



# SÍNTESE E ESTUDO MECANÍSTICO DE ALGUNS 4-OXO-4-(p-SUBSTITUÍDO-ARILAMINO)-3-(p-SUBSTITUÍDO-ARILTIO) BUTANOATOS DE METILA

# Ingridhy Ostaciana Maia Freitas da Silveira

Orientador: Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes

Campo Grande – 2014





# SÍNTESE E ESTUDO MECANÍSTICO DE ALGUNS 4-OXO-4-(p-SUBSTITUÍDO-ARILAMINO)-3-(p-SUBSTITUÍDO-ARILTIO) BUTANOATOS DE METILA

# Ingridhy Ostaciana Maia Freitas da Silveira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química – Nível de Mestrado – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Química (área de concentração:

Orientador: Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes Co-orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

Campo Grande - 2014

# FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: SILVEIRA, Ingridhy Ostaciana Maia Freitas.

**Título:** Síntese e estudo mecanístico de alguns 4-oxo-4-(p-substituídoarilamino)-3-( p-substituído-ariltio) butanoatos de metila.

> Dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Química, junto ao programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Data: \_\_\_/\_\_/

# Banca Examinadora

Prof.Dr.:	Instituição:	
Assinatura:	Julgamento:	
Prof.Dr.:	Instituição:	
Assinatura:	Julgamento:	
Prof.Dr.:	Instituição:	
Assinatura:	Julgamento:	

# Dedicatórias

Dedicar alguma coisa a uma pessoa é simplesmente fazer querendo agradar, agradecer, mimar, mostrar para ela o quanto ela é importante, por mais que ela não saiba do que se trata. Então, eu dedico esse trabalho para as pessoas que sempre querem o meu crescimento, por puro amor.

Dedico primeiramente esse trabalho, minha educação e meu amor para as mulheres que durante toda minha vida me incentivaram a estudar e sempre superar cada desafio imposto no meu caminho, minha mãe Yolanda e minha avó Zulmira. Amo vocês. Acredito que Deus fez a minha avó cumprir uma linda missão enquanto esteve sem a doença de Alzheimer e agradeço a Ele por tê-la sempre ao meu lado, sempre!

Dedico essa vitória ao meu noivo Wallace, que sempre esteve ao meu lado me dando apoio, um verdadeiro presente de Deus na minha vida e para quem eu quero ser melhor a cada dia.

Dedico a minha cadelinha Kika, uma verdadeira filha de quatro patas que eu amo muito e que sempre está feliz à minha espera.

### Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me dado saúde e perseverança para me manter forte e estudar esse grande mistério exato que é a Química. Continuarei fazendo química com amor até o dia que ela não me surpreender mais.

Agradeço à minha família, pai, mãe e irmãs pelo apoio me dado todos os dias e por acreditar na minha competência como profissional.

Agradeço ao meu noivo por aturar o meu transtorno bipolar causado pelas sínteses da minha pesquisa e as pelas matérias super e mega difíceis do mestrado.

Agradeço aos meus amigos e amigas, Hanna Issa e Henrique Issa, Adanclei Barros e Érica Barros, Luciana Fregatto e Ana Paula Neto por serem luz e paz na minha vida, companheiros que eu amo muito.

Agradeço a todos meus amigos de laboratório (LP-4), em especial à Cristiane Winck por ser uma verdadeira irmã, cuidando de mim como se fosse uma, ao Alisson Meza por ser a pessoa maravilhosa, a Rosangela Lopes por ser amiga, honesta e sempre apresentar uma opção inimaginável para os problemas sintéticos, a Aline Naujorks por ser uma luz, cheia de alegria, a Gláucia Almeida por me encorajar a ser feliz, sem medo de ser feliz, a Rejane Khodyuk por cantar loucamente canções estranhas e por suas contribuições quanto aos espectros de RMN de moléculas contendo flúor. Aos meninos Vinícius, Adriano por sempre colaborarem na abertura de um frasco fechado e duro de abrir. A todas essas pessoas eu agradeço de coração, porque são elas que fazem o trabalho de horas no laboratório serem leves e agradáveis.

Agradeço ao professor Adilson Beatriz por acreditar no meu trabalho e me dar a oportunidade de fazer parte da família LP-4.

Agradeço ao meu orientado Roberto da Silva Gomes, por sua orientação feita com maestria, por ser exigente, ser humano e querer o crescimento de suas orientadas, assim como quem cuida de suas filhas.

Agradeço a todos os professores que tive na minha vida, e principalmente aqueles do mestrado, por me ensinarem e dividirem os seus conhecimentos, eu os valorizo.

### Resumo

A importância do estudo da estrutura molecular e reatividade de compostos orgânicos vêm de avanços na química orgânica que levaram a novos métodos e estratégias de síntese química, que por sua vez ensinam como preparar as substâncias, mesmo quando raras, e em muitos casos, até a preparação de compostos não existentes. A utilização de análises computacionais não necessita de dados experimentos, entretanto, quando aliados a estes resultados fornecem uma grande ferramenta para o entendimento da estrutura molecular e da reatividade dos compostos orgânicos. Dessa forma, foram propostas reações de adição de tio-Michael a compostos carbonílicos α, β, insaturados, derivados do ácido N-aril maleâmico, utilizando-os como blocos de construção sintética para posteriormente metanólise em meio ácido, básico e enzimático, produzindo precursores de interesse biológico. Este trabalho aliou os resultados experimentais das metanólises às análises conformacionais, retirados de cálculos teórico-computacionais, para compreender a seletividade destas reações. O resultado experimental, no caso da metanólise em meio ácido formam diésteres como produtos, já nos meios básico e enzimático, são formados dois ésteres isômeros, onde preferencialmente é formado aquele cujo ataque nucleofílico ocorre no carbono carbonílico α ao enxofre. Os cálculos teóricos no nível de teoria B3LYP/6-31\*\*G indicaram evidências que corroboram com os resultados experimentais, mostrando que o ataque nucleofílico ocorre preferencialmente no carbono que possui um contato curto com o enxofre relacionado a uma atração de efeito atrativo menor que a soma dos raios de van der Waals.

# Abstract

The importance of studying molecular structure and reactivity comes from advances in organic chemistry which have led to new methods and strategies for chemical synthesis, which in turn teach how to prepare matter, even rare and in many cases otherwise non-existent substances. The use of computational analysis does not require experimental data, however, when combined with these results provide a great tool for understanding the molecular structure and reactivity of organic compounds. Thus, *thio*-Michael addition reactions to  $\alpha$ ,  $\beta$  unsaturated carbonyl compounds from N-aryl maleamic acid derivative have been proposed, using them as synthetic building blocks for subsequent methanolysis in acid, basic and enzymatic middle, producing biological interest precursors. This work allied the methanolysis experimental results of conformational analysis from theoretical and computational methods, to understand the selectivity of compounds in this reaction. The experimental result in the case of methanolysis in acidic conditions to form diester products, in basic and enzymatic middle, two isomeric esters are formed due to nucleophilic attack on the carbonyl in  $\alpha$  position in relation to sulfur atom. Theoretical calculations at the level of theory B3LYP/6-31<sup>++</sup>G showed evidences which corroborate with the experimental results, showing that the nucleophilic attack occurs preferentially at the carbon which has a short contact with the sulfur related to an attractive effect interaction less than the sum of the van der Waals radii.

# SUMÁRIO

1. Introdução	9
2. Revisão da Literatura	10
2.1. Fundamentação Teórica	10
2.1.1. Produto de adição assimétrica de Michael	10
2.1.2. Cálculos teórico-computacionais	12
3. Objetivos	16
3.1. Objetivo Geral	16
3.2. Objetivos específicos	16
4. Resultados e discussão	17
4.1. Síntese das maleimidas	17
4.2. Reação de adição de tio-Michael	18
4.3. Reação de metanólise para obtenção de ésteres	20
4.4. Dados dos cálculos teóricos	21
4.5 Análises dos espectros de RMN dos ésteres sintetizados em meio básico	25
4.6. Análises dos espectros de RMN dos ésteres sintetizados cm a LPP	29
4.7. Possíveis moléculas inéditas	32
5. Conclusão	34
6. Parte experimental	35
6.1. Equipamentos utilizados	35
6.1.1. Medidas de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C	35
6.1.2. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados	35
6.2. Descrição das sínteses	35
6.2.1. Síntese das N-aril maleimidas	35
6.2.2. Síntese dos adutos de tio-Michael derivados das N-aril maleimidas p-substituídas	38
6.2.3. Síntese dos ésteres derivados dos adutos de tio-Michael	42
7. Anexos	46

### 1. Introdução

O presente estudo faz parte de uma das linhas de pesquisa do grupo do professor Roberto da Silva Gomes que estuda a síntese, estrutura molecular e reatividade de compostos heterocíclicos, mesmo quando estes fazem parte de um bloco de construção sintética.

A importância do estudo da estrutura molecular e reatividade de compostos orgânicos vêm de avanços na química orgânica que levaram a novos métodos e estratégias de síntese química, que por sua vez ensinam como preparar as substâncias, mesmo quando raras, e em muitos casos, até a preparação de compostos não existentes. Sejam eles produtos químicos, reagentes, catalisadores, intermediários, terapêuticos, polímeros, ferramentas moleculares, sondas, materiais ou máquinas, o uso de produtos sintéticos abrange as ciências e as engenharias e permeiam o mundo.<sup>1</sup>

Grande parte do conhecimento classificado como química orgânica foi extraída direta ou indiretamente de estudos visando a síntese de moléculas de ocorrência natural. De fato, a síntese de moléculas complexas continua a ser o canal mais eficaz para o avanço da compreensão da estrutura molecular e da reatividade.<sup>2,3</sup>

A química de construção de compostos com estereocentros definidos tem atraído mais e mais a atenção nos últimos anos por causa do seu papel e também da sua onipresença em produtos naturais e farmacêuticos.<sup>4,5,6</sup> Por isso a importância de síntese de moléculas que possuem centro quiral e que possam futuramente ser sintetizadas com excesso enantiomérico.

O trabalho apresentado nesta dissertação é continuidade de alguns estudos realizados pelo nosso grupo que usa como ferramentas a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e cálculos teóricos.

Diversas séries de compostos que contêm o grupo 1,4-dioxo-2-butenil foram preparadas como candidato à citotoxinas, incluindo *N*-metil aril-maleamatos, *N*-metil aril-fumaramatos e *N*-aril-maleimidas e os resultados obtidos mostraram que a utilização desta classe de compostos no tratamento de células tumorais pode ser muito promissora.<sup>7</sup>

Desse modo, este projeto abordou estudos sobre novas metodologias de síntese, modificação estrutural e reatividade de compostos derivados da maleimida a partir da reação de adição de tio-Michael.

A etapa determinante deste projeto visou o estudo e desenvolvimento de novas metodologias de síntese em condições brandas, levando em consideração os protocolos de química limpa utilizando como ferramenta auxiliar cálculos teórico-computacionais.

