

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“Emprego da Organocatálise como uma ferramenta da  
Química Verde em Reações de Adição Conjugada:  
Estudos visando a Síntese de Anéis Indólicos”**

**Karla Santos Feu\***

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA, área de concentração: Química Orgânica.

**Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão**

**\* Bolsista CAPES**

**São Carlos - SP  
2012**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

F422eo      Feu, Karla Santos.  
Emprego da organocatálise como uma ferramenta da química verde em reações de adição conjugada : estudos visando a síntese de anéis indólicos / Karla Santos Feu. -- São Carlos : UFSCar, 2012.  
135 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2012.

1. Química orgânica. 2. Organocatálise assimétrica. 3. Adições conjugadas. 4. Anéis indólicos. I. Título.

CDD: 547 (20<sup>a</sup>)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
*Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia*  
*Departamento de Química*  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**Curso de Mestrado Acadêmico**

---

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico da candidata Karla Santos Feu, realizada em 30 de março de 2012:*

*Marcio Weber Paixão*

---

Prof. Dr. Marcio Weber Paixão

*Kleber Thiago de Oliveira*

---

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

*Antonio Carlos Bender Burtoloso*

---

Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

***Dedico esse trabalho a minha família, meu porto seguro.***

*“Sê humilde para evitar o orgulho, mas voa alto  
para alcançar a sabedoria.”*

**(Santo Agostinho)**

## AGRADECIMENTOS

A **Deus** por ser minha força.

A minha mãe Maria da Penha dos Santos Feu, meu pai Carlos Antônio Feu, minha irmã Karina Santos Feu e minha saudosa vovó Generina de Almeida “in memoriam”, os quais são meu porto seguro, minha família amada a qual não tenho palavras para expressar o meu amor.

Ao professor Márcio pela orientação e confiança no meu trabalho, meu muito obrigada. E também a sua querida esposa, Bruna, muito obrigada, pela leitura, sugestões e correções desse documento.

A professora Arlene por toda ajuda e sugestões na elaboração desse trabalho.

A Doutoranda Anna, minha querida amiga, meu muitíssimo obrigado por toda ajuda na elaboração desse trabalho, e também por todos os nossos momentos de descontração.

A amiga Karla, por estar sempre do meu lado durante o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Doutorando Rodrigo (Jaca), meu querido amigo, obrigada pelas inúmeras contribuições nesse trabalho, e também por sua amizade.

A todos os colegas e amigos do laboratório LSPN e também do DQ.

Aos meus familiares, por sempre me apoiar e incentivar a fazer esse curso.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSCar.

A CAPES pela bolsa concedida.

## LISTA DE ABREVIATURAS

DMAP = 4- Dimetilaminopiridina

LUMO = Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

TMS = Trimetilsilano

DMF = Dimetilformamida

THF = Tetrahidrofurano

BOC = tert-Butil Carbamato

TEA = Trietilamina

CLAE = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CAN = Nitrato Cérico de Amônio

TMSOTf = Trimetilsilil Trifluorometanosulfonato

$\alpha$  = Rotação Óptica

$J$  = Constante de Acoplamento

$\delta$  = Deslocamento Químico

ee = Excesso Enantiomérico

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1-** Avaliação do solvente na procura da melhor condição reacional.

**Tabela 2-** Triagem da melhor condição reacional para a reação de adição conjugada.

**Tabela 3-** Adição conjugada de malonatos a diversos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

## LISTA DE ESQUEMAS

**Esquema 1-** Exemplos de Organocatalisadores comumente empregados.

**Esquema 2-** Principais vias aminocatalíticas para funcionalizações de aldeídos.

**Esquema 3-** Ativação dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados por diminuição da energia do LUMO através da formação do íon imínio.

**Esquema 4-** Ciclo catalítico geral da  $\beta$ -funcionalização.

**Esquema 5-** Controle Estereoquímico da  $\beta$ -funcionalização.

**Esquema 6-** Reação de Adição Conjugada.

**Esquema 7-** Diversidade de aceptores e doadores de Michael.

**Esquema 8-** Reação aminocatalisada em cascata.

**Esquema 9-** Reação de adição conjugada seguida de posteriores transformações.

**Esquema 10-** Adição conjugada enantiosseletiva de nitrometano a enal.

**Esquema 11-** Funcionalização de Indol via organocatálise assimétrica.

**Esquema 12-** Análise Retrossintética dos organocatalisadores.

**Esquema 13-** Síntese dos Haletos Aromáticos.

**Esquema 14-** Síntese do derivado da Prolina 1a.

**Esquema 15-** Rota Desenvolvida para a síntese dos organocatalisadores.

**Esquema 16-** Esterificação da Prolina seguida de proteção com Boc, 1b.

**Esquema 17-** Nova proposta de síntese dos organocatalisadores.

**Esquema 18-** Análise Retrossintética dos Adutos de Michael.

**Esquema 19-** Reação de adição conjugada de dietilmalonato ao cinamaldeído.

**Esquema 20-** Preparação de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

**Esquema 21-** Esterificação dos Adutos de Michael.

**Esquema 22-** Mecanismo de Indol de Fischer.

**Esquema 23-** Tentativas de sínteses dos anel indol.

**Esquema 24-** Síntese do anel indólico.

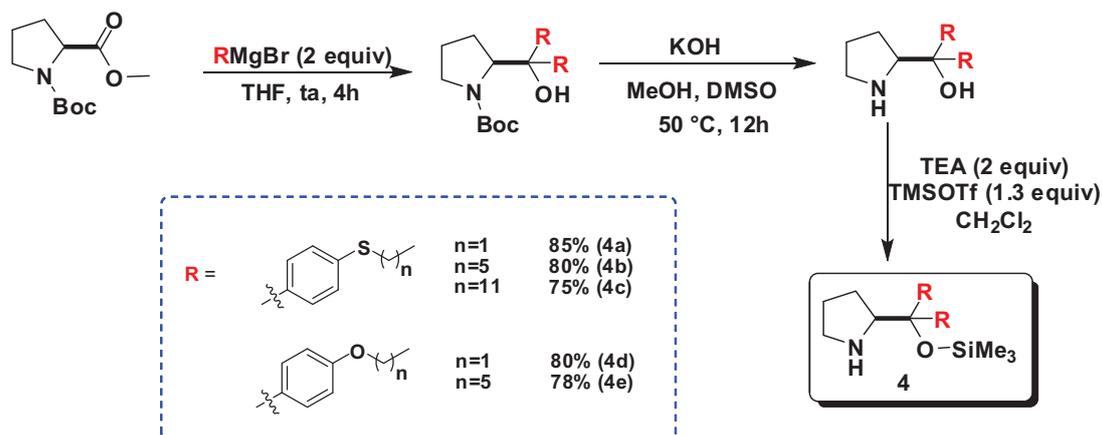
## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Pilares da catálise assimétrica.
- Figura 2-** Exemplos de organocatalisadores.
- Figura 3-** Linha do tempo onde constam as contribuições pioneiras que solidificaram as bases da organocatálise.
- Figura 4-** Evolução da organocatálise, SciFiender Scholar usando “Organocatalysis” como palavra chave, acessado em 18/03/2012.
- Figura 5-** Métodos de ativação via organocatálise.
- Figura 6-** Anel indólico.
- Figura 7-** Estruturas dos organocatalisadores desenvolvidos.
- Figura 8-** Semelhança estrutural entre o organocatalisador desenvolvido e o já descrito na literatura.
- Figura 9-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.
- Figura 10-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.
- Figura 11-** Rendimentos e excessos enantioméricos dos adutos de Michael via organocatálise.
- Figura 12-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.
- Figura 13-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.
- Figura 14-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster do aduto de Michael **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.
- Figura 15-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster do aduto de Michael **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.
- Figura 16-** Cromatograma do éster metílico do composto **5b** assimétrico.
- Figura 17-** Cromatograma do éster metílico do composto **5b** racêmico.
- Figura 18-** Análise retrossintética do indol de Fischer funcionalizado.
- Figura 19-** Auxinas- hormônios de crescimento vegetais.
- Figura 20-** Cromatograma do anel indólico assimétrico.
- Figura 21-** Cromatograma do anel indólico racêmico.
- Figura 22-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do anel indólico em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.
- Figura 23-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do anel indólico em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

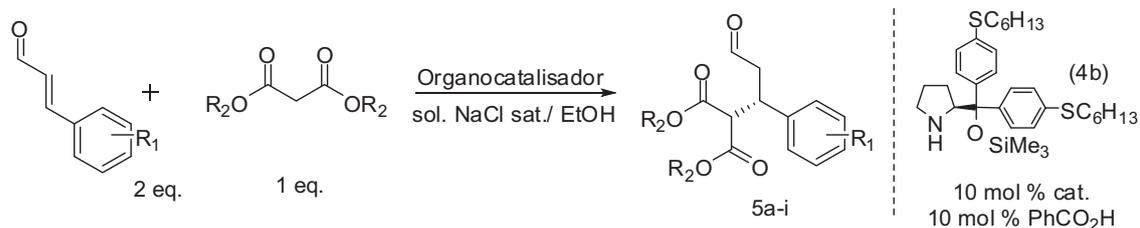
## RESUMO

### Emprego da Organocatálise como uma ferramenta da Química Verde em Reações de Adição Conjugada: Estudos visando a Síntese de Anéis Indólicos

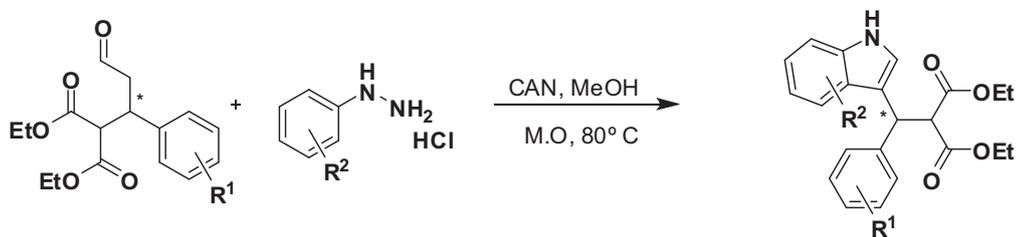
A organocatálise emergiu como um poderoso paradigma sintético e acelerou o desenvolvimento de novos métodos para fazer diversas moléculas quirais. Além disso, as pequenas moléculas orgânicas quirais utilizadas para acelerar as reações assimétricas, como a L-prolina e seus derivados têm cada vez mais ganhado proeminência. No presente trabalho, foram desenhados e sintetizados organocatalisadores derivados da L-Prolina **4a-e** contendo cadeias alquílicas com os calcogênios enxofre e oxigênio a fim de avaliar suas aplicações como catalisadores em reações enantiosseletivas.



Os catalisadores sintetizados **4a-e** foram então empregados como organocatalisadores em enantiosseletivas adições conjugadas de malonatos a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados em um metodologia ambientalmente benigna. Várias condições reacionais diferentes foram testadas, e excessos enantioméricos superiores a 96% com bons rendimentos foram alcançados para os adutos de Michael. O melhor resultado foi alcançado com o organocatalisador **4b** em condições reacionais aquosas.



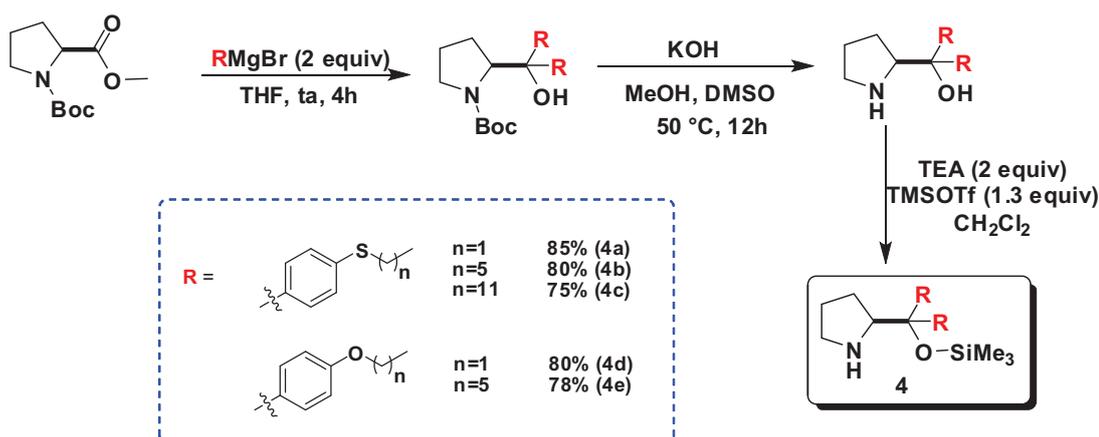
Explorando a aplicação dos adutos de Michael sintetizados 5a-i, então decidiu-se sintetizar os indóis substituídos, caracterizados por sua alta atividade biológica, e esse foi sintetizado com excelente ee.



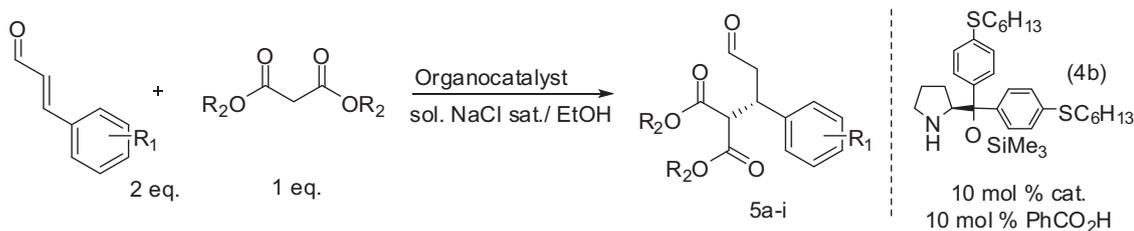
## ABSTRACT

### Employment Organocatalysis as a tool of Green Chemistry in Conjugate Addition Reactions: Studies toward the Synthesis of Indole Rings.

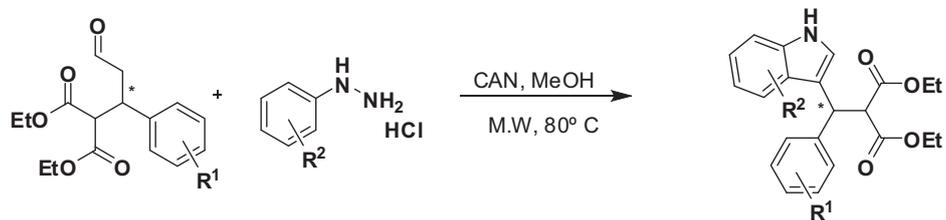
Organocatalysis has emerged as a powerful synthetic paradigm and has accelerated the development of new methods to make diverse chiral molecules. In addition, the small chiral organic molecules used to accelerate asymmetric reactions, In this regard L-proline and its derivatives have risen to gaining prominence. In the present work, we have designed and synthesized L-Proline derived organocatalysts 4 a-e bearing with the alkyl chain containing chalcogen moiety such as Sulfur & Oxygen and to evaluate their application as catalysts in enantioselective reactions.



The synthesized catalysts 4a-e were then employed as organocatalysts in enantioselective conjugate addition of malonates to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes in an environmentally benign approach. Several different reaction conditions were screened and enantiomeric excess upto 96% with good to excellent yields was achieved for the Michael adducts. The best result was achieved for organocatalyst 4b in aqueous reaction conditions.



Exploiting the application of the synthesized Michael adducts 5a-i, we then decided for the synthesis of the biologically important substituted indole and it was successfully accomplished with good yields along with excellent ee.



## SUMÁRIO

|   |     |
|---|-----|
| LISTA DE ABREVIATURAS.....  | I   |
| LISTA DE TABELAS.....   | II  |
| LISTA DE ESQUEMAS.....  | III |
| LISTA DE FIGURAS.....   | IV  |
| RESUMO.....   | V   |
| ABSTRACT.....   | VII |
|   |     |
| INTRODUÇÃO .....  | 2   |
| 1- INTRODUÇÃO .....   | 3   |
| 1.1- Catálise Assimétrica .....   | 3   |
| 1.2- Organocatálise .....   | 4   |
| 1.3- Aminocatalisadores .....   | 9   |
| 1.4- Adições Conjugadas .....   | 13  |
| 1.4.1- Reações <i>one-pot</i> e <i>tandem</i> .....                                       | 14  |
| 1.4.2- Reações em meios aquosos .....   | 16  |
| 1.5- Anéis indólicos .....  | 17  |
| OBJETIVOS .....   | 19  |
| 2- OBJETIVOS .....  | 20  |
| APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....  | 21  |
| 3 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....  | 22  |
| 3.1- Preparação dos organocatalisadores.....  | 22  |
| 3.2- Reações de adição conjugada de malonatos a aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados..... | 29  |
| 3.3- Reação de Indol de Fischer.....  | 42  |
| PARTE EXPERIMENTAL.....   | 49  |
| 4.1- Materiais e Métodos .....  | 50  |
| 4.1.1- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....                              | 50  |
| 4.1.2- Espectrometria de Massas .....   | 50  |

|  |    |
|--|----|
| 4.1.3- Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....                                     | 50 |
| 4.1.4- Cromatografia líquida de alta eficiência.....                                       | 50 |
| 4.1.5- Microondas.....   | 51 |
| 4.1.6- Rotaevaporadores.....   | 51 |
| 4.1.7- Polarímetro.....  | 51 |
| 4.1.8- Ponto de fusão.....   | 51 |
| 4.1.9- Solventes e reagentes.....  | 51 |
| 4.2- Procedimentos experimentais.....  | 52 |
| 4.2.1- Preparação dos catalisadores.....   | 52 |
| 4.2.1.1- Preparação dos haletos.....   | 52 |
| 4.2.1.1.1- Alquilação de bromotiofenóis <sup>22</sup> .....                                | 52 |
| 4.2.1.1.2- Alquilação de bromofenóis <sup>23</sup> .....                                   | 52 |
| 4.2.1.2- Esterificação da Prolina e formação do carbamato etílico (1a) <sup>24</sup> ..... | 54 |
| 4.2.1.3- Esterificação da Prolina seguida de proteção com Anidrido de Boc (1b).....        | 54 |
| 4.2.1.4- Adição do reagente de Grignard ao derivado da L-Prolina (1a ou 1b).....           | 55 |
| 4.2.1.5- Hidrólise do Intermediário Cíclico (2a).....                                      | 57 |
| 4.2.1.6- Hidrólise da Boc- Prolina (2b). <sup>30</sup> .....                               | 58 |
| 4.2.1.7- Proteção com Trimetilsilano.....  | 59 |
| 4.2.2- Procedimento para a preparação dos Aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados.....        | 61 |
| 4.2.3- Procedimento para a síntese dos produtos de adição conjugada.....                   | 63 |
| 4.2.4- Oxidação dos Adutos de Michael aos correspondentes Ésteres <sup>34</sup> .....      | 66 |
| 4.2.5- Preparação dos anéis Indólicos <sup>31</sup> .....                                  | 69 |
| CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....   | 71 |
| 5- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....  | 72 |
| REFERÊNCIAS.....   | 73 |
| 6- REFERÊNCIAS.....  | 74 |
| 7- ESPECTROS SELECIONADOS.....   | 78 |

# INTRODUÇÃO

# 1- INTRODUÇÃO

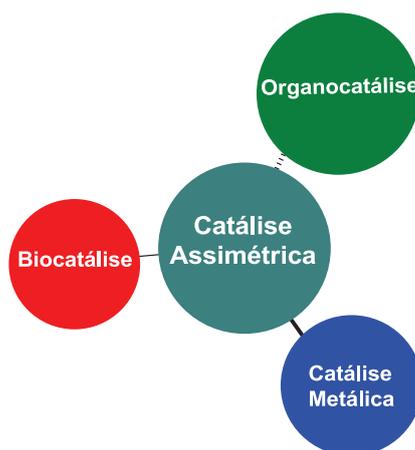
## 1.1- Catálise Assimétrica

Os sistemas biológicos, em sua grande maioria, são capazes de diferenciar pares de enantiômeros, levando a diferentes respostas no organismo. Devido à tal diferenciação, cada vez mais, os químicos sintéticos buscam desenvolver metodologias, as quais, levam a produtos puros ou com altíssimos excessos enantioméricos.<sup>1</sup>

A utilização de catalisadores que induzem assimetria, a partir de substratos pró-quirais, é um exemplo de metodologia para obtenção de produtos quirais com elevada pureza óptica.

Nos últimos anos ocorreu um aumento de rotas sintéticas que utilizam catalisadores quirais na preparação de compostos orgânicos com elevados rendimentos e excessos enantioméricos. Uma das explicações é devido a rota catalisada proporcionar uma “economia atômica”, uma vez que a introdução e remoção de auxiliares quirais podem ser evitadas.<sup>2</sup>

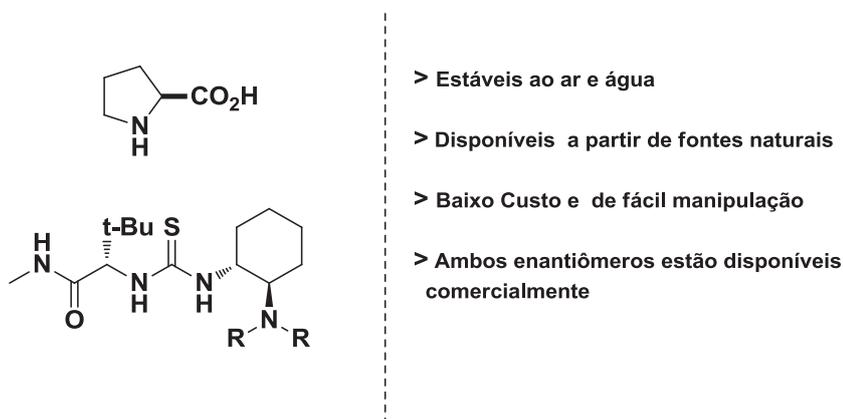
A catálise assimétrica permaneceu ancorada durante alguns anos sob os pilares dos catalisadores metálicos e das enzimas (biocatálise), mas, recentemente, uma nova vertente foi introduzida, a organocatálise assimétrica, (Figura1).<sup>3</sup>



**Figura 1-** Pilares da catálise assimétrica

## 1.2- Organocatálise

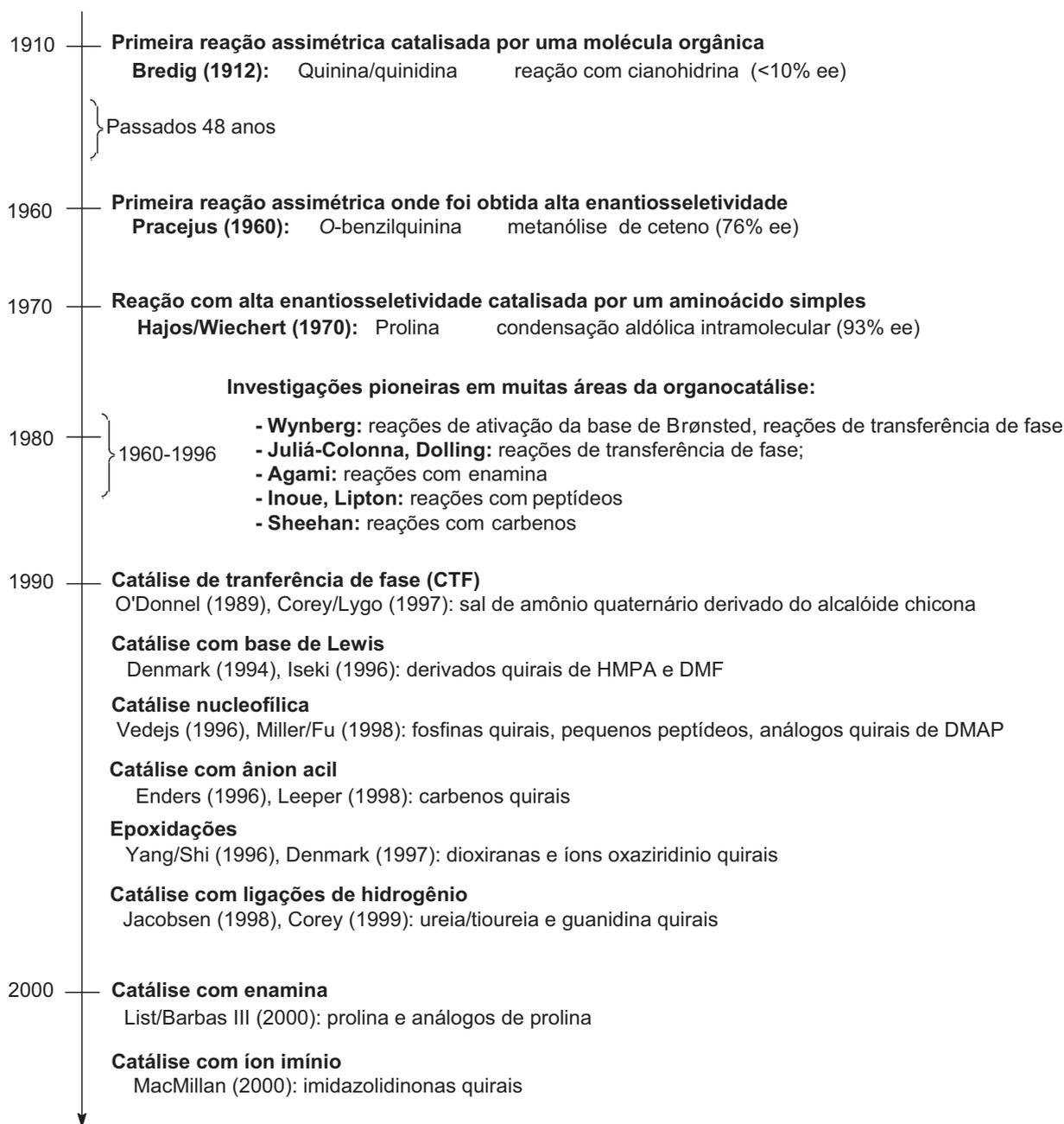
Organocatálise pode ser definida como a aceleração das reações orgânicas por catalisadores não-metálicos.<sup>4</sup> A aplicação da organocatálise ganhou destaque somente em meados dos anos 90, em contraste com os catalisadores metálicos que desde a década de 60 vêm sendo estudados, levando a um grande avanço em seu desenvolvimento. O atraso na utilização de moléculas orgânicas como catalisadores (figura 2) é um fato intrigante, pois a organocatálise apresenta enormes vantagens, como economia de custo, de tempo, de energia, além de simplicidade operacional.<sup>5</sup>



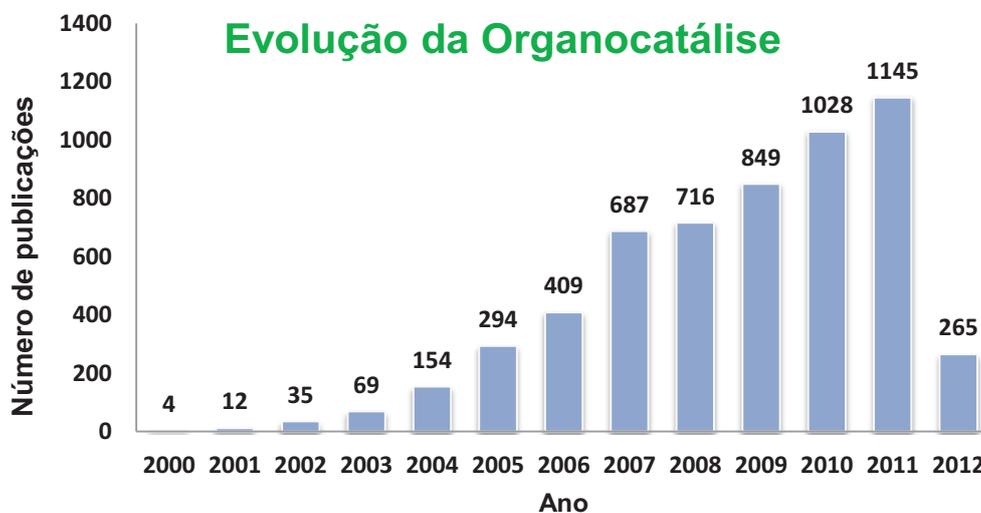
**Figura 2-** Exemplos de organocatalisadores<sup>6</sup>

A organocatálise assimétrica possui uma longa história que se inicia no começo do século XX (figura 3). Entretanto, apenas na última década um grande número de pesquisadores interessaram-se por esta nova vertente da catálise assimétrica (figura 4).<sup>4</sup>

## Evolução da organocatálise assimétrica:<sup>2</sup>



**Figura 3-** Linha do tempo onde constam as contribuições pioneiras que solidificaram as bases da organocatálise.

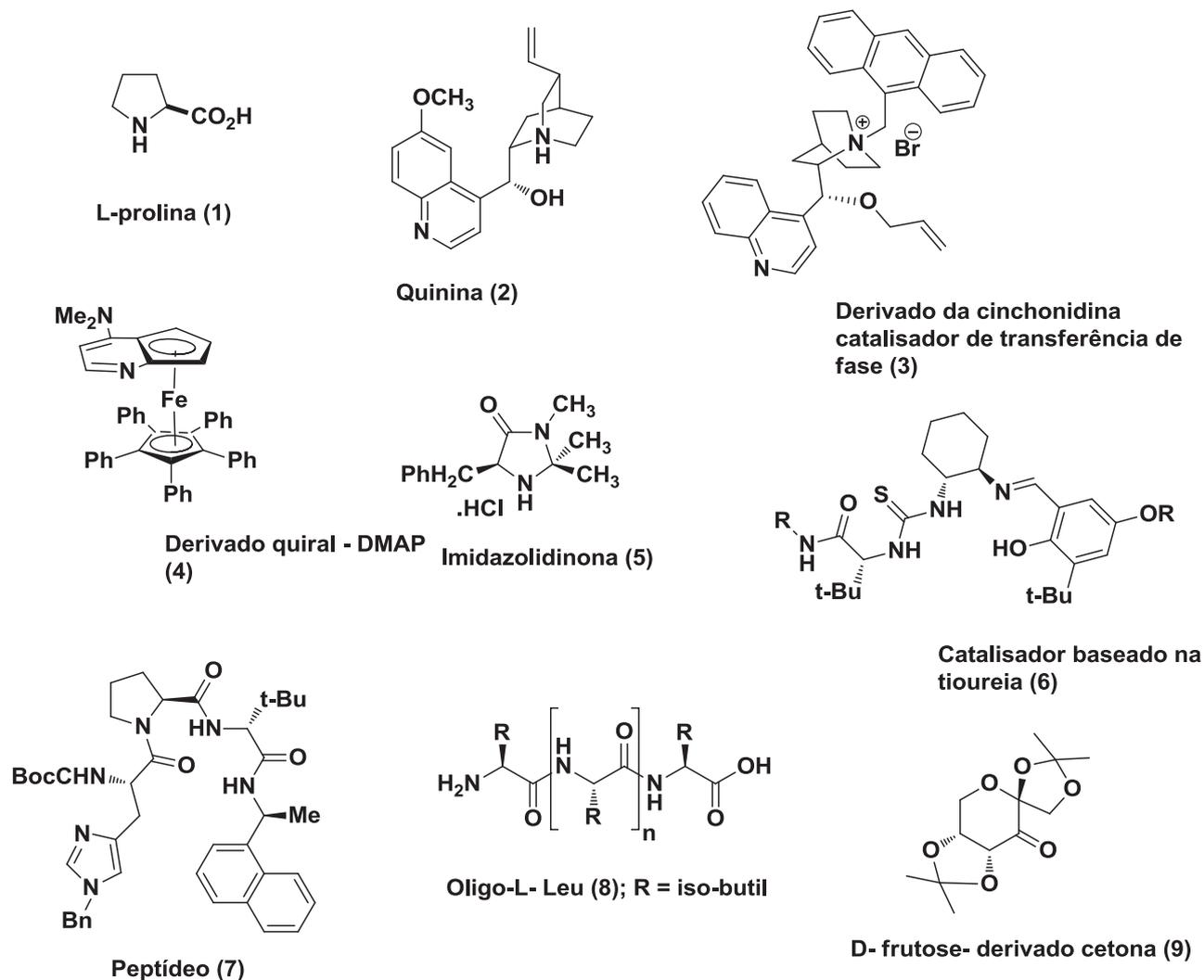


**Figura 4-** Evolução da organocatálise, SciFiender Scholar usando “Organocatalysis” como palavra chave, acessado em 18/03/2012.

As principais vantagens da organocatálise podem ser resumidas em quatro elementos centrais:<sup>5</sup>

1. Desenvolvimento de novos modos de ativação do substrato, ampliando, assim, a possibilidade de novas transformações;
2. Processos organocatalíticos são capazes de catalisar transformações conhecidas com químio, régio, diástereo, ou enantiosseletividade;
3. Catalisadores orgânicos são geralmente insensíveis ao oxigênio e umidade, não requerem a utilização de ambiente reacional inerte ou solventes secos;
4. Os organocatalisadores são de baixo custo de preparação, fácil de manusear e prontamente acessível em grande escala.

No esquema 1 estão expostos uma seleção de organocatalisadores para ilustrar as suas variedades.<sup>2</sup>



**Esquema 1-** Exemplos de Organocatalisadores comumente empregados.

Os organocatalisadores mostrados no esquema 1 catalisam diferentes classes de reações orgânicas assimétricas, tais como:

**1- Catalisador Prolina** - reações aldol e correlatas via íon imínio ou enamina;<sup>7</sup>

**2- Catalisador Quinina**- utilizado como base quiral, ou como catalisador nucleofílico quiral, que catalisa reações de adição de Michael, uma das primeiras transformações assimétricas;<sup>8</sup>

**3- Catalisador derivado da Cinchonidina** - um catalisador de transferência de fase, que atua em alquilações de iminas com altíssima enantiosseletividade;<sup>9</sup>

**4- Derivado quiral do DMAP** - é extremamente seletivo nas mais variadas catálises nucleofílicas, como por exemplo, a síntese de  $\beta$ -Lactamas. Embora, seja um ferroceno é considerado um organocatalisador porque o núcleo quiral é o nitrogênio piridínico;<sup>10</sup>

**5- Imidazolidinona** - obtiveram excelentes enantiosseletividades em reações Diels-Alder de aldeídos  $\alpha,\beta$ - insaturados entre outras;<sup>11</sup>

**6- Tiruréias quirais** - catalisa reações de hidrocianação de iminas com altas enantiosseletividades;<sup>12</sup>

**7- Peptídeo** – catalisa reações de adição conjugada;<sup>13</sup>

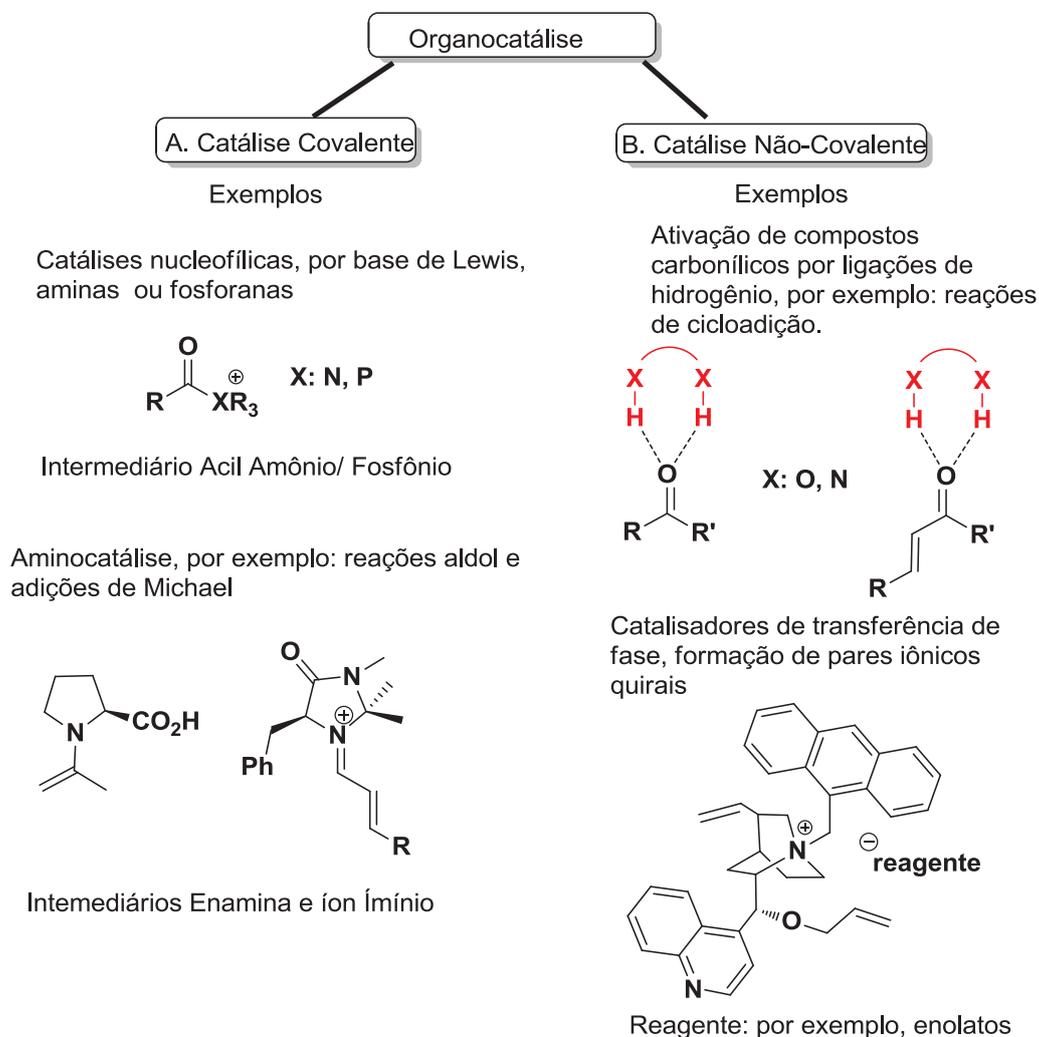
**8- Oligo-L-leucina** - um peptídeo utilizado na epoxidação assimétrica de enonas, uma reação conhecida como Julia-Colonna;<sup>14</sup>

**9- Cetona quiral derivada da D-Frutose** - catalisa a epoxidação assimétrica de uma vasta gama de olefinas, utilizando persulfato como fonte de oxigênio.<sup>15</sup>

Ou seja, inúmeras substâncias orgânicas têm sido sintetizadas com o objetivo de serem utilizadas como organocatalisadores (esquema 1). Devido ao amplo espectro, nossa revisão da literatura se restringirá aos aminocatalisadores.<sup>16</sup>

Antes de descrever as principais características dos aminocatalisadores é importante comentar os métodos de ativação da organocatálise. Essa pode ser classificada em **covalente** ou **não-covalente**.<sup>17</sup> No primeiro caso, o intermediário é formado por uma ligação covalente entre o substrato e o catalisador durante o ciclo catalítico. Exemplos típicos são as reações aldólicas catalisadas pela prolina, através

do intermediário enamina, e adições conjugadas via íon imínio. Já o método de ativação não-covalente ocorre por meio de ligações de hidrogênio ou formação de pares iônicos, figura 5.<sup>2</sup>



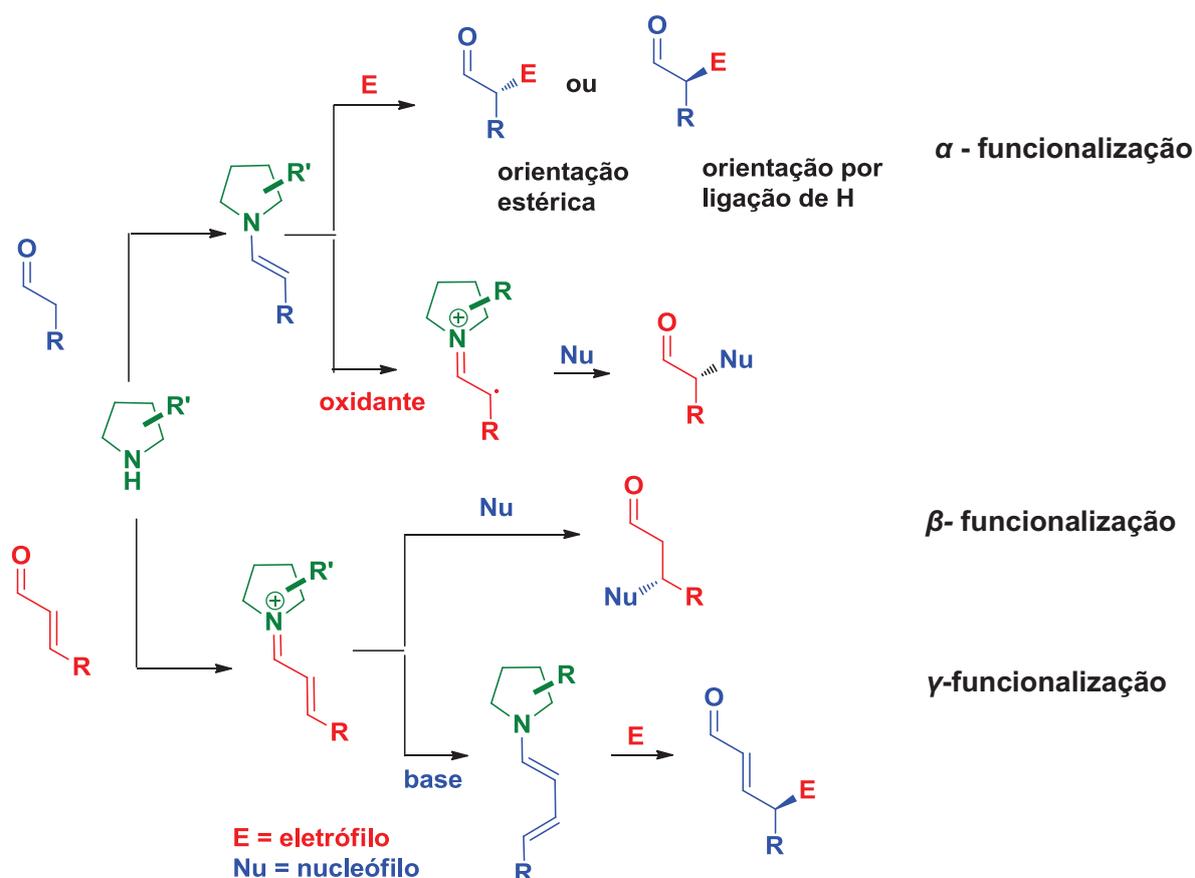
**Figura 5-** Métodos de Ativação via Organocatálise.

### 1.3- Aminocatalisadores

Enquanto a utilização de pequenas moléculas como catalisadores em transformações orgânicas é conhecida e descrita há mais de um século, o campo das transformações enantiosseletivas de aldeídos, utilizando aminas secundárias quirais, foi descrito somente na década passada.

Entretanto, devido ao grande número de funcionalizações bem sucedidas de aldeídos e aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados em reações aminocatalisadas, além de aplicações dessas reações na síntese de importantes moléculas biológicas, os aminocatalisadores são considerados atualmente um dos principais métodos empregados nas funcionalizações assimétricas de compostos carbonílicos.<sup>3</sup>

As principais rotas aminocatalíticas para transformações assimétricas apresentam-se no esquema 2.

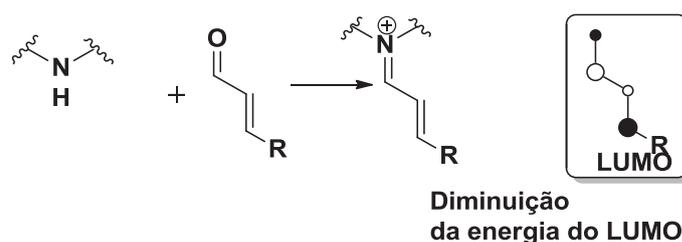


**Esquema 2-** Principais vias aminocatalíticas para funcionalizações de aldeídos.

Em geral, há quatro tipos distintos de ativação carbonílica aminocatalisadas (esquema 2), duas se aplicam a aldeídos alifáticos, e outras duas utilizam aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, respectivamente. Empregando-se aldeídos alifáticos, podem ser obtidas funcionalizações nucleofílicas ou eletrofílicas na posição- $\alpha$  em

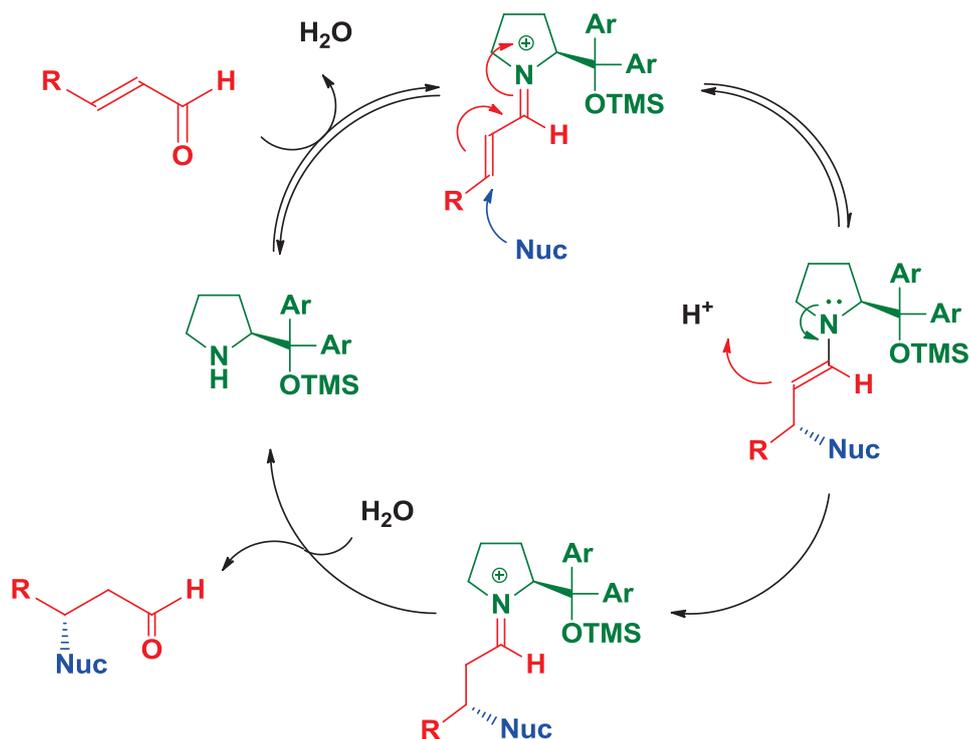
relação à carbonila. Já a funcionalização de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados pode ser realizada com nucleófilos na posição- $\beta$  ou eletrófilos na posição- $\gamma$ .<sup>3</sup>

Esse trabalho se restringe à  $\beta$ -funcionalização, tal funcionalização de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados é dirigida pela reatividade do íon imínio, com sua formação há uma diminuição da energia do LUMO no eletrófilo, tornando-se, assim, uma espécie mais reativa, ou seja, mais eletrofílica para a entrada do nucleófilo (esquema 3).



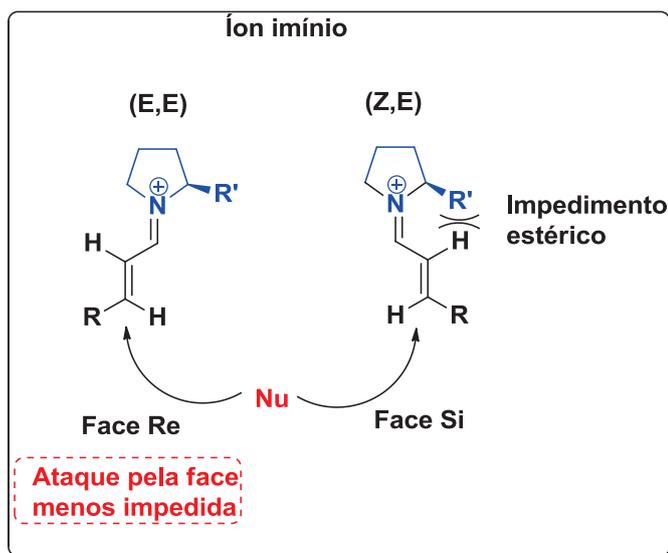
**Esquema 3-** Ativação dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados por diminuição da energia do LUMO através da formação do íon imínio.

As  $\beta$ -funcionalizações de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados passam por um ciclo catalítico conhecido (Esquema 4). O mesmo inicia-se pela condensação da amina secundária do catalisador com o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado, liberando água e formando assim o íon imínio. A adição do nucleófilo ao carbono  $\beta$  leva o íon imínio a enamina  $\beta$ -funcionalizada, que está em equilíbrio tautomérico com o correspondente íon imínio. Esse é hidrolisado liberando o catalisador e o produto na última etapa do ciclo catalítico.<sup>3</sup>



**Esquema 4-** Ciclo catalítico geral da  $\beta$ -funcionalização.

A indução assimétrica é controlada pela geometria do íon imínio. Tal pode ser gerado com a geometria de suas duplas (E,E) ou (Z,E), entretanto a formação da geometria (E,E) é preferencial. Isso ocorre devido ao impedimento estérico que o grupo  $R'$ , normalmente volumoso, origina na estrutura. Logo, a entrada do nucleófilo ocorre preferencialmente no íon imínio com as duplas (E,E), pela face oposta ao grupo R, que é a menos impedida (esquema 5).<sup>18</sup>



**Esquema 5-** Controle Estereoquímico da  $\beta$ -funcionalização.

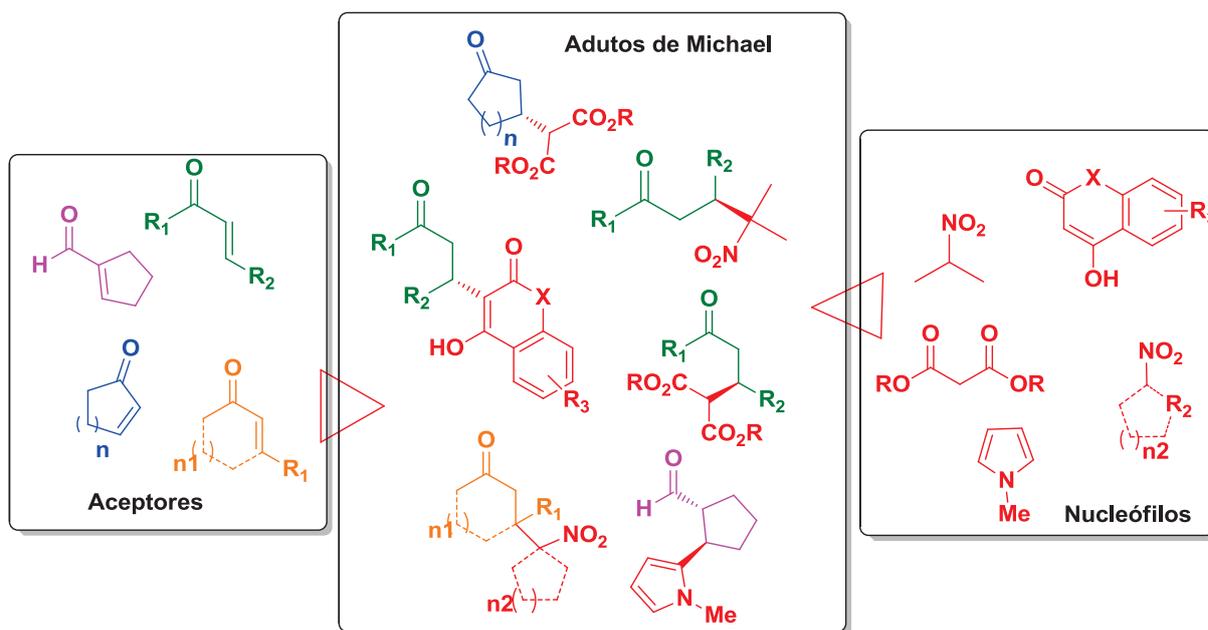
## 1.4- Adições Conjugadas

Adições conjugadas ou adições 1,4 baseiam-se na adição de nucleófilos (também chamados de doadores) a alquenos e alquinos ligados a um grupo eletroretirador (também chamados de aceptores). Esta adição conjugada é seguida pelo trapeamento do intermediário aniônico com um eletrófilo, por exemplo, um próton (esquema 6).<sup>18</sup>



### Esquema 6- Reação de Adição Conjugada

Tal reação é uma das mais importantes estratégias sintéticas para formação de ligação C-C ou C-Het. disponível para o químico orgânico sintético. Isto é devido principalmente, a ampla diversidade de doadores e aceptores que podem ser empregados nessa reação. Os nucleófilos podem ser carbono ou heteroátomos como (H, N, O, S, Si, P, Se, Sn, I). A vasta gama dos aceptores surge devido aos muitos grupos de ativação possíveis (cetonas, aldeídos, ésteres, amidas, nitrilas, nitro, sulfonatos, sulfóxidos, fosfatos, fosfonatos, etc.) (esquema 7).

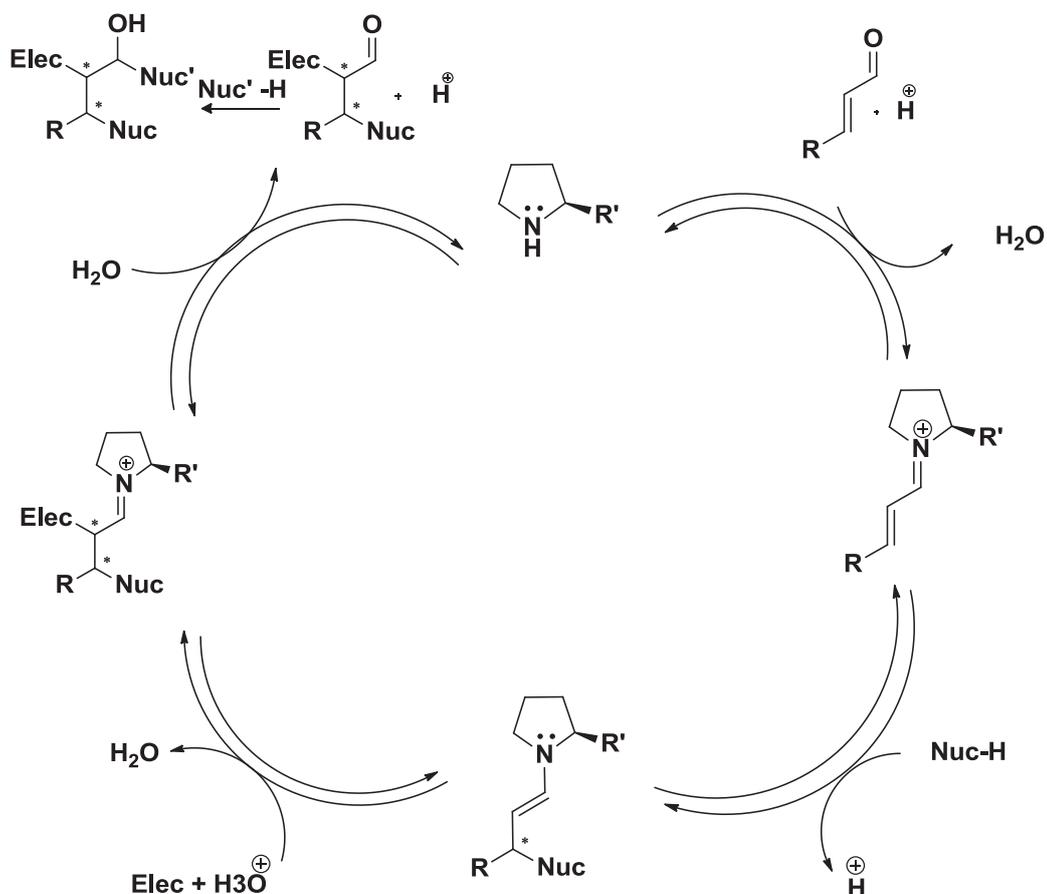


Esquema 7 – Diversidade de aceptores e doadores de Michael

#### 1.4.1- Reações *one-pot* e *tandem*

Além das  $\alpha,\beta,\gamma$ -funcionalizações dos compostos carbonílicos já expostas nesse trabalho, a organocatálise inova utilizando os aminocatalisadores em reações *one-pot*, e *tandem*.

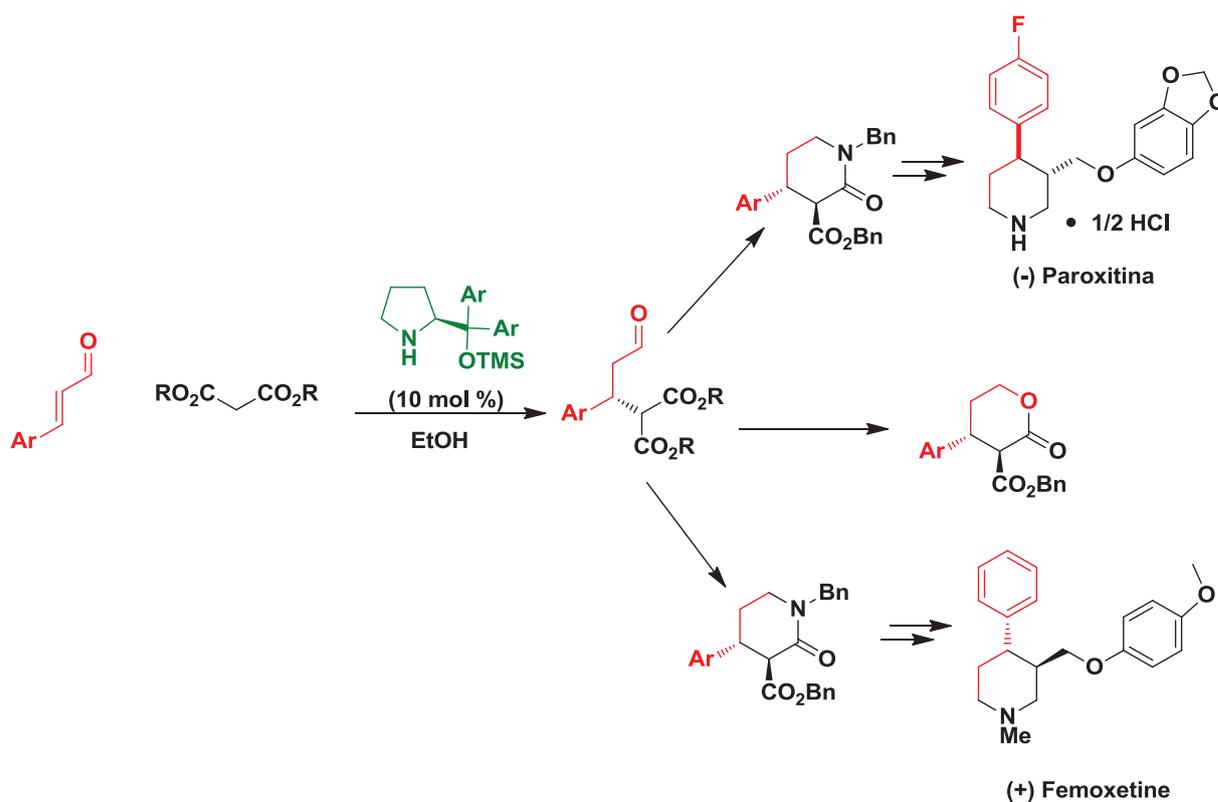
Uma das vantagens dos organocatalisadores comparados a catálise metálica, é que as aminas secundárias permitem múltiplos tipos de ativação. Nas reações de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, por exemplo, um aminocatalisador pode mediar uma adição conjugada via catálise por íon imínio, e em seguida catalisar outra reação via a enamina resultante, realizando assim ambas  $\alpha,\beta$  funcionalizações em cascata. Além disso, a alta reatividade associada com a versatilidade do grupo funcional carbonílico, permite até mesmo funcionalizações nos produtos, como a adição de nucleófilos (esquema 8).<sup>18</sup>



**Esquema 8-** Reação aminocatalisada em cascata.

Dentre as reações que têm sido desenvolvidas utilizando a múltipla ativação organocatalítica de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, pode-se destacar: a cicloadição, Michael-Aldol, halogenação- Friedel-Crafts, hidrogenação-halogenação, epoxidação, aziridinação, Michael-alquilação, Michael-aldol-desidratação, dupla Michael, entre outras.<sup>18</sup>

Os adutos de Michael, como já mencionado, são também muito suscetíveis à posteriores transformações. No esquema 9, o produto da adição conjugada foi levado a dois fármacos, Paroxitina e Fermoxitine, além de uma lactona funcionalizada,<sup>20</sup> que é um intermediário sintético de ampla aplicabilidade.

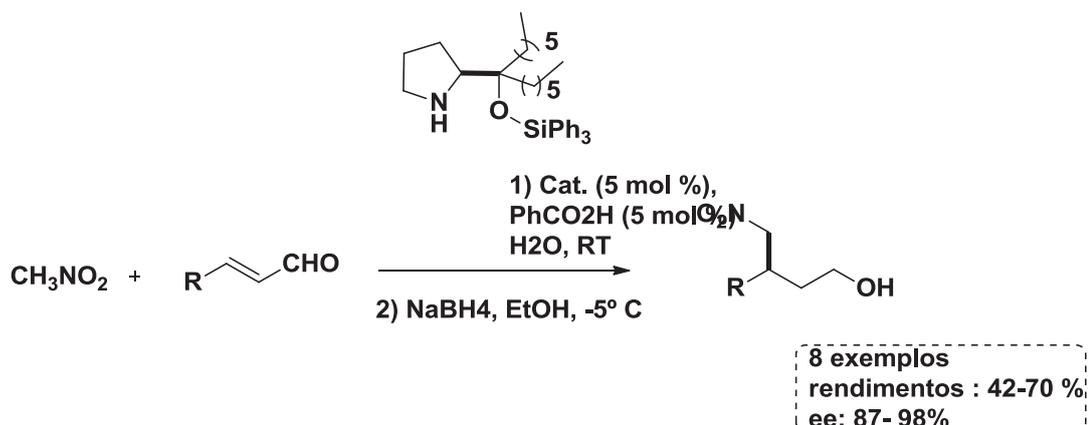


**Esquema 9-** Reação de adição conjugada seguida de posteriores transformações.

#### 1.4.2- Reações em meios aquosos

As adições conjugadas podem também ser realizadas em meio aquosos, na presença de aminocatalisadores apropriados. A água pode interferir na atividade de alguns organocatalisadores, devido à capacidade de interromper ligações de hidrogênios e outras interações polares, entretanto, os aminocatalisadores têm-se apresentado de maneira muito eficiente em meios aquosos, tanto para ativação via enamina, quanto via íminio, sendo esse um pouco mais restrito.<sup>19</sup>

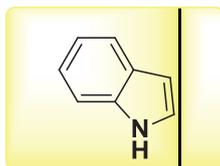
O esquema 10 exibe um bom exemplo de adições conjugadas utilizando água como solvente, na presença de um aminocatalisador. O autor realiza adição de nitrometano a aldeídos  $\alpha,\beta$ - insaturados, utilizando 5 mol% do catalisador, obtendo 8 exemplos com rendimentos na faixa de 42-70% e ee variando de 87-98%.



**Esquema 10-** Adição conjugada enantiosseletiva de nitrometano a enal.<sup>21</sup>

### 1.5- Anéis indólicos

Os anéis indólicos são estruturas privilegiadas em várias áreas de pesquisa como farmacêutica, fragrâncias, agroquímicos, pigmentos e ciências dos materiais (figura 6).



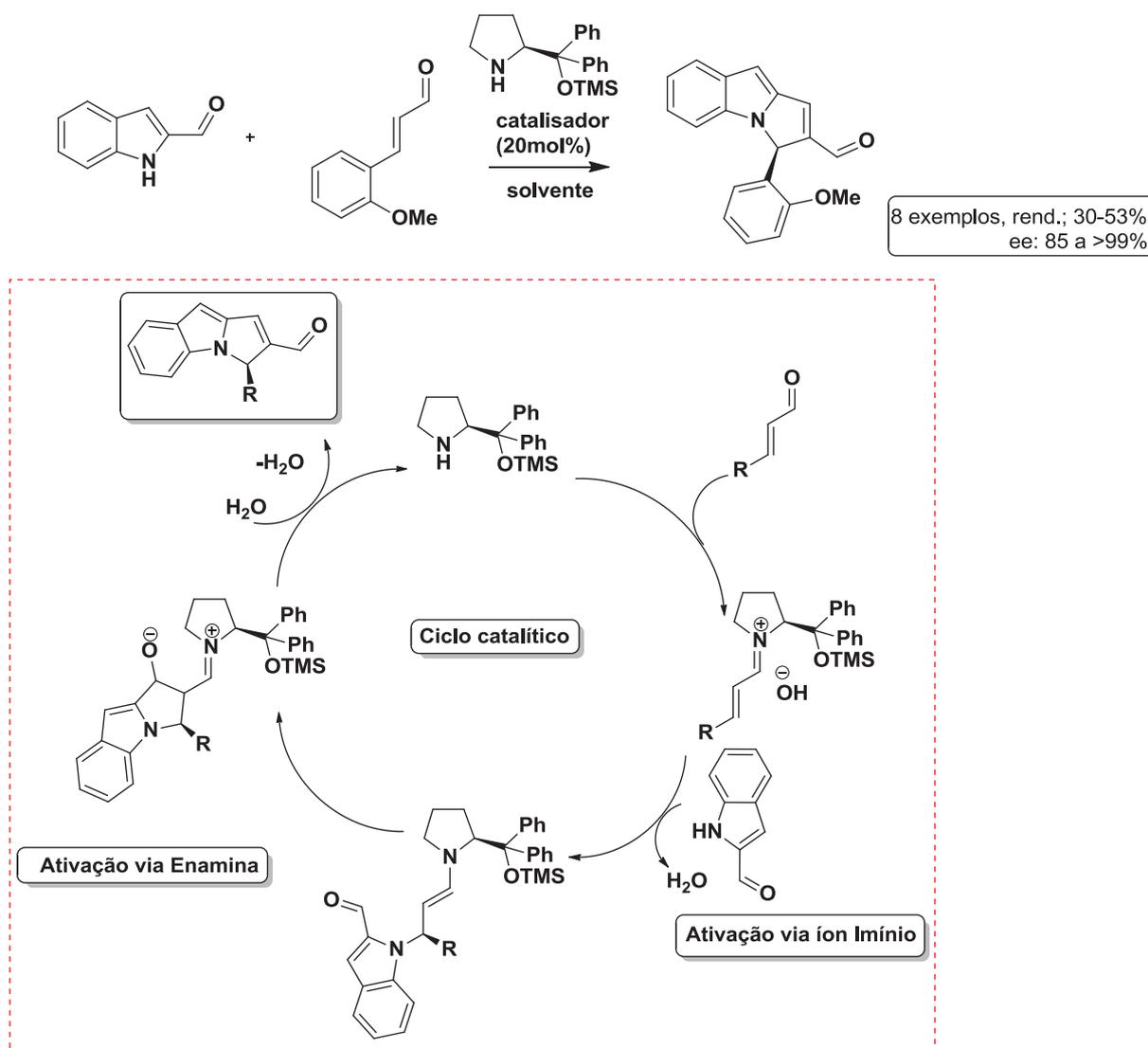
**Figura 6-** Anel Indólico.

A química de indóis recebeu particular interesse em meados de 1950 quando o alcalóide Reserpine foi introduzido como uma das primeiras drogas para o tratamento de desordens do sistema nervoso central, como ansiedade e distúrbios mentais. Na década de 1960 foi descoberto um alcalóide Indol substituído com alta ação antitumoral, a vincristina, comercializado com o nome de Oncovin<sup>®</sup>. Posteriormente, a ação farmacológica dos anéis indólicos substituídos foi expandida também para atividades anti-inflamatórias, tranquilizantes e antihipertensiva. Apesar de todas estas áreas ainda estarem sendo intensamente investigadas, as aplicações mais

importantes dos fármacos indólicos são no tratamento das doenças do sistema nervoso central ou relacionada à atividade antiinflamatória.<sup>23</sup>

Devido a tantas aplicações, enormes esforços têm sido dedicados ao desenvolvimento de métodos de síntese cada vez mais eficientes para a preparação e funcionalização direta desses heteroaromáticos, sobretudo de anéis indólicos substituídos com pureza óptica.

Um exemplo de síntese assimétrica de anéis indólicos funcionalizados encontra-se no esquema 11, reação organocatalisada dominó Aza Michael/Aldol<sup>20</sup>



**Esquema 11-** Funcionalização de Indol via organocatálise assimétrica.

## **OBJETIVOS**

## 2- OBJETIVOS

Em vista da importância que a organocatálise exerce atualmente no cenário mundial e da lacuna ainda existente, no que diz respeito ao desenvolvimento de novos organocatalisadores e na descoberta de novas metodologias, o presente projeto tem por objetivos:

- Utilização do aminoácido prolina como bloco construtor quiral, para o desenvolvimento de organocatalisadores capazes de atuar como agentes responsáveis pela transferência de quiralidade, na ausência de metais e condições anidras;
- Aplicação dos organocatalisadores desenvolvidos nas reações de adição conjugada em soluções aquosas;
- Funcionalização dos adutos de Michael a anéis indólicos.

## **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

### 3 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

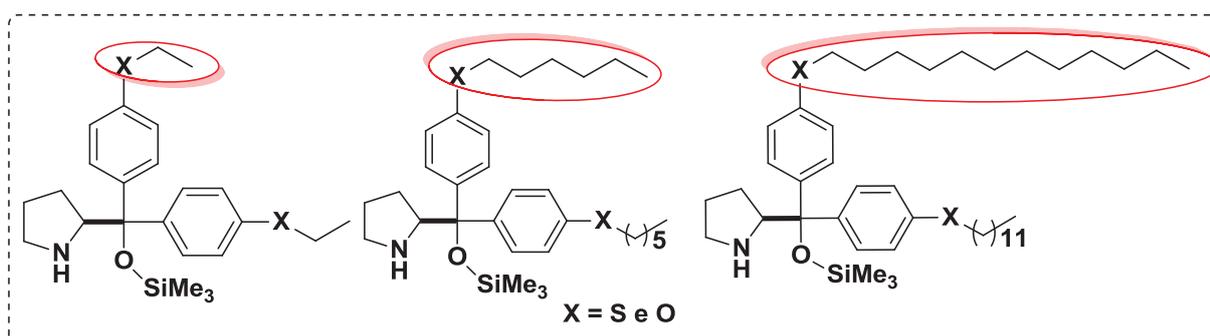
A seguir, apresentaremos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho.

