

**UNIVERSIDADE DE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA**

ÉRICA CRISTINA DA SILVA

**SÍNTESE DE COMPOSTOS AZA-DIELS ALDER
UTILIZANDO COMO CATALISADOR O
BIS-*L*-PROLINATO DE ZINCO (II)**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA

**DOURADOS/MS
FEVEREIRO/2013**

ÉRICA CRISTINA DA SILVA

**SÍNTESE DE COMPOSTOS AZA-DIELS ALDER
UTILIZANDO COMO CATALISADOR O
BIS-*L*-PROLINATO DE ZINCO (II)**

ORIENTADOR: Dr. NELSON LUIS DE CAMPOS DOMINGUES

**Dissertação de mestrado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em Química,
como um dos requisitos necessários para a
obtenção do título de mestre em Química.**

DOURADOS/MS

DEDICATÓRIA

A JESUS CRISTO meu salvador,
que sempre me ajudou e me amou.
Obrigada por esta conquista Pai.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Deus meu criador que me fez chegar até aqui, obrigada Senhor por tudo o que fez e faz por mim, sem ti eu não sou nada, eu te amo Pai.

Agradeço aos meus pais Fátima e Terêncio, por tudo o que eles fizeram e fazem por mim desde a graduação. Obrigada mãe por sempre fazer aquela marmita ou “quentinha” (como diz meu pai) caprichada, por todo amor e carinho que a senhora me dá, pelas suas orações e conselhos: “Não estuda muito, senão você vai ficar doida!” Obrigada pai por me amar, me cuidar e proteger, pelo todos os seus incentivos financeiros, já que a princípio do mestrado eu não tinha bolsa e o senhor nunca me deixou desistir do que era meu sonho. Quero ser sempre motivo de orgulho de vocês dois, eu amo vocês profundamente.

Agradeço também ao meu mais que orientador, meu amigo (sei que posso o chamar assim) Nelson. Professor, obrigada por ter me orientado desde a graduação, eu tenho orgulho em dizer que eu tive o melhor orientador da UFGD e de ter acompanhado a construção da FACET e do LMH. Obrigada “papis” por ter sido meu psicólogo nas inúmeras vezes que chorei, pensando que nada ia dar certo, e você com sua confiança e experiência dizendo: “Érica vai dar tudo certo, não se preocupe!” (era nessa última parte da frase que eu mais chorava), era tão difícil acreditar nisso. Tenho tanto orgulho de você professor, por conseguir desenvolver suas pesquisas sem ter todos os materiais e aparelhos necessários, pela sua inteligência sobrenatural (um dia você me dirá como você sabe tudo sobre história, geografia, matemática, português, biologia, física e principalmente química?). Obrigada por tudo que me ensinou nestes anos, sou muito agradecida a Deus por tê-lo colocado no meu caminho. E mais uma vez pra aumentar o seu ego: “Sim você é demais!”.

Agradeço a minha “mamis postiça”, Dani, obrigada por tudo que fez por mim todos estes anos. Obrigada pelas traduções, por emprestar o professor Nelson tantas vezes a noite para o LMH. Obrigada pelos ensinamentos, carinho e amizade. Agora entendo porque o professor Nelson é um grande Homem, pois ele tem ao seu lado uma grande Mulher. Que Deus abençoe você e sua família.

Agradeço todos os meus amigos do LMH, todos tem um espaço em meu coração, torço pela vitória de vocês e espero que nunca desistam de seus sonhos. Obrigada minhas primas queridas: Persiely (Persy jackson), Silvia Maria, Larisse (Boto), Dayana (Day), Adalberto (Betinho), Elias (Eliiiiiiiiiias), em especial Keila

(Trankeila) e o Rafael, pelas aventuras vividas em Joinville em 23 horas dentro de um ônibus desbravando os rincões do Mato Grosso do Sul. Tenho imenso carinho por vocês. Agradeço a minha mais do que prima, minha amiga Mirian, obrigada pelas ajudas no IR (acho que nunca nos esqueceremos das 200 amostras no escuro), obrigada pelos sorvetes no Chiquinho, pelos dog king e por sua amizade sincera, eu tenho orgulho em dizer que tenho uma amiga oriental. Agradeço especialmente minhas maninhas do laboratório: Mariana obrigada pelo carinho, amizade e risadas mana. Aline você é uma irmã muito especial, começamos juntas no LMH repartindo uma pisseta, um balão do rotaevaporador e lutando por barras magnéticas (peixinhos), obrigada por tudo. Paula minha irmã Barbie, obrigada pelo seu carinho, pelas maquiagens, por me emprestar seus tubos para eu fazer coluna, pelas caronas por tudo que você me auxiliou. Elvis, obrigada pelo cafezinho de sempre, pelo carinho e amizade. Rodrigo (grilo) e Danilo (Bauru) pelo companheirismo do laboratório e pelas risadas. Cristiane (Cris) obrigada pela ajuda irmã, pelo carinho e caronas. Lígia obrigada mana pela disponibilidade de sempre, por me ajudar, pelo carinho e amizade. Felipe (Pinduquinha) e Bianca (Ruivinha) meus irmãos mais novos, obrigada pela amizade, pelas risadas e apelido (Trankeira) vocês são minhas trankeiras eternas. Agradeço a minha maninha preferida Ana Claudia, mana você é muito especial na minha vida uma benção de Deus, obrigada por ter me ajudado tanto, pelas coreografias do nosso eterno Michael Jackson, pelos cinemas, por todo seu carinho e amizade, não tenho palavras para descrever o quanto sou agradecida a você, muito obrigada.

Agradeço todos os professores de Química, que me tornaram uma profissional desde a graduação até o mestrado, em especial ao professor Andrelson por dividir seus conhecimentos, pela amizade, pelas risadas, por tudo que me auxiliou muito obrigada professor.

E por fim agradeço a uma pessoa especial na minha vida meu amor, meu xuxu, meu lindo Antonio, obrigada por me amar, pelo carinho, pela paciência, por ter sonhado este mestrado comigo, por ter me ajudado nas formatações da dissertação (você sabe que eu odeio esta parte!), por me aturar nos momentos que estou a pessoa mais chata do mundo, por me consolar e me dar conselhos todas as vezes que eu chorei, pela força e segurança para eu continuar e para ir ao doutorado. Eu amo você.

Obrigada a todos que contribuíram para o meu crescimento profissional, eu vivi a melhor fase da minha vida com vocês e dedico a minha vitória a todos.

LISTA DE ABREVIATURAS

THF = Tetrahidrofurano

DMSO = Dimetilsulfóxido

CH₂Cl₂ = Diclorometano

e.e. = excesso enantiomérico

GC/MS = Cromatografia Gasosa Acoplada ao detector de Massas

IR = Infravermelho

RMN ¹³C = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

J = Constante de Acoplamento

Hz = Hertz

MHz = Mega Hertz

KBr = Brometo de potássio

CDCl₃ = Clorofórmio deuterado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese dos adutos aza-Diels Alder utilizando agitação magnética†. -----	33
Tabela 2. Estudo da influência do solvente sob a reação aza-Diels Alder†. -----	34
Tabela 3. Síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom†.-----	35
Tabela 4. Estudo da influência do solvente na síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom†. -----	37
Tabela 5. Estudo da influência dos aldeídos e do tempo reacional na síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom. † -----	39
Tabela 6. Estudo da influência dos aldeídos e do tempo reacional na síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom.† -----	41
Tabela 7. Estudo da influência do catalisador e do tempo reacional na síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom. †-----	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do catalisador bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II).-----	4
Figura 2. Variação da quantidade de catalisador <i>versus</i> o rendimento reacional. -----	32
Figura 3. Intermediário: aduto de Mannich. -----	41
Figura 4. Estrutura do catalisador bis-glicinato de zinco (II).-----	44
Figura 5. Espectro de infravermelho referente ao composto bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II).-----	51
Figura 6. Espectro de RMN ¹³ C referente ao composto bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II). -	52
Figura 7. Espectro de infravermelho referente ao composto bis-glicinato de zinco (II). -----	53
Figura 8. Espectro de RMN ¹³ C referente ao composto bis-glicinato de zinco (II). ----	54
Figura 9. Espectro de infravermelho referente ao composto 6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona. -----	55
Figura 10. Espectro de infravermelho referente ao composto 6-(4-clorofenil)-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona.-----	56
Figura 11. Espectro de infravermelho referente ao composto 6-(4-metoxifenil)-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona.-----	57
Figura 12. Espectro de infravermelho referente ao composto 6- <i>p</i> -tolil-6-aza-biciclo [2,2,2]octan-3-ona. -----	58
Figura 13. Espectro de infravermelho referente ao composto 5,6-difenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-((<i>I</i> -fenilamino)benzil)- 2-ciclohexenona (aduto de Mannich).-----	59
Figura 14. Espectro de massas referente ao composto 6-((<i>N</i> -fenilamino)benzil)-2-ciclohexenona (aduto de Mannich).-----	60
Figura 15. Espectro de massas referente ao composto 5,6-difenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder).-----	61
Figura 16. Espectro de infravermelho referente ao composto 5-(4-(dimetilamino) fenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-(1-(<i>N</i> -fenilamino)-(4-dimetilaminofenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich). -----	62
Figura 17. Espectro de massas referente ao composto 6-(1-(<i>N</i> -fenilamino)-(4-dimetilaminofenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich). -----	63
Figura 18. Espectro de massas referente ao composto 5-(4-(dimetilamino) fenil)-6-fenil-6-aza biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder). -----	64

- Figura 19.** Espectro de infravermelho referente ao composto 5-(4-metoxifenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-metóxifenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).-----65
- Figura 20.** Espectro de massas referente ao composto 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-metóxifenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).-----66
- Figura 21.** Espectro de massas referente ao composto 5-(4-metóxifenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder). -----67
- Figura 22.** Espectro de infravermelho referente ao composto 5-(4-fluorfenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-fluorfenil)metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich). -----68
- Figura 23.** Espectro de massas referente ao composto 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-fluorfenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich). -----69
- Figura 24.** Espectro de massas referente ao composto 5-(4-fluorfenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder). -----70
- Figura 25.** Espectro de infravermelho referente ao composto 5-(4-nitrofenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-nitrofenil)metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich). -----71
- Figura 26.** Espectro de massas referente ao composto 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-nitrofenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich). -----72
- Figura 27.** Espectro de massas referente ao composto 5-(4-nitrofenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder). -----73

RESUMO

A literatura relata inúmeras pesquisas dedicadas ao desenvolvimento de rotas sintéticas úteis para a produção de compostos que contenham o átomo de nitrogênio devido ao importante interesse farmacológico que tais produtos desempenham. Uma das metodologias utilizadas na produção de compostos que contenham ligações carbono-nitrogênio é a reação aza-Diels Alder. Tal reação é frequentemente processada na presença de um catalisador e nos últimos anos pesquisas que envolvem tal reação propõem a inserção de catalisadores heterogêneos no meio reacional proveniente da característica destes catalisadores no âmbito ambiental. Uma das classes de catalisadores mais utilizada é a de materiais híbridos. Estes podem ser desenvolvidos através da utilização de compostos orgânicos juntamente com inorgânicos. Um exemplar que vem se destacando pertencente a esta classe é o bis-*L*-prolinato de zinco (II). Este catalisador tem sido introduzido em diversas reações orgânicas proporcionando excelentes rendimentos. Decorrente deste fato objetivou-se a inserção deste nas reações aza-Diels Alder. Todas as reações foram executadas em temperatura ambiente utilizando duas condições reacionais, sendo a primeira com agitação magnética e a segunda com o uso do ultrassom. Primeiramente, foram realizados estudos sobre a quantidade ideal de catalisador a ser utilizada e o melhor solvente para tais sínteses, resultando na melhor quantidade de catalisador como sendo de 30% mol em dimetilsulfóxido (DMSO). Após estes estudos, executaram-se as reações aza-Diels Alder utilizando várias anilinas *para*-substituídas observando-se que os melhores rendimentos foram obtidos com a utilização da amina *p*-cloroanilina (80%) utilizando-se agitação magnética e para a *p*-anisidina (99%) quando se utilizou o ultrassom. Logo após as sínteses com várias aminas, foi realizado o estudo das reações aza-Diels Alder com diversos aldeídos *para*-substituídos. Para tais reações foram realizados estudos sobre o melhor solvente a ser utilizado, sendo o diclorometano o escolhido por apresentar melhor rendimento. Tais reações utilizando-se o ultrassom resultaram em uma diminuição no tempo reacional de 6 horas para 3 horas. Nos dois tempos reacionais, foi obtida uma mistura de dois adutos (Mannich e aza-Diels Alder). No intento de avaliar possíveis fatores físico-químicos que pudessem impedir tal reação realizou-se também a catálise com o bis-glicinato de zinco (II). A utilização do bis-glicinato de zinco (II) forneceu rendimentos apreciáveis. Com a análise dos dados obtidos, propôs-se que foi possível a obtenção dos adutos aza-Diels Alder nas duas condições reacionais propostas, e que a utilização do ultrassom proporcionou um aumento nos rendimentos de todas as sínteses realizadas juntamente com a diminuição do tempo reacional.

Palavras chaves: aza-Diels Alder; bis-*L*-prolinato de zinco (II); ultrassom.

ABSTRACT

There are on the literature many researches related to the development of synthetic routes a lot used to produce some compounds containing, at their structure, a nitrogen atom. These methodologies are very important, because of such compounds might present biological property. One of the methodologies that enables the obtainment of nitrogenous compounds is aza-Diels Alders reaction. This reaction is frequently executed through a catalyst a lately, some researches groups have been proposing the insertion of heterogeneous catalyst, into the reaction medias because of their characteristics that allows us to classify them as eco-friendly. The hybrid materials are one of the principal classes of compounds to be used as catalyst. These compounds are obtained using the reaction between an organic ligand with an inorganic salt. The zinc (II) bis-*L*-prolinate is a compound belonged to these classes and has been used in some organic reaction, giving high yields of the interest compound. Due this fact this project aimed the insertion of them in aza-Diels Alder reaction. All the reactions were executed at room temperature by using two reaction conditions: the first was through stirring magnetic and the second one using an ultrasound. First, some studies were executed in order to describ the best catalyst in aza-Diels Alder reaction, as well as the best solvent media. The results showed as standard reaction condition 30% moles of catalyst and dimethylsulfoxide (DMSO). After that we executed the aza-Diels Alder reactions involving some others *para*-substituted anilines, and the data showed that the highest yields were obtained by using the *p*-chloroaniline (80%), when using the magnetic stirrer and when using ultrasound the best results were obtained with *p*-anisidine (99%). After that we executed the reaction study for the aza-Diels Alder, change the aldehyde for this purpose we used *para*-substituted benzaldehydes. The reactions were optimized with concerned to solvent. The data presented that the best solvent media which provided the highest yield was dichloromethane (DCM). The time reaction was decreased from 6 to 3 hours when we used the ultrasound. In both reactions, when using the ultrasound or magnetic stirrer, we obtained a mixture of adducts: the aza-Diels Alder and the Mannich one. In order to verify the physic-chemistry factors that provided the highest yields to the aza-Diels Alder adduct, we executed the same reaction using another hybrid heterogeneous catalyst: the zinc (II) bis-glycinate. With the utilization of this catalyst we obtained satisfactory yields. With the data analysis for these reactions (3 and 6 hours) we verified the efficiency of this catalyst to aza-Diels Alder adduct achievement in both reaction conditions, and when we used the ultrasound we observed a decreasing of the reaction time with an increasing of the reaction yields.

Key Words: aza-Diels Alder; zinc (II) bis-*L*-prolinate; ultrasound.

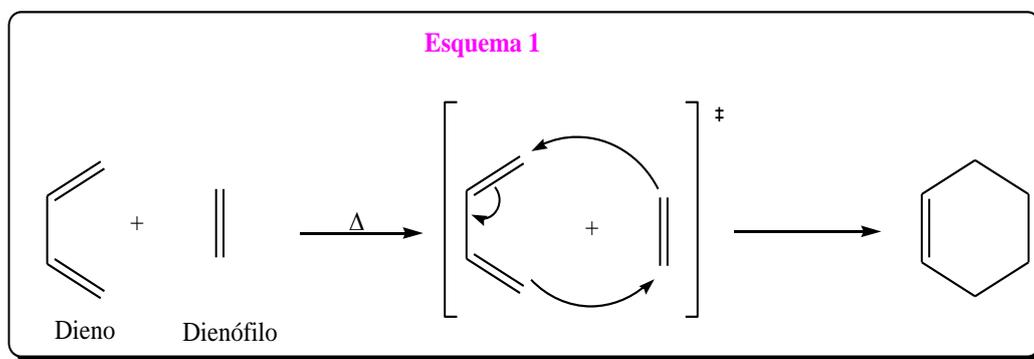
SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS	iii
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
RESUMO.....	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. APLICAÇÕES NA LITERATURA.....	4
3. OBJETIVOS	20
3.1. Objetivo geral:.....	20
3.2. Objetivo específico:.....	20
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	21
4.1. Materiais.....	21
4.1.1. Reagentes e Solventes	21
4.1.2. Métodos Cromatográficos.....	21
4.1.3. Equipamentos	21
4.2. Síntese do catalisador bis-<i>L</i>-prolinato de zinco (II).....	22
4.3. Síntese do catalisador bis-glicinato de zinco (II).....	23
4.4. Síntese dos adutos aza-Diels Alder	23
4.4.1. Síntese do 6-fenil-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona.....	25
4.4.2. Síntese do 6-(4-clorofenil)-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona	26
4.4.3. Síntese do 6-<i>p</i>-tolil-6-aza-biciclo [2,2,2]octan-3-ona	26
4.4.4. Síntese do 6-(4-metoxifenil)-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona	27
4.4.5. Síntese do 5,6-difenil-6-aza-biciclo [2,2,2]octan-3-ona	28
4.4.6. Síntese do 5-(4-(dimetilamino)fenil)-6-fenil-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona.....	28
4.4.7. Síntese do 5-(4-metoxifenil)-6-fenil-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona.....	29
4.4.8. Síntese do 5-(4-fluorfenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona.....	30
4.4.9. Síntese do 5-(4-nitrofenil)-6-fenil-6-aza-biciclo[2,2,2] octan-3-ona.....	30
5. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS	31
5.1. Medidas no Infravermelho (IR).....	31
5.2. Medidas de Ressonância Magnética Nuclear	31
5.3. Cromatografia Gasosa Acoplada ao detector de Massas (CG/MS)	32

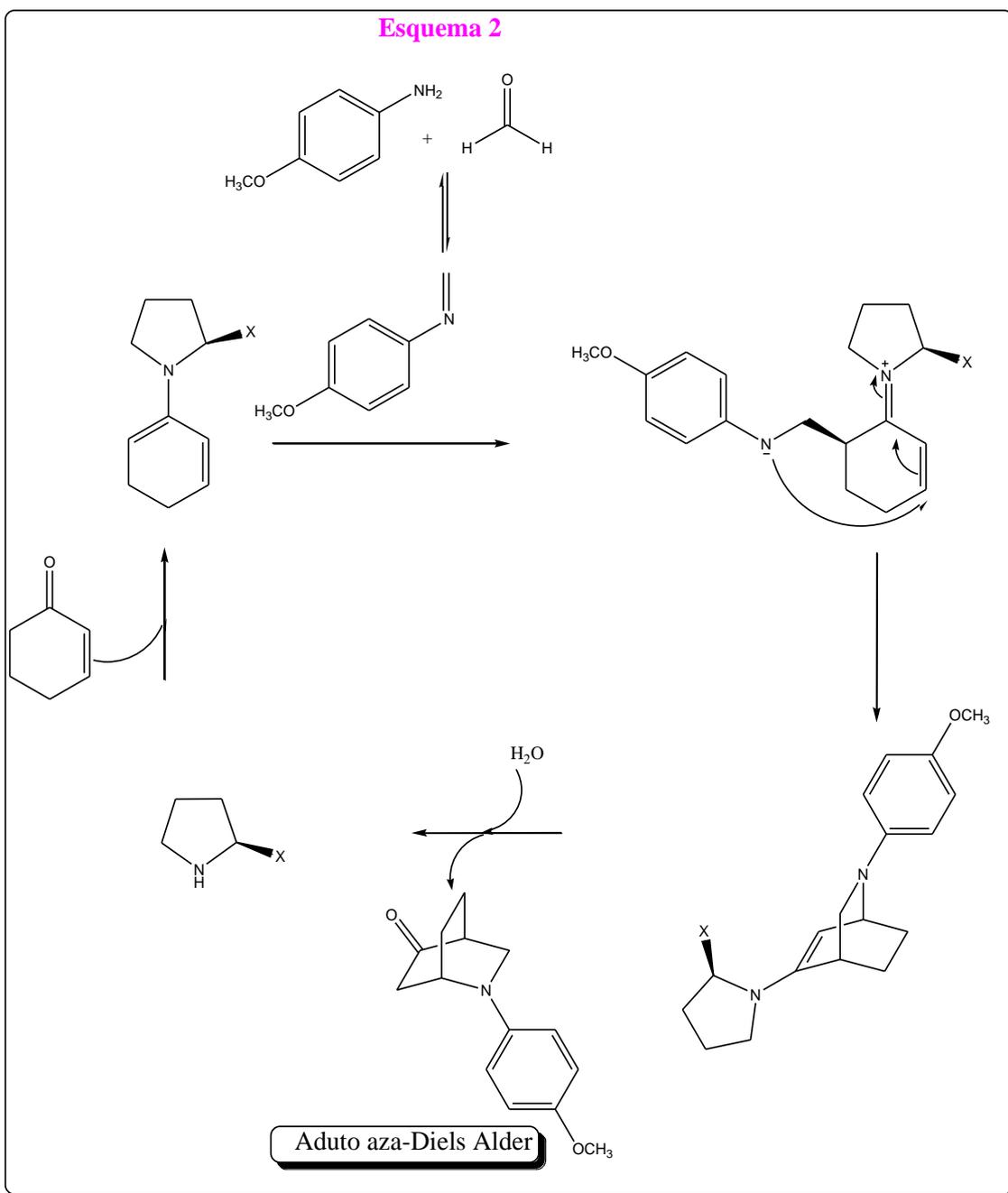
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
7. CONCLUSÃO	45
8. REFERÊNCIAS	46
9. MEMORIAL DE ATIVIDADES	48
9.1. Créditos exigidos pelo programa	49
9.2. Créditos cumpridos	49
10. ANEXOS	50

1. INTRODUÇÃO

Há uma quantidade crescente de pesquisas dedicadas ao desenvolvimento de rotas sintéticas úteis voltadas a produção de compostos que contém o átomo de nitrogênio. Este fato é devido ao importante interesse farmacológico que alguns compostos nitrogenados apresentam [1]. Uma reação importante que visa à construção de moléculas com essas características é a reação aza-Diels Alder. Esta reação apesar de apresentar tal nomenclatura difere da reação clássica de Diels Alder, por não ser uma reação envolvendo um dieno e um dienófilo (Esquema 1).



A reação aza-Diels Alder é uma reação constituída por um enol ou variáveis compatíveis com esta classe de composto (iminium, por exemplo) e uma imina produzindo, assim, uma reação de Mannich que posteriormente se converte em um composto cíclico equivalente a um aduto de Diels-Alder, porém, proveniente de uma adição de aza-Michael (Esquema 2). Decorrente desta diferença entre a reação clássica de Diels-Alder o mecanismo para reação aza-Diels Alder é alvo constante de estudos nos quais se buscam melhores esclarecimentos sobre o processo reacional aliando-se, muitas vezes, cálculos computacionais aos resultados experimentais [2].



Para que haja a formação do produto aza-Diels Alder a literatura informa a utilização de algumas condições reacionais, como o uso de pressão e temperatura [3]. Porém, o método mais utilizado para aumento de velocidade reacional é o uso de catalisadores [3]. Um exemplo reportado na literatura é a reação executada por Sundén e colaboradores [2]. Nesta reação o autor utilizou diferentes cetonas, aldeídos e aminas inserindo como catalisador a (*L*)-prolina. As reações produziram rendimentos variando de 10 a 90%. Tal reação pôde ser executada adicionando simultaneamente os três

componentes: uma cetona, um aldeído e uma amina o que a torna sinteticamente atrativa. Mas há algumas desvantagens neste processo como o tempo de reação. Apesar desta desvantagem, novas metodologias têm sido desenvolvidas envolvendo novos catalisadores ou auxiliares quirais, além da (*L*)-prolina na síntese de compostos bicíclicos voltados à diminuição do tempo reacional e intensificação dos excessos enantioméricos (*e.e.*) [4].

Neste sentido, muitas vezes são empregados catalisadores inorgânicos doadores de prótons H^+ [5], alguns metais ácidos de Lewis como o lantânio [6], ou organocatalisadores como líquidos iônicos ou aminoácidos como a (*L*)-prolina. Poucos são os catalisadores orgânicos empregados neste tipo de reação e os mais utilizados são os que apresentam em sua estrutura a porção do aminoácido prolina.

Diversas reações tem se desenvolvido com o uso de catalisadores heterogêneos, pois este tipo de catálise promove alguns ganhos relevantes concernentes ao tema largamente implementado, a química verde. Ao utilizar este tipo de catálise pode-se impedir o uso de compostos (aditivos ou catalisadores) agressivos ao meio ambiente, alguns rendimentos de reações tornam-se superiores ao utilizados com catalisadores convencionais, estes catalisadores heterogêneos podem ser reativados e reutilizados, e podem apresentar grande ganho de seletividade nos compostos. Por estes fatos citados, um novo catalisador derivado da prolina esta sendo utilizado na literatura, o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (Figura 1). Este organocatalisador esta inserido em algumas reações conhecidas na Química Orgânica, como na reação de Mannich realizada por Kidwai e colaboradores [7]. Neste o autor realizou a síntese de compostos β -aminocarbonilados, para tal, foi utilizado diferentes cetonas, aldeídos e aminas utilizando o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) obtendo, assim, rendimentos entre 70-98% com tempo reacional entre 9 a 13 horas. Outro estudo presente na literatura utilizando o bis-*L*-prolinato de zinco (II), é o descrito por Heravi e colaboradores [8] que tiveram como objetivo produzir derivados da quinoxalina utilizando *o*-fenilenodiaminas e diferentes compostos 1,2-dicarbonílicos junto com o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) obtendo, como resultado, rendimentos entre 93 e 96% com tempo de reação variando entre 2 á 20 minutos.

Como pôde ser observado, o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II), tem proporcionado altos rendimentos em diversos modelos de síntese orgânica. Decorrente disso optou-se em nosso experimento a utilização do bis-*L*-prolinato de zinco (II) nas reações de aza-Diels Alder, já que não há dados na literatura que demonstram este

catalisador em reações aza-Diels Alder.

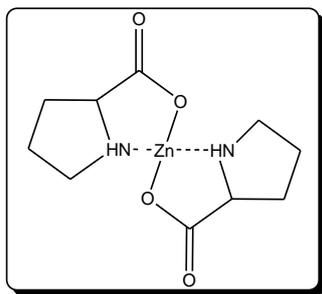


Figura 1. Estrutura do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II).

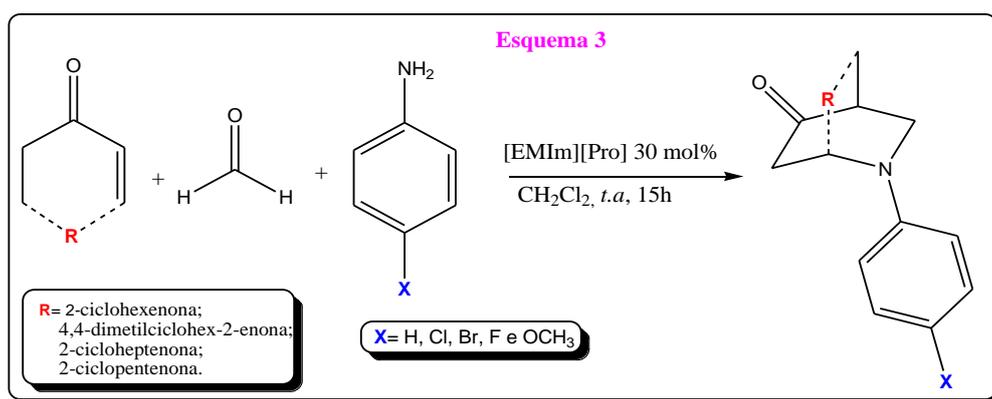
Além da utilização de catalisadores para diminuição dos tempos reacionais e aumento dos rendimentos, novas técnicas de preparação de compostos têm-se desenvolvido na literatura uma delas é o ultrassom. O ultrassom foi descoberto por Curie em 1880, é descrito como uma fonte de vibração que causa o efeito de implosão de bolhas de água. O ultrassom é usado na indústria para limpeza de materiais, processos químicos, preparação de emulsão e suspensão, degaseificação de solventes e avaliação não destrutiva em materiais, isto é, a obtenção de informações sobre defeitos, fraturas, aglomerados. Em reações químicas alguns exemplos podem ser citados, como reações de alquilação de indol com a utilização de ultrassom houve um aumento do rendimento de 19% para 90%, diminuindo o tempo de reação de 3 horas para 1,3 horas. Outro exemplo é a reação de Simmons-Smith que teve como objetivo a produção de ciclopropano através de diiodometano, eteno, catalisador zinco e o ultrassom, a reação produziu rendimento de 60-75% [9].