<sup>1</sup>Breslow, R. Chemistry Today and Tomorrow: The Central, Useful, and Creative Science. Am. Chem. Soc., 1997.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. Molecules That Changed the World. **Wiley-VCH: Weinheim**, 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Corey, E. J.; Czakó B.; Kürti, L.; Molecules and Medicine. John Wiley & Sons, Inc. 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Hawner, C.; Alexakis, A. **Chem. Commun**., 2010, 46, 7295.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Bella, M.; Gasperi, T. **Synthesis**, 2009, 1583.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Trost, B.M.; Jiang, C. **Synthesis,** 2006, 369.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup>Jha, A.; Mukherjee, C.; Prasad, A.K.; Parmar, V.S.; Vadaparti, M.; Das, U.; Clercq, E.; Balzarini, J.; Stables, J.P.; Shrivastav, A.; Sharma, R.K.; Dimmock, J.R.; **Bioorg. Med. Chem. Letters**, 2010, 1510.

# 2. Revisão da Literatura

Numerosas estratégias têm sido desenvolvidas para produzir compostos com centros estereogênicos definidos. Entre esses procedimentos, a reação de adição de tio-Michael a compostos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados utilizando nucleófilos funcionalizados fornece uma aplicação geral e um método sintético viável de compostos com bons suportes estruturais e precursores de interesse biológico.

No entanto, o produto desta reação muitas vezes é uma mistura racêmica, que geralmente diminui a potencialidade do produto final da reação. Assim, a síntese de produtos opticamente enriquecidos ou até mesmo puros torna-se importante.

Em um contexto biológico, a utilização de compostos orgânicos opticamente puros pode levar à descoberta de novas drogas que possam auxiliar no tratamento de um grande número de doenças.

Em vista do exposto acima, fica evidente a necessidade da busca por novas metodologias sintéticas que levem à produção de novas classes de compostos orgânicos que possam ser utilizados como precursores de novas drogas.

#### 2.1. Fundamentação Teórica

#### 2.1.1. Produto de adição de Michael

O grande interesse deste projeto é a síntese de compostos derivados de grupos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados. Estes compostos derivados de grupos carbonílicos tem afinidade a tióis, porém, ou não são reativos ou são pouco reativos com grupos amino e hidróxi.<sup>8,9</sup>

Uma vez que estas duas últimas funcionalidades estão presentes nos ácidos nucleicos, a administração de enonas conjugadas não pode causar os efeitos que são genotóxicos exibidos em várias drogas anticarcinogênicas.<sup>10</sup>

Álcoois e tióis tendem a reagir com o átomo de carbono  $\beta$  de enonas conjugadas, assim a adição de um grupo funcional adicional no átomo de carbono  $\beta$  deve empobrecem ou enriquecer a densidade de elétrons nos átomos de carbono adjacentes ao que sofreu a adição e aumentar a variação das taxas de alquilação de álcool ou tiol na célula em comparação com a porção enona, assim uma das finalidades do presente projeto é sintetizar uma nova série de ésteres derivados de ácido ariltio maleâmico (Fig. 1) com o intuito de variar o seu poder farmacofórico quando incorporado uma variedade de ligantes.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup>Jha, A.; Dimmock, J. R.; **Synth. Commun**., 2003, 33, 1211.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup>Mutus, B.; Wagner, J. D.; Talpas, C. J.; Dimmock, J. R.; Phillips, O. A.; Reid, R. S. **Anal. Biochem.**, 1989, 177, 237.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup>Okey, A. B.; Harper, P. A.; **Principles of Medical Pharmacology**, 7<sup>a</sup> ed.; Elsevier: Toronto, Canada, 2007; 902.



Figura 1. Estrutura do ácido maleâmico (A) e o éster correspondente com o aduto de Michael (B)

Os derivados de ácido *N*-aril maleâmico foram escolhidos como ponto de partida para esta investigação uma vez que eles possuem não somente o grupo 1,4-dioxo-2-butenil, mas também um grupo arila em que diferentes substituintes podem ser colocados para modular a reatividade frente à reação de adição de tio-Michael.

As razões para o desenvolvimento de análogos da série acima são de interesse sintético e biológico e estão descritas a seguir.

A baixa potência citotóxica dos derivados (**a**)-(**i**) dos ácidos *N*-aril-maleâmicos (Fig. 2) tem sido atribuída ao grupo carbóxi que impede a passagem via membrana celular das células de câncer.<sup>7</sup>



Figura 2. Estrutura geral dos derivados de ácidos maleâmico.

Por isso, a formação dos compostos derivados destes ácidos contendo o grupo ácido na forma de éster é sugerida nesta proposta. A hipótese formulada é que a potência citotóxica dos compostos relacionados a estes átomos é controlada principalmente pelos grupos olefínicos e arílicos juntamente com a relação topográfica entre esses dois fragmentos estruturais. Assim, Jha et al. propuseram a síntese de ariltio ésteres derivados de compostos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados, partindo diretamente do ácido aril maleâmico. No entanto, a síntese proposta forma como produto uma mistura de compostos cujo produto majoritário contém o átomo de enxofre na posição  $\alpha$  à carbonila do ácido (Fig. 3).<sup>7</sup>



**Figura 3.** Adutos de tio-Michael sintetizados a partir de ácidos *N*-aril maleâmicos por Jha et al., onde (a): éster majoritário e (b): éster minoritário

Assim, as considerações acima nos levaram a realizar a síntese de ésteres derivados dos ácidos maleamicos (Fig. 4) utilizando adição de tio-Michael seguida de esterificação tendo como material de partida *N*-aril-maleimidas substituídas. Os objetivos sintéticos desta proposta levarão a compostos que não somente terão os grupos carbóxi modificados, que podem aumentar o seu potencial citotóxico, como também terão uma série de substituintes em um dos carbonos  $\beta$  carbonílicos que poderão gerar um grupo de compostos altamente interessantes do ponto de vista biológico.



Figura 4. Estrutura dos ésteres derivados do ácido N-aril-maleâmico.

#### 2.1.2. Cálculos teórico-computacionais

A análise conformacional<sup>11</sup> tornou-se foco de estudo a partir 1890 com o trabalho de Sache, até que em 1950 foi divulgado o trabalho de Barton, (ganhador do prêmio Nobel em 1969, junto com Hassel, devido ao pioneirismo em análise conformacional).

As ideias de Barton foram prontamente aceitas resultando na rápida ampliação dos conhecimentos nesta área. Consequentemente, há diversas décadas o tema análise

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Juaristi, E. **Conformacional behavior of six-membered rings: analysis, dynamics and stereochemical effects**, VCH Publisher, Inc., New York, 1995, p. 1-20.

conformacional tornou-se parte integral da química, sendo essencial para a compreensão da estereoquímica, mecanismos e reatividade entre outros.

O termo conformação foi criado por Hawort<sup>12</sup> em 1929, e pode ser definido como o arranjo ao redor de todas as ligações sigma conforme definido pela magnitude e sinal de todos os ângulos diedros. Portanto, diferentes conformações diferem no ângulo diedro ao redor de uma ou mais ligações. Uma conformação pode ser descrita exatamente especificando a magnitude e o sinal dos ângulos diedros, ou ainda pode ser descrita aproximadamente por intervalos de ângulos. Um sistema de classificação bastante apropriado é o de Klyne e Prelog<sup>13,14</sup>, que pode ser resumido conforme a Tabela 1 e Figura 5.

Ângulo de Torção	Designação	Símbolo
-30 até +30°	sin-periplanar	a Sn
+30 até +90°	+ <i>sin</i> -clinal	+SC
+90 até +150°	+ anti-clinal	+ac
+150 até -150°	anti-periplanar	ар
-150 até -90°	- <i>anti-</i> clinal	-ac
-90 até -30°	- <i>sin</i> -clinal	-SC

Tabela 1. Especificação do ângulo de torção segundo Klyne e Prelog.

<sup>a</sup>A designação *sin* ou eclipsada são sempre usadas para ângulo diedro ~0°; A designação *gauche* é frequentemente usada para ângulo diedro ~60° a 90°; A designação *anti* é sempre usada para ângulo diedro ~180°.



Figura 5. Especificação do ângulo de torção (Klyne-Prelog)

As diferenças nos ângulos das diferentes conformações influenciam as interações que ocorrem na molécula. As interações podem ocorrer através do espaço, ou através das ligações ou às vezes pela combinação das duas<sup>15</sup>. Independentemente de qual interação, existe uma forte magnitude da interação em relação à orientação do fragmento doador e receptor<sup>16,17</sup>. Os resultados destas interações são sempre chamados estereoeletrônicos, uma descrição que reflete sua base eletrônica e reconhece a dependência em relação à estereoquímica.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Eliel, E. L. J. **Chem. Educ**., 1975, 762.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Klyne, W.; Prelog, V. **Experientia**, 1960, 16, 521.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Eliel, E. L. Stereochemistry of organic compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p. 21.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Hoffman, R. Acc. Chem. Res., 1971, 4(1), p. 1.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Kirby, A. J. Stereoelectronic Effects, Oxford University Press Inc., New York, 1996, p. 14.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Thatcher, G. R. J. **Anomeric and Associated Stereoelectronic Effect**, Scope and Controversy, American Chemical Society, Washington D.C., 1993, p.11.

Juntamente com os dados experimentais, os cálculos teóricos realizados por programas computacionais para descrever o comportamento dos confôrmeros é uma ferramenta importante na elucidação do estudo conformacional. Estes estudos teóricos visam obter as conformações mais estáveis da molécula isolada (ou no estado gasoso) e consequentemente a estereoquímica.

Este tipo de estudo traz grandes informações, pois não necessitam da realização de reações, contudo, também não garantem a total veracidade dos dados. Isto porque vários são os tipos e as bases de cálculos utilizadas neste estudo. É importante salientar que havendo a concordância dos dados experimentais com os dados de cálculos teóricos ou computacionais, obtém-se a informação de todas as propriedades e um modelo muito eficaz é identificado.

Existem duas áreas dentro da química computacional voltada somente para o estudo de moléculas, são elas a da mecânica molecular (que utiliza as leis da física clássica para prever as estruturas e as propriedades das moléculas) e a da estrutura eletrônica (que se utiliza de mecânica quântica).

O método da estrutura eletrônica subdivide-se em *ab initio*, semi-impírico e métodos híbridos.

No método *ab initio*<sup>18</sup>, o mais comum é o Hartee-Fock (HF)<sup>19,20</sup>, o método *ab initio* é diretamente derivado de princípios teóricos, sem a participação de dados experimentais. Neste método cada elétron é representado por uma função de onda que só depende das coordenadas daquele elétron, ou seja, aproximação de orbitais. A probabilidade de se encontrar um elétron em um dado ponto da vizinhança de um núcleo não é determinada pela posição em relação aos outros elétrons e sim, em relação ao núcleo. Um certo elétron interage somente com o campo médio dos outros elétrons, mas não se considera as interações instantâneas entre esses elétrons.

