

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

**Isabella Flores de Souza Marra**

**Estudos envolvendo a abertura e halogenação do heterociclo azalactônico via organocatálise e catálise foto redox mediada por luz visível**

**Fevereiro**

**2018**

**Isabella Flores de Souza Marra**

**Estudos envolvendo a abertura e halogenação do heterociclo azalactônico via organocatálise e catálise foto redox mediada por luz visível**

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**

**2018**

## **Agradecimentos**

A Deus, que me permitiu vir para tão longe realizar o que sempre sonhei e por ter me dado força para continuar e chegar até aqui.

Aos meus irmãos que tanto amo Gabi e Juninho e principalmente aos meus pais, Sara e Luiz, que, mesmo com todas as dificuldades, nunca mediram esforços para me proporcionar a melhor educação e sempre me incentivaram aos estudos. Agradeço pelo apoio, amor incondicional e por sempre acreditarem em mim.

Ao meu amado esposo, João Gabriel, por ser meu melhor amigo, companheiro, por sempre cuidar de mim, me apoiar, ter paciência e me entender em todas as fases.

À Maria Helena e sua família, que me receberam de braços abertos em sua casa enquanto cursava a graduação, o que me permitiu chegar nesta nova etapa.

A todos os meus educadores que contribuíram na minha formação, desde a pré-escola até o ensino superior

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

À Dra. Angelina Almeida pela grande contribuição no projeto, paciência e ensinamentos. À aluna de iniciação científica Larissa Silva pela grande ajuda nos experimentos.

Aos meus amigos do laboratório por todo apoio e por sempre compartilharem todos os momentos, de tristeza ou de alegria e trazerem leveza ao dia a dia.

À UFJF por fornecer a infraestrutura necessária para a elaboração deste trabalho.

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

**“My irrefutable father,  
he told me – son, sometimes it may seem dark,  
but the absence of the light is a necessary part...  
Every road is a slippery slope,  
but there is always a hand that you can hold on to...”**

**(Jason Mraz)**

## RESUMO

A obtenção de aminoácidos halogenados é de grande importância para síntese orgânica e para a área biológica, uma vez que estes são valiosos intermediários sintéticos e se apresentam como produtos biologicamente funcionais. Neste contexto, as azalactonas são precursores interessantes, uma vez que podem atuar como aminoácidos protegidos e serem utilizadas na síntese de derivados de aminoácidos e heterociclos complexos. Neste trabalho são descritas a abertura e halogenação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl sob uma abordagem organocatalítica, utilizando ácido canforsulfônico (ACS) e N-bromosuccinimida (NBS) como agente halogenante. A condição otimizada para obtenção do produto halogenado consistiu na utilização de 30 mol% de ACS, 1.2 equivalente de NBS e 4 mL de metanol, a 65°C por 7 horas, obtendo-se uma imina halogenada com 83% de rendimento. Devido as dificuldades encontradas durante a avaliação do escopo de substratos, investigou-se a redução one-pot da imina halogenada, entretanto não foi possível obter um aumento da razão diastereoisomérica no produto desejado. Diante dos contratempos encontrados na metodologia proposta, investigou-se o uso da catálise foto redox irradiada por luz visível na tentativa de halogenação do heterociclo azalactônico. Entretanto, ao utilizar esta abordagem, observou-se a homodimerização das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl ao invés da halogenação da mesma, levando a um produto de cicloadição [2+2]. Em diclorometano, a utilização do fotocatalisador de rutênio favoreceu a formação de um sistema tricíclico do tipo espiro. Já em meio metanólico, o fotocatalisador metálico favoreceu a formação do produto de abertura dos dois anéis azalactônicos com 59% de rendimento, enquanto que o uso do corante orgânico Eosina Y levou à formação de um cicloaduto assimétrico, com a abertura de apenas um dos anéis azalactônicos (40% de rendimento). Avaliou-se o escopo de substratos utilizando Eosina Y como fotocatalisador e os rendimentos obtidos foram de moderados a bons (12 a 78%). Todos os produtos foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , e IV.

Palavras-chave: Azalactona de Erlenmeyer-Plöchl. Halogenação. Organocatálise. Catálise Foto Redox. Cicloadição [2+2].

## ABSTRACT

Halogenated amino acids are of great importance for both organic synthesis and biological areas, once these are valuable synthetic intermediates and presented as biologically functional products. In this context, azlactones are interesting precursors that can act as protected amino acids and have been used in the synthesis of amino acid derivatives and complex heterocycles as well. This work describes Erlenmeyer-Plöchl's azlactone ring opening following by halogenation under an organocatalytic approach, using camphorsulfonic acid (CSA) and N-bromosuccinimide (NBS) as halogenating agent. The optimized reaction conditions for the halogenated product consisted on the use of 30 mol% CSA, 1.2 equivalent of NBS and 4 mL of methanol, at 65°C for 7 hours, to afford a halogenated imine with 83% of yield. Due to the difficulties in the substrate scope (purification process), a one-pot reduction of the halogenated imine was investigated, however, it was not possible to obtain a good diastereoisomeric ratio of the desired product. In view of setbacks encountered in the proposed methodology, the use of visible light photoredox catalysis in attempt to halogenate the azlactone heterocycle was investigated. However, using this approach, homodimerization of Erlenmeyer-Plöchl's azlactones was observed instead of halogenation, leading to a cycloaddition [2+2] derived product. In dichloromethane, the use of ruthenium photocatalyst favored the formation of a tricyclic spiro type system. Switching to methanol as solvent, the metallic photocatalyst led the formation of the opening product with two azlactone rings, in 59% yield, whereas the organic dye Eosin Y conducted the formation of an asymmetric cycloadduct, with the ring opening of only one of the azlactone (40% yield). The substrate scope was evaluated using Eosin Y as photocatalyst and the products were isolated in yields ranging from 12 to 78%. All products were characterized by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  and IR.

Keywords: Erlenmeyer-Plöchl's azlactones. Halogenation. Organocatalysis. Photoredox Catalysis. Cycloaddition [2+2].

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Esqueleto azalactônico .....	15
Figura 2 Mecanismos de ativação de eletrófilos por ácidos de Brønsted.....	18
Figura 3 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz) do aminoácido benzoilado... 24	24
Figura 4 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 75 MHz) do aminoácido benzoilado ... 24	24
Figura 5 Espectro de infravermelho (KBr) do aminoácido benzoilado.....	25
Figura 7 Expansão do Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 1a ... 27	27
Figura 8 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 1a.....	27
Figura 9 Espectro de infravermelho do composto 1a.....	28
Figura 10 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 2a.....	29
Figura 11 Expansão do Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 2a . 30	30
Figura 12 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 2a.....	30
Figura 13 Espectro de RMN DEPT 135 do composto 2a.....	31
Figura 14 Mapa de correlação HSQC do composto 2a .....	32
Figura 15 Mapa de correlação HMBC do composto 2a .....	32
Figura 16 Espectro de infravermelho do composto 2a .....	34
Figura 17 Expansão do espectro de infravermelho do composto 2a .....	35
Figura 18 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 2d.....	38
Figura 19 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 3c.....	40
Figura 20 Expansão do Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 3c . 41	41
Figura 21 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 3c.....	41
Figura 22 Redução estereocontrolada utilizando ácido acético e NaBH <sub>4</sub> .....	42
Figura 23 Estrutura geométrica do íon complexo [Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup> e da Eosina Y.....	46
Figura 24 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 1a.....	50
Figura 25 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 4a.....	50
Figura 26 Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 4a . 51	51
Figura 27 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 4a.....	51
Figura 28 Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4a.....	52
Figura 29 Mapa de correlação HSQC do composto 4a .....	52
Figura 30 Mapa de correlação HMBC do composto 4a .....	53
Figura 31 Espectro de massas CG-MS .....	53
Figura 32 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 5c.....	56
Figura 33 Expansão Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 5c .....	56
Figura 34 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 5c.....	57
Figura 35 Espectro de massas de alta resolução do composto 5c .....	57
Figura 36 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 6c.....	61
Figura 37 Expansão Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 6c .....	62
Figura 38 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 6c.....	62
Figura 39 Espectro de RMN de DEPT 135 do composto 6c.....	63
Figura 40 Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 6c.....	64
Figura 41 Espectro de massas de alta resolução do composto 6c .....	64
Figura 42 Produto obtido com o uso do fotocatalisador de rutênio em DCM.....	77

Figura 43 Produtos obtidos sob as mesmas condições reacionais com diferentes fotocatalisadores .....	78
Figura 44 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , 300MHz) do aminoácido benzoilado..	83
Figura 45 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do aminoácido benzoilado .	84
Figura 46 Espectro de infravermelho (KBr) do aminoácido benzoilado.....	84
Figura 47 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1a.....	85
Figura 48 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 1a.....	86
Figura 49 Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 1a.....	86
Figura 50 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1b.....	87
Figura 51 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 1b.....	88
Figura 52 Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 1b.....	88
Figura 53 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1c.....	89
Figura 54 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 1c.....	90
Figura 55 Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 1c.....	90
Figura 56 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1d.....	91
Figura 57 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 1d.....	92
Figura 58 Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 1d.....	92
Figura 59 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1e.....	93
Figura 60 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 1e.....	94
Figura 61 Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 1e.....	94
Figura 62 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1f .....	95
Figura 63 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 1f .....	96
Figura 64 Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 1f .....	96
Figura 65 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 1g.....	97
Figura 66 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 1g.....	98
Figura 67 Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto 1g.....	98
Figura 68 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2a.....	99
Figura 69 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2a.....	100
Figura 70 Espectro no infravermelho do composto 2a.....	100
Figura 71 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3c.....	101
Figura 72 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3c.....	102
Figura 73 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 4a.....	103
Figura 74 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 4a.....	104
Figura 75 Espectro no infravermelho do composto 4a.....	104
Figura 76 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 4c.....	105
Figura 77 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 4c.....	106
Figura 78 Espectro no infravermelho do composto 4c.....	106
Figura 79 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 5c.....	107
Figura 80 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 5c.....	108
Figura 81 Espectro no infravermelho do composto 5c.....	108
Figura 82 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 6a.....	109
Figura 83 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 6a.....	110
Figura 84 Espectro no infravermelho do composto 6a.....	110
Figura 85 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 6b.....	111

Figura 86 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 6b.....	112
Figura 87 Espectro no infravermelho do composto 6b.....	112
Figura 88 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 6c.....	113
Figura 89 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 6c.....	114
Figura 90 Espectro no infravermelho do composto 6c.....	114
Figura 91 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 6e.....	115
Figura 92 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 6e.....	116
Figura 93 Espectro no infravermelho do composto 6e.....	116
Figura 94 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 6f.....	117
Figura 95 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 6f.....	118
Figura 96 Espectro no infravermelho do composto 6f.....	118
Figura 97 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 6g.....	119
Figura 98 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 6g.....	120
Figura 99 Espectro no infravermelho do composto 6g.....	120

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 Obtenção da cloroamina a partir do éster $\alpha,\beta$ -epóxido .....	14
Esquema 2 Síntese do Nafta[2,1-b]furan-2(1H)-ona utilizando azalactona de Erlenmeyer-Plöchl como substrato.....	16
Esquema 3 Reação HDA assimétrica entre azalactonas e isatinas.....	16
Esquema 4 Hidrogenação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl .....	17
Esquema 5 Ciclopropanação da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl.....	17
Esquema 6 Adição 1,4 de azalactonas olefínicas a aldeídos $\alpha,\beta$ - insaturados.....	17
Esquema 7 Reação de obtenção do $\beta$ -hidroxi-fenilalanina .....	19
Esquema 8 Reação do NBS com compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados em metanol20	
Esquema 9 Reação de adição de flúor molecular à azalactonas.....	20
Esquema 10 Abertura e halogenação das azalactonas olefínicas .....	21
Esquema 11 Síntese da amida precursora da azalactona.....	23
Esquema 12 Formação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.....	25
Esquema 13 Investigação inicial: Reação entre azalactona e NBS .....	28
Esquema 14 Reação de $\beta$ -bromação de ésteres do ácido N-formil- $\alpha,\beta$ -dehidroamino..	33
Esquema 15 Condição ótima para a reação proposta no presente trabalho.....	37
Esquema 16 Escopo reacional das iminas sintetizadas .....	38
Esquema 17 Imina halogenada semelhante ao presente trabalho.....	39
Esquema 18 Redução da imina one-pot .....	39
Esquema 19 Redução da <i>N</i> -terc-butano-sufinil imina.....	44
Esquema 20 Modos de transferência de energia do fotocatalisador.....	45
Esquema 21 Ciclos de Supressão Oxidativa e Redutiva foto redox.....	45
Esquema 22 Protocolo foto redox para halogenação de compostos benzílicos .....	47
Esquema 23 Tentativa de halogenação via catálise foto redox .....	47
Esquema 24 Cicloadição [2+2] .....	48
Esquema 25 Heterodimerização entre enonas aromáticas e aceptores de Michael.....	49
Esquema 26 Cicloadição intermolecular das azalactonas via catálise foto redox.....	49
Esquema 27 Condição ótima para obtenção do produto de cicloadição [2+2] .....	55
Esquema 28 Abertura do anel azalactônico no produto de cicloadição [2+2] .....	55
Esquema 29 Condição ótima para obtenção do cicloaduto 6c .....	60
Esquema 30 Escopo dos cicloadutos sintetizados utilizando Eosina Y .....	60
Esquema 31 Imina halogenada obtida no trabalho.....	77

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Comparação entre os dados encontrados na literatura e os encontrados no presente trabalho.....	33
<b>Tabela 2</b> Otimização utilizando modo de aquecimento convencional .....	36
<b>Tabela 3</b> Tentativas de aumento da razão diastereosseletiva na redução da imina .....	43
<b>Tabela 4</b> Otimização da halogenação foto redox da azalactona .....	48
<b>Tabela 5</b> Otimização do produto de cicloadição foto redox .....	54
<b>Tabela 6</b> Otimização utilizando MeOH como solvente.....	58
<b>Tabela 7</b> Otimização do produto de cicloadição foto redox – Eosina Y .....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

(+/-)-ACS	(+/-)-ácido canforsulfônico
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
dt	Dupleto de tripletos
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEPT	“Distortionless Enhancement of Polarization Transfer”
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Excesso enantiomérico
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
FF	Faixa de fusão
HDA	Hetero Diels Alder
HMBC	“Heteronuclear multiple-bond correlation”
HSQC	“Heteronuclear single-quantum correlation”
IV	Espectroscopia no infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LED	“Light Emitting Diode”
m	Multiplete
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
NBS	N-bromosuccinimida
PM	Peneira Molecular
ppm	Partes por milhão
rd	Razão diastereoisomérica
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
t	Triplete
tt	Triplete triplo
THF	Tetraidrofurano

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE AMINOÁCIDOS HALOGENADOS .....	14
1.2 ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS.....	14
1.2.1 REATIVIDADE DAS AZALACTONAS DE ERLLENMEYER-PLÖCHL	15
1.3 ASPECTOS GERAIS SOBRE ORGANOCATÁLISE.....	18
1.4 O USO DO NBS EM REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO.....	19
1.5 PRECEDENTES DA LITERATURA.....	20
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	22
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>23</b>
3.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA: AZALACTONAS DE ERLLENMEYER-PLÖCHL.....	23
3.2 INVESTIGAÇÃO INICIAL: ABERTURA E BROMAÇÃO DA AZALACTONA DE ERLLENMEYER-PLÖCHL .....	28
<b>3.2.1 Dados obtidos na ressonância magnética nuclear (RMN)</b> .....	29
<b>3.2.2 Dados obtidos no infravermelho (IV)</b> .....	34
3.3 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DE OBTENÇÃO DA IMINA .....	35
3.4 PROTOCOLO DE PURIFICAÇÃO DA IMINA OBTIDA.....	37
3.5 REDUÇÃO ONE-POT DA IMINA .....	39
3.6 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REDUÇÃO DA IMINA.....	42
3.7 ASPECTOS GERAIS SOBRE CATÁLISE FOTO REDOX.....	44
3.8 FUNCIONALIZAÇÃO DA DUPLA EXOCÍCLICA DA AZALACTONA DE ERLLENMEYER-PLÖCHL: UMA ABORDAGEM FOTO REDOX .....	46
3.8.1 ABERTURA DOS ANÉIS AZALACTÔNICOS DO SISTEMA TRICÍCLICO TIPO ESPIRO.....	55
3.8.2 USO DO FOTOCATALISADOR EOSINA Y NA OBTENÇÃO.....	59
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>65</b>
4.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	65
4.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO AMINOÁCIDO BENZOILADO.....	65
<b>4.2.1 Preparação do aminoácido benzoilado</b> .....	65

<b>4.2.2</b>	<b>Caracterização do aminoácido benzoilado.....</b>	<b>66</b>
4.3	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS DE ERLLENMEYER-PLÖCHL.....	66
<b>4.3.1</b>	<b>Preparação das azalactonas.....</b>	<b>66</b>
<b>4.3.2</b>	<b>Caracterização das azalactonas.....</b>	<b>66</b>
4.4	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA IMINA HALOGENADA .....	69
<b>4.4.1</b>	<b>Preparação da imina halogenada.....</b>	<b>69</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Caracterização da imina halogenada.....</b>	<b>70</b>
4.5	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA IMINA REDUZIDA .....	70
<b>4.5.1</b>	<b>Preparação one-pot da imina reduzida .....</b>	<b>70</b>
<b>4.5.2</b>	<b>Caracterização da imina reduzida .....</b>	<b>70</b>
4.6	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS OBTIDOS UTILIZANDO FOTOCATALISADOR DE RUTÊNIO: SISTEMA TRICÍCLICO DO TIPO ESPIRO .....	71
<b>4.6.1</b>	<b>Preparação do sistema tricíclico do tipo espiro .....</b>	<b>71</b>
<b>4.6.2</b>	<b>Caracterização do sistema tricíclico do tipo espiro .....</b>	<b>71</b>
4.7	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS OBTIDOS UTILIZANDO FOTOCATALISADOR DE RUTÊNIO: ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO .....	72
<b>4.7.1</b>	<b>Preparação do cicloaduto aberto no anel azalactônico .....</b>	<b>72</b>
<b>4.7.2</b>	<b>Caracterização do cicloaduto aberto no anel azalactônico.....</b>	<b>72</b>
4.8	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS OBTIDOS UTILIZANDO EOSINA Y: CICLOADUTOS ASSIMÉTRICOS .....	73
<b>4.8.1</b>	<b>Preparação dos cicloadutos assimétricos.....</b>	<b>73</b>
<b>4.8.2</b>	<b>Caracterização do cicloaduto assimétrico .....</b>	<b>73</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>77</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>79</b>
	<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>83</b>
	<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>103</b>

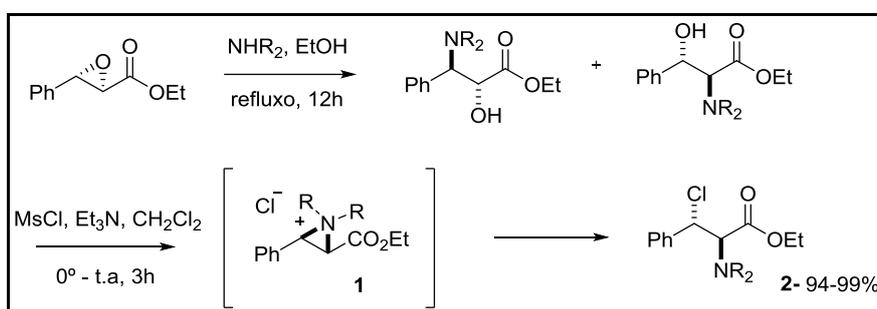
## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE AMINOÁCIDOS HALOGENADOS

Análogos halogenados de produtos naturais têm apresentado diferenças significativas na sua bioatividade e biodisponibilidade quando comparados aos compostos originais. Neste contexto, aminoácidos halogenados têm sido utilizados como intermediários em síntese orgânica e também como sondas na investigação de mecanismos biológicos (STRICKLAND; WILLIS, 2009).

Chuang e colaboradores relataram a formação do intermediário íon aziridínio **1** a partir do epóxi éster, na reação de obtenção do éster  $\beta$ -halogenado desejado **2** (Esquema 1). A partir deste importante intermediário halogenado obtido, foi possível utilizar nucleófilos variados a fim de se obter ésteres  $\alpha,\beta$ -diaminados (CHUANG; SHARPLESS, 2000).

**Esquema 1** Obtenção da cloroamina a partir do éster  $\alpha,\beta$ -epóxido



**Fonte:** Adaptado de CHUANG, SHARPLESS, 2000.

Em grande parte dos trabalhos descritos na literatura, os aminoácidos utilizados nas reações de halogenação são protegidos, tanto na função amino como na função ácido carboxílico, a fim de se evitar reações laterais indesejadas. Neste contexto, as azalactonas são atraentes, uma vez que podem reagir como aminoácidos protegidos e serem utilizados na síntese de moléculas bioativas (PEREIRA *et al.*, 2014).

### 1.2 ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS

Azalactonas (Figura 1), também conhecidas como oxazolonas, são compostos

heterocíclicos que apresentam um átomo de nitrogênio na posição  $\beta$ -carbonila, no lugar do átomo de carbono, comumente visto em butenólídeos. Devido à sua versatilidade e importância biológica, o esqueleto azalactônico tem sido explorado por diversos grupos de pesquisas e empregado na síntese estereosseletiva de  $\alpha$ -aminoácidos, heterociclos e produtos naturais. (DE CASTRO, PEDRO P.; CARPANEZ; AMARANTE, 2016).

**Figura 1** Esqueleto azalactônico



**Fonte:** Elaborado pela própria autora

Tal versatilidade é proveniente da presença de um sítio eletrofílico, um pró-nucleofílico e um eletrofílico/pró-nucleofílico (de acordo com as condições reacionais) na estrutura do anel, podendo fornecer estruturas mais complexas após reação com nucleófilos e/ou eletrófilos. No caso das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, substrato alvo do presente trabalho (Figura 1, estrutura 2), além dos sítios eletrofílicos presentes no anel azalactônico observa-se também a presença de uma dupla ligação exocíclica que, além de ser mais um sítio eletrofílico, faz com que esta estrutura seja altamente conjugada.

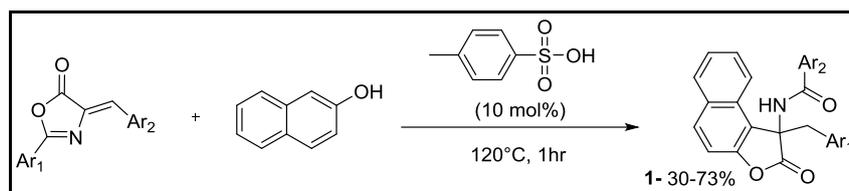
### 1.2.1 REATIVIDADE DAS AZALACTONAS DE ERLENMEYER-PLÖCHL

Devido à presença da olefina exocíclica conjugada ao anel azalactônico, as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl são mais estáveis quando comparadas às azalactonas comuns. De maneira geral, a maioria dos trabalhos explora as reações de abertura do anel azalactônico e a aplicação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl como substratos em reações de cicloadição.

Salami-Ranjbaran e colaboradores investigaram o potencial eletrofílico do anel azalactônico no estudo em que relataram a abertura das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl utilizando ácido *p*-toluenossulfônico como organocatalisador em condições

livres de solventes. Neste trabalho foi possível obter a lactona funcionalizada desejada **1** (Esquema 2) a partir da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl e do 2-naftol. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a bons (SALAMI-RANJBARAN; KHOSROPOUR; MOHAMMADPOOR-BALTORK, 2014)

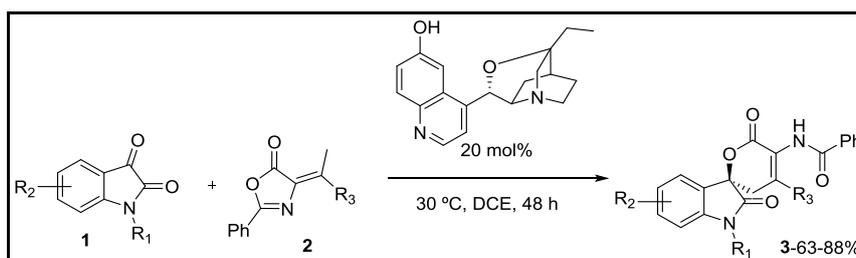
**Esquema 2** Síntese do Nafta[2,1-b]furan-2(1H)-ona utilizando azalactona de Erlenmeyer-Plöchl como substrato



**Fonte:** Adaptado de SALAMI-RANJBARAN *et al*, 2014

Gao e colaboradores relataram a reação Hetero-Diels-Alder entre isatinas **1** e azalactonas olefínicas **2** (Esquema 3). A metodologia desenvolvida se mostrou como uma abordagem eficiente para a obtenção dos espiro-oxindóis desejados **3**, os quais foram obtidos em bons rendimentos e excelente enantiosseletividade (GAO *et al.*, 2014).

**Esquema 3** Reação HDA assimétrica entre azalactonas e isatinas

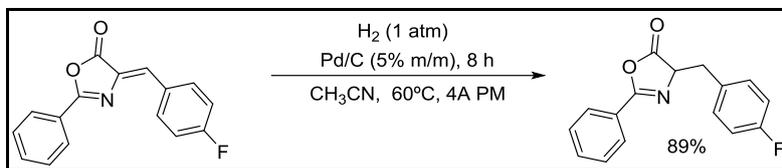


**Fonte:** Adaptado de GAO *et al*, 2014

Não há muitos relatos na literatura a respeito de transformações envolvendo apenas a porção olefínica da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl. Pinheiro e colaboradores descreveram recentemente a hidrogenação da dupla exocíclica das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl utilizando Pd/C como catalisador em acetonitrila, a 60°C (Esquema

4). Os produtos hidrogenados foram isolados com rendimentos de bons a excelentes (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

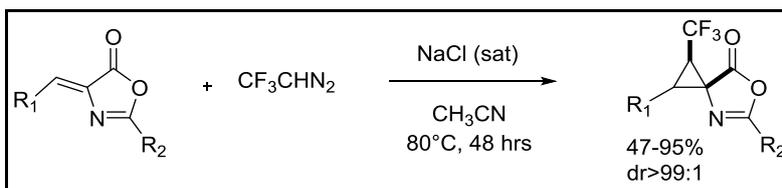
**Esquema 4** Hidrogenação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl



**Fonte:** Adaptado de PINHEIRO *et al*, 2016

Zhu e colaboradores relataram a reação de ciclopropanação da porção olefínica das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl utilizando  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$  em acetonitrila na presença de solução saturada de NaCl (Esquema 5). Este protocolo se mostrou amplamente eficaz de modo a ser obtido um extenso escopo de substratos. Os produtos finais foram isolados em bons rendimentos e alta diastereosseletividade (ZHU *et al.*, 2015).

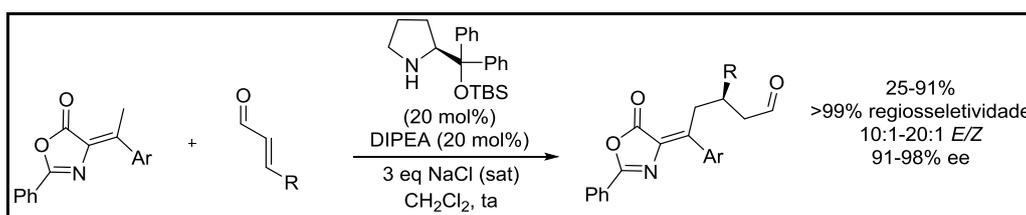
**Esquema 5** Ciclopropanação da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl



**Fonte:** Adaptado de ZHU *et al*, 2015

Dell'Amico e colaboradores relataram um protocolo para adição 1,4 do tipo Michael de azalactonas olefínicas a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, utilizando 20 mol% de difenilprolinol como organocatalisador (Esquema 6). Sob esta abordagem, altos níveis de regio e enantiosseletividade foram alcançados e os produtos obtidos em rendimentos de moderados a bons (DELL'AMICO *et al.*, 2013).

**Esquema 6** Adição 1,4 de azalactonas olefínicas a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados



**Fonte:** Adaptado de DELL'AMICO *et al* 2013

Assim como nos trabalhos descritos anteriormente, a organocatálise tem sido uma ferramenta amplamente utilizada nas reações envolvendo a estrutura azalactônica, bem como em uma ampla faixa de transformações orgânicas.

### 1.3 ASPECTOS GERAIS SOBRE ORGANOCATÁLISE

Por definição, a organocatálise consiste no uso de moléculas orgânicas de baixo peso molecular (compostas usualmente por C, H, O, N, S e P) como catalisadoras em reações orgânicas, sem a necessidade de nenhum traço de metal. De maneira geral, essa forma de catálise é extremamente valiosa no que tange a preparação de substâncias complexas de forma seletiva (AMARANTE; COELHO, 2009).

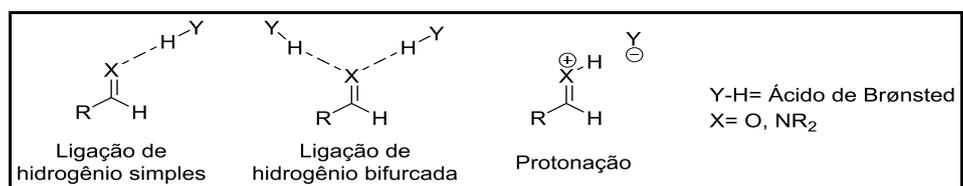
O uso de organocatalisadores apresenta algumas vantagens quando comparados à catálise metálica. Moléculas orgânicas são geralmente tolerantes ao oxigênio e a umidade do ar de modo que este tipo de catálise não necessita de reatores especiais ou solventes extremamente secos. Além disso, estas moléculas normalmente não são tóxicas, o que aumenta a segurança da catálise tanto nas pesquisas químicas como biológicas (MACMILLAN, 2008).

Este campo da catálise tem crescido rapidamente com o passar dos anos por oferecer simplicidade operacional e condições reacionais brandas, além de ser menos agressivo ao meio ambiente (TERADA, 2010).

Neste contexto, ácidos de Brønsted são uma alternativa interessante, uma vez que são mais baratos e menos tóxicos que outros tipos de catalisadores, além de, geralmente, permitir que as reações sejam realizadas em condições brandas (DE CASTRO, P. P.; DOS SANTOS; AMARANTE, 2016).

Os ácidos de Brønsted podem acelerar as reações orgânicas de duas maneiras distintas: através da ativação do substrato por ligação de hidrogênio, que pode ocorrer de maneira mono ou bifurcada, ou através da protonação enantiosseletiva de um substrato (Figura 2) (AKIYAMA; ITOH; FUCHIBE, 2006).

**Figura 2** Mecanismos de ativação de eletrófilos por ácidos de Brønsted



**Fonte:** Adaptado de AKIYAMA, ITOH, FUCHIBE, 2006

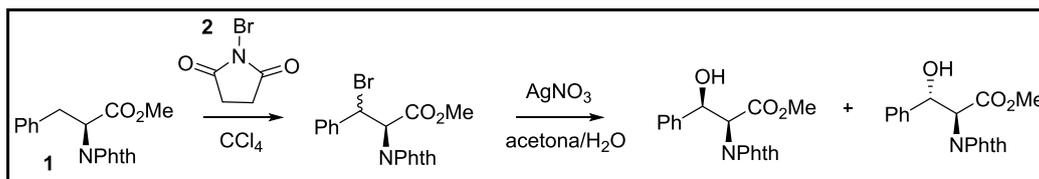
Devido a diminuição da energia do LUMO da ligação C=X, a interação do catalisador (Y-H) com o eletrófilo ativa esta espécie, tanto por meio de ligação de hidrogênio como por meio da protonação, de modo a facilitar o ataque nucleofílico.

#### 1.4 O USO DO NBS EM REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO

N-bromosuccinimida (NBS) é um reagente versátil amplamente utilizado em síntese orgânica. Tradicionalmente, o NBS pode ser considerado como fonte de bromo catiônico, utilizado em reações de adição eletrofílica ou como bromo radicalar, utilizado em reações de substituição radicalar (WEI; LIN; LIANG, 2012)

Easton e colaboradores descreveram o uso do NBS **2** na reação de bromação da cadeia lateral de derivados de *N*-ftaloil-(*S*)-fenilalanina **1** e tirosina (Esquema 7). Os produtos halogenados foram tratados com nitrato de prata utilizando acetona como solvente, a fim de se obter os derivados do β-hidroxi α-aminoácido desejados. β-hidroxi-fenilalanina e β-hidroxi-tirosina são utilizados como precursores na biossíntese de agentes hipertensivos, além de serem componentes de peptídeos cíclicos biologicamente ativos, como no caso da vancomicina, que possui dois resíduos do β-hidroxi-tirosina (EASTON *et al.*, 1994).

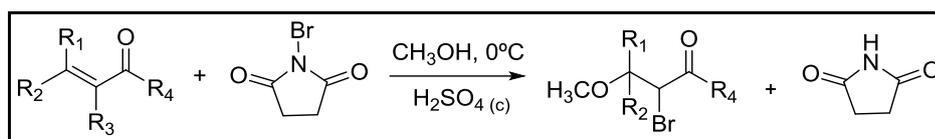
**Esquema 7** Reação de obtenção do β-hidroxi-fenilalanina



**Fonte:** Adaptado de EASTON *et al.*, 1994

Heasley e colaboradores relataram a metóxi-bromação de compostos carbonílicos α,β-insaturados utilizando NBS como fonte de halogênio (Esquema 8). Na metodologia utilizou-se ácido sulfúrico como catalisador, a fim de aumentar a reatividade do NBS, pois, segundo o autor, a adição de uma quantidade catalítica do ácido poderia aumentar a eletrofilicidade do bromo devido à protonação do nitrogênio do NBS. Outro possível mecanismo e mais comum, seria a protonação do oxigênio do grupo carbonila (HEASLEY, *et al* 1983)

**Esquema 8** Reação do NBS com compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados em metanol

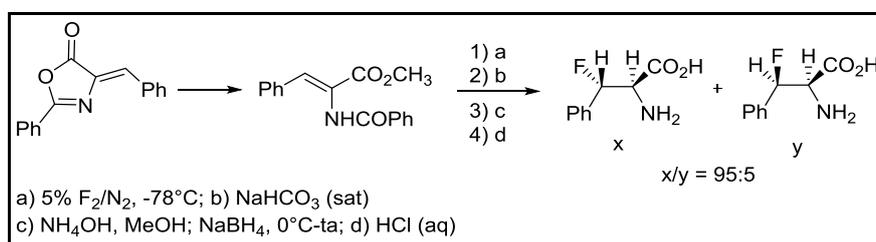


**Fonte:** Adaptado de HEASLEY *et al*, 1983

### 1.5 PRECEDENTES DA LITERATURA

Não há muitos relatos na literatura a respeito das reações de halogenação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl – objetivo principal do presente trabalho. Kaneko e colaboradores relataram a adição de flúor molecular ao produto de abertura destas azalactonas (Esquema 9). De posse do intermediário halogenado apropriado, uma série de reações foram realizadas, a partir das quais, pode-se obter os  $\alpha$ -aminoácidos  $\beta$ -halogenados desejados (KANEKO *et al.*, 1995).

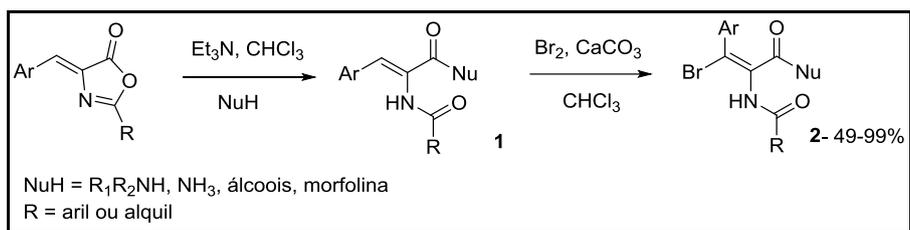
**Esquema 9** Reação de adição de flúor molecular à azalactonas



**Fonte:** Adaptado de KANEKO *et al*, 1995

Liu e colaboradores relataram a abertura das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl com variados nucleófilos seguida da bromação do produto de abertura, na presença de carbonato de cálcio e clorofórmio, de onde obteve-se o produto **2** com rendimentos de moderados a bons (Esquema 10). De posse do produto halogenado foi possível desenvolver um método simples e eficiente para a obtenção de oxazóis (LIU *et al.*, 2014).

### Esquema 10 Abertura e halogenação das azalactonas olefínicas



Fonte: Adaptado de LIU *et al*, 2014

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Diante da versatilidade da estrutura azalactônica e da importante obtenção de aminoácidos halogenados, este trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia organocatalítica para inserção de bromo em azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS) como fonte de halogênio.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Testar a eficácia da metodologia proposta inicialmente em uma azalactona de Erlenmeyer-Plöchl preparada a partir de um aldeído aromático substituído;
- Otimização da metodologia de obtenção do produto desejado, a partir da análise de todos os parâmetros reacionais, dentre eles a variação dos organocatalisadores a serem utilizados;
- Otimização da purificação do produto final, a fim de se alcançar excelentes rendimentos do mesmo
- Estudo do escopo reacional através do uso de variadas azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.

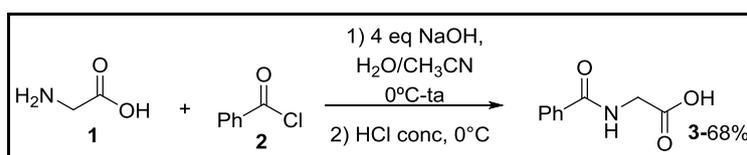
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA: AZALACTONAS DE ERLLENMEYER-PLÖCHL

O processo para obtenção das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl consistiu em duas etapas. Num primeiro momento, realizou-se a preparação do aminoácido benzoilado e posteriormente reagiu-se este aminoácido benzoilado com variados aldeídos a fim de se obter as azalactonas desejadas.

A metodologia empregada na preparação do aminoácido benzoilado consistiu na adição lenta de cloreto de benzoíla **2** à uma solução alcalina contendo o aminoácido glicina **1** (Esquema 11) (MELHADO *et al.*, 2011). Na primeira hora, a reação ocorreu a 0°C e prosseguiu por mais 2 horas à temperatura ambiente. Decorridas as 3 horas reacionais, acidificou-se o meio em banho de gelo com ácido clorídrico e o sólido obtido foi recristalizado numa mistura de etanol/água a 70°C. O aminoácido benzoilado **3** foi obtido com 68% de rendimento.

**Esquema 11** Síntese da amida precursora da azalactona



**Fonte:** Elaborado pela própria autora

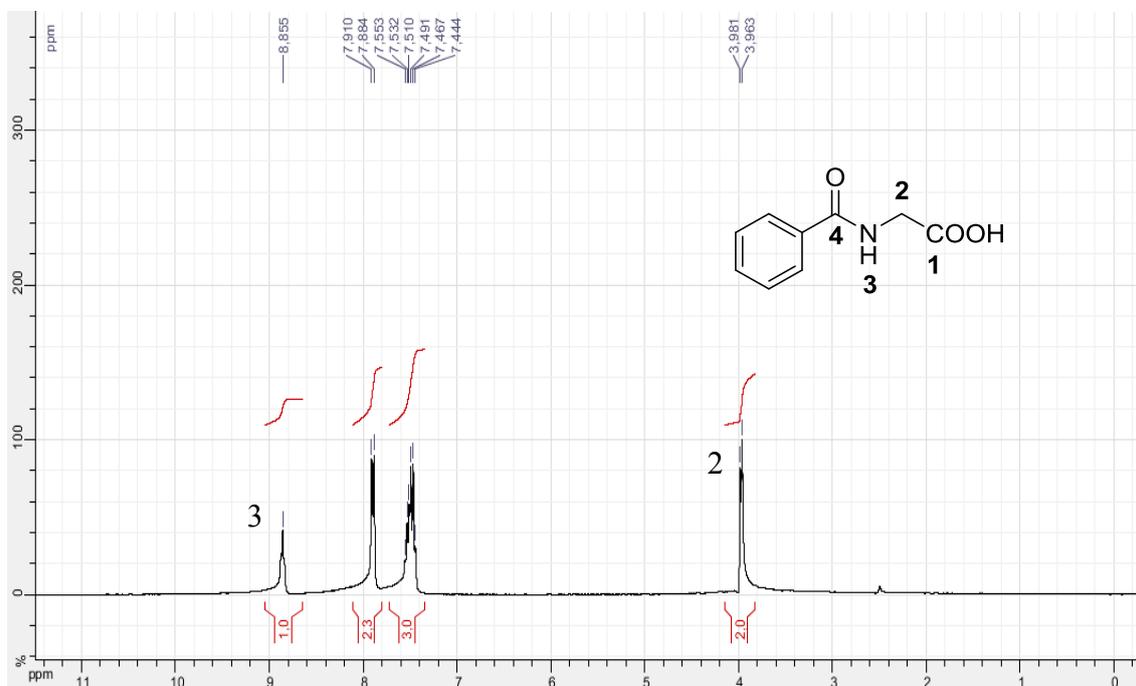
A caracterização do aminoácido benzoilado foi realizada pela análise dos seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e espectro de infravermelho (IV).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 3) foi possível observar, além dos sinais característicos dos hidrogênios aromáticos, um duplete centrado em 3,97 ppm (d, 2H, *J* = 5,20 Hz) referente aos hidrogênios metilênicos e um simpleto em 8,86 ppm (s, 1H) atribuído ao hidrogênio do grupo NH.

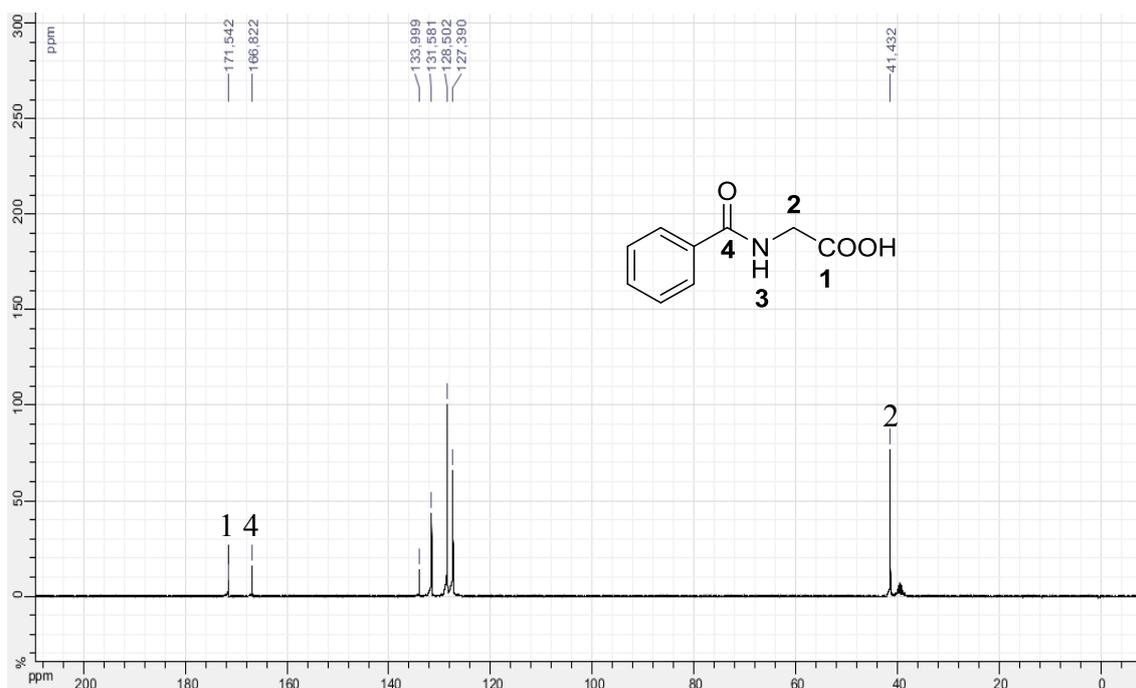
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 4) foi possível observar além dos sinais característicos dos carbonos aromáticos entre 127,4 e 134 ppm, sinais em 171,5 e 166,8

ppm atribuídos às carbonilas de ácido carboxílico e de amida respectivamente. Em 41,4 ppm pode-se observar um sinal atribuído ao carbono metilênico.