Com isto os autores Barboza e colaboradores [9] concluíram que a utilização do ultrassom em reações químicas possui algumas vantagens, entre elas: redução do tempo de reação; redução da quantidade de reagentes; aumento de rendimento; seletividade; favorecimento de reações que normalmente não ocorrem em condições normais.

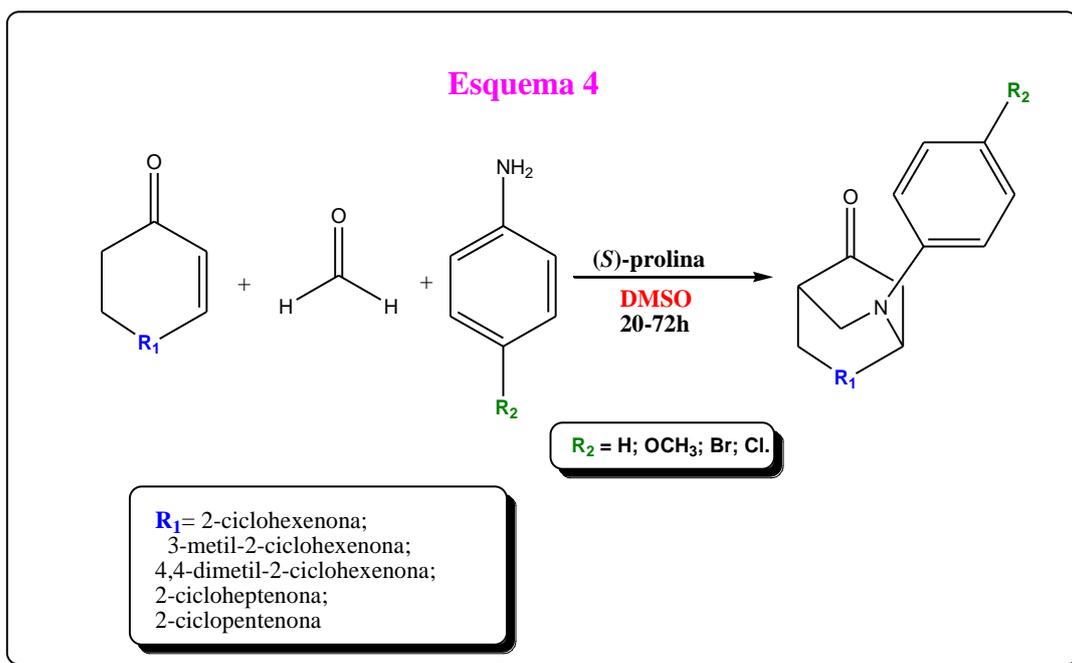
2. APLICAÇÕES NA LITERATURA

A literatura traz poucos exemplos de estudos que se aplicam às reações aza-Diels Alder. Para tal revisão utilizou-se referências no período dos últimos quinze anos. Um exemplo da utilização da reação de aza-Diels Alder é o experimento descrito

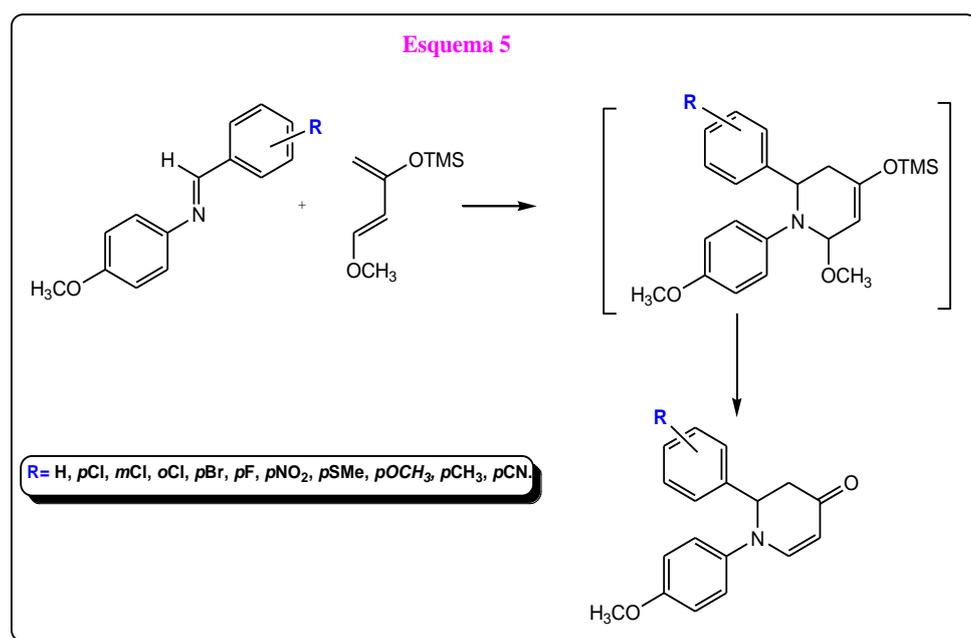
por Xin Zheng e colaboradores [10]. Nesta o autor utilizou a reação aza-Diels Alder no preparo do ácido-2-pirrolidinacarboxílico partindo de diferentes cetonas substituídas (2-ciclohexenona, 4,4-dimetilciclohex-2-enona, 2-cicloheptenona e 2-ciclopentenona) juntamente com várias aminas (anilina, *p*-cloroanilina, *p*-bromoanilina, *p*-fluoranilina e *p*-anisidina) na presença de um catalisador da classe dos líquidos iônicos, o [EMIm][Pro] (30 % mol), por 15 horas. Ao término da reação o rendimento obtido foi na faixa de 5 - 93% e 92 - 99% de excesso enantiomérico (*e.e.*) (Esquema 3).



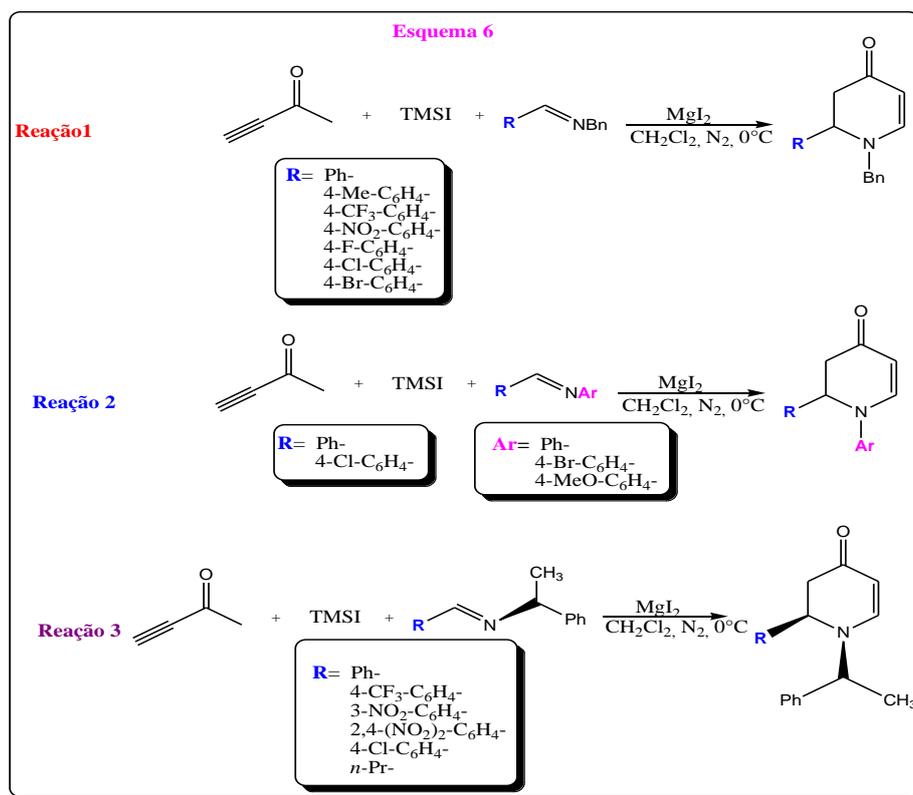
Outro estudo aplicando a reação aza-Diels Alder foi realizado por Sundén e colaboradores [2]. Nesta reação o autor utilizou compostos cetônicos (2-ciclohexenona, 3-metil-2-ciclohexen-1-ona, 4,4-dimetil-2-ciclohexenona, 2-cicloheptenona e 2-ciclopentenona) com a amina *p*-anisidina e o aldeído formaldeído inserindo como catalisador a (*S*)-prolina. As reações produziram rendimentos variando de 10 a 90%. Posteriormente a isso, o autor também fez o estudo com diferentes aminas (anilina, *p*-cloroanilina, *p*-bromoanilina) juntamente com o catalisador (*S*)-prolina produzindo rendimentos entre 20 e 70%. Neste mesmo estudo, o autor ainda utilizou catalisadores derivados da (*S*)-prolina obtendo rendimentos variando de 30 a 80%. Para todas as reações citadas o tempo reacional variou na faixa 20- 72 hs, como pode ser analisado no Esquema 4.



Um relato importante descrito na literatura utilizando a reação aza Diels Alder foi apresentado por Bellezza e colaboradores [11] que descreve a reação do dieno de Danishefsky com diferentes iminas (Esquema 5). Tal síntese foi catalisada por hidrogênio fosfato de α -zircônio e dodecilsulfato de sódio com o objetivo de produzir derivados do 2,3-dihidro-4-piridinonas, à temperatura de 30° C por 1 hora. Esta reação proporcionou rendimentos na faixa de 85 á 94%, como descrito no Esquema 5.

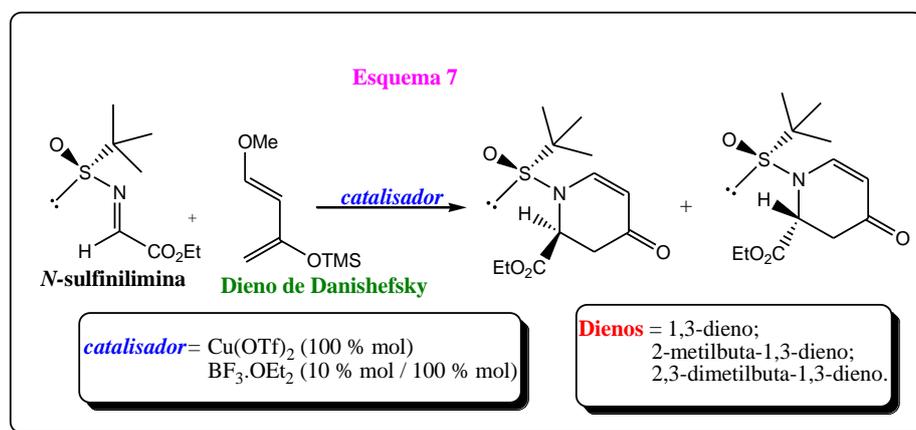


Outro método catalítico muito utilizado para a produção de adutos aza-Diels Alder é a catálise heterogênea. Na literatura um dos artigos citados refere-se ao estudo realizado por Timmons e colaboradores [12]. O autor objetivou a produção de adutos aza-Diels Alder utilizando como catalisador o iodeto de magnésio (MgI_2). Para tal síntese utilizou-se como reagentes o but-3-in-2-ona, iodeto de trimetilsilano (TMSI), e várias iminas com grupos protetores, variando o tempo reacional entre 12 a 22 horas em uma temperatura de $0^\circ C$. O rendimento produzido neste estudo foi de 77-91% (Reação1, Esquema 6). Posteriormente a isto, o autor ainda fez algumas modificações nos grupos protetores das iminas e assim obteve melhores rendimentos na faixa de 87-94% (Reação 2, Esquema 6). Por fim o autor utilizou uma imina quiral derivada do (*S*)- α -metilbenzila (Reação 3, Esquema 6), e obteve rendimentos entre 61-84%, como visto no Esquema 6.



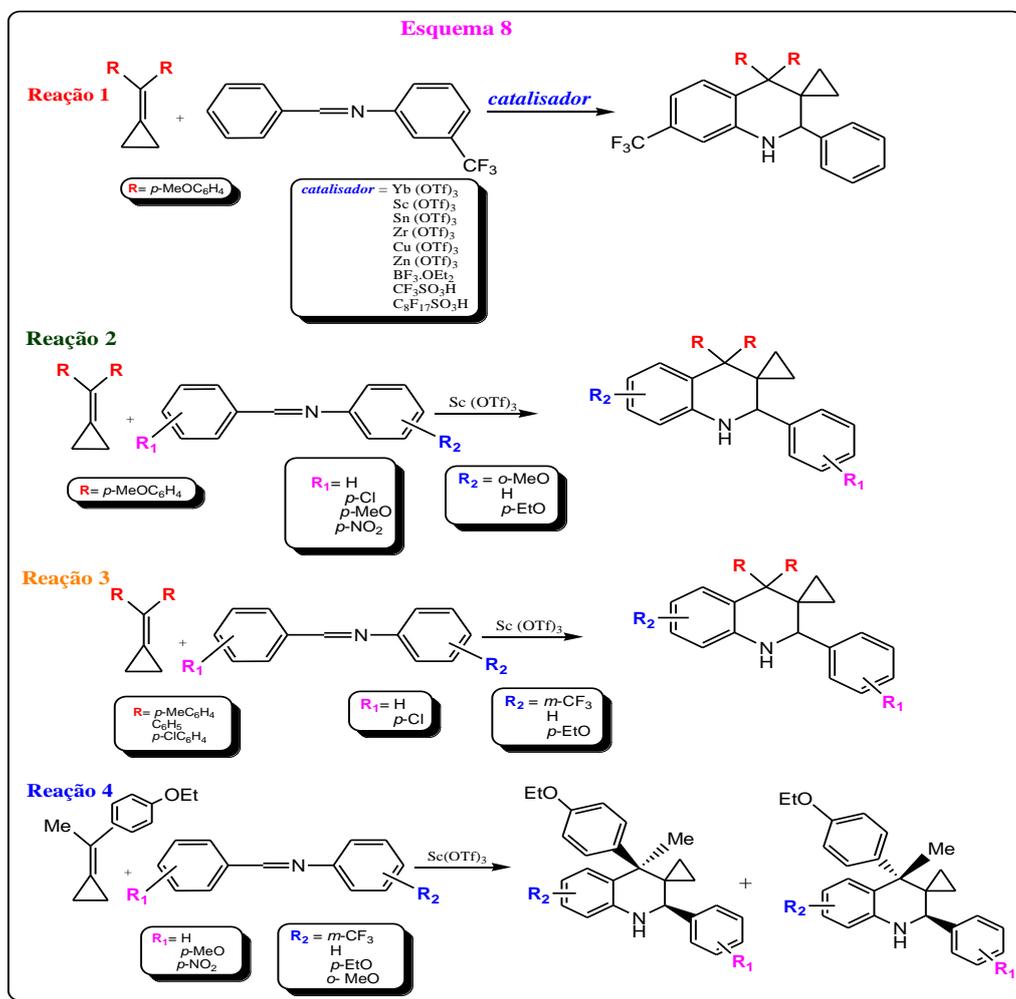
Andreassen e colaboradores [13] descreve a reação aza-Diels Alder para a produção de derivados do *N*-tert-butanossulfinil α -iminoéster, utilizando o

N-sulfinilimina em reações com diversos dienos (dieno de Danishefsky, ciclopenta-1,3-dieno, 2-metilbuta-1,3-dieno e 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno) tendo como catalisador diversos ácidos de Lewis ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (100 % mol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10 % mol e 100 % mol). Nesta síntese o autor realizou a primeira reação com o dieno de Danishefsky e com *N*-sulfinilimina (condições experimentais: temperatura 50°C à -78°C, tempo reacional 35 min. à 40 hs) em meio de diclorometano em atmosfera de argônio, obtendo rendimentos na faixa de 62 à 84%, observando que o melhor catalisador foi o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (100% mol). Logo após, o autor realizou as demais sínteses utilizando a *N*-sulfinilimina com o restante dos dienos (condições experimentais: temperatura 0°C à -78°C, tempo reacional 1h à 19 hs) o rendimento obtido foi na faixa de 19 - 73% , como descrito no Esquema 7.



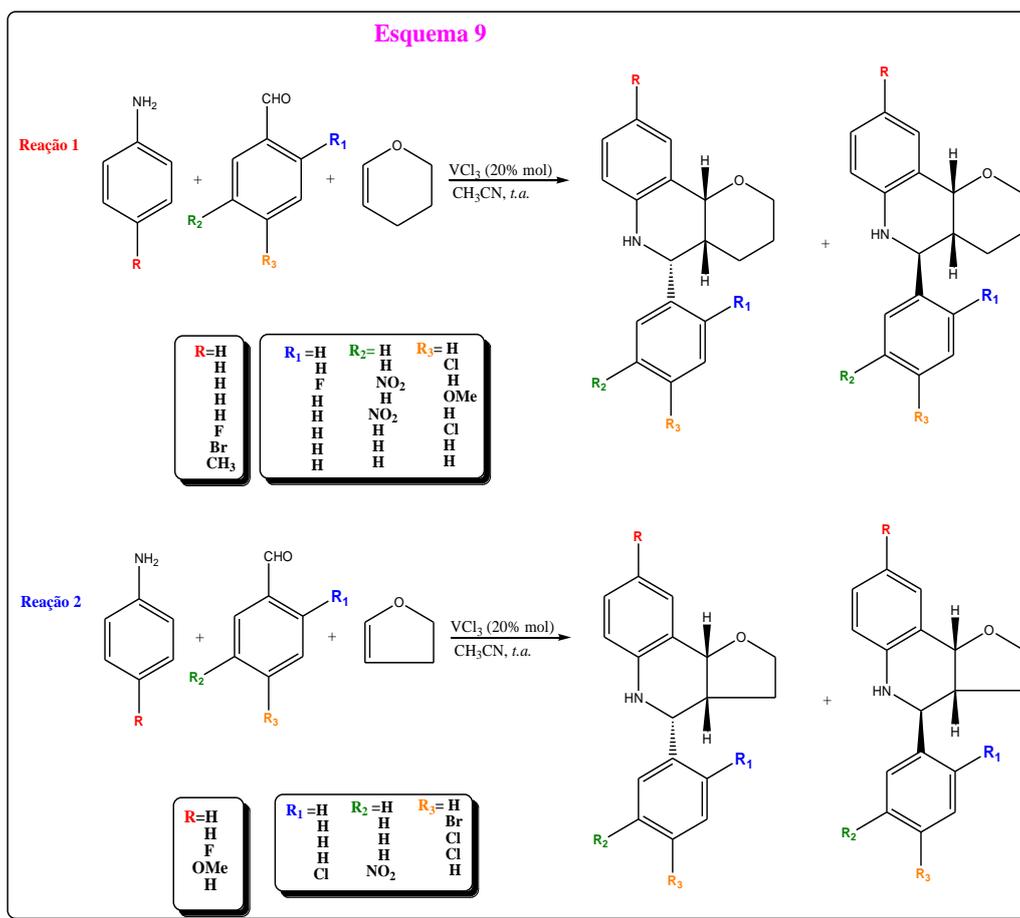
Shi e colaboradores [14] descrevem duas metodologias de catálise heterogênea, utilizando alguns catalisadores de Lewis e alguns catalisadores de Brønsted. Neste estudo o autor realizou reações aza-Diels Alder para verificar a eficiência do catalisador. Para isto, foram realizadas diversas sínteses utilizando a di(4-metoxifenil) metilenociclopropano com a imina *N*-benzilideno-3-(trifluorometil) benzenoamina e tendo como catalisadores os ácidos de Lewis ($\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Zr}(\text{OTf})_4$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ e $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10% mol) ou os ácidos de Brønsted ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ e $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SO}_3\text{H}$) em meio de dicloroetano a 20°C (Reação 1, Esquema 8). Foi constatado que o melhor catalisador para tal reação foi o ácido de Lewis $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (triflato de escândio), pois o mesmo proporcionou 100% de rendimento em cinco horas de reação. Logo após a otimização da reação, realizaram-se reações utilizando di(4-metoxifenil)

metilenociclopropano com várias iminas substituídas, juntamente com o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como catalisador em dicloroetano à 20°C por 24 horas (Reação 2, Esquema 8). Os resultados revelaram rendimentos na faixa de 82 a 100%. Outro estudo realizado neste trabalho, foi a realização de reações variando os substituintes do metilenociclopropano com diversas iminas tendo novamente como catalisador o ácido de Lewis $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ em meio de dicloroetano à 20°C por 24 horas (Reação 3, Esquema 8). Os rendimentos obtidos para as reações foram entre 65 a 100%. Por fim, o autor descreve reações com 1-(1-ciclopropilidenoetil)-4-etoxibenzeno com várias iminas utilizando o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ em meio de dicloroetano à 20°C por 24 horas (Reação 4, Esquema 8) obtendo rendimentos entre 75 a 100%, como pode ser visualizado no Esquema 8.



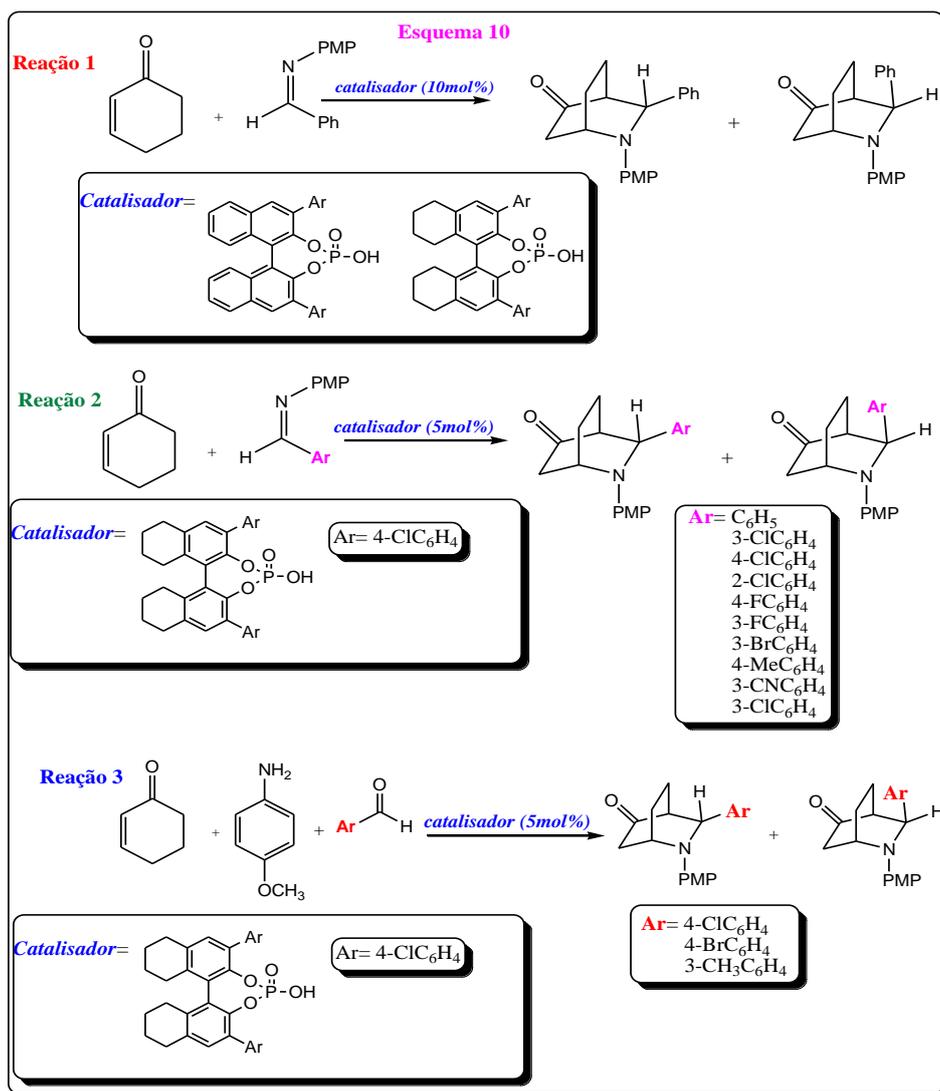
Outro ácido de Lewis que tem sido descrito na literatura por catalisar efetivamente as reações aza-Diels Alder é o cloreto de vanádio (III). O autor Sabitha e

colaboradores [15] descreve o uso deste catalisador nas reações aza-Diels Alder na produção de pirano [3,2-*c*] quinolinas e furo [3,2-*c*] quinolinas. Para estas sínteses foram utilizados vários aldeídos (benzaldeído, 4-clorobenzaldeído, 2-fluor-5-nitro benzaldeído, 4-metóxi benzaldeído, 3-nitrobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 2-cloro-5-nitrobenzaldeído), diversas aminas (anilina, 4-fluoranilina, 4-bromoanilina, 4-metilnilina, 4-metóxi anilina), olefinas 3,4-dihidro-2*H*-pirano ou o 2,3-dihidrofurano, como catalisador o VCl₃ e o solvente acetonitrila. Como resultado das sínteses com a olefina 3,4-dihidro-2*H*-pirano o autor obteve rendimentos na faixa de 82 à 92%, com um tempo reacional variando entre 2,5 horas e 4 horas (Reação 1, Esquema 9). Já com a olefina 2,3-dihidrofurano os rendimentos variaram entre 84 a 90% e o tempo reacional variou na faixa de 2hs a 4hs (Reação 2, Esquema 9), como pode ser observado no Esquema 9.



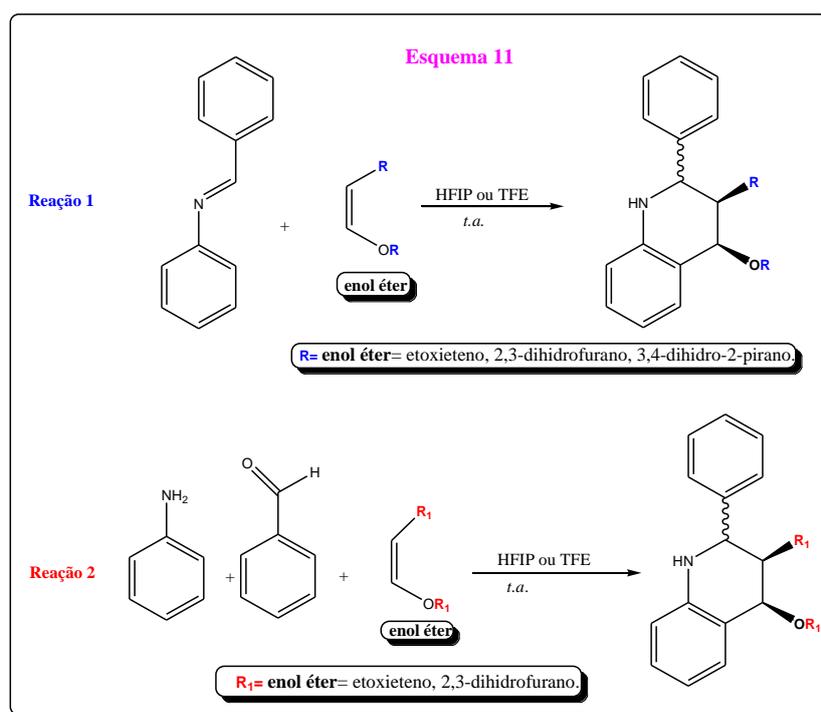
Além dos catalisadores heterogêneos como ácidos de Lewis utilizado em reações aza-Diels Alder, há na literatura exemplos com o uso de ácidos de Brønsted neste tipo

de reação. Um dos exemplos é a síntese realizada por Liu e colaboradores [16]. Neste, foram realizadas sínteses de alguns adutos aza-Diels Alder utilizando como catalisador derivados do ácido fosfórico. Como reagentes utilizou-se a 2-ciclohexenona, imina (Z)-*N*-benzilideno-4-metoxibenzenamina e o binol e H₈-binol derivados do ácido fosfórico como catalisadores, por quatro dias, resultando em rendimentos na faixa de 32 á 77%, e excessos enantioméricos entre 34 á 89% (Reação 1, Esquema 10). Posteriormente, foi realizado o estudo para obter o melhor meio reacional, descrevendo o tolueno como tal. A seguir, realizaram-se as sínteses utilizando 2-ciclohexenona, diversas aminas substituídas, catalisador ácido fosfórico substituído em meio de tolueno a 20°C por seis dias, resultando em rendimentos na faixa de 70 a 82% e excessos enantioméricos de 77 á 87% (Reação 2, Esquema 10). Finalizando, realizou reações aza-Diels Alder utilizando três componentes 2-ciclohexenona, *p*-metoxianilina e vários aldeídos (*p*-clorobenzaldeído, *p*-bromobenzaldeído e o *m*-metilbenzaldeído), utilizando como catalisador o derivado do ácido fosfórico, por seis dias em tolueno à temperatura ambiente, obtendo rendimentos entre 68 a 71% e excessos enantioméricos 83 a 85% (Reação 3, Esquema 10), como pode ser visto no Esquema 10.



