



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



**ESTUDO DE METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE NOVOS
ADUTOS DE MICHAEL DERIVADOS DO GRUPO
FARMACOFÓRICO 1,4-DIOXO-2-BUTENIL ASSISTIDA POR
MICRO-ONDAS**

Cristiane Regina Winck Hortelan

Orientador: Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes

Co-orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

Campo Grande – 2017

Instituto de Química – UFMS

Cidade Universitária, s/n – Fone xx067-3345-7011
Av: Senador Filinto Muller nº 1555 – CEP: 79074-460 – Campo Grande (MS)
<http://www.quimica.sites.ufms.br> – Email pgquimica.propp@ufms.br



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



**ESTUDO DE METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE NOVOS
ADUTOS DE MICHAEL DERIVADOS DO GRUPO
FARMACOFÓRICO 1,4-DIOXO-2-BUTENIL ASSISTIDA POR
MICRO-ONDAS**

Cristiane Regina Winck Hortelan

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química –
Nível de Doutorado – da Universidade
Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção
do título de Doutor em Química, (área de
concentração: Química).

Orientador: Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes

Co-orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

Campo Grande – 2017

Instituto de Química – UFMS

Cidade Universitária, s/n – Fone xx067-3345-7011
Av: Senador Filinto Muller nº 1555 – CEP: 79074-460 – Campo Grande (MS)
<http://www.quimica.sites.ufms.br> – Email pgquimica.propp@ufms.br



Ata de Defesa de Tese
Programa de Pós-Graduação em Química
Doutorado

Aos oito dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezessete, às oito horas, no Anfiteatro do Instituto de Química, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Adilson Beatriz (UFMS), Felicia Megumi Ito (UFMS), Alisson Meza de Souza (ANHANGUERA), Edson dos Anjos dos Santos (UFMS) e Denis Pires de Lima (UFMS), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **CRISTIANE REGINA WINCK HORTELAN**, CPF 96022833191, Área de concentração em Química, do Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**Estudo de Metodologias de Síntese de Novos Adutos de Michael Derivados do Grupo Farmacofórico 1,4-Dioxo-2-Butenil Assistida por Micro-Ondas**" e orientação de Roberto da Silva Gomes. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu Parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR

Dr. Adilson Beatriz

Dra. Felicia Megumi Ito

Dr. Alisson Meza de Souza

Dr. Edson dos Anjos dos Santos

Dr. Denis Pires de Lima

ASSINATURA

AVALIAÇÃO

RESULTADO FINAL:

☐ Aprovação

☒ Aprovação com revisão

☐ Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluna



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



“Conquistas sem riscos são sonhos sem méritos. Ninguém é digno dos sonhos se não usa suas derrotas para cultivá-los.”

(Augusto Cury)



AGRADECIMENTOS

Ao concluirmos uma etapa, é necessário agradecer àqueles que sempre estiveram ao nosso lado.

- Em especial a Deus, pela força e pela fé, que faz brotar dentro de cada um de nós, em cada momento das nossas vidas;
- À minha família por serem minha base, por sempre estarem ao meu lado, me apoiando nos momentos mais importantes da minha vida.
- Ao meu esposo por ser meu companheiro de vida, por me entender, apoiar e incentivar.
- As amigas Ingridhy, Persiely, Suély, Tairine, Rosangela, Lyvia, Aline que são verdadeiros presentes de Deus em minha vida.
- Ao professor Roberto da Silva Gomes pela orientação, pela amizade e pela confiança.
- Ao professor Adilson pela co-orientação, pelo acolhimento, incentivo e por estar sempre disposto a nos ajudar.
- A Suzana aluna de IC por toda ajuda, principalmente na síntese da tiouréia.
- Ao LP4 por toda estrutura física.
- A todos os colegas de laboratório que de alguma maneira fizeram parte desse processo e fazem do ambiente de trabalho um bom lugar de se viver.
- À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, pela oportunidade de aperfeiçoamento e à CAPES, pela concessão da bolsa.



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



RESUMO

Neste trabalho, estudamos novas metodologias para a síntese dos ácidos *N*-aril-maleâmicos e de novos adutos de Michael derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos como candidatos a potenciais agentes citotóxicos. A síntese dos ácidos *N*-aril-maleâmicos (1A e 1G) foram realizadas sob agitação nos tempos de 5 min e 1 h e proporcionando os compostos alvos com rendimentos variando de 40 a 80%. Os protocolos de reação multicomponente (RMC) e da irradiação por micro-ondas (MO) permitiram a síntese dos mesmos compostos com rendimentos variando de 35 a 90 % em apenas 10 s. A reação de adição de tiol e aza-Michael realizada para obter os adutos correspondentes derivados de ácidos *N*-aril-maleâmicos com agitação e refluxo não foi bem sucedida. A RMC sem o uso de solventes e sob irradiação com micro-ondas levou à produção de dez novos adutos originais estruturalmente diferentes em 3 min, com rendimentos variando de 35 a 89%. A síntese do éster de adição de Michael por RMC-MO proporcionou o aducto alvo com 65% de rendimento. Ao utilizar um catalisador quiral sintetizado derivado de tioureia, foi possível preparar compostos enantioseletivos. A metodologia RMC-MO provou ser original e uma alternativa promissora para a síntese ambientalmente amigável desses tipos especiais de compostos.

Palavras chaves: Reações multicomponentes, Adutos de Michael, Micro-ondas



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



ABSTRACT

In this work, we study new methodologies for the synthesis of *N*-aryl-maleamic acids and new Michael adducts derived from *N*-aryl-maleamic acids as candidates for potential cytotoxic agents. The synthesis of *N*-aryl-maleamic acids (1A and 1G) was carried out with stirring for 5 min and 1 h affording the target compounds in yields ranging from 40 to 80%. Multicomponent reaction (MCR) and microwave irradiation (MW) protocols allowed the synthesis of the same compounds with yields ranging from 35 to 90% in only 10 s. The thiol and aza-Michael addition reaction performed to obtain the corresponding adducts derived from *N*-aryl-maleamic acids with stirring and refluxing were not successful. MCR without the use of solvent and under microwave irradiation led to the production of ten new structurally diverse Michael adducts in 3 min, with yields ranging from 35 to 89%. Synthesis of the Michael adduct ester by MCR-MW provided the targeted adduct in 65% yield. By using a synthesized chiral catalyst derived from thiourea it was possible to prepare enantioselective compounds. The MCR-MW methodology has proved to be original and a promising alternative for environmentally friendly synthesis of these special type of compounds.

Keywords: Multi-component reactions, Michael Adducts, Microwave



LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1	Esquema da reação do composto 1d, 2d, 3d, 4d, 5d e 6d com benzilmercaptanas descrita por Jha et al. (2010).	3
ESQUEMA 2	Síntese descrita por Gupta e Wagh (2006).	4
ESQUEMA 3	Inibição da prostaglandina-endoperóxido sintase. Adaptada de Kalgutkar et al. (1996).	5
ESQUEMA 4	Estruturas dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos e dos adutos de Michael derivados dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos.	7
ESQUEMA 5	Estudos iniciais da reação de adição de Michael.	7
ESQUEMA 6	Síntese dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos.	46
ESQUEMA 7	Síntese dos adutos de Michael derivados dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos.	48
ESQUEMA 8	Sínteses multicomponentes dos adutos de Michael utilizando aminas alifáticas e aromáticas.	49
ESQUEMA 9	Síntese multicomponentes do éster aduto de Michael.	52
ESQUEMA 10	Síntese dos ésteres adutos de Michael.	53
ESQUEMA 11	Síntese do catalisador ácido (S)-3-fenil-2-(3-feniltiourea) propanoico	54



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Representação do grupo 1,4-dioxo-2-butenil	1
FIGURA 2	Estruturas moleculares dos compostos descritos por Jha et al. (2010).	1
FIGURA 3	Estrutura molecular do Melphalan [®] .	2
FIGURA 4	Estrutura dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos.	5
FIGURA 5	Contribuintes de ressonância em compostos α , β -insaturados.	8
FIGURA 6	Interação do LUMO em enonas ou enais com nucleófilos duros e moles. (Fonte: adaptado de COSTA, 2003).	9
FIGURA 7	Estrutura molecular ácido (S)-3-fenil-2-(3-feniltiourea) propanoico.	11
FIGURA 8	Proposta do estado de transição da catálise descrita por MA et al. (2013).	12
FIGURA 9	Reação de adição assimétrica de aldeídos a maleimidas utilizando tiourea como organocatalisador (MIURA, et al., 2013).	12
FIGURA 10	Representação das reações multicomponentes.	13
FIGURA 11	Representação das vantagens reações multicomponentes.	14
FIGURA 12	Espectro eletromagnético (SOUZA, et al., 2011).	16
FIGURA 13	Valores do Log P calculados para os ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos e seus derivados estruturais (www.molinspiration.com/cgi-bin/properties).	20
FIGURA 14	Estrutura geral dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos.	23
FIGURA 15	Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz – DMSO-d ₆) do composto ácido (Z)-3-(4-clorofenilcarbamoil) acrílico (1D).	24
FIGURA 16	Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz – DMSO-d ₆) do composto ácido (Z)-3-(4-clorofenilcarbamoil) acrílico (1D).	25
FIGURA 17	Estrutura dos novos adutos de Michael determinadas a	27



partir da análise de difratometria de raios-X.

FIGURA 18	Proposta do mecanismo de reação de formação dos adutos de Michael.	29
FIGURA 19	Estruturas de ressonância referentes a estrutura do anidrido maleico.	29
FIGURA 20	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto - 1-(4-clorofenil)- 3-(<i>p</i> -toluítio) pirrolidina-2,5-diona (2A).	31
FIGURA 21	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto - 1-(4-clorofenil)- 3-(<i>p</i> -toluítio) pirrolidina-2,5-diona (2A).	32
FIGURA 22	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(4-clorofenilamino) pirrolidina-2,5-diona (2E).	33
FIGURA 23	Estrutura do éster aduto de Michael.	34
FIGURA 24	Proposta do mecanismo de reação de formação dos adutos de Michael.	35
FIGURA 25	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 3-(4 clorofenilcarbamoil)-3-(<i>p</i> -toluítio) propanoato de metila (3A) sintetizado via irradiação por MO.	36
FIGURA 26	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 3-(4 clorofenilcarbamoil)-3-(<i>p</i> -toluítio) propanoato de metila (3A) sintetizado via irradiação por MO.	37
FIGURA 27	Espectro de RMN NOESY (300 MHz – CDCl_3) do composto 3-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(<i>p</i> -toluítio)propanoato de metila.	38
FIGURA 28	Correlação espacial existente entre os prótons na estrutura do composto 3-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(<i>p</i> -toluítio)propanoato de metila.	38
FIGURA 29	Estrutura dos isômeros de posição obtidos.	39



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



FIGURA 30	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) dos isômeros de posição sintetizados via agitação mecânica.	40
FIGURA 31	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) dos isômeros de posição sintetizados via agitação mecânica.	41
FIGURA 32	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do catalisador ácido (S)-3-fenil-2-(3-feniltiourea).	42
FIGURA 33	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do catalisador ácido (S)-3-fenil-2-(3-feniltiourea).	43



LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Rendimentos reacionais dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos em diferentes condições reacionais.	22
TABELA 2	Rendimentos reacionais dos ácidos adutos de Michael.	27



LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
λ	Comprimento de onda
J	Constante de acoplamento
CDCl_3	Clorofórmio
$\text{DMSO}-d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ee	Excesso enantiomérico
CG-MS	Espectrômetro de Massa acoplado a cromatógrafo gasoso
Hz	Hertz
ESI	Ionização por eletro-spray
MHz	Mega hertz
MeOH	Metanol
MO	Micro-ondas
m	Multipleto
ppm	Partes por milhão
%	Porcentagem
q	Quadrupleto



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



RMC

Reações multicomponentes

Rend.

Rendimento

RMN

Ressonância Magnética Nuclear

δ

Sigma

s

Simpleto

TMS

Tetrametilsilano

t

Tripleto

UV

Ultravioleta



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Revisão da Literatura	1
1.1.1 Reação de Adição de Michael	7
1.1.2 Organocatalisadores	10
1.1.3 Reações Multicomponentes	13
1.1.4 Micro-ondas	15
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivos Gerais	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
3.1 Síntese dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos	20
3.2 Síntese dos adutos de Michael derivados dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos	25
3.3 Síntese dos ésteres adutos de Michael via irradiação por MO	33
3.4 Síntese dos ésteres com adição de tia-Michael	39
3.5 Síntese do organocatalisador tioureia.	42
4. PARTE EXPERIMENTAL	44



4.1	Informações gerais	44
4.1.1	Medidas de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C	44
4.1.2	Difratometria de raios-X	44
4.1.3	Espectrometria de Massas	45
4.1.3.1	Espectrômetro de Massas de alta resolução	45
4.1.3.2	Espectrômetro de Massas de baixa resolução	45
4.1.4	Polarímetro	45
4.1.5	Reagentes, solventes e equipamentos utilizados	45
4.2	Descrições das sínteses	46
4.2.1	Síntese dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos	46
4.2.2	Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos	47
4.3	Síntese dos adutos de Michael derivados dos ácidos <i>N</i> -aril-maleâmicos	48
4.3.1	Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos	50
4.4	Síntese do éster aduto de Michael via irradiação por MO	52
4.4.1	Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos	52
4.5	Síntese dos ésteres adutos de Michael via agitação	53
4.6	Síntese do organocatalisador tiourea	54
4.6.1	Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos	54
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



6. REFERÊNCIAS	56
7. ANEXOS	59

1. INTRODUÇÃO

1.1 Revisão da Literatura

Diversas séries de compostos que contêm o grupo farmacofórico 1,4-dioxo-2-butenil (Figura 1) têm sido preparadas como candidatas a citotoxinas, incluindo *N*-metil-aril-maleamatos, *N*-metil-aril-fumaratos e *N*-aril-maleimidas e os resultados obtidos mostraram que a utilização desta classe de compostos como agentes citotóxicos, principalmente no tratamento de células tumorais, pode ser muito promissora (JHA et al., 2010).

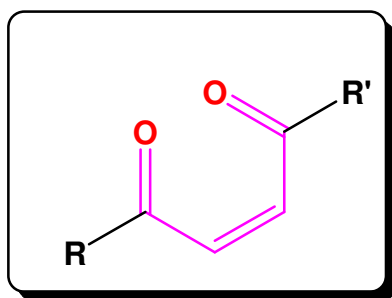


Figura 1: Representação do grupo 1,4-dioxo-2-butenil

Jha et al. (2010) descreveram a síntese de várias séries de compostos contendo a porção 1,4-dioxo-2-butenil, incluindo os ácidos *N*-aril-maleâmicos (1a – i), os ácidos *N*-aril-fumarâmicos (3a – i), os *N*-aril-maleamatos de metila (2a – i), *N*-aril-fumaratos de metila (4a – i) e *N*-aril-maleimidas (5a - h) candidatos à citotoxina (Figura 2).

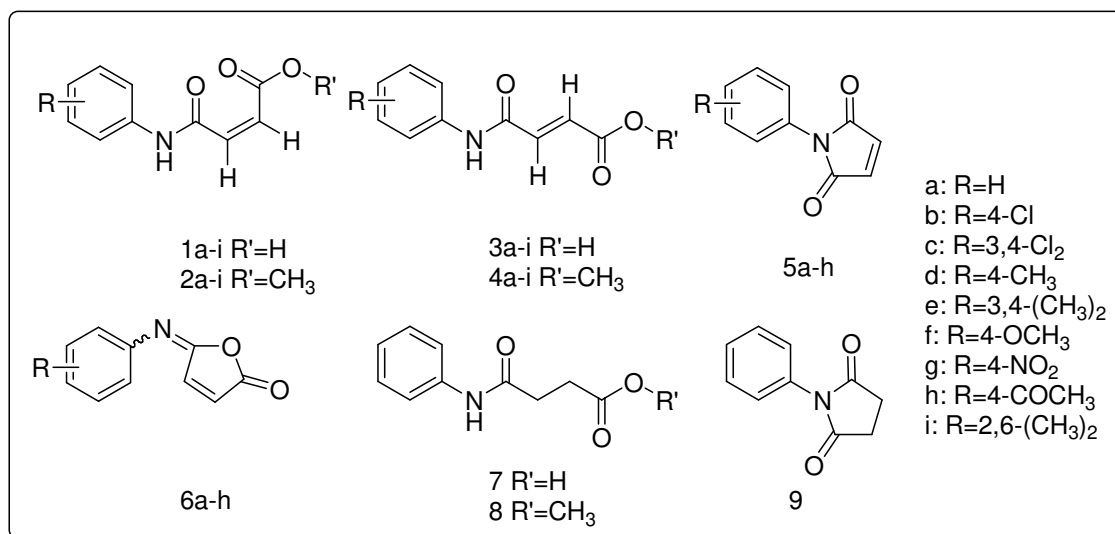


Figura 2: Estruturas moleculares dos compostos descritos por Jha et al. (2010).

Estes compostos foram avaliados contra linhagens de células humanas Molt 4/C8 linfócitos-T, bem como murina L1210 e células saudáveis (CEM). Os ácidos *N*-aril-maleâmicos apresentaram baixa atividade citotóxica. As *N*-aril-maleimidas apresentaram uma boa atividade citotóxica, enquanto que os *N*-aril-fumaratos de metila apresentaram os maiores potenciais citotóxicos e, em particular, o *N*-(3,4- diclorofenil) fumarato de metila (4C) mostrou-se seis vezes mais potente do que o Melphalan® (Figura 3), padrão utilizado no tratamento paliativo de mieloma múltiplo e carcinoma ovariano epitelial não-ressecável, sobre linhagem de células L1210 e tem uma potência equivalente com esta droga no ensaio com a linhagem sobre células Molt 4/C8. Todos os derivados estruturais formados a partir da redução da ligação dupla a ligação simples não apresentaram atividade. (JHA et al., 2010).

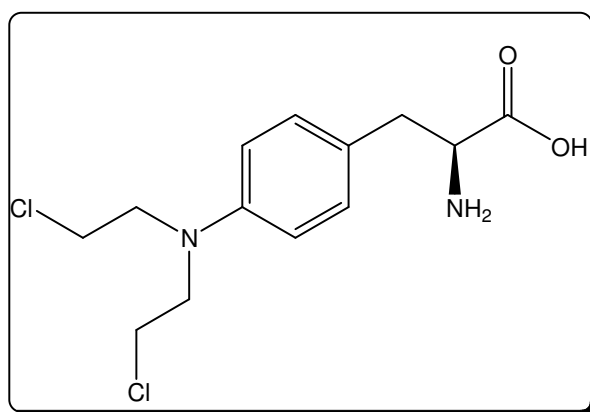
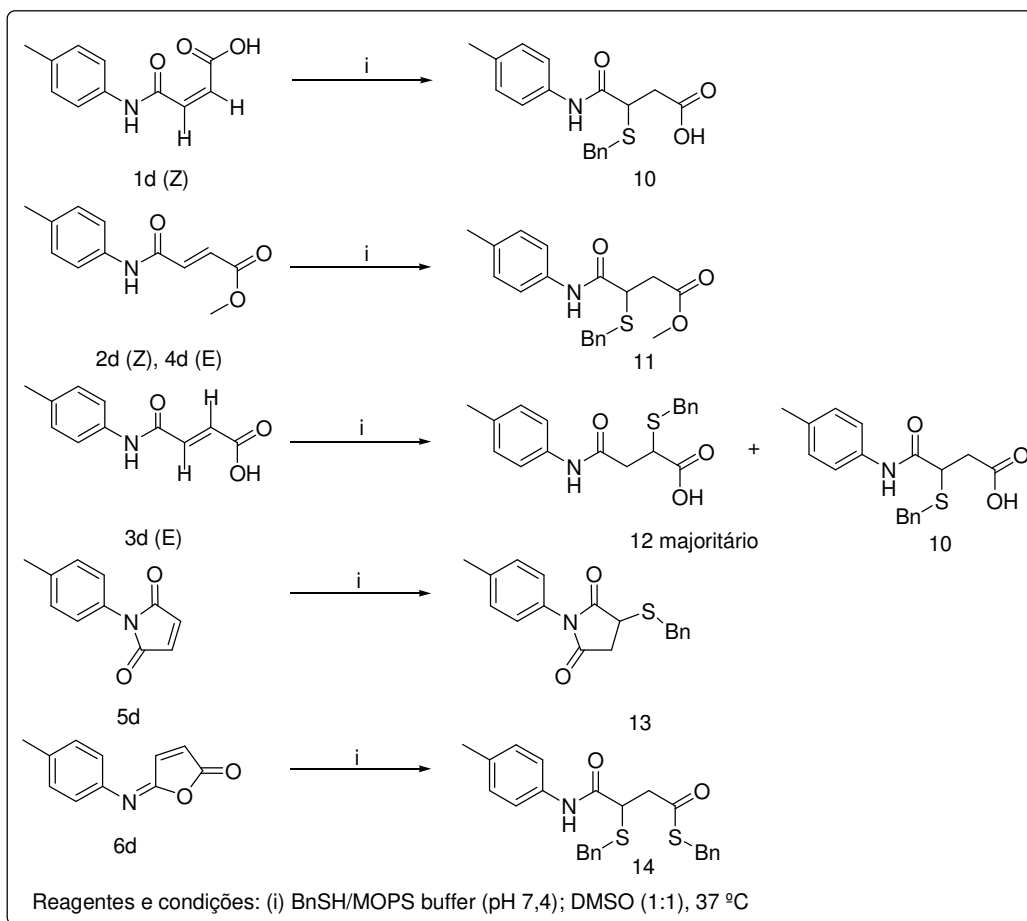


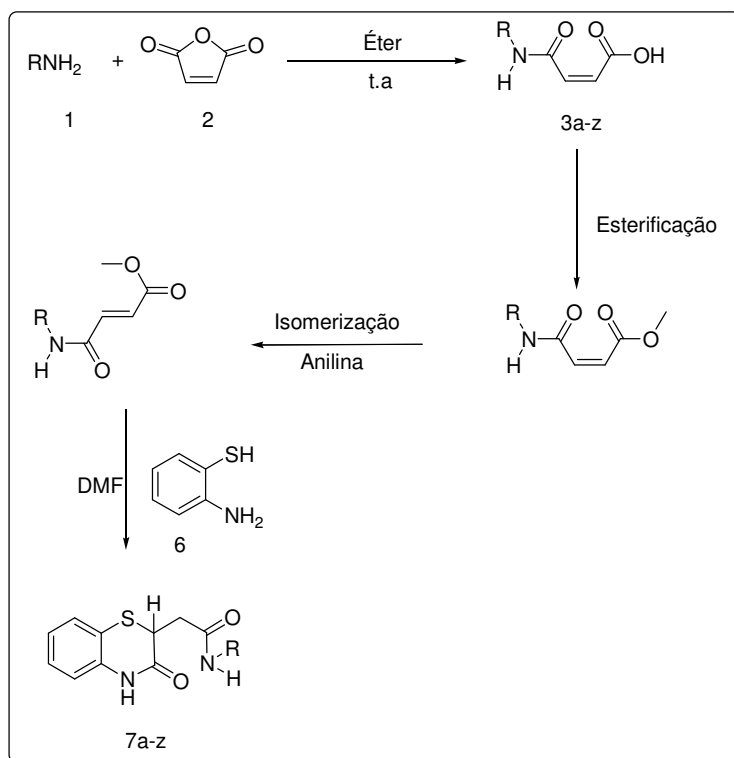
Figura 3: Estrutura molecular do Melphalan®.