Um problema limitante para os cálculos realizados com a utilização do método HF e que estes não incluem correlação eletrônica, o que significa que o método HF leva em consideração o efeito médio da repulsão eletrônica, mas não a interação direta entre os elétrons.

Outros métodos foram desenvolvidos para o cálculo de energia de correlação eletrônica, sendo que a maioria deles utiliza parte do resultado obtido pelo HF e sobre ele realizam-se correções. Entre estes podemos citar a Teoria do Funcional de Densidade (TFD).

Os cálculos TFD<sup>21</sup> são cálculos teóricos que tratam da descrição mecânico-quântica de sistemas atômicos e moleculares em termos de densidade eletrônica. O método conhecido como B3LYP<sup>22,23</sup>, é um método híbrido que uniu os métodos de Hartree-Fock e TFD. A sigla B3LYP identifica o uso do funcional de troca-correlação de Becke no qual está incluído o

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Foresman, J. B.; Frisch, Æ., **Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods**, 2 ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 1996.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Young, D. **Computational Chemistry**, John Wiley & Sons: New York, 2001.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Fock, V. Z. **Phys**. 1930, 61, 126. b-) Hartree, D. R.; Hartree, W. **Proc. Roy. Soc.** 1935, A150, 9. c-) Slater, J. C. **Phys Rev**. 1930, 35, 210.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Cramer, J. C. Essentials of Computational Chemistry, John Wiley & Sons: Cornwall, 2003.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Becke, A. D. **J. Chem. Phys**., 1993, 98, 1372.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. **Phys. Rev.** B, 1988, 37, 785.

funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr. O número três vem do uso de três parâmetros empíricos utilizados para compor o funcional. Por utilizar esses parâmetros empíricos, é comum não classificar o método B3LYP como *ab initio*.

# 3. Objetivos

# 3.1 – Objetivo Geral

O principal objetivo foi a síntese de ésteres derivados de ácidos *N*-aril-maleâmicos substituídos, com possível potencial de ação biológica.

# 3.2 – Objetivos específicos

• Síntese de compostos derivados dos ácidos N-aril-maleâmico;

• Síntese de ésteres tendo como precursores adutos de tio-Michael derivados de *N*-arilmaleimidas substituídas.

• Estudo mecanístico utilizando cálculos teórico-computacionais para compreender a seletividade das reações de metanólises nos adutos de tio-Michael formados.

#### 4. Resultados e discussão

#### 4.1. Síntese das maleimidas

Foram testados três procedimentos para a síntese das *N*-aril maleimidas, derivados de anilinas substituídas e anidrido maleico, que foram utilizadas nas reações de adição de tio-Michael.

Os procedimentos I e II apresentaram degradação dos materiais de partida, devido à elevada temperatura em que as reações foram submetidas. No caso do procedimento I (pág.36), a configuração do aparelho de micro-ondas não se ajustava quanto ao controle de temperatura e potência, ou seja, quanto maior a potência maior a temperatura, dessa forma os parâmetros descritos na referência não foram seguidos e houve a degradação total dos materiais. No procedimento II (pág.36), a referência indica um longo tempo de exposição dos materiais a uma temperatura de 120°C, o que gerou a formação do produto e também a sua degradação, ou seja, baixos rendimentos.

O procedimento III (pág.37) apresentou os melhores rendimentos, pois na segunda etapa da reação o tempo de exposição, de uma hora, dos reagentes ao aquecimento feito com vapores d'água, que chega a uma temperatura máxima de 100°C, evitou a degradação das substâncias. Além disso, as purificações dos produtos foram feitas por recristalização utilizando etanol e água, o que diminui a quantidade de solventes tóxicos utilizados no procedimento purificação.

Os rendimentos das *N*-aril maleimidas, produzidos pelo *procedimento III*, foram calculados após a purificação através de recristalização.

Houve a tentativa de sintetizar as *N*-aril maleimidas, provenientes das anilinas *orto*substituídas, tais como a *o*-toluidina, *o*-anisidina e *o*-nitroanilina, que não apresentaram resultados positivos utilizando o mesmo tempo de reação das anilinas *p*-substituídas, possivelmente devido à degradação dos materiais. No caso da *o*-nitroanilina não houve nem a formação do ácido maleico correspondente, que precipita na primeira etapa do *procedimento III.* 



Figura 6. Estrutura mínima das N-aril maleimidas

Os produtos formados pelo *procedimento III* possuem uma estrutura mínima fixa  $C_{10}H_6O_2Z$  (Fig. 6), alterando apenas os substituintes Z em *para*, são moléculas simétricas, por

isso são encontrados nos espectros de RMN apenas três sinais de hidrogênios e seis de carbono. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H, DEPT e <sup>13</sup>C são encontrados no Anexo A (pág.47-70).

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H das *N*-aril maleimidas possuem um singleto característico em 6,8 ppm referente a dois hidrogênios da dupla presente no anel maleimida, os outros hidrogênios, os aromáticos, se diferenciam apenas nos deslocamentos, proteção e desproteção, por causa de seus substituintes e em alguns casos há o acréscimo de sinais por conta dos mesmos (ex.: -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, --N=NPh, -COCH<sub>3</sub>).

Nos espectros de <sup>13</sup>C sempre são encontrados os sinais em 134,1 ppm (C=C) e 169,9 ppm (C=O), diferenciando apenas os carbonos do anel aromático e acrescentando os do substituinte, quando houver.

#### 4.2. Reação de adição de tio-Michael

As adições de Michael realizadas através do *procedimento IV* (página 38) apresentaram rendimentos entre 24% a 94%, calculados após a filtração e secagem do produto, que se precipita durante a reação.

O procedimento IV é feito a temperatura ambiente (25 a 30°C) e em meia hora. O motivo dessa reatividade está relacionado às estruturas de ressonância mantidas entre os elétrons  $\pi$  dos carbonos  $\alpha$  e  $\beta$  insaturados na *N*-aril maleimida, como mostrado no **Esquema 1**, tornando-os bons eletrófilos. Vale ressaltar que além da eletrofilicidade do anel maleimídico, os tióis são excelentes nucleófilos. Somando-se esses dois fatores a reação torna-se favorável em condições brandas de energia.

O produto formado com esse procedimento possivelmente se encontra como uma mistura racêmica, pois não houve a utilização de nenhum agente que induzisse excesso enantiomérico. Para este plano de trabalho a produção de enantiômeros não é um problema, porque o comportamento estudado está relacionado à densidade eletrônica das carbonilas deste produto.



**Esquema 1.** Ressonância mantida entre os carbonos  $\alpha$  e  $\beta$  as carbonilas.

Os espectros de RMN de H, DEPT, C são encontrados no Anexo A (pág.71-126).

As análises de RMN de <sup>1</sup>H comprovam a formação destes produtos através do desparecimento do sinal em ≈ 6,8 ppm, referentes a dois hidrogênios olefínicos presentes no anel maleimídico e o aparecimento de três duplos dubletos (dd) entre 2,80 a 4,40 ppm, para todos os produtos formados. Cada um dos três dd são proporcionais a um hidrogênio, sendo o 18

mais desprotegido, em 4,40 ppm, referente ao hidrogênio geminal ao enxofre. Também há acréscimo no número de hidrogênios aromáticos, por conta da adição do nucleófilo fenil tiol. Nessa região dos espectros foi encontrado, na maioria dos casos, padrões de segunda ordem na separação dos sinais, por conta dos hidrogênios não serem magneticamente equivalentes (J<sub>ab</sub> ≠ J<sub>ab</sub>'), e/ou por possuírem deslocamentos próximos, o que dificultou a caracterização de cada pico no que diz respeito à multiplicidade e identificação do hidrogênio correspondente.

Nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C as carbonilas presentes nestes produtos deixam de ser equivalentes, como eram nas N-aril maleimidas, e há o aparecimento de dois sinais com deslocamentos entre 170-174 ppm. Os carbonos vizinhos às carbonilas, presentes no anel pirrolidin-2,5-diona (Fig. 7), possuem dois deslocamentos específicos para todos os produtos, um em ≈ 44,40 ppm referente ao carbono ligado ao enxofre e outro em ≈ 36,20 ppm referente ao -CH<sub>2</sub>, comprovado por DEPT 135°.



Figura 7. Estrutura da pirrolidin-2,5-diona

Qualquer um dos produtos produzidos pelo procedimento IV possui um anel aromático ligado ao sulfeto com substituinte R= flúor, cloro, bromo ou metil, todos na posição *para* (Fig.8 (a)). Cada um desses grupamentos terá suas características específicas nos espectros de <sup>13</sup>C, independente do substituinte (R1) presente no anel aromático *N*-aril (Fig. 8 (b)).

O flúor é capaz de acoplar com os hidrogênios próximos (J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup> e J<sup>4</sup>)<sup>24</sup> e com carbonos do anel aromático  $(J_{ipso}^1 \approx 252-255 \text{ Hz}; J_{orto}^2 \approx 20-25 \text{ Hz}; J_{meta}^3 \approx 7-8 \text{ Hz}; J_{para}^4 \approx 3-0 \text{ Hz})^{25}$ . No espectro de <sup>1</sup>H, dos produtos contendo flúor, não foi possível determinar as constantes de acoplamento do flúor com os hidrogênios aromáticos devido aos problemas já comentados, padrão de segunda ordem e sobreposição dos sinais.



Figura 8. Estrutura do produto da adição de tio-Michael onde: (a)= Ar-S e (b)= Ar-N

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, S. G.; Vyvyan, J. R. Introdução à Espectroscopia. 4º ed. São Paulo, Cengage Learning, 2010. p.639. <sup>25</sup> Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, S. G.; Vyvyan, J. R. Introdução à Espectroscopia. 4º ed. São Paulo, Cengage

Learning, 2010. p.654

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C desses produtos foram encontrados duplicação de alguns sinais, que depois de subtraídos e multiplicados por 75 MHz demostravam que os acoplamentos entre flúor e carbono estavam presentes e respeitavam as faixas de acoplamento específicas. Todos esses compostos seguiram praticamente o mesmo padrão de deslocamento e acoplamento para o anel **(a)** da **Figura 8** (ex.: 1-(4-clorofenil)-3-(4-fluorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1d)  $\rightarrow$  RMN-<sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 116,58 e 116,87 (CH, J<sub>orto/F</sub>= 21,90Hz); 124,85 e 124.89 (C, J<sub>para/F</sub>= 3,37Hz); 137,59 e 137,71 (CH, J<sub>meta/F</sub>= 8,47Hz); 162,15 e 165,48 (C, J<sub>ipso/F</sub>= 249,97Hz)).