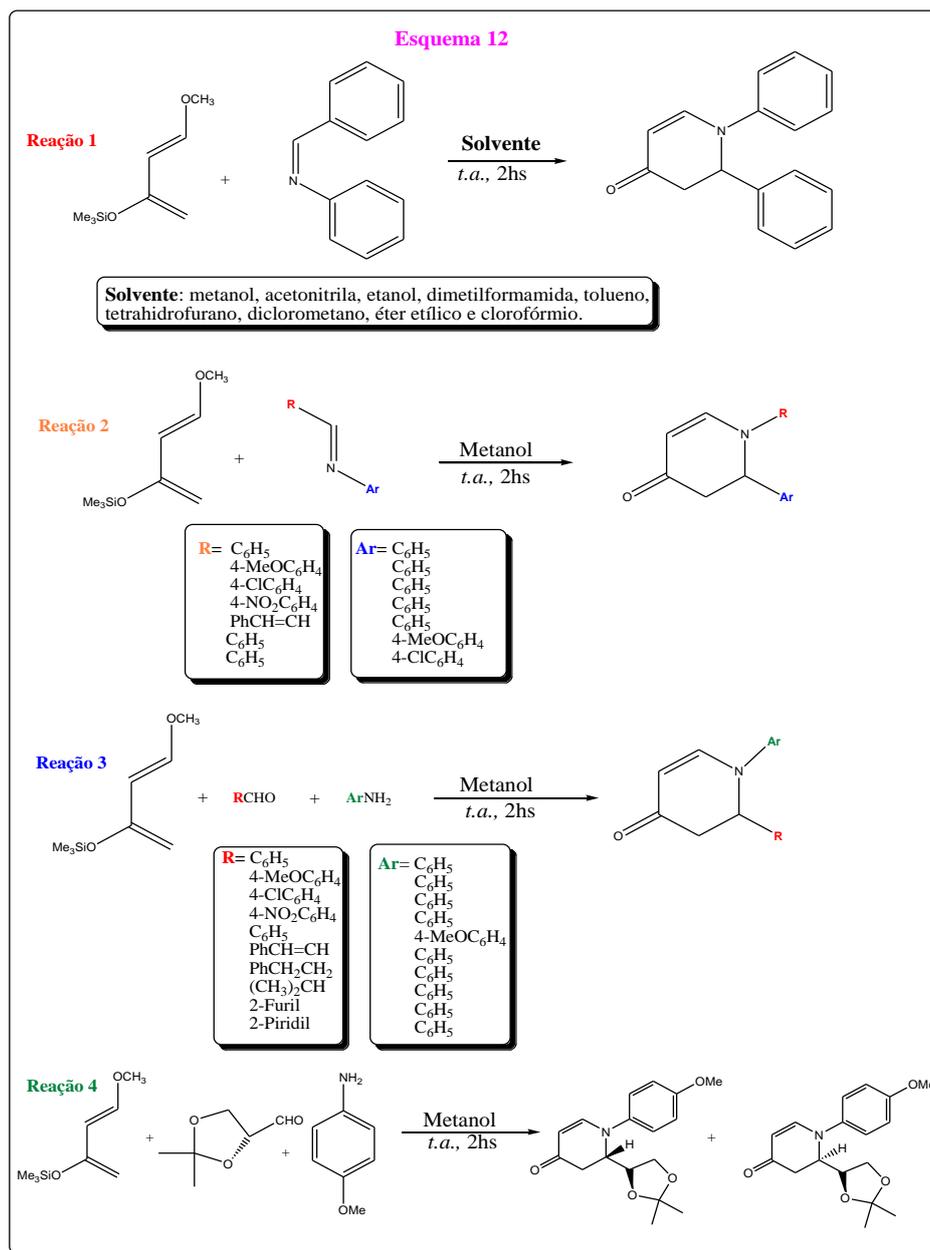
Além dos estudos com ácidos de Lewis e ácidos de Brønsted, a literatura traz a utilização de derivados de fluoretos alcoólico como solvente e catalisador nas reações aza-Diels Alder. Este trabalho é descrito por Spanedda e colaboradores [17], que descreve o uso de hexafluoroisopropanol (HFIP) e trifluoroetanol (TFE) como solvente e catalisador para a produção de derivados de tetrahydroquinolina. Para a primeira síntese foi utilizados como reagentes a imina (*E*)-*N*-benzilidenobenzenoamina com vários enol éteres (etoxieteno, 2,3-dihidrofurano e 3,4-dihidro-2-pirano) e 3 ml de HFIP, a mesmas quantidades de reagentes foram utilizadas para a segunda síntese, porém, com o solvente TFE (Reação 1, Esquema 11). Com o enol éter etoxieteno e o solvente HFIP foi obtido 71% de rendimento com o tempo reacional de 15 minutos e com o mesmo enol éter e o solvente TFE 92% de rendimento em 1 hora de reação. Com o segundo

enol éter 2,3-dihidrofurano foram obtidos rendimentos de 96% em 1 hora de reação para o solvente HFIP, já com o solvente TFE obteve-se 97% com 1 hora de reação. Com o último enol éter 3,4-dihidro-2-pirano a autora obteve somente rendimentos com o solvente HFIP, 91% em 4 horas de reação. Para finalizar o estudo, foram realizadas sínteses com a anilina, benzaldeído e dois enóis éteres (etoxieteno, 2,3-dihidrofurano) (Reação 2, Esquema 11). Com o solvente HFIP para o primeiro enol éter (etoxieteno), a autora obteve rendimento de 81% em 4 horas de reação, com o mesmo solvente e utilizando o segundo enol éter (2,3-dihidrofurano) foi obtido 96% de rendimento em 3 horas de reação. Com o solvente TFE utilizando o enol éter etoxieteno, foi obtido rendimento de 76% em 2 horas de reação e com o enol éter 2,3-dihidrofurano obteve-se 96% de rendimento em 1 hora de reação, tais sínteses estão demonstradas no Esquema 11.



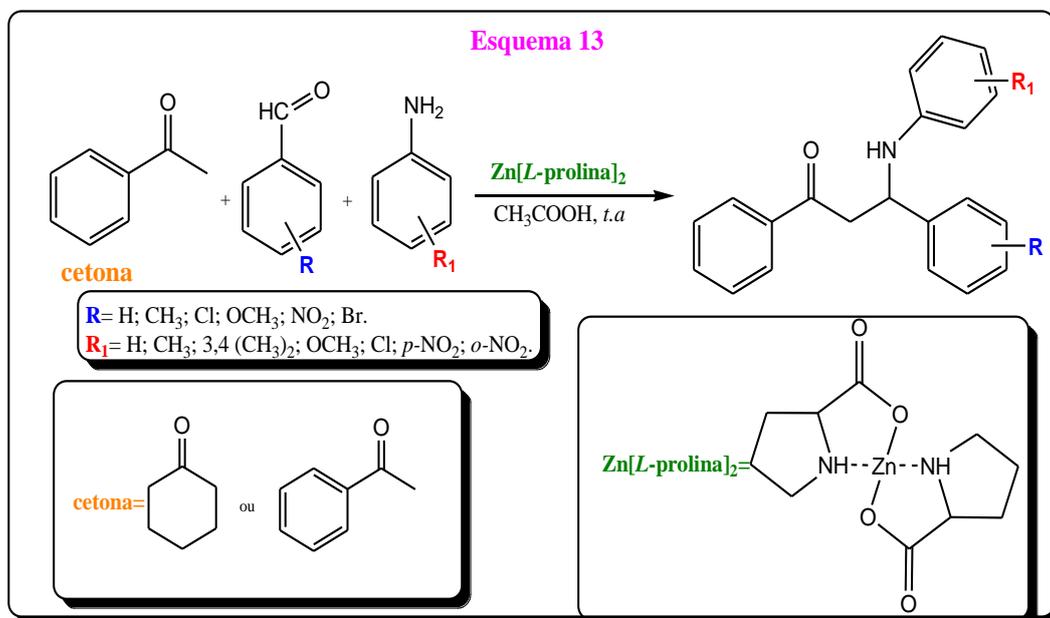
Outro estudo descrito na literatura sem a utilização de catalisadores ácidos foi o trabalho descrito por Yuan e colaboradores [18], tal estudo descreve a produção de derivados do dihidro-4-piridona através de várias iminas e o dieno de Danishefsky. Primeiramente, foi feito estudos sobre qual o melhor solvente a ser utilizado para as sínteses, dentre os utilizados (metanol, acetonitrila, etanol, dimetilformamida, tolueno,

tetrahidrofurano, diclorometano, éter etílico e clorofórmio), o metanol apresentou melhor rendimento (Reação 1, Esquema 12). Logo em seguida, o autor realizou sínteses utilizando como reagentes, o dieno de Danishefsky e várias iminas substituídas ((*E*)-*N*-benzilidenobenzenamina, (*E*)-*N*-(4-metoxibenzilideno)benzenamina, (*E*)-*N*-(4-clorobenzilideno)benzenamina, (*E*)-*N*-(4-nitrobenzilideno)benzenamina, (2*Z*)-*N*-((*E*)-3-fenilalideno)benzenamina, (*E*)-*N*-benzilideno-4-clorobenzenamina, (*E*)-*N*-benzilideno-4-metoxibenzenamina) em meio de metanol (Reação 2, Esquema 12). Os rendimentos variaram na faixa de 89 á 99% em 2 horas de tempo reacional. Neste estudo também foram realizadas sínteses com três componentes, o dieno de Danishefsky, diversos aldeídos (benzaldeído, *p*-metóxi-benzaldeído, *p*-clorobenzaldeído, *p*-nitrobenzaldeído, cinamaldeído, 3-fenilpropanal, isobutiraldeído, 2-carbaldeídofurano e 1,2-dihidropiridina-2-carbaldeído) e várias aminas (anilina e *p*-anisidina), em meio de metanol com 2 horas de reação, os rendimentos variaram na faixa de 74 á 99%, (Reação 3, Esquema 12). Para finalizar este estudo o autor realizou síntese para a produção de diastereoisômeros, para isto, foi utilizado o dieno de Danishefsky (*R*)-2,3-di-*o*-isopropilidenogliceraldeído e *p*-anisidina, foram obtidos 66% de rendimento e estereoseletividade (80/20) (Reação 4, Esquema 12).

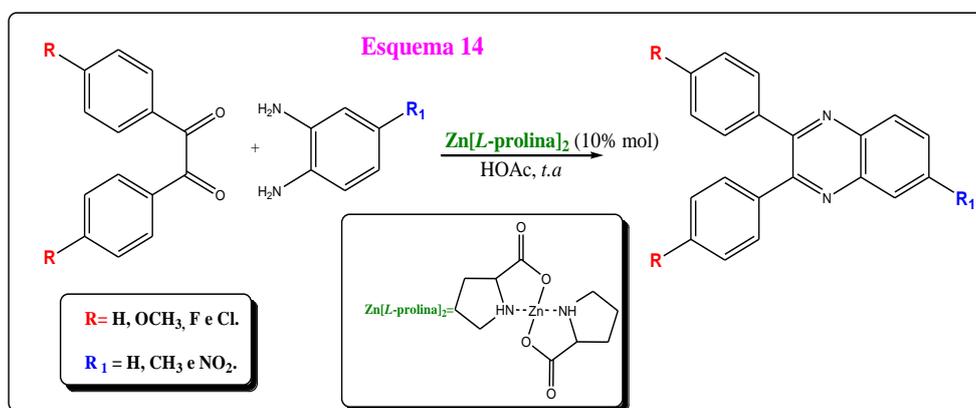


Como descrito anteriormente, a literatura informa vários tipos de catalisadores utilizados nas reações aza-Diels Alder. Um novo organocatalisador derivado da (*L*)-prolina vem sendo inserido em reações de química orgânica, o bis-*L*-prolinato de zinco (II), e vem apresentando ótimos resultados em diversas reações, como na reação de Mannich realizada por Kidwai e colaboradores [7], que realizou a síntese de compostos β-aminocarbonilados. Para tal, foi utilizado diferentes cetonas (ciclohexanona e acetofenona), aldeídos (benzaldeído, *p*-metilbenzaldeído, *p*-clorobenzaldeído, *p*-metóxi-benzaldeído, *p*-nitrobenzaldeído, *p*-bromobenzaldeído) e

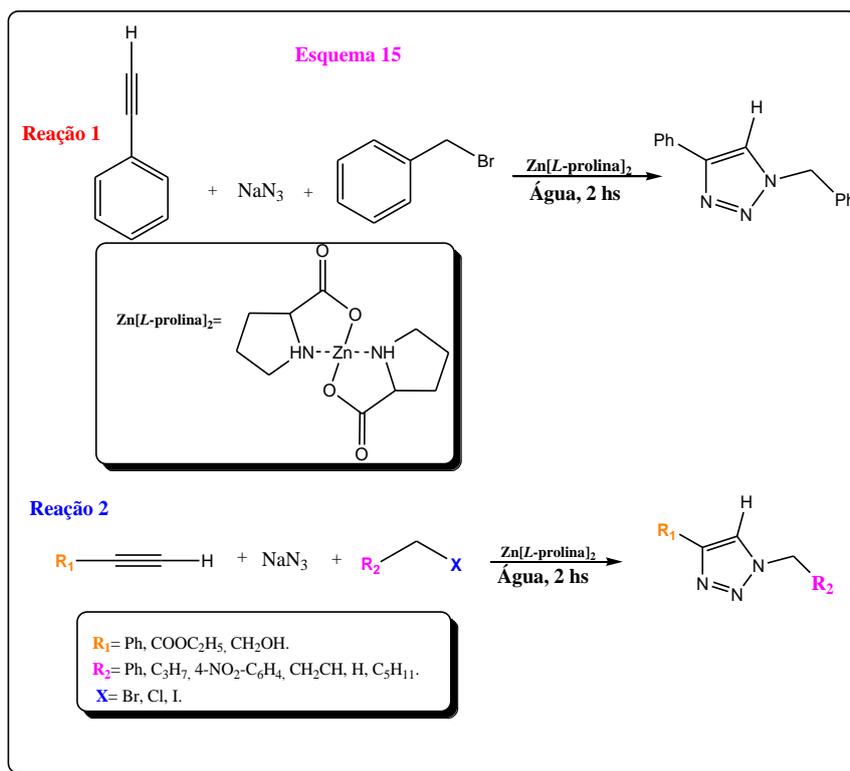
aminas (anilina, *p*-toluidina, 3,4-dimetilanilina, *p*-anisidina, *p*-cloroanilina, 4-nitroanilina, 2-nitroanilina) utilizando o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) obtendo, assim, rendimentos entre 70 - 98% com tempo reacional entre 9 a 13 horas, Esquema 13.



Outro exemplo presente na literatura utilizando o bis-*L*-prolinato de zinco (II), é o descrito por Heravi e colaboradores [8]. Os autores objetivaram produzir derivados da quinoxalina e, para tanto, foi utilizado nesta síntese *o*-fenilenodiaminas e compostos 1,2-dicarbonílicos substituídos junto com o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) em meio de ácido acético, obtendo como resultado, rendimentos entre 93 e 96% com tempo de reação variando entre 2 a 20min, Esquema 14.

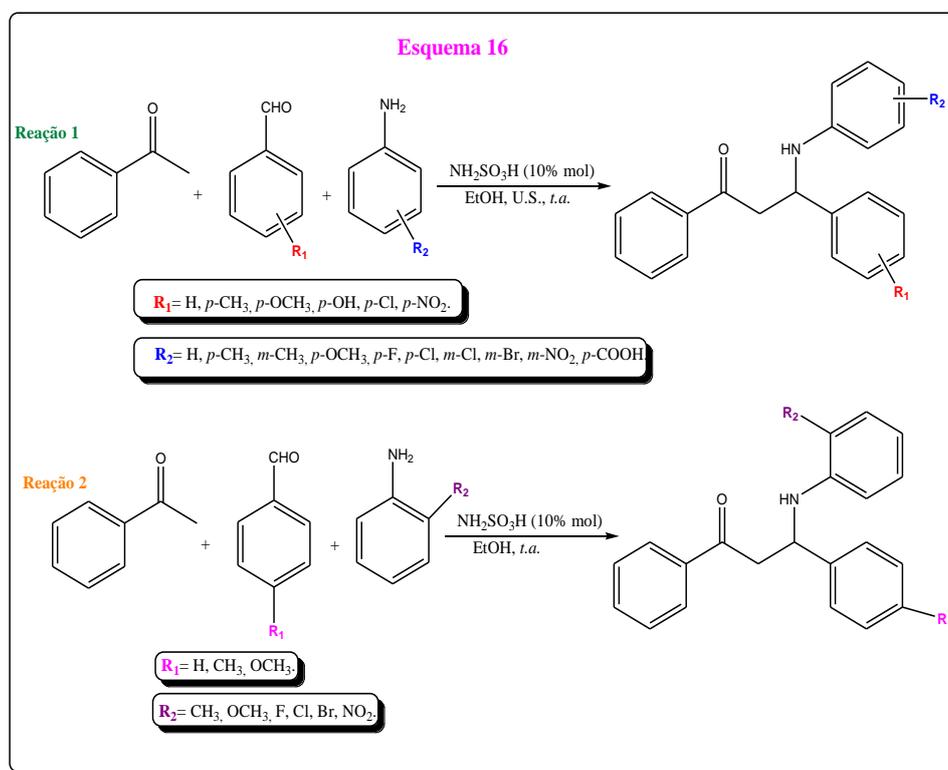


Outro estudo demonstrando a eficácia do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) esta no artigo publicado por Kidwai e colaboradores [19], no qual foi utilizado este catalisador com o objetivo de sintetizar alguns derivados do triazol. Para isto foram testados alguns catalisadores que continham o metal zinco ($\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$; $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$; $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ZnSO_4 ; ZnCl_2 ; *L*-Prolina; $\text{Zn}(\text{Lis})_2$; $\text{Zn}(\text{Arg})_2$; $\text{Zn}(\text{His})_2$; $\text{Zn}(\text{L-Pro})_2$. Foi observado que com o bis-*L*-prolinato de zinco (II) os rendimentos foram de 91% em um menor tempo de reação (2 horas), em comparação aos utilizados na pesquisa como o bis-histidinato de zinco (II) o qual produziu 40% de rendimento em um tempo de reação de 10 horas. Logo após verificar a eficiência do catalisador, foi realizado o estudo sobre o melhor solvente a ser utilizado, e dentre os testados a água forneceu o melhor rendimento 91% em 2 horas de reação. Padronizada a reação, realizou-se a síntese envolvendo o fenilacetileno, brometo de benzila e azida de sódio em presença de bis-*L*-prolinato de zinco (II) utilizando água como meio reacional por 2 horas, resultando assim em 85% de rendimento (Reação 1, Esquema 15). Posteriormente foram efetuadas reações utilizando haletos de alquila, arila e alila, azida de sódio e diversos substituintes benzilas (Reação 2, Esquema 15), obtendo-se rendimento na faixa de 78 á 91%, e tempo de reação variando entre 1,5 a 3 horas, Esquema 15.



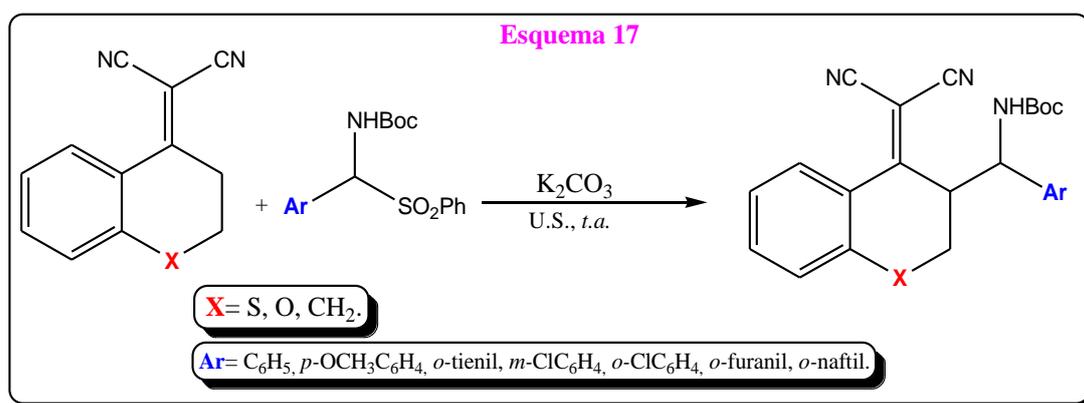
Além dos estudos apresentados anteriormente sobre os catalisadores em síntese orgânica, a literatura reporta algumas metodologias que utilizam o ultrassom com intuito de diminuir o tempo reacional e aumentar os rendimentos. O exemplo que pode ser citado é o estudo descrito por Zeng e colaboradores [20] que produz adutos de Mannich utilizando ultrassom nas sínteses. Primeiramente, foi realizado o estudo sobre o melhor catalisador a ser utilizada na reação de Mannich, como reagentes foram utilizados acetofenona, benzaldeído, anilina e os catalisadores (ZnCl₂, CuCl₂, InCl₃, I₂, *p*-TsOH, NH₂SO₃H) em meio de etanol, todas reações realizadas em ultrassom. Com isto, pode-se observar que o melhor rendimento (95%) foi obtido com o ácido sulfâmico (NH₂SO₃H) com o tempo reacional de 1,5 hs. Logo depois, o autor realizou reações para verificar o melhor solvente a ser utilizado, dentre os testados (Etanol, dimetilformamida, tetrahydrofurano, diclorometano, água e acetonitrila) o etanol foi o que apresentou maior rendimento (95%). Após *otimização* das sínteses, foram realizadas as reações de Mannich com acetofenona, diversos aldeídos (benzaldeído, *p*-anisaldeído, *p*-metilbenzaldeído, *p*-hidróxibenzaldeído, *p*-clorobenzaldeído *p*-nitrobenzaldeído), várias aminas (anilina, *p*-toluidina, *m*-toluidina, *p*-anisidina, *p*-fluoranilina, *p*-cloroanilina, *m*-cloroanilina, *m*-bromoanilina, *m*-nitroanilina, ácido

p-aminobenzóico), 10% mol do catalisador ácido sulfâmico e como solvente o etanol. Todas as reações realizadas em ultrassom. Como resultados foram obtidos rendimentos na faixa de 88-97%, com o tempo reacional variando entre 85-120 min (Reação 1, Esquema 16). E por fim o autor realizou algumas sínteses comparando ultrassom com agitação magnética. Para isto, foram utilizados acetofenona, diversos aldeídos (benzaldeído, *p*-metilbenzaldeído, *p*-anissaldeído), aminas *orto*-substituídas (*o*-anisidina, *o*-toluidina, *o*-fluoranilina, *o*-cloroanilina, *o*-bromoanilina, *o*-nitroanilina), etanol e ácido sulfâmico (10% mol). Como resultado nas reações realizadas em agitação magnética obteve-se rendimentos na faixa de 24-90% e o tempo reacional variando entre 18-72hs. Em ultrassom os rendimentos foram 55-94% e o tempo reacional entre 2-9hs (Reação 2, Esquema 16). Como pode ser observado no Esquema 16.



Outro estudo apresentado na literatura com o uso do ultrassom é o descrito por Chen e colaboradores [21], o qual descreve a produção de adutos de Mannich sem o uso de solventes. Primeiramente, o autor realizou o estudo do melhor catalisador para as sínteses, dentre os testados (Na_2CO_3 , K_3PO_4 , NaOAc ., NaOH , K_2CO_3) o carbonato de potássio apresentou melhor rendimento (95%). Após o estudo do melhor catalisador

foram realizadas as sínteses para a produção dos adutos de Mannich, como reagentes foram utilizados: derivados do dicianoalquilideno, α -amido sulfona substituídas e como catalisador carbonato de potássio (K_2CO_3), todas as reações realizadas em ultrassom. Como resultados foram obtidos rendimentos na faixa de 82-95% e o tempo reacional variou entre 1,5-2hs, (Esquema 17).



3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

Sintetizar derivados azabicyclo [2,2,2]octan-5-onas, via reação aza-Diels Alder através da inserção de novos catalisadores, o bis-*L*-prolinato de zinco (II) e o bis-glicinato de zinco (II).

3.2. Objetivo específico:

- Estudar os efeitos de várias aminas nas reações aza-Diels Alder;
- Estudar os efeitos de vários aldeídos nas reações aza-Diels Alder;
- Comparar atividade catalítica do bis-*L*-prolinato de zinco (II) via agitação magnética e ultrassom;
- Comparar atividade catalítica entre o bis-*L*-prolinato de zinco (II) e bis-glicinato de zinco (II) nas reações aza-Diels Alder.
- Estudar atividade catalítica do bis-glicinato de zinco (II) nas reações aza-Diels Alder em ultrassom (3 horas e 6 horas).

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiais

4.1.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes empregados neste estudo foram: 2-ciclohexenona (Vetec), formaldeído (Vetec), benzaldeído (Vetec), anilina (Synth), *p*-anisidina (Acros Organics), *p*-cloroanilina (Aldrich), *p*-toluidina (Aldrich), *p*-dimetilaminobenzaldeído (Aldrich), *p*-metóxi-benzaldeído (Aldrich), *p*-fluorbenzaldeído (Aldrich), *p*-nitrobenzaldeído (Aldrich), *L*-prolina (Ajinomoto), glicina (Aldrich), trietilamina (Aldrich), acetato de zinco (Vetec), metanol (Impex), etanol (Impex), tetrahidrofurano (Vetec), éter etílico (Vetec), diclorometano (Vetec), clorofórmio (Vetec), dimetilsulfóxido (Vetec), cloreto de amônio (Vetec), hexano (Dinâmica), e acetato de etila (Vetec) todos com grau de pureza P.A. Como secante nas reações foi utilizado o sulfato de sódio (Proquímios) grau de pureza P.A. Para separação em coluna cromatográfica foi utilizada à sílica gel P.A. 70-230 Mesh (Vetec).

4.1.2. Métodos Cromatográficos

As cromatografias em coluna foram realizadas em coluna de vidro, utilizando-se sílica gel 60 (70-230 Mesh) da Vetec, com proporção produto bruto/sílica (1g/30g). O diâmetro interno e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografada. As eluições foram realizadas em solventes orgânicos puros e as frações foram evaporadas em evaporador rotativo (Fisatom).

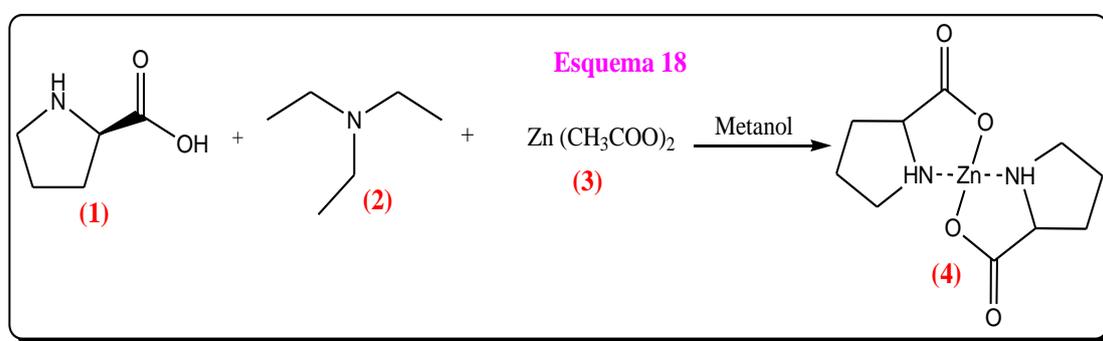
4.1.3. Equipamentos

- Agitador magnético (Marconi);
- Ultrassônico (ultracleaner 1400 A)
- Balança analítica digital (Marte);
- Rotaevaporador (Fisatom);
- Dessecador (Marconi).

- Cromatógrafo gasoso 431-GC (Varian) acoplado ao detector de massas 210-MS (Varian).
- Espectrofotômetro de infravermelho, FTIR modelo 4000 (Jasco).
- Ressonância Magnética Nuclear (Bruker).

4.2. Síntese do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II)

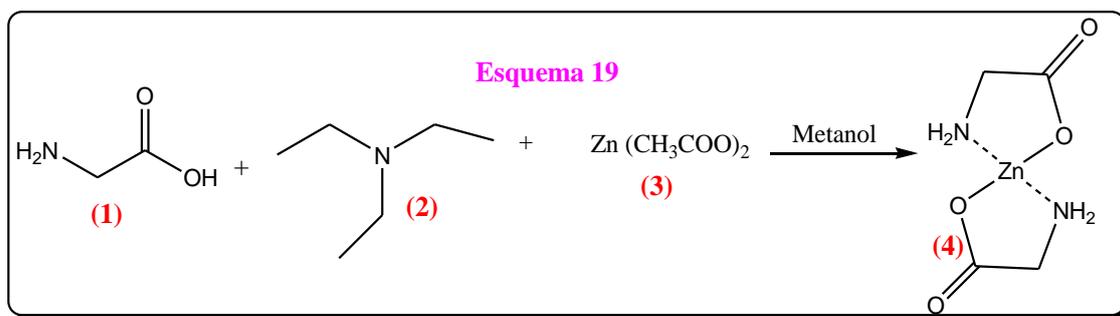
Primeiramente, realizou-se a síntese do bis-*L*-prolinato de zinco (II), seguindo a metodologia descrita por Kidwai e colaboradores [19], com a posterior finalidade de utilização na catálise das reações aza-Diels Alder (Esquema 18).



Para a síntese deste catalisador utilizou-se como reagentes a *L*-prolina (1) (4,4 mmol), trietilamina (2) (4,3 mmol) e o acetato de zinco (3) (2 mmol) em meio de metanol (10 mL). Agitaram-se os dois primeiros reagentes (*L*-prolina e trietilamina) juntamente com o solvente metanol por 10 minutos com posterior adição do acetato de zinco. O bruto de reação foi agitado por aproximadamente 45 minutos e após esse tempo filtrou-se o sólido formado (4) e deixou-se secar por 24 horas. Logo após a secagem, a massa resultante proporcionou 95% de rendimento. Foram realizadas análises espectroscópicas de infravermelho em pastilha de KBr e RMN de ^{13}C , para confirmação da estrutura.

