2-pentenal (na escala de 2 mmol), empregando os catalisadores (*S*)-**1d** e (*R*)-**1d**, sintetizado a partir da D-prolina, forneceu os epoxi-álcoois (*R,S*)-**4e** e (*S,R*)-**4e** respectivamente, como produtos majoritários (ee ≥ 95%) (Esquema 33).



Esquema 33 – Síntese do epoxi-álcoois (*R,R*)-**4e** e (*S,S*)-**4e** utilizados na síntese do feromônio.

Tendo em mãos os dois epoxi-álcoois (*R,S*)- e (*S,R*)-**4e**, empregamos a mesma metodologia utilizada na síntese do feromônio racêmico para preparar os estereoisômeros do feromônio (Esquema 34). Os rendimentos globais foram de 41 e 46% para os feromônios de configuração (*S,R*)- e (*R,S*)-**16**, respectivamente.



Esquema 34 – Síntese dos estereoisômeros do feromônio via organocatálise.

Apesar de utilizarmos o catalisador de Lindlar comercial, recentemente comprado, não tivemos o controle total da redução das ligações triplas para duplas. Observamos nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, tanto do feromônio racêmico quanto nos enantiomericamente enriquecidos, a presença do alcano como impureza. O feromônio foi identificado através de RMN, CG-MS de baixa resolução e comparado com o padrão que tínhamos em nosso laboratório.⁹³ As análises de RMN foram feitas em CDCl₃ previamente filtrado em uma pequena quantidade de Na₂CO₃ anidro a fim de retirar qualquer umidade e traço ácido presente no CDCl₃.

Como o alcano derivado do feromônio apresenta a mesma polaridade deste, não foi possível separarmos os dois por meio de coluna em sílica gel mesmo empregando somente hexano como solvente. Uma pequena quantidade do feromônio racêmico foi purificada em placa preparativa utilizando TLC comercial, porém somente 1 mg foi aplicada na placa. Quando aumentamos esta quantidade, não observamos separação na placa preparativa. Adicionalmente, há uma dificuldade em avaliarmos as placas preparativas visto que o feromônio e o alcano derivado deste não revelam em UV. Portanto, revelamos parte da placa em I₂ e solução ácida de vanilina seguida de aquecimento para observarmos os dois compostos na placa preparativa.

A pequena quantidade do feromônio racêmico puro foi mantido em solução de hexano e submetido a inúmeras avaliações de CLAE empregando as colunas quirais comerciais AD-H, OD-H, AS-H e OJ-H e diferentes fluxos de hexano ou de proporções de hexano:etanol e hexano:isopropanol, porém não observamos a

separação dos 4 estereoisômeros esperados. Observamos somente dois picos referentes aos epóxidos do feromônio na configuração *anti* e *sin*, na proporção de 95:5 (o cromatograma está nos anexos).

Os epoxi-álcoois **4e** utilizados na síntese dos feromônios enantiomericamente enriquecidos tiveram os valores de r.d. e ee's avaliados (os cromatogramas estão nos anexos). Como as reações para síntese do feromônio não envolvem os centros assimétricos do epóxido, propomos que as misturas estereoisoméricas dos feromônios sintetizados a partir destes epoxi-álcoois possuem os mesmos valores de r.d. e ee's que os mesmos. Portanto, a mistura do feromônio majoritário de configuração (*S,R*) teria um r.d. de 95:5 (*anti:sin*) e ee de 95% para o feromônio com epóxido *anti*. Da mesma forma, a mistura na qual o estereoisômero majoritário do feromônio é o (*R,S*), teríamos uma r.d. de 95:5 (*anti:sin*) e ee de 96% para o *anti*.

Ainda, tentaremos separar os estereoisômeros do feromônio através de CG utilizando colunas capilares quirais do tipo α -, β - ou γ -ciclodextrina, a fim de avaliarmos a atividade dos estereoisômeros separadamente frente a exemplares machos da *T. arnobia* através da técnica de CG-EAD (cromatografia gasosa acoplada a eletroantenograma).

Através dos organocatalisadores sintetizados e empregados na síntese assimétrica do feromônio não é possível sintetizarmos a mistura estereoisomérica com o isômero *sin* predominante, pois a reação de epoxidação de aldeídos α,β -insaturados através de aminocatálise leva sempre a formação predominante do produto *anti*. Isto pode ser observado no equilíbrio entre as enaminas **8** e **9** mostradas no mecanismo da reação de epoxidação de aldeídos α,β -insaturados aminocatalisada (Esquema 22). Este equilíbrio é deslocado para formação da enamina **8** que leva a formação do epóxido *anti*. Portanto, para sintetizarmos os dois estereoisômeros *sin* do feromônio via organocatalise, teríamos que aplicar a metodologia descrita por Shi, discutida no Esquema 7 da Introdução.

PARTE EXPERIMENTAL

4- PARTE EXPERIMENTAL

4.1- Materiais e Métodos

4.1.1- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram registrados no espectrômetro Bruker ARX-400 (400 e 100 MHz respectivamente). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C . Para indicar a multiplicidade dos sinais foram realizadas as seguintes abreviações: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete), dd (duplo dubleto), dt (duplo triplete). O número de hidrogênios foi determinado a partir da integral relativa, e as constantes de acoplamento (J) expressas em Hertz (Hz).

4.1.2- Espectrometria de Massas

As análises feitas por cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas (CG-EM) foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu modelo GC17A equipado com um detector modelo GCMS-QP5000 operando com uma fonte de impacto eletrônico.

4.1.3- Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de três aparelhos:

Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA), operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

MicroTOF (Bruker Daltonics), com as condições: HV = 4500 V, Temp: 180

°C, Fluxo: 240ul/h, na Central Analítica - IQ-USP, SP.

MALDI-TOF/TOF, Modelo: AutoFlex Speed – Bruker, laser de estado sólido (comprimento de onda 355 nm), frequência 500 Hz, matriz: HCCA (ácido α -ciano-4-hidroxicinâmico), padrões de calibração: TPP, PEG 600, no Departamento de Química, UFSCar.

4.1.4- Cromatografia líquida de alta eficiência

Os excessos enantioméricos foram determinados empregando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em um aparelho Shimadzu, bomba tipo LC-10ATVp, detector UV-vis modelo 10AVP, com controladora modelo SCL – 10 AVP. As fases estacionárias utilizadas foram Daicel Chiralpak OD-H e Daicel Chiralpak AD-H.

Para os exemplos **11c**, **11f**, **11h**, (*R,R*)-**6e**, (*S,S*)-**6e** e **16** foi utilizado um aparelho Shimadzu, com auto-injetor SIL-10AF, detector SPD – M20A, controladora do tipo CBM-20a, degaseificador DGU – 20A_{5R} e bomba LC – 20AT.

4.1.5- Microondas

O aparelho utilizado foi o modelo CEM- Discover Collmate.

4.1.6- Rotaevaporadores

Para remoção dos voláteis, foram utilizados roetavapores Büchi R-215; R-205 e R-200, equipados com uma bomba de alto-vácuo OAKLON modelo WP 15-1.

4.1.7- Polarímetro

Medidas de rotação óptica foram feitas com um polarímetro Perkin-Elmer, Mod. 241, at 589 nm, utilizando lâmpada de sódio e célula de 1 dm.

4.1.8- Ponto de fusão

O aparelho utilizado foi o modelo MQAPF-301, marca Micro Química indústria e companhia LTDA.

4.1.9- Solventes e reagentes

Os solventes utilizados foram todos de grau técnico e foram na maioria usados sem destilar. Quando necessário os reagentes líquidos e solventes foram destilados e/ou secos, sendo que esta informação está presente nos procedimentos experimentais.

Colunas cromatográficas foram realizadas com Silica Gel Merck (230-400 mesh). Cromatografias em placa (*Thin layer chromatography*, TLC) foram feitas utilizando Silica Gel GF₂₅₄, Merck, 0.25 mm de espessura. Para visualização, as placas de TLC foram submetidas a luz ultra violeta, ou mantidas em vapor de iodo, ou ainda em solução ácida de vanilina/solução de permanganato de potássio.

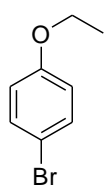
4.2- Procedimentos experimentais

4.2.1- Preparação dos catalisadores

4.2.1.1- Procedimento geral para síntese dos haletos empregados no preparo dos organocatalisadores

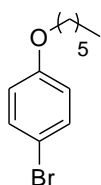
Haletos derivados do 4-bromofenol: Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 4-bromofenol (25,0 mmol; 4,325 g) e uma mistura de tolueno e DMF (1:1, 15 mL de cada). Em seguida, adicionou-se KOH (27,5 mmol; 1,541 g) e agitou-se a mistura reacional por 30 minutos a 50 °C. Então, o brometo de alquila desejado (27,6 mmol) foi adicionado gota a gota nesta mesma temperatura. Após a adição, a mistura reacional foi refluxada por 6 horas. O sólido formado foi filtrado e a solução foi concentrada e dissolvida em éter etílico (50 mL). Esta solução foi lavada 2 vezes com solução de bicarbonato de sódio 10 % (50 mL) e com água (50 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente.

(4-bromofenil)(etil)éter



Rendimento: 97%, óleo incolor. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,34 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 6,74 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 3,96 (q, *J* = 7 Hz, 2H); 1,38 (t, *J* = 7 Hz, 3H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 158,0; 132,2; 116,2; 112,6; 63,7; 14,8 ppm.

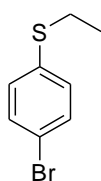
(4-bromofenil)(hexil)éter



Rendimento: 98%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H); 6,77 (d, J = 9 Hz, 2H); 3,91 (t, J = 6 Hz, 2H); 1,78 – 1,74 (m, 2H); 1,44 – 1,42 (m, 2H); 1,35 – 1,31 (m, 2H); 0,91 (t, J = 7 Hz, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 158,3; 132,2; 116,3; 112,5; 68,3; 31,6; 29,1; 25,7; 22,6; 14,0 ppm.

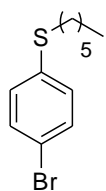
Haleto derivados do 4-bromotiofenol: Em um balão de fundo redondo, adicionou-se o brometo de alquila desejado (28,6 mmol) e DMF (60 mL). Em seguida, adicionou-se carbonato de potássio (104 mmol; 14,37 g) e 4-bromotiofenol (26 mmol, 5,00 g). Agitou-se a mistura reacional por 16 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se água (100 mL) e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), secas com sulfato de magnésio e concentradas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente.

(4-bromofenil)(etil)sulfeto



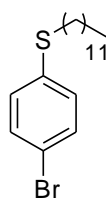
Rendimento: 93%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,18 (d, J = 9 Hz, 2H); 2,92 (q, J = 7 Hz, 2H); 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 135,9; 131,9; 130,5; 119,5; 27,7; 14,2 ppm.

(4-bromofenil)(hexil)sulfeto



Rendimento: 95%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,38 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 8 Hz, 2H); 2,88 (t, J = 7 Hz, 2H); 1,64 – 1,59 (m, 2H); 1,41- 1,39 (m, 2H); 1,29 – 1,26 (m, 4H); 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 136,3; 131,8; 130,3; 119,3; 33,7; 31,3; 29,0; 28,5; 22,5; 14,0 ppm.

(4-bromofenil)(dodecil)sulfeto

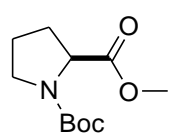


Rendimento: 96%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,33 – 7,25 (m, 3H); 7,17 – 7,14 (m, 1H); 2,91 (t, J = 7 Hz, 2H); 1,66 – 1,62 (m, 2H); 1,43 – 1,40 (m, 2H); 1,30 - 1,25 (m, 16H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 137,0; 128,83; 128,78; 125,6; 33,6; 31,9; 29,61; 29,56; 29,49; 29,3; 29,1; 28,8; 22,7; 14,0 ppm.

4.2.1.2- Síntese do (S)-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butila-2-metila (3)

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se a L-prolina (43,5 mmol; 5,00 g) e metanol (30 mL). Resfriou-se o sistema a 0 °C e adicionou-se lentamente cloreto de tionila destilado recentemente (47,8 mmol; 3,5 mL). Após a adição, agitou-se a mistura reacional por 30 minutos a 0 °C e 12 horas a temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e o óleo amarelado obtido foi dissolvido em diclorometano (75 mL). Adicionou-se lentamente trietilamina (84,8 mmol; 11,7 mL) e agitou-se a solução por 20 minutos. Observou-se a formação de um precipitado (trietilamina hidrocloreto). Este precipitado foi removido por filtração e descartado. Em seguida, adicionou-se di-*terc*-butildicarbonato (44,5 mmol; 10,1 mL) à solução e agitou-se a mistura resultante por 12 horas a temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente. Adicionou-se solução saturada de cloreto de sódio (50 mL) ao resíduo resultante e extraiu-se com éter etílico

(50 mL, 3 vezes). A fase orgânica foi lavada com solução de ácido clorídrico 0,1 M (50 mL, 2 vezes), com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e água (50 mL). O bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. O produto **3** foi obtido com rendimento de 95%, como um óleo transparente (mistura de rotâmeros).



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 4,33 (dd, $^1J = 9$ Hz, $^2J = 4$ Hz, 1H); 4,22 (dd, $^1J = 8$ Hz, $^2J = 4$ Hz, 1H); 3,73 – 3,71 (m, 6H); 3,56 – 3,40 (m, 4H); 2,23 – 2,18 (m, 2H); 1,99 – 1,74 (m, 6H); 1,46 (s, 7H); 1,41 (s, 11H) ppm.
 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 173,80; 173,56; 154,46; 153,82; 79,88; 79,82; 59,13; 58,73; 52,11; 51,94; 46,57; 46,32; 30,88; 29,93; 28,44; 28,30; 24,35; 23, 69 ppm. $[\alpha]_D = -60,93$ ($c = 0,009$ g/mL, em MeOH, 25°C).

4.2.1.3- Procedimento geral para síntese dos organocatalisadores **1a-e** e **2a-e**

1ª Etapa: Em um balão de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se magnésio em raspas (20 mmol; 0,48 g) (o magnésio foi previamente tratado com solução de ácido clorídrico 0,1 M, lavado com água, etanol e acetona, e estocado em uma estufa anidra). Em seguida o balão reacional foi flambado e deixado resfriar a temperatura ambiente. Adicionou-se um cristal de iodo elementar e THF anidro (30 mL). A solução resultante foi aquecida a temperatura de refluxo e o correspondente haleto de alquila (20 mmol) diluído em THF anidro (6mL) é adicionado gota a gota sob refluxo. Agitou-se a solução resultante até se observar o consumo total do magnésio sob refluxo. Então, deixou-se a solução do reagente de Grignard resultante ir a temperatura ambiente e adicionou-se lentamente o composto derivado da prolina **3** (6,7 mmol; 1,52 g) diluído em THF anidro (6 mL) para a solução do reagente de Grignard. Agitou-se por 4 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio (30 mL) e extraiu-se 3 vezes com acetato de etila (30 mL). As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio e

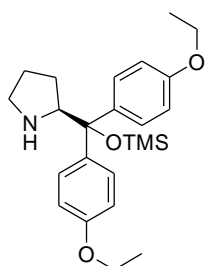
concentradas. O produto intermediário foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente.

2ª Etapa: Em um balão de fundo redondo dissolveu-se o intermediário preparado (4,35 mmol) em DMSO (27 mL) e metanol (6 mL). Em seguida, adicionou-se KOH (53 mmol; 2,98 g) e agitou-se a mistura reacional por 12 horas a 50 °C. Deixou-se o sistema resfriar a temperatura ambiente e adicionou-se água (50 mL). A solução resultante foi extraída com diclorometano (50 mL, 3 vezes). A fase orgânica foi seca e concentrada. O bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando acetato de etila e metanol (90:10) como eluente, resultando nos organocatalisadores **2a-e**.

3ª Etapa: Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se o amino-álcool **2a-e** desejado (2,6 mmol) em diclorometano anidro (18 mL). Então, adicionou-se trietilamina (3,4 mmol; 0,47 mL) e resfriou-se o sistema a 0 °C. Adicionou-se trifluorometanosulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) (3,4 mmol; 0,61 mL) lentamente. Deixou-se a solução reacional aquecer lentamente até temperatura ambiente e agitou-se por 2 horas. Adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (30 mL, 3 vezes). A fase orgânica foi seca e concentrada. O bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente contendo 0,1% de trietilamina para evitar a desproteção do álcool na sílica, resultando nos organocatalisadores **1a-e** protegidos.

4.2.1.3.1- Dados dos organocatalisadores 1a-e

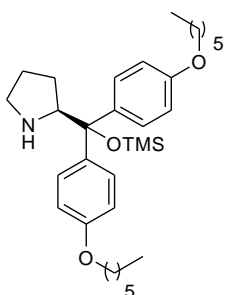
(S)- α,α -Bis(4-etilfeniléter)-2-pirrodinometanol trimetilsililéter (1a)



Rendimento global: 80%, óleo marron. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,18 (d, J = 8 Hz, 4H); 6,68 (d, J = 8 Hz, 4H); 4,01 – 3,95 (m, 2 H); 3,88 (q, J = 8 Hz, 4H); 3,82(t, J = 7 Hz, 1H), 2,46 – 2,41 (m, 2H); 1,71 – 1,63

(m, 2H); 1,32-1,25 (m, 6H); -0,26 (s, 9H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 132,15; 129,78; 113,80; 113,35; 82,69; 63,63; 63,27; 35,23; 22,17; 14,79; 14,65; 1,62 (3C) ppm. $[\alpha]_D = -72,14$ (c = 0,007 g/mL, em acetato de etila, 27 °C). HRMS: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 414,2386; encontrado 414,2461.

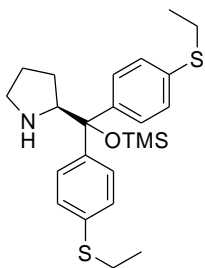
(S)- α,α -Bis(4-hexilfeniléter)-2-pirrodinometanol trimetilsililéter (1b)



Rendimento global: 78%, óleo amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,33 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8 Hz, 2H); 6,80-6,77 (m, 4H); 3,95-3,91 (m, 5H); 2,81-2,77 (m, 1H); 2,75-2,73 (m, 1H); 1,78 - 1,74 (m, 5H); 1,62-1,55 (m, 3H); 1,49-1,42 (m, 4H); 1,35-1,33 (m, 8H); 0,92-0,88 (m, 6H); -0,11 (s, 9H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 157,97; 138,69; 137,65; 129,67; 129,01; 113,32; 113,17; 82,61; 67,87;

65,71; 47,17; 31,60; 29,28; 27,65; 25,73; 25,20; 22,58; 14,02; 2,10 (3C) ppm. $[\alpha]_D = -0,029$ (c = 0,005 g/mL, em CH_2Cl_2 , 27 °C). HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 526,3638; encontrado 526,3710.

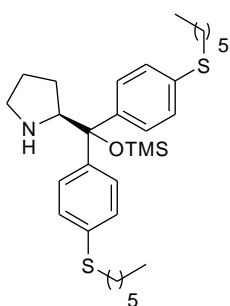
(S)- α,α -Bis(4-etilfenilsulfeto)-2-pirrodinometanol trimetilsililéter (1c)



Rendimento global: 85%, óleo laranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,26 - 7,20 (m, 6H); 3,96 (t, J = 7 Hz, 1H); 2,96 - 2,93 (qd, 1J = 7 Hz, 2J = 4 Hz, 4 H); 2,86 - 2,73 (m, 2H); 1,68 (s largo, 2H); 1,58 - 1,53 (m, 2 H); 1,30 (td, 1J = 7 Hz, 2J = 3 Hz, 6H); -0,10 (s, 9H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 144,07; 142,95; 135,27; 135,08;

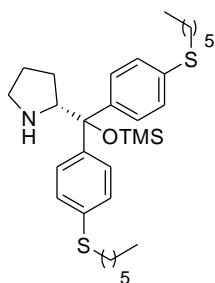
128,93; 128,17; 128,05; 127,78; 82,60; 65,29; 47,09; 27,44; 27,40; 25,02; 14,28; 2,16 (3C) ppm. $[\alpha]_D = -0,029$ (c = 0,005 g/mL, em CH_2Cl_2 , 27 °C). HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NOS}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 446,2008; encontrado 446,2008.

(S)- α,α -Bis(4-hexilfenilsulfeto)-2-pirrodinometanol trimetilsililéter (1d)



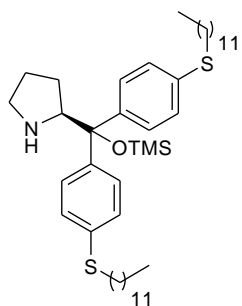
Rendimento global: 80%, óleo amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,34 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,26-7,19 (m, 6H); 3,99-3,96 (m, 1H); 3,72 (q, J = 8 Hz, 1H); 2,92-2,88 (m, 4H); 2,85-2,80 (m, 1H); 2,77-2,72 (m, 1H); 1,67-1,59 (m, 4H); 1,58-1,54 (m, 2H); 1,45-1,37 (m, 5H); 1,30-1,24 (m, 8H); 0,89-0,86 (m, 6H); -0,10 (s, 9H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 143,89; 142,82; 135,70; 128,92; 128,20; 127,86; 127,61; 125,99; 65,31; 64,36; 47,10; 33,43; 31,32; 29,05; 28,48; 27,47; 25,07; 22,49; 13,99; 2,16 (3C) ppm. $[\alpha]_D$ = -22,94 (c = 0,006 g/mL, CH_2Cl_2 , 25 °C). HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NOS}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 558,3181; encontrado 558,3254.

(R)- α,α -Bis(4-hexilfenilsulfeto)-2-pirrodinometanol trimetilsililéter ((R)-1d)



Rendimento global: 72%, óleo amarelo claro. Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C são idênticos aos do catalisador (S)-1d. $[\alpha]_D$ = +24,40 (c = 0,006 g/mL, CH_2Cl_2 , 25 °C).

(S)- α,α -Bis(4-dodecilfenilsulfeto)-2-pirrodinometanol trimetilsililéter (1e)

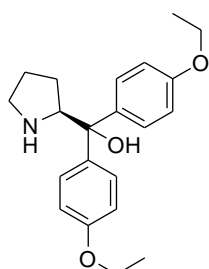


Rendimento global: 75%, óleo amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,34 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,27-7,19 (m, 6H); 3,98-3,95 (m, 1H); 3,70 (q, J = 8 Hz, 1H); 2,92-2,87 (m, 4H); 2,84-2,79 (m, 1H); 2,77-2,71 (m, 1H), 1,82 (s largo, 1H); 1,67-1,56 (m, 6H); 1,43-1,37 (m, 5H); 1,30-1,22 (m, 32H); 0,88 (t, J = 8 Hz, 6H); -0,10 (s, 9H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 143,89; 142,82; 135,70; 135,54; 128,90; 128,18; 127,82; 127,57; 82,66; 65,28; 58,31; 47,07; 33,33; 31,87; 29,59; 29,46; 29,31; 29,14; 29,07; 28,81; 27,47; 25,05; 22,65; 18,38; 14,08; 2,14 (3C) ppm. $[\alpha]_D$ = -29,24 (c = 0,006

g/mL, em acetato de etila, 27 °C). HRMS (ESI): calculado para $C_{44}H_{75}NOS_2Si$ $[M + H]^+$ 726,5059; encontrado 726,5132.

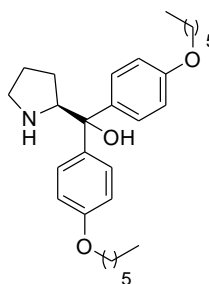
4.2.1.3.2- Dados dos organocatalisadores 2a-e

(S)- α,α -Bis(4-etilfeniléter)-2-pirrodinometanol (2a)



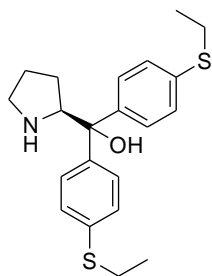
Rendimento global: 89%, óleo amarelo viscoso. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 7,43 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H); 6,80 – 6,75 (m, 4H); 4,14 (t, J = 8 Hz, 1H); 3,96 (qd, 1J = 7 Hz, 2J = 2 Hz, 4H); 3,00 - 2,90 (m, 2H); 1,72 - 1,65 (m, 2H); 1,62 – 1,48 (m, 2H); 1,35 (td, 1J = 7 Hz, 2J = 2 Hz, 6H) ppm. RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ = 157,32; 157,21; 140,43; 137,91; 126,84; 126,51; 113,96; 113,72; 76,51; 64,58; 63,25; 63,19; 46,66; 26,17; 25,43; 14,80 (2C) ppm. $[\alpha]_D$ = - 64,23 (c = 0,015 g/mL, em acetato de etila, 30 °C). HRMS (ESI): calculado para $C_{21}H_{27}NO_3$ $[M + H]^+$ 342,2069; encontrado 342,2060.

(S)- α,α -Bis(4-hexilfeniléter)-2-pirrodinometanol (2b)



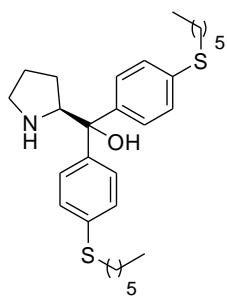
Rendimento global: 86%, óleo amarelado viscoso. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ = 7,42 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H); 6,81 – 6,78 (m, 4H); 4,15 (t, J = 8 Hz, 1H); 3,89 (td, 1J = 7 Hz, 2J = 2 Hz, 4H); 3,04 – 2,90 (m, 3H); 1,77 – 1,68 (m, 6H); 1,66 – 1,51 (m, 2H); 1,46 – 1,39 (m, 4H); 1,33 – 1,29 (8H); 0,91 – 0,87 (m, 6H) ppm. RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) = 158,38; 157,95; 136,77; 136,38; 127,35; 126,30; 114,57; 114,08; 67,95; 67,91; 65,66; 46,96; 31,54; 29,21; 26,66; 25,69; 24,68; 22,56; 13,99 ppm. $[\alpha]_D$ = - 64,45 (c = 0,005 g/mL, em acetato de etila, 30 °C). HRMS (ESI): calculado para $C_{29}H_{43}NO_3$ $[M + H]^+$ 454,3321; encontrado 454,3333.

(S)- α,α -Bis(4-etilfenilsulfeto)-2-pirrodinometanol (2c)



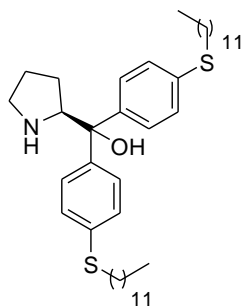
Rendimento global: 92%, sólido amarelo, P. F.: 101,5 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,26 – 7,20 (m, 4H); 4,29 (t, J = 7 Hz, 1H); 2,93 – 2,86 (m, 6H); 1,80 – 1,70 (m, 3H); 1,58 – 1,52 (m, 1H); 1,30 – 1,25 (m, 6H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 144,46; 142,56; 135,23; 134,78; 128,56; 126,82; 126,43; 125,89; 76,76; 64,62; 46,68; 27,51; 27,36; 26,33; 25,29, 14,34 ppm. $[\alpha]_D$ = - 7,35 (c = 0,004 g/mL, em MeOH, 25 °C). HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NOS}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 374,1612; encontrado 374,1603.

(S)- α,α -Bis(4-hexilfenilsulfeto)-2-pirrodinometanol (2d)



Rendimento global: 84%, óleo amarelado viscoso. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,45 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,26 – 7,19 (m, 4H); 4,22 (t, J = 7 Hz, 1H); 2,97 – 2,91 (m, 2H); 2,88 – 2,84 (m, 4H); 1,76 – 1,67 (m, 2H); 1,65 – 1,52 (m, 6H); 1,43 – 1,35 (m, 4H); 1,28 – 1,24 (m, 8H); 0,88 – 0,85 (m, 6H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 145,08; 142,75; 135,41; 135,06; 128,53; 128,44; 126,42; 125,99; 76,76; 64,50; 46,71; 33,48; 31,33; 29,14; 28,52; 26,32; 25,43; 22,52; 14,00 ppm. $[\alpha]_D$ = - 26,40 (c = 0,005 g/mL, em MeOH, 25 °C). HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NOS}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 486,2864; encontrado 486,2872.

(S)- α,α -Bis(4-dodecilfenilsulfeto)-2-pirrodinometanol (2e)



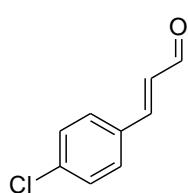
Rendimento global: 82%, sólido marrom, P.F.: 61,3 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,26 – 7,19 (m, 4H); 4,26 (t, J = 7 Hz, 1H); 2,92 (t, J = 6 Hz, 2H); 2,86 (t, J = 7 Hz, 4H); 1,80 – 1,67 (m, 4H); 1,65 – 1,53 (m, 6H); 1,40

– 1,34 (m, 6H); 1,25 (s, 28H); 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 6H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 144,51; 142,46; 135,65; 135,21; 128,36; 128,34; 126,40; 125,89; 76,74; 64,61; 53,37; 46,71; 33,47; 33,32; 31,87; 30,87; 29,59; 29,54; 29,47; 29,30; 29,12; 28,82; 26,31; 25,30; 22,65; 14,08$ ppm. $[\alpha]_D = -34,65$ ($c = 0,010$ g/mL, em acetato de etila, 25°C). HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{67}\text{NOS}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 654,4742; encontrado 654,4743.

4.2.2- Procedimento geral para síntese dos aldeídos α,β -insaturados não comerciais⁷⁷

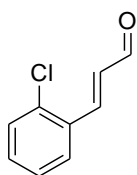
Em um balão de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o aldeído desejado (1 mmol), trifenilfosforanilideno-acetaldeído ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$) (1,2 mmol) e tolueno (1 mL). Esta mistura foi agitada a 60°C por 8 horas. A mistura final foi purificada diretamente por coluna cromatográfica utilizando hexano e acetato de etila (95:5), resultando no respectivo aldeído α,β -insaturado em uma mistura dos isômeros E/Z . Então, o aldeído (1 mmol) foi agitado com lodo (1 mmol) em THF (10 mL) por 24 horas a temperatura ambiente. Água e éter foram adicionados à mistura reacional. As fases separadas, e a fase orgânica lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio, seca e concentrada. O aldeído α,β -insaturado foi obtido na proporção de $\geq 9:1$ E/Z após filtração rápida em sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente.

***p*-Clorocinamaldeído**



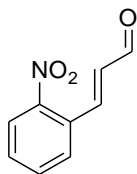
Rendimento: 78%, sólido amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 9,70$ (d, $J = 7$ Hz, 1H); 7,47 – 7,42 (m, 5H); 6,71 – 6,67 (m, 1H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 193,38; 151,05; 137,29; 132,54; 129,65; 129,45; 128,99$.

o-Clorocinamaldeído



Rendimento: 74%, sólido amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,69 (d, J = 7 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,59 (dd, 1J = 6 Hz; 2J = 2 Hz, 1H); 7,39 (dd, 1J = 6 Hz; 2J = 1 Hz, 1H); 7,29 – 7,26 (m, 2H); 6,64 – 6,61 (m, 1H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 193,59; 148,00; 133,21; 132,09; 132,00; 130,36; 127,85; 127,32 ppm.

o-Nitrocinamaldeído



Rendimento: 88%, sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,79 (d, J = 8 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 7 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,72 – 7,70 (m, 2H); 7,64 – 7,62 (m, 1H); 6,67 – 6,62 (m, 1H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 193,07; 150,53; 147,24; 136,41; 133,79; 132,65; 131,12; 129,06; 125,20 ppm.

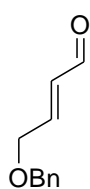
4.2.3- Procedimento para síntese do (E)-4-(benziloxi)-2-butenal⁹⁴

1ª etapa: Em um balão de 100 mL, dissolveu-se cis-2-butene-1,4-diol (15 mmol; 1,32 g; 1,23 mL) em DMF (20 mL). Adicionou-se NaH (7,5 mmol; 0,3 g; 60%) e agitou-se a mistura por 30 minutos a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se brometo de benzila (7,5 mmol; 0,9 mL) e agitou-se por mais 1 hora. Água destilada (20 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (20 mL, 3 vezes). A fase orgânica foi lavada com H_2O (30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL), seca com MgSO_4 e concentrada. O óleo amarelo resultante foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

2ª etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foi dissolvido o produto da etapa anterior (15 mmol) em DCM anidro (15 mL). Adicionou-se PCC (22,5 mmol; 4,849 g), NaOAc (22,5 mmol; 3,06 g) e celite 545 (1,4 g). A mistura foi

agitada por 12 horas a temperatura ambiente. Éter etílico (50 mL) foi adicionado sob agitação forte e a suspensão resultante foi filtrada em florissil lavando-se com DCM. O solvente é evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como solvente.

(E)-4-(benziloxi)-2-butenal



Rendimento: 60%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 9,58 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,39 – 7,29 (m, 5H), 6,85 (dt, 1J = 16 Hz, 2J = 4 Hz, 1H), 6,40 (ddt, 1J = 16 Hz, 2J = 8 Hz, 3J = 2 Hz, 1H); 4,59 (s, 2 H), 4,29 (dd, 1J = 4.0 Hz, 2J = 2 Hz, 2H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 173,80; 152,93; 137,40; 131,86; 128,53; 127,97; 127,67; 73,02; 68,58 ppm.

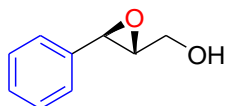
4.2.4- Procedimento geral para reação de epoxidação dos aldeídos α,β -insaturados

Em um vial de 5 mL, dissolveu-se o correspondente catalisador (10 mol%; 0,03 mmol) em uma mistura de etanol e água destilada (0,45 mL:0,15 mL). Na sequência, adicionou-se o aldeído α,β -insaturado desejado (0,3 mmol) seguido da adição de peróxido de hidrogênio (0,9 mmol; 0,075 mL; solução aquosa 35 %). O vial foi tampado e agitou-se a solução reacional por 16 horas. Adicionou-se água destilada (5 mL) e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (15 mL, 3 vezes). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, concentrada e o bruto foi dissolvido em metanol (1,2 mL). Resfriou-se a mistura a 0 °C e adicionou-se lentamente boroidreto de sódio (0,8 mmol; 0,030 g). Agitou-se por 20 minutos a 0 °C e por 20 minutos a temperatura ambiente. Adicionou-se água (5 mL) e extraiu-se com éter etílico (15 mL, 3 vezes). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada. Os correspondentes epoxi-álcoois foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (70:30) como eluente.

4.2.5- Dados dos epoxi-álcoois 5a-h

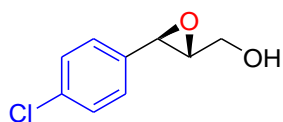
Os dados de RMN dos epoxi-álcoois descritos abaixo são para as misturas diastereoisoméricas (*sin* e *anti*) dos mesmos, portanto os sinais referentes a cada estereoisômero será discriminado. As medidas de rotação óptica foram efetuadas com as misturas diastereoisoméricas obtidas via reação organocatalisada.

3-Feniloxiranometanol (5a)



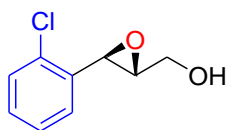
Rendimento: 85%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,30-7,19 (m, 10H, *sin* e *anti*); 4,12 (d, J = 5 Hz, 1H, *sin*); 3,97 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 4 Hz, 1H, *anti*); 3,85 (d, J = 4 Hz, 1H, *anti*); 3,72 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 5 Hz, 1H, *anti*); 3,51-3,43 (m, 1H, *sin*); 3,41-3,35 (m, 2H, *sin*); 3,17-3,15 (m, 1H, *anti*); 2,02 (sl, 1H, *sin*); 1,69 (sl, 1H, *anti*) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 136,65; 134,66; 128,87; 128,55; 128,36; 128,31; 127,92; 126,19; 125,73; 62,43; 61,23; 60,53; 58,58; 57,08; 55,59 ppm. $[\alpha]_D = +33,39$ ($c = 0,010$ g/mL, em acetato de etila, 33 °C).

3-(4-Cloro-fenil)oxiranometanol (5b)



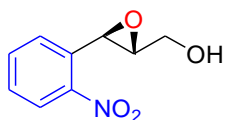
Rendimento: 79%, óleo amarelado. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,34-7,31 (m, 4H, *sin* e *anti*); 7,27-7,20 (m, 4H, *sin* e *anti*); 4,16 (d, J = 4 Hz, 1H, *sin*); 4,04 (dd, 1J = 13 Hz, 2J = 2 Hz, 1H, *anti*); 3,91 (d, J = 2 Hz, 1H, *anti*); 3,81 (dd, 1J = 13 Hz, 2J = 3 Hz, 1H, *anti*); 3,56-3,51 (m, 1H, *sin*); 3,46-3,41 (m, 2H, *sin*); 3,19-3,17 (m, 1H, *anti*); 2,01 (sl, 1H, *sin*); 1,72 (sl, 1H, *anti*) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 135,26; 134,13; 133,81; 133,22; 128,75; 128,55; 127,60; 127,06; 62,49; 61,01; 60,36; 58,58; 56,52; 54,91 ppm. $[\alpha]_D = +34,12$ ($c = 0,011$ g/mL, em acetato de etila, 33 °C).

3-(2-Cloro-fenil)oxiranometanol (5c)



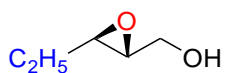
Rendimento: 88%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,38-7,34 (m, 2H, *sin* e *anti*); 7,27-7,22 (m, 6H, *sin* e *anti*); 4,26-4,25 (m, 2H, *sin* e *anti*); 4,08 (dd, 1J = 13 Hz, 2J = 2 Hz, 1H, *anti*); 3,84 (dd, 1J = 13 Hz, 2J = 4 Hz, 1H, *anti*); 3,59-3,52 (m, 2H, *sin*); 3,36-3,31 (m, 1H, *sin*); 3,11-3,09 (m, 1H, *anti*); 1,98 (sl, 1H, *anti*); 1,70 (sl, 1H, *sin*) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 134,78; 133,02; 129,12; 129,04; 128,15; 127,06; 126,71; 126,00; 61,95; 61,44; 60,78; 58,33; 55,76; 53,31 ppm. $[\alpha]_D = -10,66$ (c = 0,005 g/mL, em acetato de etila, 33 °C).

3-(2-Nitrofenil)oxiranometanol (5d)



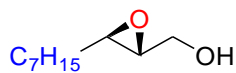
Rendimento: 92%, sólido branco. P.F. 83-84 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,20 – 8,17 (m, 2H, *sin* e *anti*); 7,71 – 7,63 (m, 4H, *sin* e *anti*); 7,54 – 7,48 (m, 2H, *sin* e *anti*); 4,57 (d, J = 4 Hz, 1H, *sin*); 4,47 (d, J = 2 Hz, 1H, *anti*); 4,11 – 4,08 (m, 1H, *anti*); 3,95 – 3,90 (m, 1H, *anti*); 3,71 – 3,67 (m, 1H, *sin*); 3,53 – 3,49 (m, 1H, *sin*); 3,36 – 3,31 (m, 1H, *sin*); 3,12 – 3,09 (m, 1H, *anti*); 1,95 (sl, 1H); 1,68 (sl, 1H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 134,42; 133,97; 129,41; 128,93; 128,66; 127,26; 124,82; 124,74; 61,77; 61,64; 60,84; 58,97; 56,41; 54,35. $[\alpha]_D = +122,64$ (c = 0,010 g/mL, em acetate de etila, 33 °C).

3-Etiloxiranometanol (5e)



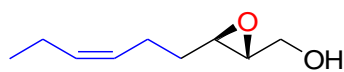
Rendimento: 86%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 3,88 (dd, 1J = 13 Hz, 1J = 3 Hz, 1H, *anti*); 3,82 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 4 Hz, 1H, *sin*); 3,65 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 7 Hz, 1H, *sin*); 3,58 (dd, 1J = 13 Hz, 2J = 5 Hz, 1H, *anti*); 3,37 (sl, 1H); 3,18-3,14 (m, 1H, *sin*); 3,02 – 2,97 (m, 1H, *sin*); 2,96 – 2,91 (m, 2H, *anti*); 1,68 – 1,54 (m, 4H, *anti* e *sin*); 1,06 – 0,98 (m, 6H, *anti* e *sin*). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 61,73; 60,33; 58,33; 58,15; 57,04 (2C); 24,36; 21,04; 10,40; 9,53. $[\alpha]_D = +21,00$ (c = 0,0003 g/mL, acetato de etila, 33 °C).

3-Heptiloxiranometanol (5f)



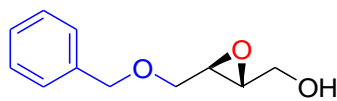
Rendimento: 90%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 3,91 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 2 Hz, 1H, *anti*); 3,84 – 3,83 (m, 1H, *sin*); 3,69 – 3,67 (m, 1H, *sin*); 3,62 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 3 Hz, 1H, *anti*); 3,17 – 3,14 (m, 1H, *sin*); 3,05 – 3,02 (m, 1H, *sin*); 2,97 – 2,91 (m, 2H, *anti*); 2,00 (bs, 1H, *anti*); 1,80 (bs, 1H, *sin*); 1,60 – 1,55 (m, 4H, *anti* and *sin*); 1,50 – 1,39 (m, 4H, *anti* and *sin*); 1,36 – 1,28 (m, 16H, *anti* and *sin*); 0,90-0,87 (m, 6H, *anti* and *sin*) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 61,71; 60,90; 58,46; 57,32; 56,66; 56,00; 31,71; 31,52; 29,32; 29,15; 27,93; 26,61; 25,91; 22,59; 21,32; 14,04; 12,14 ppm. $[\alpha]_D = +7,03$ (c = 0,002 g/mL, em acetato de etila, 33 °C).

3-(3Z)-Hexeniloxiranometanol (5g)



Rendimento: 90%, óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 5,46 – 5,40 (m, 2H, *anti* e *sin*); 5,37 – 5,32 (m, 2H, *anti* e *sin*); 3,91 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 2 Hz, 1H, *anti*); 3,86 – 3,82 (m, 1H, *sin*); 3,71 – 3,67 (m, 1H, *sin*); 3,62 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 4 Hz, 1H, *anti*); 3,18 – 3,14 (m, 1H, *sin*); 3,07 – 3,03 (m, 1H, *sin*); 2,99 – 2,93 (m, 2H, *anti*); 2,23 – 2,17 (m, 4H, *anti* e *sin*); 2,09 – 2,02 (m, 4H, *anti* e *sin*); 1,71 – 1,57 (m, 4H, *anti* e *sin*); 0,97 (t, J = 7 Hz, 6H, *anti* e *sin*). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 133,06; 132,77; 127,48; 127,40; 61,69; 60,86; 58,53; 56,89; 56,84; 55,56; 31,66; 28,04; 24,11; 23,57; 20,49; 14,25. $[\alpha]_D = -10,87$ (c = 0,002 g/mL, em acetato de etila, 33 °C).

3-Benziloximetiloxiranometanol (5h)



Rendimento: 40%, óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,73 – 7,69 (m, 1H, *sin*); 7,54 – 7,52 (m, 1H, *sin*); 7,38 – 7,26 (m, 6H, *anti* and *sin*); 7,20 – 7,18 (m, 2H, *sin*); 5,11 – 5,05 (m, 2H, *sin*); 4,62 – 4,54 (m, 2H, *anti*); 4,33 – 4,27 (m, 2H, *sin*); 3,95 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 2 Hz, 1H, *anti*); 3,77 (dd, 1J = 12 Hz, 2J = 3 Hz, 1H, *anti*); 3,73 – 3,71 (m, 1H, *sin*);

3,66 (dd, $^1J = 12$ Hz, $^2J = 4$ Hz, 1H, *anti*); 3,54 (dd, $^1J = 12$ Hz, $^2J = 5$ Hz, 1H, *anti*); 3,41 – 3,38 (m, 2H, *sin*); 3,31 – 3,29 (m, 1H, *sin*); 3,26 – 3,23 (m, 1H, *anti*); 3,12 – 3,10 (m, 1H, *anti*) ppm. RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) $\delta = 128,58; 128,46; 127,84; 127,78; 73,39; 69,61; 61,10; 55,68; 54,24$ ppm. $[\alpha]_D = +10,00$ (c = 0,003 g/mL, em acetato de etila, 33 °C).

4.2.6- Procedimento geral para preparo dos padrões racêmicos dos epoxi-álcoois

Em um vial de 5 mL, dissolveu-se piperidina destilada (10 mol%; 0,03 mmol) em uma mistura de etanol e água destilada (0,45 mL:0,15 mL). Na sequência, adicionou-se o aldeído α,β -insaturado desejado (0,3 mmol) seguido da adição de peróxido de hidrogênio (0,9 mmol; 0,075 mL; solução aquosa 35 %). O vial foi tampado e agitou-se a solução reacional por 16 horas. Adicionou-se água (5 mL) e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (15 mL, 3 vezes). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, concentrada e o bruto foi dissolvido em metanol (1,2 mL). Resfriou-se a mistura a 0 °C e adicionou-se lentamente borohidreto de sódio (0,78 mmol; 0,030 g). Agitou-se por 20 minutos a 0 °C e por 20 minutos a temperatura ambiente. Adicionou-se água (5 mL) e extraiu-se com éter etílico (15 mL, 3 vezes). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada. Os correspondentes epoxi-álcoois foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (70:30) como eluente.

4.2.7- Procedimento geral para reação de esterificação dos epoxi-álcoois⁹⁵

Em um balão de fundo redondo, dissolveu-se o correspondente epoxi-álcool (0,25 mmol) em diclorometano (4 mL). Em seguida adicionou-se trietilamina (0,37 mmol; 0,050 mL) seguido de cloreto de benzoíla destilado (0,29 mmol; 0,034 mL). Agitou-se a solução por 2 horas a temperatura ambiente. Dissolveu-se a solução em diclorometano (10 mL), lavou-se a fase orgânica com água (10 mL) e com solução

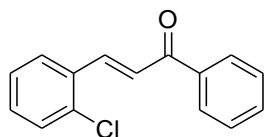
saturada de bicarbonato de sódio (10 mL, 2 vezes), secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente.

4.2.8- Procedimento geral para a síntese das chalconas⁸³

Em um balão de 25 mL, dissolveu-se a acetofenona desejada (10 mmol) em etanol (3mL) e solução de NaOH (12,7 mmol; 0,507 g) em H₂O (4,5 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C e adicionou-se o benzaldeído desejado (9,9 mmol) lentamente. A mistura foi agitada por 4 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se solução aquosa de NH₄Cl (10 mL) e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (20 mL, 3 vezes). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas. As respectivas chalconas foram purificadas por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente.

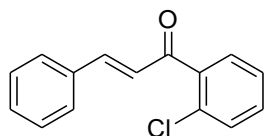
4.2.8.1- Dados das chalconas sintetizadas

(E)-3-(2-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona



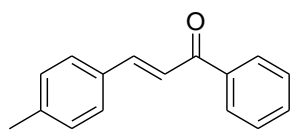
Rendimento: 72%, sólido amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8,16 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 7 Hz, 2H); 7,71 – 7,69 (m, 1H); 7,55 – 7,52 (m, 1H); 7,48 – 7,43 (m, 3H); 7,37 – 7,35 (m, 1H); 7,26 – 7,24 (m, 2H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 189,85; 140,12; 137,60; 135,16; 132,86; 132,71; 130,97; 129,97; 128,41; 128,32; 127,52; 126,88; 124,31 ppm.

(E)-1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona



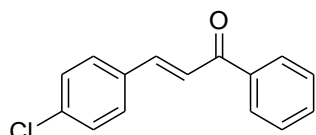
Rendimento: 75%, sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,10 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,88 – 7,85 (m, 1H); 7,60 – 7,18 (m, 8H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 192,45; 133,94; 133,63; 130,08; 128,98; 128,80; 128,69; 128,60; 128,37; 128,27; 128,13; 126,98; 125,72 ppm.

(E)-1-fenil-3-*p*-toluilprop-2-en-1-ona



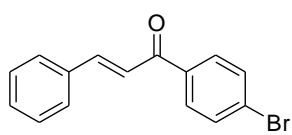
Rendimento: 88%, sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,01 (d, J = 7 Hz, 2H); 7,79 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,59 – 7,47 (m, 6H); 7,22 (d, J = 8 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 190,66; 144,96; 141,11; 138,39; 132,68; 132,18; 129,73; 128,61; 128,49 (2C); 121,12; 21,55 ppm.

(E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona



Rendimento: 82%, sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,01 (d, J = 7 Hz, 2H); 7,74 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,60 – 7,47 (m, 6H); 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 190,17; 143,27; 138,03; 136,42; 133,39; 132,95; 129,61; 129,25; 128,69; 128,52; 122,46 ppm.

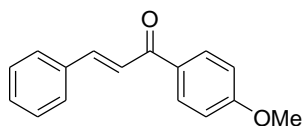
(E)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona



Rendimento: 90%, sólido amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,87 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,80 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,62 – 7,60 (m, 4H); 7,46 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,41 – 7,39 (m, 3H) ppm.

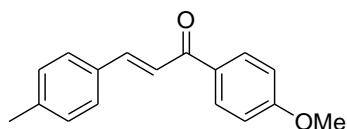
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 189,16; 145,26; 136,79; 134,57; 131,81; 130,65; 129,92; 128,90; 128,42; 127,79; 121,32 ppm.

(E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona



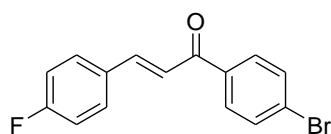
Rendimento: 93%, sólido branco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,04 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,80 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,65 – 7,63 (m, 2H); 7,55 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,43 – 7,40 (m, 3H); 6,98 (d, J = 9 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 188,73; 163,45; 143,98; 135,09; 131,11; 130,84; 130,34; 128,93; 128,37; 121,89; 113,86; 55,51 ppm.

(E)-1-(4-metoxifenil)-3-*p*-toluilprop-2-en-1-ona



Rendimento: 95%, sólido amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,03 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,78 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,54 – 7,48 (m, 3H); 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 9 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 188,82; 163,36; 144,05; 140,82; 132,37; 131,26; 130,77; 129,85; 129,68; 128,39; 120,91; 55,48; 21,51 ppm.

(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona



Rendimento: 85%, sólido amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,87 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,77 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,65 – 7,61 (m, 4H); 7,39 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,11 (t, J = 8 Hz, 2H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 189,09; 165,44; 144,04; 136,84; 131,96; 130,48; 130,40; 129,99; 121,17; 116,31; 116,09 ppm.

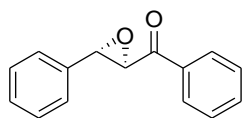
4.2.9- Procedimento geral para reação de epoxidação assimétrica das chalconas

Em um vial de 5 mL, adicionou-se a chalcona desejada (0,3 mmol), o correspondente organocatalisador (30 mol %; 0,09 mmol) e hexano (0,8 mL). Em seguida, adicionou-se o *t*-BuOOH (0,36 mmol; 0,066 mL; solução 5,5 M em decano). O vial foi tampado e agitou-se a mistura reacional por 44 h. Adicionou-se o bruto da reação diretamente na coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo a mesma em hexano e acetato de etila (95:5).

4.2.9.1- Dados dos epoxi-cetonas 11a-j

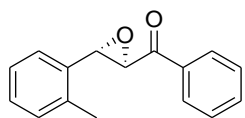
Os valores de $[\alpha]_D$ das epoxi-cetonas **11a**, **11f** e **11h** foram medidos antes de efetuar a recristalização para aumentar o ee das mesmas.

trans-2,3-Epoxi-1,3-difenilpron-1-ona (**11a**)



Rendimento: 88%, sólido branco, P.F.: 58 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,01-7,99 (m, 2H); 7,62-7,58 (m, 1H); 7,49-7,45 (m, 2H); 7,42-7,34 (m, 5H); 4,29 (d, J = 2 Hz, 1H); 4,07 (d, J = 2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 193,10; 135,51; 134,02; 129,09; 128,91 (2C); 128,81 (2C); 128,52; 128,37 (2C); 125,83 (2C); 61,03; 59,40. $[\alpha]_D$ = - 185,54 (c = 0,004 g/mL, em acetato de etila, 27 °C).

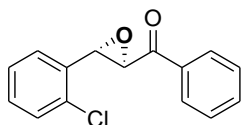
trans-2,3-Epoxi-1-fenil-3-(2-metilfenil)pron-1-ona (**11b**)



Rendimento: 52%, sólido amarelado, P.F.: 108 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,07 – 8,04 (m, 2H); 7,64 (tt, 1J = 7 Hz, 2J = 2 Hz, 1H); 7,53 – 7,49 (m, 2H); 7,35 – 7,33 (m, 1H); 7,28 – 7,25 (m, 2H); 7,21 – 7,18 (m, 1H); 4,23 – 4,21 (m, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 193,36; 136,34; 135,46;

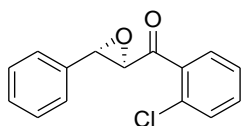
134,07; 133,93; 130,15; 128,94 (2C); 128,51; 128,34 (2C); 126,40; 124,24; 60,09; 57,75. $[\alpha]_D = -22,77$ (c = 0,004 g/mL, em acetato de etila, 27 °C).

***trans*-2,3-Epoxi-1-fenil-3-(2-clorofenil)pron-1-ona (11c)**



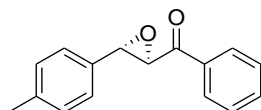
Rendimento: 65%, sólido branco, P.F.: 73 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 8,07 - 8,04$ (m, 2H); 7,63 (tt, $^1J = 7$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H); 7,52 - 7,48 (m, 2H); 7,41 - 7,37 (m, 2H); 7,34 - 7,29 (m, 2H); 4,40 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 4,17 (d, $J = 2$ Hz, 1H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 192,70$; 135,29; 134,00; 133,71; 133,24; 129,70; 129,27; 128,81 (2C); 128,33 (2C); 127,21; 126,06; 59,98; 57,08 ppm. $[\alpha]_D = -8,00$ (c = 0,002 g/mL, em acetato de etila, 25 °C).

***trans*-2,3-Epoxi-1-(2-clorofenil)-3-fenilpron-1-ona (11d)**



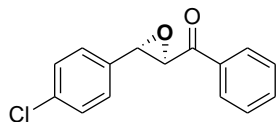
Rendimento: 60%, sólido branco, P.F.: 85 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 8,02 - 7,99$ (m, 2H); 7,61 (tt, $^1J = 7$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H); 7,50 - 7,46 (m, 2H); 7,42 - 7,35 (m, 4H); 4,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 4,07 (d, $J = 2$ Hz, 1H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 193,10$; 135,51; 134,01; 129,08; 128,91 (2C); 128,80 (2C); 128,37 (2C); 126,14; 125,82 (2C); 61,04; 59,39 ppm. $[\alpha]_D = 0,00$ (c = 0,005 g/mL, em acetato de etila, 25 °C).

***trans*-2,3-Epoxi-1-fenil-3-(4-metilfenil)pron-1-ona (11e)**



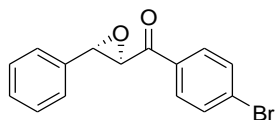
Rendimento: 72%, sólido branco, P.F.: 56 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 8,00$ (d, $J = 7$ Hz, 2H); 7,61 (t, $J = 7$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J = 7$ Hz, 2H); 7,27 - 7,20 (m, 4H); 4,29 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 4,04 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 193,23$; 139,09; 135,52; 133,97; 132,48; 129,49 (2C); 128,88 (2C); 128,35 (2C); 125,80 (2C); 61,09; 59,48; 21,29 ppm. $[\alpha]_D = -169,02$ (c = 0,008 g/mL, em acetato de etila, 25 °C).

***trans*-2,3-Epoxi-1-fenil-3-(4-clorofenil)pron-1-ona (11f)**



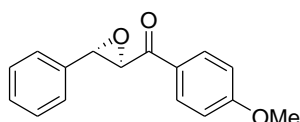
Rendimento: 64%, sólido branco, P.F.: 76 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8,00 – 7,98 (m, 2H); 7,62 (tt, ¹J= 7 Hz, ²J= 2 Hz, 1H); 7,48 (t, ¹J= 7 Hz, 2H); 7,38 – 7,35 (m, 2H); 7,31 – 7,28 (m, 2H); 4,26 (d, J= 2 Hz, 1H); 4,05 (d, J= 2 Hz, 1H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 192,62; 135,23; 134,78; 134,00; 133,95; 128,89 (2C); 128,81 (2C); 128,24 (2C); 127,04 (2C); 60,78; 58,57 ppm. [α]_D = - 150,50 (c = 0,008 g/mL, em acetato de etila, 25 °C).

***trans*-2,3-Epoxi-1-(4-bromofenil)-3-fenilpron-1-ona (11g)**



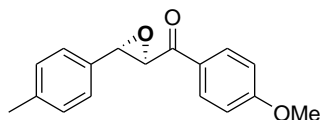
Rendimento: 87%, sólido branco, P.F.: 82 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,88 (d, J= 8 Hz, 2H); 7,62 (d, J= 8 Hz, 2H); 7,43 – 7,34 (m, 5H); 4,22 (d, J= 2 Hz, 1H); 4,06 (d, J= 2 Hz, 1H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 192,29; 135,25; 134,10; 132,26 (2C); 129,89 (2C); 129,40; 129,19; 128,84 (2C); 125,80 (2C); 61,06; 59,41 ppm. [α]_D = - 98,35 (c = 0,004 g/mL, em acetato de etila, 27 °C).

***trans*-2,3-Epoxi-1-(4-metilfenil)-3-fenilpron-1-ona (11h)**



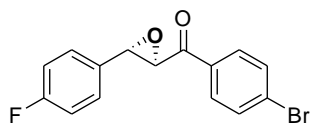
Rendimento: 80%, sólido branco, P.F.: 76 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8,02 (d, J= 9 Hz, 2H); 7,42 – 7,35 (m, 5H); 6,95 (d, J= 9 Hz, 2H); 4,25 (d, J= 2 Hz, 1H); 4,07 (d, J= 2 Hz, 1H); 3,88 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 191,37; 164,26; 135,72; 130,78 (2C); 128,97; 128,75 (2C); 128,63; 125,80 (2C); 114,11 (2C); 60,89; 59,17; 27,81 ppm. [α]_D = - 122,33 (c = 0,003 g/mL, em acetato de etila, 27 °C).

***trans*-2,3-Epoxi-1-(4-metóxfenil)-3-(4-metilfenil)pron-1-ona (11i)**



Rendimento: 80%, sólido branco, P.F.: 120 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,98 (d, *J* = 9 Hz, 2 H); 7,24 (d, *J* = 8 Hz, 2 H); 7,19 (d, *J* = 8 Hz, 2 H); 6,92 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 4,24 (d, *J* = 2 Hz, 1H); 4,01 (d, *J* = 2 Hz, 1H); 3,85 ppm (s, 3H); 2,36 (s, 3H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 191,31; 164,05; 138,77; 132,51; 130,56 (2C); 129,27 (2C); 128,44; 125,62 (2C); 113,93 (2C); 60,70; 59,08; 55,39; 21,10 ppm. [α]_D = - 93,91 (c = 0,002 g/mL, em acetato de etila, 25 °C).

***trans*-2,3-Epoxi-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)pron-1-ona (11j)**



Rendimento: 60%, sólido branco, P.F.: 122 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,87 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 9 Hz, 2H); 7,35 – 7,32 (m, 2H); 7,08 (t, *J* = 8 Hz, 2H); 4,19 (d, *J* = 2 Hz, 1H); 4,06 (d, *J* = 2 Hz, 1H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 192,08; 164,44 e 161,98 (d, ¹*J*_{C=F} = 248 Hz); 134,04; 132,26 (2C); 131,06 e 131,03 (d, ⁴*J*_{C=F} = 3 Hz, C *para*); 129,86 (2C); 129,45; 127,65 e 127,57 (d, ³*J*_{C=F} = 8 Hz, C *meta*) (2C); 116,01 e 115,80 (d, ²*J*_{C=F} = 22 Hz, C *orto*) (2C); 60,97; 58,79 ppm. [α]_D = - 29,60 (c = 0,002 g/mL, em acetato de etila, 25 °C). HRMS: calculado para C₁₅H₁₀BrFO₂ [M + Na]⁺ 342,9746; encontrado 342,9734.

4.2.10- Procedimento geral para preparo dos padrões racêmicos das epoxi-cetonas⁹⁶

Em um vial de 5 mL, dissolveu-se a respectiva chalcona (0,3 mmol) em metanol. Em seguida, resfriou-se o sistema a 0 °C e adicionou-se uma solução aquosa de NaOH (5 gotas, 4%). Em um segundo vial, misturou-se uma solução aquosa de NaOH (0,17 mL, 4%) e uma solução aquosa de H₂O₂ (0,15 mL, 35%), e logo em seguida gotejou-se esta mistura lentamente sobre a solução da chalcona resfriada a 0°C. A mistura foi agitada por 3 horas, adicionou-se H₂O (5 mL) e extraiu-se com DCM

(3 x 10 mL). As misturas racêmicas foram purificadas por coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo a mesma em hexano e acetato de etila (95:5).

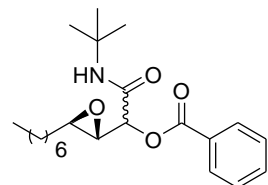
4.2.11- Procedimento geral para reação sequencial *one pot* de epoxidação/Passerini

Em um vial de 5 mL, dissolveu-se o correspondente catalisador (10 mol%; 0,03 mmol) em uma mistura de etanol e água destilada (0,45 mL : 0,15 mL). Na sequência, adicionou-se o aldeído α,β -insaturado desejado (0,3 mmol) seguido da adição de peróxido de hidrogênio (0,9 mmol; 0,075 mL; solução aquosa 35 %). O vial foi tampado e agitou-se a solução reacional por 16 horas. Em seguida, o correspondente ácido (0,3 mmol) e a isonitrila (0,5 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada por 24 horas. O bruto da reação foi purificado através de cromatografia em sílica gel utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente, rendendo o produto puro.

4.2.11.1- Dados das epoxi- α -aciloxicarboxamidas 15a-f

Os dados de RMN para os compostos **15a-f** são descritos considerando todos os estereoisômeros formados.

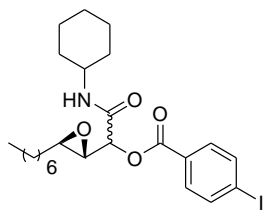
Benzoato de (*tert*-butilcarbamoil)(3-heptiloxiran-2-il)metileno (**15a**)



Rendimento: 72%. Sólido branco. P. F.: 92-93 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,09 – 8,07 (m, 6H); 7,64-7,59 (m, 3H); 7,51 – 7,46 (m, 6H); 5,96 (s, 1H); 5,29 – 5,27 (m, 2H); 4,96 (d, J = 9 Hz, 1H); 3,43 (dd, 1J = 9 Hz, 2J = 4 Hz, 1H); 3,29 (dd, 1J = 5 Hz, 2J = 2 Hz, 1H); 3,21 (dd, 1J = 5 Hz, 2J = 2 Hz, 1H); 3,08 (td, 1J = 6 Hz, 2J = 2 Hz, 2H); 3,02 (td, 1J = 6 Hz, 2J = 2 Hz, 1H); 1,62 – 1,53 (m, 3H); 1,48 – 1,41 (m, 3H); 1,39 – 1,37 (m, 27H); 1,32 – 1,25 (m, 15H); 0,89 – 0,85 (m, 9H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 166,21; 165,95; 165,66; 164,91;

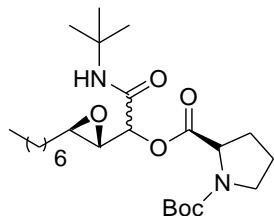
133,77; 133,62; 133,47; 129,99; 129,83; 129,60; 129,07; 128,86; 128,67; 128,57; 128,43; 73,54; 73,02; 70,43; 57,83; 57,34; 57,28; 56,61; 56,45; 55,01; 51,75; 51,62; 31,67; 31,59; 31,40; 31,35; 29,20; 29,13; 29,10; 28,76; 28,66; 27,57; 26,34; 25,73; 22,59; 14,03 ppm. $[\alpha]_D = +21,14$ ($c = 0,007$ g/mL, em acetato de etila, 30 °C). HRMS: calculado para $C_{22}H_{33}NO_4$ $[M + H]^+$ 376,2487; encontrado 376,2481.

4-Iodobenzoato de (cicloexilcarbamoil)(3-heptiloxiran-2-il)metileno (15b)



Rendimento: 56%. Sólido branco. P.F. 122-123 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 7,86 - 7,83$ (m, 6H); 7,79 – 7,75 (m, 6H); 5,98 – 5,96 (m, 2H); 5,31 (d, $J = 5$ Hz, 2H); 5,28 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 3,84 – 3,75 (m, 3H); 3,27 (dd, $^1J = 5$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H); 3,21 (dd, $^1J = 5$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 2H); 3,14 – 3,11 (m, 1H); 3,06 (td, $^1J = 6$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H); 3,02 (td, $^1J = 6$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H); 1,94 – 1,88 (m, 6H); 1,71 – 1,64 (m, 6H); 1,61 – 1,55 (m, 9H); 1,47 – 1,11 (m, 46H); 0,89 – 0,85 (m, 9H) ppm. RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) $\delta = 165,60$; 165,32; 164,64; 164,57; 138,06; 137,98; 131,18; 128,49; 128,27; 101,85; 101,67; 73,89; 73,19; 57,35; 57,11; 56,70; 56,23; 48,32; 32,86; 32,81; 31,69; 31,35; 31,32; 29,21; 29,14; 25,73; 25,68; 25,41; 24,65; 22,60; 14,06 ppm. $[\alpha]_D = +17,561$ ($c = 0,008$ g/mL, em acetato de etila, 30 °C). HRMS: calculado para $C_{24}H_{34}INO_4$ $[M + H]^+$ 528,1610; encontrado 528,1597.

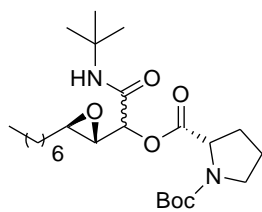
(2S)-*tert*-butilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (*tert*-butilcarbamoil)(3-heptiloxiran-2-il)metileno (15c)



Rendimento: 43%. Óleo incolor. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) $\delta = 6,81$ (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 5,86 (s, 1H); 5,32 (d, $J = 3$ Hz, 1H); 5,17 (d, $J = 3$ Hz, 1H); 5,00 (d, $J = 5$ Hz, 1H); 4,96 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 4,78 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 4,39 (dd, $^1J = 8$ Hz, $^2J = 4$ Hz, 2H); 4,32 (dd, $^1J = 8$ Hz, $^2J = 4$ Hz, 1H); 4,26 (dd, $^1J = 8$ Hz, $^2J = 5$ Hz, 2H); 3,59 – 3,38 (m, 10H); 3,19 – 3,18 (m, 1H); 3,14 – 3,12 (m, 3H); 3,09 – 3,08 (m, 1H); 3,05 – 3,02 (m, 3H); 2,96 – 2,93 (m,

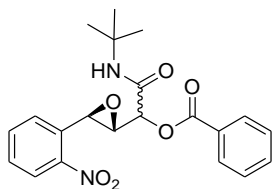
2H); 2,34 – 1,97 (m, 15H); 1,93 – 1,87 (m, 10H); 1,49 (s, 25H); 1,44 – 1,35 (m, 80H); 1,31 – 1,26 (m, 40H); 0,89 – 0,86 (m, 15H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 172,43; 172,10; 171,32; 170,93; 166,04; 165,97; 155,00; 154,44; 80,19; 80,14; 80,11; 74,32; 72,64; 71,87; 59,03; 58,97; 57,44; 57,22; 56,51; 56,12; 55,28; 51,74; 51,63; 50,15; 46,87; 46,72; 46,43; 31,71; 31,67; 31,48; 31,43; 31,34; 30,82; 30,10; 29,96; 29,60; 29,26; 29,20; 29,14; 29,11; 28,62; 28,54; 28,48; 28,33; 25,85; 25,74; 25,70; 24,83; 24,31; 23,65; 22,60; 14,06 ppm. [α]_D = -8,636 (c = 0,004 g/mL, em acetato de etila, 30 °C). HRMS: calculado para C₂₅H₄₄N₂O₆ [M + H]⁺ 469,3277; encontrado 469,3192.

(2R)-tert-Butilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (tert-butilcarbamoil)(3-heptiloxiran-2-il)metileno (15d)



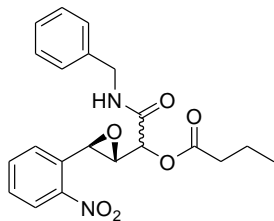
Rendimento: 52%. Óleo incolor. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 6,98 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,82 (s, 1H); 5,33 (d, J= 3 Hz, 1H); 5,18 (d, J= 3 Hz, 1H); 5,16 (d, J= 4 Hz, 1H); 5,04 (d, J= 7 Hz, 1H); 5,00 (d, J= 5 Hz, 1H); 4,96 (d, J= 6 Hz, 1H); 4,78 (d, J= 6 Hz, 1H); 4,38 (dd, ¹J= 8 Hz, ²J= 4 Hz, 4H); 4,35 – 4,30 (m, 1H); 4,24 (dd, ¹J= 8 Hz, ²J= 5 Hz, 2H); 3,58 – 3,49 (m, 7H); 3,46 – 3,37 (m, 7H); 3,24 – 3,23 (m, 4H); 3,20 – 3,18 (m, 1H); 3,16 – 3,13 (m, 1H); 3,10 – 3,06 (m, 4H); 3,03 – 3,00 (m, 5H); 2,97 – 2,93 (m, 2H); 2,33 – 3,15 (m, 7H); 2,12 – 1,97 (m, 14H); 1,95 – 1,66 (m, 10H); 1,61 – 1,53 (m, 8H); 1,50 (s, 14); 1,45 – 1,42 (m, 56H); 1,40 – 1,36 (m, 70H); 1,31 – 1,22 (m, 56H); 0,89 – 0,86 (m, 21H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 172,09; 171,38; 171,13; 166,01; 165,94; 155,10; 154,46; 153,59; 80,22; 80,11; 75,64; 72,09; 70,95; 60,36; 59,07; 59,03; 59,00; 58,97; 58,83; 57,36; 56,93; 56,54; 56,33; 56,18; 55,18; 53,41; 51,77; 51,65; 46,84; 46,69; 46,38; 31,69; 31,48; 31,42; 30,98; 30,25; 29,92; 29,60; 29,23; 29,20; 29,14; 29,11; 28,60; 28,53; 28,44; 28,33; 25,76; 24,73; 24,41; 23,56; 22,60; 21,01; 14,18; 14,04 ppm. [α]_D = +11,905 (c = 0,004 g/mL, em acetato de etila, 30 °C). HRMS: calculado para C₂₅H₄₄N₂O₆ [M + H]⁺ 469,3277; encontrado 469,3192.

Benzoate de (tert-butilcarbamoil)(3-(2-nitrofenil)oxiran-2-il)metileno (15e)



Rendimento: 75%. Sólido amarelado. P.F. 131-132 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8,19 – 8,09 (m, 6H); 7,70 – 7,59 (m, 6H); 7,53 – 7,47 (m, 6H); 6,17 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 5,83 (d, *J* = 2 Hz, 1H); 5,59 (d, *J* = 4 Hz, 1H); 4,66 (d, *J* = 2 Hz, 1H); 4,62 (d, *J* = 2 Hz, 1H); 3,57 – 3,56 (m, 2H); 1,41 – 1,40 (m, 18H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 165,44; 165,40; 164,87; 164,44; 147,57; 147,48; 134,52; 134,48; 133,93; 133,87; 133,24; 132,91; 129,99; 129,81; 129,74; 129,03; 128,85; 128,81; 128,73; 128,48; 127,15; 127,01; 124,87; 124,84; 72,09; 70,53; 60,48; 56,63; 54,36; 53,28; 51,95; 51,84; 28,68; 28,65 ppm. [α]_D = +94,44 (c = 0,004 g/mL, em acetato de etila, 30 °C). HRMS: calculado para C₂₁H₂₂N₂O₆ [M + Na]⁺ 421,13759; encontrado 421,1374.

Butirato de (benzilcarbamoil)(3-(2-nitrofenil)oxiran-2-il)metileno (15f)



Rendimento: 53%. Sólido amarelo. P.F. 124-125 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8,17 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7,69 – 7,65 (m, 2H); 7,61 – 7,58 (m, 2H); 7,53 – 7,48 (m, 2H); 7,38 – 7,29 (m, 10H); 6,55 (t, *J* = 5 Hz, 1H); 6,45 (t, *J* = 5 Hz, 1H); 5,72 (d, *J* = 3 Hz, 1H); 5,54 (d, *J* = 4 Hz, 1H); 4,63 – 4,45 (m, 6H); 3,50 – 3,47 (m, 2H); 2,48 – 2,40 (m, 4H); 1,74 – 1,66 (m, 4H); 0,99 – 0,94 (m, 6H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 171,82; 171,51; 166,48; 147,55; 147,43; 137,77; 134,48; 134,24; 134,06; 133,02; 132,75; 129,04; 128,89; 128,78; 127,88; 127,71; 127,66; 127,01; 125,05; 124,88; 124,80; 71,79; 71,18; 69,91; 69,55; 60,48; 59,90; 58,43; 57,00; 56,68; 56,54; 54,18; 53,19; 43,48; 35,83; 35,78; 35,31; 31,59; 22,65; 22,47; 18,32; 18,03; 14,12; 13,58; 13,53 ppm. [α]_D = +68,831 (c = 0,008 g/mL, em acetato de etila, 30 °C). HRMS: calculado para C₂₁H₂₂N₂O₆ [M + Na]⁺ 421,1376; encontrado 421,1385.

4.2.12- Procedimento geral para os ensaios de inibição das catepsinas K, V e L⁸⁹

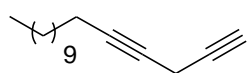
A inibição das catepsinas K, V e L foi determinada espectrofluorometricamente usando um substrato fluorogênico Z-FR-MCA. Os compostos usados para a varredura de HTS foram diluídos em DMSO e testados primeiramente em uma concentração de 25 µM/mL. As enzimas foram pré-ativadas por 5 min. em um tampão de 100 mM de acetato de sódio pH 5.5, 5 mM de EDTA e 5 mM de DTE. As concentrações das enzimas foram de 2,9; 72,0 e 5,0 µM para as catepsinas K, V e L, respectivamente.

Antes da adição do substrato, todos os compostos foram pré-incubados por 5 minutos com a enzima, diretamente na microplaca preta (96 mL). Após isto, 10 µM do substrato Z-FR-MCA (em DMSO) foram adicionados (10 µM/mL) e a hidrólise foi acompanhada continuamente através do aumento da fluorescência de λ_{em} 460 nm e λ_{ex} 355 nm.

Todos os compostos foram ensaiados na concentração de 25 µM.

4.2.13- Procedimento para síntese do 1,4-hexadecadiino (18)

Em um balão de uma boca, dissolveu-se o diino **22** (1mmol; 0,290 g) em THF anidro (5 mL). Em seguida, adicionou-se uma solução 1M TBAF em THF (2mmol; 2 mL). A solução resultante foi agitada por 15 minutos a temperatura ambiente. Em seguida a solução foi lavada com H₂O destilada (5 mL, 3 vezes). As fases aquosas combinadas foram extraídas com éter etílico (15 mL, 2 vezes). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas. O produto puro foi obtido por meio de purificação em coluna de sílica gel empregando hexano como solvente, com rendimento de 92%, na forma de um óleo incolor.



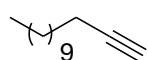
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 2,25 – 2,21 (m, 2H); 1,91 – 1,90 (m, 3H); 1,56 – 1,47 (m, 2H); 1,43 – 1,33 (m, 2H); 1,26 (s, 14H); 0,88 (t, $^1J = 7$ Hz, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 76,95; 72,88; 65,26; 64,57; 31,91; 29,61 (2C); 29,48; 29,34; 29,10; 28,83; 28,34; 22,69; 19,13; 14,10; 4,13 ppm.

4.2.14- Procedimento geral para síntese do (3-etil-2-oxiranil)metil trifluorometanosulfonato (19)

Em um balão de duas vias sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se o (3-etil-2-oxiranil)metanol (**4e**) (2,0 mmol; 0,204 g) em DCM anidro (5 mL) e adicionou-se 2,6-lutidina (2,1 mmol; 0,26 mL). O sistema foi resfriado a -60 °C e adicionou-se Tf_2O (2,1 mmol; 0,34 mL) dissolvido em DCM anidro (1 mL) gota a gota. Agitou-se a solução resultante por 30 minutos a -60 °C. H_2O e gelo (10 mL) foram misturados e adicionados à mistura reacional. A solução resultante foi extraída com hexano (20 mL, 3 vezes) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de KHSO_4 (20 mL) e solução saturada de NaHCO_3 (20 mL), secas com MgSO_4 e concentradas. O produto **19** (óleo incolor) foi obtido em 88% de rendimento após rápida coluna em sílica gel utilizando DCM como eluente e utilizado imediatamente.

4.2.15- Procedimento para síntese do 1-tridecino (20)

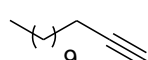
Em um balão de duas vias sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se acetilato de lítio:EDA 85% (37,5 mmol; 3,45 g), THF seco (40 mL) e HMPA (4,15 mL). O sistema foi resfriado a -78 °C e 1-bromo undecano (25 mmol; 5,5 mL) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 8 horas. Foi adicionada uma solução de HCl 10% (50 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (50 mL, 3 vezes). O alcino puro (óleo incolor) foi obtido através de coluna cromatográfica em sílica gel empregando hexano com fase móvel. O rendimento foi de 95%.



RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 2,17 (td, $^1J = 7$ Hz, $^2J = 3$ Hz, 2H); 1,93 (t, $^1J = 3$ Hz, 1H); 1,52 (qui, $^1J = 7$ Hz, 2H); 1,42 – 1,35 (m, 2H); 1,26 (s, 14H); 0,88 (t, $^1J = 7$ Hz, 3H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 84,76; 68,00; 31,92; 29,62 (2C); 29,52; 29,34; 29,13; 28,78; 28,51; 22,68; 18,39; 14,09 ppm.

4.2.16- Procedimento para síntese do (1,4-hexadecadiinil)trimetilsilano (22)

Em um balão de duas vias sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se CuI (10 mmol; 1,904 g), NaI (10 mmol; 1,496 g), Cs_2CO_3 (10 mmol; 3,260 g) e DMF seco, seguido do 1-tridecino **20** (10 mmol; 1,8 g). O sistema foi resfriado a 0 °C e adicionou-se o (3-bromo-1-propinil)trimetilsilano (10 mmol; 1,4 mL) gota a gota. A suspensão foi agitada por 24 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraiu-se com uma solução de hexano e éter etílico (1:1) (25 mL, 3 vezes). As fases orgânicas foram secas e concentradas. O produto foi purificado por coluna em sílica gel utilizando hexano como solvente, resultando em um óleo incolor, com 85% de rendimento.



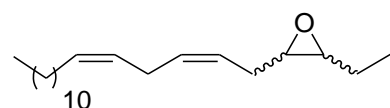
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 3,11 (t, $J = 2$ Hz, 2H); 2,08 (tt, $^1J = 7$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 2H); 1,42 (qui, $J = 7$ Hz, 2H); 1,31 – 1,27 (m, 2H); 1,19 (s, 14H); 0,81 (t, $J = 7$ Hz, 3H); 0,09 (s, 9H) ppm. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 100,82; 84,56; 81,07; 73,27; 31,92; 29,63 (2C); 29,55; 29,33; 29,16; 28,87; 28,68; 22,68; 18,73; 14,09; 10,86; 0,10 (3C) ppm.

