

Universidade Federal de Juiz de Fora
Pós-Graduação em Química

Eloah Pereira Ávila

**Reação do Tipo Michael Diastereosseletiva entre
Azalactonas e Enonas, catalisada por Ácido de
Brønsted**

Juiz de Fora
2013

Eloah Pereira Ávila

Reação do Tipo Michael Diastereosseletiva entre
Azalactonas e Enonas, catalisada por Ácido de Brønsted

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

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora

2013

Dedico esse trabalho aos meus pais e aos meus avós pelo apoio, carinho e paciência e por estarem sempre ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Geralda e José Walter pelo amor, carinho, apoio e paciência ao longo desses anos.

Aos meus avós Celeste e José Walter que me acolheram, me apoiaram e sempre estiveram ao meu lado desde que cheguei em Juiz de Fora.

À minha avó Luiza que mesmo longe sempre me deu força.

Às minhas grandes amigas de longa data Lili, Katiana, Taila, Thais que mesmo longe sempre estiveram presentes.

Ao Prof. Giovanni pela confiança, amizade, dedicação, paciência, ensinamento e apoio durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa: Adriane, Amanda, Danielle, Jaqueline, Pedro, Rodrigo, Talita e Vanessa não apenas pelas ajudas uns com os outros, mas pela amizade adquirida ao longo desse período.

Aos amigos de laboratório que são imprescindíveis na minha vida tanto pela amizade quanto ao apoio quando precisei: Angelina, Bianca, Camila, Juliana,

Ao Prof. Fernando Coelho (IQ-UNICAMP), Prof. Ronaldo A. Pilli (IQ-UNICAMP), Prof. Adão A. Sabino (DQ-UFMG) e ao Prof. Mauro V. de Almeida (DQ-UFJF) pela ajuda inicial com reagentes, solventes e análises elementares.

À Profa. Renata Diniz pela resolução da estrutura cristalina de um dos compostos.

À FAPEMIG, CAPES, CNPq, Rede Mineira de Química e UFJF pelo suporte financeiro.

RESUMO

Neste trabalho apresentamos a síntese de adutos de Michael obtidos pela reação diastereosseletiva entre azalactonas e enonas, catalisada por um ácido de Brønsted.

A metodologia consistiu no emprego de um organocatalisador, no caso (+/-)-ACS, que em apenas 7 mol% conduziu aos produtos de Michael em bons rendimentos (até 80%) e em alto controle da régio- e diastereosseletividade (apenas aduto de adição 1,4 e com rd > 20:1).

Vários derivados azalactônicos e diversas enonas toleraram as condições de reação otimizadas, como por exemplo, azalactona contendo grupo volumoso forneceu o aduto de Michael em perfeito controle da estereoquímica relativa.

Um ciclo catalítico para esta transformação foi proposto onde um intermediário par iônico seria responsável pela transferência de quiralidade, justificando a estereoquímica observada na etapa de formação de ligação C-C. Ressaltamos que a estereoquímica relativa foi determinada de forma inequívoca por cristalografia de raios-X.

Os resultados obtidos neste trabalho, pelo nosso conhecimento, consistem no primeiro exemplo onde um ácido de Brønsted catalisa uma reação de adição altamente régio- e diastereosseletiva entre um derivado azalactônico e DBA. Ainda, além da formação de uma nova ligação σ C-C, dois centros estereogênicos estão sendo gerados e controlados, sendo um deles um centro não hidrogenado.

Palavras-chave: Reação de Michael, Ácido de Brønsted, Organocatálise

ABSTRACT

In this work the diastereoselective synthesis of Michael adducts from azlactones and enones catalyzed by a Brønsted acid is presented.

By using only 7 mol% of an organocatalyst, (+/-)-CSA, the corresponding Michael adducts were obtained in good yields (with up to 80%) and with high control of both regio- and diastereoselectivity (only 1,4 addition product was detected and with > 20:1 dr).

Various azlactones and enones were well tolerated. For example, a sterically bulky azlactone derivative gave the corresponding Michael adduct in perfect control of the relative stereochemistry.

Based on the observed stereochemistry, a catalytic cycle for this transformation was then proposed, in which an ion-pairing intermediate would be responsible for the chirality transfer in the new C-C bond formation. It is important to mention that the relative stereochemistry was unambiguously determined by X-ray crystallography.

To the best of our knowledge this constitutes the first reported diastereoselective desymmetrization of DBA with azlactones catalyzed by a Brønsted acid. Besides the new C-C bond formation, two consecutive stereogenic centers are created, one of them a quaternary center.

Keywords: Michael Addition, Brønsted acid, Organocatalysis

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DBA	Dibenziledeno acetona
ACS	Ácido canforssulfônico
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica Gel
P.F	Ponto de Fusão
HOMO	High occupied molecular orbital
LUMO	Lowest occupied molecular orbital
FM	Fórmula Molecular
Hz	Hertz
EMAR	Espectrometria de massas em alta resolução
MHz	Megahertz
IV	Infravermelho
UV	Ultravioleta
M	mol/L
MM	Massa Molar
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
TMS	Tetrametilsilano
rd	Razão diastereoisomérica
d	Dupleto
dd	Dupleto Duplo
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
m	Multiplete
s	Simpleto
sl	Sinal Largo
q	Quarteto
δ	Deslocamento Químico
ppm	Partes por milhão
cm ⁻¹	Frequência de absorção
EDC	[Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida]
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsufóxido deuterado

DCC	<i>N,N'</i> -Dicicloexilcarbodiimida
EtOH	Etanol
t.a	Temperatura ambiente
H ₂ O	Água
<i>rac</i>	Racêmico
PM	Peneira molecular
DCM	Diclorometano
PhMe	Tolueno
N ₂	Gásnitrogênio
AcOEt	Acetato de etila

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura genérica de um composto conjugado.	1
Figura 2: Deslocalização dos elétrons através de orbitais moleculares π de um sistema conjugado.	1
Figura 3: Diagrama qualitativo de energia para os orbitais moleculares do 1,3-butadieno.	2
Figura 4: Principais estruturas de ressonância para a acroleína.	3
Figura 5: Diagrama qualitativo de energia para os orbitais moleculares de fronteira da acroleína.	4
Figura 6: Comparação qualitativa entre os orbitais de fronteira da acroleína e do 1,3-butadieno frente a um nucleófilo.	4
Figura 7: Ativação do eletrófilo por ácidos de Brønsted.	9
Figura 8: Ativação do acceptor de Michael pela quelação com o catalisador.	11
Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 6	15
Figura 10: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 6	16
Figura 11: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 6	16
Figura 12: Espectro de massas em alta resolução do composto 6	17
Figura 13: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) do composto 7	19
Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75,0 MHz) do composto 7	19
Figura 15: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 7	20
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 5	22
Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 5	22
Figura 18: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 5	23
Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 4	25
Figura 20: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 4	25
Figura 21: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4	26
Figura 22: a) Enolatoazalactona 12 e b) Estrutura azalactona 13	28
Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 24	30
Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 24	30
Figura 25: Espectro de correlação HSQC do composto 24	31
Figura 26: Espectro de HRMS do composto 24	31
Figura 27: Espectro no infravermelho do composto 24	32
Figura 28: ORTEP do composto 24 obtido através de difração de Raios-X.	32

Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (acetona- d_6 , 300 MHz) do composto 32	34
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (acetona- d_6 , 300 MHz) do composto 32	35
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 300 MHz) do composto 7	55
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75 MHz) do composto 7	55
Figura 33: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 7	56
Figura 34: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 300 MHz) do composto 8	56
Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75 MHz) do composto 8	57
Figura 36: Espectro no infravermelho do composto 8	57
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 300 MHz) do composto 9	58
Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75 MHz) do composto 9	58
Figura 39: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 9	59
Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 300 MHz) do composto 10	59
Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75 MHz) do composto 10	60
Figura 42: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 10	60
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 11	61
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 11	61
Figura 45: Espectro no infravermelho do composto 11	62
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 5	62
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 5	63
Figura 48: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 5	63
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 12	64
Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 12	64
Figura 51: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 12	65
Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 1	65
Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 1	66
Figura 54: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 1	66
Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 13	67
Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 13	67
Figura 57: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 13	68
Figura 58: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 14	68
Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 14	69
Figura 60: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 14	69
Figura 61: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 4	70
Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 4	70

Figura 63: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4	71
Figura 64: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 15	71
Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 15	72
Figura 66: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 15	72
Figura 67: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 16	73
Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 16	73
Figura 69: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 16	74
Figura 70: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 17	74
Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 17	75
Figura 72: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 17	75
Figura 73: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 18	76
Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 18	76
Figura 75: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 18	77
Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 19	77
Figura 77: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 19	78
Figura 78: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 19	78
Figura 79: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 20	79
Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 20	79
Figura 81: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 20	80
Figura 82: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 21	80
Figura 83: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 21	81
Figura 84: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 21	81
Figura 85: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 22	82
Figura 86: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 22	82
Figura 87: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 22	83
Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 23	83
Figura 89: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 23	84
Figura 90: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 23	84
Figura 91: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 6	85
Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 6	85
Figura 93: Espectro de massas em alta resolução do composto 6	86
Figura 94: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 6	86
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 25	87
Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 25	87

Figura 97: Espectro de massas em alta resolução do composto 25	88
Figura 98: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 25	88
Figura 99: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 26	89
Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 26	89
Figura 101: Espectro de massas em alta resolução do composto 26	90
Figura 102: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 26	90
Figura 103: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 24	91
Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 24	91
Figura 105: Espectro de massas em alta resolução do composto 24	92
Figura 106: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 24	92
Figura 107: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 27	93
Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 27	93
Figura 109: Espectro de massas em alta resolução do composto 27	94
Figura 110: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 27	94
Figura 111: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 28	95
Figura 112: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 28	95
Figura 113: Espectro de massas em alta resolução do composto 28	96
Figura 114: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 28	96
Figura 115: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 29	97
Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 29	97
Figura 117: Espectro de massas em alta resolução do composto 29	98
Figura 118: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 29	98
Figura 119: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 30	99
Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 30	99
Figura 121: Espectro de massas em alta resolução do composto 30	100
Figura 122: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 31	100
Figura 123: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 31	101
Figura 124: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 31	101
Figura 125: Espectro de massas em alta resolução do composto 31	102

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de adição de Michael	5
Esquema 2: Mecanismo geral da adição conjugada 1,4.	5
Esquema 3: Influência da temperatura nas reações 1,2 e 1,4.	5
Esquema 4: Influência do substrato nas reações de adição	6
Esquema 5: Reação aldol assimétrica catalisada pela Prolina.....	7
Esquema 6: Estruturas de ressonância para a azalactona.	9
Esquema 7: Alilação enantiosseletiva de azalactona.....	10
Esquema 8: Reação enantiosseletiva do tipo Mannich.....	10
Esquema 9: Reação de Michael desenvolvida por Jørgensen e colaboradores..	11
Esquema 10: Esquema reacional da adição de Michael catalisada pelo bispaladaciclo.	12
Esquema 11: Adição conjugada 1,6 descrita por Ooi e colaboradores	12
Esquema 12: Esquema geral da reação modelo do tipo-Mannich.....	13
Esquema 13: Reação de adição de Michael catalisada por ACS.....	14
Esquema 14: Benzoilação dos aminoácidos.....	18
Esquema 15: Ciclização dos aminoácidos: obtenção das azalactonas	21
Esquema 16: Preparação de derivados das DBAs simétricas.....	23
Esquema 17: Estratégia para preparação das enonas	24
Esquema 18: Proposta de ciclo catalítico	32
Esquema 19: Hidrólise do aduto de Michael 24	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a Reação de Michael diastereosseletiva.	30
Tabela 2: Escopo da reação de Michael diastereosseletiva	31

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 ASPECTOS GERAIS DE UM SISTEMA α,β -INSATURADO E A ADIÇÃO CONJUGADA.....	1
1.2 ADIÇÕES CONJUGADAS: A REAÇÃO DE ADIÇÃO DE MICHAEL.....	4
1.3 ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE.....	6
1.3.1 A catálise pelo ácido de Brønsted.....	8
1.4 ASPECTOS GERAIS SOBRE AS AZALACTONAS.....	9
1.5. PRECEDENTES DE LITERATURA.....	10
1.6. HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO.....	13
2. OBJETIVOS	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1. A REAÇÃO DE ADIÇÃO DE MICHAEL: INVESTIGAÇÃO INICIAL.....	14
3.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS AZALACTÔNICOS.....	17
3.2.1. Benzoilação de aminoácidos: precursores azalactônicos	17
3.2.2. Ciclização dos aminoácidos benzoilados: preparação de azalactonas.....	20
3.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS α,β -INSATURADOS	23
3.4. PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL	26
3.4.1. Otimização das condições reacionais e avaliação do escopo de substratos	26
3.4.2. Caracterização do aduto de Michael 24	29
3.5. PROPOSTA DO CICLO CATALÍTICO DA REAÇÃO DE MICHAEL CATALISADA PELO (+/-)-ACS	32
3.6. HIDRÓLISE DO ADUTO DE MICHAEL 24	33
4. PARTE EXPERIMENTAL	35
4.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PRECURSORES DAS AZALACTONAS	36
4.2.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados.....	36
4.2.2 Caracterização dos aminoácidos benzoilados.....	36
4.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS	38

4.3.1. Preparação das azalactonas.....	38
4.3.2. Caracterização das azalactonas.....	38
4.4. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS- α,β -INSATURADOS.....	40
4.4.1. Preparação das dibenziledenoacetonas (DBAs) simétricas.....	40
4.4.2. Caracterização das DBAs.....	41
4.4.3. Preparação de enonas.....	42
4.4.4. Caracterização das enonas.....	43
4.4.5. Preparação de chalconas.....	43
4.4.6. Caracterização das chalconas.....	43
4.4.7. Preparação e caracterização de dibenziledenoacetonas assimétricas.....	44
4.5. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL.....	45
4.5.1. Preparação dos adutos de Michael.....	45
4.5.2. Caracterização dos adutos de Michael.....	45
4.6. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ADUTO DE MICHAEL HIDROLISADO 32	49
4.6.1 Preparação.....	49
4.6.1 Caracterização.....	49
5. CONCLUSÃO.....	50
6. REFERÊNCIAS.....	50
7. ANEXO.....	54
7.1. SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ^1H e de ^{13}C e IV DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS.....	54
7.2. SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN de ^1H e de ^{13}C e IV DAS AZALACTONAS.....	62
7.3. SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN de ^1H e de ^{13}C e IV DAS DIBENZALCETONAS SIMÉTRICAS.....	70
7.4. SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN de ^1H e de ^{13}C e IV DAS ENONAS.....	77
7.5- SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN de ^1H e de ^{13}C , IV e EMAR DOS ADUTOS DE MICHAEL.....	85

1. Introdução

1.1 Aspectos gerais de um sistema α,β -insaturado e a adição conjugada

A formação de novas ligações carbono-carbono aparece como uma poderosa ferramenta na síntese de moléculas orgânicas mais complexas (adaptado CAREY, p.1). Pode ser caracterizada pela reação entre um átomo de carbono nucleofílico e outro eletrofílico, como exemplo, as reações de adição do tipo aldol, de Mannich, de adição de Michael, entre outras. Além destas, as junções provenientes de radicais livres totalizam essas reações.

Em particular, as reações de adição possuem grande aplicação, destacamos as adições conjugadas, em que os substratos possuem características e reatividades diferenciadas, que são atribuídas, em sua maioria, à conjugação dos sistemas π (adaptado CLAYDEN, p. 157, Figura 1).

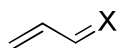


Figura 1 – Estrutura genérica de um composto conjugado.

Podemos exemplificar essa conjugação de elétrons π com o 1,3-butadieno, quando $X = \text{CH}_2$; a acroleína, quando $X = \text{O}$, que são os representantes mais simples dessa classe. Pode-se ter ainda $X = \text{S}$, N , entre outros heteroátomos proporcionando uma grande diversidade estrutural. Na figura 2, pode-se observar, de forma qualitativa, a extensão dessa deslocalização de elétrons ao longo do sistema π , proporcionada pela interação dos orbitais moleculares (Figura 2).

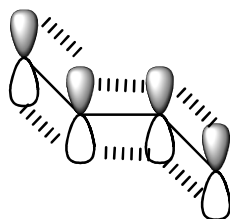


Figura 2 – Deslocalização dos elétrons através de orbitais moleculares π de um sistema conjugado.

Essa deslocalização permite fornecer características muito importantes, como o comportamento destes compostos frente à nucleófilos e eletrófilos, diferenciando estes

de outras espécies olefinicas isoladas. Tal fato pode ser explicado por aspectos estereoeletrônicos envolvendo os orbitais moleculares.

Para ilustrar, utilizamos a substância mais simples dessa classe de compostos, o 1,3-butadieno, onde se tem um sistema de quatro orbitais moleculares e quatro elétrons π , que são provenientes da combinação linear de orbitais atômicos (LCAO). Em particular, destacamos dois destes, o orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO), onde as transições eletrônicas ocorrem com maior facilidade, menor energia. Na maioria dos casos, essa característica está intimamente relacionada com a reatividade das moléculas (Figura 3).

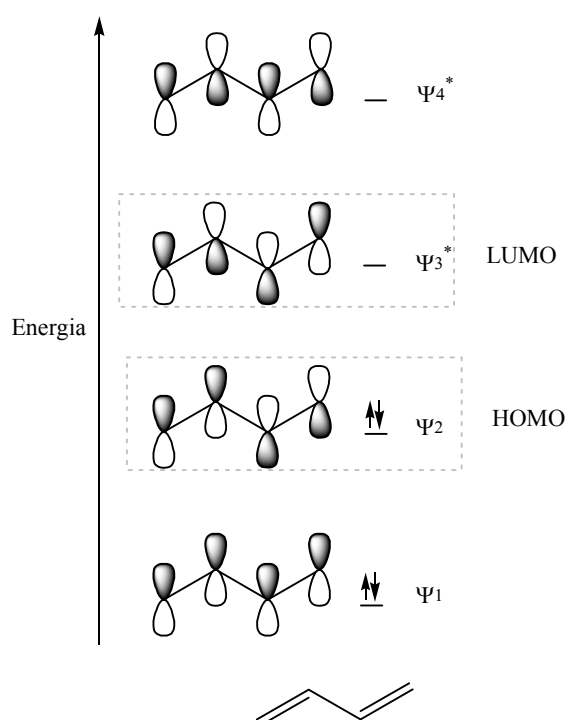


Figura 3 – Diagrama qualitativo de energia para os orbitais moleculares do 1,3-butadieno.

Nota-se que neste sistema ausente de grupos doadores ou retiradores de elétrons, todos os coeficientes atômicos contribuem da mesma forma.

A substituição de um grupo ($=\text{CH}_2$) terminal por um heteroátomo, é capaz de alterar o comportamento dos orbitais moleculares e a contribuição dos átomos individuais de forma brusca e, conseqüentemente, a sua reatividade. É o que acontece quando trocamos o 1,3-butadieno pela acroleína, em que X deixa de ser um

hidrocarboneto e se torna um elemento mais eletronegativo: o oxigênio. Este fenômeno pode ser explicado através da estrutura de ressonância (Figura 4).

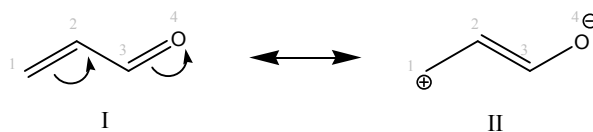


Figura 4 – Principais estruturas de ressonância para a acroleína.

A estrutura II mostra a densidade eletrônica localizada no átomo de oxigênio, mais eletronegativo, e conseqüentemente, uma deficiência de elétrons situada no carbono da posição β .

A consequência disso, em termos de orbitais moleculares, observa-se um aumento da contribuição do oxigênio no HOMO-1 (Ψ_2), por outro lado, no LUMO (Ψ_3^*), o carbono β está mais deficiente em elétrons e possui uma maior contribuição neste orbital (Figura 5). Vale ressaltar que Ψ_2 foi tratado como HOMO-1, uma vez que no HOMO, a maior contribuição é do par de elétrons não-ligantes do oxigênio.

A presença do oxigênio na acroleína diminui a energia dos orbitais moleculares, facilitando a aproximação de um nucleófilo quando comparado ao dieno (Figura 6).

Assim, todas as distorções mostradas até o momento é para exemplificar de maneira simples, um sistema α,β -insaturado com a presença de um heteroátomo, que são potenciais aceptores da reação de Michael, ou seja, para as reações governadas pelos orbitais de fronteira, fica justificada a preferência dos nucleófilos pela adição no carbono β .

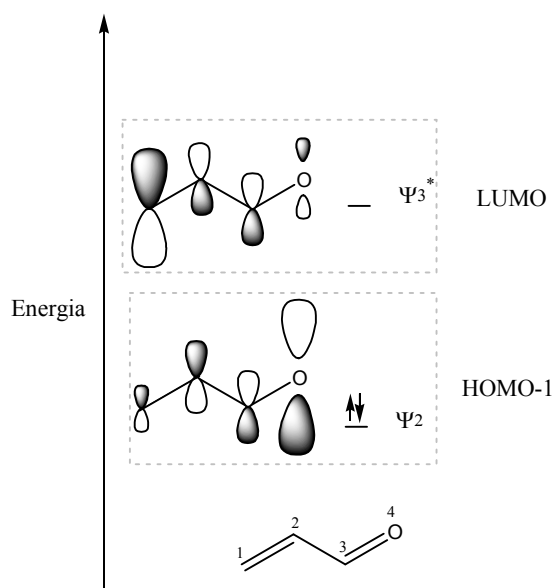


Figura 5 – Diagrama qualitativo de energia para os orbitais moleculares de fronteira da acroleína.

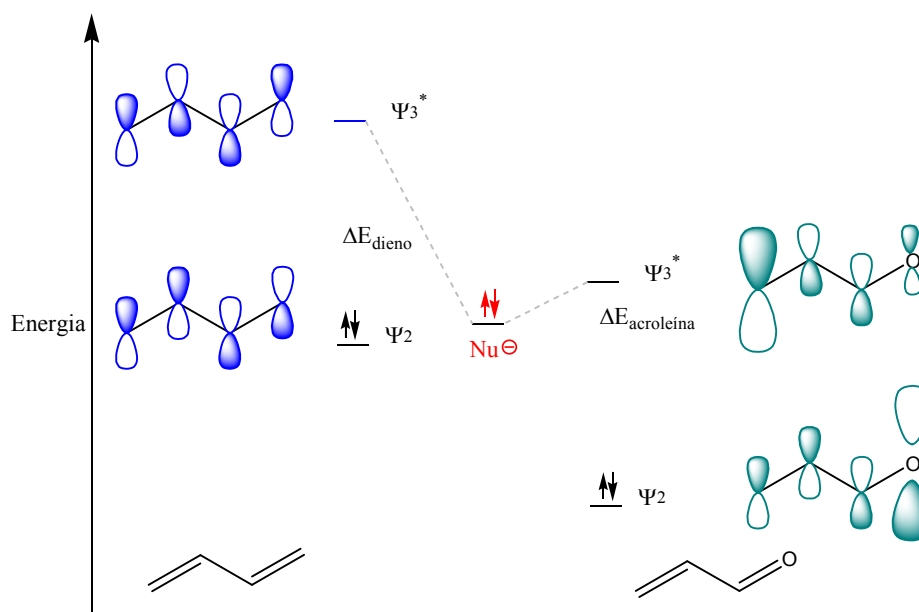
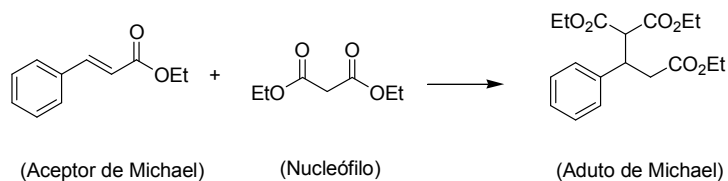


Figura 6 – Comparação qualitativa entre os orbitais de fronteira da acroleína e do 1,3-butadieno frente a um nucleófilo.

1.2 Adições conjugadas: a reação de adição de Michael

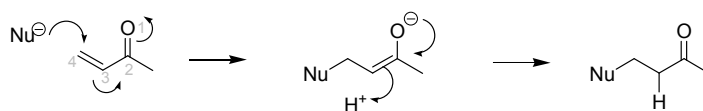
A reação de adição de Michael ou adição conjugada 1,4 em um sistema α,β -insaturado foi descoberta por Arthur Michael, quando ao misturar o malonato de etila e o cinamato de etila foi observada a formação de um produto principal, de adição ao

carbono β do sistema α,β -insaturado. Este sistema α,β -insaturado foi então denominado como aceptor de Michael (Esquema 1).



Esquema 1 – Reação de adição de Michael.

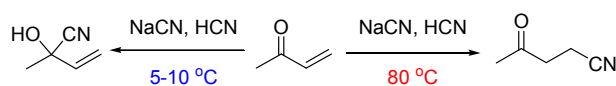
O mecanismo geral da adição 1,4 pode ser entendido como a aproximação de um nucleófilo no carbono β , passando a um intermediário enolato, que por sua vez é trapiado por um hidrogênio, conduzindo ao produto (Esquema 2).



Esquema 2 – Mecanismo geral da adição conjugada 1,4.

Como visto, esse tipo de reação é comumente controlada por orbitais moleculares, mas existem outros fatores que a direciona, tais como: as condições reacionais, a temperatura, a natureza do nucleófilo e do composto α,β -insaturado (adaptado CLAYDEN, p.234). Essas condições, na verdade, alteram bruscamente as reações de adições, podendo ocorrer até inversão de prioridades, tais como reações de adição 1,2.

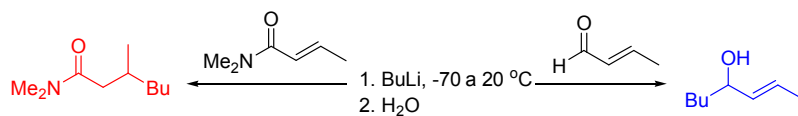
Primeiramente, sobre a temperatura, pode-se inferir que em temperaturas mais baixas, o produto favorecido é o de adição 1,2, em muitos casos o produto cinético, ou seja, quando o produto é formado mais rapidamente. Já em temperaturas mais altas, favorece a adição 1,4 em que é obtido o produto termodinâmico, via de regra, o mais estável (adaptado CLAYDEN, p. 235). Tem-se como exemplo a reação de adição de cianeto a derivados de metilvinilcetona, onde baixas temperaturas favorecem o produto de adição 1,2, entretanto, temperaturas mais elevadas conduzem ao produto de adição ao carbono β (Esquema 3).



Esquema 3 – Influência da temperatura nas reações 1,2 e 1,4.

Quanto à estrutura do composto α,β -insaturado, os fatores estéreos também influenciam as reações. Neste caso, aldeídos por apresentarem menor impedimento

estéreo reagem preferencialmente via adição 1,2, enquanto que amidas com nitrogênio trissubstituído irão sofrer reações do tipo 1,4, preferencialmente (Esquema 4).



Esquema 4 – Influência do substrato nas reações de adição.

A natureza do nucleófilo é o terceiro fator importante em questão. Lembrando que, o mecanismo de adição 1,2 é caracterizado pela atração eletrostática entre o nucleófilo e o carbono da carbonila, que possui uma alta densidade de carga, enquanto que a adição 1,4 é caracterizada pelo controle de orbitais moleculares. Espécies nucleofílicas que possuem alta densidade eletrônica, raios atômicos pequenos, reagem preferencialmente por atração eletrostática e podem ser chamadas de nucleófilos duros, como exemplos: F^- , OH^- , Cl^- , H_2O , $R-Li$, entre outros.

Nucleófilos que possuem raio atômico maior, naturalmente mais polarizável, como S^{2-} , I^- , RS^- , R_3P , enolatos, entre outros, são considerados como nucleófilos moles que ao reagirem com compostos α,β -insaturados, conduzirão aos produtos de adição ao carbono beta (adaptado CLAYDEN, p. 238).

Diante do exposto, fica evidente a versatilidade dessa reação de adição com relação à formação de uma nova ligação C-C ou C-X. Assim, vários grupos de pesquisa têm voltado as suas atenções para esta reação, ou seja, no desenvolvimento de condições de reação mais brandas e seletivas, tanto no que diz respeito à regio-; quimio- e estereosseletividade. Neste sentido, novos sistemas catalíticos baseados em metais de transição, em sistemas enzimáticos ou catalisadores orgânicos têm sido desenvolvidos e aplicados, visando esse controle. Aqui, diante do nosso interesse pelas reações de organocatálise, serão expostos alguns aspectos relacionados a este modo de catálise, seguido pela nossa proposta de trabalho que traz a união de ambas, a reação de adição de Michael ou adição 1,4 com a organocatálise.

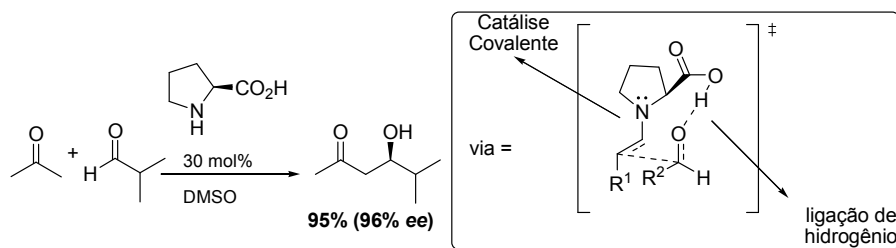
1.3 Aspectos gerais sobre a organocatálise

A organocatálise é um processo nos quais moléculas orgânicas de baixo peso molecular são capazes de catalisar reações orgânicas sem necessitar da presença de

metal (ÁVILA e AMARANTE, 2012; ALEXAKIS, 2007; AMARANTE e COELHO, 2009; MacMILLAN, 2008; WALSH e KOZLOWSKI, 2009; LIST, LERNER e BARBAS III, 2000). Em especial, em síntese assimétrica, pois essa forma de catálise permite a preparação de substâncias complexas de forma seletiva (AKIYAMA, *et. al.*, 2007).

O grupo do Prof. Carlos F. Barbas III, após muitos trabalhos envolvendo o estudo catalítico em reações aldol, onde enzimas e anticorpos atuavam como catalisadores, descreve o uso da Prolina como organocatalisador para uma reação aldol (Esquema 5) (LIST, LERNER e BARBAS III, 2000). Por exemplo, a reação entre acetona e isobutiraldeído em presença de 30 mol% de Prolina forneceu o respectivo aduto aldol em 95 % de rendimento e com 96 % de excesso enantiomérico.

Esse resultado é considerado por muitos autores como o ressurgimento da organocatálise assimétrica e os autores deste trabalho tratam a Prolina, neste caso, como uma “micro-aldolase”, ou seja, a Prolina mimetizando a catálise enzimática com seu efeito dual, um intermediário covalente do tipo enamina e a subunidade ácida, atuando como fonte de ligação de hidrogênio no estado de transição que conduz ao produto.



Esquema 5 – Reação aldol assimétrica catalisada pela Prolina.

O maior interesse pela organocatálise é devido a algumas vantagens, como a baixa toxicidade, o baixo custo e a simplicidade dos catalisadores, além das reações também serem realizadas em condições mais brandas, em muitos casos as reações realizadas a temperatura ambiente. Os produtos oriundos deste tipo de reações vêm ganhando interesse na indústria farmacêutica devido à ausência de contaminação por metais e a reciclagem de catalisadores minimizando a geração de resíduos.

Recentemente, estudos acerca de catalisadores mais seletivos e tolerantes a diversos grupos funcionais vêm ganhando espaço considerando a catálise através de ligações de hidrogênio no estado de transição, introduzindo um novo conceito em catálise assimétrica (TAYLOR e JACOBSEN, 2006). Este tipo de catálise pode ser descrita como catálise ácida geral.

1.3.1 A catálise pelo ácido de Brønsted

As reações catalisadas por ácidos de Brønsted são conhecidas há muitos anos, entretanto, a utilização de ácidos relativamente fortes como catalisadores é geralmente desfavorável, uma vez que as reações podem apresentar baixas seletividades. Isso ocorre devido às reações laterais, tais como decomposições, polimerizações, epimerizações, inativação de nucleófilos, que podem ocorrer e comprometer a formação dos produtos desejados.

Os ácidos de Brønsted podem acelerar reações orgânicas através de dois mecanismos fundamentais: protonação reversível do eletrófilo em uma etapa de pré-equilíbrio, anterior ao ataque do nucleófilo ou por transferência de próton ao estado de transição na etapa determinante da velocidade da reação (URAGUCHI e TERADA, 2004; SCHAUS e McDOUGAL, 2003).

A interação do catalisador (R^*BH) com um eletrófilo (Figura 7), através de ligação de hidrogênio ou por uma protonação, diminui a densidade eletrônica dessa espécie, ativando-a para o ataque nucleofílico devido ao abaixamento da energia do LUMO. Os organocatalisadores doadores de hidrogênio apresentam um ajuste fino mais limitado, quando comparados aos ácidos de Lewis. As variações que podem ser feitas para melhorar a seletividade da reação ficam relacionadas apenas à habilidade de doação do hidrogênio e à estrutura dos ligantes.

A catálise mediada por ácidos de Brønsted apresenta algumas vantagens quando comparada à catálise por ácidos de Lewis. A maior parte dos ácidos de Brønsted apresenta menor custo, baixa toxicidade e geralmente são mais estáveis e menos sensíveis a fatores como ar e umidade.

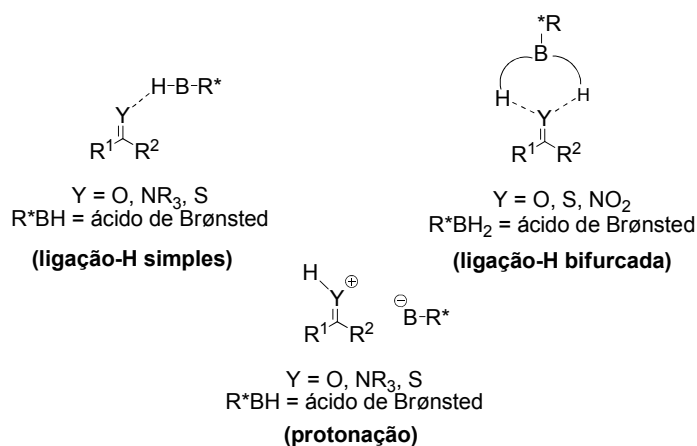
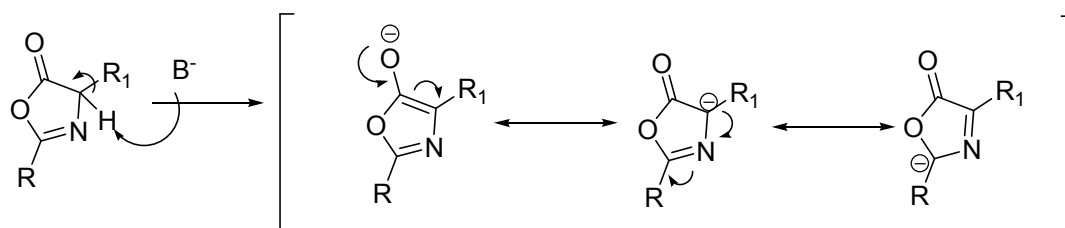


Figura 7 – Ativação do eletrófilo por ácidos de Brønsted.

1.4 Aspectos gerais sobre azalactonas

As azalactonas têm sido exploradas por vários grupos de pesquisa devido às suas particularidades, por exemplo, pode-se perceber pela sua estrutura heterocíclica a existência de um aminoácido que após simples hidrólise pode ser obtido em sua forma livre.

Além de sua fácil preparação, são obtidas após duas etapas a partir de aminoácidos simples, podem atuar como excelentes nucleófilos em adições a eletrófilos. Isto se deve à presença de um hidrogênio α altamente enolizável, ou seja, um hidrogênio que é facilmente abstraído devido à sua alta acidez (Esquema 6). Além de ser um hidrogênio vizinho ao grupo carbonílico, a formação do ânion gera um intermediário enolato conjugado, de relativa estabilidade.



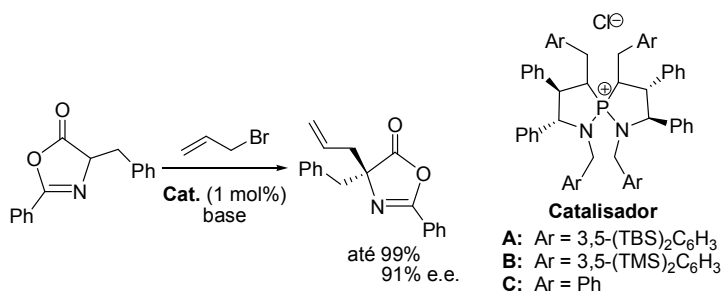
Esquema 6 – Estruturas de ressonância para a azalactona

Ainda olhando para a estrutura das azalactonas em geral, pode-se concluir que a adição desses núcleos a eletrófilos possibilitará a geração de pelo menos um centro estereogênico, na maioria dos casos, um centro assimétrico não hidrogenado. Todas as características intrínsecas do esqueleto azalactônico nos chamaram a atenção para este heterociclo, entretanto antes de detalharmos a nossa proposta de trabalho, faz-se necessária a apresentação de alguns precedentes de literatura.

1.5 Precedentes de Literatura

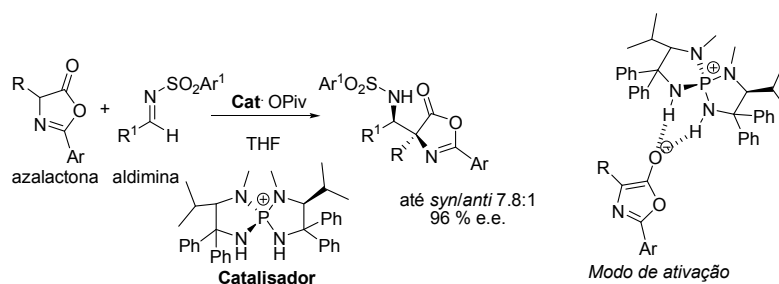
Diante da versatilidade estrutural das azalactonas e a importância do desenvolvimento de metodologias baseados em reações catalisadas por moléculas orgânicas, vários pesquisadores vêm desenvolvendo trabalhos, nos quais este modo de catálise tem sido adotado na formação de uma nova ligação σ C-C de forma seletiva.

Por exemplo, Uraguchi e seus colaboradores descreveram a preparação assimétrica de derivados de α,α -disubstituído- α -aminoácidos, sendo a etapa chave uma reação de alilação enantiosseletiva de azalactonas (URAGUCHI, *et. al*, 2009). Apenas 1 mol% dos catalisadores baseados em sais de fosfônio foram utilizados para fornecer o compostos azalactônicos alilados com rendimentos de até 99 % e em alto controle da enantiosseletividade (até 91% e.e.) (Esquema 7). Os aminoácidos em suas formas livres puderam ser acessados após simples etapa de hidrólise.



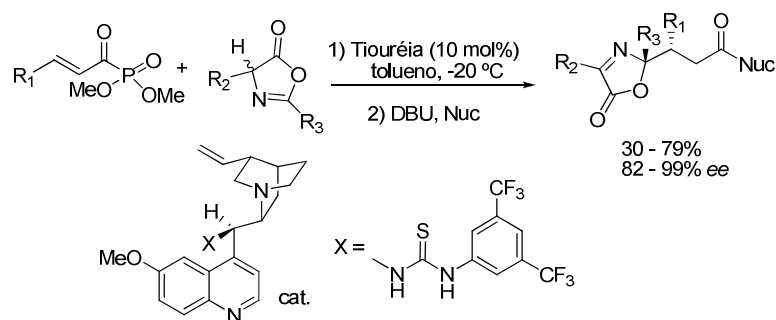
Esquema 7 – Alilação enantiosseletiva de azalactona.

O mesmo grupo reportou também uma versão diastereo- e enantiosseletiva entre azalactonas e aldiminas. Sais quirais de fosfônio foram empregados como catalisadores e o sucesso da metodologia foi atrelado à ativação do esqueleto azalactônico via ligação de hidrogênio bifurcada. Os adutos de Mannich foram obtidos em altos rendimentos e enantiosseletividades (Esquema 8) (OOI, *et. al*, 2008).



Esquema 8 – Reação enantiosseletiva do tipo Mannich.

Particularmente em reações de adição de Michael, em 2010, Jørgensen e colaboradores propuseram uma reação de adição nucleofílica assimétrica utilizando azalactonas e acil fosfonatos (JØRGENSEN, *et. al*, 2010). Os rendimentos obtidos para os produtos de adição de Michael variaram entre 30-79% e altas enantiosseletividades foram alcançadas em favor do diastereoisômero 1,2-*anti* (Esquema 9).



Esquema 9 – Reação de Michael desenvolvida por Jørgensen e colaboradores.

O sucesso dessa metodologia está diretamente associado com uma ligação de hidrogênio bifurcada (H-bifurcada) entre o aceptor de Michael, derivados acil fosfonatos e a tiouréia (Figura 8). Esse arranjo aumenta a rigidez no estado de transição e torna o carbono β mais susceptível ao ataque do nucleófilo.

