



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
MESTRADO EM QUÍMICA



MARIANA POMPILIO DARBEM ROCHA

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE *CIS*- β -TIO- α -AMINOÁCIDOS
CATALISADA POR BIS-*L*-PROLINATO DE ZINCO (II)**

Dourados

2016



MARIANA POMPILO DARBEM ROCHA



SÍNTESE DE DERIVADOS DE *CIS*- β -TIO- α -AMINOÁCIDOS CATALISADA POR BIS-*L*-PROLINATO DE ZINCO (II)

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Química, da Universidade Federal da Grande Dourados para obtenção do título de Mestre em Química pelo Programa de Pós-graduação em Química.

Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 26 de Agosto de 2016. A versão original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca Central da UFGD e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFGD.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues

Dourados

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

D213s Darbem, Mariana Pompilio

Síntese de derivados de cis-b-tio-a-amino ácidos catalisada por bis-L-prolinato de zinco (II) / Mariana Pompilio Darbem -- Dourados: UFGD, 2016.

98f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Nelson Luís de Campos Domingues

Dissertação (Mestrado em Química) - Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados.

Inclui bibliografia

1. Catalisador híbrido. 2. b-tio-a-aminoácidos. 3. bis- L- prolinato de zinco (II). I. Título.

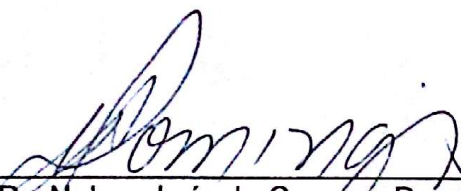
Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.




Termo de Aprovação

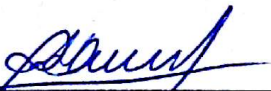
Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: "Síntese de Derivados de Cis- β -Tio- α -Amino Ácidos Catalisadas por bis-L-prolinato de Zinco(II)", de autoria de Mariana Pompilio Darbem Rocha, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.



Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues (Orientador-UFGD)
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Leonardo Ribeiro Martins
Membro Examinador (UFGD)



Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller
Membro Examinador (UEMS)

Dourados/MS, 26 de agosto de 2016

A minha família e meu esposo

Nem todos os livros, pela sua natureza são próprios para serem oferecidos. Este é certamente, daqueles que não se oferecem, mas dedicando-vo-lo só tive em vista compensar-vos um pouco das horas que me afastei do vosso convívio absorvido nesse trabalho.

M.P.D. Rocha

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus que é aquele que permite todo o progresso da ciência e a razão da minha existência.

Ao prof. Dr. Nelson por me dar a oportunidade de fazer parte do grupo do laboratório de Catálise Orgânica e Biocatálise (LACOB). Professor Obrigado, por acreditar e incentivar a minha proposta de pesquisa e por todo conhecimento que me transmitiu nesses dois anos de mestrado e quatro anos de iniciação científica, por ser meu amigo, psicólogo, pai, mestre. Sempre dizendo: “Mari vai dar tudo certo, não se preocupe! Não desamine! Confio em você!”. Gratidão e orgulho são o que levarei para minha vida. Agradeço imensamente a Deus por tê-lo colocado em meu caminho. O meu muito Obrigado.

Agradeço a minha “mamis postiça”, Dani, obrigada por tudo que fez por mim todos estes anos. Obrigada pelas traduções, pelos ensinamentos, carinho e amizade. E aquela frase “Ao lado de um grande homem, há sempre uma grande mulher” essa é pra você.

A todos os amigos do laboratório, pela troca de conhecimento, apoio e amizades construídas. Aline e Tabata minhas amigas do peito e fiéis companheiras, Criscielli e Beatriz Amaral minhas filhas científicas aprendi um bocadinho do que é o amor de mãe, Elias Bastos e o caçula José (vulgo Jojo) aos tantos momentos de risos juntos, Caren e Beatriz Fuzinato com seus jeito meigo chegaram conquistando a todos, Amandinha, a paraense mais linda e querida, Ramesh, o indiano e todos os outros que de alguma maneira deixaram sua marca em minha história.

Ao prof. Dr. Leonardo Martins e ao prof. Dr. Alex Haroldo Jeller por aceitarem o convite para fazerem parte da comissão avaliadora contribuindo com importantes sugestões.

Ao meu esposo Jobson, pelo amor, paciência e companheirismo nos momentos mais difíceis e por estar sempre incentivando a nunca desistir. Amo você.

A minha mãe Eliane, minha avó Erlita que sempre foram as minhas melhores amigas e incentivadoras. Aos meus irmãos que amo tanto, ao meu avô Augusto e pai Carlos Eduardo por todo carinho e por sempre estarem dispostos a nos ajudarem quando precisamos.

A agência de fomento FUNDECT por viabilizar os recursos para a execução desse projeto de nº 23/200.690/2014. E à UFGD que é onde me graduei em Química, onde me estou pós-graduando como mestre.

“Ele é o Deus que me reveste de força e torna perfeito o meu caminho”
(Salmos 18: 32).

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso”

(Jonh Ruskin)

Resumo

As metaloproteinases da matriz celular estão sendo amplamente estudadas, pois participam de um grande número de processos fisiológicos no metabolismo humano, como em processos patológicos, na destruição de articulações, nos casos de artrite reumatóide, osteoartrite, aneurisma aórtico abdominal, infarto agudo do miocárdio e câncer. Há um interesse crescente no desenvolvimento de pesquisas de inibidores biológicos da matriz metaloproteinases (MMPs) que possam ser utilizados com sucesso em processos biológicos. Alguns inibidores MMPs como o MMP-13, MMP-2-9, marimastat, prinomastat, BMS-275291 e BAY 12-9566, são derivados de compostos β -substituídos- α aminoácidos além de serem encontrados como ligantes quirais, catalisadores, produtos farmacêuticos, peptídeos. No entanto, há algum tempo a síntese de compostos β -substituídos- α -aminoácidos não tem sido explorada, e devido a sua inúmera utilidade, nesse trabalho propôs-se a síntese de alguns exemplares dessa classe de compostos. Para a obtenção de β -substituídos- α -aminoácidos, anéis oxazolonas são explorados. Com o objetivo de desenvolver um processo de síntese simples e "verde" de β -tio- α -aminoácidos propôs-se um catalisador heterogêneo quiral para esses tipos de reações, o bis (*L*)N, O-prolinato de zinco (II) ou simplesmente $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$. A utilização de etanol como solvente e $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$ como catalisador foram essenciais para esta metodologia sendo que o efeito do catalisador foi investigado e o mesmo proporcionou um elevado excesso diastereomérico quando utilizado em 20 mol%. Os produtos foram obtidos em 2 h reacionais e purificados facilmente por recristalização em etanol. Uma série de compostos foi sintetizada obtendo-se bons a excelentes rendimentos (60-100%) com excelente diastereosseletividade, voltada para o composto *cis* à temperatura ambiente. Foi investigada concomitantemente a influência da temperatura sobre o rendimento reacional bem como nos excessos diastereoméricos, e observou-se que, dependendo das variações de temperatura (0°C, 80°C e temperatura ambiente) por meio de dispositivo de ultrassom, resultou em excessos diastereoméricos excelentes para o isômero *cis* na temperatura de 0°C e para os isômeros *trans* os melhores excessos diastereoméricos para a temperatura de 80°C. Os compostos obtidos foram caracterizados via IV, RMN de ^1H e de ^{13}C comprovando que na metodologia utilizada é possível obter os compostos desejados.

Palavras-chave: Catalisador híbrido. β -tio- α -aminoácidos. bis-*L*-prolinato de zinco (II).

Abstract

Matrix metalloproteinases have been widely studied as participating in a large number of physiological processes in the human metabolism, as in pathological processes in the joint destruction in cases of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, abdominal aortic aneurysm, myocardial infarction and cancer. There is a growing interest in the development of research of biological inhibitors of MMPs that can be successfully used in biological processes. Some MMPs inhibitors and MMP-13, MMP-2-9, marimastat, prinomastat, BMS-275291 and BAY 12-9566 are derived from β -substituted- α aminoácidos compounds and are found as chiral ligands, catalysts, products pharmaceuticals, peptides. However, for some time the synthesis of β -substituted- α -amino acid compounds has not been explored, and due to its countless utility, this paper proposes the synthesis of these compounds. To obtain β -substituted-amino- α , oxazolones rings are exploited. With the aim of developing a simple synthesis process and "green" β -thio- α -amino acid insertion proposed a heterogeneous chiral catalyst for these types of reactions, proposed the use of bis - (N, O proline) zinc (II) or simply $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$. The use of ethanol as solvent and $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$ as catalyst were essential for this methodology, the effect of the catalyst was investigated and showed that high diastereomeric excess was achieved when using 20 mol% of the catalyst. The products were obtained in reaction 2 hours and readily purified by recrystallization from ethanol. A series of compounds was synthesized obtained in good to excellent yields (up to 100%) with excellent diastereoselectivity, especially for the cis-compound, depending on the variations of temperature (0° C, 80 °C and room temperature) by ultrasound device. It was concomitantly investigated the influence of temperature on the reaction yield and the diastereomeric excess, depending on the temperature variation (0°C, 80°C and room temperature) by ultrasound device, resulting in excellent diastereoisomeric excess for the cis isomer 0°C in temperature and the trans isomers best diastereomeric excesses to 80°C. Compounds obtained were characterized via IR, ^1H NMR, ^{13}C proving that this methodology have been possible to obtain the desired compounds.

Keywords: Hybrid catalyst. β -thio- α -amino acids. bis-*L*-proline of zinc (II).

Lista de figuras

Figura 1- Moléculas com atividade biológica	1
Figura 2- Estrutura do Diltiazem	5
Figura 3- Estrutura do catalisador bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II)	9
Figura 4- Produtos sintetizados derivados de β -tio- α -amino ácidos.....	13
Figura 5- Espectro de infravermelho para Zn[(<i>L</i>)-Pro] ₂ em KBr.....	15
Figura 6- Espectro de RMN de ¹³ C para o Zn[(<i>L</i>)-Pro] ₂ em CDCl ₃	16
Figura 7- (a) RMN de ¹ H para a reação com tiofenol e 4-benzilideno-2-fenil-4H-oxazol-5-ona sem uso de catalisador (b) Integral dos hidrogênio α , β dos diastereoisômeros; (c) expansão do sinal de H β para ambos os diastereoisômeros e as suas constantes de acoplamento para o branco reacional	29
Figura 8- Estruturas otimizadas para 2a, 2d e 2g e suas respectivas cargas de Mülliken obtidas a partir de cálculos teóricos B3LYP 6-311G ⁺⁺ (d,p).....	30
Figura 9- Estrutura de ressonância da azlactona 2g	32
Figura 10- Principais estruturas de ressonância composto 2g.....	33
Figura 11- Estruturas de ressonância para o composto 2d	34
Figura 12- Excesso diastereomérico (e.d.) obtido a partir da síntese dos compostos 3i (azul), 3a (vermelho), 3h (laranja) a 0°C, temperatura ambiente e 80°C para os isômeros <i>cis</i>	35

Lista de esquemas

Esquema 1- Trabalho reportado com organocatalisador	2
Esquema 2- Esquema geral da reação de tio-Michael usando $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$ como catalisador ..	3
Esquema 3- Reação de Michael	4
Esquema 4- Reação executada por Geng <i>et al.</i>	6
Esquema 5- Reação executada por Alan <i>et al.</i>	7
Esquema 6- Reação executada por Srivastava <i>et al.</i>	8
Esquema 7- Reações executada por Chu <i>et al.</i>	8
Esquema 8- Reação executada por Sanjeev <i>et al.</i>	9
Esquema 9- Reação executada por Kidwai <i>et al.</i>	10
Esquema 10- Reação executada por Heravi <i>et al.</i>	10
Esquema 11- Reação executada por Kidwai e Jain	11
Esquema 12- Reação executada por Darbem, <i>et al.</i>	12
Esquema 13- Síntese do catalisador $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$	15
Esquema 14- Procedimento para a síntese de benzoil glicina a partir da glicina.....	16
Esquema 15- Procedimento para a síntese de 2-feniloxazol-5-onas	17
Esquema 16- Procedimento para a síntese de 2-feniloxazol-5-onas	17

Lista de tabelas

Tabela 1– Padronização das condições reacionais	26
Tabela 2– Reação de tio-Michael assimétrica/abertura de azlactonas com tióis a temperatura ambiente.....	27
Tabela 3- Calculo teórico para os compostos 2a, 2d e 2g	31
Tabela 4- Dados de NBO B3LYP 6-311G ⁺⁺ (d,p) da diferença energética entre os orbitais para os compostos 2a, 3i e 2g	32
Tabela 5- Rendimento das reações de adição assimétrica de tio-Michael com uso do ultrassom em diferentes temperaturas	34

Lista de abreviaturas e siglas

BSA	Bovine serum albumin
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
<i>e.d.</i>	Excesso diastereomérico
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LP	Lone Pair
MMPIs	Matrix metalloproteinase inhibitors
NBO	Natural bond order
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
t.a.	Temperatura ambiente
US	Ultrassom
$\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$	bis- <i>L</i> - prolinato de zinco (II)
$\text{Zn}[\text{Hist}]_2$	bis-histidinato de zinco (II)
$\text{Zn}[\text{Lis}]_2$	bis- lisinato de zinco (II)
$\text{Zn}[\text{Arg}]_2$	bis- arginato de zinco (II)
$\text{Zn}[\text{Gly}]_2$	bis- glicinato de zinco (II)

Sumário

1	Introdução	1
2	Revisão bibliográfica	4
2.1	Reação de tio-Michael	4
2.2	β -tio- α -Aminoácidos	5
2.3	Catálise heterogênea	7
3	Objetivo Geral.....	13
3.1	Objetivo específico	14
4	Procedimento experimental.....	15
4.1	Síntese do catalisador quiral bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II)	15
4.2	Procedimento para a síntese de benzoil glicina.....	16
4.3	Procedimento geral para síntese de 2-feniloxazol-5-onas.....	17
4.4	Procedimento experimental para a síntese assimétrica de tio-Michael via azlactonas.....	17
4.5	Procedimento de caracterização	18
4.5.1	Medidas no Infravermelho	18
4.5.2	Medidas de Ressonância magnética nuclear	18
4.5.3	Dados espectroscópicos	18
5	Resultados e discussão.....	26
5.1	Calculo teórico.....	30
5.2	Reações de tio-Michael executadas em diferentes temperaturas	34
6	Conclusão.....	36
7	Referências	37

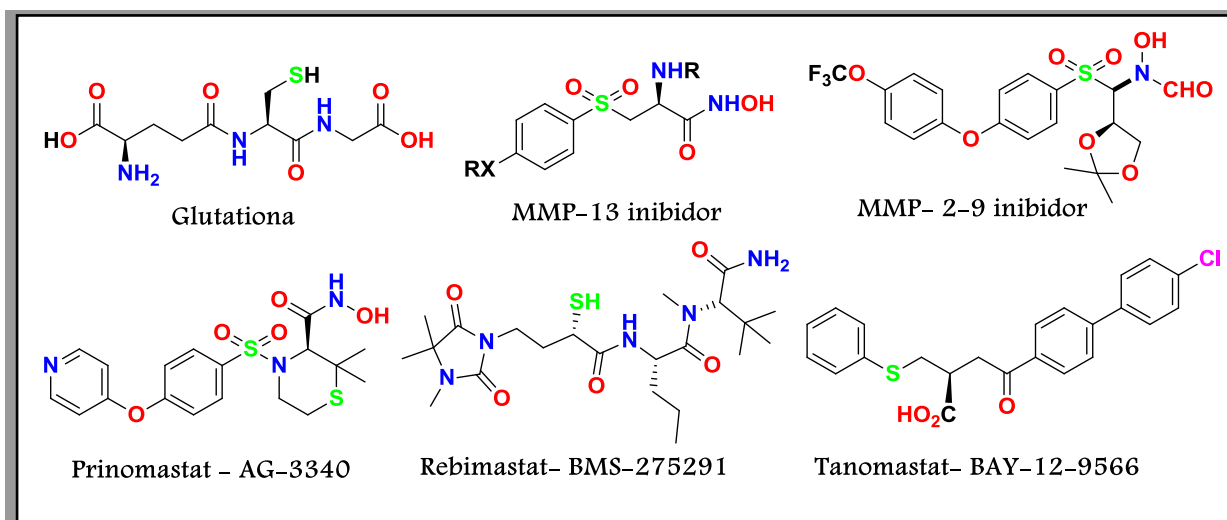
1 Introdução

As Metaloproteinases da Matriz (MMPs) constituem-se de um grupo de enzimas (endopeptidases) responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC) e das membranas basais. O primeiro relato sobre as MMPs ocorreu no ano de 1962, quando Gross & Lapière encontraram uma enzima ativa na cultura de fragmentos da pele de ratos. Atualmente inúmeros trabalhos vêm se desenvolvendo a fim de elucidar e aprimorar o conhecimento sobre as MMPs.^{1a}

A atividade das MMPs tem sido relacionada a importantes doenças, como destruição de articulações nos casos de artrite reumatóide, osteoartrite, aneurisma aórtico abdominal, infarto agudo do miocárdio e câncer. As MMPs também participam de processos de remodelação normais, como no desenvolvimento embriológico, na involução pós-parto do útero, na remodelação óssea, na ovulação e na reparação de feridas.^{1b} Há um interesse crescente no desenvolvimento de pesquisas de inibidores biológicos de MMPs que possam ser utilizadas com sucesso em processos biológicos.

Alguns inibidores MMPs como o MMP-13, MMP-2-9, marimastat, prinomastat, BMS-275291 e BAY 12-9566, são derivados de compostos β -tio-substituídos- α aminoácidos e também são encontrados como ligantes quirais, catalisadores, produtos farmacêuticos, peptídeos. Os exemplos mais representativos são as MMPs inibidoras e a glutatona. (Figura 1).^{2a,b}

Figura 1- Moléculas com atividade biológica



Visto a importância desses compostos, nos últimos tempos a classe dos β -tio-substituídos- α -aminoácidos tem atraído muita atenção em publicações no âmbito biológico. Numerosos estudos reportam essa reação na síntese de peptídeos, compostos antimicrobianos, antitumorais, imunomoduladores, biosensores para proteínas, todos com excelentes enantiosseletividades.^{3a,b,c,d,e}

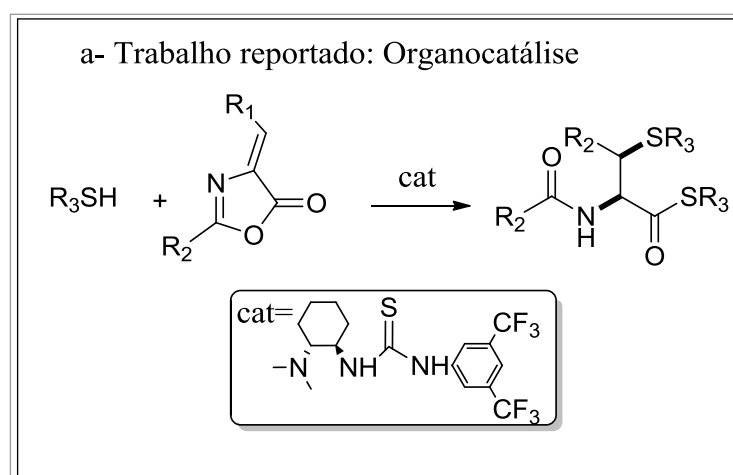
No entanto, há algum tempo a síntese dos derivados de β -tio- α -aminoácidos não tem sido explorada, porém devido a sua inúmera utilidade, nesse trabalho propõe-se a síntese desses compostos. Para sua produção, anéis azlactonas (também chamados de oxazolonas) tem sido explorados devido às suas particularidades, por exemplo⁴:

(1) São aminoácidos protegidos, que podem ser usados na síntese de muitos produtos naturais.

(2) São excelentes nucleófilos e eletrófilos, devido aos diferentes sítios reativos existentes nas oxazolonas originando pelo menos um centro estereogênico.

Dessa forma a abertura do anel de oxazolonas por reagentes nucleofílicos é uma via simples para a síntese de aminoácidos. Em 2012, Geng *et al.* sintetizaram derivados de β -tio- α -aminoácidos através da catálise assimétrica com um organocatalisador (**Esquema 1**).⁵

Esquema 1- Trabalho reportado com organocatalisador

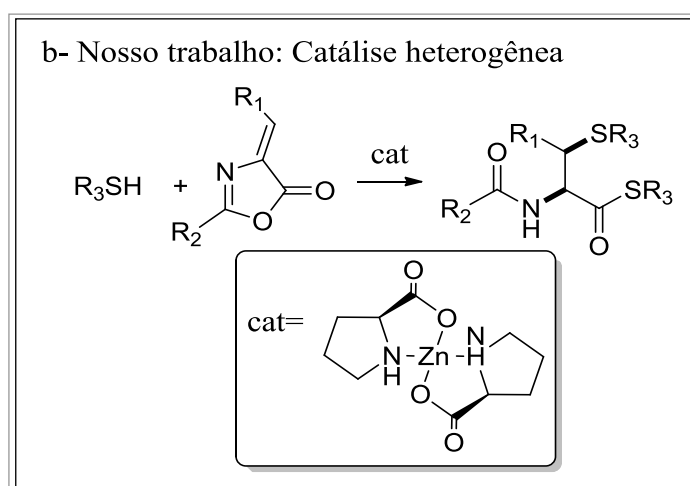


Fonte: Geng *et al.*, 2012

Com o objetivo de desenvolver um processo de síntese mais simples e "verde" para os β -tio- α -aminoácidos, foi proposto a inserção de um catalisador híbrido heterogêneo quiral para a reação de tio-Michael o $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$ (**Esquema 2**). Nosso grupo de pesquisa tem utilizado este catalisador em síntese orgânica como, na reação de tio-Michael,^{6a} síntese de β -enaminoas^{6b} e fosfa-Mannich^{6c}.

Neste trabalho com o objetivo de tornar o processo menos agressivo ao meio ambiente foi proposta a utilização do equipamento de ultrassom.

Esquema 2- Esquema geral da reação de tio-Michael usando $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$ como catalisador



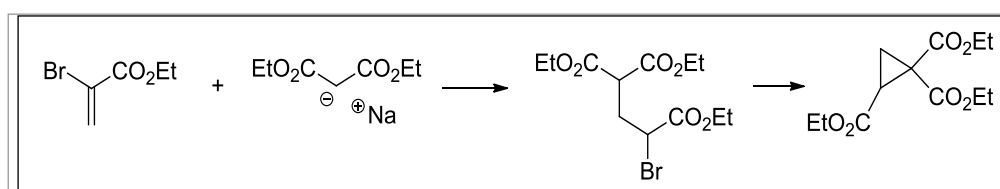
Fonte: Rocha, 2016

2 Revisão bibliográfica

2.1 Reação de tio-Michael

A reação de Michael envolve a adição de um nucleófilo (doador de Michael) a um eletrófilo (aceptor de Michael) apresentando este último uma insaturação no carbono α a um grupo retirador de elétrons (*e.x.* NO₂, carbonila, carboxila). Essa reação recebeu o nome de seu primeiro executor, Arthur Michael, que realizou em 1887 a reação entre o dietilmalonato de sódio e o 2-bromo-acrilato de etila para a produção de derivados do ciclopropano (Esquema 3).⁷

Esquema 3- Reação de Michael



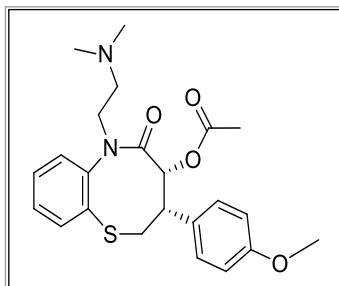
Fonte: Michael, 1887

Desde então houve diversas modificações na reação de Michael, por exemplo, diversos nucleófilos puderam ser utilizados juntamente com muitos aceptores de Michael. Especificamente, uma modificação importante é a utilização de um nucleófilo de enxofre no processo reacional, o que confere a essa reação o nome de tio-Michael.

A reação de tio-Michael surgiu como uma das mais importantes metodologias para obtenção da ligação C-S; também apresenta uma vasta aplicação sintética para (i) proteção quimiosseletiva da dupla ligação em compostos carbonílicos α,β -insaturados⁸, (ii) geração de enolatos a partir dos compostos carbonílicos α,β -insaturados⁹ e (iii) realização da síntese de medicamentos importantes como o Diltiazem^{10a,b} (Figura 2).

O diltiazem é um medicamento pertencente ao grupo das benzotiazepinas, um tipo de bloqueador dos canais de cálcio, cuja ação se dá nos canais lentos de cálcio das membranas celulares miocárdicas e da musculatura lisa dos vasos, diminuindo, dessa forma, a entrada de cálcio nas fibras musculares e reduzindo a sua capacidade contrátil. Assim, os seus principais efeitos são seu poder vasodilatador e depressor da função cardíaca.¹¹

Figura 2– Estrutura do Diltiazem



2.2 β -tio- α -Aminoácidos

Diversos aminoácidos naturais e não naturais apresentam-se como compostos enantiomericamente puros em ligantes quirais, catalisadores, produtos farmacêuticos, peptídeos e muitas outras moléculas alvo com importantes atividades biológicas.⁵

Os derivados não-naturais de β -tio- α -aminoácidos opticamente ativos são núcleos de elementos estruturais existentes em muitos compostos importantes. Por exemplo, a glutatona desempenha um papel crítico na manutenção de um ambiente redutor e intracelular servindo muitas outras funções metabólicas importantes.^{1c}

Segundo Geng *et al.*⁵ a abertura de anéis de azlactonas (oxazolonas) iniciou-se em 1998, o qual dava origem a α -aminoácidos com alto rendimento e enantiosseletividade. Nos últimos sete anos vários estudos foram relatados na literatura sobre a síntese assimétrica de derivados de β -substituídos- α -aminoácidos com excelentes enantiosseletividades através da organocatálise. Na maioria dos estudos encontra-se a azlactona como reagente nucleofílico, no entanto, para a síntese assimétrica dos β -tio- α -aminoácidos utiliza-se a azlactona como reagente eletrofílico, no qual tem sido menos exploradas.⁵

Dentre as reações à azlactonas reportadas na literatura, encontra-se a adição de Michael de tióis aromáticos na versão aquiral na qual foi relatada em 1955 por Mustafa *et al.*¹², em que os derivados aquirais β -tio- α -aminoácidos foram sintetizados com moderados rendimentos.

Na literatura até o momento a síntese de β -tio- α -aminoácidos eram apenas as reportadas por Mustafa *et al.*,¹² e a síntese assimétrica utilizando organocatalisador por Geng *et al.*⁵

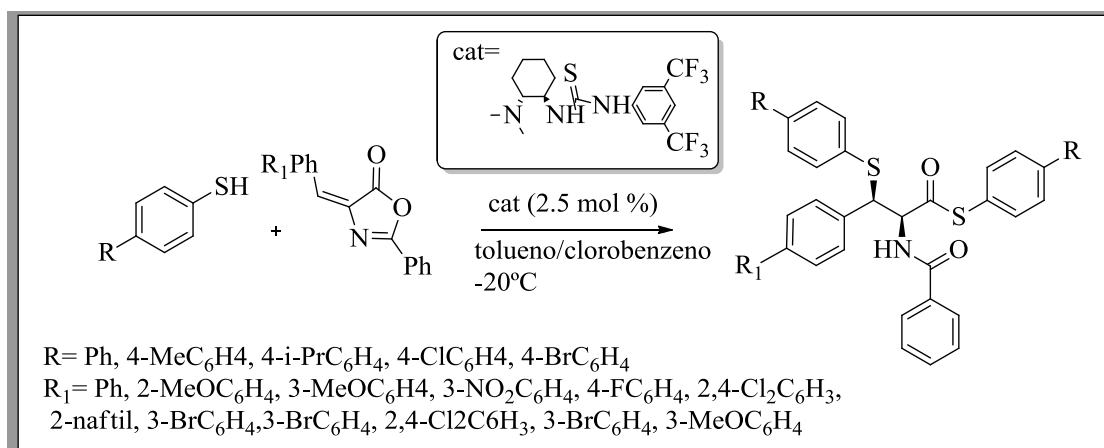
Dessa forma, Geng *et al.*⁵ estudaram a reação modelo (**Esquema 4**) com 1,5 mmol de benzenotiol e 0,3 mmol de azlactona catalisada por 2,5 % molar de tiouréia em diferentes

solventes apolares obtendo o melhor rendimento de 96% para o clorobenzeno e tolueno, com 95/5 excesso diastereomérico e 87% de excesso enantiomérico à temperatura de -20°C em 18 h de agitação magnética.

Tendo estabelecido as melhores condições da reação de tio-Michael, foi então testada uma grande variedade de azlactonas com o benzenotiol como reagente nucleofílico, a fim de examinar os efeitos das propriedades eletrônicas, impedimento estereo e reatividade. Observou-se nos resultados obtidos que as reações procederam-se bem com rendimentos elevados (90%-98%) e com boas diastereosseletividade (92-8/ 98-2) e enantiosseletividade (75-89).

Posteriormente foram analisados diferentes tióis doadores de elétrons (*para*-isopropil, *para*-Me) e deficientes de elétrons (*para*-Cl, *para*-Br) para que fossem obtidos derivados de ácidos enantiomericamente enriquecidos. Foram obtidos excelentes rendimentos (93-98%) com boas diastereosseletividades (92-8 / 96-4) e enantiosseletividades (82-85%) (**Esquema 4**).

Esquema 4- Reação executada por Geng *et al.*



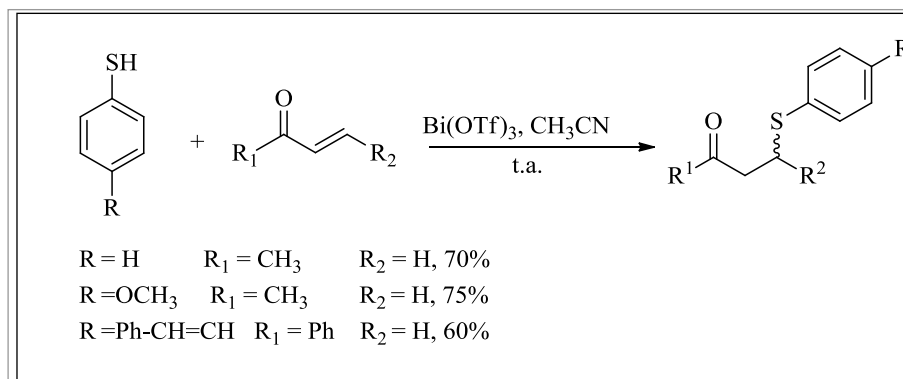
2.3 Catálise heterogênea

Para a ativação do acceptor de Michael, geralmente se emprega ácidos de Lewis. Porém, há diversas desvantagens nas metodologias que empregam estes ácidos de Lewis como, o longo tempo reacional, a necessidade de altas temperaturas, o custo elevado destes sais, a necessidade de condições reacionais anidras, rendimentos moderados e/ou utilização de quantidade estequiométrica do catalisador.¹³ Logo, com a finalidade de sobrepujar tais desvantagens, fica evidente a necessidade de se obter novos tipos de catalisadores.

Em reações de tio-Michael frequentemente encontra-se o emprego de diversos ácidos de Lewis como catalisadores. Exemplos: Bi(OTf)₃,¹⁴ InBr₃, Hf(OTf)₃, alumina em DMSO¹⁵, InCl₃¹⁶ e Cu(BF₄)₂.xH₂O.

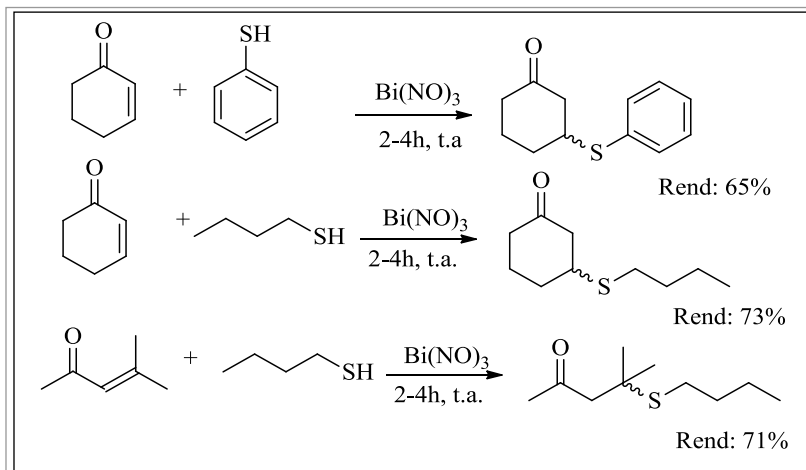
Alam *et al.*¹⁴ descreveram a adição de tio-Michael a partir da catálise por Bi(OTf)₃, a temperatura ambiente, resultando nos correspondentes adutos de Michael com bons rendimentos e seletividades (**Esquema 5**).

Esquema 5- Reação executada por Alan *et al.*



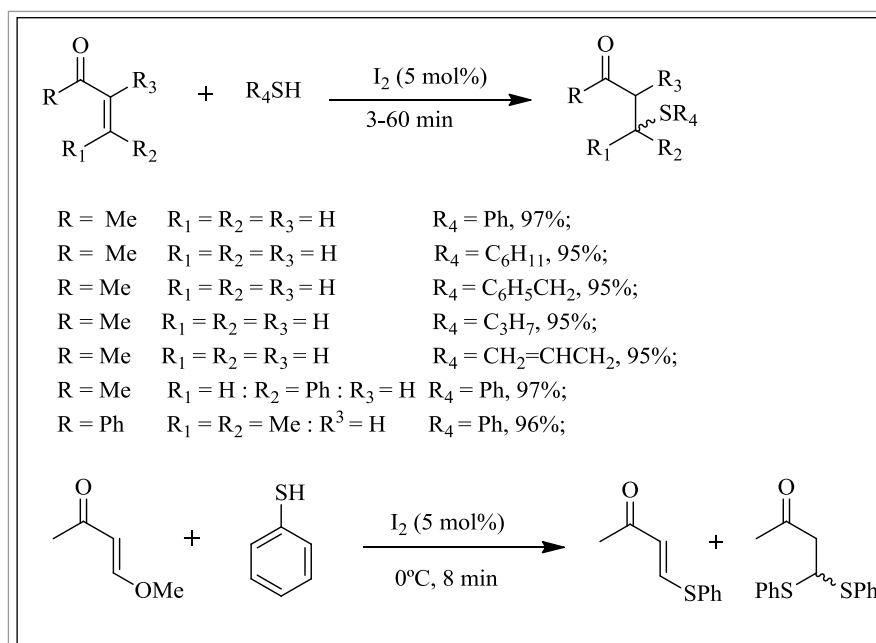
O nitrato de bismuto foi também utilizado por Srivastava *et al.*¹⁷ como catalisador nas adições de tia-alifáticos e tiofenos em compostos carbonílicos α,β -insaturados a temperatura ambiente (**Esquema 6**).

Esquema 6- Reação executada por Srivastava *et al.*



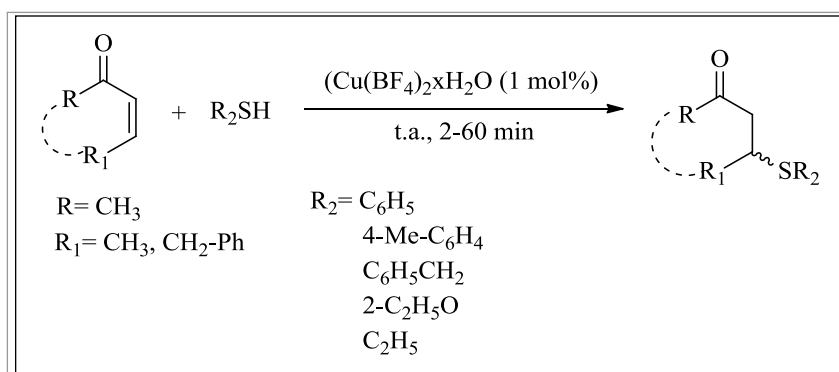
Chu *et al.*¹⁵ desenvolveram a reação de tio-Michael catalisadas por iodo utilizando vários tióis e cetonas α,β insaturadas em condições livres de solvente. Ao longo dos anos, o iodo surgiu como um catalisador útil para várias transformações orgânicas devido ao seu baixo custo e não toxicidade. Uma quantidade catalítica de iodo (5 mol%) foi utilizado para promover a adição de Michael (**Esquema 7**).

Esquema 7- Reações executada por Chu *et al.*



Sanjeev *et al.*¹⁸ relataram a utilização de tetra-fluoroborato de cobre (II) para a reação de tio-Michael em compostos carbonílicos α - β insaturados (**Esquema 8**). Em cada caso, os produtos foram isolados com bons rendimentos e tempo reacional variando de 2-60 min.

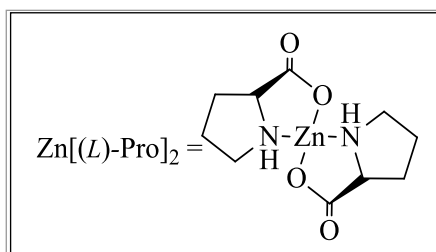
Esquema 8- Reação executada por Sanjeev *et al.*



Recentemente, metodologias que estão em conformidade com os princípios de química verde foram ganhando cada vez mais atenção, sendo que um dos métodos mais aplicados neste campo é a catálise heterogênea. Neste contexto, muitos catalisadores têm sido desenvolvidos e há uma classe notável que emergiu: materiais híbridos. Tais catalisadores heterogêneos são desenvolvidos a partir de porções orgânicas e inorgânicas, especialmente a partir de aminoácidos e sais metálicos, os quais são vulgarmente encontrados na literatura.²⁰

Recentemente o catalisador heterogêneo $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$ (**Figura 3**) tem sido explorado como um poderoso catalisador para algumas reações orgânicas.

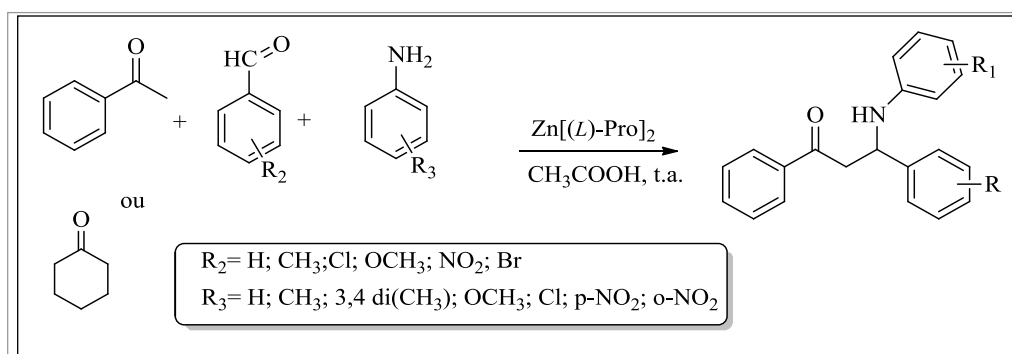
Figura 3- Estrutura do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II)



Este vem apresentando ótimos resultados em diversas reações, como na reação de Mannich realizada por Kidwai *et al.*,²⁰ na qual os autores realizaram a síntese de compostos β -aminocarbonílicos. Para tal, foram utilizadas diferentes cetonas (ciclohexanona e acetofenona), aldeídos (benzaldeído, *para*-metilbenzaldeído, *para*-clorobenzaldeído, *para*-metóxi-benzaldeído, *para*-nitrobenzaldeído, *para*-bromobenzaldeído) e aminas (anilina, *para*-

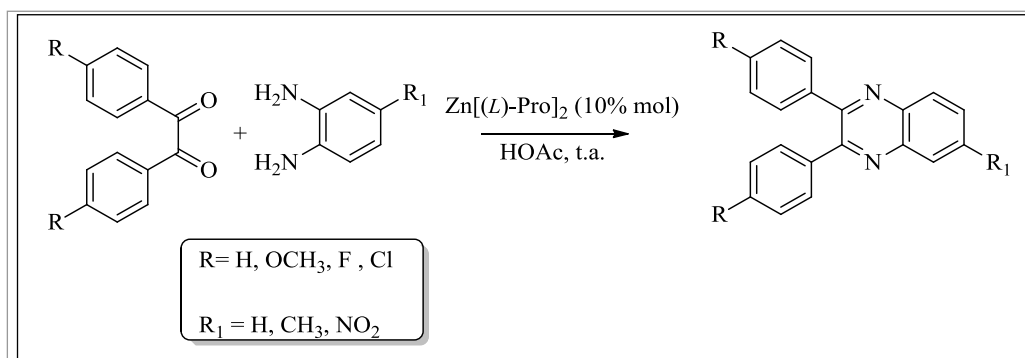
toluidina, 3,4-dimetilanilina, *para*-anisidina, *para*-cloroanilina, *para*-nitroanilina, 2-nitroanilina) utilizando o catalisador $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$ obtendo, assim, rendimentos entre 70-98% com tempo reacional entre 9-13 h (**Esquema 9**).

Esquema 9- Reação executada por Kidwai *et al.*



Outro exemplo presente na literatura utilizando o $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$ é o descrito por Heravi *et al.*¹⁹ 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 $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$ em meio de ácido acético, obtendo como resultado, rendimentos entre 93-96% com tempo de reação variando entre 2-20 min (**Esquema 10**).