4.2.17- Procedimento para síntese do 2-etil-3-((2Z,5Z)-heptadeca-2,5-dienil)oxirano (16)

Etapa 1: Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se o 1,4-hexadecadiino **18** (1 mmol; 0,218 g), recentemente purificado, em THF seco (4 mL) obtendo-se uma solução incolor. O sistema foi resfriado a -78 °C e

uma solução 2,01 M de *n*-BuLi em hexano (0,9 mmol; 0,44 mL) foi adicionada lentamente. A solução marrom foi agitada por 30 minutos a -78 °C. O (3-etil-2-oxiranil)metil trifluorometanosulfonato **19** (1,5 mmol; 0,351 g) recentemente purificado e dissolvido em THF seco (2 mL) foi adicionado lentamente a mistura reacional. A solução mudou de marrom para incolor e depois para amarelo claro. Esta solução foi agitada por 90 minutos a -78 °C e adicionou-se solução saturada de NH₄Cl (4 mL). A suspensão foi aquecida a temperatura ambiente e extraída com uma mistura de hexano e éter etílico (1:1) (20 mL, 3 vezes). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e secas com MgSO₄. A solução foi concentrada no rotaevaporador sem aquecimento e utilizada imediatamente na próxima etapa reacional considerando um rendimento quantitativo para esta etapa.

Etapa 2: Em um balão de 10 mL adicionou-se o catalisador comercial de Lindlar (5% de Pd em CaCO₃, com Pb) (0,027 g) e quinolina destilada (0,3 mmol, 35 µL). Este balão foi submetido a vácuo por 15 minutos. Uma solução do diino obtido na etapa anterior (0,9 mmol, 0,272 g) em THF seco (1mL), degaseificado anteriormente no ultrasson, foi preparada e adicionada ao balão reacional. Em seguida, a suspensão foi agitada sob atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente e a reação foi acompanhada por TLC. Após 1 hora de reação foi observado o consumo total do material de partida e a solução foi filtrada em uma coluna pequena de celite 545, eluindo com éter etílico (30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada no rotaevaporador sem aquecimento. O produto foi purificado em sílica gel empregando hexano e diclorometano, na proporção de 95:5, como eluente. O composto **16** foi obtido com rendimento de 60%, como um líquido incolor.



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 5,79 – 5,73 (m, 1H, *anti*); 5,53 – 5,34 (m, 3H, *anti*); 5,30 – 5,00 (4H, *sin*); 2,74 – 2,64 (m, 3H, *anti*); 2,58 – 2,53 (m, 4H, *sin*); 2,37 (dd, ¹J = 14 Hz, ²J = 6 Hz, 1H, *anti*); 2,21 – 2,15 (m, 2H, *anti*); 2,13 – 2,02 (m, 1H, *anti*); 1,98 – 1,91 (m, 1H, *anti*); 1,90 – 1,82 (m, 4H, *sin*); 1,61 – 1,48 (m, 4H, *anti* e *sin*); 1,26 (s, 36H, *anti* e *sin*); 1,01 – 0,95 (m, 6H, *anti* e *sin*); 0,88 (t, J = 7Hz, 6H, *anti* e *sin*) ppm. RMN ¹³C

(CDCl₃, 100 MHz) δ = 133,55; 132,88; 132,77; 131,25; 131,14; 126,68; 125,53; 123,52 (8 C das ligações duplas dos feromônios *anti* e *sin*); 60,15; 59,97; 57,57; 57,33 (4 C dos epóxidos *anti* e *sin*); 40,87; 33,30; 31,92; 31,59; 30,23; 29,65; 29,57; 29,50; 29,35; 29,21; 28,64; 25,17; 25,10; 25,06; 22,69; 14,94; 14,10; 13,68; 9,91; 9,85 ppm.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

De acordo com os objetivos propostos neste trabalho, todos os tópicos foram abordados obtendo-se resultados positivos. Alguns destes resultados foram publicados na revista *Organic and Biomolecular Chemistry* em 2012.⁸⁸

Inicialmente, a síntese de duas classes de organocatalisadores derivados da prolina foram sintetizadas com bons rendimentos globais. Os catalisadores foram eficientemente aplicados em reações de epoxidação de ligações duplas conjugadas deficientes de elétrons.

A partir da epoxidação de aldeídos α,β -insaturados empregando os catalisadores **1a-e** em condições brandas e água e etanol como solvente, foram obtidos epoxi-aldeídos **4a-h** com bons rendimentos, relações diastereoisoméricas e excessos enantioméricos.

Os amino-álcoois quirais **2a-d** preparados foram utilizados como catalisadores na epoxidação de chalconas levando a formação das epoxi-cetonas **11a-j** com rendimentos e excessos enantioméricos bons. Esta reação de epoxidação organocatalisada ocorre através de ativação não-covalente dos catalisadores com a chalcona.

A metodologia desenvolvida para epoxidação de enais foi empregada na síntese de epoxi- α -aciloxicarboxamidas **15a-f** através de uma reação *one pot* sequencial de epoxidação/reação de Passerini. Os compostos obtidos são inéditos e tiveram sua atividade avaliada frente à inibição de catepsinas K, L e V. Os compostos **15a** e **15b** mostraram boa atividade frente as catepsinas K e L.

Ainda, a metodologia de epoxidação organocatalisada de aldeídos α,β -insaturados foi utilizada na síntese assimétrica de dois estereoisômeros do 3,4-epoxi-6,9-eneicosadieno (**16**), possível componente do feromônio sexual da mariposa *Thyrintaina arnobia*.

Como perspectivas para este trabalho, temos o cálculo de IC₅₀ das epoxi- α -aciloxicarboxamidas **15** que está sendo efetuado em colaboração com o Prof. Dr. Paulo C. Vieira, do Departamento de Química da UFSCar.

Ainda temos que separar os estereoisômeros do feromônio **16** através de CG quiral a fim de podermos determinar a configuração absoluta do produto natural e avaliar a atividade biológica dos estereoisômeros separadamente através da técnica de CG-EAD.

Finalmente, os resultados referentes a epoxidação das chalconas será reportado em breve, juntamente com a ciclização das epoxi-cetonas obtidas para síntese de lactonas quirais.

REFERÊNCIAS

6- REFERÊNCIAS

1. OJIMA, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 3^a ed. New Jersey, John Wiley, 2010. p. 998
2. BERKESSEL, A.; GRÖGER, H. *Asymmetric Organocatalysis- From Biomimetic Concepts to Applications In Asymmetric Synthesis*. Germany, Wiley-VCH, 2005. p. 440
3. a) REETZ, M.T.; LIST, B.; JAROCH, S.; WEINMANN, H. *Organocatalysis*. Verlag Berlin Heidelberg, Springer, 2008. p. 2
b) BARBAS III, C. F. "Organocatalysis lost: modern chemistry, ancient chemistry, and an unseen biosynthetic apparatus". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**: 42, 2008.
4. NIELSEN, M.; WORGULL, D.; ZWEIFEL, T.; GSCHWEND, B.; BERTELSEN, S.; JØRGENSEN, K.A. "Mechanisms in aminocatalysis". *Chem. Commun.*, **47**: 632, 2011.
5. a) PALOMO, C.; LANDA, A.; MIELGO, A.; OIARBIDE, M.; PUENTE, Á.; VERA, S. "Water-compatible iminium activation: organocatalytic michael reactions of carbon-centered nucleophiles with enals". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**: 8431, 2007.
b) ZHENG, Z.; PERKINS, B. L.; NI, B. "Diarylprolinol silyl ether salts as new, efficient, water-soluble, and recyclable organocatalysts for the asymmetric michael addition on water". *J. Am. Chem. Soc.*, **132**: 50, 2010.
c) GRUTTADAURIA, M.; GIACALONE, F.; NOTO, R. "Water in stereoselective organocatalytic reactions". *Adv. Synth. Catal.*, **351**: 33, 2009.
d) MASE, N.; BARBAS III, C. F. "In water, on water and by water:mimicking nature's aldolases with organocatalysis and water". *Org. Biomol. Chem.*, **8**: 4043, 2010.
e) PARADOWSKA, J.; STODULSKI, M.; MLYNARSKI, J. "Catalyst based on amino acids for asymmetric reactions in water". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**: 4288, 2009.
6. ALEMÁN, J.; CABRERA, S. "Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 774, 2013.
7. a) MIKAMI, K.; LAUTENS, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*. New Jersey, John Wiley & Sons, 2007. p. 418
b) MACMILLAN, D.W.C. "The advent and development of organocatalysis". *Nature*, **455**: 304, 2008.
c) DONADONI, A.; MASSI, A. "Asymmetric organocatalysis: from infancy to adolescence". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**: 4638, 2008.

d) BERTELSEN, S.; JØRGENSEN, K. A. "Organocatalysis - after the gold rush". *Chem. Soc. Rev.*, **38**: 2178, 2009.

8. LIST, B. *Topics in Current Chemistry: Asymmetric Organocatalysis*. New York, Spring, 2010. p. 456

9. a) GIACALONE, F.; GRUTTADAURIA, M.; AGRIGENTO, P.; NOTO, R. "Low-loading asymmetric organocatalysis". *Chem. Soc. Rev.*, **41**: 2406, 2012.

b) ERKKILÄ, A.; MAJANDER, I.; PIHKO, P. M. "Iminium catalysis". *Chem. Rev.*, **107**: 5416, 2007.

c) MUKHERJEE, S.; YANG, J. W.; HOFFMANN, S.; LIST, B. "Asymmetric enamine catalysis". *Chem. Rev.*, **107**: 5471, 2007.

d) GAUNT, M. J.; JOHANSSON, C. C. C. "Recent developments in the use of catalytic asymmetric ammonium enolates in chemical synthesis". *Chem. Rev.*, **107**: 5596, 2007.

e) BERTELSEN, S.; NIELSEN, M.; JØRGENSEN, K. A. "Radicals in asymmetric organocatalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**: 7356, 2007.

f) MELCHIORRE, P. "Light in aminocatalysis: the asymmetric intermolecular α -alkylation of aldehydes". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**: 1360, 2009.

10. a) GROSSMANN, A.; D. ENDERS "N-Heterocyclic carbene catalyzed domino reactions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**: 314, 2012.

b) FÈVRE, M.; PINAUD, J.; GNANOU, Y.; VIGNOLLE, J.; TATON, D. "N-Heterocyclic carbenes (NHCs) as organocatalysts and structural components in metal-free polymer synthesis". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 2142, 2013.

11. a) TAYLOR, M. S.; JACOBSEN, E. N. "Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**: 1520, 2006.

b) CONNON, S. J. "Organocatalysis mediated by (thio)urea derivatives" *Chem. Eur. J.*, **12**: 5418, 2006.

c) HASHIMOTO, T.; MARUOKA, K. "Recent development and application of chiral phase-transfer catalysis". *Chem. Rev.*, **107**: 5656, 2007.

d) DOYLE, A. G.; JACOBSEN, E. N. "Small-molecule H-bond donors in asymmetric catalysis". *Chem. Rev.*, **107**: 5713, 2007.

e) MARUOKA, K. "Practical aspects of recent asymmetric phase-transfer catalysis". *Org. Process Res. Dev.*, **12**: 679, 2008.

12. MELCHIORRE, P.; MARIGO, M.; CARLONE, A.; BARTOLI, J. "Asymmetric aminocatalysis - gold rush in organic chemistry". *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**: 6138, 2008.
13. D. ENDERS, C. GRONDAL, M. R. M.; HÜTTL, M. R. M. "Cover picture: asymmetric organocatalytic domino reactions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**: 1545, 2007.
14. a) LIST, B. "The ying and yang of asymmetric aminocatalysis". *Chem. Commun.*, 819, 2006.
- b) MARIGO, M.; JØRGENSEN, K. A. "Organocatalytic direct asymmetric α -heteroatom functionalization of aldehydes and ketones". *Chem. Commun.*, 2001, 2006.
- c) YU, X.; WANG, W. "Organocatalysis: asymmetric cascade reactions catalysed by chiral secondary amines". *Org. Biomol. Chem.*, **6**: 2037, 2008.
- d) MIELGO, A.; PALOMO, C. " α,α -Diarylprolinol ethers: new tools for functionalization of carbonyl compounds" *Chem. Asian. J.*, **3**: 922, 2008.
15. FAVERI, G. D.; ILYASHENKO, G.; WATKINSON, M. "Recent advances in catalytic asymmetric epoxidation using the environmentally benign oxidant hydrogen peroxide and its derivatives". *Chem. Soc. Rev.*, **40**: 1722, 2011.
16. a) NACRO, K.; BALTAS, M.; ESCUDIER, J.-M.; GORRICHON, L. "Stereoselective synthesis of five and/or six membered ring hydroxylactones obtained by Lewis acid mediated reaction of γ,δ -epoxy- β -hydroxyesters; access to 5-methylated 2-deoxysugars". *Tetrahedron*, **53**: 659, 1997.
- b) NACRO, K.; GORRICHON, L.; ESCUDIER, J.-M.; BALTAS, M. "Stereochemistry control in the Lewis acid mediated lactonization reaction of γ,δ -epoxy- β -silyloxy esters". *Eur. J. Org. Chem.*, 4247, 2001.
17. a) Boger, D. L.; Patane, M. A.; Zhou, J. "Total synthesis of bouvardin, O-methylbouvardin, and O-methyl-N9-desmethylbouvardin". *J. Am. Chem. Soc.*, **116**: 8544, 1994.
- b) MARTÍN, R.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. "A concise enantioselective entry to the synthesis of deoxy-azasugars". *Org. Lett.*, **2**: 93, 2000.
18. SCHOMAKER, J. M.; PULGAM, V. R.; BORHAN, B. "Synthesis of diastereomerically and enantiomerically pure 2,3-disubstituted tetrahydrofurans using a sulfoxonium ylide". *J. Am. Chem. Soc.*, **126**: 13600, 2004.
19. NICOLAOU, K. C.; SARLAH, D.; WU, T. R.; ZHAN, W. "Total synthesis of hirsutellone B". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**: 6870, 2009.
20. JIANG, H.; ELSNER, P.; JENSEN, K. L.; FALCICCHIO, A.; MARCOS, V.; JØRGENSEN, K. A. "Cover picture: achieving molecular complexity by organocatalytic

one-pot strategies—A fast entry for synthesis of sphingoids, amino sugars, and polyhydroxylated α -amino acids”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**: 6741, 2009.

21. YANG, D. “Ketone-catalyzed asymmetric epoxidation reactions”. *Acc. Chem. Res.*, **37**: 497, 2004.

22. a) SCHURIG, V.; BETSCHINGER, F. “Metal-mediated enantioselective access to unfunctionalized aliphatic oxiranes: prochiral and chiral recognition”. *Chem. Rev.*, **92**: 873, 1992.

b) XIA, Q.-H.; GE, H.-Q.; YE, C.-P.; LIU, Z.-M.; SU, K.-X. “Advances in homogeneous and heterogeneous catalytic asymmetric epoxidation”. *Chem. Rev.*, **105**: 1603, 2005.

23. KATSUKI, T.; SHARPLESS, K. B. “The first practical method for asymmetric epoxidation”. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**: 5974, 1980.

24. a) GAO, Y.; HANSON, R. M.; KLUNDER, J. M.; KO, S. Y.; MASAMUNE, H.; SHARPLESS, K. B. “Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution: modified procedures including in situ derivatization”. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**: 5765, 1987.

b) JOHNSON, R. A.; SHARPLESS, K. B. “Addition reactions with formation of carbon–oxygen bonds: Asymmetric methods of epoxidation”. *Comp. Org. Syn.*, **7**: 389, 1991.

c) FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. “Mechanism of asymmetric epoxidation. 2. Catalyst structure” *J. Am. Chem. Soc.*, **113**: 113, 1991.

25. JOHNSON, R. A.; SHARPLESS, K. B. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. VCH Publisher Inc., 1993. p. 105

26. ZHANG, W.; LEOBACH, J. L.; WILSON, S. R.; JACOBSEN, E. N. “Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes”. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**: 2801, 1990.

27. IRIE, R.; NOKA, K.; ITO, Y.; MATSUMOTO, N.; KATSUKI, T. “Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins”. *Tetrahedron Lett.*, **31**: 7345, 1990.

28. LINKER, T. “The Jacobsen–Katsuki epoxidation and its controversial mechanism”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **36**: 2060, 1997.

29. JACOBSEN, E. N.; PFALTZ, A.; YAMAMOTO, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis II*. New York, Springer, 1999. p. 649

30. a) KONISHI, K.; ODA, K.-I. NISHIDA, K.; AIDA, T.; INOUE, S. “Asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by manganese complexes of chiral “strapped” porphyrins with diastereotopic faces. A novel strategy for stereochemical modeling of the active site of cytochrome P-450”. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**: 1313, 1992.

b) NARUTA, Y.; TANI, F.; ISHIHARA, N.; MARUYAMA, K. "Catalytic and asymmetric epoxidation of olefins with iron complexes of twin-coronet porphyrins. A mechanistic insight into the chiral induction of styrene derivatives". *J. Am. Chem. Soc.*, **113**: 6865, 1991.

c) ZHANG, R.; YU, W. Y.; LAI, T.-S.; CHE, C. M. "Enantioselective epoxidation of trans-disubstituted alkenes by D₂-symmetric chiral dioxoruthenium(VI) porphyrins". *Chem. Commun.*, 409, 1999.

31. a) WANG, Z.-X.; TU, Y.; FROHN, M.; ZHANG, J.-R.; SHI, Y. "An efficient catalytic asymmetric epoxidation method". *J. Am. Chem. Soc.*, **119**: 11224, 1997.

b) TIAN, H.; SHE, X.; SHU, L.; YU, H.; SHI, Y. "Highly enantioselective epoxidation of cis-olefins by chiral dioxirane". *J. Am. Chem. Soc.*, **122**: 11551, 2000.

c) SHI, Y. "Organocatalytic asymmetric epoxidation of olefins by chiral ketones". *Acc. Chem. Res.*, **37**: 488, 2004.

d) WONG, A. O.; SHI, Y. "Organocatalytic oxidation: Asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by chiral ketones and iminium salts". *Chem. Rev.*, **108**: 3958, 2008.

e) WANG, B.; WONG, O. A.; ZHAO, M.-X.; SHI, Y. "Asymmetric epoxidation of 1,1-disubstituted terminal olefins by chiral dioxirane via a planar-like transition state". *J. Org. Chem.*, **73**: 9539, 2008.

32. a) SOLLADIÉ-CAVALLO, A.; BOUÉ RAT, L.; JIERRY L. "Asymmetric epoxidation of trans-olefins via chiral dioxiranes: A possible contribution of axial approaches in the case of tri- and tetrasubstituted α -fluoro cyclohexanones". *Eur. J. Org. Chem.*, 4557, 2001.

b) ARMSTRONG, A.; AHMED, A.; DOMÍNGUEZ-FERNÁNDEZ, B.; HAYTER, B. R.; WAILES, J. S. Enantioselective epoxidation of alkenes catalyzed by 2-fluoro-N-carbethoxytropinone and related tropinone derivatives". *J. Org. Chem.* **67**: 8610, 2002.

c) SHING, T. K. M.; LEUNG, Y. C.; YEUNG, K. W. "Catalytic asymmetric epoxidation of alkenes with arabinose-derived uloses". *Tetrahedron*, **59**: 2159, 2003.

d) ROMNEY, D. K.; MILLER, S. J. "A peptide-embedded trifluoromethyl ketone catalyst for enantioselective epoxidation". *Org. Lett.*, **14**: 1138, 2012.

33. a) DAVIS, F. A.; SHEPPARD, A. C. "Applications of oxaziridines in organic synthesis". *Tetrahedron*, **45**: 5703, 1989.

b) ARMSTRONG, A.; DRAFFAN, A. G. "Intramolecular epoxidation in unsaturated ketones and oxaziridines". *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2861, 2001.

34. a) BOHÉ, L.; HANQUET, G.; LUSINCHI, M.; LUSINCHI, X. "Oxygen atom transfer from a chiral oxaziridinium salt. Asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins". *Tetrahedron*, **55**: 141, 1999.
- b) PAGE, P. C. B.; RASSIAS, G. A.; BARROS, D.; ARDAKANI, A.; BUKLEY, B.; BETHELL, D.; SMITH, T. A. D.; SLAWIN, A.M. Z. "Functionalized iminium salt systems for catalytic asymmetric epoxidation". *J. Org. Chem.*, **66**: 6926, 2001.
- c) PAGE, P. C. B.; RASSIAS, G. A.; BARROS, D.; ARDAKANI, A.; BETHELL, D.; MERIFIELD, E. "New organocatalysts for the asymmetric catalytic epoxidation of alkenes mediated by chiral iminium salts". *Synlett*, **4**: 580, 2002.
35. a) ARAI, S.; SHIOIRI, T. "Catalytic asymmetric Darzens condensation under phase-transfer-catalyzed conditions". *Tetrahedron Lett.*, **39**: 2145, 1998.
- b) ARAI, S.; SHIOIRI, T. "Asymmetric Darzens reaction utilizing chloromethyl phenyl sulfone under phase-transfer catalyzed conditions". *Tetrahedron* **58**: 1407, 2002.
36. FURUKAWA, N.; SUGIARA, Y.; FUJIHARA, H. "Camphoryl sulfide as a chiral auxiliary and a mediator for one-step synthesis of optically active 1,2-diaryloxiranes" *J. Org. Chem.*, **54**: 4222, 1989.
37. a) PERIS, G.; JAKOBSCHKE, C. E.; MILLER, S. J. "Aspartate-catalysed asymmetric epoxidation reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **129**: 8710, 2007.
- b) JAKOBSCHKE, C. E.; PERIS, G.; MILLER, S. J. "Functional analysis of an aspartate-based epoxidation catalyst with amide-to-alkene peptidomimetic catalyst analogues". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**: 6707, 2008.
- c) LICHTOR, P.; MILLER, S. J. "One-bead-one-catalyst approach to aspartic acid-based oxidation catalyst discovery". *ACS Comb. Sci.*, **13**: 321, 2011.
38. GUILLENA, G.; RAMÓN, D. J. "Enantioselective α -heterofunctionalisation of carbonyl compounds: organocatalysis is the simplest approach". *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**: 1465, 2006.
39. COREY, E. J.; ZHANG, F-Y. "Mechanism and conditions for highly enantioselective epoxidation of α,β -enones using charge-accelerated catalysis by a rigid quaternary ammonium salt". *Org. Lett.*, **1**: 1287, 1999.
40. a) HELDER, R.; HUMMELEN, J. C.; LAANE, R. W. P. M.; WIERING, J. S.; WYNBERG, H. "Catalytic asymmetric induction in oxidation reactions. The synthesis of optically active epoxides." *Tetrahedron Lett.*, **21**: 1834, 1976.
- b) WYNGERB, H.; GREIJ DANUS, B. "Solvent effects in homogeneous asymmetric catalysis". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 427, 1978.

41. a) KIM, D. Y.; CHOI, Y. J.; PARK, H. Y.; JOUNG, C. U.; KOH, K. O.; MANG, J. Y.; JUNG, K.-Y. "Enantioselective epoxidation of α,β -unsaturated ketones by phase-transfer catalysis using chiral quaternary ammonium salts". *Synth. Commun.*, **33**: 435, 2003.
- b) OOI, T.; OHARA, D.; TAMURA, M.; MARUOKA, K. "Design of new chiral phase-transfer catalysts with dual functions for highly enantioselective epoxidation of α,β -unsaturated ketones". *J. Am. Chem. Soc.*, **126**: 6844, 2004.
- c) OOI, T.; MARUOKA, K. "Recent advances in asymmetric phase-transfer catalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**: 4222, 2007.
42. JULIÁ, S.; MASANA, J.; VEGA, J. C. "'Synthetic enzymes". Highly stereoselective epoxidation of chalcone in a triphasic toluene-water-poly[(S)-alanine] system", *Angew. Chem. Int. Ed.* **19**: 929, 1980.
43. a) JULIÁ, S.; GUIXER, J.; MASANA, J.; ROCAS, J.; COLONNA, S.; ANNUZIATA, R.; MOLINARI, H. "Synthetic enzymes. Part 2. Catalytic asymmetric epoxidation by means of polyamino-acids in a triphase system". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 1317, 1982.
- b) BANFI, S.; COLONNA, S.; MOLINARI, H.; JULIÁ, S.; GUIXER, J. "Asymmetric epoxidation of electron-poor olefins-V: Influence on stereoselectivity of the structure of poly- α -aminoacids used as catalysts". *Tetrahedron*, **40**: 5207, 1984.
44. a) ALLEN, J. V.; CAPPI, M. W.; KARRY, P. D.; ROBERTS, S. M.; WILLIAMS, N. M.; WU, L. E. J. "Stereoselective epoxidation of electron poor dienes using poly(L-leucine)". *Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 3297, 1997.
- b) GILLMORE, A. T.; ROBERTS, S. M.; HURSTHOUSE, M. B.; ABDUL-MALIK, K. M. "Poly-L-leucine catalysed epoxidation reactions: A short, stereoselective route to chiral α,β -epoxyalcohols". *Tetrahedron Lett.*, **39**: 3315, 1998.
- c) KELLY, D. R.; ROBERTS, S. M. "The mechanism of polyleucine catalysed asymmetric epoxidation". *Chem. Commun.*, **18**: 2018, 2004.
45. a) MARIGO, M.; FRANZÉN, J.; POULSEN, T. B.; ZHUANG, W.; JØRGENSEN, K. A. "Asymmetric organocatalytic epoxidation of α,β -unsaturated aldehydes with hydrogen peroxide". *J. Am. Chem. Soc.*, **127**: 6964, 2005.
- b) ZHUANG, W.; MARIGO, M.; JØRGENSEN, K. A. "Organocatalytic asymmetric epoxidation reactions in water-alcohol solutions". *Org. Biomol. Chem.*, **3**: 3883, 2005.
46. LEE, S.; MACMILLAN, D. W. C. "Enantioselective organocatalytic epoxidation using hypervalent iodine reagents". *Tetrahedron*, **62**: 11413, 2006.
47. AMATORE, M.; BEESON, T. D.; BROWN, S. P.; MACMILLAN, D. W. C. "Enantioselective linchpin catalysis by SOMO catalysis: An approach to the asymmetric

α -chlorination of aldehydes and terminal epoxide formation". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**: 5121, 2009.

48. SUNDÉN, H.; IBRAHEM, I.; CÓRDOVA, A. "Direct organocatalytic asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated aldehydes". *Tetrahedron Lett.*, **47**: 99, 2006.

49. LATTANZI, A.; RUSSO, A. "Diaryl-2-pyrrolidinemethanols catalyzed enantioselective epoxidation of α,β -enones: new insight into the effect of structural modification of the catalyst on reaction efficiency". *Tetrahedron*, **62**: 12264, 2006.

50. a) RUSSO, A.; LATTANZI, A. "Asymmetric epoxidation of *trans*-chalcones organocatalyzed by β -amino alcohols". *Eur. J. Org. Chem.*, 2767, 2008.

b) RUSSO, A.; LATTANZI, A. "Asymmetric oxidations of electron-poor alkenes promoted by the β -amino alcohol/TBHP system". *Synthesis*, 1551, 2009.

c) RUSSO, A.; LATTANZI, A. "Asymmetric epoxidation of 2-arylidene-1,3-diketones: facile access to synthetically useful epoxides". *Org. Biomol. Chem.*, **8**: 2633, 2010.

d) DE FUSCO, C.; TEDESCO, C.; LATTANZI, A. "Organocatalytic stereoselective epoxidation of trisubstituted acrylonitriles". *J. Org. Chem.*, **76**: 676, 2011.

51. CAPOBIANCO, A.; RUSSO, A.; LATTANZI, A.; PELUSO, A. "On the mechanism of asymmetric epoxidation of enones catalyzed by α,α -L-diarylprolinols: A theoretical insight". *Adv. Synth. Catal.*, **354**: 2789, 2012.

52. WANG, X.; LIST, B. "Asymmetric counteranion-directed catalysis for the epoxidation of enals". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**: 1119, 2008.

53. LIFCHITS, O.; REISINGER, C. M.; LIST, B. "Catalytic asymmetric epoxidation of α -branched enals". *J. Am. Chem. Soc.*, **132**: 10227, 2010.

54. DÖMLING, A.; UGI, I. "Multicomponent reactions with isocyanides". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**: 3168, 2000.

55. ZHU, J.; BIENAYME, H. *Multicomponent Reactions*, Weinheim, Wiley-VCH, 2005. p. 76.

56. a) TOURÉ, B. B.; HALL, D. G. "Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies". *Chem. Rev.*, **109**: 4439, 2009.

b) HUSSAIN, M. M.; WALSH, P. J. "Tandem reactions for streamlining synthesis: Enantio- and diastereoselective one-pot generation of functionalized epoxy alcohols". *Acc. Chem. Res.*, **41**: 883, 2008.

c) DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. "Chemistry and biology of multicomponent reactions". *Chem. Rev.*, **112**: 3083, 2012.

d) RAMON, D. J.; YUS, M. "Asymmetric multicomponent reactions (AMCRs): The new frontier". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**: 1602, 2005.

57. HULME, C.; GORE, V. "Multi-component reactions: emerging chemistry in drug discovery" "from xylocain to crivivan". *Curr. Med. Chem.*, **10**: 51, 2003.

58. a) PASSERINE, M. "Composto del *p*-isonitrilazobenzolocon acetone ed acido acetic". *Gazz. Chim. Ital.*, **51**: 126, 1921.

b) PASSERINE, M.; RAGNI, G. "Sopra gli isonitrile". *Gazz. Chim. Ital.*, **61**: 964, 1931.

59. BAKER, R. H.; STANONIS, D. "The Passerini reaction. III. Stereochemistry and mechanism". *J. Am. Chem. Soc.*, **73**: 699, 1951.

60. a) ZHU, J.; BIENAYME, H. *Multicomponent Reactions*. 1^a ed. Weinheim, WILEY-VCH, 2005. p. 3

b) BANFI, L.; GUANTI, G.; RIVA, R.; BASSO, A.; CALCAGNO, E. "Short synthesis of protease inhibitors via modified Passerini condensation of *N*-Boc- α -aminoaldehydes". *Tetrahedron Lett.*, **43**: 4067, 2002.

c) KRISHNA, P. R.; DAYAKER, G.; REDDY, P. V. N. "Diastereoselective Passerini reactions using *p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide (TosMIC) as the isonitrile component". *Tetrahedron Lett.*, **47**: 5977, 2006.

61. a) OVAT, A.; MUINDI, F.; FAGAN, C.; BROUNER, M.; HANSELL, E.; DVORÁK, J.; SOJKA, D.; KOPÁCEK, P.; MCKERROW, J. H.; CAFFREY, C. R.; POWERS, J. C. "Aza-peptidyl michael acceptor and epoxide inhibitors – potent and selective inhibitors of *Schistosoma mansoni* and *Ixodes ricinus* legumains (asparaginy endopeptidases)". *J. Med. Chem.*, **52**: 7192, 2009.

b) ITO, H.; HIRONO, T.; MORITA, Y.; NEMOTO, Y.; KIM, Y.-T.; TAKAHASHI, K. J. "Novel peptide-based pepsin inhibitors containing an epoxide group". *Enz. Inhib. Med. Chem.*, **23**: 352, 2008.

c) GREENBAUM, D.; MEDZIHRADESKY, K. F.; BURLINGAME, A.; BOGYO, M. "Epoxide electrophiles as activity-dependent cysteine protease profiling and discovery tools". *Chem. Biol.*, **7**: 569, 2000.

62. a) KIM, D. H.; JIN, Y.; RYU, C. H. "Inhibition of papain with 2-benzyl-3,4-epoxybutanoic acid esters. Mechanistic and stereochemical probe for cysteine protease catalysis". *Bioorg. Med. Chem.*, **5**: 2103, 1997.

b) SCHIRMEISTER, T.; PERIC, M. "Aziridiny peptides as inhibitors of cysteine proteases: Effect of a free carboxylic acid function on inhibition". *Bioorg. Med. Chem.*, **8**: 1281, 2000.

c) ALBECK, A.; FLUSS, S.; PERSKY, R. "Peptidyl epoxides: Novel selective inactivators of cysteine proteases". *J. Am. Chem. Soc.*, **118**: 3591, 1996.

d) PERLMAN, N.; HAZAN, M.; SHOKHEN, M.; ALBECK, A. "Peptidyl epoxides extended in the P0 direction as cysteine protease inhibitors: Effect on affinity and mechanism of inhibition". *Bioorg. Med. Chem.*, **16**: 9032, 2008.

e) BOGYO, M.; VERHELST, S.; BELLINGARD-DUBOUCHAUD, V.; TOBA S.; GREENBAUM, D. "Selective targeting of lysosomal cysteine proteases with radiolabeled electrophilic substrate analogs". *Chem. & Biol.*, **7**: 27, 2000.

63. JAMES, K. E.; ASGIAN, J. L.; LI, Z. Z.; EKICI, Ö. D.; RUBIN, J. R.; MIKOLAJCZYK, J.; SALVESEN, G. S.; POWERS, J. C. "Design, synthesis, and evaluation of aza-peptide as selective and potent inhibitors of caspases-1, -3, -6, and -8". *J. Med. Chem.*, **47**: 1553, 2004.

64. a) TAMAI, M.; MATSUMOTO, K.; OMURA, S.; KOYAMA, I.; OZAWA, Y.; HANADA, K. "In vitro and in vivo inhibition of cysteine proteinases by EST, a new analog of E-64". *J. Pharmacobiodyn.*, **9**: 672, 1986.

b) MAEKAWA, Y.; HIMENO, K.; ISHIKAWA, H.; HISAEDA, H.; SAKAI, T.; DAINICHI, T.; ASAO, T.; GOOD, R. A.; KATUNUMA, N. "Switch of CD4+ T cell differentiation from Th2 to Th1 by treatment with cathepsin B inhibitor in experimental leishmaniasis". *J. Immunol.* 1998, **161**, 2120-2127.

c) EILON, G. F.; GU, J. R.; SLATER, L. M.; HARA, K.; JACOBS, J. W. "Tumor apoptosis induced by epoxide-containing piperazines, a new class of anti-cancer agents". *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **45**: 183, 2000.

65. CORRÊA, A.G.; VIEIRA, P.C. *Produtos Naturais no Controle de Insetos*. Série de Textos da Escola de Verão em Química, 2ª ed., EDUFSCar, São Carlos, 2007.

66. ZARBIN, P. H. G.; RODRIGUES, M. A. C. M. "Feromônios de insetos: tecnologia e desafios para uma agricultura competitiva no Brasil". *Quím. Nova*, **32**: 722, 2009.

67. MORI, K. "Significance of chirality in pheromone science". *Bioorg. Med. Chem.*, **15**: 7505, 2007.

68. MORI, K.; TASHIRO, T. "Useful reactions in modern pheromone synthesis". *Curr. Org. Synth.*, **1**: 11, 2004.

69. a) ZARBIN, P. H. G., VILLAR, J. A. F. P., CORRÊA, A. G. "Insect pheromone synthesis in Brazil: an overview". *J. Braz. Chem. Soc.*, **18**: 1100, 2007.

b) YADAV, J. S.; GAYATHRI, K. U.; THRIMURTULU, N.; PRASAD, A. R. "Stereoselective synthesis of 10,14-dimethyloctadec-1-ene, 5,9-dimethyloctadecane,

and 5,9-dimethylheptadecane, the sex pheromones of female apple leafminer". *Tetrahedron*, **65**: 3536, 2009.

70. MOREIRA, J. A. *Controle biorracional de pragas: Isolamento, identificação e síntese de semioquímicos*. Tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, São Carlos, SP, 2003. p. 152

71. NEPPE, T. *Síntese do feromônio sexual e respostas eletrofisiológicas frente ao óleo essencial de Psidium guajava de Trypenteina arnobia*. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, São Carlos, SP, 2008.

72. VASCONCELOS, U. B.; SCHRADER, A.; VILELA, G. D.; BORGES A. C. A.; MERLO, A. A. Buchwald protocol applied to the synthesis of N-heterotolan liquid crystals". *Tetrahedron*, **64**: 4619, 2008.

73. CRANE, S. N.; BLACK, W. C.; PALMER, J. T.; DAVIS, D. E.; SETTI, E.; ROBICHAUD, J.; PAQUET, J.; OBALLA, R. M.; BAYLY, C. I.; MCKAY, D. J.; SOMOZA, J. R.; CHAURET, N.; SETO, C.; SCHEIGETZ, J.; WESOLOWSKI, G.; MASSÉ, F.; DESMARAIS, S.; OUELLET M. "β-Substituted Cyclohexanecarboxamide: A Nonpeptidic Framework for the Design of Potent Inhibitors of Cathepsin K". *J. Med. Chem.*, **49**: 1066, 2006.

74. DING, X.; VERA, M. D.; LIANG, B.; ZHAO, Y.; LEONARD, M. S.; JOULLIE, M. M. "Structure--activity relationships of side-chain modified didemnins". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**: 231, 2001.

75. ZHENG, Z.; PERKINS, B. L.; NI, B. "Diarylprolinol silyl ether salts as new, efficient, water-soluble, and recyclable organocatalysts for the asymmetric Michael addition on water". *J. Am. Chem. Soc.*, **132**: 50, 2010.

76. a) CARLONE, A.; JØRGENSEN, K. A.; MARIGO, M.; NORTH, C.; LANDA, A. "A simple asymmetric organocatalytic approach to optically active cyclohexenones". *Chem. Commun.*, 4928, 2006.

b) BELOT, S.; MASSARO, A.; TENTI, A.; MORDINI, A.; ALEXAKIS, A. "Enantioselective organocatalytic conjugate addition of aldehydes to nitrodienes". *Org. Lett.*, **10**: 4557, 2008.

77. a) ZU, L.; ZHAN, S.; XIE, H.; WANG, W. "Catalytic asymmetric oxa-Michael-Michael cascade for facile construction of chiral chromans via an amination intermediate". *Org. Lett.*, **11**: 1627, 2009.

b) CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*. New York, Oxford University Press, 2001, p. 808

78. a) BONINI, C.; RIGHI, G.; SOTGIU, G. "Regioselective opening of epoxy alcohols: mild chemo- and stereoselective preparation of iodohydrins and 1,2-diols". *J. Org. Chem.*, **56**: 6206, 1991.

b) SCHOMAKER, J. M.; BHATTACHARJEE, S.; YAN J.; BORHAN, B. "Diastereomerically and enantiomerically pure 2,3-disubstituted pyrrolidines from 2,3-aziridin-1-ols using a sulfoxonium ylide: A one-carbon homologative relay ring expansion". *J. Am. Chem. Soc.*, **129**: 1996, 2007.

c) MORI, K.; SANO, S.; YOKOYAMA, Y.; BANDO M.; KIDO, M. "Synthesis of stegobiol and its oxidation to stegobinone, the components of the female-produced sex pheromone of the drugstore beetle". *Eur. J. Org. Chem.*, 1135, 1998.

d) CHERIAN S. K.; KUMAR, P. "Enantioselective synthesis of (+)-I-733,060". *Tetrahedron:Asymmetry*, **18**: 982, 2007.

e) ZHAO, G. L.; IBRAHEM, I.; SUNDÉN, H.; CÓRDOVA, A. "Amine-catalyzed asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated aldehydes". *Adv. Synth. Catal.*, **349**: 1210, 2007.

79. DINÉR, P.; NIELSEN, M.; MARIGO, M.; JØRGENSEN, K. A. "Enantioselective organocatalytic conjugate addition of N-heterocycles to α,β -unsaturated aldehydes". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**: 1983, 2007.

80. SEEBACH, D.; GROSELJ, U.; BADINE, D. M.; SCHWEIZER, W. B.; BECK, A. K. "Isolation and X-ray structures of reactive intermediates of organocatalysis with diphenylprolinol ethers and with imidazolidinones : A survey and comparison with computed structures and with 1-acyl-imidazolidinones: The 1,5-repulsion and the geminal-diaryl effect at work" *Helv. Chim. Acta*, **91**: 1999, 2008.

81. a) CORREA, A.G., ZUIN, V. G. *Química Verde: Fundamentos e Aplicações, Série de Textos da Escola de Verão em Química*, São Carlos, EdUFSCar, 2009.

b) PALOMO, C.; MIELGO, A. "Diarylprolinol ethers: expanding the potential of enamine/iminium-ion catalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**: 7876, 2006.

c) PALOMO, C.; LANDA, A.; MIELGO, A.; OIARBIDE, M.; PUENTE, Á.; VERA, S. "Water-Compatible Iminium Activation: Organocatalytic Michael Reactions of Carbon-Centered Nucleophiles with Enals". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**: 8431, 2007.

82. LATTANZI, A. "Enantioselective epoxidation of α,β -enones promoted by α,α -Diphenyl-L-prolinol as bifunctional organocatalyst". *Org. Lett.*, **7**: 2579, 2005.

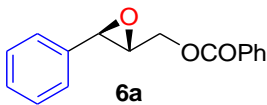
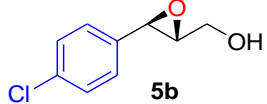
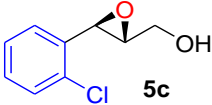
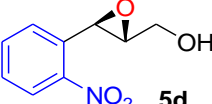
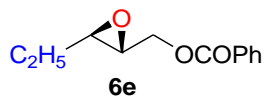
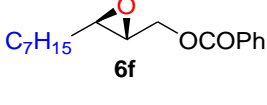
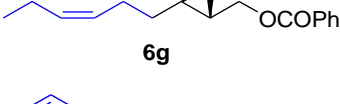
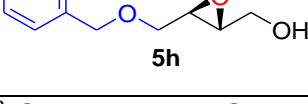
83. ISLEYEN, A.; DOGAN, Ö. "Application of ferrocenyl substituted aziridinylmethanols (FAM) as chiral ligands in enantioselective conjugate addition of diethylzinc to enones". *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**: 679, 2007.

84. a) BAKÓ, T.; BAKÓ, P.; KEGLEVICH, G.; BOMBICZ, P.; KUBINYI, M.; PÁL, K.; BODOR, S.; MAKÓ, A.; TÖKE, L. "Phase-transfer catalyzed asymmetric epoxidation of chalcones using chiral crown ethers derived from D-glucose, D-galactose, and D-mannitol". *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**: 1589, 2004.
- b) AZARIFAR, D.; KHOSRAVI, K. "Facile epoxidation of α,β -unsaturated ketones with *trans*-3,5-dihydroperoxy-3,5-dimethyl-1,2-dioxolane as an efficient oxidant". *Synlett*, 2755, 2010.
85. a) PIRRUNG, M. C.; DAS SARMA, K. "Multicomponent reactions are accelerated in water". *J. Am. Chem. Soc.*, **126**: 444, 2004.
- b) MIRONOV, M. A.; IVANTSOVA, M. N.; TOKAREVA, M. I.; MOKRUSHIN, V. S. "Acceleration of the Passerini reaction in the presence of nucleophilic additives". *Tetrahedron Lett.*, **46**: 3957, 2005.
- c) OKANDEJI, B. O.; SELLO, J. K. "Brønsted acidity of substrates influences the outcome of Passerini three-component reactions". *J. Org. Chem.* **74**: 5067, 2009.
86. Gaussian 03: x86-Win32-G03RevB.01 3-Mar-2003, Gaussian, J. A. P. et. al. Inc., Pittsburgh PA, 2003.
87. a) KRISHNA, P. R.; LOPINTI, K. "Diastereoselective Passerini Reaction of Chiral 2,3-Epoxy Aldehydes with TosMIC". *Synlett*, 83, 2007.
- b) KRISHNA, P. R.; LOPINTI, K. R.; KANNAN, V. "Diastereoselective Baylis–Hillman reaction: first use of chiral 2,3-epoxy aldehydes as novel electrophiles". *Tetrahedron Lett.*, **45**: 7847, 2004.
88. DEOBALD, A. M.; CORRÊA, A. G.; RIVERA D. G.; PAIXÃO, M. W. "Organocatalytic asymmetric epoxidation and tandem epoxidation/Passerini reaction under eco-friendly reaction conditions". *Org. Biomol. Chem.*, **10**: 7681, 2012.
89. MARQUES, E. F. ; BUENO, M. A. ; DUARTE, P. D. ; SILVA, L. R.S. P. ; MARTINELLI, A. M. ; DOS SANTOS, C. Y. ; SEVERINO, R. P. ; BRÖMME, D. ; VIEIRA, P. C. ; CORRÊA, A. G. "Evaluation of synthetic acridones and 4-quinolinones as potent inhibitors of cathepsins L and V". *Eur. J. Med.Chem.*, **54**: 10, 2012.
90. GALLAGHER, W. P.; MALECZKA, JR.; R. E. "PMHS-mediated couplings of alkynes or benzothiazoles with various electrophiles: Application to the synthesis of (-)-Akolactone A" *J. Org. Chem.*, **68**: 6775, 2003.
91. KHRIMIAN, A.; OLIVER, J. E.; HAHN, R. C.; DEES, N. H.; WHITE, J.; MASTRO, V. C. "Improved synthesis and deployment of (2S,3R)-2-(2Z,5Z-octadienyl)-3-nonyloxirane, a pheromone of the pink moth, *Lymantria mathura*". *J. Agric. Food Chem.*, **52**: 2890, 2004.

92. CHE, C.; ZHANG, Z.-N. "Concise total synthesis of (3Z,6Z,9S,10R)-9,10-epoxy-1,3,6-heneicosatriene, sex pheromone component of *Hyphantria Cunea*". *Tetrahedron*, **61**: 2187, 2005.
93. DE PAIVA, M. M. *Síntese assimétrica dos componentes do feromônio sexual da lagarta-parda, Trypintea arnobia (Lepidoptera:Geometridae)*. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, São Carlos, SP, 2013.
94. KANG, J.; LIM, G. J.; YOON, S. K.; KIM, M. Y. "Asymmetric Cyclopropanation Using New Chiral Auxiliaries Derived from D-Fructose". *J. Org. Chem.*, **60**: 564, 1995.
- b) AVI, M.; GAISBERGER, R.; FEICHTENHOFER, S.; GRIENGL, H. "De novo synthesis of pentoses via cyanohydrins as key intermediates". *Tetrahedron*, **65**: 5418, 2009.
95. CLIVE, D. L. J.; STOFFMAN, E. J. L. "Total synthesis of (-)-conocarpan and assignment of the absolute configuration by chemical methods". *Chem. Commun.*, 2151, 2007.
96. MARQUES, C. S.; RAMALHO J. P. P.; BURKE, A. J. "The benzylic ester rearrangement: synthesis of labelled compounds and theoretical studies". *J. Physical Org. Chem.* **22**: 735, 2009.

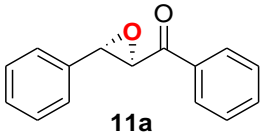
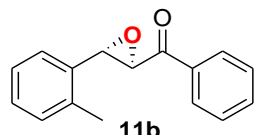
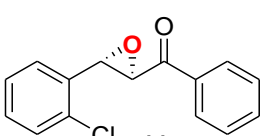
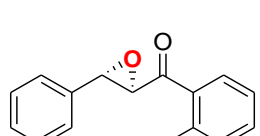
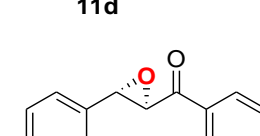
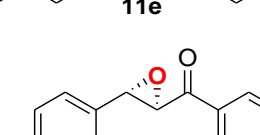
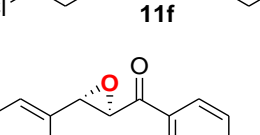
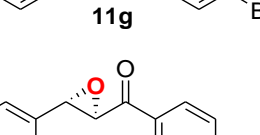
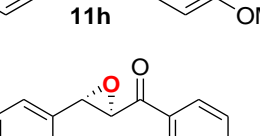
ANEXOS

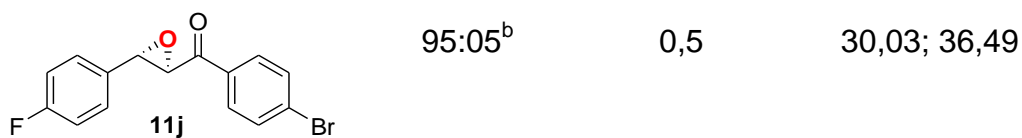
Tabela 9 – Condições de CLAE empregadas na separação dos estereoisômeros dos epoxi-aldeídos.^a

Epóxido analisado	Hexano: Isopropanol	Fluxo do eluente (mL/min)	Tempo de Retenção ^b
 6a	85:15	0.8 ^c	8.98, 19.15
 5b	85:15	0.8	7.88, 9.46
 5c	95:05	1.0	13.26, 14.74
 5d	95:05	1.0	30.14, 35.00
 6e	98:02 ^d	1.0	11.35, 12.44
 6f	98:02	0.2	30.57, 33.20
 6g	98:02	0.5	13.66, 15.84
 5h	85:15	0.8	20.38, 21.59

^a Coluna quiral OD-H, $\lambda = 254$ nm. ^b Para o diastereoisômero majoritário. ^c A coluna quiral OD foi utilizada. ^dForam usados hexano:etanol.

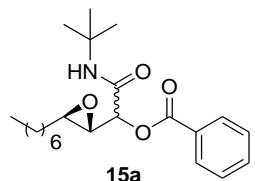
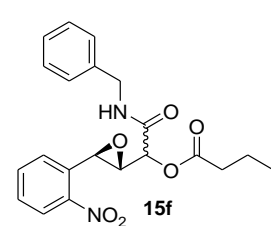
Tabela 10 – Condições de CLAE empregadas na separação dos estereoisômeros das epoxi-cetonas sintetizadas.^a

Epóxido analisado	Hexano: Etanol	Fluxo do eluente (mL/min)	Tempo de retenção
 11a	98:02	1,0	12,35; 14,72
 11b	98:02	1,0	10,05; 11,53
 11c	99:01 ^b	0,5	35,31; 37,55
 11d	98:02	1,0	12,25; 14,35
 11e	98:02	1,0	10,80; 12,98
 11f	98:02	1,0	15,63; 17,73
 11g	98:02	1,0	17,53; 18,41
 11h	98:02	1,0	29,28; 32,74
 11i	98:02	1,0	21,66; 25,52



^a Coluna quiral OD-H, 254 nm. ^b Hexano:Isopropanol foram utilizados.

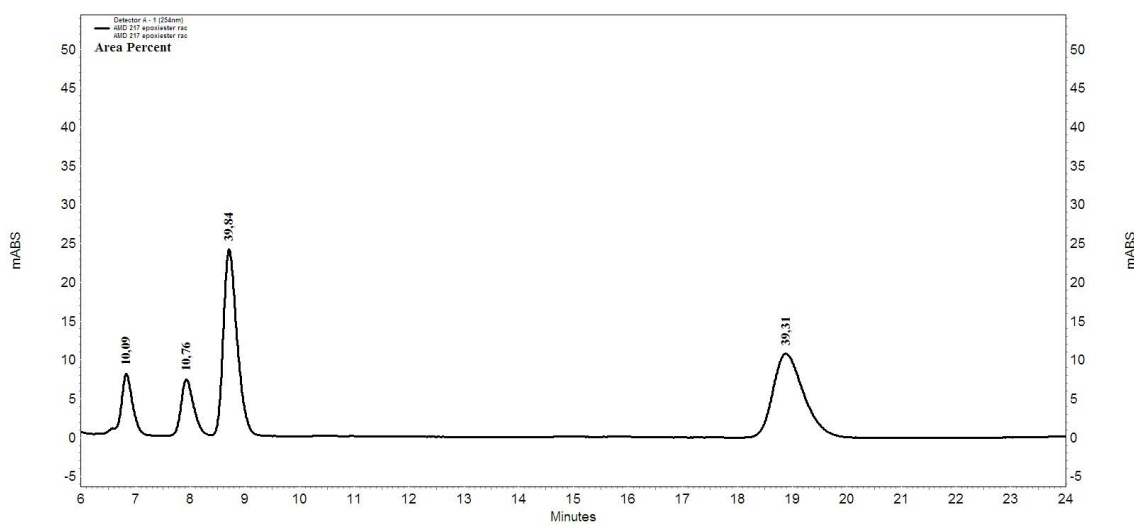
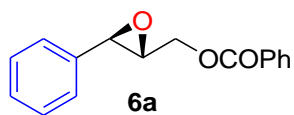
Tabela 11 - Epoxi- α -aciloxicarboxamidas separadas por CLAE e condições empregadas.

Compostos analisados ^a	Coluna quiral	Hexano: Etanol	Condições usadas	Tempo de retenção
 <p>15a</p>	AD-H	98:2	0,8 mL/min 254 nm	16,23; 19,79 ^b
 <p>15f</p>	OD-H	95:5	0,5 mL/min 254 nm	69,79; 100,24; 109,42; 128,52

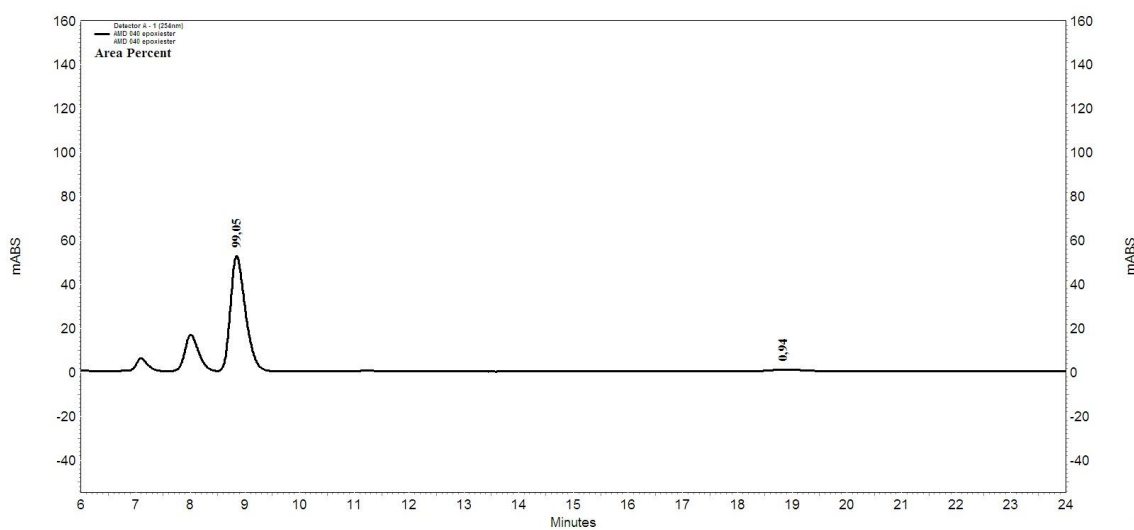
^a Estas condições foram inapropriadas para separar os compostos **15b-e** com as colunas quirais disponíveis. ^bPara o diastereoisômero majoritário.

Cromatogramas de CLAE

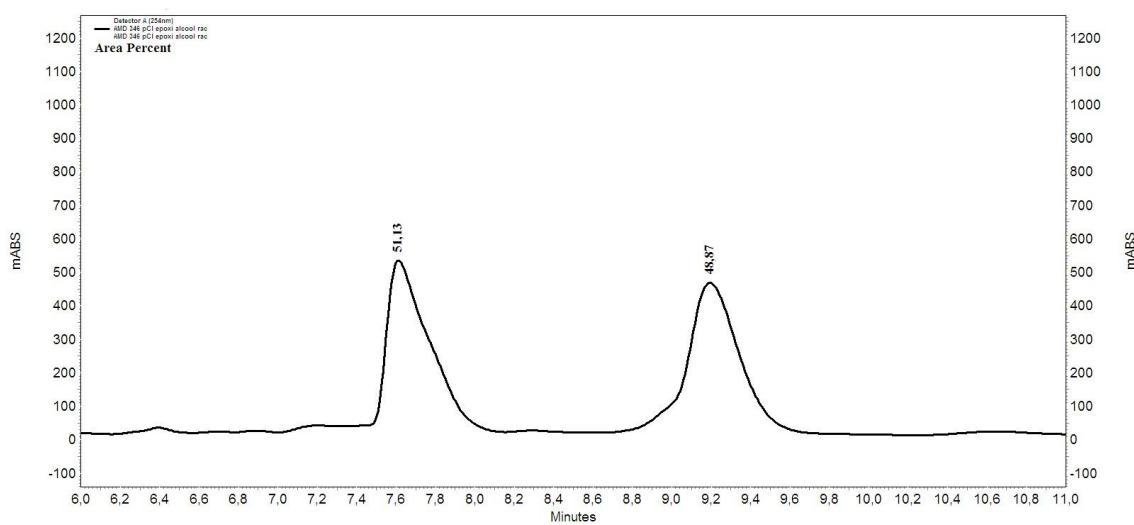
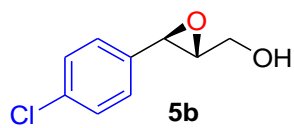
Cromatogramas das misturas racêmicas e dos epóxidos obtidos via organocatálise



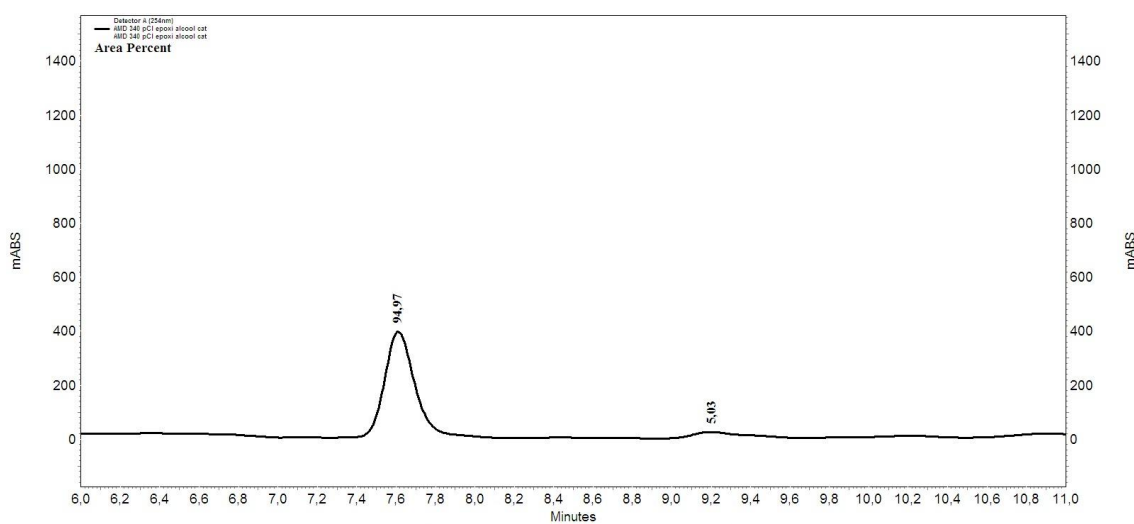
Mistura racêmica



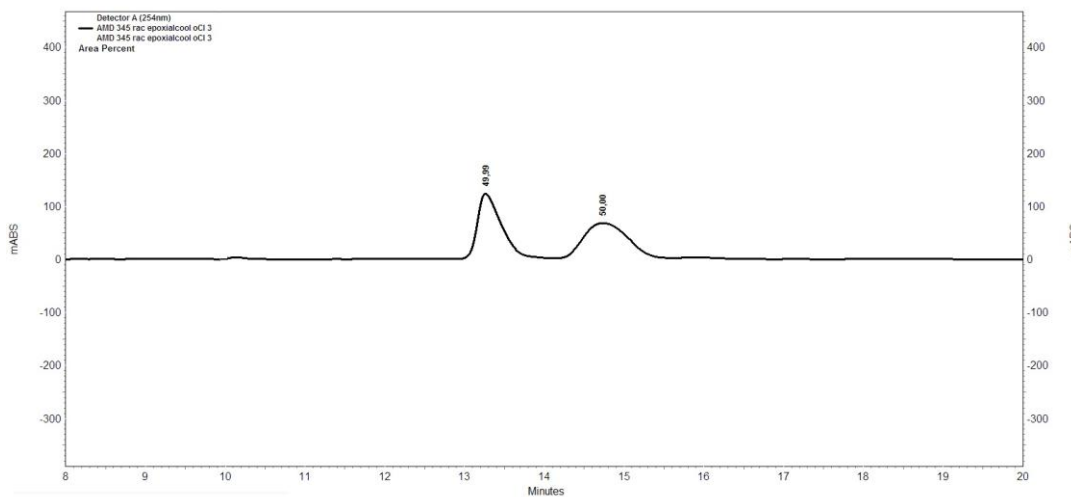
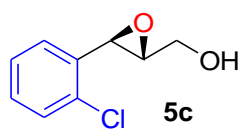
Via epoxidação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 98% ee)



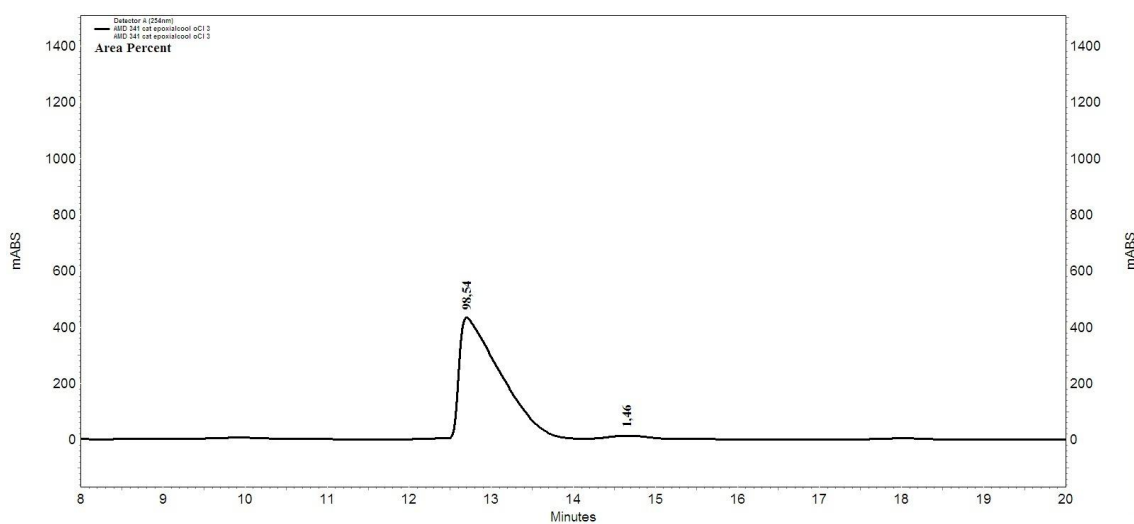
Mistura racêmica



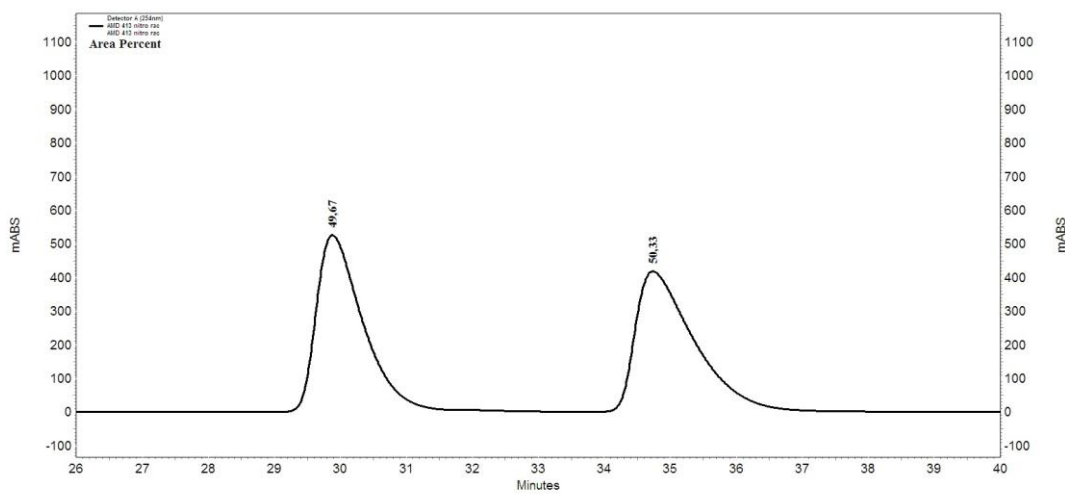
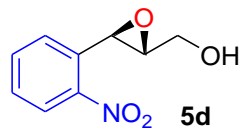
Via epoxidação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 90% ee)



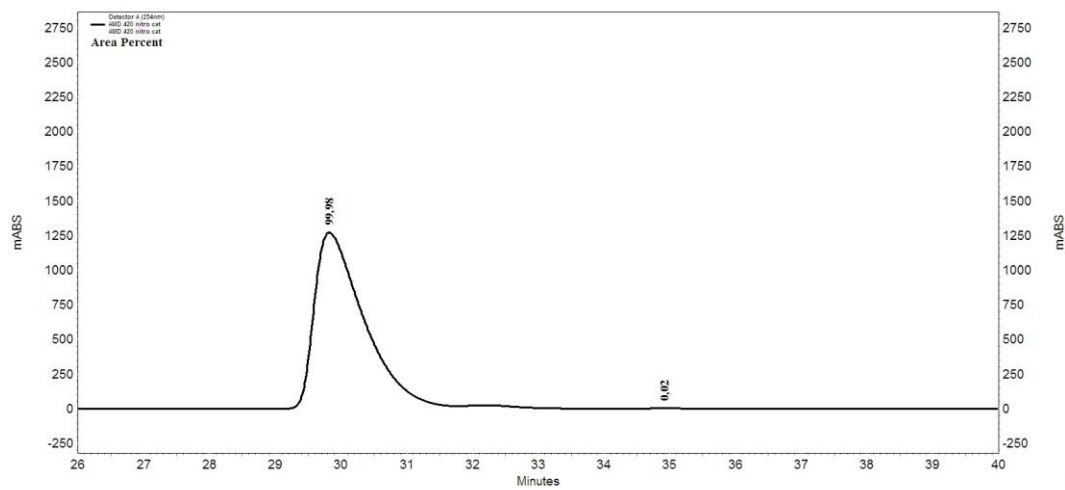
Mistura racêmica



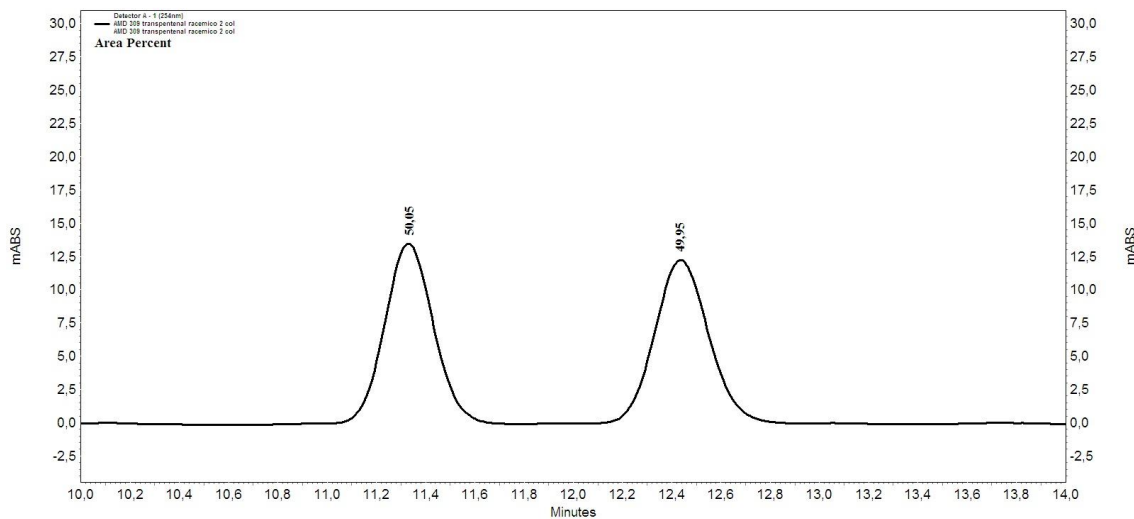
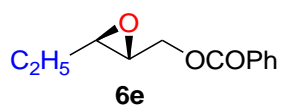
Via epoxidação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 97% ee)



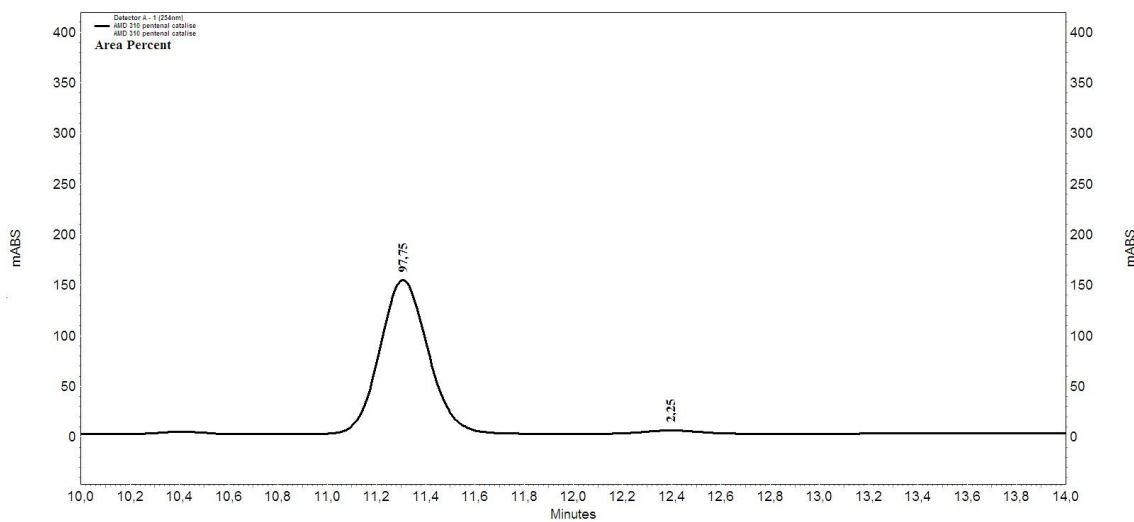
Mistura racêmica.