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

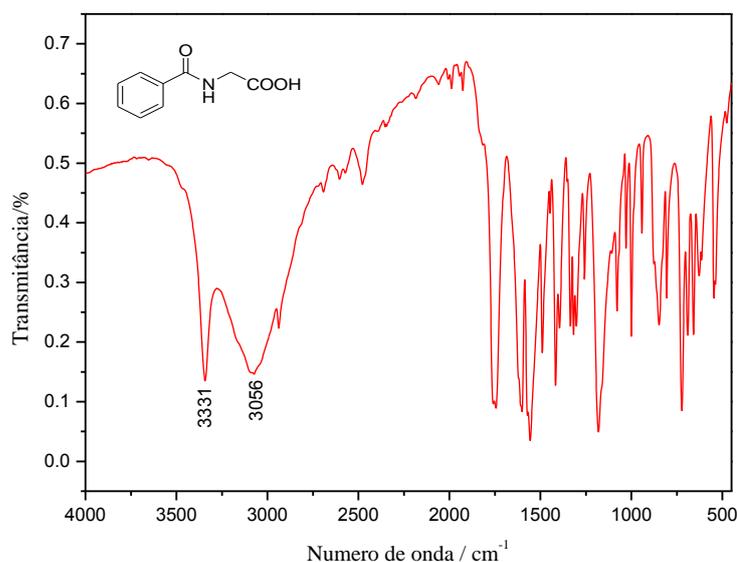


**Figura 4** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz) do aminoácido benzoilado



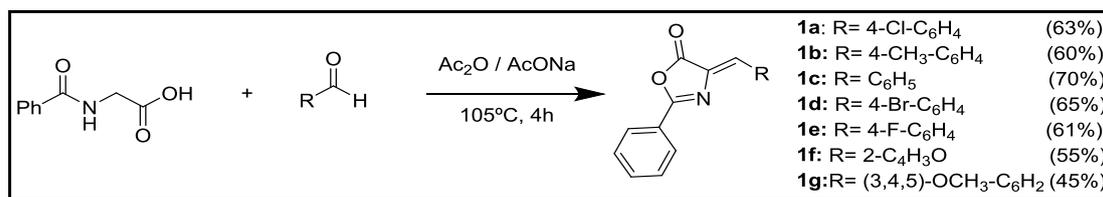
No espectro na região do infravermelho (Figura 5) verificou-se uma banda de absorção em  $3331\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento N-H característico de amida secundária, uma banda de absorção em  $3056\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento O-H, característico de hidroxila de ácidos carboxílicos e bandas de absorção em  $1743\text{ cm}^{-1}$  e  $1606\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos dos grupos C=O do ácido e de amida, respectivamente.

**Figura 5** Espectro de infravermelho (KBr) do aminoácido benzoilado



Para obtenção das azalactonas, o aminoácido benzoilado obtido na primeira etapa foi submetido à reação com aldeídos diversos, na presença de anidrido acético e acetato de sódio à  $105^{\circ}\text{C}$ , resultando na formação da azalactona desejada (Esquema 12). (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016). Variados aldeídos, aromáticos e heteroaromáticos, foram utilizados a fim de avaliar o comportamento da reação principal deste trabalho frente a diferentes substituintes. Desta forma, as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl **1a-g** foram obtidas com rendimentos de moderados a bons.

**Esquema 12** Formação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl



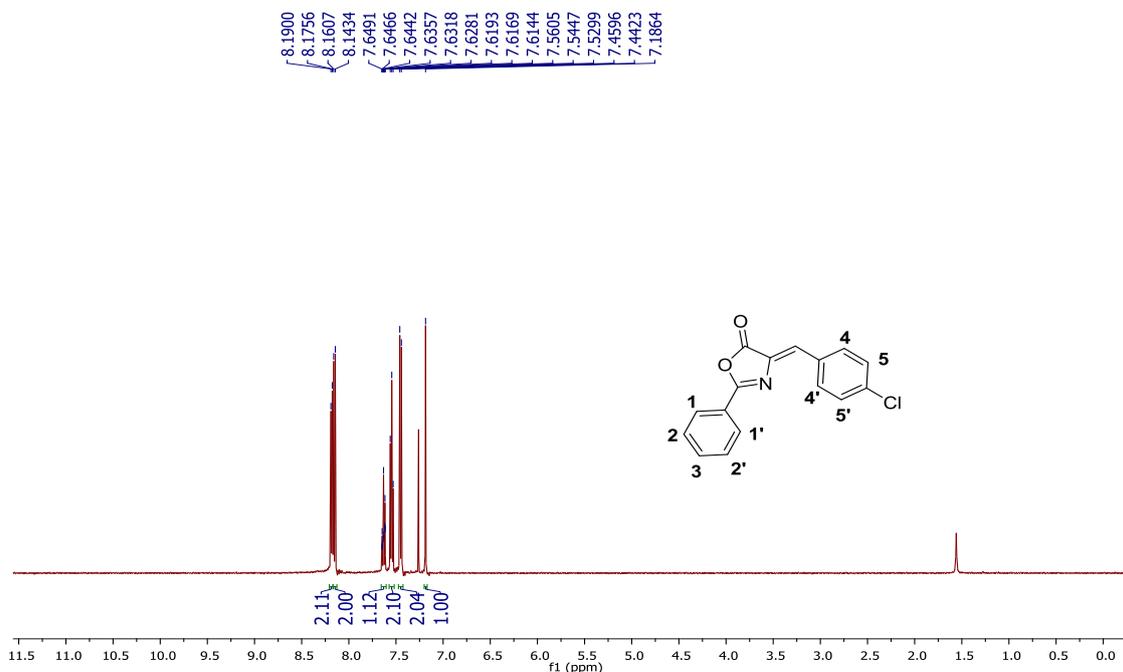
**Fonte:** Elaborado pela própria autora

Todas as azalactonas obtidas foram caracterizadas pela análise dos seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e espectro de infravermelho. Devido à semelhança estrutural entre as azalactonas, discutiremos apenas a caracterização do composto **1a**.

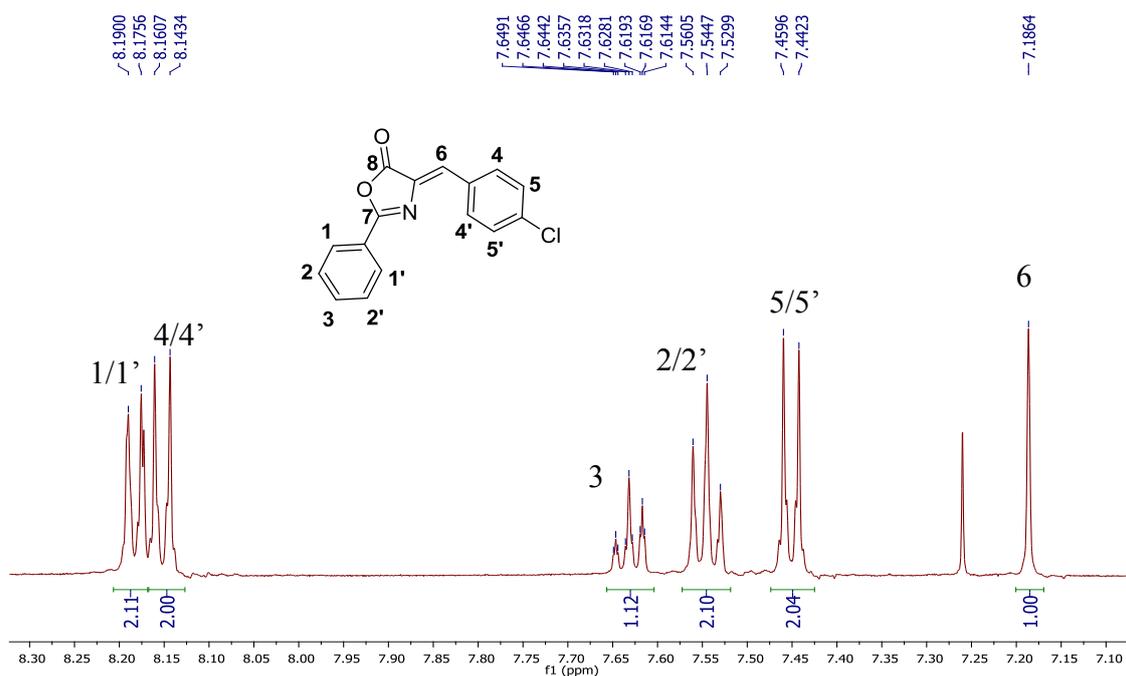
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 6 e 7) pode-se observar na região característica dos hidrogênios aromáticos a presença de um duplete em 8,18 ppm (d, 2H,  $J = 7,20$  Hz) atribuído aos hidrogênios H1/H1', duplete centrado em 8,15 ppm (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz) atribuído aos hidrogênios H4/H4', triplete de tripletos em 7,63 ppm (tt, 1H,  $J = 7,40; 1,25$  Hz) e multiplete em 7,56-7,52 ppm (m, 2H) atribuídos aos hidrogênios H3 e H2/H2' respectivamente como também duplete centrado em 7,45 ppm (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz) atribuído aos hidrogênios H5/H5'. Além disto, observou-se um simpleto em 7,18 ppm (s, 1H) atribuído ao hidrogênio metínico característico das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 8) pode-se observar, além dos sinais característicos dos carbonos aromáticos, de 125,6 a 137,4 ppm, sinais em 167,5 e 164,1 ppm atribuídos aos carbonos da carbonila do anel azalactônico e da ligação C=N respectivamente.

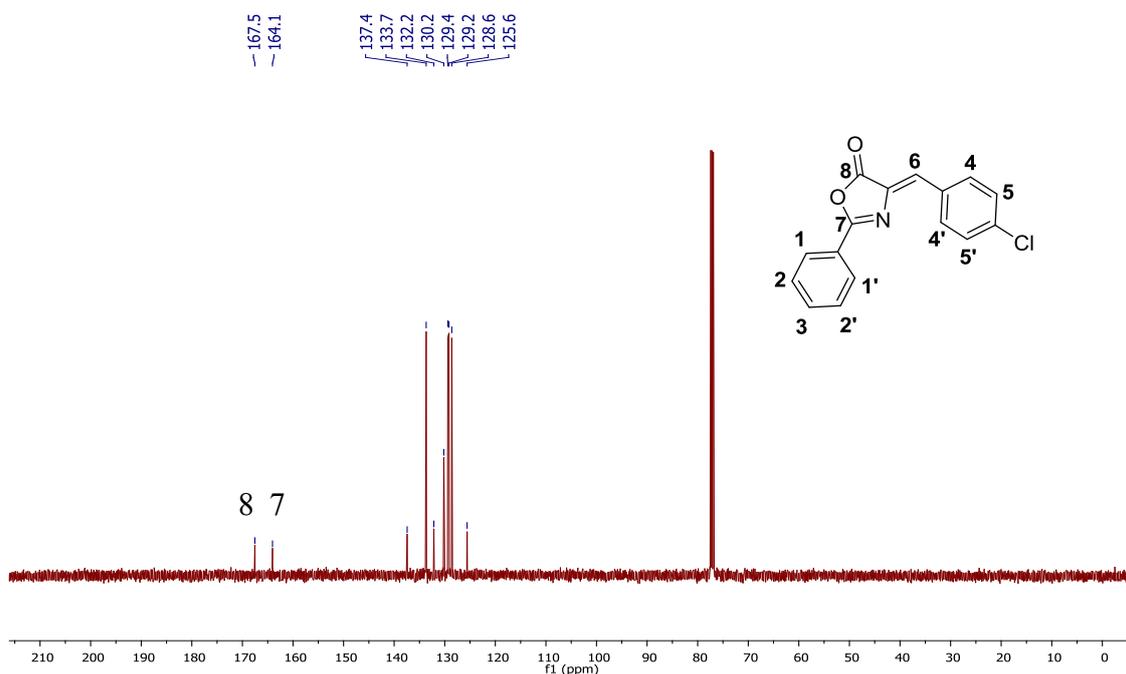
**Figura 6** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1a**



**Figura 6** Expansão do Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1a**



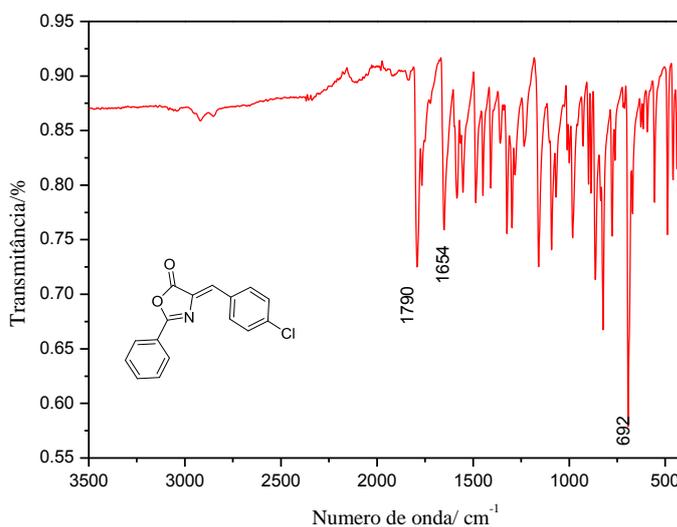
**Figura 7** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **1a**



No espectro na região do infravermelho (Figura 9) verificou-se, em comparação com o aminoácido benzoilado, o desaparecimento da banda de absorção em  $3331\text{ cm}^{-1}$  e  $3056\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos N-H da amida e O-H do ácido carboxílico respectivamente. Além disto, pode-se observar também banda de absorção em  $1790\text{ cm}^{-1}$

atribuída ao estiramento C=O da lactona e banda de absorção em  $1654\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento do grupo C=N e em  $692\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento C-Cl.

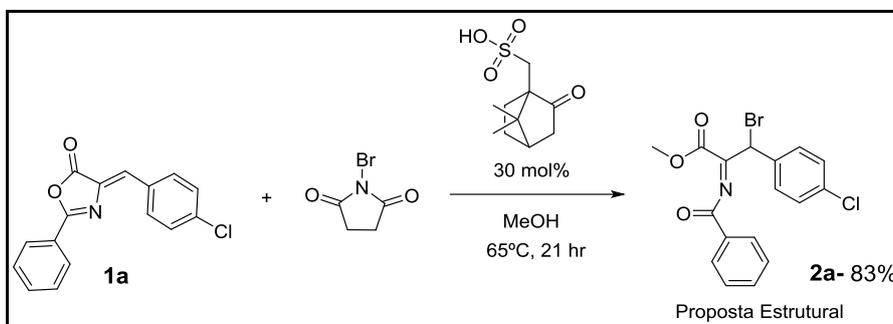
**Figura 8** Espectro de infravermelho do composto **1a**



### 3.2 INVESTIGAÇÃO INICIAL: ABERTURA E BROMAÇÃO DA AZALACTONA DE ERLLENMEYER-PLÖCHL

Os estudos se iniciaram pela reação entre a azalactona **1a** e o NBS, utilizando 30 mol% de (+/-) ácido canforsulfônico (ACS) e metanol como solvente a  $65^\circ\text{C}$  (Esquema 13). Baseado na análise dos espectros de RMN unidimensional e bidimensional propôs-se a estrutura **2a**.

**Esquema 13** Investigação inicial: Reação entre azalactona e NBS



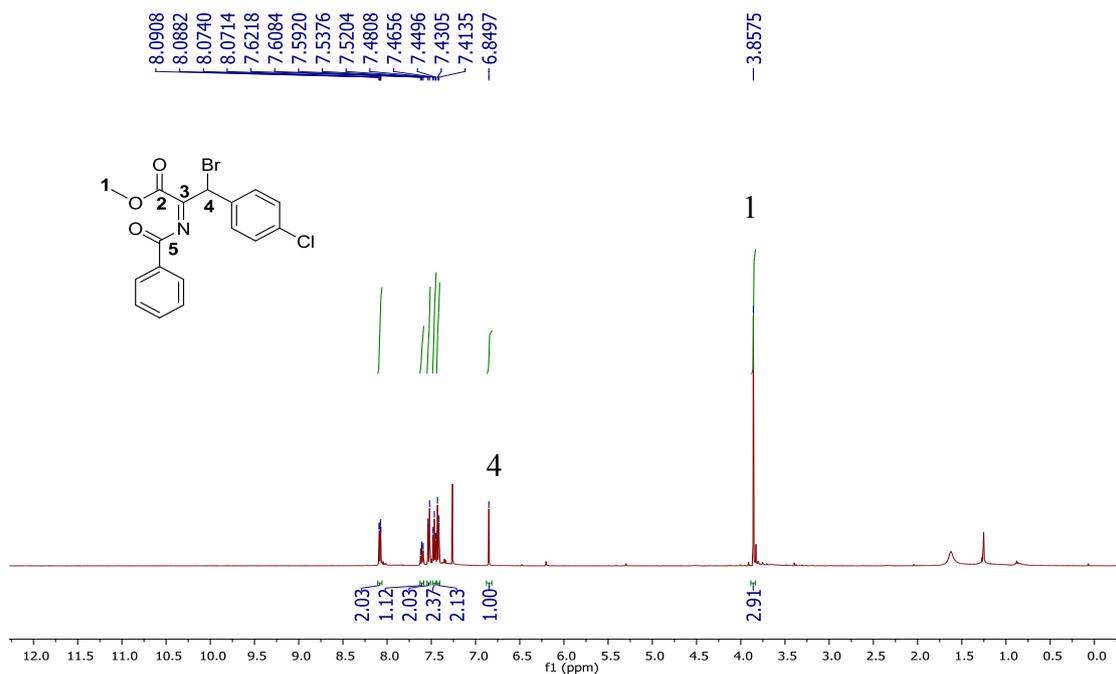
**Fonte:** Elaborado pelo próprio autor

### 3.2.1 Dados obtidos na ressonância magnética nuclear (RMN)

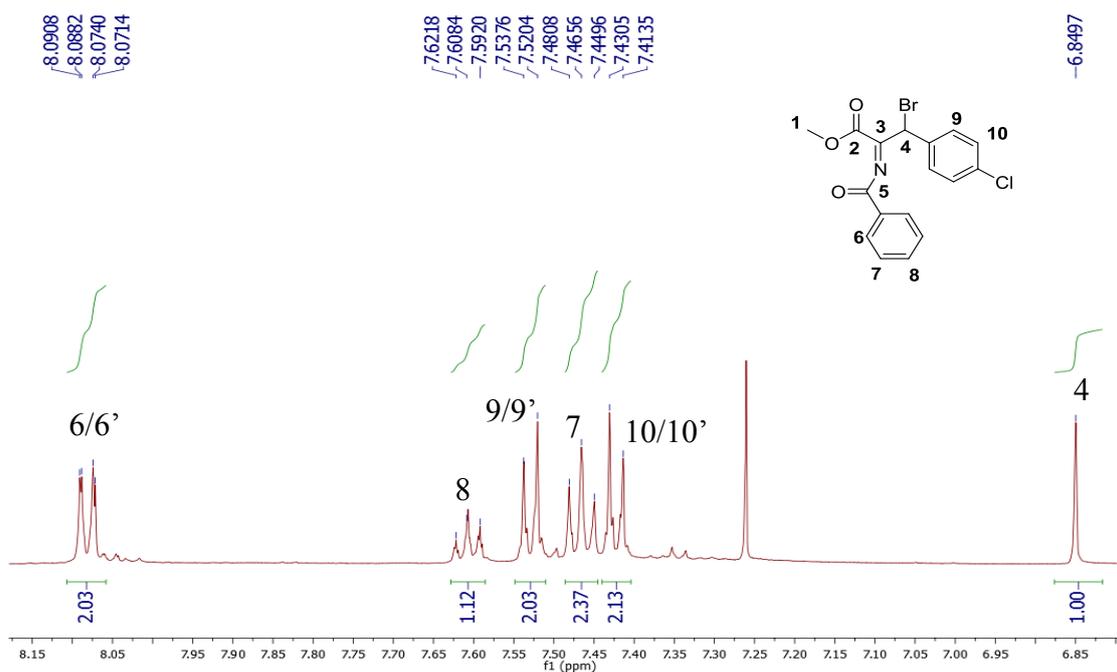
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 10 e 11) foi possível observar, além dos sinais característicos dos hidrogênios aromáticos, um simpleto em 6,85 ppm (s,1H) referente ao hidrogênio metínico H4, como também um simpleto em 3,86 ppm (s, 3H) referente aos hidrogênios metoxílicos H1.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 12) foi possível observar, além dos sinais característicos dos carbonos aromáticos, sinais em 186,1 ppm e 159,9 ppm atribuídos às carbonilas de amida e éster respectivamente, além do sinal em 165,9 ppm atribuído ao carbono da ligação C=N. Na região de mais baixa frequência, observou-se sinal em 77,3 ppm atribuído ao carbono ligado ao bromo, além de um sinal em 53,5 ppm referente ao carbono metoxílico da porção éster.

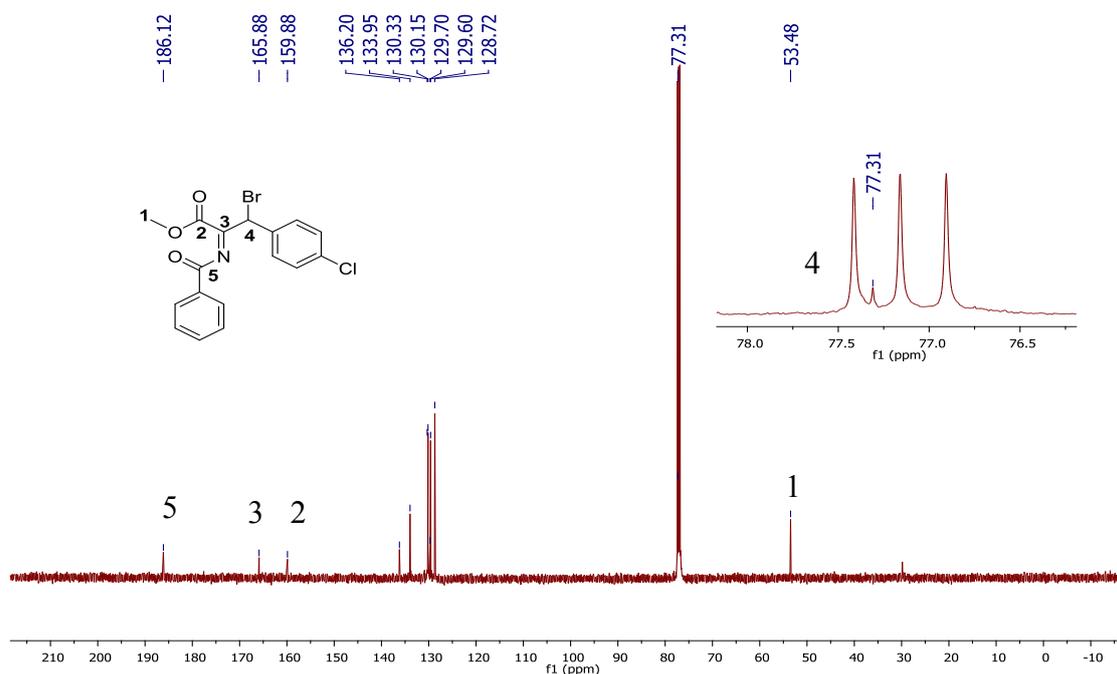
**Figura 9** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **2a**



**Figura 10** Expansão do Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **2a**



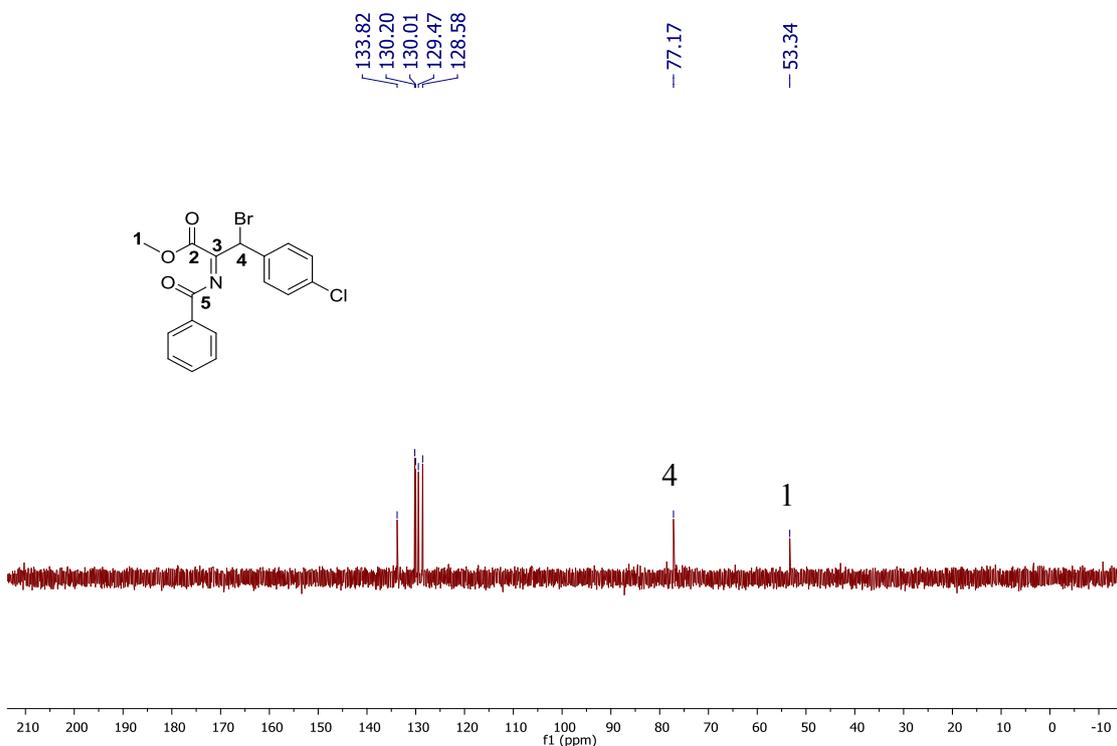
**Figura 11** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **2a**



No experimento DEPT 135 (Figura 13) é possível determinar a presença de carbonos metilênicos, onde os sinais referentes a estes se encontram em fase oposta aos demais sinais. Além disto, os sinais referentes aos carbonos não hidrogenados não aparecem neste experimento. Desta forma, o espectro de DEPT 135 (Figura 13) corrobora com a estrutura proposta, de modo que não há a presença de grupos  $\text{CH}_2$  na

estrutura. Como esperado, o sinal em 77,3 ppm atribuído ao carbono ligado ao bromo é hidrogenado.

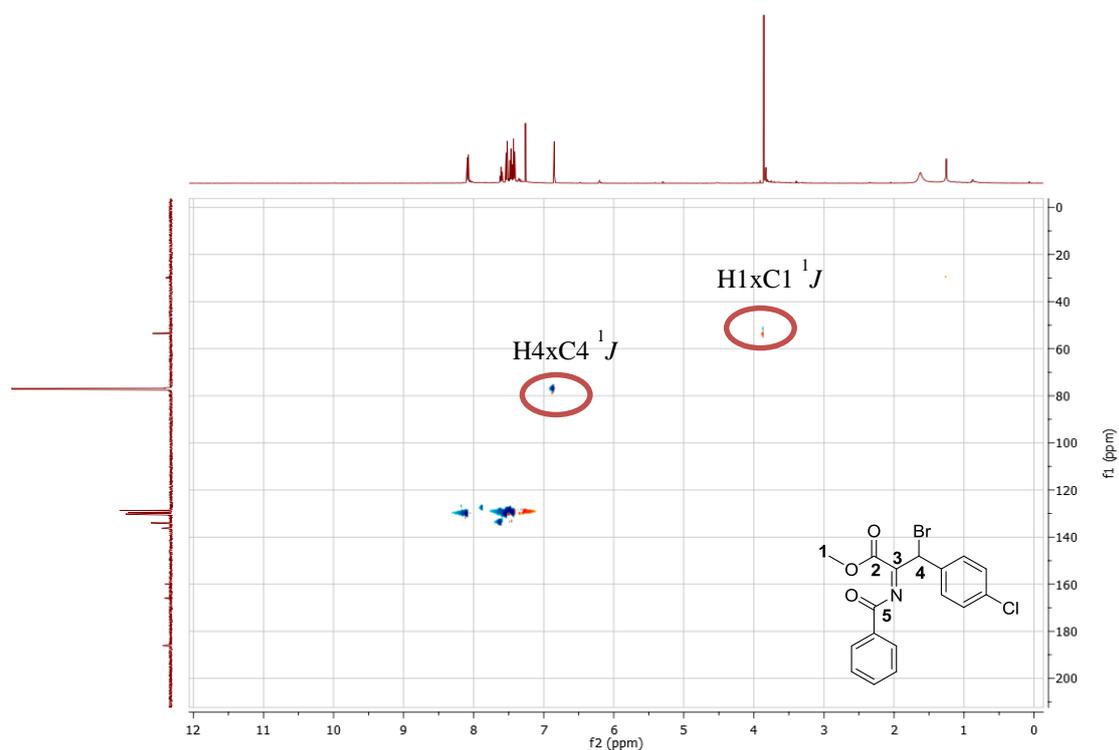
**Figura 12** Espectro de RMN DEPT 135 do composto **2a**



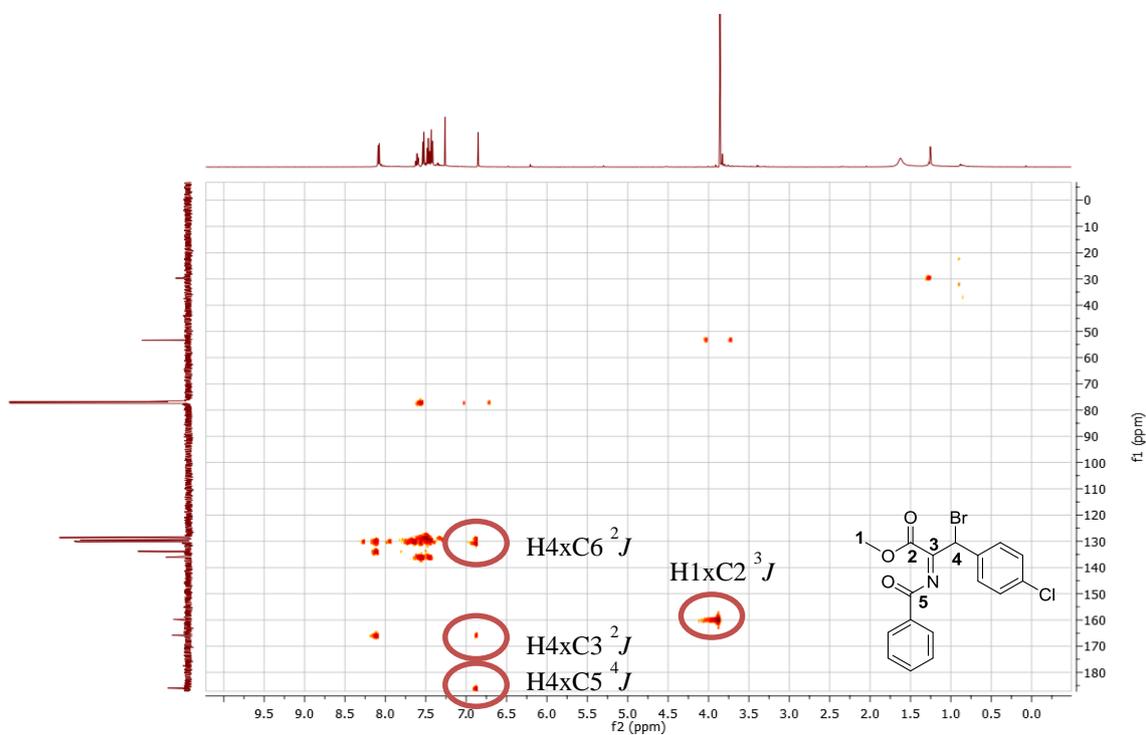
A técnica heteronuclear bidimensional de RMN HSQC fornece a correlação entre hidrogênio e carbono a uma ligação de distância ( $^1J$ ). No mapa de correlação HSQC (Figura 14) pode-se observar, além das manchas de correlação entre os hidrogênios e carbonos aromáticos, uma mancha de correlação entre o hidrogênio metínico em 6,85 ppm e o carbono em 77,3 ppm, além de uma mancha de correlação entre o sinal dos hidrogênios metoxílicos com o carbono em 53,4 ppm.

A técnica heteronuclear bidimensional de RMN HMBC informa a correlação entre hidrogênio e carbono a  $^2J$ ,  $^3J$  e em alguns casos  $^4J$  e  $^5J$ . Analisando o hidrogênio metínico (6,85 ppm) no mapa de correlação HMBC (Figura 15) pode-se observar, além da correlação com os carbonos aromáticos, a correlação a  $^4J$  com o carbono carbonílico da amida e a correlação a  $^2J$  com o carbono da ligação C=N.

**Figura 13** Mapa de correlação HSQC do composto **2a**



**Figura 14** Mapa de correlação HMBC do composto **2a**

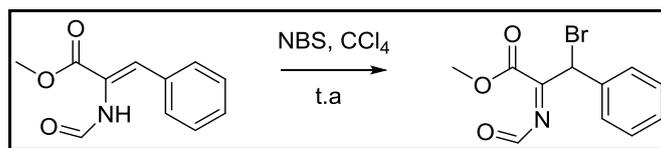


Apesar de não serem obtidos a partir da mesma metodologia sintética proposta no presente trabalho e apresentarem algumas diferenças estruturais, alguns produtos

semelhantes à proposta estrutural deste projeto foram encontrados na literatura a fim de se comparar os dados obtidos.

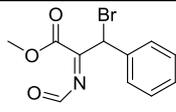
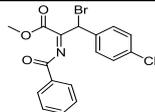
Yamada e colaboradores relataram a  $\beta$ -bromação de ésteres do ácido *N*-formil- $\alpha,\beta$ -dehidroamino utilizando NBS como fonte de halogênio (Esquema 14). O produto obtido apresentou-se como um óleo, semelhante ao produto obtido no presente projeto. (YAMADA; NAKAO; FUKUI, 1996)

**Esquema 14** Reação de  $\beta$ -bromação de ésteres do ácido *N*-formil- $\alpha,\beta$ -dehidroamino



**Fonte:** Adaptado de YAMADA *et al*, 1996

**Tabela 1** Comparação entre os dados encontrados na literatura e os encontrados no presente trabalho

			
		(Yamada <i>et al</i> )	Proposta estrutural
<b>Dados do RMN de <math>^1\text{H}</math></b>			
Grupo funcional do núcleo referente	Caracterização do sinal	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
<b>OCH<sub>3</sub></b>	s, 3H	3,89	3,86
<b>CHBr</b>	s, 1H	6,09	6,85
<b>Dados do RMN de <math>^{13}\text{C}</math></b>			
<b>OCH<sub>3</sub></b>	-	47,8	53,5
<b>CHBr</b>	-	54,1	77,3
<b>Éster</b>	-	155,8	159,9
<b>Imina</b>	-	165,1	165,9
<b>Aldeído</b>	-	172,2	186,1

Na Tabela 1, pode-se comparar os dados descritos no trabalho de Yamada e colaboradores com os dados obtidos no presente trabalho. Na descrição do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  $\alpha$ -bromoimina descrita anteriormente observa-se, além dos demais

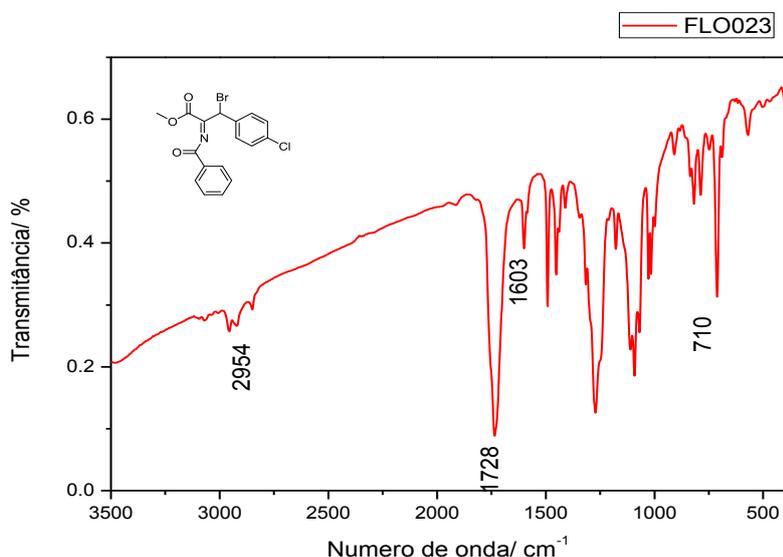
sinais, um simpleto em 6,09 ppm referente ao hidrogênio metínico, valor próximo ao obtido no trabalho proposto (6,85 ppm).

Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observou-se sinal do carbono ligado ao bromo em 54,1 ppm, diferente do encontrado neste trabalho (77,1 ppm). Estas diferenças podem ser justificadas pela presença do anel aromático da porção amida da imina proposta que, devido à conjugação, faz com que estes núcleos sejam mais desblindados quando comparados ao hidrogênio do aldeído.

### 3.2.2 Dados obtidos no infravermelho (IV)

No espectro de infravermelho do composto **2a** (Figura 16), observou-se bandas em  $2954\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-H, além das bandas em  $1603\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=N e em  $710\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação C-Cl do anel aromático.

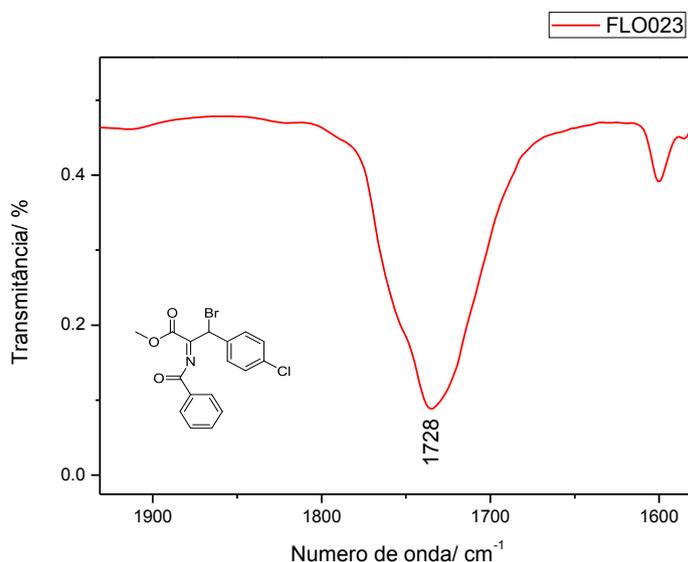
**Figura 15** Espectro de infravermelho do composto **2a**



Observou-se a sobreposição das bandas referentes às carbonilas de éster e amida em  $1728\text{ cm}^{-1}$  devido ao alargamento da mesma (Figura 17). Esta sobreposição pode ser justificada pela conjugação existente entre estas duas carbonilas, fazendo com que a carbonila da porção amida por exemplo, não se comporte como uma carbonila de amida comum, a qual não esteja envolvida em um sistema conjugado. O deslocamento da

banda de estiramento da carbonila da amida de 1680-1630  $\text{cm}^{-1}$  (valores para amidas comuns) para 1728  $\text{cm}^{-1}$  sugere um fortalecimento desta ligação, com ressonância direcionada para a carbonila da porção éster.

**Figura 16** Expansão do espectro de infravermelho do composto **2a**



### 3.3 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DE OBTENÇÃO DA IMINA

A partir da caracterização do produto **2a**, iniciou-se a otimização das condições reacionais. Parâmetros como temperatura reacional, estequiometria dos reagentes e catalisadores foram variados. Os dados encontram-se descritos na Tabela 2.

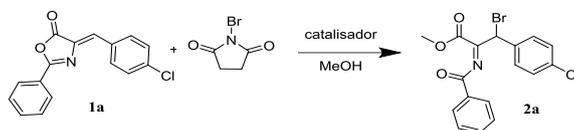
Submeteu-se a reação a diferentes temperaturas (Tabela 2, entradas 1 a 3) que variaram de 0°C (utilizando banho de gelo) a 65°C (utilizando aquecimento convencional). Observou-se que as reações conduzidas a 65°C (refluxo do solvente) levaram ao melhor rendimento (83%, Tabela 2, entrada 3).

No caso dos catalisadores, variou-se inicialmente a proporção de ACS empregado na reação (Tabela 2, entradas 3 a 7) e observou-se como melhor resultado a proporção de 30 mol% (Tabela 2, entrada 3). Não houve melhora no rendimento ao utilizar como organocatalisadores os ácidos, acético e *p*-toluenosulfônico (Tabela 2, entradas 12 a 15). Utilizou-se também como catalisadores os ácidos de Lewis  $\text{AlCl}_3$  e

BF<sub>3</sub>.O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (Tabela 2, entradas 16 a 19), entretanto o rendimento foi muito inferior quando comparado ao uso do ACS, além de não ter havido o consumo completo do material de partida.

Em relação à estequiometria dos reagentes (Tabela 2, entradas 7 a 11), observou-se que o aumento da proporção do NBS prejudicou o rendimento da reação. A partir de 2 equivalentes do agente de bromação (Tabela 2, entrada 10), notou-se uma leve diminuição do rendimento quando comparado ao uso de 1.2 equivalentes (Tabela 2, entrada 3). Ao utilizar 4 equivalentes, obteve-se apenas traços do produto (Tabela 2, entrada 11). Importante ressaltar que sem a presença do NBS (Tabela 2, entrada 8) não houve formação do produto.

**Tabela 2** Otimização utilizando modo de aquecimento convencional

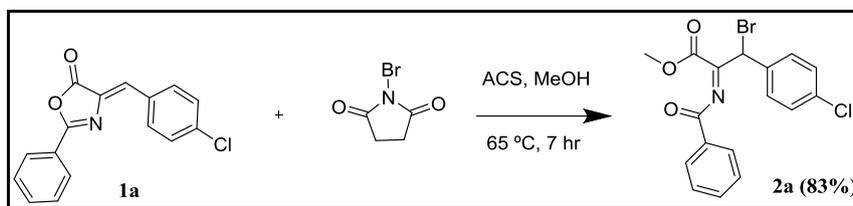


Entrada	Temperatura / °C	Catalisador / mol%	Eq. NBS	Tempo reacional / h	Rendimento
1	0	ACS (30)	1,2	72	27%
2	32	ACS (30)	1,2	24	29%
3	65	ACS (30)	1,2	7	83%
4	65	-	1,2	48	56%
5	65	ACS (5)	1,2	24	69%
6	65	ACS (10)	1,2	24	70%
7	65	ACS (20)	1,2	24	77%
8	65	ACS (30)	-	48	-
9	65	ACS (30)	0,5	24	62%
10	65	ACS (30)	2,0	24	80%
11	65	ACS (30)	4,0	72	traços
12	65	CH <sub>3</sub> COOH	1,2	18	17%
13	65	CH <sub>3</sub> COOH	1,2	18	69%
14	65	CH <sub>3</sub> COOH	1,2	24	18%
15	65	APTS (30)	1,2	7	68%
16	65	AlCl <sub>3</sub> (30)	1,2	7	45%
17	65	AlCl <sub>3</sub> (15)	1,2	7	46%
18	65	AlCl <sub>3</sub> (15)	1,2	16	50%
19	65	BF <sub>3</sub> (30)	1,2	7	32%

Além da utilização do aquecimento convencional com chapa e banho de glicerina, testou-se como modo de aquecimento o equipamento de micro-ondas. Empregando-se as melhores condições obtidas no modo de aquecimento convencional, variou-se a potência do equipamento de micro-ondas de 30 a 100 W. Entretanto, a utilização deste equipamento não apresentou melhora do rendimento da reação, quando comparado ao uso do aquecimento convencional

Após análise de todos os parâmetros, definiu-se como condição ótima para a reação o uso de 1 equivalente de azalactona, 1.2 equivalentes de NBS, utilizando 30 mol% do catalisador ACS em 4 ml de metanol (Esquema 15). A reação se processou em aquecimento convencional a 65°C por 7 horas.

**Esquema 15** Condição ótima para a reação proposta no presente trabalho



**Fonte:** Elaborado pela própria autora

### 3.4 PROTOCOLO DE PURIFICAÇÃO DA IMINA OBTIDA

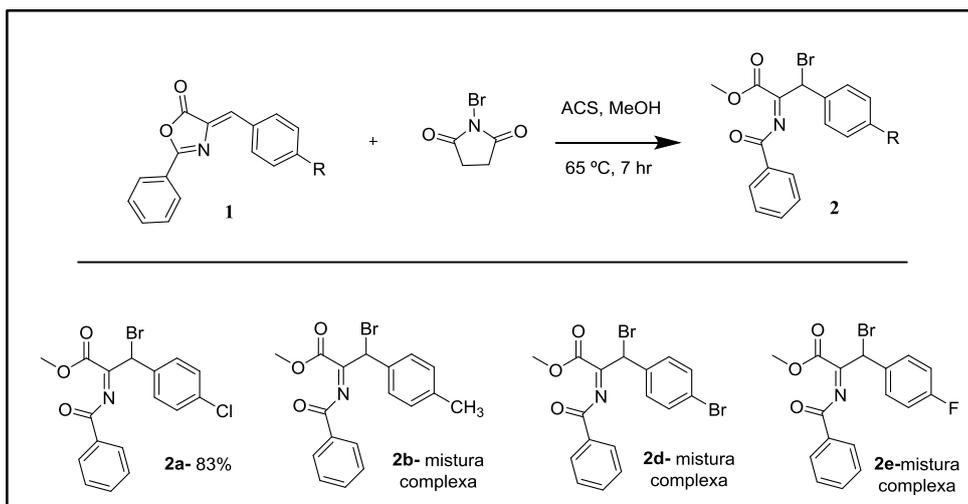
Devido à qualidade do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bruto reacional, decidiu-se fazer um tratamento da reação a fim de melhorar a qualidade do espectro obtido e viabilizar a sua análise.

