

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

**Danielle Lobo Justo Pinheiro**

**Síntese de um Novo Organocatalisador Derivado da D-Galactose e Aplicação em Reação  
do Tipo Michael**

**Juiz de Fora  
2015**

**Danielle Lobo Justo Pinheiro**

**Síntese de um Novo Organocatalisador Derivado da D-Galactose e Aplicação em Reação  
do Tipo Michael**

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**

**2015**

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

Lobo Justo Pinheiro, Danielle.

Síntese de um novo organocatalisador derivado da D-galactose e aplicação em reação do tipo Michael / Danielle Lobo Justo Pinheiro. -- 2015.

133 p. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Química, 2015.

1. Reação de adição de Michael. 2. Organocatálise. 3. Ácido de Bronsted. 4. Carboidratos. 5. Dessimetriação. I. Amarante, Giovanni Wilson, orient. II. Título.

*Dedico esse trabalho a Deus, meu filho Leandro,  
meus pais Vivian e Marcos, familiares e amigos que  
possibilitaram essa realização.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por mais essa vitória.

Ao meu filho Leandro que soube entender a minha ausência em diversos momentos, que me alegrou com um simples sorriso e me deu forças para alcançar as minhas conquistas.

Aos meus pais Vivian e Marcos que estiveram comigo a todo tempo incentivando, consolando, e até renunciando tudo que fosse necessário para a minha realização.

A minha família, em especial aos meus avós Lectícia e Paulo Roberto e a minha irmã Ana Beatriz que sempre me apoiaram e acreditaram em mim.

Ao Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante pela orientação e por ter ensinado com toda paciência, a ter paciência, força de vontade, disciplina e perseverança para alcançar meus objetivos e também pela grande amizade que me proporcionou a todo o tempo.

Aos professores, Dr. Richard Michael Grazul e Dra. Fernanda Irene Bombonato pelos ensinamentos e atenção prestadas.

Aos alunos de iniciação científica, Gabriel e Jaqueline, pela grande colaboração com o trabalho e também por suas amizades.

Aos amigos que estão ou passaram por nosso grupo de pesquisa: a Amanda, Amanda Pereira, Adriane, Eloah, Isabella, Gabriel, Igor, Jaqueline, Pedro, Rodrigo e Vanessa, e também aos companheiros dos laboratórios de orgânica: Angelina, Celso, Fábio Balbino, Fábio Fernandes, Wiliam, Larissa, Bruno, Lucas, Juliana e principalmente a Camila, pela amizade e ajuda dedicada a mim.

A minha amiga Paty que sempre demonstrou sua enorme amizade e carinho por mim.

Aos amigos e irmãos em Cristo, em especial ao José Renato, Ana Paula e Vinícius pelas orações e apoio.

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

*“Não to mandei eu? Esforça-te e tem bom ânimo; não temas, nem te espantes; porque o senhor teu Deus é contigo, por onde quer que andares.”*

*(Js 1:9)*

## RESUMO

Carboidratos têm sido utilizados como organocatalisadores em síntese orgânica devido a sua quiralidade intrínseca. Neste trabalho foi sintetizado um novo organocatalisador aproveitando a estrutura da D-galactose como indutor de quiralidade. A síntese ocorreu em cinco etapas, a saber: proteção seletiva das hidroxilas das posições 1, 2, 3 e 4, seguida pela iodação da posição 6, substituição nucleofílica pelo grupo azido, redução à amina e por fim uma reação com anidrido ftálico. O rendimento global foi de 60 %. O organocatalisador foi testado na reação de adição de Michael entre o dibenzilideno acetona e a azalactona derivada da alanina. 20 mol% do catalisador conduziu ao produto com 57 % de rendimento e com total controle da régio- e diastereoseletividade. No escopo, vários produtos com funcionalização no esqueleto de dbas foram preparados e devidamente caracterizados pelas técnicas convencionais de análise. A determinação da estereoquímica relativa foi realizada através do uso de HPLC com fase estacionária quiral e foi atribuída como 1,2-*anti* após a comparação do tempo de retenção com um padrão já descrito na literatura. De maneira geral, é reportada, pela primeira vez, uma metodologia mais geral para a dessimetrização diastereoseletiva entre dbas e azalactonas catalisadas por ácido de Brønsted.

Palavras-chave: Reação de adição de Michael. Organocatálise. Ácido de Brønsted. Carboidratos. Dessimetrização.

## ABSTRACT

Carbohydrates have been used as organocatalysts in organic synthesis due to its inherent chirality. In this work, D-galactose was choose as a chiral pool in the catalyst design and it was prepared in five steps: selective ketalization of hydroxyl groups, following by an iodination and nucleophilic substitution in the presence of azide. To complete, reduction of the azide to amine and a coupling reaction with phthalic anhydride leading to the catalyst. Overall yield was 60 % for five steps. Then, the catalyst was adopted in the Michael addition reaction between dibenzylidene acetone and azalactone derivative of alanine. The product was obtained in 57% yield and with fully control of both regio- and diastereoselectivity. Next, various functionalized dbas were evaluated under the optimized reaction condition and the corresponding final products were fully characterized through conventional elemental analysis. The relative stereochemistry was assigned as being 1,2-*anti* by using chiral HPLC method. To this end, an authentic sample already described in the literature was prepared in order the retention time. In general, for the first time, a method more general to perform a diastereoselective desymmetrization of dbas in presence of azlactones by using a Brønsted acid as catalyst was described.

Keywords: Michael addition reaction. Organocatalysis. Brønsted acid. Carbohydrates. Desymmetrization.



## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação entre malonato de etila e cinamato de etila. ....	1
Esquema 2: Reação entre a 3-etilciclohex-2-en-1-ona e N- (2- <i>t</i> -butilfenil)maleimida na presença do catalisador e ácido. ....	4
Esquema 3: Reação entre aldeído e nitroolefinas catalisada por piperidina-pirazol.....	5
Esquema 4: Reação entre nitroolefinas e dicetonas catalisada por carboidrato. ....	5
Esquema 5: Estruturas de ressonância para a azalactona. ....	7
Esquema 6: Reação de Michael desenvolvida por Jørgensen e colaboradores. ....	7
Esquema 7: Esquema reacional da adição de Michael catalisada pelo bispaladacilo. ....	8
Esquema 8: Esquema reacional da adição dupla adição de Michael catalisada pelo bispaladacilo. ....	9
Esquema 9: Esquema reacional da adição dupla adição de Michael.....	9
Esquema 10: Reação de adição de Michael catalisada por ACS.....	11
Esquema 11: Proteção da D-Galactose.....	12
Esquema 12: Reação de iodação do intermediário 1.....	14
Esquema 13: Reação de formação do intermediário 3. ....	17
Esquema 14: Formação do intermediário 4 através da hidrogenação. ....	19
Esquema 15: Síntese do organocatalisador 5 .....	22
Esquema 16: Reação de adição de Michael catalisada pelo derivado da D-galactose.....	25
Esquema 17: Benzoilação dos aminoácidos.....	28
Esquema 18: Ciclização dos aminoácidos: obtenção das azalactonas. ....	30
Esquema 19: Preparação de derivados das dbas simétricas. ....	33
Esquema 20: Estratégia para preparação das enonas.....	34
Esquema 21: Reação de adição de Michael com dbas assimétricas.....	41
Esquema 22: Reação de reversibilidade do produto 8h.....	42
Esquema 23: Hidrólise do aduto de Michael 8h.....	42

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Derivados carbonilados conjugados.....	2
Figura 2: Interação do LUMO em enonas e enais com nucleófilos duros e moles.....	3
Figura 3: Mecanismo da adição de espécies nucleofílicas negativas a enonas e enais. ....	3
Figura 4: Estado de transição proposto para a adição. ....	5
Figura 5: Catalisadores sintetizados a partir da D-glicose. ....	6
Figura 6: Ativação do acceptor de Michael pela quelação com o catalisador. ....	8
Figura 7: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 1.....	13
Figura 8: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do intermediário 1.....	13
Figura 9: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 1.....	14
Figura 10: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 2.....	15
Figura 11: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do intermediário 2.....	16
Figura 12: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 2.....	16
Figura 13: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 3.....	18
Figura 14: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do intermediário 3.....	18
Figura 15: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 3.....	19
Figura 16: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 4.....	20
Figura 17: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do intermediário 4.....	20
Figura 18: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 4.....	21
Figura 19: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do produto 5.....	22
Figura 20: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do produto 5.....	23
Figura 21: Espectro no infravermelho (KBr) do organocatalisador 5.....	23
Figura 22: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do produto 8.....	26
Figura 23: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do produto 8.....	26
Figura 24: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8.....	27
Figura 25: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz) do composto 9.....	29
Figura 26: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , 75,0 MHz) do composto 9.....	29
Figura 27: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 9.....	30
Figura 28: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 300 MHz) do composto 11. ....	32
Figura 29: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 75 MHz) do composto 11 . ....	32
Figura 30: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 11.....	33
Figura 31: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 15.....	35
Figura 32: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 15.....	35

Figura 33: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 15.....	36
Figura 34: Espectro de HSQC do produto 8i.....	38
Figura 35: Espectro de HMBC do produto 8i.....	38
Figura 36: Cromatograma do produto 8h. ....	40
Figura 37: Cromatograma do padrão.....	40
Figura 38: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 24 .....	43
Figura 39: Espectro RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do composto 9 .....	64
Figura 40: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ , 750 MHz) do composto 9.....	64
Figura 41: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 9.....	65
Figura 42: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz do composto 10.....	65
Figura 43: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ , 75 MHz do composto 10.....	66
Figura 44: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 10.....	66
Figura 45: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 11.....	67
Figura 46: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 11.....	67
Figura 47: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 11.....	68
Figura 48: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 6.....	68
Figura 49: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz do composto 6. ....	69
Figura 50: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 6.....	70
Figura 51: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 7.....	70
Figura 52: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 7.....	71
Figura 53: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 7.....	71
Figura 54: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 13.....	72
Figura 55: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 13.....	72
Figura 56: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 13.....	73
Figura 57: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 14.....	73
Figura 58: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 14.....	74
Figura 59: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 14.....	74
Figura 60: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 15.....	75
Figura 61: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 15.....	75
Figura 62: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 15.....	76
Figura 63: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 17.....	76
Figura 64: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 17.....	77
Figura 65: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 17.....	77
Figura 66: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 18.....	78

Figura 67: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 18.....	78
Figura 68: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 18.....	79
Figura 69: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 16.....	79
Figura 70: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 16.....	80
Figura 71: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 16.....	80
Figura 72: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 20.....	81
Figura 73: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 20.....	81
Figura 74: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 20.....	82
Figura 75: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 21.....	82
Figura 76: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 21.....	83
Figura 77: Espectro no infravermelho (KBr) do comoposto 21.....	83
Figura 78: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 1.....	84
Figura 79: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do intermediário 1.....	84
Figura 80: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 1.....	85
Figura 81: Espectro de massas em alta do intermediário 1.....	85
Figura 82: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) intermediário 2.....	86
Figura 83: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) intermediário 2.....	86
Figura 84: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 2.....	87
Figura 85: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 2.....	87
Figura 86: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) intermediário 3.....	88
Figura 87: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) intermediário 3.....	88
Figura 88: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 3.....	89
Figura 89: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 3.....	89
Figura 90: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) intermediário 4.....	90
Figura 91: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) intermediário 4.....	90
Figura 92: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 4.....	91
Figura 93: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 4.....	91
Figura 94: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do organocatalisador 5.....	92
Figura 95: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do organocatalisador 5.....	92
Figura 96: Espectro no infravermelho (KBr) do organocatalisador 5.....	93
Figura 97: Espectro de massas em alta resolução do organocatalisador 5.....	93
Figura 98: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 8h.....	94
Figura 99: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8h.....	94
Figura 100: – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8h.....	95

Figura 101: Espectro de massas em alta resolução do produto 8h. ....	95
Figura 102: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8a. ....	96
Figura 103: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8a. ....	96
Figura 104: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8a. ....	97
Figura 105: Espectro de massas em alta resolução do composto 8a. ....	97
Figura 106: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8d. ....	98
Figura 107: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8d. ....	98
Figura 108: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8d. ....	99
Figura 109: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8b. ....	99
Figura 110: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8b. ....	100
Figura 111: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8b. ....	100
Figura 112: Espectro de massas em alta resolução do composto 8b. ....	101
Figura 113: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8f. ....	101
Figura 114: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8f. ....	102
Figura 115: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8f. ....	102
Figura 116: Espectro de massas em alta resolução do composto 8f. ....	103
Figura 117: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8c. ....	103
Figura 118: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8c. ....	104
Figura 119: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8c. ....	104
Figura 120: Espectro de de massas em alta resolução do composto 8c. ....	105
Figura 121: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8e. ....	105
Figura 122: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8e. ....	106
Figura 123: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8e. ....	106
Figura 124: Espectro de massas em alta resolução do composto 8e. ....	107
Figura 125: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8g. ....	107
Figura 126: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8g. ....	108
Figura 127: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8g. ....	108
Figura 128: Espectro de massas em alta resolução do composto 8g. ....	109
Figura 129: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8i. ....	109
Figura 130: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8i. ....	110
Figura 131: Espectro de DEPT 135 do composto 8i. ....	110
Figura 132: Espectro HMBC do composto 8i. ....	111
Figura 133: Espectro HSQC do composto 8i. ....	111
Figura 134: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8i. ....	112

Figura 135: Espectro de massas em alta resolução do composto 8i.....112

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Diastereoseletividade e rendimento da adição de Michael entre dbas e azalactonas .....	37
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACS	Ácido canforssulfônico
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
[FBIP-Cl]	Bispaladaciclo
Cat	Catalisador
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
$\delta$	Deslocamento Químico
DBA	Dibenziledeno acetona
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dupleto
dd	Dupleto Duplo
DCC	<i>N,N'</i> -Dicicloexilcarbodiimida
<i>e.e.</i>	Excesso Enantiomérico
EDC	Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EMAR	Espectrometria de massas em alta resolução
F.F.	Faixa de Fusão
FM	Fórmula Molecular
$\text{cm}^{-1}$	Frequência de absorção
HOMO	High occupied molecular orbital
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
LUMO	Lowest occupied molecular orbital
M	mol/L
m	Multiplete
MHz	Megahertz
MM	Massa Molar
Nuc	Nucleófilo
ppm	Partes por milhão



PM	Peneira molecular
rd	Razão diastereoisomérica
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
s	Simpleto
sl	Sinal Largo
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
<i>rac</i>	Racêmico
<i>r.d.</i>	Razão Diastereoisomérica

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 REAÇÃO DE ADIÇÃO 1,4 OU REAÇÃO DE MICHAEL. ....	1
1.2 PRECEDENTES DA LITERATURA – ESTADO DA ARTE.....	4
1.3 ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONA.....	6
2. OBJETIVOS: .....	10
2.1. OBJETIVOS GERAIS: .....	10
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	10
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	11
3.1. PRECEDENTES DE NOSSO GRUPO DE PESQUISA:.....	11
3.2. SÍNTESE DO CATALISADOR: .....	12
3.3. TESTE DO ORGANOCATALISADOR NA REAÇÃO DE ADIÇÃO MICHAEL.....	24
3.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS AZALACTÔNICOS .....	27
3.4.1. Benzoilação de aminoácidos: precursores azalactônicos .....	27
3.4.2. Ciclização dos aminoácidos benzoilados: preparação de azalactonas.....	30
3.5. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS .....	33
3.6. PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL.....	36
3.7. ANÁLISE DE REVERSIBILIDADE DA REAÇÃO DE MICHAEL. ....	42
3.8. HIDRÓLISE DO ADUTO DE MICHAEL 8H.....	42
4. CONCLUSÕES: .....	44
5. PARTE EXPERIMENTAL:.....	45
5.1. MATERIAIS E MÉTODOS: .....	46
5.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS ETAPAS DE SÍNTESE DO CATALISADOR:.....	46
5.2.1. Etapa 1: Preparação da D-galactose Protegida .....	46

5.2.2. Caracterização da D-Galactose Protegida .....	46
5.2.3. Etapa 2: Reação de Iodação.....	47
5.2.4. Caracterização do produto obtido na etapa 2.....	47
5.2.5. Etapa 3: Reação de Azidação .....	47
5.2.6. Caracterização do produto obtido na etapa 3:.....	48
5.2.7. Etapa 4: Reação de redução da azida .....	48
5.2.8. Caracterização do produto obtido na etapa 4 .....	48
5.2.9. Etapa 5: Reação com Anidrido Ftálico .....	49
5.2.10. Caracterização do Oraganocatalisador 5 .....	49
5.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS .....	50
5.3.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados.....	50
5.3.2. Caracterização dos aminoácidos benzoilados.....	50
5.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS.....	51
5.4.1. Preparação das azalactonas .....	51
5.4.2. Caracterização das azalactonas.....	51
5.5. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS .....	52
5.5.1. Preparação das dibenziledenoacetonas (dbas) simétricas .....	52
5.5.2. Caracterização das dbas .....	52
5.6. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DIBENZILEDENOACETONAS ASSIMÉTRICAS .....	54
5.6.1. Preparação das dibenzilideno acetonas assimétricas .....	54
5.6.2. Caracterização das dibenzilidenos acetonas assimétricas .....	55
5.7. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL .....	55
5.7.1. Preparação dos adutos de Michael .....	55
5.7.2. Caracterização dos adutos de Michael .....	56
5.8. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO HIDROLISADO 24..	59

<b>5.8.1. Preparação do produto hidrolisado 24</b> .....	59
<b>5.8.2. Caracterização do produto 24 hidrolisado</b> .....	60
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	61
<b>ANEXOS</b> .....	64

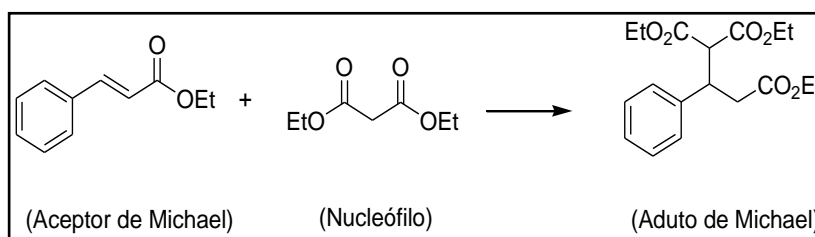


## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 REAÇÃO DE ADIÇÃO 1,4 OU REAÇÃO DE MICHAEL

Em 1887, Arthur Michael descobriu a reação de adição nucleofílica de sais sódicos do malonato de etila e do acetato de etila à ligação C=C do transcinamato de etila. Nesse contexto, as reações entre ânions de carbono estabilizados e olefinas conjugadas com grupos atratores de elétrons ficaram conhecidas como reações de Michael ou Adição 1,4, onde a espécie aniônica é comumente referida como a espécie nucleofílica, a espécie insaturada como acceptor de Michael e seu produto como o aduto de Michael (Esquema1) (COSTA, 2003).

Esquema 1: Reação entre o malonato de etila e cinamato de etila

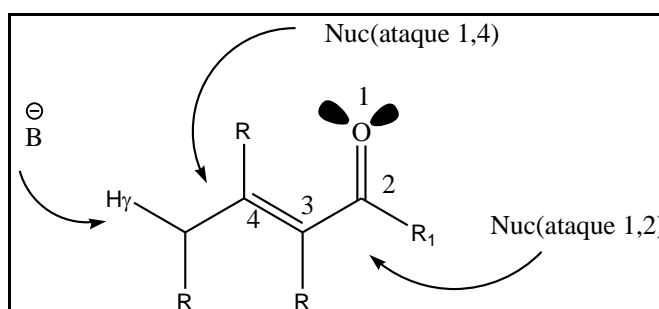


Fonte: Adaptado de COSTA, 2003.

É possível ampliar o escopo dessas reações utilizando diferentes tipos de aceptores, como olefinas conjugadas com diversos grupos atratores de elétrons através de um heteroátomo, como nos grupos nitro, carbonila, sulfóxido, sulfona, fosfonato e etc. Também é possível utilizar diferentes nucleófilos, como os enóis e diversos ânions de carbono, como enolatos e espécies semelhantes, permitindo assim, grande versatilidade na formação das novas ligações C-C (COSTA, 2003).

Esses aceptores de Michael se comportam como eletrófilos ambidentes, levando a produtos de adição 1,4 e de adição 1,2. Os aceptores podem também apresentar propriedades básicas devido à presença dos pares de elétrons não compartilhados no oxigênio da carbonila e propriedades ácidas quando possuem pelo menos um átomo de hidrogênio no carbono 5 ( $\gamma\text{H}$ ) (Figura 1)(COSTA, 2003).

Figura 1: Derivados carbonilados conjugados

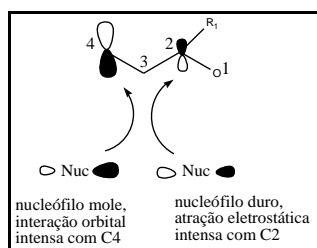


Fonte: Adaptado de COSTA, 2003.

A escolha adequada dos reagentes permite o direcionamento da reação. O carbono  $\beta$  apresenta o maior coeficiente do orbital  $\pi^*$  (LUMO) em enonas e enais, então quando a reação é controlada pelos orbitais de fronteira, esse carbono terá a maior probabilidade de interagir com o HOMO da espécie nucleofílica, porque essa região é afastada da região de grandes densidades eletrônicas, ao redor do oxigênio, minimizando as repulsões eletrônicas entre o nucleófilo e o aceptor, no estado de transição. Já o carbono da carbonila é mais deficiente em elétrons do que o carbono  $\beta$ , por estar diretamente ligado ao oxigênio. Esse carbono exerce uma força de atração eletrostática sobre o nucleófilo, tendendo a ocorrer uma adição 1,2 (controle eletrostático). Dessa forma, o coeficiente do LUMO dirige para as reações de adição 1,4 e o controle eletrostático dirige para reação de adição do tipo 1,2 (COSTA, 2003).

Para nucleófilos duros, ou seja, pouco polarizáveis, a atração eletrostática irá predominar, ocorrendo assim, adição do tipo 1,2. Já para nucleófilos moles, a atração eletrostática é menos pronunciada e o fator orbitalar predomina no controle da regioquímica da reação, observando assim, produtos de adição conjugada (Figura 2). Esses fatores controlam o curso reacional quando a reação é cineticamente controlada. Em condições termodinâmicas, os produtos são dependentes de suas energias relativas (COSTA, 2003).

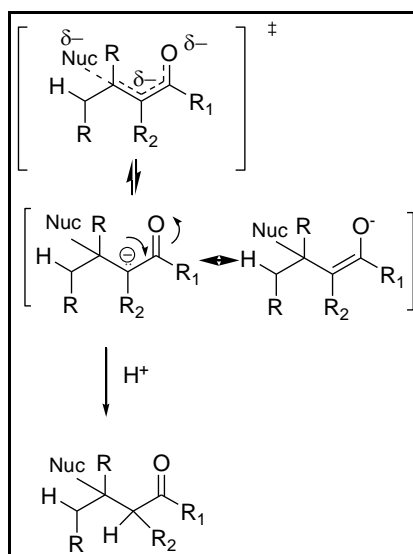
Figura 2: Interação do LUMO em enonas e enais com nucleófilos duros e moles. (Só foram representados os coeficientes de LUMO em C2 e C4).



Fonte: Adaptado de COSTA, 2003.

O mecanismo da reação de adição 1,4 ocorre com a formação parcial da ligação carbono  $\beta$ -Nuc, e a ligação C=C parcialmente rompida durante o estado de transição, conduzindo à formação de um enolato intermediário, que pode ser protonado durante o processo (Figura 3) (COSTA, 2003).

Figura 3: Mecanismo da adição de espécies nucleofílicas negativas a enonas e enais.



Fonte: Adaptado de COSTA, 2003.

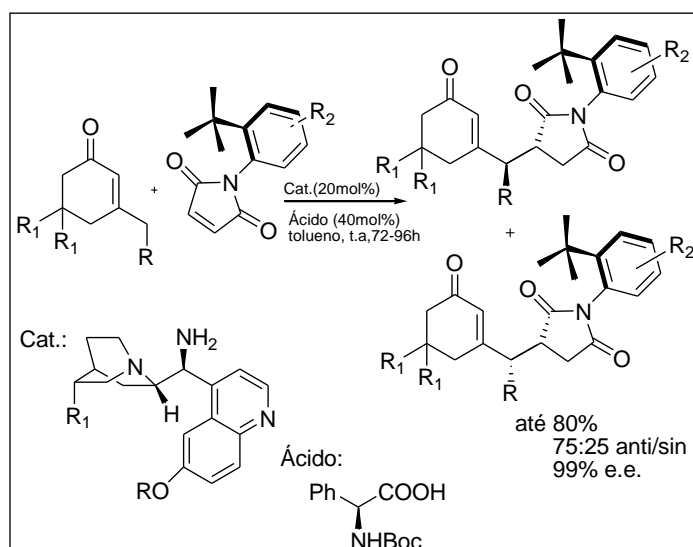
Assim, muitos grupos de pesquisa tornaram esse tipo de reação de adição, com formação de ligação C-C, alvo de suas atenções devido sua grande versatilidade, desenvolvendo diferentes condições, mais brandas e seletivas, no que diz respeito a régio-; quimio-; e estereosseletividade. A seguir, serão expostos trabalhos recentes, que utilizam esse tipo de reação (COSTA, 2003).



## 1.2 PRECEDENTES DA LITERATURA – ESTADO DA ARTE

Em 2014, Iorio e colaboradores reportaram sobre o controle da quiralidade axial na reação de adição de Michael entre a 3-etilciclohex-2-en-1-ona e a *N*-(2-*t*-butilfenil) maleimida catalisada por uma amina primária do alcalóide cinchona. Nessa reação foi possível analisar a habilidade do catalisador em transferir a informação quiral para os centros pró-quirais, obtendo rendimentos que variaram entre 36-80% e altas enantiosseletividades, de até 99% *e.e.* (IORIO, *et. al*, 2014) (Esquema 2).

Esquema 2: Reação entre a 3-etilciclohex-2-en-1-ona e *N*-(2-*t*-butilfenil)maleimida na presença do catalisador e ácido.

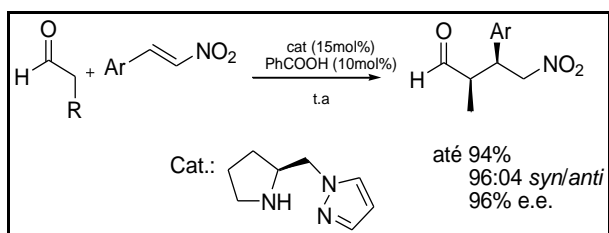


Fonte: Adaptado de Iorio *et al*, 2014.

Na reação é utilizado também um ácido para protonar a amina terciária do catalisador, formando assim um sal de amônio quaternário. Esse hidrogênio interage com a carbonila da succinimida tornando-a um aceptor de Michael mais eletrofílico. O nucleófilo é formado pela adição da amina primária do catalisador a carbonila do 3-etilciclohex-2-en-1-ona, resultando em uma enamina, que por sua vez reage com o aceptor de Michael, resultando no produto com a estereoquímica desejada.

Também foi publicado recentemente, em 2014, reações de adição de Michael entre nitroolefinas e aldeídos, catalisadas por pirrolidina-pirazol com alto controle da estereoquímica (Esquema 3) (KUMAR, 2014).

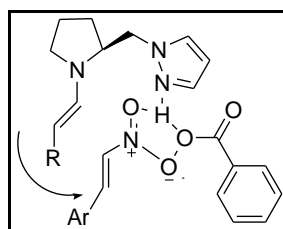
Esquema 3: Reação entre aldeído e nitroolefinas catalisada por pirrolidina-pirazol.



Fonte: Adaptado de KUMAR, 2014.

Kumar relata que o anel pirrolidínico ativa o aldeído, formando uma enamina, e o pirazol é o orientador da estereoquímica (Figura 4). A reação demonstrou ser altamente régio- e diastereosseletiva com rendimentos que variaram entre 83-94% sem o uso de solvente e a temperatura ambiente.

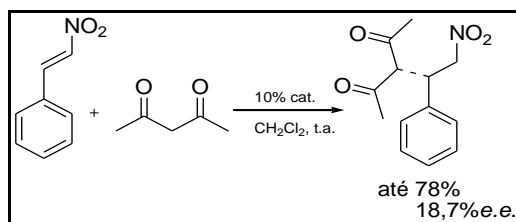
Figura 4: Estado de transição proposto para a adição.



Fonte: Adaptado de KUMAR, 2014.

Ainda considerando exemplos da literatura de reações de adição do tipo Michael, Âgoston, em 2013, apresentou reações entre nitroolefinas e dicetonas catalisadas por diferentes derivados de carboidratos bifuncionalizados. Os rendimentos variaram entre 5-78% e a enantiosseletividade alcançada foi até 18,7% *e.e.* (ÂGOSTON e FUGEDI, 2013) (Esquema 4).

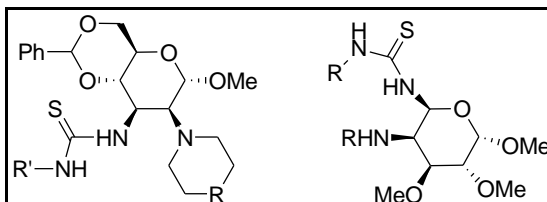
Esquema 4: Reação entre nitroolefinas e dicetonas catalisada por carboidrato.



Fonte: Adaptado de ÂGOSTON e FUGEDI, 2013.

Os organocatalisadores foram sintetizados a partir da D-glicopiranosídeo de metila em poucas etapas, obtendo assim, dois esqueletos básicos com ótimos rendimentos (Figura 5).

Figura 5: Catalisadores sintetizados a partir da D-glicose.



Fonte: Adaptado de ÂGOSTON e FUGEDI, 2013

O uso de carboidrato como organocatalisador tem sido relatado frequentemente devido à sua quiralidade intrínseca. Quando adquirem uma bifuncionalidade, são derivatizados para estes fins, como a tiouréia, por adquirirem hidrogênios ácidos, possibilitam a ocorrência de ligações de hidrogênio com espécies eletrofílicas, ativando-as para um ataque nucleofílico devido a diminuição da energia do LUMO (ÁVILA e AMARANTE, 2012; ALEXAKIS, 2007; AMARANTE e COELHO, 2009; MACMILLAN, 2008; WALSH e KOZLOWSKI, 2009; LIST, LERNER e BARBAS III, 2000).

A ligação de hidrogênio do tipo bifurcada é mais eficiente, ou seja, quando há a possibilidade de haver uma ligação de hidrogênio do tipo quelada com o substrato. Aumenta a rigidez no estado de transição, aumentando o controle de seletividade.

Apesar desse trabalho não apresentar resultados muito satisfatórios com relação à enantiosseletividade, este foi escolhido para exemplificação, por relatar sobre moléculas bifuncionalizadas a base de carboidratos, atuando como organocatalisadores, assim como os que serão discutidos em nossa proposta.

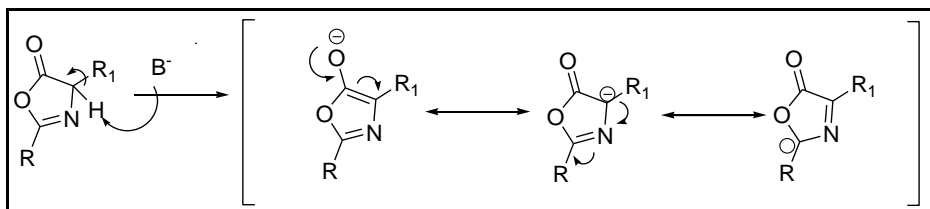
### 1.3 ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONA

Além de utilizar os organocatalisadores a base de carboidrato, utilizamos também nesta proposta as azalactonas como nucleófilos das reações de adição de Michael.

As azalactonas são heterociclos de fácil obtenção, derivadas de aminoácidos benzoilados e ciclizados, e que contém em sua estrutura um hidrogênio  $\alpha$  altamente enolizável tornando-o assim um bom nucleófilo, pois este hidrogênio é facilmente abstraído devido a sua alta acidez (Esquema 5). Além de ser um hidrogênio vizinho ao grupo

carbonílico, a formação do ânion gera um intermediário enolato conjugado, de relativa estabilidade. (MELHADO, *et. al*, 2011).

Esquema 5: Estruturas de ressonância para a azalactona.

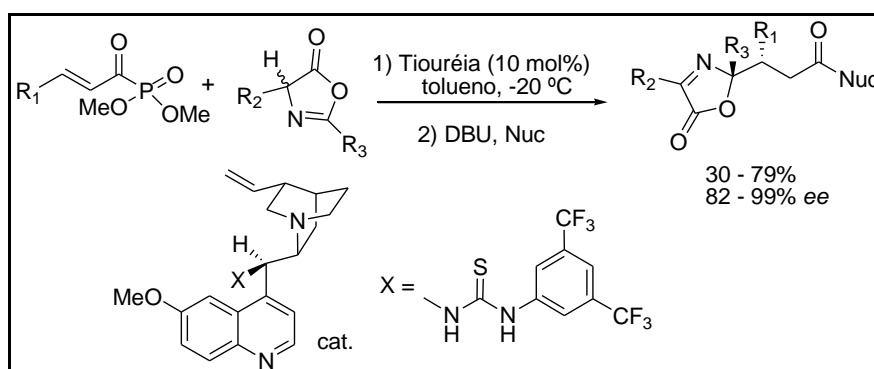


Fonte: Elaborada pelo autor.

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

Por exemplo, Jørgensen e colaboradores, em 2010, propuseram uma reação de adição nucleofílica assimétrica utilizando azalactonas e acilfosfonatos (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 6).

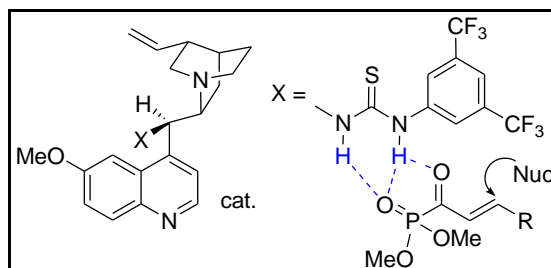
Esquema 6: Reação de Michael desenvolvida por Jørgensen e colaboradores.



Fonte: Adaptado de JØRGENSEN, *et. al*, 2010.

O sucesso dessa metodologia está diretamente associado com uma ligação de hidrogênio bifurcada (H-bifurcada) entre o acceptor de Michael, derivados acilfosfonatos e a tiouréia (Figura 6). Esse arranjo aumenta a rigidez no estado de transição e torna o carbono  $\beta$  mais susceptível ao ataque do nucleófilo.

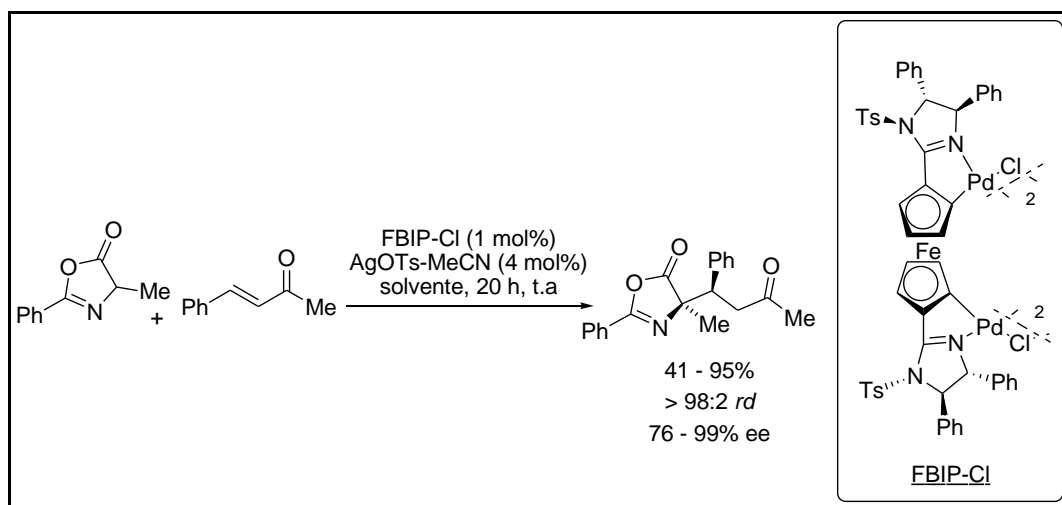
Figura 6: Ativação do aceitor de Michael pela quelação com o catalisador.



Fonte: Adaptado de JØRGENSEN, *et. al*, 2010.

Em 2010, Peters e colaboradores reportaram uma reação de adição de Michael enantiosseletiva entre derivados de vinil cetonas e azalactonas catalisada por um bispaladacicloquiral (Esquema 7). 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 7: Esquema reacional da adição de Michael catalisada pelo bispaladaciclo.

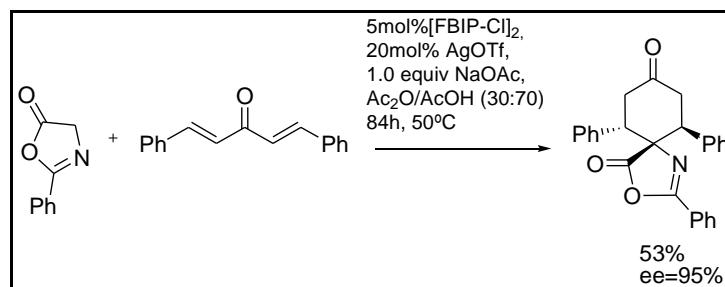


Fonte: Adaptado de PETERS, *et. al*, 2010.

Em 2013, o mesmo grupo de pesquisas desenvolveu uma reação que envolvia reagentes similares aos utilizados anteriormente, no esquema 7, uma divinilcetona e uma azalactona derivada do aminoácido glicina em presença do bispaladabicyclo como catalisador. Nesta condição experimental, vale ressaltar que o mesmo organometálico foi utilizado como catalisador, o produto obtido é oriundo de uma dupla adição de Michael. Os derivados do tipo

espiro foram obtidos em rendimentos moderados, porém com alta enantiosseletividade (Esquema 8).

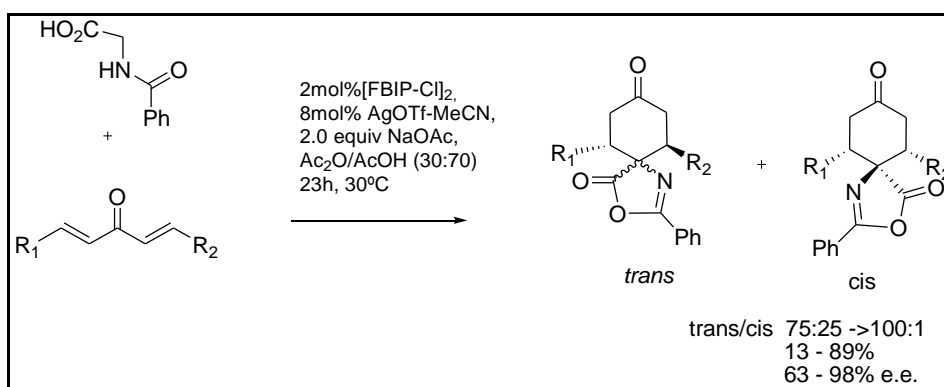
Esquema 8: Esquema reacional da dupla adição de Michael catalisada pelo bispaladabicyclo.



Fonte: Adaptado de WEBER *et al*, 2013.

Ao perceber que o derivado azalactônico acíclico reagia semelhantemente, os autores optaram por utilizá-lo assim, gerando os produtos derivados da cicloadição [5+1], as azalactonaespirocíclicas *trans* e *cis* foram obtidas com rendimentos que variaram de 13-89%, razão *cis/trans* de 75:25->100:1e com alta enantiosseletividade de 63-98% *e.e.* em favor do diastereoisômero majoritário (Esquema 9) (WEBER *et al*, 2013).

Esquema 9: Esquema reacional da adição dupla adição de Michael.



Fonte: Adaptado de WEBER *et al*, 2013.

Diante do exposto, fica evidente a relevância dessa transformação e do desenvolvimento de métodos para adições de Michael de forma estereosseletiva e empregando diferentes sistemas catalíticos. Assim, propõe-se neste projeto, o desenvolvimento de organocatalisadores e suas aplicações em reações conjugadas estereosseletivas entre azalactonas e dibenzilideno acetonas.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVOS GERAIS

- Desenvolver a síntese de um organocatalisador e aplicá-lo em uma reação de formação de ligação  $\sigma$  C-C assimétrica.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

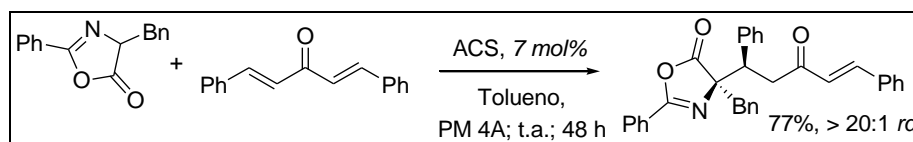
- Sintetizar um organocatalisador a partir da D-galactose.
- Aplicar o organocatalisador sintetizado em reações de adição de Michael assimétrica entre azalactonas e derivados de dibenzilideno acetona (dba) simétricas e assimétricas.
- Inferir a estereoquímica relativa dos adutos de Michael por HPLC quiral.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1. PRECEDENTES DE NOSSO GRUPO DE PESQUISA

Recentemente nosso grupo de pesquisas desenvolveu uma metodologia organocatalítica para uma reação do tipo Michael entre azalactonas e derivados de dibenzilideno acetona (dba), catalisada por um Ácido de Brønsted, o (+/-) ACS (ácido canforssulfônico) (Esquema 10) (ÁVILA *et. al.* 2013).

Esquema 10: Reação de adição de Michael catalisada por ACS.



Fonte: Adaptado de ÁVILA *et. al.* 2013.

Neste trabalho, de forma pioneira, foram apresentados os primeiros exemplos de dessimetração de dba em presença de azalactonas. Os rendimentos obtidos para os diversos substratos foram de moderados a bons (até 77%, esquema 10) e excelentes controles da régio- e diastereosseletividade foram alcançados (apenas produto de adição 1,4 e estereoquímica relativa 1,2-*anti*). Entretanto, o uso de dba ficou limitado ao escopo de azalactonas, apenas o padrão sem substituição foi empregado e isso foi associado, dentre outros fatores, a problemas de solubilidade em tolueno. Outro fator pode estar associado ao modo de ação do sistema catalítico. Assim, projetamos um novo sistema catalítico, agora com uma proposta de uma catálise do tipo quelada, com o intuito de expandir o escopo de substratos dessa metodologia.

Assim, apresentamos nesse trabalho a síntese de um organocatalisador a base de carboidrato, um composto com hidrogênios que poderiam exercer um efeito quelado. Além disso, a quiralidade do sistema poderia ser transferida, pensando em versão enantiosseletiva para o processo.

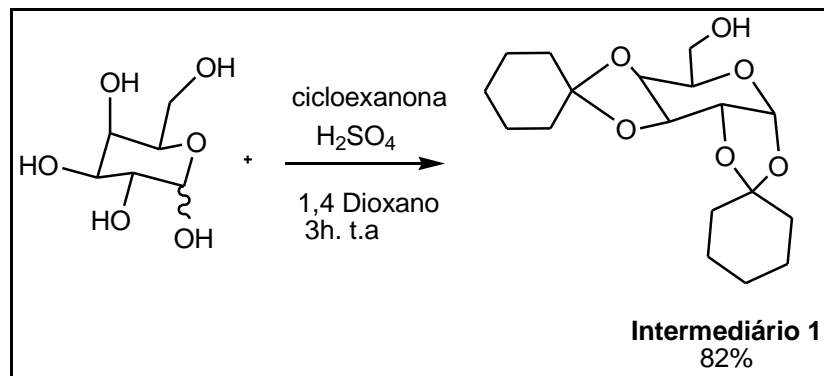


### 3.2. SÍNTESE DO CATALISADOR:

O catalisador a ser utilizado na metodologia descrita anteriormente foi preparado a partir da D-galactose, como já mencionado, material abundante e disponível comercialmente. A síntese foi executada em cinco etapas com rendimento global de 60%.

A primeira etapa inicia-se com a proteção da D-galactose pela adição de cicloexanona na presença de ácido forte, 1,4 dioxano como solvente, sob agitação por três horas. Após neutralização com bicarbonato de sódio, e purificação em coluna cromatográfica, obtivemos o intermediário protegido 1 com 82% de rendimento (Esquema 11).

Esquema 11: Proteção da D-galactose.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A caracterização do intermediário 1 foi obtida pela análise do RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e do infravermelho (IV). Foi adotada uma numeração para auxiliar na identificação dos carbonos, não sendo necessariamente a sugerida pela IUPAC.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7), foi possível observar a presença de sinais na região alifática na faixa compreendida entre  $\delta$  1,50 e 1,75 ppm referente à presença dos substituintes cicloexila. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 8) foi observado dois sinais em  $\delta$  109,7 e 109,0 referentes aos dois carbonos quaternários ( $\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$ ).

Ao analisar o espectro na região do infravermelho (IV) (figura 9) podemos perceber a banda de absorção do estiramento da ligação O-H em  $3486\text{ cm}^{-1}$ , bandas de estiramentos C-H em  $2939\text{ cm}^{-1}$  e  $2855\text{ cm}^{-1}$  referente aos grupos  $\text{CH}_2$  e CH, e também bandas de estiramento C-O em  $1058\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 7: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 1.

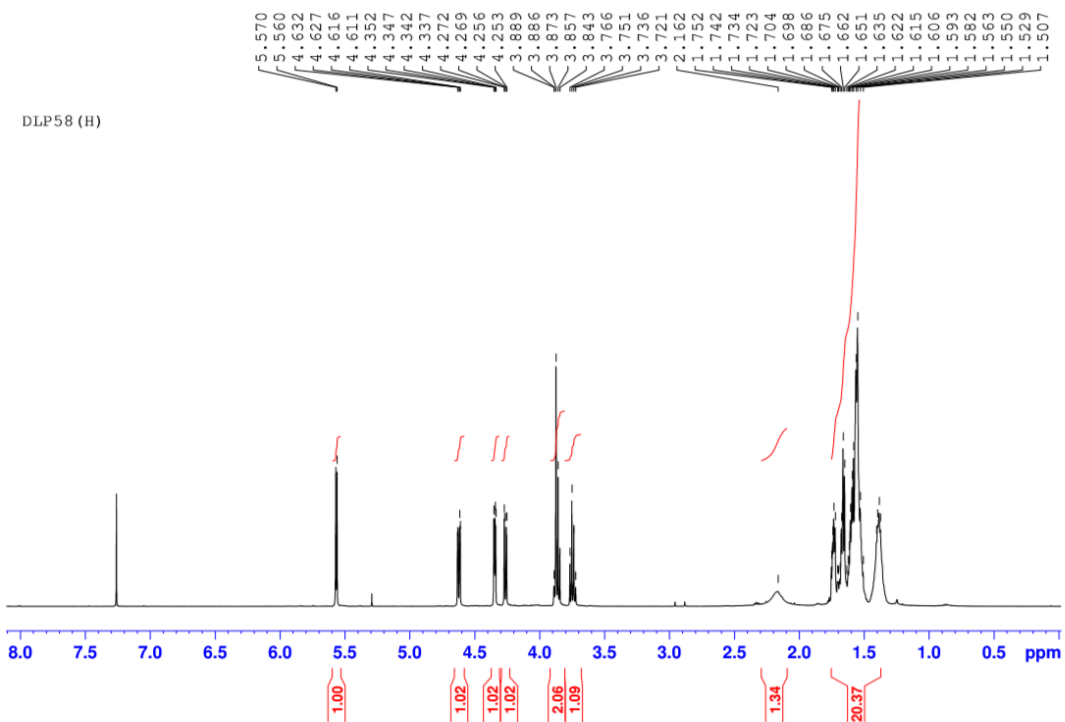


Figura 8: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do intermediário 1.