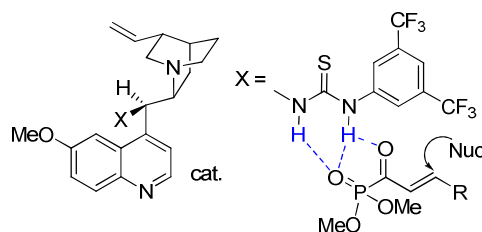
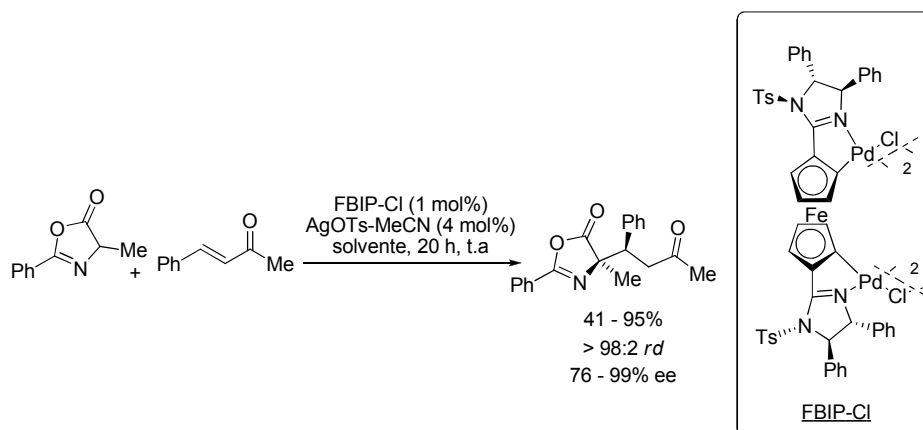


Figura 8 – Ativação do aceptor de Michael pela queação com o catalisador.

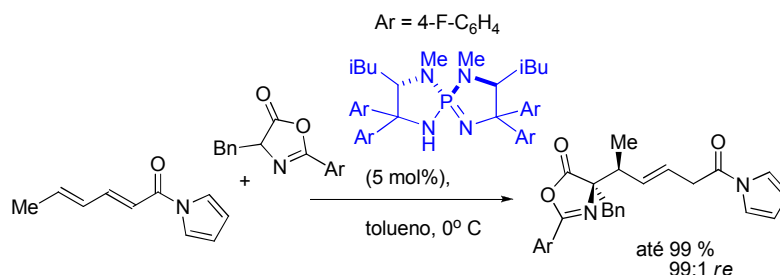
Em 2010, Peters e colaboradores reportaram uma reação de adição de Michael enantiosseletiva entre derivados de vinil cetonas e azalactonas catalisada por um bispaladacilo quiral (Esquema 10). Neste sistema catalisado por um organometálico, os produtos de adição conjugada foram obtidos em rendimentos de moderados a elevados, em excelentes diastereosseletividades ($> 98:2$ rd) e de bom a alto controle da enantiosseletividade (PETERS, *et. al.*, 2010).



Esquema 10 – Esquema reacional da adição de Michael catalisada pelo bispaladaciclo.

Apesar da quantidade de catalisador adotado ser muito pequena, olhando o ponto de vista de um aumento de escala, o uso deste catalisador de alta massa molecular e contendo quatro sítios metálicos, inviabiliza este processo. Recentemente, esta estratégia foi estendida para diversos substratos (WEBER, *et. al*, 2012).

Ainda explorando fragmentos azalactônicos como excelentes pró-nucleófilos, Ooi e colaboradores reportaram um elegante método para adições conjugadas do tipo 1,6 e 1,8. A reação consiste na adição estereosseletiva de azalactonas a di- ou trienil-acil-pirróis, catalisada por um derivado *spiro*-fosforana (Esquema 11). Apenas 5 Mol% deste catalisador foi necessário para alcançar altos rendimentos e seletividades para o produto de adição de Michael (OOI, *et. al*, 2012).



Esquema 11 – Adição conjugada 1,6 descrita por Ooi e colaboradores.

Visto a relevância de se desenvolver novos métodos para adições conjugadas de forma estereosseletiva, empregando outros sistemas catalíticos com diferentes modos de atuação, propõe-se neste projeto o desenvolvimento de uma reação de adição Michael estereosseletiva entre derivados de azalactonas e enonas, catalisada por um ácido de Brønsted, ainda não reportada na literatura.

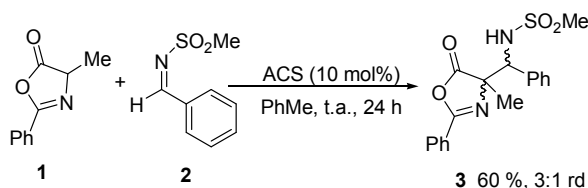
1.6 Hipótese inicial de trabalho

Diante da importância e a facilidade sintética das azalactonas, decidimos utilizá-las como substratos em reações organocatalisadas na presença de diferentes eletrófilos.

Inicialmente idealizou-se o estudo da reação envolvendo a azalactona **1** e a aldimina **2**, uma reação tipo-Mannich ou adição 1,2, catalisada pelo (+/-)-ACS. Nas

condições não otimizadas, o aduto de Mannich **3** foi obtido em 60 % de rendimento e com razão diastereoisomérica (rd) de 3:1, obtida a partir da análise do espectro de RMN de ^1H do bruto de reação (Esquema 12).

O produto foi obtido em rendimento moderado e baixa seletividade, porém visualizamos um grande potencial nesta metodologia visto a complexidade do produto obtido. Ressaltamos a criação de uma nova ligação σ C-C e a geração de dois centros estereogênicos consecutivos, sendo um deles um centro assimétrico não hydrogenado.



Esquema 12 – Esquema geral da reação modelo do tipo-Mannich.

Este primeiro resultado obtido por nosso grupo de pesquisas nos motivou a busca por novos eletrófilos para esta reação. Assim, apresentamos neste trabalho os resultados utilizando sistemas α,β -insaturados como eletrófilos. Vale ressaltar que a reação de adição 1,2 do tipo-Mannich continua em investigação em nosso laboratório.

2. Objetivos

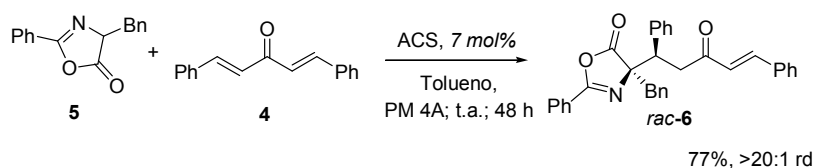
O objetivo deste trabalho é desenvolver metodologia de organocatálise, utilizando o conceito de ácido de Brønsted e a reação de adição de Michael. A proposta inicial consiste em uma versão diastereosseletiva da reação entre azalactonas e derivados de enonas utilizando como organocatalisadores os ácidos, ACS (ácido canforssulfônico) e o APTS (ácido *p*-toluenossulfônico) visando à formação de ligação σ C-C com a geração dois centros estereogênicos consecutivos. Além disso, serão avaliados o rendimento da reação e o impacto na regioquímica e na diastereosseletividade.

3. Resultados e discussão

3.1. A reação de adição de Michael: investigação inicial

A nossa investigação se iniciou pela reação entre a dibenzilideno acetona (dba) **4** e a azalactona **5** na presença de ACS como catalisador e tolueno como solvente. Para

nossa satisfação, apenas 7,0 mol% de (+/-)-ACS foi necessário para fornecer o aduto de Michael **6** em bom rendimento e completo controle da estereoquímica relativa (77 %; > 20:1 rd) (Esquema 13). A razão diastereoisomérica (rd) foi avaliada a partir do espectro de RMN de ^1H do bruto de reação. Vale mencionar que esta reação consiste no primeiro exemplo onde um ácido de Brønsted, aqui representado pelo (+/-)-ACS, catalisando uma reação de adição de Michael de forma diastereosseletiva entre um derivado de dba e uma azalactona. Além disso, essa estratégia é considerada como o primeiro relato de uma dessimetração de dba catalisada por um ácido de Brønsted.



Esquema 13 – Reação de adição de Michael catalisada por ACS.

A caracterização do produto de adição de Michael foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , no infravermelho (IV) e por espectrometria de massas em alta resolução (EMAR).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 9), foi possível observar, além dos sinais característicos de hidrogênicos aromáticos, um duplete em δ 6,73 ppm (1H, $J = 16,2$ Hz) referente ao hidrogênio olefínico (H_4), característico de olefina *E*. Dois dupletos em δ 3,38 ppm (d, 1H, $J = 13,2$ Hz) e 3,25 ppm (d, 1H, $J = 13,2$ Hz) referentes aos hidrogênios benzílicos (H_1). Além disso, a evidência mais concreta na caracterização do produto de Michael pôde ser visualizada através do aparecimento de um duplete duplo centralizado em δ 4,17 ppm (1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 5,7$ Hz) referente ao hidrogênio H_2 e um multiplete compreendido entre δ 3,54-3,51 ppm referente aos hidrogênios diastereotópicos α -carbonílico (H_3).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 10) observam-se, além dos demais sinais, o aparecimento de quatro sinais, a saber: δ 42,2, 42,3, 47,3 e 78,6 ppm referentes aos carbonos alifáticos (C_1 , C_6 , C_5 e C_2). Em δ 197,5 ppm um sinal característico do carbono do grupo carbonila de cetona (C_7); em δ 178,0 ppm um sinal referente ao carbono carbonílico da unidade azalactônica (C_3); em δ 160,8 ppm um sinal referente ao carbono do grupamento imina (C_4).

No espectro na região do infravermelho (IV) como mostra a Figura 11, verificou-se o aparecimento de banda de absorção em 3031 cm^{-1} referente ao estiramento C-H; bandas de absorção na região de 2925 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H alifáticos; uma banda de absorção em 1815 cm^{-1} referente ao estiramento C=O característico de azalactona, em que o aumento da frequência é observado devido à ausência de simetria entre os orbitais moleculares $\sigma_{\text{C-O}^*}$ e o par de elétrons do oxigênio; uma banda de absorção em 1654 cm^{-1} referente ao estiramento C=O característico de sistema α,β -insaturado, onde é observado um decréscimo da frequência de estiramento causada pelo efeito da ressonância; e uma banda absorção em 1610 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo C=N.

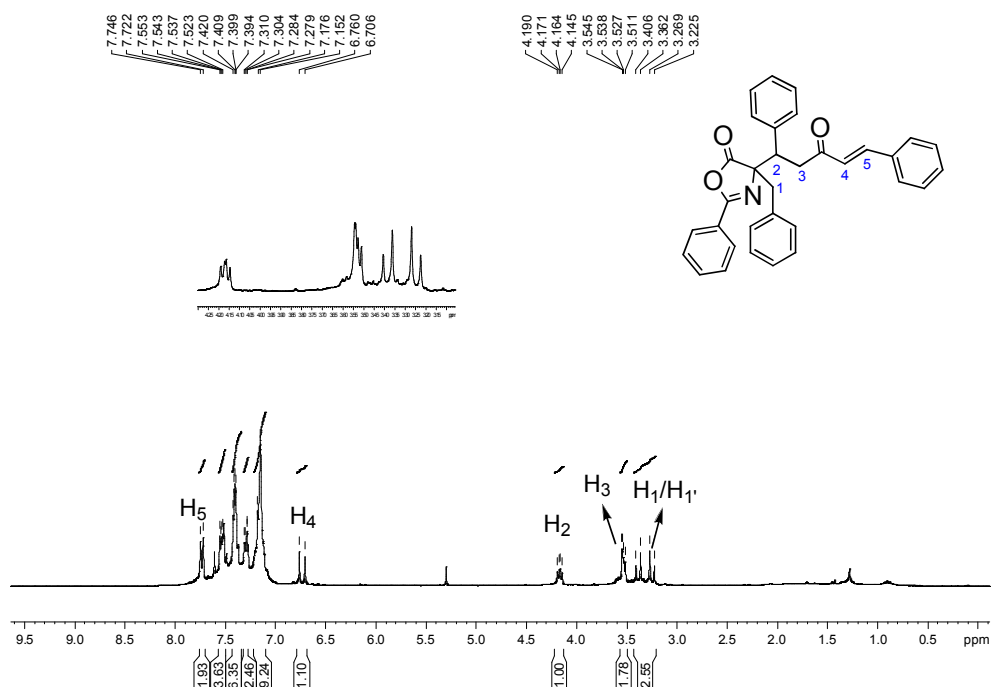


Figura 9 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **6**.

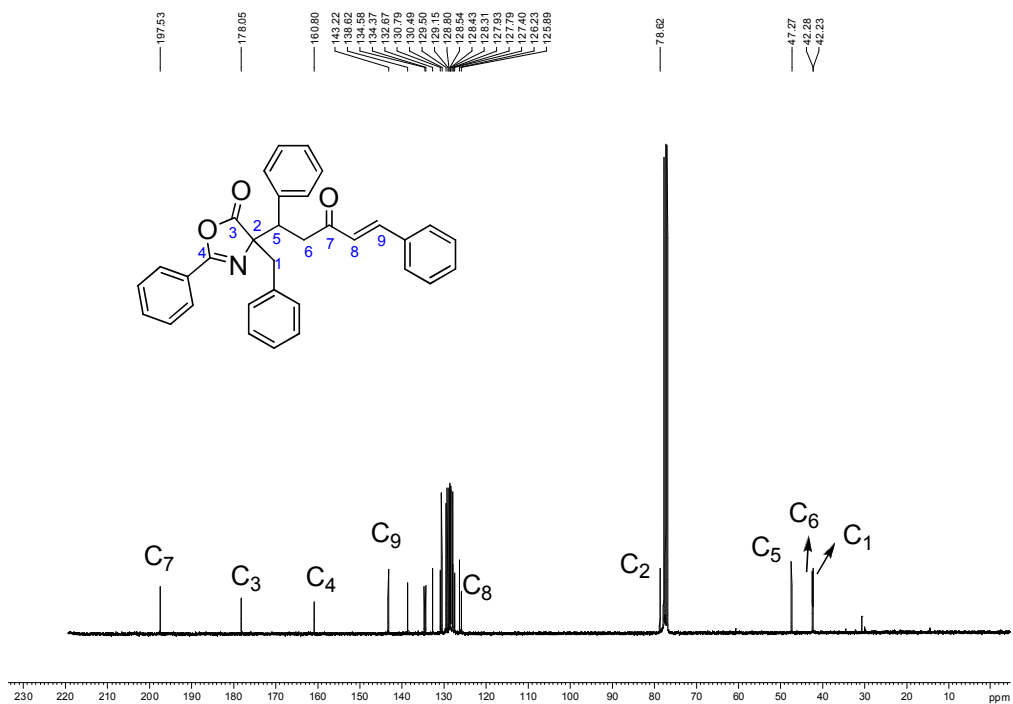


Figura 10 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **6**.

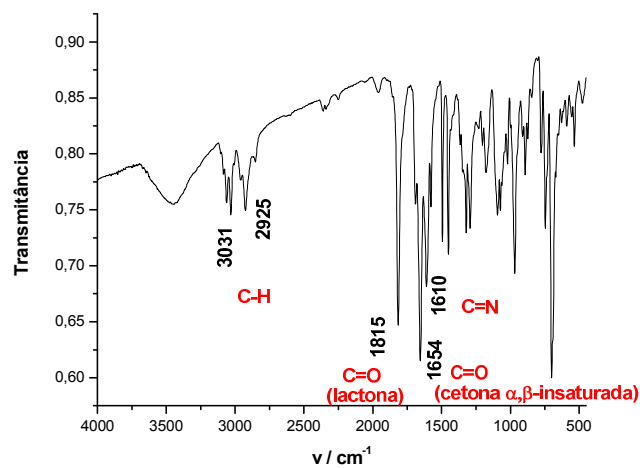


Figura 11 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **6**

No espectro de massas do composto **6** observa-se um bom acordo entre a massa molar calculada e o valor encontrado (Figura 12). Valor calculado: $[\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_3]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 486.2069, encontrado: m/z 486.2080. Erro associado: 2,3 ppm.

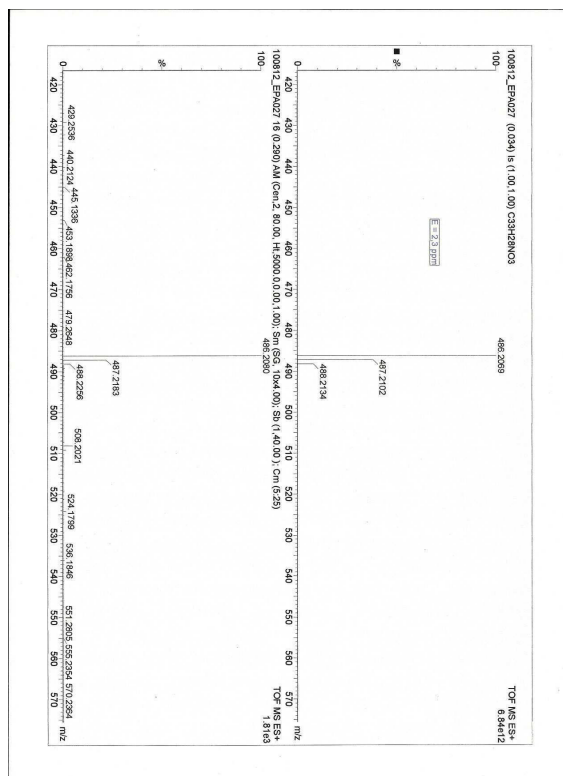


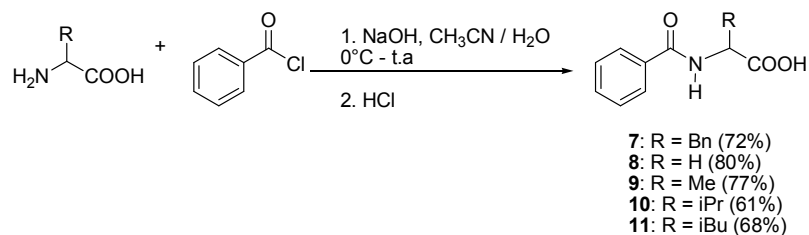
Figura 12 – Espectro de massas em alta resolução do composto 6.

3.2. Preparação e caracterização dos compostos azalactônicos

A preparação dos derivados azalactônicos foi realizada em duas etapas, sendo a primeira, uma benzoilação seguida por uma ciclização intramolecular. Como materiais de partida foram utilizados aminoácidos simples, na forma de racemato, todos eles disponíveis comercialmente.

3.2.1. Benzoilação de aminoácidos: precursores azalactônicos

A preparação dos respectivos aminoácidos benzoilados foi conduzida pela adição lenta de cloreto de benzoíla a uma solução alcalina dos respectivos aminoácidos em uma mistura de acetonitrila/água. A adição de cloreto de benzoíla se deu em banho de gelo, permitindo o aquecimento até a temperatura ambiente (MELHADO, *et. al*, 2011). Os aminoácidos benzoilados foram obtidos em bons rendimentos (61 – 80%), após neutralização com HCl e recristalização do sólido obtido em uma mistura de hexano/acetato de etila (Esquema 14).



Esquema 14 – Benzoilação dos aminoácidos.

A caracterização das amidas foi feita pela análise de seus espectros no IV, de RMN de ¹H e de ¹³C. Devido à semelhança estrutural entre alguns compostos, discutiremos em cada etapa apenas a caracterização para um derivado. A título de exemplificação, será discutida a caracterização do aminoácido benzoilado 7. Na caracterização será adotada uma numeração que facilitará a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Pela análise do espectro de RMN de ¹H (Figura 13) de 7 observou-se o aparecimento de um duplete em δ 8,30 ppm (1H, *J* = 8,1 Hz) referente a N-H, um multiplete em δ 7,77-7,10 ppm (10H) referente aos hidrogênios aromáticos H₁₀-H₁₅ e H₄-H₉ da subunidade benzoíla; um multiplete em δ 4,52 ppm (1H) referente a H₂; dois dupletos duplos em δ 3,21 ppm (1H, *J* = 13,8 Hz, *J* = 4,5 Hz) e δ 3,09 ppm (1H, *J* = 10,8 Hz, *J* = 13,8 Hz) referentes aos hidrogênios benzílicos (H₃ e H₃[′]).

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 14) verificou-se a presença de um sinal referente ao grupo carbonila característico de ácido carboxílico em δ 173,1 ppm (C₁₆); um sinal correspondente ao grupo carbonila característico de amida na posição benzílica em δ 166,4 ppm (C₁); sinais de absorção característicos de carbonos aromáticos em δ 138,2, 133,9, 131,3, 129,0, 128,2, 128,1, 127,3 e 126,3 ppm (C₂-C₇ e C₁₀-C₁₅); um sinal de absorção em δ 54,2 ppm referente ao carbono C₈ e outro em δ 36,3 ppm referente ao carbono C₉.

No espectro na região do infravermelho (IV) como mostra a Figura 15, verificou-se uma banda de absorção em 3325 cm⁻¹ referente ao estiramento N-H característico de amida secundária; uma banda de absorção em 2805 cm⁻¹ referente ao estiramento O-H, característico de hidroxila de ácidos carboxílicos, esta banda larga pode ser indício de uma ligação de hidrogênio intra- e/ou intermolecular; uma banda de absorção em 1721

cm^{-1} referente ao estiramento do grupo carbonila $\text{C}=\text{O}$ de ácido carboxílico e uma banda de absorção em 1613 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo $\text{C}=\text{O}$ da amida.

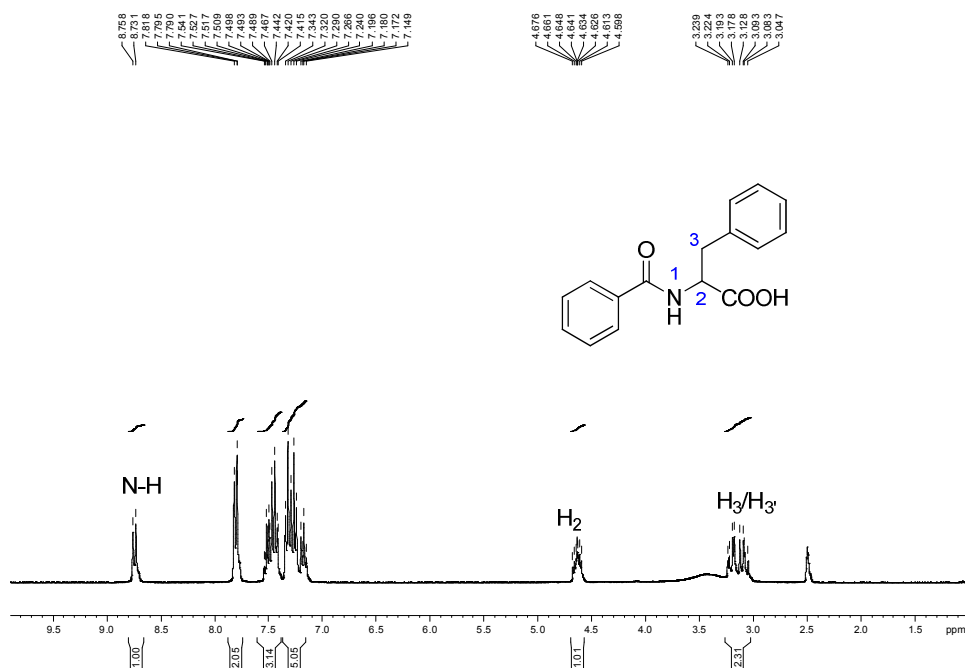


Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) do composto 7

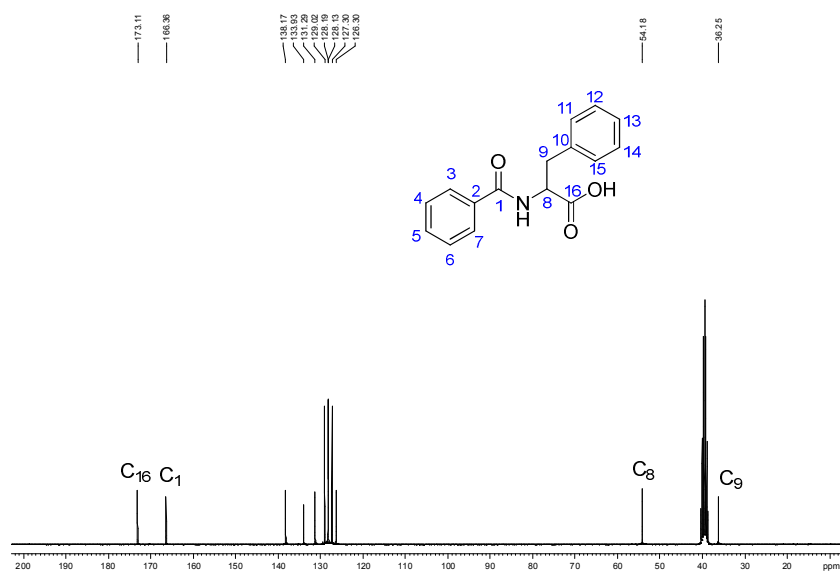


Figura 14 – Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) do composto 7

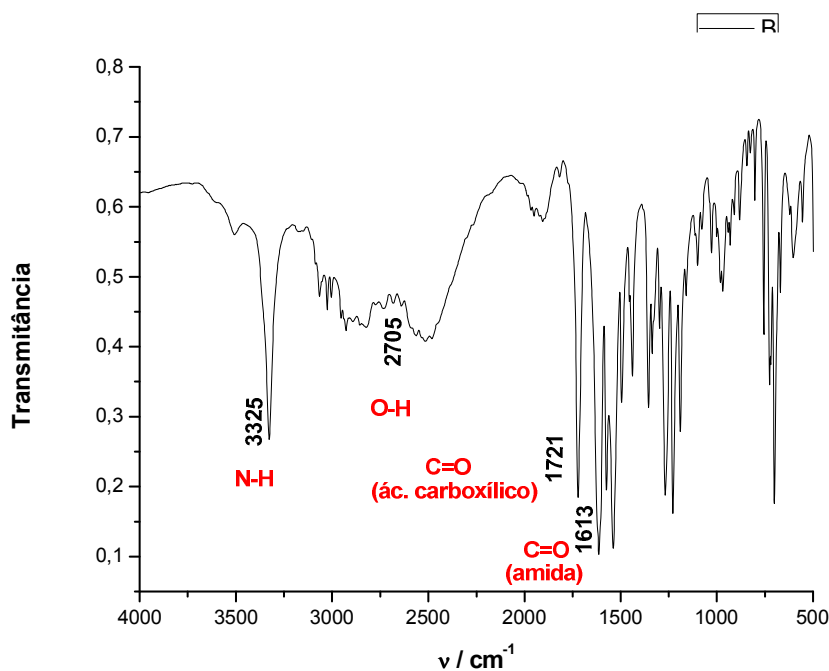
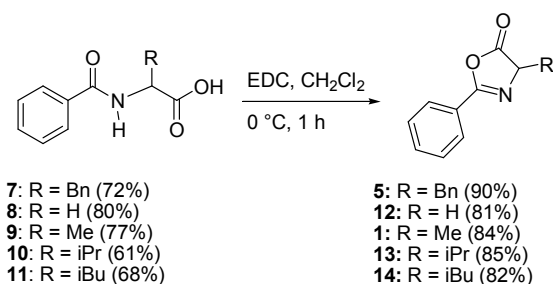


Figura 15 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 7

3.2.2. Ciclização dos aminoácidos benzoilados: preparação de azalactonas

De posse dos aminoácidos benzoilados (7-11) devidamente caracterizados, o protocolo adotado para o preparo das azalactonas foi uma reação de ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico, cloridrato de EDC [Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] (MELHADO, *et. al*, 2011). As azalactonas **1**, **5**, **12**, **13** e **14** foram obtidas em bons rendimentos, como sólidos, após sucessivas lavagens da fase orgânica com água gelada e evaporação da fase orgânica. Importante mencionar que, por esta estratégia, os anéis azalactônicos foram preparados em duas etapas a partir dos respectivos aminoácidos, sem a necessidade de qualquer purificação por cromatografia em coluna.

Outras metodologias foram também testadas para esta ciclização, como por exemplo, o uso de DCC ou anidrido acético, entretanto ambas geravam outros subprodutos não identificados, além de adicional etapa de purificação por cromatografia em coluna. Por isso, adotamos o EDC como grupo ativante de ácido carboxílico, apesar de agregar maior valor, é eliminado facilmente após extração líquido-líquido.



Esquema 15 – Ciclização dos aminoácidos: obtenção das azalactonas

A caracterização das azalactonas foi feita pela análise de seus espectros no IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C . Devido à semelhança estrutural entre alguns compostos, discutiremos em cada etapa apenas a caracterização para um derivado. A título de exemplificação, será discutida a caracterização da azalactona **5**. Na caracterização será adotada uma numeração que facilitará a identificação dos sinais, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 16), além dos demais sinais, pôde-se observar o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio do grupo N-H; apresentou um duplete duplo em δ 4,67 ppm (1H, $J = 5,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz) referente ao hidrogênio H₆ e dois dupletos duplos em δ 3,36 ppm (1H, $J = 13,8$ Hz, $J = 4,8$ Hz) e δ 3,17 ppm (1H, $J = 13,8$ Hz, $J = 6,6$ Hz) referentes aos hidrogênios benzílicos H₇ e H₇.

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 17), além das demais, observou-se um sinal em δ 177,7 ppm referente ao carbono C₈; um sinal em δ 161,9 ppm referente ao carbono C₇; um sinal em δ 66,7 ppm referente ao carbono C₉ e um sinal em δ 37,5 ppm referente ao carbono benzílico C₁₀.

No espectro na região do infravermelho (Figura 18), verificou-se o desaparecimento da banda de absorção em 3325 cm^{-1} referente ao estiramento N-H da amida; observou-se uma banda de absorção em 3028 e 2928 referente à vibração C-H aromático e alifático, respectivamente; uma banda de absorção em 1826 cm^{-1} referente ao estiramento C=O característico de lactona e uma banda de absorção em 1647 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo C=N.

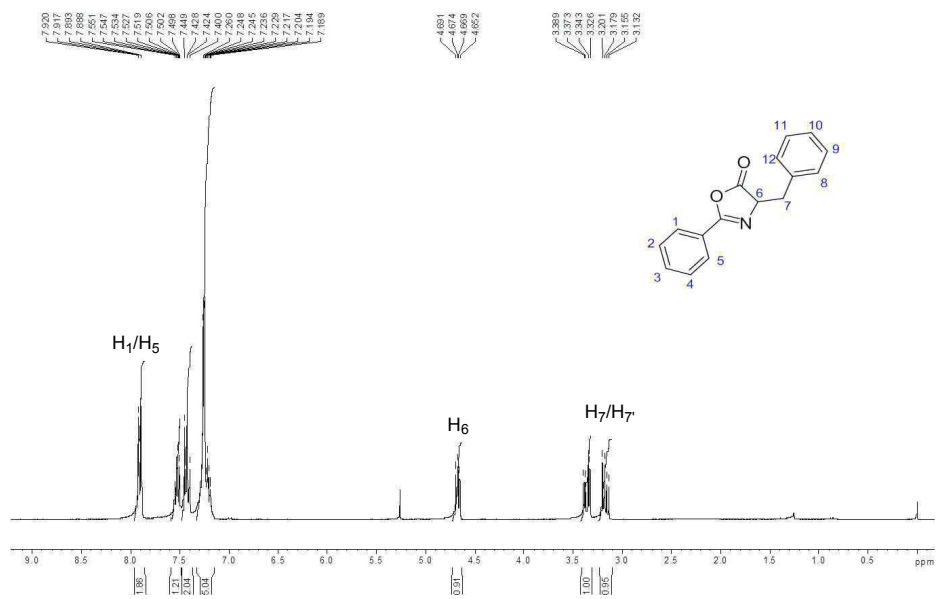


Figura 16 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 5

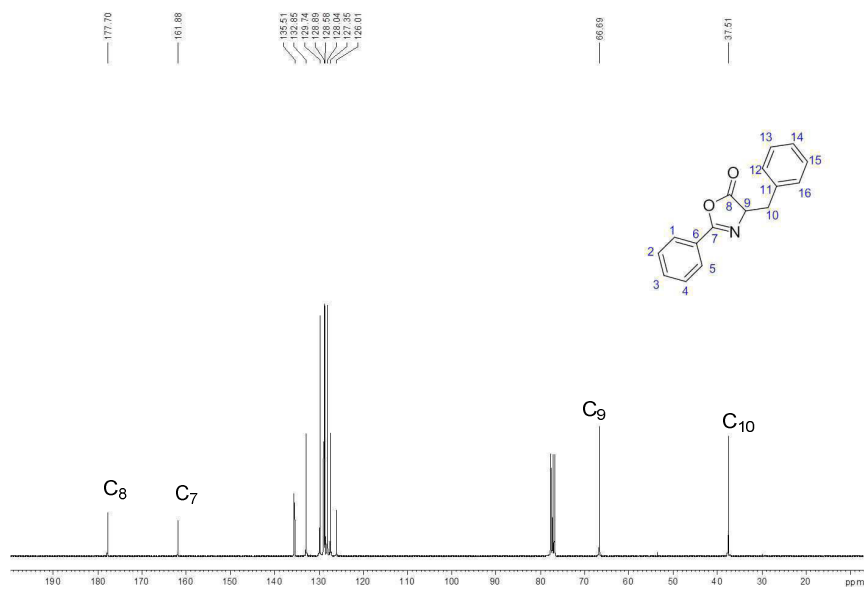


Figura 17 – Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 5

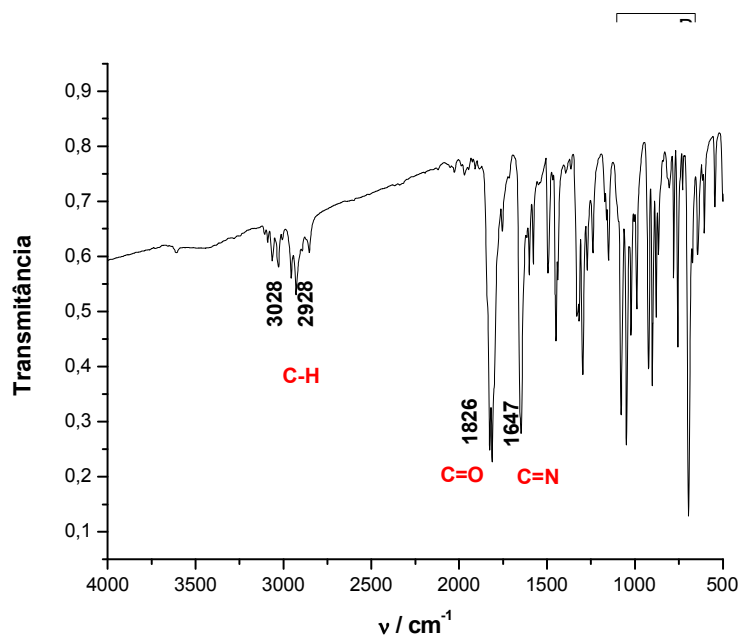
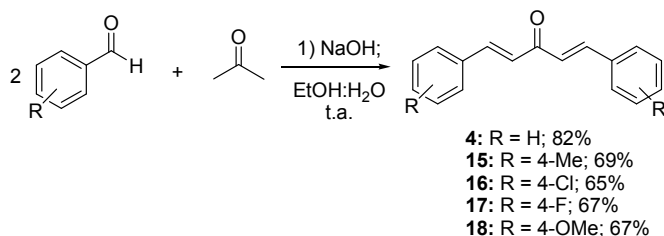


Figura 18 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **5**

3.3. Preparação e caracterização dos compostos α,β -insaturados

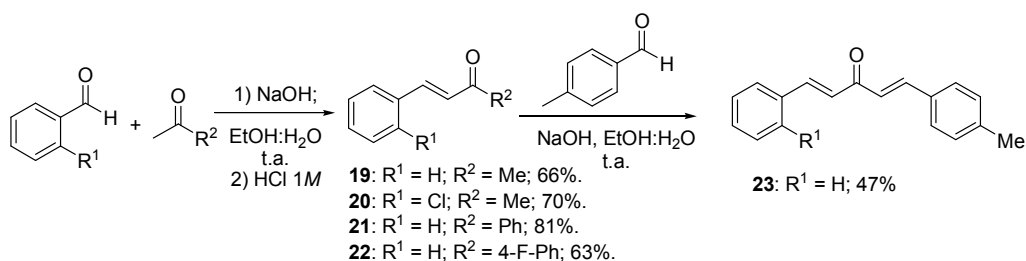
A preparação das diferentes enonas se deu por duas estratégias. A primeira delas consistiu no uso de dois equivalentes do respectivo aldeído em presença de acetona em meio alcalino a temperatura ambiente (GOMES, 2011). Após simples agitação mecânica, os sólidos obtidos foram lavados em uma mistura de etanol/água gelada e recristalizados em etanol a quente (Esquema 16). Os derivados dibenzilideno acetonas simétricas (dbas) **4**, **15**, **16**, **17** e **18** foram obtidos em rendimentos que variaram de 65 a 82%.



Esquema 16 – Preparação de derivados das dbas simétricas.

A segunda estratégia, referente à preparação das demais enonas, consistiu em duas etapas. Uma adição controlada de um equivalente do respectivo aldeído a um excesso de acetona conduziu às enonas, contendo apenas uma substituição (Esquema 17,

compostos **19** a **22**). Em seguida, a adição de mais um equivalente de aldeído em meio alcalino conduziu a formação das enona assimétrica **23** (Esquema 17). Os compostos foram preparados em rendimentos que variaram entre 47 a 81% (XUEFENG LI, *et al.*, 2010; SARMA, SUBHA e RAO, 2010).



Esquema 17 – Estratégia para preparação das enonas.

A caracterização das enonas foi feita pela análise de seus espectros no IV, de RMN de ¹H e de ¹³C. Devido à semelhança estrutural entre alguns compostos, discutiremos em cada etapa apenas a caracterização para um derivado. A título de exemplificação, será discutida a caracterização da enona **4**. Na caracterização será adotada uma numeração que facilitará a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Pela análise do espectro de RMN de ¹H (Figura 19), foi possível observar um duplete em δ 7,73 ppm (2H, $J = 15,9$ Hz) referente aos hidrogênios olefínicos H₆ e H_{6'}; multiplete em δ 7,62-7,59 ppm (4H) referente aos hidrogênios aromáticos H₁/H_{1'} e H₅/H_{5'}; multiplete em δ 7,44-7,38 ppm (6H) referente aos hidrogênios aromáticos H₂/H₃/H₄ e H_{2'}/H_{3'}/H_{4'}; duplete em δ 7,07 ppm (2H, $J = 15,9$ Hz) referente aos hidrogênios olefínicos H₇ e H_{7'}. Ressaltamos que esta constante de acoplamento é característico do sistema olefínico com relação *trans* entre os hidrogênios.

Pela análise do espectro de RMN de ¹³C (Figura 20) foi possível observar os sinais em δ 135,0, 130,7, 129,1 e 128,6 ppm referentes aos carbonos aromáticos C₁-C₆ e C_{1'}-C_{6'}; um sinal em δ 143,5 ppm referente aos carbonos C₇ e C_{7'}; um sinal em δ 125,6 ppm referente aos carbonos C₈ e C_{8'}; um sinal em δ 189,1 ppm referente ao carbono do grupo carbonila (C₉), característico de um sistema α,β -insaturado.

No espectro na região do infravermelho (Figura 21), foi possível observar bandas de absorção em 3052 e 3025 cm^{-1} referente ao estiramento C-H das subunidades aromáticas e olefínicas, respectivamente; e uma banda de absorção em 1652 cm^{-1} referente ao estiramento C=O da cetona α,β -insaturada.