Após o término do tempo reacional, evaporou-se o solvente da reação. O sólido obtido foi solubilizado em diclorometano e filtrado com auxílio de uma pipeta de Pasteur e algodão. Procedeu-se com a extração líquido-líquido da fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio.

Observou-se que no caso da imina **2a** o espectro apresentou-se limpo, contendo um único produto com rendimento de 83%. Dessa forma não houve necessidade de outro tipo de purificação. Entretanto, o mesmo processo de isolamento utilizado para o composto **2a** não se mostrou eficaz quando aplicado a outras reações do escopo de substratos (Esquema 16). Assim como no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da imina **2d** (Figura 18), os espectros das demais iminas se apresentaram como uma mistura complexa e mal definida, principalmente na região dos hidrogênios aromáticos.

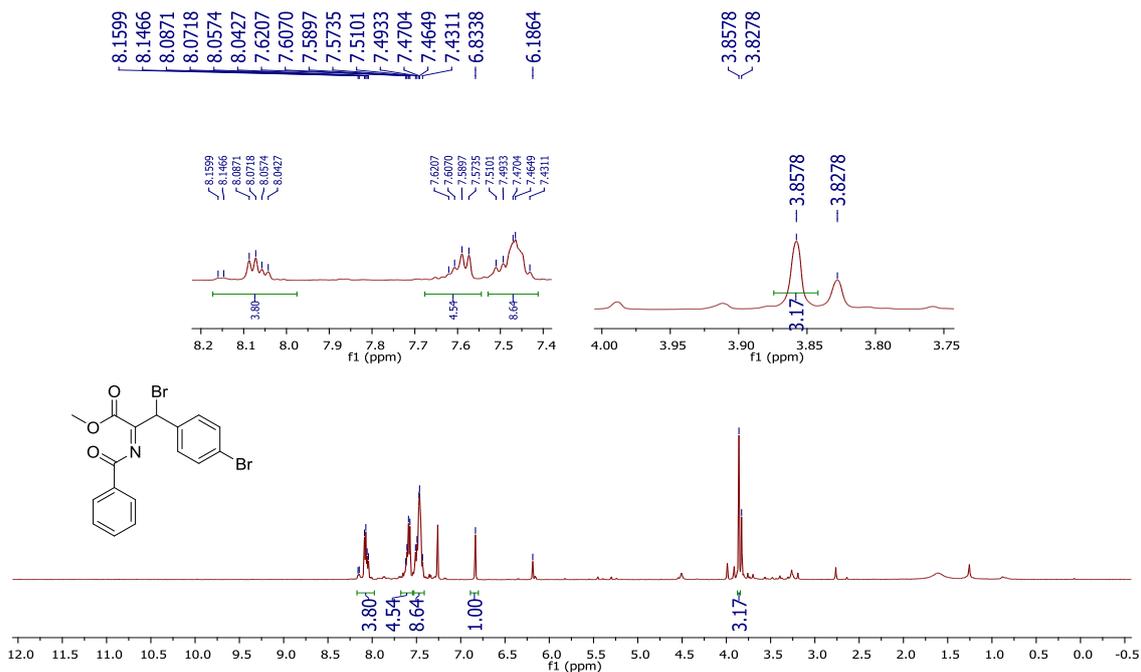
Desse modo, procedeu-se com a purificação dos produtos por cromatografia em coluna e em camada delgada preparativa. As iminas obtidas apresentaram instabilidade ao serem submetidas a estas formas de purificação, o que justificaria os rendimentos insatisfatórios e o não isolamento do produto puro. Os rendimentos obtidos foram baixos, indo de encontro aos espectros obtidos do bruto, que apresentaram predominância do produto em detrimento das impurezas.

### Esquema 16 Escopo reacional das iminas sintetizadas



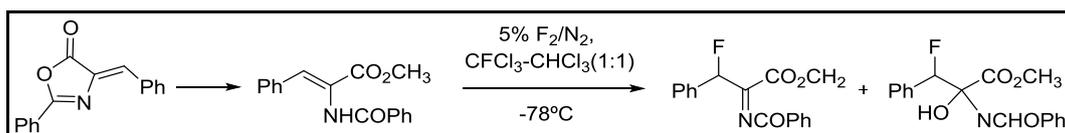
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 17 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **2d**



Kaneko e colaboradores relataram em seu trabalho a formação de uma imina  $\alpha$ -halogenada como o precursor apropriado para a obtenção dos  $\alpha$ -aminoácidos  $\beta$ -halogenados (Esquema 17). Semelhante ao presente trabalho, os autores relataram a instabilidade da mesma, o que dificultou isolar estas estruturas na sua forma pura (KANEKO *et al.*, 1995).

**Esquema 17** Imina halogenada semelhante ao presente trabalho



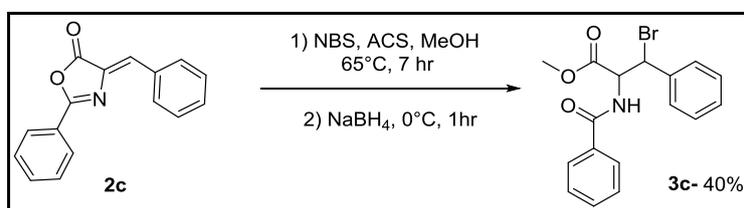
Fonte: Adaptado de KANEKO *et al*, 1995

### 3.5 REDUÇÃO ONE-POT DA IMINA

Diante da dificuldade de purificação no escopo de substratos, decidiu-se investigar a redução one-pot da imina inicialmente proposta. Além de gerar um produto mais estável ( $\alpha$ -aminoácido  $\beta$ -halogenado protegido), mais funcionalizado e contendo centros estereogênicos, a redução poderia ser mais uma evidência para a confirmação da estrutura primitivamente proposta.

Inicialmente, partindo-se da azalactona **2c** (Esquema 18), realizou-se a reação de abertura e halogenação descrita no presente trabalho. Após o término da primeira etapa reacional, sem nenhum tratamento prévio, adicionou-se à mistura reacional em banho de gelo, 1,2 equivalentes de boroidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) a fim de reduzir a imina obtida na primeira etapa.

**Esquema 18** Redução da imina one-pot



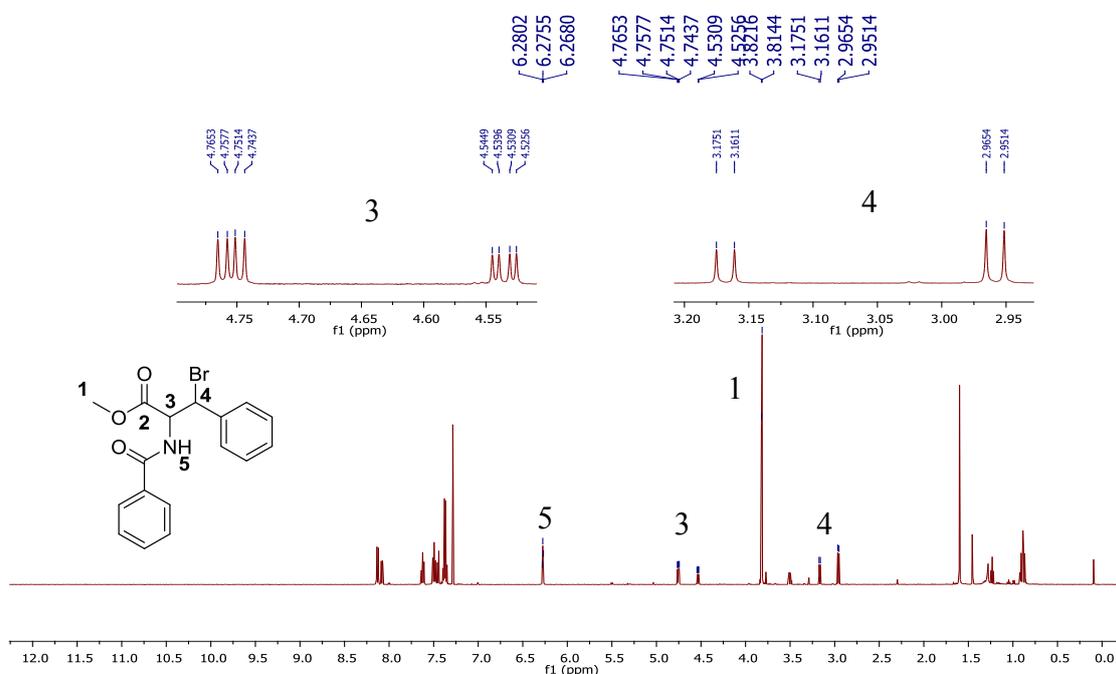
Fonte: Elaborado pela própria autora

Após 1 hora de reação, adicionou-se água ao meio reacional seguida da extração líquido-líquido da fase aquosa com diclorometano. Após purificação por

cromatografia em coluna, o produto **3c** foi obtido com 40% de rendimento e os seus espectros de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foram então analisados.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 19 e 20) se mostrou como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:1. Observou-se sinais em 2,95 ppm (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz) e 3,16 ppm (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz) referente ao hidrogênio  $\beta$  4 ligado ao carbono halogenado além dos sinais em 4,53 ppm (dd, 1H,  $J = 7,0; 2,65$  Hz) e 4,75 ppm (dd, 1H,  $J = 6,95; 3,8$  Hz) referentes ao hidrogênio  $\alpha$  3. Em 6,26 ppm (m, 1H) observou-se a sobreposição dos dupletos referentes ao grupo NH.

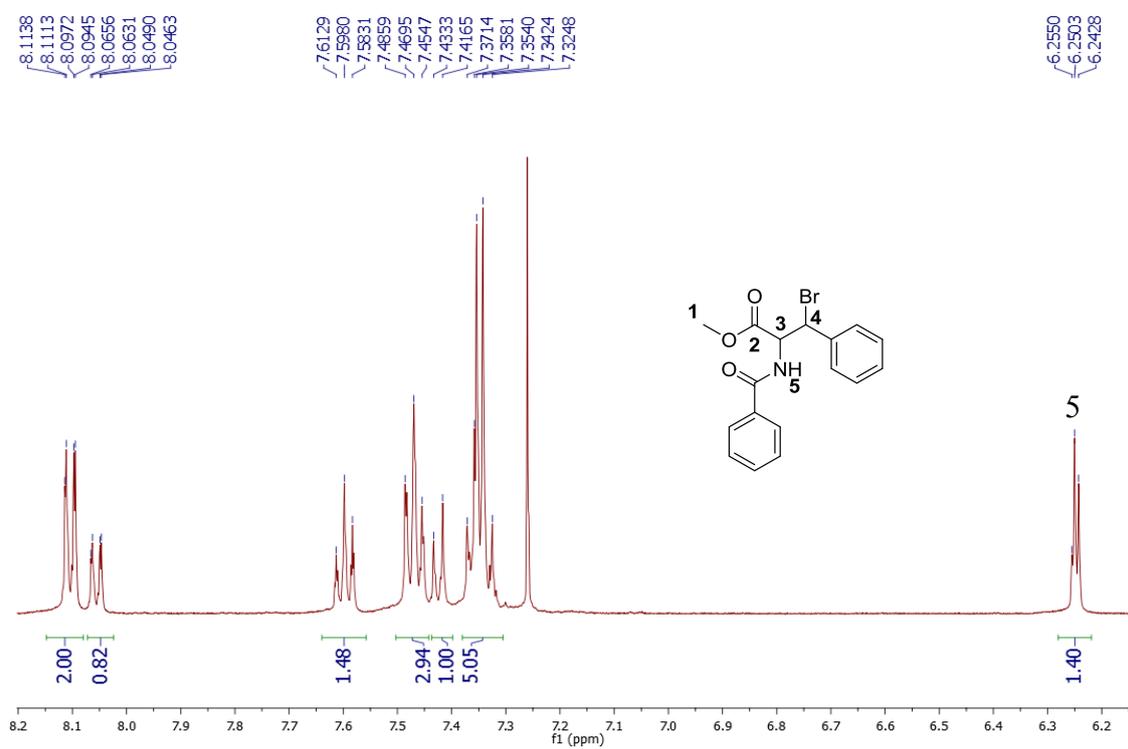
**Figura 18** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **3c**



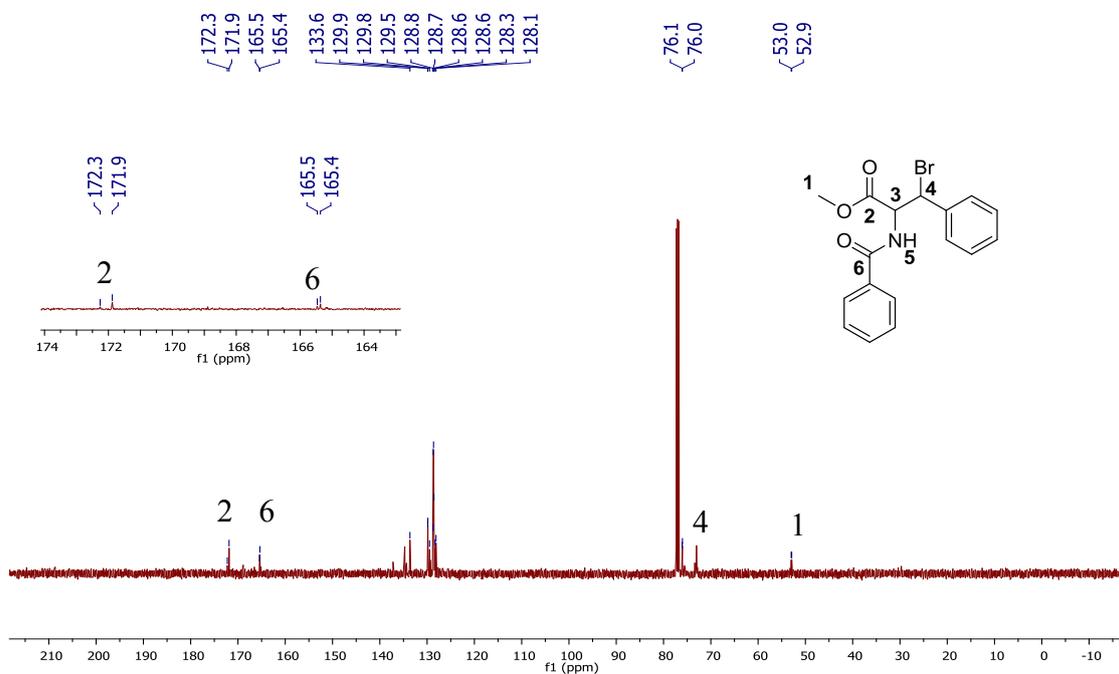
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 21), observou-se a presença de sinal em 165,5 ppm referente à carbonila da porção amida e sinal em 172,3 ppm referente à carbonila da porção éster.

Diante dos resultados, decidiu-se otimizar as condições reacionais a fim de obter um dos diastereoisômeros de forma predominante.

**Figura 19** Expansão do Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **3c**



**Figura 20** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **3c**



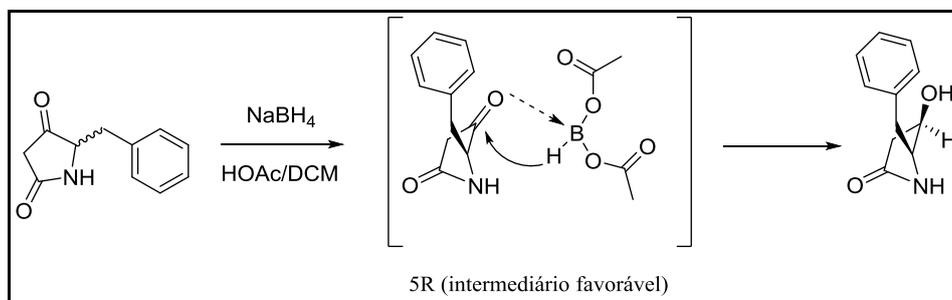
### 3.6 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REDUÇÃO DA IMINA.

Visando aumentar a diastereosseletividade da reação de redução da imina, variaram-se alguns parâmetros como o tempo de reação, modo de adição e tipo de agente redutor utilizado (Tabela 3).

Os testes se iniciaram com o  $\text{NaBH}_4$  variando-se o tempo reacional concomitante à proporção do redutor utilizado (Tabela 3, entradas 1 a 9). Aliado a isto, variou-se o modo de adição do agente redutor. Como exemplo, nas entradas 1 a 5 o montante do redutor foi adicionado à reação de uma única vez enquanto que nas entradas 6 a 9, a primeira parte do montante foi adicionada no início da reação e a segunda parte após 15 minutos de reação.

De acordo com o trabalho de Shaamedi e colaboradores, o passo chave para a obtenção do derivado pirrolidínico desejado foi a redução estereocontrolada de um dos intermediários da reação (SHAAMERI; ALI; MOHAMAT, 2013). O triacetóxi-borohidreto gerado a partir do  $\text{NaBH}_4$  na presença de ácido acético glacial atuou como um redutor volumoso, de modo que a transferência do hidreto foi favorecida do lado menos impedido da molécula (Figura 22).

**Figura 21** Redução estereocontrolada utilizando ácido acético e  $\text{NaBH}_4$

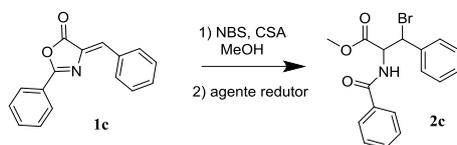


**Fonte:** Adaptado de SHAAMERI, ALI, MOHAMAT, 2013

Baseado no trabalho acima, decidiu-se investigar o uso do ácido acético aliado ao  $\text{NaBH}_4$  na redução da imina proposta. Na entrada 10 da Tabela 3, o ácido acético já estava presente no meio reacional, tendo sido utilizado como catalisador da reação de formação da imina (1<sup>o</sup> etapa). Nas entradas posteriores (Tabela 3, entradas 11 a 14) utilizou-se uma solução de ácido acético em metanol (0,05 g/mL). Em um recipiente à parte, solubilizou-se 50  $\mu\text{L}$  de ácido acético glacial em 1 mL de metanol. Desta solução, retirou-se uma alíquota de 50  $\mu\text{L}$  que foram adicionados à reação. As diferenças entre

estas entradas se encontram na ordem de adição em relação ao agente redutor.

**Tabela 3** Tentativas de aumento da razão diastereosseletiva na redução da imina



Entrada	Redutor	Equivalente Redutor	Aditivo	Solvente	Tempo/h	Razão diástereo <sup>c</sup>
1	NaBH <sub>4</sub>	1.2	-	MeOH	15	1.9:1
2	NaBH <sub>4</sub>	1.2	-	MeOH	1	1.6:1
3	NaBH <sub>4</sub>	3.0	-	MeOH	1	1.5:1
4	NaBH <sub>4</sub>	2.0	-	MeOH	0.5	1.7:1
5	NaBH <sub>4</sub>	2.0	-	MeOH	0.5	1.3:1
6	NaBH <sub>4</sub>	2.0	-	MeOH	0.25	2.2:1
7	NaBH <sub>4</sub>	1.2	-	MeOH	0.5	1.8:1
8	NaBH <sub>4</sub>	3.0	-	MeOH	1	0.66:1
9	NaBH <sub>4</sub>	3.0	-	MeOH	0.5	2.1:1
10	NaBH <sub>4</sub>	2.0	CH <sub>3</sub> COOH <sup>a</sup>	MeOH	1	0.9:1
11	NaBH <sub>4</sub>	2.0	CH <sub>3</sub> COOH <sup>b</sup>	MeOH	1	1.0:1
12	NaBH <sub>4</sub>	2.0	CH <sub>3</sub> COOH <sup>b</sup>	MeOH	0.5	0.9:1
13	NaBH <sub>4</sub>	2.0	CH <sub>3</sub> COOH <sup>b</sup>	MeOH	0.5	1.5:1
14	NaBH <sub>4</sub>	3.0	CH <sub>3</sub> COOH <sup>b</sup>	MeOH	0.5	0.7:1
15	NaBH <sub>3</sub> CN	1.5	-	MeOH	0.5	traços
16	NaBH <sub>3</sub> CN	1.5	-	MeOH	0.5	2.4:1
17	NaBH <sub>3</sub> CN	1.5	-	MeOH	7	1.7:1
18	NaBH <sub>3</sub> CN	1.2	-	DCM	0.5	1.5:1
19	NaBH <sub>3</sub> CN	1.2	-	THF	0.5	1.4:1
20	NaBH <sub>3</sub> CN	3.0	-	THF	0.5	1.2:1

<sup>a</sup>catalisador inicial da reação; <sup>b</sup>quantidade utilizada: 50 μL; <sup>c</sup>razão medida no bruto reacional

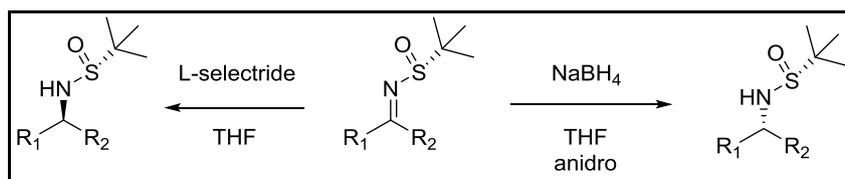
Testou-se também como agente redutor o cianoborohidreto de sódio (NaBH<sub>3</sub>CN), por se tratar de um redutor mais seletivo para iminas (Tabela 3, entradas 15 a 20). Na entrada 18, secou-se o solvente da primeira etapa reacional e adicionou-se diclorometano anidro para prosseguir com a reação de redução, entretanto o agente redutor não foi solúvel. Repetiu-se nas entradas 19 e 20 o procedimento da entrada 18,

desta vez utilizando tetraidrofurano como solvente na etapa de redução. Importante ressaltar que não houve consumo total da imina em nenhum dos experimentos utilizando  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .

Como não foi possível obter um aumento na diastereosseletividade utilizando os redutores acima listados, decidiu-se utilizar um redutor mais volumoso, a fim de se obter um dos diastereoisômeros de forma majoritária.

Colyer e colaboradores avaliaram a reversão da seletividade diastereofacial utilizando diferentes redutores e solventes na redução de *N*-terc-butano-sufinil iminas (Esquema 19). Para explicar a reversão da seletividade, propôs-se um estado de transição fechado para o  $\text{NaBH}_4$  no qual o oxigênio sufínil participa da transferência do hidreto enquanto que para hidretos metálicos pobremente coordenados como o L-selectride propôs-se o estado de transição aberto (COLYER *et al.*, 2006)

**Esquema 19** Redução da *N*-terc-butano-sufinil imina



**Fonte:** Adaptado de COLYER *et al.*, 2006

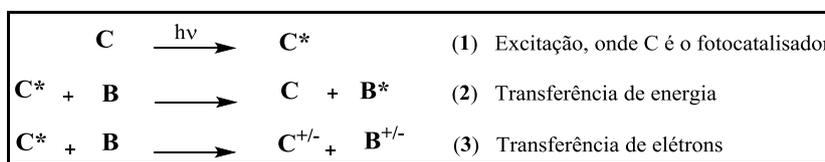
Baseado no trabalho de Colyer e colaboradores resolveu-se testar a redução da imina obtida no presente projeto utilizando L-selectride como agente redutor. Entretanto, os espectros obtidos da redução utilizando este redutor não seguiram o mesmo padrão dos espectros dos demais agentes redutores, não conduzindo ao produto desejado. Neste estágio, ainda com o foco no aumento do escopo da metodologia e obtenção de derivados halogenados, somado às inúmeras tentativas infrutíferas, optou-se por explorar reações envolvendo a catálise foto redox.

### 3.7 ASPECTOS GERAIS SOBRE CATÁLISE FOTO REDOX

Diante da pouca habilidade de absorção de luz visível pela maioria dos compostos orgânicos para fins reacionais, o desenvolvimento de fotocatalisadores hábeis a absorver radiação na região do visível surgiu como uma alternativa interessante para a ativação destas moléculas. A partir do seu estado excitado, o fotocatalisador ativa

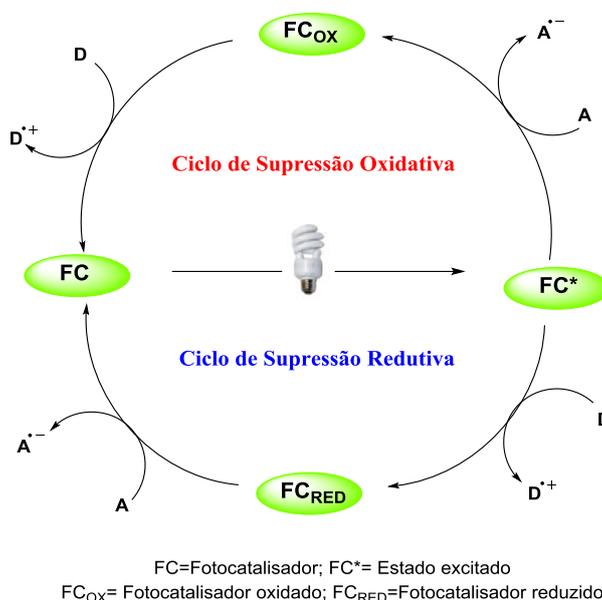
as moléculas orgânicas através da transferência de energia (Esquema 20, equação 2) ou da transferência de elétrons (Esquema 20, equação 3) (ALMEIDA; ALMEIDA; AMARANTE, 2015).

**Esquema 20** Modos de transferência de energia do fotocatalisador



**Fonte:** Adaptado de ALMEIDA *et al*, 2015

**Esquema 21** Ciclos de Supressão Oxidativa e Redutiva foto redox

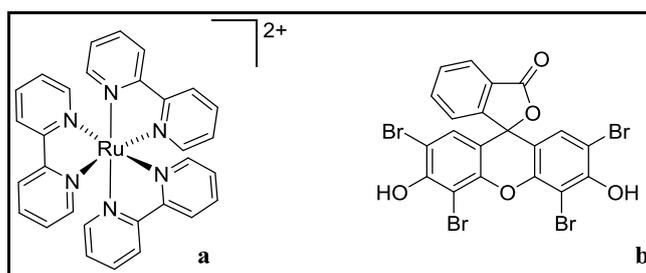


**Fonte:** adaptado de ALMEIDA *et al*, 2015

O processo de transferência de elétrons entre o estado excitado do fotocatalisador e moléculas doadoras (D) ou aceptoras (A) de elétrons pode ocorrer através de dois ciclos distintos: ciclo de supressão redutiva ou ciclo de supressão oxidativa (Esquema 21). No ciclo de supressão redutiva, o fotocatalisador atua como agente oxidante, recebendo elétrons da molécula D e posteriormente, doando para a espécie A. Já no ciclo de supressão oxidativa, há transferência de um elétron proveniente do orbital  $\pi^*$  do fotocatalisador para a molécula A, seguida da redução do mesmo pela molécula D a fim de fechar o ciclo foto redox (ALMEIDA; ALMEIDA; AMARANTE, 2015).

Os fotocatalisadores mais comumente empregados são os complexos polipiridínicos de rutênio (Figura 23.a). Como uma alternativa mais ecológica ao uso dos fotocatalisadores compostos de metais de transição, o uso de corantes orgânicos como a Eosina Y (Figura 23.b) tem atraído grande atenção nos últimos anos devido ao seu grande potencial de aplicação em reações orgânica mediadas por luz visível (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013).

**Figura 22** Estrutura geométrica do íon complexo  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  e da Eosina Y



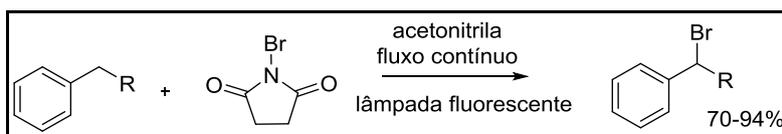
**Fonte:** Elaborado pela própria autora

### 3.8 FUNCIONALIZAÇÃO DA DUPLA EXOCÍCLICA DA AZALACTONA DE ERLLENMEYER-PLÖCHL: UMA ABORDAGEM FOTO REDOX

Com o intuito de funcionalizar a dupla ligação exocíclica ao anel azalactônico, decidiu-se explorar a versatilidade do NBS numa abordagem foto redox. Além de ser fonte de bromo catiônico, este reagente pode ser utilizado como fonte de bromo radicalar na presença de algum foto iniciador (WEI; LIN; LIANG, 2012).

Jereb e colaboradores estudaram a reação radicalar fotoinduzida do NBS com variados compostos benzílicos, que foram convertidos nos respectivos brometos de benzila com alta regioseletividade (JEREB; ZUPAN; STAVBER, 2009). Semelhante a este trabalho, Cantillo e colaboradores desenvolveram um protocolo foto redox em fluxo contínuo para a halogenação destes compostos (Esquema 22). A espécie radicalar foi obtida nessa metodologia através do uso de lâmpada compacta fluorescente, levando aos produtos halogenados em bons rendimentos (CANTILLO *et al.*, 2014).

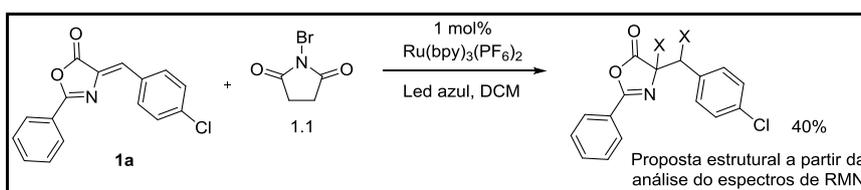
## Esquema 22 Protocolo foto redox para halogenação de compostos benzílicos



Fonte: Adaptado de CANTILLO et al, 2014

Com esta premissa, os estudos iniciaram-se pela tentativa de halogenação da azalactona **1a** utilizando-se 1.1 equivalente de NBS e 1 mol% do fotocatalisador de rutênio, Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (Esquema 23). Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C obtidos do produto desta reação sugeriram padrão de dissustituição na dupla ligação do material de partida **1a**.

## Esquema 23 Tentativa de halogenação via catálise foto redox



Fonte: Elaborado pela própria autora

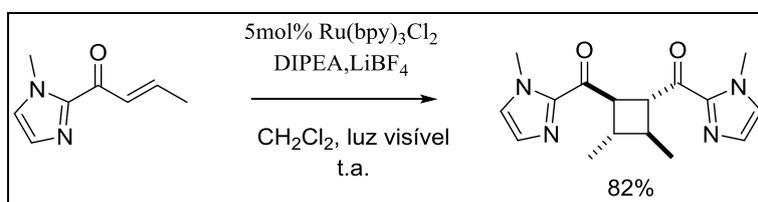
Diante desta evidência, otimizou-se as condições reacionais a fim de obter-se maior conversão para o produto. Pode-se observar nas entradas 1 a 3 da Tabela 4, que a variação da quantidade de NBS não foi determinante para a conversão do produto, a qual variou em valores próximos a 36%. Utilizando-se a Eosina Y (Tabela 4, entrada 4) como fotocatalisador, a conversão do produto foi menor quando comparado aos testes utilizando catalisador de rutênio. O uso de diferentes solventes na reação também foi analisado (Tabela 4, entradas 6 e 7) mas não levou à formação do produto. A melhor conversão obtida foi utilizando-se 2 mol% do fotocatalisador de rutênio e diclorometano (DCM) como solvente (Tabela 4, entrada 5).

Entretanto, durante o processo de otimização observou-se que, na ausência do NBS, o mesmo produto foi formado com 38% de conversão (Tabela 4, entrada 8) o que indicaria que o produto obtido não seria resultado da inserção de bromo na estrutura química do material de partida **1a**.

**Tabela 4** Otimização da halogenação foto redox da azalactona

Entrada	Equivalente NBS	Catalisador	Solvente	Conversão
1	1,1	Ru (1mol%)	DCM	36%
2	2,1	Ru (1mol%)	DCM	35%
3	0,5	Ru (1mol%)	DCM	36%
4	1,1	Eosina Y (5mol%)	DCM	24%
5	1,1	Ru (2mol%)	DCM	38%
6	1,1	Ru (2mol%)	THF	0
7	1,1	Ru (2mol%)	ANISOL	0
8	-	Ru (2mol%)	DCM	38%

Precedentes da literatura demonstram que a catálise foto redox é uma ferramenta útil na obtenção de radicais estáveis, os quais podem viabilizar transformações importantes como as cicloadições. Yoon e colaboradores relataram a cicloadição [2+2] entre acil-imidazóis  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando luz visível e  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  como fotocatalisador (Esquema 24). O produto de homodimerização foi obtido em excelentes rendimentos (TYSON; FARNEY; YOON, 2012).

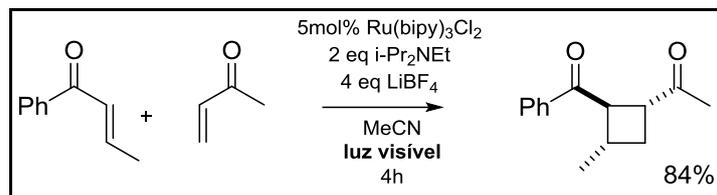
**Esquema 24** Cicloadição [2+2]

**Fonte:** Adaptado de TYSON; FARNEY; YOON, 2012

Du e colaboradores relataram a heterodimerização entre enonas aromáticas e aceptores de Michael variados utilizando fotocatalisador de rutênio irradiado por lâmpada fluorescente (Esquema 25). Os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos e apenas traços do produto de homodimerização foram observados (DU;

YOON, 2009).

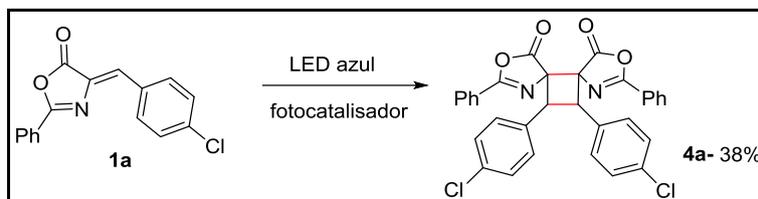
### Esquema 25 Heterodimerização entre enonas aromáticas e aceptores de Michael



Fonte: Adaptado de DU, YOON, 2009

Sob esta perspectiva, baseado nos espectros de RMN uni e bidimensionais e tendo em vista que o uso do NBS não contribuiu para a formação do produto obtido, propôs-se a cicloadição [2+2] entre as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl (Esquema 26).

### Esquema 26 Cicloadição intermolecular das azalactonas via catálise foto redox



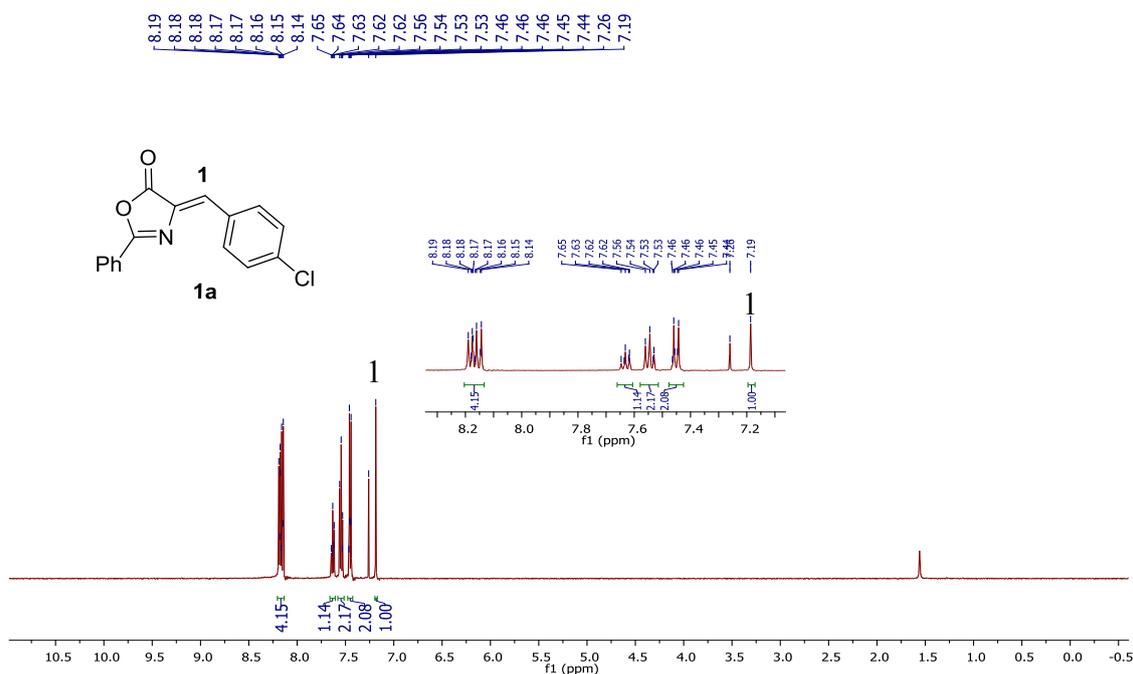
Fonte: Elaborado pela própria autora

Comparando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do material de partida (Figura 24) com o espectro do produto obtido **4a** (Figuras 25 e 26), podemos observar um deslocamento do hidrogênio olefínico de 7,19 ppm para 5,15 ppm, além da mudança de padrão dos sinais característicos na região de aromáticos.

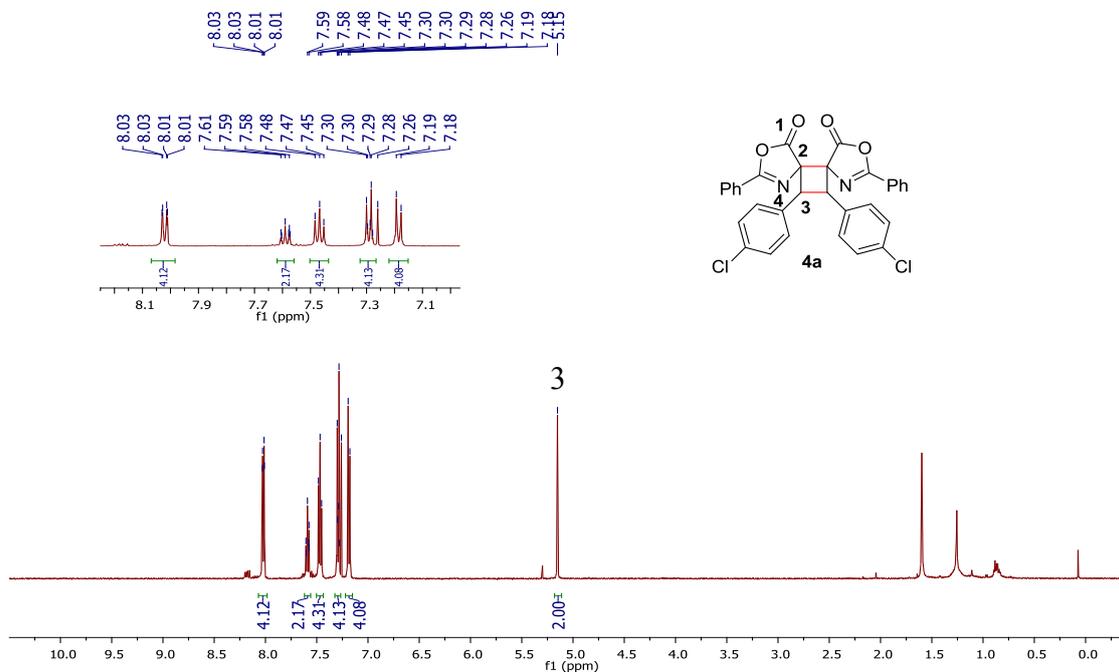
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 27), pode-se observar um sinal em 45,8 ppm referente ao carbono β-carbônico e em 77,0 ppm referente ao carbono espiro. Além dos sinais característicos na região de aromáticos, observa-se sinais em 164,2 e 172,3 ppm referentes ao carbono da ligação C=N e à carbonila do anel azalactônico respectivamente.

O DEPT 135 (Figura 28) corrobora com a estrutura proposta, uma vez que o sinal em 76,9 ppm não aparece neste espectro por ser não hydrogenado. Além disto, como proposto, não há sinais referentes a grupos CH<sub>2</sub> nesta análise.