A capacidade de agir como um eletrófilo foi observada na reação de adição de Michael utilizando compostos mercapto benzílicos (Esquema 1). A confirmação das propriedades tiol-alquilantes dos compostos sugere que as interações com biomoléculas contendo um grupo mercapto pode ter contribuído significativamente para o efeito biológico observado (JHA et al., 2010).



Esquema 1: Reações dos compostos 1d, 2d, 3d, 4d, 5d e 6d com benzilmercaptanas descrita por Jha et al. (2010).

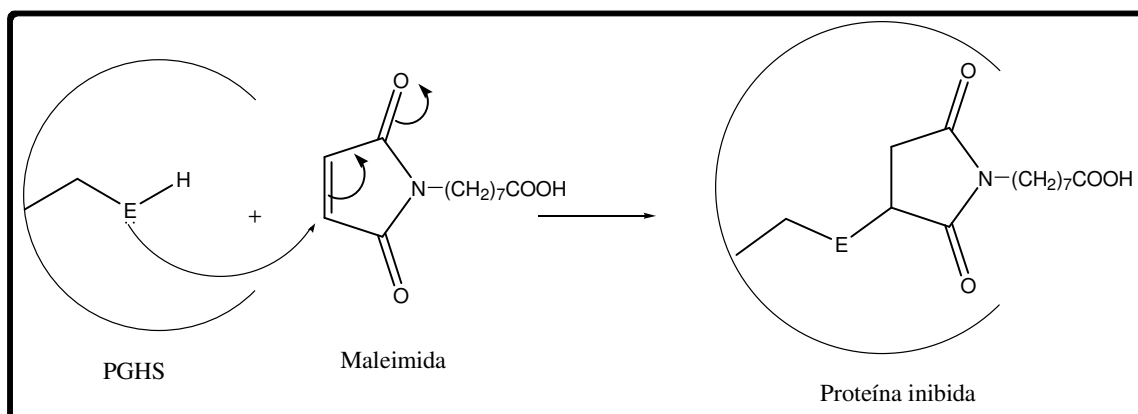
Este tipo de composto também é utilizado como precursor de outras moléculas mais complexas que apresentam atividade biológica. Como a síntese de compostos contendo a porção 1,4-dioxo-2-butenil descrita por Gupta e Wagh (2006), onde a síntese de uma série de *N*-(alquil/aryl)-2-(3-oxo-1,4-benzotiazin-2-il) acetamida (7a-z), com potencial atividade antifúngica, foi realizada pela condensação entre aminas substituídas (1) com anidrido maleico (2), seguido de ciclização com *o*-aminotiofenol (6). (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese descrita por Gupta e Wagh (2006).

Uma vez que ainda não há um alvo biológico definido para a atividade citotóxica destas moléculas cabe citar os estudos realizados por Kalgutkar et al. (1996), onde os autores sintetizaram vários análogos de maleimidas *N*-substituídas contendo características estruturais semelhantes aos da aspirina e avaliaram a interação destes como inibidores da enzima ciclo-oxigenase (COX).

Estudos de reações enzimáticas sugeriram que a inibição da enzima resulta de um ataque nucleofílico desta à ligação dupla conjugada (Reação de Michael) das maleimidas *N*-substituídas, resultando em um produto de adição, com consequente inatividade da enzima PGHS (Esquema 3). Verificaram ainda que variando o tamanho da cadeia alquílica das maleimidas ocorre a alteração da velocidade, mas não sua capacidade para inibir a enzima. Sugeriram ainda que ocorre primeiro uma interação não covalente com a arginina carregada positivamente no sítio ativo com o carboxilato formado da maleimida, o que proporciona o posicionamento adequado da molécula e, posteriormente, ocorre uma interação covalente entre o anel imídico e a tirosina.



Esquema 3: Inibição da prostaglandina-endoperoxído sintase. Adaptada de Kalgutkar et al. (1996).

Do exposto, cabe ressaltar que o principal objetivo deste projeto foi sintetizar compostos derivados de grupos carbonílicos α,β - insaturados com promissora atividade citotóxica. Os derivados do 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 inseridos para modular a reatividade frente à reação de adição de Michael (Figura 4).

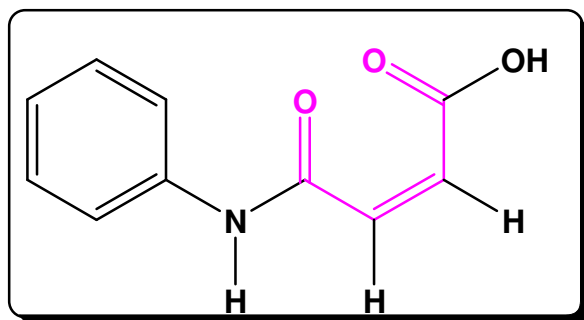


Figura 4: Estrutura dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.

A baixa potência citotóxica dos derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos (1a – i da Figura 2, pág. 2) tem sido atribuída ao grupo carboxílico que impede a passagem via membrana celular das células de câncer (JHA et al., 2010).

A membrana plasmática apresenta características bem peculiares que a torna de difícil permeação a certos compostos químicos, assim, devido a sua composição lipoprotéica, pode-se concluir que compostos apolares e sem

carga elétrica conseguem atravessar a membrana com maior facilidade (JUNIOR et al., 2013).

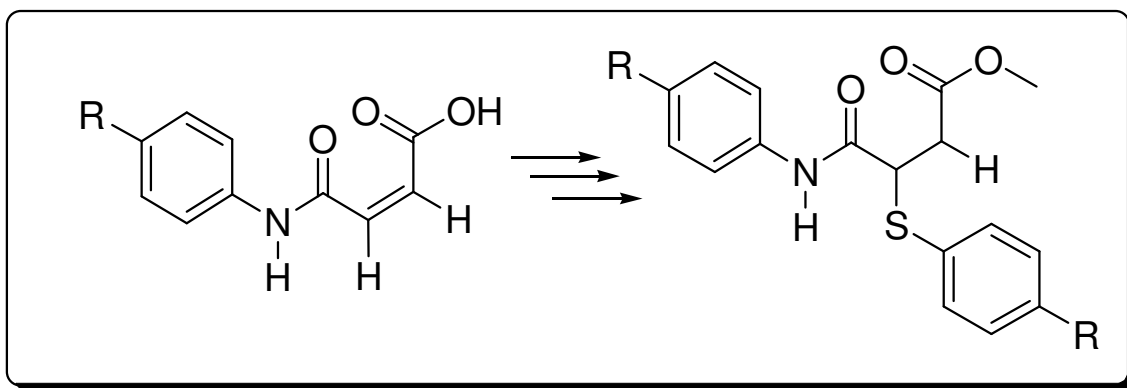
Os fármacos apresentam características físico-químicas que podem influenciar durante o processo de absorção, dentre elas podemos citar a lipossolubilidade e a hidrossolubilidade (JUNIOR et al., 2013).

A lipossolubilidade refere-se à capacidade de uma substância de se solubilizar em lipídeos, com isso espera-se que quanto maior for essa lipossolubilidade, mais facilmente o fármaco atravessará a membrana. A hidrossolubilidade seria a capacidade de uma substância em se dissolver em meio aquoso. Para permear facilmente pela membrana um fármaco deve ser lipossolúvel, mas para ser absorvido o fármaco deve estar dissolvido em algum fluido corpóreo, logo ele deve ser hidrossolúvel também (JUNIOR et al., 2013).

Uma forma de se mensurar essa relação entre a lipossolubilidade e hidrossolubilidade é através do coeficiente de partição octanol/água (P). Este coeficiente indica a tendência preferencial do fármaco em se dissolver em uma fase oleosa ou aquosa. O logaritmo desse coeficiente é chamado de log P. Se o $\log P = 0$, pode-se deduzir que $P = 1$, mostrando que o composto possui afinidade igual as duas fases (oleosa e aquosa); se $\log P < 0$, significa que $P < 1$, assim a solubilidade é maior na fase aquosa; se o $\log P > 0$, o $P > 1$, mostrando que o composto tem afinidade maior pela fase oleosa. Quanto maior o valor de log P mais hidrofóbico e lipossolúvel será o fármaco. Esse valor de log P pode variar de -3 a 7, no entanto, o valor ideal para fármacos fica entre 2 a 5, isso porque valores abaixo desse limite dificultam a permeação pela membrana plasmática, enquanto que fármacos com log P maior que 5 podem ficar retidos na membrana, devido a sua alta lipossolubilidade (JUNIOR et al., 2013).

Por isso, a formação dos compostos derivados destes ácidos contendo a função éster é sugerida neste trabalho.

Os nucleófilos doadores de Michael tendem a reagir com o átomo de carbono β de enonas conjugadas (OKEY et al., 2007), assim acredita-se que a adição de um grupo funcional no átomo de carbono β possa produzir uma série de compostos com potencial atividade citotóxica. (Esquema 4).

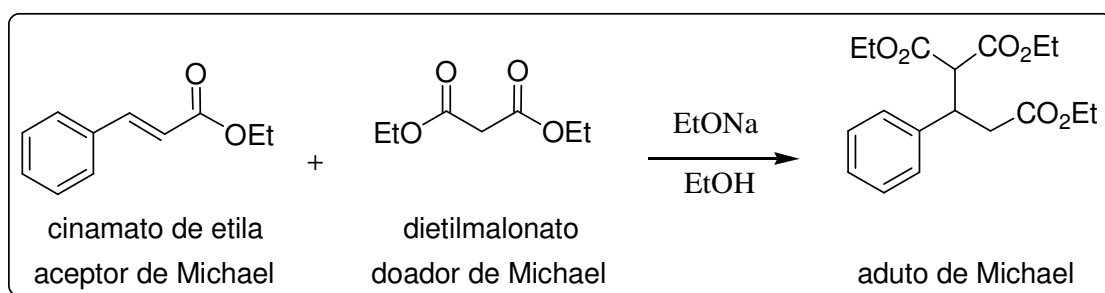


Esquema 4: Estruturas dos ácidos *N*-aril-maleâmicos e dos adutos de Michael derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.

Os objetivos sintéticos desta proposta nos levariam a compostos que não somente teriam o grupo carboxílico modificado, o que poderiam aumentar o seu potencial citotóxico, mas também teriam a adição de diferentes nucleófilos em um dos carbonos β carbonílicos que poderiam gerar um grupo de compostos altamente interessantes para bioensaio.

1.1.1 Reação de Adição de Michael

A adição de Michael teve seu primeiro relato na literatura em 1883 por Komnenos, entretanto, todo desenvolvimento desta reação foi sistematicamente estudado por Arthur Michael empregando dietilmalonato em meio básico na presença de ésteres α , β -insaturados (Esquema 5). Inicia-se então, uma das mais poderosas ferramentas na síntese orgânica: a adição (ou reação) de Michael (DIAS, 2015).



Esquema 5: Estudos iniciais da reação de adição de Michael.

Como mostrado no Esquema 5 acima, essa transformação ocorre com a adição de um nucleófilo ao carbono β de uma olefina elétron-deficiente levando

à formação do produto β -carbonil também conhecido como aduto de Michael. Os nucleófilos não se restringem apenas à carbânions, sendo comumente encontrados heteroátomos como nitrogênio, enxofre, oxigênio e fosfinas. Dentro do escopo dos aceptores, geralmente estes são sistemas insaturados (olefinas ou alcinos) conjugados com grupos elétrons atraentes como derivados de ácidos carboxílicos, ou ainda grupos nitro, sulfona e fosfonato (DIAS, 2015).

A conjugação do sistema α,β -insaturado garante dois sítios eletrofílicos na molécula: os carbonos C2 e C4 – como ilustrado na Figura 5. Sendo assim, essa natureza eletrofílica ambidente dos aceptores de Michael responsável pela formação do produto de adição 1,4 e adição 1,2 (DIAS, 2015).

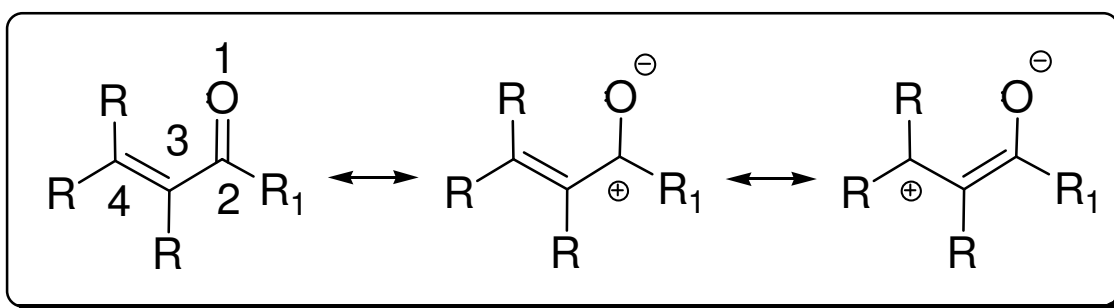


Figura 5: Contribuintes de ressonância em compostos α, β -insaturados.

A escolha adequada dos reagentes permite o direcionamento da reação. O carbono β apresenta maior coeficiente do orbital LUMO não ocupado em enonas e enais, então quando a reação é controlada pelos orbitais de fronteira, esse carbono terá maior probabilidade de interagir com o HOMO da espécie nucleofílica, porque essa região é afastada da região de grandes densidades eletrônicas, ao redor do oxigênio minimizando as repulsões eletrônicas entre o nucleófilo e o aceptor, no estado de transição. Já o carbono da carbonila é mais deficiente em elétrons do que o carbono β , por estar diretamente ligado ao oxigênio. Esse carbono exerce uma força eletrostática sobre o nucleófilo, tendendo a ocorrer uma adição 1,2 (controle eletrostático). Dessa forma, o coeficiente LUMO dirige para reações de adição 1,4 e controle eletrostático dirige para reações de adição 1,2 (DIAS, 2015).

O predomínio do produto 1,2 ou 1,4 se dará devido ao balanço entre três fatores: a natureza do aceptor, do nucleófilo e das condições reacionais. Nas adições 1,2, a atração eletrostática exerce maior influência no início da

formação da ligação entre o nucleófilo e o aceptor que do coeficiente orbitalar, sofrendo desta forma o ataque de nucleófilos duros e pouco polarizáveis majoritariamente. Nas adições conjugadas o fator orbitalar prevalece frente à atração eletrostática, favorecendo o ataque de nucleófilos moles e polarizáveis, como demonstrado na Figura 6 (DIAS, 2015).

Essa discussão é válida considerando controles reacionais cinéticos. Em condições de controle termodinâmico, a formação do produto dependerá da energia relativa dos adutos, embora a formação seja predominante do aduto 1,4 (DIAS, 2015).

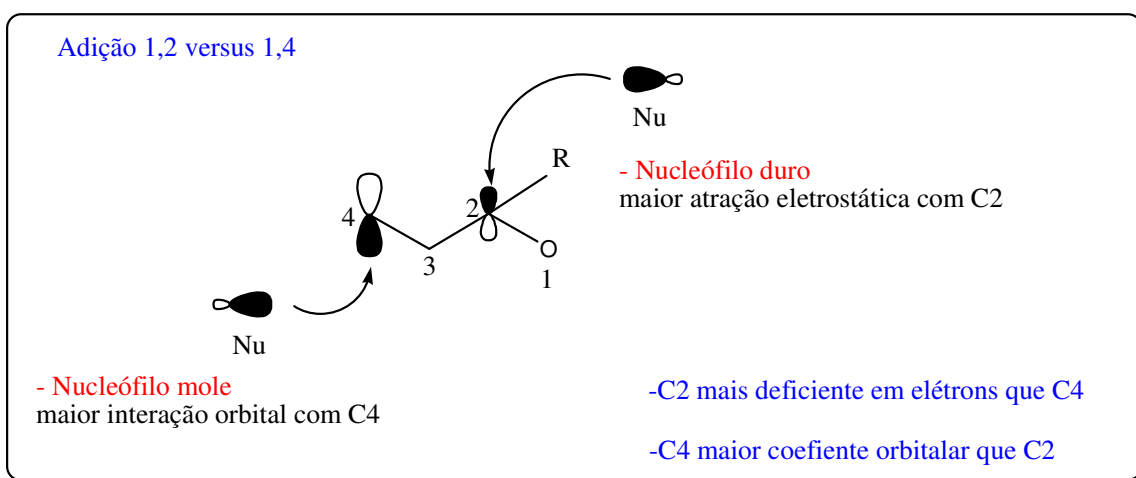


Figura 6: Interação do LUMO em enonas ou enais com nucleófilos duros e moles. (Fonte: adaptado de COSTA, 2003).

Nesse contexto, considerando o predomínio da adição na posição 4, dá-se destaque para a formação de adutos com heteronucleófilos como o enxofre e nitrogênio, no qual remete as chamadas reações de tia-Michael e aza-Michael. Essas variantes da proposta original são importantes ferramentas na construção de ligações C-S e C-N que proporcionam a formação de adutos versáteis com grande potencial biológico (DIAS, 2015).

1.1.2 Organocatalisadores

A química de construção de compostos com estereocentros definidos tem atraído muita atenção, devido ao seu papel e onipresença em produtos naturais e farmacêuticos (PIHKO, 2007). Numerosas estratégias têm sido desenvolvidas para produzir compostos com centros estereogênicos

funcionalizados. Entre esses procedimentos, a adição de Michael a compostos carbonílicos α , β insaturados utilizando nucleófilos funcionalizados fornece uma aplicação geral e um método sintético viável de compostos com bons suportes estruturais e precursores de interesse biológico (HAWNER et al., 2006). No entanto, o produto desta reação é uma mistura racêmica, que muitas vezes diminui a bioatividade do produto final da reação candidato à fármaco. Assim, a síntese de produtos enantiomericamente puros torna-se importante.

Várias reações de adição assimétrica de Michael foram desenvolvidas a fim de resolver este problema e gerar produtos estereosseletivos com alto rendimento, porém, não ocorre seletividade prévia quando se utiliza reagentes aquirais. Decorrente disso, a reação de adição de Michael utilizando uma grande variedade de nucleófilos promovida por organocatalisadores tem sido reportada, no entanto, nem todos os procedimentos obtiveram resultados satisfatórios (ZHAO, et al., 2007). Nestes casos, os rendimentos foram baixos ou a enantiosseletividade foi pequena.

A organocatálise por definição consiste em um processo no qual moléculas orgânicas, de baixo peso molecular (compostas normalmente por C, H, O, N, S e P), catalisam reações orgânicas, sem necessitar da presença de qualquer traço de metal. Em especial, na síntese assimétrica, essa forma de catálise se apresenta como uma poderosa ferramenta para a preparação de substâncias complexas de forma seletiva (PINHEIRO, 2015).

A forma de ativação de cada organocatalisador indica um mecanismo geral, ou seja, como os variados tipos de catalisadores desenvolvidos agem nas diversas reações orgânicas, ativando os substratos e induzindo assimetria aos produtos desejados. Na catálise covalente, ocorre a formação de um complexo ativado por meio de ligações covalentes formadas entre o catalisador e o substrato da reação. Em contrapartida, na catálise não-covalente, o estado de transição é estabilizado por interações fracas, entre os reagentes e o organocatalisador, sem a formação de ligações covalentes. Entre os catalisadores que agem desta maneira, estão aqueles que são capazes de ativar os substratos da reação por meio de ligações de hidrogênio (PIHKO, 2007).

Existem catalisadores que são capazes de ativar nucleófilos e eletrófilos através de ligações de hidrogênio bem definidas. Eles agem de forma onde os intermediários e estados de transição são estabilizados por estas ligações de hidrogênio. De uma forma geral, doadores de duas ou mais ligações de hidrogênio são considerados mais eficientes em sua função de organocatalisador (LAO et al., 2009). Entre os diferentes organocatalisadores que agem dessa maneira, são aqueles do tipo tioureia (SENA, 2012), (Figura 7).

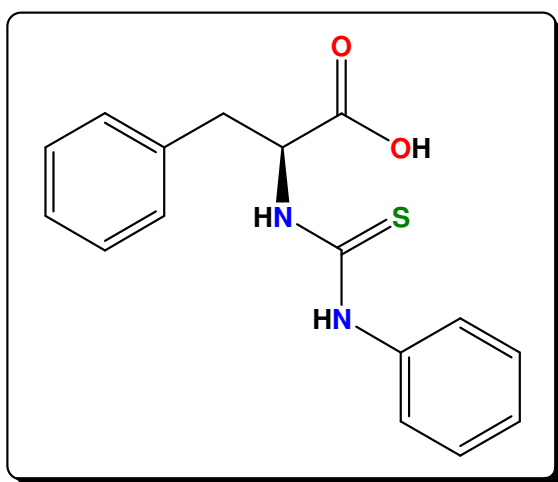


Figura 7: Estrutura molecular ácido (*S*)-3-fenil-2-(3-feniltiourea) propanoico.

A síntese de derivados de tioureias é relativamente simples e barata. As sínteses das tioureias que são capazes de agir como catalisadores em reações assimétricas tem o foco principalmente sobre as interações através de ligações de hidrogênio, com funções neutras presentes nos substratos (SENA, 2012).

Em 2013, Ma et al. apresentaram adições de Michael altamente enantiosseletivas de cianoacetatos α -substituídos com maleimidas, catalisadas por uma tioureia de amina terciária (Figura 8). Os cianoacetatos α -substituídos são ativados através da formação do intermediário enolato enquanto que a maleimida é ativada pela unidade de tioureia. Nestes casos, altos rendimentos e excelente enantiosseletividade foram observados.

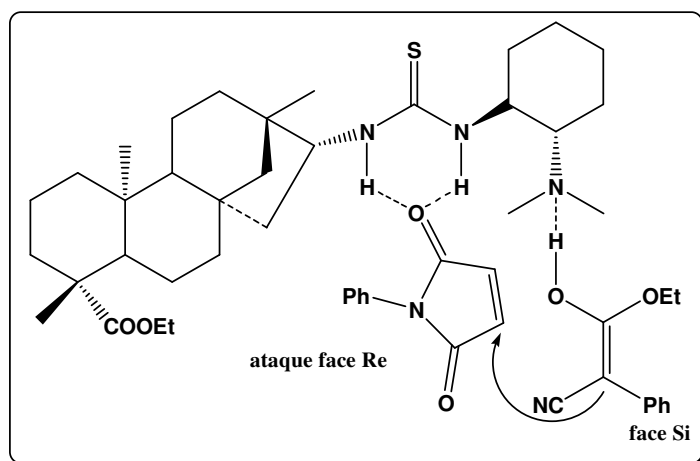


Figura 8: Proposta do estado de transição da catálise descrita por MA et al. (2013).

No ano de 2011 Miura et al utilizaram uma tiureia com substituinte fluorado como organocatalisador em uma reação de adição assimétrica de aldeídos em maleimidas, proporcionando a obtenção dos adutos correspondentes em rendimentos elevados com até 99 % de *ee* (Figura 9).