4.3. Síntese do catalisador bis-glicinato de zinco (II)

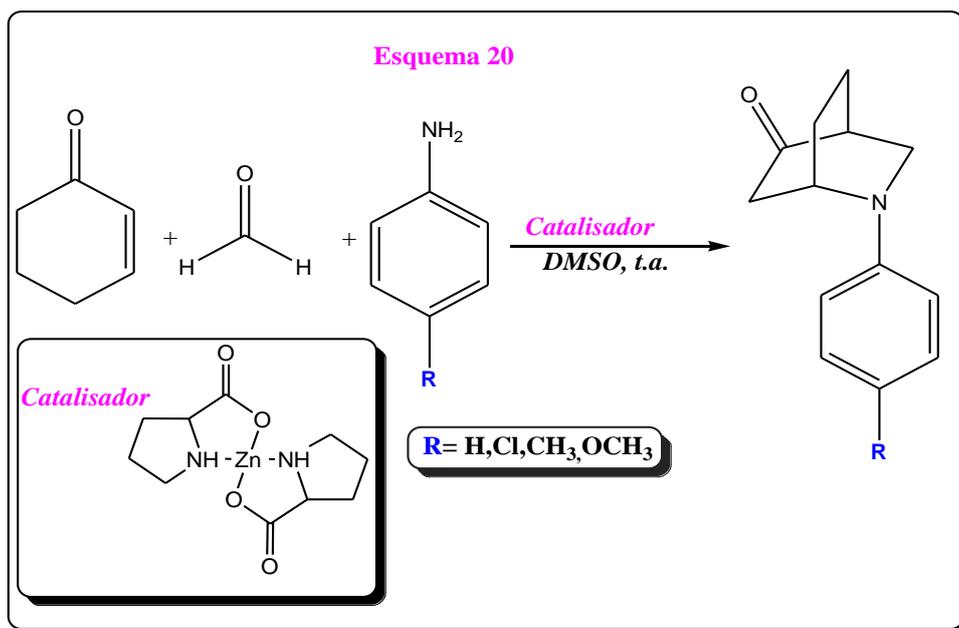
Realizou-se a síntese do bis-glicinato de zinco (II), seguindo a metodologia descrita por Nishat e colaboradores [23] (Esquema 19).



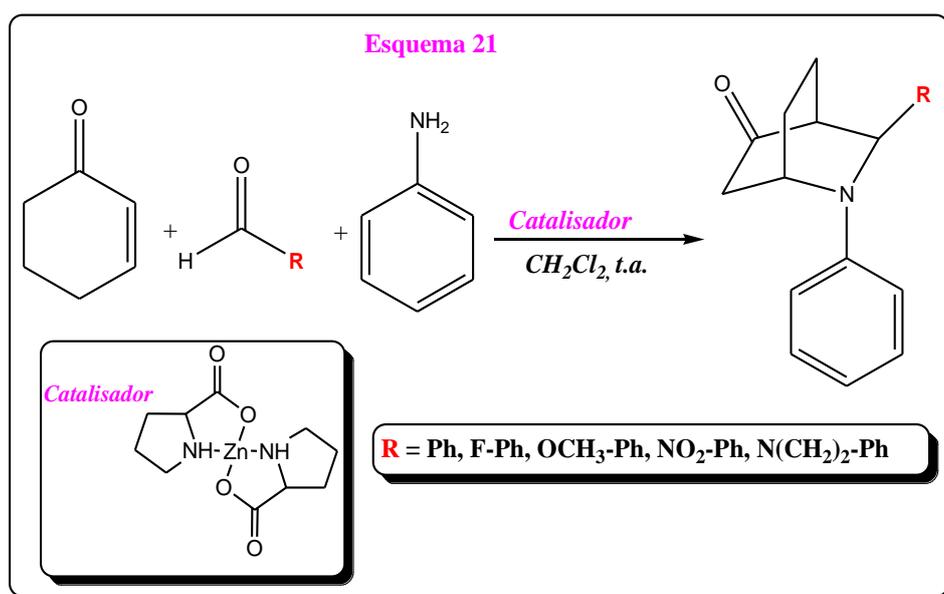
Para esta síntese foram utilizados como reagentes a glicina (1) (6,6 mmol), trietilamina (2) (4,3 mmol) e o acetato de zinco (3) (2 mmol) em meio de metanol (10 mL). Agitou-se os dois primeiros reagentes (Glicina e trietilamina) juntamente com o solvente metanol por 10 minutos com posterior adição do acetato de zinco, a mistura foi colocada em refluxo por 1 hora á 80°C. Após esse tempo filtrou-se o sólido formado (4) e deixou-se secar por 24 horas. Logo após a secagem, a massa resultante proporcionou 97% de rendimento. Foram realizadas análises espectroscópicas de infravermelho em pastilha de KBr e RMN de ^{13}C , para confirmação da estrutura.

4.4. Síntese dos adutos aza-Diels Alder

Obtido os catalisadores, executaram-se as reações aza-Diels Alder modificando as aminas, tendo como base o artigo descrito por Zheng e colaboradores [10]. Para tanto, realizou-se a síntese dos compostos utilizando como grupo cetônico a 2-ciclohexenona (0,5 mmol), formaldeído 37% (0,1 mmol), as aminas (0,2 mmol): anilina, *p*-anisidina, *p*-cloroanilina e *p*-toluidina, e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol), em meio de DMSO, como ilustra o Esquema 20.



Logo após as sínteses, foi realizada a modificação do aldeído, utilizando como modelo o artigo descrito por Shanthi e colaboradores [22], para tais sínteses foram utilizados a 2-ciclohexenona (2 mmol), os aldeídos: benzaldeído, *p*-fluorbenzaldeído, *p*-metóxi-benzaldeído, *p*-nitrobenzaldeído (1 mmol), anilina (0,5 mmol), e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol) , em meio de diclorometano, como ilustrado no Esquema 21.

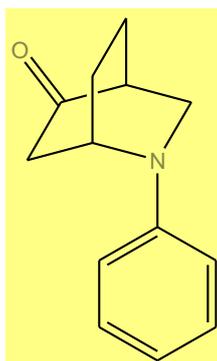


Todas as reações foram executadas em temperatura ambiente. As primeiras sínteses com modificação das aminas foram realizadas sob duas condições reacionais: a primeira sob agitação magnética por 16 horas e a segunda utilizando o ultrassom por 6 horas.

Na segunda síntese com a modificação dos aldeídos, foi realizado o estudo do tempo reacional de 3 horas e 6 horas em reações assistidas em ultrassom.

Todas as reações foram monitoradas via Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e logo após a formação do composto, extraíram-se as reações com acetato de etila, cloreto de amônio e água, secou-as com sulfato de sódio rotaevaporou-se a fase orgânica final. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel (70-230 Mesh) utilizando hexano e acetato de etila na proporção 9:1.

4.4.1. Síntese do 6-fenil-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona



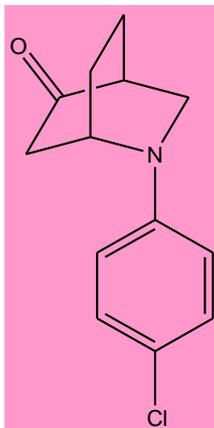
Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,5 g (0,5 mmol), formaldeído 0,081 g (37%) (0,1 mmol), anilina 0,20 mL (0,2 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,3 g (30% mol) e 10 mL de DMSO.

Rendimento agitação magnética: 30%.

Rendimento ultrassom: 45%.

IV/cm⁻¹ (KBr) ν (C_{sp³}-H) 2967; ν (C=O) 1725.

4.4.2. Síntese do 6-(4-clorofenil)-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona



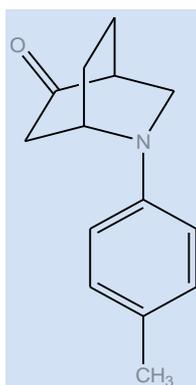
Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,5 g (0,5 mmol), formaldeído 0,081 g (37%) (0,1 mmol), *p*-cloroanilina 0,25 g (0,2 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,3g (30 % mol) e 10 mL de DMSO.

Rendimento agitação magnética 80%.

Rendimento ultrassom 85%.

IV/cm⁻¹ (KBr) $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2966; $\nu(\text{C=O})$ 1726.

4.4.3. Síntese do 6-*p*-tolil-6-aza-biciclo [2,2,2]octan-3-ona



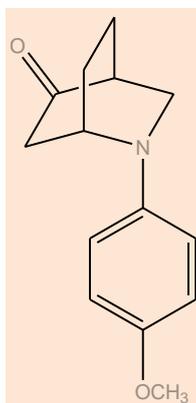
Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,5 g (0,5 mmol), formaldeído 0,081g (37%) (0,1 mmol), *p*-toluidina 0,24 g (0,2 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,3g (30 % mol) e 10 mL de DMSO.

Rendimento agitação magnética 60%.

Rendimento ultrassom 95%.

IV/cm⁻¹ (KBr) $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2965; $\nu(\text{C=O})$ 1724.

4.4.4. Síntese do 6-(4-metoxifenil)-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona



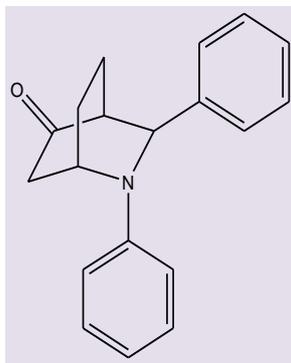
Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,5 g (0,5 mmol), formaldeído 0,081 g (37%) (0,1 mmol), *p*-anisidina 0,24 g (0,2 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,3 g (30 % mol) e 10 mL de DMSO.

Rendimento agitação magnética 50%.

Rendimento ultrassom 99%.

IV/cm⁻¹ (KBr) $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2963; $\nu(\text{C=O})$ 1725;

4.4.5. Síntese do 5,6-difenil-6-aza-biciclo [2,2,2]octan-3-ona



Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,2 g (2 mmol), benzaldeído 0,11g (1 mmol), anilina 0,14ml (1,5 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,1 g (30 % mol) e 10 mL de diclorometano.

Rendimento em ultrassom (6 horas) 50% (aduto aza-Diels Alder).

Aduto aza-Diels Alder: IV/cm⁻¹ (KBr) $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2938; $\nu(\text{C=O})$ 1725.

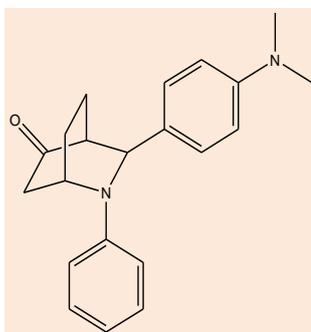
CG/MS (m/z) = 277 [M⁺].

Aduto Mannich: IV/cm⁻¹ (KBr) $\nu(\text{N-H})$ 3376; $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2932; $\nu(\text{C=O})$ 1708.

CG/MS (m/z) = 277 [M⁺].

4.4.6. Síntese do

5-(4-(dimetilamino)fenil)-6-fenil-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona



Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,2 g (0,5 mmol), *p*-dimetilaminobenzaldeído 0,15 g (0,1 mmol), anilina 0,14 g (0,2 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,1 g (30 % mol) e 10 mL de diclorometano.

Rendimento global ultrassom (3 horas) 5,5 %.

Rendimento global ultrassom (6 horas) 7 %.

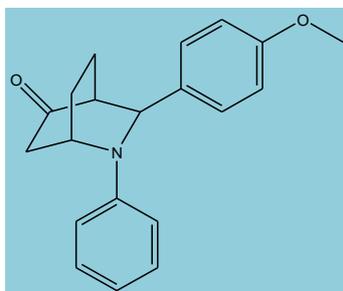
Aduto aza-Diels Alder: IV/cm^{-1} (KBr) $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2923; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1728.

CG/MS (m/z) = 277 [M^+].

Aduto Mannich: IV/cm^{-1} (KBr) $\nu(\text{N-H})$ 3375; $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2930; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1708.

CG/MS (m/z) = 227 [M^+].

4.4.7. Síntese do 5-(4-metoxifenil)-6-fenil-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona



Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,2 g (0,5 mmol), *p*-metóxi-benzaldeído 0,13 g (0,1 mmol), anilina 0,14 g (0,2 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,1 g (30 % mol) e 10 mL de diclorometano.

Rendimento global ultrassom (3 horas) 19%.

Rendimento global ultrassom (6 horas) 26,2%.

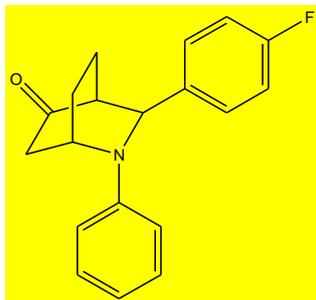
Aduto aza-Diels Alder: IV/cm^{-1} (KBr) $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2920; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1728;

CG/MS (m/z) = 277 [M^+].

Aduto Mannich: IV/cm^{-1} (KBr) $\nu(\text{N-H})$ 3380; $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2928; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1709.

CG/MS (m/z) = 277 [M^+].

4.4.8. Síntese do 5-(4-fluorfenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona



Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,2 g (0,5 mmol), *p*-fluorbenzaldeído 0,12 g (0,1 mmol), anilina 0,14 g (0,2 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,1 g (30% mol) e 10 mL de diclorometano.

Rendimento global ultrassom (3 horas) 10,5%.

Rendimento global ultrassom (6 horas) 36%.

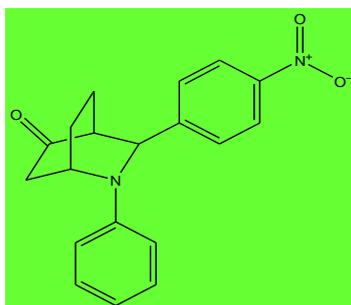
Aduto aza-Diels Alder: IV/cm^{-1} (KBr) $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2927; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1726.

CG/MS (m/z) = 277 [M^+].

Aduto Mannich: IV/cm^{-1} (KBr) $\nu(\text{N-H})$ 3385; $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2927; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1707.

CG/MS (m/z) = 295 [M^+].

4.4.9. Síntese do 5-(4-nitrofenil)-6-fenil-6-aza-biciclo[2,2,2] octan-3-ona



Adicionou-se 2-ciclohexenona 0,2 g (0,5 mmol), 4-nitrobenzaldeído 0,2 g (0,1 mmol), anilina 0,14 g (0,2 mmol), bis-*L*-prolinato de zinco (II) 0,1 g (30 % mol) e 10 mL de diclorometano.

Rendimento global ultrassom (3 horas) 10%.

Rendimento global ultrassom (6 horas) 24,5%.

Aduto aza-Diels Alder: IV/cm⁻¹ (KBr) $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2924; $\nu(\text{C=O})$ 1727;

CG/MS (m/z) = 278 [M⁺].

Aduto Mannich: IV/cm⁻¹ (KBr) $\nu(\text{N-H})$ 3389; $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H})$ 2927; $\nu(\text{C=O})$ 1709.

CG/MS (m/z) = 320 [M⁺].

5. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS

Os compostos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho (IR), cromatografia gasosa acoplada ao detector de massas (CG/MS) e ressonância magnética nuclear (RMN).

5.1. Medidas no Infravermelho (IR)

Os espectros de infravermelho foram registrados no espectrômetro da Jasco.

Os espectros de infravermelho foram realizados utilizando uma cela de KBr.

As regiões de interesse analisadas nos espectros foram as correspondentes à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila (1720 – 1728 cm⁻¹), a vibração $\nu\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ (2938 cm⁻¹) e a região referente à vibração de estiramento da ligação N-H para os adutos de Mannich, e ausência deste estiramento para os adutos aza-Diels Alder (3500 a 3100 cm⁻¹). Para este procedimento utilizou-se cela de KBr 0,5 mm de caminho óptico. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente. As condições gerais nas quais as bandas foram registradas, sendo as mesmas para todos os compostos, são: Número de scans (varreduras) por amostra: 180; Número de background (brancos) por amostra 180; Resolução: 4,0 cm⁻¹, Número de onda: 400 a 4000 cm⁻¹, Modo: Transmitância.

5.2. Medidas de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹³C foram registrados no espectrômetro (Bruker).

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram determinados em soluções de concentração *c.a.* 5×10^{-1} M em CDCl_3 como referência interna. Utilizou-se um campo magnético de 11,74 Tesla e radiofrequência de 500 MHz. Os valores de deslocamento químico foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamentos (J) em Hertz (Hz).

5.3. Cromatografia Gasosa Acoplada ao detector de Massas (CG/MS)

Nas análises realizadas no cromatógrafo gasoso utilizaram-se as seguintes condições de operação: Temperatura do injetor: 280°C, Temperatura do detector: 280°C, Fluxo do gás de arraste: (He) 80 kPa de pressão, Razão de split: splitless 1/25, Fluxo na coluna: 1 mL/min, Temperatura do forno: 250°C.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Primeiramente, utilizando-se dados da literatura foi realizada a *otimização* da quantidade de catalisador necessária nas reações aza-Diels Alder (Figura 2) †.

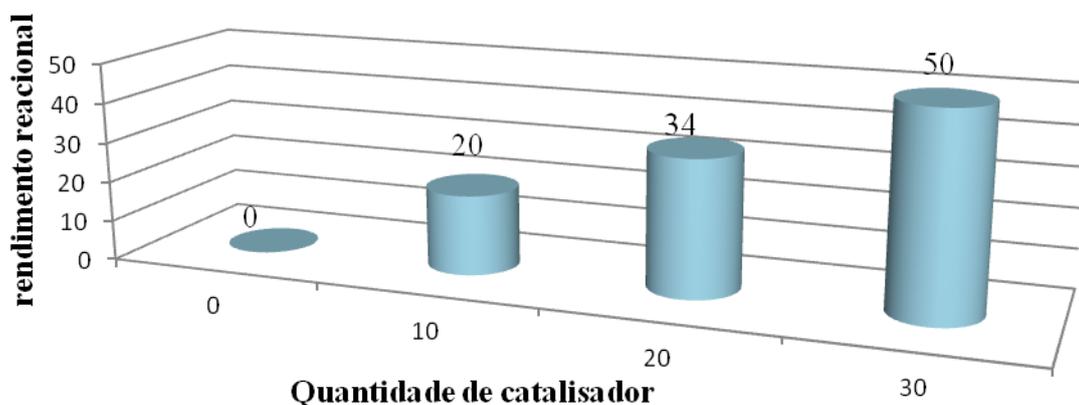


Figura 2. Variação da quantidade de catalisador *versus* o rendimento reacional.

†Condições Experimentais: *p*-anisidina (0,2 mmol), formaldeído 37% (0,1 mmol) e 2-ciclohexenona (0,5 mmol), como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (0%, 10%, 20% e 30% mol) em meio de DMSO (7 mL) por *t.a.* e 16 horas em agitação magnética.

Neste estudo, pôde-se inferir que a melhor quantidade de catalisador para as reações de aza-Diels Alder envolvendo o bis-*L*-prolinato de zinco (II) foi de 30 % mol, pois nestas condições foi encontrado um maior rendimento dentre as reações realizadas.

Com a aquisição destes dados realizaram-se as reações envolvendo demais aminas por um período de 16 horas conforme dados da literatura [10] estado os dados obtidos experimentalmente descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos adutos aza-Diels Alder utilizando agitação magnética†.

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Aminas</i>	<i>Catalisador</i> (mol %)	<i>rendimento</i> (%)	<i>Tempo</i> (h)
1	DMSO*	H ^a	-	-	16
2	DMSO*	H ^a	30%	30	16
3	DMSO*	OCH ₃ ^b	30%	50	16
4	DMSO*	CH ₃ ^c	30%	60	16
5	DMSO*	Cl ^d	30%	80	16

† Condições Experimentais: 2-ciclohexenona (0,5 mmol), formaldeído 37% (0,1 mmol), as aminas (0,2 mmol): anilina, *p*-anisidina, *p*-cloroanilina e *p*-toluidina, e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol), em meio de DMSO, em temperatura ambiente, tempo de reação 16 horas para agitação magnética. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica sílica gel 70-230 mesh.

- Não houve formação de produto.

* Referência para dimetilsulfóxido.

^a Refere-se a anilina.

^b Refere-se a *p*-anisidina.

^c Refere-se a *p*-toluidina.

^d Refere-se a *p*-cloroanilina.

Na Tabela 1, pôde-se observar que para todas as aminas utilizadas foram obtidos rendimentos entre 30 - 80%, sendo, que o menor rendimento (30 %) está na Entrada 2 utilizando-se a anilina e que o maior rendimento foi observado utilizando-se a *p*-cloroanilina (80 %) (Entrada 5). É importante salientar que todas as reações foram executadas inserindo o bis-*L*-prolinato de zinco (II) como catalisador por 16 hs, com exceção da entrada 1 em que não foi utilizado catalisador, este fato confirma que não houve a formação do produto desejado na ausência do catalisador.

A utilização do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II), portanto, proporcionou rendimentos consideráveis para todas as aminas utilizadas. Cumpre informar que as reações utilizando-se bis-*L*-prolinato de zinco (II) como catalisador nas reações de aza-Diels Alder (ou seja, envolvendo a *p*-anisidina) proporcionou maiores rendimentos que os citados na literatura quando comparados, por exemplo, com a *L*-prolina [2] ou em meio de líquidos iônicos contendo a *L*-prolina [9], em um menor ou igual tempo reacional à temperatura ambiente.

Todavia, com a finalidade de incrementarmos o valor do rendimento obtido para as reações em DMSO, passou-se a verificar a influência do solvente sobre o processo reacional. Tomando agora, como referência, a reação que envolve a *p*-cloroanilina, processou-se as reações em diversos meios (THF, CHCl₃, Hexano e EtOH). Tal reação fora escolhida por apresentar o maior rendimento em DMSO conforme dados apresentado anteriormente (Entrada 5, Tabela 1). Os resultados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo da influência do solvente sob a reação aza-Diels Alder†.

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Rendimento</i> (%)	<i>Tempo</i> (h)
6	Etanol	-	16
7	Clorofórmio	-	44
8	Hexano	-	44
9	THF [#]	-	44

†Condições experimentais: 2-ciclohexenona (0,5 mmol), formaldeído 37 % (0,1 mmol), *p*-cloroanilina (0,2 mmol), e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol), em diversos meios, em temperatura ambiente e agitação magnética.

-Não houve formação de produto.

[#] Refere-se ao tetrahydrofurano.

Portanto, com o estudo dos solventes descritos na Tabela 2, pôde-se verificar que os solventes (Entradas 6-9) não obtiveram resultados consideráveis, ou seja, não houve a formação do produto desejado, e como descrito anteriormente na Tabela 1, somente solventes com alta polaridade e apróticos (DMSO) proporcionaram maiores rendimentos (Tabela 1).

Porém, na tentativa de se aperfeiçoar o processo primando pela diminuição do tempo reacional com o aumento do rendimento reacional, e tornar o processo ambientalmente correto, utilizou-se o ultrassom nos mesmos moldes da reação anterior, ou seja, utilizando-se o solvente polar aprótico com o uso de 30 % mol de catalisador. Os dados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom†.

Entrada	Solvente	Aminas	Rendimento (%)	Tempo(h)
10	DMSO*	H ^a	45	6
11	DMSO*	Cl ^b	85	6
12	DMSO*	OCH ₃ ^c	99	6
13	DMSO*	CH ₃ ^d	95	6

†Condições Experimentais: 2-ciclohexenona (0,5 mmol), formaldeído 37 % (0,1 mmol), as aminas (0,2 mmol): anilina, *p*-anisidina, *p*-cloroanilina e *p*-toluidina, e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol), em meio de DMSO, em temperatura ambiente, tempo de reação 6 horas com ultrassom. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica sílica gel 70-230 mesh.

* Refere-se ao dimetilsulfóxido.

^a Refere-se a anilina.

^b Refere-se a *p*-cloroanilina.

^c Refere-se a *p*-anisidina.

^d Refere-se a *p*-toluidina.

Na Tabela 3 pôde-se observar que a utilização do ultrassom resulta em um incremento no rendimento da reação conjuntamente com a redução no tempo reacional. Na Entrada 10 quando se é utilizado à amina anilina, a qual não possui efeitos de grupos substituintes no anel retirador ou doador de elétrons, observa-se o rendimento de 45%. A análise conjunta entre os dados da Tabela 1, Entrada 2 e a Tabela 3, Entrada 10, em comparação com a síntese utilizando a mesma amina (Entrada 2, Tabela 1) em agitação magnética observou-se 30% de rendimento, este fato é explicado pelo efeito de colisões, ou seja, o ultrassom provoca um atrito maior entre as moléculas, com isto, há um aumento no rendimento das reações e uma diminuição no tempo reacional.

Na Entrada 11, foi realizada a síntese do produto aza-Diels Alder utilizando a amina *p*-cloroanilina. Esta amina produziu o terceiro maior rendimento entre as aminas utilizadas (85%). Observa-se que houve um aumento de 5% de rendimento, em comparação a síntese com esta mesma amina em agitação magnética (Entrada 5, Tabela 1), fato devido há maiores colisões entre moléculas nos reagentes. Comparando rendimentos (80% agitação magnética e 85% ultrassom) com os dados na literatura, percebe-se que há um incremento nos valores dos rendimentos, pois, o artigo descrito por Zheng [10] no qual foram realizadas as reações aza-Diels Alder com esta mesma amina (*p*-cloroanilina) e utilizando líquido iônico [EMIm][Pro] como catalisador, foi observado um rendimento de 57%. Uma hipótese para este aumento no rendimento reacional seria uma catálise mais efetiva do bis-*L*-prolinato de zinco (II). As aminas (*p*-anisidina e *p*-toluidina) nas entradas 12 e 13 apresentaram os melhores rendimentos

nestas sínteses dos adutos aza-Diels Alder, este fato pode ser explicado pela basicidade das aminas utilizadas, pois para formar os adutos aza-Diels Alder necessita-se primeiramente de dois intermediários importantíssimos, o enol (reação entre uma cetona e o catalisador) e a imina (reação entre a amina e o aldeído). Com a posterior reação entre estes dois intermediários gera-se o aduto de Mannich, que após uma adição ao carbono beta ou (adição de Michael) promove a formação do aduto aza-Diels Alder.

Na Tabela 3, foram utilizadas aminas que continham grupos substituintes doadores de elétrons (OCH₃ e CH₃), estes grupos doam elétrons para o anel aromático da amina, sendo o primeiro por efeito mesomérico e o segundo por efeito de indução eletrônica. Com isto, os nitrogênios das aminas ficam mais básicos, ou seja, mais nucleófilos, e assim a reação entre estas aminas básicas e o aldeído produzem uma quantidade maior de imina. Decorrente deste fato é justificado um aumento nos rendimentos reacionais. A amina *p*-toluidina (Entrada 4, Tabela 1) produziu um rendimento de 60% em agitação magnética e 95% em reações assistidas por ultrassom (Entrada 13, Tabela 3). A amina *p*-anisidina (Entrada 12, Tabela 3), produziu 99% de rendimento em ultrassom, já em agitação magnética a mesma produziu 50% de rendimento (Entrada 3, Tabela 1).

Um fato importantíssimo a ser observado na Tabela 3, é a diminuição do tempo reacional que o ultrassom proporcionou. Anteriormente, em agitação magnética, o tempo reacional era de 16 horas e utilizando-se o ultrassom na síntese dos compostos aza-Diels Alder o tempo de reação foi reduzido para 6 horas. Além do fato, que nas reações assistidas em ultrassom todas as aminas utilizadas aumentaram seus respectivos rendimentos comparando-se as duas metodologias.

Após realizar as sínteses modificando as aminas e analisando seus efeitos nos produtos aza-Diels Alder, a segunda parte deste trabalho foi a síntese de adutos aza-Diels Alder modificando os aldeídos e analisando seus efeitos nos produtos formados. Anteriormente, foi utilizado o formaldeído, as novas sínteses foram realizadas utilizando o: benzaldeído, *p*-dimetilaminobenzaldeído, *p*-fluorbenzaldeído, *p*-metóxi-benzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído.

Primeiramente, foi feito o estudo do solvente mais apropriado para realizar a síntese dos adutos aza-Diels Alder, como descrito na Tabela 4.

Tabela 4. Estudo da influência do solvente na síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom†.

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Catalisador</i> (mol %)	<i>Rendimento</i> <i>aduto</i> <i>Mannich</i> (%)	<i>Rendimento</i> <i>aduto aza-</i> <i>Diels Alder</i> (%)	<i>Tempo</i> (h)
14	Éter Etílico	30%	23	35	6
15	DMSO*	30%	-	30	6
16	THF#	30%	29	10	6
17	CH ₂ Cl ₂ **	30%	-	50	6

† Condições Experimentais: 2-ciclohexenona (2 mmol), benzaldeído (1 mmol), anilina (1,5 mmol) e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol), em diversos meios, em temperatura ambiente, tempo de reação 6 horas, via ultrassom. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica sílica gel 70-230 mesh.