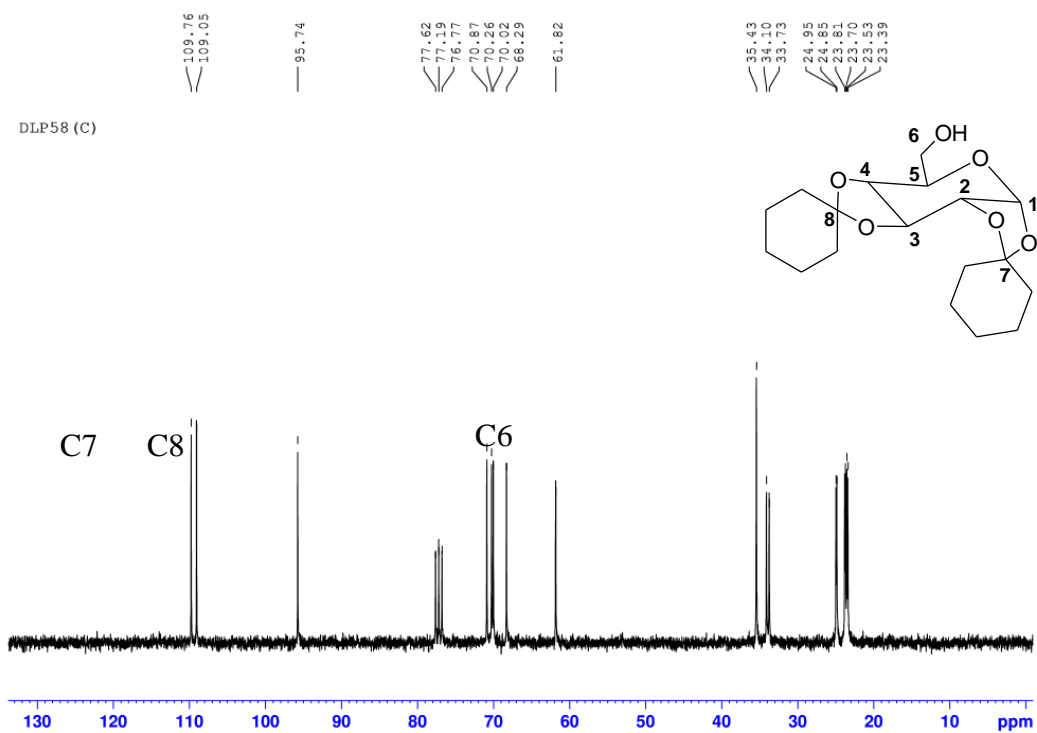
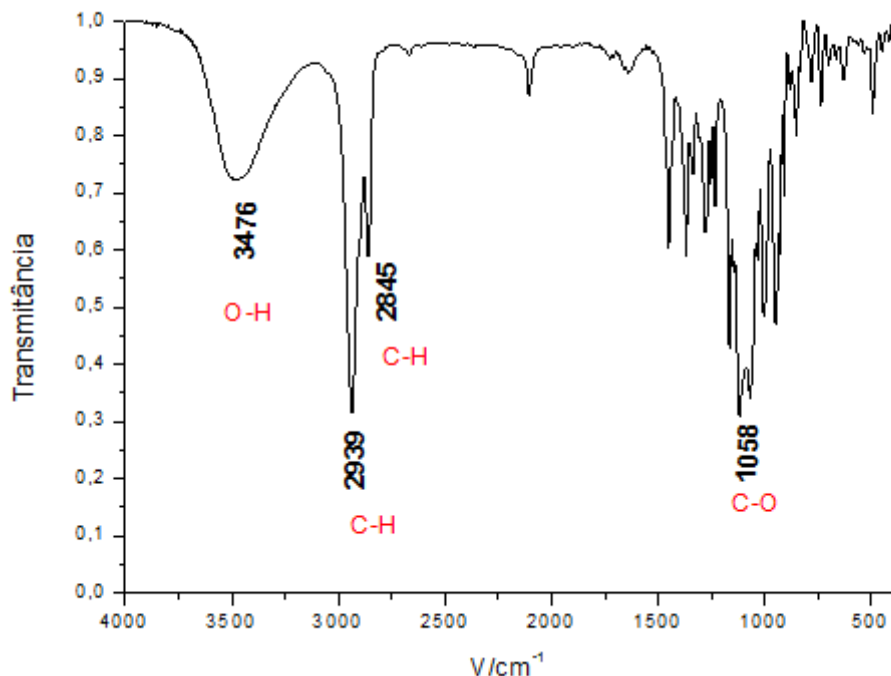
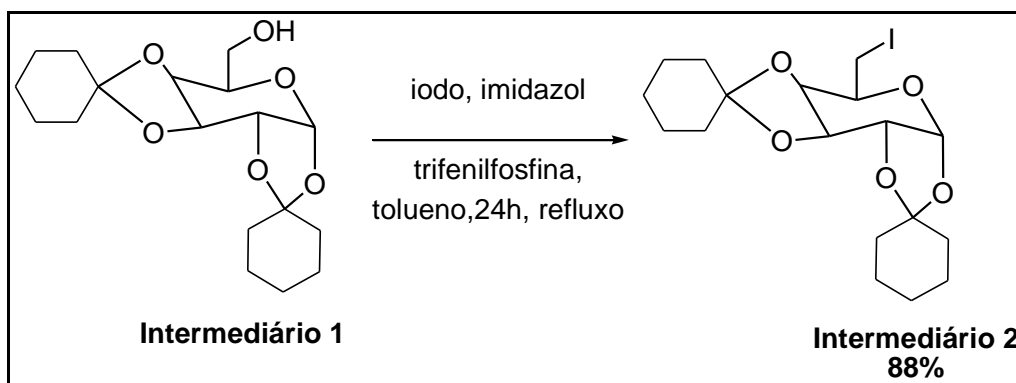


Figura 9: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 1.



Tendo o derivado cetol sintetizado e devidamente caracterizado, na segunda etapa este foi submetido a uma reação de iodação na presença de iodo, imidazol e trifetilfosfina, formalmente uma substituição do grupo hidroxila do carbono da posição 6 do carboidrato, tornando o carbono dessa posição um bom aceitador de nucleófilos (Esquema 12). O uso de tolueno como solvente foi necessário para esta transformação, uma vez que temperaturas na faixa de 90-100° C são fundamentais para essa transformação. O composto iodado foi obtido com 88% de rendimento.

Esquema 12: Reação de iodação do intermediário 1.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A ocorrência da reação foi verificada através de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e do infravermelho (IV). Foi adotada uma numeração para auxiliar na identificação dos carbonos, não sendo necessariamente a sugerida pela IUPAC.

No RMN de  $^1\text{H}$  não se observa o sinal característico do hidrogênio da hidroxila em  $\delta$  2,16 ppm (Figura 10), que foi identificado no espectro do intermediário 1, mostrado na Figura 7. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 11) observa-se, a ausência do sinal do carbono ligado a hidroxila da posição 6 do carboidrato em  $\delta$  61,9 ppm e a presença do sinal de absorção em  $\delta$  2,84 ppm, que se refere ao carbono ligado ao iodo. Essa blindagem é bem característica nesta situação e está associada com a alta polarizabilidade do átomo de iodo. Ao analisar o espectro no infravermelho (IV), é possível observar, além das demais absorções, a ausência da banda de estiramento do grupo hidroxila (Figura 12).

Figura 10: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 2.

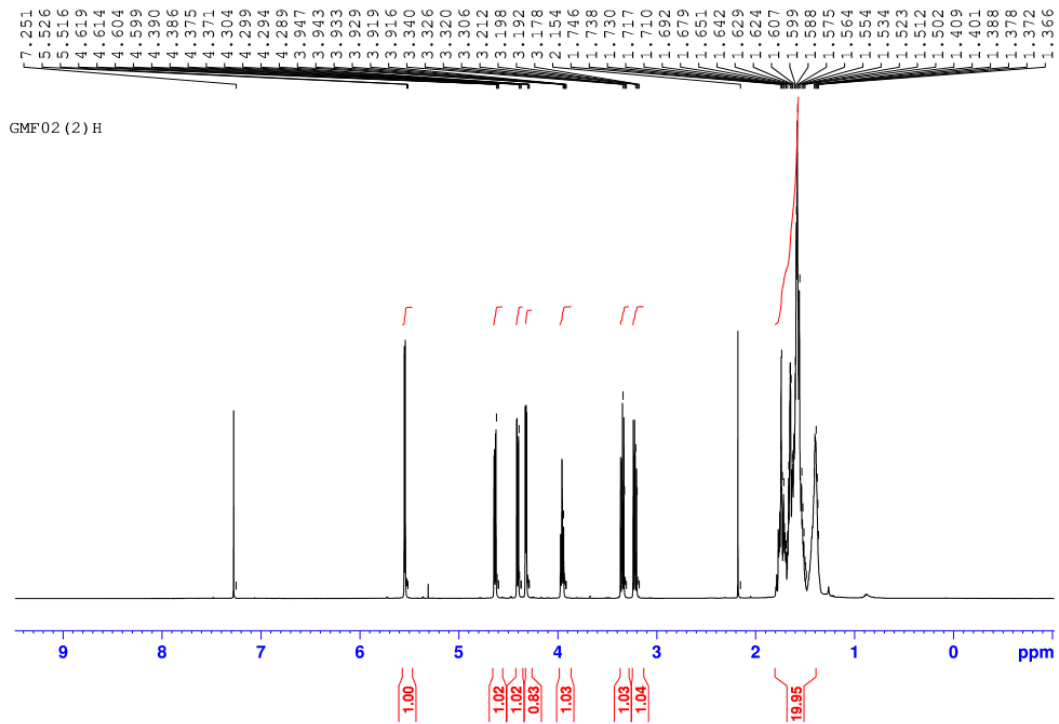


Figura 11: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do intermediário 2.

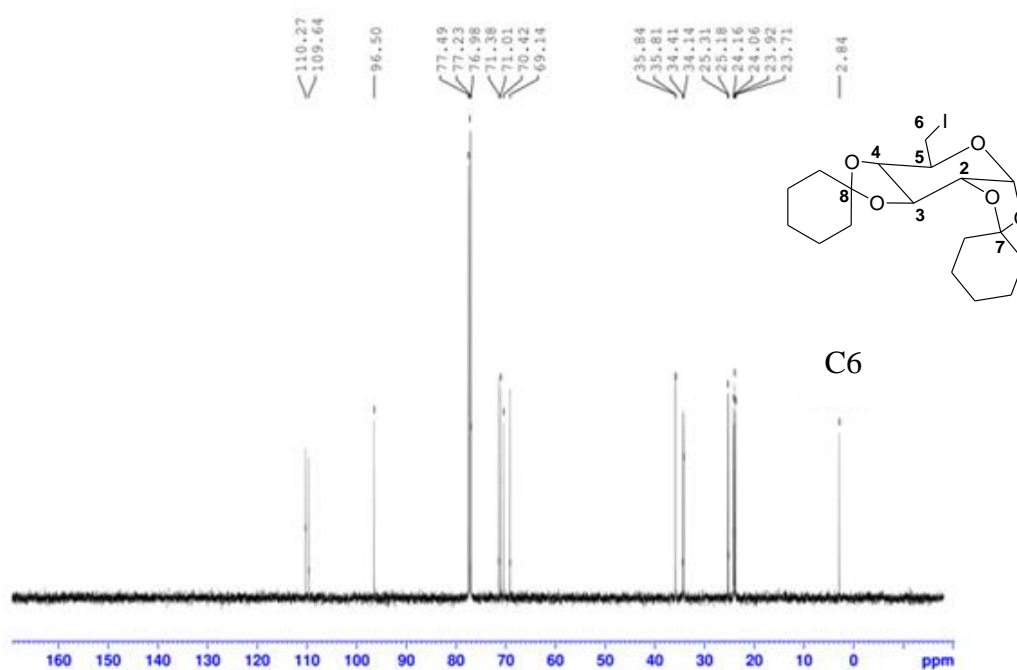
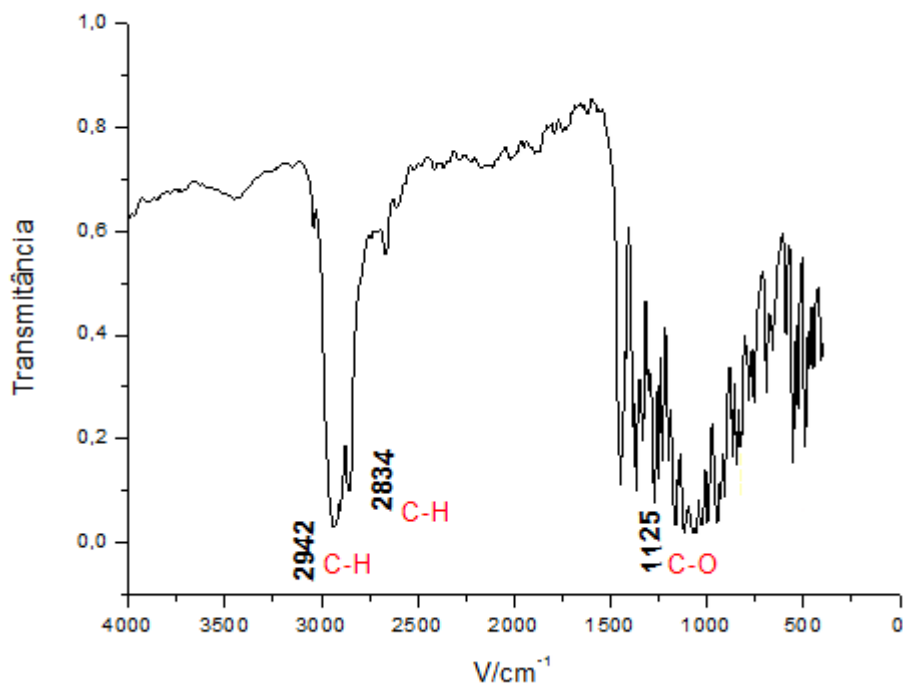


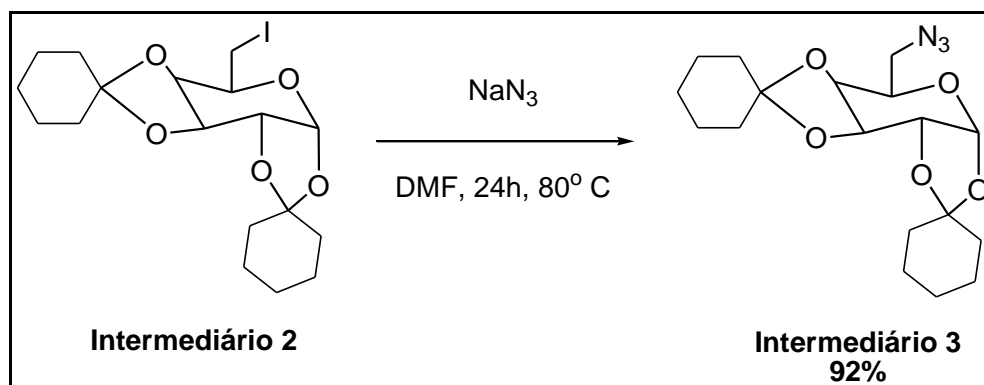
Figura 12: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 2.



Para a preparação do intermediário 3, contendo o grupamento azido na posição 6 do anel piranosídico, o intermediário 2 foi submetido a uma reação de substituição

nucleofílica de 2ª ordem em presença de azida de sódio em DMF como solvente e aquecimento por 24 h (Esquema 13). O produto foi devidamente isolado em 92% de rendimento.

Esquema 13: Reação de formação do intermediário 3.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O produto da reação foi identificado através de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e do infravermelho (IV). Foi adotada uma numeração para auxiliar na identificação dos carbonos, não sendo necessariamente a sugerida pela IUPAC.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  nenhuma mudança significativa foi observada (Figura 13), porém no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 14), pode-se observar a ausência do sinal do carbono ligado ao iodo (carbono da posição 6) em  $\delta$  2,84 ppm, que pode ser visto na figura 15, e a presença do sinal em  $\delta$  50,7 ppm referente ao carbono ligado ao grupo  $-\text{N}_3$ . No espectro no infravermelho observa-se a banda de absorção devido ao estiramento do grupo  $-\text{N}_3$ , característica em  $2132\text{ cm}^{-1}$  (Figura 15).

Figura 13: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 3.

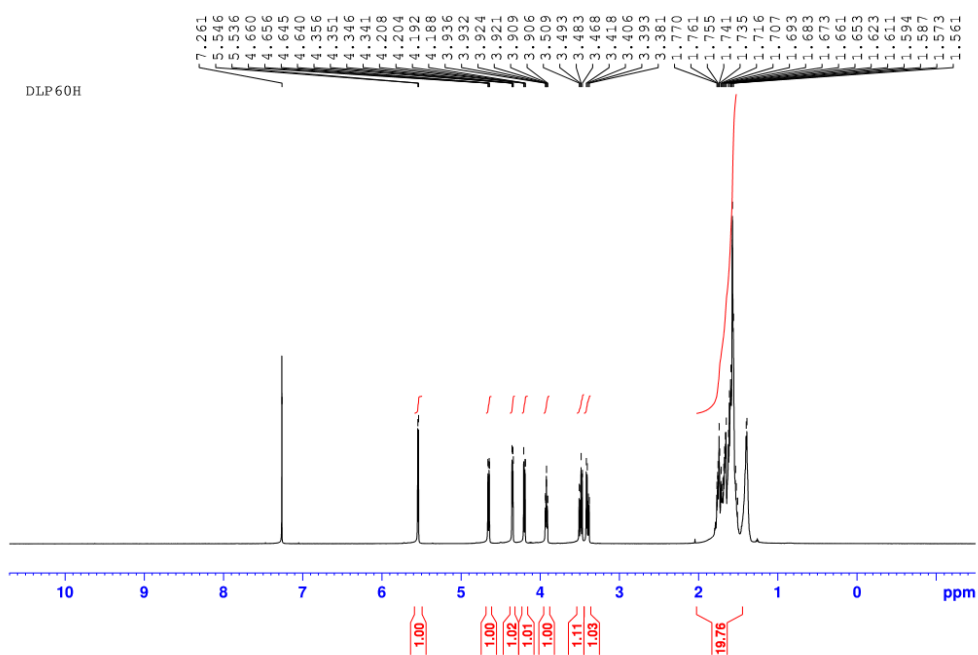


Figura 14: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do intermediário 3.

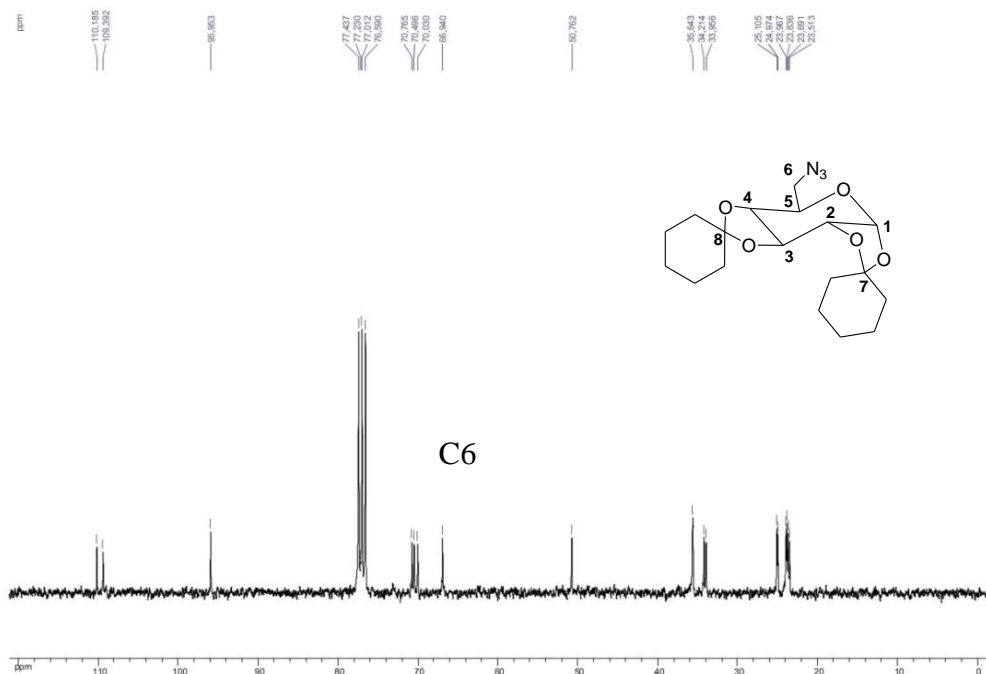
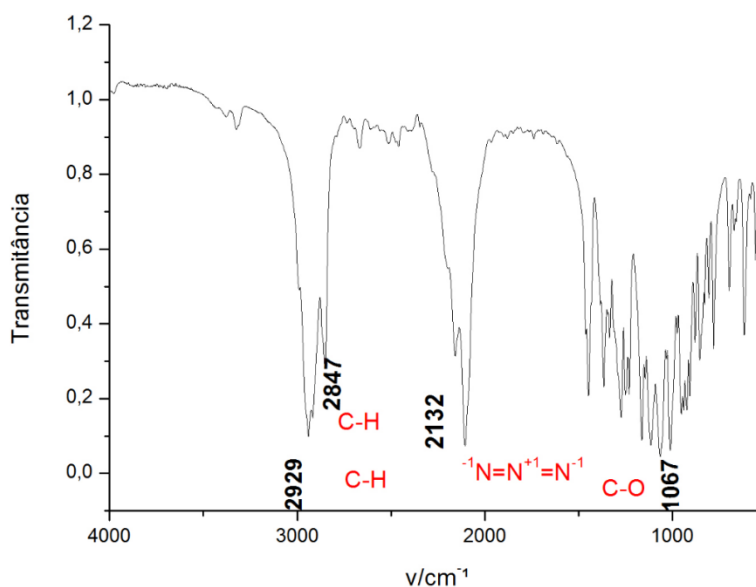
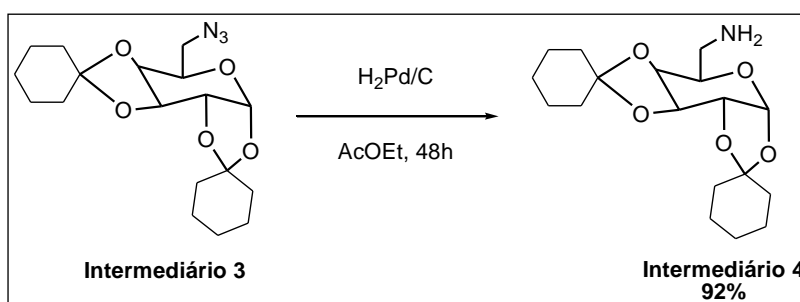


Figura 15: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 3.



Seguindo a estratégia para a obtenção do catalisador, a azida foi submetida à reação de hidrogenação em presença de H<sub>2</sub> e catalisador de Pd suportado em carvão e acetato de etila como solvente (Esquema 14). A redução do grupo azido foi realizada com sucesso e o produto foi obtido em 92% de rendimento.

Esquema 14: Formação do intermediário 4 através da hidrogenação.



Fonte: Elaborada pelo autor.

O produto da reação foi caracterizado através de RMN de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C e no infravermelho (IV). Foi adotada uma numeração para auxiliar na identificação dos carbonos, não sendo necessariamente a sugerida pela IUPAC.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 17) observa-se, a ausência do sinal de absorção do carbono ligado a azida (C<sub>18</sub>) em δ 51,0 ppm e a presença do sinal em δ 41,2 ppm, o qual se refere ao carbono ligado a amina primária. No espectro no infravermelho (IV)



(Figura 18) pode-se observar a banda de estiramento N-H referente ao grupo amino em  $3138\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 16: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 4.

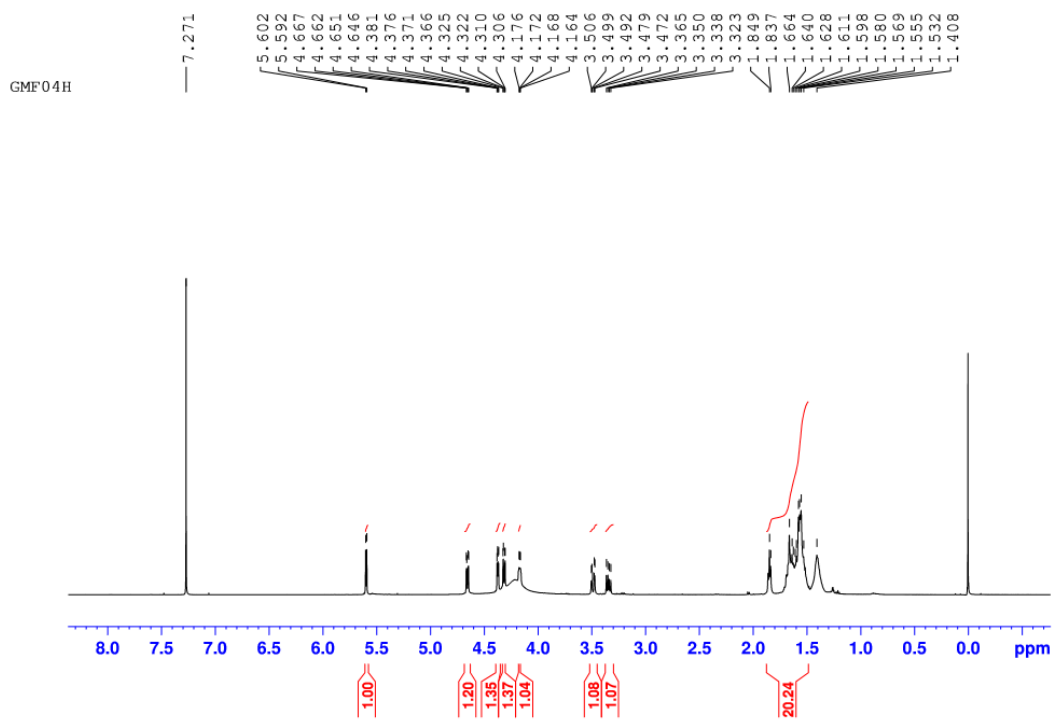


Figura 17: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do intermediário 4.

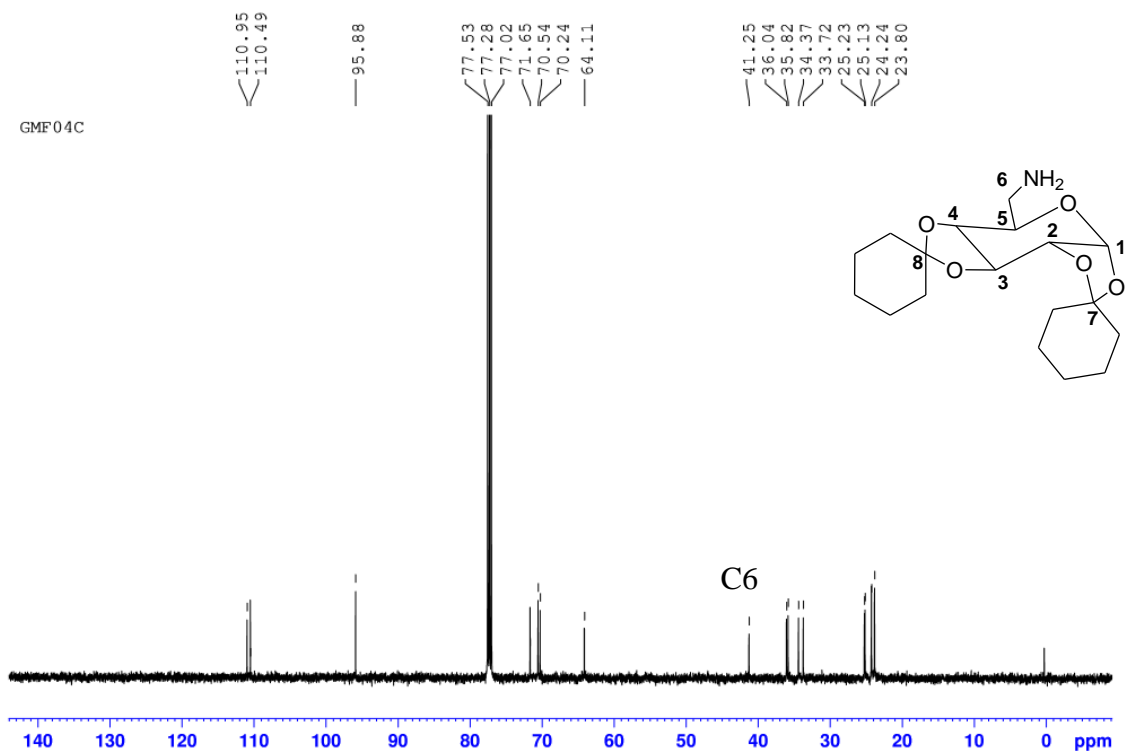
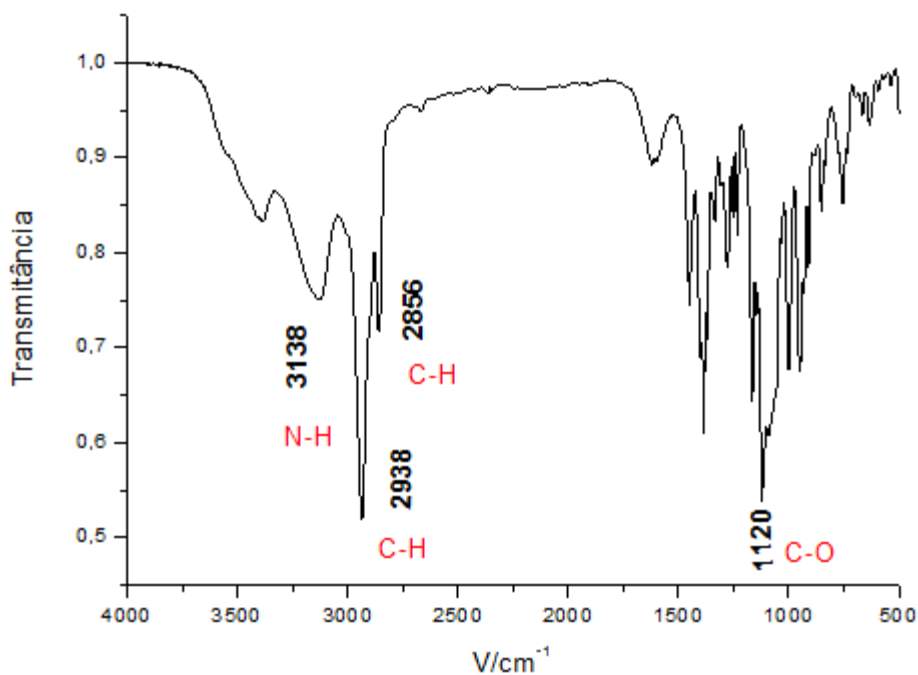
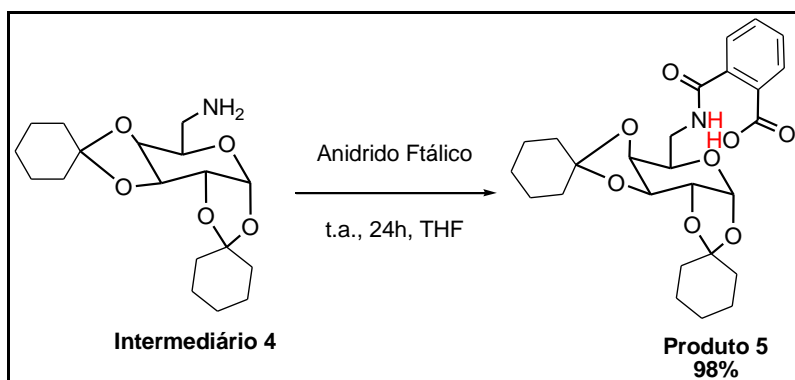


Figura 18: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 4.



A última etapa para a preparação do organocatalisador **5** consistiu na amidação com anidrido ftálico a temperatura ambiente e em presença de THF como solvente (Esquema 15). O produto foi obtido após simples remoção do solvente e com rendimento de 98%.

Esquema 15: Síntese do organocatalisador **5**



Fonte: Elaborada pelo autor.

O produto da reação foi identificado através de RMN de <sup>1</sup>H, de <sup>13</sup>C e no infravermelho (IV). No RMN de <sup>1</sup>H podemos observar a presença de sinais na região aromática entre 8,02-7,67 ppm e um sinal de absorção em 6,55 ppm o sinal referente do hidrogênio da amida (Figura 19).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 20), além das absorções características do grupo carboidrato, observam-se sinais de absorção em 170,8 e 168,4 ppm referente aos carbonos carbonílicos e os sinais na região característica de carbonos aromáticos entre 127,0 e 136,9 ppm. No espectro no infravermelho (Figura 21) é possível observar a presença uma banda de absorção em  $3102\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo N-H da amida, em  $1730\text{ cm}^{-1}$ , a banda de estiramento C=O referente à carbonila característico do grupo carboxílico e em  $1630\text{ cm}^{-1}$  a banda de absorção C=O da carbonila característico do grupamento amida.

Figura 19: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do produto 5.

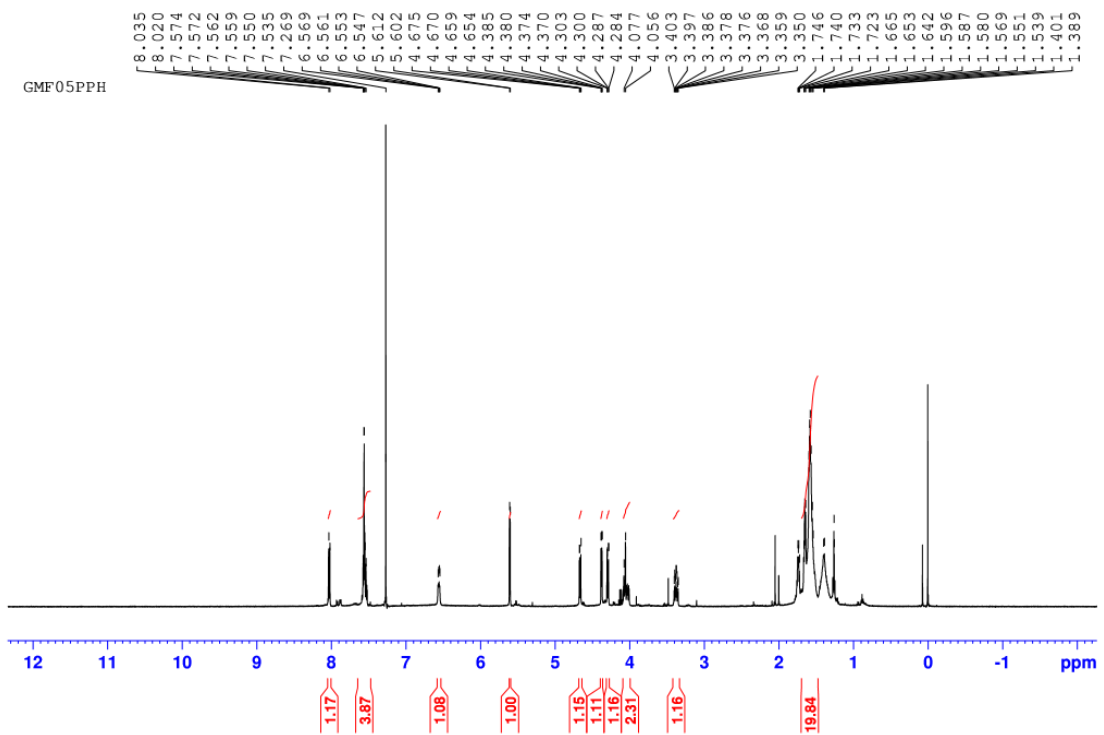


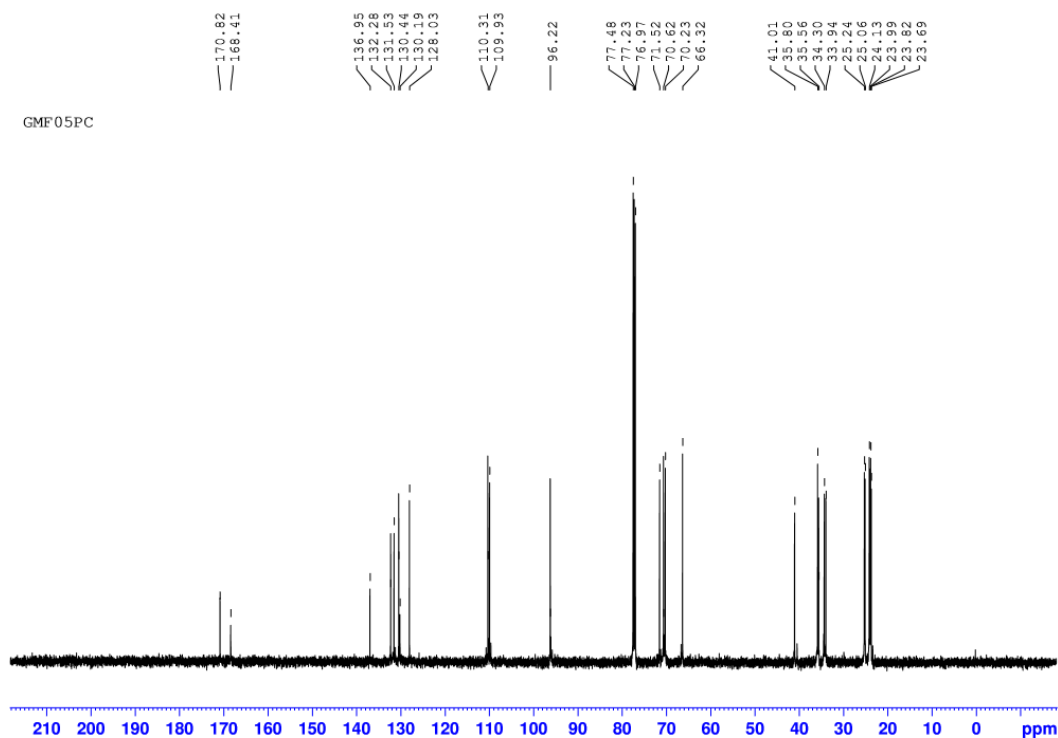
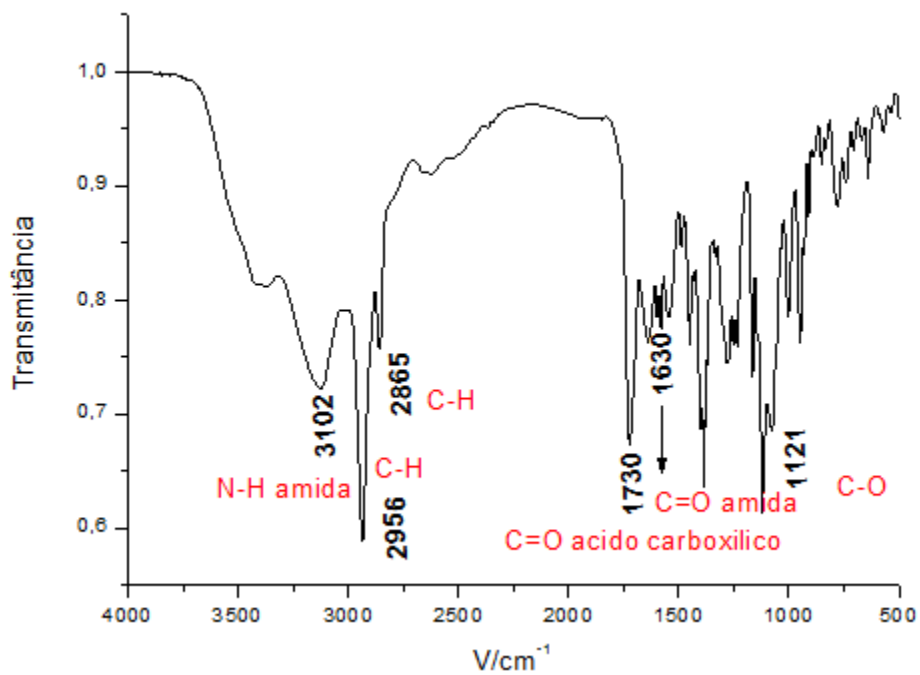
Figura 20: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do produto 5.

Figura 21: Espectro no infravermelho (KBr) do organocatalisador 5.



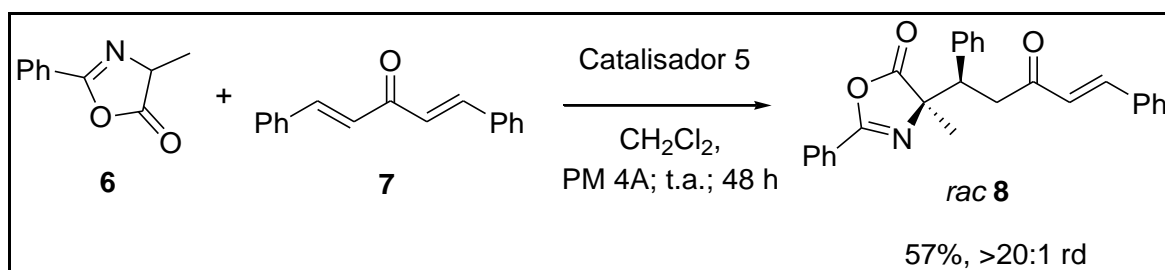
Tendo em mãos o produto 5 devidamente sintetizado e caracterizado, foi realizado um teste utilizando-o como catalisador da reação de Michael, baseado na metodologia descrita anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, porém trocando o solvente para facilitar a dissolução das diferentes dbas. Vale ressaltar que foi idealizada no projeto inicial a preparação do cetil contendo o grupo isopropilideno ao invés do cicloexilideno de 5, inclusive já dispunha de intermediário avançado no laboratório. Preparamos o catalisador com o grupo isopropilideno, porém os resultados desse composto como catalisador na reação de adição de Michael não foram satisfatórios, por isso, focamos o trabalho com catalisador contendo os cetais derivados do grupo cicloexila.

### 3.3. TESTE DO ORGANOCATALISADOR NA REAÇÃO DE ADIÇÃO MICHAEL

Inicialmente testamos o organocatalisador 5 na reação entre a dibenzilideno acetona (dba) 7 e a azalactona 6 em diclorometano como solvente e presença de peneira molecular de 4A. Foram necessários 20 mol % do catalisador 5 para obter o aduto de Michael 8 em bom rendimento e completo controle da estereoquímica relativa (57%, > 20:1 rd) (Esquema 16). A razão diastereoisomérica (rd) foi avaliada a partir do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação.

Pode-se perceber que o rendimento obtido foi um pouco inferior ao obtido anteriormente em nosso grupo de pesquisas, entretanto, decidiu-se por avaliar o escopo de substratos, pois, agora, diferente do sistema anterior, foi possível utilizar diclorometano como solvente.

Esquema 16: Reação de adição de Michael catalisada pelo derivado da D-galactose.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A caracterização do produto de adição de Michael foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e no infravermelho (IV). Na caracterização foi adotada

uma numeração que facilitará a identificação dos sinais de absorção, podendo não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22), foi possível observar, além das absorções características de hidrogênicos aromáticos, um duplete em  $\delta$  6,70 (1H,  $J = 16,2$  Hz) referente ao hidrogênio olefínico ( $\text{H}_2$ ), característico de olefina *E*. Além disso, a evidência mais concreta na caracterização do produto de Michael pode ser visualizada através do aparecimento de um tripleto centralizado em 3,95 ppm (1H,  $J = 7,0$  Hz) referente ao hidrogênio  $\text{H}_4$  e um duplete compreendido em 3,42 ppm referente aos hidrogênios diastereotópicos  $\alpha$ -carbonílico ( $\text{H}_3$  e  $\text{H}_3'$ ).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 23) observam-se, além dos demais sinais de absorção, o aparecimento de quatro sinais, a saber: 22,7, 41,6, 47,4 e 73,18 ppm referentes aos carbonos alifáticos ( $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_5$  e  $\text{C}_4$ ). Em 197,6 ppm um sinal característico do carbono do grupo carbonila de cetona ( $\text{C}_3$ ); em 179,6 ppm um sinal de absorção referente ao carbono carbonílico da unidade azalactônica ( $\text{C}_9$ ); em 160,7 ppm um sinal referente ao carbono do grupamento tipo imina ( $\text{C}_8$ ).

No espectro na região do infravermelho (IV) (Figura 24), verificou-se o aparecimento de banda de absorção em  $3030\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-H; bandas de absorção na região de  $2931\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento C-H alifáticos; uma banda de absorção em  $1821\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=O da azalactona, uma banda de absorção em  $1654\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=O característico de sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado e uma banda absorção em  $1610\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo C=N.

Figura 22: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do produto 8.

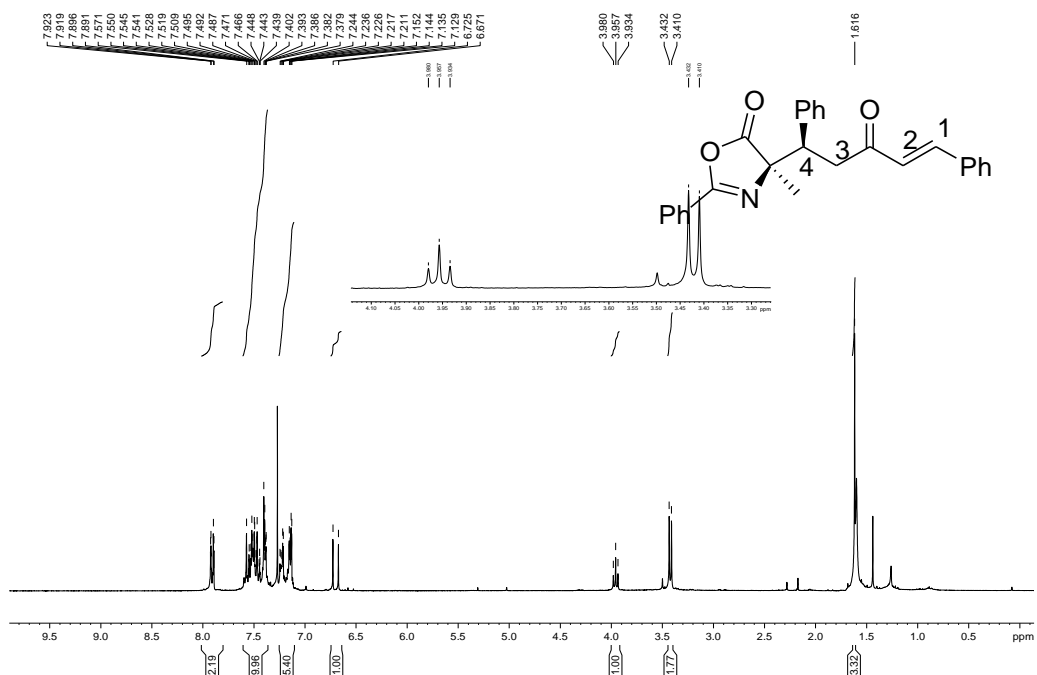


Figura 23: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do produto 8.

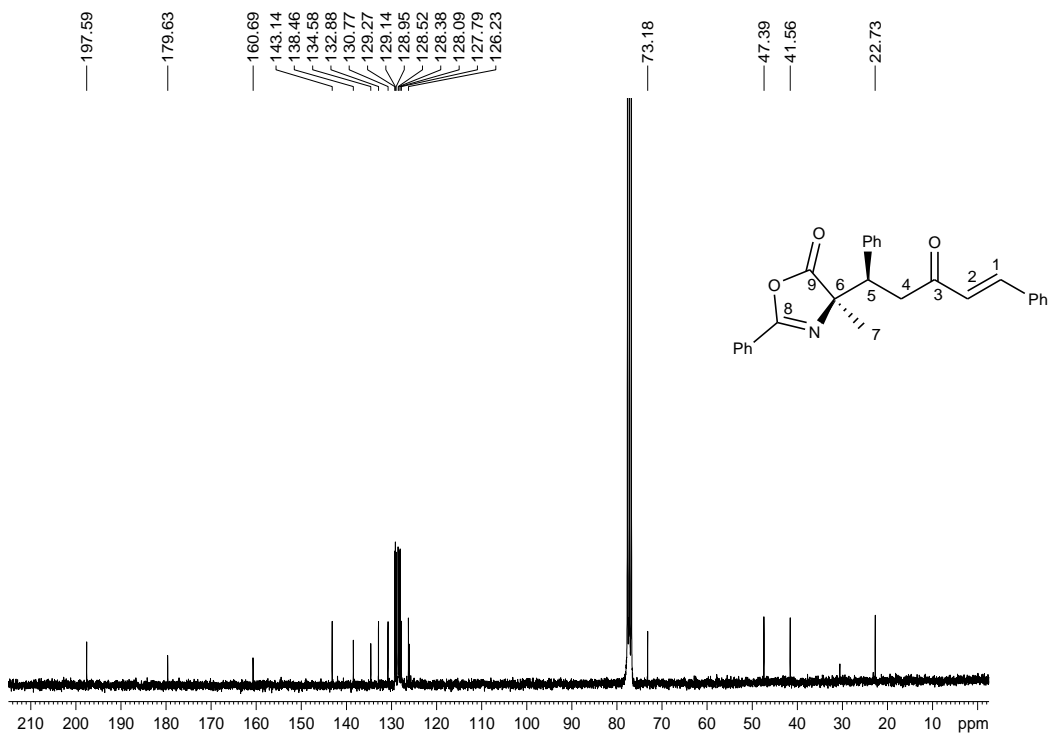
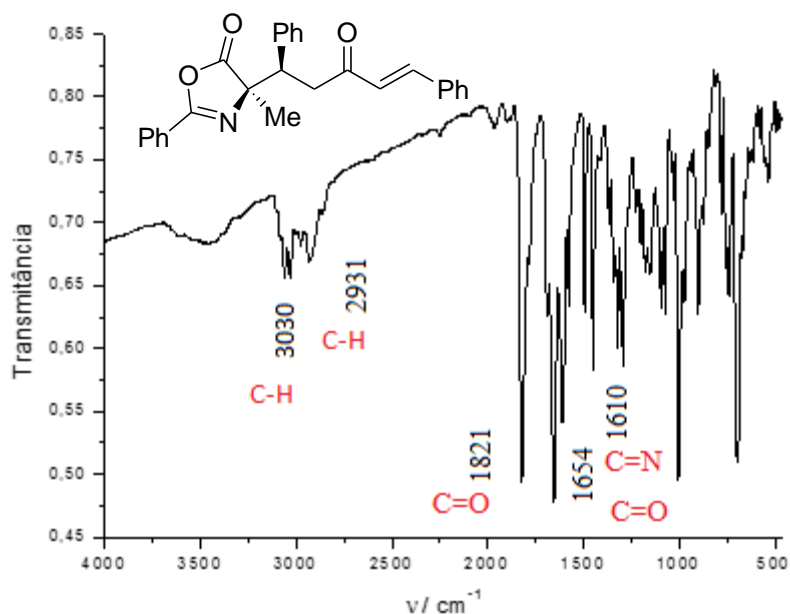


Figura 24: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8



### 3.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS AZALACTÔNICOS

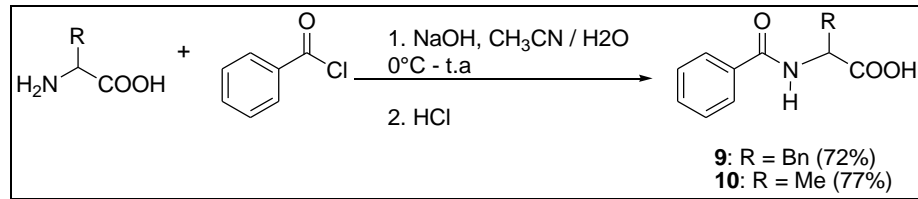
A preparação dos derivados azalactônicos foi realizada em duas etapas, sendo a primeira, a acilação do aminoácido com o uso do cloreto de benzoíla em meio alcalino (MELHADO *et al.*, 2011). Como materiais de partida foram utilizados aminoácidos simples, na forma de racemato, todos eles disponíveis comercialmente. Em uma etapa posterior para a obtenção das azalactonas, a ciclização intramolecular foi realizada com o uso de um ativador de ácido carboxílico.