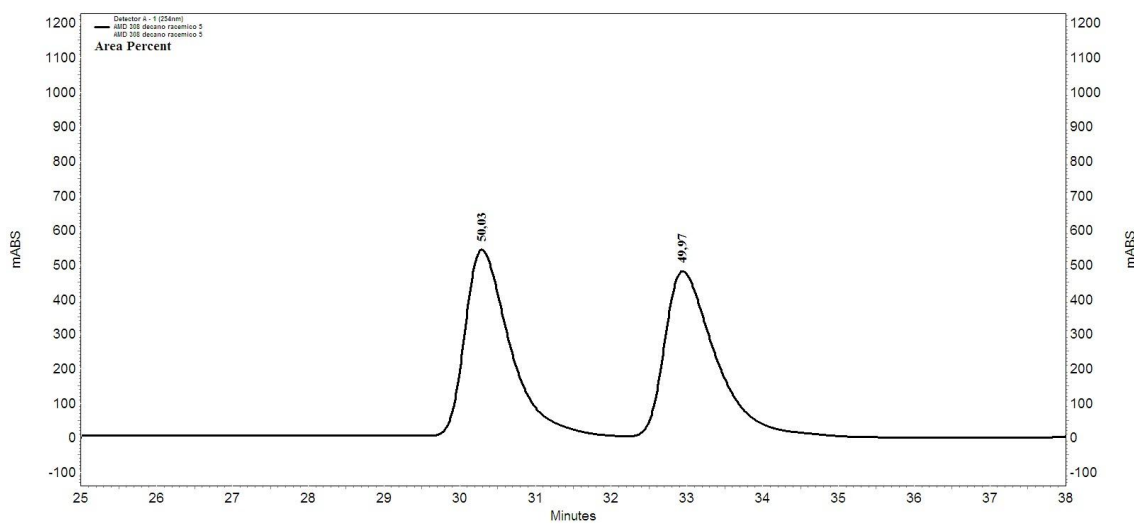
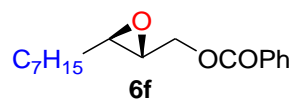
Via epoxidação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 99% ee)



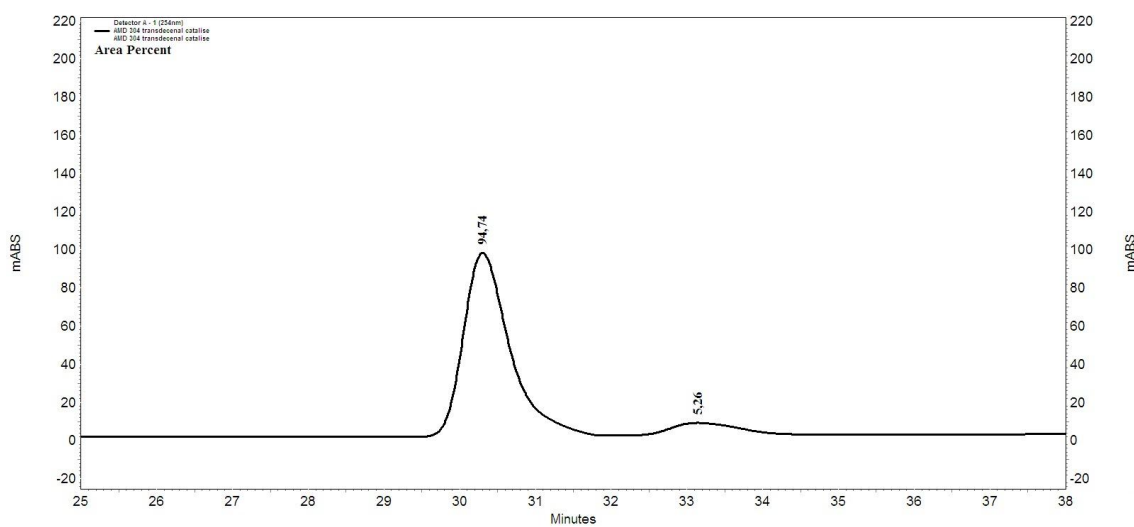
Mistura racêmica



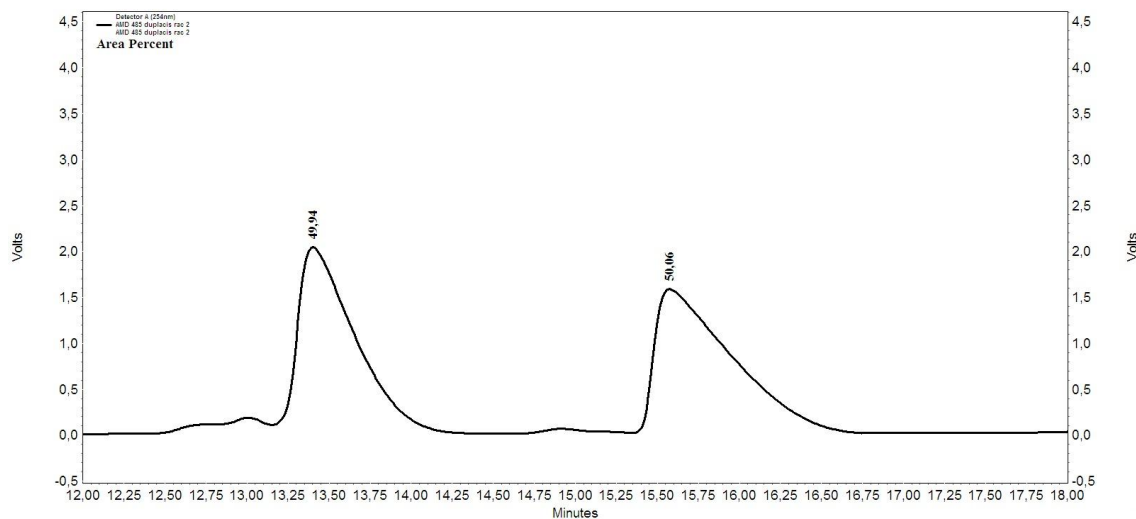
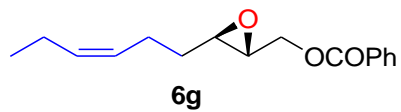
Via epoxidação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 95% ee)



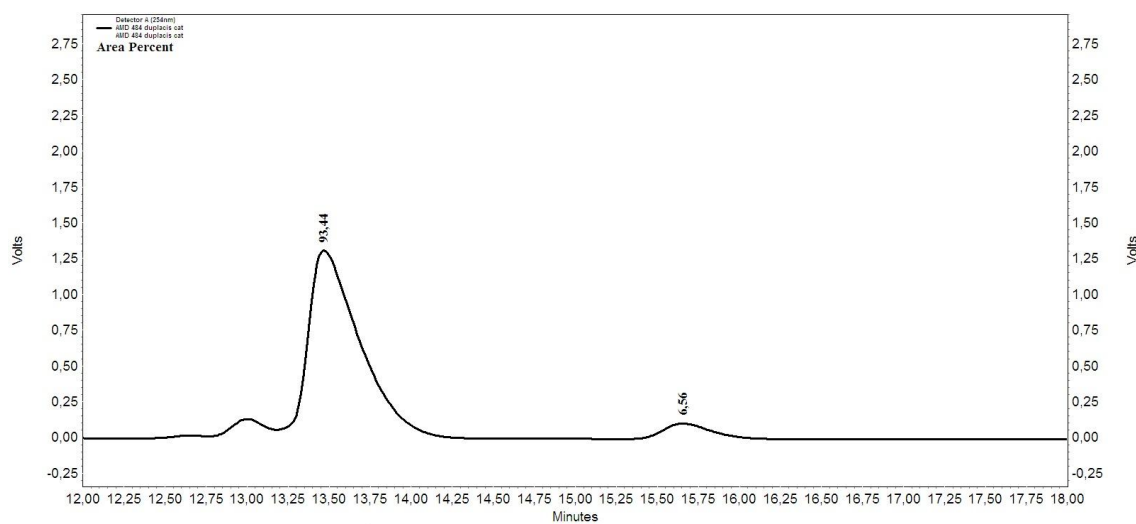
Mistura racêmica



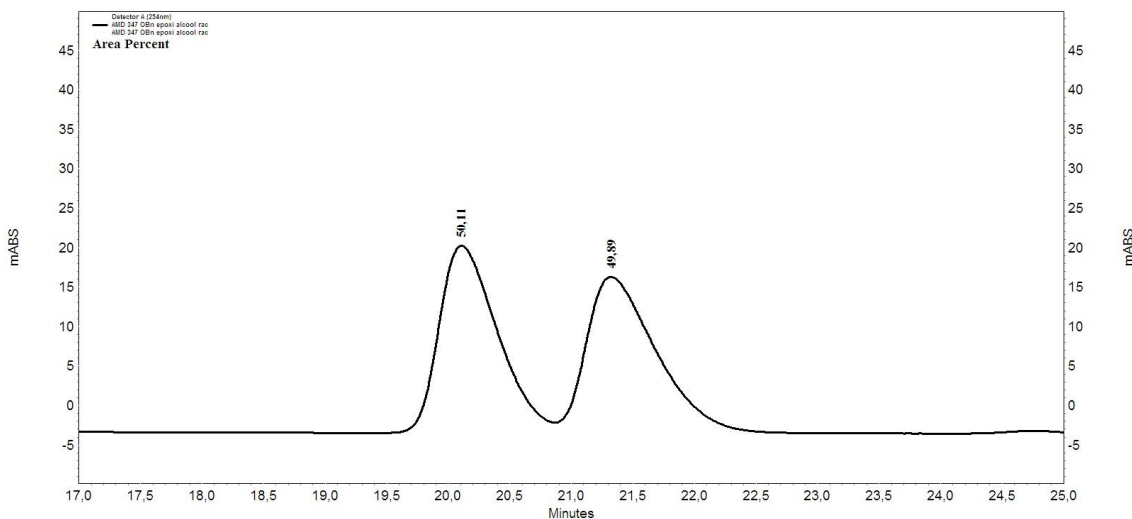
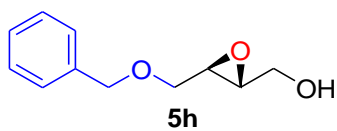
Via epoxidação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 90% ee)



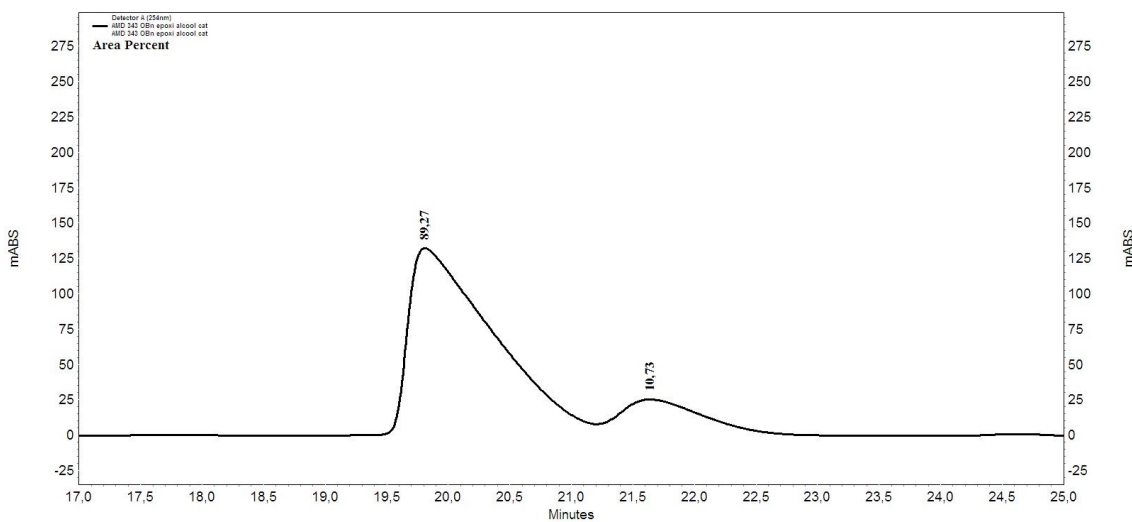
Mistura racêmica



Via epoxidação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 87% ee)

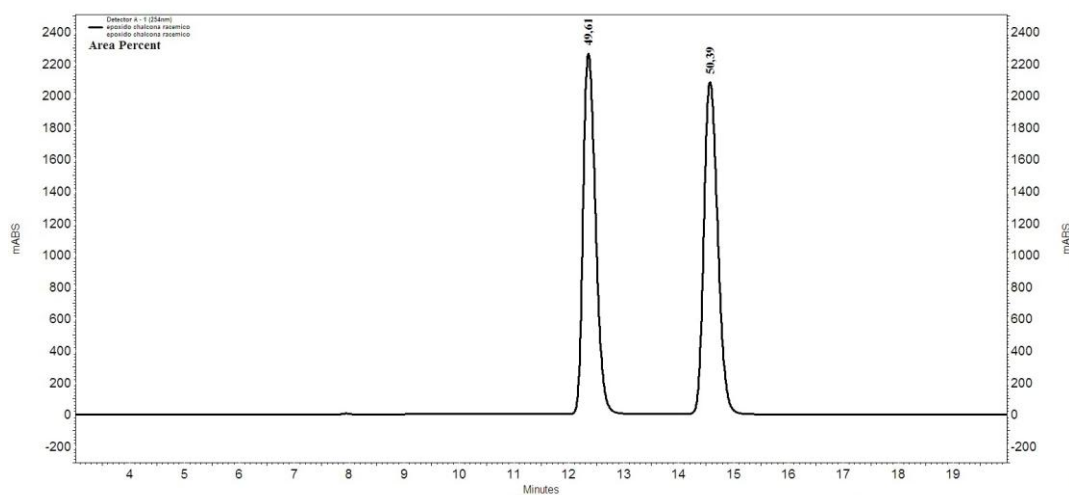
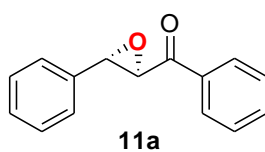


Mistura racêmica

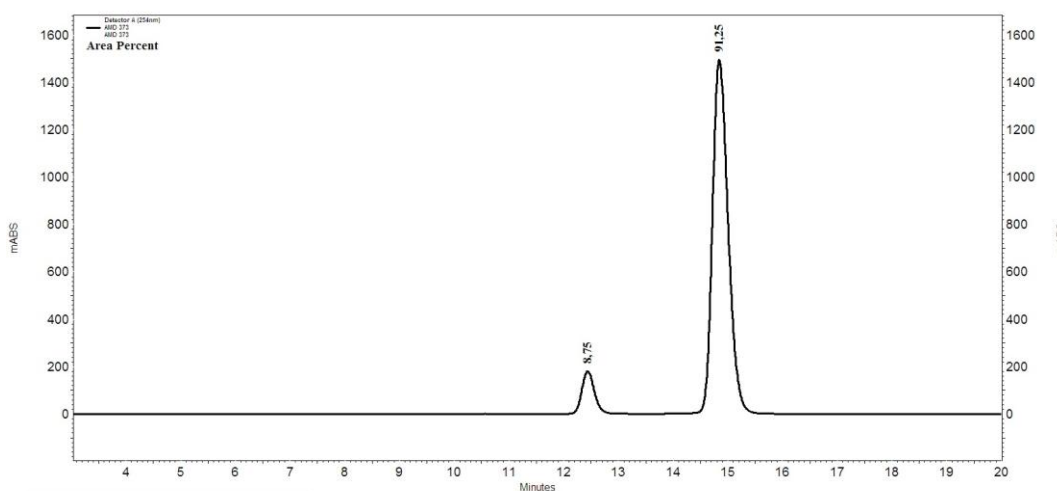


Via epoxidação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 78% ee)

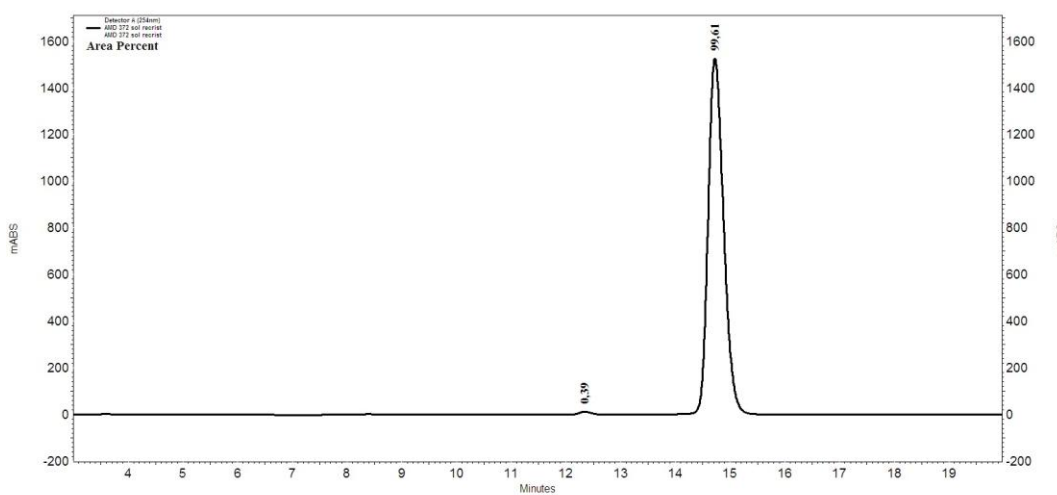
Cromatogramas das misturas racêmicas e das epoxi-cetonas obtidas via organocatálise



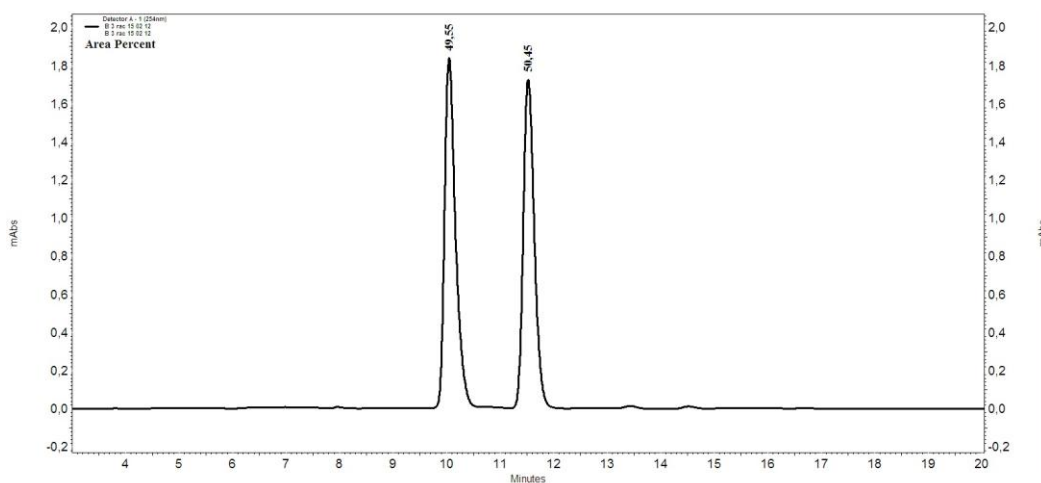
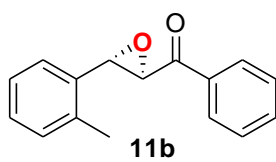
Mistura racêmica



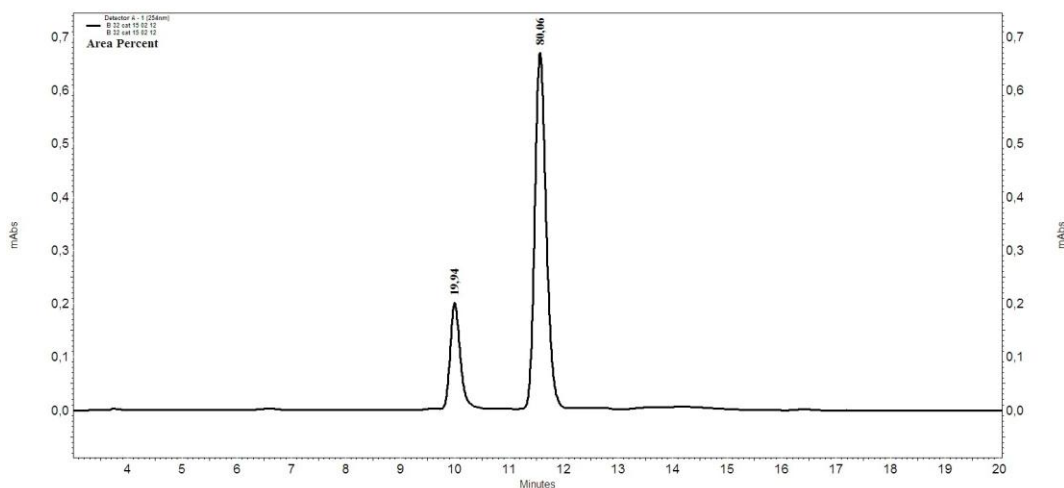
Via epoxidação assimétrica (82% ee)



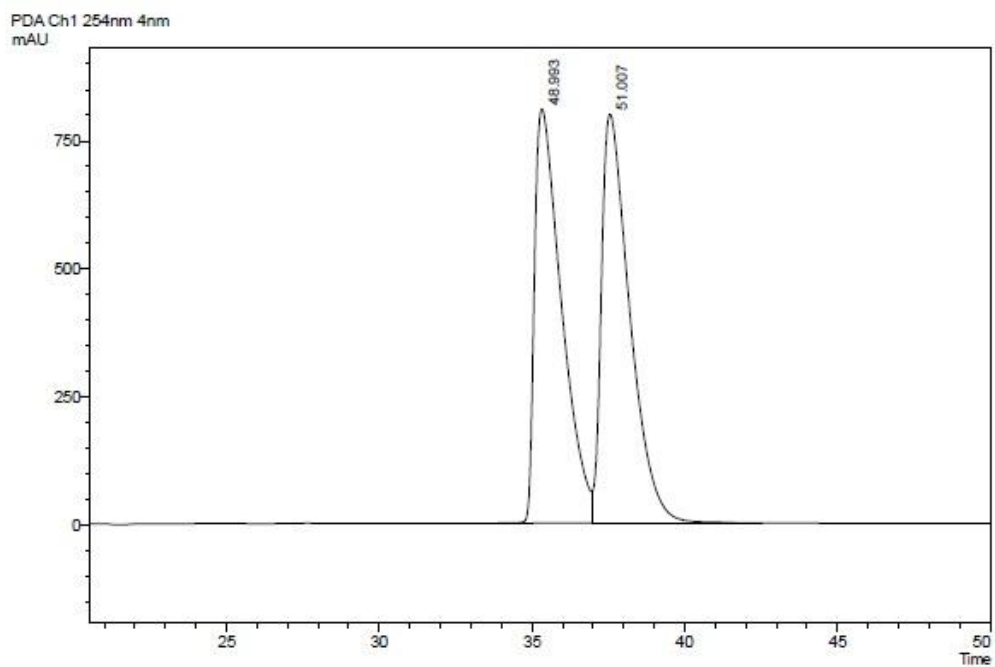
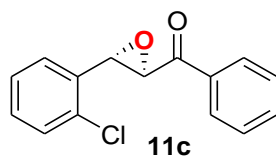
Via epoxidação assimétrica após cristalização em etanol e hexano
(99% ee)



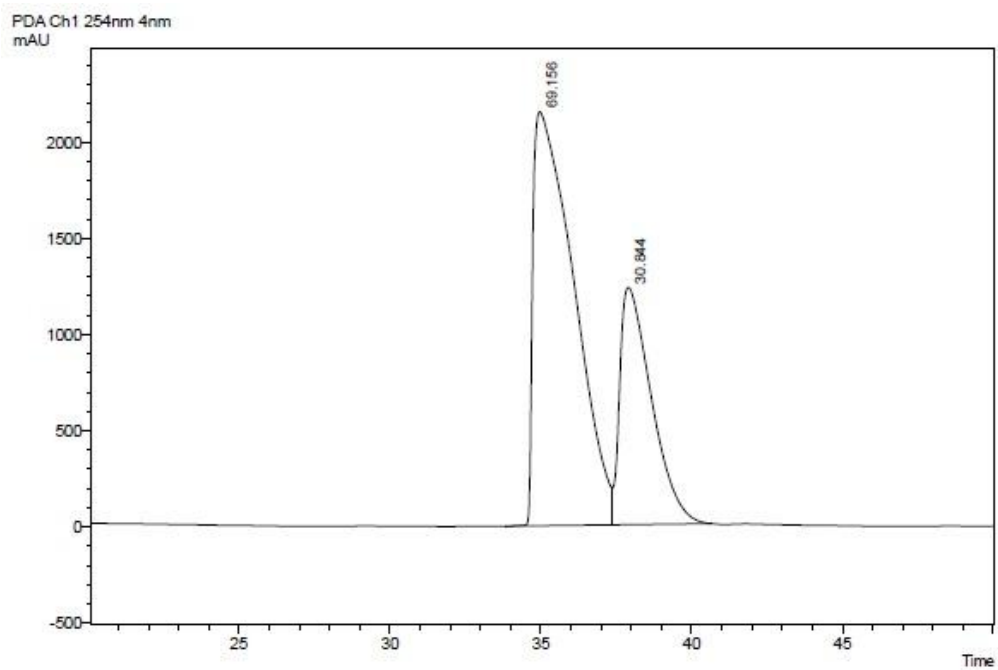
Mistura racêmica



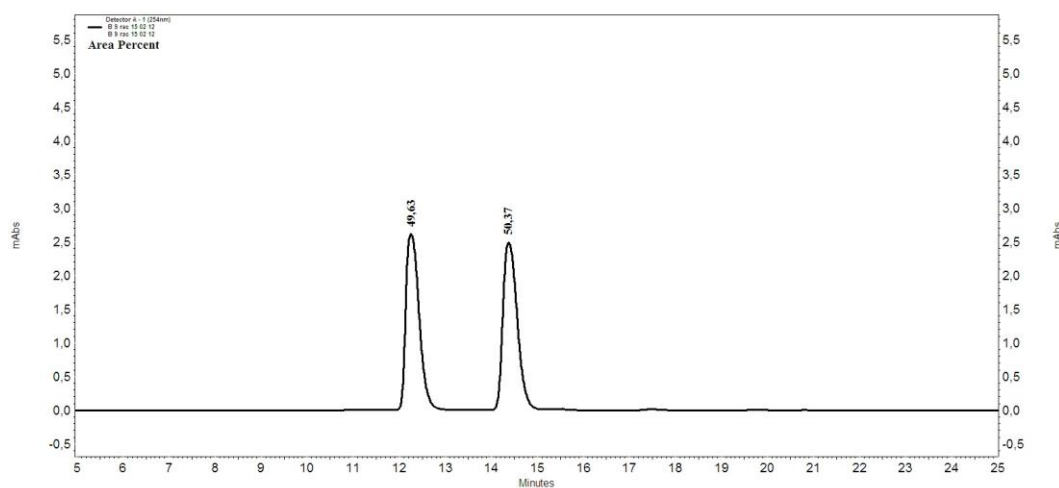
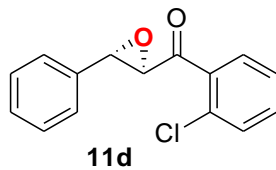
Via epoxidação assimétrica (60% ee)



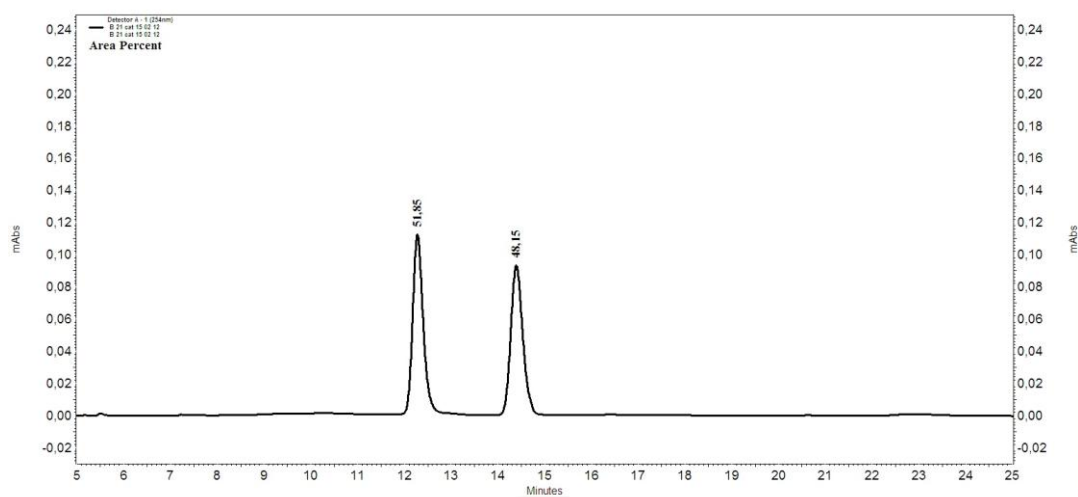
Mistura racêmica



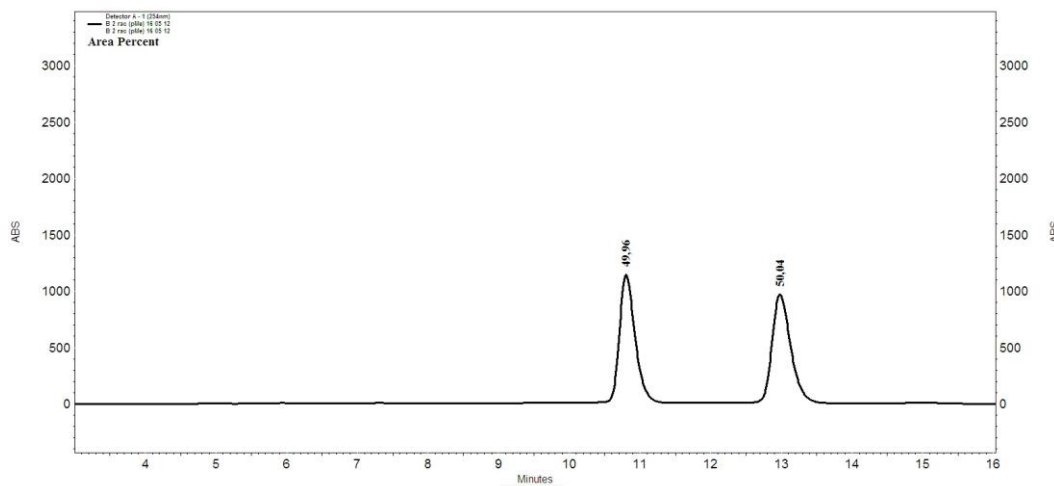
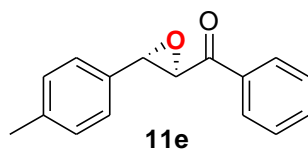
Via epoxidação assimétrica (38% ee)



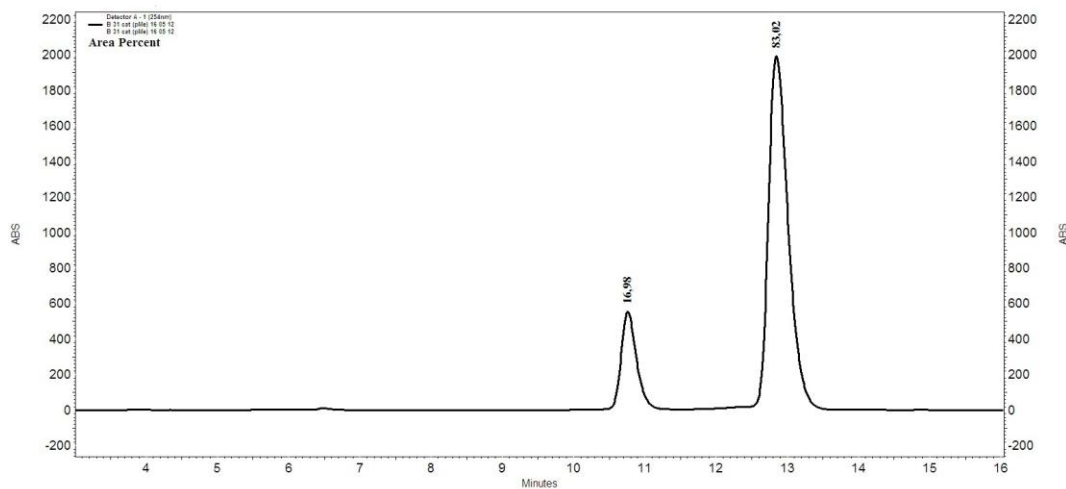
Mistura racêmica



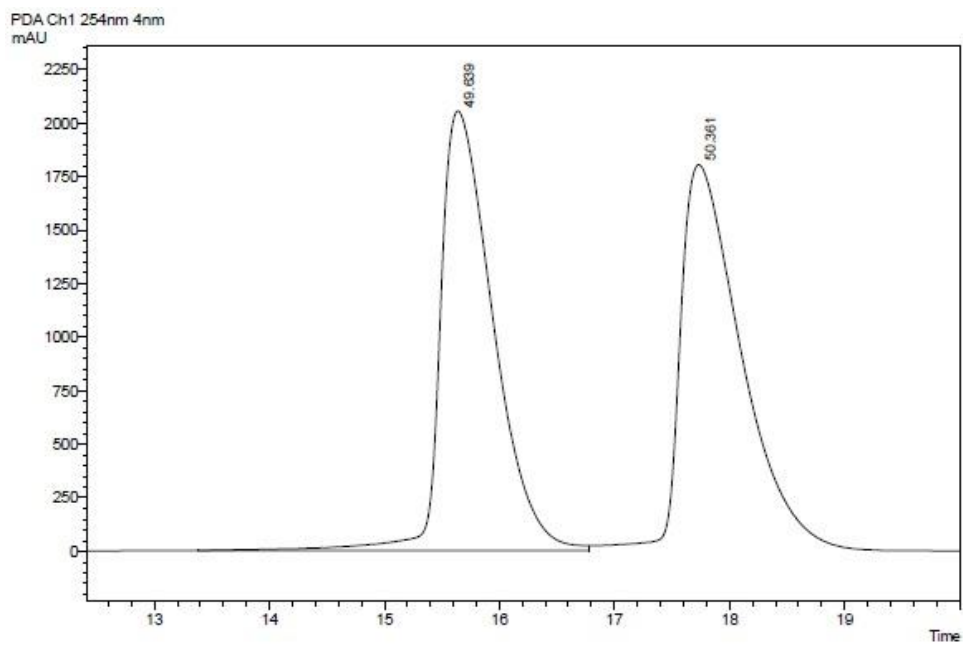
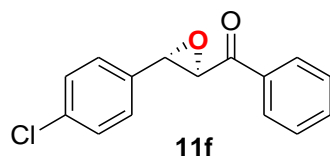
Via epoxidação assimétrica (0% ee)



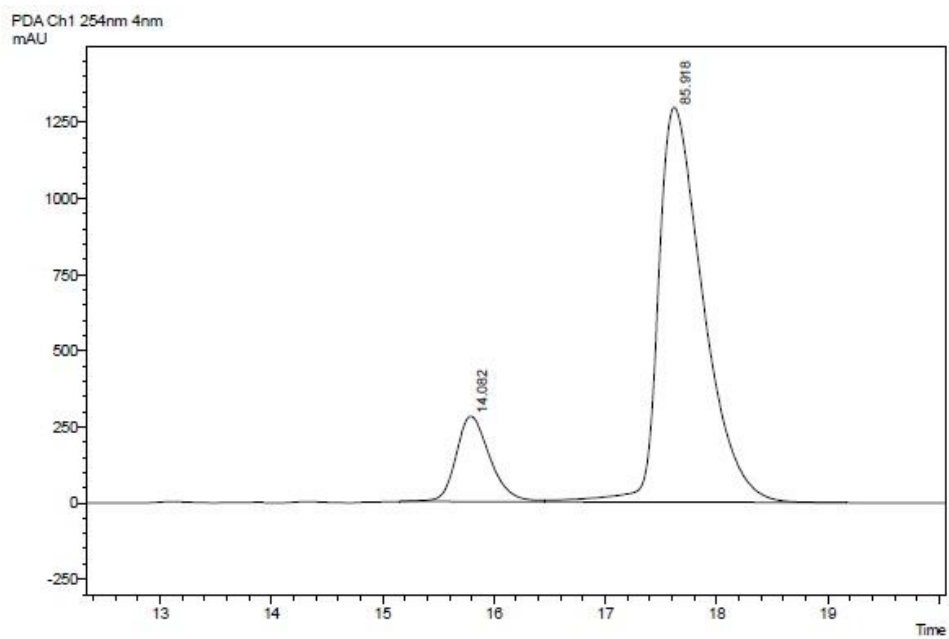
Mistura racêmica



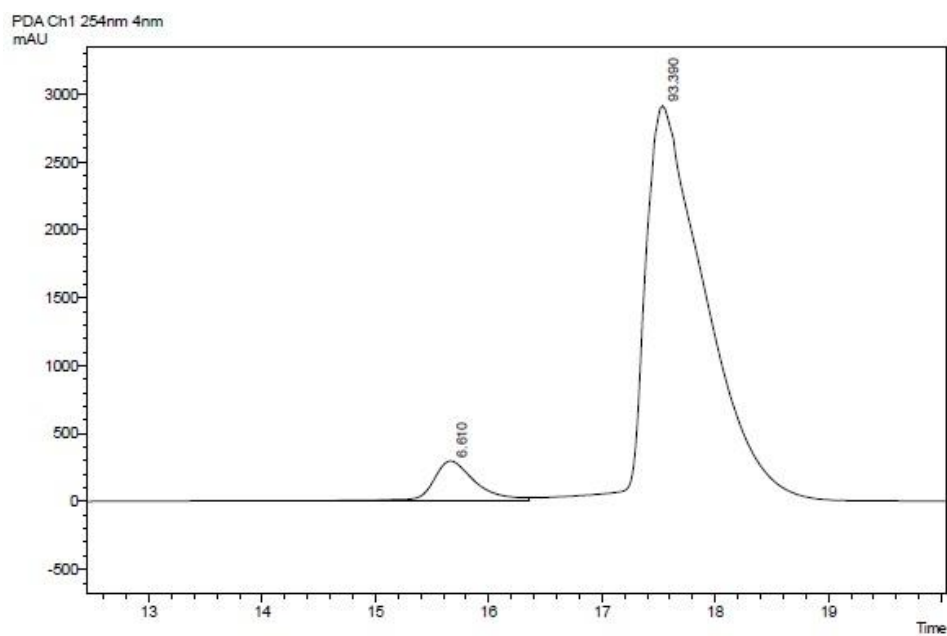
Via epoxidação assimétrica (66% ee)



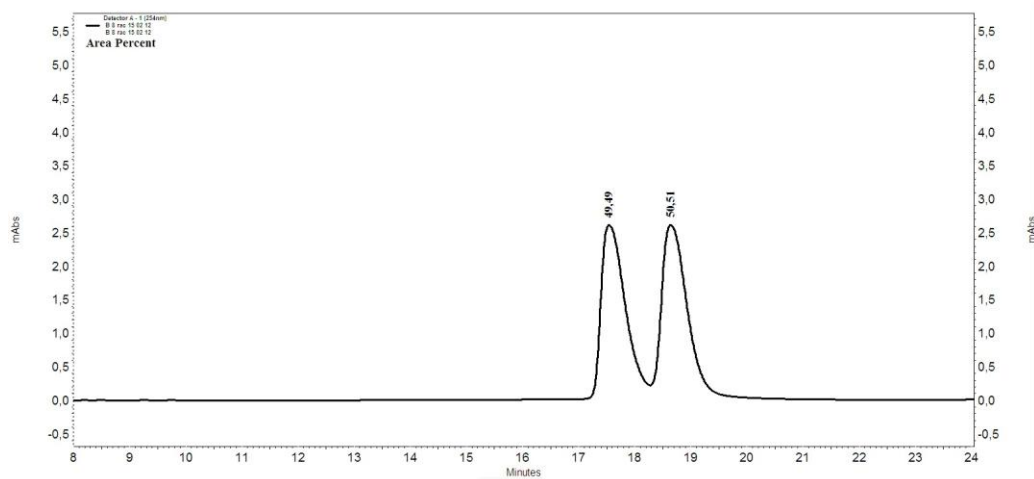
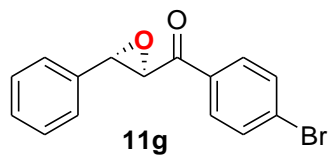
Mistura racêmica



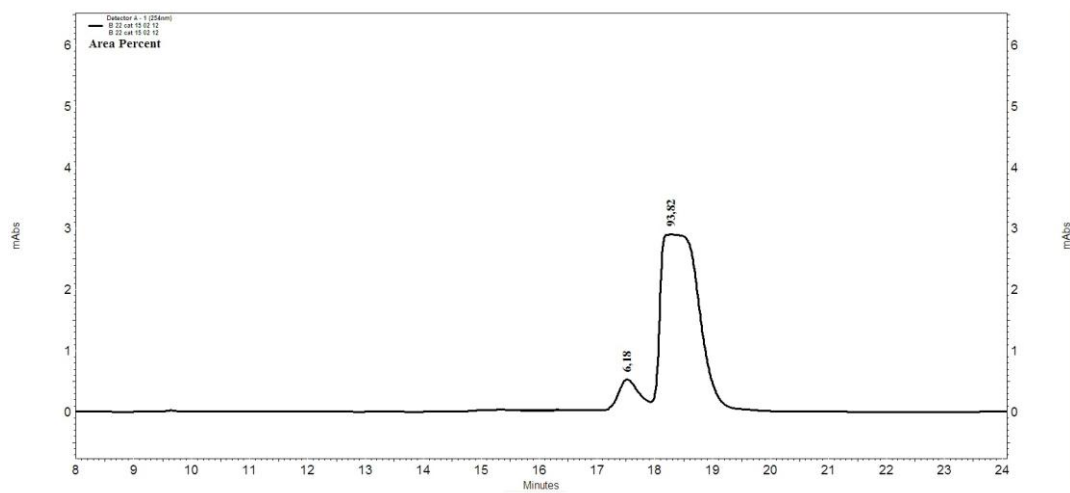
Via epoxidação assimétrica (72% ee)



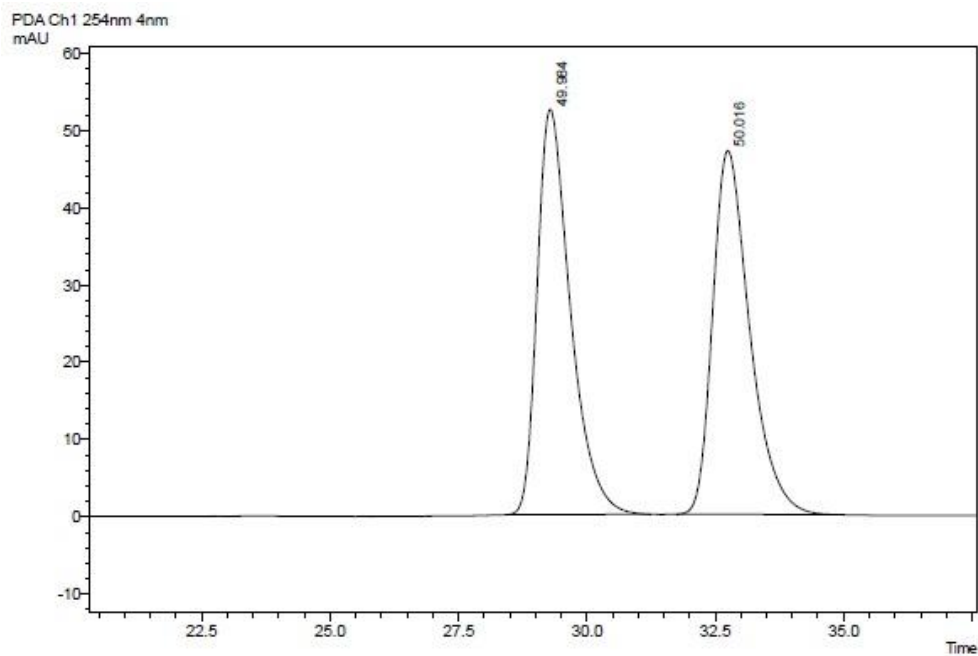
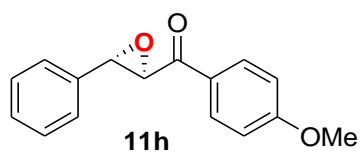
Via epoxidação assimétrica após cristalização em etanol e hexano
(87% ee)



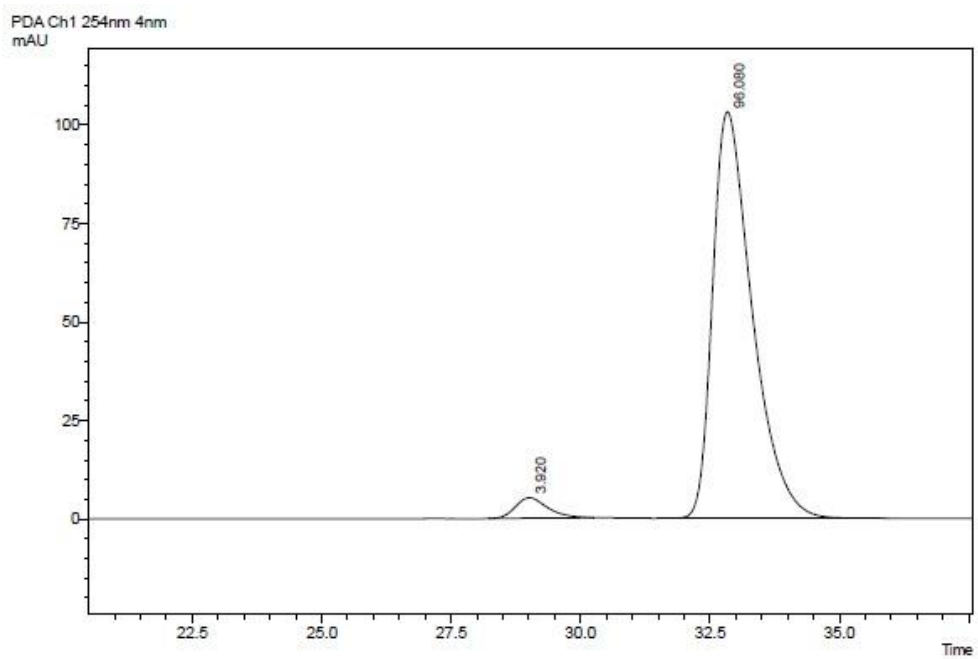
Mistura racêmica



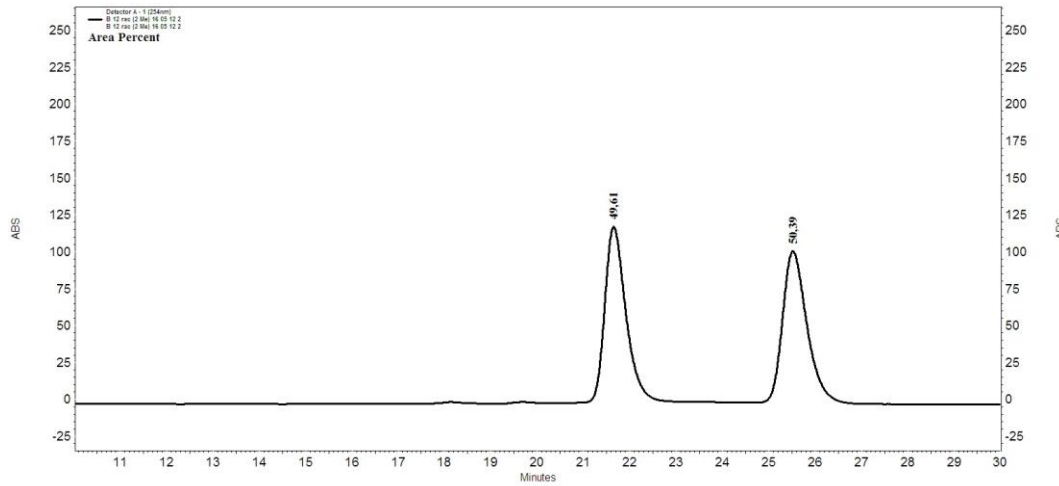
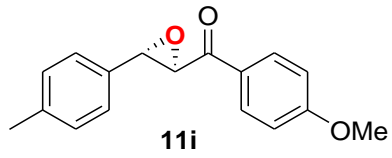
Via epoxidação assimétrica (88% ee)



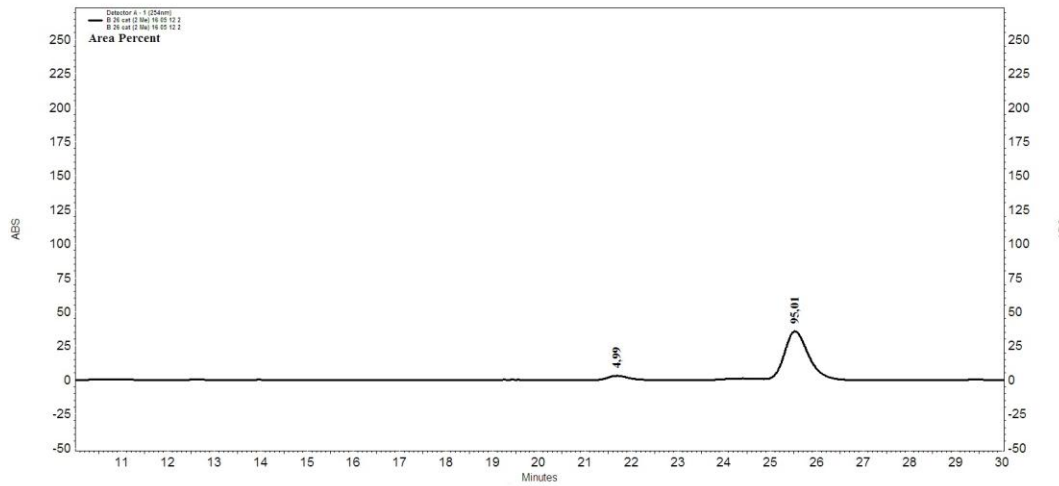
Mistura racêmica



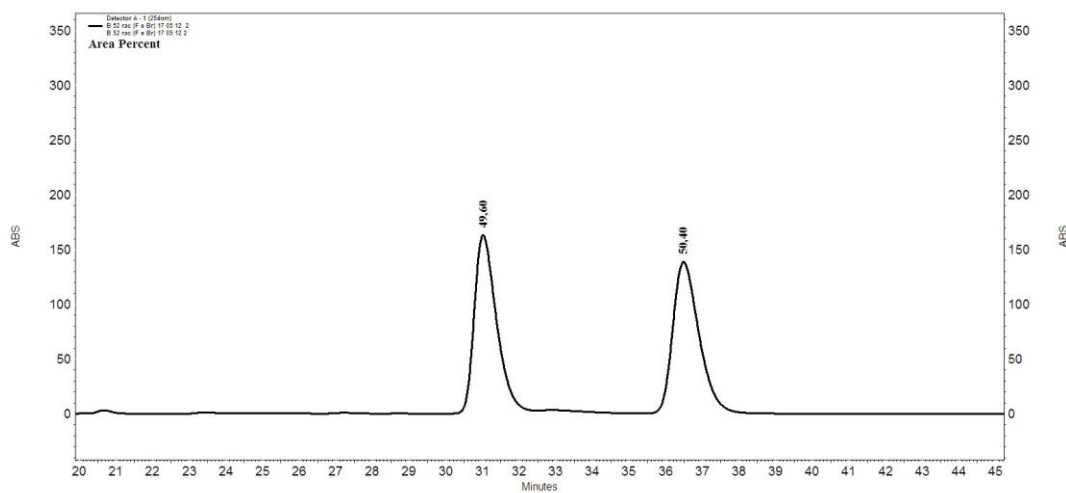
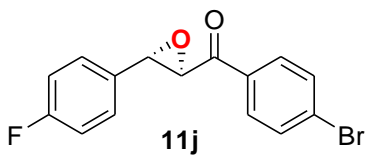
Via epoxidação assimétrica após cristalização em etanol e hexano
(92% ee)



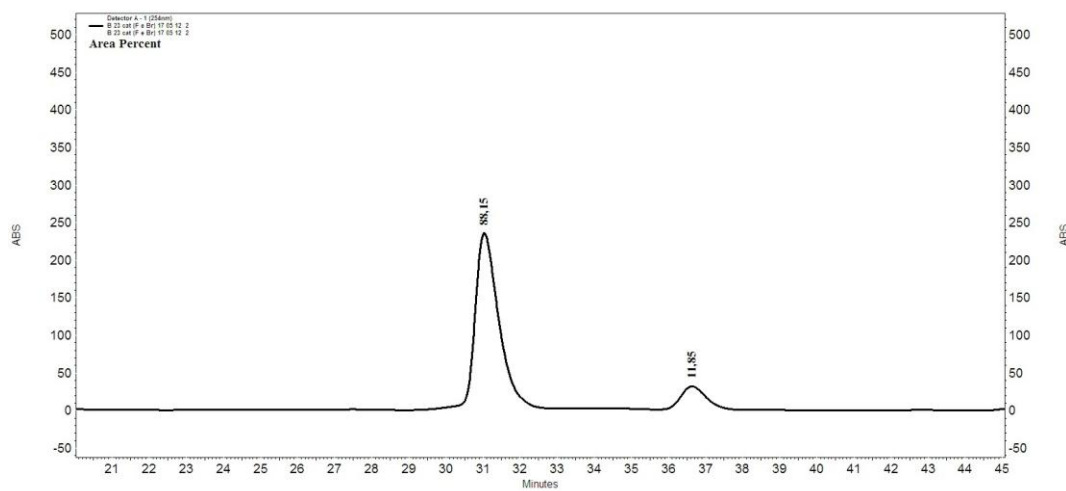
Mistura racêmica



Via epoxidação assimétrica (90% ee)

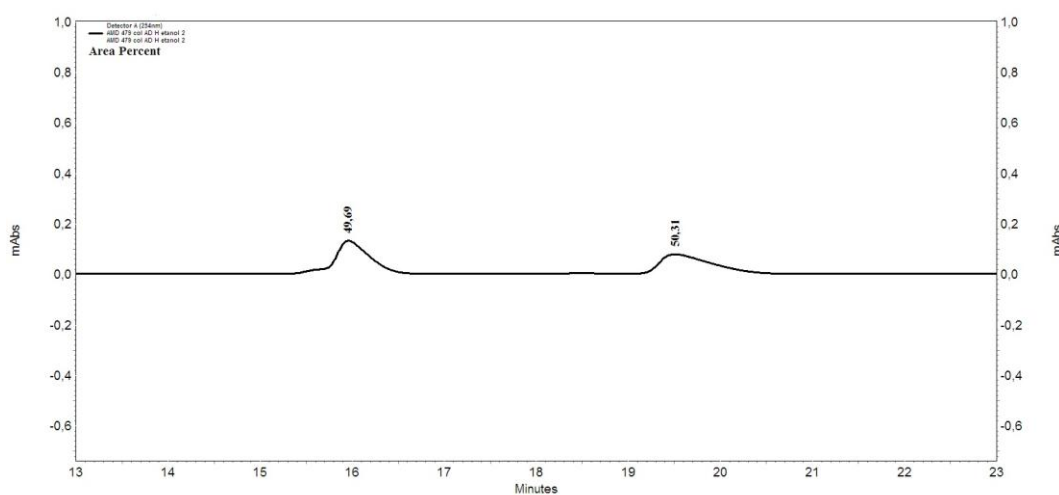
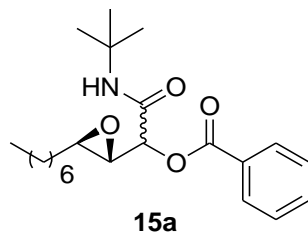


Mistura racêmica

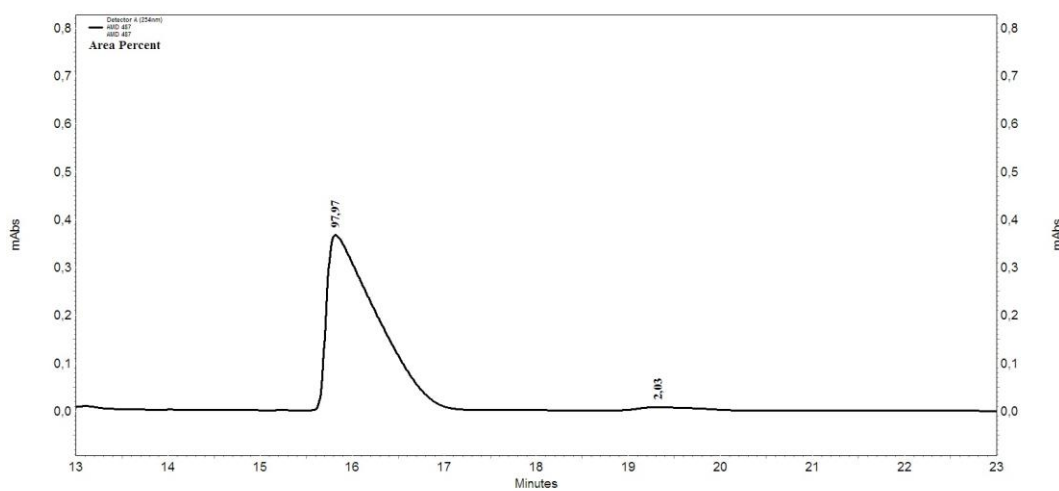


Via epoxidação assimétrica (76% ee)

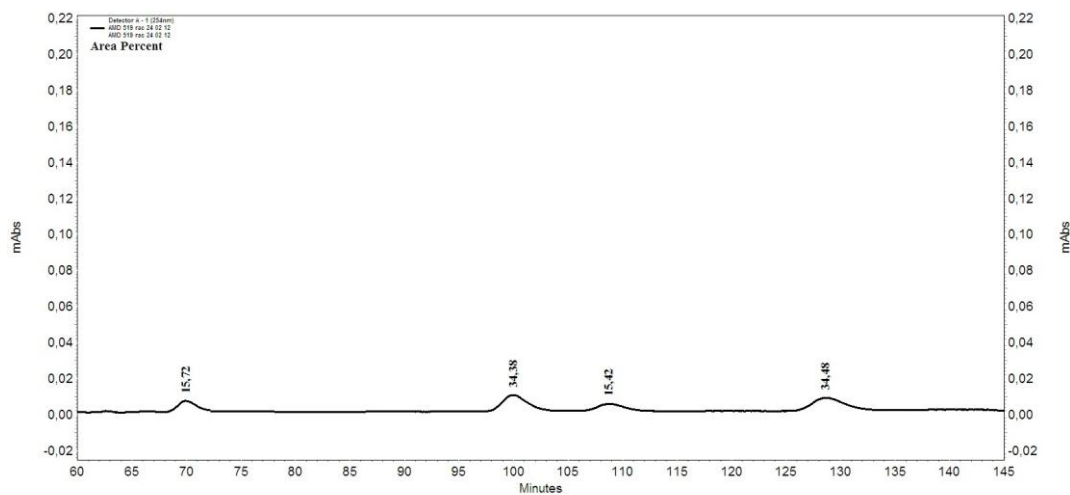
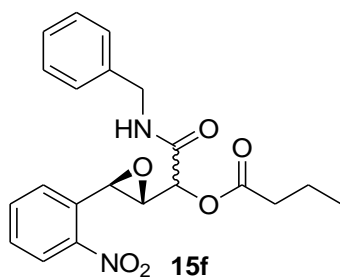
Cromatogramas das misturas racêmicas e dos epoxi- α - aciloxicarboxamidas obtidos via organocatálise



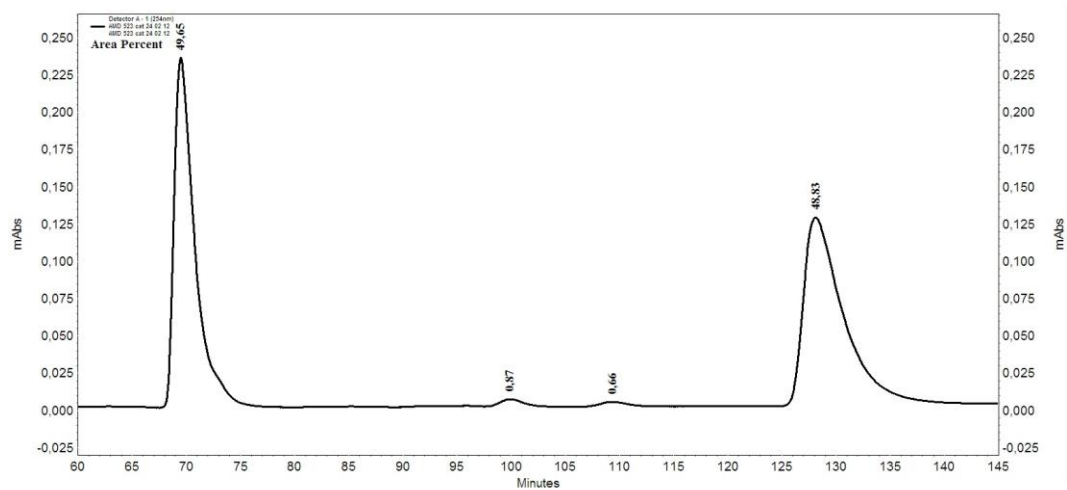
Mistura racêmica



Via reação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 96% ee)



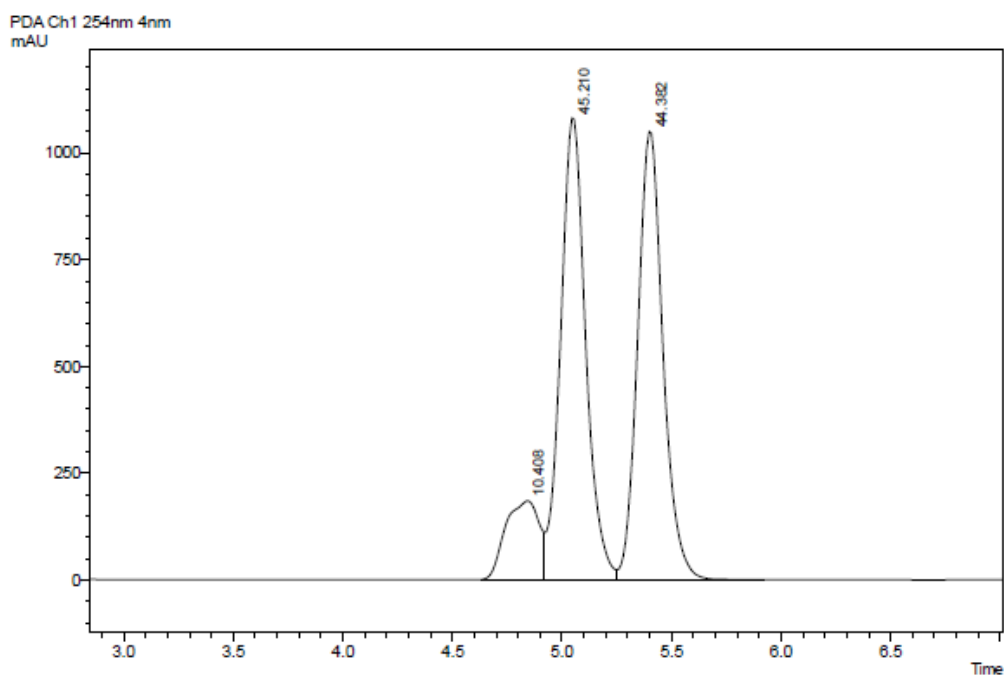
Mistura racêmica



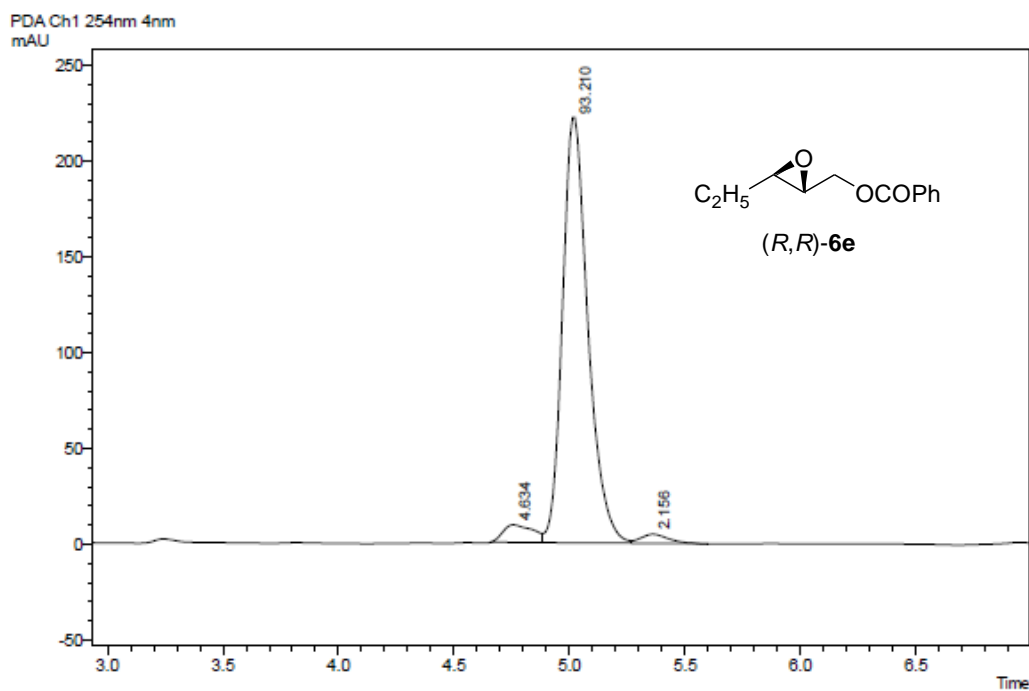
Via reação assimétrica (diastereoisômero majoritário: 98% ee)

Cromatogramas da mistura racêmica e dos epoxi-ésteres derivados dos epoxi-álcoois 4e utilizados na síntese do feromônio 16

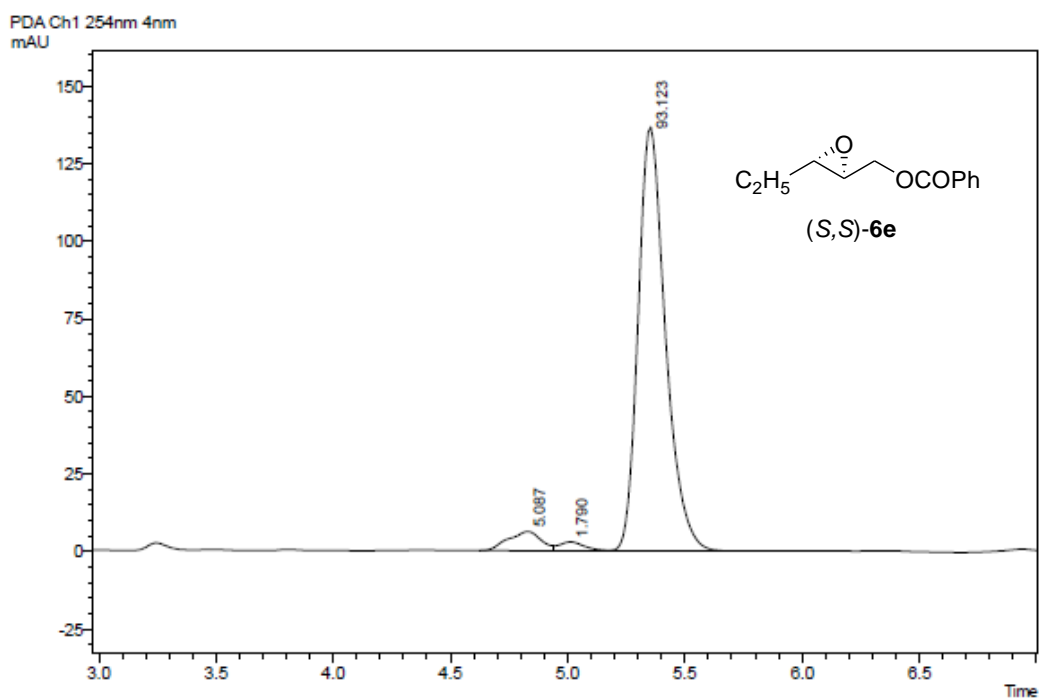
As condições utilizadas na CLAE foram coluna quiral OD-H, solução de hexano:etanol (99:1) em um fluxo de 1,5 mL/min, $\lambda = 254$ nm.



Mistura racêmica



Via reação assimétrica com catalisador (*S*)-**1d** (r.d.= 95: 5; diastereoisômero majoritário: 95% ee)

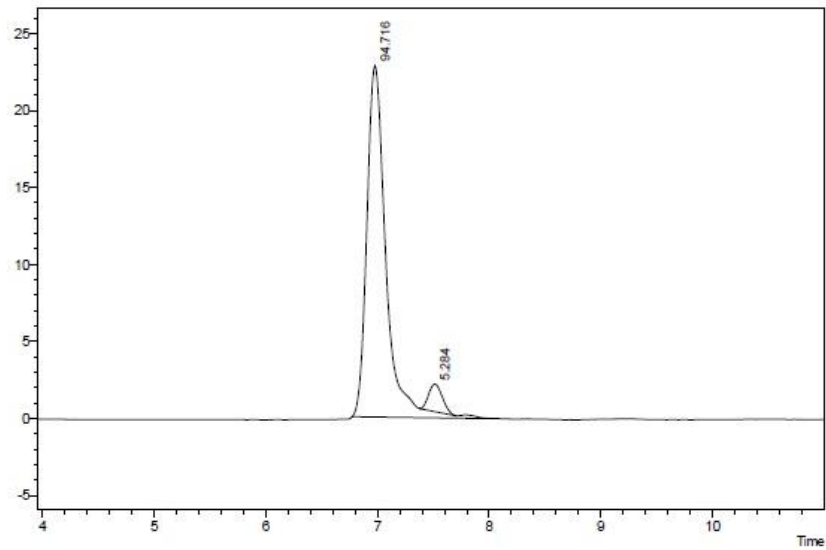


Via reação assimétrica com catalisador (*R*)-**1d** (r.d.= 95: 5; diastereoisômero majoritário: 96% ee)

Cromatograma da mistura racêmica do feromônio 16

As condições utilizadas na CLAE foram coluna quiral AS-H, hexano em um fluxo de 0,5 mL/min, $\lambda = 210$ nm.

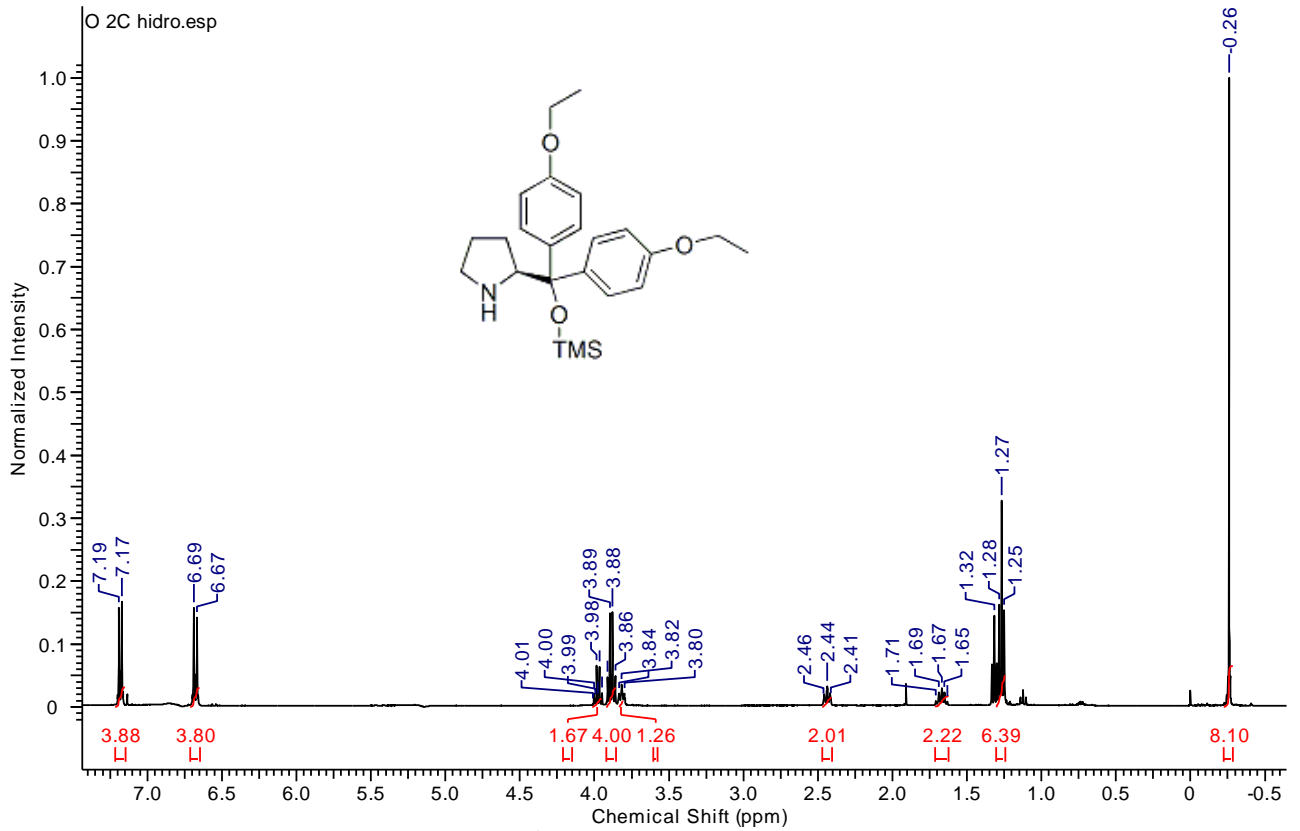
Este cromatograma foi obtido após purificação da mistura racêmica do feromônio em TLC.



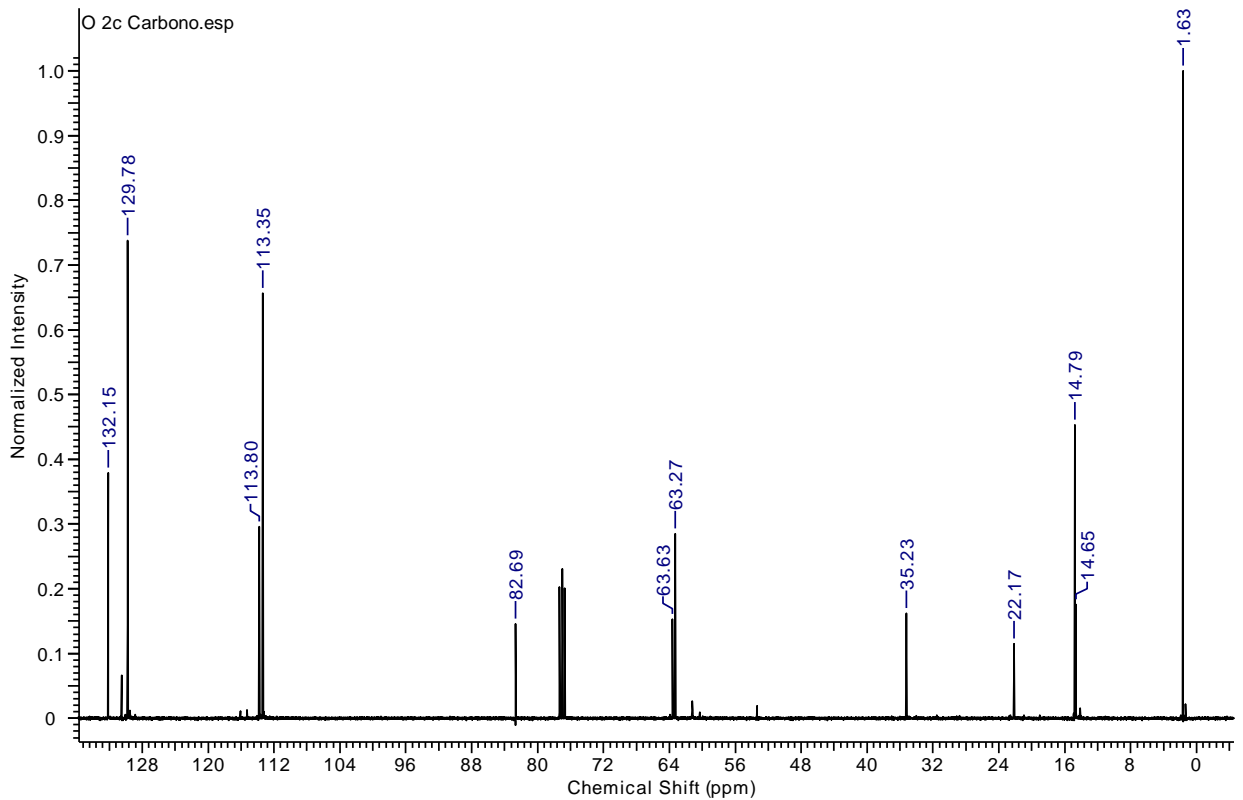
Mistura racêmica do feromônio 16

Espectros selecionados

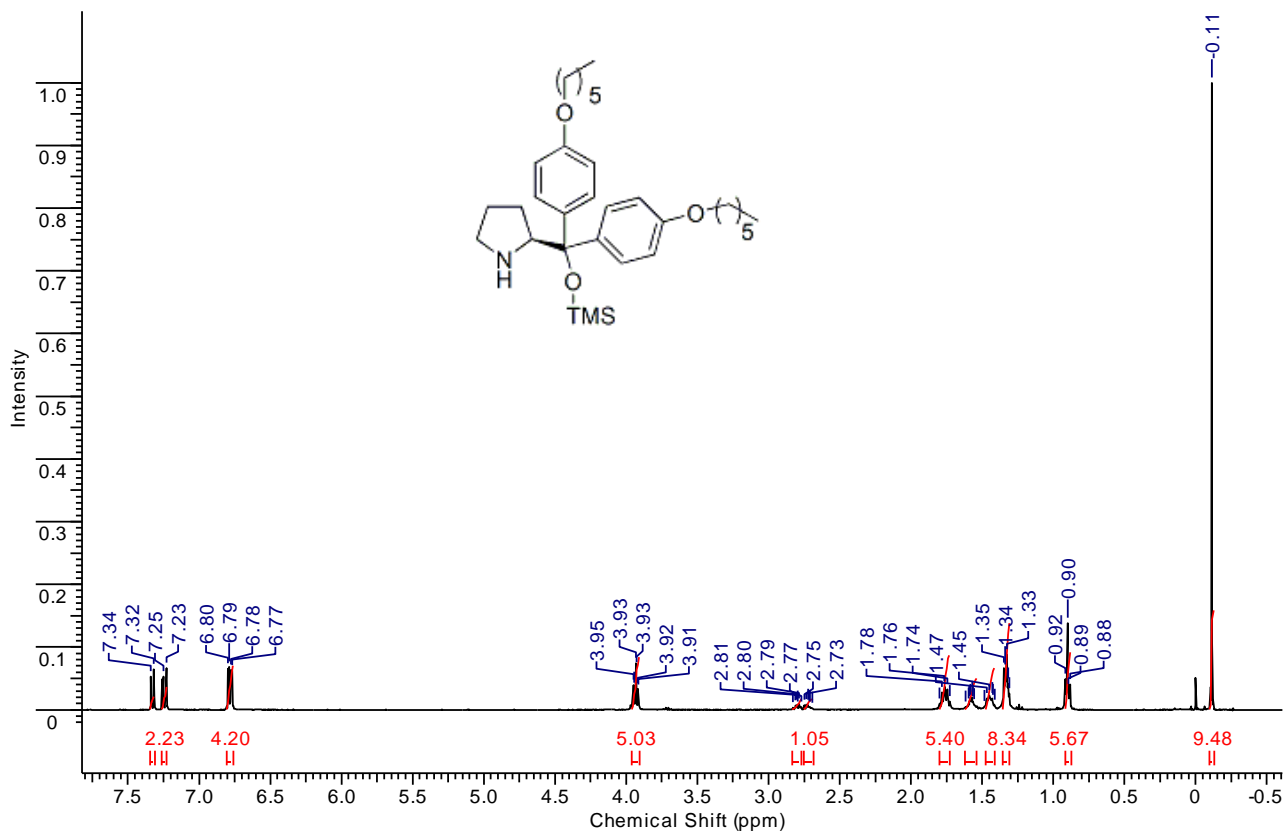
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos organocatalisadores 1a-e



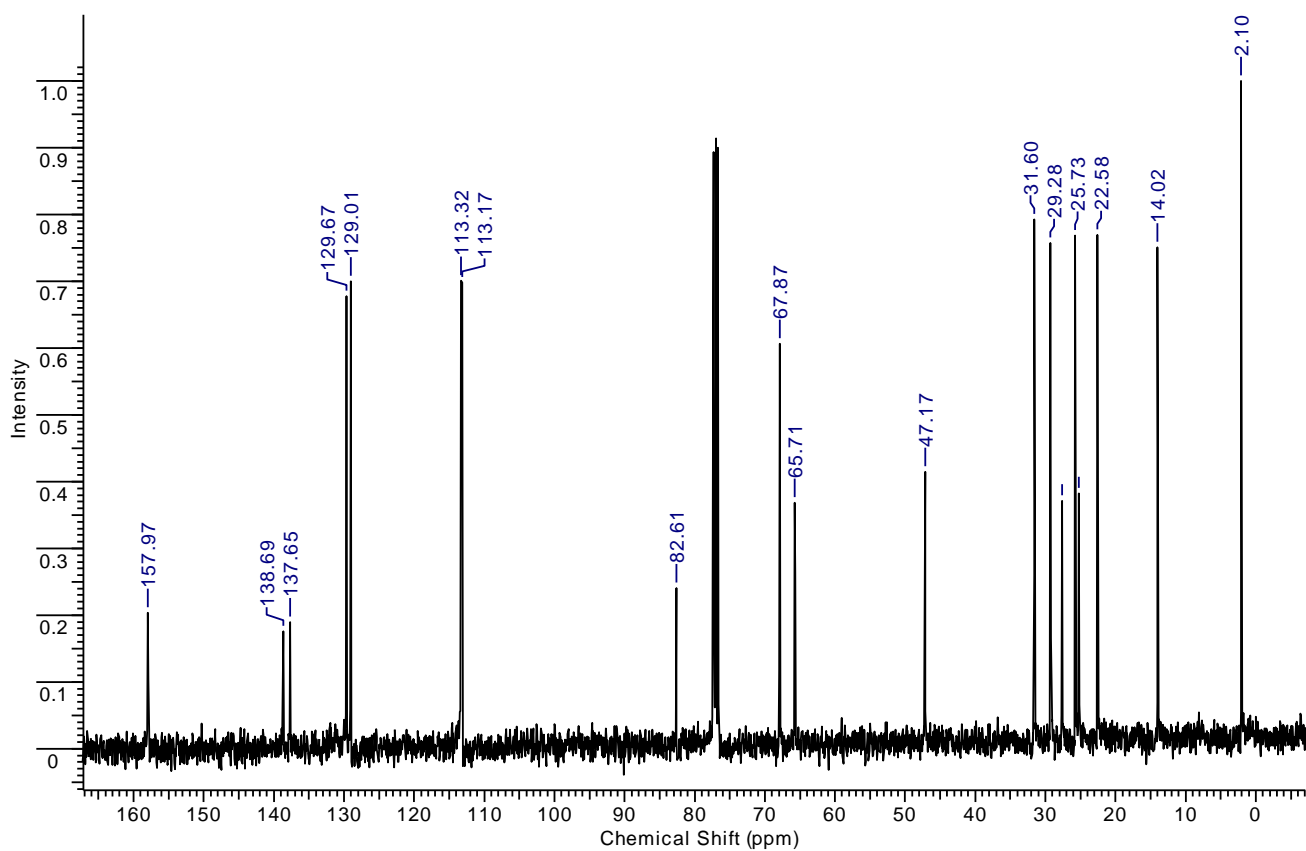
Espectro RMN ^1H do catalisador 1a.



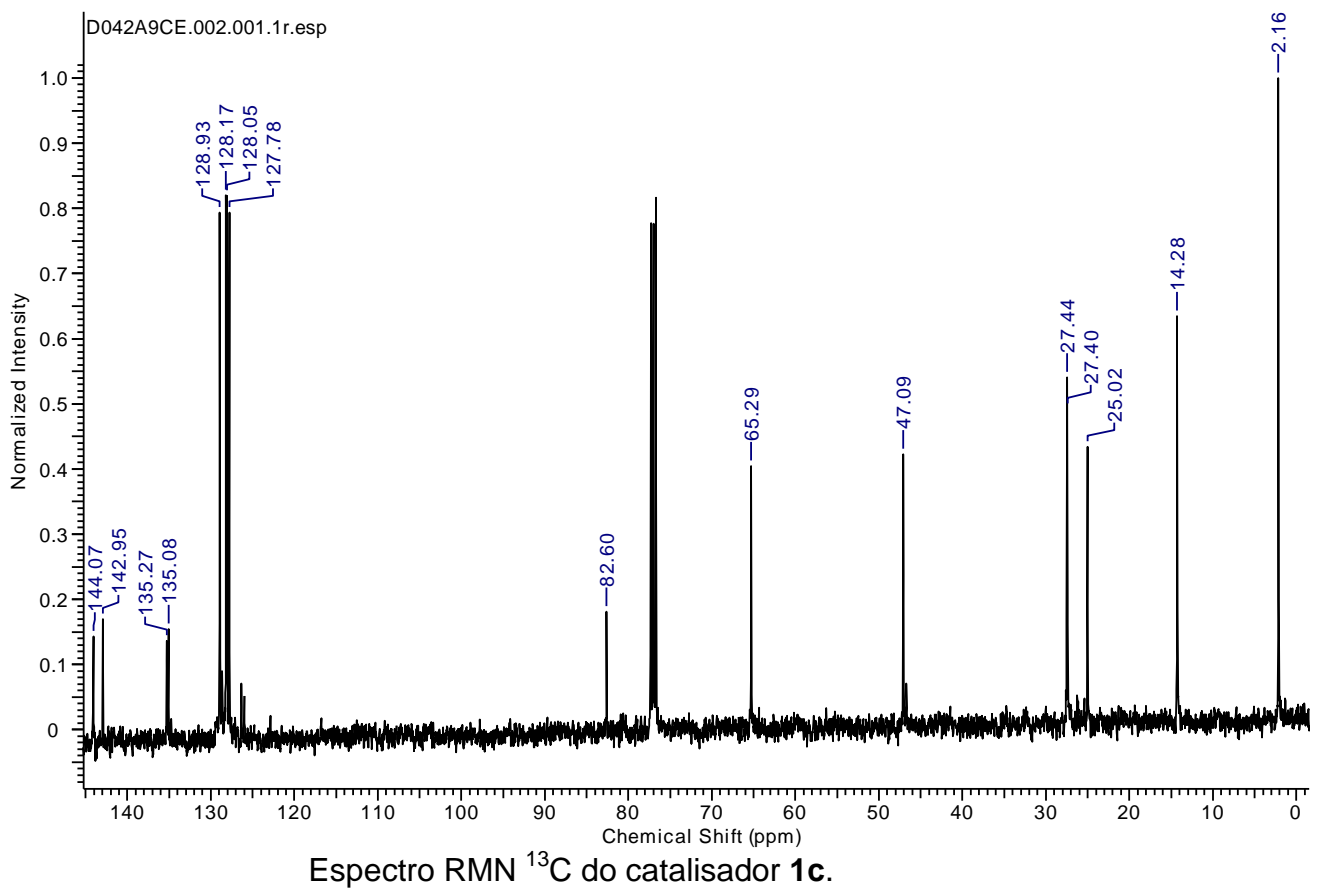
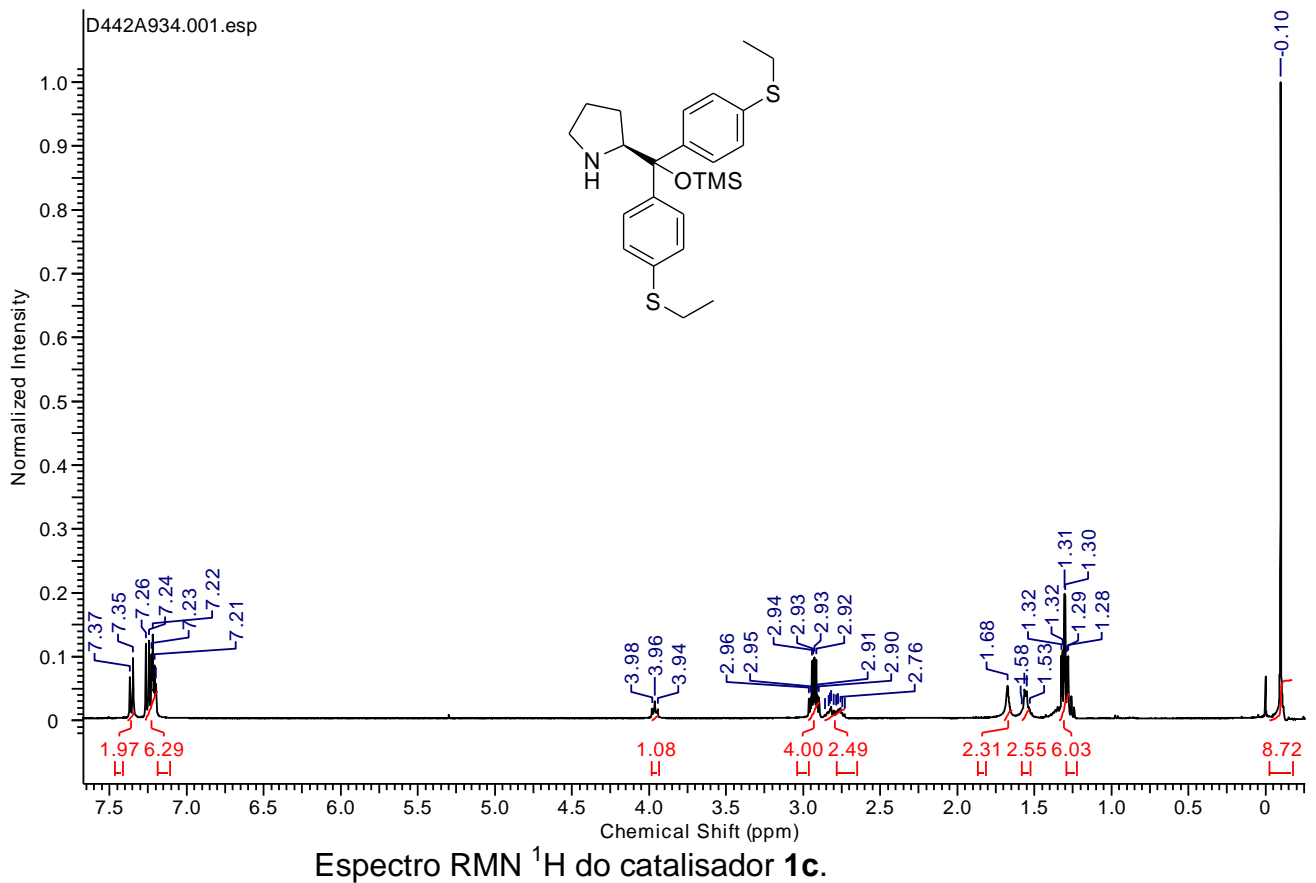
Espectro RMN ^{13}C do catalisador 1a.

