

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**

**PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Adriane Antonia Pereira**

**Avaliação do Potencial Eletrofílico de Azalactonas frente à Nucleófilos, via Catálise  
por Ácido de Brønsted**

**Juiz de Fora**

**2015**

**Adriane Antonia Pereira**

**Avaliação do Potencial Eletrofílico de Azalactonas frente à Nucleófilos, via Catálise  
por Ácido de Brønsted**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a 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)

Antonia Pereira, Adriane .

Avaliação do Potencial Eletrofílico de Azalactonas frente à Nucleófilos, via Catálise por Ácido de Brønsted / Adriane Antonia Pereira. -- 2015.

118 p.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

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

1. Azalactonas. 2. Ácido de Brønsted. 3. ESI(+)-MS/MS. I. Wilson Amarante, Giovanni, orient. II. Título.

Dedico esse trabalho a Deus, meus pais, familiares e amigos pelo apoio, força, incentivo e carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus que me conduziu até aqui e que me sustentou com sua destra para que eu não esmorecesse.

Aos meus pais, Adriano e Luzia, pelo apoio, carinho e orações dedicados a mim.

Ao Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante, pela orientação, ensinamentos e paciência.

Aos professores, Dr. Mauro Viera de Almeida, Dra. Mara Rubia e Dra. Fernanda Irene Bombonato, pelos ensinamentos e pela atenção despendida a mim quando precisei.

Ao Prof. Dr. Marcos Nogueira Eberlin pela colaboração na parte de espectrometria de massas.

Aos alunos de iniciação científica, Pedro Pôssa e Amanda Catharino, pela amizade e grande ajuda nesse trabalho.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa em organocatálise, Amanda, Danielle, Eloah, Isabella, Jaqueline, Pedro, Rodrigo e Vanessa e também aos alunos dos laboratórios de orgânica, Angelina, Bianca, Camila, Celso, Fábio Balbino, Fábio Fernandes, Wiliam, Larissa, Bruno, Tayrine, Karina, Juliana, pela amizade e ajuda dedicada a mim.

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

Aos meus familiares e amigos pelo apoio.

*“O coração do homem traça o seu caminho, mas o Senhor lhe dirige os passos.”*

(Pr 16.9)

## RESUMO

As azalactonas são basicamente aminoácidos protegidos que podem ser utilizados na síntese de produtos naturais ou sintéticos. Apesar de serem excelentes pró-nucleófilos, este esqueleto apresenta dois sítios eletrofílicos podendo se comportar como eletrófilo em reações com nucleófilos. Neste trabalho são descritas reações de abertura de azalactonas catalisadas por um ácido de Brønsted, o ácido canforssulfônico (ACS). Para esse fim, as azalactonas foram preparadas em duas etapas, sendo que a primeira consistiu na acilação dos aminoácidos com cloreto de benzoíla em meio alcalino levando aos precursores azalactônicos com até 75% de rendimento e subsequentemente uma reação de ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico, o EDC, conduzindo aos compostos desejados com rendimentos que variaram de 82-98%. As condições otimizadas para a reação de abertura de azalactonas consistiu no emprego de 10 mol % de ácido canforssulfônico como catalisador, diclorometano como solvente, sem agitação a temperatura ambiente. Avaliou-se o escopo para diversas azalactonas e também para diversos nucleófilos. Os rendimentos foram satisfatórios variando de 43-96%, onde mesmo utilizando substratos impedidos do ponto de vista estéreo, como é o caso do *tert*-butanol, conduziu ao produto de abertura com 57% de rendimento. Os produtos foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IV e EMAE. Após o preparo e caracterização, voltou-se a atenção para a compreensão do mecanismo de reação envolvido em reações de abertura de azalactonas por nucleófilos catalisadas por ACS. O estudo por ESI(+)-MS/MS evidenciou que o catalisador participa do ciclo catalítico protonando a azalactona em uma etapa anterior ao ataque do nucleófilo, contribuindo assim para diminuição da energia do sistema.

Palavras-chave: Azalactonas. Ácido de Brønsted. ESI(+)-MS/MS.

## ABSTRACT

Azlactones are basically protected amino acids which can be used in the synthesis of natural and synthetic products. Despite of being excellent pro-nucleophiles, their structures have two electrophilic sites which could be involved in reactions in the presence of nucleophiles. In this work, azlactone ring opening reactions catalyzed by a Brønsted acid, camphorsulfonic acid (CSA), are described. First we prepared azlactone rings in two steps, amidation using benzoyl chloride in basic conditions following by intramolecular cyclization using EDC. Azlactones were isolated with good to excellent yields (82-98%). The optimized reaction condition consists in the use of 10 mol% of camphorsulfonic acid as catalyst, dichloromethane as solvent, at room temperature without stirring. Next, the scope of various azlactones and nucleophiles were evaluated. Chemical yields were good to excellent, and even by using high sterically bulky substrates such as *tert*-butanol, leads to the product with a good yield (57%). All synthesized compounds were fully characterized by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR and HRMS. Finally, we turned our attention to understand the reaction mechanism. The study by ESI-MS revealed the catalyst participates in the catalytic cycle as a proton donor in a previous step to nucleophilic attack, thereby contributing for a decreased energy system.

Keywords: Azlactones. Brønsted acid. ESI(+)-MS/MS.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ativação de um substrato representativo por ácido de Lewis e ácido de Brønsted. ....	19
Figura 2 Ativação do eletrófilo por ácidos de Brønsted. ....	20
Figura 3 Estrutura básica de uma azalactona. ....	22
Figura 4 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 11. ....	28
Figura 5 Expansão da região entre 3,60 - 5,00 ppm do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 11. ....	28
Figura 6 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 11. ....	29
Figura 7 Espectro no infravermelho (KBr) do composto 11. ....	29
Figura 8 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 11. ....	30
Figura 9 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) do composto 1. ....	32
Figura 10 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz) do composto 1. ....	32
Figura 11 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 1. ....	33
Figura 12 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 6. ....	34
Figura 13 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 6. ....	35
Figura 14 Espectro no infravermelho (KBr) do composto 6. ....	35
Figura 15 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) para o composto 26. ....	39
Figura 16 Expansão da região entre 3,60 - 5,00 ppm do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 26. ....	40
Figura 17 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) para o composto 26. ....	40
Figura 18 Espectro no infravermelho (KBr) do composto 26. ....	41
Figura 19 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 26. ....	41
Figura 20 Figura 20 Hidrogênio proveniente do catalisador ou do nucleófilo. ....	46
Figura 21 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27. ....	46
Figura 22 Expansão da região entre 4,3 - 5,1 ppm do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 27. ....	47
Figura 23 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 28. ....	47
Figura 24 Expansão da região entre 4,2 - 5,4 ppm do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 28. ....	48
Figura 25 Espectro de ESI-MS para a reação de abertura do anel azalactônico. ....	49
Figura 26 Espectro MS/MS para o íon de m/z 211. ....	49
Figura 27 Espectro MS/MS para o íon de m/z 408. ....	49
Figura 28 Proposta do ciclo catalítico. ....	52
Figura 29 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) do composto 1. ....	70
Figura 30 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz) do composto 1. ....	70
Figura 31 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 1. ....	71
Figura 32 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) do composto 2. ....	71
Figura 33 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz) do composto 2. ....	72
Figura 34 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 2. ....	72
Figura 35 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz) do composto 3. ....	73
Figura 36 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz) do composto 3. ....	73
Figura 37 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 3. ....	74

Figura 38 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do composto 4. ....	74
Figura 39 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do composto 4. ....	75
Figura 40 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 4. ....	75
Figura 41 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do composto 5. ....	76
Figura 42 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMNSO- $d_6$ , 75 MHz) do composto 5. ....	76
Figura 43 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 5. ....	77
Figura 44 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 6. ....	78
Figura 45 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 6. ....	78
Figura 46 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 6. ....	79
Figura 47 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 7. ....	79
Figura 48 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 7. ....	80
Figura 49 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 7. ....	80
Figura 50 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 8. ....	81
Figura 51 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 8. ....	81
Figura 52 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 8. ....	82
Figura 53 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 9. ....	82
Figura 54 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 9. ....	83
Figura 55 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 9. ....	83
Figura 56 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 10. ....	84
Figura 57 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 10. ....	84
Figura 58 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 10. ....	85
Figura 59 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 11. ....	86
Figura 60 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 11. ....	86
Figura 61 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 11. ....	87
Figura 62 Espectro de massas de alta resolução (ESI-TOF) do composto 11. ....	87
Figura 63 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 12. ....	88
Figura 64 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 12. ....	89
Figura 65 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 12. ....	89
Figura 66 Espectro de massas de alta resolução (ESI-TOF) do composto 12. ....	90
Figura 67 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 13. ....	90
Figura 68 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 13. ....	91
Figura 69 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 13. ....	91
Figura 70 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 13. ....	92
Figura 71 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 14. ....	92
Figura 72 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 14. ....	93
Figura 73 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 14. ....	93
Figura 74 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 14. ....	94
Figura 75 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 15. ....	94
Figura 76 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 15. ....	95
Figura 77 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 15. ....	95
Figura 78 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 15. ....	96
Figura 79 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 16. ....	96
Figura 80 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 16. ....	97
Figura 81 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 16. ....	97

Figura 82 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 16.....	98
Figura 83 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 17.....	98
Figura 84 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 17.....	99
Figura 85 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 17. ....	99
Figura 86 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 17.....	100
Figura 87 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 18.....	100
Figura 88 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 18.....	101
Figura 89 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 18. ....	101
Figura 90 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 18.....	102
Figura 91 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 19.....	102
Figura 92 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 19.....	103
Figura 93 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 19. ....	103
Figura 94 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 19.....	104
Figura 95 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 20. ....	104
Figura 96 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 20.....	105
Figura 97 Espectro no infravermelho (KBr) do composto 20. ....	105
Figura 98 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 20.....	106
Figura 99 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 21.....	106
Figura 100 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 21.....	107
Figura 101 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 21. ....	107
Figura 102 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 21.....	108
Figura 103 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 22.....	108
Figura 104 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 22.....	109
Figura 105 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 22. ....	109
Figura 106 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 22.....	110
Figura 107 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 23.....	110
Figura 108 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 23.....	111
Figura 109 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 23. ....	111
Figura 110 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 23.....	112
Figura 111 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 24.....	112
Figura 112 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 24.....	113
Figura 113 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 24. ....	113
Figura 114 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 24.....	114
Figura 115 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 25.....	114
Figura 116 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 25.....	115
Figura 117 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 25. ....	115
Figura 118 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 25.....	116
Figura 119 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto 26.....	116
Figura 120 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto 26.....	117
Figura 121 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 26. ....	117
Figura 122 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 26.....	118
Figura 123 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 28. ....	118
Figura 124 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 27.....	119

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Reação aldol organocatalisada com aminoácido quiral. ....	17
Esquema 2	Reações aldólicas organocatalisadas pela ( <i>L</i> ) prolina. ....	18
Esquema 3	Reação de adição de Michael catalisada por ACS. ....	21
Esquema 4	Possíveis produtos esperados na reação entre azalactonas e nucleófilos. ....	22
Esquema 5	Resolução cinética dinâmica de azalactonas por alcóólise assimétrica. ....	23
Esquema 6	Abertura estereosseletiva de azalactonas na presença de alcoóis. ....	23
Esquema 7	Resolução cinética dinâmica de azalactonas organocatalisada. ....	24
Esquema 8	Proposta de trabalho para abertura quimiosseletiva de azalactonas. ....	25
Esquema 9	Reação de abertura da azalactona catalisada por ACS. ....	27
Esquema 10	Síntese da amida precursora da azalactona. ....	31
Esquema 11	Formação da azalactona. ....	33
Esquema 12	Abertura de azalactonas por alcoóis e aminas lipofílicas. ....	36
Esquema 13	Abertura de azalactona por outros nucleófilos. ....	37
Esquema 14	Proposta de transferência de próton na etapa IV da reação de MBH. ....	43
Esquema 15	Distinção entre a clivagem alquil e acil na hidrólise de ésteres. ....	45
Esquema 16	Abertura de azalactona por CD <sub>3</sub> OD e CH <sub>3</sub> OH. ....	45
Esquema 17	Experimentos para investigação do mecanismo de reação. ....	48
Esquema 18	Hipótese da primeira etapa de reação ocorre com a protonação da azalactona no átomo de nitrogênio. ....	50
Esquema 19	Hipótese da primeira etapa da reação ocorre com a protonação da azalactona no oxigênio da carbonila. ....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLO

(+/-)- ACS	ácido canforssulfônico
CDCl <sub>3</sub>	clorofórmio deuterado
d	duplete
dd	duplo duplete
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EMAR	espectrometria de massas em alta resolução
ESI-MS	espectrometria de massas com ionização por electrospray
ESI-MS (/MS)	espectrometria de massas com ionização por electrospray e sua versão Tandem
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
KBr	brometo de potássio
m	multiplete
MBH	reação de Morita-Baylis-Hillman
MHz	mega hertz
pKa	constante de acidez
ppm	partes por milhão
q	quarteto
qu	quinteto

RMN de $^{13}\text{C}$	espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de $^1\text{H}$	espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	simpleto
sext	sexteto
UV	ultravioleta

## SUMÁRIO

1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1. ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE.....	17
1.2. A CATÁLISE PELO ÁCIDO DE BRØNSTED .....	19
1.3. ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS.....	21
1.4. PRECEDENTES DE LITERATURA .....	22
1.5. HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO.....	24
2. <b>OBJETIVOS</b> .....	26
2.1. OBJETIVO GERAL .....	26
3. <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	27
3.1. REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO: INVESTIGAÇÃO INICIAL.....	27
3.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS AZALACTÔNICOS .....	30
3.3. BENZOILAÇÃO DE AMINOÁCIDOS: PRECURSORES AZALACTÔNICOS .....	31
3.4. CICLIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PREPARAÇÃO DE AZALACTONAS .....	33
3.5. REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO .....	36
4. <b>PROPOSTA DO CICLO CATALÍTICO DA REAÇÃO DE ABERTURA DE AZALACTONA POR NUCLEÓFILOS CATALISADA PELO (+/-)-ACS</b> .....	42
4.1 ESTUDO DE MECANISMOS DE REAÇÕES POR ESI-MS .....	42
4.2 ESPECTROSCOPIA DE RESSONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	44
4.3 MARCAÇÃO ISOTÓPICA .....	44
4.4 EXPERIMENTOS PARA ELUCIDAÇÃO DO MECANISMO DE REAÇÃO DE AZALACTONAS POR NUCLEÓFILOS CATALISADA POR ACS.....	45
5. <b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	53
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS .....	53
5.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PRECURSORES DAS AZALACTONAS .....	53
5.2.1. <b>Preparação dos aminoácidos benzoilados</b> .....	53
5.2.2. <b>Caracterização dos aminoácidos benzoilados</b> .....	54
5.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS.....	56
5.3.1. <b>Preparação das azalactonas</b> .....	56
5.3.2. <b>Caracterização das azalactonas</b> .....	56

5.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO .....	58
5.4.1. Preparação dos compostos de abertura .....	58
5.4.2. Caracterização dos compostos de abertura do anel azalactônico.....	58
6. CONCLUSÕES.....	65
REFERÊNCIAS .....	66
ANEXO A.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
ANEXO B .....	77
ANEXO C .....	85



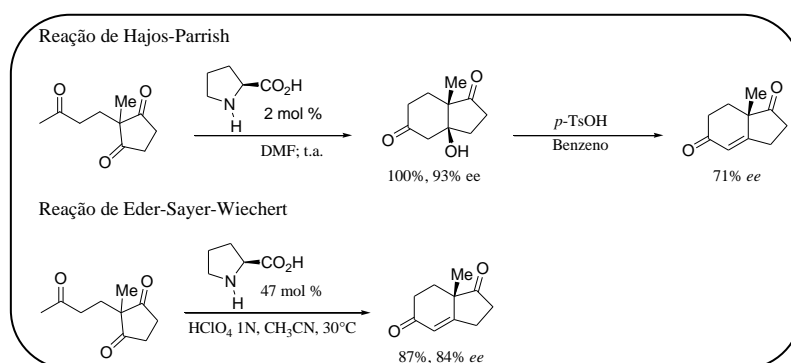
# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE

A organocatálise é um processo no qual moléculas orgânicas de baixo peso molecular são capazes de catalisar reações orgânicas sem necessitar da presença de metal (ÁVILA & AMARANTE, 2012; AMARANTE & COELHO, 2009; MACMILLAN, 2008).

No início dos anos 70 Hajos e Parrish e Eder, Sauer e Wiechert, em trabalhos independentes, descreveram uma reação de anelação de Robinson assimétrica da tricetona catalisada pela prolina levando a enona (Esquema 1). Estes trabalhos consistiram nos primeiros relatos onde o conceito de organocatálise foi empregado (HAJOS & PARRISH, 1974; EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R.,1971).

**Esquema 1** Reação aldol organocatalisada com aminoácido quiral.



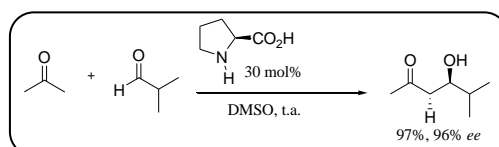
**Fonte:** Adaptado de Dias *et al.*, 2012

A busca por catalisadores que levem a níveis de seletividades comparados aos processos catalisados por enzimas tem movido a comunidade científica. Por exemplo, Barbas III e List (2000) relataram a utilização da (*S*)-prolina como catalisador para a reação aldólica assimétrica direta entre acetona e vários aldeídos. Essa proposta foi baseada, dentre outros estudos, nos trabalhos de Hajos e Parrish e Eder, Sauer e Wiechert e na atuação de aldolases no metabolismo de carboidratos, ambos os estudos envolvendo mecanismo enamina (LIST, B.; LERNER, R. A. & BARBAS III, C. F.,

2000; LIST, B., 2002; ALLEMANN, C.; GORDILLO, R.; CLEMENTE, F. R.; GHEONG, P. H. & HOUK, K. N., 2004; AMARANTE & COELHO, 2009).

A reação entre acetona e isobutiraldeído em presença de 30 mol % de prolina forneceu o respectivo aduto aldol em 97% de rendimento e com 96% de excesso enantiomérico (Esquema 2).

**Esquema 2** Reações aldólicas organocatalisadas pela (L) prolina.



**Fonte:** Adaptado de LIST, 2002

Nesse trabalho a prolina é comparada a uma “micro-aldolase” comportando-se como um catalisador bifuncional por fornecer o grupo amino como nucleófilo (Base tipo de Lewis) e um co-catalisador ácido-base na forma de um carboxilato (co-catalisador geral de Bronsted) que facilita cada passo do mecanismo, que por sua vez passa pela formação do imínio e da enamina (LIST, LERNER & BARBAS III, 2000).

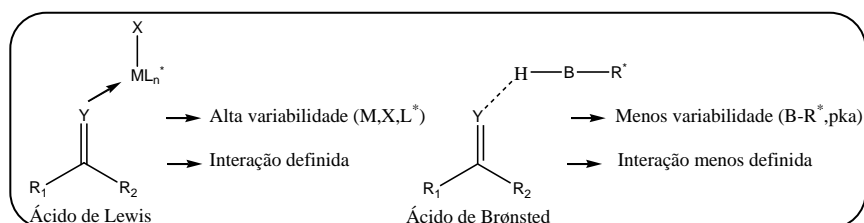
O interesse pela organocatálise deve-se a algumas vantagens, tais como a baixa toxicidade dos produtos químicos empregados, a baixa sensibilidade dos catalisadores à presença de oxigênio atmosférico, baixo custo da maioria dos catalisadores de origem natural ou sintética, além das condições de reação serem mais brandas, ocorrendo em muitos casos a temperatura ambiente (AMARANTE & COELHO, 2009).

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

## 1.2. A CATÁLISE PELO ÁCIDO DE BRØNSTED

Os ácidos de Lewis parecem ter várias vantagens sobre os ácidos de Brønsted, por serem mais ajustáveis, isto é, o ajuste do ambiente estéreo e eletrônico pode ser feito variando a identidade do metal e a estrutura do ligante. Já no caso dos ácidos de Brønsted esse ajuste é mais limitado, ou seja, as variações que podem ser feitas para melhorar a seletividade da reação ficam relacionadas apenas à habilidade de doação do hidrogênio e à estrutura dos ligantes (Figura 1) (TAYLOR & JACOBSEN, 2006). Além disso, as interações ácido/base de Lewis são consideravelmente mais fortes e mais direcionais que as ligações de hidrogênio.

**Figura 1** Ativação de um substrato representativo por ácido de Lewis e ácido de Brønsted.



**Fonte:** Adaptado de TAYLOR & JACOBSEN, 2006.

No entanto, a catálise mediada por ácidos de Brønsted apresenta algumas vantagens quando comparada à catálise por ácidos de Lewis. A maior parte dos ácidos de Brønsted apresenta menor custo, baixa toxicidade e geralmente são mais estáveis e menos sensíveis a fatores como ar e umidade. Ainda, o isolamento dos produtos das reações organocatalisadas é facilitado e estes não carregam traços de metais, o que é um fator muito importante na síntese de fármacos.

Vale ressaltar que reações catalisadas por ácidos de Brønsted corroboram com os princípios da química verde, visto que esta estratégia de catálise emprega catalisadores livres de metais, facilitando assim no processo de descarte e os catalisadores na maioria das vezes são seletivos reduzindo a geração de subprodutos. Além dos benefícios ambientais, a organocatálise causa também um impacto econômico, tendo em vista a questão de tratamento de resíduos.

Os ácidos de Brønsted incluindo ácidos fosfóricos quirais, amins quirais, derivados de alcalóides dentre outros têm sido empregados como catalisadores

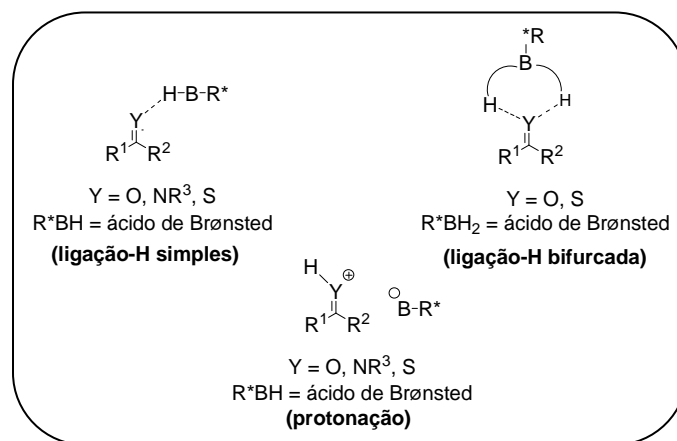
eficientes, apresentando bons resultados, tanto em rendimentos quanto em excessos enantioméricos e diastereosseletividade para uma variedade de transformações químicas (TERADA, TANAKA & SORIMACHI, 2009; AMARANTE & COELHO, 2009; DOCAMPO *et al*, 2012; PALACIO & CONNON, 2013).

Estes catalisadores podem ser divididos em duas categorias distintas. Na primeira, o catalisador ativa um substrato através da ligação de hidrogênio. Na segunda, o catalisador quiral provoca uma protonação enantiosseletiva de um substrato pró-quiral (KOZLOWSKI & WALSH, 2008).

Os ácidos de Brønsted podem acelerar reações orgânicas através de dois mecanismos fundamentais: na catalise ácida específica ocorre uma protonação reversível do eletrófilo em uma etapa de pré-equilíbrio, anterior ao ataque do nucleófilo, e na catalise ácida geral ocorre uma transferência de próton no estado de transição na etapa determinante da velocidade da reação (KOZLOWSKI & WALSH, 2008; URAGUCHI & TERADA, 2004).

A interação do catalisador ( $R^*BH$ ) com um eletrófilo (Figura 2), através de ligação de hidrogênio ou por uma protonação, diminui a densidade eletrônica dessa espécie, ativando-a para o ataque nucleofílico devido à diminuição da energia do LUMO.

**Figura 2** Ativação do eletrófilo por ácidos de Brønsted.



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

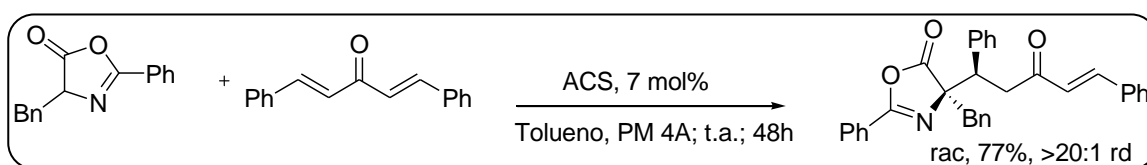
### 1.3. ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS

Nos últimos anos uma subárea da química orgânica tem se voltado para o desenvolvimento de reações catalíticas eficientes capazes de preparar aminoácidos biologicamente funcionais e pequenos peptídeos. Para tal finalidade, azalactonas são atraentes uma vez que podem reagir como aminoácidos protegidos e serem utilizadas na síntese de moléculas bioativas naturais ou sintéticas (PEREIRA *et al.*, 2014).

O esqueleto azalactônico (Figura 3) vem sendo explorado por diversos grupos de pesquisas devido à sua fácil preparação, versatilidade estrutural e por conter, no mínimo, um centro de quiralidade. As azalactonas são basicamente aminoácidos protegidos que são usados em síntese de produtos naturais. Elas são excelentes pró-nucleófilos e fornecem estruturas complexas depois da adição com eletrófilos.

Nosso grupo de pesquisa vem explorando o potencial de azalactonas como pró-nucleófilos na presença de aceptores de Michael (Esquema 3), usando uma abordagem organocatalítica (ÁVILA *et al.*, 2013). Neste exemplo, azalactonas foram empregadas na presença de dibenzilideno acetona (dba) e, pela primeira vez, foi reportada uma reação de dessimetrização de dba, catalisada por um ácido de Brønsted. Os adutos de Michael foram obtidos em bons rendimentos e completo controle da regioquímica e da diastereosseletividade (apenas produto de adição 1,4 e com > 20:1 rd).

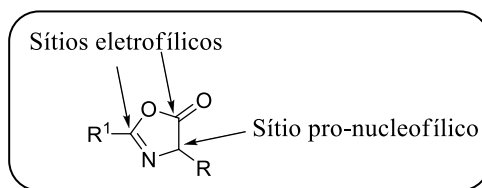
**Esquema 3** Reação de adição de Michael catalisada por ACS.



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

Devido ao interesse pelo heterociclo azalactônico somado aos recentes resultados obtidos em nosso grupo de pesquisas optou-se por investigar e explorar outras vertentes desse núcleo. Por exemplo, o núcleo azalactônico quando exposto a presença de nucleófilos passa a atuar como eletrófilo. Olhando a sua estrutura com mais cuidado, pode-se perceber a presença de dois sítios eletrofílicos, ainda pouco explorados na literatura.

**Figura 3** Estrutura básica de uma azalactona.



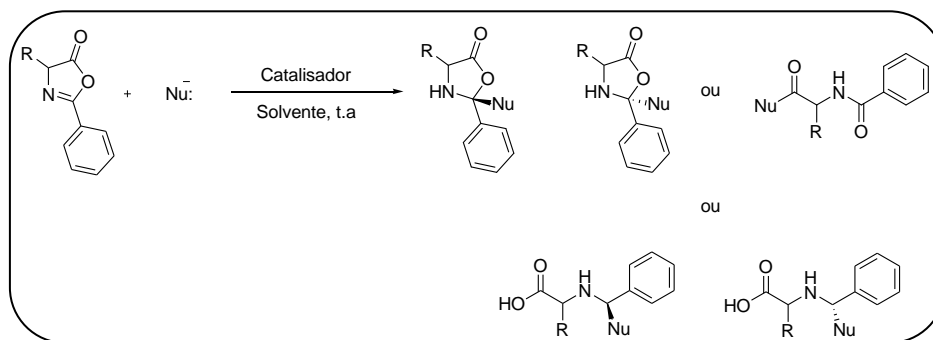
**Fonte:** Adaptado de PEREIRA *et al.*, 2014.

A seguir serão expostos dois precedentes de literatura que embasam esta proposta.

#### 1.4. PRECEDENTES DE LITERATURA

O carbono do grupo carbonila é conhecido por ser deficiente em elétrons, estando mais propenso ao ataque nucleofílico. Em azalactonas, como dito anteriormente, nota-se a presença de dois sítios eletrofílicos, que dependendo das condições de reação poderiam fornecer cinco produtos distintos na reação com nucleófilos (Esquema 4).

**Esquema 4** Possíveis produtos esperados na reação entre azalactonas e nucleófilos.



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

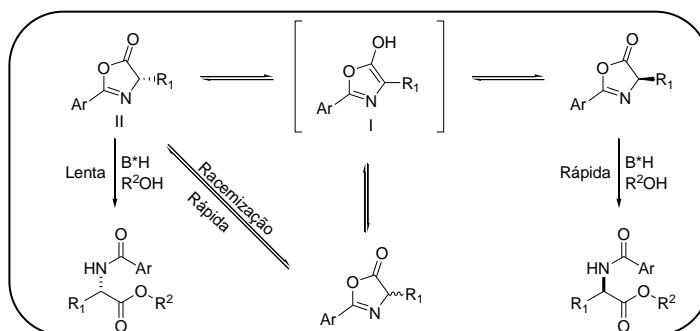
Por exemplo, Wang e colaboradores (2011) investigaram a resolução cinética dinâmica de C4-aryl-azalactonas na presença de alcoóis e empregando ácidos fosfóricos como catalisadores (WANG *et al.*, 2011).

Nesse processo, as azalactonas tautomerizam na espécie enol (Tipo 1, Esquema 5) para fazer as azalactonas opticamente puras sofrerem racemização na presença de

qualquer catalisador ácido ou base, tornando assim a resolução cinética dinâmica possível (WANG *et al.*, 2011).

Os enantiômeros se encontram em equilíbrio e à medida que a concentração do enantiômero mais reativo diminui, o equilíbrio é constantemente reajustado por meio da racemização do estereoisômero menos reativo (Tipo II, Esquema 5), levando ao aproveitamento eficiente do material de partida e conseqüentemente ao rendimento teórico do produto desejado de 100% (KOZLOWSKI & WALSH, 2008).

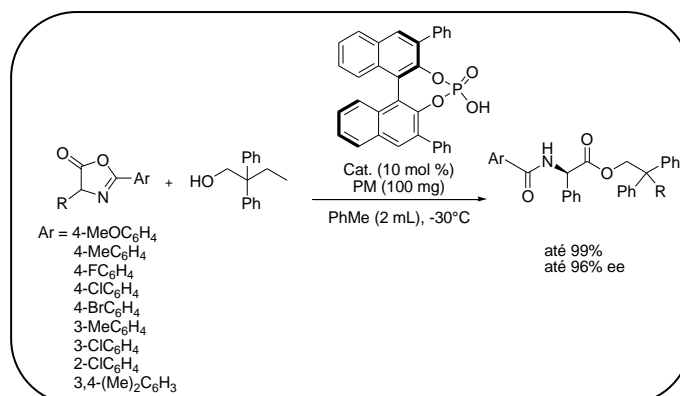
**Esquema 5** Resolução cinética dinâmica de azalactonas por alcóólise assimétrica



**Fonte:** Adaptado de WANG *et al.*, 2011

A reação proporcionou uma abordagem eficiente, excelentes rendimentos e excessos enantioméricos de até 96%, porém apenas para reações envolvendo derivados de aril-glicinas e alcoóis primários (Esquema 6). Reações com álcool secundário foram significativamente lentas (WANG *et al.*, 2011).

**Esquema 6** Abertura estereosseletiva de azalactonas na presença de alcoóis.

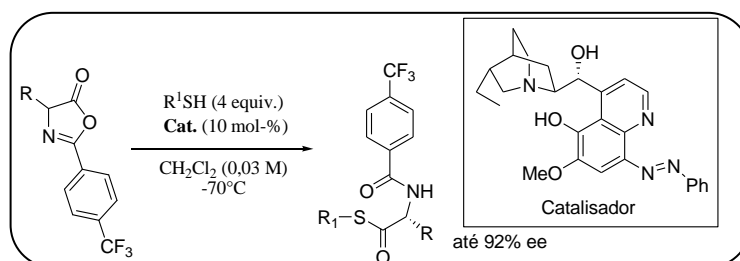


**Fonte:** Adaptado de WANG *et al.*, 2011

Em outro trabalho, Palacio e Connon (2013) reportaram pela primeira vez a resolução cinética dinâmica altamente enantiosseletiva de azalactonas por tiólise

(CONNON *et al.*, 2012; CONNON *et al.*, 2013). Para esta transformação, um catalisador derivado de cinchona foi empregado e os produtos foram obtidos em altos excessos enantioméricos (até 92% *ee*). Entretanto, os rendimentos foram de baixos a moderados (26 - 60%), isto devido à hidrólise rápida da azalactona promovida pelo catalisador (Esquema 7).

**Esquema 7** Resolução cinética dinâmica de azalactonas organocatalisada.



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

Com base nesses argumentos, o presente trabalho propõe a avaliação da capacidade eletrofílica do anel azalactônico frente a diversos nucleófilos, tendo como catalisador um ácido de Brønsted. Dentre os nucleófilos a serem testados se encontram os alcoóis e aminas secundários e terciários, visto que os estudos existentes apontam a dificuldade de reação desses substratos.

### 1.5. HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO

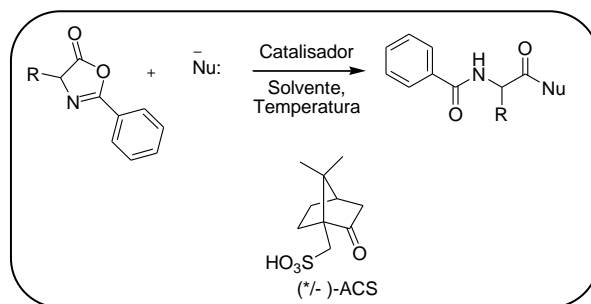
Diante da facilidade sintética das azalactonas e a importância do desenvolvimento de metodologias baseadas em reações catalisadas por moléculas orgânicas, decidimos utilizar as azalactonas como substratos em reações organocatalisadas pelo ácido canforssulfônico, (+/-)-ACS, na presença de diferentes nucleófilos, culminando na abertura do anel e formação dos respectivos produtos (Esquema 8).

Em uma primeira etapa, o enfoque foi à otimização das condições de reação para promover a reação de abertura da azalactona. Após, o foco se voltou para o uso de diferentes nucleófilos, como aminas e alcoóis, na tentativa de demonstrar a generalidade dessa reação. Variantes como solvente, temperatura e catalisador foram otimizadas, visando o melhor rendimento dessa transformação.



Vale ressaltar que o uso de ácidos de Brønsted para catalisar essa reação ainda é limitado na literatura, por isso, o desenvolvimento de uma reação mais geral para esse processo ainda é motivo de intensas pesquisas. Além disso, trata-se de um acoplamento com aplicação direta na síntese de peptídeos, de remarcada importância em processos biológicos.

**Esquema 8** Proposta de trabalho para abertura quimiosseletiva de azalactonas.



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

- O objetivo deste trabalho é desenvolver metodologias de organocatálise, utilizando o conceito de ácido de Brønsted, em reações de abertura de azalactonas por nucleófilos (Esquema 8).

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

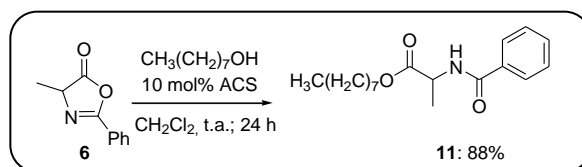
- Preparar as azalactonas que serão usadas em reações com nucleófilos.
- Avaliar a reatividade intrínseca dos sítios eletrofílicos de azalactonas, via catálise por ACS (ácido canforssulfônico).
- Investigar, através de espectrometria de massas com ionização por electrospray e sua versão tandem ESI-MS(/MS), o mecanismo de reação envolvido na reação de abertura do anel azalactônico.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO: INVESTIGAÇÃO INICIAL

Os estudos tiveram início pela reação entre azalactona **6** e octanol em presença de 10 mol% de ACS como catalisador. Para a nossa satisfação, o produto desejado **11** foi isolado em 88% de rendimento. Após a otimização das condições de reação, observou-se que a reação realizada em diclorometano como solvente e a temperatura ambiente, conduziram ao melhor rendimento (Esquema 9). Vale ressaltar que a reação não ocorreu sem o catalisador ACS.

**Esquema 9** Reação de abertura da azalactona catalisada por ACS.



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

A caracterização do produto de abertura da azalactona foi realizada pela análise de espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$ , no infravermelho (IV) e por espectrometria de massas em alta resolução (EMAR).

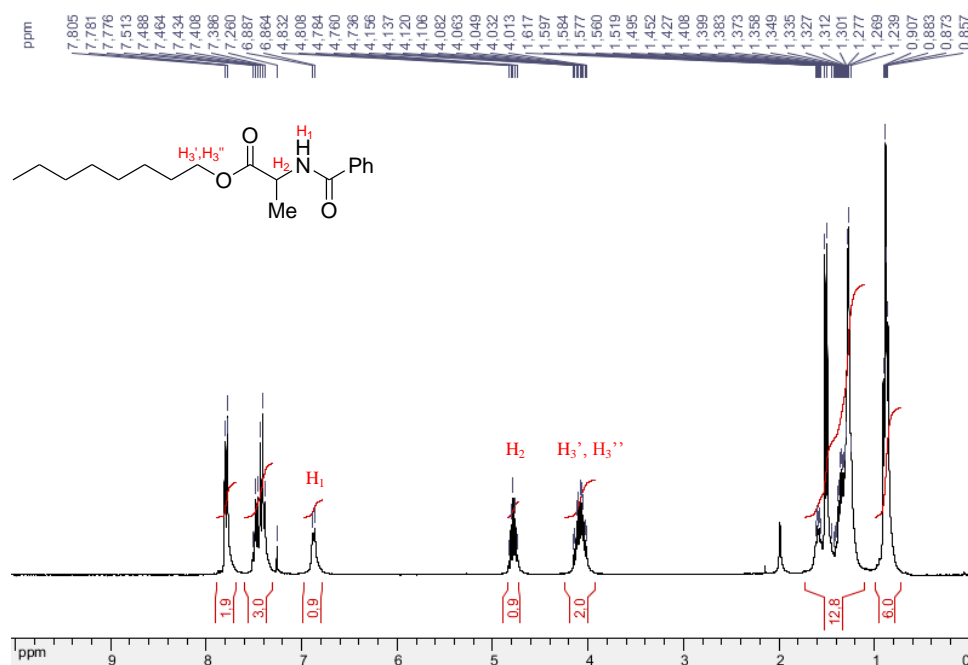
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 4), foi possível observar, além dos sinais característicos de hidrogênios aromáticos, um duplete em  $\delta$  6,88 ppm (1H,  $J = 6,9$  Hz) referente ao hidrogênio da amida. Observou-se igualmente um quinteto em  $\delta$  4,78 ppm (1H,  $J = 7,2$  Hz) referente ao hidrogênio metínico  $\alpha$  a carbonila. Em  $\delta$  4,16 – 4,01 ppm foi observado um multiplete referente aos hidrogênios diastereotópicos ligados ao oxigênio de éster, uma evidência mais concreta na caracterização do produto de abertura. Na região característica de hidrogênios alifáticos foi possível visualizar dois multipletos em  $\delta$  1,62 – 1,24 ppm (m, 12H) e  $\delta$  0,91 – 0,86 ppm (m, 6H).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 6) foi possível observar dois sinais característicos em  $\delta$  173,5 ppm e  $\delta$  166,9 ppm referentes as carbonilas de éster e amida, respectivamente, além dos sinais em  $\delta$  134,2, 131,8, 128,7 e 127,2 ppm referentes aos carbonos do anel aromático. Observou-se igualmente um sinal em  $\delta$  68,0 ppm referente

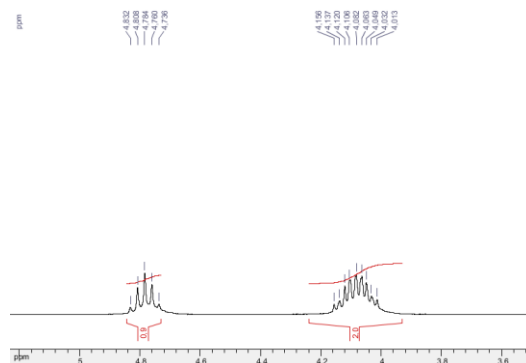
ao carbono ligado ao oxigênio (C-O) e o sinal em  $\delta$  48,7 ppm referente ao carbono  $\alpha$ -carbonila do éster.

No espectro de infravermelho (IV), como mostra a figura 7, verificou-se o aparecimento de banda de absorção em  $3321\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H, e absorções em  $2961, 2930, 2876, 2858\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos C-H de alifáticos. Observou-se igualmente bandas de absorção em  $1741$  e  $1644\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos característicos do grupo C=O de éster e amida, respectivamente, além de uma banda de absorção em  $1170\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-O.

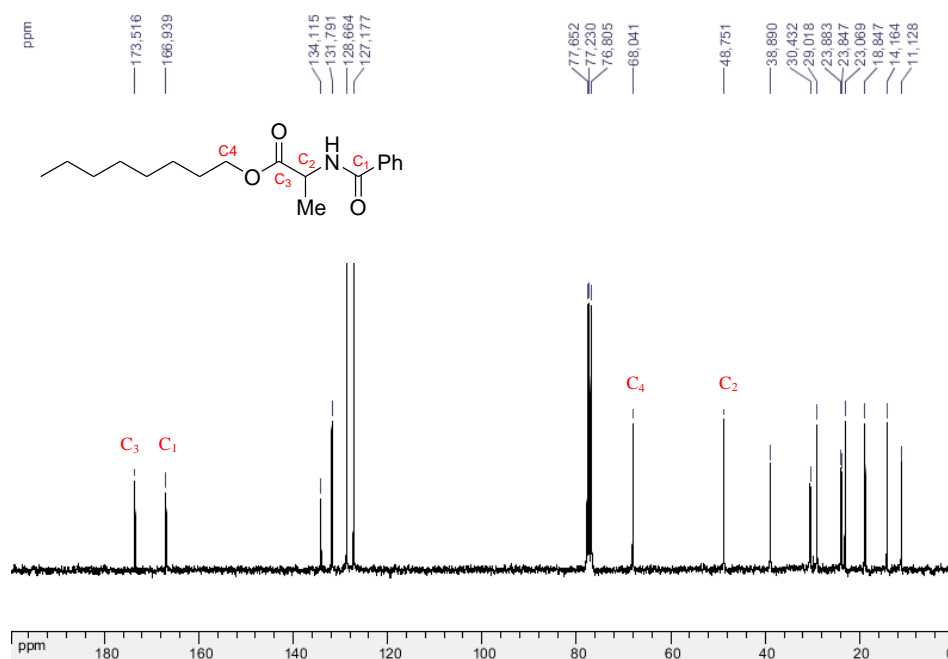
**Figura 4** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **11**.



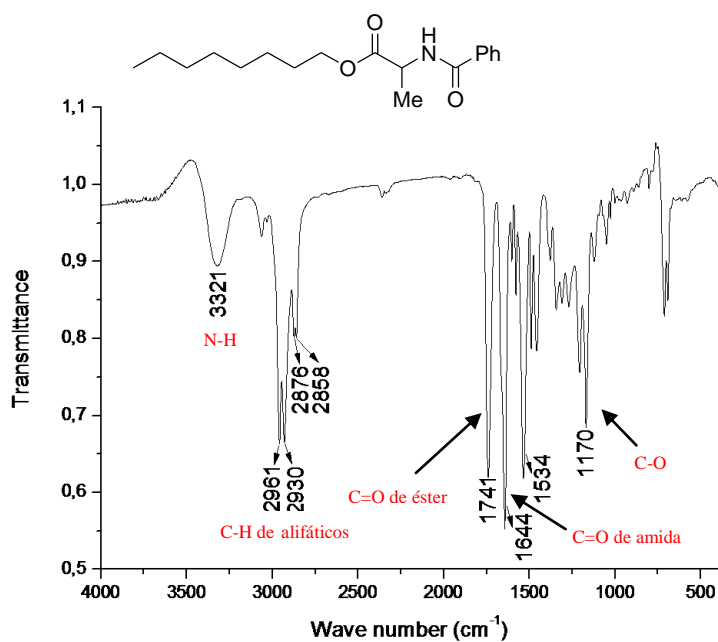
**Figura 5** Expansão da região entre 3,60 - 5,00 ppm do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  composto **11**.



**Figura 6** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **11**.

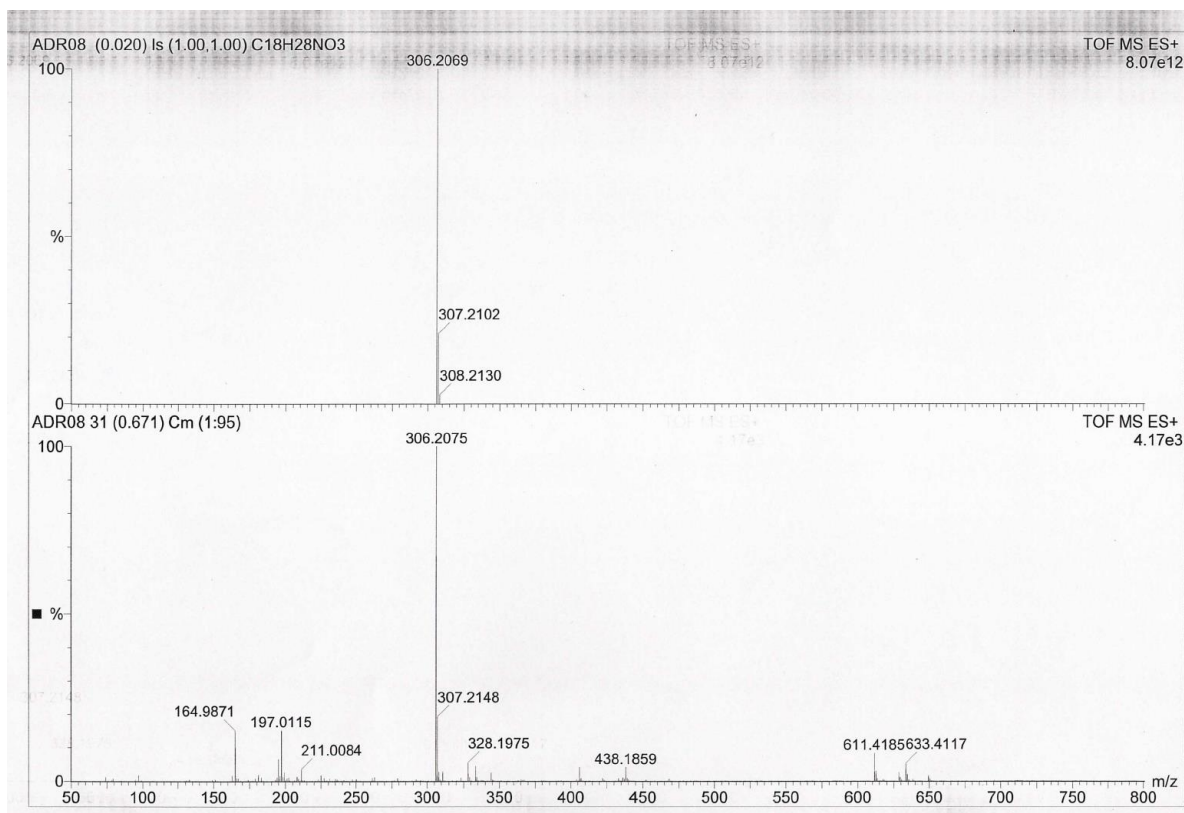


**Figura 7** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **11**.



No espectro de massas do composto **11** (Figura 8) observa-se um bom acordo entre a massa molar calculada e o valor encontrado. Valor calculado:  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3] + ([\text{M}+\text{H}]^+)$ :  $m/z$  306,2069, encontrado:  $m/z$  306,2075.