Esquema 10- Reação executada por Heravi *et al.*

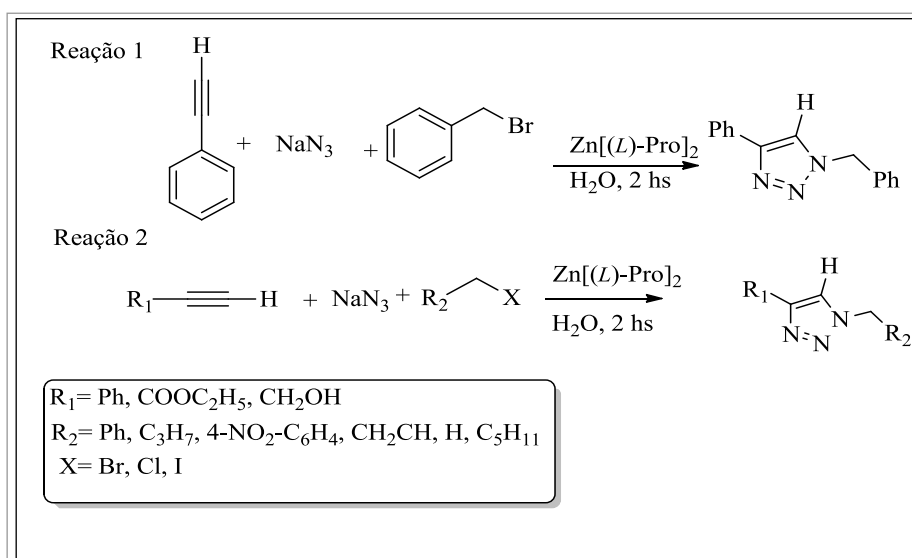


Outro estudo demonstrando a eficácia do catalisador $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$ está no artigo publicado por Kidwai & Jain²⁰, no qual foi utilizado este catalisador com o objetivo de sintetizar alguns derivados do triazol. Para isso foram testados alguns catalisadores que continham o metal zinco $Zn(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $Zn(\text{OTf})_2$; $Zn(\text{ClO}_4)_2$; $Zn(\text{NO}_3)_2$; $Zn\text{SO}_4$; $Zn\text{Cl}_2$; *L*-prolina; $Zn[\text{Lis}]_2$; $Zn[\text{Arg}]_2$; $Zn[\text{His}]_2$; $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$. Foi observado que com o $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$ os rendimentos foram de 91% em um menor tempo de reação (2h), em comparação aos

utilizados na pesquisa como o Zn[Hist] que produziu 40% de rendimento em um tempo de reação cinco vezes maior.

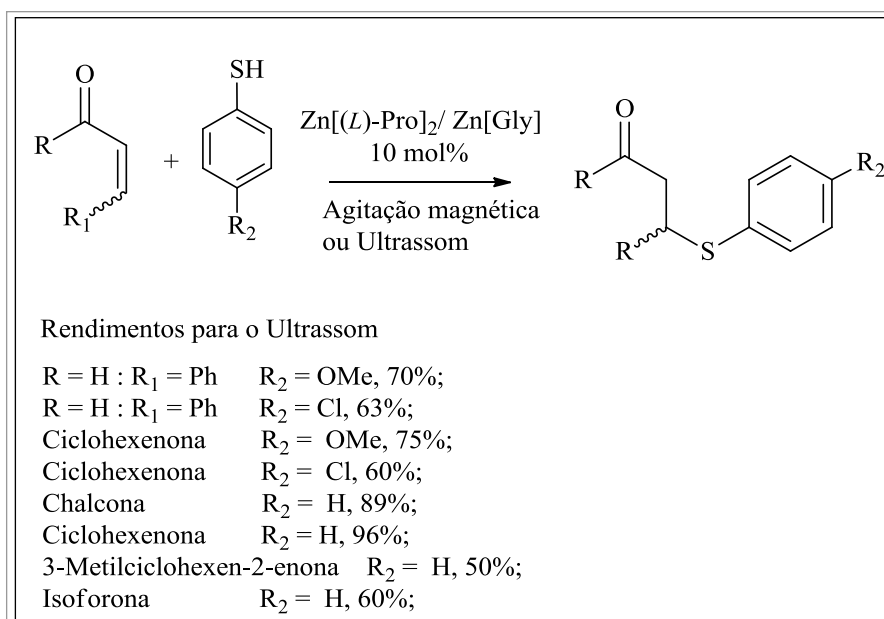
Após verificar a eficiência do catalisador, foi realizado o estudo sobre o melhor solvente a ser utilizado, e dentre os testados a água forneceu o melhor rendimento 91% em 2 h de reação. Padronizada a reação, realizou-se a síntese envolvendo o fenilacetileno, brometo de benzila e azida de sódio em presença de Zn[(L)-Pro]₂ utilizando água como meio reacional por 2 h, resultando assim em 85% de rendimento (Reação 1, Esquema 11). Posteriormente foram efetuadas reações utilizando haletos de alquila, arila e alila, azida de sódio e diversos substituintes benzilas (Reação 2, Esquema 11), obtendo-se rendimento na faixa de 78-91%, e tempo de reação variando entre 1,5-3h (**Esquema 11**).

Esquema 11- Reação executada por Kidwai e Jain



No trabalho reportado por Darbem *et al.*,^{6a} apresentou-se os catalisadores $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$ e $\text{Zn}[\text{Gly}]_2$ como catalisadores heterogêneos em reações tio-Michael através da aplicação de dois métodos: via (1) um agitador magnético e (2) por meio de um aparelho de ultrassom; o último método resultou em um aumento mínimo nos rendimentos em todos os casos (**Esquema 12**).

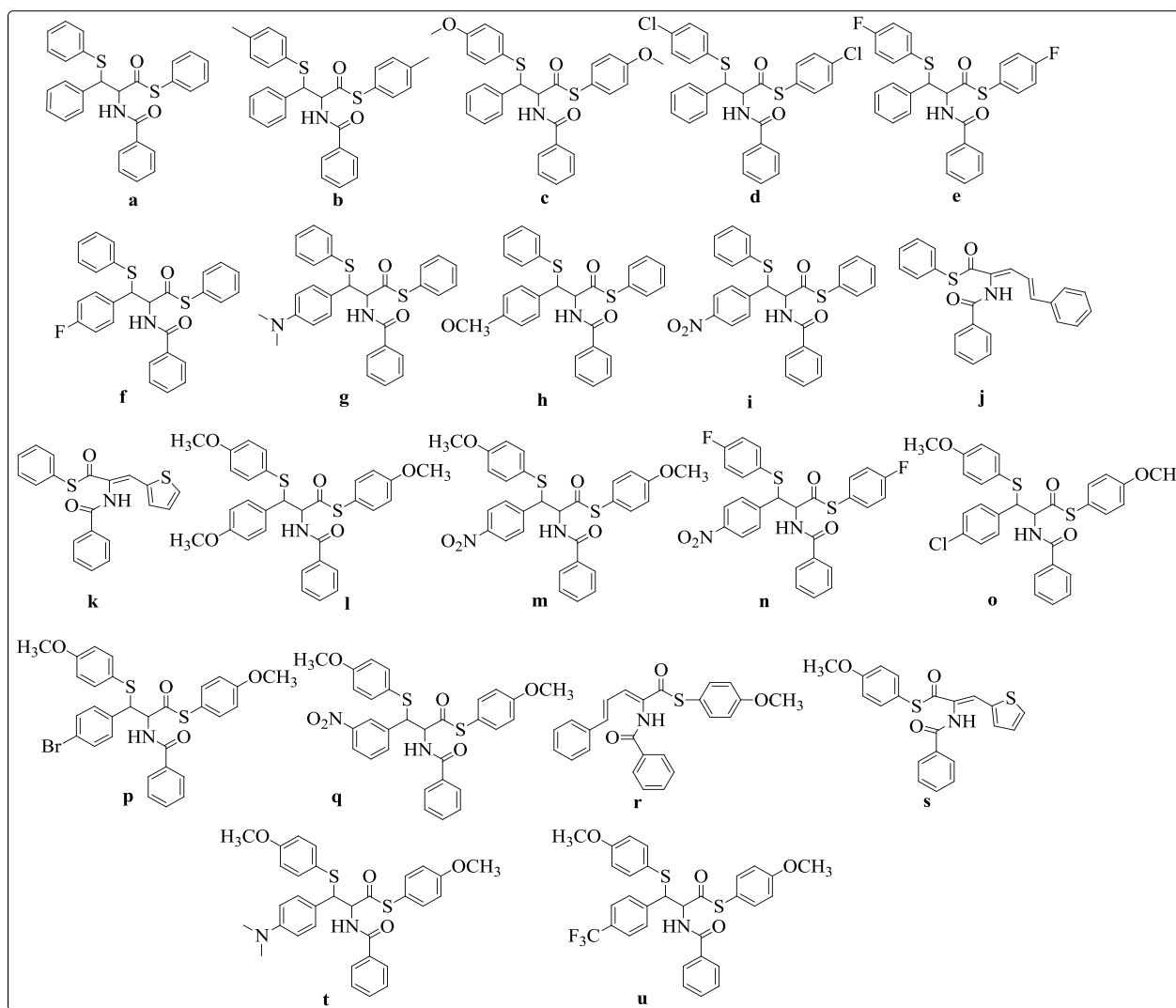
Esquema 12- Reação executada por Darbem, *et al.*



3 Objetivo Geral

Desenvolver uma metodologia de síntese com alta seletividade para os derivados de *cis*- β -tio- α -aminoácidos (**Figura 4**) a partir da catálise heterogênea utilizando como o catalisador o $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$.

Figura 4- Produtos sintetizados derivados de β -tio- α -aminoácidos



3.1 Objetivos específicos

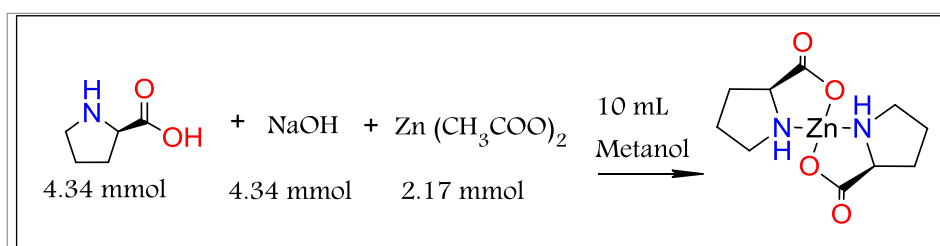
- a) Sintetizar adutos de tio-Michael proveniente da adição de tiois a azlactonas.
- b) Propor uma metodologia simples e eficiente para a síntese de derivados de β -tio- α -aminoácidos.
- c) Propor uma nova classe de catalisador para este tipo de reação, o $Zn[(L)\text{-Pro}]_2$.
- d) Desenvolver a metodologia para a síntese dos β -tio- α -aminoácidos via ultrassom.
- e) Realizar o estudo comparativo para as reações envolvendo o ultrassom em diferentes temperaturas concernente à diastereosseletividade dos produtos.

4 Procedimento experimental

4.1 Síntese do catalisador quiral bis-*L*-prolinato de zinco (II)

Primeiramente foi realizada a síntese do catalisador quiral $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$, seguindo a metodologia descrita na literatura²⁰, a fim de inseri-lo no processo catalítico para a produção de derivados β -tio- α aminoácidos. O complexo de zinco foi preparado por adição de NaOH (4,34 mmol), *L*-prolina (4,34 mmol) em 10 mL de MeOH, e após 10 min, adicionado acetato de zinco (2,17 mmols). Após 45 minutos de agitação, foi obtido um precipitado branco o qual foi filtrado, lavado com 5 mL de metanol e seco em temperatura ambiente (95% rendimento). FTIR (ν / cm^{-1}): 3443, 2958, 1626, 1597, 1415, 1208, 937, 844, e 522.

Esquema 13- Síntese do catalisador $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$



Fonte: Kidwai, 2011

Figura 5- Espectro de infravermelho para $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$ em KBr

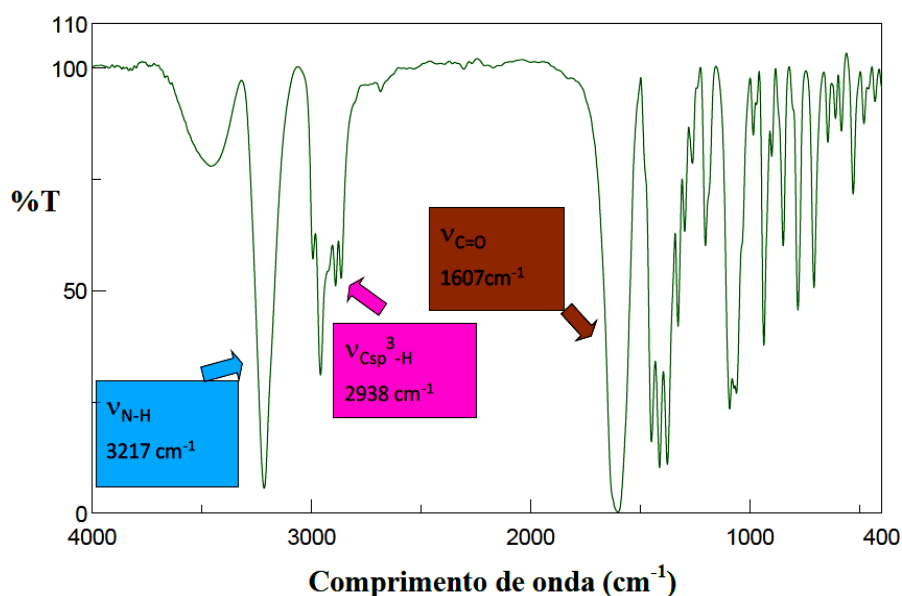
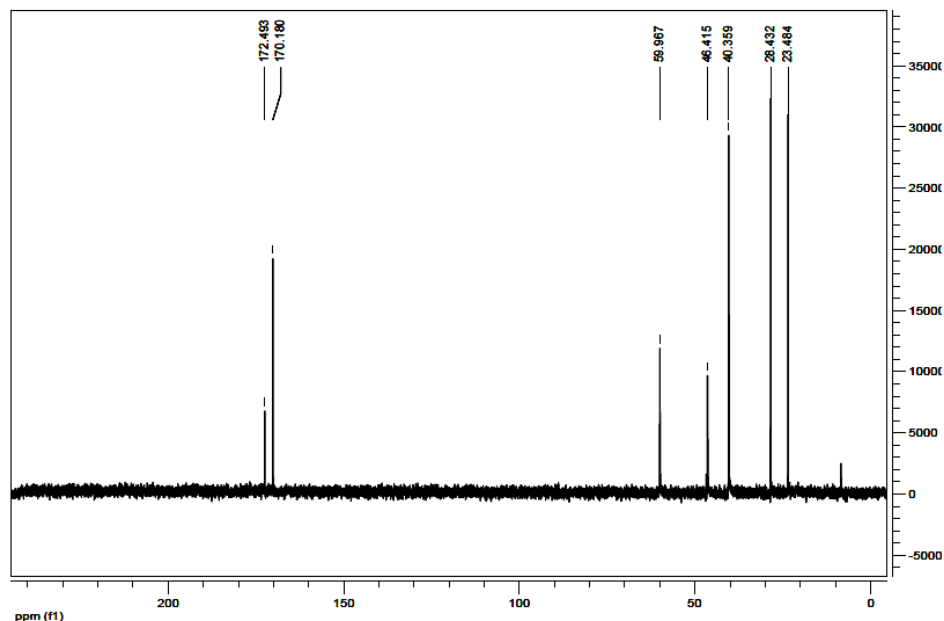
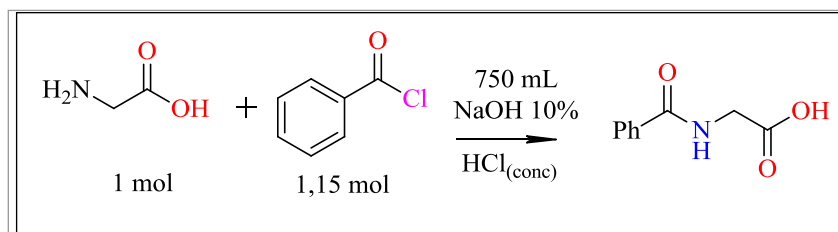


Figura 6- Espectro de RMN de ^{13}C para o $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$ em CDCl_3 

4.2 Procedimento para a síntese de benzoil glicina

Obtido o catalisador quiral realizou-se a síntese da oxazolona (azlactona), conforme o procedimento descrito por Mocale.²¹ O aminoácido glicina (1 mol) foi dissolvida em 750 mL de solução de hidróxido de sódio a 10%. Seguido a isso, adicionou-se o cloreto de benzoíla (1,15 mol) em cinco porções em agitação até a reação se completar, cerca de 2h. A solução foi transferida para um béquer com alguns gramas de gelo e sob banho de gelo, seguido pela adição de ácido clorídrico. O produto precipitado foi filtrado e lavado com água gelada. O sólido foi coletado e recristalizado com água quente (95% de rendimento) (**Esquema 14-15**).

Esquema 14- Procedimento para a síntese de benzoil glicina a partir da glicina



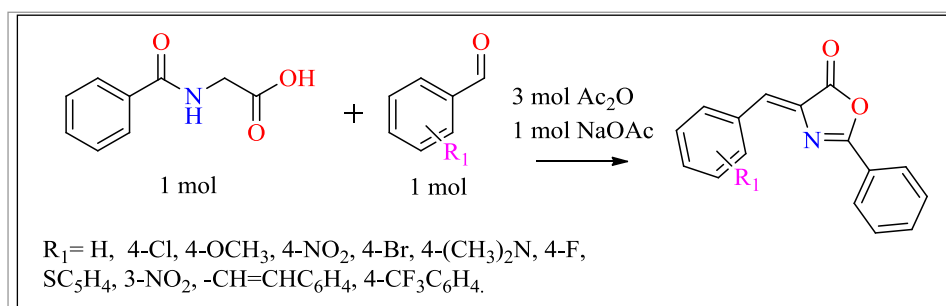
Fonte: Mocale, 2012

4.3 Procedimento geral para síntese de 2-feniloxazol-5-onas

Uma mistura de aldeído (1 mol), benzoil glicina (1 mol), anidrido acético (3 mol) e acetato de sódio (1 mol) foi aquecida em banho maria sob agitação magnética por 2h até a mistura se liquefazer. Após o termino da reação foram adicionados 100 mL de etanol e a mistura foi deixada em repouso durante a noite. O produto foi separado por filtração, lavado com 25 mL de água fervente e recristalizado com acetona/água (70/30). Rendimento (97%)

Esquema 15.

Esquema 15- Procedimento para a síntese de 2-feniloxazol-5-onas

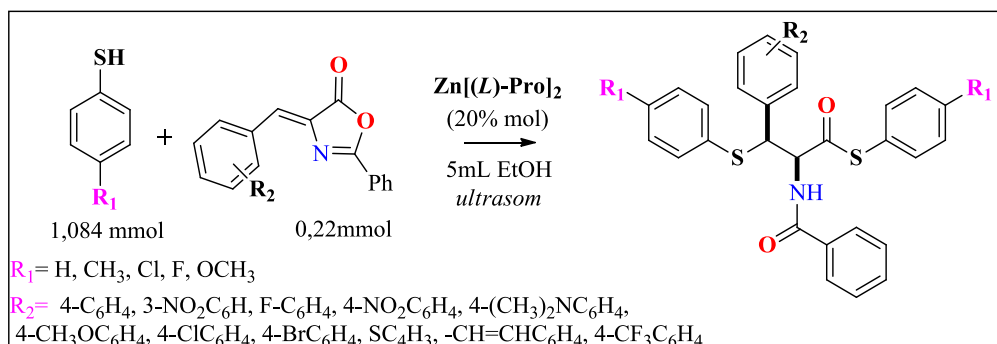


Fonte: Mocale, 2012

4.4 Procedimento experimental para a síntese assimétrica de tio-Michael via azlactonas

Em um tubo contendo a azlactona (0,22 mmol) foi adicionado o catalisador (0,043 mmol) e o tiofenóis correspondentes (1,084 mmol), em etanol (5 mL) a temperatura ambiente e então a reação foi inserida em um equipamento de ultrassom (frequência 40 Hz) por 5h. Os produtos da reação foram purificados por recristalização com EtOH/H₂O (95/5) e caracterizados via IV e RMN de ¹H e de ¹³C.

Esquema 16- Procedimento para a síntese de 2-feniloxazol-5-onas



4.5 Procedimento de caracterização

4.5.1 Medidas no Infravermelho

Os espectros de infravermelho dos compostos foram registrados em um espectrômetro da Jasco modelo 4000, com transformada de Fourier.

Os espectros vibracionais foram realizados utilizando-se uma cela de KBr grau espectroscópico. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente. As condições gerais nas quais as bandas foram registradas são as mesmas para todos os compostos, são elas: Resolução: $1,0 \text{ cm}^{-1}$; Número de onda: $400 \text{ a } 4000 \text{ cm}^{-1}$.

4.5.2 Medidas de Ressonância magnética nuclear

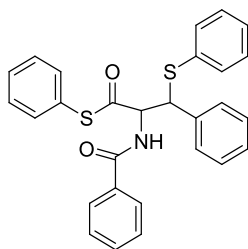
Os espectros de ^1H e de ^{13}C foram registrados no espectrômetro (Bruker) e determinados em solução de concentração $5 \times 10^{-1} \text{ mol/L}$ em CDCl_3 e DMSO como referência interna.

Utilizou-se um campo magnético de 11,74 Tesla e radiofrequência de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para o núcleo de ^{13}C . Os valores de deslocamento químico foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

4.5.3 Dados espectroscópicos

Para confirmação das respectivas estruturas, os espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C encontram-se em Anexo.

S-Fenil 2-benzamido-3-fenil-3-(feniltio)propanoato (a)



Chemical Formula: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$
Molecular Weight: 469.62

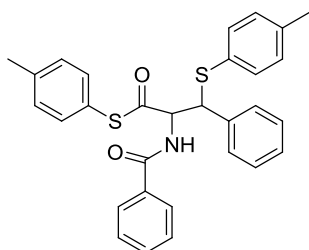
Ultrassom t.a., 100% Rendimento, e.d. = 70/30, RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.9-7.7 (m, 3H), 7.6-7.4 (m, 5H), 7.4-7.3 (m, 12H), 7.4-7.3 (m, 9H), 7.3-7.2 (m, 4H), 7.2-7.1 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 3H), 5.5 (m, 2H), 5.1-4.9 (d, $J_{anti} = 4.3 \text{ Hz}$, 0.5H, d, $J_{syn} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H); *Ultrassom 80°C*, 100% Rendimento, e.d. = 55/45, RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.9-7.7 (t, 4H), 7.6-7.1 (m, 41H), 5.5-5.4 (m, 2 H), 5.1-5.0 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.1-5.0 ($J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H);

Ultrasom 0°C, 100% Rendimento, e.d. = 90/10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.6-7.4 (m, 4H), 7.4-7.1 (m, 15H), 7.2-7.1 (m, 3H), 5.5-5.4 (m, 1H), 5.1-5.0 (dd, $J = 4.3$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1H);

RMN de ^{13}C Ultrasom t.a. (75 MHz, CDCl_3) δ 197.5, 197.0, 167.1, 137.0, 134.5, 132.7, 134.5, 133.3, 132.7, 132.6, 132.2, 132.1, 129.7, 129.6, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.05, 129.0, 129.0, 128.9, 128.82, 128.8, 128.7, 128.69, 128.61, 128.23, 128.16, 128.0, 127.9, 127.5, 127.2, 127.1, 126.7, 117.3, 71.5, 63.2, 61.7, 58.7, 55.5, 55.1;

IR (KBr) ν_{max} : 3424, 3294, 3059, 2920, 2849, 1699, 1639, 1538, 1482, 1023, 740, 691 cm^{-1} .

S-p-tolil 2-benzamido-3-fenil-3-(p-toliotio)propanotioato (b)

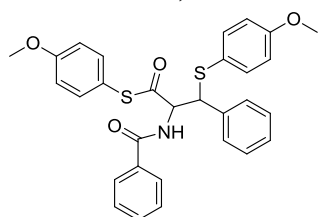


Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}_2$
Molecular Weight: 497.67

100% rendimento, e.d. = 100/0, RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.2-8.1 (m, 3H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 8H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 9H), 7.1 (m, 3H), 7.0 (m, 4H), 5.4-5.3 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.9-4.8 (d, $J_{\text{syn}} = 5.0$ Hz, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 197.5, 167.9, 139.9, 138.3, 138.1, 134.5, 134.0, 133.0, 132.1, 129.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1, 127.2, 123.2, 128.1, 127.3, 123.4, 63.1, 62.9, 55.8, 21.4.

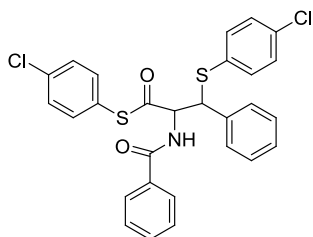
S-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-fenilpropantioato (c)



Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2$
Molecular Weight: 529.67

100% Rendimento, e.d. = 100/0, RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 9H), 7.0- 6.9 (m, 2H), 6.8-6.6 (m, 4H), 5.4-5.3, (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.8- 4.7 (d, $J_{\text{syn}} = 5.3$, 1H);

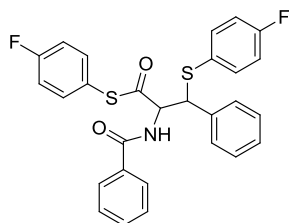
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 197.9, 167.0, 160.6, 160.1, 138.2, 136.0, 135.8, 133.6, 132.1, 128.8, 128.6, 128.3, 128.0, 127.3, 123.0, 117.4, 114.8, 114.7, 77.4, 77.0, 76.6, 62.7, 56.5; IR (KBr) ν_{max} : 3443.7, 2958.2, 2834.8, 1714.4, 1639.6, 1591.4, 1514.0, 1490.2, 1284.8, 1251.58, 1172.9, 1027.39, 825.9, 713.5 cm^{-1} .

S-(4-clorofenil) 2-benzamido-3-((4-clorofenil)tio)-3-fenilpropanotioato (d)

Chemical Formula: $C_{28}H_{21}Cl_2NO_2S_2$
Molecular Weight: 538.51

100% Rendimento, e.d. = 100/0, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.2-8.1 (m, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.6- 7.5 (m, 5H), 7.3-7.2 (m, 9H), 7.2-7.0 (m, 5H), 5.5-5.4 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.0-4.9 (d, $J_{syn} = 5.0$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.7, 167.1, 136.3, 136.2, 135.6, 134.5, 134.3, 134.2, 133.1, 133.3, 132.5, 132.4, 131.3, 131.2, 129.6, 128.8, 128.4, 128.2, 127.2, 125.1, 99.9, 77.5, 77.2, 77.0, 76.6,

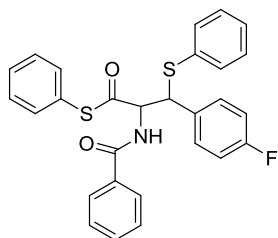
62.9, 55.6; **IR (KBr)** ν_{max} : 3444, 3313, 3062, 2923, 1692, 1646, 1631, 1526, 1472, 1384, 1329, 1094, 1009, 978, 812, 685 cm^{-1} .

S-(4-fluorofenil) 2-benzamido-3-((4-fluorofenil)tio)-3-fenilpropanotioato (e)

Chemical Formula: $C_{28}H_{21}F_2NO_2S_2$
Molecular Weight: 505.60

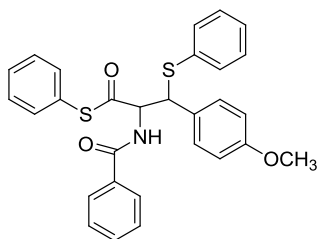
100% Rendimento, e.d. = não determinado, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.8- 7.7(m, 2H), 7.5-7.4 m, 3H), 7.1 (m, 12H), 7.0- 6.9 (m,3H), 5.5-5.3 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J_{syn} = 5.4$ Hz, 1H) e (dd, $J = 9.5$ Hz, $J_{anti} = 4.6$ Hz, 0.4H), 4.90 (dd, $J_{syn} = 5.4$ Hz, 1H, $J_{anti} = 4.49$ Hz, 0.4H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.2, 196.7, 166.9, 166.8, 163.5, 163.3, 161.5, 161.3, 134.4, 134.0, 133.8, 133.7, 133.3, 133.4, 132.9, 132.8, 132.7, 132.6, 132.5, 132.3, 132.2, 132.1, 130.3, 130.2, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.3, 129.2, 128.8, 128.2, 128.1, 127.2, 127.1, 115.9, 115.6, 115.7, 115.5, 63.1, 61.6, 54.8, 54.4, 18.4.

S-fenil 2-benzamido-3-(4-fluorofenil)-3-(feniltio)propanotioato (f)

Chemical Formula: $C_{28}H_{22}FNO_2S_2$
Molecular Weight: 487.61

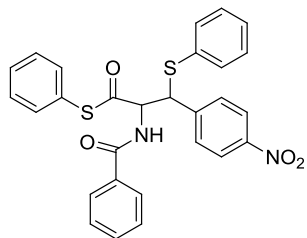
100% Rendimento, e.d. = não determinado, RMN de 1H (300 MHz, DMSO): δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.4-7.2 (m, 12H), 7.1-6.9 (m, 3H), 5.5-5.3 (m, 0.45H), 5.5-5.41 (m, 1H), 5.1-4.9 (m, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.2, 137.0, 134.4, 132.8, 132.7, 132.3, 130.0, 129.9, 129.7, 129.6, 129.4, 129.2, 128.9, 128.8, 128.2, 128.1, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 125.5, 115.7, 115.5, 63.1, 54.8.

S-fenil-2-benzamido-3-(4-metoxifenil)-3-(feniltio)propanotioato (h)

Chemical Formula: $C_{29}H_{25}NO_3S_2$
Molecular Weight: 499.64

Ultrasom t.a., 60% Rendimento, e.d. =35/65 RMN de 1H : δ 7.8-7.7 (m, 3H), 7.5-7.1 (m, 17 H), 6.9- 6.7 (m, 2H), 6.5-6.4 (m, 1H), 5.43-5.3 (m, 1.49 H), 4.9-4.0 (dd, $J_{anti}=4.1$ Hz, $J_{syn}= 5.3$ Hz, 1.49H), 3.8 (s, 3H); *Ultrasom 80°C*, 50% Rendimento, e.d. 60/40, RMN de 1H : δ 7.8-7.7 (m,4H), 7.5-7.1 (m, 4H), 6.8-6.7 (m, 4H), 5.4-5.3 (m, 1.74H), 5.0-4.9 (dd, $J_{anti}=4.1$ Hz,

3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H); *Ultrasom 0°C*, 60% Rendimento, e.d. = 100/0, RMN de 1H : δ 8.1 (m, 5H), 7.8 (m, 2H), 7.5 (m, 8H), 7.2-7.1 (m, 15H), 7.0 (m, 2H), 5.5-5.4 (dd, $J= 8.8$ Hz, $J= 5,3$ Hz, 1H), 4.8 (d, $J_{syn} = 5.2$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 1.57H); RMN de ^{13}C *Ultrasom t.a.* (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.7, 197.3, 197.0, 167.1, 159.6, 134.5, 133.7, 133.5, 132.7, 132.2, 129.9, 129.6, 129.5, 129.4, 129.1, 128.9, 127.9, 127.8, 127.3,127.2, 126.9, 114.3, 114.2, 63.4, 63.2, 61.7, 55.4, 54.9, 54.3. IR (KBr) ν_{max} : 3454, 3335, 3055, 2931, 2830, 1696, 1639, 1512, 1479, 1255, 1176, 1031, 982, 747, 691 cm^{-1} .

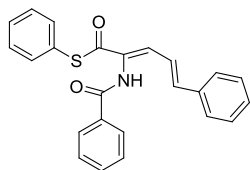
S-fenil 2-benzamido-3-(4-nitrofenil)-3-(feniltio)propanotioato (i)

Chemical Formula: $C_{28}H_{22}N_2O_4S_2$
Molecular Weight: 514.62

Ultrasom t.a., 100% Rendimento, e.d. =100/0

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.0 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.5-7.4 (m, 5H), 7.2-7.0 (m, 6H), 5.5-5.4 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.0 (d, $J_{syn}= 5.2$, 1H); *Ultrasom 80°C*, 100% Rendimento, e.d. = 100/0 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.2-8.1 (t, 3H), 7.9-7.8 (d, $J= 8.1$ Hz, 3H), 7.6-7.5 (m, 8H), 7.4-7.3 (m, 5H), 7.3-7.2 (m, 8H), 5.1, 5.0 (d, $J_{syn}= 5.1$ Hz, 1H), 4.4-4.4 (m, 1H);

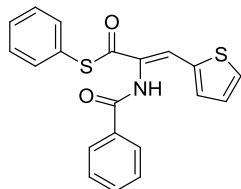
Ultrasom 0°C, 100% Rendimento, e.d. =40/60 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.4-8.1 (m, H), 7.9-7.8 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.8-7.0 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.6-7.0 (m, 26H), 5.7-5.6 (m, 1H), 5.6-5.5 (m, 0.60 H), 5.1-5.0 (m, 0.63H), 5.0-4.9 (m,1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 196.3, 196.2, 167.0, 166.8, 147.6, 147.5, 144.3, 134.4, 134.3, 133.1, 133.0, 132.9, 132.5, 132.4, 132.2, 131.8, 130.0, 129.9, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.6, 127.5, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.2, 126.0, 123.8, 62.5, 61.2, 55.3, 55.1.

S-fenil 2-benzamido-5-fenilpenta-2,4-dienetioato (j)

Chemical Formula: $C_{24}H_{19}NO_2S$
Molecular Weight: 385.48

100% Rendimento, RMN de 1H (300 MHz, DMSO): δ 7.9-7.8 (m, 1H), 7.7 (s, 0.41), 7.5-7.3 (m, 6H), 7.3-7.2 (m, 1.57H), 7.2 (s, 1H), 7.0-6.8 (m, 1H), 1,5 (s, 2.44H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO): δ 196.5, 166.2, 166.04, 161.3, 135.8, 135.6, 134.5, 133.5, 133.3, 133.2, 133.1, 132.3, 132.1, 132.0, 131.6, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 127.3, 125.2, 122.5; IR (KBr) ν_{max} : 3447, 1785, 1755, 1647, 1636, 1494, 1449, 1333, 1299, 1191, 967, 889, 773, 683 cm^{-1} .

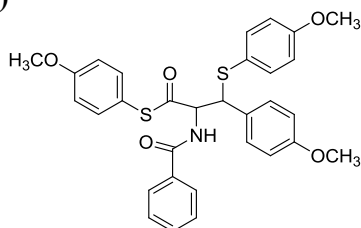
S-fenil 2-benzamido-3-(tiofen-2-il)prop-2-anotioato (k)

Chemical Formula: $C_{20}H_{15}NO_2S_2$
Molecular Weight: 365.47

100% Rendimento, RMN de 1H (300 MHz, DMSO): δ 8.0-7.9 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 4H), 7.3-7.1 (m, 2), 7.2-7.0 (m, 1), 1.6 (s, 4H), 1.3 (s, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.6, 134.9, 134.8, 133.6, 132.4, 131.9, 129.5, 129.2, 128.9, 127.6, 127.5, 127.3; IR (KBr) ν_{max} : 3439, 3290, 3077, 3047, 1673, 1602, 1501, 1464, 1277, 1172, 971, 792, 698, 567 cm^{-1} .

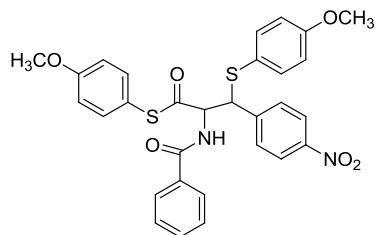
S-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-(4-metoxifenil)-3-((4-metoxifenil)tio)propanotioato

(l)



Chemical Formula: $C_{31}H_{29}NO_5S_2$
Molecular Weight: 559.70

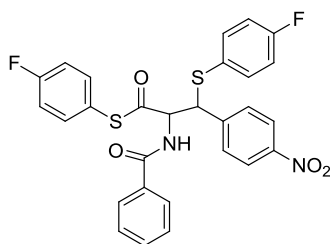
100% Rendimento, e.d. = 100/0, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.4-7.2 (m, 6H), 7.1-7.0 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.8-6.7 (m, 7H), 5.4-5.3 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz 1H), 4.9-4.8 (d, $J_{syn} = 5.3$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.8, 166.9, 160.7, 159.9, 159.2, 136.0, 135.8, 133.6, 132.1, 129.4, 128.7, 127.2, 117.5, 114.8, 114.6, 113.9, 62.8, 55.8, 55.3, 55.3, 55.2.

S-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(4-nitrofenil)propanotioato (m)

Chemical Formula: $C_{30}H_{26}N_2O_6S_2$
Molecular Weight: 574.67

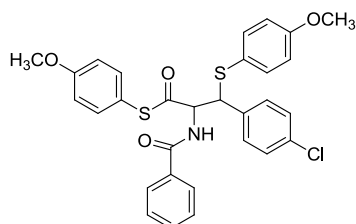
Rendimiento 100%, e.d.= 30/70, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.2-8.1 (m, 3H), 7.9 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.7-7.4 (m, 10H), 7.3-7.1 (m, 9H), 6.9-6.7 (m, 7H), 5.6-5.5 (m, 1.48H), 4.9-4.8 (dd, $J_{syn}=5.4$, $J_{anti}= 6.1$ Hz, 1.46H), 3.8-3.7 (m, 6H);

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.3, 197.2, 167.0, 166.7, 161.0, 160.9, 160.5, 160.4, 147.5, 147.4, 145.8, 144.5, 136.3, 136.0, 135.9, 135.9, 133.2, 133.1, 132.4, 132.3, 129.6, 129.3, 128.9, 128.8, 127.2, 127.0, 123.7, 122.0, 121.7, 116.8, 116.7, 115.1, 115.0, 114.9, 62.0, 60.6, 56.2, 55.9, 55.4, 55.3.

S-(4-fluorofenil)2-benzamido-3-((4-fluorofenil)tio)-3-(4-nitrofenil)propanotioato (n)

Chemical Formula: $C_{28}H_{20}F_2N_2O_4S_2$
Molecular Weight: 550.60

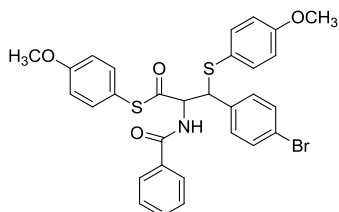
Rendimiento 100%, e.d. = 100/0, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.1 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.8 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.6-7.4 (m, 6H), 7.3-7.1 (m, 6H), 7.1 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H), 6.9 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.5-5.4 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.9 (d, $J_{syn} = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.4, 167.1, 165.8, 129.2, 129.0, 127.2, 126.6, 165.0, 161.7, 161.1, 147.6, 145.2, 136.5, 136.4, 135.9, 135.8,

S-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-(4-clorofenil)-3-((4-metoxifenil)tio)propanotioato (o)

Chemical Formula: $C_{30}H_{26}ClNO_4S_2$
Molecular Weight: 564.11

Rendimiento 100%, e.d.= 100/0, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.9 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 7H), 7.2-7.1 (m, 3H), 6.9-6.7 (m, 4H), 5.4-5.3 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.8 (d, $J_{syn}=5.4$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H);

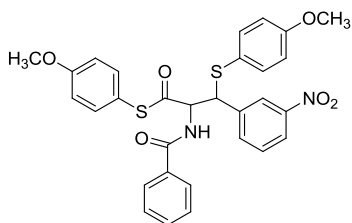
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.0, 135.9, 129.9, 129.6, 128.8, 128.7, 127.7, 127.3, 127.2, 127.2, 123.0, 122.9, 121.3, 114.9, 114.8, 100.0, 98.0, 96.7, 95.8, 62.5, 61.6, 55.3.

S-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-(4-bromofenil)-3-((4-metoxifenil)tio)propanotioato (p)

Chemical Formula: $C_{30}H_{26}BrNO_4S_2$
Molecular Weight: 608.57

Rendimiento 100%, e.d. = 100/0, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.9-7.8 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.4-7.3 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.2-7.1 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.1-7.0 (m, 2.5H), 6.9-6.7 (dd, $J = 29.7$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 4H), 5.4-5.3 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J_{syn} = 5.4$ Hz, 1H),

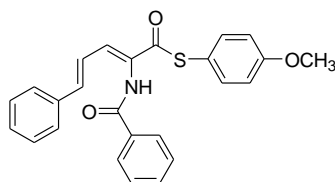
4.8-4.8 (d, $J_{syn} = 5.4$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.5, 166.98, 160.8, 160.2, 137.3, 135.9, 135.8, 133.4, 132.2, 131.7, 129.9, 128.8, 127.2, 122.5, 121.9, 114.9, 114.8, 62.4, 55.9, 55.3, 55.3.