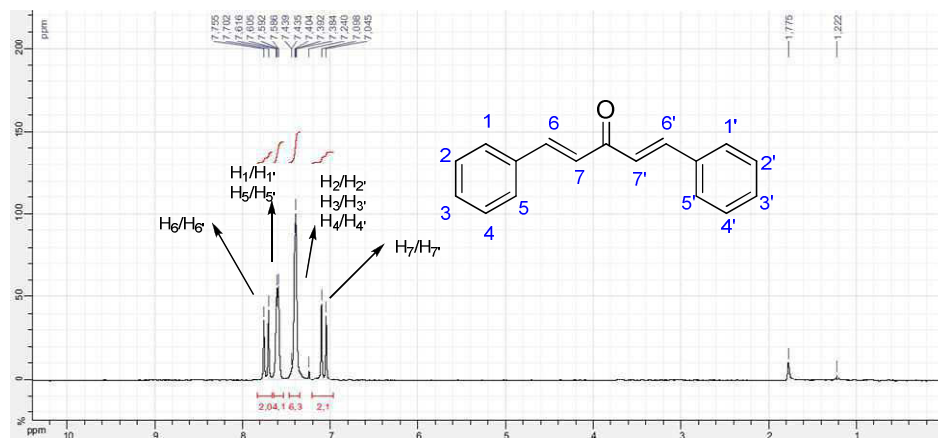


Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 4

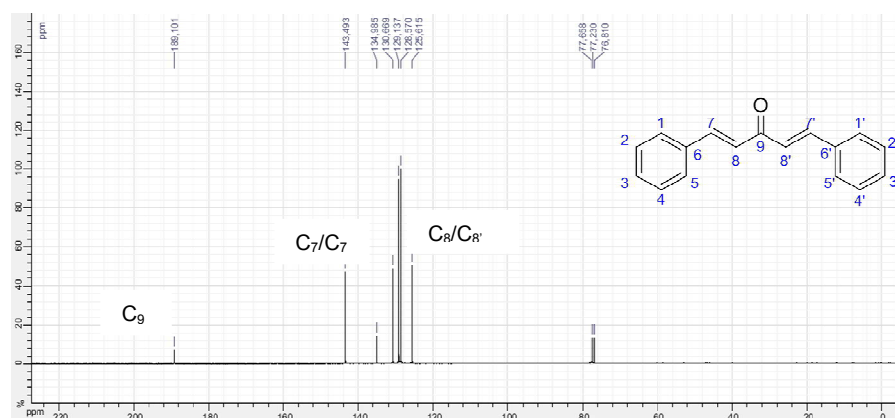


Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 4

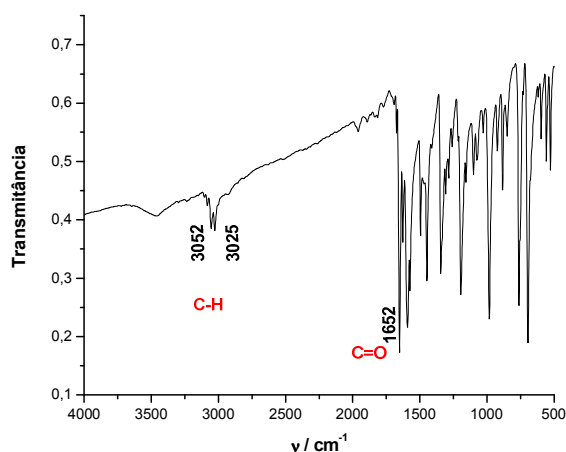


Figura 21 - Espectro no infravermelho do composto 4

3.4. Preparação dos adutos de Michael

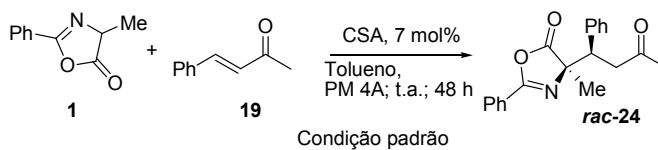
3.4.1. Otimização das condições reacionais e avaliação do escopo de substratos.

Os estudos se iniciaram avaliando agora a reação entre a enona **16** e a azalactona **1**. Como anteriormente, 7 mol% de (+/-)-ACS foi empregado para catalisar a reação. Na presença de tolueno como solvente e um aditivo de peneira molecular, o aduto de Michael *rac*-**21** foi obtido em conversões de 70% e em perfeito controle da regio- e diastereosseletividade (análises pelo espectro de RMN de ^1H do bruto de reação).

Diferentes condições de reação foram analisadas e não foi detectado nenhum incremento comparado à condição inicial (Tabela 1). Por exemplo, o uso de APTS (ácido *p*-toluenossulfônico) também conduziu ao produto desejado, porém em menores conversões. Substituição de solvente também foi analisada e nenhum efeito foi observado. O uso de clorofórmio e acetona não foi possível, pois já detectamos competição de reação lateral não-catalisada ou catalisada pelo solvente. Isso é facilmente compreendido pela acidez relativa do hidrogênio azalactônico.

Podemos notar também pela análise da reação não catalisada, que nenhum produto foi detectado em 48 h de reação.

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para a Reação de Michael diastereosseletiva ^[a]



Entrada	Mudança da condição padrão	r.d. ^[b]	conversão ^[b]
1	nenhuma	> 20:1	70
2	5 mol% CSA	ND ^[c]	45
3	7 mol% APTS	ND	45
4	sem adição de PM	> 20:1	55
5	DCM como solvente	-	-
6	sem CSA	-	-

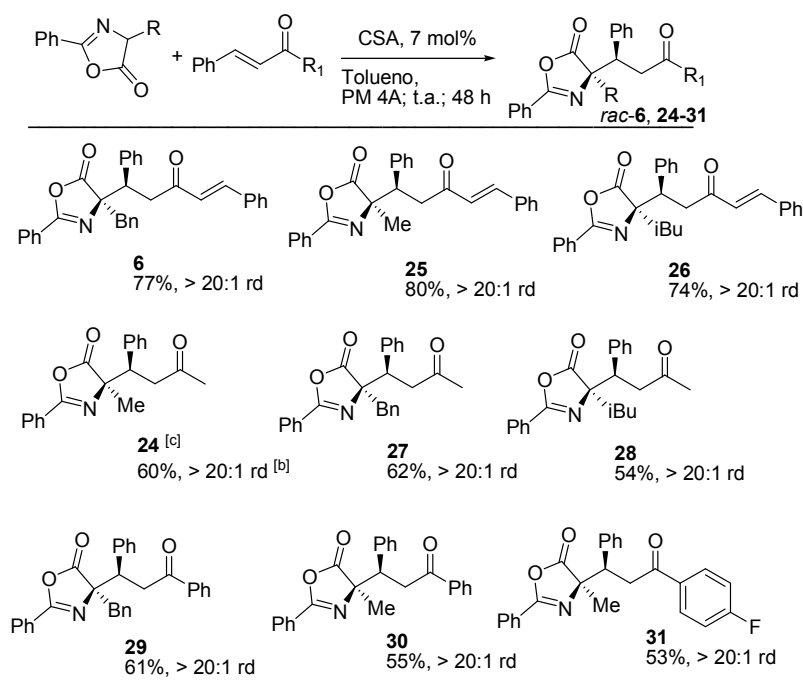
[a] Reações conduzidas empregando 0,2 mmol de **1**, 0,014 mmol de catalisador (7,0 mol%), e 0,21 mmol de **16** (0,2 M em azalactona). [b] Determinado a partir da análise do espectro de RMN de ¹H do bruto de reação. [c] Não determinado.

Tendo em mãos o que foi considerado como condição reacional padrão, avaliamos o escopo de substratos (Tabela 2). Diferentes substratos toleraram bem as condições de reação adotadas. Por exemplo, o emprego de azalactona impedida do ponto de vista estéreo, conduziu ao aduto de Michael *rac*-**26** em 74% e em excelentes controles da regioquímica e da diastereosseletividade (apenas produto de adição 1,4 e > 20:1 rd).

Nesta estratégia foi possível acessar de forma estereosseletiva diferentes metilcetonas assimétricas, por exemplo, **24**, **27** e **28**, que são importantes blocos de construção em síntese orgânica e podem ser úteis em reações posteriores do tipo aldol.

No curso das reações de obtenção dos compostos **6**, **25** e **26**, não detectamos produtos de dupla adição de azalactonas, indicando que a primeira adição conjugada ao sistema dba, ou seja, contendo duas duplas ligações conjugadas é mais rápida quando comparada à segunda adição.

Tabela 2 – Escopo da reação de Michael diastereosseletiva ^[a]



[a] Reações conduzidas empregando 0.2 mmol de azalactonas, 0.014 mmol of (+/-)-ACS (7,0 mol%), e 0,21 mmol de enonas em PhMe (0,2 M em azalactona). [b] Determinado pelo espectro de RMN de ¹H do bruto de reação. [c] A esterequímica relativa foi determinada de forma inequívoca por cristalografia de raios-x de **24** e os outros produtos foram assinalados por analogia.

O efeito estéreo parece ser bastante crítico com relação à estrutura das azalactonas. O aumento expressivo do efeito estéreo, por exemplo, o uso da azalactona **13** (Esquema 15), não foi observamos nenhum aduto de Michael. Por outro lado, o uso da azalactona **12** (Esquema 15), também não conduziu ao aduto de Michael. Ambos os casos, a análise dos espectros de RMN de ¹H do bruto de reação indicou produtos de decomposição de azalactona, além da enona de partida. Para a azalactona **12**, atrelamos a dificuldade de enolização, ou seja, impedimento estéreo dificultando a abstração do hidrogênio e para o outro caso, azalactona **9**, a menor estabilidade do enolato trissubstituído comparado ao tetrassubstituído para os demais casos.

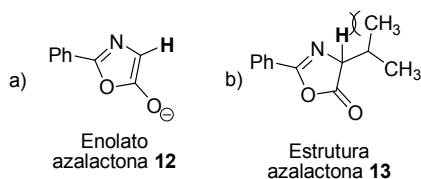


Figura 22 – a) Enolato azalactona **12** e b) Estrutura azalactona **13**.

As dbas, simétricas **15-18** e assimétrica **23**, foram testadas em diversas condições de reação, em presença de todas as azalactonas, em vários solventes e condições catalíticas, não obtendo resultados satisfatórios. Observou-se apenas recuperação do material de partida. Esse fato pode estar atrelado a pouca solubilidade desses derivados em tolueno, pois vimos durante a otimização das condições de reação que o efeito do solvente é muito pronunciado.

Vale ressaltar que os resultados obtidos neste trabalho, pelo nosso conhecimento, consistem no primeiro exemplo onde um ácido de Brønsted catalisa uma reação de dessimetração altamente regio- e diastereosseletiva entre um derivado azalactônico e dba. Ainda, além da formação de uma nova ligação σ C-C, dois centros estereogênicos estão sendo gerados e controlados, sendo um deles um centro não hidrogenado (ÁVILA, *et. al*, 2013).

3.4.2. Caracterização do aduto de Michael **24**

A caracterização dos adutos de Michael foi feita pela análise de seus espectros no IV, de RMN de ^1H , de ^{13}C e por EMAR. Devido à semelhança estrutural entre alguns compostos, discutiremos em cada etapa apenas a caracterização para um derivado. A título de exemplificação, será discutida a caracterização do aduto de Michael **21**. Na caracterização será adotada uma numeração que facilitará a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 23), além das demais absorções, foi possível observar a presença de um duplo duplete em δ 3,79 ppm (1H, $J = 6,0$ Hz, $J = 7,8$ Hz) referente ao sinal de absorção do hidrogênio H_8 ; um multipletto compreendido na região entre δ 3,17-3.16 ppm (2H) referente aos hidrogênios α carbonila (H_{14} e $\text{H}_{14'}$).

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 24), além das demais absorções, pôde-se observar os carbonos metílicos δ 30,7 e 22,5 ppm referentes aos carbonos C_8 e C_1 , respectivamente; sinais de absorção na região alifática em δ 47,1 ppm e δ 44,1 ppm referentes a C_6 e C_5 , respectivamente. A associação destes sinais de carbono foi possível pela análise do espectro de correlação em 2D HSQC de **24** (Figura 25).

No espectro de infravermelho (Figura 27) observou-se além das demais absorções, uma de banda de absorção em 1823 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ do grupo carbonila da subunidade lactônica, uma banda de absorção em 1720 cm^{-1} do

grupo carbonila característico de cetona e uma banda de absorção em 1650 cm^{-1} característico do grupo $\text{C}=\text{N}$.

Por fim, a estereoquímica relativa bem como a elucidação da estrutura dos adutos de Michael pôde ser inferida por analogia com a estrutura cristalográfica obtida para o composto **24** (Figura 28).

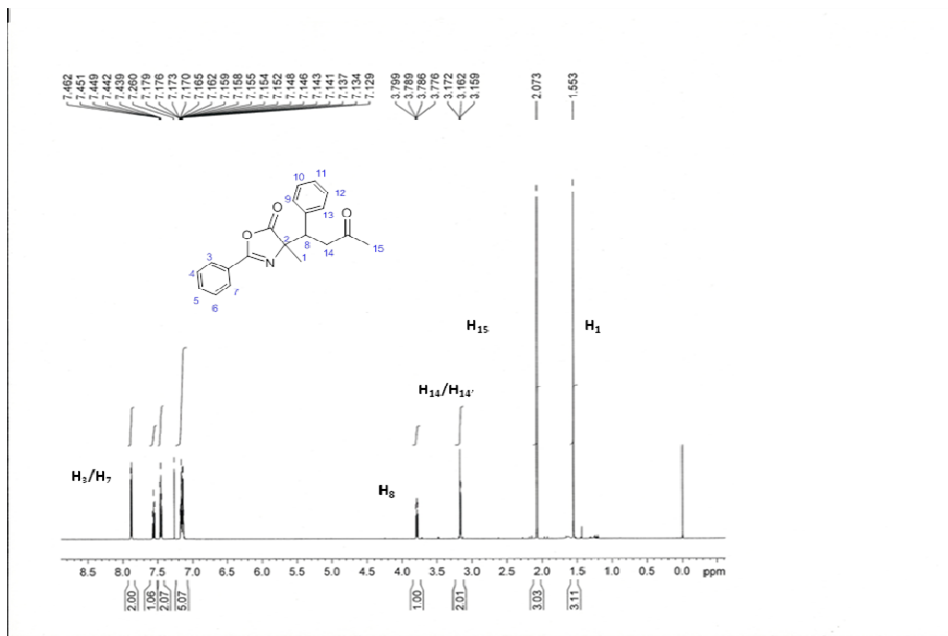


Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto **24**

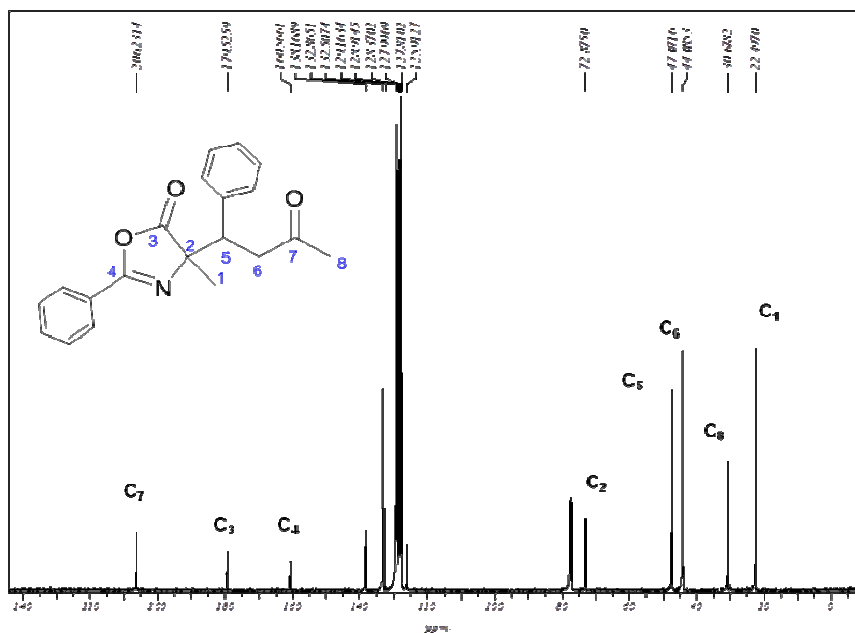


Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **24**

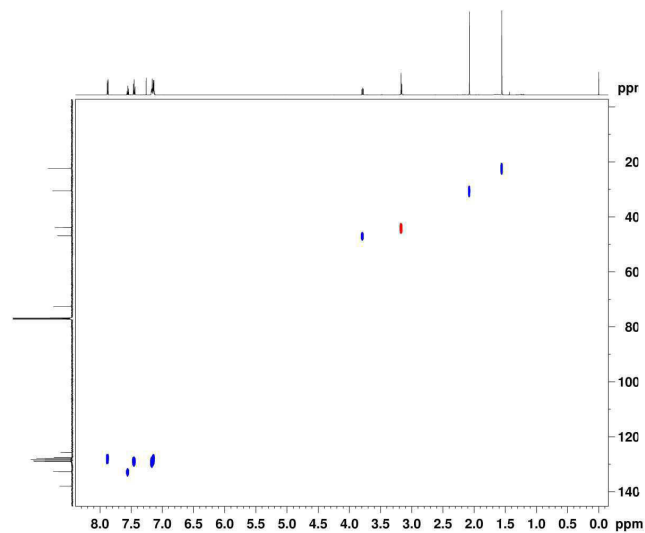


Figura 25 – Espectro de correlação HSQC do composto **24**.

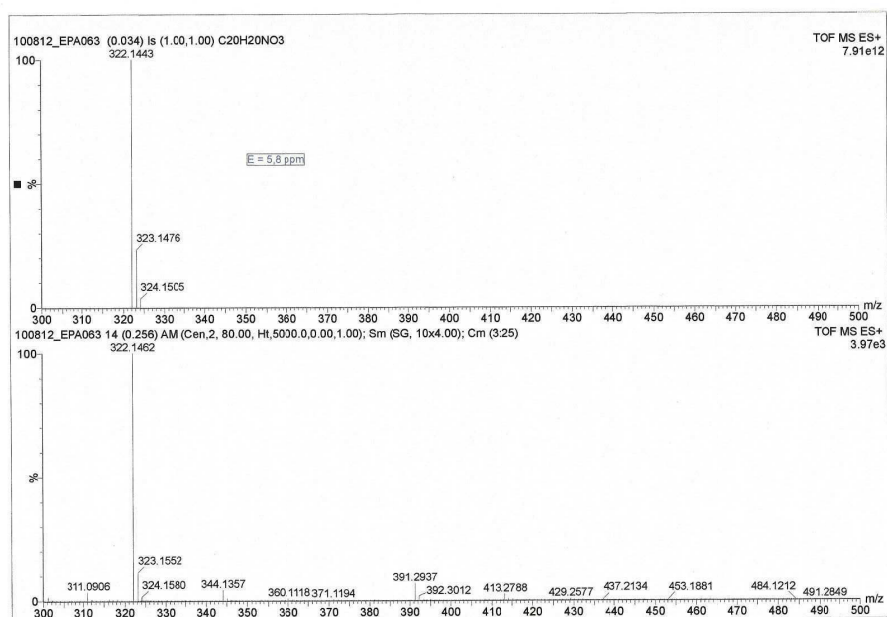


Figura 26 – EMAR do composto **24**

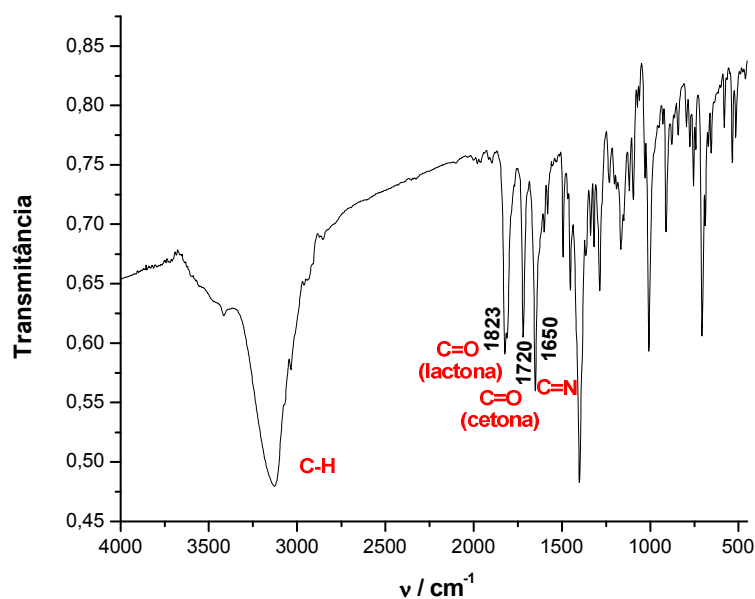


Figura 27 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **24**

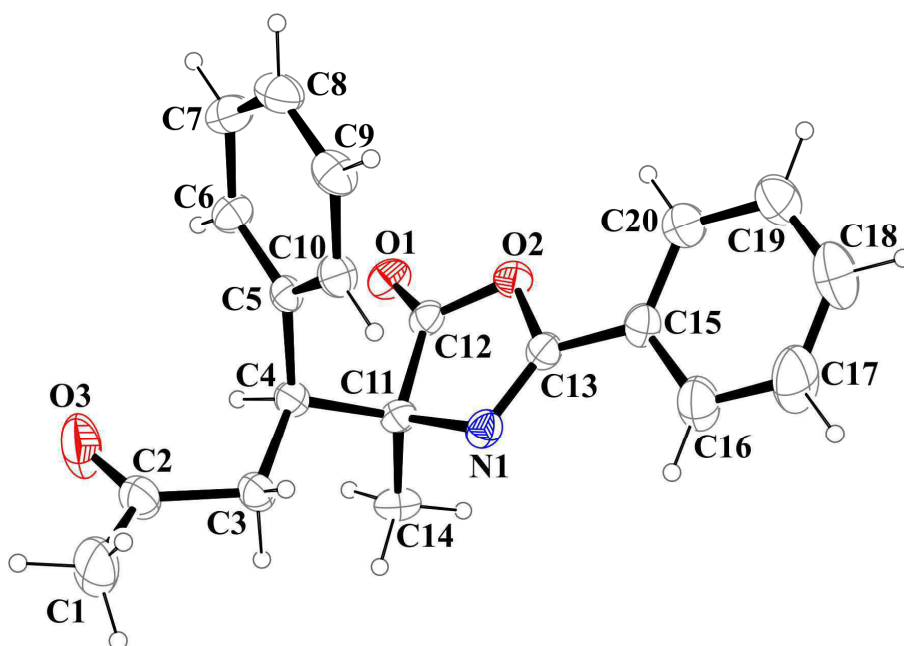
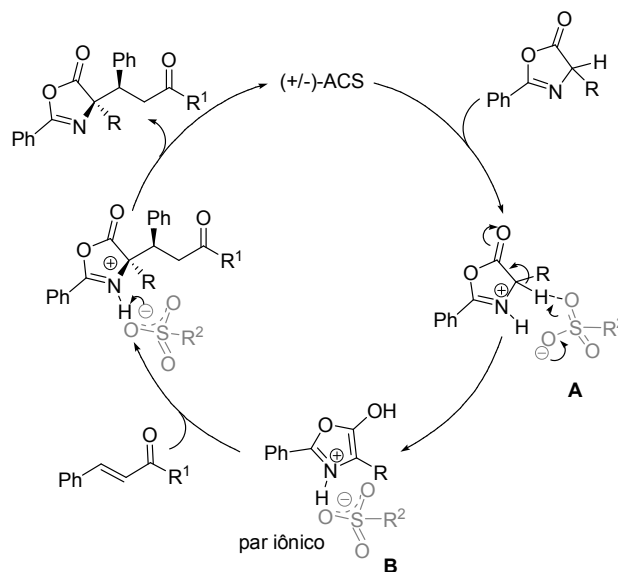


Figura 28 – ORTEP do composto **24** obtido através de difração de Raios-X.

3.5. Proposta ciclo catalítico da reação de Michael catalisada pelo (+/-)-ACS

A proposta para o ciclo catalítico se inicia com a protonação do par de elétrons não-ligante presente no nitrogênio da azalactona pelo (+/-)-ACS (Esquema 18). Essa

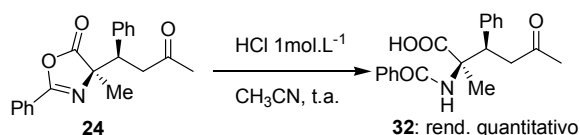
protonação, a princípio, aumenta a acidez do hidrogênio α ao sistema carbonílico, que pode ser abstraído com facilidade pelo contra-ânion do ácido ACS, estrutura **A**. Após a abstração e formação do enol, propomos a formação de um par iônico (ÁVILA e AMARANTE, 2012), estrutura **B**, entre o enol da azalactona e o contra-ânion do ácido ACS, bloqueando a face posterior da azalactona para posterior adição à enona. Após a adição, o intermediário é neutralizado pelo contra-ânion, o aduto de Michael é então liberado e o (+/-)-ACS é regenerado para atuar novamente no ciclo catalítico.



Esquema 18 – Proposta de ciclo catalítico

3.6. Hidrólise do aduto de Michael **24**

Para demonstrar a viabilidade da metodologia em questão, o aduto de Michael **24** foi submetido a uma reação de hidrólise ácida em presença de HCl e acetonitrila. Após consumo do material de partida evidenciado por CCD, o derivado ácido correspondente **32** foi isolado de forma quantitativa (Esquema 19).



Esquema 19 – Hidrólise do aduto de Michael **24**.

A caracterização do composto foi feita pela análise de seus espectros no IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 29), foi possível observar um multipletto em δ 7,73-7,24 ppm (11H) referente aos hidrogênios da região aromática e o hidrogênio do grupo N-H; um dupletto duplo em δ 4,10 ppm (1H, $J = 9,3$ Hz, $J = 4,2$ Hz) referente ao hidrogênio benzílico; um dupletto duplo centralizado em δ 3,41 (1H, $J = 17,7$ Hz, $J = 4,5$ Hz) referente a um dos hidrogênios do grupo CH_2 ; um dupletto duplo centralizado em δ 3,26 ppm (1H, $J = 17,7$ Hz, $J = 9,3$ Hz) referente a um dos hidrogênios do grupo CH_2 ; um simpleto em δ 2,67 ppm referente aos hidrogênios metílicos α ao grupo carbonila e um simpleto em δ 1,60 ppm referente aos hidrogênios metílicos ligado ao carbono quaternário.

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 30) observou-se sinais em δ 205,4 ppm referente ao carbono do grupo carbonila característico de cetona; δ 173,2 ppm referente ao carbono do grupo carboxila; δ 166,4 ppm referente ao carbono do grupo carbonila característico de amida; sinais compreendidos na região δ 139,8-127,0 ppm referente aos carbonos aromáticos; δ 61,9 ppm referente ao carbono quaternário; δ 46,0 ppm referente ao carbono do grupo $-\text{CH}_2$ α ao grupo carbonila; δ 44,4 ppm referente ao carbono benzílico e em δ 19,9 ppm referente ao carbono metílico.

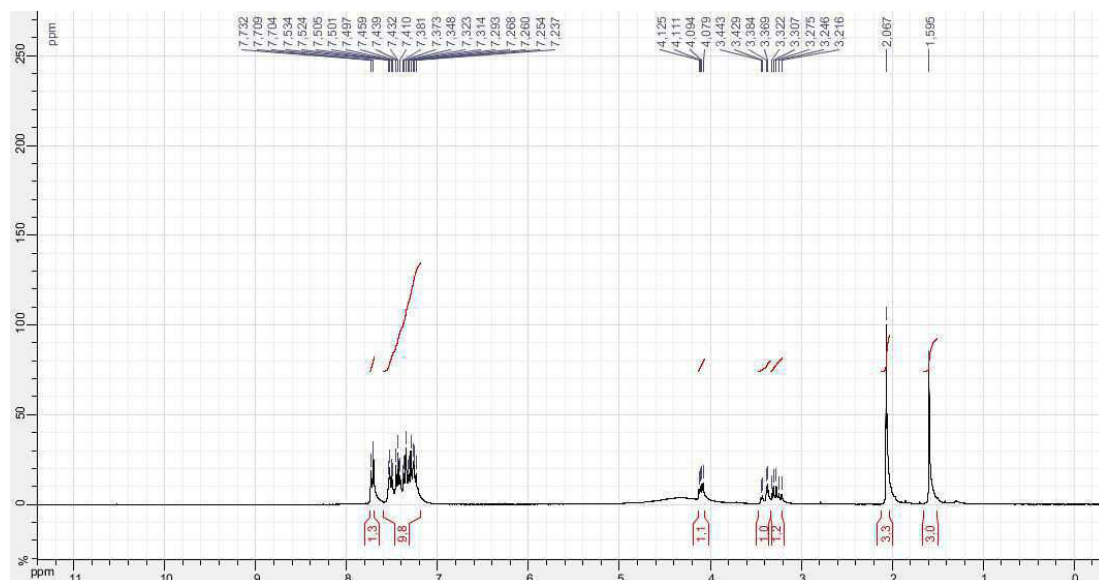


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H (acetona- d_6 , 300 MHz) do composto **32**.

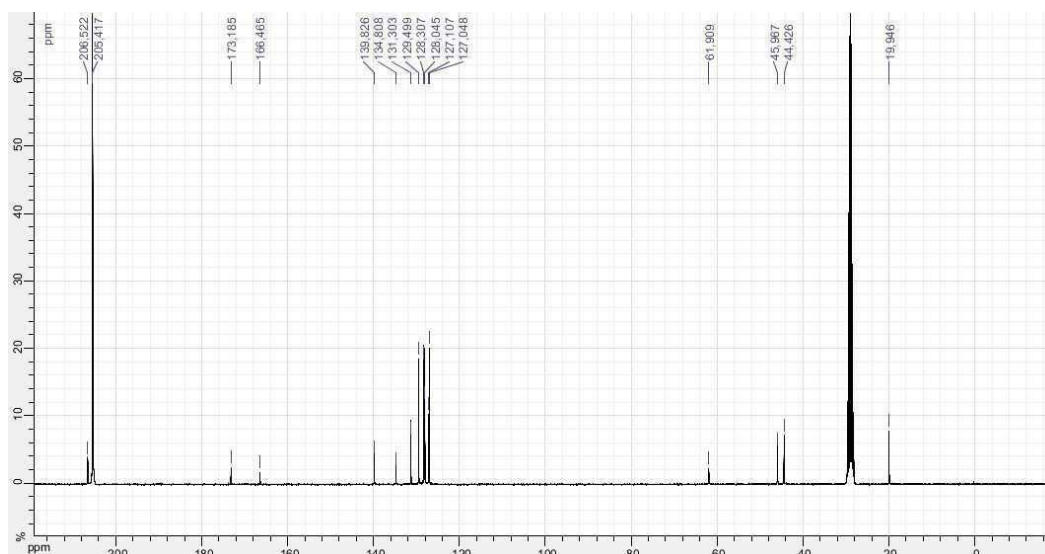


Figura 30 – Espectro de RMN de ^{13}C (acetona- d_6 , 300 MHz) do composto **32**.

4. Parte Experimental

4.1 Materiais e métodos

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio em balão previamente flambado.

O acompanhamento reacional foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), revelada por lâmpada de UV.

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas com sílica gel (70-230 mesh) ou sílica flash (230-400 mesh) (cromatografia rápida).

Os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram adquiridos em aparelhos BRUKER 300 operando a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C e BRUKER 600 operando a 600 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo padrão interno tetrametilsilano, clorofórmio, acetona ou dimetilsulfóxido deuterado.

Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: número de hidrogênios; multiplicidade (s, simpleto; d, duplete; dd, duplete duplo; q, quarteto; qu, quinteto; m, multiplete; sl, simpleto largo) e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em aparelho Bomen, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} , pastilha de KBr.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um instrumento Q-Tof de configuração ESI-QqTof com resolução de 5.000 e 50.0 ppm de precisão no analisador de massas TOF.

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelo programa ChemDraw e não corresponde obrigatoriamente a nomenclatura oficial da IUPAC.

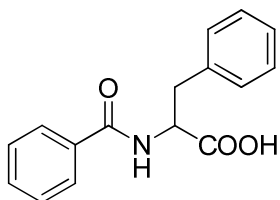
Análise por raios-x foi adquirida junto ao Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais e os dados tratados pela Profa. Renata Diniz e depositado em bancos de dados cristalográficos CIF.

4.2. Preparação e caracterização dos aminoácidos benzoilados: precursores das azalactonas

4.2.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados

Em um balão solubilizou-se NaOH (4 equivalentes) em água e acetonitrila e um equivalente de aminoácido. A mistura foi agitada em banho de gelo para a adição de cloreto de benzoila (1,05 equivalentes) gota a gota por trinta minutos e deixada à temperatura ambiente por mais duas horas. Removeu-se a acetonitrila por destilação em rotaevaporador, adicionou-se HCl concentrado em banho de gelo para a otimização da precipitação. O produto foi então filtrado e purificado por recristalização com hexano e acetato de etila (MELHADO, *et.al*, 2011).

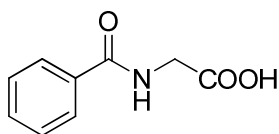
4.2.2 Caracterização dos aminoácidos benzoilados



ácido 2-benzamido-3-fenilpropanóico

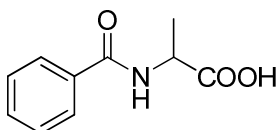
O produto (7) foi obtido como um sólido branco (8,70 g; 72%); **FF** (°C): 157 – 158 (lit: 157); **IV** (KBr, cm^{-1}): 3325, 3030, 2851, 2512, 1721, 1613, 1534, 1430, 1250; **RMN** ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,74 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,82-7,79 (m, 2H); 7,75-7,42 (m, 3H); 7,34-7,15 (m, 5H); 4,64 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz; $J = 4,5$ Hz); 3,15 (dd, 2H, $J = 13,8$

Hz, $J = 4,5$ Hz) **RMN** ^{13}C (75 MHz, **DMSO- d_6**) δ : 173,1; 166,4; 138,2; 133,93; 131,3; 129,0; 128,2; 128,1; 127,3; 126,3, 54,2; 36,3 (MELHADO, *et.al*, 2011).



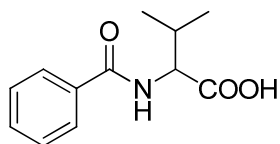
ácido 2-benzamidoacético

O produto (**8**) foi obtido como um sólido branco (6,42 g; 80%); **FF** ($^{\circ}\text{C}$): 182,5 – 183,5 (lit: 181 – 185); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3331, 3056, 2928, 1743, 1606, 1531, 1490, 1152; **RMN** ^1H (300 MHz, **DMSO- d_6**) δ : 8,86 (s, 1H); 7,91-7,44 (m, 2H); 7,51-7,44 (m, 3H); 3,97 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz). **RMN** ^{13}C (75 MHz, **DMSO- d_6**) δ : 171,5; 166,8; 134,0; 131,6; 128,5; 127,4; 41,4 (MELHADO, *et.al*, 2011).



ácido 2-benzamidopropanoico

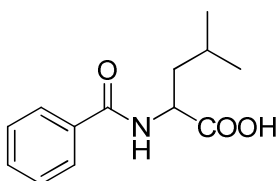
O produto (**9**) foi obtido como um sólido branco (6,67 g; 77%); **FF** ($^{\circ}\text{C}$): 158,8 – 160,9 (lit: 165 – 166); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3357, 2906, 1733, 1702, 1628, 1581, 1547, 1480, 1453, 1284, 1203; **RMN** ^1H (300 MHz, **DMSO- d_6**) δ : 8,62 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,87 (d, 2H, $J = ,3$ Hz); 7,50-7,43 (m, 3H); 4,43 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz); 1,38 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); **RMN** ^{13}C (75 MHz, **DMSO- d_6**) δ : 174,2; 166,2; 134,0; 131,3; 128,2; 127,4; 48,2; 16,9 (MELHADO, *et.al*, 2011).



ácido 2-benzamido-3-metilbutanóico

O produto (**10**) foi obtido como um sólido branco (6,05 g; 61%); **FF** ($^{\circ}\text{C}$): 131,3 – 132,8 (lit: 125 – 128); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3365, 2965, 2664, 2474, 1730, 1627, 1578, 1537, 1493, 1208; **RMN** ^1H (300 MHz, **DMSO- d_6**) δ : 8,41 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,97-7,89 (m, 2H); 7,52-7,36 (m, 3H); 4,34-4,30 (m, 1H); 2,23-2,18 (m, 1H); 0,97 (2, 6H); **RMN** ^{13}C

(75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 173,2; 167,0, 134,2; 132,8; 131,3; 129,2; 128,6; 128,2; 127,65; 58,5; 29,6; 19,5; 18,9 (MELHADO, *et.al*, 2011).



ácido 2-benzamido-4-metilpentanóico

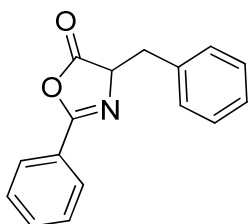
O produto (**11**) foi obtido como um sólido branco (7,18 g; 68%); **FF** (°C): 134,5 – 134,9 (lit: 138 – 140) **IV** (KBr, cm⁻¹): 3282, 3070, 2960, 2871, 1722, 1636, 1600, 1581, 1532, 1491, 1243; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,00-7,97 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,66-7,54 (m, 3H); 4,58-4,52 (m, 1H); 1,91-1,68 (m, 3H); 1,02-0,96 (m, 6H); **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 190,0; 182,3; 149,8; 147,0; 144,0; 143,3; 66,2; 56,1; 55,6; 55,2; 55,0; 54,7; 54,7; 54,4; 40,3; 38,7; 36,9 (MELHADO, *et.al*, 2011).

4.3. Preparação e caracterização das azalactonas

4.3.1. Preparação das azalactonas

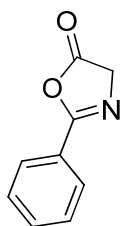
Em um balão de fundo redondo, previamente flambado, sob atmosfera inerte contendo N₂ adicionou-se diclorometano anidro (10 mL) com o aminoácido benzoilado (1,3 mmol) a 0 °C. Em seguida adicionou-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,36 mmol) e a reação se completou após uma hora e então se extraiu com água gelada exaustivamente. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido por destilação em um rotaevaporador. O término da reação foi monitorado por CCD (eluente hexano/AcOEt 2:1, revelador UV) (MELHADO, *et. al*, 2011).

4.3.2. Caracterização das azalactonas



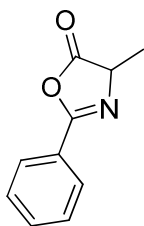
4-benzil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto (**5**) foi obtido como um sólido branco (0,294 g; 90%); **FF** (°C): 64,5 – 65,5 (lit: 67 – 68); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3028, 2928, 1826, 1812, 1647, 1599, 1578, 1491, 1449, 1298, 1152; **RMN** ^1H (**300 MHz**, CDCl_3) δ : 7,92-7,87 (m, 2H); 7,55-7,50 (m, 1H); 7,49-7,40 (m, 2H); 7,28-7,19 (m, 5H); 4,67 (dd, 1H, $J = 6,6$ Hz); 3,36 (dd, 2H, $J = 14$ Hz, $J = 6,6$ Hz); 3,17 (dd, 2H, $J = 14$ Hz, $J = 6,6$ Hz); **RMN** ^{13}C (**75 MHz**, CDCl_3) δ : 177,7, 161,9; 135,5; 132,7; 129,7; 128,9; 128,6; 128,0; 127,4; 126,0; 66,7; 37,5 (MELHADO, *et. al*, 2011).



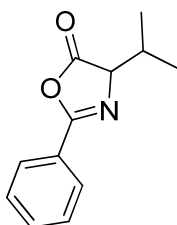
2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto (**12**) foi obtido como um sólido alaranjado (0,170 g; 81%); **FF** (°C): 89,5 – 90,3 (lit: 89 – 90); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3041, 2948, 1813, 1656, 1452, 1148; **RMN** ^1H (**300 MHz**, CDCl_3) δ : 7,98 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,59-7,45 (m, 3H); 4,41 (s, 2H); **RMN** ^{13}C (**75 MHz**, CDCl_3) δ : 176,1; 163,8; 133,1; 129,1; 128,1; 127,3; 126,1; 77,4; 55,2; 29,9 (MELHADO, *et. al*, 2011).



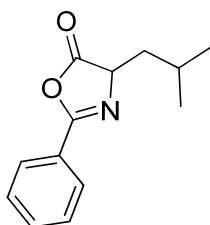
4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto (**1**) foi obtido como um sólido branco (0,191 g; 84%); **FF** (°C): 37,5 – 38,3 (lit: 39 – 40); **IV** (KBr, cm^{-1}): 3064, 2982, 2936, 2901, 1810, 1654, 1495, 1450, 1322, 1253, 1106; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,60-7,46 (m, 3H); 4,45 (q, 1H, $J = 7,8$ Hz); 1,58 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz); **RMN** ^{13}C (75 MHz) δ : 178,9; 161,6; 132,8; 128,8; 127,9; 125,8; 61,0; 16,9 (MELHADO *et. al.*, 2011).



4-isopropil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto (**13**) foi obtido como um sólido branco (0,231 g; 82%); **FF** (°C): 40,3 – 41,2 (lit: 41 – 45); **IV** (KBr, cm^{-1}): 2963, 2931, 2904, 2874, 1817, 1651, 151, 1457, 1296 ; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,03-8,00 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H); 7,51-46 (m, 2H); 4,31 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 2,45-2,34 (m, 1H); 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); 1,02 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 178,0; 161,9; 132,8; 129,0; 128,1; 126,2; 70,9; 31,5; 19,0; 17,8. (MELHADO, *et. al.*, 2011).



4-isobutil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto (**14**) foi obtido como um sólido branco (0,231 g; 82%); **FF** (°C): 51,9 – 52,3 (lit: 54 – 56); **IV** (KBr, cm^{-1}): 3071, 2960, 2874, 1819, 1654, 1578, 1495, 1320, 1043; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,60-7,46 (m, 3H); 4,42 (dd,

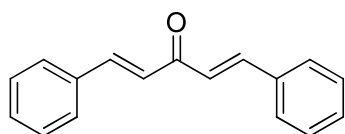
1H, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 8,7\text{ Hz}$); 2,13-2,02 (m, 1H); 1,89-1,80 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H); 1,05-1,027 (m, 6H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 179,1; 161,7; 132,9; 129,0; 128,8; 128,2; 127,3; 126,2; 64,1; 41,0; 25,4; 22,9; 22,3 (MELHADO, *et. al.*, 2011).