#### 3.4.1. 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 17).



Esquema 17: Benzoilação dos aminoácidos



Fonte: Elaborada pelo autor.

A caracterização das amidas foi feita pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . 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 do aminoácido benzoilado 9. Na caracterização foi adotada uma numeração para facilitar a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 25) de 9, observou-se o aparecimento de um duplete em 8,30 ppm (1H,  $J = 8,1$  Hz) referente a N-H, um multiplete em 7,77-7,10 ppm (10H) referente aos hidrogênios aromáticos  $\text{H}_{10}$ - $\text{H}_{15}$  e  $\text{H}_4$ - $\text{H}_9$  da subunidade benzoíla; um multiplete em 4,52 ppm (1H) referente a  $\text{H}_2$ ; dois dupletos duplos; o primeiro em 3,21 ppm (1H,  $J = 13,8$  Hz,  $J = 4,5$  Hz) e o segundo em 3,09 ppm (1H,  $J = 10,8$  Hz,  $J = 13,8$  Hz) referentes aos hidrogênios benzílicos ( $\text{H}_3$  e  $\text{H}_3'$ ).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 26) verificou-se a presença de um sinal referente ao grupo carbonila característico de ácido carboxílico em 173,1 ppm ( $\text{C}_{16}$ ); um sinal correspondente ao grupo carbonila característico de amida na posição benzílica em 166,4 ppm ( $\text{C}_1$ ); sinais de absorção característicos de carbonos aromáticos em 138,2, 133,9, 131,3, 129,0, 128,2, 128,1, 127,3 e 126,3 ppm ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$  e  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{15}$ ); um sinal de absorção em 54,2 ppm referente ao carbono  $\text{C}_8$  e outro em 36,3 ppm referente ao carbono  $\text{C}_9$ .

No espectro na região do infravermelho (IV) como mostra a Figura 27, verificou-se uma banda de absorção em  $3325\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H característico de amida secundária; uma banda de absorção em  $2805\text{ cm}^{-1}$  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. Observa-se também uma banda de absorção em  $1721\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo carbonila C=O de ácido carboxílico e uma banda de absorção em  $1613\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo C=O da amida.

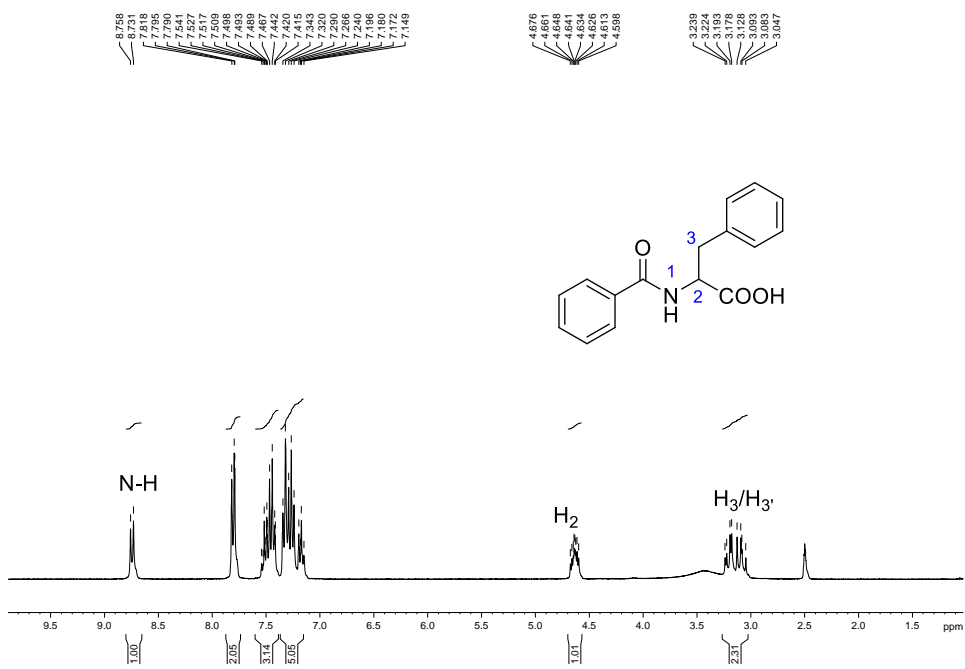
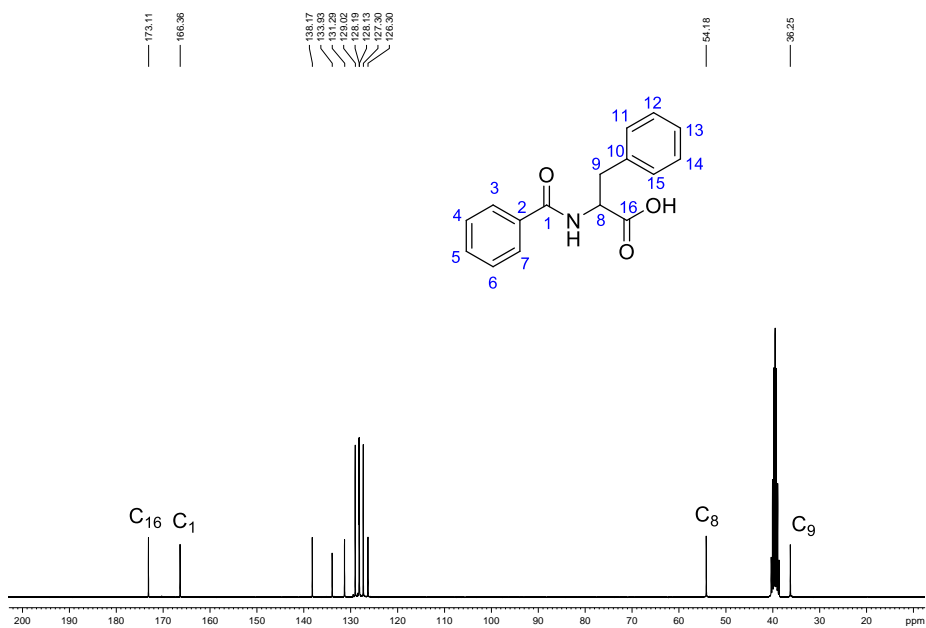
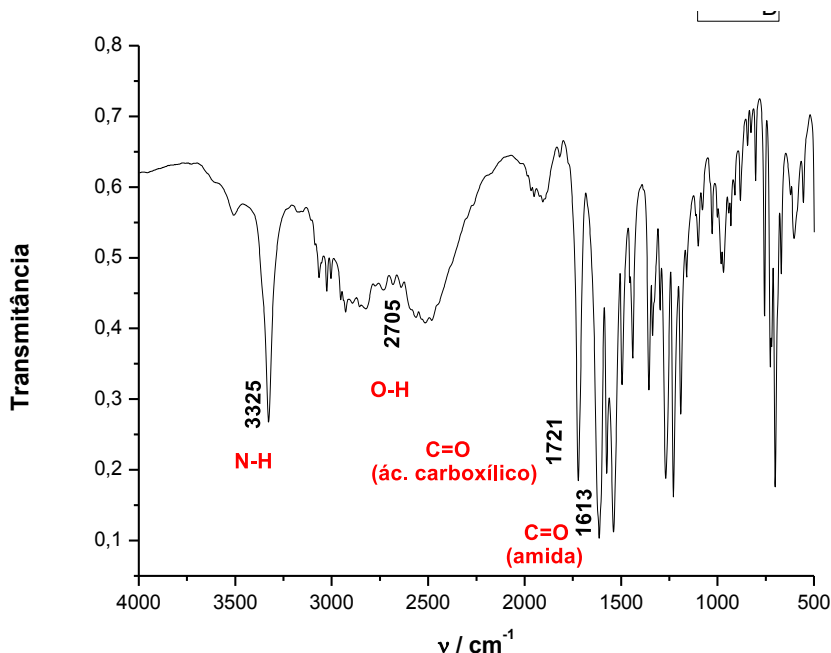
Figura 25: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do composto 9.Figura 26: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75,0 MHz) do composto 9

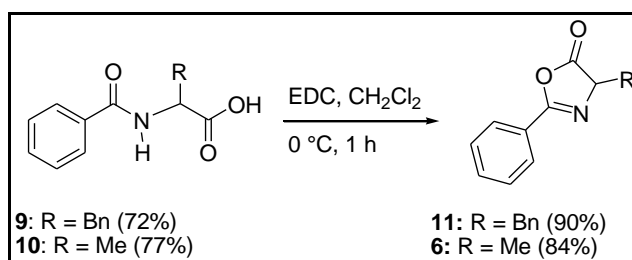
Figura 27: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 9.



### 3.4.2. Ciclização dos aminoácidos benzoilados: preparação de azalactonas:

Após ter os aminoácidos benzoilados 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 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.

Esquema 18: Ciclização dos aminoácidos: obtenção das azalactonas.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A caracterização das azalactonas foi feita pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Devido à semelhança estrutural entre alguns compostos, discutiremos

em cada etapa apenas a caracterização para um derivado. A título de exemplificação, discutiremos a caracterização da azalactona 11. Na caracterização foi adotada uma numeração para facilitar a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 28), além das demais absorções, pôde-se observar o desaparecimento do sinal de absorção do hidrogênio do grupo N-H; apresentou um duplete duplo em 4,67 ppm (1H,  $J = 5,1$  Hz,  $J = 6,6$  Hz) referente ao hidrogênio  $\text{H}_6$  e dois dupletos duplos; o primeiro em 3,36 ppm (1H,  $J = 13,8$  Hz,  $J = 4,8$  Hz) e o outro em 3,17 ppm (1H,  $J = 13,8$  Hz,  $J = 6,6$  Hz) referentes aos hidrogênios benzílicos  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_7$ .

Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 29), além das demais absorções, observou-se um sinal de absorção em 177,7 ppm referente ao carbono  $\text{C}_8$ ; um sinal de absorção em 161,9 ppm referente ao carbono  $\text{C}_7$ ; um sinal de absorção em 66,7 ppm referente ao carbono  $\text{C}_9$  e um sinal de absorção em 37,5 ppm referente ao carbono benzílico  $\text{C}_{10}$ .

No espectro na região do infravermelho (Figura 30), verificou-se o desaparecimento da banda de absorção em  $3325\text{ cm}^{-1}$  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  $1826\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=O característico de lactona e uma banda de absorção em  $1647\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo C=N.

Figura 28: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 11

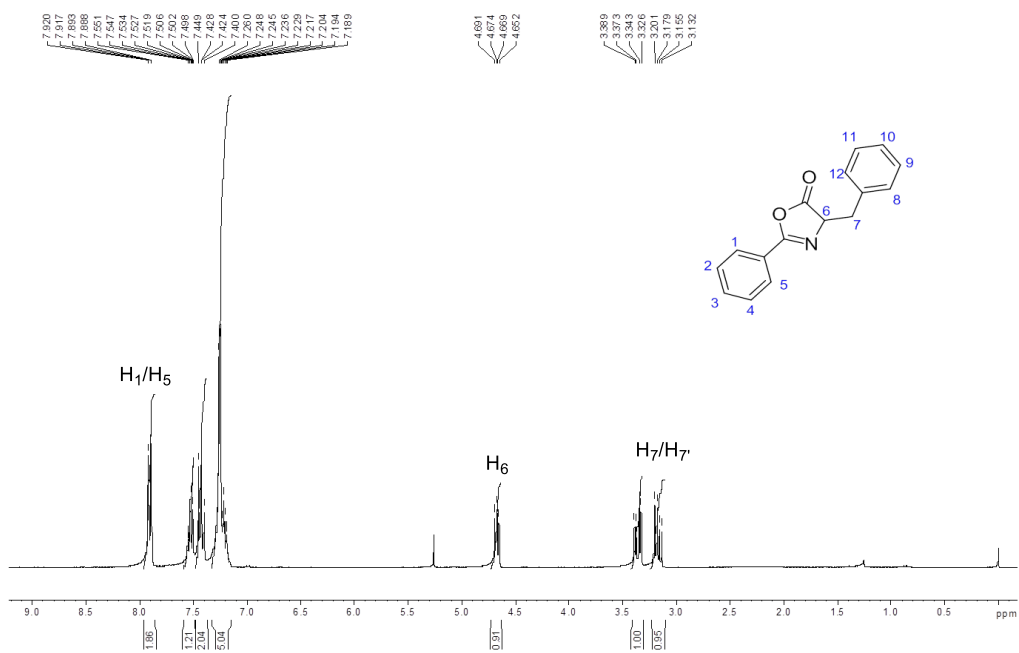


Figura 29: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 11.

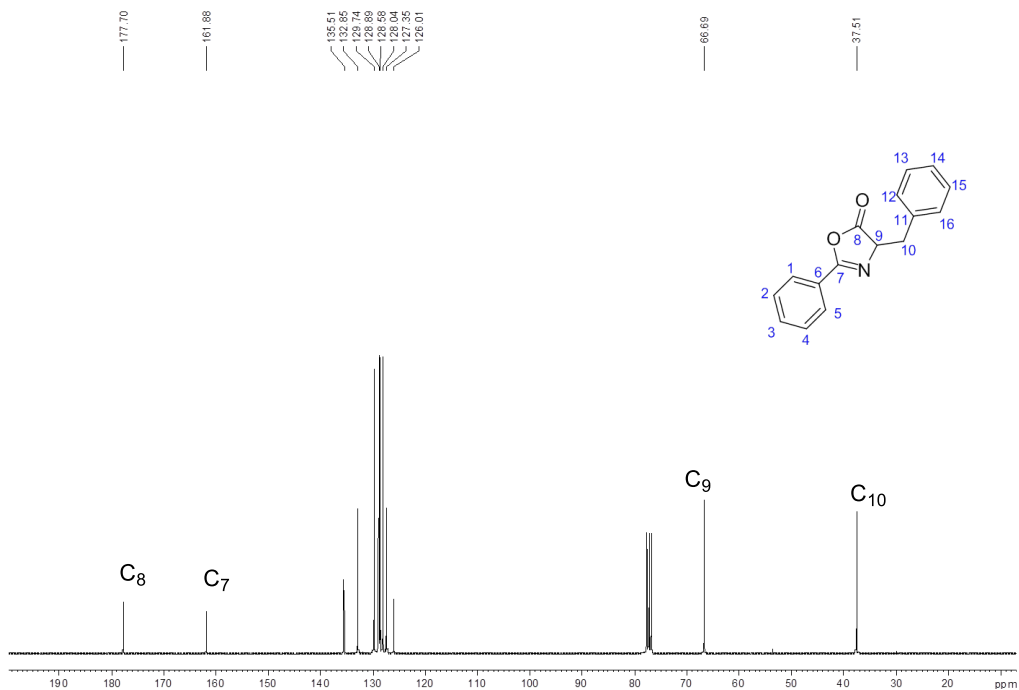
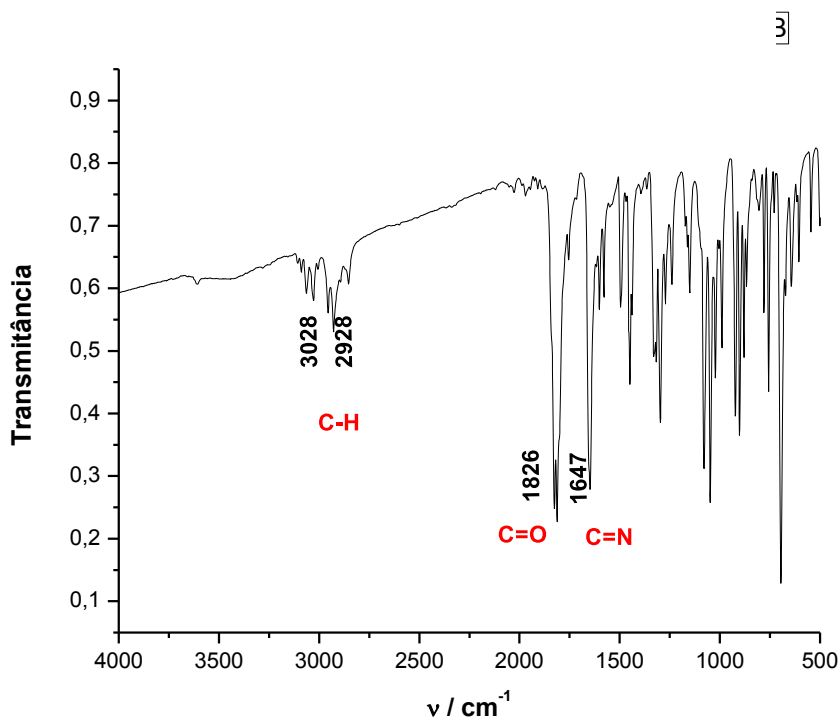


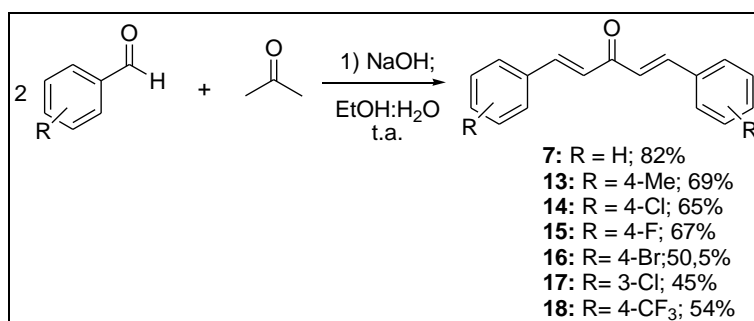
Figura 30: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 11.



### 3.5. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS:

A preparação das diferentes dibenzilideno acetonas 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, os sólidos obtidos foram lavados em uma mistura de etanol/água gelada e recristalizados em etanol a quente (Esquema 19). Os derivados simétricos (dbas) foram obtidos em rendimentos que variaram de 45 a 82%.

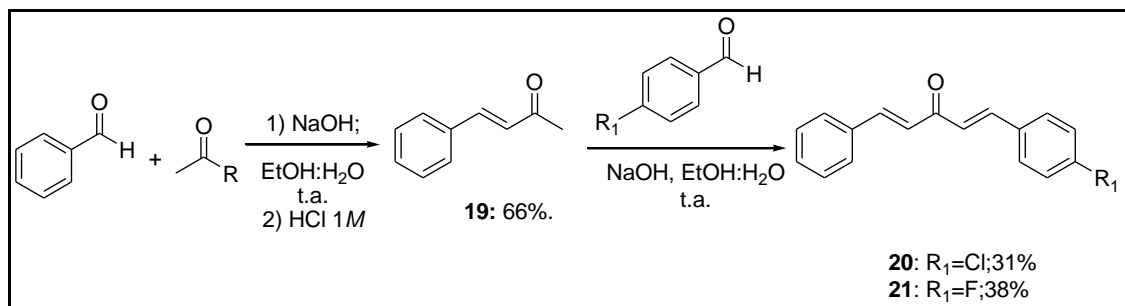
Esquema 19: Preparação de derivados das dbas simétricas.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A preparação das dbas assimétricas 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 20). Em seguida, a adição de mais um equivalente de aldeído em meio alcalino conduziu a formação da dba assimétrica. Os compostos foram preparados em rendimentos que variaram entre 21 a 26% para duas etapas (XUEFENG LI, *et al.*, 2010; SARMA, SUBHA e RAO, 2010).

Esquema 20: Estratégia para preparação das enonas.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A caracterização das dbas foi feita pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . 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 dba 15. Na caracterização foi adotada uma numeração para facilitar a identificação dos sinais de absorção, entretanto, pode não coincidir com a numeração oficial da IUPAC.

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 31), foi possível observar um duplete em 7,67 ppm (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz) referente aos hidrogênios olefínicos  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_6'$ ; multiplete em 7,57-7,54 ppm (4H) referente aos hidrogênios aromáticos  $\text{H}_1/\text{H}_1'$  e  $\text{H}_5/\text{H}_5'$ ; multiplete em 7,10-7,04 ppm (4H) referente aos hidrogênios aromáticos  $\text{H}_2/\text{H}_3$  e  $\text{H}_2'/\text{H}_3'$ ; duplete em 6,97 ppm (2H,  $J = 15,9$  Hz) referente aos hidrogênios olefínicos  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_7'$ . Ressaltamos que esta constante de acoplamento é característica do sistema olefínico com relação *trans* entre os hidrogênios.

Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 32) foi possível observar os sinais de absorção em 131,1, 131,0, 130,4, 130,3, 129,1 e 126,1 ppm referentes aos carbonos aromáticos  $\text{C}_1\text{-C}_6$  e  $\text{C}_1'\text{-C}_6'$ ; um duplete referente ao acoplamento  $\text{C}_2\text{-F}$  em 116,20 (d,  $J = 22,5$  Hz); um duplete referente ao acoplamento  $\text{C}_4\text{-F}$  em 164,12 (d,  $J = 250,2$  Hz); um sinal de absorção em 142,1 ppm referente aos carbonos  $\text{C}_7$  e  $\text{C}_7'$ ; um sinal de absorção em 116,3 ppm referente aos

carbonos C<sub>8</sub> e C<sub>8</sub>; um sinal de absorção em 188,5 ppm referente ao carbono do grupo carbonila (C<sub>9</sub>), característico de um sistema  $\alpha,\beta$ -insaturada.

No espectro na região do infravermelho (Figura 33), foi possível observar bandas de absorção em 3075 e 3051 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C-H das subunidades aromáticas e olefínicas, respectivamente; e uma banda de absorção em 1653 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C=O característico de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

Figura 31: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 15

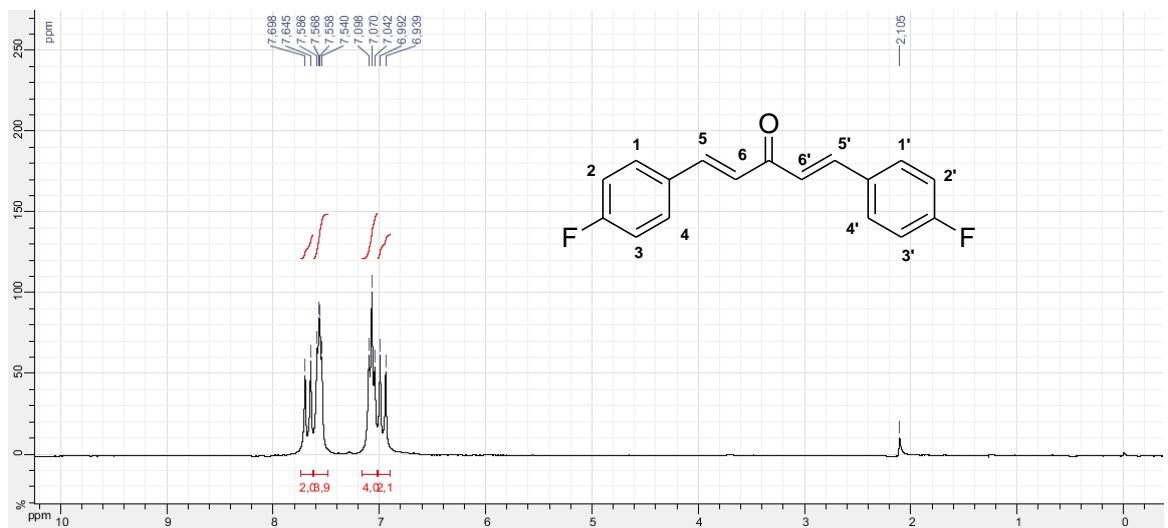


Figura 32: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto 15.

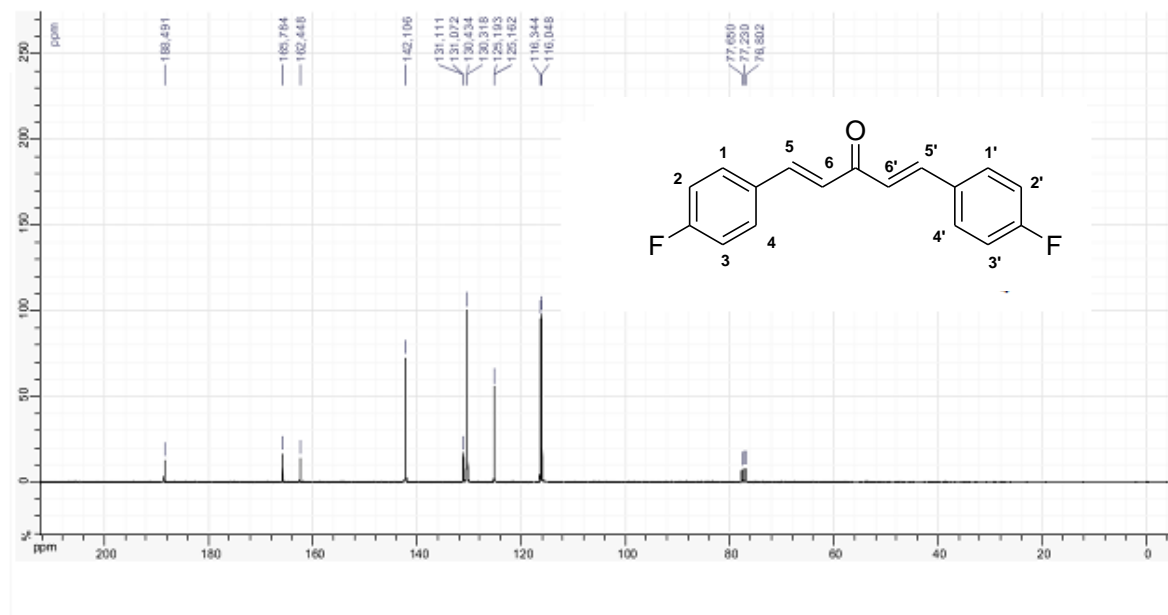
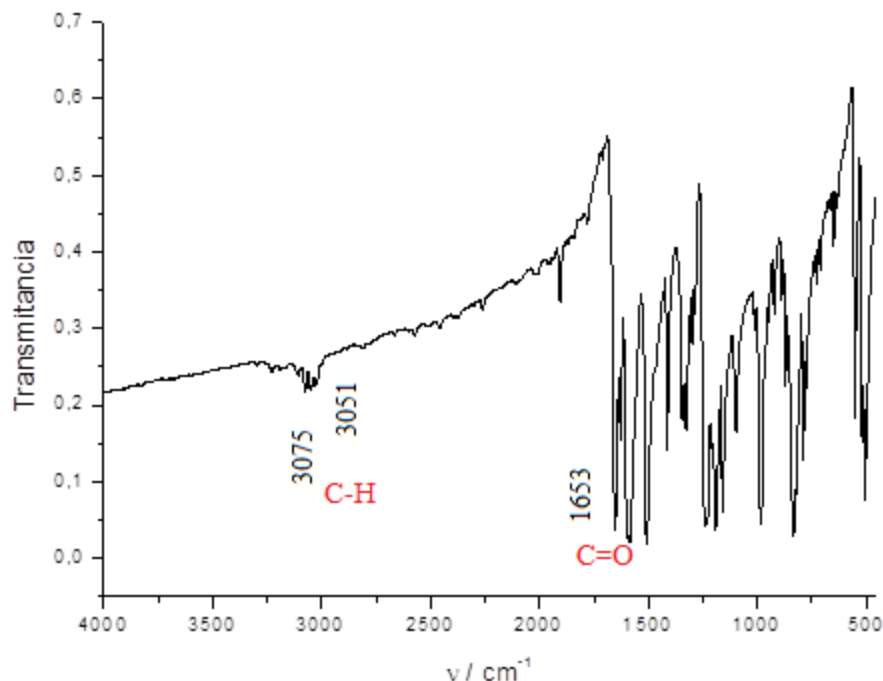




Figura 33: Espectro no infravermelho do composto 15.



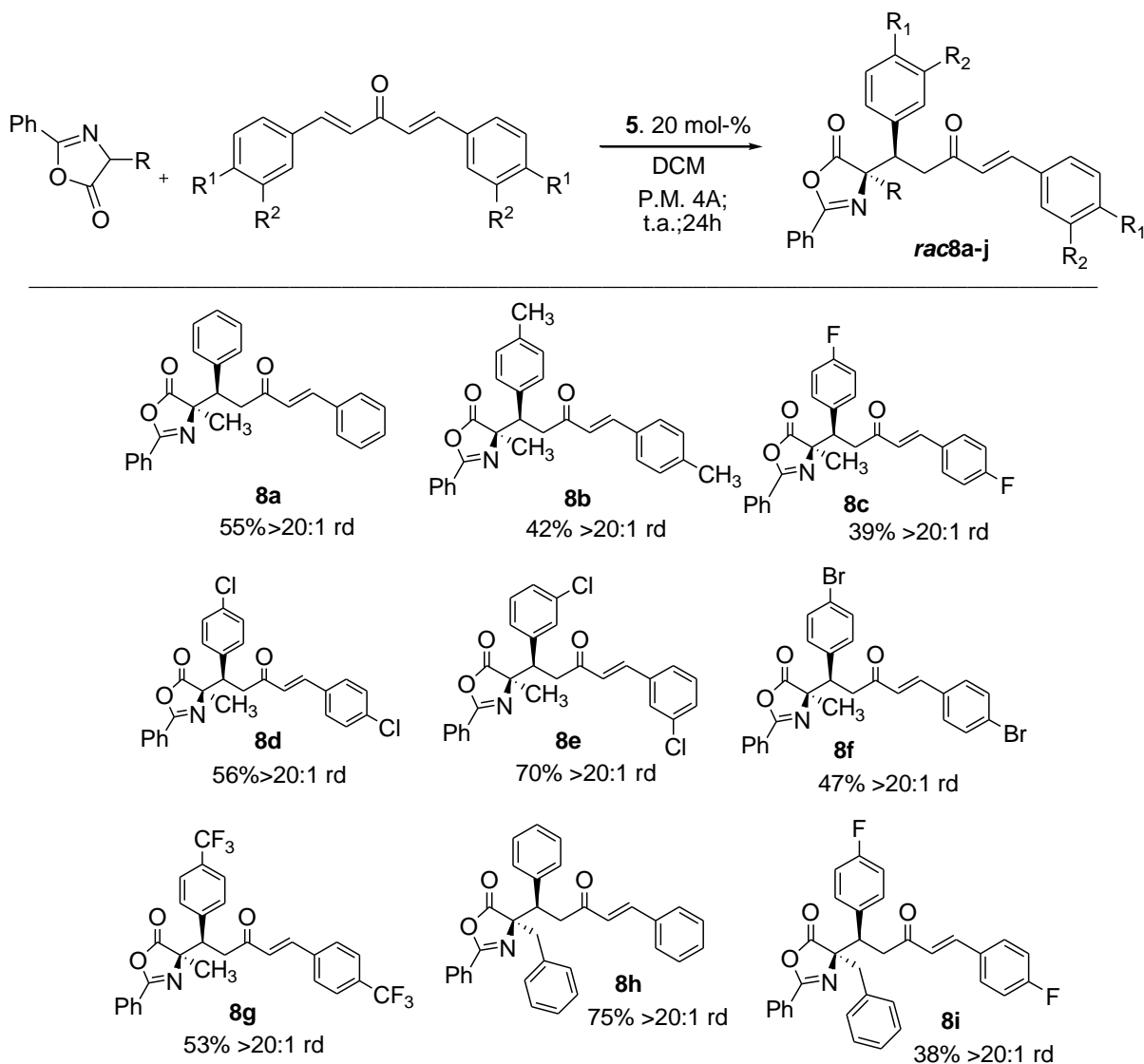
### 3.4. PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL

Após obter todos os materiais de partida, prosseguiu-se os estudos a fim de variar o escopo de substratos da reação de adição de Michael utilizando o composto 5 como organocatalisador. Vale ressaltar, nesse momento, que o objetivo principal é variar o escopo com relação às dbas e, assim, complementar a metodologia recentemente descrita anteriormente por nosso grupo de pesquisas.

Dessa forma, utilizou-se primeiramente diferentes dbas simétricas e azalactonas levando aos respectivos produtos de Michael em rendimentos de moderados a bons e com excelente controle da regioquímica e da diastereosseletividade (apenas produto de adição 1,4 e > 20:1 rd) como pode ser visto na tabela 1.

Por exemplo, foi possível incluir halogênio no anel aromático, como bromo, flúor e cloro, neste último foram consideradas as posições *meta* e *para*. Além disso, grupo fortemente retirador de elétrons e grupo doador de elétrons puderam ser adotados, tais como, derivados do *p*-CF<sub>3</sub>-benzaldeído e do *p*-tolualdeído, respectivamente. Em todos os casos apenas produtos de adição 1,4 foram detectados e com alto controle da diastereosseletividade. Pelo nosso conhecimento, é o primeiro exemplo mais geral para a dessimetização de dbas em presença de azalactonas.

Tabela 1: Diastereoseletividade e rendimento da adição de Michael entre dbas e azalactonas.



As reações foram conduzidas empregando 0,3 mmol de azalactonas, 0,060 mmol de 5 (20,0 mol%), e 0,315 mmol de dba (0,3M em azalactona). Os produtos foram caracterizados por de RMN de  $^1\text{H}$  após purificação por cromatografia em coluna. A razão diastereoisomérica (rd) foi avaliada a partir do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Todos os produtos foram isolados e caracterizados através de RMN de  $^1\text{H}$ , de RMN de  $^{13}\text{C}$ , no infravermelho (IV) e por EMAR. Os sinais se mostraram semelhantes aos discutidos anteriormente (ver seção 3.3). Para atribuir as correlações entre os carbonos e hidrogênios gerados nos adutos de Michael foram feitos experimentos de correlações heteronuclear, com intuito de averiguar a presença dos grupos CH e  $\text{CH}_2$  das estruturas, gerados na formação da nova ligação  $\sigma$  C-C. Para exemplificar, utilizamos os espectros do produto 8i de HSQC e de HMBC (Figuras 32 e 33).

Figura 34: Espectro HSQC do produto 8i.

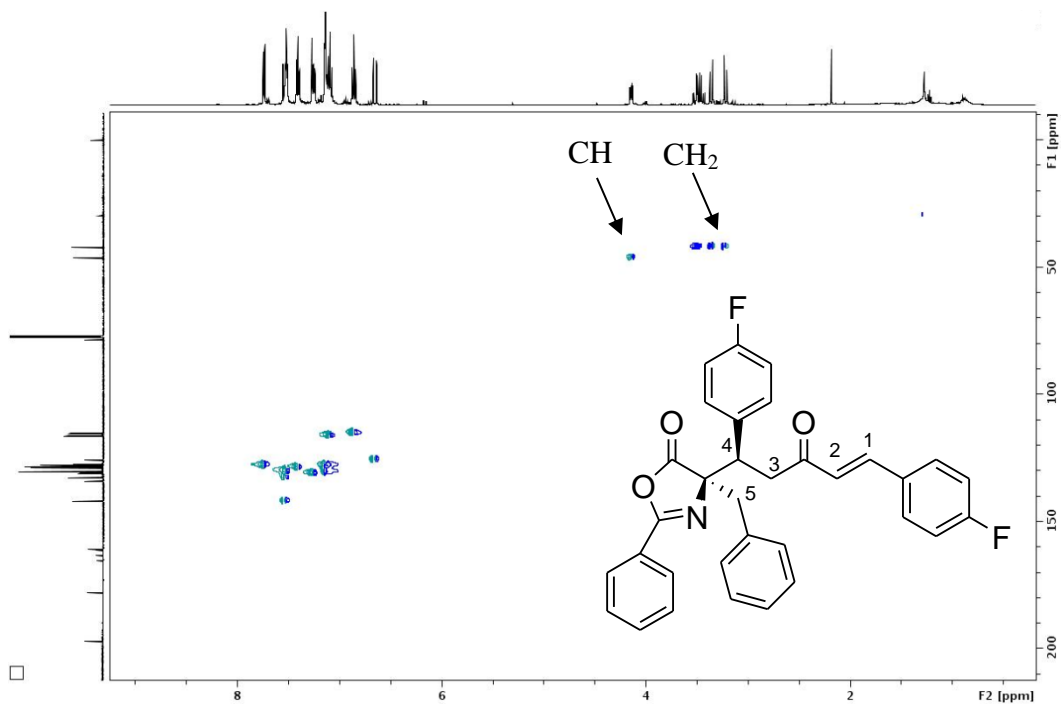
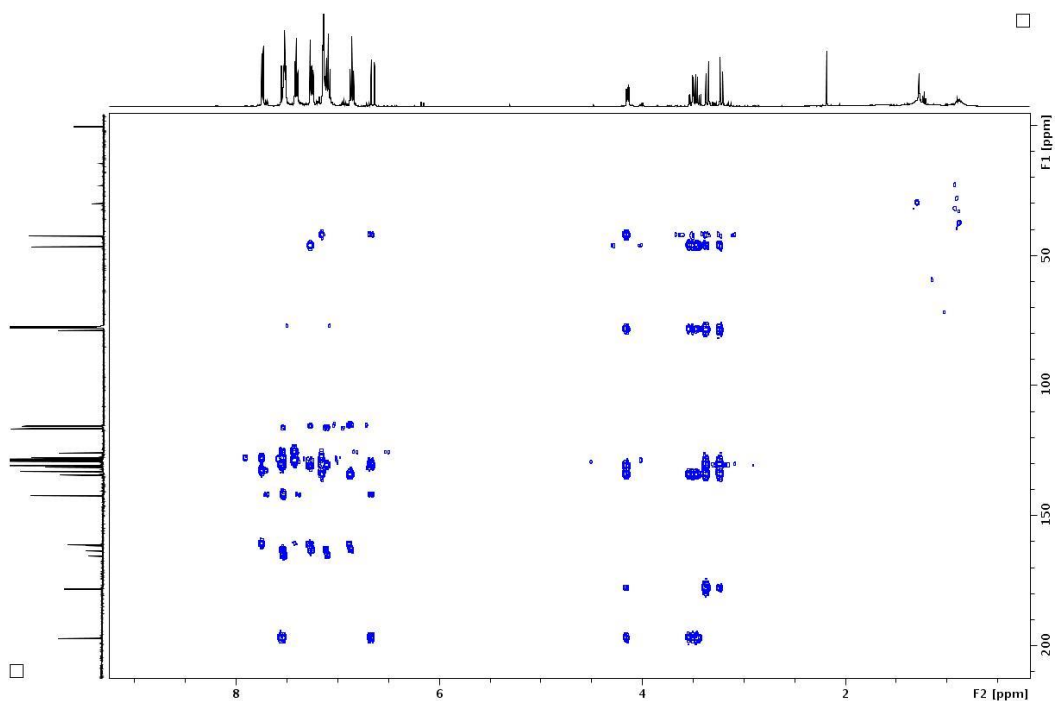


Figura 35: Espectro HMBC do produto 8i.



A fim de inferir a estereoquímica do produto e verificar algum excesso enantiomérico, foi realizada uma análise em HPLC com fase estacionária quiral. As condições analíticas para a separação dos enantiômeros foram padronizadas através da cromatografia líquida de alta eficiência, usando coluna do tipo IA Chiralpack, como fase estacionária quiral.

Como padrão racêmico, uma amostra autêntica do produto 8h foi preparada utilizando o (+/-)-ácido canforssulfônico (ÁVILA et al, 2013). Importante mencionar que a estereoquímica relativa descrita na literatura é 1,2-*anti*.

As amostras foram preparadas da mesma forma 1,0 mg das respectivas amostras em 1,0 mL de 2-propanol. As duas amostras foram cromatografadas à temperatura ambiente, com volume de injeção de 20 µL e fluxo de 0,8 mL/min, utilizando hexano /2-propanol (90:10) como eluentes previamente desgaseificados em ultrassom por 10 min. A detecção foi feita por UV em comprimento de onda de 280 nm.

É possível observar, ao comparar os cromatogramas obtidos (Figuras 36 e 37) pelas duas amostras, que o tempo de retenção foi o mesmo, de aproximadamente 12 minutos para o primeiro enantiômero e de 17 minutos para o segundo.

Dessa forma, é possível constatar que os produtos contém a mesma configuração relativa, 1,2-*anti*. Também foi possível verificar que, nas condições de reação testadas, infelizmente, apesar do completo controle da estereoquímica relativa, nenhum excesso enantiomérico foi observado.

Figura 36: Cromatograma dos enantiômeros 8h.

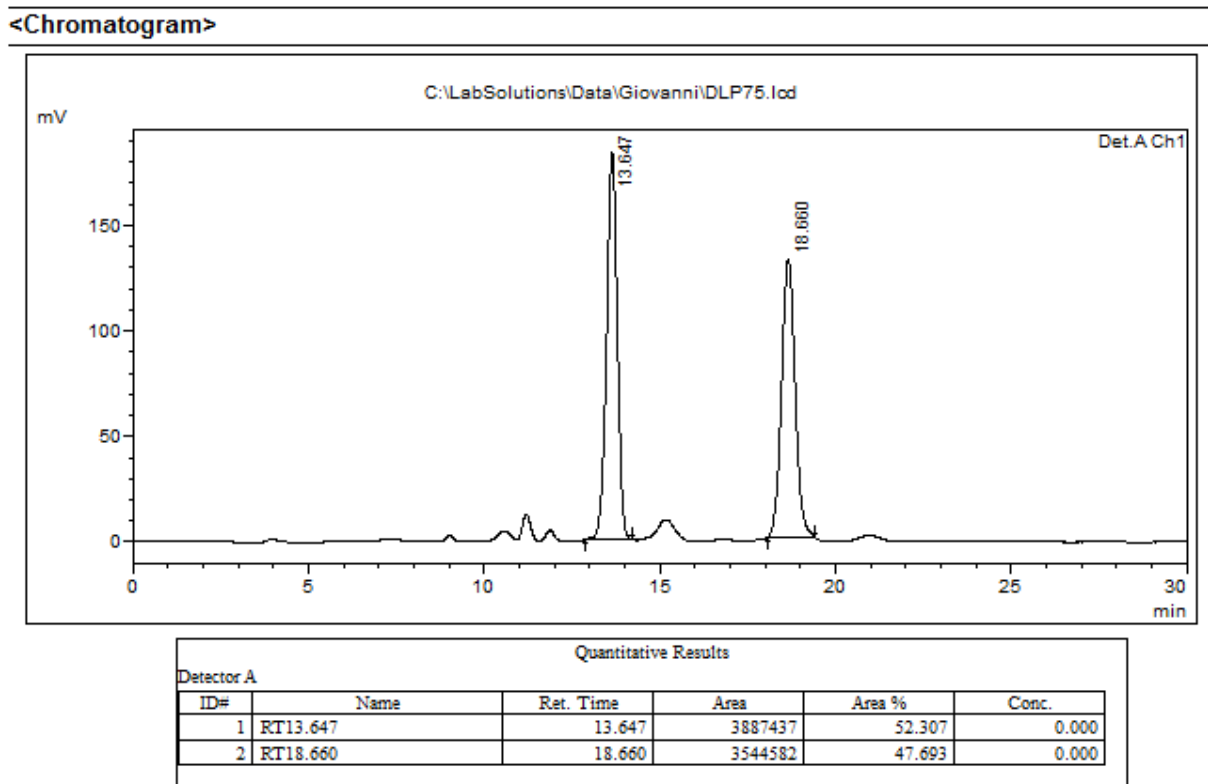
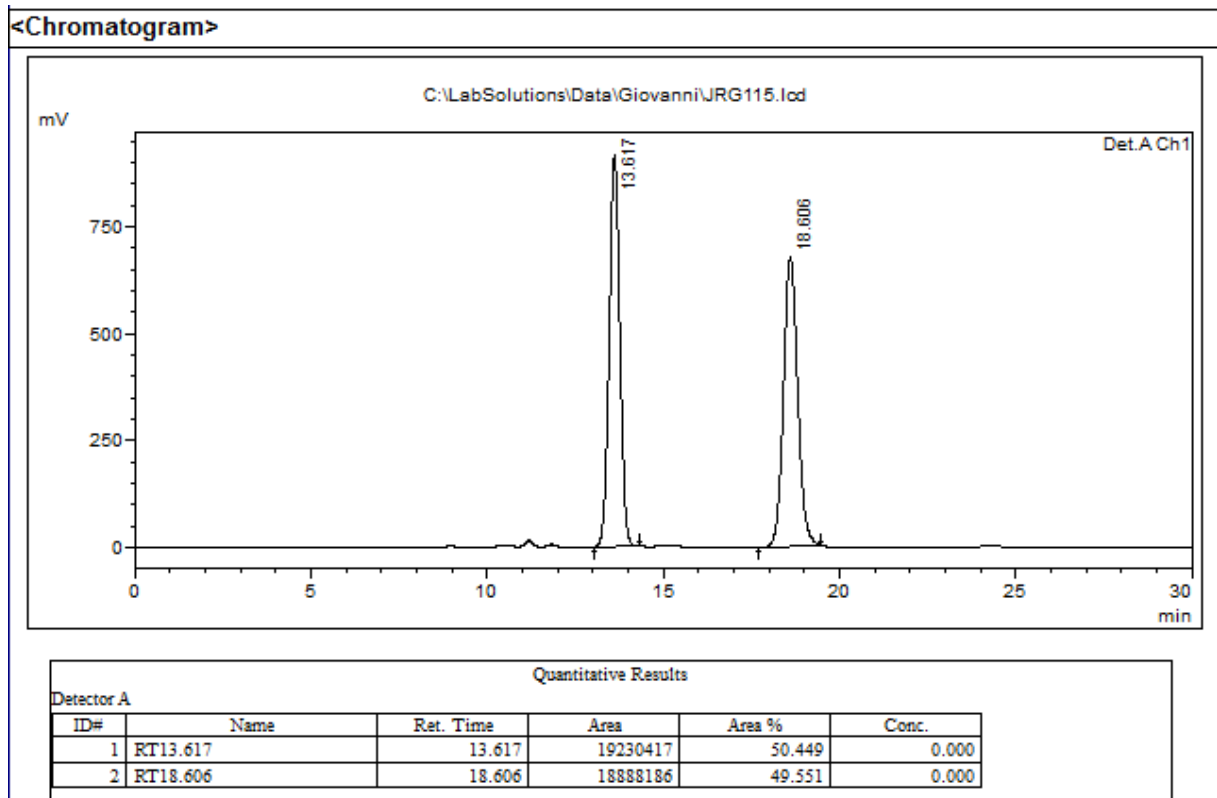
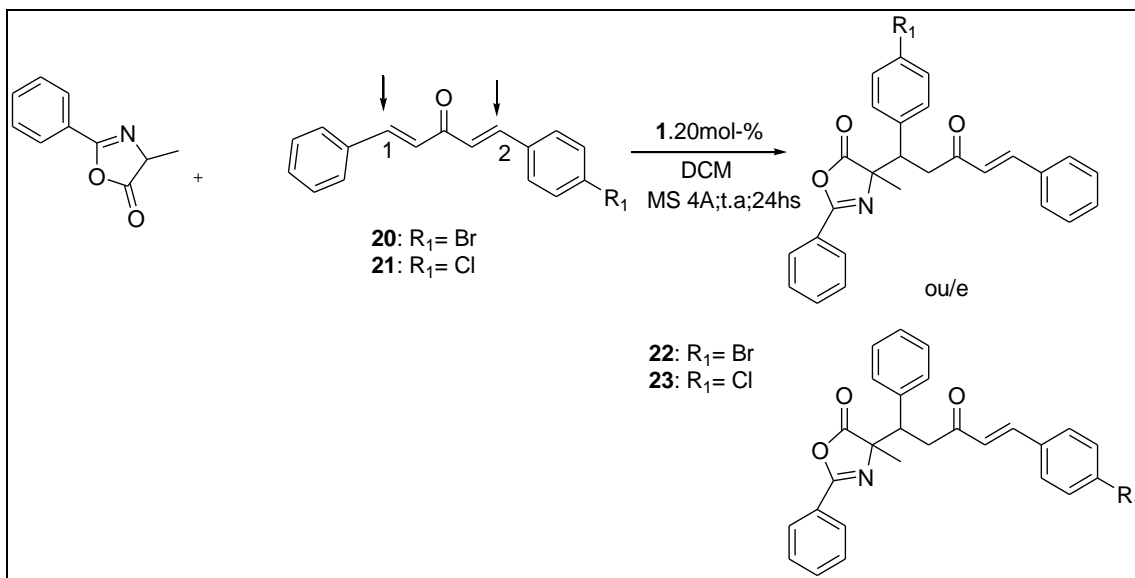


Figura 37: Cromatograma do enantiômero padrão.