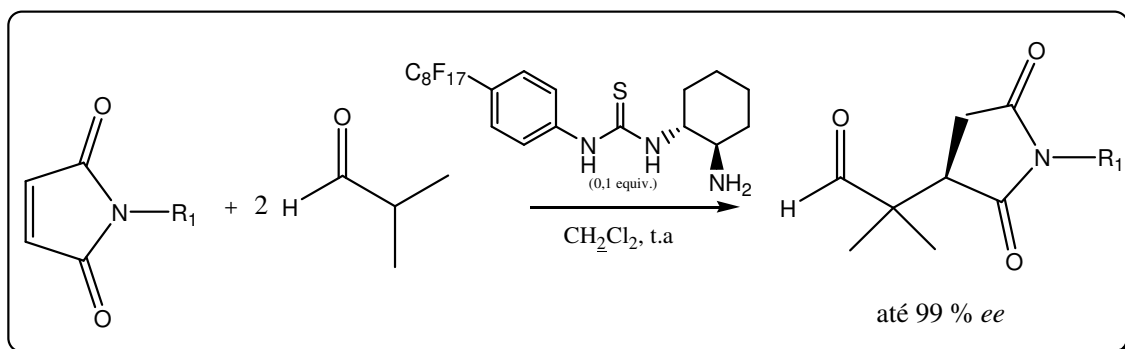


Figura 9: Reação de adição assimétrica de aldeídos a maleimidas utilizando tiureia como organocatalisador (MIURA, et al., 2013).

Claramente, ainda existe muito espaço para melhorias em relação a novos sistemas catalíticos no que se refere à viabilidade e à estrutura do substrato. Decorrente disso, novos derivados de tiureias são valiosos alvos sintéticos, proporcionando uma série de catalisadores quirais potentes, capazes de interagir com substratos em reações de adição de Michael formando produtos enantiomericamente puros.

Assim, a utilização de tiureias multifuncionais apresenta-se uma ótima opção por se tratar de uma estrutura simples e capaz de ser reutilizada em

várias reações, tendo em vista os ótimos resultados da utilização destas tiouréias neste tipo de reação (XUE et al., 2010).

1.1.3 Reações Multicomponentes

Um procedimento sintético conhecido desde o século XIX denominado de reações multicomponentes (RMC) ocorre quando três ou mais reagentes são adicionados de forma *one-pot* (juntos ou quase juntos) a um sistema reacional para formar um produto que agrega características estruturais de cada um dos reagentes (VIEIRA, 2010), (Figura 10).

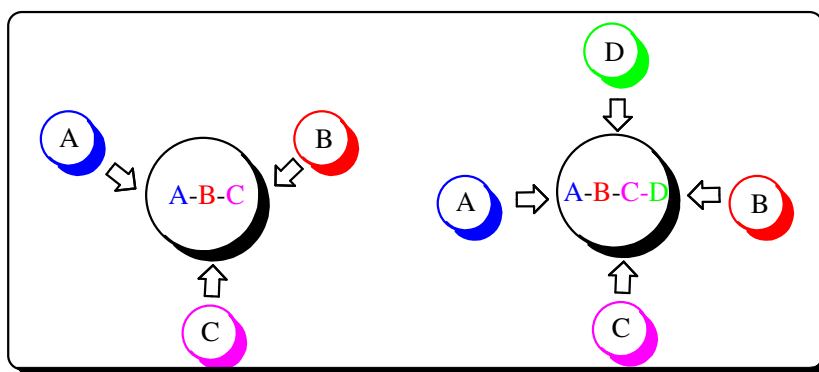


Figura 10: Representação das reações multicomponentes.

As reações multicomponentes (RMC) são amplamente utilizadas nos dias atuais, porém seus primeiros relatos datam do século XIX, como é o caso da reação de síntese de aminoácidos de Strecker, descoberta em 1850. A partir de 1882 outras importantes RMC foram reportadas, como exemplo a síntese de Di-hidropiridinas de Hantzsch (1882), a reação para obtenção de Di-hidropiridinas de Biginelli (1891), a reação de Mannich (1912), a reação de Passerini (1921), a reação tetracomponente de Ugi (1959), entre outras (TAKADA, 2006).

Muitos processos químicos são chamados de reações *one-pot* porque os reagentes são diretamente convertidos, sem alteração no meio reacional, ou seja, sem a adição de novos substratos. Assim, o termo “reação multicomponente *one-pot*” só tem significado se o produto contém pelo menos duas novas ligações atômicas. Portanto, as RMC fazem parte dessa classe de reações (TAKADA, 2006).

As RMC não convertem simultaneamente os seus reagentes em produto em um único passo, todavia, ocorre a formação de intermediários até que haja a formação do produto. Uma importante característica é que os materiais de partida são suficientes para gerar o produto final, sem a necessidade de adição de novos reagentes (TAKADA, 2006).

As rotas sintéticas convencionais, com várias etapas, exigem quantidades crescentes de trabalho que, usualmente, resultam em baixos rendimentos globais do produto. Quanto maior o número de etapas, mais elaborações metodológicas são necessárias, porque a cada etapa é preciso isolar e purificar o produto intermediário, resultando em uma grande perda de massa do produto final, o que diminui a eficiência do processo (TAKADA, 2006).

As RMC apresentam várias vantagens em relação às reações tradicionais. Os materiais de partida devem ser comercialmente disponíveis ou facilmente preparados, são ideais para serem usadas estrategicamente na química combinatória por formarem facilmente amplas bibliotecas de compostos, em tempos diminutos e com muita variedade estrutural (TAKADA, 2006). As MCR têm a característica de serem altamente convergentes trazendo vantagens em termos de tempo, reprodutibilidade e rendimento (SOUZA, 2010), como apresenta a Figura 11.

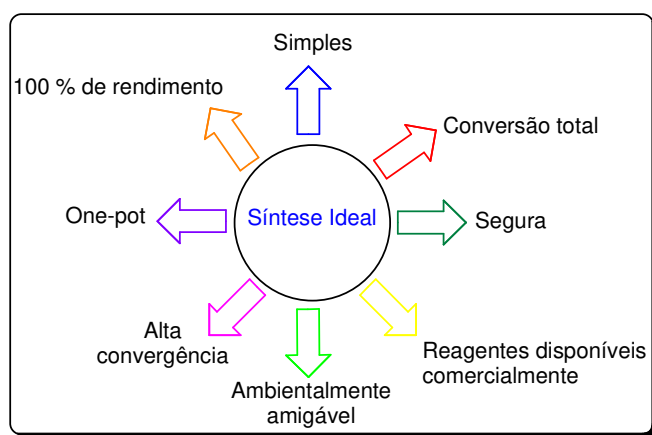


Figura 11: Representação das vantagens reações multicomponentes.

A principal vantagem da síntese multicomponente está relacionada com a simplicidade técnica na sua execução, e a consequente diminuição do número de etapas no processo de síntese, trazendo benefícios do ponto de

vista econômico e ambiental. Esta metodologia tem produzido avanços significativos na Química Combinatória, uma vez que normalmente, todos os reagentes podem ser modificados, permitindo a construção de bibliotecas de compostos com grande variabilidade estrutural, simplificando o processo de descoberta de novos produtos com interesse biológico e sua produção em larga escala (VENDRUSCULO, 2006).

Baseado nestes paradigmas de eficiência, Clark sugeriu recentemente o conceito de *Pot Economy* (PASE – *Pot, Atom & Step Economy*), processo definindo como uma “síntese orgânica total multi-etapas, multi-reacional e em um único recipiente de reação”. Este novo e ambicioso paradigma de eficiência tem sido perseguido desde 2009 e foi definitivamente alcançado em 2011 por Hayashi e colaboradores na síntese *One Pot Tetracomponente* do ABT-341, um inibidor seletivo da enzima Dipeptidil Peptidase IV (DPP4) que atua na desativação de hormônios reguladores da glicose, e que tem se mostrado eficiente no combate ao diabetes - tipo 2 (VENDRUSCULO, 2006).

A síntese orgânica é um dos pilares da indústria farmacêutica. Os processos químicos são inovados com novas reações, condições reacionais mais simples, acoplamento de reações, processos multicomponentes, novos catalisadores mais eficientes, etc. As indústrias de insumos de química fina e farmoquímicas precisam estar alertas para esta evolução, não apenas para a procura de novos fármacos, como também para os processos implantados, visando sempre uma melhor adequação destes às novas demandas ambientais (ROCHA, 2008).

Um processo sintético eficiente deve, em linhas gerais, ser seletivo, ter o menor número de etapas possíveis, não agredir o meio ambiente e ser catalítico sempre que possível (SANSEVERINO, 2000).

1.1.4 Micro-ondas

Durante a Segunda Guerra Mundial, em 1945, os cientistas britânicos desenvolveram o magnétron, que foi inicialmente utilizado em sistemas de radar para detectar aeronaves inimigas. As micro-ondas ao serem refletidas pelo objeto procurado, eram detectadas pelo radar que fornecia sua posição, forma, velocidade e direção. Em 1947, Percy L. Spencer fez alterações nesses

aparelhos e a companhia Raytheon apresentou o primeiro forno micro-ondas para aquecer ou descongelar alimentos. Esse forno foi chamado de *Radarange*, possuía 1,5 m de altura, pesava cerca de 340 Kg e custava entre US\$ 2.000 a 3.000 (RIBEIRO, 2014).

Embora os fornos de micro-ondas tenham surgido nesse período, o primeiro relato da irradiação por micro-ondas (MO) utilizada em reações orgânicas, utilizando forno de MO doméstico, data de meados de 1980, a partir dos trabalhos pioneiros de Gedye e Guiguere (1986) e desde o início mostrou-se como uma proveitosa técnica para síntese orgânica (SOUZA, et al., 2011).

Aparelhos de MO específicos para síntese orgânica passaram a ser comercializados apenas na metade da década de 1990 (BARRETO, 2013).

As micro-ondas são ondas eletromagnéticas e possuem frequências de 0,3 até 300 GHz (1,0 m até 1,0 mm). Essas ondas eletromagnéticas localizam-se no espectro eletromagnético entre as regiões do infravermelho e radiofrequências (Figura 12). A energia é de aproximadamente 0,037 Kcal/mol, bem inferior à necessária para a quebra de ligações químicas. Portanto, as micro-ondas não afetam a estrutura das moléculas, e a absorção de micro-ondas leva à excitação puramente cinética das mesmas (SOUZA, et al., 2011).

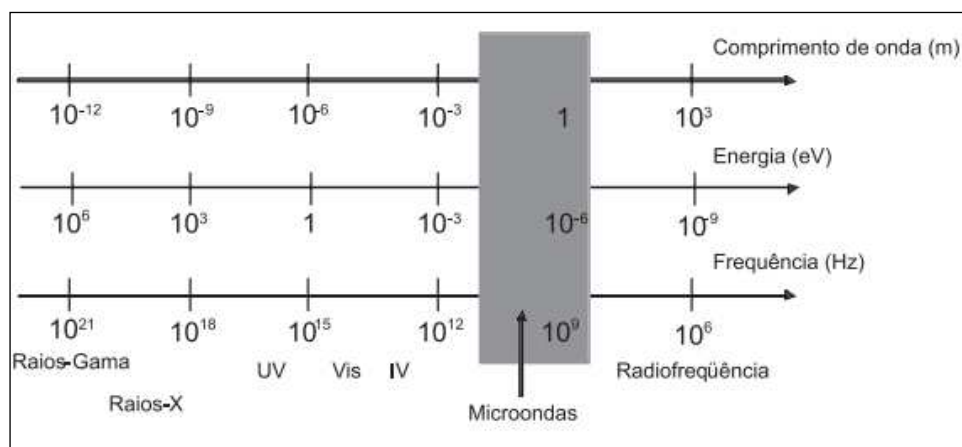


Figura 12: Espectro eletromagnético (SOUZA, et al., 2011).

Nas últimas décadas, o uso da irradiação por micro-ondas (MO) em reações orgânicas cresceu extensivamente devido à necessidade premente por processos mais eficientes e limpos. Essa técnica proporciona tempos reacionais reduzidos, assim como, também melhores rendimentos, isso

comparado com os métodos convencionais tão frequentemente utilizados em laboratórios de química orgânica (SOUZA, et al., 2011).

O processo de aquecimento convencional é fundamentalmente diferente do aquecimento por irradiação de micro-ondas. No aquecimento convencional uma fonte externa de energia atinge as paredes do frasco e o calor é transferido da superfície do frasco para a solução (reagentes e solventes), através do processo de condução. Esse tipo de aquecimento pode causar, muitas vezes, uma corrente de convecção na solução. Em contraste, o aquecimento por irradiação de micro-ondas, a energia é transferida diretamente para as substâncias através da interação molecular com os íons dissolvidos na solução e/ou com o solvente, ocorrendo assim, um superaquecimento localizado na substância que absorve as micro-ondas. Esse tipo de aquecimento irá depender da habilidade desse material específico e do reagente ou solvente em absorver a energia de micro-ondas e convertê-las em calor (RIBEIRO, 2014). O aquecimento por micro-ondas, também chamado de aquecimento dielétrico, transforma energia eletromagnética em calor por dois mecanismos principais: polarização dipolar e condução iônica (RIBEIRO, 2014).

O mecanismo de polarização dipolar está relacionado com o alinhamento das moléculas (que tem dipolos permanentes ou induzidos) com o campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido as moléculas retornam a um estado desordenado, e a energia que foi absorvida para esta orientação, nestes dipolos, é dissipada na forma de calor, ocorrendo um pronto aquecimento destas moléculas no sistema (RIBEIRO, 2014).

O processo de condução iônica consiste na migração eletromagnética dos íons quando um campo elétrico é aplicado. O atrito gerado entre esses íons em solução, devido ao movimento de migração, provoca o aquecimento da solução através de perdas por fricção. O campo elétrico aplicado alterna-se rapidamente, cerca de 5 bilhões de vezes por segundo para a frequência aplicada de 2450 MHz. Essa oscilação provoca considerável fricção entre os íons, resultando na geração de calor (RIBEIRO, 2014).

As diversas vantagens apresentadas pela utilização da irradiação de micro-ondas em síntese orgânica estão relacionadas a três fatores

ocasionados pelas micro-ondas: efeitos térmicos, efeitos específicos de micro-ondas e efeitos não térmicos das micro-ondas (RIBEIRO, 2014).

Os efeitos térmicos das micro-ondas estão relacionados às elevadas temperaturas alcançadas quando solventes e/ou reagentes que apresentam dipolo elétrico ou íons presentes no meio reacional sofrem alinhamento com o campo elétrico da onda eletromagnética, proporcionando uma diminuição do tempo reacional em elevadas temperaturas. Já os efeitos específicos das micro-ondas podem ser a formação de pontos isolados em altas temperaturas no meio reacional, o superaquecimento de solventes e o aquecimento seletivo de reagentes. Esses efeitos são considerados específicos das micro-ondas, pois não podem ser reproduzidos no aquecimento convencional. Por fim, um fator ocasionado pelo efeito não térmico seria o favorecimento das reações pela irradiação de micro-ondas, devido ao alinhamento das espécies carregadas nos estados de transição com o campo elétrico das ondas eletromagnéticas, que podem ser justificadas pelo decréscimo do ΔG de ativação no estado de transição. Outro fator considerável são as colisões entre as moléculas devido às oscilações geradas pelo campo elétrico das ondas eletromagnéticas (RIBEIRO, 2014).

A síntese orgânica assistida por micro-ondas tem demonstrado eficiência em RMCs com significativa diminuição dos tempos reacionais e aumento dos rendimentos. Combinar essas duas poderosas ferramentas é particularmente atrativo, pois permite uma produção rápida de moléculas complexas e uma diversidade estrutural de fácil acesso a moléculas bioativas (BARRETO, 2013).

2. OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

O principal objetivo foi estudar métodos de síntese de novos adutos de Michael derivados do grupo farmacofórico 1,4-dioxo-2-butenil enantiomericamente enriquecidos, utilizando um derivado da tioureia como catalisador quiral, via irradiação por micro-ondas.

2.2 – Objetivos específicos

- Desenvolver métodos de síntese RMC via irradiação por MO.
- Sintetizar via reações multicomponentes novos adutos de Michael com potencial atividade biológica derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos via irradiação por MO.
- Sintetizar um catalisador quiral derivado da tioureia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos valores do Log P calculados para os ácidos *N*-aril-maleâmicos e para os seus derivados estruturais sintetizados, podemos perceber que as modificações estruturais planejadas e realizadas propiciaram a obtenção de compostos com características que permitem que eles sejam candidatos a compostos biologicamente ativos, já que os valores de Log P calculados para estes compostos se encaixam perfeitamente dentro da faixa que é considerada ideal para um fármaco 2 a 5 (JUNIOR et al., 2013). (Figura 13).

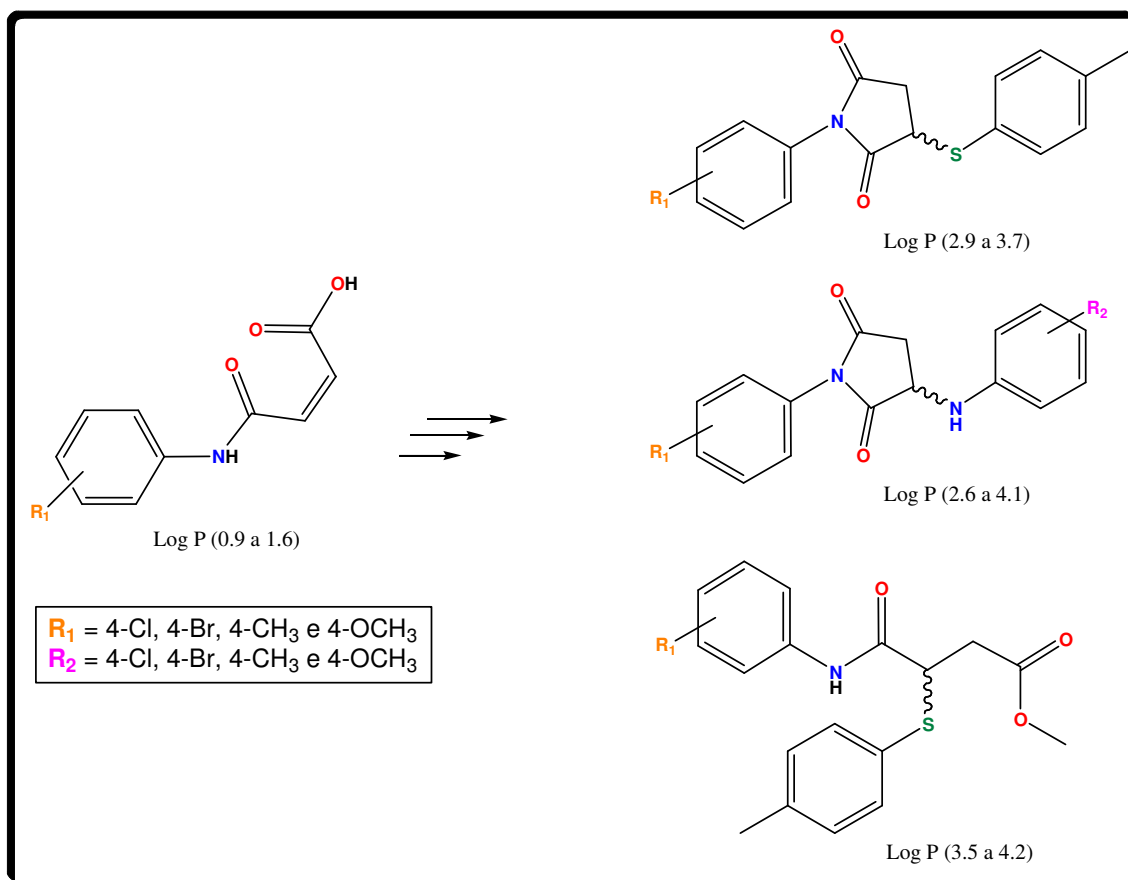


Figura 13: Valores do Log P calculados para os ácidos *N*-aril-maleâmicos e seus derivados estruturais (www.molinspiration.com/cgi-bin/properties).

3.1 Síntese dos ácidos *N*-aril-maleâmicos

Foram testados dois procedimentos (I e II) para a síntese de ácidos *N*-aril-maleâmicos, derivados do anidrido maleico e das anilinas substituídas.

Como protocolo para o desenvolvimento dos novos métodos utilizamos o procedimento I já descrito na literatura por Gupta e Wagh (2006). Este

procedimento consiste na reação entre o anidrido maleíco e variadas aminas aromáticas substituídas juntamente com 40 mL de éter dietílico. A mistura reacional é deixada em agitação em temperatura ambiente por 5 min. O precipitado formado é recristalizado com acetona e éter de petróleo.

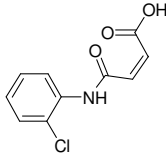
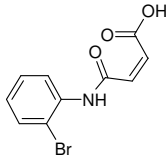
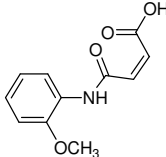
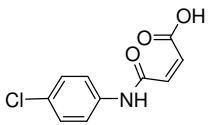
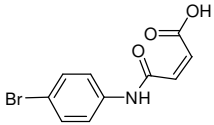
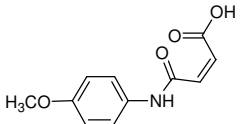
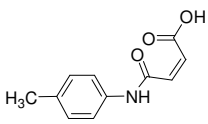
A partir desta metodologia não foi possível obter o ácido *N*-aril-maleâmico derivado da *o*-bromo-anilina no tempo reacional de 5 min. Deste modo, optou-se por aumentar o tempo reacional para 1 h.

A Tabela 1 apresenta as reações realizadas em diferentes tempos e condições reacionais. Sob agitação magnética e nos tempos de 5 min e 1 h, os rendimentos reacionais foram muito semelhantes, no entanto, somente foi possível obter o ácido *N*-aril-maleâmico (1B) com 40 % de rendimento em 1 h de reação. Esse resultado pode estar relacionado com o baixo tempo reacional e ao impedimento estérico existente, devido ao fato do bromo ser um átomo volumoso e estar na posição *orto* em relação ao grupo amida.

Buscando aprimorar e desenvolver rotas sintéticas mais eficientes, realizou-se a síntese multicomponente dos ácidos *N*-aril-maleâmicos via irradiação por MO como descrito no procedimento II. Neste procedimento utilizou-se a irradiação por MO em temperatura de 50 °C e 70 °C, respectivamente, para que fosse possível observar a influência da mesma nos rendimentos reacionais.

A partir dos dados apresentados na Tabela 1, é possível observar que procedimento II realizado a 70 °C mostrou-se a mais eficiente em comparação aos outros, pois apresentou os melhores rendimentos (35 a 90 %) no menor tempo reacional.

Tabela 1: Rendimentos reacionais dos ácidos *N*-aril-maleâmicos em diferentes condições reacionais.

Entrada	Compostos	Rend. (%) Agitação 5 min	Rend (%) Agitação 1 h	Rend. (%) MO 50 °C 180W 10 s	Rend. (%) MO 70 °C 180 W 10 s
1A		40	51	-	82
1B		*	40	-	35
1C		80	70	-	88
1D		84	80	78	90
1E		73	75	-	84
1F		87	83	-	87
1G		87	78	-	87

* O composto de interesse não formou em 5 min.

- Reações não realizadas.

As estruturas os ácidos *N*-aril-maleâmicos formados foram confirmadas através das análises de RMN de ^1H e de ^{13}C (Anexos 1 a 7). Todos os compostos formados apresentam fórmula geral igual a $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{NR}$ com alteração apenas em R nas posições *orto* e *para* (Figura 14).

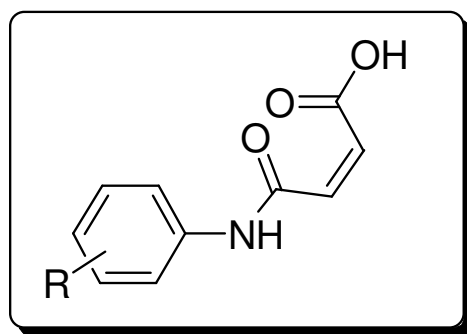


Figura 14: Estrutura geral dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.