**Figura 8** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **11**.



Este primeiro resultado obtido nos motivou a busca por novos nucleófilos além de testes com diferentes azalactonas. Assim, neste momento, fez-se necessária a preparação dos materiais de partida, as diferentes azalactonas.

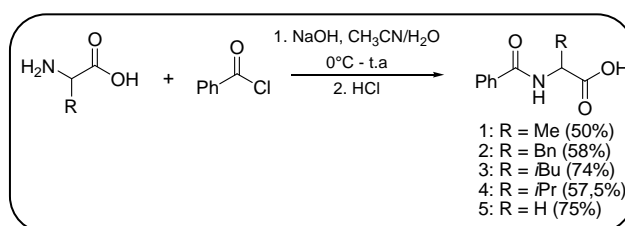
### 3.2. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS AZALACTÔNICOS

As azalactonas foram obtidas através de duas etapas. A primeira consistiu na acilação de aminoácidos com cloreto de benzoíla em meio alcalino (MELHADO *et al.*, 2011). Os aminoácidos estão na forma de racemato, todos eles disponíveis comercialmente. Em uma etapa posterior (p.33), uma ciclização intramolecular mediada por um ativador de ácido carboxílico foi realizada na obtenção das azalactonas.

### 3.3. BENZOILAÇÃO DE AMINOÁCIDOS: PRECURSORES AZALACTÔNICOS

A preparação de 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 (MELHADO *et al*, 2011). Os aminoácidos benzoilados foram obtidos em bons rendimentos (50-75%), após neutralização com HCl e recristalização do sólido obtido em uma mistura de etanol/água (Esquema 10).

**Esquema 10** Síntese da amida precursora da azalactona.



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

A caracterização das amidas foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H, de RMN de <sup>13</sup>C e no infravermelho (IV).

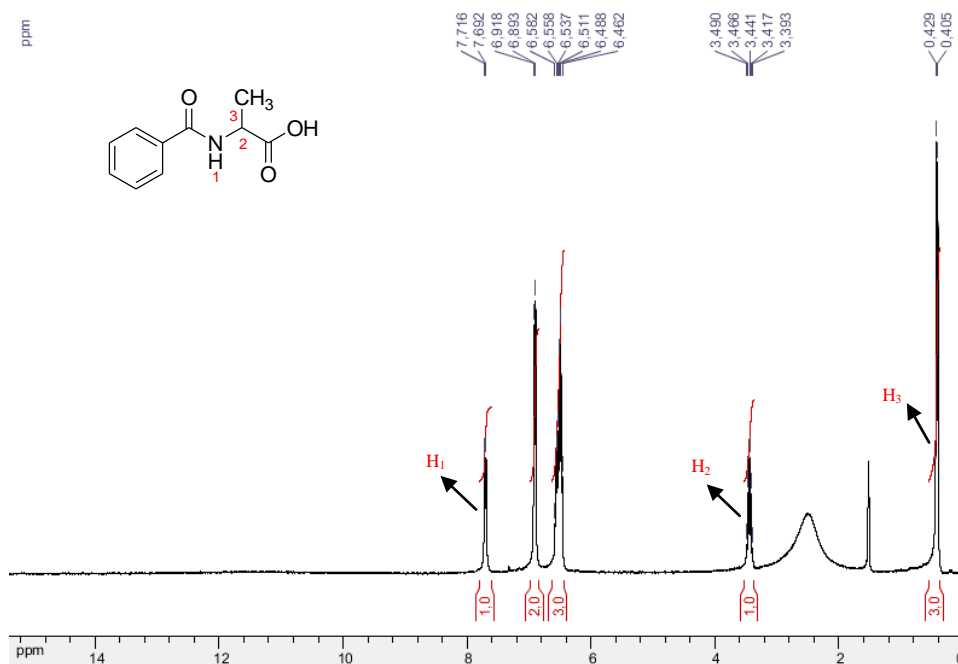
Devido à semelhança estrutural entre os compostos, discutiremos em cada etapa apenas a caracterização para um derivado. A título de exemplificação, será discutida a caracterização do aminoácido benzoilado **1**.

Pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 9) observou-se, além dos sinais na região de aromáticos, um duplete centrado em  $\delta$  7,70 ppm (1H,  $J = 7,2$  Hz) referente ao hidrogênio de N-H, um quinteto centrado em  $\delta$  3,44 ppm (1H,  $J = 7,2$  Hz) referente ao hidrogênio C-H e na região de alifáticos verificou-se a presença de um duplete centrado em  $\delta$  0,42 ppm (3H,  $J = 7,2$  Hz) referente aos hidrogênios metílicos.

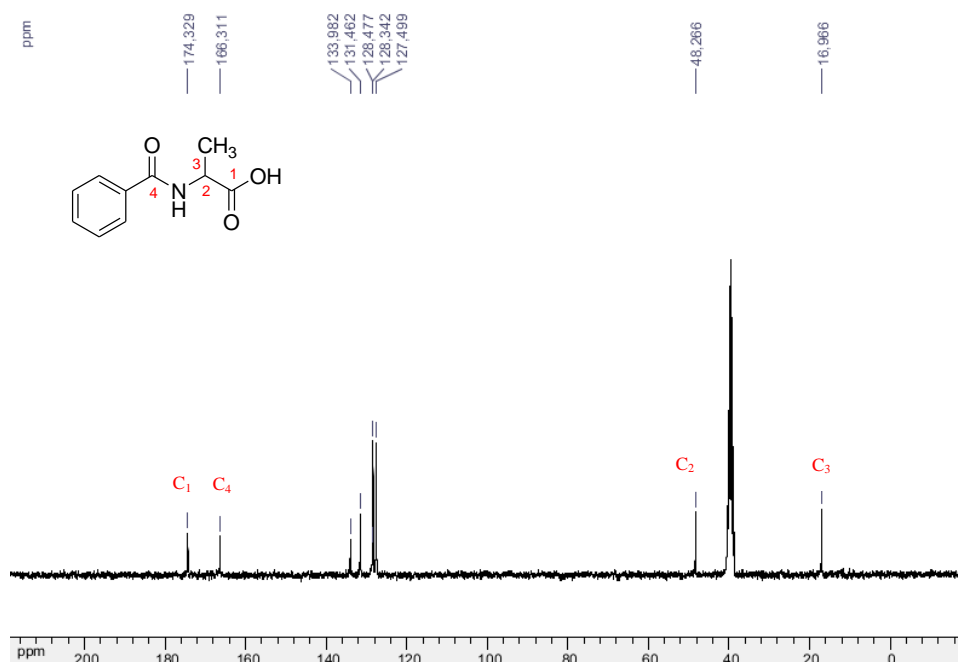
Analisando o espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 10) é possível observar, além de sinais na região de aromáticos entre  $\delta$  133,9 - 127,5 ppm, o aparecimento de sinais referentes as carbonilas de ácido e amida em  $\delta$  174,3 e  $\delta$  166,3 ppm, respectivamente. Em  $\delta$  48,3 ppm tem-se um sinal referente ao carbono de C-H e em  $\delta$  16,9 ppm um sinal referente ao carbono da metila.

No espectro na região do infravermelho (IV) (figura 11) verificou-se uma banda de absorção em  $3357\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H característico de amida secundária; uma banda de absorção em  $2906\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento O-H, característico de hidroxila de ácidos carboxílicos e bandas de absorção em  $1733\text{ cm}^{-1}$  e  $1628\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos dos grupos C=O do ácido e de amida.

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

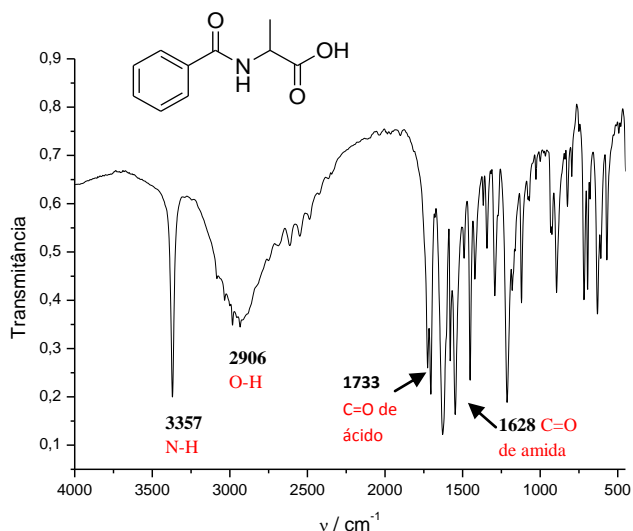


**Figura 10** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do composto **1**.





**Figura 11** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **1**.

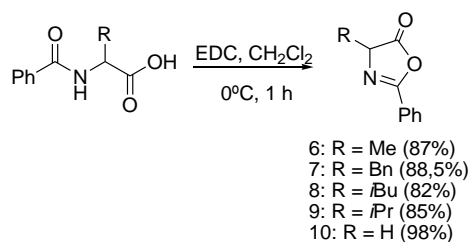


### 3.4. CICLIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PREPARAÇÃO DE AZALACTONAS

De posse dos 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 de **6-10** foram obtidas em bons rendimentos, como sólidos, após sucessivas lavagens da fase orgânica com água gelada e posterior evaporação da mesma (Esquema 11).

Importante mencionar que, por esta estratégia, os anéis azalactônicos foram preparados em duas etapas a partir dos respectivos aminoácidos, sem a necessidade de qualquer purificação por cromatografia em coluna.

**Esquema 11** Formação da azalactona.



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

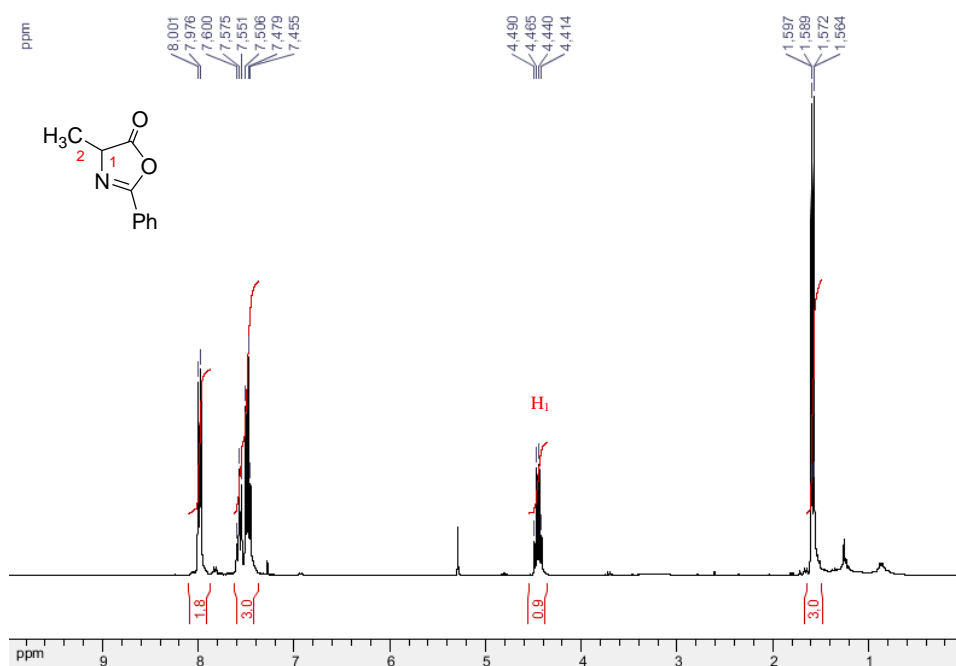
A caracterização das azalactonas foi realizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Devido à semelhança estrutural entre os compostos, discutiremos a título de exemplificação a caracterização da azalactona **6**.

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 12), além dos demais sinais, uma evidência para a formação da azalactona pode ser atribuída à ausência do sinal, no RMN de  $^1\text{H}$ , referente ao hidrogênio do grupo N-H, presente no seu precursor. Observou-se um quarteto em  $\delta 4,45$  ppm (q, 1H,  $J = 7,5$  Hz) referente ao hidrogênio de CH e um duplete em  $\delta 1,58$  ppm (3H,  $J = 7,5$  Hz) referente aos hidrogênios alifáticos.

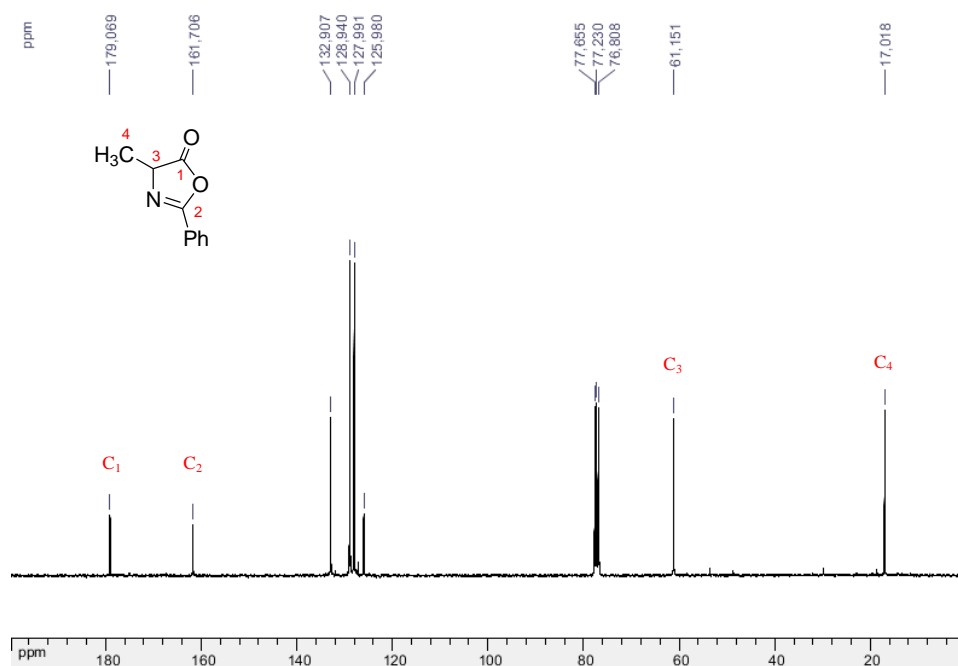
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 13), além dos demais sinais, observou-se um sinal em  $\delta 179$  ppm referente ao carbono carbonílico; um sinal em  $\delta 161,7$  ppm referente ao carbono de C=N; em  $\delta 61,1$  ppm tem-se um sinal referente ao carbono de CH e em  $\delta 16,9$  ppm o sinal correspondente ao carbono do grupo metila.

No espectro na região do infravermelho (Figura 14), verificou-se, em comparação com o material de partida, o desaparecimento da banda de absorção em  $3357\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H da amida; observou-se uma banda de absorção em  $3064$  e  $2982\text{ cm}^{-1}$  referentes à vibração C-H aromático e alifático, respectivamente; uma banda de absorção em  $1810\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=O característico de lactona e uma banda de absorção em  $1654\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo C=N.

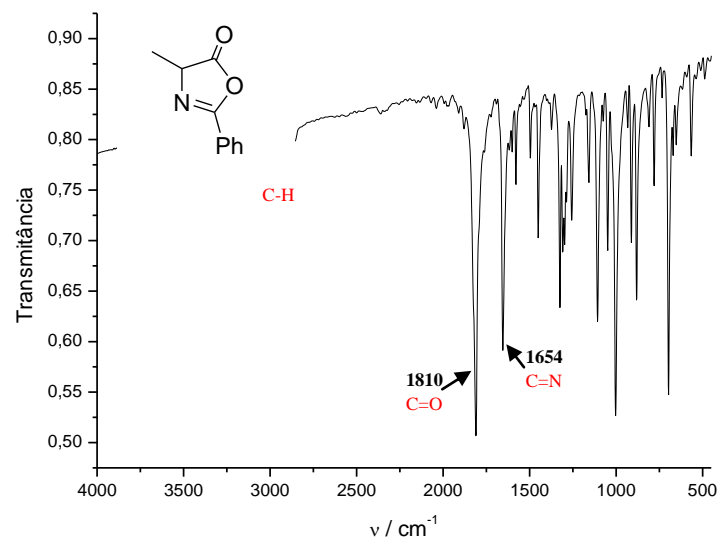
**Figura 12** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **6**.



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



**Figura 14** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **6**.



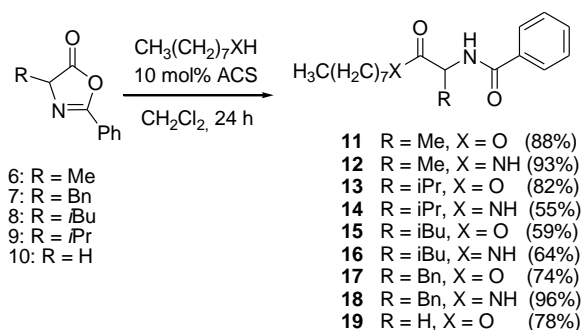
### 3.5. REAÇÃO DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO

Sintetizados os materiais de partida, seguiu-se então com a reação “chave” do projeto, que é a condensação de azalactonas com diversos nucleófilos, na presença do catalisador (+/-)-ACS (Esquemas 12 e 13).

Iniciou-se o escopo da metodologia utilizando as condições de reação otimizadas, 10 mol% de ACS e diclorometano como solvente a temperatura ambiente, sem agitação.

Em um primeiro momento, avaliou-se o escopo da reação para diversas azalactonas. Como visto no esquema 12 empregaram-se desde azalactonas mais simples, como é o caso da azalactona derivada do aminoácido glicina **10**, até azalactonas impedidas do ponto de vista estereo, por exemplo, azalactonas derivadas dos aminoácidos valina e leucina. Por exemplo, a reação envolvendo as azalactonas **8** e **9** conduziram aos respectivos produtos de abertura **17** e **12** em bons rendimentos 64 e 82%, respectivamente. Vale ressaltar que nesta etapa do trabalho utilizamos octanol e octilamina como nucleófilos, ambos contem uma cadeia lipofílica apolar, substratos ainda não reportados em reações envolvendo azalactonas.

**Esquema 12** Abertura de azalactonas por alcoóis e amins lipofílicas.



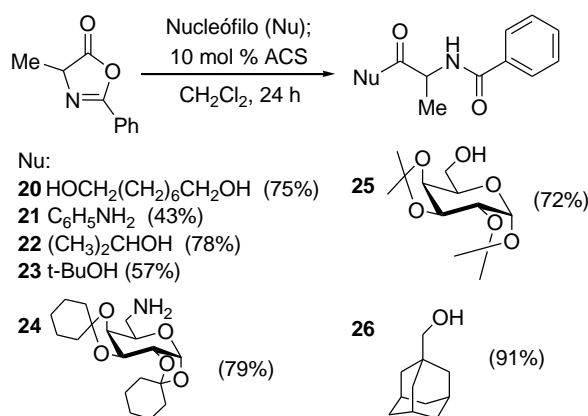
**Fonte:** Adaptado de PEREIRA *et al.*, 2014.

Diante do sucesso obtido com as diversas azalactonas, avaliou-se, agora, o escopo com relação aos diferentes nucleófilos. Como visto no esquema 13, diversos nucleófilos puderam ser adotados: alcoóis primários, secundário e terciário, além de amins, contendo substituinte aromático ou alifático. Por exemplo, ao reagir com isopropanol, álcool secundário, o produto final **22** foi obtido em alto rendimento (78%).

Surpreendentemente até o *tert*-butanol, um álcool terciário, conduziu ao produto final desejado **23** com 57% de rendimento.

Derivados de açúcares quirais também foram utilizados neste trabalho. Os produtos de abertura do anel azalactônico foram obtidos em bons rendimentos, porém nenhuma diastereosseletividade foi observada. Até o presente momento derivados de tióis ainda não puderam ser preparados, via esta condição de reação.

**Esquema 13** Abertura de azalactona por outros nucleófilos.



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

Como proposto nesse trabalho, à reação entre azalactonas e nucleófilos catalisada pelo ACS ocorreu com o ataque nucleofílico na carbonila com consequente abertura do anel. Este resultado está em acordo com o "Princípio de Ácidos e Bases Duros e Moles - ABDM", que diz que uma base dura interage melhor com um ácido duro e bases moles interagem melhor com ácidos moles. Alcoóis e aminas são nucleófilos duros e por isso interagem melhor com a carbonila. Isso corrobora com o fato de que o carbono da carbonila em comparação com o carbono tipo imina é mais duro visto que o oxigênio é mais eletronegativo.

No caso dos derivados de carboidratos quirais, como mencionado, nenhuma diastereosseletividade foi observada. É sabido que o catalisador ideal para essa reação deve ser capaz de catalisar o equilíbrio da epimerização da azalactona com uma eficiência que assegure que a racemização ocorra em uma velocidade consideravelmente mais rápida do que a adição do álcool no enantiômero não preferencial (Esquema 5, p.23) (PALACIO & CONNON, 2013). Muito provavelmente,

neste caso, a quiralidade do açúcar não resolveu o centro estereogênico da azalactona devido à velocidade do ataque nucleofílico.

Vale ressaltar cinco características importantes dessa reação:

- Reação livre de metal;
- Reação realizada a temperatura ambiente e sem agitação;
- Apenas 12 horas de reação é o suficiente para conduzir aos produtos desejados;
- A reação é limpa, o que facilita a purificação do produto.
- O catalisador é solúvel em solução levemente alcalina e pode ser removido por extração aquosa.

Neste trabalho demonstramos a generalidade dessa reação para diversos substratos. Essa foi a primeira vez que o ácido canforssulfônico foi empregado como catalisador em reações de abertura de azalactonas.

Todos os produtos finais foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros na região do infravermelho, de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e por espectrometria de massas em alta resolução. A título de exemplificação discutiremos apenas a caracterização do produto de abertura **26**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 15) foi possível observar, além dos sinais característicos de hidrogênios aromáticos, um duplete centrado em  $\delta$  6,95 ppm (1H,  $J = 7,2$  Hz) referente ao hidrogênio da amida. Observou-se igualmente um quinteto em  $\delta$  4,80 ppm (1H,  $J = 7,2$  Hz) referente ao hidrogênio  $\alpha$  a carbonila. Em  $\delta$  3,82 - 3,63 ppm foi observados um multiplete referente aos hidrogênios diastereotópicos ligados ao oxigênio de éster. Na região de alifáticos foi possível visualizar três multipletos em  $\delta$  2,01 – 1,96 ppm (m, 3H),  $\delta$  1,73 – 1,47 ppm (m, 14H) e  $\delta$  1,25 – 1,17 ppm (m, 1H).

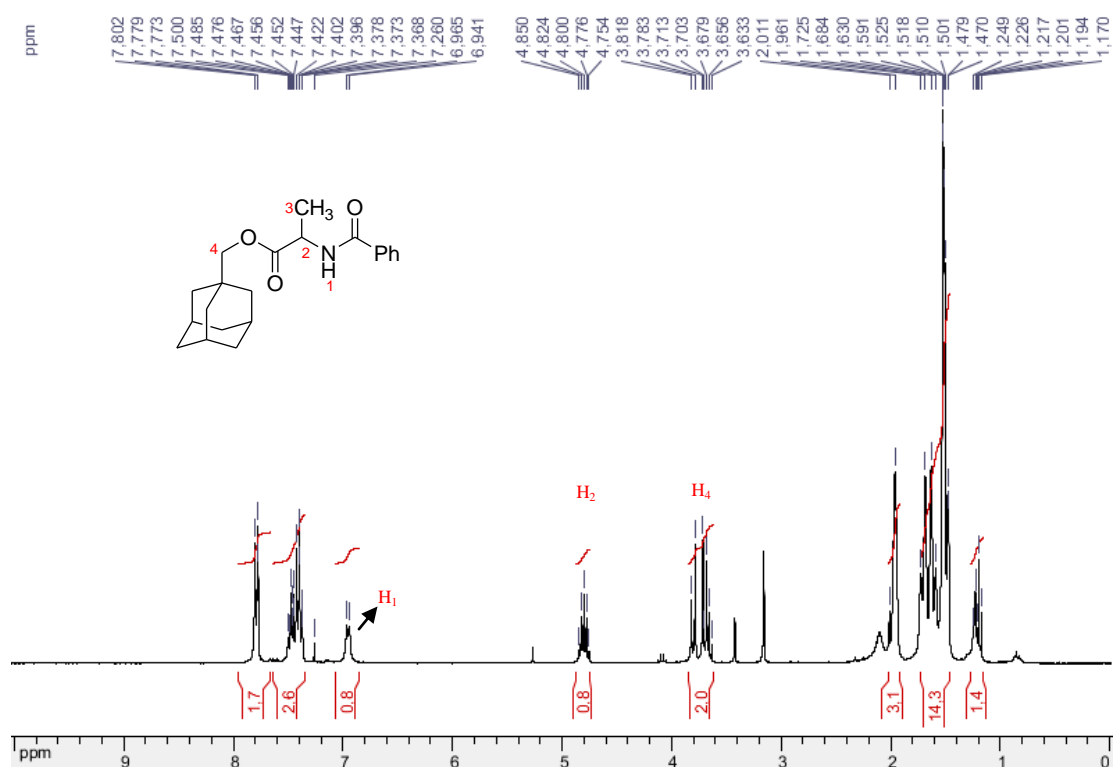
Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 17) observou-se dois sinais característicos em  $\delta$  173,5 ppm e 167,0 ppm referentes as carbonilas de éster e amida, respectivamente, além dos sinais em  $\delta$  134,2, 131,8, 128,7 e 127,2 ppm referentes aos carbonos do anel aromático. Observou-se igualmente o sinal em  $\delta$  75,1 ppm referente ao

carbono ligado ao oxigênio (C-O) e o sinal em  $\delta$  48,8 ppm referente ao carbono  $\alpha$  a carbonila do éster. Em  $\delta$  39,3, 37,0, 33,5 e 28,1 ppm têm-se os carbonos da parte cíclica do composto além do carbono metílico em  $\delta$  18,9 ppm.

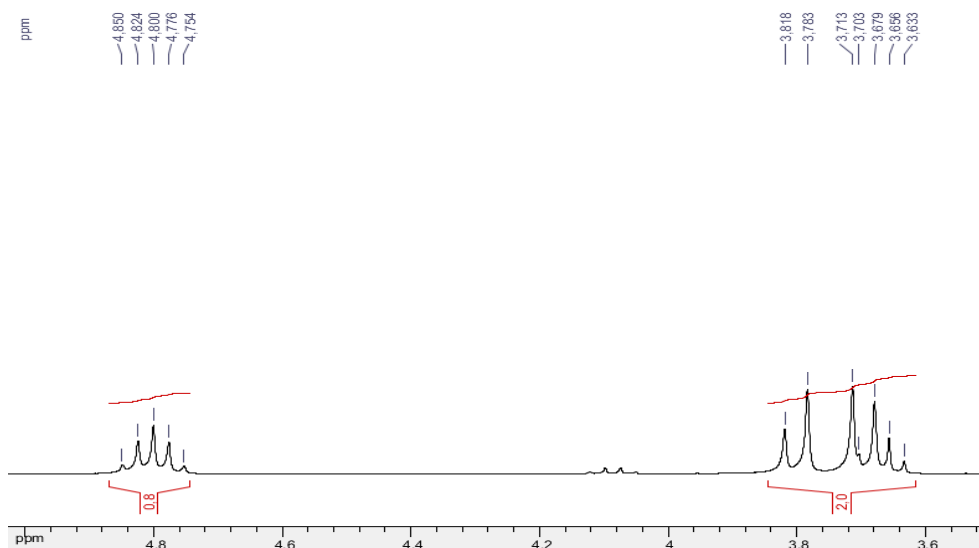
No espectro de infravermelho (Figura 18) verificou-se o aparecimento de banda de absorção em  $3321\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H, e absorções em 2906 e 2847 referentes aos estiramentos C-H de alifáticos. Observou-se igualmente bandas de absorção em  $1743$  e  $1635\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos característicos do grupo (C=O) de éster e amida, respectivamente, além de uma banda de absorção em  $1168\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-O.

No espectro de massas do composto **26** (Figura 19) observa-se um bom acordo entre a massa molar calculada e o valor encontrado. Valor calculado:  $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3] + ([\text{M}+\text{H}]^+)$ :  $m/z$  342,2069, encontrado:  $m/z$  342,2091.

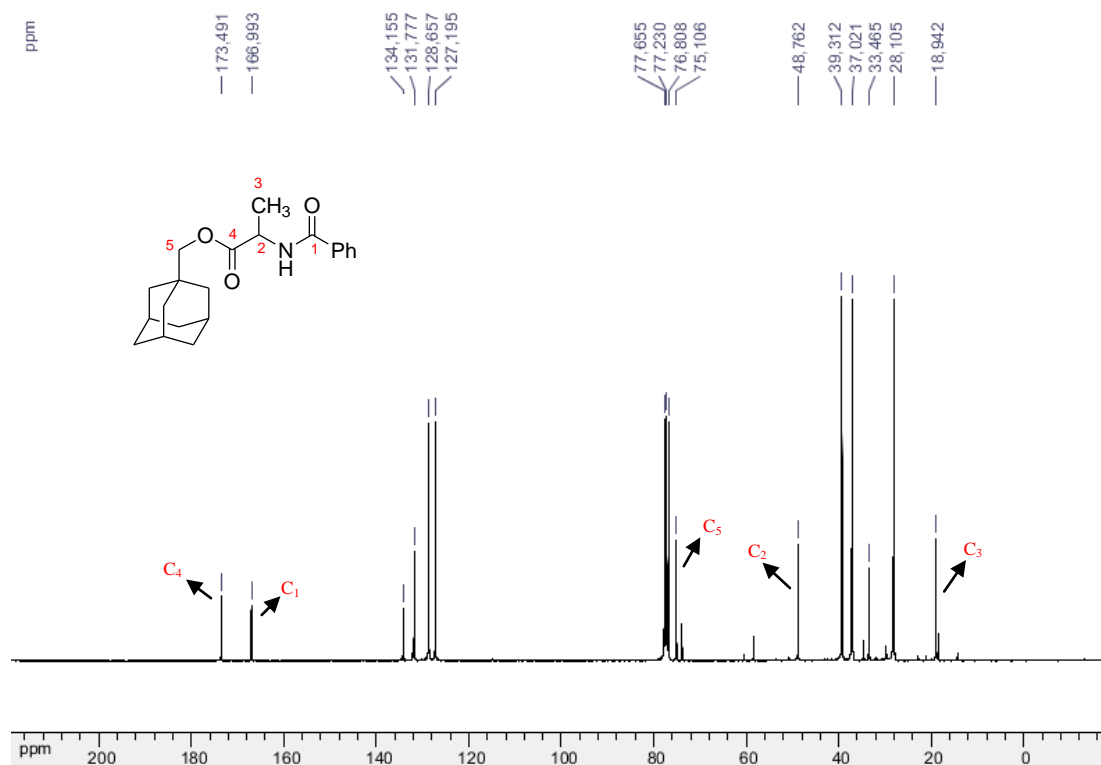
**Figura 15** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) para o composto **26**.



**Figura 16** Expansão da região entre 3,60 - 5,00 ppm do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **26**.

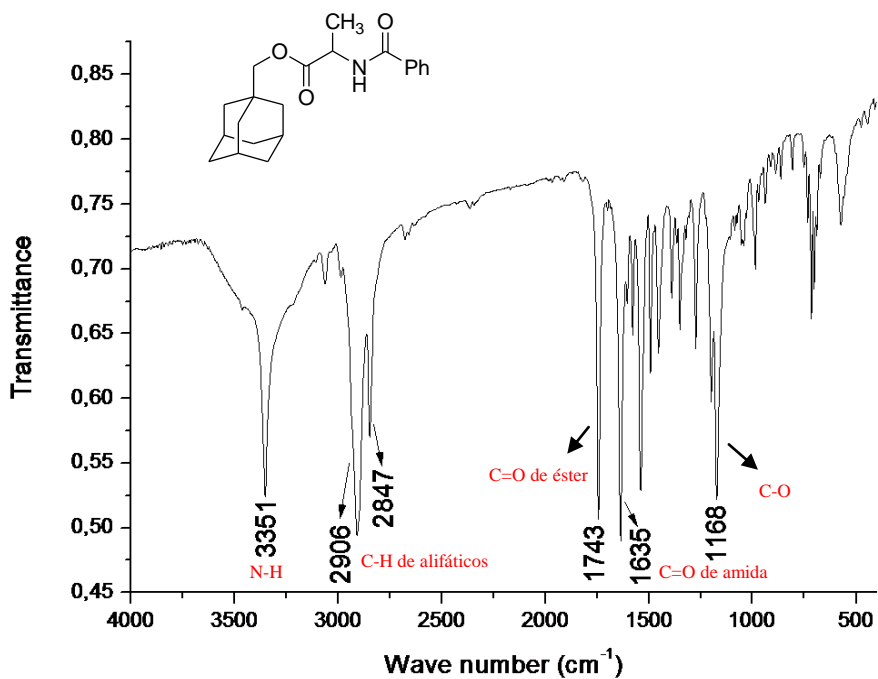


**Figura 17** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) para o composto **26**.

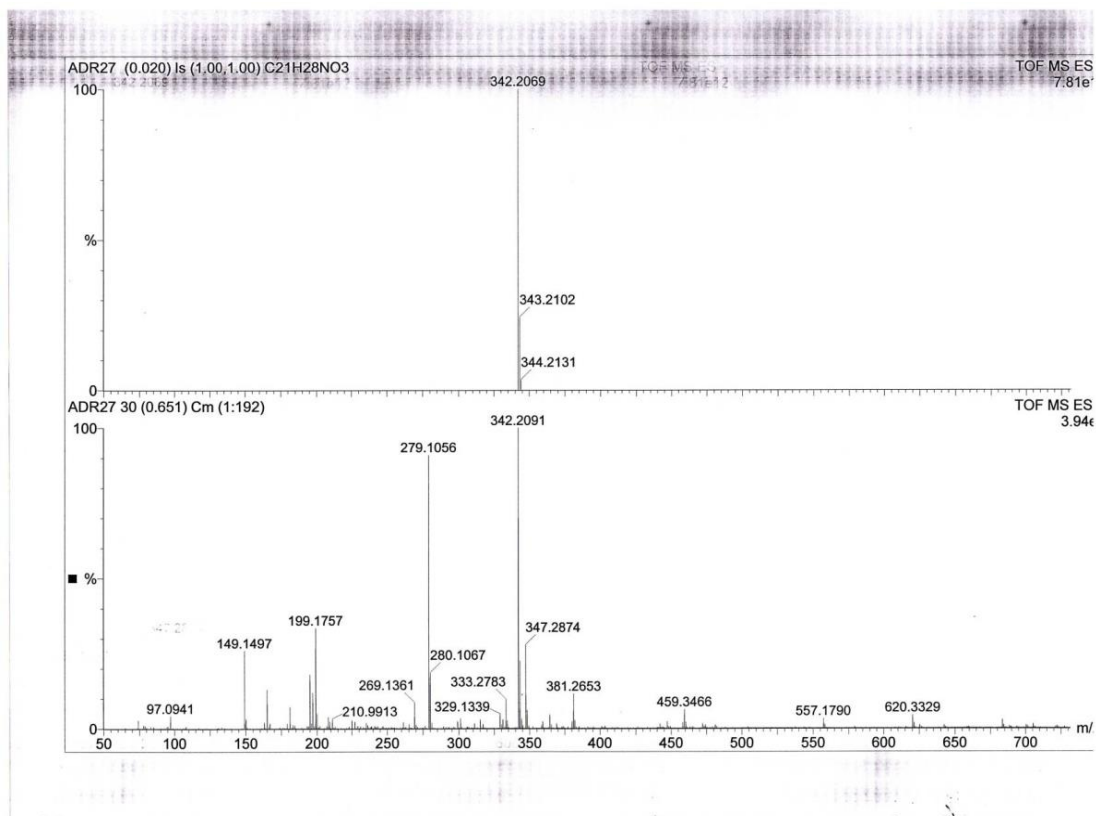




**Figura 18** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **26**.



**Figura 19** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **26**.



#### 4. PROPOSTA DO CICLO CATALÍTICO DA REAÇÃO DE ABERTURA DE AZALACTONA POR NUCLEÓFILOS CATALISADA PELO (+/-)-ACS

Após os produtos devidamente caracterizados voltamos nossa atenção para o estudo mecanístico dessa reação. O interesse é investigar a participação do ACS na reação chave do projeto, visto que esta não ocorre na ausência do catalisador.

As técnicas utilizadas para esse fim foram ESI-MS e RMN de  $^1\text{H}$  aliadas à marcação isotópica.

##### 4.1 ESTUDO DE MECANISMOS DE REAÇÕES POR ESI-MS

Recentemente, ESI-MS tem sido incorporada ao conjunto das técnicas mais importantes para estudos mecanísticos de reações orgânicas e inorgânicas. Devido a sua capacidade de transferir espécies iônicas em solução para a fase gasosa de forma suave provocando pouca fragmentação dos analitos estudados, ESI-MS e sua versão tandem ESI-MS/MS possibilitam a detecção e caracterização *on-line* de intermediários reacionais ou mesmo o monitoramento da formação de produtos (GROSS, 2004; DE SOUZA *et al.*, 2009). Isto tem viabilizado a obtenção de informações detalhadas sobre o mecanismo de várias reações (AMARANTE *et al.*, 2009).

Dentre as vantagens de ESI-MS incluem alta sensibilidade e seletividade, facilidade de uso e consumo reduzido de amostra. Uma ampla variedade de substâncias pode ser analisada, incluindo proteínas, ácidos nucleicos e mesmo complexos metálicos. (GROSS, 2004).

O processo electrospray pode ser descrito com relativa simplicidade. Uma solução contendo o analito é passada por um capilar onde é aplicada uma tensão. O fluxo que passa pelo capilar atinge uma região denominada cone de Taylor onde sofre uma diferença de pressão liberando gotículas da ponta do capilar. Estas gotas passam por um processo de dessolvatação que leva a um aumento de densidade de carga na gota culminando no rompimento da tensão superficial com formação dos íons do analito (PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R., 2009; GROSS, 2004).

Após o íon de interesse ser formado no espectrômetro de massas, pode-se selecionar o mesmo dentro do analisador de massas e aplicar uma energia para que esse íon se fragmente. Esse processo é conhecido como dissociação induzida por colisão (CID), sendo utilizado em sistemas de espectrometria de massas sequencial (MS/MS) e desempenha um importante papel na determinação estrutural de íons e análises de misturas complexas.

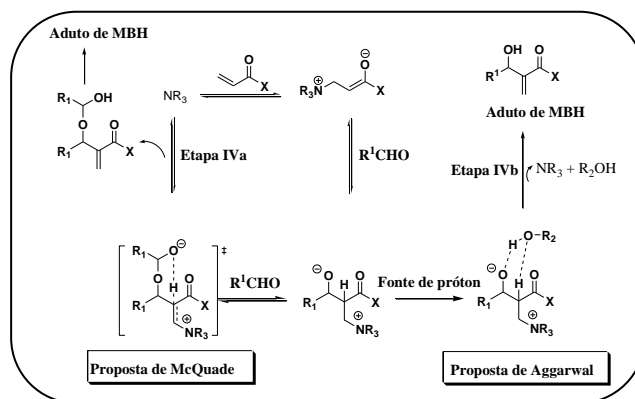
Existem vários trabalhos onde a técnica ESI-MS foi empregada para a elucidação de mecanismos de reação. A seguir será exposto um precedente da literatura que irá embasar essa proposta.

Amarante e colaboradores (2009) baseados em estudos teóricos e cinéticos realizados por McQuade *et al.* e Aggarwal *et al.* sobre a dualidade do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman, empregaram a técnica ESI-MS para interceptar e caracterizar intermediários reacionais previstos para essa reação. O mecanismo envolve uma sequencia de etapas, porém, neste caso, o objetivo central foi avaliar a etapa lenta do processo, a etapa IV, de transferência de próton (Esquema 14).

Assim, de acordo com os estudos de Aggarwal, a etapa IV (Esquema 14) pode proceder via dois caminhos:

- Na ausência de uma fonte de próton, a transferência de próton pode ser assistida por uma segunda molécula de aldeído, como proposto por McQuade.
- Na presença de uma fonte de próton, como por exemplo, um álcool, a transferência de próton procede via intermediário ou espécie similar.

**Esquema 14** Proposta de transferência de próton na etapa IV da reação de MBH.



**Fonte:** Adaptada de AMARANTE *et al.*, 2009.

Neste trabalho, intermediários chaves do mecanismo de MBH puderam ser interceptados e devidamente caracterizados em fase gasosa e, ainda, consistiu na primeira evidência estrutural para os intermediários dessa reação.

Diante do exposto, julgamos oportuno o estudo do mecanismo da reação de abertura de azalactonas por nucleófilos catalisada pelo ACS através do monitoramento *on-line* por espectrometria de massa com ionização por electrospray e sua versão Tandem (ESI-MS/MS).

## 4.2 ESPECTROSCOPIA DE RESSONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Outra técnica utilizada para estudos mecanísticos que nos auxiliou é a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear. Por exemplo, reações de troca de hidrogênio por seu isótopo mais pesado (deutério), são analisadas facilmente pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . A interpretação é facilitada devido ao desaparecimento do sinal do respectivo hidrogênio e de todos os acoplamentos provocados em núcleos vizinhos (ISENMANN, 2013).

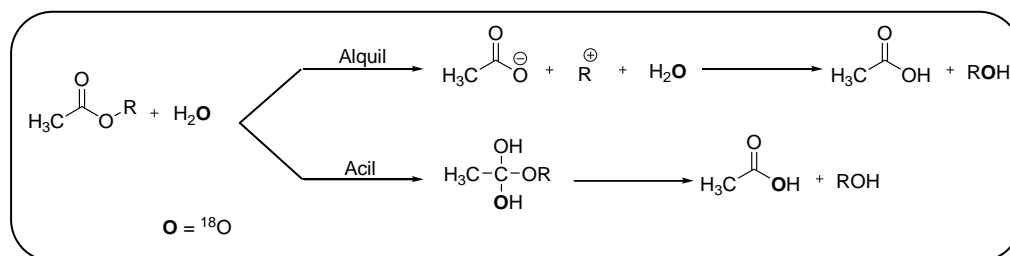
## 4.3 MARCAÇÃO ISOTÓPICA

O instrumento empregado para auxiliar nos estudos por ESI-MS e RMN de  $^1\text{H}$  é a marcação isotópica, uma técnica utilizada para esclarecimento de mecanismos de reações orgânicas. Nos métodos cinéticos estuda-se o efeito da substituição isotópica sobre a velocidade da reação (CAREY, 2008). Na maioria dos casos estudam-se reações que envolvem quebra da ligação ou a formação da ligação de um isótopo (D, T,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{15}\text{N}$ ).

Nos métodos não cinéticos, que é o foco desse trabalho, utiliza-se a marcação isotópica no reagente (ou num dos reagentes) para poder seguir o “destino” de certo átomo. Neste método, o isótopo é usado como um rótulo para poder identificar a posição exata onde um átomo fica na reação. Um exemplo de rotulação isotópica para esclarecimento de mecanismos de reação é a distinção entre a clivagem alquil e acil na hidrólise de ésteres (Esquema 15).

Executando-se a hidrólise em água contendo  $^{18}\text{O}$ , é possível indicar o tipo de clivagem que ocorre pelo destino do átomo de  $^{18}\text{O}$ , ou seja, determinando “onde” se encontra o oxigênio rotulado, no ácido ou no álcool.

**Esquema 15** Distinção entre a clivagem alquil e acil na hidrólise de ésteres.

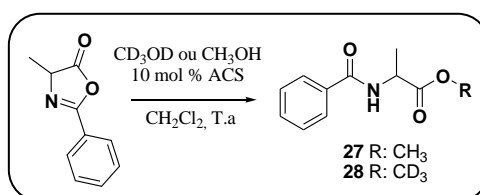


**Fonte:** Adaptada de BAADER, J. W., Instituto de Química USP.

#### 4.4 EXPERIMENTOS PARA ELUCIDAÇÃO DO MECANISMO DE REAÇÃO DE AZALACTONAS POR NUCLEÓFILOS CATALISADA POR ACS

Após definir as estratégias (ESI-MS, RMN de  $^1\text{H}$  e marcação isotópica) a serem usadas na elucidação do mecanismo de reação desse projeto idealizamos quatro experimentos básicos; o primeiro deles consiste na reação entre a azalactona **6** e o  $\text{CH}_3\text{OH}$ , em presença de 10 mol% de ACS, diluído em diclorometano (Esquema 16). No segundo experimento trocou-se o  $\text{CH}_3\text{OH}$  por  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Os demais experimentos foram idealizados para o estudo de ESI-MS que será exposto mais adiante.

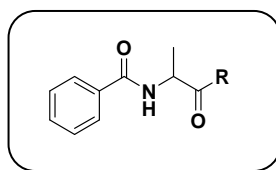
**Esquema 16** Abertura de azalactona por  $\text{CD}_3\text{OD}$  e  $\text{CH}_3\text{OH}$ .



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

O objetivo desses experimentos é investigar a origem do hidrogênio ligado ao nitrogênio presente nos compostos de abertura, visto que este pode ser proveniente do nucleófilo ou do catalisador (Figura 20).

**Figura 20** Figura 20 Hidrogênio proveniente do catalisador ou do nucleófilo.

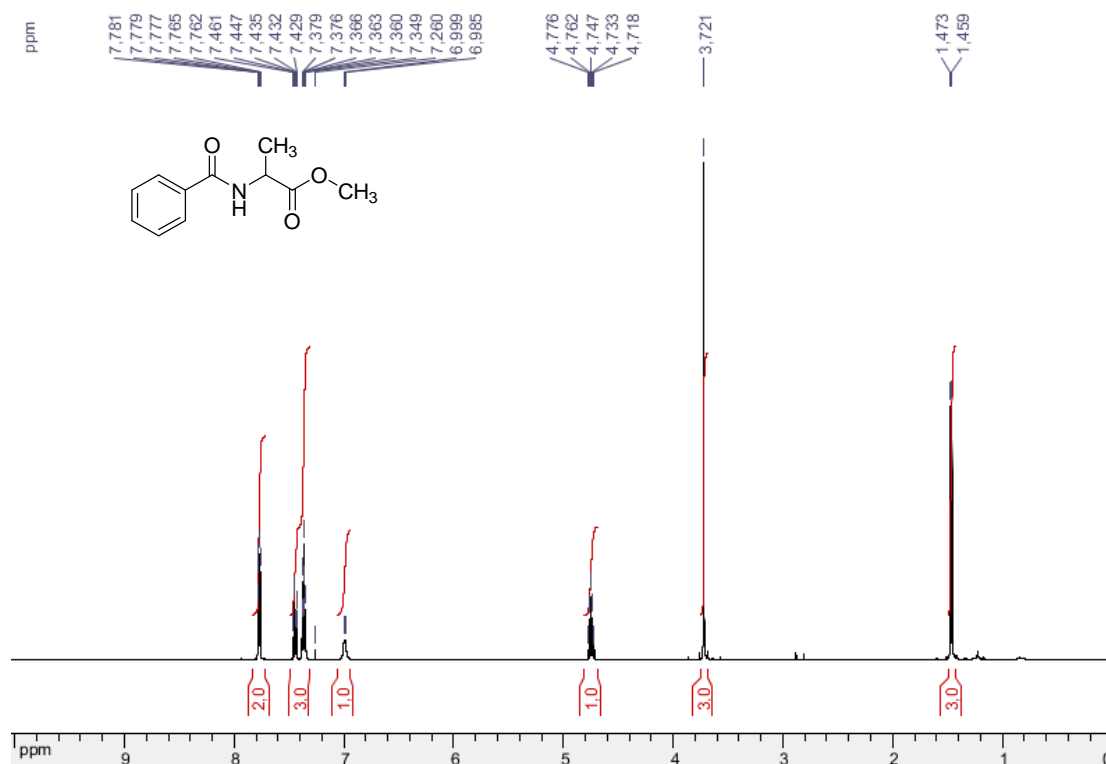


**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

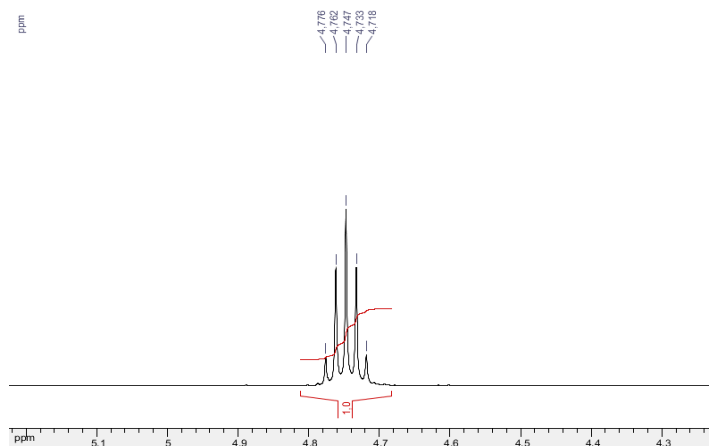
Se o hidrogênio for proveniente do nucleófilo, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a reação entre a azalactona e o  $\text{CD}_3\text{OD}$  não observaremos o sinal de N-H.