4.4. Métodos de preparação e caracterização de compostos α,β -insaturados

4.4.1. Preparação das dibenzilidenoacetonas (dbas) simétricas

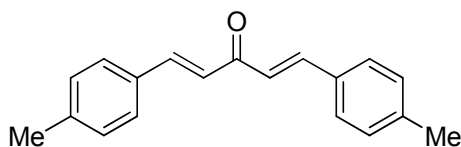
Em um erlenmeyer solubilizou-se NaOH (37,5 mmol) em 8 mL de água e 8 mL. Em seguida adicionou-se acetona (20,4 mmol) com aldeído (40,8 mmol) em agitação até o desaparecimento do aldeído, observado por CCD (eluente hexano/AcOEt 3:1, revelador UV). O precipitado formado foi filtrado e purificado por recristalização em etanol a quente (GOMES, 2011).

4.4.2. Caracterização das dbas



(1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona

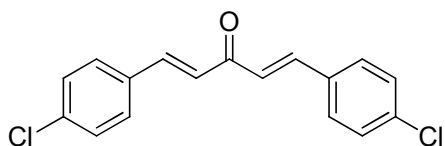
O produto (**4**) foi obtido como um sólido amarelo (3,91; 82%); **FF** ($^{\circ}\text{C}$): 102,8 – 103,5 (lit: 104 – 107); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3052, 3025, 1650, 1627, 1589, 1495, 1446, 1344, 1193; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7,73 (d, 2H, $J = 15,9\text{ Hz}$); 7,62-7,59 (m, 4H); 7,44-7,38 (m, 6H); 7,07 (d, 2H, $J = 15,9\text{ Hz}$); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 189,1; 143,5; 135,0; 130,7; 129,1; 128,57; 125,6 (GOMES, 2011).



(1E,4E)-1,5-dip-toluilpenta-1,4-dien-3-ona

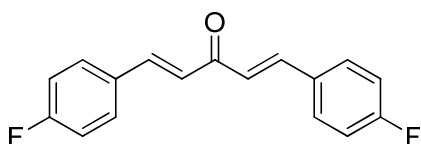
O produto (**15**) foi obtido como um sólido amarelo (3,69 g; 69%); **FF** ($^{\circ}\text{C}$): 176,4 – 177,1 (lit: 176 – 177); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3026, 2912, 1646, 1629, 1588, 1510, 1330, 1185; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7,71 (d, 2H, $J = 15,9\text{ Hz}$); 7,51-7,48 (m, 4H);

7,21-7,19 (m, 4H); 7,02 (d, 2H $J = 15,9$ Hz); 2,37 (s, 6H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 189,2; 143,3; 141,1; 132,3; 129,8; 128,6; 124,7; 21,7 (GOMES, 2011).



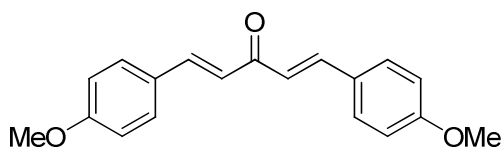
(1E,4E)-1,5-bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona

O produto (**16**) foi obtido como um sólido amarelo (4,00; 65%); **FF (°C)**: 190,1 – 191,4 (lit: 192 – 194); **IV (KBr, cm^{-1})**: 2963, 1647, 1626, 1588, 1489, 1405, 1337, 1188; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7,68 (d, 2H, $J = 15,9$ Hz); 7,55-7,53 (m, 8H); 7,03 (d, 2H, $J = 15,9$ Hz); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 188,6; 142,3; 136,7; 133,4; 129,8; 129,5; 125,9 (GOMES, 2011).



(1E,4E)-1,5-bis(4-fluorofenil)penta-1,4-dien-3-ona

O produto (**17**) foi obtido como um sólido amarelo (3,69; 67%); **FF (°C)**: 146,3 – 146,8 (lit: 150 – 152); **IV (KBr, cm^{-1})**: 3075, 3051, 1653, 1627, 1592, 1507, 1412, 1345, 1239, 1191, 1158, 984, 835; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7,67 (d, 2H, $J = 15,9$ Hz); 7,57-7,54 (m, 4H); 7,10-7,04 (m, 4H); 6,97 (d, 2H, $J = 15,9$ Hz); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 185,5; 164,12 (d, $J = 250,2$ Hz); 142,1; 131,1; 131,07; 130,4; 130,3; 125,1; 116,2 (d, $J = 22,5$ Hz) (GOMES, 2011).



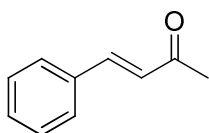
(1E,4E)-1,5-bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona

O produto (**18**) foi obtido como um sólido amarelo (4,018; 67%); **FF (°C)**: 123,2 – 124,5 (lit: 126 – 129); **IV (KBr, cm^{-1})**: 2960, 2840, 1654, 1629, 1598, 1510, 1419, 1240, 1176; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 7,71 (d, 2H, $J = 16,2$ Hz); 7,58-7,55 (m, 4H); 7,0-6,91 (m, 6H); 3,84 (s, 6H); **RMN ^{13}C (75 MHz)** δ : 189,0; 161,7; 142,8; 130,3; 127,8; 123,7; 114,6; 114,6, 55,6 (GOMES, 2011).

4.4.3. Preparação de enonas

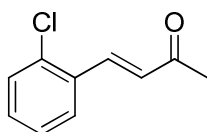
A uma solução de aldeído (40 mmol) em 8 mL de acetona (110 mmol) adicionou-se 4 mL de água e em seguida 1 mL de solução aquosa de NaOH (10%), gota a gota, a 0° C, por trinta minutos. A reação foi deixada à temperatura ambiente até desaparecer completamente o material de partida. O término da reação foi observado por CCD (eluente hexano/AcOEt de etila 95:5, revelador UV). A reação foi neutralizada com HCl 1 M e ajustada a pH 4 e então lavada com diclorometano. O solvente foi removido por destilação em um rotaevaporador e os resíduos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (eluente hexano/AcOEt).

4.4.4. Caracterização das enonas



(E)-4-fenilbut-3-en-2-ona

O produto (**19**) foi obtido como um sólido amarelo (3,85 g; 66%); **FF** (°C): 36,4 – 37,5 (lit: 38 – 40); **IV** (KBr, cm⁻¹): 3062, 3003, 1681, 1605, 1495, 1452, 1361, 1192, 985; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,53-7,48 (m, 3H); 7,39-7,38 (m, 3H); 6,71 (d, 7,85, *J* = 16,5 Hz); 2,37 (s, 3H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 198,5; 143,6; 134,6; 130,7; 129,1; 128,6; 128,4; 127,3; 27,7 (XUEFENG LI, *et al.*, 2010).



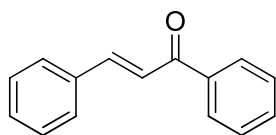
(E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-2-ona

O produto (**20**) foi obtido como um sólido amarelo (5,04 g; 70%); **FF** (°C): 36,5 – 37,2 (lit: 40 – 41); **IV** (KBr, cm⁻¹): 3061, 2003, 1693, 1671, 1608, 1588, 1470, 1442, 1358, 1257, 1178, 975; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 7,64-7,63 (m, 1H); 7,41-7,28 (m, 3H); 6,66 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz); 2,42 (s, 3H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 198,5; 139,3; 135,2; 131,4; 130,3; 129,7; 127,7; 127,3; 27,4; 27,3. (XUEFENG LI, *et al.*, 2010)

4.4.5. Preparação de chalconas

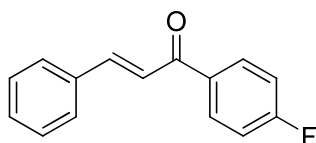
Em um balão de fundo redondo solubilizou-se NaOH (30 mmol) e adicionou-se acetofenona (30,6 mmol). A mistura reacional foi deixada em banho de gelo (0-5°C) em agitação por vinte minutos e em seguida acrescentou-se um equivalente do aldeído. A reação ficou sob agitação por quatro horas sendo monitorada por CCD (eluente: hex/AcOEt 7:3, revelador UV). Após completar a reação, o pH foi ajustado a 6-7 com HCl diluído e a extração foi feita com éter etílico, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido por destilação em um rotaevaporador. O resíduo foi purificado por recristalização em etanol.

4.4.6. Caracterização das chalconas



(E)-chalcona

O produto (**21**) foi obtido como um sólido amarelo (4,98 g; 81%); **FF (°C)**: 52,2 – 52,7 (lit: 50 – 53); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3059, 3025, 1661, 1605, 1575, 1495, 1447, 1339, 1311, 1286, 1218, 1015, 995, 976; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,06-8,01 (m, 2H), 7,86-7,81 (1H, d, $J = 15$ Hz); 7,68-7,64 (m, 2H); 7,60-7,51 (m, 4H); 7,44-7,42 (m, 3H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 190,7; 145,0; 138,4; 135,1; 132,9; 130,7; 128,8; 128,7; 122,4 (SARMA, SUBHA e RAO, 2010).

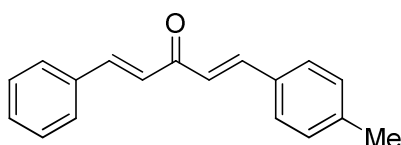


(E)-1-(4-fluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona

O produto (**22**) foi obtido como um sólido amarelo (270 mg; 63%); **FF (°C)**: 75,1-75,6 (lit: 77 – 79); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,05-8,03 (m, 2H); 7,86-7,81 (d, 1H, $J = 15$ Hz); 7,68-7,64 (m, 2H); 7,60-7,58 (m, 2H); 7,54-7,52 (m, 2H); 7,44-7,42 (m, 2H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 188,8; 167,3-163,9 (d, $^1J = 252,0$ Hz); 145,0; 134,8; 134,5; 131,2; 131,0; 130,6; 129,0; 128,5; 121,6; 115,7 (d, $^3J = 21,8$ Hz) (SARMA, SUBHA e RAO, 2010).

4.4.7. Preparação e caracterização da dibenzilidenoacetona assimétrica

Em um erlenmeyer solubilizou-se NaOH (9,18 mmol) em 2 mL de água, seguida da adição de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (5,1 mmol) com *p*-tolualdeído (5,1 mmol) sob agitação até o desaparecimento do material de partida, observado por CCD (eluente hexano/AcOEt 3:1, revelador UV). O precipitado formado foi filtrado e purificado por recristalização em etanol (GOMES, 2011).



(1E,4E)-1-fenil-5-p-toluidipenta-1,4-dien-3-ona

O produto (**23**) foi obtido como um sólido amarelo (463 mg; 47%); **FF (°C)**: 104,6 – 105,0 (lit: 110 – 111); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3060, 3027, 1669, 1646, 1620, 1585, 1494, 1446, 1337, 1182, 1096, 995; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 7,77 (d, 2H, *J* = 2,1Hz); 7,72-7,63 (m, 2H); 7,61-7,54 (m, 2H); 7,51-7,41 (m, 3H); 7,24-7,09 (m, 2H); 7,05 (d, 2H, *J* = 11,7 Hz); 2,34 (s, 3H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 189,1; 143,5; 143,2; 141,2; 135,1; 132,3; 130,6; 129,9; 129,1; 128,6; 128,5 (GOMES, 2011).

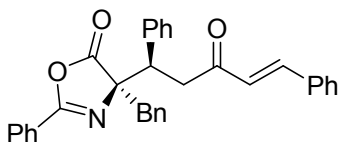
4.5. Preparação e caracterização dos adutos de Michael

4.5.1. Preparação dos adutos de Michael

Em um frasco contendo peneira molecular 4A, previamente flambado e sob atmosfera inerte de N₂, adicionou-se azalactona (0,2 mmol) com ácido canforsulfônico (7 mol%) e tolueno (1 mL). Em outro frasco solubilizou-se a enona (0,21 mmol) e então esta solução foi canulada à primeira solução. A mistura ausente de agitações mecânicas foi mantida em temperatura ambiente e sob atmosfera de N₂ por 48 horas e monitorada por CCD (eluente hexano/éter 3:1, revelador UV). A solução foi extraída com acetato de etila e solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido por destilação em um rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente hexano/éter 3:1)

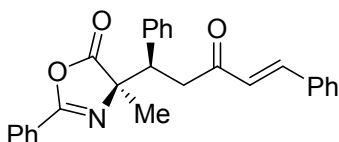
4.5.2. Caracterização dos adutos de Michael

A razão diastereoisomérica (rd) foi obtida pela análise de ^1H RMN do bruto da reação (> 20:1 *anti/syn*).



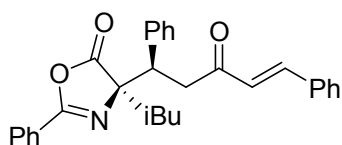
(+/-)-(R)-4-benzil-4-((R,E)-3-oxo-1,5-difenilpent-4-enil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **6** foi obtido como um líquido viscoso amarelo (112,0 mg, 77 %); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3031, 2925, 1815, 1654, 1610, 1495, 1451, 1292, 1094; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,75-7,72 (m, 2H); 7,55-7,52 (m, 3H); 7,40-7,39 (m, 6H); 7,31-7,28 (m, 2H); 7,28-7,15 (m, 9H); 6,73 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,17 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 5,7$ Hz); 3,54-3,51 (m, 2H); 3,38 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz); 3,25 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz); **RMN** ^{13}C (**75 MHz**, CDCl_3) δ : 197,5; 178,0; 160,8; 143,2; 138,6; 134,6; 134,4; 132,7; 130,8; 130,5; 129,5; 129,1; 128,8; 128,5; 128,4; 128,3; 127,9; 127,8; 127,4; 126,2; 125,9; 78,6; 47,3; 42,3; 42,2; **EMAR**: calcd para $[\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_3]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 486,2069; encontrado 486,2080.



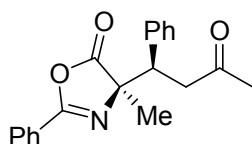
(+/-)-(R)-4-metil-4-((R,E)-3-oxo-1,5-difenilpent-4-enil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **25** foi obtido como um líquido viscoso marrom (98,1 mg, 80 %); **IV** (**KBr**, cm^{-1}): 3030, 2931, 1821, 1654, 1610, 1577, 1494, 1450, 1293, 1004; **RMN** ^1H (**300 MHz**, CDCl_3) δ : 7,92-7,89 (m, 2H); 7,57-7,44 (m, 9H); 7,40-7,12 (m, 5H); 6,70 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 3,96 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 3,42 (d, 2H, 6,9 Hz); 1,62 (s, 3H); **RMN** ^{13}C (**75 MHz**, CDCl_3) δ : 197,5; 179,6; 160,7; 143,1; 138,5; 134,6; 132,9; 130,8; 129,3; 129,1; 128,9; 128,5; 128,4; 128,1; 127,8; 126,2; 73,2; 47,4; 41,6; 22,7; **EMAR**: calcd para $[\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_3]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 410,1756; encontrado 410,1801.



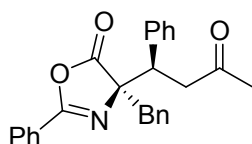
(+/-)-(R)-4-isobutil-4-((R,E)-3-oxo-1,5-difenilpent-4-enil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **26** foi obtido como um líquido viscoso amarelo (100,1 mg, 74 %); **IV (KBr, cm^{-1}):** 3032, 2950, 2925, 1810, 1653, 1616, 1495, 1451, 1291; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 7,92-7,90 (m, 2H); 7,58-7,45 (m, 8H); 7,39-7,37 (m, 3H); 7,21-7,12 (m, 5H); 6,67 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 3,91 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 5,1$ Hz); 3,42-3,38 (m, 2H); 2,09 (dd, 1H, $J = 13,8$ Hz, $J = 6,3$ Hz); 1,96 (dd, 1H, $J = 13,8$ Hz, $J = 6,0$ Hz); 1,59-1,51 (m, 1H); 0,90-0,86 (m, 6H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :** 197,6; 179,5; 160,7; 143,1; 138,2; 134,6; 132,9; 130,7; 129,5; 129,1; 129,0; 128,5; 128,3; 128,1; 127,8; 126,3; 126,1; 77,2; 48,3; 44,6; 42,0; 25,5; 24,1; 23,8; **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_3]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 452,2226; encontrado 452,2198.



(+/-)-(R)-4-metil-4-((R)-3-oxo-1-fenilbutil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

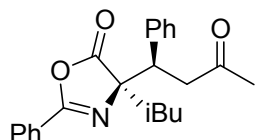
O produto **24** foi obtido como um sólido rosa (57,8 mg, 60%); **FF ($^{\circ}\text{C}$):** 88,5 – 89,4; **IV (KBr, cm^{-1}):** 3033, 2962, 1823, 1810, 1719, 1651, 1600, 1492, 1453 1284, 1096; **RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ :** 7,88-7,87 (m, 2H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,46-7,44 (m, 2H); 7,18-7,14 (m, 5H); 3,79 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 6,0$ Hz); 3,17-3,16 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz) δ :** 206,2; 179,5; 160,6; 138,2; 132,9; 132,5; 129,2; 128,9; 128,4; 128,0; 127,8; 125,9; 72,9; 47,1; 44,1; 30,7; 22,5; **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 322,1443; encontrado 322,1462.



(+/-)-(R)-4-benzil-4-((R)-3-oxo-1-fenilbutil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

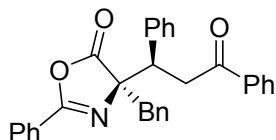
O produto **27** foi obtido como um sólido branco (73,8 mg, 62%); **IV (KBr, cm^{-1}):** 3034, 2981, 1828, 1677, 1649, 1596, 1579, 1493, 1450, 1295; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 7,71-7,69 (m, 2H); 7,54-7,51 (m, 1H); 7,49-7,36 (m, 2H); 7,23-7,12 (m, 10H); 3,98 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 5,7$ Hz); 3,32-3,16 (m, 4H); 2,11 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz,**

CDCl₃) δ : 206,0; 177,8; 160,5; 138,1; 134,0; 132,5; 130,2; 129,2; 128,6; 128,2; 128,1; 127,7; 127,6; 127,2; 125,6; 78,1; 46,8; 44,6; 41,9; 30,6; **EMAR**: calcd para [C₂₆H₂₃NO₃]⁺ ([M+H]⁺): m/z 398,1756; encontrado 398,1768.



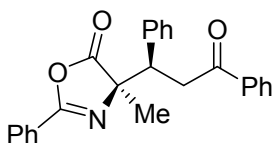
(+/-)-(R)-4-isobutil-4-((R)-3-oxo-1-fenilbutil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **28** foi obtido como um sólido branco (58,8 mg, 54%); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3030, 2958, 1816, 1720, 1684, 1652, 1600, 1494, 1450, 1291, 1093; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 7,90-7,87 (m, 2H); 7,60-7,55 (m, 1H); 7,50-7,45 (m, 2H); 7,15 (m, 5H), 3,74 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 6,0$ Hz); 3,17-3,14 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,00 (dd, 1H, $J = 13,8$ Hz, $J = 6,3$ Hz); 1,90 (dd, 1H, $J = 13,8$ Hz, $J = 6,0$ Hz); 1,56-1,47 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 6H); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 206,1; 179,3; 160,4; 137,8; 132,6; 129,2; 128,8; 128,1; 127,8; 127,6; 125,8; 76,7; 47,9; 44,4; 44,3; 30,5; 25,3; 23,9; 23,6; **EMAR**: calcd para [C₂₃H₂₅NO₃]⁺ ([M+H]⁺): m/z 364,1913; encontrado 364,1935.



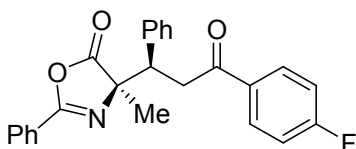
(+/-)-(R)-4-benzil-4-((R)-3-oxo-1,3-difenilpropil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **29** foi obtido como um sólido branco (84,0 mg, 61%); **IV (KBr, cm⁻¹)**: 3030, 2924, 1817, 1685, 1650, 1598, 1578, 1450, 1292; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,00-7,97 (m, 2H); 7,73-7,71 (m, 2H); 7,59-7,39 (m, 7H); 7,36-7,13 (m, 8H); 4,27-4,23 (m, 1H); 3,84-3,82 (m, 2H); 3,37 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,25 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 197,7; 178,1; 160,8; 138,8; 137,1; 134,4; 133,4; 132,6; 130,5; 129,5; 128,83; 128,8; 128,33; 128,31; 127,9; 127,7; 127,4; 125,9; 78,7; 47,1; 42,3; 40,0; 30,6; **EMAR**: calcd para [C₃₁H₂₅NO₃]⁺ ([M+H]⁺): m/z 460,1913; encontrado 460,1958.



(+/-)-(R)-4-metil-4-((R)-3-oxo-1,3-difenilpropil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto **30** foi obtido como um sólido branco (63,2 mg, 55%); **IV (KBr, cm^{-1}):** 3034, 2982, 1828, 1677, 1650, 1595, 1579, 1493, 1295, 1223; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 7,98-7,90 (m, 5H); 7,58-7,43 (m, 6H); 7,25-7,11 (m, 4H); 4,06 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 5,7$ Hz); 3,76-3,73 (m, 2H); 1,63 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :** 197,8; 179,6; 160,6; 138,6; 137,1; 133,3; 132,8; 129,2; 128,9; 128,8; 128,3; 128,2; 128,1; 127,7; 126,0; 73,2; 47,2; 39,3; 22,7; **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 384,1600; encontrado 384,1617.



(+/-)-(R)-4-((R)-3-(4-fluorofenil)-3-oxo-1-fenilpropil)-4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona

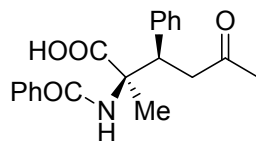
O produto **31** foi obtido como um sólido branco (63,8 mg, 53 %); **IV (KBr, cm^{-1}):** 3033, 2927, 1821, 1679, 1651, 1596, 1493, 1452, 1291; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :** 8,01-7,97 (m, 2H); 7,92-7,89 (m, 2H); 7,60-7,55 (m, 1H); 7,50-7,44 (m, 2H); 7,23-7,21 (m, 2H); 7,15-7,09 (m, 5H); 4,04 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 3,73-3,69 (m, 2H); 1,62 (s, 3H); **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :** 196,2; 179,6; 166,0 (d, $J = 253,5$ Hz); 160,8; 138,6; 133,6; 133,5; 132,9; 131,0; 130,9; 129,2; 129,0; 128,1; 127,8; 126,0; 115,9 (d, $J = 21,7$ Hz); 73,2; 47,3; 39,2; 22,8; **EMAR:** calcd para $[\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NFO}_3]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): m/z 402,1505; encontrado 402,1529.

4.6. Preparação e caracterização do aduto de Michael hidrolisado **32**

4.6.1 Preparação

Em um balão de fundo redondo pesou-se 50 mg do aduto de Michael **24** e em seguida adicionou-se 7 mL de acetonitrila. Em seguida adicionou-se 15 gotas de HCl 1 mol.L⁻¹ sob agitação por 40 minutos. A reação foi mantida em agitação magnética por uma hora e o produto **32** foi isolado após simples remoção dos voláteis em rendimento quantitativo.

4.6.1 Caracterização



O produto **32** foi obtido como um sólido levemente roxo (50 mg; rendimento quantitativo; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,73-7,70 (m, 1H); 7,53-7,24 (m, 10H); 4,10 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz); 3,41 (1H, $J = 17,7$ Hz, $J = 4,5$ Hz); 3,26 (1H, $J = 17,7$ Hz, $J = 9,3$ Hz); 2,07 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 205,4; 131,3; 129,5; 128,3; 128,9; 127,1; 127,0; 46,0; 44,4; 19,9.

5. Conclusão

Neste trabalho apresentamos a preparação regio- e estereosseletiva de adutos de Michael oriundo da reação entre derivados de azalactonas e enonas. Os produtos obtidos, após simples etapa de hidrólise, são derivados de aminoácidos não proteinogênicos, importantes como blocos construtores em síntese orgânica e também em química medicinal.

Ressaltamos que todos os intermediários azalactônicos e enonas foram obtidos a partir de materiais de partida simples e, principalmente, nenhuma etapa de purificação por coluna cromatográfica foi necessária. Isso, na verdade, viabiliza um aumento de escala, minimizando a geração de resíduos.

A metodologia adotada consistiu no emprego de um organocatalisador, no caso (+/-)-ACS, que em apenas 7 mol% conduziu aos produtos de Michael com rendimentos de moderados a bons (53 a 80 %) e em alto controle da régio- e diastereosseletividade (apenas aduto de adição 1,4 e > 20:1 rd). Ainda, pelo nosso conhecimento, esta metodologia consiste no primeiro exemplo onde um ácido de Brønsted catalisa uma reação diastereosseletiva de dessimetração entre dba e azalactonas (ÁVILA, *et. al*, 2013).

Uma proposta de ciclo catalítico foi apresentada, onde um par iônico entre azalactona e o contra-ânion do ACS seria o responsável pela seletividade observada e explica a estereoquímica obtida no aduto de Michael. Cálculos em níveis DFT, experimentos envolvendo RMN e estudos por espectrometria de massas estão em andamento com o intuito de suportar este mecanismo.

6. Referências

- ALEXAKIS, A. Why Organocatalysis? **Chimia**, 2007, v. 61(5), p. 212.
- AMARANTE, G. W.; COELHO, F. Reações de organocatálise com aminas quirais: aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. **Quím. Nova**, 2009, v. 32, p. 469-481.
- ÁVILA, E. P.; AMARANTE, G. W. Recent advances in Asymmetric Counteranion-directed Catalysis (ACDC). **ChemCatChem**, 2012, v. 4, p. 1713-1721.
- ÁVILA, E. P.; DE MELLO, A. C.; DINIZ, R.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Highly Diastereoselective Michael-Type Addition of Azlactones to Enones. **Eur. J. Org. Chem.**, 2013, v. 10, p. 1881-1883.
- AKIYAMA, T.; YAMANAKA, M.; ITOH, J.; FUCHIBE, K. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Mannich-Type Reaction. **J. Am. Chem. Soc.**, 2007, v. 129, p. 6756-6764.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and synthesis**, 4th edition, 2001, New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, p.1.
- CLAYDEN, J.; GREEVS, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **ORGANIC CHEMISTRY**, 2001, Oxford University Press, p. 157,234,237,238.
- GOMES, P. R. Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Fenilhidrazonas Derivadas da Curcumina. **Dissertação de Mestrado**, UFJF, 2011.
- JØRGENSEN, K. A.; JIANG, H.; PAIXÃO, M. W.; MONGE, D. Acyl Phosphonates: Good Hydrogen Bond Acceptors and Ester/Amide Equivalents in Asymmetric Organocatalysis. **J. Am. Chem. Soc.**, 2010, v. 132, p. 2775-2783.

LI, X.; LI, L.; TANG, Y.; ZHONG, L.; CUN, L.; ZHU, J.; LIAO, J.; DENG, J. Chemoselective Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Ketones Catalyzed by Rhodium Amido Complexes in Aqueous Media. **J. Org. Chem.**, 2010, v. 75, p. 2981-2988.

LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **J. Am. Chem. Soc.**, 2000, v. 122, p. 2395-2396.

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

MELHADO, A. D.; AMARANTE, G. W.; WANG, Z. J.; LUPARIA, M.; TOSTE, F. D. Gold(I)-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition and Mannich Reactions of Azlactones. **J. Am. Chem. Soc.**, 2011, v. 133, p. 3517-3527.

SARMA, K. N.; SUBHA, M. C. S.; RAO, K. C. A Facial Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Pyrazole Derivatives Carrying Indole. **E-Journal of Chemistry**, 2010, v. 7(3), 745-750.

SCHAUS, S. E.; McDOUGAL, N. T. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reactions Catalyzed by Chiral Brønsted Acids. **J. Am. Chem. Soc.**, 2003, v. 125, 12094-12095.

TAYLOR, M. S.; JACOBSEN, E. N. Asymmetric Catalysis by Chiral Hydrogen Bond Donors. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 2006, v. 45, p. 1520–1543.

URAGUCHI, D.; TERADA, M. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. **J. Am. Chem. Soc.**, 2004, v. 126, p. 5356-5357.

URAGUCHI, D.; YOSHIOKA, K.; UEKI, Y.; OOI, T. Highly Regio-, Diastereo-, and Enantioselective 1,6- and 1,8-Additions of Azlactones to Di- and Trienyl N-Acylpyrroles. **J. Am. Chem. Soc.**, 2012, v. 134, p. 19370-19373.

URAGUCHI, D.; UEKI, Y.; OOI, T. Chiral Tetraaminophosphonium Carboxylate Catalyzed Direct Mannich-Type Reaction. **J. Am. Chem. Soc.**, 2008, v. 130, p. 14088-14089.

URAGUCHI, D.; ASAI, Y.; SETO, Y.; OOI, T. Asymmetric Synthesis of α,α -Disubstituted α -Amino Acids via Enantioselective Alkylation of Azlactones under Biphasic Conditions Using *P*-Spiro Chiral Tetraaminophosphonium Salts as a Phase-Transfer Catalyst. **Synlett**, 2009, n. 4, p. 658-660.

WALSH, P. J., KOZLOWSKI, M. C., Eds.; **Fundamentals of Asymmetric Catalysis**, 2009, Wiley-VCH: University Science Books.

WEBER, M.; JAUTZE, S.; FREY, W.; PETERS, R. Bispalladacycle-Catalyzed Brønsted Acid/Base-Promoted Asymmetric Tandem Azlactone Formation – Michael Addition. **J. Am. Chem. Soc.**, 2010, v. 132, p. 12222-12225.

WEBER, M.; FREY, W.; PETERS, R. Catalytic Asymmetric Synthesis of Functionalized α,α -Disubstituted α -Amino Acid Derivatives from Racemic Unprotected α -Amino Acids via In-Situ Generated Azlactones. **Adv. Synth. Catal.** 2012, v. 354, p. 1443–1449.

WEBER, M.; JAUTZE, S.; FREY, W.; PETERS, R. Bispalladacycle Catalyzed Michael Addition of *In-Situ* Formed Azlactones to Enones. **Chem. Eur. J.**, 2012, v. 18, p. 14792–14804.

WEBER, M.; PETERS, R. Pd(II)-Catalyzed Regio-, Enantio- and Diastereoselective 1,4-Addition of Azlactones Formed In-Situ From Racemic Unprotected Amino Acids and Acetic Anhydride. **J. Org. Chem.**, 2012, v. 77, p. 10846-10855.

ANEXO

7. SEÇÃO DE ESPECTROS

7.1- Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e IV dos aminoácidos benzoilados.

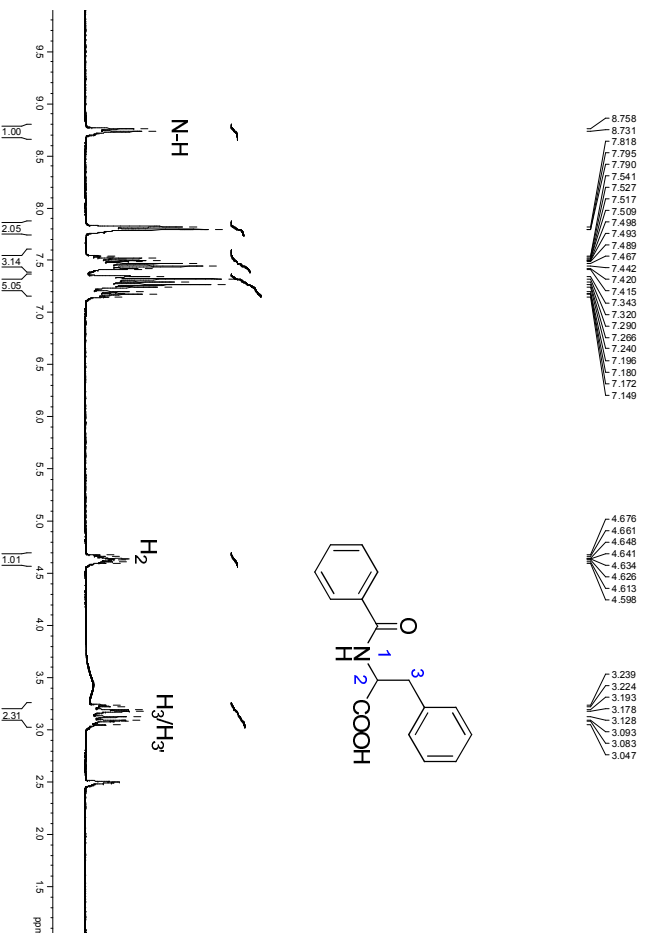


Figura 31 – Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 300 MHz) do composto 7

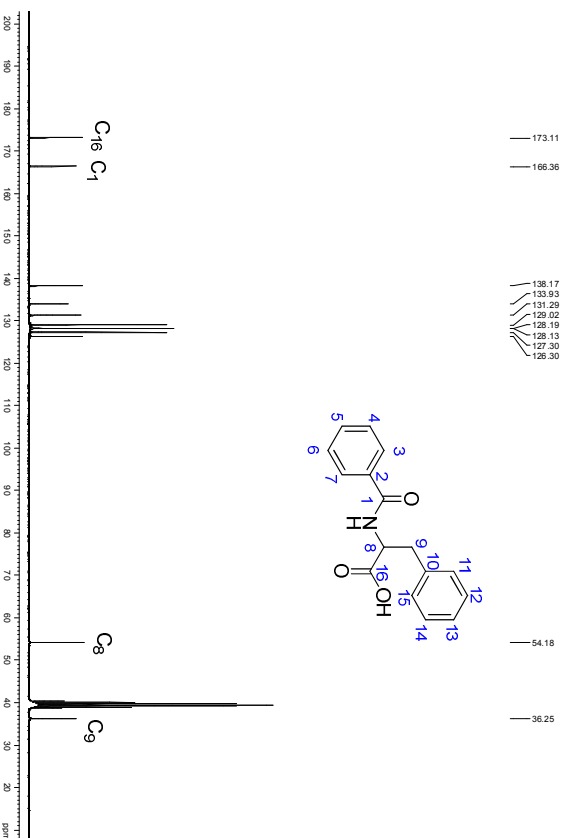


Figura 32 – Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 75 MHz) do composto 7

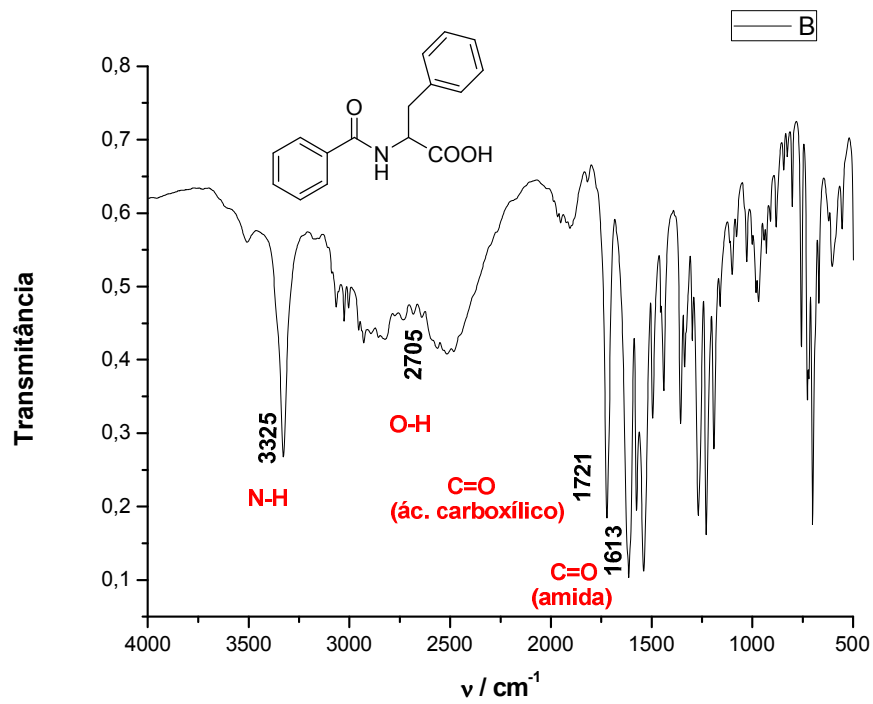


Figura 33 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 7

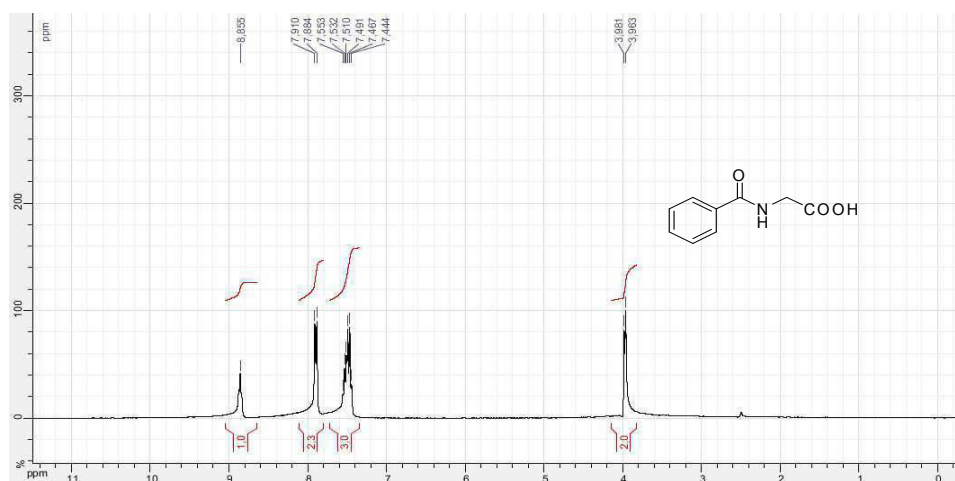


Figura 34 – Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$; 300 MHz) do composto 8

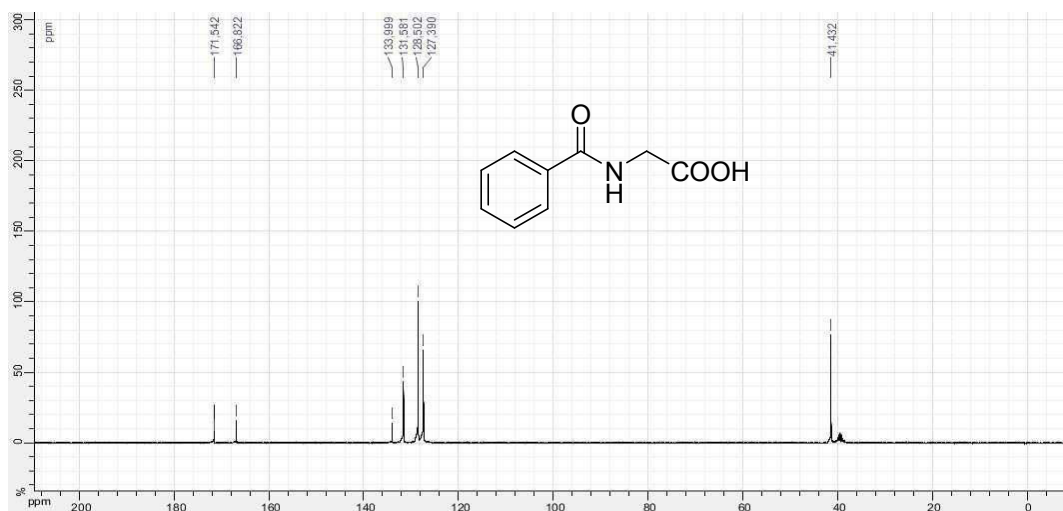


Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) do composto **8**

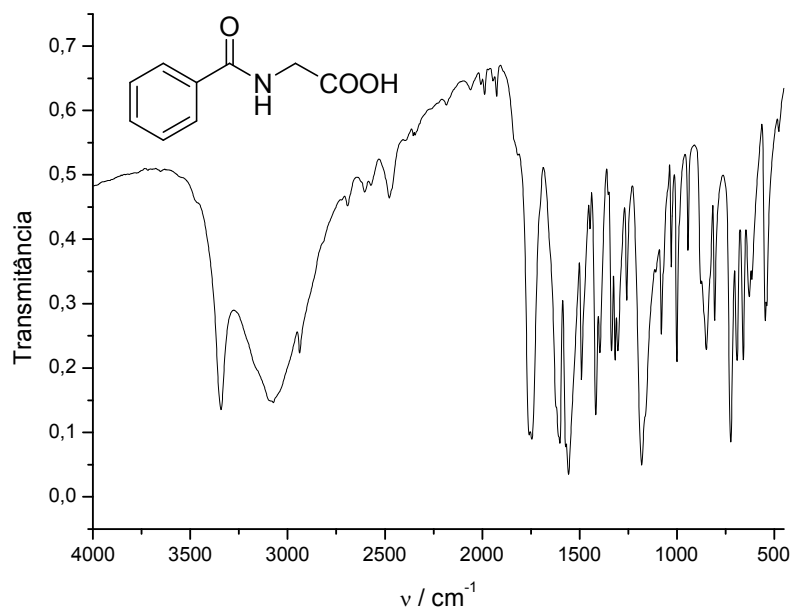


Figura 36 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **8**

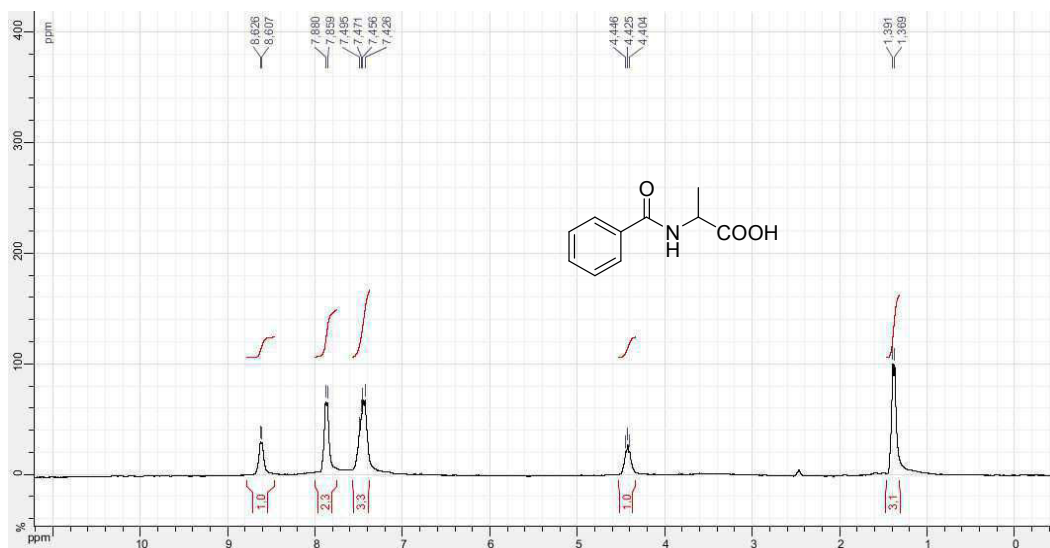


Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$; 300 MHz) do composto **9**