Em um segundo momento, testou-se a reação entre as dbas assimétricas e a azalactona com as mesmas condições adotadas anteriormente (Esquema 21). Entretanto, ao analisar os produtos através de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação, observou-se uma mistura de compostos, que não foram possíveis de serem discernidos. Até o momento, não foi possível assinalar se os produtos formados são régio- ou diastereoisoméricos, pois todas as tentativas de separação foram infrutíferas. É possível observar a presença de dois possíveis produtos para a reação, pois o nucleófilo pode interagir tanto no carbono da olefina da posição 1, quanto no carbono olefínico da posição 2. Além disso, pela presença da mistura, consideram-se duas hipóteses, a presença de dois possíveis regioisômeros e a possibilidade da reação não ter sido diastereosseletiva.

Esquema 21: Reação de adição de Michael com dbas assimétricas.



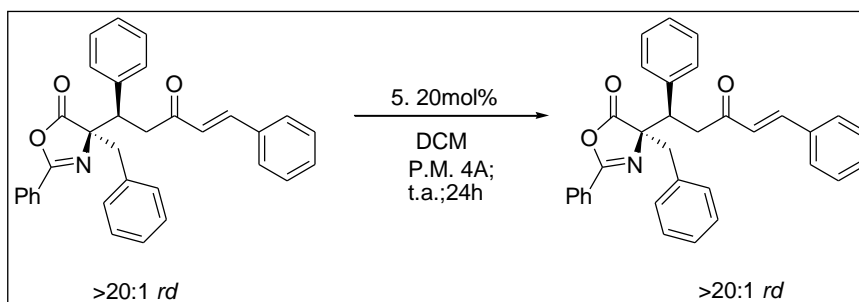
Fonte: Elaborada pelo autor.

Após realizar as reações utilizando dba como o acceptor de Michael, resolvemos testar a metodologia com o organocatalisador 5 em ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, como por exemplo o acrilato de etila e o cinamato de metila. Utilizou-se 20 mol% do catalisador 5 em 0,315 mmol de acrilato de etila ou cinamato de etila e 0,3 mmol da azalactona em diclorometano como solvente por 48 h. Neste caso também não obteve-se resultados satisfatórios. Aumentamos 10 vezes a concentração do acrilato de etila, mas não houve a formação do produto esperado de acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação. A racionalização para isso pode ser vista pela menor eletrofilicidade do carbono  $\beta$  em ambos, no acrilato de etila e no derivado cinâmico, dificultando a formação da ligação C-C.

### 3.5. ANÁLISE DE REVERSIBILIDADE DA REAÇÃO DE MICHAEL:

A fim de avaliar a reversibilidade da reação, utilizamos 0,02 mmol do produto 8h e 20 mol % do organocatalisador 5, utilizando diclorometano como solvente por 24 h. A reação foi acompanhada por CCD e nenhuma alteração foi observada (Esquema 22). A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto de reação deixa claro que a razão diastereoisomérica não foi alterada e não houve degradação do material de partida. Assim, com este resultado, pode-se dizer que a etapa lenta do processo, a formação da ligação C-C, é irreversível.

Esquema 22: Reação de reversibilidade do produto 8h

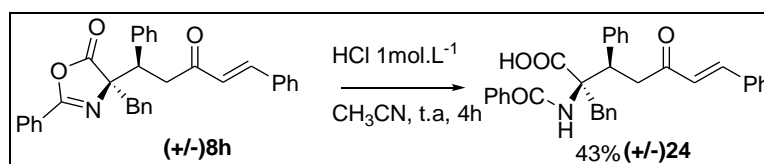


Fonte: Elaborada pelo autor.

### 3.6. HIDRÓLISE DO ADUTO DE MICHAEL 8h:

Para demonstrar uma aplicação da metodologia desenvolvida neste trabalho, o aduto de Michael 8h foi submetido a uma reação de hidrólise ácida em presença de HCl 1,0 mol L<sup>-1</sup> e acetonitrila. Após consumo do material de partida, evidenciado por CCD, o derivado ácido correspondente 24 foi purificado por coluna cromatográfica e obtido com rendimento de 43%.

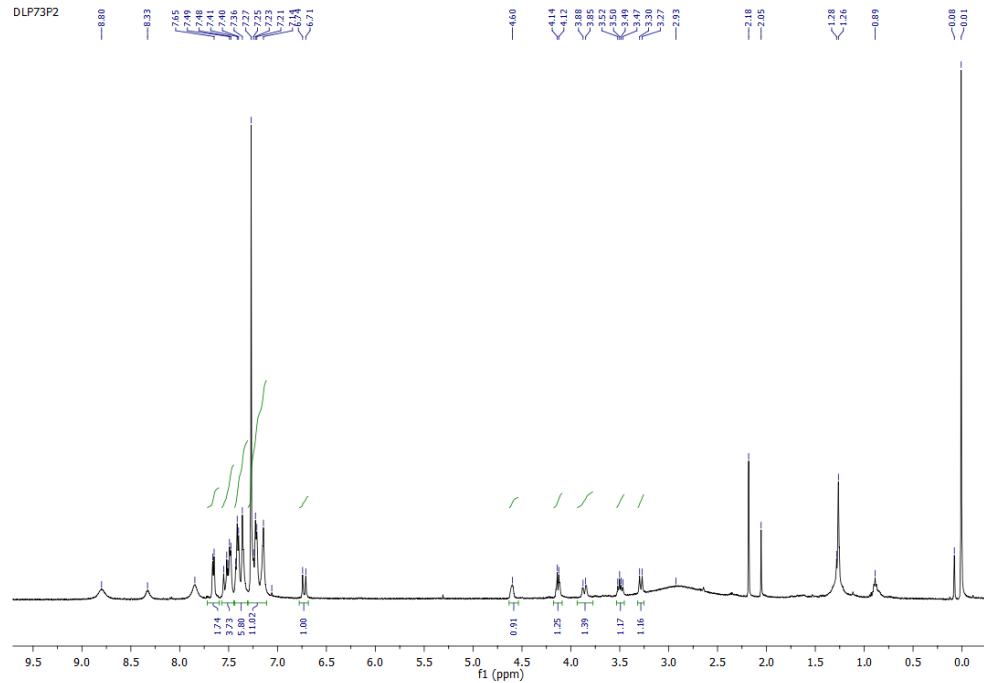
Esquema 23: Hidrólise do aduto de Michael 8h.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A caracterização do composto foi feita pela análise de seu espectro no RMN de <sup>1</sup>H. Pela análise desse espectro (Figura 38), foi possível observar dois simpletos largos em 8,78 e em 7,81 ppm referentes aos hidrogênios do ácido carboxílico e da amida, além dos sinais dos hidrogênios da região aromática e da dupla ligação compreendidos entre 7,63 e 6,70 ppm. Observa-se também três multipletos, compreendidos entre 4,59-4,57 ppm, 4,12-4,10 ppm e entre 3,85-3,83 ppm, referentes aos hidrogênios dos grupos CH<sub>2</sub>. É possível observar também um duplete duplo centralizado em 3,47 ppm (1H, *J* = 10 Hz, *J* = 15 Hz) referente ao hidrogênio do grupo CH e um duplete centralizado em 3,26 ppm referente a um dos hidrogênios dos grupos CH<sub>2</sub>. As atribuições, neste caso, são intercambiáveis e a caracterização completa está em andamento.

Figura 38: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 24.



Neste estágio, apresentamos a preparação de um novo organocatalisador a partir da D-galactose e a aplicação na dessimetração de dbas simétricas em presença de azalactona como nucleófilo. Em se tratando das reações envolvendo dbas simétricas a metodologia se mostrou eficaz, possibilitando assim, a formação de produtos inéditos com total controle da régio e diastereosseletividade. Foi inferida a estereoquímica dos adutos de Michael, verificando assim, que se trata de produtos com configuração *anti* e também foi possível concluir que nenhum excesso enantiomérico foi obtido utilizando essa metodologia. Vale ressaltar a complexidade molecular, onde foram gerados dois centros estereogênicos consecutivos, sendo um deles quaternário. Foi analisada também a reversibilidade da reação, que se apresentou como irreversível. Com o intuito de demonstrar a funcionalidade dos adutos de Michael, foi feita uma hidrólise, que resultou na abertura da azalactona.



#### 4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi apresentada a preparação de um organocatalisador com rendimento global de 60% a partir D-Galactose, que ocorreu em cinco etapas: proteção seletiva das hidroxilas, iodação, azidação, redução da azida em amina e por fim, condensação com anidrido ftálico.

Em seguida, mostramos a aplicação do organocatalisador sintetizado em reações de adição do tipo Michael, entre as dibenzilideno acetonas e azalactonas. A reação se mostrou como sendo altamente régio- e diastereosseletiva (apenas aduto de adição 1,4 e > 20:1 rd) e com bons rendimentos. O mais importante, a funcionalização do esqueleto dba foi possível nessas condições catalíticas e pode ser demonstrado o uso de diversas dbas simétricas, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons.

Assim, a importância da metodologia fica também creditada à geração de uma nova ligação  $\sigma$  C-C e os produtos contendo dois centros estereogênicos. Ainda, pela primeira vez, é reportada uma metodologia mais geral para dessimetriação diastereosseletiva entre dbas e azalactonas catalisadas por ácido de Brønsted.

Pode-se perceber pelo cromatograma obtido através do HPLC com fase estacionária quiral do produto de adição de Michael que não houve excesso enantiomérico. Através desse experimento também foi possível inferir que esse produto possui uma estereoquímica relativa 1,2-*anti*, pois o tempo de retenção desse produto é o mesmo quando comparado com um padrão descrito na literatura.

Uma aplicação direta da metodologia foi realizada e um derivado de Michael foi hidrolisado em ácido clorídrico diluído, fornecendo o aminoácido protegido racêmico 24 em 43 % de rendimento.

Um experimento para avaliar a reversibilidade do processo também foi realizado e o resultado indica que a etapa lenta do processo, a formação da ligação C-C, é irreversível, pois nenhuma seletividade foi perdida quando o produto de Michael foi colocado em presença do catalisador 5.

Expandindo o escopo desse trabalho, como perspectiva, os adutos de Michael oriundos desse trabalho foram enviados para teste biológico contra *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico responsável pela doença de Chagas. Os resultados preliminares se mostraram promissores, assim pretende-se ampliar a escala dos produtos testados e enviá-los para validação dos resultados preliminares.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. 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  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos em aparelhos BRUKER 300 operando a 300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$  e BRUKER 500 operando a 500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) 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 Bomem, com as frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$  realizadas em 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.

Os cromatogramas foram obtidos em um equipamento de HPLC SHIMADZU com coluna do tipo QIA com fase estacionária quiral utilizando detector UV em 280 nm.

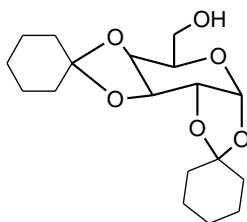
A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelo programa ChemDraw e não corresponde obrigatoriamente a nomenclatura oficial da IUPAC.

### 5.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS ETAPAS DE SÍNTESE DO CATALISADOR

#### 5.2.1. Etapa 1: Preparação da D-galactose Protegida

Em uma balão foi adicionado a D-Galactose (1 eq., 6,5 g), a ciclohexanona (2,1 eq., 7,58 g) e 5 mL do solvente 1,4 dioxano, sob agitação mecânica. Em seguida foi adicionado 2 mL de ácido sulfúrico lentamente e mais 5 mL de 1,4 dioxano. A reação permaneceu sob agitação e a temperatura ambiente por 3 horas e após verificar o fim da reação utilizando CCD borrifada com solução etanólica de ácido sulfúrico 10% como revelador, a solução presente no balão foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio e posteriormente foram feitas extrações com 40 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi evaporada utilizando um rotaevaporador e o produto foi purificado através de uma coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (8:2). O produto foi obtido como um óleo amarelo (9,970 g, 82%).

### 5.2.2. Caracterização da D-Galactose Protegida



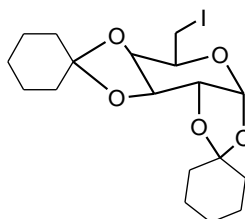
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3476, 2939, 2845, 1058. **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 5,56 (d, 1H,  $J = 5\text{Hz}$ ); 4,62 (dd, 1H,  $J = 2,5\text{Hz}$ ;  $J = 8\text{Hz}$ ); 4,34 (dd, 1H,  $J = 2,5\text{Hz}$ ;  $J = 5\text{Hz}$ ); 4,26 (dd, 1H,  $J = 1,5\text{Hz}$ ;  $J = 8\text{Hz}$ ); 3,89-3,84 (m, 2H); 3,74 (dd, 1H,  $J = 7,5\text{Hz}$ ;  $J = 15\text{Hz}$ ); 2,16 (s, 1H); 1,75-1,50 (m, 20H) **RMN  $^{13}\text{C}$  (125,  $\text{CDCl}_3$  MHz)  $\delta$ :** 109,7; 109,0; 95,7; 70,9; 70,3; 70,0; 68,3; 61,8; 35,4; 34,1; 33,7; 24,9; 24,8; 23,8; 23,7; 23,5; 23,4 ; **EMAR:** calcd para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NaO}_6]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  363,1784; encontrado 363,1774

### 5.2.3. Etapa 2: Reação de Iodação

O intermediário 1 (1 eq., 3,89 g) foi adicionado a um balão juntamente com trifetilfosfina (1,5 eq., 4,08 g), imidazol (1,5 eq., 1,17 g), iodo molecular (1,5 eq., 4,36 g) e 73 mL de tolueno como solvente. A reação foi mantida em refluxo a 100 °C, sob agitação, por 24h. Após verificar o fim da reação utilizando CCD borrifada com solução etanólica de ácido sulfúrico 10% como revelador, o balão foi levado ao rotaevaporador onde foi possível a remoção do solvente. Foi adicionado, em seguida, solução de bissulfito de sódio e foram feitas 3 extrações com acetato de etila. Foi adicionado sulfato de sódio anidro na fase orgânica

e posteriormente foi filtrada e evaporada utilizando o rotaevaporador. O produto foi purificado com coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco (4,52 g, 88%).

#### 5.2.4. Caracterização do produto obtido na etapa 2

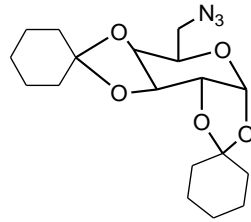


**FF** (°C): 106,2 – 107,9; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2942, 2834, 1125  **$^1\text{H}$**  (**500 MHz**,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,49 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz); 4,59 (dd, 1H  $J = 2,5$  Hz;  $J = 7,8$  Hz); 4,36 (dd, 1H,  $J = 1,75$  Hz;  $J = 7,8$  Hz); 4,27 (dd, 1H,  $J = 2,5$  Hz;  $J = 4,95$  Hz); 3,91 (dt, 1H,  $J = 1,5$ Hz;  $J = 6,95$ Hz); 3,30 (dd, 1H,  $J = 7,0$ Hz;  $J = 9,9$ Hz); 3,16 (dd, 1H,  $J = 7,0$ Hz;  $J = 9,9$ Hz); 1,74-1,36 (m, 20H)  **$^{13}\text{C}$**  (**125 MHz**,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 110,3; 109,6; 96,5; 71,4; 71,0; 70,4; 69,1; 35,8; 35,8; 34,4; 34,1; 25,3; 24,1; 24,0; 23,9; 23,7 **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NaO}_6]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$ ; 473,0801 encontrado 473,0787.

#### 5.2.5. Etapa 3: Reação de Azidação:

O intermediário 2 (1 eq., 3,79 g) foi introduzido a um balão juntamente com a azida de sódio (1eq., 2,26 g) e 159 mL de DMF. A reação ficou em agitação e aquecimento a 80°C por aproximadamente 24 h. O DMF foi evaporado com auxílio de um rotaevaporador e foram feitas em seguida, 10 extrações com diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o produto foi purificado com coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco (2,82 g, 92%).

#### 5.2.6. Caracterização do produto obtido na etapa 3

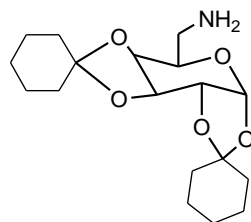


**FF** (°C): 101,7 – 103,5; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2847, 2132, 1067; **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 5,54 (d, 1H,  $J = 5\text{Hz}$ ); 4,65 (dd, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ ;  $J = 7,5\text{Hz}$ ); 4,35 (dd, 1H,  $J = 2,5\text{Hz}$ ;  $J = 5\text{Hz}$ ); 4,20 (dd, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ ;  $J = 8\text{Hz}$ ); 3,92 (dt, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ ;  $J = 6\text{Hz}$ ); 3,49 (dd, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ;  $J = 13\text{Hz}$ ); 3,40 (dd, 1H,  $J = 6\text{Hz}$ ;  $J = 12,5\text{Hz}$ ); 1,77-1,56 (m, 20H) **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 110,2; 109,4; 95,9; 76,6; 70,7; 70,5; 70,0; 66,9; 50,7; 35,6; 34,2; 33,9; 25,1; 24,9; 23,9; 23,8; 23,7; 23,5 **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_5]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$ ; 388,1848 encontrado: 388,1847.

#### 5.2.7. Etapa 4: Reação de redução da azida

O intermediário 3 (1 eq., 2,29 g) foi introduzido no hidrogenador de Parr juntamente com carvão ativado com Pd e 5 mL de acetato de etila como solvente. A reação permaneceu por 48 h e o produto foi filtrado e submetido ao rotaevaporador para destilação do solvente. O produto foi purificado com coluna cromatográfica utilizando acetato/metanol (9:1) como eluente. O produto foi obtido como um óleo viscoso marrom (1,95 g, 92%).

#### 5.2.8. Caracterização do produto obtido na etapa 4



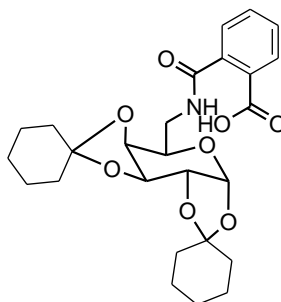
**IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3138, 2938, 2856, 1120 **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 5,60 (d, 1H,  $J = 5\text{Hz}$ ); 4,65 (dd, 1H,  $J = 2,5\text{Hz}$ ;  $J = 8\text{Hz}$ ); 4,37 (dd, 1H,  $J = 2,5\text{Hz}$ ;  $J = 5\text{Hz}$ ); 4,31 (dd, 1H,  $J = 1,5\text{Hz}$ ;  $J = 7,5\text{Hz}$ ); 4,17 (dd, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ ;  $J = 4\text{Hz}$ ); 3,49 (dd, 1H,  $J = 1\text{Hz}$ ;  $J = 7,5\text{Hz}$ ); 3,34 (dd, 1H,  $J = 7,5\text{Hz}$ ;  $J = 13,5\text{Hz}$ ); 1,66-1,41 (m, 20H) **RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 110,9;

110,5; 95,9; 77,5; 77,3; 77,0; 71,6; 70,5; 70,2; 64,1; 41,2; 36,0; 35,8; 34,4; 33,7; 25,2; 25,1; 24,2; 23,8 **EMAR**: calcd para  $[C_{18}H_{29}NO_5]^+$  ( $[M+H]^+$ ):  $m/z$ ; 340,2124 encontrado: 340,2141.

### 5.2.9. Etapa 5: Reação com Anidrido Ftálico

O intermediário 4 (1 eq., 200mg) foi introduzido em um balão juntamente com o anidrido ftálico (1eq., 88mg) e 2 mL de THF como solvente. A reação permaneceu em agitação por 24h a temperatura ambiente. Em seguida o balão foi introduzido no rotaevaporador para destilação do solvente sem a necessidade de purificação. O produto foi obtido como um sólido marrom (280 mg, 98%).

### 5.2.10. Caracterização do Organocatalisador 5



**IV (KBr,  $cm^{-1}$ ):** 3102, 2956, 2865, 1730, 1630 **RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$ : 8,03 (d, 1H,  $J = 7,5Hz$ ); 7,57-7,53 (m, 4H); 6,56 (dd, 1H,  $J = 4Hz$ ;  $J = 8Hz$ ); 5,61 (d, 1H,  $J = 5Hz$ ); 4,66 (dd, 1H,  $J = 2,5Hz$ ;  $J = 8Hz$ ); 4,38 (dd, 1H,  $J = 2,5Hz$ ;  $J = 5,5Hz$ ); 4,29 (dd, 1H,  $J = 1,5Hz$ ;  $J = 8Hz$ ); 3,40-3,35(m, 20H); 1,74-1,39 (m, 20H) **RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$ : 170.8; 168.4; 136.9; 132.3; 131.5; 130.4; 130.2; 128.0; 110.3; 109.9; 96.2; 77.5; 77.2; 76.9; 71.5; 70.6; 70.23; 66.3; 41.0; 35.8; 35.5; 34.3; 33.9; 25.2; 25.0; 24.1; 24.0; 23.8; 23.7 **EMAR**: calcd para  $[C_{26}H_{34}NO_8]^+$  ( $[M+H]^+$ ):  $m/z$ ; 488,2284 encontrado: 488,2272.

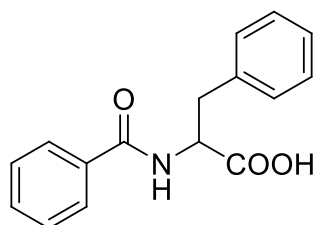
## 5.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PRECURSORES DAS AZALACTONAS

### 5.3.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados

Em um balão solubilizou-se NaOH (4 eq) em água e acetonitrila e um equivalente de aminoácido. A mistura foi agitada em banho de gelo para a adição de cloreto

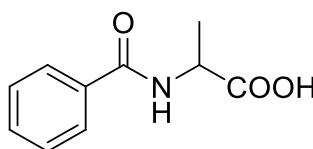
de benzoíla (1,05 eq) gota a gota por trinta minutos e mantida à temperatura ambiente sob agitação por mais duas horas. Removeu-se a acetonitrila por destilação em rotaevaporador, adicionou-se HCl concentrado em banho de gelo para a otimização da precipitação. O produto foi então filtrado e purificado por recristalização com hexano e acetato de etila (MELHADO *et.al*, 2011).

### 5.3.2. Caracterização dos aminoácidos benzoilados



**ácido 2-benzamido-3-fenilpropanóico**

O produto 9 foi obtido como um sólido branco (8,70 g; 72%); **FF** (°C): 175,6 – 176,8 **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 3030, 2851, 2512, 1721, 1613, 1534, 1430, 1250; **RMN**  $^1\text{H}$  (**300 MHz**, **DMSO- $d_6$** ) : 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**  $^{13}\text{C}$  (**75MHz**, **DMSO- $d_6$** ) : 173,11; 166,36; 138,17; 133,93; 131,29; 129,02; 128,19; 128,13; 127,30; 126,30, 54,18; 36,25 (MELHADO *et.al*, 2011).



**ácido 2-benzamidopropanóico**

O produto 10 foi obtido como um sólido branco (6,67 g; 77%); **FF** (°C): 158,8 – 160,9; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 2906, 1733, 1702, 1628, 1581, 1547, 1480, 1453, 1284, 1203; **RMN**  $^1\text{H}$  (**300 MHz**, **DMSO- $d_6$** ) : 8,62 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 7,87 (d, 2H,  $J = 3$  Hz); 7,50-7,43 (m, 3H);

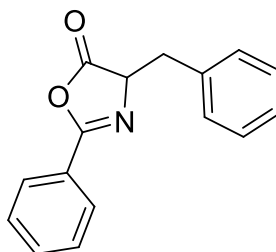
4,43 (t, 1H,  $J = 6,3$  Hz); 1,38 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz, DMSO- $d_6$ )** : 174,2; 166,2; 134,0; 131,3; 128,2; 127,4; 48,2; 16,9 (MELHADO, *et.al*, 2011).

#### 5.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS

##### 5.4.1. Preparação das azalactonas

Em um balão de fundo redondo, previamente flambado, sob atmosfera inerte contendo  $\text{N}_2$  adicionou-se diclorometano anidro (10 mL) com o aminoácido benzoilado (1,3 mmol) em banho de gelo. Em seguida adicionou-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,36 mmol) e a reação se completou após uma hora. O término da reação foi monitorado por CCD (eluente hexano/AcOEt 2:1, revelador UV) Lavou-se com água gelada por sete vezes, a fase orgânica secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido por destilação em um rotaevaporador (MELHADO *et. al*, 2011).

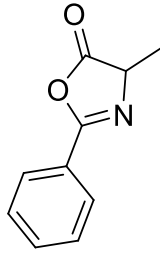
##### 5.4.2. Caracterização das azalactonas



**4-benzil-2-pheniloxazol-5(4H)-ona**

O produto 11 foi obtido como um sólido branco (0,294 g; 90%); **FF (°C)**: 63,7 – 64,9; **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**: 3028, 2928, 1826, 1812, 1647, 1599, 1578, 1491, 1449, 1298, 1152; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 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  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 177,70, 161,88; 135,51; 132,65; 129,74; 128,89; 128,58; 128,04; 127,35; 126,01; 66,69; 37,51 (MELHADO *et. al*, 2011).





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

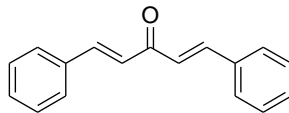
O produto 6 foi obtido como um sólido branco (0,191 g; 84%); **FF** (°C): 36,1 – 36,4; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 2982, 2936, 2901, 1810, 1654, 1495, 1450, 1322, 1253, 1106; **RMN**  $^1\text{H}$  (**300 MHz**,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,99 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz); 7,60-7,46 (m, 3H); 4,45 (q, 1H,  $J = 7,8$  Hz); 1,58 (d, 3H,  $J = 7,5$  Hz); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**75MHz**,  $\text{CDCl}_3$ ) : 178,9; 161,6; 132,8; 128,8; 127,9; 125,8; 61,0; 16,9 (MELHADO *et. al.* , 2011).

**5.5. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS  $\alpha,\beta$ -INSATURADOS**

**5.5.1. Preparação das dibenzilidenoacetonas (dbas) simétricas**

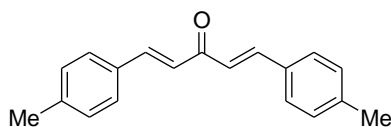
Em um erlenmeyer solubilizou-se NaOH (37,5 mmol) em 8 mL de água e 8 mL. Em seguida adicionou-se acetona (20,4 mmol) e aldeído (40,8 mmol) em agitação até o desaparecimento do material de partida, observado por CCD (eluente hexano/AcOEt 3:1, revelador UV). O precipitado formado foi filtrado e purificado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

**5.5.2. Caracterização das dbas**



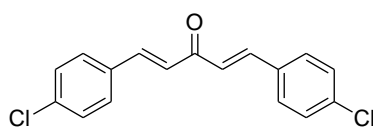
**(1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona**

O produto 7 foi obtido como um sólido amarelo (3,91g; 82%); **FF** (°C): 102,8 – 103,5; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052, 3025, 1650, 1627, 1589, 1495, 1446, 1344, 1193; **RMN**  $^1\text{H}$  (**300 MHz**,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,73 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); 7,62-7,59 (m, 4H); 7,44-7,38 (m, 6H); 7,07 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**75MHz**,  $\text{CDCl}_3$ ) : 189,10; 143,49; 134,96; 130,67; 129,14; 128,57; 125,62 (GOMES, 2011).



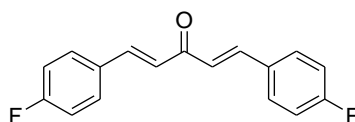
**(1E,4E)-1,5-dip-toluilpenta-1,4-dien-3-ona**

O produto 13 foi obtido como um sólido amarelo (3,69 g; 69%); **FF** (°C): 176,4 – 177,1; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3026, 2912, 1646, 1629, 1588, 1510, 1330, 1185; **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,71 (d, 2H,  $J = 15,9$  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**  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 189,18; 143,29; 141,08; 132,27; 129,84; 128,55; 124,74; 21,66 (GOMES, 2011).



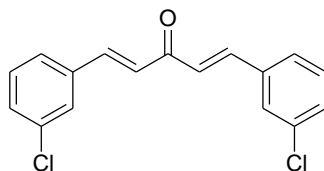
**(1E,4E)-1,5-bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona**

O produto 14 foi obtido como um sólido amarelo (4,00 g; 65%); **FF** (°C): 190,1 – 191,4; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2963, 1647, 1626, 1588, 1489, 1405, 1337, 1188; **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,68 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); 7,55-7,53 (m, 8H); 7,03 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 188,56; 142,26; 136,72; 133,42; 129,75; 129,49; 125,92 (GOMES, 2011).



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

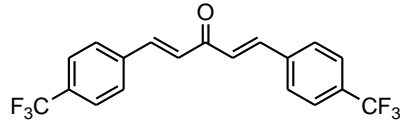
O produto 15 foi obtido como um sólido amarelo (3,69 g; 67%); **FF** (°C): 146,3 – 146,8; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3075, 3051, 1653, 1627, 1592, 1507, 1412, 1345, 1239, 1191, 1158, 984, 835; **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,67 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); 7,57-7,54 (m, 4H); 7,10-7,04 (m, 4H); 6,97 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 185,5; 164,12 (d,  $J = 250,2$  Hz); 142,1; 131,1; 131,07; 130,4; 130,3; 125,1; 116,20 (d,  $J = 22,5$  Hz) (GOMES, 2011).



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

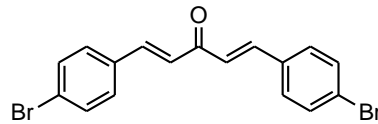
O produto 17 foi obtido como um sólido amarelo (201 mg; 45%) **FF** (°C): 117,0 – 119,0; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3071, 3026, 1666, 1620, 1580, 1500, 1180 **RMN**  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,68

(d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); 7,62-7,48 (m, 1H); 7,40-7,27 (m, 2H); 7,06 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); **RMN**<sup>13</sup>**C** (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :188,3; 142,1; 136,7; 135,2; 130,6; 130,4; 128,1; 126,8; 126,5



**(1E,4E)-1,5-bis(4-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona**

O produto 18 foi obtido com um sólido amarelo (509mg; 54%) **FF** (°C): 142,8 – 143,7; **IV** (**KBr**, cm<sup>-1</sup>):3073, 3027, 1665, 1589, 1524, 1500, 1182; **RMN**<sup>1</sup>**H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7,67 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); 7,62-7,61 (m, 1H); 7,50-7,27 (m, 2H); 7,06 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); **RMN**<sup>13</sup>**C** (125MHz, CDCl<sub>3</sub>):188,4; 142,2; 136,7; 135,2; 130,6; 130,4; 128,2; 126,9; 126,6



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

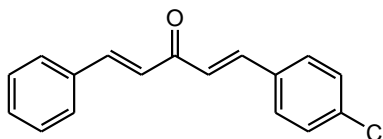
O produto 19 foi obtido com um sólido amarelo (100 mg; 50%) **FF** (°C): 146,8, – 149,1; **IV** (**KBr**, cm<sup>-1</sup>): 3049, 3014, 1654, 1578, 1460, 1160; **RMN**<sup>1</sup>**H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7,67 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); 7,62-7,61 (m, 1H); 7,49-7,27(m, 2H); 7,06 (d, 2H,  $J = 15,9$  Hz); **RMN**<sup>13</sup>**C** (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) :188,3; 142,1; 133,6; 132,3; 129,7; 125,8; 124,9;

## 5.6. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DIBENZILEDENO ACETONAS ASSIMÉTRICAS

### 5.6.1. Preparação das dibenzilideno acetonas assimétricas

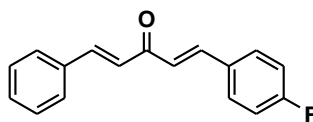
Em um erlenmeyer solubilizou-se NaOH (9,18 mmol) em 2 mL de água e 2 mL. Em seguida adicionou-se (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (5,1 mmol) e o aldeído (5,1 mmol). A mistura permaneceu em agitação até o desaparecimento do material de partida, observado por CCD (eluente hexano/AcOEt 3:1, revelador UV). O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

### 5.6.2. Caracterização das dibenzilidenos acetonas assimétricas



**(1E,4E)-1-(4-clorofenil)-5-fenilpenta-1,4-dien-3-ona**

O produto 20 foi obtido como um sólido amarelo (681mg; 31%); **FF** (°C): 122,5 – 124,0; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 3026, 1666, 1420, 1187; **RMN**  $^1\text{H}$  (**500 MHz**,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,75 (d, 1H,  $J = 16\text{Hz}$ ); 7,69 (d, 1H,  $J = 16\text{Hz}$ ); 7,64-7,62 (m, 2H); 7,57-7,55 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 5H); 7,09 (d, 1H,  $J = 3\text{Hz}$ ); 7,05 (d, 1H,  $J = 3\text{Hz}$ ) **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**125 MHz**,  $\text{CDCl}_3$ ): 188,8; 143,7; 142,0; 136,6; 135,0; 133,5; 130,8; 129,7; 129,4; 129,2; 128,6; 125,9; 125,6.



**(1E,4E)-1-(4-fluorofenil)-5-fenilpenta-1,4-dien-3-ona**

O produto 21 foi obtido como um sólido amarelo (281mg; 38%); **FF** (°C): 117,4 – 116,3; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 3026, 1654, 1580, 1510, 1180; **RMN**  $^1\text{H}$  (**500 MHz**,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,76-7,70 (m, 2H); 7,63-7,60 (m, 4H); 7,43-7,42 (m, 3H); 7,13-7,06 (m, 3H); 7,02 (d, 1H,  $J = 16\text{Hz}$ ) **RMN**  $^{13}\text{C}$  (**125 MHz**,  $\text{CDCl}_3$ ) : 188,9; 165,2; 163,2; 143,6; 142,2; 134,9; 130,7; 130,5; 130,4; 125,6; 116,4; 116,2.

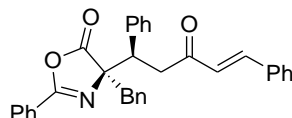
## 5.7. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ADUTOS DE MICHAEL

### 5.7.1. Preparação dos adutos de Michael

Em um frasco previamente flambado e sob atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ , contendo peneira molecular 4A, adicionou-se azalactona (0,2 mmol) com o catalisador sintetizado (20 mol%) e diclorometano (0,5 mL). Em outro frasco solubilizou-se a dba (0,21 mmol) em 0,5 mL de diclorometano e então esta solução foi canulada à primeira solução. A mistura ausente de agitações mecânicas foi mantida em temperatura ambiente e sob atmosfera de  $\text{N}_2$  por 24 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, filtrada e o solvente removido por destilação em um rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente hexano/éter 3:1)

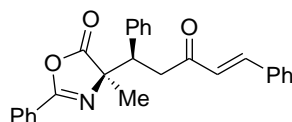
### 5.7.2. Caracterização dos adutos de Michael

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



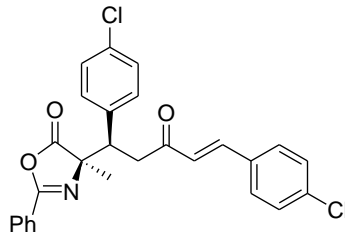
(+/-)-(R)-4-benzil-4-((R,E)-3-oxo-1,5-difenilpent-4-enil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto foi obtido como um óleo amarelo (115 mg, 75 %); **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3031, 2925, 1815, 1654, 1610, 1495, 1451, 1292, 1094; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 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  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 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.



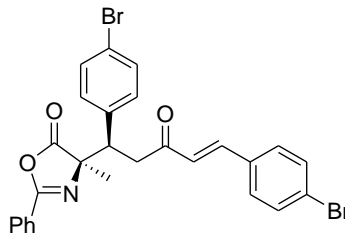
(+/-)-(R)-4-metil-4-((R,E)-3-oxo-1,5-difenilpent-4-enil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona

O produto foi obtido como um óleo viscoso levemente marrom (129 mg, 55 %); **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3030, 2931, 1821, 1654, 1610, 1577, 1494, 1450, 1293, 1004; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 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  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 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.



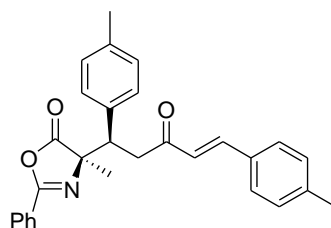
**(+/-)(R)-4-((R,E)-1,5-bis(4-clorofenil)-3-oxopent-4-enil)-4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto foi obtido como um óleo marrom (79 mg, 56 %); **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3030, 2920, 1821,1656; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,92-9,90 (m, 2H); 7,58-7,47 (m, 5H); 7,42-7,26 (m, 3H); 7,18-7,10 (m, 3H); 6,65 (d, 1H,  $J = 15\text{Hz}$ ); 3,94-3,90 (m, 1H); 3,39-3,37 (m, 2H); 1,60(s, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 196,9; 179,4; 160,9; 141,8; 137,0; 136,8; 133,7; 133,10; 132,95; 130,6; 129,7; 129,5; 129,0; 128,6; 128,1; 126,4; 125,8; 46,6; 41,6; 22,7



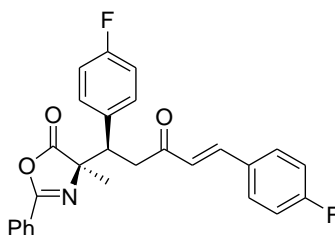
**(+/-)(R)-4-((R,E)-1,5-bis(4-bromofenil)-3-oxopent-4-enil)-4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto foi obtido como um óleo marrom (66 mg, 47 %); **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3047, 2920, 1830, 1666; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,93-7,90 (m, 2H); 7,59-7,44 (m, 6H); 7,38-7,36 (m, 1H); 7,30-7,27 (m, 3H); 7,11-7,08 (m, 1H); 6,67 (d, 1H,  $J = 15\text{Hz}$ ); 3,92-3,88 (m, 1H); 3,38-3,36 (m, 2H); 1,60 (s, 3H) **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 196,9; 179,4; 160,9; 141,93; 137,5; 133,4; 133,1; 132,5; 131,6; 130,9; 129,9; 129,1; 128,1; 126,4; 125,8; 125,2; 122,0; 46,7; 41,6; 22,8 **EMAR:** calcd para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NNaO}_3] + ([\text{M} + \text{H}]^+)$ :  $m/z$ . 564,9888; encontrado 567,9942.



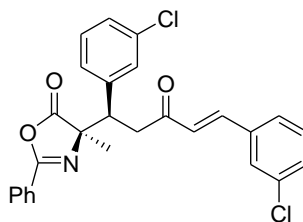
**(+/-)(R)-4-metil-4-((R,E)-3-oxo-1,5-dip-tolilpent-4-enil)-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto foi obtido como um óleo roxo (54mg, 42 %); **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**: 3014, 2924, 1813, 1677, 1621; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 7,94-7,91 (m, 2H); 7,57-7,39 (m, 6H); 7,27-7,09 (m, 4H); 6,96-6,93 (m, 1H); 6,65 (d, 1H,  $J = 18\text{Hz}$ ); 3,93-3,89 (m, 1H); 3,40-3,37 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,20 (s, 3H) **RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 197,7; 179,7; 160,3; 143,3; 143,1; 141,2; 137,3; 134,4; 132,2; 131,9; 129,9; 128,9; 128,5; 128,1; 126,1; 125,3; 124,5; 47,1; 41,56; 22,75; 21,67; 21,18. **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): $m/z$ ; 438,2069 encontrado 438,2062.



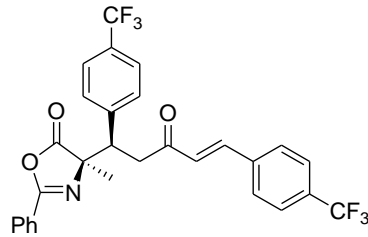
**(+/-)(R)-4-((R,E)-1,5-bis(4-fluorofenil)-3-oxopent-4-enil)-4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto foi obtido como um óleo verde (58 mg, 39 %); **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**: 2992, 2921, 1829, 1665, 1582; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 7,92-7,89 (m, 2H); 7,61-7,45 (m, 5H); 7,26-6,81 (m, 6H); 6,62 (d, 1H,  $J = 15\text{Hz}$ ); 3,96-3,92 (m, 1H); 3,39-3,36 (m, 2H); 1,60 (s, 3H) **RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 197,1; 179,5; 166,0; 163,9; 162,6; 160,8; 160,7; 142,7; 141,9; 134,2; 134,1; 133,0; 130,9; 130,8; 130,7; 130,5; 130,5; 130,4; 130,3; 128,0; 125,8; 125,8; 125,7; 125,3; 116,5; 116,2; 115,4; 115,1; 46,6; 41,6; 29,9; 22,63; **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): $m/z$ ; 446,1568 encontrado 446,1584.



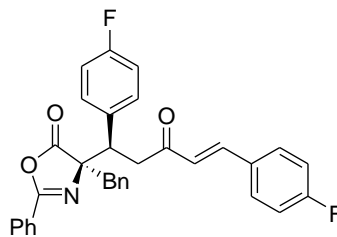
**(+/-)(R)-4-((R,E)-1,5-bis(3-clorofenil)-3-oxopent-4-enil)-4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto foi obtido como um óleo laranja (102 mg, 70 %); **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**: 3082, 3014, 1666, 1621, 1584; **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 7,92-7,91 (m,1H); 7,58-7,49 (m,1H); 7,48-7,46 (m, 4H); 7,38-7,22 (m,3H); 7,12-7,11 (m, 1H); 7,11-7,10 (m,3H); 6,69 (d, 1H,  $J = 15\text{Hz}$ ); 3,93-3,91 (m, 1H); 3,40-3,36 (m,2H); 1,60 (s, 1H) **RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 196,8; 179,3; 161,0; 141,7; 140,5; 136,3; 135,2; 134,2; 133,1; 130,7; 130,4; 129,7; 129,0; 128,2; 128,1; 128,1; 127,6; 127,1; 125,7; 46,9; 41,7; 22,64 **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): $m/z$ ; 478,0977 encontrado 478,0968.



**(+/-)(R)-4-((R,E)-1,5-bis(4-(trifluorometil)phenil)-3-oxopent-4-enil)-4-metil-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto foi obtido como um óleo amarelo (87 mg, 38 %); **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3026, 2924, 1825, 1666, 1598; **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,91-7,90 (m, 2H); 7,58-7,46 (m, 5H); 7,21-7,20 (m, 2H); 7,18-7,06 (m, 2H); 6,85-6,82 (m, 2H); 6,62 (d, 1H,  $J = 16\text{Hz}$ ); 3,94 (dd, 1H,  $J=5,5$ ,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 3,37 (dd, 2H,  $J=2$ ,  $J=5\text{Hz}$ ); 1,60 (s, 3H) **RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 197,2; 179,5; 165,34; 163,33; 163,3; 161,3; 160,8; 142,0; 133,0; 130,9; 130,8; 130,7; 130,5; 130,4; 129,0; 128,1; 125,8; 125,8; 116,5; 116,3; 115,4; 115,2; 73,07; 46,5; 41,60; 22,63.



**(+/-)(S)-4-((R,E)-1,5-bis(4-fluorofenil)-3-oxopent-4-enil)-2,4-difeniloxazol-5(4H)-ona**

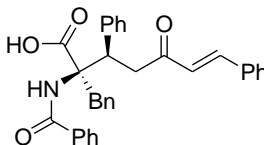
O produto foi obtido como um óleo amarelo (58 mg, 38 %); **IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3047, 2920, 1821, 1657, 1603; **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,74-7,77 (m, 2H); 7,55-7,50 (m, 4H); 7,42-7,27 (m, 2H); 7,26-7,25 (m, 2H); 7,25-7,24 (m, 7H); 7,24-7,08 (m, 2H); 6,87-6,63 (m, 1H); 4,14 (dd, 1H,  $J = 5\text{Hz}$ ;  $J = 9\text{Hz}$ ); 3,50-3,45 (m, 2H); 3,35 (d, 1H,  $J = 13\text{Hz}$ ); 3,22 (d, 1H,  $J=13\text{Hz}$ ) **RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 42,2; 42,3; 46,4; 76,9; 77,2; 77,5; 78,5; 115,3; 115,4; 116,3; 116,5; 125,7; 125,7; 125,8; 127,5; 127,9; 128,4; 128,9; 130,4; 130,5; 130,7; 130,7; 131,0; 131,1; 132,8; 134,1; 134,3; 134,3; 142,0; 160,9; 161,3; 163,3; 163,3; 165,3; 178,0; 197,1 **EMAR:** calcd para  $[\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  522,1881; encontrado 522,1899

## 5.8. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO HIDROLISADO 24

### 5.8.1. Preparação do produto hidrolisado 24:

Em um balão de fundo redondo pesou-se 50 mg do aduto de Michael 16h e em seguida adicionou-se 7 mL de acetonitrila e 15 gotas de HCl 1 mol.L<sup>-1</sup>. A mistura foi mantida por agitação por 4h a temperatura ambiente. O produto foi isolado com uso de coluna cromatográfica com eluente acetato/metanol 3:1.





Ácido (*E,2R,3R*)-2-(benzamido)-2-benzil-5-oxo-3,7-difenilhept-6-enoico

### 5.8.2. Caracterização do produto 24 hidrolisado

O produto foi obtido como um sólido escuro (32,7 mg; 43%); **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  
δ: 8,78 (sl, 1H); 7,81 (sl, 1H); 7,63 (d, 1H, *J* = 5 Hz); 7,53-7,46 (m, 4H); 7,41-7,34 (m, 5H);  
7,25-7,12 (m, 10H); 6,70 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 4,59-4,57 (m, 1H); 4,12-4,10 (m, 1H); 3,85-3,83  
(m, 1H); 3,47 (dd, 1H, *J* = 10 Hz, *J* = 15 Hz); 3,26 (d, 1H, *J* = 15 Hz).

## REFERÊNCIAS

ÂGOSTON, K.; FUGEDI, P. Preparation of new type of organocatalysts noving a carbohydrate scaffolf. **Carbohydrate Research**, 2014, v. 389, p.50-56.

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. **Química Nova**, 2009, v. 32, p. 469-481

ÁVILA, E. P.; AMARANTE, G. W. Recent advances in asymmetric counteranion-directed catalysis (ACDC). **Chem Cat Chem**, v. 4, p. 1713-1721, 2012.

ÁVILA, E. P.; DE MELLO, A. C.; DINIZ, R.; AMARANTE, G. W. Brønsted acid catalyzed highly diastereoselective Michael-Type addition of azlactones to enones. **European Journal of Organic Chemistry**, v.10, p.1881-1883, 2013.

ÁVILA, E. P. Reação do Tipo Michael Diastereosseletiva entre Azalactonas e Enonas, catalisada por Ácido de Brønsted. **Dissertação de Mestrado**, UFJF, 2013.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and synthesis**, 4<sup>th</sup> edição, 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.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. **SUBSTÂNCIAS CARBONILADAS**, 2003, Editora Artmed, p. 311- 359.

FERREIRA, V. F. Carboidratos Abundantes em Síntese Orgânica. **Química Nova**, 1995, v. 18, p. 267-273.

GOMES, P. R. Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Fenilhidrazonas Derivadas da Curcumina. **Dissertação de Mestrado**, UFJF, 2011.

IORIO, N.; RIGHI, P.; MAZZANTI, A.; MANCINELLI, M.; CIOGLI, A.; BENCIVENNI, G. Remote Control of Axial Chirality: Aminocatalytic Desymmetrization of N-Arylmaleimides via Vinylogous Michael Addition. **Journal of American Chemistry Society**, 2014, v. 136, p. 10250-10253.

JØRGENSEN, K. A.; JIANG, H.; PAIXÃO, M. W.; MONGE, D. Acyl Phosphonates: Good Hydrogen Bond Acceptors and Ester/Amide Equivalents in Asymmetric Organocatalysis. **Journal of American Chemistry Society**, 2010, v. 132, p. 2775-2783.