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **27** (Figura 21), observou-se além dos sinais de hidrogênios aromáticos, C-H e metílicos, um duplete centrado em 6,99 ppm (1H,  $J = 7,0$  Hz) referente ao hidrogênio da amida. Além desse dado importante observou-se igualmente um simpleto em 3,72 ppm referente aos hidrogênios metílicos próximos ao oxigênio.

**Figura 21** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27**.

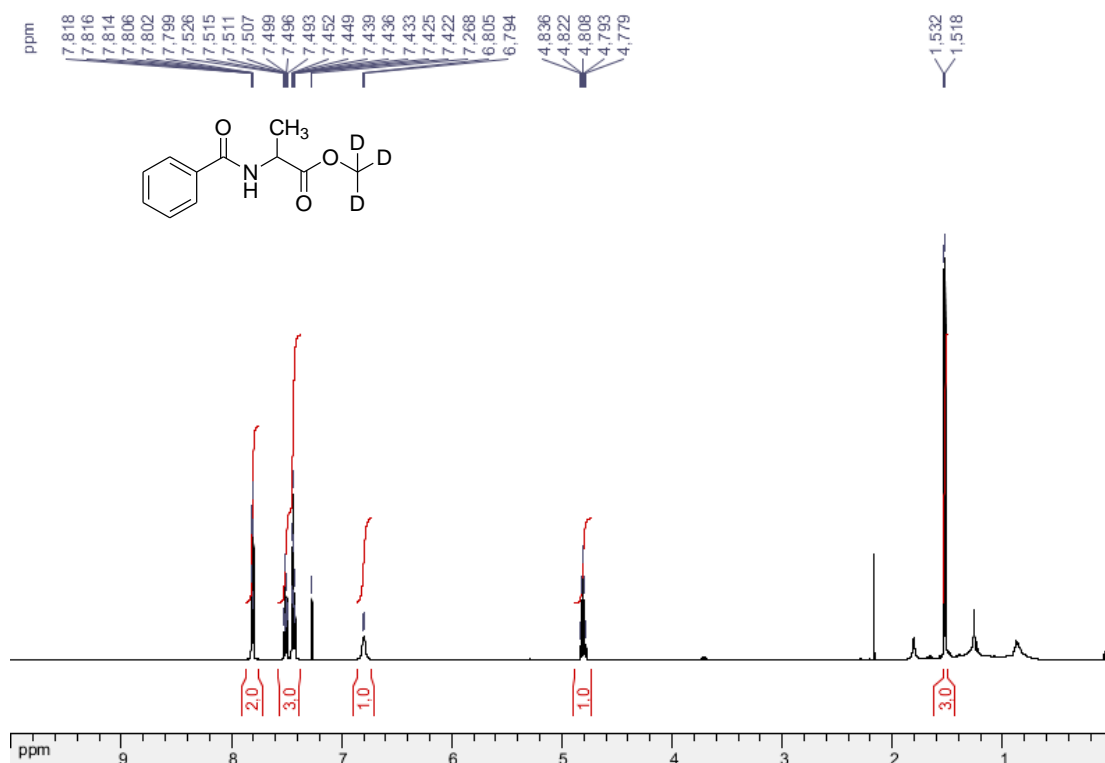


**Figura 22** Expansão da região entre 4,3 - 5,1 ppm do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **27**.

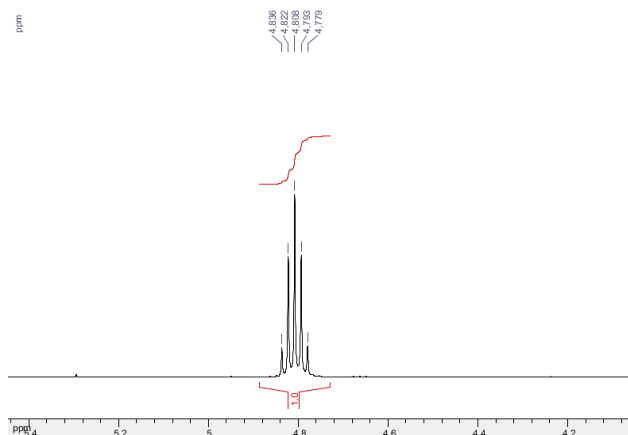


Já no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **28** (Figura 23) pode-se observar, além dos sinais de hidrogênios de aromáticos, um multiplete em 6,87 - 6,85 ppm referente ao hidrogênio de N-H, evidenciando que não houve incorporação de deutério. Observou-se igualmente um quinteto centrado em 4,78 ppm referente ao hidrogênio de C-H e um duplete centrado em 1,50 ppm referente aos hidrogênios metílicos.

**Figura 23** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **28**.

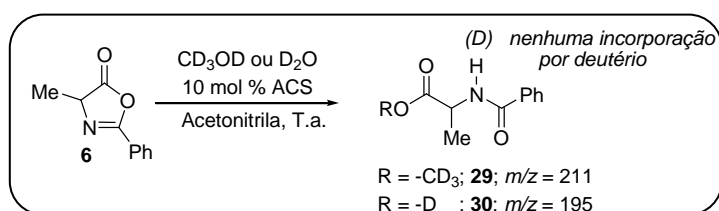


**Figura 24** Expansão da região entre 4,2 - 5,4 ppm do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **28**.



Dessa forma, a técnica de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear evidenciou que o hidrogênio ligado ao N da amida não é proveniente do nucleófilo, mas sugere e reforça a idéia de que o catalisador atua na protonação do nitrogênio. Em busca de novas evidências experimentais seguiu-se com os dois experimentos idealizados para o estudo mecanístico por ESI-MS. O terceiro experimento consistiu na reação entre a azalactona **6** e o  $\text{CD}_3\text{OD}$ , diluído em acetonitrila. No quarto experimento o  $\text{CD}_3\text{OD}$  foi substituído por  $\text{D}_2\text{O}$  (Esquema **17**).

**Esquema 17** Experimentos para investigação do mecanismo de reação.



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

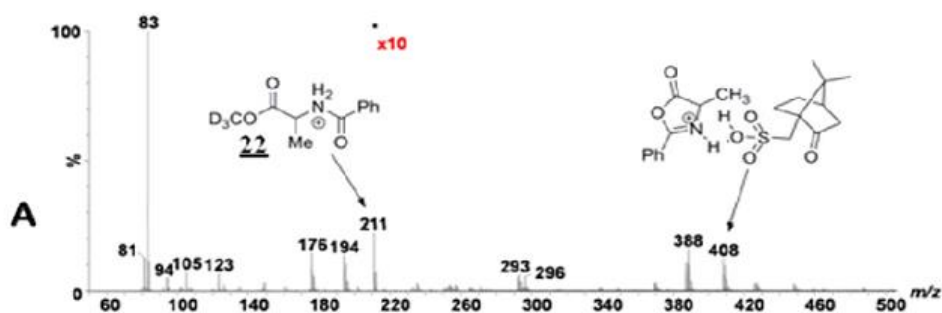
Nestes experimentos, como mencionado anteriormente, usamos a ESI-MS e a marcação isotópica em conjunto. Um dos reagentes das reações é um reagente deuterado, o que nos possibilitou monitorar por ESI-MS/MS o “destino” do deutério. Isso porque o átomo de deutério tem massa 2, diferentemente do átomo de hidrogênio



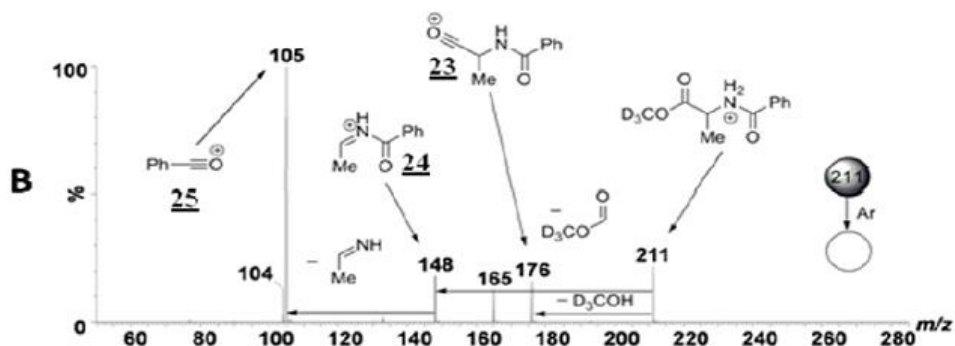
com massa 1. Assim, se houver alguma incorporação de deutério, ainda que parcial, esperamos poder visualizar através do espectro o íon de  $m/z$   $[M+2]$ .

Uma alíquota da mistura bruta foi retirada após 5 minutos de cada reação, diluída em acetonitrila e injetada diretamente no espectrômetro de massas ESI(+)-MS/MS. Os resultados obtidos neste experimento estão sumarizados nas figuras 25, 26 e 27.

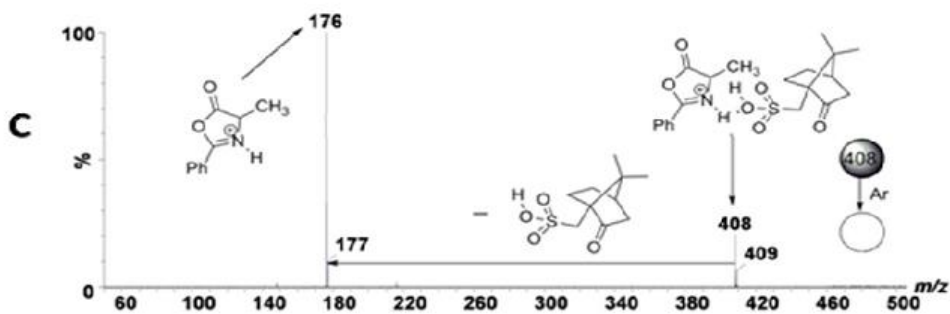
**Figura 25** Espectro de ESI-MS para a reação de abertura do anel azalactônico.



**Figura 26** Espectro MS/MS para o íon de  $m/z$  211.



**Figura 27** Espectro MS/MS para o íon de  $m/z$  408.



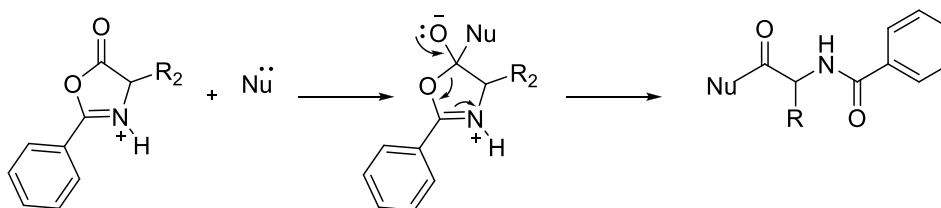
O espectro ESI-MS (Figura 25), para o primeiro experimento, revela a presença do íon de  $m/z$  211 correspondendo ao produto final **29** [**29** + H]<sup>+</sup> e o íon de  $m/z$  408 correspondente à associação da azalactona e o catalisador, que é [**6** + ACS + H]<sup>+</sup>.

Após a interceptação, os íons de  $m/z$  211 e de  $m/z$  408 foram selecionados e caracterizados por ESI(+)-MS/MS. Para o íon de  $m/z$  211 (Figura 26) nota-se a presença dos fragmentos de  $m/z$  176, de  $m/z$  148 e de  $m/z$  105, que foram atribuídas a **23**, **24** e **25**, respectivamente, os quais são resultados das perdas neutras de álcool metílico deuterado, monóxido de carbono e da etanimina, respectivamente. Esta última perda, gera o íon de  $m/z$  105, íon acílio, de alta estabilidade relativa. Já a dissociação do íon de  $m/z$  408 forneceu um único íon de  $m/z$  176 devido à perda neutra de ACS (Figura 27).

No segundo experimento, onde o D<sub>2</sub>O foi usado como nucleófilo, de forma análoga ao primeiro experimento, dois principais íons foram interceptados e caracterizados, sendo eles, o íon de  $m/z$  408 referente à associação da azalactona e o catalisador, que é [**6** + ACS + H]<sup>+</sup> e outro de  $m/z$  195 referente ao produto final [**30** + H]<sup>+</sup>. Esse experimento, utilizando outro nucleófilo, foi de fundamental importância, pois de certo modo, pode-se inferir que um mesmo intermediário pode estar envolvido no mecanismo dessa reação e, ainda, isso poderia ser generalizado para os demais exemplos.

Os resultados obtidos em fase gasosa são substanciais e nos levam a duas principais hipóteses para esse mecanismo, que são dispostas a seguir (Esquemas 18 e 19). Na primeira, a que julgamos mais razoável, ocorre uma protonação do par de elétrons do nitrogênio da azalactona pelo catalisador, facilitando o processo de ruptura do anel azalactônico (Esquema 18).

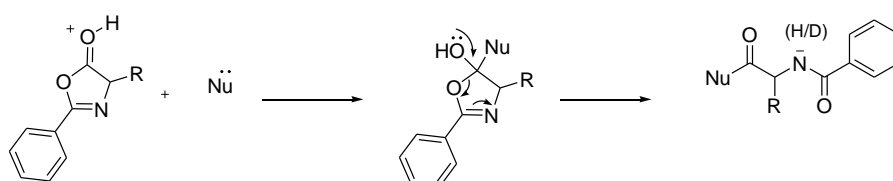
**Esquema 18** Hipótese da primeira etapa de reação ocorre com a protonação da azalactona no átomo de nitrogênio.



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

Por outro lado, a protonação do grupo carbonila do anel azalactônico facilitaria o ataque do nucleófilo no carbono, agora mais eletrofílico. Entretanto, nesta situação, um intermediário contendo um nitrogênio aniônico seria gerado e a incorporação de deutério seria observada, mesmo que parcial (Esquema 19). Vale ressaltar, que via de regra, pares de elétrons alocados no átomo de nitrogênio estão mais disponíveis e mais acessíveis a protonação ao compararmos com o oxigênio.

**Esquema 19** Hipótese da primeira etapa da reação ocorre com a protonação da azalactona no oxigênio da carbonila.



**Fonte:** Elaborada pelo próprio autor.

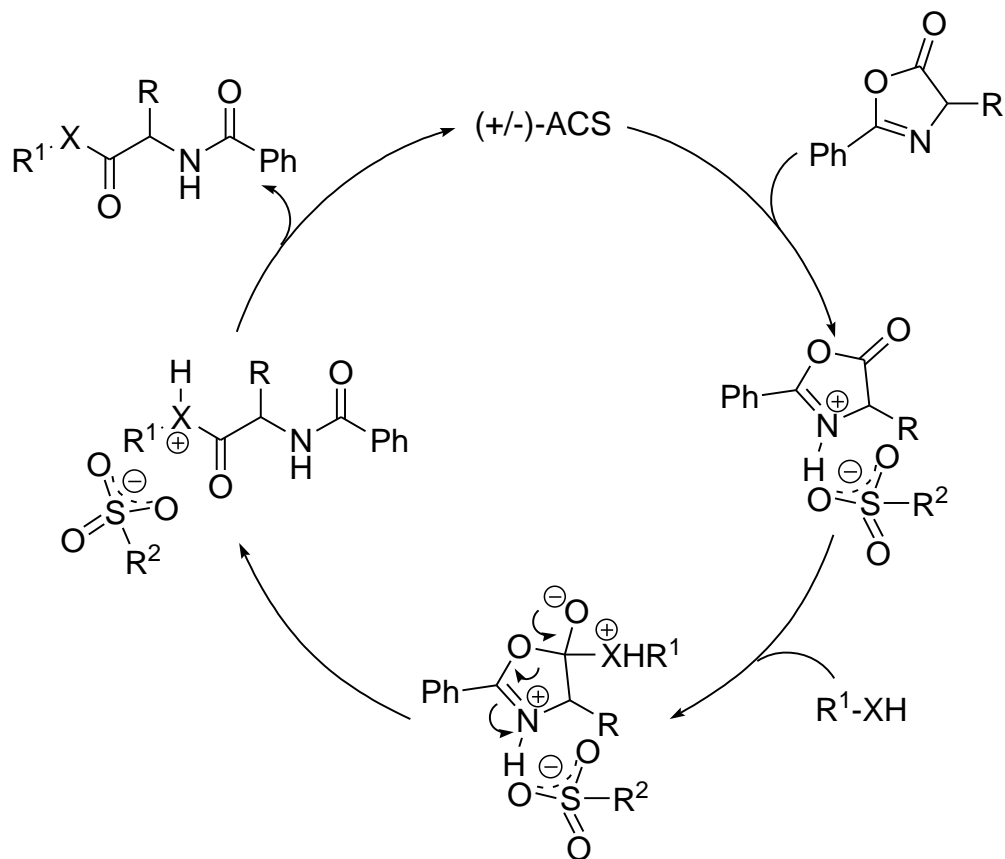
Outro ponto que precisa ser considerado olhando as condições de reação, temos o álcool metílico deuterado ( $pK_a = 15,5$ ) em excesso e quantidades catalíticas de ACS ( $pK_a = 1,17$ ) em acetonitrila. Se o mecanismo ocorresse segundo o esquema 19, teríamos pelo menos um pouco de incorporação de D, pois apesar do ACS ser um ácido mais forte que o metanol, este último se encontra em excesso no meio.

O presente estudo sugere através dos espectros ESI-MS, que a primeira etapa do mecanismo ocorre com a protonação do nitrogênio e não do oxigênio, como pode ser evidenciado pela interceptação e caracterização do intermediário de  $m/z$  211 referente ao produto final (Figura 25 e 26). Dessa forma não foi observado incorporação de deutério, o que reforça a hipótese ilustrada no esquema 18.

A interceptação e caracterização do inetermediário de  $m/z$  408 é de grande relevância, tendo em vista que a reação não ocorre sem o catalisador (Figura 25 e 27). Dessa forma podemos inferir que essa associação influencia no processo de abertura do anel, visto que a energia do sistema diminui como um todo.

O mecanismo parece, então, proceder através da ativação da azalactona pelo ACS seguida pelo ataque do nucleófilo no átomo de carbono carbonílico e, em seguida, a abertura do anel azalactônico e a restituição do catalisador completam o ciclo catalítico (Figura 28).

**Figura 28** Proposta do ciclo catalítico.



## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados nos espectrômetros BRUKER *AVANCE* DRX/300 e *AVANCE* III 500 MHz no departamento de química da UFJF. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano.

Os espectros de infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM no departamento de química da UFJF, com frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ , pastilha de KBr.

Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho digital MQAFF- 302 Microquímica no departamento de química da UFJF.

Os espectros de massas 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 da Universidade Estadual de Campinas no laboratório Thomson Mass Spectrometry do professor Dr. Marcos Eberlin.

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

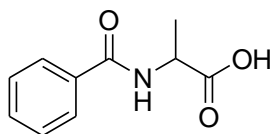
Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200 (70-230 mesh ASTM).

### 5.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS: PRECURSORES DAS AZALACTONAS

#### 5.2.1. Preparação dos aminoácidos benzoilados

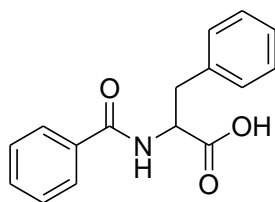
Em um balão contendo água e acetonitrila na razão de 3:1, solubilizou-se 1 equivalente do aminoácido (44,9 mmol) e 4 equivalentes de NaOH (179,6 mmol). A mistura foi agitada em banho de gelo para adição gota a gota de 1,05 equivalentes de cloreto de benzoíla (47,1 mmol) permanecendo nessa condição por 30 minutos e deixada à temperatura ambiente por mais 2 horas. Terminados estes procedimentos, o balão contendo a solução foi levado ao rotaevaporador para remoção de acetonitrila, seguido de adição de HCl concentrado em banho de gelo. O produto foi filtrado e posteriormente recristalizado em etanol e água,  $70^\circ - 80^\circ\text{C}$ .

### 5.2.2. Caracterização dos aminoácidos benzilados



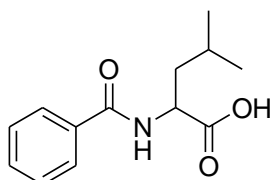
#### Ácido 2 – benzamidopropanóico

O produto **1** foi obtido como um sólido branco (4,35g; 50%); **FF** (°C): 158,8 – 160,9; **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 2906, 1733, 1702, 1628, 1581, 1547, 1480, 1453, 1284, 1203; **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz, DMSO –  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,70 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 6,90 (d, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 6,58 – 6,46 (m, 3H); 3,44 (qu, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 0,42 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz)  $\delta$  (ppm): 174,3; 166,3; 133,9; 131,5; 128,5; 128,3; 127,5; 48,3; 16,9.



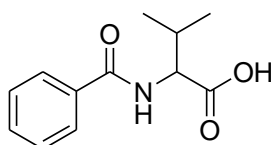
#### Ácido 2 – benzamido -3-fenilpropanóico

O produto **2** foi obtido como um sólido branco (3,80g; 58%); **FF** (°C): 175,6 – 176,8 **IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 3030, 2851, 2512, 1721, 1613, 1534, 1430, 1250; **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz, DMSO –  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,68 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz); 6,75 – 6,72 (m, 2H); 6,49 – 6,37 (m, 3H); 6,28 – 6,10 (m, 5H); 3,61 – 3,53 (m, 1H); 2,14 (dd, 1H,  $J = 14$  Hz,  $J = 4,5$  Hz); 2,02 (dd, 1H,  $J = 14$  Hz,  $J = 10,5$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz)  $\delta$  (ppm): 173,3; 166,6; 138,3; 133,9; 131,5; 129,1; 128,4; 128,3; 127,4; 126,5; 54,3; 36,3.



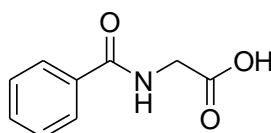
#### Ácido 2 – benzamido - 4 - metilpentanóico

O produto **3** foi obtido como um sólido branco (7,82g; 74%); **FF** (°C): 134,5 – 134,9 **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3282, 3070, 2960, 2871, 1722, 1636, 1600, 1581, 1532, 1491, 1243; **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz, **DMSO** –  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,75 – 7,72 (m, 1H); 7,03 – 7,01 (m, 2H); 6,70 – 6,57 (m, 3H); 3,62 – 3,54 (m, 1H); 0,96 – 0,68 (m, 3H); 0,06 – 0,00 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz)  $\delta$  (ppm): 174,2; 166,5; 134,0; 131,3; 128,2; 127,4; 50,8; 24,5; 22,9; 21,1.



### Ácido 2 – benzamido - 3 – metilbutanóico

O produto **4** foi obtido como um sólido branco (5,70g; 57,5%); **FF** (°C): 131,3 – 132,8; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 2965, 2664, 2474, 1730, 1627, 1578, 1537, 1493, 1208; **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz, **DMSO** –  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,53 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz); 6,99 – 6,96 (m, 2H); 6,65 – 6,63 (m, 3H); 3,41 – 3,35 (m, 1H); 1,36 – 1,23 (m, 1H); 0,08 – 0,04 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz)  $\delta$  (ppm): 173,1; 166,8; 134,1; 131,2; 128,1; 127,5; 58,3; 29,5; 19,3; 18,7.



### Ácido 2 – benzamidoacético

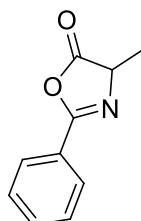
O produto **5** foi obtido como um sólido branco (6,00g; 75%); **FF** (°C): 184,9 – 185,6; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 3056, 2928, 1743, 1606, 1531, 1490, 1152; **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz, **DMSO**– $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,86 (s, 1H); 7,91-7,53 (m, 2H); 7,51-7,44 (m, 3H); 3,97 (d, 2H,  $J = 5,2$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75MHz)  $\delta$  (ppm): 171,5; 166,8; 134,0; 131,6; 128,5; 127,4; 41,4.

### 5.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS

#### 5.3.1. Preparação das azalactonas

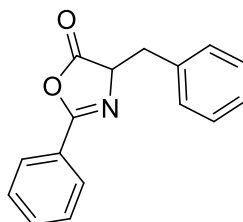
Em um balão, previamente flambado e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se primeiramente o solvente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 10 mL) e 1 equivalente de aminoácido (1,3 mmol), realizando troca de atmosfera a cada adição. Em seguida o sistema foi colocado em banho de gelo com posterior adição de 1,05 equivalentes de EDC (1,36 mmol). A reação se completou com uma hora e então foi feita a extração da solução com diclorometano e água gelada (7x 20 mL). Adicionou-se sulfato de sódio anidro na fase orgânica e o solvente foi removido utilizando-se o rotaevaporador. O término da reação foi monitorada por CCD (eluente hexano/ acetato de etila 2:1, revelador UV).

#### 5.3.2. Caracterização das azalactonas



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

O produto **6** foi obtido como um sólido branco (0,191 g; 87%); **FF** (°C): 36,1 – 36,4; **IV** (**KBr**, cm<sup>-1</sup>): 3064, 2982, 2936, 2901, 1810, 1654, 1495, 1450, 1322, 1253, 1106; **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,99 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,60-7,46 (m, 3H); 4,45 (q, 1H, *J* = 7,5 Hz); 1,58 (d, 3H, *J* = 7,5 Hz); **RMN de <sup>13</sup>C** (75MHz) δ (ppm): 179,1, 161,7, 133,0; 129,0; 128,0; 126,0; 61,1; 17,0.

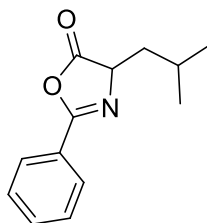


**4-benzil-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto **7** foi obtido como um sólido branco (0,294 g; 88,5%); **FF** (°C): 63,7 – 64,9; **IV** (**KBr**, cm<sup>-1</sup>): 3028, 2928, 1826, 1812, 1647, 1599, 1578, 1491, 1449, 1298, 1152; **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,89 (d, 2H, *J* = 4 Hz); 7,55-7,50 (m, 1H); 7,49-7,40 (m, 2H); 7,28-7,19 (m, 5H); 4,67 (dd, 1H, *J* = 5,0Hz, *J* = 6,6 Hz); 3,36 (dd,

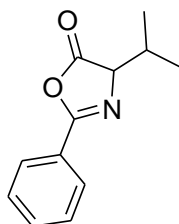


1H,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 14$  Hz); 3,17 (dd, 1H,  $J = 6,6$  Hz,  $J = 14$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz)**  $\delta$  (ppm): 177,7, 161,9; 135,5; 132,6; 129,7; 128,9; 128,6; 128,0; 127,3; 126,0; 66,7; 37,5.



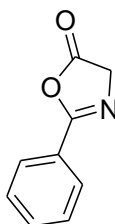
**4-isobutil-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto **8** foi obtido como um sólido branco (0,231 g; 82%); **FF** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 51,9 – 52,3; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3071, 2960, 2874, 1819, 1654, 1578, 1495, 1320, 1043; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,00 (d, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 7,60-7,46 (m, 3H); 4,42 (dd, 1H,  $J = 9$ Hz,  $J = 5,7$  Hz); 2,13-2,02 (m, 1H); 1,89-1,80 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H); 1,05-1,03 (m, 6H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz)**  $\delta$  (ppm): 179,1; 161,7; 133,0; 129,0; 128,8; 128,2; 127,3; 126,2; 64,1; 41,0; 25,4; 23,0; 22,3.



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

O produto **9** foi obtido como um sólido branco (0,231 g; 85%); **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2963, 2931, 2904, 2874, 1817, 1651, 1457, 1296; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,03-8,00 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H); 7,51-7,46 (m, 2H); 4,31 (d, 1H,  $J = 4,2$  Hz); 2,45-2,34 (m, 1H); 1,15 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz); 1,02 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz)**  $\delta$  (ppm): 178,0; 161,9; 132,8; 129,0; 128,1; 126,2; 70,9; 31,5; 19,0; 17,8.



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

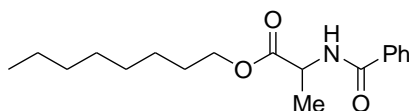
O produto **10** foi obtido como um sólido alaranjado (0,170 g; 98%); FF (°C): 89,5 – 90,3; IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3041, 2948, 1813, 1656, 1452, 1148; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,98 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz); 7,59 – 7,45 (m, 3H); 4,41 (s, 2H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)  $\delta$  (ppm): 176,1; 163,8; 133,1; 129,1; 128,1; 127,3; 126,1; 77,4; 55,2; 29,9.

#### 5.4. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS DE ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO

##### 5.4.1. Preparação dos compostos de abertura

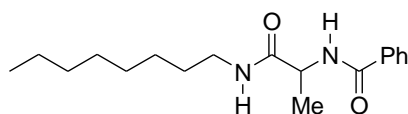
Em um balão de fundo redondo adicionou-se 1 equivalente de azalactona, 10 mol % de ACS e 1,05 equivalentes de nucleófilo em diclorometano anidro sem agitação e a temperatura ambiente. A reação foi monitorada via CCD (eluente: 2:1 hexano e acetato), revelador: UV e se completou com 24 horas e a extração foi feita com água (2x 10-15 mL). A purificação se deu por coluna cromatográfica (eluição: hexano/acetato de etila, 25%).

##### 5.4.2. Caracterização dos compostos de abertura do anel azalactônico



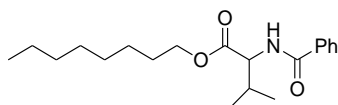
**octil 2-(benzamido)propanoato**

O produto **11** foi obtido como um óleo (123 mg, 88%); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321; 2961; 2930; 2876; 2858; 1741; 1644; 1534; 1170; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,80 – 7,78 (m, 2H); 7,51 – 7,39 (m, 3H); 6,88 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz); 4,78 (qu, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 4,16 – 4,01 (m, 2H); 1,62 – 1,24 (m, 12H); 0,91 – 0,86 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 173,5; 166,9; 134,1; 131,8; 128,7; 127,2; 68,0; 48,7; 38,9; 30,4; 29,0; 23,9; 23,1; 18,8; 14,2; 11,1; EMAR: calcd para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  306,2069, encontrado 306,2075.



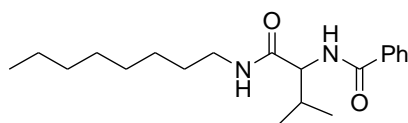
**N-(1-(octylcarbamoyl)etil)benzamido**

O produto **12** foi obtido como um sólido branco (219 mg, 93%); **FF** (°C): 82,6 – 83. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3278; 3071; 2951; 2925; 2858; 1657; 1633; 1546; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,82 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz); 7,68 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 7,53 – 7,32 (m, 4H); 4,85 (qu, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 3,32 – 3,13 (m, 2H); 1,49 – 1,42 (m, 5H); 1,23 – 1,19 (m, 10H); 0,82 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 172,7; 167,3; 134,0; 131,7; 128,5; 127,3; 49,4; 39,7; 31,9; 29,5; 29,4; 27,0; 22,7; 18,9; 14,1; **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  305,2229, encontrado 305,2224.



#### octil 2-(benzamido)-3-metilbutanoato

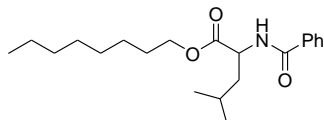
O produto **13** foi obtido como um óleo (62 mg, 82%); **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3313; 2960; 2927; 2873; 2856; 1737; 1647; 1526; 1191; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,82 – 7,79 (m, 2H); 7,54 – 7,41 (m, 3H); 6,68 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz); 4,80 (dd, 1H,  $J = 8,7$  Hz,  $J = 4,5$  Hz); 4,14 – 4,02 (m, 2H); 2,34 – 2,23 (m, 1H); 1,60 (qu, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 1,43 – 1,24 (m, 9H); 1,02 – 0,86 (m, 11H) **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 172,5; 167,4; 134,5; 131,9; 128,8; 127,2; 67,9; 57,7; 38,9; 32,0; 30,5; 29,0; 24,0; 23,0; 19,2; 18,1; 14,2; 11,2; **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  334,2382, encontrado 334,2433.



#### N-(1-(octilcarbamoil)-2-metilpropil)benzamido

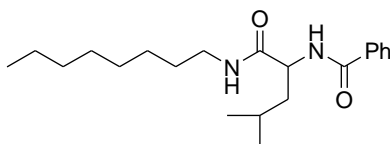
O produto **14** foi obtido como um sólido branco (40,6 mg, 55%); **FF** (°C): 132,2 – 132,5. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3286; 2960; 2927; 2853; 1648; 1630; 1543; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,83 – 7,81 (m, 2H); 7,53 – 7,39 (m, 3H); 7,15 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz); 6,78 – 6,75 (m, 1H); 4,50 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz); 3,38 – 3,26 (m, 1H); 3,23 – 3,12 (m, 1H); 2,23 – 2,12 (m, 1H); 1,49 (qu, 2H,  $J = 7,2$  Hz); 1,25 – 1,22 (m, 10H); 0,99 (d, 6H,  $J = 6,6$  Hz); 0,85 (t, 3H,  $J = 6,3$  Hz). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 171,4; 167,6; 134,3; 131,9; 128,7; 127,3; 59,3; 39,8; 32,0; 31,6; 30,0; 29,6; 29,4; 27,1; 22,8;

19,5; 18,8; 14,3; **EMAR:** calcd para  $[C_{20}H_{32}N_2O_2]^+$  ( $[M+H]^+$ ):  $m/z$  333,2542, encontrado 333,2569.



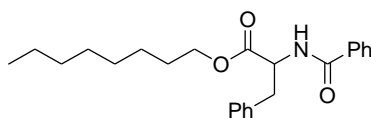
#### octil 2-(benzamido)-4-metilpentanoato

O produto **15** foi obtido como um sólido branco (142 mg, 59%); **FF** ( $^{\circ}C$ ): 27,8 – 28,1. **IR** (**KBr**,  $cm^{-1}$ ): 3303; 2958; 2927; 2867; 1749; 1642; 1529; 1162; **RMN de  $^1H$**  (**300 MHz**,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,77 (d, 2H,  $J = 6,9$  Hz); 7,48 – 7,35 (m, 3H); 6,78 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz); 4,87 – 4,80 (m, 1H); 4,10 – 3,99 (m, 2H); 1,75 – 1,56 (m, 4H); 1,38 – 1,23 (m, 9H); 0,97 – 0,84 (m, 11H). **RMN de  $^{13}C$**  (**75 MHz**,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 173,5; 167,2; 134,2; 131,7; 128,6; 127,2; 67,9; 51,5; 42,1; 38,9; 30,5; 29,0; 25,2; 23,9; 23,0; 22,9; 22,3; 14,1; 11,1; **EMAR:** calcd for  $[C_{21}H_{33}NO_3]^+$  ( $[M+H]^+$ ):  $m/z$  348,2539, encontrado 348,2725.



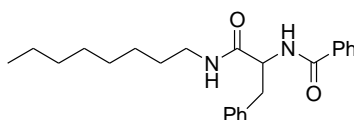
#### N-(1-(octilcarbamoil)-3-metilbutil)benzamido

O produto **16** foi obtido como um sólido branco (153 mg, 64%); **FF** ( $^{\circ}C$ ): 92,4 – 92,8. **IR** (**KBr**,  $cm^{-1}$ ): 3333; 3244; 2957; 2927; 2853; 1666; 1635; 1540; **RMN de  $^1H$**  (**300 MHz**,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,85 – 7,82 (m, 2H); 7,65 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz); 7,47 – 7,32 (m, 4H); 4,81 (q, 1H,  $J = 8,2$  Hz); 3,31 – 3,20 (m, 1H); 3,16 – 3,06 (m, 1H); 1,68 (d, 3H,  $J = 4,8$ Hz); 1,46 (qu, 2H,  $J = 7,2$  Hz); 1,28 – 1,21 (m, 10H); 0,90 – 0,82 (m, 9H). **RMN de  $^{13}C$**  (**75 MHz**,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 172,5; 167,5 134,1; 131,7; 128,5; 127,5; 52,4; 41,5; 39,7; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 27,1; 25,1; 22,9; 22,8; 22,5; 14,2; **EMAR:** calcd para  $[C_{21}H_{34}N_2O_2]^+$  ( $[M+H]^+$ ):  $m/z$  347,2699, encontrado 347,2655.



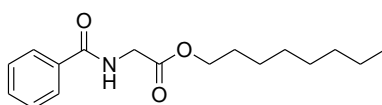
### octil 2-(benzamido)-3-phenilpropanoato

O produto **17** foi obtido como um líquido viscoso (84 mg, 74%); **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3330; 2960; 2927; 2873; 2852; 1740; 1644; 1534; 1210; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,64 – 7,61 (m, 2H); 7,42 – 7,29 (m, 3H); 7,22 – 7,03 (m, 5H); 6,59 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 5,03 – 4,97 (m, 1H); 4,03 – 3,88 (m, 2H); 3,23 – 3,10 (m, 2H); 1,51 – 1,43 (m, 1H); 1,28 – 1,17 (m, 8H); 0,81 – 0,76 (m, 5H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1712,0; 167,0; 136,1; 134,2; 131,9; 129,5; 128,7; 127,2; 68,2; 53,8; 38,9; 38,2; 30,5; 29,0; 23,9; 23,1; 14,2; 11,1; **EMAR:** calcd para  $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  382,2382, encontrado 382,2285.



### N-(1-(octilcarbamoil)-2-feniletil)benzamido

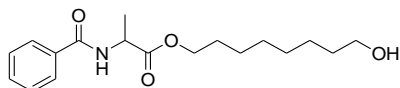
O produto **18** foi obtido como um sólido branco (218 mg, 96%); **FF ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 128,7 – 129. **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3306; 2955; 2924; 2853; 1657; 1635; 1523; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,78 (d, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 7,49 – 7,33 (m, 3H); 7,21 – 7,09 (m, 6H); 5,06 (q, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 3,29 – 2,99 (m, 4H); 1,37 – 1,18 (m, 12H); 0,87 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 171,3; 167,4; 137,1; 133,9; 131,7; 129,5; 128,5; 127,4; 126,8; 55,2; 39,7; 39,0; 31,9; 29,8; 29,4; 29,3; 27,0; 22,8; 14,2; **EMAR:** calcd para  $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  381,2542, encontrado 381,2653.



### octil 2-(benzamido)acetato

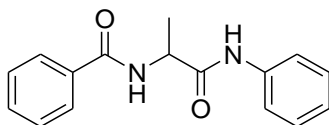
O produto **19** foi obtido como um líquido viscoso (284 mg, 78%); **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3335; 2958; 2930; 2873; 2859; 1750; 1650; 1540; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,79 – 7,76 (m, 2H); 7,46 – 7,33 (m, 3H); 7,11 – 7,08 (m, 1H); 4,17 (d, 1H,  $J =$

5,4 Hz); 4,06 – 4,03 (m, 2H); 1,57 – 1,51 (m, 1H); 1,36 – 1,24 (m, 11H); 0,84 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm):170,3; 167,6; 133,8; 131,7; 128,6; 127,2; 68,0; 41,9; 38,8; 30,4; 28,9; 23,8; 23,0; 14,1; 11,0; **EMAR:** calcd para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  292,1913, encontrado 292,1985.



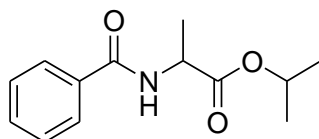
### 8-hidroxiocetil 2-(benzamido)propanoato

O produto **20** foi obtido como um óleo (96,4 mg, 75%); **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3318; 2930; 2855; 1734; 1642; 1537; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm):7,80 – 7,77 (m, 2H); 7,50 – 7,38 (m, 3H); 6,94 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz); 4,76 (qu, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 4,14 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 3,59 (t, 1H,  $J = 6,6$  Hz); 2,20 (s, 1H); 1,63 (qu, 2H,  $J = 6,9$  Hz); 1,57 – 1,48 (m, 5H); 1,30 – 1,23 (m, 9H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm):173,5; 167,1; 134,1; 131,8; 128,7; 127,2; 65,8; 62,9; 48,7; 32,8; 29,8; 29,3; 29,2; 28,6; 25,8; 18,7; **EMAR:** calcd para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  322,2018, encontrado 322,2070.



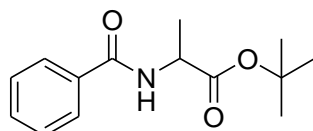
### N-(1-(fenilcarbamoil)etil)benzamido

O produto **21** foi obtido como um sólido branco (130 mg, 43%); **FF ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 173,7 – 174,0. **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3304; 3253; 3196; 3134; 3064; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm):9,39 (s, 1H); 7,79 – 7,76 (m, 2H); 7,53 – 7,50 (m, 3H); 7,46 – 7,30 (m, 4H); 7,19 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 7,03 – 6,98 (m, 1H); 5,01 (qu, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 1,50 – 1,48 (d, 3H,  $J = 6,9$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm):171,1; 168,0; 138,2; 133,8; 132,2; 129,0; 127,4; 124,5; 120,3; 50,3; 18,7; **EMAR:** calcd para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  269,1290, encontrado 269,1361.



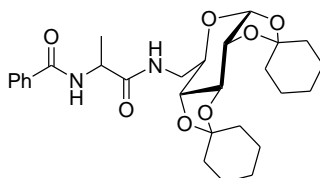
### isopropil 2-(benzamido)propanoato

O produto **22** foi obtido como um sólido branco (158 mg, 78%); **FF** (°C): 76,7 – 77,1. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3360; 2984; 1747; 1645; 1525; 1174; **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,76 – 7,73 (m, 2H); 7,44 – 7,30 (m, 3H); 7,06 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 5,05 – 4,96 (m, 1H); 4,71 – 4,62 (m, 1H); 1,43 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz); 1,22 – 1,19 (m, 6H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172,8; 166,9; 134,1; 131,6; 128,5; 127,1; 69,2; 48,7; 21,8; 18,4; **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  236,1287, encontrado 236,1310.



### terc-butil 2-(benzamido)propanoato

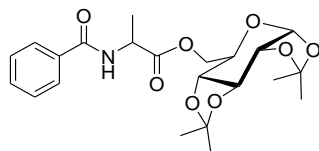
O produto **23** foi obtido como um sólido branco (203 mg, 57%); **FF** (°C): 94,1 – 94,4. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3301; 3071; 2984; 2936; 1723; 1630; 1544; **RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,77 – 7,74 (m, 2H); 7,45 – 7,32 (m, 3H); 6,98 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz); 4,62 (qu, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 1,44 – 1,42 (m, 12H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172,6; 166,8; 134,2; 131,6; 128,5; 127,1; 82,1; 49,1; 28,0; 18,7; **EMAR**: calcd para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3]^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ):  $m/z$  250,1443, encontrado 250,1496.



### N-((1-(6'-deoxi-1',2':3',4'-di-O-cicloexilideno- $\alpha$ -D-galactopirano-6'-il)carbamoil)etil)benzamido

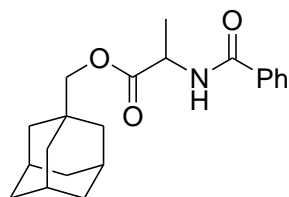
O produto **24** foi obtido como um óleo (81,3 mg, 79%); **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425; 3301; 2963; 2933; 2856; 1635; 1260; 1096; 1021; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm, mistura de diastereoisômeros): 7,80 (t, 2H,  $J = 8,5$  Hz); 7,46 – 7,44 (m, 1H); 7,38 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 7,21 (dd, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 14$ ); 6,98 (dd, 1H,  $H'$ ,  $J = 3,5$  Hz,  $J = 11$  Hz); 6,91 (dd, 1H,  $H''$ ,  $J = 4$  Hz,  $J = 7,5$  Hz); 5,47 (dd, 1H,  $J = 5$  Hz,  $J = 11$ ); 4,71 (sext, 1H,  $J = 7$  Hz); 4,59 – 4,56 (m, 1H); 4,30 – 4,27 (m, 1H); 4,18 – 4,16 (m, 1H); 3,88 – 3,86 (m, 1H); 3,75 – 3,66 (m, 1H); 3,29 – 3,20 (m, 1H); 1,64 – 1,34 (m, 24H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm, mistura de diastereoisômeros): 172,9; 172,85; 167,1; 166,9;

134,13; 134,1; 131,7; 131,67; 128,6; 127,3; 127,28; 110,2; 110,16; 109,4; 96,0; 95,98; 71,45; 71,4; 70,6; 70,3; 66,5; 66,4; 49,3; 40,4; 40,3; 35,8; 34,4; 34,38; 34,0; 25,2; 25,1; 24,1; 24,0; 23,8; 23,6; 19,5; 18,9 ; **EMAR**: calcd para  $[C_{28}H_{38}N_2O_7]^+$  ( $[M+H]^+$ ):  $m/z$  515,2758, encontrado 515,2974.



### 1',2':3',4'-Di-O-isopropilideno-α-D-galactopirano-6'-il 2-(benzamido)propanoato

O produto **25** foi obtido como um óleo (298 mg, 72%); **IR (KBr,  $cm^{-1}$ )**: 3330; 2987; 2936; 1744; 1647; 1072; **RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm, mistura de diastereoisômeros): 7,79 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 7,49 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 7,42 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 6,83 (d, 1H,  $J = 7$  Hz); 5,55 (d, 1H,  $J = 5$  Hz); 5,52 (t, 1H,  $J = 4,3$ Hz); 4,83 (qu, 1H,  $J = 7,3$  Hz) 4,62 – 4,59 (m, 2H); 4,43 – 4,20 (m, 6H); 4,05 – 4,01 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,72 (dd, 1H,  $J = 3,5$  Hz,  $J = 11$ Hz); 3,50 – 3,43 (m, 1H); 1,53 – 1,50 (m, 8H); 1,44 – 1,41 (m, 8H); 1,32 – 1,30 (m, 10H); **RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (mistura de diastereoisômeros): 172,9; 172,8; 166,8; 133,9; 131,5; 128,4; 127,1; 109,6; 109,2; 108,7; 108,5; 96,2; 71,3; 70,9; 70,6; 70,55; 70,4; 68,2; 66,0; 65,8; 64,2; 61,8; 48,6; 48,5; 25,9; 25,88; 24,9; 24,33; 24,3; 18,4; **EMAR**: calcd para  $[C_{22}H_{29}NO_8]^+$  ( $[M+H]^+$ ):  $m/z$  436,1971, encontrado 436,1978.



### Adamantan-1-il-metil-2-(benzamido)propanoato

O produto **26** foi obtido como um sólido branco (90 mg, 91%); **FF ( $^{\circ}C$ )**: 126,8 – 127,3. **IR (KBr,  $cm^{-1}$ )**: 3351; 2906; 2847; 1743; 1635; 1168; **RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,80 – 7,77 (m, 2H); 7,50 – 7,37 (m, 3H); 6,95 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 4,80 (qu, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 3,82 - 3,63 (m, 2H); 2,01 – 1,96 (m, 3H); 1,73 – 1,47 (m, 14H); 1,25 – 1,17 (m, 1H). **RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm): 173,5; 167,0; 134,2; 131,8; 128,7; 127,2; 75,1; 48,8; 39,3; 37,0; 33,5; 28,1; 19,0; **EMAR**: calcd para  $[C_{21}H_{27}NO_3]^+$  ( $[M+H]^+$ ):  $m/z$  342,2069, encontrado 342,2091.