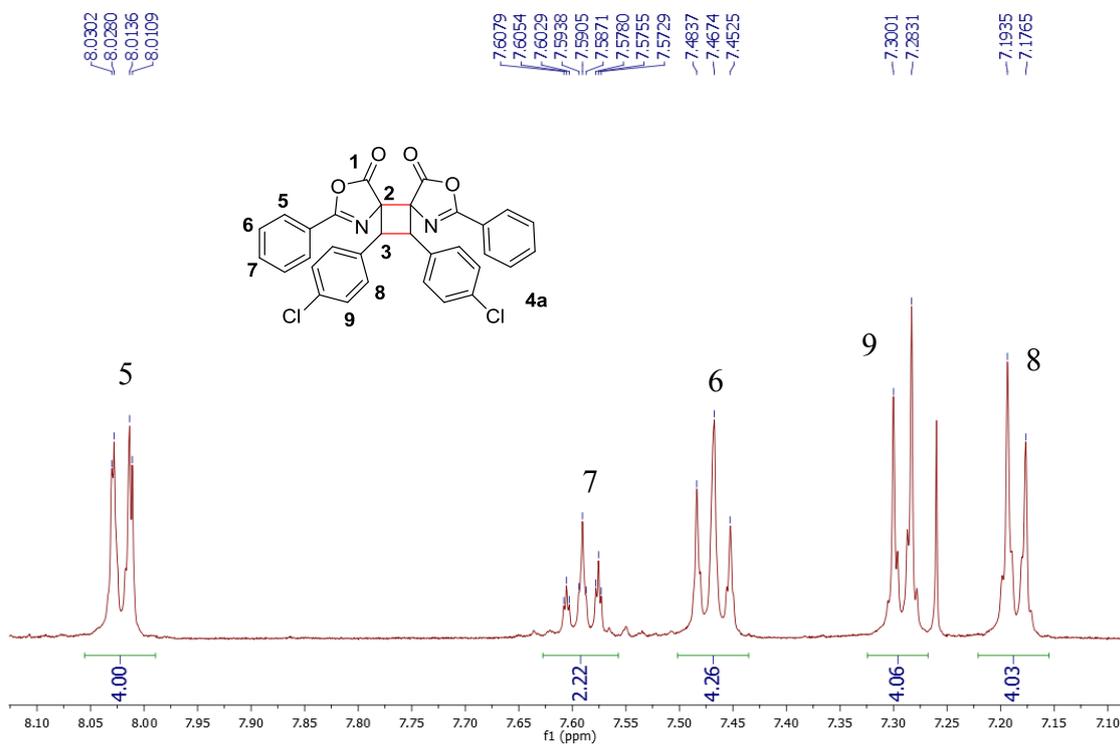
**Figura 23** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1a**



**Figura 24** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **4a**



**Figura 25** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **4a**



**Figura 26** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **4a**

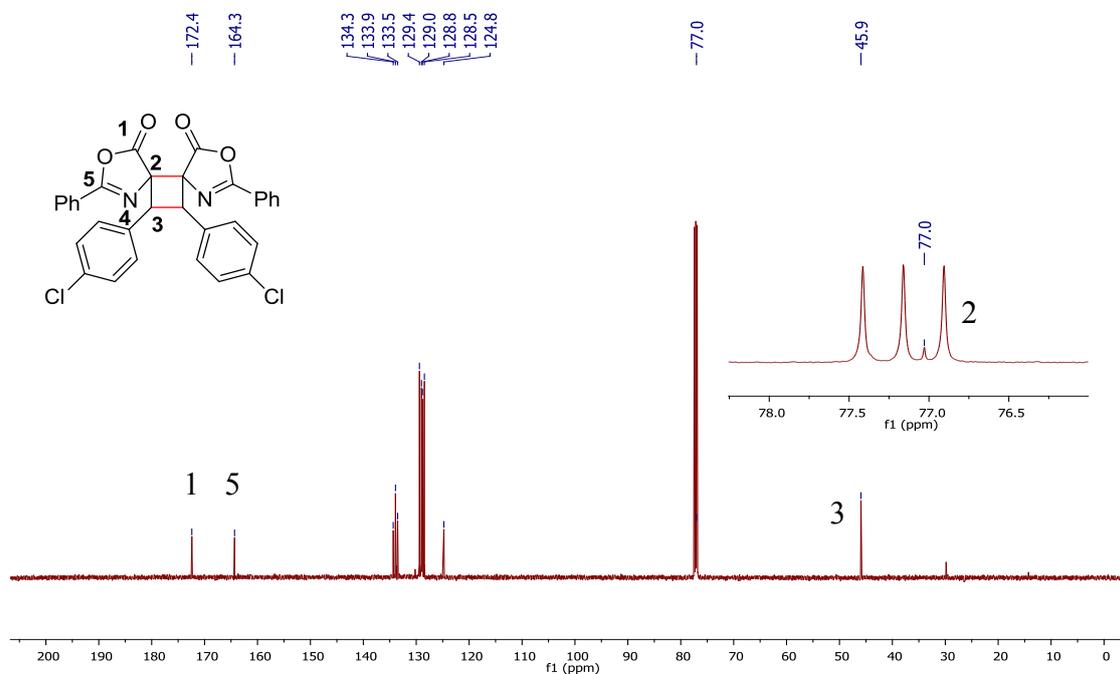


Figura 27 Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4a

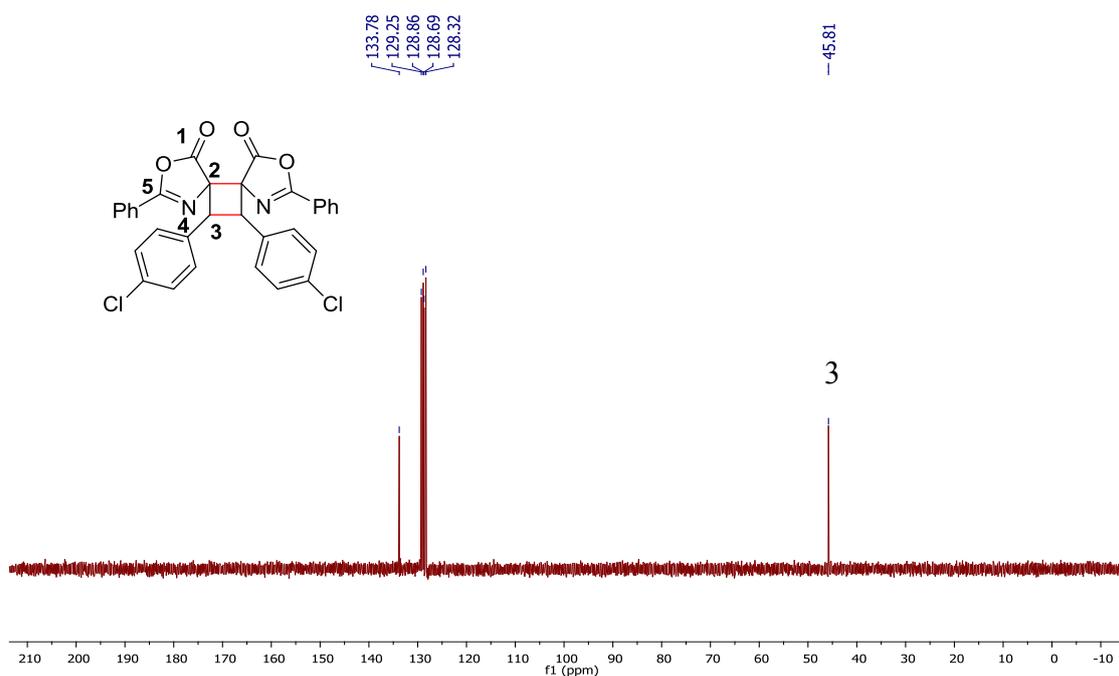
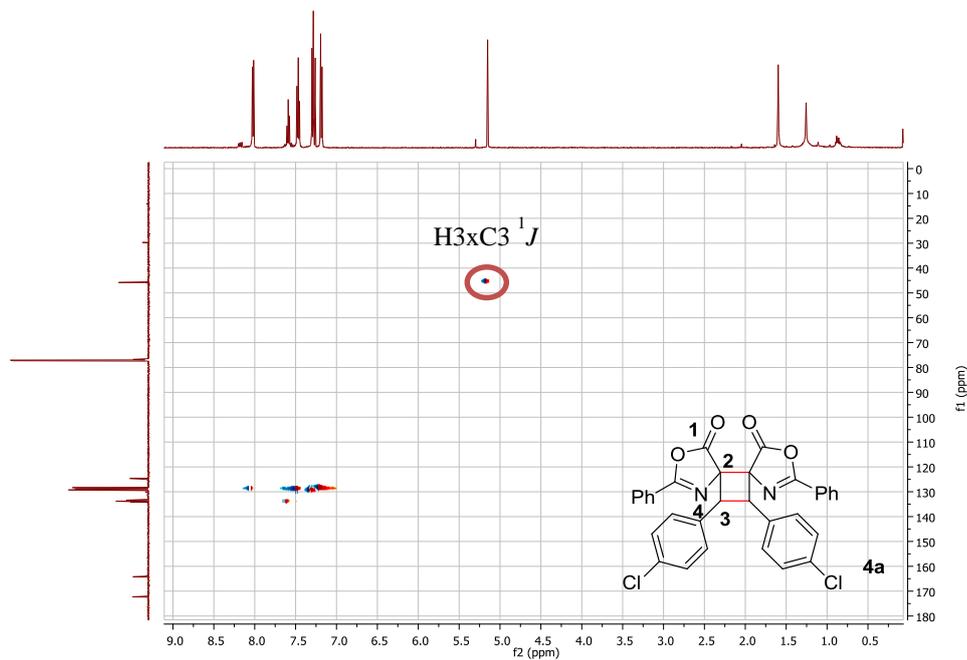


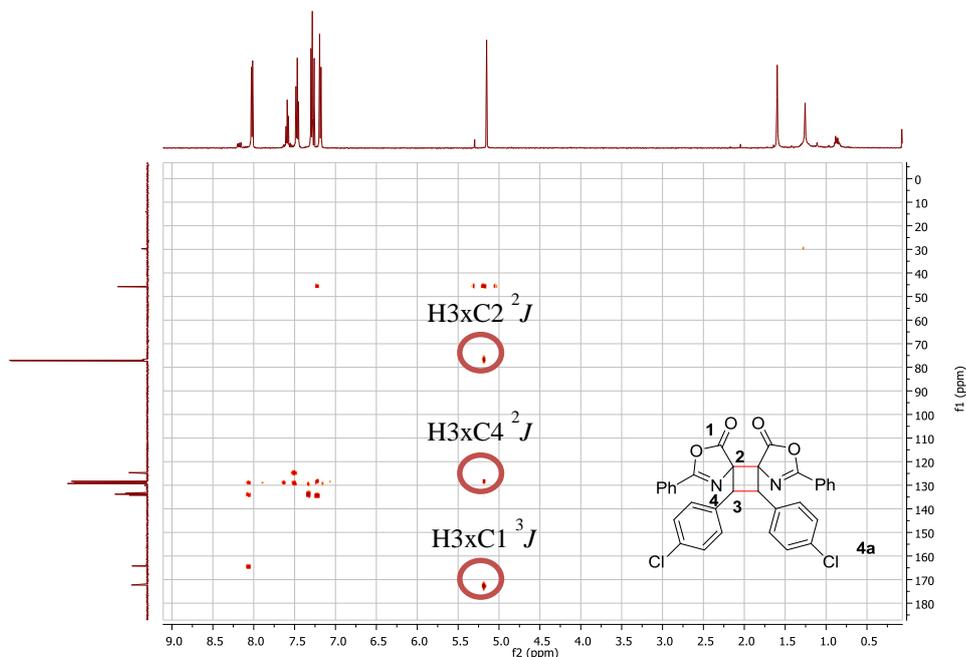
Figura 28 Mapa de correlação HSQC do composto 4a



No mapa de correlação HSQC (Figura 29) observou-se que o hidrogênio em 5,15 ppm se correlaciona ao carbono em 45,8 ppm a uma ligação de distância ( $^1J$ ). Como proposto, o carbono em 76,9 ppm é não-hidrogenado.

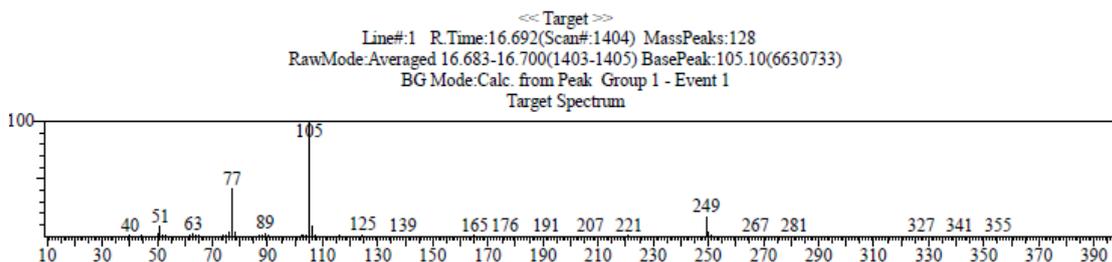
No mapa de correlação HMBC (Figura 30), observou-se que o hidrogênio em 5,15 ppm apresentou manchas de correlação a  $^2J$  com o carbono espiro em 76,9 ppm,  $^2J$  com carbono aromático em 128,8 ppm e a  $^3J$  com a carbonila em 172,3 ppm.

**Figura 29** Mapa de correlação HMBC do composto **4a**



Outra evidência para a formação do produto de cicloadição [2+2] foi o resultado obtido na cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS). Nesta técnica utilizam-se elevadas temperaturas para vaporização da amostra, as quais podem favorecer a reação de cicloreversão, como mostram os estudos de Liese e Hampp. Neste trabalho concluiu-se que a reação de cicloreversão térmica possui baixa energia de ativação (13 kcal/mol), mesmo no estado sólido (LIESE; HAMPP, 2011). No espectro de massas obtido nesta análise (Figura 31) pode-se observar um pico em  $m/z$  249, referente à massa da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl (**1c**).

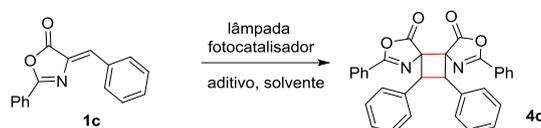
**Figura 30** Espectro de massas CG-MS



Diante destas evidências, decidiu-se otimizar as condições reacionais a fim de obter maior conversão para o produto. Os dados de otimização encontram-se descritos na Tabela 5.

Foram testados variados solventes (Tabela 5, entradas 1 a 7) sendo o melhor resultado obtido com o diclorometano (Tabela 5, entrada 7). O catalisador de irídio, Ir(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> (Tabela 5, entrada 8), mostrou menor eficiência na conversão do produto quando comparado ao catalisador de rutênio Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>. Importante ressaltar que, na ausência de luz (Tabela 5, entrada 10), não houve formação do produto, o que sugere que a formação do produto ocorre via catálise foto redox.

**Tabela 5** Otimização do produto de cicloadição foto redox

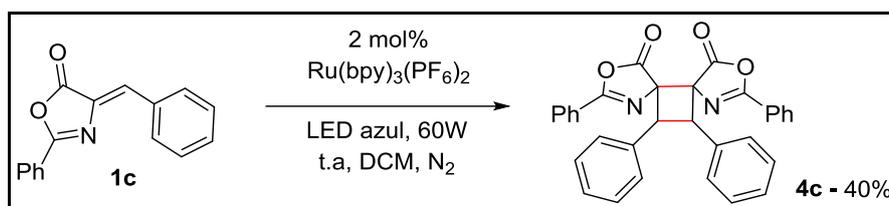


Entrada	Aditivo	Catalisador	Lâmpada	atmosfera	Solvente	Conversão
1	-	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	CCl <sub>4</sub>	10%
2	-	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	0%
3	-	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	1,2 dicloroetano	25%
4	-	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	1:2(CCl <sub>4</sub> :DCM)	11%
5	-	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	ACN	27%
6	-	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	DMF	17%
7	-	<b>Ru (2mol%)</b>	<b>Led azul</b>	<b>N<sub>2</sub></b>	<b>DCM</b>	<b>38%</b>
8	-	Ir (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	DCM	29%
9	-	Ru (2mol%)	Fluoresce nte	N <sub>2</sub>	DCM	17%
10	-	Ru (2mol%)	-	N <sub>2</sub>	DCM	0%
11	-	Ru (2mol%)	Led azul	O <sub>2</sub>	DCM	36%
12	AlCl <sub>3</sub>	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	DCM	17%
13	NaCl	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	DCM	25%
14	NH <sub>4</sub> Cl	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	DCM	29%
15	KCl	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	DCM	22%

Vários trabalhos da literatura relatam que, espécies que se comportem como ácidos ou bases de Lewis, seja na ativação do substrato, seja na aceção/doação de elétrons, podem contribuir intensamente no ciclo fotocatalítico (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013). Entretanto, o uso do ácido de Lewis indicado na entrada 12 da Tabela 5 não resultou em melhora nas condições reacionais. Outros aditivos foram testados na otimização deste trabalho (Tabela 5, entradas 13 a 15), mas essas variações também não proporcionaram melhora na conversão do produto.

Diante destes resultados, definiu-se como condição ótima para obtenção do produto de cicloadição **4c** (Esquema 27) o uso de 2 mol% do fotocatalisador de rutênio, diclorometano como solvente e lâmpada de LED azul (60W) como fonte de excitação do catalisador.

**Esquema 27** Condição ótima para obtenção do produto de cicloadição [2+2]



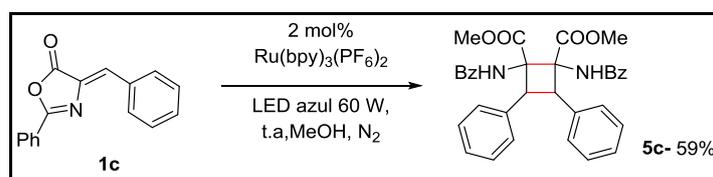
**Fonte:** Elaborado pela própria autora

### 3.8.1 ABERTURA DOS ANÉIS AZALACTÔNICOS DO SISTEMA TRICÍCLICO TIPO ESPIRO

Com o intuito de minimizar a tensão no sistema tricíclico do tipo espiro, decidiu-se investigar a abertura do anel azalactônico no produto de cicloadição formado.

No teste inicial, utilizou-se metanol como solvente para abertura e fotocatalisador de rutênio, irradiado por luz azul (Esquema 28). O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna, obtendo-se 59% de rendimento.

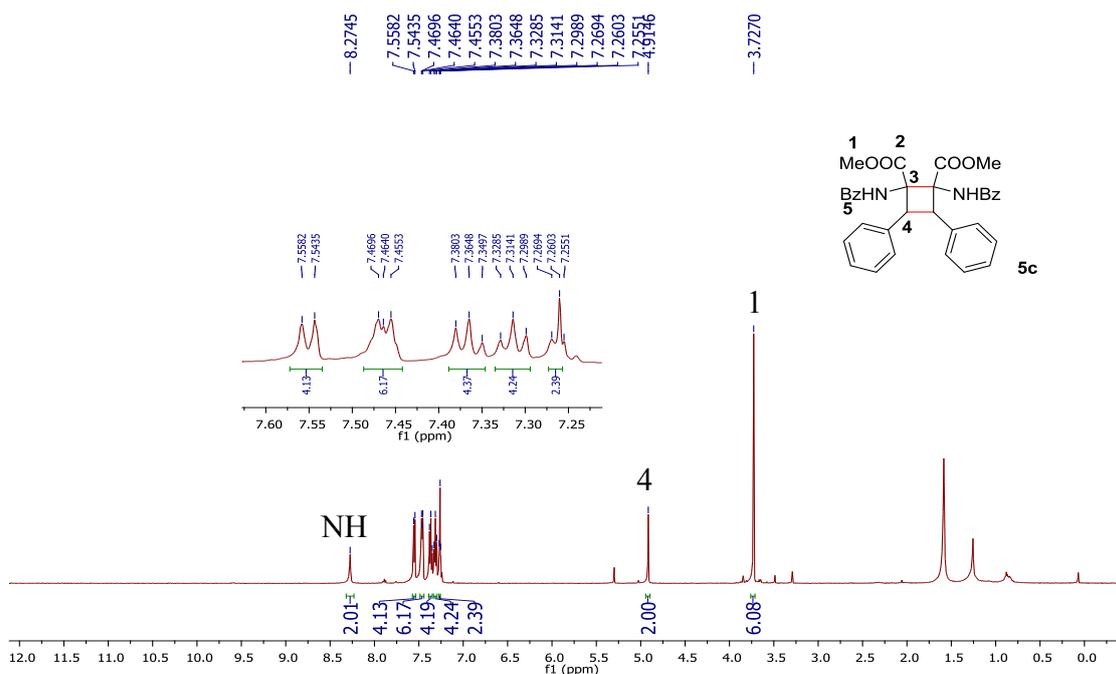
**Esquema 28** Abertura do anel azalactônico no produto de cicloadição [2+2]



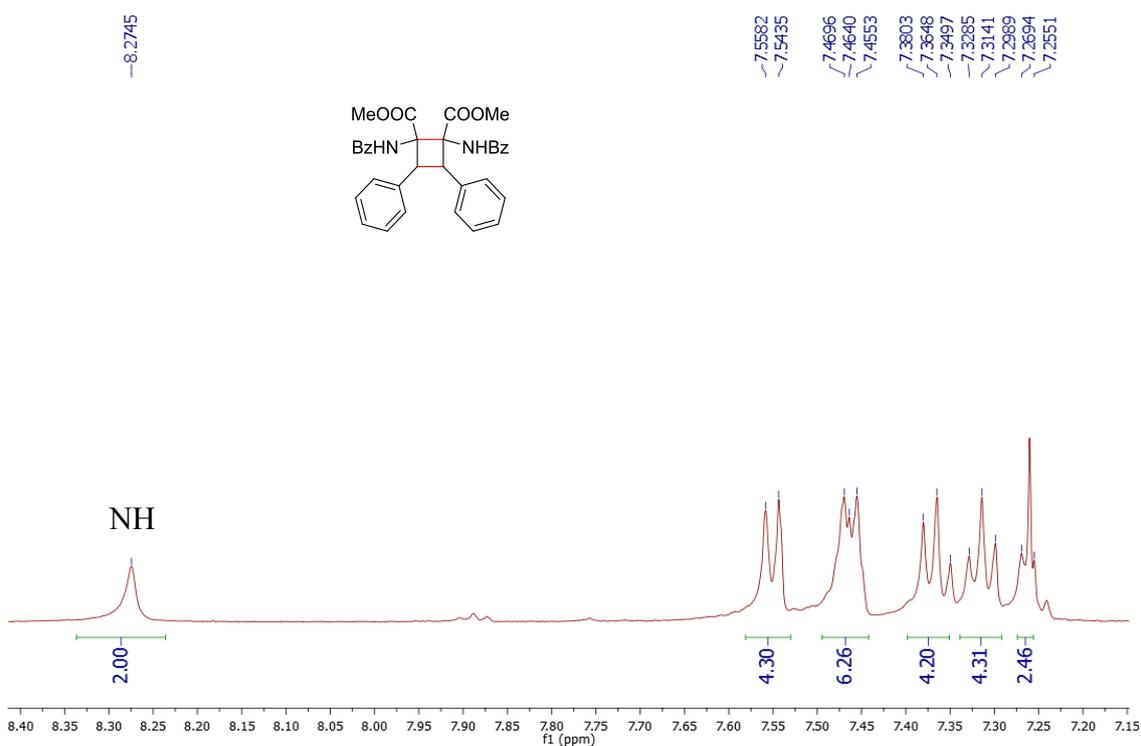
**Fonte:** Elaborado pela própria autora

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 32 e 33) observou-se simpletos em 4,91 ppm referente ao hidrogênio  $\beta$ -carbonílico, em 3,73 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos e um simpleto alargado característico em 8,27 ppm, referente ao hidrogênio da ligação NH.

**Figura 31** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **5c**

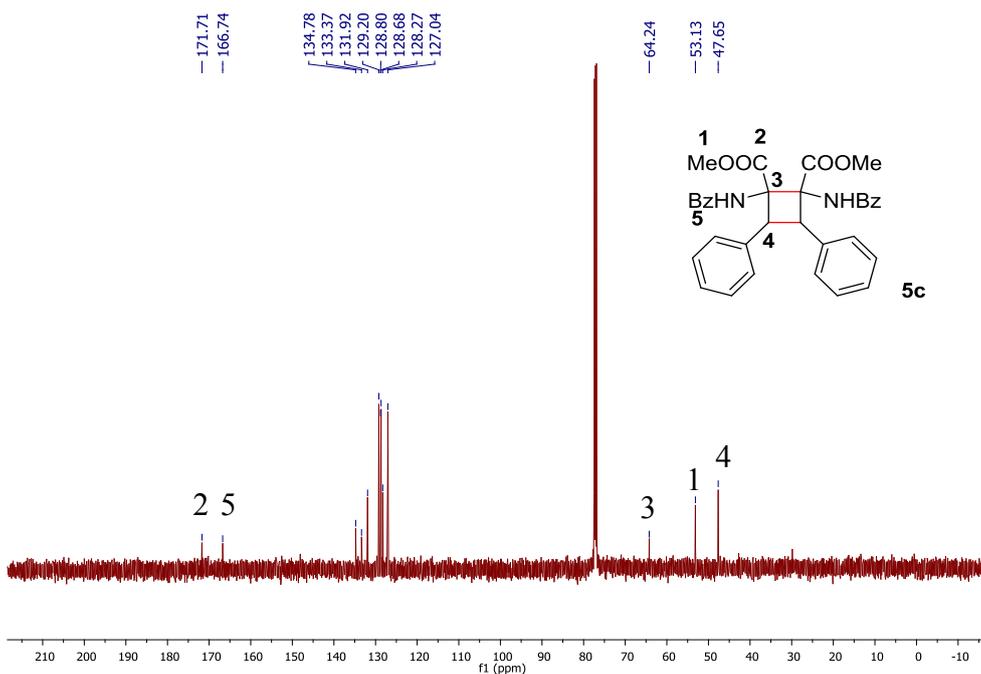


**Figura 32** Expansão Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **5c**



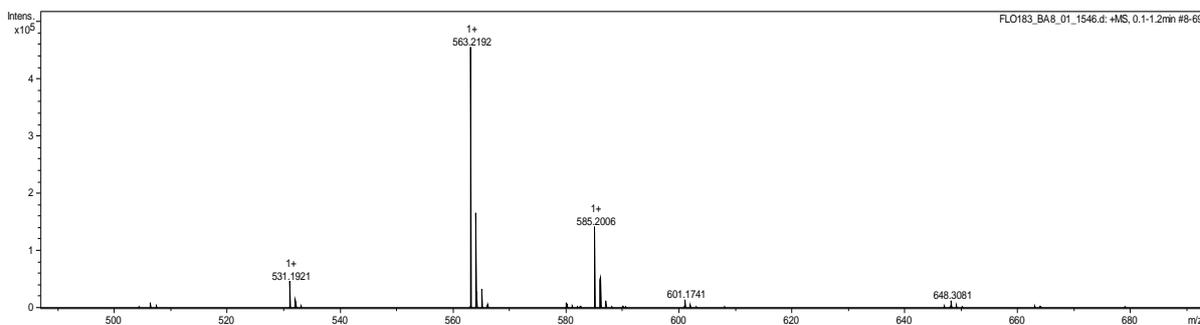
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 34) pode-se observar sinais em 47,6 ppm referente ao carbono  $\beta$ -carbonílico, em 53,1 ppm referente ao carbono metílico e em 64,2 ppm referente ao carbono não hidrogenado. Além dos sinais característicos na região de aromático, observou-se também sinais em 171,7 e 166,7 ppm referentes aos carbonos carbonílicos de éster e amida, respectivamente.

**Figura 33** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **5c**



No espectro de massa do composto **5c** (Figura 35) observou-se uma boa proximidade entre a massa molecular calculada e o valor obtido. Valor calculado:  $[\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6]+([\text{M}+\text{H}]^+)$ :  $m/z$  563,2177, encontrado  $m/z$  563,2192.

**Figura 34** Espectro de massas de alta resolução do composto **5c**

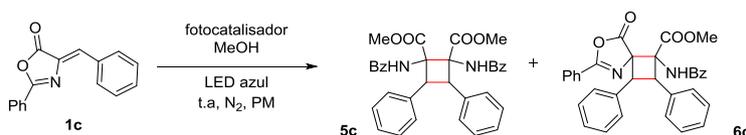


Diante dos resultados interessantes obtidos para a abertura do anel azalactônico, decidiu-se otimizar as condições reacionais para obtenção do produto **5c** (Tabela 6). Todos os testes utilizando metanol como solvente obtiveram consumo total do material de partida.

Nas entradas 1 a 3 (Tabela 6), variou-se o fotocatalisador utilizado. Dentre estes, o catalisador de rutênio apresentou o melhor rendimento para o produto **5c** (Tabela 6, entrada 1), além da formação do produto **6c** com 8% de rendimento. O uso do fotocatalisador de irídio (Tabela 6, entrada 2) levou a 48% de rendimento do produto **5c**. A Eosina Y (Tabela 6, entrada 3) não se mostrou eficiente para a obtenção do produto **5c**, entretanto favoreceu a formação do produto **6c** com 44% de rendimento. Importante ressaltar que, na ausência de luz (Tabela 6, entrada 4), não houve formação de nenhum produto de cicloadição.

A partir desta otimização observou-se que o uso de diferentes fotocatalisadores favoreceu a formação de diferentes produtos. No caso do fotocatalisador metálico de rutênio, o produto favorecido foi o produto de abertura dos dois anéis azalactônico do sistema tricíclico anteriormente obtido (**5c**). Já o uso do corante orgânico Eosina Y favoreceu a formação do produto com a abertura de apenas um dos anéis azalactônico (**6c**), gerando um cicloaduto assimétrico a partir de um único substrato.

**Tabela 6** Otimização utilizando MeOH como solvente



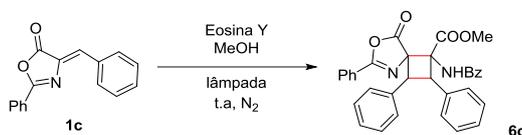
Entrada	Catalisador	Lâmpada	Atm	Rendimento	
				<b>5c</b>	<b>6c</b>
<b>1</b>	Ru (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	<b>59%</b>	8%
<b>2</b>	Ir (2mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	48%	-
<b>3</b>	Eosina Y (5mol%)	Led azul	N <sub>2</sub>	Traços	<b>44%</b>
<b>4</b>	Ru (2mol%)	-	N <sub>2</sub>	-	-

### 3.8.2 USO DO FOTOCATALISADOR EOSINA Y NA OBTENÇÃO DOS CICLOADUTOS ASSIMÉTRICOS

Diante do interessante resultado obtido com o uso do corante orgânico, otimizou-se as condições reacionais a fim de se obter melhor conversão para o produto **6c** (Tabela 7). Fatores como proporção do catalisador, uso de aditivos e tipo de lâmpada foram avaliados.

Na variação da proporção do fotocatalisador (Tabela 7, entradas 1 e 2) observou-se que o aumento do mesmo foi prejudicial ao rendimento do produto. Embora na literatura haja vários relatos sobre o uso do LED verde para excitação da Eosina Y (SRIVASTAVA; SINGH, 2017), neste trabalho, o uso desta fonte de irradiação não levou a uma melhora no rendimento do produto (Tabela 7, entrada 3). O uso da base orgânica N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) amplamente utilizada na literatura como aditivo, não levou à formação do produto desejado (Tabela 7, entrada 4).

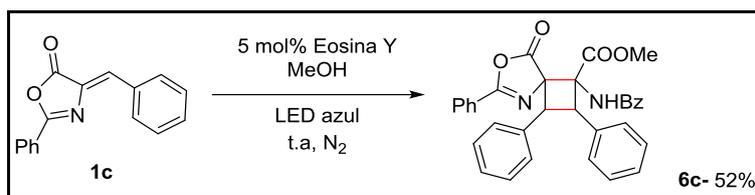
**Tabela 7** Otimização do produto de cicloadição foto redox – Eosina Y



Entrada	Aditivo	Eosina Y/ mol%	Lâmpada	Atm	Rendimento <b>6c</b>
<b>1</b>	-	<b>5</b>	<b>Led azul</b>	N <sub>2</sub>	<b>52%</b>
<b>2</b>	-	10	Led azul	N <sub>2</sub>	29%
<b>3</b>	-	5	Led verde	N <sub>2</sub>	19%
<b>4</b>	DIPEA	5	Led azul	N <sub>2</sub>	0%

Desta forma, a condição ótima estabelecida para obtenção do produto **6c** foi com o uso de 5 mol% do fotocatalisador Eosina Y irradiado por LED azul à temperatura ambiente (Esquema 29).

### Esquema 29 Condição ótima para obtenção do cicloaduto **6c**

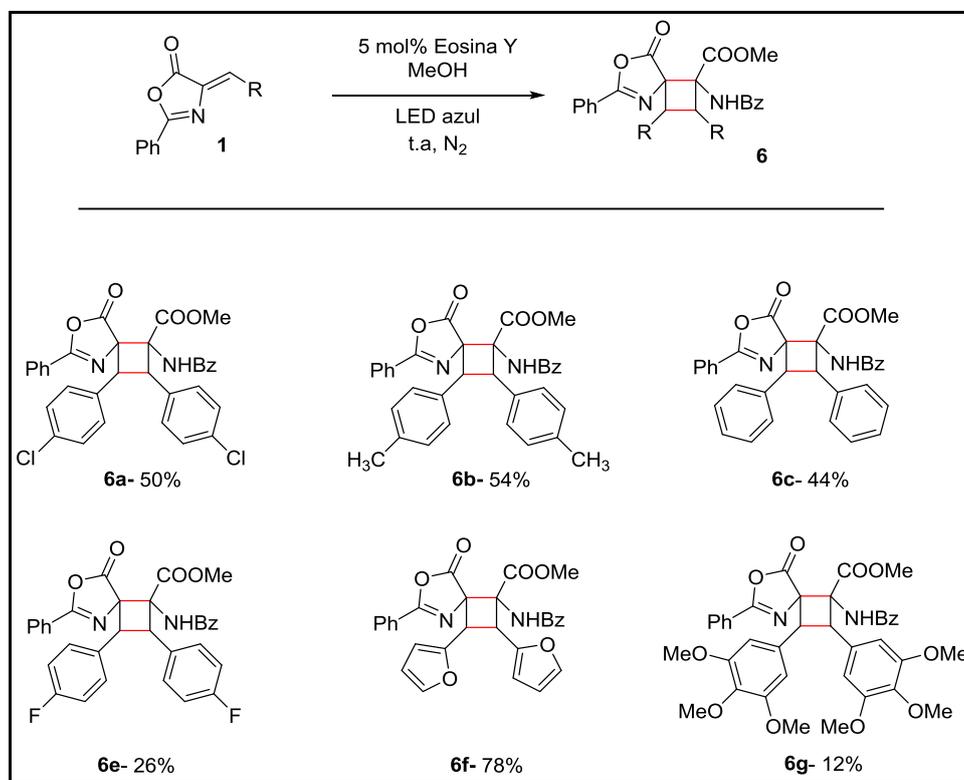


Fonte: Elaborado pela própria autora

De posse das condições otimizadas, foi possível obter um escopo da reação proposta utilizando azalactonas variadas como substrato de partida (Esquema 30). Neste escopo, foi possível avaliar o comportamento da reação ao se utilizar azalactonas com substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, além do uso de azalactonas contendo heteroaromáticos.

Anéis aromáticos substituídos com desativadores fracos como no caso do produto **6e** contendo flúor levaram a um baixo rendimento do cicloaduto desejado (26%), enquanto que a presença de heteroaromáticos como o furaldeído (**6f**) levou à formação do produto com ótimo rendimento (78%).

### Esquema 30 Escopo dos cicloadutos sintetizados utilizando Eosina Y

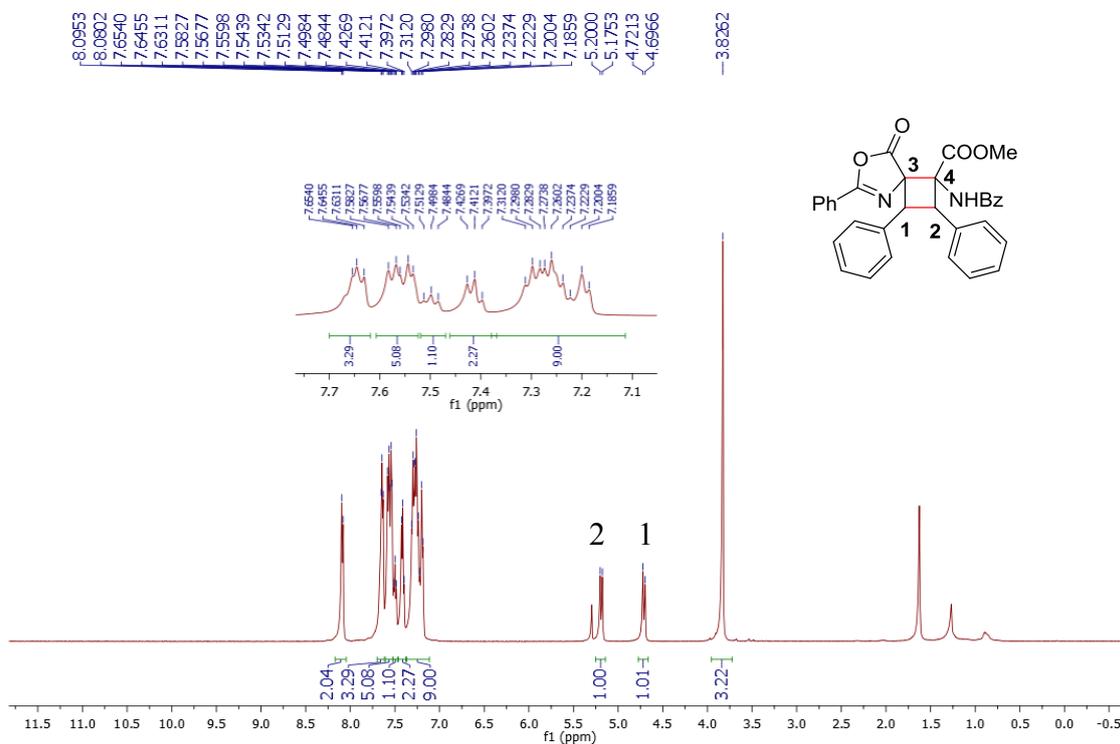


Fonte: Elaborado pela própria autora

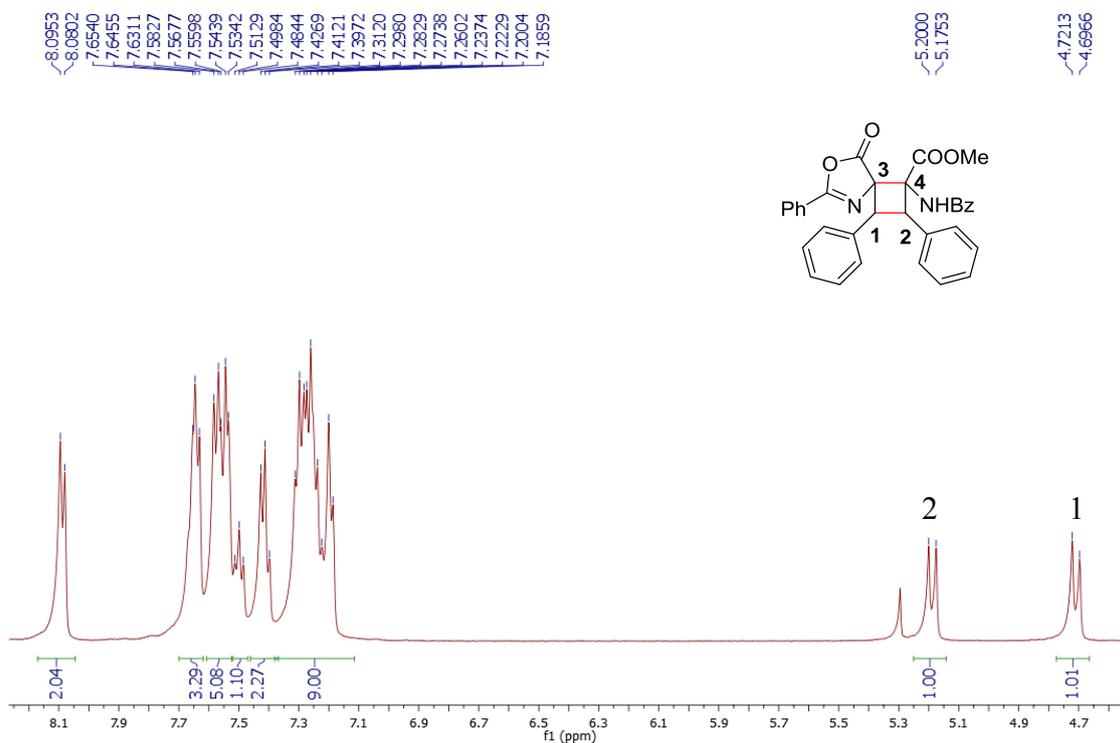
A partir do escopo de substratos observou-se que a reação proposta apresentou-se altamente quimiosseletiva, uma vez que a cicloadição ocorreu apenas na porção olefínica; regioseletiva, uma vez que observou-se apenas a formação do dímero *head-to-head*, além de diastereosseletiva, uma vez que a razão diastereoisomérica observada foi maior do que 19:1. Todos os produtos finais foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , além do espectro na região do infravermelho. A título de exemplificação, discutiremos apenas a caracterização do produto **6c**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 36 e 37), além dos sinais característicos na região de aromáticos, pode-se observar dupletos centrados em 4,71 ppm (d,  $J = 12,3$  Hz) e 5,19 ppm (d,  $J = 12,3$  Hz) referentes aos hidrogênios 1 e 2 respectivamente, como também sinal em 3,83 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos.

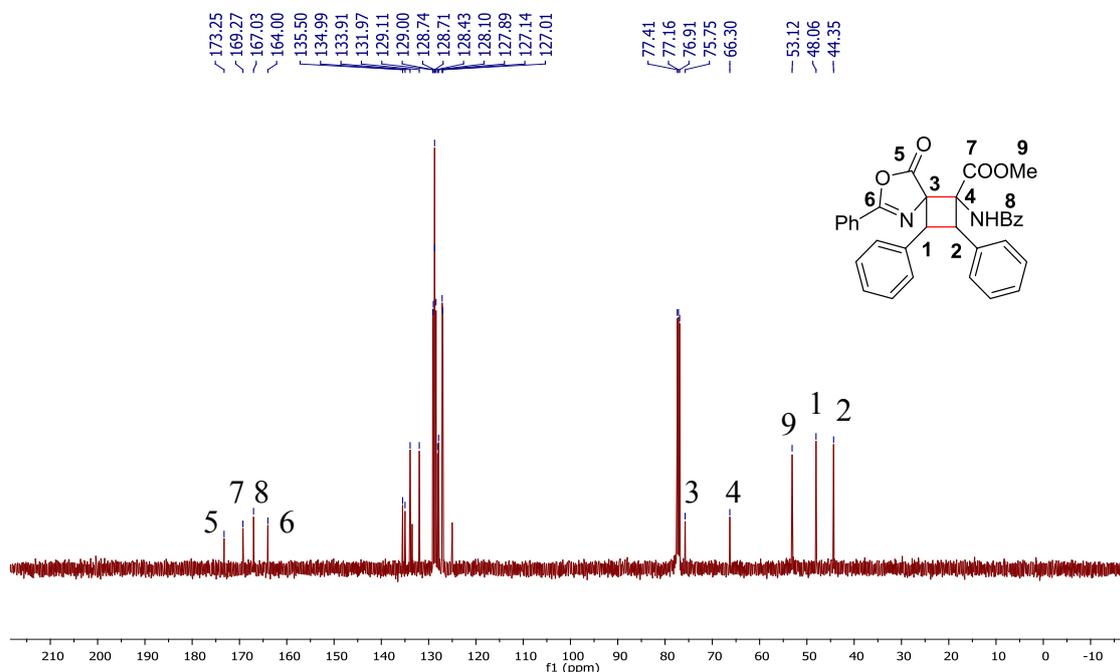
**Figura 35** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6c**



**Figura 36** Expansão Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6c**



**Figura 37** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **6c**

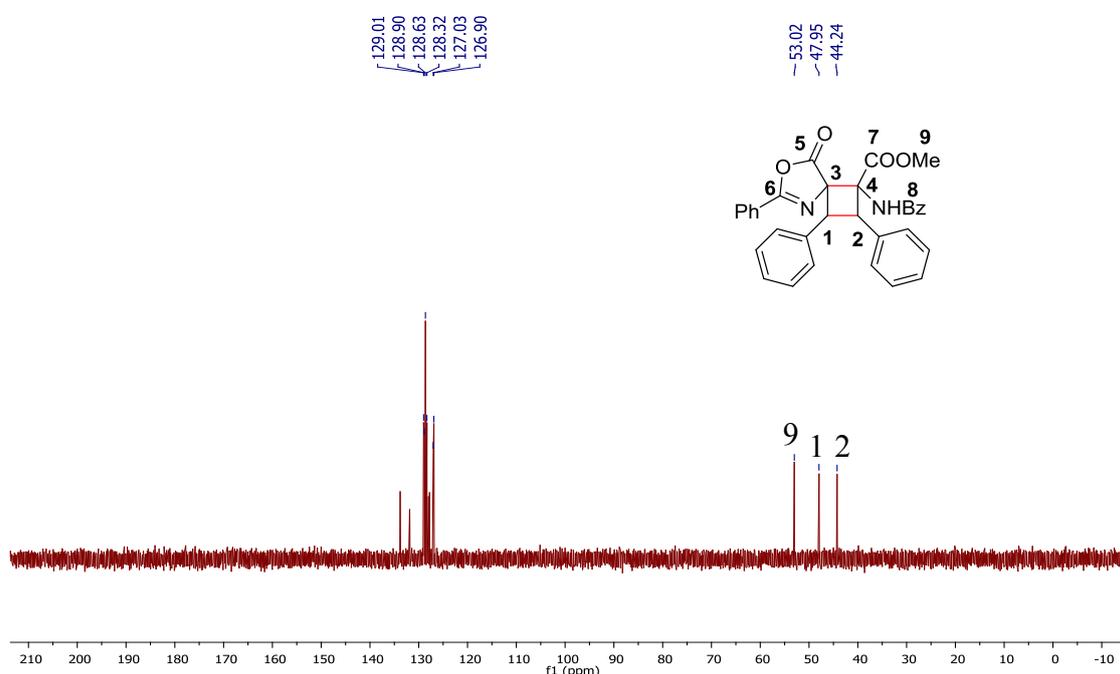


No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 38) pode-se observar sinais em 44,3 e 48 ppm referentes aos carbonos 1 e 2 respectivamente, além de sinais em 66,3 e 75,7 ppm

referentes aos carbonos não hidrogenados 3 e 4 e em 53,1 ppm referente ao carbono metoxílico. Além dos sinais característicos na região de aromático, pode-se observar sinal em 164 ppm referente ao carbono da ligação C=N como também sinais em 167,0; 169,3 e 173,2 ppm referentes às carbonilas de amida, éster e azalactona respectivamente.

O espectro DEPT 135 (Figura 39) corrobora com a estrutura proposta, uma vez que não estão presentes os sinais em 66,3 e 75,7 ppm referentes aos carbonos não hidrogenados, além de não haver a presença de sinais referentes a grupos CH<sub>2</sub>, como esperado.

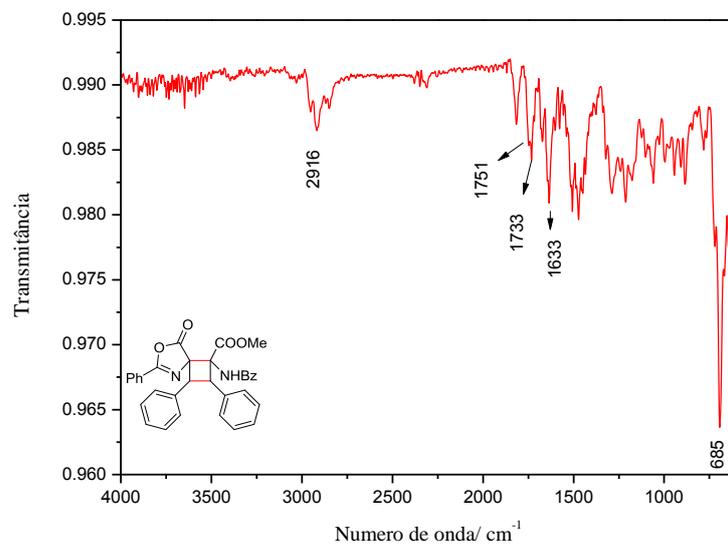
**Figura 38** Espectro de RMN de DEPT 135 do composto **6c**



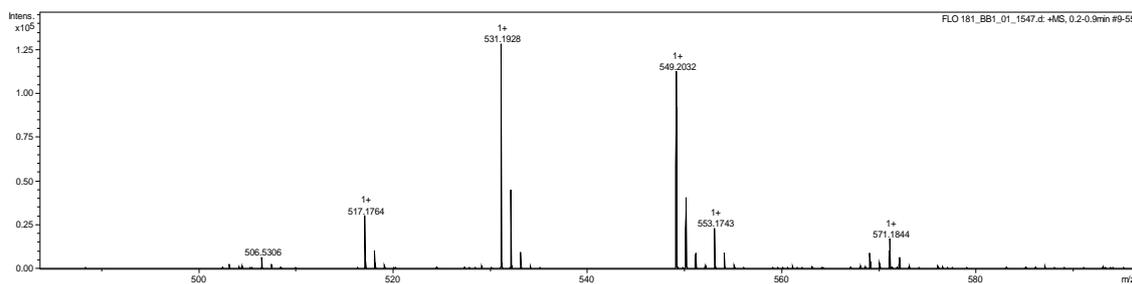
No espectro de infravermelho do composto **6c** (Figura 40), observou-se bandas em 2916 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C-H, além das bandas em 1751, 1733 e 1633 cm<sup>-1</sup> referentes aos estiramentos das carbonilas de lactona, éster e amida respectivamente.