KAISER, C. R. Rmn2D: Detecção Inversa E Gradiente De Campo Na Determinação Estrutural De Compostos Orgânicos. **Química Nova**, 2010.

KUMAR, T. P. Assymetric Michael Addition of Aldehydes to Nitroolefins Catalyzed by a Pirolidine-pirazole. **Tetrahedron: Asymmetry**, 2014.

LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of American Chemistry Society**, 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. **Journal of American Chemistry Society**, 2011, v. 133, p. 3517-3527.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**, 2006, LTC – Livros Técnicos e Científicos Editos S.A.

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. **Journal of American Chemistry Society**, 2010, v. 132, p. 12222-12225.

WEBER, M.; FREY, W.; PETERS, R. Catalytic Asymmetric Synthesis of Functionalized  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives from Racemic Unprotected  $\alpha$ -Amino Acids via In-Situ Generated Azlactones. **Advanced Synthesis Catalysis**, 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. **Chemistry Europe Journal**, 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. **Journal of Organic Chemistry**, 2012, v. 77, p. 10846-10855.

WEBER, M.; FREY, W.; PETERS, R. Catalytic Asymmetric Synthesis of Spirocyclic Azlactones by a Double Michael-Addition Approach. **Chemistry Europe Journal**, 2013, v.19, p 8342-8351.

## ANEXOS: SEÇÃO DE ESPECTROS

Seção de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e IV dos aminoácidos benzoilados:

Figura 39: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto 9.

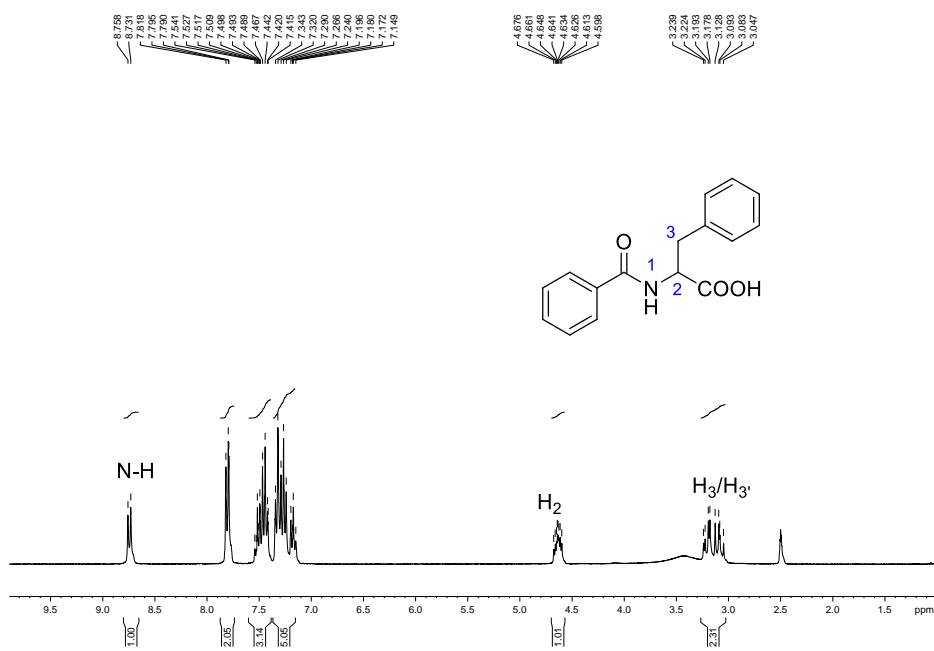


Figura 40: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 75 MHz) do composto 9.

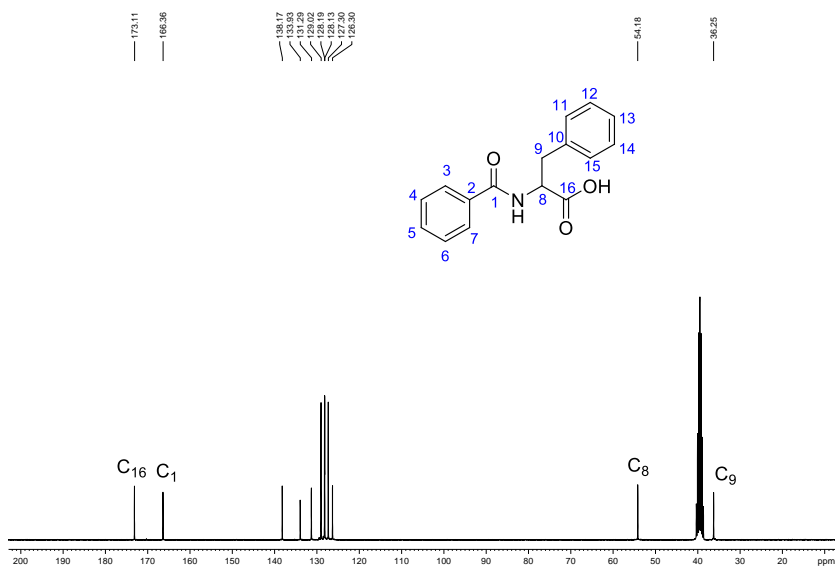


Figura 41: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 9.

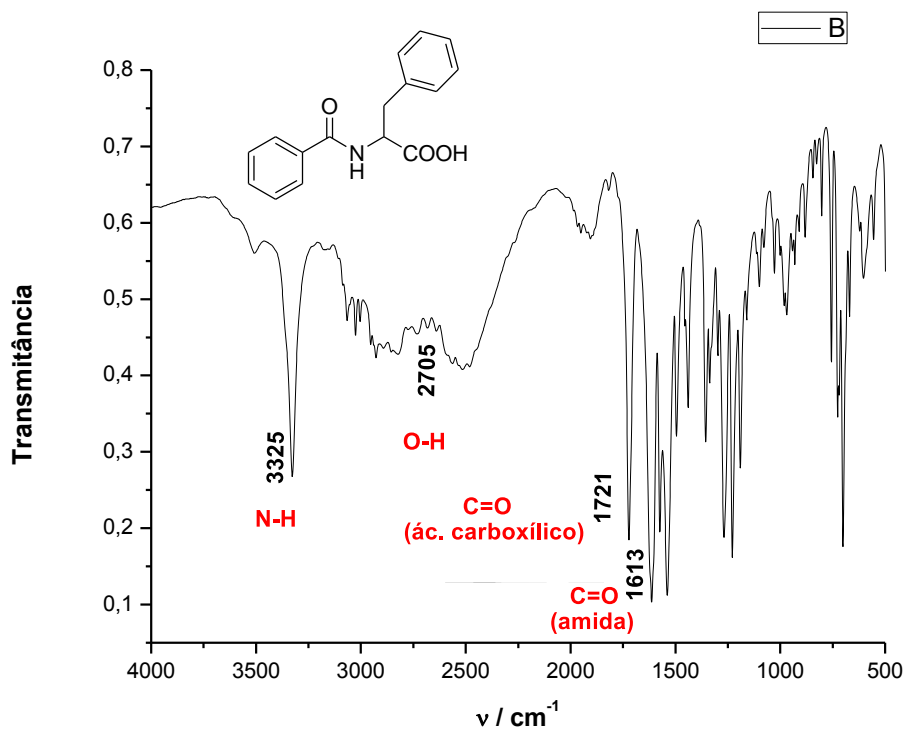


Figura 42: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 300 MHz) do composto 10.

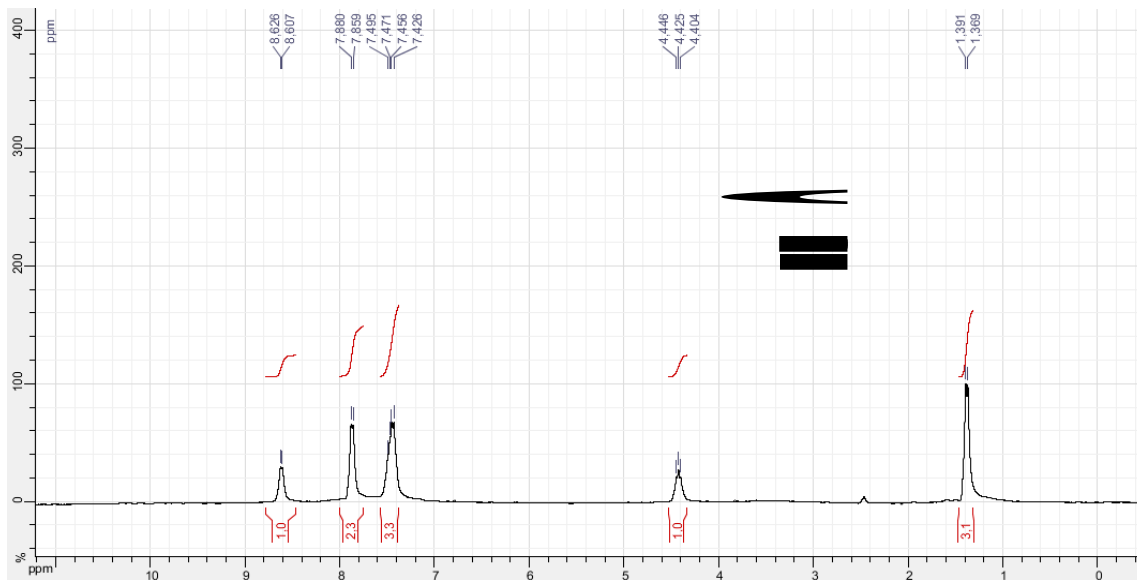


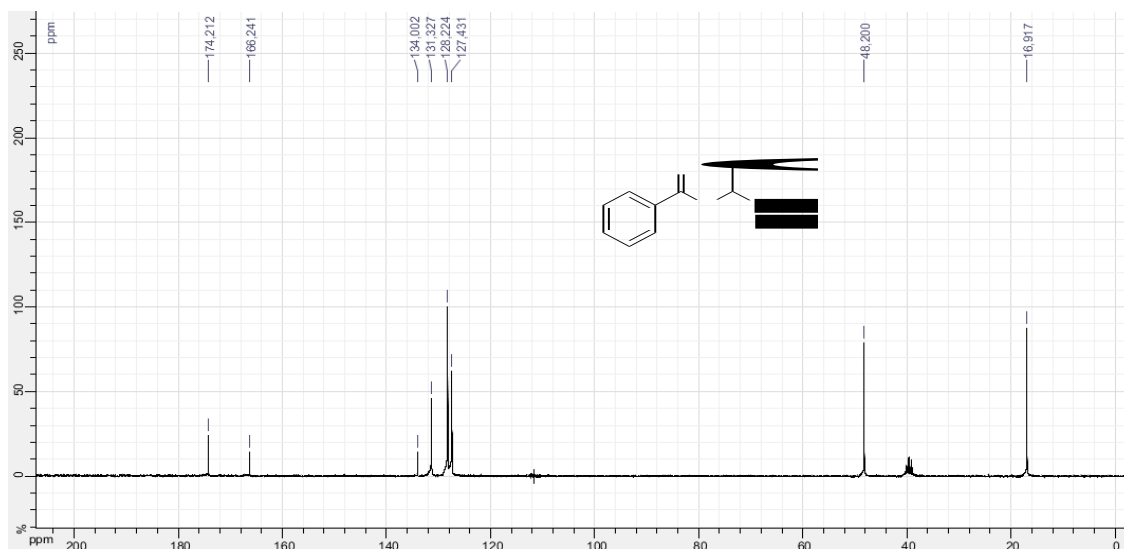
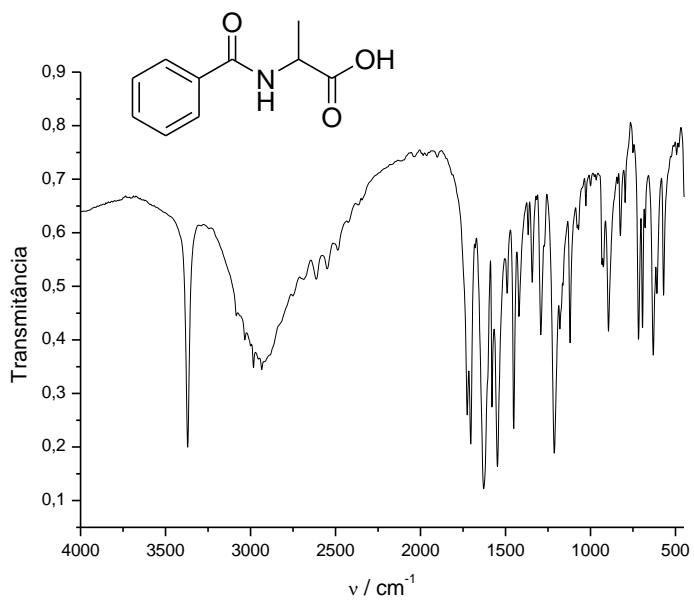
Figura 43: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO-d<sub>6</sub>; 75 MHz) do composto 10.

Figura 44: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 10.



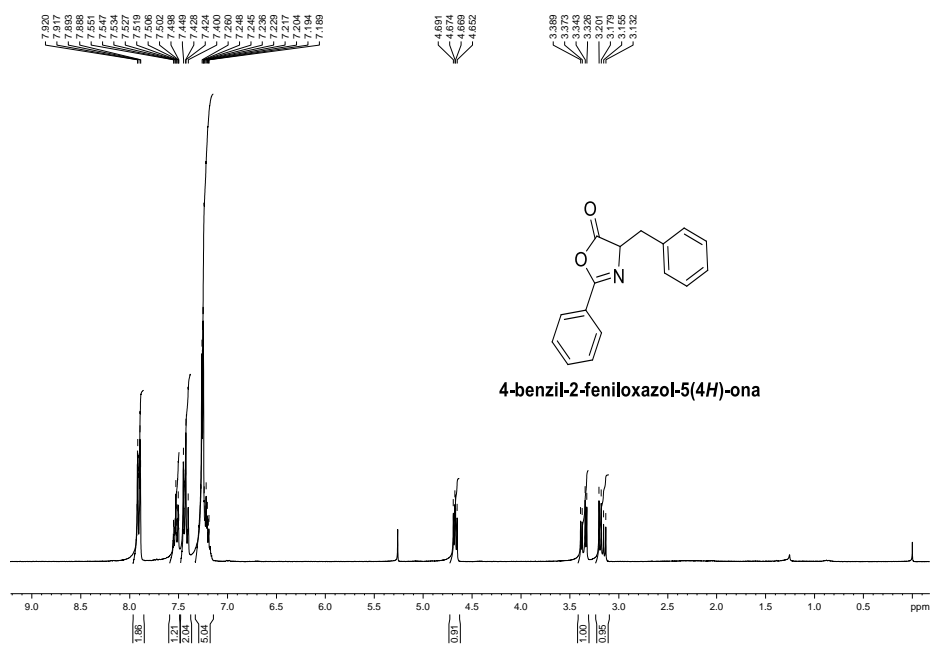
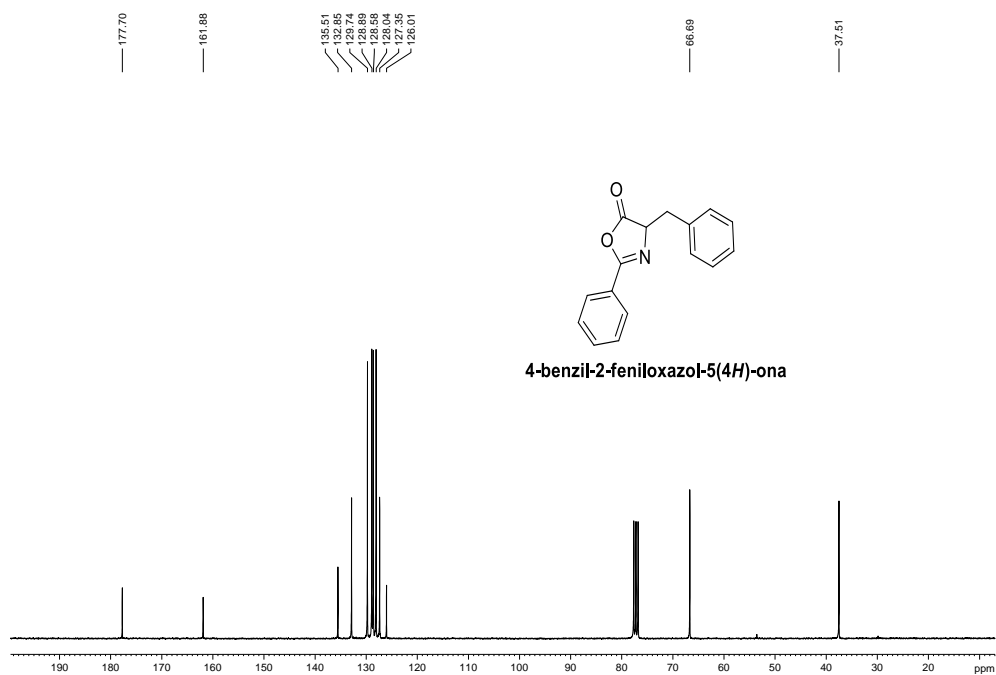
Seção de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e IV das azalactonasFigura 45: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 11.Figura 46: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 11.



Figura 47: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 11.

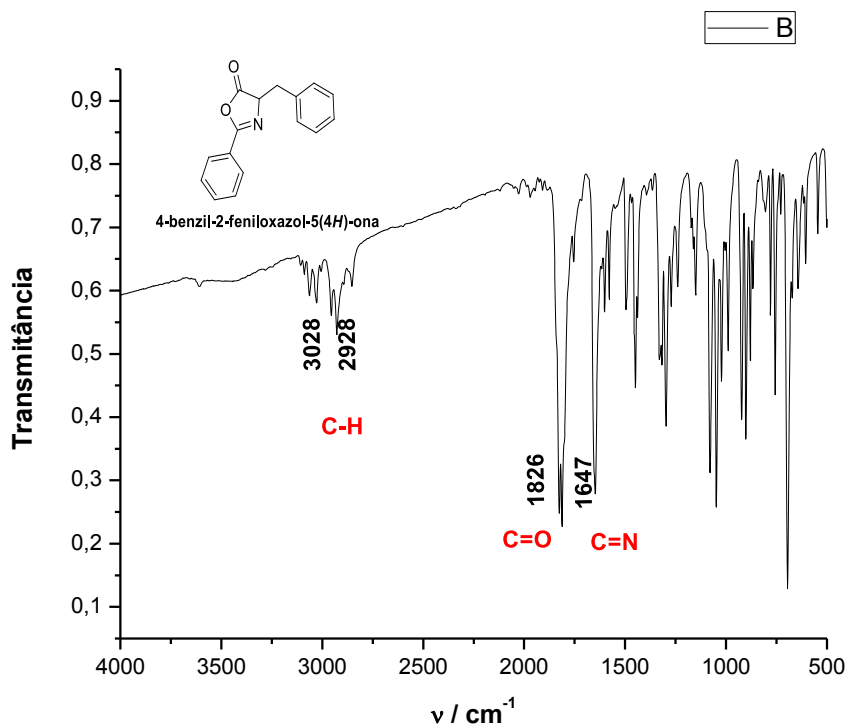
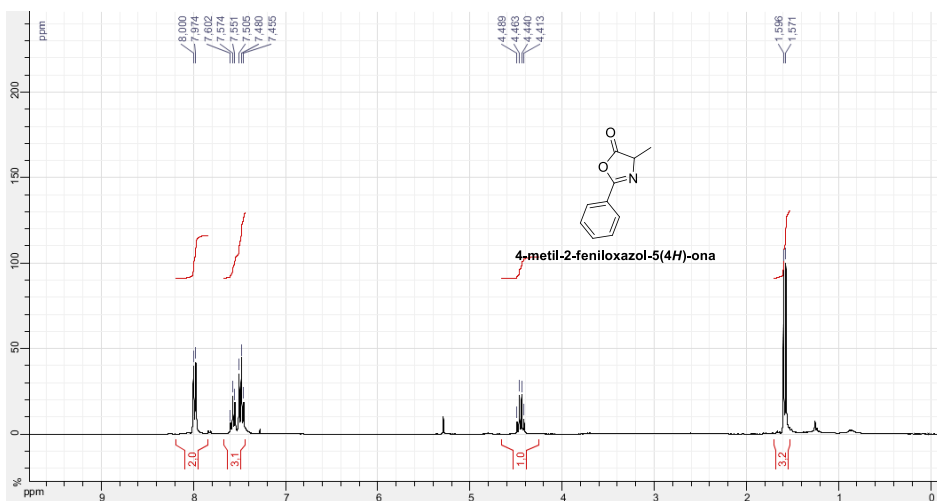
Figura 48: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 6.

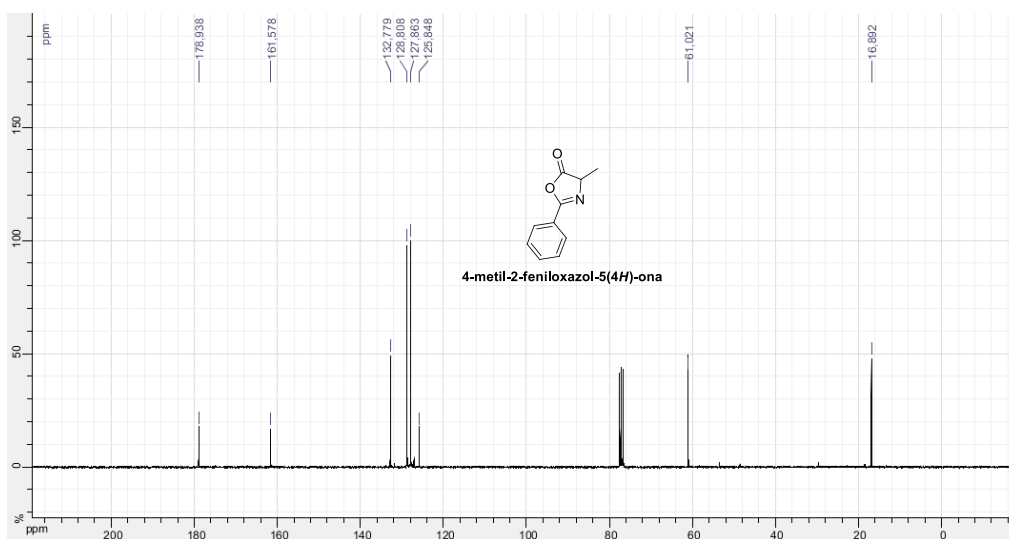
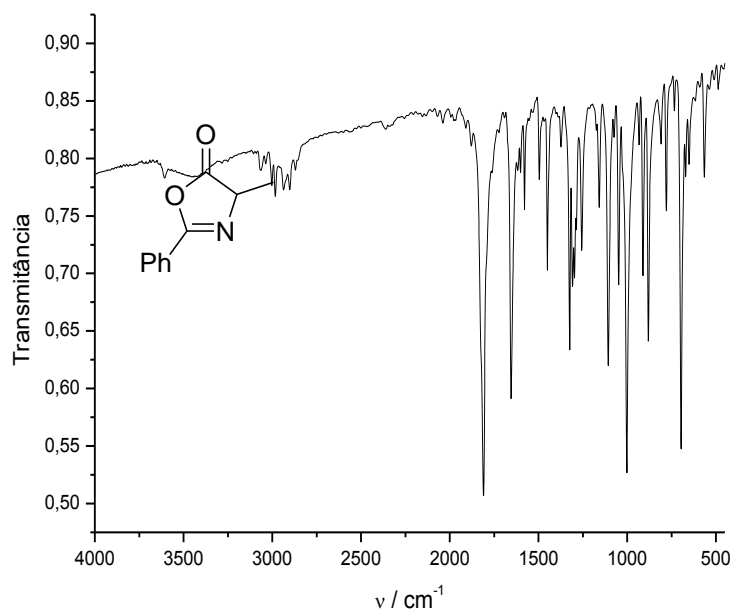
Figura 49: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 6 .

Figura 50: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 6 .



Seção de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e IV das dibenzilideno acetonas simétricas e assimétricas:

Figura 51: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 7.

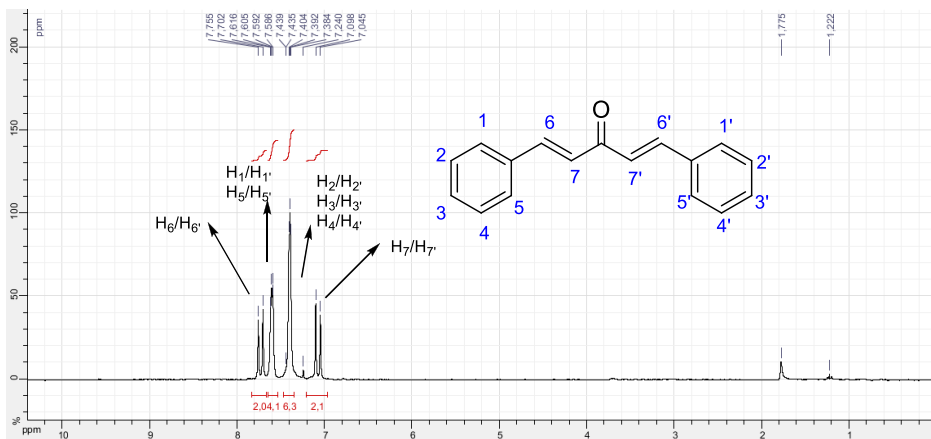


Figura 52: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 7.

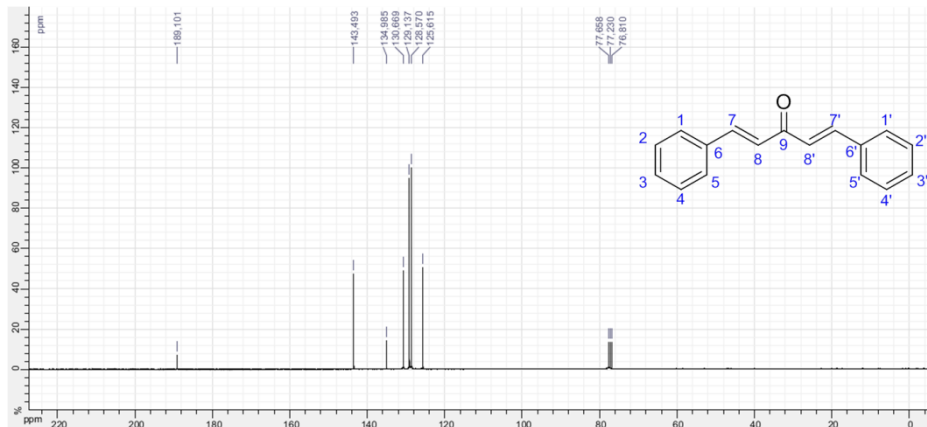


Figura 53: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 7.

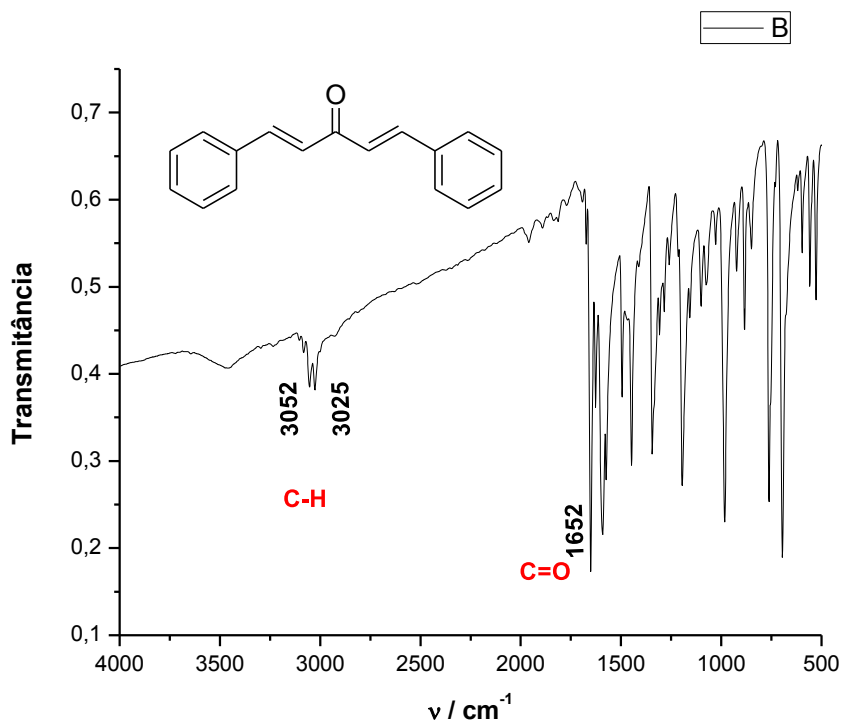
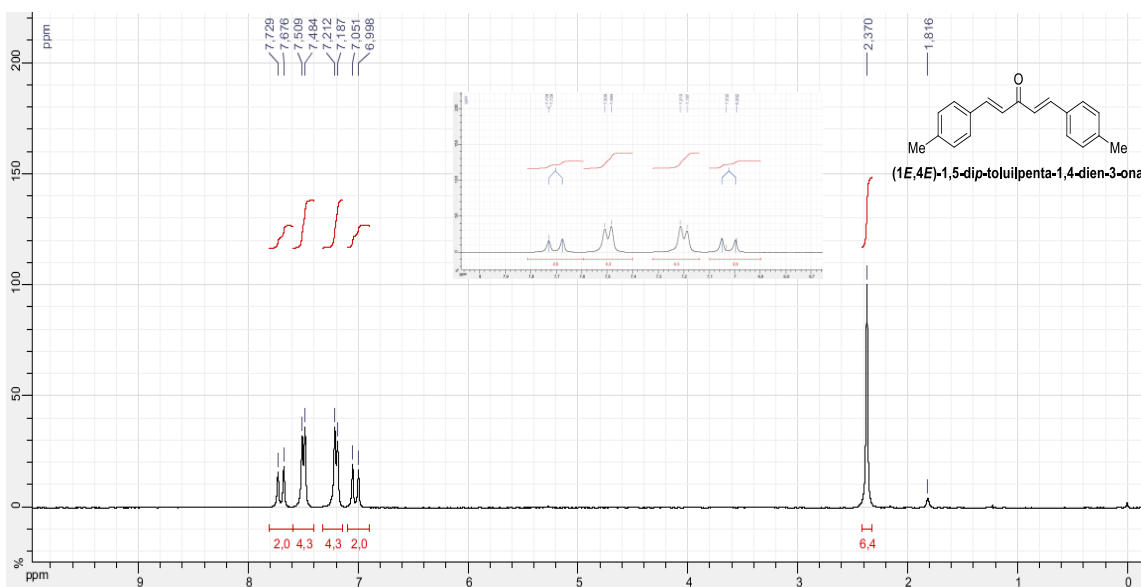
Figura 51: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 13.

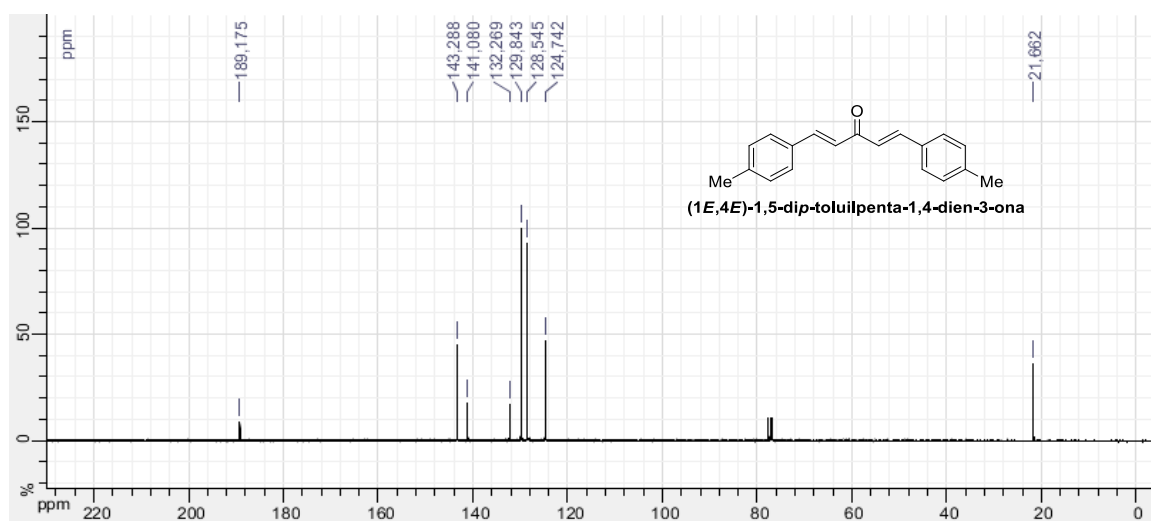
Figura 25: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 13.

Figura 56: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 13.

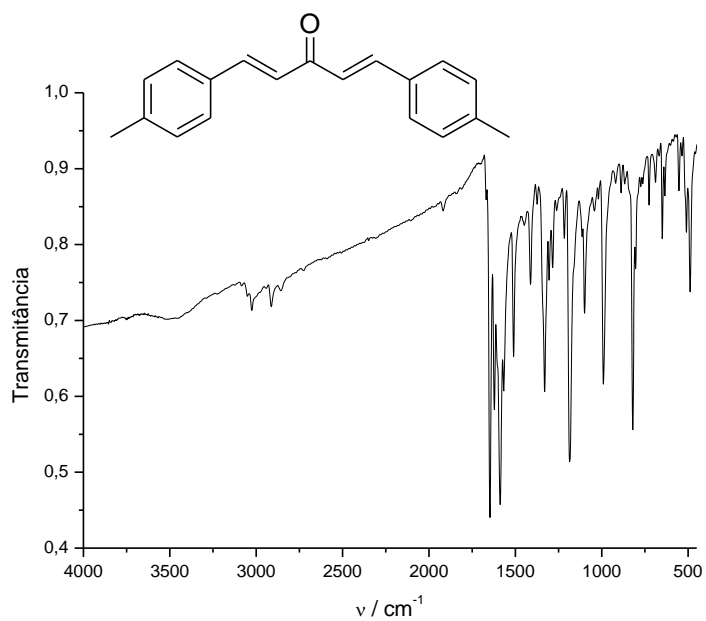


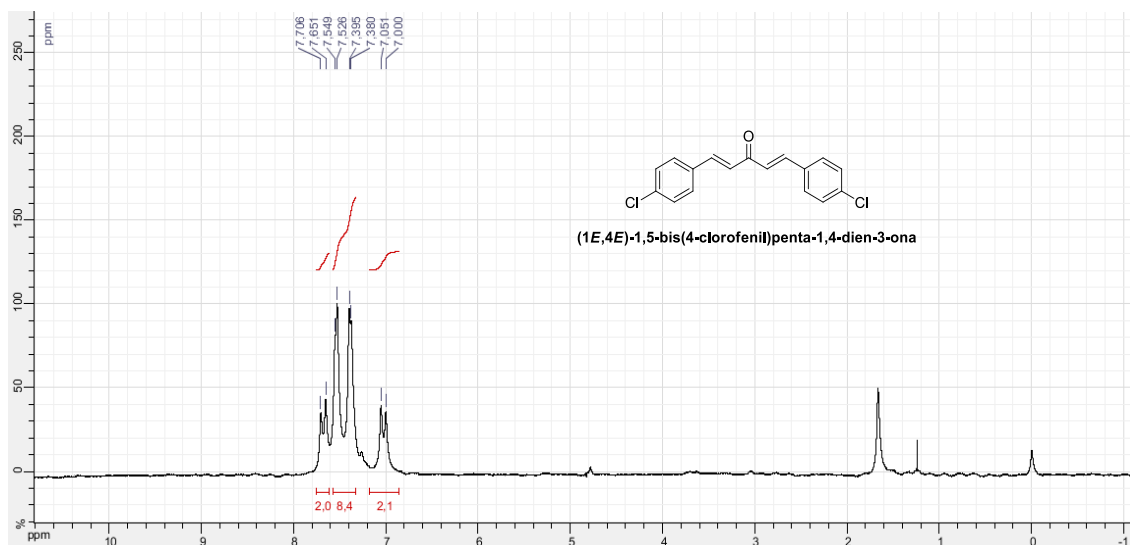
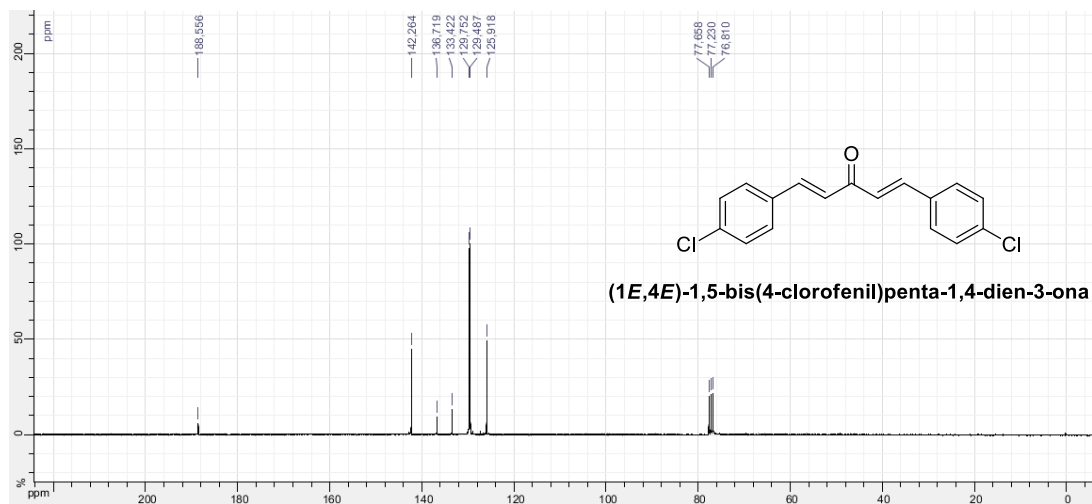
Figura 57: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 14.Figura 58: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 14.

Figura 59: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 14

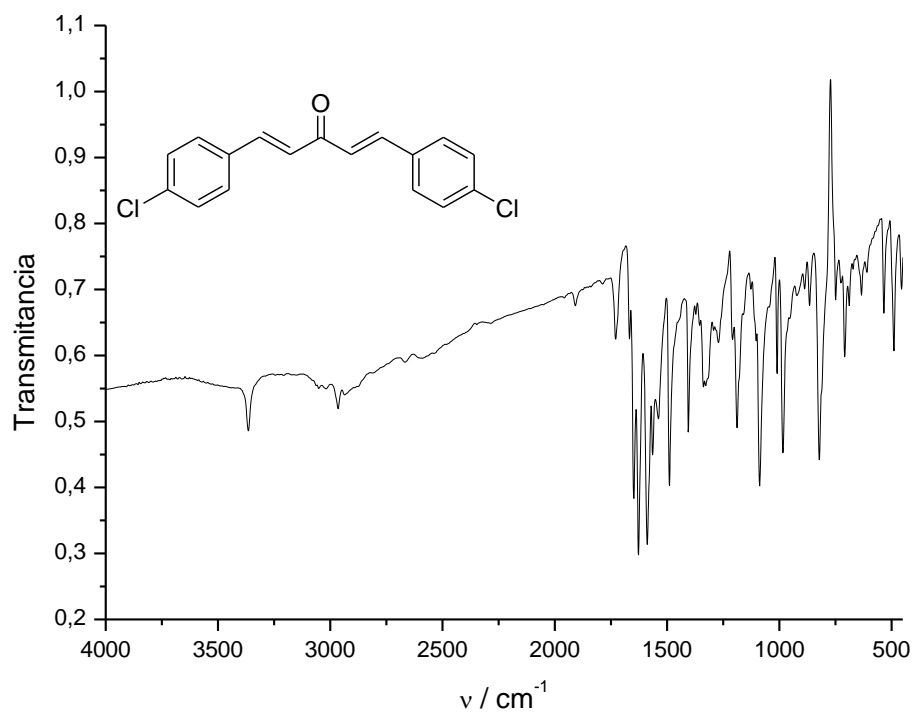
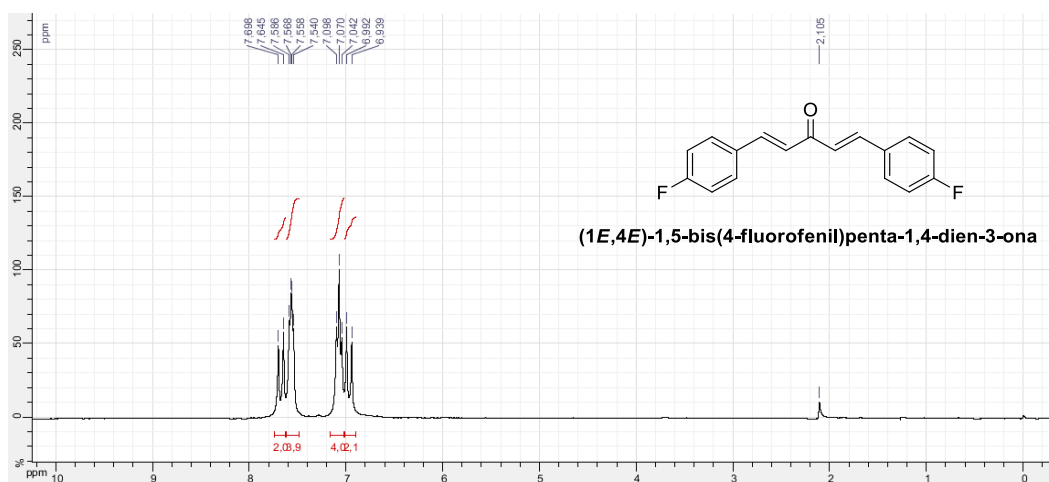
Figura 60: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 15.

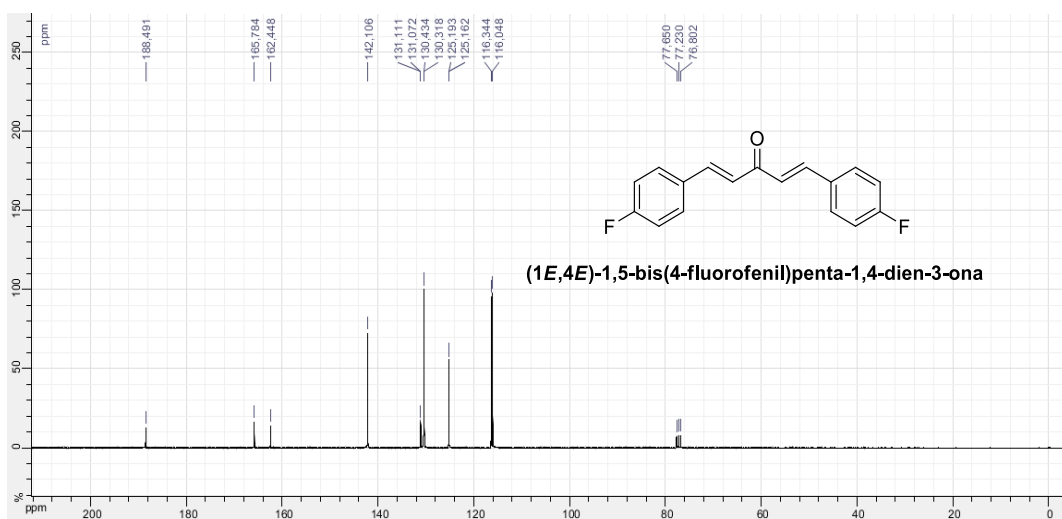
Figura 61: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 15.

Figura 62: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 15.

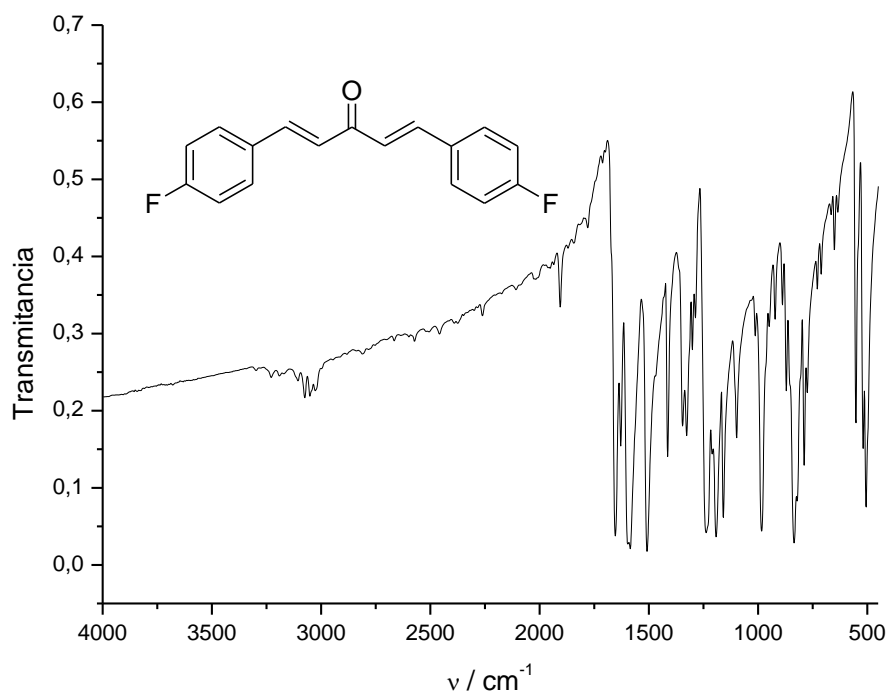




Figura 63: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 17.

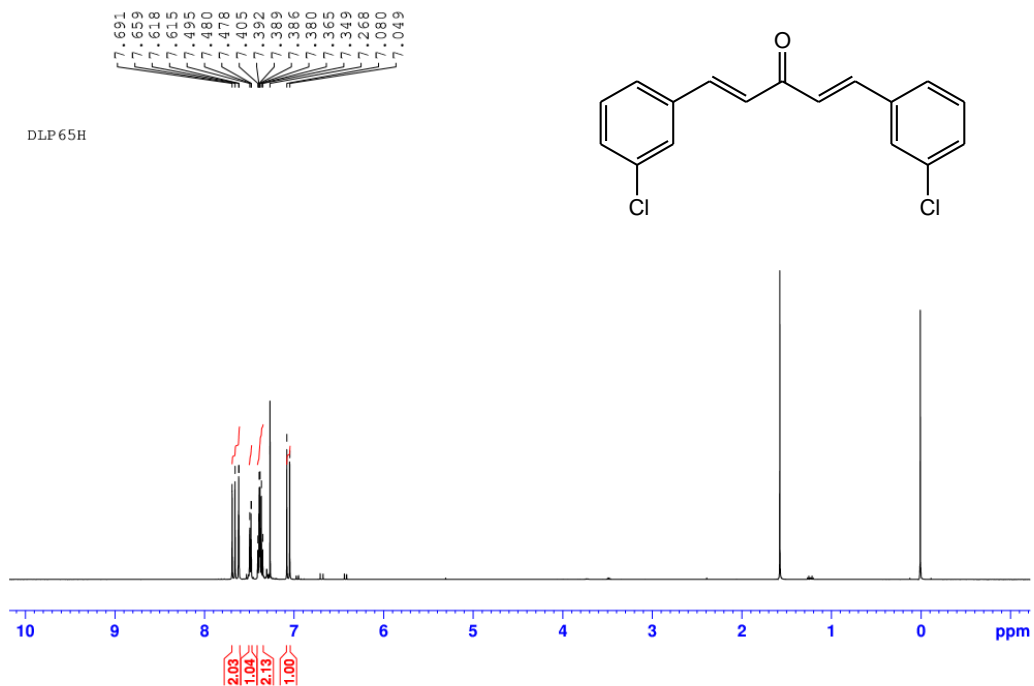


Figura 64: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 17.

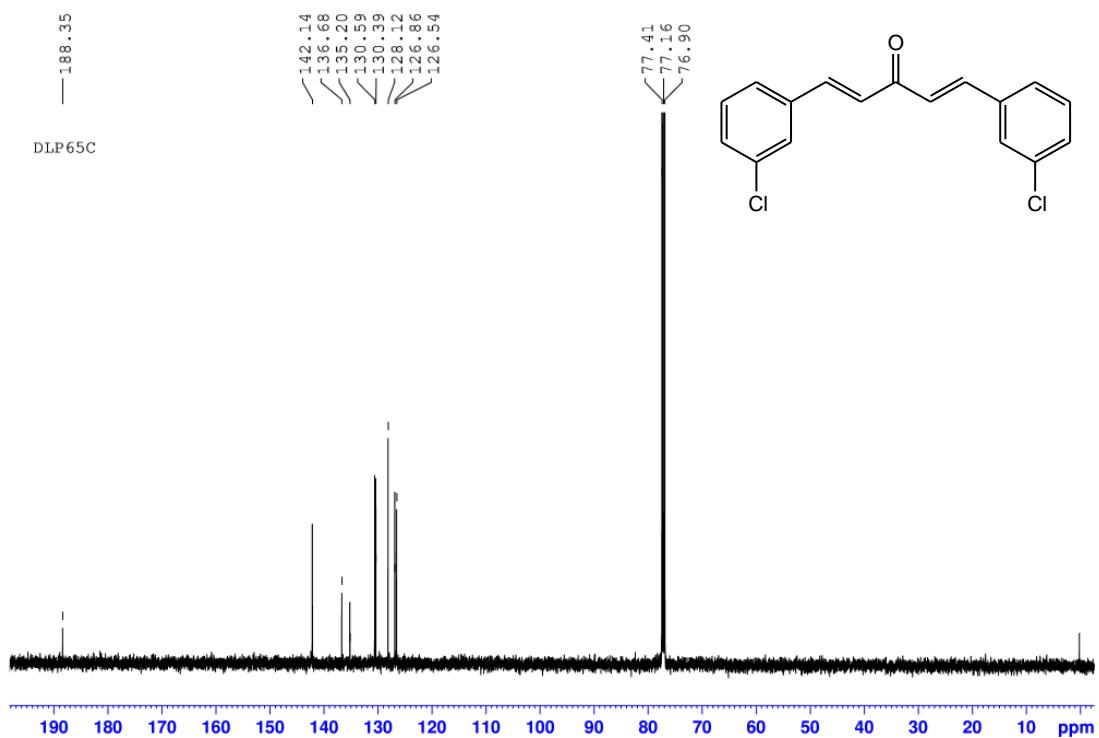


Figura 65: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 17.