Inicialmente será discutida a síntese dos organocatalisadores e, em seguida, discutir-se-á a aplicação destes em reações de adição conjugada, para obtenção de adutos de Michael. Posteriormente, será abordada a funcionalização dos adutos de Michael aos anéis indólicos.

#### 3.1- Preparação dos organocatalisadores

Nosso grupo de pesquisa recém instalado no Departamento de Química da UFSCar tem seus interesses centrados na síntese assimétrica, tendo como ênfase, principalmente, o desenvolvimento de novos organocatalisadores e novas metodologias. Esta nova classe de organocatalisadores, utilizada no presente trabalho, tem sido aplicada com sucesso em reações de adição conjugada, e também em reações de epoxidação.

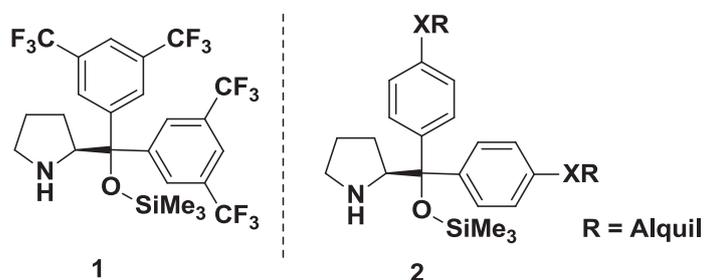
A síntese de tal classe de organocatalisadores foi planejada a fim de possibilitar a realização de reações em meios aquosos (figura 7), para este fim destacam-se as cadeias laterais dos organocatalisadores, pois acredita-se que estas são responsáveis por seu funcionamento em meios aquosos<sup>20</sup>.



**Figura 7-** Estruturas dos organocatalisadores desenvolvidos.

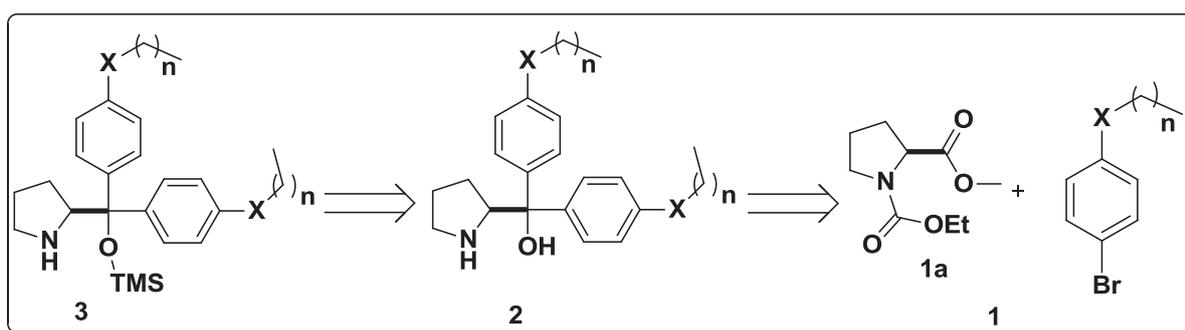
A estrutura dos organocatalisadores planejados é muito similar ao organocatalisador (1) já descrito pelo Prof. Jørgensen<sup>20</sup>, entretanto apresentam

comportamento diferente, já que o organocatalisador **1** funciona muito bem em solventes orgânicos, como diclorometano, etanol e outros, enquanto que o desenvolvido pelo nosso grupo **2** funciona muito bem em solventes aquosos (figura 8).



**Figura 8-** Semelhança estrutural entre o organocatalisador desenvolvido e o já descrito na literatura.

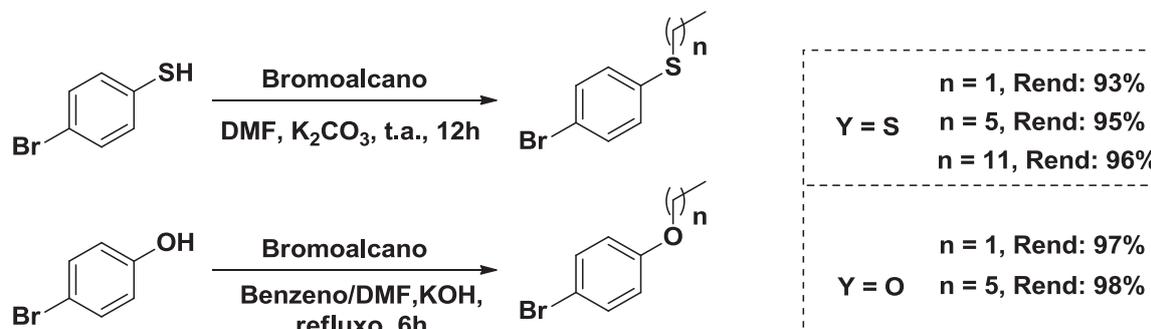
Através de uma análise retrossintética (esquema 12) podemos concluir que o organocatalisador origina-se da adição do reagente de Grignard ao derivado da prolina (**1**), que posteriormente sofre hidrólise do intermediário cíclico levando a formação do intermediário (**2**), seguido da proteção do oxigênio com TMS para obtenção do organocatalisador (**3**). Os haletos foram sintetizados a partir de alquilação de fenóis e tiofenóis, e o aminoácido L-Prolina, encontrado comercialmente em sua forma enantiomericamente pura, foi derivado para o intermediário (1a).



**Esquema 12-** Análise Retrossintética dos organocatalisadores

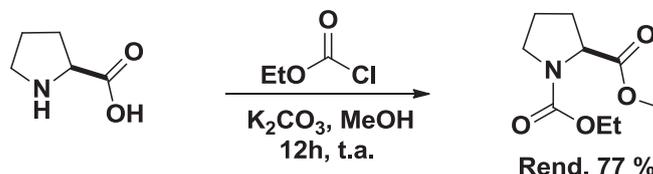
A síntese foi iniciada com a preparação dos haletos. Estes foram sintetizados por meio de duas metodologias distintas, a alquilação de tióis<sup>21</sup> foi realizada a partir do 4-bromotiofenol e o bromoalcano de interesse, utilizando como

solvente DMF e  $K_2CO_3$  como base a temperatura ambiente por 12h. Já a alquilação de fenóis<sup>22</sup> foi realizada a partir do 4-bromofenol e o bromoalcano de interesse em uma mistura 1:1 de Benzeno/DMF, utilizando KOH como base em refluxo por 6h. Ao total foram sintetizados 5 haletos com rendimentos variando de 93 a 97% (esquema 13).



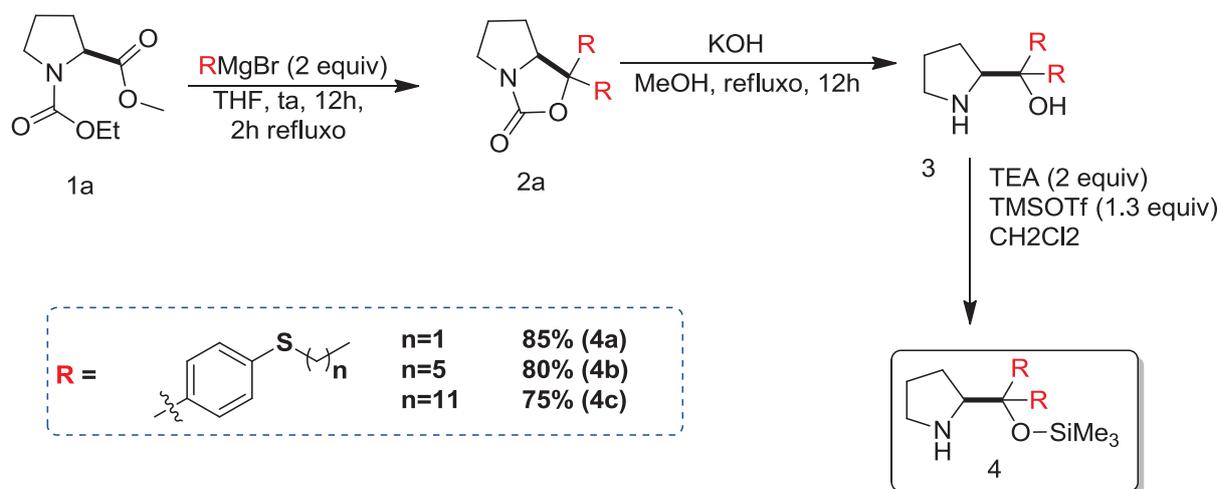
**Esquema 13-** Síntese dos Haletos Aromáticos

De posse dos haletos, partiu-se, então, para a síntese do outro material de partida, o derivado da prolina **1a** (esquema 14).<sup>23</sup>



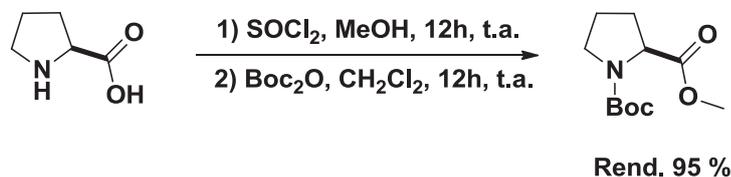
**Esquema 14-** Síntese do derivado da Prolina **1a**.

Com os materiais de partida em mãos, efetuou-se a síntese dos catalisadores. Primeiramente, ocorreu a adição do reagente de Grignard ao derivado da prolina em THF como solvente, levando à formação do intermediário cíclico (**2a**) que, posteriormente, sofreu hidrólise, e o aminoálcool (**3**) resultante, por sua vez, foi protegido com TMS (**4**) (esquema 15). Entretanto, como pode ser observado no esquema 15 foram sintetizados somente os organocatalisadores derivados dos haletos contendo enxofre. Isto porque a primeira reação de adição do reagente de Grignard ao derivado da prolina não foi obtida para os haletos contendo oxigênio.



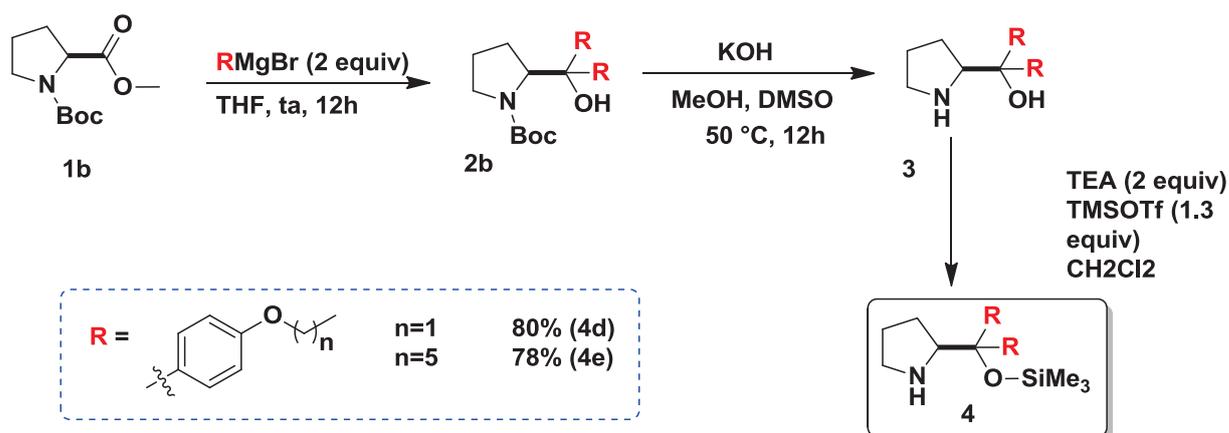
**Esquema 15-** Rota Desenvolvida para a síntese dos organocatalisadores

Logo, uma metodologia alternativa foi proposta, ao invés de ocorrer a adição do reagente de Grignard ao derivado da L-prolina, foi proposto um novo derivado da prolina, o éster da prolina protegido com Boc **1b** (esquema 16).<sup>24</sup>



**Esquema 16-** Esterificação da Prolina seguida de proteção com Boc, **1b**.

Assim, foi realizada uma nova tentativa de formação do aminoálcool, a partir da adição do reagente de Grignard a prolina esterificada e protegida com Boc, em THF como solvente. Com essa nova metodologia, o aminoálcool **2b** foi sintetizado, e, posteriormente, desprotegido com KOH em MeOH e DMSO por 12h, **3**. E como descrito na rota anterior a hidroxila foi protegida com TMS em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com TEA, **4** (Esquema 17). Foram sintetizados por meio das duas rotas, 5 organocatalisadores com rendimentos globais variando de 75 – 85%.

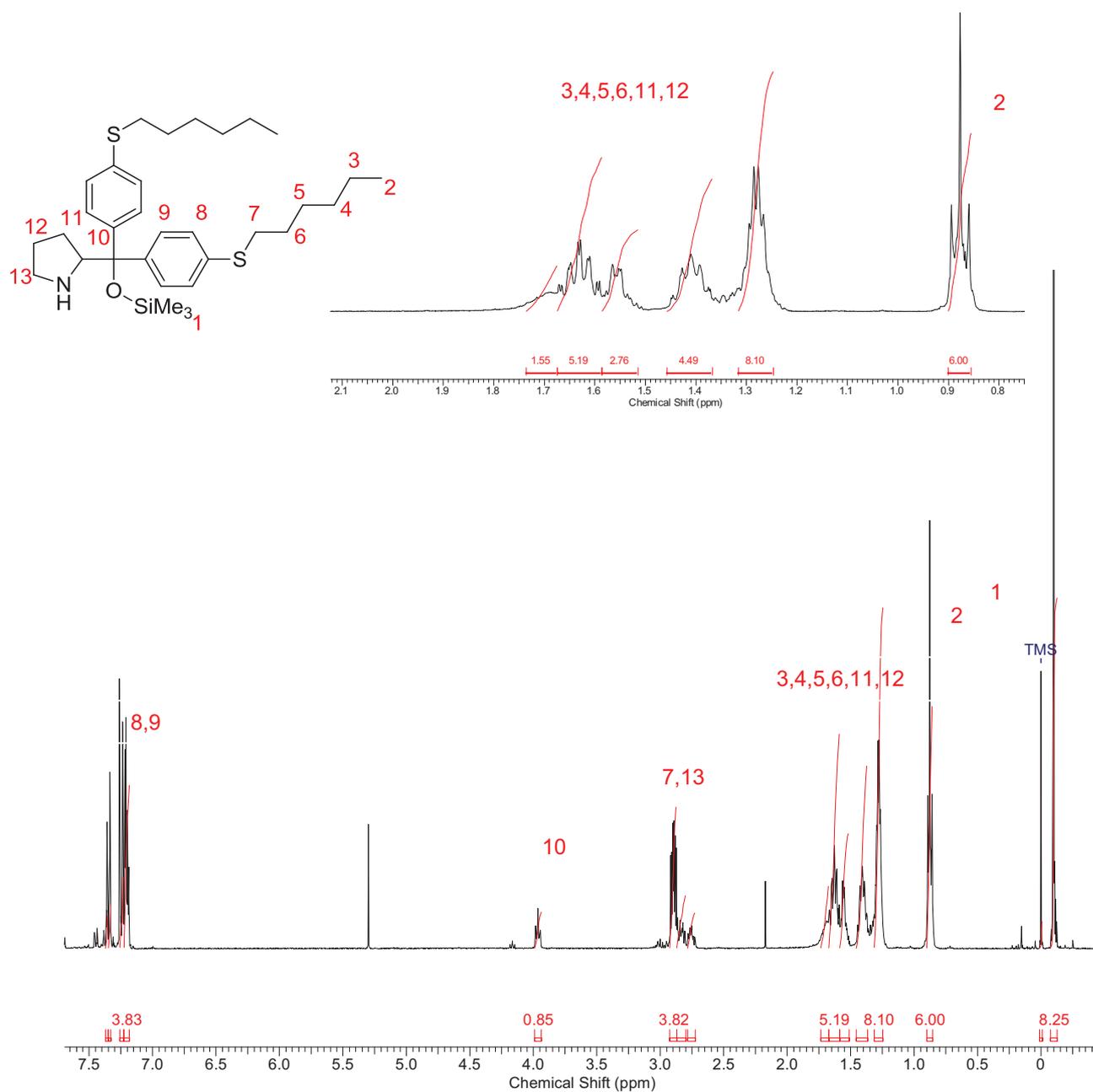


### Esquema 17- Nova proposta de síntese dos organocatalisadores

A título de exemplo será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o catalisador **4b** como o representante dessa classe de compostos (figura 9).

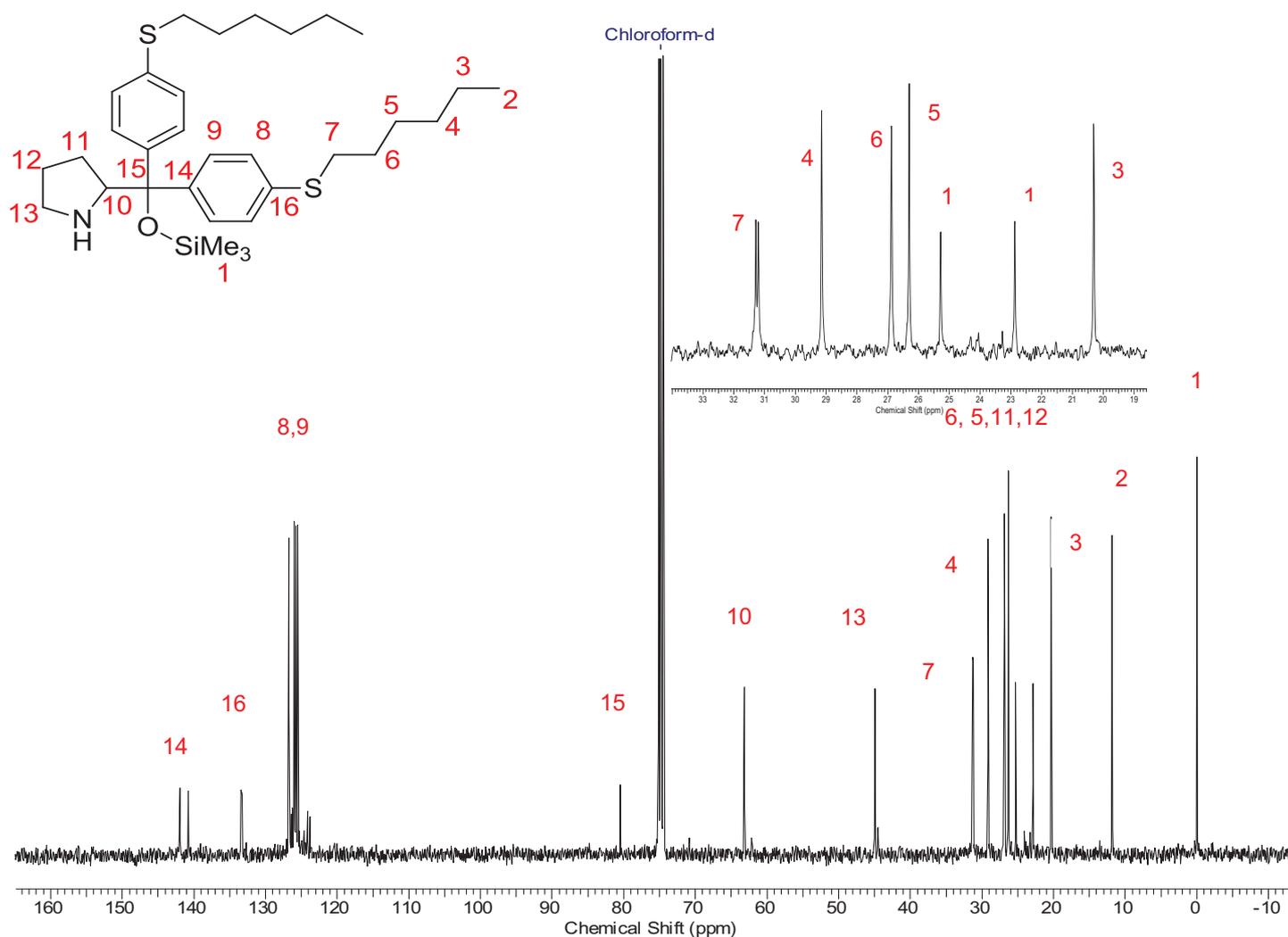
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observa-se nas regiões compreendidas entre 7.37 e 7.43 ppm e 7,35 e 7,33 ppm dois multipletos com integrações referentes a 2 hidrogênios aromáticos. Nas regiões de 7.26 e 7.23 ppm, e 7,23 e 7,18 ppm encontra-se dois multipletos com integrações referentes aos outros 6 hidrogênios aromáticos, totalizando, assim, os oito hidrogênios aromáticos 8 e 9. Na região compreendida entre 3.99 e 3.94 ppm encontra-se um multipletto referente ao hidrogênio 10, já na região compreendida entre 2,93 e 2.87 ppm encontra-se um multipletto com integração referente aos 4 hidrogênios, 7. Na região entre 2.87 e 2.80 ppm e 2.79 e 2.72 ppm encontram-se os multipletos referentes aos dois hidrogênios 13. Na região entre 1.74 e 1.67 ppm encontra-se um multipletto com integração referente a 1 hidrogênio, na região entre 1.67 e 1.59 ppm, encontra-se um multipletto com integração referente a 5 hidrogênios, na região entre 1.59 e 1.52 ppm encontra-se um multipletto com integração referente a 2 hidrogênios, na região entre 1,46 e 1,37 ppm encontra-se um multipletto com integração referente a 4 hidrogênios. E já na região entre 1,32 e 1,25 ppm encontra-se um multipletto com integração referente a 8 hidrogênios, totalizando, assim, 24 hidrogênios referentes aos números 12, 11, 6, 5, 4 e 3. Na região compreendida entre 0,90 e 0.86 ppm, encontra-se um triplicto com integração referente aos seis

hidrogênios do 2. E por último, na região entre -0,08 e -0,13 ppm encontra-se um singlete, com integração referente aos 9 hidrogênios do 1.



**Figura 9-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4b em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Conforme pode ser observado na figura 10, os sinais do espectro de RMN  $C^{13}$ , corroboram com os apresentados no espectro de RMN  $H^1$ . Os sinais correspondem aos carbonos da molécula, totalizando, assim, 20 sinais. Esses possuem deslocamentos de: 0.0, 11.8, 20.3, 22.9, 25.3, 26.3, 26.9, 29.1, 31.3, 45.0, 63.2, 80.5, 125.5, 125.7, 126.0, 126.8, 133.3, 133.5, 140.8, 141.9 ppm.

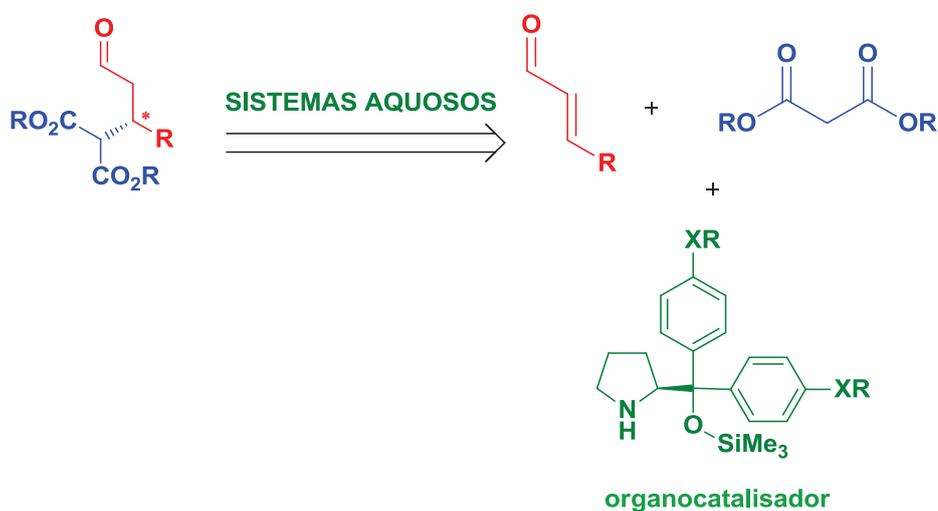


**Figura 10-** Espectro de RMN  $^{13}C$  do composto 4b em  $CDCl_3$  a 100 MHz.

### 3.2- Reações de adição conjugada de malonatos a aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados.

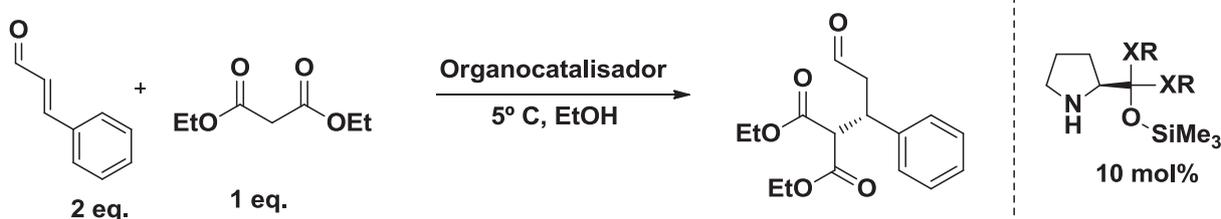
Os organocatalisadores sintetizados foram então aplicados em reações de adição conjugada de nucleófilos de carbonos a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

A análise retrossintética está exposta no esquema 18. Como pode ser observado, a partir de um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado e um malonato na presença do organocatalisador, obtêm-se o aduto de Michael assimétrico.



**Esquema 18-** Análise Retrossintética dos Adutos de Michael.

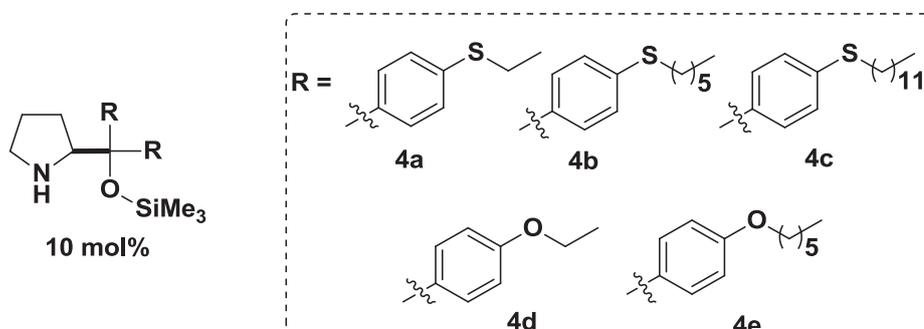
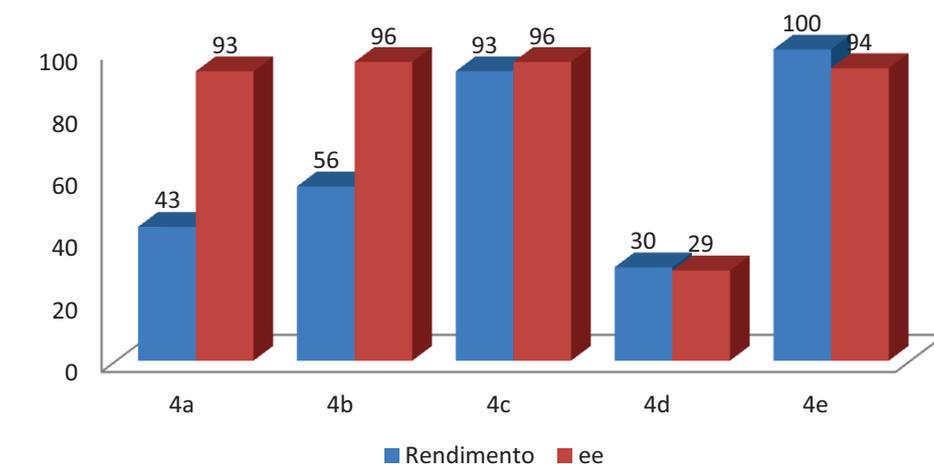
O aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado e o malonato empregado como modelo para realizar a otimização das condições reacionais, foi respectivamente o cinamaldeído e o dietilmalonato (esquema 19).



**Esquema 19-** Reação de adição conjugada de dietilmalonato ao cinamaldeído.

Inicialmente, a reação foi realizada empregando-se 2 equivalentes de cinamaldeído, 1 equivalente de dietilmalonato, e 10 mol % de catalisador, a 5° C, em EtOH por 61 horas.

No figura 11 estão expostos os rendimentos e excessos enantioméricos dessa reação quando foram empregados os organocatalisadores (4a-4e).

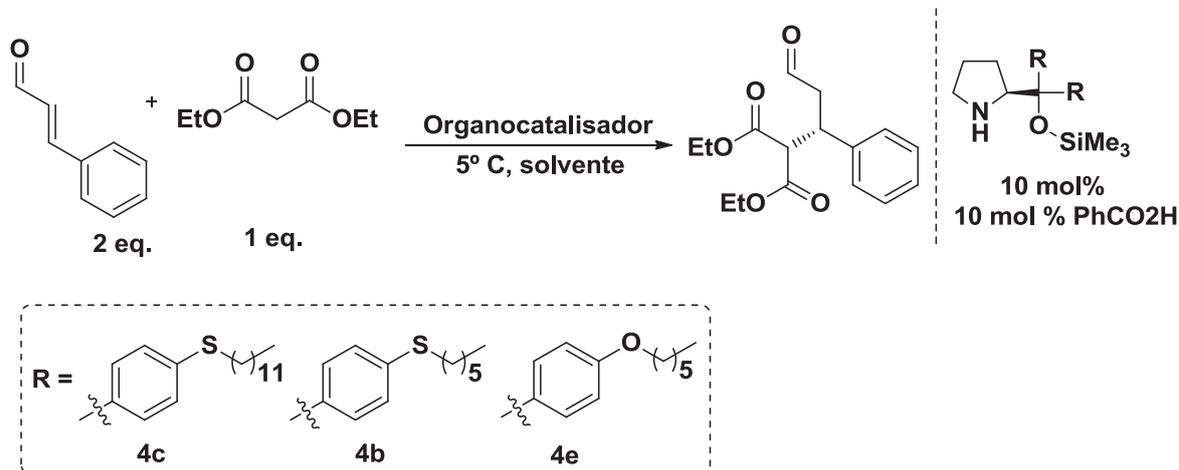


**Figura 11-** Rendimentos e excessos enantioméricos dos adutos de Michael via organocatálise.

Conforme observado no gráfico (figura 11), os organocatalisadores **4b**, **4c** e **4e** foram os que apresentaram os melhores rendimentos e excessos enantioméricos. Entretanto, o objetivo principal dos organocatalisadores é ser capaz de funcionar em meio aquoso. Portanto, os catalisadores que apresentaram os melhores rendimentos

para a adição conjugada e os melhores excessos enantioméricos foram testados em meio aquoso, como H<sub>2</sub>O e solução saturada de NaCl.

Os resultados das adições de Michael em meios aquosos estão expostos na tabela 1.



**Tabela 1-** Avaliação do solvente na procura da melhor condição reacional.

| Entrada | Catalisador | Solvente         | Rendimento(%) <sup>[a]</sup> | ee(%) <sup>[b]</sup> | Tempo (h) |
|---------|-------------|------------------|------------------------------|----------------------|-----------|
| 1       | 4c          | H <sub>2</sub> O | 71                           | 94                   | 97        |
| 2       | 4c          | Sol. NaCl sat.   | 98                           | 94                   | 34        |
| 3       | 4b          | H <sub>2</sub> O | 93                           | 96                   | 111       |
| 4       | 4b          | Sol. NaCl sat.   | 93                           | 95                   | 34        |
| 5       | 4e          | Sol. NaCl Sat.   | 66                           | 90                   | 34        |

<sup>a</sup> Rendimentos isolados. <sup>b</sup> ee's determinados por CLAE com fase estacionária quiral e configuração absoluta por comparação com dados da literatura.

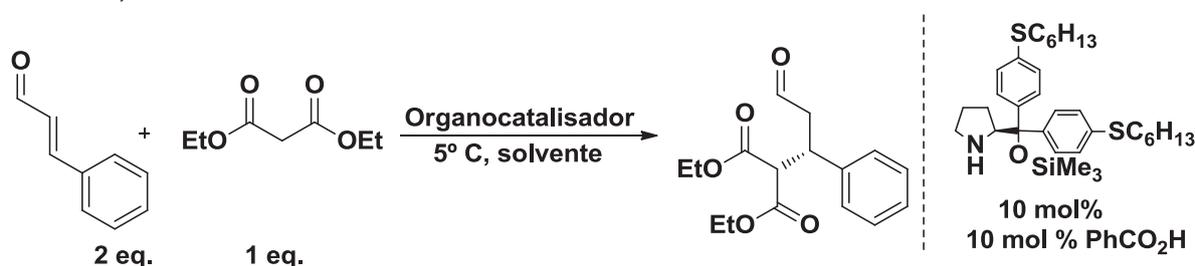
Como pode ser observado na tabela 1, levando em consideração os parâmetros de rendimento, ee e tempo reacional, os organocatalisadores que apresentaram melhor desempenho foram o **4c**, com 98% de rendimento e 94% de ee, e o catalisador **4b** com 93% de rendimento e 95% ee, quando o solvente foi solução saturada de NaCl.

Vale a pena ressaltar, quando se utiliza a solução saturada de NaCl, o tempo reacional diminui de 61h (figura 11) para 34h (tabela 1). Acreditamos que essa diminuição ocorre devido à uma estabilização do estado de transição. O ânion Cl<sup>-</sup>, proveniente da solução saturada, provavelmente estabiliza a carga positiva do íon

imínio, etapa determinante do mecanismo reacional. Essa proposta de estabilização está sendo estudada pelo grupo de Química Teórica do professor Luis Carlos Gomide, no departamento de Química da UFSCar.

Diante dos dados expostos na tabela 1 conclui-se que o catalisador **4b** foi o melhor para as adições conjugadas, pois tem massa molecular mais baixa que o **4c**. E quanto menor for a massa molecular de um catalisador é melhor, do ponto de vista do balanço de massas reacional.

Depois de determinar o catalisador mais efetivo, foram realizadas algumas variações nos parâmetros reacionais, a fim de verificar a melhor condição reacional, (Tabela 2).



**Tabela 2-** Triagem da melhor condição reacional para a reação de adição conjugada.

| Entrada          | Solvente <sup>[a]</sup>       | Rendimento(%) <sup>[b]</sup> | ee (%) <sup>[c]</sup> | Tempo(h) |
|------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------|----------|
| 1                | Sol. NaCl sat.                | 93                           | 95                    | 34       |
| 2 <sup>[d]</sup> | Sol. NaCl sat.                | 57                           | 96                    | 34       |
| 3 <sup>[e]</sup> | Sol. NaCl sat.                | 49                           | 94                    | 34       |
| 4                | EtOH                          | 86                           | 94                    | 34       |
| 5                | Sol. NaCl sat. <sup>[f]</sup> | 52                           | 93                    | 48       |
| 6                | Sol. NaCl sat. <sup>[g]</sup> | 9                            | nd.                   | 72       |

<sup>a</sup> A reação processou-se com 10 mol% de PhCO<sub>2</sub>H. <sup>b</sup> Rendimentos isolados. <sup>c</sup> ee's determinados por CLAE com fase estacionária quiral e configuração absoluta por comparação com dados da literatura. <sup>d</sup> 5mol % de catalisador. <sup>e</sup> reação a temperatura ambiente. <sup>f</sup> reação sem PhCO<sub>2</sub>H. <sup>g</sup> utilizando 1 eq. de aldeído e 2 eq. de malonato.

Avaliando a tabela 2 é possível extrair importantes informações, como por exemplo, a influência da quantidade de catalisador (entrada 2, tabela 2). Quando há um decréscimo pela metade na quantidade de catalisador (5 mol%), observa-se uma queda

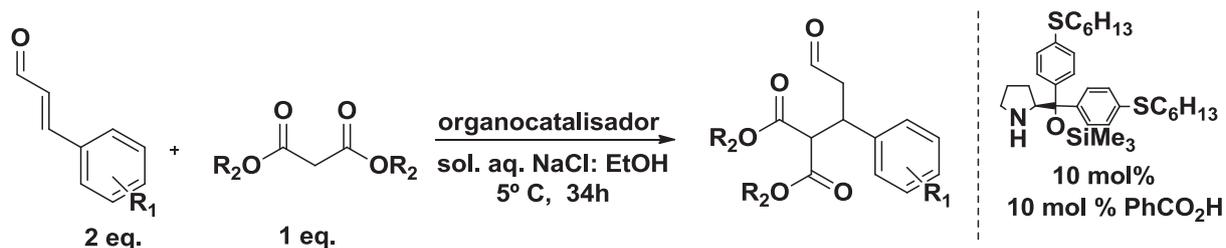
do rendimento de 93% para 57% no mesmo tempo reacional. Outro ponto avaliado foi a influência da temperatura (entrada 3, tabela 2), quando a reação de adição conjugada processou-se a temperatura ambiente, também ocorreu uma queda do rendimento reacional de 93% para 49%. Avaliamos também o co-catalisador (PhCO<sub>2</sub>H), (entrada 5, tabela 2), quando a reação foi realizada sem a presença do ácido benzóico, o rendimento reacional caiu de 93% para 52% em um maior tempo reacional, 48 horas. A quantidade dos reagentes também foi avaliada (entrada 6, tabela 2), quando utilizamos 1 equivalente de cinamaldeído e 2 equivalentes de dietilmalonato, a reação obteve somente 9% de rendimento, após 72 horas, devido ao baixo rendimento, o excesso enantiomérico nem foi mensurado. A adição conjugada também foi realizada em EtOH como solvente e ácido benzóico como co-catalisador (entrada 4, tabela 2), obtendo-se 86% de rendimento e 94% de excessos enantiomérico em 34 horas. Portanto, pode-se concluir que a condição reacional ótima opera-se quando é utilizado 1 equivalente de dietilmalonato, 2 equivalentes de cinamaldeído, em solução saturada de NaCl como solvente a 5° C, por 34 horas, utilizando 10 mol % de organocatalisador e 10 mol% de ácido benzóico.

Assim, de posse da condição reacional ótima, partiu-se para a síntese dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados substituídos. Essa reação foi realizada via reação de Wittig, seguida de isomerização das duplas (esquema 20).



**Esquema 20** - Preparação de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Com os aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados sintetizados em mãos, avaliou-se então a atividade do organocatalisador em reações de adição conjugada a partir de diversos aceptores e nucleófilos de Michael (tabela 3).



**Tabela 3-** Adição conjugada de malonatos a diversos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

| Entrada | Composto | R <sup>1</sup>            | R <sup>2</sup> | EtOH:sol.<br>aq.NaCl <sub>Sat.</sub> | Rendimento(%) <sup>[a]</sup> | ee (%) <sup>[b]</sup> |
|---------|----------|---------------------------|----------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| 1       | 5a       | H                         | Et             | 0:1                                  | 93                           | 95                    |
| 2       | 5b       | <i>o</i> -OMe             | Et             | 0:1                                  | 41                           | 96                    |
| 3       | 5h       | <i>p</i> -Cl              | Et             | 0:1                                  | 46                           | 92                    |
| 4       | 5b       | <i>o</i> -OMe             | Et             | 1:1                                  | 66                           | 92                    |
| 5       | 5c       | <i>p</i> -OMe             | Et             | 2:1                                  | 59                           | 90                    |
| 6       | 5d       | <i>p</i> -Me              | Et             | 1:1                                  | 54                           | 94                    |
| 7       | 5e       | <i>o</i> -Me              | Et             | 4:1                                  | 65                           | 94                    |
| 8       | 5f       | <i>o</i> -NO <sub>2</sub> | Et             | 3:1                                  | 71                           | 97                    |
| 9       | 5g       | <i>p</i> -F               | Et             | 2:1                                  | 63                           | 94                    |
| 10      | 5h       | <i>p</i> -Cl              | Et             | 1:1                                  | 69                           | 94                    |
| 11      | 5i       | H                         | Bn             | 1:1                                  | 63                           | 96                    |

<sup>a</sup> Rendimentos isolados. <sup>b</sup> ee's determinados por CLAE com fase estacionária quiral e configuração absoluta por comparação com dados da literatura.

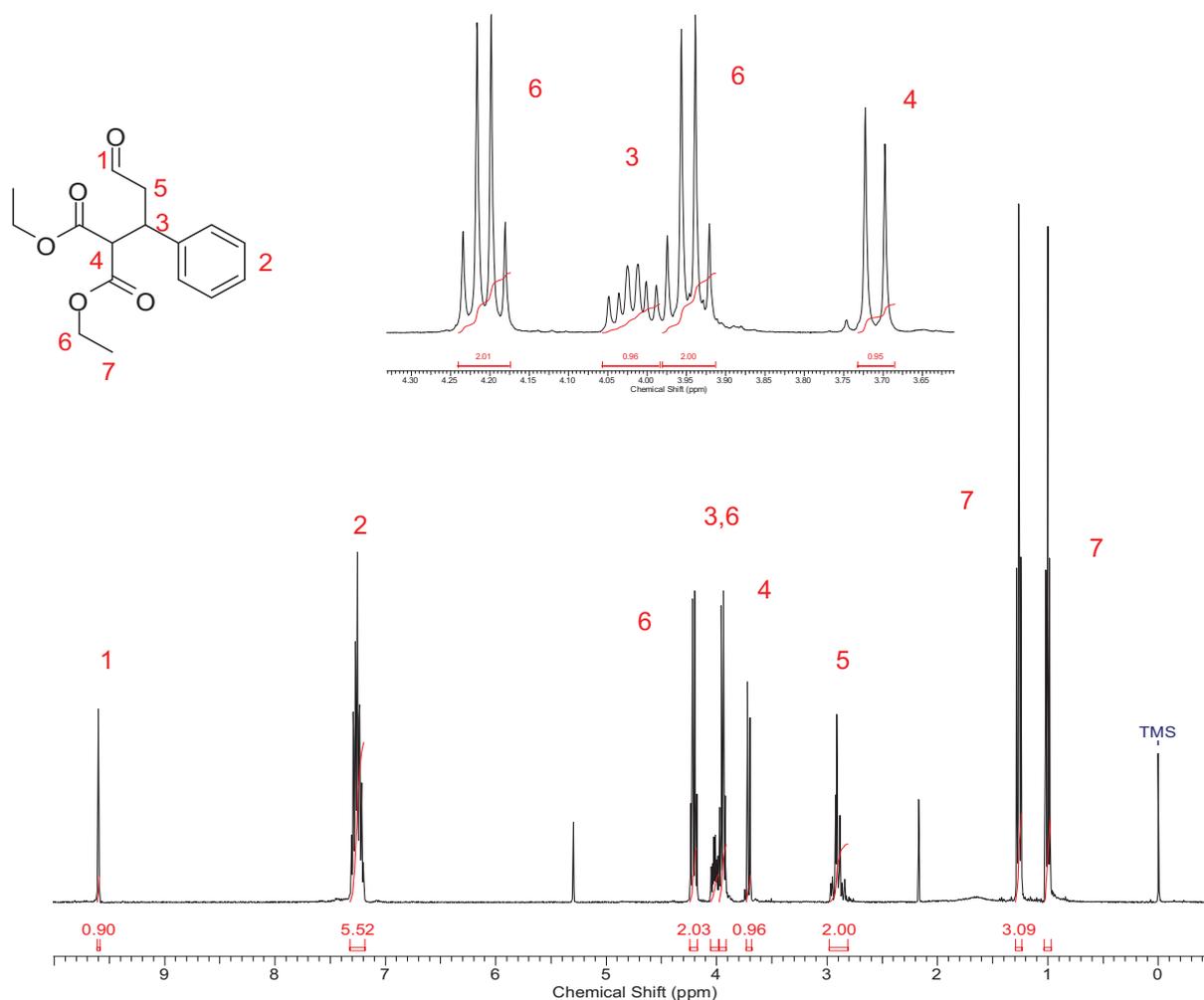
Primeiramente, cabe ressaltar, o esquema de reação da tabela 3, o solvente foi representado como uma mistura de EtOH: sol. aq. NaCl<sub>sat.</sub>, não sol. aq. NaCl<sub>sat.</sub>, como determinada na condição ótima.

A mudança do solvente, se fez necessária, devido aos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados substituídos serem insolúveis no meio reacional, logo, observou-se uma queda considerável do rendimento, (entrada 2 e 3, tabela 3), em relação aos 93% quando empregado o cinamaldeído (líquido), (entrada 1, tabela 3). Assim, adicionou-se EtOH no meio reacional nas proporções que solubilizassem os aldeídos. Com tal iniciativa, houve um aumento do rendimento. Quando comparamos *o*-Metoxicinamaldeído (entrada 2 e 4) e o *p*-Clorocinamaldeído (entrada 3 e 10) percebe-

se tal fato, os rendimentos aumentaram respectivamente de 41% para 66% e de 46% para 69%. Ao total, foram sintetizados oito exemplos de adutos de Michael, com rendimentos na faixa de (41% a 71%), e ótimos excessos enantiôméricos de (97% a 90%).

Todos os adutos de Michael foram devidamente caracterizados, e a título de exemplo dessa classe de compostos, na figura 13 está exposto o espectro de RMN  $H^1$  com expansão do composto **5a**.

Na região compreendida entre 9,59 e 9,61 ppm encontra-se um tripleto ( $J= 1,7$  Hz) com integração referente ao hidrogênio 1, na região entre 7,19 e 7,32 ppm encontra-se um multipletto, cuja integração é referente aos 5 hidrogênios aromáticos, 2. Na região de 4,17 e 4,24 ppm, encontra-se um quarteto ( $J= 7,2$  Hz) com integração de 2 hidrogênios referente aos hidrogênios 6, na região entre 3,98 e 4,06 ppm encontra-se um multipletto com integração de 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio 3 do centro quiral. Na região entre 3,91 e 3,98 ppm encontra-se outro quadripetito ( $J= 7,2$  Hz) , com integração de 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios 6. Na região entre 3,69 e 3,73 ppm, encontra-se um dubleto ( $J= 10,1$  Hz) com integração referente ao hidrogênio 4, na região entre 2,82 e 2,98 ppm encontra-se um multipletto, referente aos 2 hidrogênios 5. E por último, os hidrogênios 7, encontrados na forma de tripletos, regiões 1,23 e 1,29 ppm ( $J= 7,1$  Hz) e 0,97 e 1,03 ppm, ( $J= 7,1$  Hz) , integrados e somados totalizam 6 hidrogênios.



**Figura 12-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

Como pode ser observado na figura 13, os sinais do espectro de RMN  $\text{C}^{13}$ , concordam com os apresentados no espectro de RMN  $\text{H}^1$ . Ao total foram 14 sinais, correspondentes aos carbonos da molécula. Os quais possuem deslocamentos de: 200.1, 168.0, 167.4, 139.8, 128.7, 128.1, 127.5, 61.8, 61.5, 57.5, 47.5, 39.5, 14.0, 13.7 ppm.

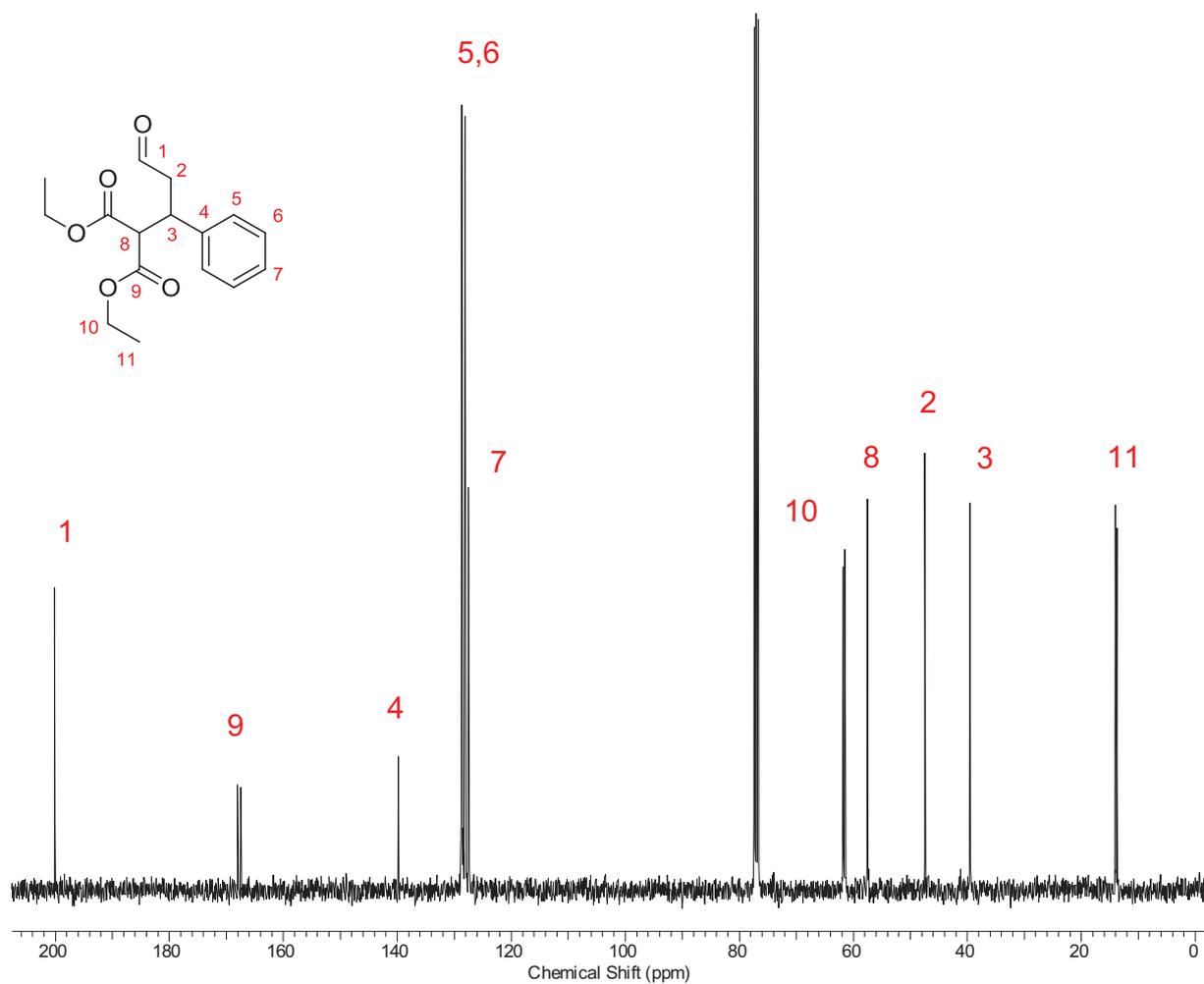
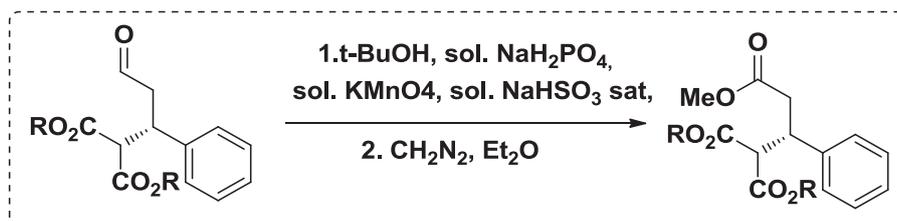


Figura 13- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

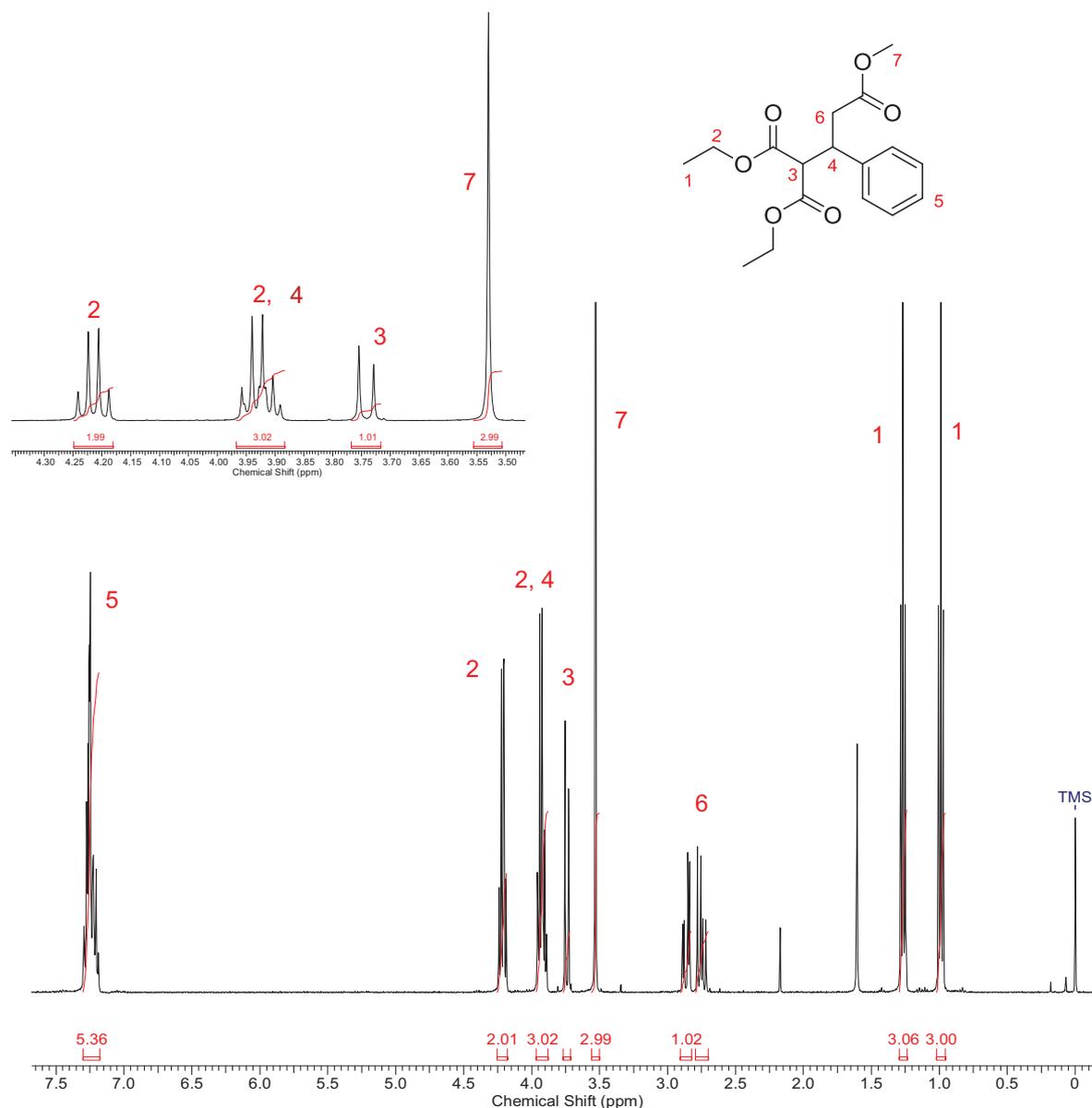
Para as análises de excesso enantiomérico, os adutos de Michael precisaram ser transformados nos seus respectivos ésteres, para serem quantificados por CLAE (esquema 21).



**Esquema 21-** Esterificação dos Adutos de Michael

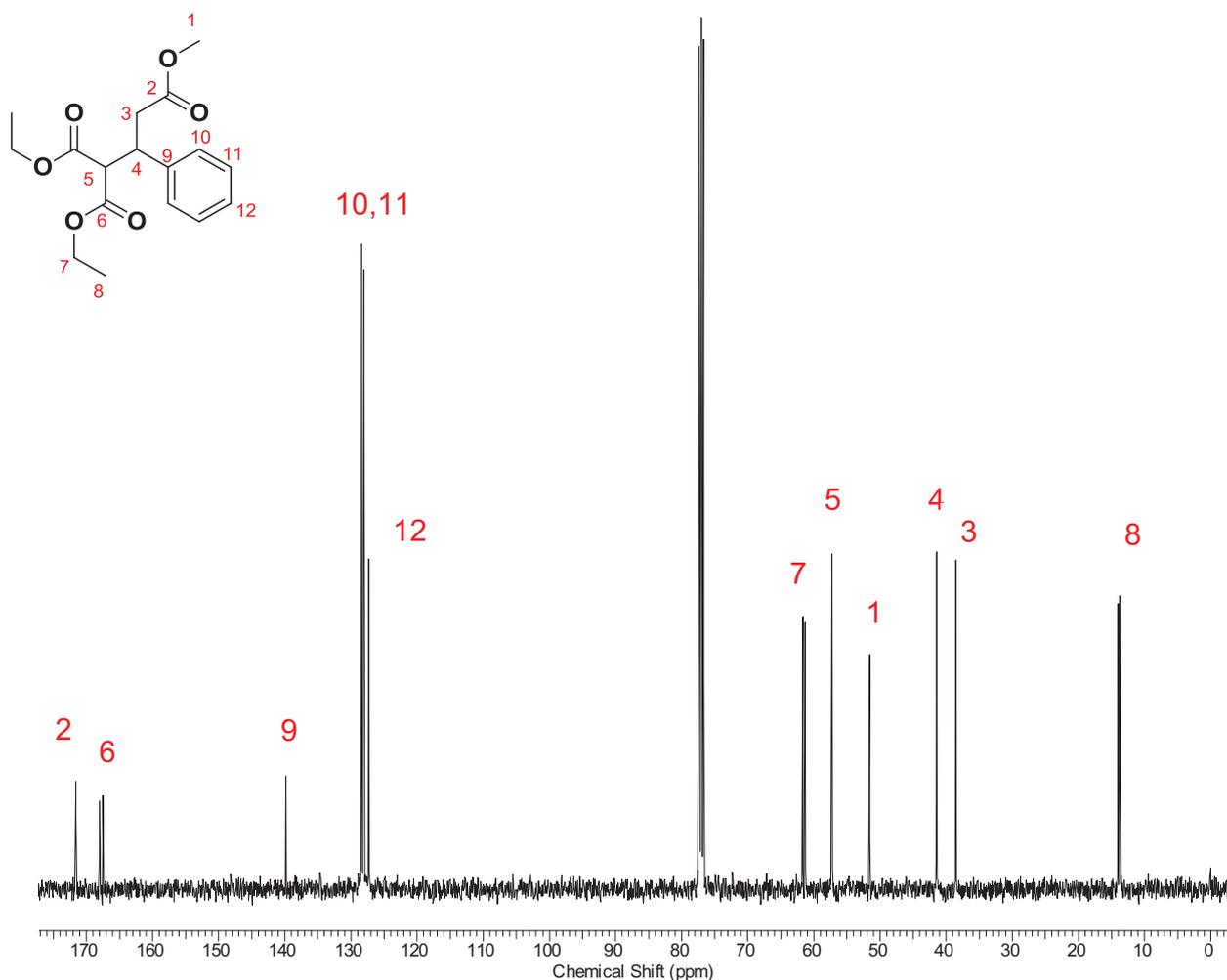
Todos os respectivos ésteres foram caracterizados, e a título de exemplo na figura 14, encontra-se o espectro de RMN <sup>1</sup>H do éster do aduto de Michael **2a** com expansão da região compreendida entre 4.5 e 3.25 ppm.

Na região compreendida entre 7,18 e 7,30 ppm, encontra-se um multipletto com integração referente aos 5 hidrogênios aromáticos, 5. Na região entre 4,18 e 4,25 ppm, encontra-se um quarteto (J= 7.11 Hz) com integração referente aos 2 hidrogênios, 2. Na região entre 3,88 e 3,97 ppm, encontra-se um multipletto, com integração referente aos 3 hidrogênios, 2 e 4. Na região de 3,71 a 3,77 ppm, encontra-se um multipletto, com integração referente ao hidrogênio 3. Já na região compreendida entre 3,50 e 3,56 ppm, encontra-se um singletto, com integração referente aos 3 hidrogênios, 7. Na região compreendida entre 2,82 e 2,90 ppm e 2,70 e 2,80, encontram-se multiplettos com integrações referentes aos dois hidrogênios 6. E por último, encontram-se tripletos nas regiões de 1.24 e 1.30 ppm (J= 7.30 Hz) e 0.96 e 1.02 ppm (J= 7.30 Hz), com integrações referentes aos 6 hidrogênios 1.



**Figura 14-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster do aduto de Michael **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Na figura 15, está exposto o espectro de RMN  $\text{C}^{13}$  do éster do aduto de Michael **2a**, observa-se que os sinais apresentados condizem com os exibidos no espectro de RMN  $\text{H}^1$ . Foram 15 sinais correspondentes aos carbonos da molécula. Esses possuem os deslocamentos de: 171.6, 168.0, 167.5, 139.8, 128.4, 128.1, 127.3, 61.7, 61.3, 57.3, 51.6, 41.4, 38.6, 14.0, 13.7 ppm.



**Figura 15-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster do aduto de Michael **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Os excessos enantioméricos dos adutos de Michael foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos, utilizando-se CLAE com colunas quirais CHIRALCEL AD-H e OD-H. Empregou-se como fase móvel uma mistura de hexano: *isopropanol*. Na figura 16, pode-se observar a título de exemplo, o cromatograma do aduto de Michael assimétrico, derivado do **5b**. O cromatograma do padrão racêmico encontra-se na figura 17.

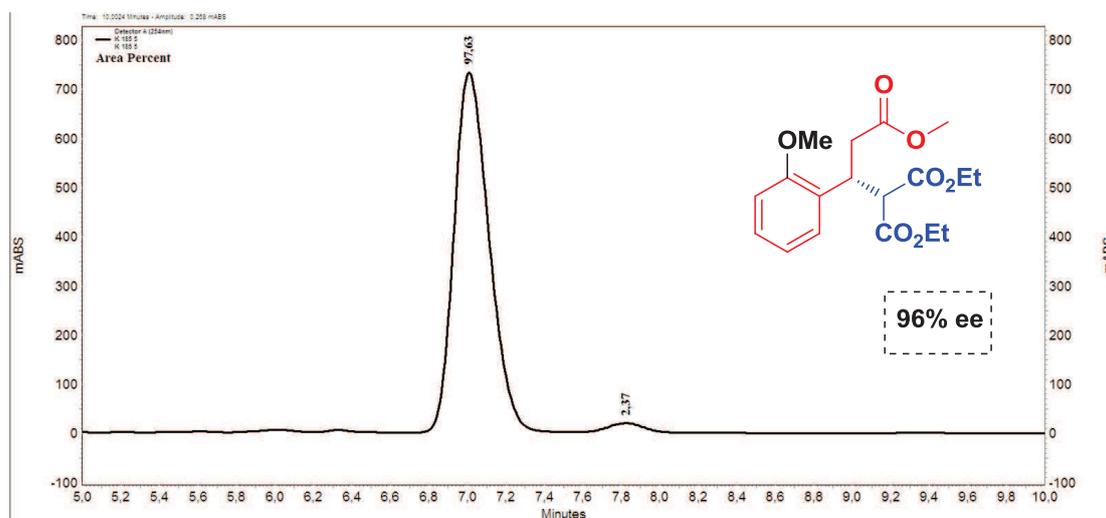


Figura 16- Cromatograma do éster metílico do composto 5b assimétrico.

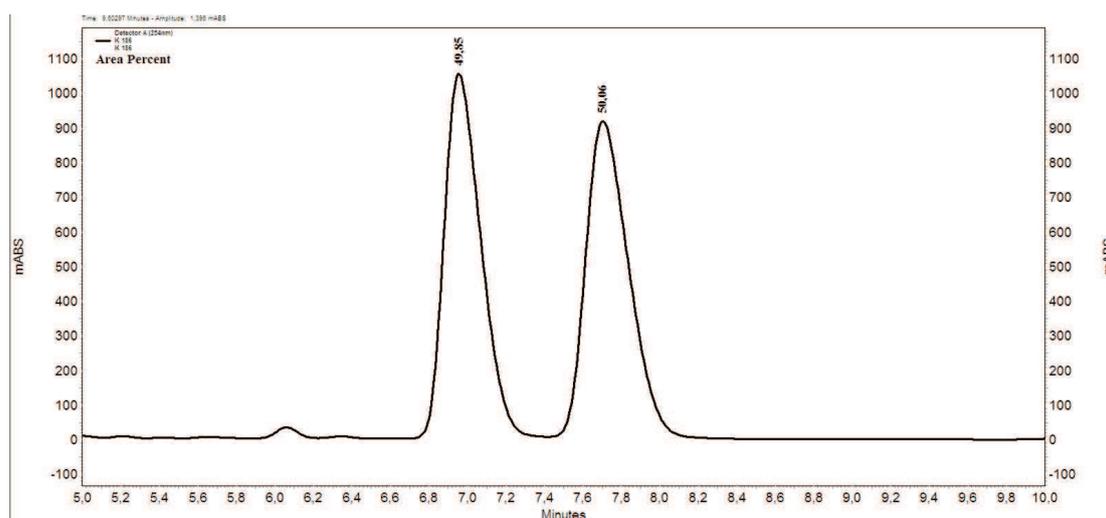
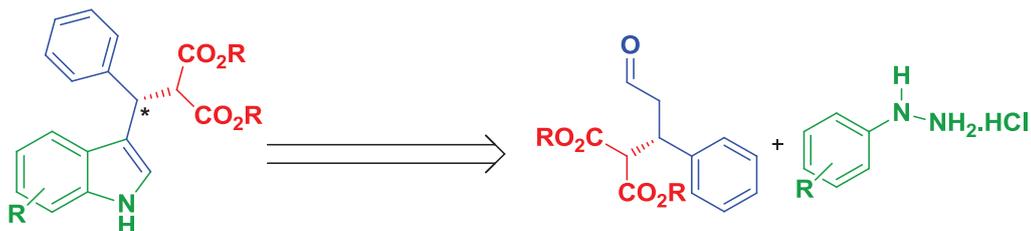


Figura 17- Cromatograma do éster metílico do composto 5b racêmico.

### 3.3- Reação de Indol de Fischer

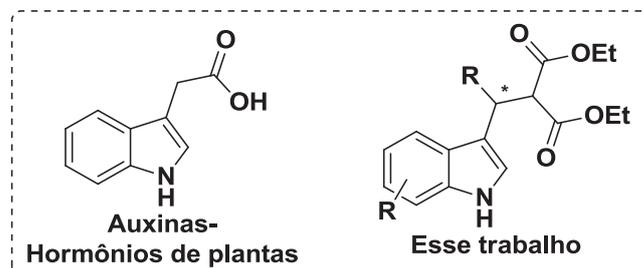
Tendo sintetizados os adutos de Michael, partiu-se, então, para a síntese dos anéis indólicos.

Através da análise retrossintética, pode-se propor a síntese dos indóis, a partir do aduto de Michael e o hidrocloreto de fenilhidrazina (figura 18).



**Figura 18-** Análise Retrossintética do Indol de Fischer Funcionalizado.

Os anéis indólicos são caracterizados por apresentarem elevada atividade biológica. O composto alvo desse trabalho, em especial, é muito similar à estrutura das Auxinas (figura 19).