Os espectros de RMN de ^1H dos ácidos *N*-aril-maleâmicos (Figura 15) apresentam dois dupletos (d) característicos entre 6,30 – 6,50 ppm referente aos hidrogênios olefínicos (3 e 4), respectivamente. Os demais hidrogênios, presentes no anel aromático se diferenciam apenas nos deslocamentos devido à presença dos grupos substituintes nas posições *orto* e *para*. Em alguns casos, quando esses substituintes são os grupos metoxila e metila há o aumento da quantidade de sinais característicos dos átomos de hidrogênio presentes nestes grupos.

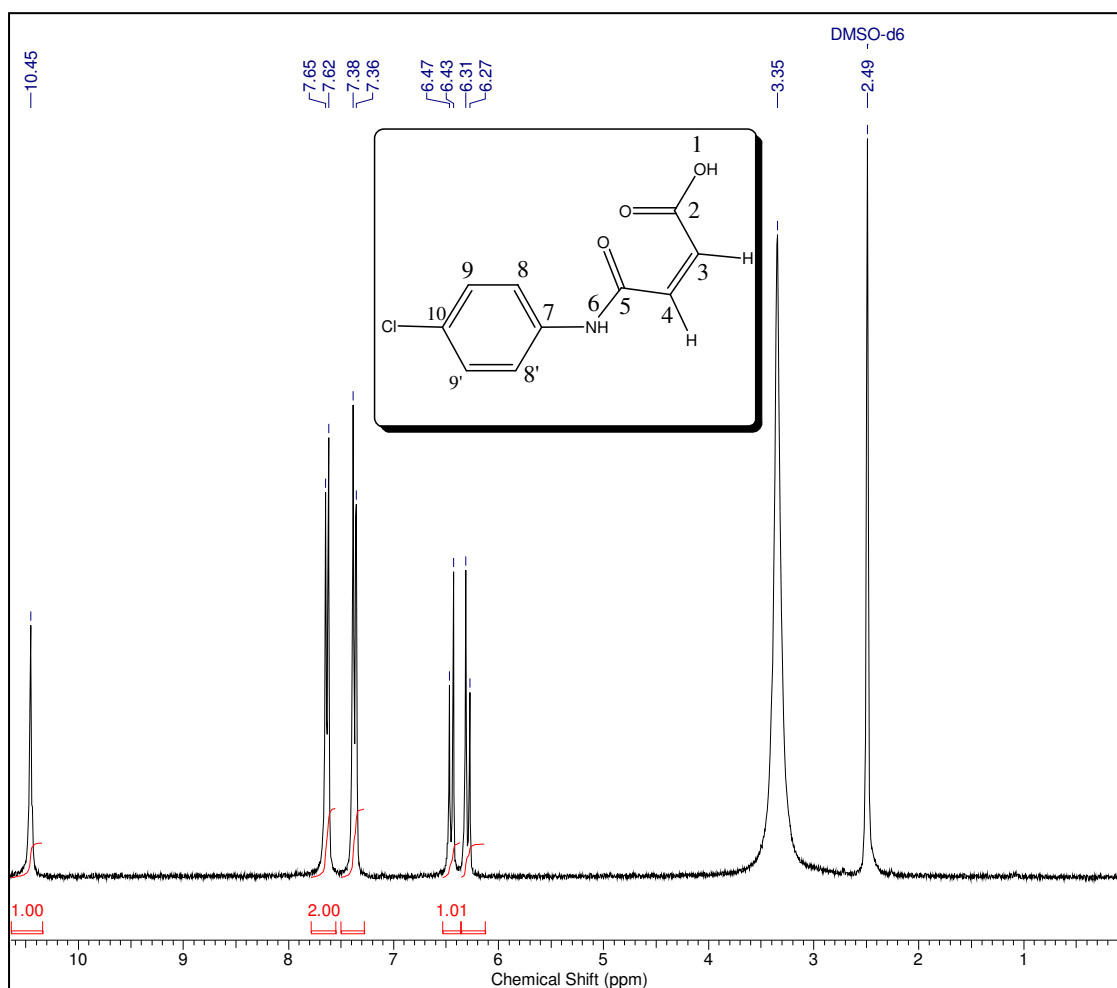


Figura 15: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz – DMSO-d₆) do composto ácido (Z)-3-(4-clorofenilcarbamoil) acrílico (1D).

Nos espectros de RMN de ¹³C (Figura 16) realizados para os ácidos *N*-aril-maleâmicos observou-se sempre a presença dos sinais em torno de 131 - 137 ppm característicos dos carbonos olefínicos (3 e 4) e 163 - 167 ppm para os átomos de carbonos das carbonilas presentes no grupo amida (5) e ácido carboxílico (2) respectivamente, além dos sinais característicos dos carbonos presentes no anel aromático.

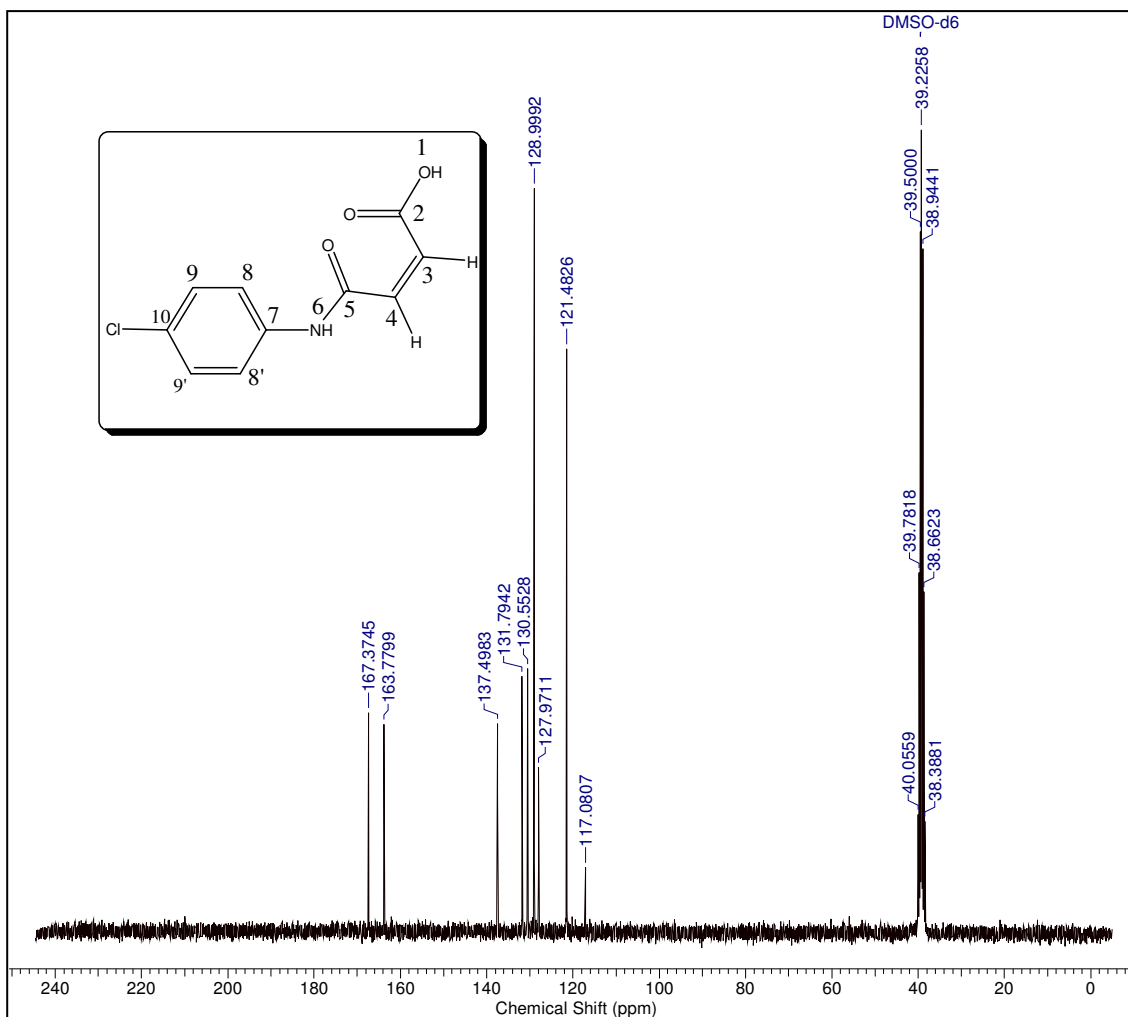


Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (Z)-3-(4-clorofenilcarbamoil) acrílico (1D).

As ligações duplas de todos os ácido *N*-aril-maleâmicos sintetizados apresentaram configuração *Z* o que pode ser confirmado pelos espectros de RMN de ^1H que revelaram constantes de acoplamento dos prótons olefínicos em torno de 12 Hz .

3.2 Síntese dos adutos de Michael derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.

Para a realização das reações de adição de tia-Michael e aza-Michael nos ácidos *N*-aril-maleâmicos previamente sintetizados (**1A a 1G**), foram testados três procedimentos diferentes (III, IV e V).

No procedimento III reagiu-se o ácido *N*-aril-maleâmico previamente sintetizado e o nucleófilo doador de Michael com gotas de DBU e em metanol. Este procedimento foi realizado em agitação magnética, e por um tempo reacional de até 48 h. No entanto, este procedimento não foi eficiente para a adição do grupo doador de Michael nas estruturas dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.

Devido a isso, optou-se por testar uma metodologia de reação menos branda. Desse modo, realizamos as sínteses, como descrito no procedimento IV, em sistema de refluxo pelo tempo de até 48 h. Mas também não foi eficiente para a obtenção dos produtos de interesse.

Desse modo, como descrito no procedimento V, as reações entre os ácidos *N*-aril-maleâmicos previamente sintetizados e os grupos doadores de Michael foram realizadas sob irradiação por MO a temperatura de 100 °C, 200 W de potência pelo tempo de 3 min. Mas também não foi possível a obtenção dos produtos de interesse.

Acreditamos que a disposição espacial da estrutura e a densidade eletrônica relacionada aos átomos das estruturas dos ácidos *N*-aril-maleâmicos, devido a presença do anel arila substituído e da dupla ligação olefínica, possam ter interferido na eletrofilicidade dos carbonos olefínicos. Como também podemos considerar como contribuinte a este resultado a baixa nucleofilicidade do nucleófilo *p*-tio-cresol.

Dessa maneira, como descrito no procedimento VI, realizamos as sínteses dos adutos de Michael derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos utilizando a metodologia RMC via irradiação por MO sem a utilização de solventes, adicionando ao sistema reacional o anidrido maleíco, juntamente com a amina (aromática e/ou alifática) substituída e o nucleófilo doador de Michael. Essa mesma metodologia também foi realizada adicionando-se ao meio reacional o catalisador tiouréia como descrito no procedimento VII.

Através das análises de RMN de ¹H e de ¹³C, massas de alta resolução (anexos 8 a 17) e difratometria de raios-X foi possível confirmar a formação da seguinte estrutura (Figura 17).

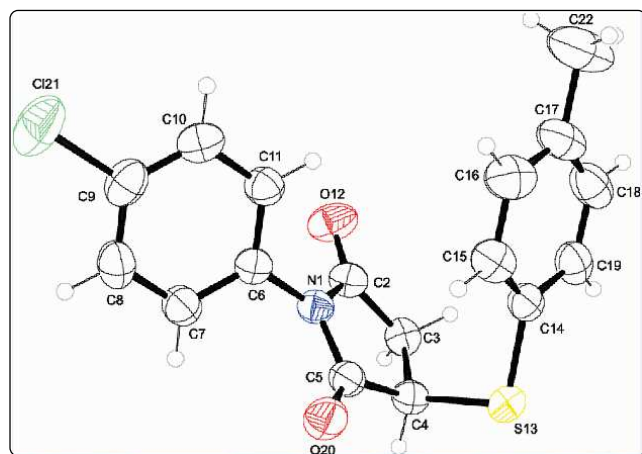
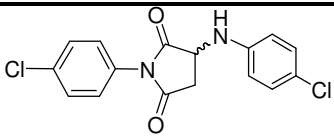
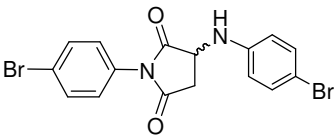
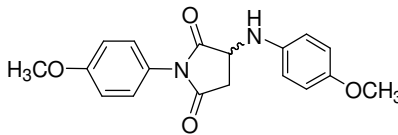
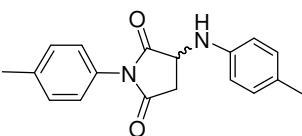
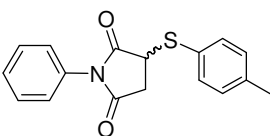
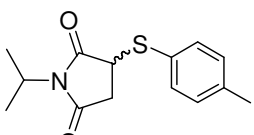
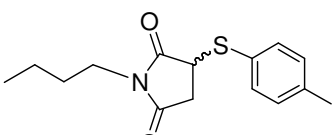


Figura 17: Estrutura do composto 2A aduto de Michael determinada a partir da análise de difratometria de raios-X.

A realização da reação *one-pot* associada a irradiação por MO e sem a utilização de solventes mostrou-se bastante promissora, possibilitando a formação de novos adutos de Michael com grande variedade estrutural, ótimos rendimentos (33 a 89 %) e baixo tempo reacional, como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2: Rendimentos reacionais dos ácidos adutos de Michael.

Entrada	Composto	Rend. (%) MO - 3 min	Rend. (%) MO - 3 min c/ catalisador	$[\alpha]_D^{20}$ $\lambda = 378 \text{ nm}$
2 ^a		80	85	-2,24
2B		79	-	
2C		75	77	+5,61
2D		79	-	

2E		75	-
2F		*	-
2G		65	-
2H		69	-
2I		62	-
2J		61	-
2k		33	-

* Não houve formação do composto.

- Não foi realizada devido a problemas no equipamento de MO.

Acreditamos que a eficiência desta metodologia possa estar relacionada com o mecanismo da reação. É possível que durante o processo de síntese ocorra primeiro a adição do grupo doador de Michael a um dos carbonos olefínicos do anidrido maleico (etapa 1 da Figura 18) e subsequentemente o ataque da amina (aromática ou alifática) ao carbono da carbonila α ao grupo sulfeto (etapa 2 da Figura 18), o que resultaria na abertura do anel e na formação do composto A. Na etapa 3, ocorre o ataque do átomo de nitrogênio à carbonila do grupo carboxílico, a perda da molécula de água e a formação do composto (B).

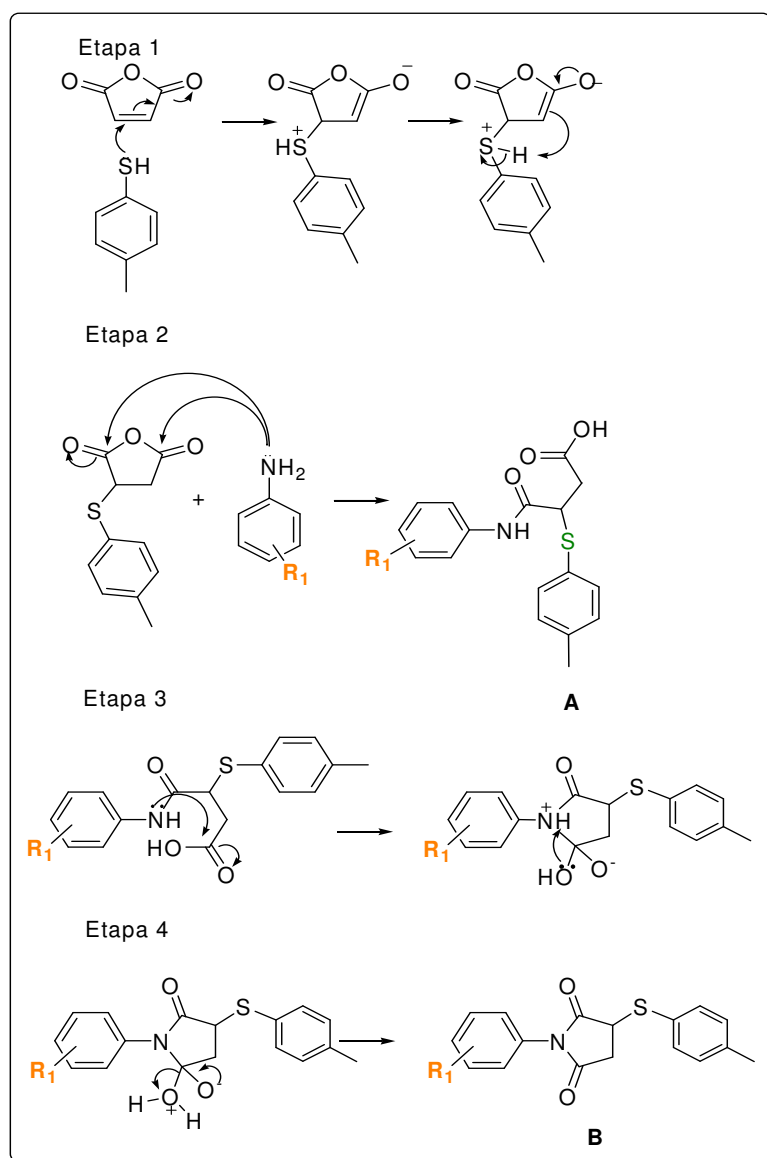


Figura 18: Proposta do mecanismo de reação de formação dos adutos de Michael.

A reatividade do anidrido maleico está relacionada às estruturas de ressonância mantidas entre os elétrons π dos carbonos α e β insaturados, que os torna bons eletrófilos (Figura 19).

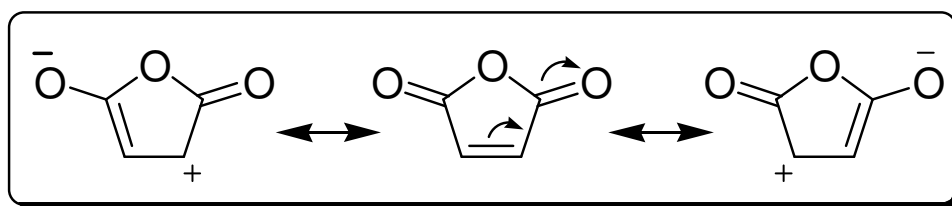


Figura 19: Estruturas de ressonância referentes a estrutura do anidrido maleico.

A realização da síntese via RMC onde todos os reagentes estão presentes no meio reacional ao mesmo tempo, propicia ao átomo de enxofre uma aproximação mais rápida ao anidrido maleico, devido ao fato de ser um átomo volumoso e possuir uma maior polarizabilidade frente ao átomo de nitrogênio presente das aminas aromáticas substituídas e/ou alifáticas. O carbono β do sistema carbonilo α , β -insaturado não tem carga positiva parcial elevada, mas é o local do maior coeficiente no LUMO, o que torna o carbono β um eletrófilo mole reagindo bem com nucleófilos moles. Nas adições conjugadas o fator orbitalar prevalece frente à atração eletrostática, favorecendo o ataque de nucleófilos moles e polarizáveis (DIAS, 2015).

A interação entre o *p*-tiocresol e um dos carbonos β da dupla ligação é favorecida devido à pequena diferença de energia existente entre os orbitais de fronteira (HOMO/LUMO), justificando a formação de um produto de reação de adição conjugada 1,4 (PINHEIRO, 2015).

As reações de síntese dos adutos de Michael derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos utilizando o catalisador tioureia foram realizadas somente para os compostos 2A e 2C (Tabela 2), devido a problemas apresentados no reator de micro-ondas. Os compostos obtidos apresentaram atividade óptica (Tabela 2) cujo os dados foram obtidos através da análise polarimétrica. Esses resultados demonstram a eficiência da ligação de hidrogênio estabelecida entre o catalisador tiouréia e os compostos de interesse. Acredita-se que no estado de transição, uma face da molécula fique impedida, propiciando que a adição de Michael ocorra somente pela outra face da molécula, induzindo a formação de compostos que apresentam um excesso enantiomérico.

Através dos espectros de RMN de ^1H observamos o aparecimento de três duplos dupletos entre 2,80 - 4,10 ppm, para todos os produtos formados. Cada um dos três duplos dupletos são proporcionais a um hidrogênio, sendo os mais protegidos referente aos hidrogênios diastereotópicos (4) e o mais desprotegido, em torno de 4,40 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono que sofreu a adição (3), como pode ser observado na Figura 20.

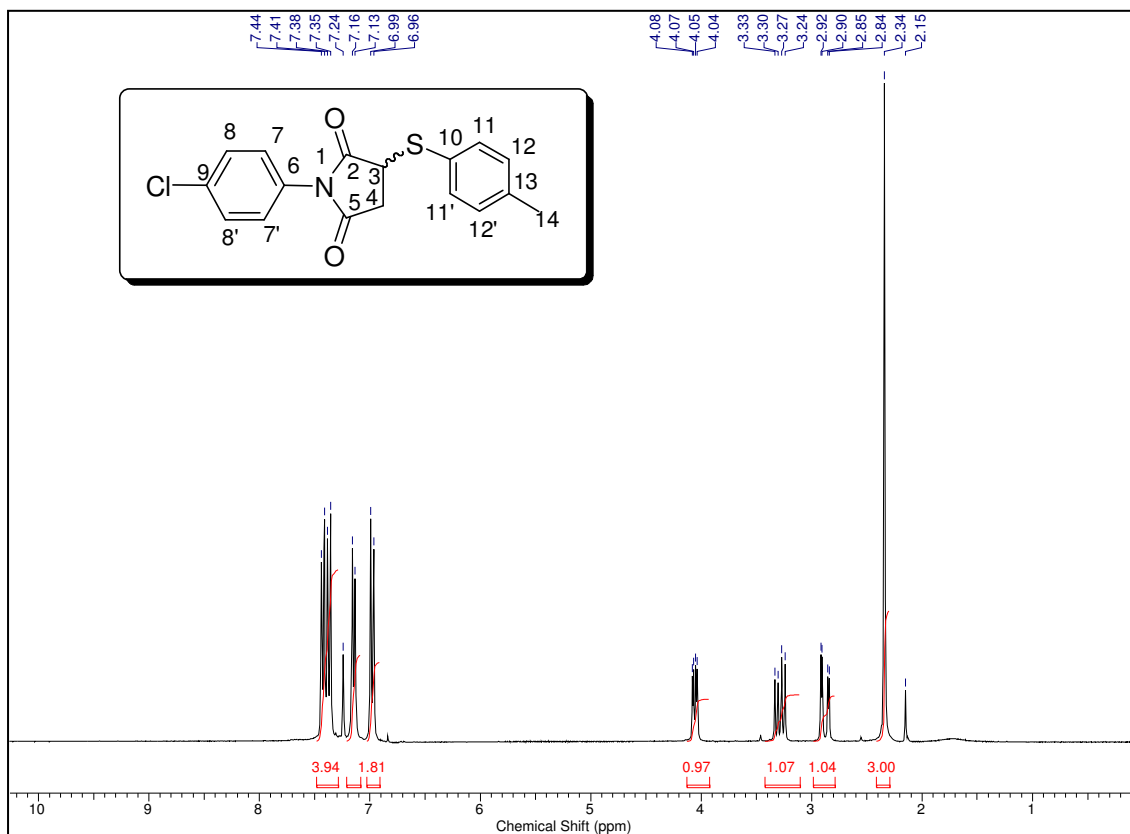


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2A).