## 6. CONCLUSÕES

Nesse trabalho as azalactonas foram preparadas em duas etapas a partir de aminoácidos comerciais na forma de racemato que conduziu aos compostos heterocíclicos desejados com rendimentos globais que variaram entre 41-73,5%.

Após o preparo das azalactonas seguiu-se com as reações de abertura desses esqueletos por diversos nucleófilos utilizando uma abordagem organocatalítica. Pode-se verificar que reações catalisadas pelo ácido de Brønsted, (+/-) ACS (10 mol %), se mostraram mais rápidas e eficientes para diversos nucleófilos em comparação as abordagens descritas na literatura, nas quais os escopos de substratos apresentaram limitações. Os produtos finais foram obtidos em rendimentos de moderados a elevados (43-96%), mesmo considerando o uso de substratos impedidos do ponto de vista estéreo.

Com relação à reatividade dos sítios eletrofílicos presentes na azalactona, podemos através dessa metodologia constatar que a carbonila é mais reativa que a imina, nessas condições de reação. Dessa forma a reação demonstrou-se ser quimiosseletiva.

A espectrometria de massas e a marcação isotópica foram as técnicas utilizadas para o estudo do mecanismo de reação envolvido na abertura de azalactonas por nucleófilos. Como conclusão foi verificado que o catalisador (+/-) ACS participa do mecanismo ativando o eletrófilo através de uma protonação anterior ao ataque do nucleófilo, contribuindo assim para a diminuição da energia do sistema.

## REFERÊNCIAS

ALLEMANN, C.; GORDILLO, R.; CLEMENTE, F. R.; GHEONG, P. H. & HOUK, K. N. Theory of asymmetric organocatalysis of aldol and related reactions: Rationalizations and predictions. **Accounts of Chemical Research**, v. 37, p. 558-569, 2004.

AMARANTE, G. W.; BENASSI, M.; MILAGRE, H. M. S.; BRAGA, A. A. C.; MASERAS, F.; EBERLIN, M. N.; COELHO, F. Brønsted acid catalyzed Morita-Baylis-Hillman reaction: A new mechanistic view for thioureas revealed by ESI-MS(/MS) monitoring and DFT calculations. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, p. 12460-12469, 2009.

AMARANTE, G. W.; BENASSI, M.; PASCOAL, R. N.; EBERLIN, M. N. COELHO, F. Mechanism and synthesis of pharmacologically active quinolones from Morita-Baylis-Hillman adducts. **Tetrahedron**, v. 66, p. 4370-4376, 2010.

AMARANTE, G. W.; COELHO, F. Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 32, p. 469-481, 2009.

AMARANTE, G. W.; MILAGRE, H. M. S.; VAZ, B. G.; FERREIRA, B. R. V.; EBERLIN M. N.; COELHO, F. Dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 3031-3037, 2009.

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.

BAADER, J. W. **Efeito isotópico**. Disponível em: [https://www.google.com.br/search?q=efeito+isotopico+usp&oq=efeito+isotopico+usp&aqs=chrome..69i57.5013j0j4&sourceid=chrome&es\\_sm=122&ie=UTF-8#](https://www.google.com.br/search?q=efeito+isotopico+usp&oq=efeito+isotopico+usp&aqs=chrome..69i57.5013j0j4&sourceid=chrome&es_sm=122&ie=UTF-8#). Acessado em 20/05/2015, 15:20.

CAREY, F. A. **Química Orgânica**. Virtual Books, 2008. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=tNXT5dPulogC&pg=SA6PA5&dq=carey+efeito>

[+isotopio&hl=ptBR&sa=X&ei=XtpcVYWqGYmkNvO7gdgH&ved=0CB0Q6AEwAA#v=onepage&q=carey%20efeito%20isotopico&f=false](#). Acesso em: 20/05/2015, 16:09.

CARRASCO-SANCHEZ, V.; SIMIRGIOTIS, M. J.; SANTOS, L. S. The Morita-Baylis-Hillman reaction: insights into asymmetry and reaction mechanisms by electrospray ionization mass spectrometry. **Molecules**, v. 14, p. 3989-4021, 2009.

COELHO, F.; EBERLIN, M. N. The bridge connecting gas-phase and solution chemistries. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, p. 5261-5263, 2011.

DE SOUZA, R. O. M. A.; DA PENHA, E. T.; MILAGRE, H. M. S.; GARDEN, S. J.; ESTEVES, P. M.; EBERLIN, M. N.; ANTUNES, O. A. C. The three-component biginelli reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation. **Chemistry – A European Journal**, v. 15, p. 9799-9804, 2009.

DIAS, F. R. F.; FERREIRA, V. F.; CUNHA, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. **Revista virtual de química**, V.4, p. 840-871 2012.

DOCAMPO, Z. R.; QUIGLEY, C.; TALLON, S.; CONNON, S. J. The dynamic kinetic resolution of azlactones with thiol nucleophiles catalyzed by arylated, deoxygenated cinchona alkaloids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, p. 2407-2414, 2012.

EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R. New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures. **Angewandte Chemie International Edition in English**. v. 10, p. 496-497, 1971.

GROSS, J. H. **Mass Spectrometry-A Textbook**, 1<sup>o</sup> edição, 2004. Springer.

HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 39, p. 1615-1621, 1974.

LIST, B. Proline-catalyzed asymmetric reactions. **Tetrahedron**, v. 58, p. 5573-5590, 2002.

LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. **Journal of American Chemical Society**, v. 122, p. 2395-2396, 2000.

LU, G.; BIRMAN, V. B.; Dynamic kinetic resolution of azlactones catalyzed by chiral brønsted acids. **Organic Letters**, v. 13, p. 356-358, 2011.

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

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 the American Chemical Society**, v. 133, p. 3517-3527, 2011.

OH, J.-S.; LEE, J.-W.; RYU, T. H.; LEE, J. H.; SONG, C. E. Self-association free bifunctional thiourea organocatalysts: Synthesis of chiral  $\alpha$ -amino acids via dynamic kinetic resolution of racemic azlactones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, p. 1052-1055, 2012.

PALACIO, C.; CONNON, S. J. C-5'-substituted cinchona alkaloid derivatives catalyze the first highly enantioselective dynamic kinetic resolutions of azlactones by thiolysis. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 24, p. 5398-5413, 2013.

Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. Introduction to spectroscopy, 4<sup>o</sup> edição, 2009. Brooks/cole cengage learning.

PEREIRA, A. A.; DE CASTRO, P. P.; DE MELLO, A. C.; FERREIRA, B. R. V.; EBERLIN, M.N.; AMARANTE, G. W. Brønsted acid catalyzed azlactone ring opening by nucleophiles. **Tetrahedron**, v.70, p.3271-3275, 2014.

TAYLOR, M. S.; JACOBSEN, E. N. Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 45, p. 1520-1543, 2006.

TERADA, M.; TANAKA, H.; SORIMACHI, K. Enantioselective direct aldol-type reaction of azlactone via protonation of vinyl ethers by a chiral Brønsted Acid catalyst. **Journal of American Chemical Society**, v. 131, p. 3430-3431, 2009.

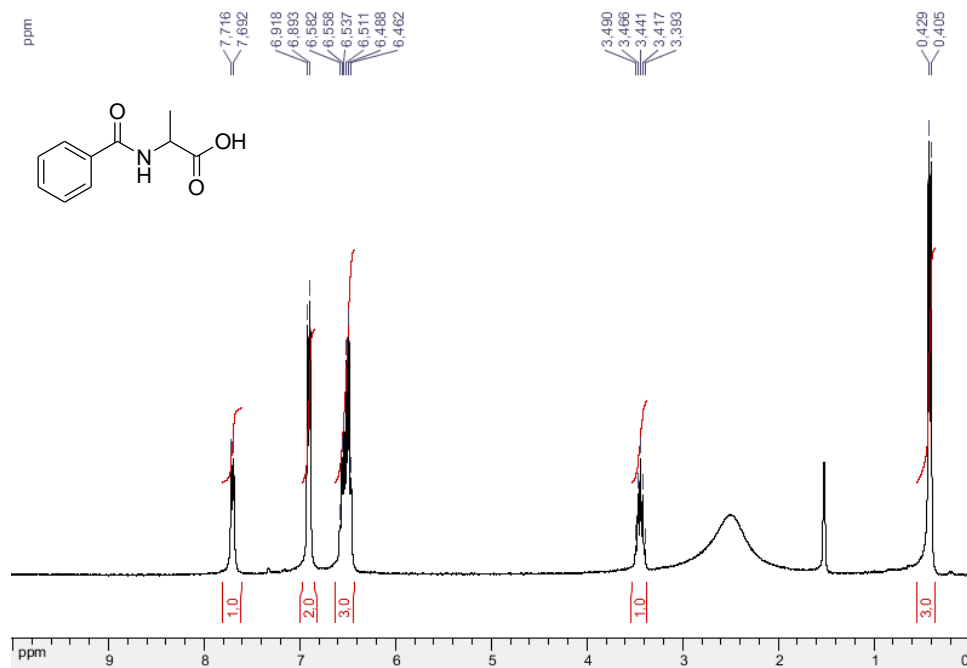
WALSH, P. J.; KOZLOWSKI, M. C. **Fundamentals of Asymmetric Catalysis**, 2009, Wiley-VCH: University Science Books.

WANG, C.; LUO, H.-W.; GONG, L.-Z. Brønsted acid catalyzed dynamic kinetic resolution of azlactones for the synthesis of aryl glycine derivatives. **Synlett**, v. 7, p. 992-994, 2011.

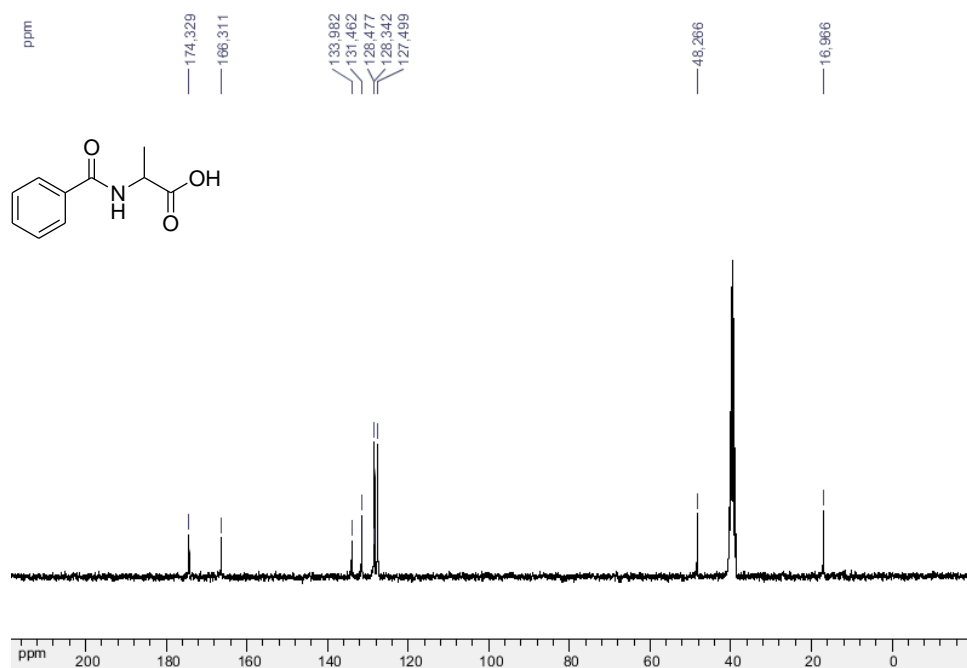
## ANEXO A

### SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E DE $^{13}\text{C}$ E IV DOS AMINOÁCIDOS BENZOILADOS.

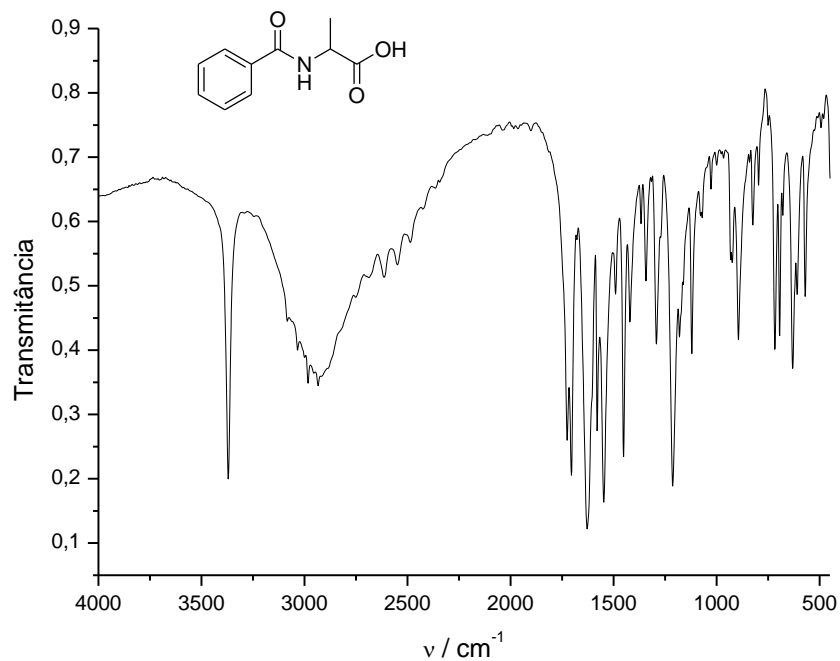
**Figura 29** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do composto **1**.



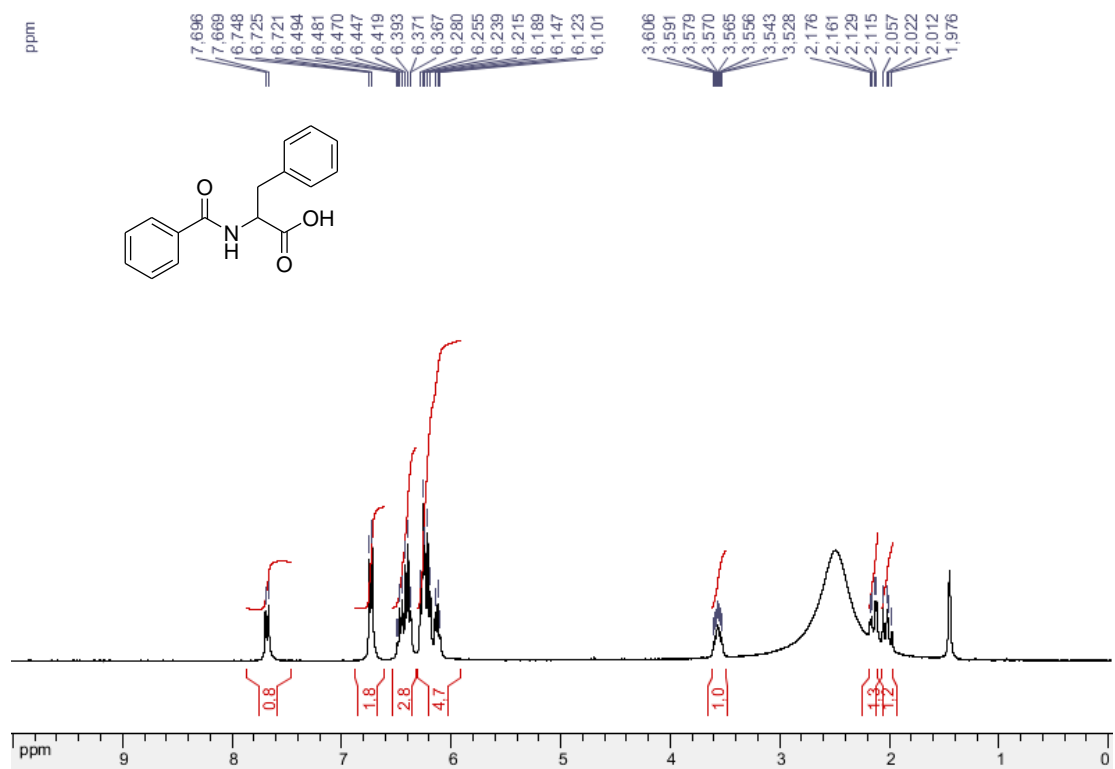
**Figura 30** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do composto **1**.



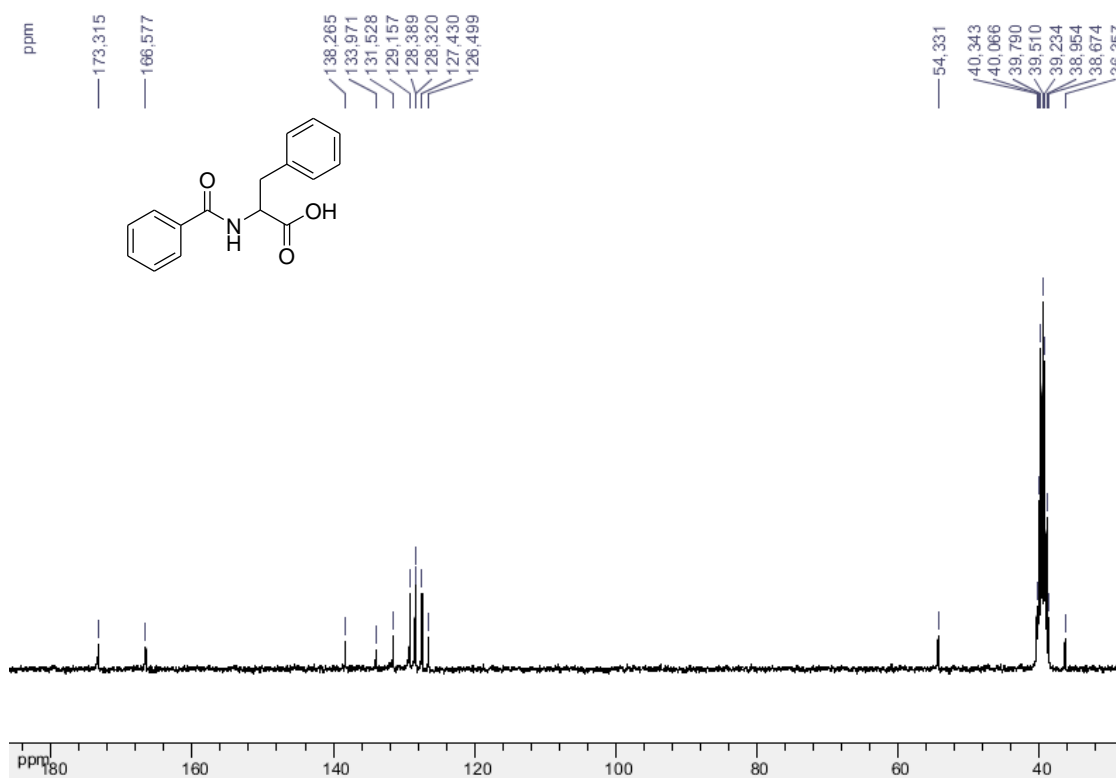
**Figura 31** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **1**.



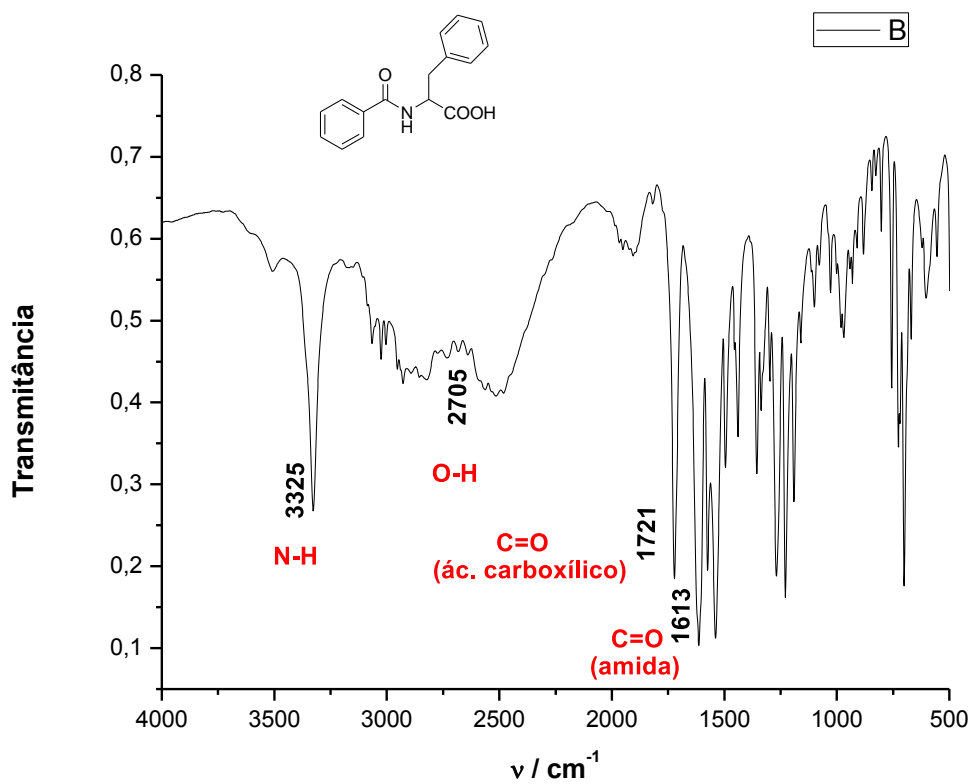
**Figura 32** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz) do composto **2**.



**Figura 33** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do composto **2**.

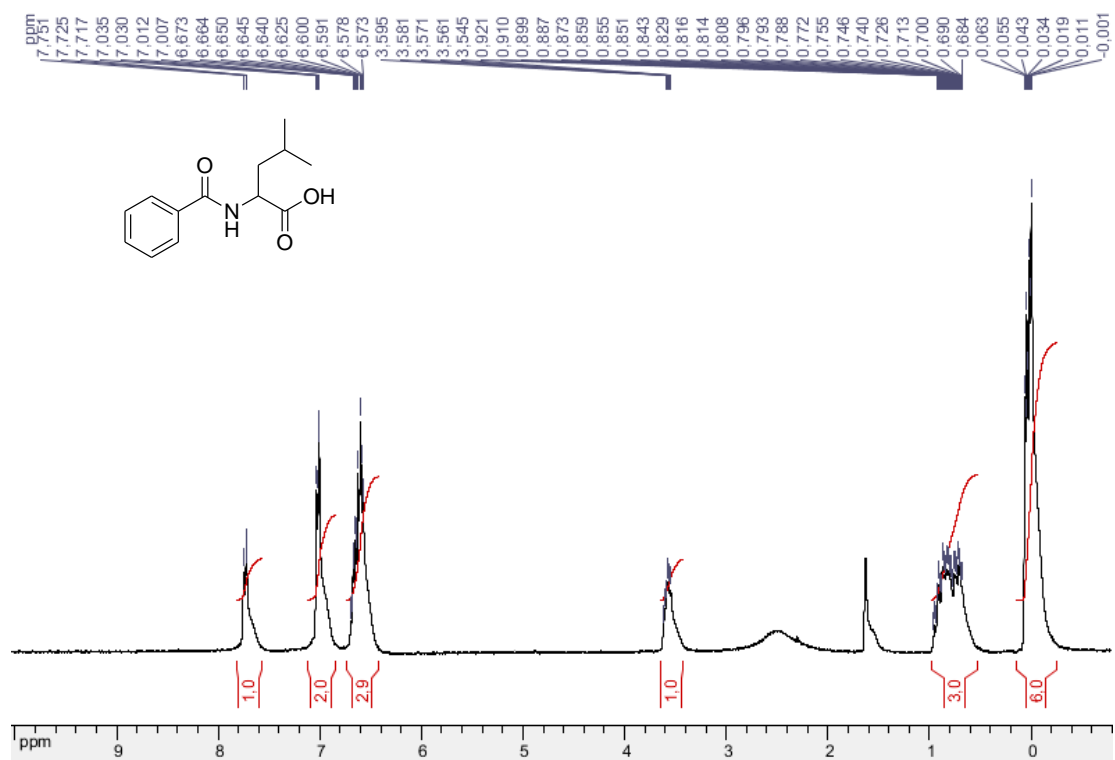


**Figura 34** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **2**

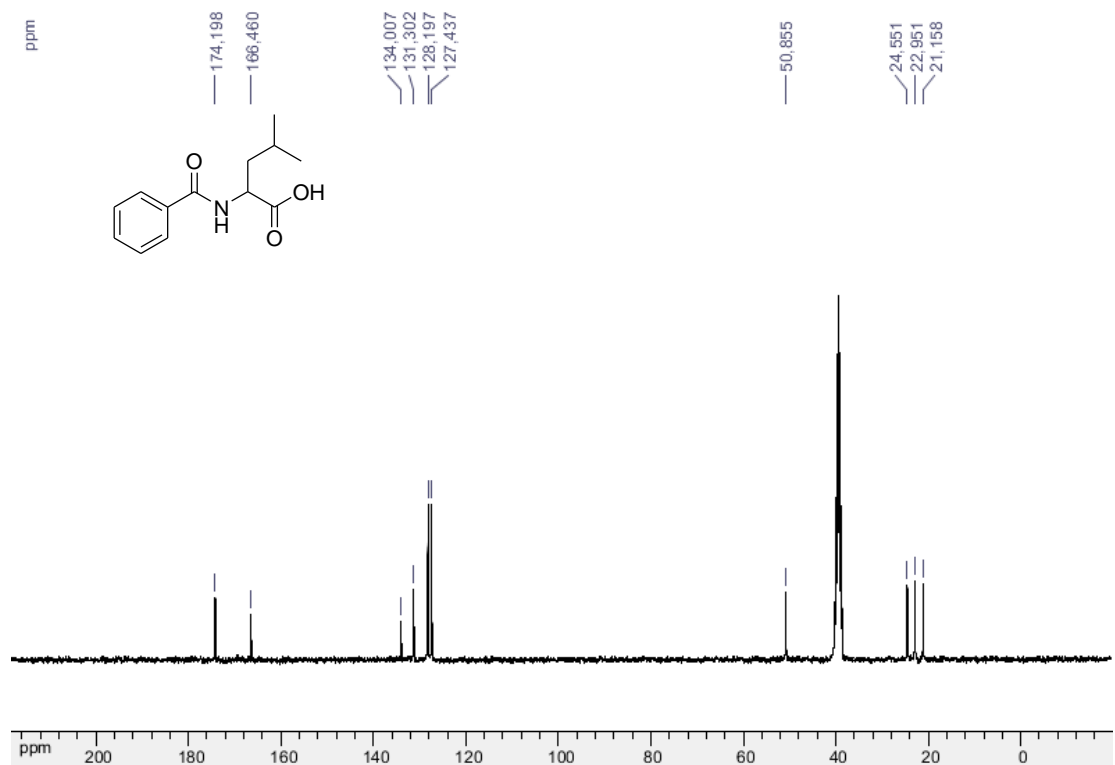




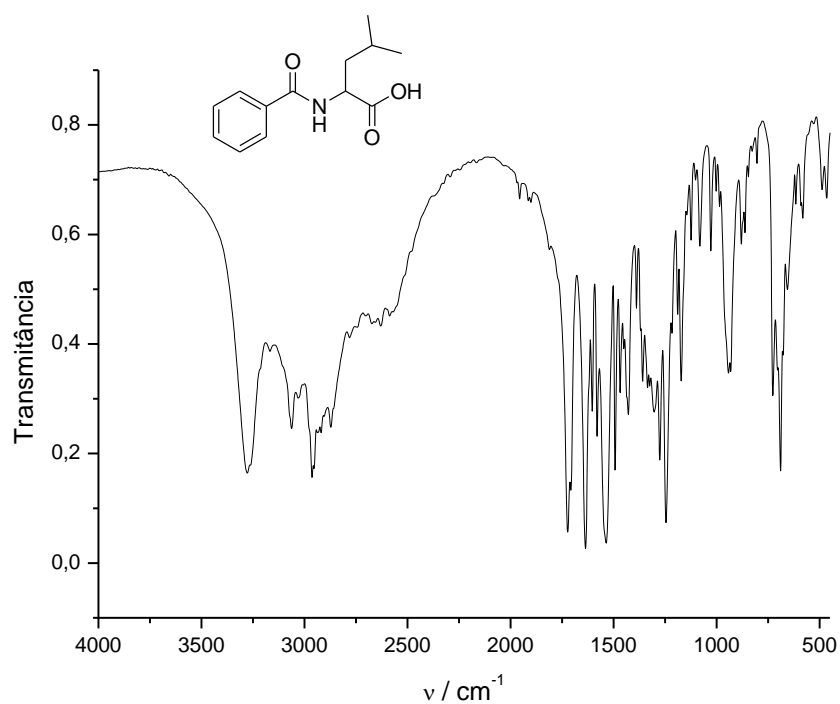
**Figura 35** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do composto **3**.



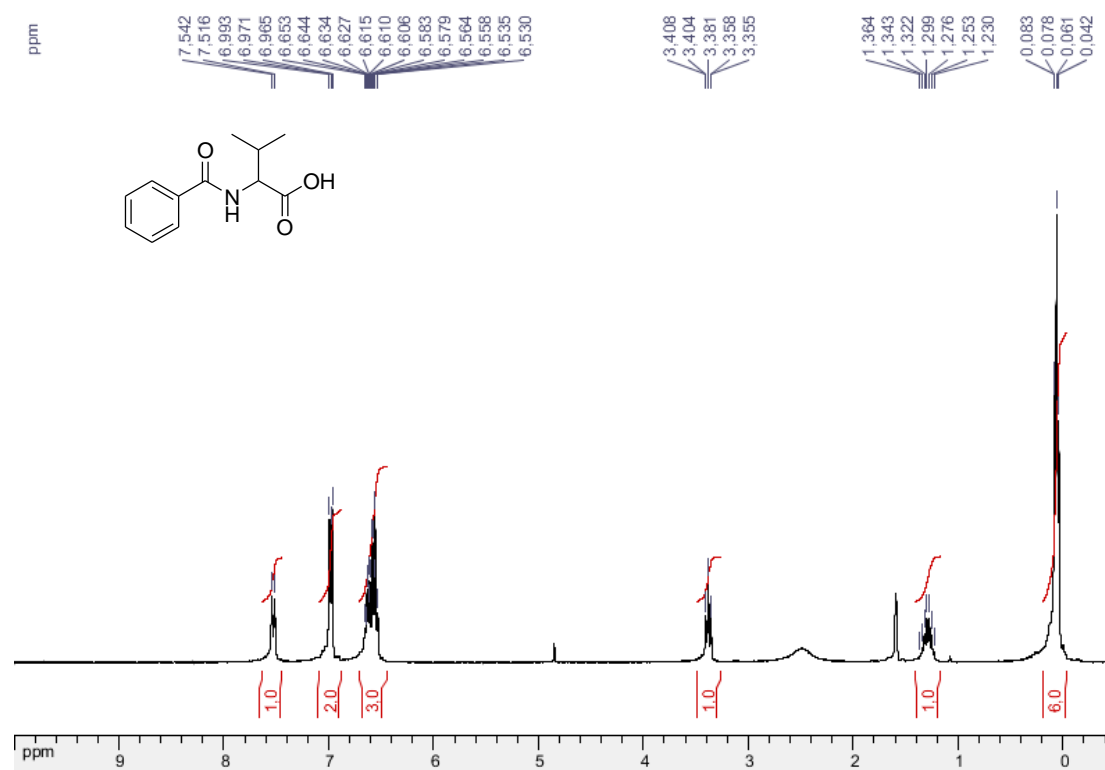
**Figura 36** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do composto **3**.



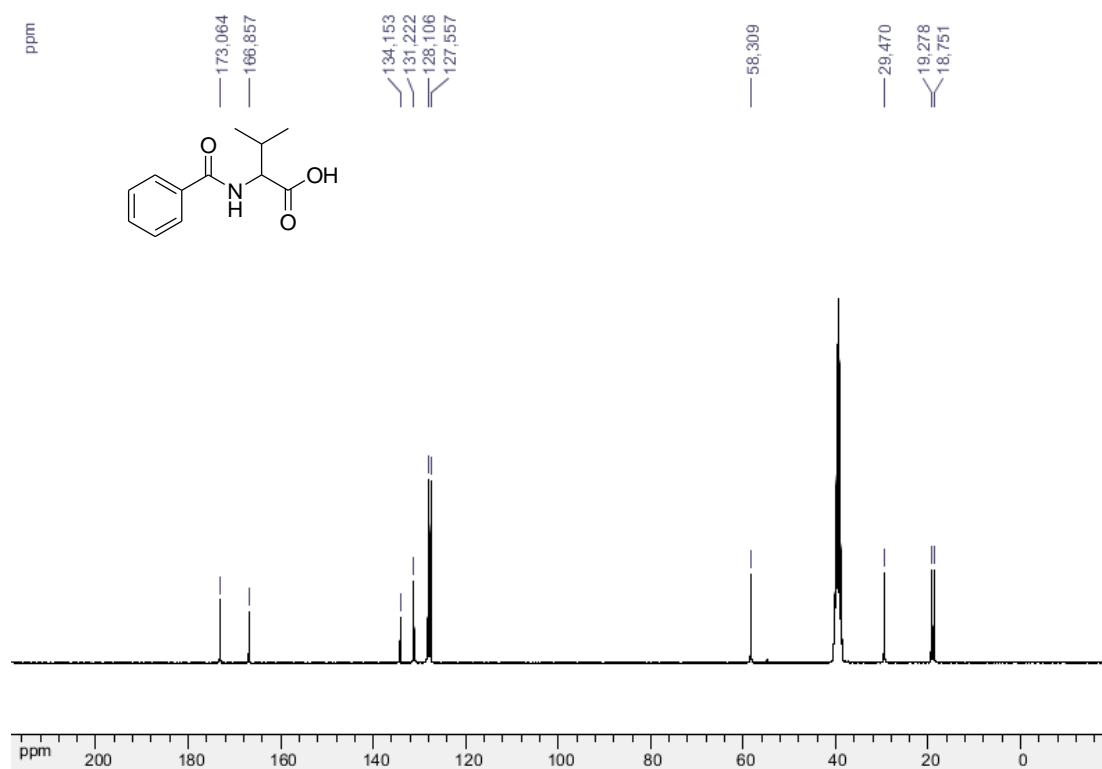
**Figura 37** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **3**.



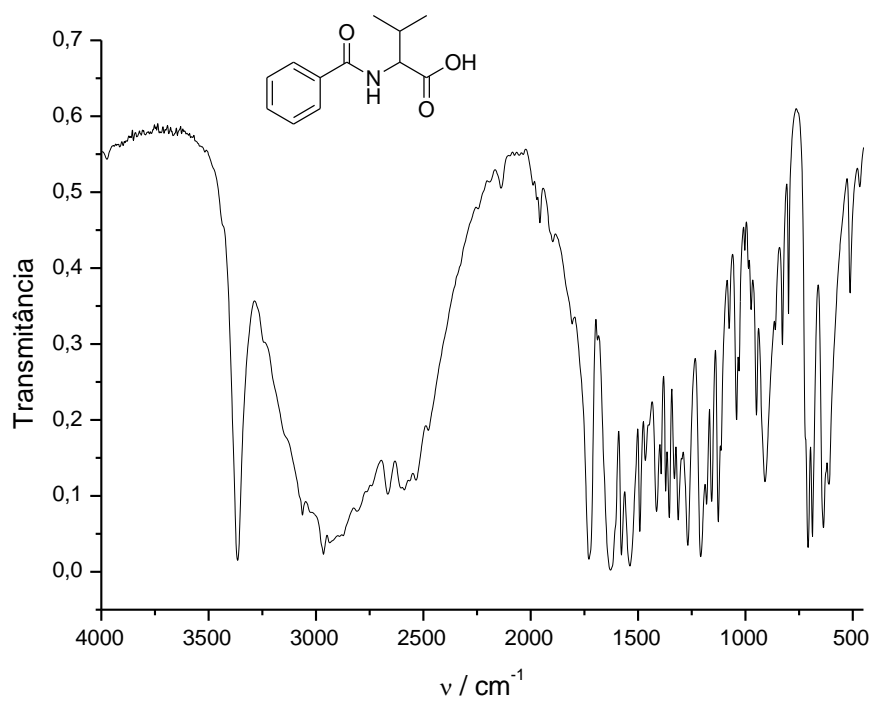
**Figura 38** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz) do composto **4**.



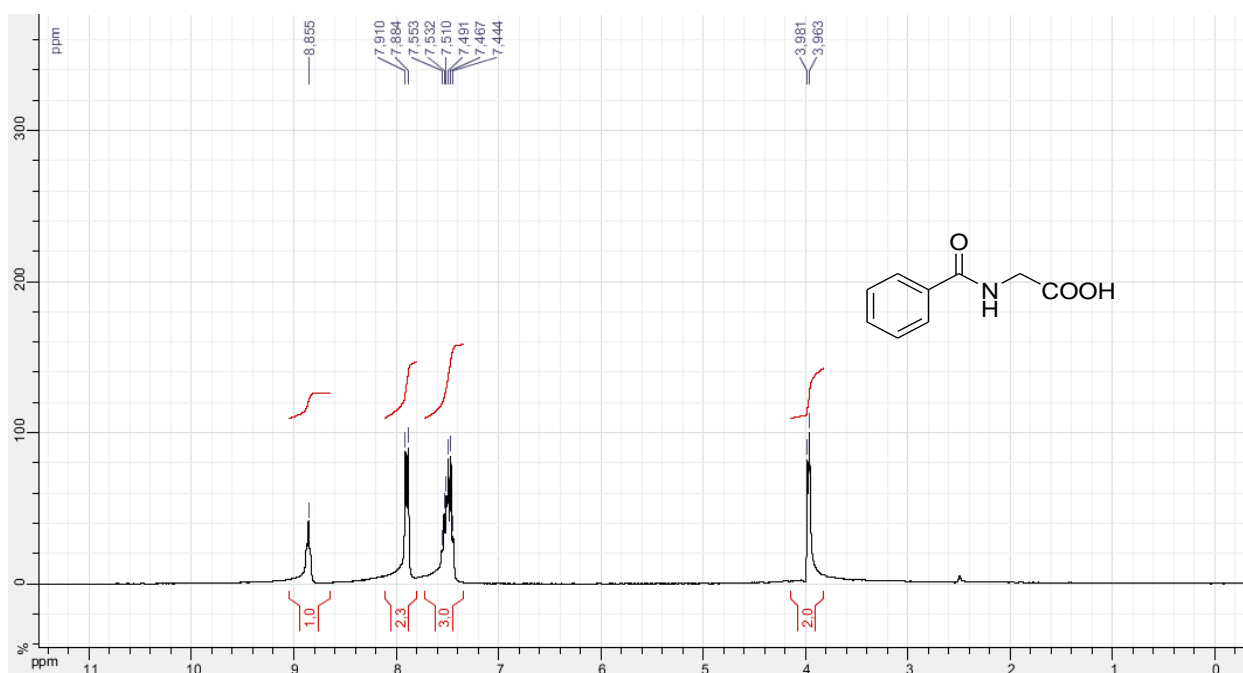
**Figura 39** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do composto **4**.



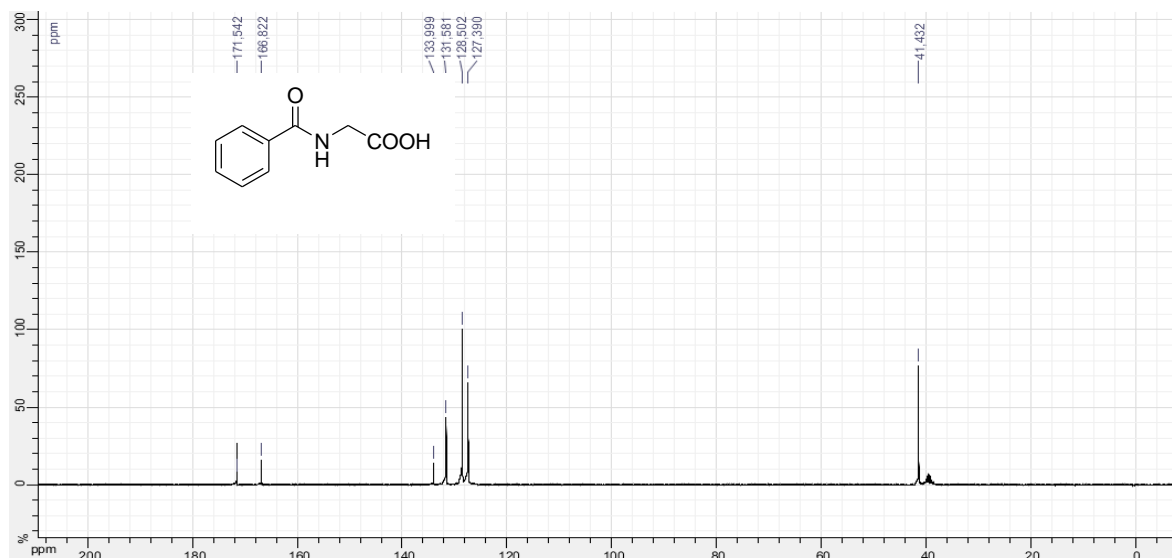
**Figura 40** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **4**.



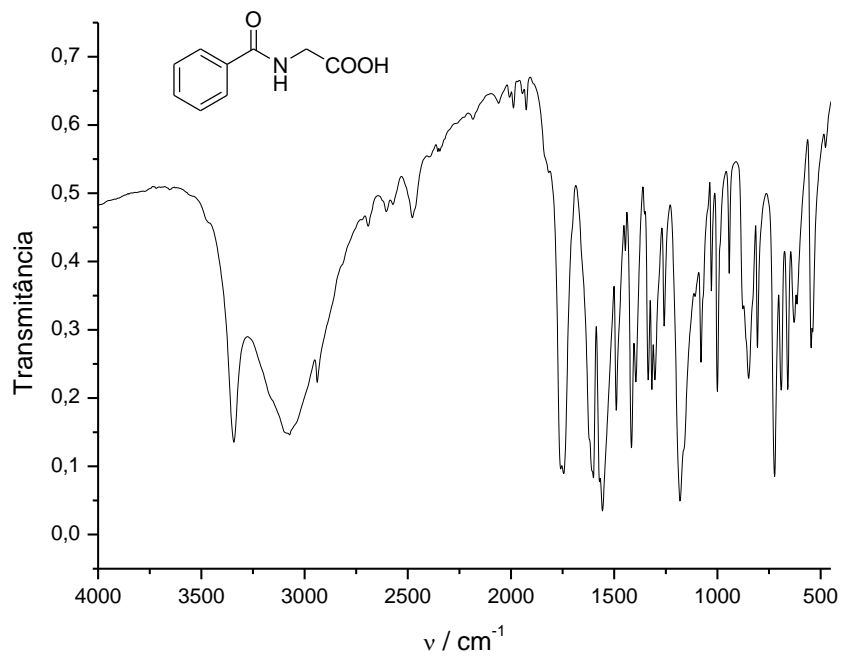
**Figura 41** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) do composto **5**.



**Figura 42** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMNSO- $d_6$ , 75 MHz) do composto **5**.



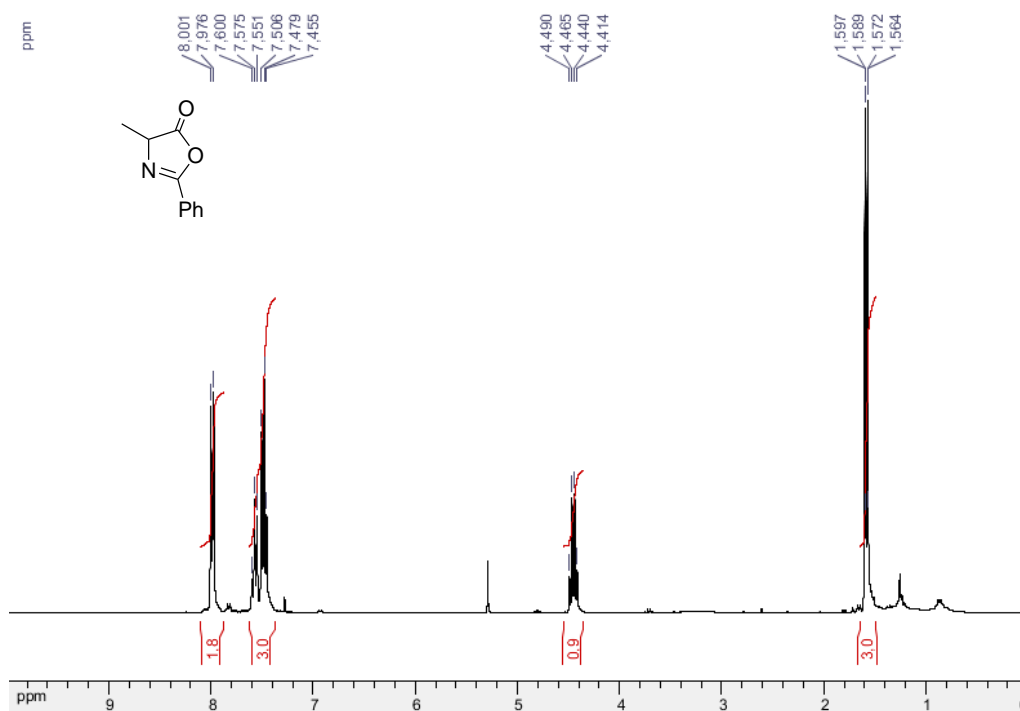
**Figura 43** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **5**.



## ANEXO B

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E DE  $^{13}\text{C}$  E IV DAS AZALACTONAS.

**Figura 44** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **6**.



**Figura 45** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **6**.

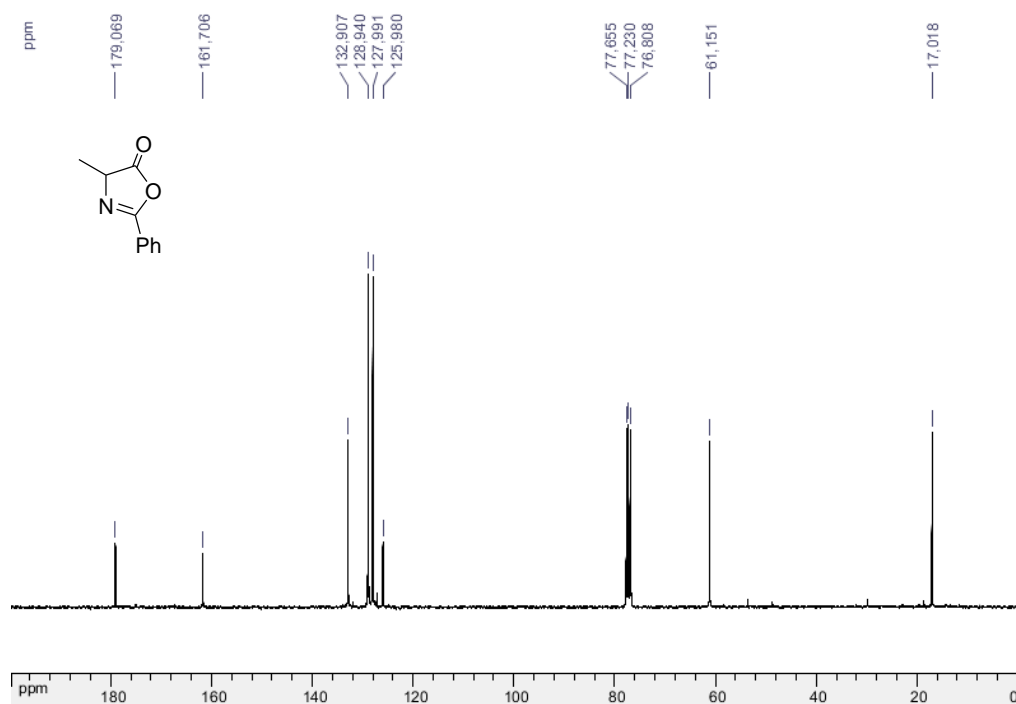


Figura 46 Espectro de infravermelho (KBr) do composto 6.