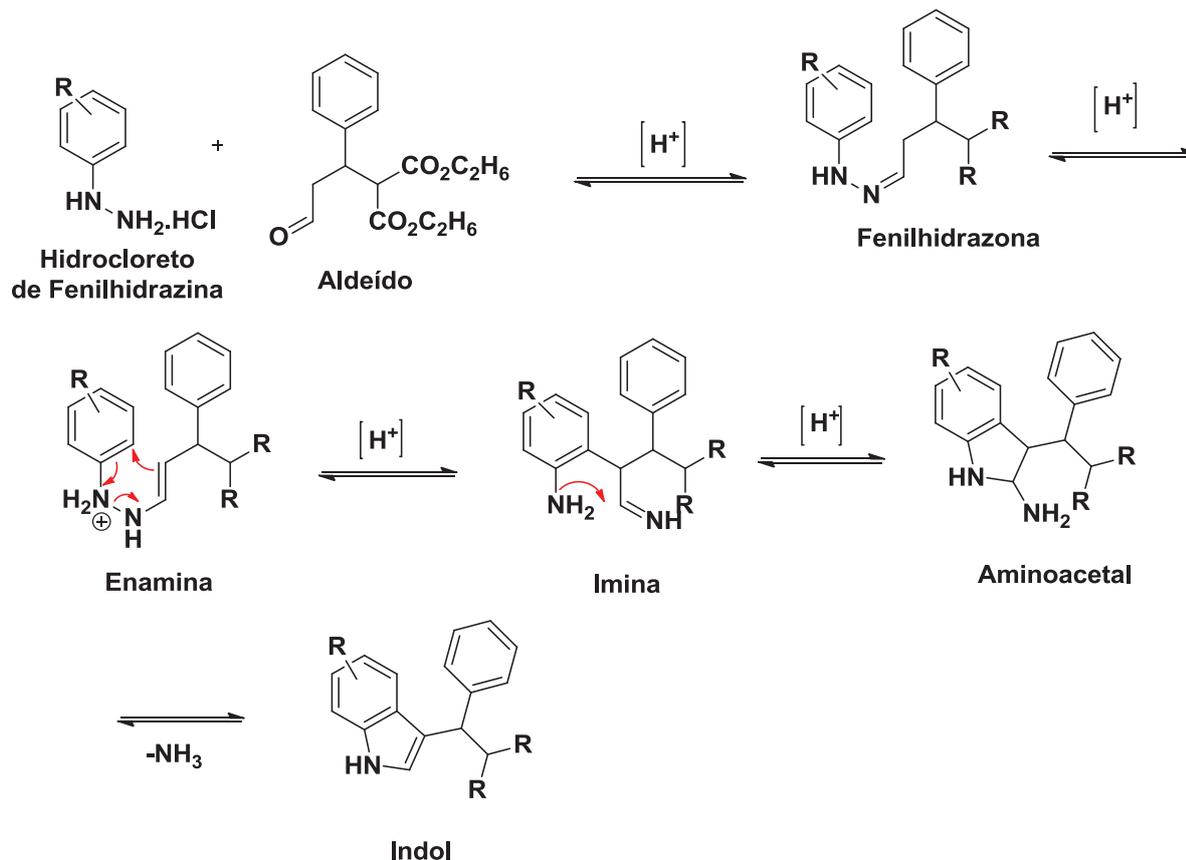


**Figura 19-** Auxinas- hormônios de crescimento vegetais.

Auxina é um hormônio vegetal envolvido em muitos processos fisiológicos e de desenvolvimento relacionados com o crescimento, tais como padrão de formação de alongamento celular e raiz.<sup>25</sup>

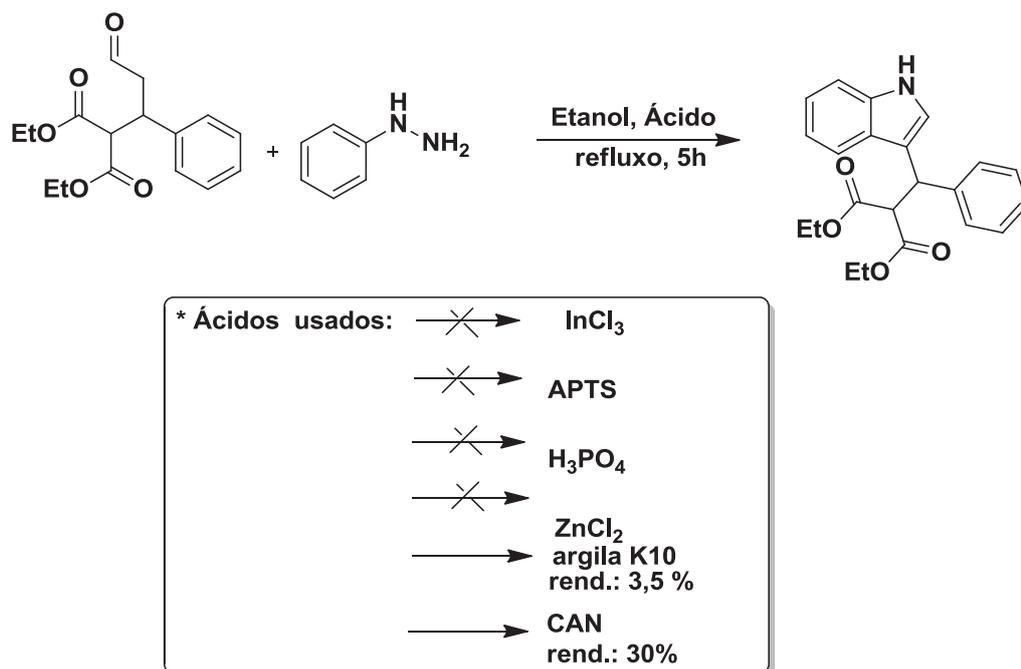
Inicialmente a ideia do trabalho era realizar a síntese dos indóis de maneira “one- pot” (a partir do aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado, malonato e fenilhidrazina, na presença do catalisador), entretanto devido a dificuldades na síntese de Indol de Fischer, como, formação de sub-produtos e baixos rendimentos, resolveu-se isolar o aduto de Michael, e posteriormente funcionalizá-lo aos anéis indólicos.

O mecanismo reacional da reação de Indol de Fischer está exposto no esquema 22. Primeiramente a condensação do hidrocloreto de fenilhidrazina com a carbonila do aduto de Michael, com a formação da fenilhidrazona que posteriormente isomeriza-se a enamina, a qual após protonação sofre um rearranjo sigmatrópico [3,3], levando ao intermediário imina, que com o meio ácido forma o aminoacetal, esse posteriormente sofre eliminação da amônia, formando o anel indólico.



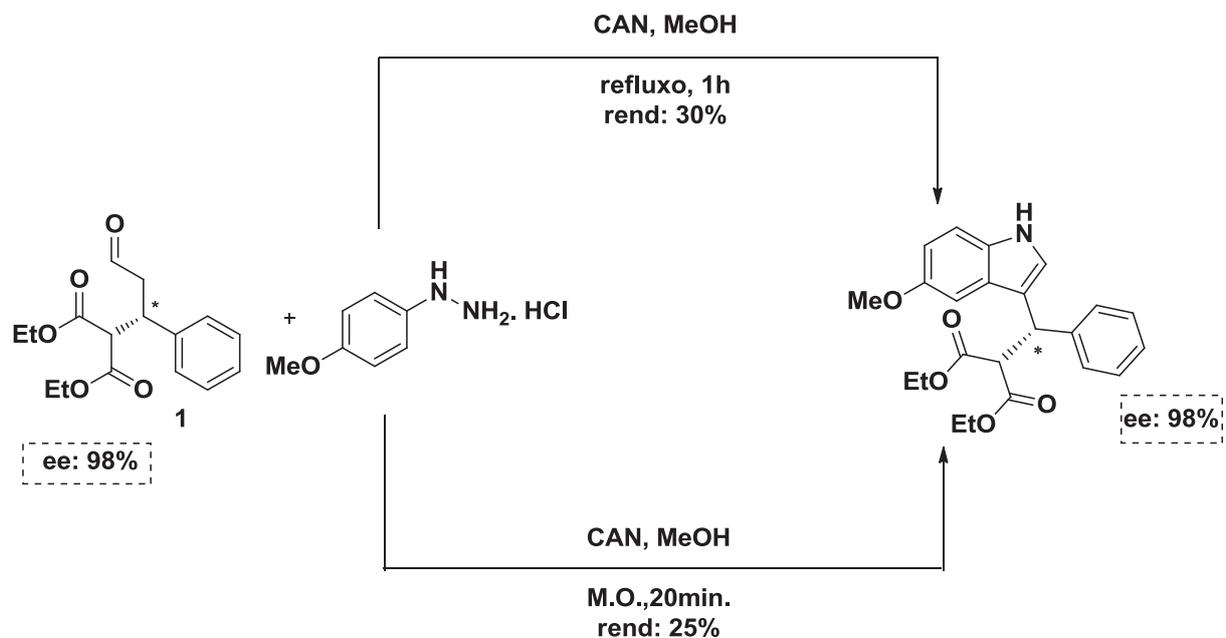
**Esquema 22-** Mecanismo de Indol de Fischer

No esquema 23 apresentam-se as inúmeras tentativas de realizar a síntese, foram várias as tentativas sem sucessos, até que descobrimos uma metodologia que funcionava, quando utilizamos o hidrocloreto de fenilhidrazina, menos reativo que a fenilhidrazina, CAN em Metanol sob refluxo,<sup>26</sup> obtendo o anel indólico com 30 % de rendimento. Há relatos das dificuldades de tal metodologia na literatura.<sup>27</sup>



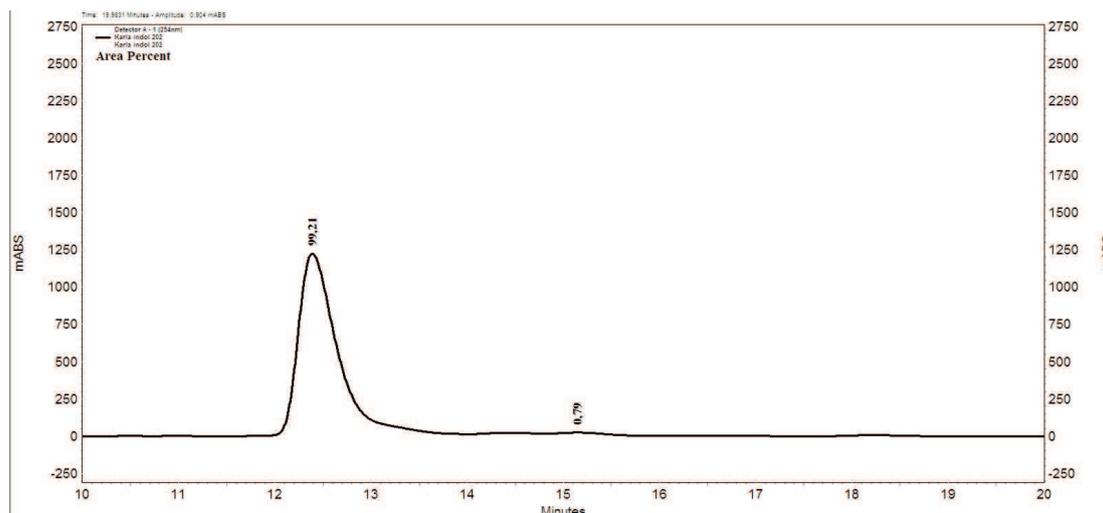
**Esquema 23-** Tentativas de sínteses dos anel indol

Haja vista que a síntese se processa sob aquecimento, realizou-se a reação em microondas. Essa obteve o mesmo rendimento do aquecimento convencional, 30%, em 20 minutos a 80° C (esquema 24).

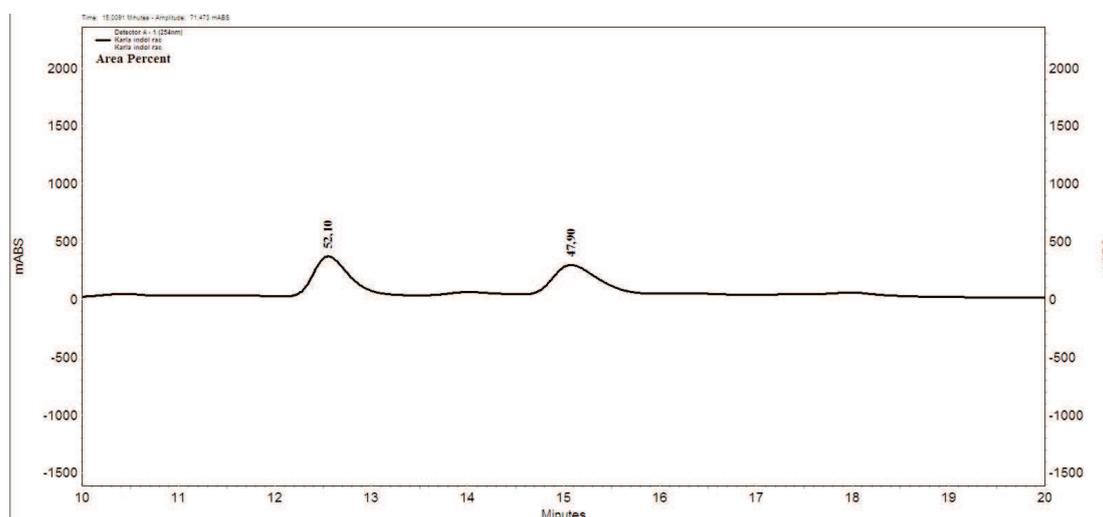


**Esquema 24-** Síntese do anel indólico

O excesso enantiomérico do anel indólico foi determinado por comparação com o respectivo padrão racêmico, utilizando-se CLAE com coluna quiral CHIRALCEL OD-H. Empregou-se como fase móvel uma mistura de hexano: *isopropanol*. Na figura 20, pode-se observar o cromatograma do anel indólico proveniente do produto de adição assimétrico, e o cromatograma do padrão racêmico encontra-se na figura 21.



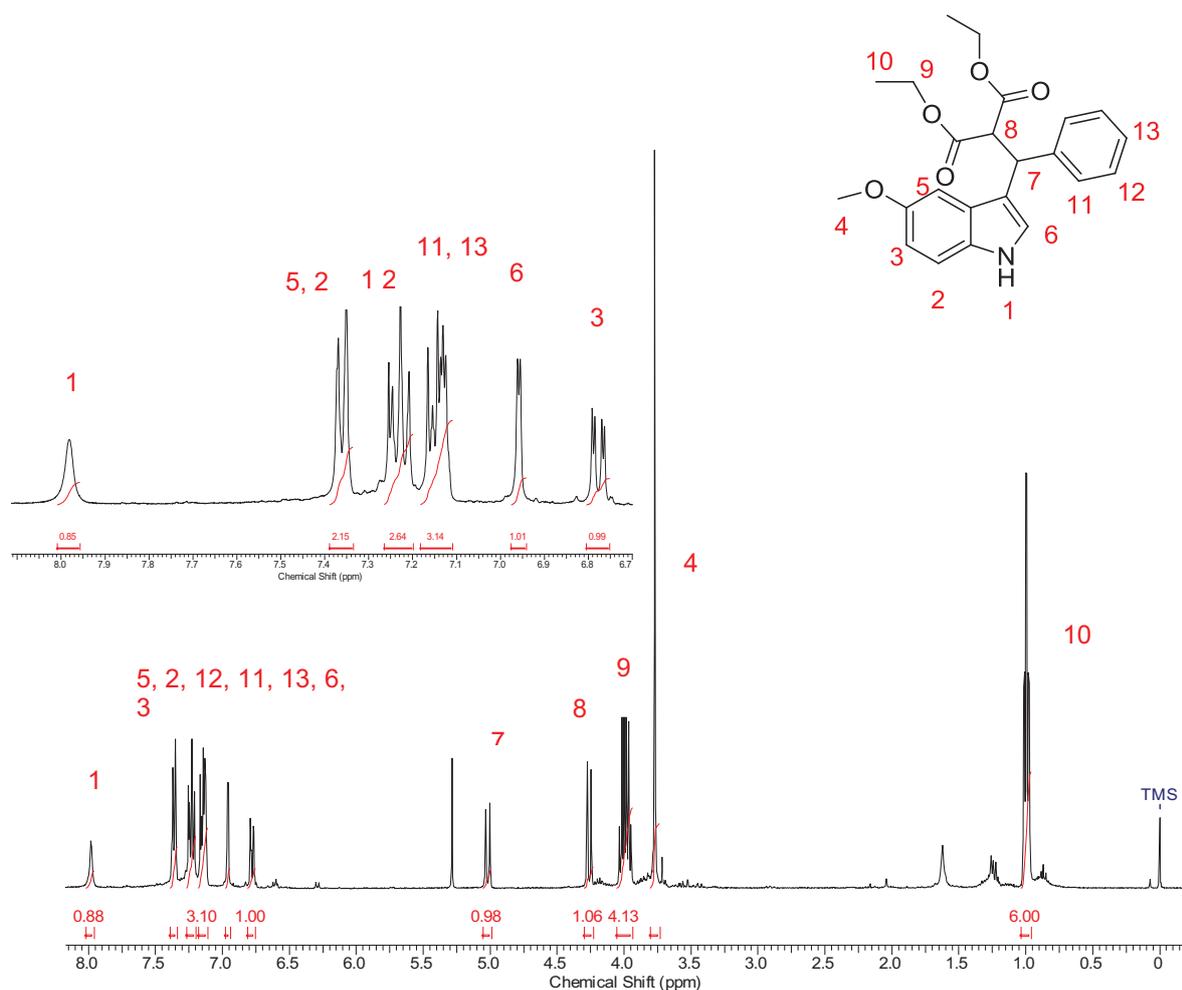
**Figura 20-** Cromatograma do anel indólico assimétrico.



**Figura 21-** Cromatograma do anel indólico racêmico.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do anel indólico está exposto na figura 22, com região expandida entre 8,10 e 6,70 ppm.

Na região compreendida entre 7,96 e 8,02 ppm encontra-se um singleto largo com integração referente ao hidrogênio 1. Na região de 7,34 a 7,39 ppm, encontra-se um multipeto com integração referente a 2 hidrogênios, o 5 e o 2. Já na região compreendida entre 7,20 e 7,27 ppm, encontra-se um multipeto com integração referente aos dois hidrogênios 12. Na região compreendida entre 7,11 e 7,18 ppm, encontra-se um multipeto com integração referente aos 3 hidrogênios, 11 e 13. Na região entre 6,94 e 6,98 ppm, encontra-se um multipeto com integração referente ao hidrogênio 6. Na região entre 6,75 e 6,81 ppm, encontra-se um multipeto com integração referente ao hidrogênio 3. Na região compreendida entre 4,99 e 5,05 ppm, encontra-se um dubleto ( $J = 11.8$  Hz) com integração referente ao hidrogênio 7. Na região compreendida entre 4,23 e 4,30 ppm, encontra-se um dubleto ( $J = 12.3$  Hz) com integração referente ao hidrogênio 8. Na região compreendida entre 3,93 e 4,05 ppm, encontra-se um multipeto com integração referente aos 4 hidrogênios 9. Na região entre 3,73 e 3,80 ppm, encontra-se um singleto com integração referente aos 3 hidrogênios, 4. E, já na região compreendida entre 0,96 e 1,04 ppm, encontra-se um multipeto, com integração referente aos 6 hidrogênios 10.



**Figura 22-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do anel indólico em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Na figura 23, está exposto o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do anel indólico, observa-se que os sinais apresentados concordam com os exibidos no espectro de RMN  $\text{H}^1$ . Ao total são 21 sinais correspondentes aos carbonos da molécula. Esses possuem os deslocamentos de: 168.1, 167.9, 153.9, 141.4, 131.3, 128.6, 128.3, 128.2, 127.1, 126.7, 121.6, 116.7, 112.4, 111.2, 101.2, 61.5, 61.4, 58.4, 55.8, 42.7, 13.8 ppm

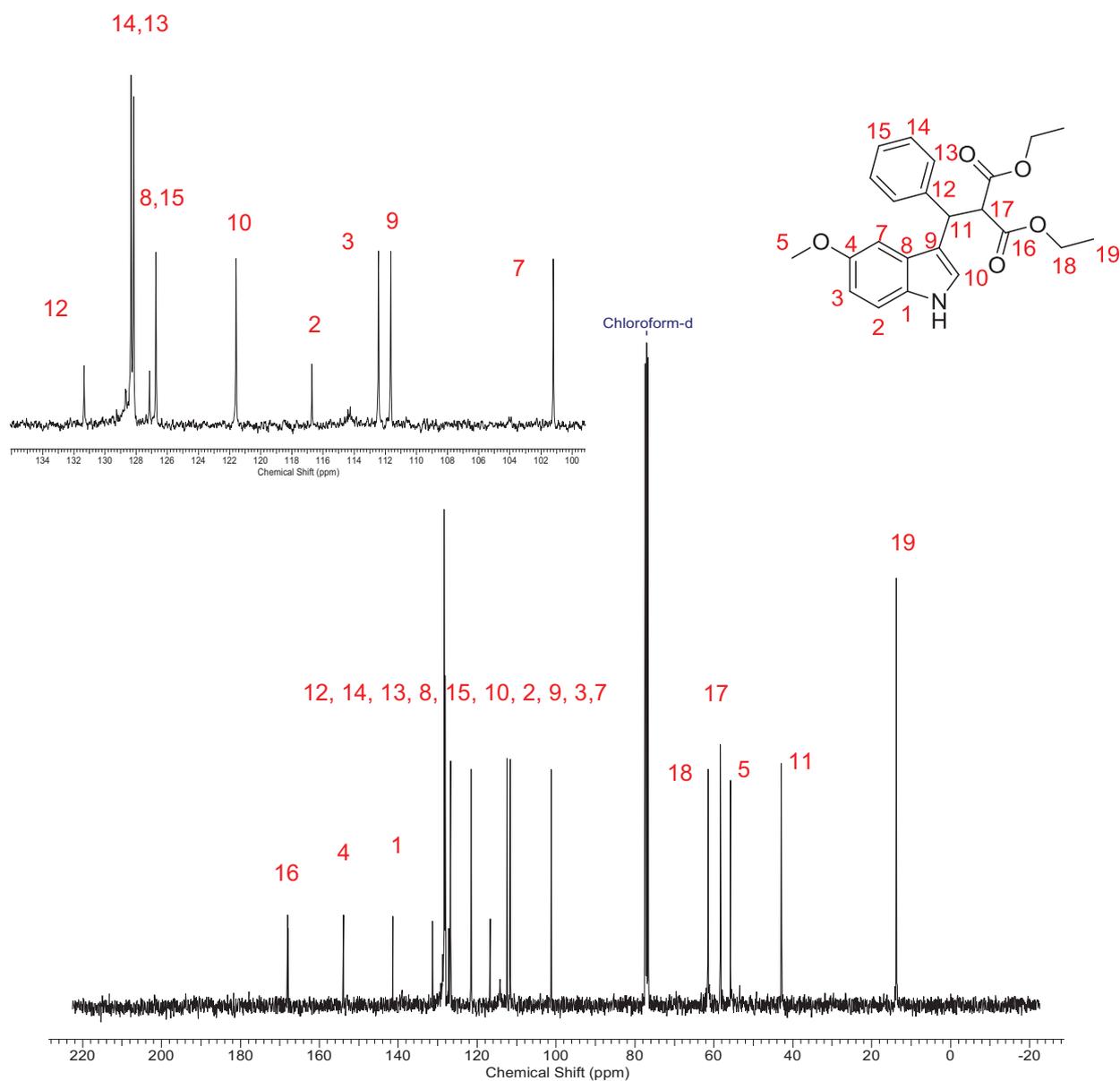


Figura 23- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do anel indólico em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

## **4- PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1- Materiais e Métodos**

#### **4.1.1- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos no espectrômetro Bruker modelo AVANCE III 9,4 Tesla, que opera na frequência de 400 MHz e 200 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e de RMN  $^{13}\text{C}$ . Entre parênteses as multiplicidades (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, td = tripleto de dubletos, m = multiplete), o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa, e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### **4.1.2- Espectrometria de Massas**

Os espectros de massas foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massa, marca Shimadzu GC-MS QP2010S.

#### **4.1.3- Espectrometria de Massas de Alta Resolução.**

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA), operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

#### **4.1.4- Cromatografia líquida de alta eficiência**

Os excessos enantioméricos dos ésteres metílicos dos produtos de adição conjugada foram determinados empregando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em um aparelho Shimadzu, bomba tipo LC-10ATVp, detector UV-vis modelo:

10AVP com controladora modelo SCL – 10 AVP. As fases estacionárias utilizadas foram Daicel Chiralpak OD-H e Daicel Chiralpak AD-H.

#### **4.1.5- Microondas**

O aparelho utilizado foi o modelo CEM- Discover Collmate.

#### **4.1.6- Rotaevaporadores**

Para remoção dos voláteis, foram utilizados roetavapores Büchi R-215; R-205 e R-200, equipados com uma bomba de alto-vácuo OAKLON modelo WP 15-1.

#### **4.1.7- Polarímetro**

Em um polarímetro Perkin-Elmer 241 as análises de rotação óptica dos compostos quirais foram realizadas.

#### **4.1.8- Ponto de fusão**

O aparelho utilizado foi o modelo MQAPF-301, marca Micro Química indústria e companhia LTDA.

#### **4.1.9- Solventes e reagentes**

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>28</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada utilizadas foram da marca: Merck; Sílica Gel/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, solução de KMnO<sub>4</sub>, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

## 4.2- Procedimentos experimentais

### 4.2.1- Preparação dos catalisadores

#### 4.2.1.1- Preparação dos haletos

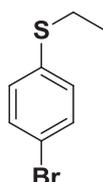
##### 4.2.1.1.1- Alquilação de bromotiofenóis<sup>22</sup>

O Brometo de alquila correspondente (28,6 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-bromotiofenol (26 mmol) e  $K_2CO_3$  (104 mmol) em 60 mL de DMF. A mistura reacional permaneceu 16h sob agitação a temperatura ambiente. Água e acetato de etila foram adicionados ao meio reacional, e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl, seca com  $MgSO_4$ , concentrada, e o produto purificado por coluna cromatográfica usando Hexano e Acetato de Etila (98:2).

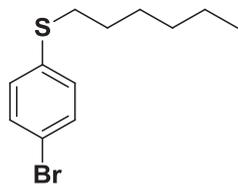
##### 4.2.1.1.2- Alquilação de bromofenóis<sup>23</sup>

4-Bromofenol (34,8 mmol) e hidróxido de potássio (38,3 mmol) foram adicionados a uma solução de Benzeno/ DMF (1:1 v/v; 40 mL), essa foi aquecida a 50°C por 20 minutos. Posteriormente, o apropriado brometo de aquila (38,4 mmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura permaneceu sob refluxo por 12 horas. O sólido formado foi filtrado e o filtrado concentrado. O resíduo resultante foi dissolvido em éter etílico (75 mL) e lavado com solução de bicarbonato de sódio 10% (2 x 75 mL) e água (75 mL). A fase orgânica seca com  $MgSO_4$ , concentrada, e o produto foi purificado por coluna cromatográfica usando Hexano e Acetato de Etila (98:2).

### (4-bromofenil)(etil)sulfona

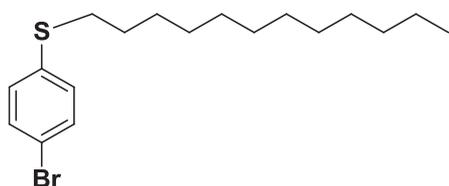


Rendimento: 95%; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,39 (d, J = 8,6Hz, 2H); 7,18 (d, J = 8,6Hz, 2H); 2,92 (q, J = 7,4Hz, 2H); 1,30 (t, J = 7,2Hz, 3H) ppm.  
RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 135,9; 131,9; 130,5; 119,5; 27,7; 14,2 ppm.

**(4-bromofenil)(hexil)sulfona**

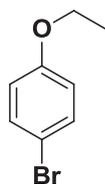
Rendimento: 94%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,38 (d,  $J$  = 8,6Hz, 2H); 7,17 (d,  $J$  = 8,4Hz, 2H); 2,88 (t,  $J$  = 7,3Hz, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,29 (m, 4H); 0,88 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 136,3; 131,8; 130,3; 119,3; 33,7; 31,3; 29,0;

28,5; 22,5; 14,0 ppm.

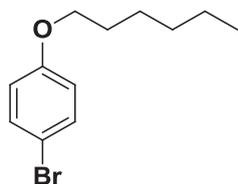
**(4-bromofenil)(dodecil)sulfona**

Rendimento: 89%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,29 (m, 3H); 7,15 (m, 1H); 2,91 (t,  $J$  = 7,4Hz, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,25 (m, 16H); 0,88 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 137,0; 128,83;

128,78; 125,6; 33,6; 31,9; 29,61; 29,56; 29,49; 29,3; 29,1; 28,8; 22,7; 14,0 ppm.

**1-bromo-4-etoxibenzeno**

Rendimento: 81%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,34 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H); 6,74 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 2H); 3,96 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H); 1,38 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158,0; 132,2; 116,2; 112,6; 63,7; 14,8 ppm.

**1-bromo-4-(hexiloxi)benzeno**

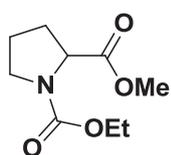
Rendimento: 90%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,35 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H); 6,77 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 3,91 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H); 1,76 (m, 2H); 1,44 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,91 (t,  $J$  = 7Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158,3; 132,2; 116,3; 112,5; 68,3; 31,6; 29,1;

25,7; 22,6; 14,0 ppm.

#### 4.2.1.2- Esterificação da Prolina e formação do carbamato etílico (1a)<sup>24</sup>

O aminoácido L-Prolina (100 mmol) e carbonato de potássio (100 mmol) foram dissolvidos em metanol (140 mL), à mistura foi adicionado lentamente cloroformiato de etila (220 mmol), a reação permaneceu sob agitação por 12 horas. Posteriormente, o solvente foi evaporado, e adicionou-se água e diclorometano, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, concentrada e o produto purificado por coluna cromatográfica usando Hexano e Acetato de Etila (85:15).

#### 1-etil 2-metil pirrolidina-1,2-dicarboxilato



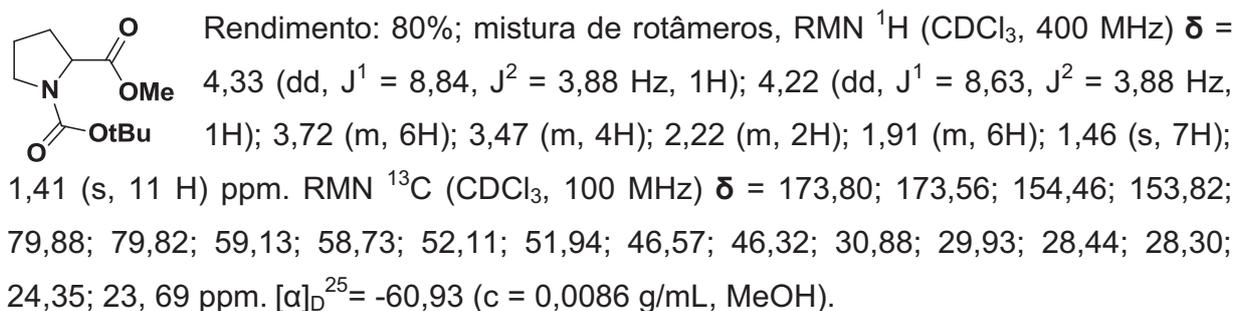
Rendimento: 80%; mistura de rotâmeros, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 4,38 (dd, J<sup>1</sup>= 8,63; J<sup>2</sup>= 3,61 Hz, 1H); 4,31(dd, J<sup>1</sup>= 8,63; J<sup>2</sup>= 3,61 Hz, 1H); 4,12 (m, 4H); 3,75 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,52 (m, 4H); 2,23 (m, 2H); 1,96 (m, 6H); 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,21 (t, J = 7,24 Hz, 3H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 173,47; 173,33; 155,18; 154,62; 61,22; 59,05; 58,83; 52,21; 52,12; 46,74; 46,33; 30,92; 29,94; 24,36; 23,55; 14,72; 14,66 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = -73,24 (c = 0,0071 g/mL, MeOH).

#### 4.2.1.3- Esterificação da Prolina seguida de proteção com Anidrido de Boc (1b)<sup>25</sup>

O aminoácido L-Prolina (43,5 mmol) foi dissolvido em 30 mL de MeOH e resfriado a 0° C, posteriormente o Cloreto de Tionila (47,8 mmol) foi adicionado gota-a-gota ao meio reacional. Após 30 minutos a esta temperatura, a mistura reacional foi aquecida a temperatura ambiente. Após 12 horas, o solvente foi evaporado, e ao óleo amarelo foi adicionada lentamente, sob agitação, trietilamina (1,95 eq., 84,8 mmol) ao metil éster hidrocloreto (43,5 mmol), dissolvido em 75 mL de Diclorometano, por 20 minutos. O precipitado foi filtrado e anidrido de BOC foi adicionado à solução, que permaneceu sob agitação por 12h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e adicionou-se ao resíduo, solução saturada de NaCl, sendo o produto extraído com Éter Etilico, seco com MgSO<sub>4</sub> e concentrado. O produto foi purificado por coluna

cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila (9:1), resultando em um óleo transparente amarelado.

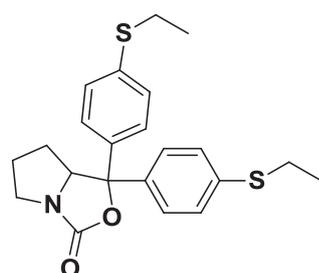
### 1-tert-butil 2-metil pirrolidina-1,2-dicarboxilato



#### 4.2.1.4- Adição do reagente de Grignard ao derivado da L-Prolina (**1a** ou **1b**).<sup>29</sup>

Adicionou-se a um balão de duas vias sob  $\text{N}_2$ , 20 mmol de  $\text{Mg}^0$  em 30 mL de THF, após estes estarem sob refluxo, foi adicionado lentamente o apropriado bromofenol alquilado ou bromotiofenol alquilado, que permaneceu sob agitação por 2h. A mistura reacional foi então, resfriada para a temperatura ambiente, e o **1a** ou **1b** (6,7 mmol) lentamente adicionado em solução de THF (6mL), a mistura permaneceu sob agitação por mais 12h a temperatura ambiente. Por fim, foi adicionado solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  lentamente, e o produto (**2a** ou **2b**) extraído com Acetato de Etila, seco com  $\text{MgSO}_4$ , concentrado e purificado por coluna cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila (9:1).

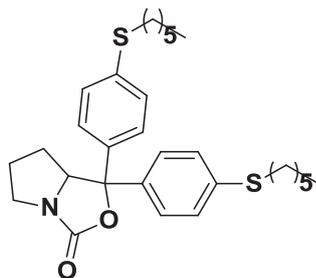
### 1,1-bis(4-(ethylthio)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,40 (d,  $J = 8,27$  Hz, 2H); 7,27 (m, 6H); 4,47 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,94 (dq,  $J^1 = 7,74$ ,  $J^2 = 4,07$  Hz, 4H); 1,99 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,31 (dt,  $J^1 = 7,51$ ,  $J^2 = 3,34$  Hz, 6H); 1,13 (m, 1H) ppm.

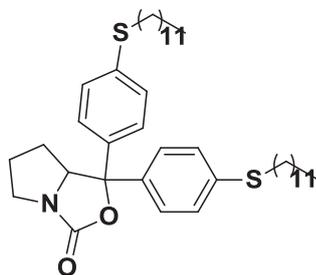
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,32; 140,44; 137,57; 137,41; 136,83; 128,35; 128,07; 126,52; 126,00; 85,49; 69,16; 46,07; 29,00; 27,49; 27,19; 24,89; 14,35; 14,24 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = -111,11 (c = 0,0045 g/mL, MeOH).

### 1,1-bis(4-(hexylthio)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one



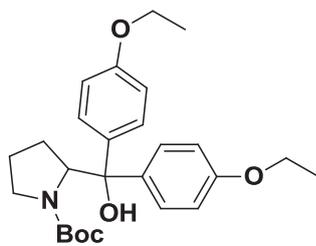
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,30 (d, J = 8,56 Hz, 2H); 7,17 (m, 6H); 4,39 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,82 (m, 4H); 1,89 (m, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,56 (m, 5H); 1,33 (m, 4H); 1,19 (m, 8H); 1,03 (m, 1H); 0,79 (t, J = 7 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,32; 140,33; 137,97; 137,29; 137,25; 128,15; 127,87; 126,50; 125,98; 85,52; 69,14; 46,07; 33,06; 31,32; 28,99; 28,51; 24,89; 22,52; 14,02 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = -96,28 (c =  $8,33 \cdot 10^{-3}$  g/mL, AcOEt).

### 1,1-bis(4-(dodecylthio)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,38 (d, J = 8,58 Hz, 2H); 7,26 (m, 6H); 4,46 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 2,90 (m, 4H); 1,98 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,64 (m, 5H); 1,40 (m, 4H); 1,26 (m, 32H); 1,13 (m, 1H); 0,88 (t, J = 7 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,27; 140,28; 137,24; 128,14; 127,82; 126,47; 125,95; 85,47; 69,13; 53,37; 46,03; 33,05; 31,87; 30,87; 29,59; 29,53; 29,46; 29,29; 29,11; 28,99; 28,82; 24,86; 22,64; 14,07 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = -51,30 (c = 0.0046 g/mL, AcOEt).

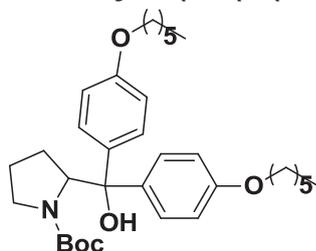
### tert-butyl 2-(bis(4-ethoxyphenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,27 (m, 4H); 6,79 (m, 4H); 4,82 (m, 1H); 3,98 (dq,  $J^1$  = 7,21,  $J^2$  = 2,40 Hz, 4H); 3,33 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 1,37 (dt,  $J^1$  = 6,91,  $J^2$  = 2,61 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 157,99; 157,78; 138,88; 135,96; 129,30; 128,79;

113,58; 113,18; 81,11; 80,33; 65,70; 63,24; 47,77; 29,64; 28,34; 22,93; 18,85 ppm.  
 $[\alpha]_D^{30} = -69,28$  (c = 0.0084 g/mL, AcOEt).

#### tert-butyl 2-(bis(4-(hexyloxy)phenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate

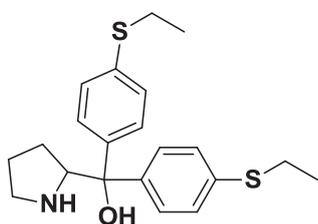


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,31-7,23 (m, 4H); 6,95-6,88 (m, 2H); 6,84-6,78 (m, 3H); 4,85-4,82 (m, 1H); 3,98-3,91 (m, 4H); 3,39-3,27 (m, 1H); 2,90-2,78 (m, 1H); 2,12-2,04 (m, 1H); 1,90-1,88 (m, 1H); 1,81-1,77 (m, 4H); 1,50-1,41 (m, 11H); 1,36-1,30 (m, 8H); 0,89 (t, J = 7,06 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158,21; 158,02; 138,84; 135,87; 129,36; 128,81; 120,44; 114,49; 113,67; 113,25; 81,16; 80,51; 67,94; 67,88; 65,61; 47,78; 31,60; 29,66; 29,28; 28,39; 25,75; 22,94; 22,62; 14,04 ppm.  
 $[\alpha]_D^{30} = -46,35$  (c = 0.0137 g/mL, AcOEt).

#### 4.2.1.5- Hidrólise do Intermediário Cíclico (2a)<sup>30</sup>

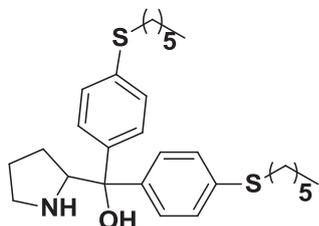
O composto 2a (1.8 mmol) e KOH (18 mmol) foram dissolvidos em 5 mL de metanol, a mistura reacional foi refluxada por 12h. O solvente foi evaporado, adicionou-se água, e o produto foi extraído com diclorometano, seco com  $\text{MgSO}_4$ , concentrado e o produto **3** purificado por coluna cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila (1:1).

#### bis(4-(ethylthio)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol



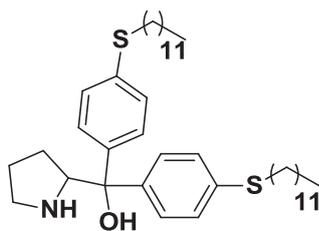
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,48 (d, J = 8,54, 2H); 7,36 (d, J = 8,54, 2H); 7,22 (m, 4H); 4,29 (t, J = 7,65, 1H); 2,90 (m, 6H); 1,75 (m, 3H); 1,55 (m, 1H); 1,21 (t, J = 7,24 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 142,62; 135,29; 134,84; 128,61; 126,49; 125,95; 72,96; 64,68; 46,74; 27,57; 27,42; 26,39; 25,35, 14,40 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = -7,5$  (c = 0.0040 g/mL, MeOH).

### bis(4-(hexylthio)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,45 (d,  $J$  = 8,47 Hz, 2H); 7,36 (d,  $J$  = 8,48 Hz, 2H); 7,22 (m, 4H); 4,22 (t,  $J$  = 7,34 Hz, 1H); 2,94 (m, 2H); 2,86 (dt,  $J^1$  = 7,45;  $J^2$  = 1,84 Hz, 4H); 1,65 (m, 8H); 1,39 (m, 4H); 1,27 (m, 8H); 0,87 (m, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 145,08; 142,75; 135,41; 135,06; 128,53; 128,44; 126,42; 126,00; 64,50; 46,71; 33,57; 33,48; 31,33; 29,14; 28,51; 26,31; 25,42; 22,52; 14,00 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26,4$  ( $c$  = 0.005 g/mL, MeOH).

### bis(4-(dodecylthio)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol

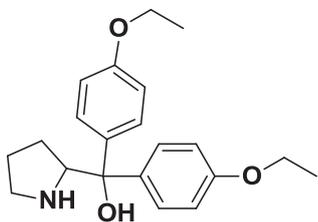


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,46 (d,  $J$  = 8,45 Hz, 2H); 7,35 (d,  $J$  = 8,74 Hz, 2H); 7,22 (m, 4H); 4,26 (t,  $J$  = 7,07 Hz, 1H); 2,92 (t,  $J$  = 6,48 Hz, 2H); 2,86 (t,  $J$  = 7,04 Hz, 4H); 1,74 (m, 4H); 1,60 (m, 6H); 1,39 (m, 4H); 1,25 (m, 32H); 0,88 (t,  $J$  = 7 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 142,46; 135,65; 135,21; 128,34; 126,40; 125,89; 64,61; 53,37; 46,71; 33,47; 33,31; 31,87; 30,87; 29,59; 29,54; 29,47; 29,30; 29,11; 28,83; 26,31; 25,29; 22,65; 14,00 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34,89$  ( $c$  = 0.0096 g/mL, AcOEt).

#### 4.2.1.6- Hidrólise da Boc- Prolina (2b).<sup>30</sup>

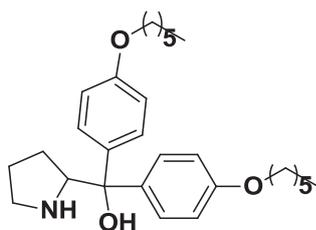
O composto 2b e KOH foram dissolvidos em MeOH e DMSO, a mistura reacional permaneceu sob agitação por 12h a 50°C. A mistura foi então, resfriada a temperatura ambiente, e adicionou-se água e diclorometano. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada. O produto 3 foi purificado por coluna cromatográfica utilizando Acetato de Etila.

### bis(4-ethoxyphenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,43 (d,  $J$  = 9,04 Hz, 2H); 7,34 (d,  $J$  = 8,74 Hz, 2H); 6,77 (m, 4H); 4,14 (t,  $J$  = 7,70 Hz, 1H); 3,96 (dq,  $J^1$  = 7,04;  $J^2$  = 2,35 Hz, 4H); 2,95 (m, 2H); 1,60 (m, 4H); 1,35 (dt,  $J^1$  = 7,0;  $J^2$  = 1,9 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 157,32; 157,21; 140,43; 137,91; 126,84; 126,52; 113,97; 113,72; 76,51; 64,58; 63,25; 46,66; 26,17; 25,43; 14,79 ppm.  $[\alpha]_D^{30} = -64,52$  ( $c$  = 0.0146 g/mL, AcOEt).

### bis(4-(hexyloxy)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol

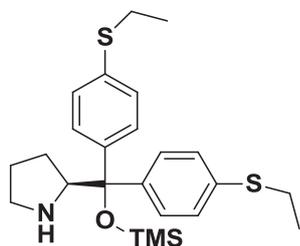


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,42 (d,  $J$  = 8,59 Hz, 2H); 7,35 (d,  $J$  = 8,58 Hz, 2H); 6,80 (m, 4H); 4,15 (t,  $J$  = 7,53 Hz, 1H); 3,89 (dt,  $J^1$  = 6,71;  $J^2$  = 1,59 Hz, 4H); 3,02 (m, 1H); 2,93 (m, 1H); 1,67 (m, 8H); 1,43 (m, 4H); 1,32 (m, 8H); 0,82 (t,  $J$  = 6,82 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158,39; 157,95; 136,77; 136,39; 127,35; 126,31; 114,57; 114,09; 67,95; 67,91; 65,66; 46,96; 31,54; 29,21; 26,55; 25,73; 25,69; 24,68; 22,56; 13,99 ppm.  $[\alpha]_D^{30} = -65,29$  ( $c$  = 0.0051 g/mL, AcOEt).

#### 4.2.1.7- Proteção com Trimetilsilano<sup>31</sup>

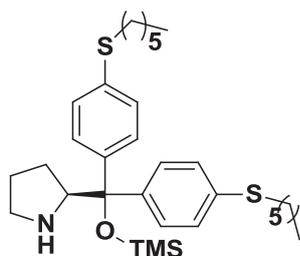
Sob atmosfera inerte, adicionou-se trietilamina (10 mmol, 1,3 eq.) a solução de aminoálcool **3** (7,6 mmol) em 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Posteriormente, adicionou-se TMSOTf (10 mmol, 1,3 eq.) ao meio reacional a  $0^\circ\text{C}$ . Logo após, a reação foi aquecida a temperatura ambiente e permaneceu sob agitação por 2h. Água foi adicionado e o produto bruto foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seco com  $\text{MgSO}_4$  e concentrado. O composto **4** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila (9:1), e a sílica dopada com TEA.

### 2-(bis(4-(etiltio)fenil)(trimetilsililoxi)metil)pirrolidina (4a)



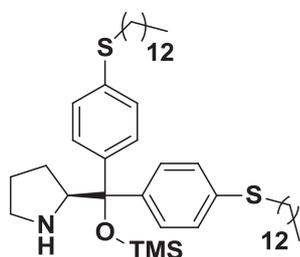
Rendimento: 85%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,85 (d,  $J$  = 12 Hz, 2H); 7,70 (m, 6H); 4,46 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H); 3,40 (m, 4 H); 3,23 (m, 2H); 2,17 (s largo, 1H); 2,02 (m, 3 H); 1,76 (m, 7H); -0,12 (s, 9H) ppm. RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 144,07; 142,95; 135,26; 135,07; 128,92; 128,17; 128,04; 127,78; 65,30; 47,10; 46,72; 27,48; 27,44; 27,41; 26,24; 25,02; 14,29; 2,16 ppm.  $[\alpha]_D^{30}$  = -0,029 (c = 0,005 g/mL, DCM).

### 2-(bis(4-(hexiltio)phenil)((trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina (4b)



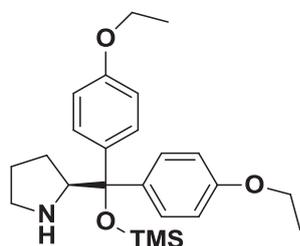
Rendimento: 80%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,34 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H); 7,19 (m, 6H); 3,96 (m, 1H); 3,72 (q,  $J$  = 8 Hz, 1H); 2,88 (m, 4H); 2,80 (m, 1H); 2,72 (m, 1H); 1,59 (m, 4H); 1,54 (m, 2H); 1,37 (m, 5H); 1,24 (m, 8H); 0,86 (m, 6H); -0,10 (s, 9H) ppm. RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 143,89; 142,82; 135,70; 128,92; 128,20; 127,86; 127,61; 125,99; 65,31; 64,36; 47,10; 33,43; 31,32; 29,05; 28,48; 27,47; 25,07; 22,49; 13,99; 2,16 ppm.  $[\alpha]_D^{30}$  = -0,025 (c = 0,005 g/mL, DCM).

### 2-(bis(4-(dodeciltio)fenil)(trimetilsililoxi)metil)pirrolidina (4c)



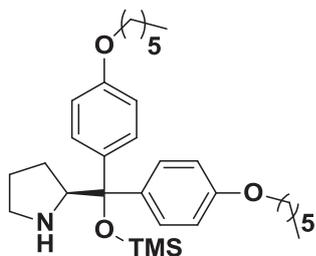
Rendimento: 75%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,34 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H); 7,19 (m, 6H); 3,95 (m, 1H); 3,70 (q,  $J$  = 8 Hz, 1H); 2,87 (m, 4H); 2,79 (m, 1H); 2,71 (m, 1H), 1,82 (s largo, 1H); 1,56 (m, 6H); 1,37 (m, 5H); 1,22 (m, 32H); 0,88 (t,  $J$  = 8 Hz, 6H); -0,10 (s, 9H) ppm. RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 143,87; 142,82; 135,70; 135,52; 128,90; 128,17; 127,82; 127,57; 82,65; 65,28; 58,31; 47,07; 33,33; 31,88; 29,61; 29,46; 29,30; 29,14; 29,07; 28,82; 27,47; 25,05; 22,65; 18,39; 14,08; 2,14 ppm.  $[\alpha]_D^{30}$  = -29,245 (c = 0,0053 g/mL, AcOEt).

### 2-(bis(4-etoxifenil)(trimetilsililoxi)metil)pirrolidina (4d)



Rendimento: 80%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,59 (d,  $J$  = 8 Hz, 4 H); 7,09 (d,  $J$  = 8 Hz, 4H); 4,29 (q,  $J$  = 8 Hz, 4 H); 4,23 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H); 2,08 (m, 2 H); 1,67 (t,  $J$  = 8 Hz, 6 H); 1,53 (m, 1 H); 0,15 (s, 9 H) ppm. RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 132,15; 129,78; 113,80; 113,35; 82,69; 63,63; 63,27; 35,23; 22,17; 14,78; 14,65; 1,62 ppm.

### 2-(bis(4-(hexiloxi)fenil)(trimetilsililoxi)metil)pirrolidina (4e)

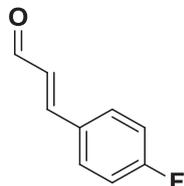


Rendimento: 78%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,33 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H); 7,24 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H); 6,77 (m, 4H); 3,91 (m, 5H); 2,77 (m, 1H); 2,69 (m, 1H); 1,73 (m, 5H); 1,55 (m, 3H); 1,41 (m, 4H); 1,31 (m, 8H); 0,88 (m, 6H); -0,11 (s, 9H) ppm. RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 157,95; 157,88; 138,69; 137,63; 129,66; 128,99; 113,30; 113,15; 82,60; 67,87; 67,84; 65,71; 47,17; 31,60; 29,27; 27,65; 25,73; 25,20; 22,58; 14,02; 2,10 ppm.  $[\alpha]_D^{30}$  = -0,029 (c = 0,005 g/mL, DCM).

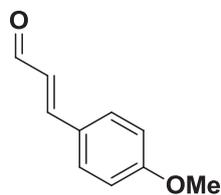
#### 4.2.2- Procedimento para a preparação dos Aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>32</sup>

Sob atmosfera de  $N_2$ , o aldeído correspondente (1mmol) e trifenilfosforilideno-acetaldeído ( $Ph_3P=CHCHO$ ) (1,2 mmol) em tolueno (1 mL), foram agitados por 8h, a 60°C. O produto desejado foi diretamente purificado por coluna cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila.

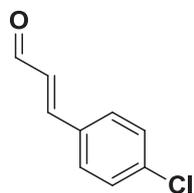
Após purificação, o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado (1 mmol) teve de ser isomerizado, pois a proporção E/Z estava baixa. O composto foi, então, agitado com iodo (1mmol) em THF (10 mL) por 24h, a temperatura ambiente. Água e éter foram adicionados à mistura reacional, e a fase orgânica lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio, seca e concentrada. O produto foi obtido na proporção de ( $\geq$  9:1 E/Z) após purificação por coluna cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila.

**p- Fluoro cinamaldeído**

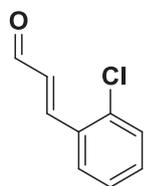
Rendimento: 47%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,69 (d, J= 7,76Hz, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,45 (d, J= 15,90Hz, 1H); 6,89 (m, 2H); 6,65 (m, 1H) ppm; RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 193,42; 165,88; 163,17; 151,30; 130,54; 130,45; 129,32; 128,34; 116,45; 116,23 ppm.

**p-Metoxicinamaldeído**

Rendimento: 49%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,66 (d, J= 7,69 Hz, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,43 (d, J= 16,01Hz, 1H); 6,95 (m, 2H); 6,62 (m, 1H) ppm; RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 193,67; 162,20; 152,68; 130,34; 126,54; 114,57; 55,45 ppm.

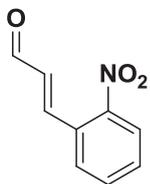
**p- Clorocinamaldeído**

Rendimento: 52%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,70 (d, J= 7,50Hz, 1H); 7,45 (m, 5H); 6,68 (m, 1H); RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 193,38; 151,05; 137,29; 132,54; 129,65; 129,45; 128,99.

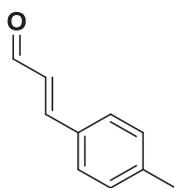
**o- Clorocinamaldeído**

Rendimento: 66%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,69 (d, J= 7,49Hz, 1H); 7,87 (d, J= 15,95Hz, 1H); 7,59 (dd,  $J^1$ = 5,92;  $J^2$ = 1,98 Hz, 1H); 7,39 (dd,  $J^1$ = 6,27Hz;  $J^2$ = 1,39Hz, 1H); 7,27 (m, 2H); 6,63 (m, 1H) ppm; RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 193,59; 148,00; 133,21; 132,09; 132,00; 130,36; 127,85;

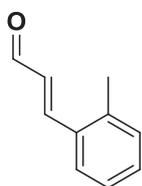
127,32 ppm.

**p- Nitrocinamaldeído**

Rendimento: 88%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,79 (d, J= 7,74 Hz, 1H); 8,12 (d, J= 7,21Hz, 1H); 8,05 (d, J= 15,77 Hz, 1H); 7,71 (m, 2H); 7,63 (m, 1H); 6,64 (m, 1H) ppm; RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 193,07; 150,53; 147,24; 136,41; 133,79; 132,65; 131,12; 129,06; 125,20 ppm.

**p- Metilcinamaldeído**

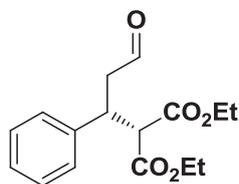
Rendimento: 50%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,68 (d, J= 7,77 Hz, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,22 (m, 2H); 6,68 (m, 1H); 2,40 (s, 3H) ppm; ; RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 193,78; 152,93; 141,98; 131,13; 129,85; 128,53; 127,74; 21,57 ppm.

**o-Metilcinamaldeído**

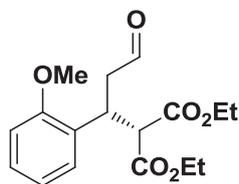
Rendimento: 48%; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,63 (d, J= 7,68Hz, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,21 (m, 2H); 6,93 (m, 1H); 6,27 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 193,57; 152,36; 140,00; 131,51; 130,83; 129,49; 127,19; 126,42; 125,84; 19,75 ppm.

**4.2.3- Procedimento para a síntese dos produtos de adição conjugada<sup>33</sup>**

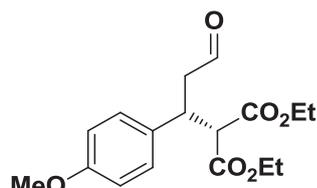
O respectivo aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado (0,6 mmol) foi adicionado à uma solução de catalisador (10 mol %, 0,03 mmol), e solvente a 0 °C. Logo após, adicionou-se o malonato correspondente (0,3 mmol), e em seguida o ácido benzóico (10 mol %, 0,03 mmol). A mistura reacional foi agitada por 34h, a 5°C. O composto foi extraído com Acetato de Etila e  $CH_2Cl_2$ , seco com  $MgSO_4$  e concentrado. O aduto de Michael foi obtido após purificação por coluna cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila.

**Dietil 2-(3-oxo-1-fenilpropil)malonato (5a)**

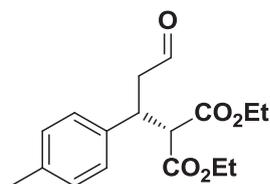
Rendimento: 66%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,60 (t, J= 1,68 Hz, 1H); 7,26 (m, 5H); 4,21(q, J= 7,21 Hz, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,95 (q, J= 7,21 Hz, 2H); 3,71(d,J= 10,07Hz, 1H); 2,91(m, 2H); 1,26 (t, J= 7,09Hz, 3H); 1,00 (t, J= 7,08 Hz, 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 200,13; 168,03; 167,46; 139,82; 128,72; 128,15; 127,54; 61,84; 61,48; 57,56; 47,47; 39,57; 14,06; 13,77 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$  = -24,82 (c = 0.0058 g/mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Dietil 2-(1-(2-metoxifenil)-3-oxopropil)malonato (5b)**

Rendimento: 66%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,60 (t, J= 2,05 Hz, 1 H); 7,20 (m, 2H); 6,86 (m, 2H); 4,20 (m, 3H); 4,07 (d, J= 10,11 Hz, 1H); 3,93 (q, J= 7,39 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 1,26 (t, J= 7,39 Hz, 3H); 0,99 (t, J= 7,39Hz, 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 201,46; 168,75; 168,16; 157,64; 130,48; 129,04; 127,55; 120,88; 111,22; 61,90; 61,51; 55,59; 55,31; 46,10; 36,65; 14,34; 14,05 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{30}$  = -17,21 (c = 0,0233 g/mL, AcOEt).

**Dietil 2-(1-(4-metoxifenil)-3-oxopropil)malonato (5c)**

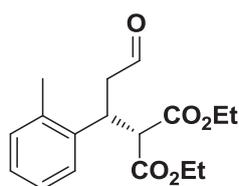
Rendimento: 59%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,59 (m, 1H); 7,14 (m, 2H); 6,82 (m, 2H); 4,21 (q, J= 7,13 Hz, 2H); 3,97 (m, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,67 (d, J= 9,92 Hz, 1H); 2,87 (m, 2H); 1,27 (t, J= 7,13 Hz, 3H); 1,04 (t, J = 7,13 Hz, 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 220,27; 168,03; 167,47; 158,81; 131,66; 129,16; 114,04; 61,41; 57,74; 55,20; 47,54; 38,83; 14,02; 13,79 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{30}$  = -24,83 (c = 0,0089 g/mL, AcOEt).

**Dietil 2-(3-oxo-1-p-toluilpropil)malonato (5d)**

Rendimento: 54%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,58 (t, J= 1,62 Hz, 1H); 7,10 (q, J= 8,91Hz, 4H); 4,20 (q, J= 7,13Hz, 2H); 3,96 (m,

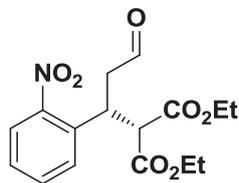
3H); 3,68 (d,  $J = 9,88$  Hz, 1H); 2,87 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,26 (t,  $J = 7,38$  Hz, 3H); 1,03 (t,  $J = 7,38$  Hz, 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 200,19; 167,97; 167,39; 137,01; 136,64; 129,29; 127,88; 61,66; 57,56; 47,40; 39,12; 20,93; 13,94; 13,08$  ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -12,5$  ( $c = 0,0132$  g/mL, AcOEt).

#### Dietil 2-(3-oxo-1-o-toluilpropil)malonato (5e)



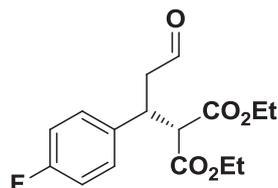
Rendimento: 65%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 9,59$  (t,  $J = 1,70$  Hz, 1H); 7,12 (m, 4H); 4,31 (m, 1H); 4,23 (q,  $J = 7,15$  Hz, 2H); 3,95 (qd,  $J^1 = 7,3$  Hz;  $J^2 = 1,43$  Hz, 2H); 3,75 (d,  $J = 10,22$  Hz, 1H); 2,92 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 1,29 (t,  $J = 7,16$  Hz, 3H); 0,99 (t,  $J = 7,13$  Hz, 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 200,32; 168,49; 167,83; 138,62; 136,88; 131,10; 127,41; 126,76; 126,63; 62,10; 61,71; 57,47; 48,43; 34,64; 20,18; 14,32; 13,96$  ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -25$  ( $c = 0,0028$  g/mL, MeOH).

#### Dietil 2-(1-(2-nitrofenil)-3-oxopropil)malonato (5f)



Rendimento: 71%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 9,68$  (t, 1,74 Hz, 1H); 7,82 (dd,  $J^1 = 8,29$  Hz,  $J^2 = 1,35$  Hz, 1H); 7,56 (td,  $J^1 = 7,39$  Hz,  $J^2 = 1,67$  Hz, 1H); 7,42 (m, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,20 (qd,  $J^1 = 7,21$  Hz,  $J^2 = 1,93$  Hz, 2H); 4,01 (q,  $J = 7,21$  Hz, 2H); 3,94 (d,  $J = 9,26$  Hz, 1H); 3,05 (m, 2H); 1,25 (t,  $J = 6,92$  Hz, 3H); 1,07 (t,  $J = 6,92$  Hz) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 199,74; 167,91; 167,36; 150,54; 135,12; 133,16; 129,52; 128,54; 125,05; 62,30; 62,15; 56,60; 47,13; 34,07; 14,27; 14,01$  ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = 26,45$  ( $c = 0,0046$  g/mL, MeOH).

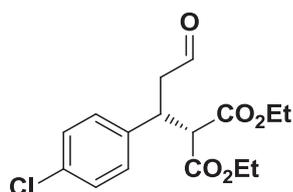
#### Dietil 2-(1-(4-fluorfenil)-3-oxopropil)malonato (5g)



Rendimento: 63%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 9,60$  (s, 1H); 7,26 (m, 2H); 6,98 (t, 8,89 Hz, 2H); 4,22 (q, 7,07 Hz, 2H); 4,02 (m, 1H); 3,97 (q, 7,06 Hz, 2H); 3,67 (d, 9,70 Hz, 1H); 2,90 (m, 2H); 1,26 (t, 7,05 Hz, 3H); 1,04 (t, 7,05 Hz, 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,

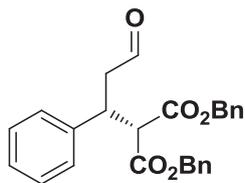
100 MHz)  $\delta$  = 199,99; 168,14; 167,63; 163,46; 161,01; 135,86; 130,11; 130,03; 115,92; 115,71; 62,15; 61,81; 57,74; 47,82; 38,96; 14,29; 14,07 ppm.  $[\alpha]_D^{30}$  = -16,45 (c = 0,0062 g/mL, AcOEt).

#### Dietil 2-(1-(4-clorofenil)-3-oxopropil)malonato(5h)



Rendimento: 69%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,60 (t, 1,61 Hz, 1H); 7,26 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,21 (qd,  $J^1$  = 6,01 Hz,  $J^2$  = 1,15 Hz, 2H); 3,99 (m, 3H); 3,68 (d, 9,87 Hz, 1H); 2,91 (m, 2H); 1,25 (7,06 Hz, 3H); 1,05 (7,05 Hz, 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 199,47; 167,82; 167,30; 138,51; 133,31; 129,59; 128,85; 61,92; 61,62; 57,26; 47,40; 38,77; 13,82 ppm.  $[\alpha]_D^{30}$  = -8,65 (c = 0,0037 g/mL, AcOEt).

#### Dibenzil 2-(3-oxo-1-fenilpropil)malonato (5i)



Rendimento: 62%; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 9,53 (t, 1,54 Hz, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,22 (m, 10 H); 7,04 (m, 5H); 5,14 (m, 2H); 4,88 (m, 2H); 4,04 (m, 1H); 3,83 (d,  $J$  = 9,97 Hz, 1H); 2,86 (m, 2H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 199,85; 167,67; 167,16; 139,59; 135,01; 134,92; 128,77; 128,60; 128,45; 128,30; 128,17; 128,06; 127,54; 67,46; 67,22; 57,46; 47,22; 39,52 ppm.  $[\alpha]_D^{30}$  = -22,22 (c = 0,0009 g/mL, MeOH).

#### 4.2.4- Oxidação dos Adutos de Michael aos correspondentes Ésteres <sup>34</sup>.

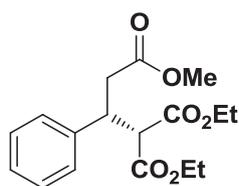
Ao Aduto de Michael (0.1 mmol) foram adicionados 3 mL de t-BuOH, 3 mL de solução 1M de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , e 3mL de solução 1M de  $\text{KMnO}_4$  sucessivamente, após 5 minutos de vigorosa agitação, adicionou-se 5 mL de  $\text{NaHSO}_3$  saturada, e o pH ajustado para aproximadamente 3 com solução 1M de HCl. A mistura reacional foi extraída (3x 10 mL) EtOAc, e a combinação das fases orgânicas lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e solução saturada de NaCl, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada.

O ácido foi dissolvido em éter e adicionou-se diazometano gota-a-gota até a solução adquirir uma cor amarela persistente, essa permaneceu sob agitação por mais 10 minutos, sendo finalizada com uma gota de ácido acético concentrado. O

solvente foi evaporado e o produto obtido por coluna cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila.

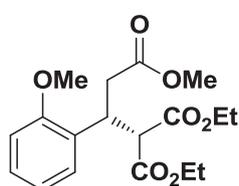
Os rendimentos dessa classe de reação não foram calculados, pois os ésteres foram sintetizados somente para avaliar o excesso enantiomérico dos adutos de Michael.

### 1,1-dietil 3-metil 2-fenilpropano-1,1,3-tricarboxilato



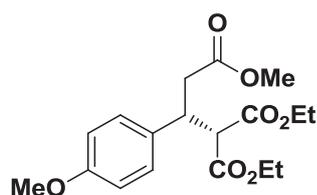
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,25 (m, 5H); 4,21(d, J= 7,18 Hz, 2H); 3,92 (m, 3H); 3,74 (d, J= 10,42 Hz, 1H); 3,53 (s, 3H); 2,87 (m, 1H); 2,75(m, 1H); 1,29(t, J= 7,03Hz, 3H); 0,93 (t, J= 7,04Hz, 3H) ppm;  
 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 171,59; 168,02; 167,49; 139,84; 128,41; 128,10; 127,31; 61,69; 61,34; 57,29; 41,43; 38,56; 14,03; 13,72 ppm.  $[\alpha]_D^{30}$  = -21,81 (c = 0,00275 g/mL, MeOH).

### 1,1-dietil 3-metil 2-(2-metoxifenil)propano-1,1,3-tricarboxilato



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,17 (m, 2H); 6,87 (m, 2H); 4,18 (qd,  $J^1$ = 7,28 Hz,  $J^2$ = 1,33 Hz, 2H); 4,11(d, J= 10,26 Hz, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,89 (q, J= 7,28Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 2,97 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 1,24 (t, J= 7,26 Hz, 3H); 0,96 (t, J=7,26 Hz, 3H) ppm;  
 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 172,23; 168,54; 168,01; 157,62; 130,72; 128,53; 127,37; 120,37; 110,90; 61,45; 61,10; 55,32; 54,78; 51,43; 38,79; 36,36; 14,06; 13,76 ppm.  $[\alpha]_D^{32}$  = -10,77 (c = 0,0142 g/mL, AcOEt).

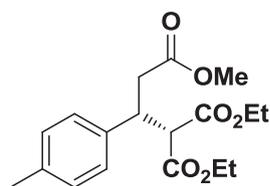
### 1,1-dietil 3-metil 2-(4-metoxifenil)propano-1,1,3-tricarboxilato



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,16 (d, J= 8,98 Hz, 2H); 6,80 (d, J= 8,76 Hz, 2H); 4,21(q, J= 7,18 Hz, 2H); 3,95 (q, J= 7,18 Hz, 2H); 3,87 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,69 (d, J= 10,10 Hz, 1H); 3,56 (s, 3H); 2,83 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 1,26 (t, J= 6,96 Hz, 3H); 1,02 (t, J= 6,96 Hz, 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  =

171,67; 168,07; 167,55; 158,66; 131,78; 129,12; 113,17; 61,65; 61,32; 57,47; 55,16; 51,58; 40,70; 38,72; 14,04; 13,79 ppm.  $[\alpha]_D^{32} = -7,5$  (c = 0,0083 g/mL, AcOEt).

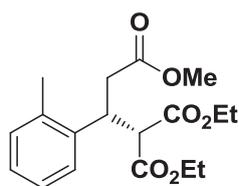
### 1,1-dietil 3-metil 2-p-toluilpropano-1,1,3-tricarboxilato



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta =$  7,09 (m, 4H); 4,20 (q,  $J = 7,16\text{Hz}$ , 2H); 3,94 (q,  $J = 7,16\text{ Hz}$ , 2H); 3,87 (m, 1H); 3,71 (d,  $J = 10,15\text{Hz}$ , 1H); 3,53 (s, 3H); 2,84 (m, 1H); 2,72 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 1,26 (t,  $J = 7,13\text{ Hz}$ , 3H); 1,01 (t,  $J = 7,13\text{ Hz}$ , 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,

100 MHz)  $\delta =$  171,67; 168,08; 167,54; 136,75; 129,09; 127,89; 61,63; 61,31; 57,37; 51,56; 21,04; 15,03; 13,74 ppm.  $[\alpha]_D^{32} = -7,52$  (c = 0,0113 g/mL, AcOEt).

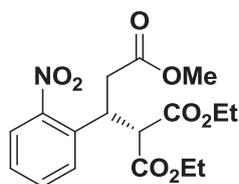
### 1,1-dietil 3-metil 2-o-toluilpropano-1,1,3-tricarboxilato



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta =$  7,11 (m, 4H); 4,22 (m, 3H); 3,90 (m, 2H); 3,74 (d,  $J = 10,58\text{ Hz}$ , 1H); 3,51 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,72 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,27 (t,  $J = 7,09\text{ Hz}$ , 3H); 0,95 (t,  $J = 7,09\text{ Hz}$ , 3H) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta =$  171,68; 168,19; 167,69;

138,29; 136,95; 130,61; 126,95; 126,05; 61,69; 61,31; 57,16; 51,53; 38,74; 36,05; 19,67; 14,04; 13,64 ppm.  $[\alpha]_D^{32} = -6,44$  (c = 0,0045 g/mL, AcOEt).

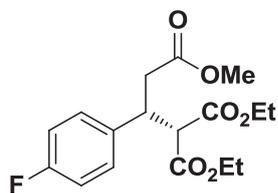
### 1,1-dietil 3-metil 2-(2-nitrofenil)propano-1,1,3-tricarboxilato



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta =$  7,82 (dd,  $J = 8,14\text{Hz}$ , 1H); 7,54 (td,  $J^1 = 7,41\text{Hz}$ ,  $J^2 = 1,24\text{ Hz}$ , 1H); 7,48 (dd,  $J^1 = 8\text{Hz}$ ,  $J^2 = 1,38\text{ Hz}$ , 1H); 7,39 (td,  $J^1 = 7,53\text{Hz}$ ,  $J^2 = 1,49\text{ Hz}$ , 1H); 4,48 (m, 1H); 4,21 (m, 2H); 4,02 (m, 3H); 3,56 (s, 3H); 2,98 (m, 2H); 1,25 (t,  $J = 7,14\text{Hz}$ , 3H); 1,08 (t,  $J =$

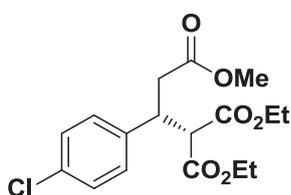
7,21Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta =$  171,27; 167,71; 167,27; 150,38; 134,82; 132,62; 129,15; 128,12; 124,67; 61,82; 61,76; 55,70; 51,78; 37,10; 35,54; 13,99; 13,74.  $[\alpha]_D^{25} = 8,8$  (c = 0,015 g/mL, MeOH).