Nos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 21), é possível observar dois sinais com deslocamentos entre 173 – 174,7 ppm característicos das carbonilas do grupo amida (2 e 5). Pode-se observar que o sinal em 174,7 ppm referente a carbonila 2 está mais desblindado, o que se deve à eletronegatividade dos átomos de S (Figura 20) ou N (Figura 21) adicionado na estrutura. Os carbonos vizinhos às carbonilas possuem dois deslocamentos específicos para todos os produtos formados a partir da reação de adição de tia-Michael, um em torno 44,4 ppm referente ao carbono ligado ao enxofre (3) e outro em torno de 36,0 ppm referente ao carbono metilênico (4).

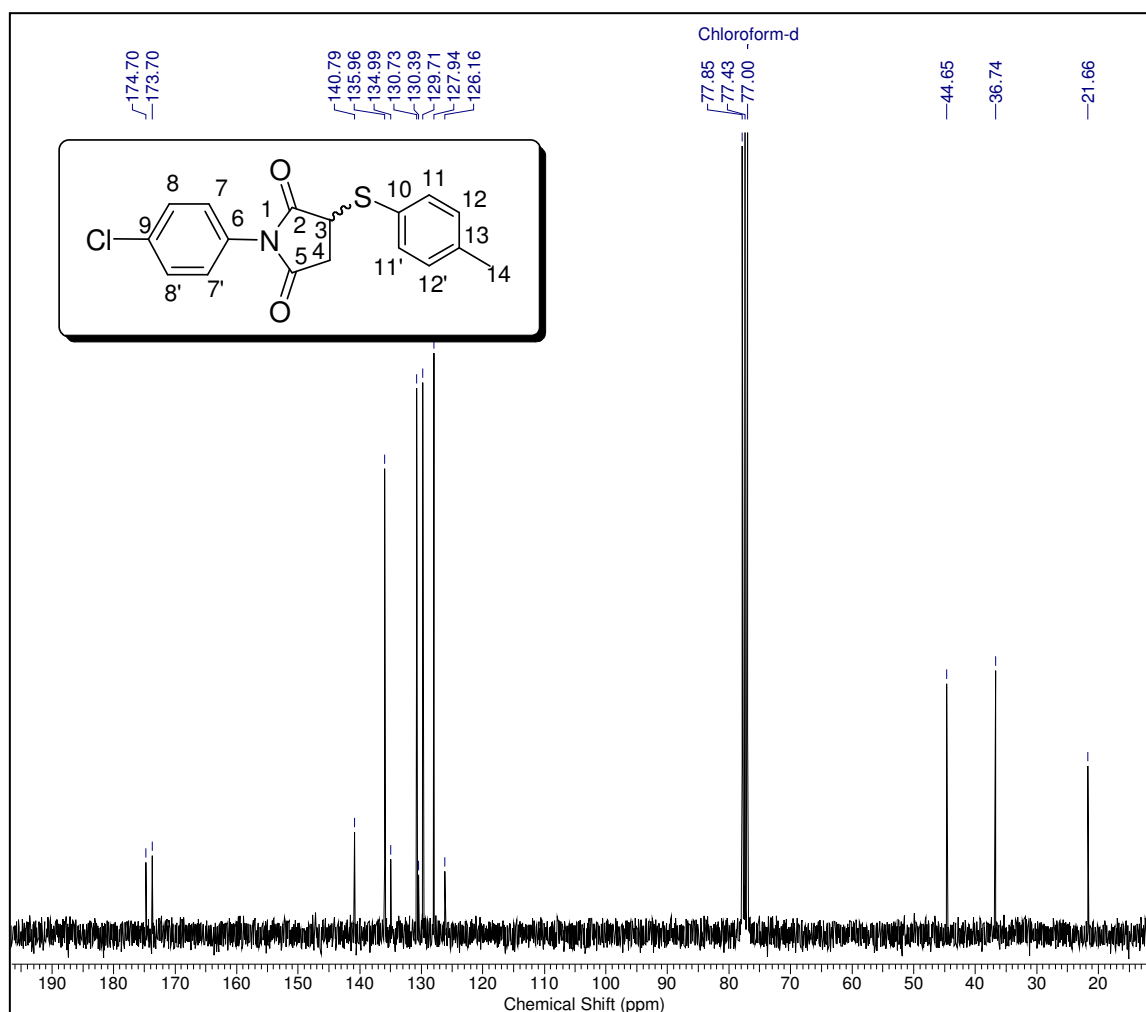


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2A).

Já para os produtos formados a partir da reação de adição de aza-Michael observou-se a desblindagem destes carbonos, devido a maior eletronegatividade do átomo de N, sendo um sinal em torno 53 ppm, referente ao carbono que sofreu a adição nucleofílica (3) e outro em torno de 38,0 ppm, referente ao carbono metilênico (4), como pode ser observado na Figura 22.

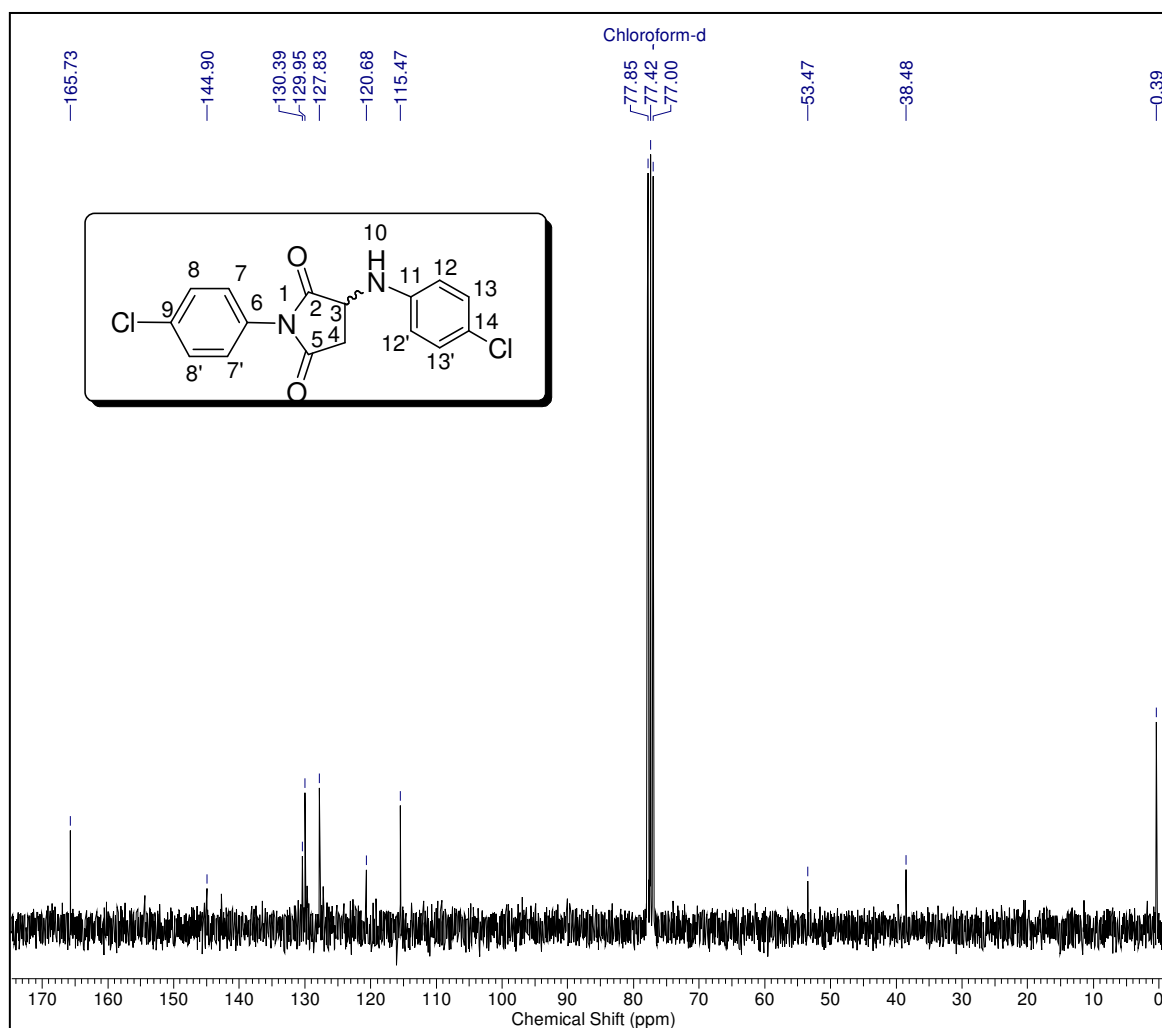


Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(4-clorofenilamino) pirrolidina-2,5-diona (2E).

Análises de massas de alta resolução também foram realizadas para os produtos 2A, 2G, 2H e 2I e comprovam a formação destes produtos devido ao valor da razão m/z encontrada experimentalmente ser muito próxima ao valor teórico (Anexos 8D, 13C, 14C e 15 C).

3.3 Síntese do éster aduto de Michael via irradiação por MO.

Realizamos a mesma metodologia RMC para a síntese do éster aduto de Michael via irradiação por MO. Essa metodologia também se mostrou muito eficiente, já que propiciou a obtenção do éster de interesse com 65 % de rendimento e em baixo tempo reacional. No entanto, devido a problemas apresentados pelo equipamento de MO só foi possível realizar esta síntese utilizando a *p*-cloro-anilina (Figura 23). A estrutura do composto formado pode

ser confirmada através da análise de RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de baixa resolução (anexo 18 c).

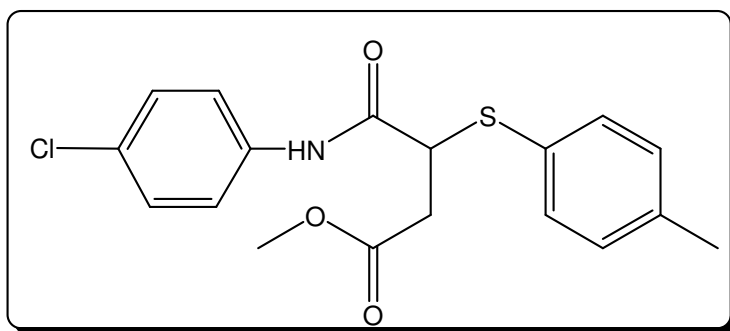


Figura 23: Estrutura do éster aduto de Michael

Acreditamos que a eficiência desta metodologia também possa estar relacionada com o mecanismo da reação. É possível que até a formação do composto A o mecanismo reacional seja como já descrito na Figura 18. E que sequentemente, ocorra uma autocatálise, onde uma molécula do ácido *N*-aril-maleâmico doa um próton para o oxigênio da carbonila de molécula de ácido (etapa 4 da Figura 24). A seguir, o metanol ataca a carbonila do grupo carboxilato presente na estrutura do ácido. Na regeneração da carbonila uma molécula de água é eliminada. A desprotonação da espécie formada dá origem ao éster de interesse (etapa 5 Figura 24).

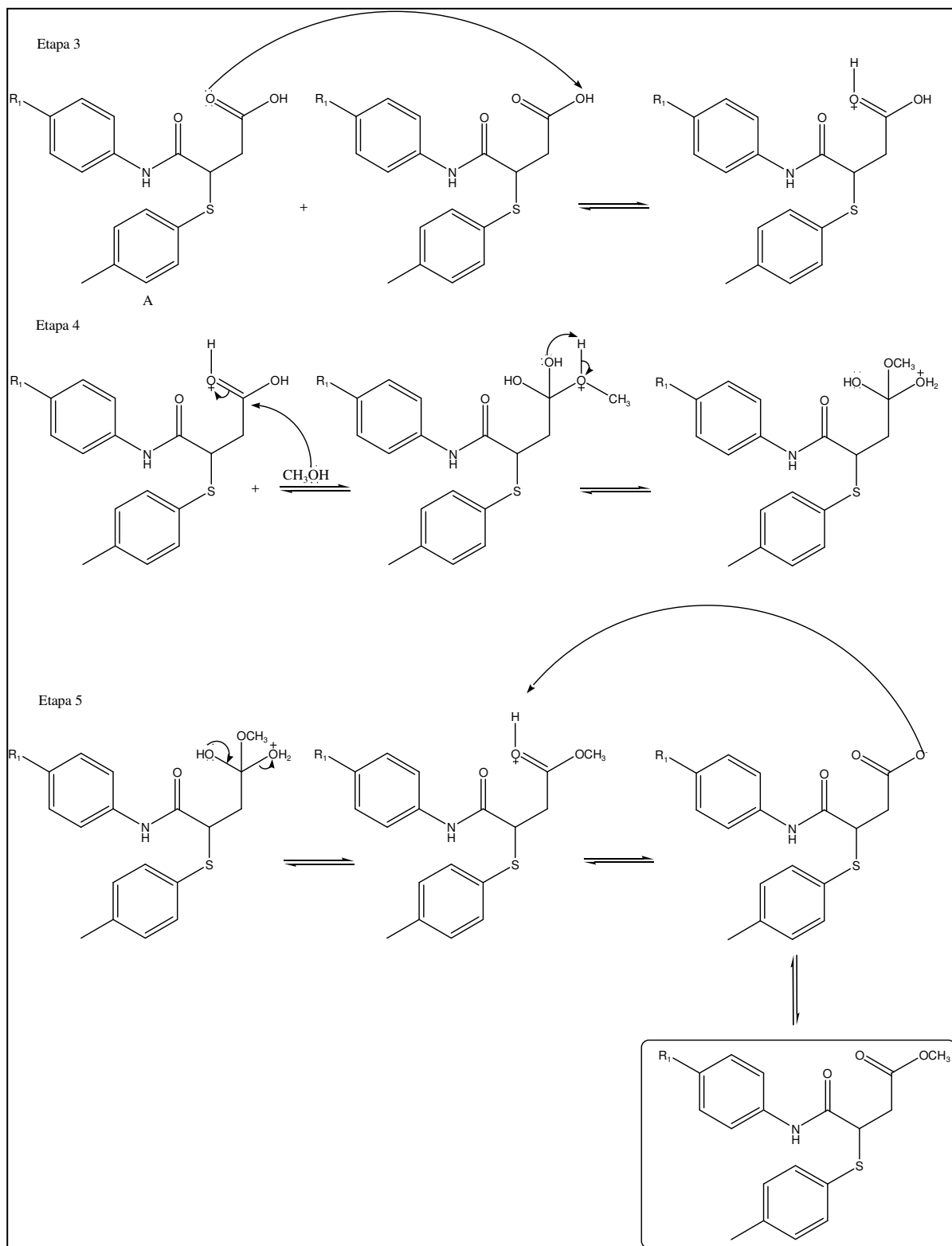


Figura 24: Proposta do mecanismo de reação de formação dos adutos de Michael.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 25) observamos os sinais de três duplos dupletos (dd) entre 2,80 - 4,0 ppm. Cada um dos três dd são

proporcionais a um hidrogênio, sendo os mais protegidos referente aos hidrogênios diastereotópicos (3) e o mais desprotegido, em torno de 4,0 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono ao qual está ligado o átomo de enxofre (4). Pode-se também observar a presença de dois simpletos com multiplicidade de 3H cada, um na região em torno de 3,71 ppm, que é característico dos hidrogênio do grupo metoxila (1) e o outro na região de 2,33 ppm característico dos prótons presente no grupo metila (15) ligado ao anel aromático, além dos sinais característicos dos demais hidrogênios ligados aos anéis aromáticos.

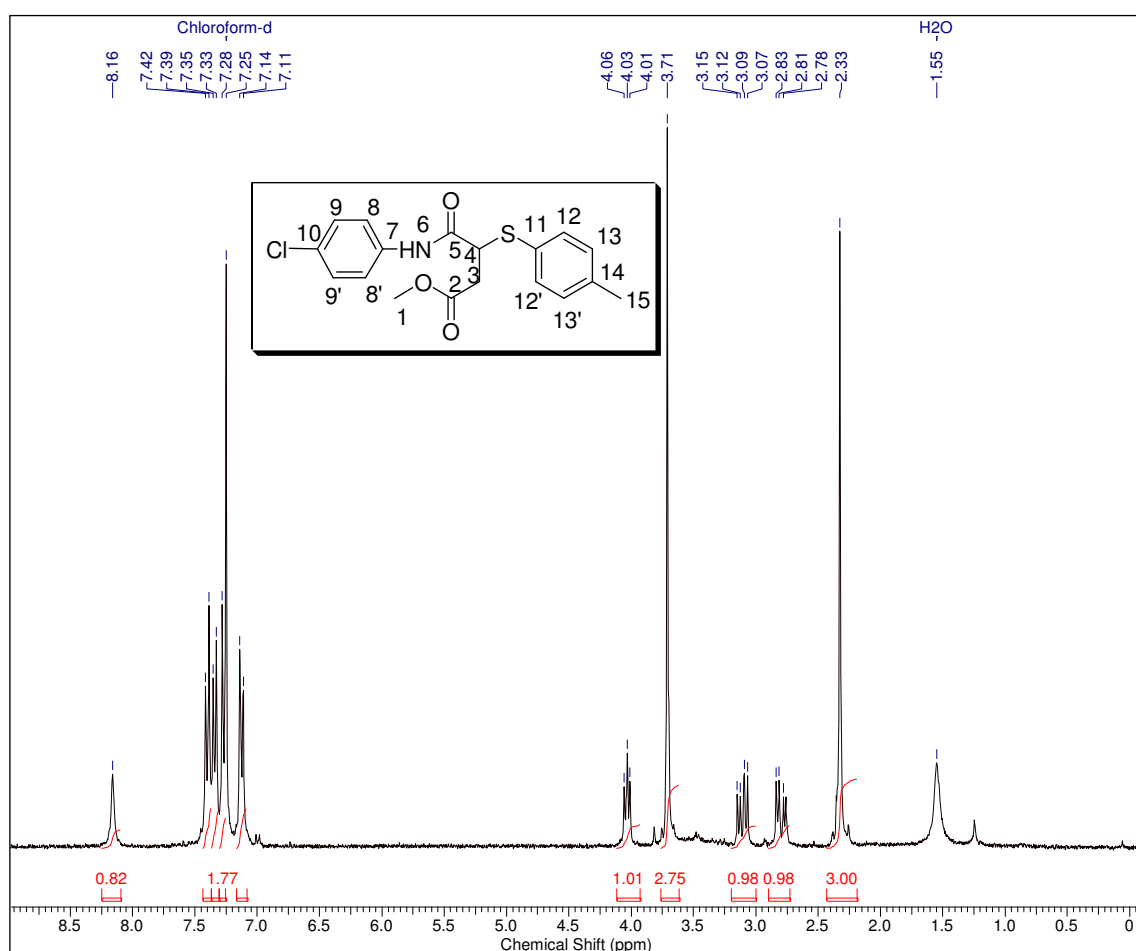


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 3-(4 clorofenilcarbamoil)-3-(*p*-toluiltio) propanoato de metila (3A) sintetizado via irradiação por MO.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26) pode-se observar o sinal em torno de 52 ppm caraterístico do carbono do grupo metoxila (1). Os carbonos

vizinhos às carbonilas possuem dois deslocamentos específicos para todos os produtos formados a partir da reação de adição de tia-Michael, um em torno 49,0 ppm referente ao carbono C - S (4) e outro em torno de 36,0 ppm referente ao carbono metilênico (3).

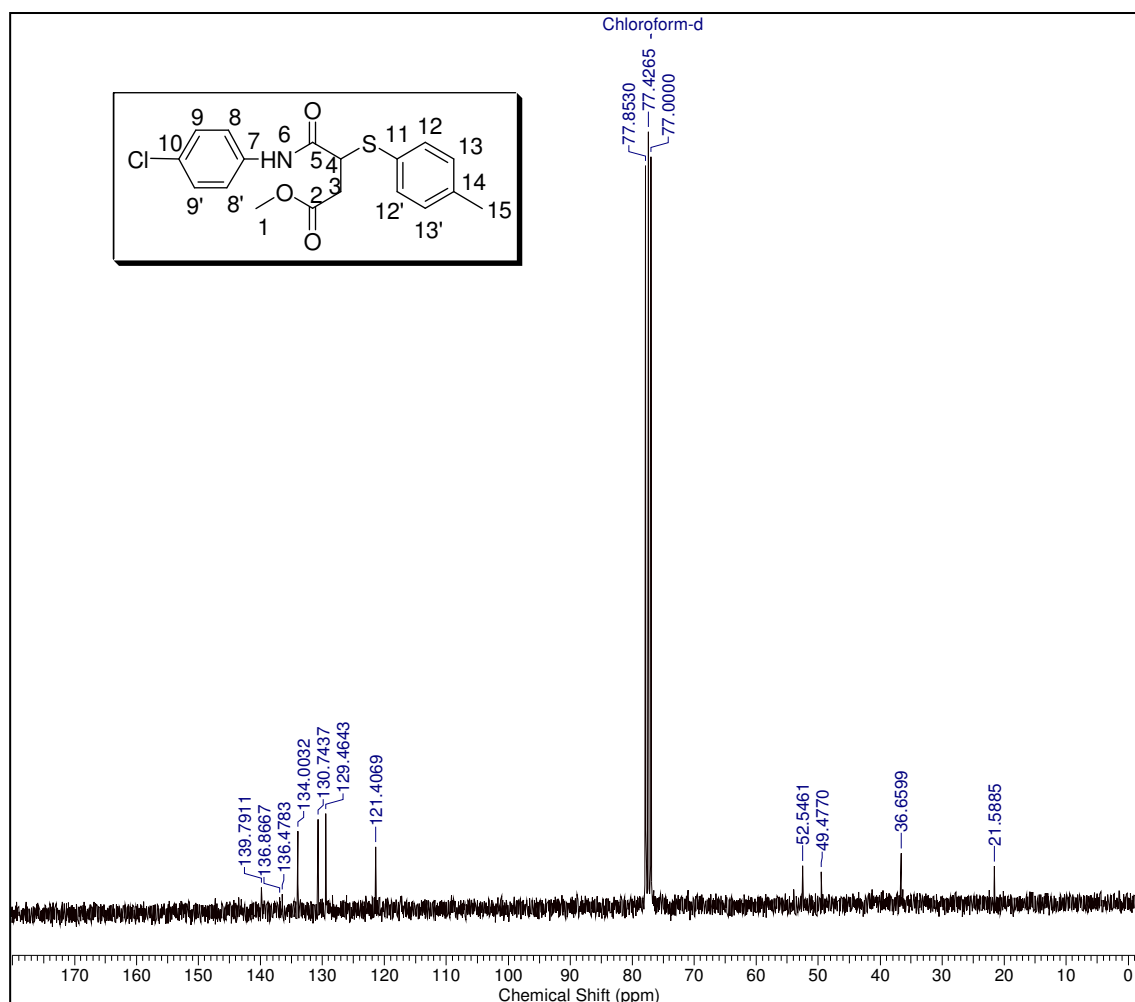


Figura 26: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz – CDCl₃) do composto 3-(4 clorofenilcarbamoil)-3-(*p*-toluilitio) propanoato de metila (3A) sintetizado via irradiação por MO.

Através da espectrometria de massas de baixa resolução observou-se como sinais principais o pico do íon molecular M⁺ com m/z = 363, o pico base com m/z = 150 e os fragmentos com m/z = 331, 207, 135 e 91 característicos dessa classe de compostos (Anexo 18c).