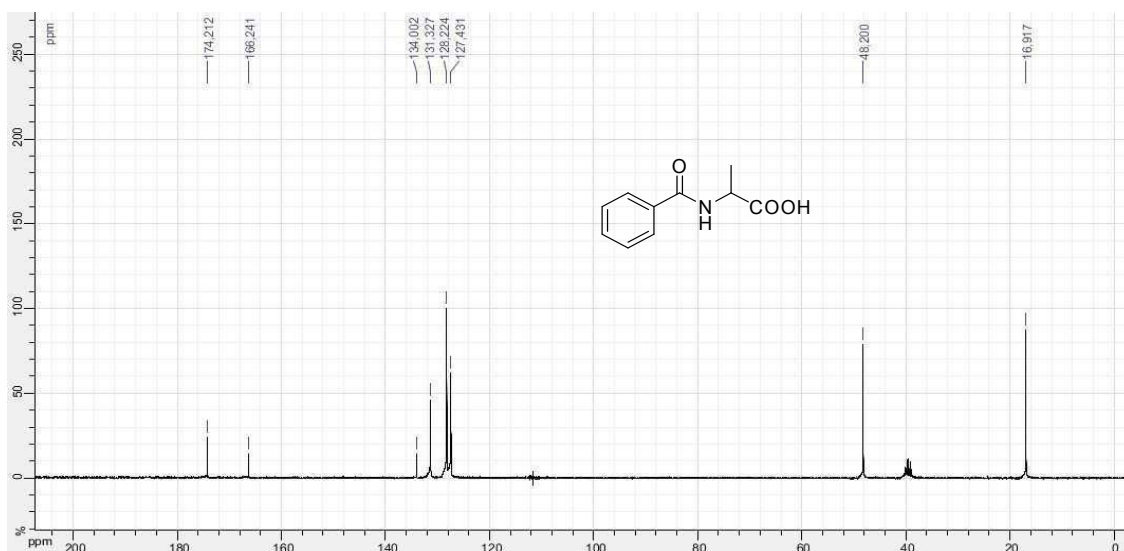


Figura 38 – Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$; 75 MHz) do composto **9**

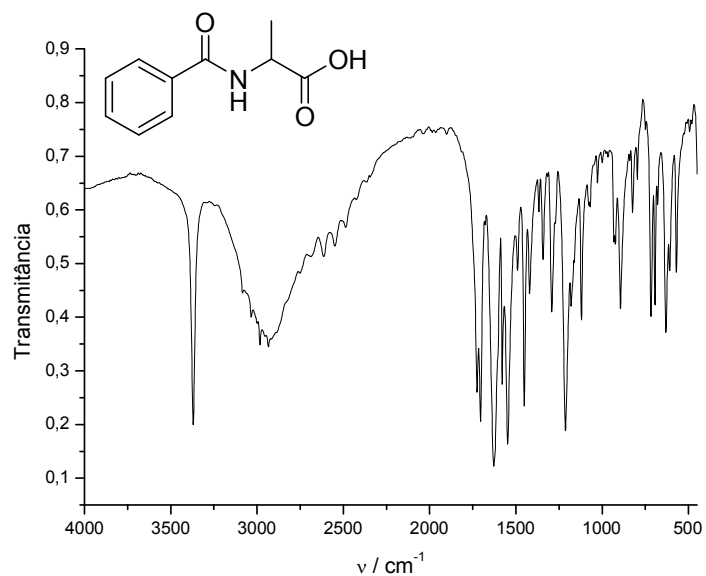


Figura 39 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **9**

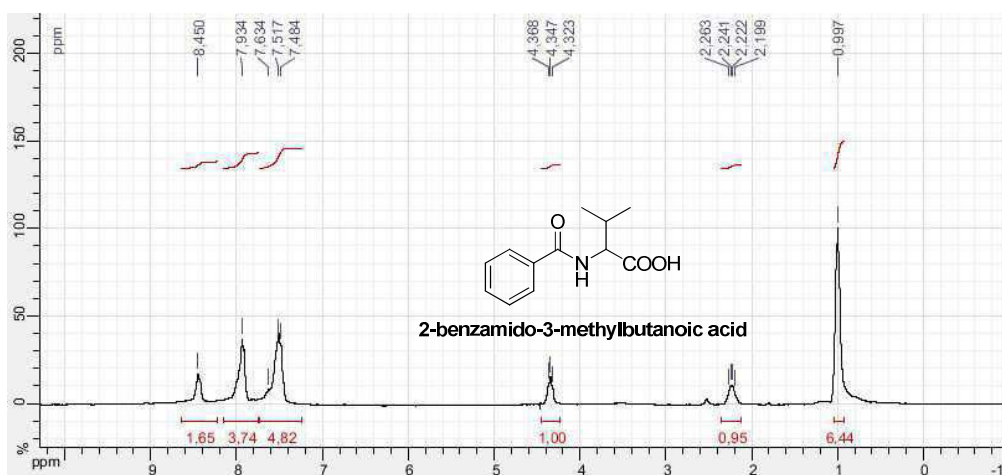


Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$; 300 MHz) do composto **10**

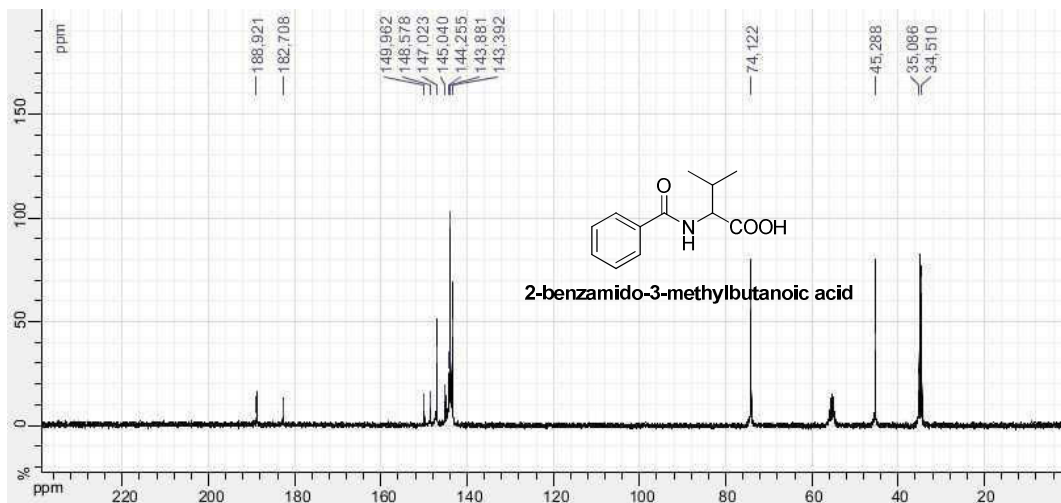


Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$; 75 MHz) do composto **10**

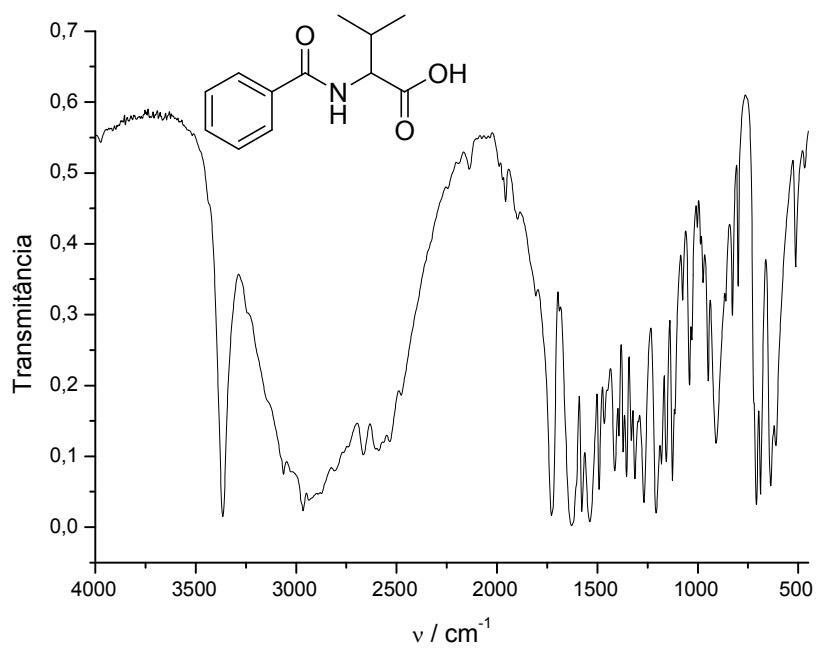


Figura 42 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **10**

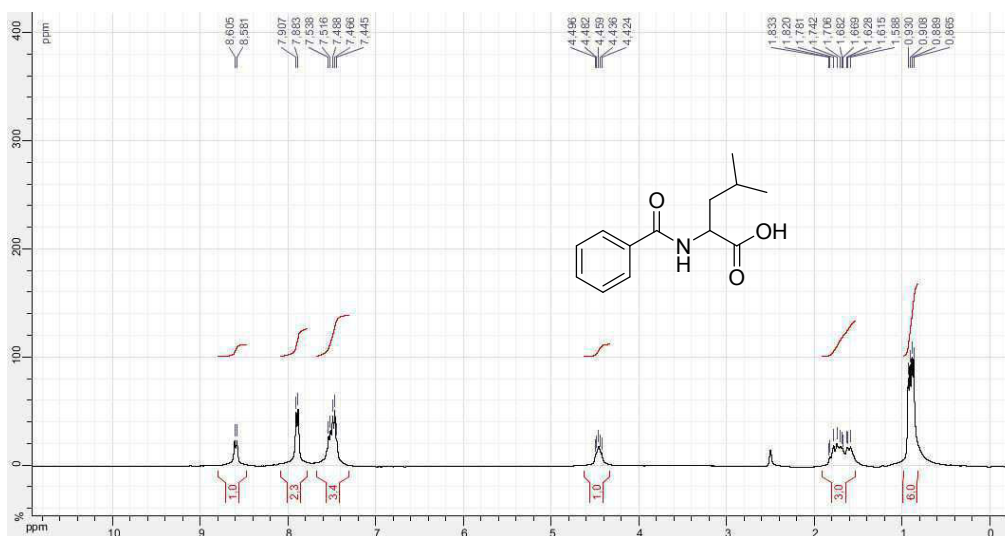


Figura 43 – Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) do composto **11**

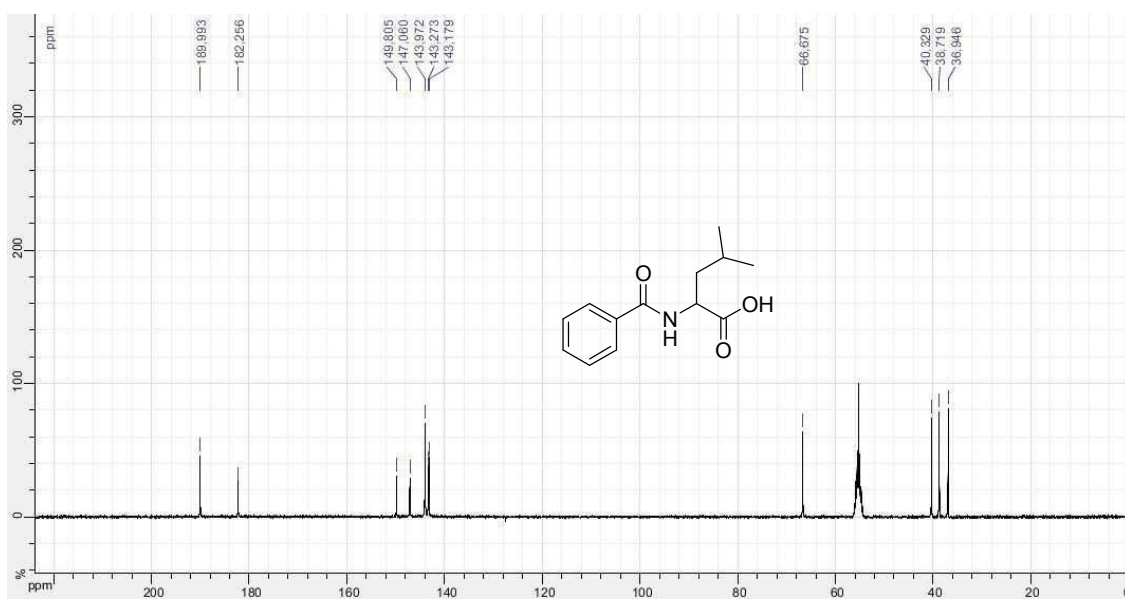


Figura 44 – Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) do composto **11**

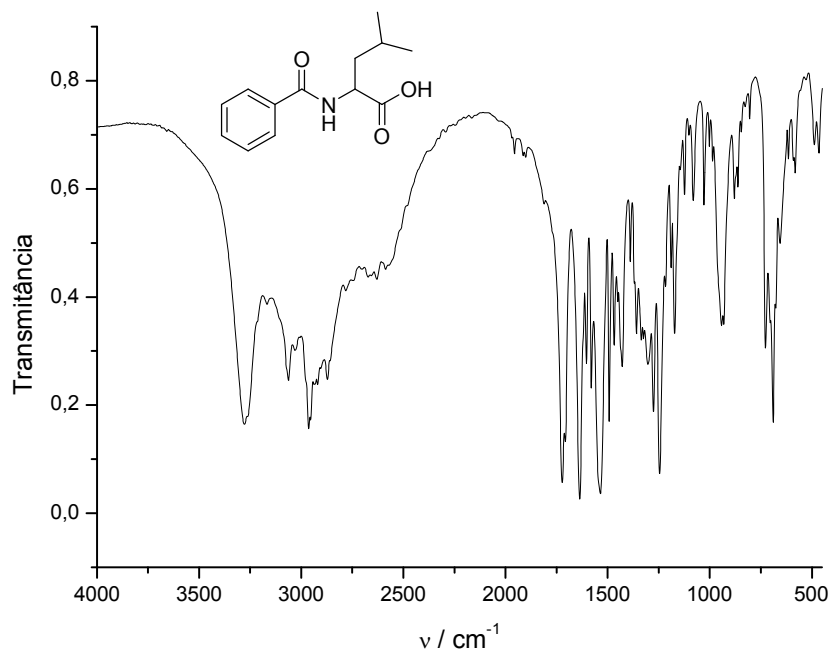


Figura 45 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **11**

7.2- Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e IV das azalactonas

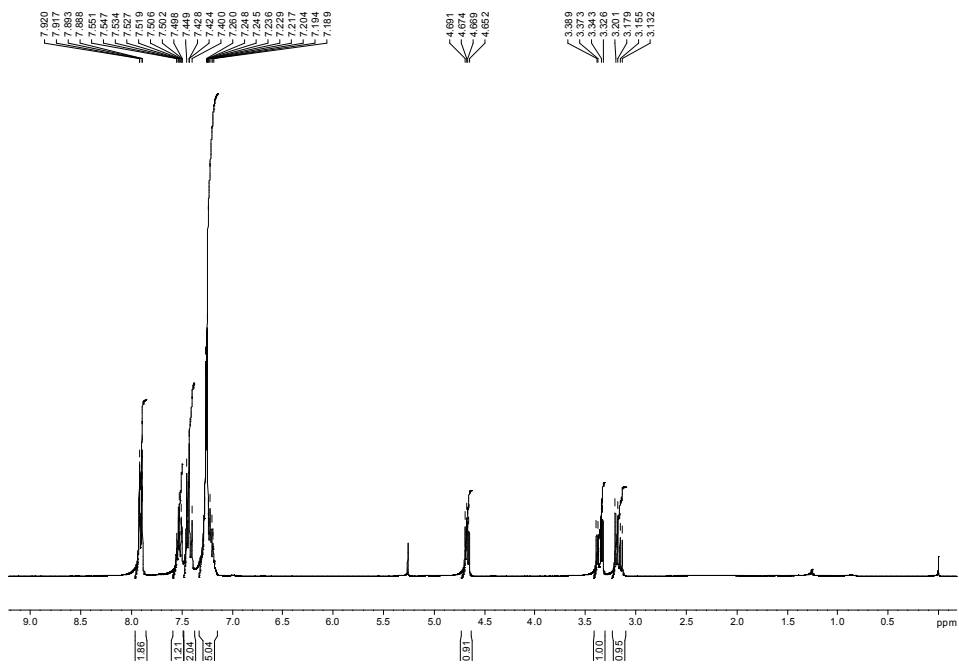


Figura 46 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **5**

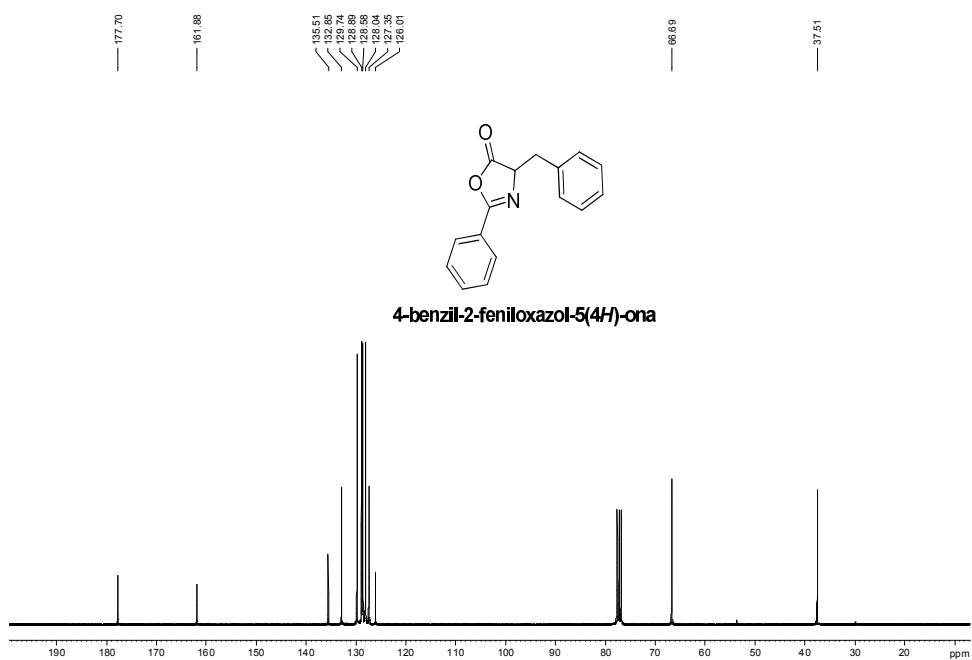


Figura 47 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **5**

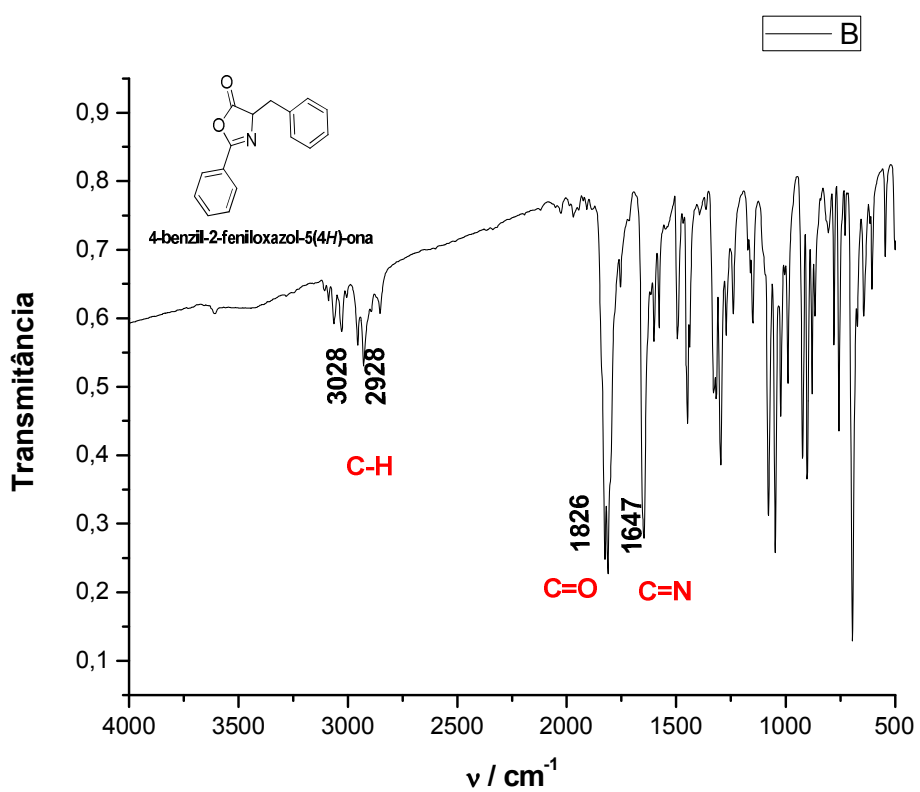


Figura 48 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **5**

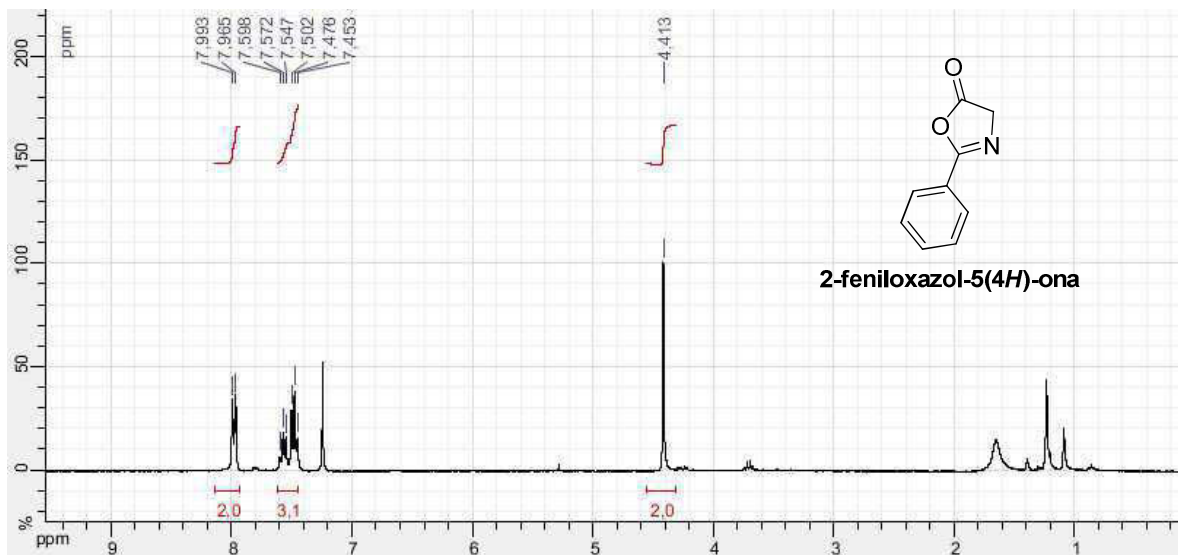


Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **12**

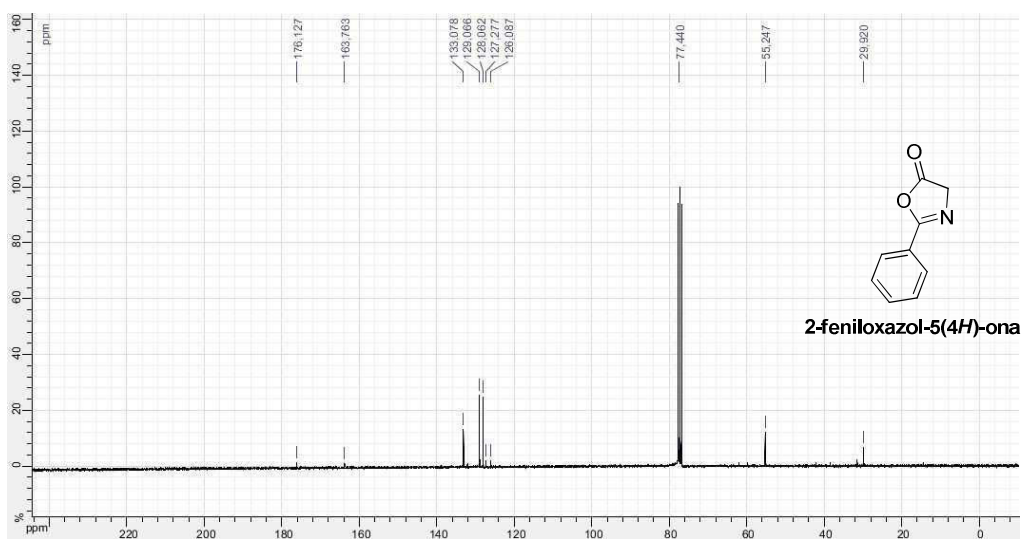


Figura 50 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **12**

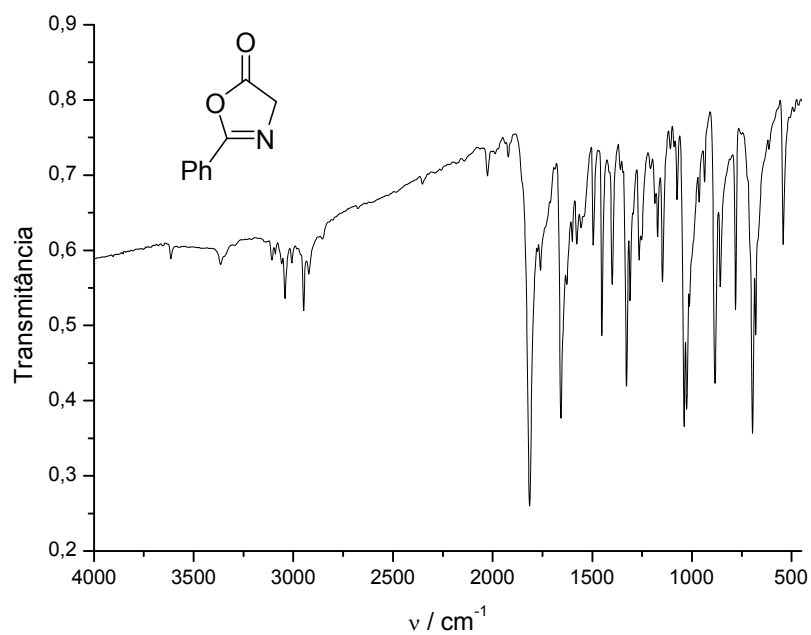


Figura 51 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **12**

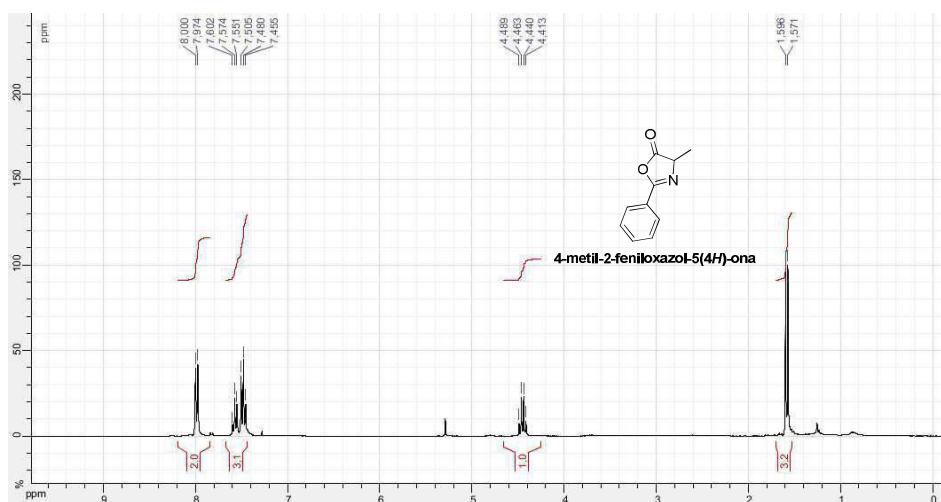


Figura 52 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **1**

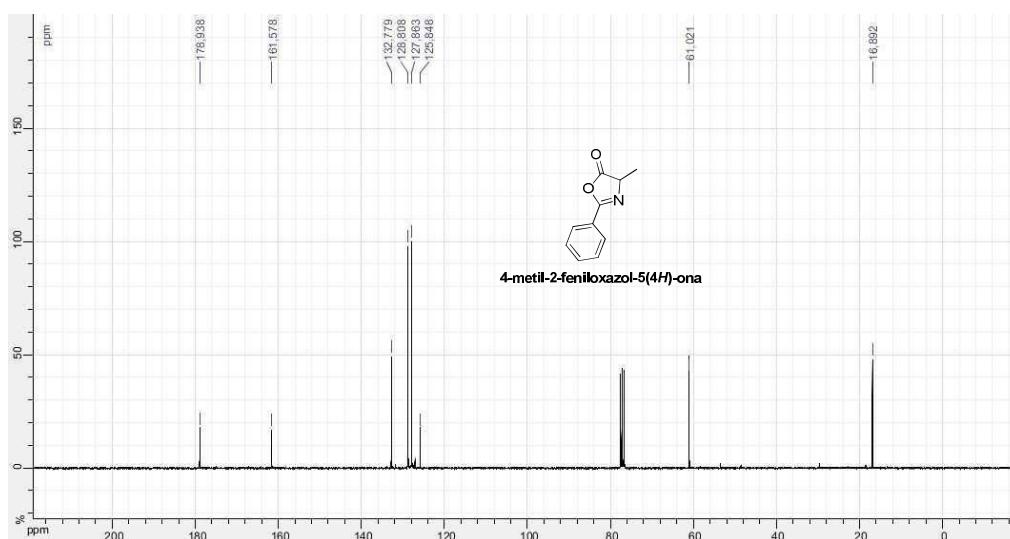


Figura 53 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **1**

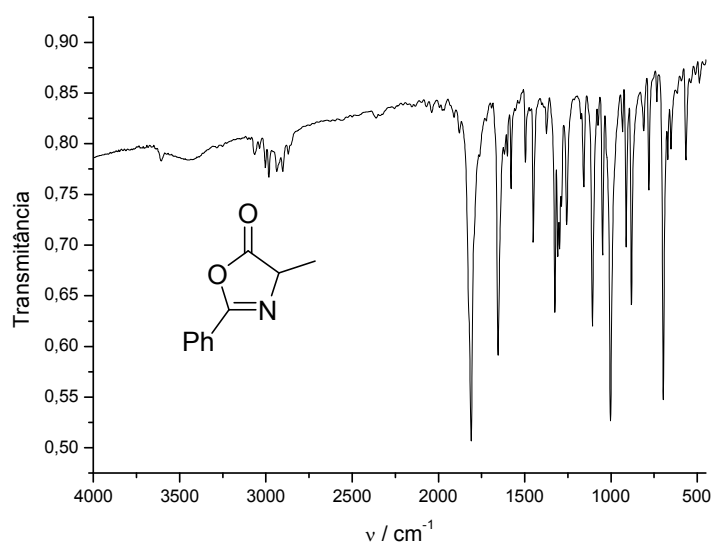


Figura 54 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **1**

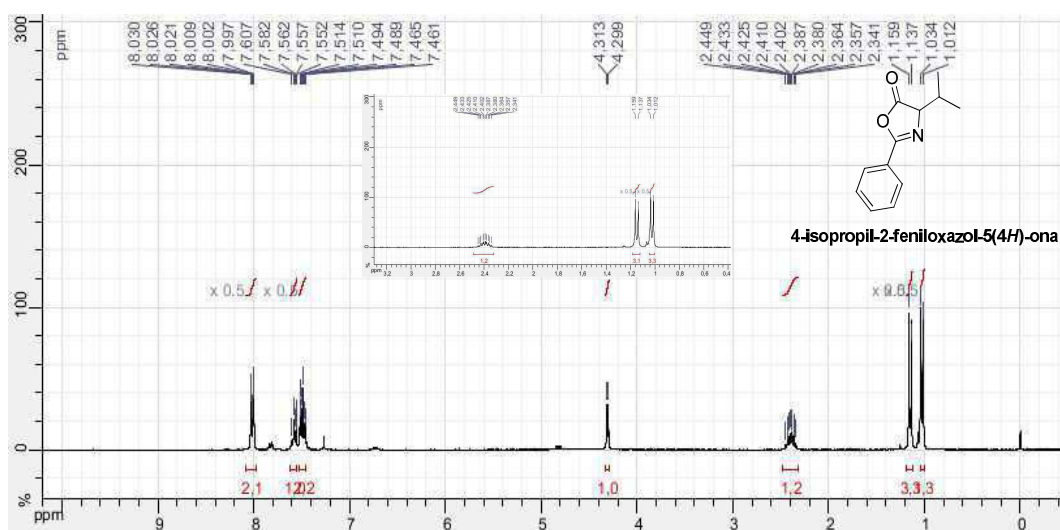


Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **13**

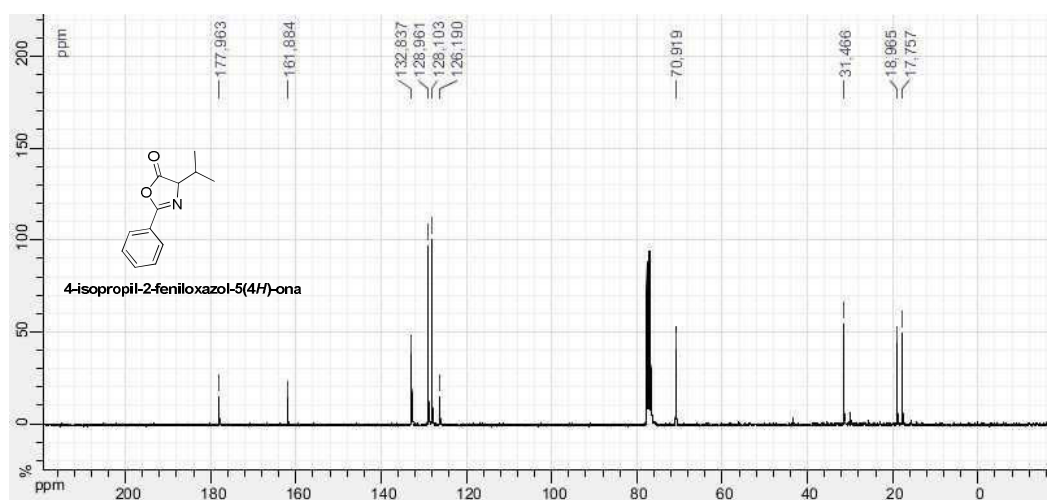


Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **13**

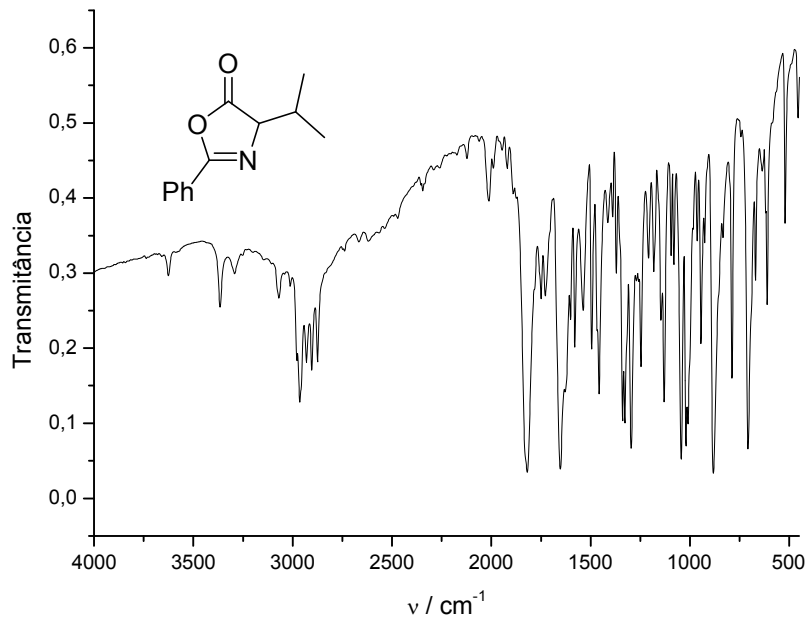


Figura 57 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **13**

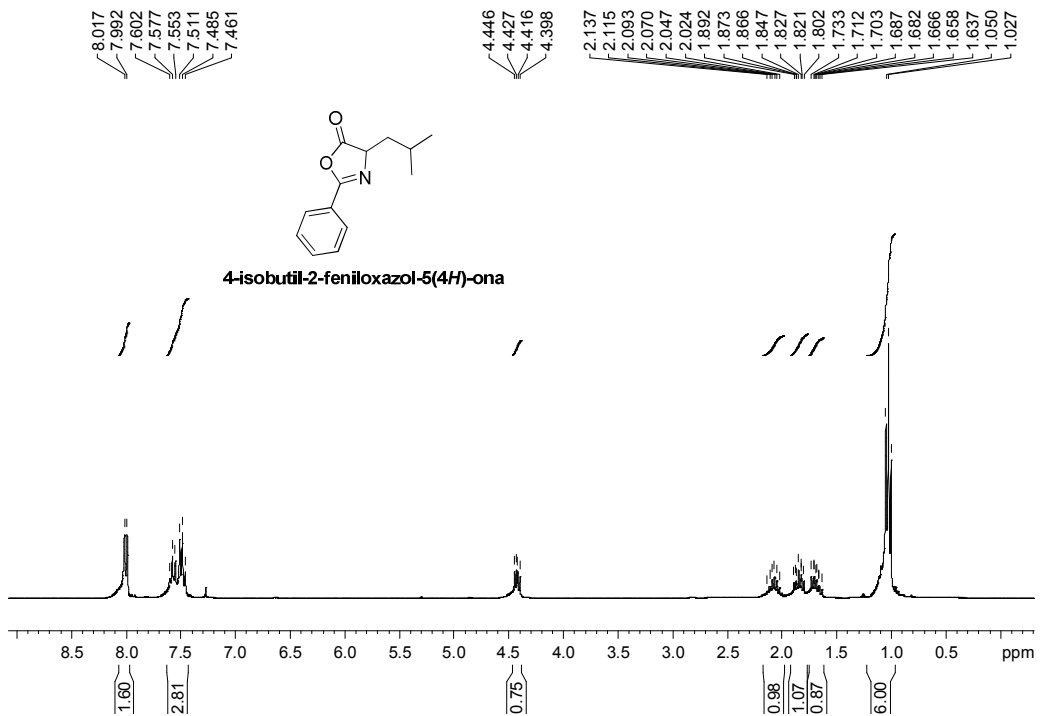


Figura 58 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **14**

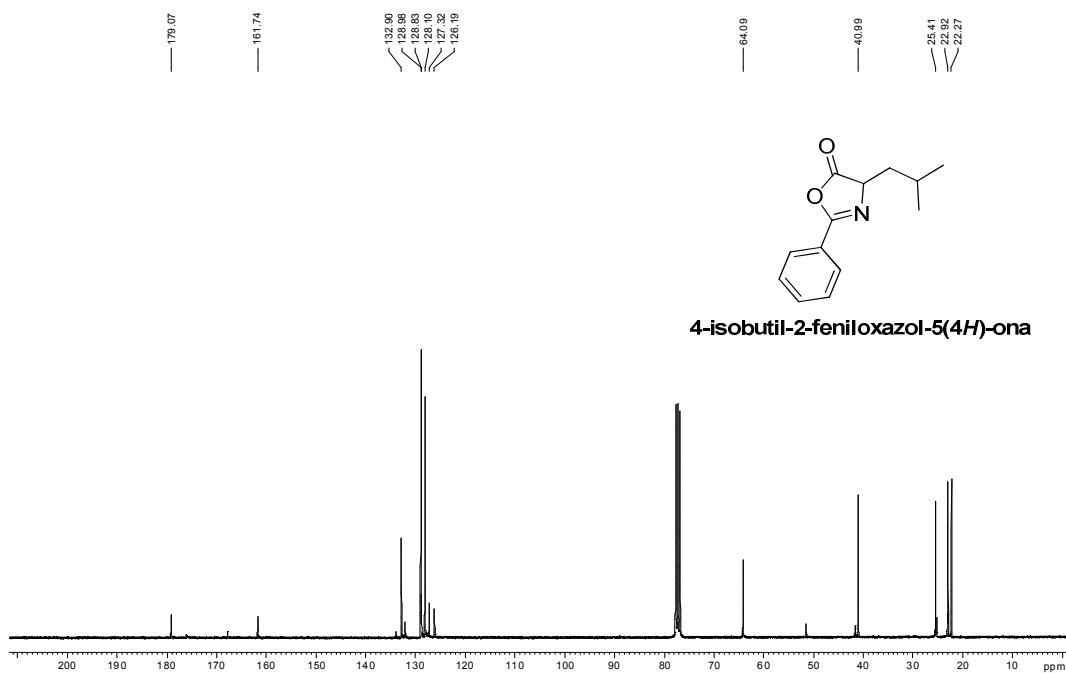


Figura 59 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **14**

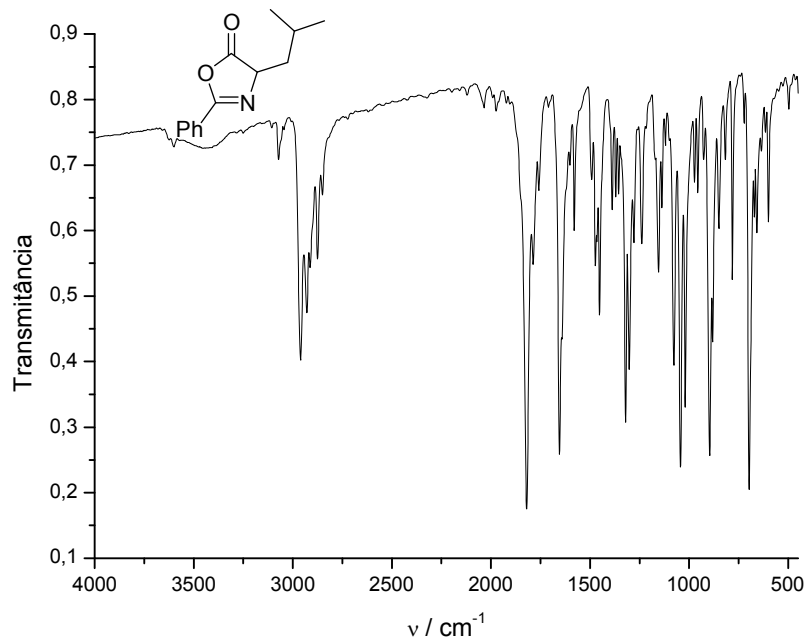


Figura 60 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **14**

7.3- Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e IV das dibenzalacetonas simétricas