S-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(3-nitrofenil)propanotioato (q)

Chemical Formula: $C_{30}H_{26}N_2O_6S_2$
Molecular Weight: 574.67

Rendimiento 100% e.d. = 100/0, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.2 (s, 1H), 8.1 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.6-7.4 (m, 6H), 7.3-7.1 (m, 6H), 6.9-6.7 (m, 4.5 H), 5.5-5.4 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.9-4.8 (d, $J_{syn} = 5.2$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H);

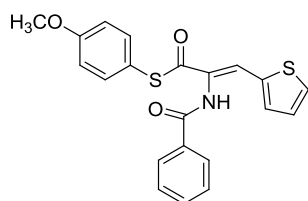
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.2, 167.2, 160.9, 160.4, 148.2, 140.6, 136.0, 136.0, 134.3, 133.2, 132.4, 129.5, 128.9, 127.2, 123.5, 122.9, 121.7, 116.8, 115.0, 114.9, 62.3, 56.0, 55.3, 55.3.

S-(4-metoxifenil) 2-benzamido-5-fenilpenta-2,4-dienotioato (r)

Chemical Formula: $C_{25}H_{21}NO_3S$
Molecular Weight: 415.50

Rendimiento 100%, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.0-7.8 (m, 3H), 7.6-7.2 (m, 12H), 7.1- 6.8 (m, 4H), 3.8 (s, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 189.4, 165.7, 160.9, 141.7, 136.6, 136.2, 133.7, 132.3, 132.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 127.6, 127.5, 123.7, 117.4, 114.9, 114.9, 55.5, 55.4, 55.2.

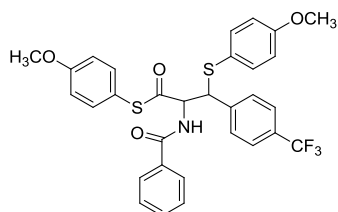
S-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-(tiofen-2il)prop-2-enotioato (s)



Chemical Formula: $C_{21}H_{17}NO_3S_2$
Molecular Weight: 395,49

Rendimento 100%, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): 8.0 (d, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.6-7.5 (m, 5H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.3 (s, 1H), 7.2-7.1 (dd, 1H), 7.1-6.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 189.3, 166.8, 160.7, 136.5, 135.9, 135.3, 134.9, 134.8, 133.7, 133.2, 132.8, 132.6, 132.4, 131.8, 130.9, 128.8, 128.3, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.0, 125.6, 124.8,

S-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanotioato (u)



Chemical Formula: $C_{31}H_{26}F_3NO_4S_2$
Molecular Weight: 597,67

Rendimento 100% e.d. = 100/0, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.9-7.8 (m, 2H), 7.6-7.4 (m, 8H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.2-7.1 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.9-6.7 (m, 4H), 5.5-5.4 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.9-4.8 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H);

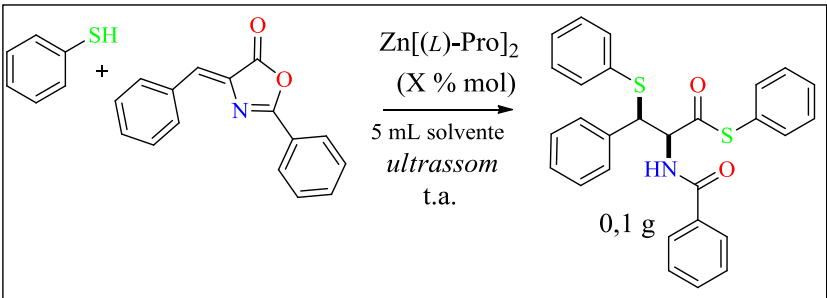
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.5, 167.0, 160.8, 160.3, 142.4, 135.9, 133.3, 132.6, 132.3, 130.3, 129.9, 128.8, 128.6, 127.2, 125.6, 125.5, 125.5, 125.4, 122.2, 117.0, 114.9, 114.8, 114.5, 62.2, 56.2, 55.3.

5 Resultados e discussão

As condições reacionais foram padronizadas através da análise conjunta de diversos parâmetros, incluindo influência do solvente, efeito da temperatura, concentração do substrato, eficiência do catalisador e pela assistência do ultrassom, a fim de atingir um protocolo reacional “verde”. Primeiramente foi estudada a influência do solvente e do tiol utilizando o aparelho de ultrassom (Tabela 1).

Observa-se a partir da Tabela 1 que com a utilização de solventes com baixas polaridades (CHCl_3 e THF), os rendimentos caíram (entrada 1-7). No entanto, quando foi utilizado etanol como solvente e o catalisador em 20% mol, o rendimento obtido foi de 100%, com 2 h de reação. O excesso diastereomérico (e.d.), fração entre diastereoisômeros (*cis/trans*), foi semelhante para todas as reações (~70/30) e o diastereoisômero majoritário foi para o isômero *cis* determinado por RMN de ^1H .²²

Tabela 1– Padronização das condições reacionais



Entrada ^a	Tiol (eq. mol)	Solvente	Catal. (%mol)	Rend (%) ^b	e.d. ^c
1	2	CHCl_3	10	49	64/36
2	2	CHCl_3	20	44	64/36
3	2	CHCl_3	30	53	64/36
4	2	THF	10	50	66/34
5	2	THF	20	52	66/34
6	5	THF	10	56	66/34
7	5	THF	20	65	66/34
8	5	EtOH	10	100	65/35
9	5	EtOH ^d	20	100	70/30

^a Todas as reações foram executadas com 5 mL de solvente a temperatura ambiente por 5 h utilizando US 40 Hz frequência, ^b rendimento isolado, ^c e.d.-*cis/trans* determinado por RMN de ^1H . ^d Reação executada em 2 h usando US (frequência 40 Hz).

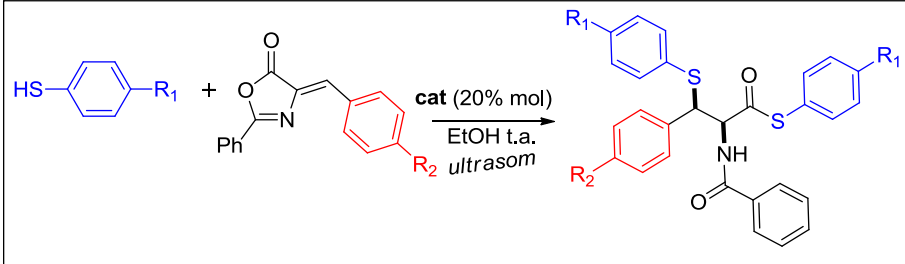
É notório que a metodologia aqui apresentada é simples em comparação à descrita na literatura por Geng *et al.*,⁵ na qual se utiliza um tempo reacional de 18h a -20 °C utilizando clorobenzeno como solvente.

Assim, estabeleceram-se as melhores condições para a reação padrão, sendo elas: EtOH como solvente, 5 equivalente/mol de tiol, 20 mol% catalisador, em um tempo reacional de 2h com assistência do equipamento de ultrassom. Estas condições tornam o processo “ambientalmente amigável”.

Desta forma, foram realizadas as reações modificando grupos na posição *para* do tiofenol e da azlactona, com objetivo de verificar os efeitos desses grupos nessas reações. Resultados apresentados na Tabela 2.

Observa-se a partir da **Tabela 2** que a substituição na posição *para*- dos tiofenóis por grupos doadores e retiradores de elétrons (entradas **2-5**) não influenciaram o processo reacional no tocante aos rendimentos (100%). A partir destes resultados foram executadas diversas reações com diferentes grupos substituídos na posição *para*- da azlactona (entrada **6-9**). Logo, observou-se que grupos doadores de elétrons diminuem os rendimentos e aumentam o tempo reacional (Tabela 2 entrada **7 e 8**). De outra forma, os compostos com substituintes retiradores de elétrons na posição *para* apresentaram de bons a excelentes rendimentos em curtos tempos reacionais.

Tabela 2– Reação de tio-Michael assimétrica/abertura de azlactonas com tióis a temperatura ambiente



Entrada	R ₁ /R ₂	Rendimento (%) ^a	e.d. (%) ^b
1	H (1a) / Ph (2a)	(a) /100	70/30
2	4-OCH ₃ (1b) / Ph (2a)	(b) /100	100/0
3	4-CH ₃ (1c) / Ph (2a)	(c) /100	100/0
4	4-Cl (1d) / Ph (2a)	(d) /100	100/0
5	4-F (1e) / Ph (2a)	(e) /100	40/60
6	H (1a) / 4-FC ₆ H ₄ (2b)	(f) /100	^c
7	H (1a) / 4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ (2c)	(g) /0 ^{d,e}	-
8	H (1a) / 4-OCH ₃ C ₆ H ₄ (2d)	(h) /60 ^e	40/60

Continuação

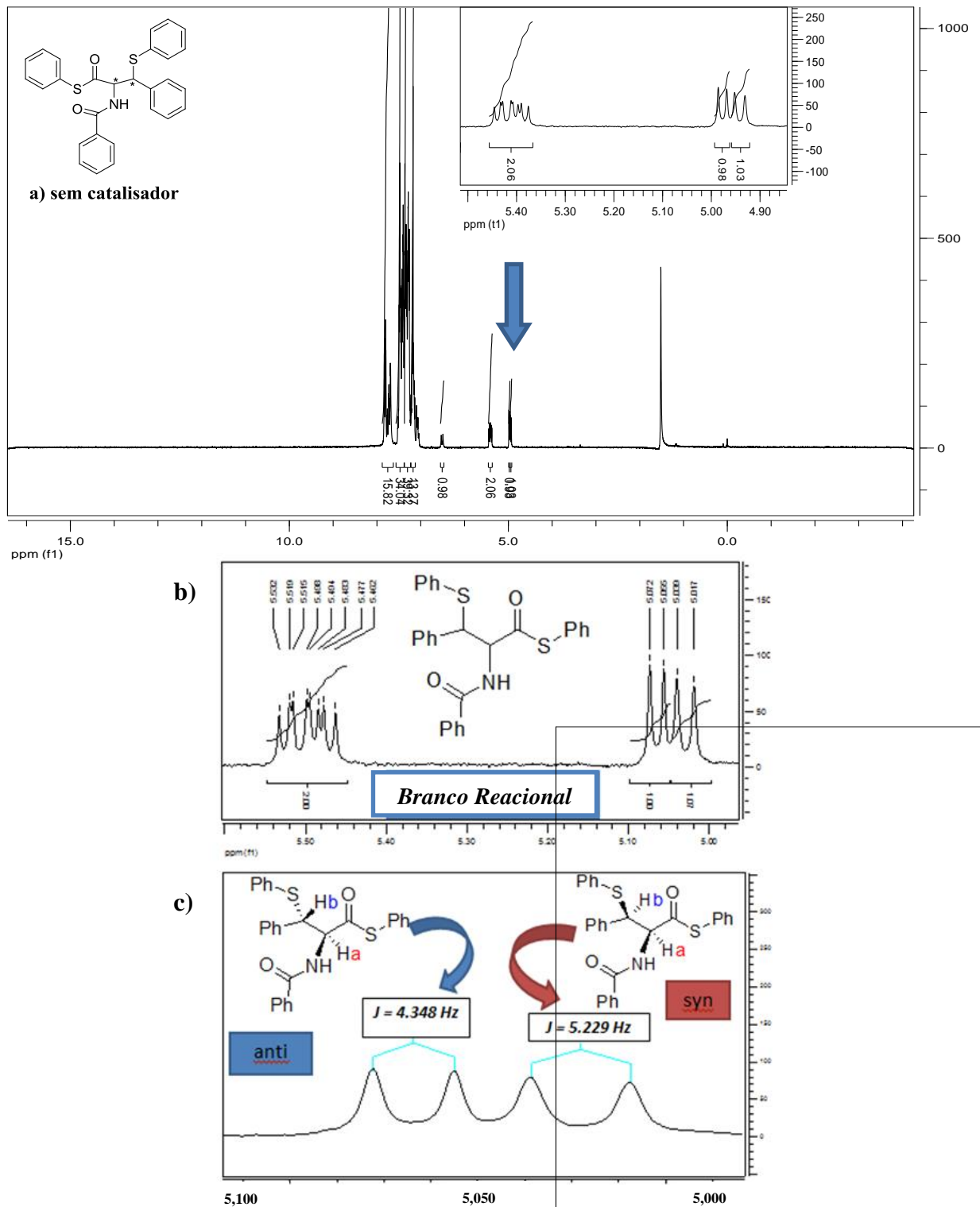
9	H (1a) / 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (2e)	(i) /100	100/0
10	H (1a) / C ₆ H ₄ CH=CH- (2f)	(j) /100 ^{e,f}	-
11	H (1a) / C ₄ H ₃ S (2g)	(k) /100 ^{e,f}	-
12	4-OCH ₃ (1b) / 4-OCH ₃ C ₆ H ₄ (2d)	(l) /100	100/0
13	4-OCH ₃ (1b) / 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (2e)	(m) /100	30/70
14	4-F (1e) / 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (2e)	(n) /100	100/0
15	4-OCH ₃ (1b) / 4-ClC ₆ H ₄ (2h)	(o) /100	100/0
16	4-OCH ₃ (1b) / 4-Br C ₆ H ₄ (2i)	(p) /100	100/0
17	4-OCH ₃ (1b) / 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (2j)	(q) /100	100/0
19	4-OCH ₃ (1b) / C ₆ H ₄ CH=CH- (2f)	(r) /100 ^{e,f}	-
20	4-OCH ₃ (1b) / 4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ (2c)	(s) /0 ^{d,e}	-
21	4-OCH ₃ (1b) / C ₄ H ₃ S (2g)	(t) /100 ^{e,f}	-
22	4-OCH ₃ (1b) / 4-CF ₃ C ₆ H ₄ (2k)	(u) /100	100/0

^a reações realizadas com **1** (1,08 mol), **2** (0,22 mol), **2h** (0,044 mol) de catalisador em etanol (5 mL) a temperatura ambiente; ^b proporção de excesso diastereomérico determinado por análise de RMN de ¹H; ^c e.d. foi impossível de ser determinado por RMN de ¹H; ^d não houve formação de produtos; ^e Reação em 5h; ^f apenas o composto do ataque a carbonila foi obtido.

Com o objetivo de determinar qual foi o principal isômero produzido, seguimos as orientações descritas por Geng *et al.*⁵ no qual concluíram através do espectro de RMN de ¹H que o isômero *cis* tem a constante de acoplamento dos hidrogênios α e β exocíclico em torno $J = 5,2$ Hz. Não há relato sobre valores de constante de acoplamento para o isômero *trans* para os mesmos hidrogênios. Devido a isto, iniciaram-se os estudos pela realização de um branco reacional (reação sem o uso de catalisador) com o objetivo de determinar as constantes de acoplamento para os dois isômeros *cis* e *trans* (Figura 7) que foram determinados neste trabalho como sendo $J_{trans} = 4,3$ Hz e $J_{cis} = 5,2$ Hz.

Tais observações permitiram determinar o principal produto das reações, especialmente para entradas de 1, 5, 8 e 13. A análise dos espectros de RMN de ¹H para o composto **h** (grupo - OMe) revelou um pico mais intenso na região entre 4,90 até 5,10, com constante de acoplamento igual a 4,075 Hz. A partir da mesma análise pôde-se concluir que o pico menos intenso apresentou uma constante de acoplamento de 5,392 Hz. Com essas informações, foi determinado o e.d. para este composto.

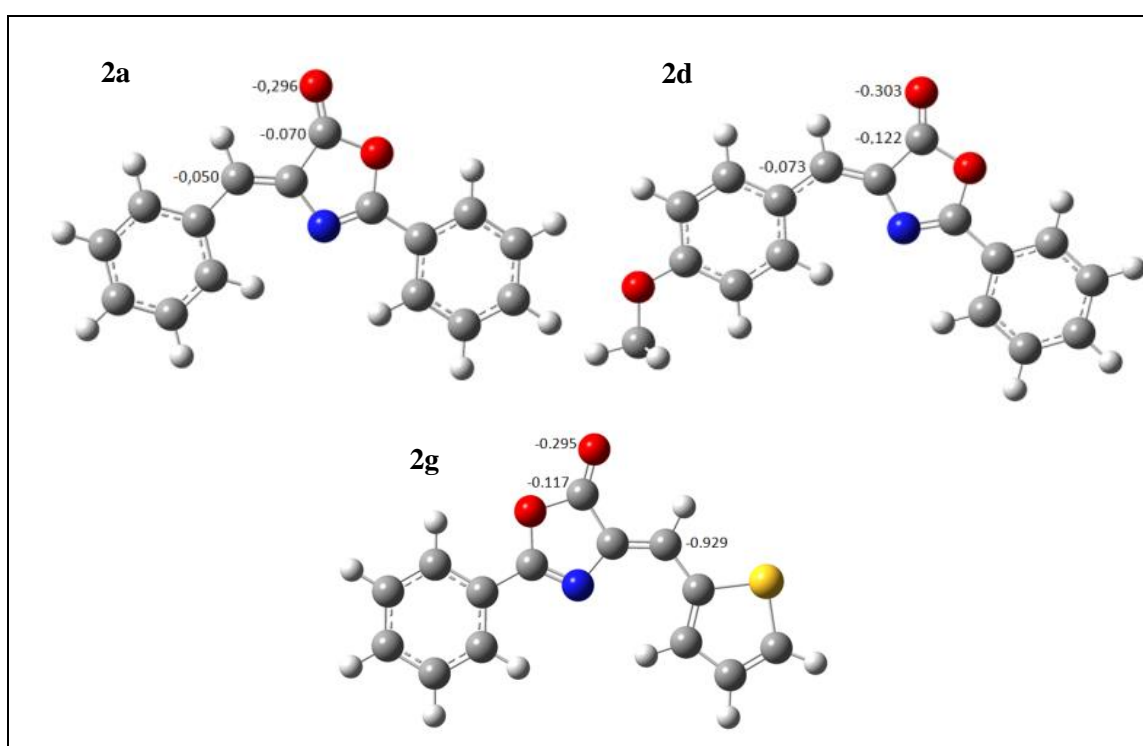
Figura 7- (a) RMN de ^1H para a reação com tiofenol e 4-benzilideno-2-fenil-4H-oxazol-5-ona sem uso de catalisador (b) Integral dos hidrogênio α , β dos diastereoisomêros; (c) expansão do sinal de Hb para ambos os diastereoisômeros e as suas constantes de acoplamento para o branco reacional



5.1 Cálculo teórico

Com o intento de explicar os resultados obtidos na síntese envolvendo diferentes substituintes na posição *para*- da azlactona, realizou-se um estudo de cálculo teórico [B3LYP 6-311G⁺⁺ (d,p)] para alguns exemplos desta classe de compostos (**Figura 5- 2a, 2d e 2g** ou seja, H, OMe e tiofeno respectivamente) e os dados estão apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Figura 8- Estruturas otimizadas para **2a, 2d e 2g** e suas respectivas cargas de Mülliken obtidas a partir de cálculos teóricos B3LYP 6-311G⁺⁺ (d,p)



Os resultados obtidos via cálculos teóricos para o composto **2a** indicaram a presença de uma densidade de carga de Mülliken no carbono carbonílico de -0,070, para o oxigênio carbonílico de -0,296 e para o carbono beta, no qual será inserido o átomo de enxofre, de -0,050. Já para o composto **2d** foram determinadas as cargas de Mülliken como segue: carbono carbonílico endocíclico -0,122, para o oxigênio carbonílico de -0,303 e para o carbono beta de -0,073. Para o composto **2g** os mesmos átomos apresentaram uma carga de Mülliken de -0,117, -0,295 e -0,929 respectivamente, Tabela 4.

Conforme a Tabela 3 a análise comparativa das cargas de Mülliken evidenciou grande mudanças para as cargas nos átomos envolvidos no processo reacional, indicando que, para o

composto **2g** o carbono β apresenta um incremento de 1758% à carga quando comparada com o composto de referência (**2a**). Isto indica uma diminuição na eletrofilicidade do mesmo e um impedimento para o processo reacional. Essa conclusão é corroborada por dados da Tabela 2 na qual o processo reacional para o composto **2g** forneceu apenas a adição do enxofre na carbonila endocíclica. Acompanhado a isso, se esperava um aumento na mesma extensão para a variação de carga de Mülliken para o átomo de oxigênio carbonílico. Todavia, isso não ocorre.

Tabela 3- Calculo teórico para os compostos 2a, 2d e 2g

Compostos							
Átomo	2d	2a	2g	Δ carga (2d-2a) ^a	Varição (%) ^b	Δ carga (2g-2a) ^c	Varição (%) ^d
C _(CO)	-0,122	-0,070	-0,117	0,052	74,3	0,047	67,1
O _(CO)	-0,303	-0,296	-0,295	0,007	2,4	-0,001	-0,33
C(β)	-0,073	-0,050	-0,929	0,023	46,0	0,879	1758

^a O Δ carga foi calculado pela carga apresentada no composto 2a (referência) subtraído pelo valor de carga do composto 2d.

^b A porcentagem de aumento foi calculada através do percentual correspondente a Δ carga (2d- 2a) com referência ao composto 2a.

^c O Δ carga foi calculado pela carga apresentada no composto 2a (referência) subtraído pelo valor de carga do composto 2g.

^d A porcentagem de aumento foi calculada através do percentual correspondente a Δ carga (2g- 2a) com referência ao composto 2a.

A mesma análise realizada para o composto **2d** (OCH₃) também indicou, de maneira inversa, o aumento em maior proporção para a Δ cargas de Mülliken, de aproximadamente duas vezes maior para a carga no carbono carbonílico em relação ao composto **2a**.

Na tentativa de obter uma resposta, foi realizada a análise dos dados de NBO para ambos compostos e pôde-se verificar que a distancia de ligação C=O para os compostos **2d** e **2g** (OCH₃ e tiofeno) é significativamente maior do que o composto **2a** (hidrogênio). Esse dado está em contradição ao que fora mencionado anteriormente referente às cargas, principalmente quando comparamos o oxigênio carbonílico no qual não há variação significativa para os três compostos, conforme determinado na Tabela 4. Para o caso do composto **2g**, nos dados de NBO observa-se que há significativo aumento do tamanho da ligação C=C (0,0352 Å) em relação ao composto **2a**. Esse indício é decorrente da baixa energia de interação $\pi_{C=C}/\pi^*_{C=O}$ (0,038), ou seja, duas vezes menor que para os demais compostos.

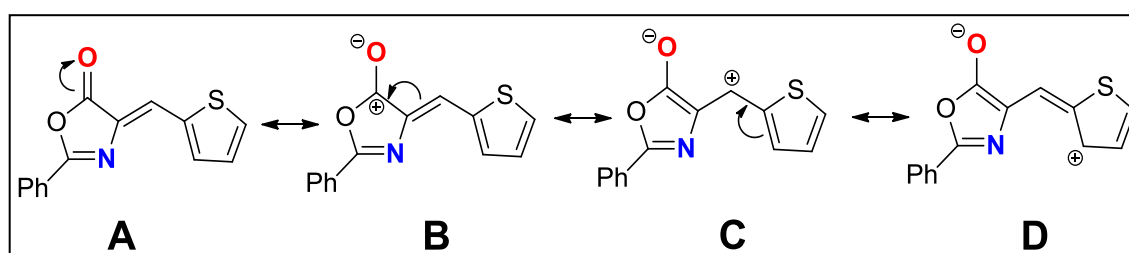
Tabela 4- Dados de NBO B3LYP 6-311G⁺⁺ (d,p) da diferença energética entre os orbitais para os compostos 2a, 3i e 2g

Distância de ligação	Composto		
	2d (OCH ₃)	2a (H)	2g (Tiofeno)
C=O (Å)	1,19622	1,19492	1,19571
C _{CO} -O _(alcoóxi) (Å)	1,47739	1,40738	1,40941
C=N (Å)	1,29187	1,29188	1,29340
C=C (Å)	1,35850	1,35599	1,35951
$\Delta E = E_i - E_j^a$			
LP _{O(alcoóxi)} /π* _{C=N}	0,100	0,063	0,064
LP _{O(alcoóxi)} /π* _{C=O}	0,096	0,104	0,080
π _{C=C} /π* _{C=O}	0,074	0,074	0,038
Ocupância			
π _{C=O}	1,98276	1,98189	1,98138
σ _{C(CO)} -O _(alcoóxi)	1,98689	1,98665	1,98642
π* _{C=O}	0,25964	0,24732	0,25747
π* _{C=C}	0,23092	0,21261	0,24680

a. Diferença energética entre os orbitais

Isso nos leva a presumir a existência das estruturas de ressonância **C** e **D** Figura 9. Essas estruturas também podem ser confirmadas no híbrido de ressonância de forma mais efetiva observado nos dados de ocupância do orbital antiligante C=C. Para o composto **2g**, tal orbital apresenta a maior ocupância quando comparado aos demais, justificando, assim, a existência da alta carga no carbono β.

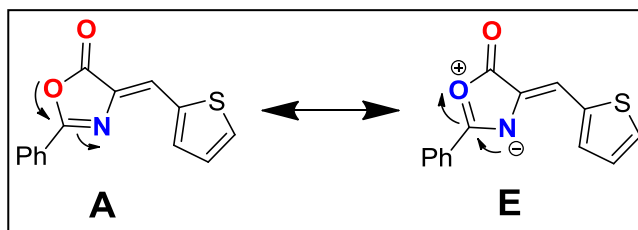
Figura 9- Estrutura de ressonância da azlactona **2g**



O ataque à carbonila para o composto **2g** até então não foi explicado. A explicação refere-se à interação do par de elétrons do oxigênio alcoóxico com a π*_{C=N}. Essa interação é observada nos dados de NBO quando nota-se um aumento significativo para a ligação dupla C=N e uma das menores energias de interação orbitalar (0,064). Logo, pode-se preconizar a existência da estrutura de ressonância **E** (Figura 10) que tornaria o grupamento alcoóxico um grupo de saída melhor e assim, facilitaria o ataque à carbonila. Na verdade os dados de NBO revelam uma interação à longa distância entre o LP_{O(alcoóxico)} com a dupla endocíclica do

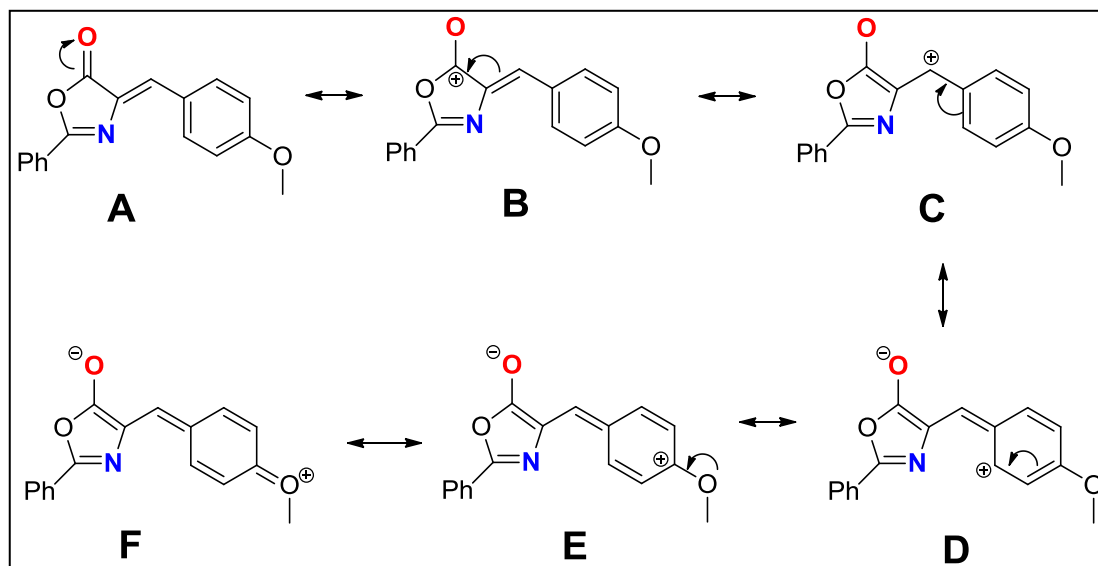
grupamento tiofênico, confirmando assim, que o grupamento alcoóxi neste composto é um melhor grupo de saída comparado ao composto de referência **2a**. (Figura 10)

Figura 10- Principais estruturas de ressonância composto **2g**



Já a análise para o composto **2d** (OCH₃) é semelhante ao encontrado para o composto **2g** (tiofeno) no que tange às estruturas de ressonância conforme **Figura 11**. Dados do NBO para o referido composto sugerem tais estruturas de ressonância. Todavia, as estruturas através dos dados de aumento da ligação C=O com relação ao composto de referência e aumento da ligação C=C juntamente com um aumento da ocupância dos orbitais $\pi^*_{C=O}$ e $\pi^*_{C=C}$ (**Tabela 4**). Todavia, esses dados não explicam a reação com o composto **2g** ser dificultada com relação ao composto de referência. Além da diminuição da eletrofilicidade do carbono carbonílico já apresentada pelas estruturas de ressonância, um fator importante não fora mencionado – a energia de interação entre os orbitais $\pi_{C=C}/\pi^*_{C=O}$ é o dobro, ou seja, há uma dificuldade na interação entre as estruturas **C**, **D**, **E** e **F** da **Figura 11** e observada pelo aumento energético da interação supracitada (0,074). Isso sugere que tais estruturas de ressonância contribuem em menor extensão quando comparadas com o composto **2g** em uma ligeiramente maior extensão quando comparadas com o composto de referência **2a**. Tal fato explica o porquê da carga no carbono β ser apenas 46% maior do que o mesmo carbono no composto de referência e para o composto **2g** ser 1758% maior. Essa diferença é diretamente observada no produto, pois há uma diminuição de 46% na eletrofilicidade do carbono no que concerne à carga de Mülliken e uma diminuição de 40% de rendimento (**Tabela 2**).

Diferente do observado para o composto **2g**, para o composto **2d** observa-se um aumento da energia de interação entre os orbitais $LP_{O(\text{alcoóxi})}/\pi^*_{C=N}$ o que torna o grupamento alcoóxi um não tão bom grupo de saída comparado ao composto **2g**. Isto também é um fator de diminuição da efetividade do ataque do enxofre à carbonila e conseqüentemente uma diminuição do rendimento reacional. Esse fato pode ser comprovado observando os dados de distância de ligação para o módulo $C_{CO}-O_{(\text{alcoóxi})}$ no qual há uma diminuição significativa do tamanho de ligação para os compostos **2a** e **2g**, indicando, assim, uma mudança da hibridização dos átomos envolvidos nesta ligação, o que não ocorre para o composto **2d**.

Figura 11- Estruturas de ressonância para o composto **2d**

5.2 Reações de tio-Michael executadas em diferentes temperaturas

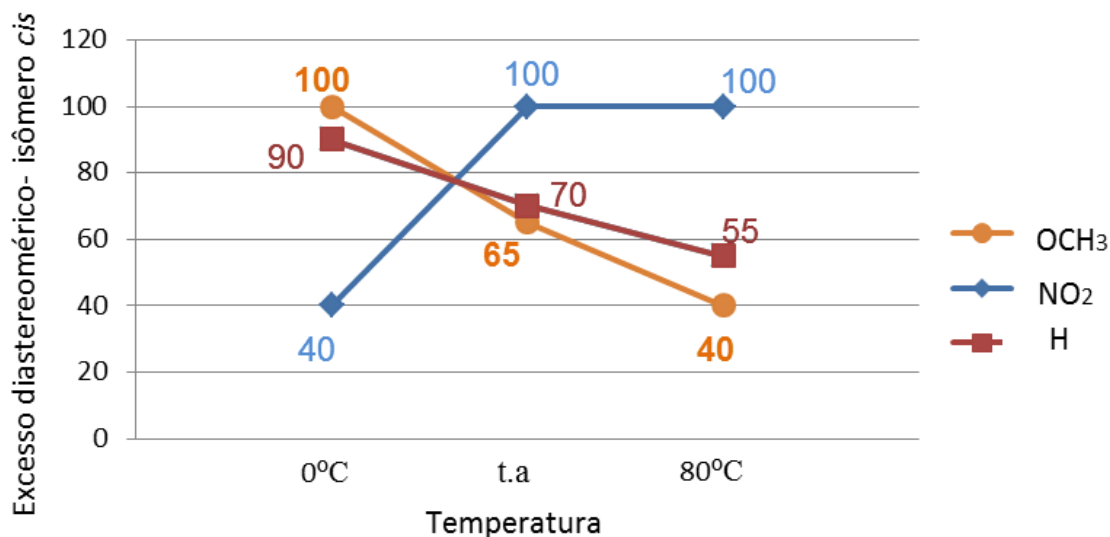
Com o objetivo de verificar a influência da temperatura sobre os rendimentos reacionais e sobre a diastereosseletividade nos produtos, foram realizadas algumas reações a 0°C, bem como a 80°C e os dados estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5- Rendimento das reações de adição assimétrica de tio-Michael com uso do ultrassom em diferentes temperaturas

Azlactona ^a	Rend.	Rend.	Rend.
4-substituída	0°C (%)	t.a. (%)	80°C (%)
NO ₂ (2e)	(i)/100	(i)/100	(3i)/100
H (2a)	(a)/100	(a)/100	(3a)/100
OCH ₃ (2d)	(h)/60	(h)/60	(3h)/50

^a Reações executados **1**(1.08 mol), **2**(0.22 mol), **3**(0.044 mol) em etanol (5 mL), 2 h em ultrassom.

Figura 12- Excesso diastereomérico (e.d.) obtido a partir da síntese dos compostos 3i (azul), 3a (vermelho), 3h (laranja) a 0°C, temperatura ambiente e 80°C para os isômeros *cis*



Os resultados indicaram que as mudanças na temperatura não interferiram nos rendimentos das reações. Todavia, quanto ao *e.d.*, a mudança da temperatura influenciou drasticamente nos resultados obtidos (**Figura 10**). Foi observado que para os compostos **2a** e **2d**, (H e OCH₃, respectivamente) a diminuição da temperatura produziu um aumento no *e.d.* para o isômero *cis*. Por outro lado, para o composto **2e**, (NO₂) a mesma diminuição na temperatura proporcionou uma diminuição no *e.d.* para o isômero *cis*, e aumento do isômero *trans*. Com esta informação, foi estimado que para substituintes retiradores de elétrons ligado ao grupo fenila, o aumento da temperatura proporcionou um aumento do *e.d.* para o isômero *cis*. Por outro lado, para substituintes doadores de elétrons o aumento da temperatura proporcionou um aumento do *e.d.* para o isômero *trans*.

Outra contribuição “verde” deste trabalho foi o processo de purificação, uma vez que todos os compostos foram purificados por filtrações simples, procedimentos de lavagem e de recristalização com etanol/água como solvente.

6 Conclusão

Neste trabalho foi desenvolvido uma nova metodologia, simples e eficiente para a adição de tio-Michael entre azlactonas e tióis visando a produção desses derivados catalisadas por $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$ como catalisador híbrido heterogêneo. Tal rota mostrou-se eficiente para a adição dos compostos de enxofre aos anéis aromáticos das azlactonas (oxazolonas) utilizando-se o ultrassom e com a utilização de 20 mol% do $\text{Zn}[(L)\text{-Pro}]_2$.

No âmbito das estratégias sintéticas que visavam a produção de derivados de *cis*- β -tio- α -aminoácidos substituídos, os melhores resultados no tocante ao rendimento reacional foram obtidos quando se utilizou azlactonas contendo substituintes retiradores de elétrons, os quais produziram preferencialmente o derivado *cis* à temperatura ambiente. Todavia, com a alteração da temperatura o derivado *trans* pôde ser obtido na proporção de 60% a 0°C com auxílio do ultrassom. Já para as azlactonas substituídas por grupamentos doadores de elétrons ou por hidrogênio, o resultado contrário foi obtido, ou seja, à temperatura de 0°C resultou preferencialmente no isômero *cis* e com o aumento da temperatura obteve-se o aumento da proporção do isômero *trans*. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e excelentes excessos diastereoméricos purificados a partir da recristalização com EtOH/H₂O.

Cumprе salientar que avanços ambientais foram alcançados através da execução desta metodologia dentre os quais podemos destacar: (a) a utilização de um solvente ambientalmente correto – o etanol; (b) a purificação dos produtos via recristalização, sem a utilização de elevadas quantidades de solventes os quais são frequentemente utilizados em colunas cromatográficas e (c) a diminuição do tempo reacional através da realização da metodologia utilizando-se o ultrassom. Os compostos obtidos foram caracterizados via IV, RMN de ¹H e de ¹³C comprovando que na metodologia utilizada é possível obter os compostos desejados.

7 Referências

- 1- a) CRAIG, V. J.; QUINTERO, P. A.; FYFE, S. E.; AVIGNAT, S. P.; KNOLLE, M. D.; KOBZIK, L.; OWEN, C. A. Profibrotic Activities for Matrix Metalloproteinase-8 during Bleomycin-Mediated Lung Injury. **The Journal Of Immunology**, [s.l.], v. 190, n. 8, p.4283-4296, 13 mar. 2013. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1201043>; b) NAVARRO, V. P. A participação das metaloproteínas da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. *Revista de Odontologia da Unesp, Ribeirão Preto*, v. 35, p.233-38, 2006.; c) HUBER, Paula C.; ALMEIDA, Wanda P.; FÁTIMA, Ângelo de. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. *Química Nova*, [s.l.], v. 31, n. 5, p.1170-1179, 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422008000500046>.
- 2- a) PASHA, M. A. Zinc oxide (ZnO): An Efficient Catalyst for the Synthesis of 4-arylmethylidene-2-phenyl 5(4H)-oxazolones Having Antimicrobial Activity. **J. Of Pharmacology And Toxicology**, [s.l.], v. 2, n. 3, p.264-270, 1 mar. 2007. Science Alert. <http://dx.doi.org/10.3923/jpt.2007.264.270>; b) WADA, C. K. *et al.* Phenoxyphenyl Sulfone N-Formylhydroxylamines (Retrohydroxamates) as Potent, Selective, Orally Bioavailable Matrix Metalloproteinase Inhibitors. **J. Med. Chem.**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.219-232, jan. 2002. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm0103920>.
- 3- a) LIANG, Jack.; RUBLE, J.; CRAIG.; FU, G. C. Dynamic Kinetic Resolutions Catalyzed by a Planar-Chiral Derivative of DMAP: Enantioselective Synthesis of Protected α -Amino Acids from Racemic Azlactones. **The Journal Of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 63, n. 10, p.3154-3155, maio 1998. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo9803380>; b) BERKESSEL, A. *et al.* Highly Efficient Dynamic Kinetic Resolution of Azlactones by Urea-Based Bifunctional Organocatalysts. **Angewandte Chemie International Edition**, [s.l.], v. 44, n. 5, p.807-811, 18 jan. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200461442>; c) PESCHIULLI, A.; QUIGLEY, C.; TALLON, S.; GUN'KO, Y. K.; CONNON, S. J. Organocatalytic Asymmetric Addition of Alcohols and Thiols to Activated Electrophiles: Efficient Dynamic Kinetic Resolution and Desymmetrization Protocols. **The Journal Of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 73, n. 16,

p.6409-6412, ago. 2008. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo801158g>; d) BERTELSEN, Søren.; JØRGENSEN, Karl Anker. Organocatalysis—after the gold rush. **Chemical Society Reviews**, [s.l.], v. 38, n. 8, p.2178-2189, 2009. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/b903816g>; e) MELCHIORRE, P.; MARIGO, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. Asymmetric Aminocatalysis—Gold Rush in Organic Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, [s.l.], v. 47, n. 33, p.6138-6171, 4 ago. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200705523>.

4- ÁVILA, E. P.; MELLO, A. C.; DINIZ, R.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Highly Diastereoselective Michael-Type Addition of Azlactones to Enones. **European Journal Of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 2013, n. 10, p.1881-1883, 26 fev. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201300076>.

5- GENG, Z. C.; LI, N.; CHEN, J.; HUANG, X. F.; WU, B.; LIUA, G. G.; WANG, X. W. Enantioselective synthesis of optically active cis- β -thio- α -amino acid derivatives through an organocatalytic cascade thio-Michael/ring opening process. **Chemical Communications**, [s.l.], v. 48, n. 39, p.4713-4715, 2012. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c2cc30799e>.

6- a) DARBEM, M. P.; OLIVEIRA, A. R.; WINCK, C. R.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C. Hybrid material from Zn[aminoacid]₂ applied in the thio-Michael synthesis. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 55, n. 37, p.5179-5181, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.078>; b) WINCK, C. R.; DARBEM, M. P.; GOMES, R. S.; RINALDI, A.W.; DOMINGUES, N. L. C. Zn[aminoacid]₂ hybrid materials applied as heterogeneous catalysts in the synthesis of β -enaminones. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 55, n. 30, p.4123-4125, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.122>; c) SILVA, C. D. G.; OLIVEIRA, A. R.; ROCHA, M. P. D.; KATLA, R.; BOTERO, E. R.; Silva, E. C.; DOMINGUES, N. L. C. A new, efficient and recyclable [Ce(l-Pro)]₂(Oxa) heterogeneous catalyst used in the Kabachnik–Fields reaction. **Rsc Adv.**, [s.l.], v. 6, n. 32, p.27213-27219, 2016. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5ra27064b>.