Através da realização do experimento de Noesy foi possível confirmar a regioquímica da reação de tiação (Figura 27).

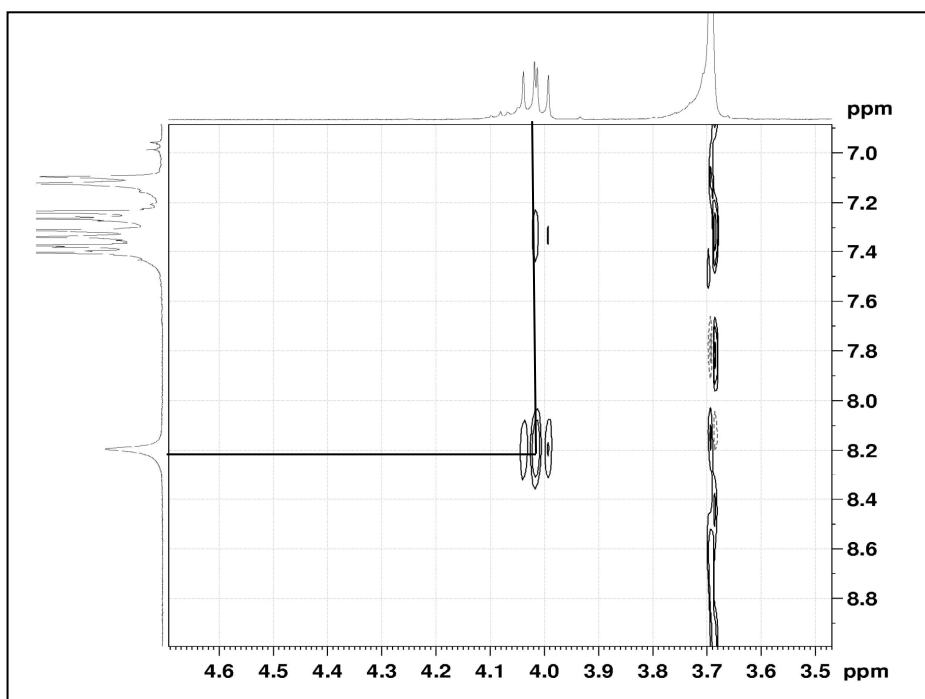


Figura 27: Espectro de RMN NOESY (300 MHz – CDCl_3) do composto 3-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(*p*-toluiltio)propanoato de metila.

Podemos observar através do espectro a interação espacial entre o hidrogênio (6) ligado ao nitrogênio do grupo amida em 8,2 ppm e o hidrogênio (4) mais desblindado em torno de 4,0 ppm (Figura 28).

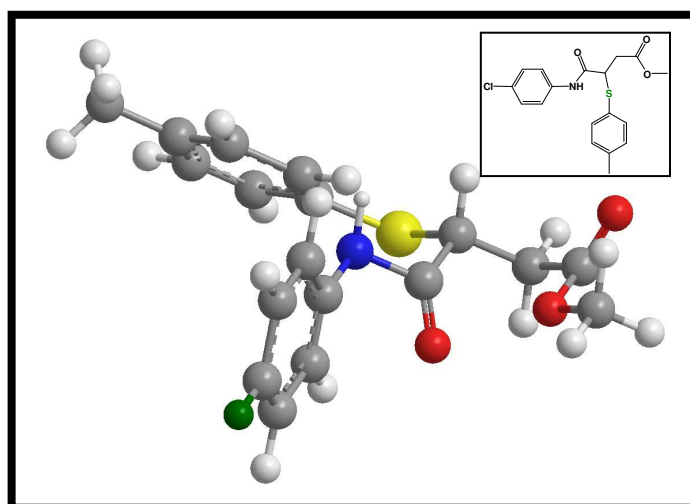


Figura 28: Correlação espacial existente entre os prótons na estrutura do composto 3-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(*p*-toluiltio)propanoato de metila.

3.4 Síntese dos ésteres com adição de tia-Michael.

Devido aos problemas apresentados pelo aparelho de MO que impossibilitaram a sua utilização, fez-se necessário o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese dos ésteres adutos de Michael.

A metodologia de síntese baseou-se na proposta de mecanismo reacional descrito anteriormente para a formação dos ácidos *N*-aril-maleâmicos adutos de Michael, onde ocorre inicialmente a adição do nucleófilo a um dos carbonos β do anidrido maleico para posterior ataque das anilinas substituídas.

Inicialmente, reagiu-se o anidrido maleico com o *p*-tiocresol na presença de metanol por 24 h e após este tempo acrescentou-se a anilina substituída deixando o sistema reagir por mais 72 h. No entanto, essa metodologia não foi eficiente para obtenção dos produtos de interesse.

O procedimento descrito acima também foi realizado acrescentando-se a meio reacional o catalisador tioureia, no entanto, não se obteve o produto de interesse.

As análises de RMN de ^1H e de ^{13}C para as metodologias realizadas (anexo 19) demonstraram a formação de isômeros de posição (Figura 29).

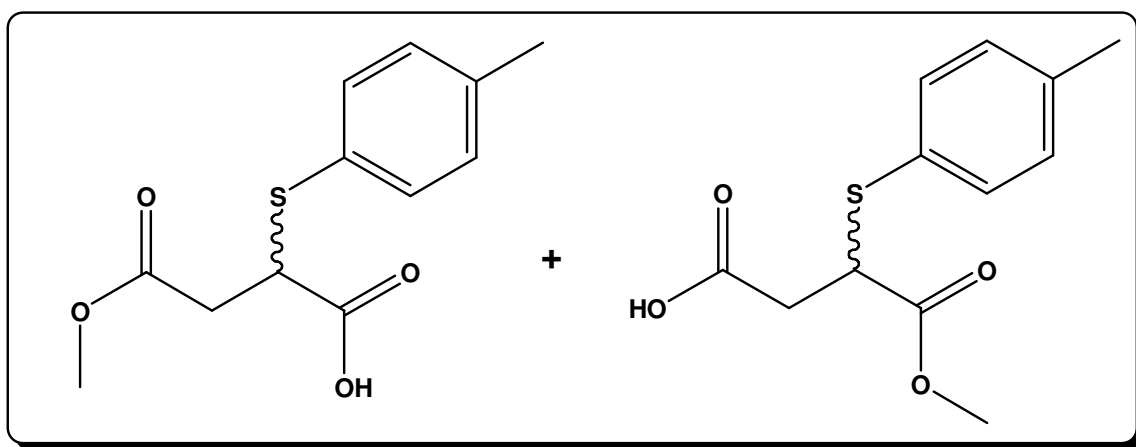


Figura 29: Estrutura dos isômeros de posição obtidos.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 30), observou-se na região entre 2,7 - 3,9 ppm, a presença de três multipletos, cada um com multiplicidade de dois hidrogênios. O sinal mais protegido, em torno de 2,7 ppm, é referente aos hidrogênios diastereotópicos (3a e 2b) e o mais desblindado, em 3,9 ppm é característico do hidrogênio ligado ao carbono quiral (2a e 3b). Observou-se

ainda o sinal de um simpleto intenso na região de 2,32 ppm característico do grupo metila (10) ligado ao anel aromático com multiplicidade de 6H e dois outros simpletos em 3,68 – 3,69 ppm característico dos prótons do grupo metoxila (5a e 5b) com multiplicidade de 3 H cada, outro sinal em torno de 10,5 ppm referente ao próton ligado ao grupo hidroxila com multiplicidade de 2H, além dos sinais característicos dos demais prótons ligados aos anéis aromáticos.

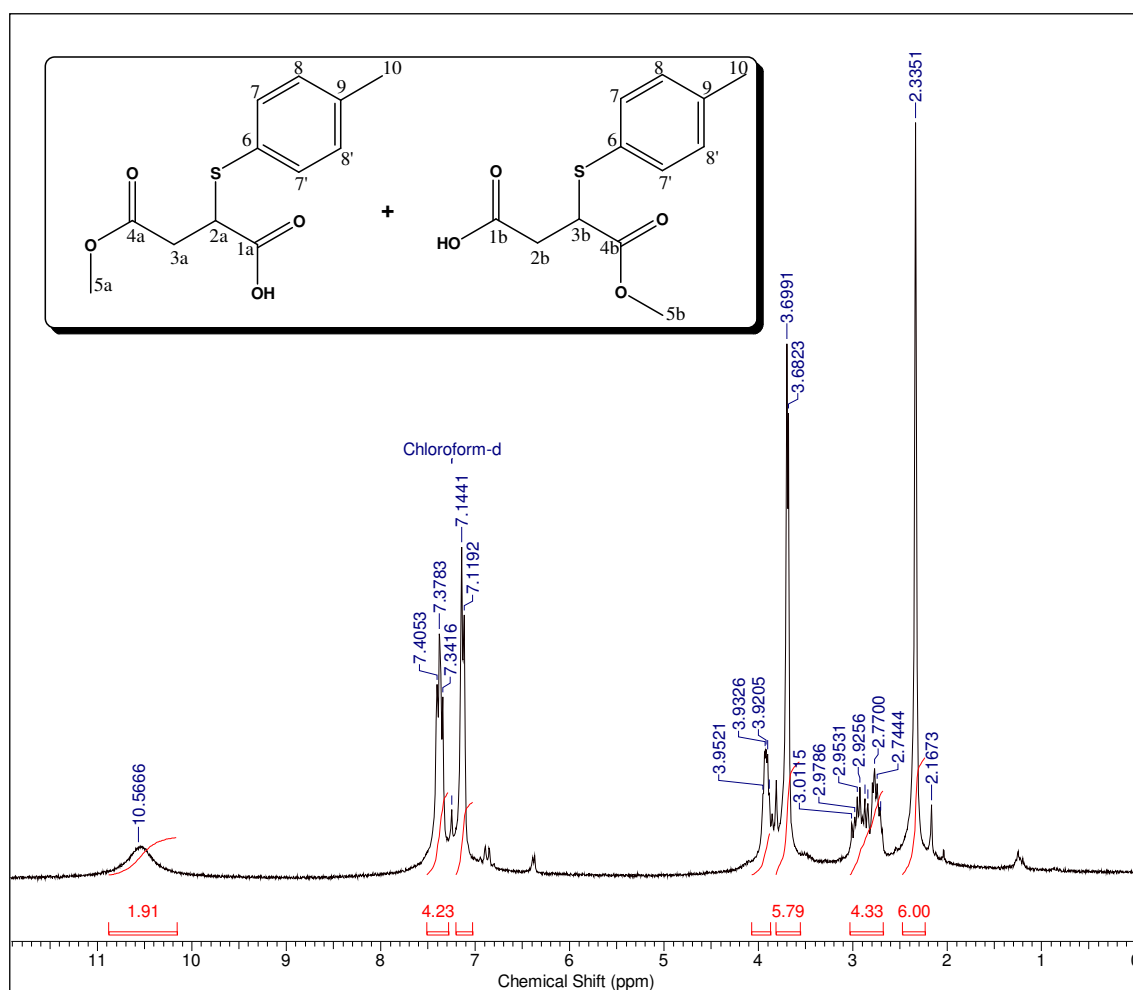


Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) dos isômeros de posição sintetizados via agitação mecânica.

Nos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 31), é possível observar dois sinais com deslocamentos em torno de 171 ppm característicos da presença das carbonilas do grupo éster (4a e 4b) e dois sinais com deslocamentos em torno de 177 ppm característicos da presença das carbonilas do grupo ácido (1a

e 1b). É possível observar dois sinais em torno de 52 ppm referente aos carbonos do grupo metóxi (5a e 5b), dois sinais entre 45 e 46 ppm referente ao carbono ligado ao enxofre (2a e 3b), dois outros em torno de 36,0 ppm referente aos carbonos metilênicos (2b e 3a) e um sinal em 21,5 ppm característicos do grupo metila (10). Pode-se observar que os sinais que se apresentam em duplicidade, sofrem influência da proximidade do átomo de S adicionado na estrutura.

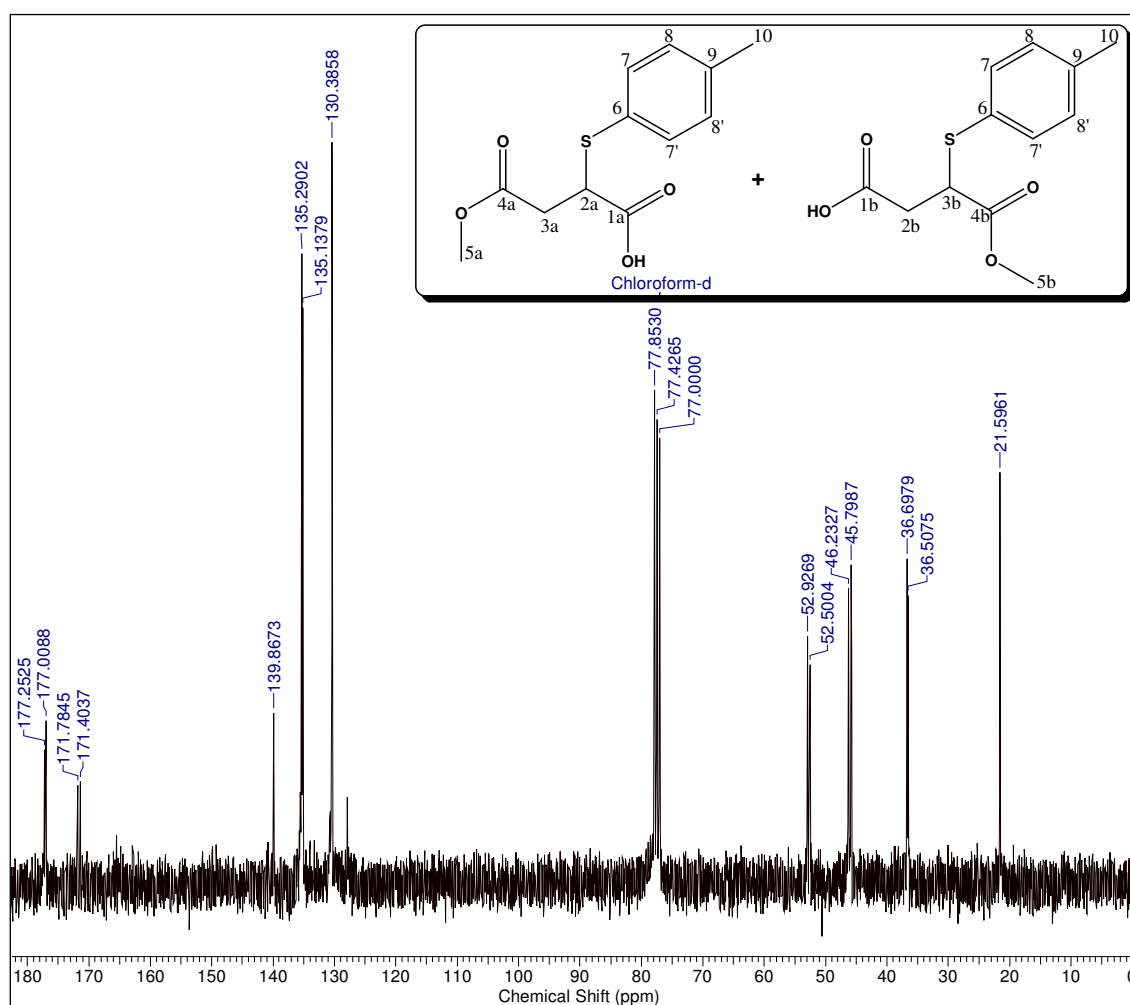


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) dos isômeros de posição sintetizados via agitação mecânica.

A análise de RMN de ^1H para as metodologias realizadas com o catalisador tioureia (anexo 20) demonstraram também a formação de isômeros de posição (Figura 29) e isso pode ser comprovado pela similaridade dos sinais

apresentados no espectro de RMN de ^1H obtido para a síntese realizada sem a presença do catalisador (anexo 19).

3.5 Síntese do organocatalisador tiourea.

O catalisador quiral derivado da tiourea foi sintetizado com 65 % de rendimento a partir da reação entre a *L*-fenilalanina e o isotiocianato de fenila em metanol sob refluxo.

As análises de RMN de ^1H e de ^{13}C e massas de baixa resolução confirmaram a obtenção do catalisador quiral derivado da tiourea.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 32), observou-se na região entre 3,1 - 3,3 ppm, a presença de dois duplos dubletos, cada um com multiplicidade de um hidrogênio, referente aos hidrogênios diasterotópicos (4), em 4,5 ppm observamos a presença de um duplo dubleto característico do hidrogênio ligado ao carbono quiral (3). Observou-se ainda o sinal de um simpleto na região de 4,1 ppm característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio (11). Entre 7,0 – 7,4 ppm observamos os sinais característicos dos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, com multiplicidade de dez hidrogênios.

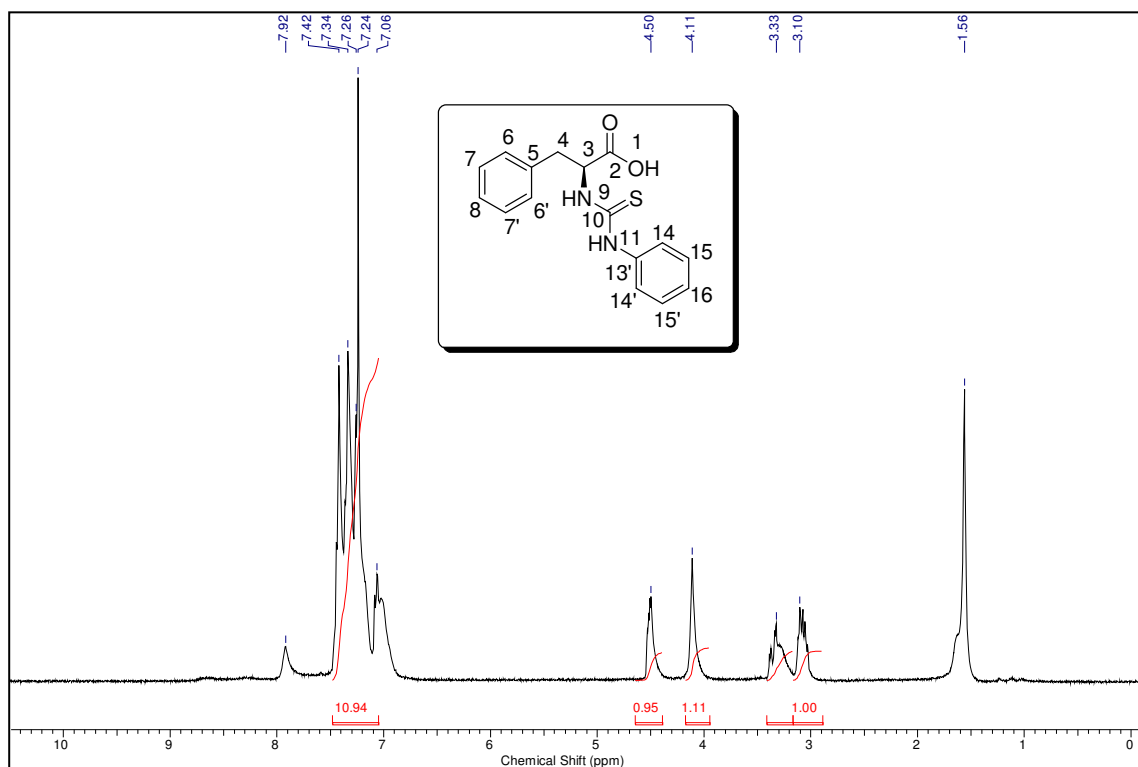


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do catalisador ácido (*S*)-3-fenil-2-(3-feniltiourea).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 33), é possível observar um sinal em torno de 36 ppm referente ao carbono metilênico (4), outro sinal em torno de 60 ppm referente ao carbono quiral (3), entre 128 – 129 ppm, aproximadamente, podemos observar os sinais característicos dos carbonos ligados aos anéis aromáticos.

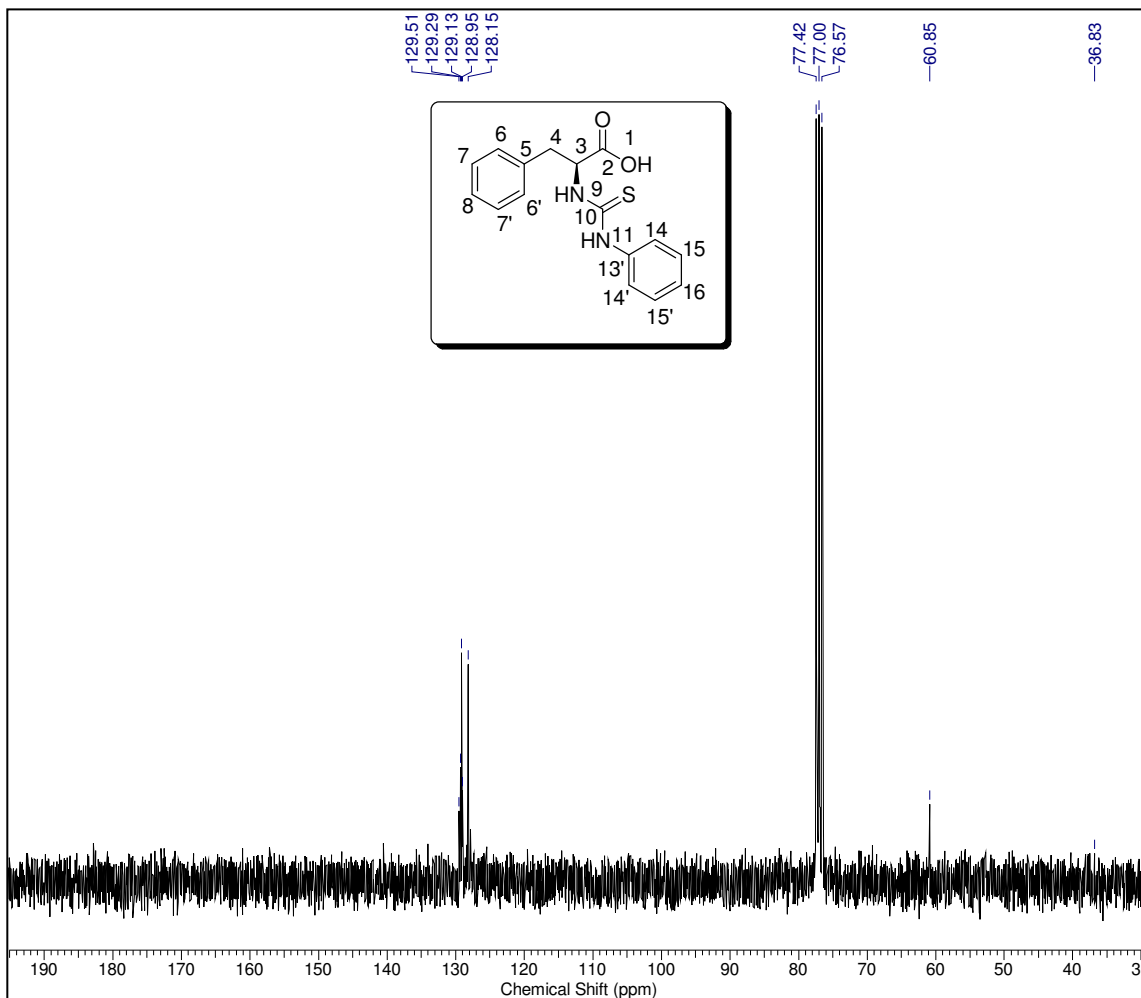


Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do catalisador ácido (S)-3-fenil-2-(3-feniltiourea).