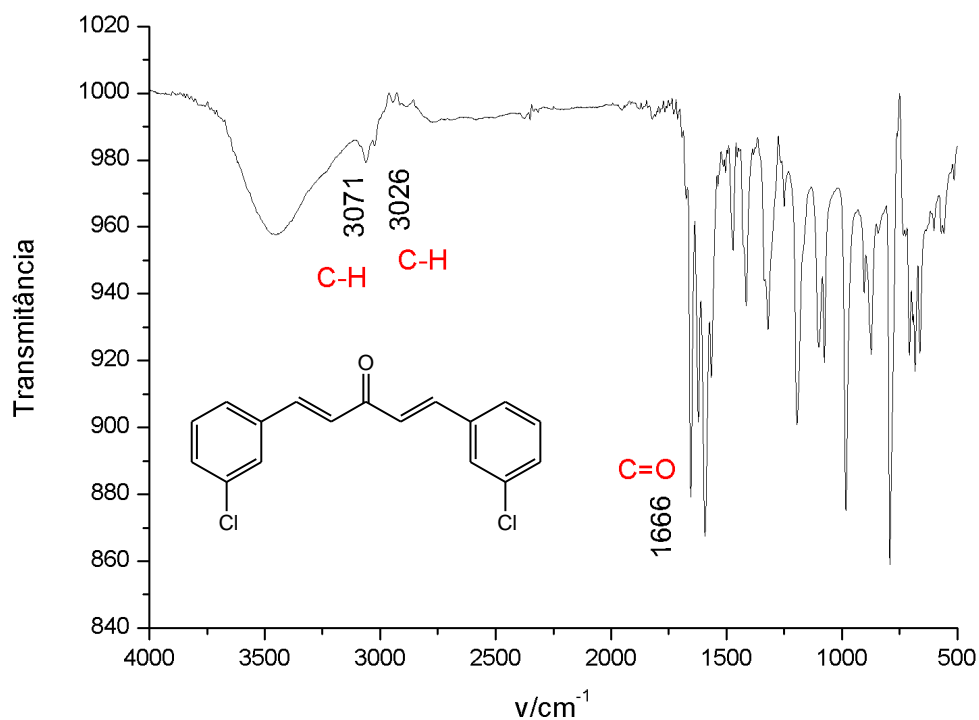
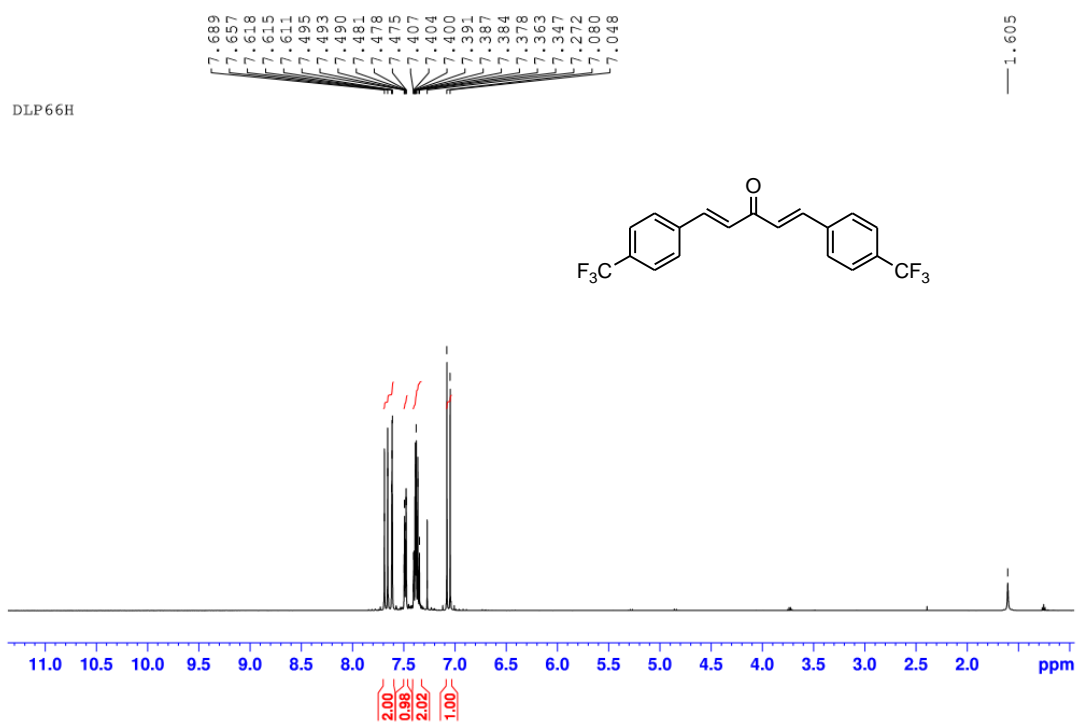
Figura 66: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 18.

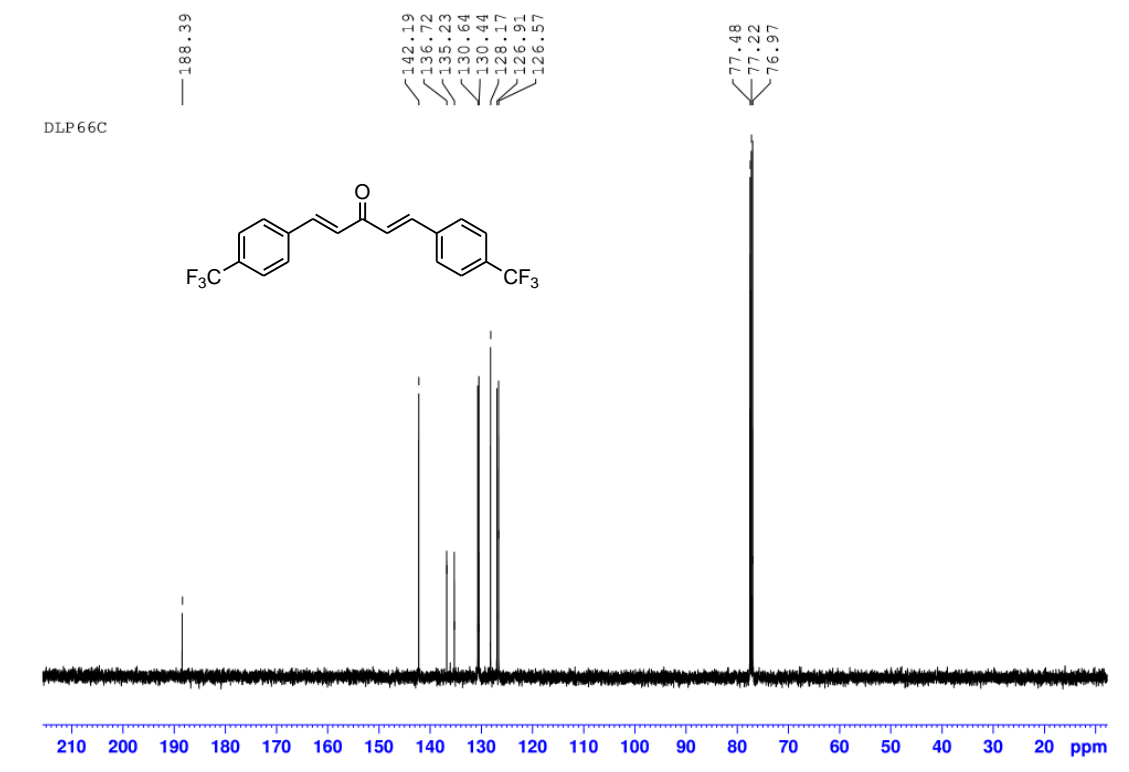
Figura 67: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 18.

Figura 68: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 18.

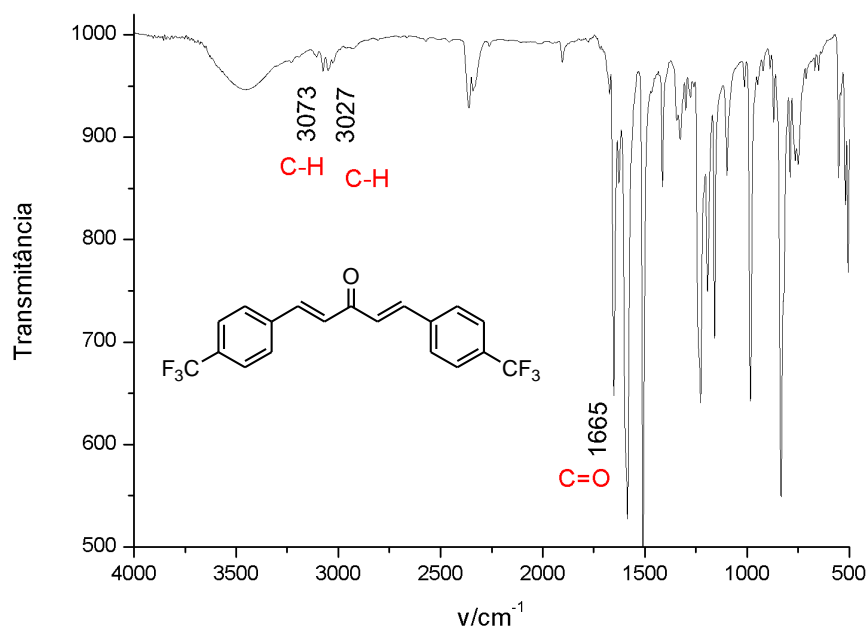


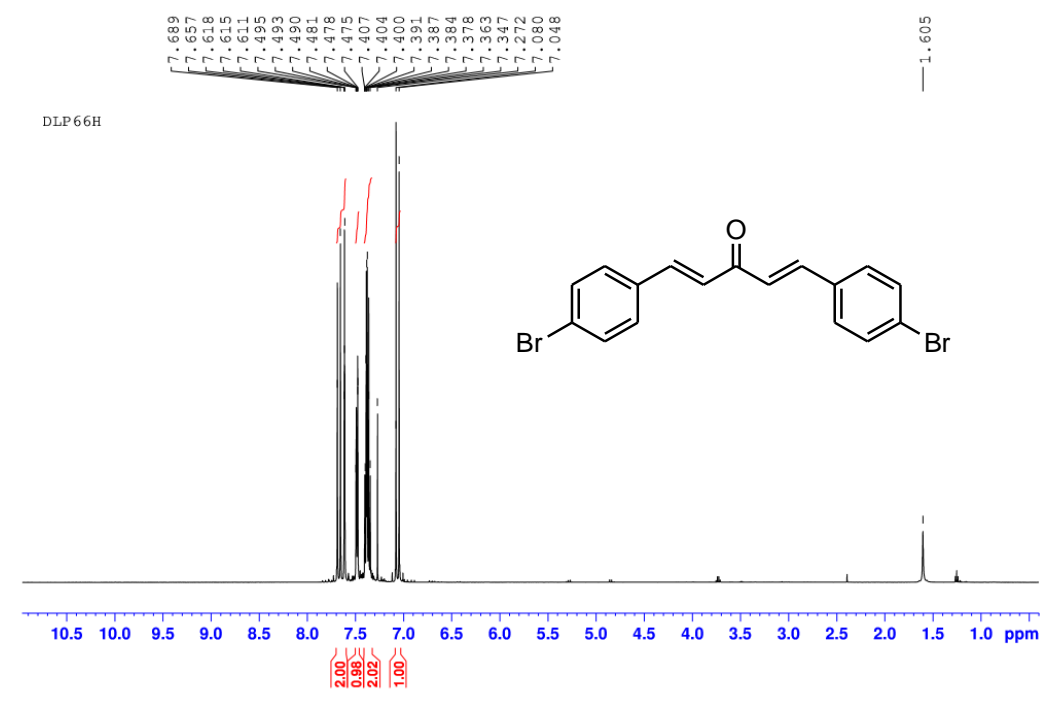
Figura 69: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 16.Figura 70: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 16.

Figura 713: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 16.

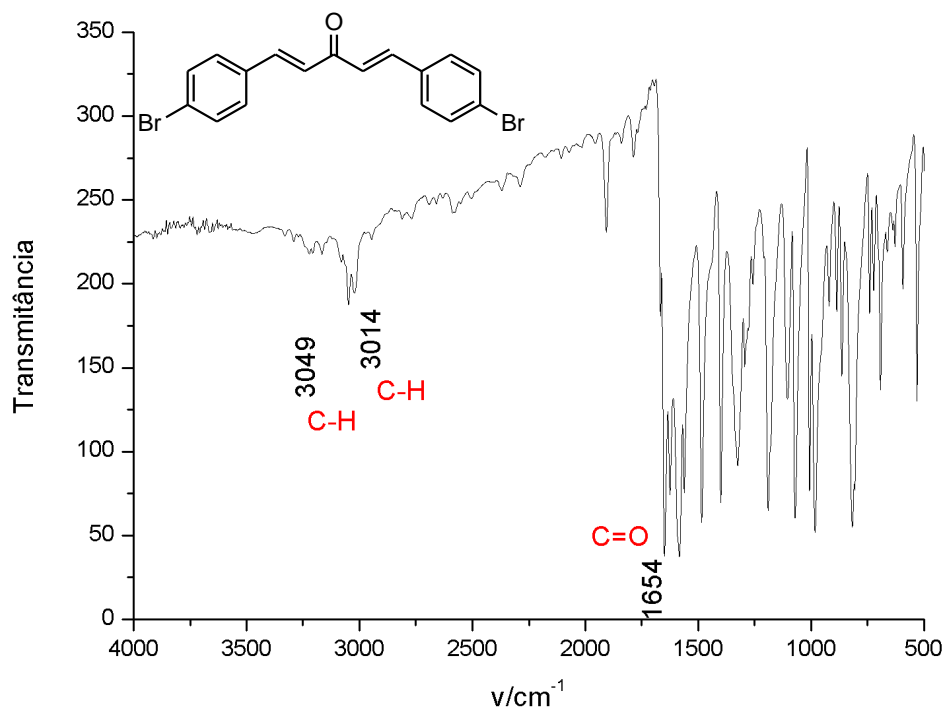


Figura 72: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto 20.

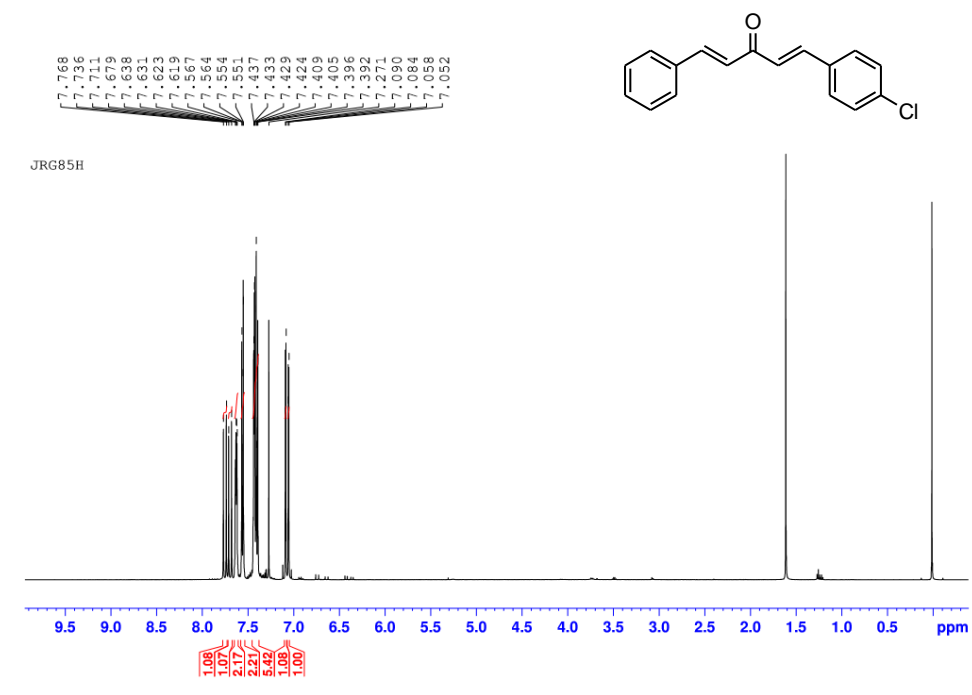


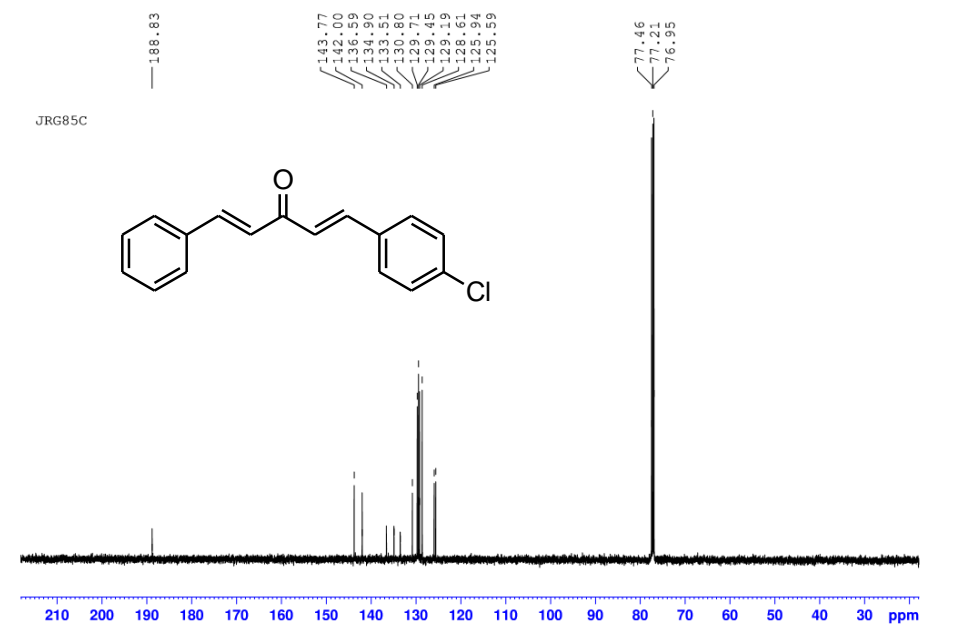
Figura 73: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 20.

Figura 744: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 20.

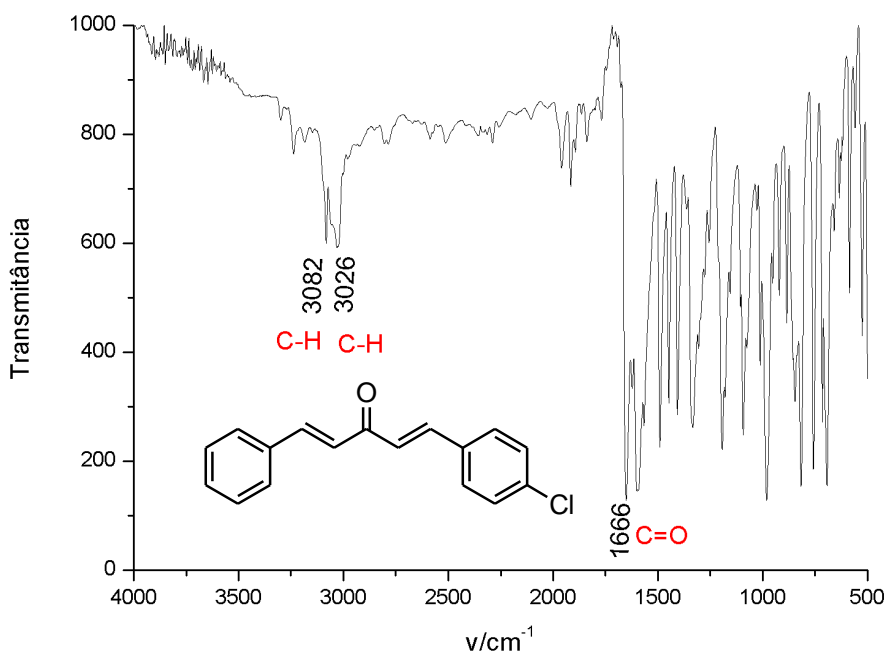


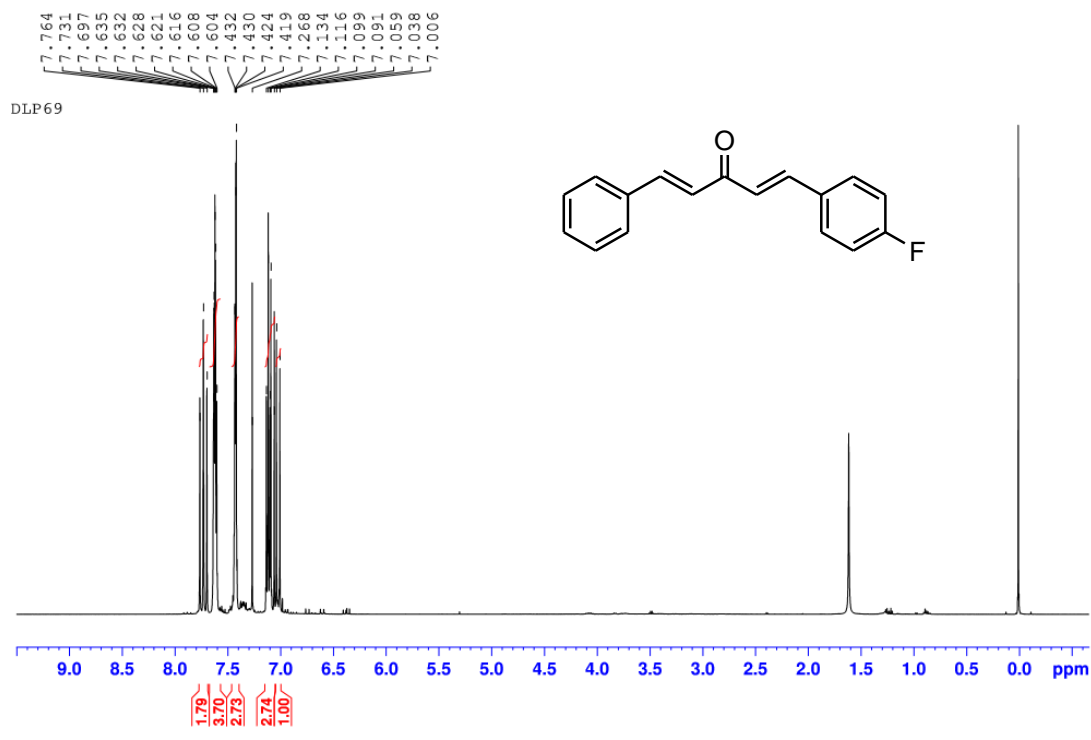
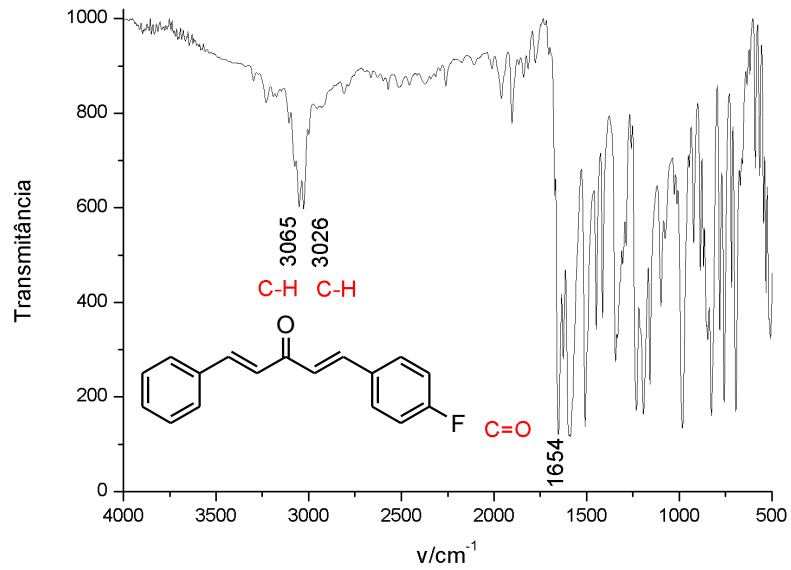
Figura 75: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 21.Figura 76: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 21.

Figura 77: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 21.



Seção de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e IV e EMAR das etapas do catalisador.

Figura 78: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 1.

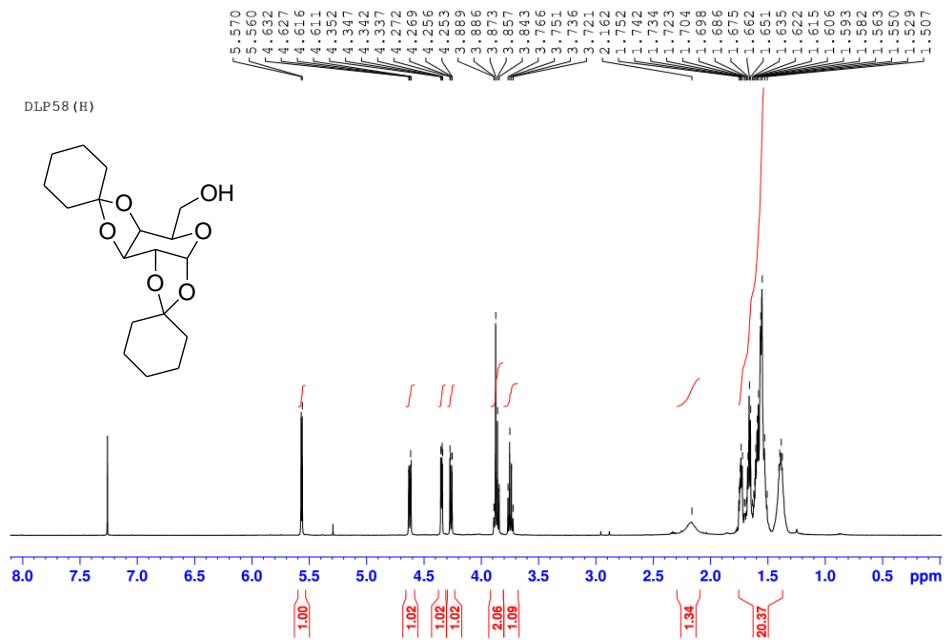




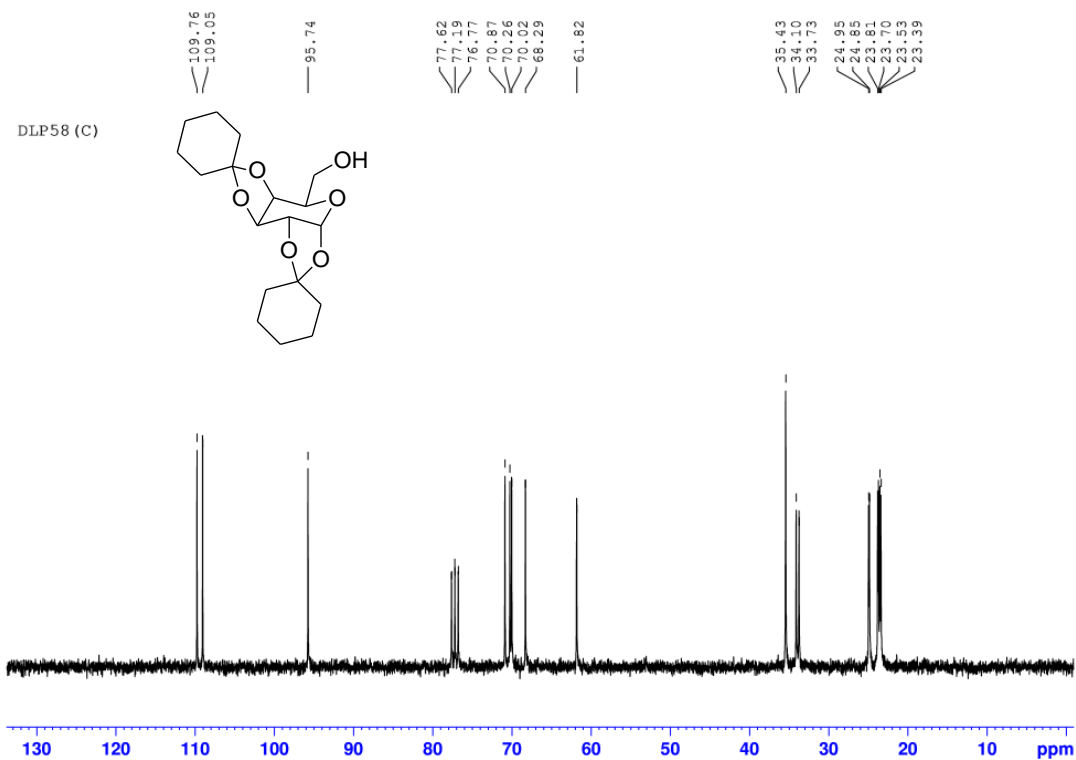
Figura 79: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do intermediário 1.

Figura 80: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 1.

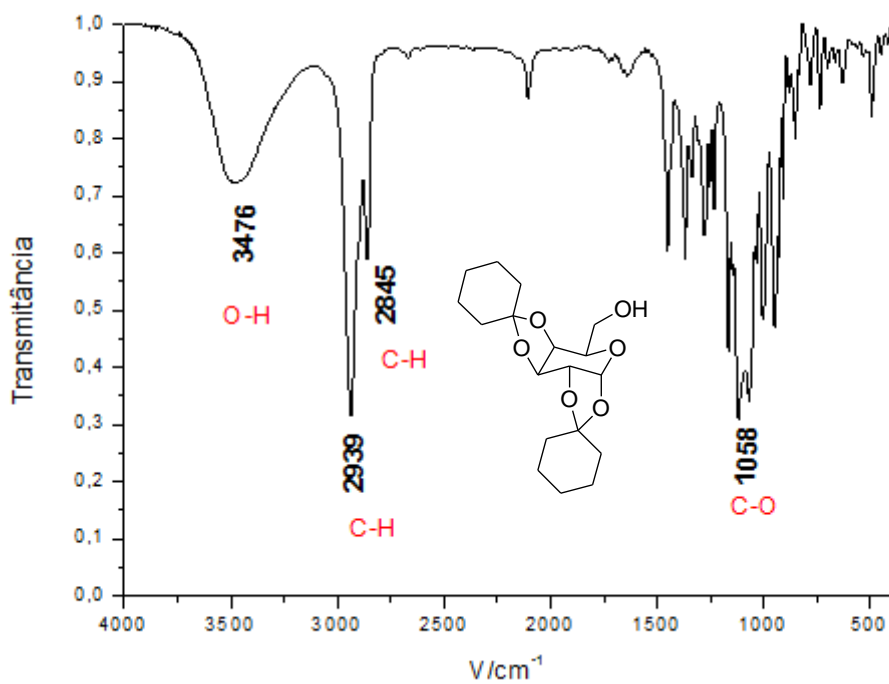


Figura 815: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 1.

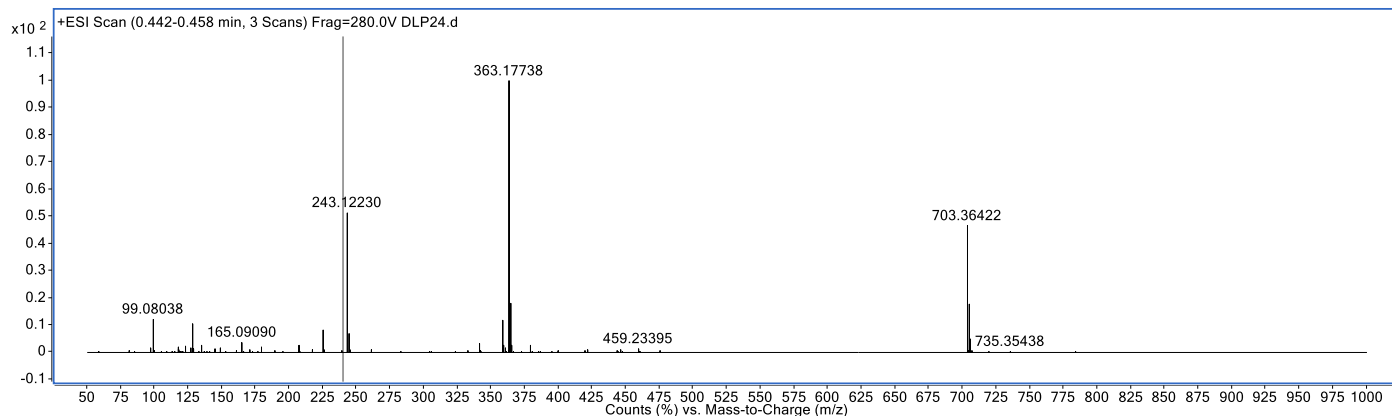
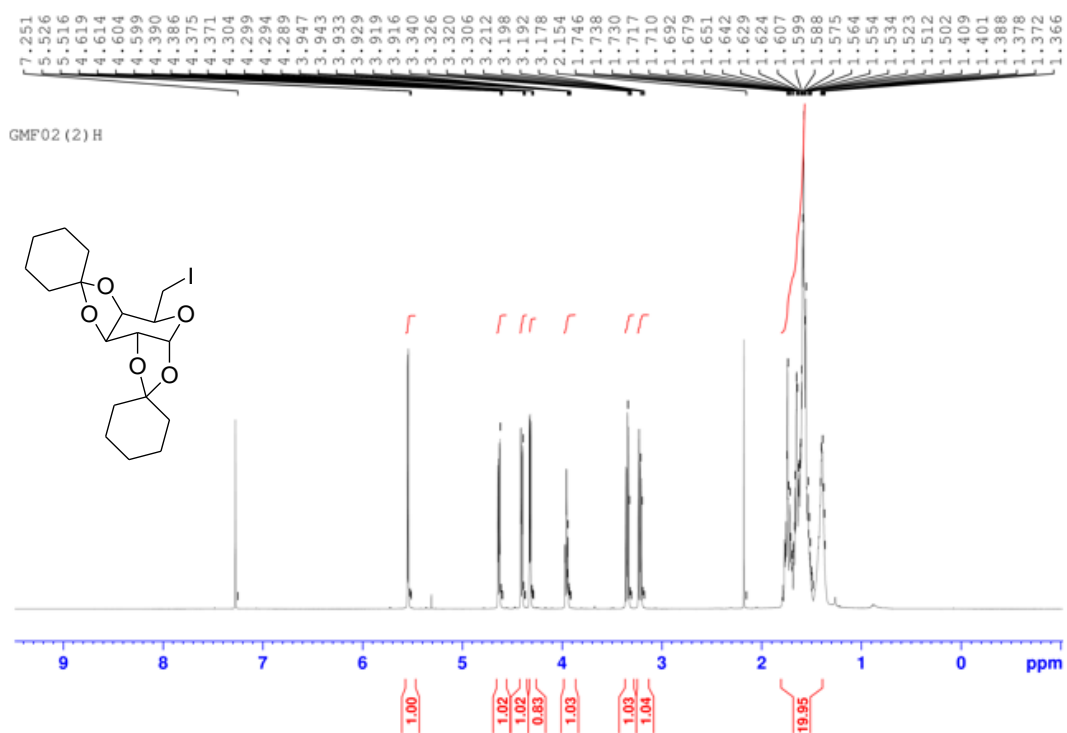
Figura 82: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 2.

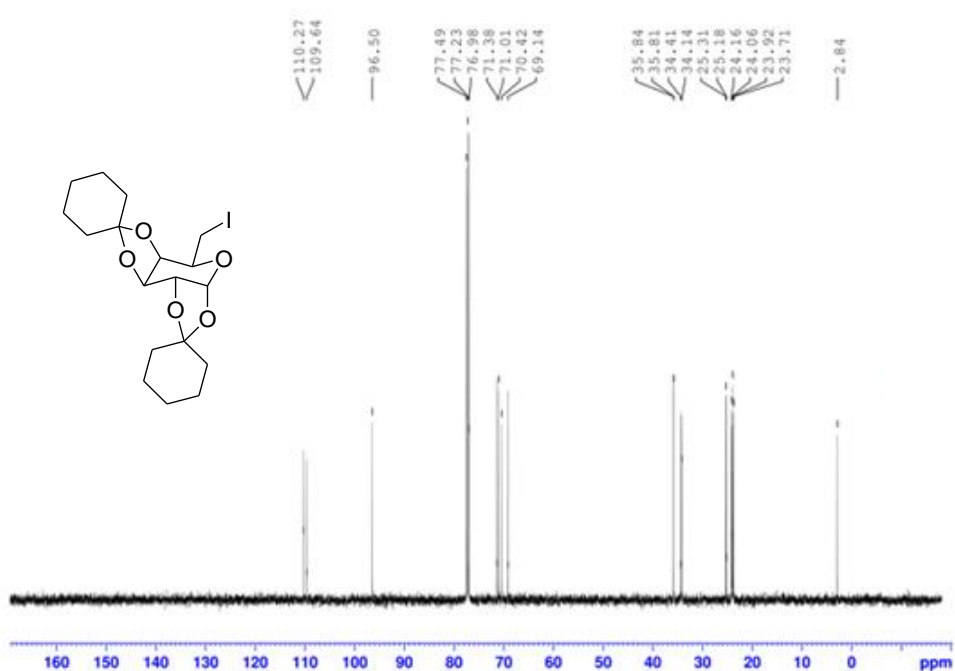
Figura 83: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do intermediário 2.

Figura 84: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 2.

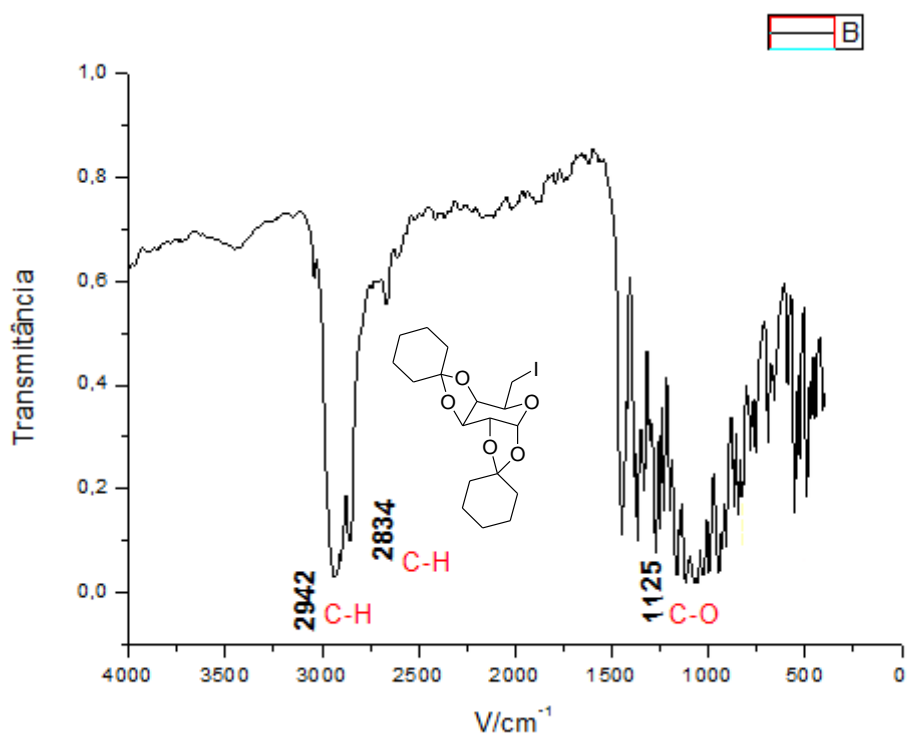


Figura 856: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 2.

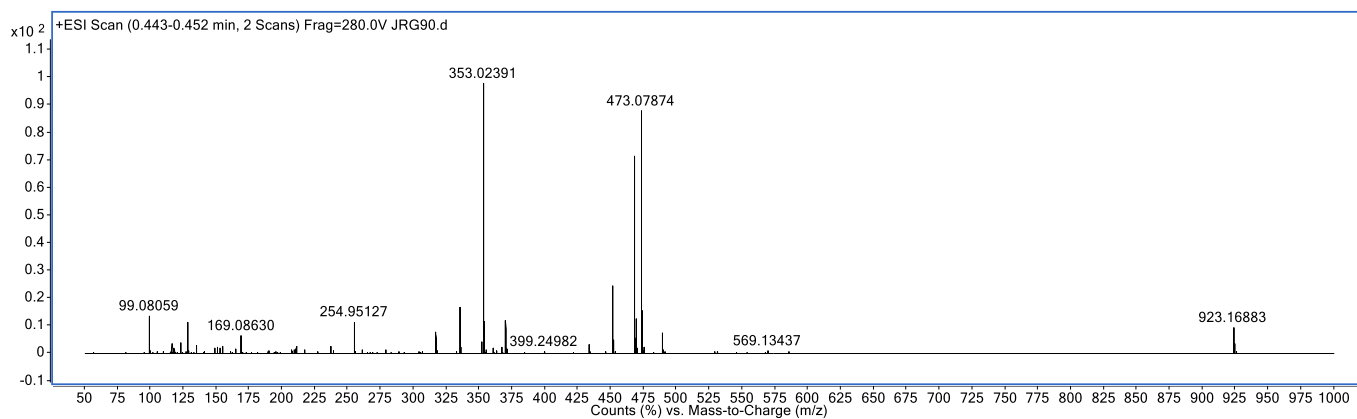


Figura 86: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do intermediário 3.

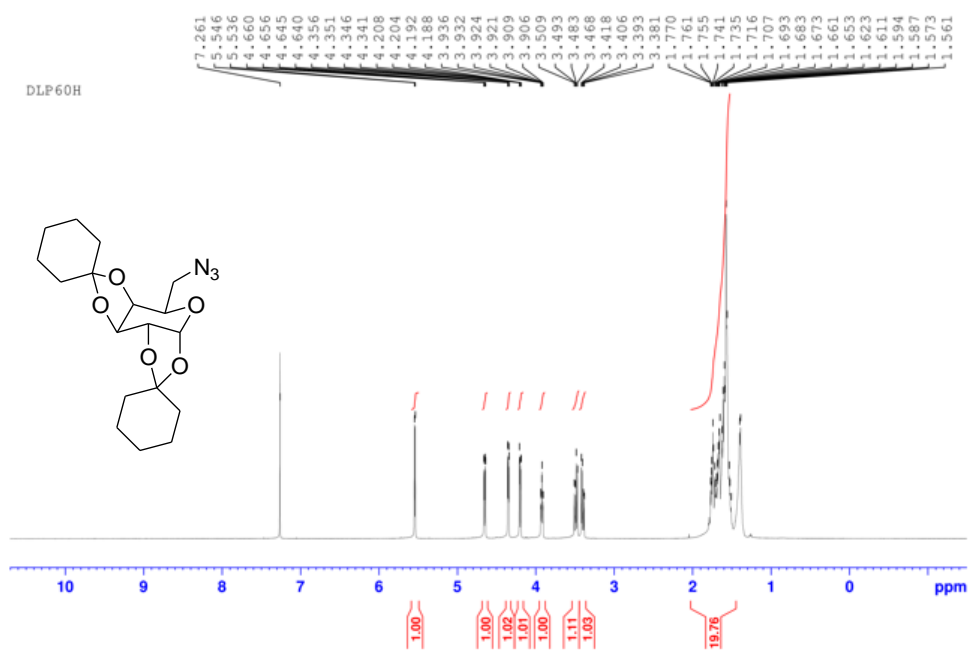




Figura 89: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 3.

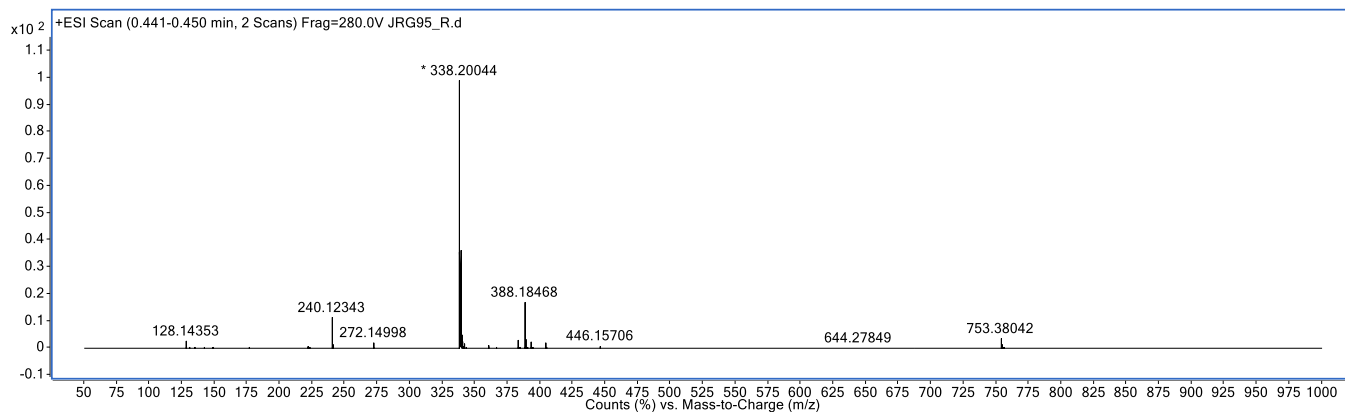
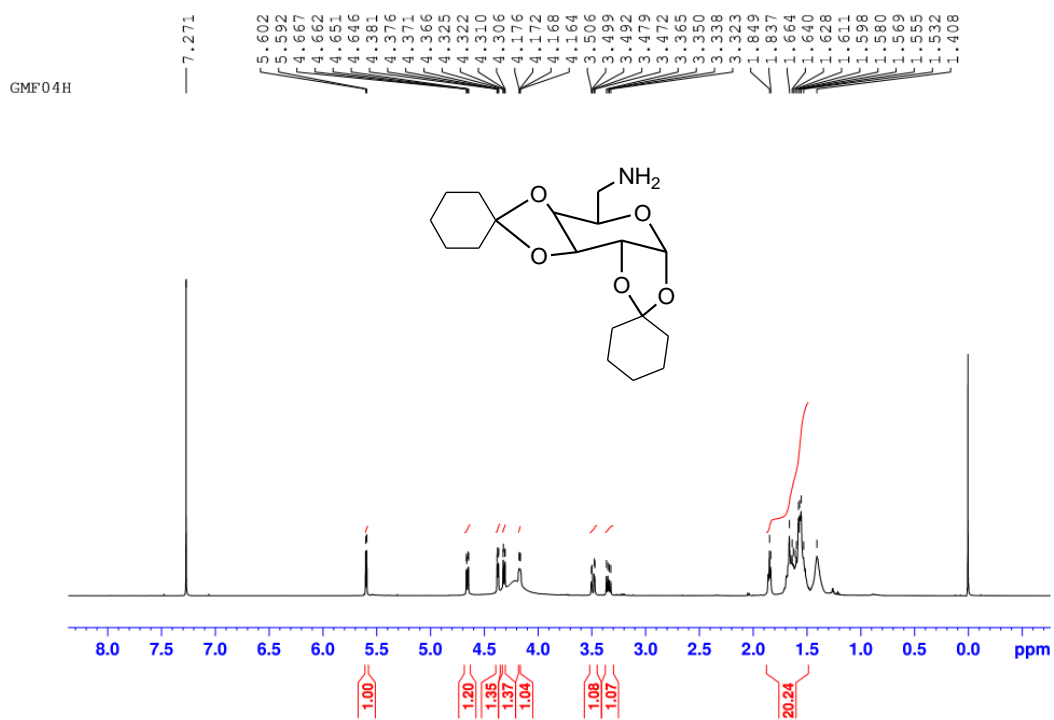
Figura 90: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do intermediário 4.

Figura 91: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do intermediário 4.