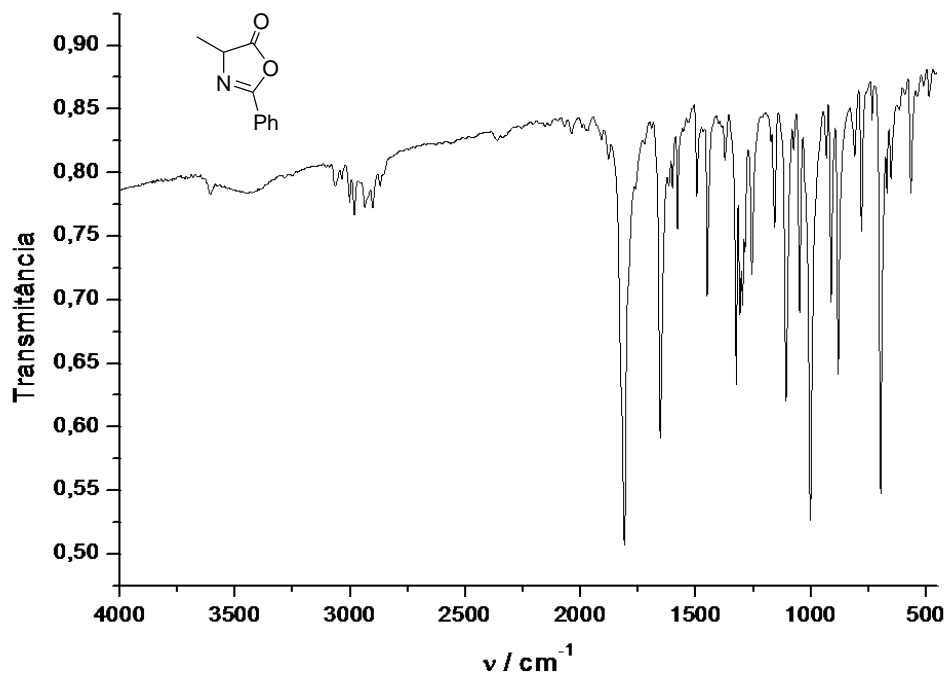
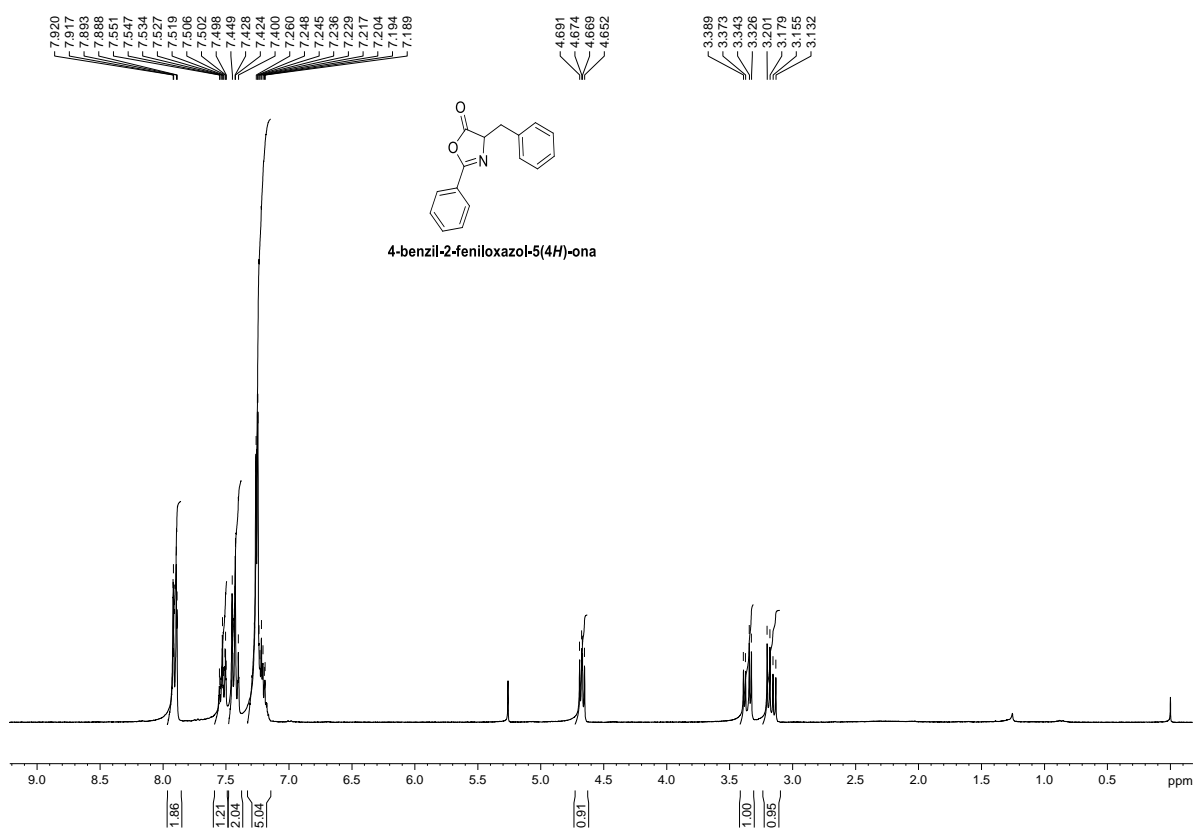
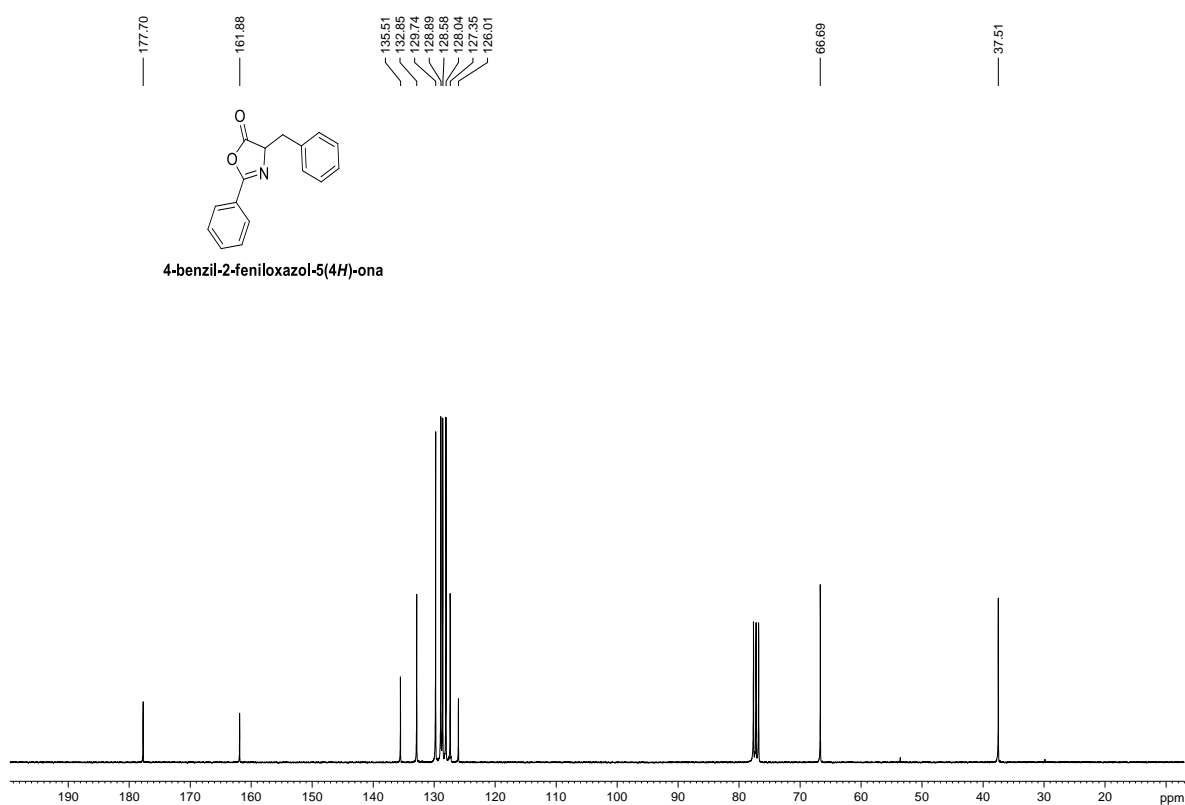


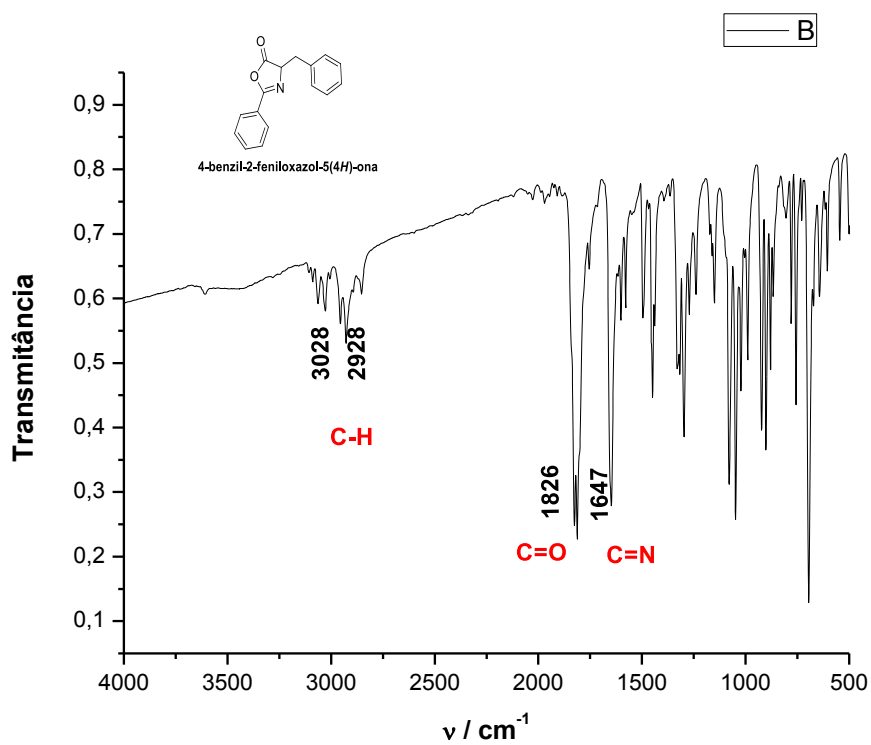
Figura 47 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 7.



**Figura 48** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **7**.

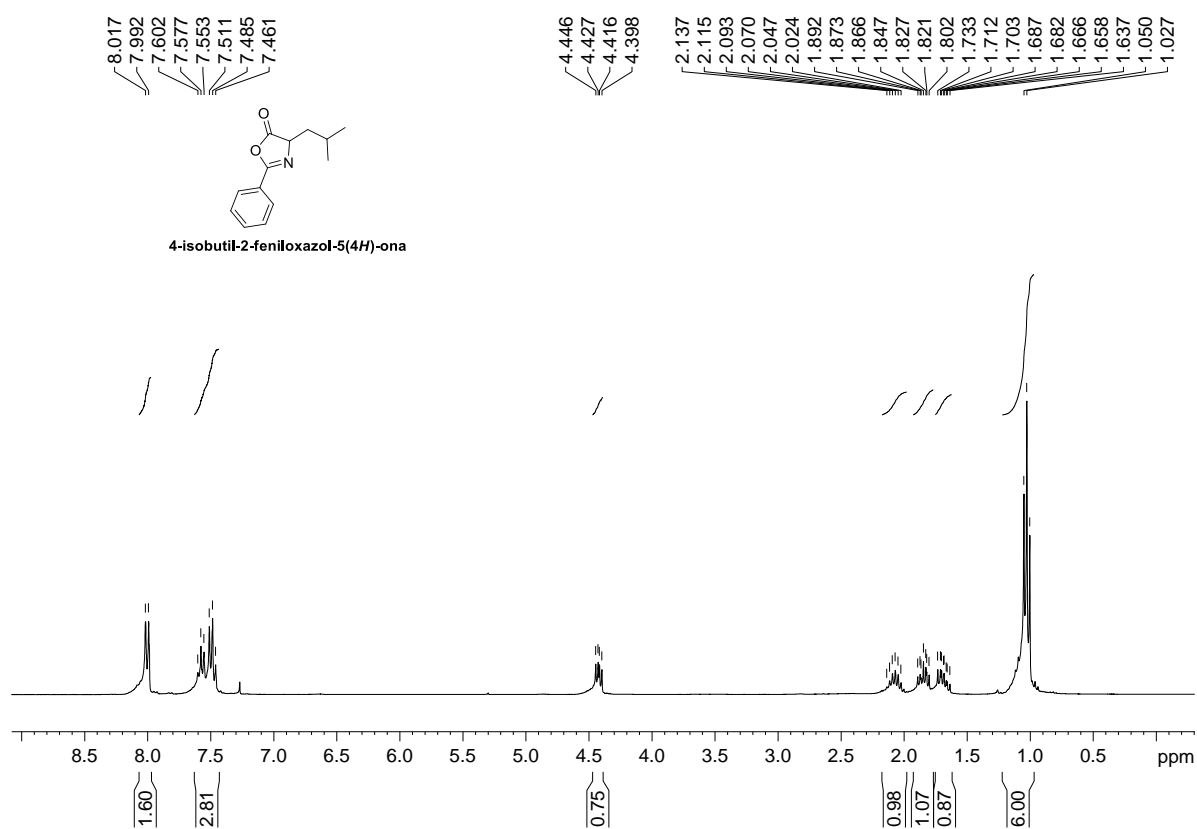


**Figura 49** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **7**.

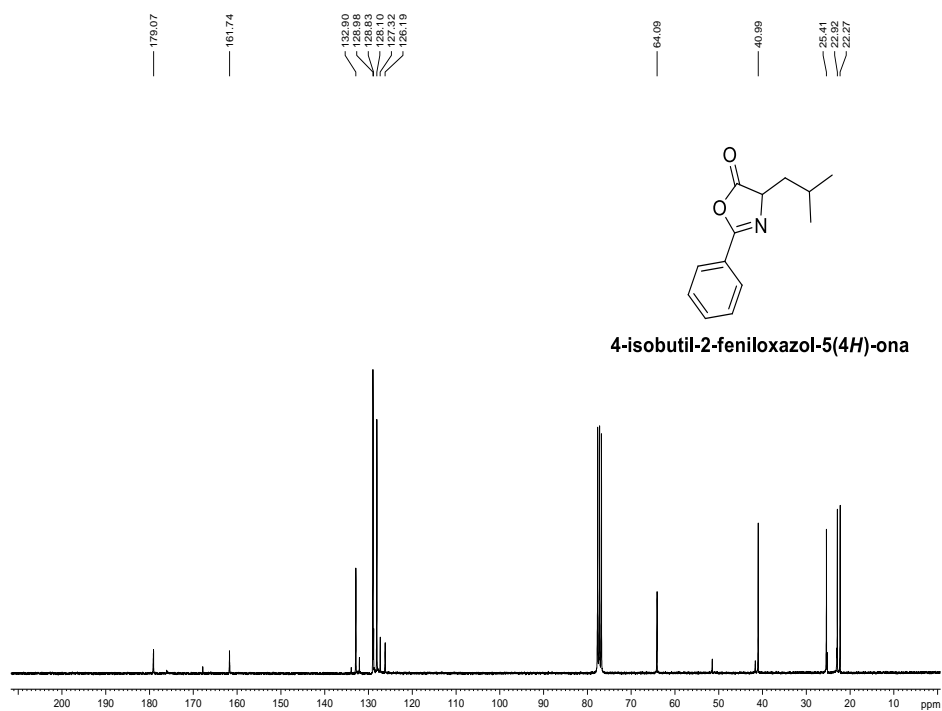




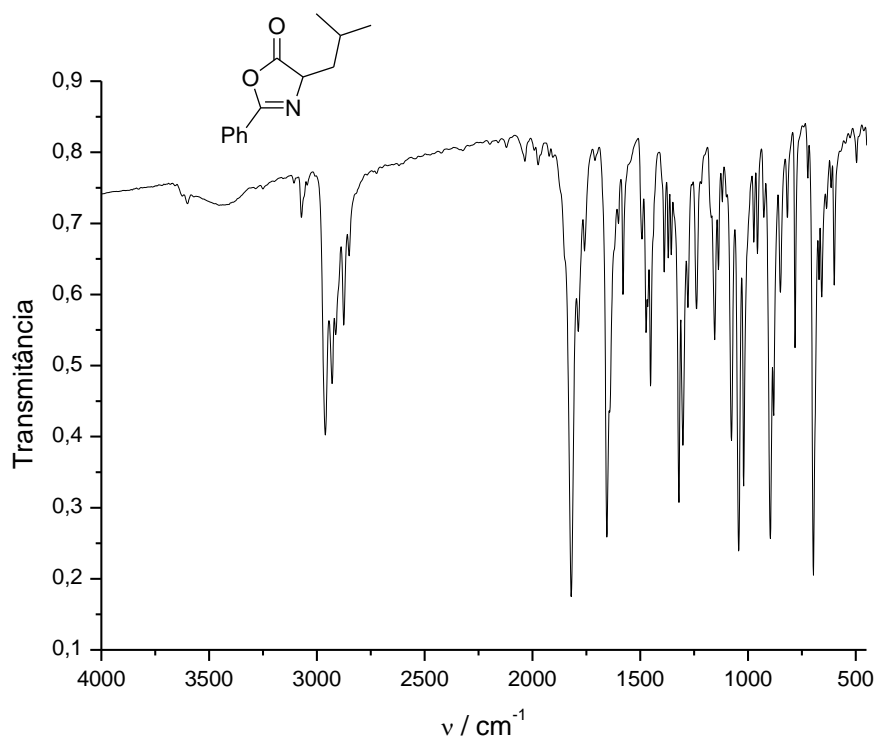
**Figura 50** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **8**.



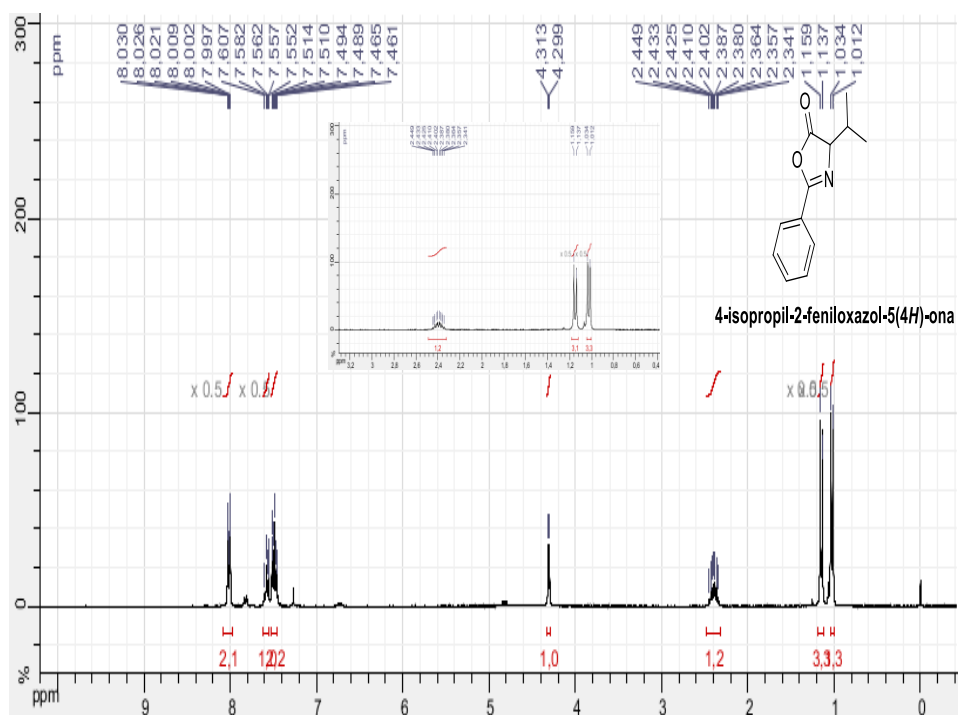
**Figura 51** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **8**.



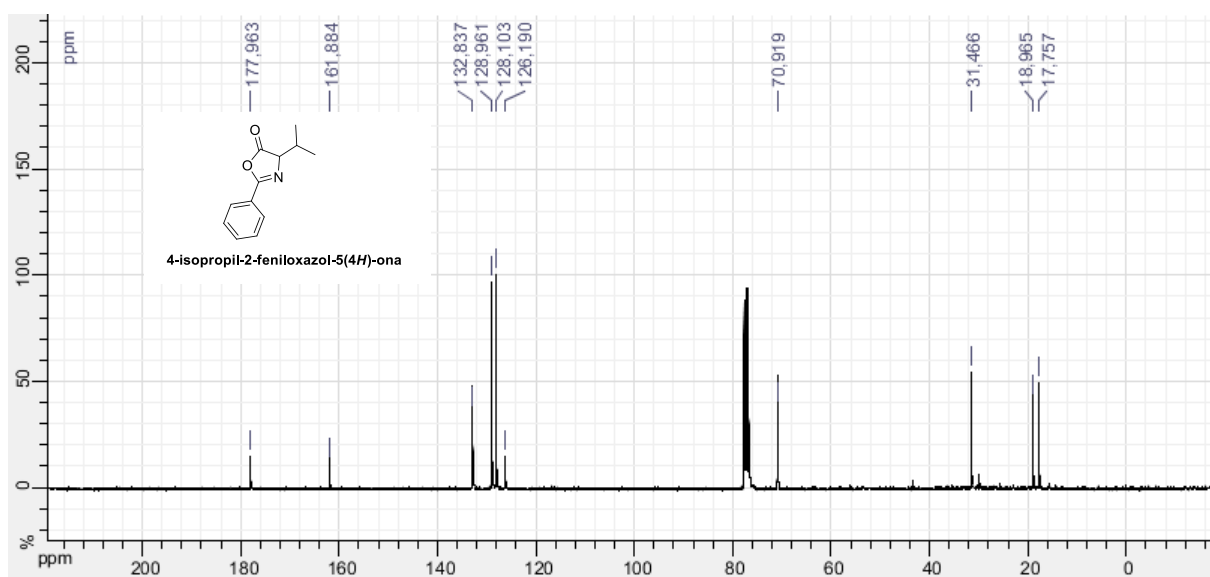
**Figura 52** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **8**.



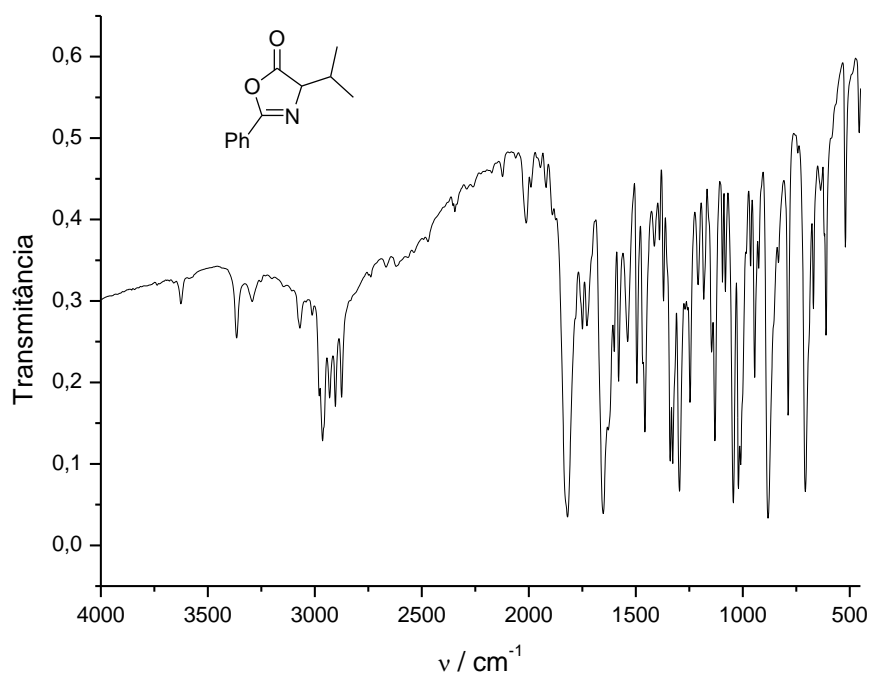
**Figura 53** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **9**.



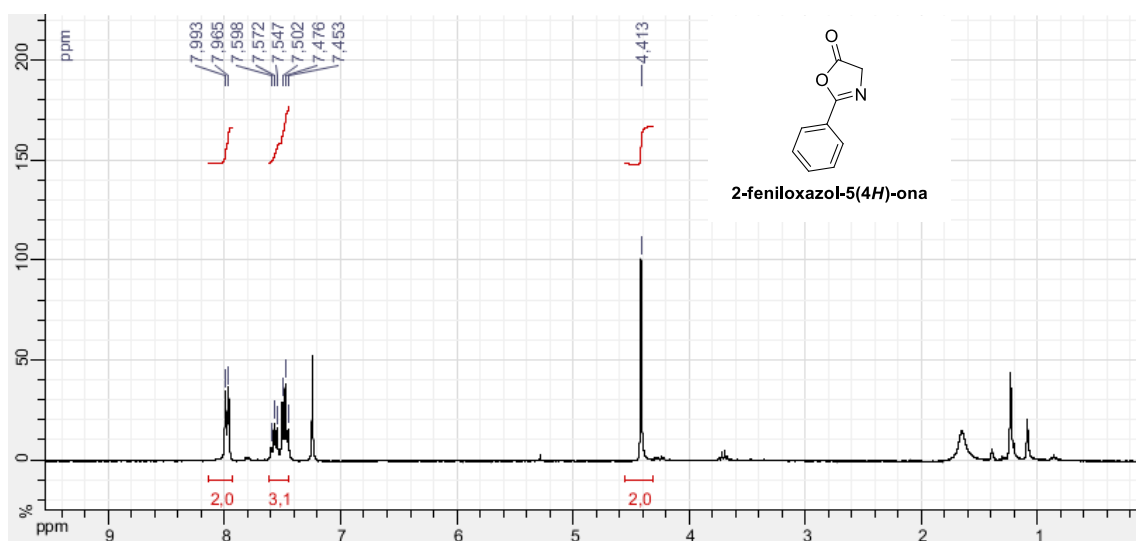
**Figura 54** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **9**.



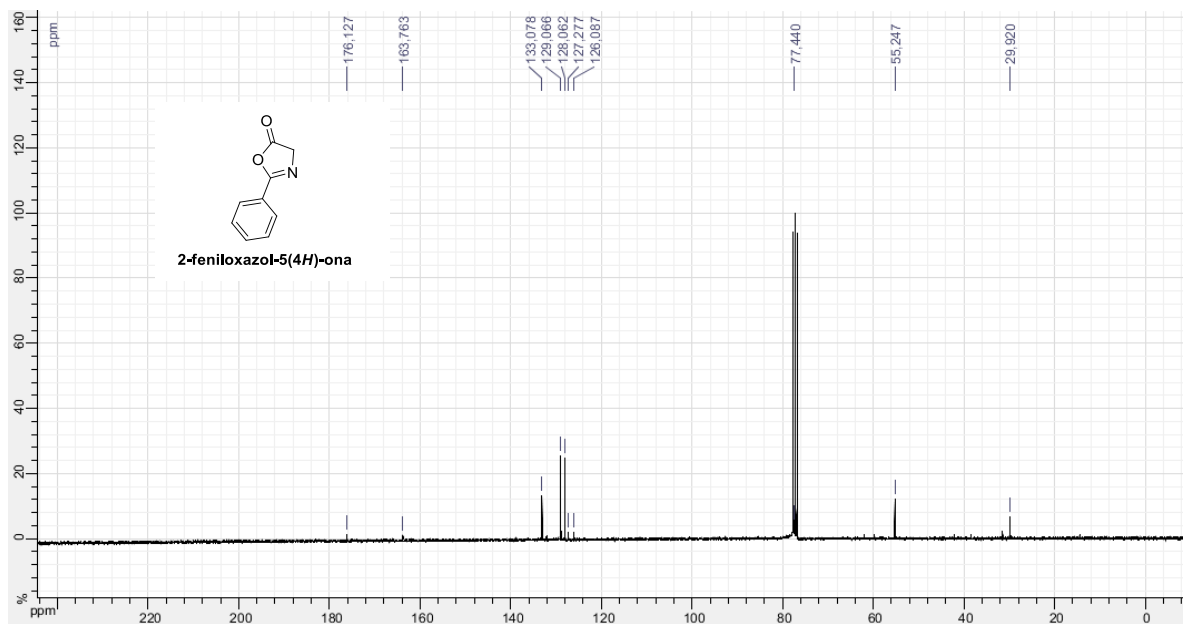
**Figura 55** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **9**.



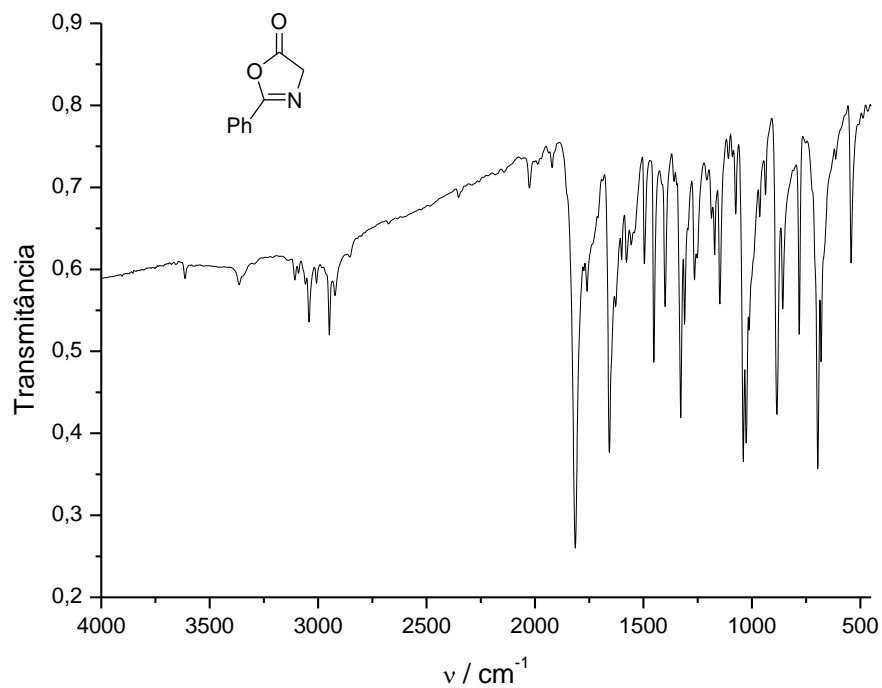
**Figura 56** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **10**.



**Figura 57** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **10**.



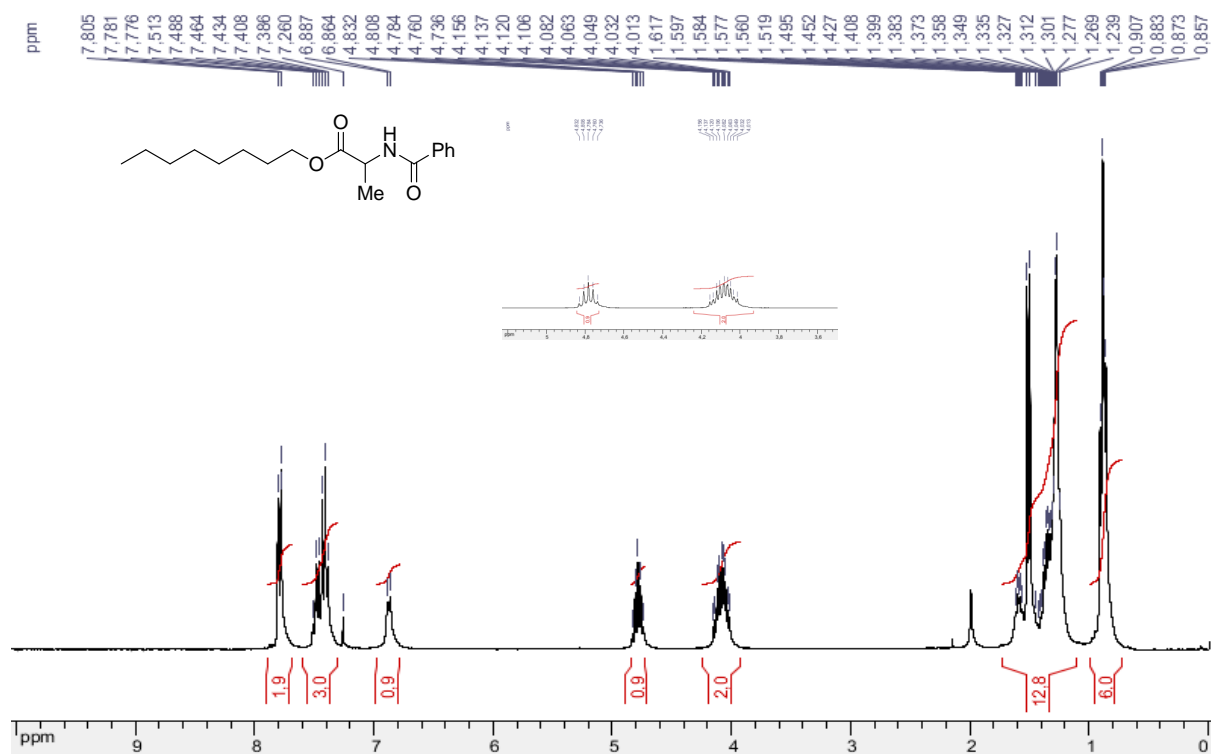
**Figura 58** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **10**.



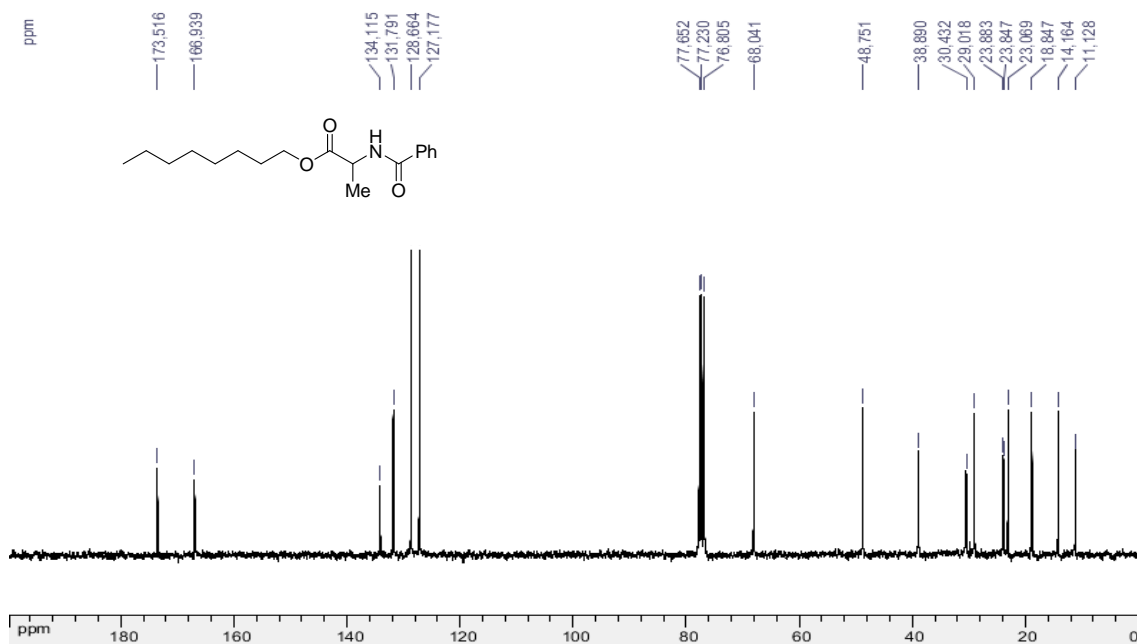
## ANEXO C

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E DE  $^{13}\text{C}$ , IV E MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO DOS COMPOSTOS DE ABERTURA.

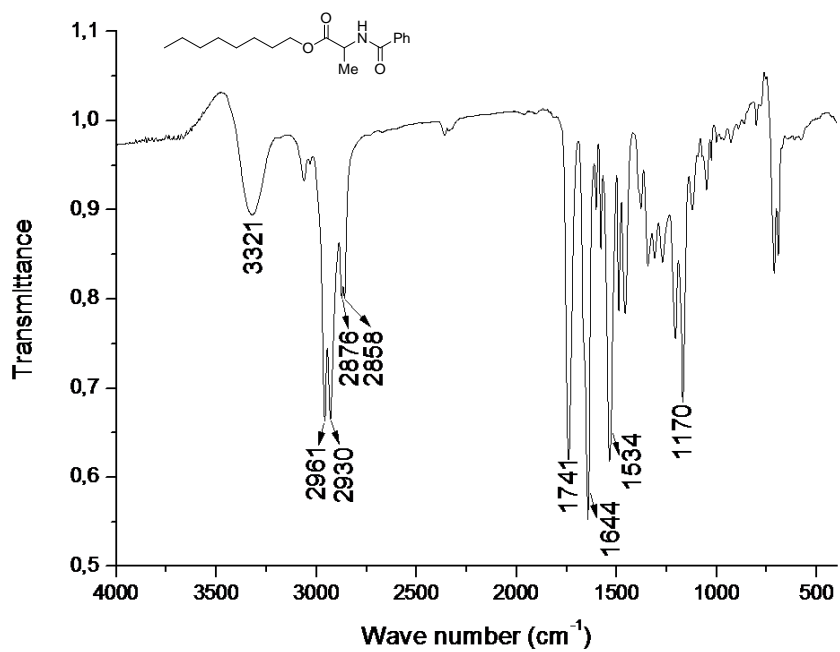
**Figura 59** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **11**



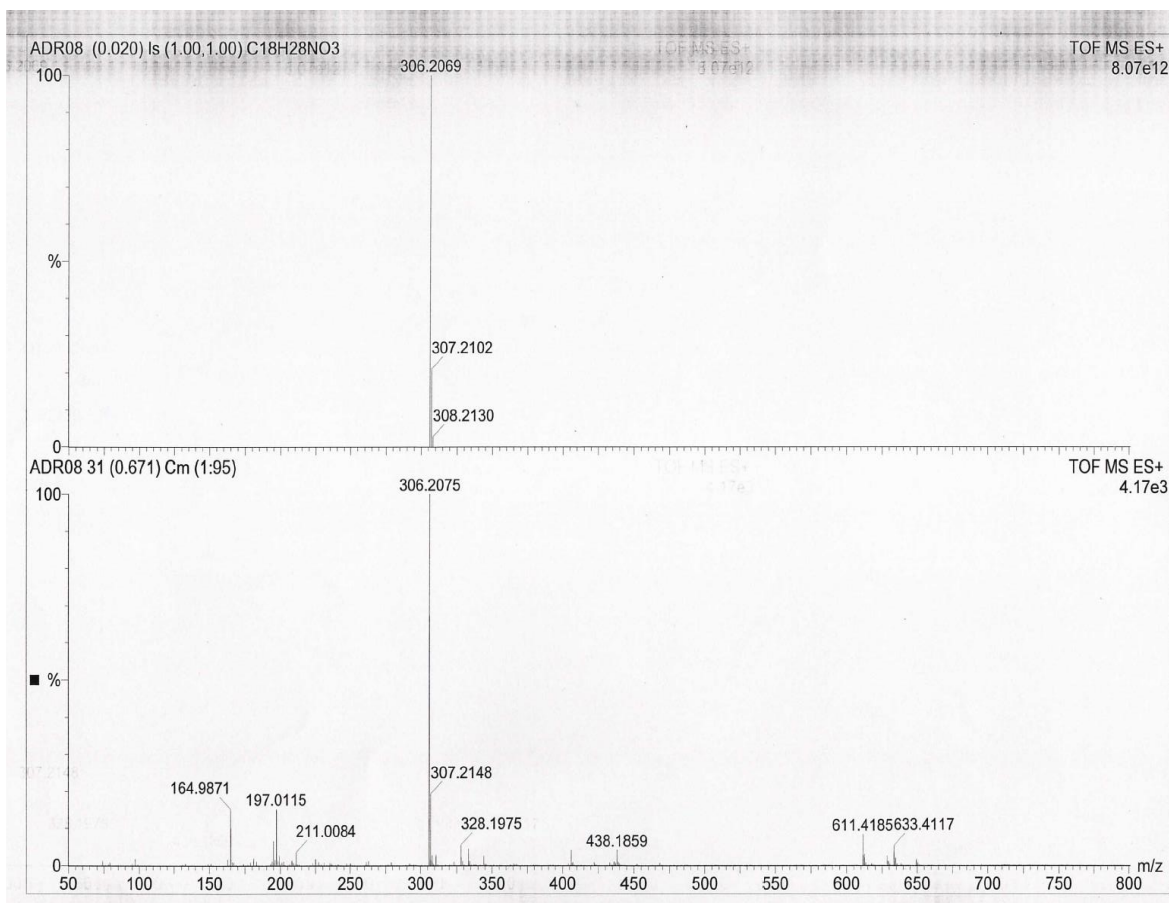
**Figura 60** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **11**



**Figura 61** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **11**.

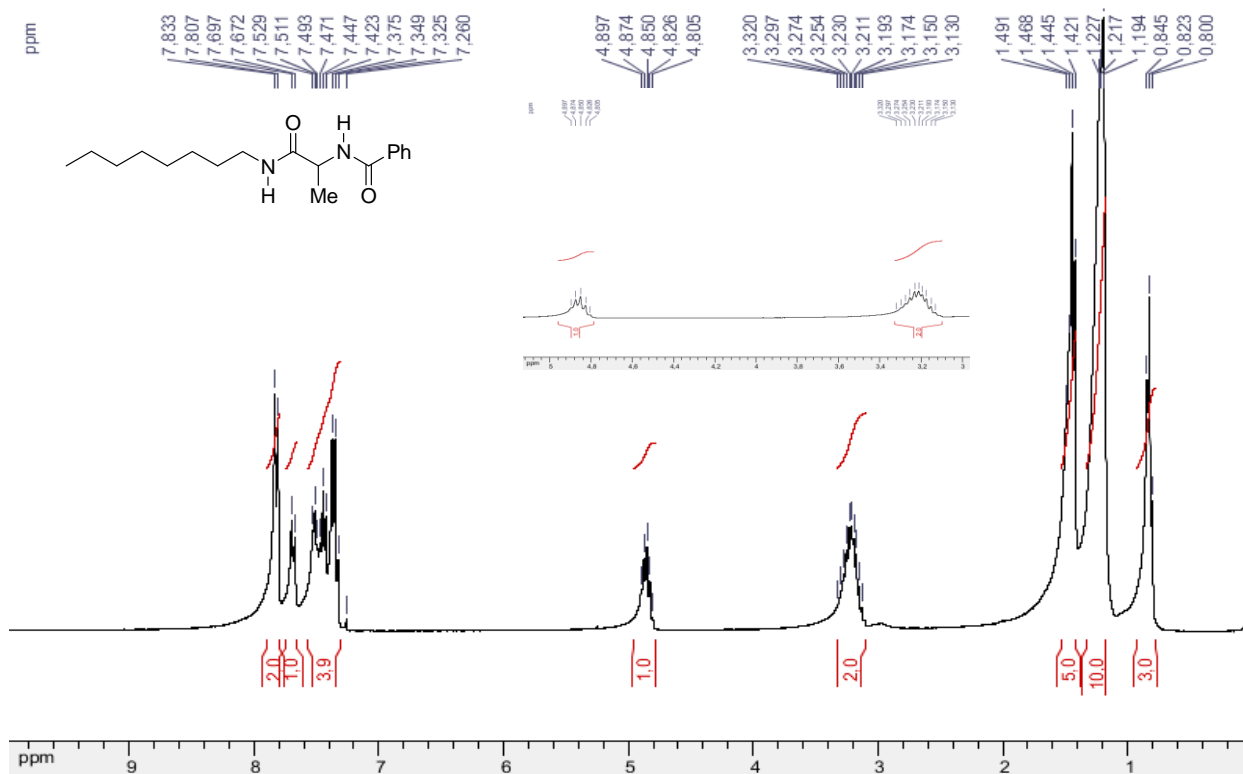


**Figura 62** Espectro de massas de alta resolução (ESI-TOF) do composto **11**.

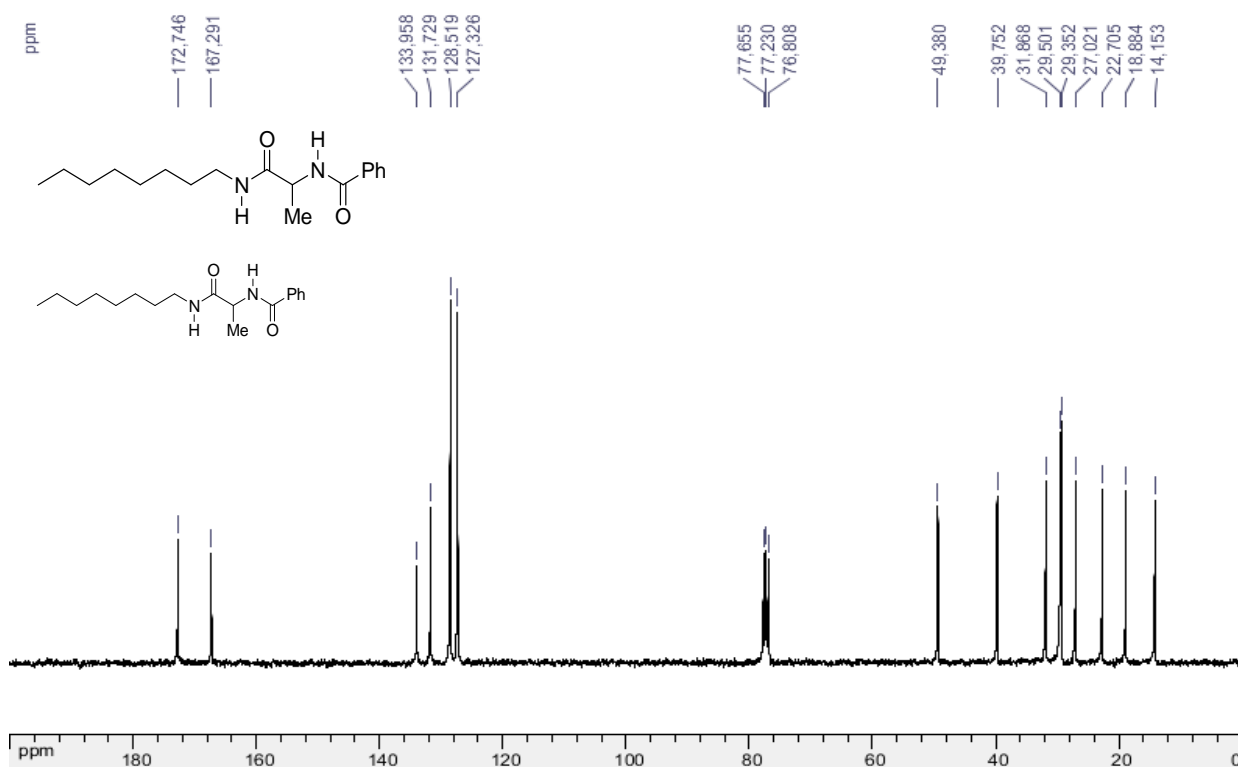


**Figura 63** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **12**.

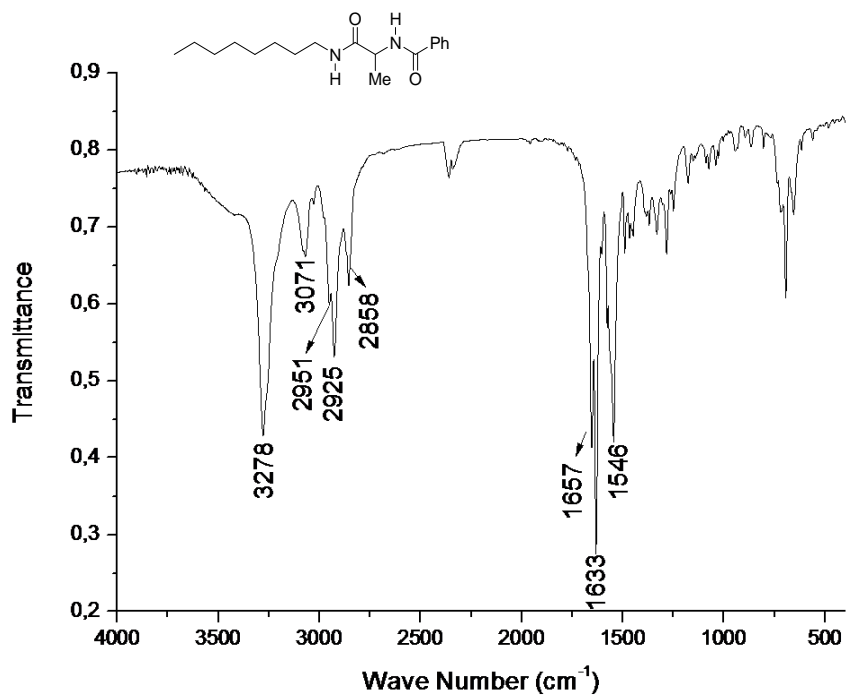




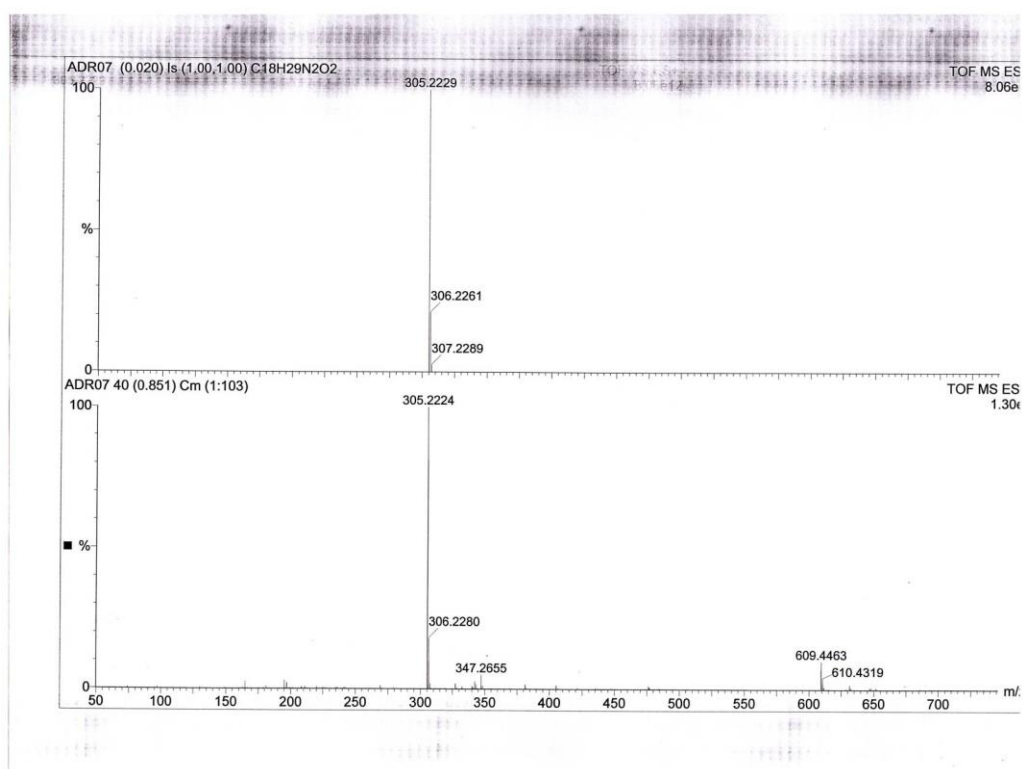
**Figura 64** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **12**.