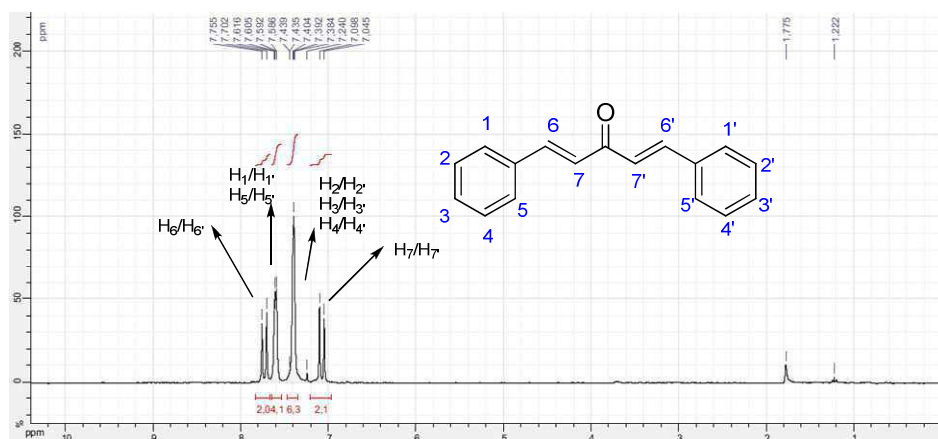


Figura 61 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 4

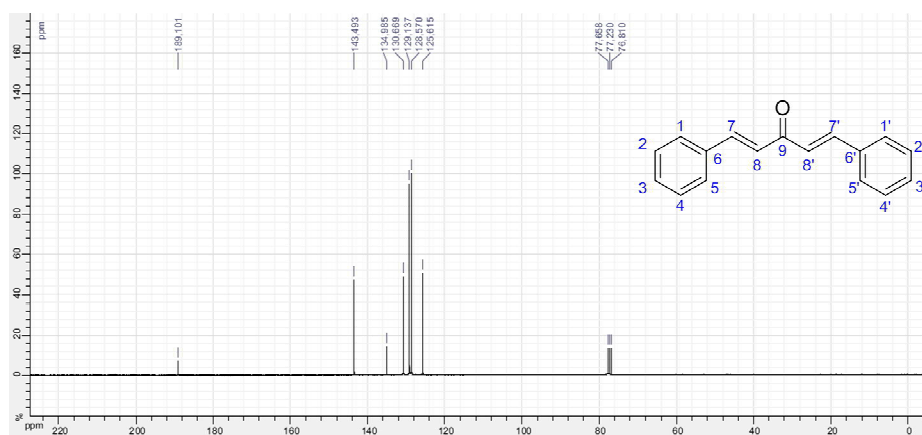


Figura 62 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 4

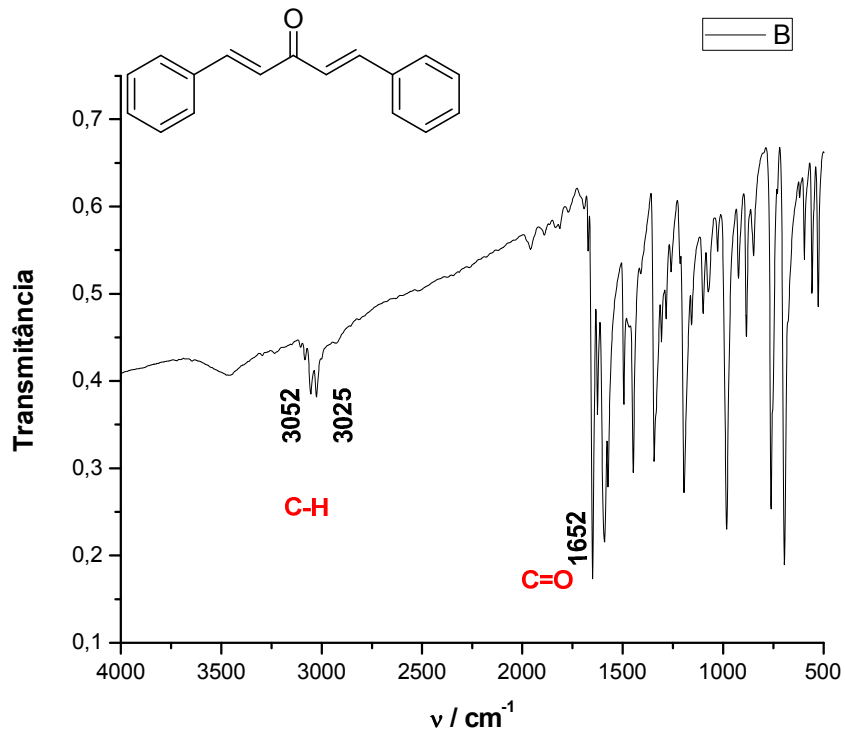


Figura 63 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4

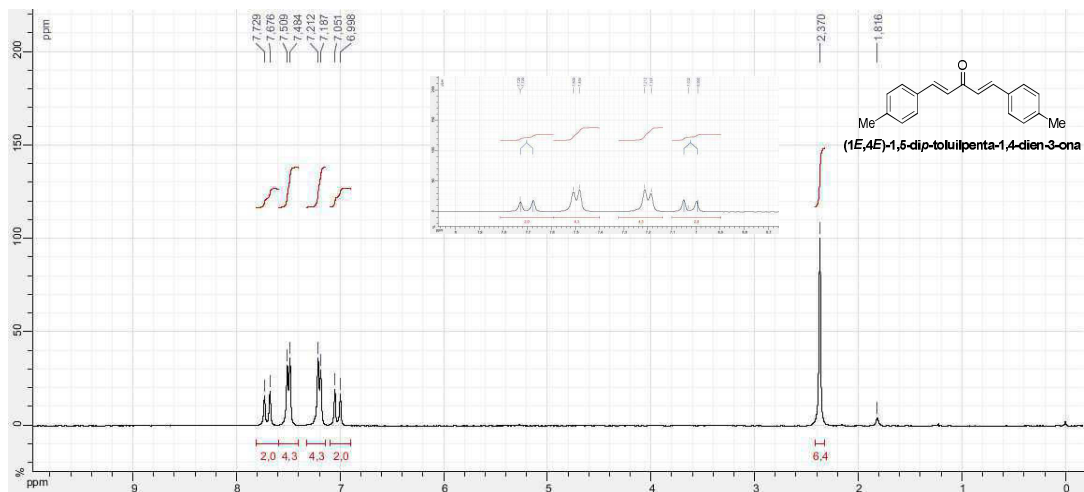


Figura 64 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 15

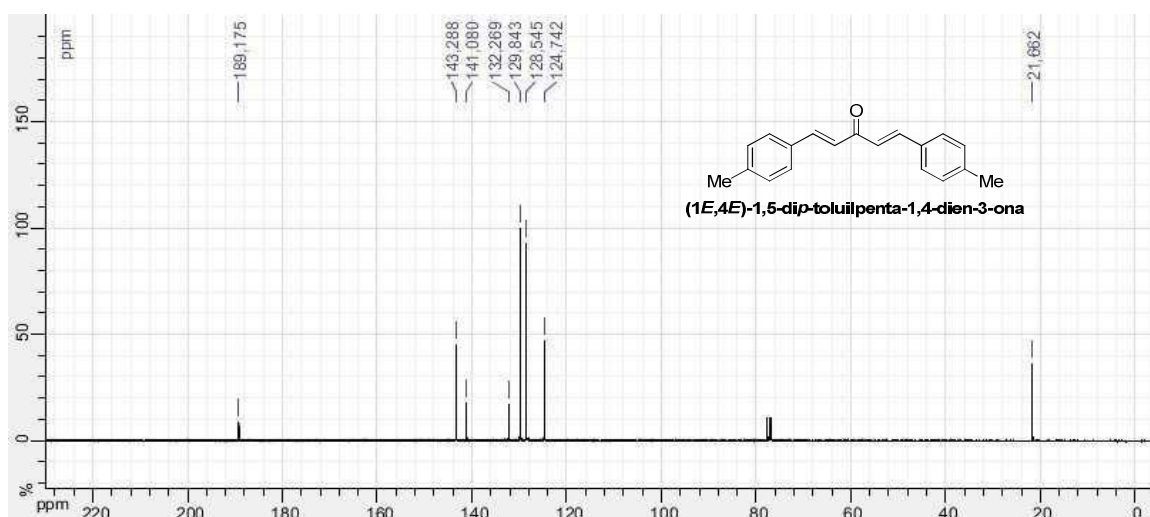


Figura 65 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **15**

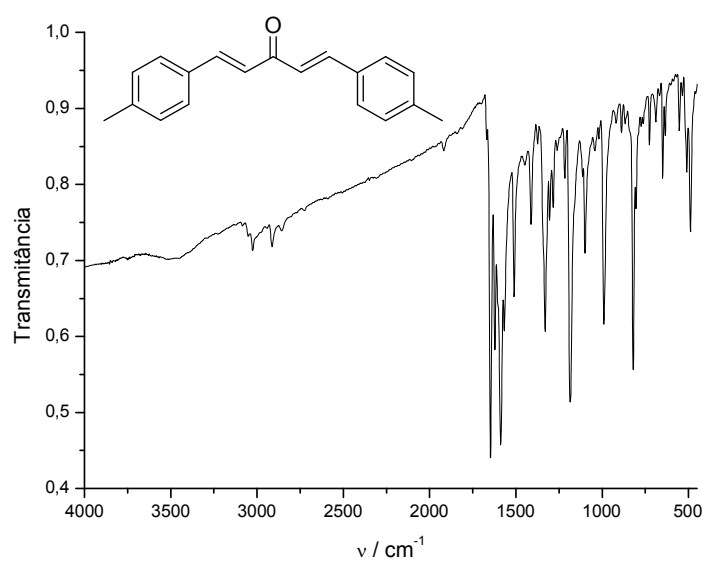


Figura 66 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **15**

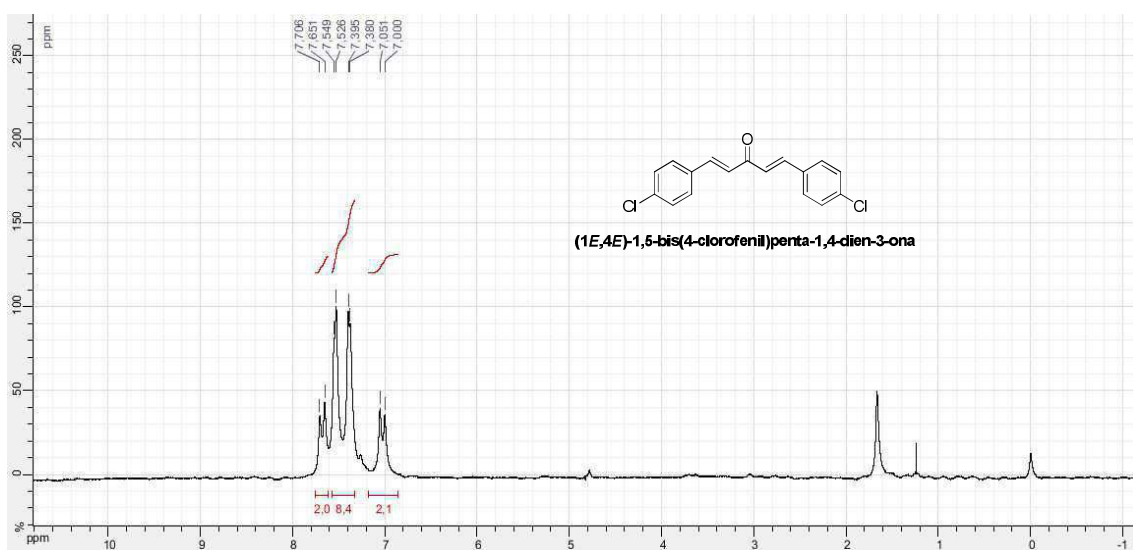


Figura 67 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **16**

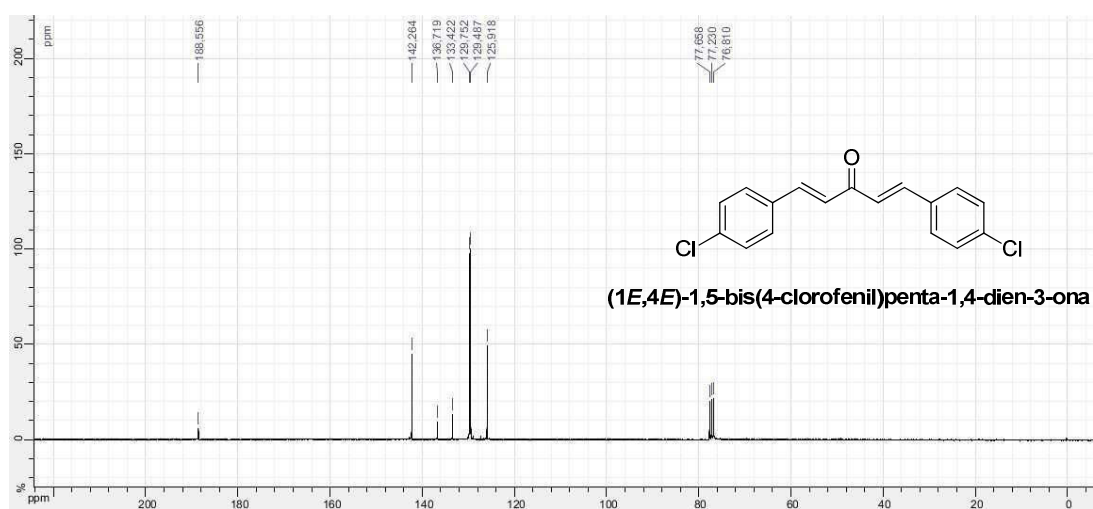


Figura 68 – Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **16**

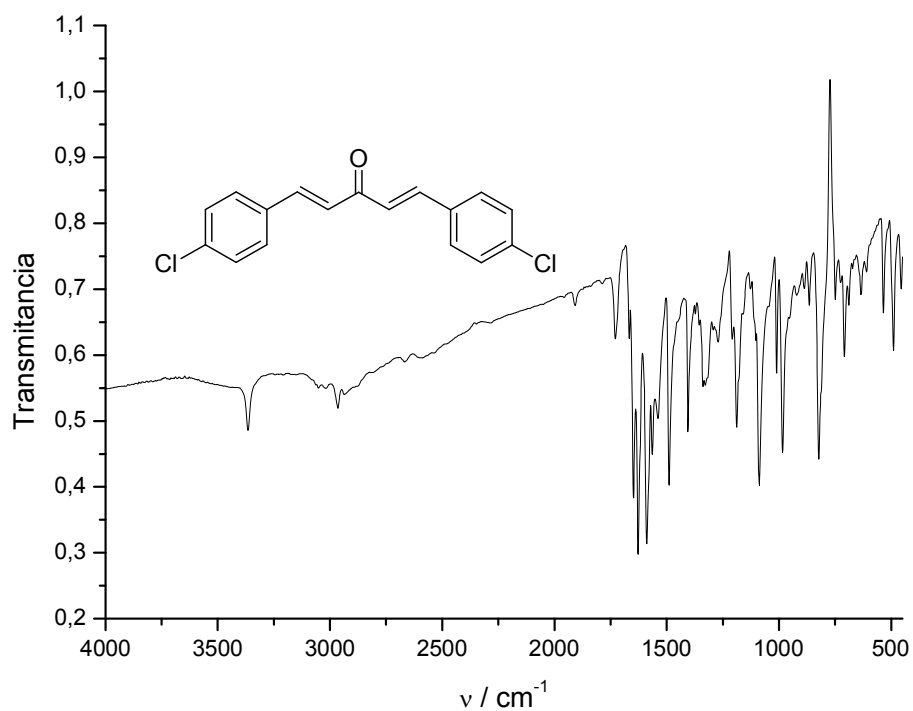


Figura 69 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **16**

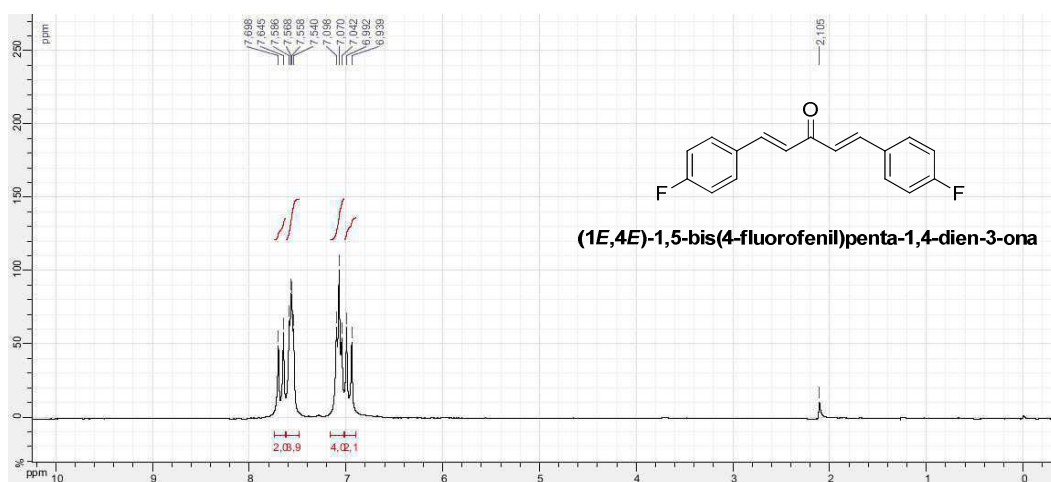


Figura 70 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **17**

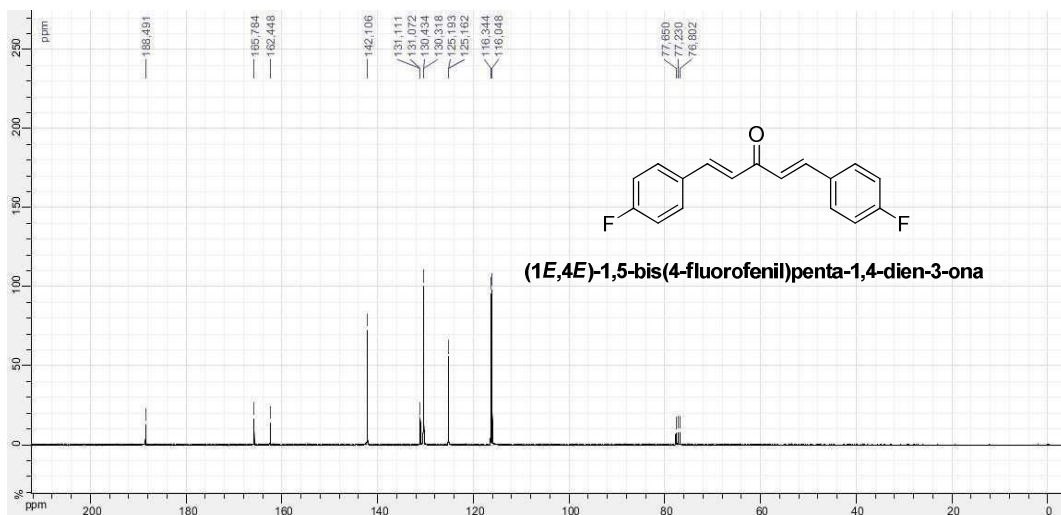


Figura 71 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 17

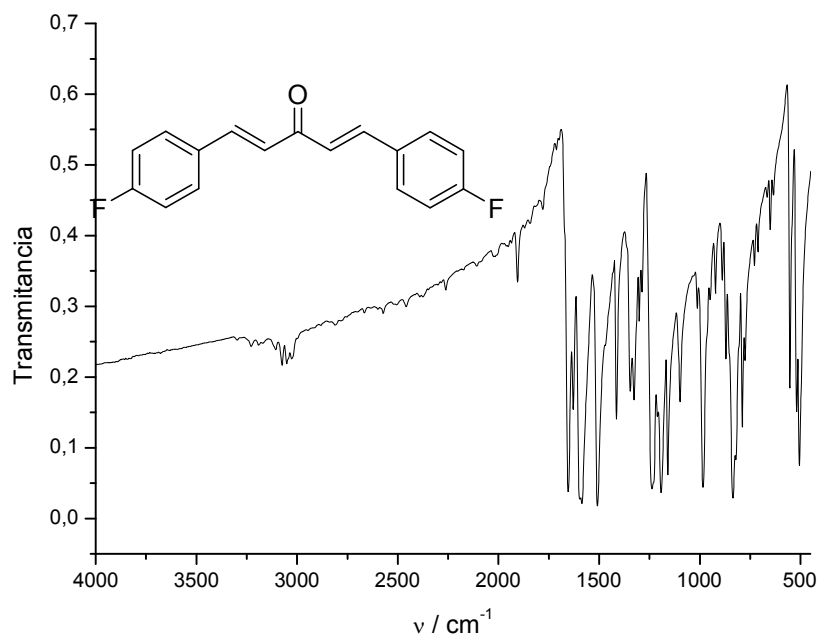


Figura 72 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 17

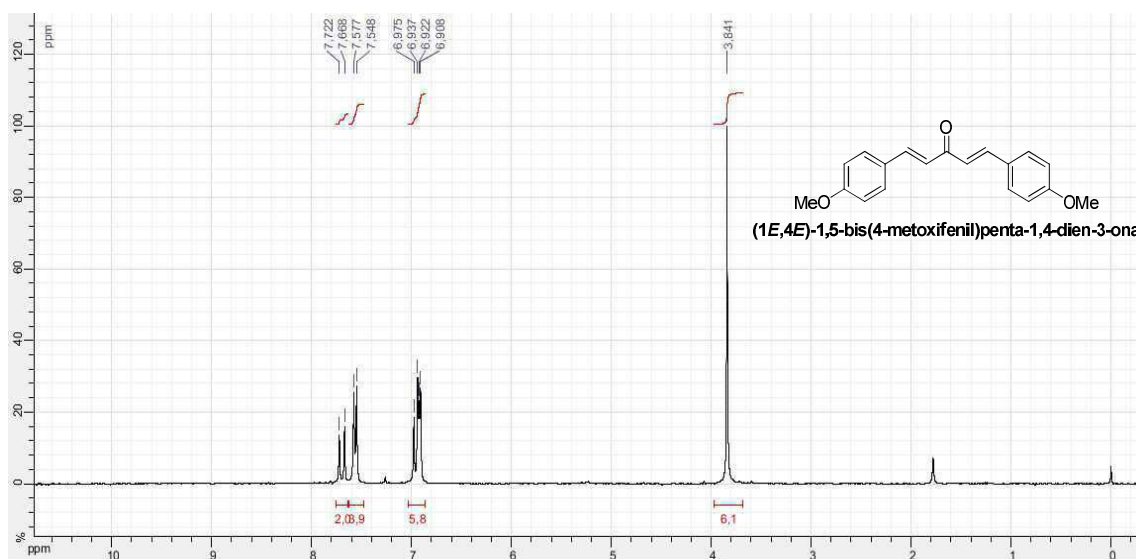


Figura 73 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **18**

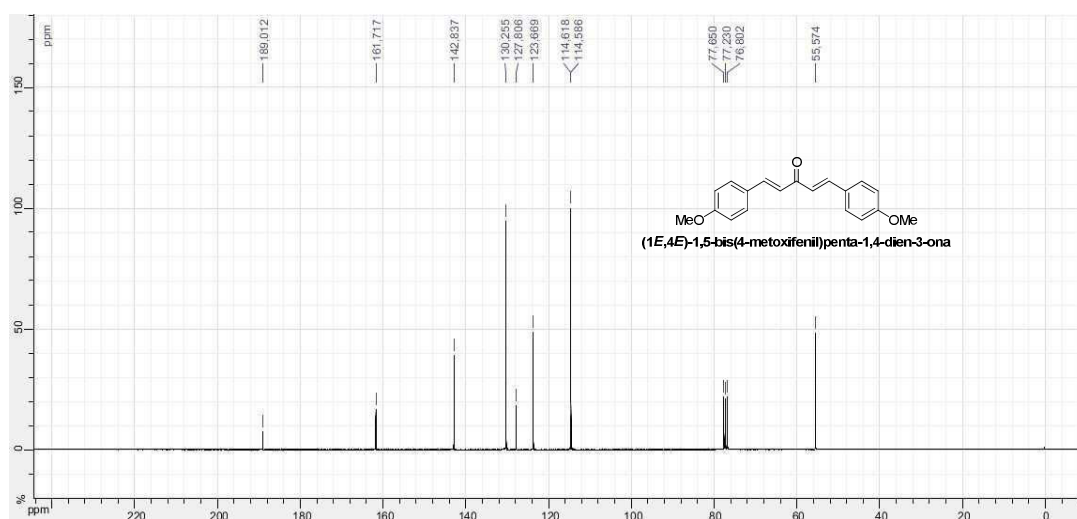


Figura 74 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **18**

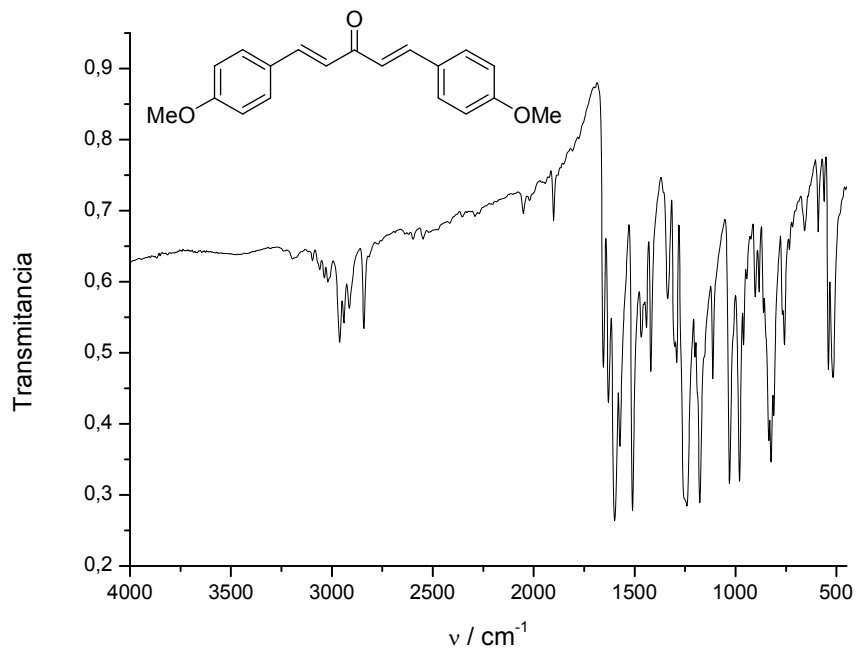


Figura 75 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **18**

7.4- Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e IV das enonas

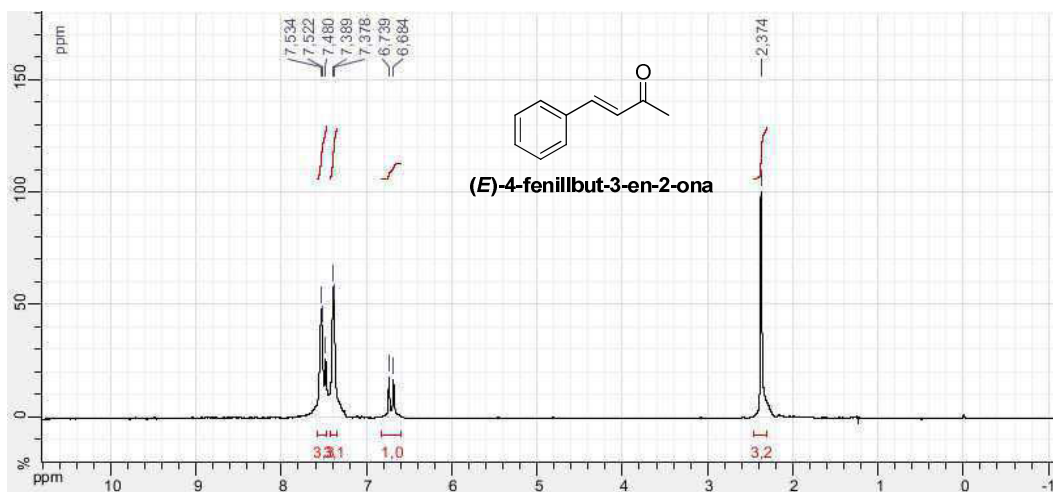


Figura 76 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **19**

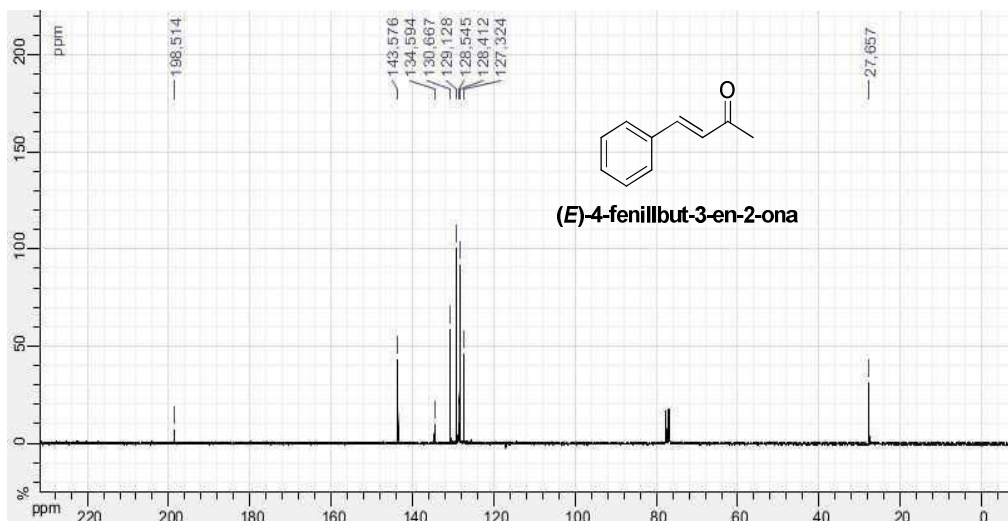


Figura 77 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **19**

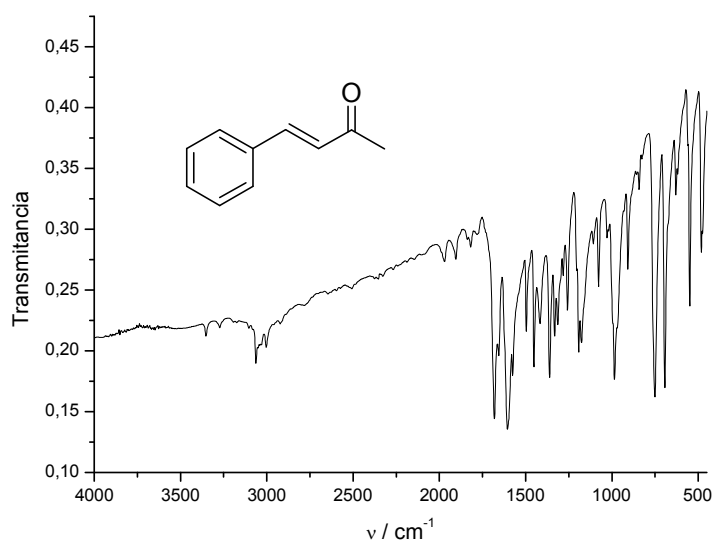


Figura 78 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **19**

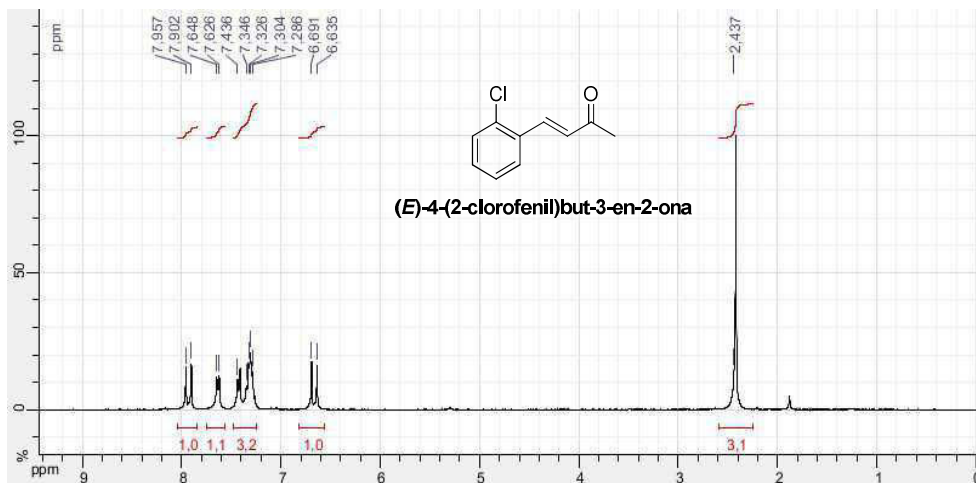


Figura 79 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **20**

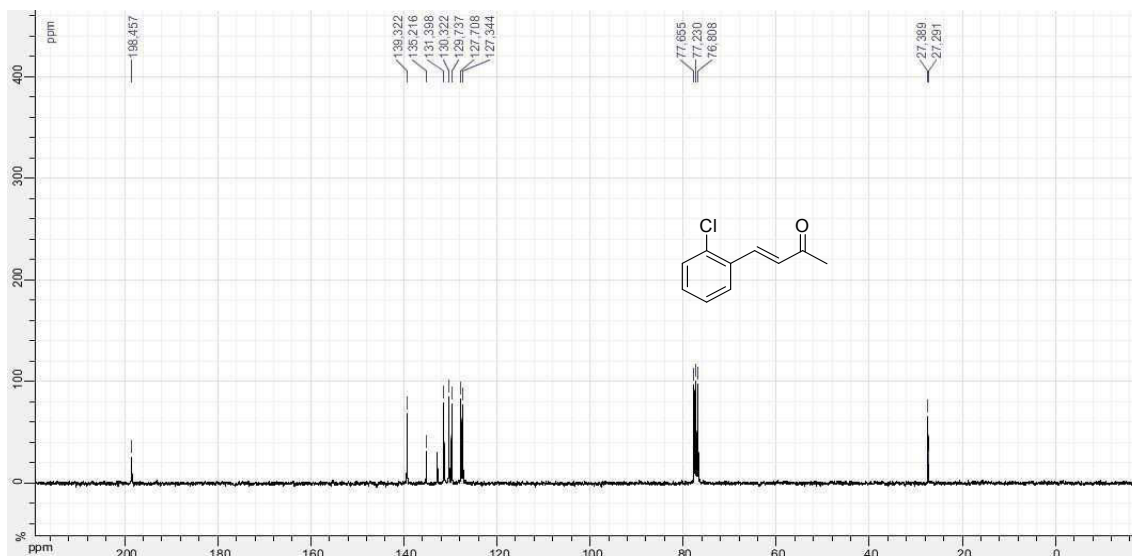


Figura 80 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **20**

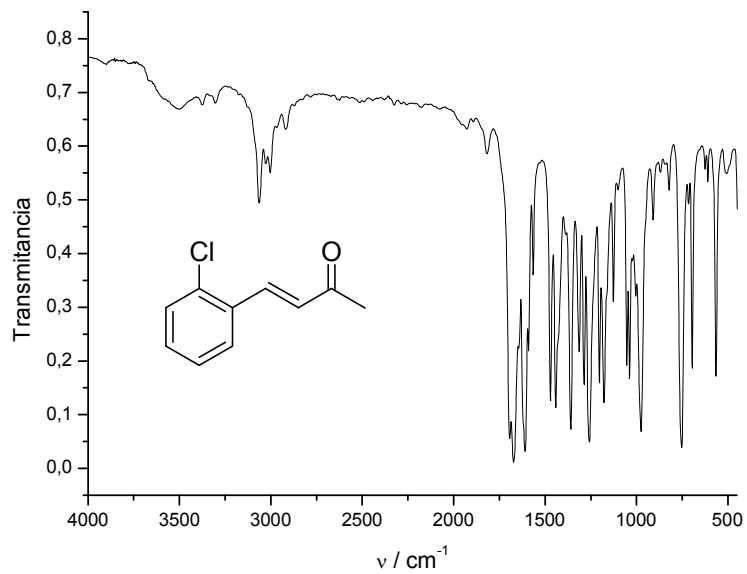


Figura 81 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **20**

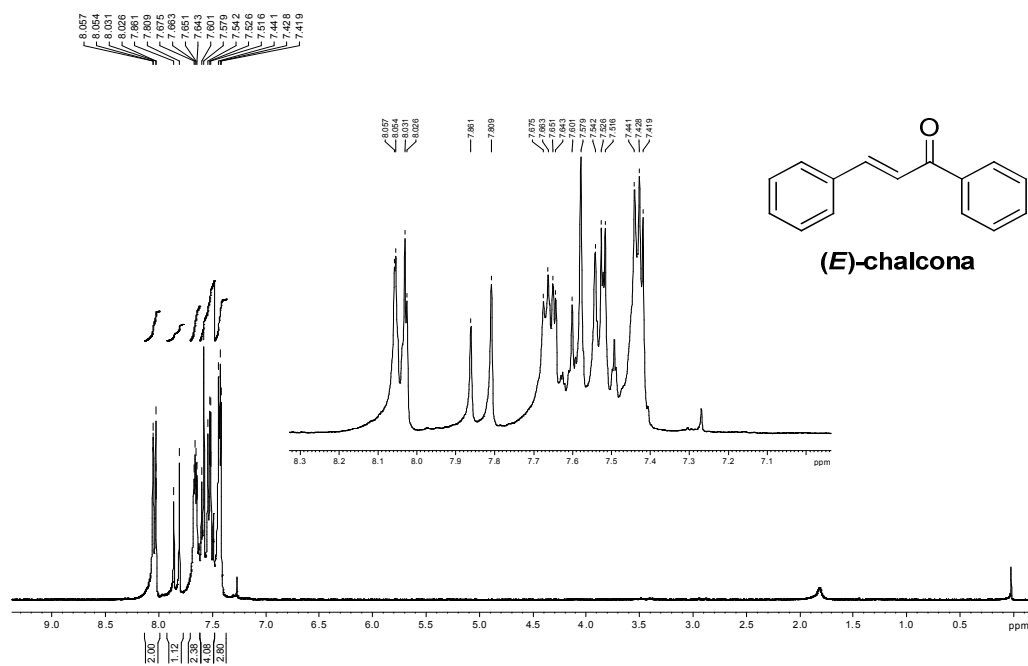


Figura 82 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **21**

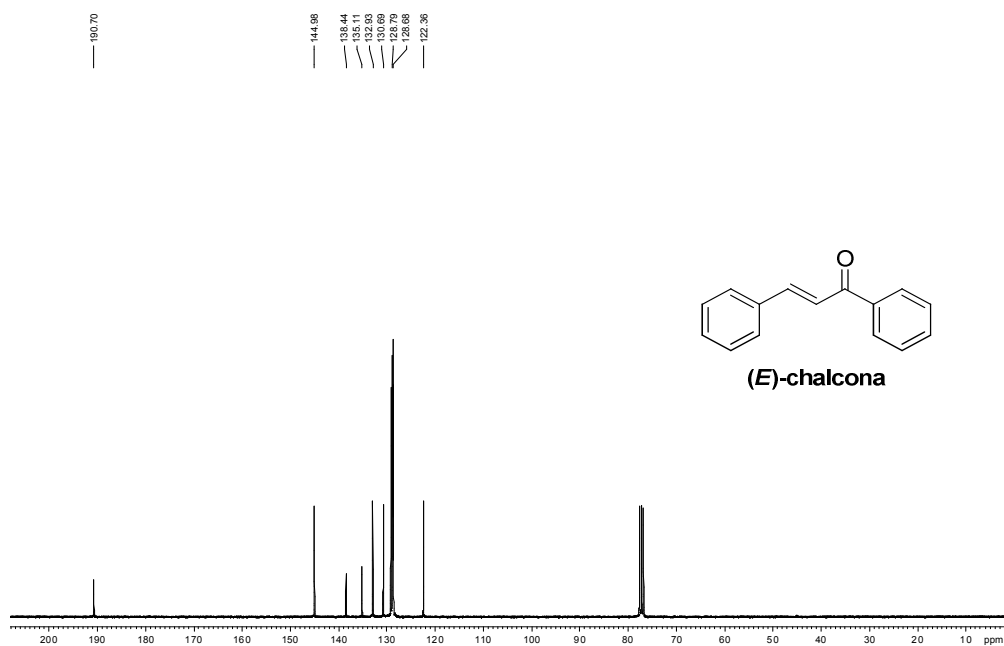


Figura 83 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **21**

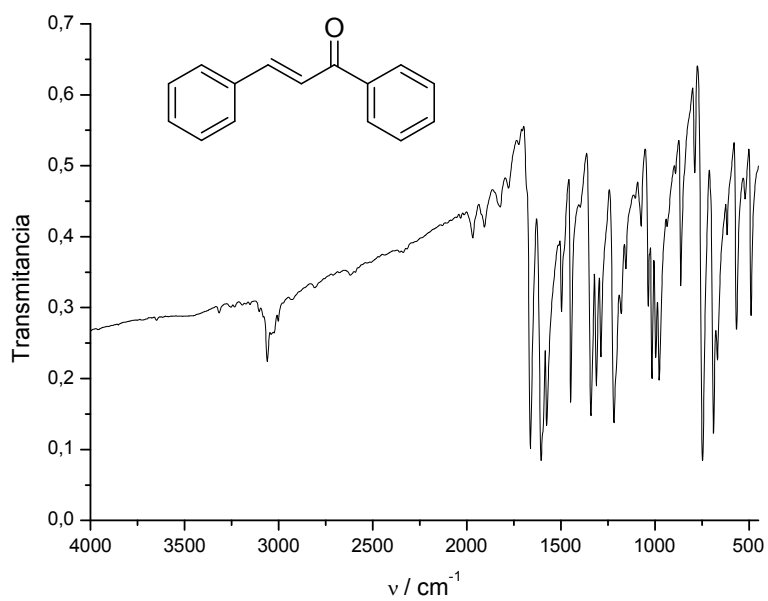