#### 4.3. Reação de metanólise para obtenção de ésteres

Os produtos de *tio*-Michael provenientes das *N*-aril maleimidas são insolúveis em metanol, etanol e água, o que dificulta os procedimentos de metanólise dos mesmos. Uma alternativa encontrada para este problema foi a utilização da proporção de 1:2 de clorofórmio e metanol nas reações, entretanto o aumento da concentração de metanol faz o material de partida precipitar.

O *procedimento V* (pág.42), metanólise em meio ácido, foi acompanhado por CCD, indicando as manchas do material de partida e de um produto.

Neste caso, as duas carbonilas do anel pirrolidin-2,5-diona são protonadas pelo ácido, deixando ambos os carbonos mais suscetíveis ao ataque nucleofílico, dessa forma houve a abertura do anel, porém o produto da reação não apresentava características dos grupos funcionais éster e amida e sim um diéster. Evidências desse resultado ficaram claras nas análises do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (pág.127), através do desaparecimento de dois sinais equivalentes a quatro hidrogênios aromáticos, provenientes do grupamento *N*-aril e aparecimento de dois sinais entre 3,6-3,7 ppm proporcionais a seis hidrogênio, caracterizando hidrogênios de metoxilas ligadas diretamente às carbonilas.

Este procedimento foi realizado em ultrassom, ou seja, teve aumento na agitação das moléculas e frequência de colisões entre elas, podendo fornecer a energia necessária para a formação de um diéster.

Como o este procedimento possibilitou que o grupo *N*-aril saísse da molécula, uma opção foi realizar a reação em meio levemente básico utilizando uma solução de metanol e hidróxido de potássio, relatado no *procedimento VI* (pág.43) e um meio enzimático, descrito no *procedimento VII* (pág.45). O uso da base tinha como intenção a desprotonação do metanol, para formação do ânion metóxi.

A reação em meio básico foi acompanhada por CCD e verificou-se que havia duas novas manchas, com fatores de retenção muito próximos um do outro e nenhuma mancha referente ao material de partida.

A utilização da Lipase do pâncreas do porco (LPP) foi feita levando em consideração estudos preliminares que mostraram que esta lipase era capaz de esterificar apenas uma das

Parte experimental

carbonilas do anel de *N*-aril maleimida, em metanol ou etanol, porém como já foram relatados que os produtos de adição de tio-Michael são insolúveis nestes álcoois, sendo então necessária a utilização da proporção de 1:2 de clorofórmio e metanol.

Neste caso o acompanhamento por CCD indicou a formação de dois produtos juntamente com uma fração do material de partida.

Uma vez que os *procedimentos VI* e *VII* foram iniciados com quantidades de ≈ 20mg do material de partida, seria difícil determinar o rendimento com precisão após a separação da mistura dos dois produtos e mais o material de partida. Desta forma foram adotados dois procedimentos para a tentativa de caracterização e de quantificação de cada tipo de molécula.

No primeiro procedimento a mistura reacional foi submetida à análise de RMN de <sup>1</sup>H, com o objetivo de calcular os rendimentos de cada produto formado através das intensidades dos sinais característicos (hidrogênios de metoxilas,  $\alpha \in \beta$  as carbonilas, amídicos, entre outros) que se encontravam duplicados.

O segundo procedimento foi à tentativa de separação dos produtos, para posterior caracterização individual, através de CCD preparativa, com sílica UV, utilizando diclorometano como eluente. O segundo procedimento não foi capaz de separar os produtos formados, dessa forma a análise de RMN de H<sup>1</sup> feita da mistura de reação foi utilizada tanto para a caracterização dos produtos quanto para suas quantificações.

A técnica de HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) era uma possibilidade para a separação dos produtos, porém não houve tempo hábil para a aplicação da mesma.

Tanto o procedimento de metanólise em meio básico, como em meio enzimático, apresentaram fatores de retenção iguais e os mesmos padrões de sinais nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, sugerindo que os produtos formados em ambas as reações são os mesmos.

Através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, das misturas reacionais, foram verificados o aparecimento de dois singletos, ou um singleto largo, em  $\approx$  3,7ppm, equivalentes a seis hidrogênios de duas metoxilas, próximos a uma carbonila e dois singletos largos em  $\approx$  8,0 ppm, equivalentes a dois hidrogênios de duas amidas.

As informações de CCD e dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H indicam a formação de dois ésteres, isômeros que se diferenciam apenas na carbonila onde houve a esterificação.

#### 4.4. Dados dos cálculos teóricos

Com o objetivo de determinar as geometrias das conformações mais estáveis da *N*-fenil-3-(feniltio)-pirrolidina-2,5-diona, cálculos ao nível de teoria B3LYP/6-31<sup>++</sup>G foram realizados.

A Tabela 2 mostra os dados mais relevantes deste composto. Os dados de cálculo teórico indicam a existência de um confôrmero mais estável (*g*) (Esquema 2).

21

**Tabela 2.** Energia relativa (kJ mol<sup>-1</sup>), momento de dipolo ( $\mu$ , D) e ângulos diedros selecionados (deg) para o mínimo de energia da conformação da N-fenil-3-(feniltio)-pirrolidina-2,5-diona (a), a nível de teoria B3LYP/6-31<sup>++</sup>G

Comp.	Conf. <sup>a</sup>	Ep	μ	Ângulos di	Ângulos diedros <sup>c</sup>		
				α	β	γ	δ
а	g	0,00	2,35	-63,0	96,5	-60,5	50,4
2							

<sup>a</sup> g representa o confôrmero gauche. <sup>b</sup> Energia relativa. <sup>c</sup> Ver Esquema 2



Esquema 2

É possível observar que para o composto N-fenil-3-(feniltio)-pirrolidina-2,5-diona (a), o confôrmero mais estável (E<sub>rel.</sub>=0,0 KJ mol<sup>-1</sup>; µ=2,35 D) apresenta geometria gauche (g) para o enxofre (S4) em relação ao oxigênio carbonílico (O1) (Fig. 9).



Figura 9. Confôrmero gauche (g) obtido a partir do cálculo a nível B3LYP/6-31++G para a 1-fenil-3-(feniltio)-pirrolidina-2,5-diona

A Tabela 3 apresenta as cargas Mulliken para os átomos selecionados a nível B3LYP/6-31<sup>++</sup>G para a N-fenil-3-(feniltio)-pirrolidina-2,5-diona e a Tabela 4 apresenta as distâncias interatômicas de alguns átomos selecionados juntamente com a soma dos raios de van der Waals ( $\sum vDW$ ) para o mesmo composto.

Tabela 3. Densidade eletrônica dos átomos selecionados obtida no cálculo a nível B3LYP/6-31<sup>++</sup>G para *N*-fenil-3-(feniltio)-pirrolidina-2,5-diona.

Comp	Conf. <sup>a</sup>	O(1)	C(2)	C(3)	S(4)	N(5)	O(8)	C(6)
Α	g	8,490	14,710	23,810	16,972	9,854	8,404	10,041

<sup>a</sup> Refere-se ao confôrmero *gauche.* <sup>b</sup> Refere-se ao átomo de hidrogênio próximo ao oxigênio carbonílico.

Comp.	Conf. <sup>a</sup>	C(2) <sup>·</sup> S(4) <sup>c</sup>	$\Delta l^{b}$	O(1) <sup></sup> H(C9)	Δl	O(8) <sup></sup> H(C20)	Δl
A	g	2,84	-0,66	2,39	-0,33	2,70	-0,02
	$\sum$ rvdW <sup>C</sup>	3,50		2,72		2,72	

**Tabela 4.** Distâncias interatômicas selecionadas (Å) para a conformação de menor energia da *N*-fenil-3-(feniltio)-pirrolidina-2,5-diona a nível B3LYP/6-31<sup>++</sup>G

<sup>a</sup> Refere-se aos confôrmeros *cis* (*c*) e *gauche* (*g*).

<sup>b</sup> Diferença entre a distância dos átomos não ligantes e a soma dos raios de van der Walls.

<sup>c</sup> Refere-se à soma dos raios de van der Waals.

Esta geometria do confôrmero mais estável para o composto *N*-fenil-3-(feniltio)pirrolidina-2,5-diona é claramente favorável, pois permite dois contatos curtos relacionados a uma interação eletrostática atrativa mais forte (do tipo ligação de hidrogênio) entre as cargas opostas de  $O(1)^{...}H(C9)$  e uma outra interação eletrostática atrativa mais fraca (do tipo ligação de hidrogênio) entre as cargas opostas de  $O(8)^{...}H(C20)$  e um contato curto de efeito atrativo entre as cargas opostas de  $C(2)^{....}S(4)$  (Tabela 3).

A densidade eletrônica mais relevante é a de C(2), carbono carbonílico mais próximo do átomo de enxofre S(4) em relação à de C(6), carbono carbonílico mais distante do átomo de enxofre S(4), ambos susceptíveis ao ataque nucleofílico, que por sua vez determinará qual éster será obtido preferencialmente na reação. É possível observar que C(2) possui uma densidade eletrônica consideravelmente maior do que C(6) indicando que o átomo de carbono C(6) seria mais susceptível ao ataque nucleofílico do que o carbono C(2) formando preferencialmente o éster cujo enxofre estará na posição  $\alpha$  ao carbono carbonílico da amida.

Ao observar os valores de O(1) (8,490), oxigênio ligado a C(2) e O(8) (8,404) oxigênio ligado a C(6) podemos observar que a densidade eletrônica de O(1) é ligeiramente maior do que a de O(8). Uma vez que em compostos carbonílicos a densidade eletrônica está relacionada às estruturas de ressonância  $[O=C\leftrightarrow O^{\delta^2}-C^{\delta^4}]$  e sabendo que a única diferença entre os pares O(1)-C(2) e O(8)-C(6) é o substituinte na posição  $\alpha$ , podemos justificar esta diferença levando em consideração o efeito do átomo de enxofre S(4) no carbono C(2) quando se encontra nesta posição.

Como mencionado acima, os dados teóricos sugerem que o ataque ocorrerá preferencialmente no carbono mais eletrofílico C(6) onde a densidade eletrônica é menor em relação à C(2). No entanto, os dados experimentais indicam que o ataque ocorre preferencialmente no carbono C(2) formando em maior quantidade o éster cujo enxofre encontra-se na posição  $\alpha$  em relação ao carbono carbonó ilico do éster.

Na verdade, este resultado pode ser justificado pelo contato curto relacionado à interação eletrostática atrativa forte (-0,66 Å em relação à soma dos raios de van der Waals) entre C(2)<sup>...</sup>S(4) (Fig. 10) que justifica o aumento da densidade eletrônica observado no oxigênio O(1) (8,490) em relação ao oxigênio (O8) (8,404), indicando uma maior participação

24



da estrutura de ressonância  $[O^{\delta}-C^{\delta^{+}}]$  no par O(1)C(2) do que no par O(8)C(6), tornando o carbono C(2) mais susceptível ao ataque nucleofílico.