No espectro de massa do composto **6c** (Figura 41) observou-se uma boa proximidade entre a massa molecular calculada e o valor obtido. Valor calculado: [C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]+([M+H]<sup>+</sup>): *m/z* 531,1914, encontrado *m/z* 531,1928.

**Figura 39** Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto **6c**



**Figura 40** Espectro de massas de alta resolução do composto **6c**



## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem purificação prévia.

Para análise de pureza e andamento reacional foi empregada a cromatografia em camada delgada (CCD) revelada por lâmpada de UV. Para purificação dos produtos obtidos utilizou-se cromatografia em coluna de sílica gel do tipo flash (230-400 mesh, Sigma-Aldrich).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$ , de DEPT135, de HMBC e de HSQC foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO}-d_6$  e registrados nos espectrômetros BRUKER AVANCE III 500 MHz e BRUKER AVANCE DRX/300, operando a 500 ou 300 MHz para hidrogênio e 125 ou 75 MHz para Carbono-13 e DEPT135, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BRUCKER ALPHA FT-IR MB102, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. Para aquisição dos espectros, utilizou-se o modo ATR (Attenuated Total Reflectance) com interface de ZnSe, na região de 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ .

Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho digital MQAPF- 302 Microquímica no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de massas de alta resolução LC-MS TOF (ES) foram obtidos na Universidade de Aarhus (Dinamarca).

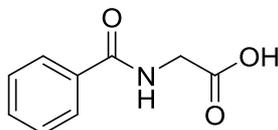
### 4.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO AMINOÁCIDO BENZOILADO

#### 4.2.1 Preparação do aminoácido benzoilado

Em um balão contendo água e acetonitrila na razão de 3:1, solubilizou-se, em banho de gelo, um equivalente do aminoácido glicina e quatro equivalentes de NaOH. A mistura permaneceu sob agitação em banho de gelo, sendo adicionados gota a gota 1,05 equivalentes de cloreto de benzoíla. A reação permaneceu a  $0^\circ\text{C}$  por 1 hora e a temperatura ambiente por mais 2 horas. Após este tempo reacional, o balão contendo a mistura foi novamente colocado em banho de gelo para adição de HCl concentrado, a

fim de precipitar o produto desejado. O sólido formado foi filtrado e posteriormente recristalizado em uma mistura de etanol e água a 70°C.

#### 4.2.2 Caracterização do aminoácido benzoilado



#### Ácido 2-benzamidoacético

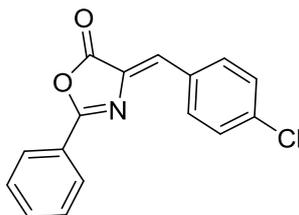
O produto foi obtido como um sólido branco (5,44 g; 68%); **FF** (°C): 184,9 – 185,6; **IV** (**KBr**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 3056, 2928, 1743, 1606, 1531, 1490, 1152; **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 8,86 (s, 1H); 7,91-7,53 (m, 2H); 7,51-7,44 (m, 3H); 3,97 (d, 2H,  $J=5,2$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 171,5; 166,8; 134,0; 131,6; 128,5; 127,4; 41,4.

### 4.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS DE ERLLENMEYER-PLÖCHL

#### 4.3.1 Preparação das azalactonas

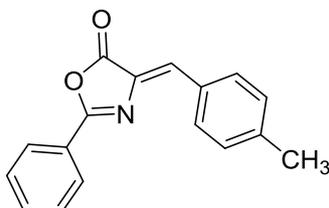
Em um balão de fundo redondo adicionou-se primeiramente 10 mL do anidrido acético juntamente com 1 equivalente do aminoácido benzoilado. Em seguida, o sistema foi levado ao aquecimento convencional, a 105°C onde adicionou-se 1 equivalente de acetato de sódio seguido da adição de 1 equivalente do aldeído. Todos os reagentes só foram adicionados ao sistema reacional após a solubilização dos seus precedentes. Após 4 horas de reação, o sólido formado foi filtrado, lavado com água gelada e posteriormente recristalizado em uma mistura de etanol e água.

#### 4.3.2 Caracterização das azalactonas



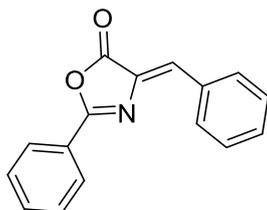
#### (Z)-4-(4-clorobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona

O produto **1a** foi obtido como um sólido amarelo (1,8 g; 63%); **FF** (°C): 187,5-187,8; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1790, 1654; 692; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,18 (d, 2H,  $J = 7,20$  Hz); 8,15 (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz); 7,63 (tt, 1H,  $J = 7,40, 1,25$  Hz); 7,54 (m, 2H); 7,45 (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz); 7,18 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,5; 164,1; 137,4; 133,7; 132,2; 130,2; 129,4; 129,2; 128,6; 125,6.



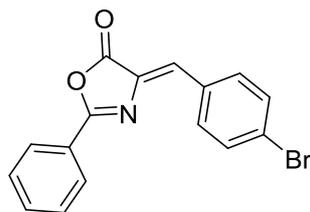
**(Z)-4-(4-metilbenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona**

O produto **1b** foi obtido como um sólido amarelo (1,6 g; 60%); **FF** (°C): 134,8-134,9; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1789, 1766, 1647, 1156, 980, 816,691; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,18 (d, 2H,  $J = 7,1$  Hz); 8,11 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz); 7,61 (tt, 1H,  $J = 7,3; 1,3$  Hz); 7,53 (t, 2H,  $J = 7,7$  Hz); 7,29 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz); 7,24 (s, 1H); 2,43 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168,0; 163,2; 142,3; 133,3; 132,7; 132,6; 132,2; 131,1; 129,9; 129,1; 128,5; 128,4; 125,9; 22,0.



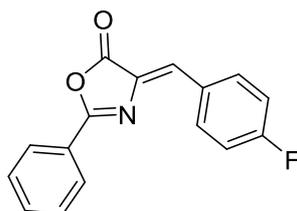
**(Z)-4-benzilideno-2-feniloxazol-5(4H)ona**

O produto **1c** foi obtido como um sólido amarelo (1,8 g; 70%); **FF** (°C): 156,2- 156,5; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1788, 1764, 1649, 1156, 678; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,22-8,19 (m, 4H); 7,62 (tt, 1H,  $J = 7,4; 1,25$  Hz); 7,54 (t, 2H,  $J = 7,9$  Hz); 7,51-7,46 (m, 3H); 7,27 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,8; 163,7; 133,7; 133,5; 133,4; 132,6; 132; 131,4; 129,1; 129,1; 128, 5.



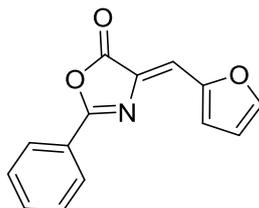
**(Z)-4-(4-bromobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona**

O produto **1d** foi obtido como um sólido amarelo (2,1 g; 65%); **FF** (°C): 196,8-197; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1785, 1761, 1653, 818, 693; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,18 (dd, 2H,  $J = 8,3; 1,4$  Hz); 8,07 (d, 2H,  $J = 8,45$  Hz); 7,65-7,59 (m, 3H); 7,54 (t, 2H,  $J = 7,85$  Hz); 7,16 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,5; 164,1; 133,9; 133,8; 133,7; 132,5; 132,4; 130,2; 129,2; 128,6; 126,1; 125,6.



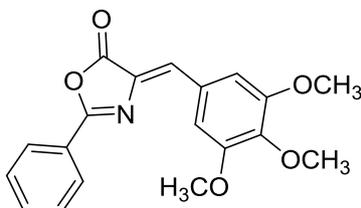
**(Z)-4-(4-fluorobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona**

O produto **1e** foi obtido como um sólido amarelo (1,8 g; 70%); **FF** (°C): 176,9-178,8; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1792, 1653, 1594, 1499, 1155, 981, 865, 829, 694, 684; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,23 (m, 2H); 8,18 (m, 2H); 7,62 (tt, 1H,  $J = 7,45; 1,25$  Hz); 7,53 (t, 2H,  $J = 7,85$  Hz); 7,20 (s, 1H); 7,17 (t, 2 H,  $J = 8,65$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,7; 164,4 (d,  $J = 253,2$  Hz); 163,8; 134,9; 134,8; 133,6; 133,1; 133,0; 130,5; 130,1; 130; 129,1; 128,5; 125,7; 116,2 (d,  $J = 21,8$  Hz).



**(Z)-4-(furan-2-ilmetileno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona**

O produto **1f** foi obtido como um sólido amarronzado (760 mg; 55%); **FF** (°C): 191,2-191,3; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1789, 1654, 1156, 699; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,14 (dd, 2H,  $J = 8,3; 1,2$  Hz); 8,11 (m, 1H); 7,60 (tt, 1H,  $J = 7,4; 1,3$  Hz); 7,54-7,51 (m, 3H); 7,26-7,25 (m, 1H); 7,20 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,2; 162,6; 148; 144,5; 133,3; 132,9; 129,1; 128,3; 125,8; 121,5; 111,3.



**(Z)-4-(3,4,5-trimetoxibenzilideno)-2-fenil-oxazol-5(4H)-ona**

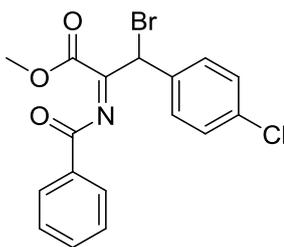
O produto **1g** foi obtido como um sólido amarelo (763 mg; 45%); **FF** (°C): 155,4-155,6; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1788, 1758, 1577, 1130, 842, 696; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,13 (dd, 2H,  $J = 8,4; 1,25$  Hz); 7,62 (tt, 1H,  $J = 7,45; 1,3$  Hz); 7,55-7,52 (m, 4H); 7,18 (s, 1H); 3,98 (s, 6H); 3,95 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 167,7; 163,2; 153,3; 141,3; 133,4; 132,5; 131,9; 129,1; 129; 128,3; 125,8; 109,9; 61,2; 56,3.

#### 4.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA IMINA HALOGENADA

##### 4.4.1 Preparação da imina halogenada

Em um vial adicionou-se 1 equivalente de azalactona, 1.2 equivalentes de NBS, 30 mol% de ACS e 4 mL de metanol. A reação foi levada ao aquecimento convencional a 65°C por 7 horas. Após evaporar o solvente da reação sob pressão reduzida, o sólido obtido foi solubilizado em diclorometano e transferido para um funil de extração com o auxílio de uma pipeta de Pauster e algodão. Procedeu-se com a extração líquido-líquido em triplicata da fase orgânica com solução saturada de NaCl, de onde o produto foi obtido após evaporação sob pressão reduzida da fase orgânica.

#### 4.4.2 Caracterização da imina halogenada



#### Propan-2-benzoilimino-3-bromo-3-(4-clorofenil)-ato de metila

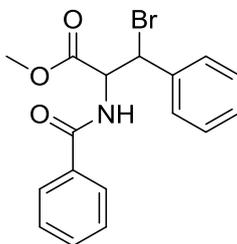
O produto **2a** foi obtido como um óleo amarelo (60 mg; 83%); **IV (diamante,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2954, 1728, 1603, 710; **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 8,08 (dd, 2H,  $J = 8,4$ ; 1,3 Hz); 7,61 (m, 1H); 7,53 (d, 2H,  $J = 8,06$  Hz); 7,46 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz); 7,42 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz); 6,85 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 186,1; 165,9; 159,9; 136,2; 133,9; 130,3; 130,1; 129,7; 129,6; 128,7; 77,3; 53,5.

#### 4.5 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA IMINA REDUZIDA

##### 4.5.1 Preparação one-pot da imina reduzida

Após procedimento descrito no item 4.4.1, o mesmo vail de reação foi transferido para um banho de gelo, onde adicionou-se à mistura 1.2 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$ . Após 1 hora de reação, adicionou-se água ao meio reacional. Procedeu-se com a extração líquido-líquido da fase aquosa com diclorometano, seguida por mais duas extrações líquido-líquido desta fase orgânica com solução saturada de  $\text{NaCl}$ . Após evaporação sob pressão reduzida da fase orgânica, o produto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição hexano/ acetato de etila 30%).

##### 4.5.2 Caracterização da imina reduzida



#### Propanoato de 2-benzamido-3-bromo-3-fenilmetila

O produto **3c** foi obtido como um óleo amarelo (33 mg; 40%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 8,10 (dd, 2H,  $J = 8,3$ ; 1,25 Hz); 8,05 (dd, 1H,  $J = 8,3$ ; 1,25 Hz); 7,59

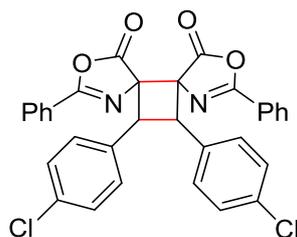
(t, 1H,  $J = 7,45$  Hz); 7,46 (t, 3H,  $J = 8,2$  Hz); 7,42 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz); 7,37-7,31 (m, 5H); 6,26 (m, 1H,); 4,73 (dd, 1H,  $J = 6,95; 3,8$  Hz); 4,53 (dd, 1H,  $J = 7; 2,65$  Hz); 3,79 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,14 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz); 2,95 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 172,3; 171,9; 165,5; 165,4; 133,6; 129,9; 129,8; 129,5; 128,8; 128,7; 128,6; 128,6; 128,3; 128,1; 76,1; 76; 53; 52,9.

#### 4.6 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS OBTIDOS UTILIZANDO FOTOCATALISADOR DE RUTÊNIO: SISTEMA TRICÍCLICO DO TIPO ESPIRO

##### 4.6.1 Preparação do sistema tricíclico do tipo espiro

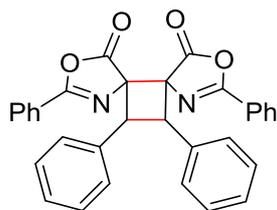
Em um vial, previamente flambado e sob atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ , adicionou-se 1 equivalente da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl, 2 mol% do fotocatalisador de rutênio e 1,5 mL de diclorometano anidro. O sistema foi irradiado em uma caixa fechada por luz azul (60 W) à temperatura ambiente por 20 horas. Após tempo reacional, o produto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição hexano/acetato de etila 5%).

##### 4.6.2 Caracterização do sistema tricíclico do tipo espiro



##### **11,12-bis(4-clorofenil)-2,8-difenil-3,9-dioxa-1,7-diazadiespiro[4.0.4.2]dodeca-1,7-dieno-4,10-diona**

O produto **4a** foi obtido como um sólido branco (15 mg; 38%); **IV ( $\text{ZnSe}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1816, 1629, 987, 878, 696; **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,02 (dd, 4H,  $J = 8,3; 1,1$  Hz); 7,59 (tt, 2H,  $J = 7,45; 1,25$  Hz); 7,46 (t, 4H,  $J = 8,15$  Hz); 7,29 (d, 4H,  $J = 8,5$  Hz); 7,18 (d, 4H,  $J = 8,5$  Hz); 5,15 (s, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 172,4; 164,3; 134,3; 133,9; 133,5; 129,4; 129; 128,8; 128,5; 124,8; 77; 45,9.



### 2,8,11,12-tetrafenil-3,9-dioxa-1,7-diazodiespiro-dodeca-1,7-dieno-4,10-diona

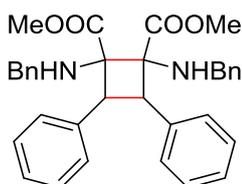
O produto **4c** foi obtido como um sólido branco (15 mg; 40%); **IV (ZnSe, cm<sup>-1</sup>):** 1816, 1632, 984, 884, 696; **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 8,03 (d, 4H, *J* = 7,7 Hz); 7,57 (t, 2H, *J* = 7,35 Hz); 7,46 (t, 2H, *J* = 7,65 Hz); 7,30-7,26 (m, 10H); 5,24 (s, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 172,6; 164,1; 135,5; 133,7; 129,1; 128,9; 128,8; 128,1; 127,1; 125; 46,4.

## 4.7 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS OBTIDOS UTILIZANDO FOTOCATALISADOR DE RUTÊNIO: ABERTURA DO ANEL AZALACTÔNICO

### 4.7.1 Preparação do cicloaduto aberto no anel azalactônico

Em um vial, previamente flambado e sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>, adicionou-se 1 equivalente da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl, 2 mol% do fotocatalisador de rutênio e 1,5 mL de metanol. O sistema foi irradiado em uma caixa fechada por luz azul (60 W) à temperatura ambiente por 20 horas. Após tempo reacional, o produto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição hexano/acetato de etila 30%).

### 4.7.2 Caracterização do cicloaduto aberto no anel azalactônico



### Dimetil-1,2-bis(benzilamino)-3,4-difenilciclobutano-1,2-dicarboxilato

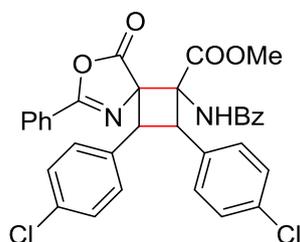
O produto **5c** foi obtido como um sólido branco (25 mg; 59%); **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3059, 2922, 1731, 1640, 1515, 1476, 1214, 685; **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,27 (s, 2H); 7,54 (d, 4H,  $J = 7,35$  Hz); 7,45-7,46 (m, 6H); 7,36 (t, 4H,  $J = 7,75$  Hz); 7,31 (t, 4H,  $J = 7,6$  Hz); 7,25-7,26 (m, 2H); 4,91 (s, 2H); 3,73 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 171,7; 166,7; 134,8; 133,4; 131,9; 129,2; 128,8; 128,7; 128,3, 127; 64,2; 53,1; 47,6.

#### 4.8 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS OBTIDOS UTILIZANDO EOSINA Y: CICLOADUTOS ASSIMÉTRICOS

##### 4.8.1 Preparação dos cicloadutos assimétricos

Em um vial, previamente flambado e sob atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ , adicionou-se 1 equivalente da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl, 5 mol% do fotocatalisador Eosina Y e 2 mL de metanol. O sistema foi irradiado em uma caixa fechada por luz azul (60 W) à temperatura ambiente. O tempo reacional até consumo completo do material de partida variou de 3 a 9 dias, de acordo com cada substrato. Após tempo reacional, o produto foi purificado por cromatografia em coluna (eluição diclorometano 100%).

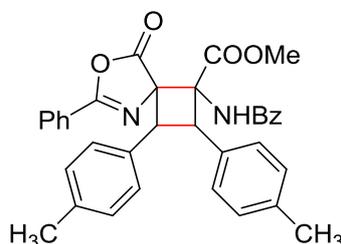
##### 4.8.2 Caracterização do cicloaduto assimétrico



##### **Metil-1-benzamido-2,3-bis(4-clorofenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato**

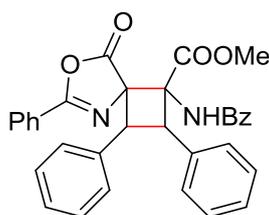
O produto **6a** foi obtido após 9 dias como um sólido branco (23 mg; 50%); **FF** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 70,8-71,9; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1810, 1627, 1463, 698; **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,07 (dd, 2H,  $J = 8,35$ ; 1,2 Hz); 7,69-7,64 (m, 3H); 7,59 (s, 1H); 7,55 (t, 2H,  $J = 7,75$  Hz); 7,52-7,51 (m, 1H); 7,47 (d, 2H,  $J = 8,35$  Hz); 7,43 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz); 7,23-7,25 (m, 4H); 7,11 (d, 2H,  $J = 8,25$  Hz); 5,10 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz); 4,57 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz); 3,80 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 172,8; 169;

167,1; 164,4; 134,4; 134,2; 133,9; 133,5; 133,4; 133,2; 132,2; 130; 129,3; 129,2; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 127,2; 124,7; 75,5; 66,3; 53,3; 47,9; 43,8.



**Metil-1-benzamido-8-oxo-6-fenil-2,3-di-*p*-tolil-7-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato**

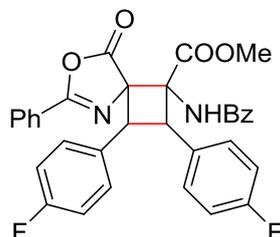
O produto **6b** foi obtido após 3 dias como um sólido branco (23 mg; 54%); **FF** (°C): 176,8-178,2; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3381, 2909, 1819, 1738, 1666, 1509, 1280, 713, 702; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,06 (d, 2H,  $J = 7,95$  Hz); 7,66-7,62 (m, 3H); 7,54-7,47 (m, 4H); 7,44-7,40 (m, 4H); 7,10-7,06 (m, 6H); 5,10 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz); 4,63 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz); 3,81 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 173,4; 169,4; 167,1; 163,8; 137,8; 137,5; 133,8; 133,8; 132,4; 131,9; 131,9; 129,7; 129,2; 129,1; 128,7; 128,7; 128,6; 127,2; 127; 75,9; 66,3; 53,1; 48; 44,1; 21,3; 21,2.



**Metil-1-benzamido-8-oxo-2,3,6-trifenil-7-oxa-5-azoespiro-[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato**

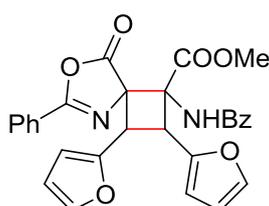
O produto **6c** foi obtido após 4 dias como um sólido branco (23 mg; 52%); **FF** (°C): 177,2-179,2; **IV** (**ZnSe**,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2915, 1810, 1731, 1640, 1503, 1476, 696; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,08 (d, 2H,  $J = 7,55$  Hz); 7,65-7,63 (m, 3H); 7,58-7,53 (m, 5H); 7,49 (t, 1H,  $J = 7,25$  Hz); 7,42-7,39 (m, 2H); 7,31-7,18 (m, 9H); 5,19 (d, 1H,  $J = 12,35$  Hz); 4,71 (d, 1H,  $J = 12,35$  Hz); 3,82 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

173,3; 169,3; 167; 164; 135,4; 135; 133,9; 133,5; 132; 129,1; 129; 128,7; 128,7; 128,7; 128,4; 128,1; 127,9; 127,1; 127; 75,8; 66,3; 53,1; 48,1; 44,4.



**Metil-1-benzamido-2,3-bis(4-fluorofenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azoespiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato**

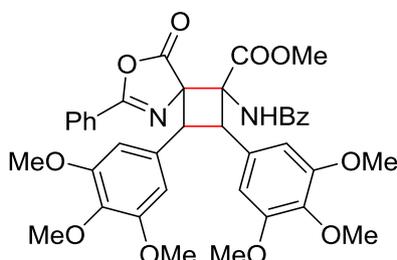
O produto **6e** foi obtido após 4 dias como um sólido branco (11 mg; 26%); **FF** (°C): 60,2-61,3; **IV** (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921, 1744, 1640, 1503, 1214, 732, 709, 687; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,08-8,07 (m, 2H); 7,68-7,64 (m, 3H); 7,58-7,50 (m, 6H); 7,44-7,41 (m, 2H); 7,18-7,15 (m, 2H); 6,98-6,94 (m, 4H); 5,12 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz); 4,58 (d, 1H,  $J = 12,7$  Hz); 3,81 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 172,9; 169, 167,1; 164,3; 162,6 (d,  $J = 245,7$  Hz); 162,5 (d,  $J = 245,1$  Hz); 134,2; 133,2; 132,2; 130,8; 130,7; 130,3; 130,2; 129,2; 128,9; 128,8; 128,7; 127,1; 124,7; 116,2 (d,  $J = 21,5$  Hz); 115,3 (d,  $J = 21,3$  Hz); 75,6; 66,2; 53,2; 47,9; 43,8.



**Metil-1-benzamido-2,3-di(furan-2-il)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azoespiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato**

O produto **6f** foi obtido após 9 dias como um óleo amarelo (30 mg; 78%); **IV** (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3406, 2948, 1817, 1751, 1633, 1509, 1483, 1293, 875, 698; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,04 (dd, 2H,  $J = 8,3$ ; 1,15 Hz); 7,73 (dd, 2H,  $J = 8,1$ ; 1,10 Hz); 7,63 (tt, 1H,  $J = 7,45$ ; 1,25 Hz); 7,56 (s, 1H); 7,54-7,50 (m, 3H); 7,46-7,41 (m, 4H); 7,34 (t, 1H,  $J = 1,7$  Hz); 7,31 (t, 1H,  $J = 1,7$  Hz); 6,52 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 4,74 (d, 1H,  $J = 12,1$

Hz); 4,15 (d, 1H,  $J = 12,1$  Hz); 3,81 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 173,2; 169; 167,1; 163,9; 143,9; 143,4; 141,1; 140,9; 134; 132,2; 129,1; 128,8; 128,7; 127,2; 120,5; 110,9; 109,8; 75,6; 65,8; 53,1; 42,5; 38,8.



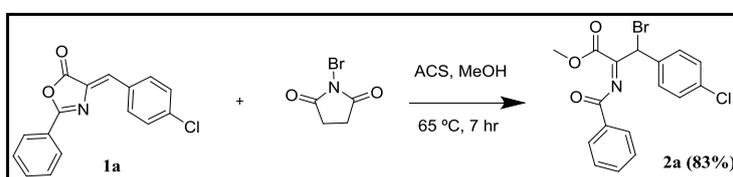
**Metil-1-benzamido-8-oxo-6-fenil-2,3-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-7-oxa-5-azoespiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato**

O produto **6g** foi obtido após 5 dias como um sólido branco (13 mg; 12%); **FF** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 122,8-135,3; **IV** ( $\text{ZnSe}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1731, 1646, 1581, 1509, 1240, 1120, 691; **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 8,07 (d, 2H,  $J = 7,75$  Hz); 7,67 (d, 2H,  $J = 7,75\text{Hz}$ ); 7,65 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 7,55-7,51 (m, 3H); 7,48 (s, 1H), 7,43 (t, 2H,  $J = 7,65$  Hz); 6,75 (s, 2H); 6,43 (s, 2H); 5,01 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz); 4,47 (d, 1H,  $J = 12,45$  Hz); 3,80 (s, 3H); 3,79 (s, 6H); 3,75 (s, 6H); 3,72 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 173,1; 168,9; 166,9; 164; 153,5; 153,2; 137,8; 133,9; 132,2; 130,8; 130,7; 129,1; 128,7; 128,5; 127; 105,7; 104,1; 75,9; 66,1; 60,8; 56,1; 53; 49,3; 45.

## 5. CONCLUSÃO

Neste trabalho foram realizadas reações de abertura e halogenação das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, obtendo-se como produto iminas  $\beta$ -halogenadas. O melhor resultado obtido foi para o produto **2a**, com 83% de rendimento. Entretanto, o protocolo de purificação aplicado a esta imina não foi eficiente para as demais iminas obtidas. A tentativa de purificação por cromatografia em coluna e em camada delgada preparativa também não foi eficaz, uma vez que estas iminas apresentaram instabilidade quando submetidas a este tipo de tratamento.

**Esquema 31** Imina halogenada obtida no trabalho

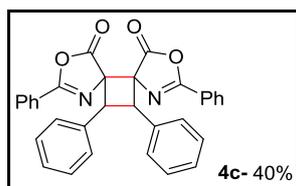


**Fonte:** Elaborado pela própria autora

A adição one-pot de agentes redutores levou à formação do produto de redução das iminas  $\beta$ -halogenadas. Entretanto, não foi possível obter um aumento na diastereosseletividade da reação. As reações nas quais se utilizou redutor mais volumoso (L-selectride) não conduziu ao produto desejado.

A investigação utilizando NBS e fotocatalisador de rutênio sob luz visível não levou à formação do produto halogenado. Entretanto, um produto interessante de cicloadição [2+2] foi obtido, sem o uso de aditivos. Utilizando-se diclorometano como solvente, obteve-se o produto tricíclico do tipo espiro **4c**, com 40% de rendimento.

**Figura 41** Produto obtido com o uso do fotocatalisador de rutênio em DCM

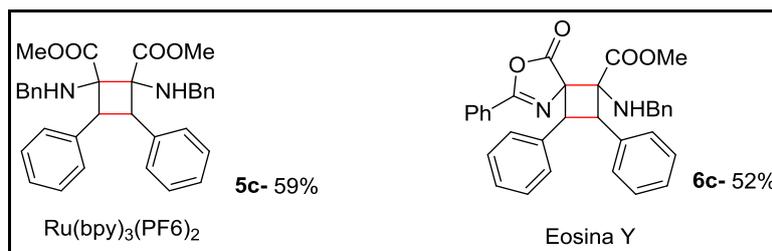


**Fonte:** Elaborado pela própria autora

O uso de metanol como solvente conduziu à formação de diferentes produtos de

cicloadição [2+2] via catálise foto redox com luz visível. O teste utilizando catalisador de rutênio levou à formação do produto **5c** com 59% de rendimento, enquanto que o uso da Eosina Y proporcionou a formação do cicloaduto assimétrico **6c** com 44% de rendimento.

**Figura 42** Produtos obtidos sob as mesmas condições reacionais com diferentes fotocatalisadores



**Fonte:** Elaborado pela própria autora

A partir da otimização das condições reacionais para obtenção do produto **6c**, foi possível obter um escopo de substratos do cicloaduto assimétrico, variando os substituintes no substrato de partida. Os rendimentos variaram de 12% a 78%, sendo o melhor resultado obtido a partir do substrato contendo anel heteroaromático como substituinte.

## REFERÊNCIAS

AKIYAMA, T.; ITOH, J.; FUCHIBE, K. Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v.348, p. 999-1010, 2006.

ALMEIDA, A. M.; ALMEIDA, M. V.; AMARANTE, G. W. Recentes Aplicações em Síntese Orgânica de Catálise Foto Redox Mediada por Luz Visível. **Química Nova**, v 38, n. 8, p. 1080-1092, 2015.

AMARANTE, G. W.; COELHO, F. Reações de Organocatálise com Aminas Quirais. Aspectos Mecanísticos e Aplicações em Síntese Orgânica. **Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 469-481, 2009.

CANTILLO, D.; FRUTOS, O.; RINCON, J. A.; MATEOS, C.; KAPPE, C. O. A Scalable Procedure for Light-Induced Benzylic Brominations in Continuous Flow. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 223-229, 2014.

CHUANG, T. H.; SHARPLESS, K. B. Applications of aziridinium ions. Selective Syntheses of  $\alpha,\beta$ -Diamino Esters,  $\alpha$ -Sulfanyl- $\beta$ -Amino Esters,  $\beta$ -Lactams and 1,5-Benzodiazepin-2-one. **Organic Letters**, v. 2, n. 23, p. 3555-3557, 2000.

COLYER, J. T.; ANDERSEN, N. G.; TEDROW, J. S.; SOUKUP, T. S.; FAUL, M. M. Reversal of Diastereofacial Selectivity in Hydride Reductions of N-Tert-Butanesulfinyl Imines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 18, p. 6859-6862, 2006.

DE CASTRO, P. P.; DOS SANTOS, I. F.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Peptide Synthesis Through Azlactone Rings. **Current Organic Synthesis**, v. 13, p. 440-444, 2016.

DE CASTRO, P. P.; CARPANEZ, A. G.; AMARANTE, G. W. Azlactone Reaction Developments. **Chemistry – A European Journal**, v. 22, n. 30, p. 10294-10318, 2016.

DELL'AMICO, L.; ALBRECHT, L.; NAICKER, T.; POULSEN, P. H.; JØRGENSEN, K. A. Beyond Classical Reactivity Patterns: Shifting from 1,4- to 1,6-Additions in Regio- and Enantioselective Organocatalyzed Vinylogous Reactions of Olefinic

Lactones with Enals and 2,4-Dienals. **Journal of American Chemical Society**, v. 135, n.21, p. 8063-8070, 2013.

DU, J.; YOON, T. P. Crossed Intermolecular [2+2] Cycloadditions of Acyclic Enones via Visible Light Photocatalysis. **Journal of American Chemical Society**, v. 131, p. 14604-14605, 2009.

EASTON, C. J.; HUTTON, C. A.; ROSELT, P. D.; TIEKINK, E. R. T. Stereocontrolled Synthesis of  $\beta$ -Hydroxyphenylalanine and  $\beta$ -Hydroxytyrosine Derivates. **Tetrahedron**, v. 50, n. 24, p. 7327-7340, 1994.

GAO, T.; LIN, J.; HU, X.; XU, P. A Catalytic Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reaction of Olefinic Azlactones and Isatins: Facile Access to Chiral Spirooxindole Dihydropyranones. **Chemical Communications**, v. 50, n. 64, p. 8934-8936, 2014.

HEASLEY, V. L.; WADE, K. E.; AUCCOIN, T. G.; GIPE, D. E.; SHELLHAMER, D. F. A Study of the Acid-Catalyzed Reaction of N-Bromosuccinimide in Methanol with Some  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. **Journal of Organic Chemistry**, v. 2549, n. 1, p. 1377-1379, 1983.

JEREB, M.; ZUPAN, M.; STAVBER, S. Visible-Light-Promoted Wohl-Ziegler Functionalization of Organic Molecules with N-Bromosuccinimide under Solvent-Free Reaction Conditions. **Helvetica Chimica Acta**, v. 92, p. 555-566, 2009.

KANECO, C.; CHIBA, J.; TOYOTA, A.; SATO, M. Addition of Molecular Fluorine to Azlactones: General Synthetic Method of Erythro- $\beta$ -Fluorinated  $\alpha$ -Amino Acids. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 5, p. 760-765, 1995.

LIESE, J.; HAMPP, N. Thermal [2+2] Cycloreversion of a Cyclobutane Moiety via a Biradical Reaction. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 115, p. 2927-2932, 2011.

LIU, B.; ZHANG, Y.; HUANG, G.; ZHANG, X.; NIU, P.; WU, J.; YU, W.; CHANG, J. A Concise Approach to Polysubstituted Oxazoles from N-Acyl-2-Bromo Enamides

via a Copper(I)/Amino Acid-Catalyzed Intramolecular C-O Bond Formation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 23, p. 3912-3923, 2014.

MELHADO, A. D.; AMARANTE, G. W.; WANG, Z. J.; LUPARIA, M.; TOSTE, 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.

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, n. 20, p. 3271-3275, 2014.

PINHEIRO, D. L. J.; ÁVILA, E. P.; AMARANTE, G. W. A Practicable Synthesis of Oxazol-5(4H)-ones Through Hydrogenation: Scope and Applications. **Chemistry Select**, v. 1, n. 11, p. 2960-2962, 2016.

PRIER, C. K.; RANKIC, D. A.; MACMILLAN, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 113, p. 5322-5363, 2013.

SALAMI-RANJBARAN, E.; KHOSROPOUR, A. R.; MOHAMMADPOOR-BALTORK, I. A Domino Approach for the Synthesis of Naphtho[2,1-b]furan-2(1H)-ones from Azlactones. **Tetrahedron**, v. 70, n. 48, p. 9268-9273, 2014.

SHAAMERI, Z.; ALI, S. H. S.; MOHAMAT, M. F.; YAMIN, B. M.; HAMZAH, A. S. A Short and Elegant Synthesis of (+/-) Streptopyrrolidine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 50, p. 320-325, 2013.

SRIVASTAVA, V.; SINGH, P. P. Eosin Y Catalysed Photoredox Synthesis: A Review. **RSC Advances**, v. 7, p. 31377-31392, 2017.

STRICKLAND, M.; WILLIS, C. L. Synthesis of Halogenated  $\alpha$ -Amino Acids, Ed. A. B. Hughes, Wiley, v. 1, p. 441-471, 2009.

TERADA, M. Chiral Phosphoric Acids as Versatile Catalysts for Enantioselective Transformations. **Synthesis**, n. 12, p. 1929-1982, 2010.

TYSON, E. L.; FARNEY, E. P.; YOON, T. P. Photocatalytic [2+2] Cycloadditions of Enones with Cleavable Redox Auxiliaries. **Organic Letters**, v. 14, p. 1110-1113, 2012.

WEI, Y.; LIN, S.; LIANG, F. One-pot Cascade Leading to Direct  $\alpha$ -Imidation of Ketones by a Combination of N-Bromosuccinimide and 1,8-Diazabicyclo[5.4.1]undec-7-ene. **Organic Letters**, v. 14, n. 16, p. 4202-4205, 2012.

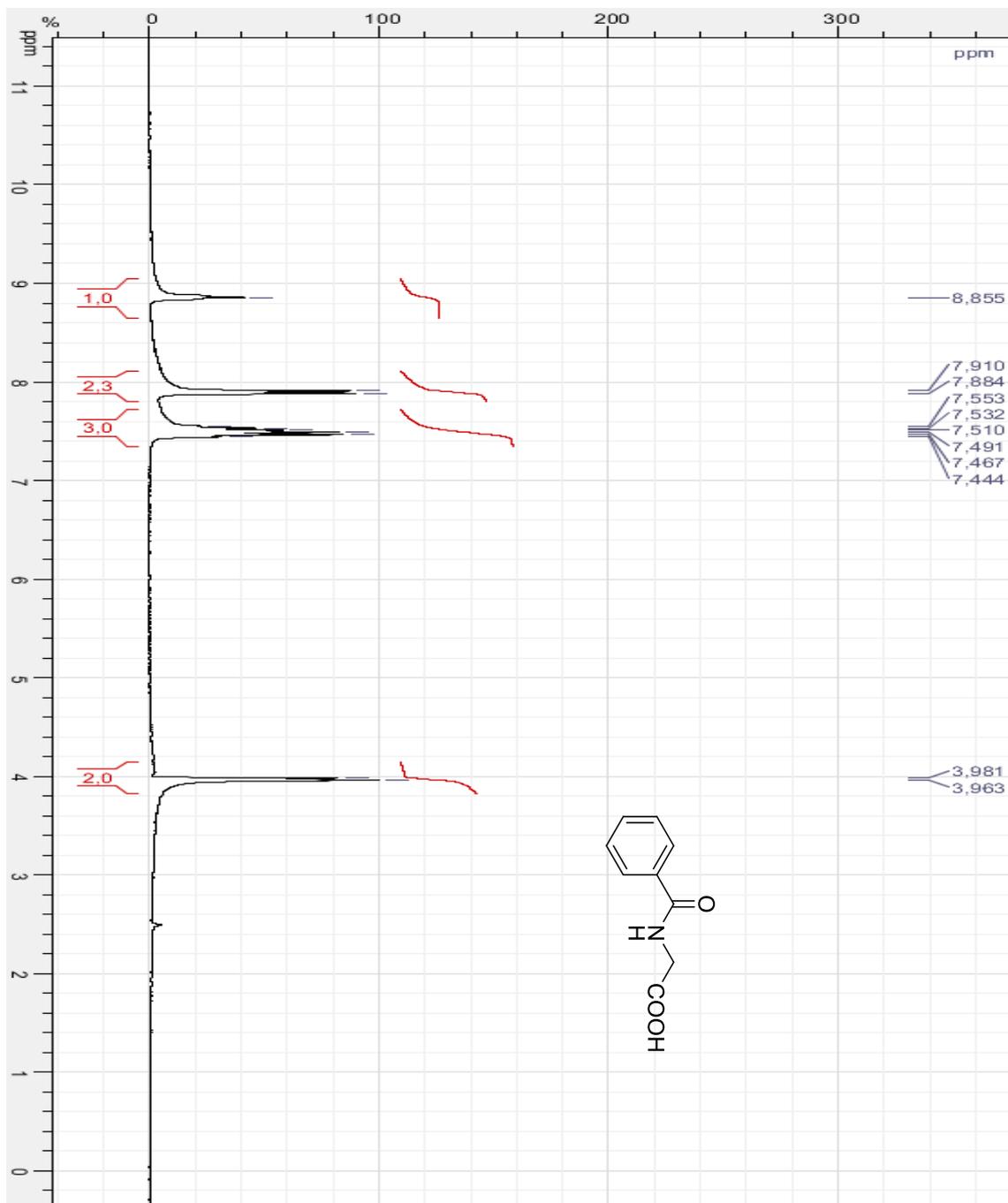
YAMADA, M.; NAKAO, K.; FUKUI, T.; NUNAMI, K. (Z)-Selective  $\beta$ -Bromination of N-Formyl- $\alpha,\beta$ -Dehydroamino Acid Esters. **Tetrahedron**, v. 52, n. 16, p. 5751-5764, 1996.

ZHU, C.; YANG, L.; LI, S.; ZHENG, Y. MA, J. Brine-Stabilized 2,2,2-Trifluorodiazoethane and Its Application in the Synthesis of CF<sub>3</sub>-Substituted Cyclopropane  $\alpha$ -Amino Acids. **Organic Letters**, v. 17, n. 14, p. 3442-3445, 2015.

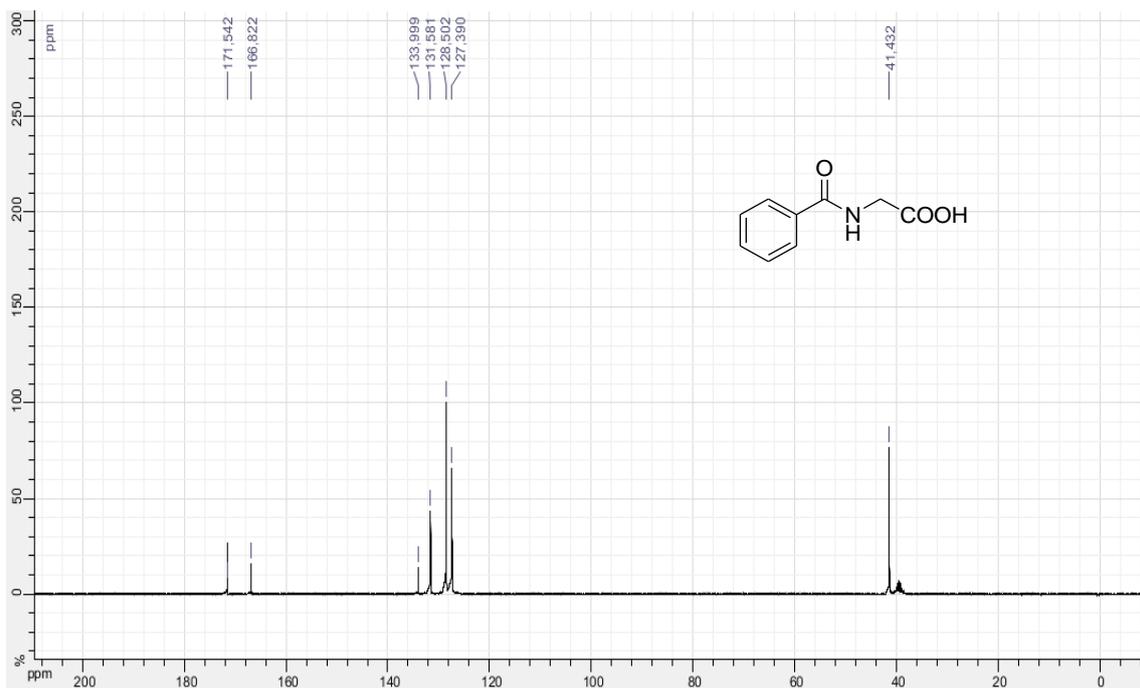
## APÊNDICE A

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E DE  $^{13}\text{C}$  E IV DO AMINOÁCIDO BENZOILADO.