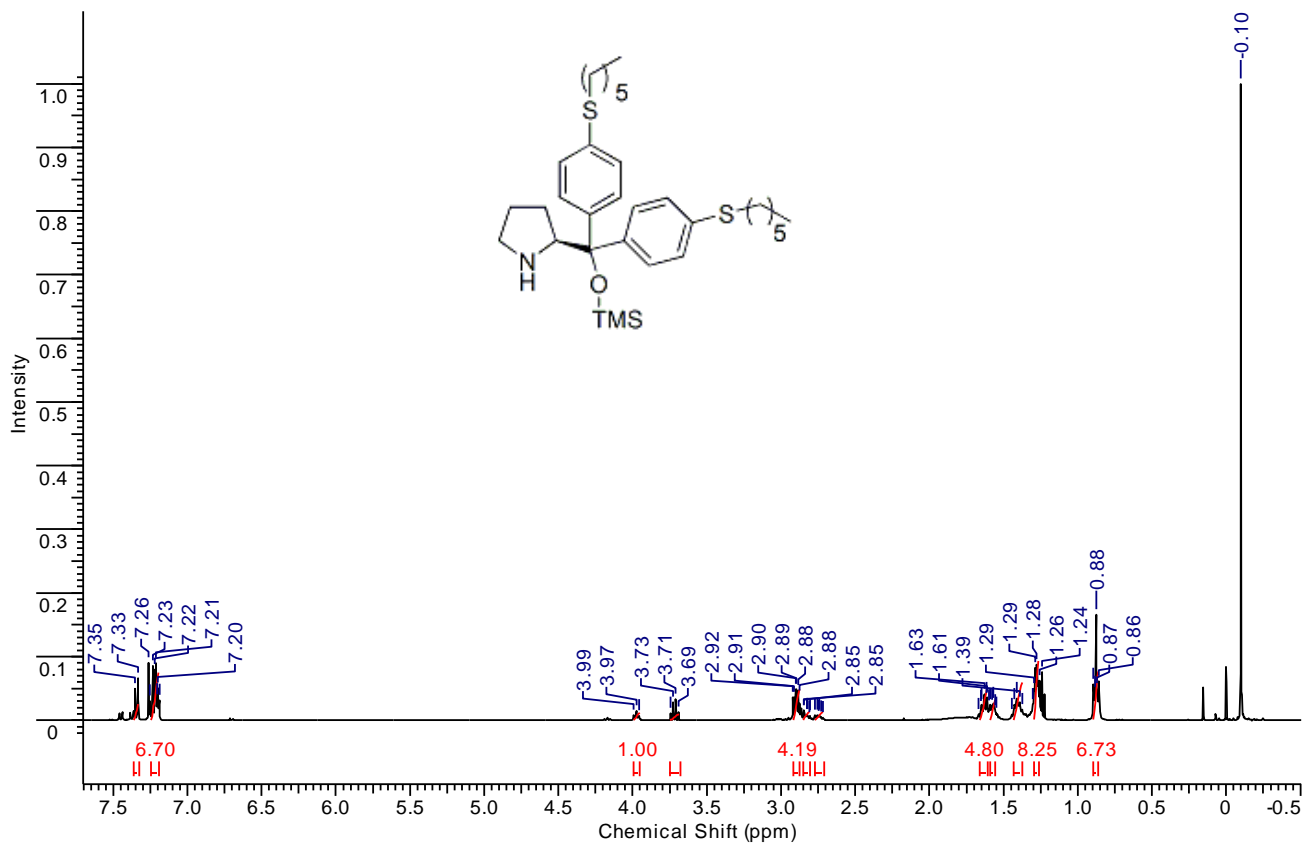


Espectro RMN ^1H do catalisador **1b**.

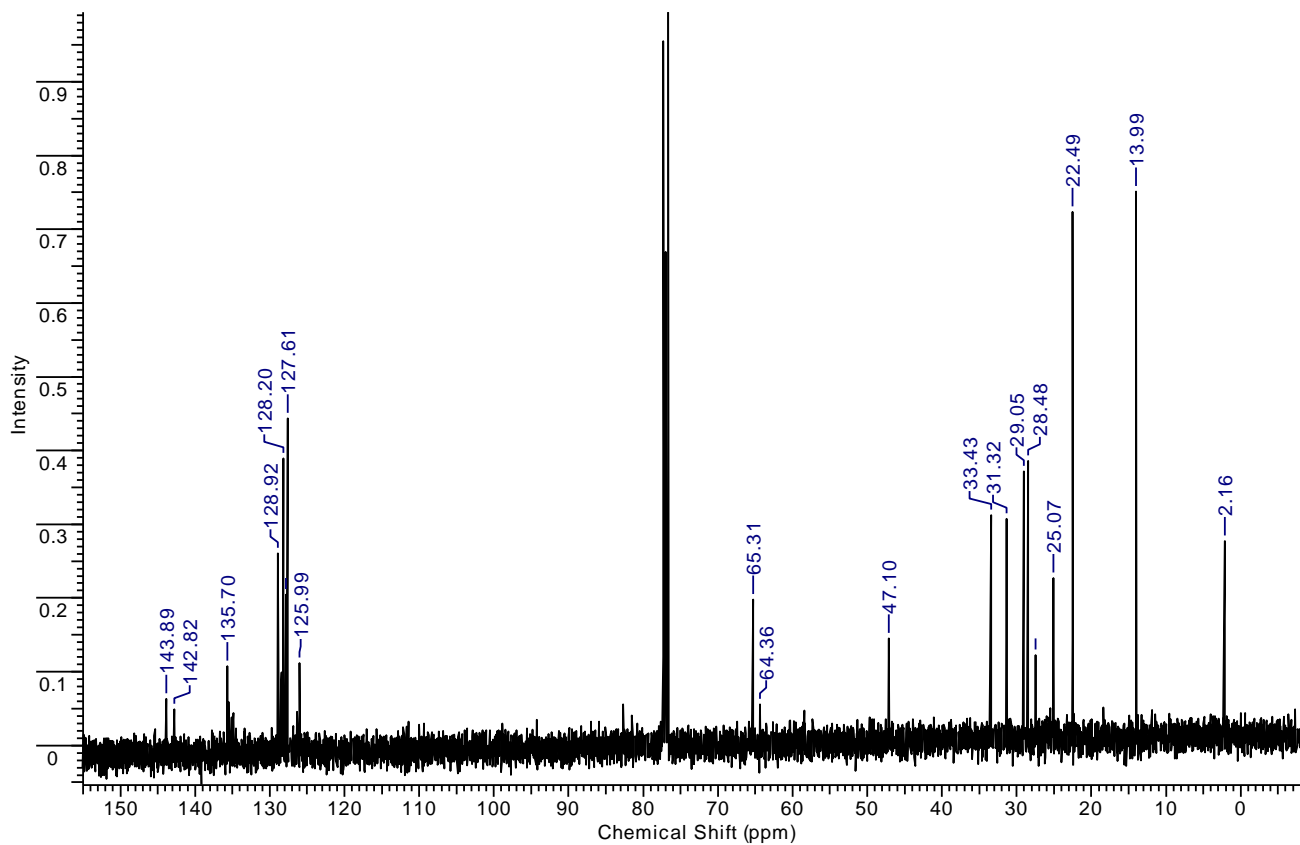


Espectro RMN ^{13}C do catalisador **1b**.

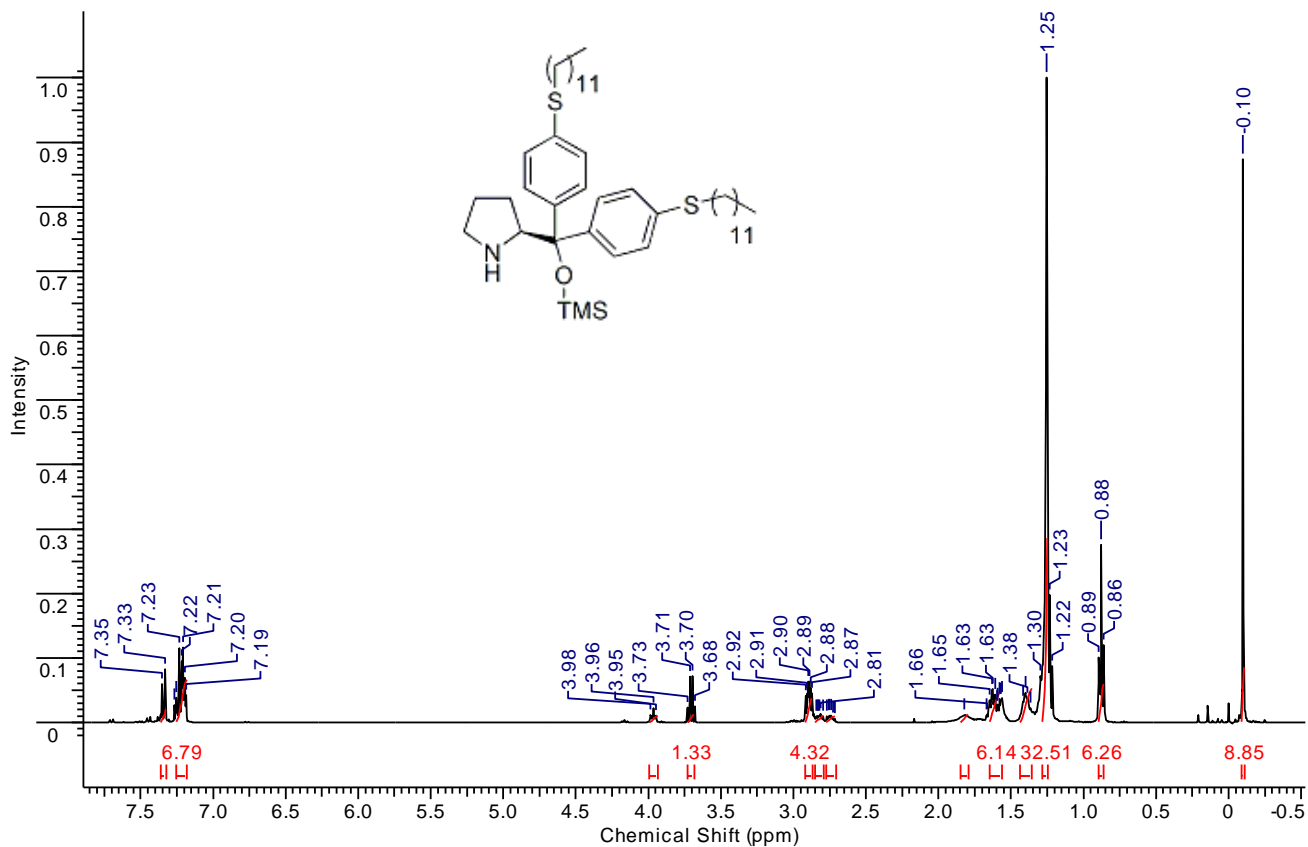




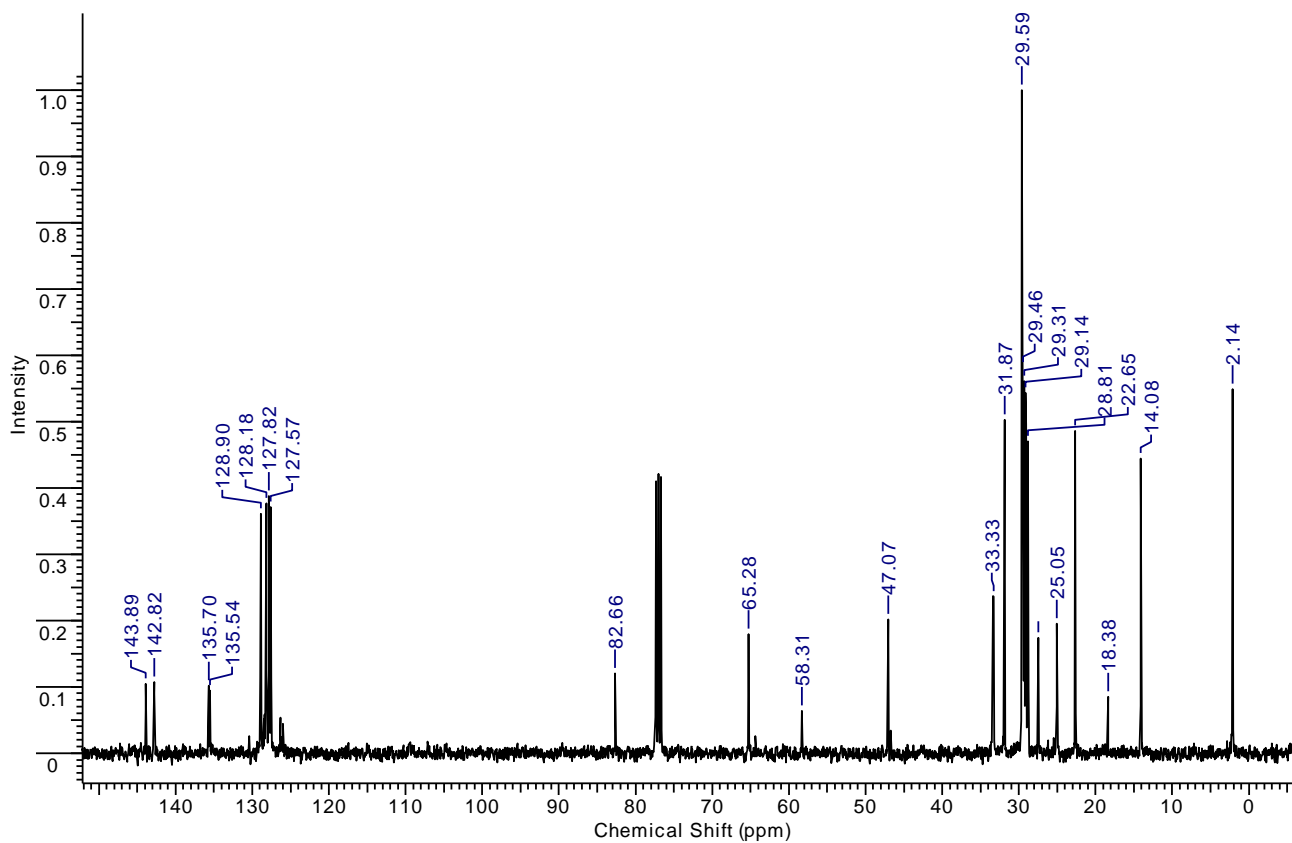
Espectro RMN ^1H do catalisador **1d**.



Espectro RMN ^{13}C do catalisador **1d**.

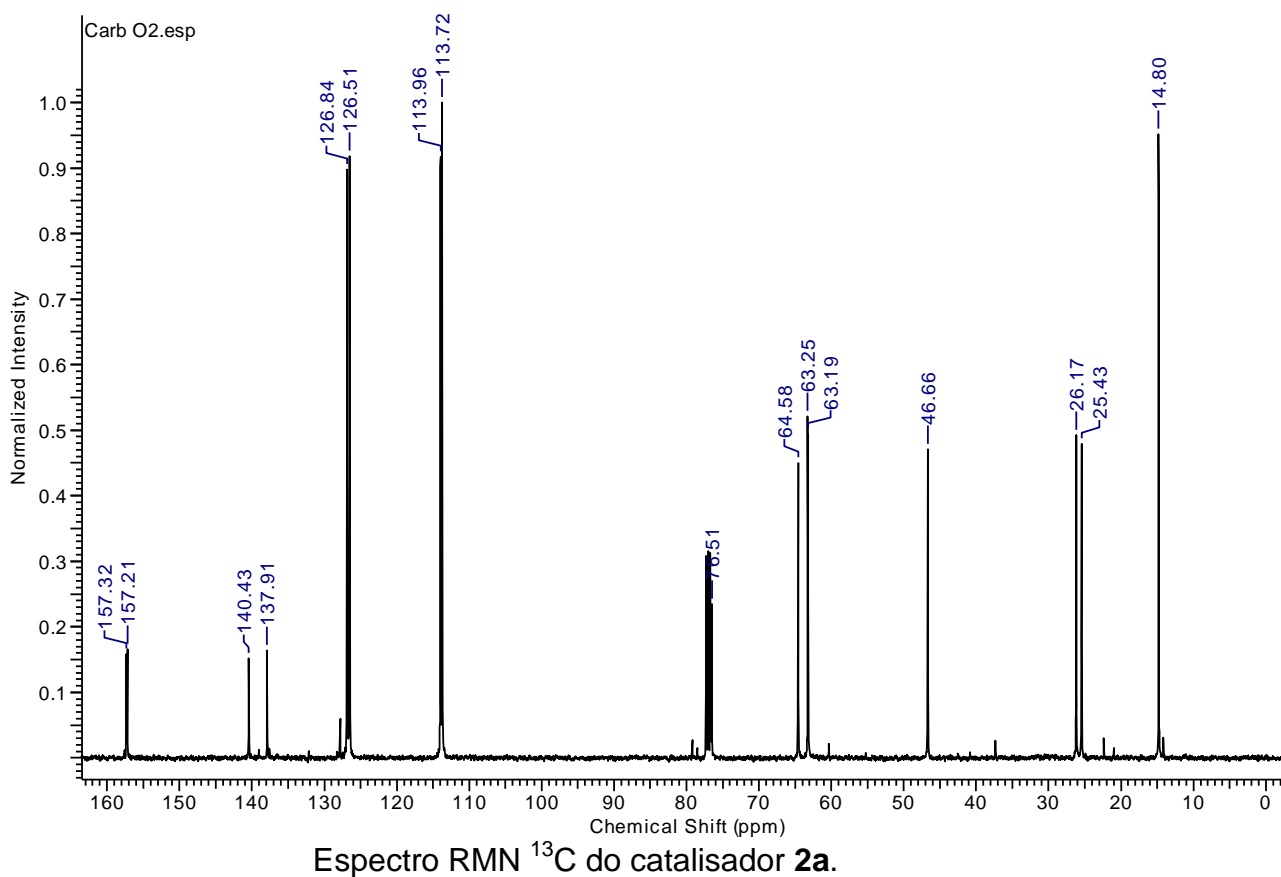
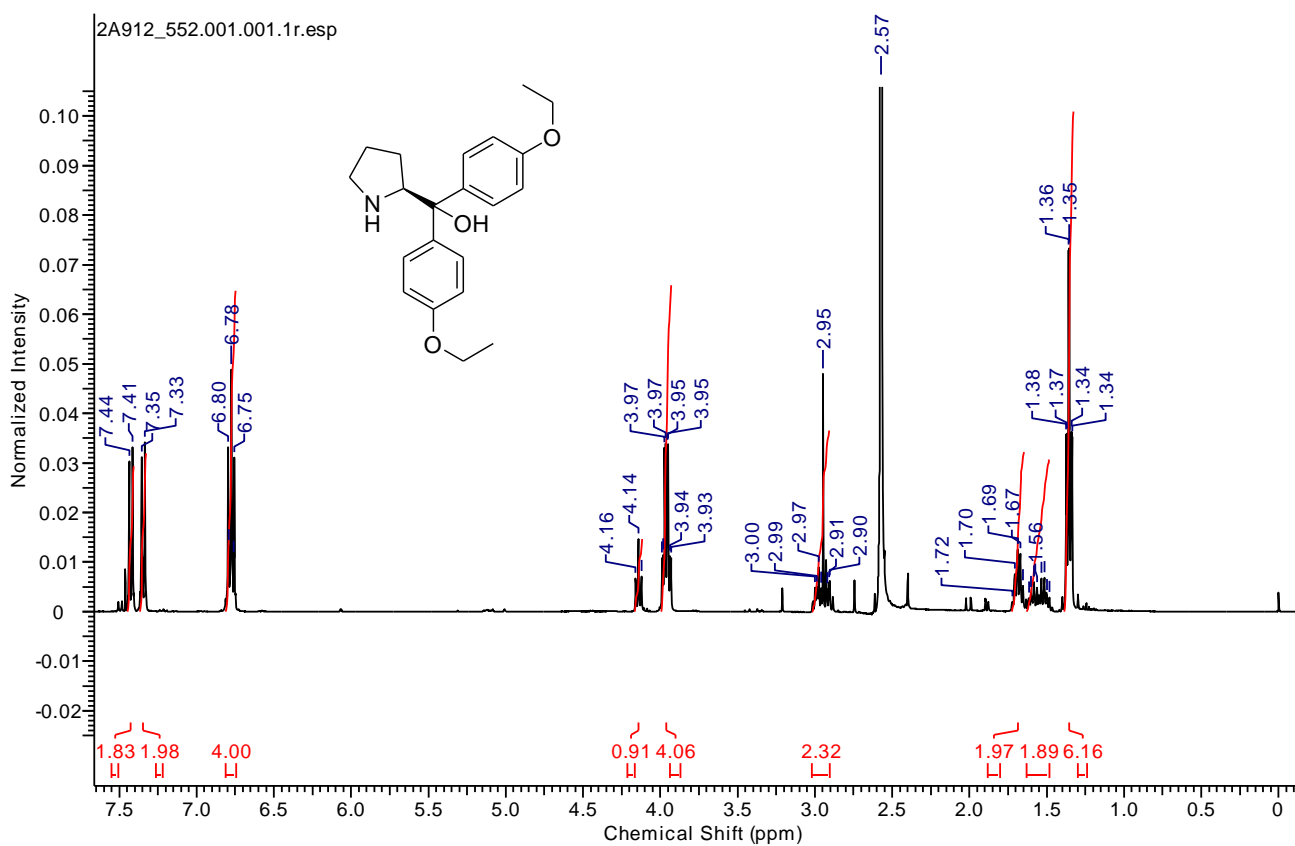


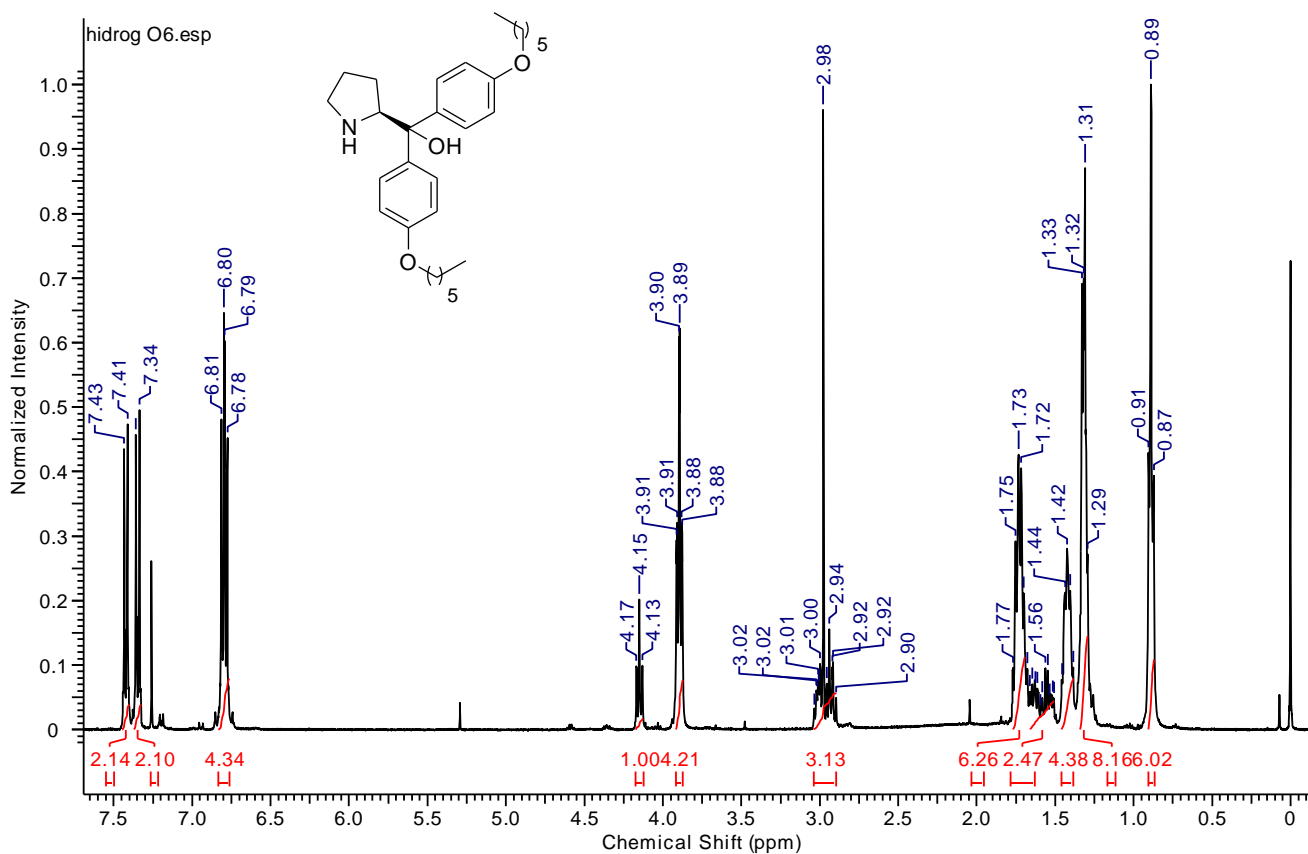
Espectro RMN ¹H do catalisador **1e**.



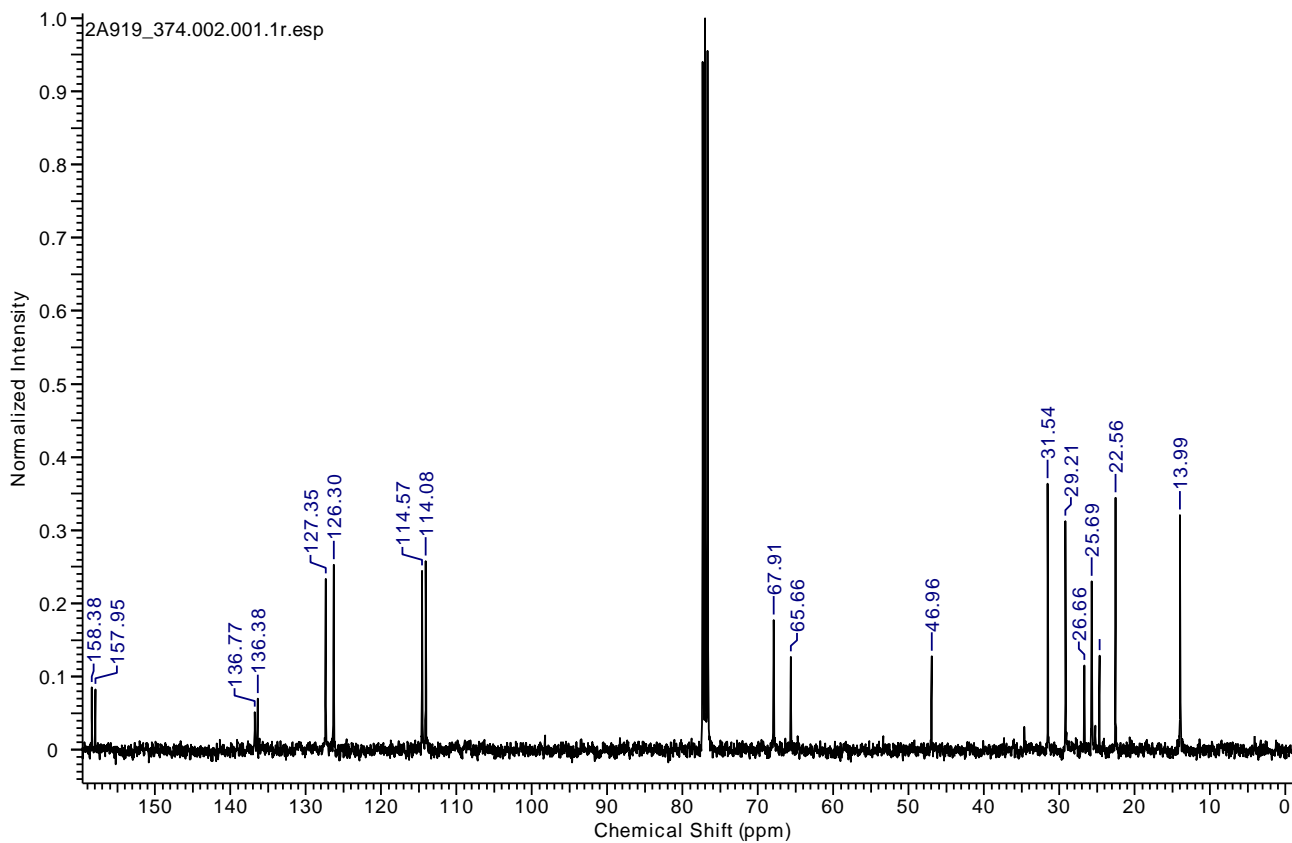
Espectro RMN ¹³C do catalisador **1e**.

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos organocatalisadores 2a-e.

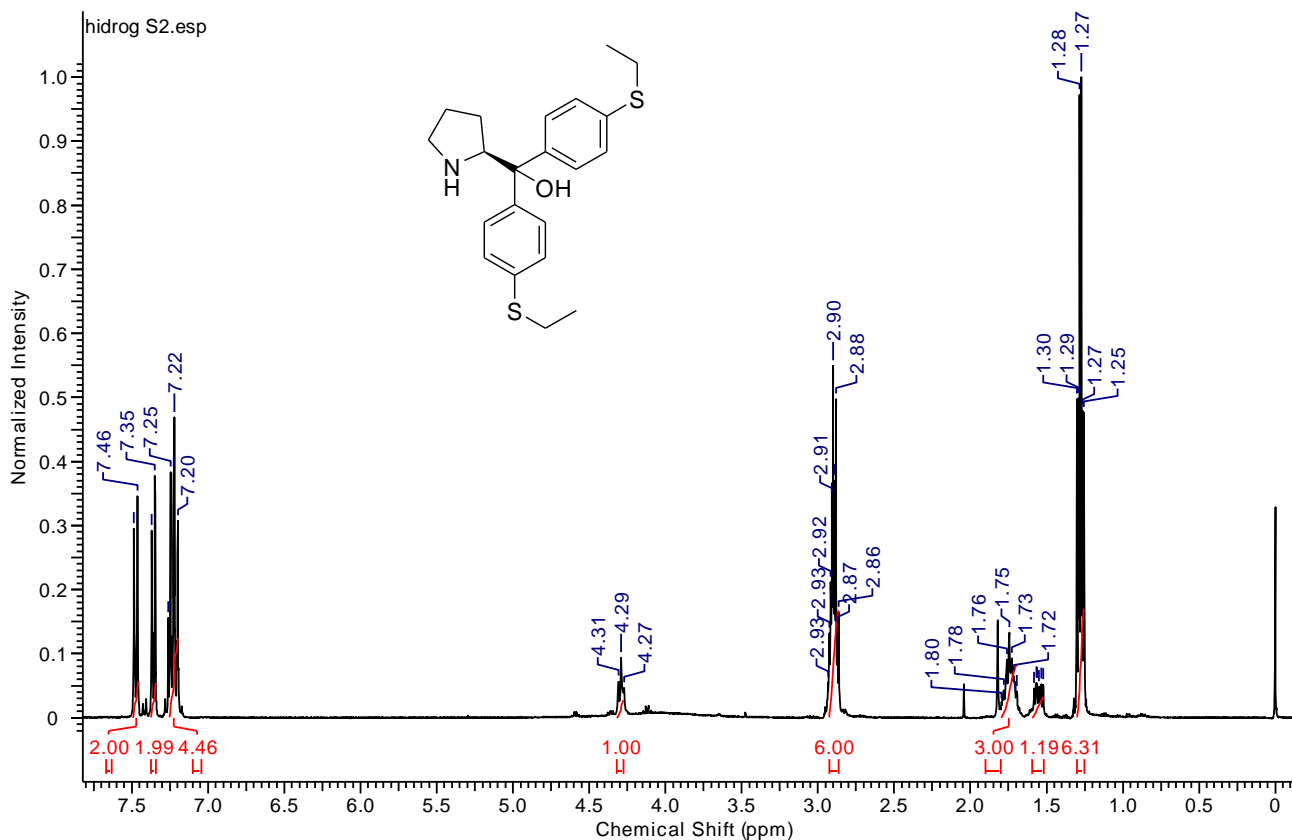




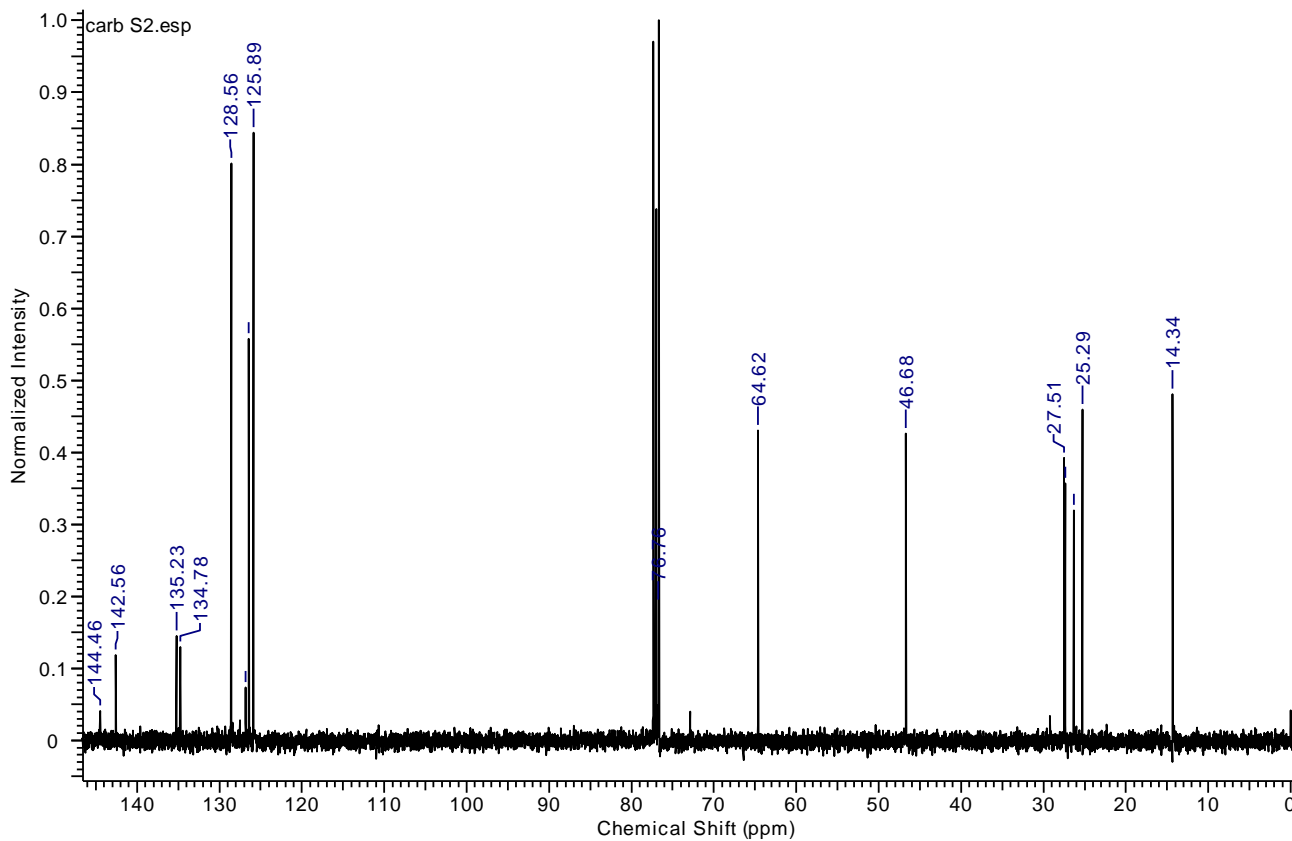
Espectro RMN ^1H do catalisador **2b**.



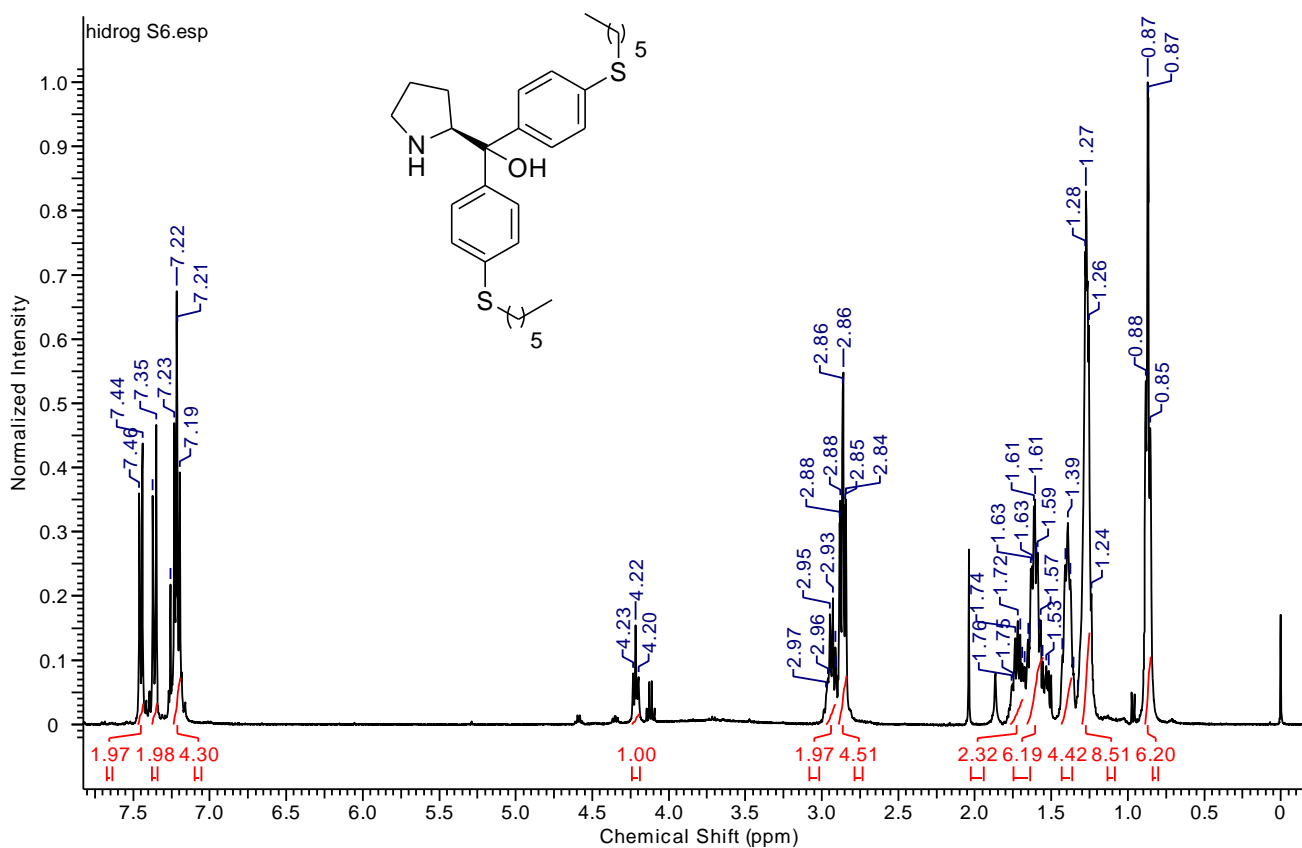
Espectro RMN ^{13}C do catalisador **2b**.



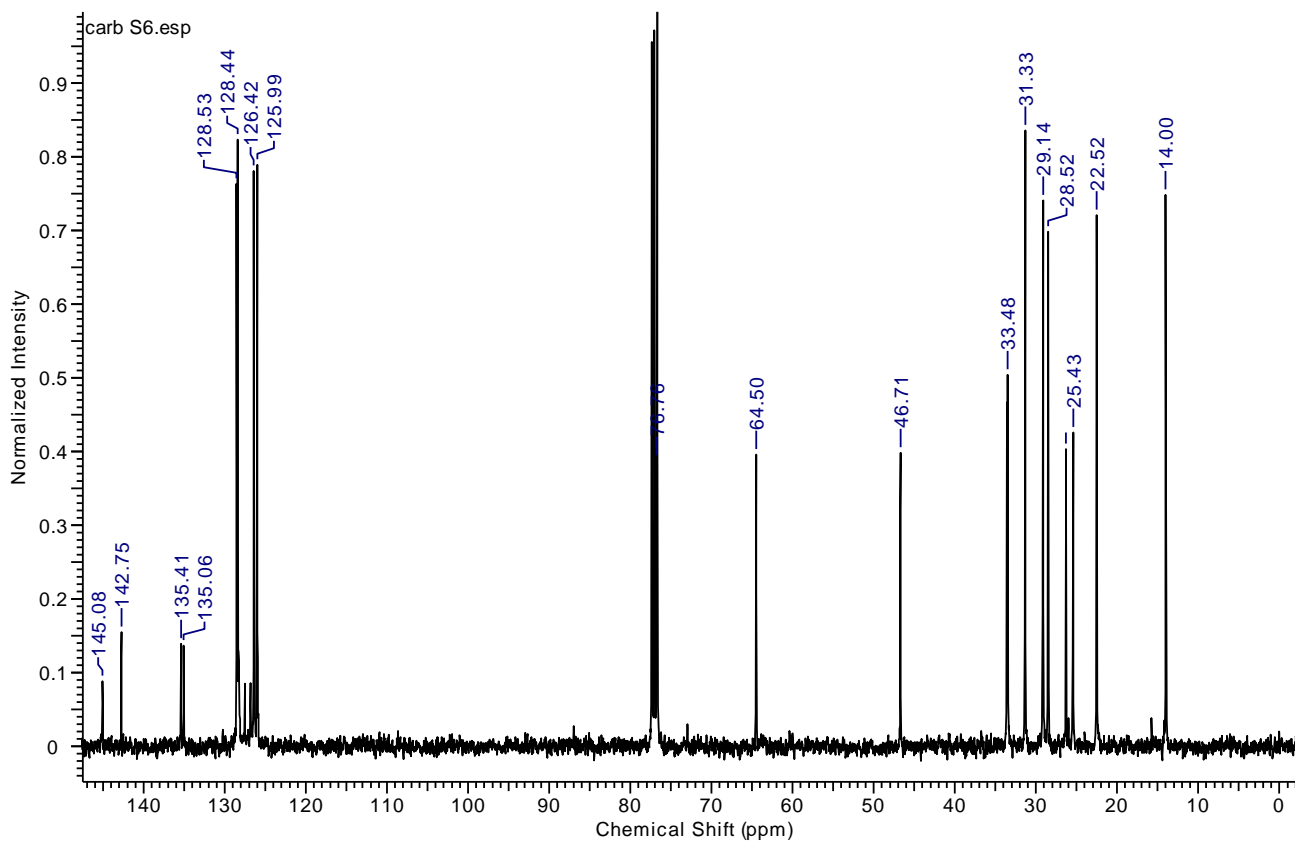
Espectro RMN ^1H do catalisador **2c**.



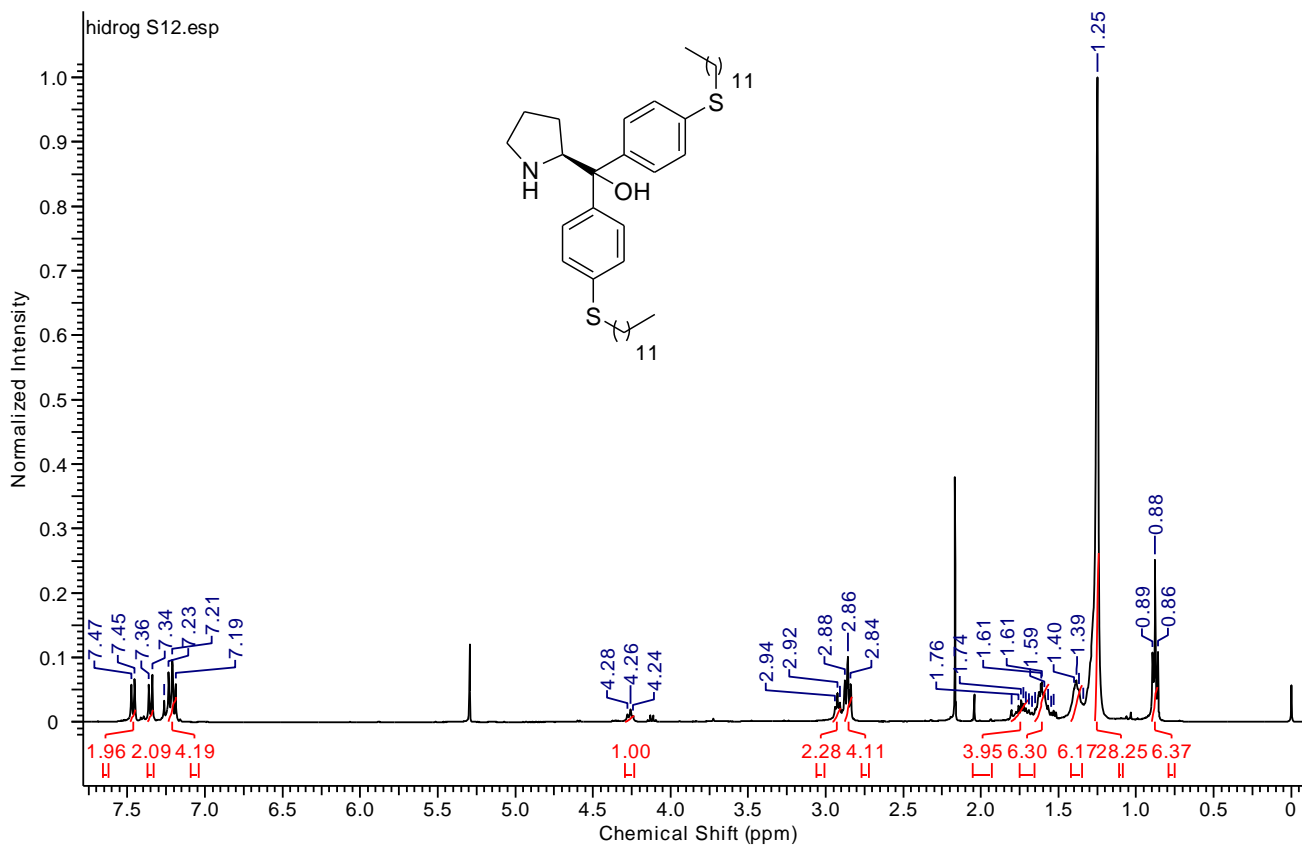
Espectro RMN ^{13}C do catalisador **2c**.



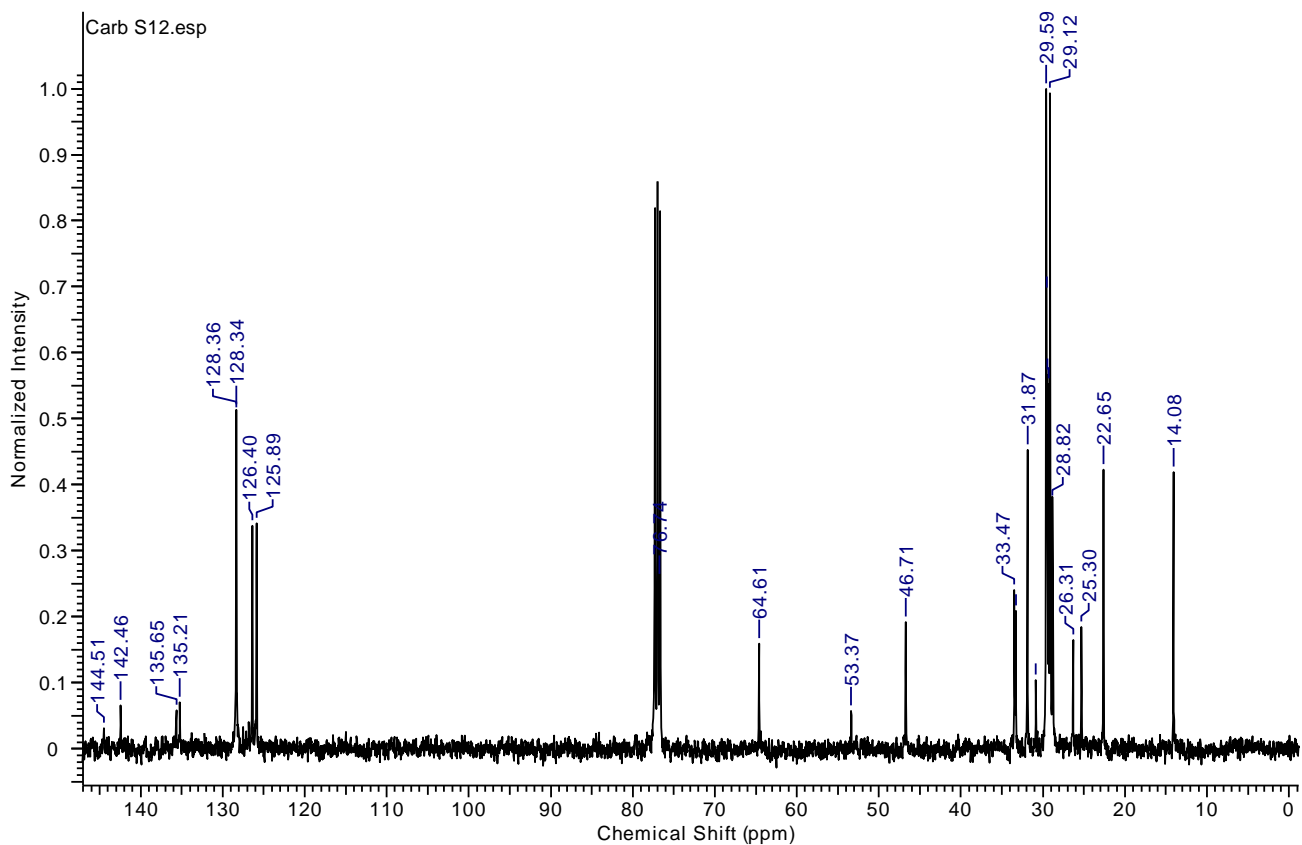
Espectro RMN ^1H do catalisador **2d**.



Espectro RMN ^{13}C do catalisador **2d**.



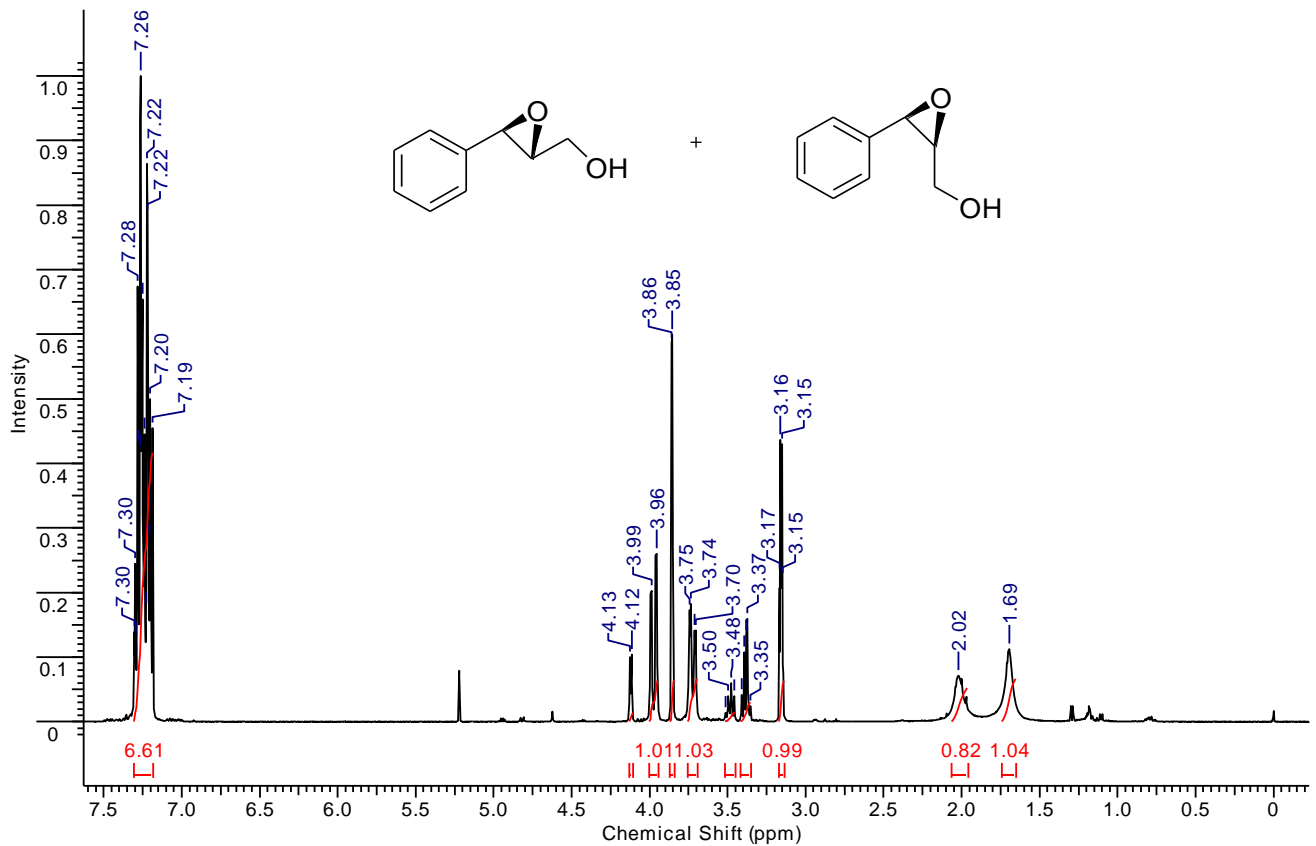
Espectro RMN ^1H do catalisador **2e**.



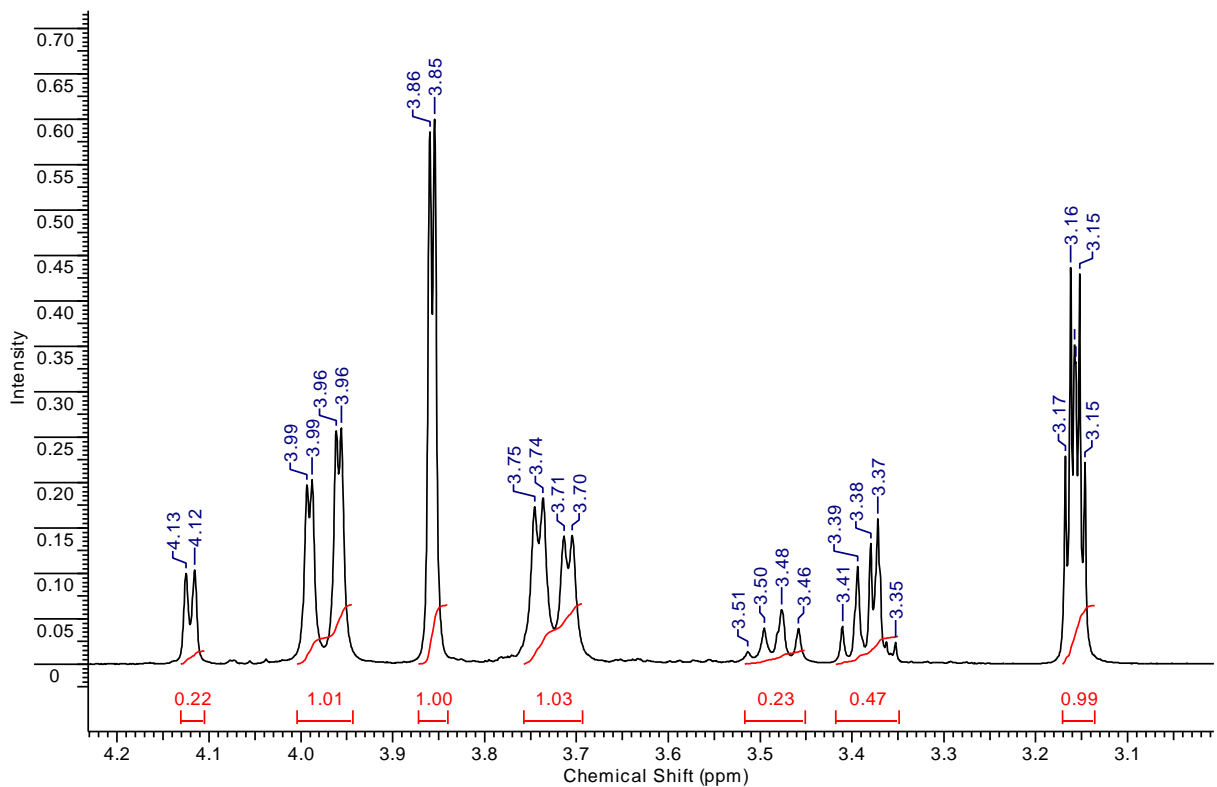
Espectro RMN ^{13}C do catalisador **2e**.

Espectros de RMN ^1H , ^{13}C , Cosy ^1H - ^1H E HSQC ^1H - ^{13}C dos epoxi-álcoois

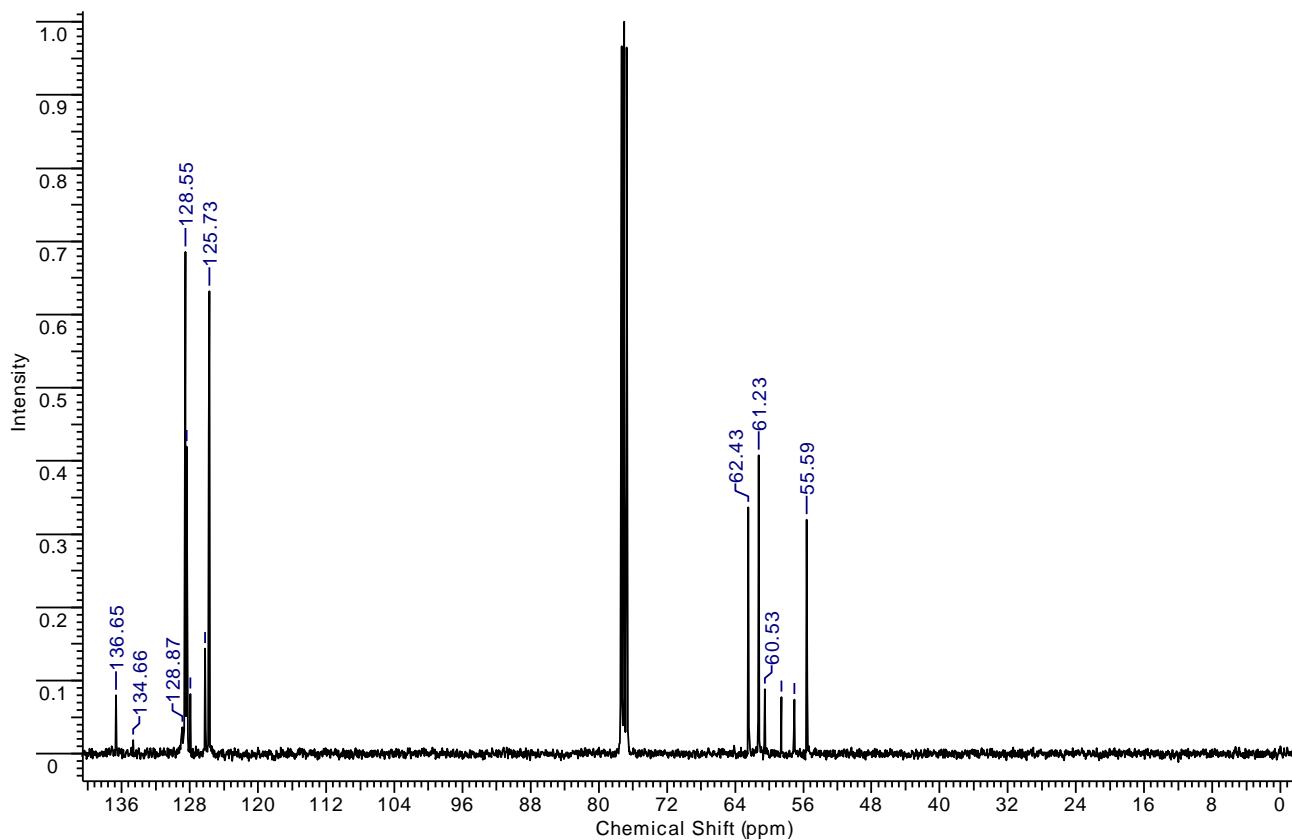
5a-h



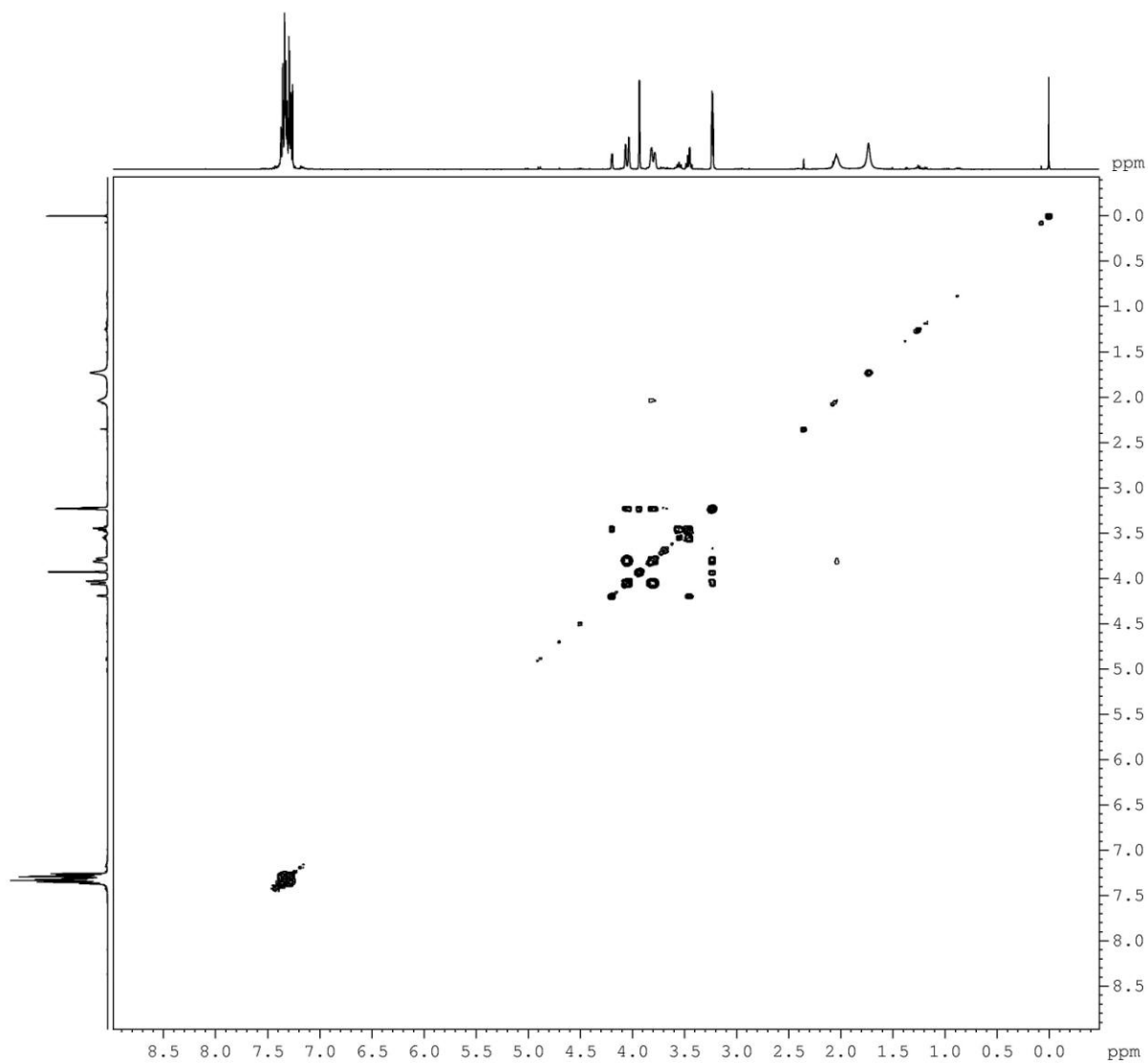
Espectro RMN ^1H do epóxido 5a.



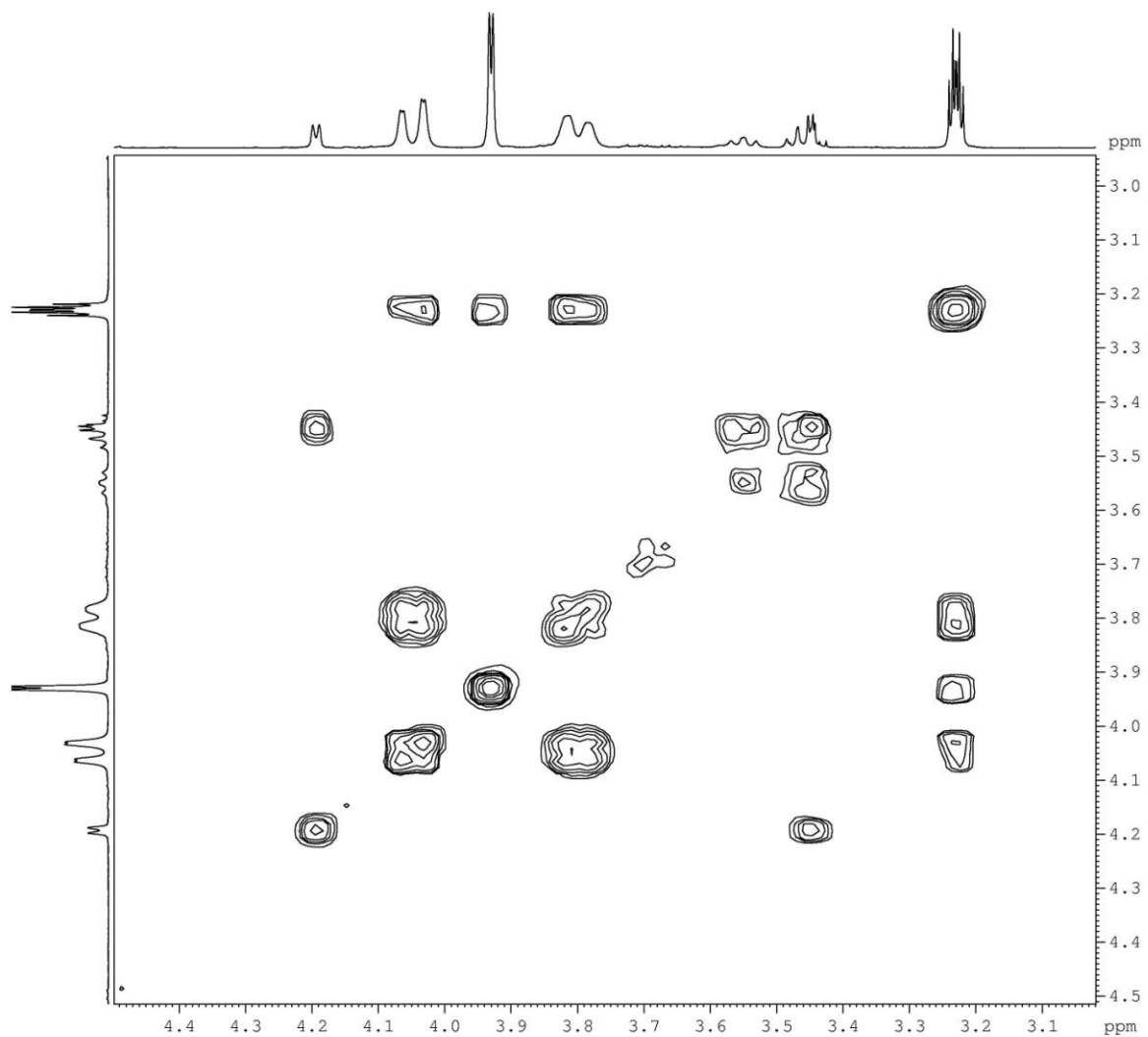
Região expandida do espectro RMN ^1H do epóxido 5a.



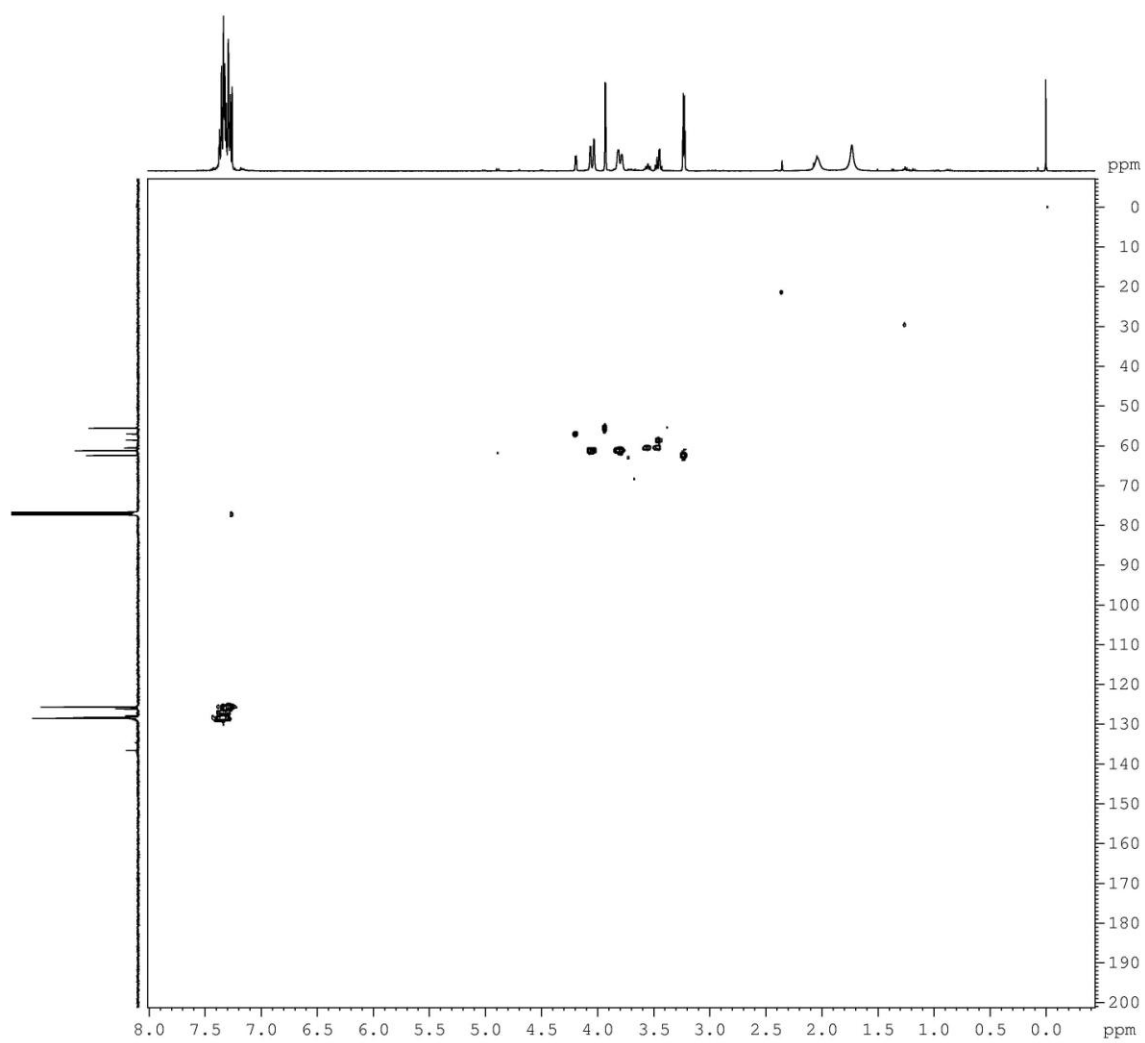
Espectro RMN ^{13}C do epóxido **5a**.



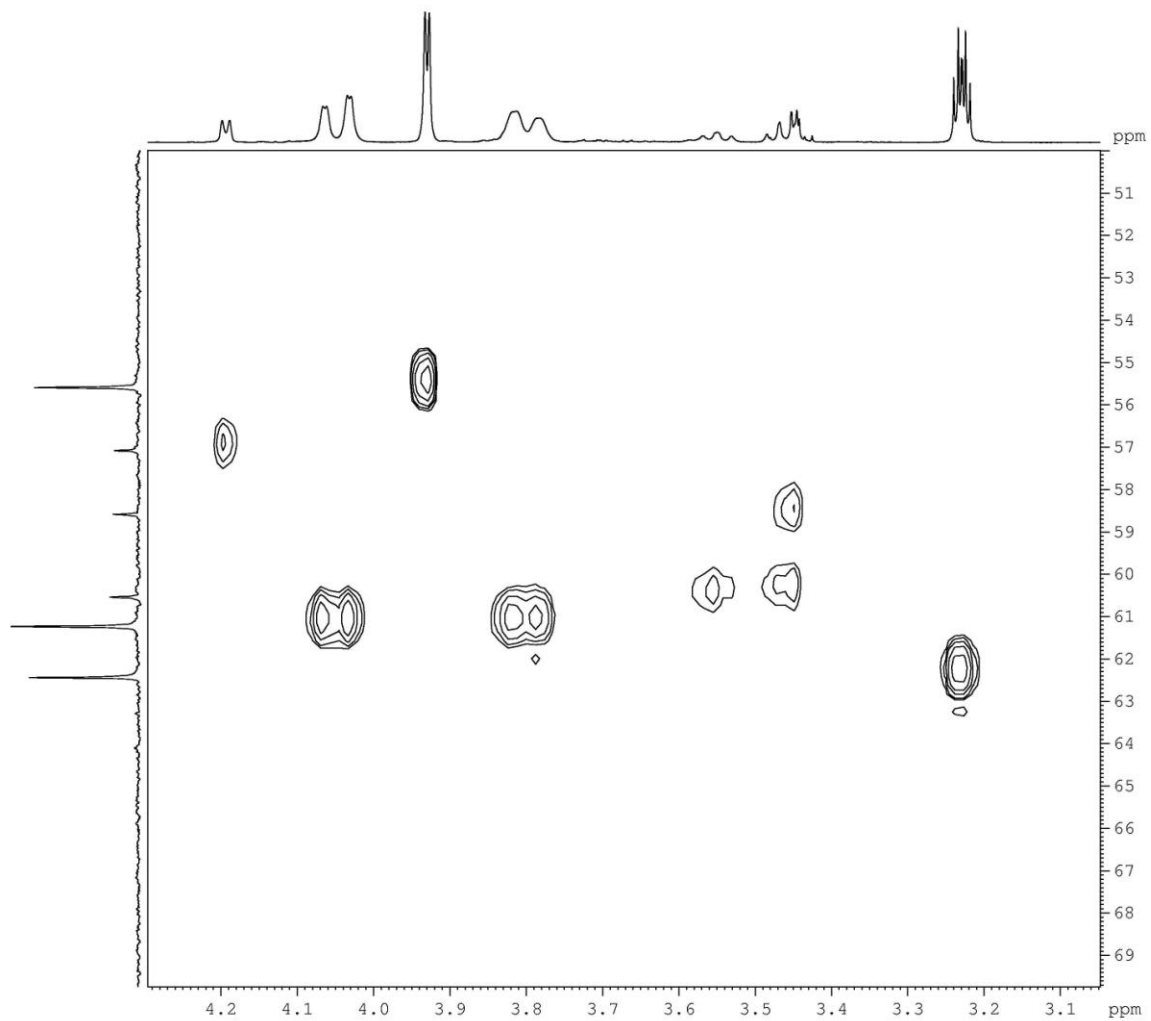
Espectro RMN Cosy ^1H - ^1H do epóxido **5a**.



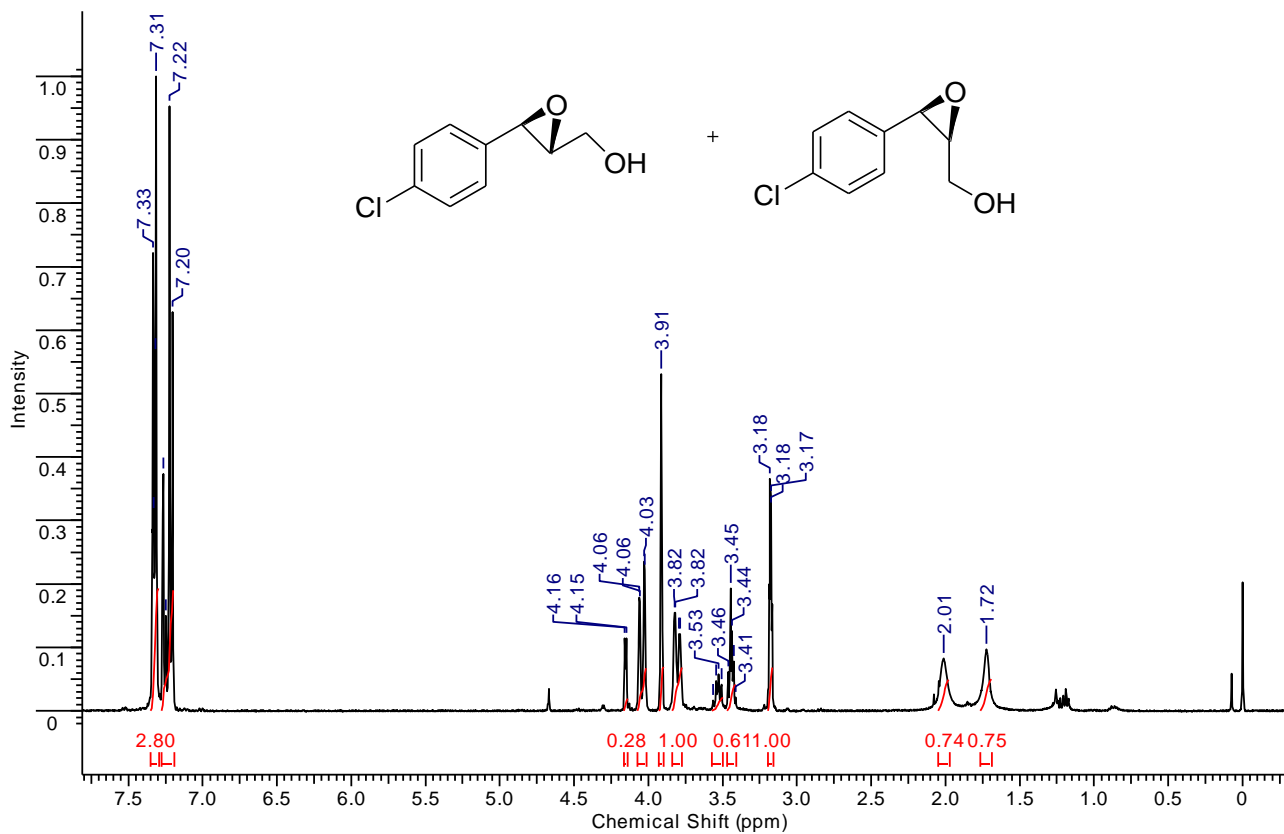
Região expandida do espectro RMN Cosy ^1H - ^1H do epóxido **5a**.