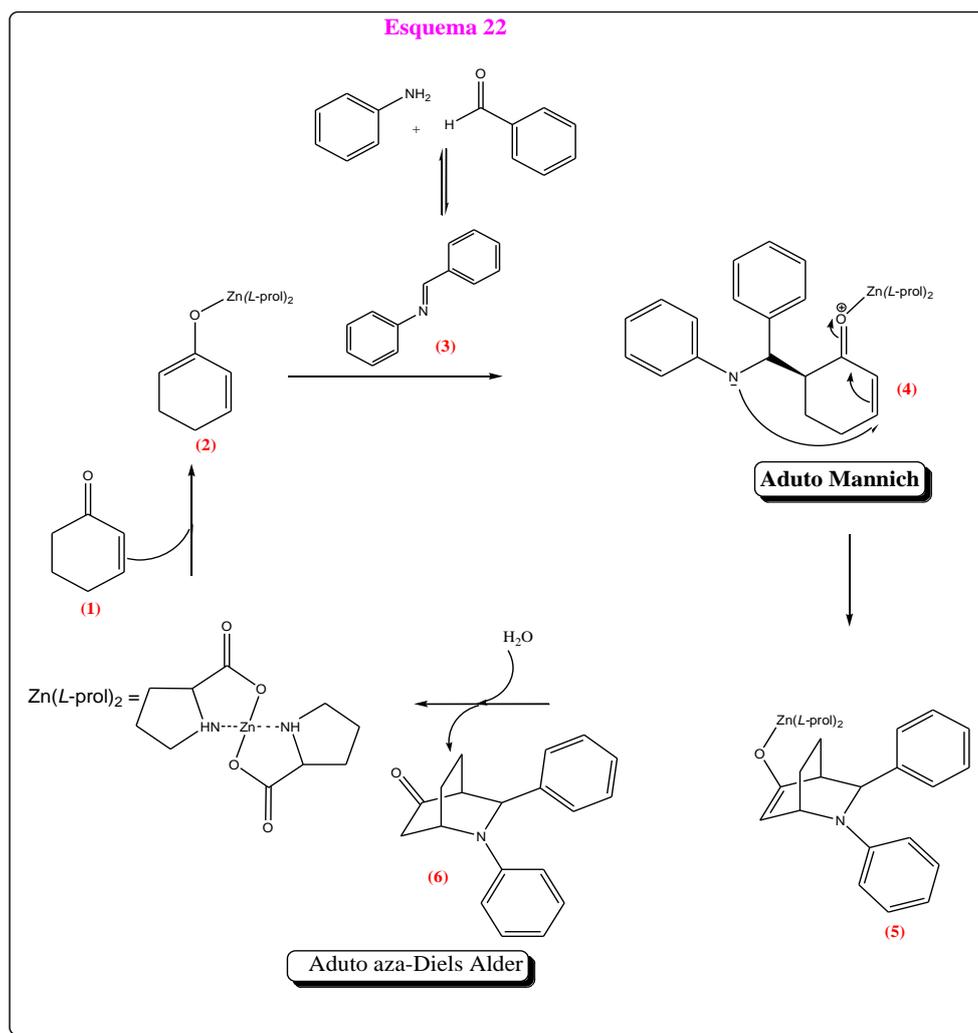
- Não houve rendimento.

* Refere-se ao dimetilsulfóxido.

Refere-se ao tetrahydrofurano.

**Refere-se ao diclorometano.

Na Tabela 4, pôde-se observar na entrada 14 e 16 com os solventes apolares éter etílico e tetrahydrofurano (THF) obteve-se uma mistura de dois adutos: Mannich e aza-Diels Alder. Em éter etílico a proporção de aza-Diels Alder foi maior que o produto Mannich. Já em THF, há um maior rendimento no aduto de Mannich. Esta mistura de adutos (Mannich e aza-Diels Alder) pode ser explicada pelo mecanismo desta reação (Esquema 22).



Nesta proposta de mecanismo, pôde-se observar que para obter o produto desejado aza-Diels Alder, necessita-se primeiro a formação de dois intermediários importantíssimos o enol e a imina. A reação entre ambos dá origem ao intermediário aduto de Mannich, que após uma adição ao carbono beta forma-se o aduto aza-Diels Alder. Com os dados apresentados na Tabela 4, pode-se observar que as sínteses em solventes com baixa polaridade como éter etílico e THF são favoráveis a formação da mistura de adutos. Acredita-se então, que o produto intermediário Mannich apresente características polares, ou seja, em solventes apolares não há solvatação no aduto Mannich, assim, para a formação do próximo passo reacional (adição de Michael) há um alto fator energético, diminuindo-se a formação dos adutos aza-Diels Alder.

Na Entrada 15, foi utilizado o solvente dimetilsufóxido (DMSO) solvente aprótico, este solvente possui uma característica muito importante que é a solvatação de

íons com carga positiva, porém, o aduto de Mannich formado, possui carga negativa (no nitrogênio), contudo, este solvente solvatou melhor os estados de transição do que solventes apolares, sendo observados 30 % de rendimento nos adutos aza-Diels Alder. A Entrada 17 possui o melhor rendimento de todas as sínteses, ou seja, o diclorometano um solvente prótico e com média polaridade, estabilizou o aduto de Mannich por ponte de hidrogênio, com isto houve uma diminuição no fator energético, assim formou-se uma quantidade maior de adutos aza-Diels Alder (50%). Após esta análise pode-se concluir que o diclorometano é o melhor solvente a ser utilizado no restante das sínteses.

Após o estudo sobre o melhor solvente a ser utilizado nas reações aza-Diels Alder, passou-se a processar as sínteses dos adutos, para tal reação foram utilizados um cetona: 2-ciclohexenona, vários aldeídos (*p*-dimetilaminobenzaldeído, *p*-fluorbenzaldeído, *p*-metóxibenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído), anilina e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II), em meio de diclorometano, os dados obtidos estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Estudo da influência dos aldeídos e do tempo reacional na síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom. †

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Aldeídos</i>	<i>Rendimento aduto Mannich (%)</i>	<i>Rendimento aduto aza-Diels Alder (%)</i>	<i>Tempo (h)</i>
18	CH ₂ Cl ₂ **	N(CH ₃) ₂ ^a	-	5,5	3
19	CH ₂ Cl ₂ **	OCH ₃ ^b	12,5	6,5	3
20	CH ₂ Cl ₂ **	F ^c	6,5	4	3
21	CH ₂ Cl ₂ **	NO ₂ ^d	5	5	3

† Condições Experimentais: 2-ciclohexenona (2 mmol), aldeídos: *p*-dimetilaminobenzaldeído, *p*-fluorbenzaldeído, *p*-metóxibenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído (1 mmol), anilina (1,5 mmol) e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol), em meio de diclorometano, em temperatura ambiente, tempo de reação 3 horas, via ultrassom. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica sílica gel 70-230 mesh.

**Refere-se a diclorometano.

^a Refere-se ao *p*-dimetilaminobenzaldeído.

^b Refere-se ao *p*-metóxibenzaldeído.

^c Refere-se ao *p*-fluorbenzaldeído.

^d Refere-se ao *p*-nitrobenzaldeído.

Na Tabela 5, pôde-se analisar que em todos os aldeídos *para*-substituídos formou-se uma mistura dos dois adutos: Mannich e aza-Diels Alder, porém, o produto com maior rendimento em todas as sínteses foi o aduto de Mannich (com excessão do

p-dimetilaminobenzaldeído). Este fato pode ser explicado, pelo volume dos grupos substituintes nos aldeídos e nos intermediário produzidos na reação, o mecanismo proposto para esta síntese pode nos dar uma hipótese para tal questão.

Como visto anteriormente, para a formação do aduto desejado aza-Diels Alder é necessário primeiramente a formação do aduto Mannich, porém, para produção do aduto Mannich necessita-se da presença de dois intermediário essenciais, a imina e o enol, sem a formação dos mesmos não há o aduto de Mannich. Decorrente deste fato se faz necessário analisar os volumes dos reagentes envolvidos no processo reacional.

Primeiramente temos a formação da imina que é a reação entre um aldeído e uma amina, no caso a formação das iminas depende muito da basicidade dos grupos substituintes dos aldeídos, ou seja, os aldeídos que contém substituintes doadores de elétrons (OCH_3 e $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) possuem tendência a formação de pouca quantidade de imina, pois o carbono (no aldeído) onde ocorre o ataque do nucleófilo esta menos eletrofílico, por causa da alta densidade eletrônica no mesmo. Já com os aldeídos que possuem substituintes retiradores de elétrons (F e NO_2) há uma formação de maior quantidade de imina, pois o carbono (no aldeído) suscetível ao ataque nucleofílico esta mais eletrofílico, devido a baixa densidade eletrônica no mesmo.

Porém em todos os casos as iminas formadas possuem um grande volume. Outro reagente essencial é o catalisador, o bis-*L*-prolinato de zinco (II) possui um volume muito grande, isso dificulta a formação do aduto aza-Diels Alder, pois o enol (reação entre 2-ciclohexenona e o bis-*L*-prolinato de zinco (II)) ao reagir com as iminas (que também são volumosas devido aos seus substituintes) forma-se o aduto de Mannich, com tudo o passo seguinte é a adição de Michael, um processo dificultoso, pois há um grande impedimento estéreo entre: o enol e a imina (Figura 3), além do fato do carbono da imina não possuir rotação, o que dificulta que o os pares de elétrons não ligados do nitrogênio adicione ao carbono beta vinílico, com isso justifica-se o fato do baixo rendimento nos adutos aza-Diels Alder.

Portanto, pode-se concluir que o volume dos reagentes e dos intermediários dificultam o processo reacional, com isso é plausível um rendimento maior para os adutos de Mannich.

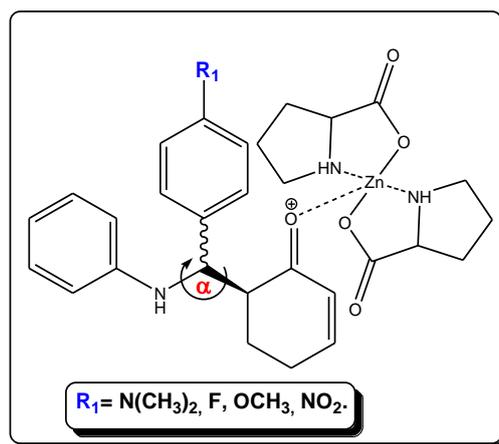


Figura 3. Intermediário: aduto de Mannich.

Além dos fatos observados anteriormente e com o intuito de melhorar os rendimentos das sínteses aza-Diels Alder, decidiu-se realizar a reação novamente com as mesmas condições experimentais, porém, deixou-se a reação se processar em um tempo maior que o anterior, os resultados obtidos estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Estudo da influência dos aldeídos e do tempo reacional na síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom.†

Entrada	Solvente	Aldeídos	Rendimento aduto	Rendimento aduto	Tempo (h)
			Mannich (%)	aza-Diels Alder (%)	
22	CH ₂ Cl ₂ **	N(CH ₃) ₂ ^a	2	5	6
23	CH ₂ Cl ₂ **	OCH ₃ ^b	6,2	20	6
24	CH ₂ Cl ₂ **	F ^c	33	3	6
25	CH ₂ Cl ₂ **	NO ₂ ^d	21	3,5	6

† Condições Experimentais: 2-ciclohexenona (2 mmol), *p*-dimetilaminobenzaldeído, *p*-fluorbenzaldeído, *p*-metóxiobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído (1 mmol), anilina (1,5 mmol) e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol), em meio de diclorometano, em temperatura ambiente, tempo de reação 6 horas, via ultrassom. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica sílica gel 70-230 mesh.

**Refere-se ao diclorometano.

^a Refere-se ao *p*-dimetilaminobenzaldeído.

^b Refere-se ao *p*-metóxiobenzaldeído.

^c Refere-se ao *p*-fluorbenzaldeído.

^d Refere-se ao *p*-nitrobenzaldeído.

Na Tabela 6, é notável que houve um aumento de rendimento em todos os aldeídos utilizados. Um ponto a ser salientado, é que os aldeídos com substituintes doadores de elétrons (OCH₃ e N(CH₃)₂), produziram maiores rendimentos nos adutos

aza-Diels Alder, já os aldeídos com substituintes retiradores de elétrons (F e NO₂), aumentaram o rendimento dos adutos Mannich. Tal efeito, é explicado pela basicidade do grupo substituinte dos aldeídos envolvidos. Os aldeídos com grupos substituintes doadores de elétrons dão origem aos intermediários 4 (Esquema 22, página 38) os quais apresentam um aumento na densidade eletrônica do nitrogênio deste intermediário, possibilitando assim uma facilitação do ataque deste ao carbono beta. Já os intermediários 4 que contiverem em sua estrutura grupos eletroretiradores (F e NO₂) dão origem a nitrogênios menos nucleofílicos. Estes fatos podem ser comprovados pelos dados contidos na Tabela 6, entrada 23 e 25. Nesta tabela pôde-se observar, que o tempo reacional possibilitou uma melhora no rendimento em todas as sínteses. Um exemplo deste fato pode ser observada para a Entrada 24 da Tabela 6, na qual o *p*-fluorbenzaldeído, apresentou um rendimento global de 36%, sendo que, 3% correspondem aos adutos aza-Diels Alder e 33% adutos de Mannich. A análise da mesma reação em um menor tempo (Entrada 20, Tabela 5) resultou em uma quantidade global menor, ou seja, 10,5%, sendo 4% em adutos aza-Diels Alder e 6,5% referente ao aduto de Mannich. Este fato também pode ser observado na Entrada 25, Tabela 6 onde se utilizou o grupo *p*-nitro como substituinte no aldeído. Nesta síntese nota-se um rendimento global de 24,5%, sendo 21% aduto de Mannich e 3,5% aduto aza-Diels Alder, já esta mesma reação realizada em um tempo menor (3 horas) (Entrada 21, Tabela 5), obteve-se o rendimento global de 10%, sendo 5% de aduto Mannich e 5% de aduto aza-Diels Alder.

As reações realizadas em 3 horas e em 6 horas não forneceram rendimentos apreciáveis, isto pode ser explicado tanto pelo efeito do substituinte no intermediário 4, quanto pelo volume destes substituintes no mesmo intermediário. Tal hipótese, provém da análise dos dados da Tabela 6. As entradas 22 e 23 são referentes a substituintes eletrodoadores, sendo o grupamento *p*-dimetilamino (Entrada 22, Tabela 6) doador mais efetivo (+ M) do que o substituinte *p*-metóxi (Entrada 23, Tabela 6) (-I e +M). Todavia, o substituinte *p*-metóxi apresenta um menor volume quando comparado ao substituinte *p*-dimetilamino, e portanto, fica evidente, que através da comparação tanto dos rendimentos globais (7% *p*-dimetilamino e 26,2% *p*-metóxi) quanto dos rendimentos individuais de cada aduto (2% *p*-dimetilamino para aduto de Mannich e 5% adutos aza-Diels Alder (Entrada 22, Tabela 6), e o *p*-metóxi 6,2% para adutos Mannich e 20% para aza-Diels Alder (Entrada 23, Tabela 6) que o substituinte que apresenta o menor volume (*p*-metóxi) favorecem ambas as reações. Tal fato é também corroborado com os

dados para as reações envolvendo substituintes eletroretiradores (Entrada 24 e 25, Tabela 6), ou seja, apesar do grupo substituinte *p*-nitro ser um eletroretirador mais efetivo que o átomo de fluor, o mesmo apresenta menor rendimento, fato justificado pelo volume do substituinte. Outro ponto a ser observado é que os substituintes eletroretiradores apresentam um aumento nos rendimentos dos adutos de Mannich, fato devido a baixa densidade eletrônica do nitrogênio da imina.

Decorrentes dos dados anteriormente apresentados concernente aos rendimentos individuais e globais, decidiu-se realizar as reações aza-Diels Alder com a alteração do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) por bis-glicinato de zinco (II), tanto em um tempo reacional de 3 horas como também em um tempo maior de 6 horas. Os dados estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Estudo da influência do catalisador e do tempo reacional na síntese dos adutos aza-Diels Alder assistidas por ultrassom. †

<i>Entrada</i>	<i>Catalisador</i> (30% mol)	<i>Rendimento</i> <i>aduto</i> <i>Mannich</i> (%)	<i>Rendimento</i> <i>aduto aza-</i> <i>Diels Alder</i> (%)	<i>Tempo</i> (h)
26	1	7	5	3
27	2	4,5	14	3
28	2	-	81	6

† Condições Experimentais: 2-ciclohexenona (2 mmol), benzaldeído (1 mmol), anilina (1,5 mmol) e como catalisadores: bis-*L*-prolinato de zinco (II) (30 % mol) e o bis-*L*-glicinato de zinco (II) (30 % mol), em meio de diclorometano, em temperatura ambiente, tempo de reação: 3 horas e 6 horas, via ultrassom. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica sílica gel 70-230 mesh.

- Não houve rendimento.

¹ Refere-se ao bis-*L*-prolinato de zinco (II).

² Refere-se ao bis-glicinato de zinco (II).

Na Tabela 7 pôde-se verificar que quando se utilizou o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) (Entrada 26, Tabela 7), executada em 3 horas de tempo reacional obteve-se um rendimento global de 12%, sendo, 7% aduto de Mannich e 5% aduto aza-Diels Alder. Com a modificação para o catalisador bis-glicinato de zinco (II) (Entrada 27, Tabela 7), com as mesmas 3 horas de reação obteve-se 18,5% de rendimento global, ou seja, 4,5% aduto de Mannich e 14% de aduto aza-Diels Alder. Estes dados dão indícios de que, a diminuição da porção orgânica referente ao aminoácido que constitui o catalisador, proporcionou uma catálise mais efetiva tanto

para a obtenção no que tange ao aduto de Mannich, quanto à conversão deste em aduto aza-Diels Alder.

Por fim, a utilização do bis-glicinato de zinco (II) em um tempo reacional maior de 6 horas (Entrada 28, Tabela 7) forneceu um rendimento global de 81%, sendo todo o produto formado aza-Diels Alder.

Através deste estudo pode-se comprovar que o volume do catalisador e o tempo reacional são fatores importantes na síntese dos adutos aza-Diels Alder, pois mesmo com utilização do bis-glicinato de zinco (II) (Figura 4), que possui menor volume em relação o bis-*L*-prolinato de zinco (II), em 3 horas de reação tem-se uma mistura de adutos Mannich e aza-Diels Alder. Porém, percebe-se que o bis-glicinato de zinco (II) (Entrada 27, Tabela 7) proporcionou maior rendimento que o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (Entrada 26, tabela 7), fato devido ao volume do mesmo.

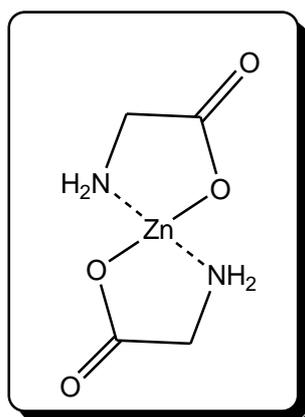


Figura 4. Estrutura do catalisador bis-glicinato de zinco (II).

Com estes dados da Tabela 7, pode-se confirmar a hipótese sobre os dados obtidos nas Tabelas 5 e 6. A mistura de adutos de Mannich e aza-Diels Alder acontece por causa do volume do catalisador, e os baixos rendimentos observados nas reações são devido ao efeito dos grupos substituintes nos aldeídos.

7. CONCLUSÃO

Do exposto anteriormente, pode-se concluir que:

- a) O bis-*L*-prolinato de zinco (II) é facilmente preparado;
- b) O bis-*L*-prolinato de zinco (II), cumpriu a contento, o papel de catalisador nas reações aza-Diels Alder;
- c) A melhor quantidade de catalisador utilizada nas reações aza-Diels Alder foi *c.a.* de 30% mol;
- d) Para as sínteses dos adutos aza-Diels Alder, com modificação das aminas, o solvente que proporcionou maiores rendimentos foi o dimetilsufóxido (DMSO);
- e) Dentre as aminas utilizadas em agitação magnética a *p*-cloroanilina (80%) apresentou melhor rendimento;
- f) Dentre as aminas utilizadas em ultrassom a *p*-anisidina (99%) apresentou melhor rendimento;
- g) Para as sínteses dos adutos aza-Diels Alder com aldeídos *para*-substituídos, observou-se a formação de dois adutos Mannich e aza-Diels Alder, tal fato explicado pelo volume dos substituintes nos aldeídos e pelo tamanho do catalisador;
- h) Nas sínteses com aldeídos *para*-substituídos o solvente que apresentou melhor desempenho foi o diclorometano (CH₂Cl₂);
- i) Dentre os aldeídos utilizados nas sínteses aza-Diels Alder em ultrassom com 3 horas reacionais, o que apresentou maior rendimento global foi o *p*-metóxi-benzaldeído (19%);
- j) Dentre os aldeídos utilizados nas sínteses aza-Diels Alder em ultrassom com 6 horas reacionais, o que apresentou maior rendimento global foi o *p*-fluorbenzaldeído (36%);
- k) Com a utilização do catalisador bis-glicinato de zinco (II) nas sínteses dos adutos aza-Diels Alder, com tempo reacional de 3 horas obteve-se rendimento global de 18,5%, com a formação da mistura de adutos Mannich e aza-Diels Alder;
- l) Com a utilização do bis-glicinato de zinco (II) nas sínteses aza-Diels Alder, em 6 horas de reação o rendimento foi 81%, salientando somente a formação do aduto aza-Diels Alder, comprovando assim que o tamanho do catalisador pode inferir nos rendimentos das sínteses dos adutos aza-Diels Alder;
- m) O ultrassom diminuiu o tempo reacional em todas as sínteses realizadas.

8. REFERÊNCIAS

- [1] Yamashita Y.; Mizuki Y.; Kobayashi S.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, (46) 1803-1806.
- [2] Sundén H.; Ibrahim I.; Eriksson L.; Córdova A.; *Angew. Chem.*, **2005**, (44) 4877 – 4880.
- [3] Mesquita G. M. seminário: reações de Diels-Alder, Universidade Federal de Goiás – cac, Departamento de Química, Química Orgânica. s.d., Disponível em: <http://www.catalao.ufg.br/siscomp/sis_prof/admin/files/petacci_f/diels-alder.pdf>. Acesso em 14.06.12.
- [4] (a) Kobayashi S.; Araki M.; Ishitani H.; Nagayama S.; Hachiya I. *Synlett*, **1995**, 233–234; (b) Kobayashi S.; Araki M.; Yasuda M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, (36), 5773–5776; (c) Kobayashi S.; Usujima T.; Nagayama S.; *Synlett*, **1999**, 545–546; (d) Kobayashi S.; Moriwaki M.; Akiyama R.; Suzuki S.; Hachiya I.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, (37), 7783–7786.
- [5] Uraguchi D.; Terada M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, (126) 5356.
- [6] Powell D. A.; Batey R. A.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, (44) 7569–7573.
- [7] Kidwai M.; Jain A.; Poddar R.; Bhardwaj S.; *Appl. Organometal. Chem.*, **2011**, (25) 335–340.
- [8] Heravi M. M.; Tehrani M. H.; Bakhtiari K.; Oskooie H. A. *Catal. Commun.*, **2007**, (8) 1341–134.
- [9] Martines M. A. U.; Davolos M. R.; Júnior M. J.; *Quím. Nova*, **2000**, (2) 251-256.
- [10] Zheng X.; Qian Y.; Wang Y. *Catal. Commun.*, **2010**, (11) 567–570.
- [11] Bellezza F.; Cipiciani A.; Costantino U.; Fringuelli F.; Orru M.; Piermatt O.; Pizzo F.; *Catal.Today*, **2010**, (152) 61–65.
- [12] Timmons C.; Kattuboina A.; McPherson L.; Mills J.; Li G.; *Tetrahedron Lett.*, **2005** (61) 11837–11842.
- [13] Andreassen T.; Haland T.; Hansen L. K.; Gautun O.R.; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, (48) 8413–8415.
- [14] Shi M.; Shao L. X.; Xu B.; *Org. lett.*, **2003**, (5) 579-582.
- [15] Sabitha G.; Reddy M. S. K.; Arundhathi K.; Yadav J. S.; *Arkivoc*, **2006**, (6) 153-160.
- [16] Liu H.; Cun L.F.; Mi A.Q.; Jiang Y. Z.; Gong L. Z.; *Org. lett.*, **2006**, (8) 6023-6026.

- [17] Spanedda M. V.; Hoang V. D.; Crousse B.; Bonnet-Delpon D.; Bégué J. P.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, (44) 217–219.
- [18] Yuan Y.; Li X.; Ding K.; *Org. Lett.*, **2002**, (4) 3309–3311.
- [19] Kidwai M.; Jain A.; *Appl. Organometal. Chem.*, **2011**, (25) 620–625.
- [20] Zeng H., Li H., Shao H., *Ultrasonics Sonochem.*, **2009**, (16) 758–762.
- [21] Chen W. -Y., Li X.-S., *Catal. Commun.*, **2009**, (10) 549–551.
- [22] Shanthi G.; Perumal P. T.; *Syn. Commun.*, **2005**, (35) 1319–1327.
- [23] Nishat N.; Hasnain S.; Dhyani S.; Asma; *Journal of coord. Chem.*, **2010**, (63) 3859–3870.

9. MEMORIAL DE ATIVIDADES

TRABALHOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSO

SILVA, E. C.; LIMA, A. C.; RIZZO P.V.S.; RINALDI, A. W. ; DOMINGUES, N. L. C.; Synthetic study of some betaaminoketones using thiazolidine as catalyst. In: IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-este de Síntese Orgânica, 2012, Bonito-MS. IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-este de Síntese Orgânica. Campo Grande-MS: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2012. vol. 4. pg. 80-81.

LIMA, A. C.; **SILVA, E. C.**; RIZZO, P.V.S.; DARBEM, M. P.; WINCK, C. R.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; Synthesis of some derivatives of compounds β - aminoketonic through Mannich reaction by using biocatalysts. In: IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-este de Síntese Orgânica, 2012, Bonito-MS. IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-este de Síntese Orgânica. Campo Grande-MS: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2012. vol. 4. pg. 110-112.

RIZZO, P.V.S.; LIMA, A. C.; **SILVA, E. C.**; WINCK, C. R.; DARBEM, M. P.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; Systematic study of the employment of enzymatic catalysts on the formation of carbon-heteroatoms. In: IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-este de Síntese Orgânica, 2012, Bonito-MS. IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-este de Síntese Orgânica. Campo Grande-MS: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2012. vol. 4. pg. 94-95.

SILVA, E. C.; RIZZO, P.V.S.; OLIVEIRA, A. R.; MATSUMOTO, M. Y.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; Síntese de compostos aza-Diels Alder utilizando como catalisador o bis-L-prolinato de zinco (II). (ENEPE 2012, Dourados/MS).

SILVA, E. C.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; Síntese E Estudo Teórico De Beta Aminocetonas Empregando Catalisadores Tiazolidínicos. (ENEPE 2011, Dourados/MS).

LIMA, A. C. S.; DOMINGUES, N. L. C.; RINALDI, A. W.; SILVA, W. P.; SILVA, C.T. P.; GARCIA, R. H. S.; OLIVEIRA, A. R.; **SILVA, É. C.**; ARRUDA, E. J.; FRESCHI, G. P. G; Some applications of hybrid materials derived from N-salicylideneaniline. Hybrid Materials, 2011 – Strasbourg, France.

LIMA, A. C. S.; GARCIA, R. H. S.; OLIVEIRA, A. R.; **SILVA, É. C.**; SCHNEIDER, N. T.; SILVA, W. P.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; Estudo comparativo de biorredução de cetonas empregando vegetais do cerrado. Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011 – Florianópolis, Santa Catarina.

ARANHA, B. S. R.; OLIVEIRA, A. R.; LIMA, A. C. S.; FIGUEIREDO, D. U.; REIS, D. L. S.; **SILVA, É. C.**; GARCIA, R. H. S.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; Utilização da quimiosina como catalisador nas reações de Mannich. Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011 – Florianópolis, Santa Catarina.

OLIVEIRA, A. R.; GARCIA, R. H. S.; LIMA, A. C. S.; ARANHA, B. S. R.; FIGUEIREDO, D. U.; **SILVA, É. C.**; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; Síntese e estudo das propriedades espectroscópicas de materiais híbridos advindos de algumas bases de Mannich. Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011 – Florianópolis, Santa Catarina.

GARCIA, R. H. S.; OLIVEIRA, A. R.; FIGUEIREDO, D. U.; **SILVA, É. C.**; LIMA, A. C. S.; REIS, D. L. S.; ARANHA, B. S. R.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; "Emprego de algumas oxazolidinas quirais como catalisadores na reação de Mannich " Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011 – Florianópolis, Santa Catarina.

REIS, D. L.; LIMA, A. C. S.; GARCIA, R. H. S.; OLIVEIRA, A. R.; **SILVA; É. C.**; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C.; Emprego do banho ultrasônico nas reações de Mannich. Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011 – Florianópolis, Santa Catarina.