-
- 7- MICHAEL, Arthur. Ueber neue Reactionen mit Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäther. **Journal Für Praktische Chemie**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.449-459, 30 abr. 1887. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/prac.18870350147>.
- 8- TROST, Barry M.; KEELEY, Donald E. New synthetic methods. Secoalkylative approach to grandisol. **The Journal Of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 40, n. 13, p.2013-2013, jun. 1975. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo00901a039>.
- 9- CHERKAUSKAS, John P.; COHEN, Theodore. Carbonyl-protected .beta.-lithio aldehydes and ketones via reductive lithiation. A general preparative method for remarkably versatile homoenolate equivalents. **The Journal Of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 57, n. 1, p.6-8, jan. 1992. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo00027a004>.
- 10- a) FLUHARTY, Arvan L. Biochemistry of the thiol group. **The Thiol Group: Vol. 2 (1974)**, [s.l.], p.589-668, 1974. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/9780470771327.ch3>; b) KUMAR, A.; SALUNKHE, R. V.; RANE, R. A.; DIKE, S. Y. Novel catalytic enantioselective protonation (proton transfer) in Michael addition of benzenethiol to α -acrylacrylates: synthesis of (S)-naproxen and α -arylpropionic acids or esters. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, [s.l.], n. 7, p.485-486, 1991. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c39910000485>.
- 11- O'CONNOR, Stephen E.; GROSSET, Alain.; JANIAC, Philip. The pharmacological basis and pathophysiological significance of the heart rate-lowering property of diltiazem. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.145-153, 4 mar. 1999. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.1999.tb00333.x>.
- 12- MUSTAFA, Ahmed.; HAMID, A.; HARHASH, E.; KAMEL, M. Reactions with Mercaptans. II. Action of Aromatic Thiols on α -Nitrostyrenes, 4-Styryl-5-oxazolones and 2-Phenyl-3,1-benzoxaz-4-one. **J. Am. Chem. Soc.**, [s.l.], v. 77, n. 14, p.3860-3862, jul. 1955. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja01619a054>.

-
- 13 a) SAITO, M.; NAKAJIMA, M.; HASHIMOTO, Shunichi. Enantioselective Conjugate Addition of Thiols to Cyclic Enones and Enals Catalyzed by Chiral N,N'-Dioxide-Cadmium Iodide Complex. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 56, n. 49, p.9589-9594, dez. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020\(00\)00914-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020(00)00914-5); b) GARG, Sanjeev K.; KUMAR, Raj; CHAKRABORTI, Asit K.. Copper(II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for Michael addition of mercaptans to α,β -unsaturated carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 46, n. 10, p.1721-1724, mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.01.051>.
- 14- ALAM, M.; VARALA, Ravi.; ADAPA, Srinivas R. Conjugate addition of indoles and thiols with electron-deficient olefins catalyzed by Bi(OTf)₃. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 44, n. 27, p.5115-5119, jun. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039\(03\)01089-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039(03)01089-x).
- 15- CHENG, Soan; COMER, Daniel D. An alumina-catalyzed Michael addition of mercaptans to N-anilinomaleimides and its application to the solution-phase parallel synthesis of libraries. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 43, n. 7, p.1179-1181, fev. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)02401-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039(01)02401-7).
- 16- RANU, Brindaban C.; RAO, A. V. Rama.; SAMANTA, Sampak. Indium (III) chloride – catalyzed Michael addition of thiols to chalcones: a remarkable solvent effect. **Arkivoc**, India, p.44-50, 2005.
- 17- SRIVASTAVA, Neeta.; BANIK, Bimal K. Bismuth Nitrate-Catalyzed Versatile Michael Reactions †. **The Journal Of Organic Chemistry**, [s.l.], v. 68, n. 6, p.2109-2114, mar. 2003. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo026550s>.
- 18- GARG, Sanjeev K.; KUMAR, Raj.; CHAKRABORTI, Asit K. Copper (II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for Michael addition of mercaptans to α,β -unsaturated carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 46, n. 10, p.1721-1724, mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.01.051>.

-
- 19- GARG, Sanjeev K.; KUMAR, Raj.; CHAKRABORTI, Asit K.. Copper(II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for Michael addition of mercaptans to α,β -unsaturated carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 46, n. 10, p.1721-1724, mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.01.051>.
- 20- KIDWAI, Mazaahir.; JAIN, Arti. Regioselective synthesis of 1,4-disubstituted triazoles using bis[(L)prolinato-N,O]Zn complex as an efficient catalyst in water as a sole solvent. **Appl. Organometal. Chem.**, [s.l.], v. 25, n. 8, p.620-625, 8 jul. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/aoc.1816>.
- 21- MOKALE, Santosh N.; LOKWANI, Deepak., SHINDE, Devanand B. Synthesis, biological activity and docking study of imidazol-5-one as novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 20, n. 9, p.3119-3127, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.02.037>.
- 22- ROCHA, M. P. D.; Oliveira, A. R.; Albuquerque, T. B.; Silva, C. D. G.; Katla R.; DOMINGUES, N. L. C. A novel and efficient methodology for thio-Michael addition in the synthesis of cis- β -thio- α -aminoacid derivatives using Zn[(L)-Pro]₂ as heterogeneous catalyst. **Rsc Adv.**, [s.l.], v. 6, n. 6, p.4979-4982, 2016. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5ra26324g>.

8. Memorial das atividades

8.1 Créditos exigidos pelo Programa

Total de créditos exigidos pelo programa: 28

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

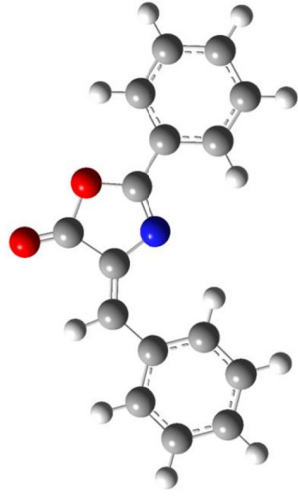
8.2 Créditos cumpridos

Disciplinas Cursadas	Créditos	Conceitos
Obrigatórias		
Química Orgânica Avançada	04	A
Estágio e Docência	02	A
Seminário	04	A
Optativas		
Síntese Orgânica	04	A
Compostos Carbonílicos	04	A
Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos	04	A
Estereoquímica	04	B
Total de Créditos Cursados	26	
Dissertação	06	-

Anexo A – Informação Suplementar

- Cálculo teórico

Estrutura otimizada para o composto 3a



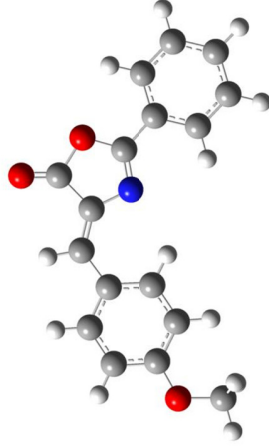
RB3LYP/6-311++G(d,p) Opt Test

O	1.50411200	1.91063800	0.00011400
C	1.40992600	0.53819600	-0.00005400
N	0.21097400	0.05707600	-0.00023500
C	-0.64420400	1.15925700	-0.00028500
C	0.18089700	2.39002100	-0.00003000
O	-0.07518100	3.55717500	0.00016500
C	-1.99957100	1.20025100	-0.00018000
C	-2.96556600	0.11820400	-0.00006200
C	2.65962100	-0.21152900	-0.00012600
C	2.62428400	-1.61474400	-0.00023300
C	3.80876300	-2.33867200	-0.00023800
C	5.03752500	-1.67416800	0.00008900
C	5.07696900	-0.28069800	0.00032700
C	3.89471800	0.45278300	0.00011500
C	-4.33448700	0.45325900	-0.00008600
C	-5.31372500	-0.53220300	0.00003100
C	-4.94592200	-1.87743500	0.00019400
C	-3.59365800	-2.22681700	0.00023800
C	-2.61002800	-1.24636200	0.00009600
H	-2.41335100	2.20518000	-0.00017100
H	1.66493700	-2.11642400	-0.00037300
H	3.77795600	-3.42214100	-0.00041500
H	5.96071400	-2.24260200	0.00018300
H	6.02963300	0.23609700	0.00071000
H	3.91931400	1.53485100	0.00013200
H	-4.62229500	1.49933100	-0.00020300
H	-6.36126400	-0.25343000	-0.00000100
H	-5.70719100	-2.64938600	0.00028000
H	-3.30667800	-3.27244300	0.00036600

H -1.56328900 -1.51710900 0.00012500

1 2 1.0 5 1.0
2 3 2.0 9 1.0
3 4 1.0
4 5 1.0 7 2.0
5 6 2.0
6
7 8 1.0 20 1.0
8 15 1.5 19 1.5
9 10 1.5 14 1.5
10 11 1.5 21 1.0
11 12 1.5 22 1.0
12 13 1.5 23 1.0
13 14 1.5 24 1.0
14 25 1.0
15 16 1.5 26 1.0
16 17 1.5 27 1.0
17 18 1.5 28 1.0
18 19 1.5 29 1.0
19 30 1.0
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

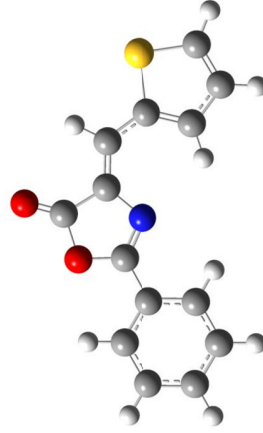
- Estrutura otimizada para o composto 3j



#	RB3LYP/6-311++G(d,p)	Opt	Test
C	2.19451500	0.49939100	-0.00000500
N	0.92201900	0.27651100	0.00010400
C	0.31347200	1.53273400	-0.00009000
C	1.37055200	2.56485400	-0.00011100
O	2.56863800	1.82220000	-0.00014100
O	1.36345500	3.76105300	-0.00012800
C	3.26266600	-0.49288000	-0.00006100
C	-1.00803400	1.84761700	-0.00000700
C	-2.16957900	0.98905700	0.00010800
C	2.93874500	-1.85863500	0.00011600
C	3.94770800	-2.81217000	0.00018600
C	5.28754800	-2.41693800	0.00009200
C	5.61373100	-1.06167200	-0.00006600
C	4.60859600	-0.09931000	-0.00013700
C	-3.45013200	1.58729700	0.00033300
C	-4.60364400	0.82850000	0.00032100
C	-4.51925500	-0.57156900	0.00004600
C	-3.26128700	-1.18978500	0.00000300
C	-2.10709500	-0.41734200	0.00002700
O	-5.70304100	-1.23502900	-0.00022200
C	-5.69714100	-2.65957400	-0.00026800
H	-1.20811200	2.91599700	-0.00007800
H	1.89630700	-2.15092700	0.00021300
H	3.69316400	-3.86586000	0.00033500
H	6.07314200	-3.16409100	0.00015600
H	6.65264500	-0.75272800	-0.00011100
H	4.85655700	0.95426900	-0.00021400
H	-3.52733900	2.66943300	0.00045300
H	-5.58335900	1.29024200	0.00044200
H	-3.17321900	-2.26789000	0.00013000
H	-1.13901600	-0.89939400	-0.00008700
H	-6.74366500	-2.95833700	-0.00111100
H	-5.20530100	-3.05477600	-0.89477100
H	-5.20653200	-3.05475500	0.89492900

1 2 2.0 5 1.0 7 1.0
2 3 1.0
3 4 1.0 8 2.0
4 5 1.0 6 2.0
5
6
7 10 1.5 14 1.5
8 9 1.5 22 1.0
9 15 1.5 19 1.5
10 11 1.5 23 1.0
11 12 1.5 24 1.0
12 13 1.5 25 1.0
13 14 1.5 26 1.0
14 27 1.0
15 16 2.0 28 1.0
16 17 1.5 29 1.0
17 18 1.5 20 1.0
18 19 1.5 30 1.0
19 31 1.0
20 21 1.0
21 32 1.0 33 1.0 34 1.0
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

- Estrutura otimizada para o composto 3m



RB3LYP/6-311++G(d,p) Opt Test

O	-1.48411600	1.90200600	0.00013200
C	-1.44286000	0.52808100	-0.00000800
N	-0.26106400	0.00249200	0.00001000
C	0.62964600	1.07248700	0.00004300
C	-0.14174300	2.33149800	0.00015700
O	0.15897100	3.48878000	0.00022400
C	-2.71898100	-0.17494300	-0.00004700
C	1.98883300	1.04289800	0.00011700
C	2.83455600	-0.11054300	0.00006000
C	2.51791400	-1.45932700	0.00040500
C	3.65462300	-2.29943100	0.00033100
C	4.83749700	-1.60195400	-0.00001700
S	4.57981300	0.10056600	-0.00045900
C	-2.73584800	-1.57864700	0.00003200
C	-3.94620200	-2.25826900	-0.00000200
C	-5.14965800	-1.54886800	-0.00011500
C	-5.13749400	-0.15488400	-0.00019700
C	-3.92893800	0.53440000	-0.00016000
H	2.46859600	2.01727200	0.00019100
H	1.49379900	-1.80267600	0.00065000
H	3.60678900	-3.38027100	0.00063500
H	5.84278400	-1.99504600	-0.00016900
H	-1.79573300	-2.11545200	0.00010500
H	-3.95552900	-3.34214600	0.00006100
H	-6.09316100	-2.08288800	-0.00013600
H	-6.07039300	0.39679100	-0.00029600
H	-3.91361800	1.61663000	-0.00022600

1	2	1.0	5	1.0
2	3	2.0	7	1.0
3	4	1.0		
4	5	1.0	8	2.0
5	6	2.0		
6				
7	14	1.5	18	1.5
8	9	1.5	19	1.0

9 10 2.0 13 1.0
10 11 1.5 20 1.0
11 12 2.0 21 1.0
12 13 1.0 22 1.0
13
14 15 1.5 23 1.0
15 16 1.5 24 1.0
16 17 1.5 25 1.0
17 18 1.5 26 1.0
18 27 1.0
19
20
21
22
23
24
25
26
27

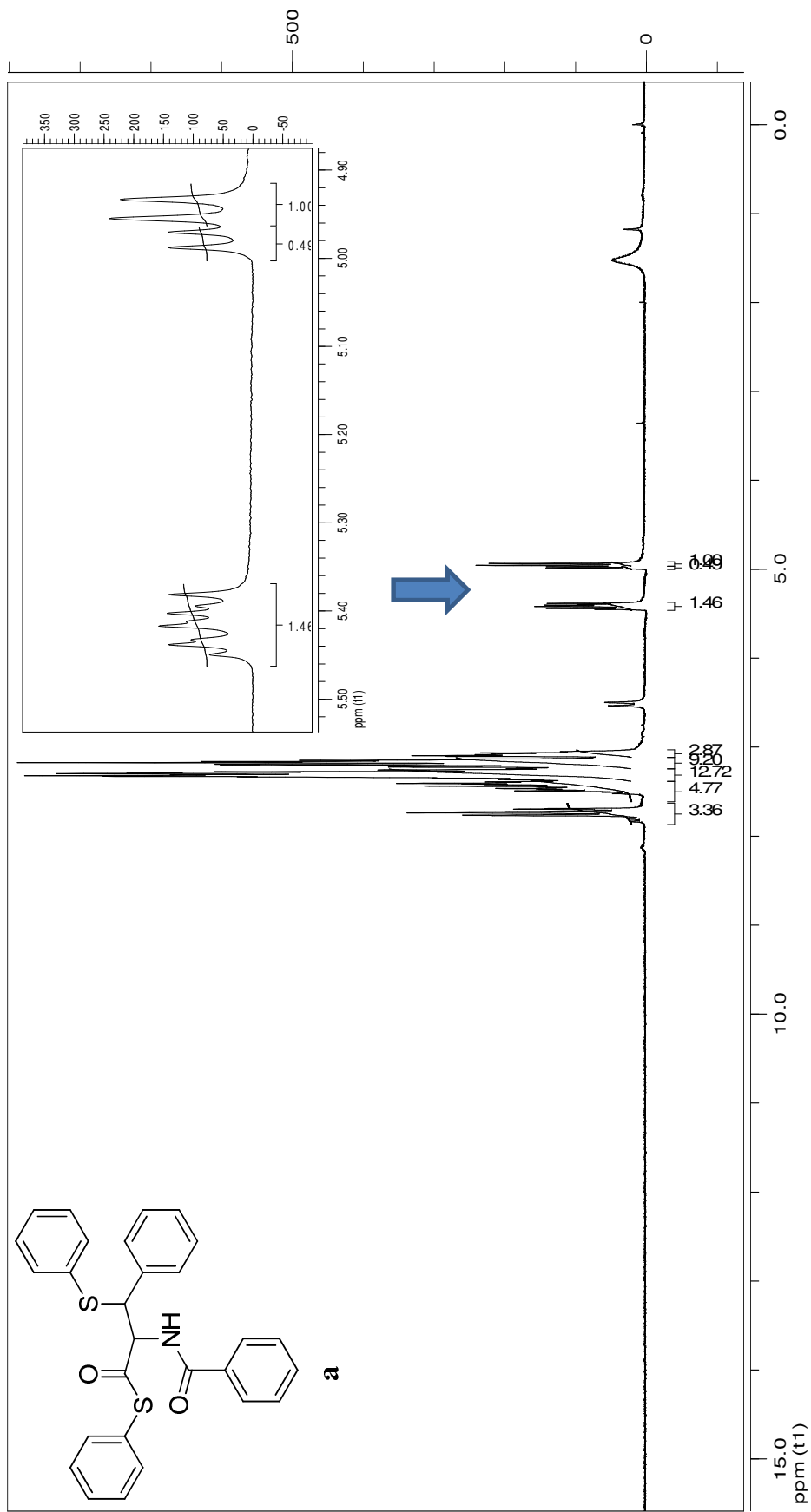


Figura 1. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-fenil-3-(feniltio)propanoato em CDCl₃.

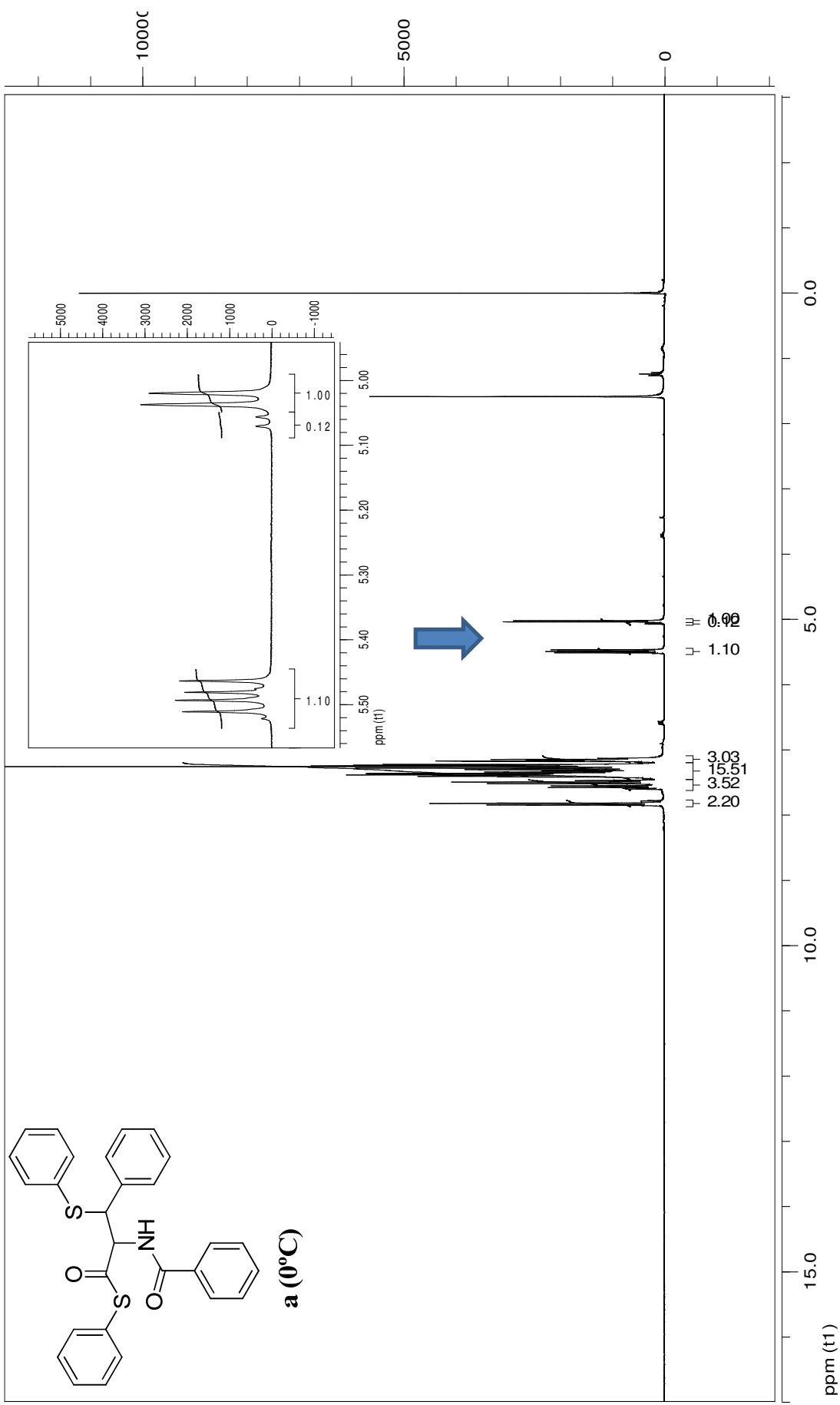


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-fenil-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3 .

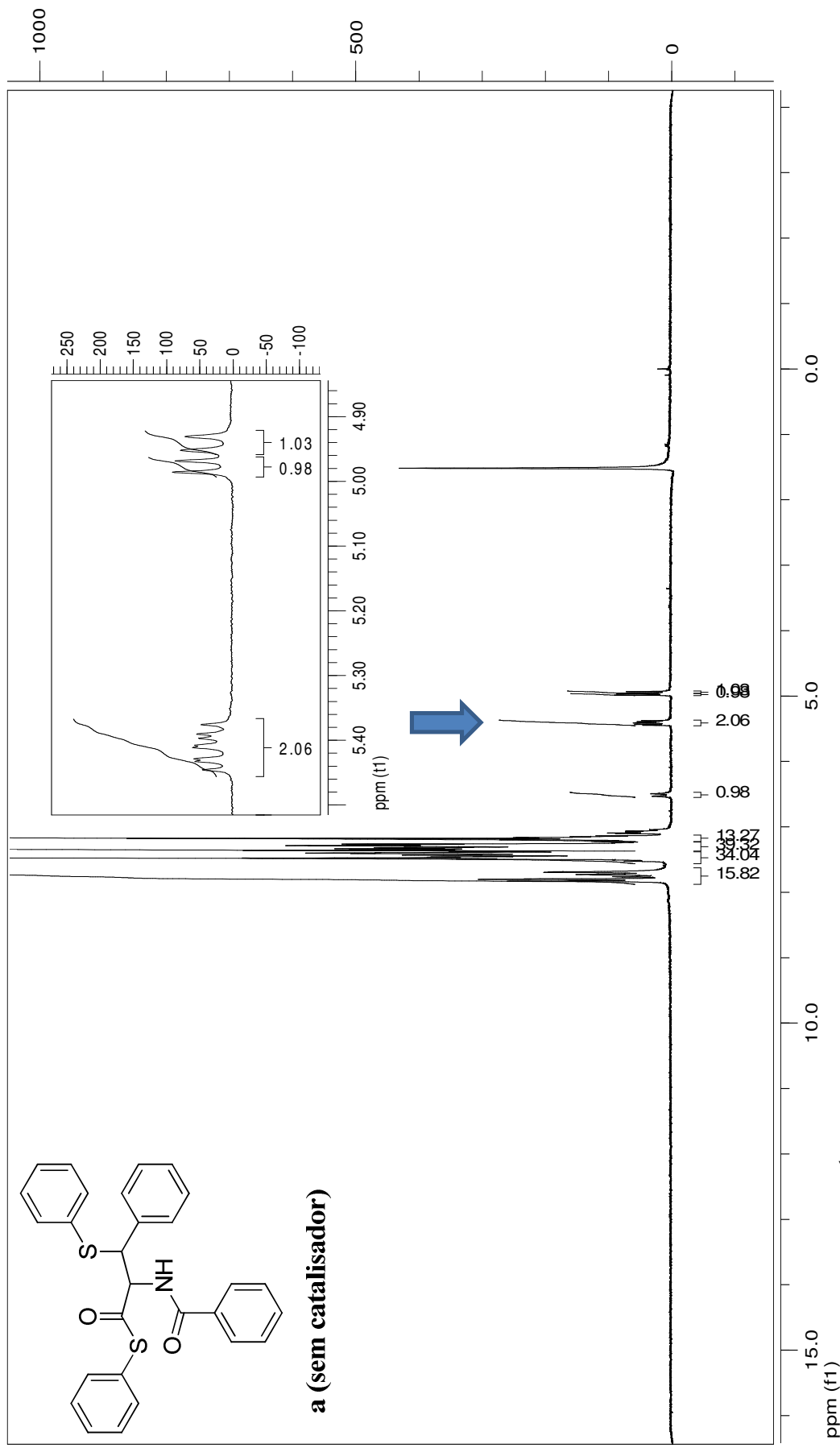


Figura 3. Espectro de RMN de ¹H para o S-fenil 2-benzamido-3-fenil-3-(feniltio)propanoato em CDCl₃.

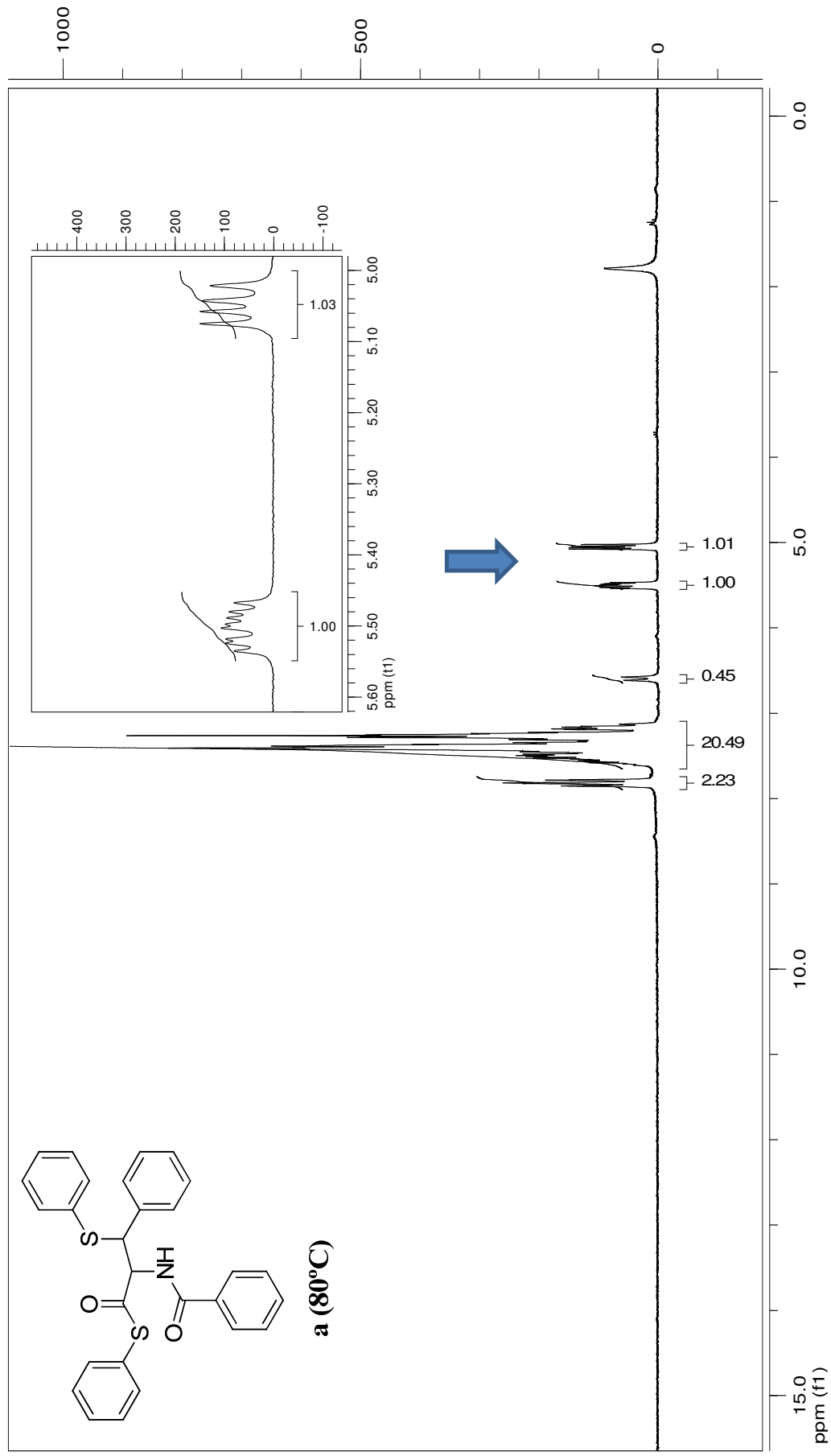


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-fenil-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3 .

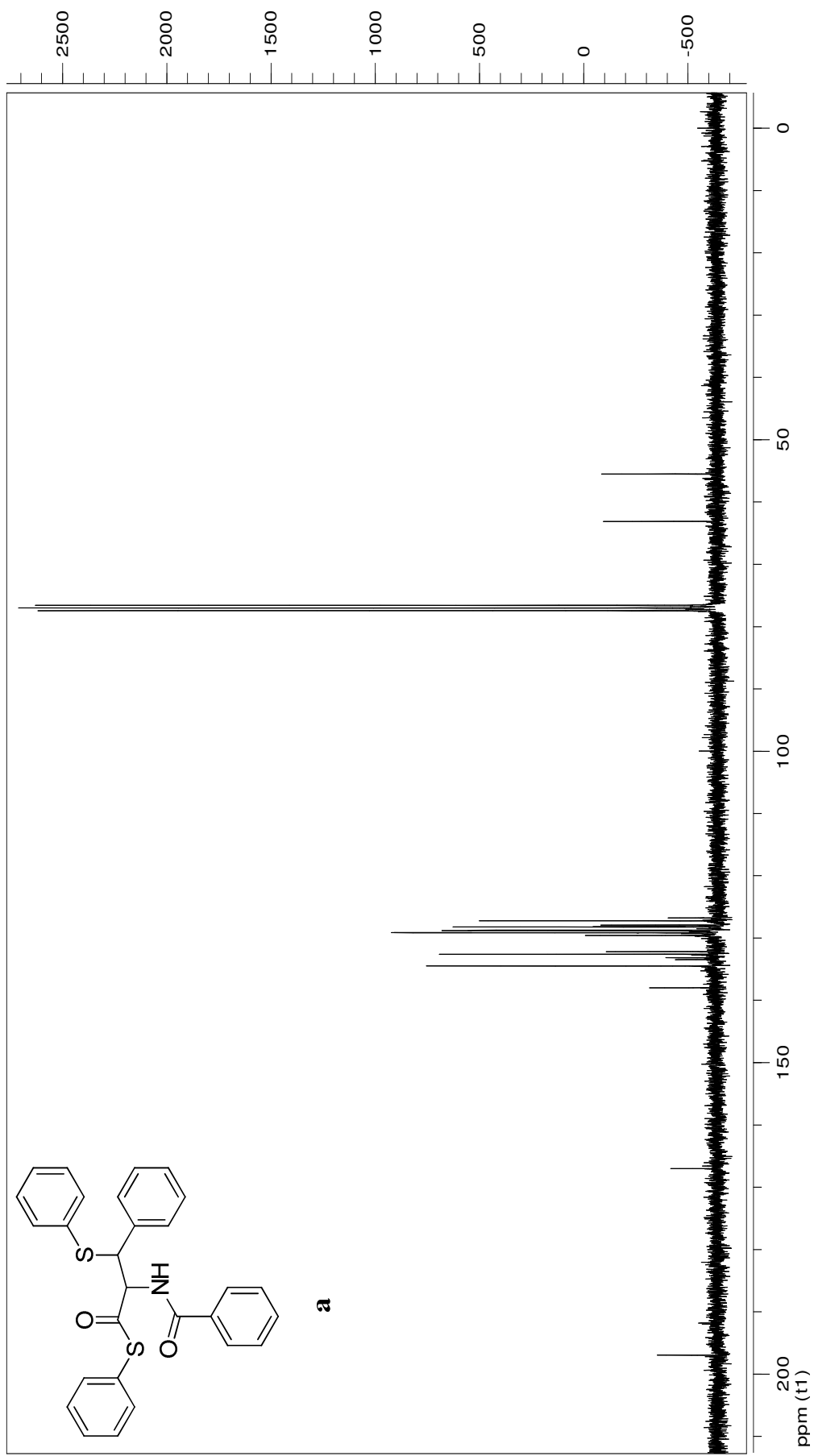


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C para o S-fenil 2-benzamido-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3 .

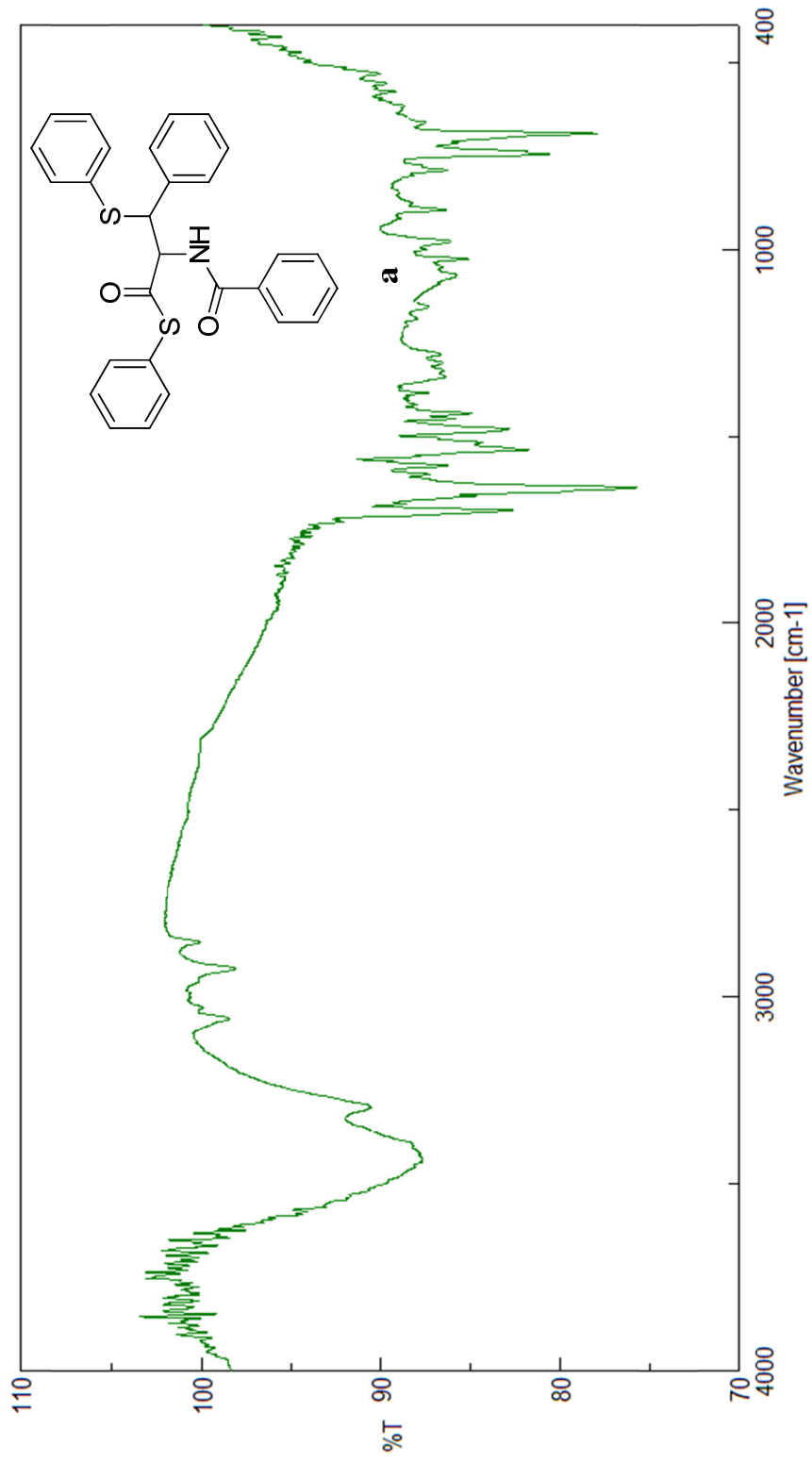


Figura 6. Espectro de FTIR para o S-fenil 2-benzamido-3-fenil-3-(feniltio)propanoato em KBr.

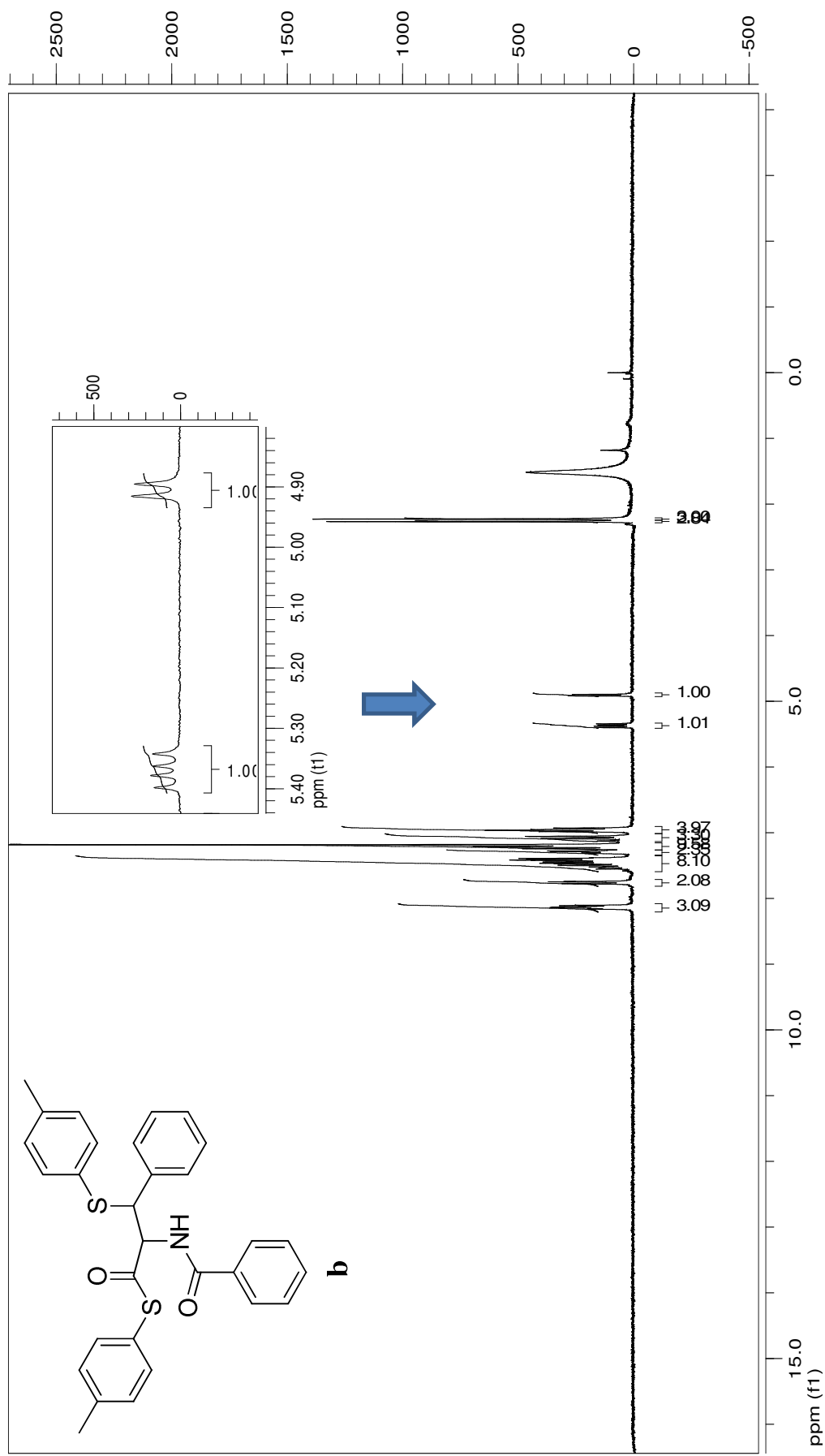


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H para o *S-p-tolil 2-benzamido-3-fenil-3-(p-tolil)propanoato* em CDCl₃.