Através da espectrometria de massas de baixa resolução observou-se como sinais principais o pico base com $m/z = 207$ e os fragmentos com $m/z = 281$, 253, 91 e 73 característicos dessa classe de compostos (Anexo 21c).

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Informações gerais

4.1.1 Experimentos de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C foram registrados no espectrômetro Bruker DPX-300.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H foram determinados em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) para os ácidos *N*-arilmaleâmicos e em clorofórmio deuterado (CDCl_3) para os compostos esterificados 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 ^{13}C foram determinados em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) para os ácidos *N*-arilmaleâmicos e em clorofórmio deuterado (CDCl_3) para os compostos esterificados e TMS como referência interna, usando radiofrequência de 75 MHz.

Os valores de deslocamentos químicos foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais dos espectros de RMN de ^1H foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: s: simpleto; d: duplete; t: tripleto; q: quadruplete; dd: duplo duplete e m: multiplete.

4.1.2 Difratometria de raios-X

A análise de difração de raios-X foi realizada em monocristais em um difratômetro Bruker Quest Photon 100 equipado com um tubo de raio-X de Cu $K\alpha$ de alto brilho Incoatec I μ S com óptica de micro-focagem montel. A estrutura foi resolvida por métodos diretos usando SHELXS. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram realizadas através do programa ORTEP. O equipamento está instalado no Departamento de Química da UFSC.

4.1.3 Espectrometria de Massas

4.1.3.1 Espectrômetro de massas de alta resolução

Realizou-se infusão direta, através do Cromatógrafo UFLC Shimadzu LC-20AD, acoplado ao detector IES-Q-QTOF-microTOF III do Espectrômetro de Massas (Bruker Daltonics), operado em modo de ionização positivo e negativo (m/z 120 – 1200) e ionização por eletro-spray (ESI). Preparou-se a amostra com 0,1g/mL (metanol/água 7:3) e injetado 1 μ L, utilizando gradiente de eluição água (fase A) e acetonitrila (fase B), ambos com 0,1% de ácido fórmico, método isocrático 50 %, corrida de 3 min.

4.1.3.2 Espectrômetro de massas de baixa resolução

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso - Espectrômetro de Massa (CG-MS) da marca Shimadzu, que possui fonte de ionização por impacto de elétrons (EI).

4.1.4 Polarímetro

Realizou-se a análise polarimétrica em um Polarímetro Perkin Elmer 341, utilizando lâmpada de mercúrio ($\lambda = 378$ nm), percurso óptico de 1 dm, temperatura de 20 °C e concentração das soluções em g/100mL.

4.1.5 Reagentes, solventes e equipamentos utilizados.

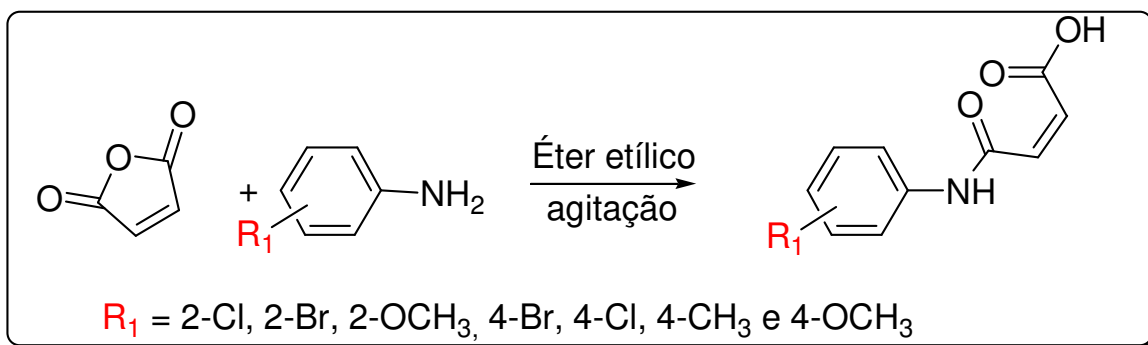
Todos os compostos foram secos em dessecador contendo pentóxido de fósforo (*Aldrich*®) e cloreto de cálcio (*Aldrich*®) à pressão reduzida.

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

As reações em micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas modelo Discover System (CEM Corporation), com limites operacionais até 250 °C e 300 W.

4.2 Descrições das Sínteses

4.2.1 Síntese dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.



Esquema 6: Síntese dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.

Para a síntese dos ácidos *N*-aril-maleâmicos (Esquema 6) foram testados dois procedimentos diferentes (I e II), como descrito abaixo:

Procedimento I

Em um balão de reação adicionou-se 1 mmol de anidrido maleico e 5 mL de éter etílico, em seguida, adicionou-se lentamente, sob agitação e temperatura ambiente, 1 mmol da anilina substituída. Após 5 min de reação observou-se a formação de um precipitado. O precipitado formado foi separado por filtração, lavado com éter etílico, seco e enviado para análise de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Posteriormente, realizou-se o mesmo procedimento descrito acima, para a síntese dos ácidos *N*-aril-maleâmicos, no entanto, deixou-se a mistura reacional em agitação pelo tempo de 1 h.

Procedimento II:

Em um tubo selado adicionou-se 1 mmol de anidrido maleico, 1 mmol da anilina substituída e 2 mL de éter etílico. A mistura foi submetida a aquecimento em MO a 50 °C e posteriormente a 70 °C, 180 W de potência por 10 seg. O precipitado formado foi lavado com éter etílico, separado por filtração, seco e enviado para análise de RMN de ^1H e de ^{13}C .

4.2.2 Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

Ácido (Z)-3-(2-clorofenilcarbamoil) acrílico (1A): Rendimento = 82 %.
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 6,34 (d, J = 12 Hz, 1H); 6,55 (d, J = 12 Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,50 (d, J = 6 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 6 Hz, 1H); 10,08 (s, 1H, OH). **RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) = δ (ppm):** 125,9; 126,5; 127,1; 129,2; 130,6; 133,8; 163,3; 166,7.

Ácido (Z)-3-(2-bromofenilcarbamoil) acrílico (1B): Rendimento = 35 %.
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 6,35 (d, J = 12 Hz, 1H); 6,56 (d, J = 12 Hz, 1H); 7,16 (t, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,65 (t, 2H); 10,02 (s, 1H, OH). **RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) = 118,2; 127,5; 127,9; 128,4; 131,3; 131,6; 133,1; 135,9; 163,9; 167,4.

Ácido (Z)-3-(2-metóxfenilcarbamoil) acrílico (1C): Rendimento = 88 %.
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 3,83 (s, 3H); 6,33 (m, 1H); 6,61 (m, 1H); 6,91 (m, 1H); 7,09 (m, 2H); 7,94 (d, 9 Hz, 1H); 9,88 (s, 1H, OH). **RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) = 55,7; 111,3; 120,2; 122,3; 125,3; 126,3; 130,9; 131,5; 149,9; 163,1; 167,0.

Ácido (Z)-3-(4-clorofenilcarbamoil) acrílico (1D): Rendimento = 90 %.
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 6,29 (d, J = 12 Hz, 1H); 6,45 (d, J = 12 Hz, 1H); 7,37 (d, 6 Hz 2H); 7,63 (d, 9 Hz 2H); 10,45 (s, 1H, OH). **RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) = 121,6; 127,9; 128,9; 130,5; 131,7; 137,4; 163,7; 167,7.

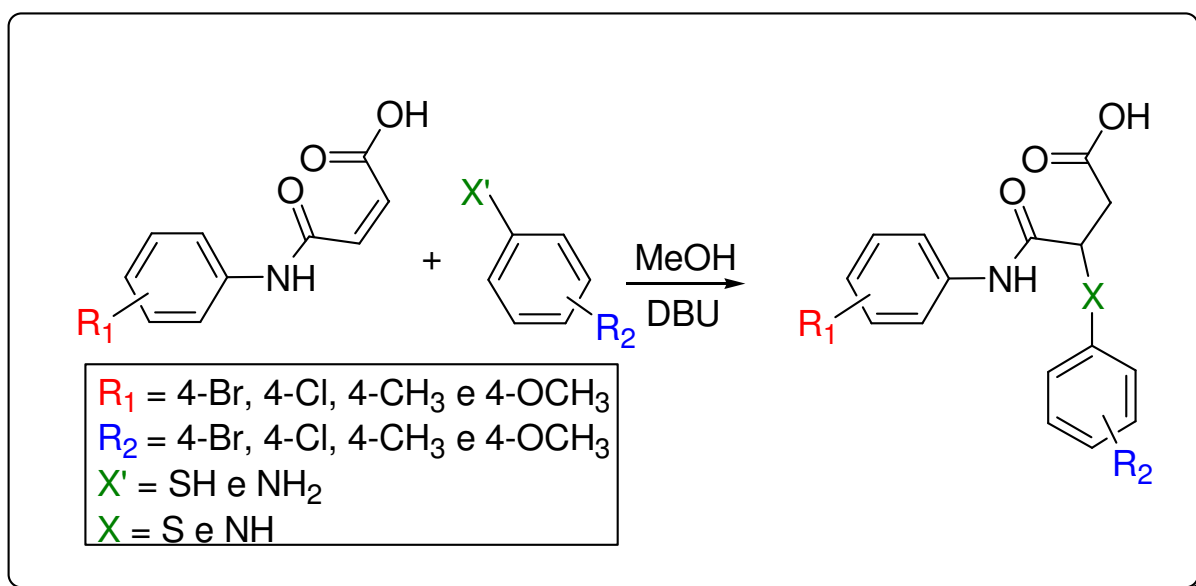
Ácido (Z)-3-(4-bromofenilcarbamoil) acrílico (1E): Rendimento = 84 %.
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 6,30 (d, J = 12 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 12 Hz, 1H); 7,50 (d, 9 Hz, 2H); 7,59 (d, 9 Hz, 2H); 10,46 (s, 1H, OH). **RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) = 116,2; 122,1; 130,9; 132,1; 132,3; 138,4; 164,1; 167,7.

Ácido (Z)-3-(4-metóxfenilcarbamoil) acrílico (1F): Rendimento = 87 %.
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 3,72 (s, 3H); 6,26 (d, J = 12 Hz, 1H); 6,42 (d, J = 12 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 9 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 12 Hz, 2H); 10,36 (s, 1H, OH). **RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6):** δ (ppm) = 55,3; 114,1; 121,5; 130,9; 131,8; 132,1; 156,0; 163,1; 166,9.

Ácido (Z)-3-(*p*-toluylcarbamoil) acrílico (1G): Rendimento = 87 %.
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 2,41 (s, 3H); 6,29 (d, J = 12 Hz, 1H); 6,45 (d, J = 12 Hz, 1H); 7,12 (d, 9 Hz, 2H); 7,49 (d, 9 Hz, 2H); 10,36 (s, 1H, OH).
RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 20,9; 120,1; 129,6; 131,1; 132,0; 133,6; 136,2; 163,5; 167,2.

4.3 Síntese dos adutos de Michael derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.

Para a síntese dos adutos de Michael derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos testou-se os procedimentos III, IV e V (Esquema 7); VI e VII (Esquema 8), como descrito abaixo:



Esquema 7: Síntese dos adutos de Michael derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos.

Procedimento III:

Em um balão de reação adicionou-se 1 mmol do ácido *N*-aril-maleâmico, 1mmol do doador de Michael (*p*-tiocresol e/ou anilina substituída) gotas de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) e 20 mL de metanol sob agitação magnética e temperatura ambiente por até 48 h. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e revelador UV (λ = 254 nm).

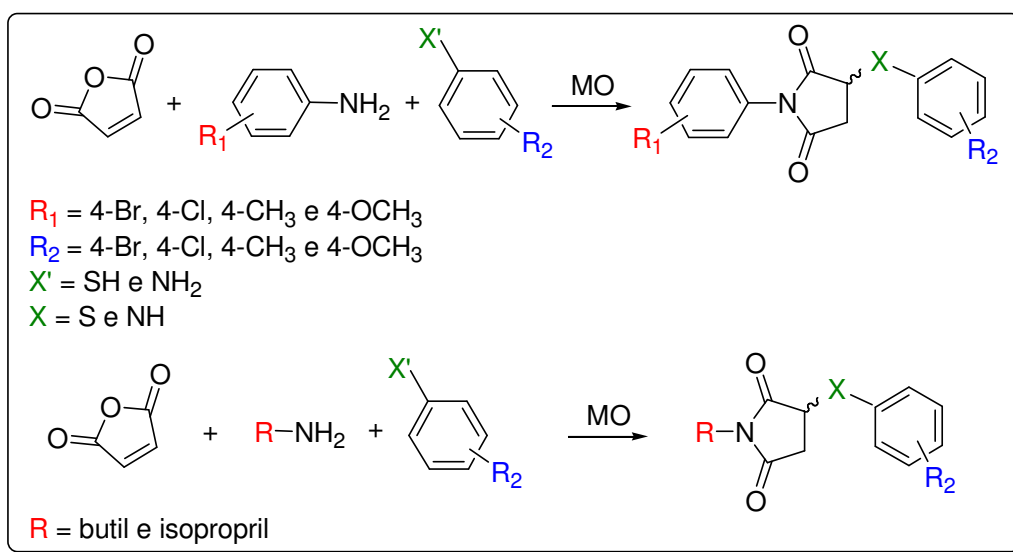
Procedimento IV

Em um balão de reação adicionou-se 1 mmol do ácido *N*-aril-maleâmico, 1 mmol do doador de Michael (*p*-tiocresol e/ou anilina substituída) gotas de DBU e 20 mL de metanol sob agitação e refluxo por até 48 h. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e revelador UV ($\lambda = 254$ nm).

Procedimento V:

Adicionou-se a um tubo selado 1 mmol do ácido *N*-aril-maleâmico, 1 mmol do doador de Michael (*p*-tiocresol e/ou anilina substituída) e 2 gotas de (DBU) (Esquema 7). Realizamos a reação em MO a temperatura de 100 °C e potência de 200 W em diferentes tempos reacionais (1, 2 e 3 min). Após o término da reação, adicionou 2 mL de metanol à mistura reacional o que levou a formação de um precipitado. O precipitado formado foi lavado com metanol, separado por filtração, seco e enviado para análise de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Procedimento VI:



Esquema 8: Sínteses multicomponentes dos adutos de Michael utilizando aminas alifáticas e aromáticas.

Em um tubo selado adicionou-se 1 mmol de anidrido maleico, 1 mmol da amina (aromática e/ou alifática) e 1 mmol do nucleófilo. Realizou-se a reação em MO a temperatura de 100 °C e potência de 200 W por 3 min (Esquema 8). Após o término da reação, adicionou 2 mL de metanol a mistura reacional o que levou a

formação de um precipitado. O precipitado formado foi lavado com metanol, seco e enviado para análise de RMN ^1H e de ^{13}C e de difratometria de raio-X.

Procedimento VII

Em um tubo selado adicionou-se 1 mmol de anidrido maleico, 1 mmol da anilina aromática substituída, 1 mmol do nucleófilo e 10 % do catalisador tioureia (ácido (S)-3-fenil-2-(3-feniltioureia). Realizou-se a reação em MO em temperatura de 100 °C e potência de 200 W por 3 min. Após o término da reação, adicionou 2 mL de metanol à mistura reacional o que levou à formação de um precipitado. O precipitado formado foi lavado com metanol, seco e enviado para análise de RMN ^1H e de ^{13}C .

4.3.1 Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

1-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2A). Rendimento = 80 %. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 2,34 (s, 3H, CH_3); 2,87 (dd, J = 19, 3,73 Hz, 1H); 3,28 (dd, J = 18,96, 9,24 Hz, 1H); 4,05 (dd, J = 9,24, 3,70 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 8,77 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 7,89 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,77 Hz, 2H) e 7,4 (d, J = 7,9 Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 21,2; 36,3; 44,2; 125,7; 127,5; 129,5; 129,9; 130,3; 134,5; 135,5; 140,3; 173,2 e 174,2.

1-(4-bromofenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2B). Rendimento = 79 %. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 2,33 (s, 3H, CH_3); 2,87 (dd, J = 19; 3,58 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 18,93; 9,28 Hz, 1H); 4,05 (dd, J = 9,21; 3,58 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 8,62 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 7,67 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 7,89 Hz, 2H) e 7,52 (d, J = 8,62 Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 21,2; 36,3; 44,2; 122,6; 125,7; 127,8; 129,1; 130,5; 132,2; 135,5; 140,3; 173,2 e 174,2.

1-(4-metoxifenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2C). Rendimento = 75 %. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 2,34 (s, 3H, CH_3); 2,86 (dd, J = 18,93; 3,73 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 18,89; 9,24 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,05 (dd, J = 9,24; 3,76 Hz, 1H); 6,91 (m, 4H); 7,14 (d, J = 7,82 Hz, 2H); 7,43 (d, J = 8,04 Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 21,2; 36,2; 44,2; 55,4; 114,4; 124,1; 125,9; 127,5; 130,2; 135,5; 140,2; 159,6; 173,9 e 174,8.

1-(*p*-toluil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2D). Rendimento = 79 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,34 (s, 3H, CH_3), 2,86 (dd, J = 18,93; 3,73 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 18,89; 9,24 Hz, 1H); 4,05 (dd, J = 9,21; 3,73 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,26 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 7,89 Hz, 2H); 7,2 (d, J = 8,2 Hz, 2H) e 7,43 (d, J = 7,97 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21,2; 38,3; 44,2; 126,1; 128,9; 129,7; 130,2; 135,5; 138,8; 140,2; 173,7; 174,6.

1-(4-clorofenil)-3-(4-clorofenilamino) pirrolidina-2,5-diona (2E). Rendimento = 75 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,75 (dd, J = 17,98; 5,7 Hz, 1H); 3,35 (dd, J = 17,98; 8,33 Hz, 1H); 4,40 (dd, J = 8,26; 5,77 Hz, 1H); 6,5 (d, J = 8,84 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 8,84 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,77 Hz, 2H) e 7,40 (d, J = 8,77 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 38,0; 53,0; 115,0; 120,2; 127,4; 129,2; 129,4; 129,5; 129,9; 144,4; 165,3.

1-(4-metóxifenil)-3-(4-metoxifenilamino) pirrolidina-2,5-diona (2G). Rendimento = 65 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,80 (dd, J = 17,94; 5,44 Hz, 1H); 3,35 (dd, J = 17,98; 8,26 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,39 (dd, J = 8,18; 5,48 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 8,92 Hz, 2H); 6,82 (d, J = 8,92 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 8,99 Hz, 2H) e 7,21 (d, J = 9,06 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 38,2; 53,7; 55,5; 55,7; 114,5; 115,0; 115,7; 127,5.

1-(*p*-toluil)-3-(*p*-toluilamino) pirrolidina-2,5-diona (2H). Rendimento = 69 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,26 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,8 (dd, J = 17,94; 5,52 Hz, 1H); 3,37 (dd, J = 17,94; 8,29 Hz, 1H); 4,42 (dd, J = 8,04; 5,7 Hz, 1H); 6,57 (d, J = 8,18 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 8,04 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H) e 7,27 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20,4; 21,2; 38,3; 53,3; 114,1; 126,1; 129,0; 130,0; 139,0; 143,7; 165,3; 173,82; 176,2.

1-fenil-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2I). Rendimento = 62 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,34 (s, 6H, CH_3); 2,86 (dd, J = 18,93; 3,73 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 18,93; 9,28 Hz, 1H); 4,05 (dd, J = 9,28; 3,73 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 6,80 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 7,89 Hz, 2H); 7,42 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21,2; 36,2; 44,2; 125,8; 126,3; 128,7; 129,1; 130,3; 131,5; 135,5; 140,2; 173,6 e 174,6.

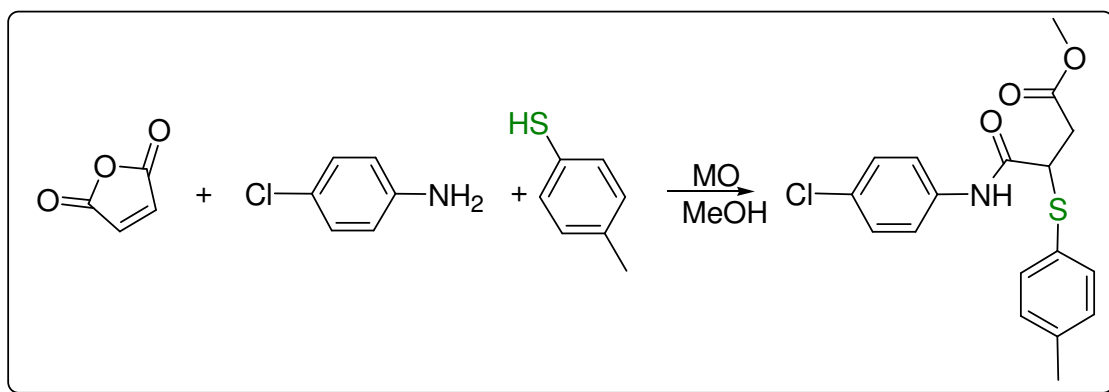
1-isopropil-3-(*p*-toluilitio)-4-pirrolidina-2,5-diona (2J). Rendimento = 61 %.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,21 (m, 6H); 2,29 (s, 3H); 2,6 (dd,

$J = 18,74; 3,98$ Hz, 1H); 3,02 (dd, $J = 18,74; 9,24$ Hz, 1H); 3,82 (dd, $J = 9,24; 3,98$ Hz, 1H); 4,23 (q, 1H); 7,09 (d, $J = 7,82$ Hz 2H); 7,36 (d, $J = 8,04$ Hz 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18,9; 18,9; 21,1; 35,8; 43,7; 44,1; 126,1; 130,1; 135,1; 139,8; 174,5; 175,5.**

1-butil-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2k). Rendimento = 33 %. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,79 (t, 3H); 1,09 (m, 2H); 1,29 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,60 (dd, $J = 18,74; 3,98$ Hz, 1H); 3,02 (dd, $J = 18,71; 9,13$ Hz, 1H); 3,30 (t, 3H); 3,85 (dd, $J = 9,10; 3,98$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 7,82$ Hz 2H); 7,31 (d, $J = 8,04$ Hz 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13,5; 19,8; 21,1; 29,5; 35,9; 38,8; 44,0; 126,2; 130,0; 135,0; 139,7; 174,6; 175,5.****

4.4 Síntese do éster aduto de Michael via irradiação por MO.



Esquema 9: Síntese multicomponentes dos ésteres adutos de Michael.

Procedimento VIII

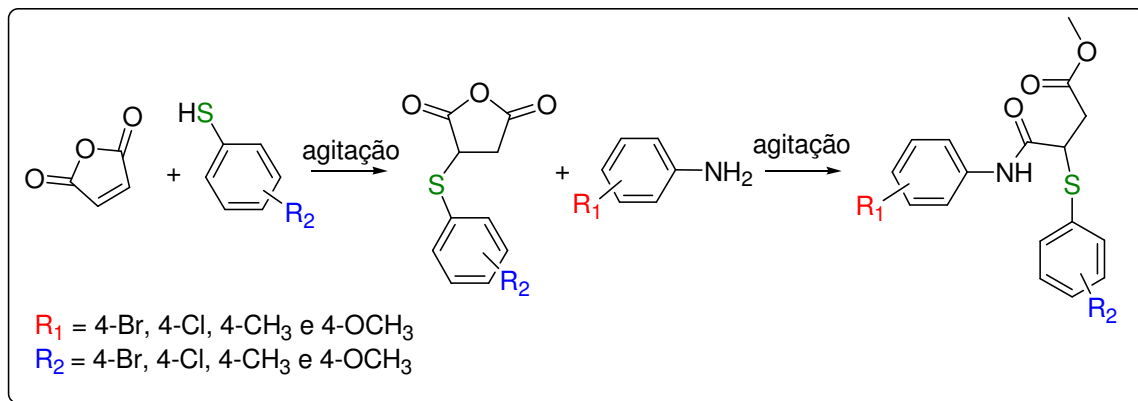
Em um tubo selado adicionou-se 1 mmol de anidrido maleico, 1 mmol da *p*-cloro-anilina, 1 mmol de *p*-tiocresol e metanol. Realizamos a reação em MO a temperatura de 100 °C e potência de 200 W por 3 min (Esquema 9). A seguir, o produto formado foi lavado com metanol e precipitado em banho de gelo e enviado para análise de RMN de ^1H e de ^{13}C .