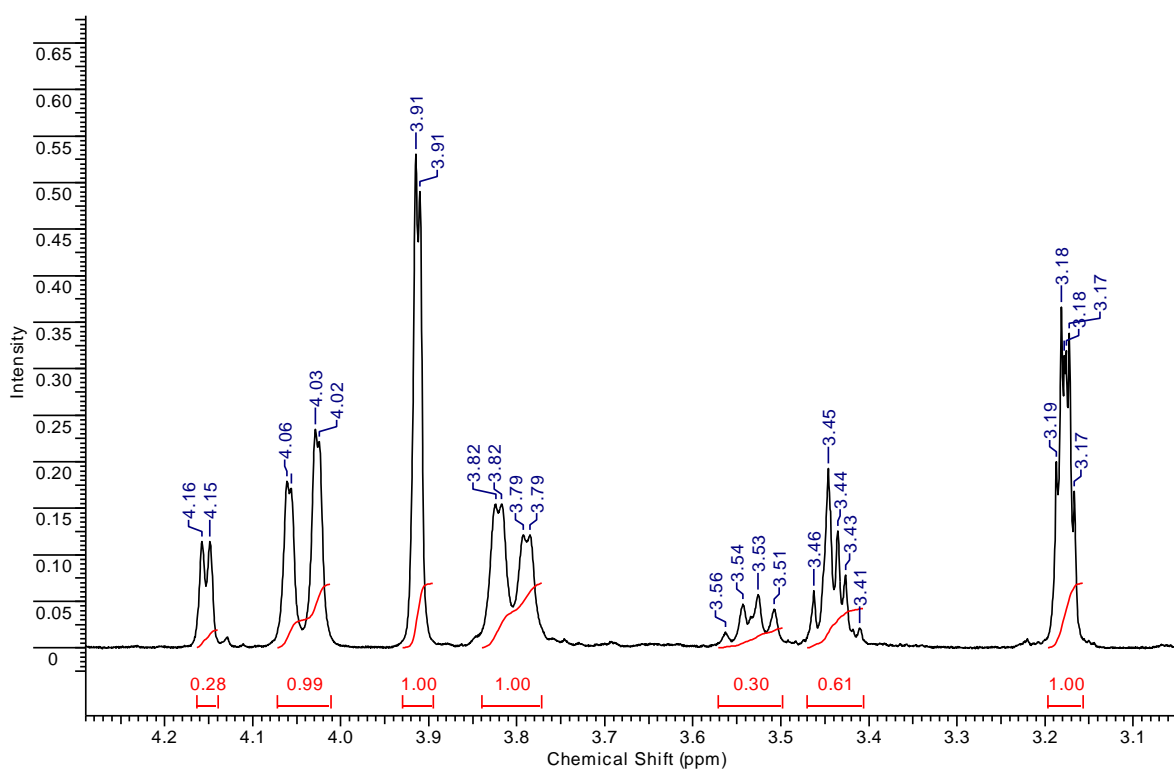
Espectro RMN HSQC ^1H - ^{13}C do epóxido **5a**.



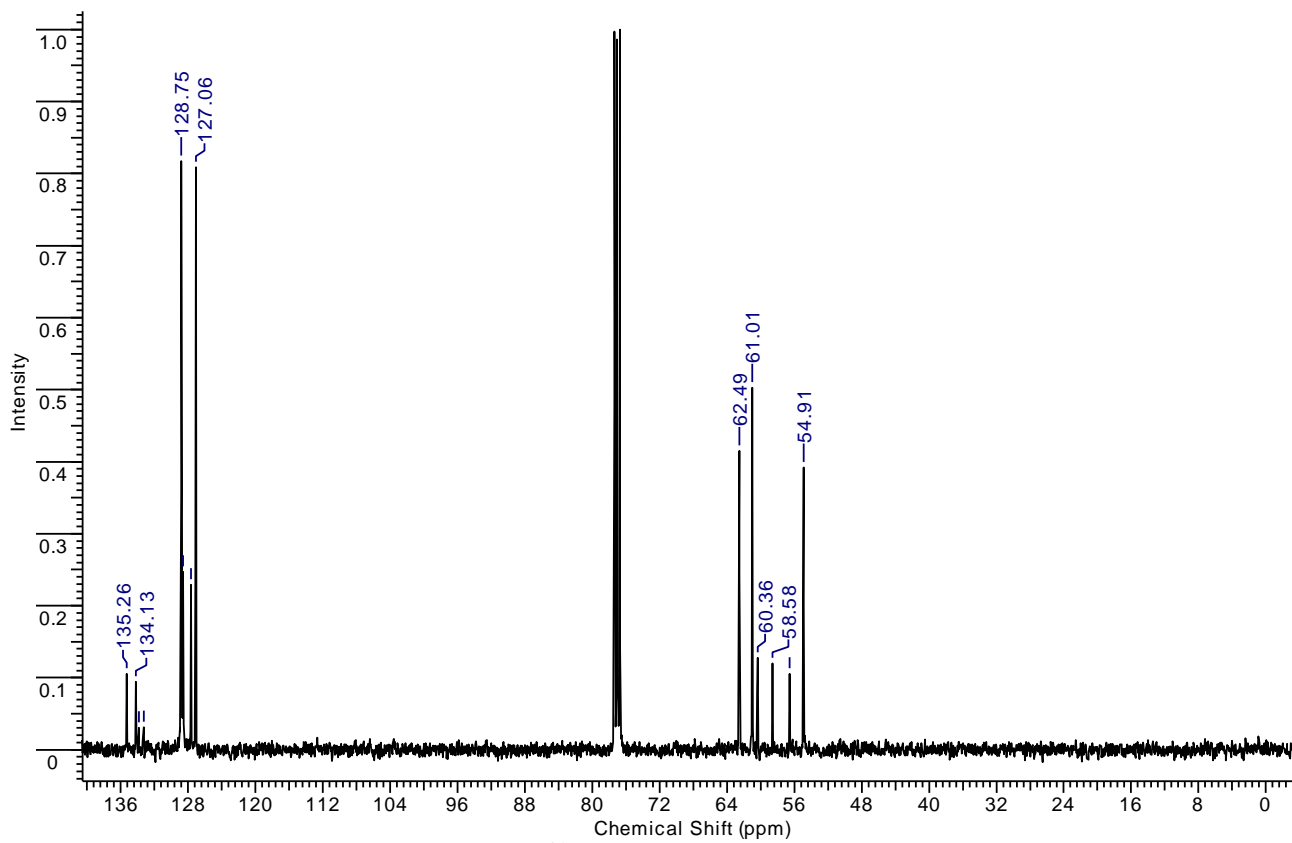
Região expandida do espectro RMN HSQC ^1H - ^{13}C do epóxido **5a**.



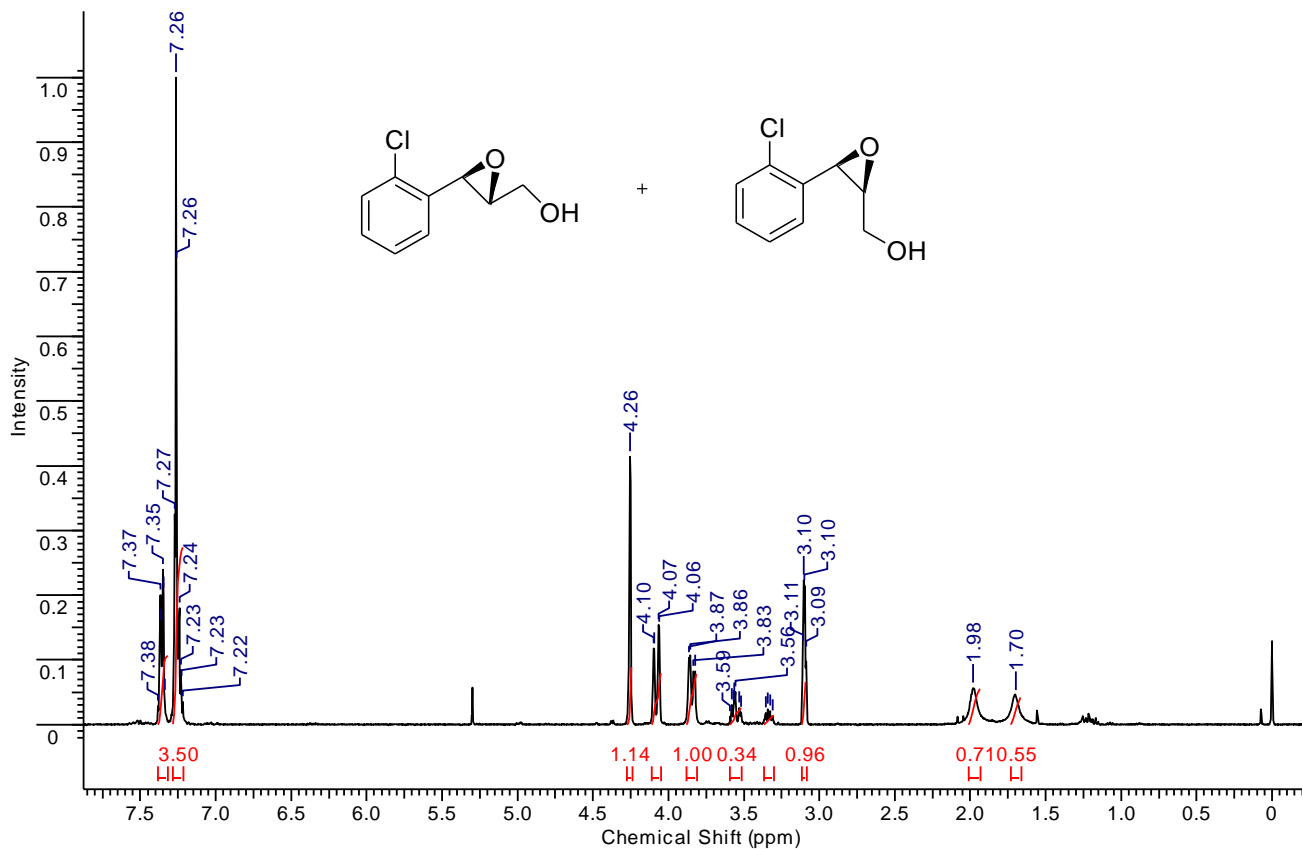
Espectro RMN ¹H do epóxido 5b.



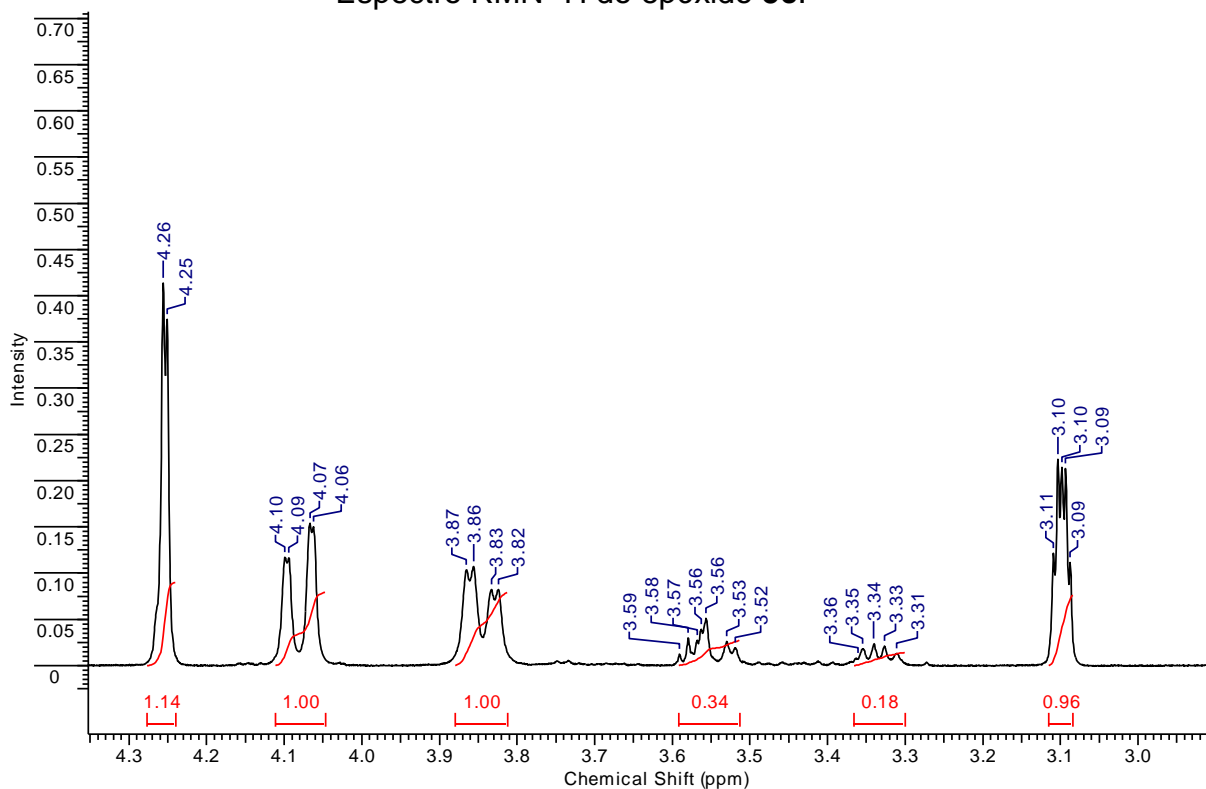
Região expandida do espectro RMN ¹H do epóxido 5b.



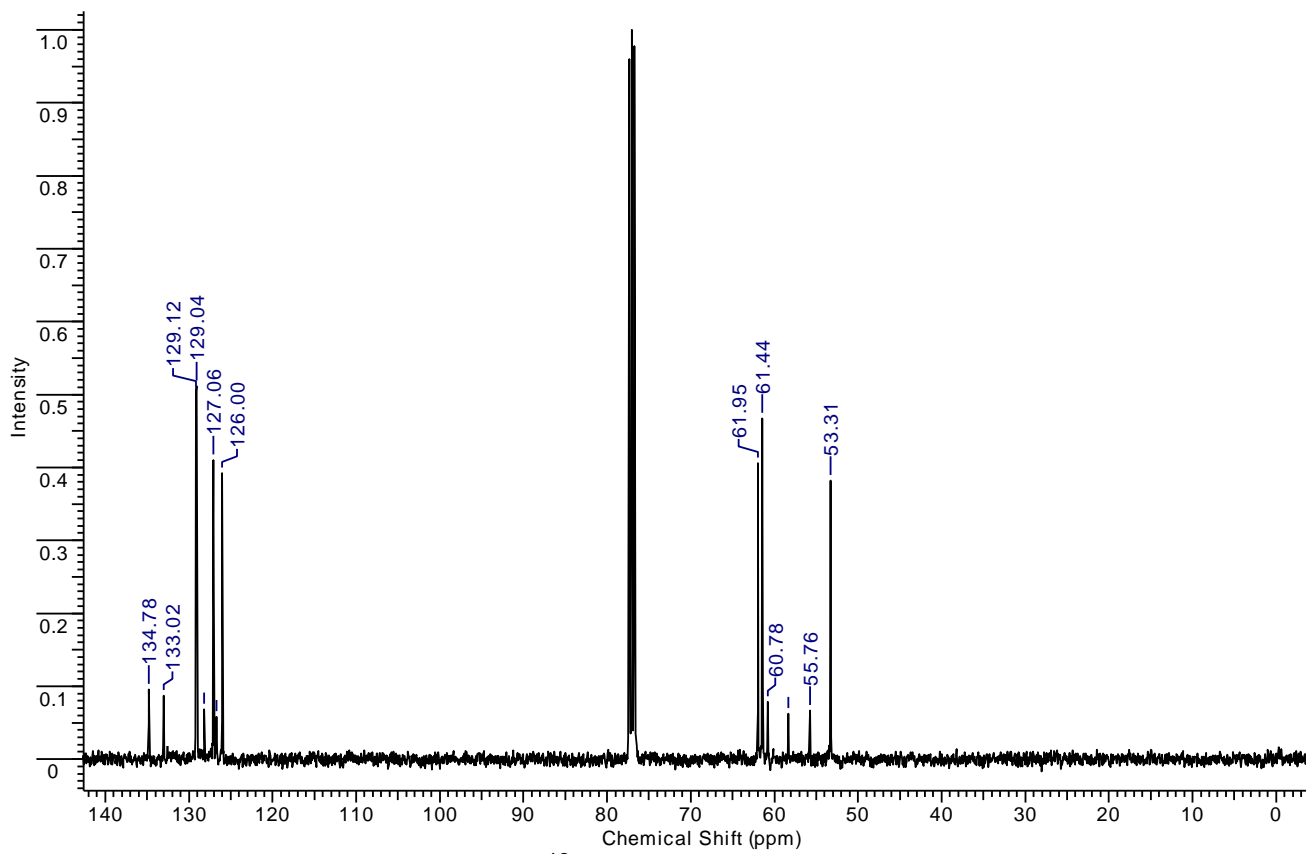
Espectro RMN ^{13}C do epóxido **5b**.



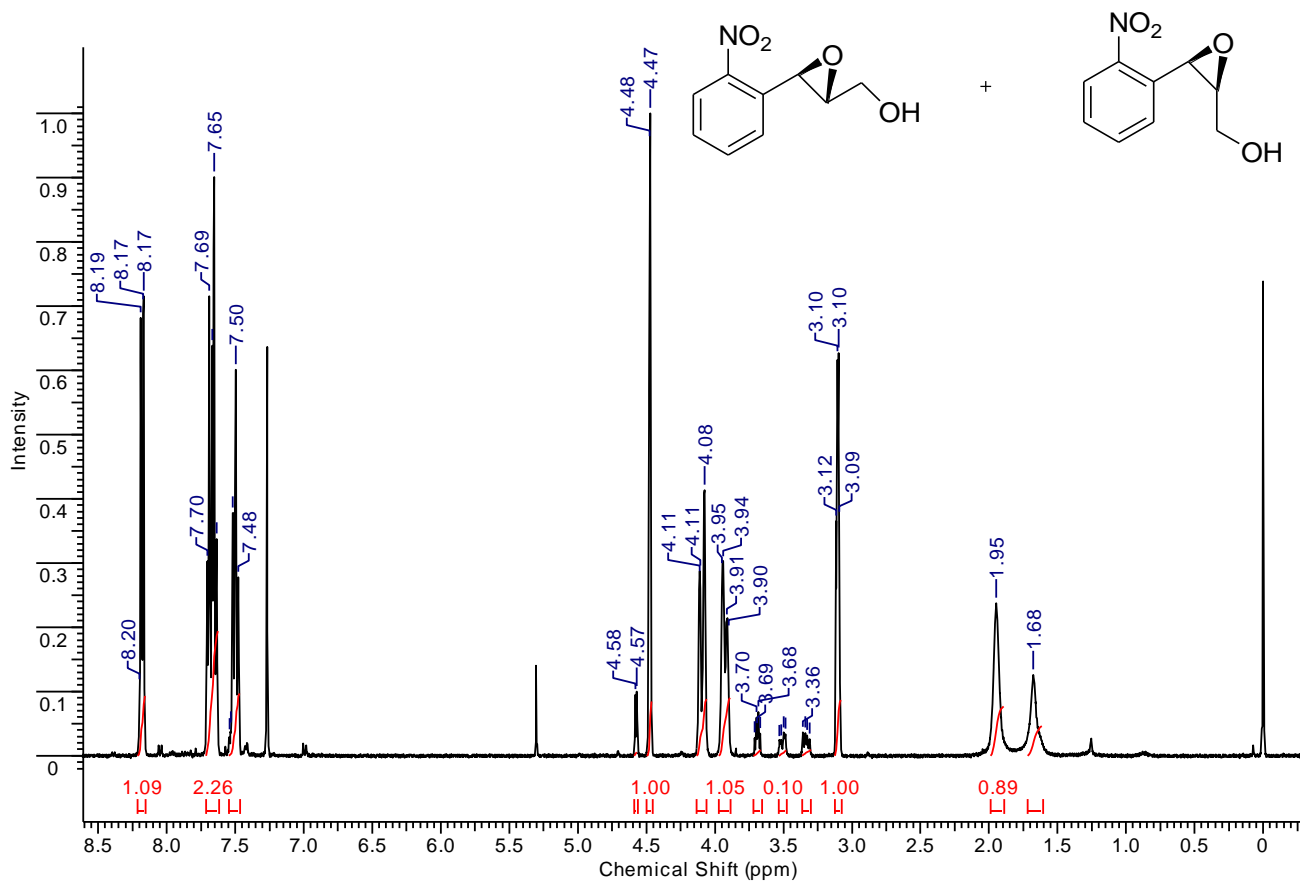
Espectro RMN ^1H do epóxido **5c**.



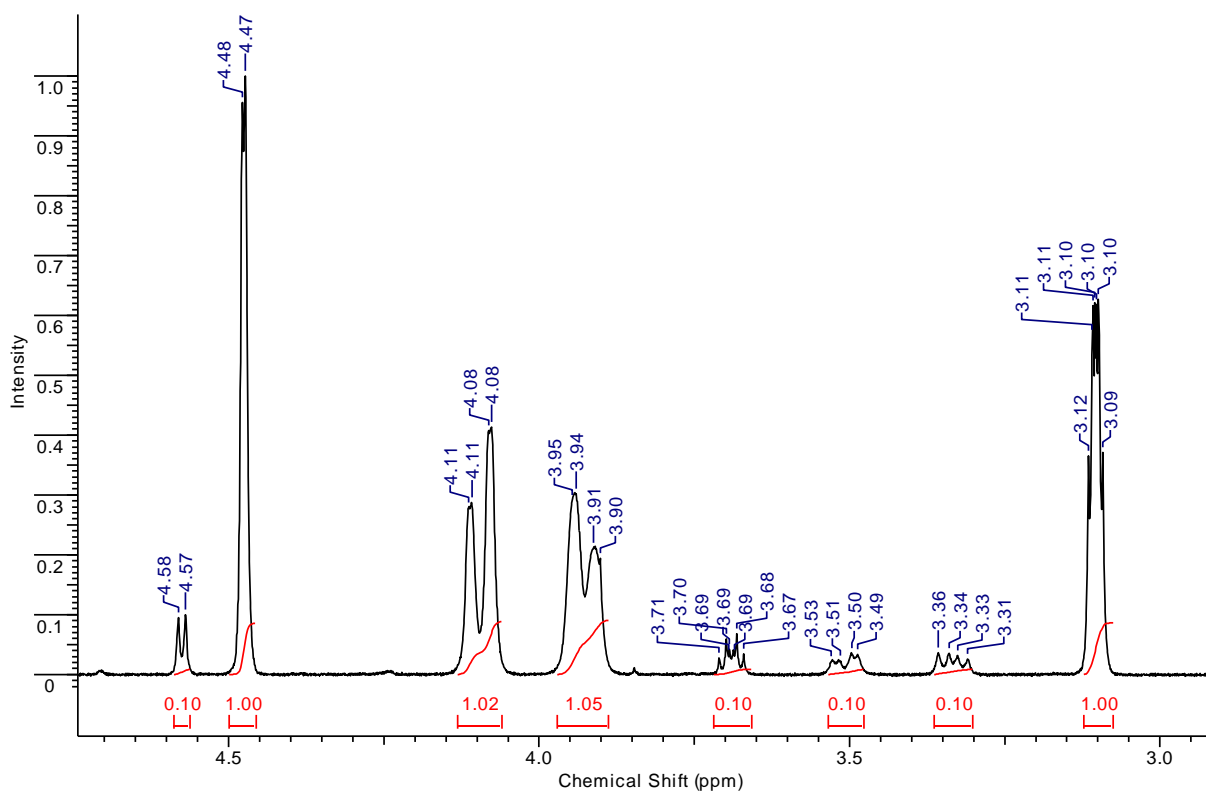
Região expandida do espectro RMN ^1H do epóxido **5c**.



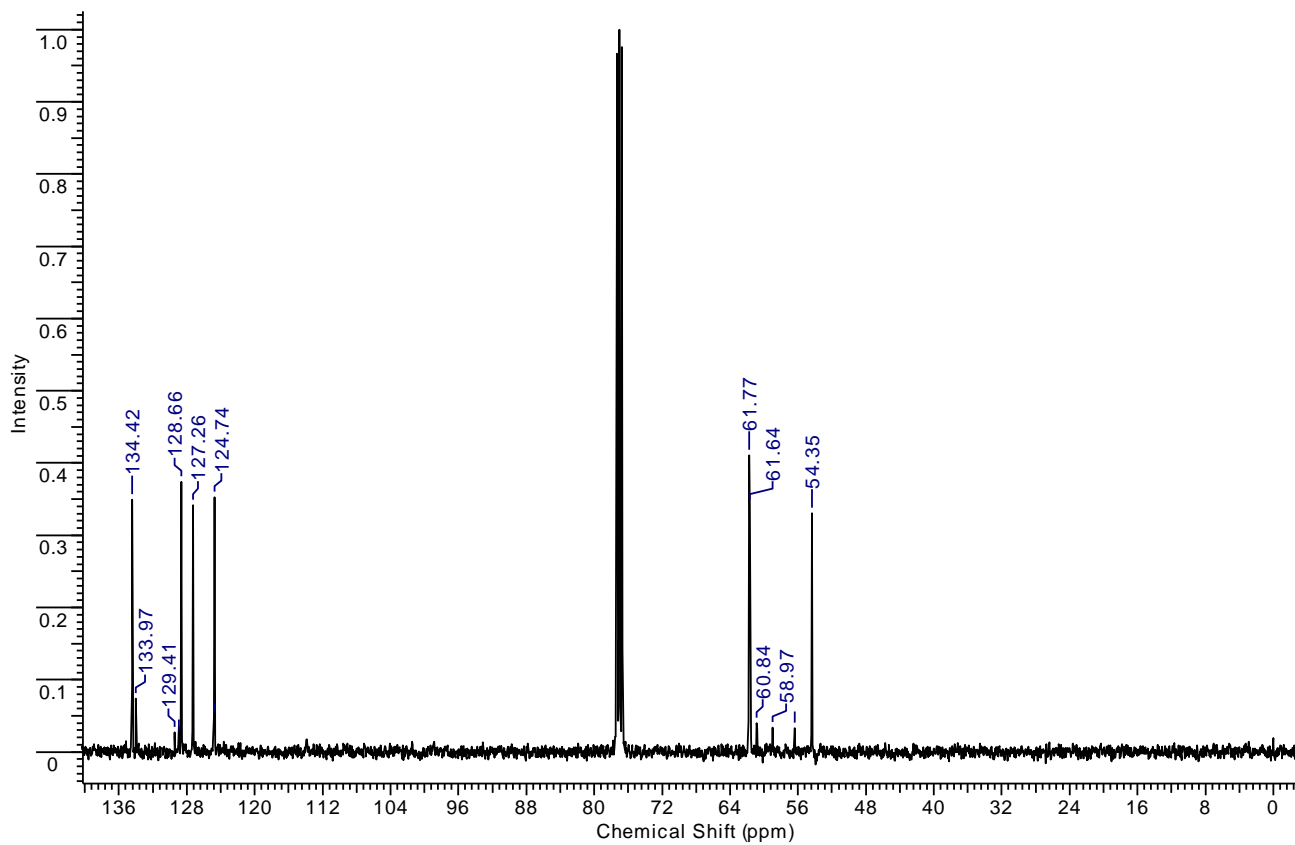
Espectro RMN ^{13}C do epóxido **5c**.



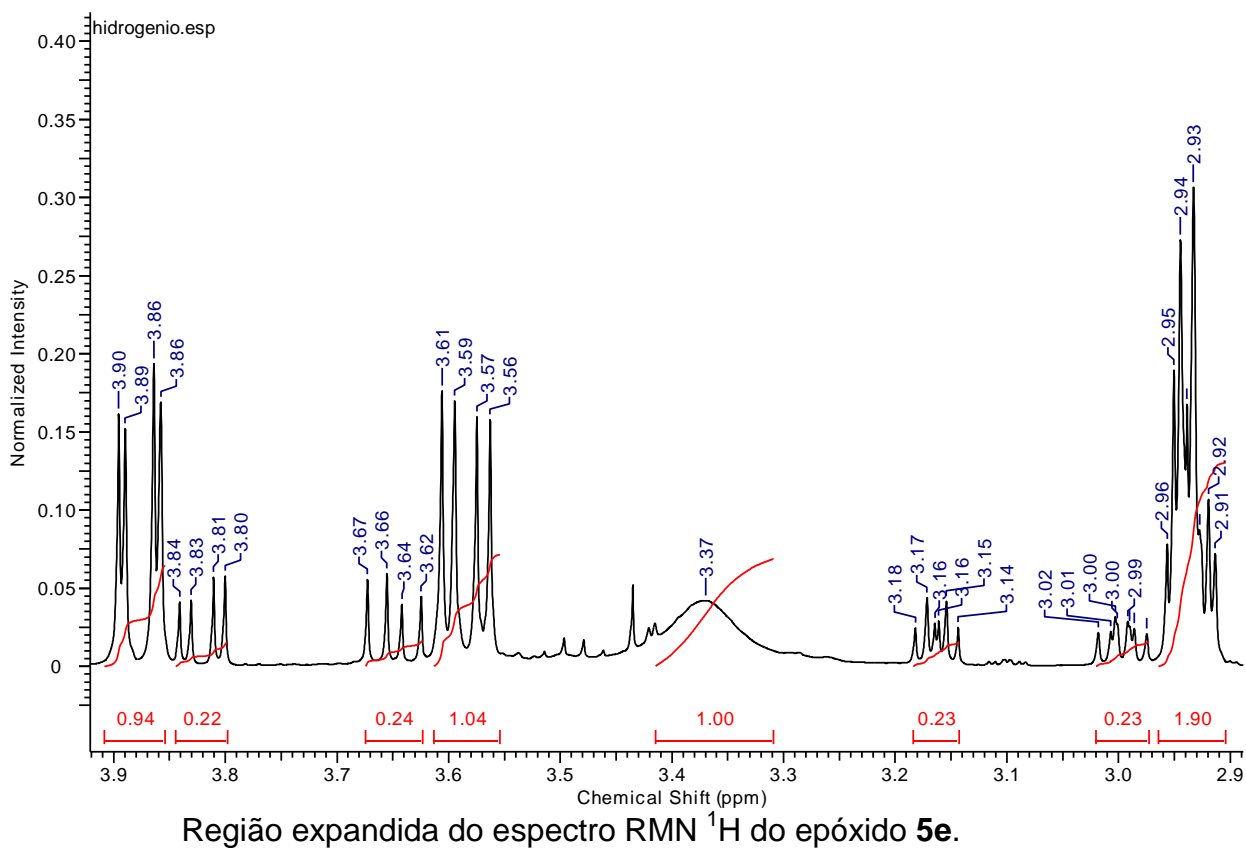
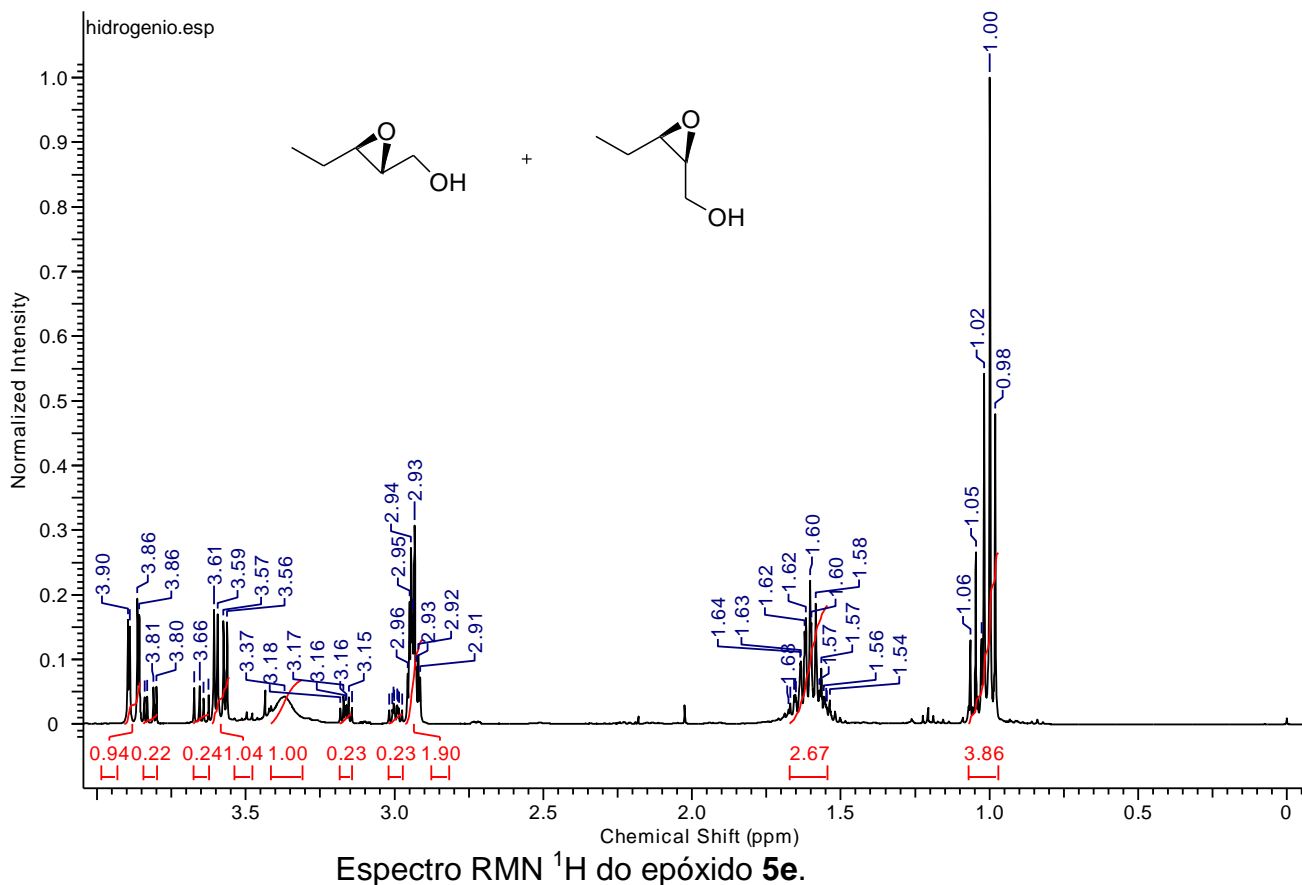
Espectro RMN ^1H do epóxido **5d**.

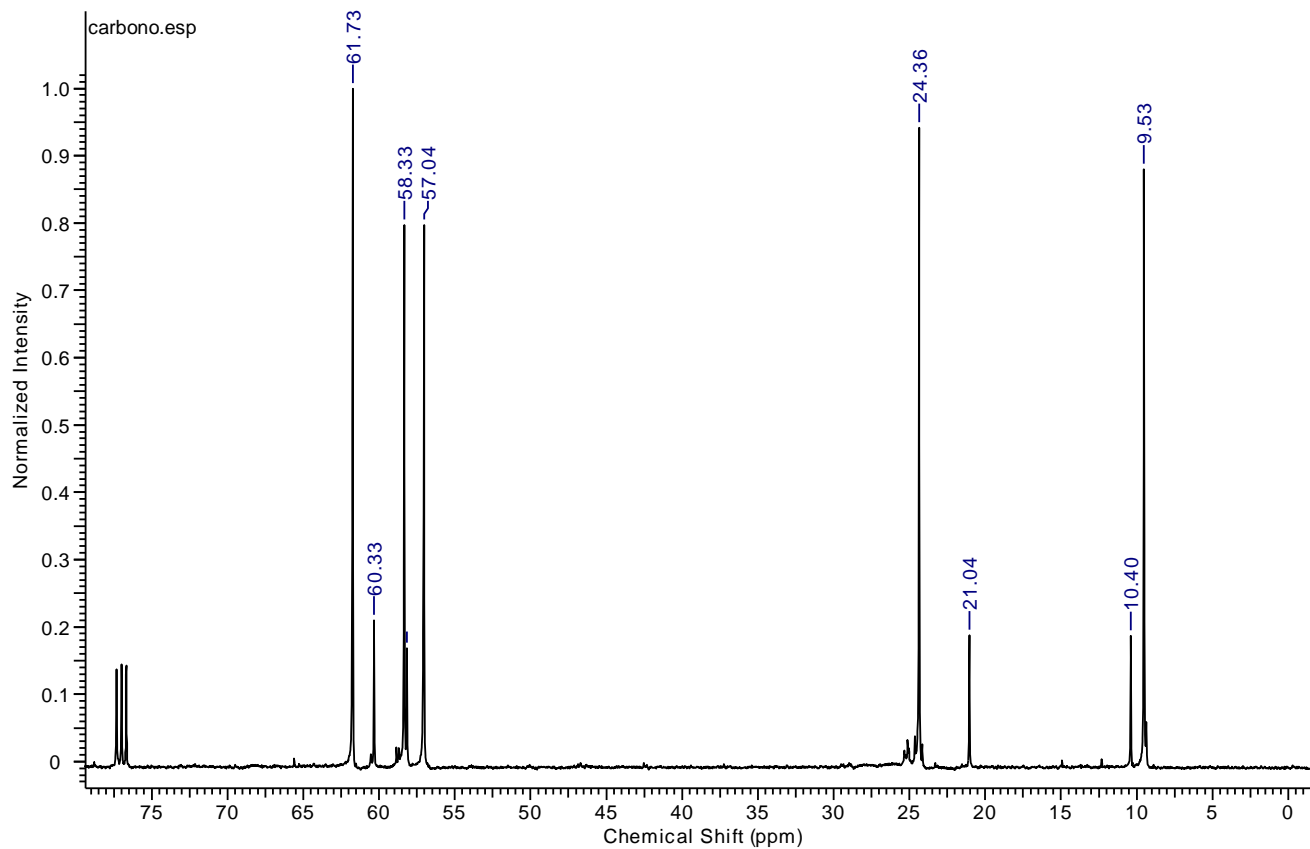


Região expandida do espectro RMN ^1H do epóxido **5d**.

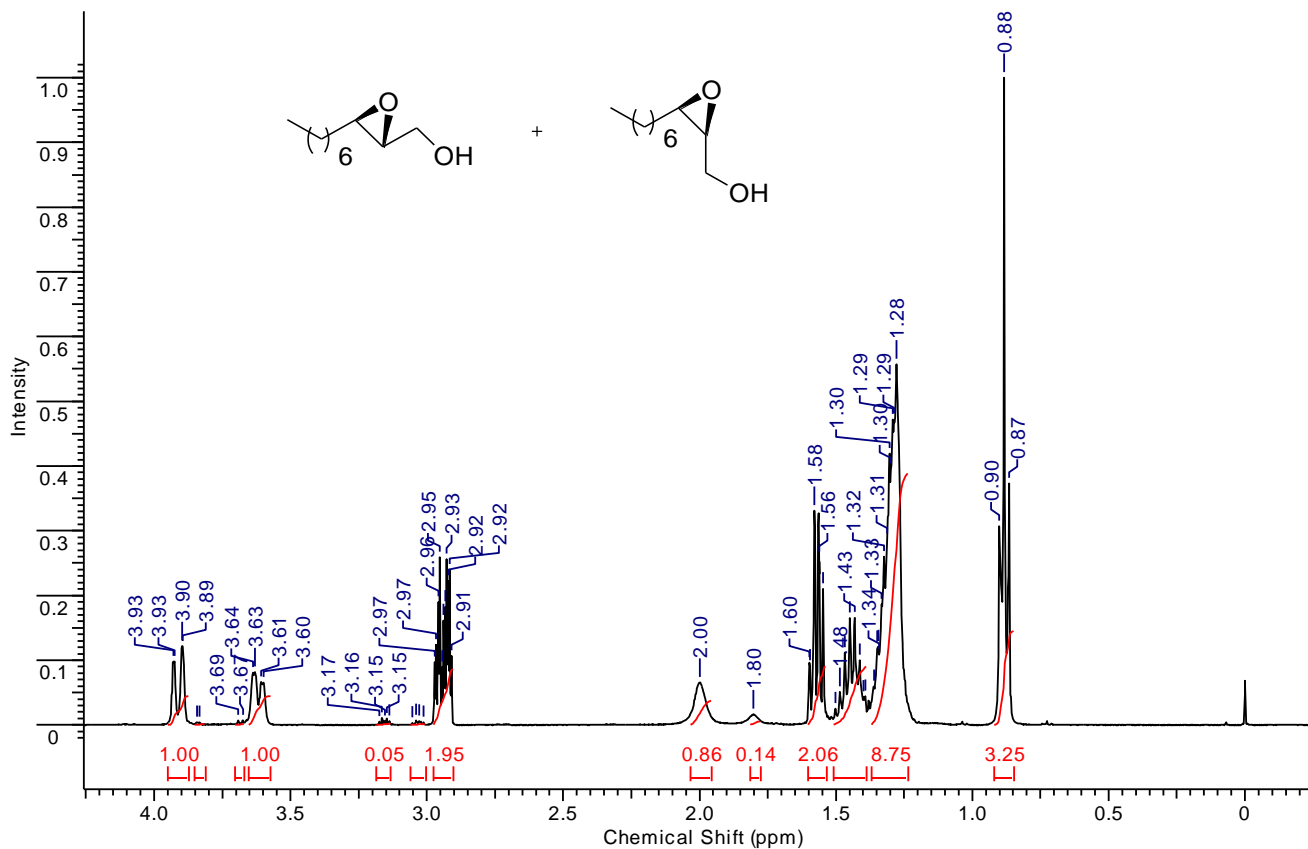


Espectro RMN ^{13}C do epóxido **5d**.

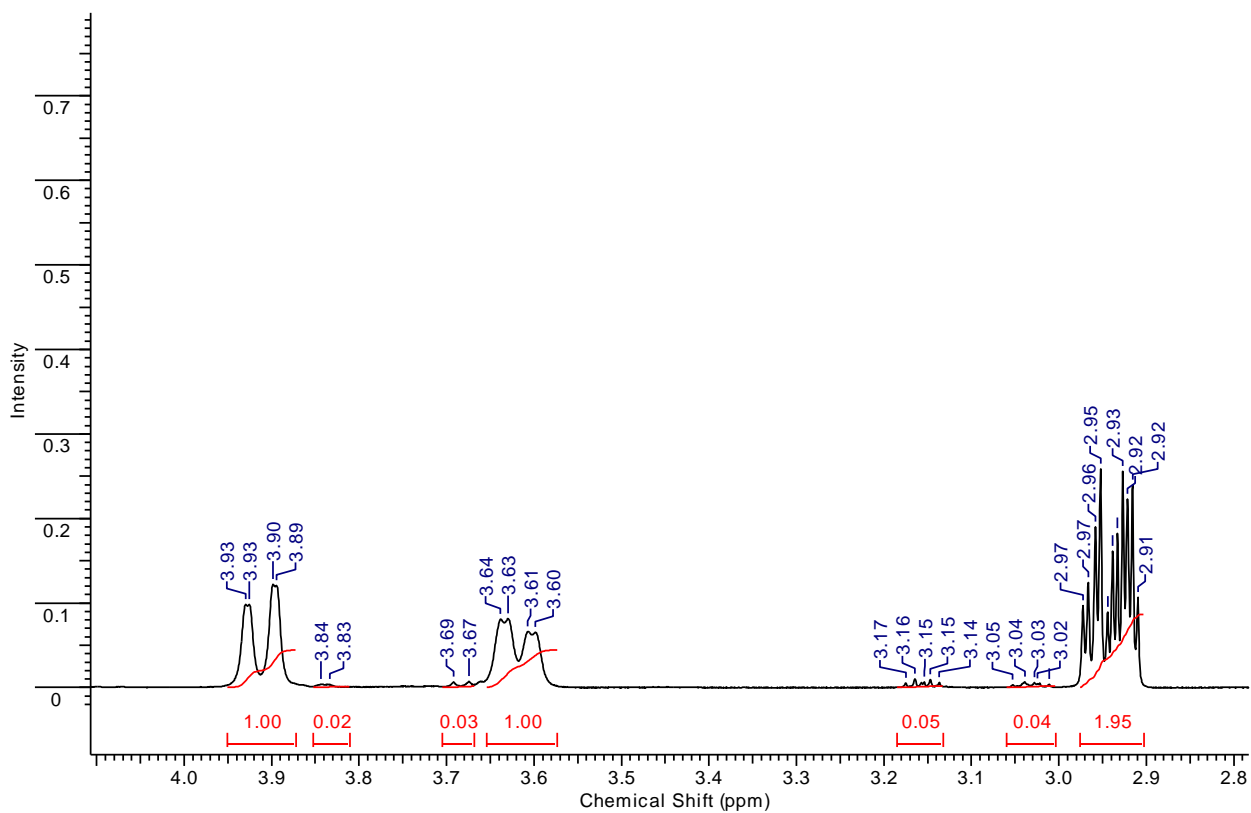




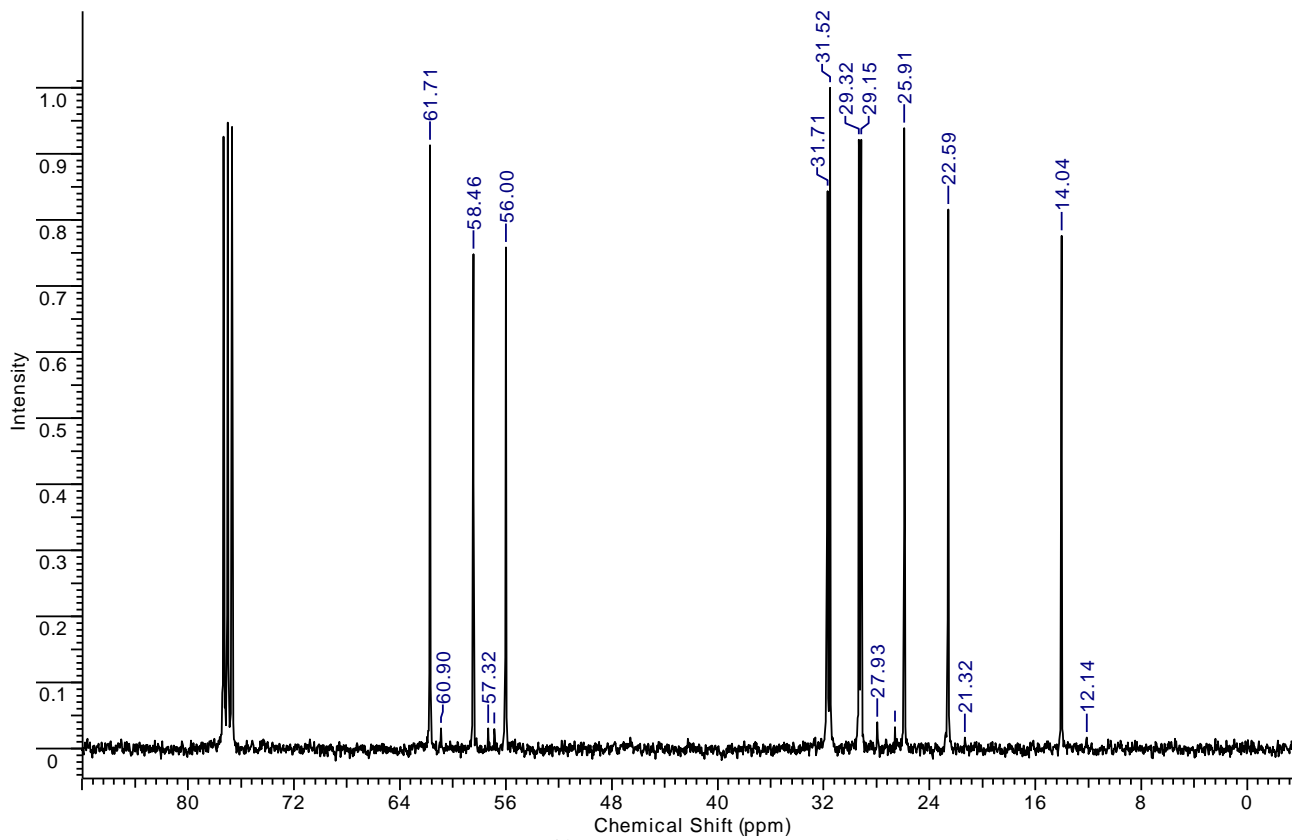
Espectro RMN ^{13}C do epóxido **5e**.



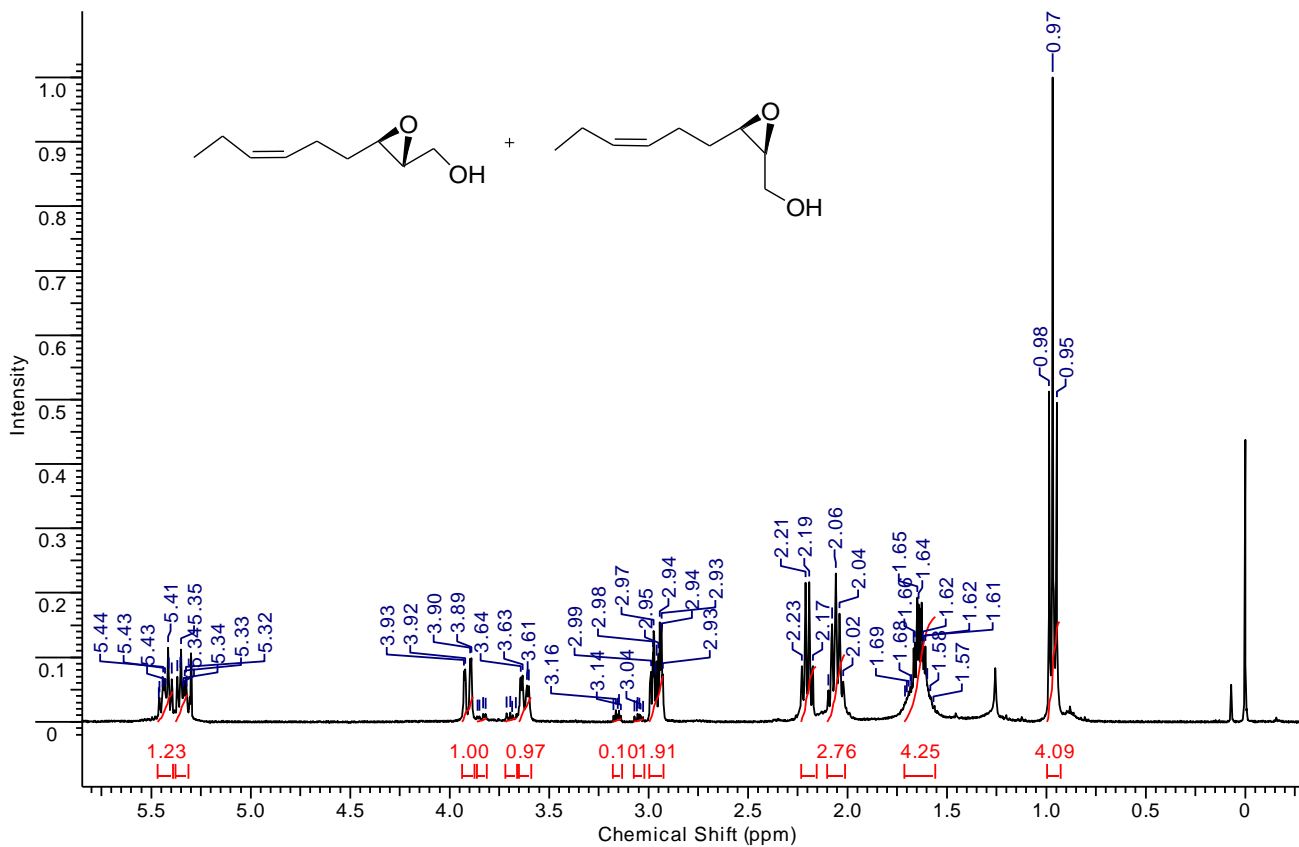
Espectro RMN ^1H do epóxido **5f**.



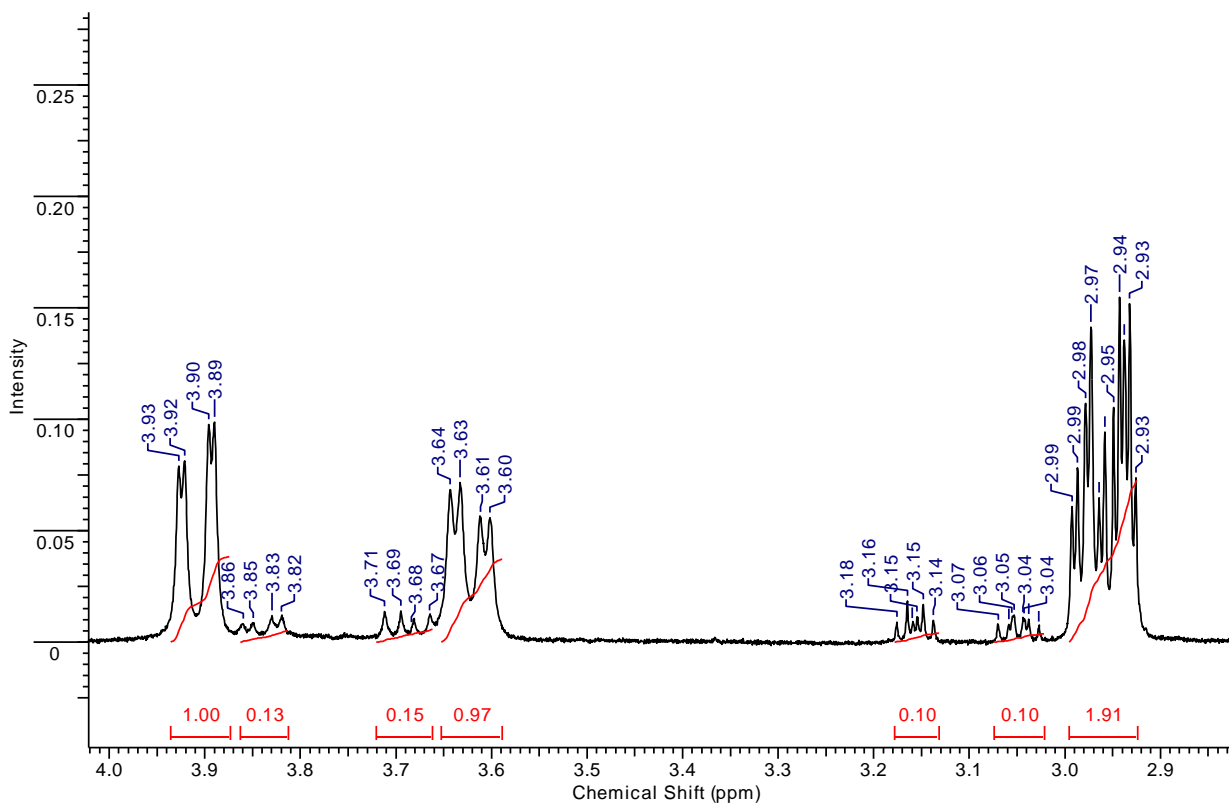
Região expandida do espectro RMN ^1H do epóxido **5f**.



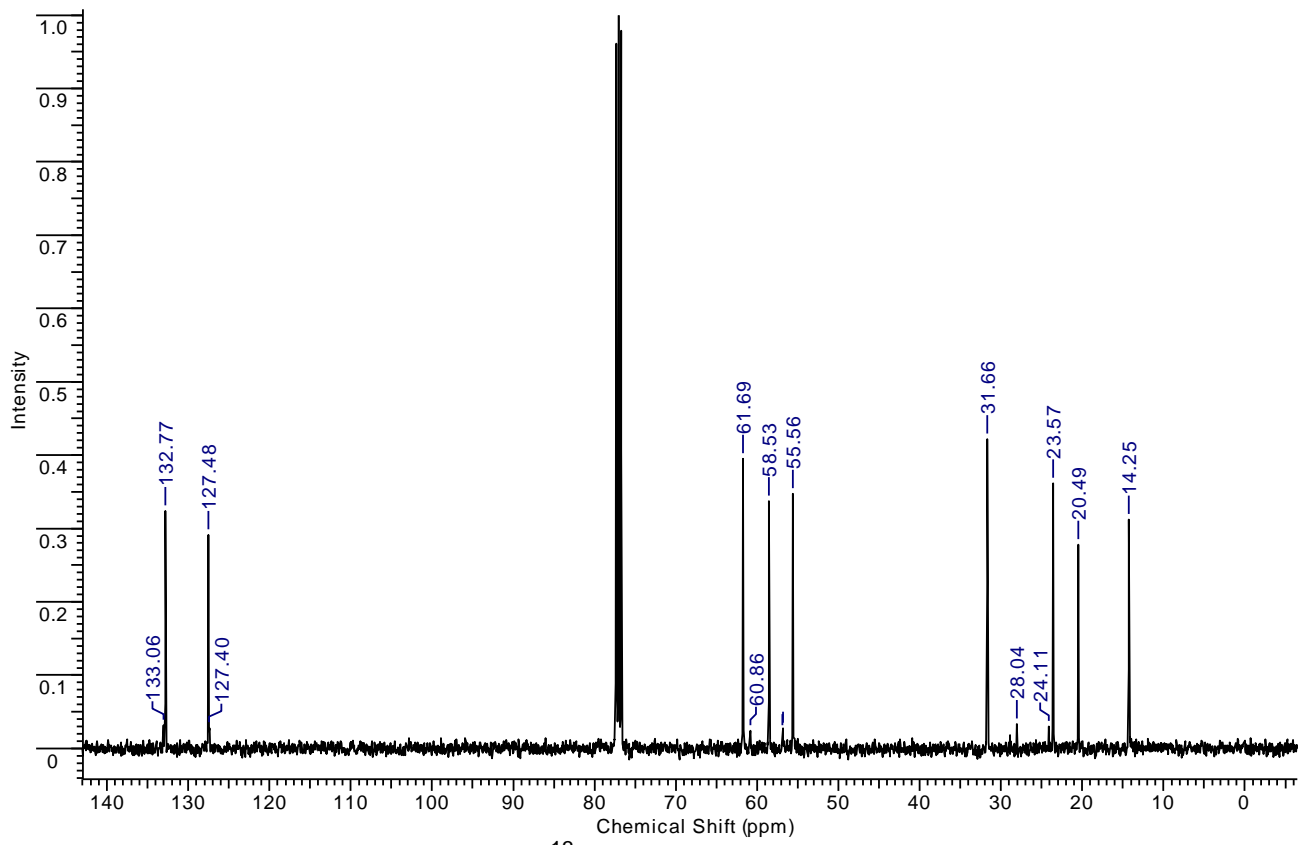
Espectro RMN ^{13}C do epóxido **5f**.



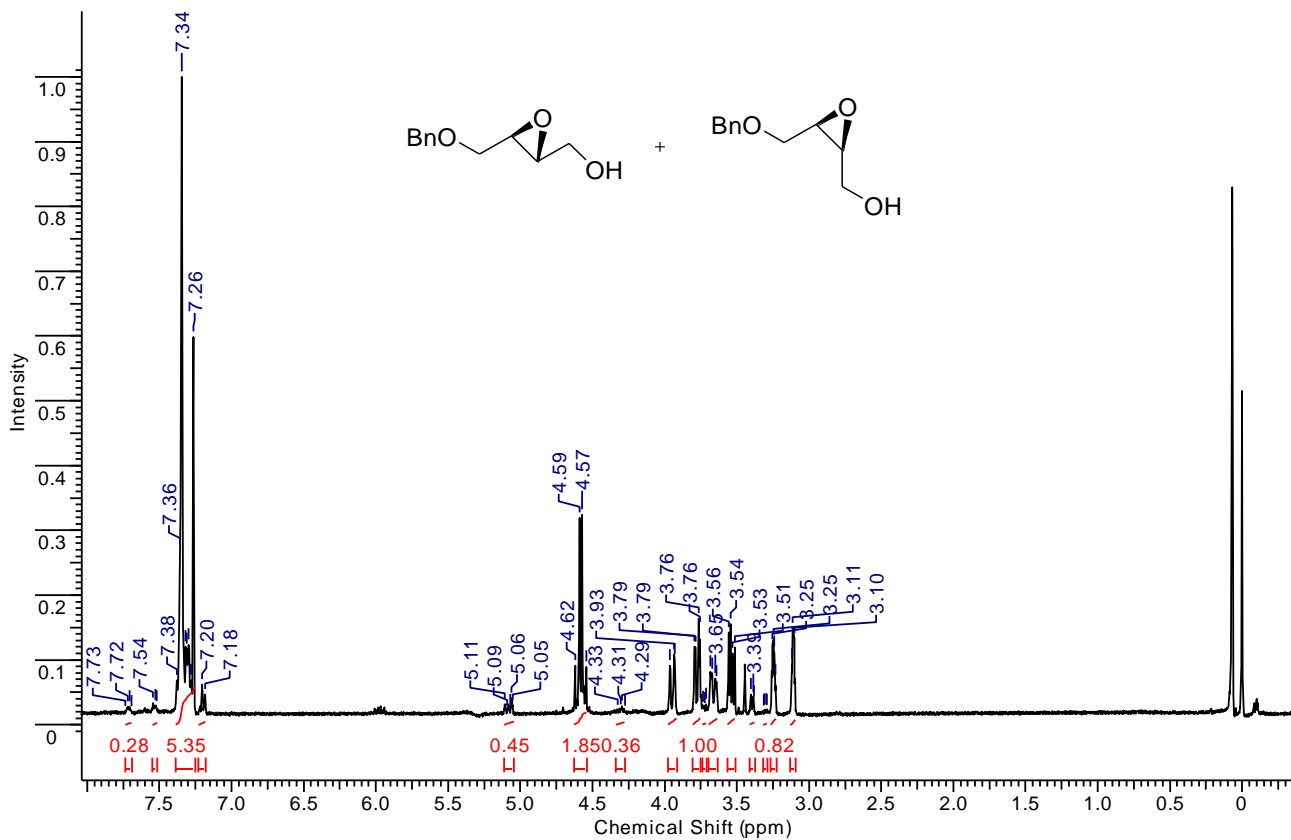
Espectro RMN ^1H do epóxido 5g.



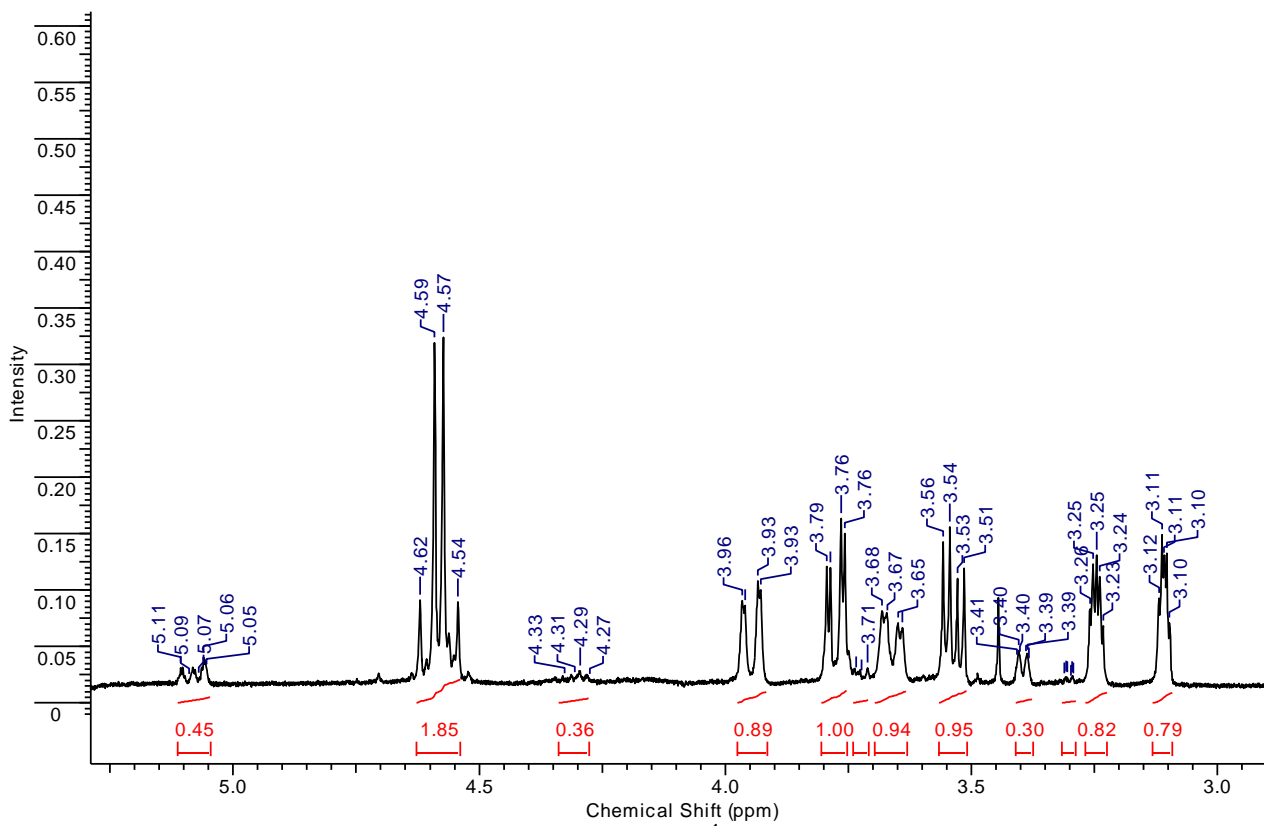
Região expandida do espectro RMN ^1H do epóxido 5g.



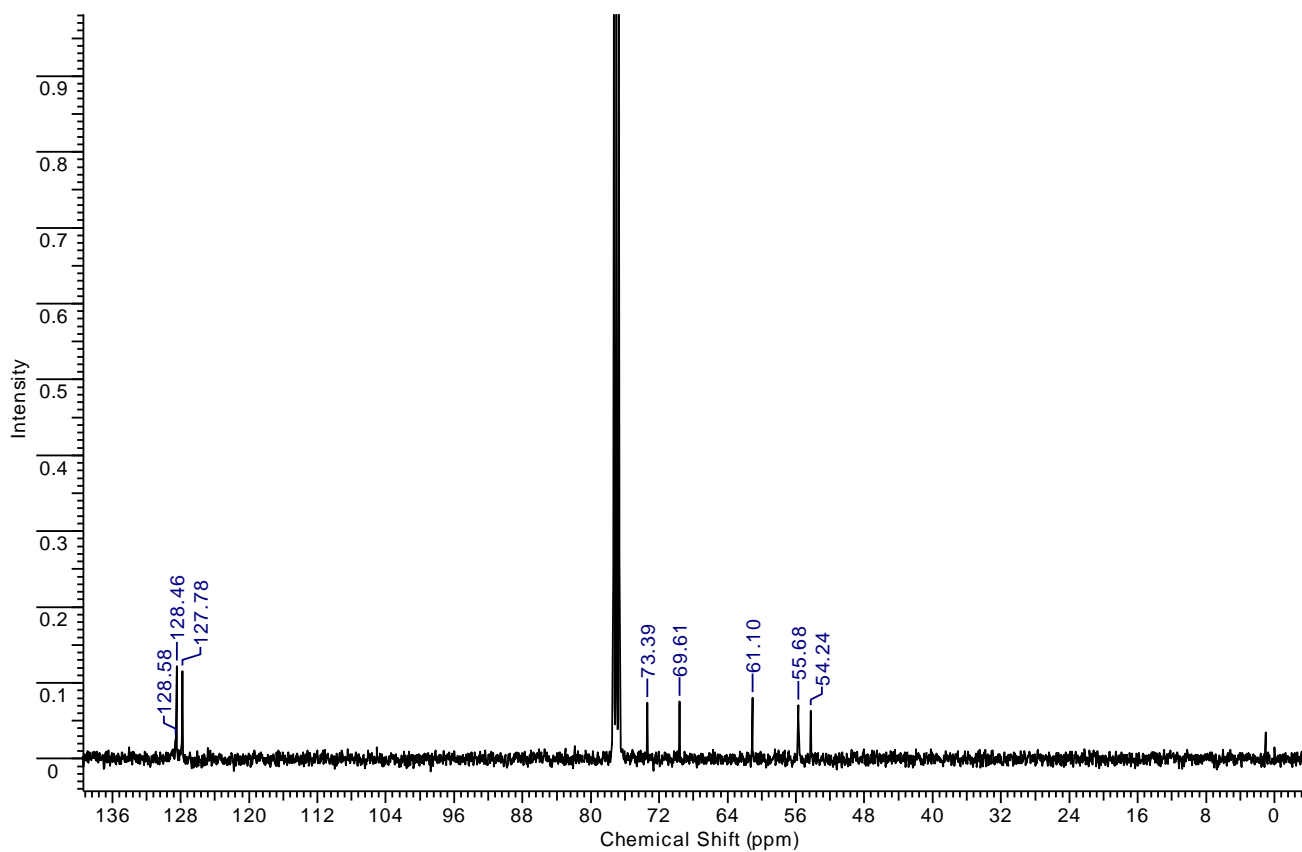
Espectro RMN ^{13}C do epóxido **5g**.



Espectro RMN ^1H do epóxido **5h**.

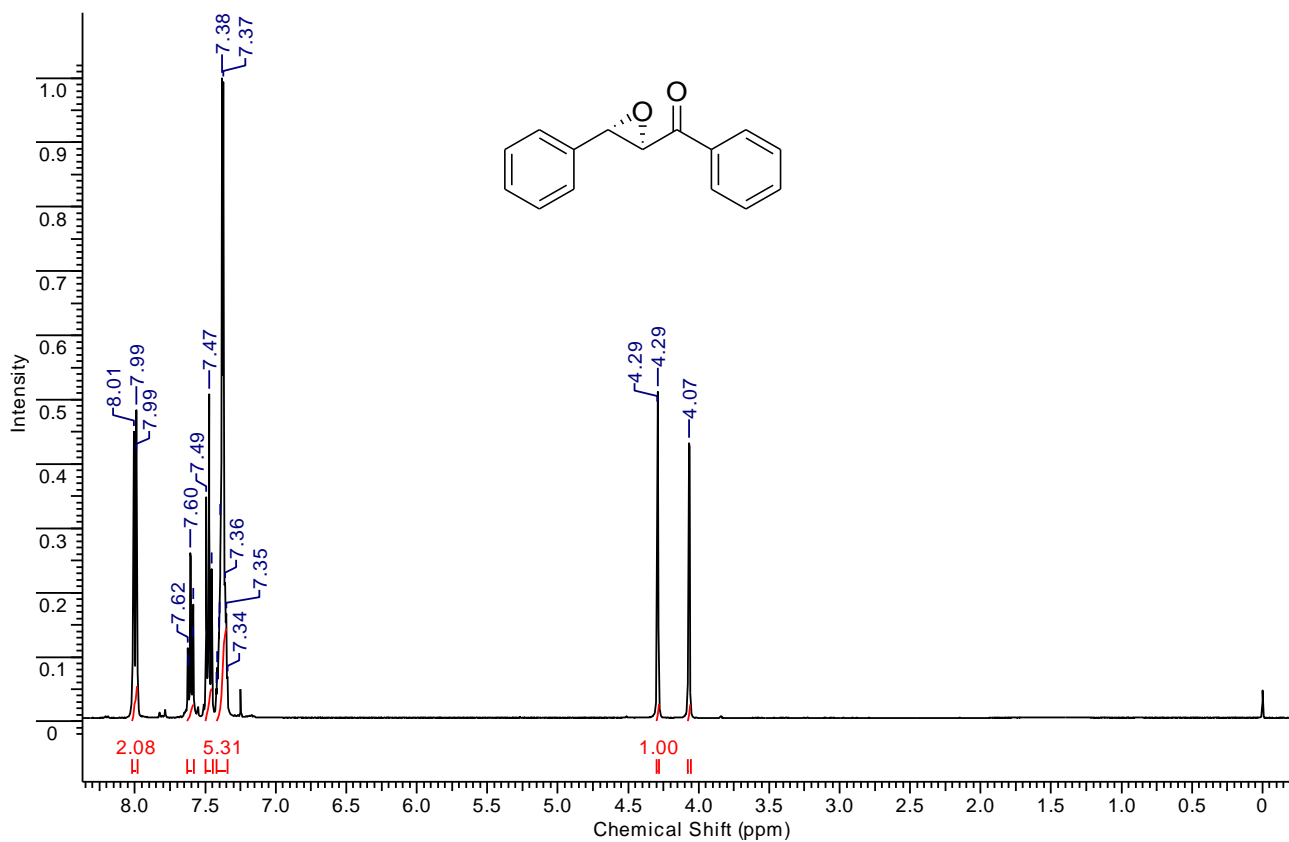


Região expandida do espectro RMN ^1H do epóxido **5h**.

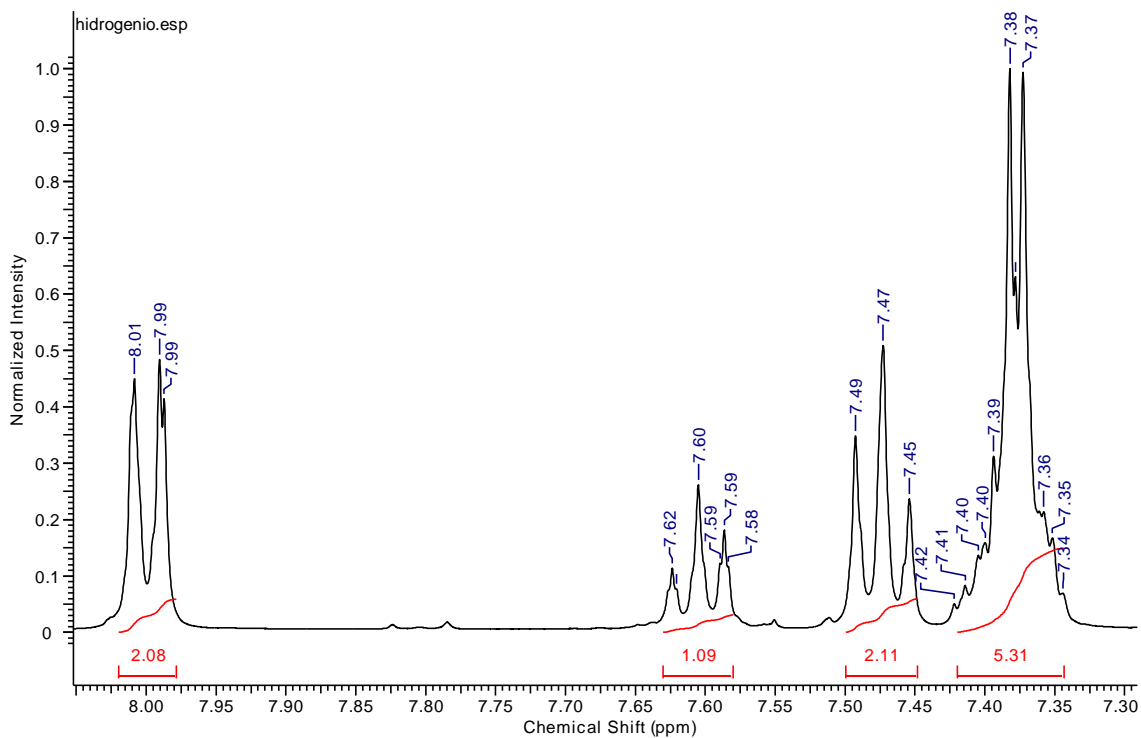


Espectro RMN ^{13}C do epóxido **5h**.