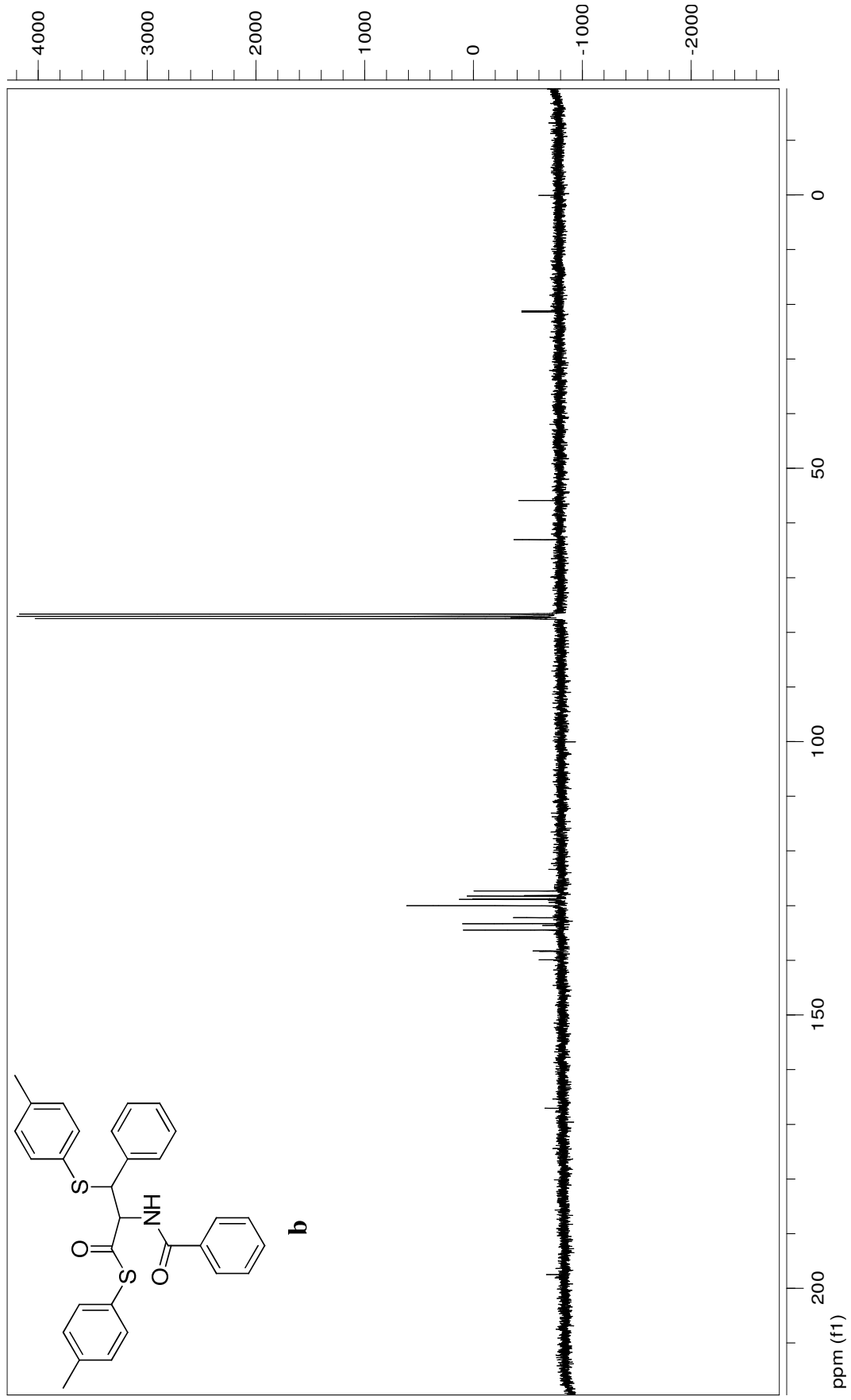


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C para o *S*-*p*-tolil 2-benzamido-3-fenil-3-(*p*-toliofio)propanoato em CDCl_3 .

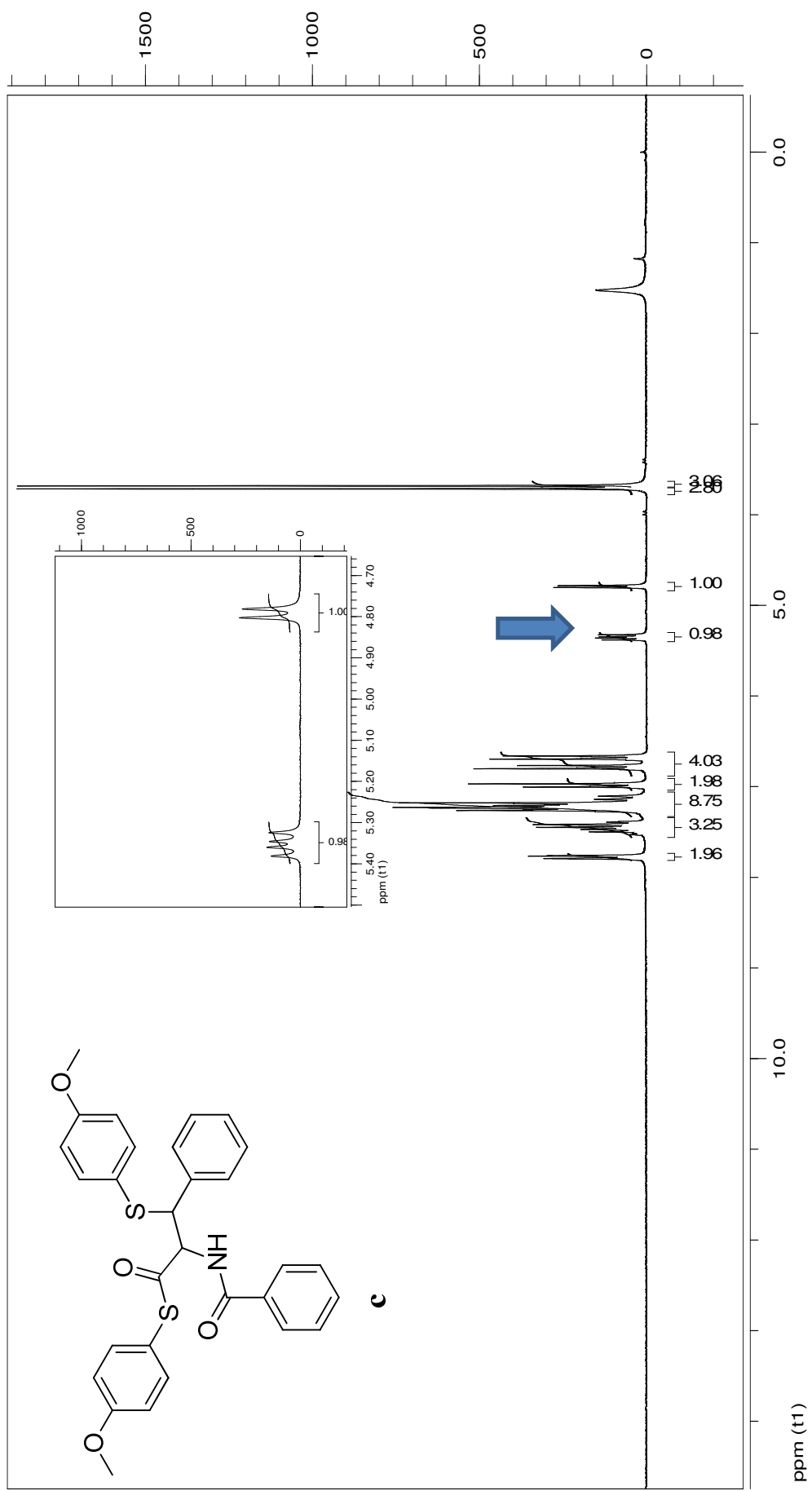


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-fenilpropantioato em CDCl_3 .

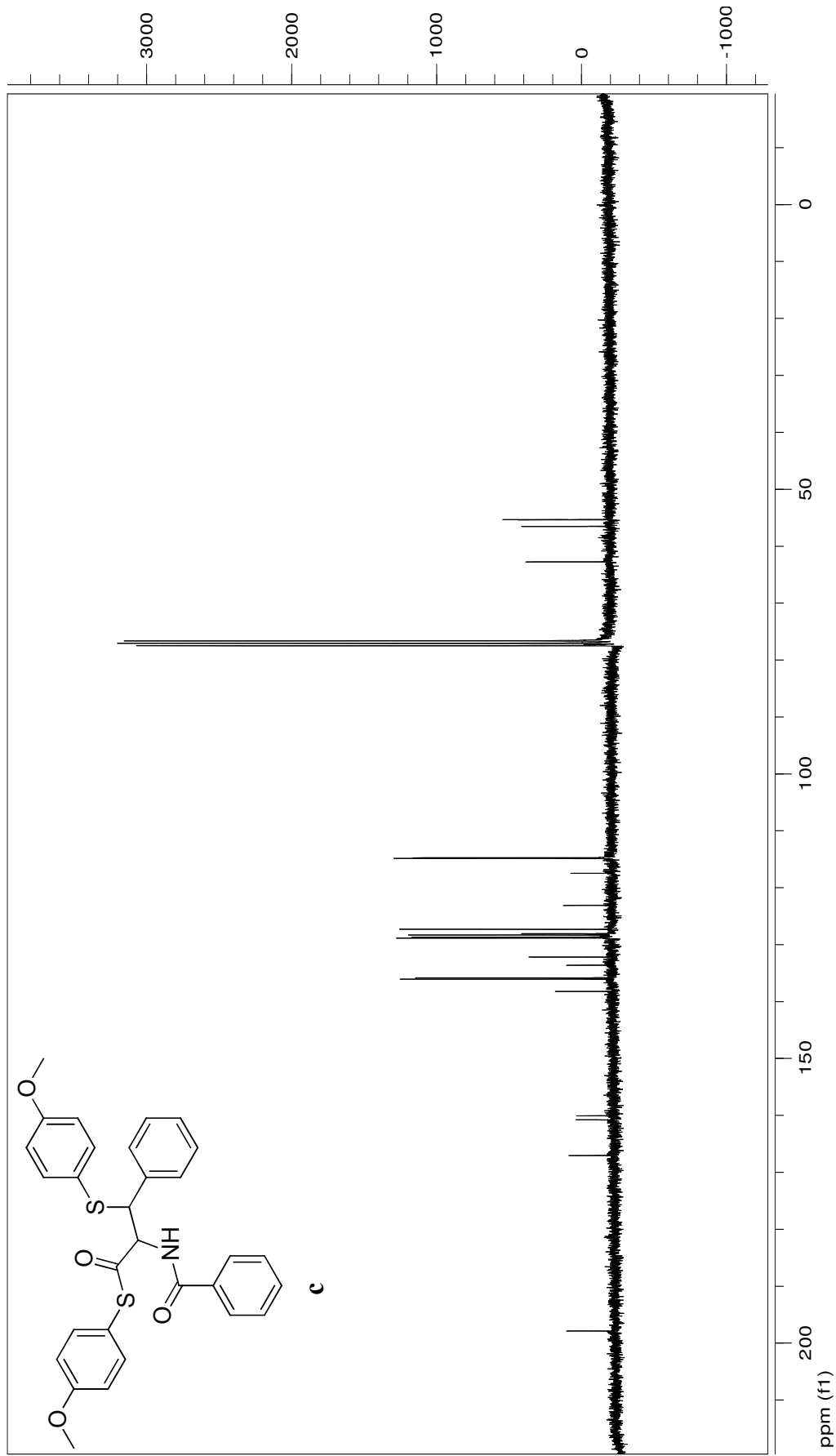


Figura 10. Espectro de RMN de ¹³C para o *S*-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-fenilpropanoato em CDCl₃.

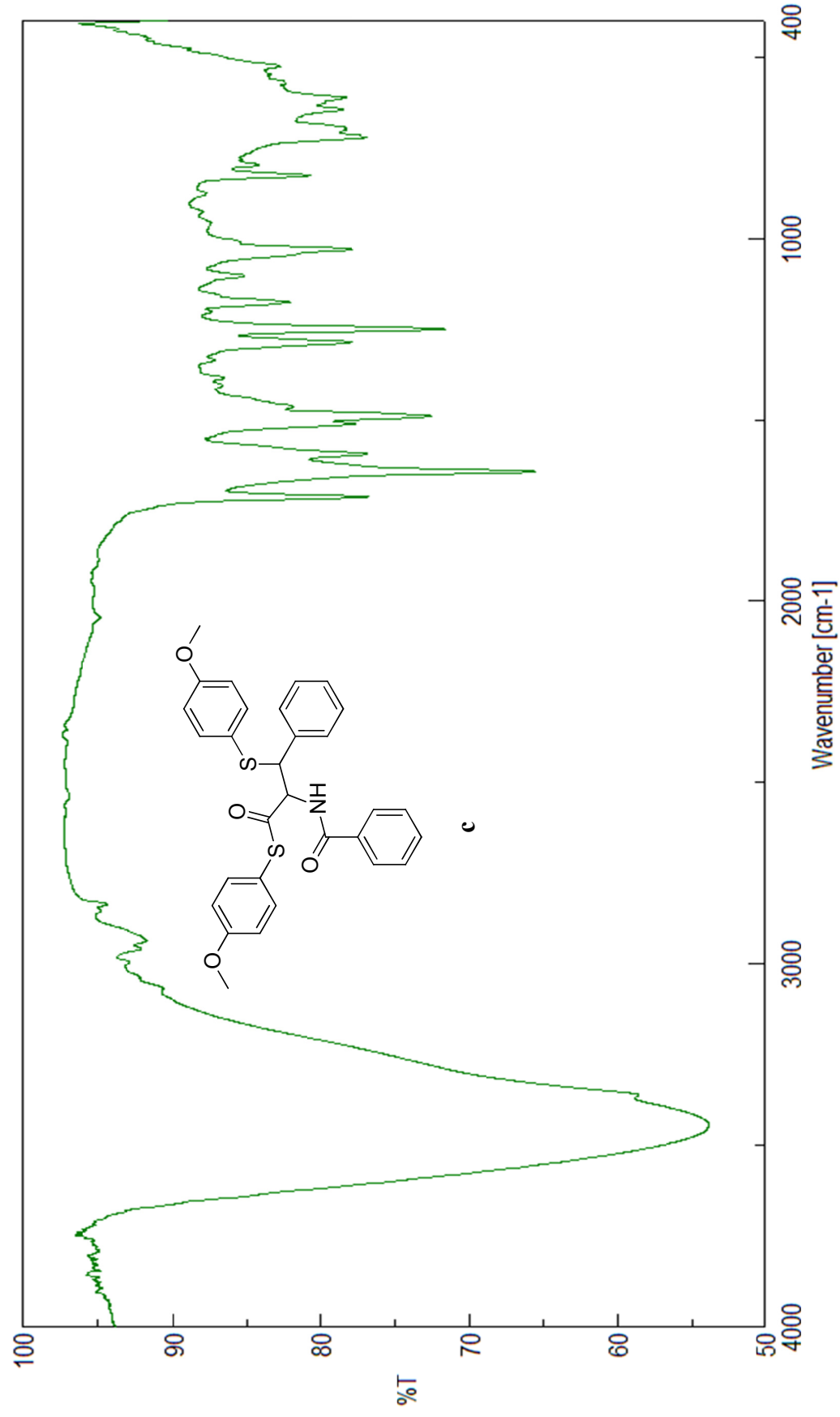


Figura 11. Espectro de FTIR para o *S*-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-fenilpropantioato em KBr.

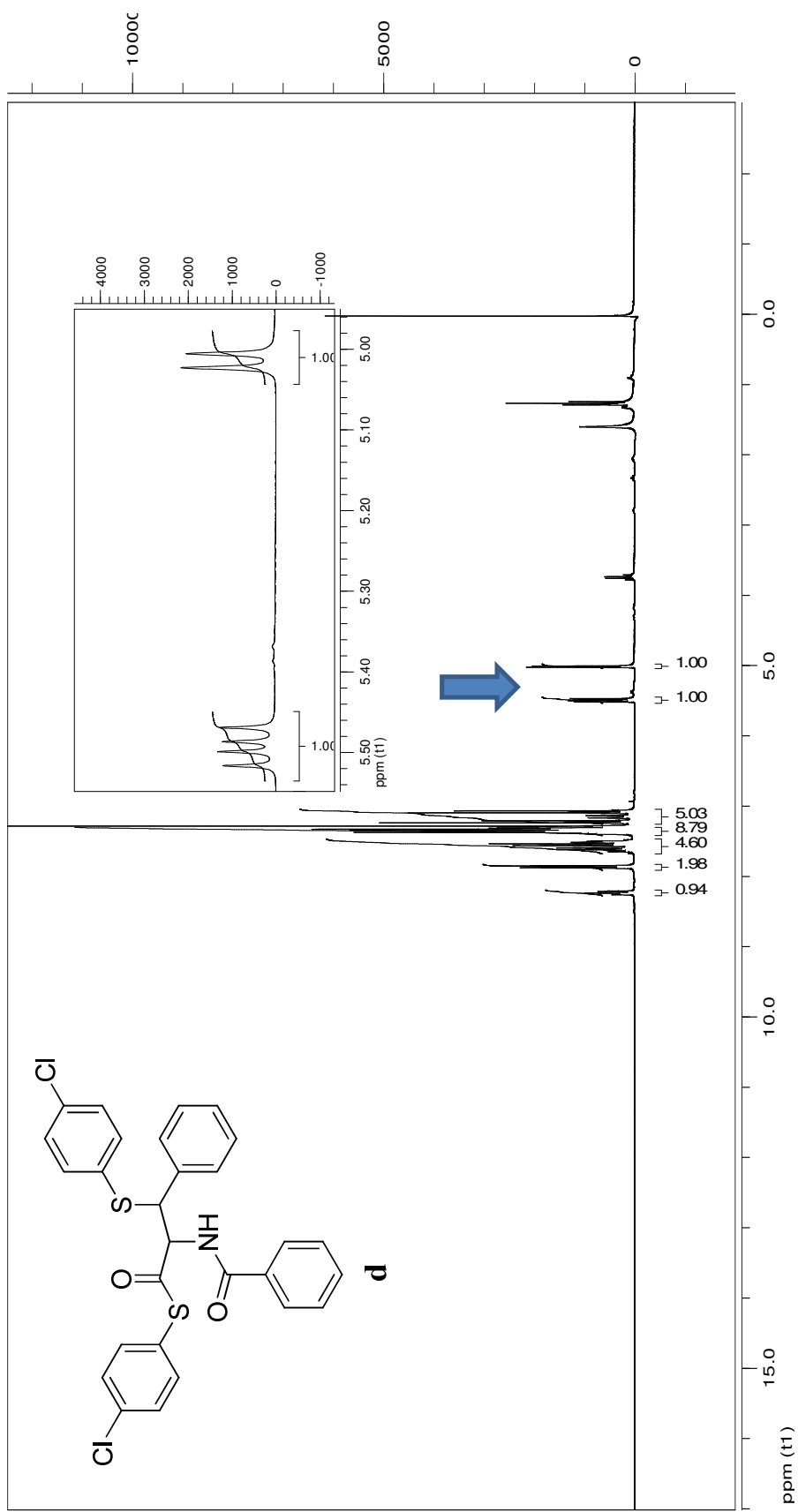


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-(4-clorofenil) 2-benzamido-3-((4-clorofenil)tio)-3-fenilpropanoato em CDCl_3 .

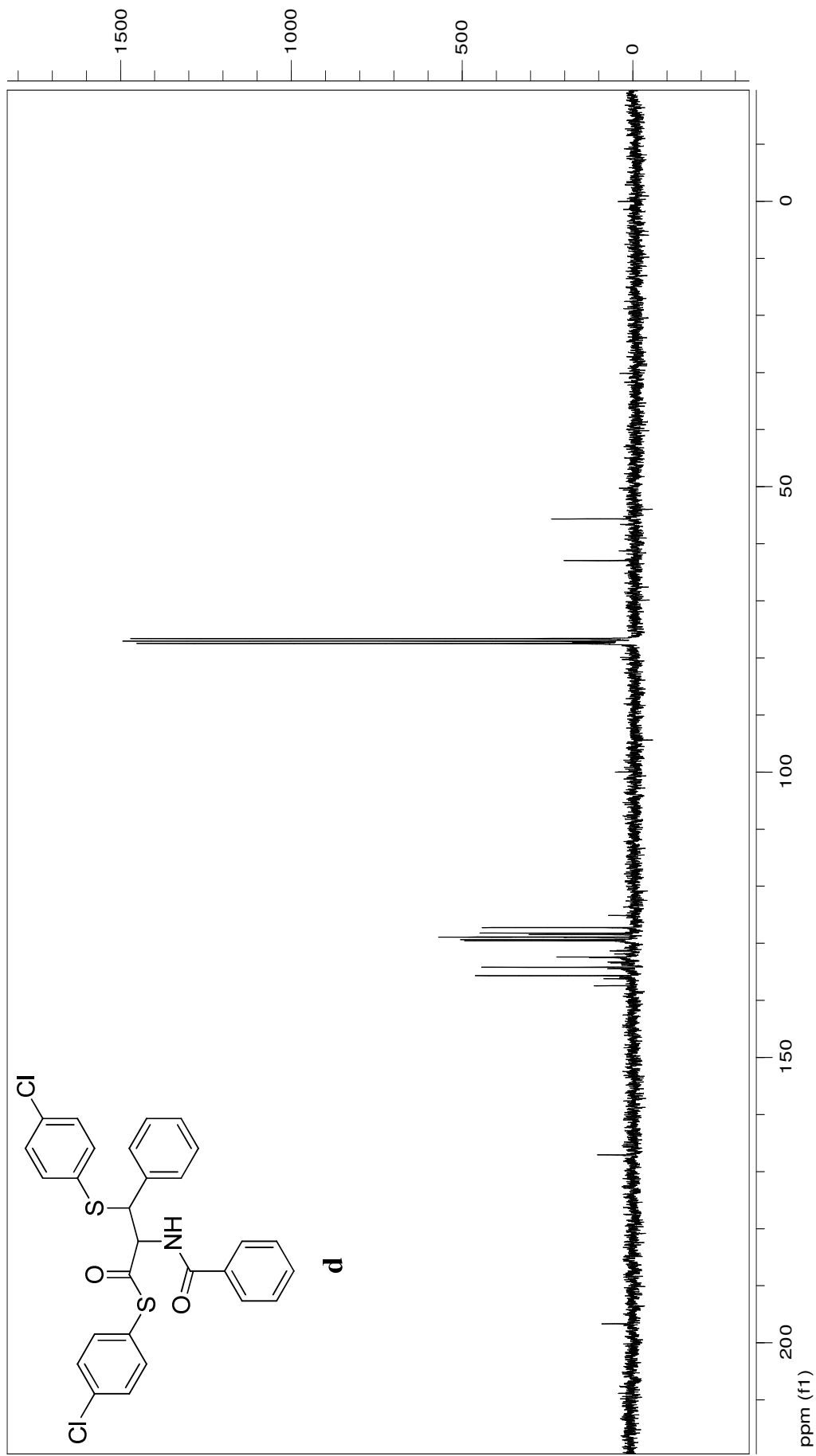


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C para o *S*-(4-clorofenil) 2-benzamido-3-((4-clorofenil)tio)-3-fenilpropanotioato em CDCl_3 .

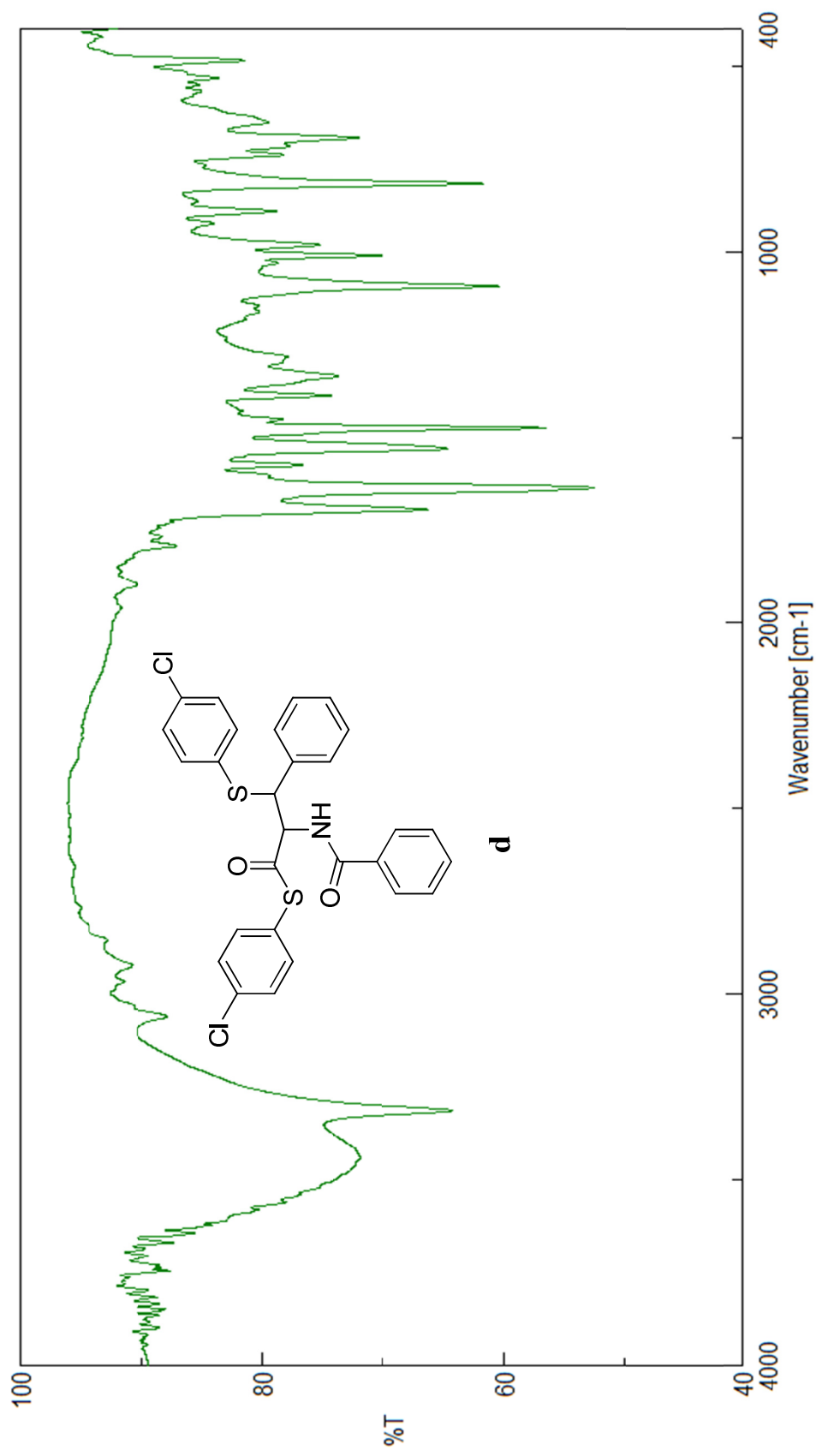


Figura 14. Espectro de FTIR para o S-(4-clorofenil) 2-benzamido-3-((4-clorofenil)tio)-3-fenilpropanoato em KBr.

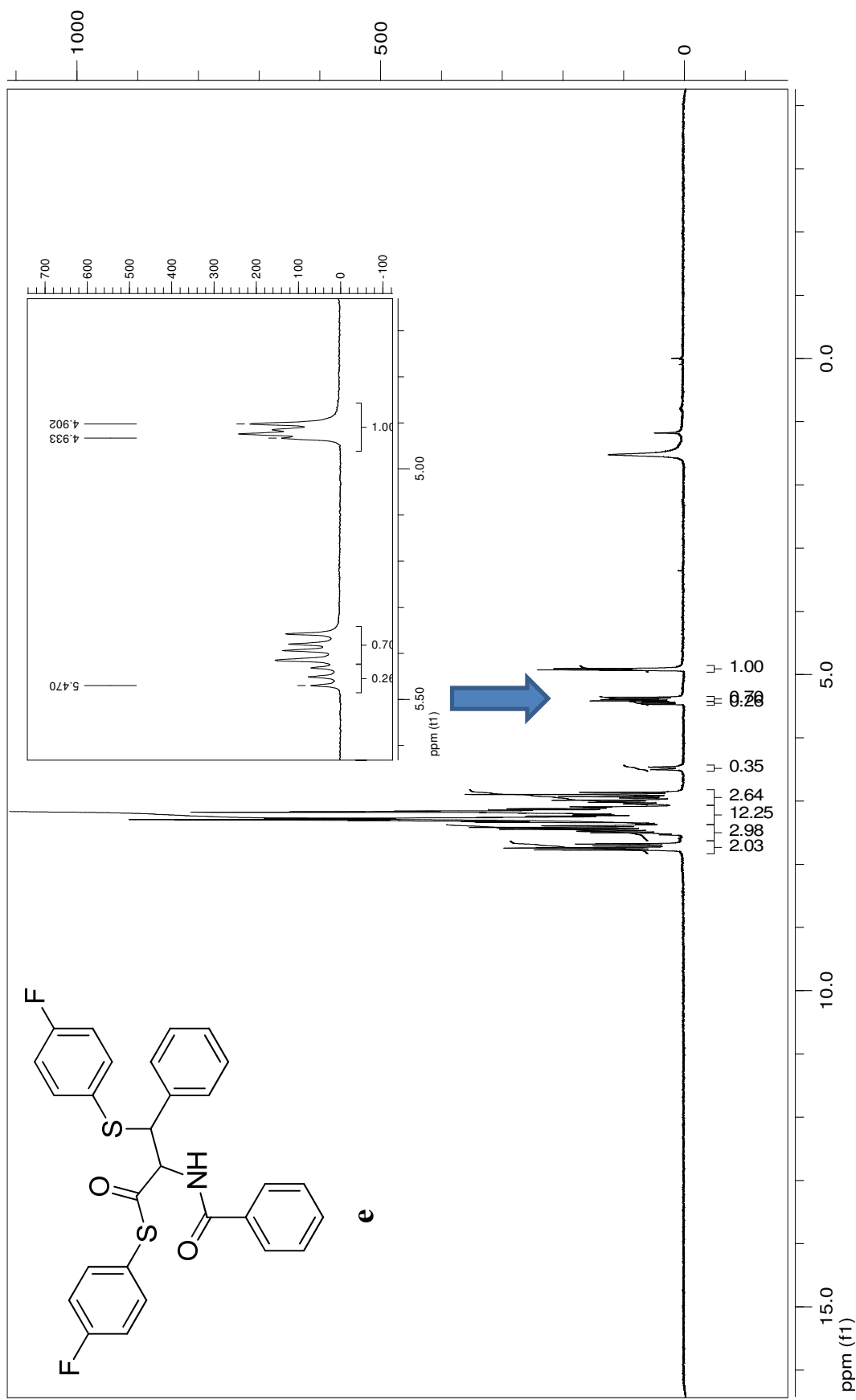


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-(4-fluorofenil) 2-benzamido-3-((4-fluorofenil)tio)-3-fenilpropanoato em CDCl_3 .

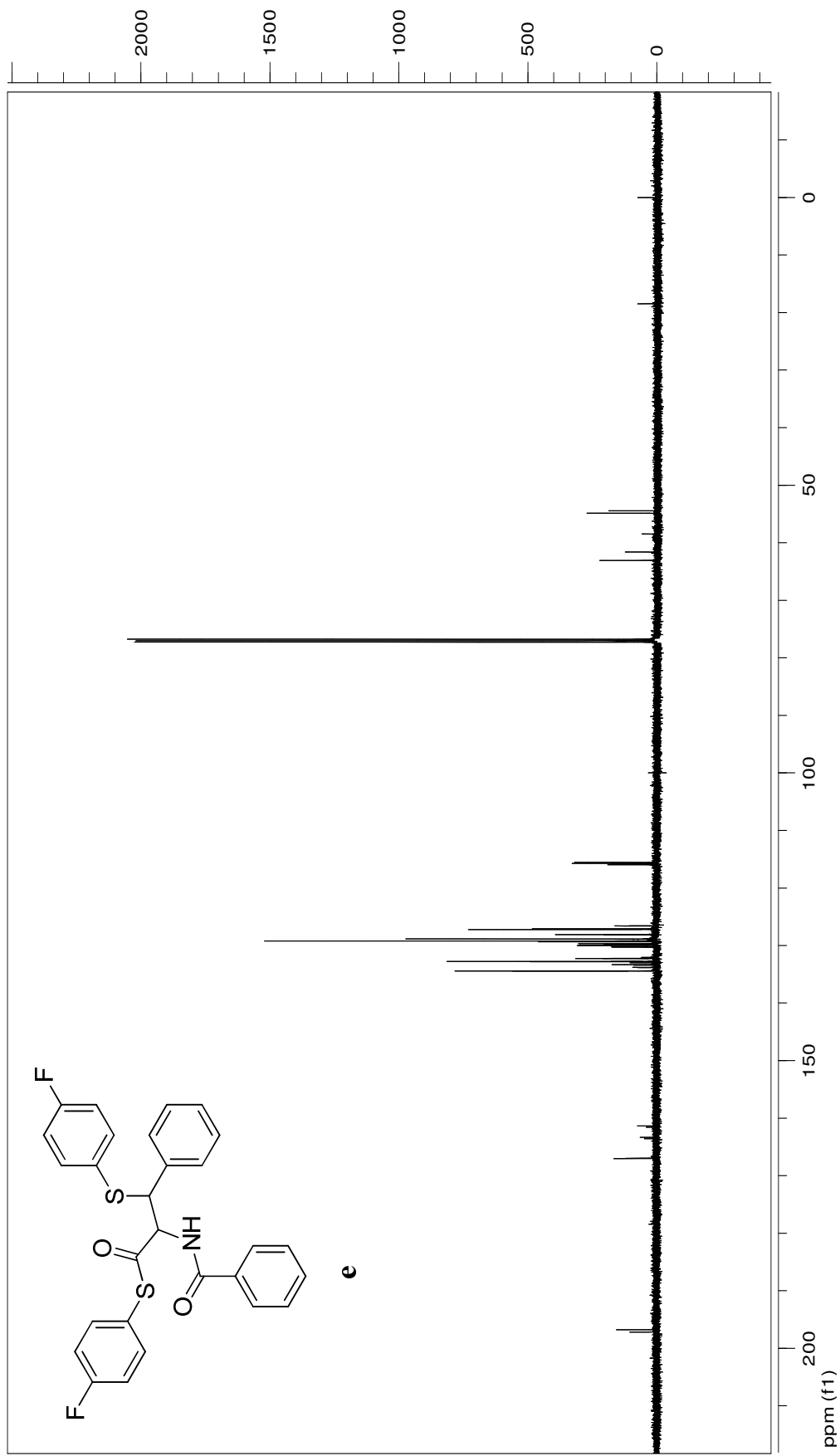


Figura 16. Espectro de RMN de ¹³C para o *S*-(4-fluorofenil) 2-benzamido-3-((4-fluorofenil)tio)-3-fenilpropanoato em CDCl₃.

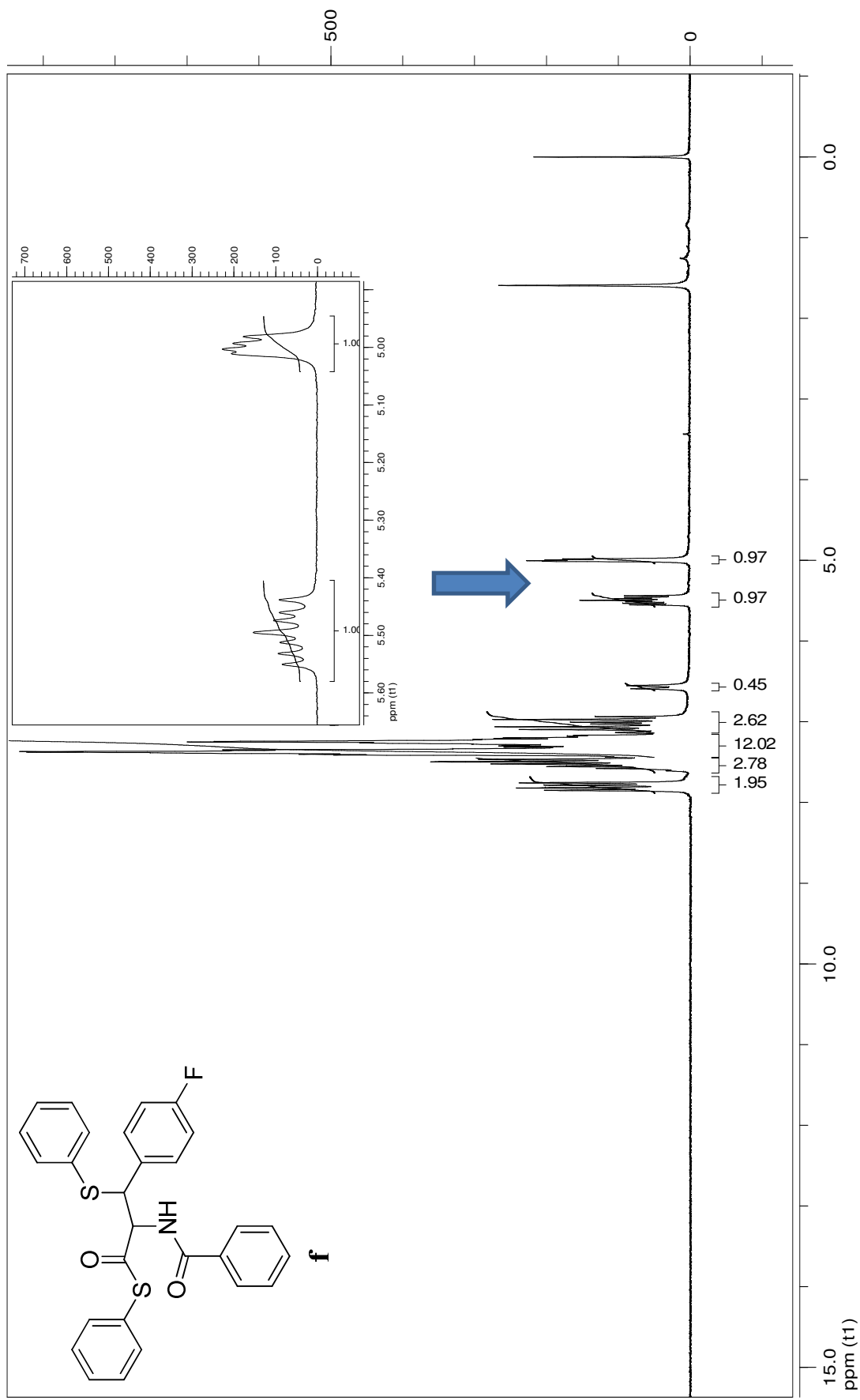


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-fluorofenil)-3-(feniltio)propanoato em DMSO.

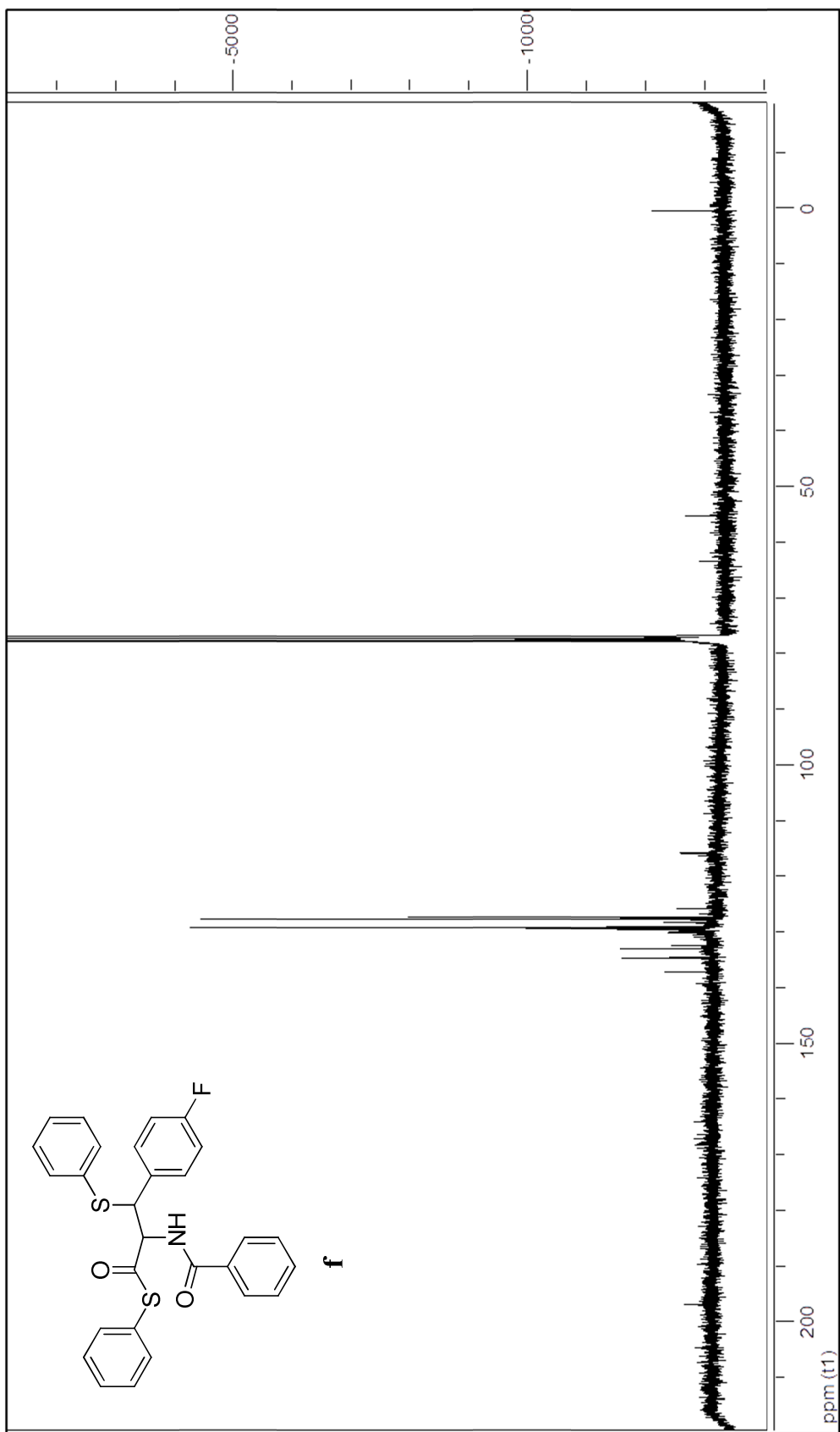


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C para o S-fenil 2-benzamido-3-(4-fluorofenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3 .