### 1,1-dietil 3-metil 2-(4-fluorofenil)propano-1,1,3-tricarboxilato



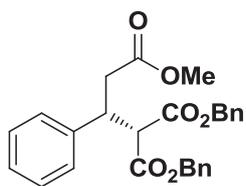
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ = 7,22 (m, 2H); 6,96 (m, 2H); 4,21 (q,  $J$ = 7,01 Hz, 2H); 3,92 (m, 3H); 3,69 (d,  $J$ = 10,41 Hz, 1H); 3,53 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 1,28 (t,  $J$ = 7,21 Hz, 3H); 1,03 (t,  $J$ =6,99 Hz, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 167,88; 163,18; 160,74; 135, 61; 129,73; 115,43; 115,22; 61,81; 61,46; 57,27; 51,66; 40,72; 38,59; 14,05; 13,80 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{32}$  = -8,68 ( $c$  = 0,0076 g/mL, AcOEt).

### 1,1-dietil 3-metil 2-(4-clorofenil)propano-1,1,3-tricarboxilato



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ = 7,25 (d,  $J$ = 8,78 Hz, 2H); 7,19 (d,  $J$ = 8,19 Hz, 2H); 4,21 (q,  $J$ = 7,22 Hz, 2H); 3,96 (q,  $J$ = 7,21 Hz, 2H); 3,89 (m, 1H); 3,70 (d,  $J$ = 10,37 Hz, 1H); 3,54 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,71 (m, 1H); 1,27 (t,  $J$ =7,19Hz, 3H); 1,04 (t,  $J$ = 7,18 Hz, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 171,35; 167,78; 167,30; 138,43; 133,13; 129,54; 128,60; 61,81; 61,50; 57,04; 51,68; 40,76; 38,34; 14,03; 13,77 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{32}$  = -6,02 ( $c$  = 0,0083 g/mL, AcOEt).

### 1,1-dibenzil 3-metil 2-fenilpropano-1,1,3-tricarboxilato



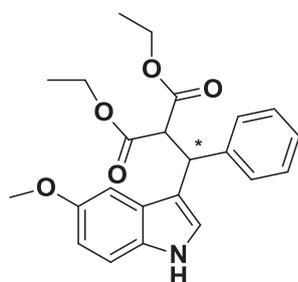
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ = 7,31 (m, 3H); 7,26 (m, 5H); 7,23 (m, 1H); 7,20 (m, 4H); 7,03 (m, 2H); 5,15 (m, 2H); 4,86 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,87 (d,  $J$ = 10,05 Hz, 1H); 3,49 (s, 3H); 2,82 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 171,49 167,70; 167,23; 139,64; 135,12; 134,98; 128,57; 128,53; 128,42; 128,22; 128,14; 128,04; 127,39; 67,36; 67,13; 57,20; 51,59; 41,45; 38,36 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{30}$  = -20 ( $c$  = 0,0013 g/mL, MeOH).

#### 4.2.5- Preparação dos anéis Indólicos<sup>31</sup>

Hidrocloreto de Fenilhidrazina (0,03 mmol) foi adicionado ao aduto de Michael (0,03 mmol) em 20 mL de MeOH. Em seguida, Nitrato Cérico de Amônio CAN

(20 mol%, 0,06 mmol) foi adicionado ao meio reacional, esse foi refluxado em banho de água por 1h, ou levado ao aparelho de microondas por 20 minutos a 80°C. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente, e o meio reacional vertido em um béquer com 2,3 mL de água. O produto bruto foi extraído com acetato de etila, e a combinação das fases orgânicas, lavada com água, seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O composto de interesse foi purificado por coluna cromatográfica utilizando Hexano e Acetato de Etila (8:2).

### Dietil-2-((5-metoxi-1H-indol-3-il) (fenil) metil) malonato



Rendimento: 30%, RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,98 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,14 (m, 3H); 6,96 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 5,02 (d, J= 11,79, 2H); 4,26 (d, J= 12,35, 1H); 3,99 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 1 (m, 6H); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 168.06; 167.87; 141,35; 131.34; 128.6; 128.32; 128.16; 127.13; 126.73; 121.58; 116.71; 112,44; 111,15; 101,21; 61,47; 61,40; 58,37; 55,81; 42,46; 13,76.  $[\alpha]_D^{30}$  = 0,8 (c = 0.005, MeOH).

## **CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

## 5- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Levando em conta, os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações finais a cerca do estudo realizado.

Foram sintetizados 5 novos organocatalisadores, os quais foram eficazes em reações de adição conjugada de malonatos a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados em meio aquoso.

Os produtos de adição conjugada foram obtidos em excelentes excessos enantioméricos ( 90-97% ee) e, em bons rendimentos.

A funcionalização dos adutos, a anéis indólicos apresentou uma série de dificuldades. Entretanto, após algumas tentativas conseguiu-se sintetizar o anel indólico sem perda da sua pureza óptica, e futuras otimizações serão realizadas a fim de aumentar o rendimento reacional.

Por fim, cabe destacar que os resultados descritos nessa dissertação estão sendo redigidos, e em breve, será submetido para publicação.

## **REFERÊNCIAS**

## 6- REFERÊNCIAS

- 
- <sup>1</sup> OJIMA, I. *Catalytic asymmetric synthesis*. 3<sup>a</sup> ed. New Jersey: John Wiley, 2010. 998 p.
- <sup>2</sup> BERKESSEL, A.; GRÖGER, H. *Asymmetric Organocatalysis- From Biomimetic Concepts to Applications In Asymmetric Synthesis*. Germany: Wiley-VCH, 2005. 440 p.
- <sup>3</sup> REETZ, M.T.; LIST, B.; JAROCH, S.; WEINMANN, H. *Organocatalysis*. Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings 2007-2. 340 p.
- <sup>4</sup> NIELSEN, M.; WORGULL, D.; ZWEIFEL, T.; GSCHWEND, B.; BERTELSEN, S.; JØRGENSEN, K.A. "Mechanisms in aminocatalysis". *Chem. Commun*, **47**, 632, 2011.
- <sup>5</sup> MIKAMI, K.; LAUTENS, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007. 418 p.
- <sup>6</sup> MACMILLAN, D.W.C. "The advent and development of organocatalysis". *Nature*, **455**, 304, 2008.
- <sup>7</sup> a) HAJOS, Z.G.; PARRISH, D.R. "Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry". *J. Org. Chem*, **39**, 1615, 1974.
- b) LIST, B.; LERNER, R.A.; BARBAS III, C.F. "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395, 2000.
- <sup>8</sup> a) WYNBERG, H.; HELDER, R. "Asymmetric Induction in the Alkaloid- Catalysed Michael Reaction". *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4057, 1975.
- b) HERMANN, K.; WYNBERG, H. "Asymmetric Induction in the Michael Reaction". *J. Org. Chem*, **44**, 2238, 1979.
- <sup>9</sup> a) LYGO, B.; CROSBY, J.; PETERSON, J.A. "Enantioselective Synthesis of Bis- $\alpha$ -Amino Acid Esters via Asymmetric Phase-Transfer Catalysis". *Tetrahedron Lett.* **40**, 1385, 1999.
- b) COREY, E.J.; BO, Y.; BUSCH-PETERSEN, J. "Highly Enantioselective Phase Transfer Catalyzed Alkylation of a 3-Oxygenated Propionic Ester Equivalent; Application and Mechanism". *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 13000, 1998.
- <sup>10</sup> HODOUS, B.L.; FU, G.C. "Enantioselective Staudinger Synthesis of  $\beta$ -Lactams Catalyzed by a Planar- Chiral Nucleophile". *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1578, 2002.
- <sup>11</sup> AHRENDT, K.A.; BORTHS, C.J.; MACMILLAN, D.W.C. "New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction". *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243, 2000.

- 
- <sup>12</sup> a) OKINO, T.; HOASHI, Y.; TAKEMOTO, Y. "Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalyst". *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12672, 2003.
- b) SIGMAN, M. S.; JACOBSEN, E.N. "Schiff Base Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries". *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4901, 1998.
- <sup>13</sup> a) HORSTAMN, T.E.; GUERIN, D.J.; MILLER, S.J. "Asymmetric Conjugate Addition of Azide to  $\alpha,\beta$ -unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by Simple Peptides". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3635, 2000.
- b) GUERIN, D.J.; MILLER, S.J. "Asymmetric Azidation-Cycloaddition with Open-Chain Peptide-Based Catalyst. A Sequential Enantioselective Route to Triazoles". *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2134, 2002.
- <sup>14</sup> JULIÁ, S.; GUIXER, J.; MASANA, J.; ROCAS, J.; COLONNA, S.; ANNUZIATA, R.; MOLINARI, H. "Synthetic Enzymes. Part. 2. Catalytic Asymmetric Epoxidation by means of Polyamino-acids in a Triphase System". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1317, 1982.
- <sup>15</sup> a) TIAN, H.; SHE, X.; YU, H.; SHU, L.; SHI, H. "Designing New Chiral Ketone Catalyst. Asymmetric Epoxidation of cis-Olefins and Terminal olefins". *J. Org. Chem.*, **67**, 2435, 2002.
- b) SHU, L.; SHEN, Y-M.; BURKE, C.; GOEDDEL, D.; SHI, Y. "An Improved Synthesis of a Ketone Catalyst for Asymmetric Epoxidation of Olefins". *J. Org. Chem.*, **68**, 4963, 2003.
- <sup>16</sup> AMARANTE, G.W.; COELHO, F. "Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica". *Quim. Nova*, **32**, 469, 2009.
- <sup>17</sup> LIST, B. *Topics in Current Chemistry: Asymmetric Organocatalysis*. New York: Spring, 291, 2010. 456 p.
- <sup>18</sup> SIBI, M. P.; MANYEM, S. "Enantioselective Conjugate Additions". *Tetrahedron*, **56**, 8033, 2000.
- <sup>19</sup> PALOMO, C.; LANDA, A.; MIELGO, A.; OIARBIDE, M.; PUENTE, Á.; VERA, S. "Water-Compatible Iminium Activation: Organocatalytic Michael Reactions of Carbon-Centered Nucleophiles with Enals". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 8431, 2007.
- <sup>20</sup> ENDERS, D.; WANG, C.; RAABE, G. "Enantioselective Synthesis of 3H-Pyrrolo [1,2-a] indole-2- carbaldehydes via an Organocatalytic Domino Aza-Michael/Aldol Condensation Reaction". *Synthesis*, **24**, 4119, 2009.

- 
- <sup>21</sup> CRANE, S.N.; BLACK, W.C.; PALMER, J.T.; DAVIS, D.E.; SETTI, E.; ROBICHAUD, J.; PAQUET, J.; OBALLA, R.M.; BAYLY, C.I.; MCKAY, D.J.; SOMOZA, J.R.; CHAURET, N.; SETO, C.; SCHEIGETZ, G.W.; MASSÉ, F.; DESMARAIS, S.; QUELLET, M. "β- Substituted cyclohexanecarboxamide: A Nonpeptidic Framework for the Design of Potent Inhibitors of Cathepsin". *J. Med. Chem.*, **49**, 1066-1079, 2006.
- <sup>22</sup> VASCONCELOS, U. B.; SCHRADER, A.; VILELA, G. D.; BORGES, A. C. A.; MERLO, A. A. "Buchwald protocol applied to the synthesis of *N*- heterotolan liquid crystals". *Tetrahedron*, **64**, 4619-4626, 2008.
- <sup>23</sup> CAVALLO, A. S.; AZYAT, K.; SCHMITT, M.; WELTER, R. " Enantiopure *erythro*- and *threo*- 1- aryl-1-[ 2- pyrrolidyl]- methanols: synthesis from L-proline". *Tetrahedron: Asymmetric*, **16**, 1055-1060, 2005.
- <sup>24</sup> DING, X.; VERA, M.D.; LIANG, B.; ZHAO, Y.; LEONARD, M.S.; JOULLIÉ, M.M.; "Structure- Activity Relationships of Side-Chain Modified Didemnins". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**, 231-234, 2001.
- <sup>25</sup> STEINACHER, A.; LEYSER, O.; CLAYTON, R.H. "A computational model of auxin and pH dynamics in a single plant cell". *Journal of Theoretical Biology*, **296**, 84-94, 2012.
- <sup>26</sup> VARMA, P.P.; SHERIGARA, B.S.; MAHADEVAN, K.M.; HULIKAL, V. "Efficient and Straightforward Synthesis of Tetrahydrocarbazoles and 2,3- Dimethyl Indoles Catalyzed by CAN". *Synthetic Communications*, **39**, 158-165, 2009.
- <sup>27</sup> ÖLÇÜM, N. C.; BOALD, B. W.; HUTERS, A. D.; GARG, N. K.; HOULK, K. N. " Why Do Some Fischer Indolizations Fail?". *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 5752-5755, 2011.
- <sup>28</sup> PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.F. "*Purification of Laboratory Chemicals*", 3<sup>rd</sup>ed. England: Pergamon Press plc. 1960. 390.
- <sup>29</sup> ZHENG, Z.; PERKINS, B.L.; NI, B. "DiarylprolinolSilyl Ether Salts as New, Efficient, Water-Soluble, and Recyclable Organocatalyst for the Asymmetric Michael Addition on Water". *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1, 50-51, 2010.
- <sup>30</sup> ZHENG, C.; LU, Y.; ZHANG, J.; CHEN, X.; CHAI, Z.; MA, W.; ZHAO, G. "The Enantioselective, Organocatalyzed Diels-Alder Reaction of 2 – Vinylindoles with α,β- Unsaturated Aldehydes: An Efficient Route to Functionalized Tetrahydrocarbazoles". *Chem. Eur. J.*, **16**, 5853-5857, 2010.
- <sup>31</sup> MARIGO, M.; WABNITZ, T.C.; FIELENBACH, D.; JORGENSEN, K.A. "Enantioselective Organocatalysed α- Sulfenylation of Aldehydes". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 794-797, 2005.

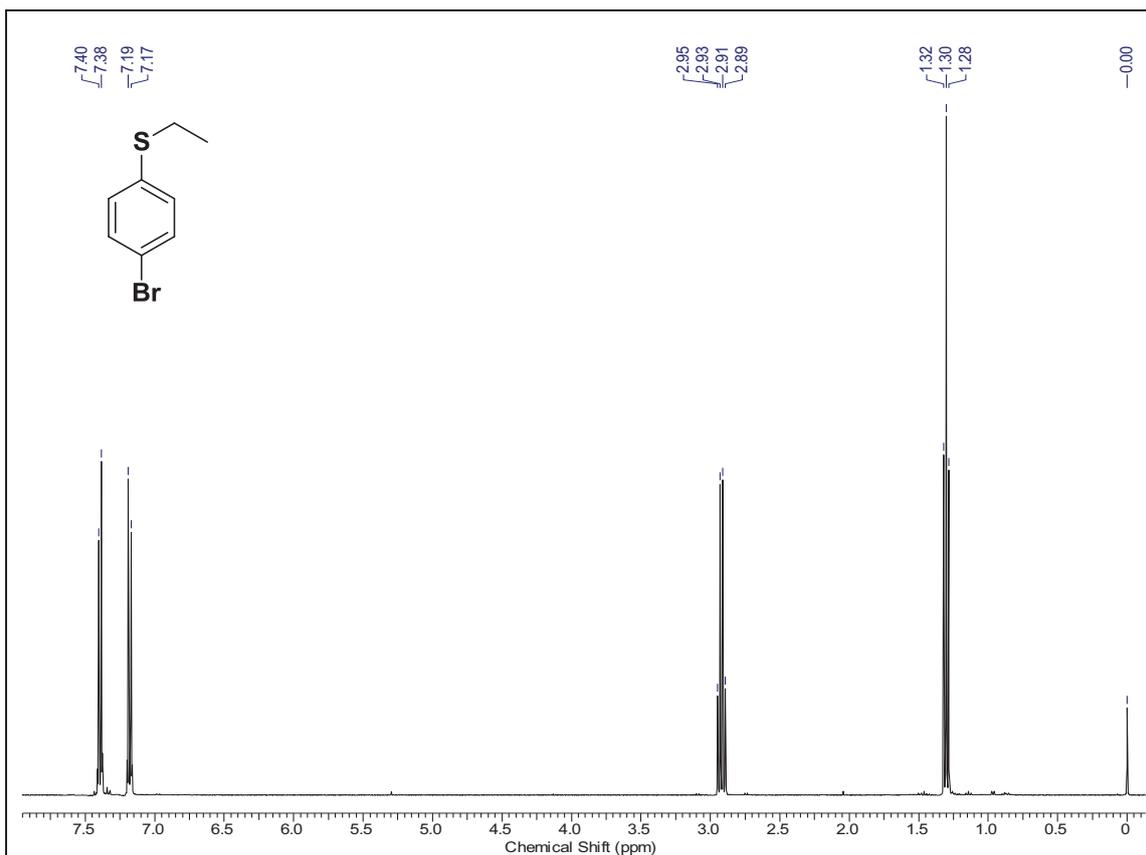
---

<sup>32</sup> a) ZU, L.; ZHAN, S.; XIE, H.; WANG, W. "Catalytic Asymmetric oxa- Michael- Michael Cascade for Facile Construction of Chiral Chromans via an Amino Intermediate". *Organic Letters*, **11**, 1627-1630, 2009.

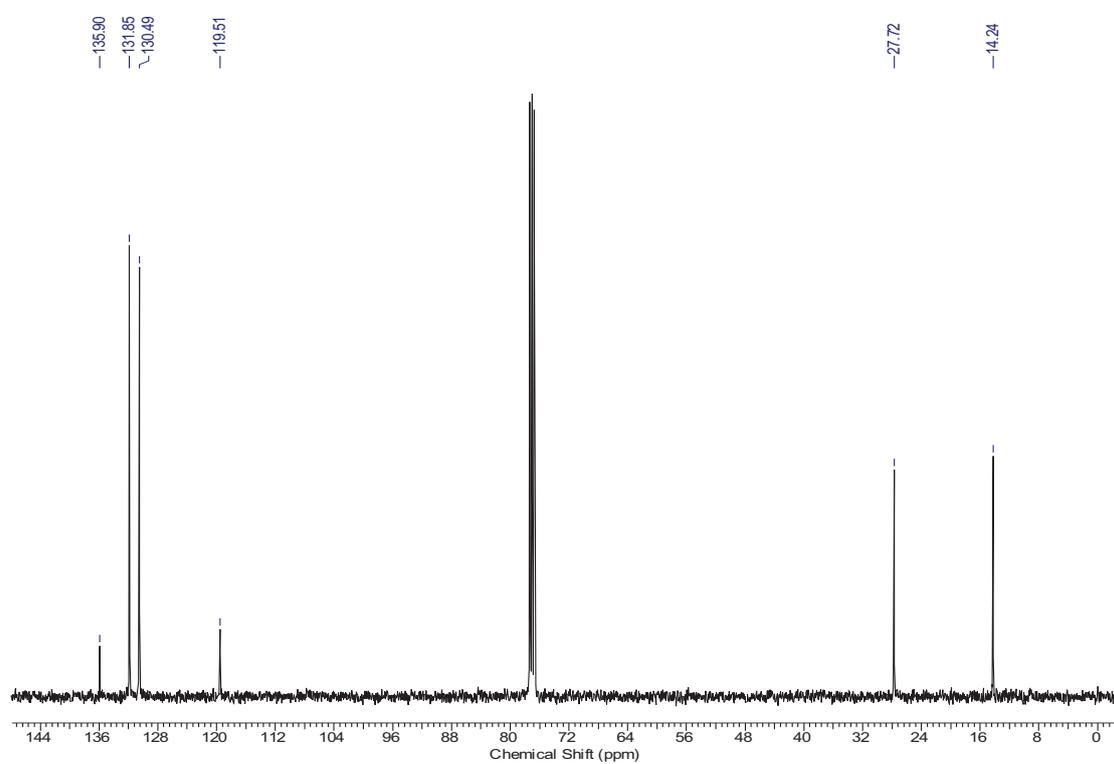
b) CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*. New York, Oxford University Press, 2001, 808 p.

<sup>33</sup> BRANDAU, S.; LANDA, A.; FRANZÉN, J.; MARIGO, M.; JORGENSEN, K.A. "Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes: Asymmetric Formal Synthesis of (-)-Paroxetine, Chiral Lactams, and Lactones". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 4305–4309, 2006.

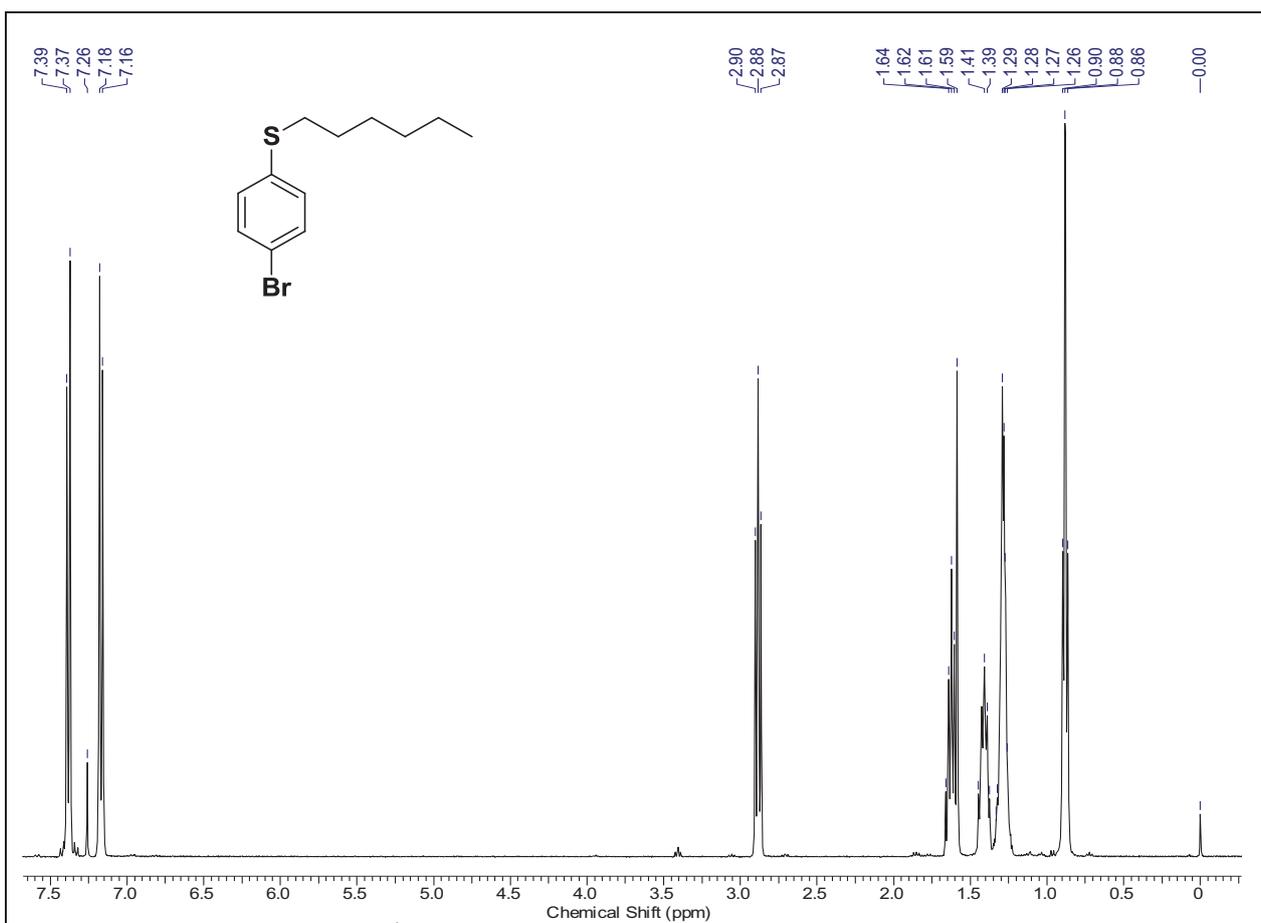
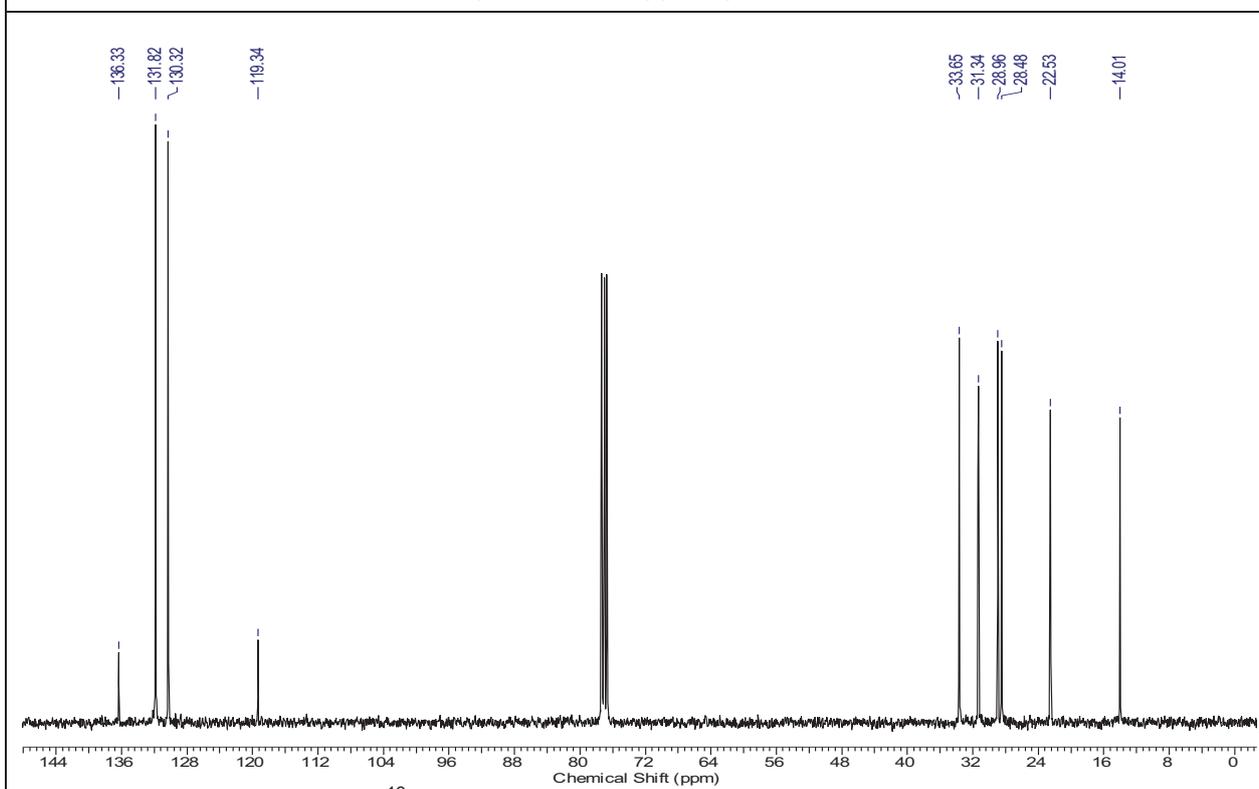
## **ESPECTROS SELECCIONADOS**

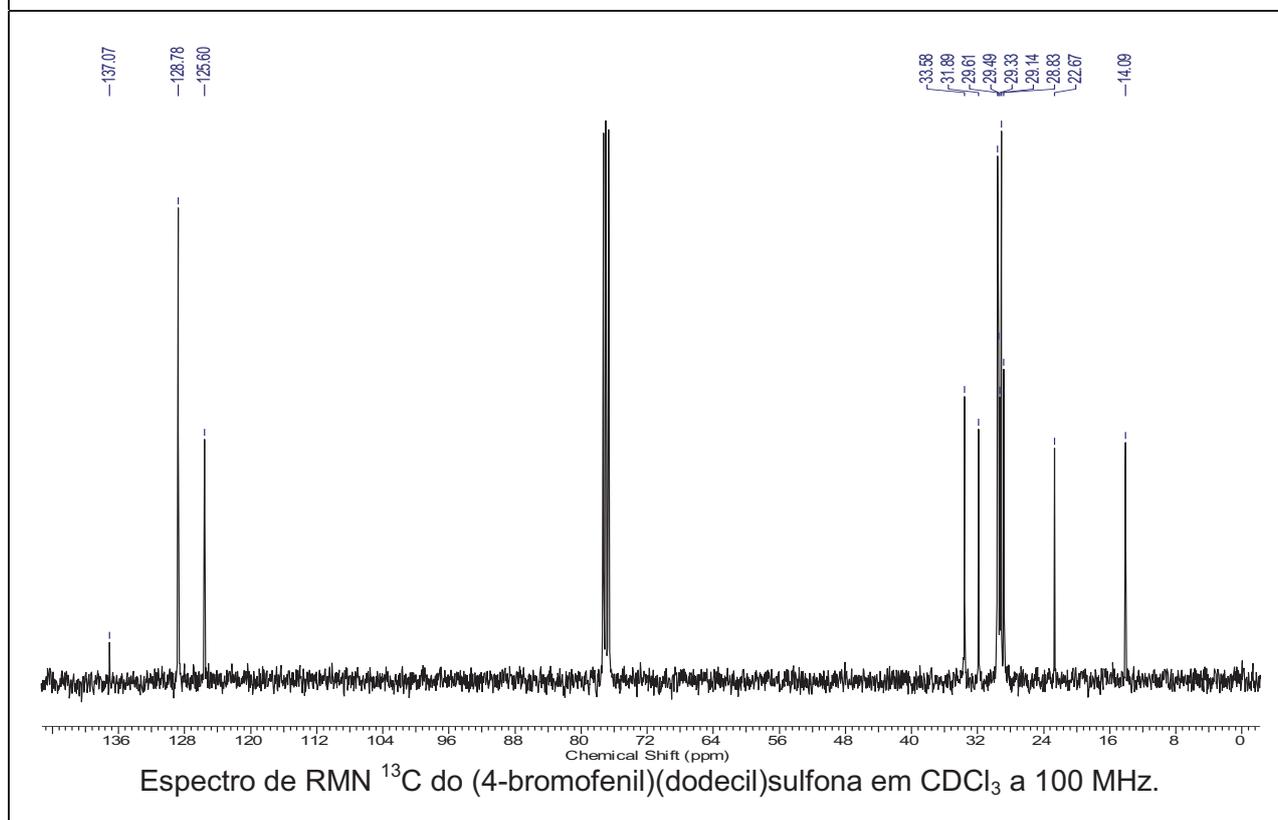
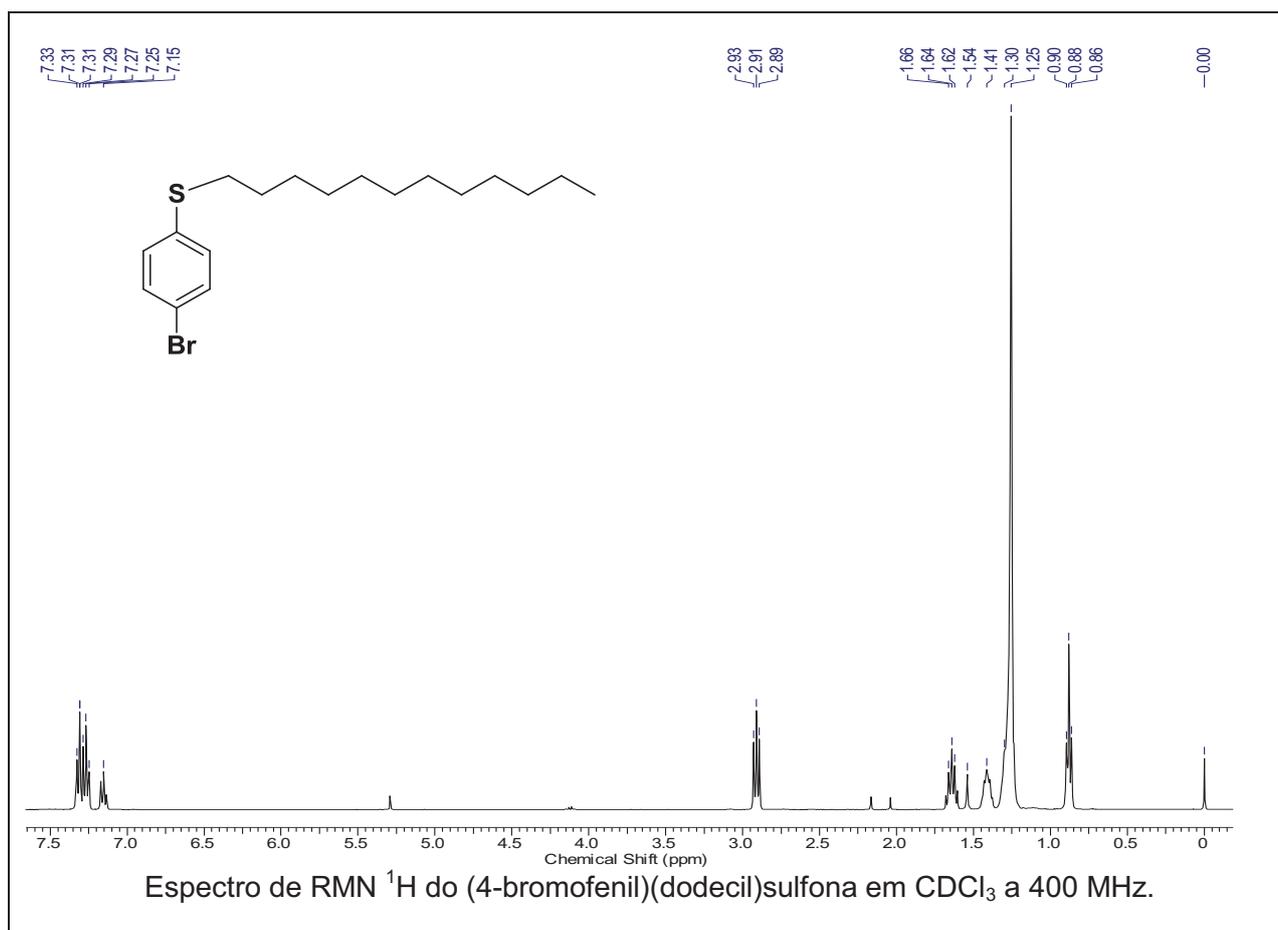


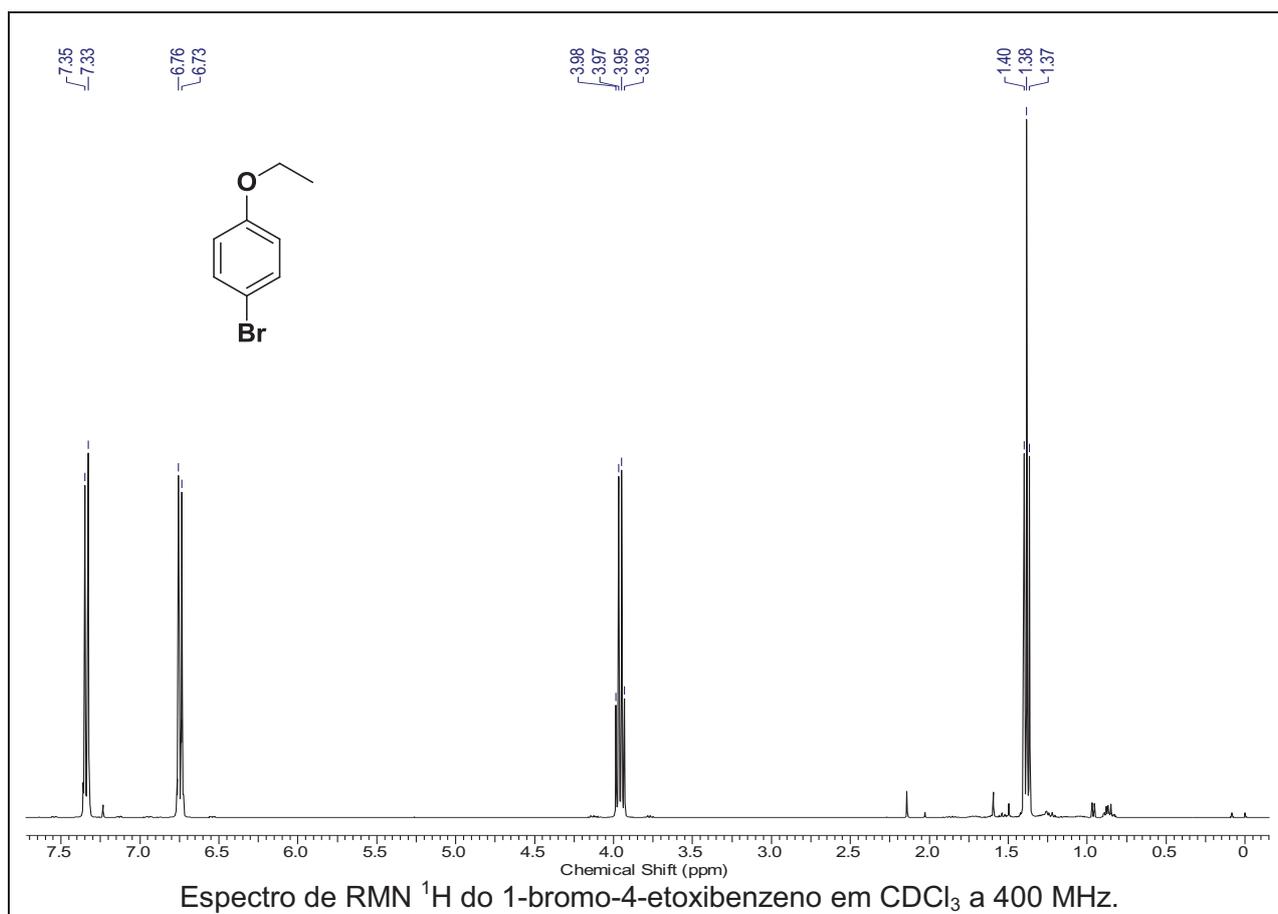
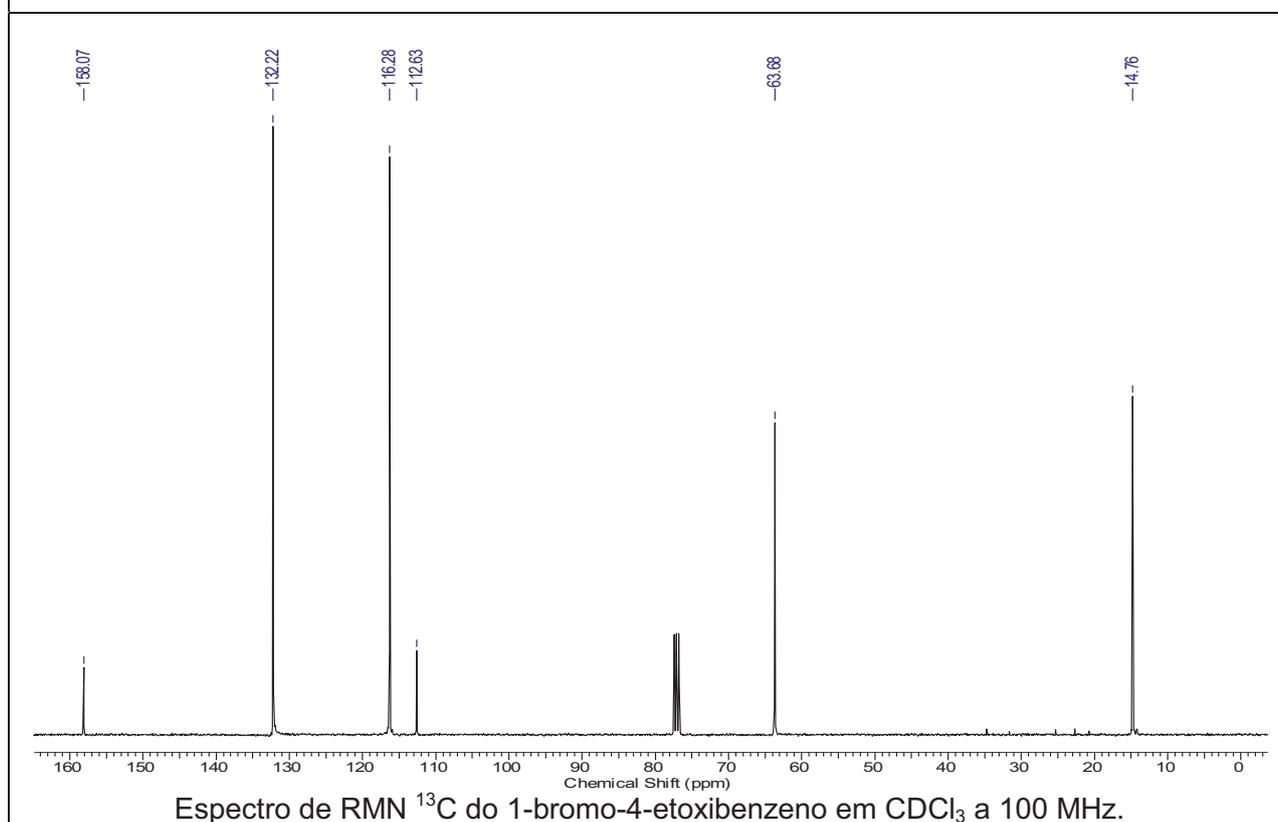
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do (4-bromofenil)(etil)sulfona em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

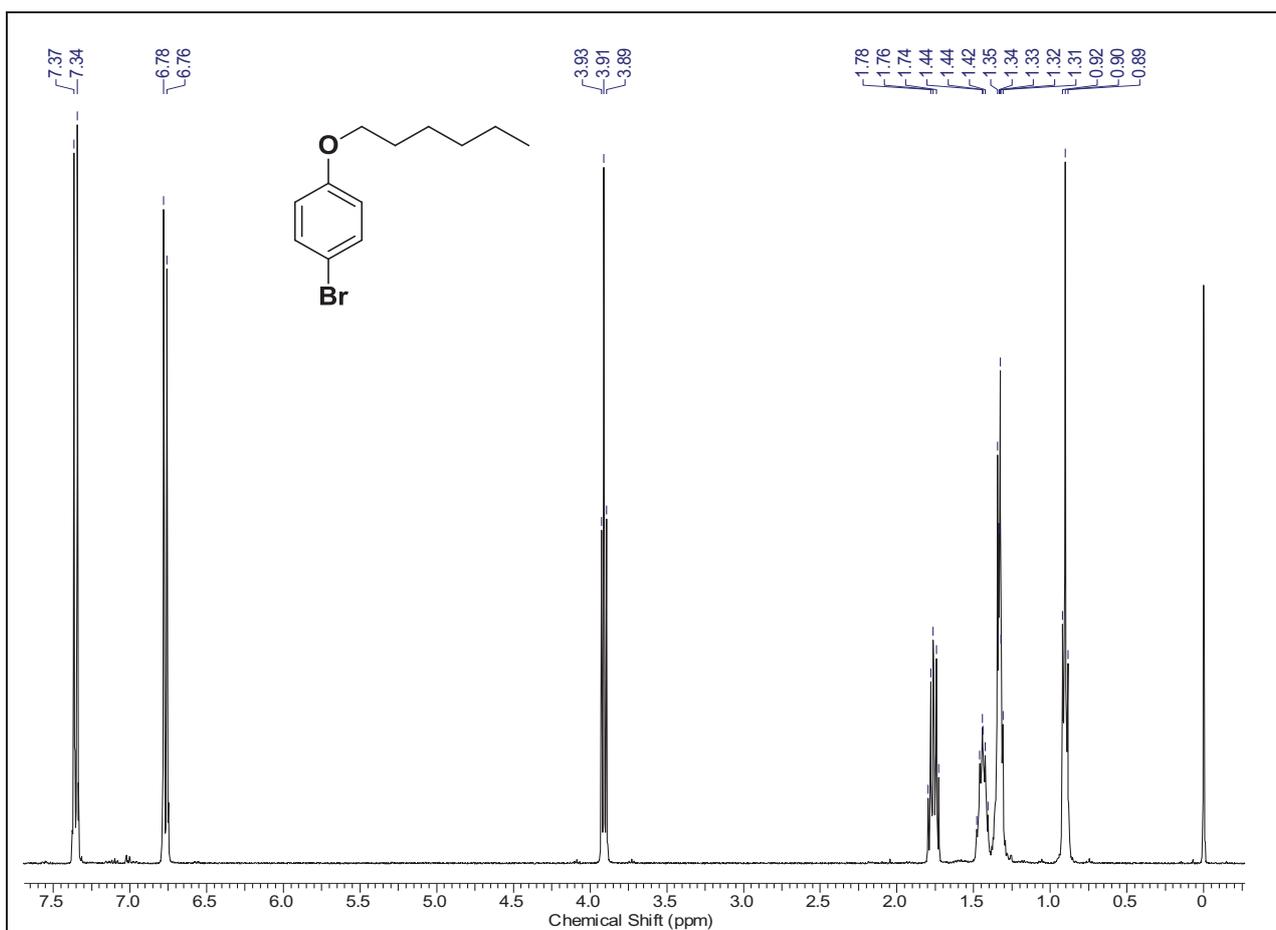
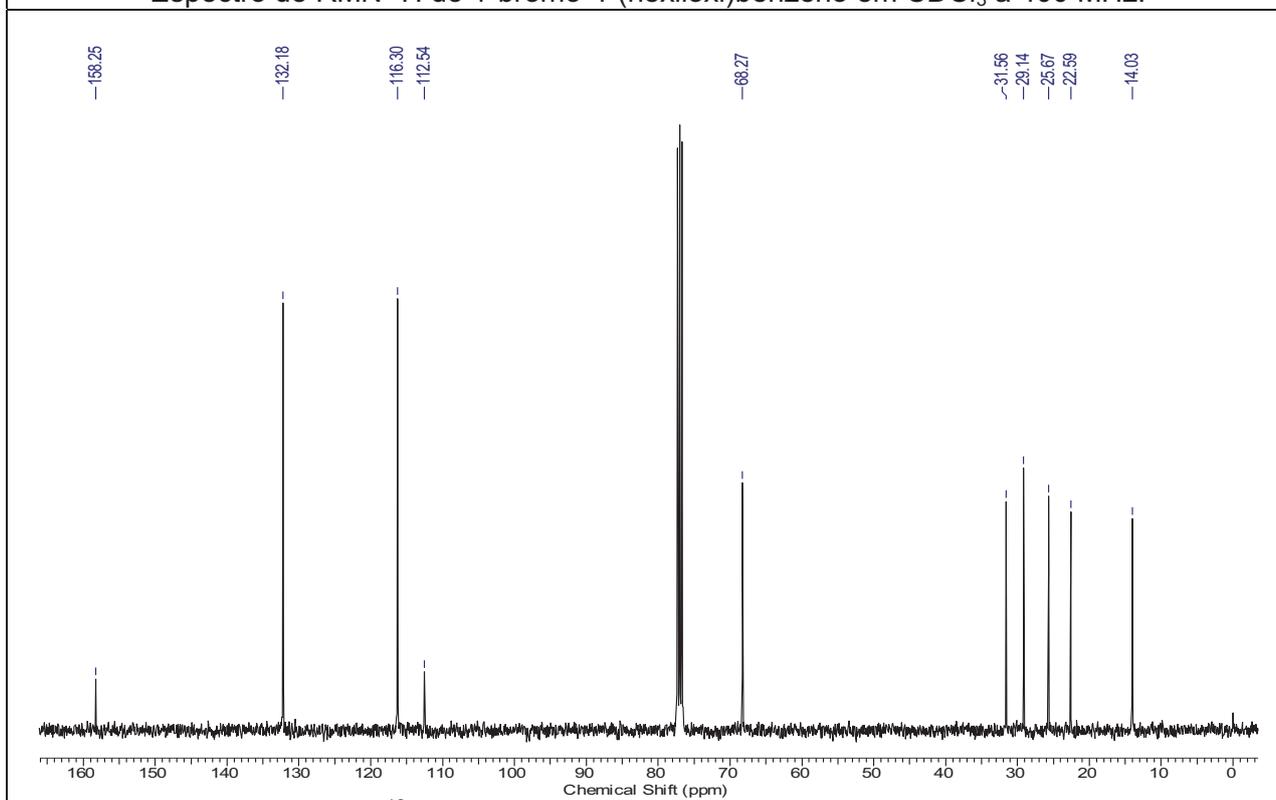


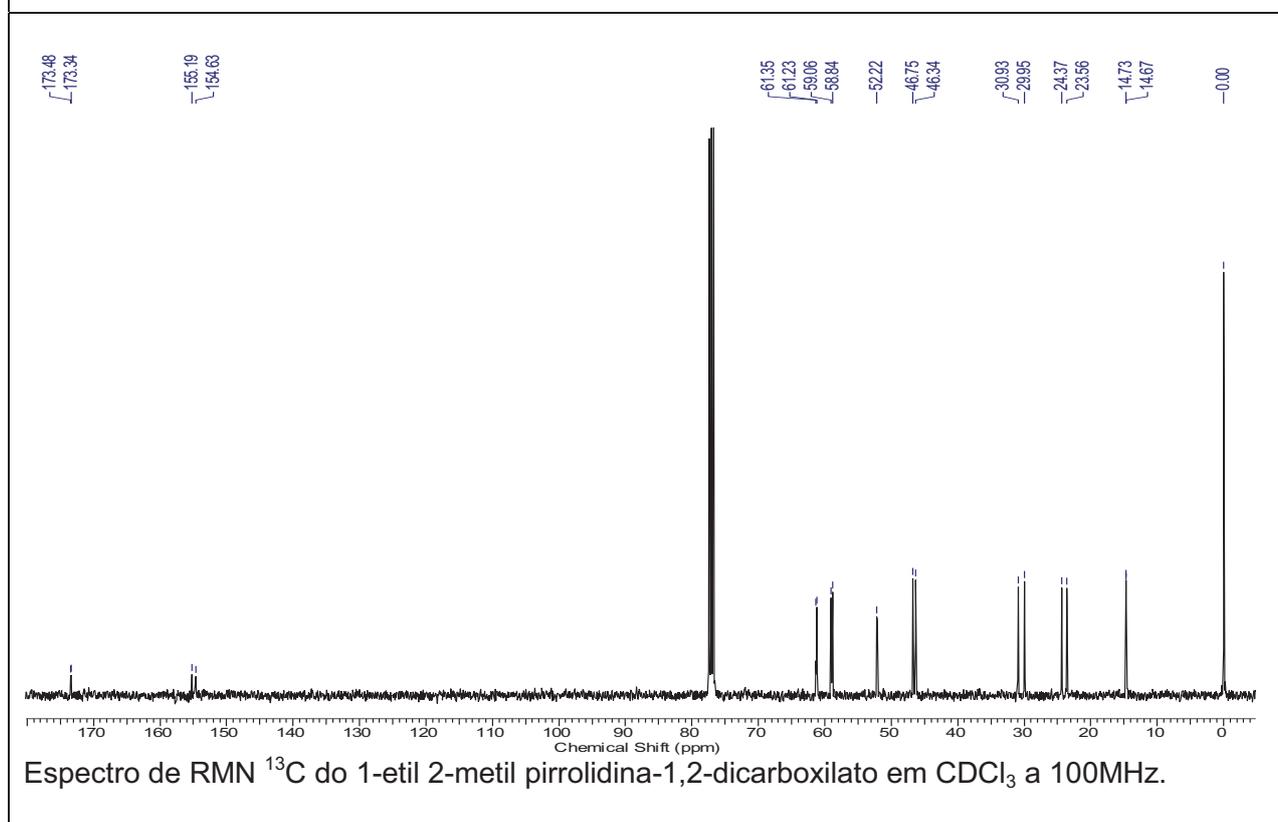
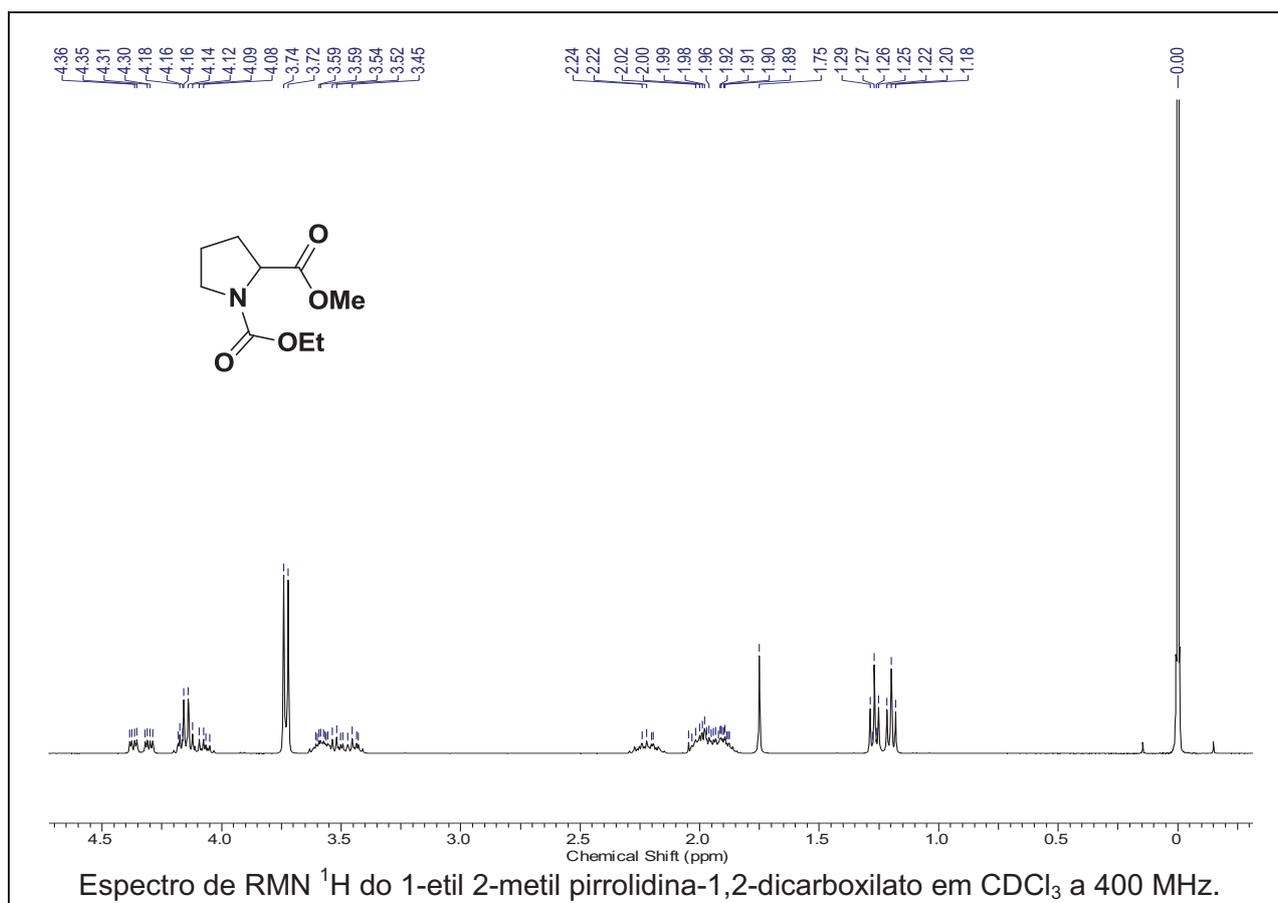
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do (4-bromofenil)(etil)sulfona em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

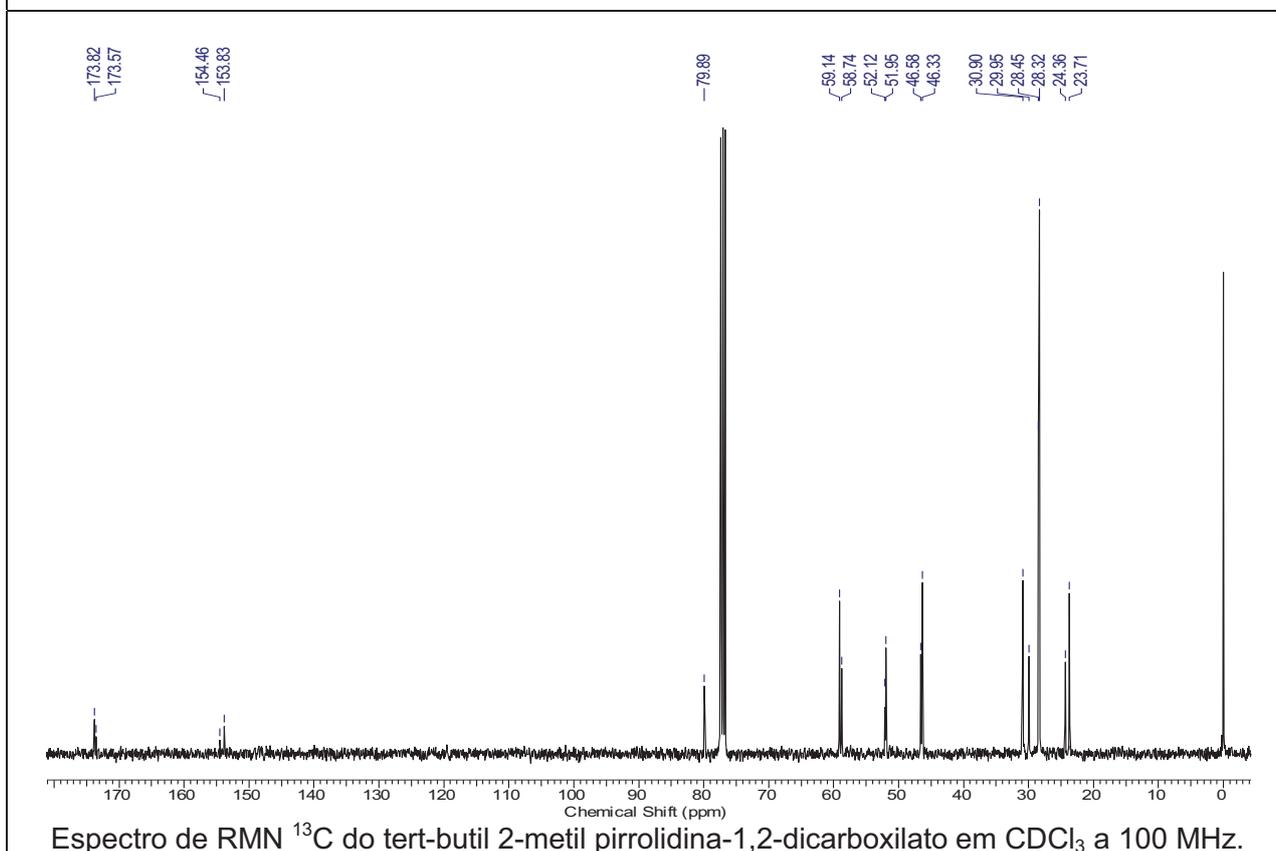
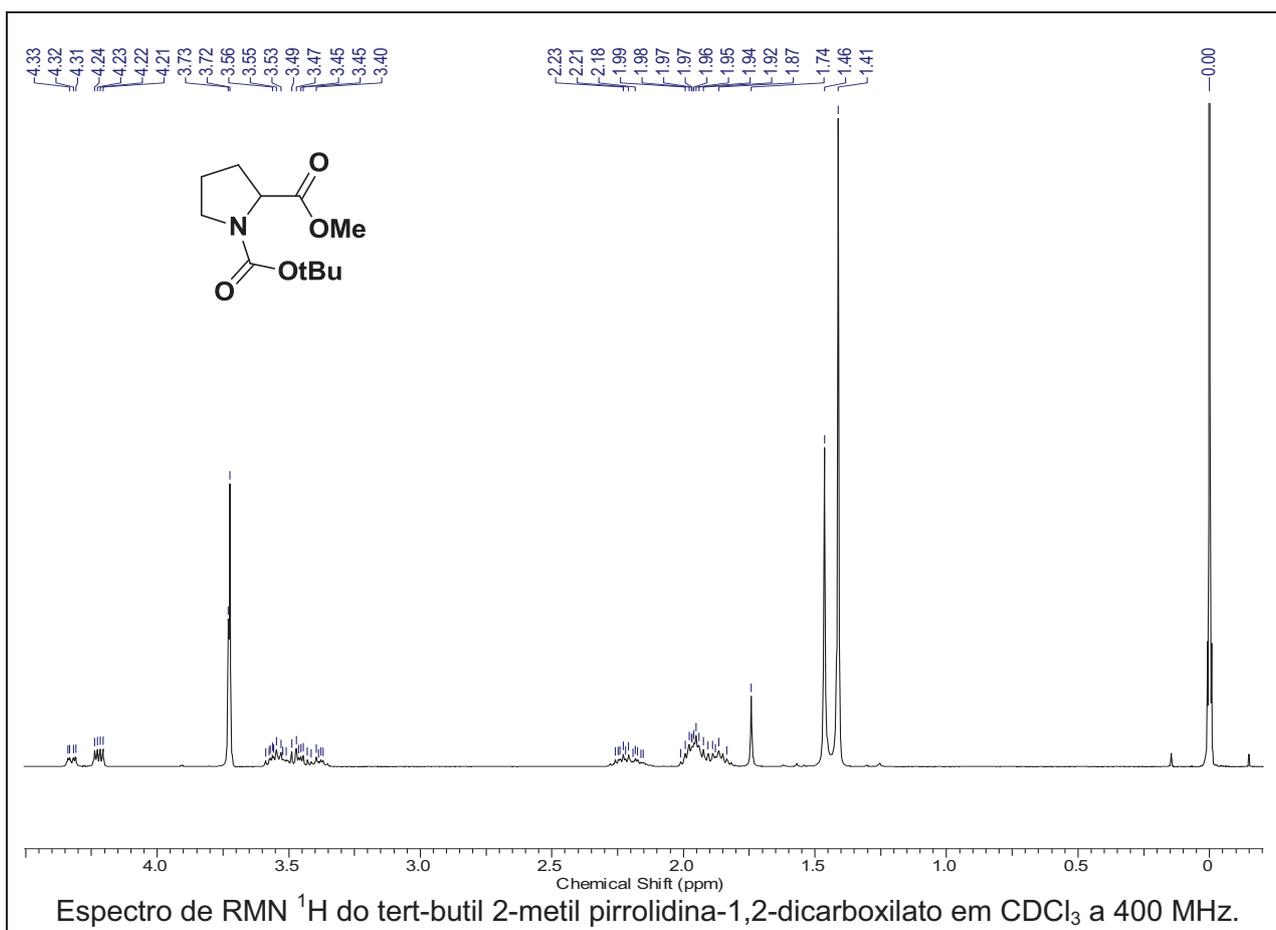
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do (4-bromofenil)(hexil)sulfona em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.Espectro de RMN <sup>13</sup>C do (4-bromofenil)(hexil)sulfona em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

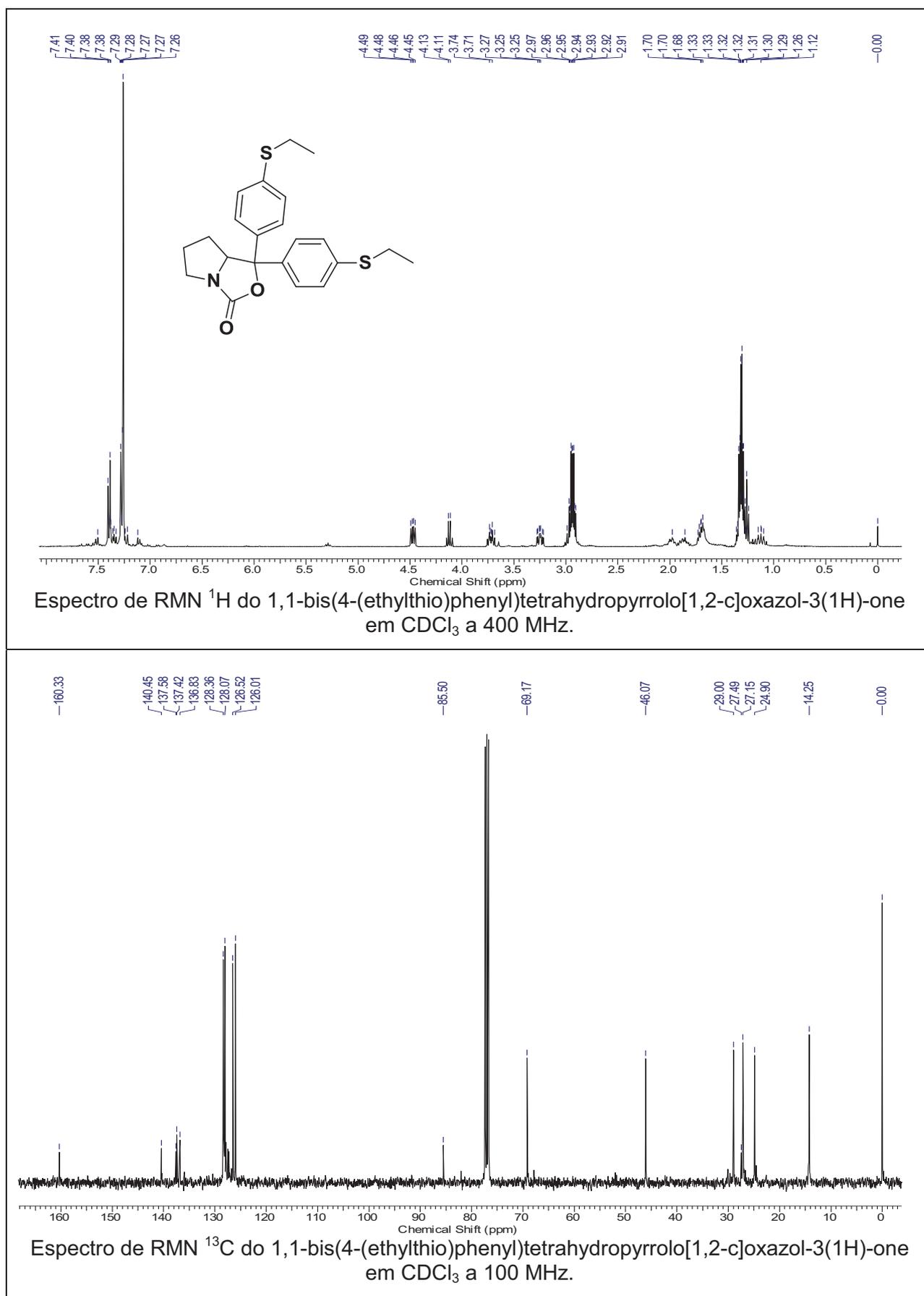


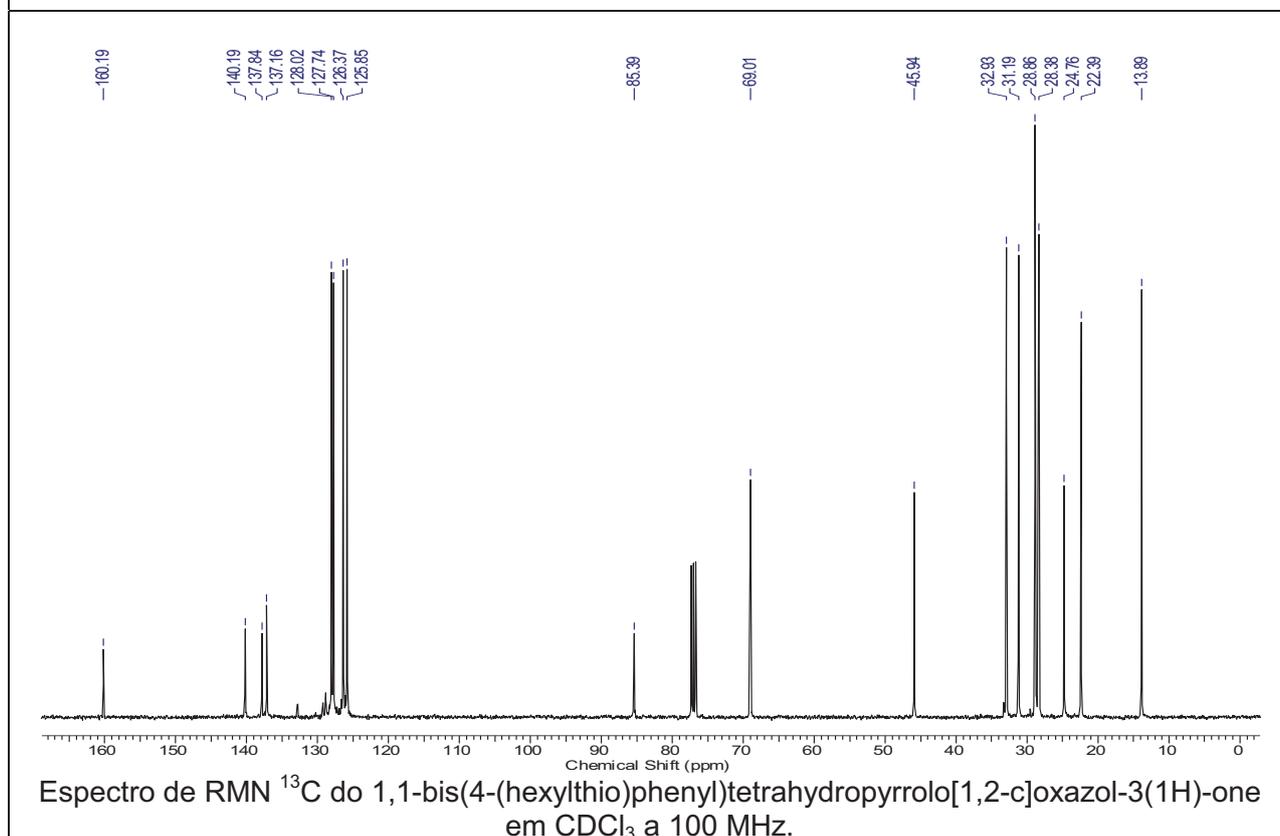
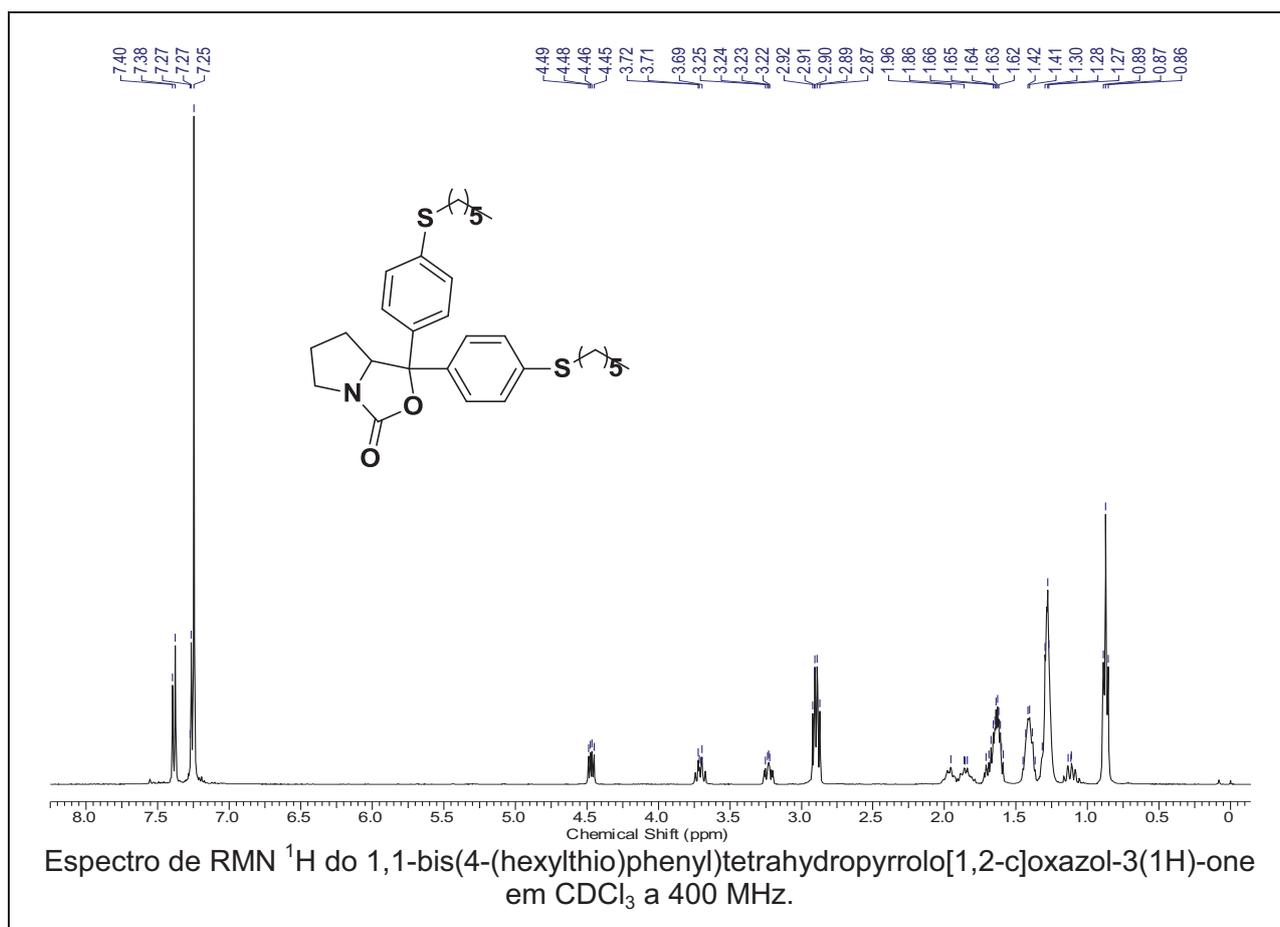
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1-bromo-4-etoxibenzeno em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-4-etoxibenzeno em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