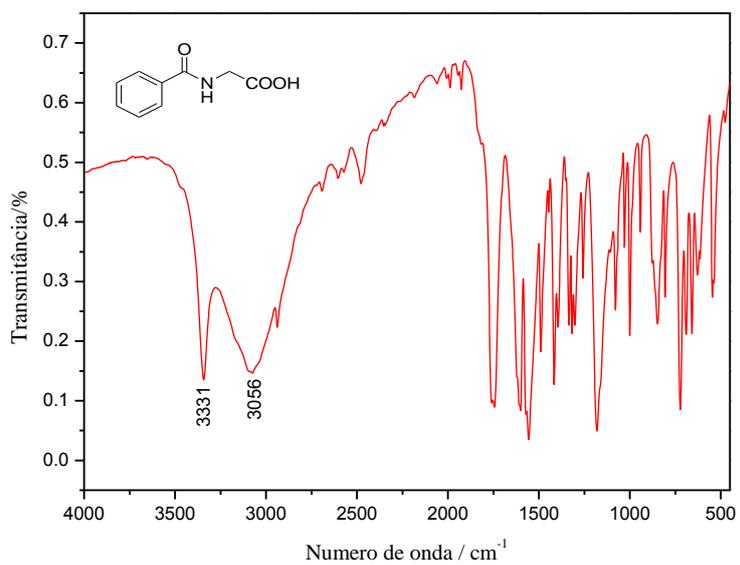
**Figura 43** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz) do aminoácido benzoilado



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

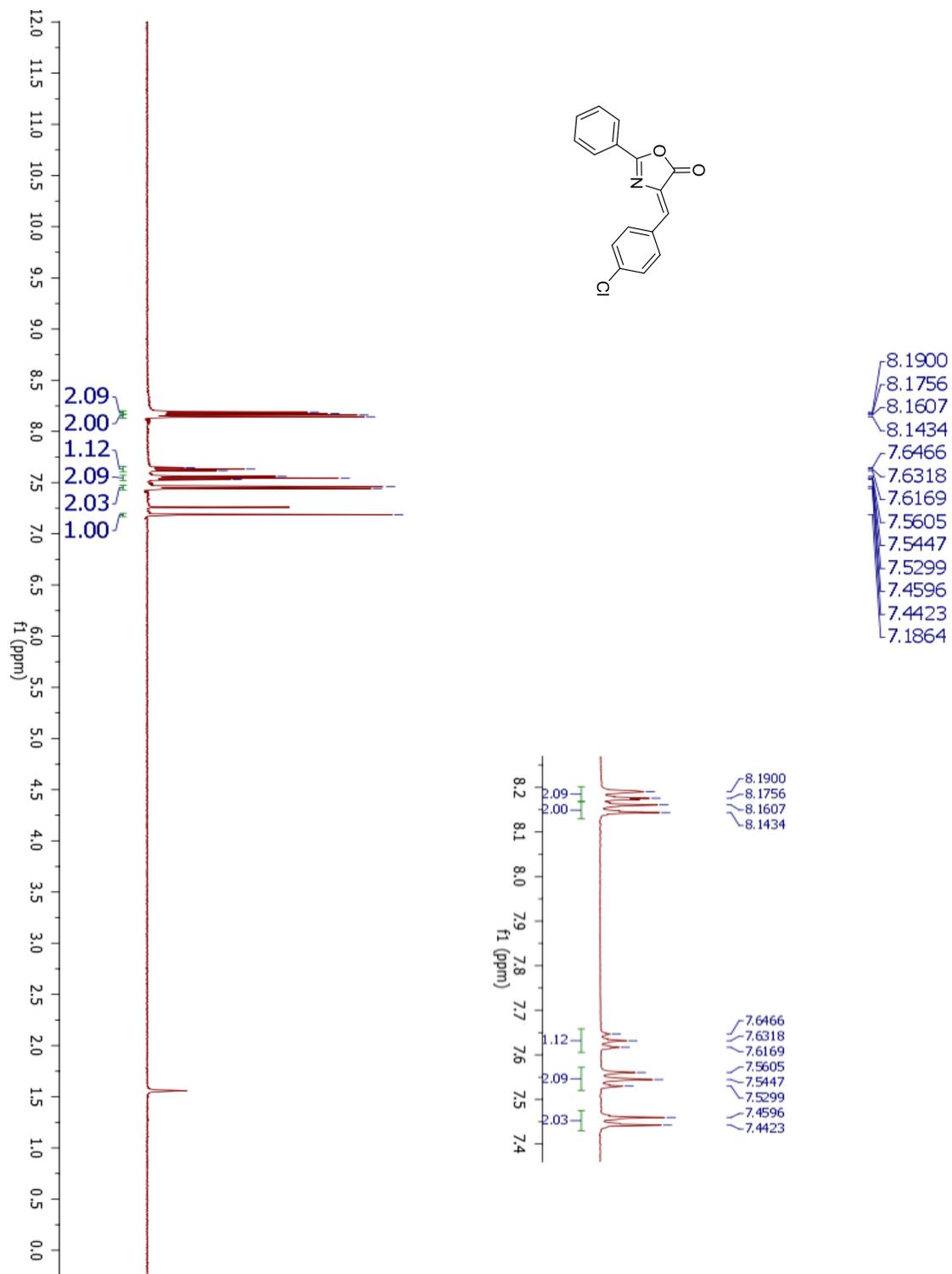


**Figura 45** Espectro de infravermelho (KBr) do aminoácido benzilado

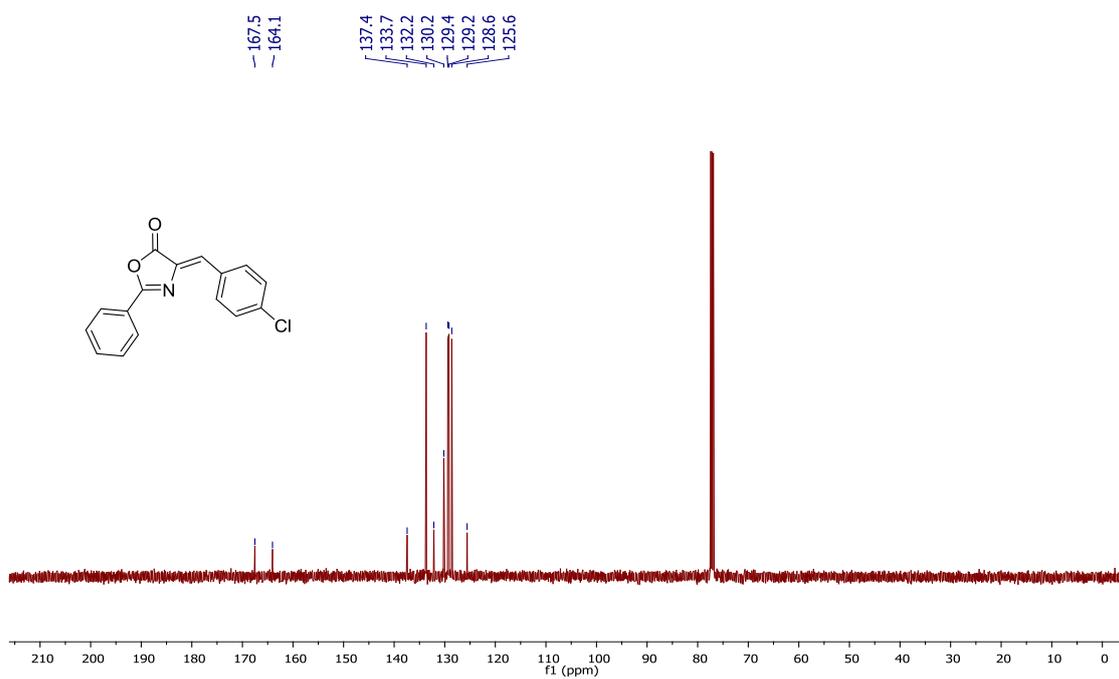


SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E DE  $^{13}\text{C}$  E IV DAS AZALACTONAS DE ERLLENMEYER-PLÖCHL

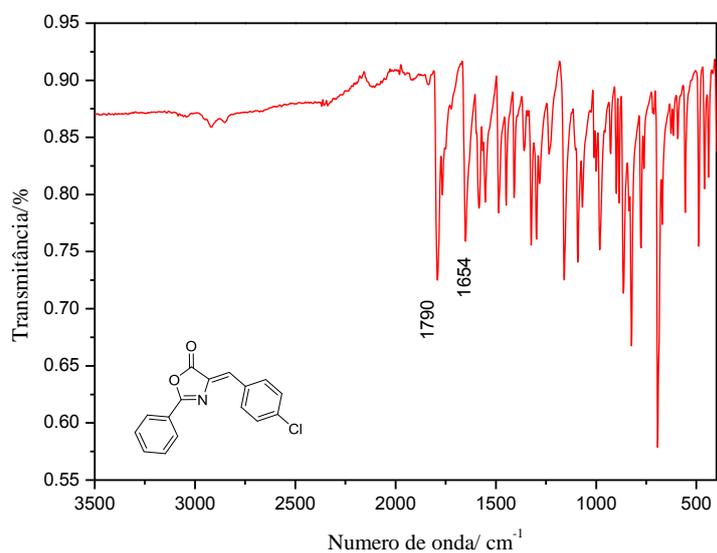
**Figura 46** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1a**



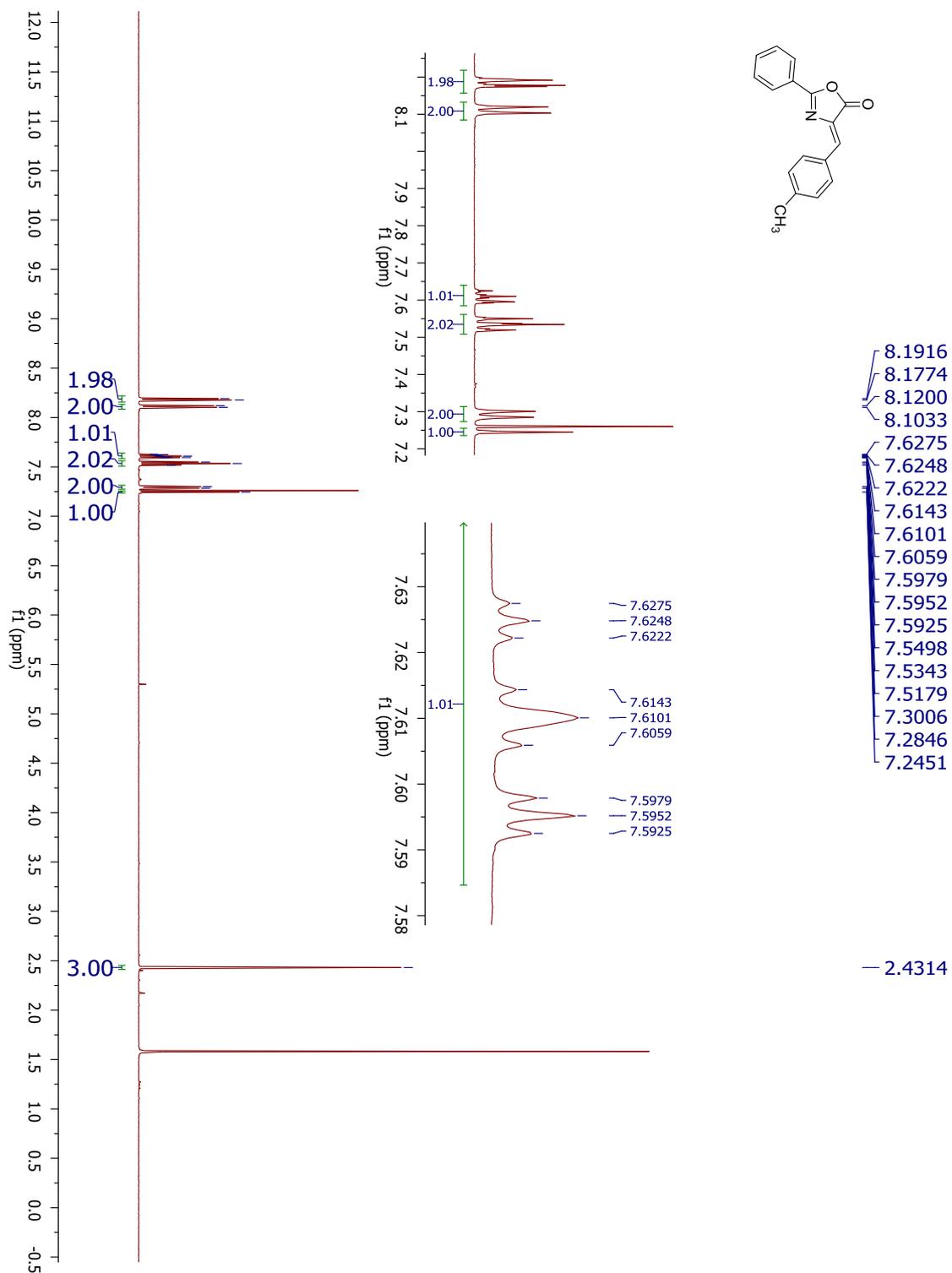
**Figura 47** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **1a**



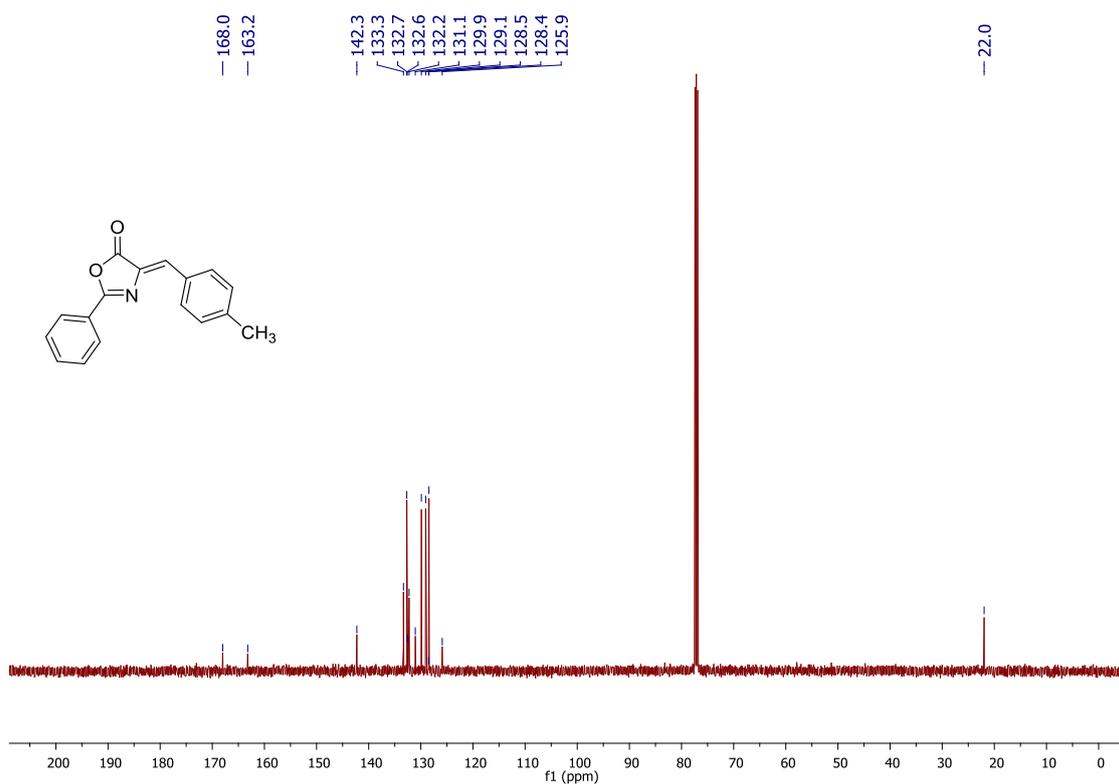
**Figura 48** Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto **1a**



**Figura 49** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1b**



**Figura 50** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **1b**



**Figura 51** Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto **1b**

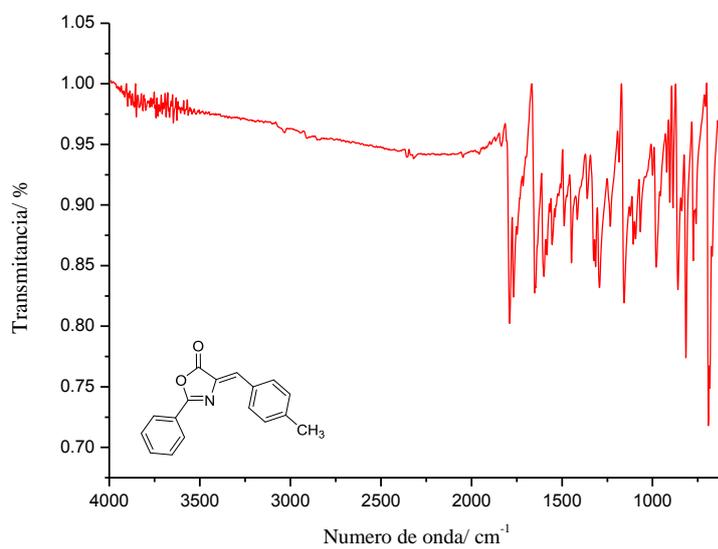
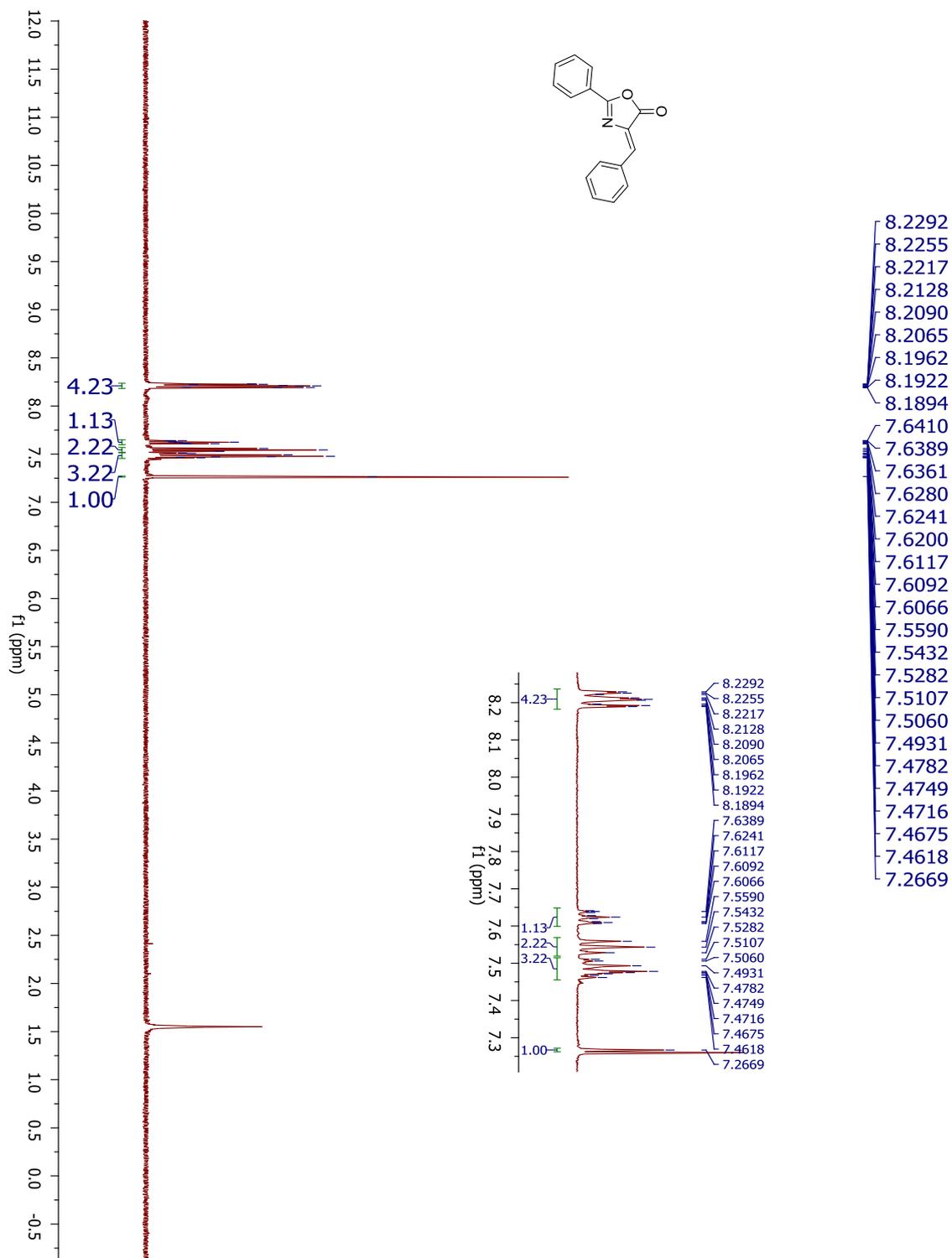
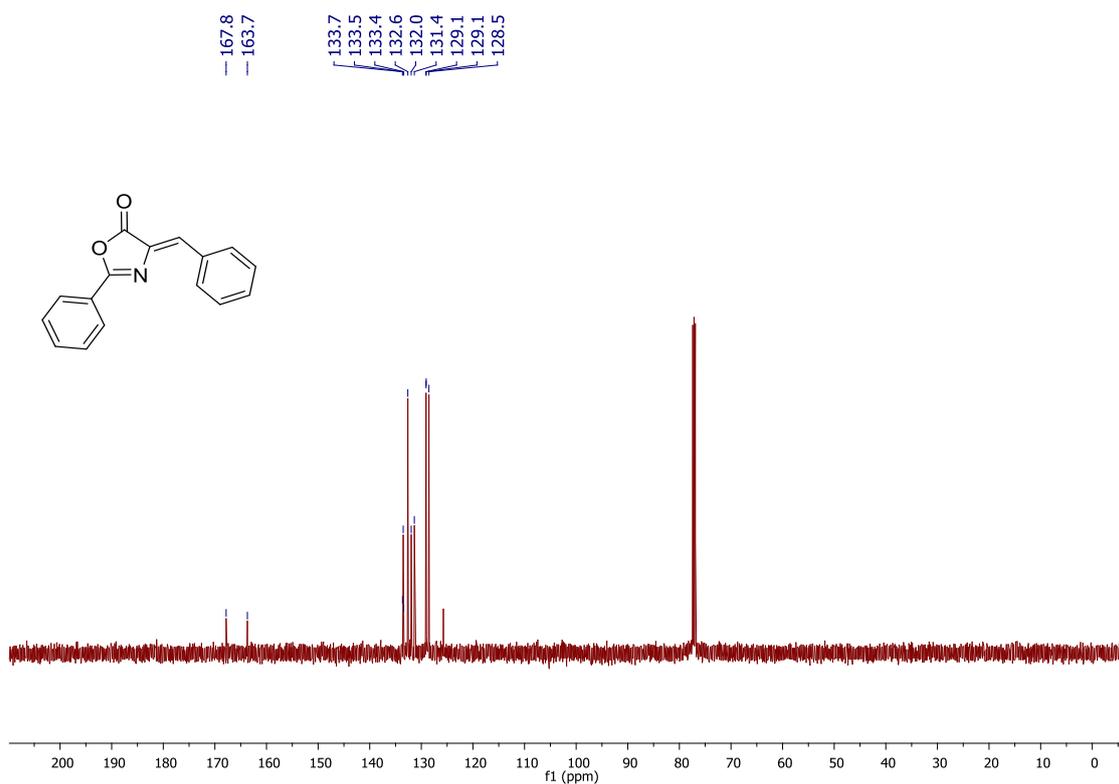


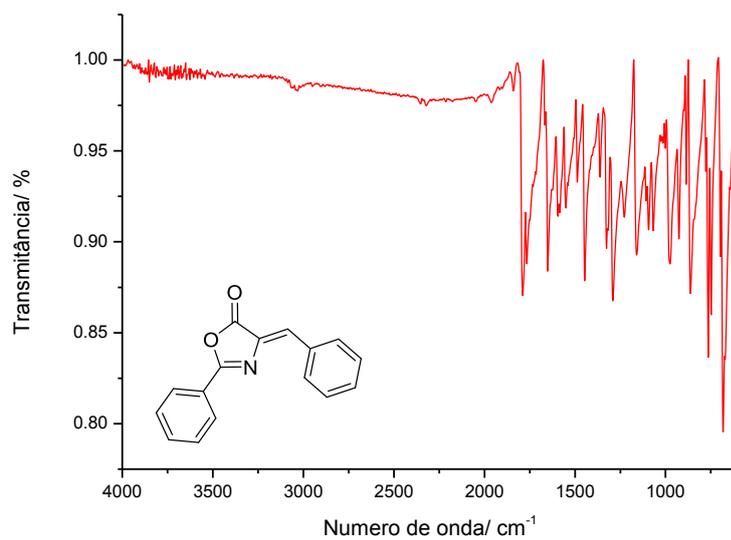
Figura 52 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1c**



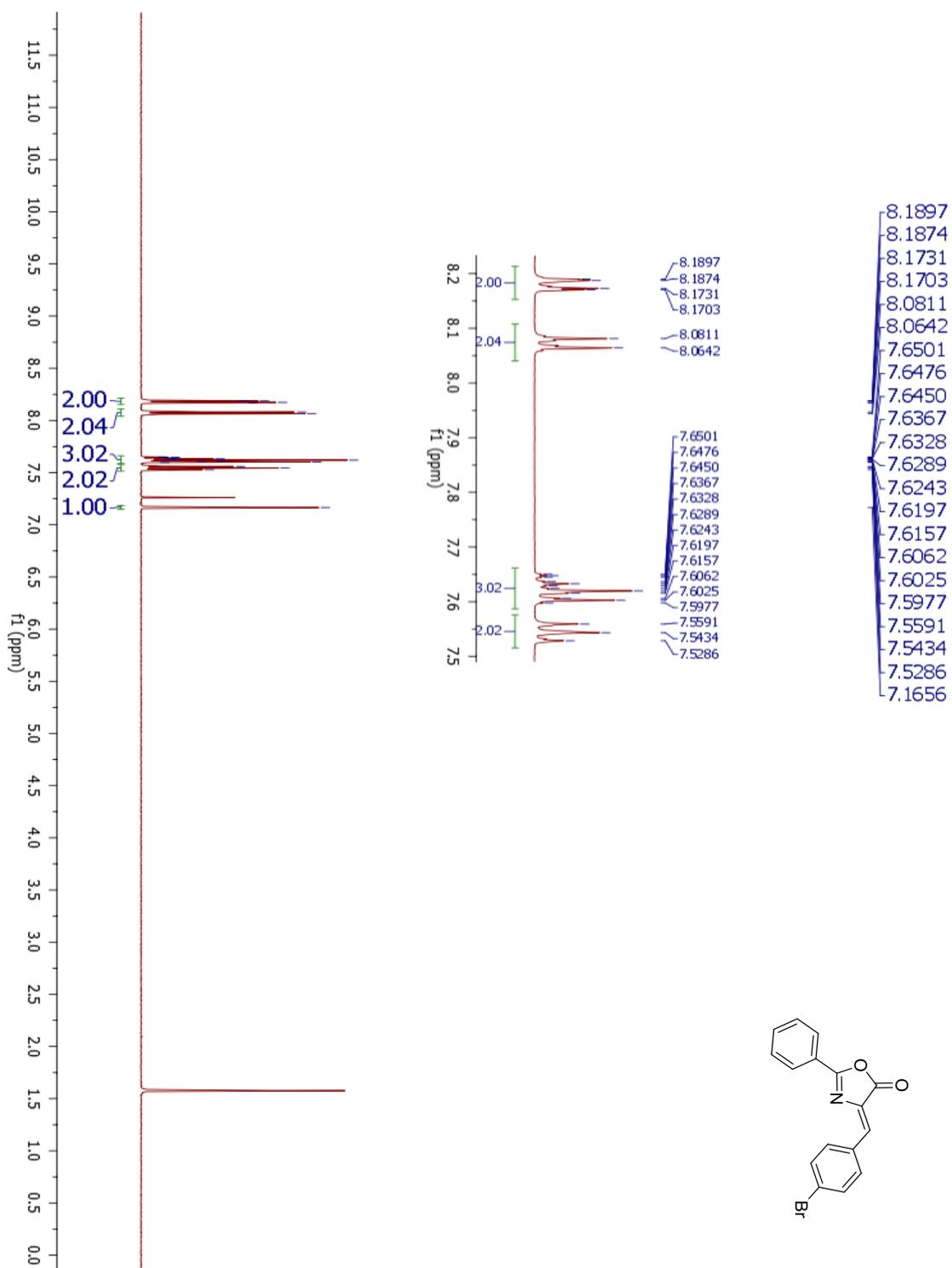
**Figura 53** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **1c**



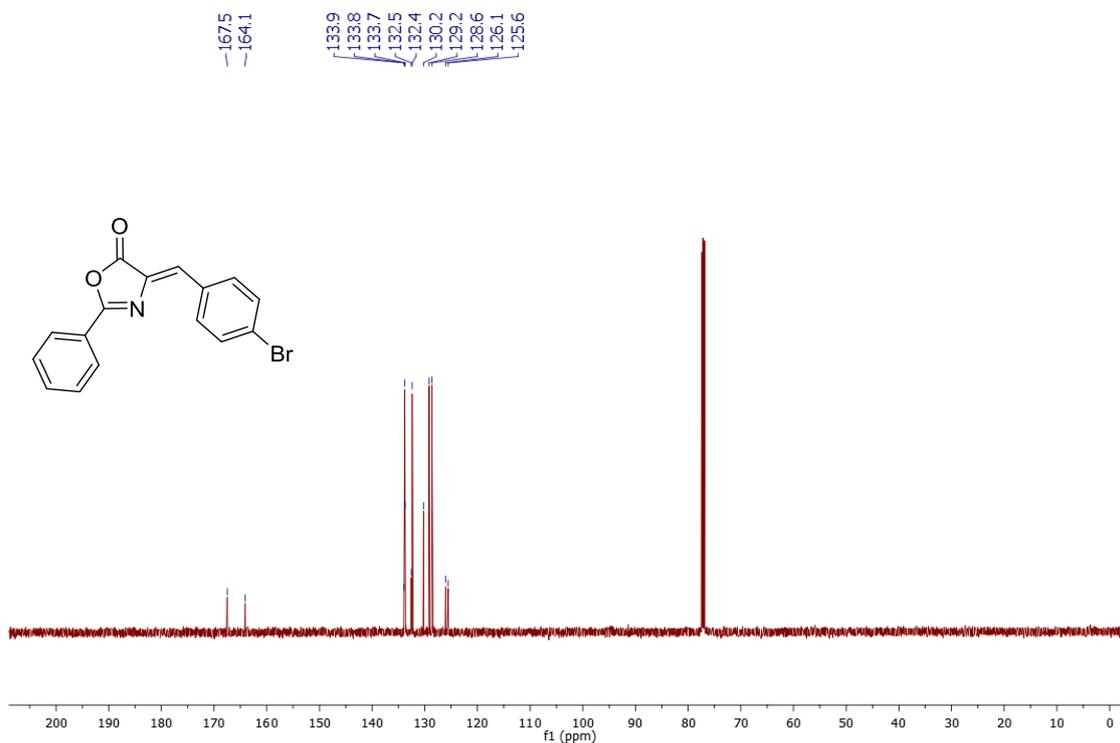
**Figura 54** Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto **1c**



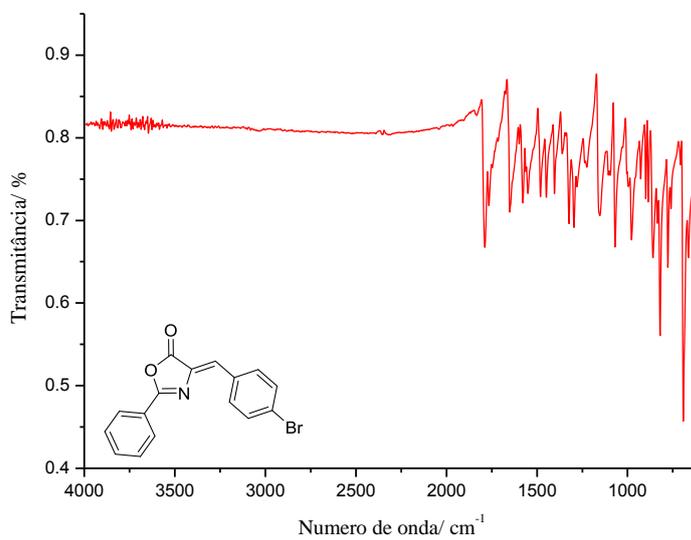
**Figura 55** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1d**



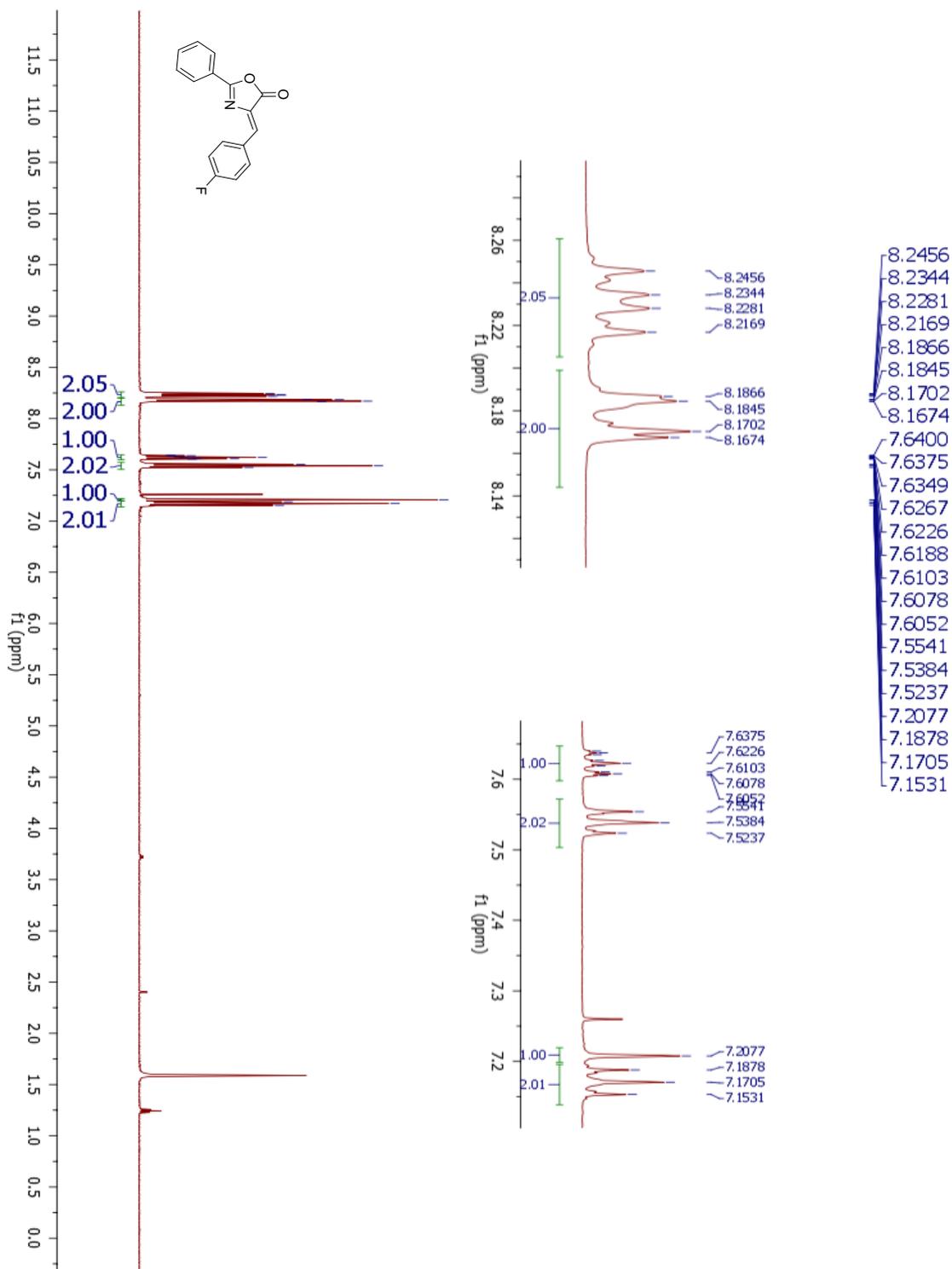
**Figura 56** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **1d**



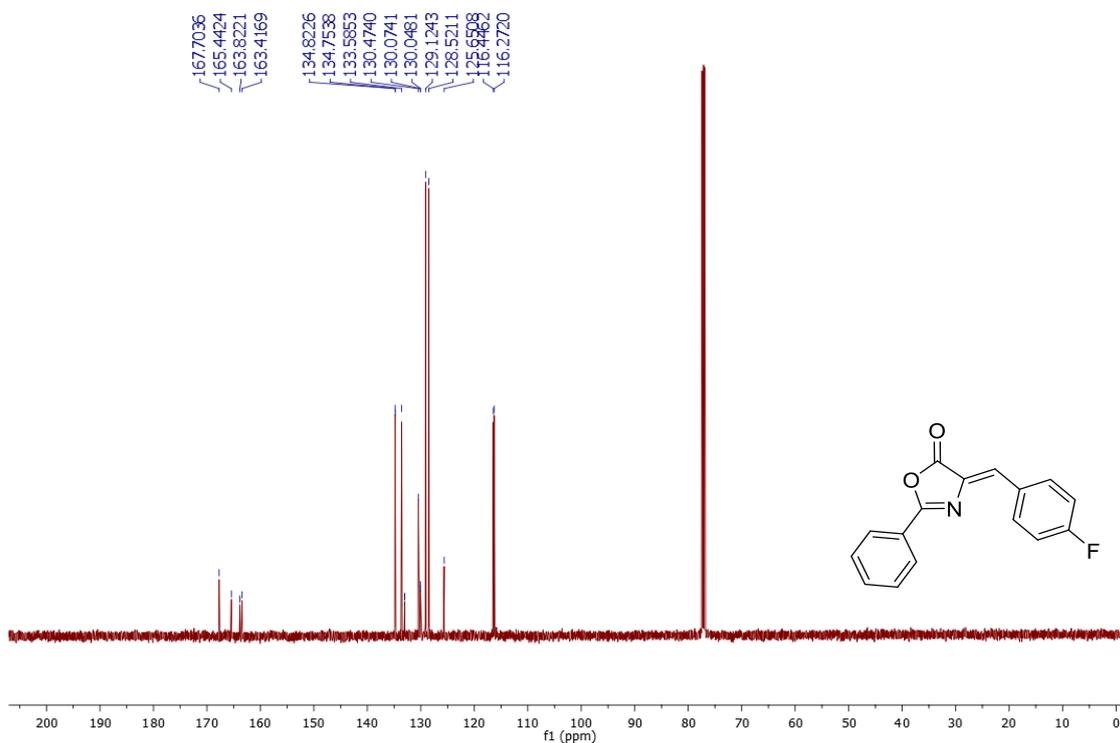
**Figura 57** Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto **1d**



**Figura 58** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1e**



**Figura 59** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **1e**



**Figura 60** Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto **1e**

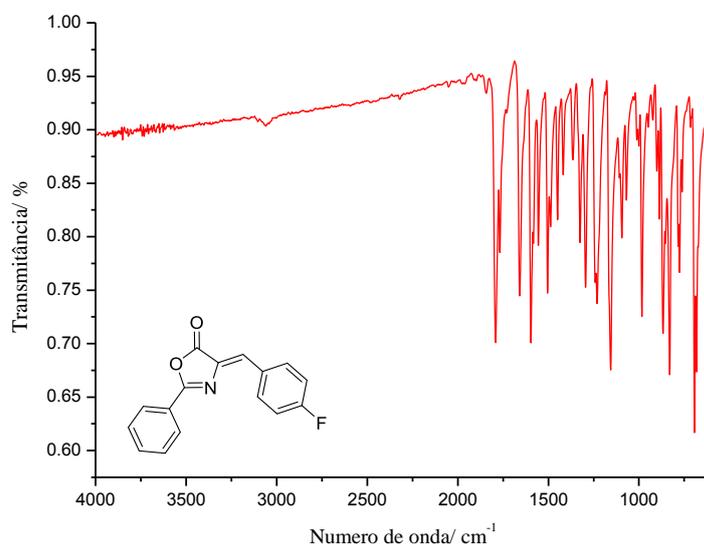
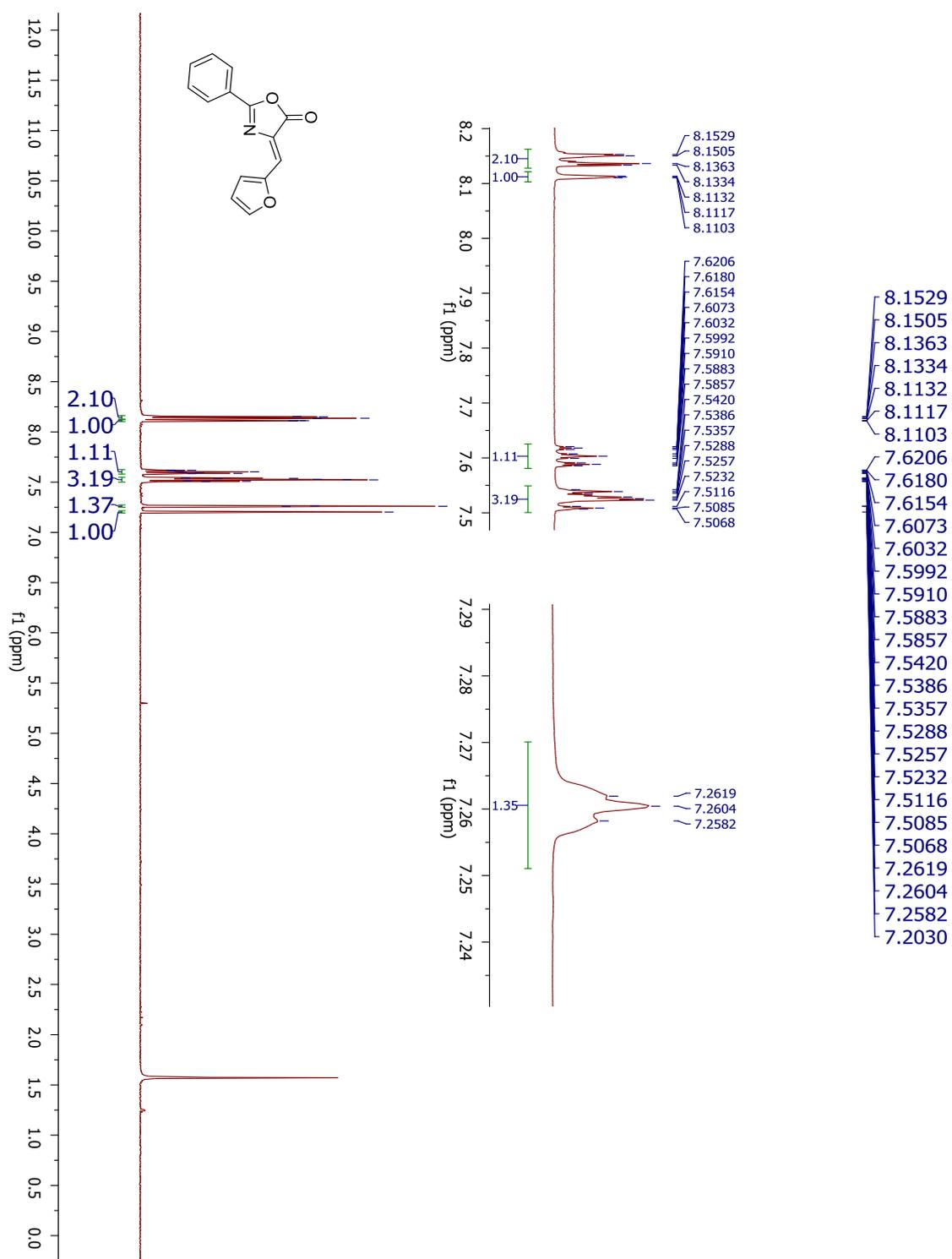
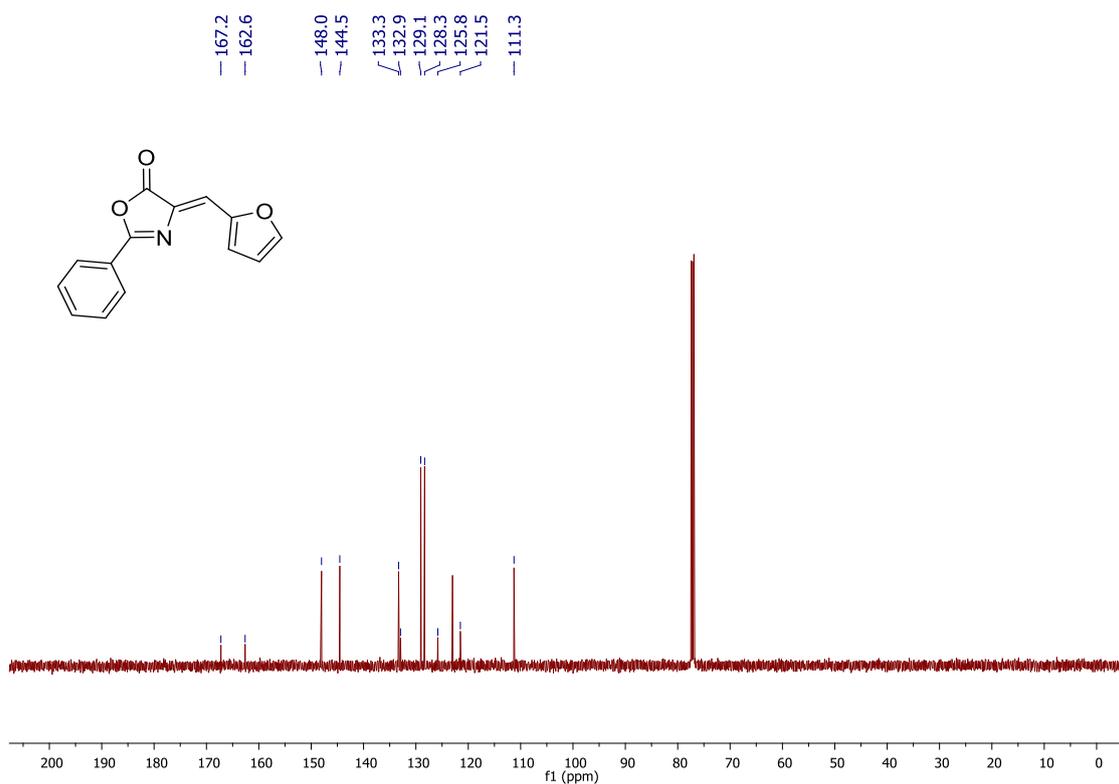