9.1. Créditos exigidos pelo programa

Total de créditos exigidos pelo programa: 28

- Disciplinas obrigatórias: 4
- Disciplinas optativas: 12
- Seminários: 4
- Estágio Docência: 2
- Dissertação: 6

9.2. Créditos cumpridos

- Disciplinas obrigatórias: 4

Disciplina	Créditos	Carga Horária	Nota
Química Orgânica Avançada	4	60h	A

- Disciplinas optativas: 12
- Seminários: 4
- Estágio Docência: 2

Disciplinas	Créditos	Carga horária	Notas
Estereoquímica	4	60h	A
Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos	4	60h	A
Fundamentos de Química Verde	4	60h	A
Seminários	4	60h	A
Estágio Docência	2	30h	A

10. ANEXOS

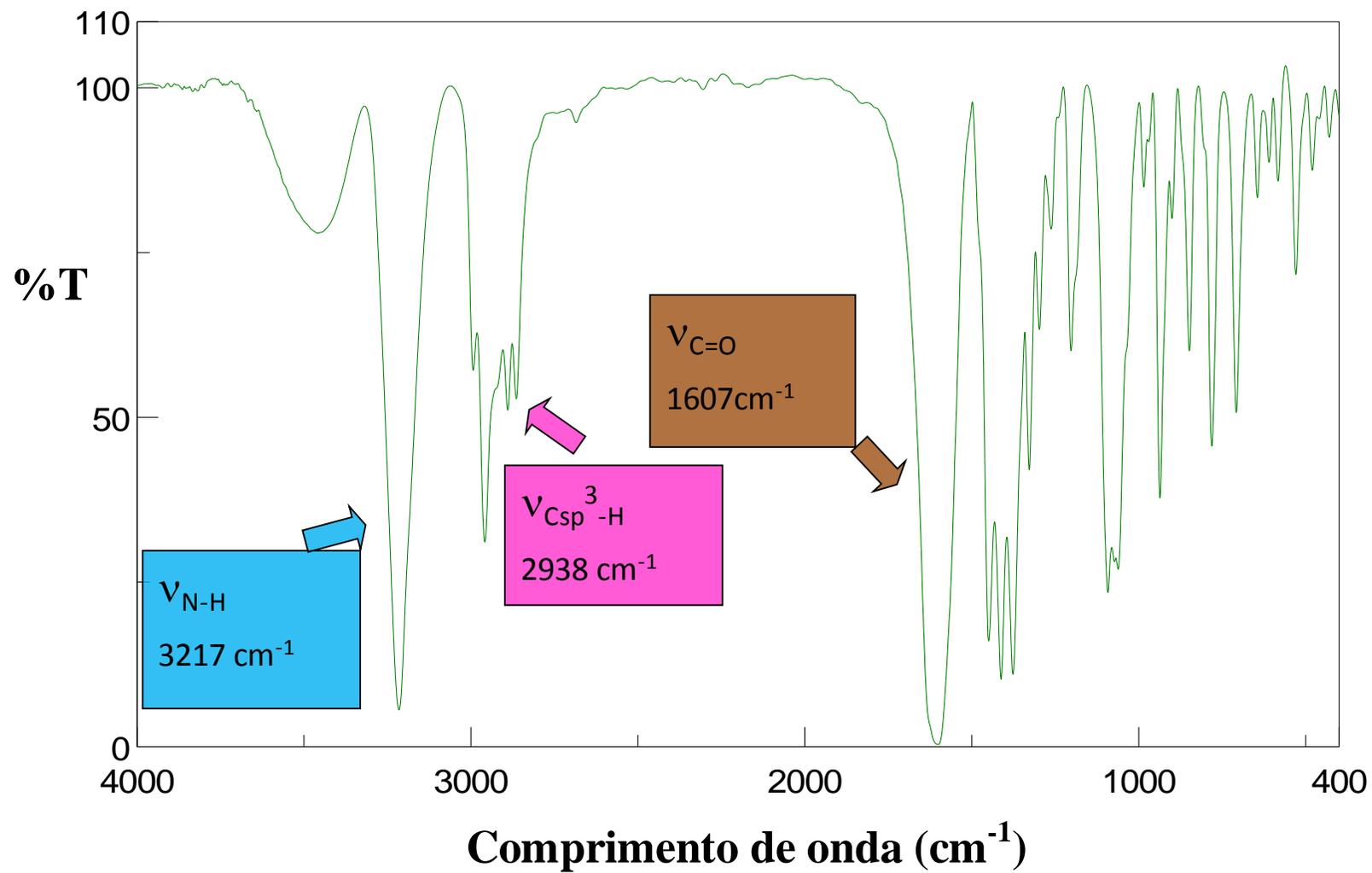


Figura 5. Espectro de infravermelho referente ao composto bis-*L*-prolinato de zinco (II).

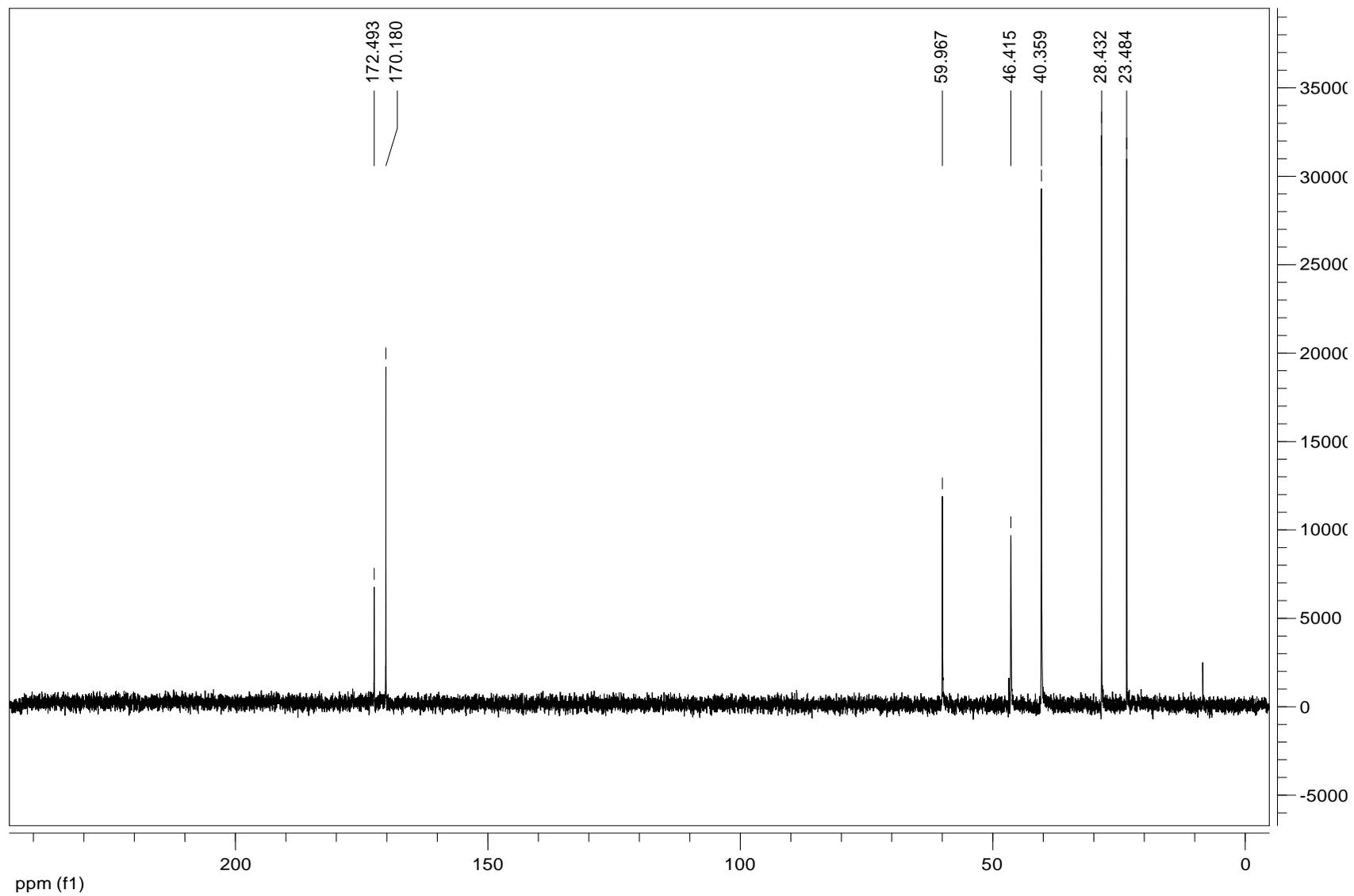


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C referente ao composto bis-*L*-prolinato de zinco (II).

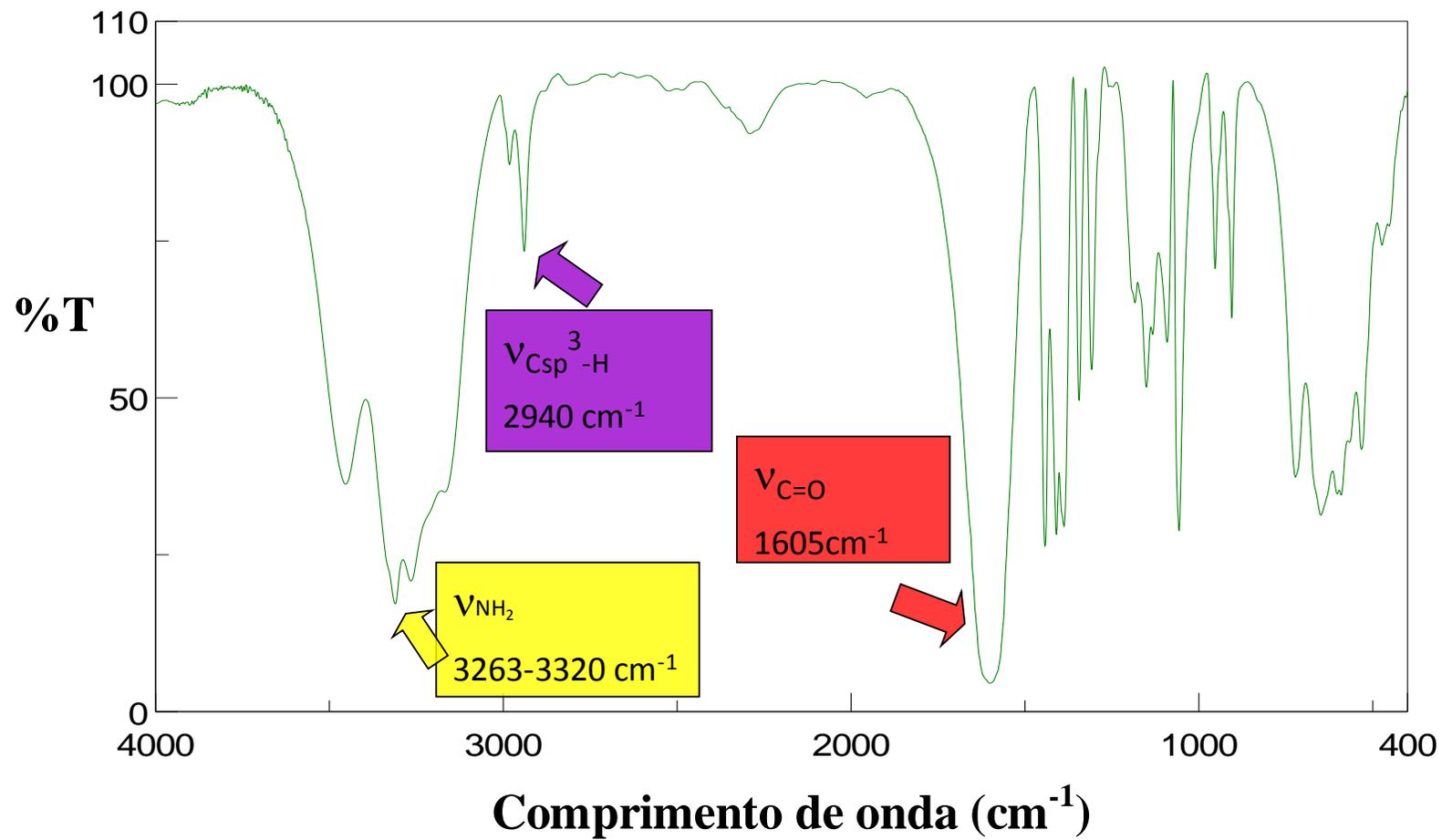


Figura 7. Espectro de infravermelho referente ao composto bis-glicinato de zinco (II).

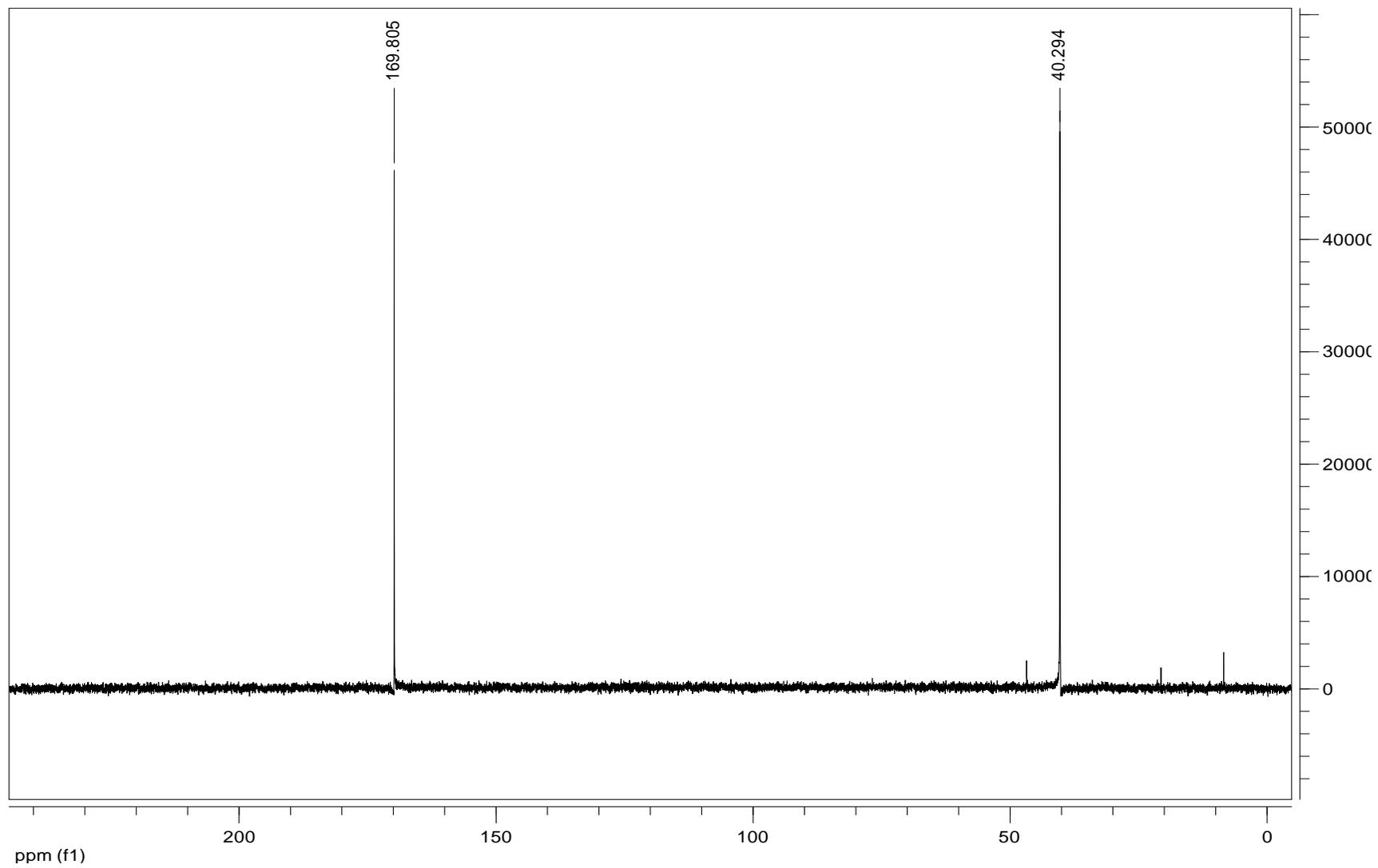


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C referente ao composto bis-glicinato de zinco (II).

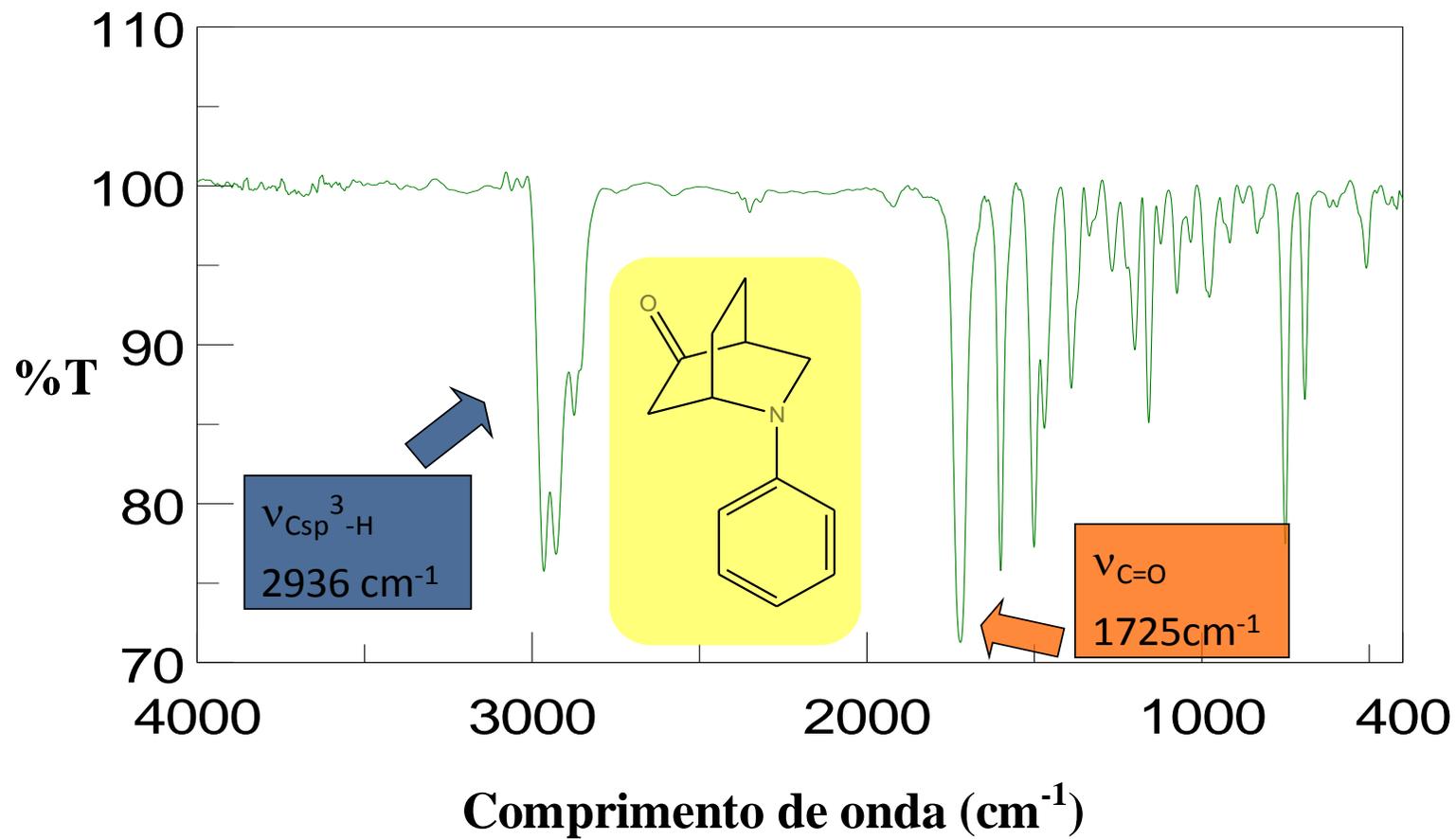


Figura 9. Espectro de infravermelho referente ao composto 6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona.

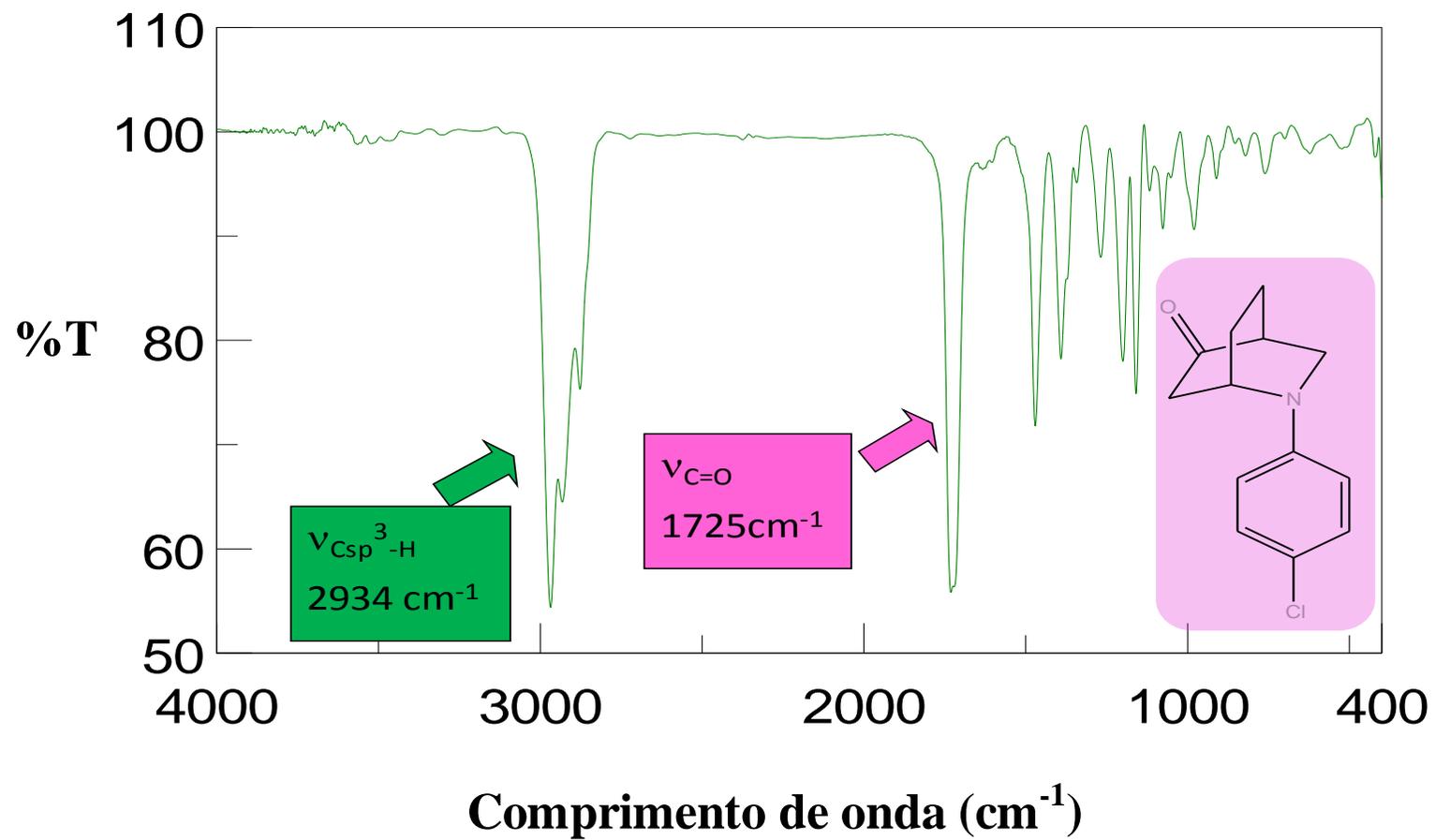


Figura 10. Espectro de infravermelho referente ao composto 6-(4-clorofenil)-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona.

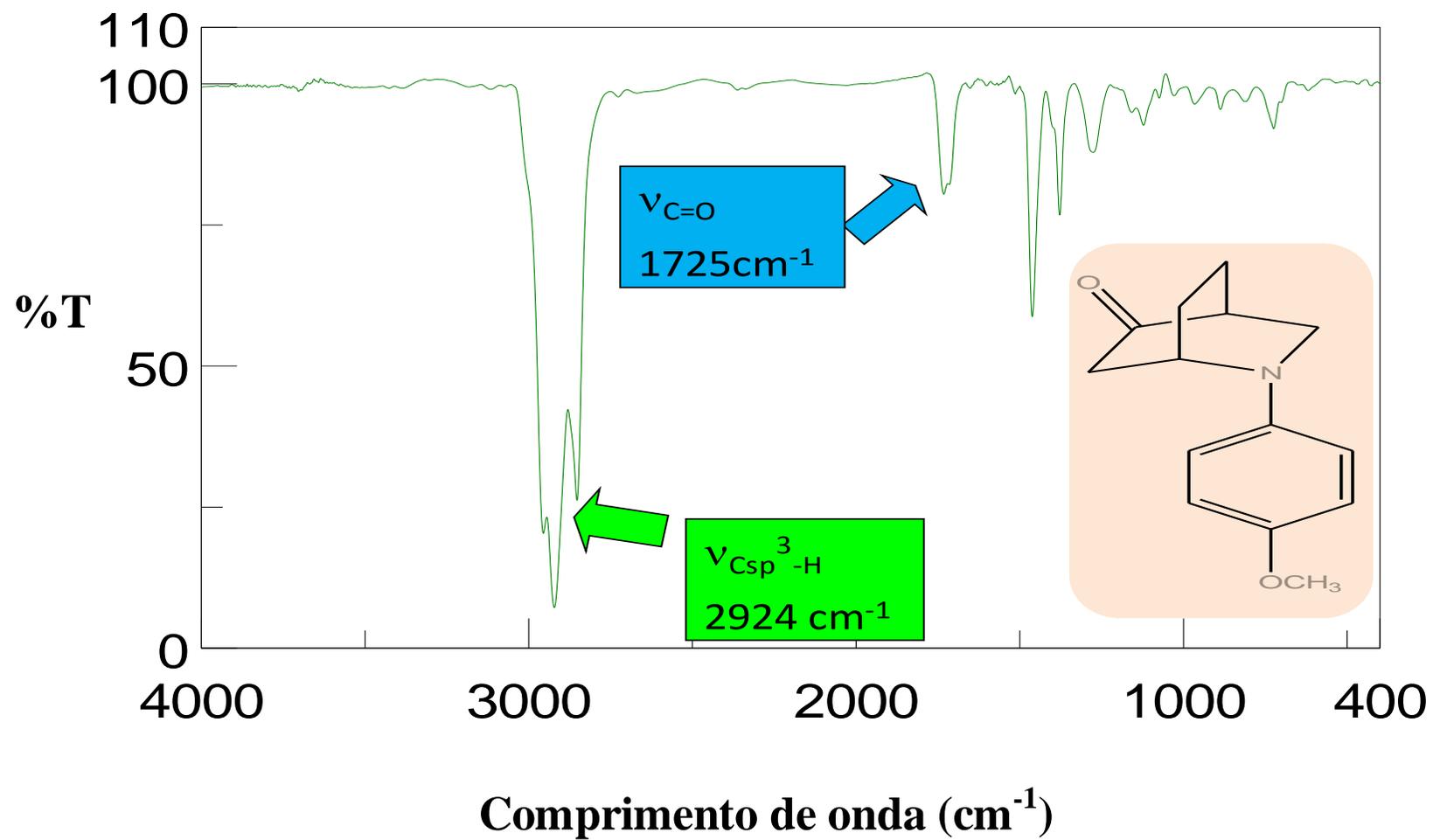


Figura 11. Espectro de infravermelho referente ao composto 6-(4-metoxifenil)-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona.

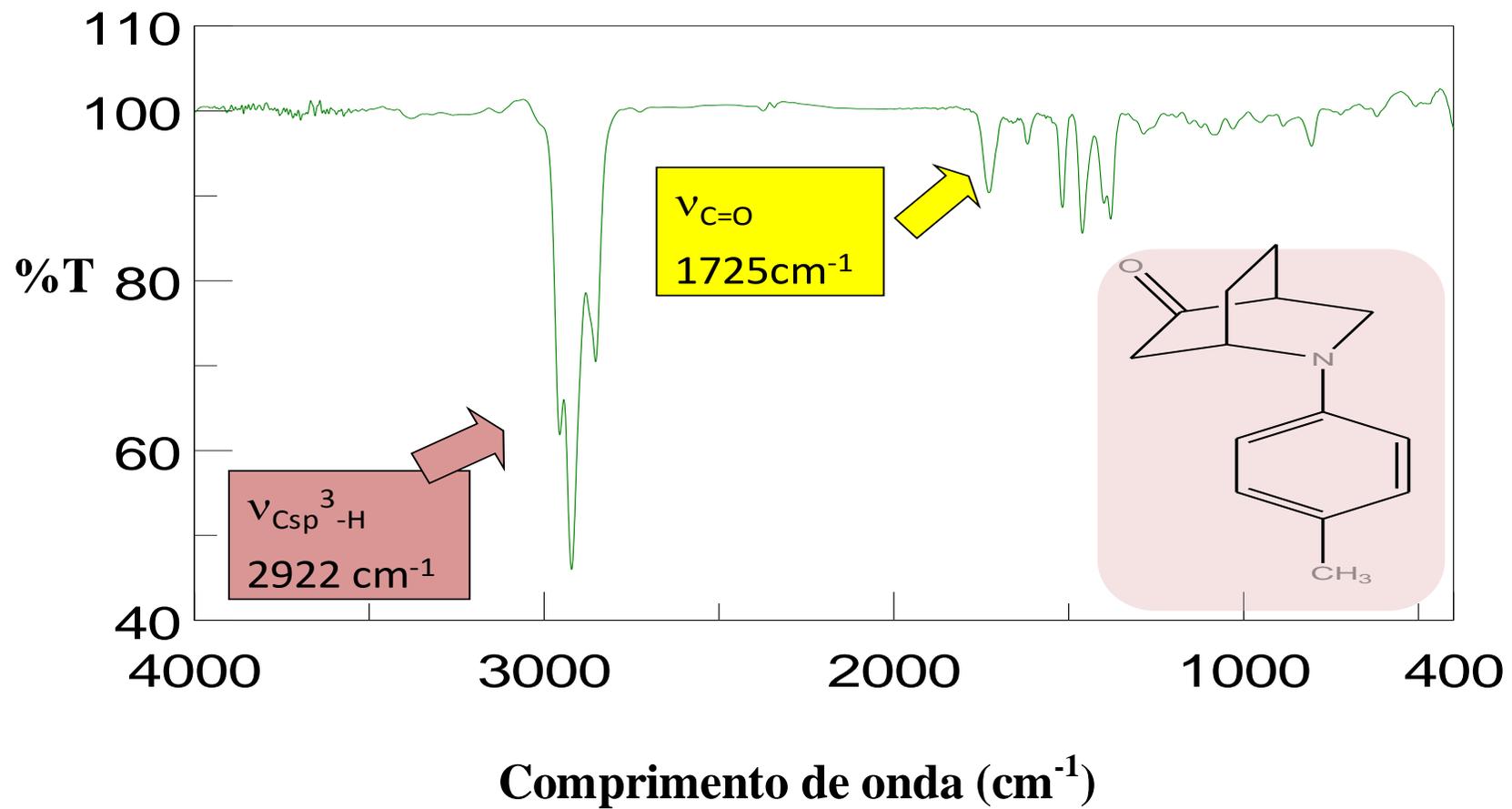


Figura 12. Espectro de infravermelho referente ao composto 6-*p*-tolil-6-aza-biciclo [2,2,2]octan-3-ona.