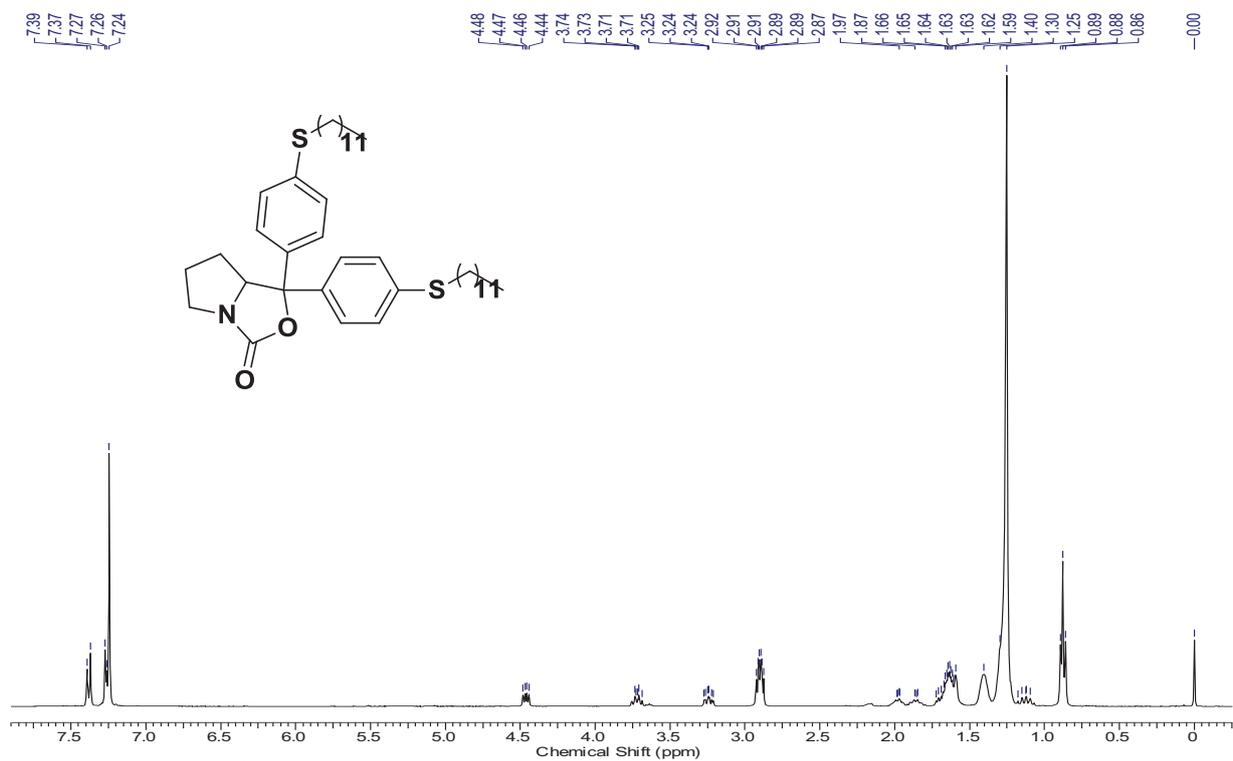
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1-bromo-4-(hexiloxi)benzeno em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 1-bromo-4-(hexiloxi)benzeno em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



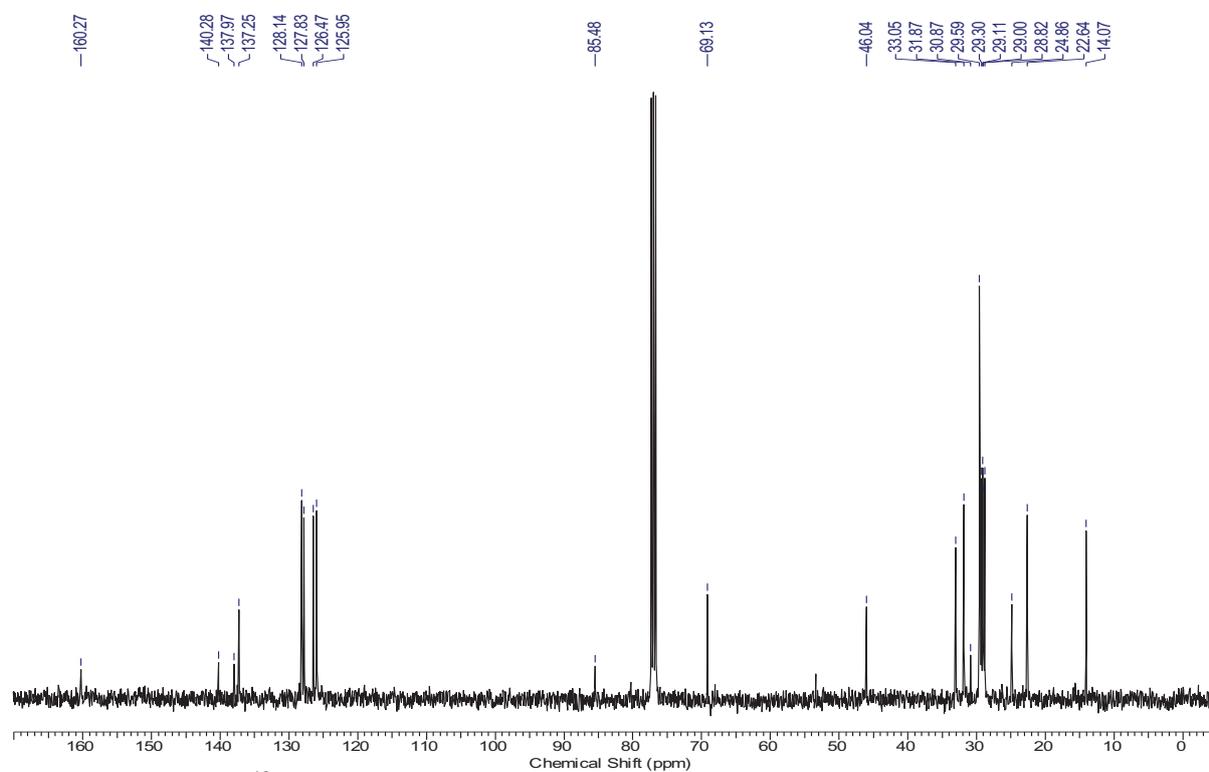




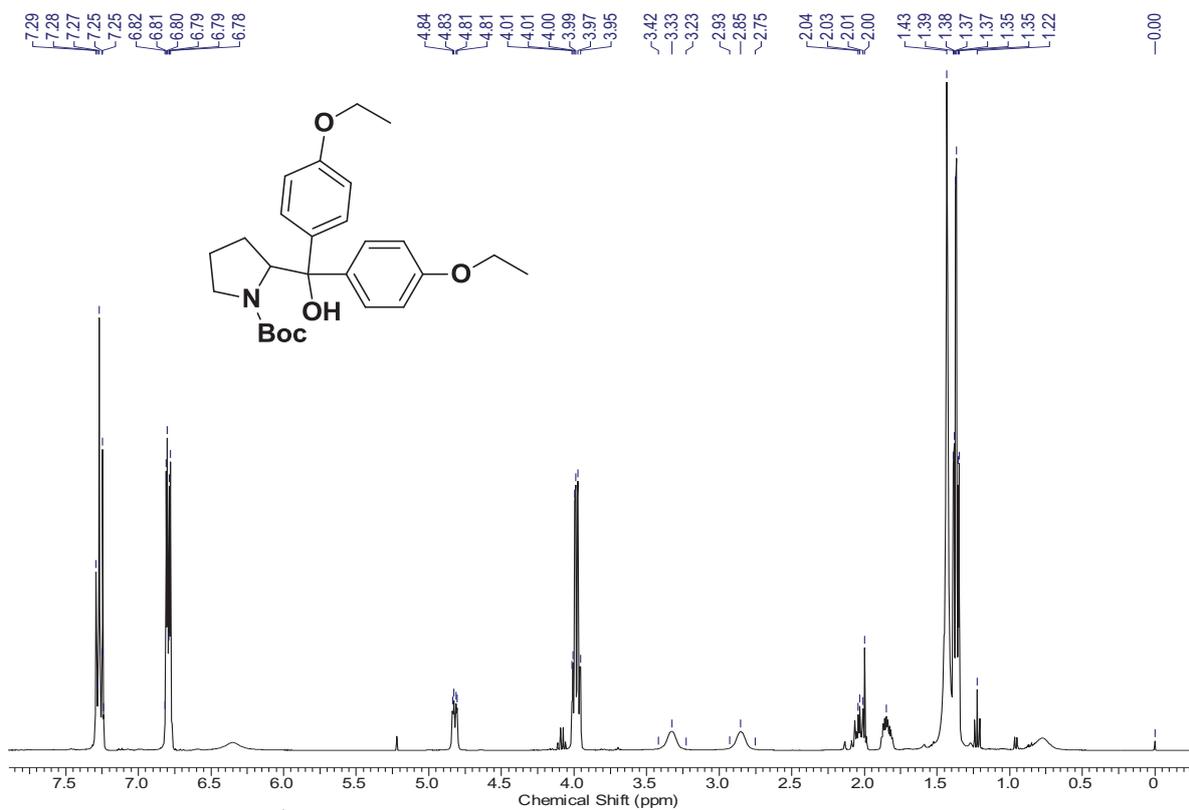




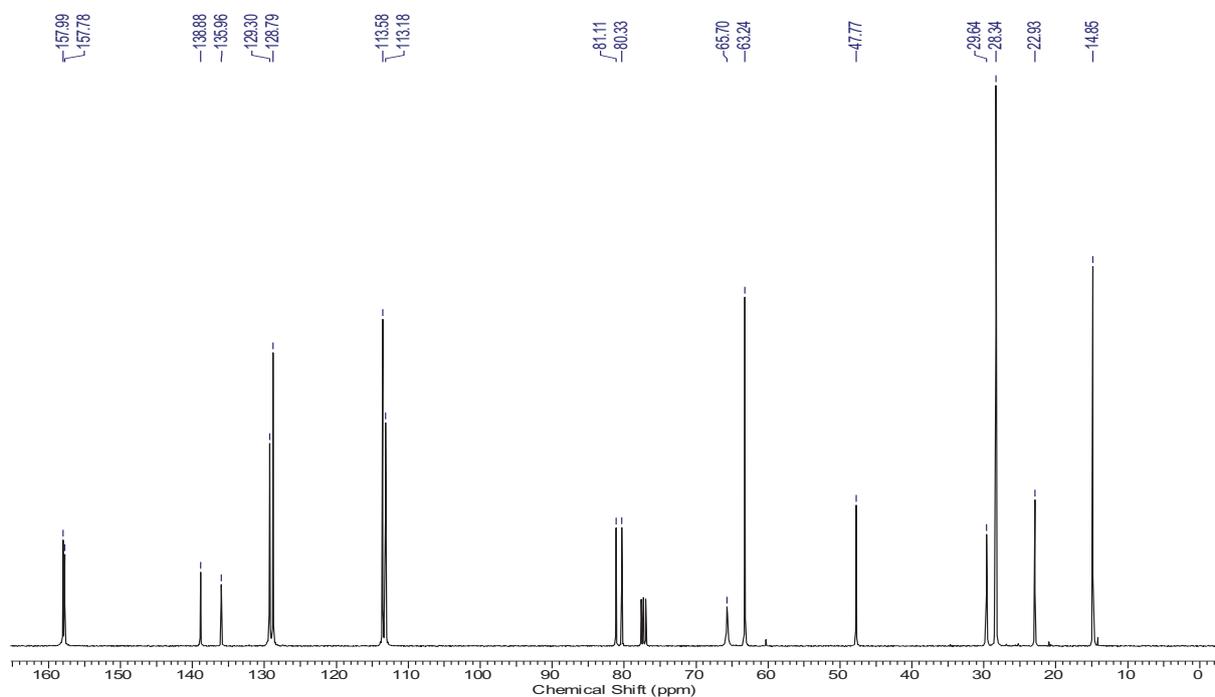
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 1,1-bis(4-(dodecylthio)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



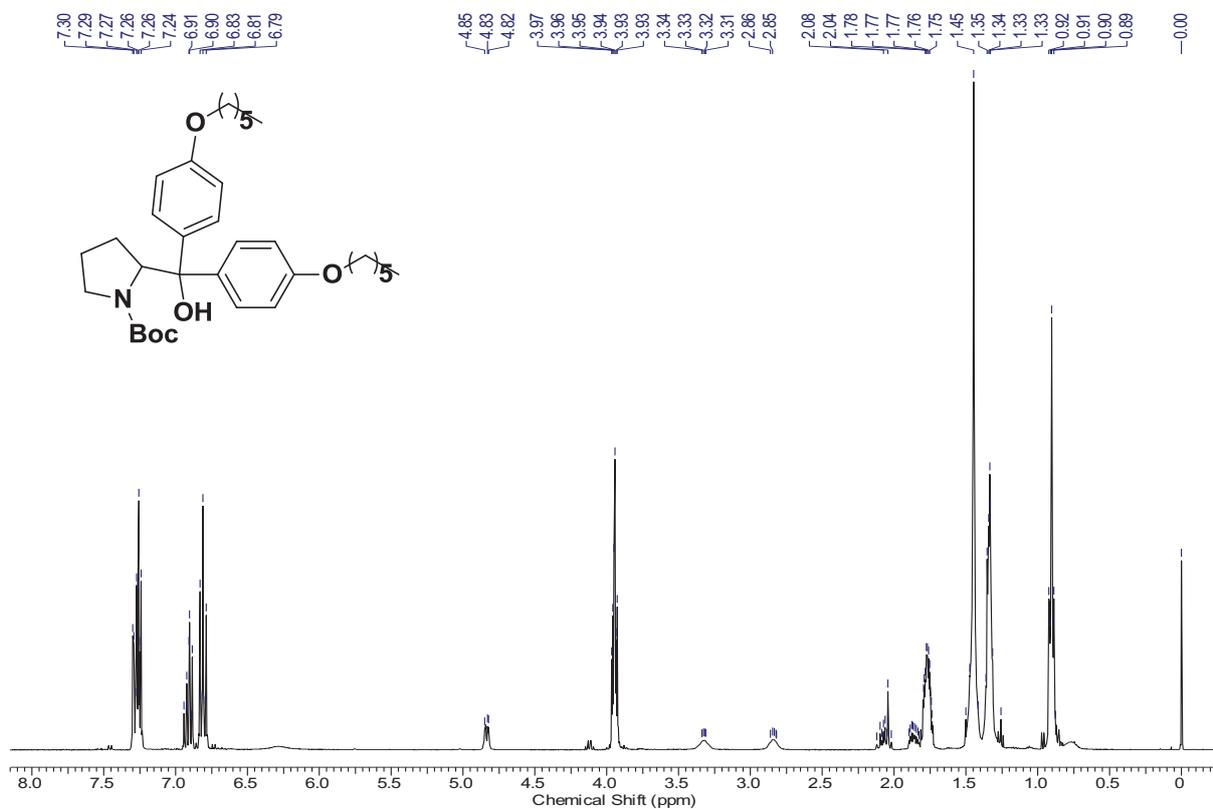
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 1,1-bis(4-(dodecylthio)phenyl)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-one em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



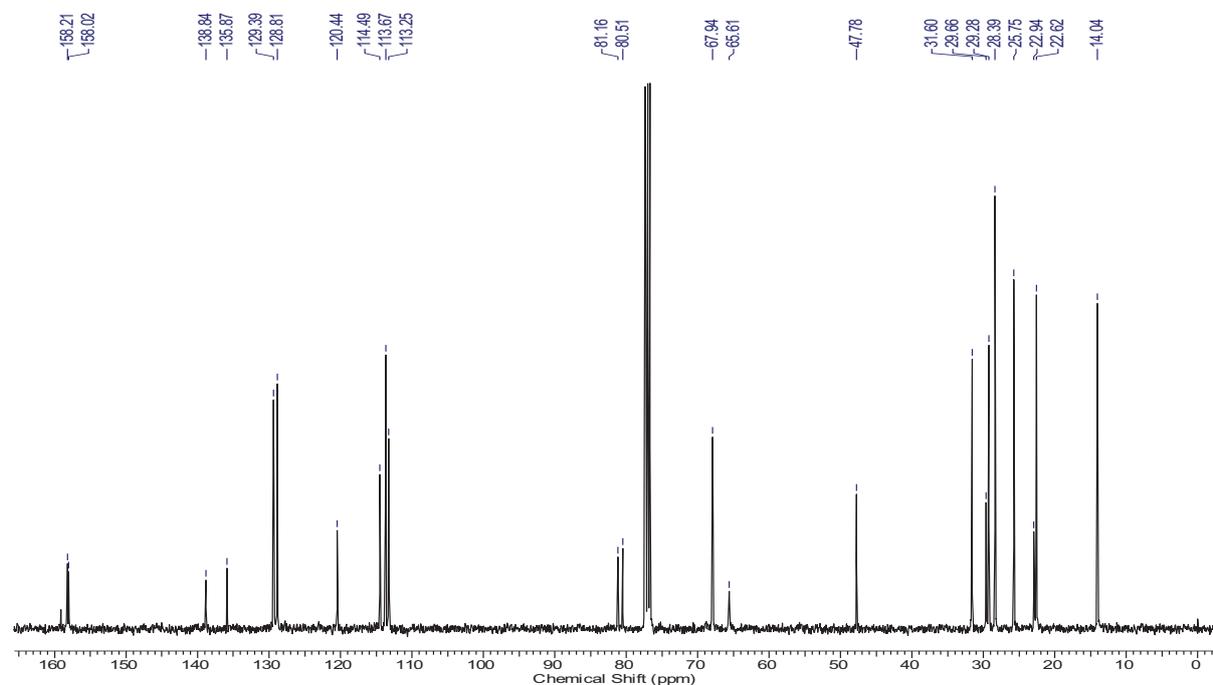
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do tert-butyl 2-(bis(4-ethoxyphenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



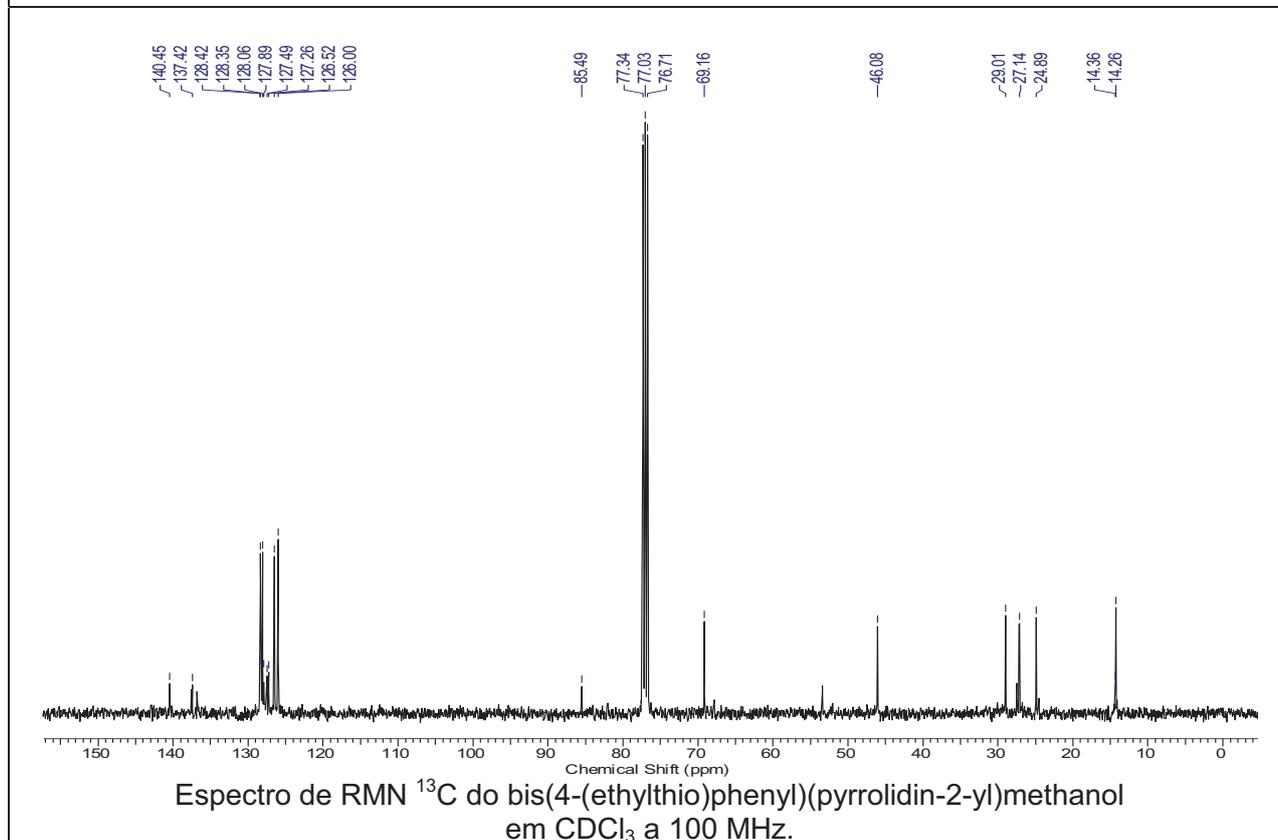
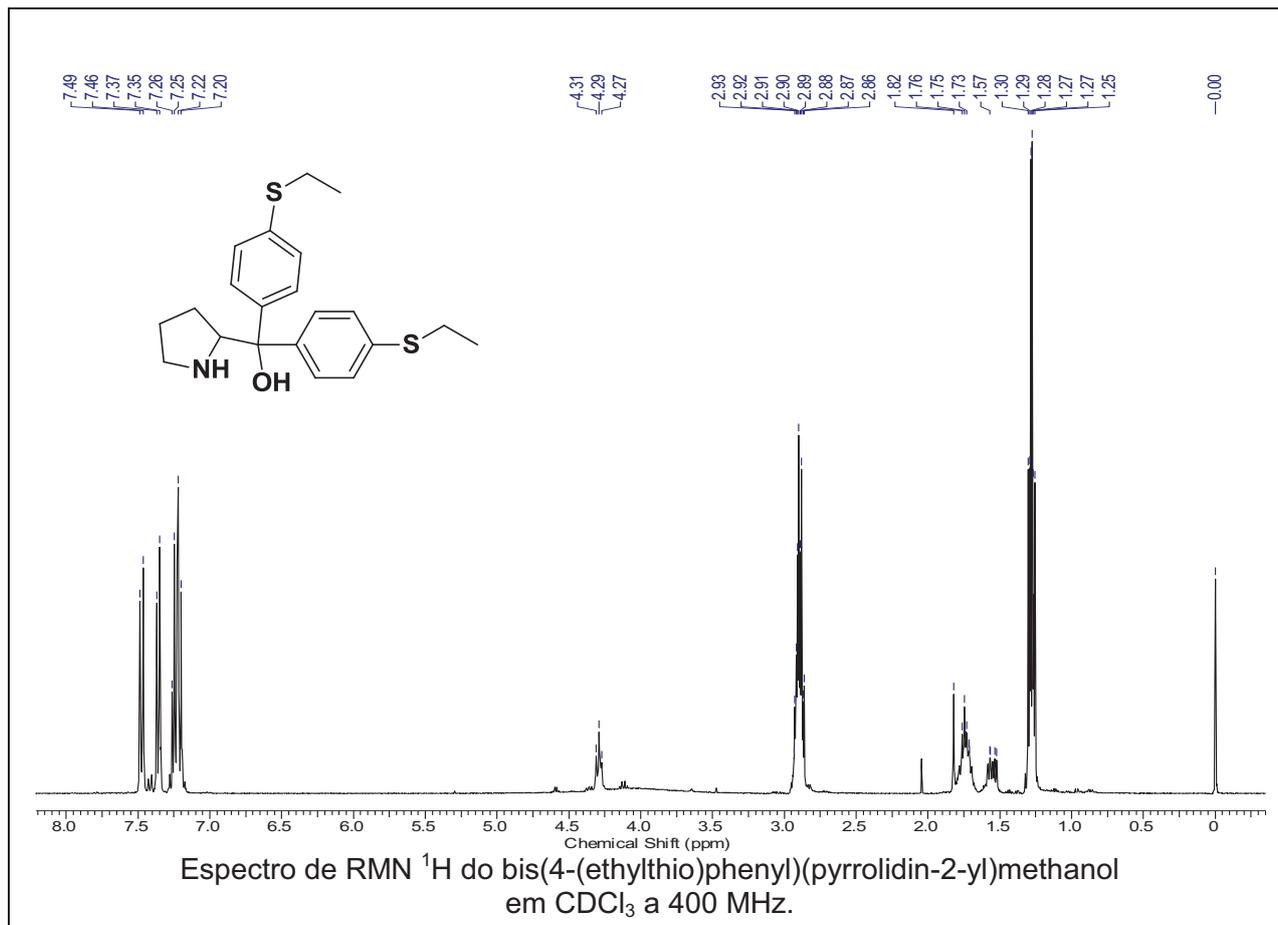
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do tert-butyl 2-(bis(4-ethoxyphenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

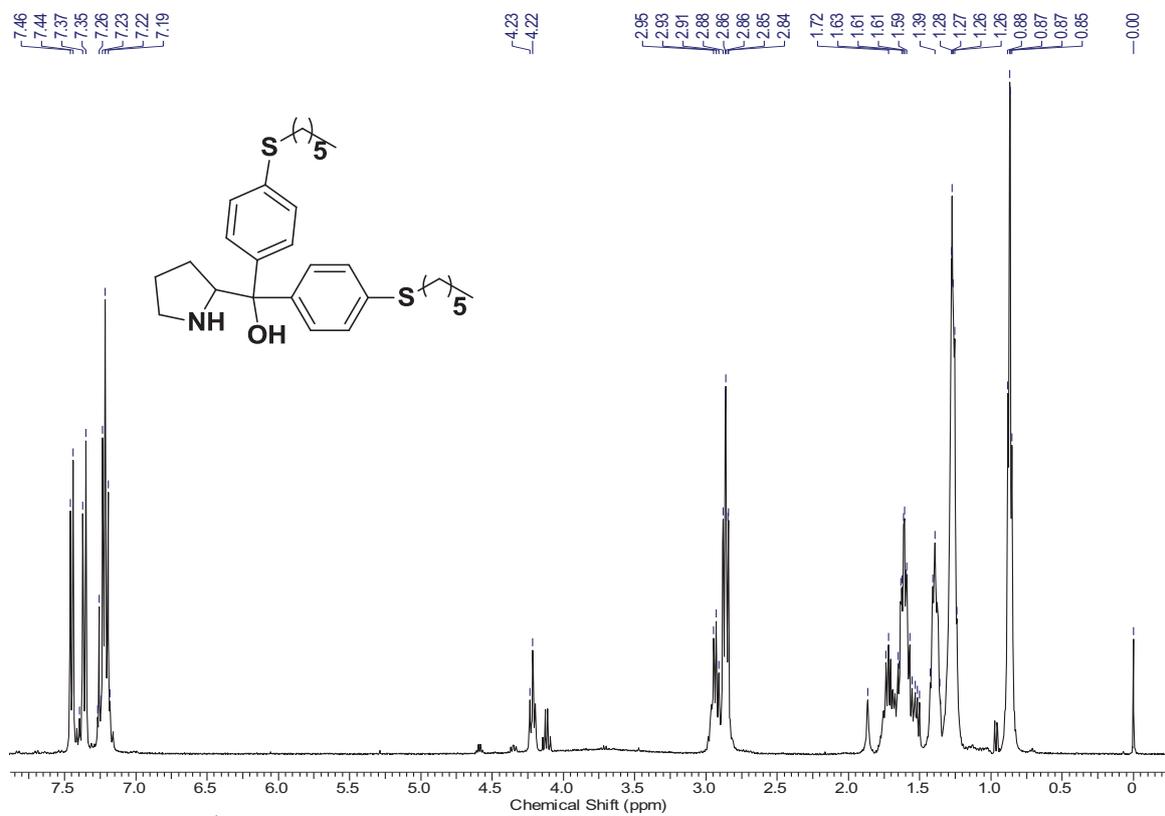


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do tert-butyl 2-(bis(4-(hexyloxy)phenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

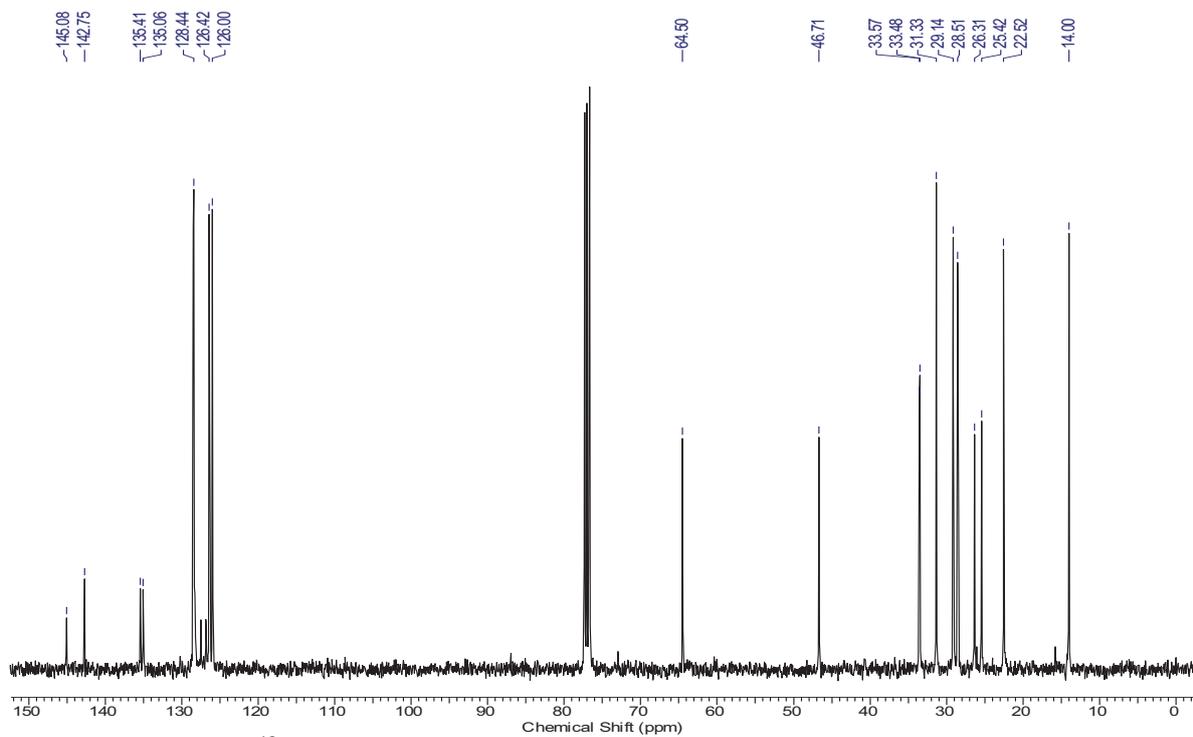


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do tert-butyl 2-(bis(4-(hexyloxy)phenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

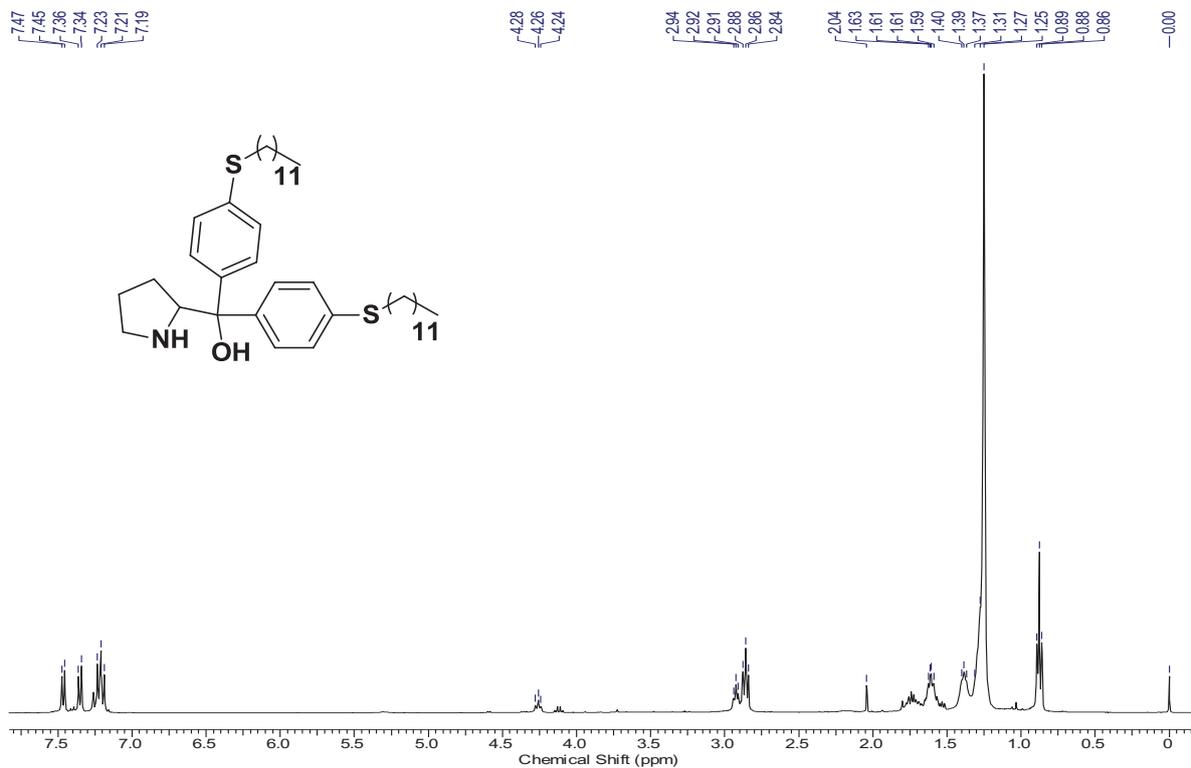




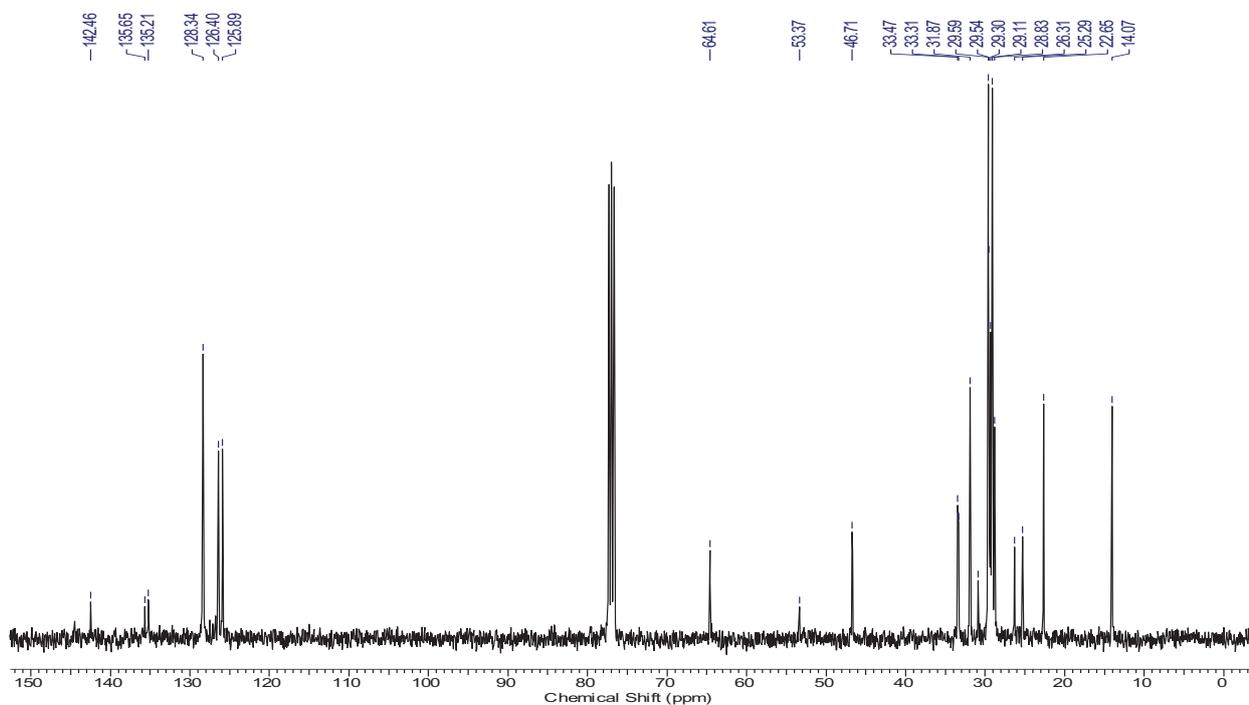
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do bis(4-(hexyltio)fenil)(pirrolidin-2-yl)metanol em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



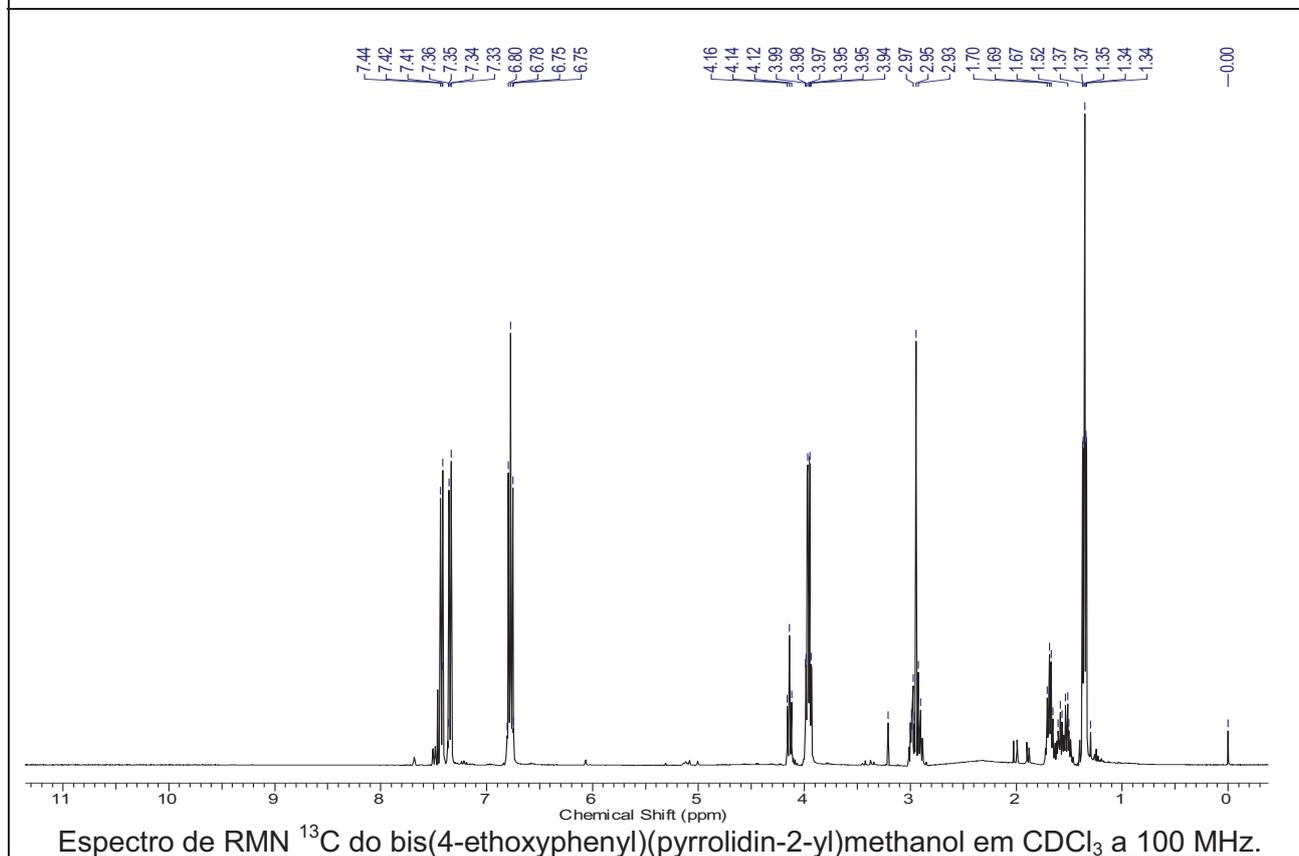
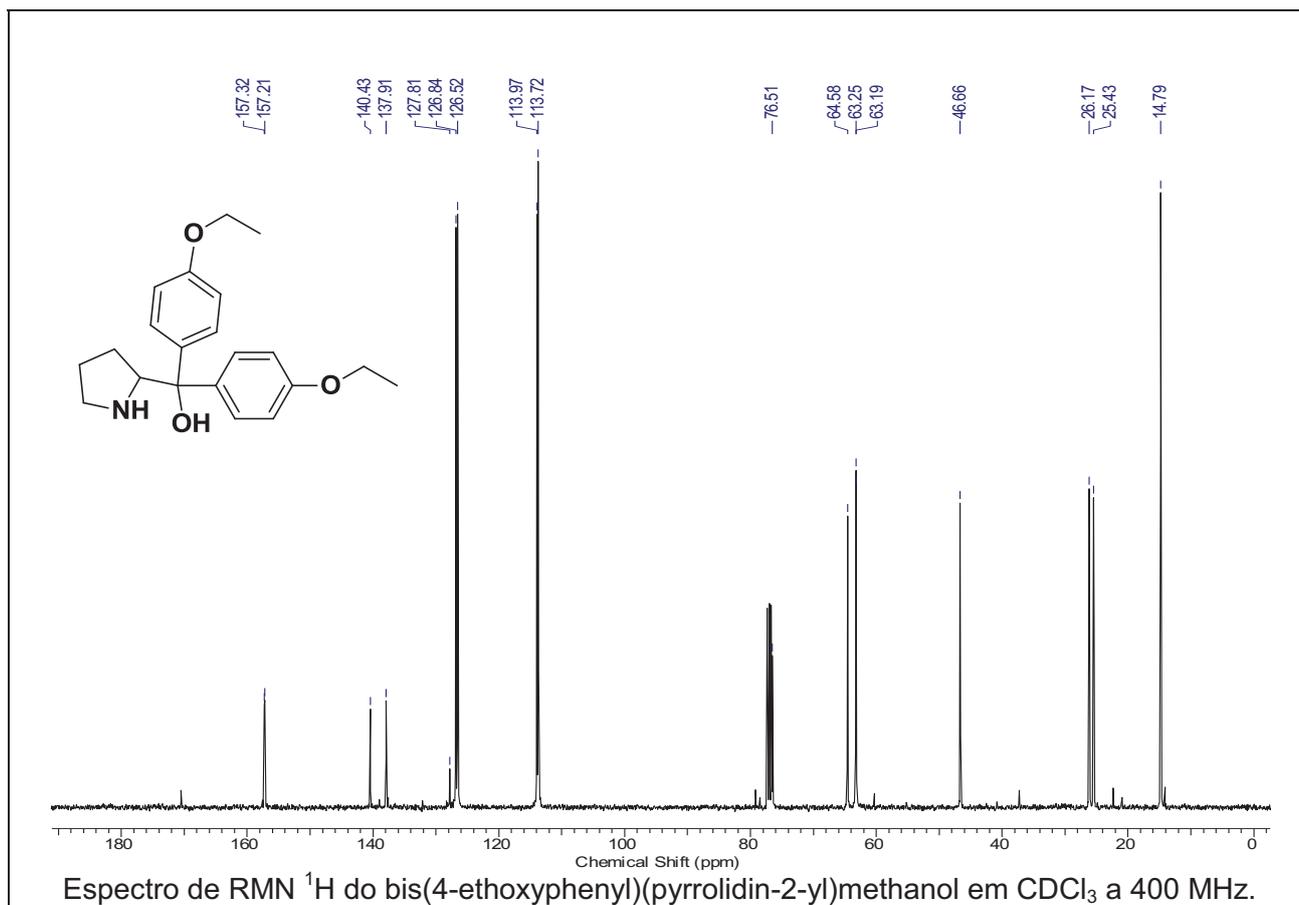
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do bis(4-(hexyltio)fenil)(pirrolidin-2-yl)metanol em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

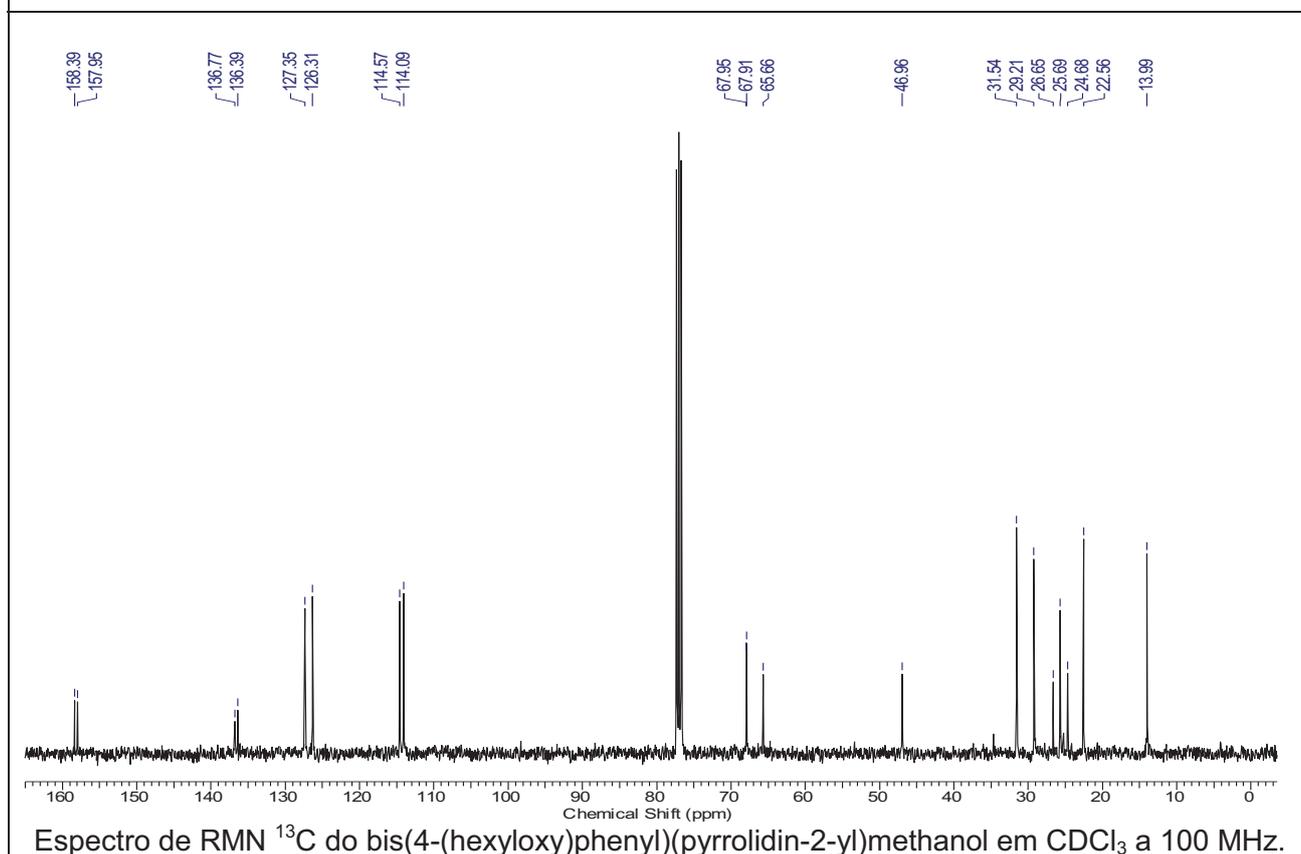
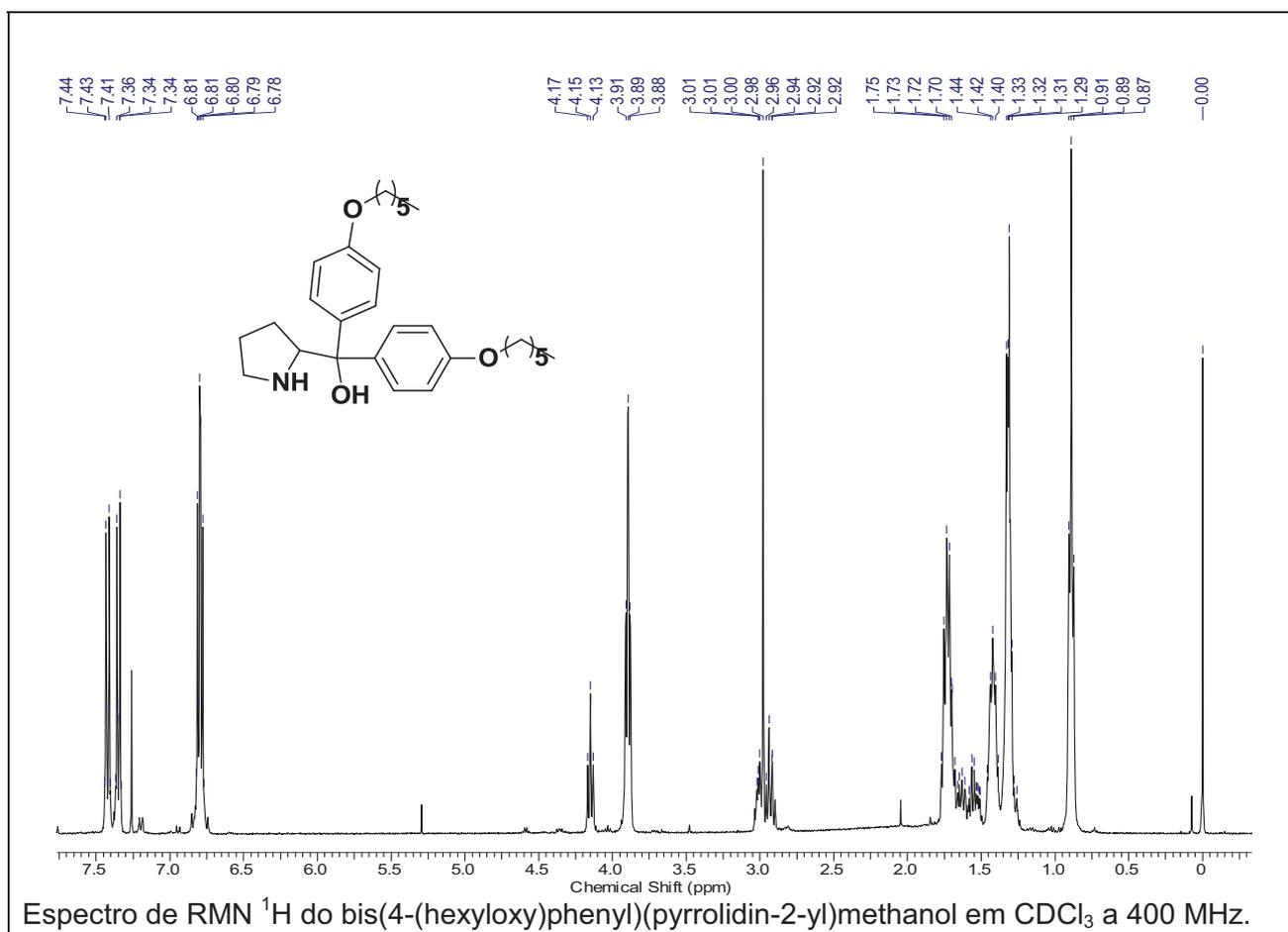


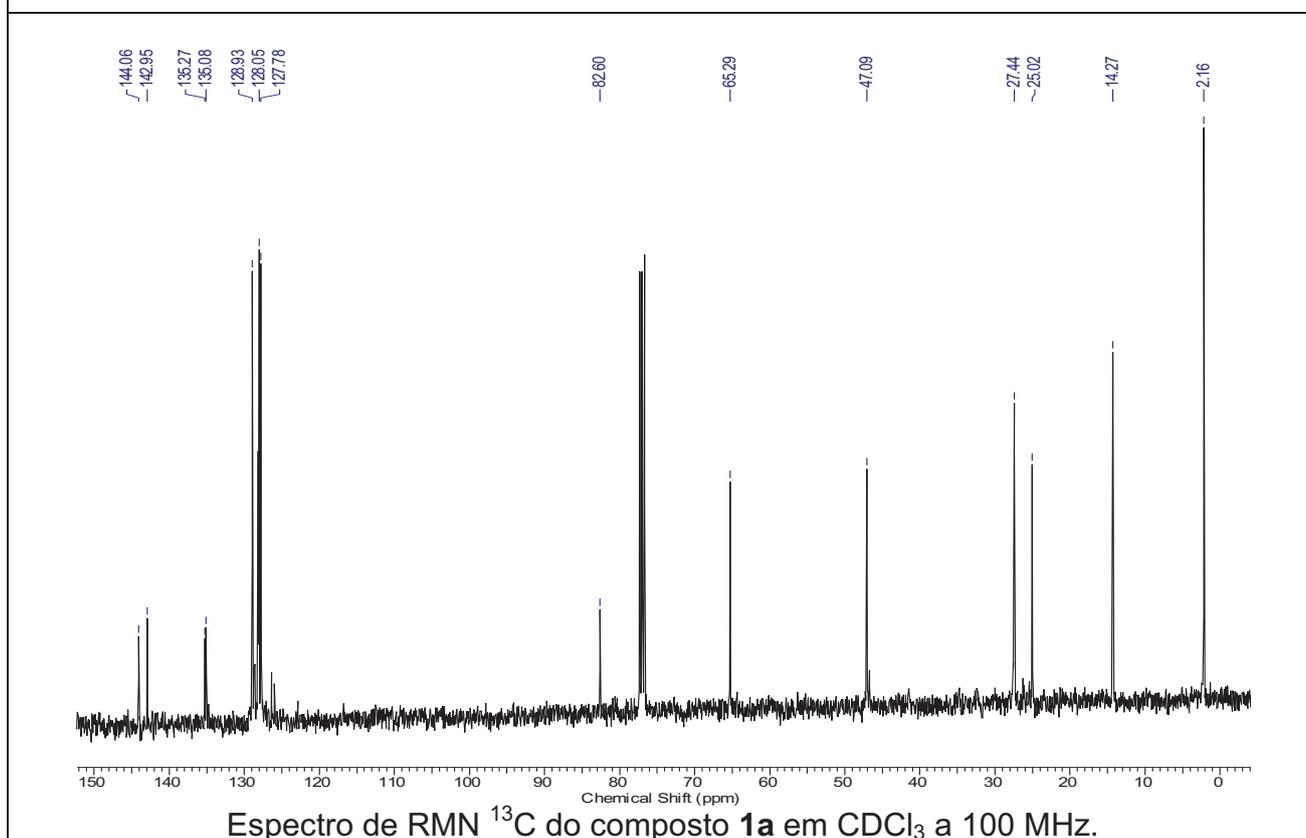
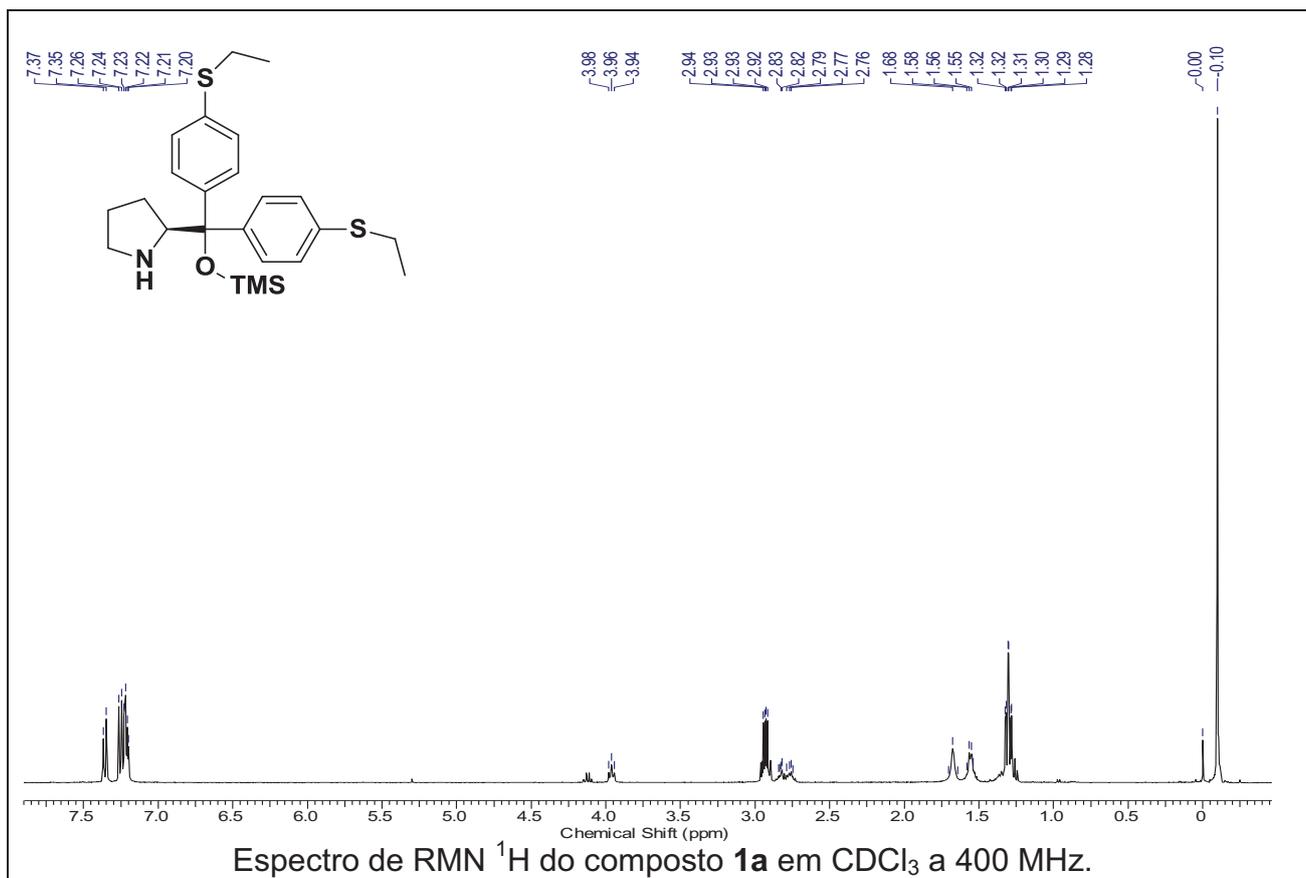
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do bis(4-(dodecylthio)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

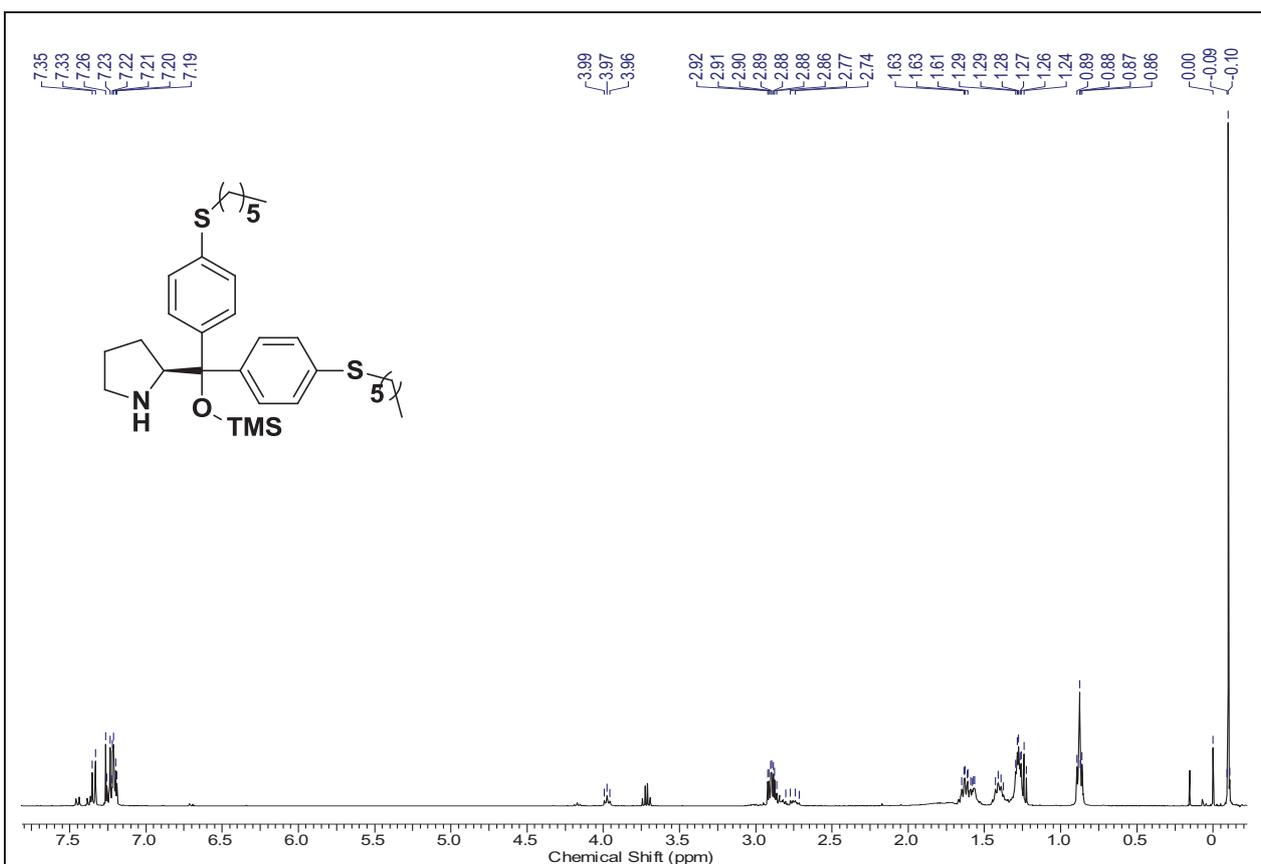
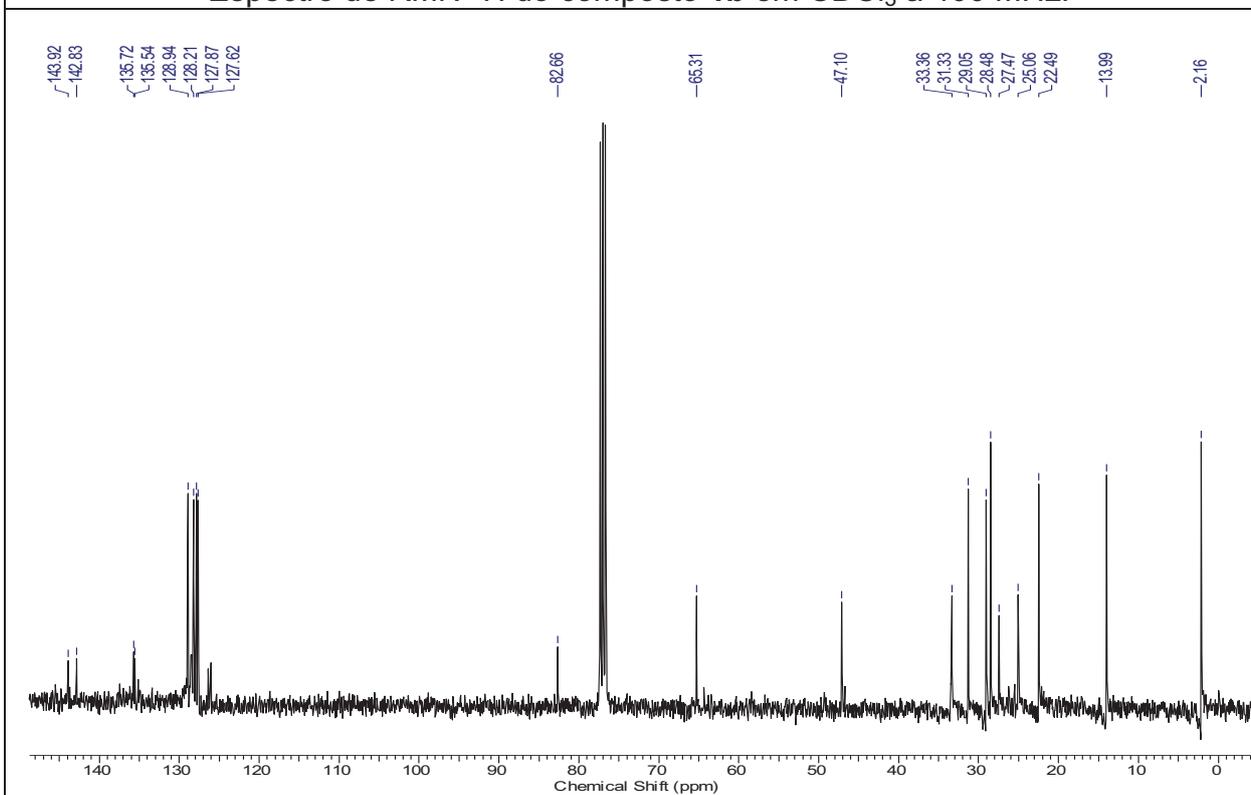