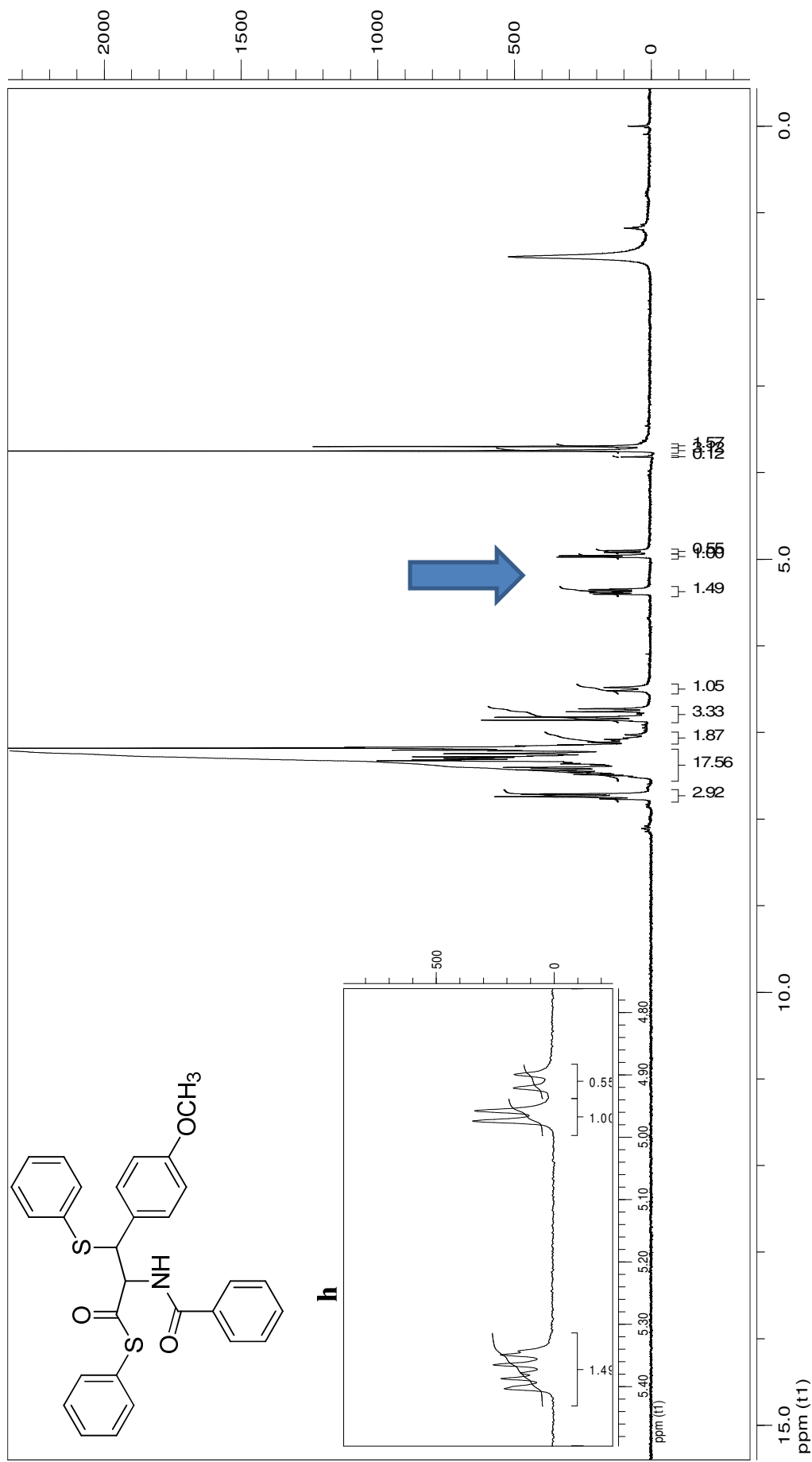


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H para o S-fenil 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3 .

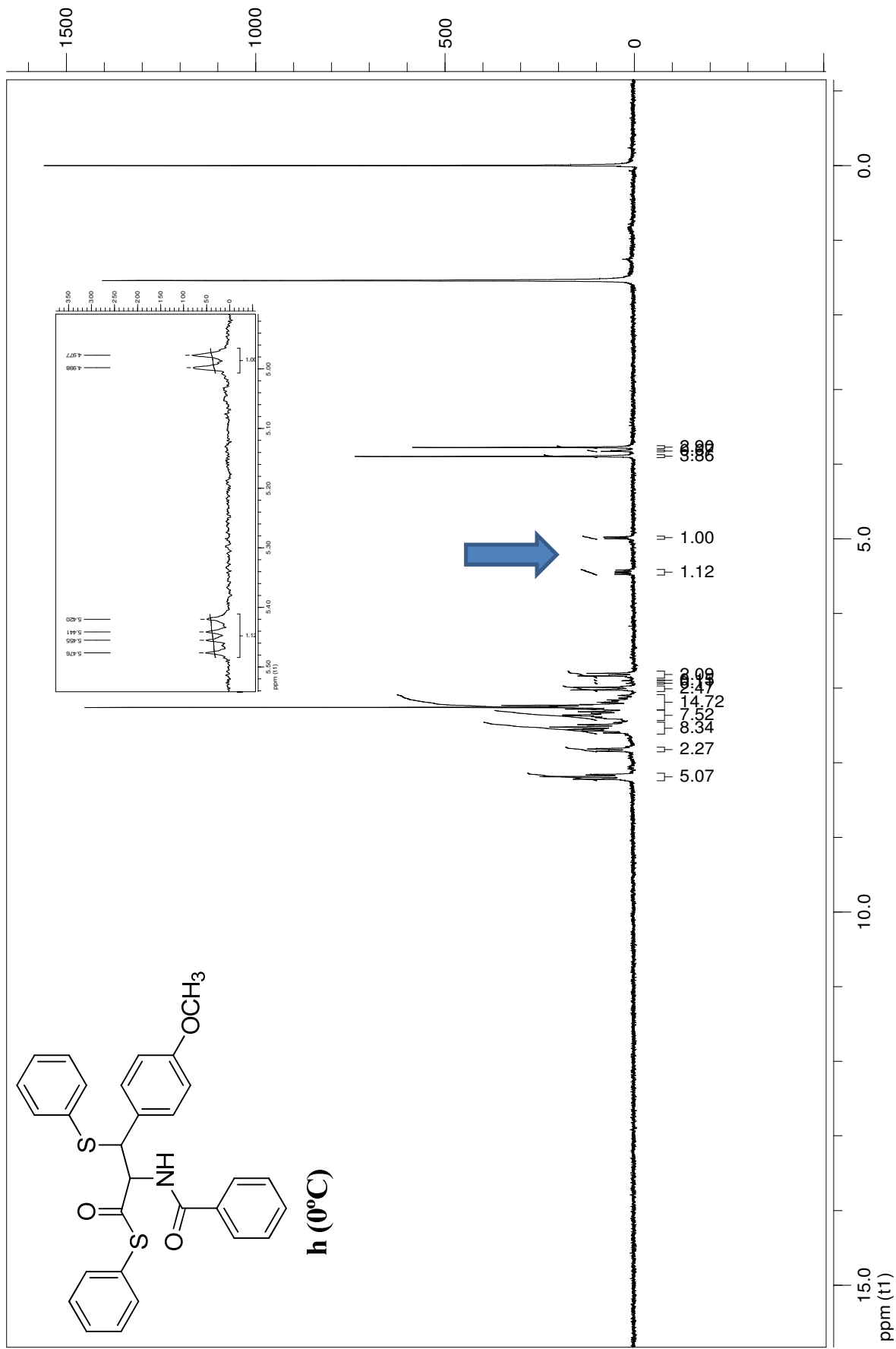


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3 .

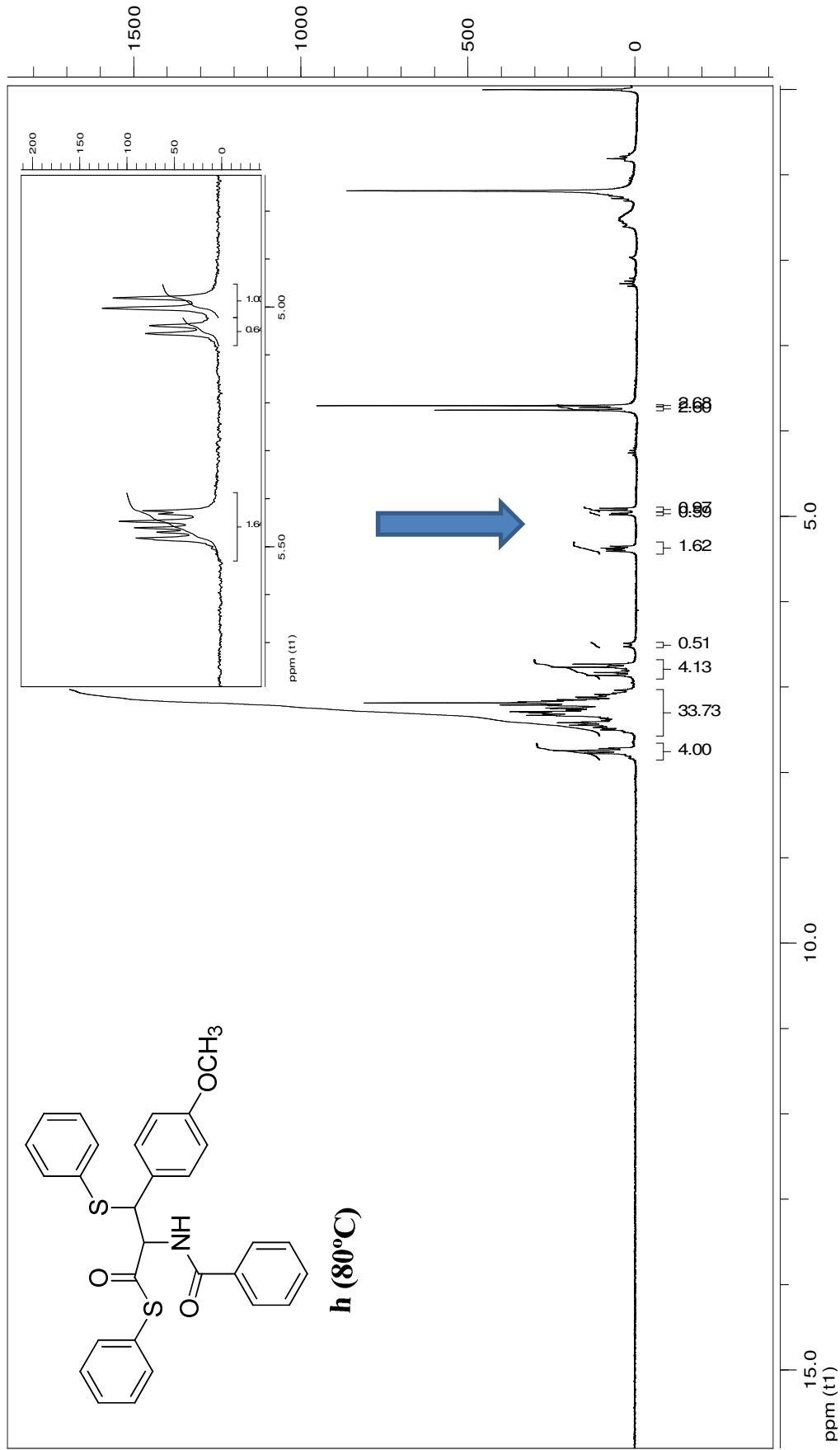


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3 .

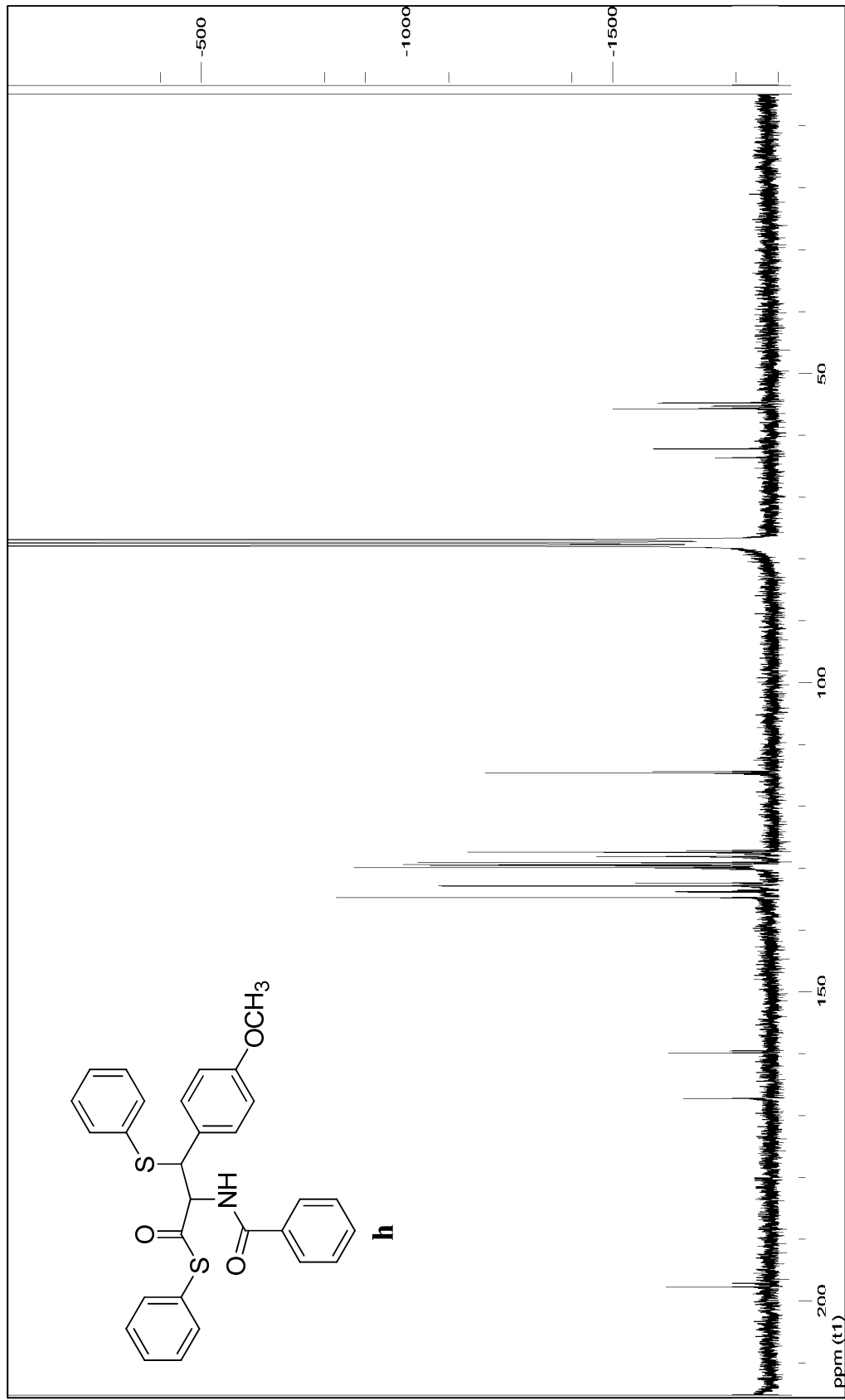


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3

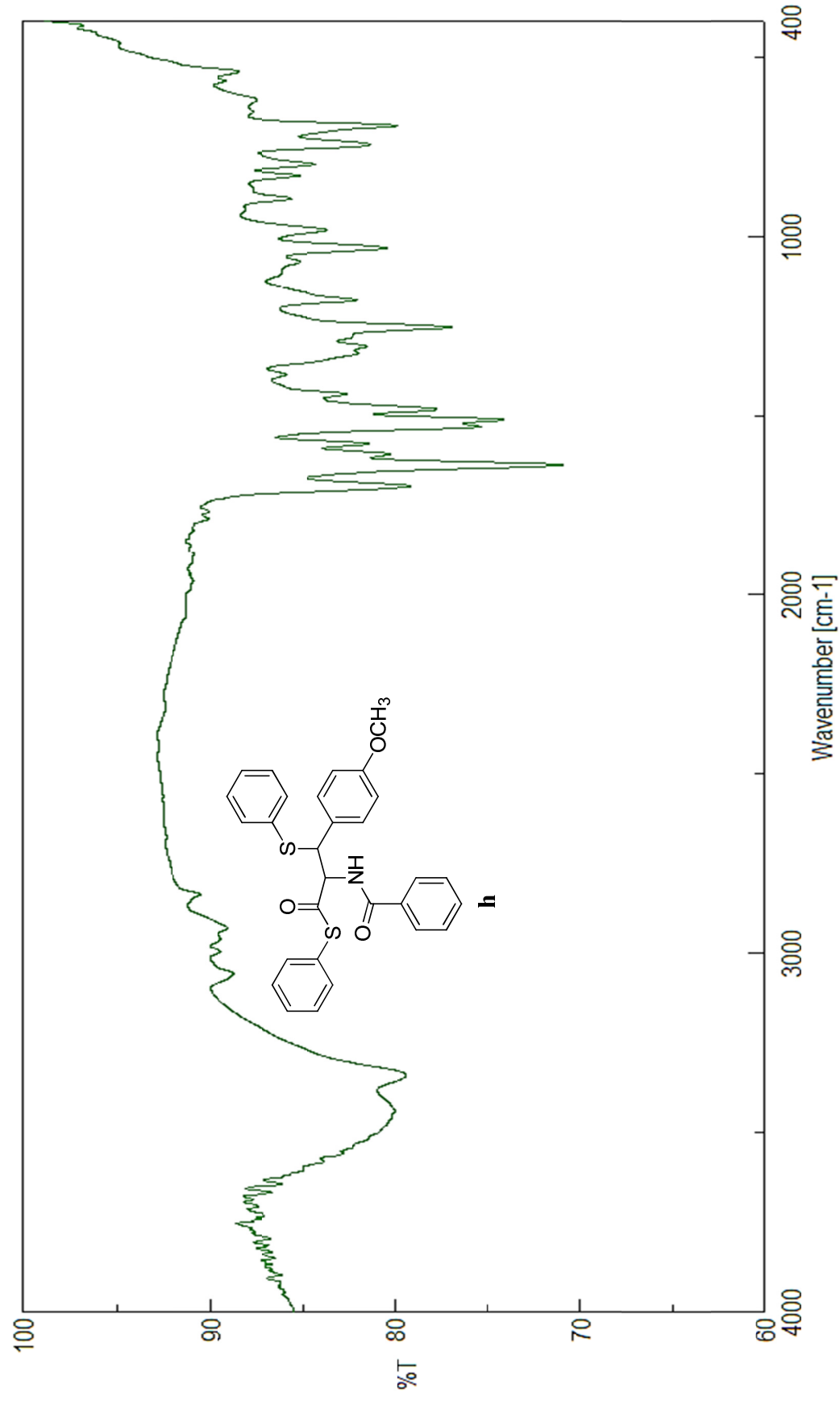


Figura 23. Espectro de FTIR para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)-3-(feniltio)propanoato em KBr.

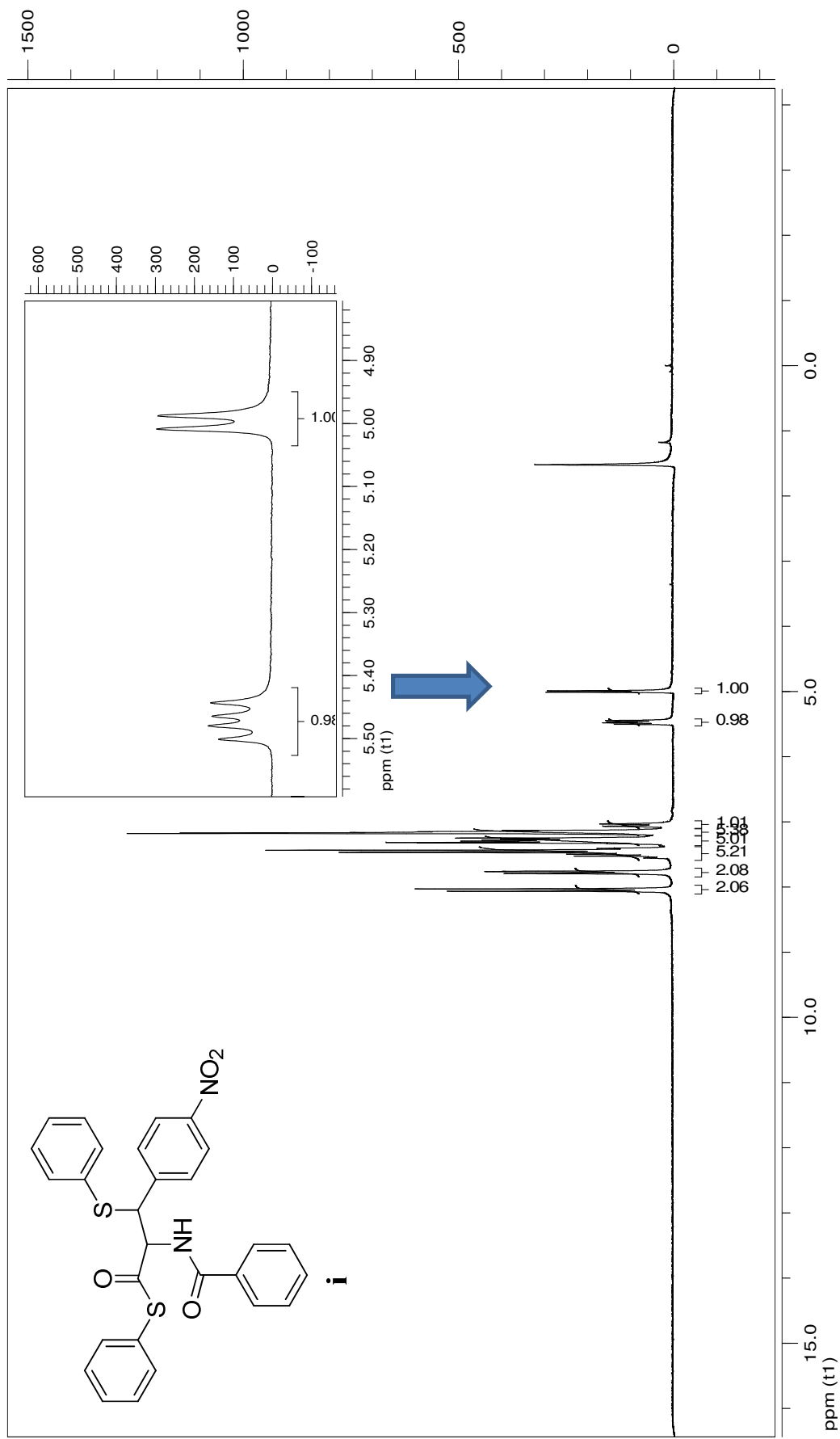


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-nitrofenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl_3 .

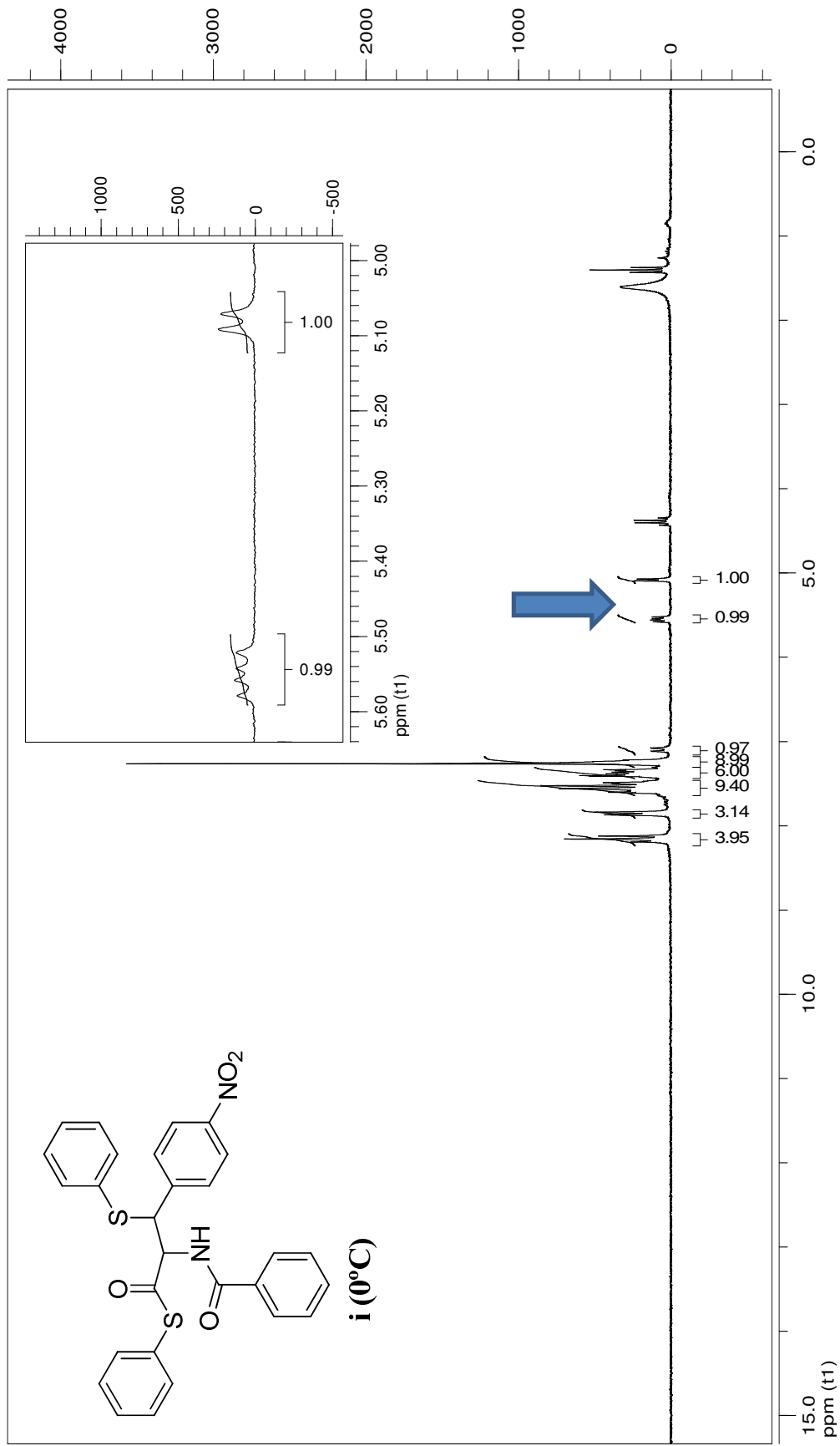


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-nitrofenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl₃.

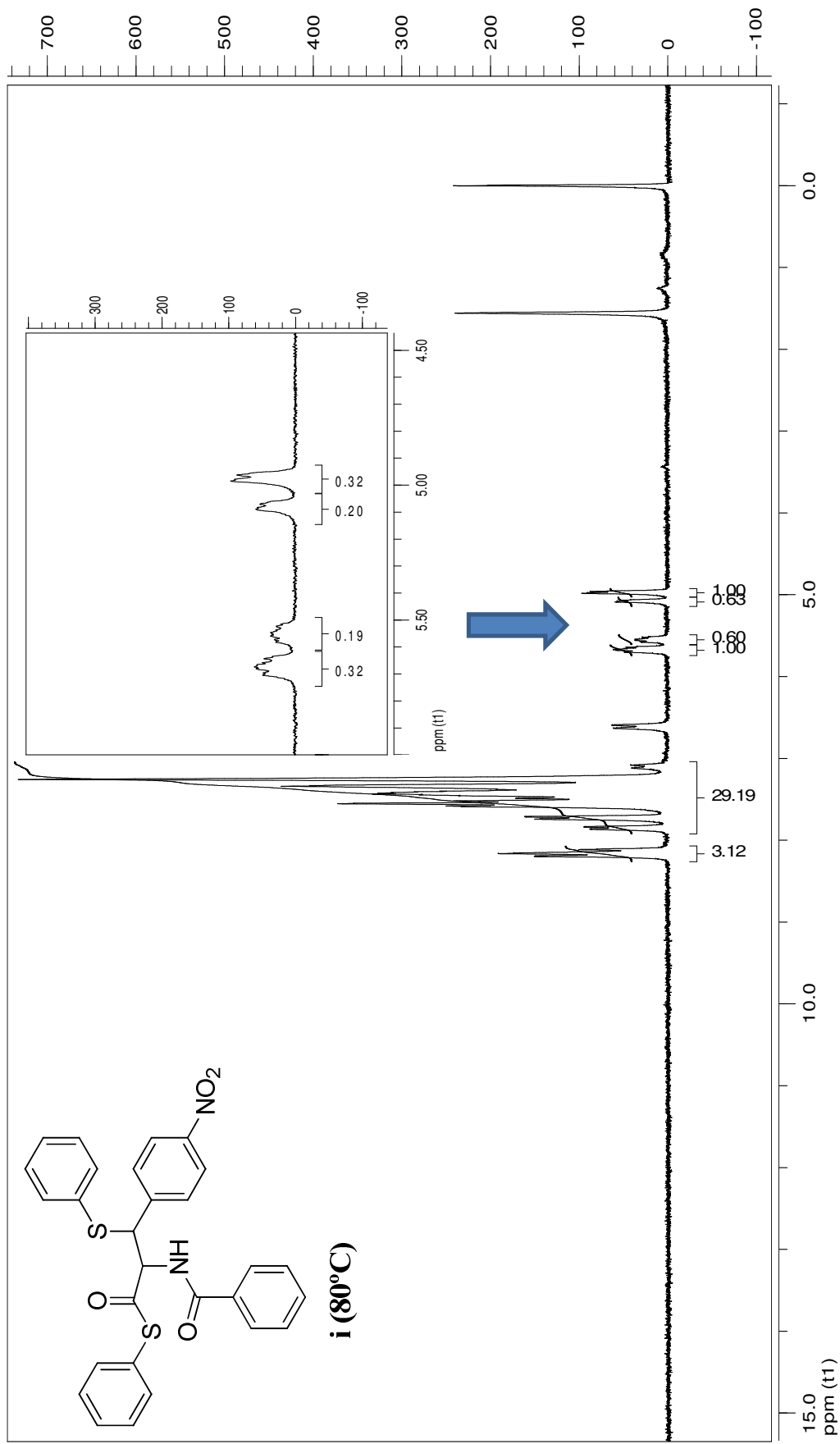


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-nitrofenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl₃.

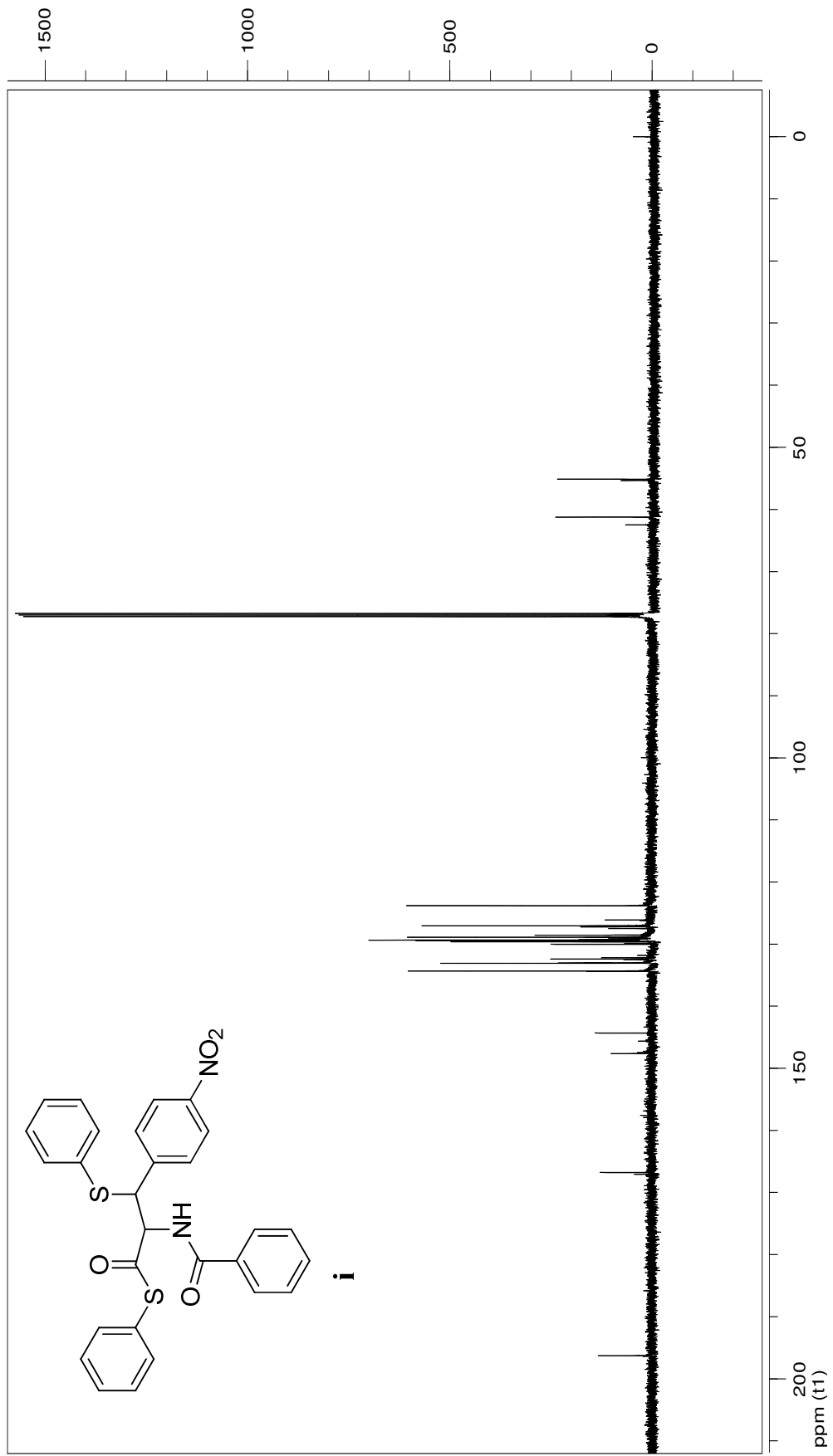


Figura 27. Espectro de RMN de ¹³C para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-nitrofenil)-3-(feniltio)propanoato em CDCl₃.

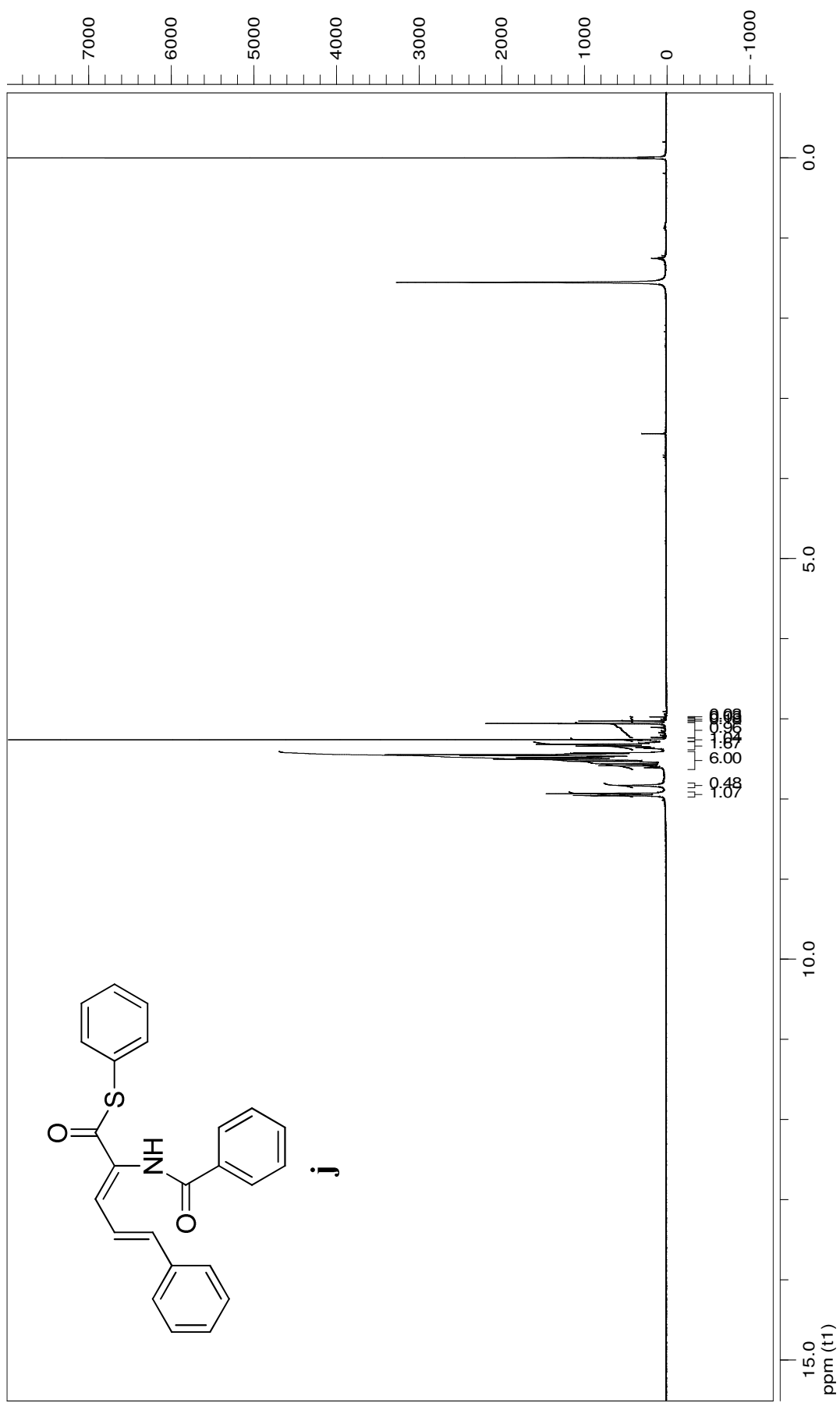


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-fenil 2-benzamido-5-fenilpenta-2,4-dienoato em DMSO.

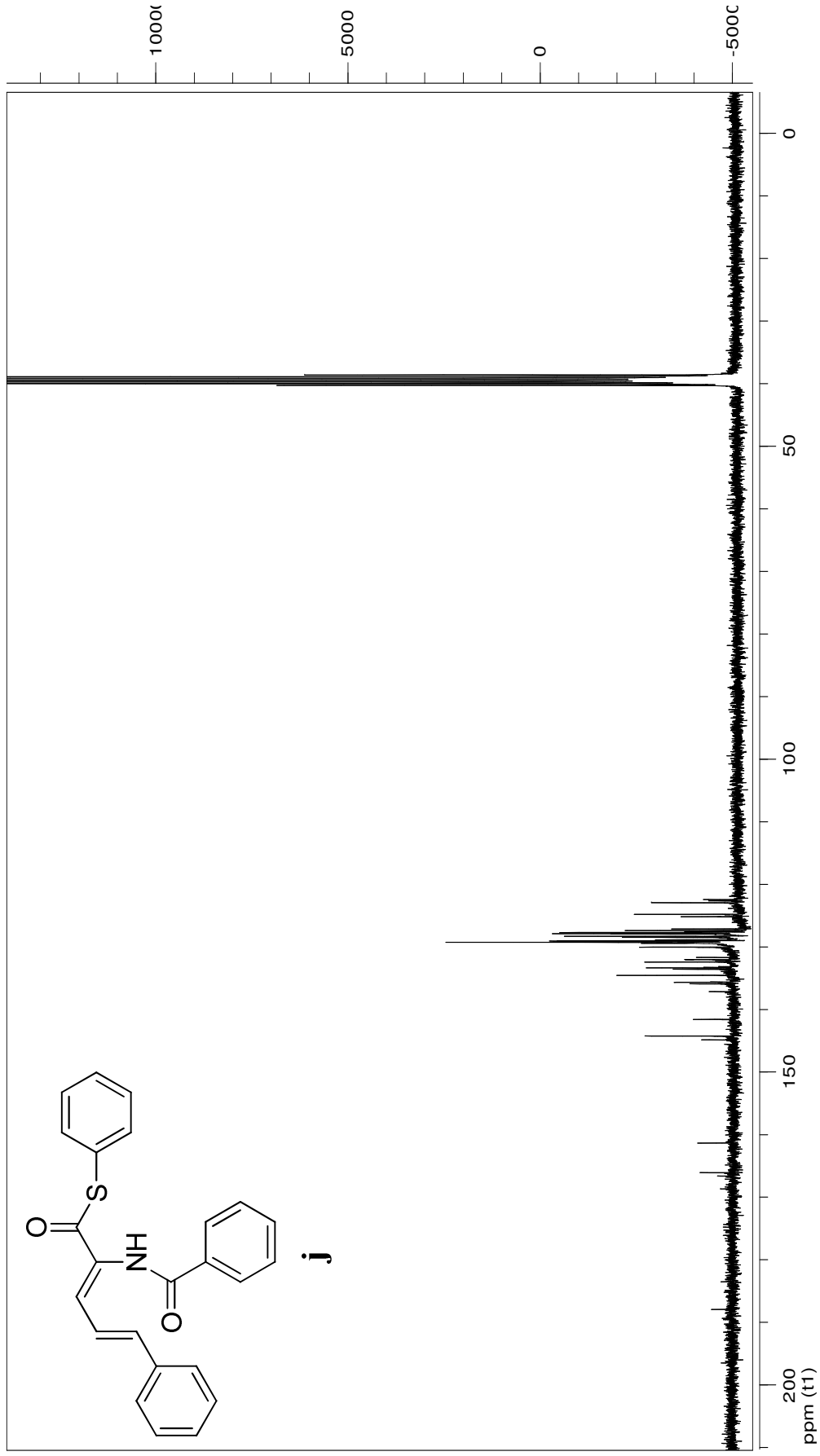


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H para o S-fenil 2-benzamido-5-fenilpent-2,4-dienoato em DMSO.