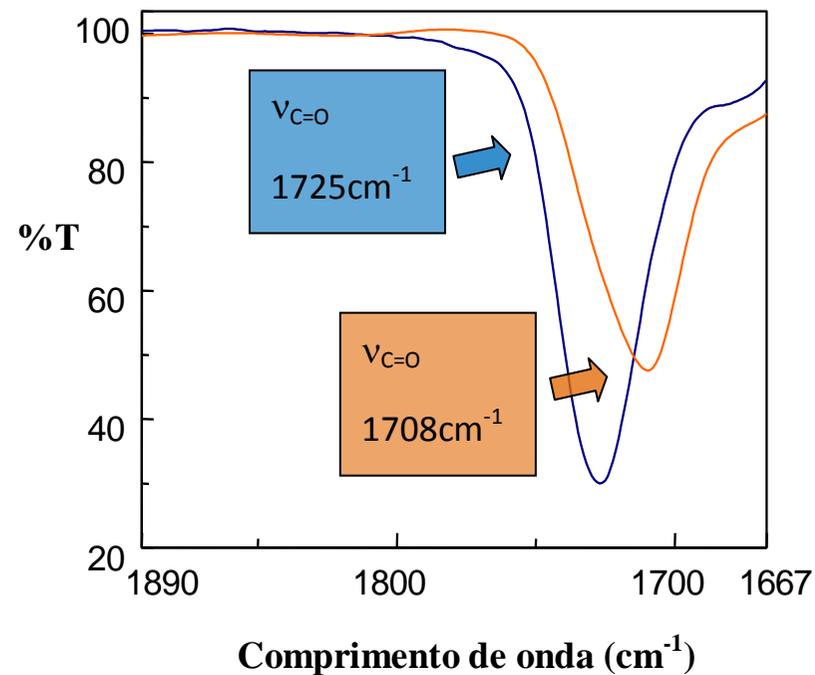
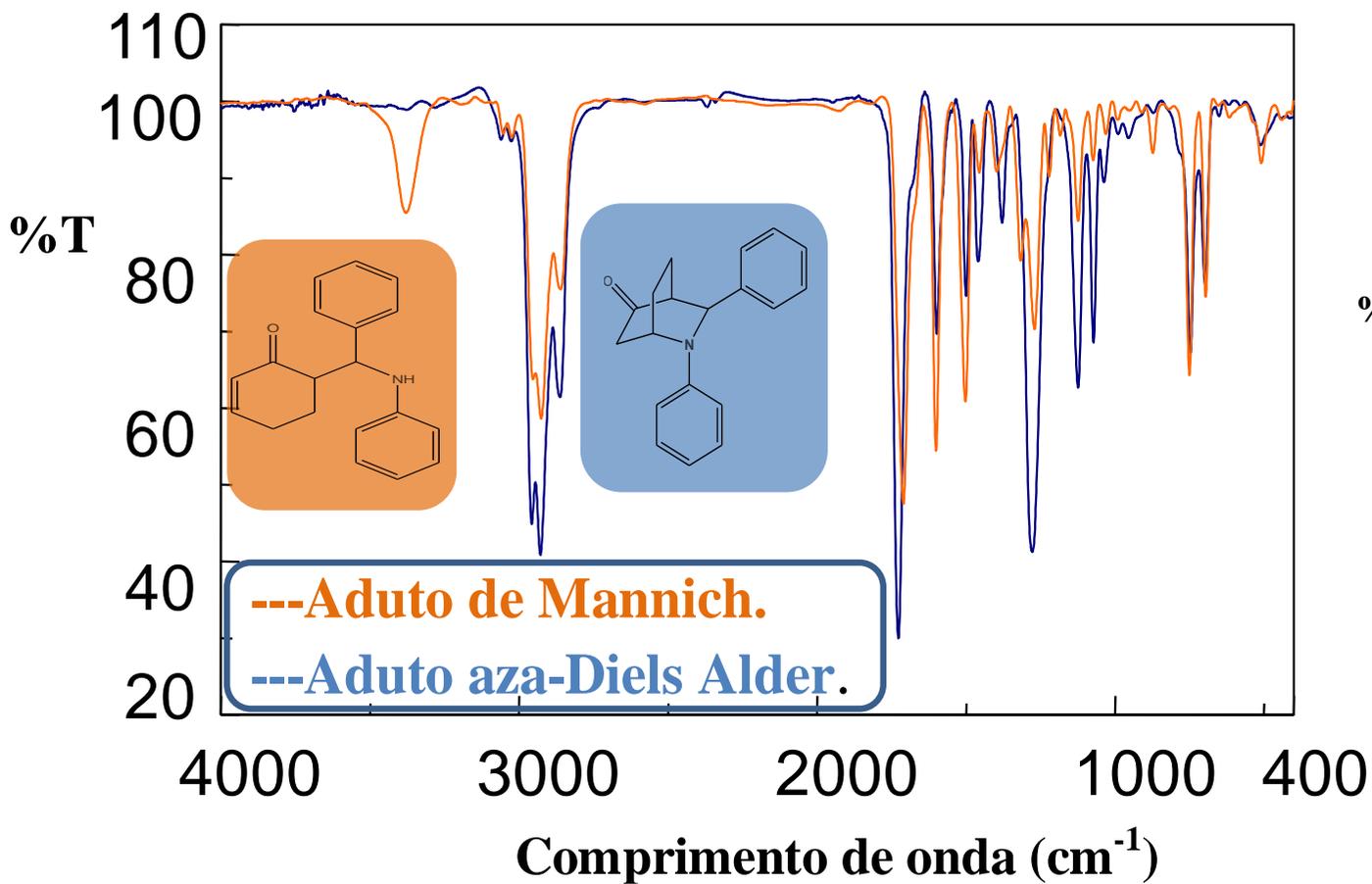


Figura 13. Espectro de infravermelho referente ao composto 5,6-difenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-((1-fenilamino)benzil)-2-ciclohexenona (aduto de Mannich).

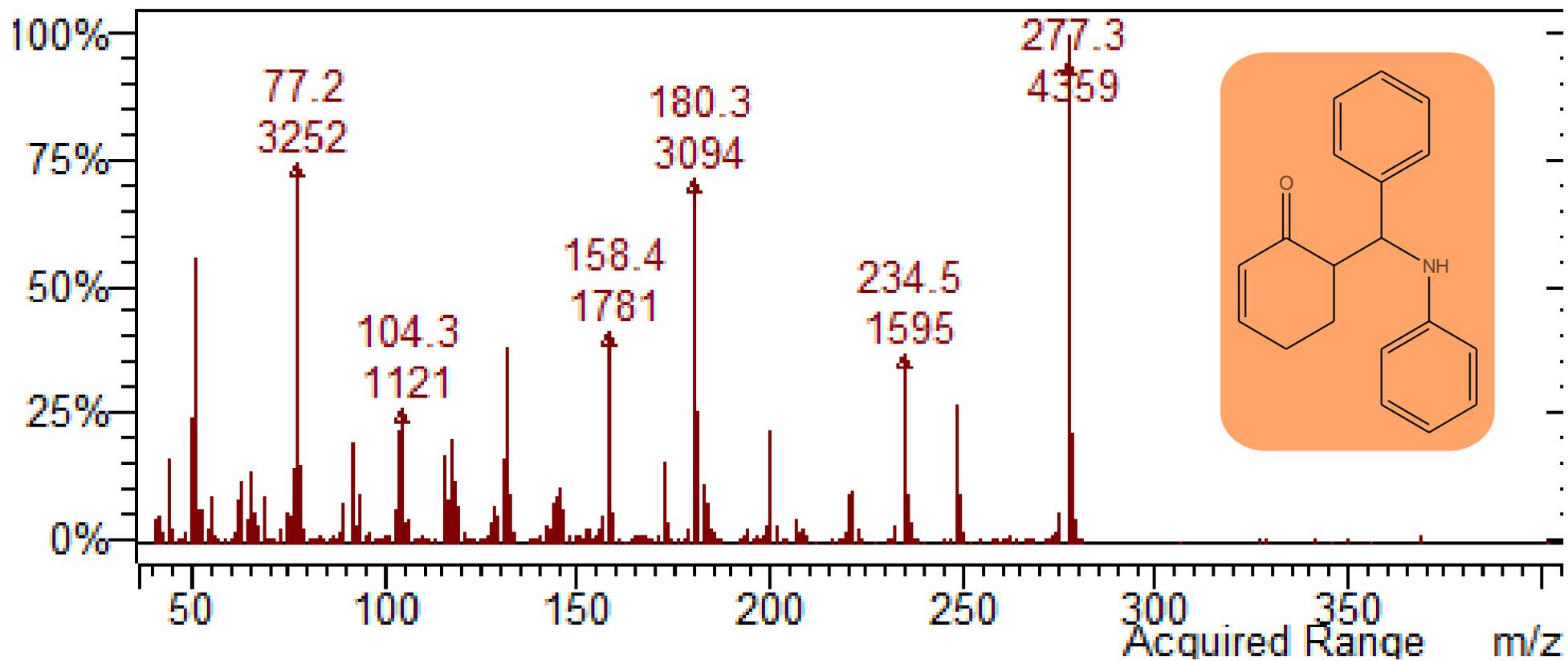


Figura 14. Espectro de massas referente ao composto 6-((*N*-fenilamino)benzil)-2-ciclohexenona (aduto de Mannich).

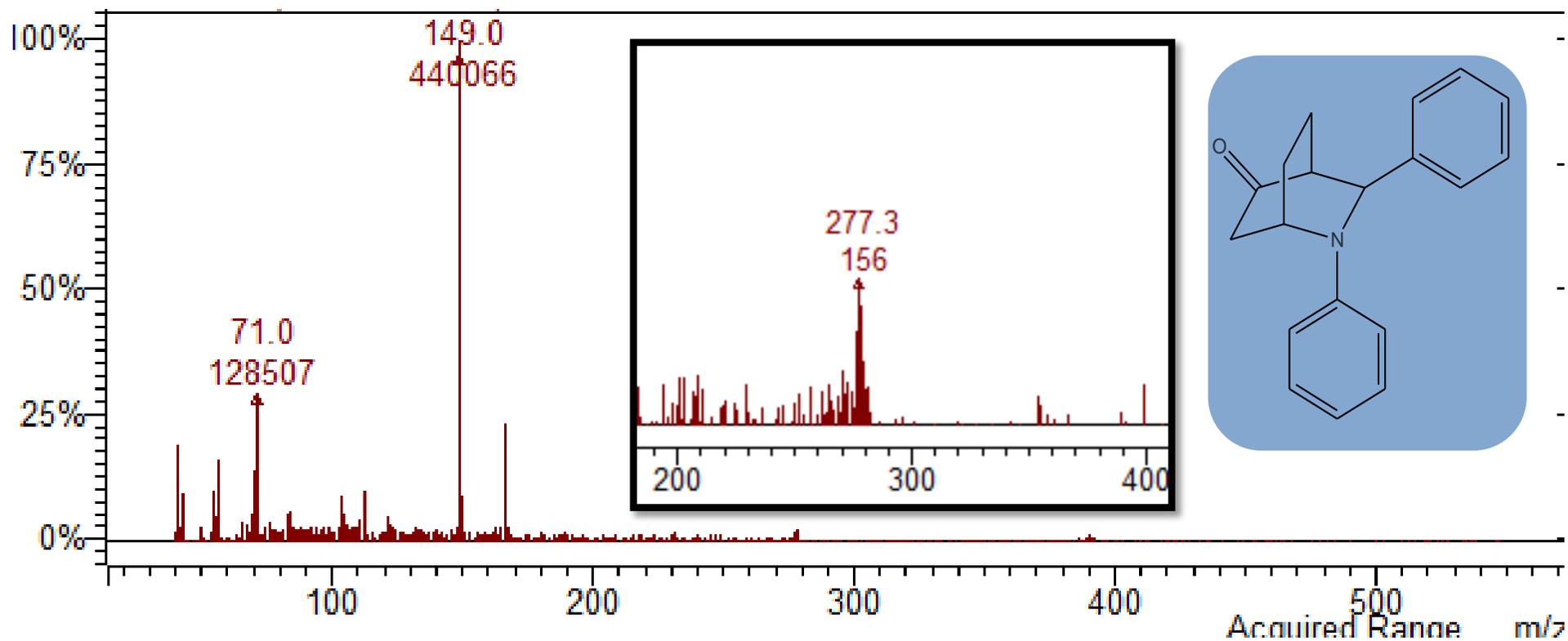


Figura 15. Espectro de massas referente ao composto 5,6-difenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder).

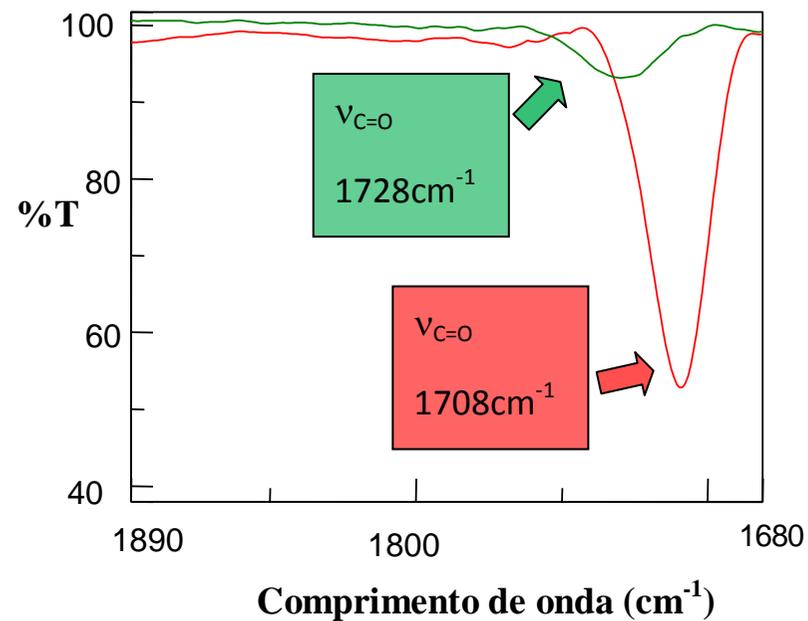
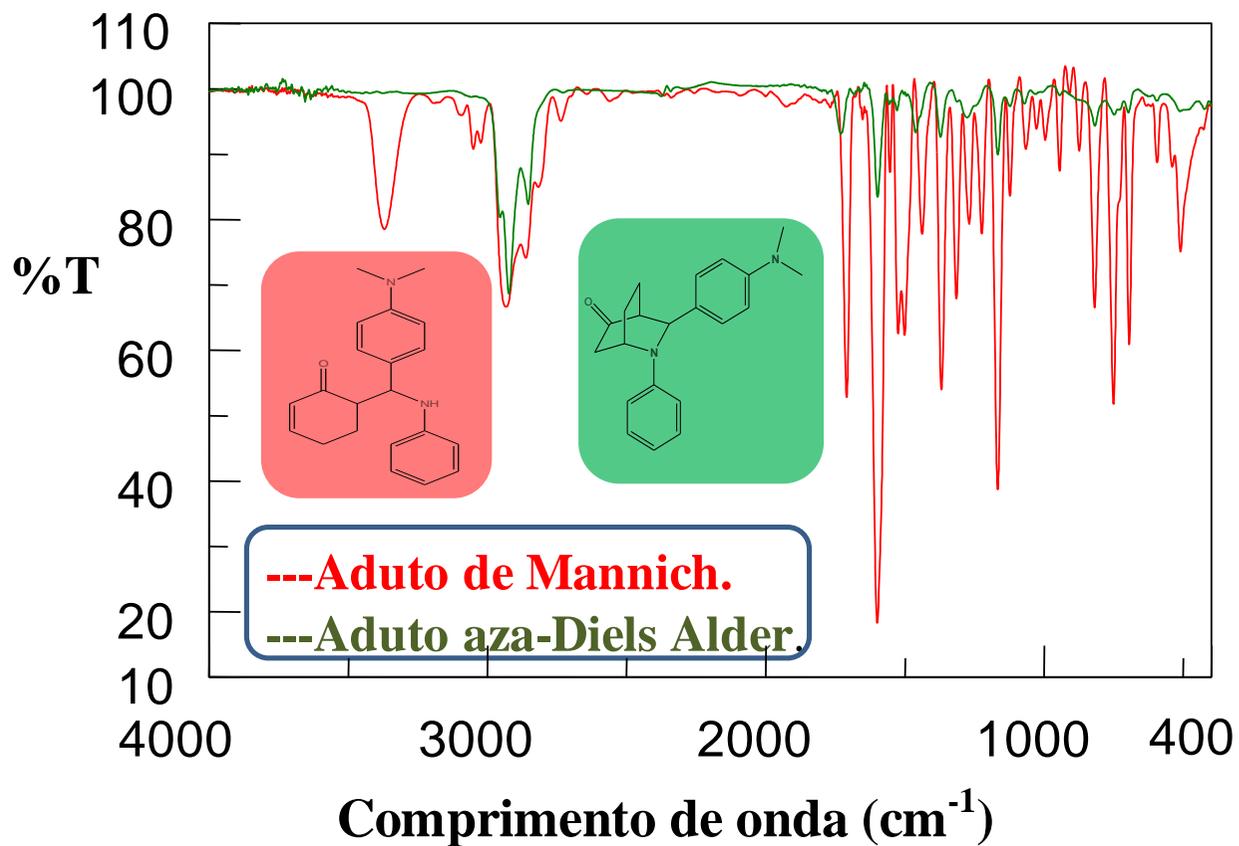


Figura 16. Espectro de infravermelho referente ao composto 5-(4-(dimetilamino) fenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-dimetilaminofenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).

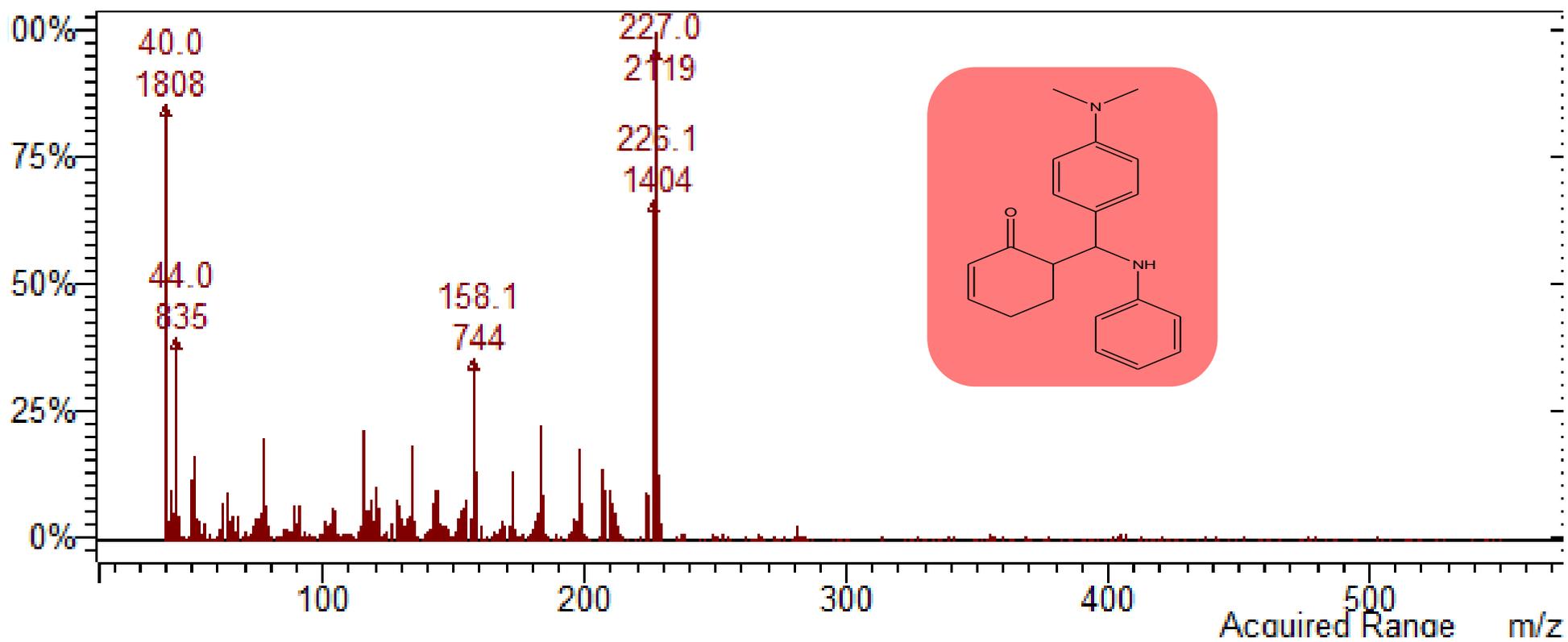


Figura 17. Espectro de massas referente ao composto 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-dimetilaminofenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).

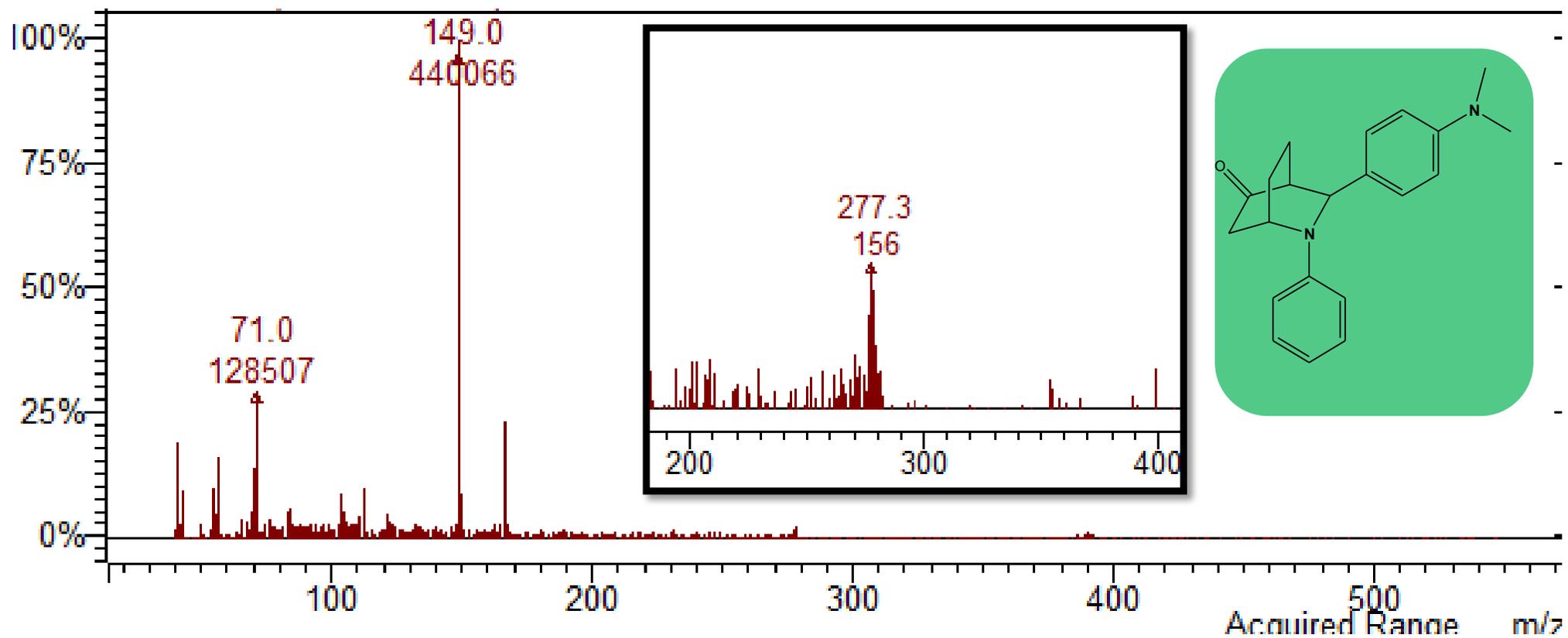


Figura 18. Espectro de massas referente ao composto 5-(4-(dimetilamino) fenil)-6-fenil-6-aza biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder).

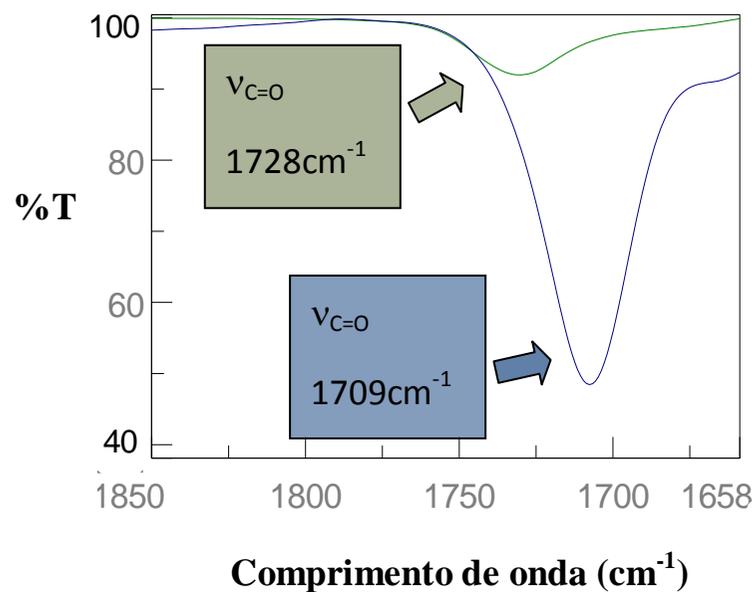
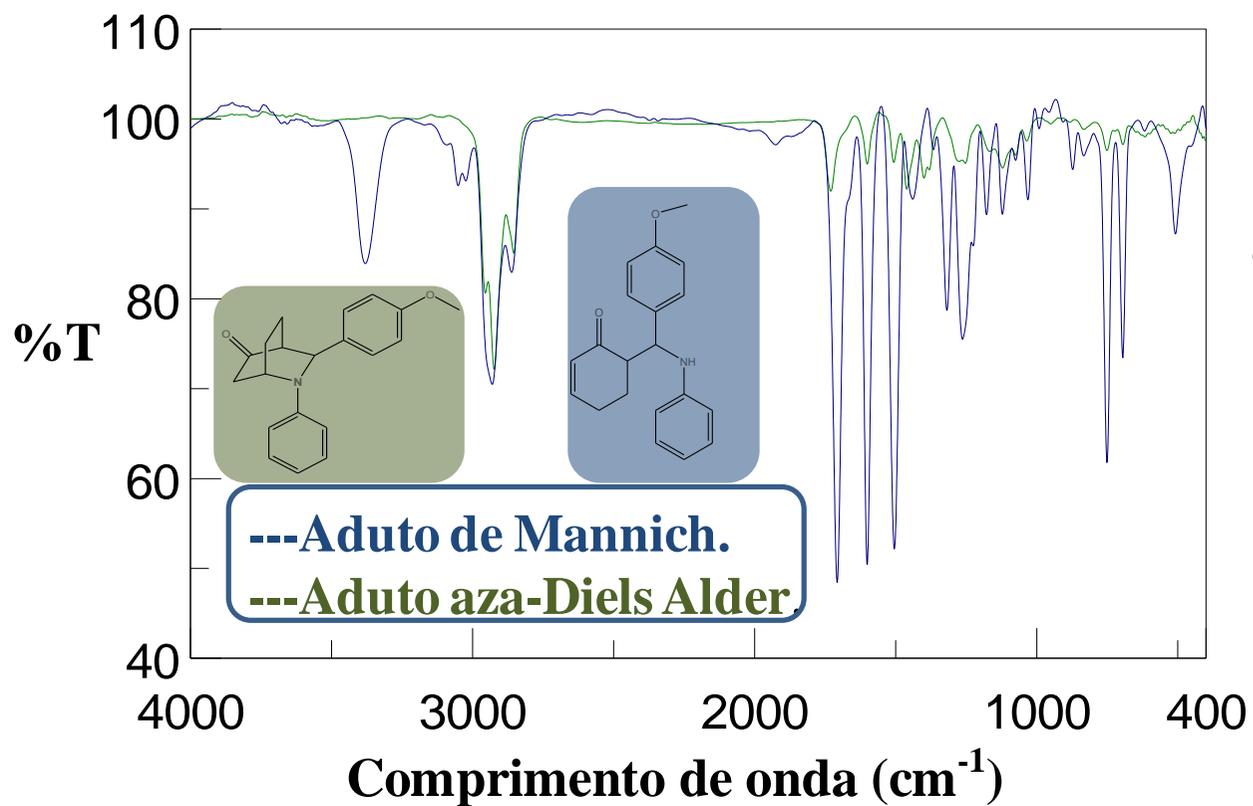


Figura 19. Espectro de infravermelho referente ao composto 5-(4-metoxifenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-metóxfenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).