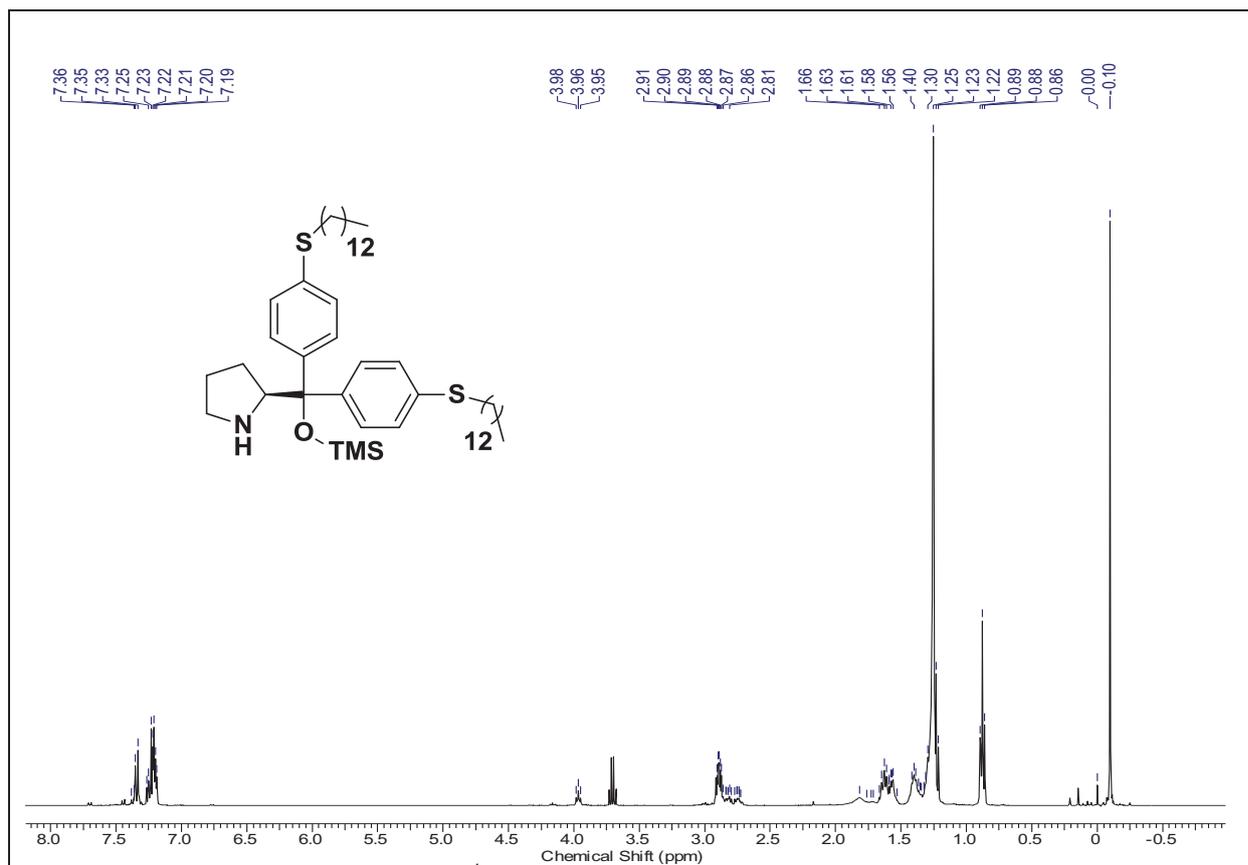
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do bis(4-(dodecylthio)phenyl)(pyrrolidin-2-yl)methanol em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



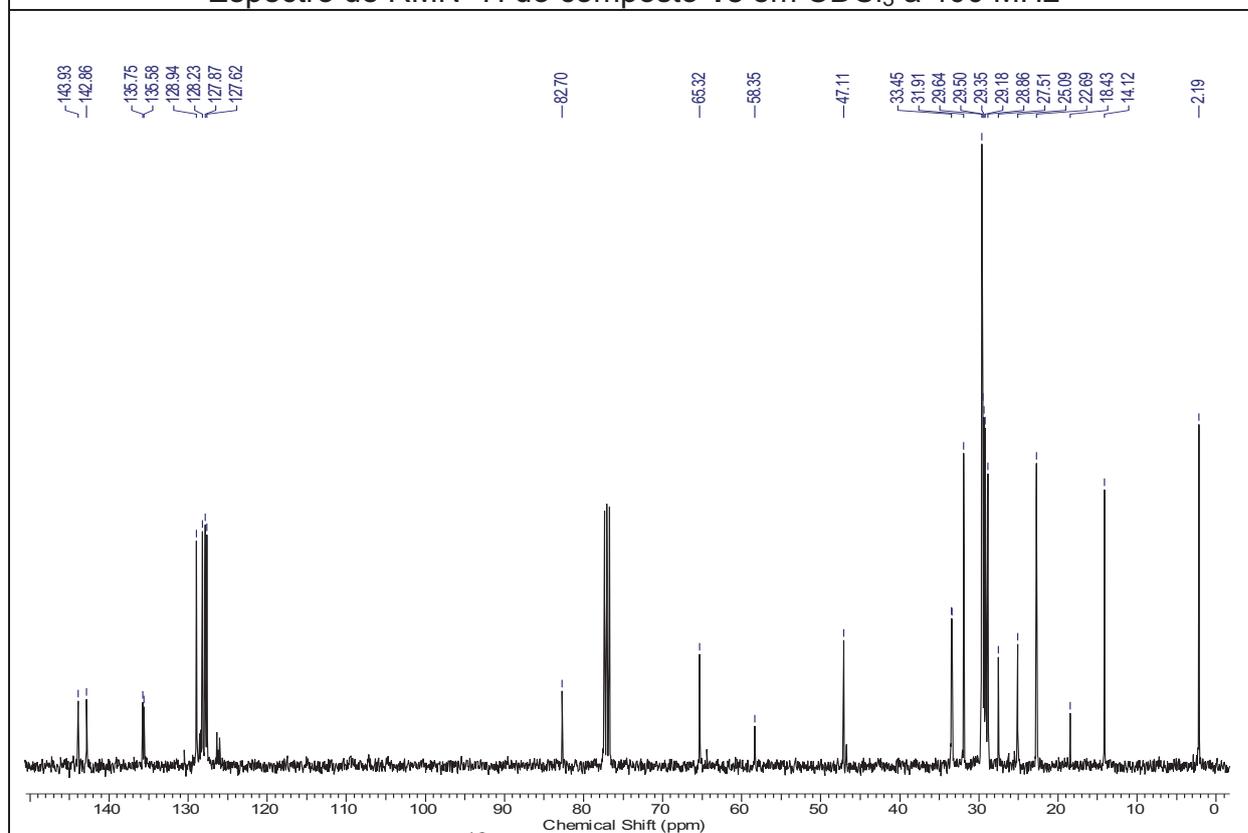




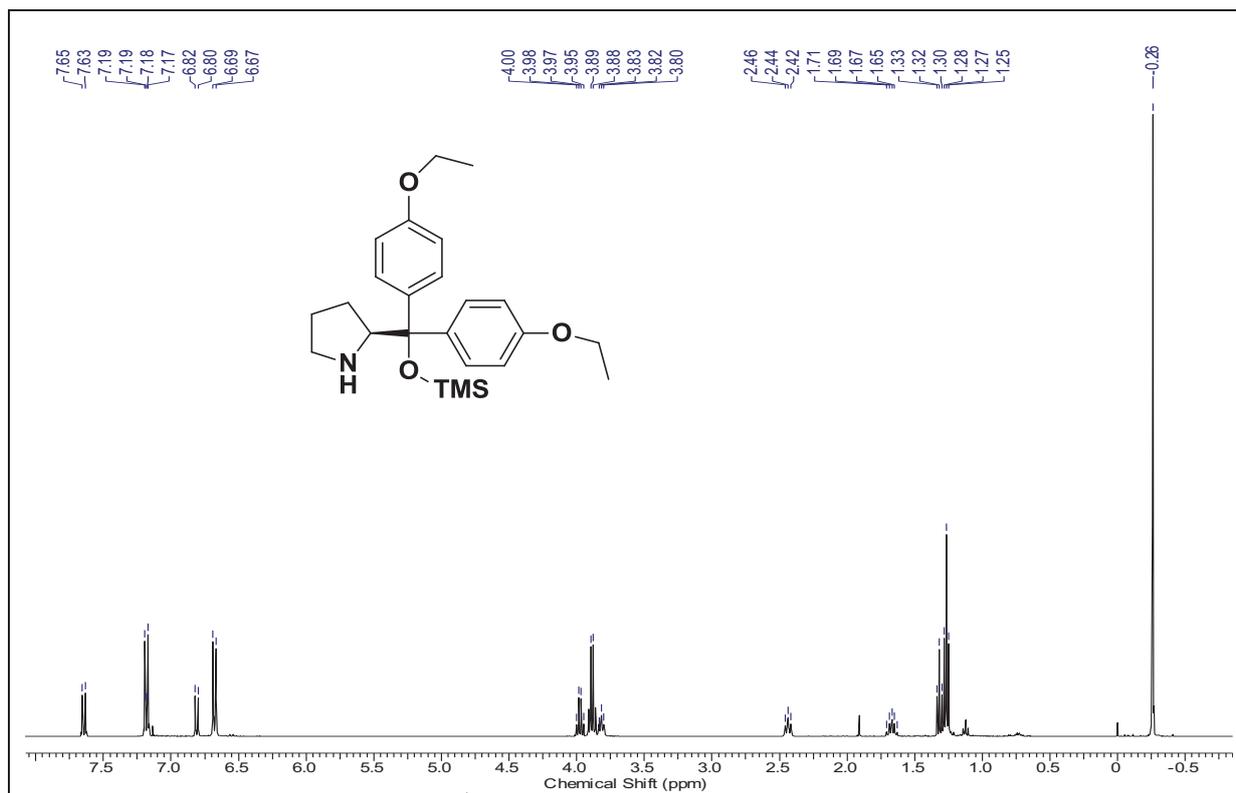
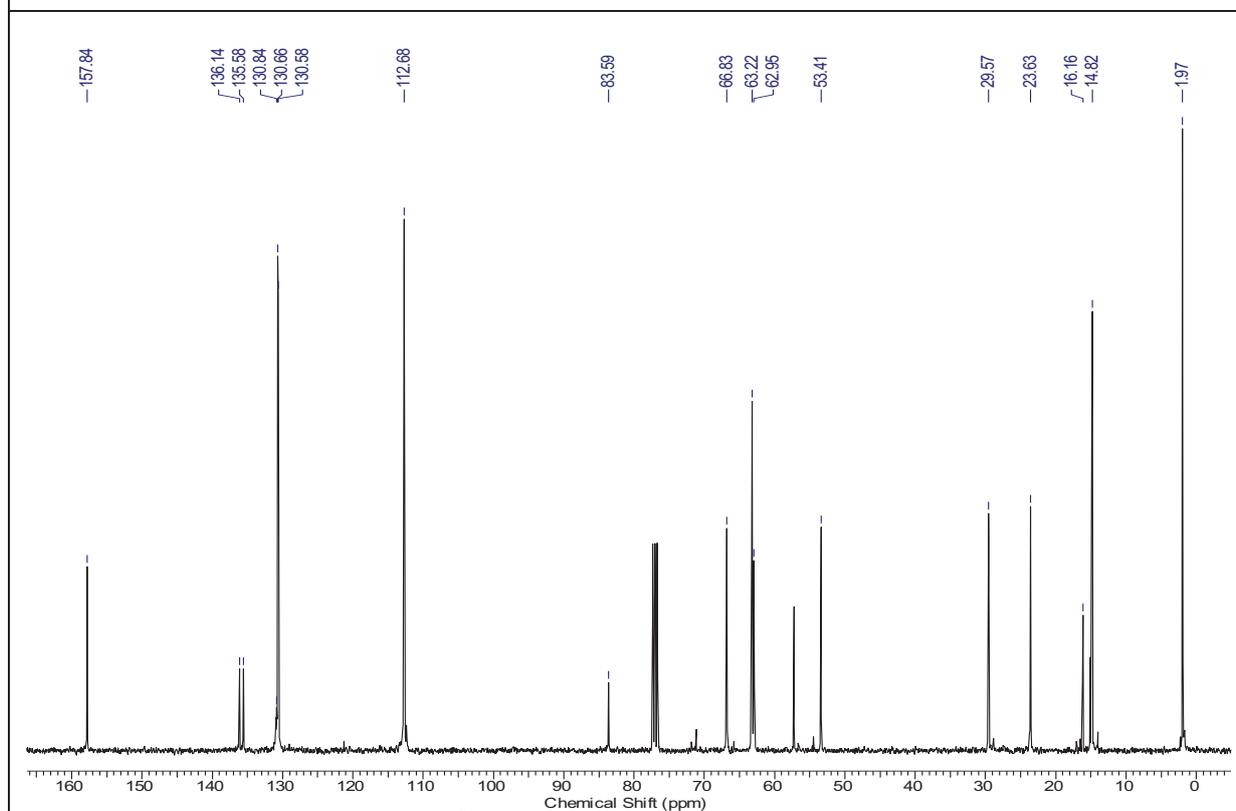
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

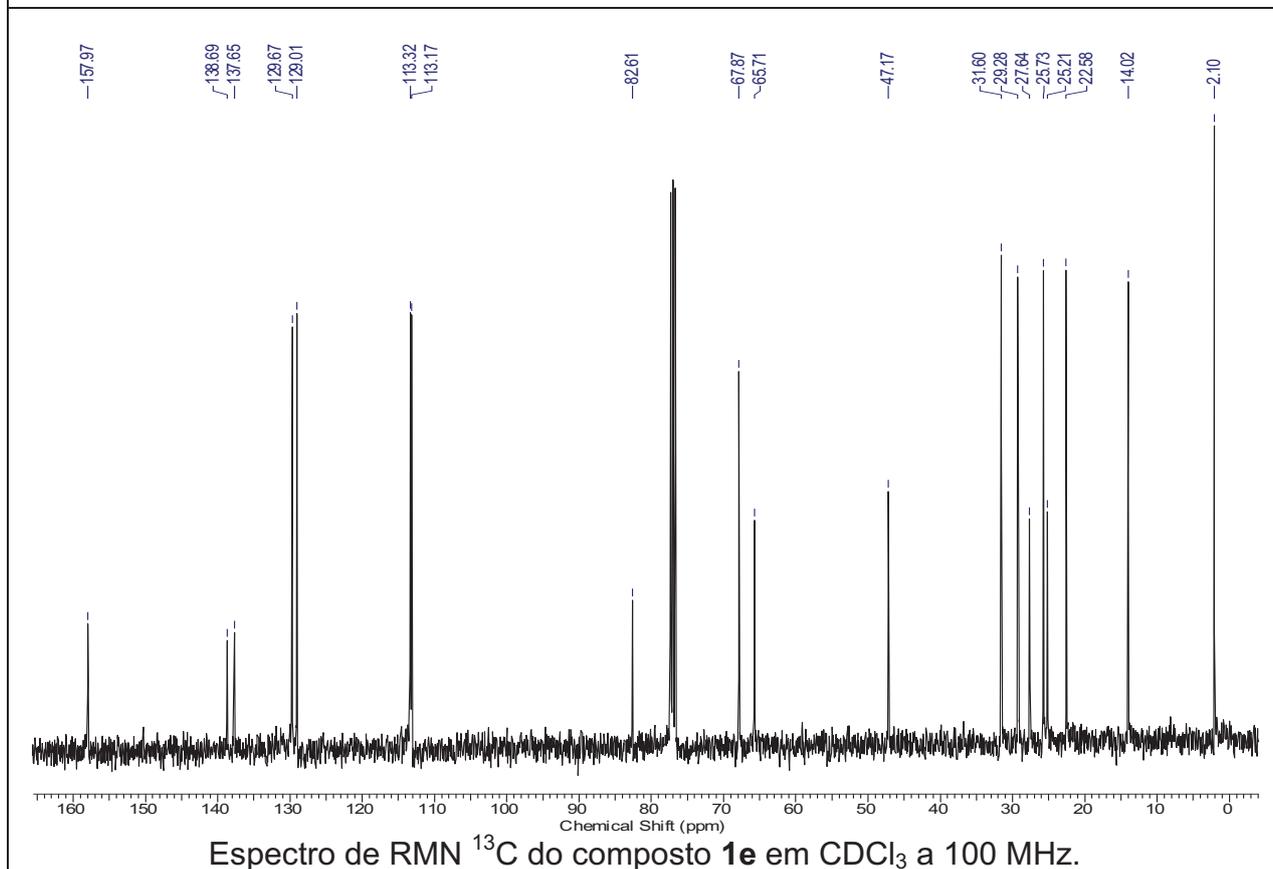
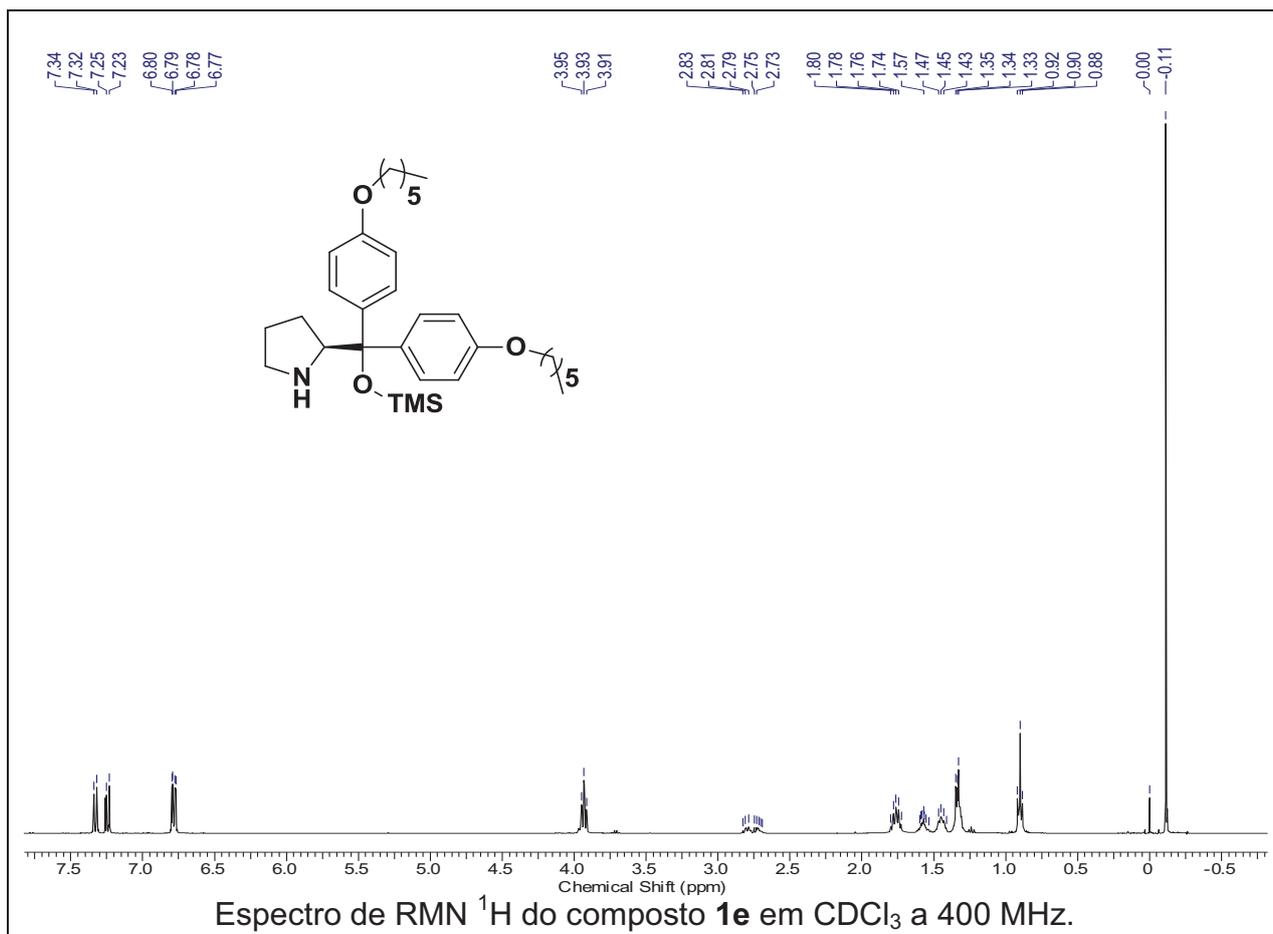


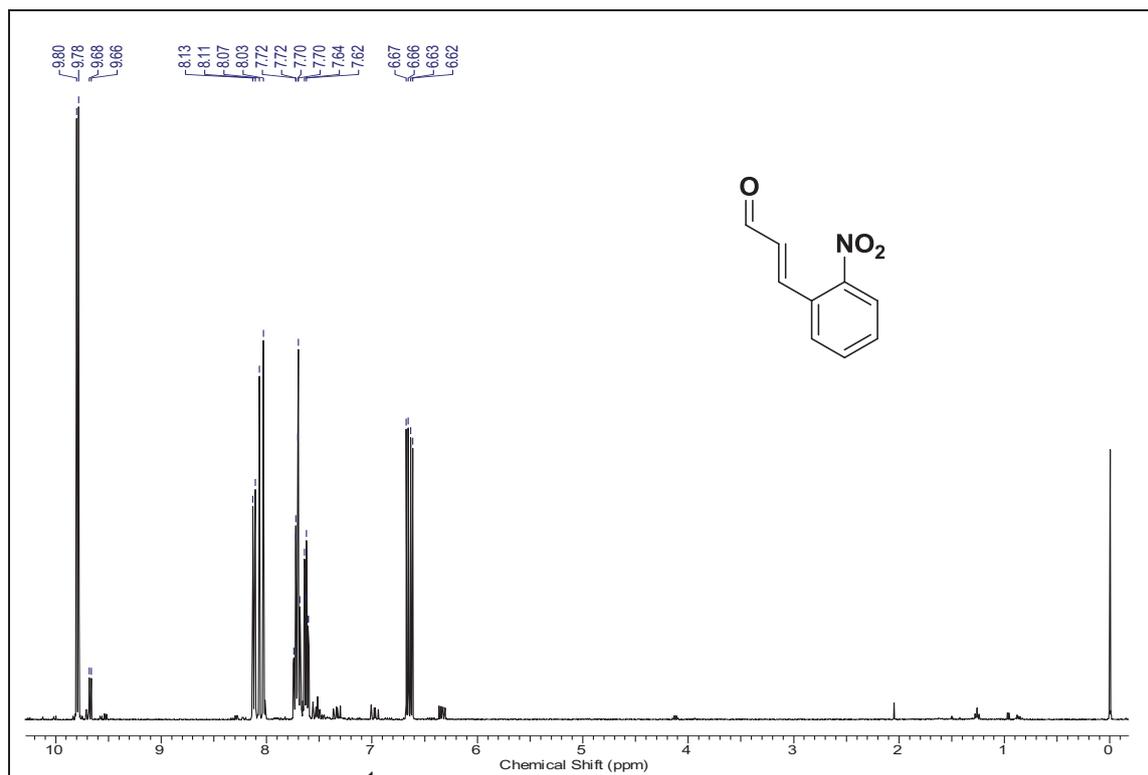
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



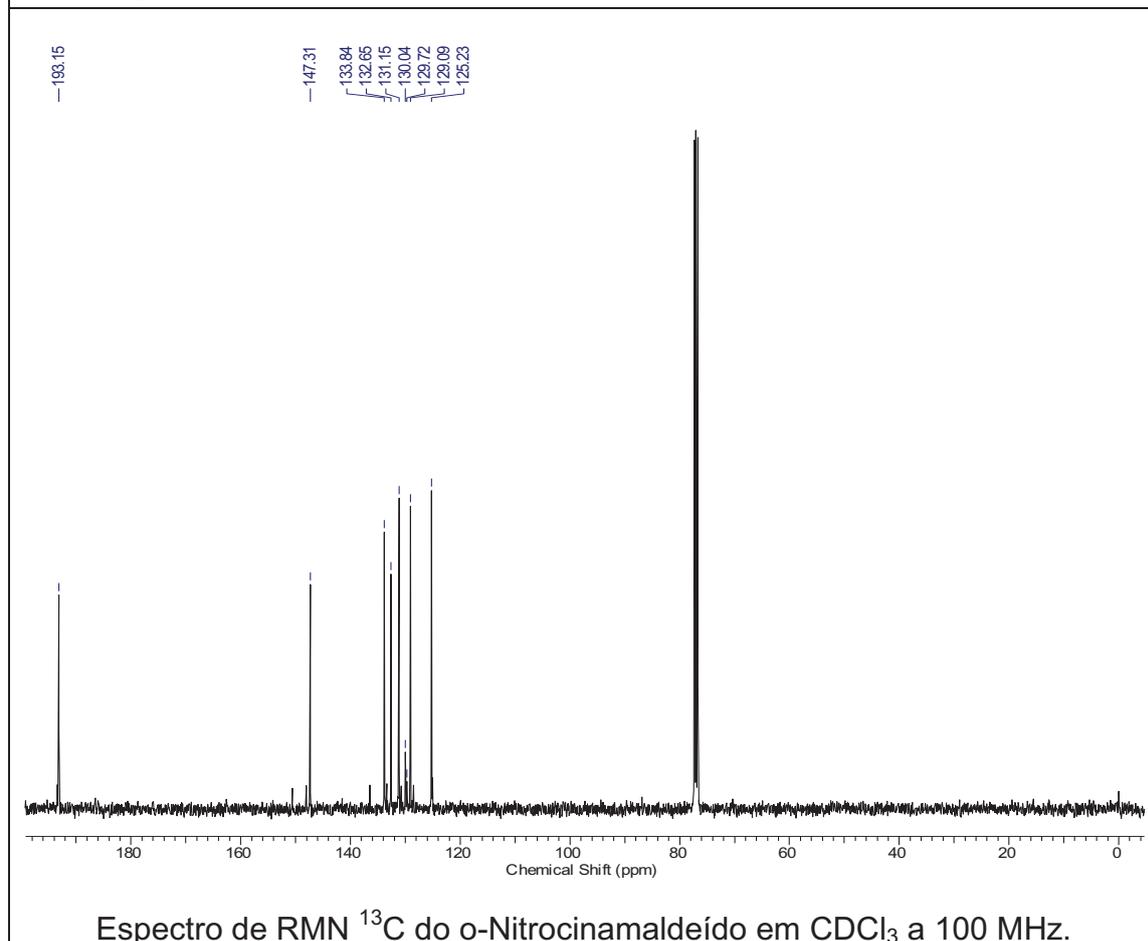
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

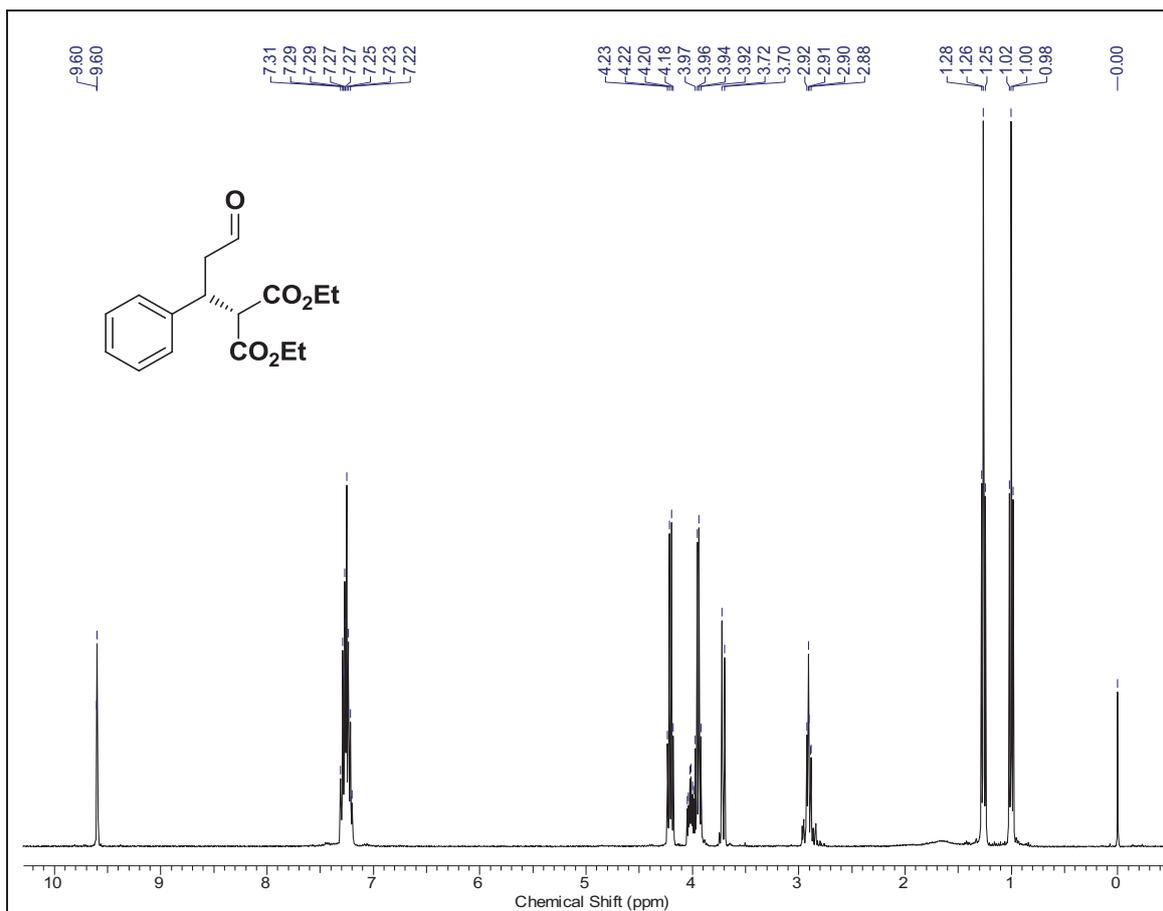
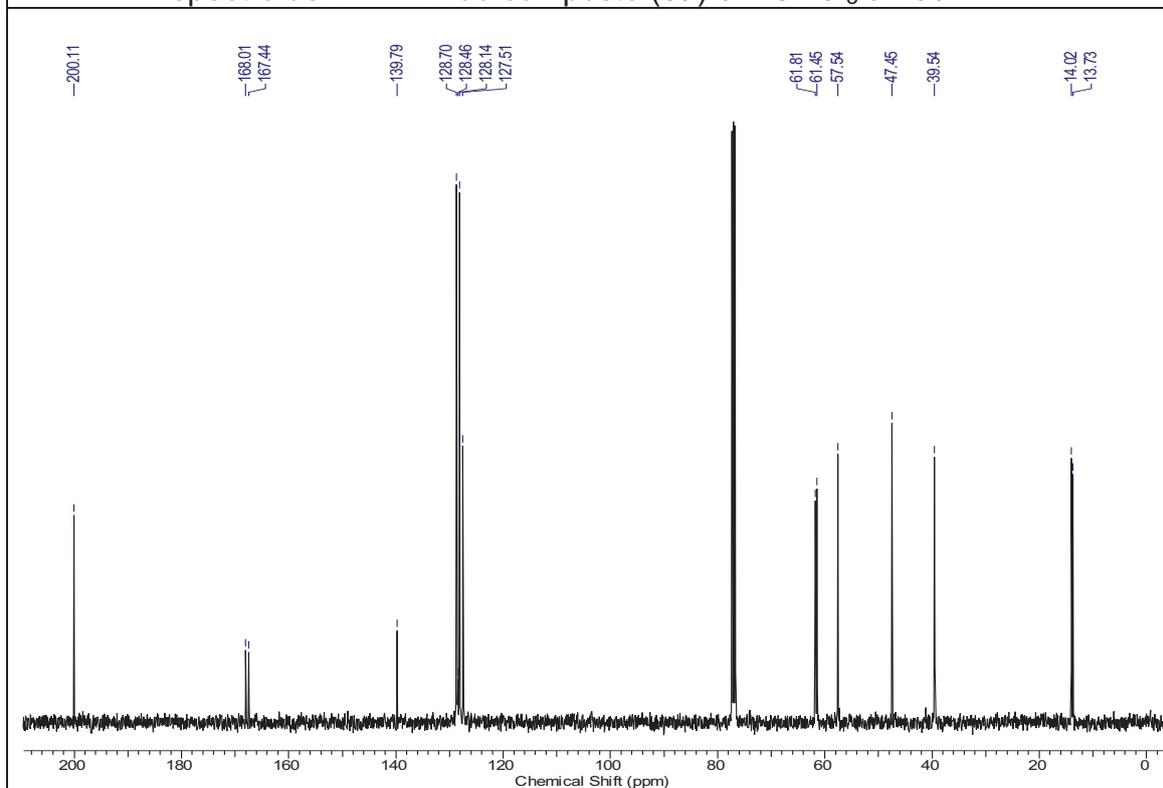


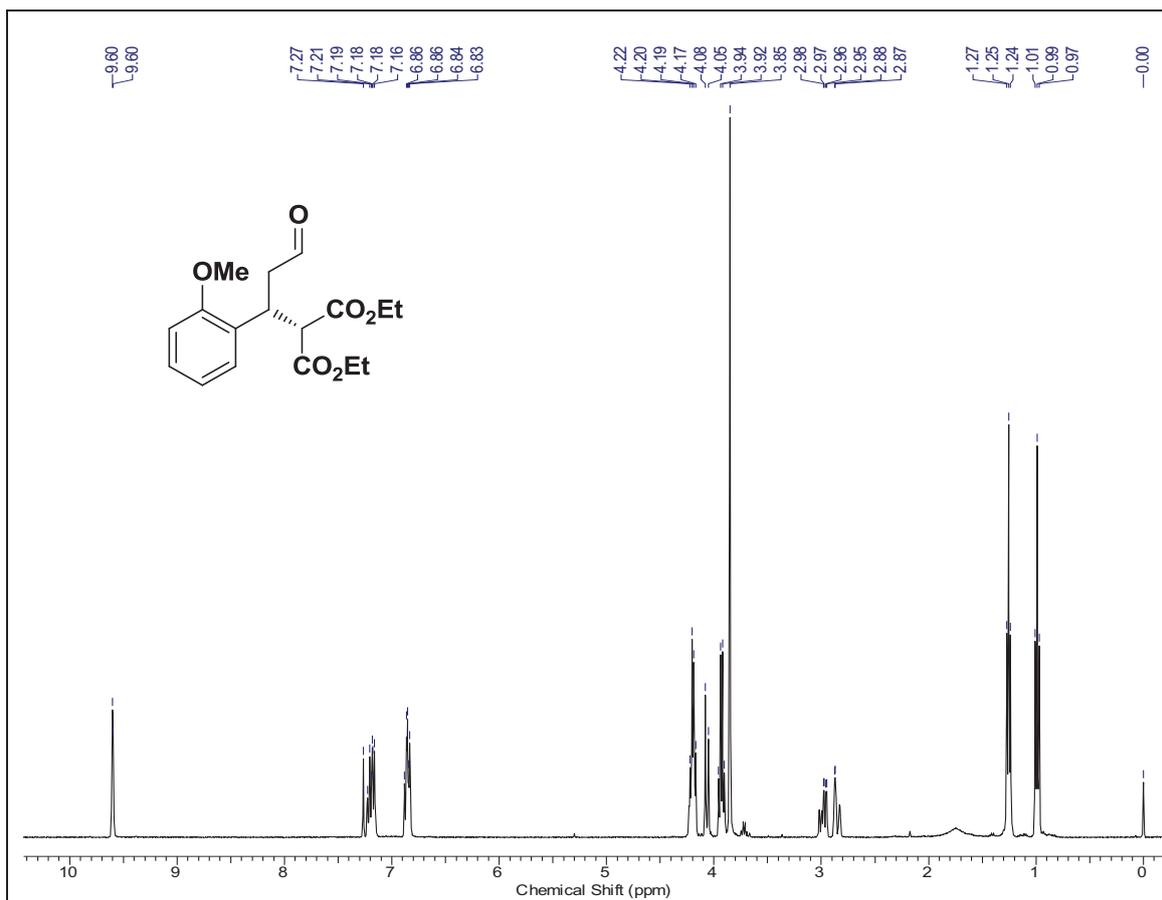


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do o-Nitrocinamaldeído em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

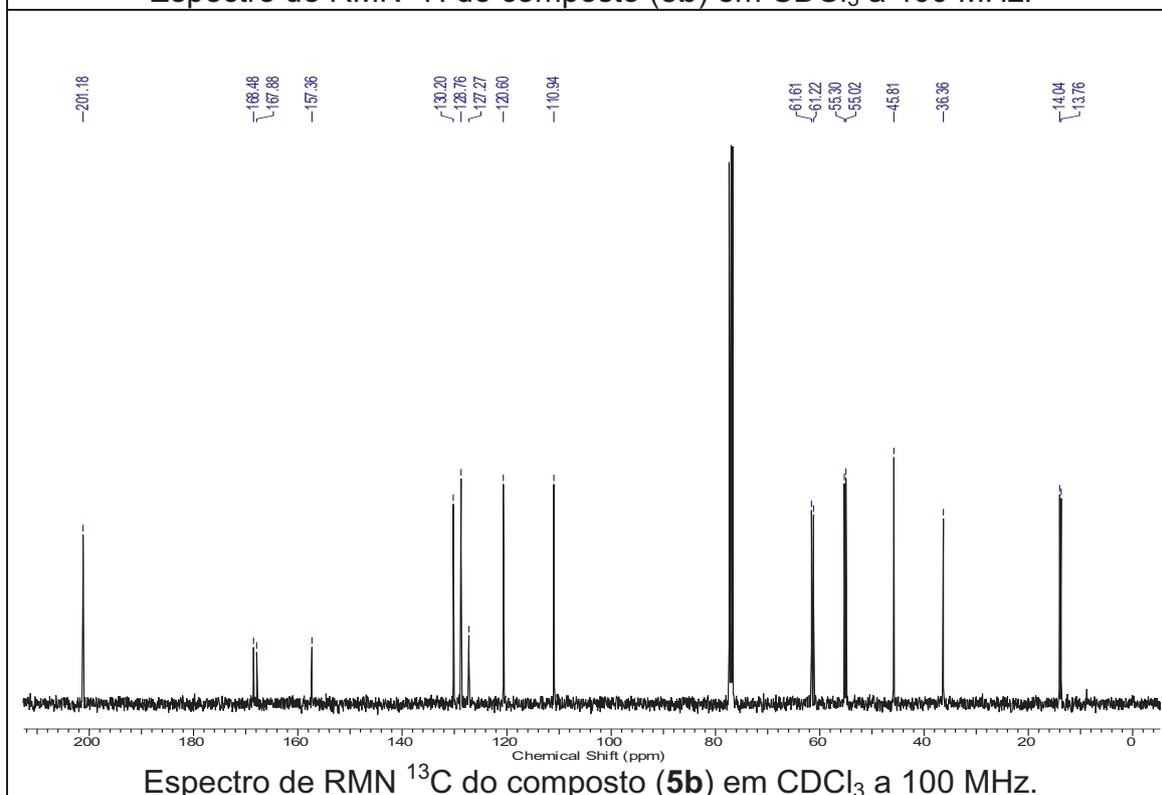


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do o-Nitrocinamaldeído em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

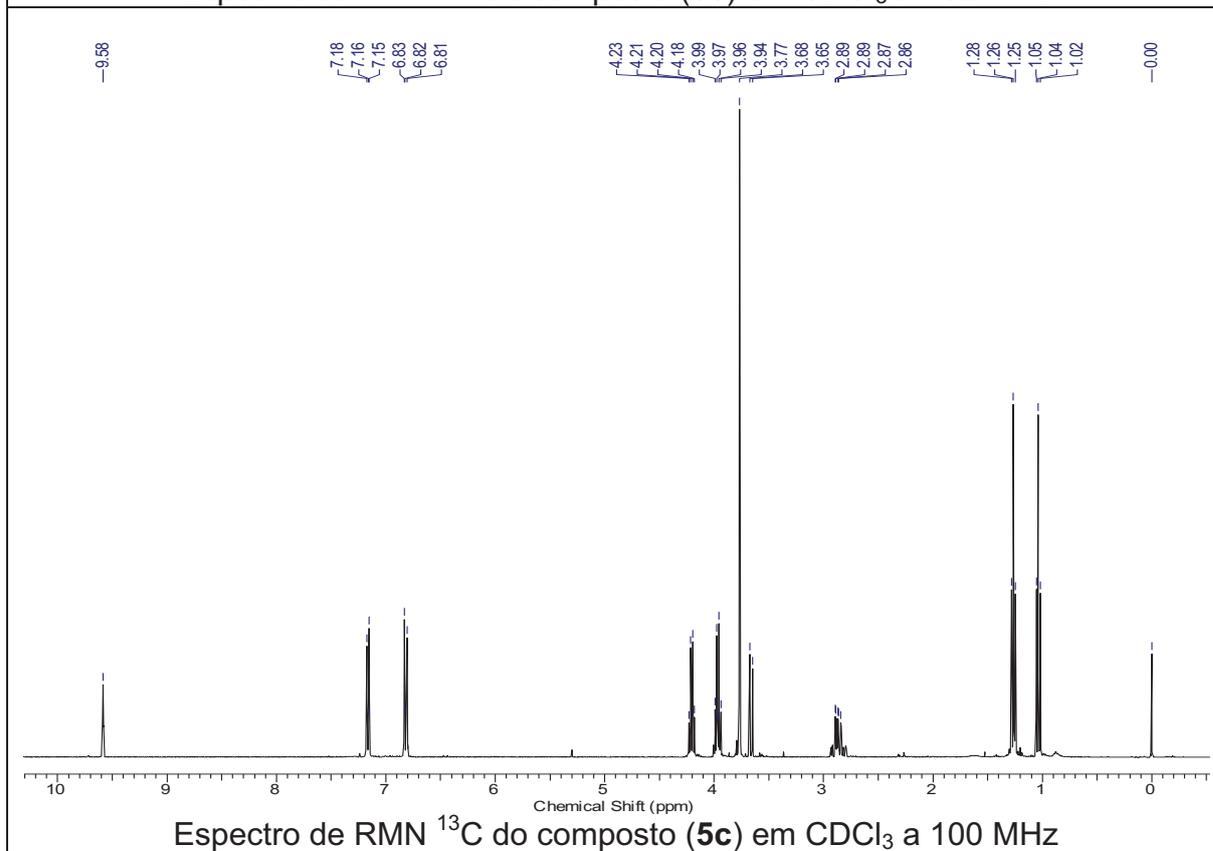
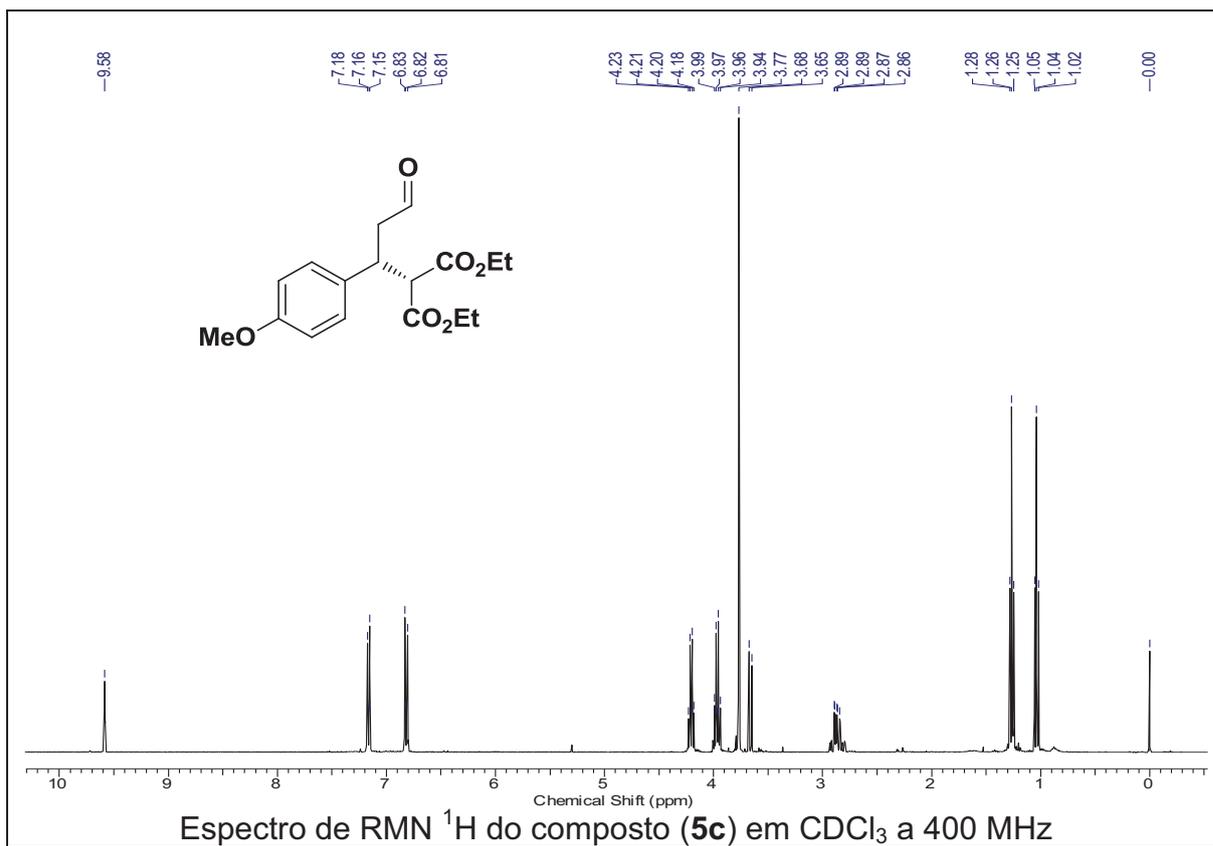
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (5a) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (5a) em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

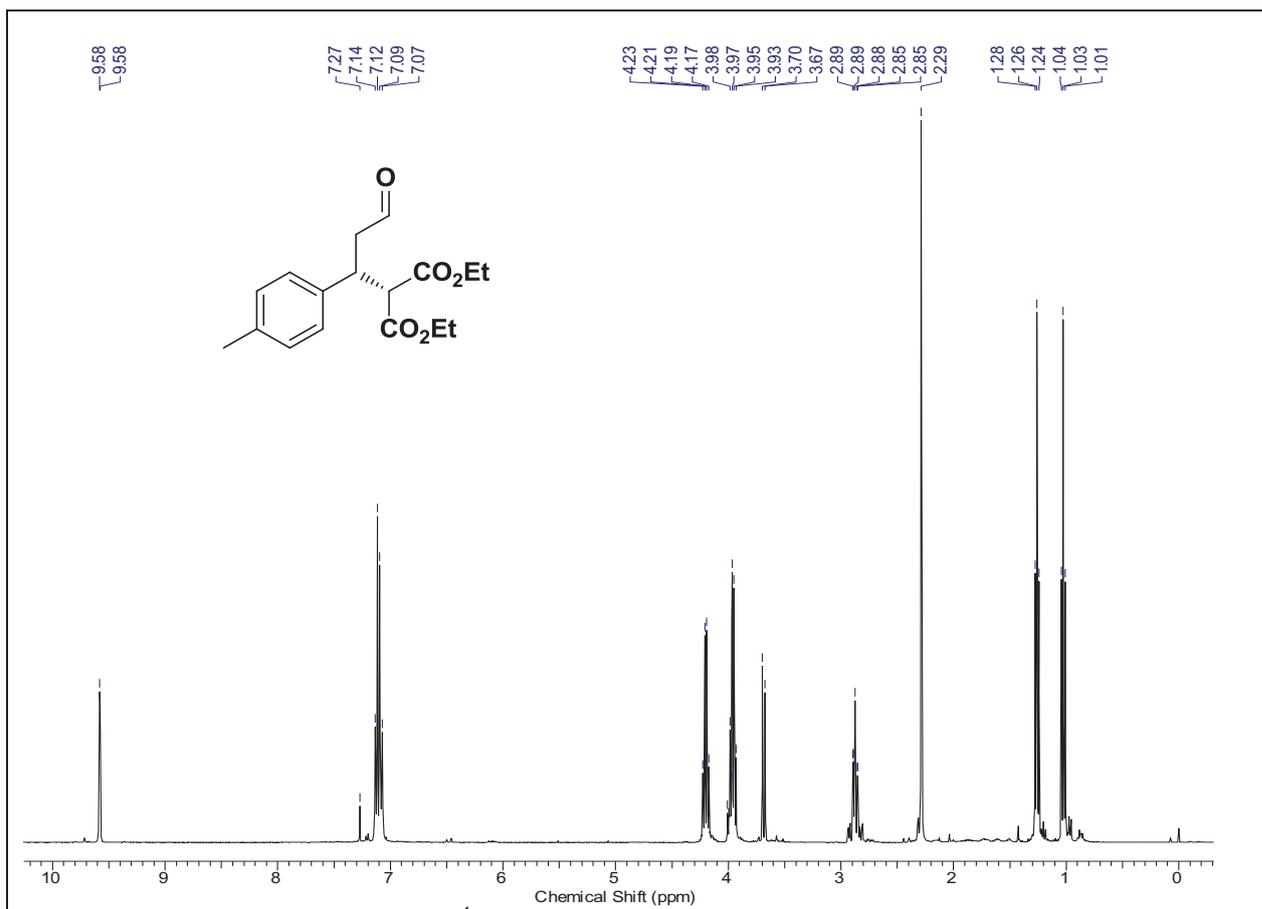
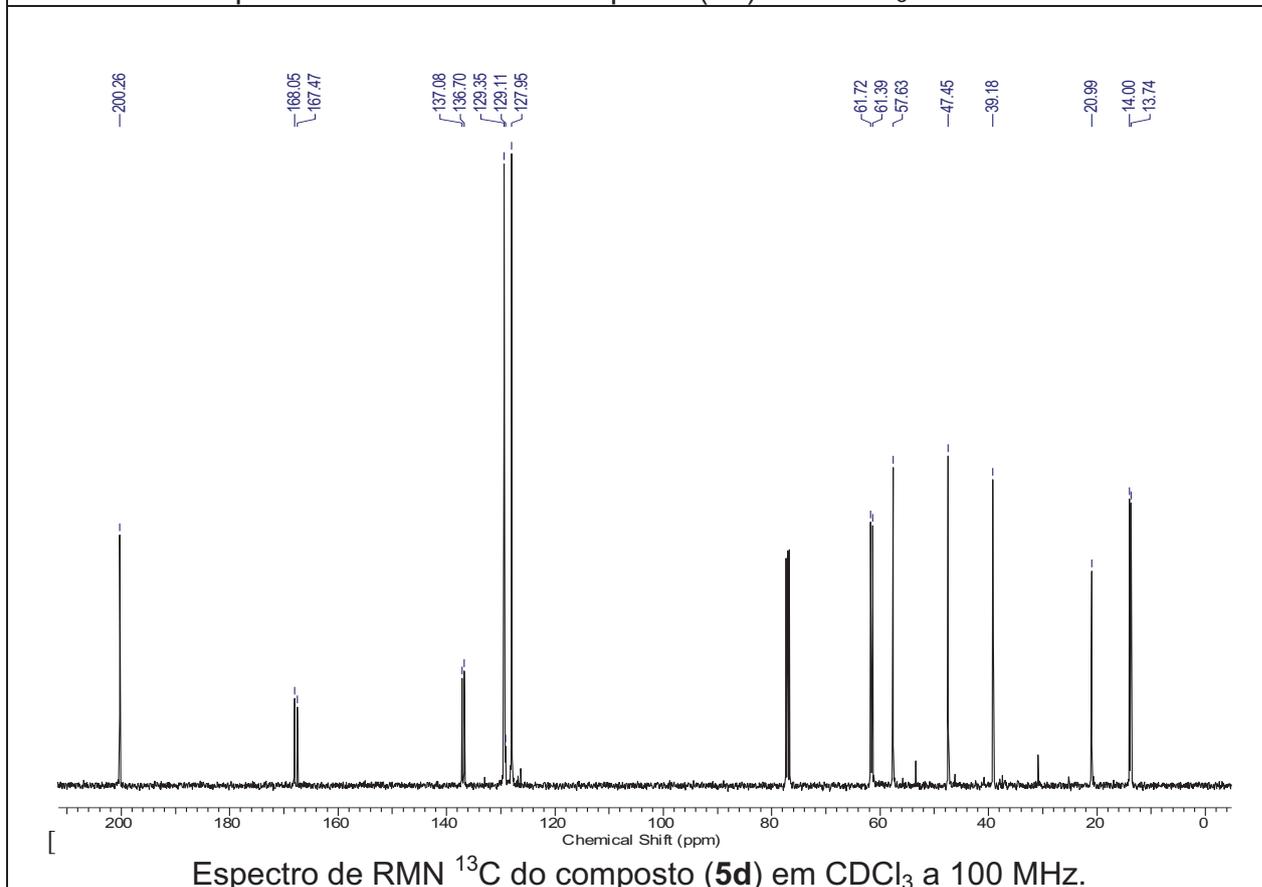


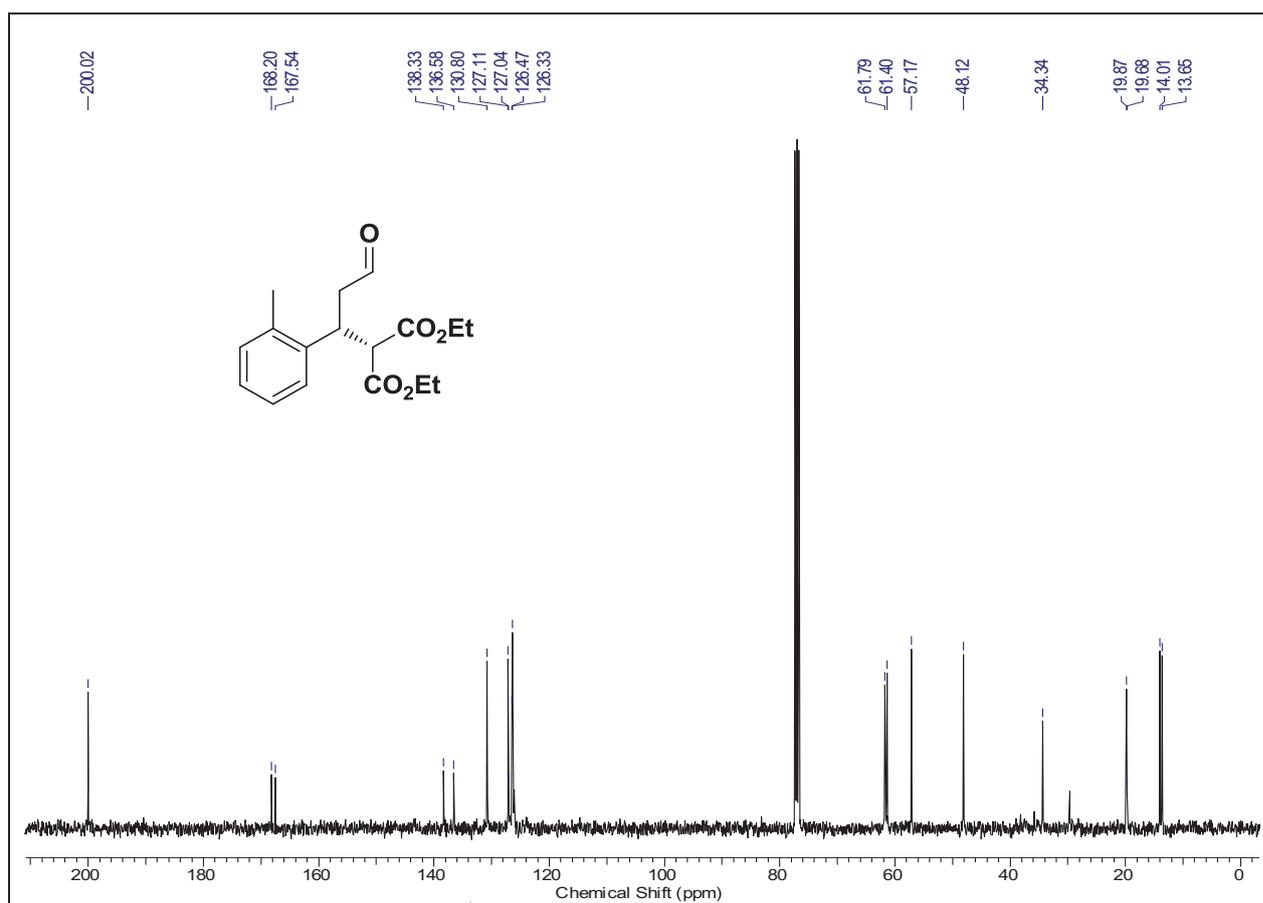
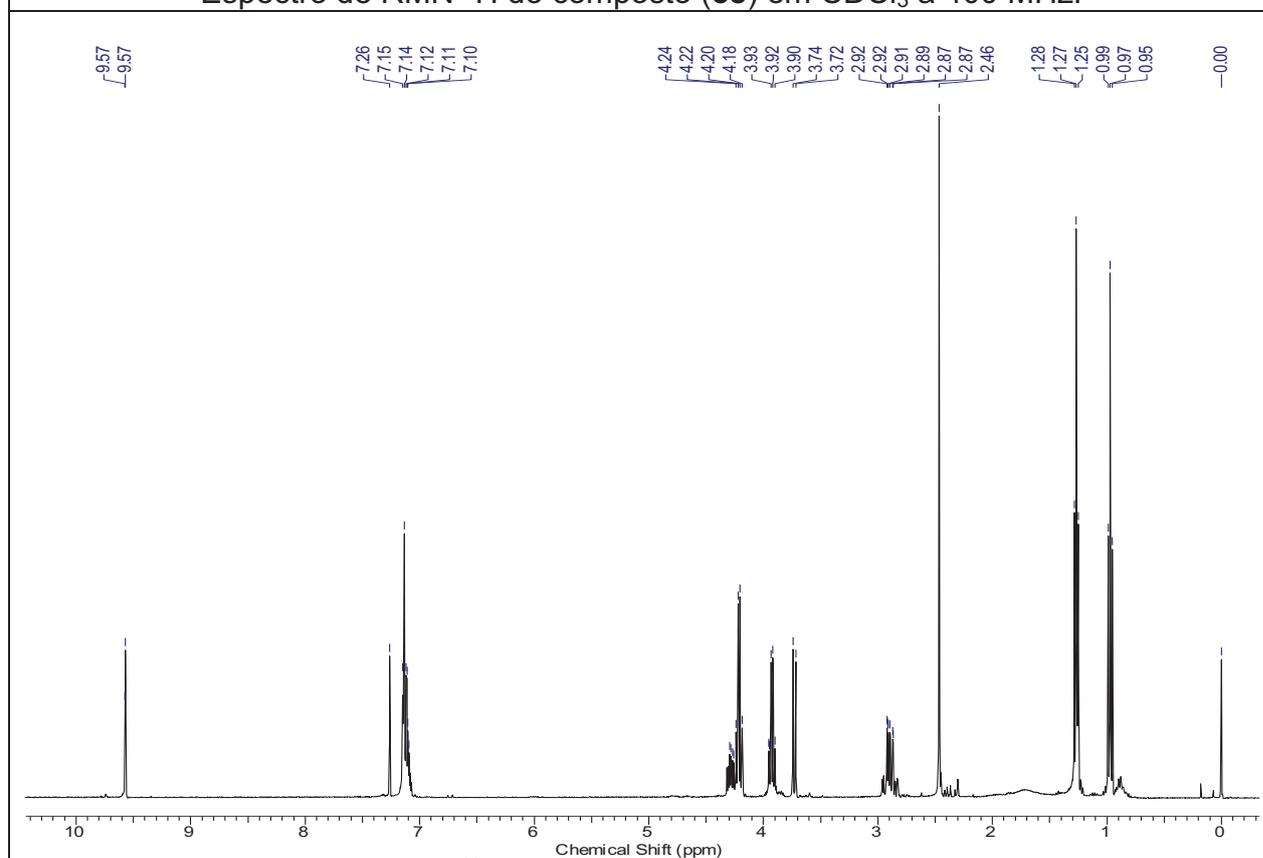
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**5b**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

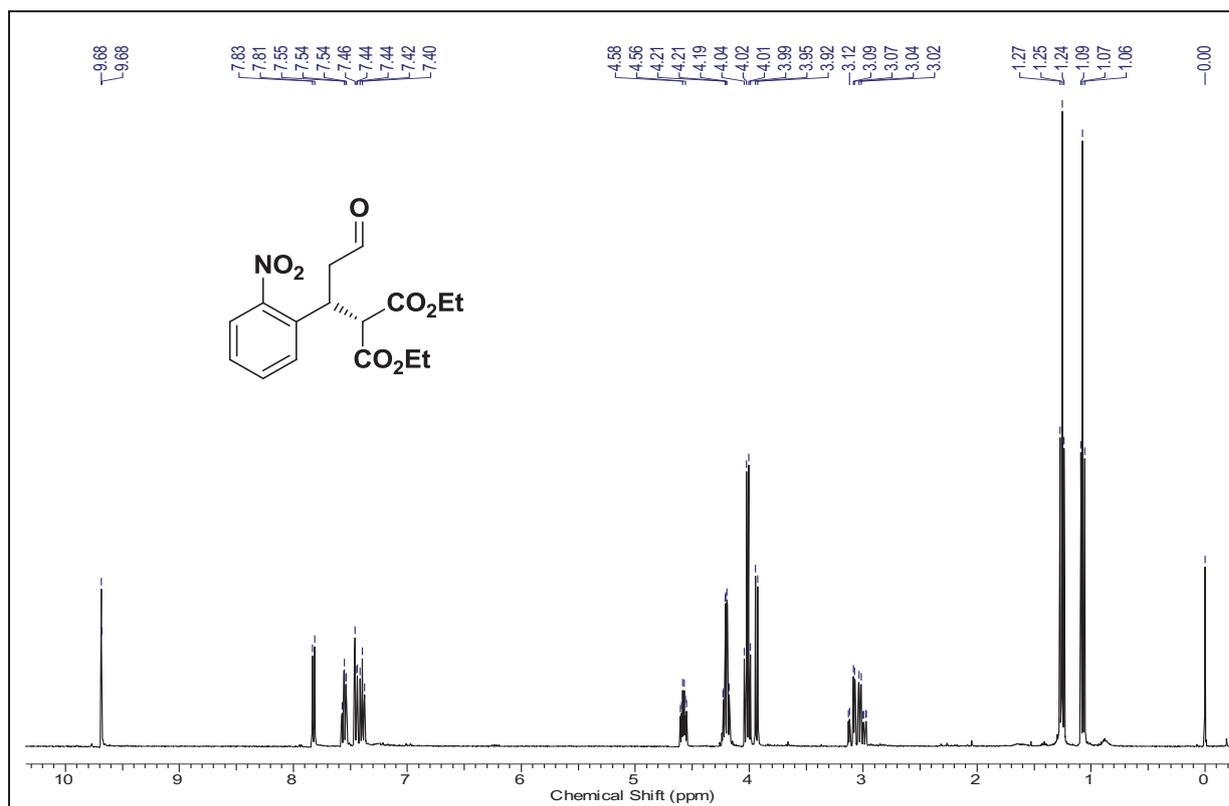
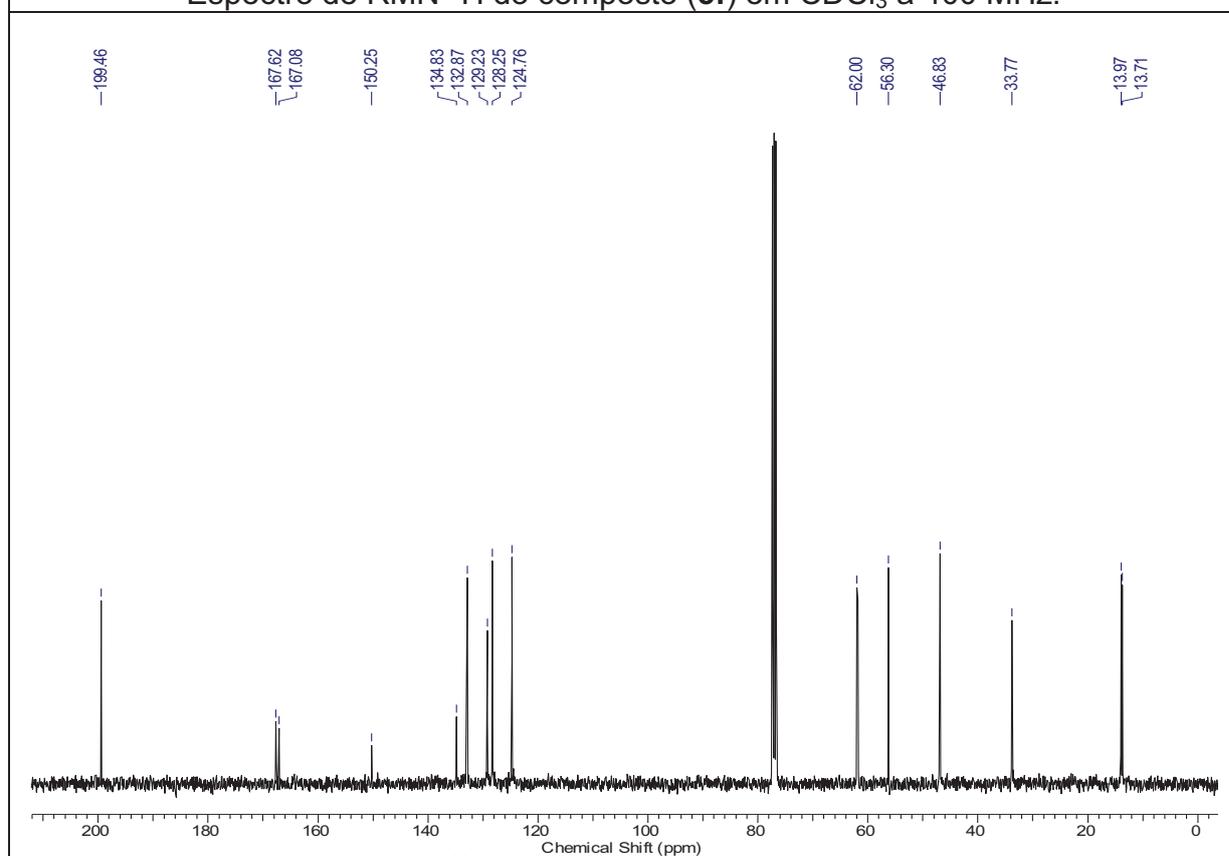


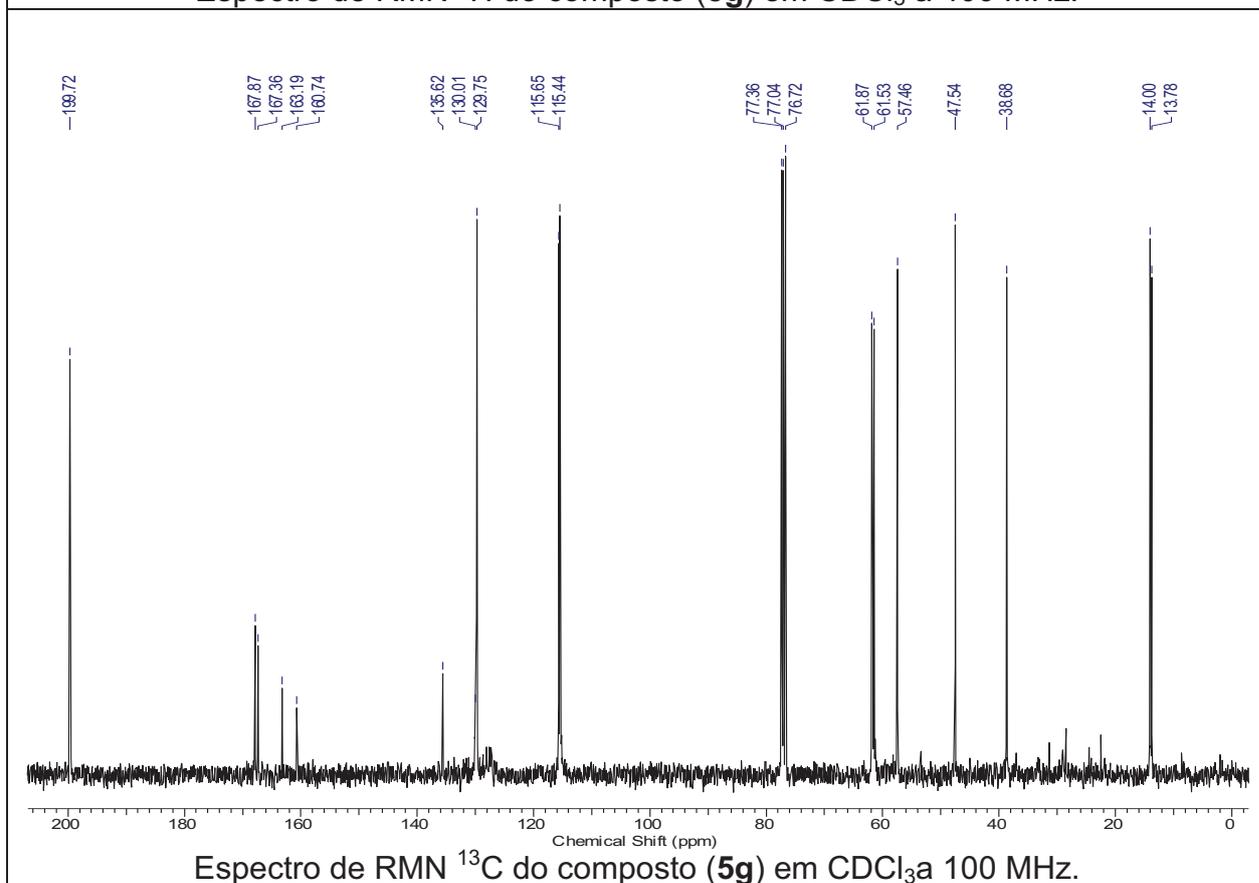
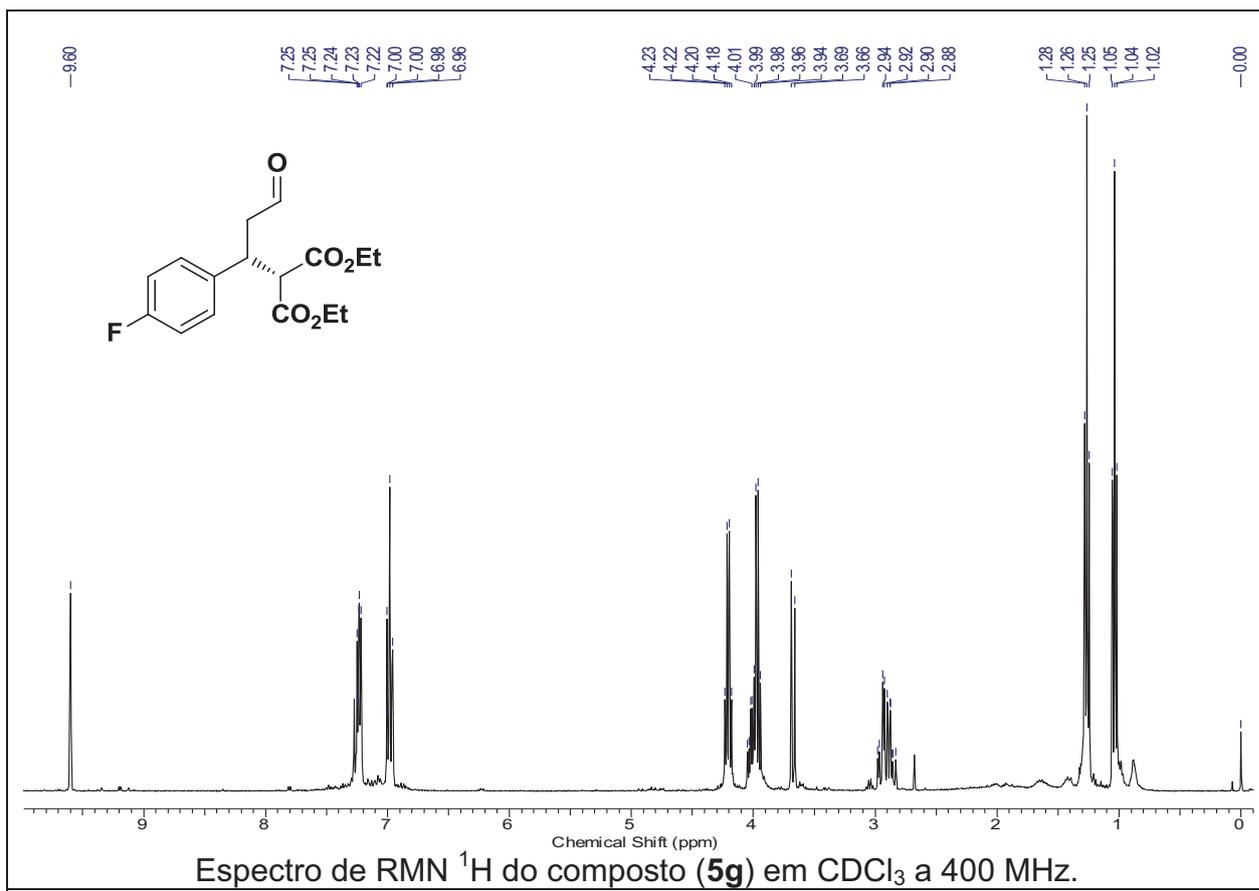
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**5b**) em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