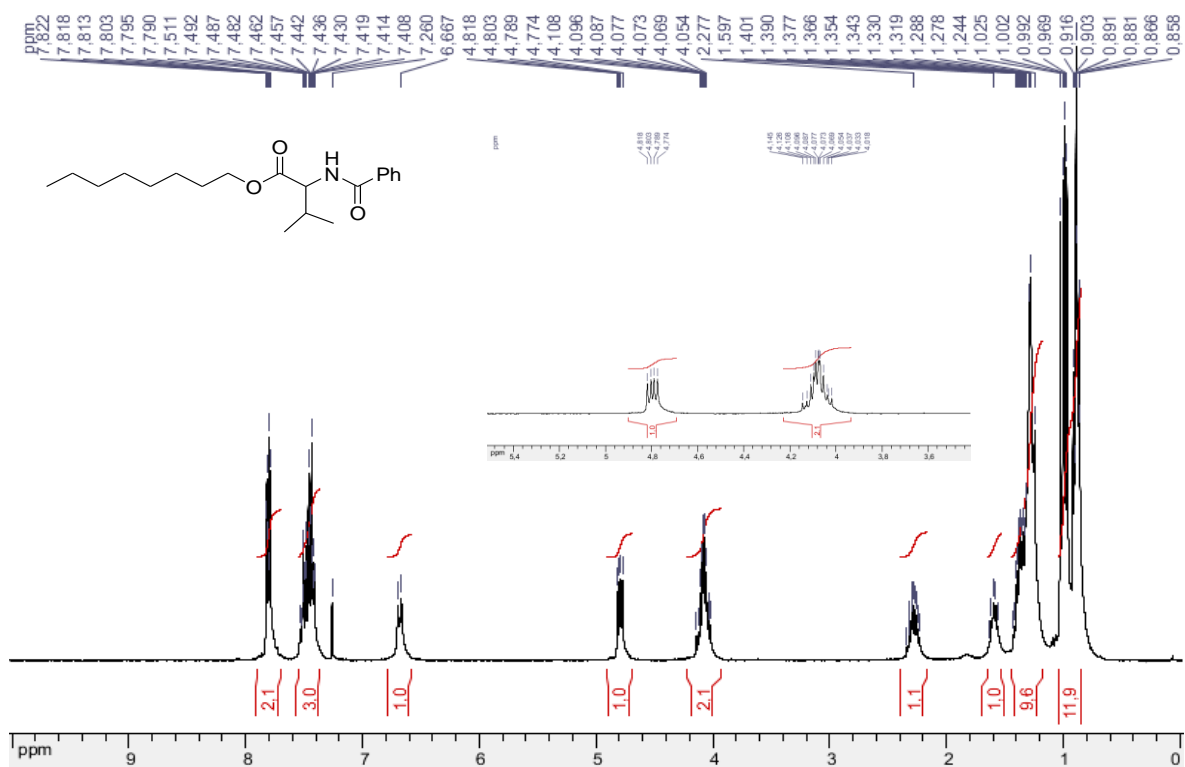
**Figura 65** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **12**.



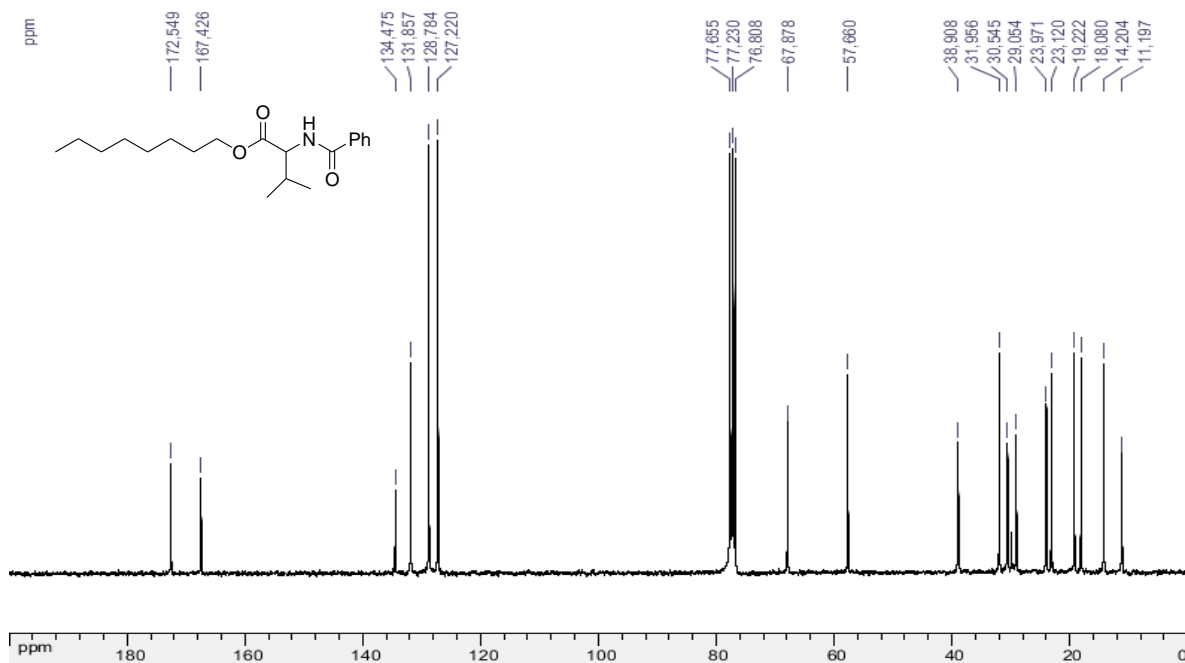
**Figura 66** Espectro de massas de alta resolução (ESI-TOF) do composto **12**.



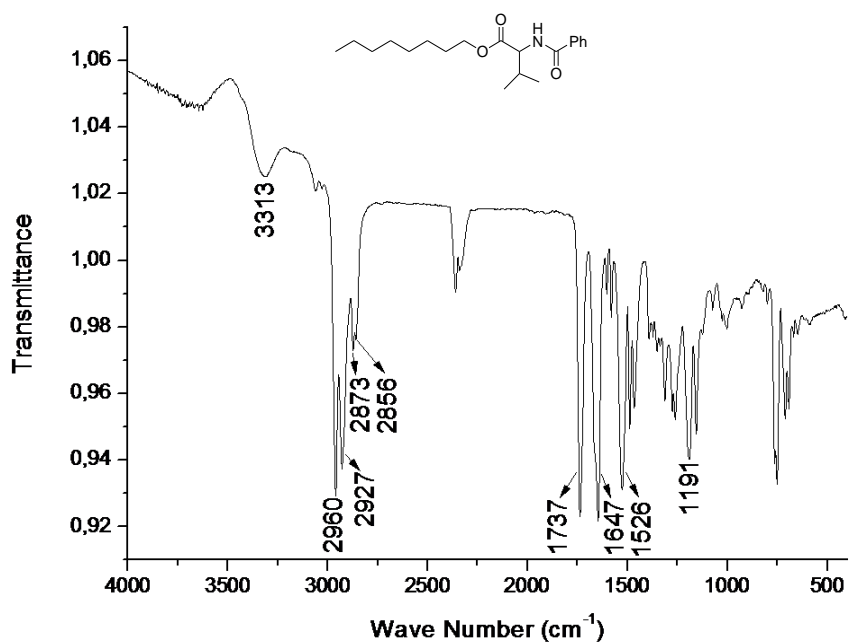
**Figura 67** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **13**.



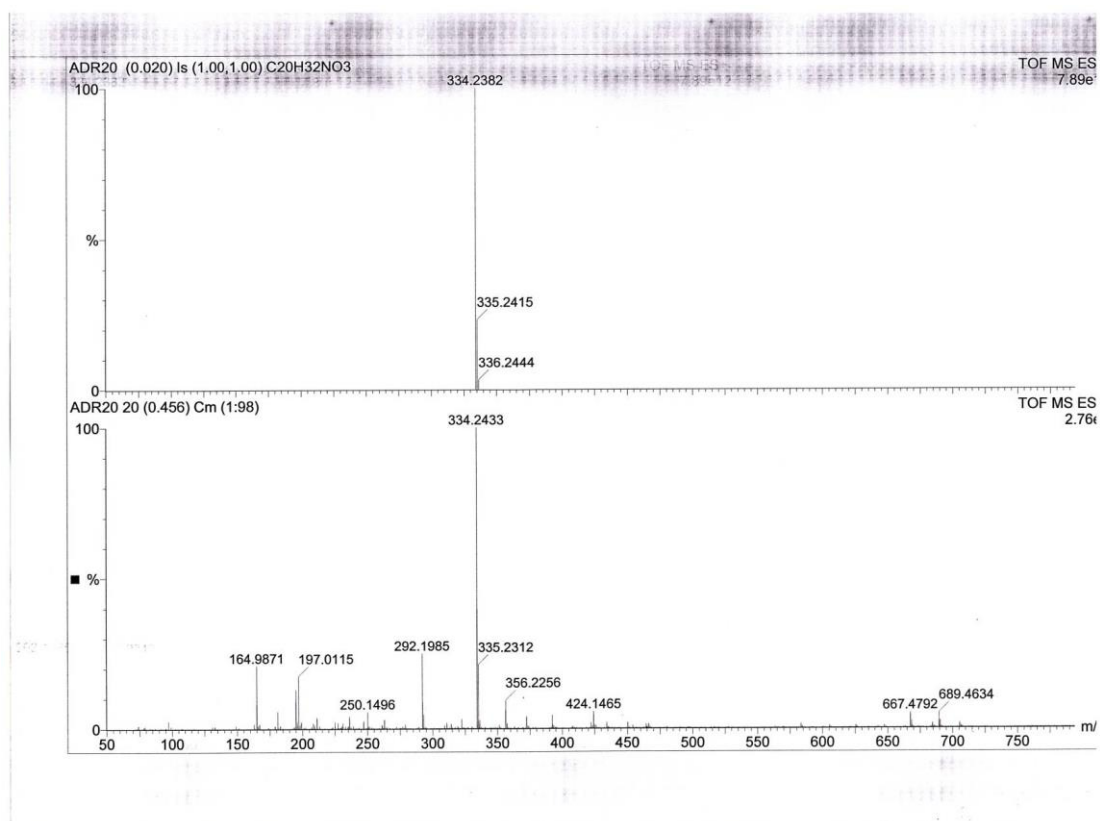
**Figura 68** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **13**.



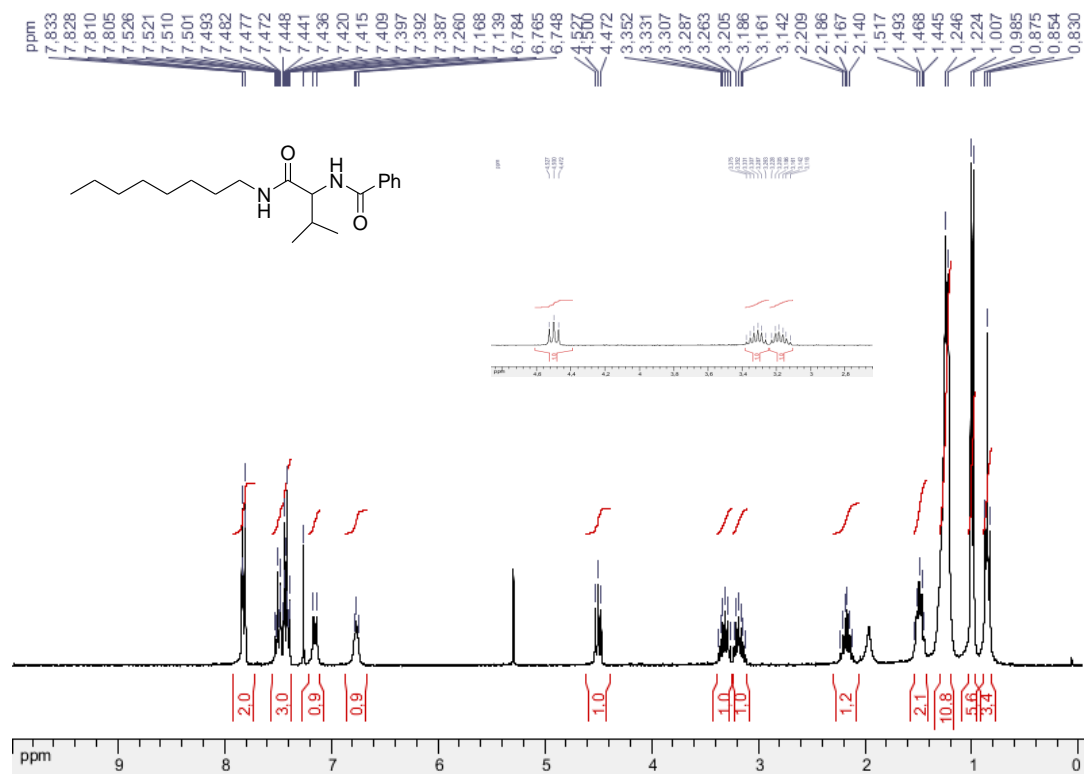
**Figura 69** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **13**.



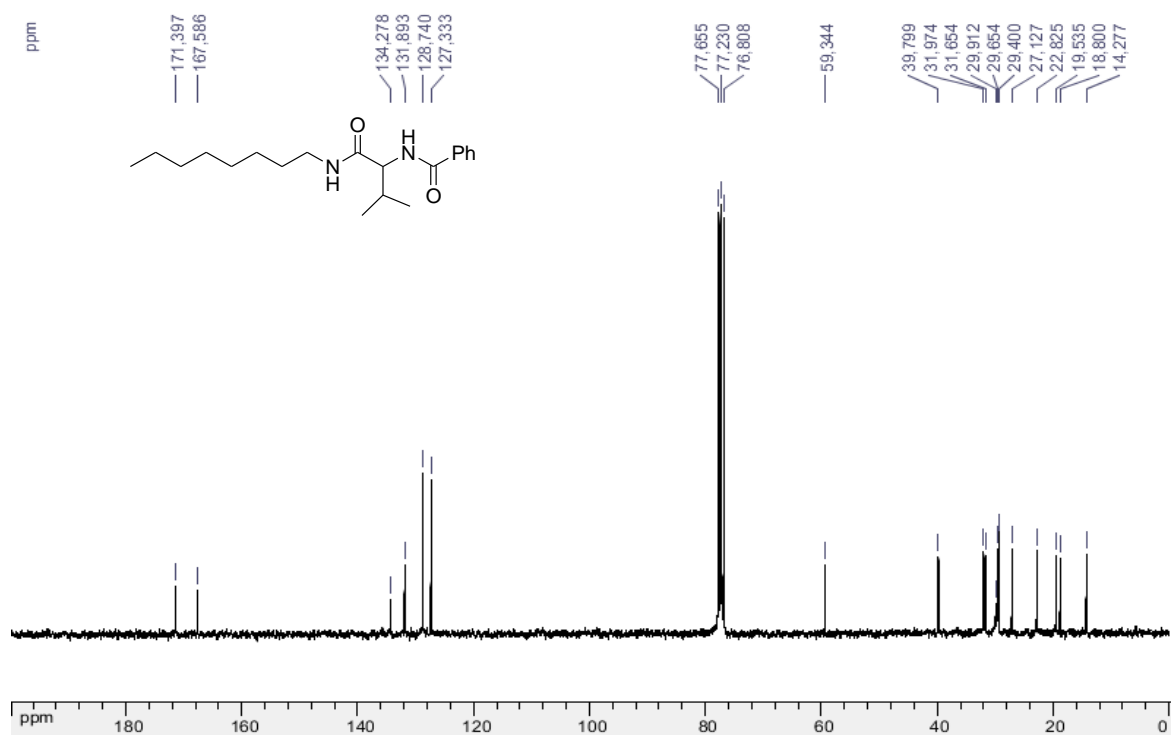
**Figura 70** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **13**.



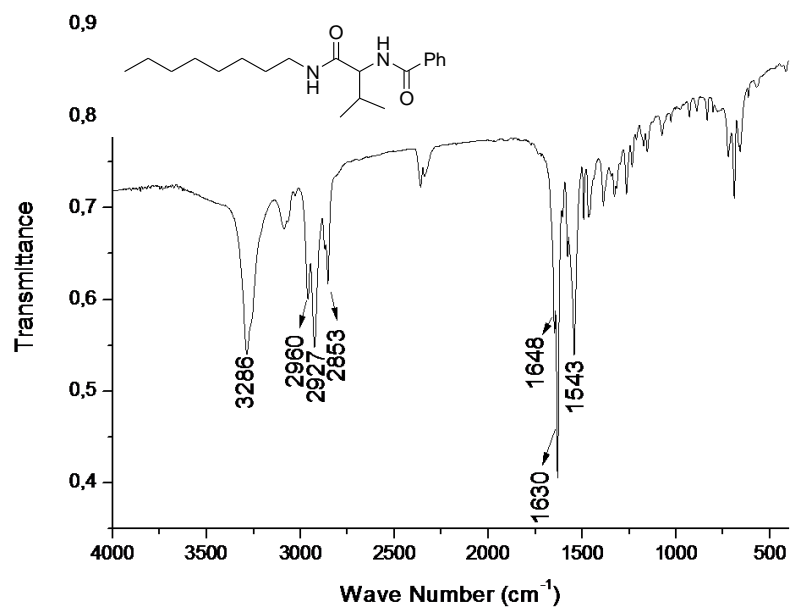
**Figura 71** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **14**.



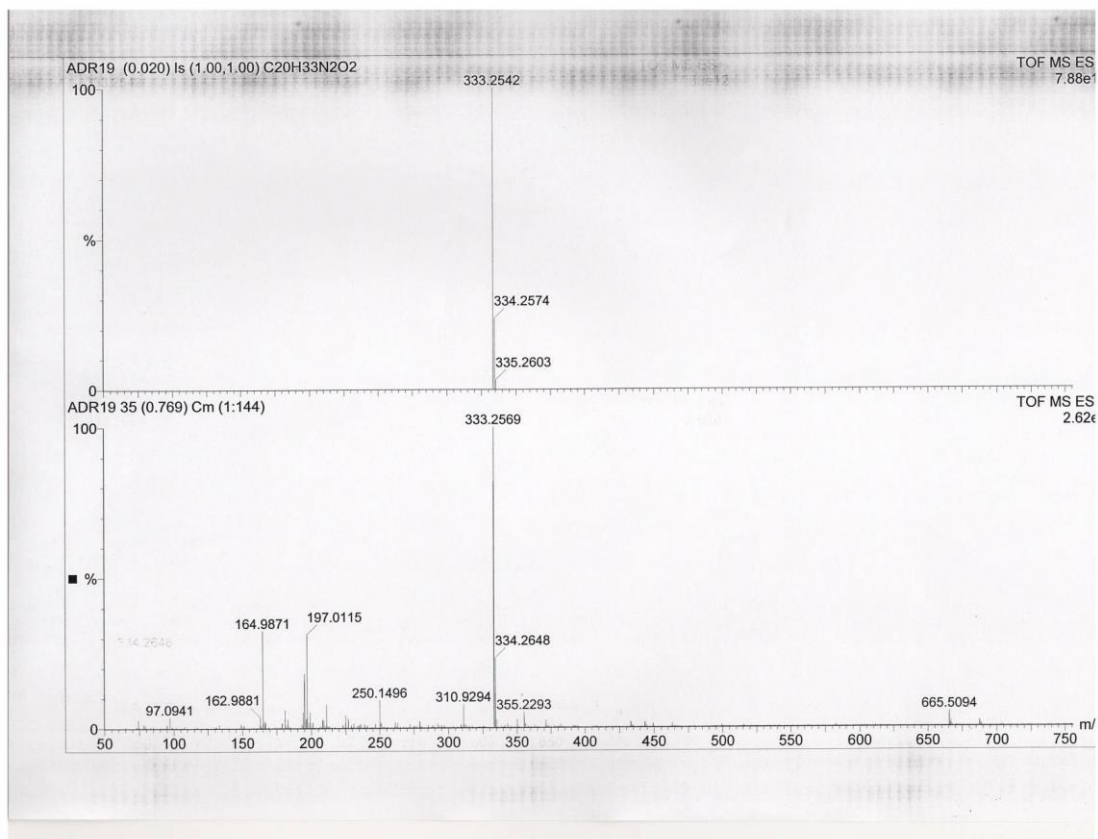
**Figura 72** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **14**.



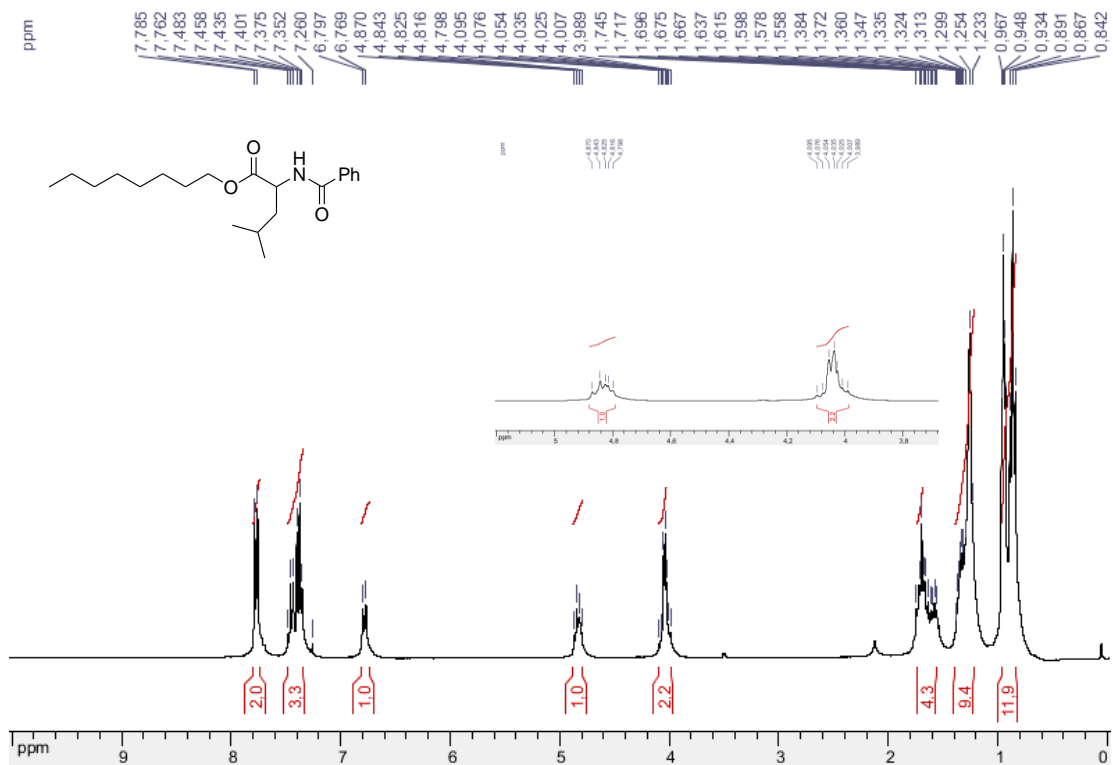
**Figura 73** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **14**.



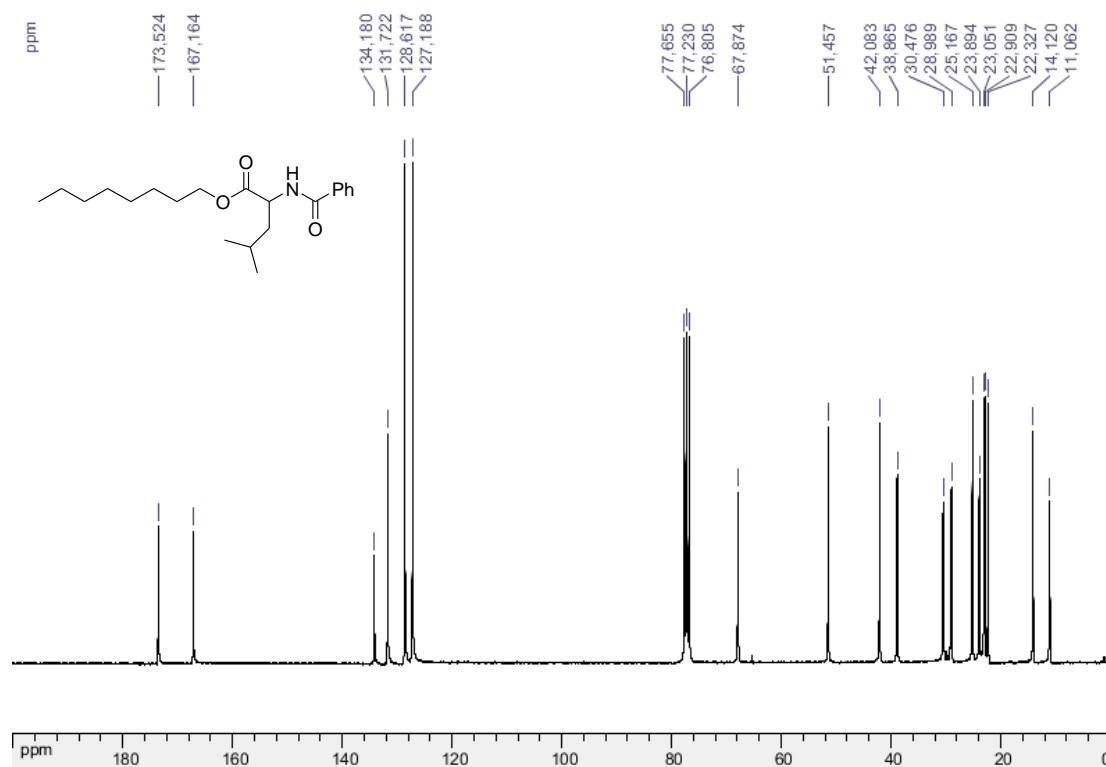
**Figura 74** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **14**.



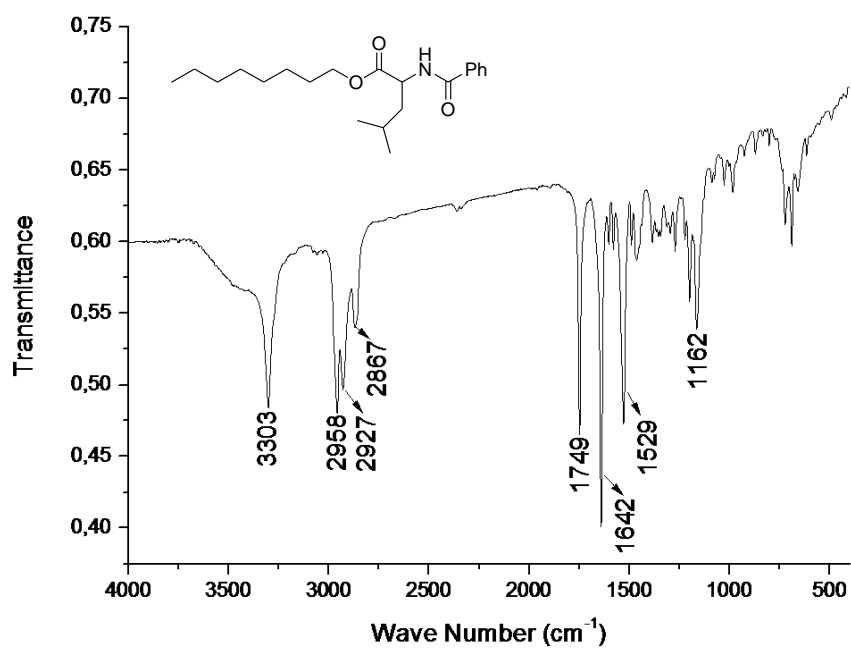
**Figura 75** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **15**.



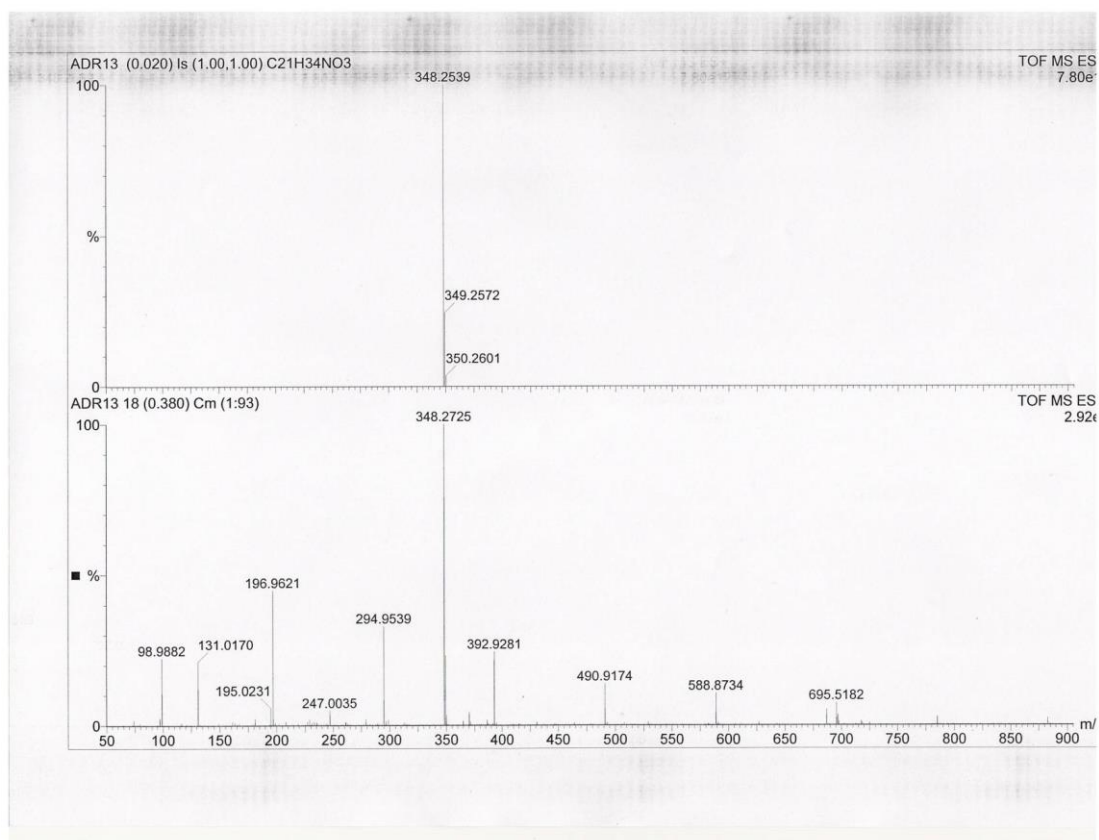
**Figura 76** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **15**.



**Figura 77** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **15**.

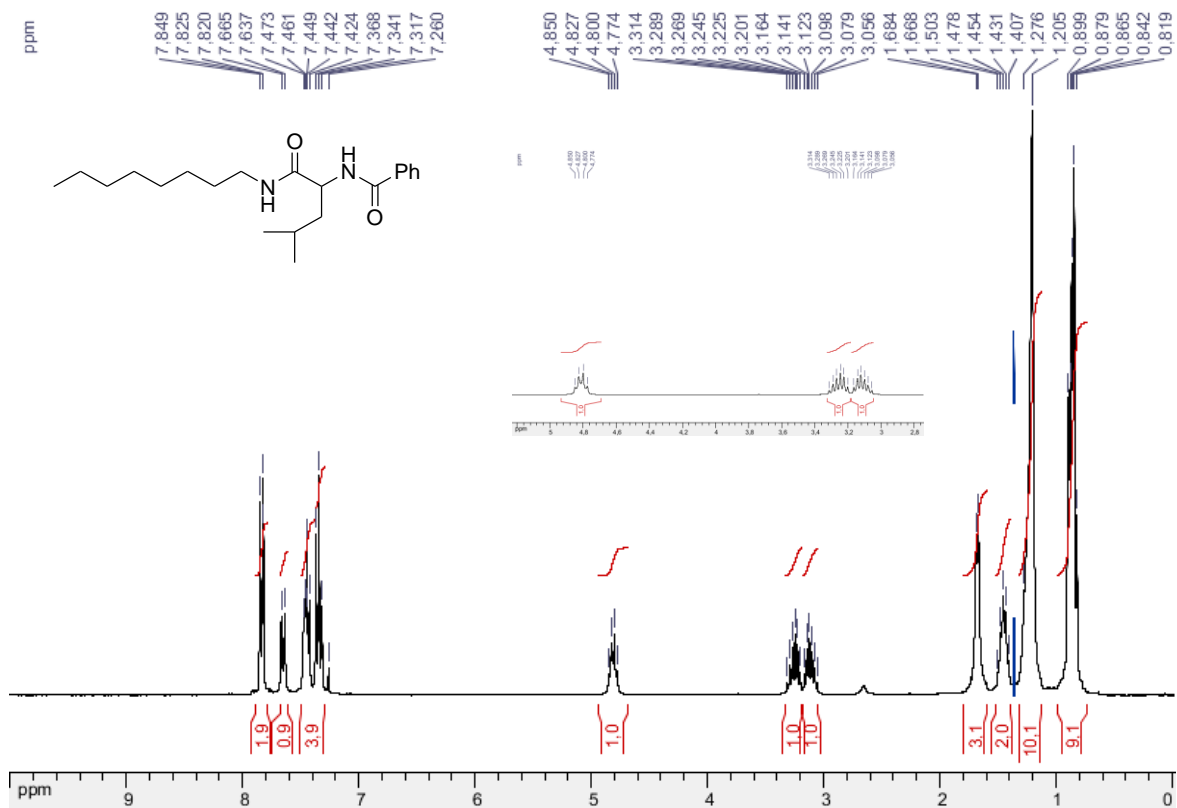


**Figura 78** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **15**.

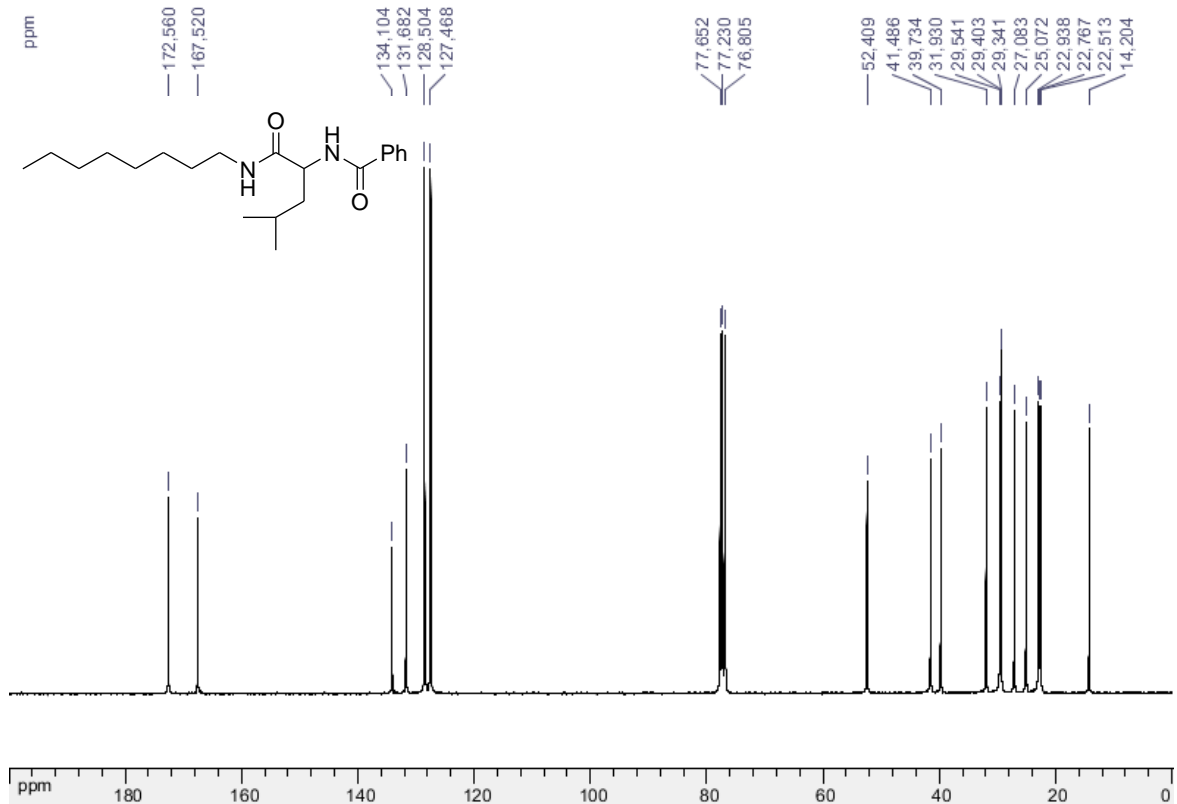


**Figura 79** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **16**.

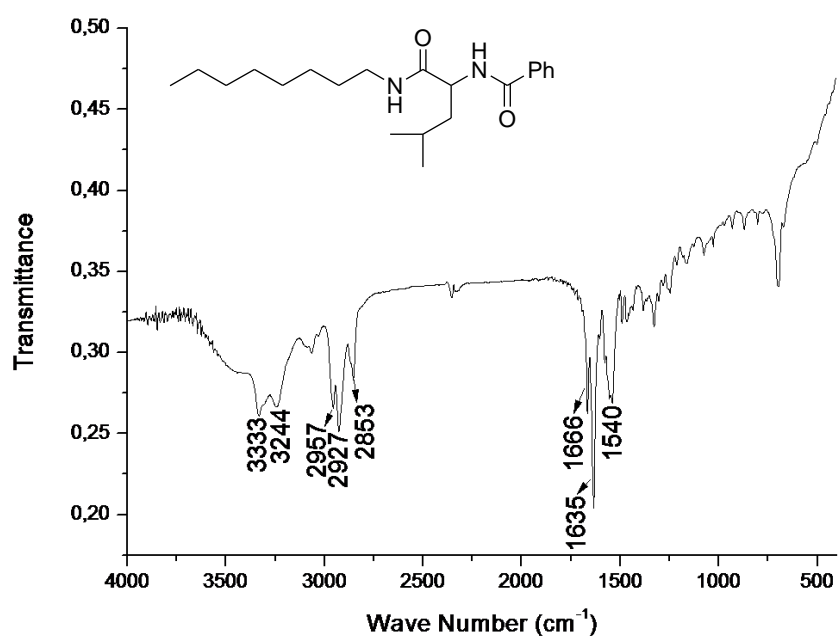




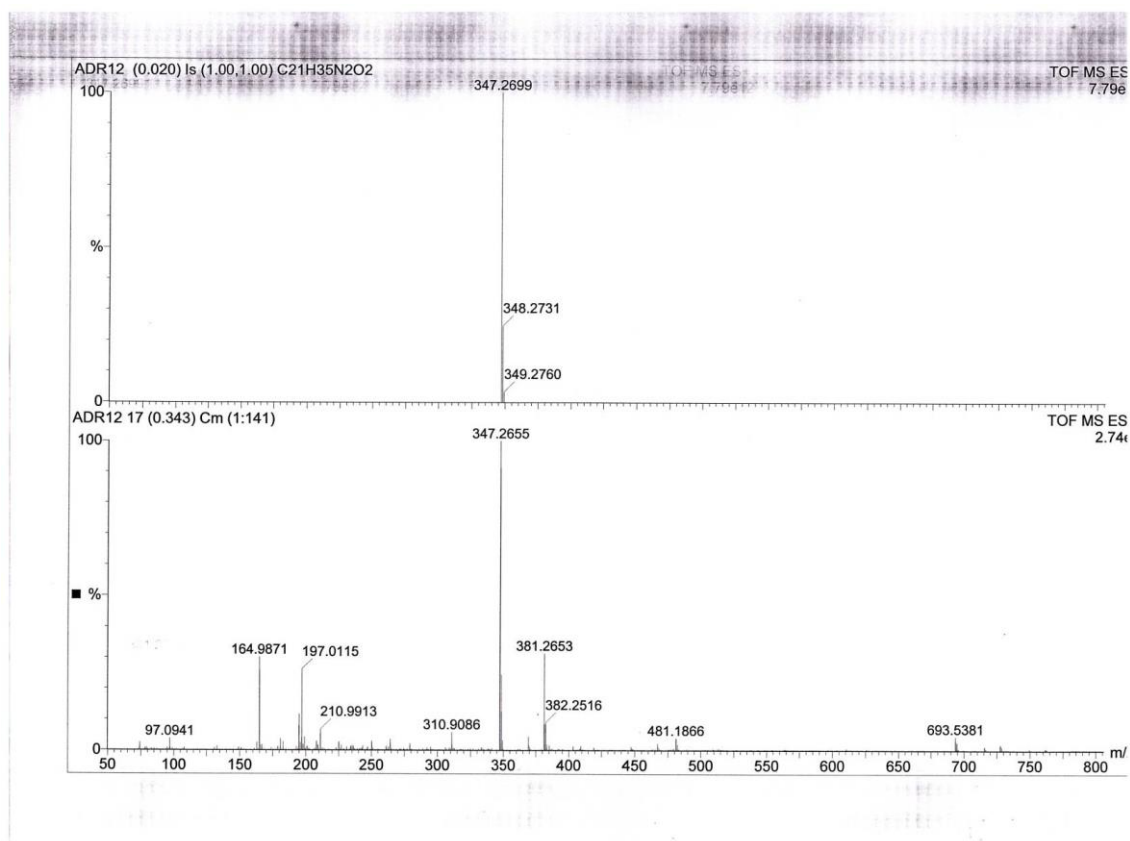
**Figura 80** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **16**.



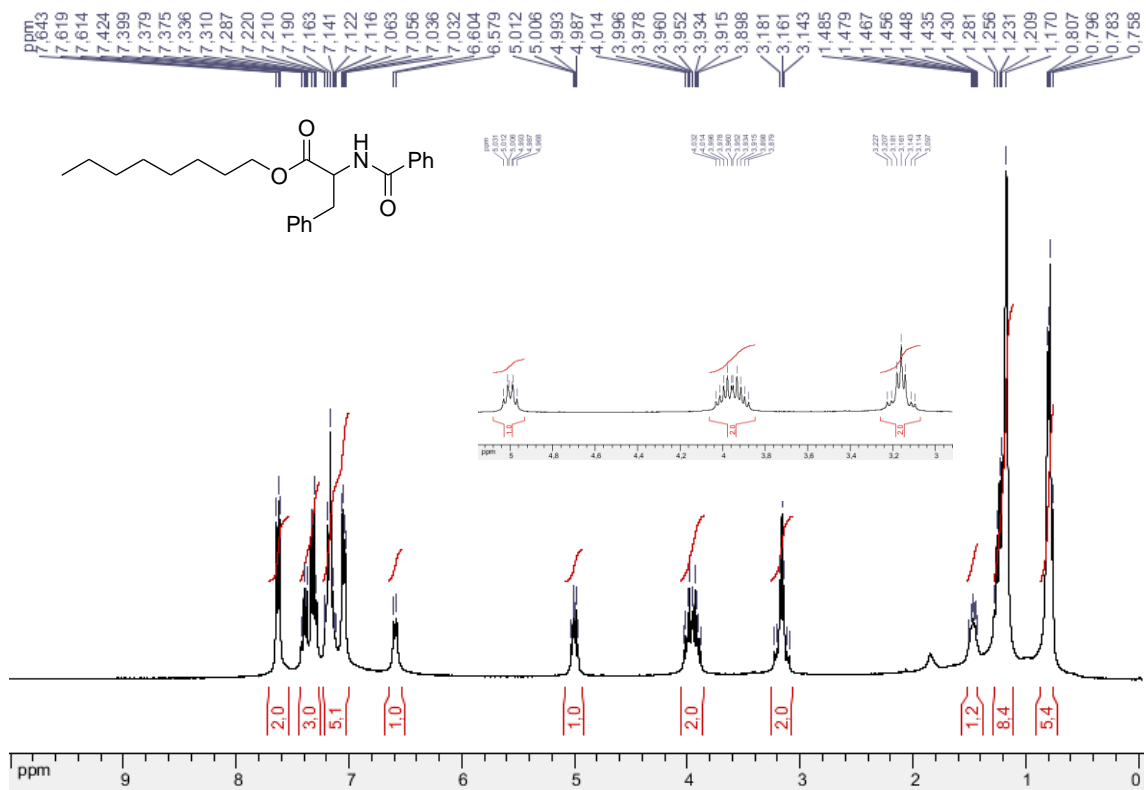
**Figura 81** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **16**.