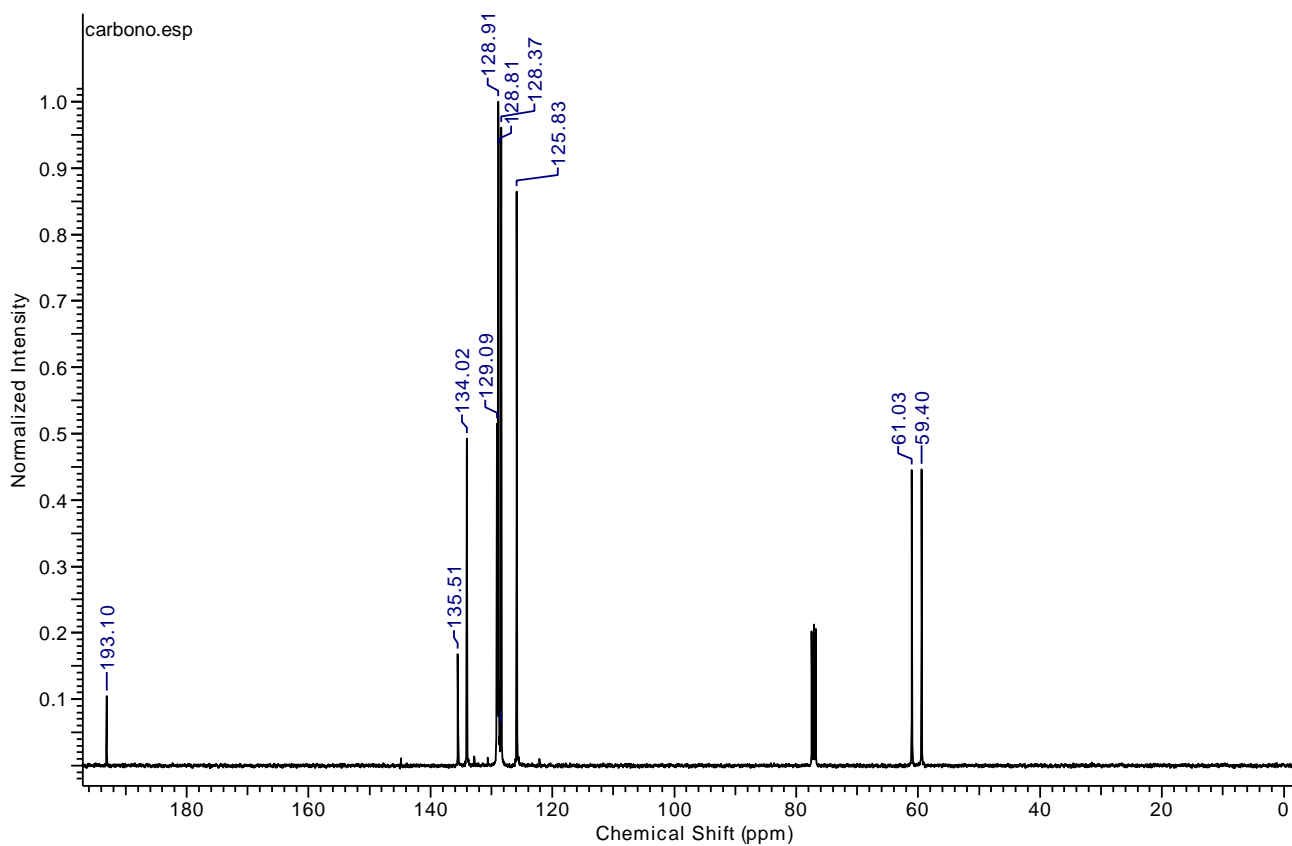
Espectros de RMN ^1H E ^{13}C das Epoxi-cetonas 6a-h



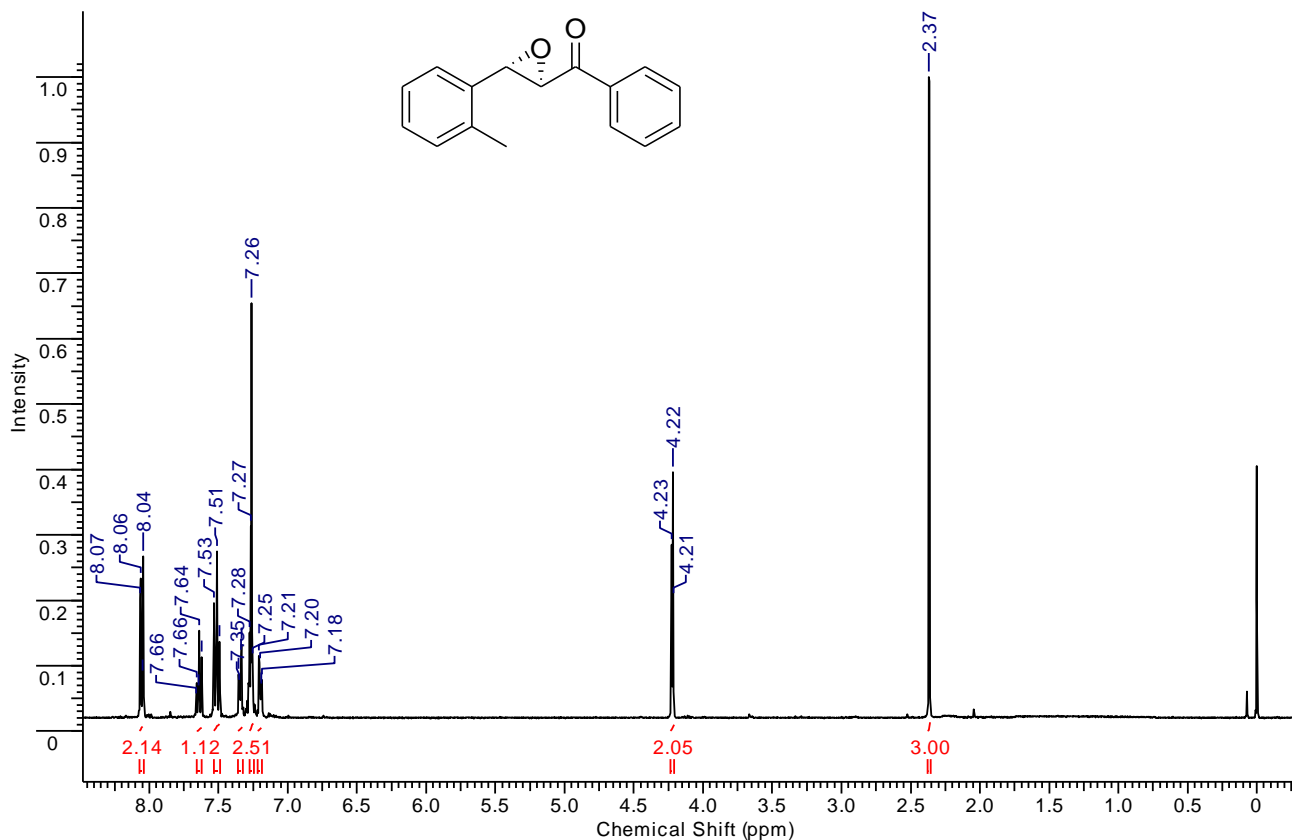
Espectro de RMN ^1H do epóxido 11a.



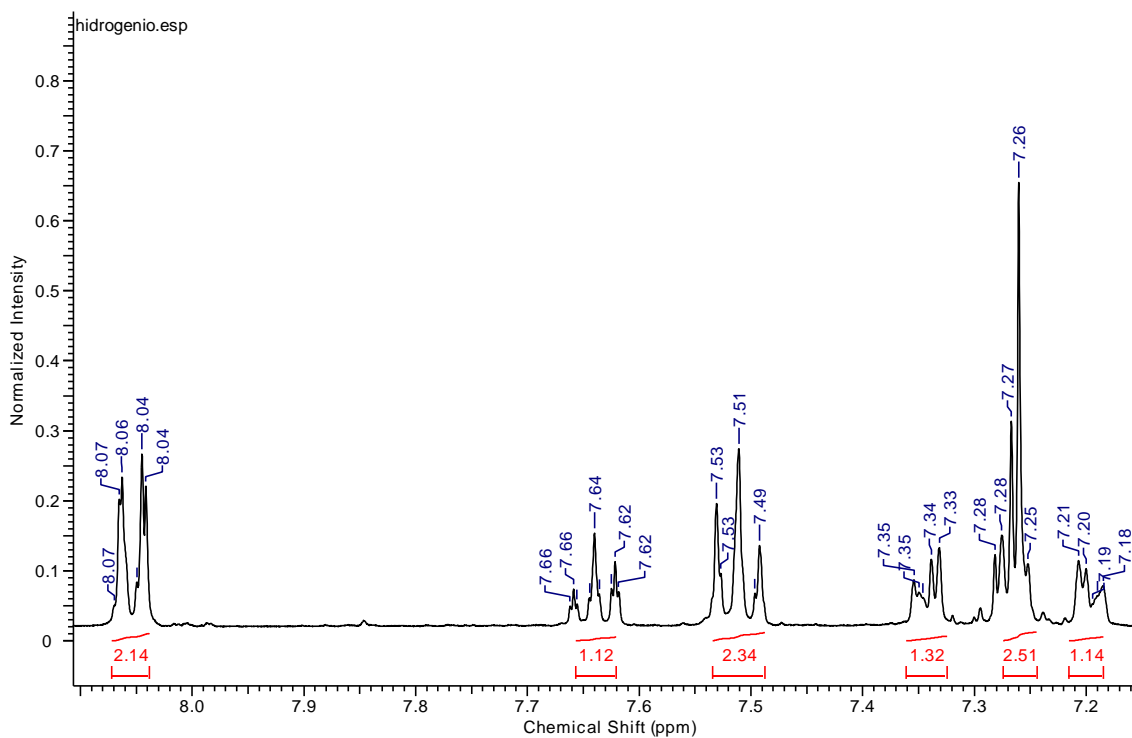
Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido 11a.



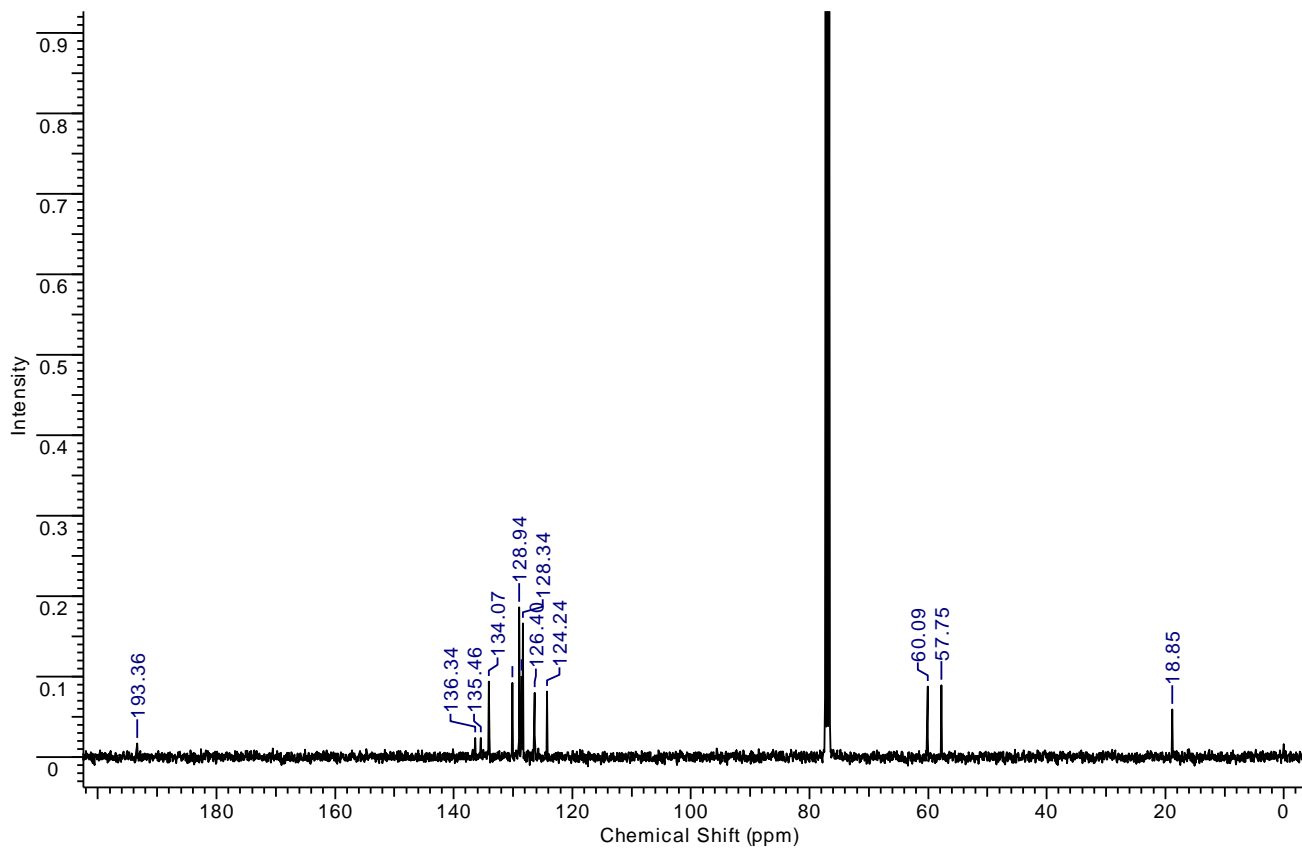
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11a**.



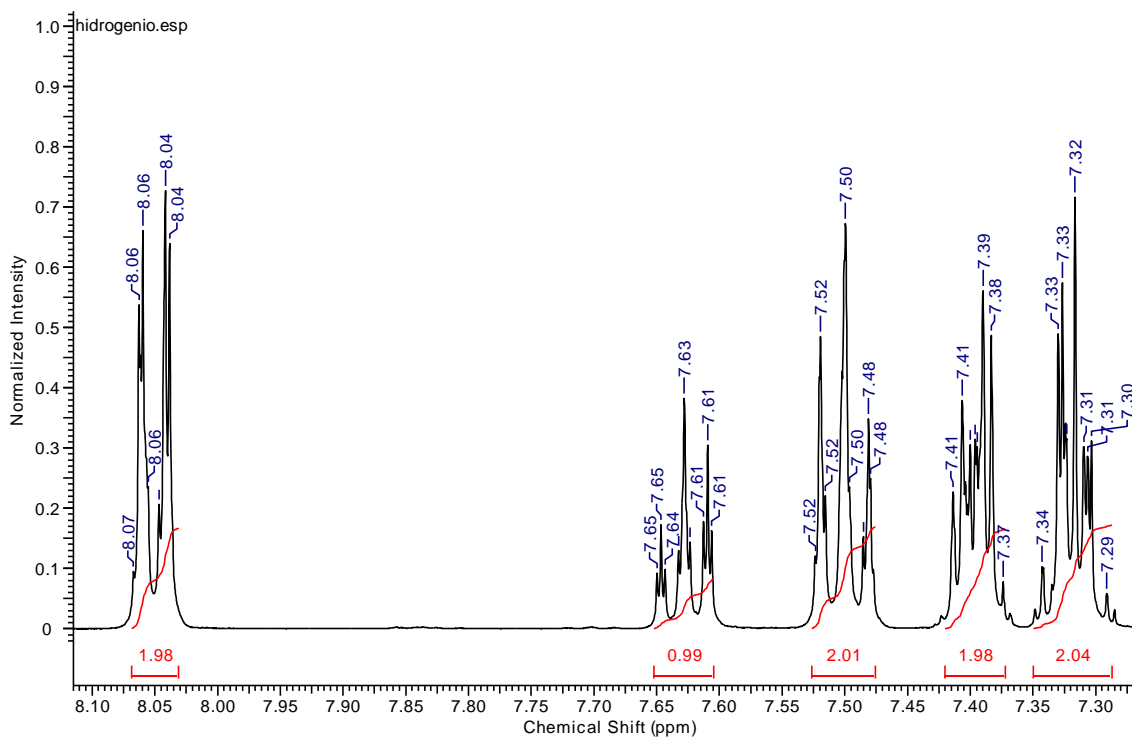
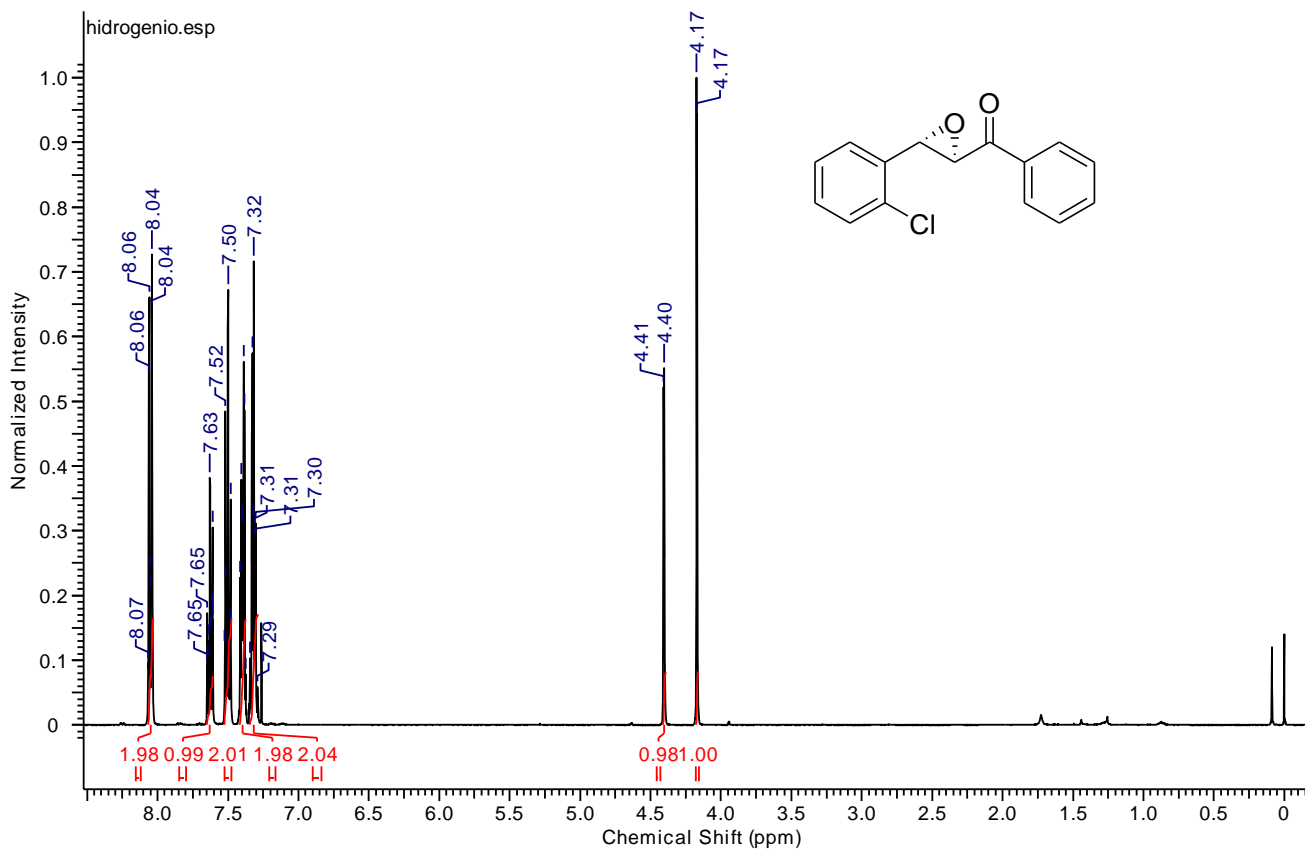
Espectro de RMN ^1H do epóxido **11b**.

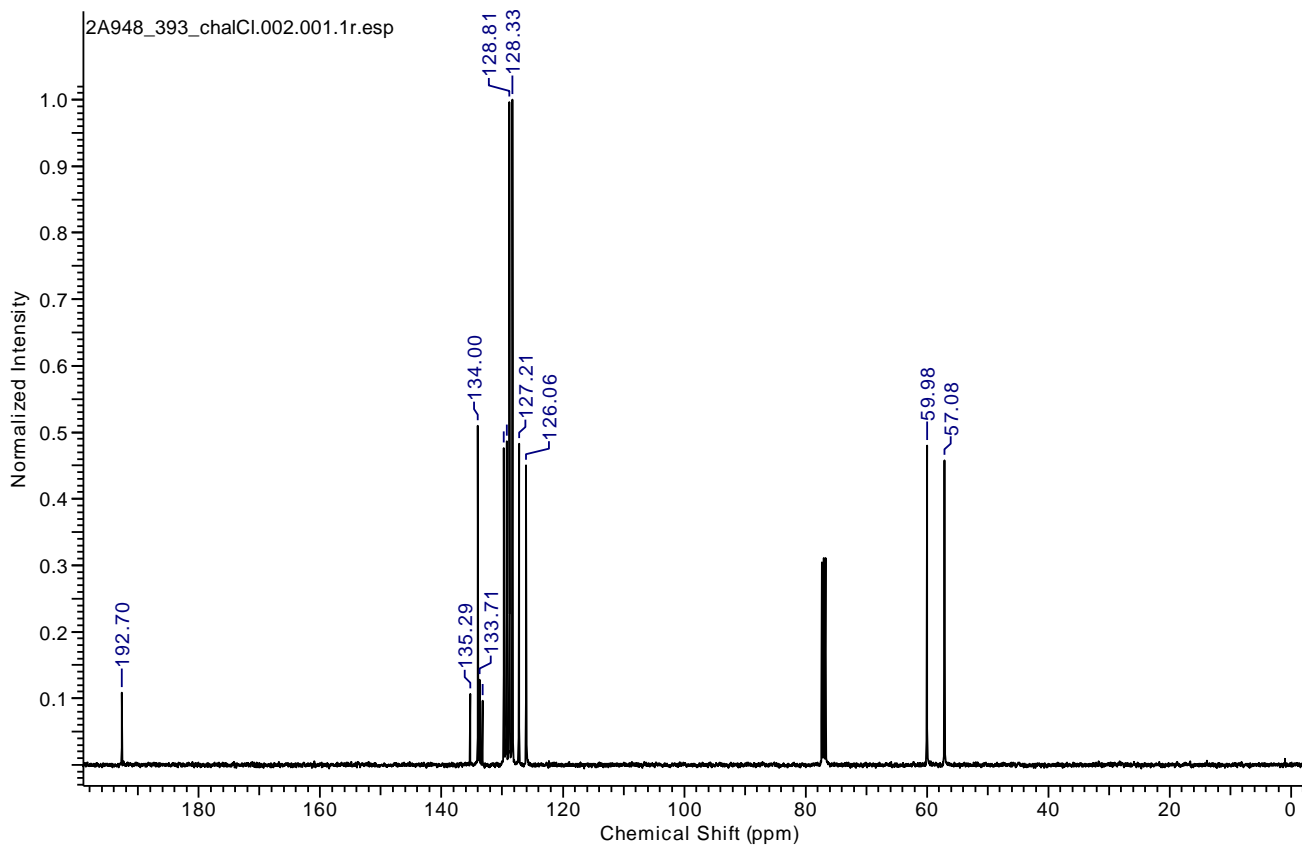


Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido **11b**.

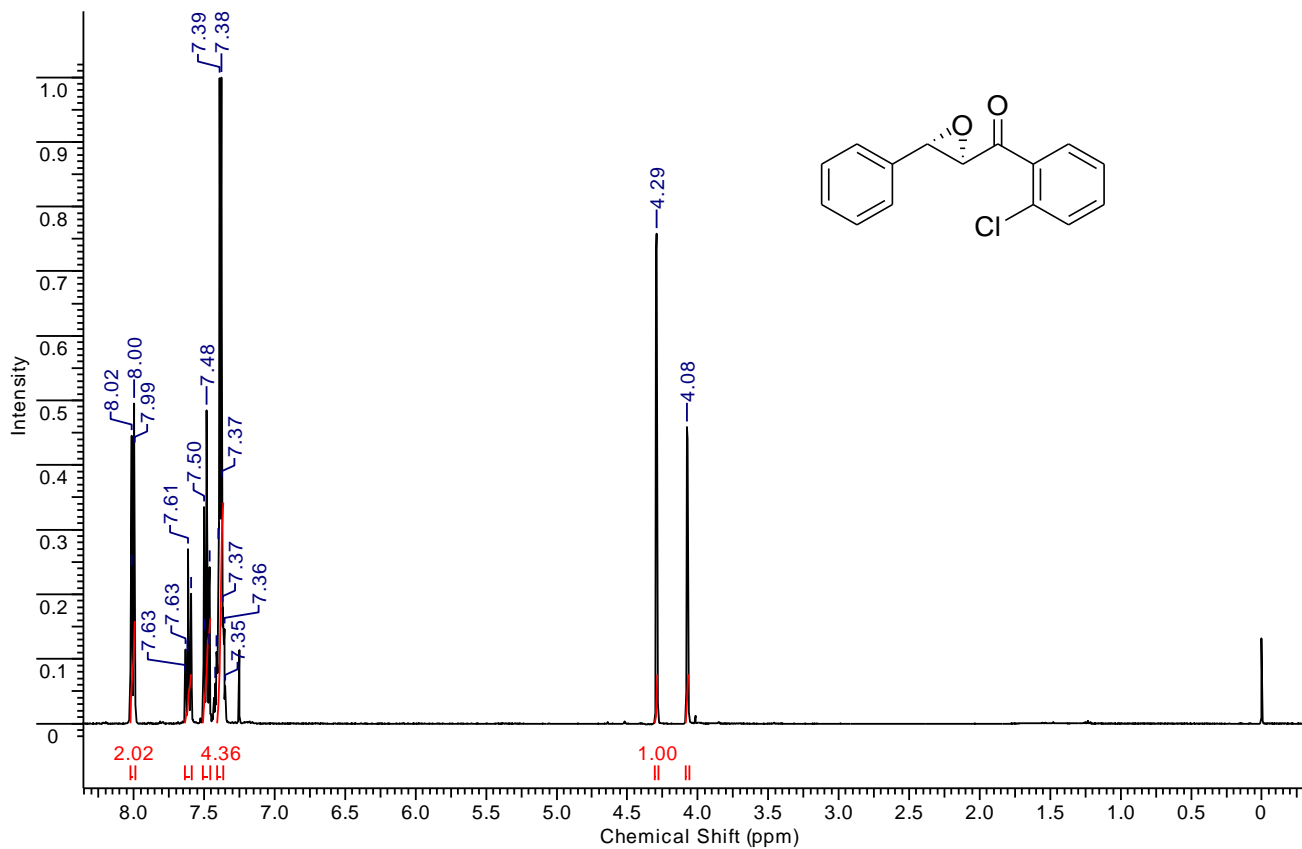


Espectro de RMN ¹³C do epóxido **11b**.

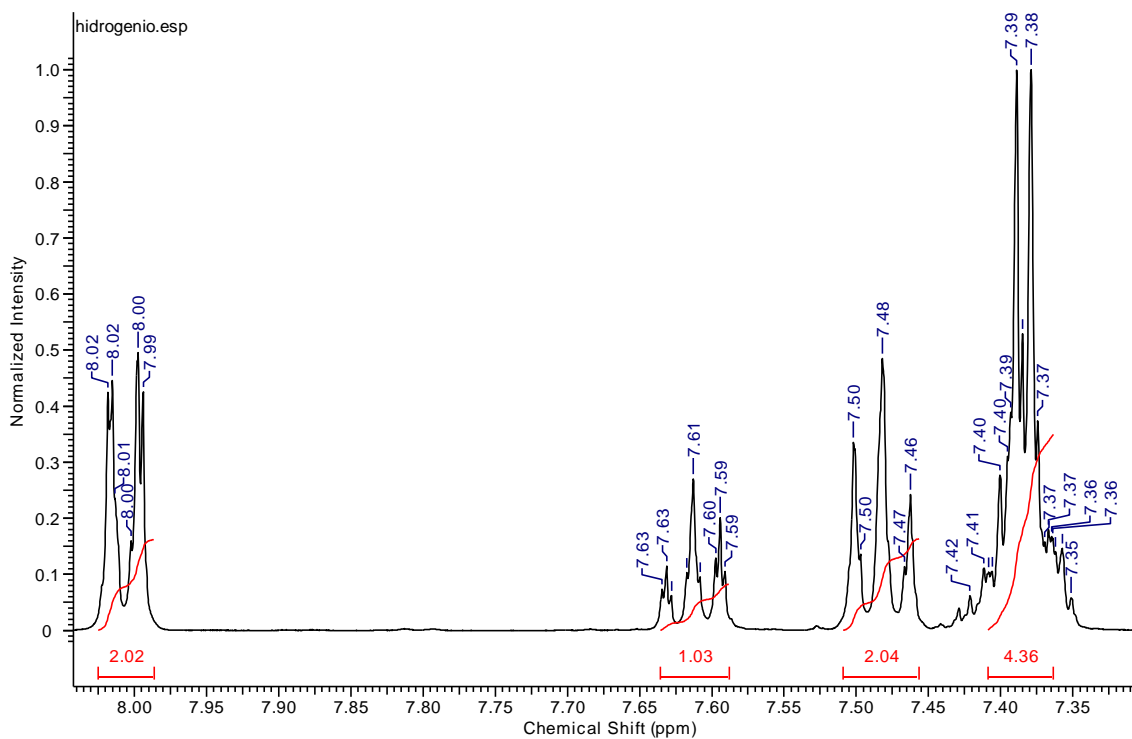




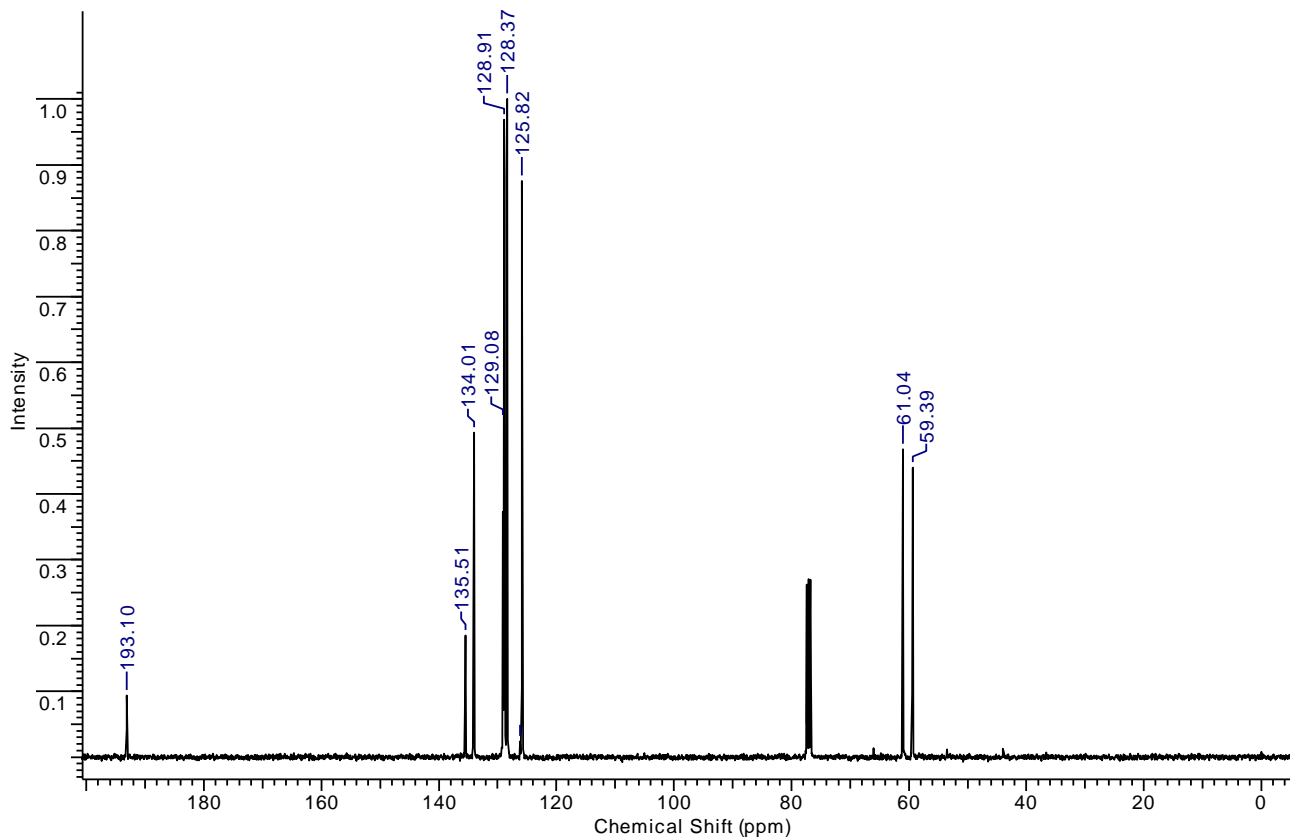
Espectro de RMN ^{13}C do epóxido **11c**.



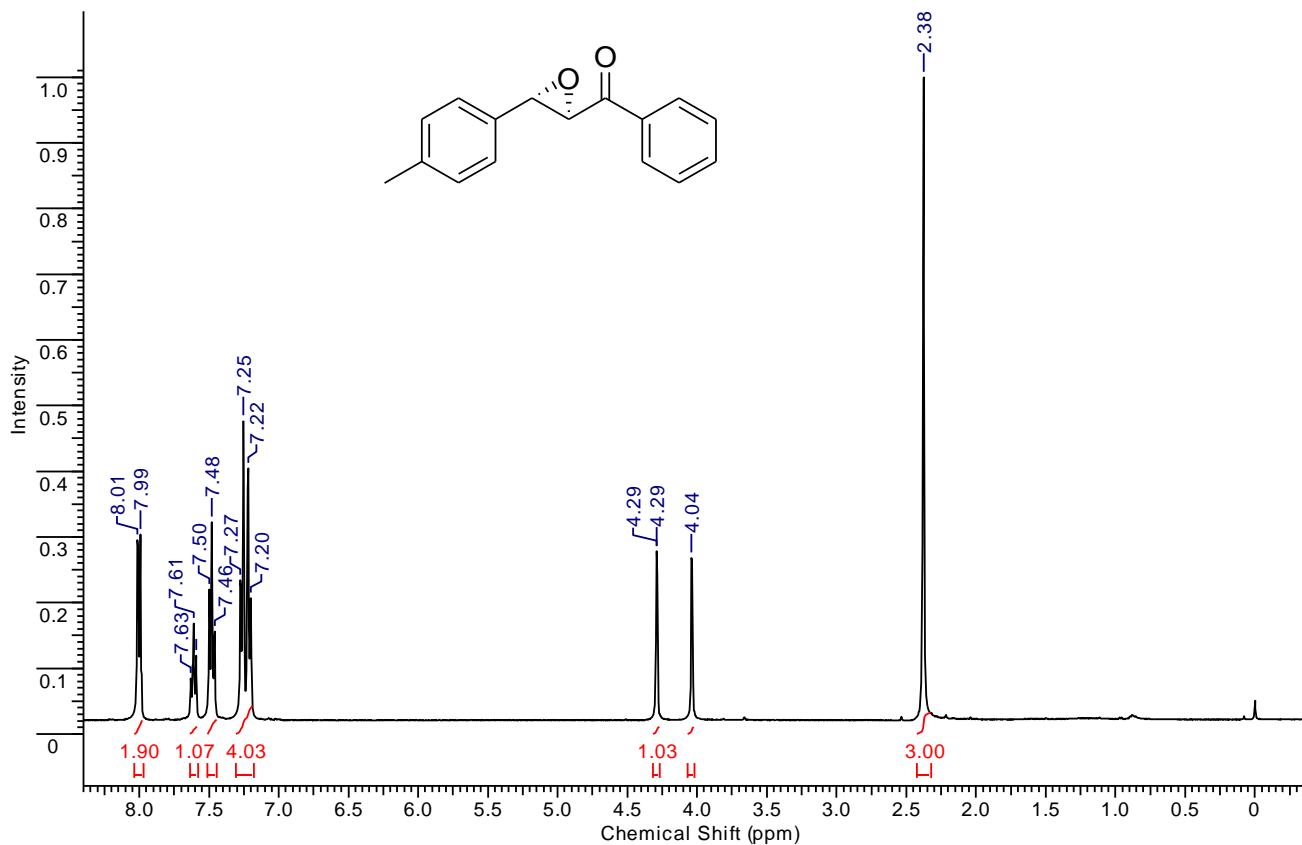
Espectro de RMN ^1H do epóxido **11d**.



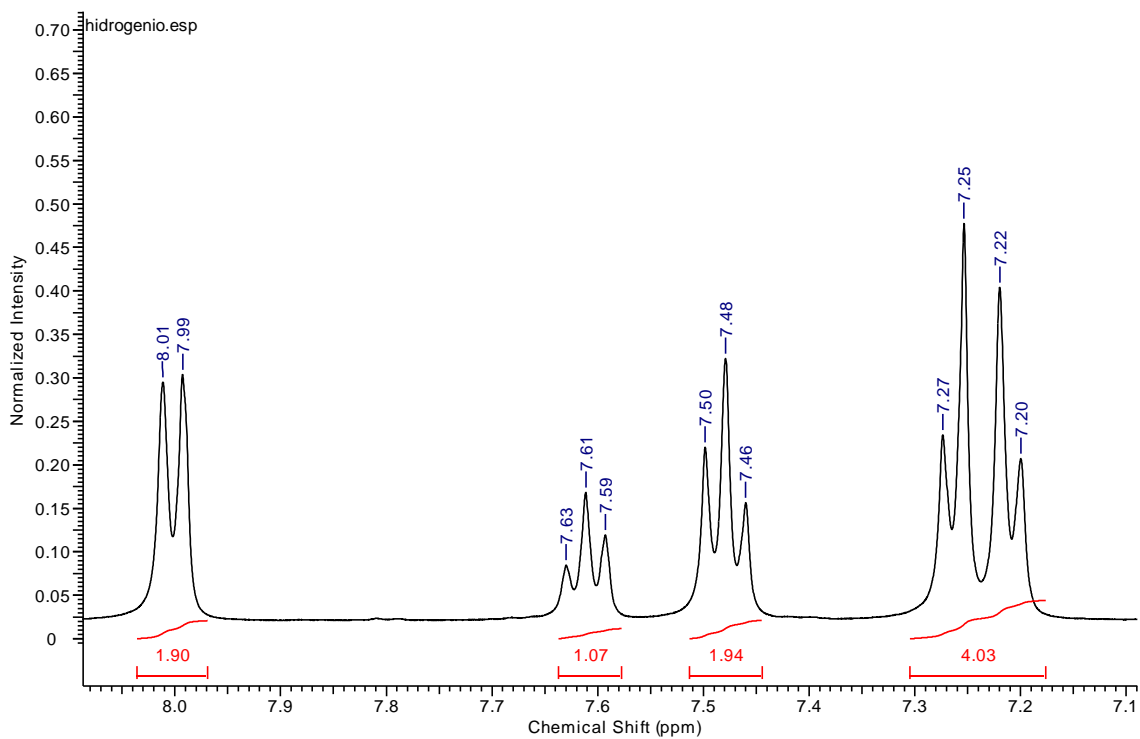
Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido **11d**.



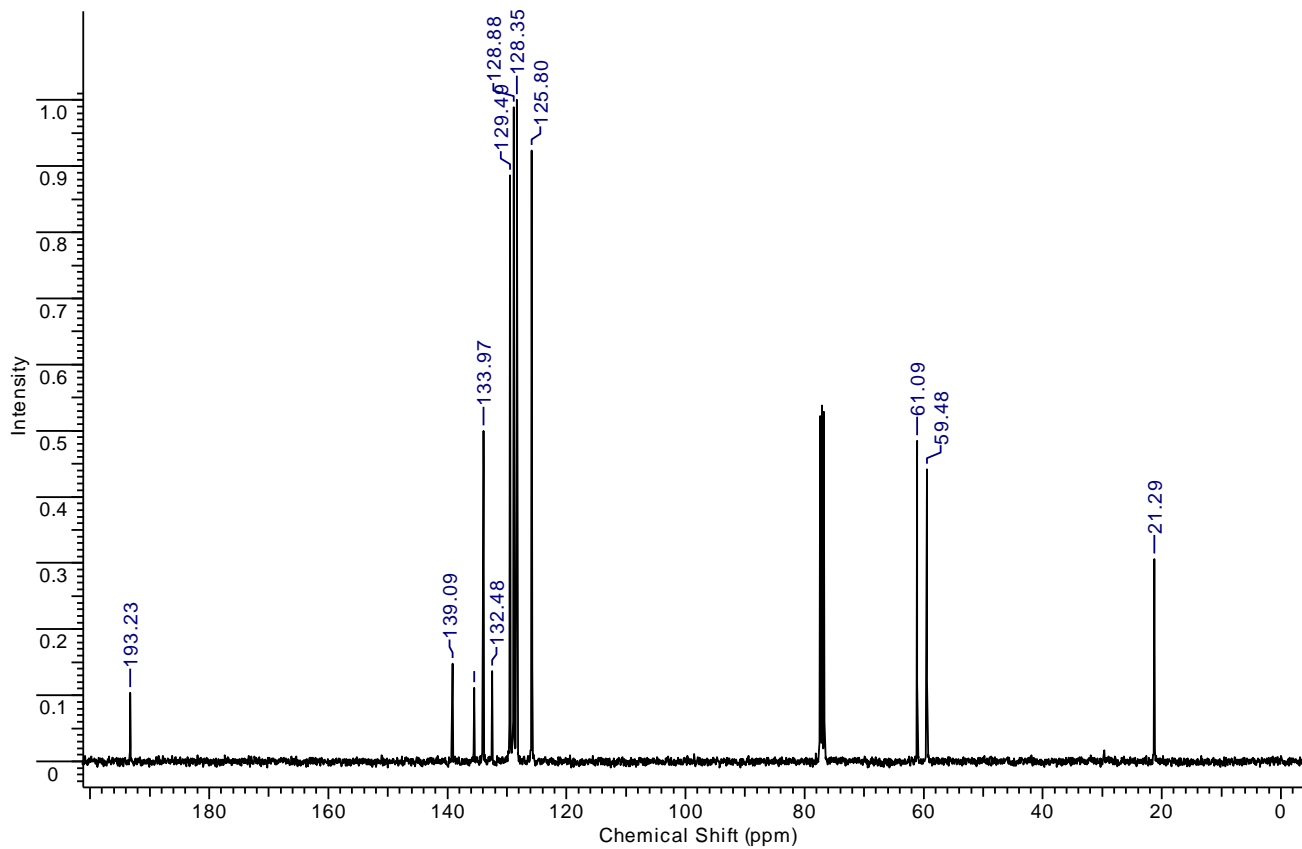
Espectro de RMN ^{13}C do epóxido **11d**.



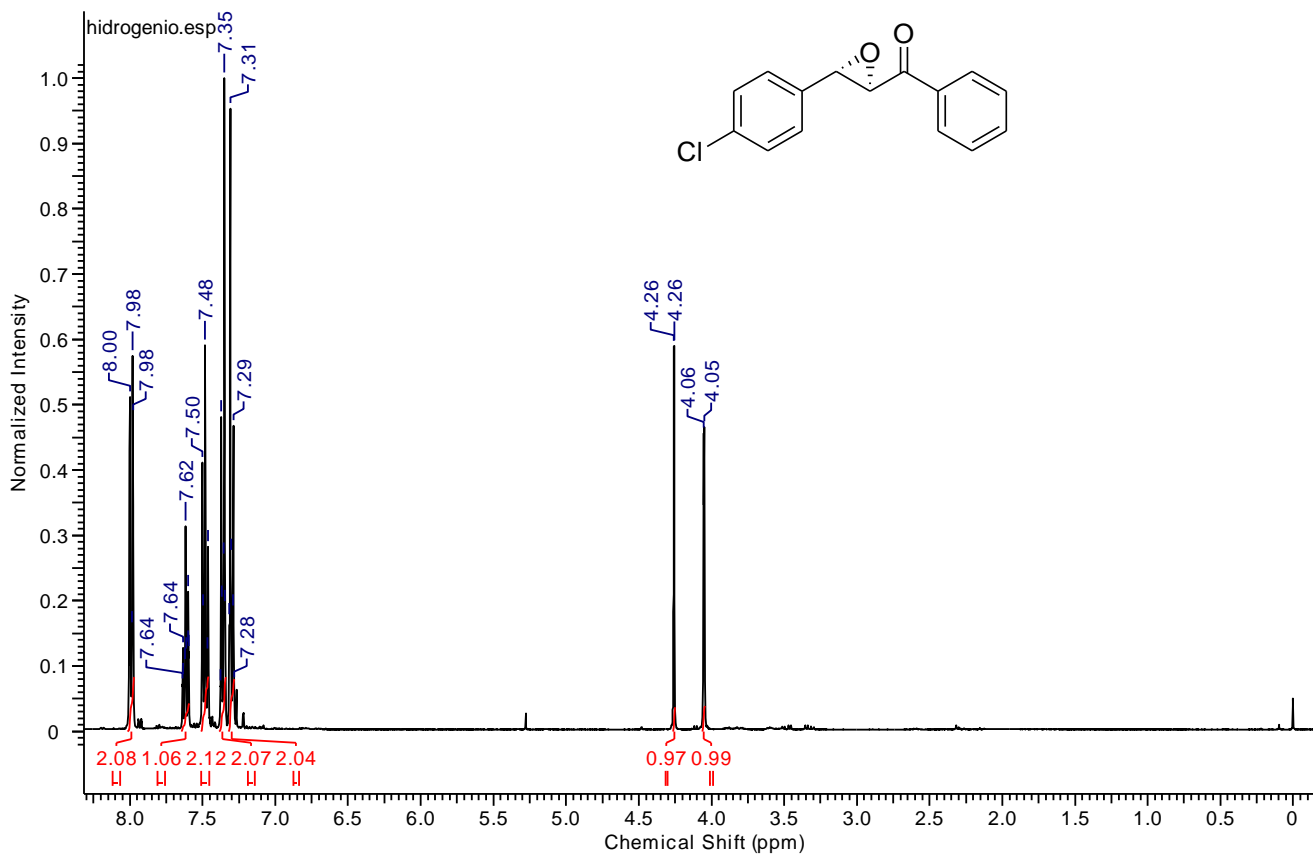
Espectro de RMN ^1H do epóxido **11e**.



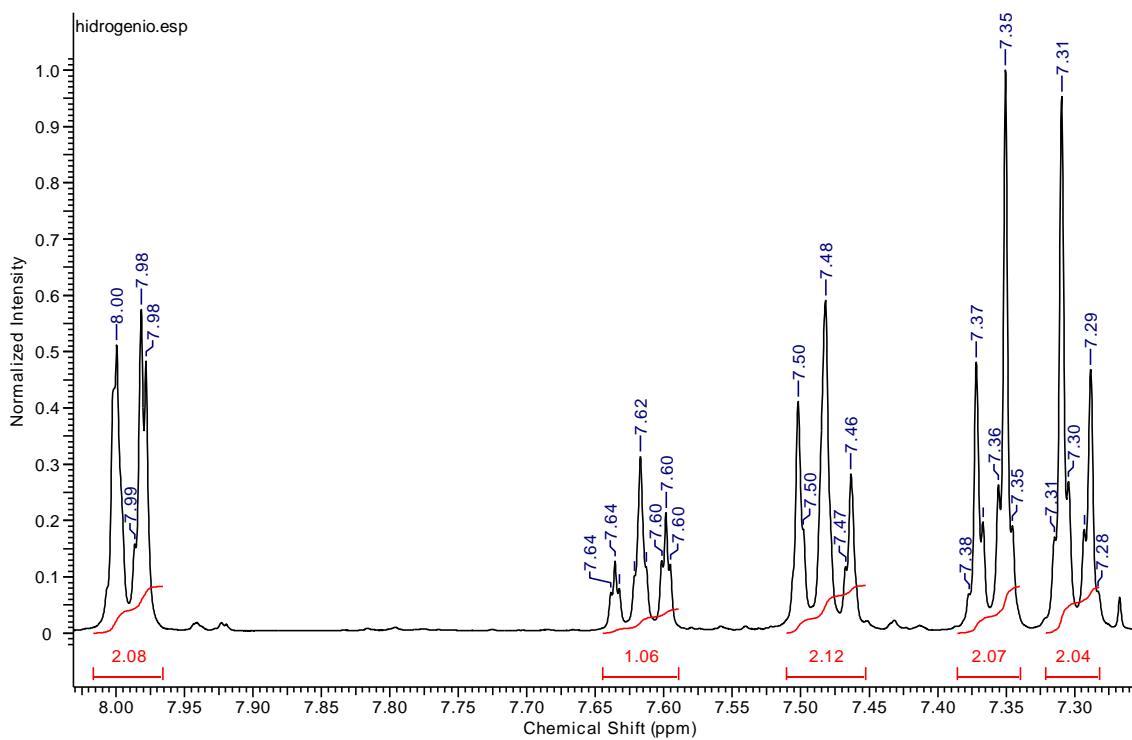
Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido **11e**.



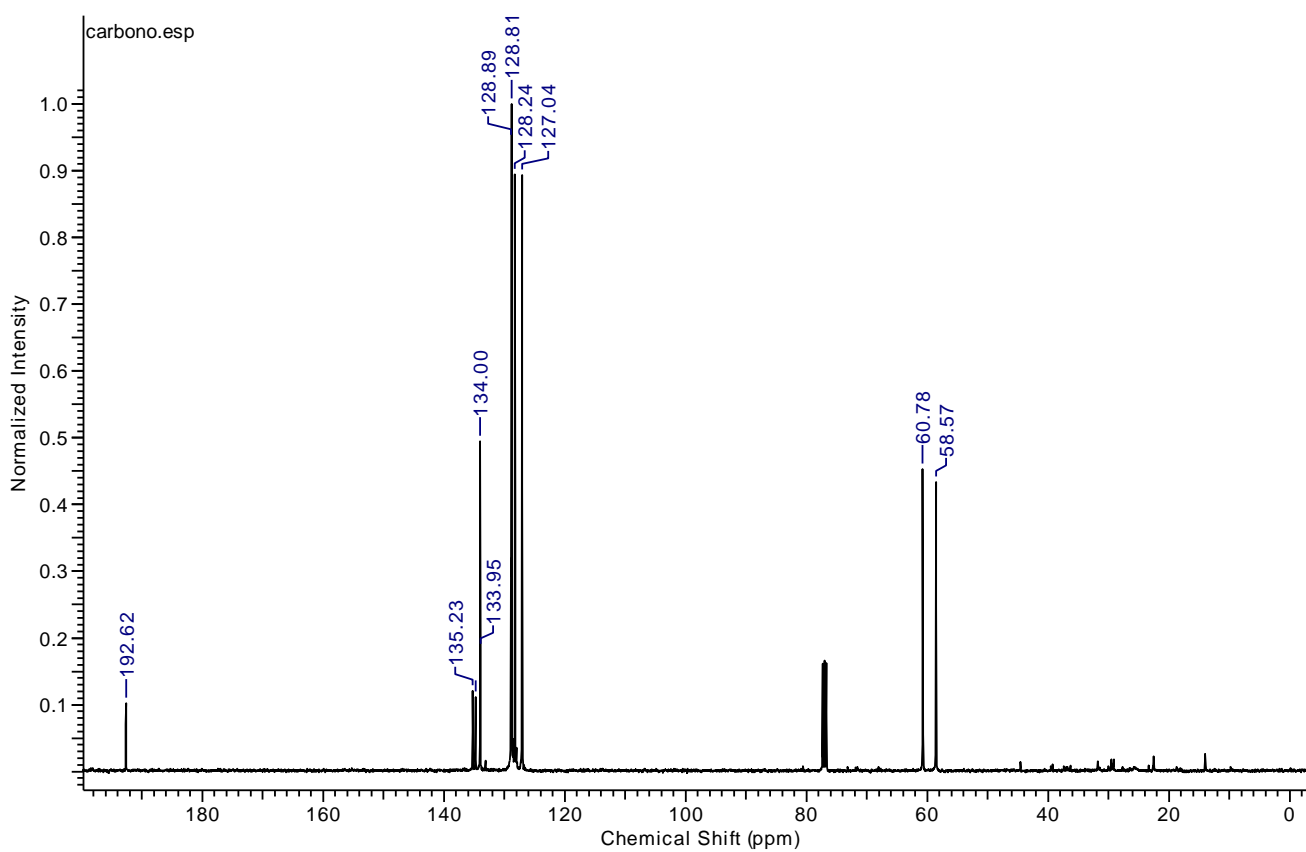
Espectro de RMN ^{13}C do epóxido 11e.



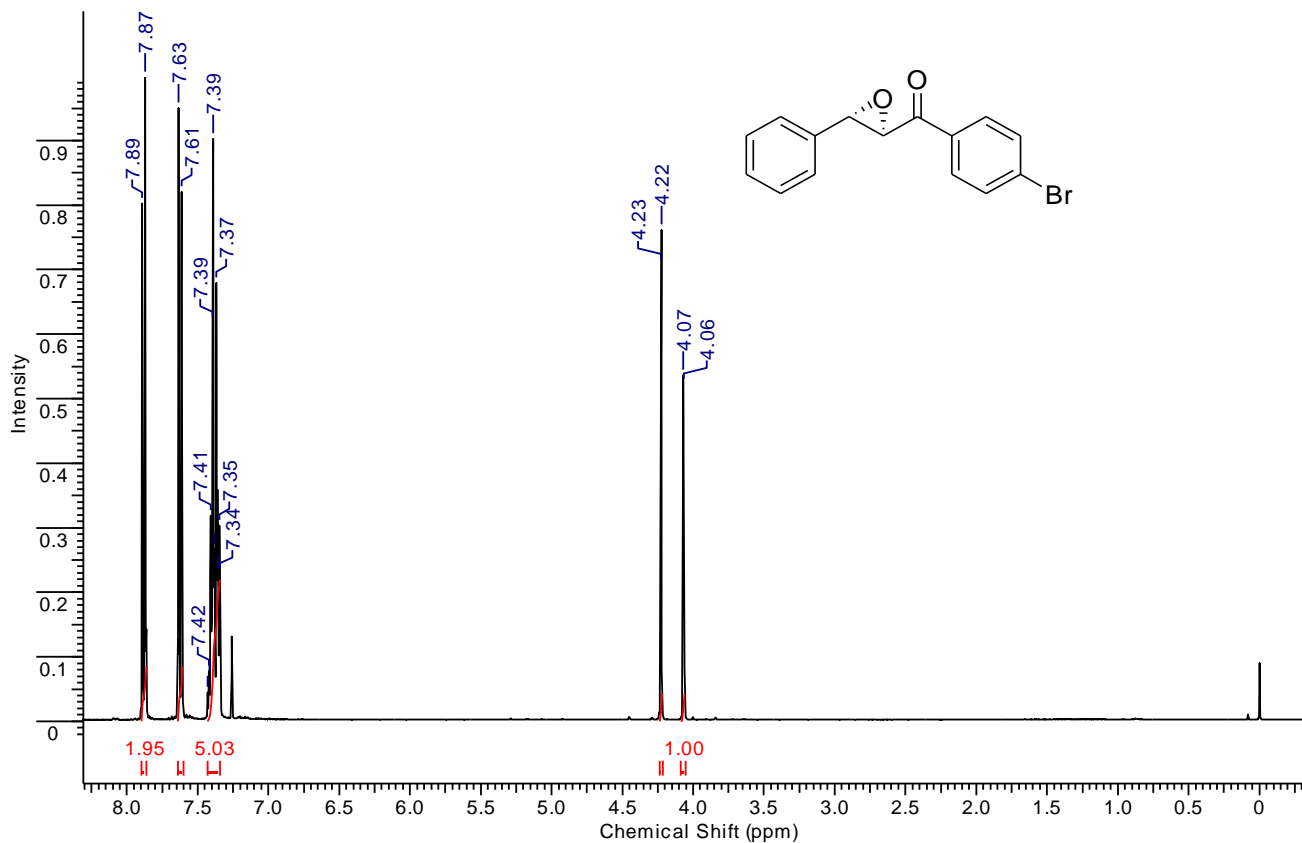
Espectro de RMN ^1H do epóxido **11f**.



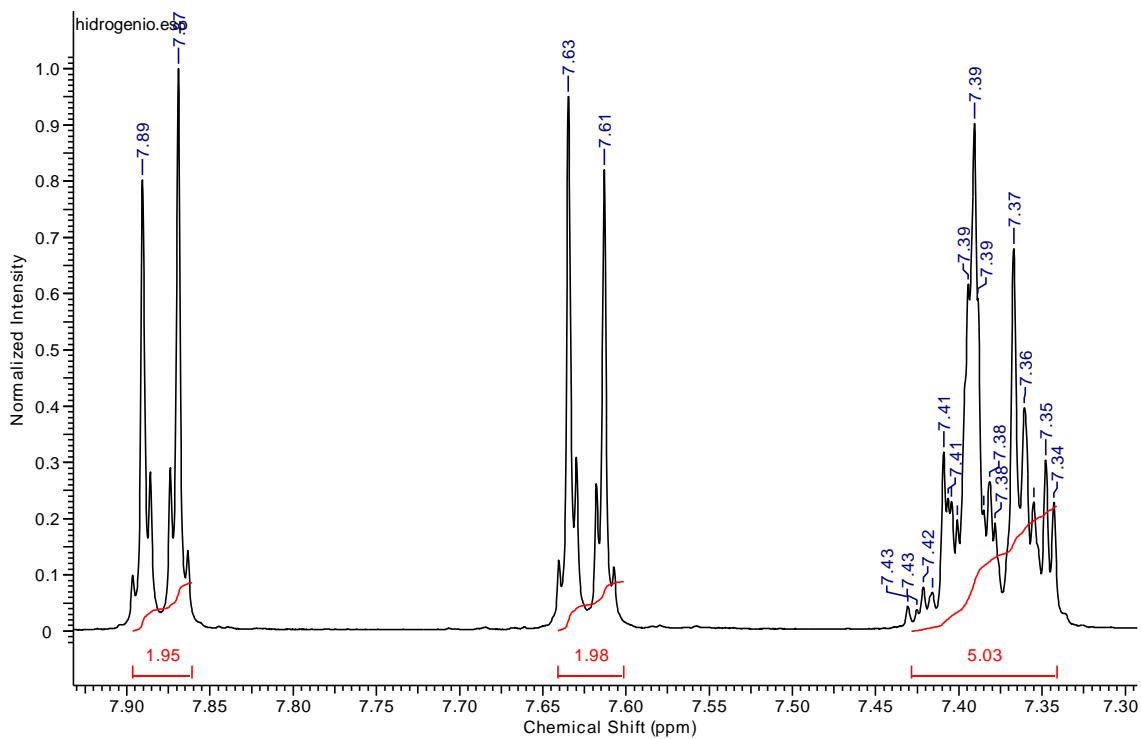
Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido **11f**.



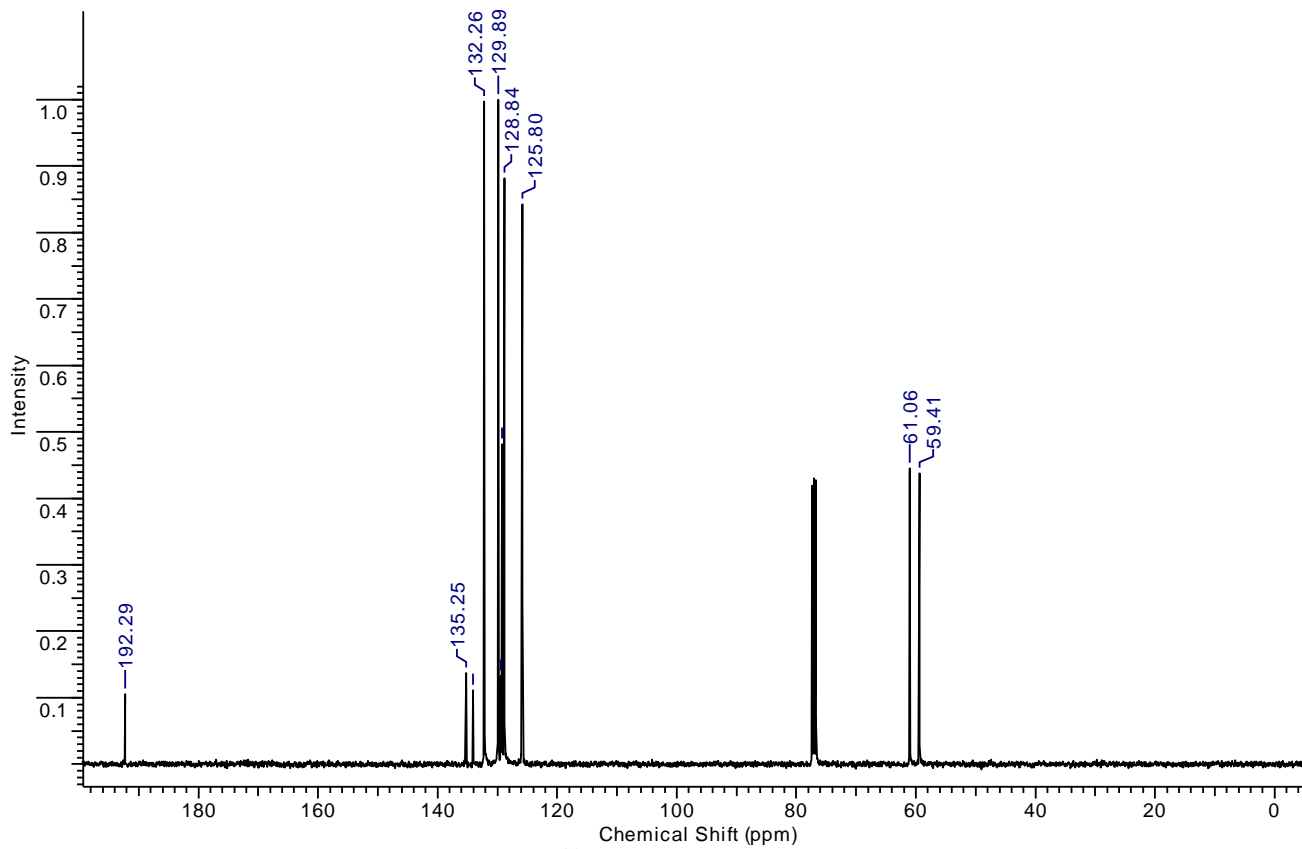
Espectro de RMN ^{13}C do epóxido **11f**.



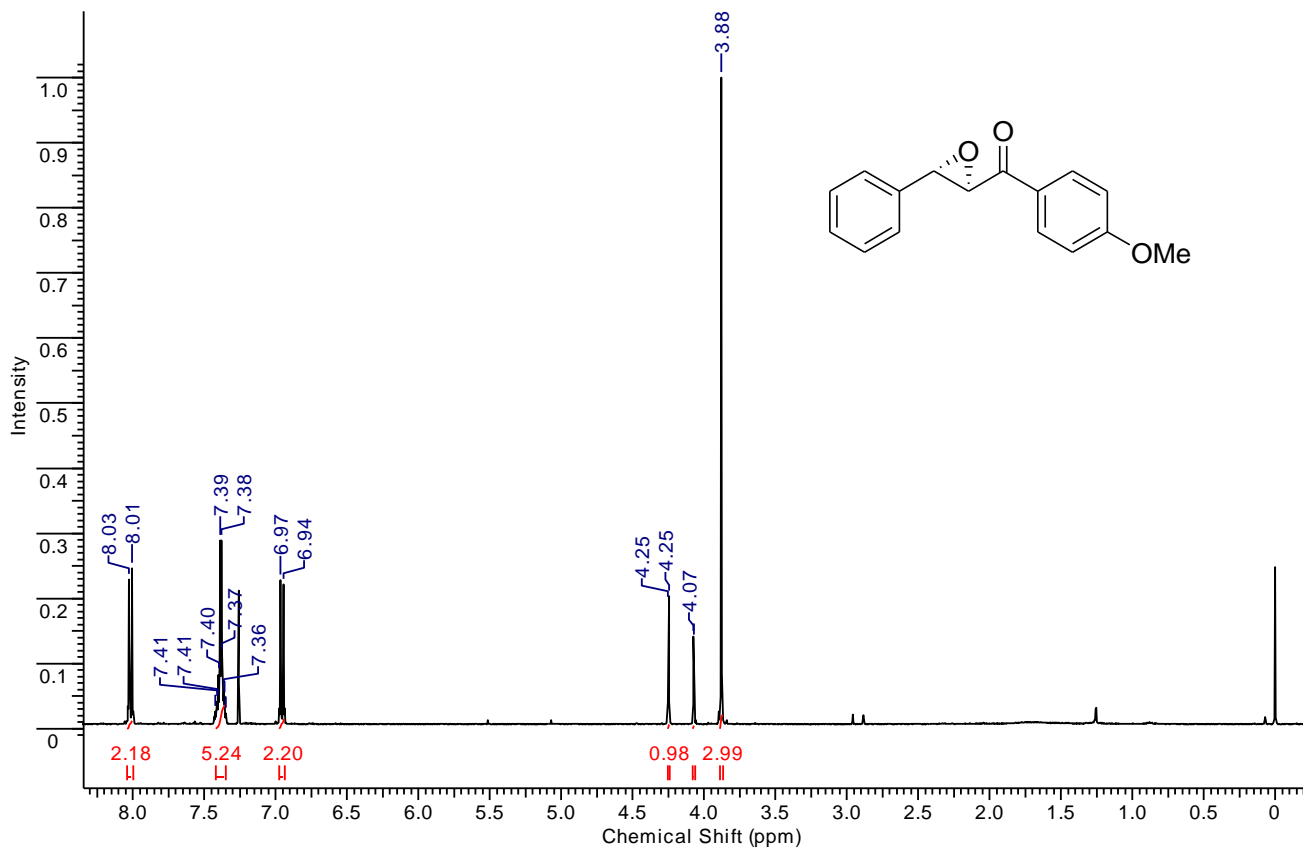
Espectro de RMN ^1H do epóxido **11g**.



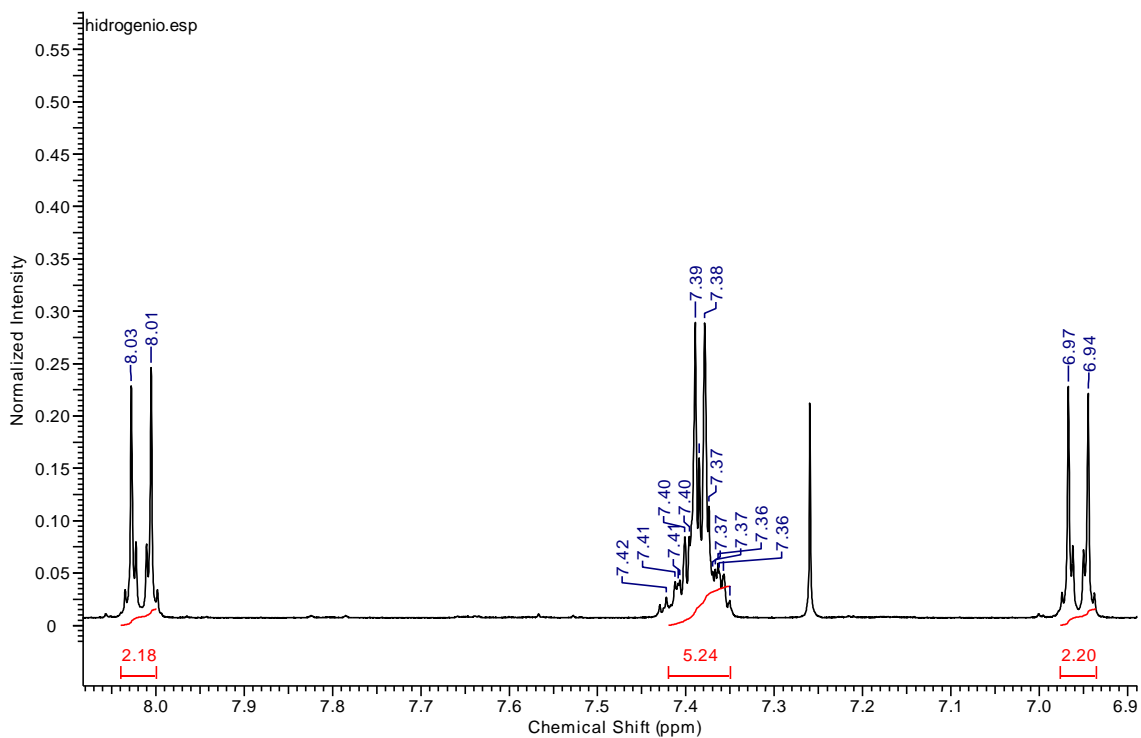
Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido **11g**.



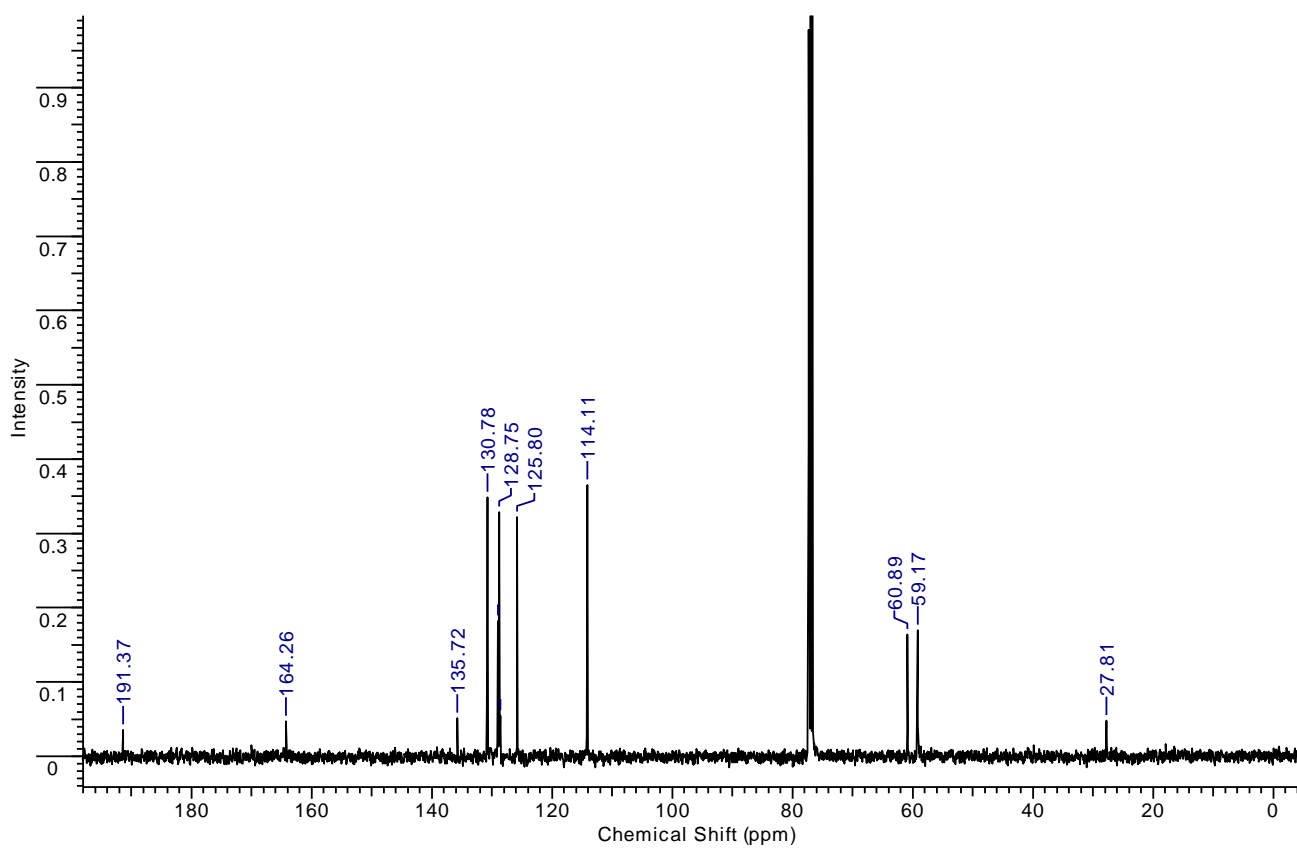
Espectro de RMN ^{13}C do epóxido **11g**.



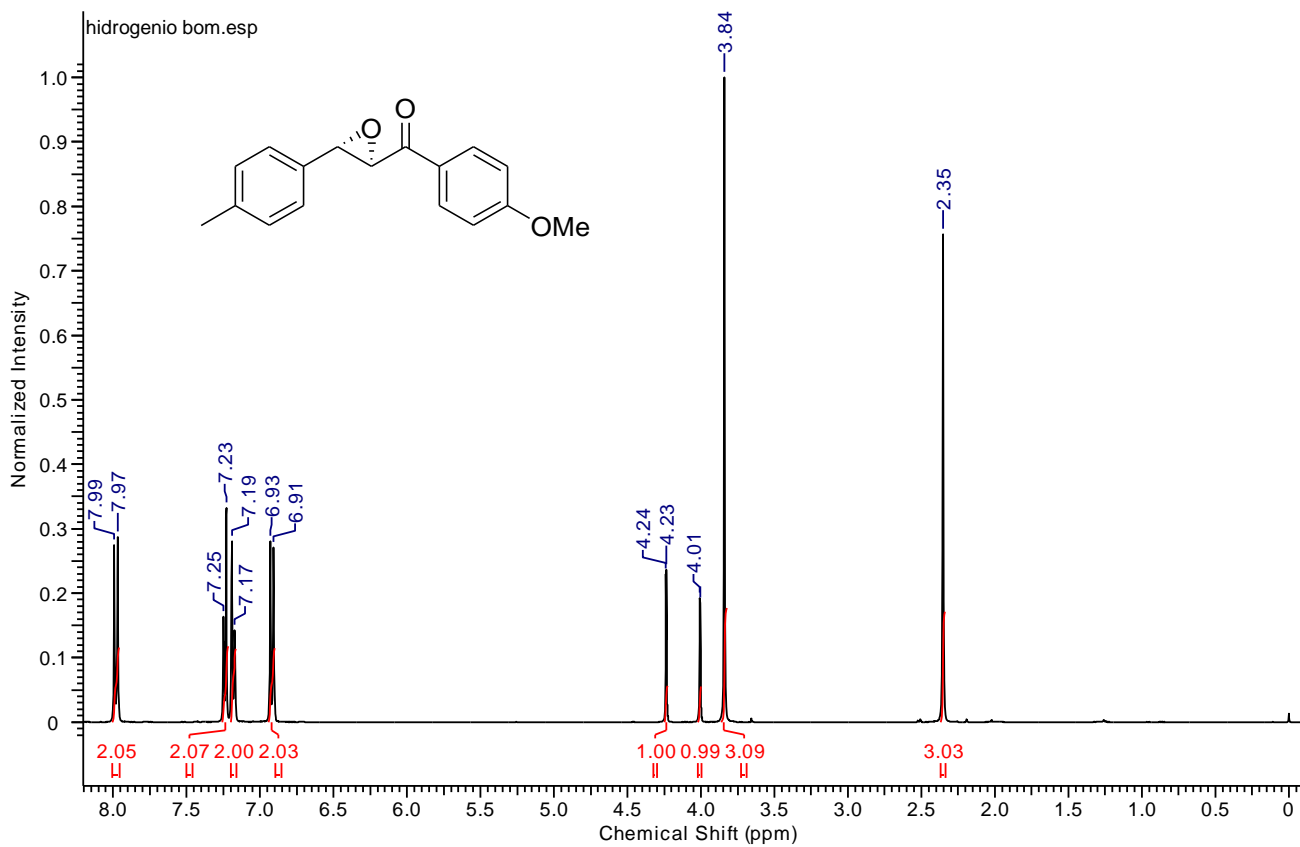
Espectro de RMN ^1H do epóxido 11h.



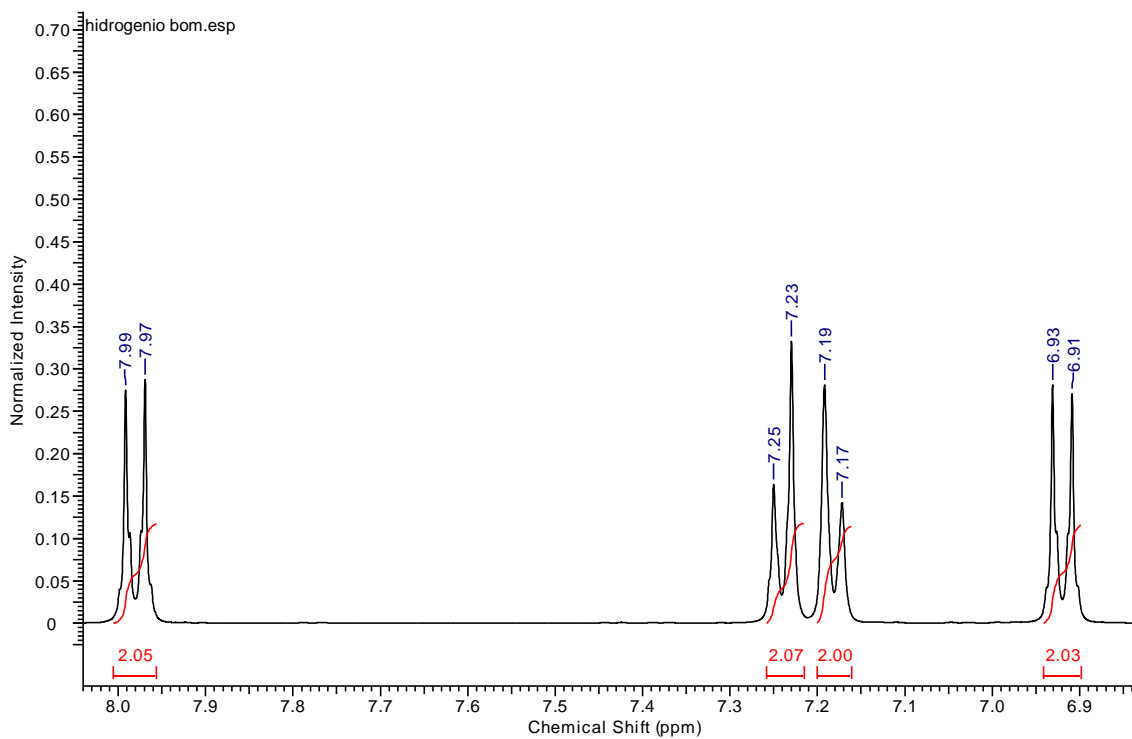
Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido 11h.



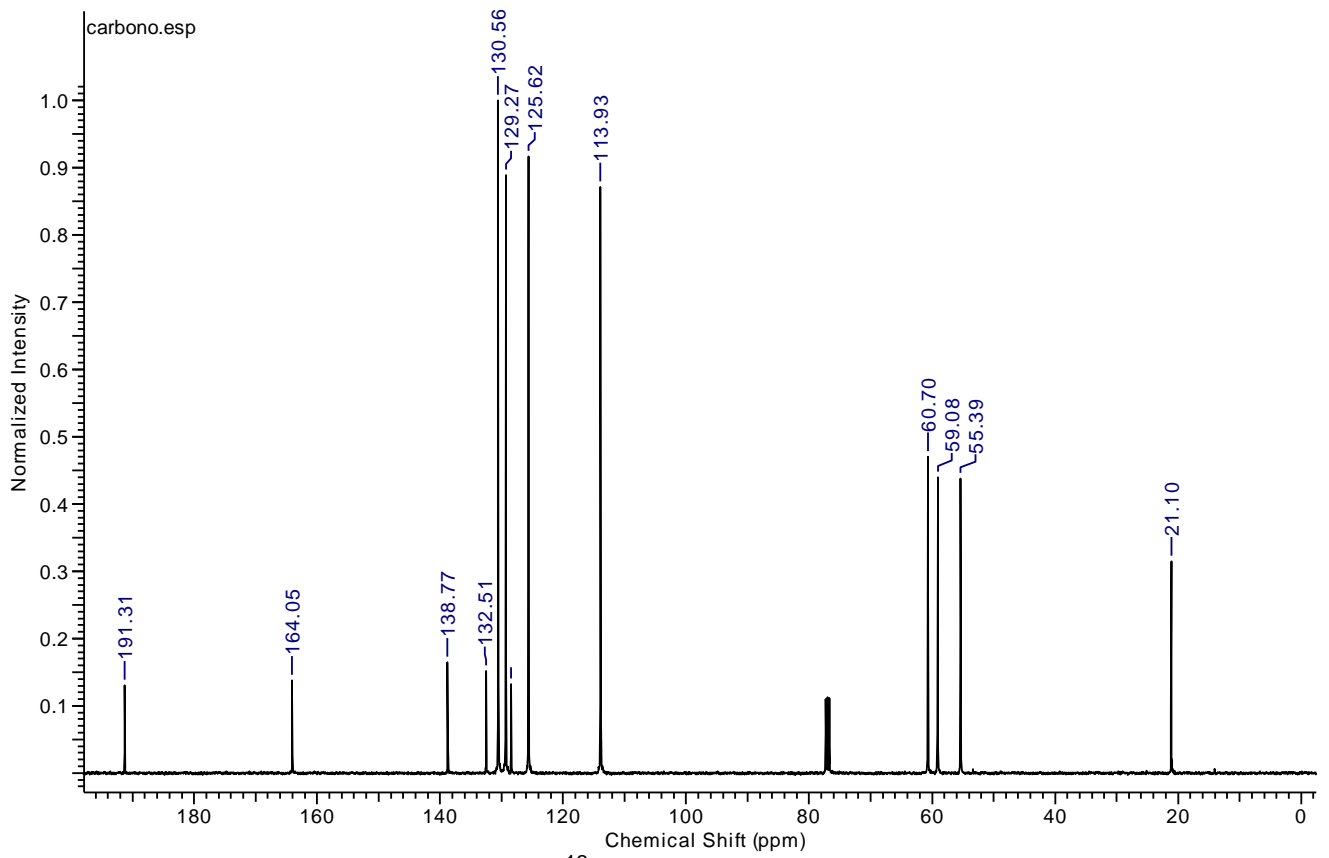
Espectro de RMN ^{13}C do epóxido 11h.