Figura 84 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **21**

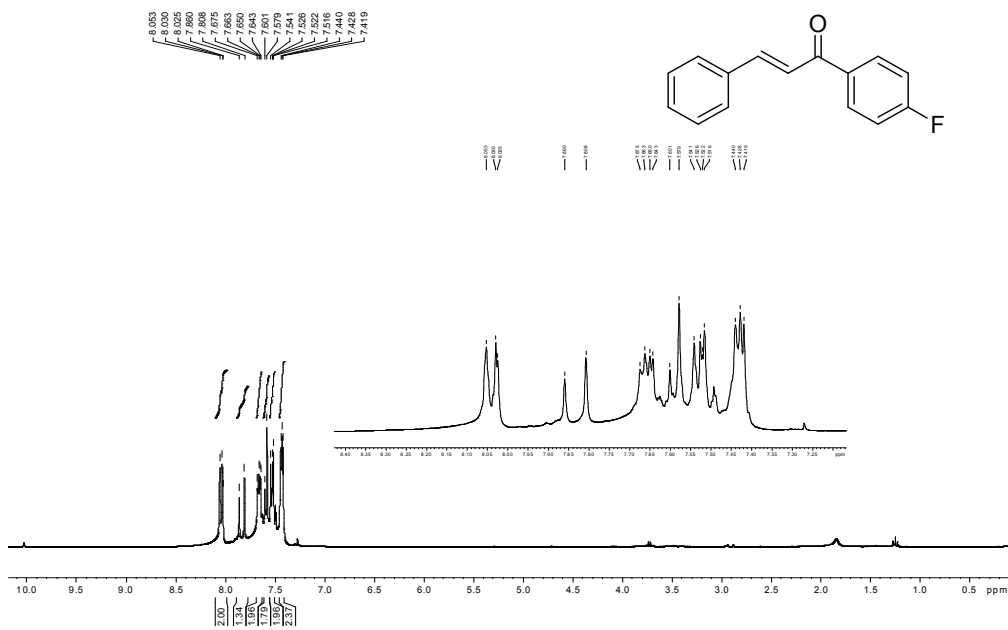


Figura 85 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **22**

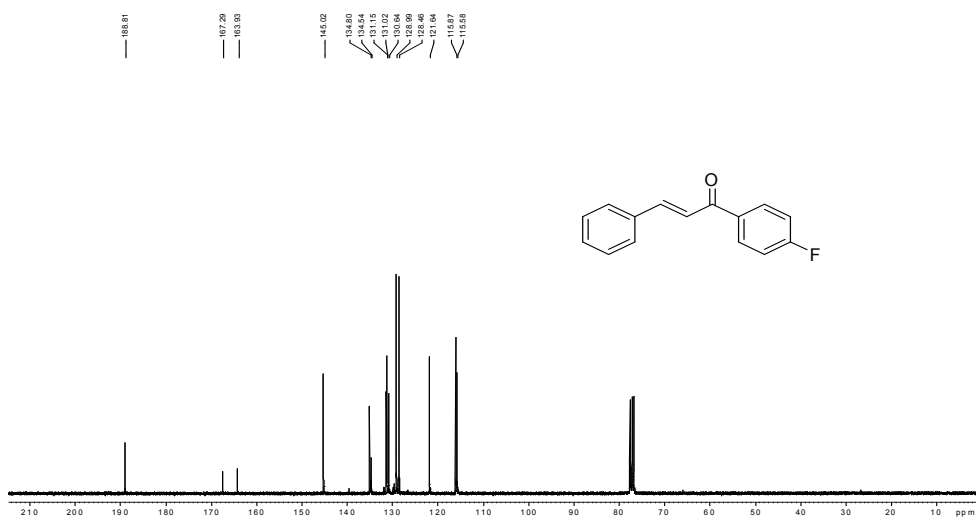


Figura 86 - Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **22**

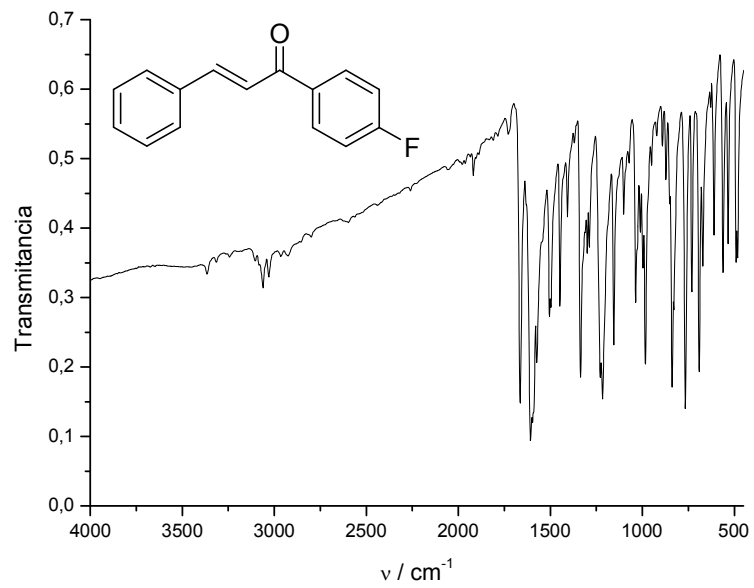


Figura 87 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **22**

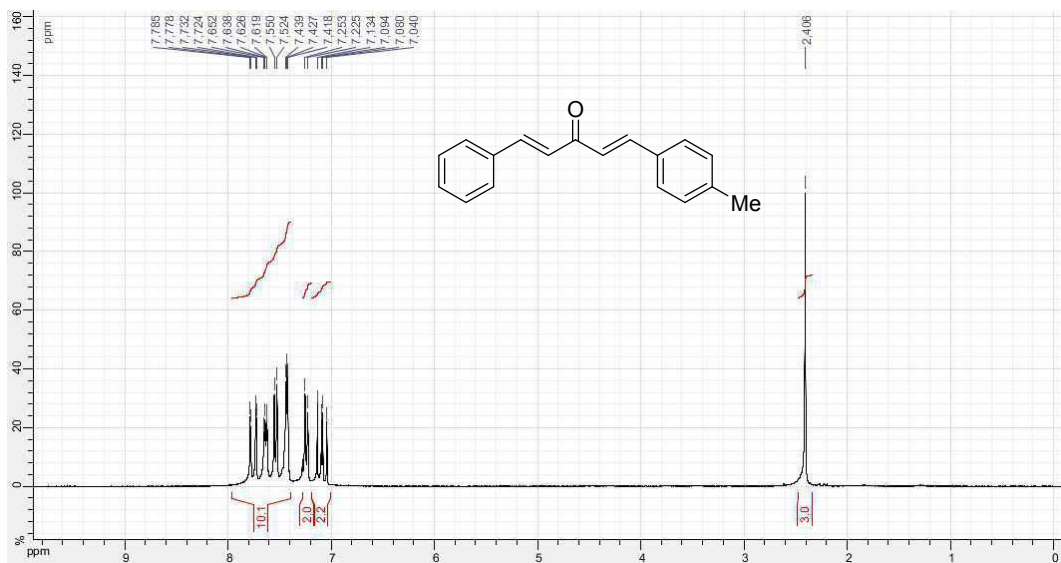


Figura 88 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **23**

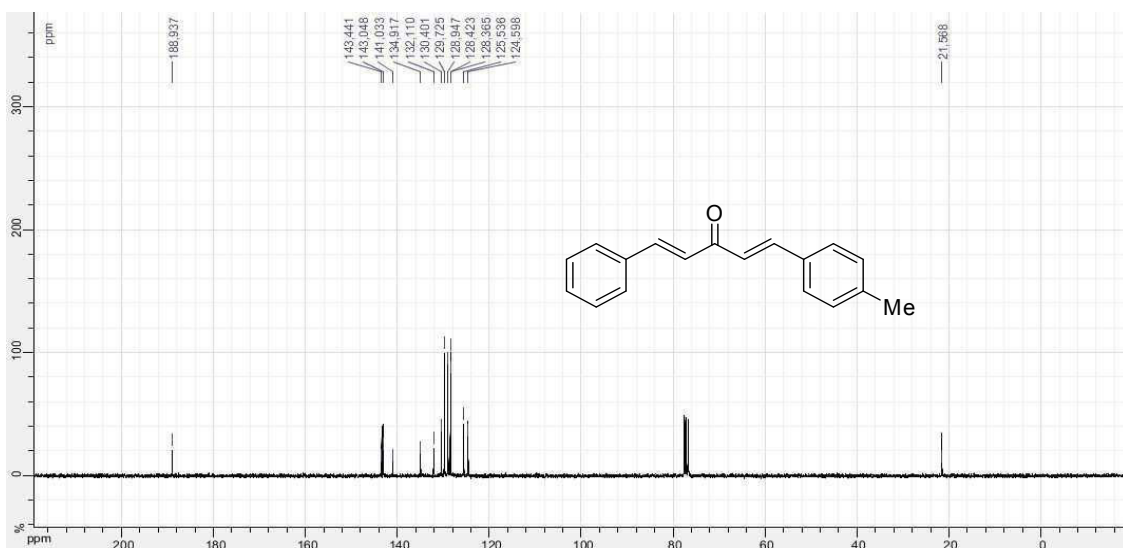


Figura 89 – Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **23**

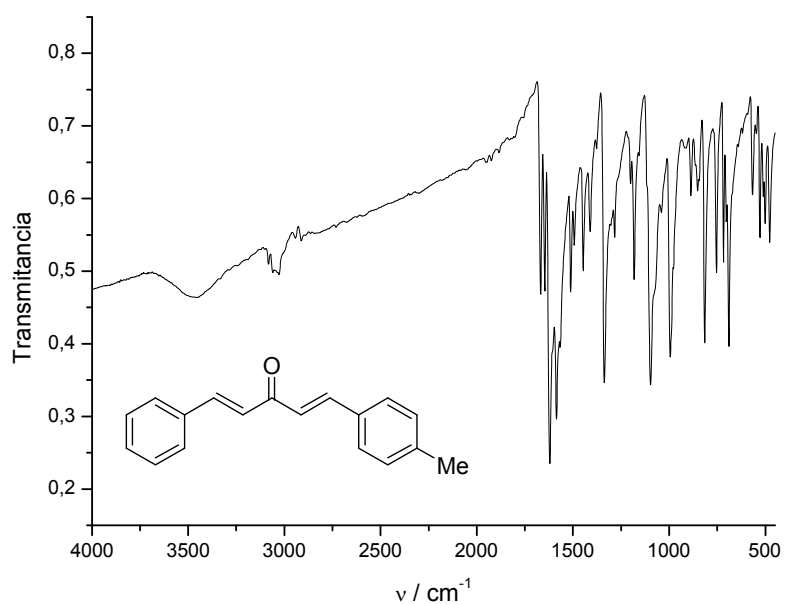


Figura 90 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **23**

7.5- Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , IV e EMAR dos adutos de Michael

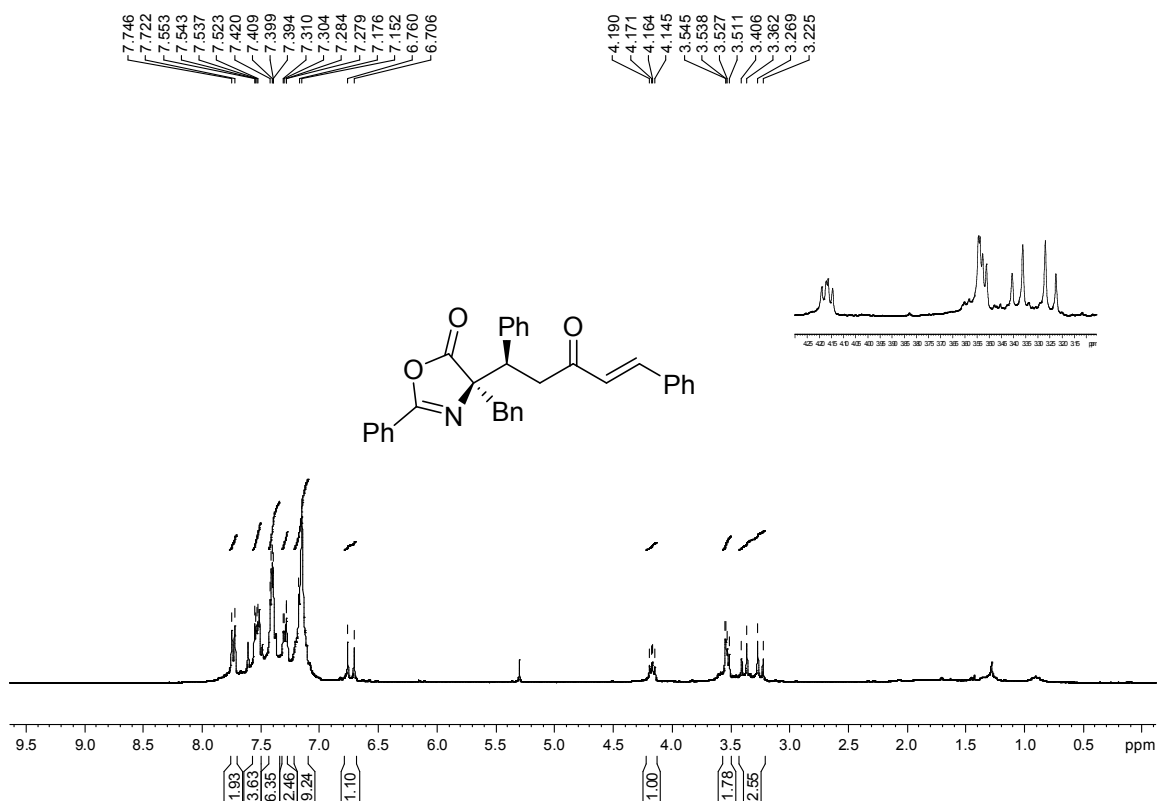


Figura 91 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 6

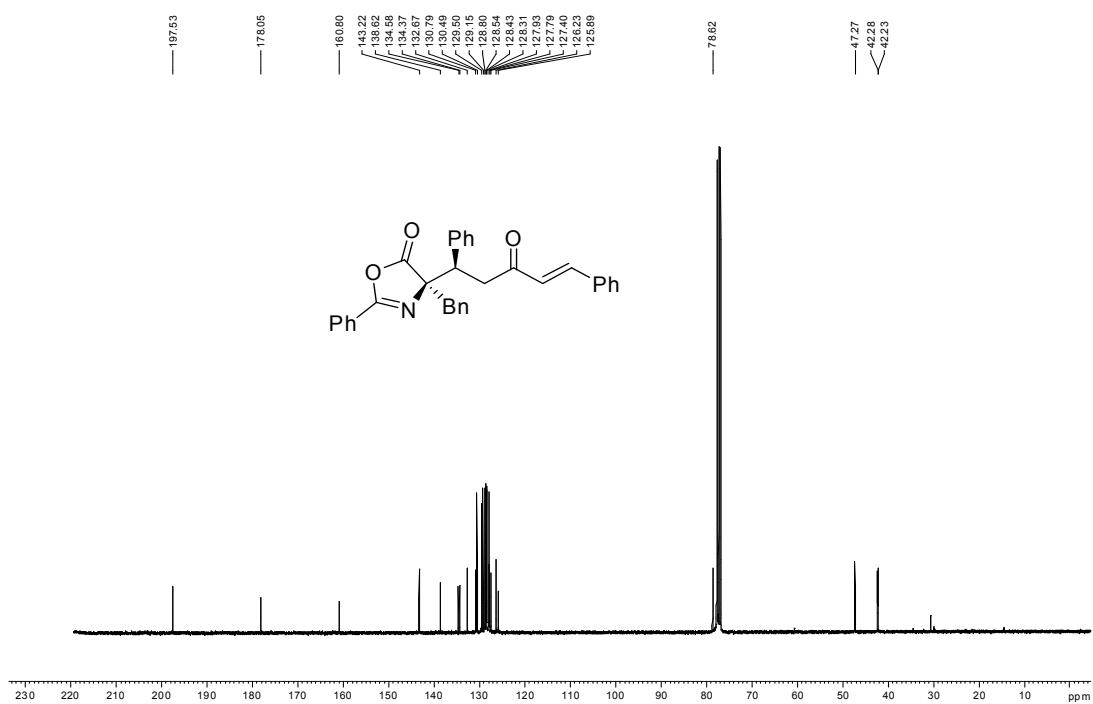


Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 6

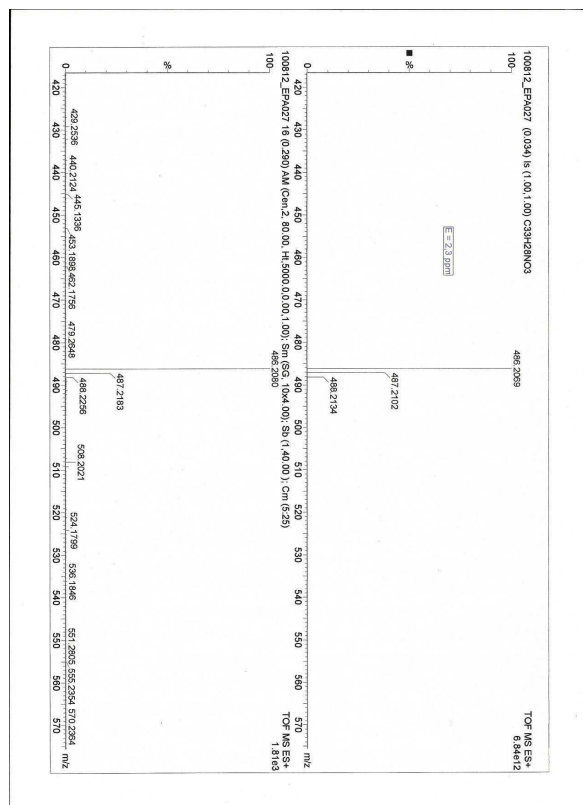


Figura 93 – Espectro de massas em alta resolução do composto 6

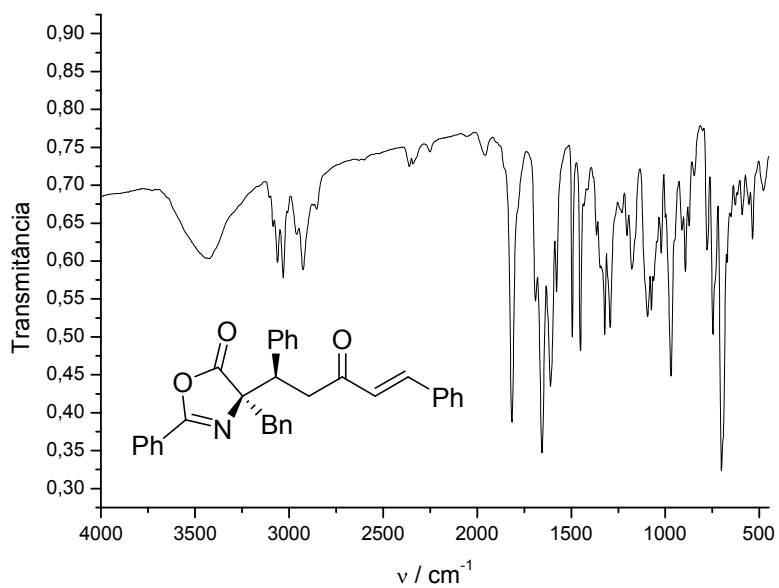


Figura 94 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 6

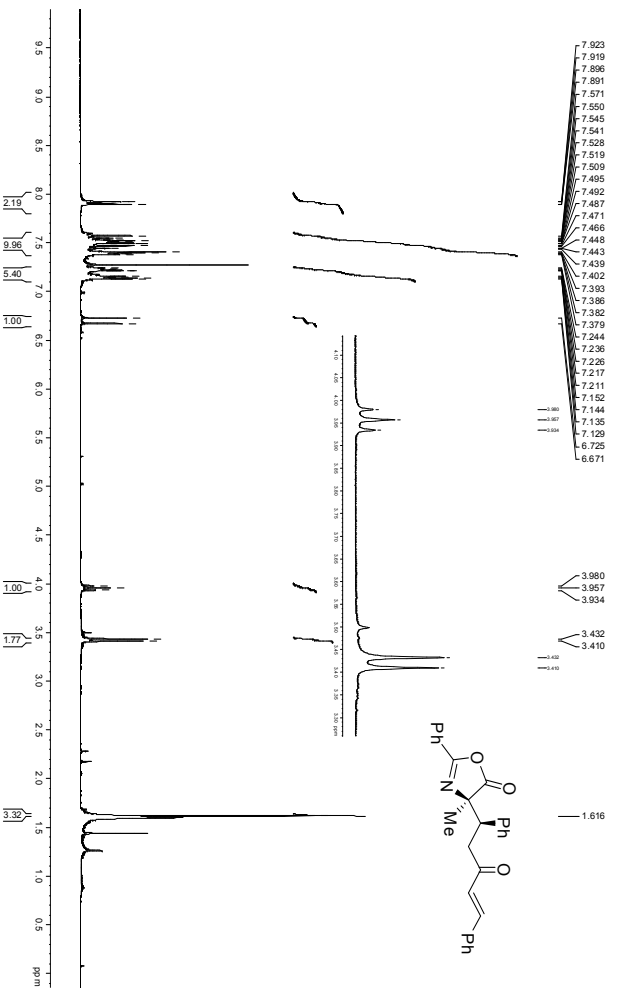


Figura 95 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 25

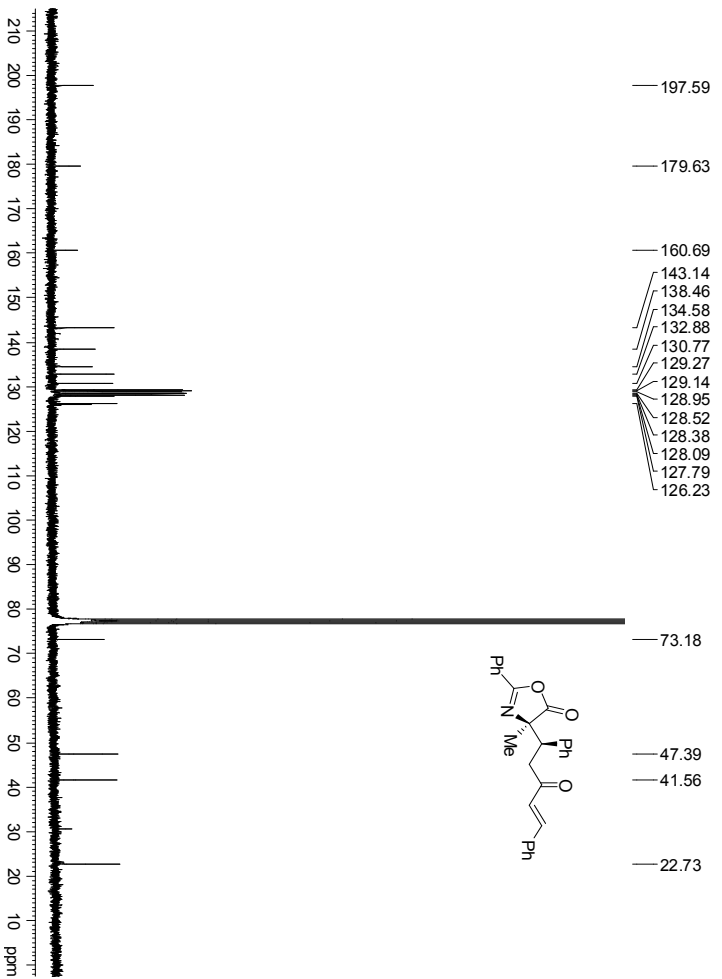


Figura 96 – Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 25

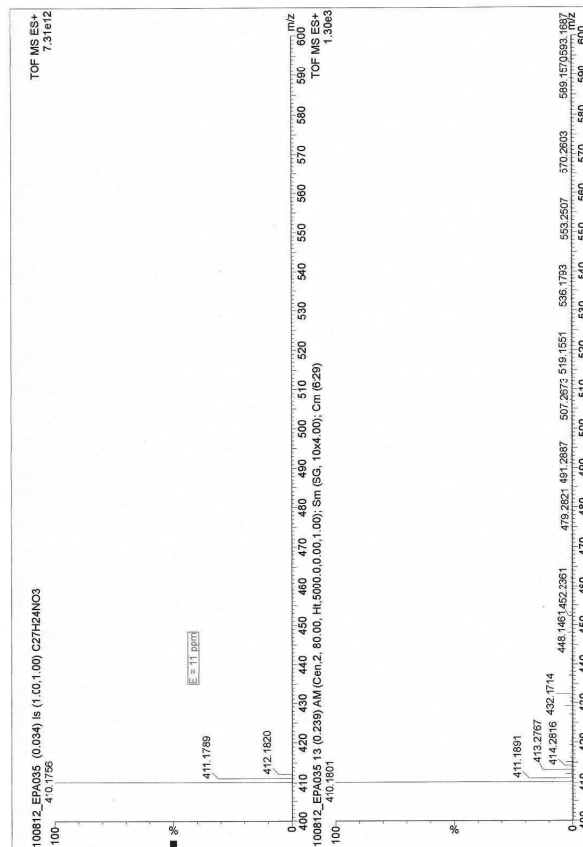


Figura 97 – Espectro de massas em alta resolução do composto **25**

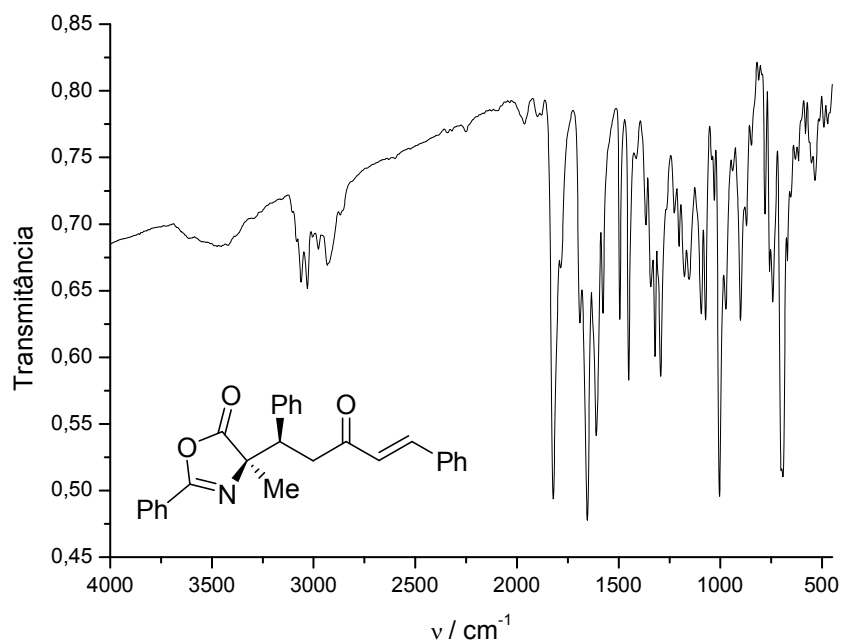


Figura 98 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **25**

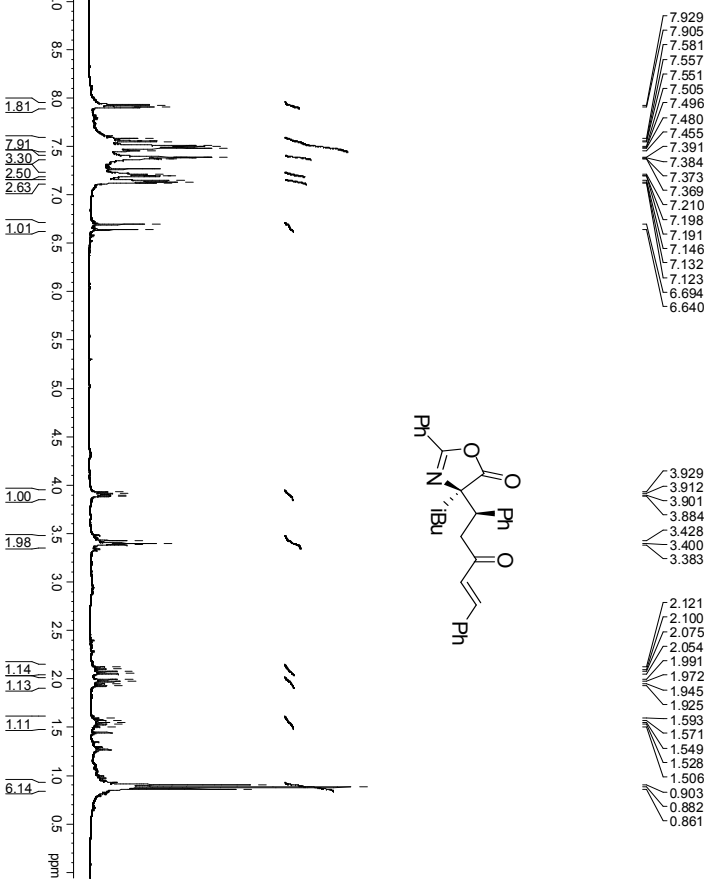


Figura 99 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 26

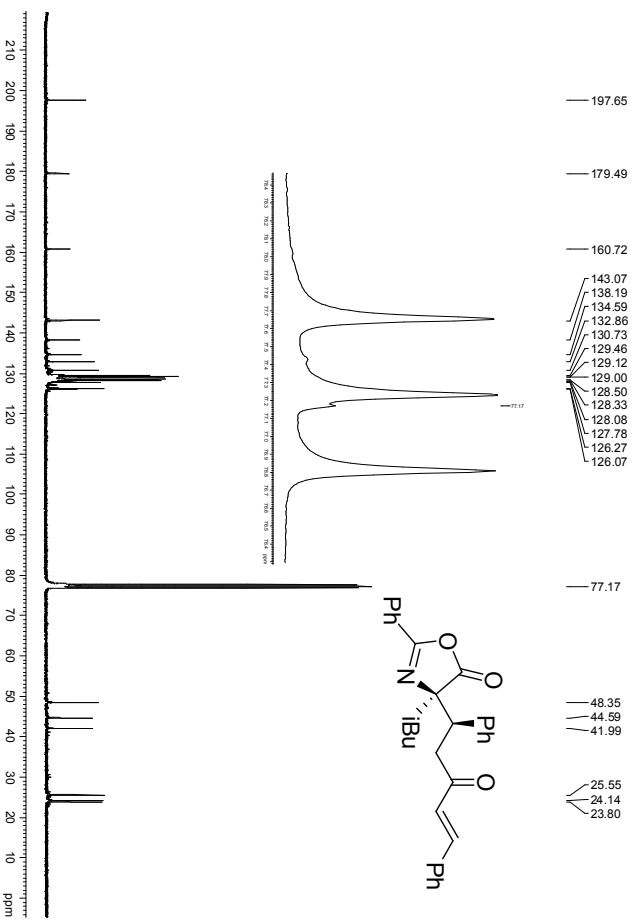


Figura 100 – Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 26

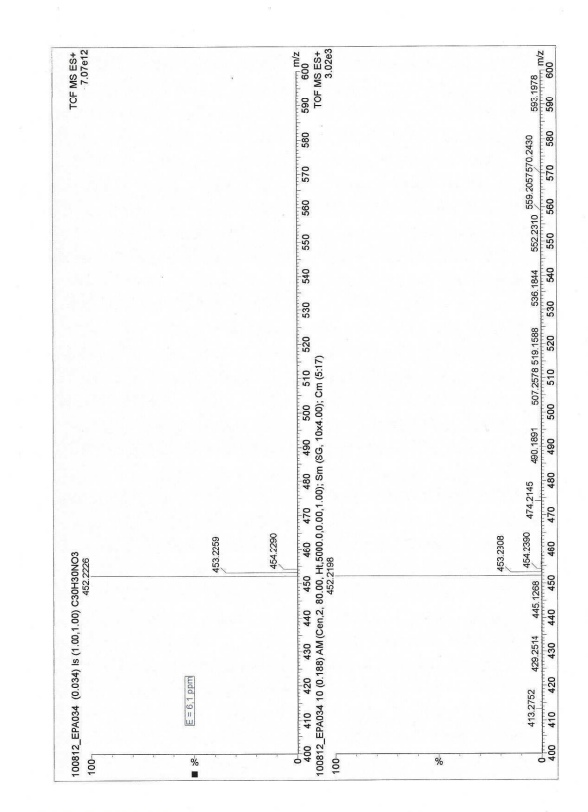


Figura 101 – Espectro de massas em alta resolução do composto **26**

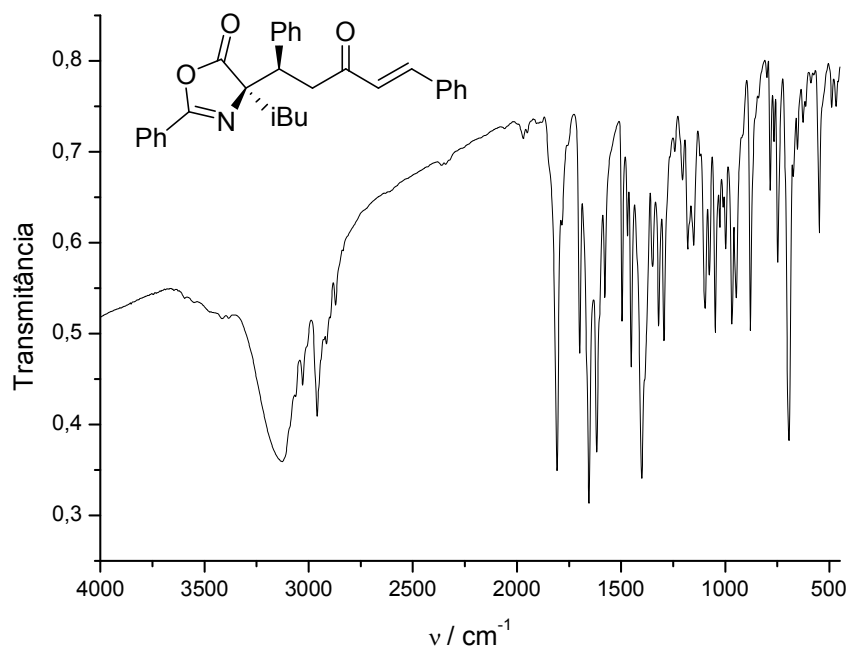


Figura 102 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **26**

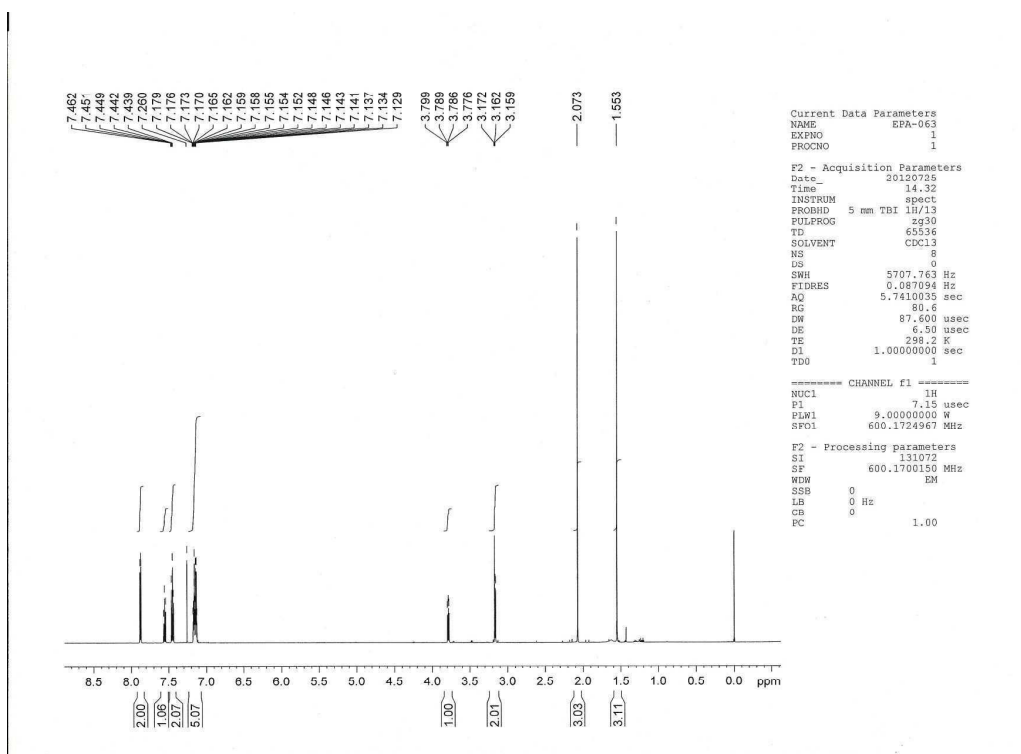


Figura 103 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto **24**

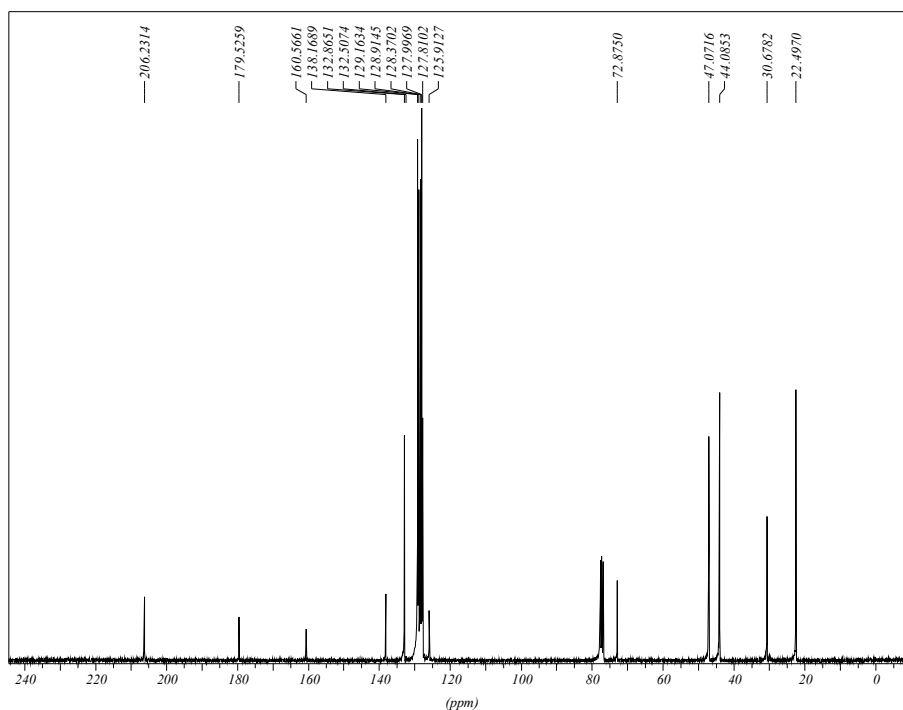


Figura 104 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **24**

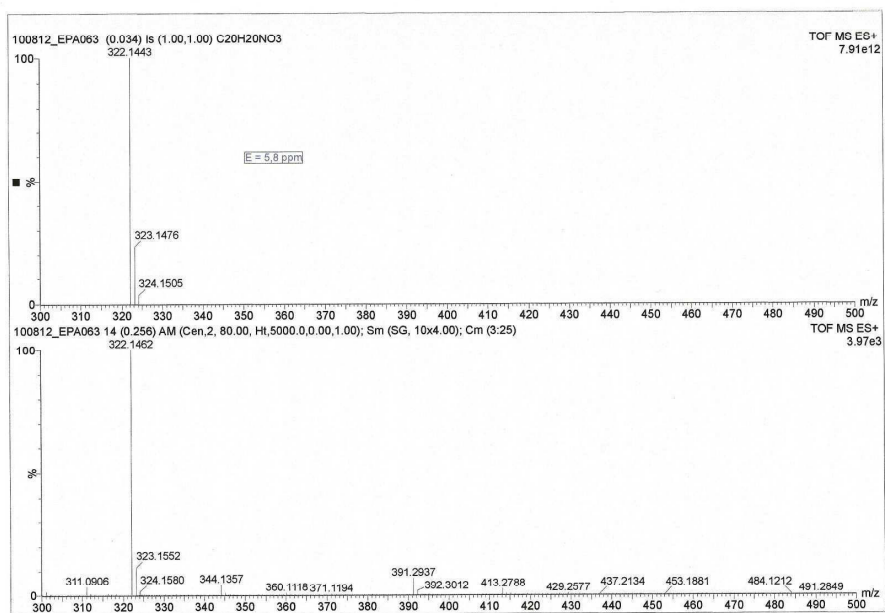


Figura 105 – Espectro de massas em alta resolução do composto 24

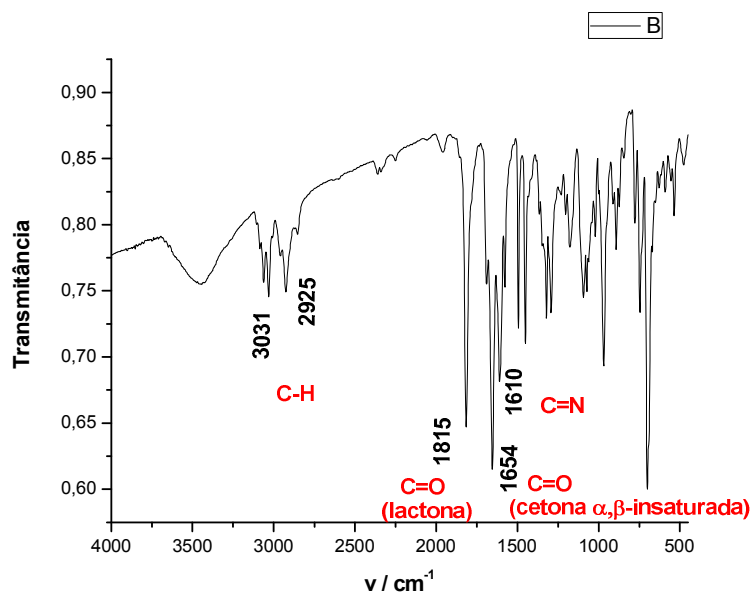


Figura 106 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 24

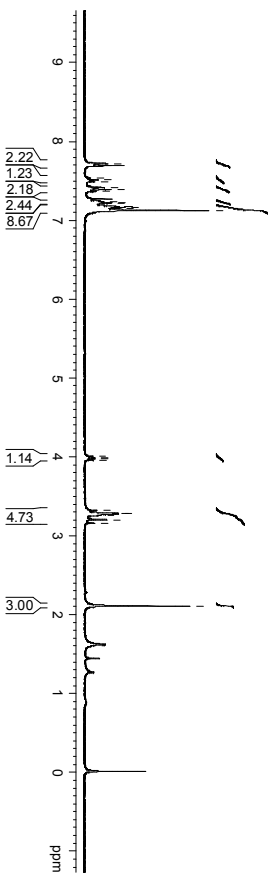
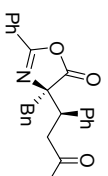
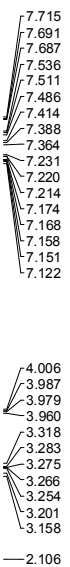