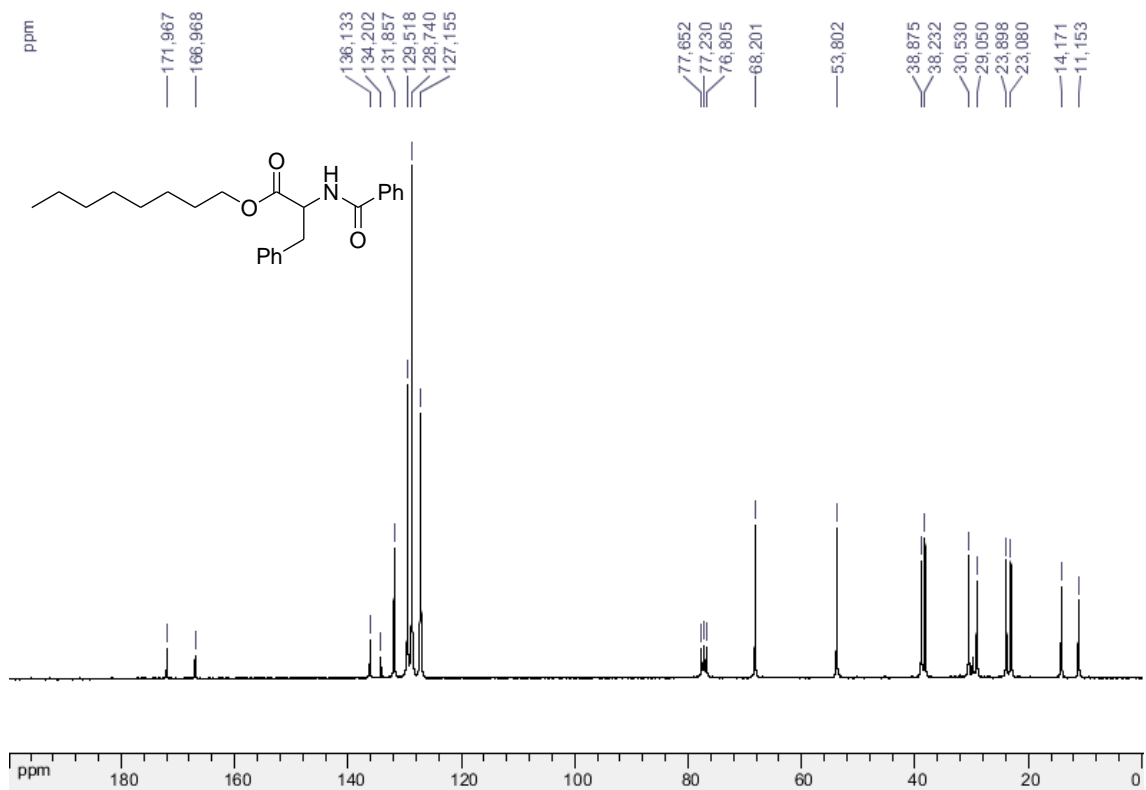
**Figura 82** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **16**.



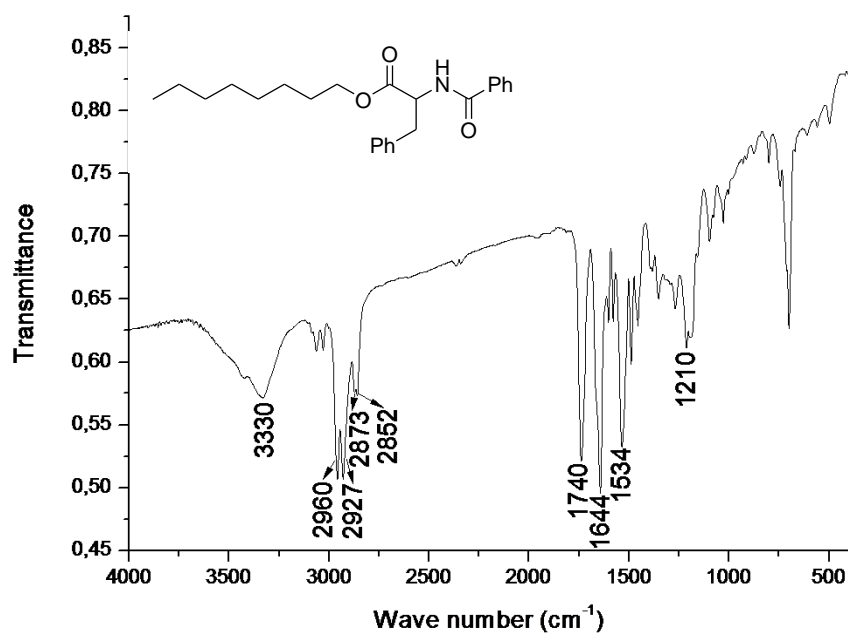
**Figura 83** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **17**.



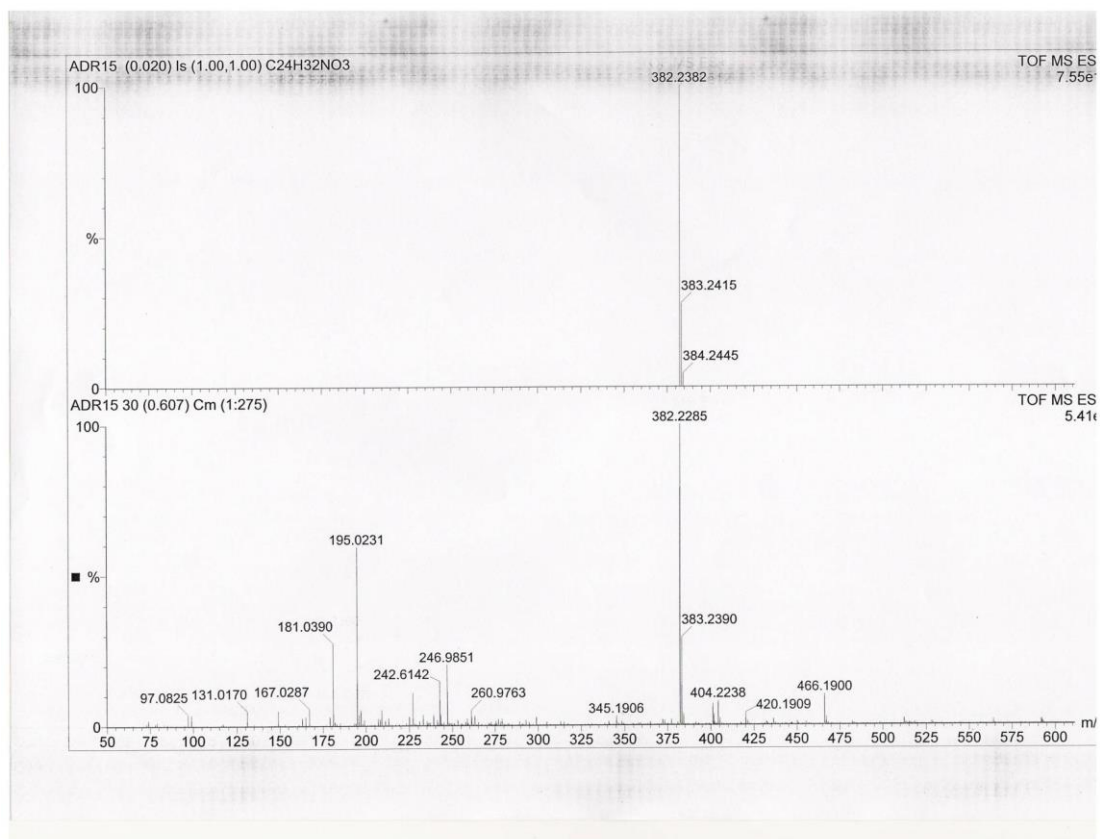
**Figura 84** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto 17.



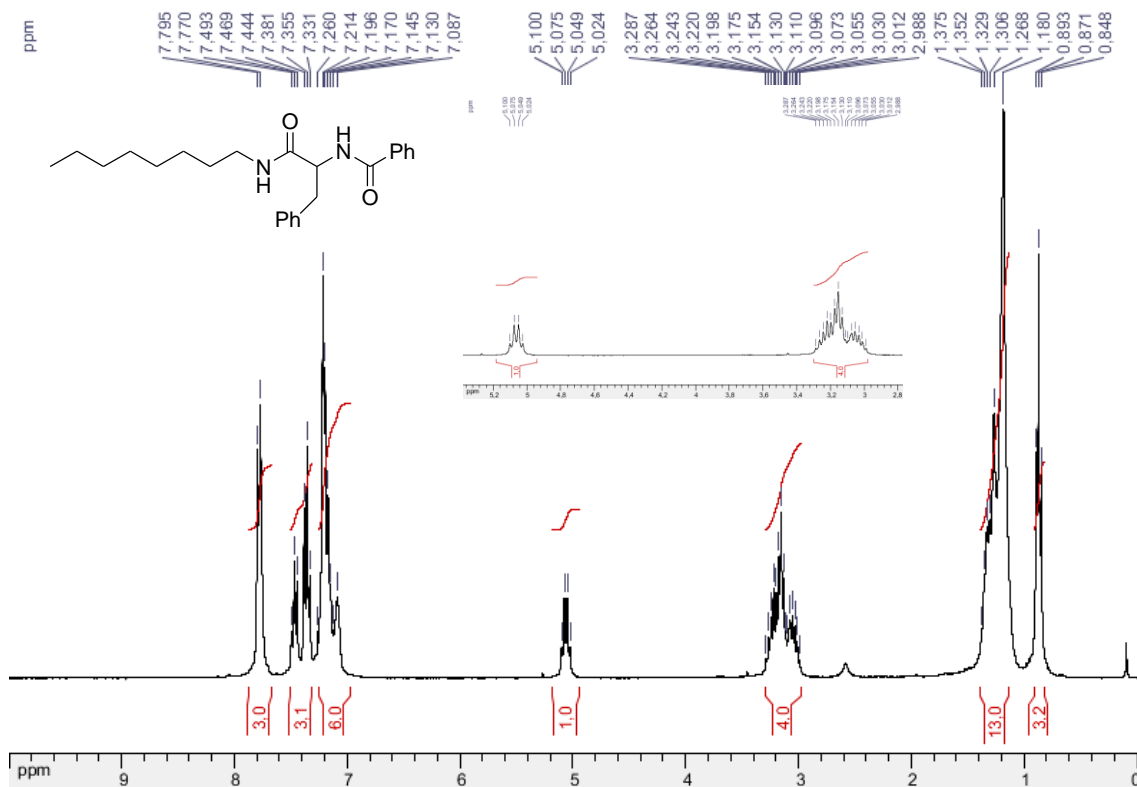
**Figura 85** Espectro de infravermelho (KBr) do composto 17.



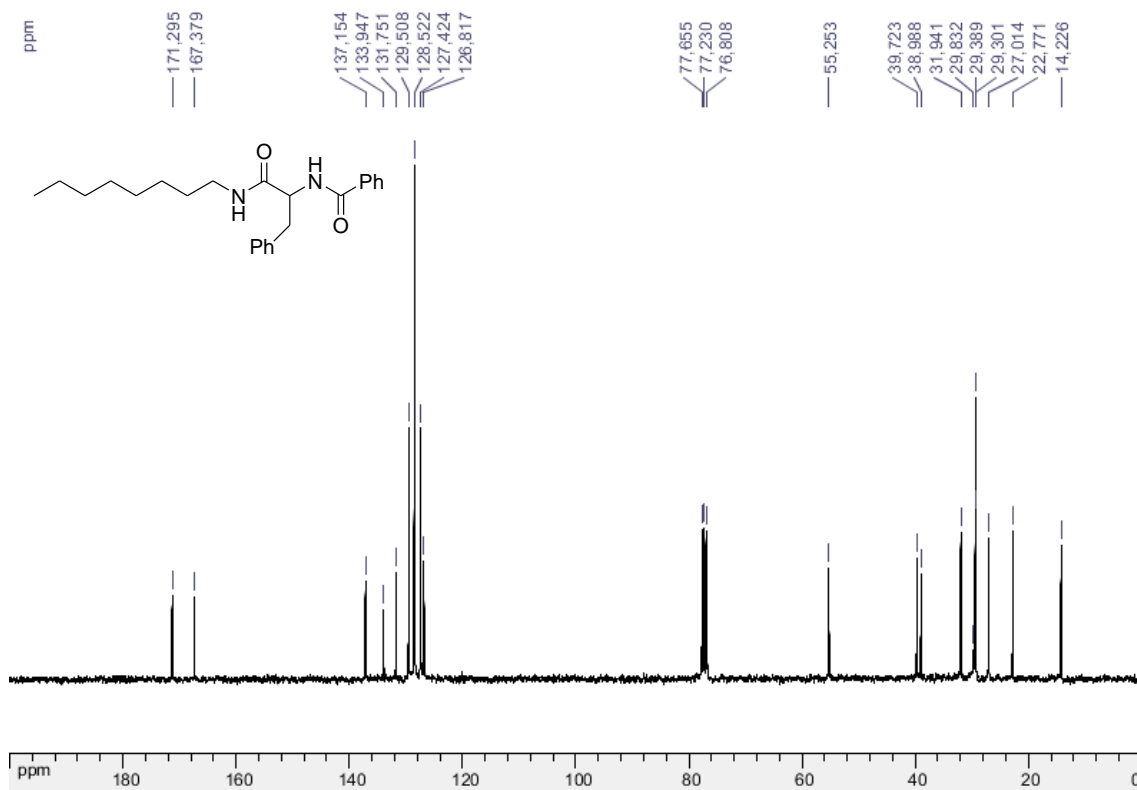
**Figura 86** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **17**.



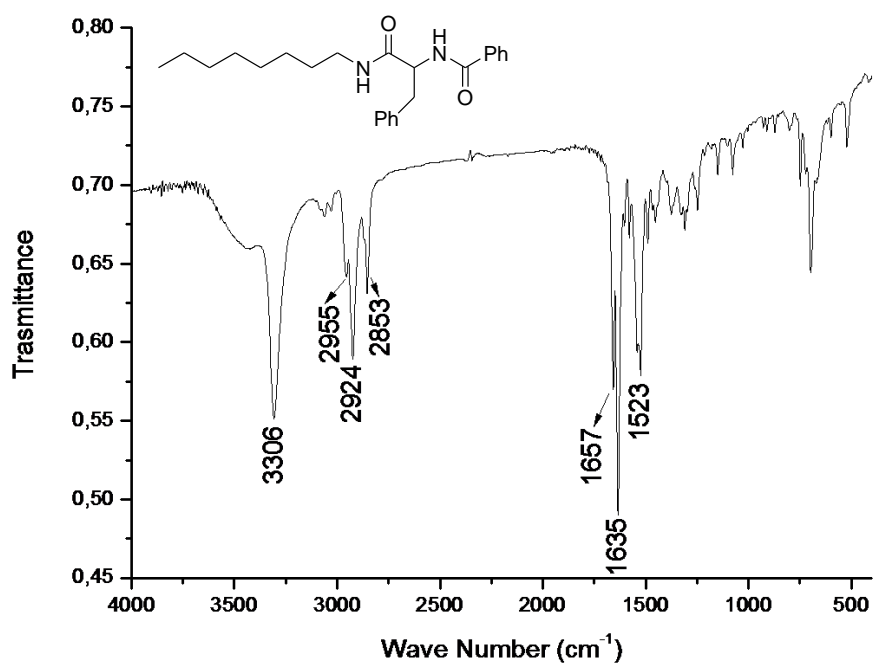
**Figura 87** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **18**.



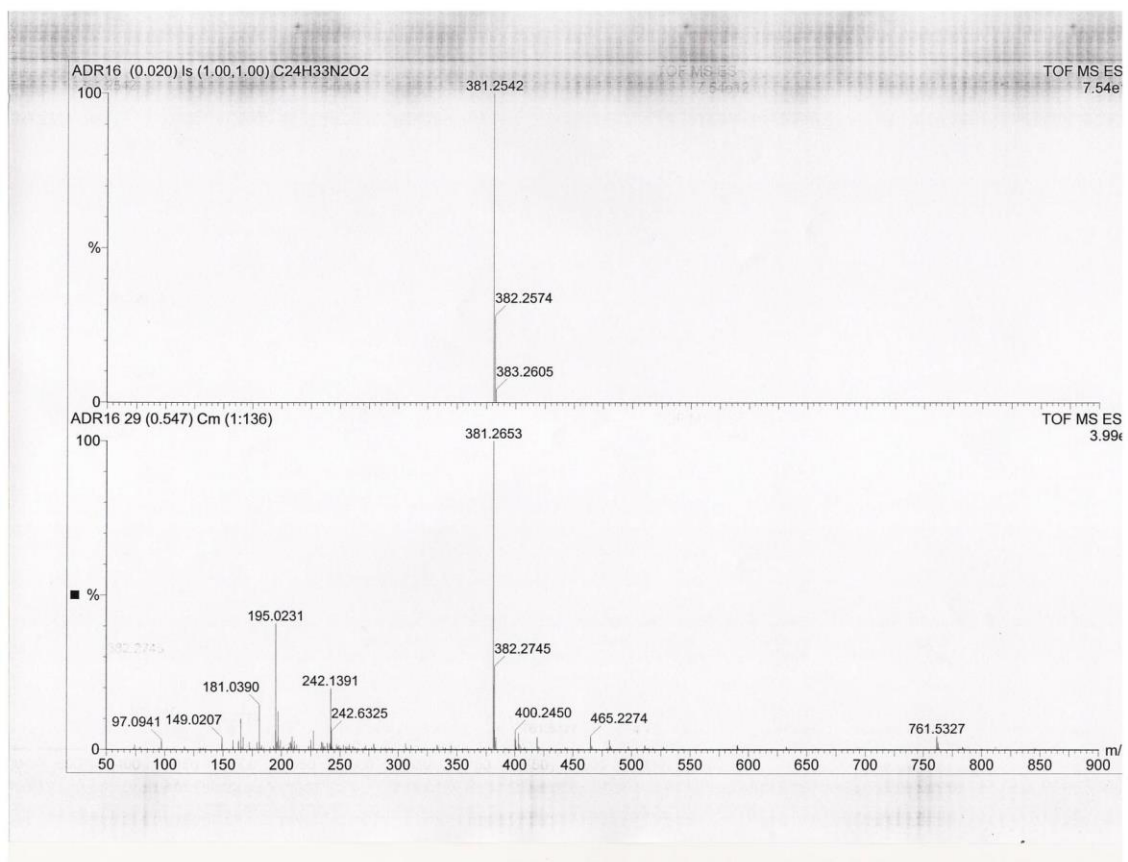
**Figura 88** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **18**.



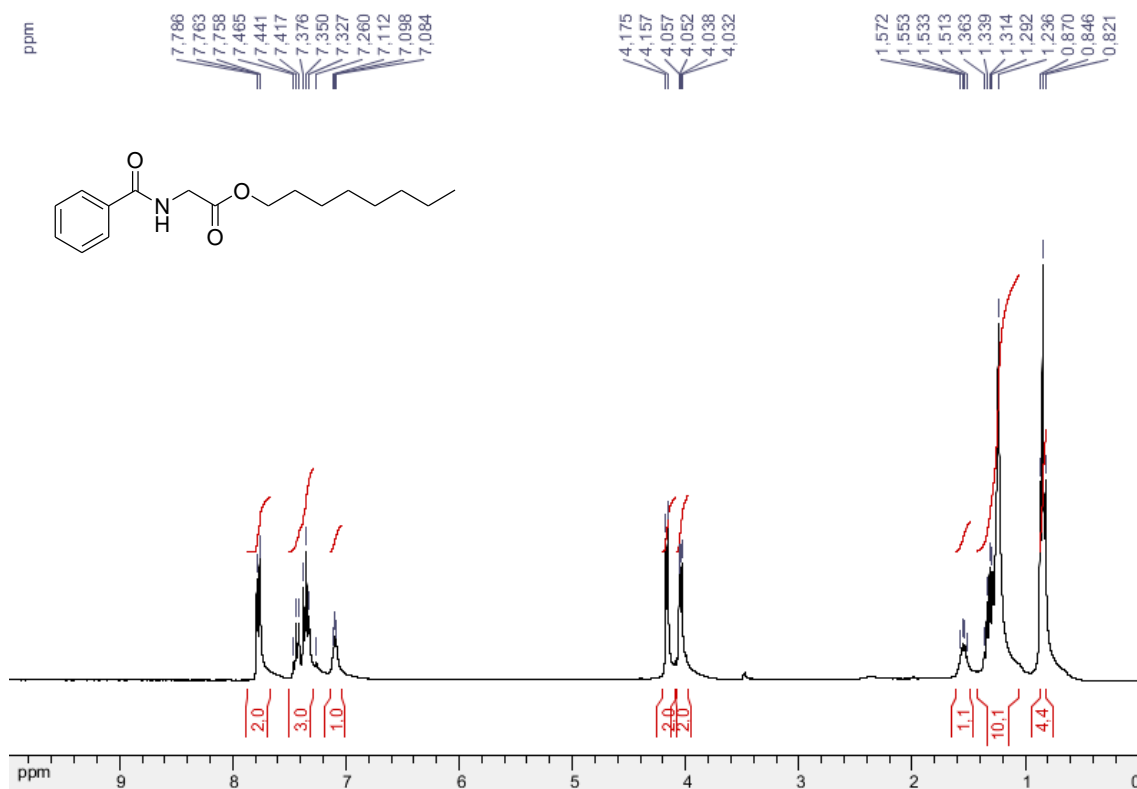
**Figura 89** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **18**.



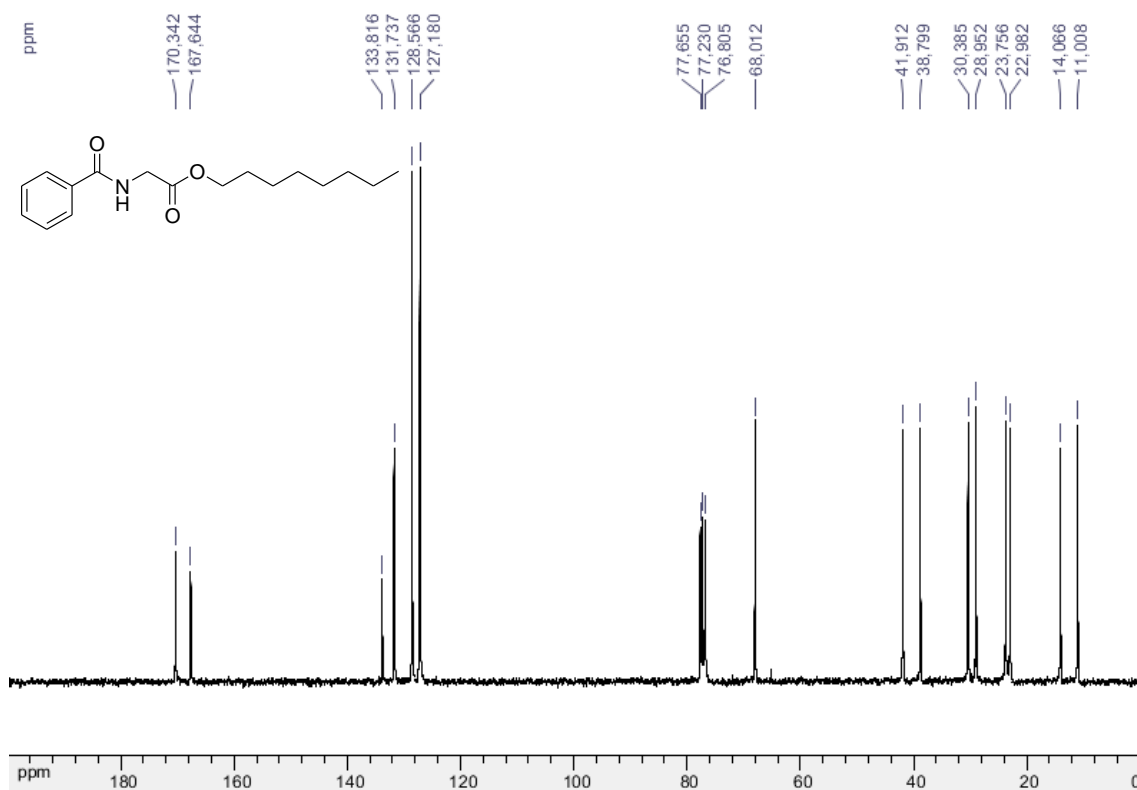
**Figura 90** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **18**.



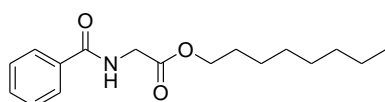
**Figura 91** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **19**.

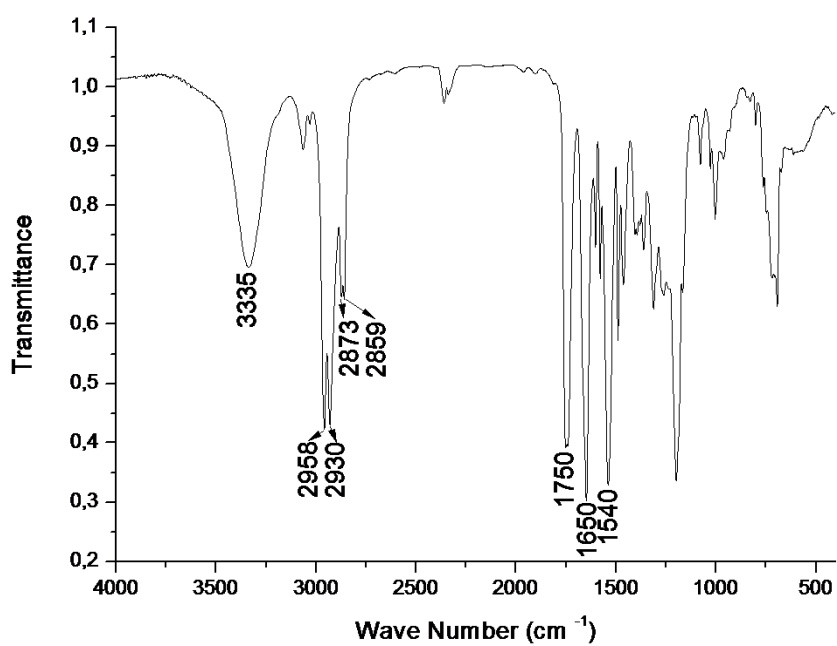


**Figura 92** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **19**.

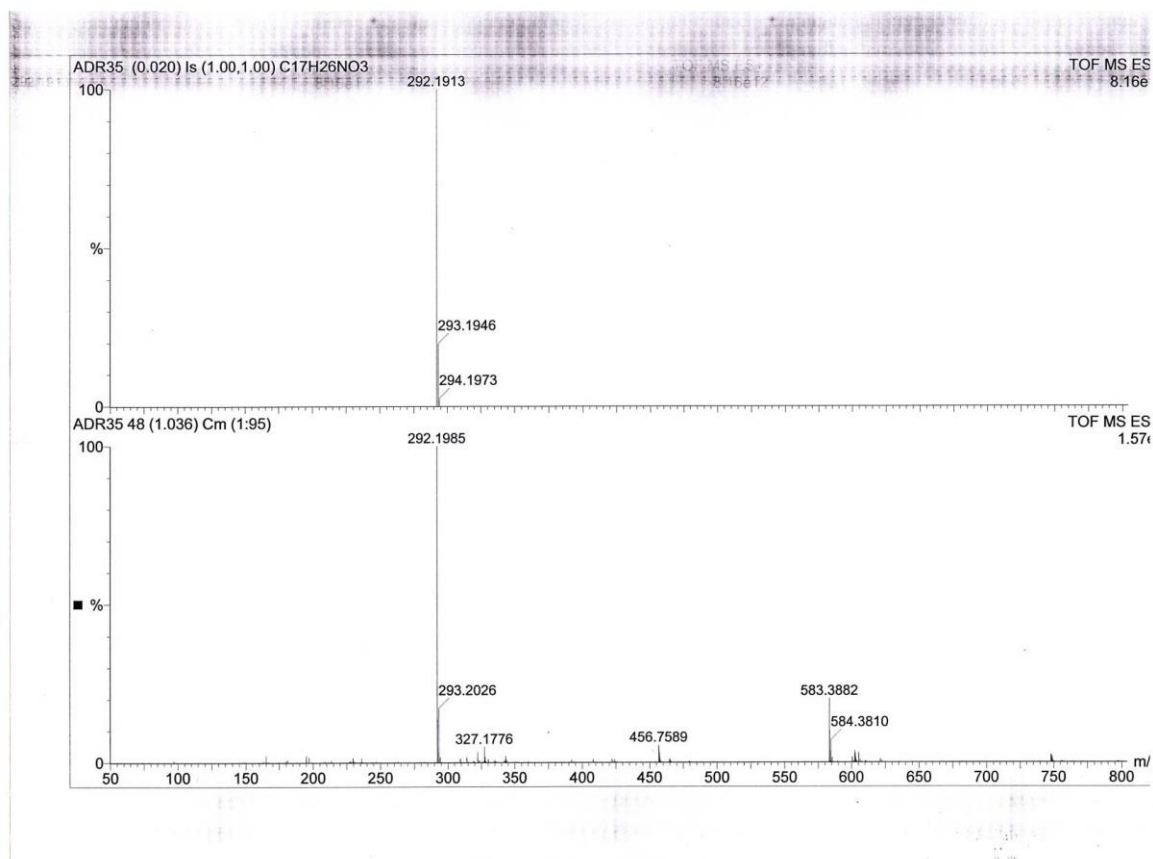


**Figura 93** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **19**.



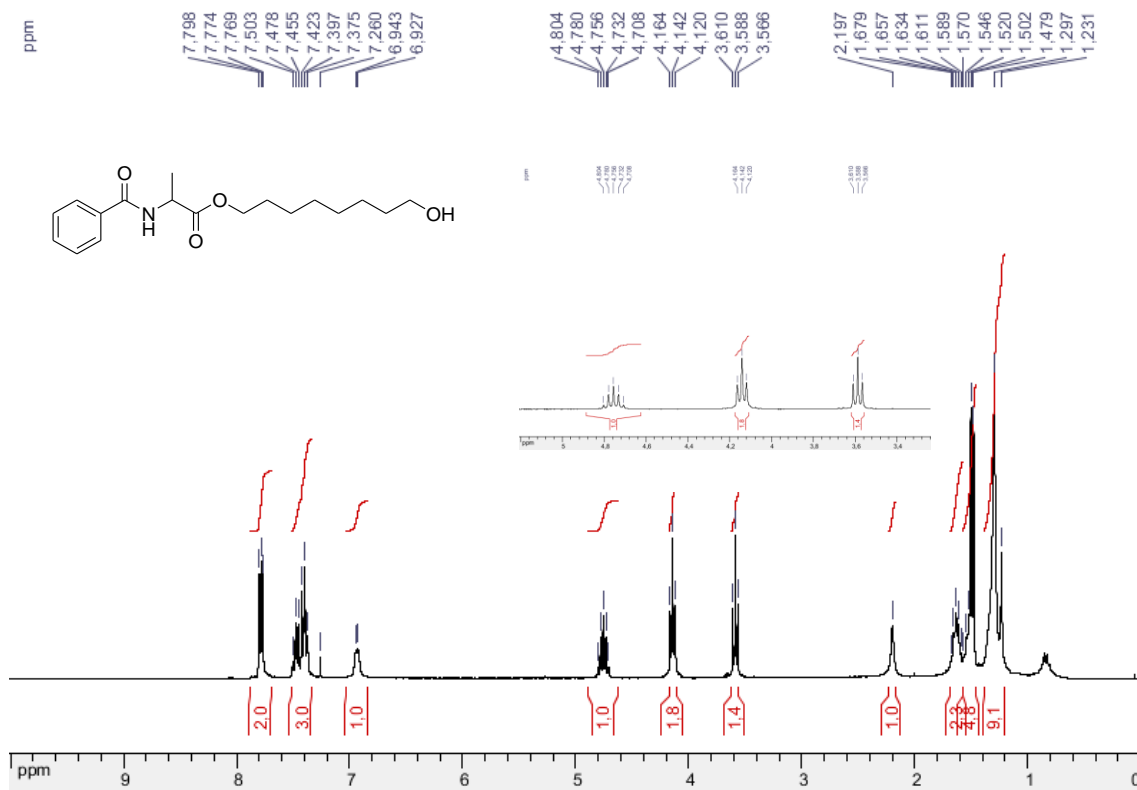


**Figura 94** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **19**.

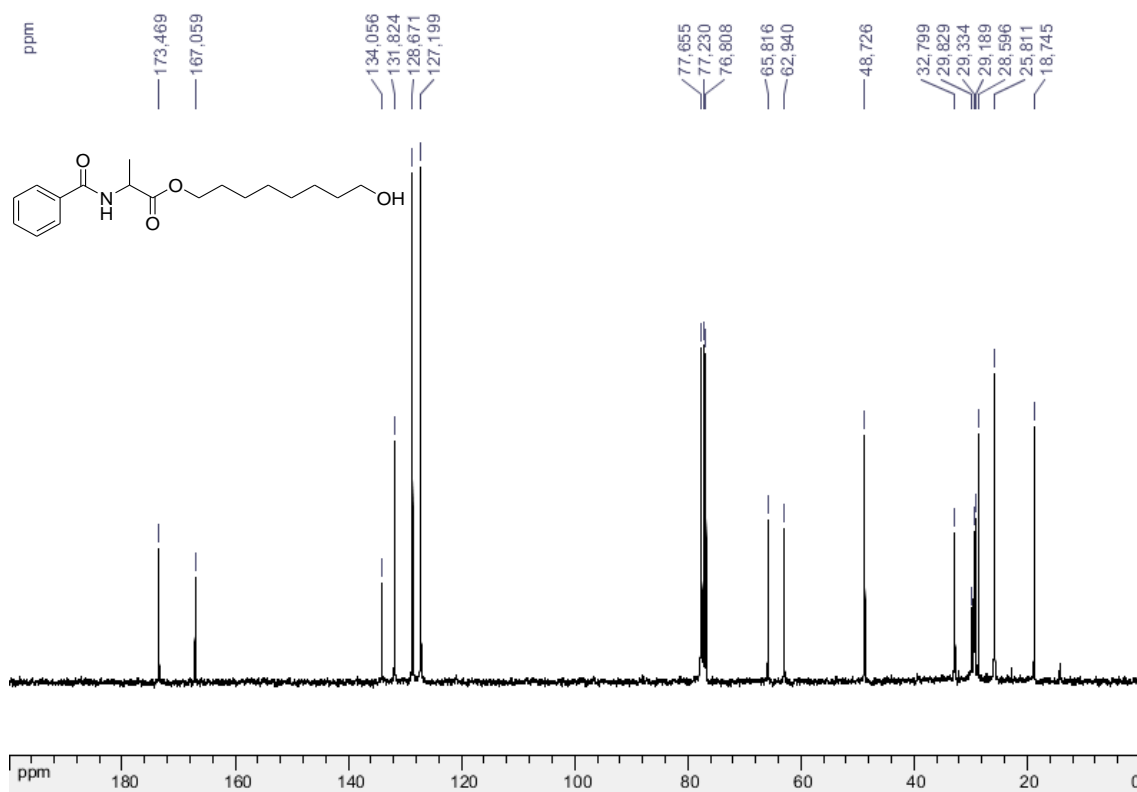


**Figura 95** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **20**.

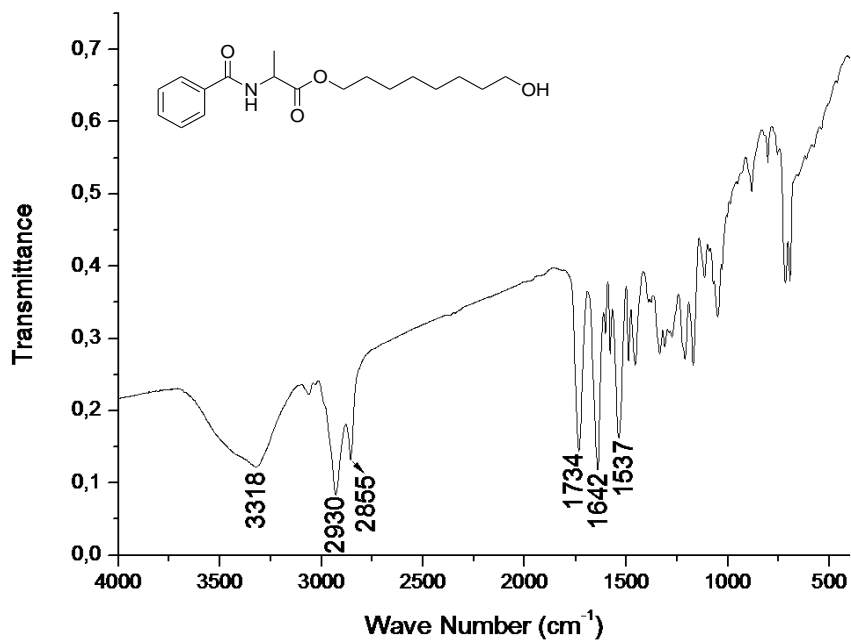




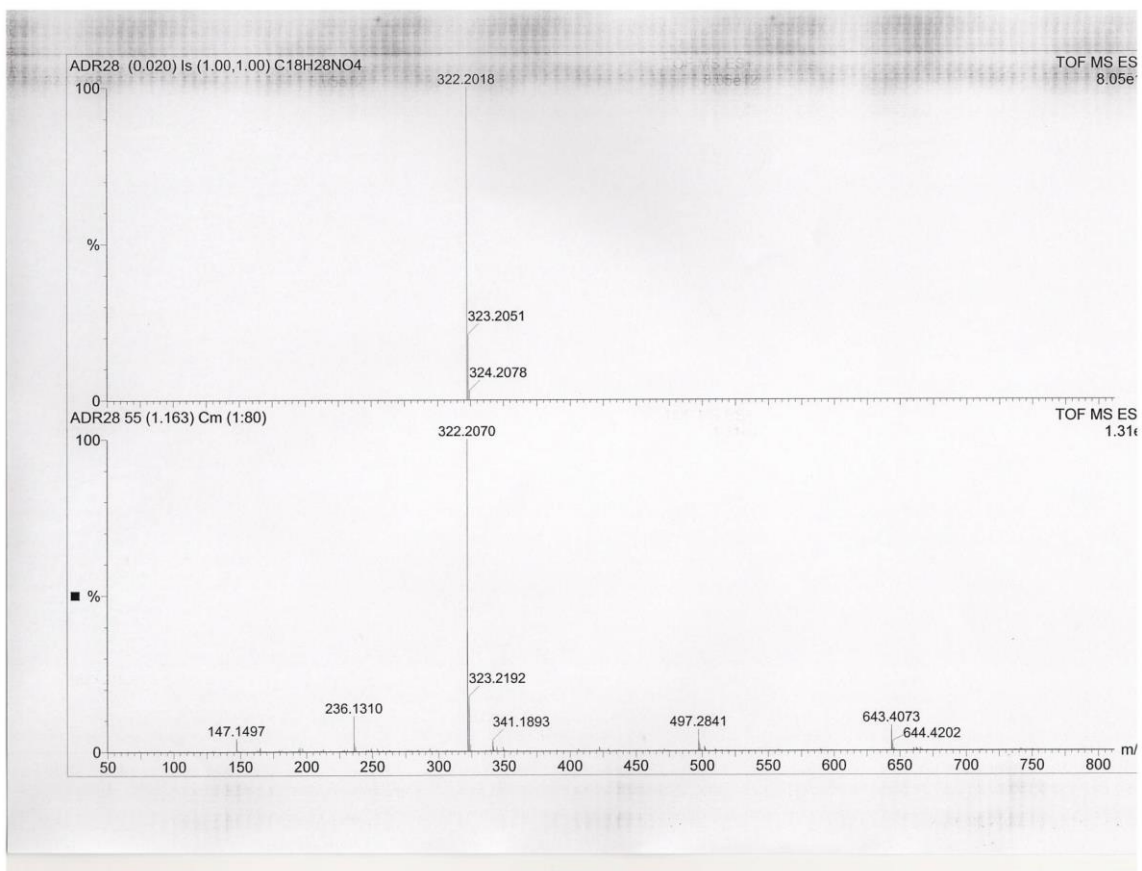
**Figura 96** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **20**.



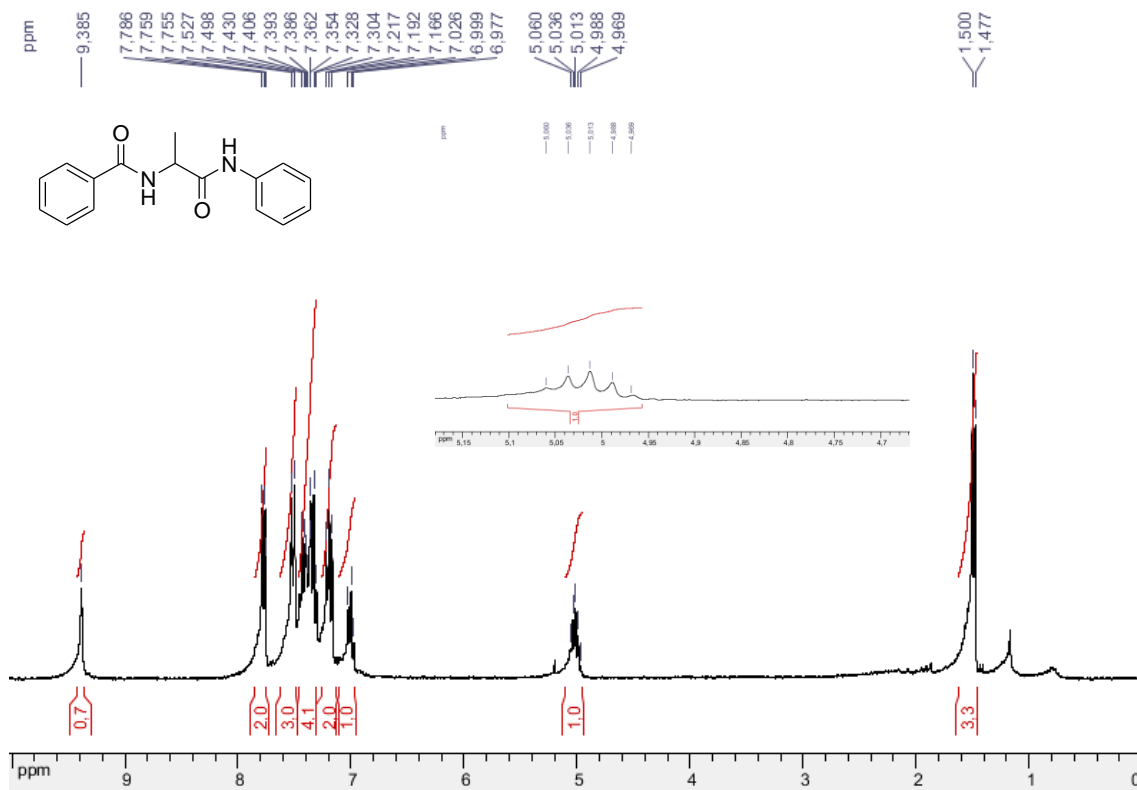
**Figura 97** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **20**.



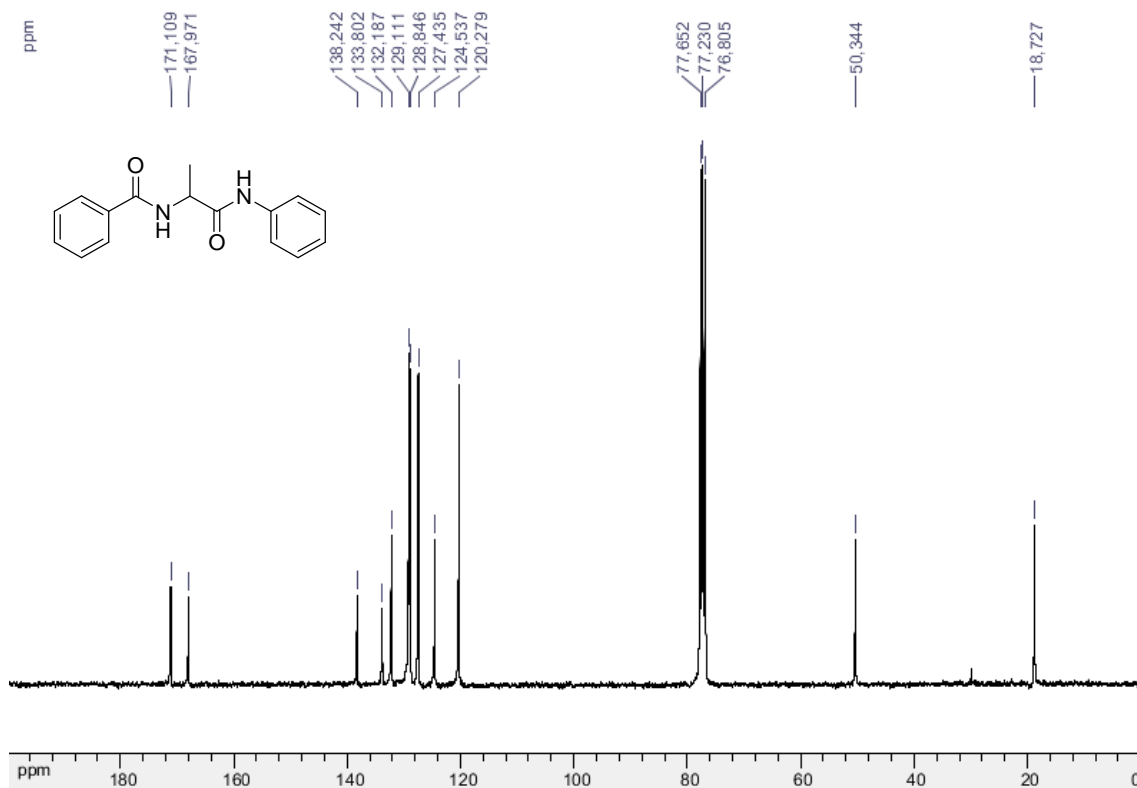
**Figura 98** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **20**.



**Figura 99** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **21**.



**Figura 100** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **21**.



**Figura 101** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **21**.

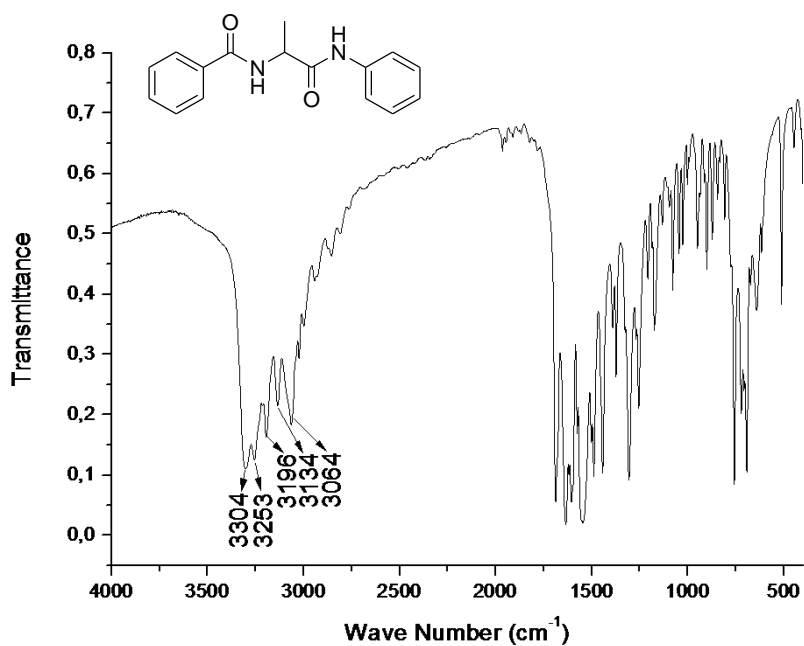


Figura 102 Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto 21.