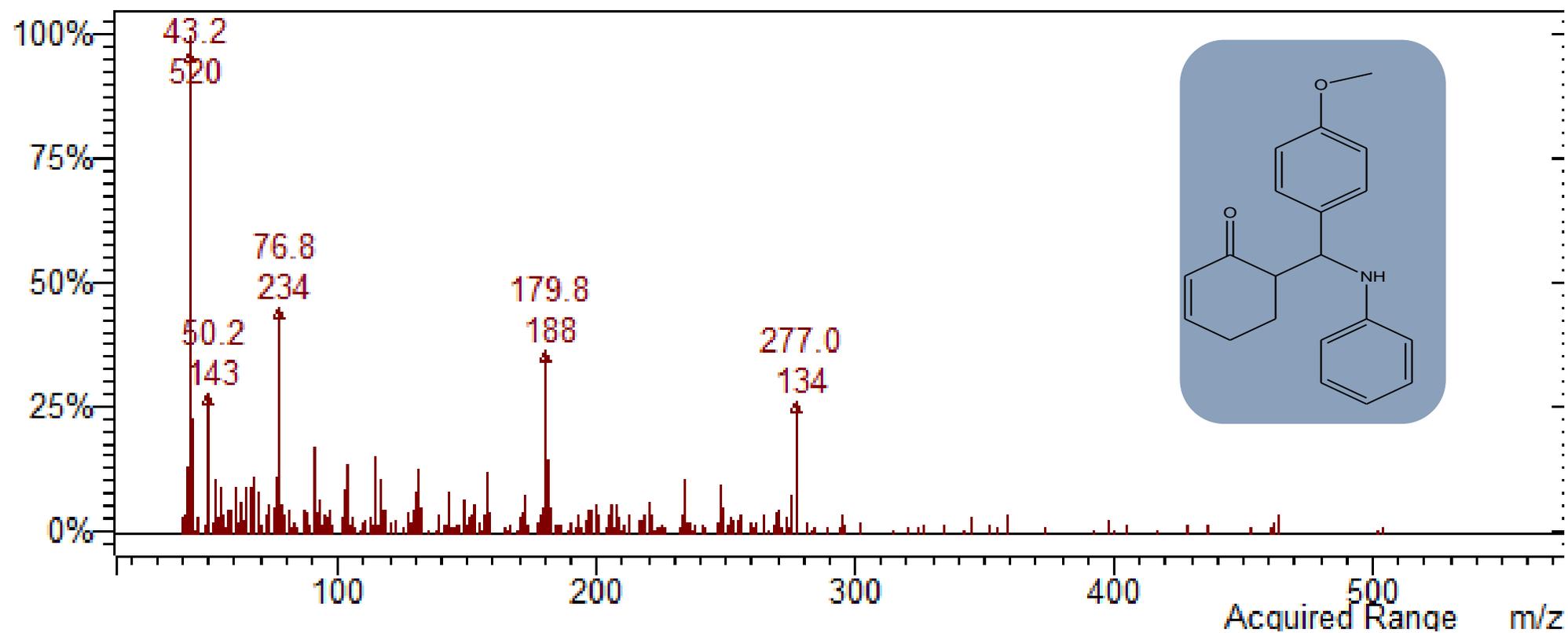


Figura 20. Espectro de massas referente ao composto 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-metóxfenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).

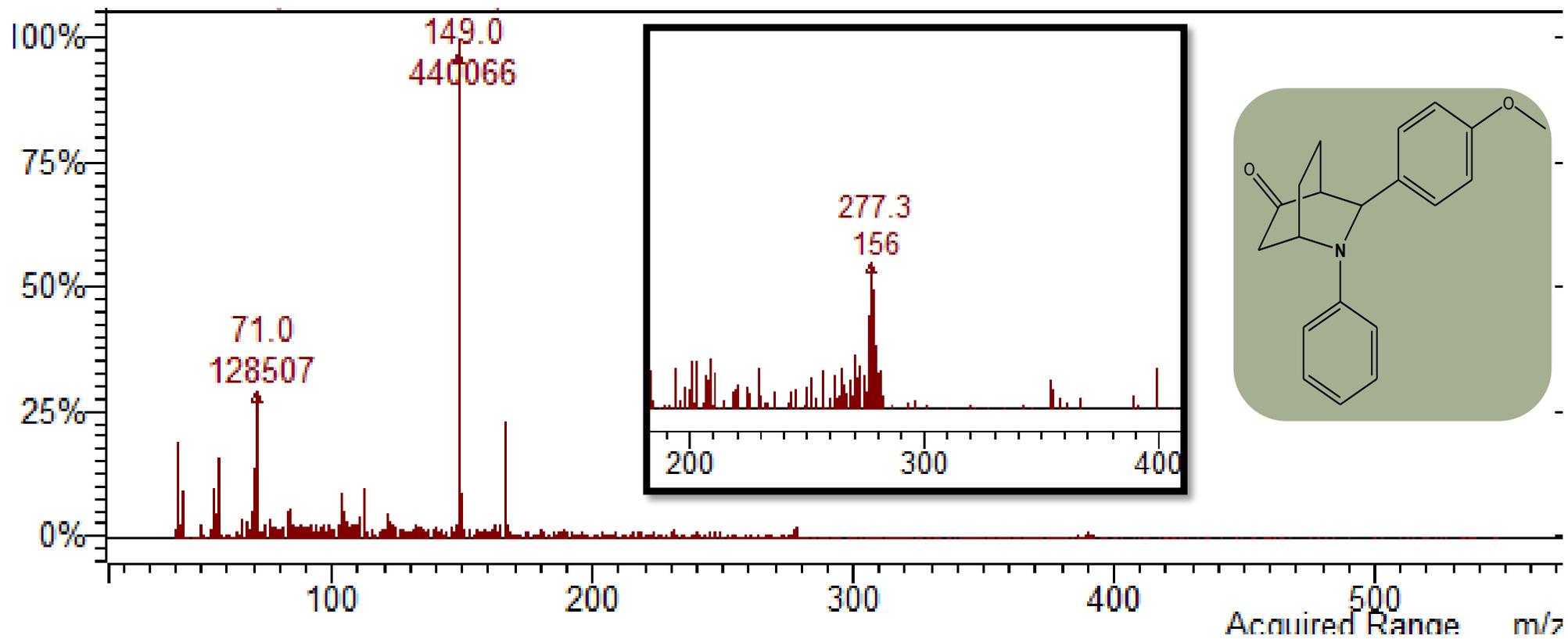


Figura 21. Espectro de massas referente ao composto 5-(4-metóxfenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder).

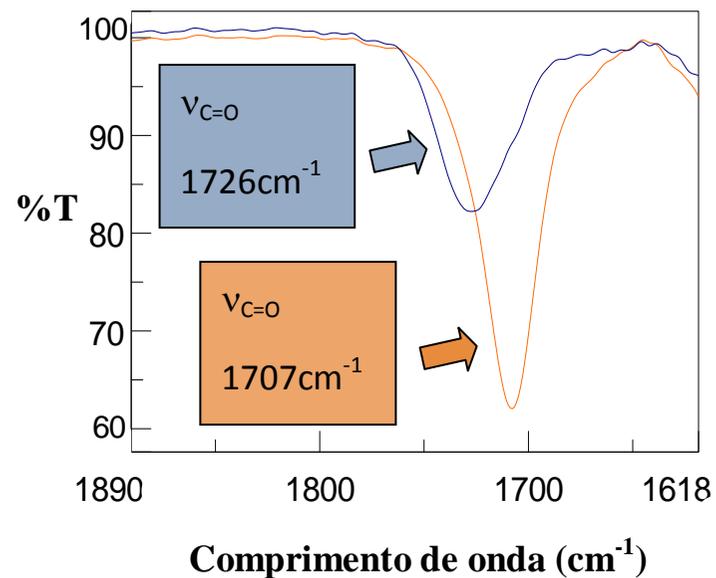
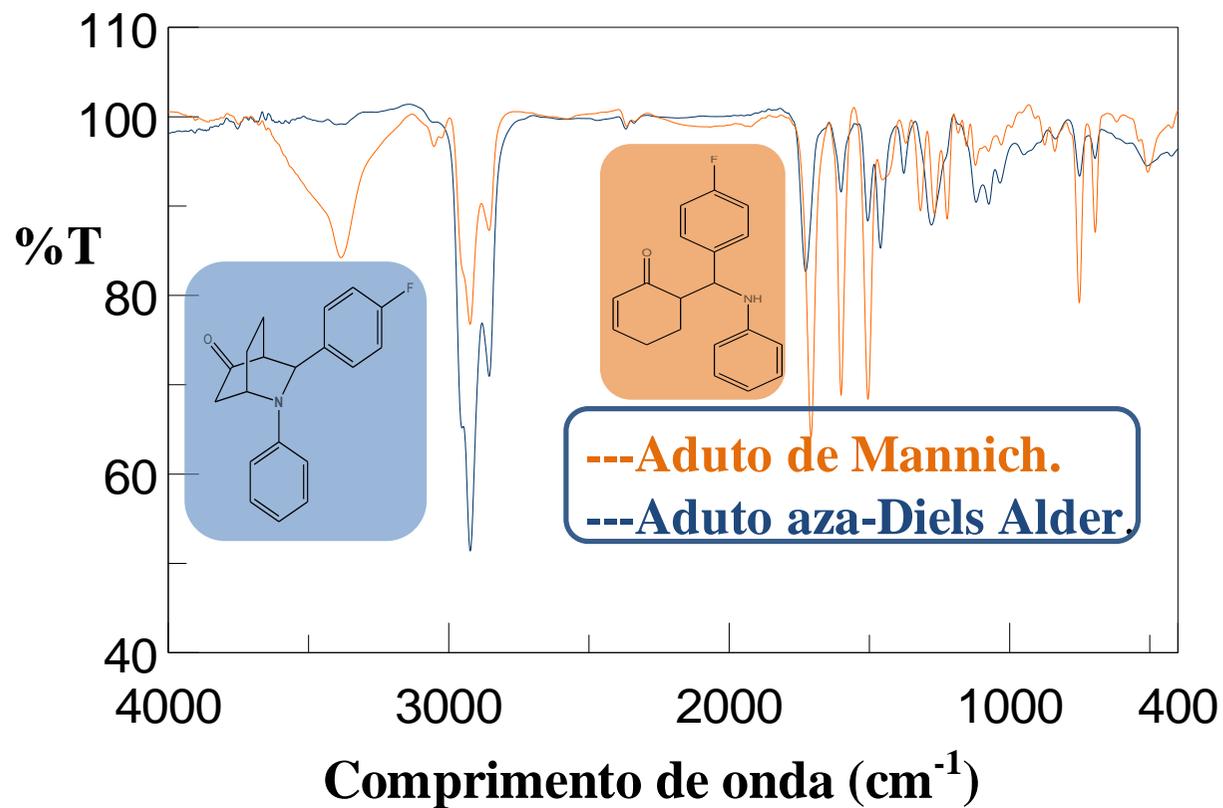


Figura 22. Espectro de infravermelho referente ao composto 5-(4-fluorfenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-fluorfenil)metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).

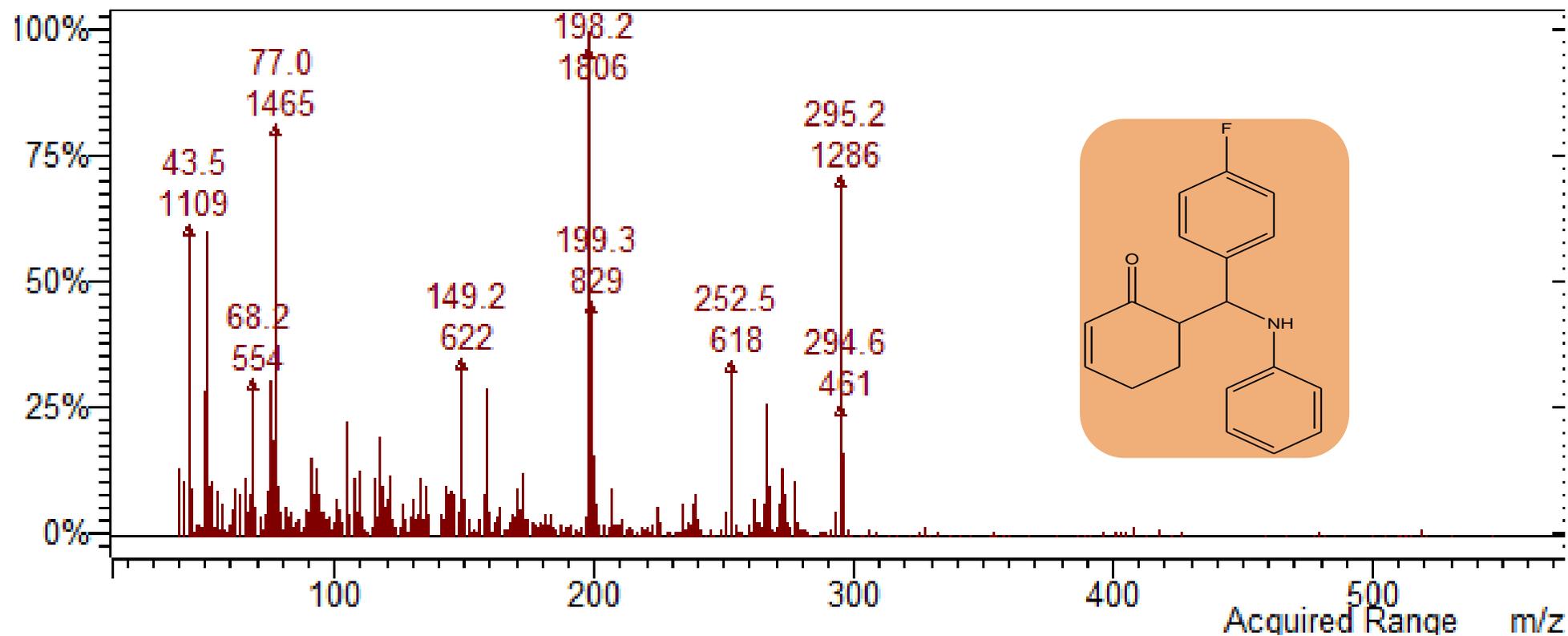


Figura 23. Espectro de massas referente ao composto 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-fluorfenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).

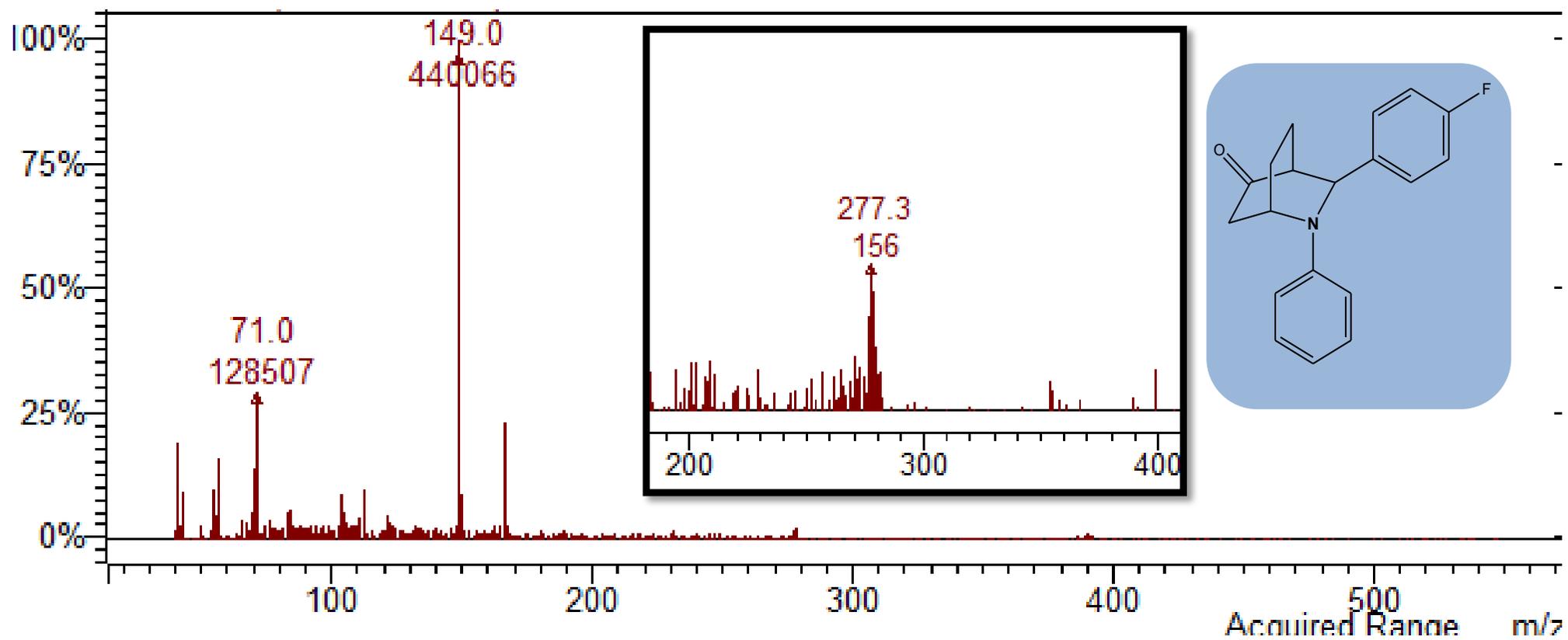


Figura 24. Espectro de massas referente ao composto 5-(4-fluorfenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder).

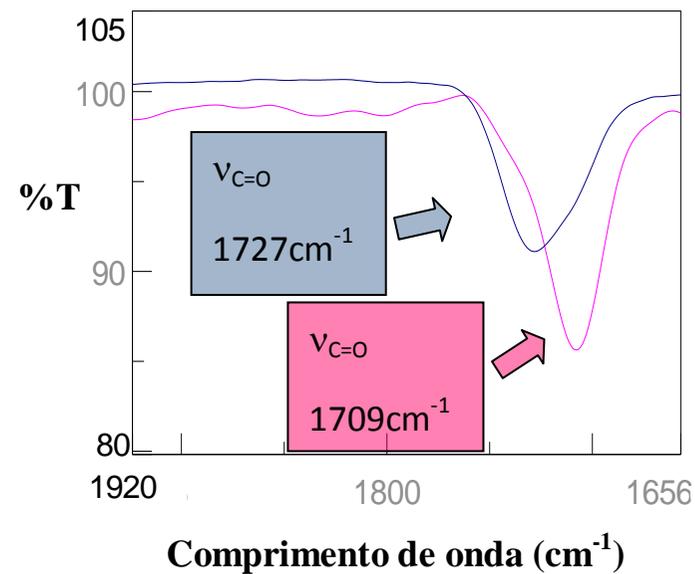
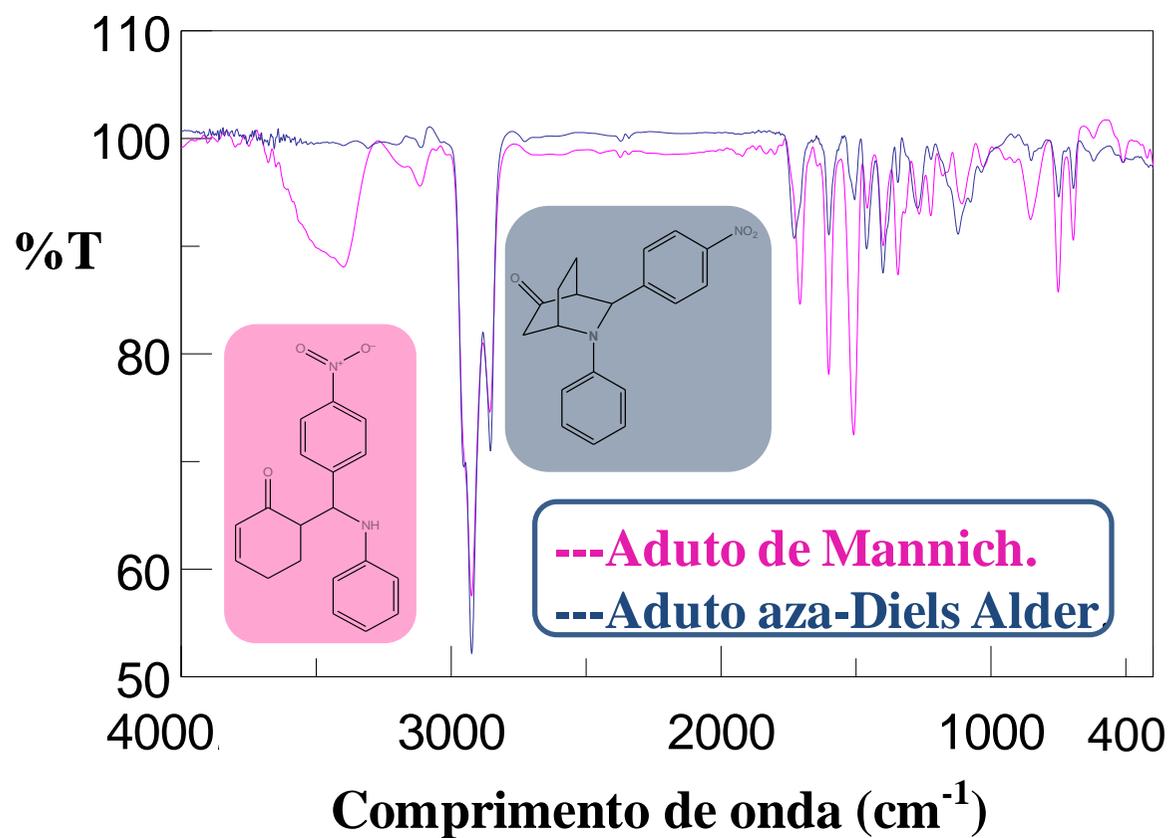


Figura 25. Espectro de infravermelho referente ao composto 5-(4-nitrofenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder) e 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-nitrofenil)metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).

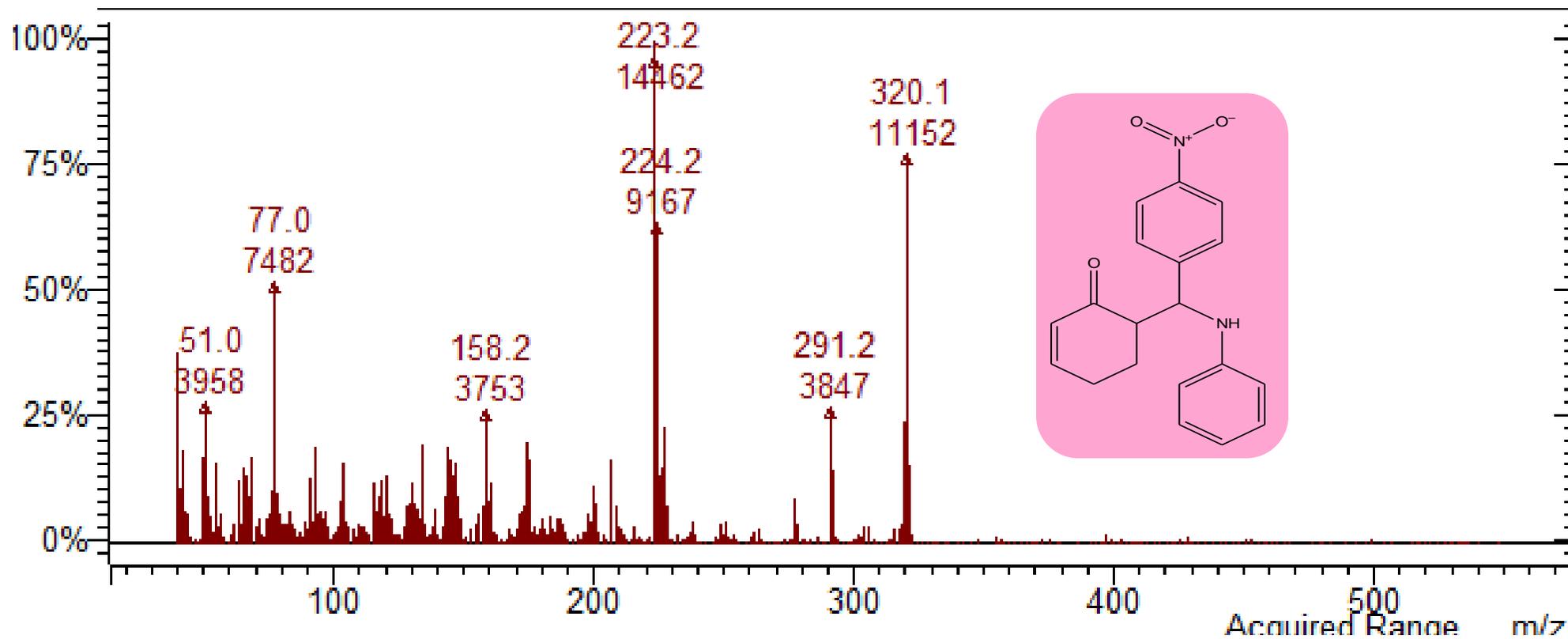


Figura 26. Espectro de massas referente ao composto 6-(1-(*N*-fenilamino)-(4-nitrofenil) metil)-2-ciclohexenona (aduto Mannich).

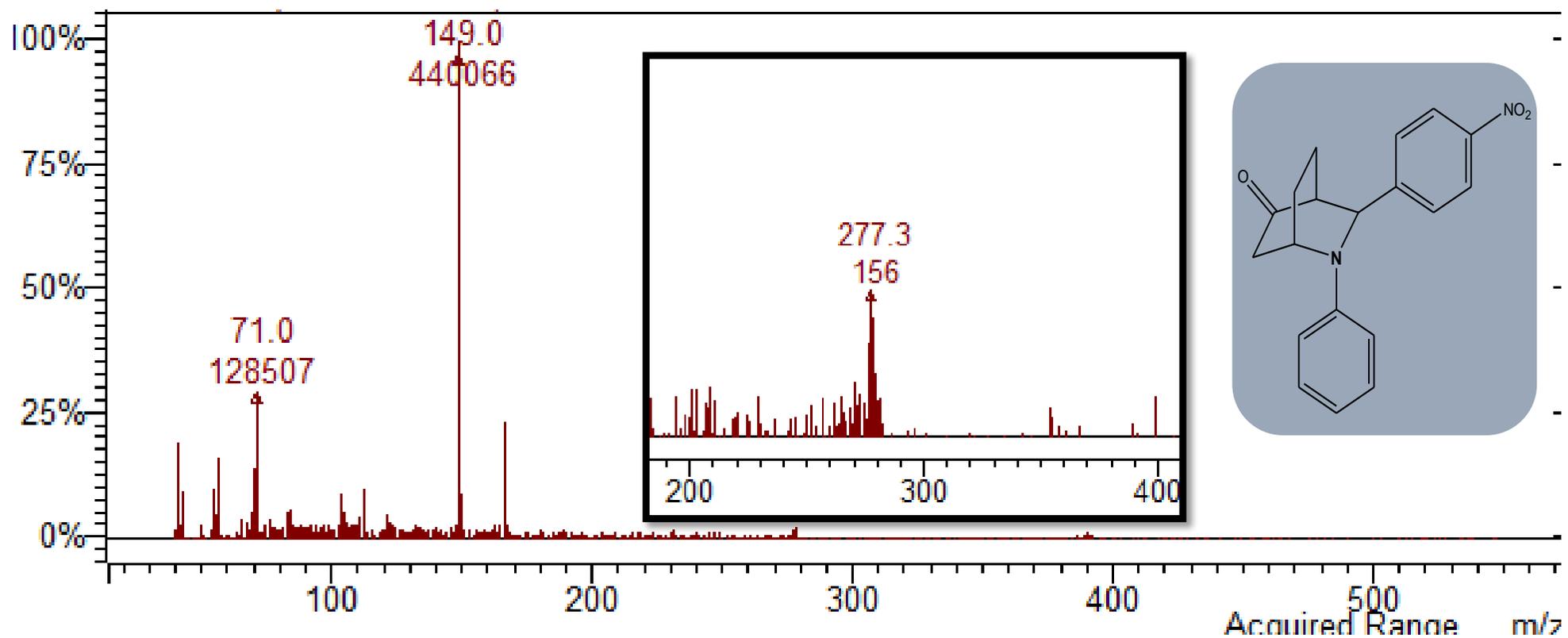


Figura 27. Espectro de massas referente ao composto 5-(4-nitrofenil)-6-fenil-6-aza-biciclo [2,2,2] octan-3-ona (aduto aza-Diels Alder).