Figura 61 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1f**



**Figura 62** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **1f**



**Figura 63** Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto **1f**

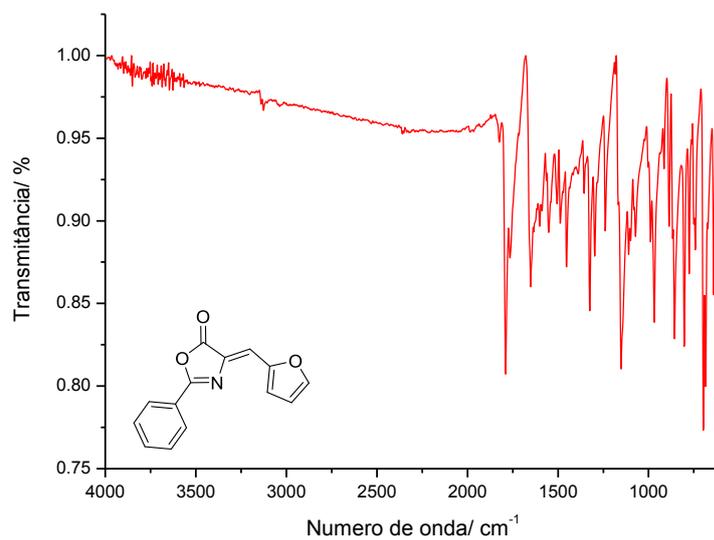
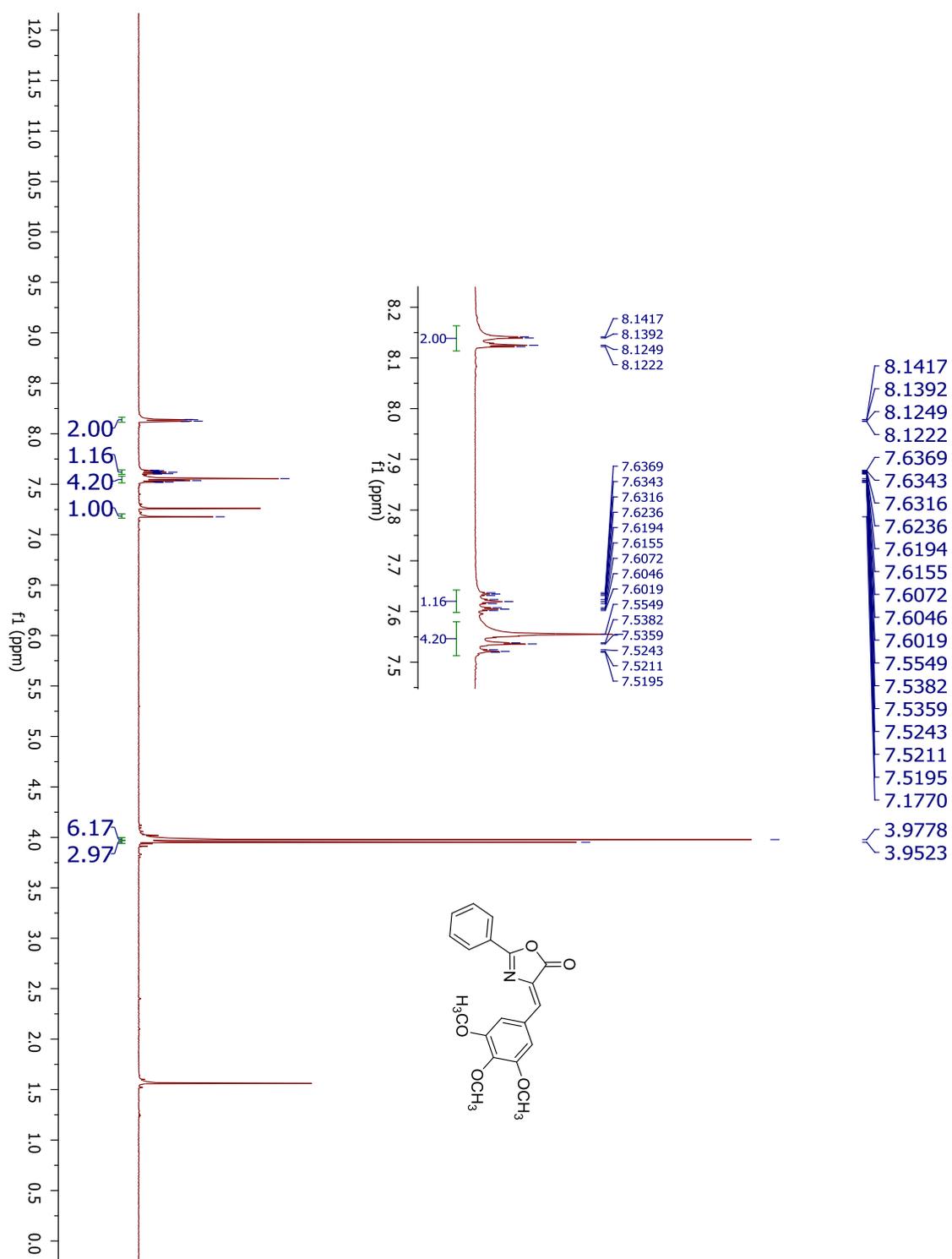
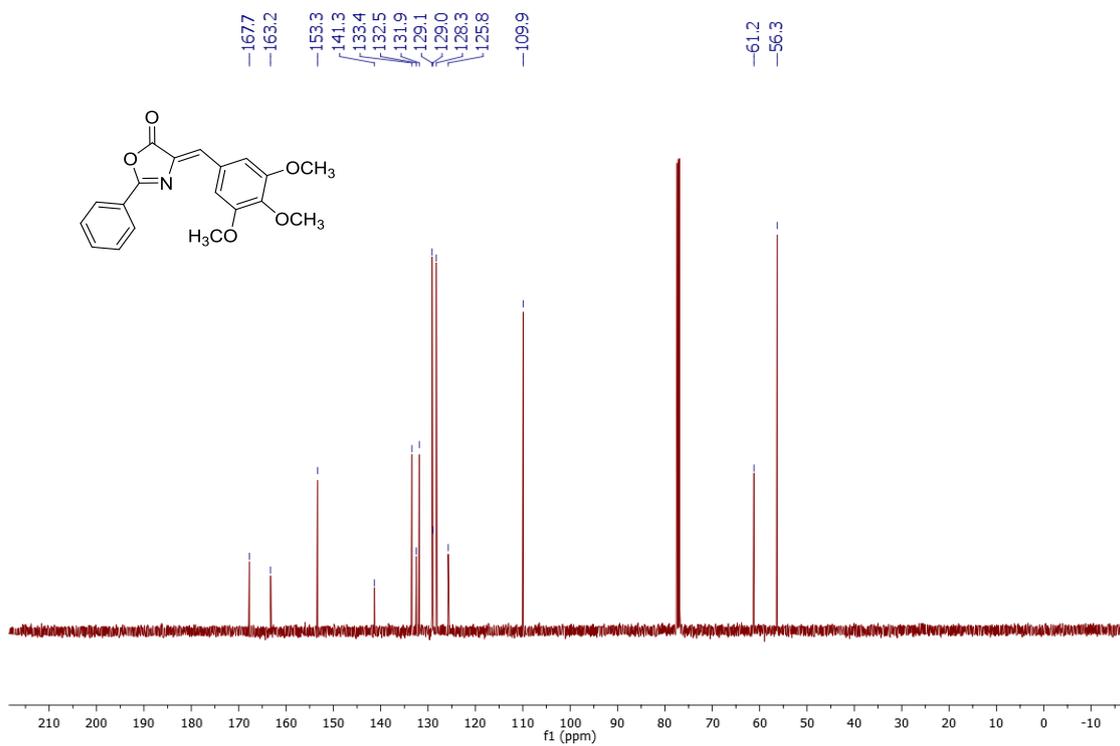


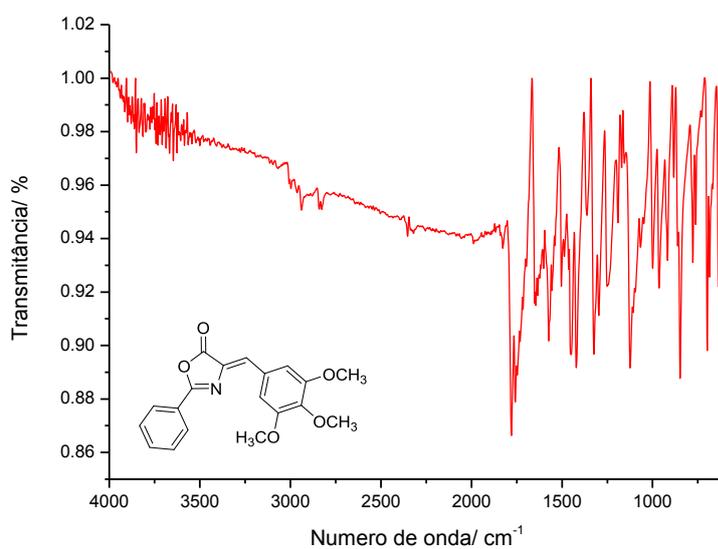
Figura 64 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **1g**



**Figura 65** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **1g**

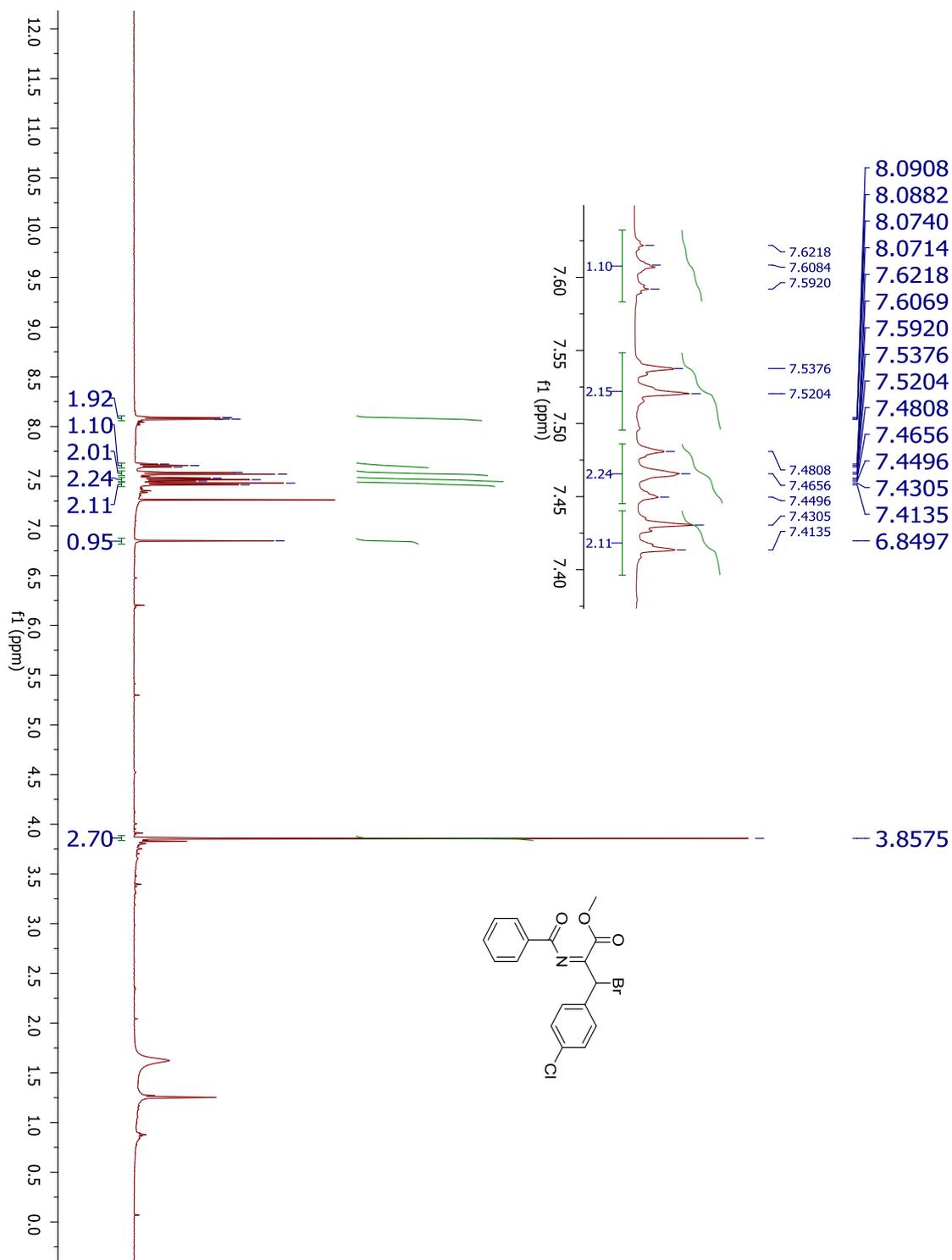


**Figura 66** Espectro de infravermelho (ZnSe) do composto **1g**

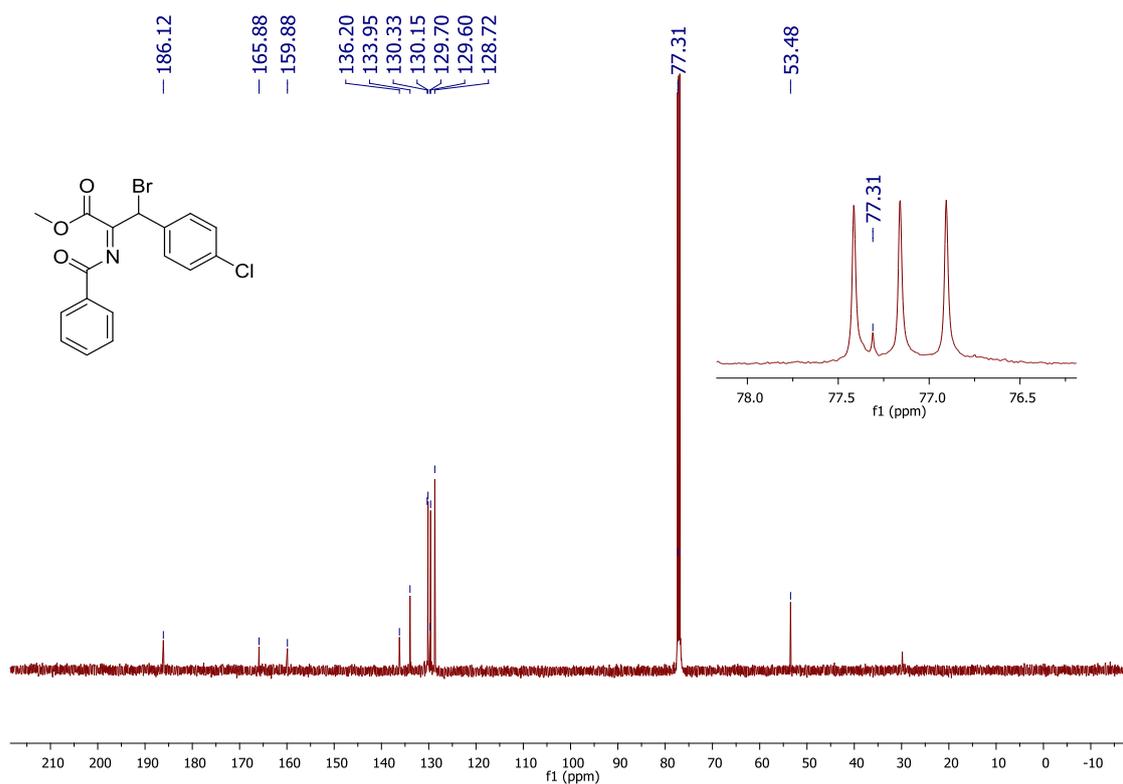


SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E DE  $^{13}\text{C}$  E IV DA IMINA HALOGENADA E DA IMINA REDUZIDA

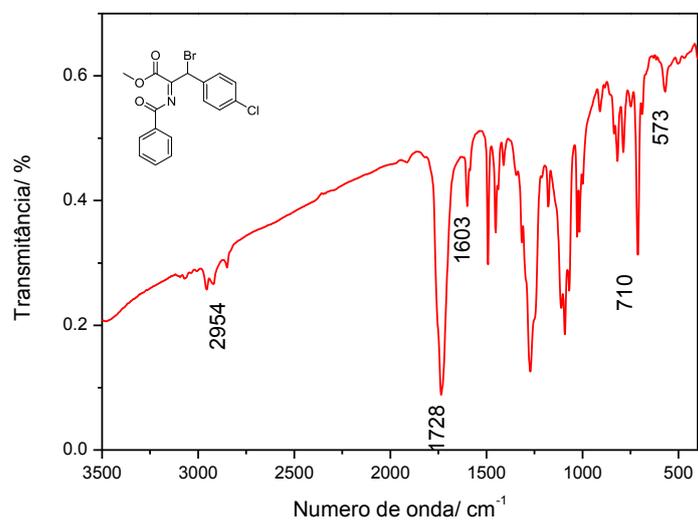
**Figura 67** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2a**



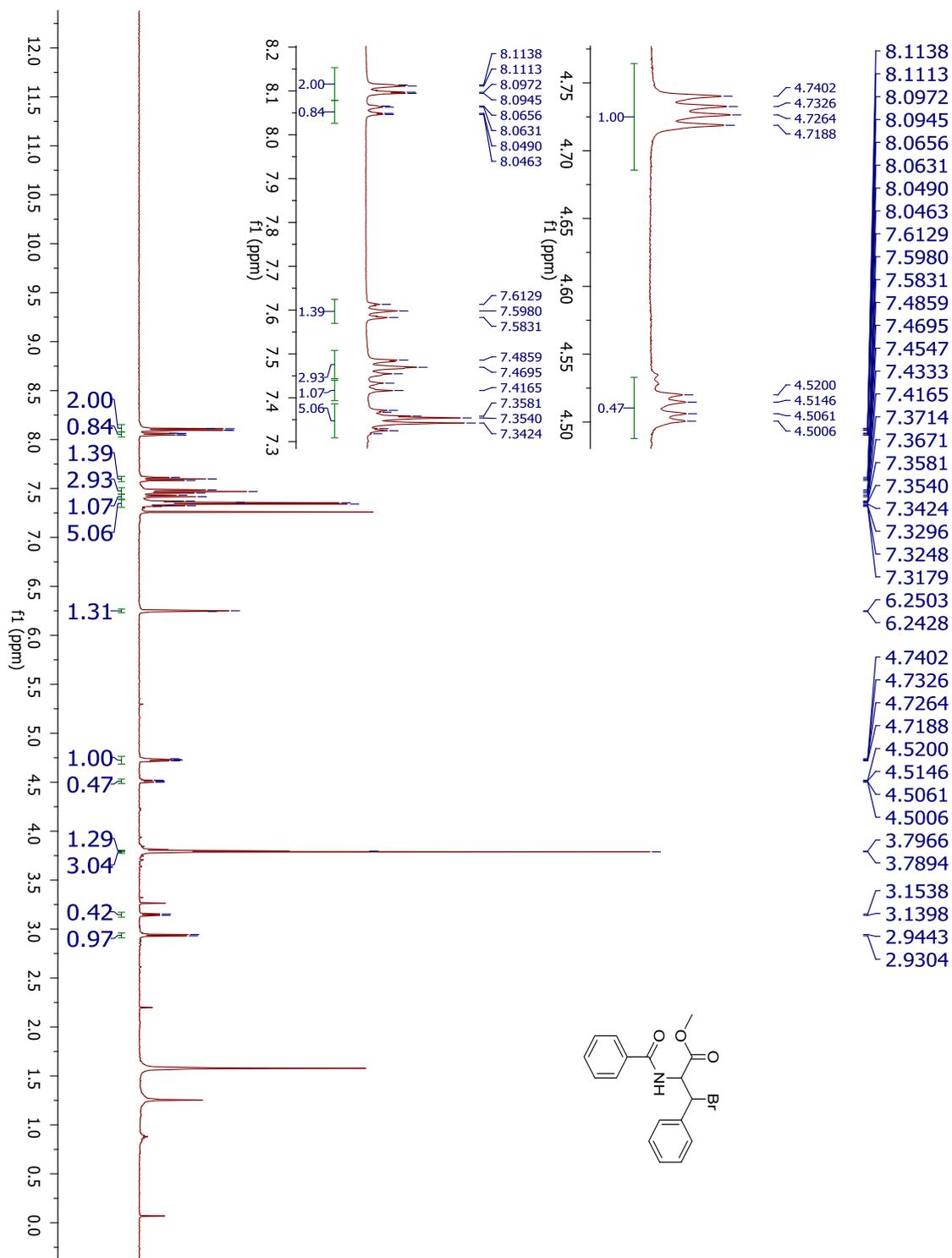
**Figura 68** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2a**



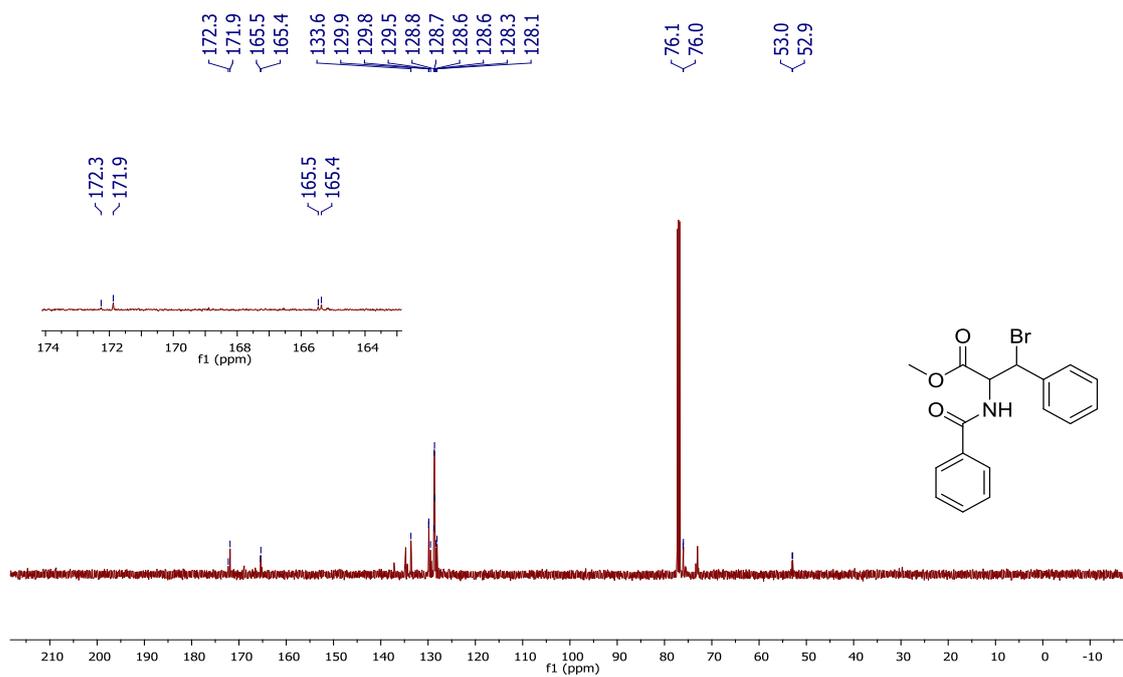
**Figura 69** Espectro no infravermelho do composto **2a**



**Figura 70** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**



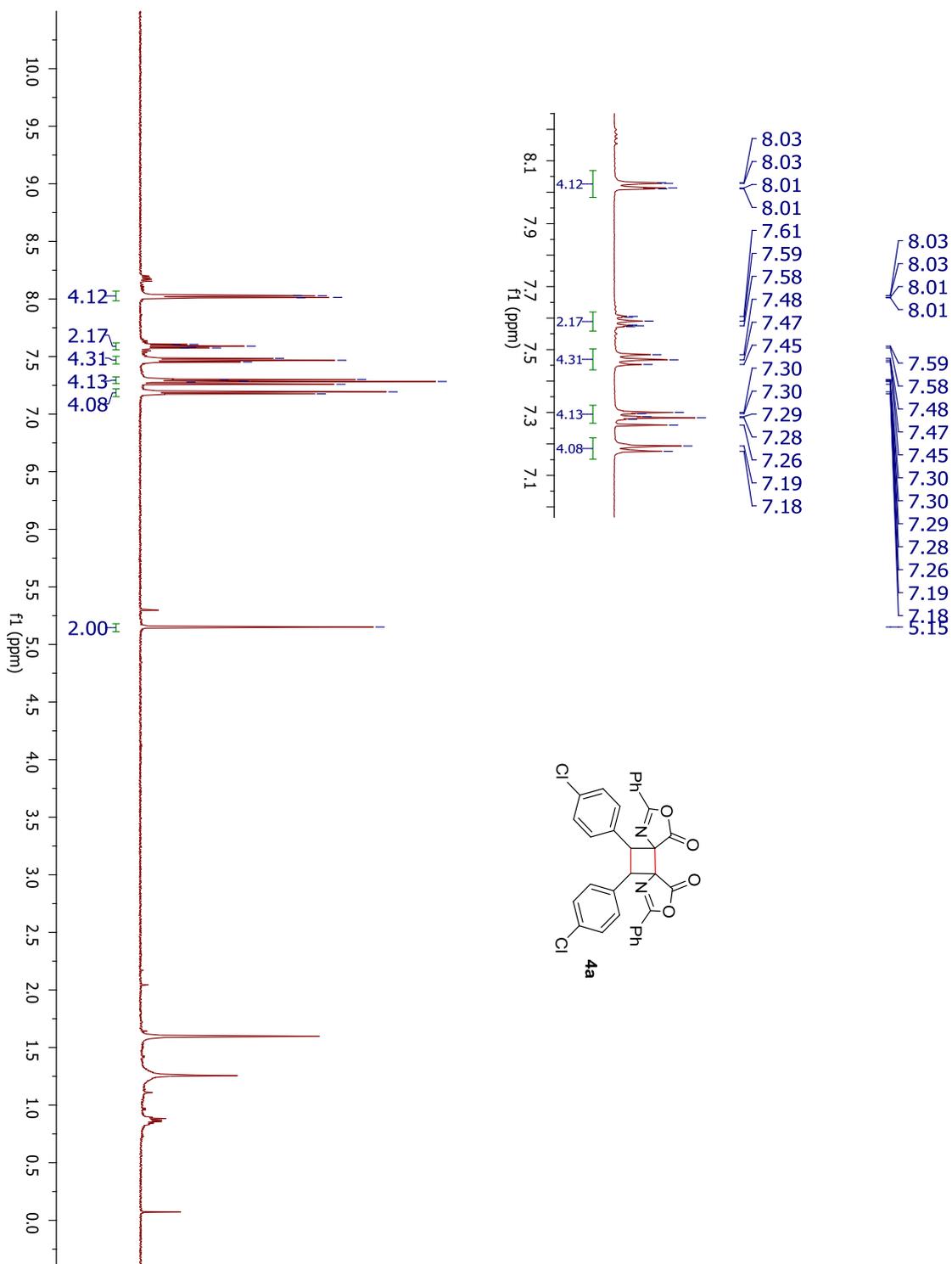
**Figura 71** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3c**



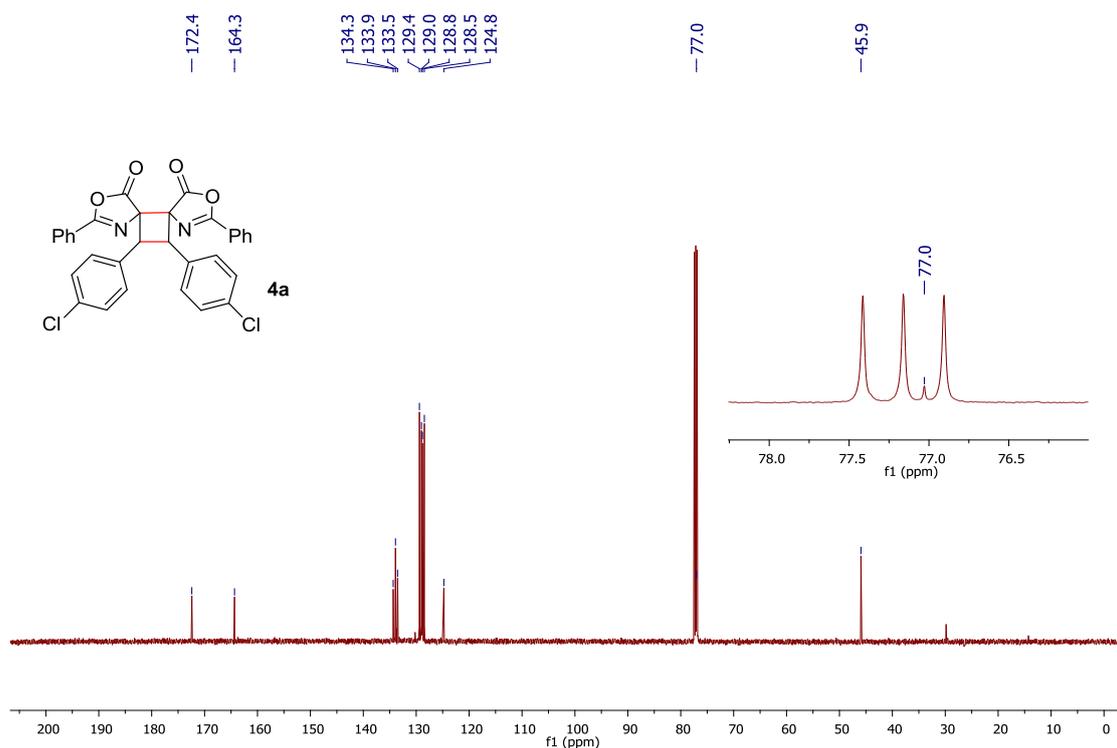
## APÊNDICE B

### SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E DE $^{13}\text{C}$ E IV DOS PRODUTOS DE CICLOADIÇÃO

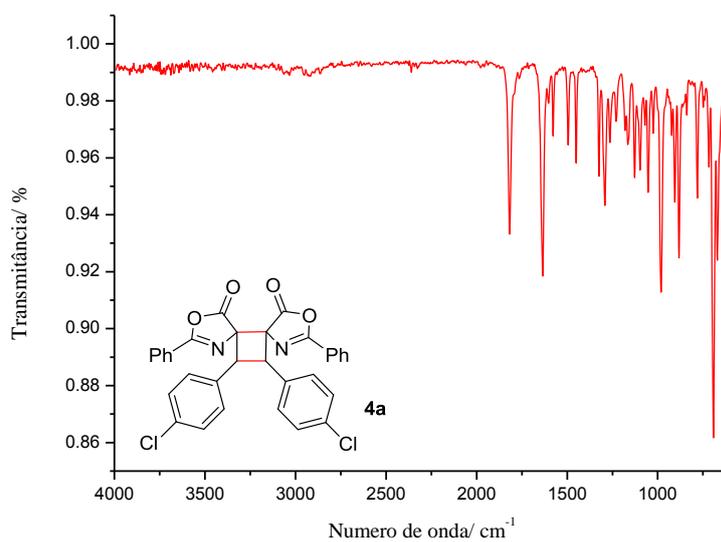
**Figura 72** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **4a**



**Figura 73** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **4a**

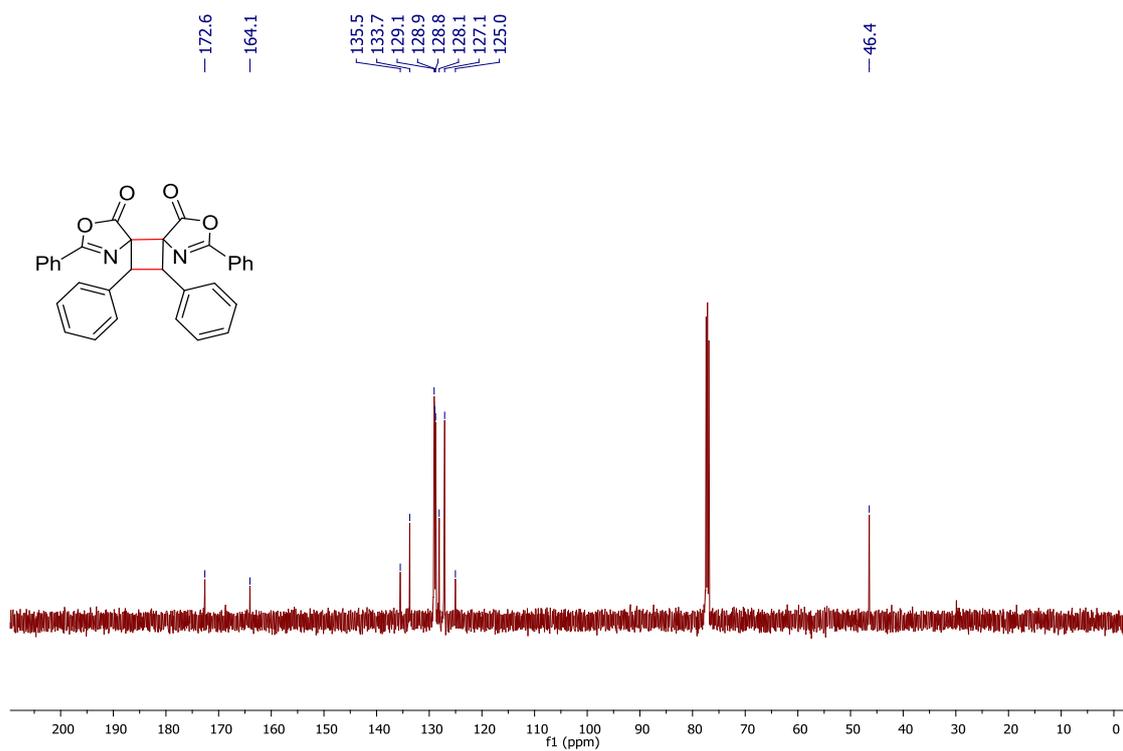


**Figura 74** Espectro no infravermelho do composto **4a**

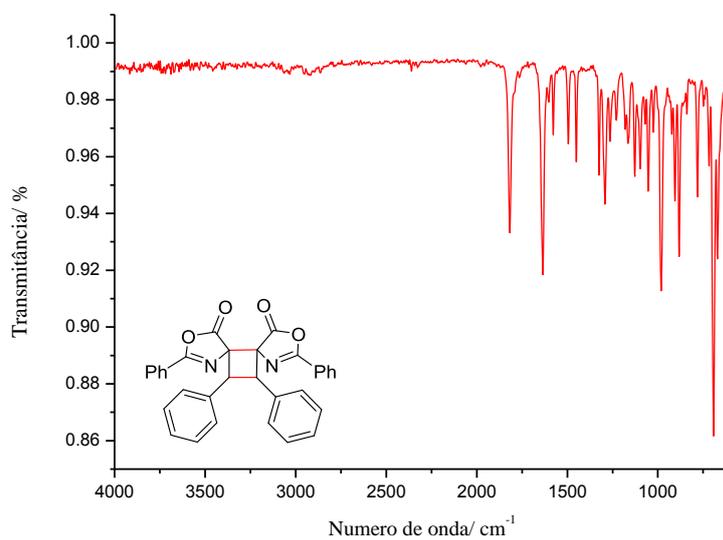




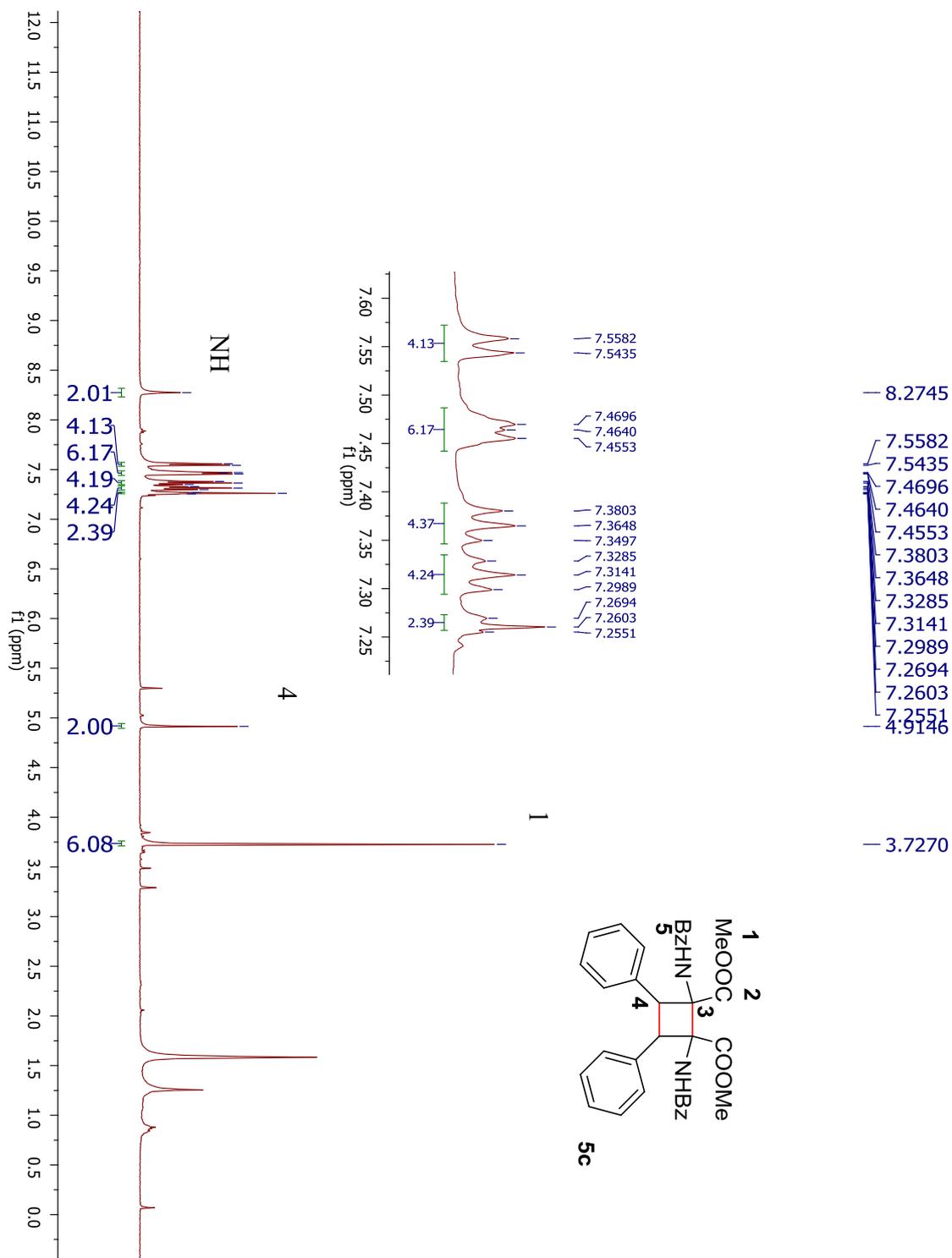
**Figura 76** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **4c**



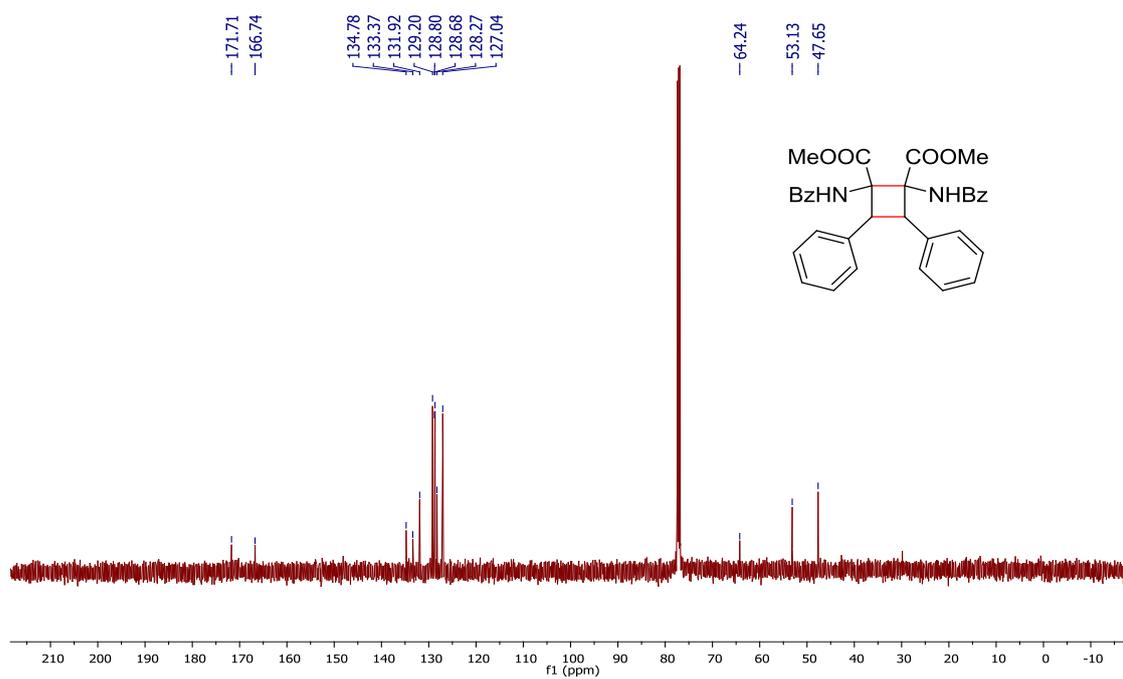
**Figura 77** Espectro no infravermelho do composto **4c**



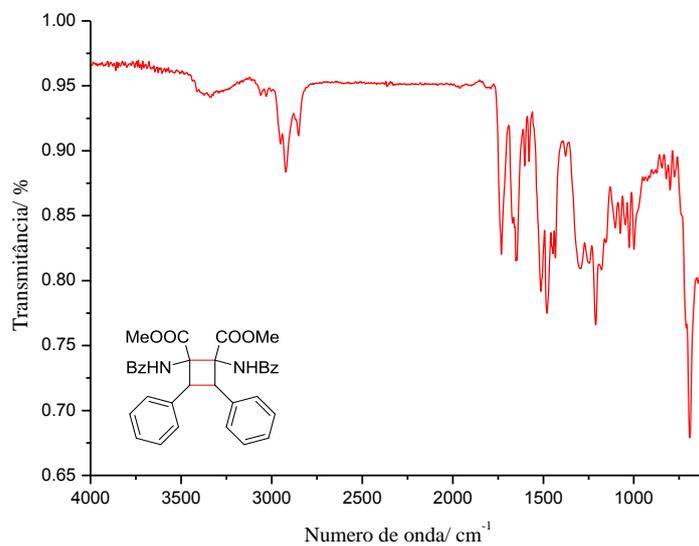
**Figura 78** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **5c**