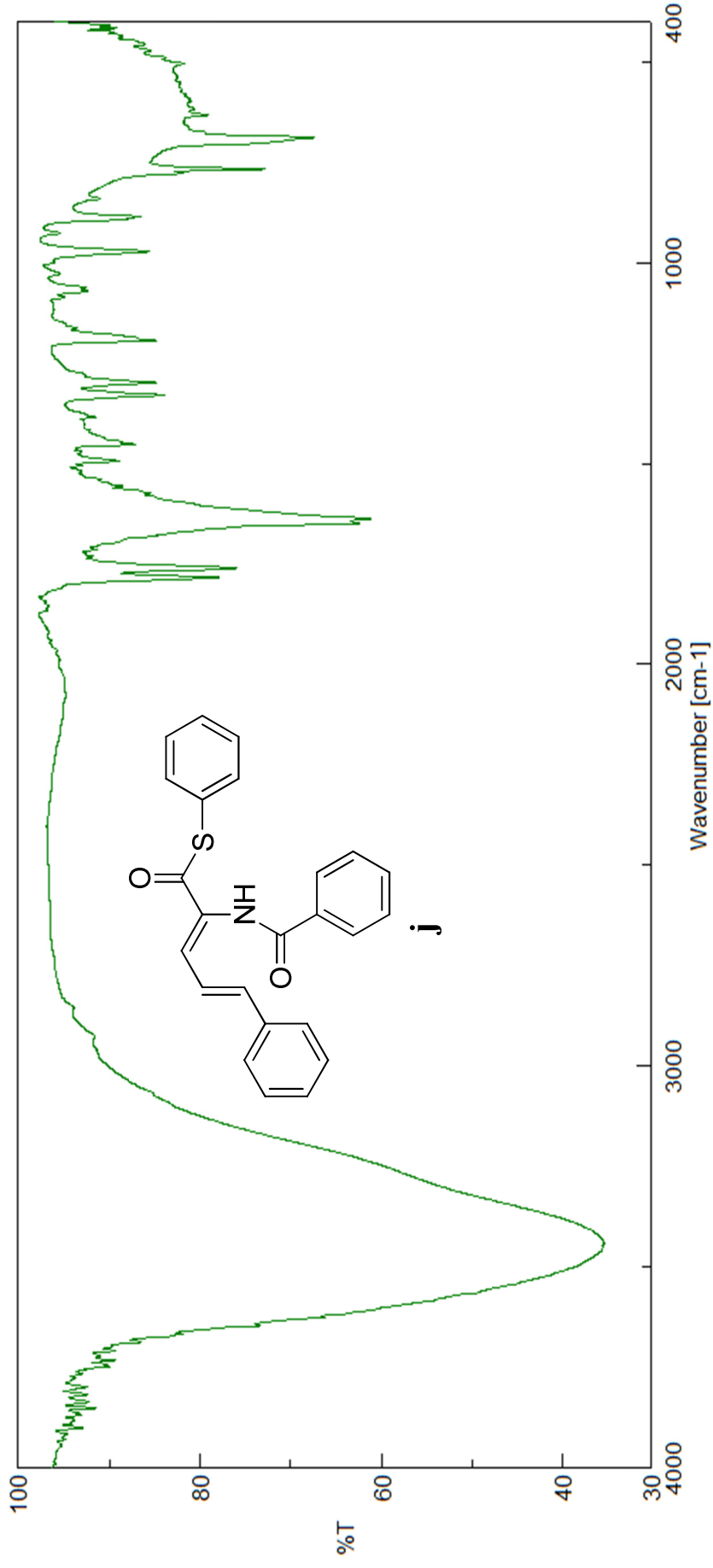


Figura 30. Espectro de FTIR para o *S*-fenil 2-benzamido-5-fenilpenta-2,4-dienoato em KBr.

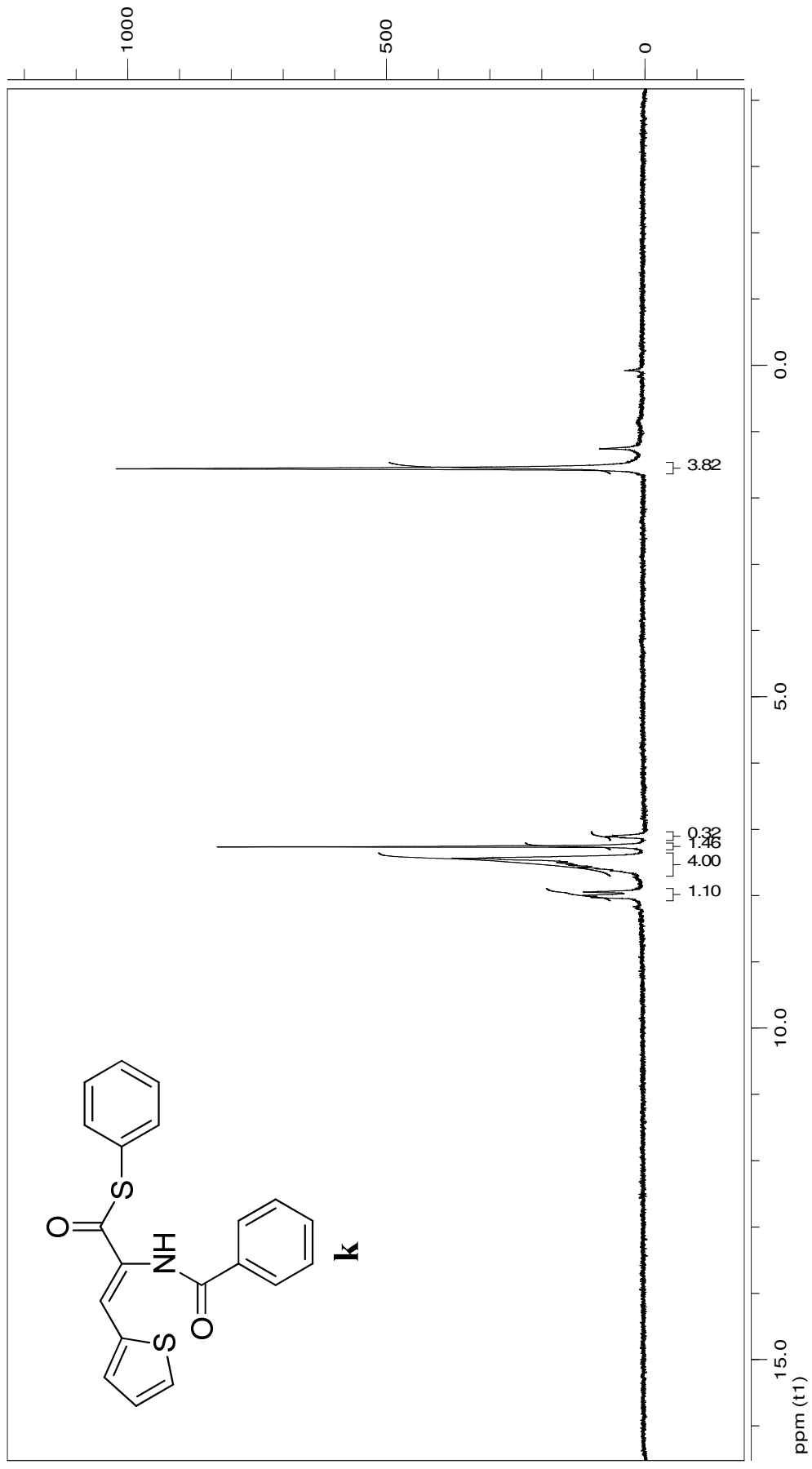


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-(tiofen-2-il)fenil)prop-2-enioato em DMSO.

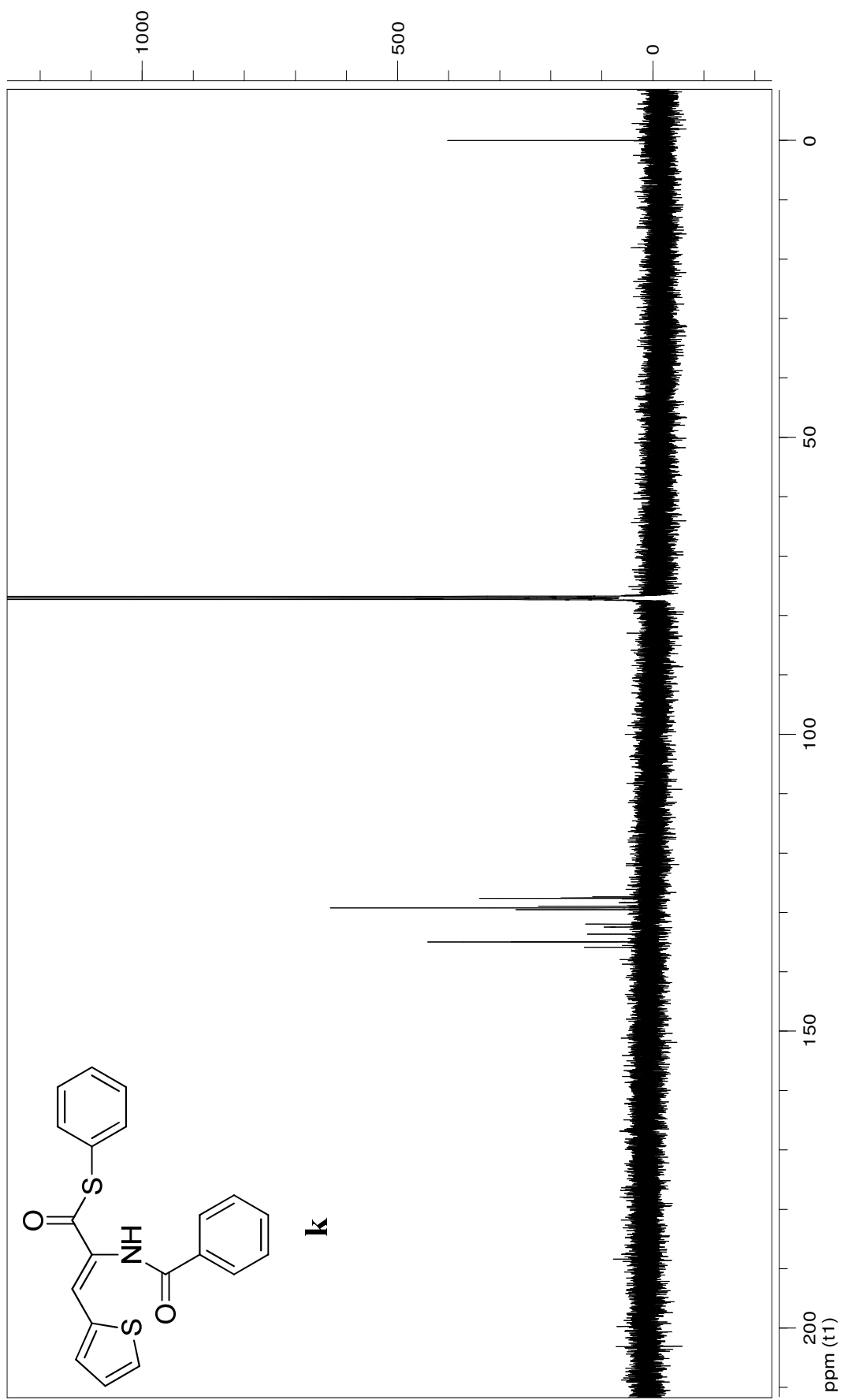


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-(tiofen-2-il)fenil)prop-2-enotioato em CDCl_3 .

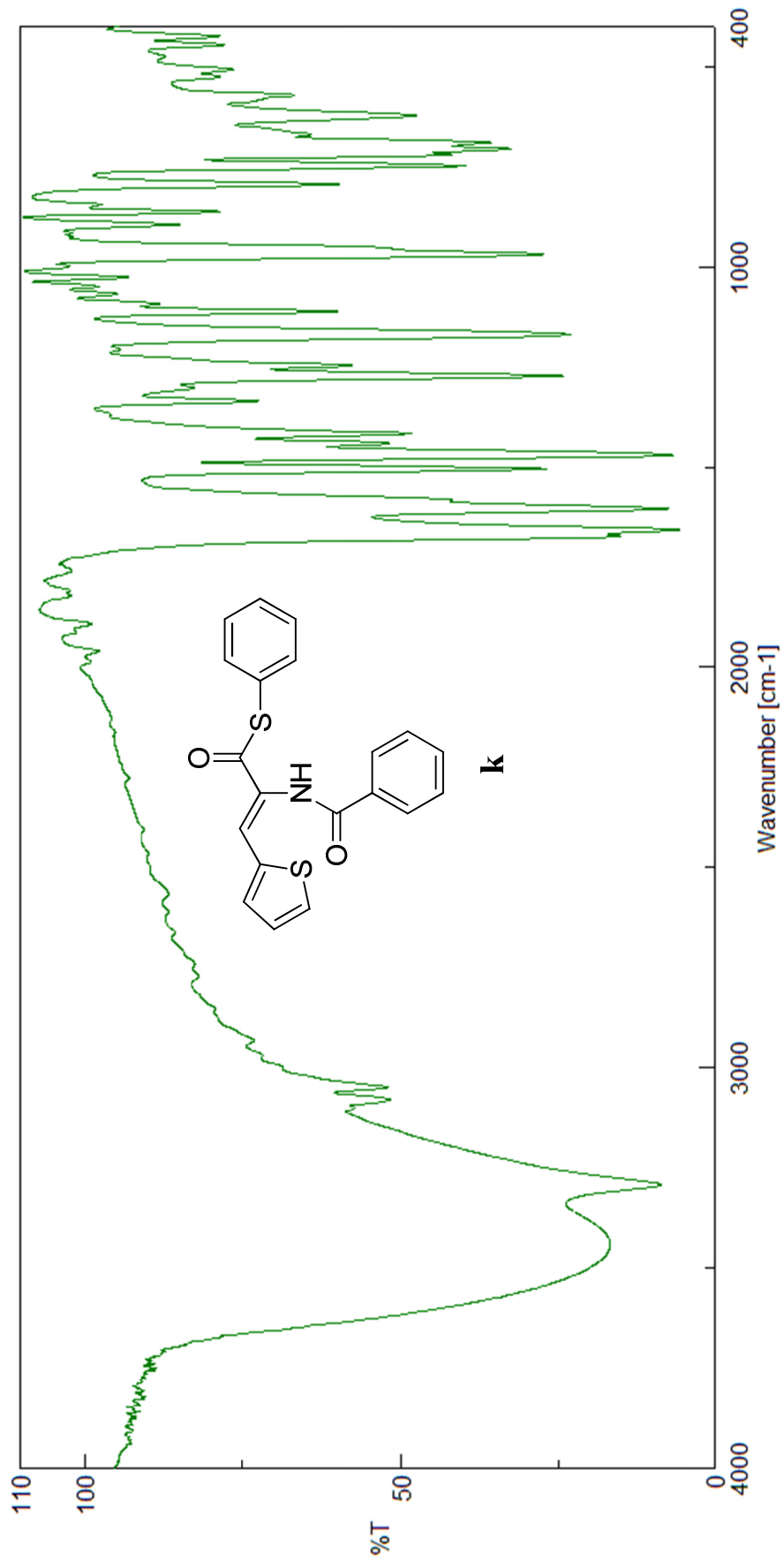


Figura 33. Espectro de FTIR para o *S*-fenil 2-benzamido-3-(4-(tiofen-2-il)fenil)prop-2-enioato em em KBr.

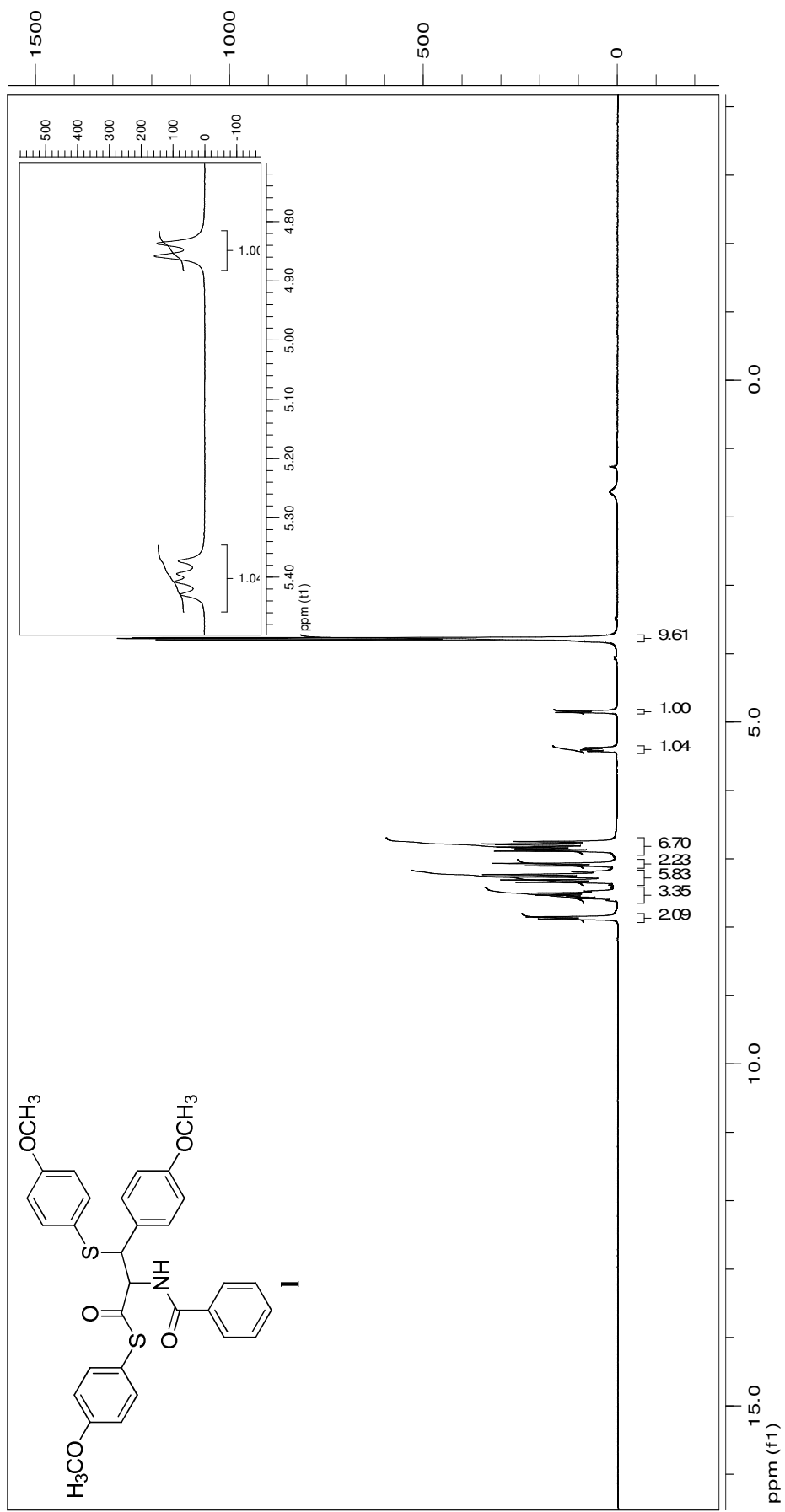


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-(4-metoxifenil)-2-benzamido-3-((4-metoxifenil)-3-((4-metoxifenil)tio)propanoato em CDCl₃.

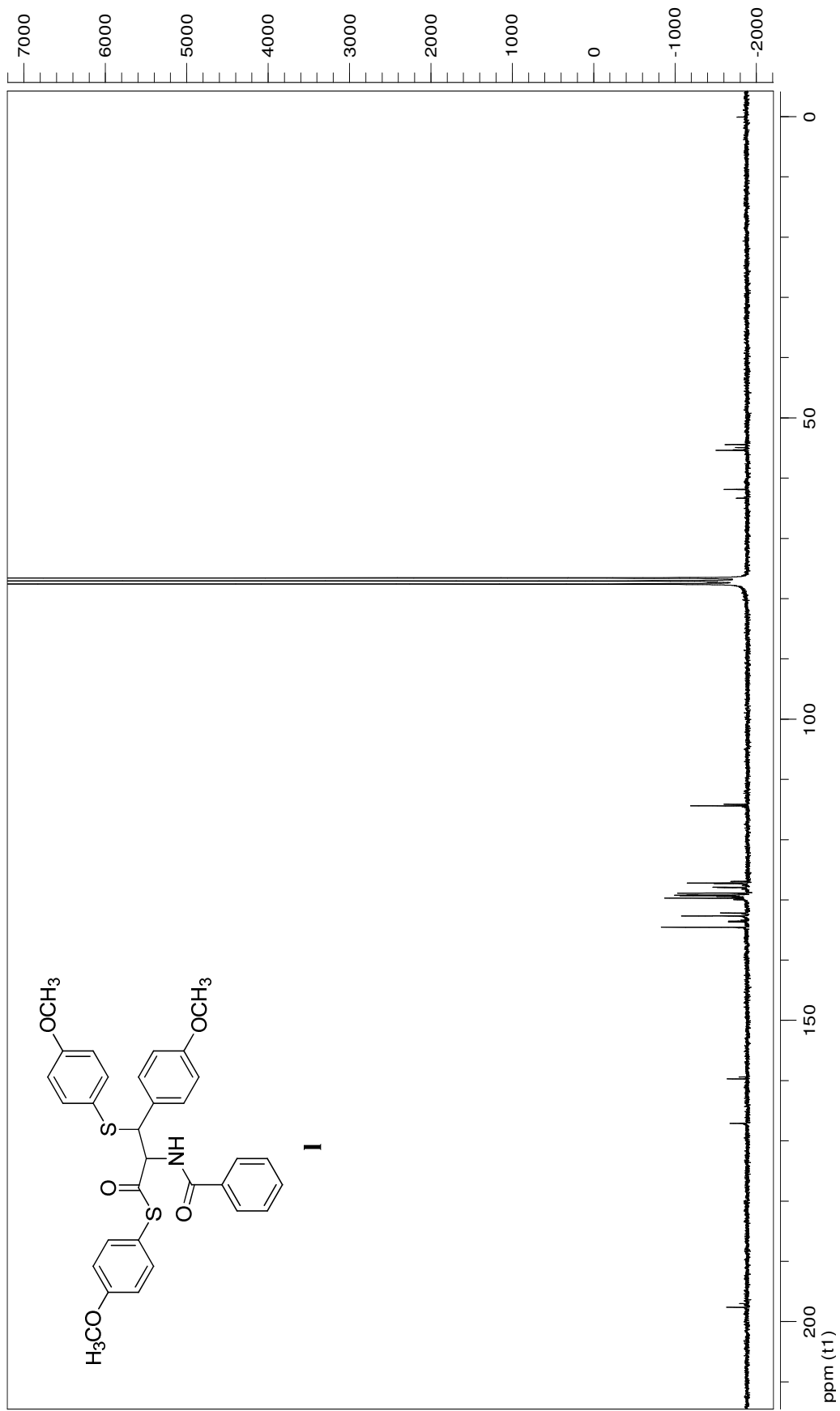


Figura 35. Espectro de RMN de ¹³C para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)tio)propanoato em CDCl₃.

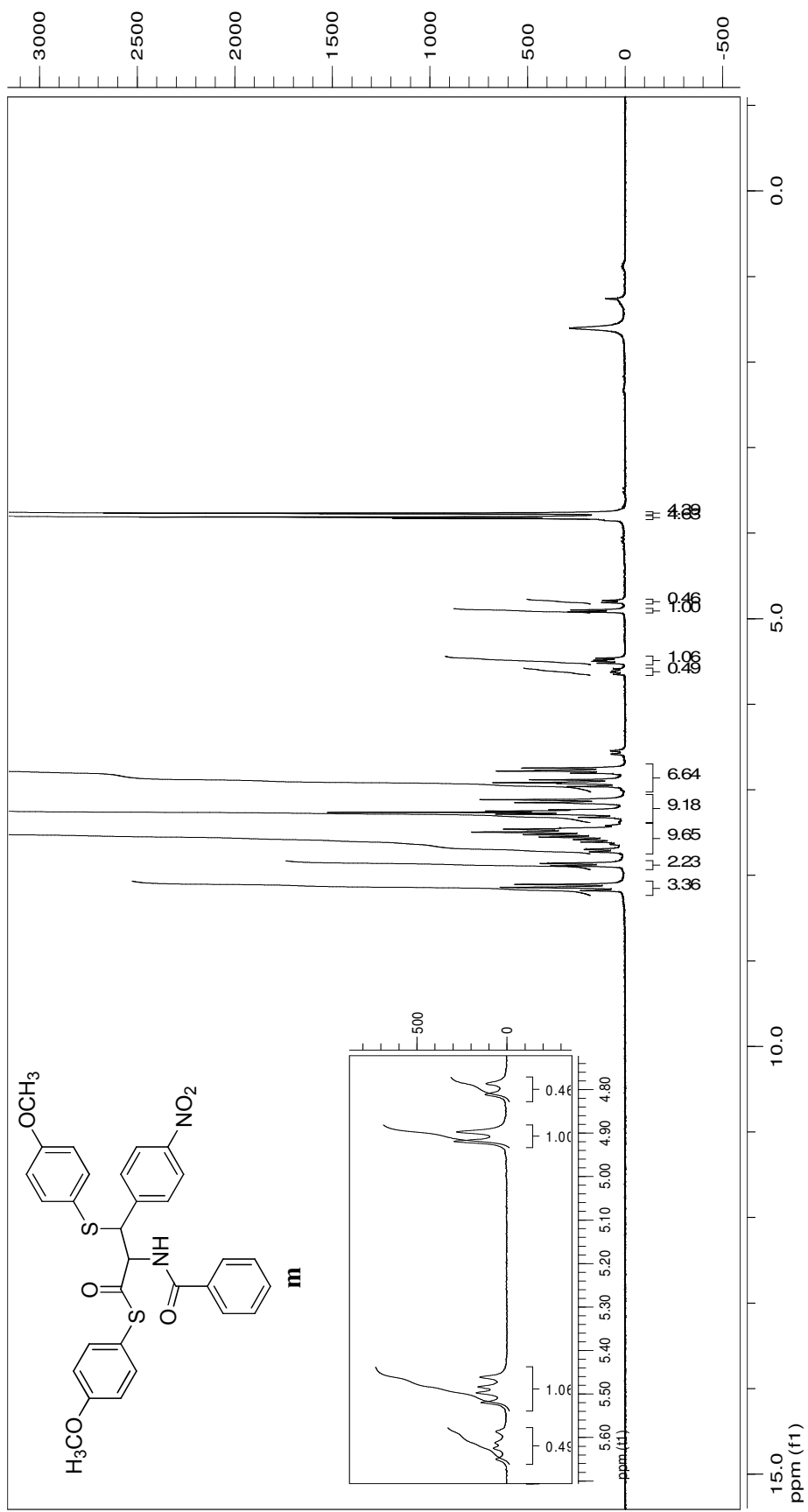


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H para o S-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(4-nitrofenil)propanoato em CDCl₃.

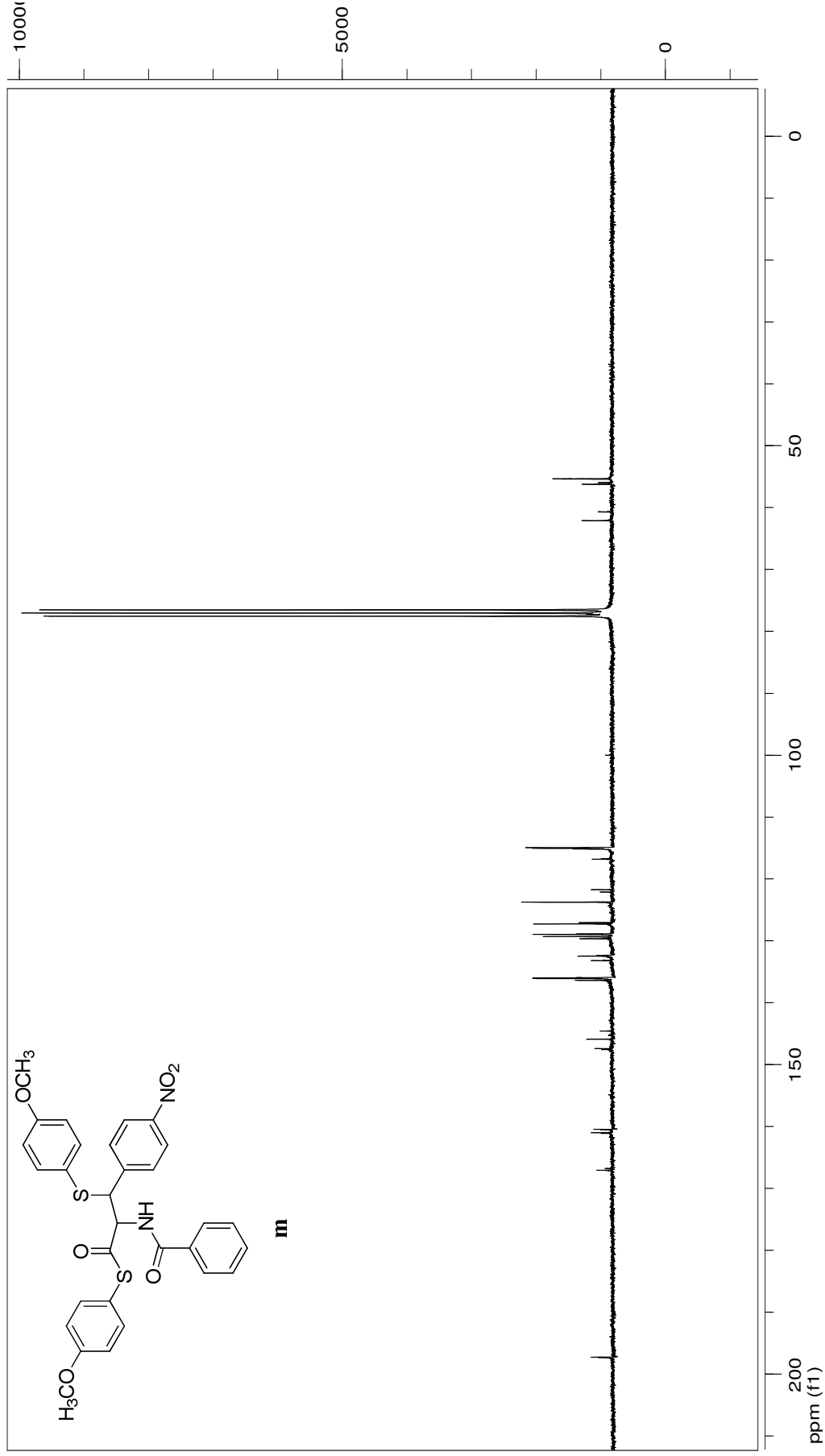


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(4-nitrofenil)propanoato em CDCl_3 .

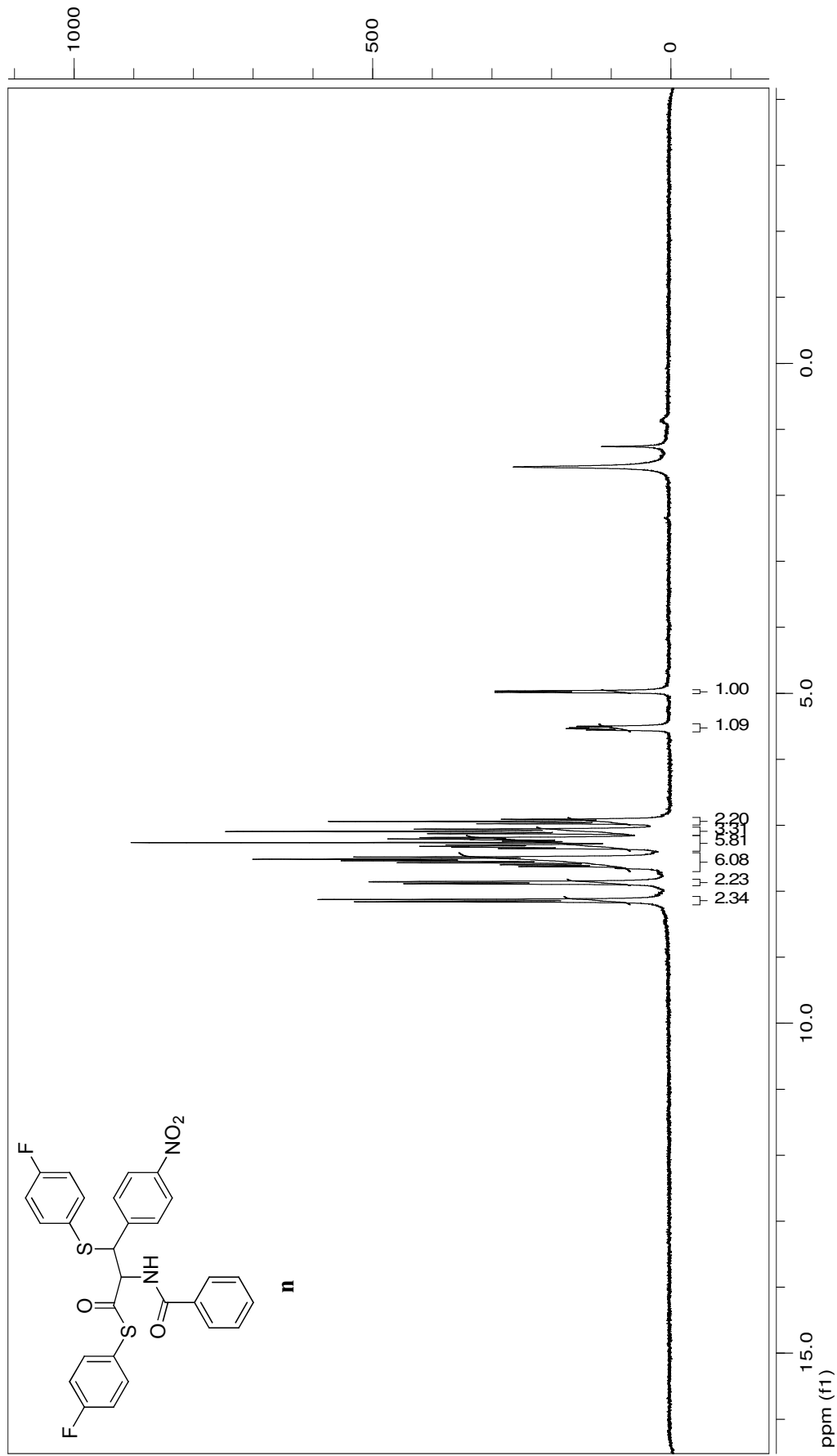


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-(4-fluorofenil) 2-benzamido-3-((4-fluorofenil)tio)-3-(4-nitrofenil)propanoato em CDCl₃.

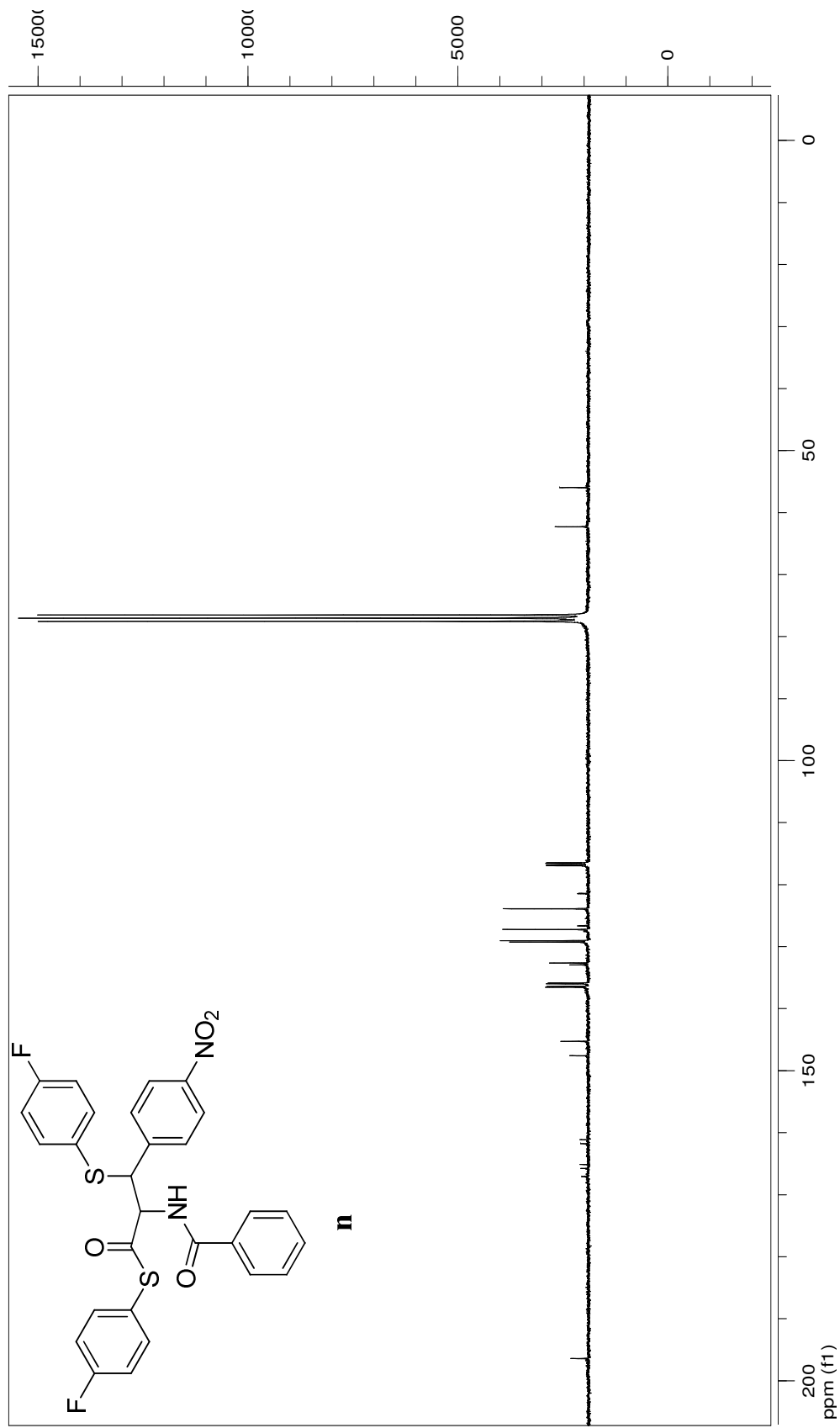


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-(4-fluorofenil) 2-benzamido-3-((4-fluorofenil)tio)-3-(4-nitrofenil)propanoato em CDCl₃.