Figura 10. Estrutura indicando a interação eletrostática atrativa entre C(2)<sup>...</sup>S(4)

A comprovação dos ésteres formados e seus respectivos rendimentos foram feitas individualmente. Para isto foi necessário verificar as proteções e desproteções de alguns hidrogênios próximos ao o sulfeto, por causa da diferença estrutural que cada isômero possui.

Foram nomeados os ésteres  $H(n^o)$  aqueles cujo ataque da metoxila ocorreu na carbonila alfa ao sulfeto presente no anel e os ésteres  $I(n^o)$  aqueles que o ataque ocorreu na carbonila beta ao sulfeto.

#### 4.5 Análises dos espectros de RMN dos ésteres sintetizados em meio básico

Todas as reações em meio básico resultaram na mistura de dois produtos, dessa forma a analise de RMN de <sup>1</sup>H trata-se apenas da mistura dos produtos  $H(n^{o})$  e  $I(n^{o})$ .



**Figura 11.** Ésteres H(1) e I(1), produzidos pela esterificação da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(4g)** em meio básico

O espectro de <sup>1</sup>H expandido da esterificação da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(4g)** (pág.119), se encontra no **Anexo A.30a**<sub>1</sub> (pág.128), e através dele conseguimos observar as duplicações que ocorrem nos sinais, diferenciando no deslocamento e na intensidade.



Figura 12. Sinais usados calcular o rendimento dos ésteres  $H(1) \in I(1)$ 

A altura de cada sinal foi medida e somada com a altura do sinal do hidrogênio "correspondente", para encontrar o valor de 100% da mistura reacional e depois calcular a porcentagem de cada pico em relação ao total.

Para este caso foram escolhidos três pares de sinais "correspondentes" (a), (b) e (c), expandidos pela Figura 12, que sofreram proteções e desproteções significativas por causa do ambiente químico em que se encontram.

A expansão em **(a)**, é referente aos hidrogênios 2 e 5 das amidas, que na molécula H(1) está mais afastado do sulfeto ( $J^5$ ), por isso sofre menos o efeito indutivo de retirada de elétrons, ficando mais protegido ( $\delta$ =8,249ppm). Dessa forma o hidrogênio amídico da molécula I(1), que está próximo do sulfeto ( $J^4$ ) fica mais desprotegido ( $\delta$ =8,554ppm).

Quanto aos hidrogênios 1 e 4 das metoxilas na expansão (b), o comportamento esperado é o inverso ao do encontrado em (a), pois o nucleófilo que ataca a carbonila  $\alpha$  ao sulfeto gera a molécula H(1), dessa forma sofrerá maior desproteção do que quando atacar a carbonila  $\beta$ , gerando o produto I(1).

Os hidrogênios 3 e 6 referentes às metilas dos grupos acetila, representadas pela expansão (c), também sofreram diferença anisotrópica. Essa diferença ocorre, pois a proteção que o nitrogênio causa nos hidrogênios aromáticos nas posições *orto* e *para*, sofrem interferência do sulfeto presente na molécula. No éster I(1) o nitrogênio está próximo ao sulfeto ( $J^4$ ), logo, sofrerá maior desproteção por efeito indutivo, ou seja, menos elétrons disponíveis para manter ressonância com o anel aromático, diminuindo a densidade eletrônica nas posições *o* e *p*, dessa forma os hidrogênios do grupo *p*-aceto (grupo eletroretirador) da molécula estarão mais desprotegidos do que os da molécula H(1), que possui o nitrogênio mais afastado ( $J^5$ ) do sulfeto.

Comparando todos esses picos quanto ao deslocamento e intensidade confirmamos a presença dos produtos e foram encontrados os possíveis rendimentos de aproximadamente 58% para a molécula H(1) e 42% para a molécula I(1).

Na esterificação da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(1e)** (pág.81), a mistura reacional pode ser observada através do espectro expandido **Anexo A.31a**<sub>1</sub> (pág.131), ele indica a formação de dois produtos H(2) e I(2), porém o número de sinais duplicados capazes de quantificar os rendimentos de cada produto foi menor do que no caso anterior. Não houve duplicação dos sinais em  $\approx$  3,7 ppm, deslocamento dos hidrogênios de metoxila do éster, mas a integração deste sinal é referente a seis hidrogênios, indicando que houve sobreposição dos sinais.



Figura 13. Ésteres H(2) e I(2), produzidos pela esterificação da N-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1e)

As integrações dos outros sinais no espectro ajudam na comprovação da quantidade total de hidrogênios presentes nas moléculas de H(2) e I(2).

Os hidrogênios amidícos foram os únicos cujas intensidades podiam ser medidas para efetua o cálculo do rendimento, Figura 14.



Figura 14. Sinais usados calcular o rendimento dos ésteres  $H(2) \in I(2)$ 

Os rendimentos encontrados através dos picos em **(d)** são de aproximadamente 54% para o produto H(2), onde a esterificação ocorreu na carbonila  $\alpha$  ao sulfeto, tendo o hidrogênio da amida mais protegido e de 46% para o produto I(2), onde a esterificação ocorreu na carbonila  $\beta$  ao sulfeto, possuindo o hidrogênio da amida mais desprotegido.

A esterificação feita com a *N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3f)** (pág.100), que apresenta o espectro expandido **Anexo B.32a**<sub>1</sub> (pág134.), não indicou separação dos sinais duplicados, utilizados anteriormente para calcular os rendimentos dos produtos. As integrações dos sinais comprovam a quantidade total de hidrogênios presentes nas moléculas dos produtos H(3) e I(3), Figura 15.



Figura 15. Ésteres *H*(2) e *I*(2), produzidos pela esterificação da *N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3f)** 



**Figura 16.** Sinais sem duplicação dos sinais, incapazes de efetuar cálculos de rendimentos dos ésteres *H*(3) e *I*(3)

Na expansão do espectro feita na Figura 16, não é encontrado em (e) o segundo sinal de hidrogênio amídico, pois provavelmente esteja junto aos hidrogênios aromáticos. Em (f) a sobreposição de parte dos sinais é responsável pela deformação dos sinais, dificultando a verificação da intensidade especifica de cada duplo dupleto (dd), impossibilidade de cálculo de rendimento.

#### 4.6. Análises dos espectros RMN dos ésteres sintetizados com a LPP

As misturas reacionais, que utilizaram lipase, indicaram a presença do material de partida e de dois produtos.

Foram feitas duas reações de esterificação com a LPP, uma com o tempo reacional de 48 horas que deu origem aos produtos  $H(1) \in I(1)$  e outra com o tempo de 24 horas

originando os produtos H(4) e I(4), ambas com proporção de aproximadamente 4:1 do produto H em relação ao produto I. O que veio a diferenciar foi o rendimento total de cada reação (24 horas= rendimento total de 31,43% e 48 horas = rendimento total de 80%).

Nas análises do espectro de <sup>1</sup>H da reação que originou H(1) e I(1), com o uso da LPP, foram usados os mesmos sinais para comprovação da estrutura e o cálculo do rendimento, utilizados nas análises feitas das reações em meio básico.



**Figura 17.** Picos usados calcular o rendimento dos ésteres  $H(1) \in I(1)$  formados na reação com a LPP

As intensidades dos sinais duplicados encontrados na Figura 17, expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H **A.33a**<sub>1</sub> (pág.137), comprovam a proporção de aproximadamente 1:4 entre os produtos H(1) e I(1), tanto nos hidrogênios amídicos em **(g)**, como para os hidrogênios de metoxilas em **(h)**.



Figura 18. Ésteres *H*(*4*) e *I*(*4*), produzidos pela esterificação da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2f)

No espectro **A.34a** (pág.140) da esterificação da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(2f)** (pág.97) que produziu as moléculas H(4) e I(4), houve apenas a duplicação dos sinais de hidrogênios amídicos, representados na Figura 19, indicando também a proporção de aproximadamente 1:4 do produto *H* em relação ao produto *I*.

Não foi possível fazer as integrações dos sinais presentes no espectro de RMN de <sup>1</sup>H dessa mistura reacional, para comprovação do número de hidrogênios das moléculas, devido a grande quantidade de ruídos provenientes das impurezas presentes na amostra, originados de fragmentos da lipase utilizada.



Figura 19. Sinais usados calcular o rendimento dos ésteres  $H(4) \in I(4)$  formados na reação com a LPP

Considerando os resultados das análises de RMN de  $H^1$  das esterificações feitas tanto em meio básico, como no enzimático, ambos geraram os ésteres  $H(n^o)$  e  $I(n^o)$ . O que diferencia nos resultados é que para as reações em meio básico a proporção dos produtos é de aproximadamente 1:1, enquanto que na reação com lipase é de aproximadamente 1:4, sendo mais seletiva na formação dos produtos *H*.

Logo, o mecanismo de reação em meio básico é pouco regiosseletivo entre as carbonilas, enquanto o feito com a lipase é seletivo para o ataque na carbonila α ao sulfeto.

#### 4.7 Possíveis moléculas inéditas

Através de consulta ao banco de dados do site Scifinder®, disponibilizado pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, não foram encontradas algumas moléculas sintetizadas neste trabalho, tendo então possibilidade de serem inéditas.

As possíveis moléculas inéditas estão representadas na Tabela 5 logo a baixo.

Molécula	Espectros de RMN
×	X=F
	<sup>1</sup> H – pág.80
	<sup>13</sup> C – pág. 81
	DEPT – pág.82
s	X=CI
	<sup>1</sup> H – pág.90
	<sup>13</sup> C – pág. 91
0 <sup>2</sup> N <sup>2</sup> 0	DEPT – pág.92
	X=Br
	<sup>1</sup> H – pág.105
	<sup>13</sup> C – pág. 106
Ĭ	DEPT – pág.107
N N	X=CH <sub>3</sub>
	<sup>1</sup> H – pág.105
	<sup>13</sup> C – pág. 106
	DEPT – pág.107
X	X=F
	<sup>1</sup> H – pág.105
	<sup>13</sup> C – pág. 106
	DEPT – pág.107
	X=CI
s	<sup>1</sup> H – pág.105
	<sup>13</sup> C – pág. 106
	DEPT – pág.107
0 0 0	X=Br
	<sup>1</sup> H – pág.105
	<sup>13</sup> C – pág. 106
	DEPT – pág.107
	X=CH <sub>3</sub>
	<sup>1</sup> H – pág.105
0	<sup>13</sup> C – pág. 106
	DEPT – pág.107

Tabela 5. Possíveis moléculas inéditas



# 5. Conclusão

- A síntese das *N*-aril maleimidas apresenta fácil método de purificação e ótimos rendimentos.
- As adições de tio-Michael foram feitas com êxito em grande número de N-aril maleimidas p-substituídas usando aril tióis contendo flúor, cloro, bromo ou metil como substituintes na posição para.
- Reações de esterificação, com os produtos de adição de tio-Michael, em meio ácido produzem diésteres.
- Esterificações em meio básico e com a lipase do pâncreas de porco produzem o mesmo par de produtos, diferenciando apenas na proporção dos produtos formados, de aproximadamente 1:1 e 1:4, respectivamente. Em ambos os casos a esterificação ocorre preferencialmente no carbono carbonílico que contém o átomo de enxofre na posição α.
- Os cálculos computacionais indicam que o confôrmero mais estável possui a geometria *gauche* para os adutos de tio-Michael derivados da aril maleimida estudados.
- Um contato curto menor do que a soma dos raios de van der Waals de cargas opostas entre C(2) e S(4) pode ser o responsável pelo ataque nucleofílico ao carbono carbonílico que contém o átomo de enxofre na posição α.