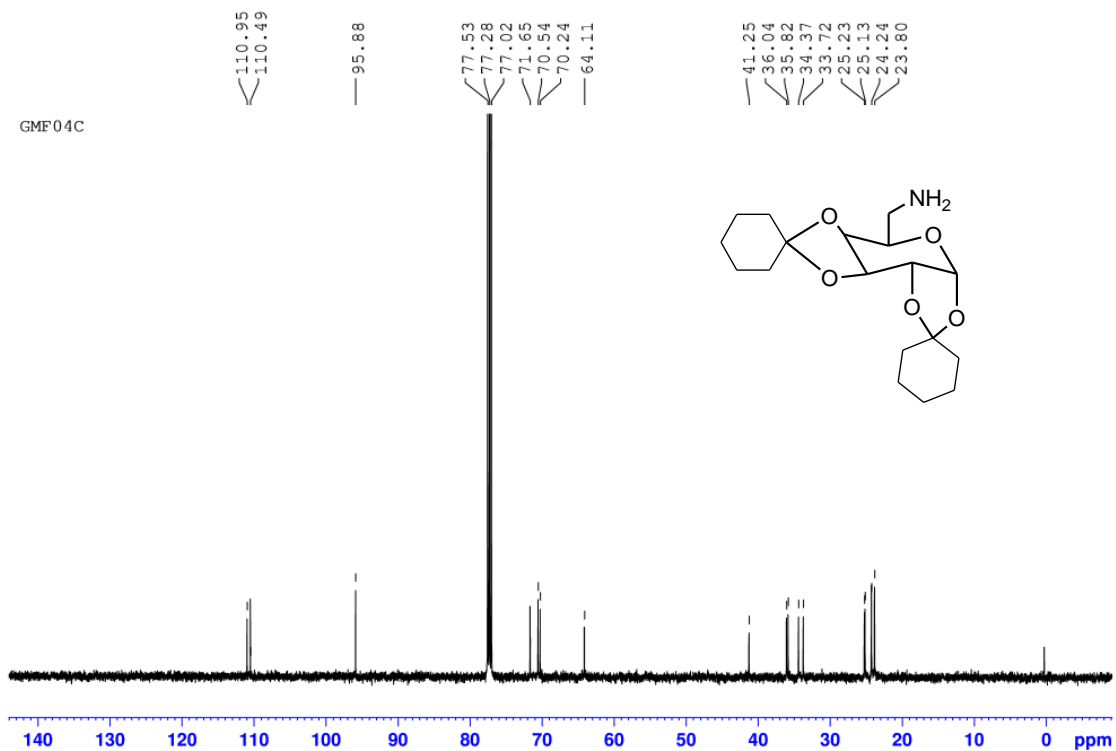


Figura 92: Espectro no infravermelho (KBr) do intermediário 4

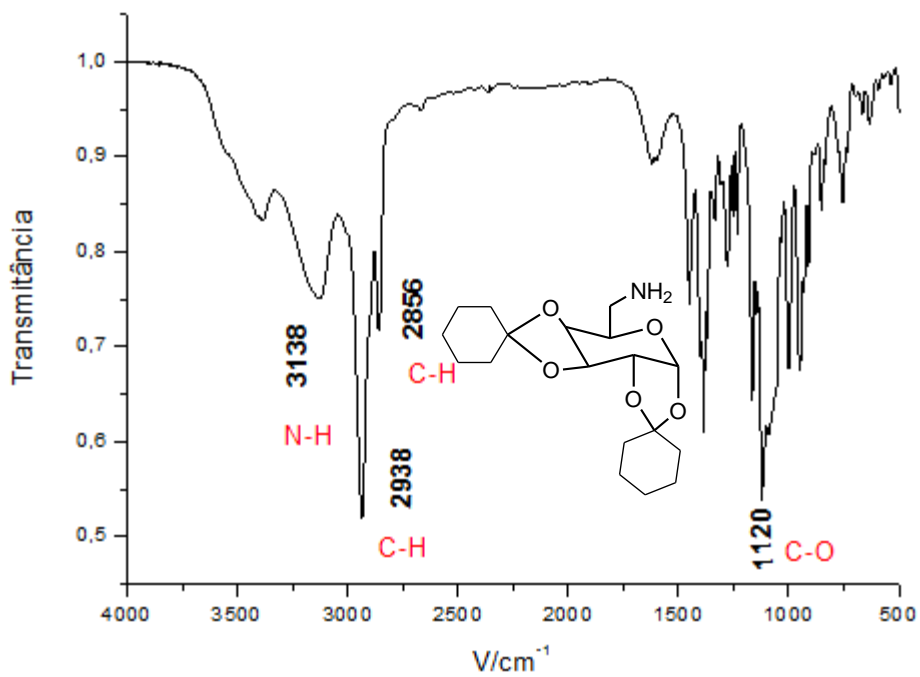


Figura 93: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 4.

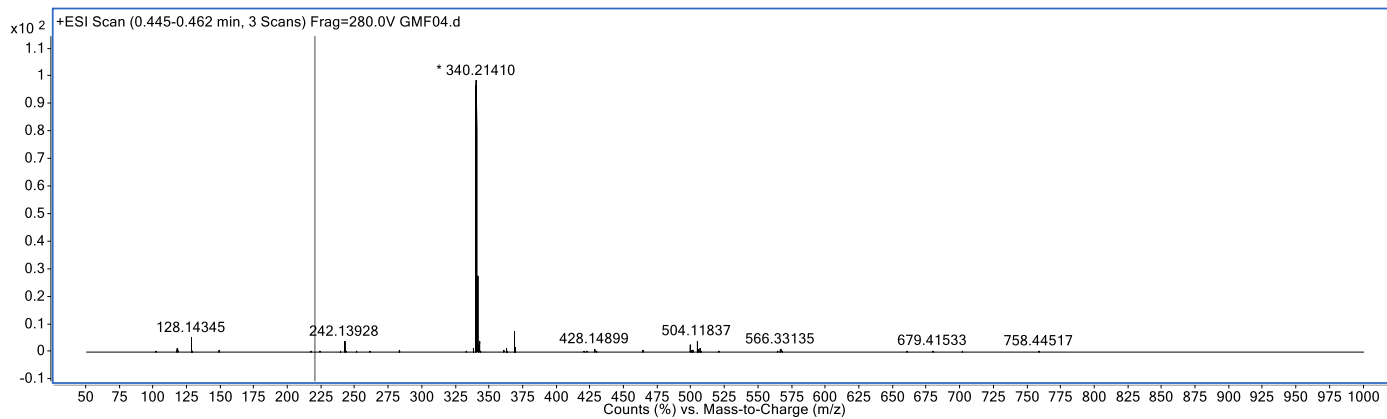
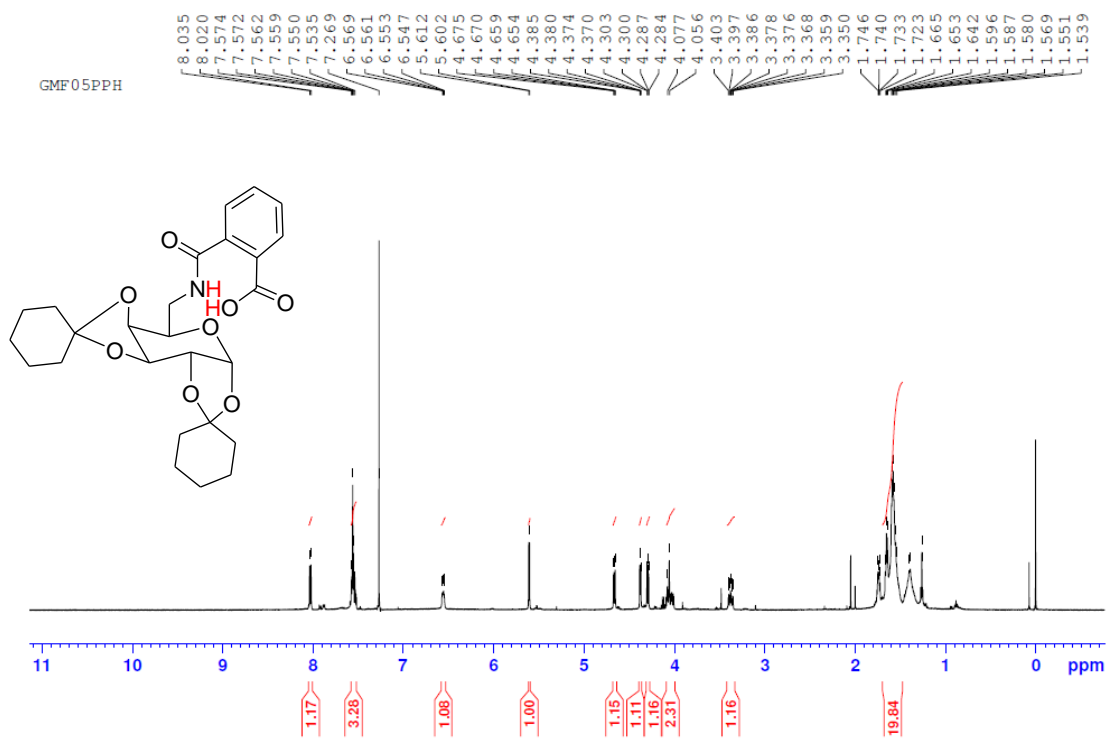
Figura 94: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do organocatalisador 5



Figura 95: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do organocatalisador 5.

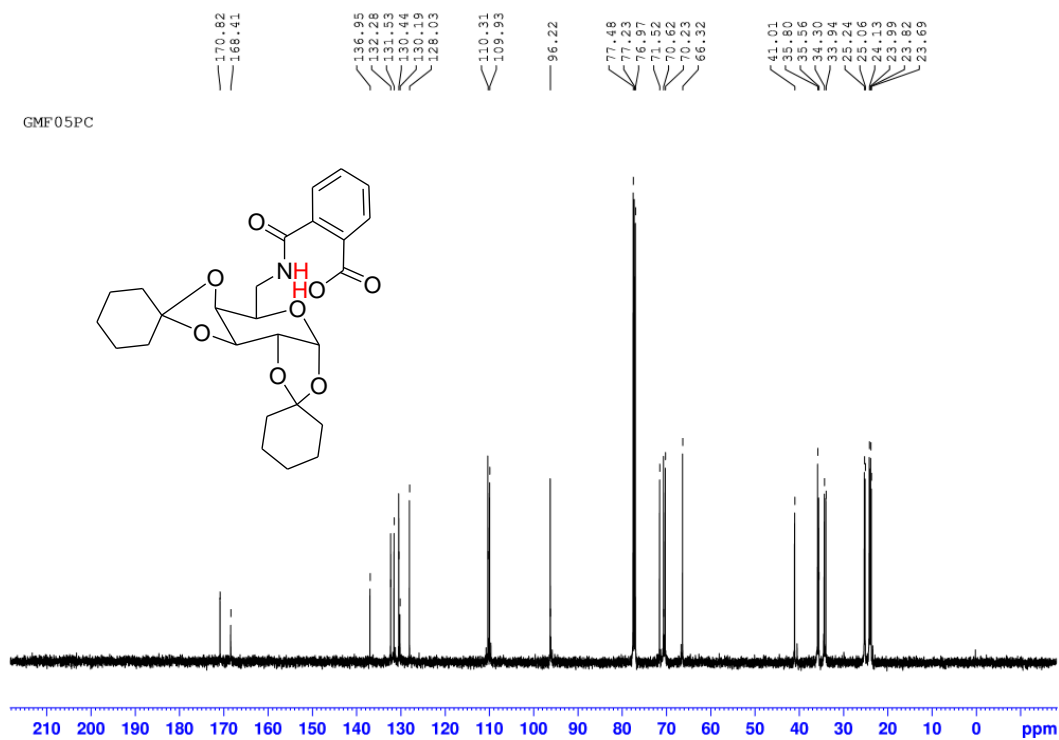


Figura 96: Espectro no infravermelho (KBr) do organocatalisador 5.

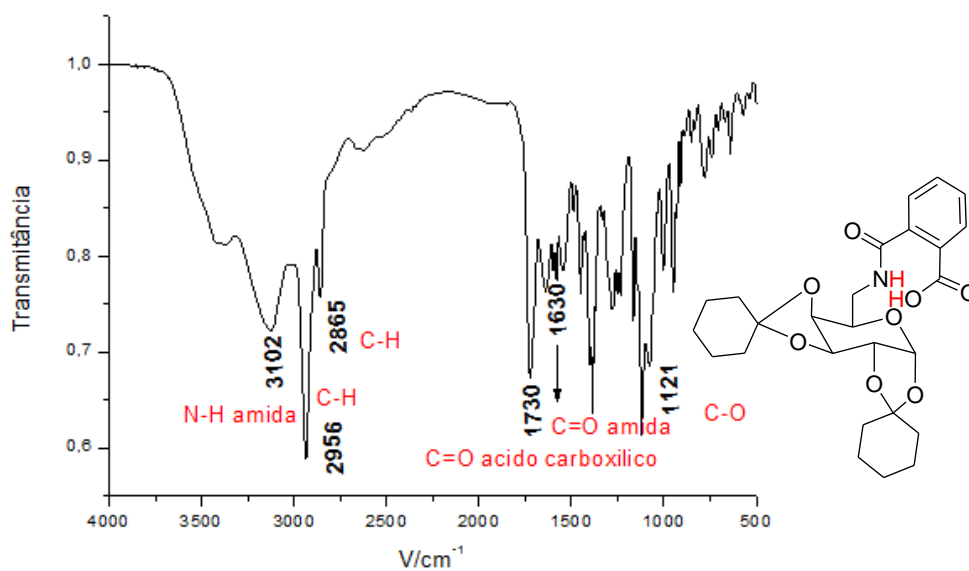
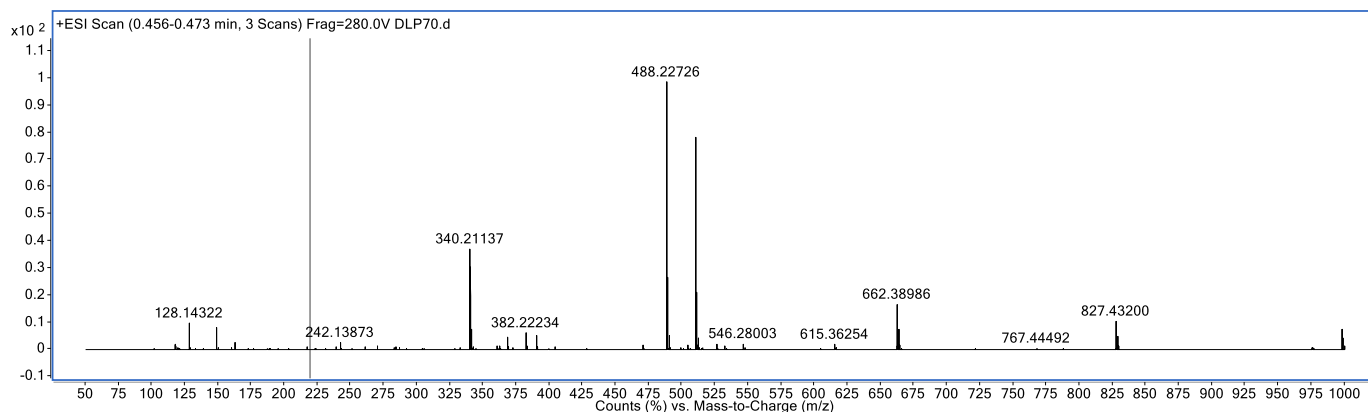


Figura 97: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 5.



Seção de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , IV e EMAR dos adutos de Michael.

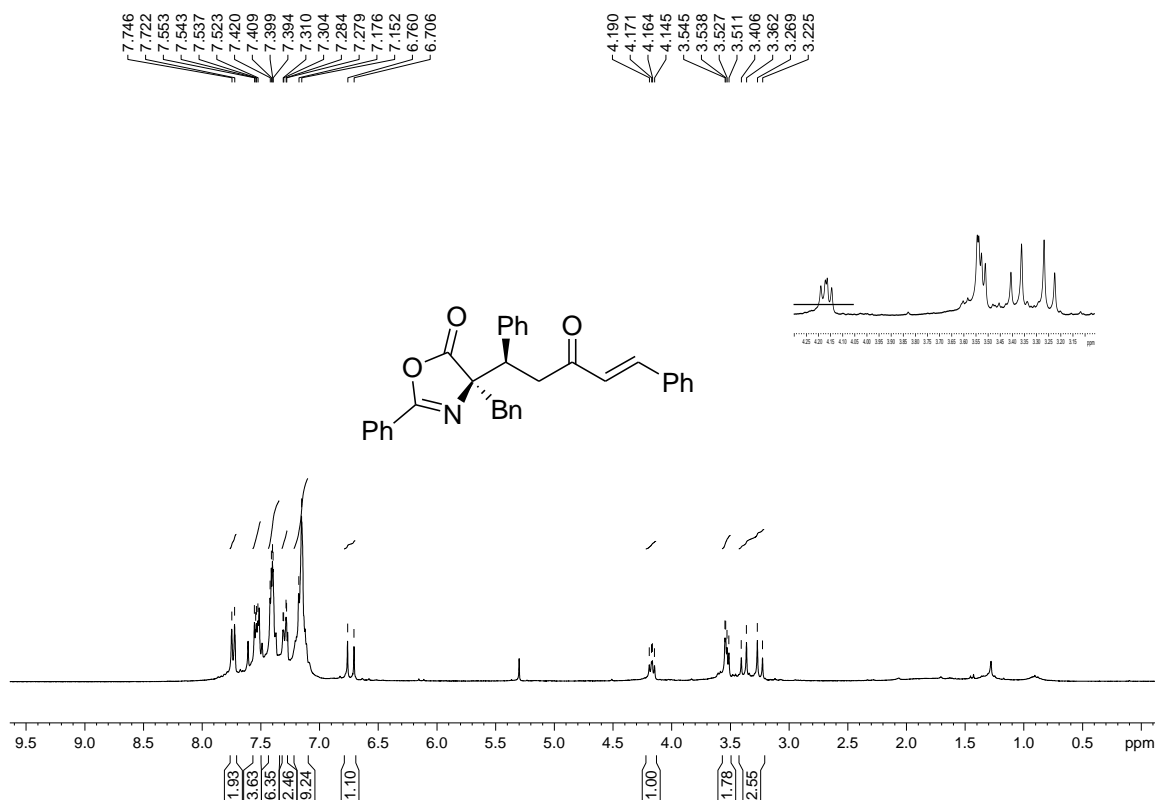
Figura 98: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 8h.

Figura 99: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 8h.

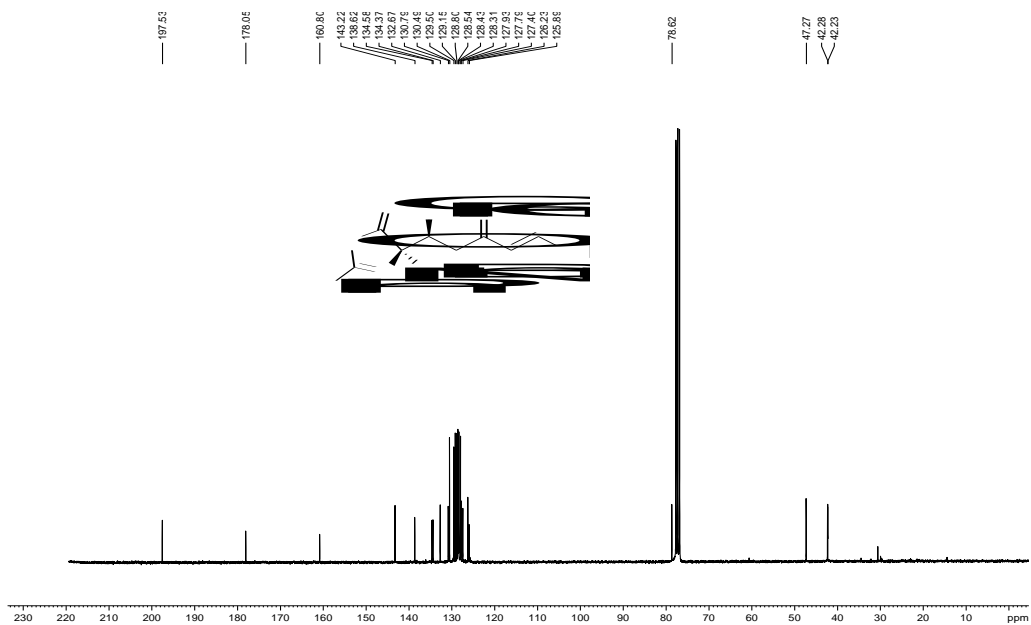


Figura 100: Espectro de massas em alta resolução do composto 8h.

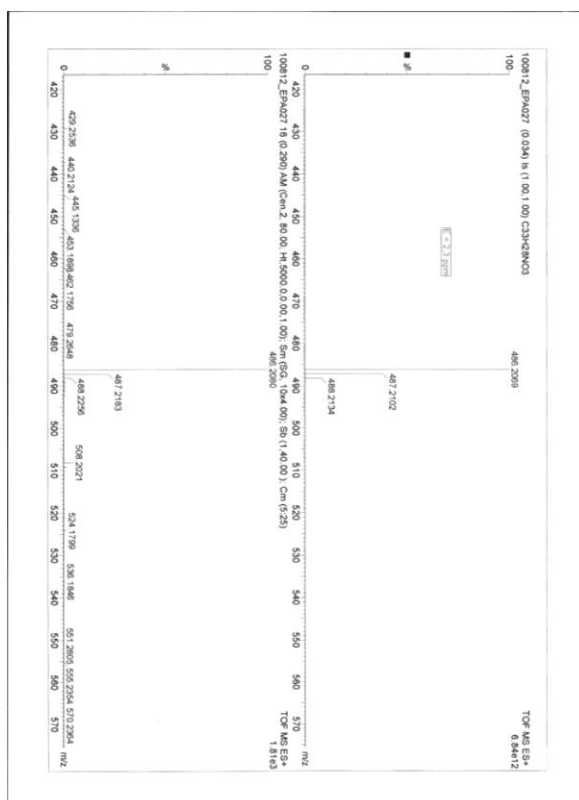


Figura 101: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8h.

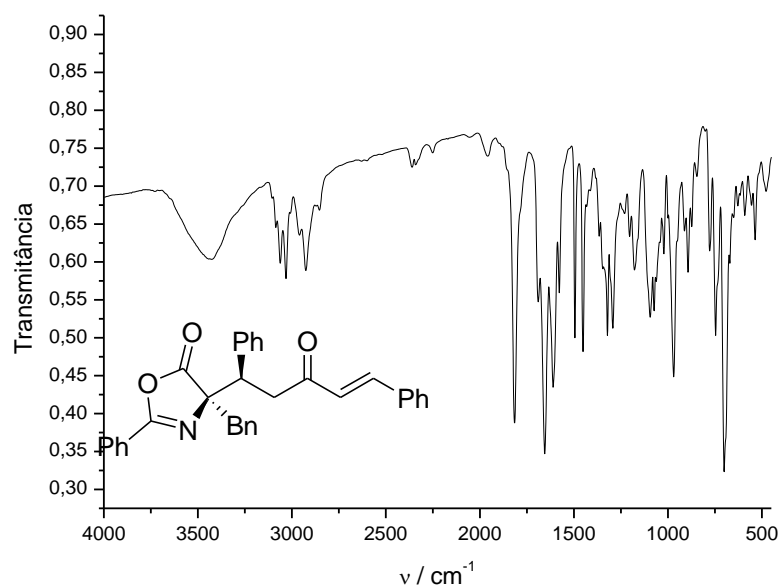
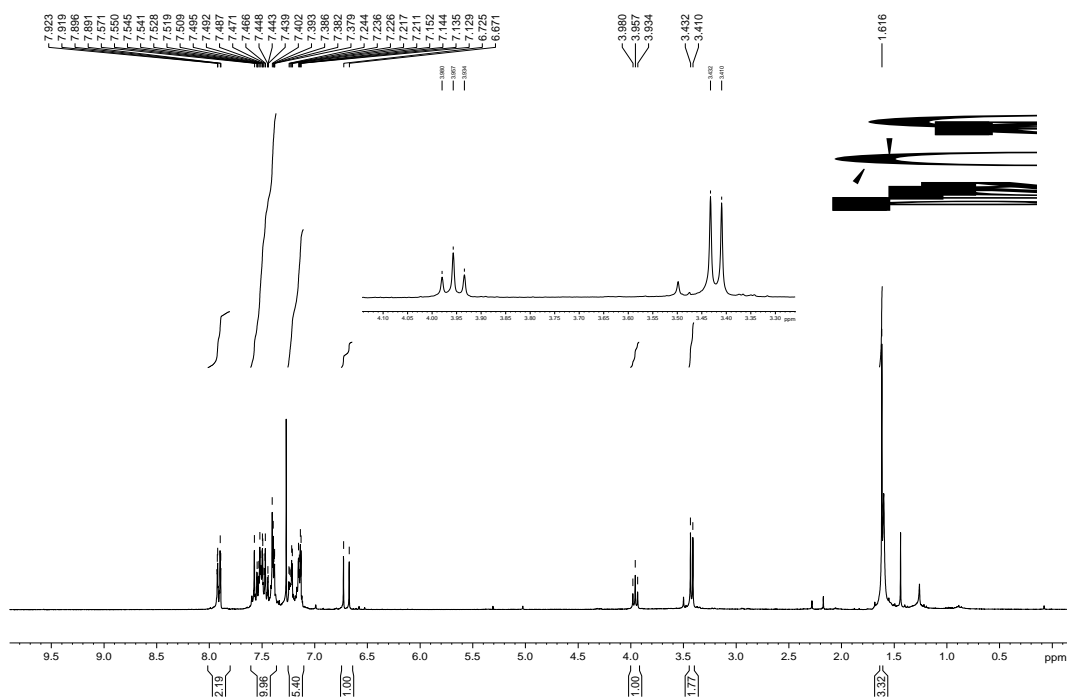
Figura 102: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 8a.

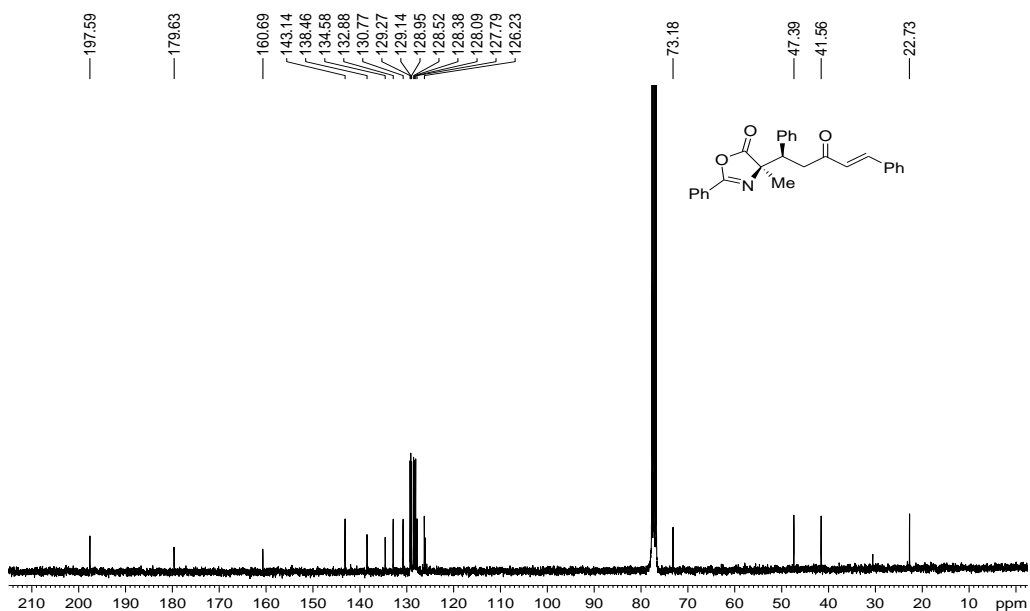
Figura 103: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 8a.

Figura 104: Espectro de massas em alta resolução do composto 8a.

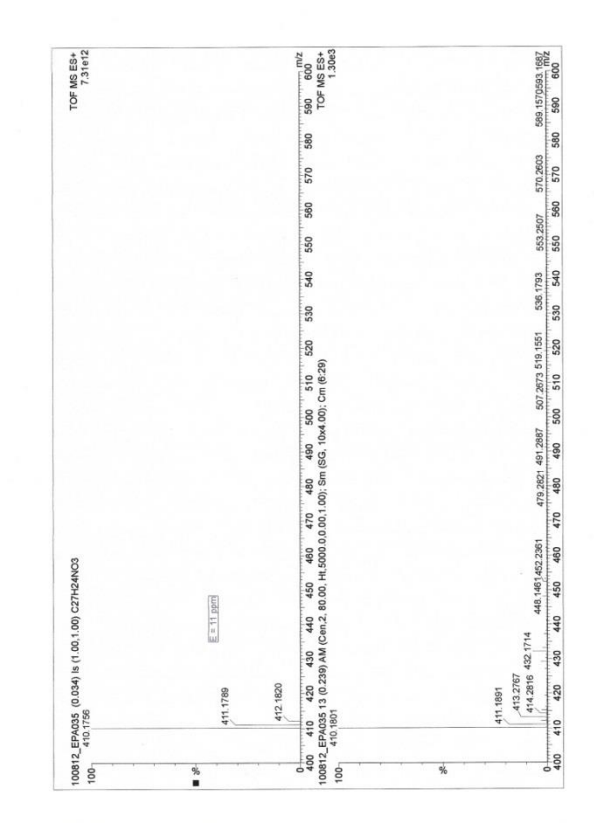


Figura 105: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8a.

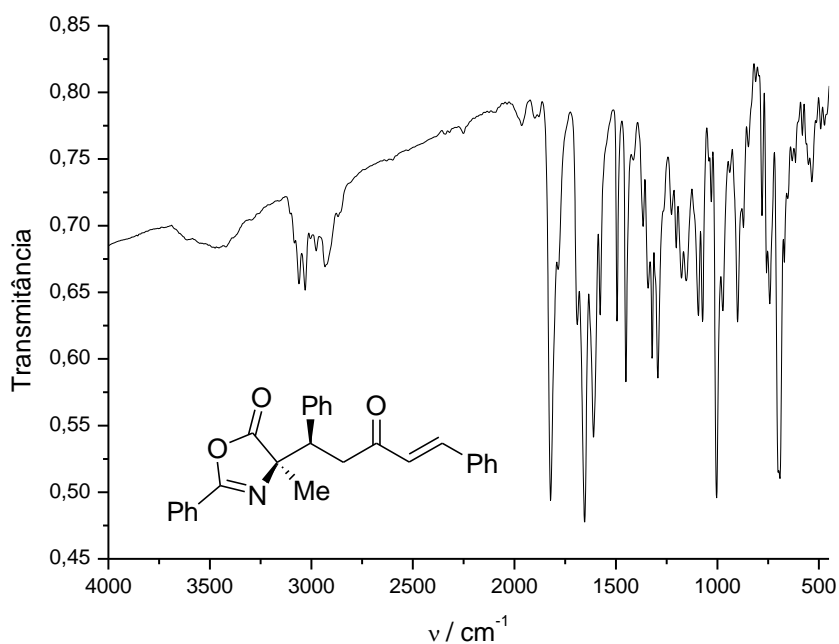
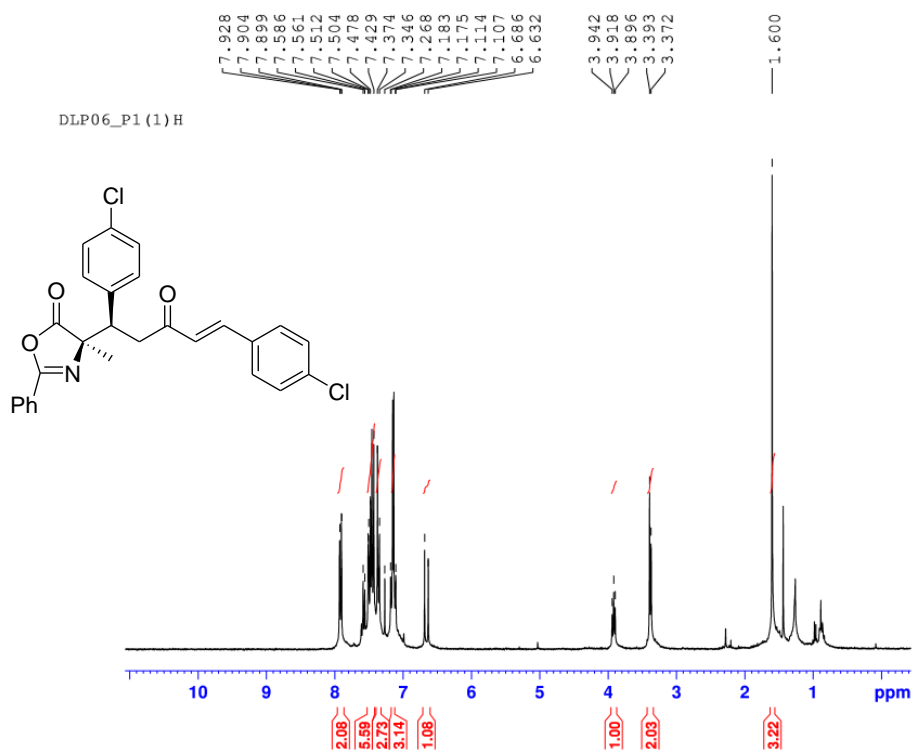
Figura 106: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8d.

Figura 107: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8d.

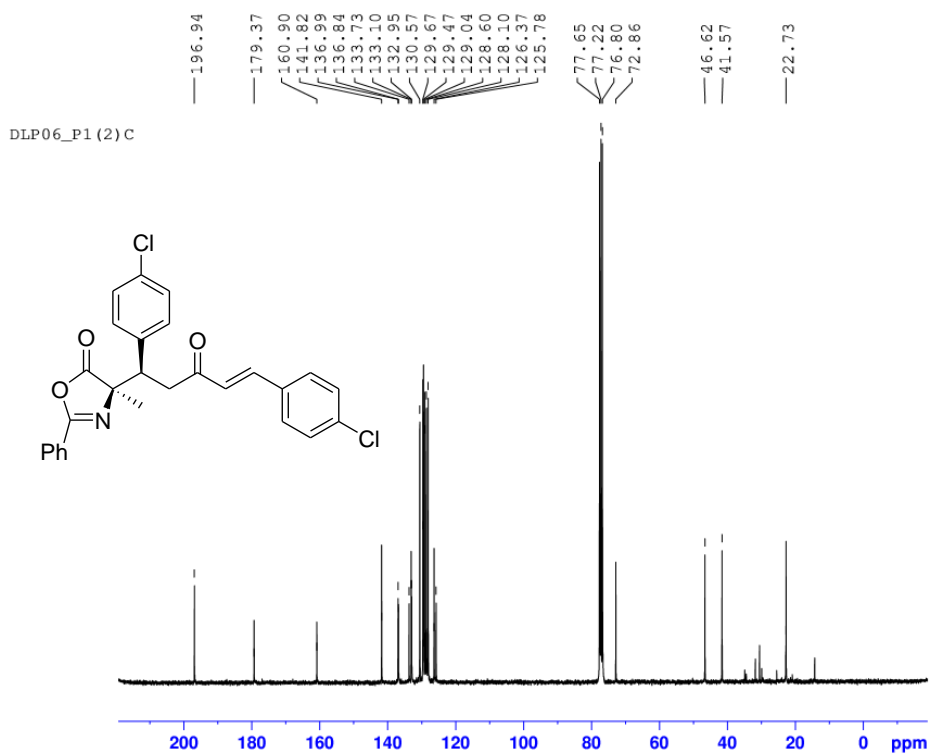


Figura 108: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8d.

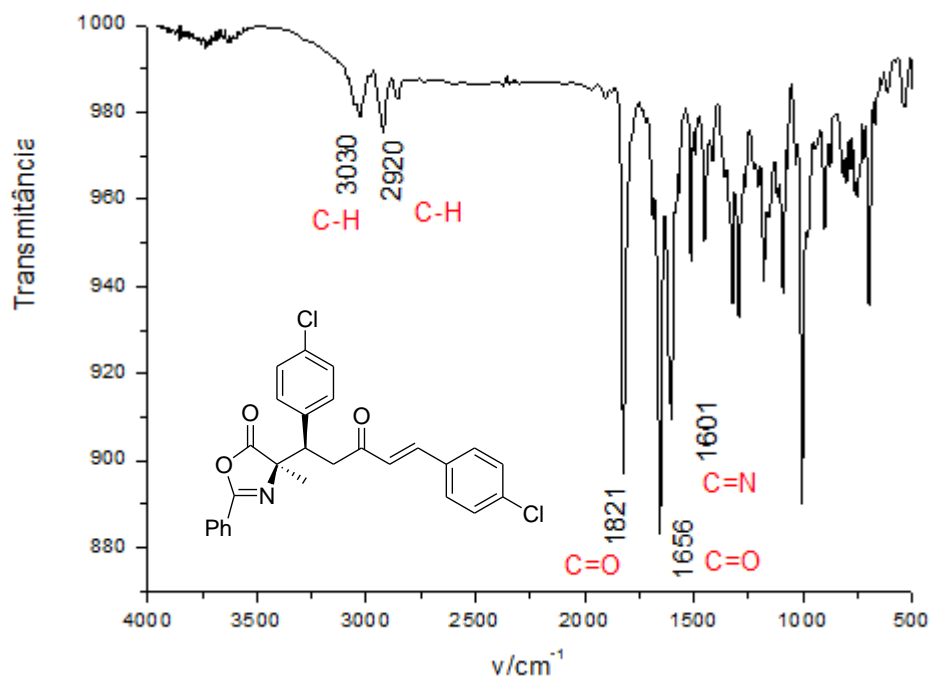


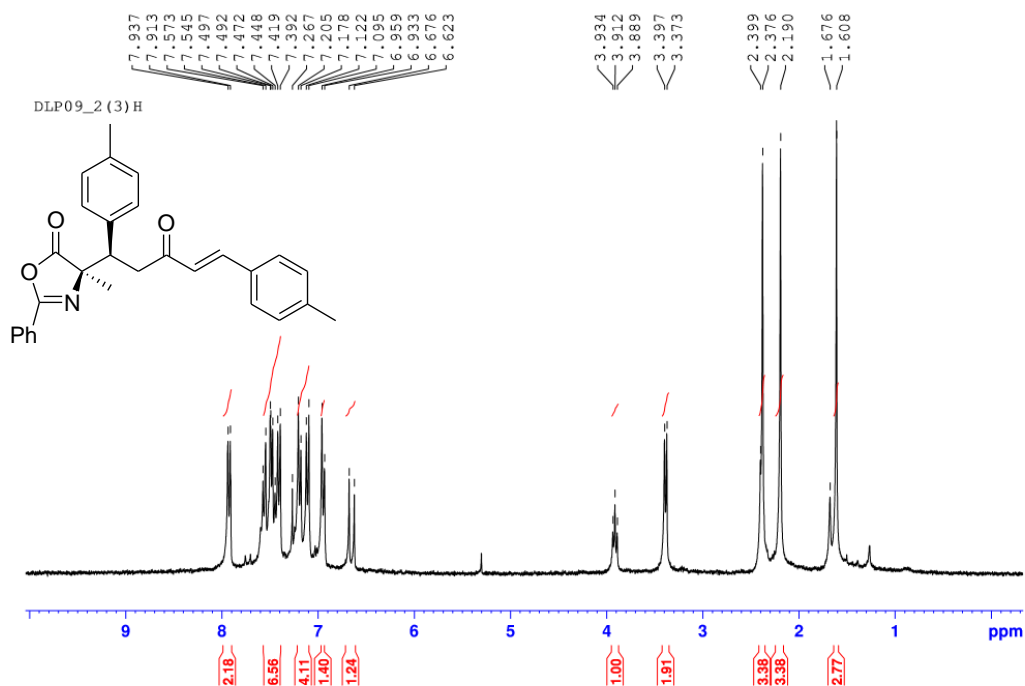
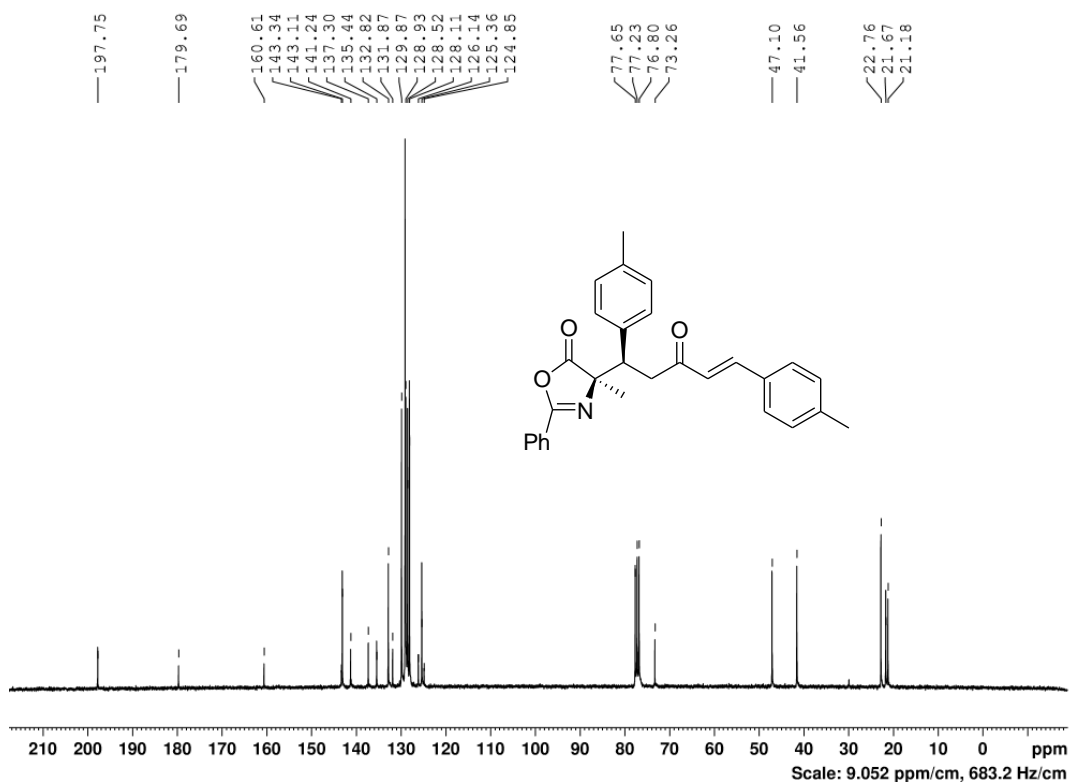
Figura 109: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 8b.Figura 110: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8b.



Figura 111: – Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8b.

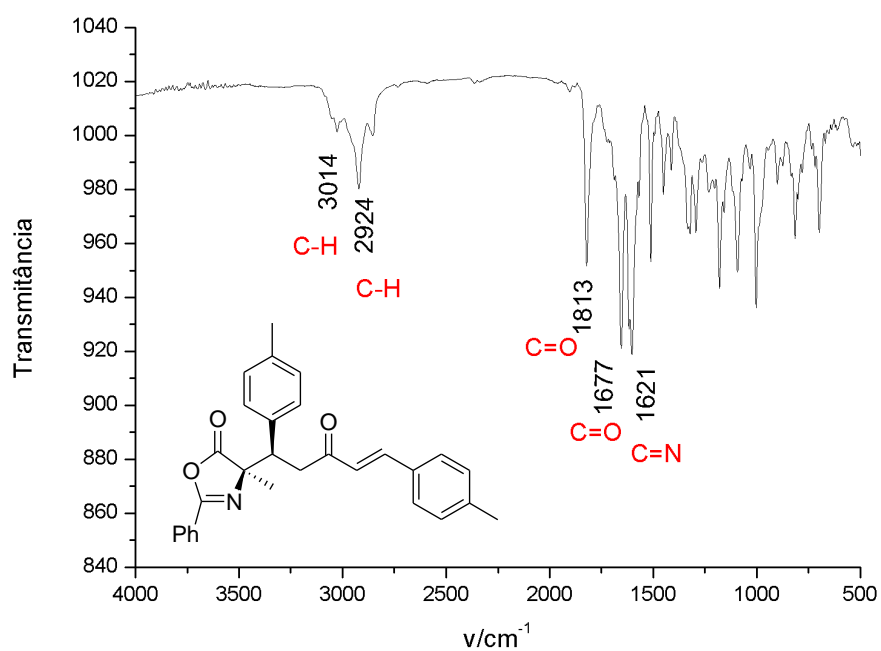


Figura 112: Espectro de massas em alta resolução do produto 8b.

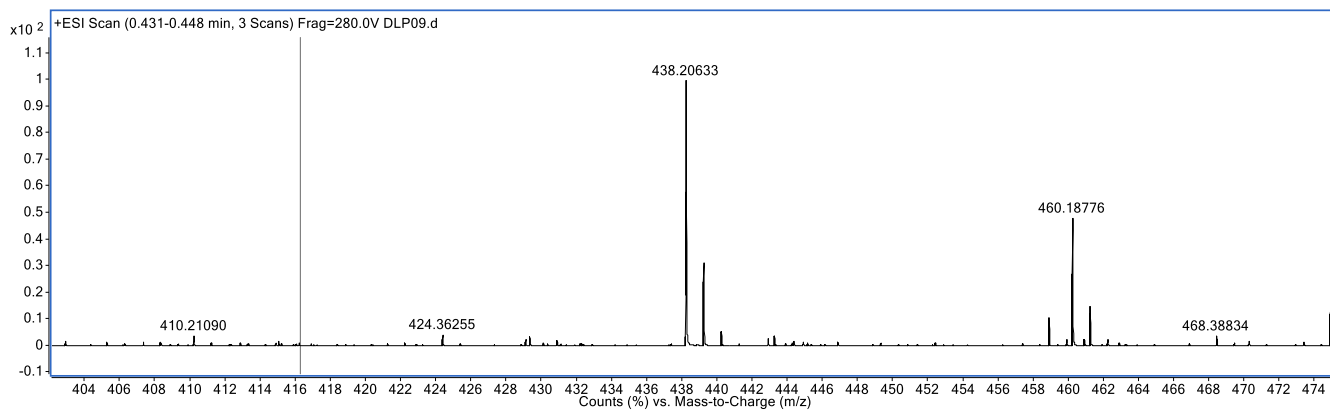


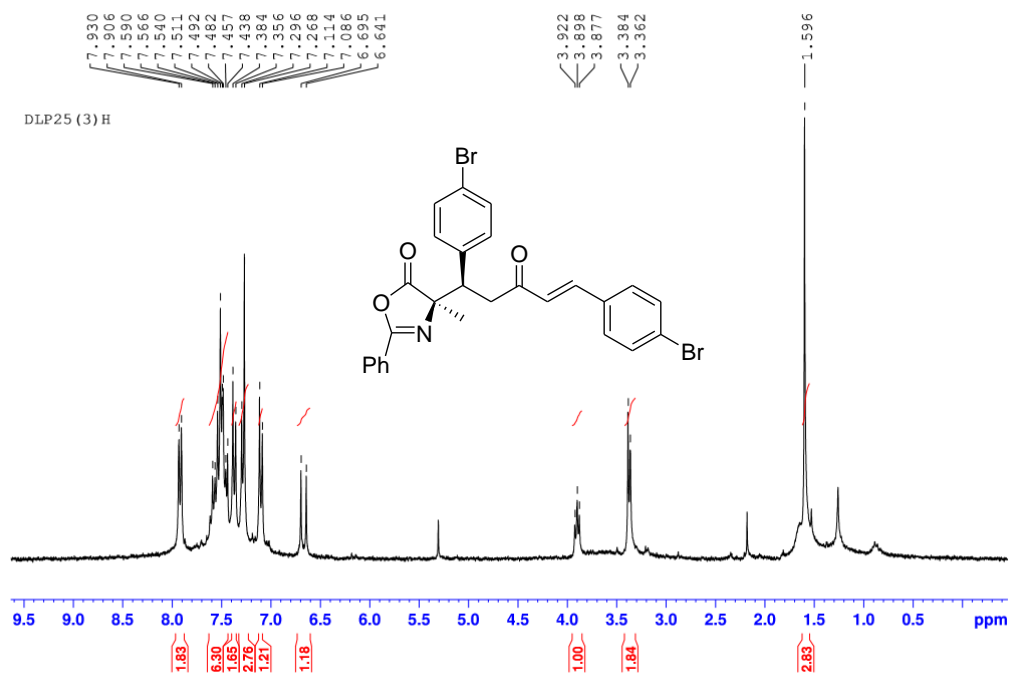
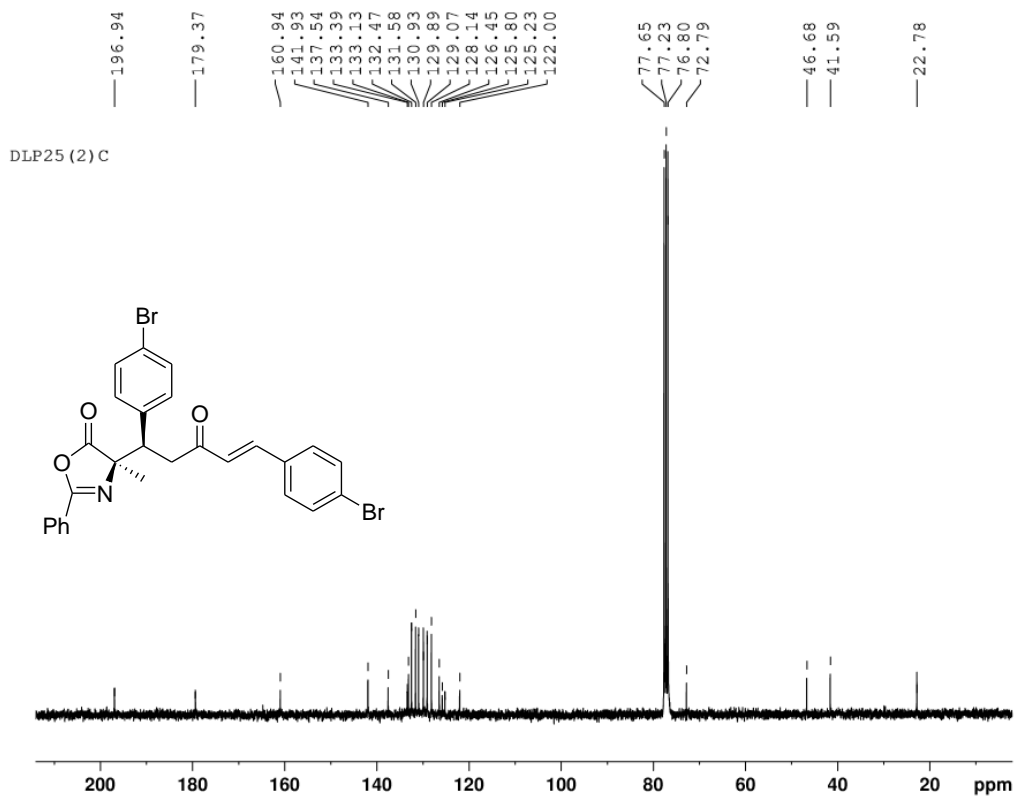
Figura 113: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8f.Figura 114: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8f.