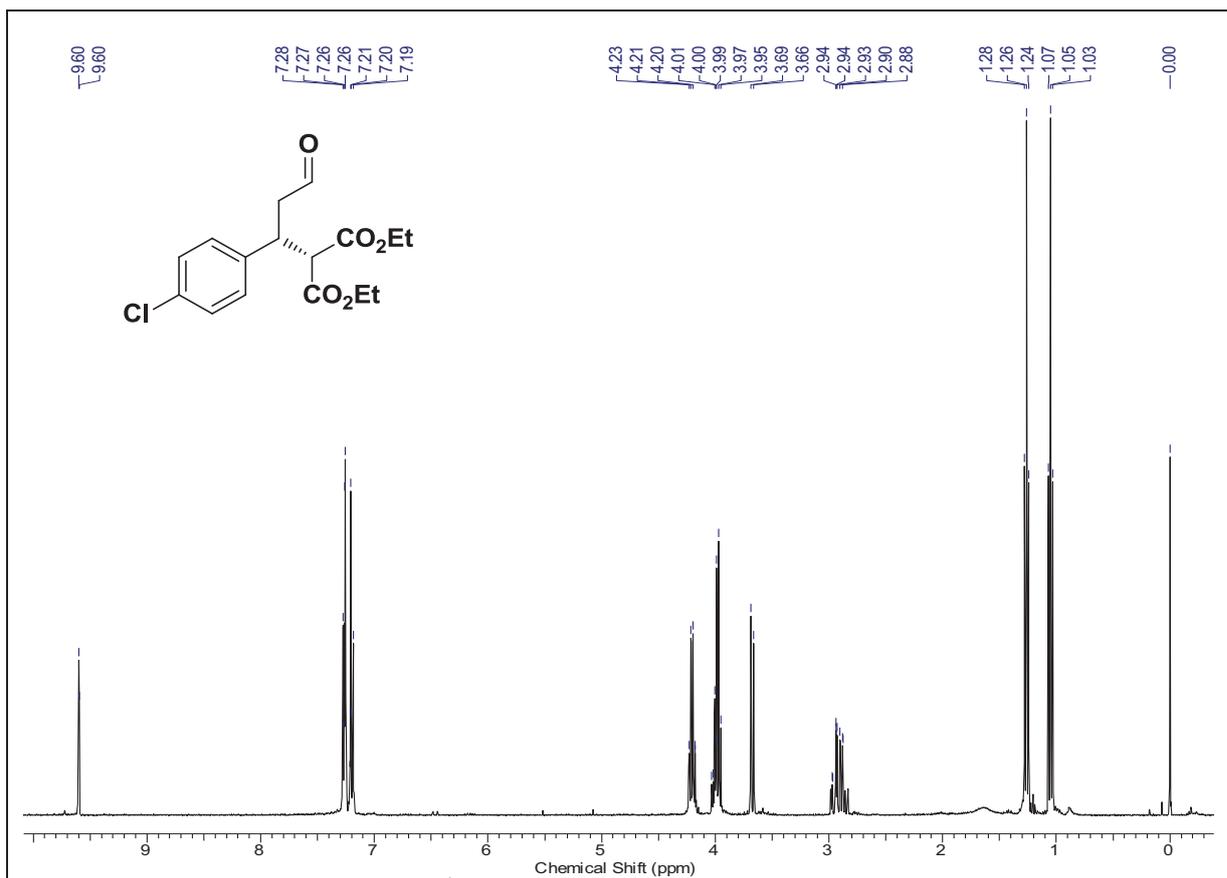
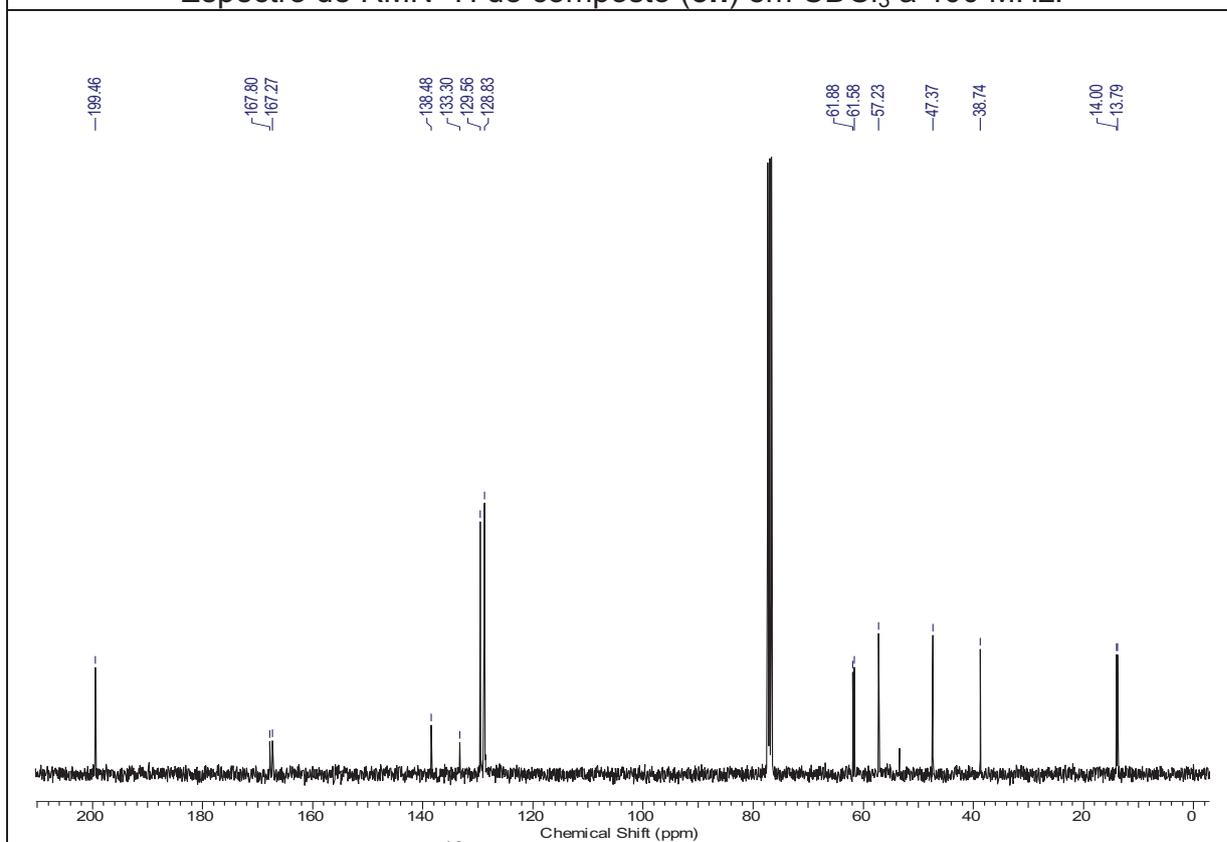


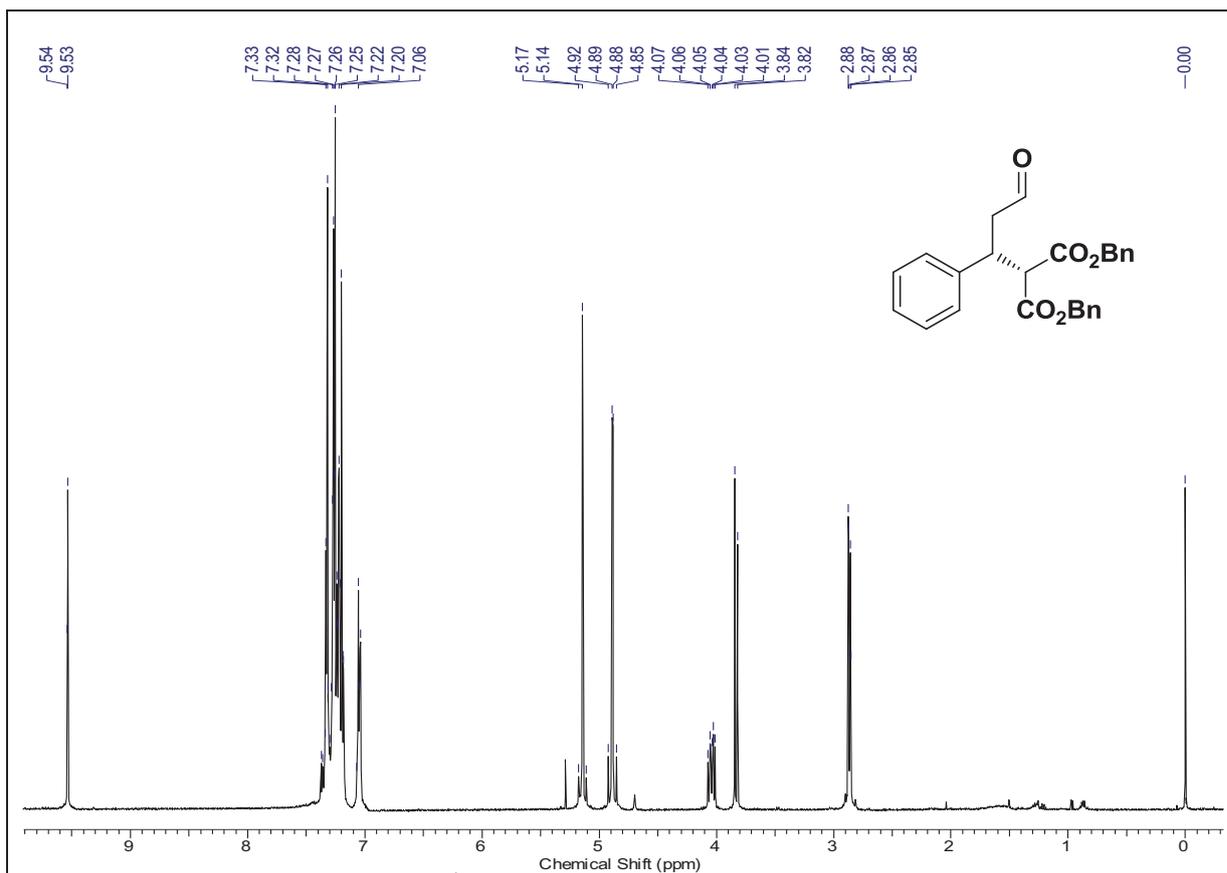
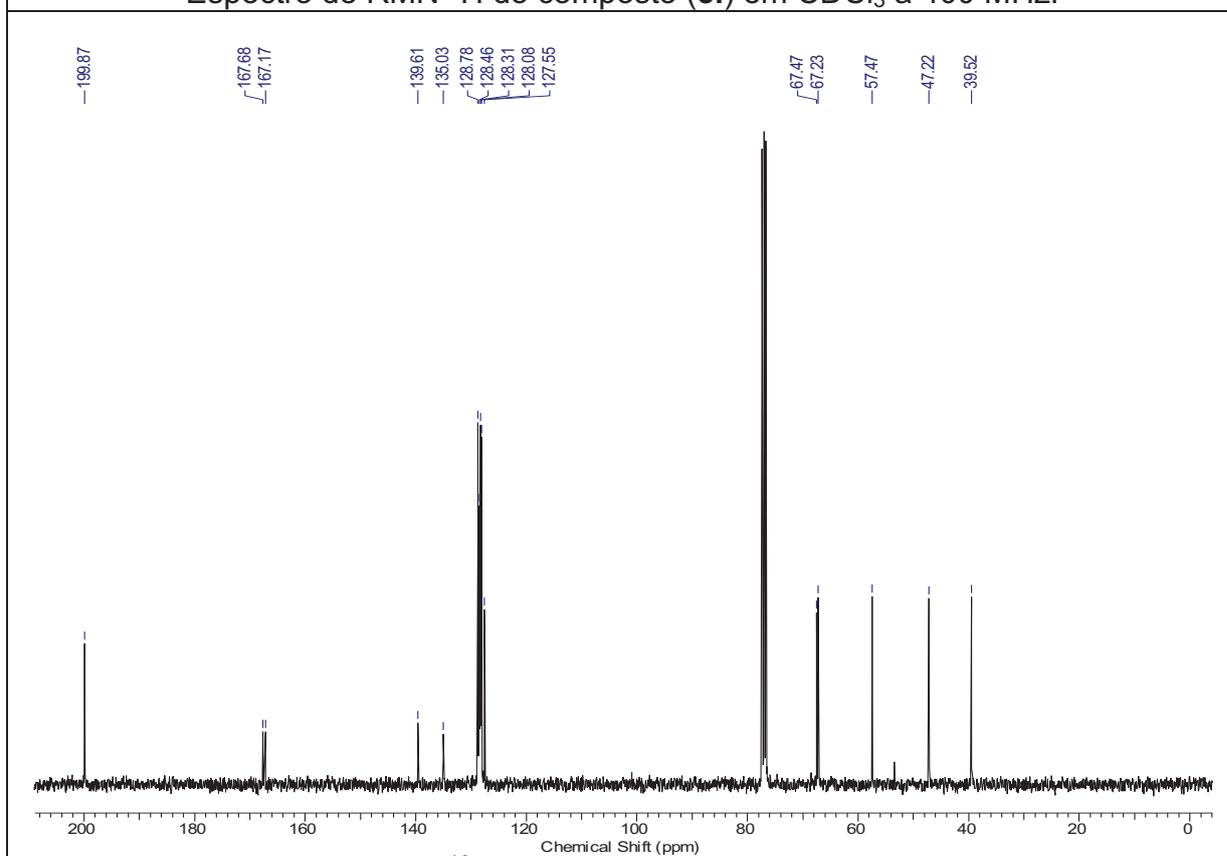
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**5d**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**5d**) em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (5e) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (5e) em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

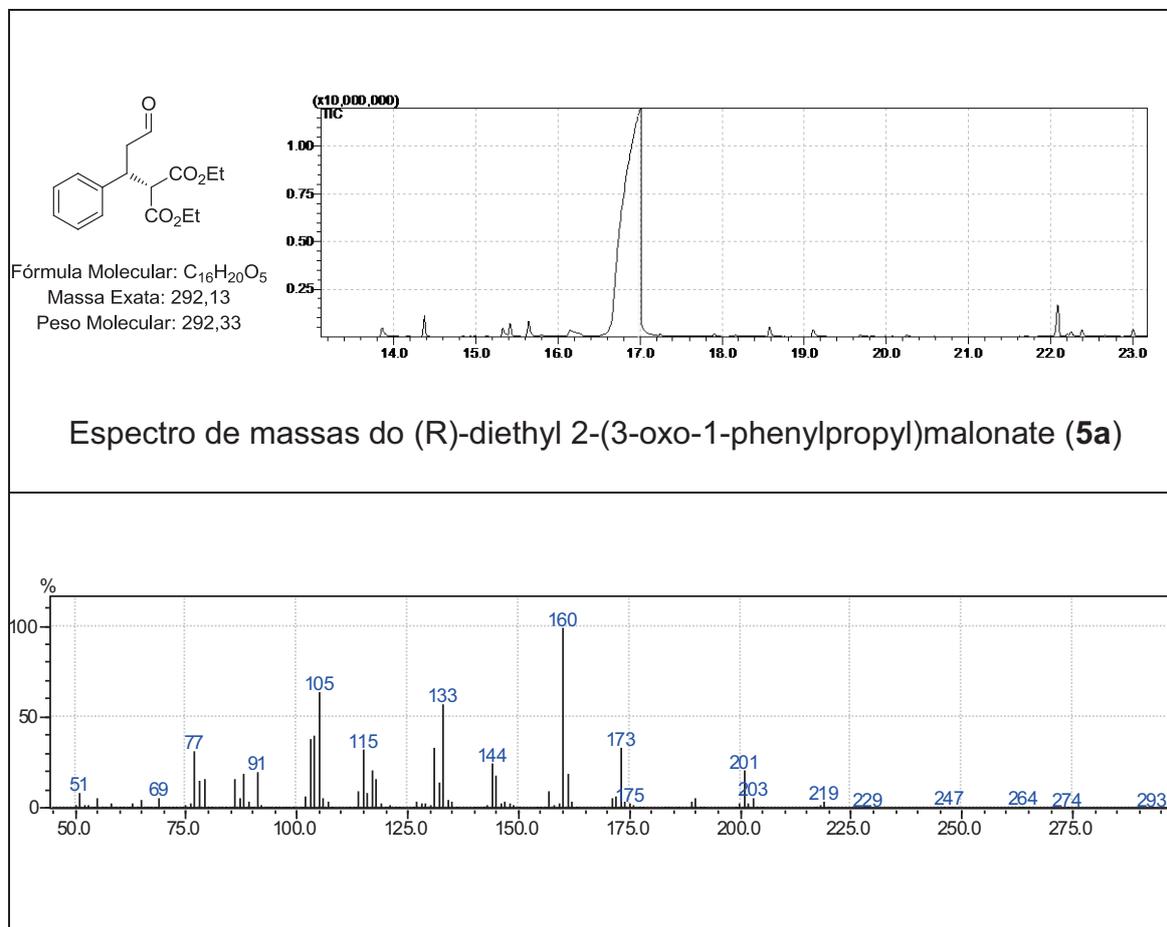
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**5f**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**5f**) em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

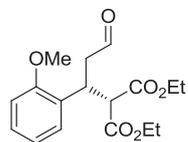


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (5h) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (5h) em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

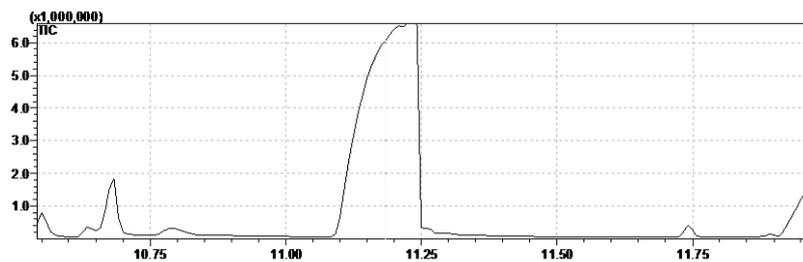
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (5i) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (5i) em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

## Espectros de Massas dos Adutos de Michael:

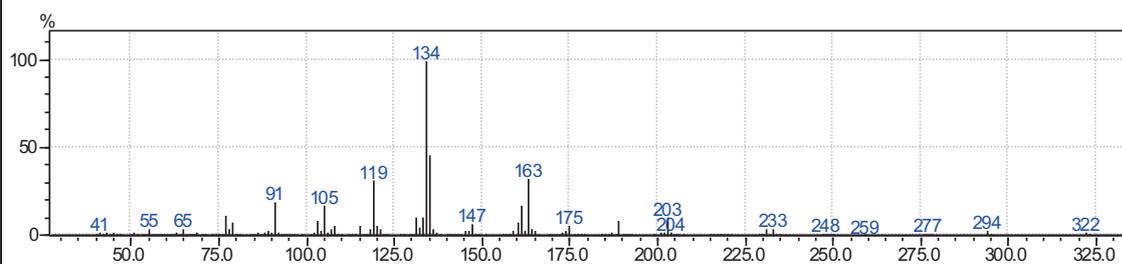


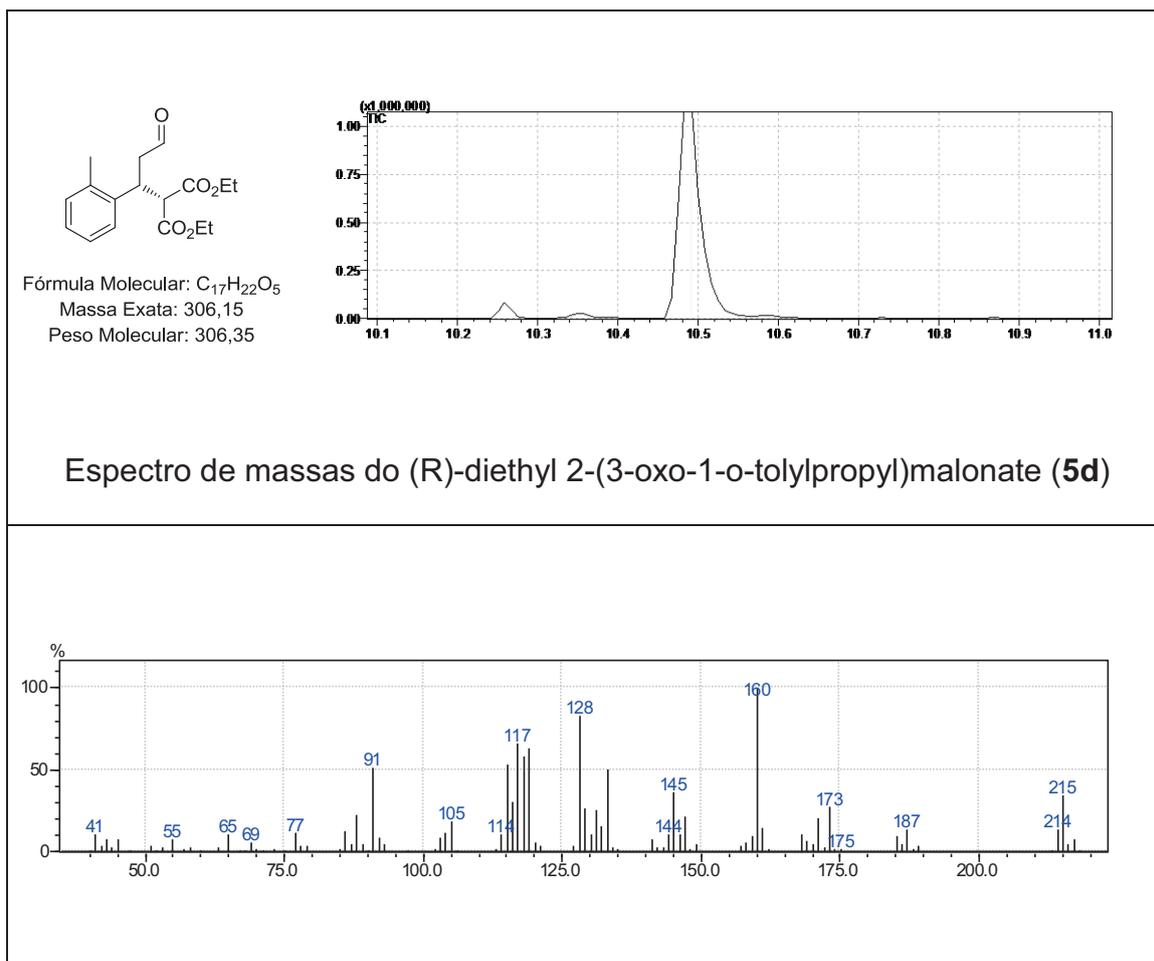


Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>  
Massa Exata: 322,14  
Peso Molecular: 322,35

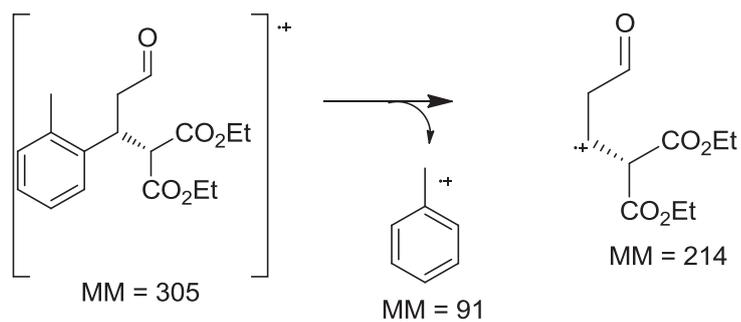


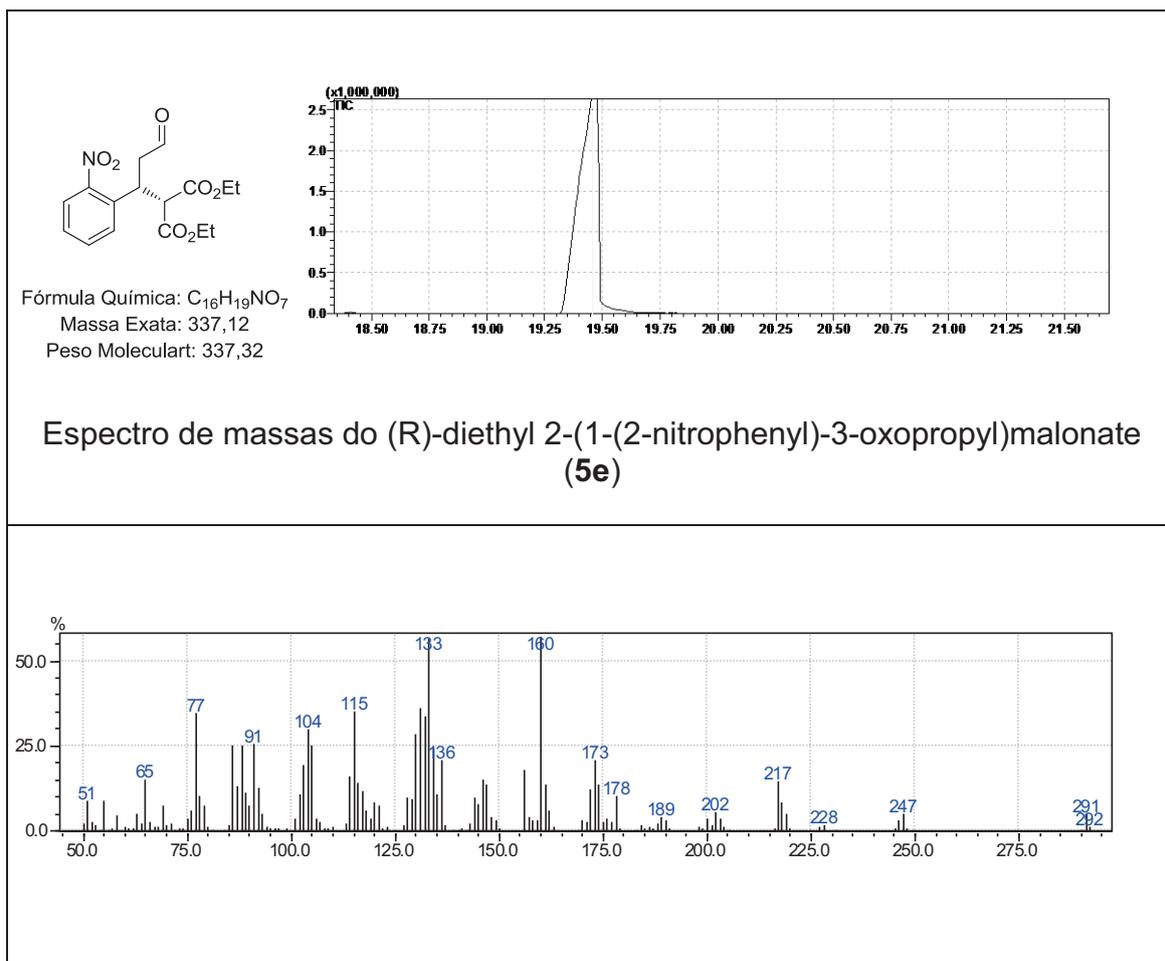
Espectro de massas do (R)-diethyl 2-(1-(2-methoxyphenyl)-3-oxopropyl)malonate (**5b**)



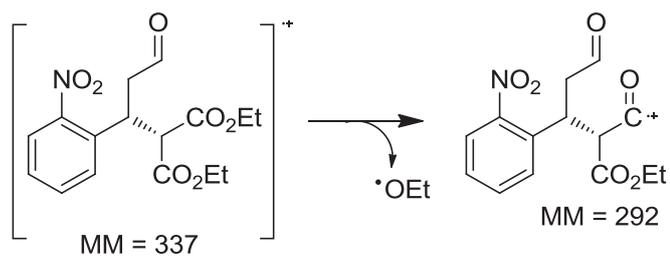


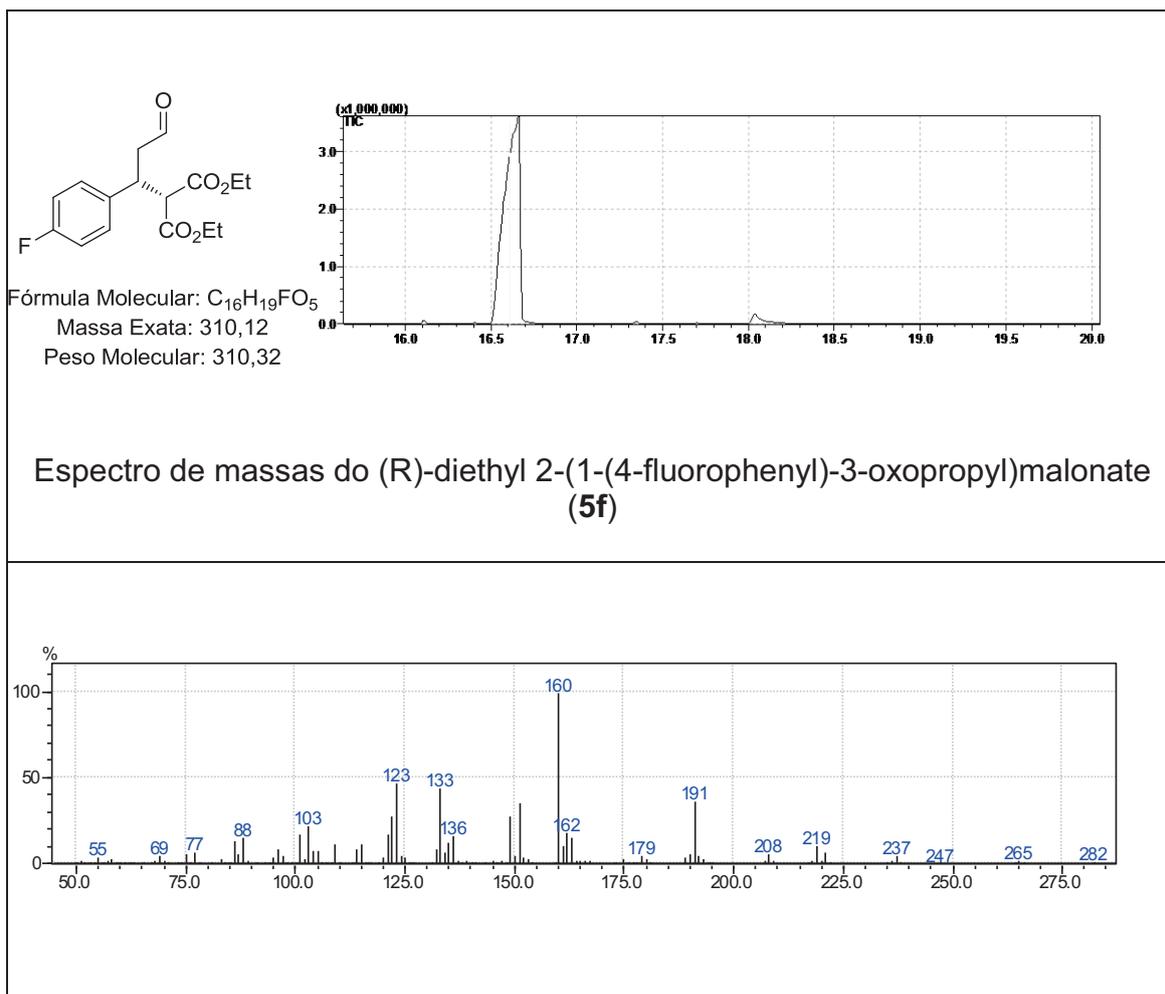
Possível Fragmentação:



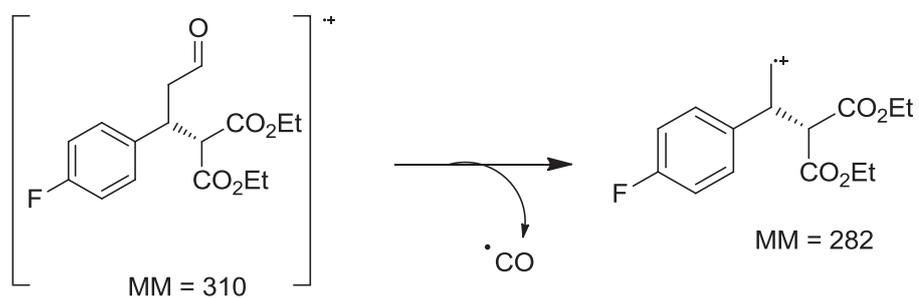


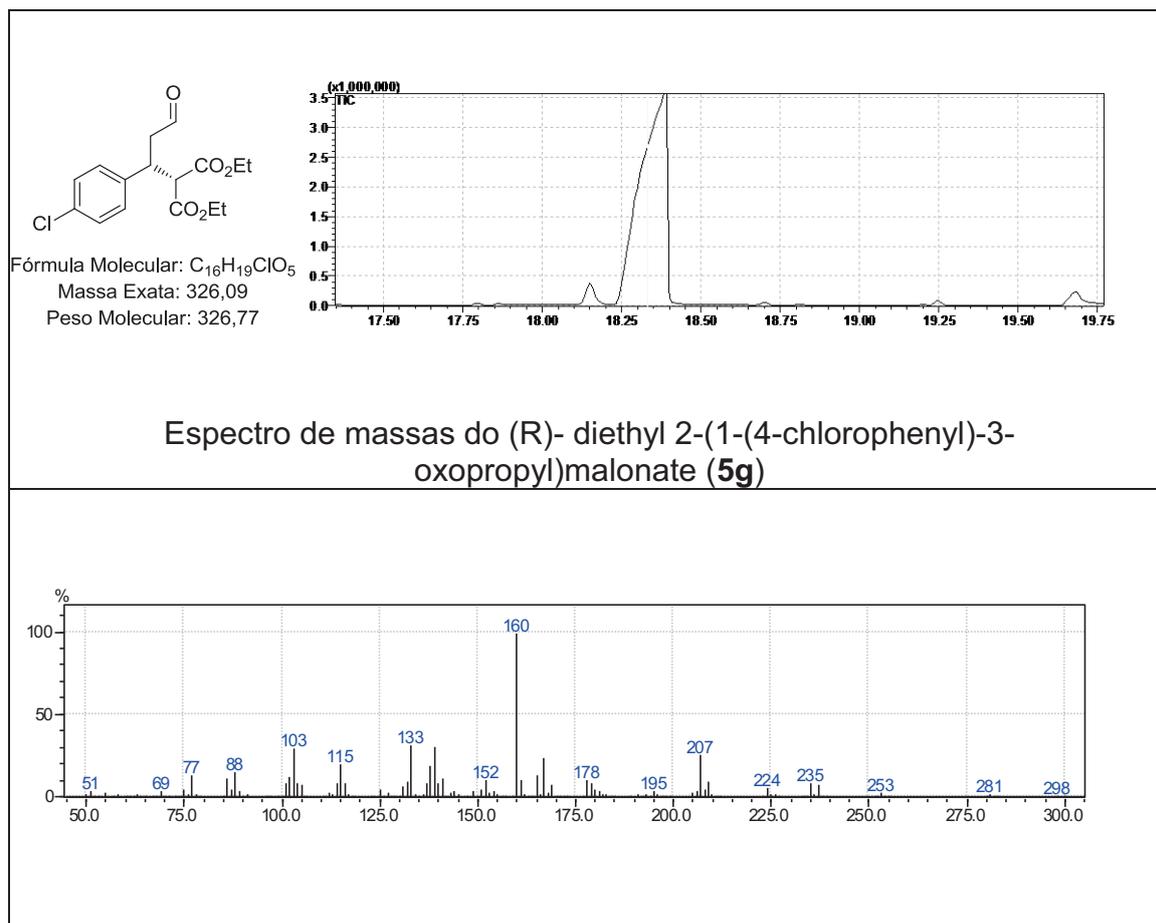
Possível Fragmentação:



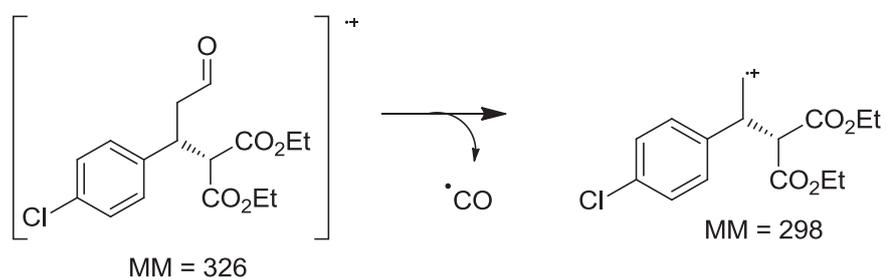


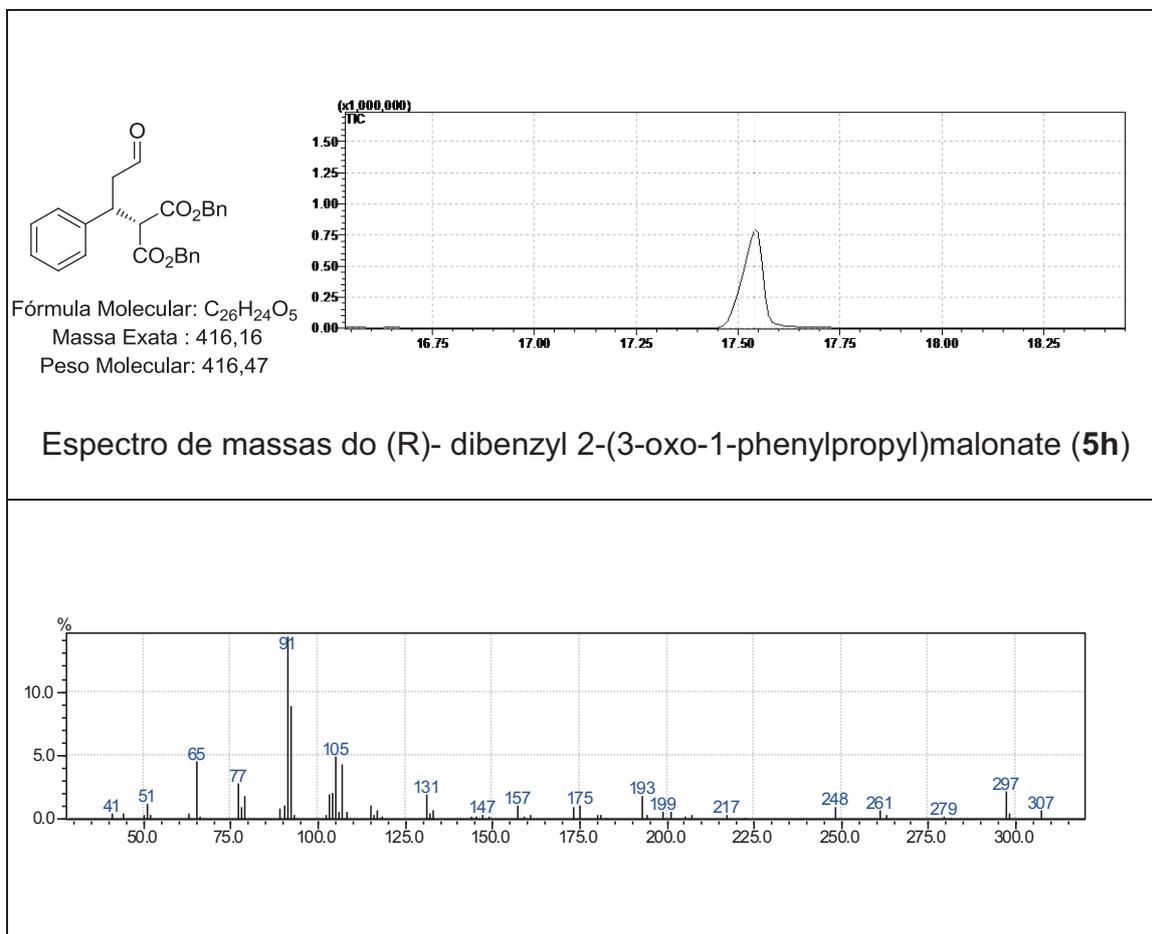
Possível Fragmentação:



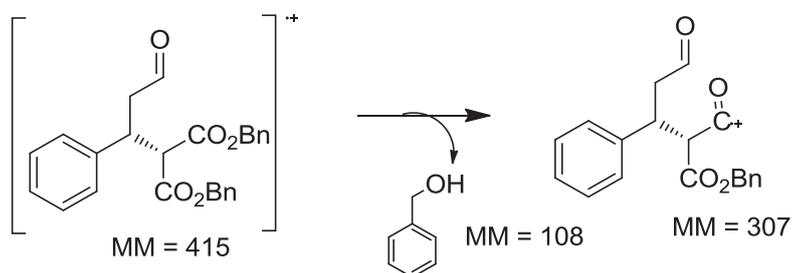


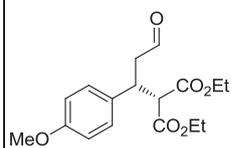
Possível Fragmentação:





Possível Fragmentação:

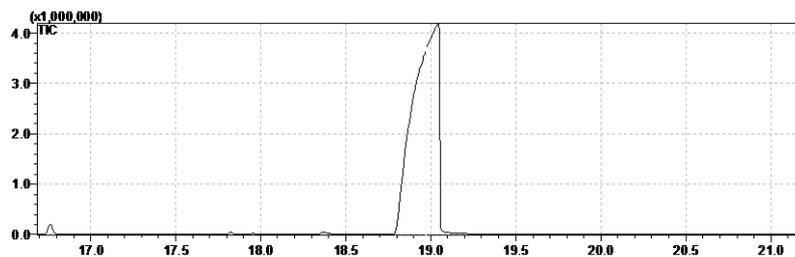




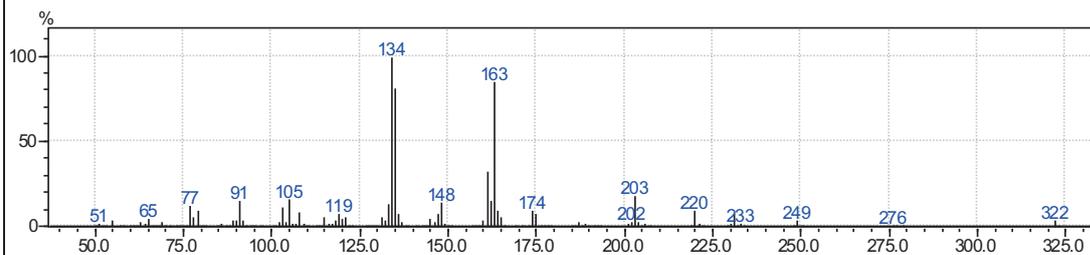
Fórmula Química: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>

Massa Exata: 322,14

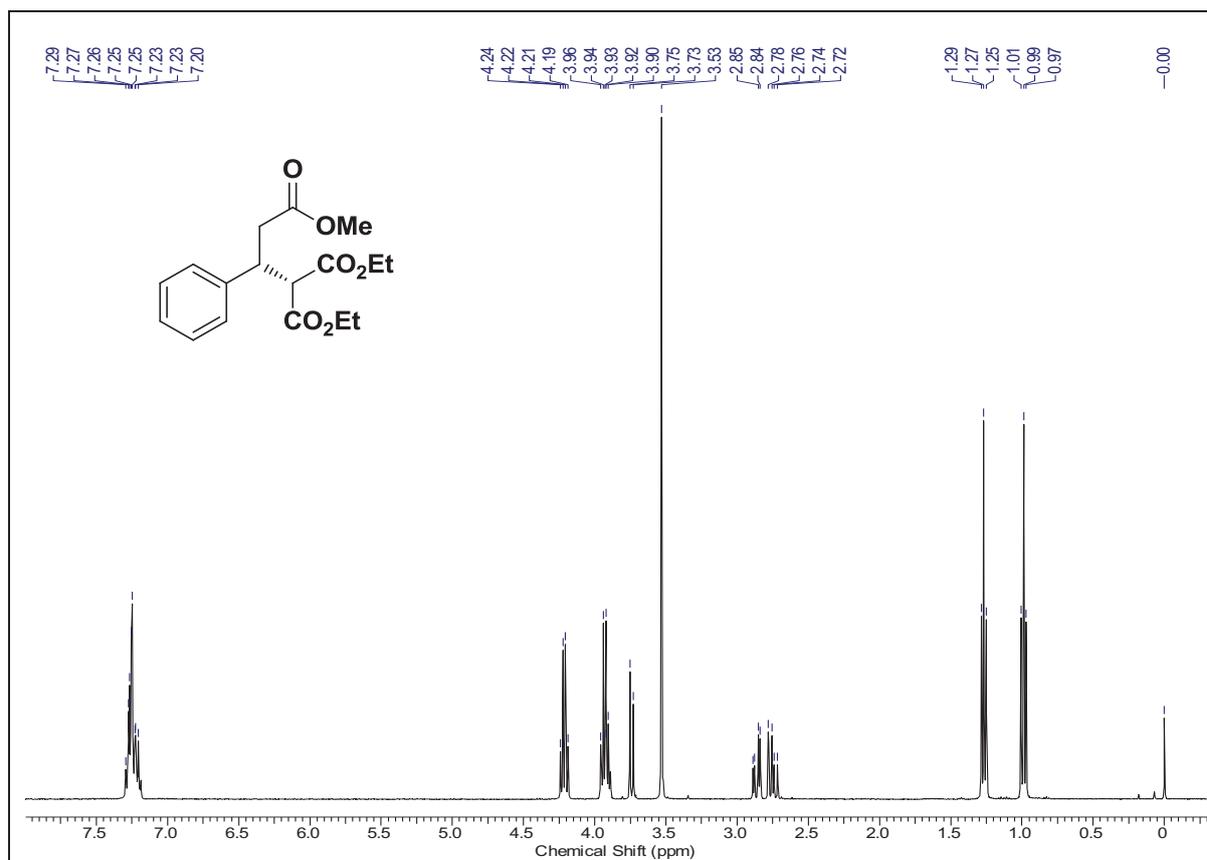
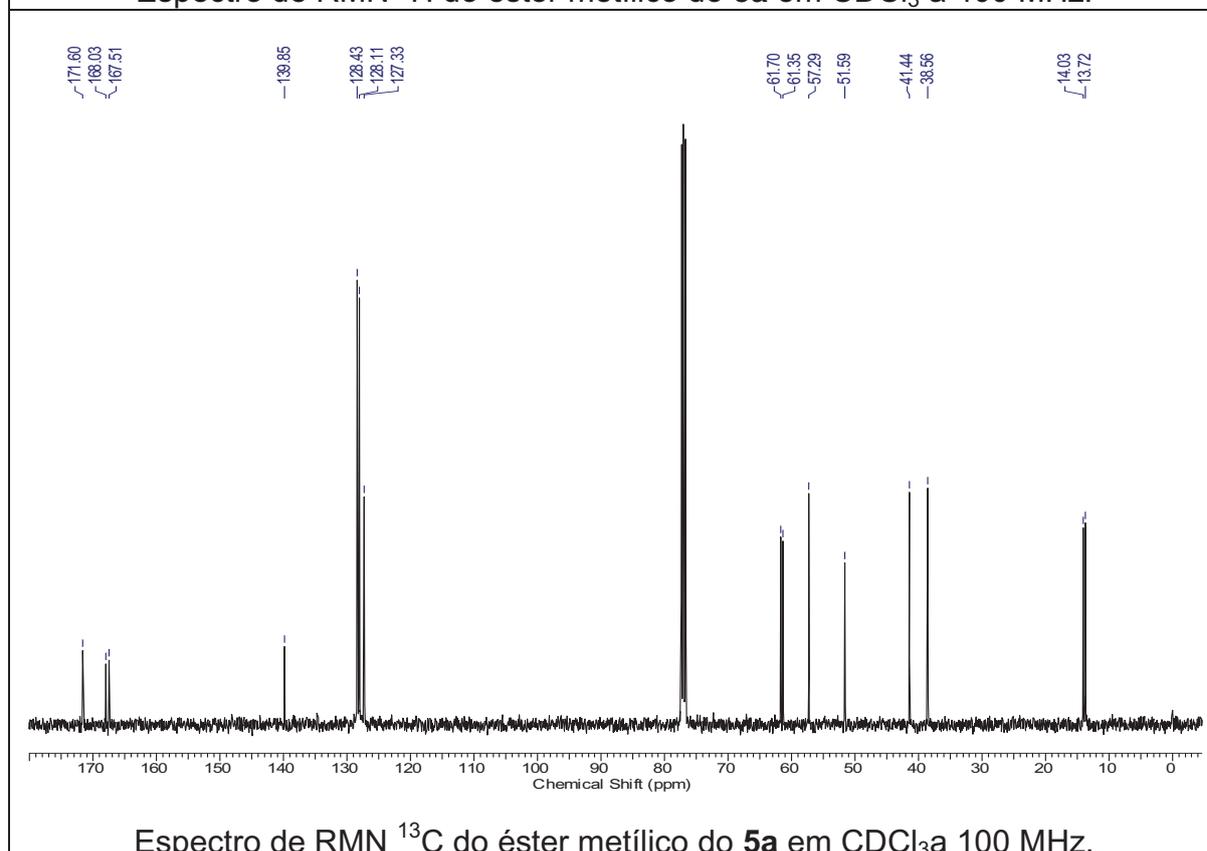
Peso Molecular : 322,35

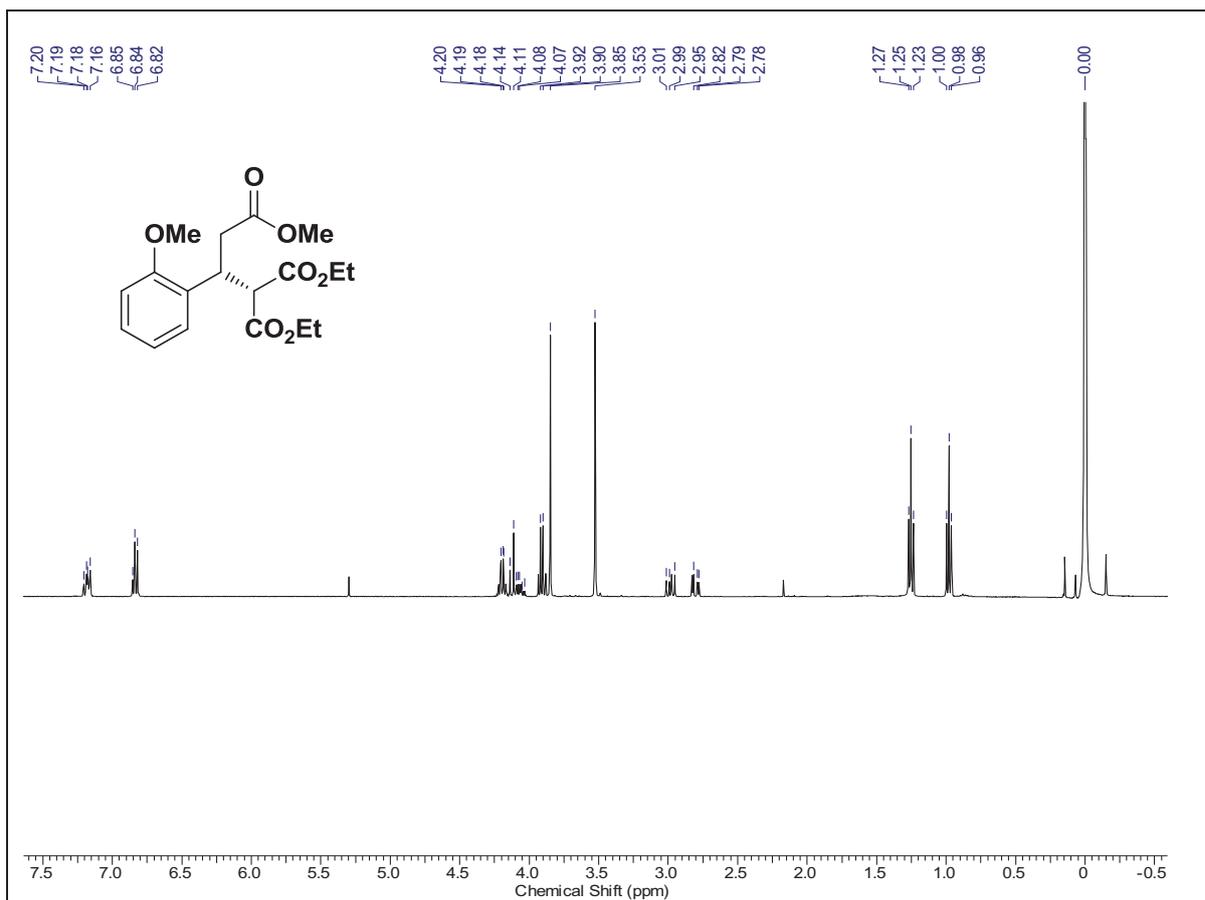
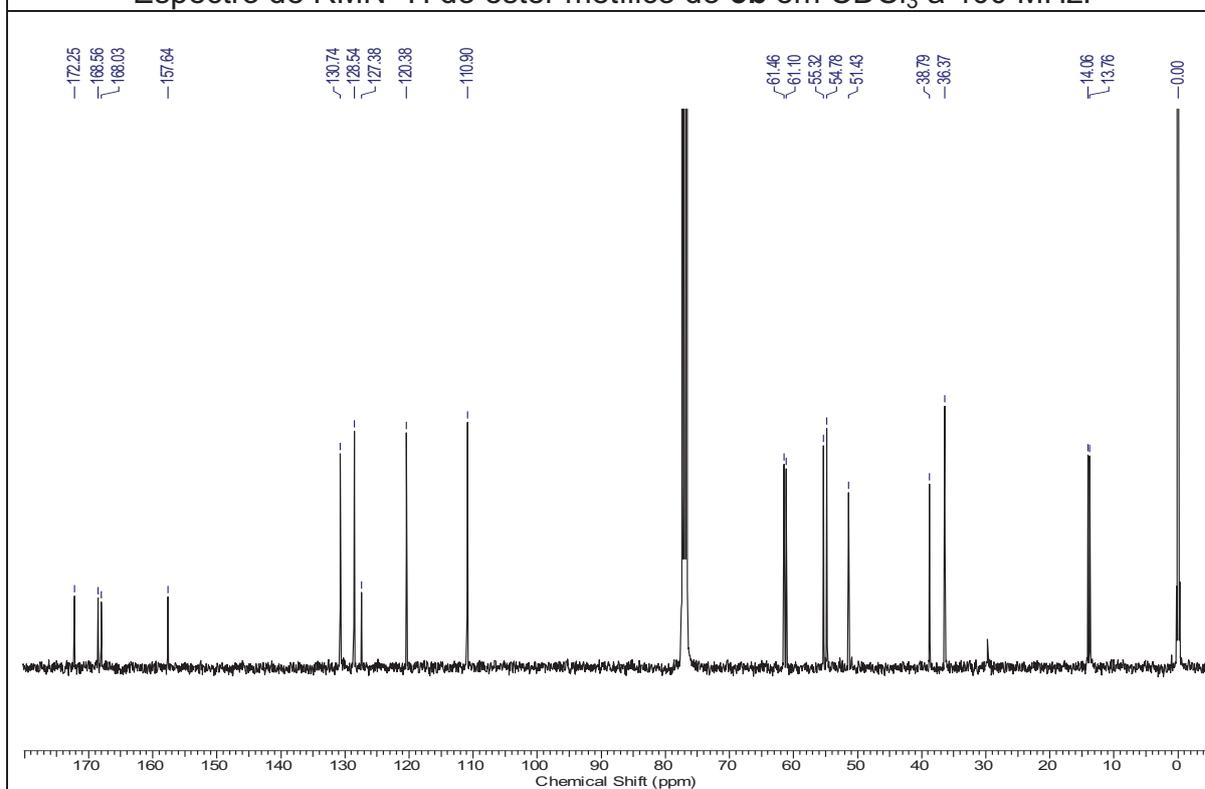


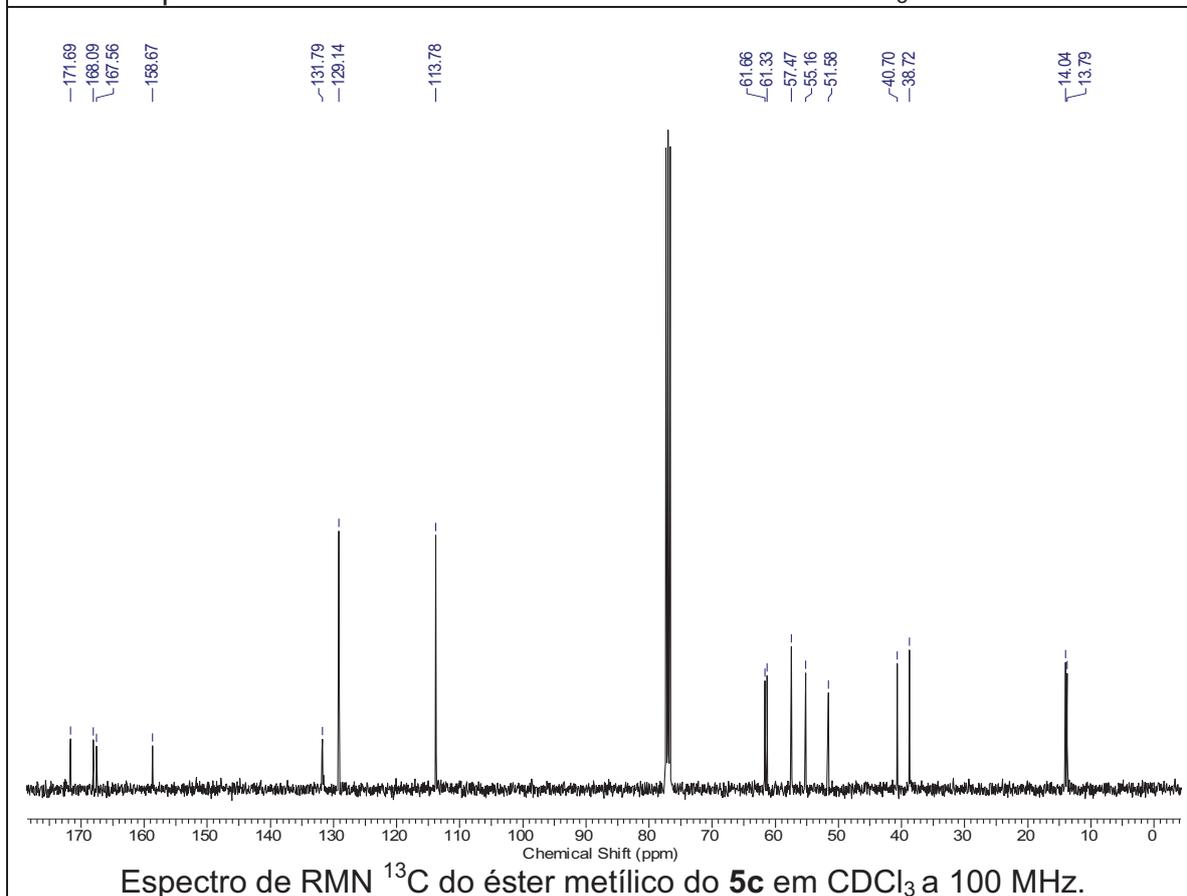
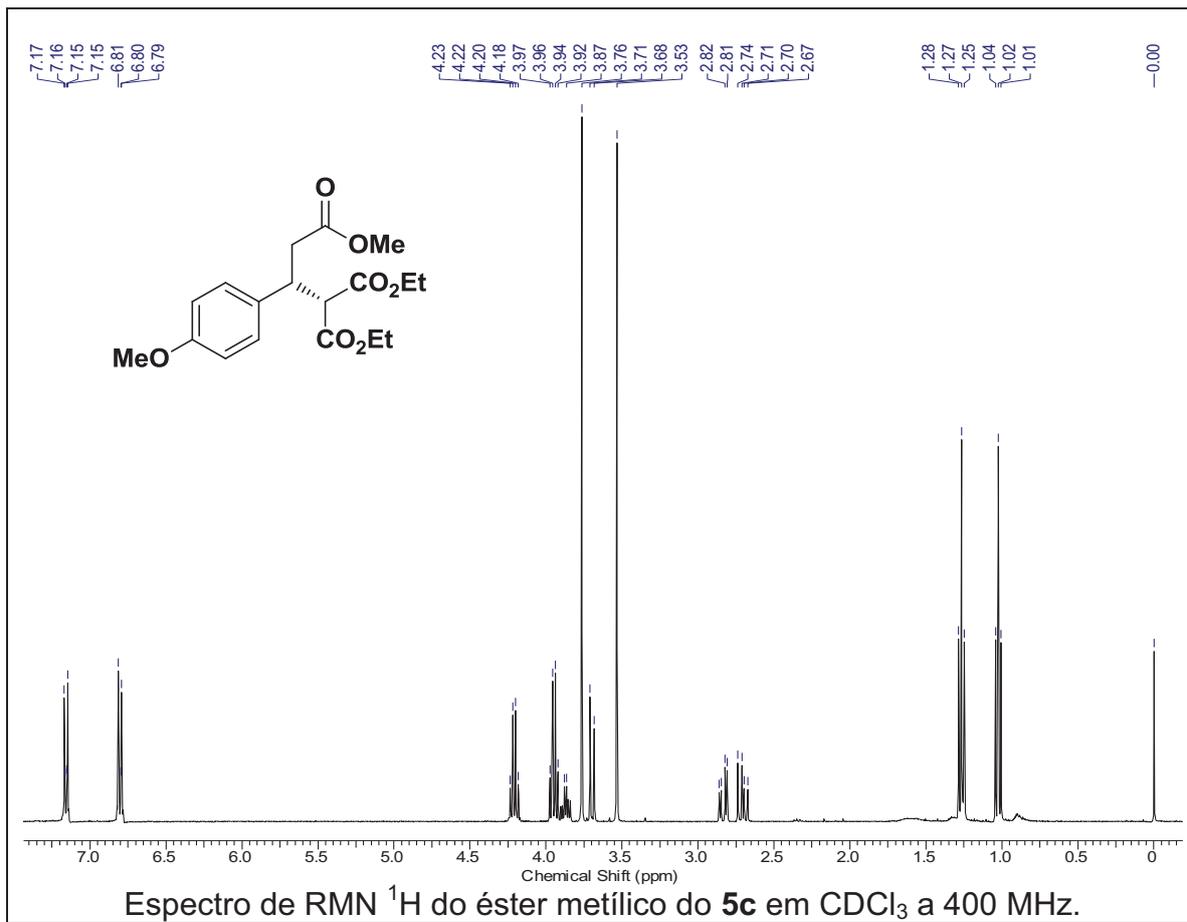
Espectro de massas do (R)-diethyl 2-(1-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl)malonate (**5i**)

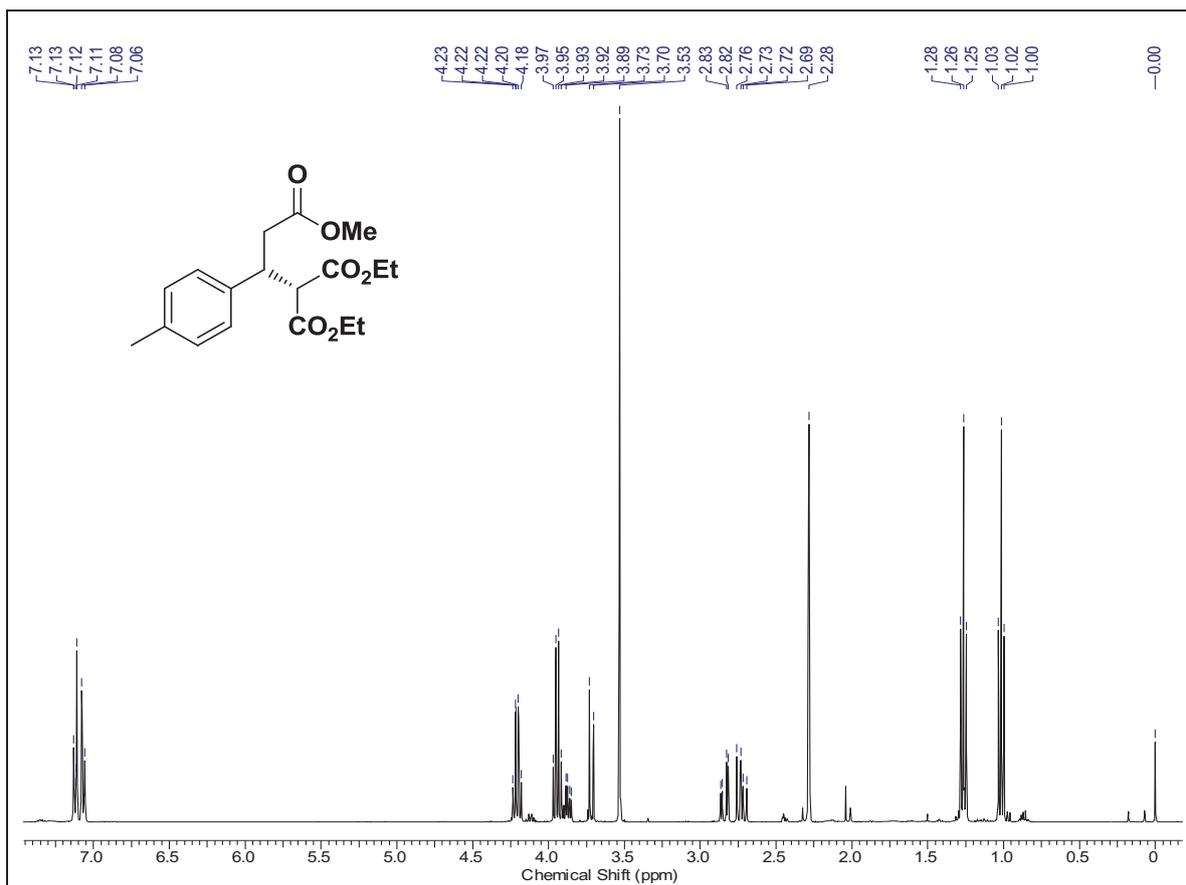


## Espectros Seleccionados dos Ésteres Metílicos dos PA:

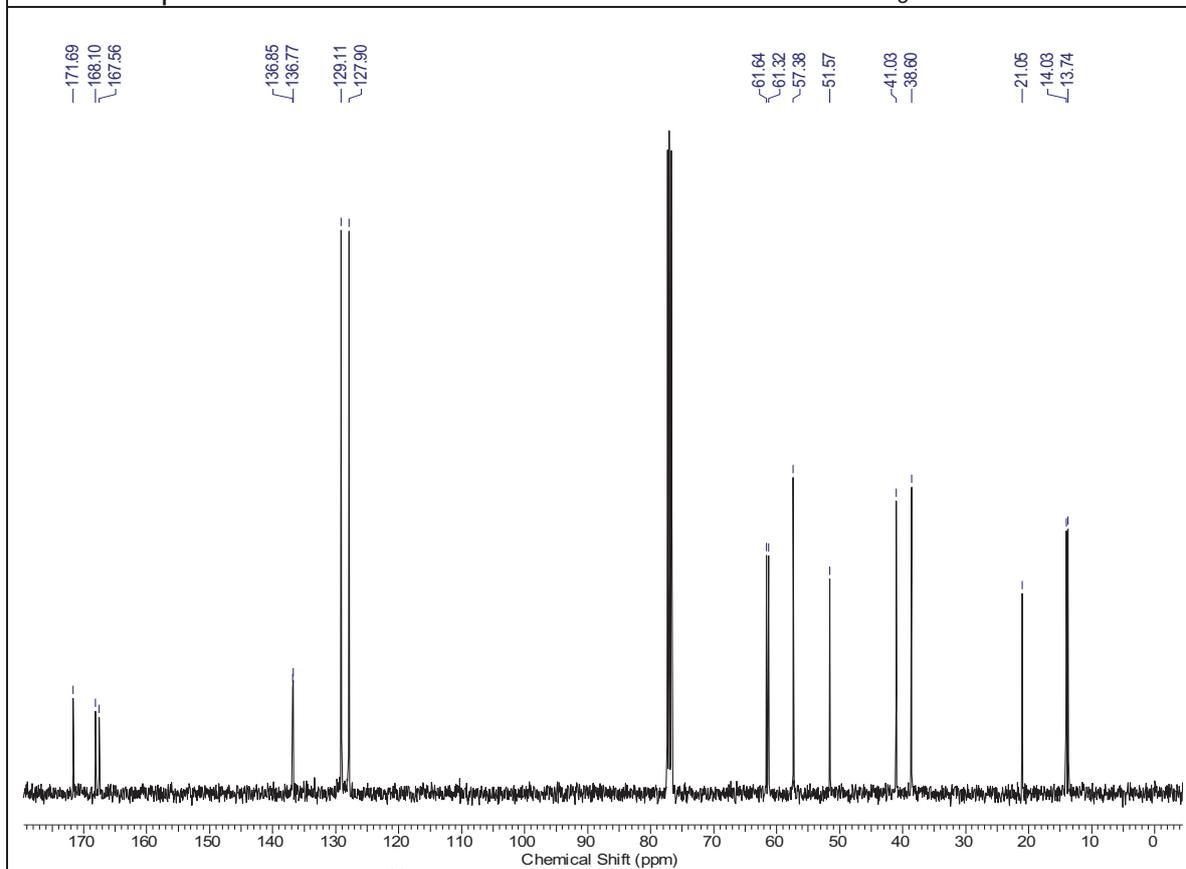
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster metílico do **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do éster metílico do **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster metílico do **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do éster metílico do **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