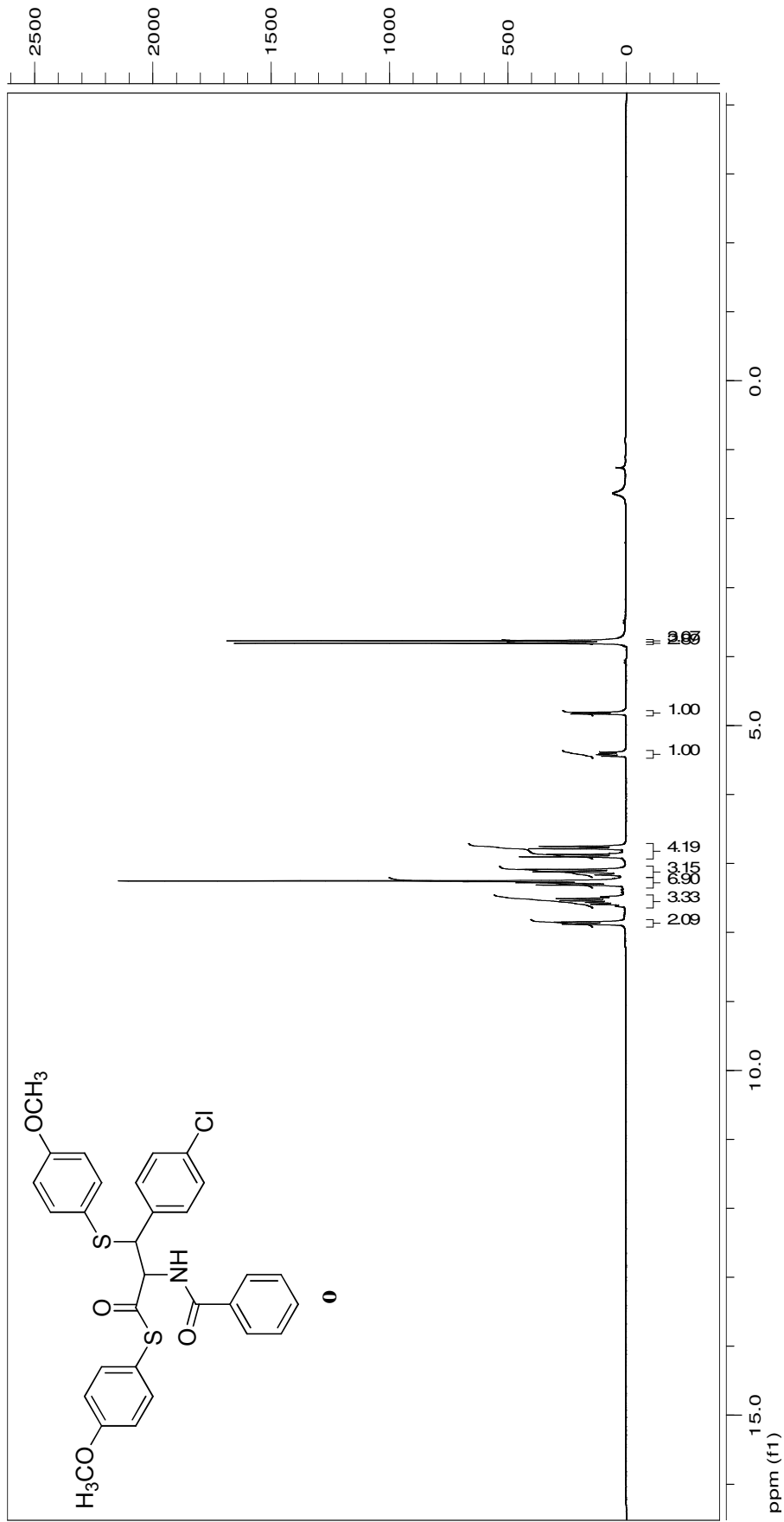


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-(4-clorofenil)-3-((4-metoxifenil)tio)propanoato em CDCl₃.

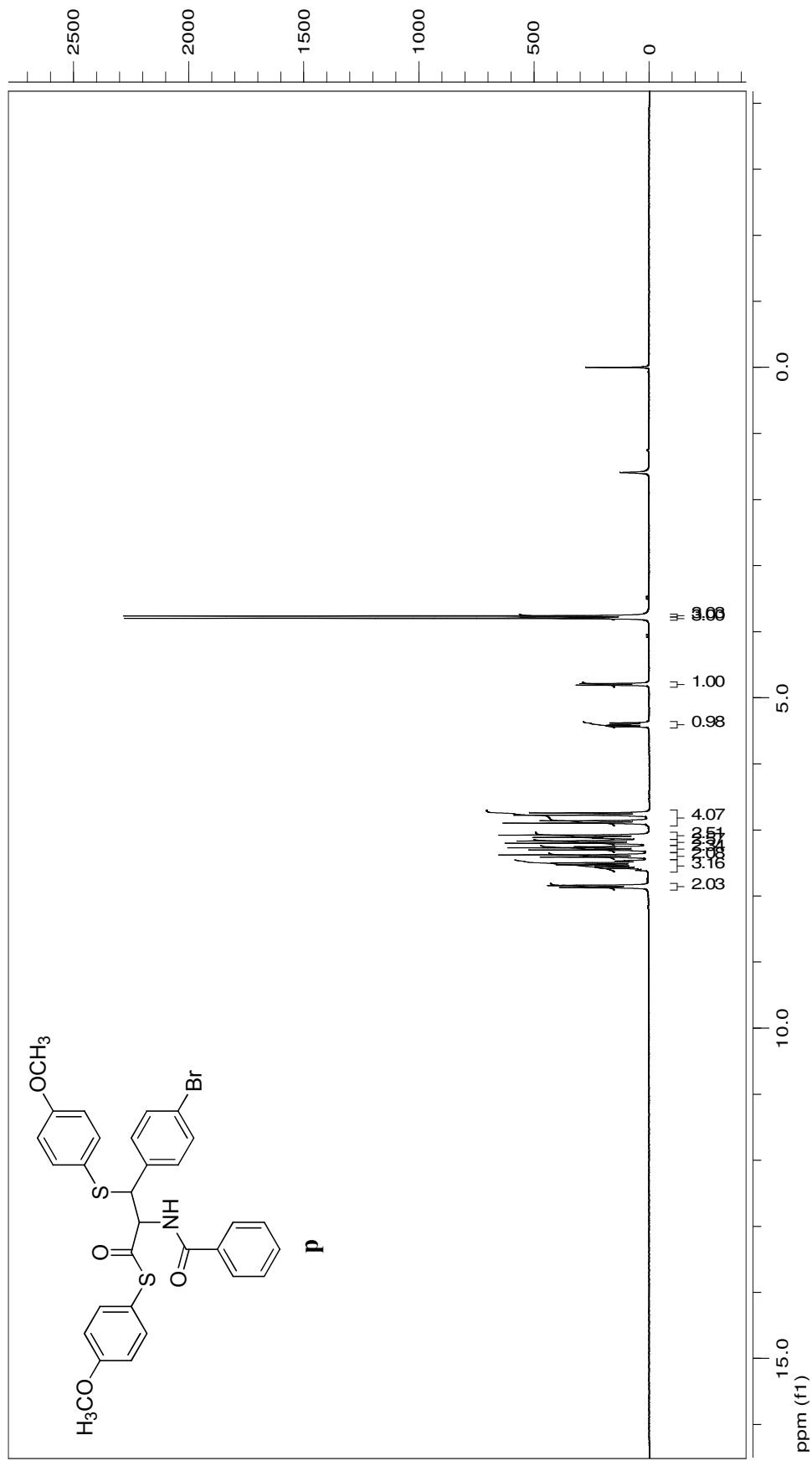


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil) tio)propanoato em CDCl_3 .

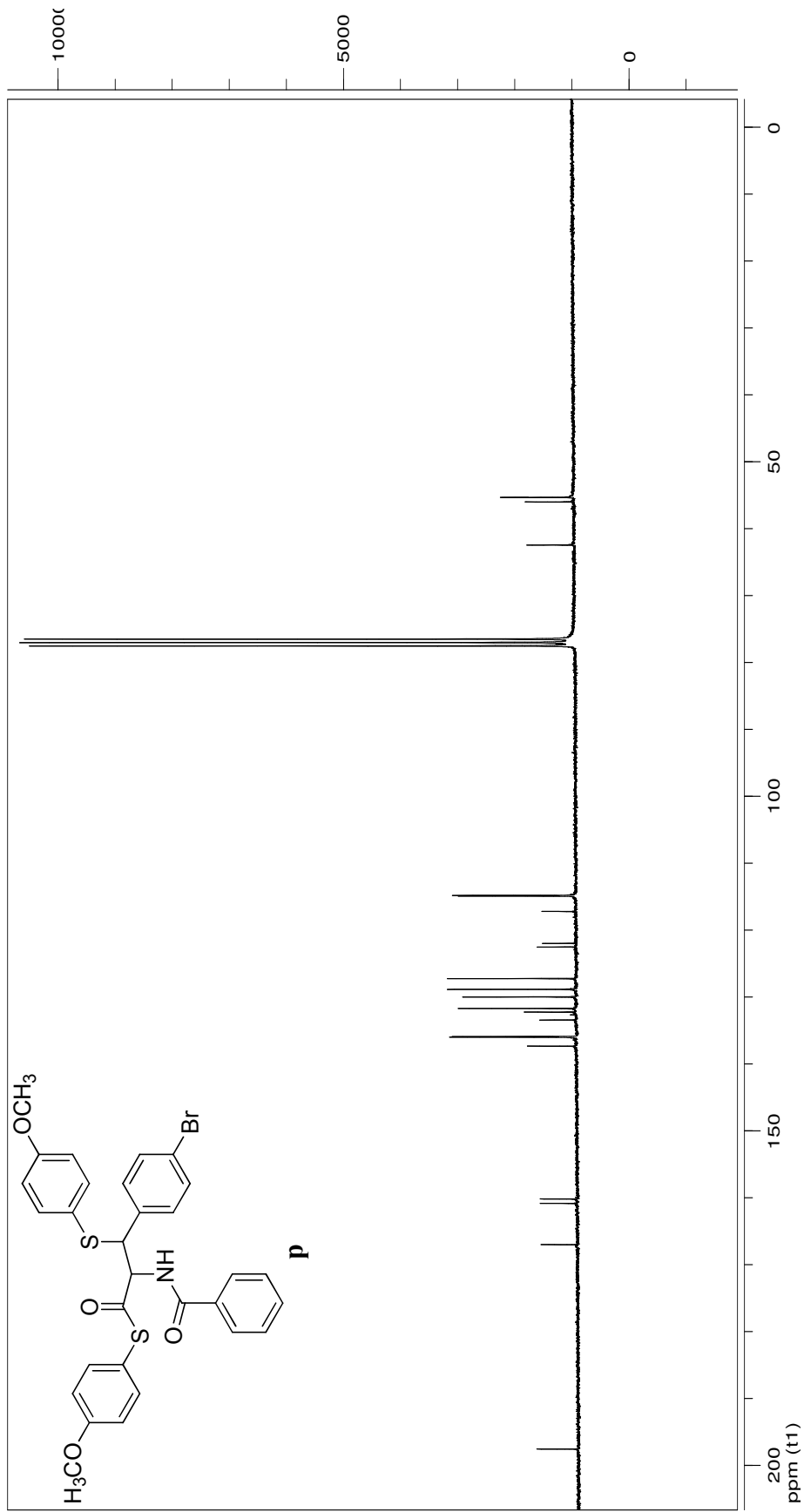


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-(4-bromofenil)-3-((4-metoxifenil) tio)propanoato em CDCl_3 .

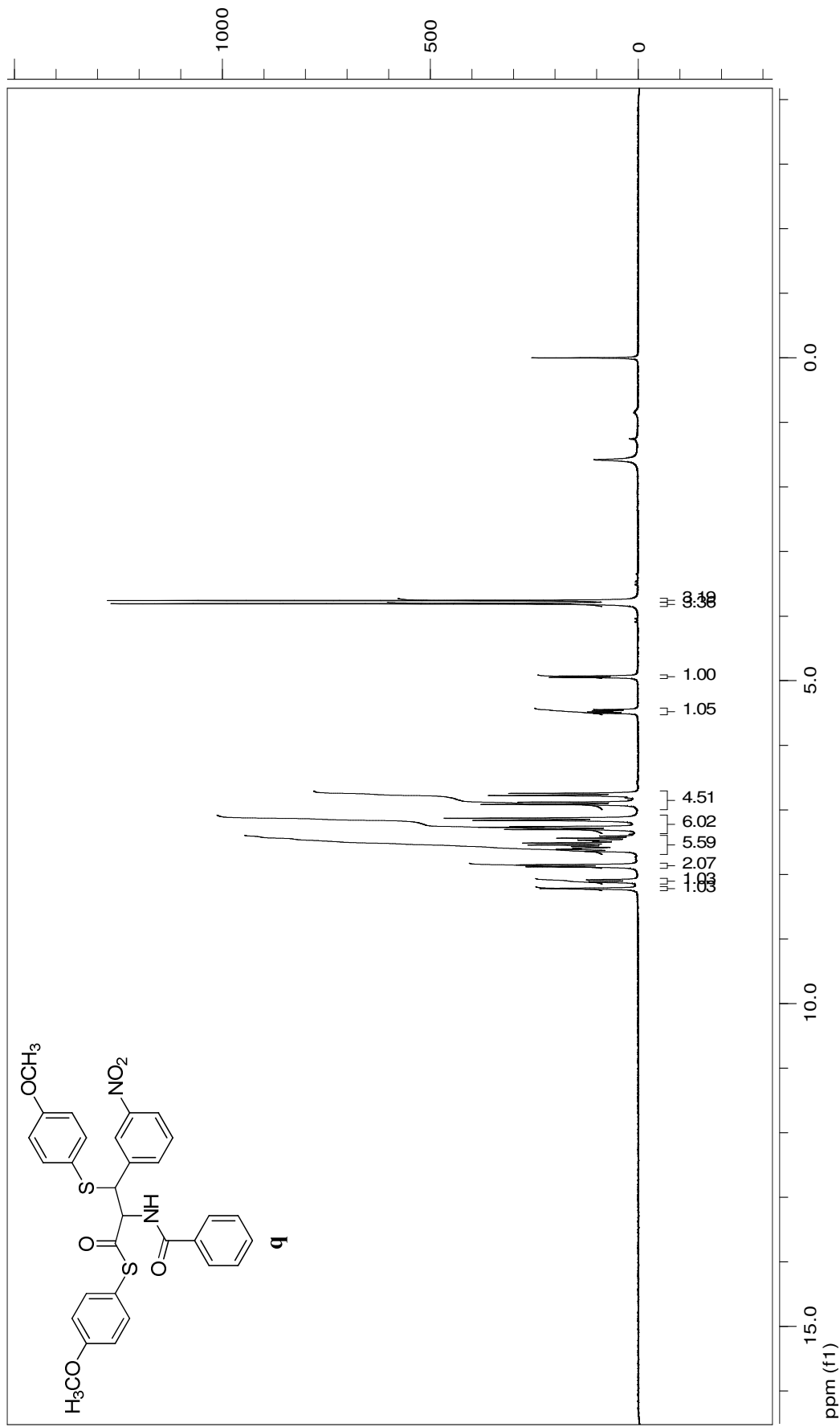


Figura 43. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(3-nitrofenil)propanoato em CDCl₃.

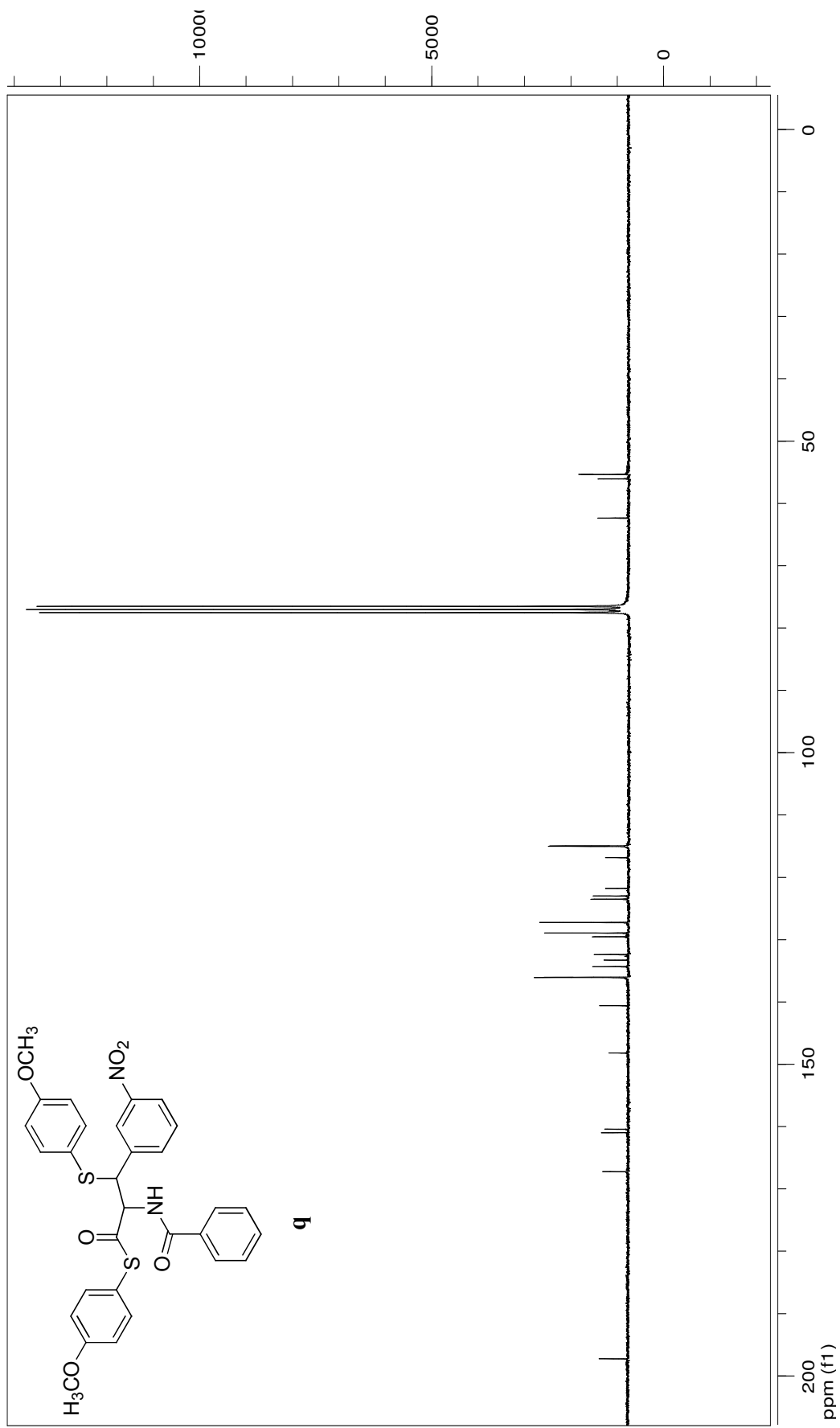


Figura 44. Espectro de RMN de ¹³C para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(3-nitrofenil)propanoato em CDCl₃.

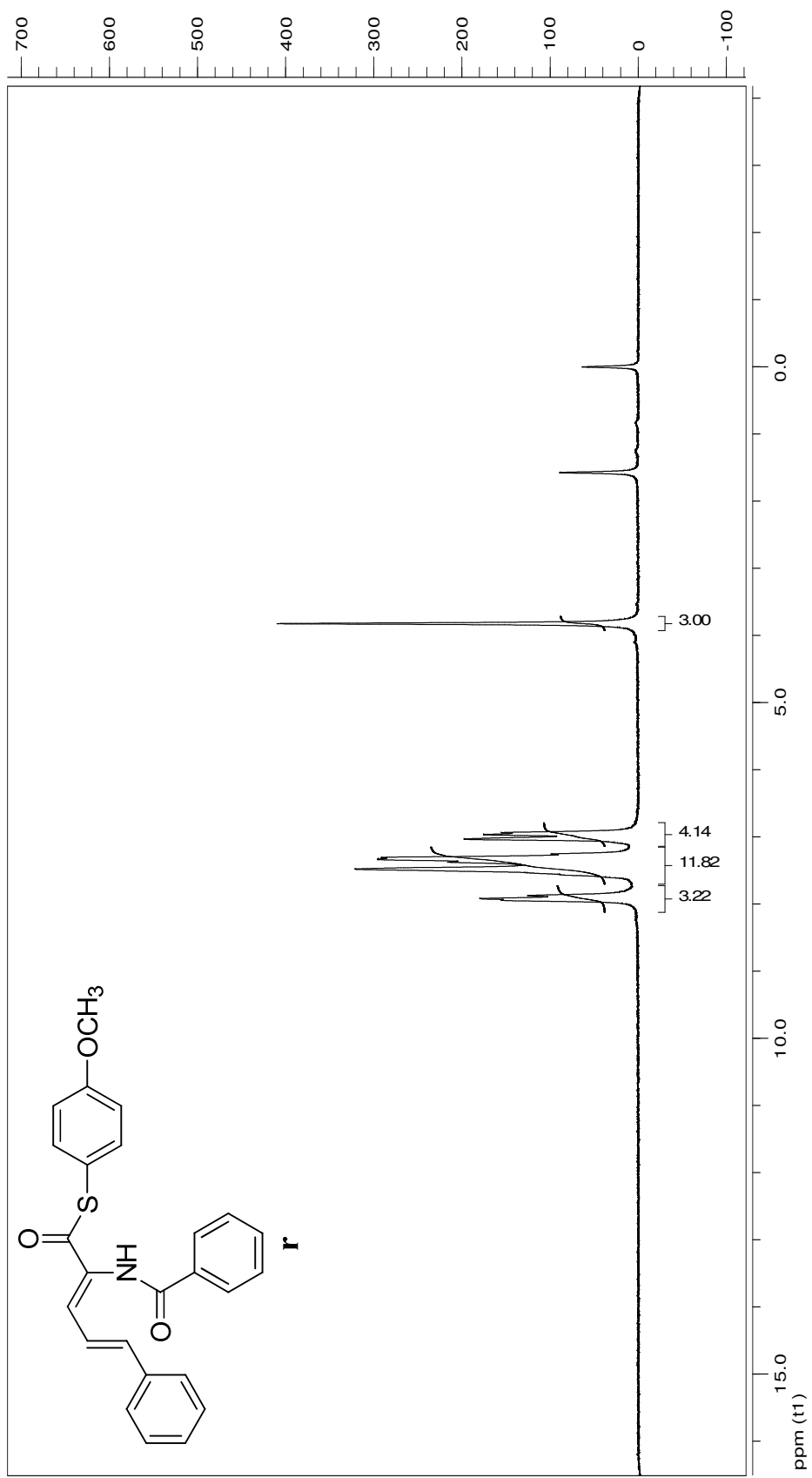


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-5-fenilpenta-2,4-dienoato em CDCl_3 .

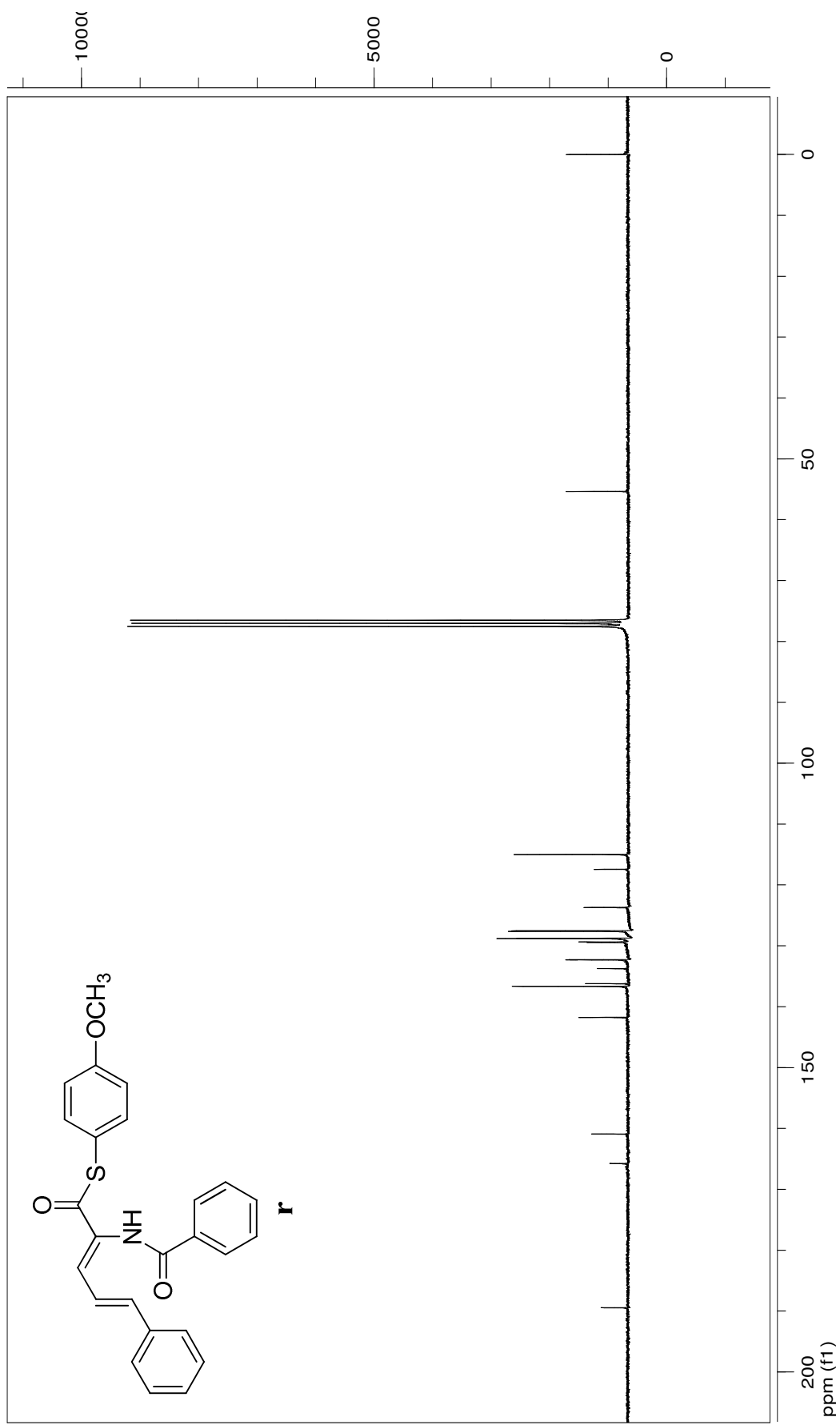


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-5-fenilpenta-2,4-dienoato em CDCl_3 .

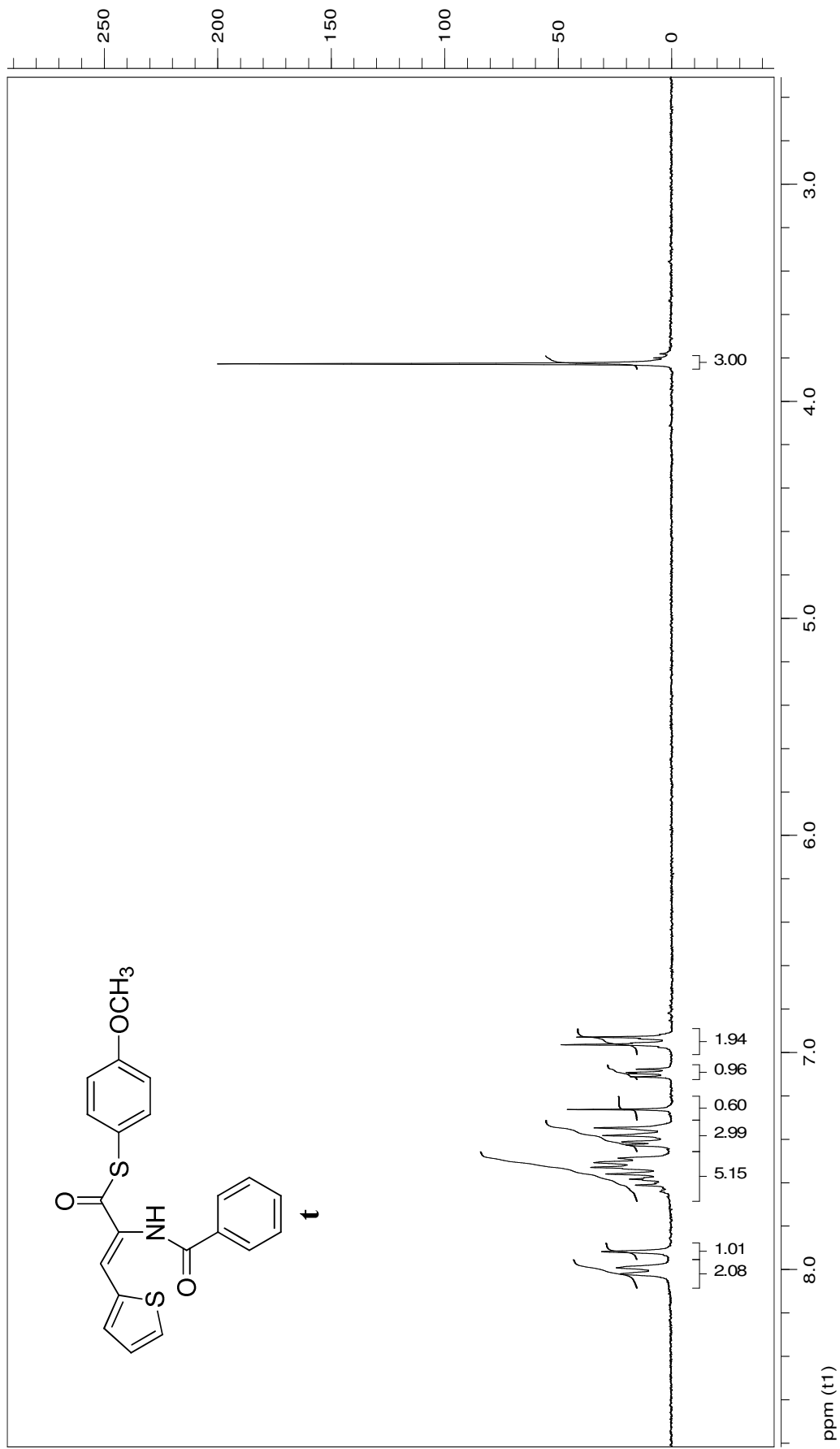


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-5-(tiofen-2-il)pent-4-enoiato em CDCl₃

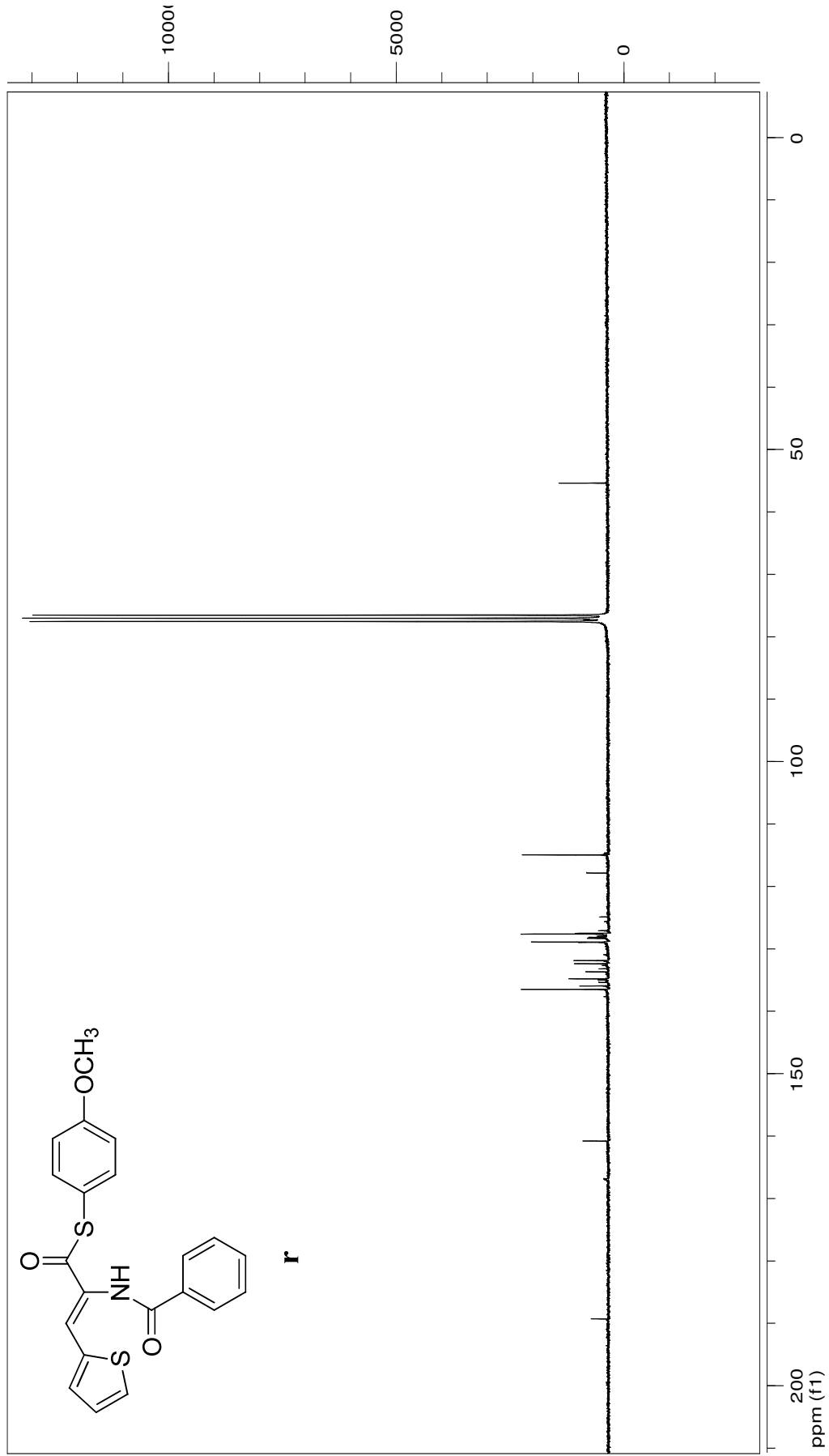


Figura 48. Espectro de RMN de ¹³C para o *S*-(4-metoxifenil) 2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-5-(tiofen-2-il)pent-4-enotioato em CDCl₃

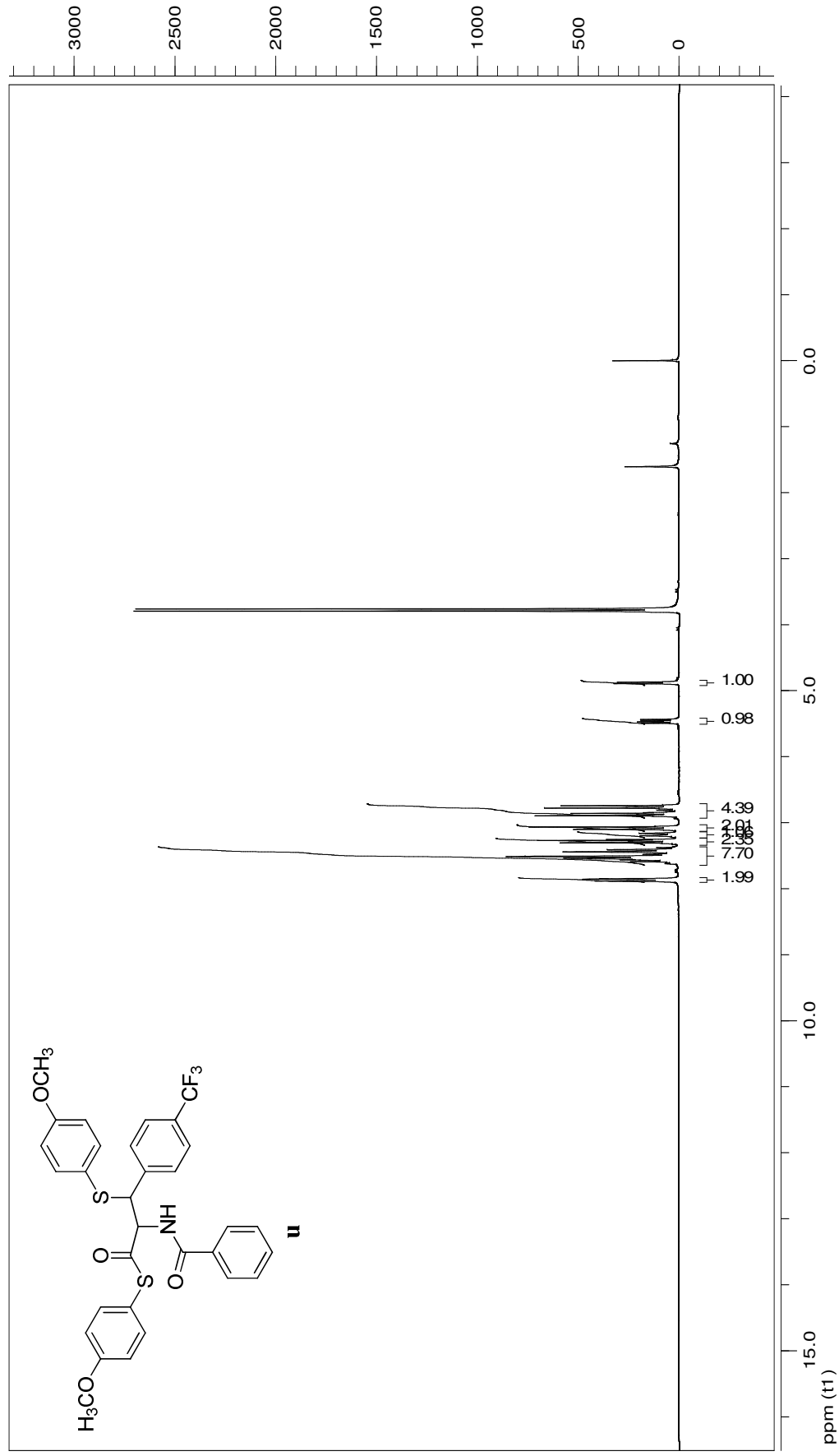


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H para o *S*-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanotioato em CDCl_3 .

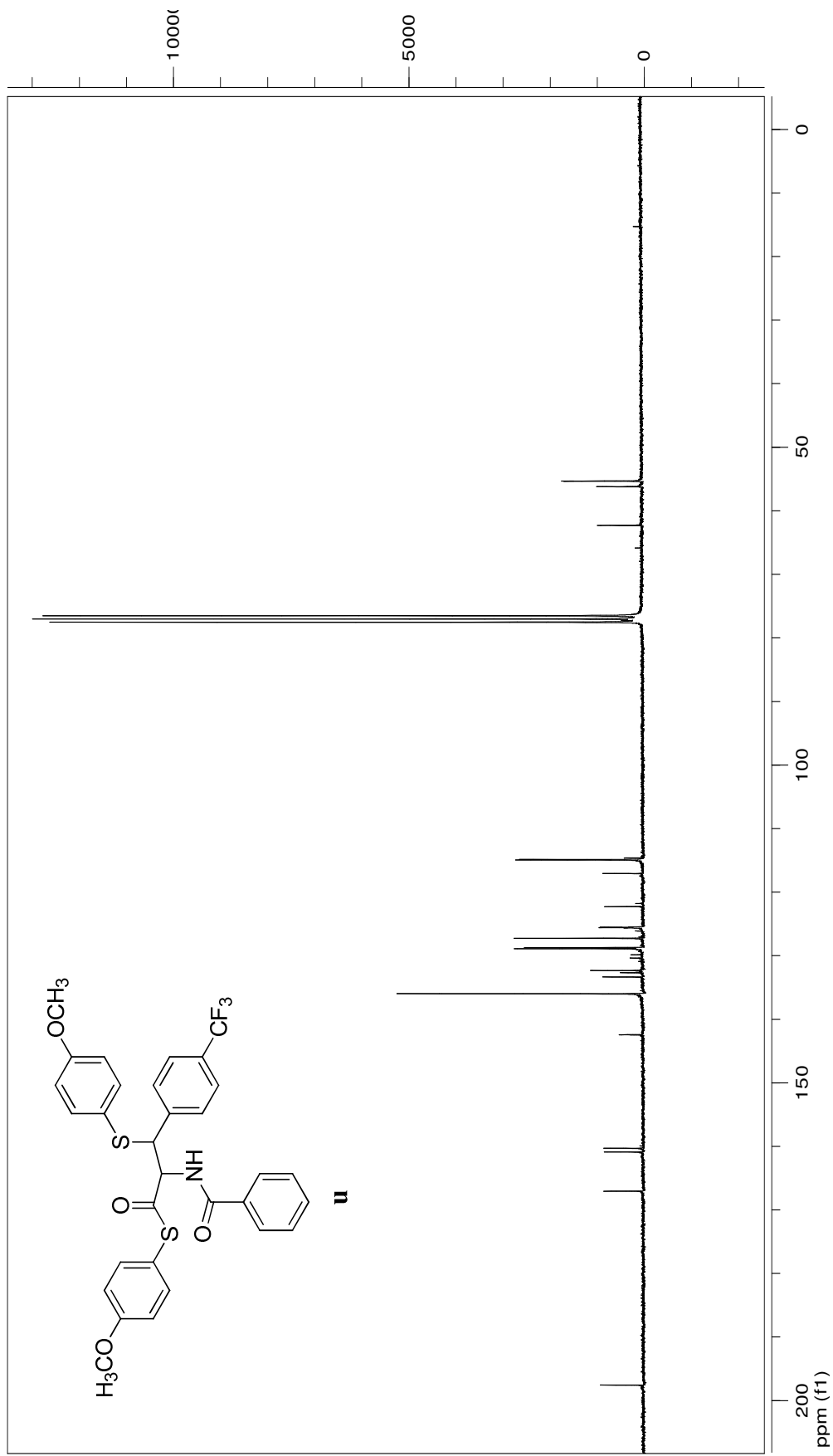


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C para o *S*-(4-metoxifenil)2-benzamido-3-((4-metoxifenil)tio)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanotioato em CDCl_3 .