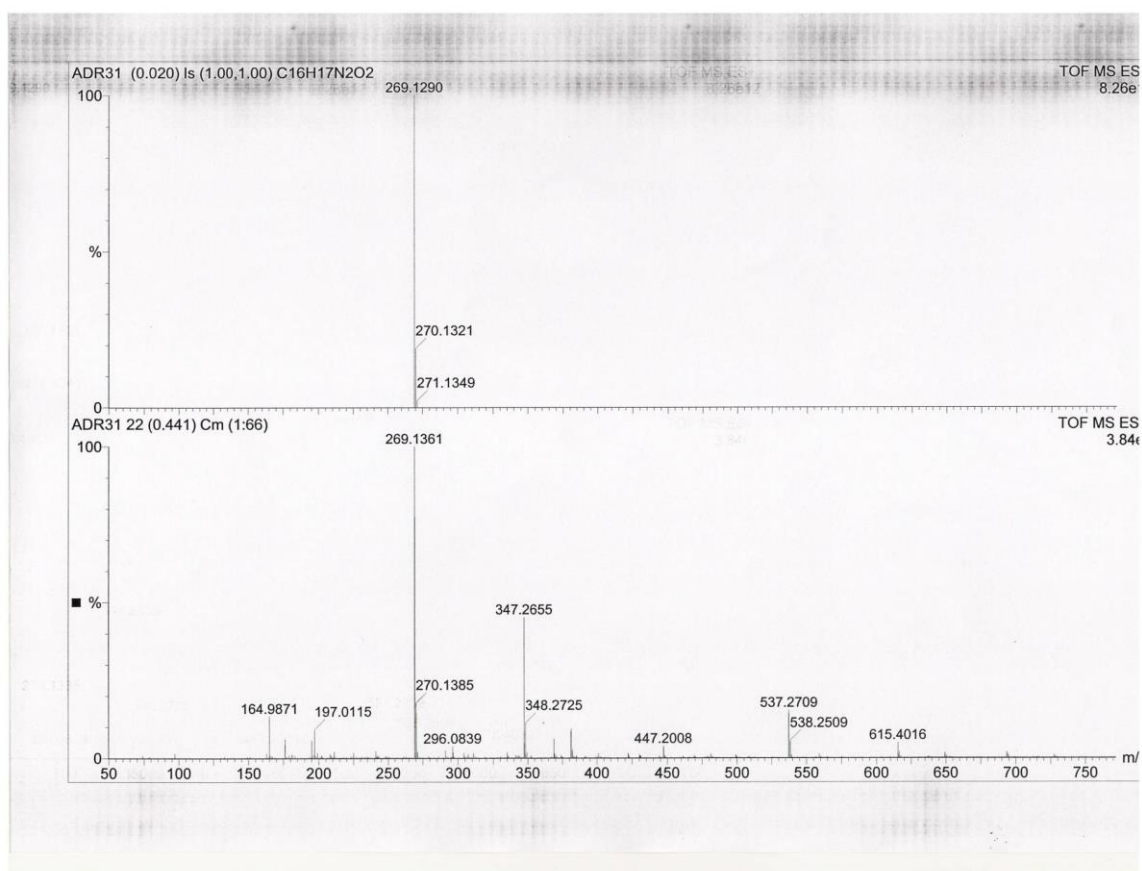
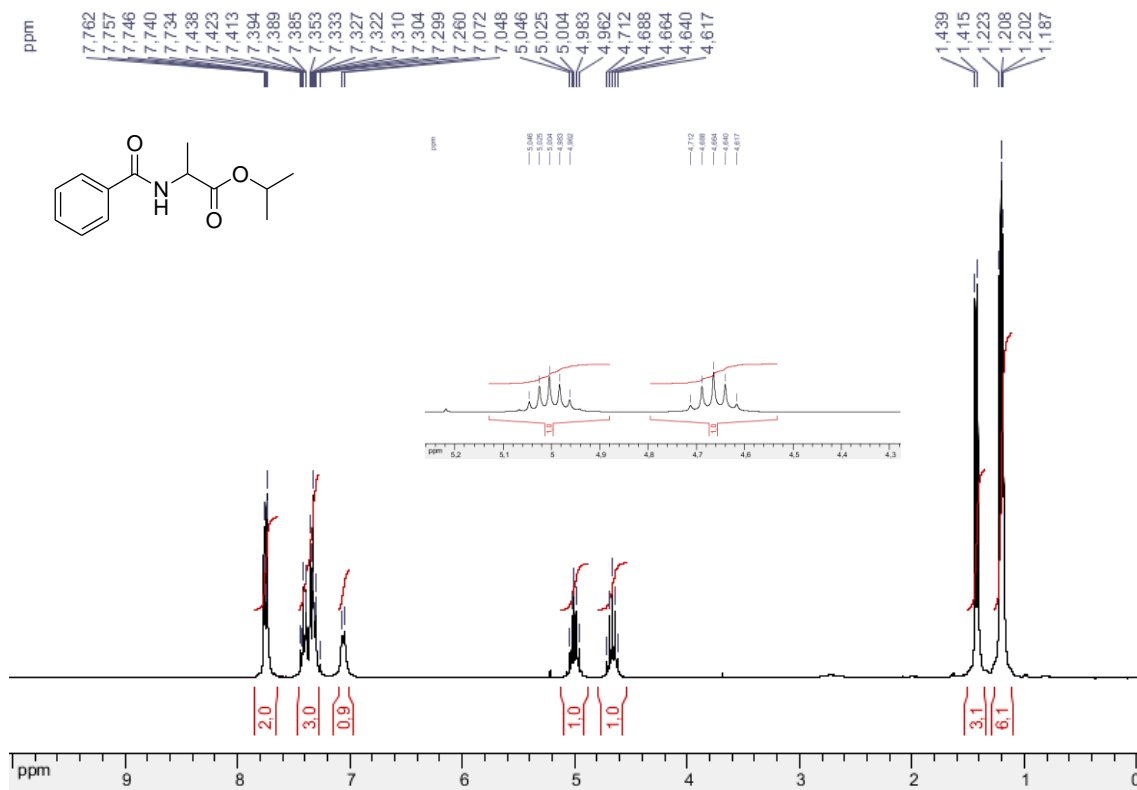
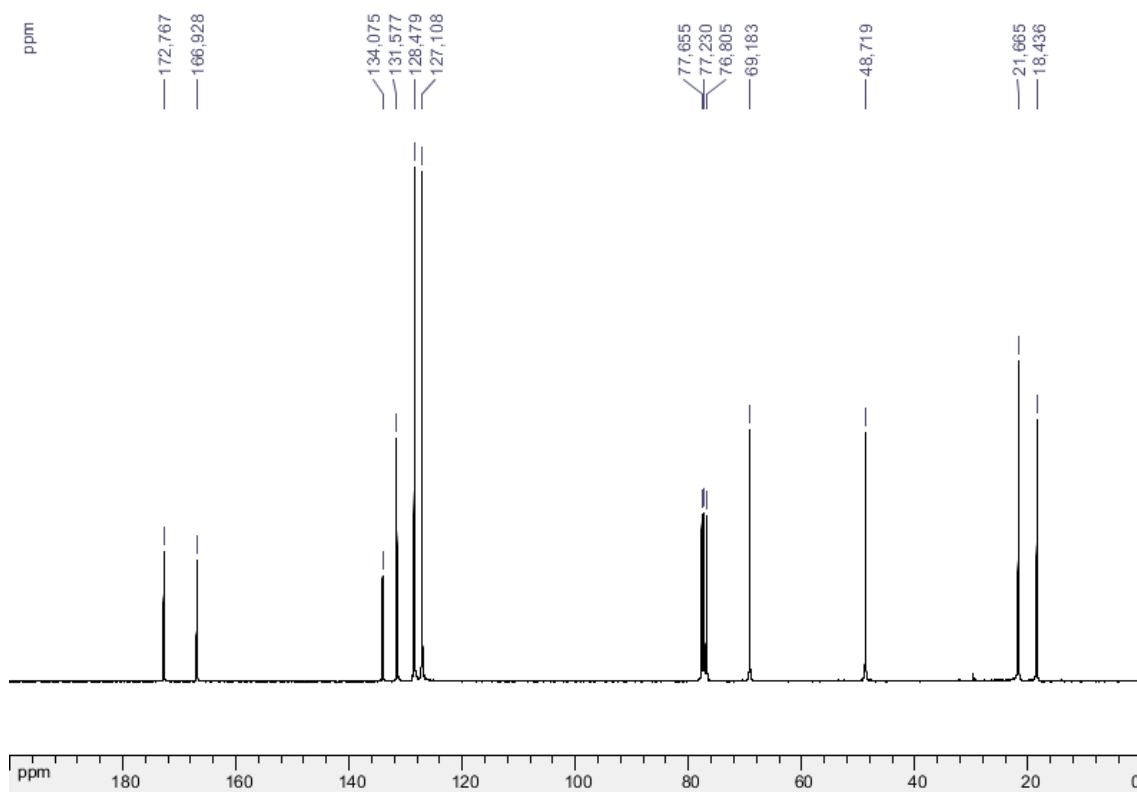


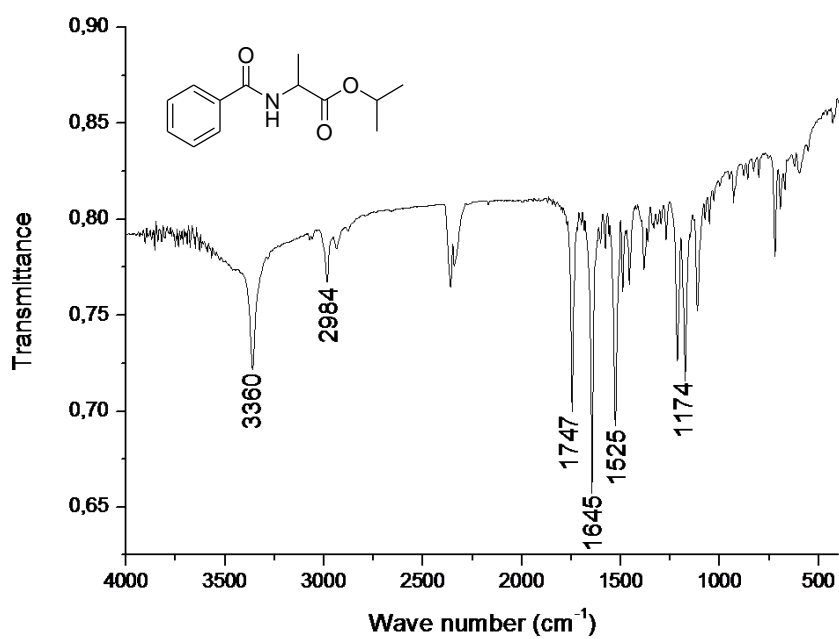
Figura 103 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto 22.



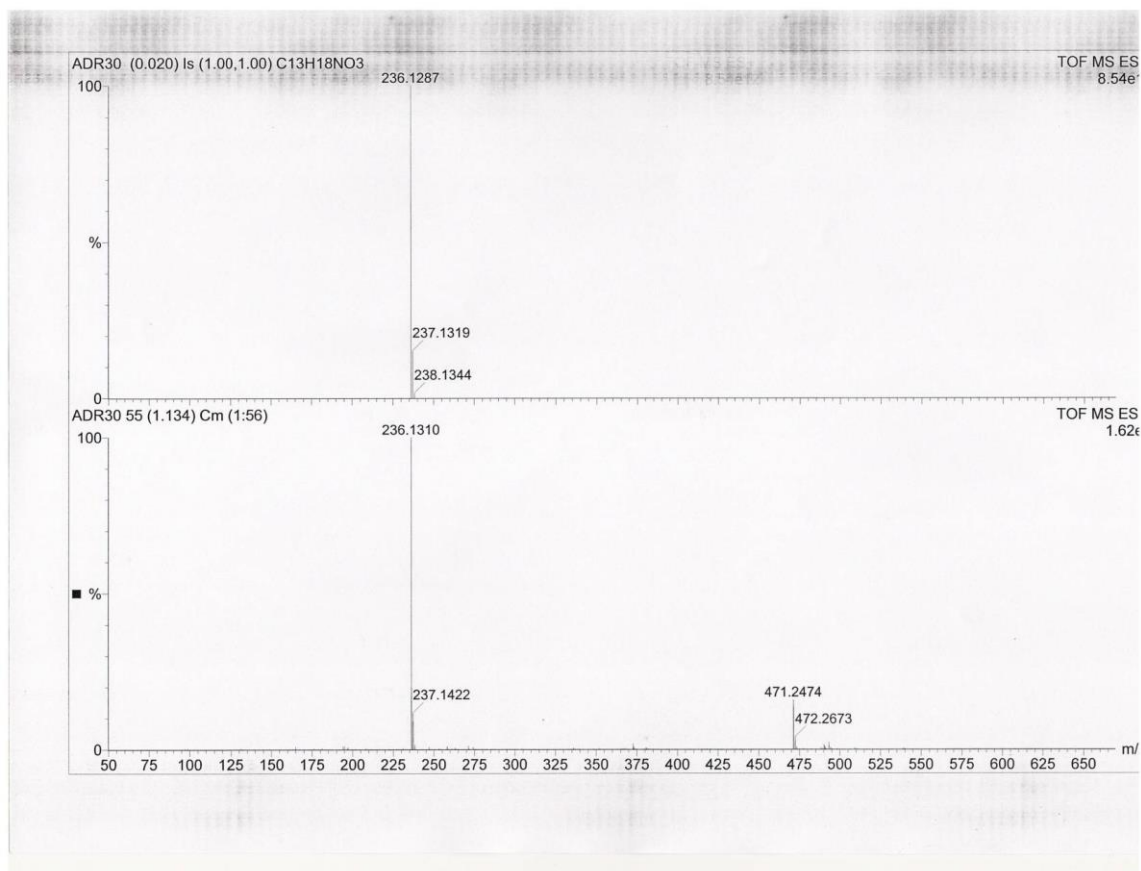
**Figura 104** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **22**.



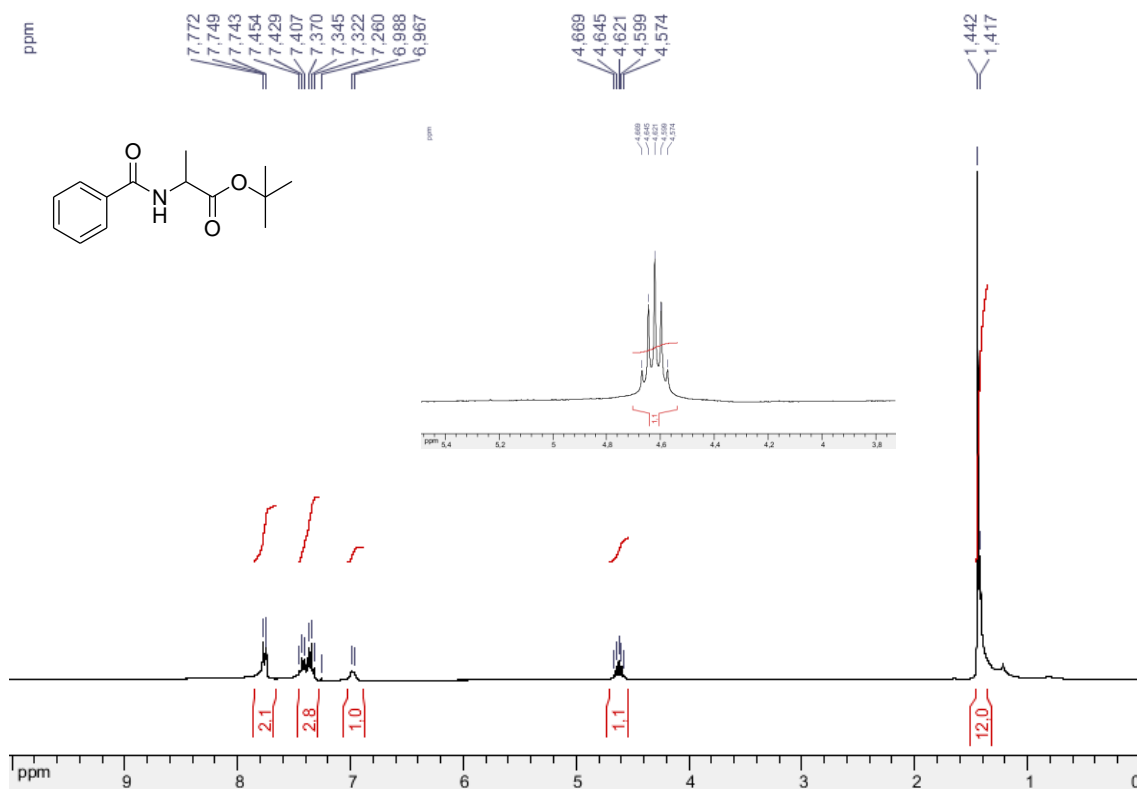
**Figura 105** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **22**.



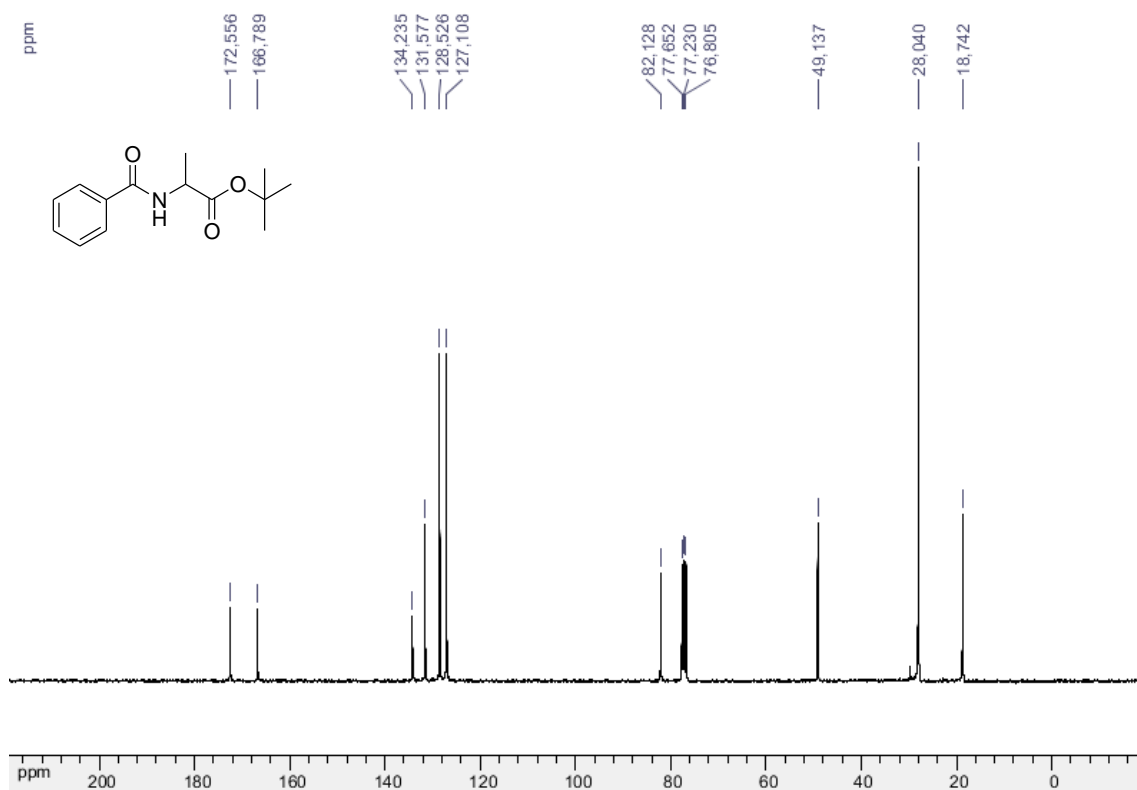
**Figura 106** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **22**.



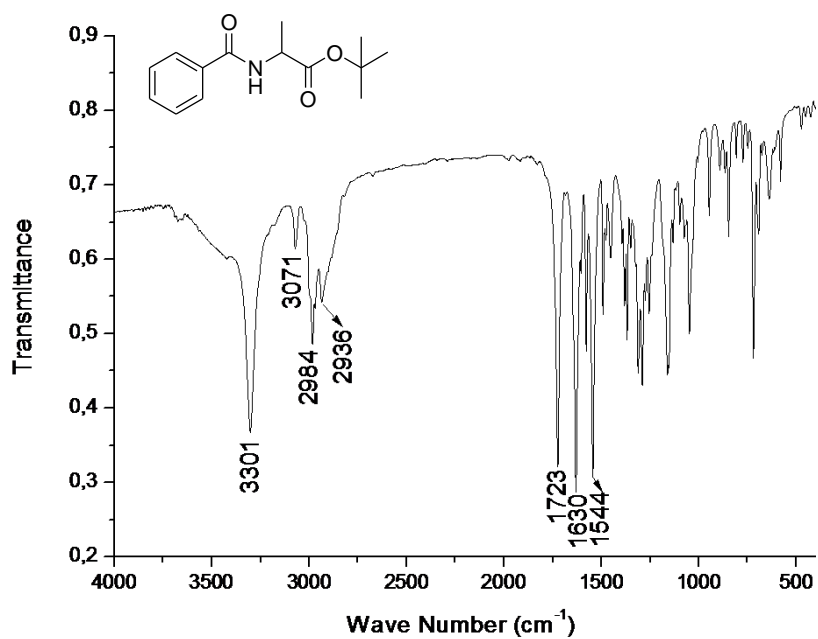
**Figura 107** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **23**.



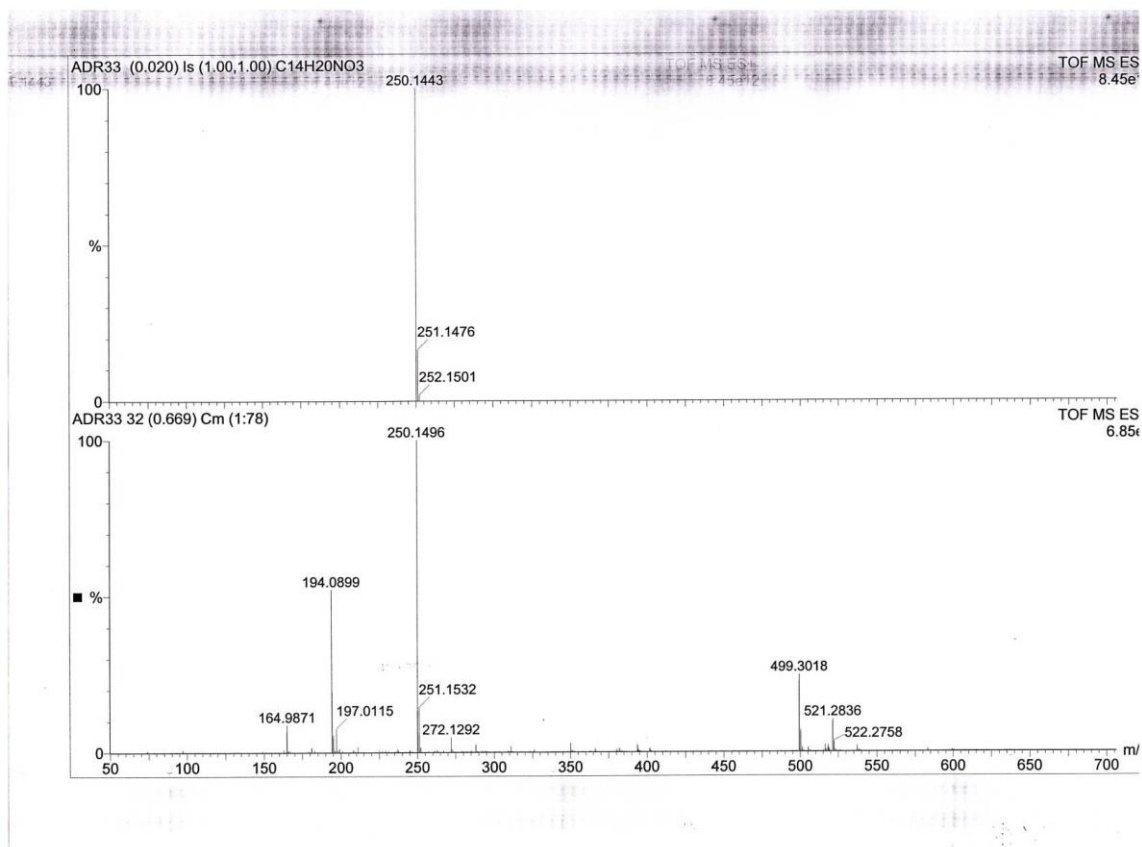
**Figura 108** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **23**.



**Figura 109** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **23**.



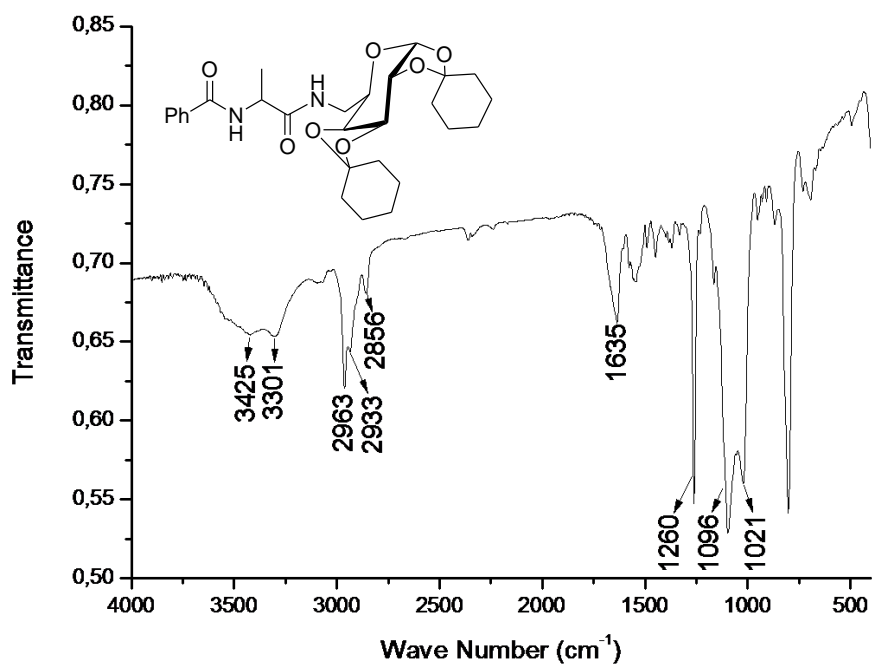
**Figura 110** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **23**.



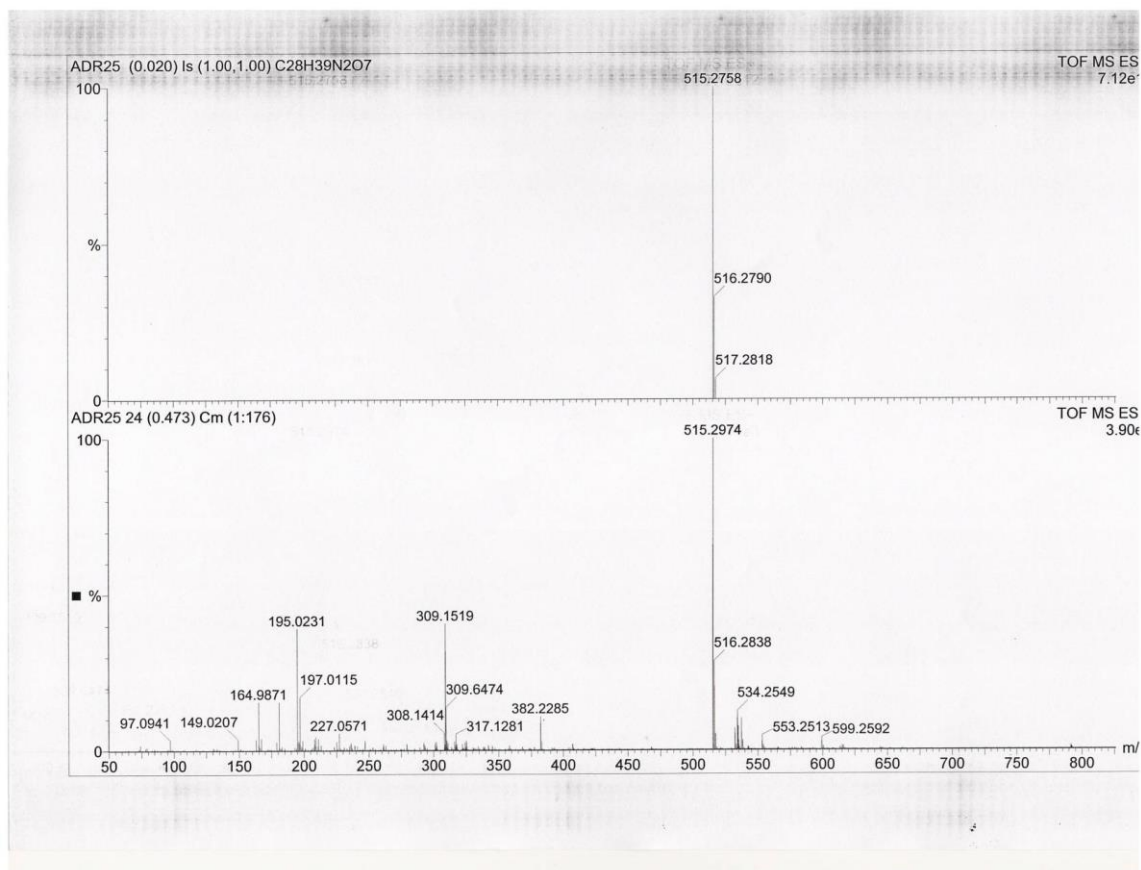
**Figura 111** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto **24**.





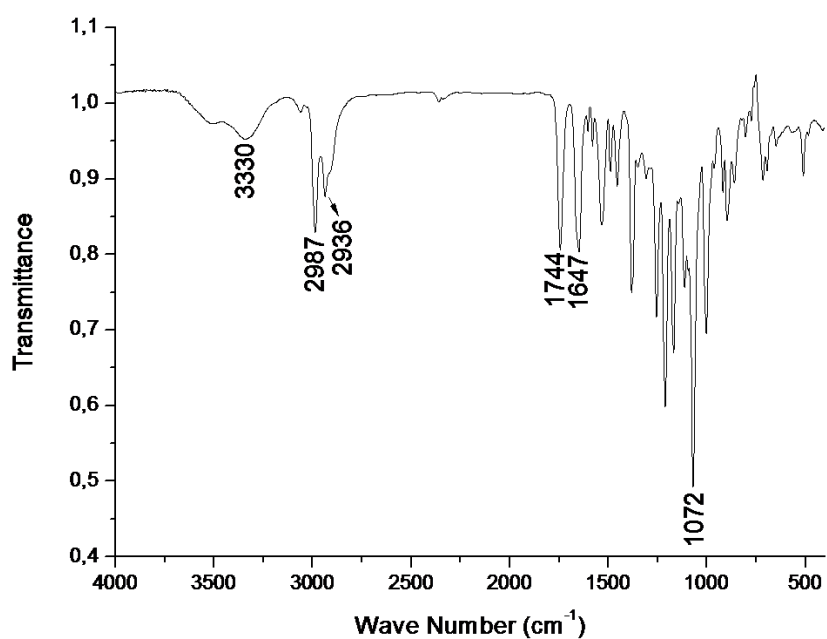


**Figura 114** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **24**.

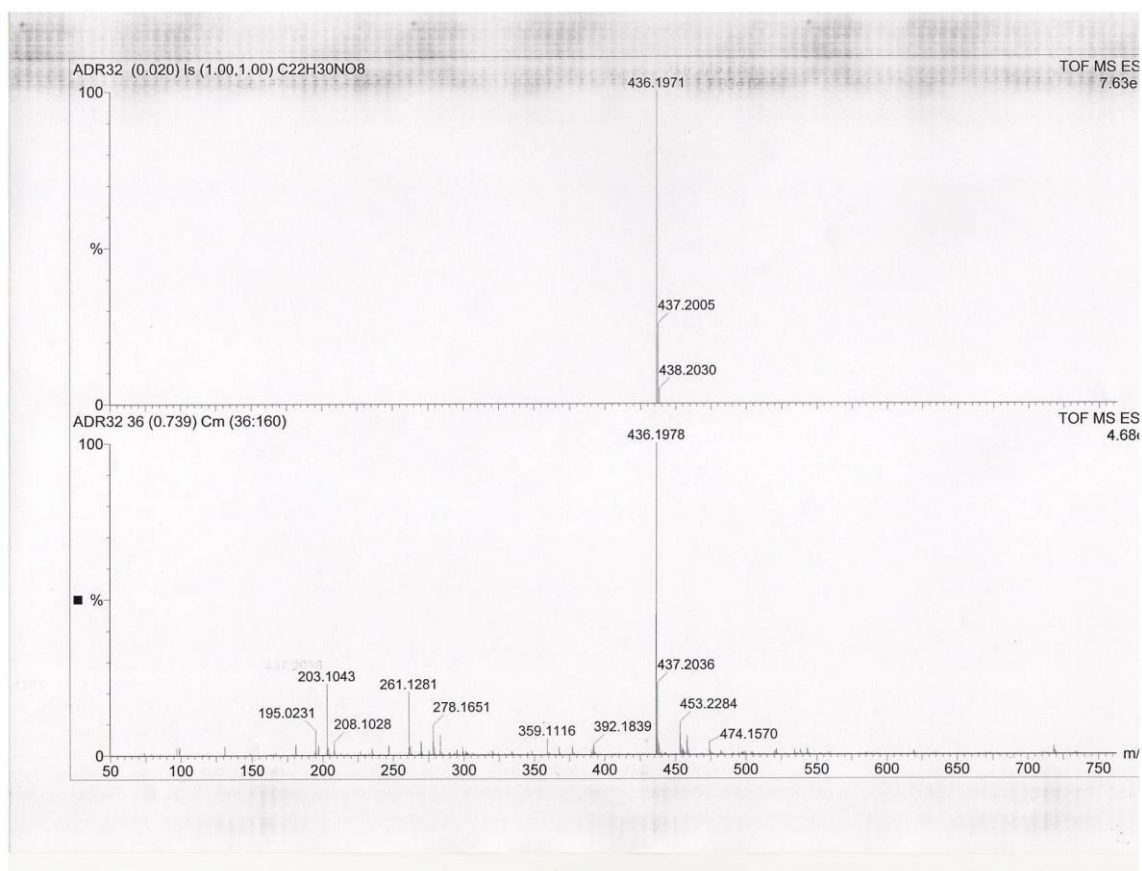


**Figura 115** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do composto **25**.

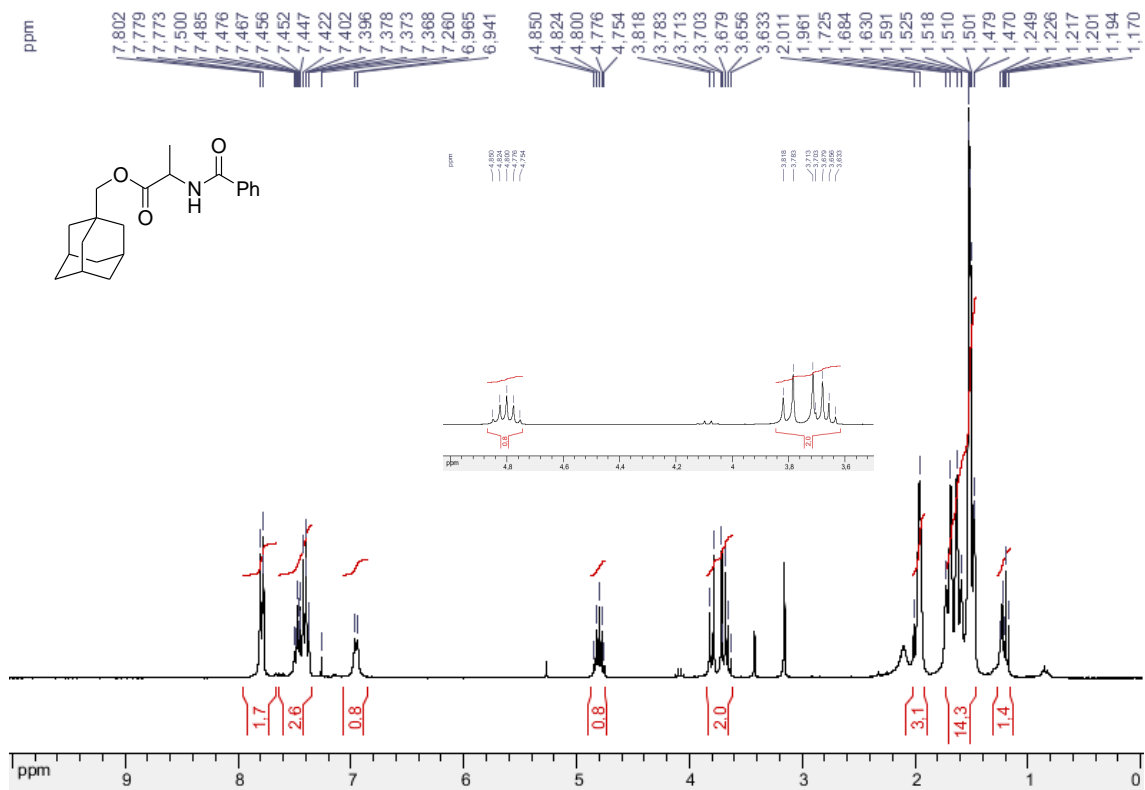




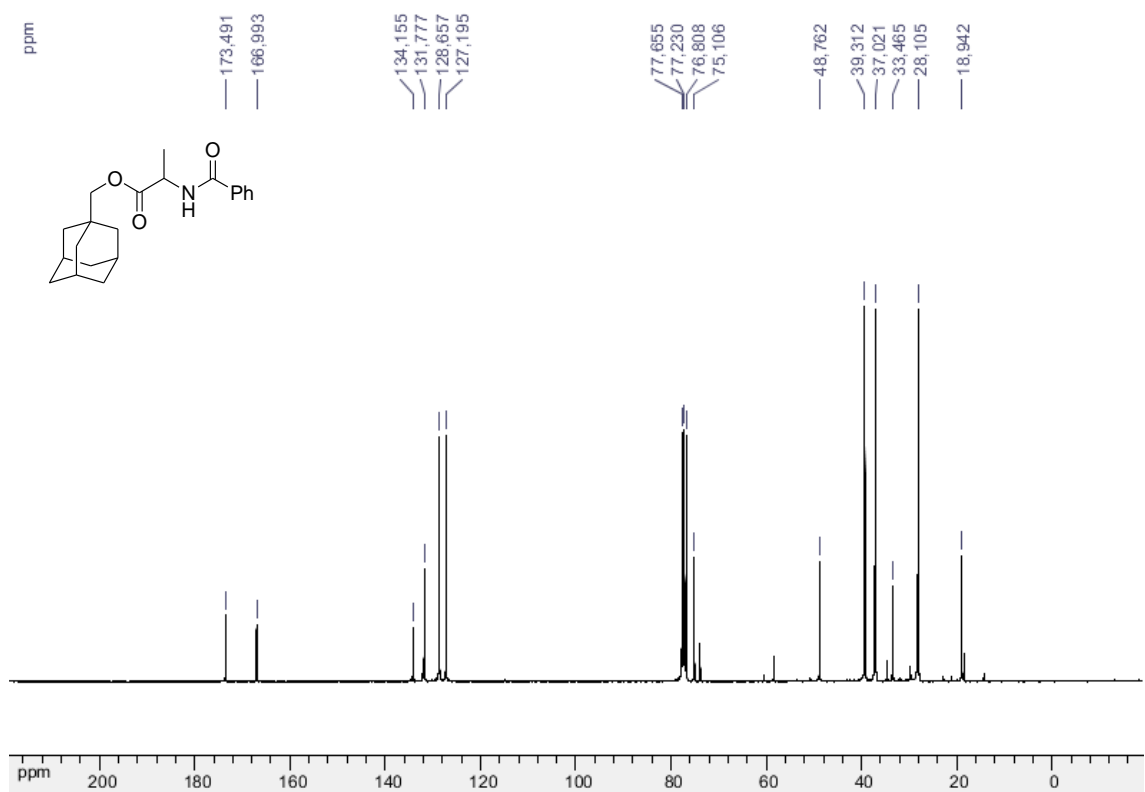
**Figura 118** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **25**.



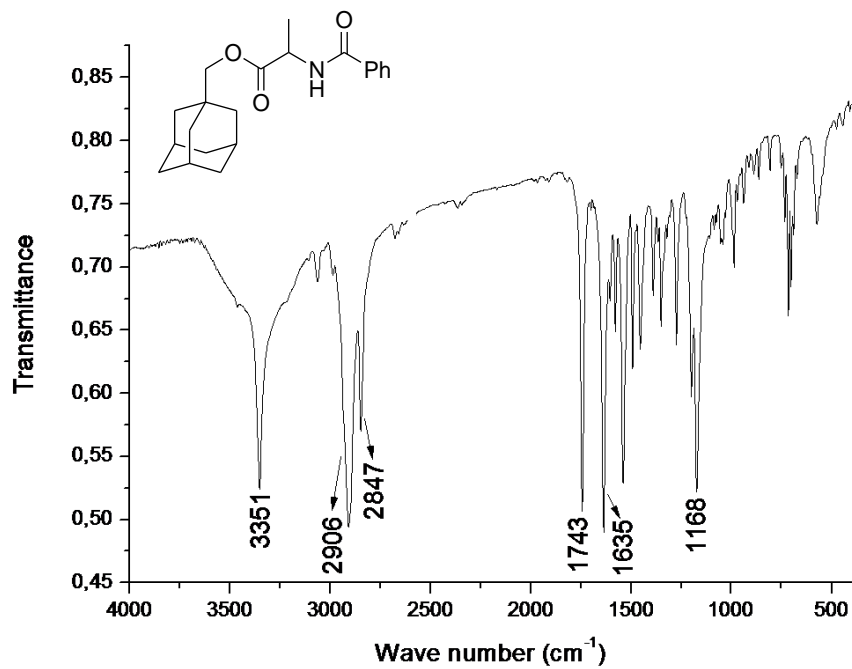
**Figura 119** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **26**.



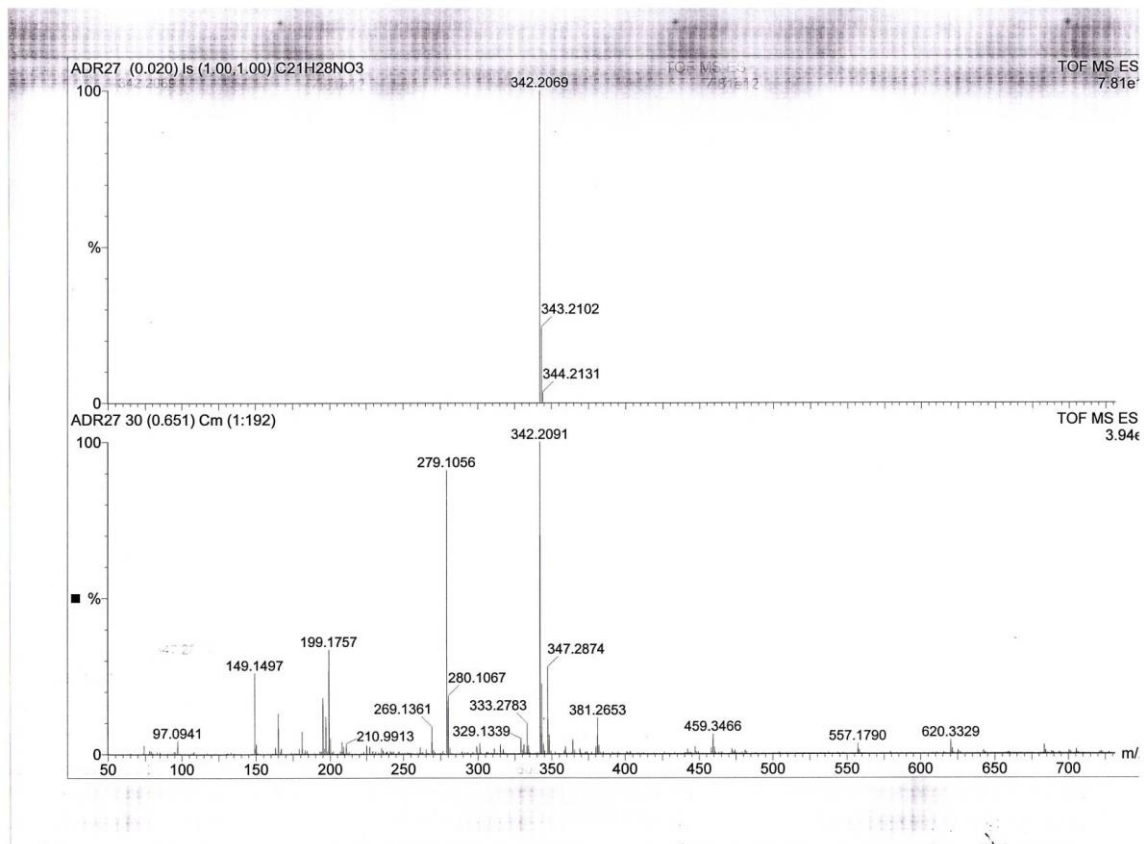
**Figura 120** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **26**.



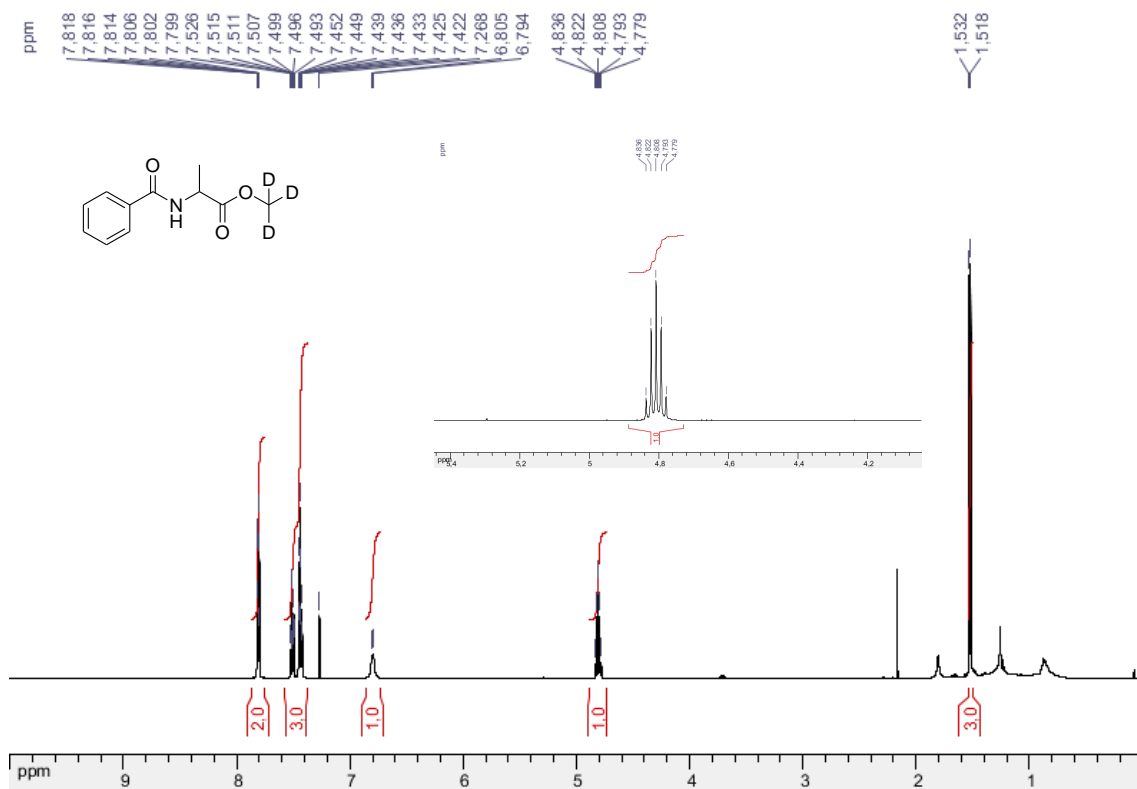
**Figura 121** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **26**.



**Figura 122** Espectro de massas em alta resolução (ESI-TOF) do composto **26**.



**Figura 123** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **28**.



**Figura 124** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **27**.