#### 6. Parte experimental

#### 6.1. Equipamentos utilizados

### 6.1.1. Medidas de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C

Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H foram registrados no espectrômetro VARIAN INOVA I-300 de 300 MHz.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H foram determinados em solução de concentração em torno de 5.10<sup>-1</sup> mol dm<sup>-3</sup> em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) e tetrametilsilano (TMS), como referência interna, usando-se radiofrequência de 300 MHz num campo magnético de 7,05 Tesla.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup>C foram determinados em soluções de concentração de 2,0 M em CDCI<sub>3</sub> e TMS como referência interna, usando radiofrequência de 75 MHz num campo magnético de 4,69 Tesla.

Os valores de deslocamentos químicos foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: s: singleto; d: dubleto; t: tripleto; q: quarteto; dd: duplo dubleto e m: multipleto.

#### 6.1.2. Reagentes, solventes e equipamentos utilizados

Os ésteres e seus intermediários foram secos em dessecador contendo pentóxido de fósforo (*Aldrich*) e cloreto de cálcio (*Aldrich*) à pressão reduzida.

Todos os solventes anidros utilizados foram obtidos empregando-se os procedimentos convencionais descritos na literatura<sup>26</sup>.

Os reagentes foram obtidos comercialmente e foram utilizados sem etapas de purificação.

Para as reações em micro-ondas foram realizadas em micro-ondas utilizaram do modelo Discover System (CEM Corporation).

#### 6.2. Descrição das sínteses

#### 6.2.1. Síntese das N-aril maleimidas

Foram testados três procedimentos experimentais diferentes: (a), (b) e (c) que estão descritos abaixo.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Perrin, D.D.; Armarego W.L.F.; **Purification of laboratory Chemicals** – 3<sup>rd</sup>. Ed. Oxford: Pergamon Press, 1998.



Esquema 3. Síntese das maleimidas substituidas

### a) Procedimento experimental I:<sup>27</sup>

Foram preparadas, separadamente, nesta primeira etapa, uma solução de anidrido maleico (10 mmol) e uma da anilina substituída (10 mmol), ambas em 20 mL de THF seco. Em seguida, as soluções foram adicionadas em um balão de 100 mL de fundo redondo e submetidas à agitação magnética, à temperatura ambiente, por 15 minutos. Houve o aparecimento de um precipitado que foi separado por filtração e utilizado na segunda etapa. O anidrido acético (0,22 mol) e o acetato de sódio (12,20 mmol) foram adicionados ao precipitado. A mistura foi submetida a aquecimento em micro-ondas na potência de 300 W por 30 minutos. Então, a mistura reacional foi lavada com éter (3x50 mL) e em seguida seca à pressão reduzida. O produto esperado não foi obtido por este procedimento.

# b) Procedimento experimental II:<sup>28</sup>

Em um balão de 25 mL de fundo redondo foram adicionados o anidrido maleico (2 mmol), a anilina substituída (2 mmol), polietileno glicol (PEG) 200 (4g) e mantidos a uma temperatura de aproximadamente 120°C sob agitação magnética. O tempo de reação foi entre 3 e 6 horas, dependendo da anilina substituída. Em seguida, o bruto da reação foi resfriado e lavado com éter etílico (3X5 mL). O solvente foi rotaevaporado e o produto submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica. Este procedimento apresentou baixos rendimentos para todas N-aril maleimidas produzidas.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Upadhyay, S. K.; Pingali, S. R. K.; Jursic, B. S. Comparison of microwave – assisted in conventional preparations. Tetrahedron Letters. Estados Unidos. fev. 2010. Disponível em: <a href="http://www.elsevier.com/locate/tetlet">http://www.elsevier.com/locate/tetlet</a>. Acesso em: 17 de abr. 2012. <sup>28</sup> Liang, J.; LV, J.; Fan, J.; Shang, Z. Polyethylene Glycol as a Nonionic Liquid Solvent for the Synthesis of N-Alkyl and

N-Arylimides. Synthetic Communications. China. n. 39. p. 2822-2828. jun. 2009.
# c) Procedimento experimental III:<sup>29</sup>

Uma solução de 5 mL de anilina substituída (10,20 mmol) em éter etílico foi adicionada gota a gota em uma balão de 50 mL de fundo redondo contendo 5 mL de solução de anidrido maleico (10,20 mmol) preparada com o mesmo solvente, sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. O precipitado formado foi então filtrado e adicionado em um balão de 50mL de fundo redondo contendo acetato de sódio (4 mmol) e anidrido acético (36,11 mmol), acoplado a um condensador, e aquecido a vapor por meia hora. O precipitado formado na extração foi filtrado e lavado com porções de água fria. O sólido, após seco, foi recristalizado com etanol e água.

Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

*N*-(2-clorofenil) maleimida (9): rendimento= 51%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6,87 (s, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,38 (m, 2H, padrão de 2º ordem); 7,52 (d, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 127,75 (CH); 129,02 (C); 130,43 (CH); 130,70 (CH); 130,71 (CH); 133,19 (C); 134,53 (CH); 168,83 (C).

*N*-(4-bromofenil) maleimida (10): rendimento= 80%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6,84 (s, 2H); 7,24 (d, 2H, J= 8,7); 7,56 (d, 2H, J= 8,7). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 121,62 (C); 127,36 (CH); 130,28 (C); 132,31 (CH); 134,31 (CH); 169,07 (C).

*N*-(4-metilfenil) maleimida (11): rendimento= 74%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,36 (s, 3H); 6,82 (s, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,26 (d, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 21,17 (CH<sub>3</sub>); 126,03 (CH); 128,49 (C); 129,81 (CH); 134,18 (CH); 138,09 (C); 169,69 (C).

*N*-fenil maleimida (12): rendimento= 36%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6,84 (s, 2H); 7,32 (m, 3H, padrão de 2º ordem); 7,46 (2H, t). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 126,08 (CH); 127,98 (CH); 129,16 (CH); 131,20 (C); 134,21 (CH); 169,52 (C).

*N*-(4-clorofenil) maleimida (13): rendimento= 74%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6,84 (s, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,42 (d, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>: 75 MHz) δ (ppm): 127,11 (CH); 129,34 (CH); 129,75 (C); 133,65 (C); 134,30 (CH); 169,15 (C).

*N*-(4-metoxifenil) maleimida (14): rendimento= 60%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 3,81ppm (s, 3H); 6,81 (s, 2H); 6,96 (d, 2H, J<sub>orto</sub>= 9Hz); 7,20 (d, 2H, J<sub>orto</sub>= 8,9Hz). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ(ppm): 55,52ppm (CH<sub>3</sub>); 114,52 (CH); 123,78 (C); 127,589 (CH); 134,15 (CH); 159,19 (C); 169,81 (C).

*N*-(4-acetofenil) maleimida (15): rendimento= 51%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,59ppm (s, 3H); 6,86 (s, 2H); 7,50 (d, 2H, J<sub>orto</sub>= 8,7Hz); 8,02 (d, 2H, J<sub>orto</sub>= 8,7Hz).

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup>Matuszak, N.; Muccioli, G. G.; Labar, G.; Lamber, D. M. Synthesis and in Vitro Evaluation of N-Substituted Maleimide Derivatives as Selective Monoglyceride Lipase Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**. Bélgica. v. 52, n. 23, p. 7410-7420, jul. 2009.

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm):** 26,65 ppm (CH<sub>3</sub>); 125,36 (CH); 129,19 (CH); 134,44 (CH); 135,49 (C); 135,87 (C); 168,93 (C); 196,99 (C).

*N*-(4-fenilazoanolina) maleimida (16): rendimento= 54%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6,87ppm (s, 2H); 7,52 (m, 5H); 7,91 (d, 2H, J<sub>orto</sub>= 8,7Hz); 8,01 (d, 2H, J<sub>orto</sub>= 8,7Hz). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 122,99ppm (CH); 123,55 (CH); 126,21 (CH); 129,13 (CH); 131,29 (CH); 133,41 (C); 134,38 (CH); 151,33 (C); 152,55 (C); 169,19 (C).

6.2.2. Síntese dos adutos de tio-Michael derivados das N-aril maleimidas p-substituídas



Esquema 4. Adição de tio-Michael em N-aril maleimidas

## Procedimento experimental IV:

Em um balão de 20 mL, foram adicionados a *N*-aril maleimida *p*-substituída (0,2 mmol), o ariltiol *p*-substituído (0,2 mmol) e 4 mL de metanol. Em seguida, o balão foi vedado e a mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética por 30 minutos. Então, o precipitado formado durante a reação foi filtrado e lavado com porções de metanol (3x10 mL).

Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

*N*-(4-clorofenil)-3-(4-fluorotiofenil)pirrolidina-2,5-diona (1d): Rendimento= 57%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,84 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,31 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,06 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 7,04 (m, 4H); 7,39 (d, 2H), 7,55 (m, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,15 (CH<sub>2</sub>); 44,34 (CH); 116,58 e 116,87 (CH, J<sub>orto/F</sub>= 21,90Hz); 124,85 e 124.89 (C, J<sub>para/F</sub>= 3,37Hz); 127,40 (CH); 129,36 (CH); 129,83 (C); 134,64 (C); 137,59 e 137,71 (CH, J<sub>meta/F</sub>= 8,47Hz); 162,15 e 165,48 (C, J<sub>ipso/F</sub>= 249,97Hz); 172,82 (C); 173,94 (C). *N*-(4-bromofenil)-3-(4-fluorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2d): Rendimento= 73%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,85 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,32 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,06 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 6,96 (d, 2H); 7,05 (d, 2H), 7,55 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,19 (CH<sub>2</sub>); 44,37 (CH); 116,62 e 116,91 (CH, J<sub>orto/F</sub>= 21,87Hz); 122,74 (C); 124,84 e 124.88 (C, J<sub>para/F</sub>= 3,45Hz); 127,68 (CH); 130,36 (C); 132,37 (CH); 137,61 e 137,73 (CH, J<sub>meta/F</sub>= 8,47Hz); 162,19 e 165,53 (C, J<sub>ipso/F</sub>= 249,82Hz); 172,89 (C); 174,02 (C).