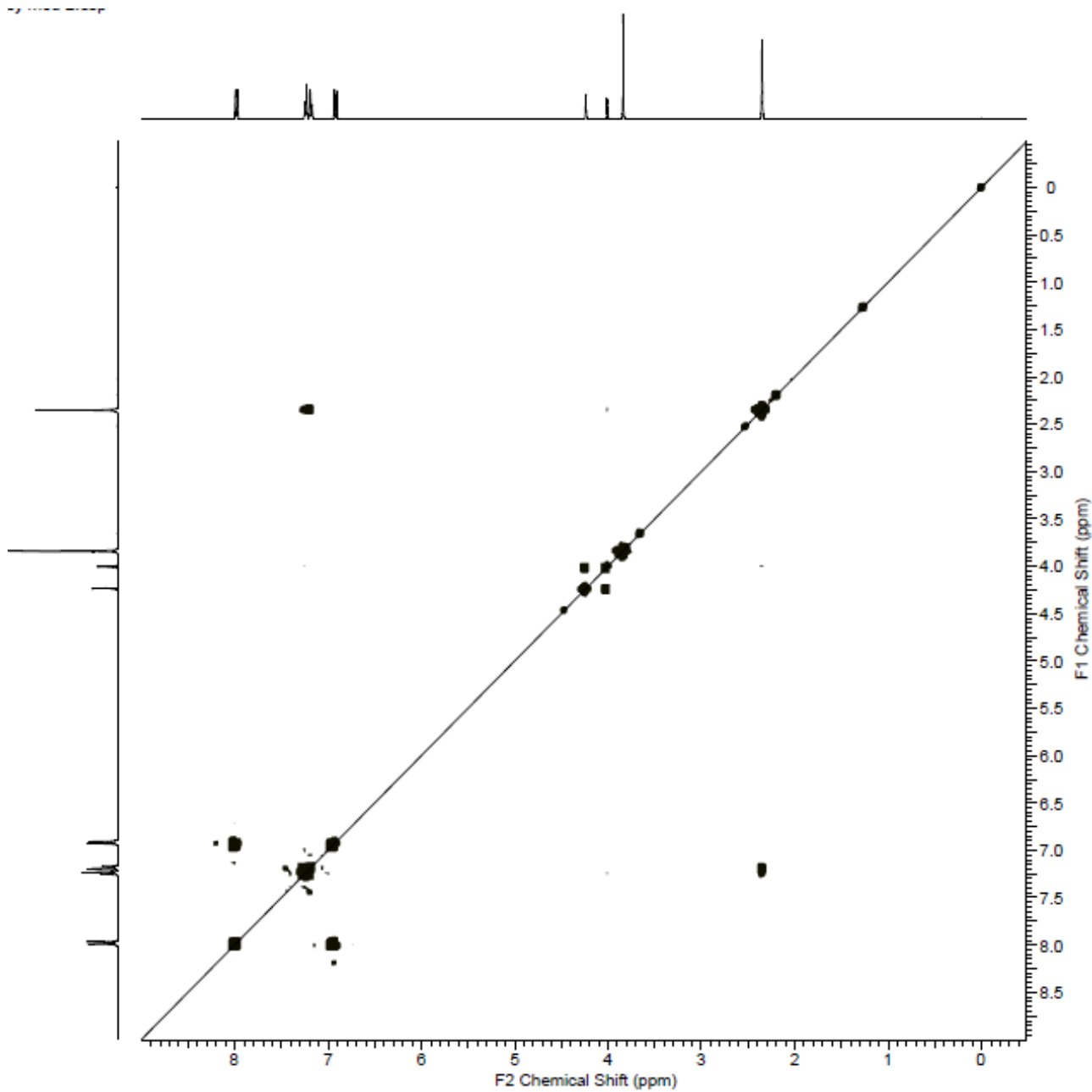
Espectro de RMN ^1H do epóxido **11i**.



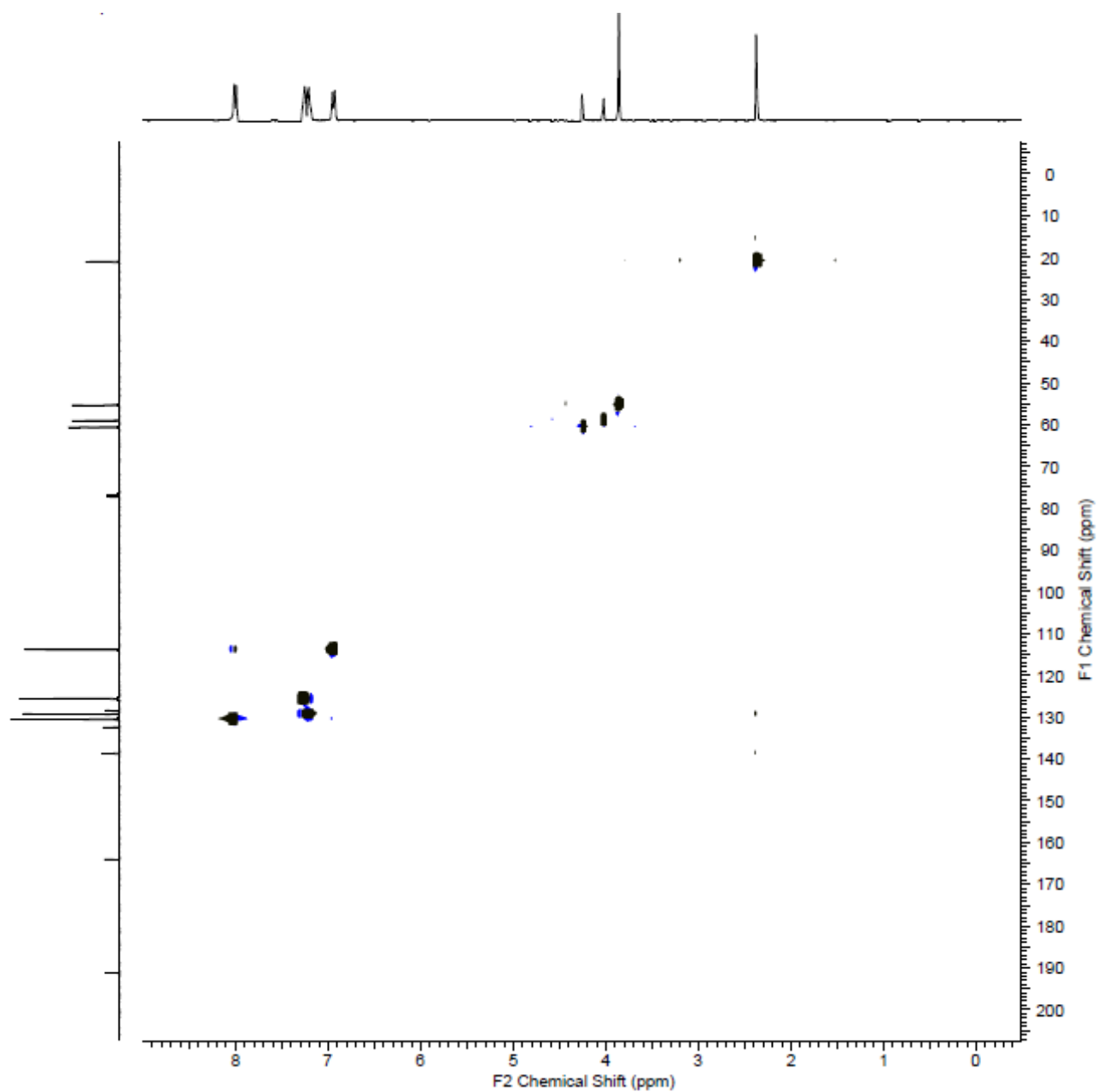
Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido **11i**.



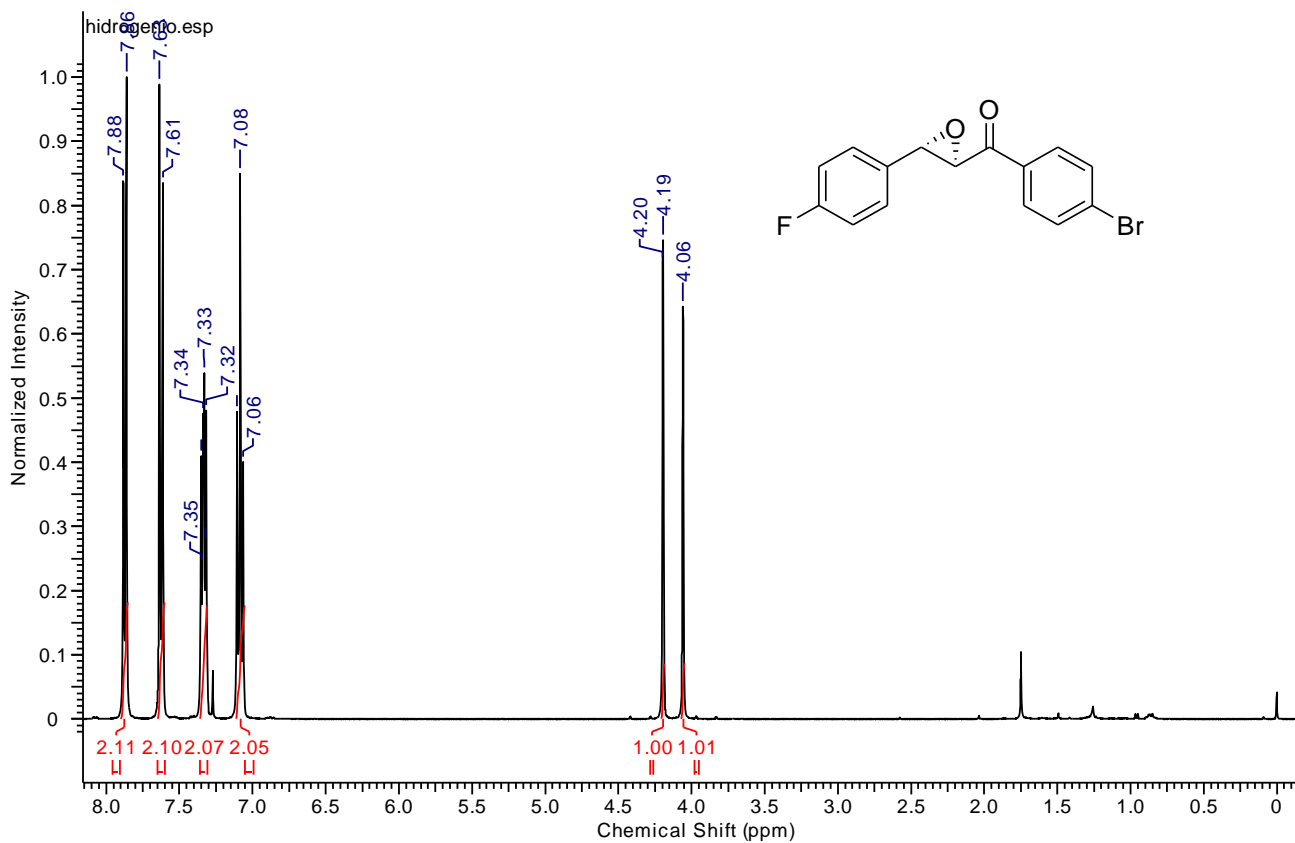
Espectro de RMN ^{13}C do epóxido **11i**.



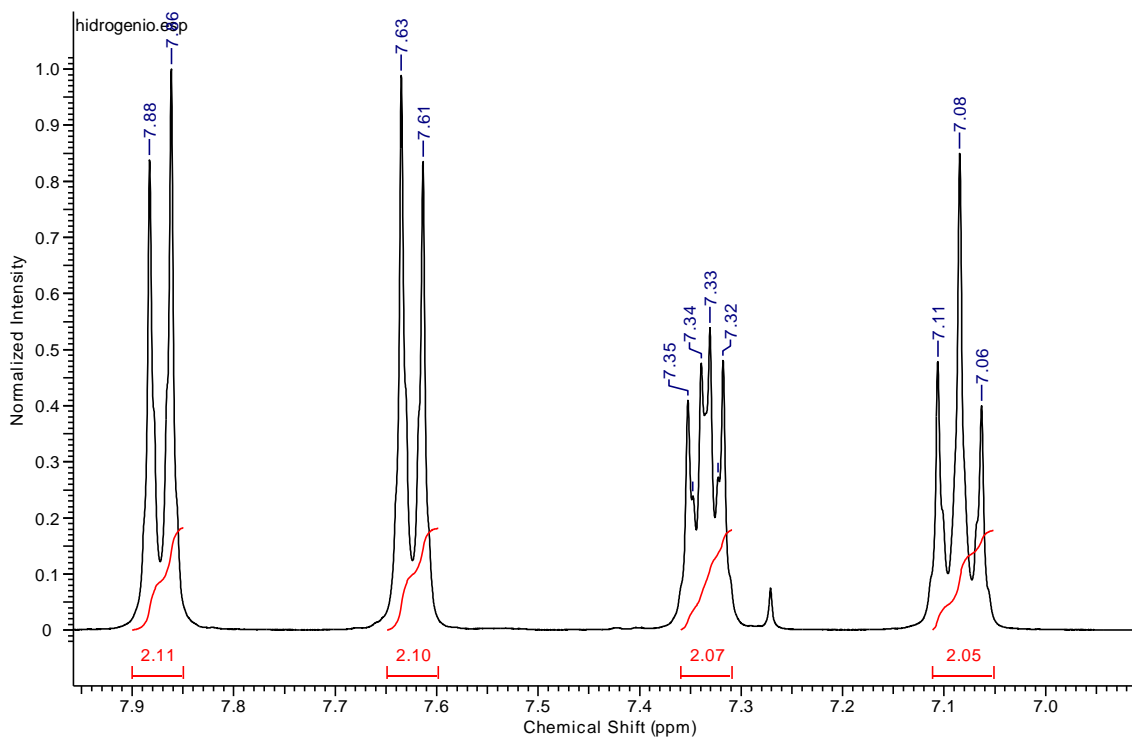
Espectro de RMN Cosy ^1H - ^1H do epóxido **11i**.



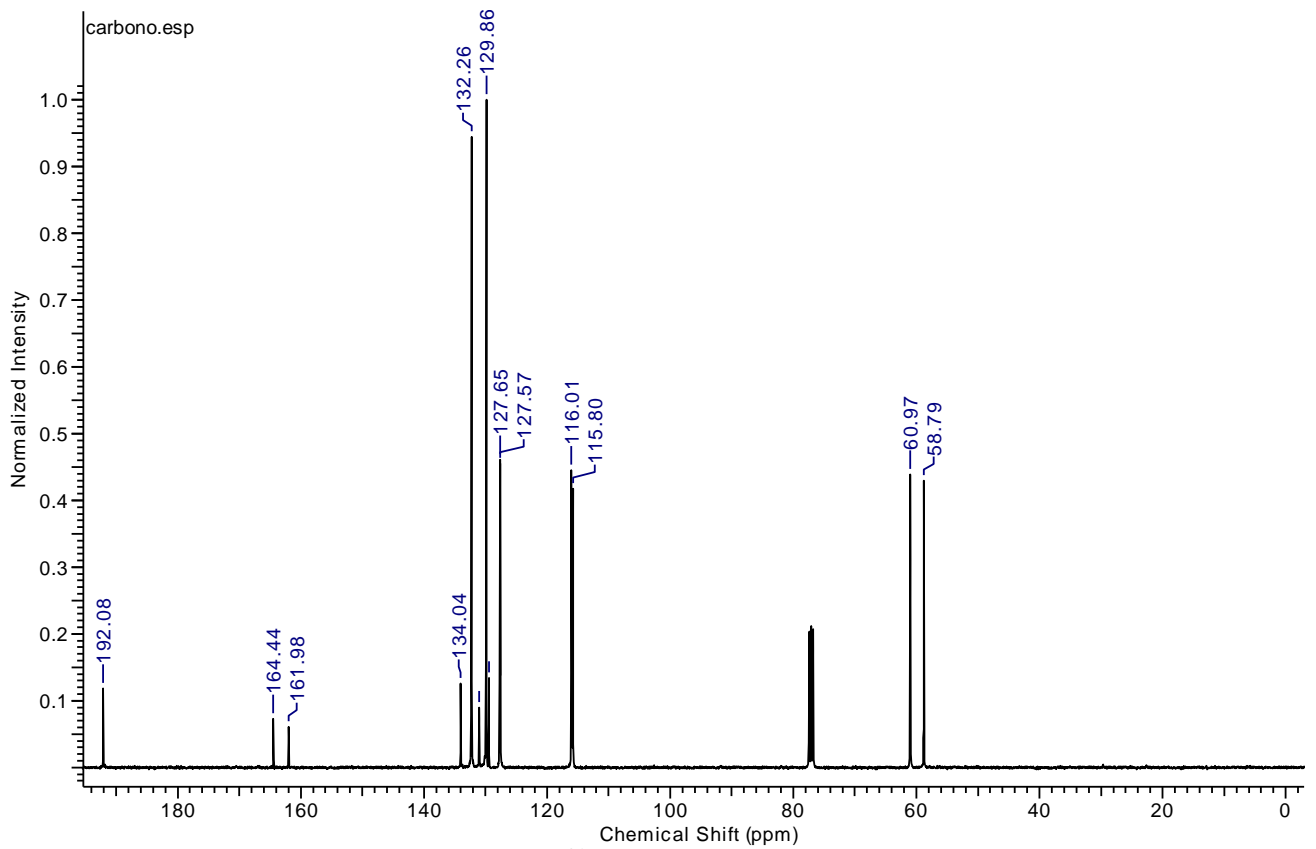
Espectro de RMN HSQC ^{13}C - ^1H do epóxido **11i**.



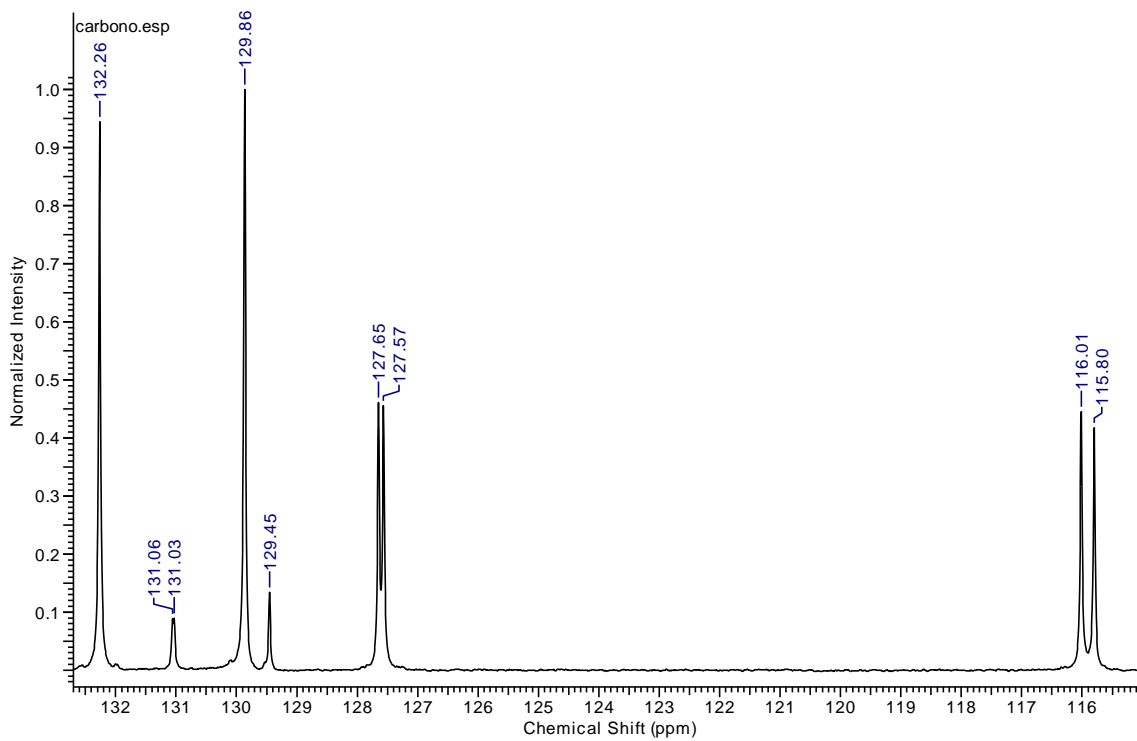
Espectro de RMN ^1H do epóxido **11j**.



Região expandida do espectro de RMN ^1H do epóxido **11j**.

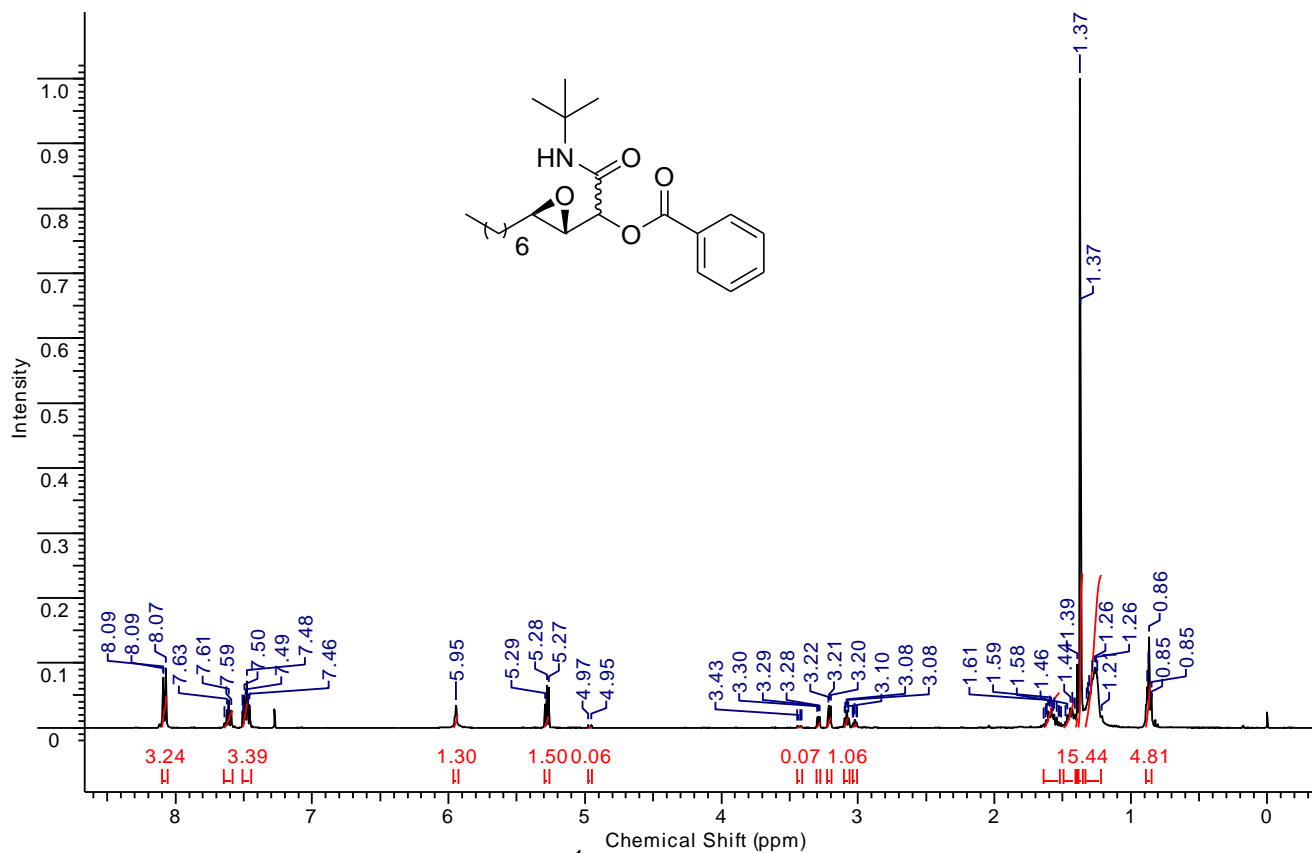


Espectro de RMN ^{13}C do epóxido **11j**.

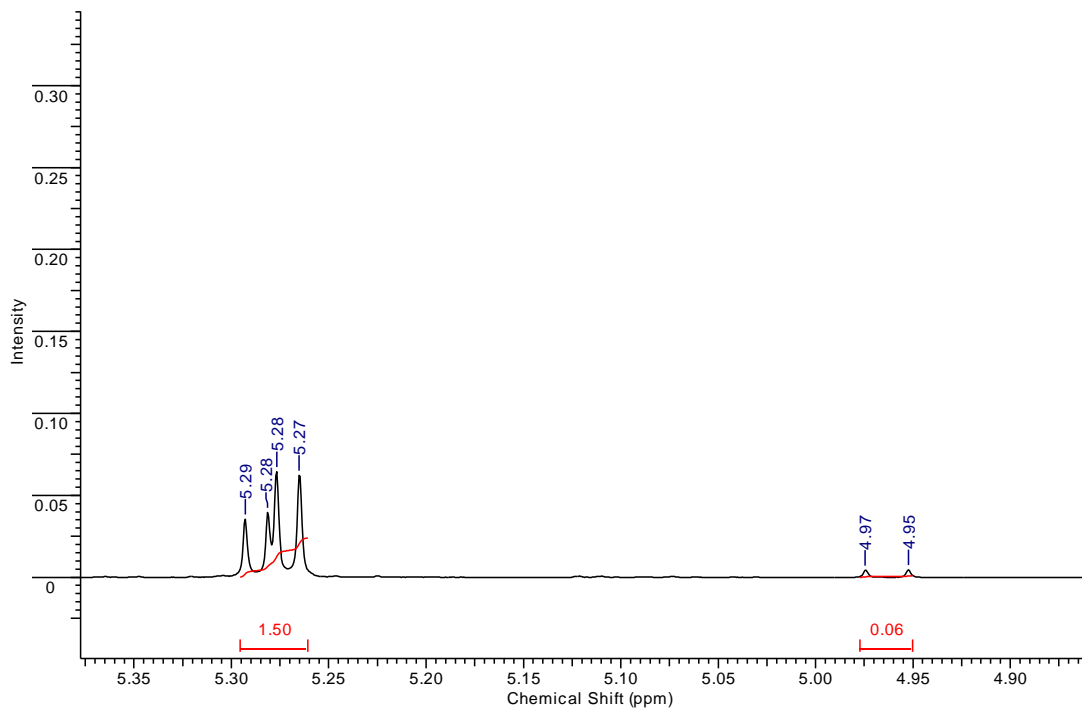


Região expandida do espectro de RMN ^{13}C do epóxido **11j**.

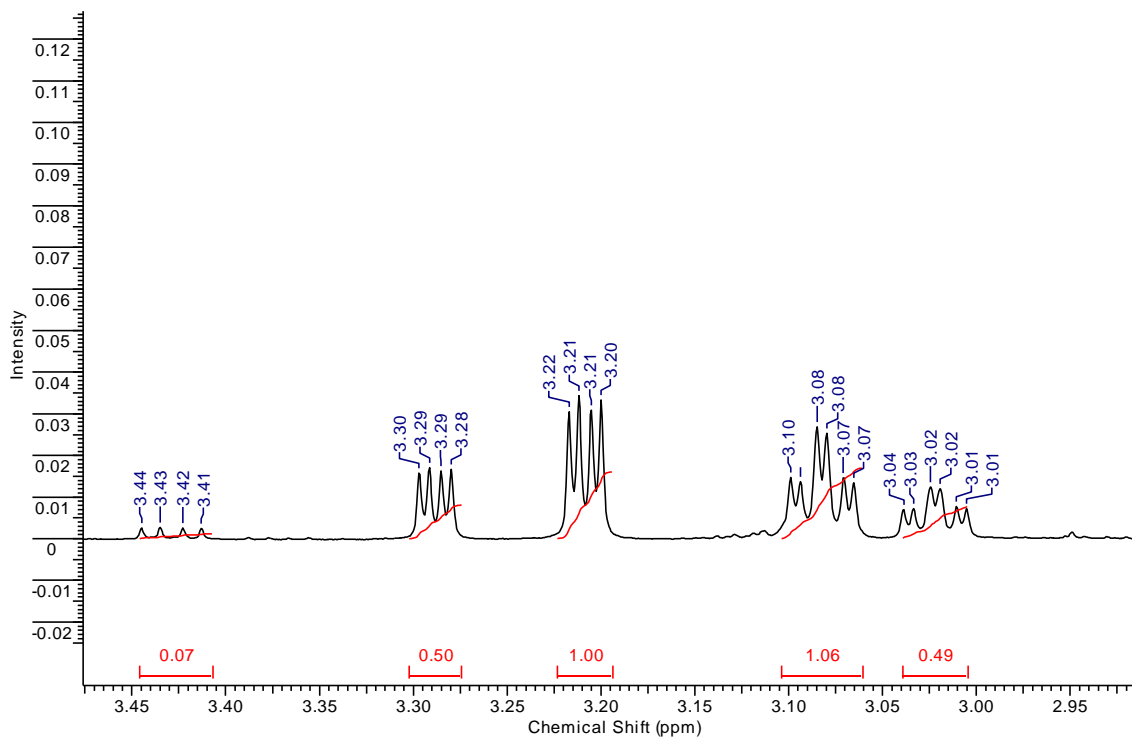
Espectros de RMN ^1H , ^{13}C , Cosy ^1H - ^1H , HSQC ^1H - ^{13}C e NOE dos epoxi- α -aciloxicarboxamidas 15a-f



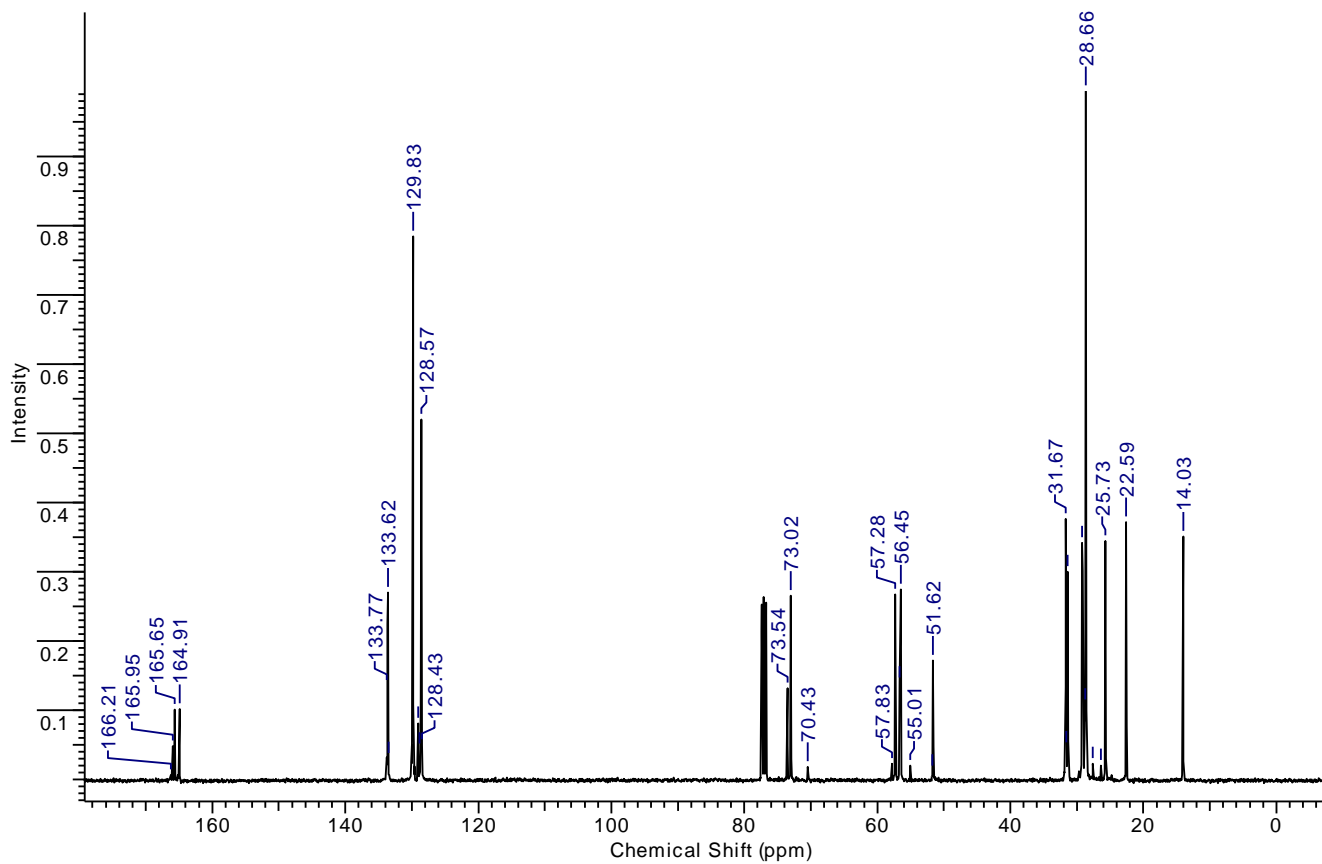
Espectro de RMN ^1H do composto 15a.



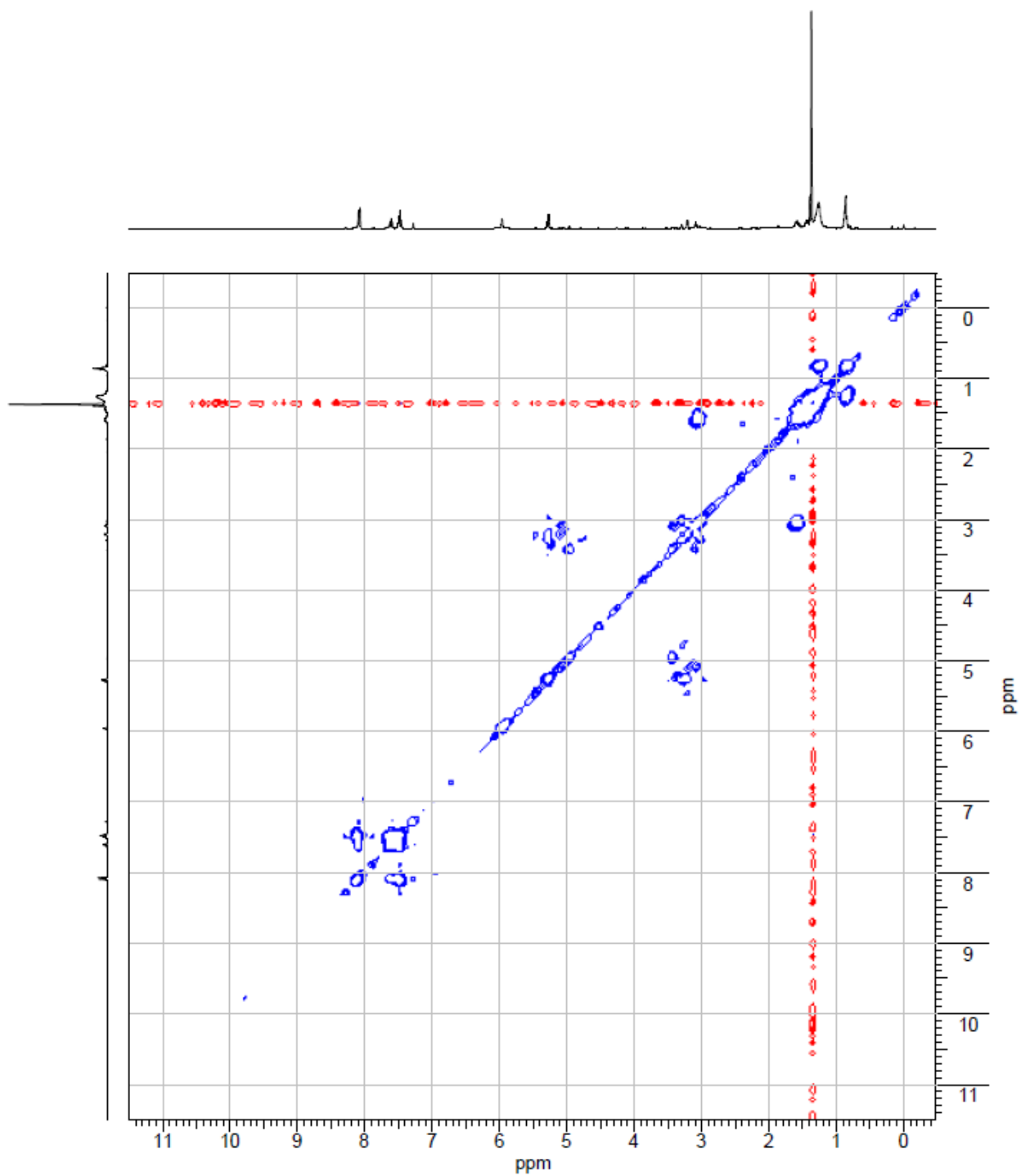
Região expandida do espectro de RMN ^1H do composto 15a.



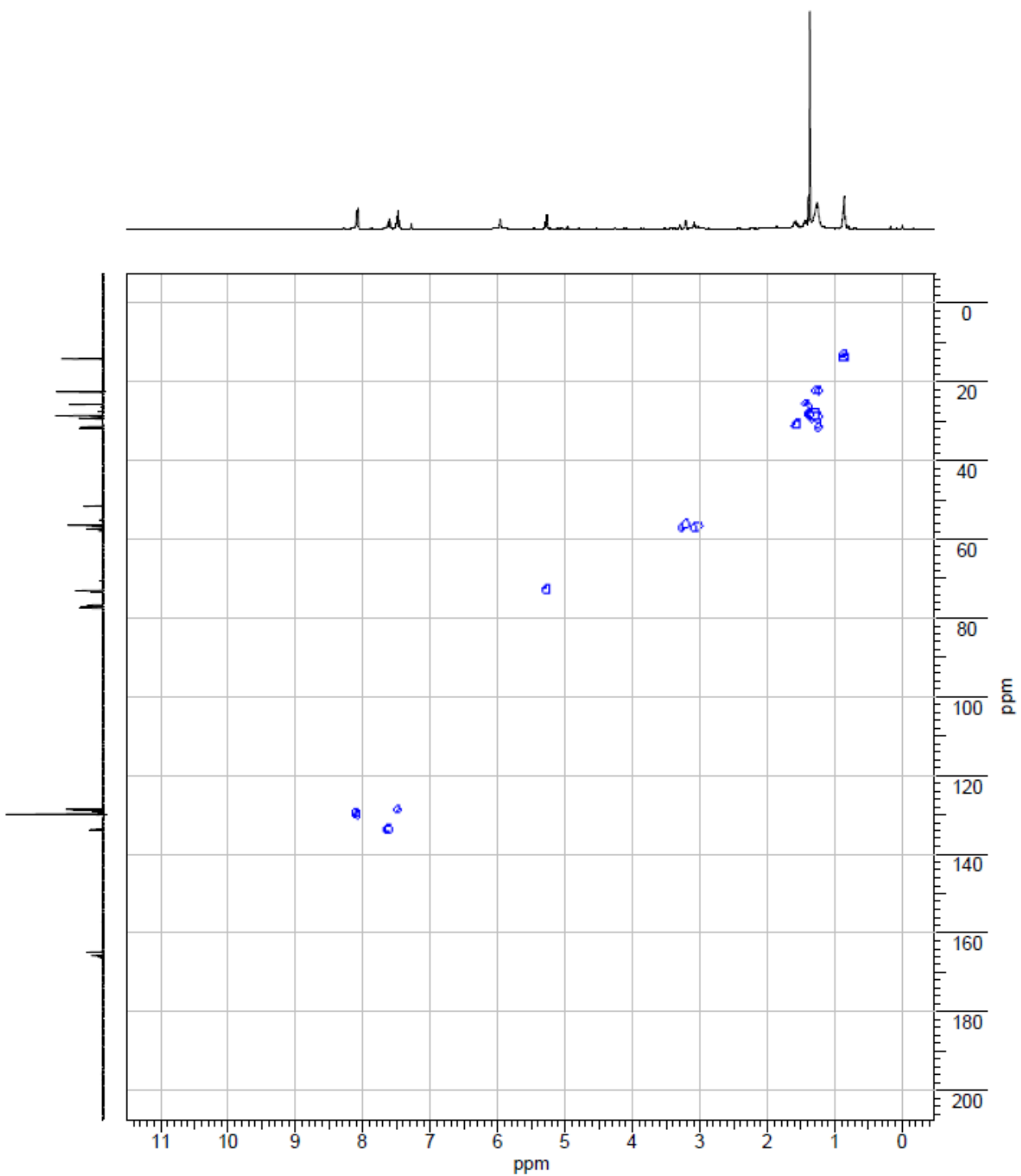
Região expandida do espectro de RMN ^1H do composto **15a**.



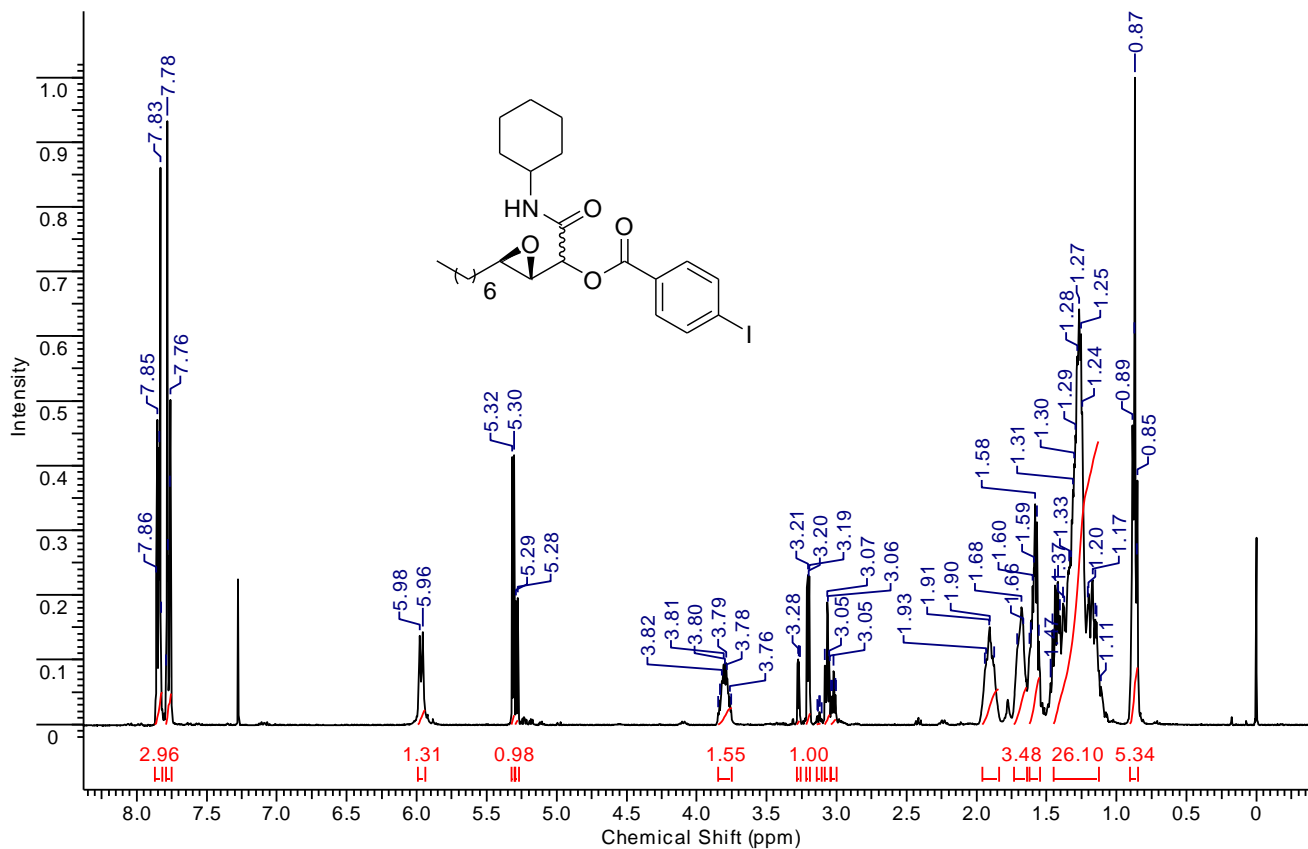
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15a**.



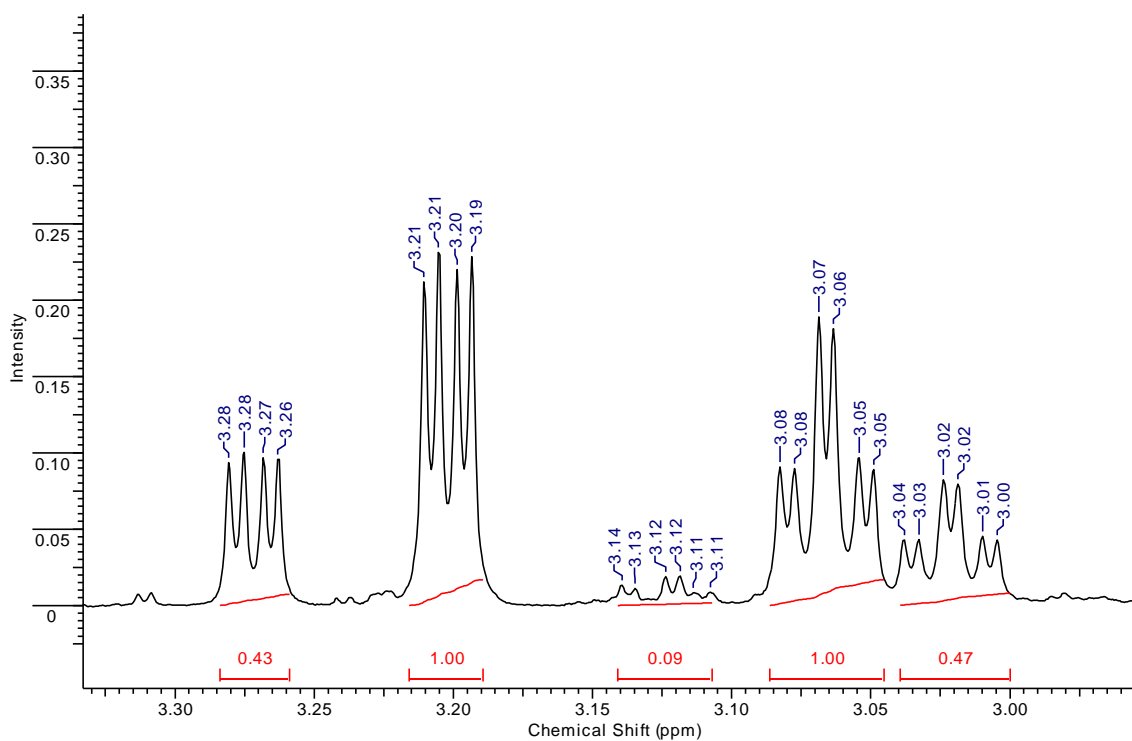
Espectro de RMN Cosy $^1\text{H}-^1\text{H}$ do composto **15a**.



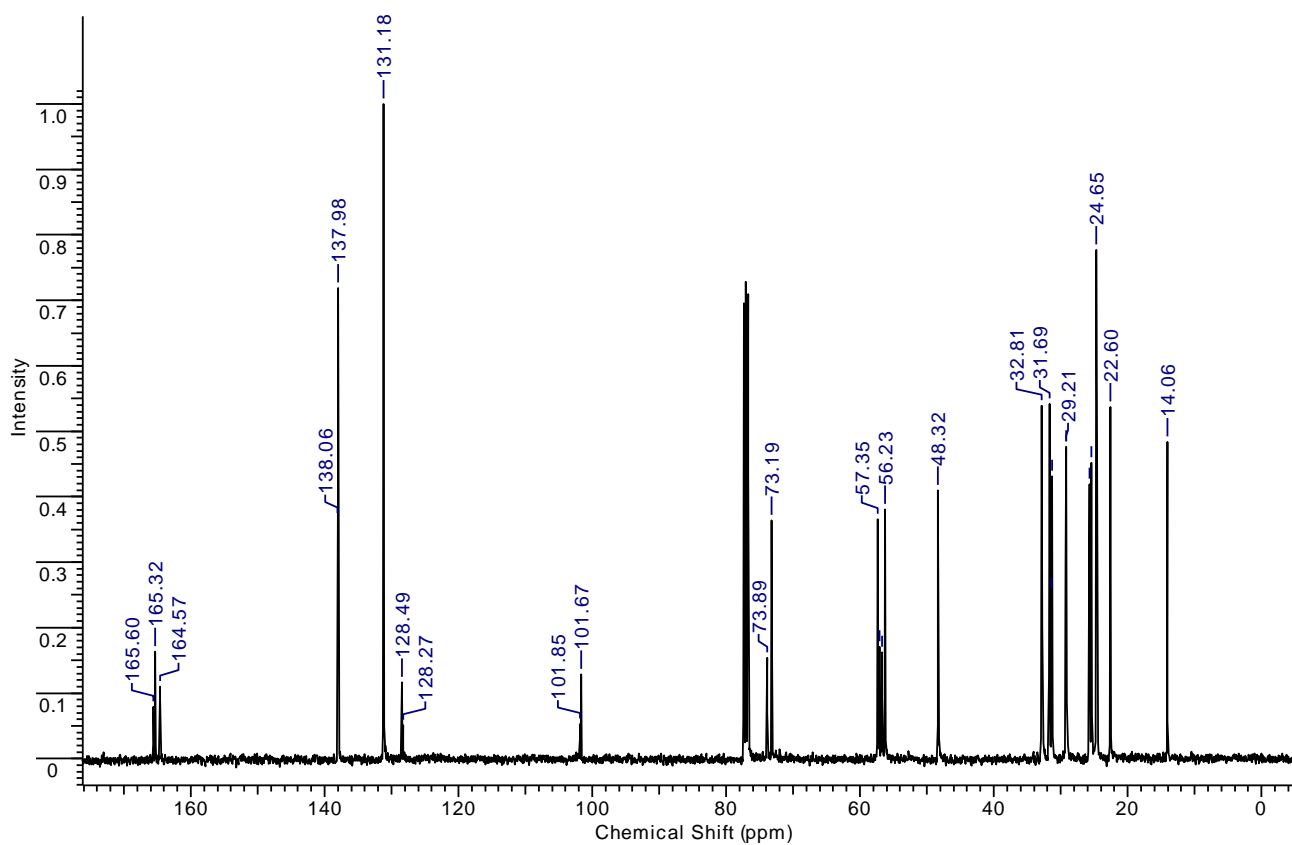
Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C do composto **15a**.



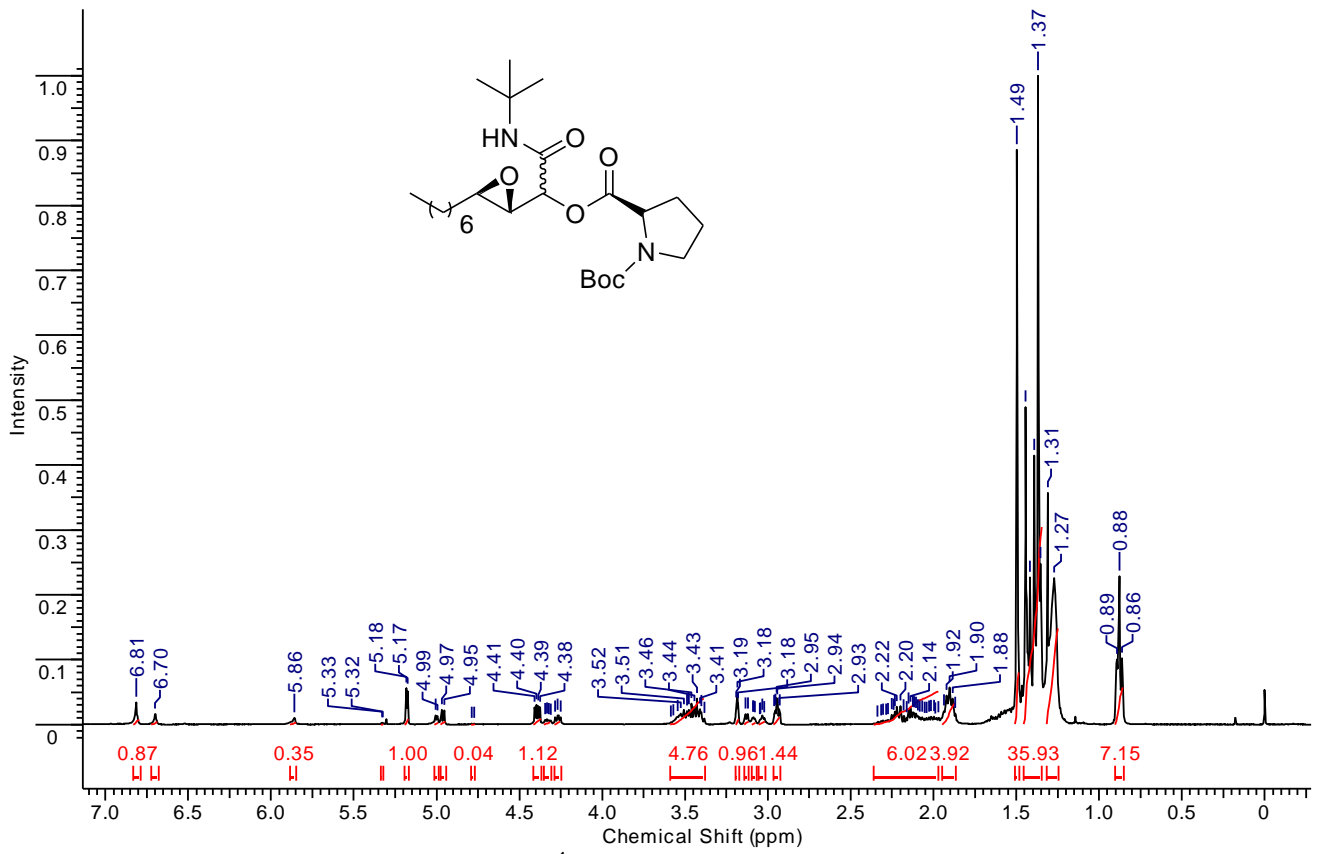
Espectro de RMN ^1H do composto 15b.



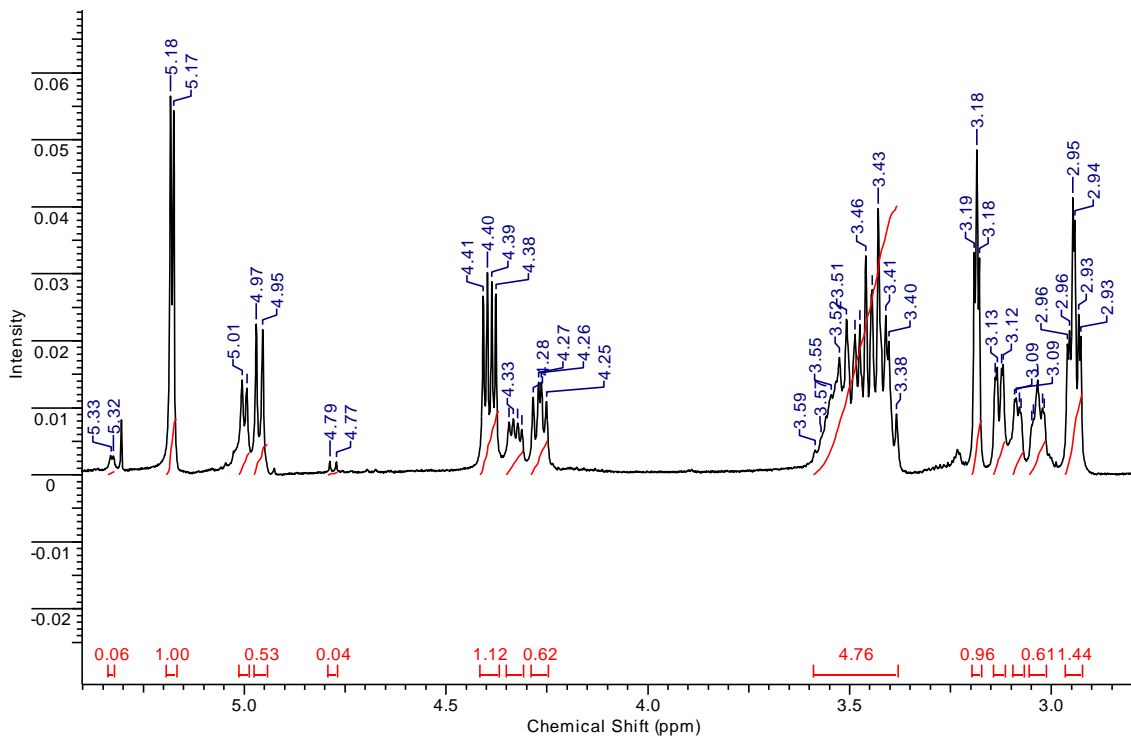
Região expandida do espectro de RMN ^1H do composto 15b.



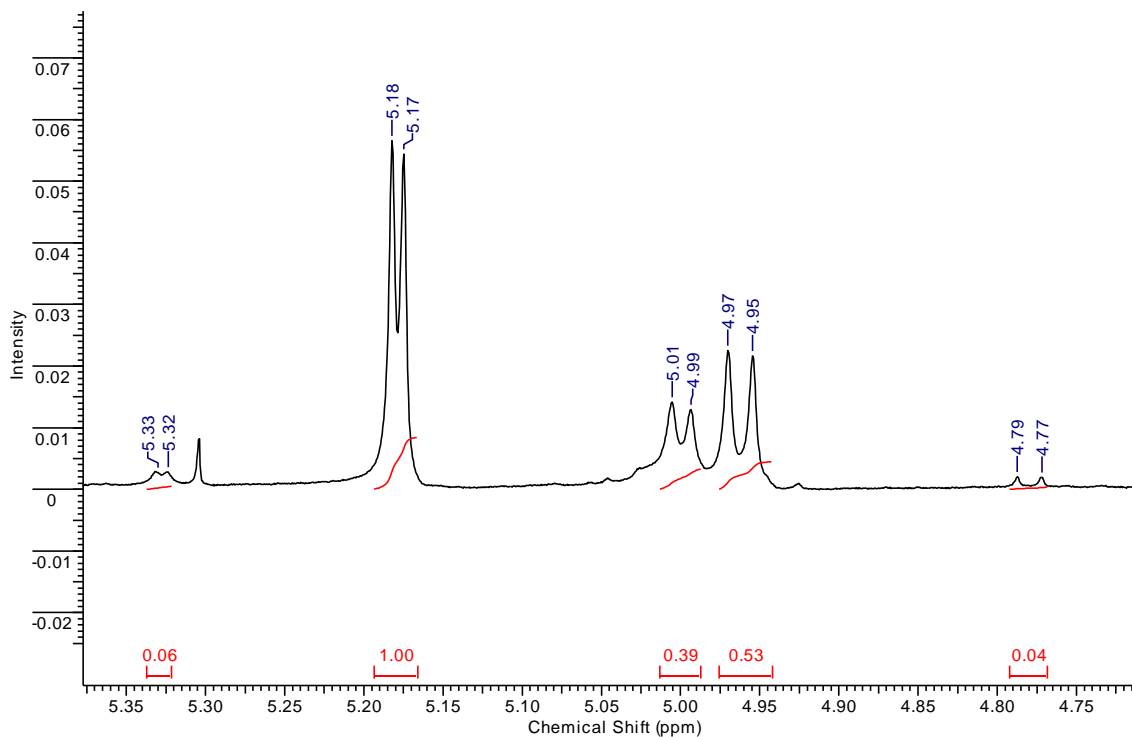
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15b**.



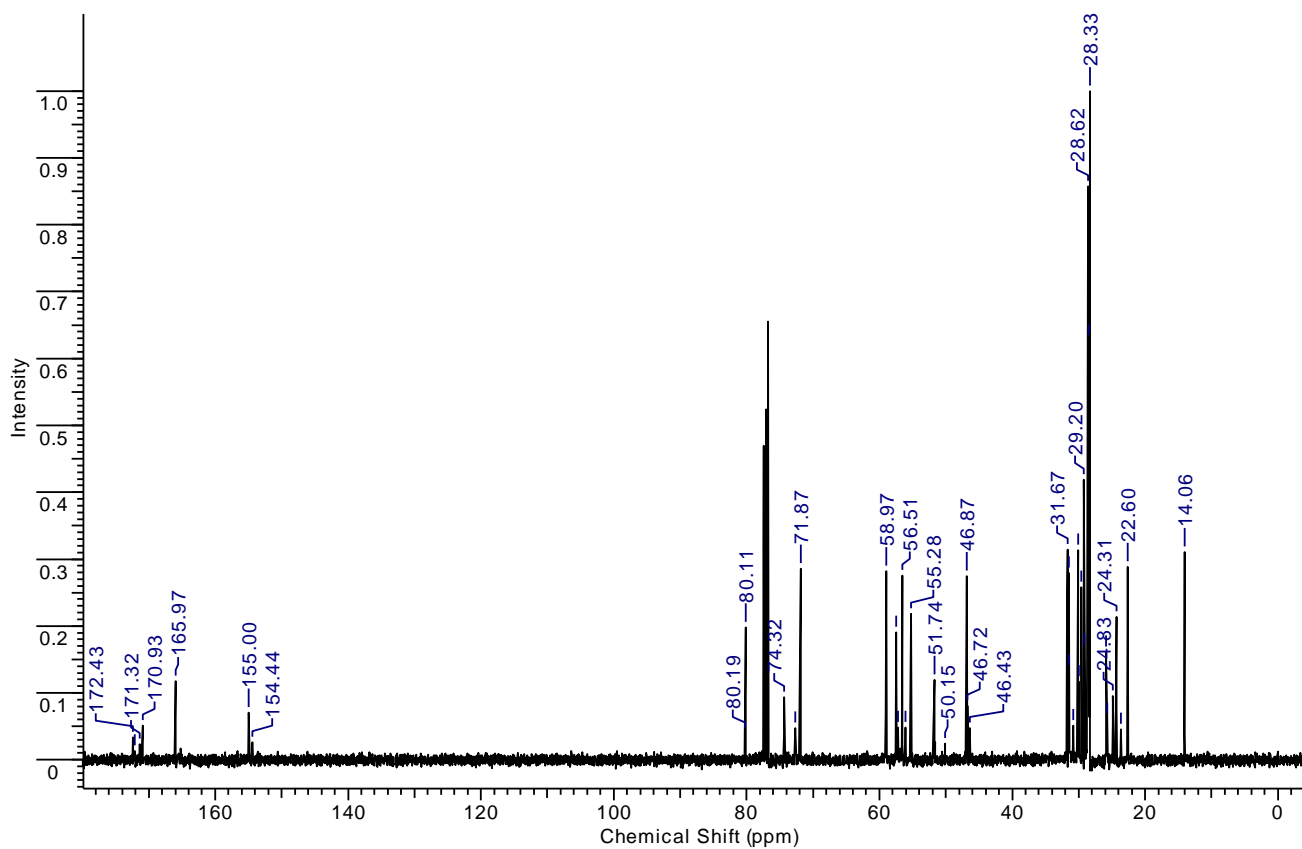
Espectro de RMN ^1H do composto **15c**.



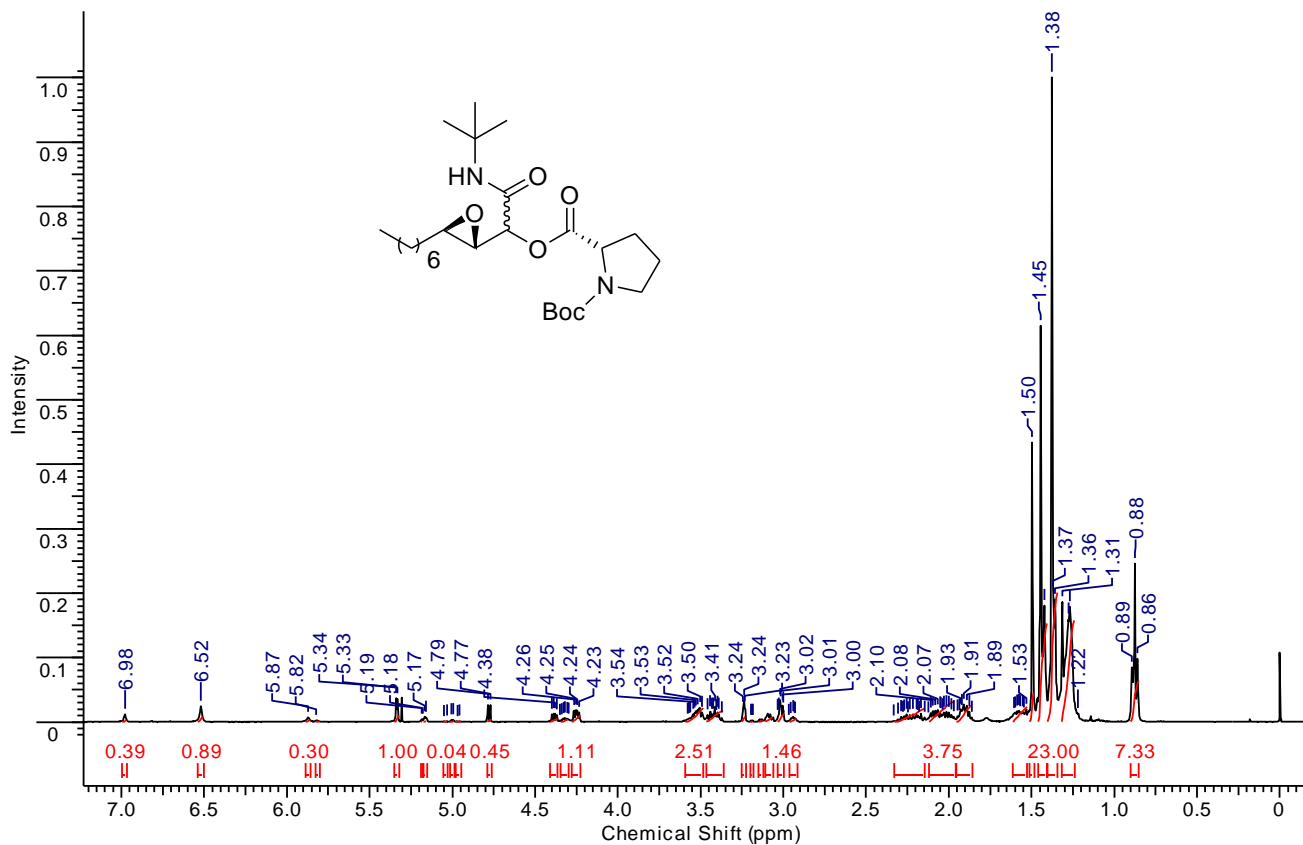
Região expandida do espectro de RMN ^1H do composto **15c**.



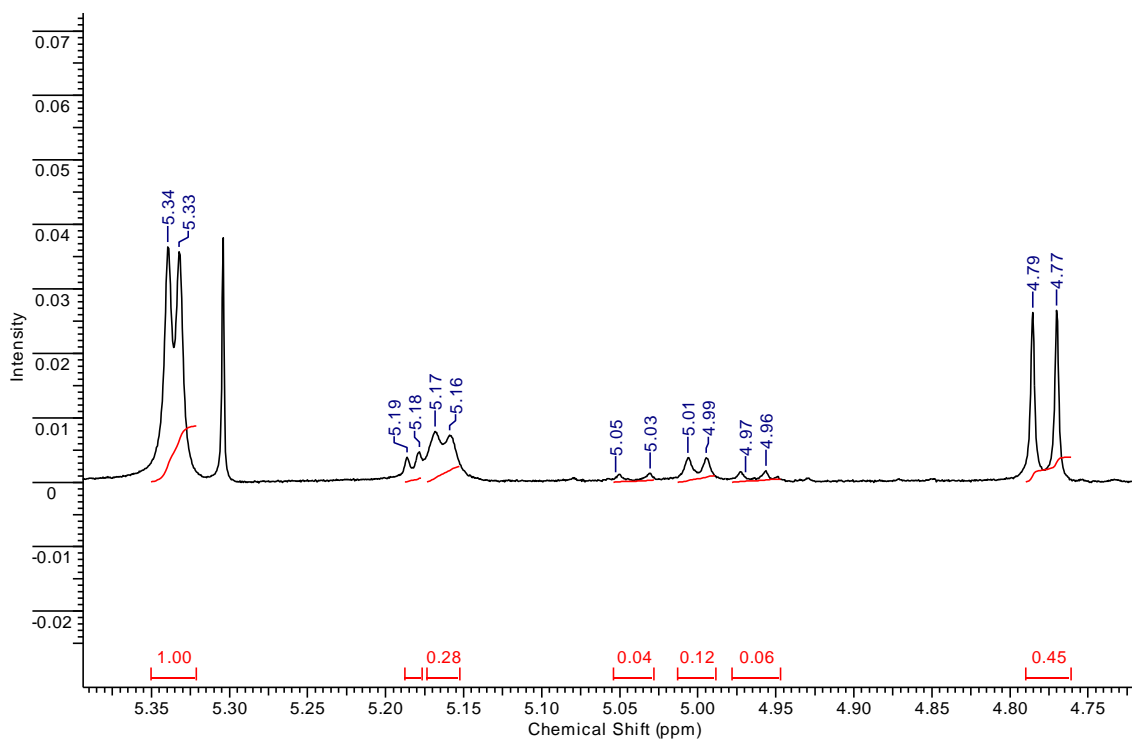
Região expandida do espectro de RMN ^1H do composto **15c**.



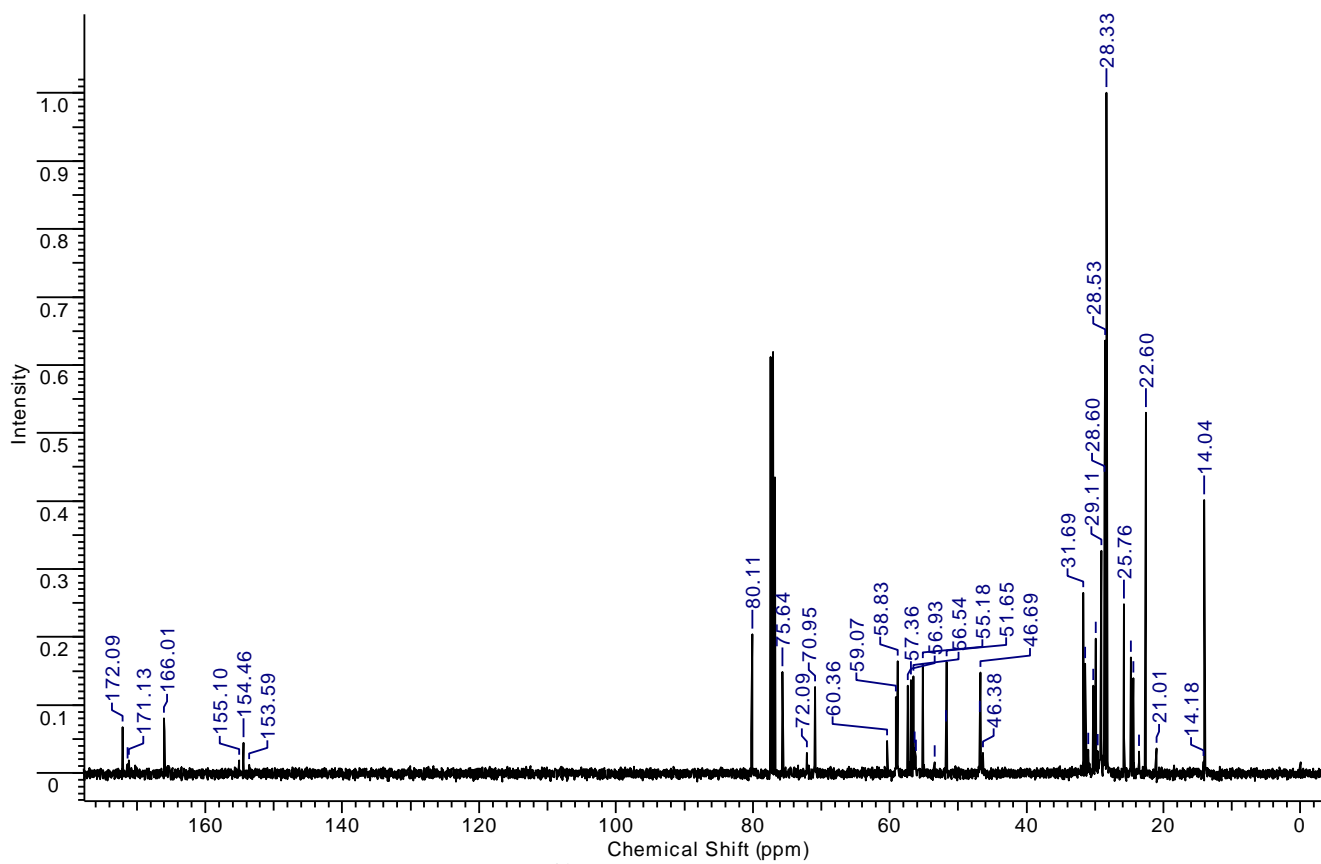
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15c**.



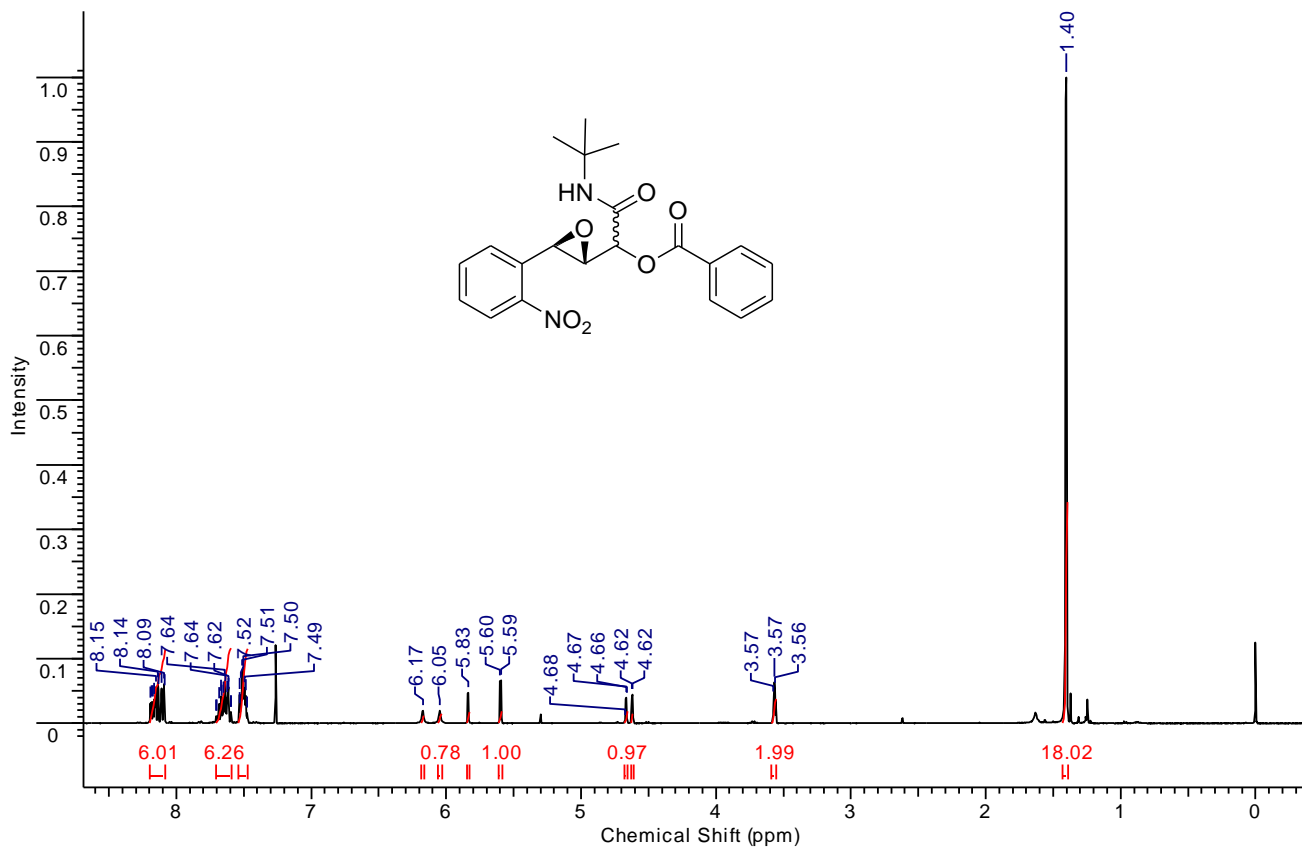
Espectro de RMN ^1H do composto **15d**.



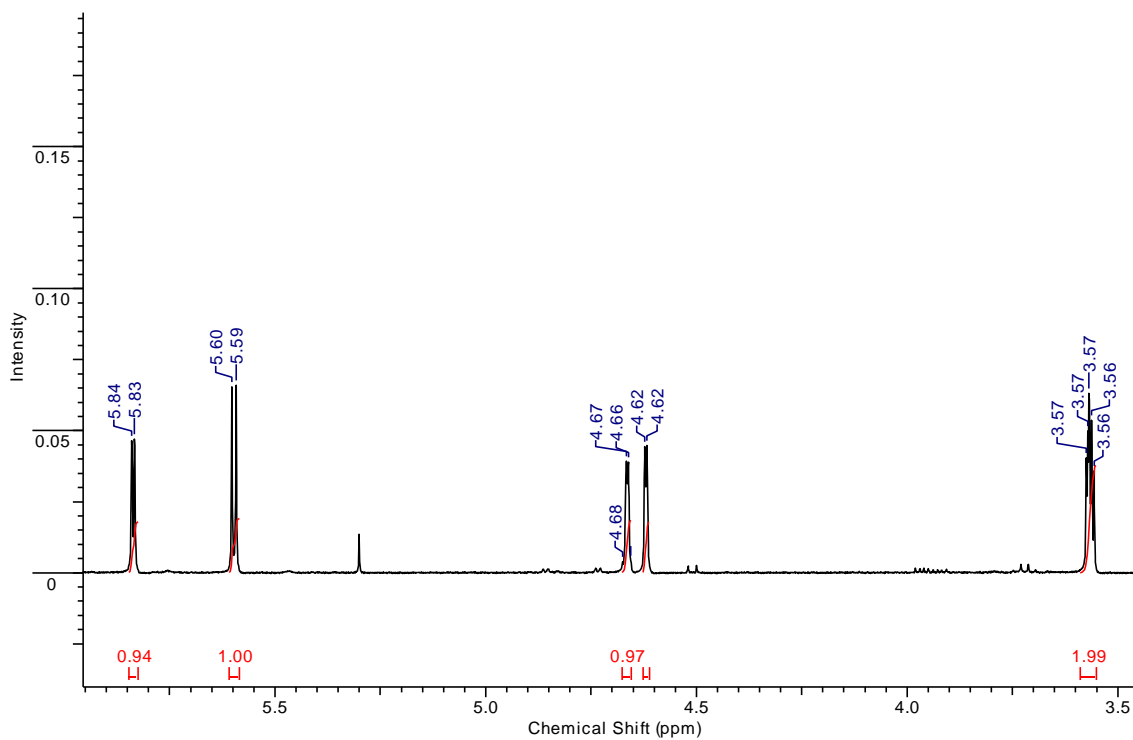
Região expandida do espectro de RMN ^1H do composto **15d**.