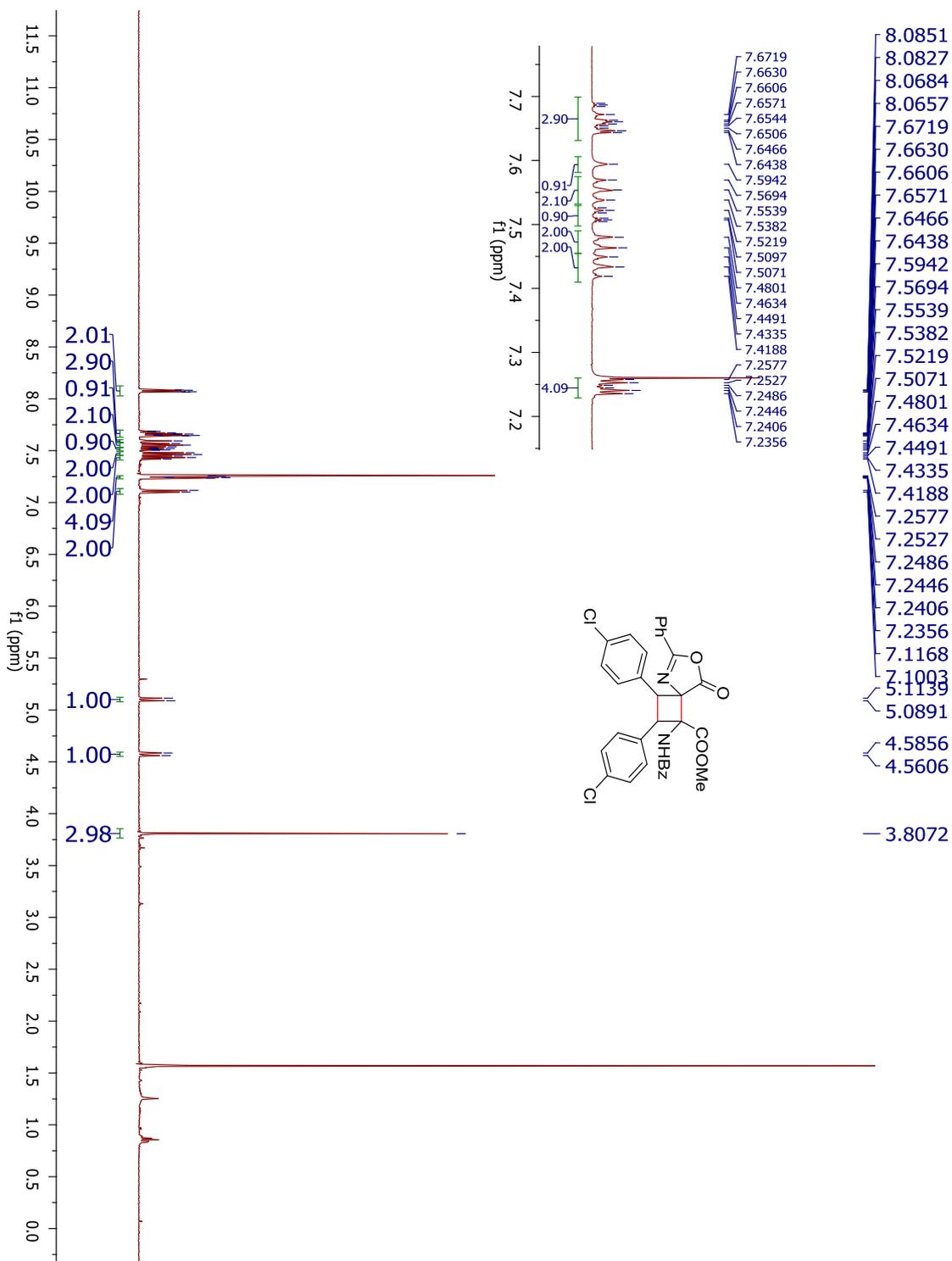
**Figura 79** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **5c**



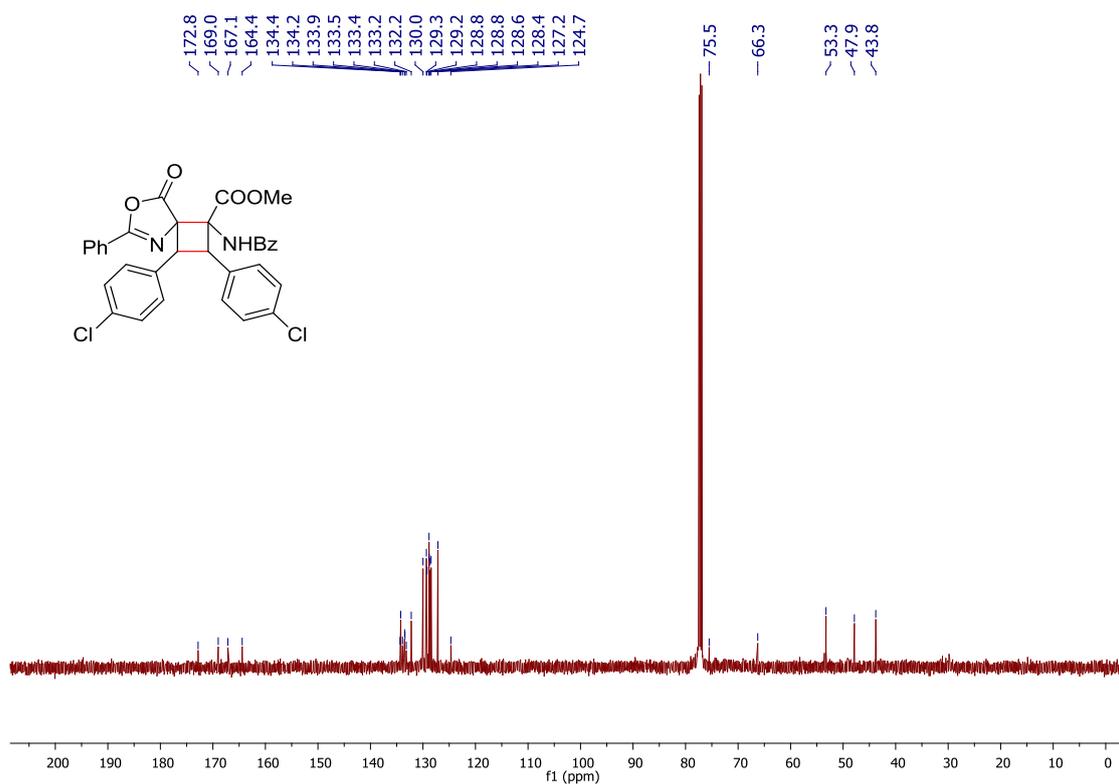
**Figura 80** Espectro no infravermelho do composto **5c**



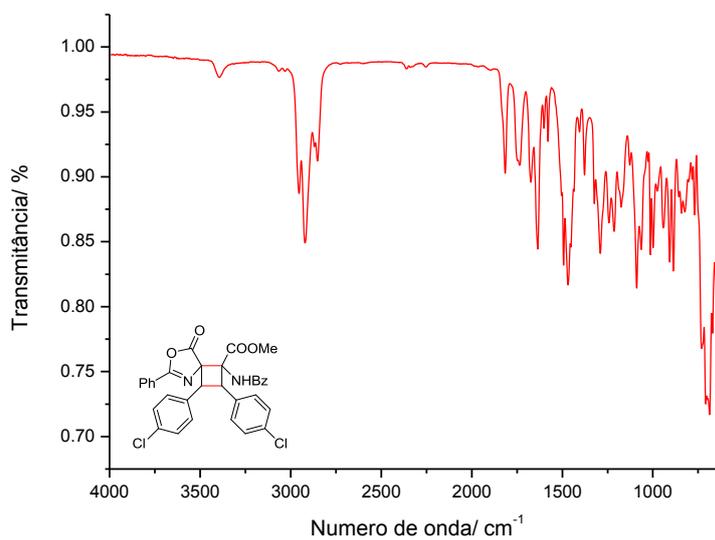
**Figura 81** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6a**



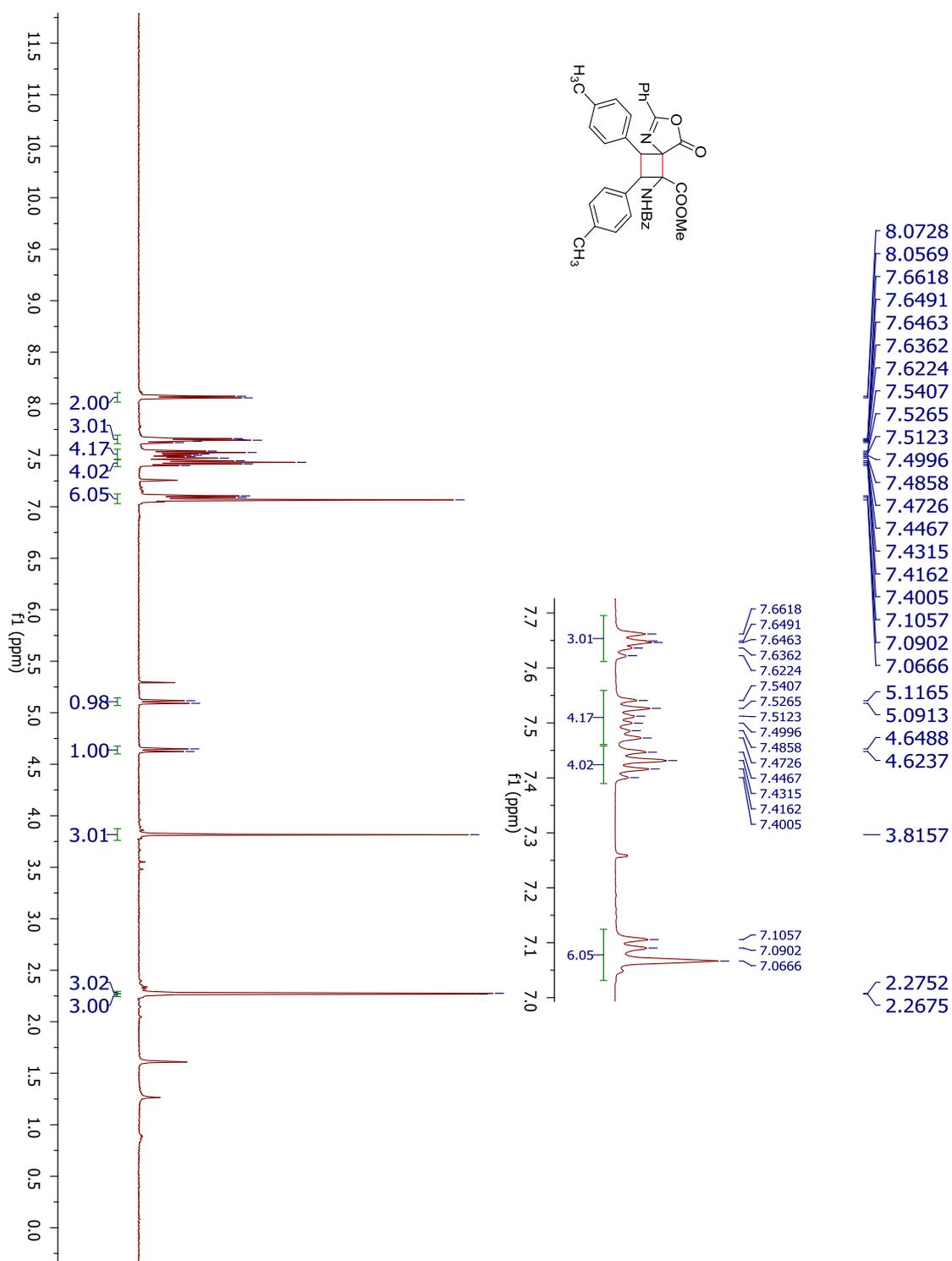
**Figura 82** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **6a**



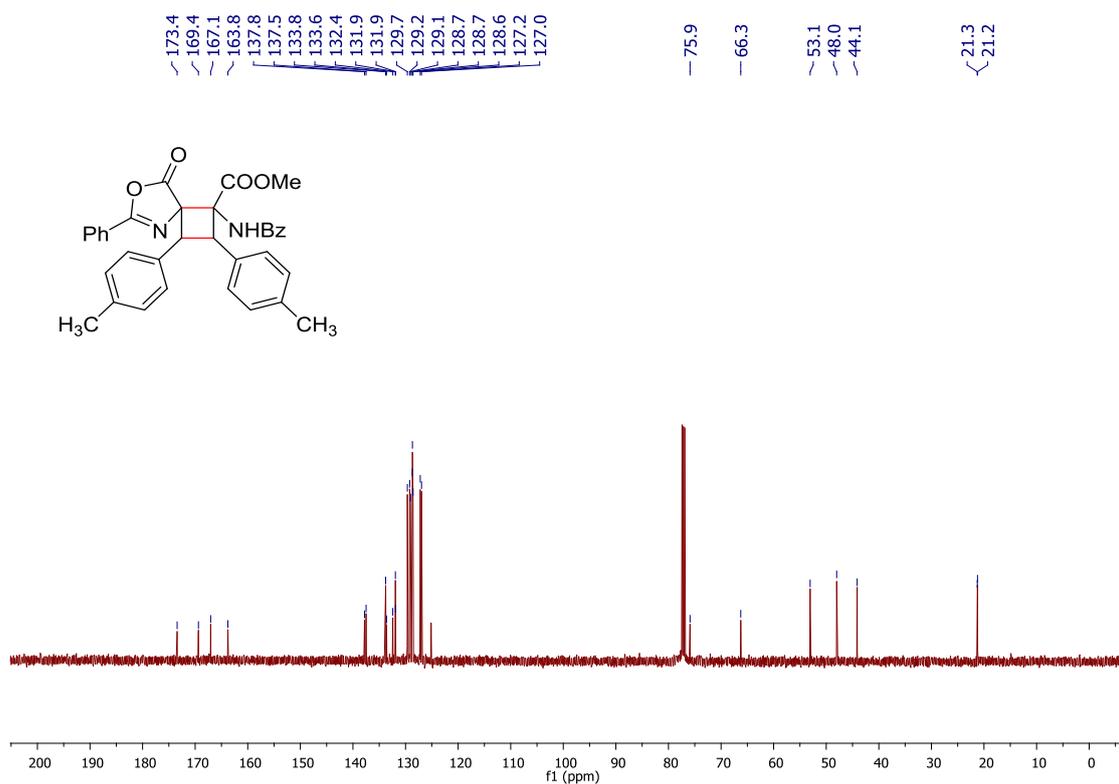
**Figura 83** Espectro no infravermelho do composto **6a**



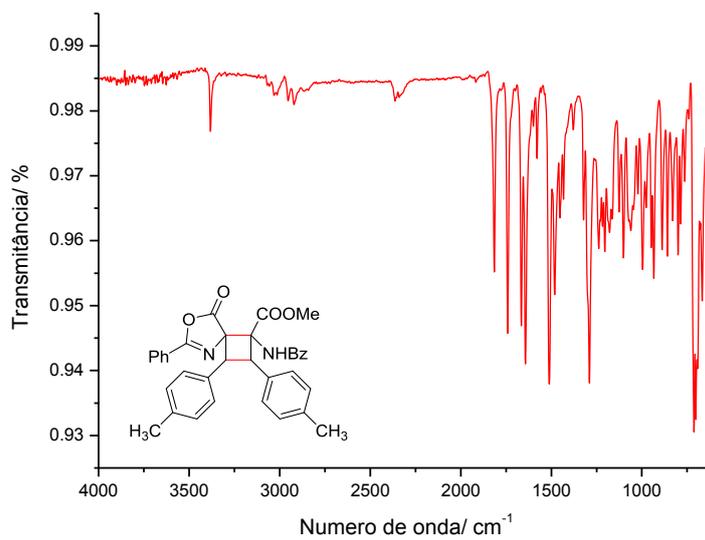
**Figura 84** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6b**



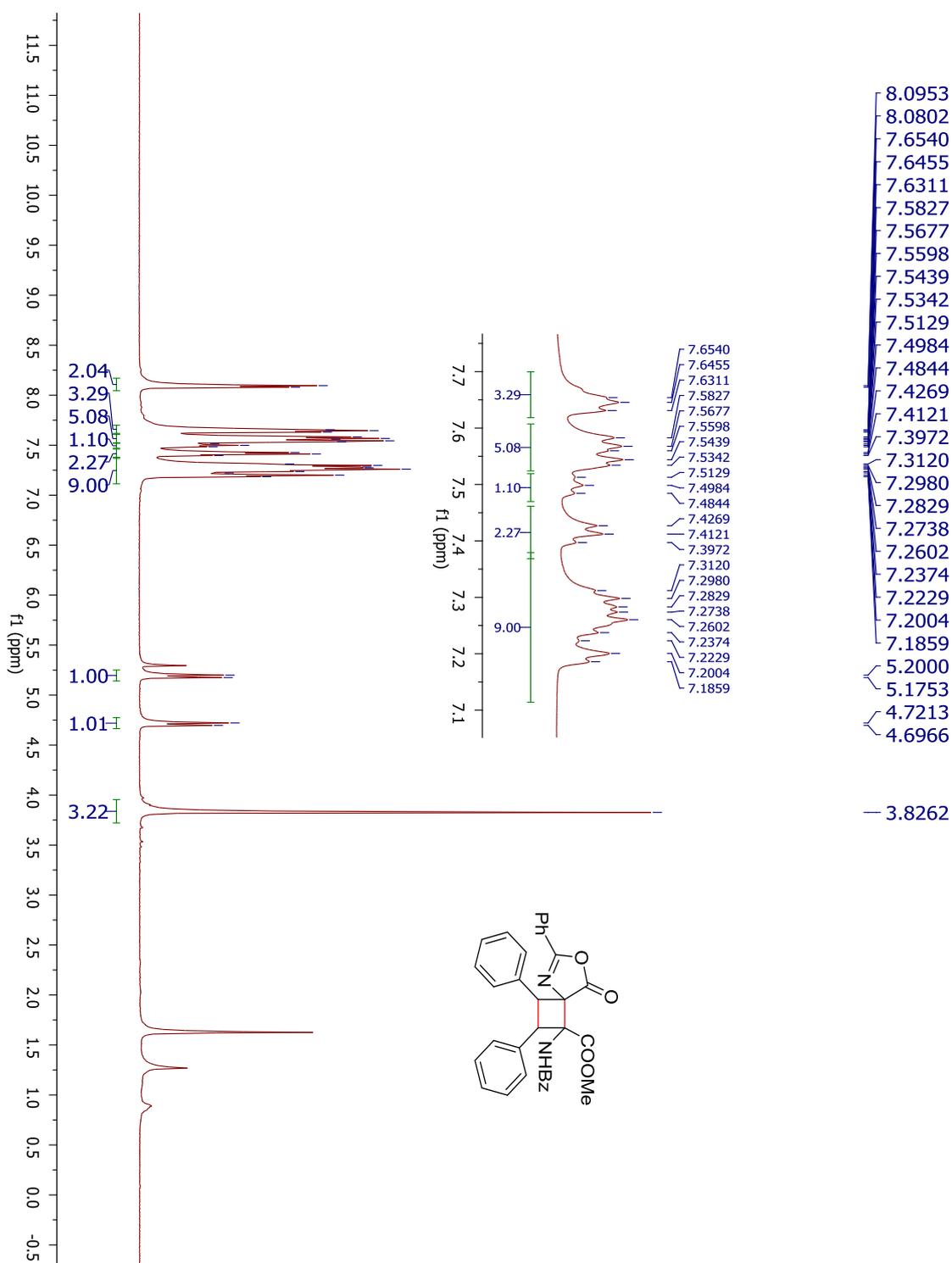
**Figura 85** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **6b**



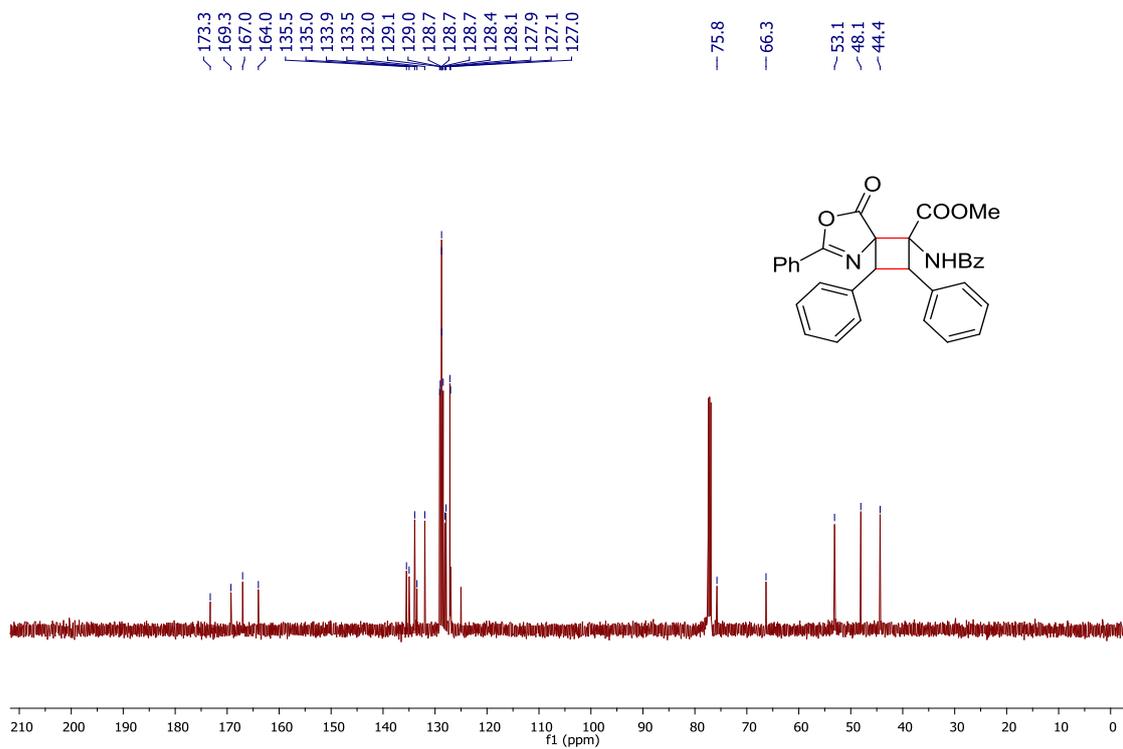
**Figura 86** Espectro no infravermelho do composto **6b**



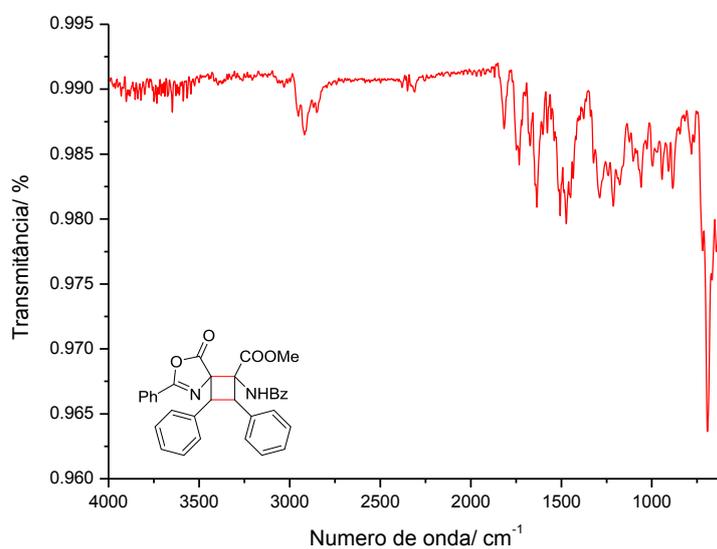
**Figura 87** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6c**



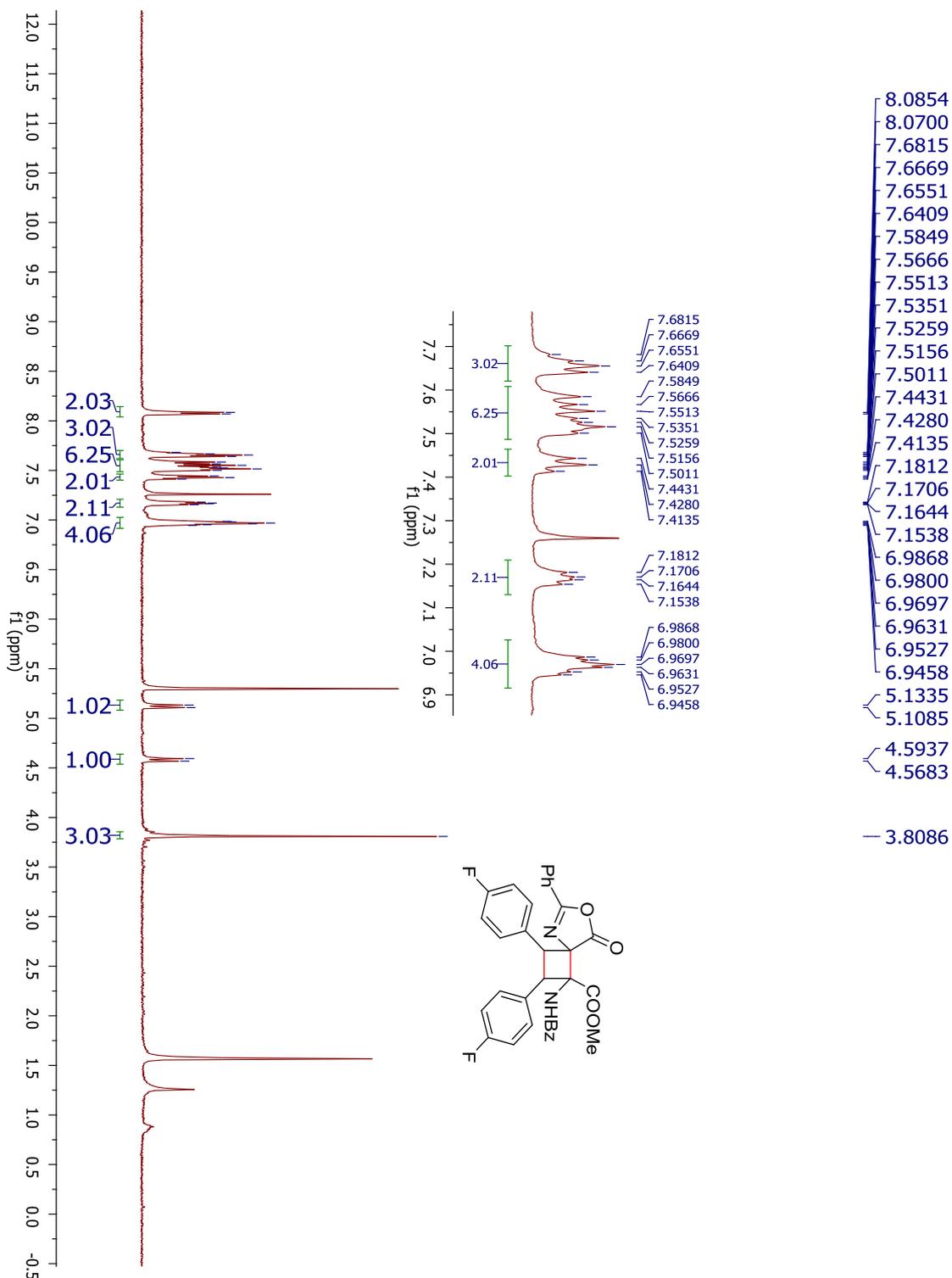
**Figura 88** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **6c**



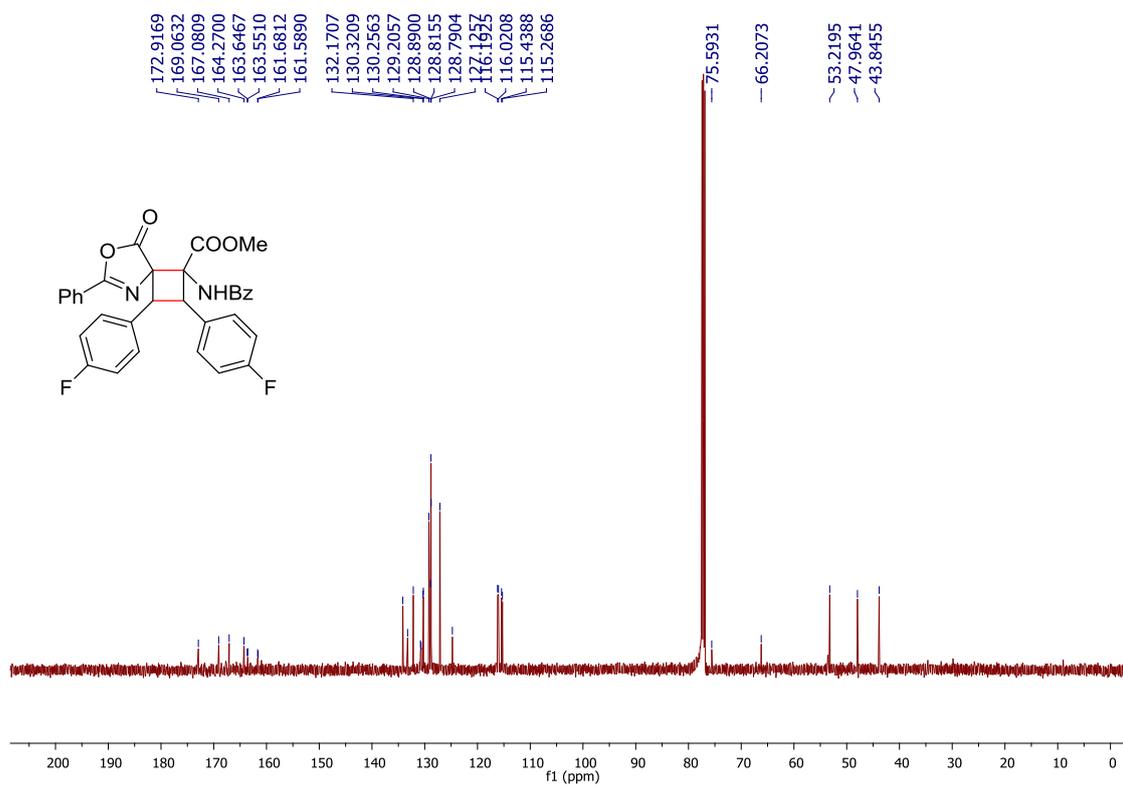
**Figura 89** Espectro no infravermelho do composto **6c**



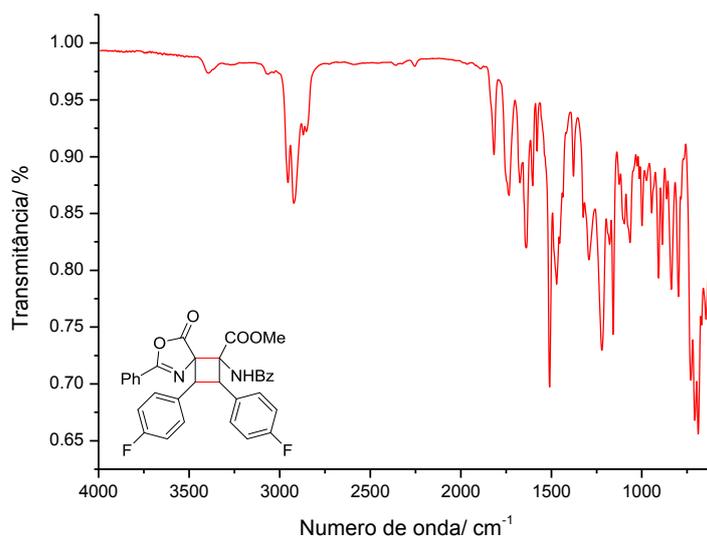
**Figura 90** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6e**



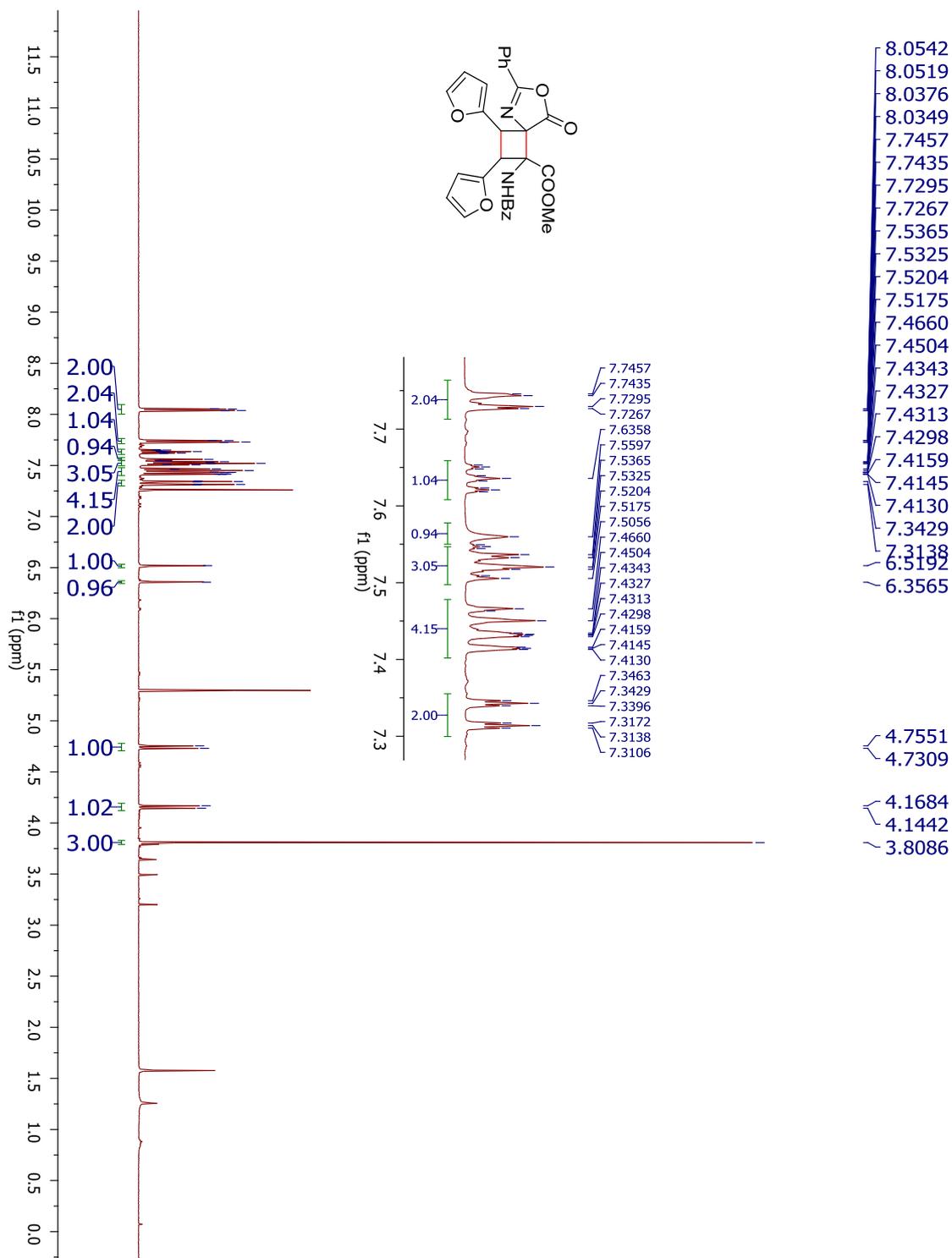
**Figura 91** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **6e**



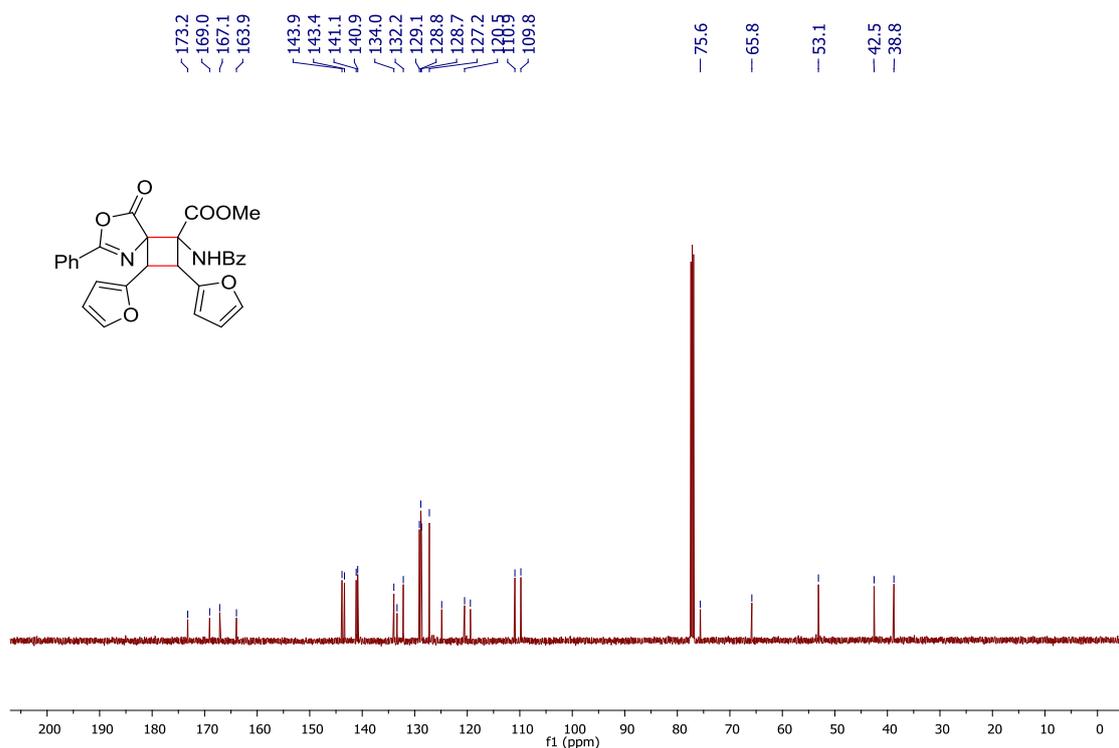
**Figura 92** Espectro no infravermelho do composto **6e**



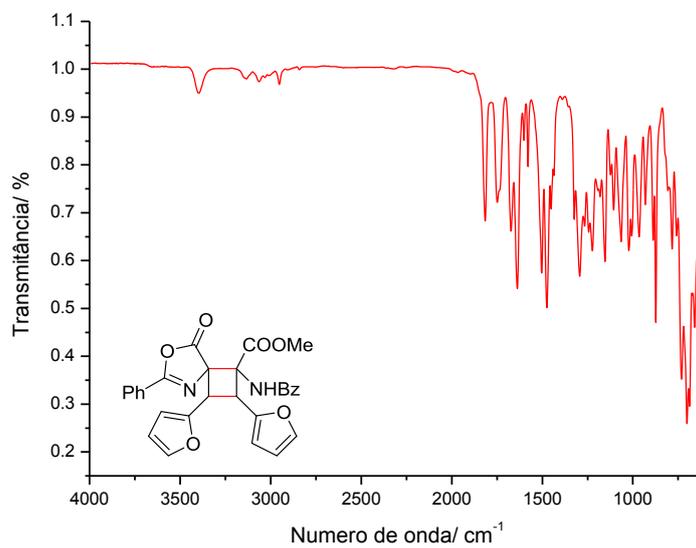
**Figura 93** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6f**



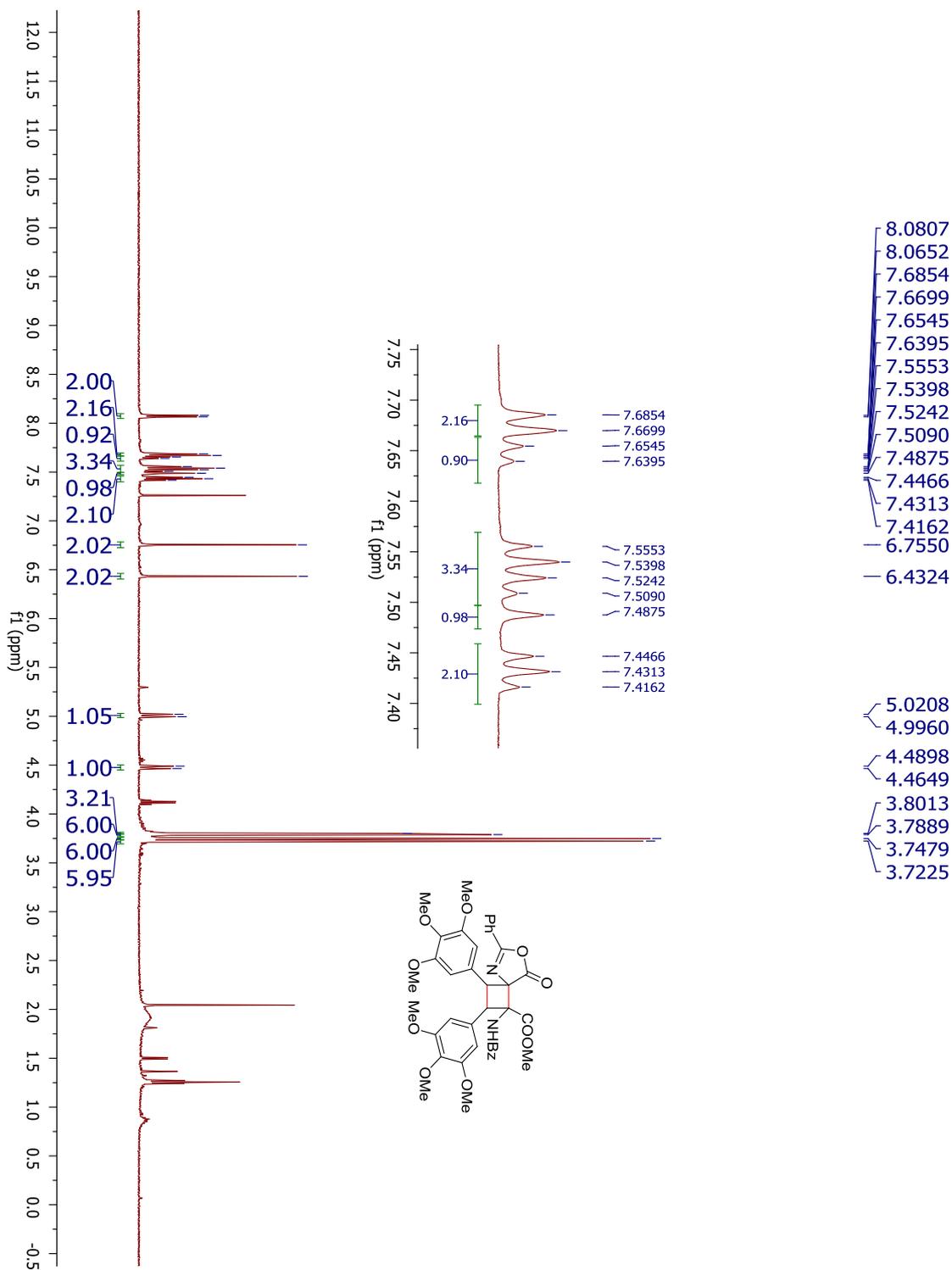
**Figura 94** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **6f**



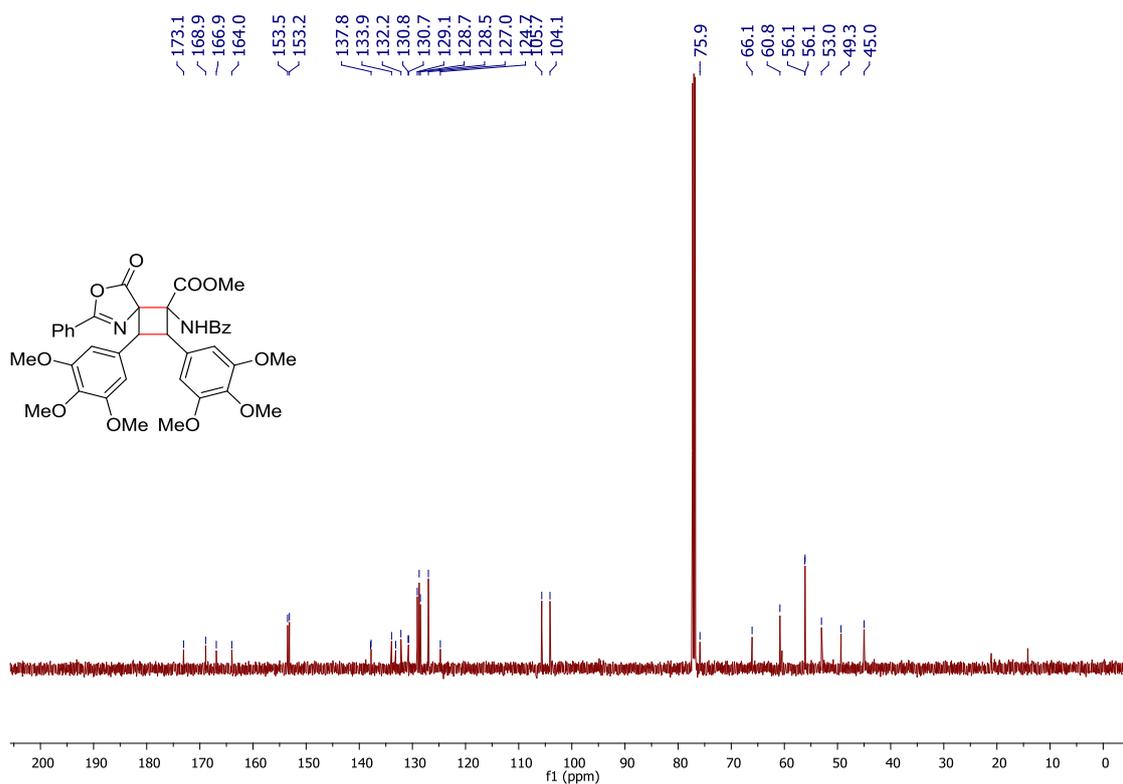
**Figura 95** Espectro no infravermelho do composto **6f**



**Figura 96** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto **6g**



**Figura 97** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto **6g**



**Figura 98** Espectro no infravermelho do composto **6g**