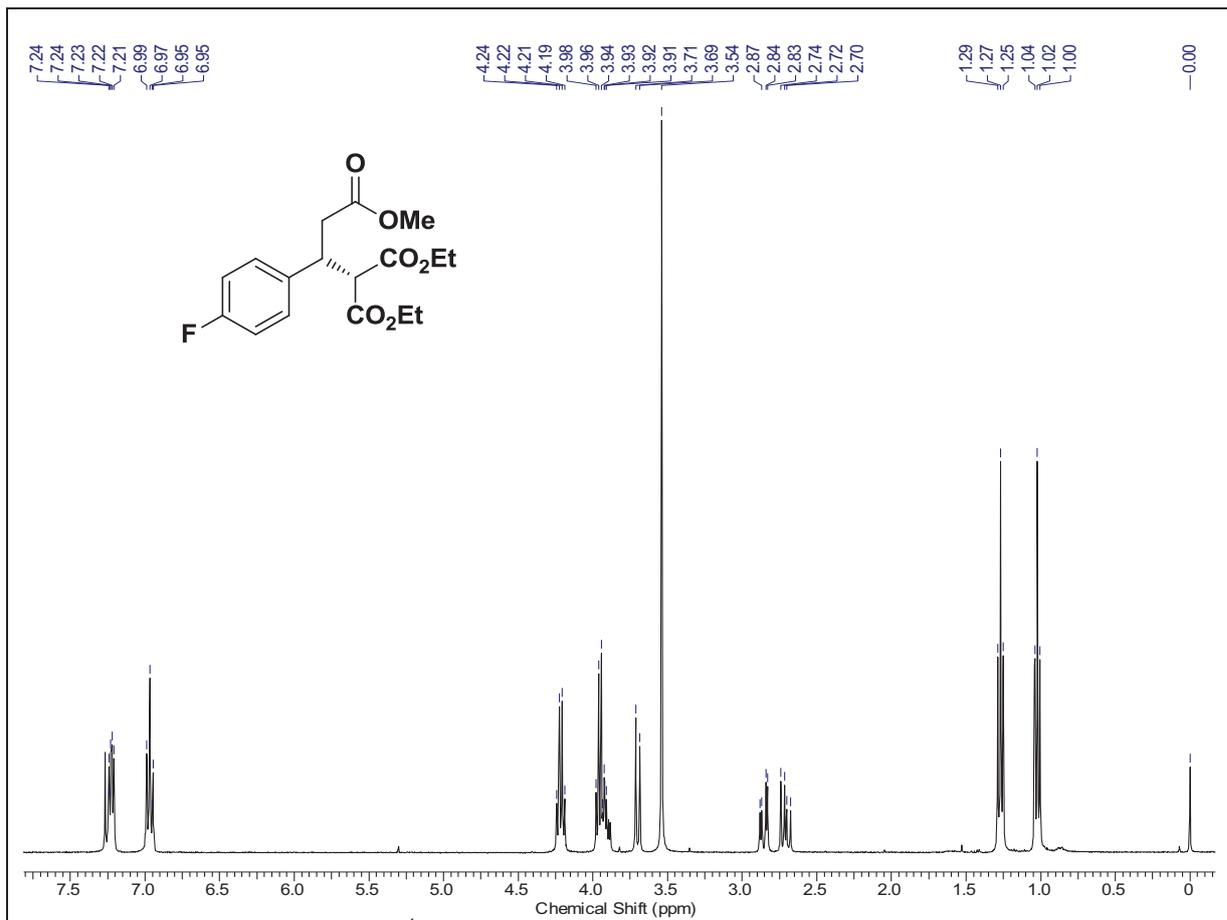
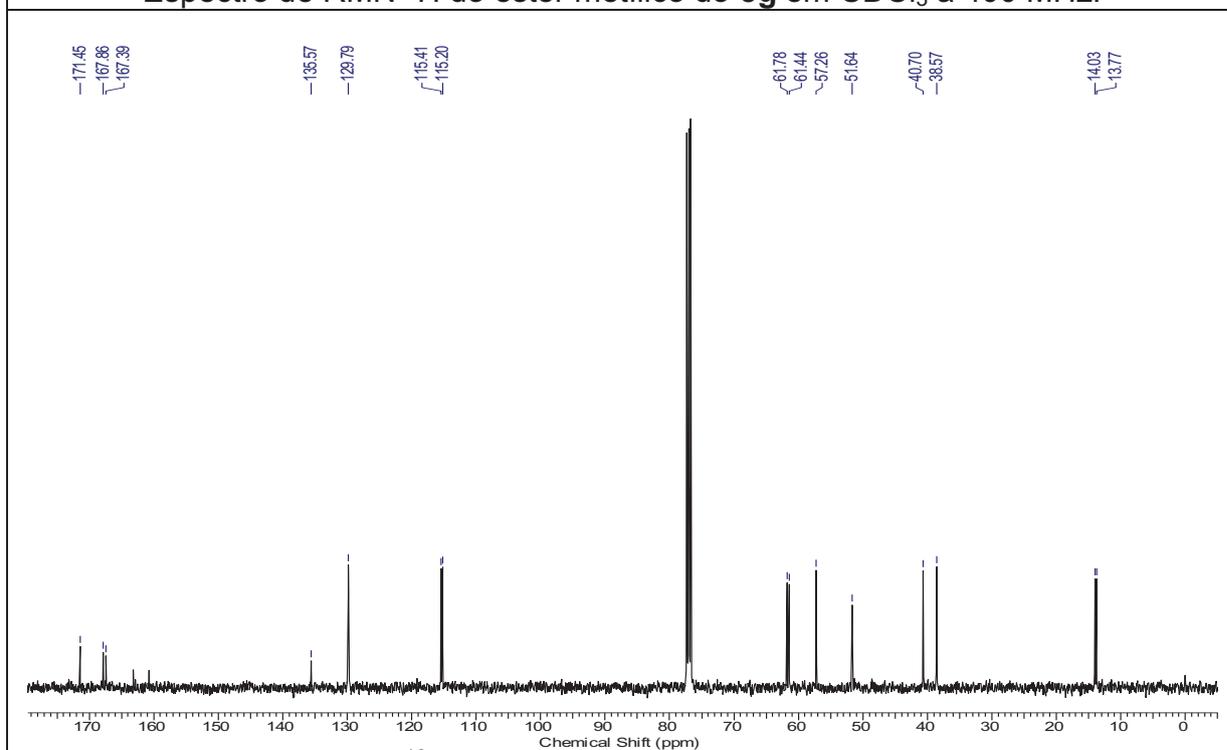


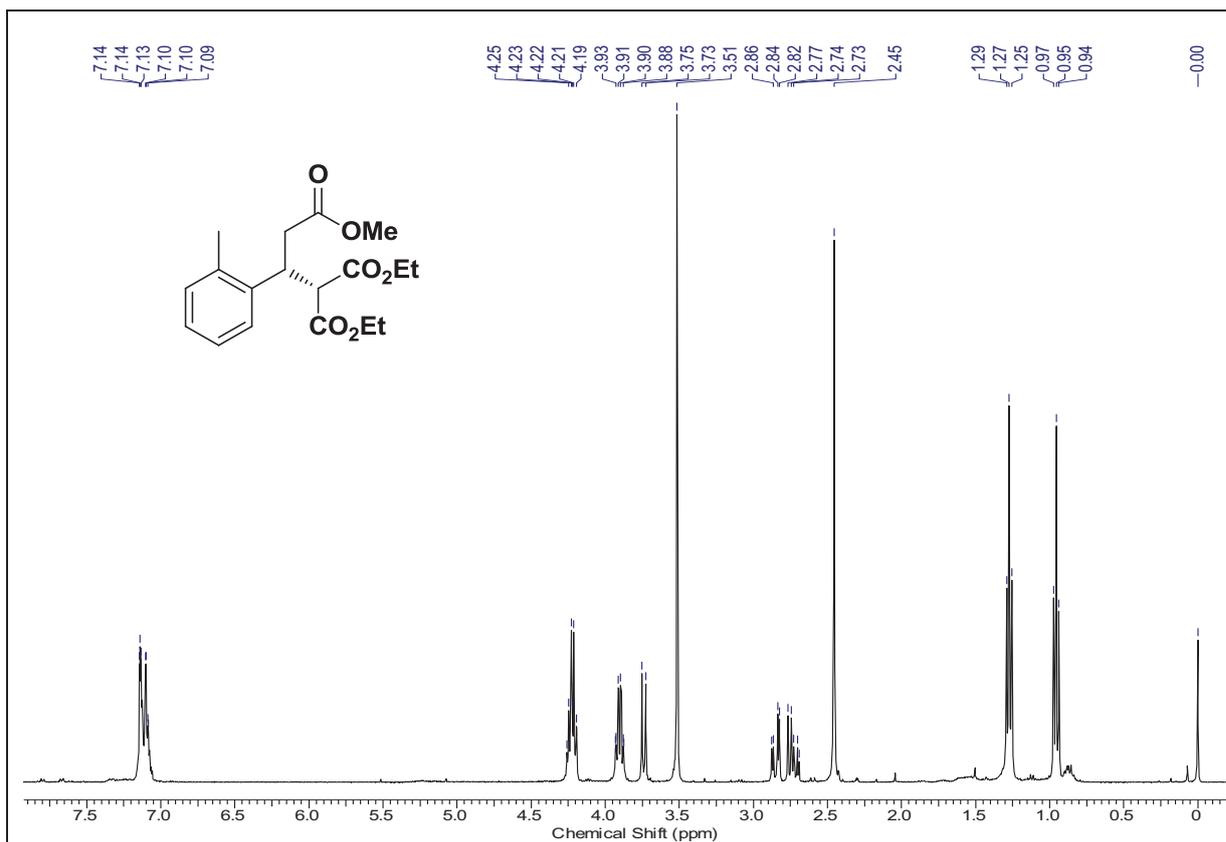
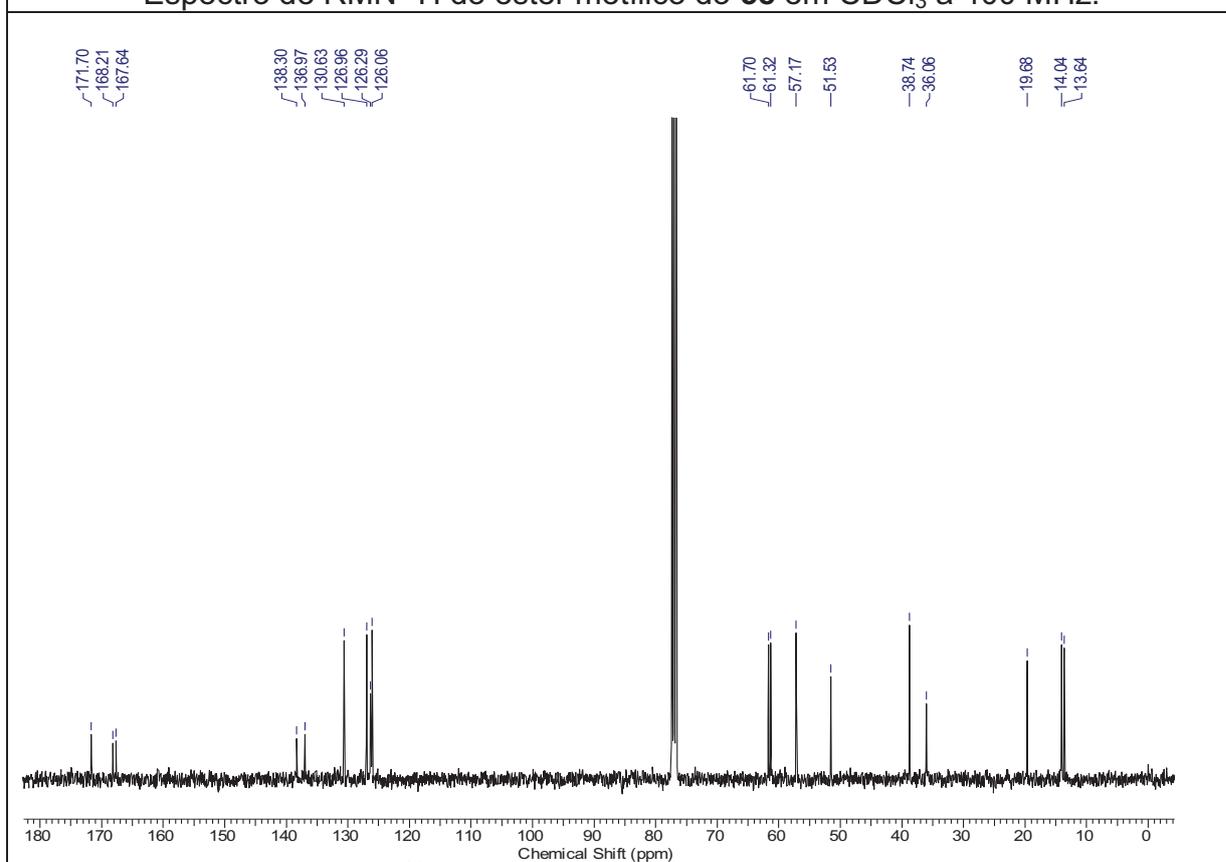


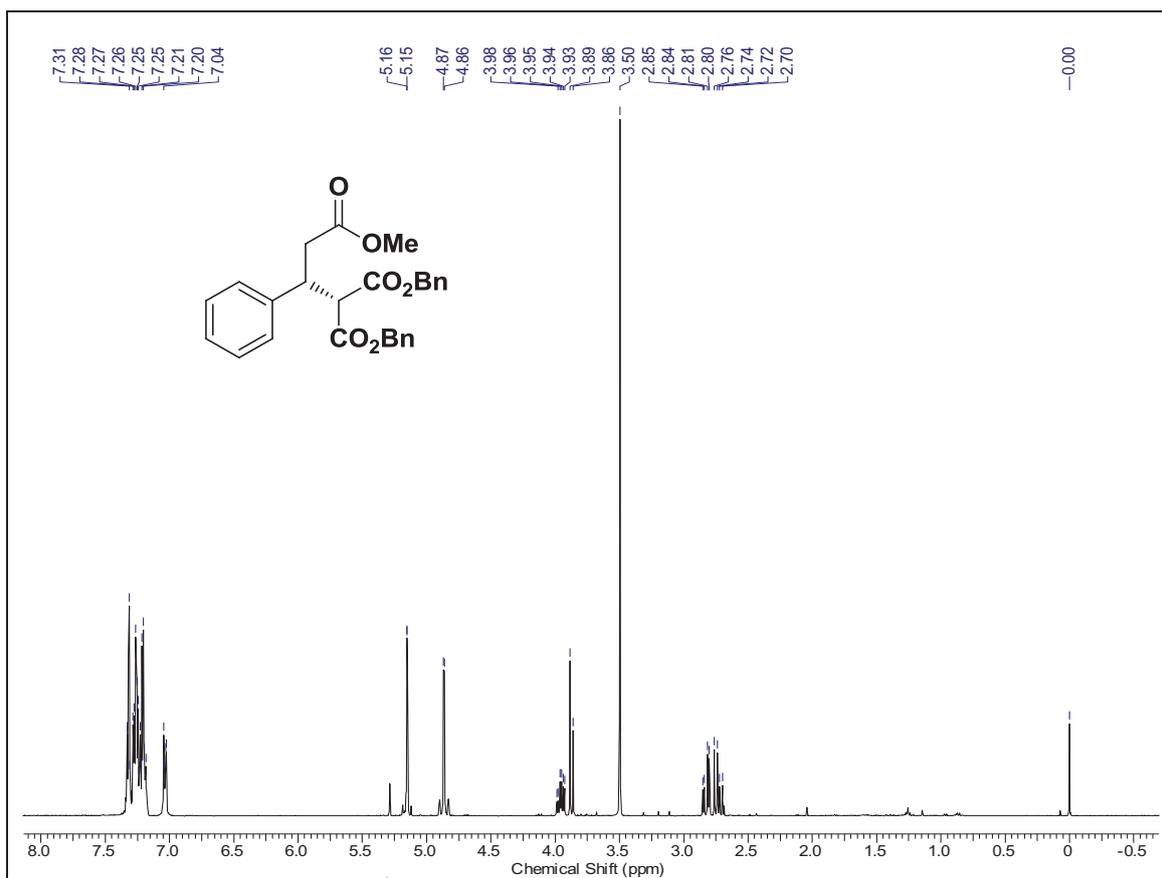
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster metílico do **5d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



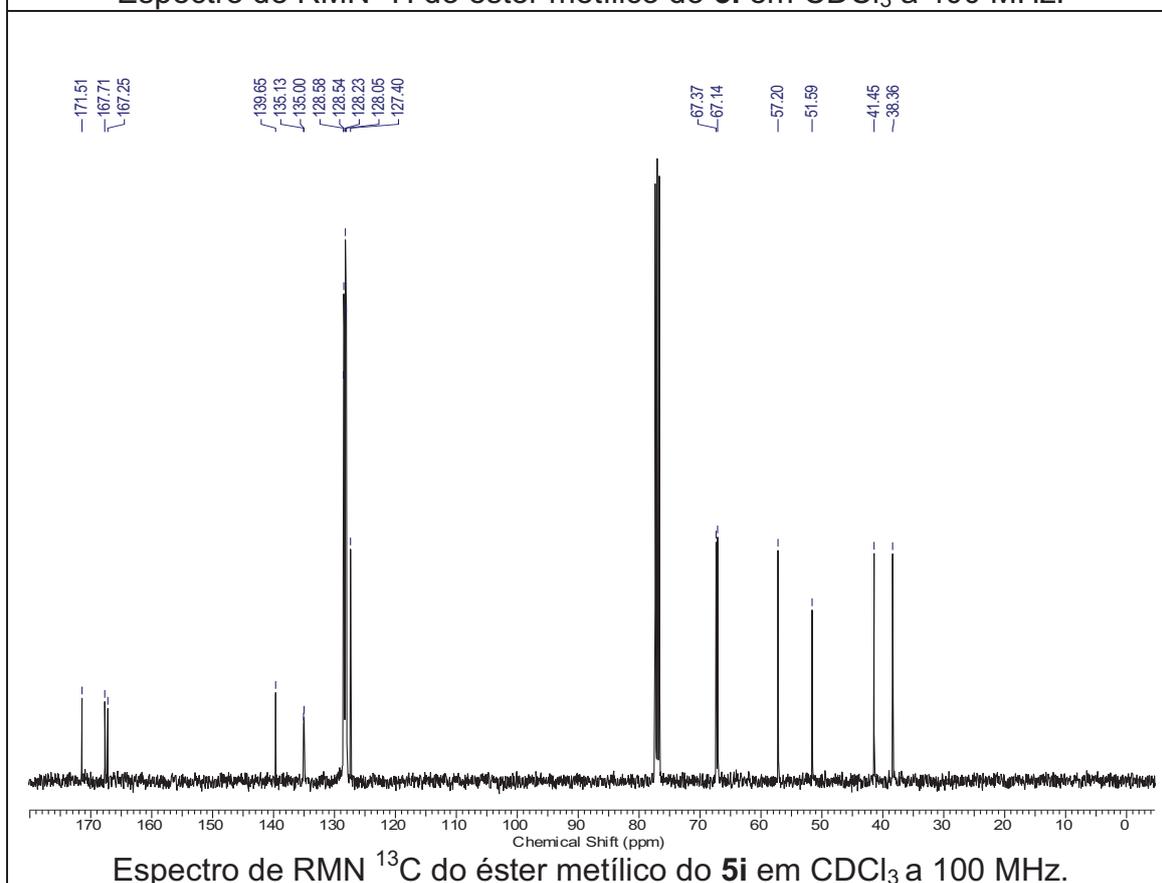
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do éster metílico do **5d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster metílico do **5g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do éster metílico do **5g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

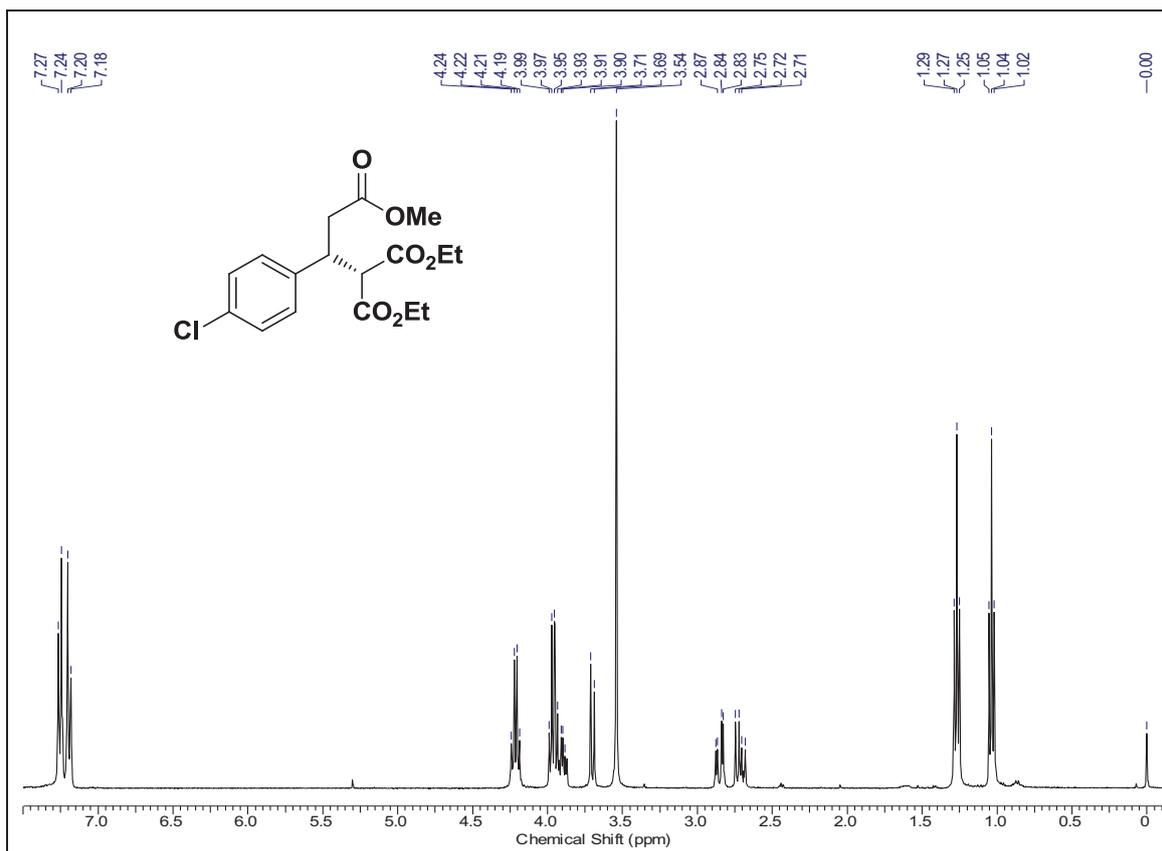
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster metílico do **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do éster metílico do **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



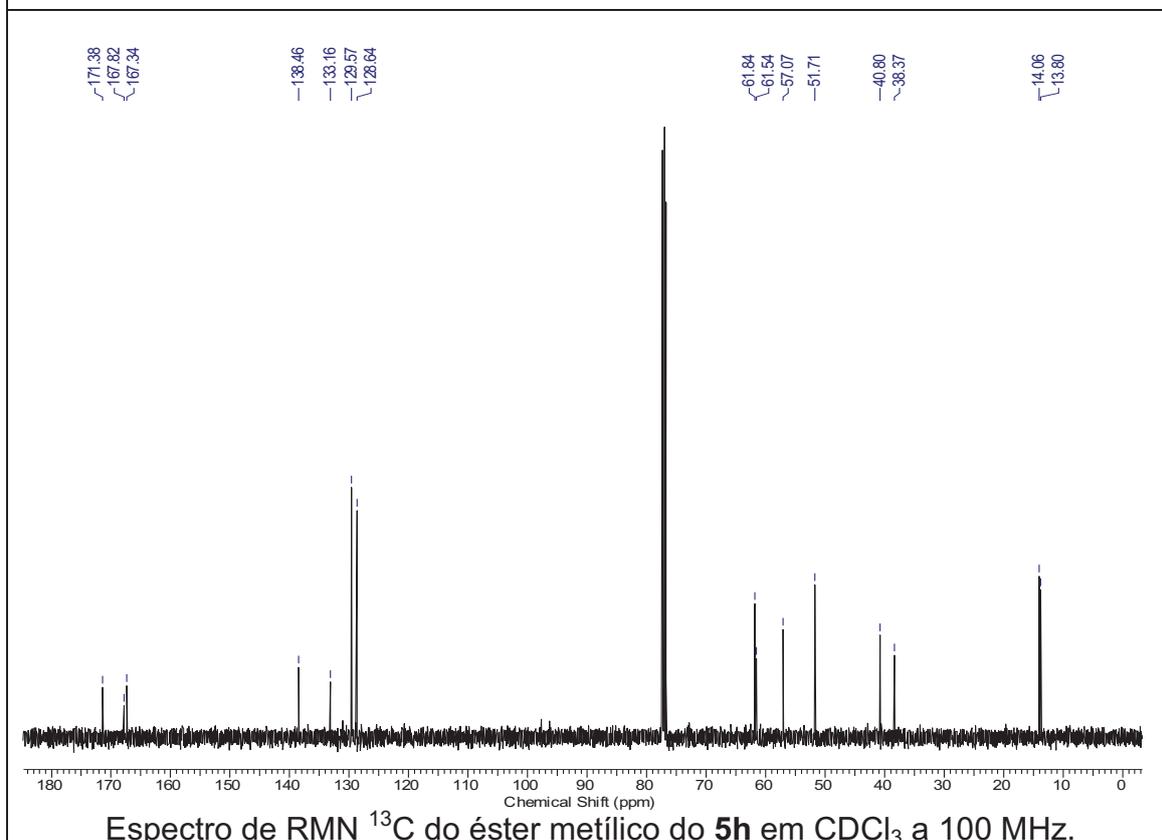
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster metílico do **5i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



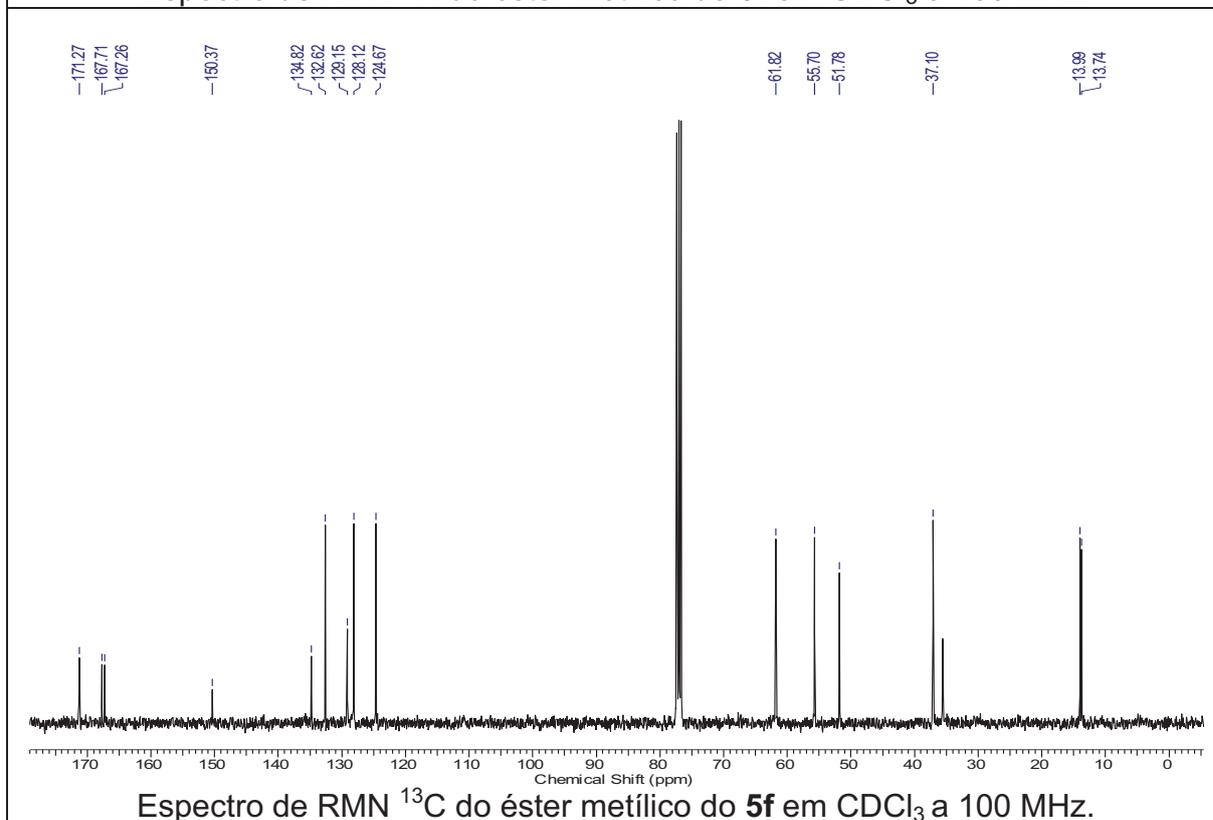
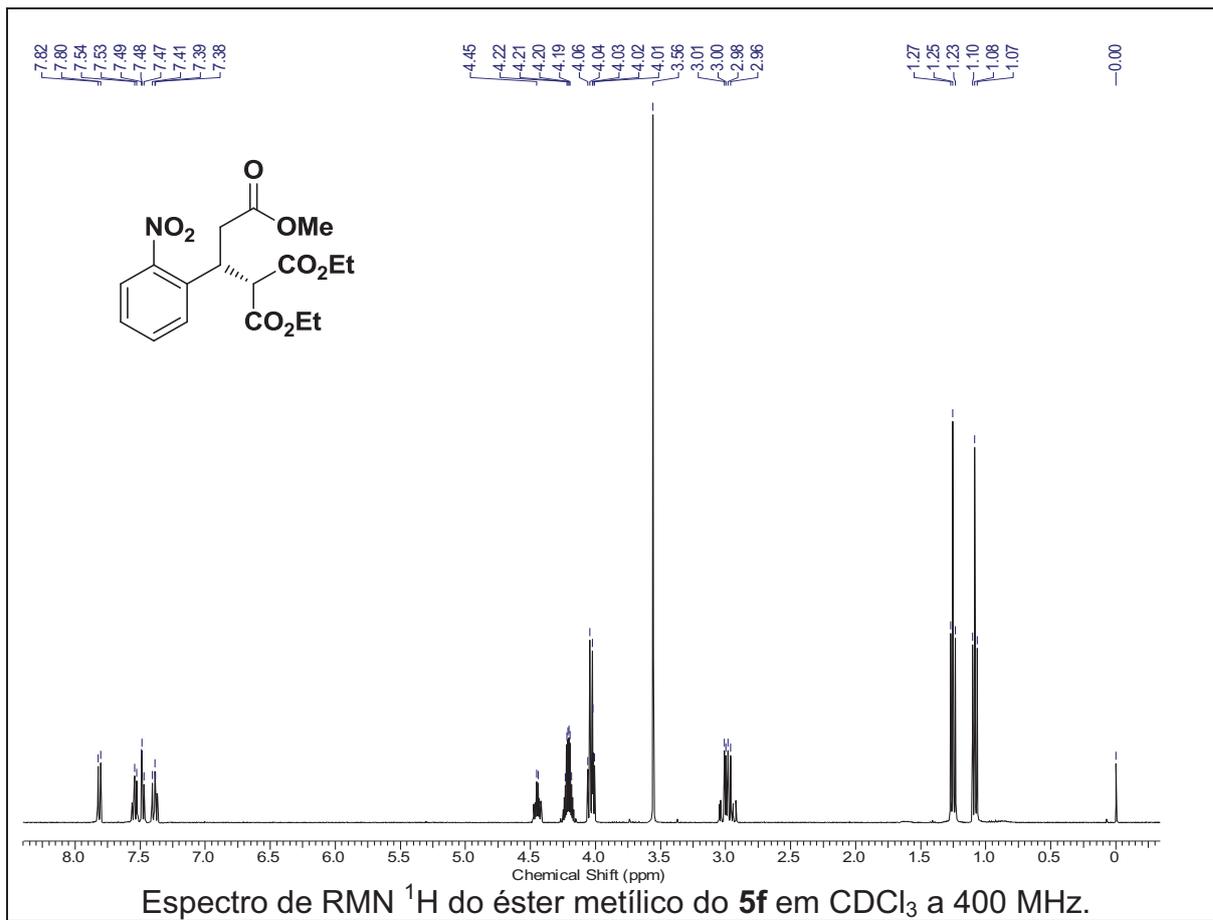
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do éster metílico do **5i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



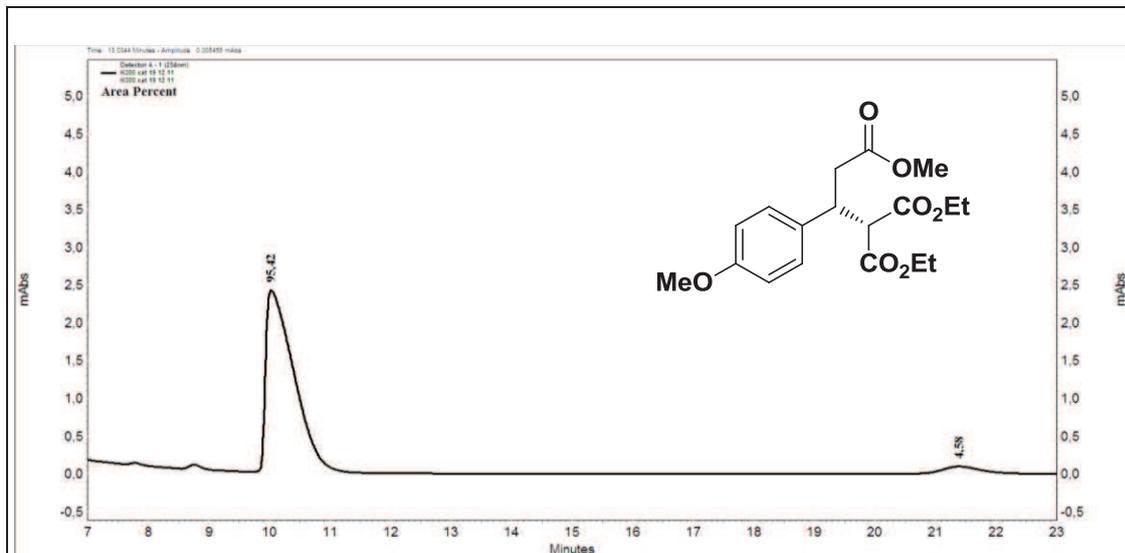
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster metílico do **5h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



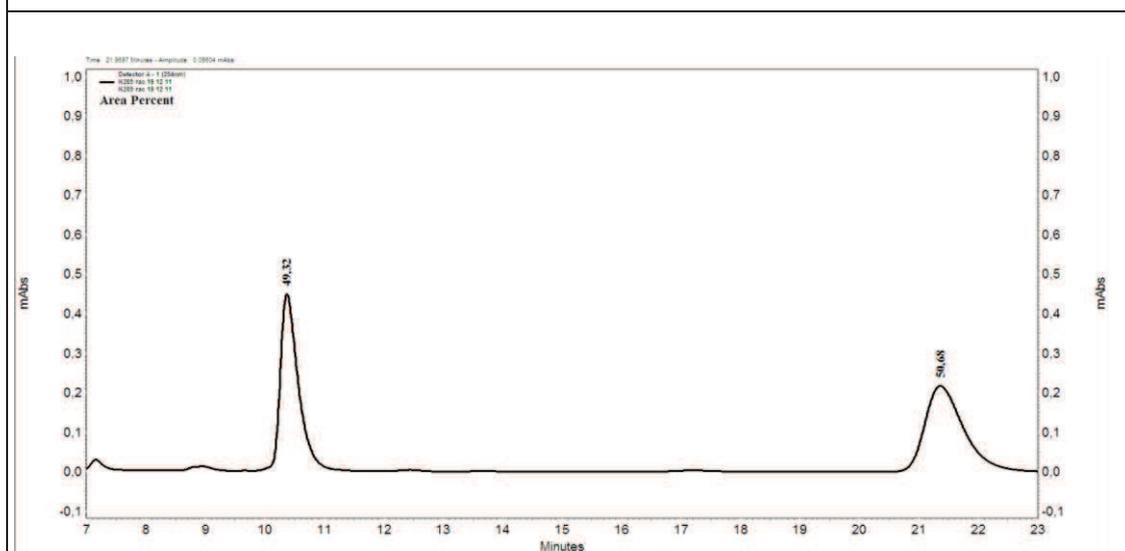
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do éster metílico do **5h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



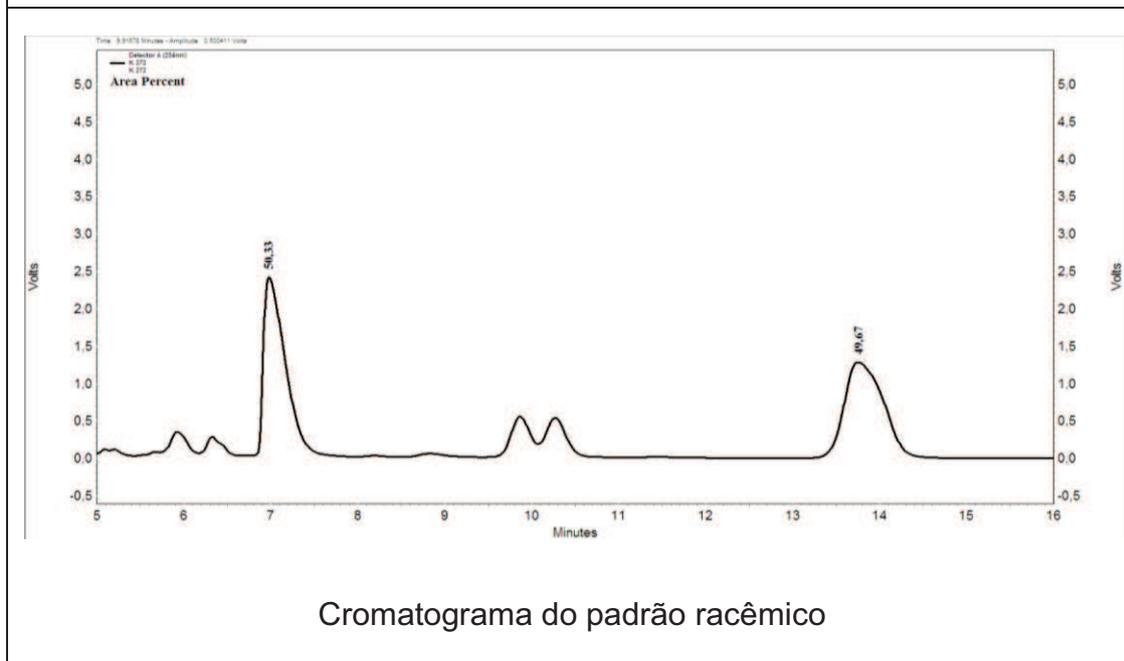
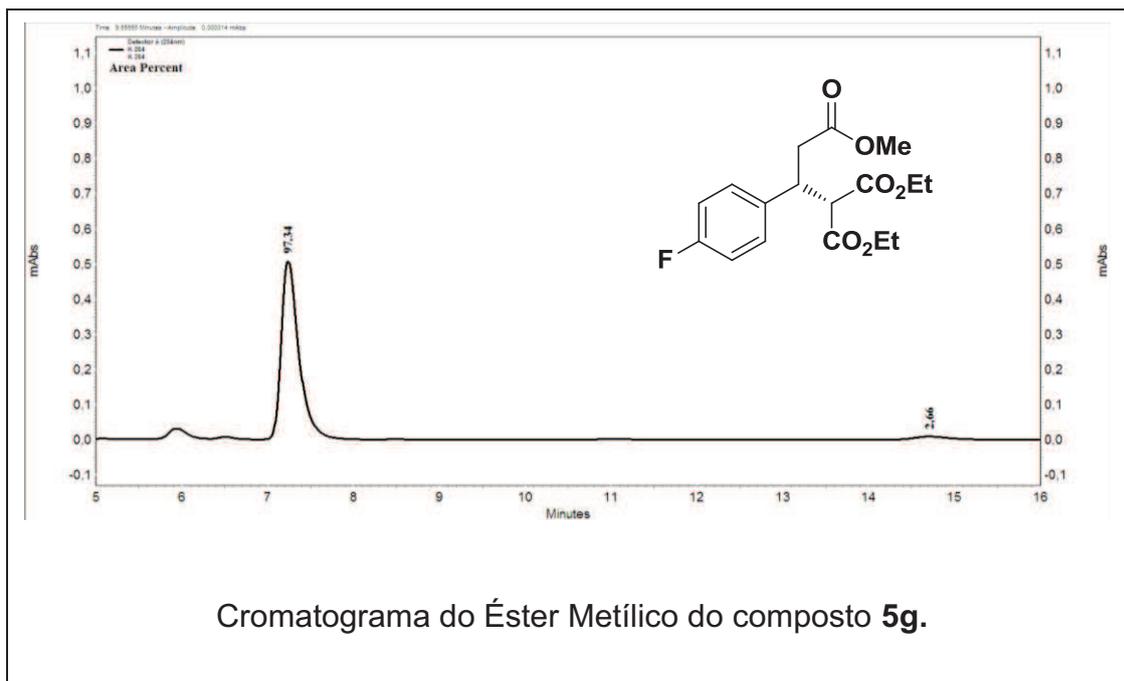
## Cromatogramas dos Adutos de Michael:

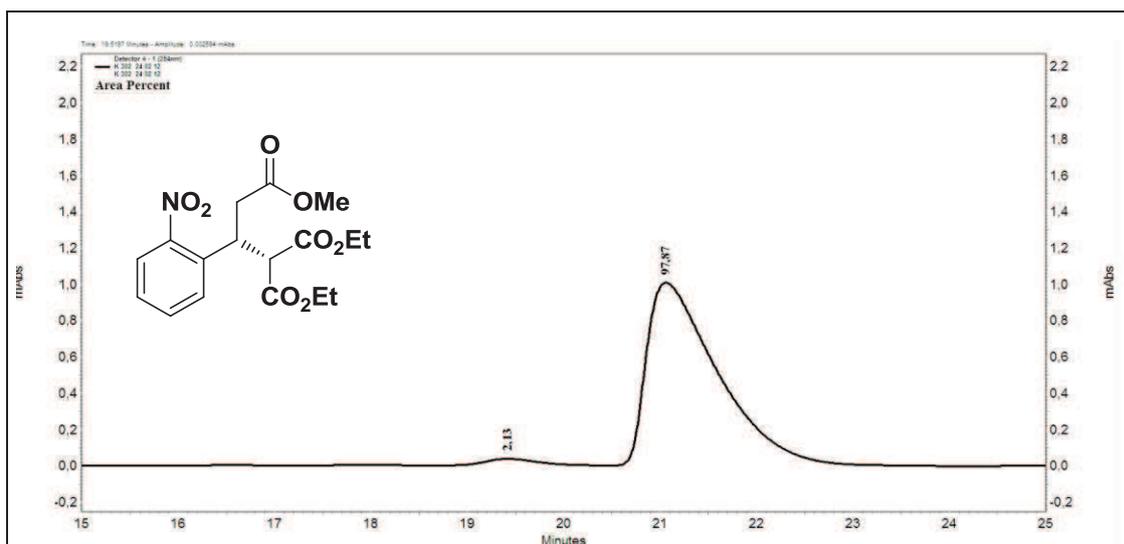
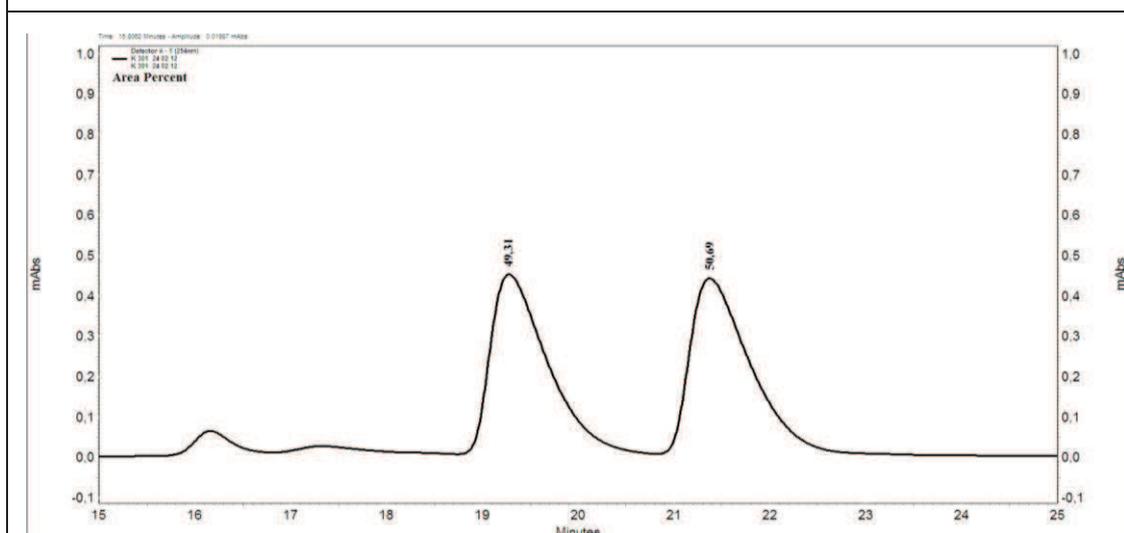


Cromatograma do Éster Metílico do composto 5c.

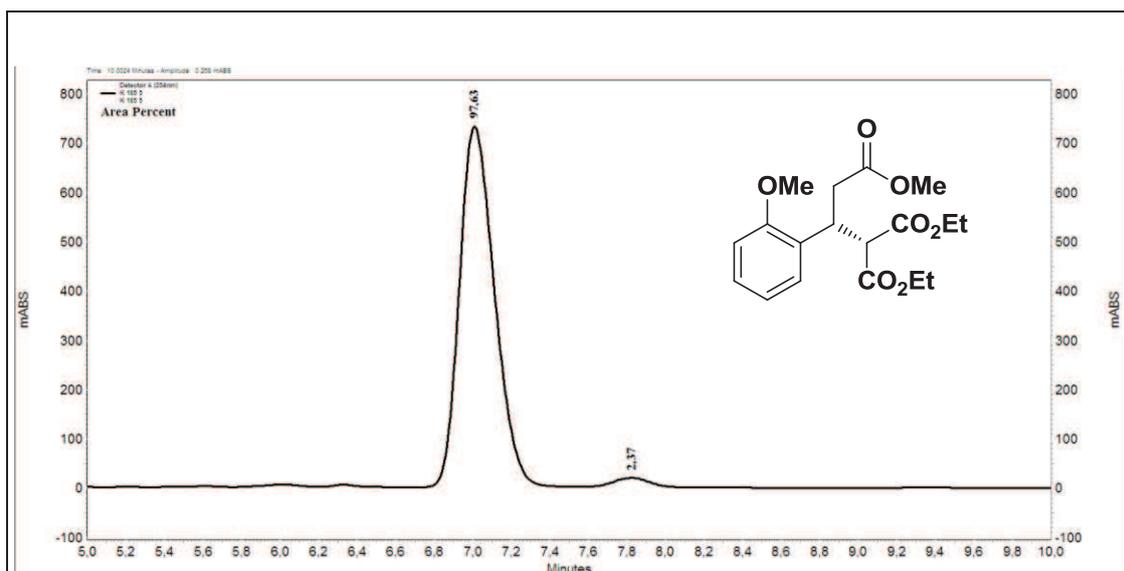
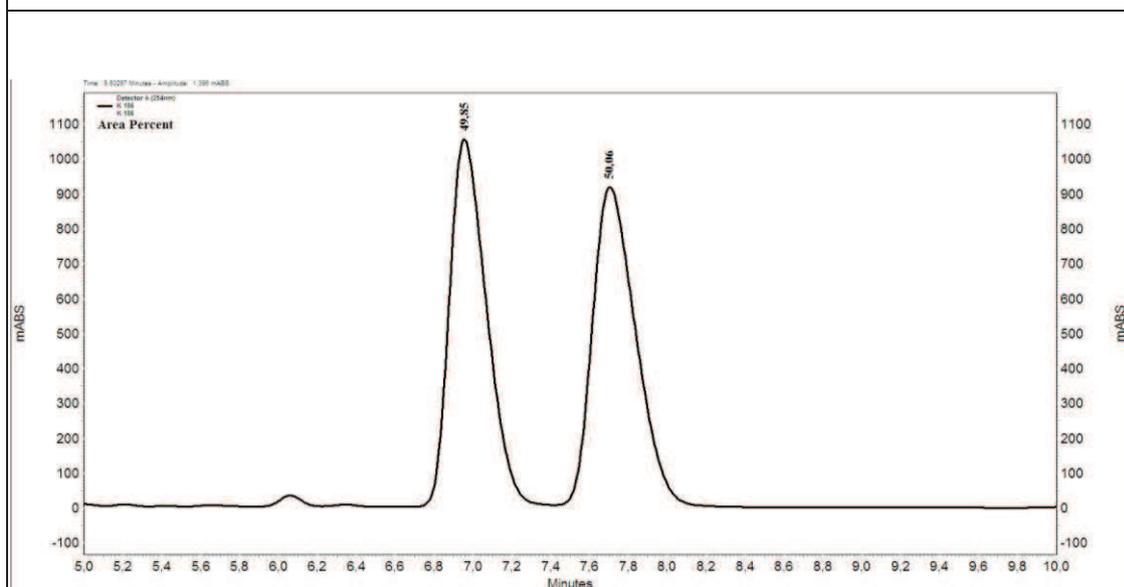


Cromatograma do padrão racêmico

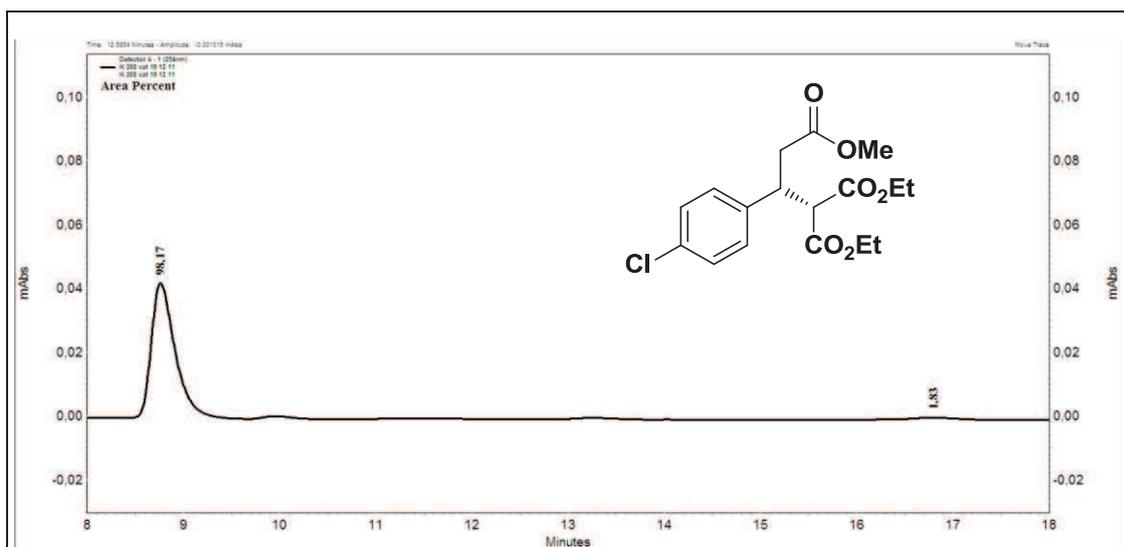
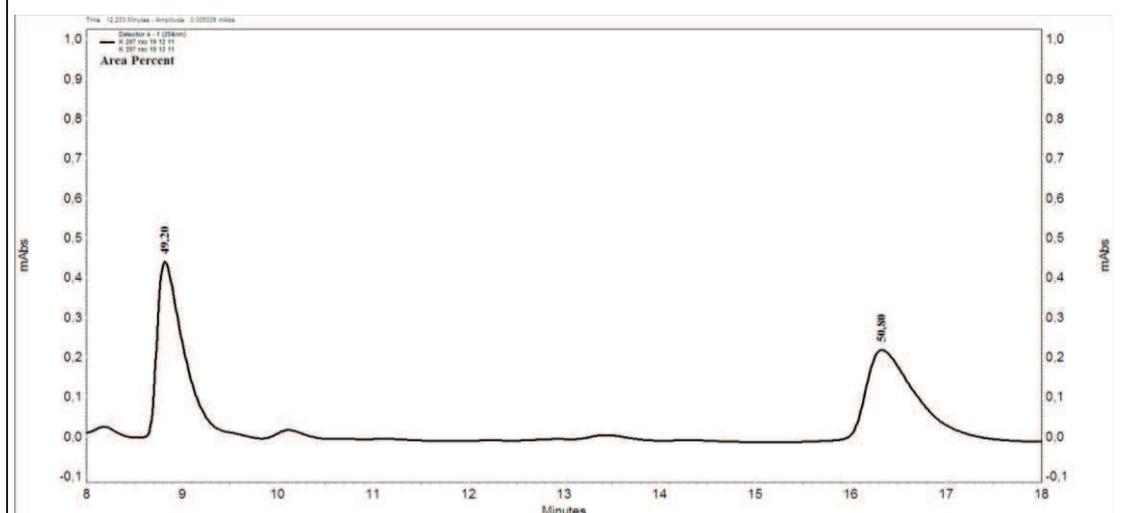


Cromatograma do Éster Metílico do composto **5f**

Cromatograma do padrão racêmico

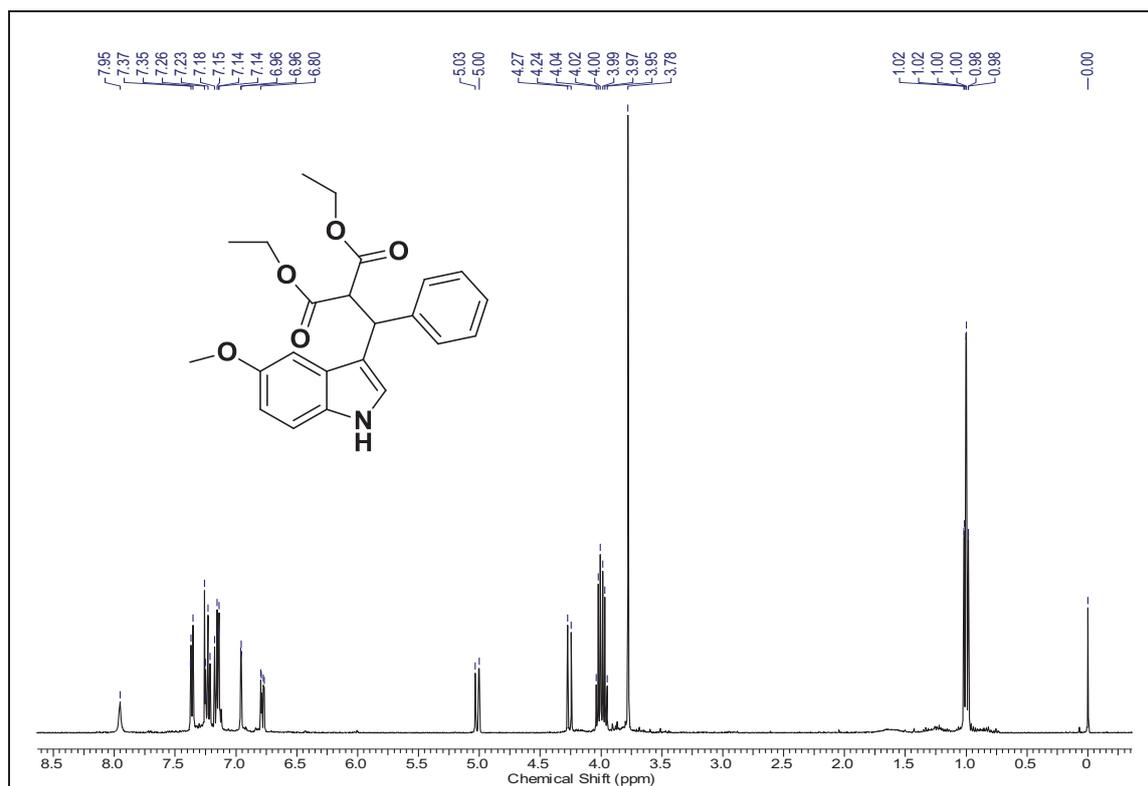
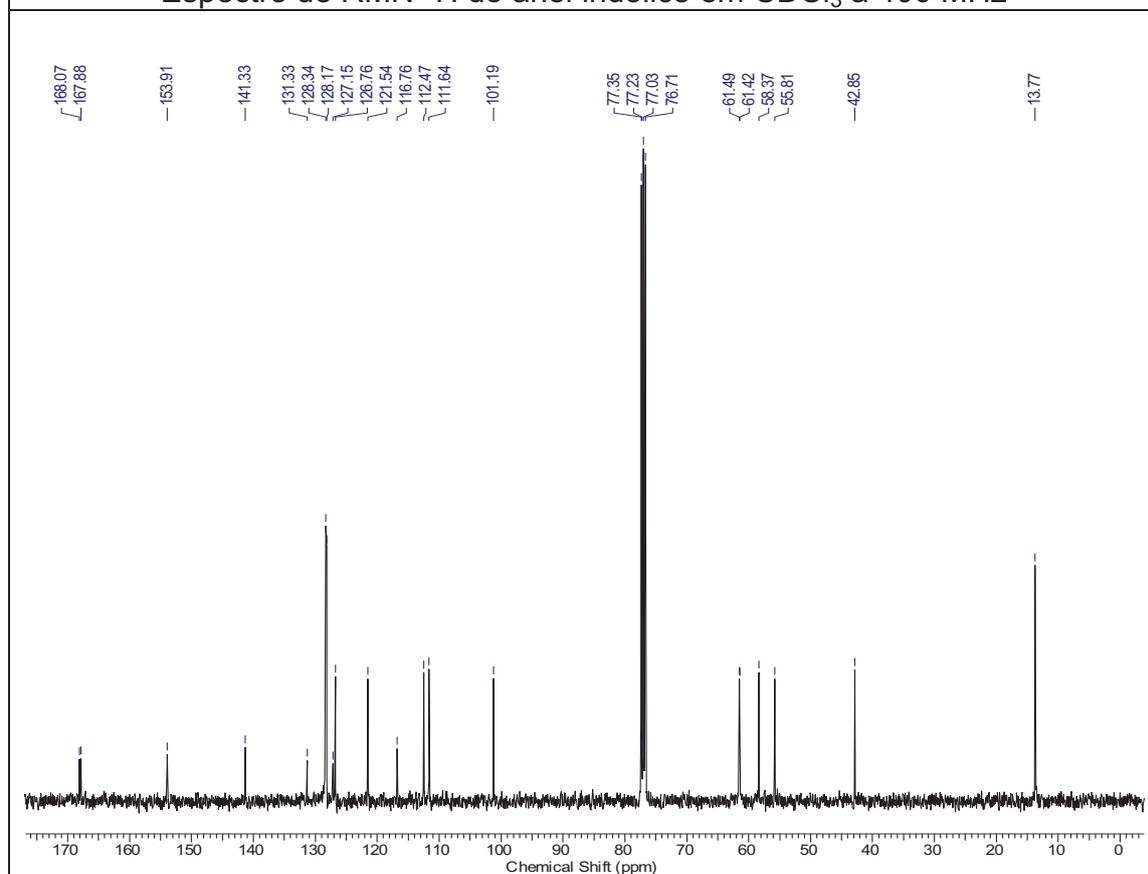
Cromatograma do Éster Metílico do composto **5b**

Cromatograma do padrão racêmico

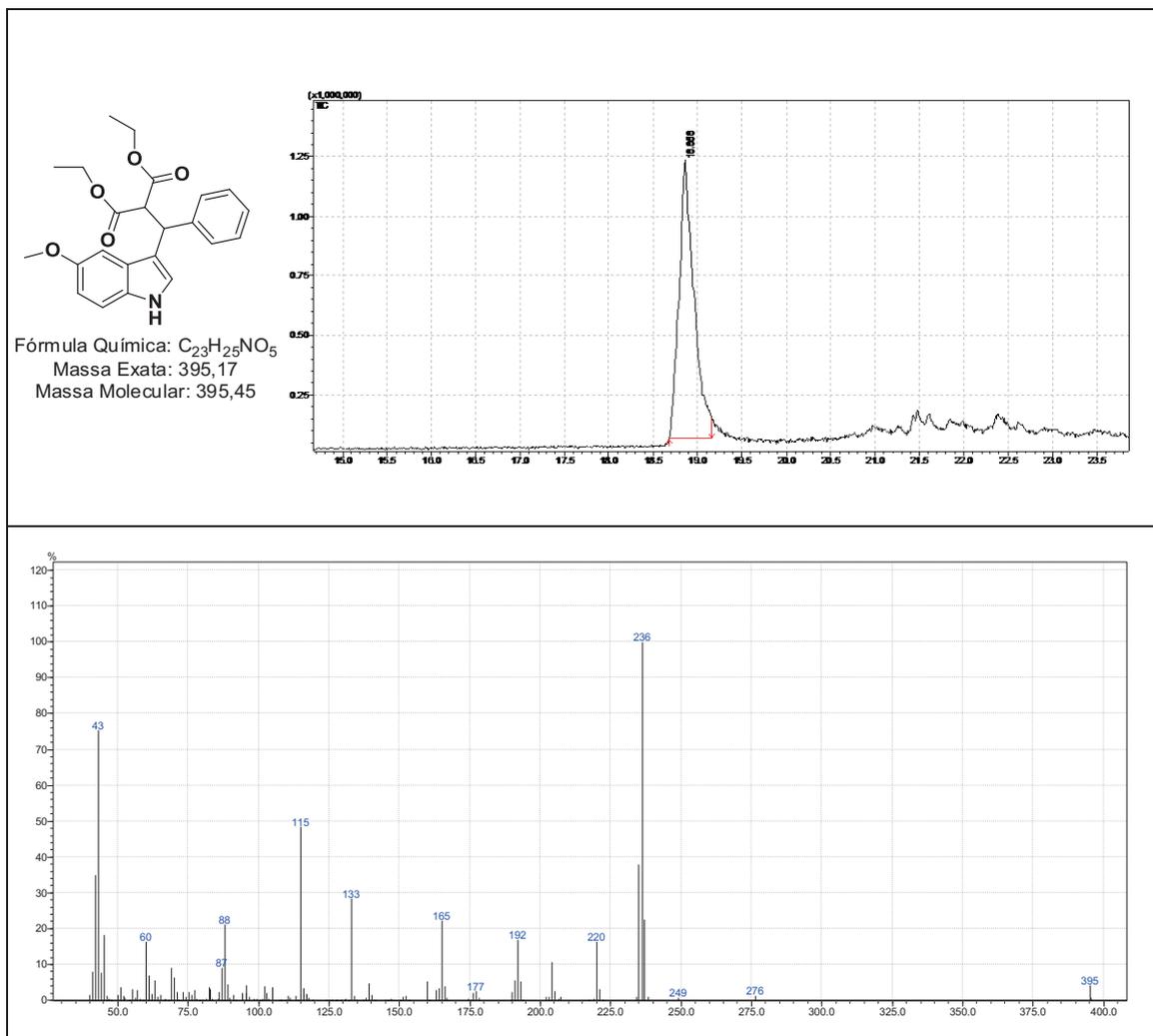
Cromatograma do Éster Metílico do composto **5h**

Cromatograma do padrão racêmico

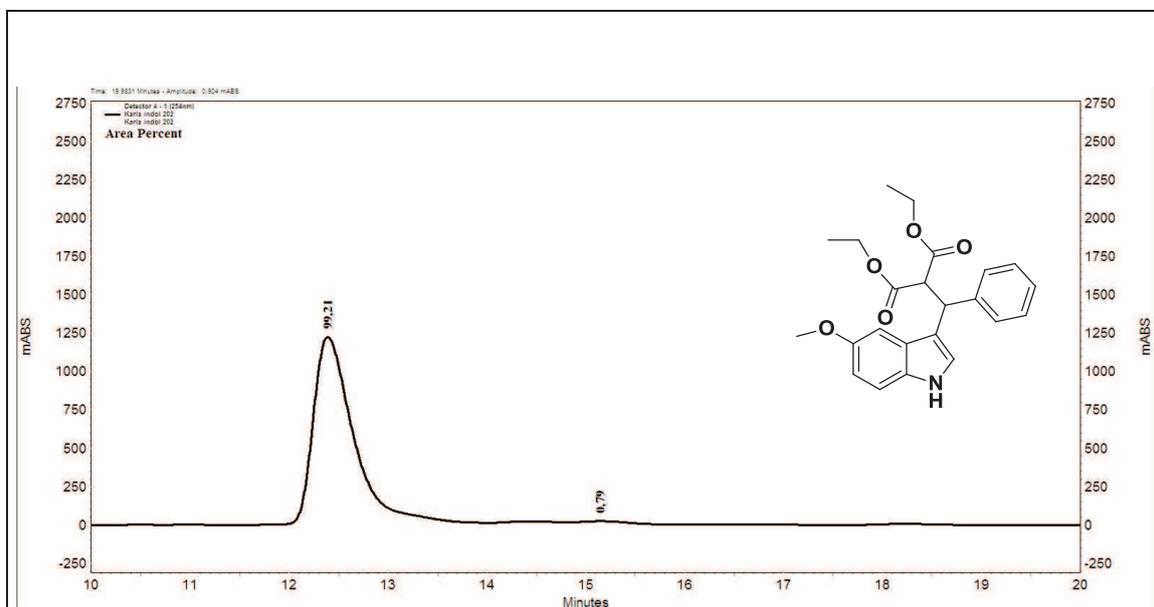
## Espectro de RMN do Anel Indólico:

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do anel indólico em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do anel indólico em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

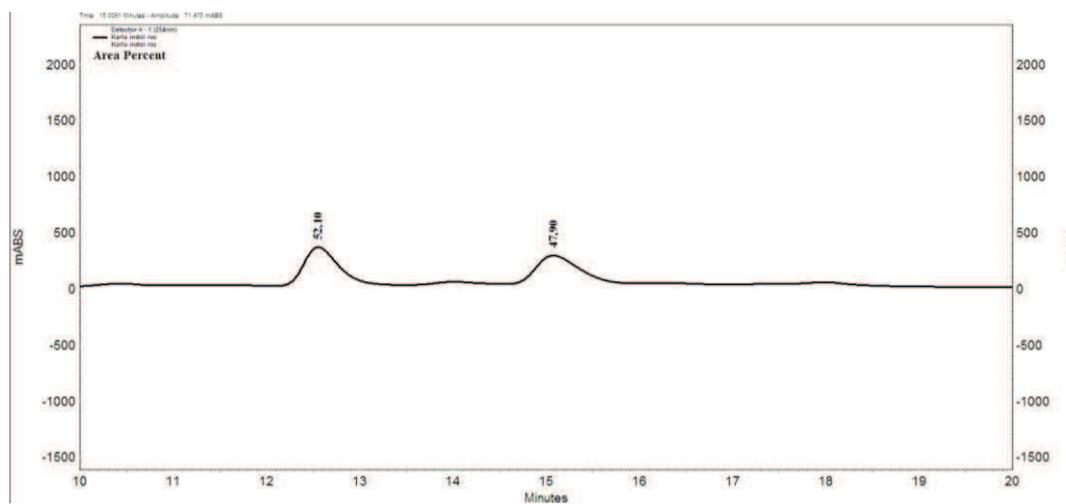
## Espectro de Massas do Anel Indólico:



## Cromatograma do anel indólico:



## Cromatograma do anel indólico assimétrico



## Cromatograma do padrão racêmico