Figura 107 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **27**

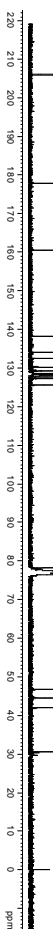
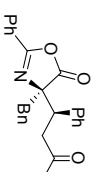
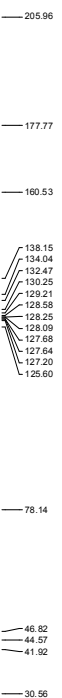


Figura 108 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **27**

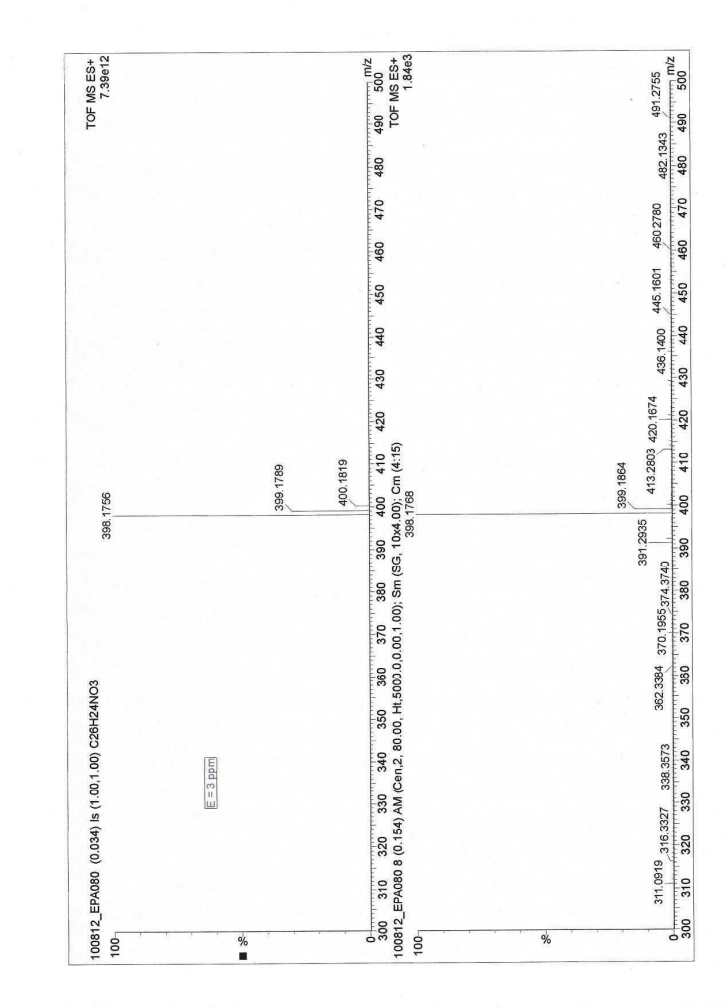


Figura 109 – Espectro de massas em alta resolução do composto 27

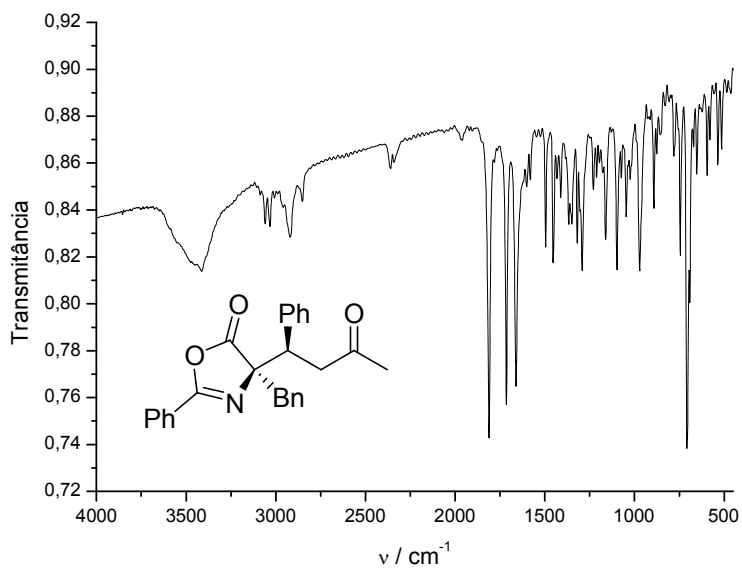


Figura 110 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 27

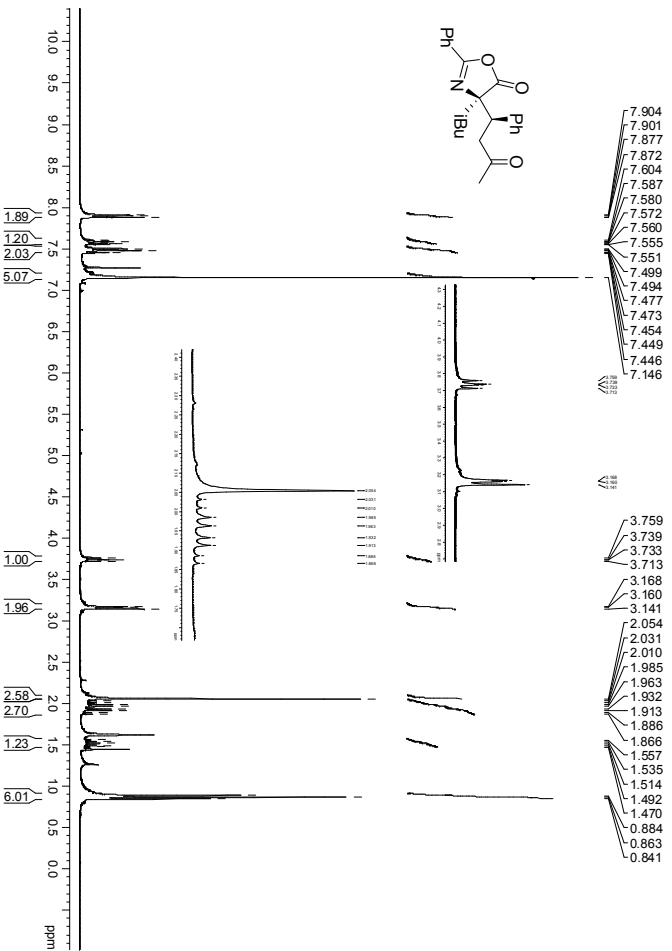


Figura 111 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 28

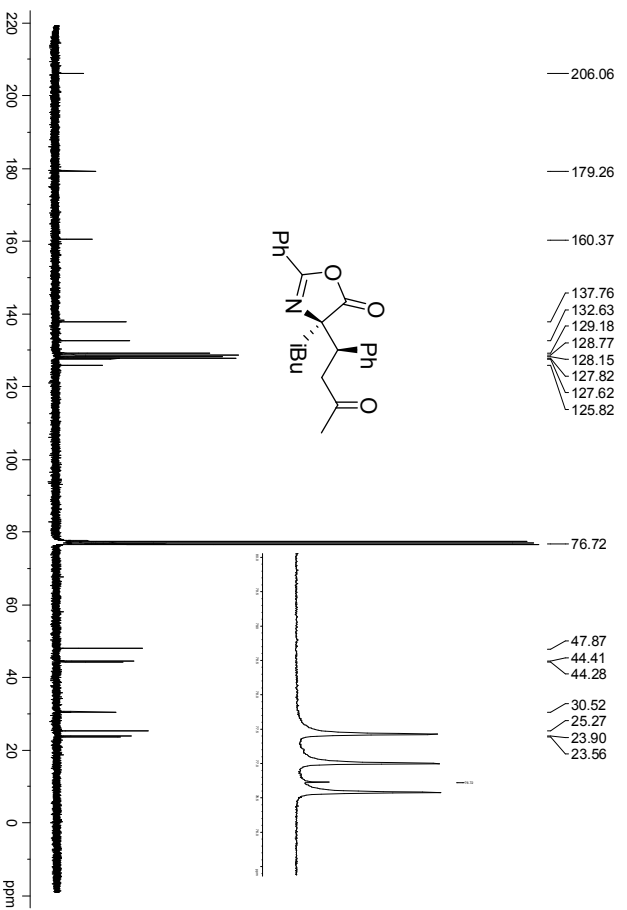


Figura 112 – Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 28

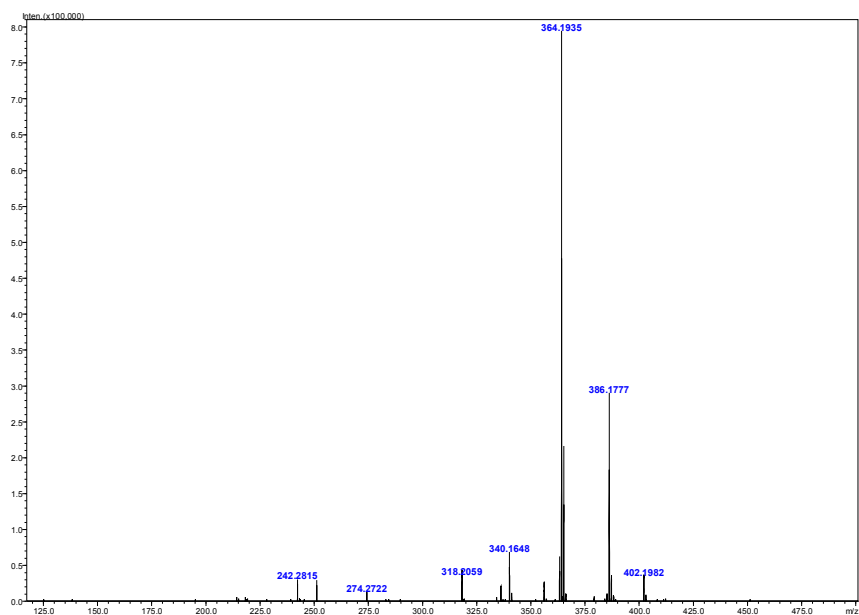


Figura 113 – Espectro de massas em alta resolução do composto **28**

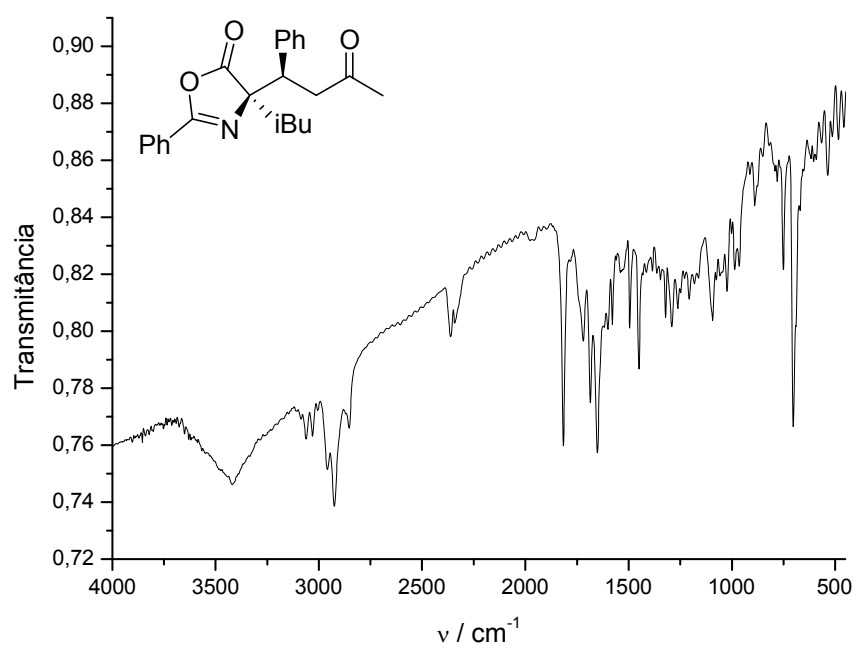


Figura 114 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **28**

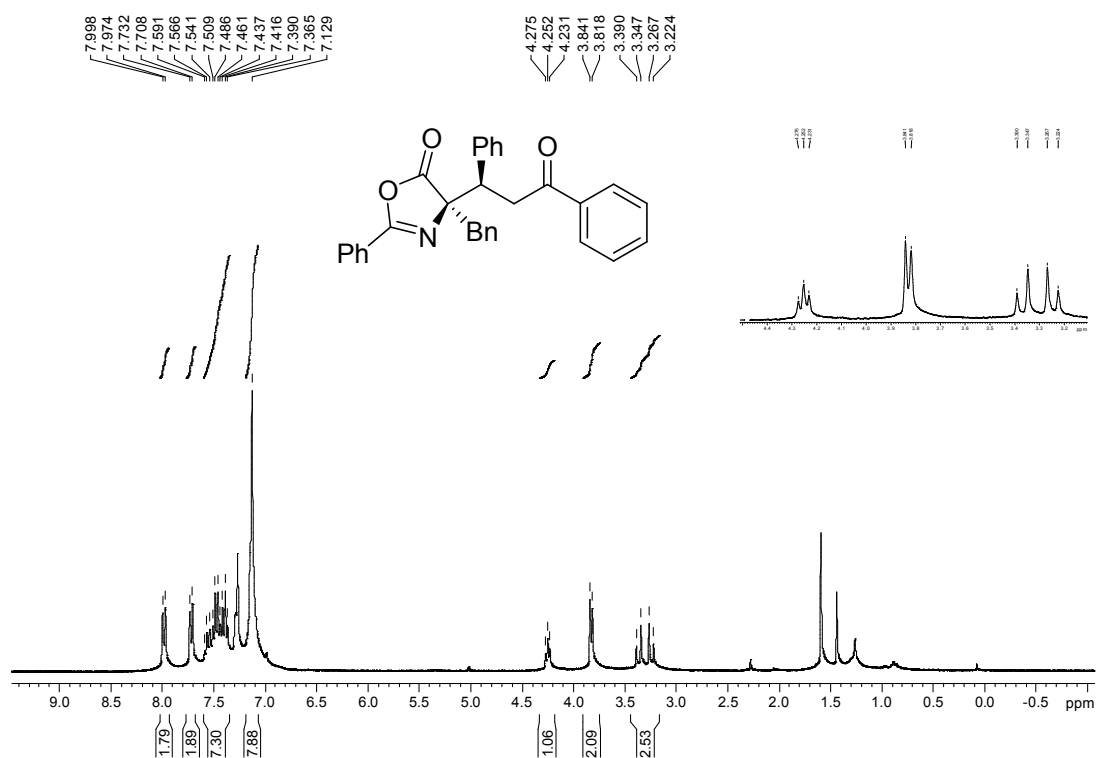


Figura 115 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **29**

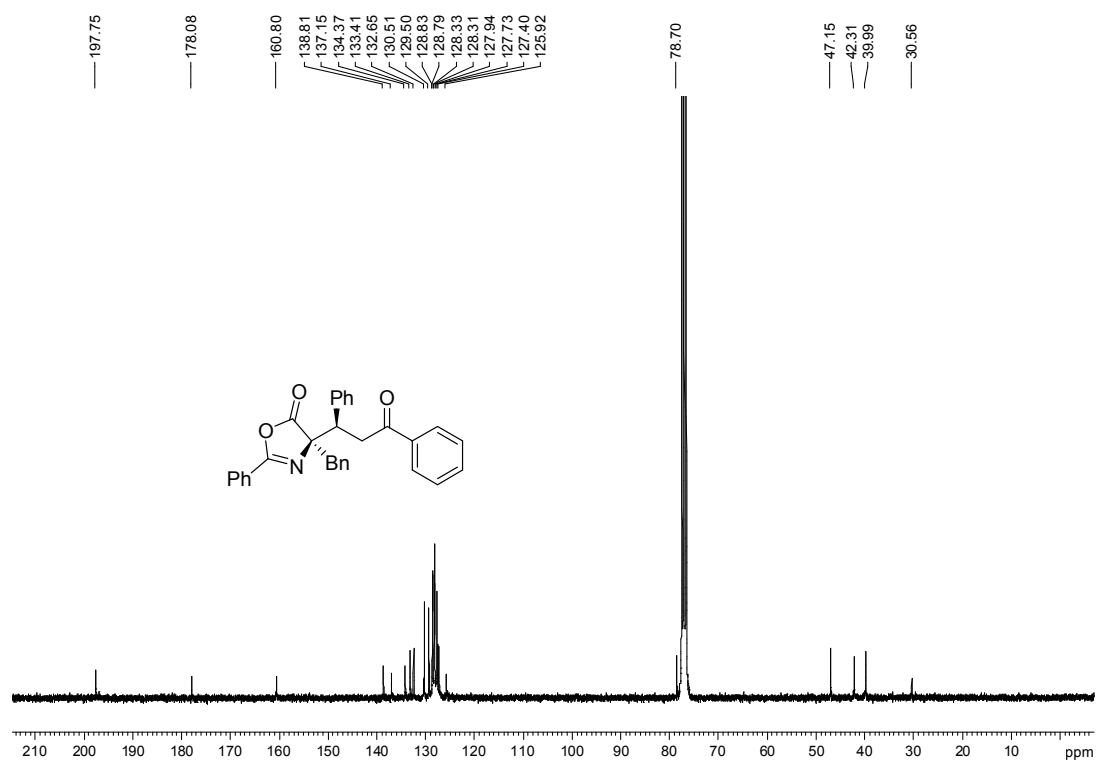


Figura 116 – Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **29**

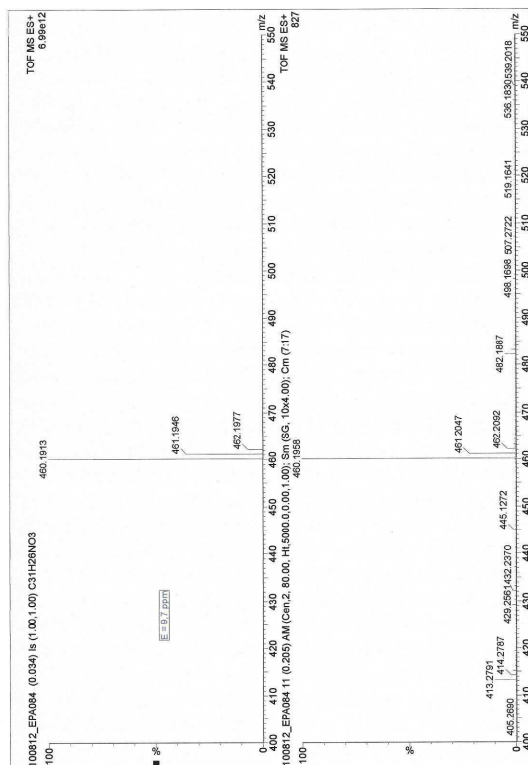


Figura 117 – Espectro de massas em alta resolução do composto **29**

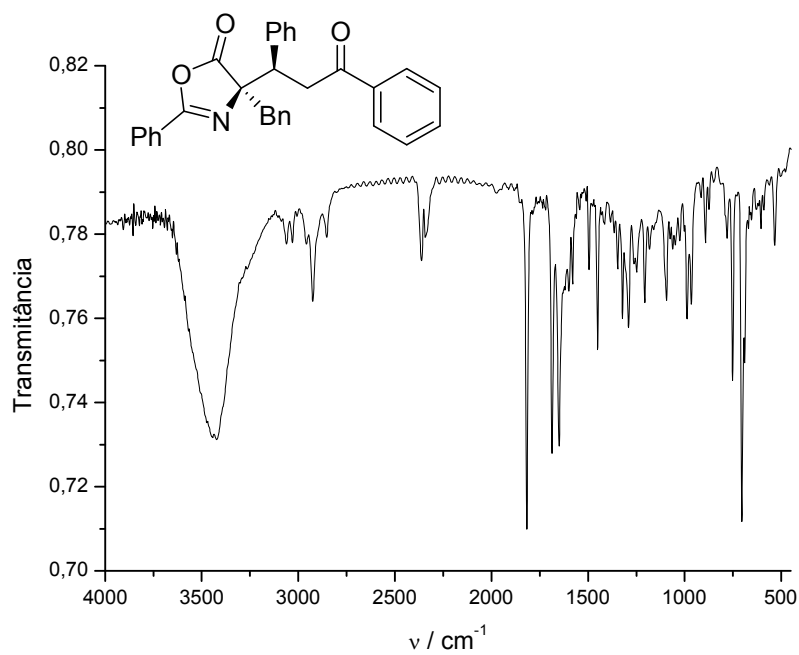


Figura 118 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **29**

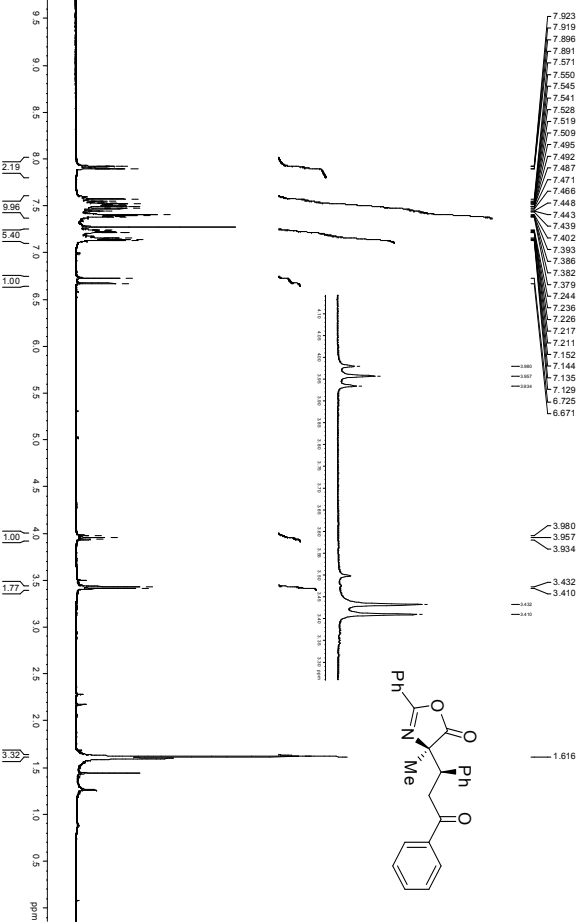


Figura 119 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 30

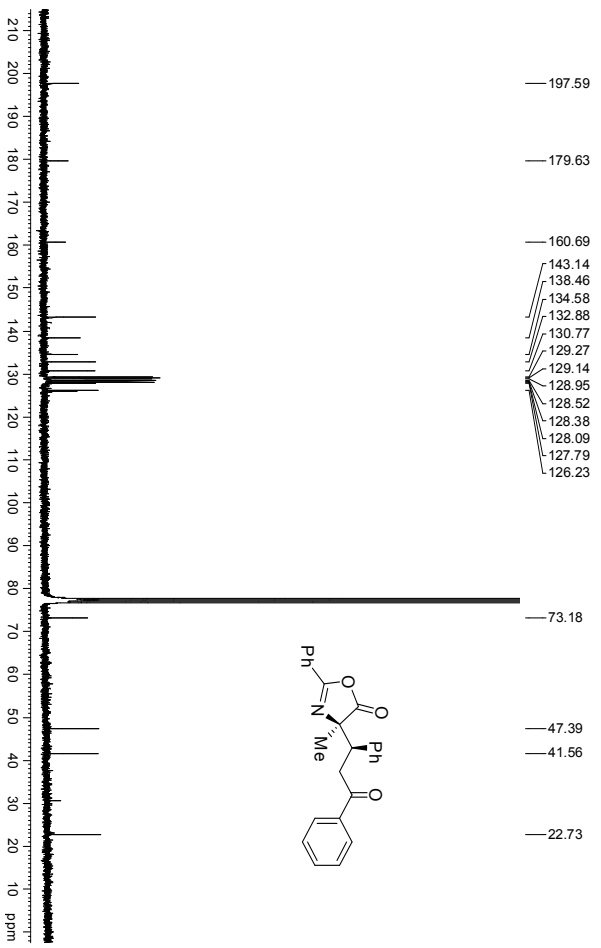


Figura 120 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 30

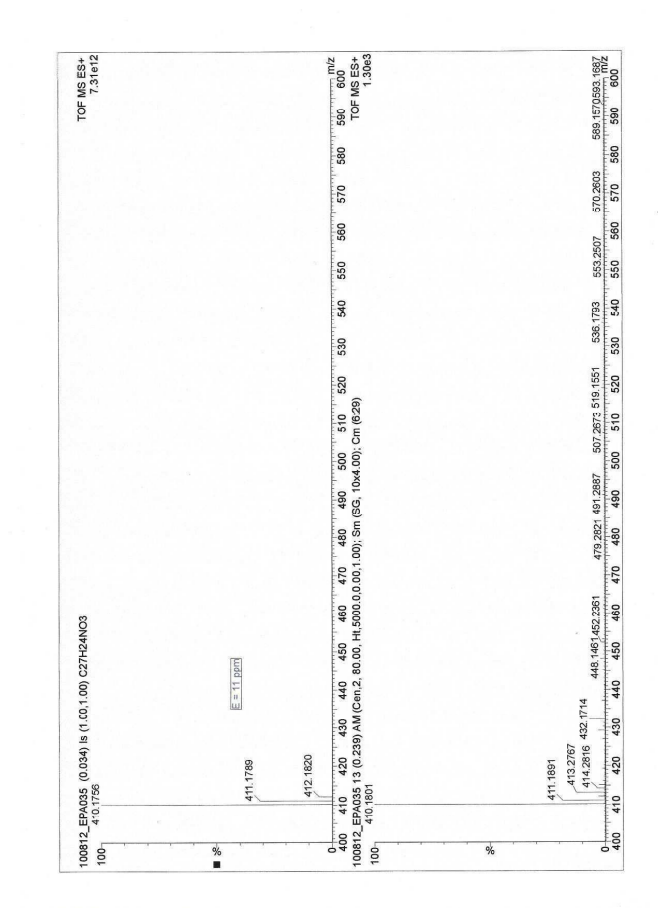


Figura 121 – Espectro de massas em alta resolução do composto 30

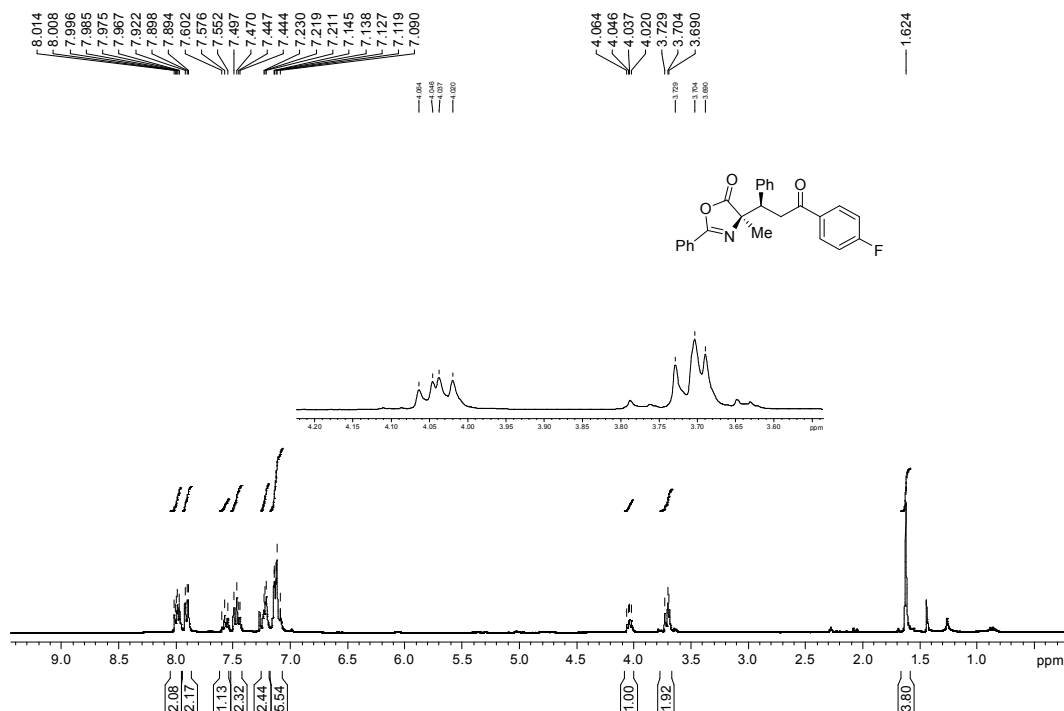


Figura 122 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 31

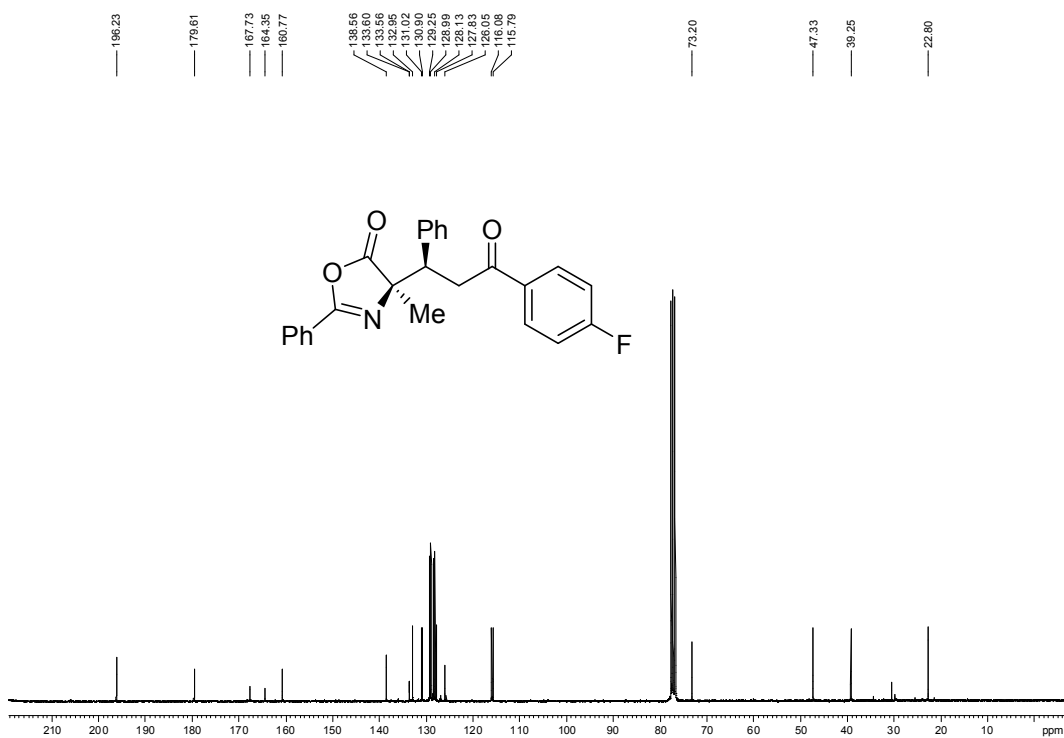


Figura 123 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **31**

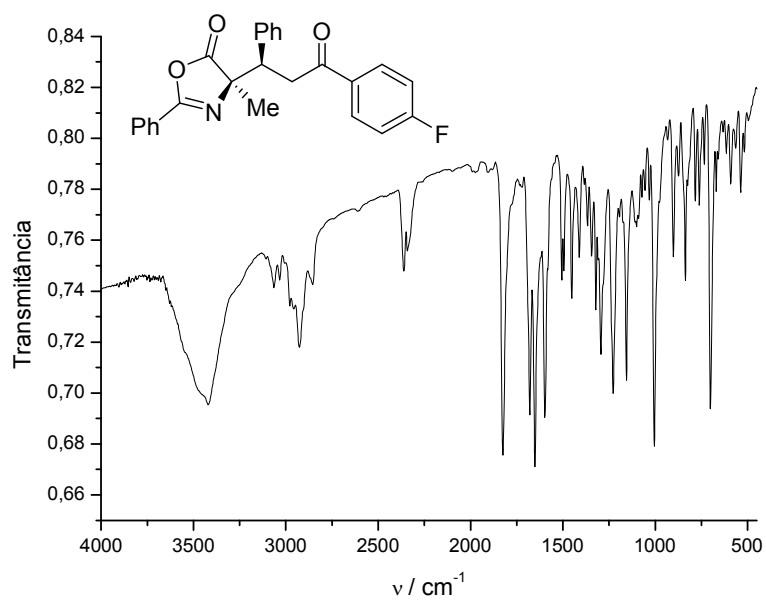


Figura 124 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto **31**

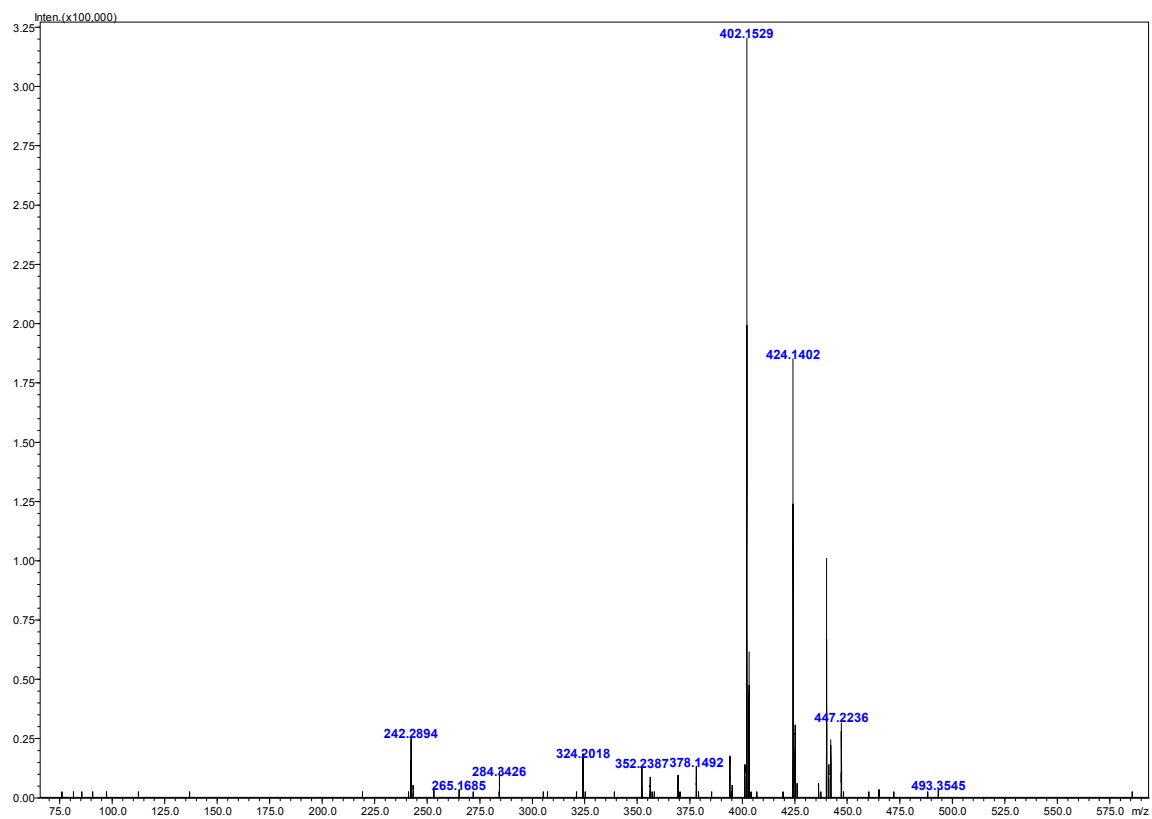


Figura 125 – Espectro de massas em alta resolução do composto **31**