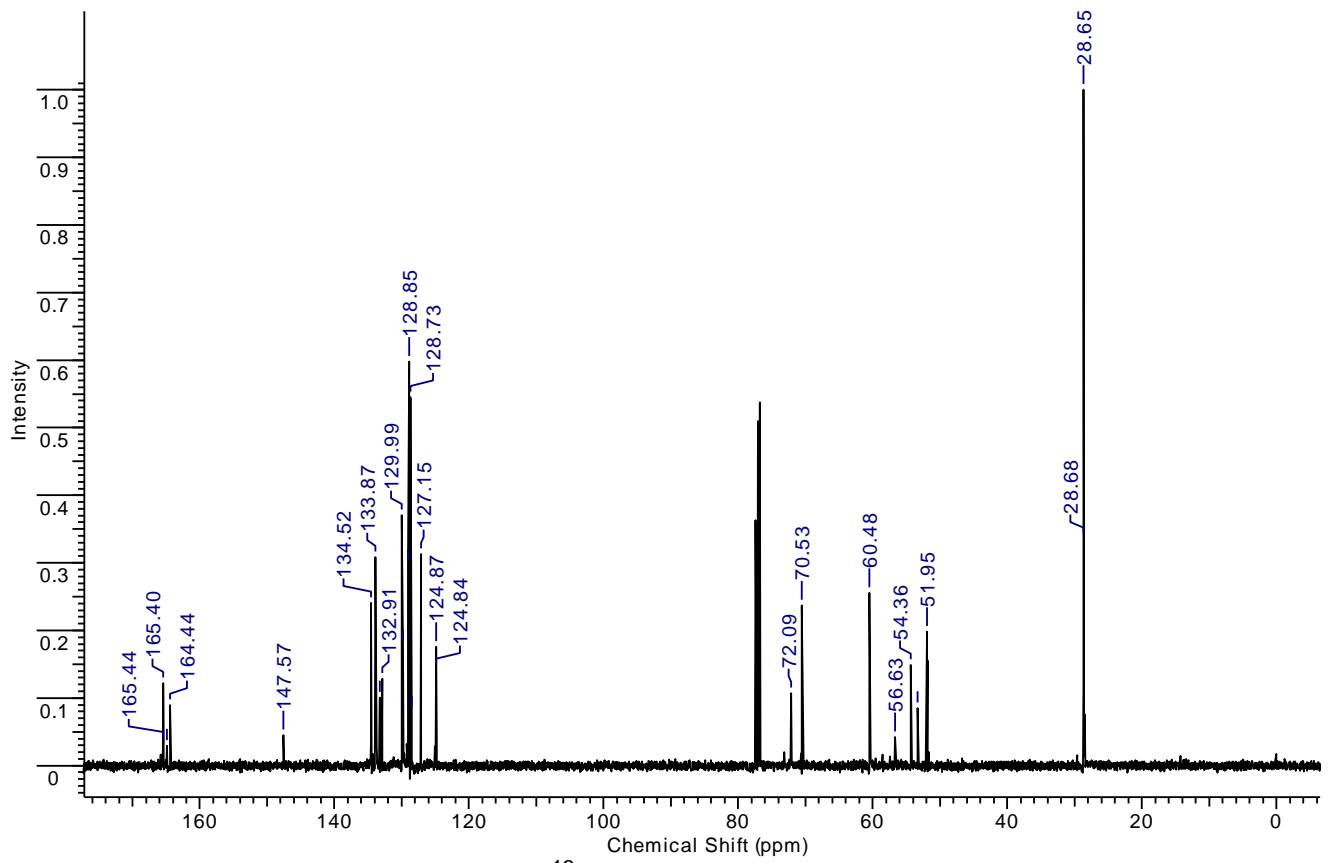
Espectro de RMN ¹³C do composto 15d.



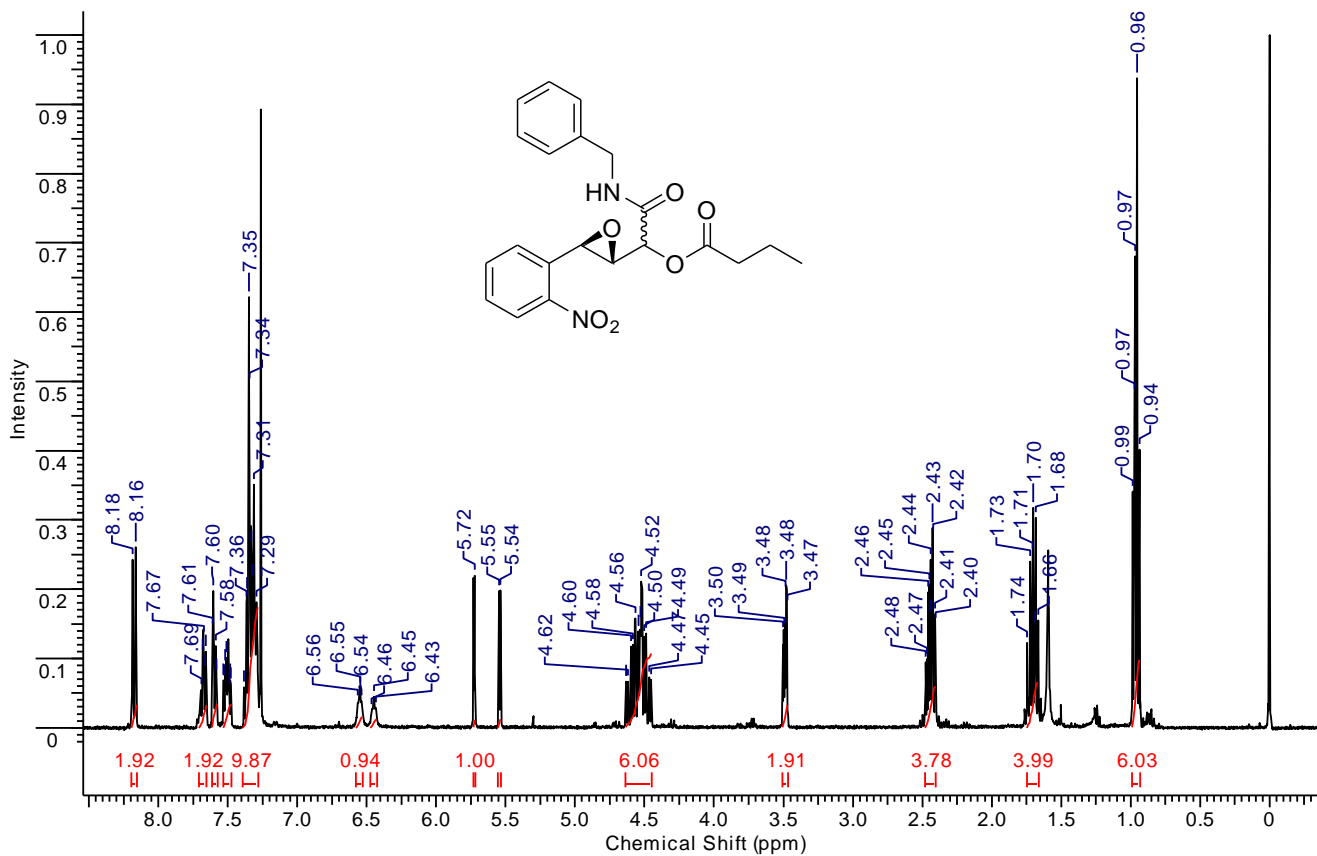
Espectro de RMN ^1H do composto 15e.



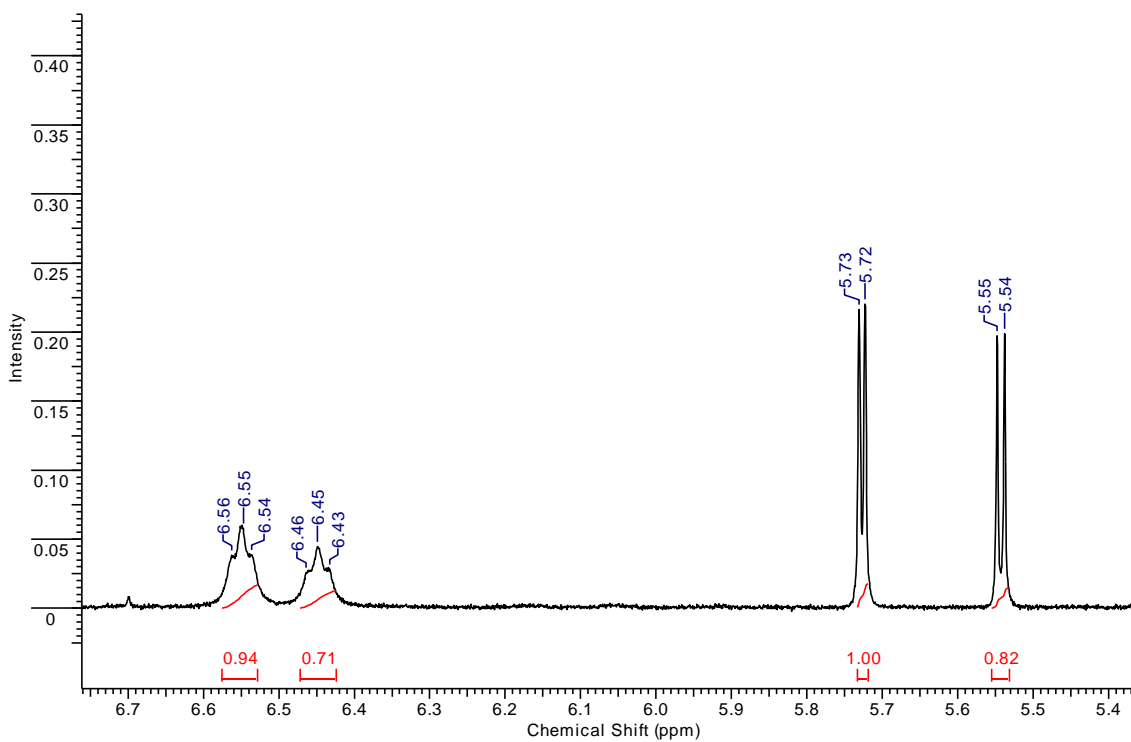
Região expandida do espectro de RMN ^1H do composto 15e.



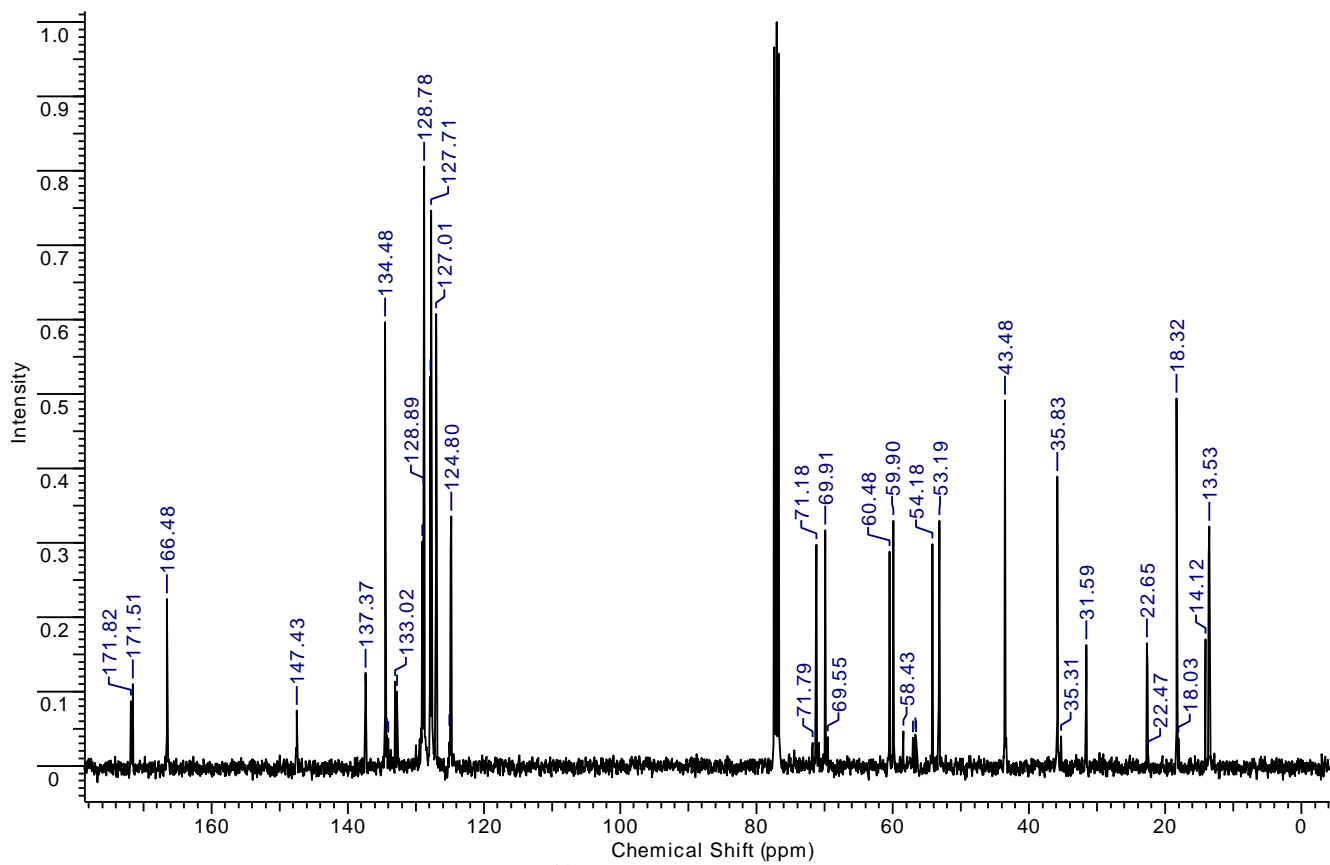
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15e**.



Espectro de RMN ^1H do composto **15f**.

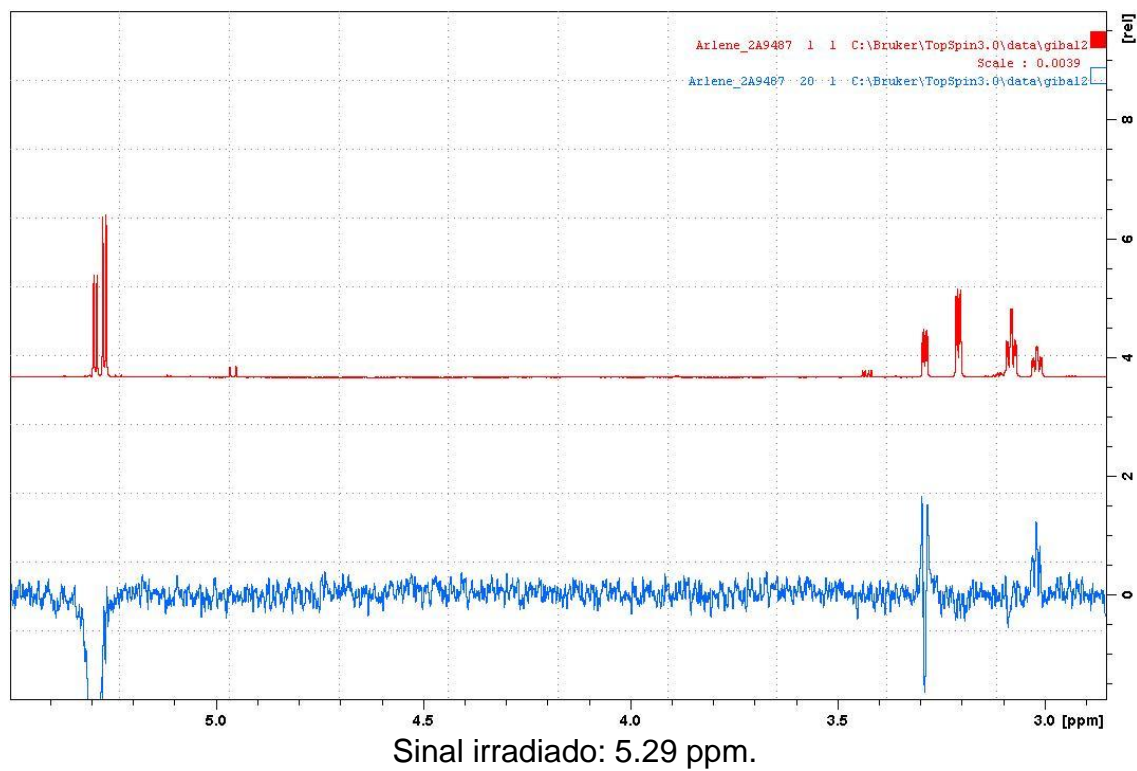
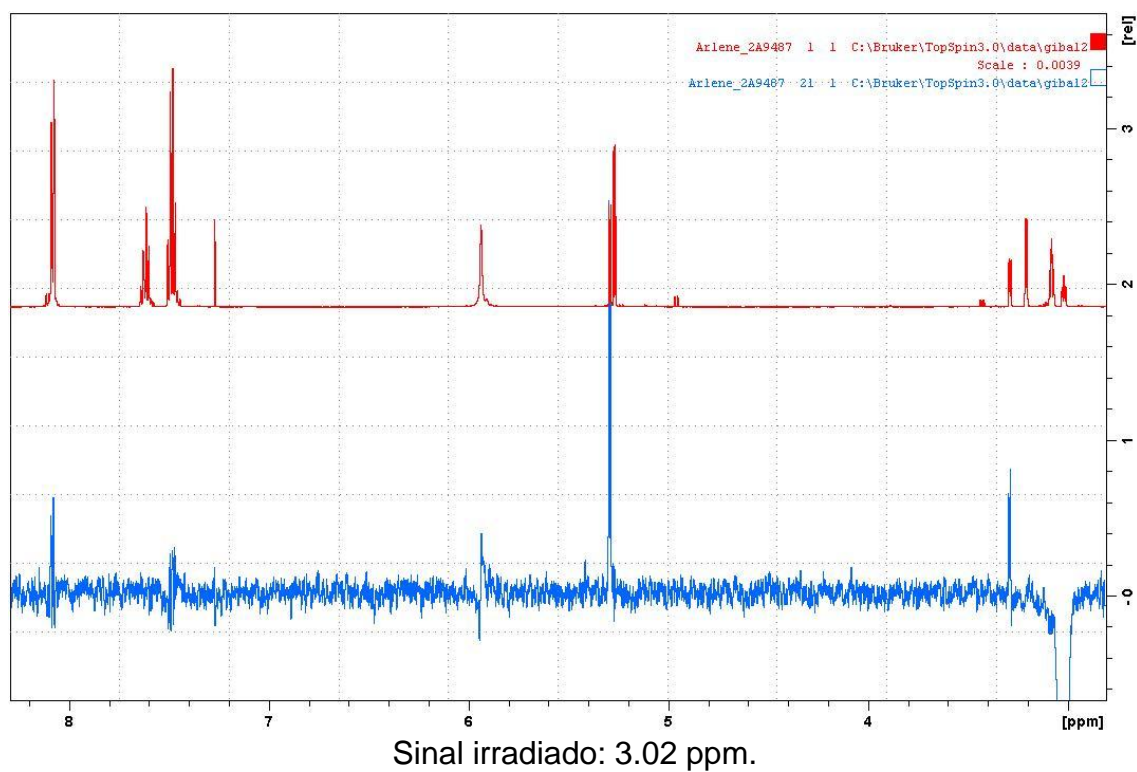


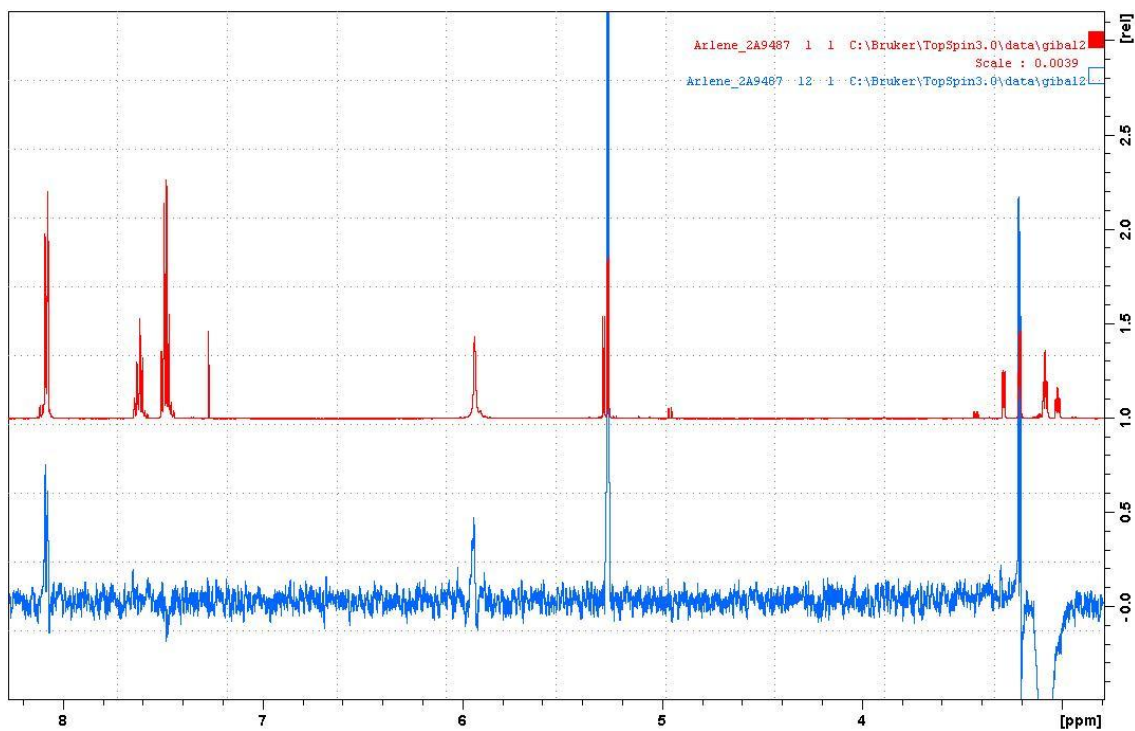
Região expandida do espectro de RMN ^1H do composto **15f**.



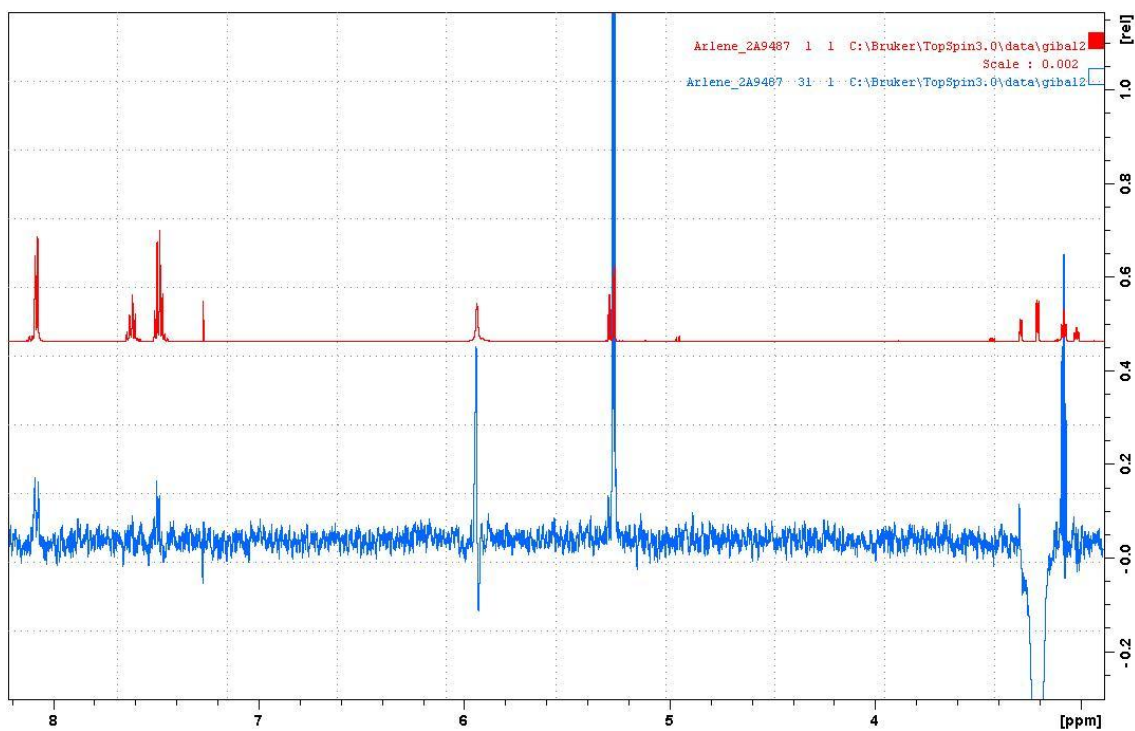
Espectro de RMN ^{13}C do composto **15f**.

Espectros de RMN de ^1H e NOE para o composto **15a**.

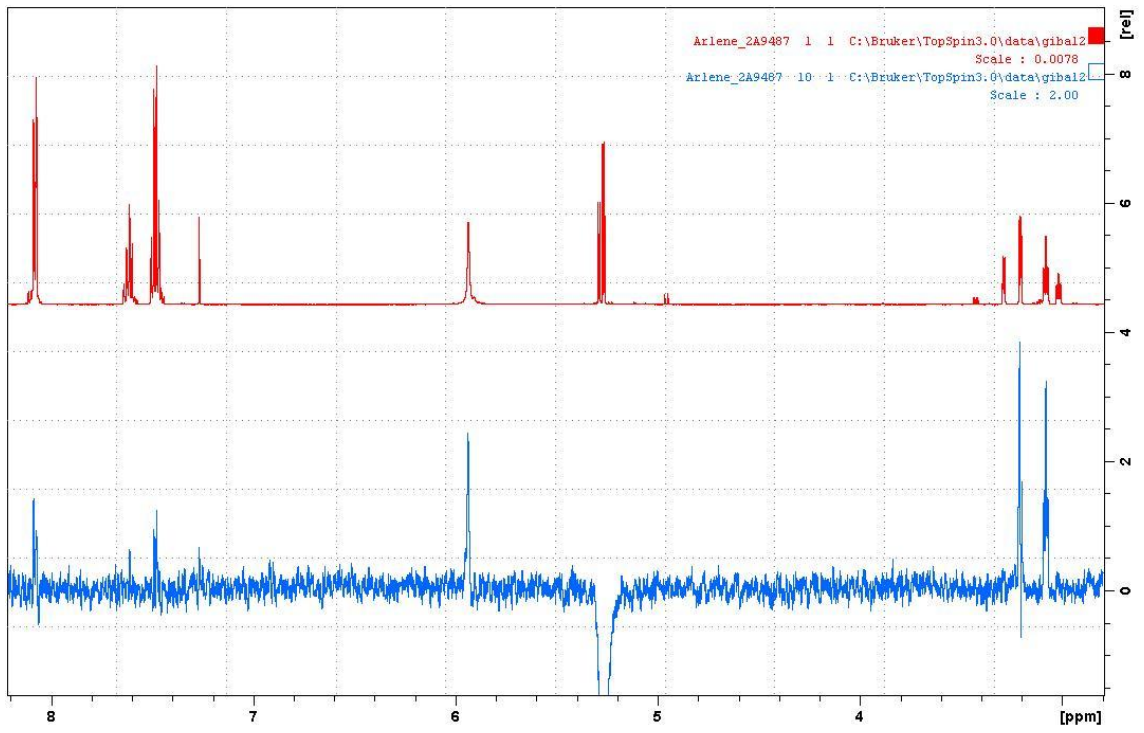




Sinal irradiado: 3.08 ppm.

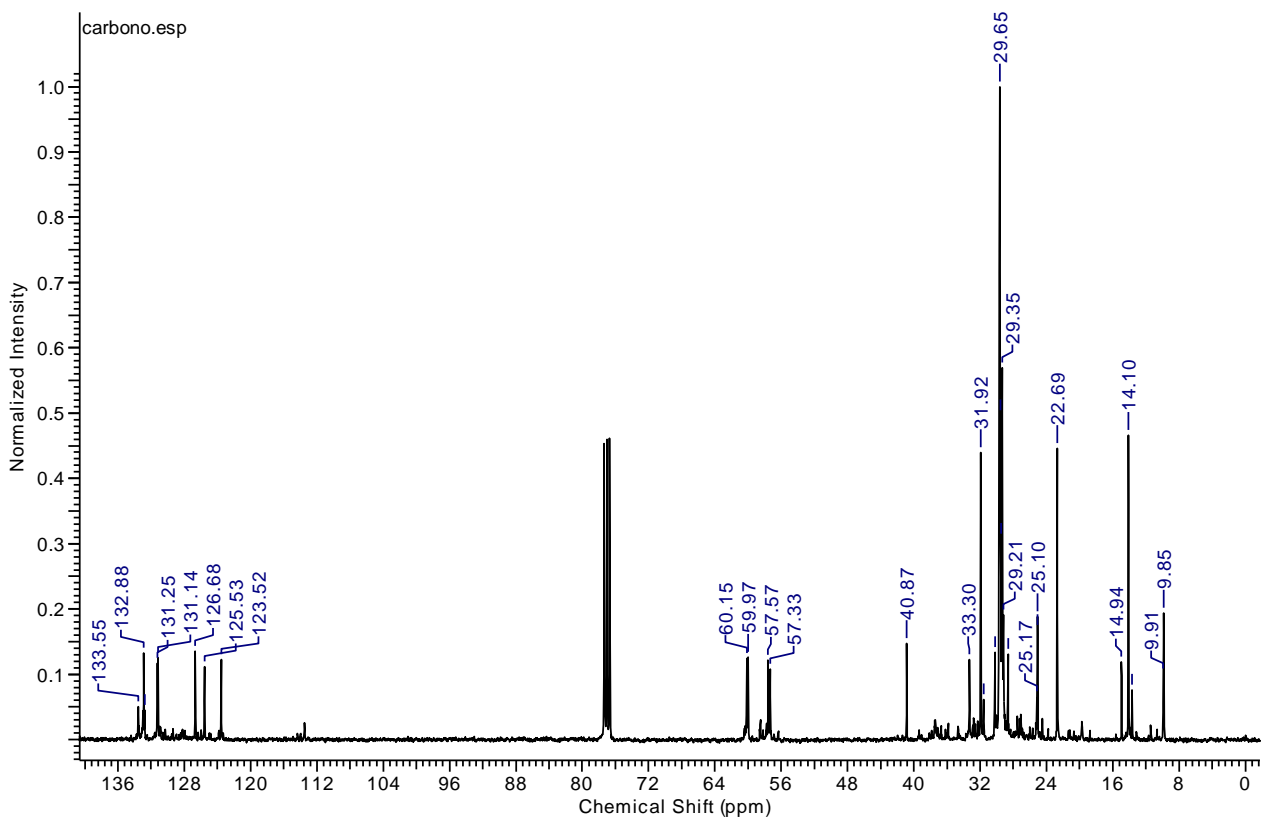
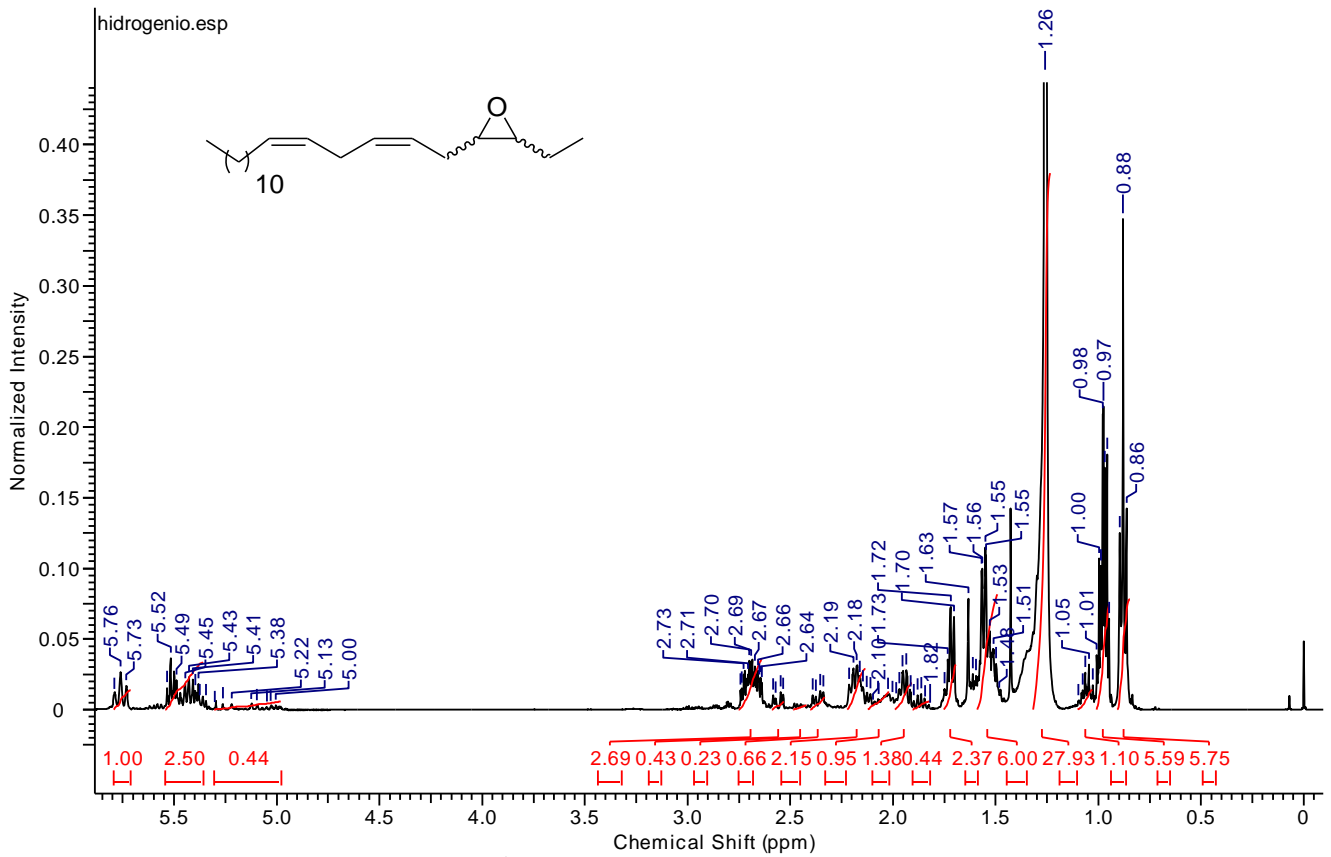


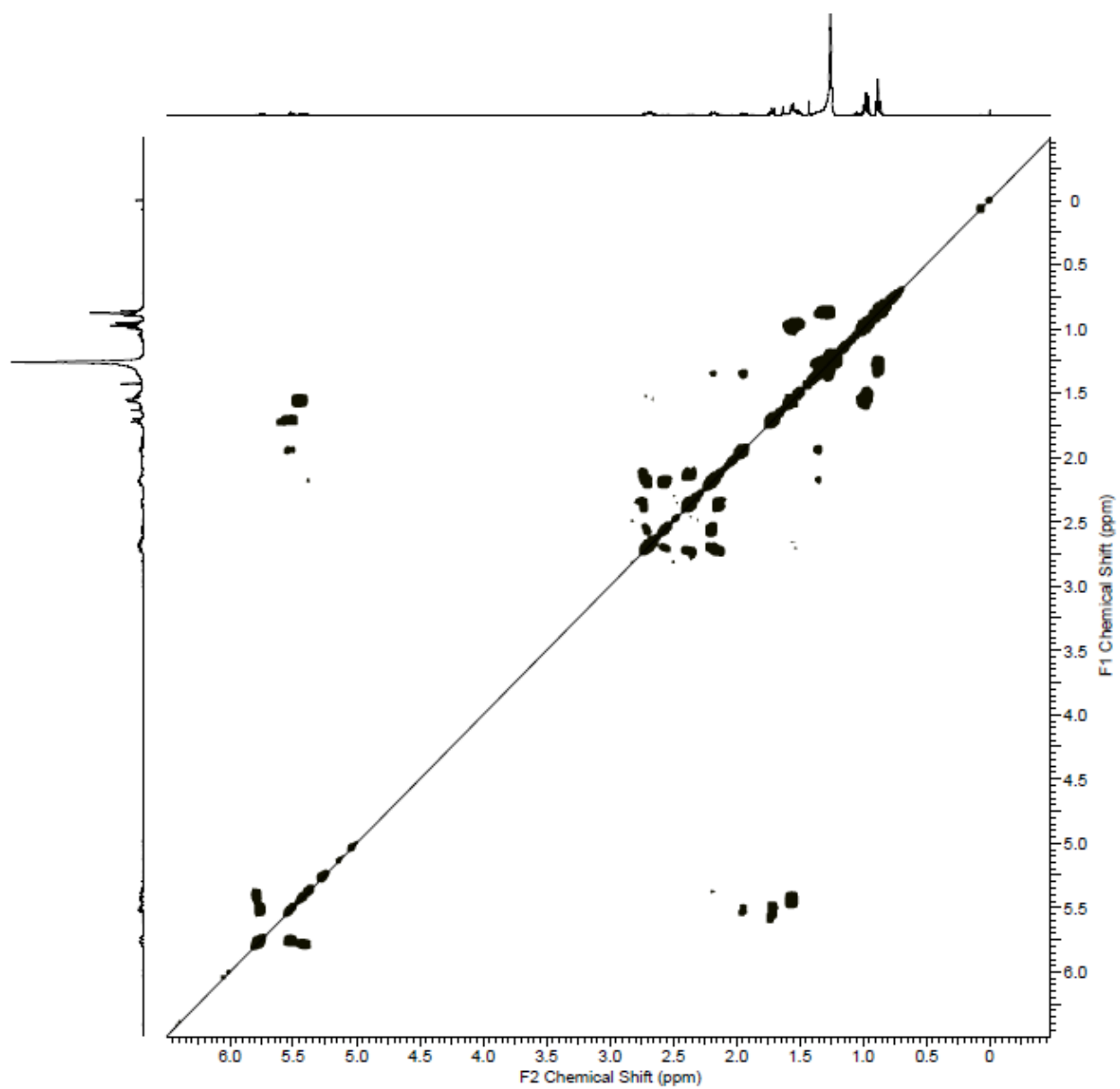
Sinal irradiado: 3.21 ppm.



Sinal irradiado: 5.27 ppm.

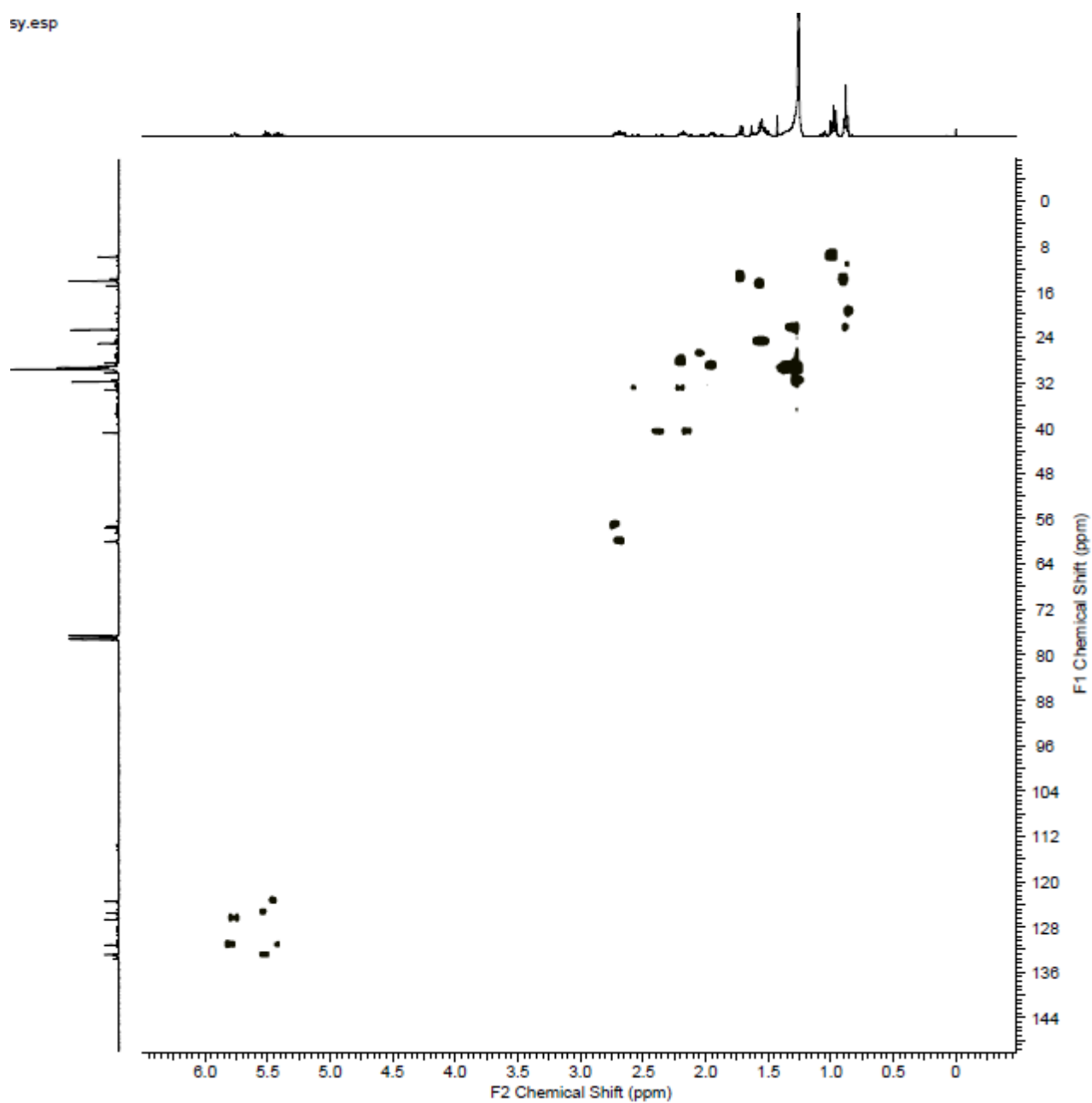
Espectros de RMN ^1H , ^{13}C , Cosy ^1H - ^1H e HSQC ^1H - ^{13}C dos compostos 16, 18, 20 e 22



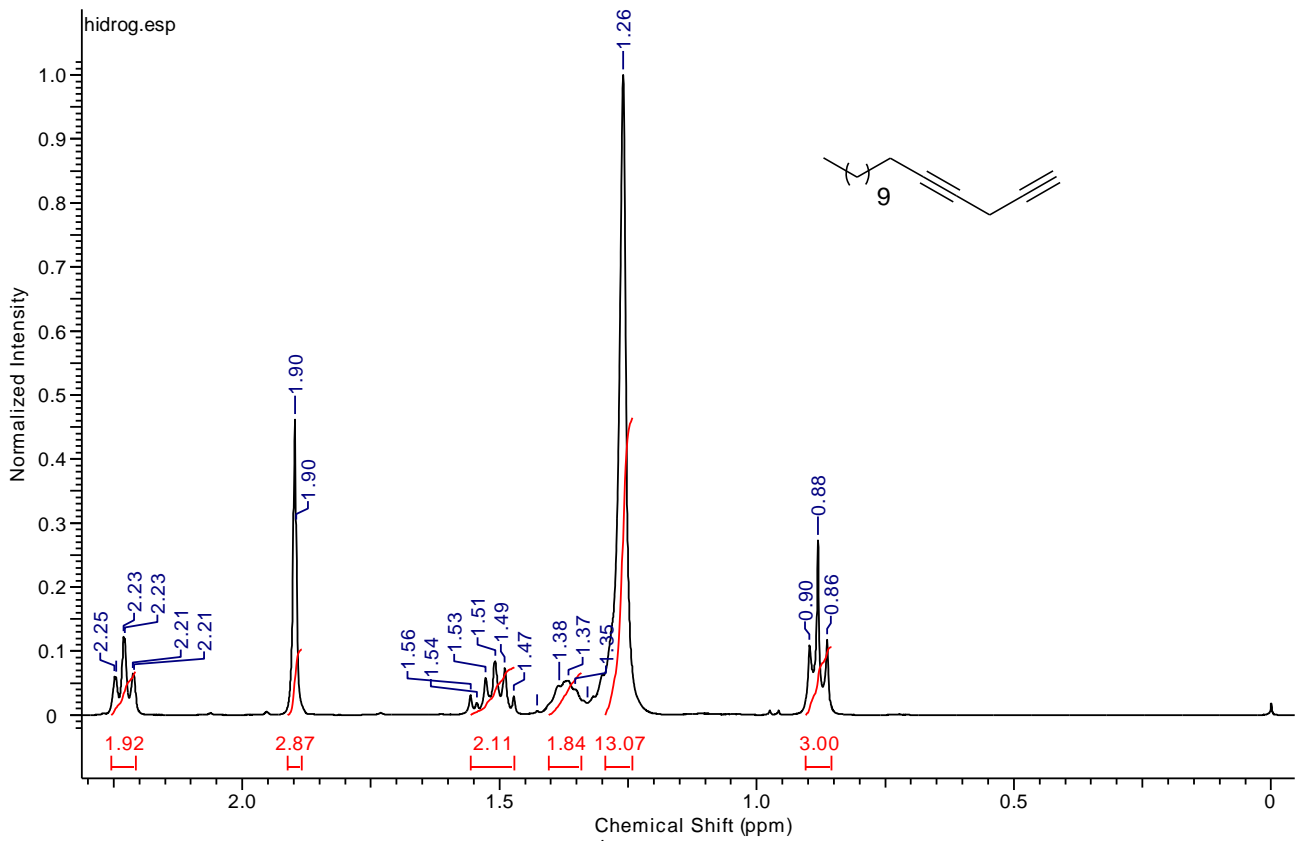


Espectro de Cosy ^1H - ^1H do feromônio **16** (impuro)

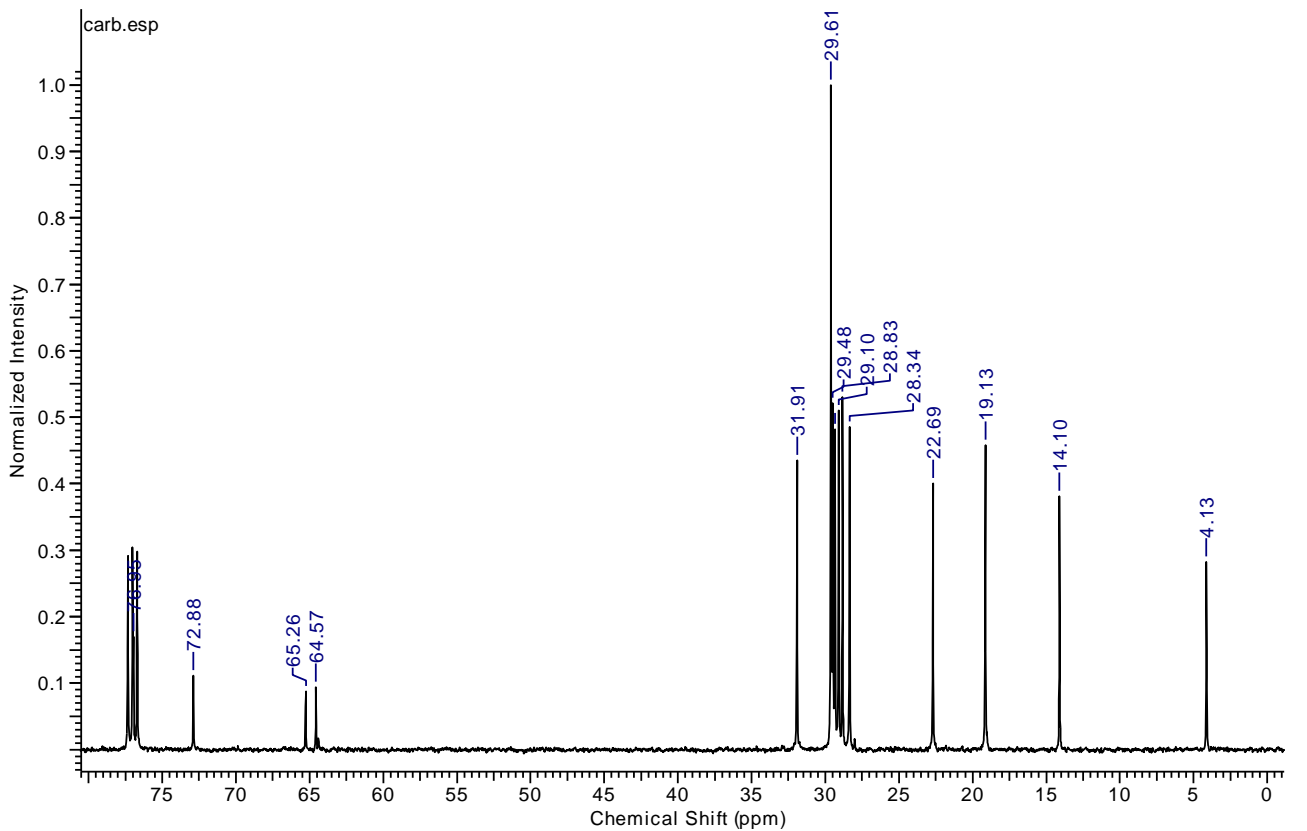
sy.esp



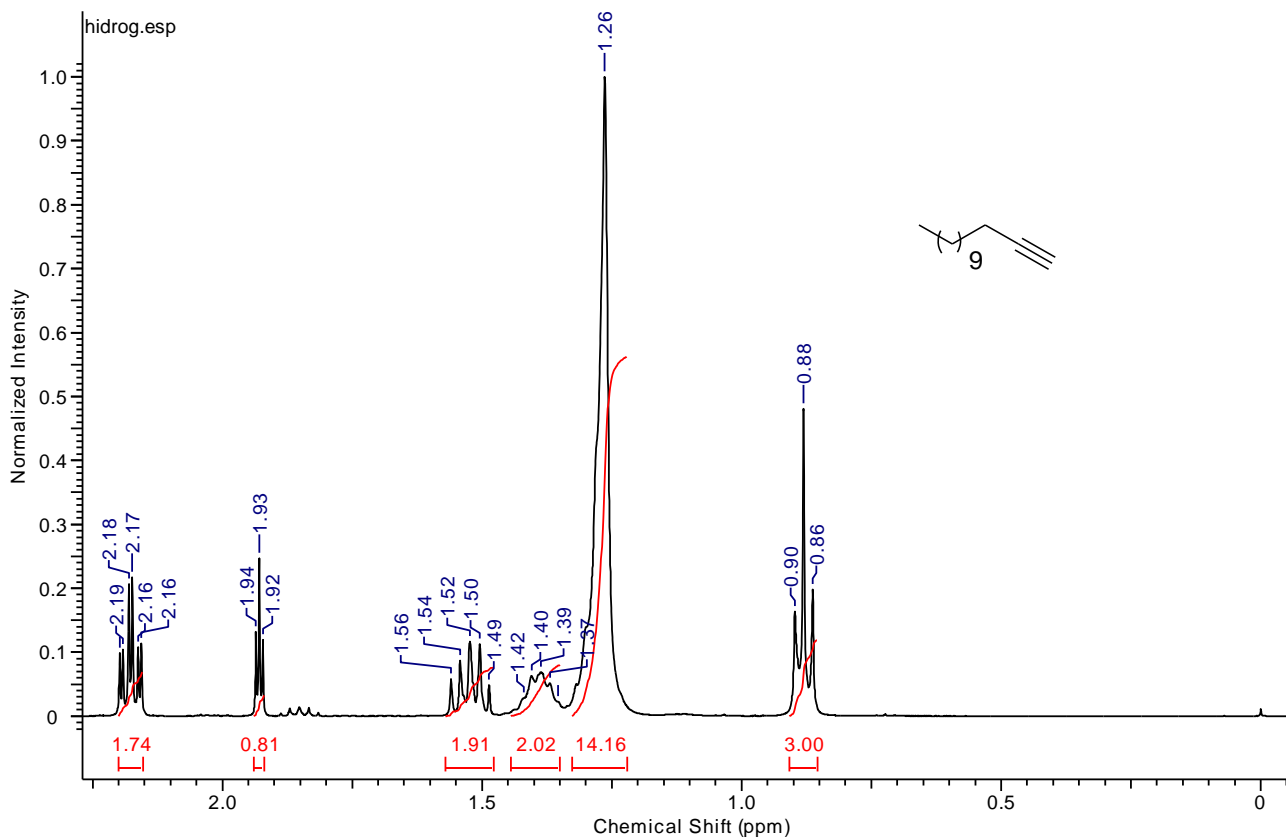
Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C do feromônio **16** (impuro)



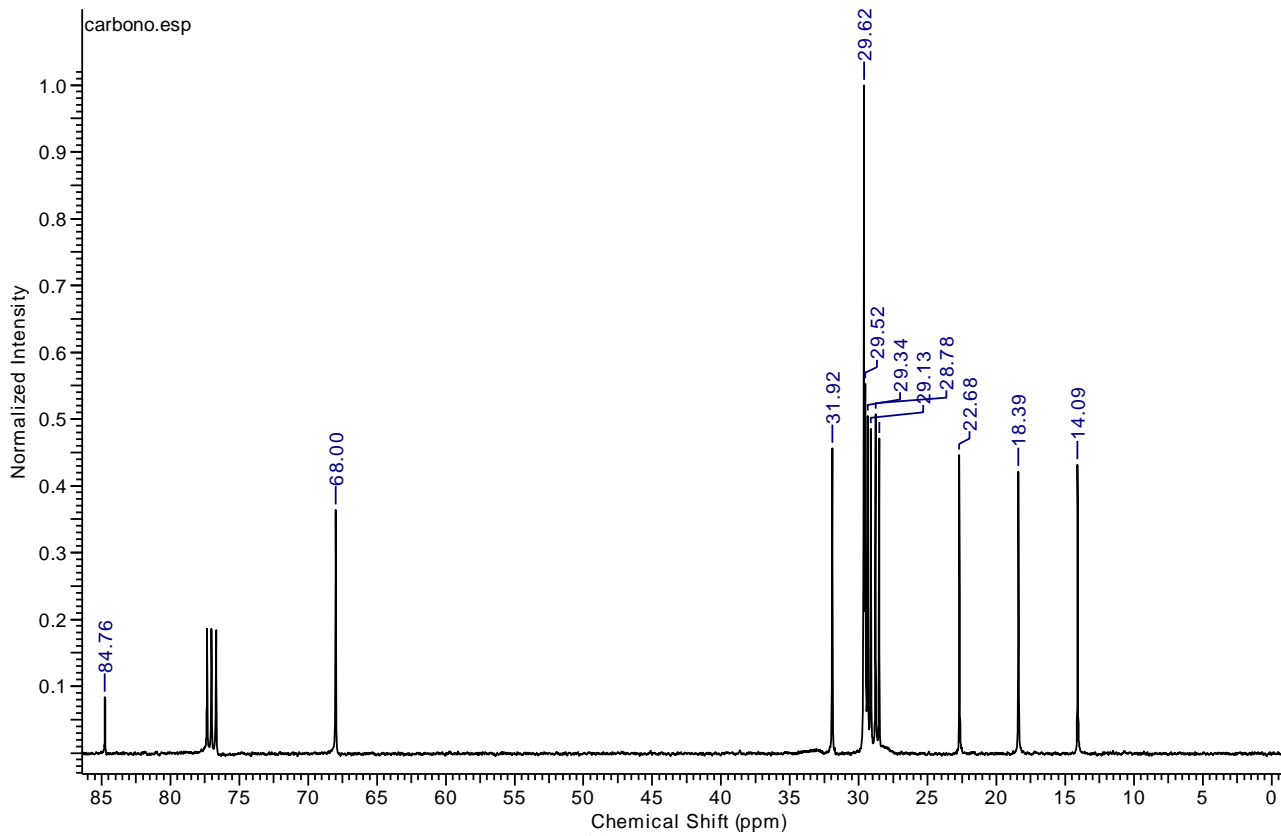
Espectro de RMN ^1H do dieno **18**.



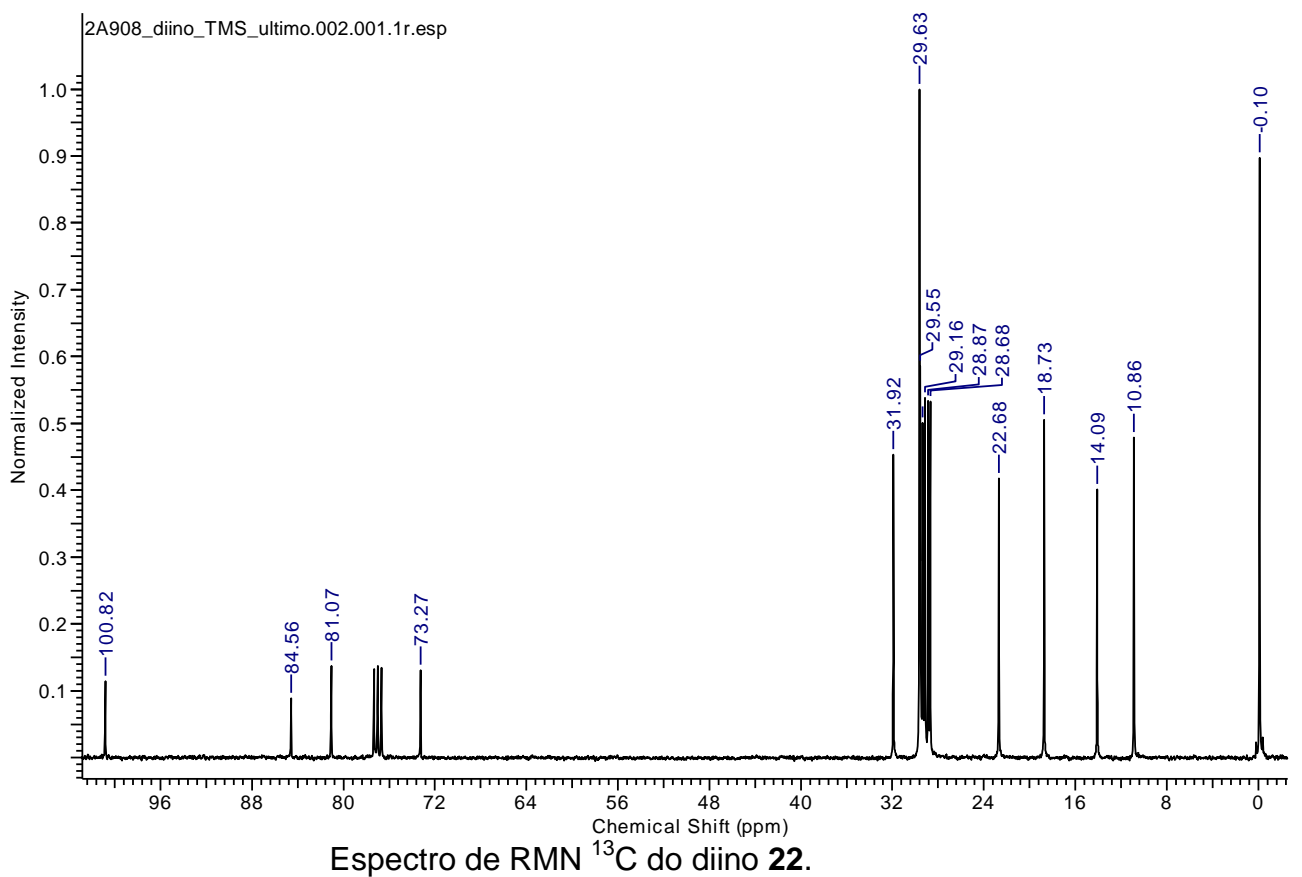
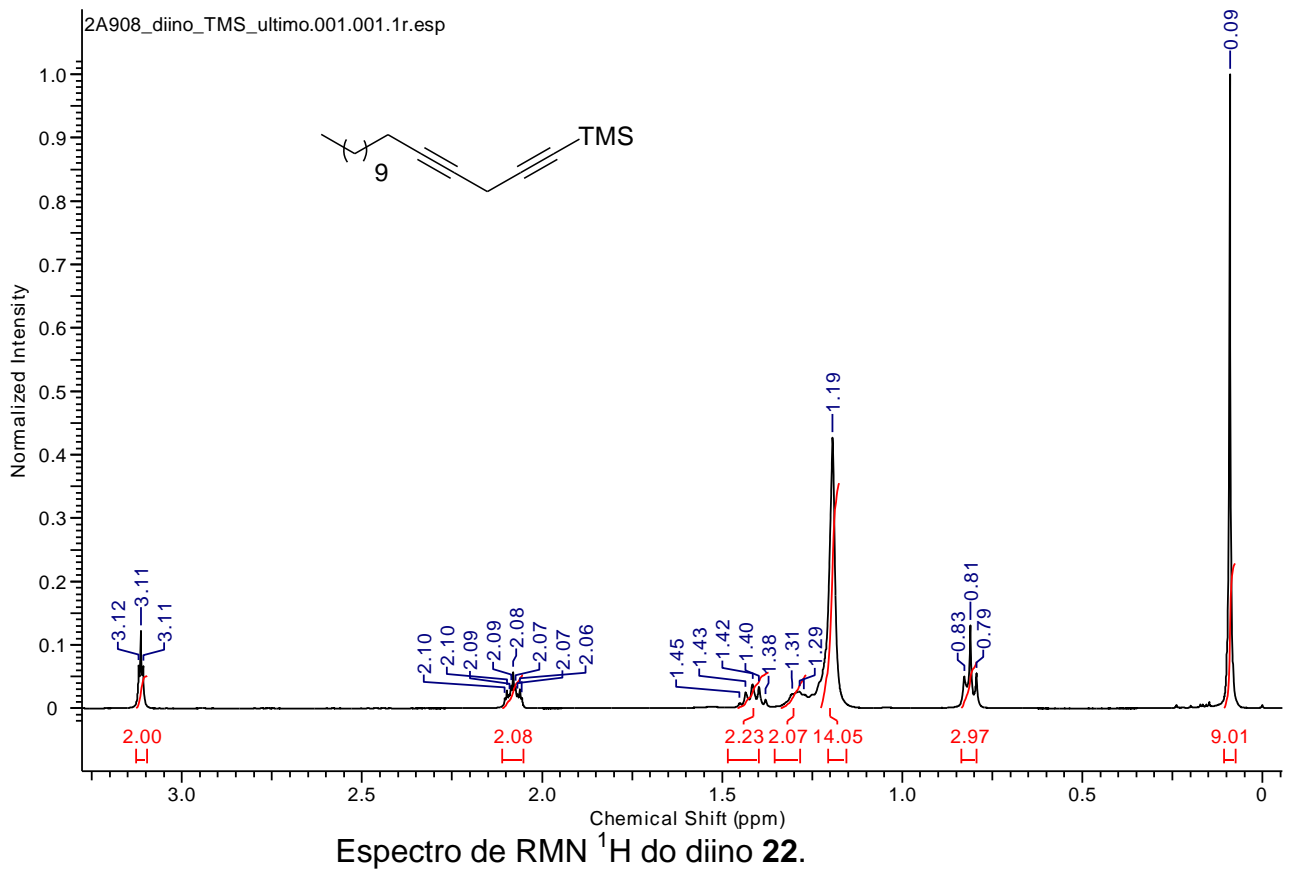
Espectro de RMN ^{13}C do dieno **18**.



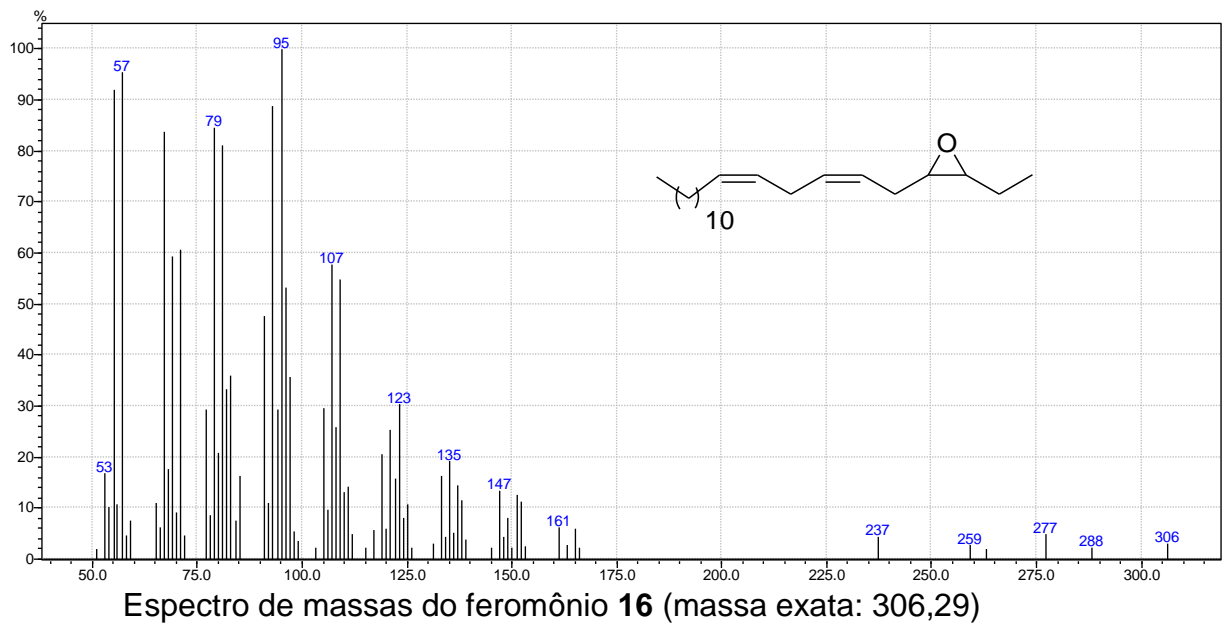
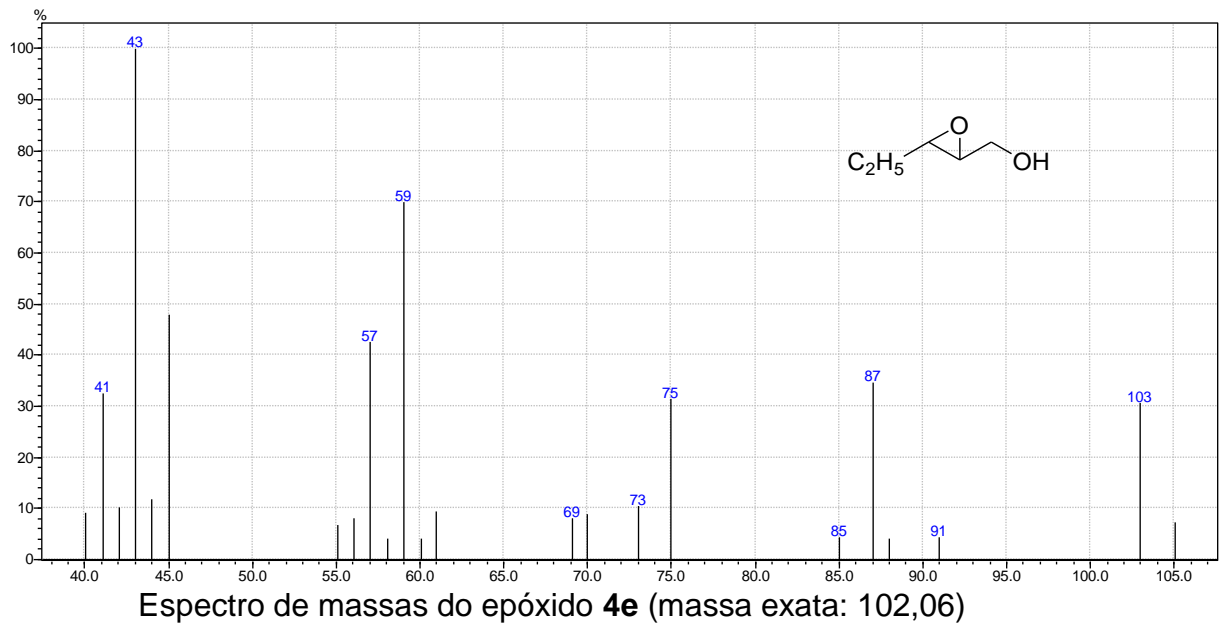
Espectro de RMN ^1H do alcino **20**.

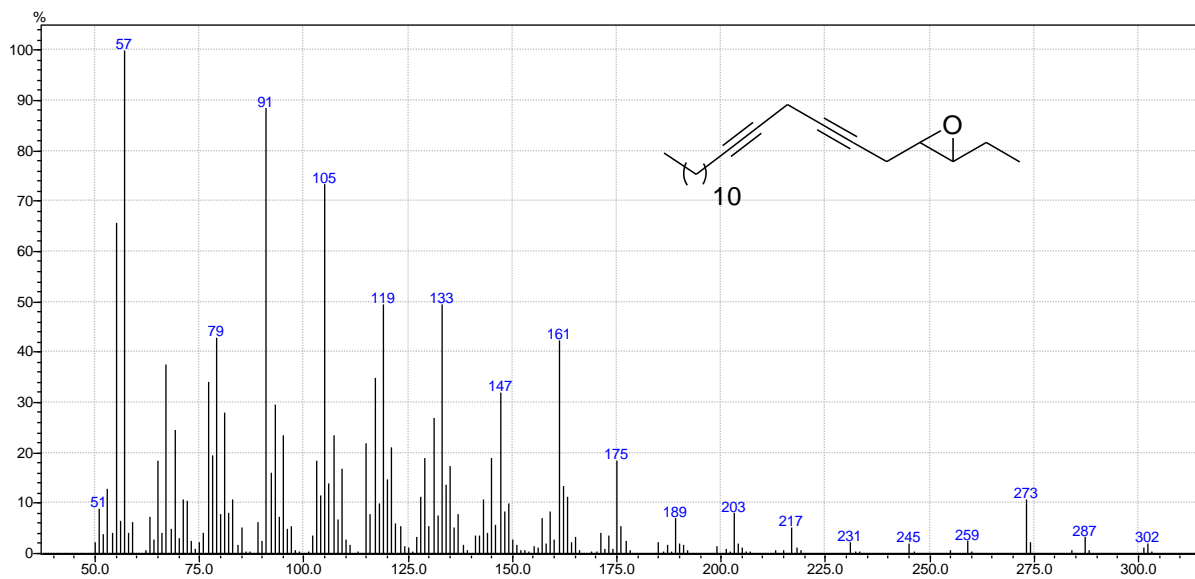


Espectro de RMN ^{13}C do alcino **20**.

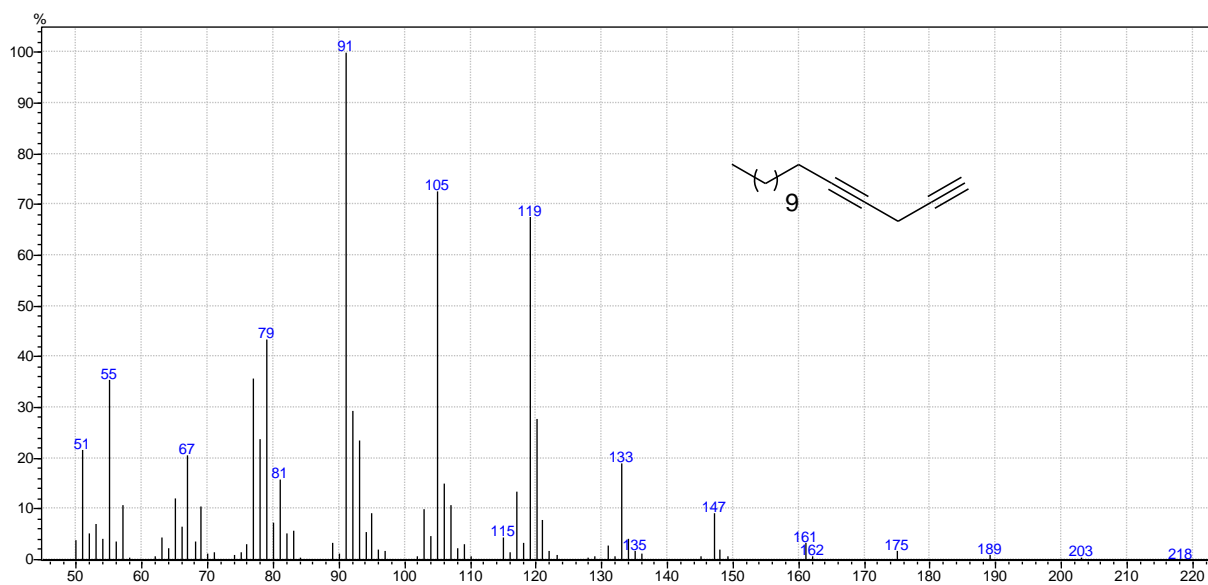


Espectros de massas dos compostos 4e, 16 a 22

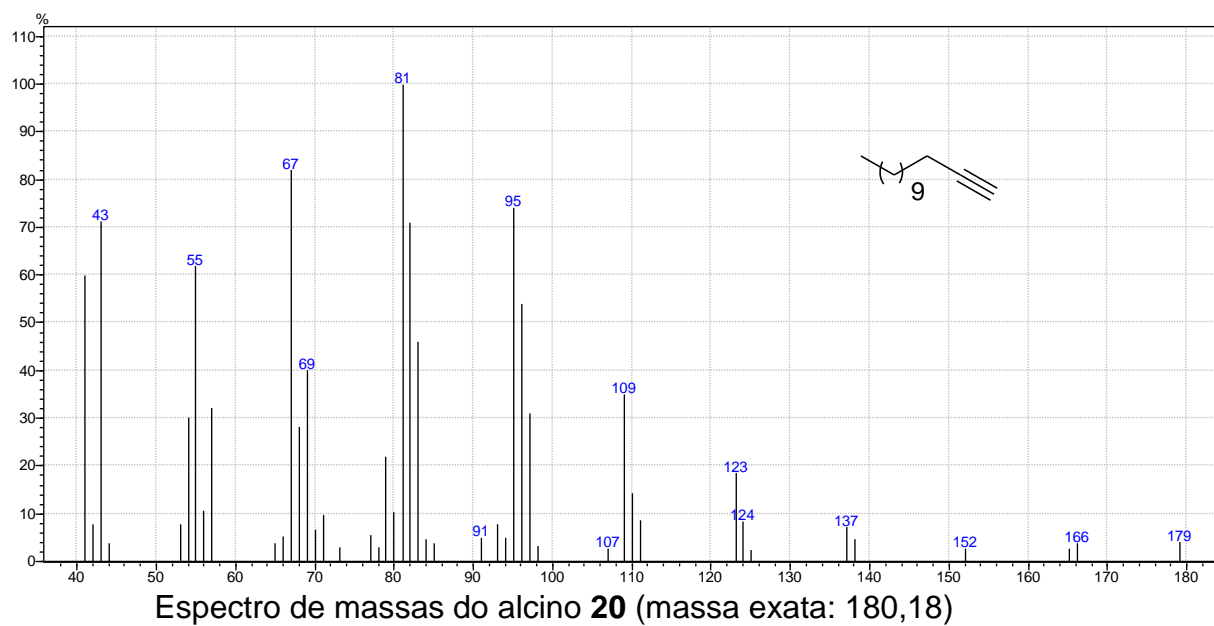
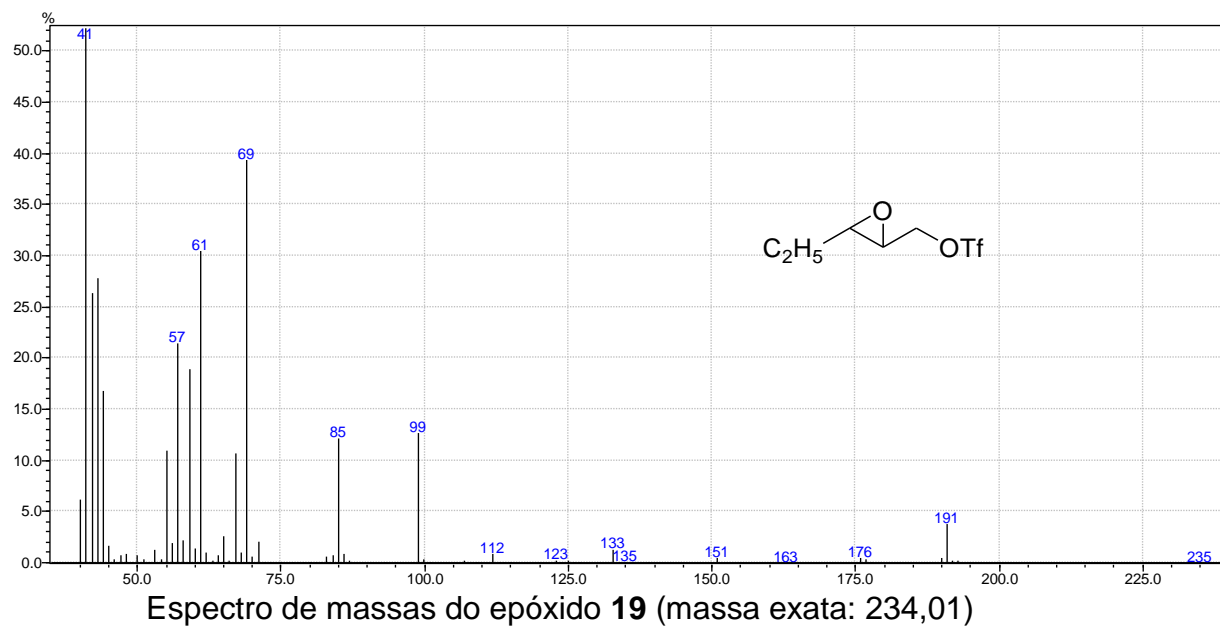


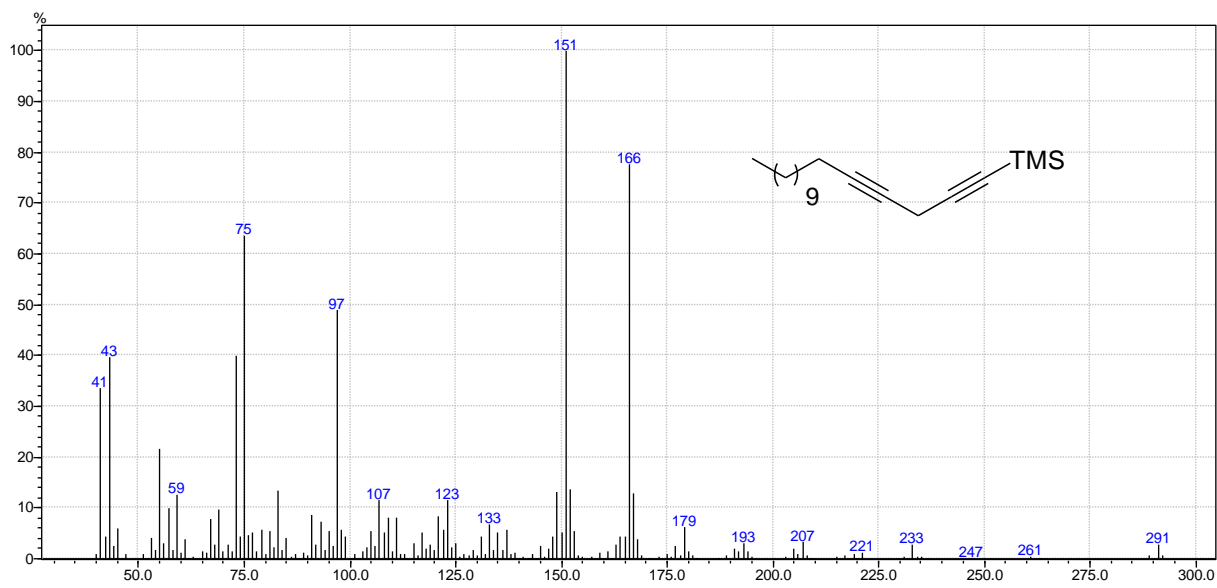


Espectro de massas do composto 17 (massa exata: 302,26)



Espectro de massas do dieno 18 (massa exata: 218,20)





Espectro de massas do dieno **22** (massa exata: 290,24)