*N*-fenil-3-(4-fluorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3d): Rendimento= 43%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,84 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,31 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,06 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 7,04 (m, 4H), 7,40 (m, 3H); 7, 57(dd, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,15 (CH<sub>2</sub>); 44,37 (CH); 116,54 e 116,83 (CH, J<sub>orto/F</sub>= 21,82Hz); 124,92 e 124.96 (C, J<sub>para/F</sub>= 3,37Hz); 126,21 (CH); 128,83 (CH); 129,16 (CH); 131,40 (C); 137,58 e 137,69 (CH, J<sub>meta/F</sub>= 8,55Hz); 162,13 e 165,46 (C, J<sub>ipso/F</sub>= 249,82Hz); 173,28 (C); 174,36 (C).

*N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-fluorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4d): Rendimento= 90%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,88 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,36 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,10 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 7,06 (t, 2H); 7,26 (d, 2H), 7,54 (m, 5H); 7,94 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,24 (CH<sub>2</sub>); 44,44 (CH); 116,65 e 116,94 (CH, J<sub>orto/F</sub>= 21,75Hz); 123,03 (CH); 123,49 (CH); 124,88 e 124.92 (C, J<sub>para/F</sub>= 3,37Hz); 126,80 (CH); 129,13 (CH); 131,44 (CH); 133,33 (C); 137,65 e 137,76 (CH, J<sub>meta/F</sub>= 8,47Hz); 152,01 (C); 152,47 (C); 162,21 e 165,55 (C, J<sub>ipso/F</sub>= 250,05Hz); 173,02 (C); 174,16 (C).

*N*-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1e): Rendimento= 83%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,85 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,32 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,11 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 7,04 (d, 2H, J= 8,7Hz); 7,32 (d, 2H, J=8,74Hz), 7,39 (m, 2H, J=8,7Hz); 7,49 (d, 2H, J=8,7Hz).

*N*-(4-bromofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2e): Rendimento= 47%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,85 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,32 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,11 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 6,98 (d, 2H, J= 8,7Hz); 7,32 (d, 2H, J=8,7Hz); 7,52 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,26 (CH<sub>2</sub>); 44,14 (CH); 122,79 (C); 127,71 (CH); 128,46 (C); 129,74 (CH); 130,34 (C); 132,39 (CH); 136,15 (CH); 136,29 (C); 172,82 (C); 173,94 (C).

*N*-fenil-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3e): Rendimento= 70%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,86 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,34 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,14 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 7,10 (d, 2H, J= 8,4Hz); 7,46 (m, 7H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,25 (CH<sub>2</sub>); 44,18 (CH); 126,27 (CH); 128,63 (C); 128,91 (CH); 129,23 (CH); 129,71 (CH); 131,43 (C); 136,13 (C e CH); 173,22 (C); 174,30 (C).

**1-(4-fenilazoanolina)-3-(4-clorotiofenil)** pirrolidina-2,5-diona (4e): Rendimento= 88%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,59 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,37 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,15 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,0Hz); 7,29 (m, 4H/CHCl<sub>3</sub>); 7,50 (m, 5H); 7,95 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,37 (CH<sub>2</sub>); 44,28 (CH); 123,05 (CH); 123,52 (CH); 126,87 (CH); 128,57 (C);129,15 (CH); 129,77 (CH); 131,46 (CH); 133,34 (C); 136,15 (CH); 136,27 (C); 152,05 (C); 152,50 (C); 172,96 (C); 174,10 (C).

*N*-(4-acetofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5e): Rendimento= 85%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,59 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,36 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,14 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 7,24 (d, 2H,CHCl<sub>3</sub>, J= 8,7Hz); 7,32 (d, 2H, J=8,4Hz); 7,50 (d, 2H, J=8,4Hz); 8,02 (d, 2H, J=8,4Hz). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 26,69 (CH<sub>3</sub>); 36,30 (CH<sub>2</sub>); 44,19 (CH); 126,21 (CH); 128,45 (C); 129,16 (CH); 129,76 (CH); 135,40 (C); 136,15 (CH); 136,33 (C); 136,91 (C); 172,21 (C); 173,87 (C); 196,88 (C).

*N*-(4-clorofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1f): Rendimento= 78%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2.85 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,34 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,12 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 7,04 (d, 2H); 7,43 (m, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,29 (CH<sub>2</sub>); 44,04 (CH); 124,43 (C); 127,45 (CH); 129,20 (CH); 129,43 (C); 129,82 (C); 132,71 (CH); 134,75 (C); 136,25 (CH); 172,87 (C); 173,98 (C).

*N*-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2f): Rendimento= 62%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,87 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,36 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,14 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 7,00 (d, 2H, J= 8,7Hz); 7,47 (m, 4H); 7,58 (d, 2H, J=8,7Hz). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,28 (CH<sub>2</sub>); 44,03 (CH); 122,78 (C); 124,42 (C); 127,71 (CH); 129,16 (C); 130,32 (C); 132,38 (CH); 132,68 (CH); 136,22 (CH); 172,78 (C); 173,89 (C).

*N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3f): Rendimento= 24%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,84 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,34 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,13 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 7,06 (d, 2H); 7,44 (m, 7H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,29 (CH<sub>2</sub>); 44,09 (CH); 124,31 (C); 126,28 (CH); 128,92 (C); 129,24 (CH); 129,35 (CH); 131,41 (C); 132,67 (CH); 136,22 (CH); 173,21 (C); 174,28 (C).

*N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4f): Rendimento= 92%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,88 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,37 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,15 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 7,27 (d, 2H/CHCl<sub>3</sub>); 7,48 (m, 7H); 7,95 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 36,32 (CH<sub>2</sub>); 44,09 (CH); 123,03 (CH); 123,51 (CH); 124,40 (C); 126,82 (CH); 129,13 (CH); 129,26 (C); 131,43 (CH); 132,71 (CH); 133,31 (C); 136,21 (CH); 152,04 (C); 152,49 (C); 172,90 (C); 174,03 (C). *N*-(4-acetofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5f): Rendimento= 87%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,59 (s, 3H); 2.87 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,36 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,14 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 7,24 (d, 2H); 7,45 (m, 4H); 8,01 (d, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 26,69 (CH<sub>3</sub>); 36,32 (CH<sub>2</sub>); 44,08 (CH); 124,46 (C); 126,21 (CH); 129,16 (C); 129,28 (CH); 132,72 (CH); 135,39 (C); 136,23 (CH); 136,91 (C); 172,69 (C); 173,84 (C); 196,87 (C).

*N*-(4-metilfenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (6f): Rendimento= 26%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,37 (s, 3H); 2,85 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,34 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,13 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 6,96 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,47 (m, 4H).

*N*-(4-bromofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1g): Rendimento= 74%. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,31 (s, 3H); 2,80 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,3Hz); 3,40 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,6Hz); 4,42 (dd, 1H, J= 3,9 e 9,3Hz); 7,06 (d, 2H, J= 8,4Hz); 7,22 (d, 2H, J= 8,1Hz); 7,43 (d, 2H, J= 7,8Hz); 7,54 (d, 2H, J= 8,7Hz). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 20,73 (CH<sub>3</sub>); 36,36 (CH<sub>2</sub>); 44,01 (CH); 127,06 (C); 128,56 (CH); 129,00 (CH); 130,05 (CH); 130,93 (C); 132,95 (C); 133,99 (CH); 138,93 (C); 173,85 (C); 174,75 (C).

*N*-fenil-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2g): Rendimento= 86%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,36 (s, 3H); 2,90 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,9Hz); 3,31 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,09 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,0Hz); 7,04 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,43 (m, 5H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 21,22 (CH<sub>3</sub>); 36,24 (CH<sub>2</sub>); 44,23 (CH); 125,80 (C); 126,30 (CH); 128,71 (CH); 129,06 (CH); 130,24 (CH); 131,51 (C); 135,48 (CH); 140,20 (C); 173,59 (C); 174,57 (C).

*N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-meteltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3g): Rendimento= 89%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,35 (s, 3H); 2,92 (dd, 1H, J= 3,9 e 18,2Hz); 3,31 (dd, 1H, J= 9,3 e 18,9Hz); 4,10 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 7,20 (m, 4H/CHCl<sub>3</sub>); 7,48 (m, 5H); 7,94 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 21,29 (CH<sub>3</sub>); 36,38 (CH<sub>2</sub>); 44,30 (CH); 123,01 (CH); 123,41 (CH); 125,70 (C); 126,90 (CH); 129,13 (CH); 129,26 (C); 130,35 (CH); 131,40 (CH); 133,48 (C); 135,59 (CH); 151,96 (C); 152,49 (C); 173,35 (C); 174,37 (C).

*N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g): Rendimento= 94%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,34 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,90 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,33 (dd, 1H, J= 9,3 e 19,2Hz); 4,07 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 7,16 (m, 4H); 7,42 (d, 2H, J=8,1Hz); 7,98 (d, 2H, J=8,7Hz). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 21,30 (CH<sub>3</sub>); 26,69 (CH<sub>3</sub>); 36,39 (CH<sub>2</sub>); 44,30 (CH); 125,67 (C); 126,29 (CH); 129,07 (CH); 130,36 (CH); 134,44 (C); 135,57 (CH); 136,79 (C); 140,45 (C); 173,14 (C); 174,19 (C); 196,94 (C). *N*-(4-metoxifenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5g): Rendimento= 94%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,34 (s, 3H); 2,86 (dd, 1H, J= 3,6 e 18,9Hz); 3,28 (dd, 1H, J= 9,3 e 19,2Hz); 3,78 (s, 3H); 4,05 (dd, 1H, J= 3,6 e 9,3Hz); 6,91 (s, 4H); 7,15 (d, 2H, J=7,8Hz); 7,44 (d, 2H, J=7,5Hz). RMN-<sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 21,28 (CH<sub>3</sub>); 36,29 (CH<sub>2</sub>); 44,28 (CH); 55,50 (CH<sub>3</sub>); 114,46 (CH); 124,16 (C); 125,92 (C); 127,57 (CH); 130,28 (CH); 135,54 (CH); 140,23 (C); 159,61 (C); 173,92 (C); 174,85 (C).

# 6.2.3. Síntese dos ésteres derivados dos adutos de tio-Michael



Esquema 5. Metanólise em meio ácido

## Procedimento experimental V:

Em um balão de 20 mL, foram adicionados os adutos de tio-Michael (0,1 mmol), 2 mL de clorofórmio, 4 mL de metanol e 0,4 mL de ácido sulfúrico. O frasco foi fechado e a mistura reacional foi colocada em um aparelho de ultrassom por 5 horas. Após esse período foi adicionado a reação 10 mL de clorofórmio, a solução resultante foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL x 2) e água 5mL. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio anidro. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), revelador luz ultravioleta (UV) (eluente: clorofórmio). A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica gel (altura: 5cm x diâmetro: 3cm) utilizando como eluente dicloromentano.

Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

**Diéster produzido:** Rendimento= 27%. **RMN-**<sup>1</sup>**H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ (ppm): 2,70 (dd, 1H, J= 5,7 e 16,8Hz); 2,92 (dd, 1H, J= 9,3 e 16,8Hz); 3,66 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,96 (dd, 1H, J= 6,0 e 9,3Hz); 7,32 (d, 2H); 7,44 (d, 2H). **RMN-**<sup>13</sup>**C (CDCI<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ (ppm): 36,26 (CH<sub>2</sub>); 45,60 52,12 (CH<sub>3</sub>); 52,61 (CH<sub>3</sub>); 123,41 (C); 125,70 (C); 130,80 (C); 132,28 (CH); 135,59 (CH); 170,85 (C); 171,29 (C).



Esquema 6. Metanólise em meio básico

#### Procedimento experimental VI:

Em um frasco com capacidade volumétrica de 20 mL, foi adicionado o produto da adição de tio-Michael (8,85.10<sup>-5</sup> mol) e gotejado lentamente 1mL de solução de metanol com hidróxido de potássio (0,14mg/mL). O frasco hermeticamente fechado e a mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética por 10 minutos. Após esse período o solvente foi rotaevaporado. A reação foi acompanhada por CCD, revelador UV (eluente: clorofórmio).

## Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

Éster *H*(1) proveniente da 1-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g): Rendimento ≈ 58%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 3,687 (s, 3H); 8,24 (s largo, 1H, NH).

Éster *I*(1) proveniente da 1-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g): Rendimento ≈ 42%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 2,53 (s, 3H); 3,677 (s, 3H); 8,55 (s largo, 1H, NH). Éster *H*(2) proveniente da 1-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1e): Rendimento  $\approx$  54%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,71 (s, 3H), 7,55 (s largo, 1H, NH).

Éster *I*(2) proveniente da 1-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1e): Rendimento  $\approx 46\%$ . RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): (s, 3H); 8,26 (s largo, 1H, NH).

Éster *H*(3) proveniente da fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3f): 3,69 (s, 3H); região dos hidrogênios aromáticos (1H, NH).

**Éster** *I(3)* proveniente da fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3f): 3,69 (s, 3H); 8,20 (s largo, 1H, NH).



Esquema 7. Ésteres produzidos em meio enzimático

#### Procedimento experimental VII:

Em um frasco com capacidade volumétrica de 20 mL, foram adicionados o produto da adição de tio-Michael (8,85.10<sup>-5</sup> mol), 10 mg de lipase pancreática de porco (LPP), 2 mL de metanol e 1 mL de clorofórmio. O frasco hermeticamente fechado e a mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética por 24 horas. Após esse período a lipase foi filtrada e o solvente foi rotaevaporado. A reação foi acompanhada por CCD, revelador UV (eluente: clorofórmio).

Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

Rendimento total de A(1) e B(1)  $\approx$  80%, dos quais renderam:

Éster *H*(1) proveniente da 1-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g): Rendimento ≈ 73%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,30 (s, 3H); 2,523 (s, 3H); 3,695 (s, 3H); 8,24 (s largo, 1H, NH).

Éster *I*(1) proveniente da 1-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g): Rendimento ≈ 27%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 2,538 (s, 3H); 3,686 (s, 3H); 8,55 (s largo, 1H, NH).

Rendimento total de A(4) e  $B(4) \approx 31,43\%$ :

Éster *H*(4) proveniente da 1-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5diona (2f): Rendimento  $\approx 80\%$ . RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,69 (s, 3H); 8,23 (s largo, 1H, NH).

Éster *I(4)* proveniente da 1-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2f): Rendimento  $\approx$  20%. RMN-<sup>1</sup>H (CDCI<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,69 (s, 3H); 8,53 (s largo, 1H, NH).

# 7. Anexos



ANEXO A – Espectros de <sup>1</sup>H (A.an<sup>0</sup>), <sup>13</sup>C (A.bn<sup>0</sup>) e DEPT (A.cn<sup>0</sup>).

Anexo A.1a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(2-clorofenil) maleimida (9) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.





Anexo A.1c – Espectro de RMN de DEPT 135º da N-(2-clorofenil) maleimida (9) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.2a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-bromofenil) maleimida **(10)** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.2b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-bromofenil) maleimida (10) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.2c – Espectro de RMN de DEPT 135º da *N*-(4-bromofenil) maleimida (10) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.

Anexos



**Anexo A.3a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-metilfenil) maleimida (11) em  $CDCI_3$  a 300 MHz.



**Anexo A.3b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-metilfenil) maleimida (11) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.3c – Espectro de RMN de DEPT 135º da *N*-(4-metilfenil) maleimida (11) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.4a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-fenil maleimida **(12)** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.4b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-fenil maleimida (12) em  $CDCI_3$  a 75 MHz.



Anexo A.4c – Espectro de RMN de DEPT 135º da N-fenil maleimida (12) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.5a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-clorofenil) maleimida (13) em  $CDCI_3$  a 300 MHz.



**Anexo A.5b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-clorofenil) maleimida (13) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.5c – Espectro de RMN de DEPT 135º da *N*-(4-clorofenil) maleimida (13) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.6a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-metoxifenil) maleimida (14) em  $CDCl_3$  a 300 MHz.



**Anexo A.6b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-metoxifenil) maleimida (14) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.6c – Espectro DEPT 135° da *N*-(4-metoxifenil) maleimida (14) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.7a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-acetofenil) maleimida (15) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.7b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-acetofenil) maleimida (15) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.7c – Espectro DEPT 135° da *N*-(4-acetofenil) maleimida (15) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.8a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-fenilazoanolina) maleimida (16) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.8b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-fenilazoanolina) maleimida (16) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.8c – Espectro DEPT 135° RMN *N*-(4-fenilazoanolina) maleimida (16) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.9a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1d) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.9b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1d) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.


Anexo A.9c – Espectro de RMN de DEPT 135º da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1a) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.10a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2d) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.10b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2d) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.10c – Espectro de RMN de DEPT 135° da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2d) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.11a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-fenil-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3d)** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.11b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-fenil-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3d) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.

78



Anexo A.11c – Espectro de RMN de DEPT 135º da *N*-fenil-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3d) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.12a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4d) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.12b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-fluorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4d) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.12c – Espectro de RMN de DEPT 135º da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-fluortiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4d) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.13a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1e) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.14a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2e) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.14b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2e) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.14c – Espectro DEPT 135° da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2e) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.15a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-fenil-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3e)** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexos



**Anexo A.15b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-fenil-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3e)** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.15c – Espectro de RMN de DEPT 135º da *N*-fenil-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3e) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.16a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4e) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.16b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4e) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.16c** – Espectro de RMN de DEPT 135° da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(4e)** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.17a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5e) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.17b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5e) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.17c – Espectro de RMN de DEPT 135° da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5e) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.18a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1f) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.18b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.18c – Espectro de RMN de DEPT 135° da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.19a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2f) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.19b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.19c – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.20a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3f)** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.20b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3f)** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.20c – Espectro DEPT 135° da *N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.21a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4f) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.

105



Anexo A.21b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.

106



**Anexo A.21c** – Espectro de RMN de DEPT 135<sup>o</sup> da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(4f)** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.22a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5f) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.


Anexo A.22b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.22c – Espectro de RMN de DEPT 135° da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.23a**– Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-metilfenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(6f)** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.23c – Espectro de RMN de DEPT 135° da *N*-(4-metilfenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona (6f) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.24a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1g) em DMSO-d<sub>6</sub> a 300 MHz.



Anexo A.24b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (1g) em DMSO-d<sub>6</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.24c** – Espectro de RMN de DEPT 135<sup>o</sup> da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(1g)** em DMSO-d<sub>6</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.25a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-fenil-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(2g)** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.25b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-fenil-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (2g) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.26a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3g) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.26b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (3g) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.26c** – Espectro de RMN de DEPT 135° da *N*-(4-fenilazoanolina)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3g)** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.27a – Espectro de RMN de RMN<sup>1</sup>H da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.27b – Espectro de RMN de RMN <sup>13</sup>C da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.27c – Espectro de RMN de DEPT 135º da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.28a – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-(4-metoxifenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5g) em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Anexo A.28b – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da *N*-(4-metoxifenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5g) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Anexo A.28c – Espectro de RMN de DEPT 135° da *N*-(4-metoxifenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (5g) em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.29a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da esterificação, em meio ácido, da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5diona **(5f)** em CDCI<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.29b** – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da esterificação, em meio ácido, da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5diona **(5f)** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



**Anexo A.29c** – Espectro de RMN de DEPT 135º da esterificação, em meio ácido, da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(5f)** em CDCI<sub>3</sub> a 75 MHz.



(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona (4g).

Anexos



**Anexo A.30a**<sub>2</sub> – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, ampliado entre 2,0 – 4,5 ppm, da mistura reacional da esterificação em meio básico da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(4g)**.



**Anexo A.30a<sub>3</sub>** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, ampliado entre 7,0 – 8,5 ppm, da mistura reacional da esterificação em meio básico da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(4g)**.



**Anexo A.31a**<sub>1</sub> – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H RMN em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, da mistura reacional da esterificação em meio básico da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(1e)**.



**Anexo A.31a**<sub>2</sub> – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, ampliado entre 2,5 – 4,5 ppm, da mistura reacional da esterificação em meio básico da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(1e)**.



**Anexo A.31a**<sub>3</sub> – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, ampliado entre 7,0 – 8,5 ppm, da mistura reacional da esterificação em meio básico da *N*-(4-clorofenil)-3-(4-clorotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(1e)**.



**Anexo A.32a<sub>1</sub>** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H RMN em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, da mistura reacional da esterificação em meio básico da *N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3f)**.



**Anexo A.32a**<sub>2</sub> – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, ampliado entre 2,5 – 4,5 ppm, da mistura reacional da esterificação em meio básico da *N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3f).** 



**Anexo A.32a<sub>3</sub>** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, ampliado entre 7,0 – 8,5 ppm, da mistura reacional da esterificação em meio básico da *N*-fenil-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(3f).** 



**Anexo A.33a**<sub>1</sub> – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura reacional da esterificação com a LPP da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(5e)**, em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



**Anexo A.33a**<sub>2</sub> – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, ampliado entre 2,0 – 4,5 ppm, da mistura reacional da esterificação com a LPP da *N*-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(5e)**.



**Anexo A.33a**<sub>3</sub> – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, ampliado entre 7,0 – 8,5 ppm, da mistura reacional da esterificação com a LPP da N-(4-acetofenil)-3-(4-metiltiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(5e)**.



**Anexo A.34a** – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura reacional da esterificação com a LPP da *N*-(4-bromofenil)-3-(4-bromotiofenil) pirrolidina-2,5-diona **(2f)**, em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.