Figura 115: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8f.

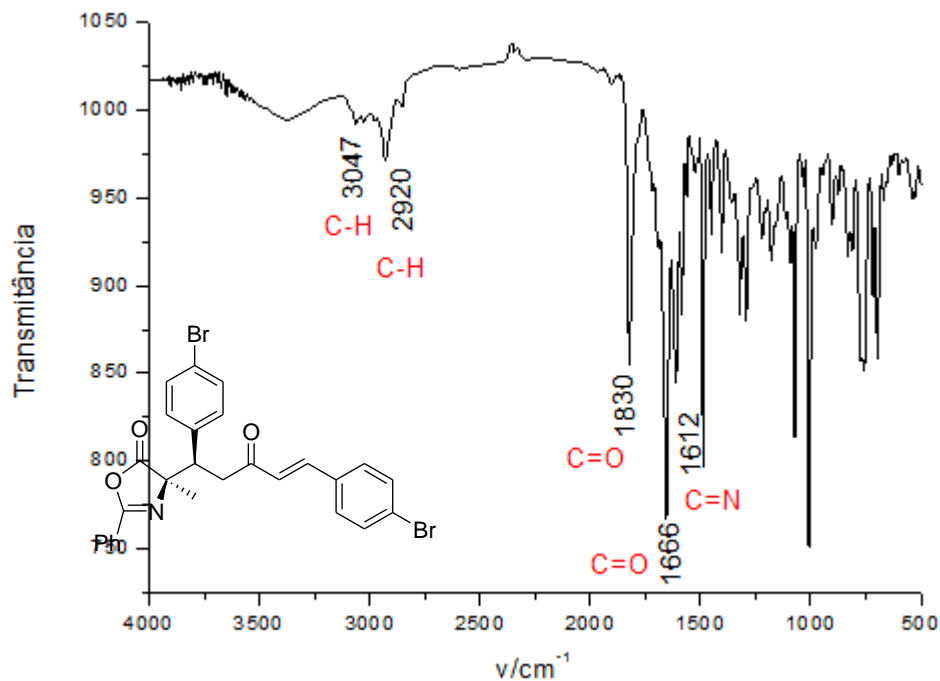


Figura 116: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 8f.

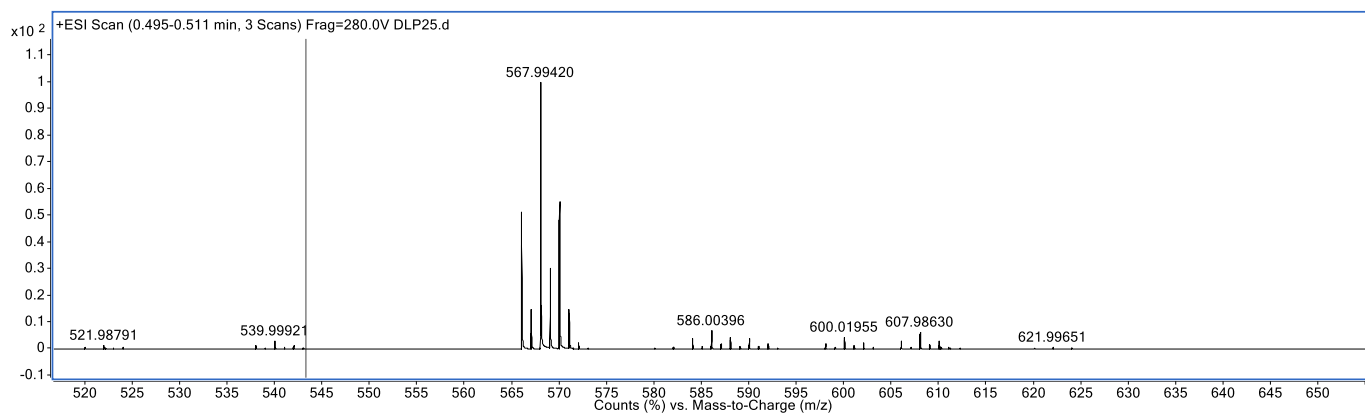


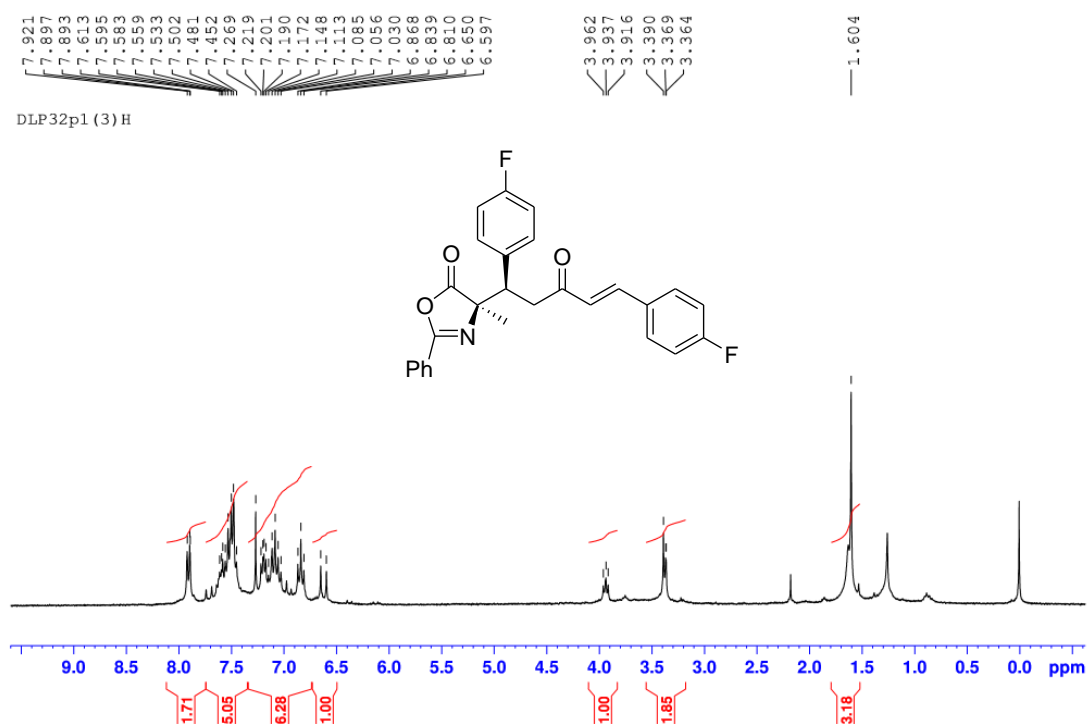
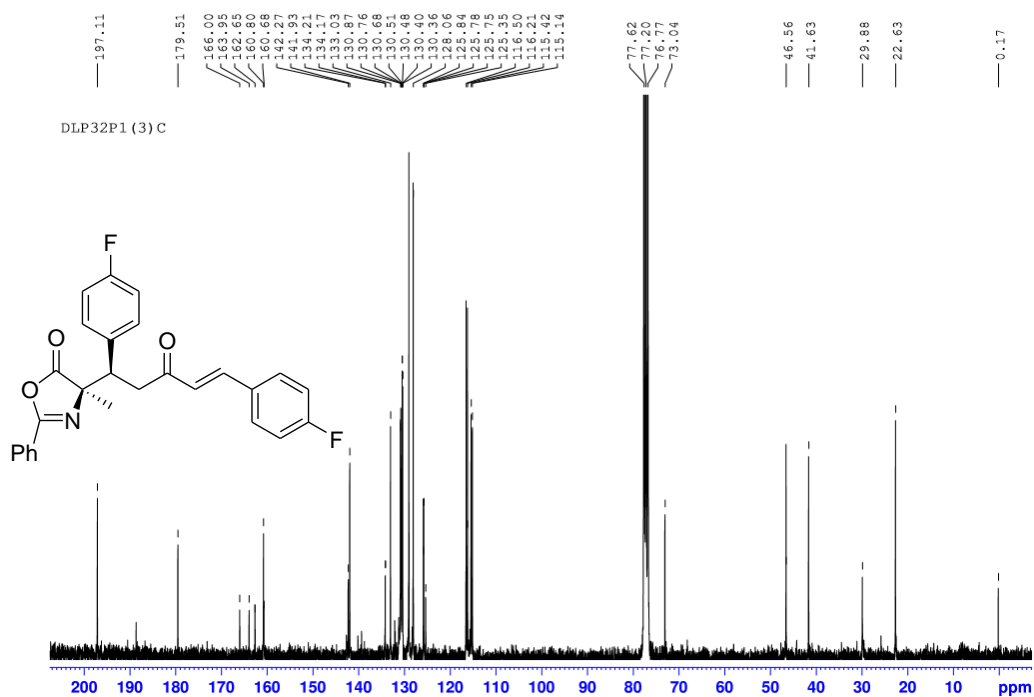
Figura 117: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8c.Figura 118: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8c

Figura 119: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8c

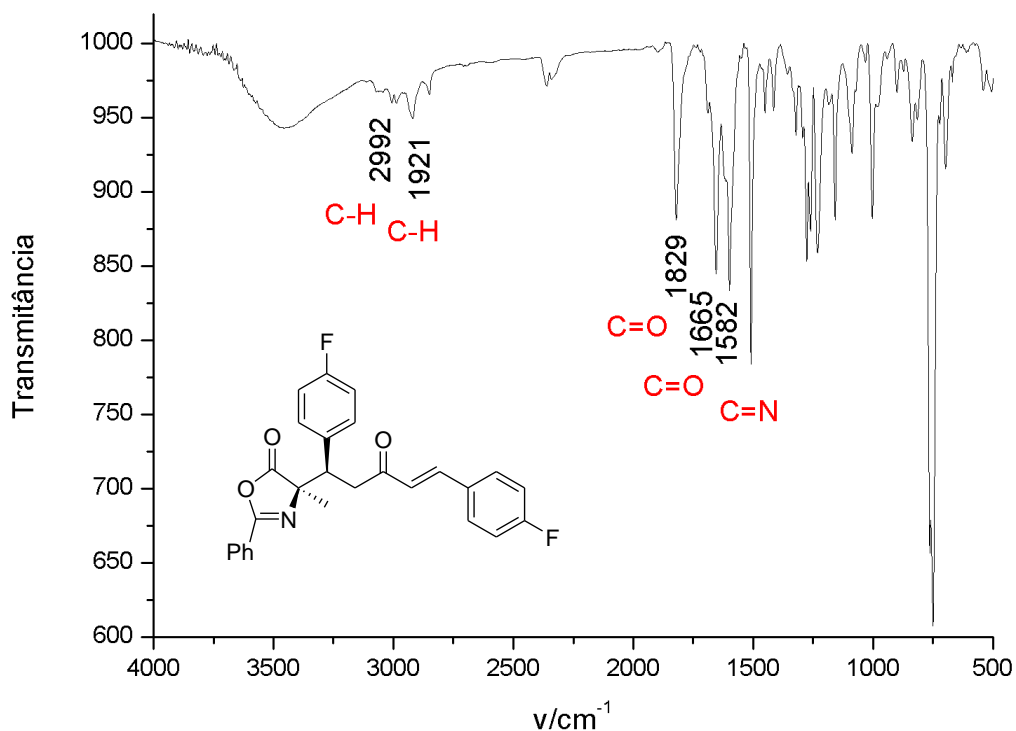


Figura 120: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 8c.

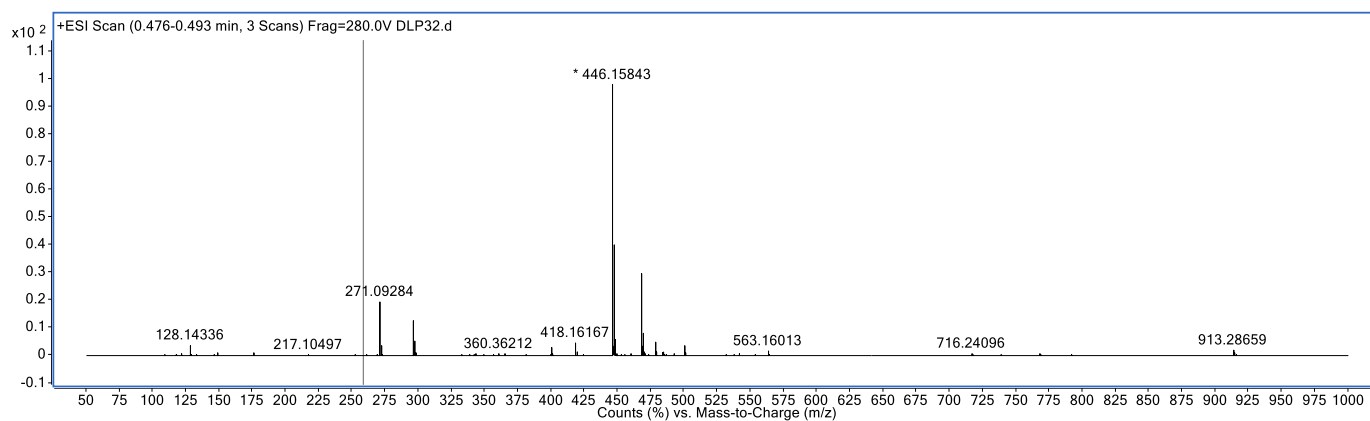


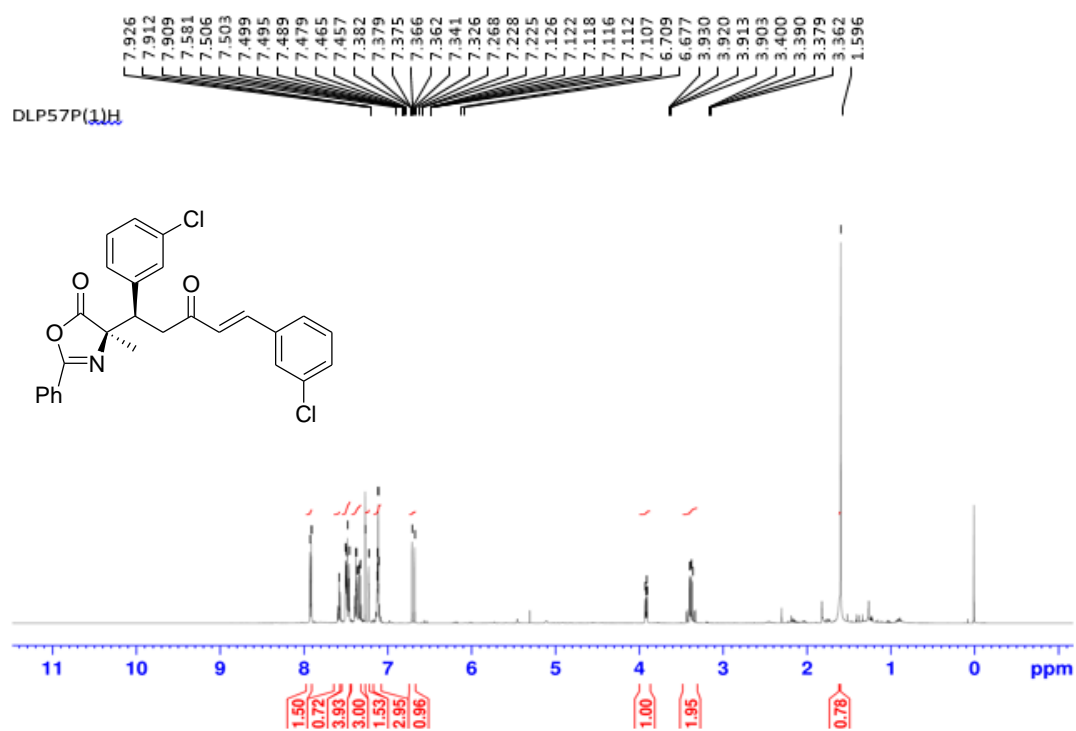
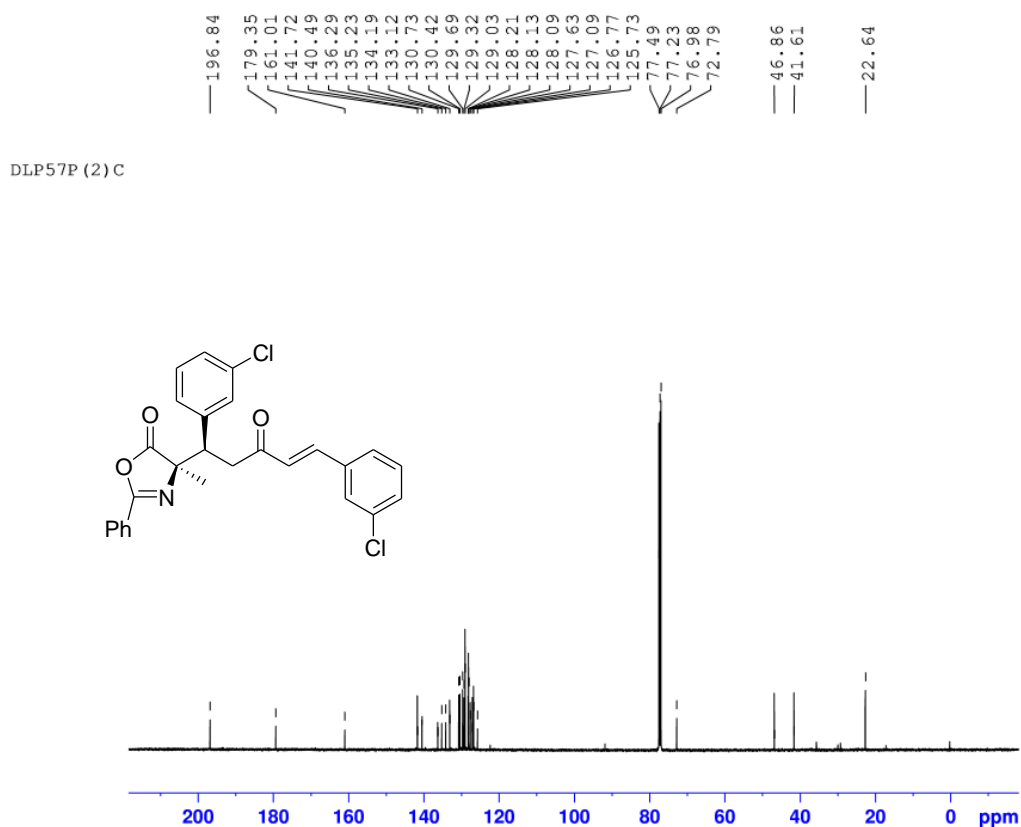
Figura 121: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8e.Figura 122: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8e.

Figura 123: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8e.

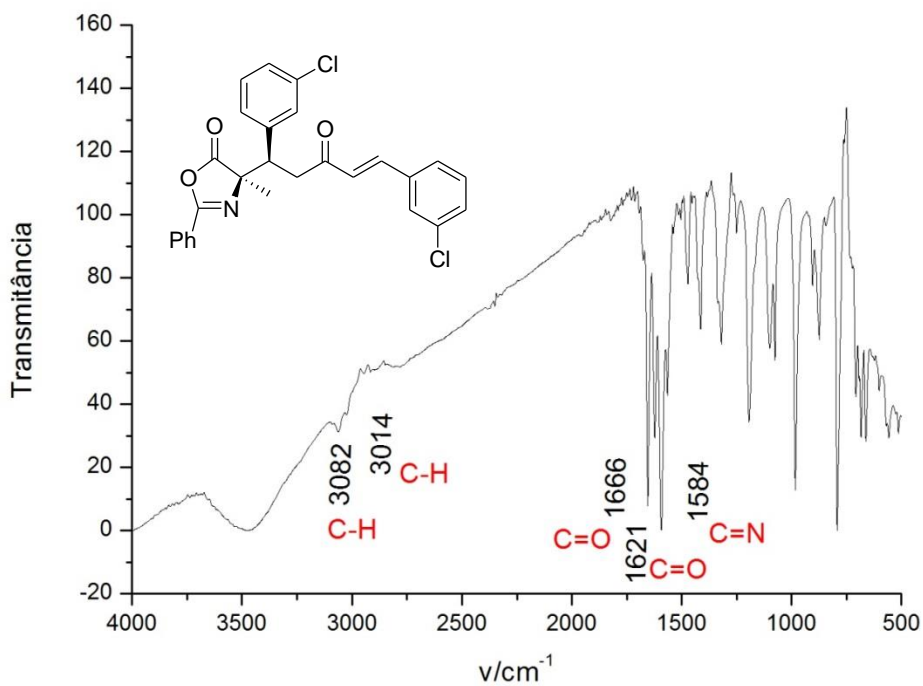


Figura 124: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 8e.

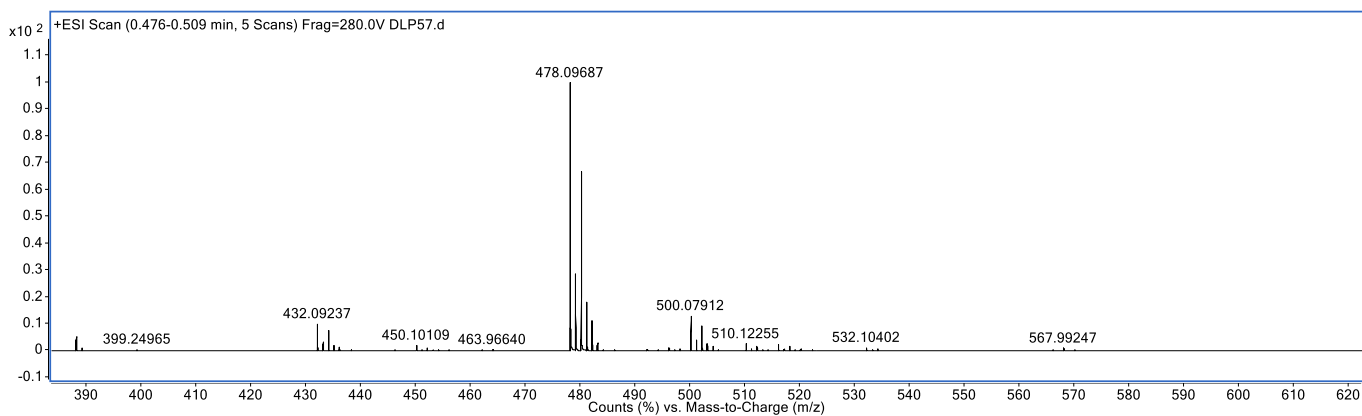


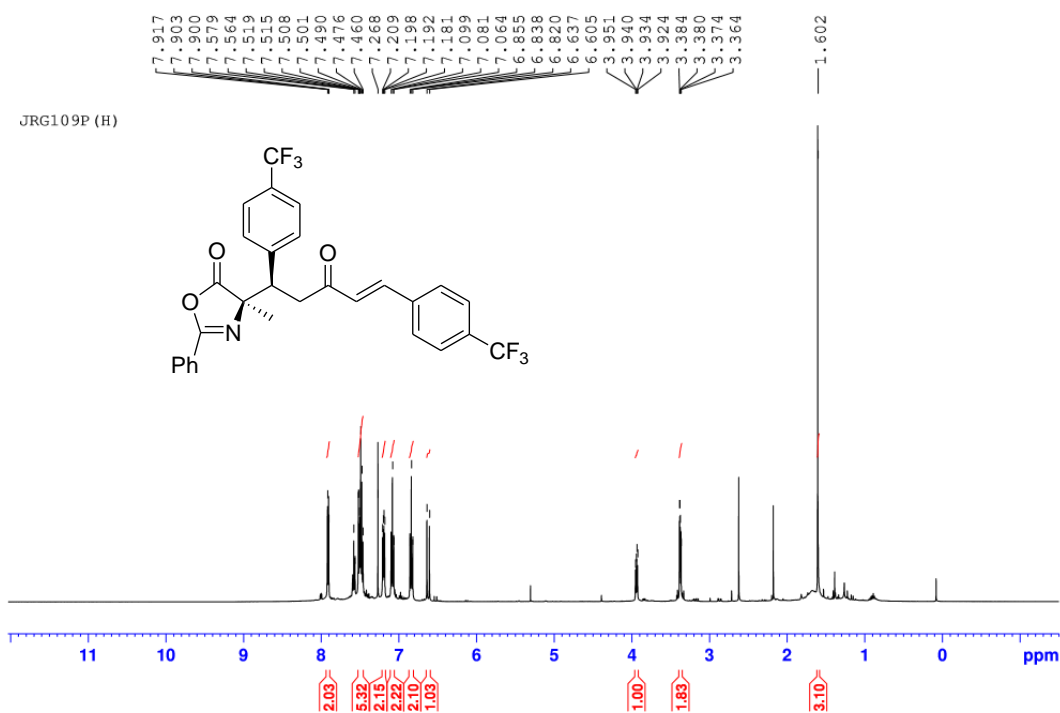
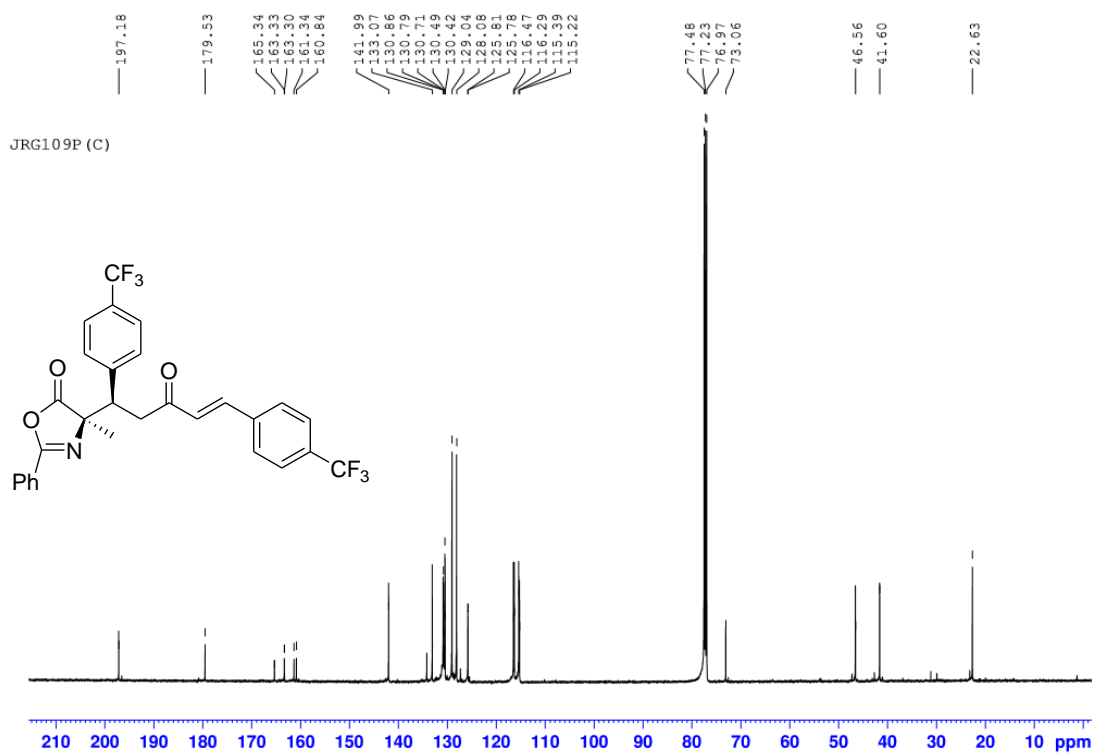
Figura 125: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8g.Figura 126: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8g



Figura 127: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8g.

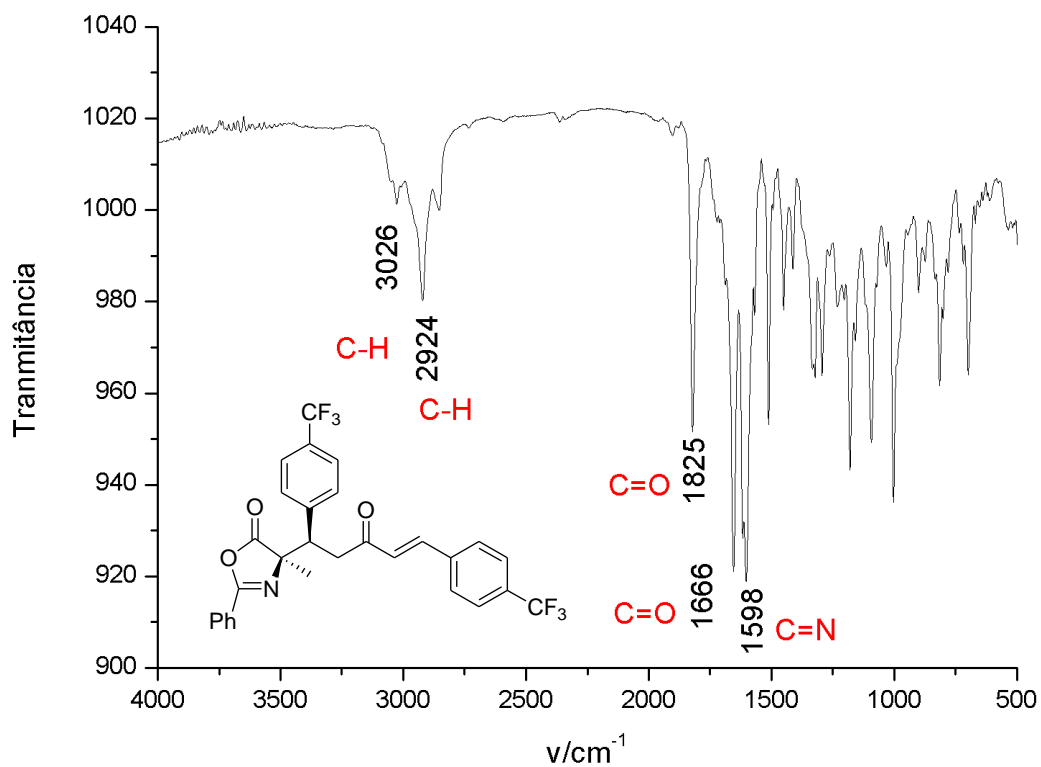


Figura 128: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 8g.

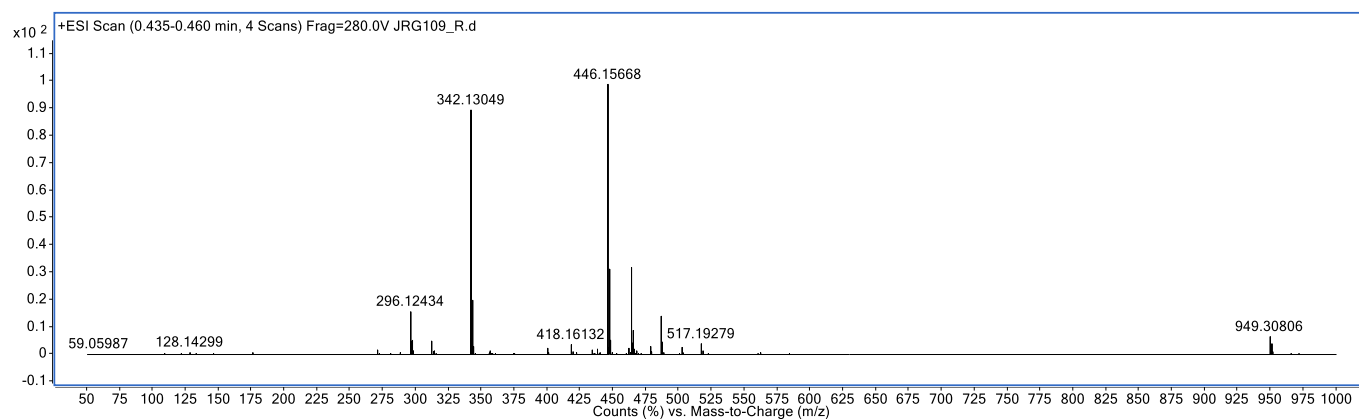


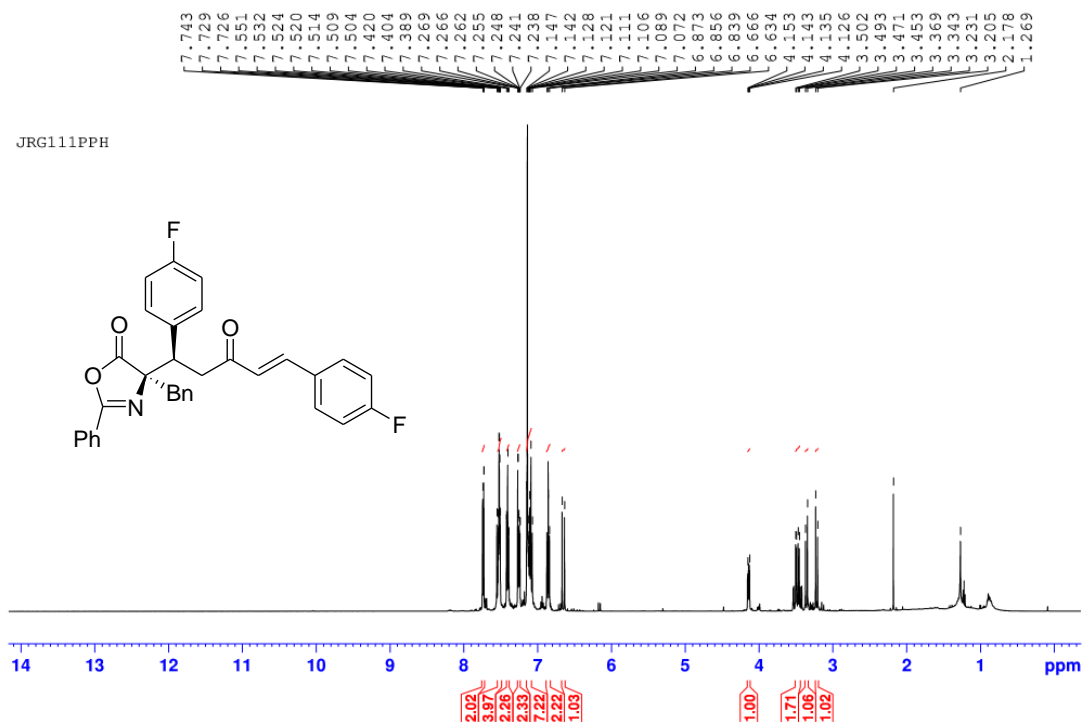
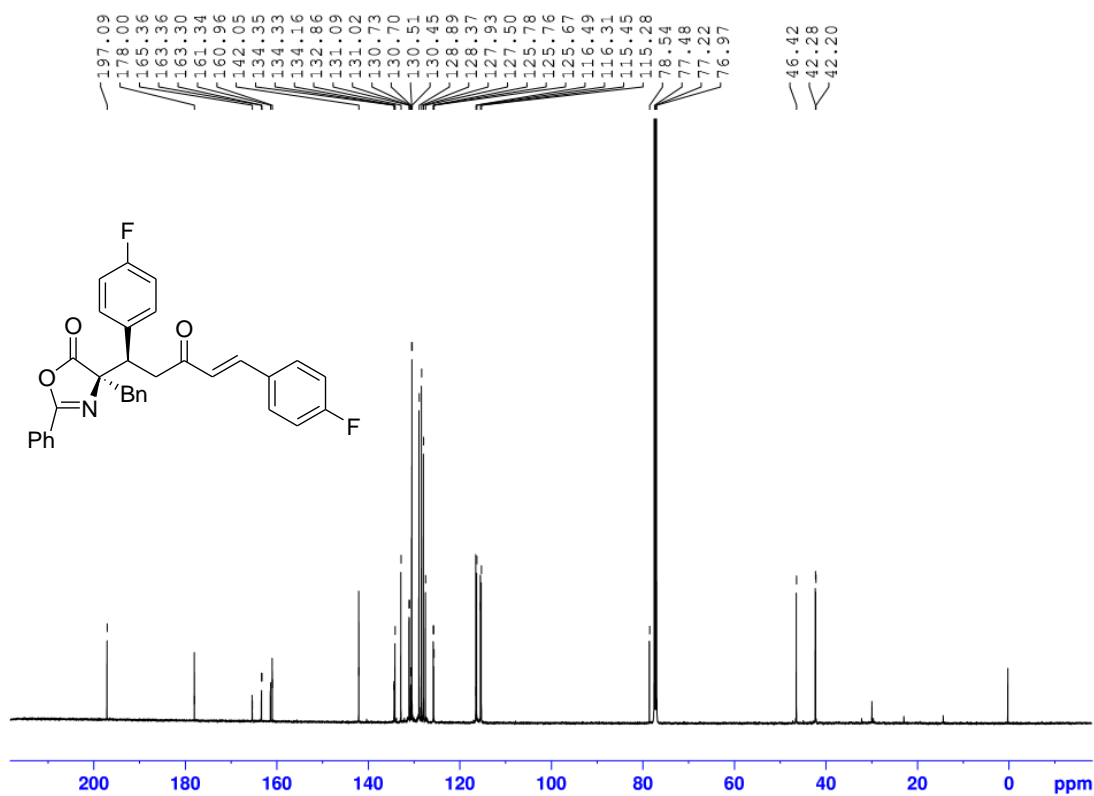
Figura 129: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 8i.Figura 130: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 8i.

Figura 131: Espectro de RMN de DEPT 135 do composto 8i.

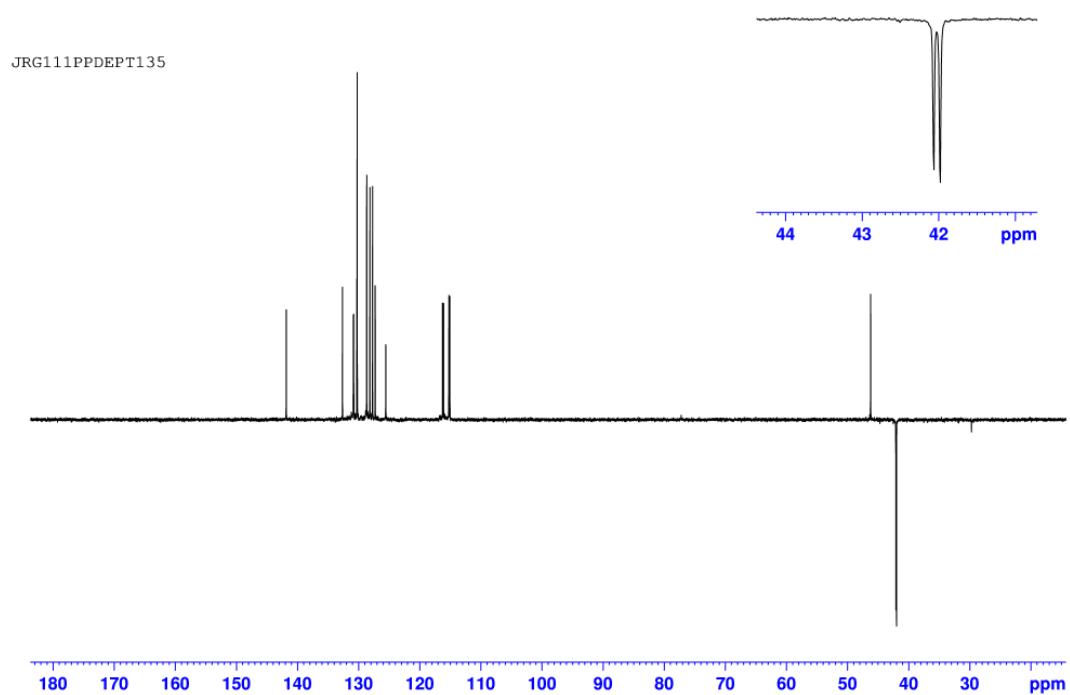


Figura 132: Espectro HMBC do composto 8i.

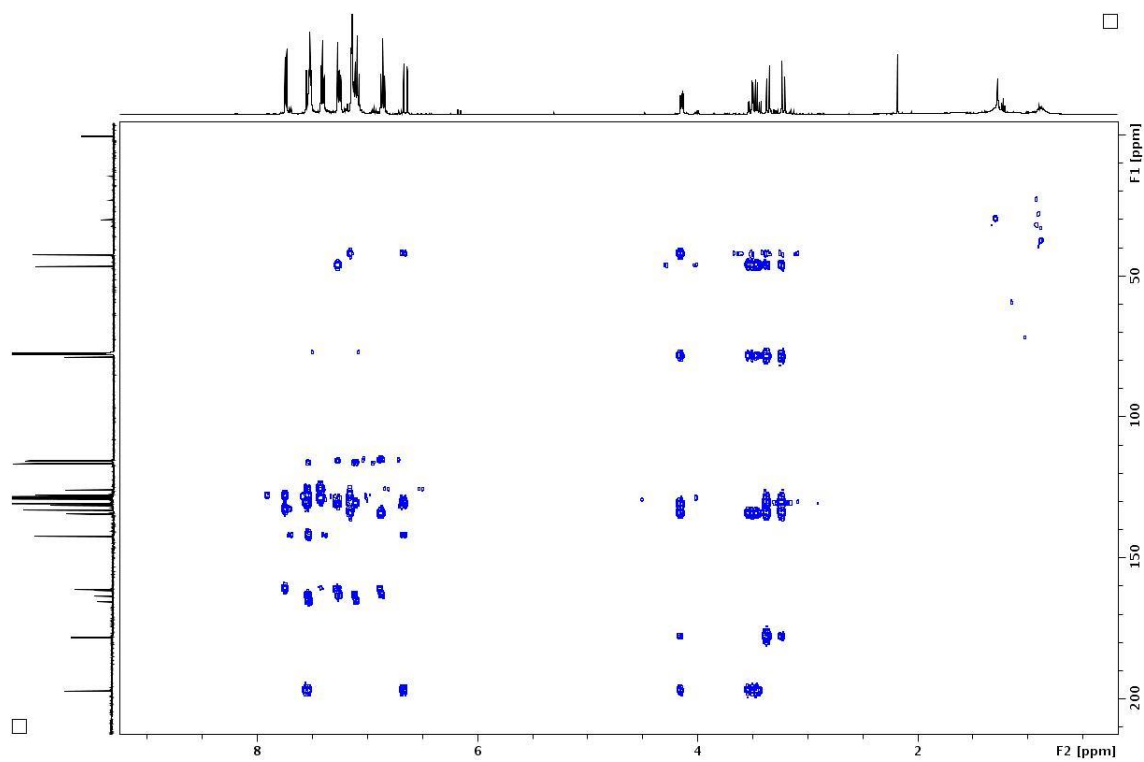


Figura 133: Espectro HSQC do composto 8i.

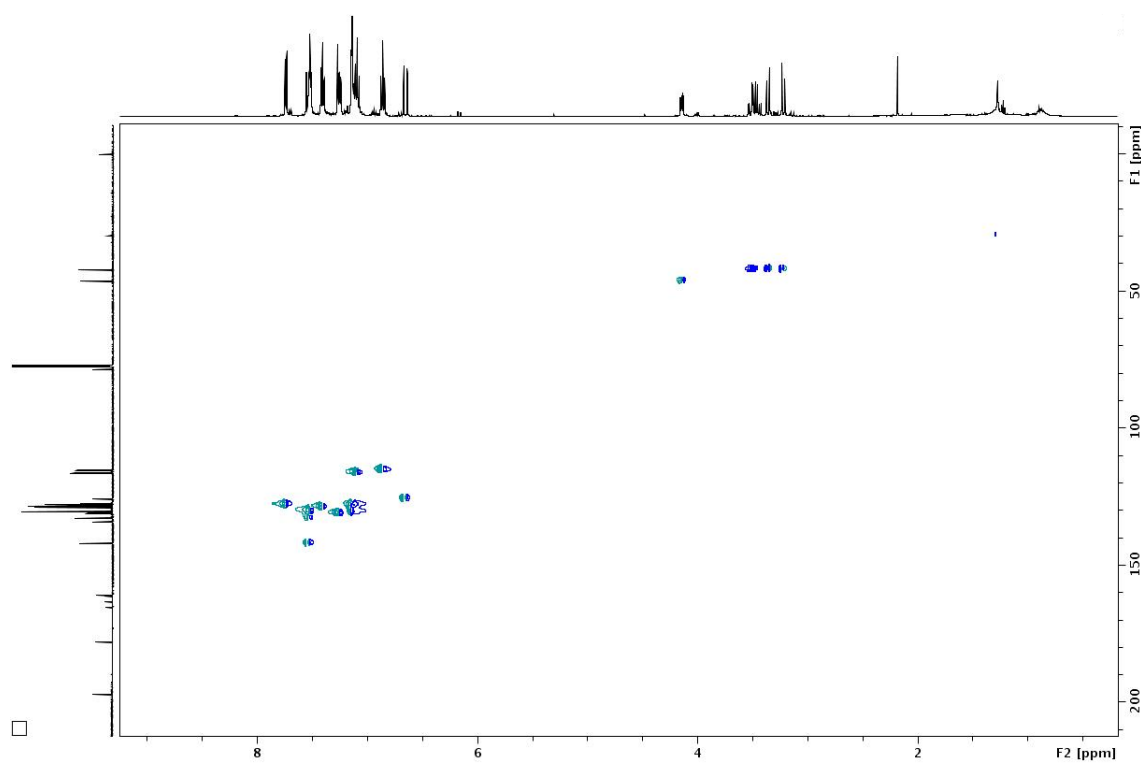


Figura 134: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 8i

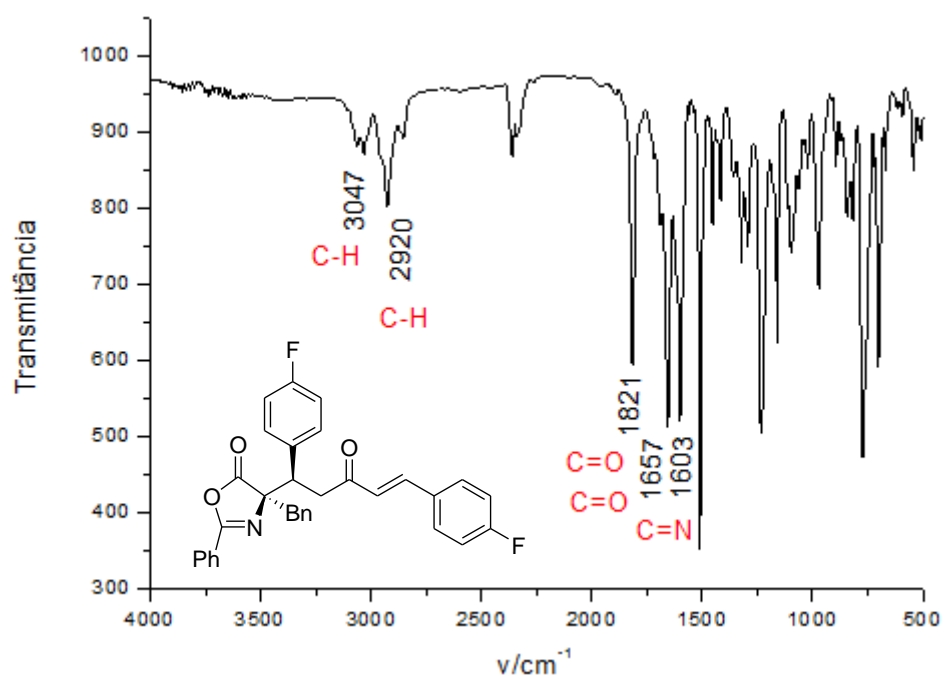


Figura 135: Espectro de massas em alta resolução do intermediário 8i.