4.4.1 Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

3-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(*p*-toluiltio) propanoato de metila (3A). Rendimento = 65 %. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,31 (s, 3H); 2,79 (dd, 1H); 3,09 (dd, $J = 16,95$ Hz e 7,48 1H); 3,69 (s, 3H); 7,11 (d, $J = 7,96$ Hz,**

2H); 7,27 (m, 2H); 7,33 (d, $J = 7.82$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H); 8,15 (s, 1H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) =21,4; 36,2; 49,0; 52,1; 120,9; 129,0; 130,2; 133,5; 136,0; 139,3.

4.5 Síntese dos ésteres adutos de Michael via agitação.



Esquema 10: Síntese dos ésteres adutos de Michael.

Procedimento VIII:

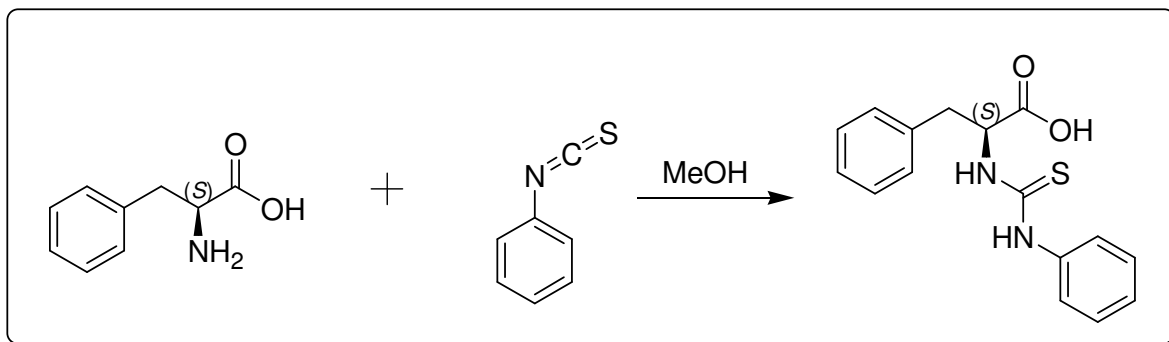
Adicionou-se em um balão de reação 1 mmol de anidrido maleico e 1 mmol de *p*-tiocresol em metanol. Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 24 h em temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se ao meio 1 mmol da anilina *p*-substituída deixando reagir por mais 72 h em temperatura ambiente (Esquema 10). A reação foi acompanhada via cromatografia em camada delgada e revelador UV ($\lambda = 254$ nm). Após esse tempo, o solvente foi rotaevaporado e o produto obtido submetido à purificação em coluna cromatográfica. O produto purificado foi enviado para análise de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Procedimento IX:

Adicionou-se em um balão de reação 1 mmol de anidrido maleico, 1mmol de *p*-tiocresol e 10 % do catalisador tioureia em metanol. Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 24 h em temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se ao meio 1 mmol da anilina *p*-substituída deixando reagir por mais 72 h em temperatura ambiente (Esquema 10). A reação foi acompanhada via cromatografia em camada delgada e revelador UV ($\lambda = 254$ nm). Após esse tempo, o solvente foi rotaevaporado e o produto obtido foi submetido à

purificação em coluna cromatográfica utilizando diclorometano como eluente e enviado para análise de RMN de ^1H e de ^{13}C .

4.6 Síntese do organocatalisador tiourea.



Esquema 11: Síntese do catalisador ácido (S)-3-fenil-2-(3-feniltiourea) propanoico.

Procedimento X

Realizou-se a síntese com a L-fenilalanina e isotiocianato de fenila em uma proporção de 1:1 (mol/mol) utilizando o metanol como solvente em refluxo por 30 h (Esquema 11). Em seguida, a solução foi extraída com água e diclorometano e o produto formado foi recristalizado com éter etílico. O produto formado foi obtido com 70 % de rendimento em forma de cristais brancos e enviado para análise de RMN de ^1H e de ^{13}C .

4.6.1 Rendimentos e dados espectroscópicos dos compostos:

Ácido (S)-3-fenil-2-(3-feniltiourea) propanoico. Rendimento = 65 %.
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3,10 (dd, J = 18,74; 3,98 Hz, 1H); 3,33 (dd, J = 18,71; 9,13 Hz, 1H); 4,11 (s, 1H); 4,49 (dd, J = 9,10; 3,98 Hz, 1H); 7,06 – 7,42 (m, 10H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 36,8; 60,8; 128,1; 128,9; 129,0; 129,1; 129,2; 129,2; 129,4; 129,5.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As rotas sintéticas desenvolvidas a partir da metodologia multicomponentes e irradiação por MO é inédita na obtenção destes compostos e foram muito eficientes nas sínteses dos ácidos *N*-aril-maleâmicos, dos adutos derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos e do éster aduto de Michael propiciando a obtenção dos produtos de interesse em baixo tempo reacional e em ótimos rendimentos.

O catalisador quiral derivado da tioureia propiciou formação dos adutos derivados dos ácidos *N*-aril-maleâmicos (2A e 2C) enantiosseletivos.

6. REFERÊNCIAS

BARRETO, A. F. S. **REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE ISOCIANETOS CONSECUTIVAS ASSISTIDAS POR MICRO-ONDAS: SÍNTESE DE CICLOPEPTÓIDES E CICLODEPSIPEPTÓIDES ANÁLOGOS DA VERTICILIDA E SANSALVAMIDA A**. 301 f. Tese de Doutorado em Química. Universidade de Brasília-DF, 2013.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. Editora Artmed. p. 311, 2003.

DIAS, R. M. P. **ADIÇÃO DE AZA-MICHAEL EM DIACETONAS α , β -INSATURADAS E REAÇÃO DE INSERÇÃO EM ILÍDEOS β -CETOSULFOXÔNIOS**. 325 f. Tese de Doutorado em Ciências. Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos-SP, 2015.

GUPTA, G.; WAGH, S. B. *Indian Journal of Chemistry*. p. 697, 2006.

HAWNER, C.; ALEXAKIS, A. *Chemical Communications*. p. 7295, 2010;; BELLA, M.; GASPERI, T. *Synthesis*. p. 1583, 2009.; TROST, B. M.; JIANG, C. *Synthesis*. p. 369, 2006.

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. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*. p.1510, 2010.

JUNIOR, M. C. S.; SILVA, R. L. Disponível em: [https://farmacologiauefs.wordpress.com/farmacocinetica/absorcao.](https://farmacologiauefs.wordpress.com/farmacocinetica/absorcao/), 2014. Data do acesso: 24\08\2017.

KALGUTKAR, A. S.; CREWS, B. C.; MARNETT, L. J. *Journal of Medicinal Chemistry*. p. 1692, 1996.

LAO, J-H.; ZHANG, X-J.; WANG, J-J.; LI, X-M.; YAN, M.; LUO, H-B. *Tetrahedron: Asymmetry*. p. 2818, 2009.

MA, Z.; WU, Y.; SUN, B.; DU, H.; SHI, W.; TAO, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. p. 7, 2013.

MIURA, T.; NISHIDA, S.; MASUDA, A.; TADA, N.; ITOH, A. *Tetrahedron Lett.* p. 4158, 2011.

OKEY, A. B.; HARPER, P. A. *Elsevier*. Toronto, Canada. p. 902, 2007.

PINHEIRO, D. L. J. **SÍNTESE DE UM NOVO ORGANOCATALISADOR DERIVADO DA D-GALACTOSE E APLICAÇÃO EM REAÇÃO DO TIPO MICHAEL**. 133 f. Dissertação de Mestrado em Química – Química Orgânica. Universidade Federal de Juiz de Fora-MG, 2015.

PIHKO P. M. *Wiley-VHC*, Weinheim., 2007.

RIBEIRO, S. S. **APLICAÇÃO DA IRRADIAÇÃO MICRO-ONDAS EM BIOCATÁLISE: RESOLUÇÃO CINÉTICA, REDUÇÃO DE CETONAS E ADIÇÃO DE MICHAEL**. 321 f. Tese de Doutorado em Química. Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo-SP, 2014.

ROCHA, D. R.; FERREIRA, V. F.; SANTOS, W. C. *Revista Processos Químicos*. p. 9, 2008.

SANSEVERINO, A. M. *Química Nova*. p. 102, 2000.

SENA, M. M. **ESTUDOS VISANDO Á SÍNTESE DE ORGANOCATALISADORES DO TIPO SULFONILAMIDAS/URÉIAS QUIRAIS E A SÍNTESE DIASTEROSSELETIVA DE AMINO ÉSTERES SECUNDÁRIOS NÃO NATURAIS VIA REAÇÕES DE UGI (U-5C-4CR) MEDIADAS POR**

ÁCIDOS DE LEWIS. 168 f. Dissertação de Mestrado em Química. Universidade de Brasília-DF, 2012.

SOUZA, A. C. B. **ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE COMPOSTOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA, CONTENDO O NÚCLEO NAFTOQUINÔNICO, VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES (RCM) DO TIPO HANTZSCH E REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SONOGASHIRA.** 214 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade de Brasília, Brasília-DF, 2010.

SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. *Química Nova.* p. 497, 2011.

TAKADA, S. C. S. **ESTUDO DA REAÇÃO DE PASSERINI EM SOLVENTES ALTERNATIVOS.** 161 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade de Brasília, Brasília-DF, 2006.

VENDRUSCULO, V. **REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI ACOPLADA À CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS HÍBRIDOS PERILIL-DIHIDROPIRIMIDINONAS.** 230 f. Dissertação de Mestrado em Química. Instituto de Química, Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul-RS, 2006.

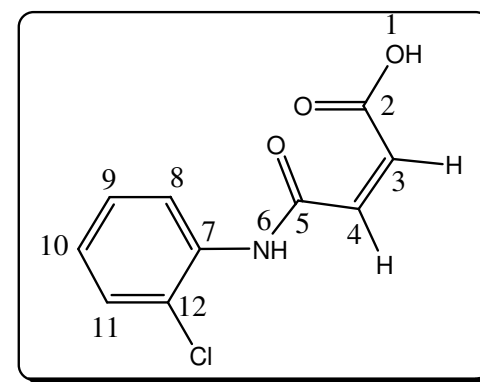
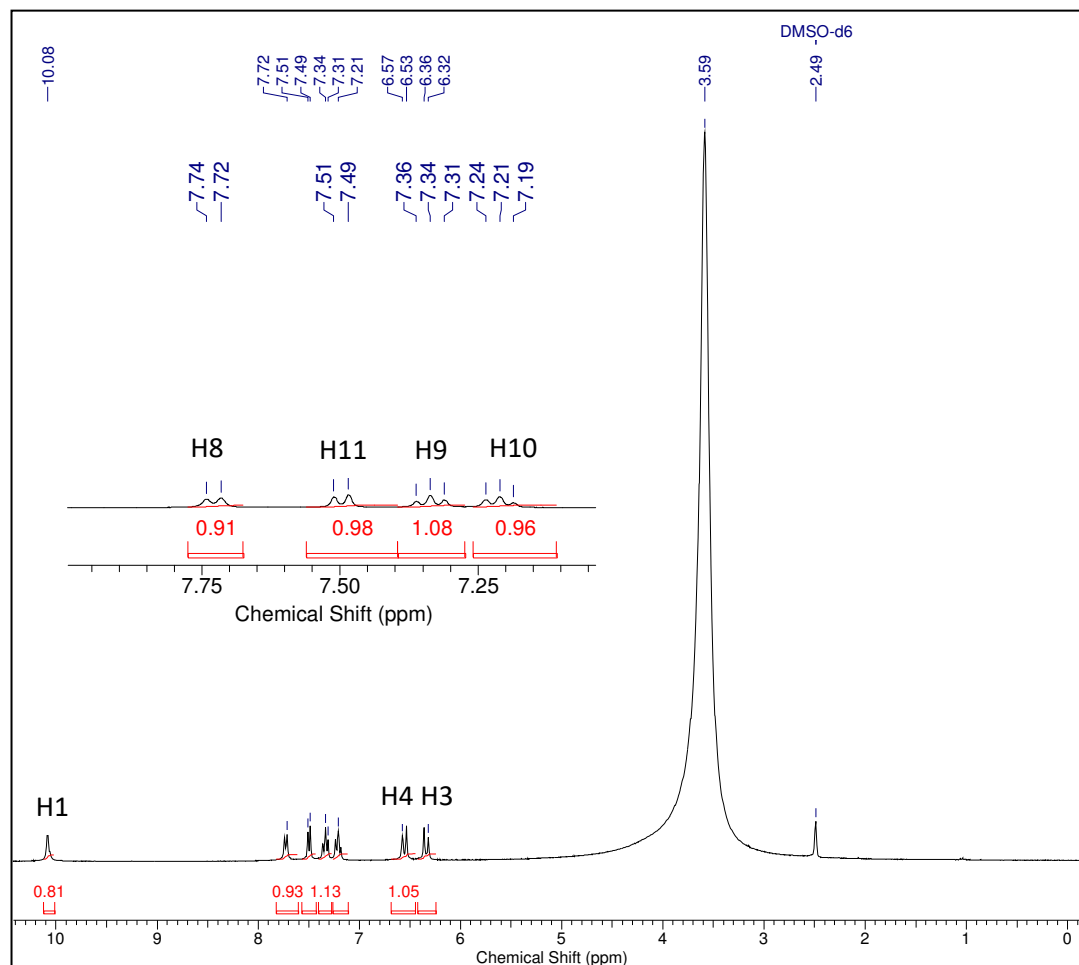
VIEIRA, W. Y. **REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE DIELS-ALDER COM P-BENZOQUINONAS: INTERMEDIÁRIOS PARA SESQUITERPENOS EUDESMANOS.** 271 f. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Carlos-SP, 2010.

XUE, F.; LIU, L.; ZHANG, S-L.; DUAN, W-H.; WANG, W. *Chemistry European Journal.* p. 7979, 2010.

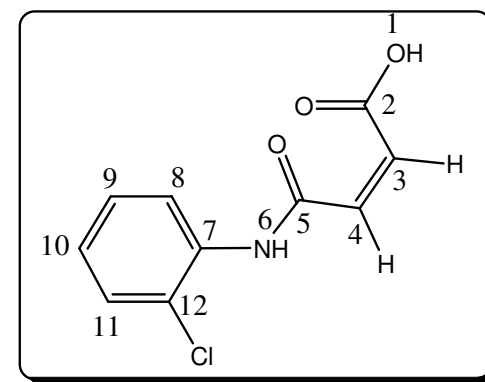
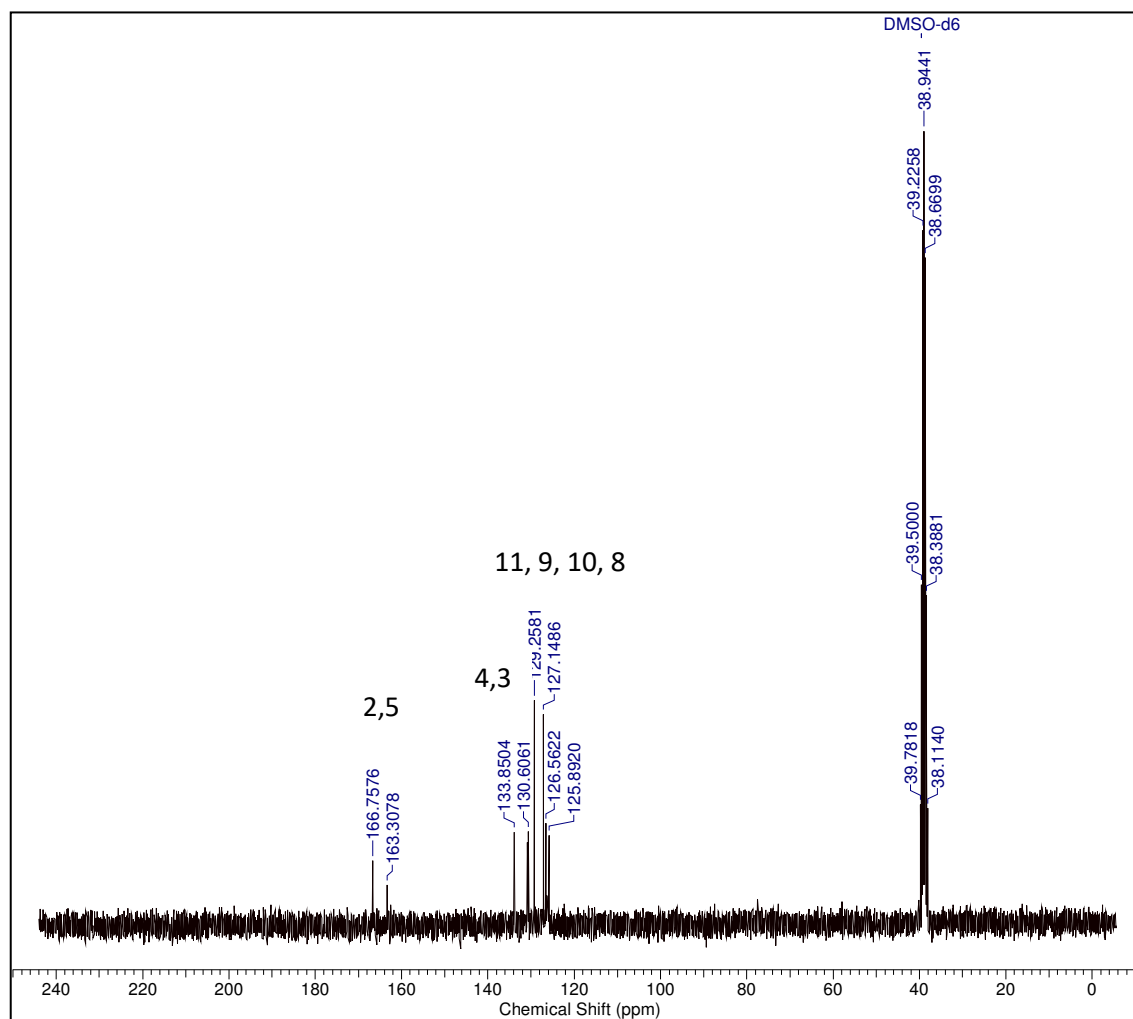
.ZHAO, G-L.; XU, Y-M.; SUNDEN, H.; ERIKSSON, L.; SAYAH, M.; CORDOVA, A. *Chemical Communications.* p. 734, 2007.

7. ANEXOS

ANEXO 1 – Espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C

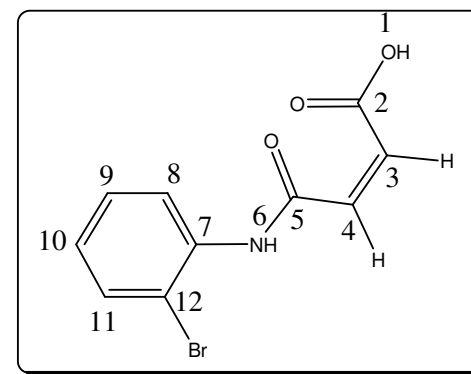
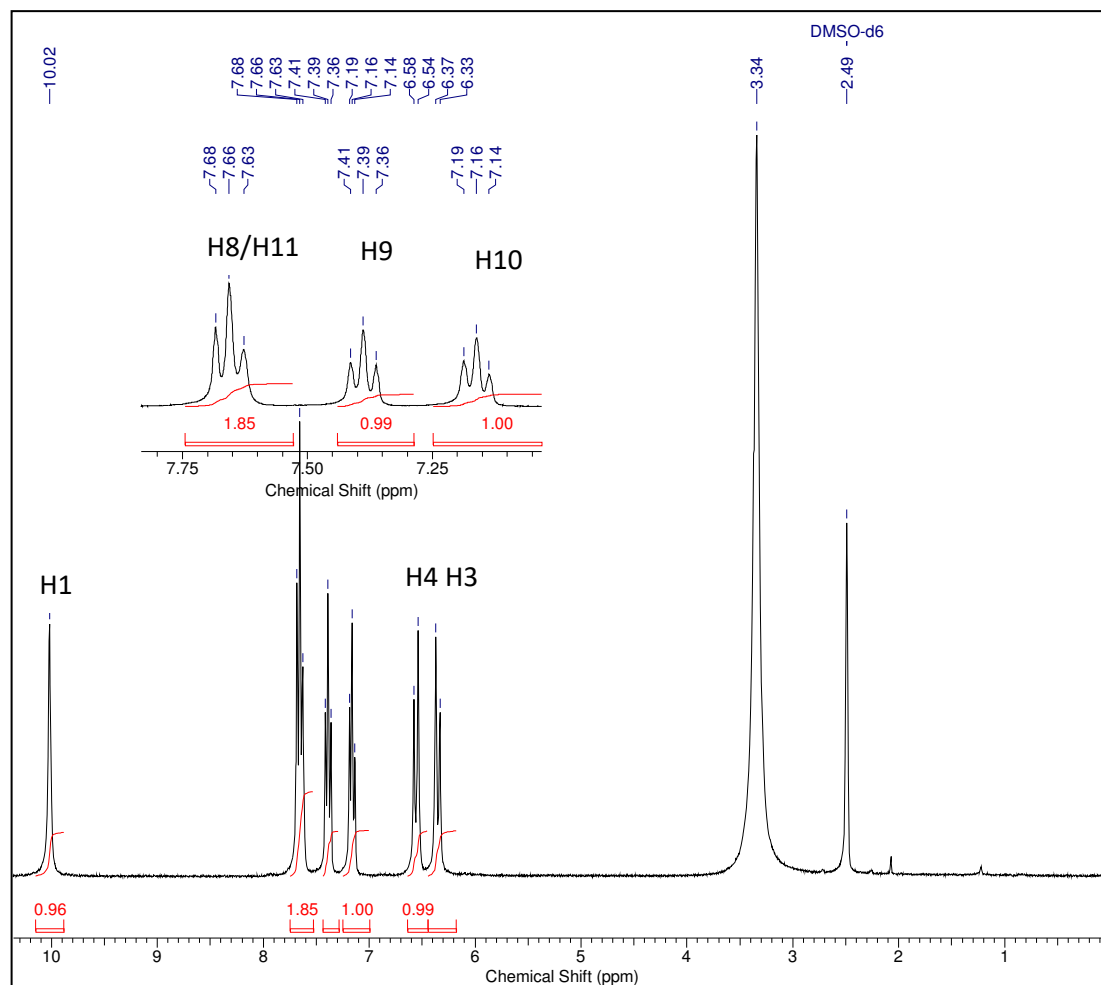


Anexo 1a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(2-clorofenilcarbamoi) acrílico (1A) sintetizado via irradiação por MO.

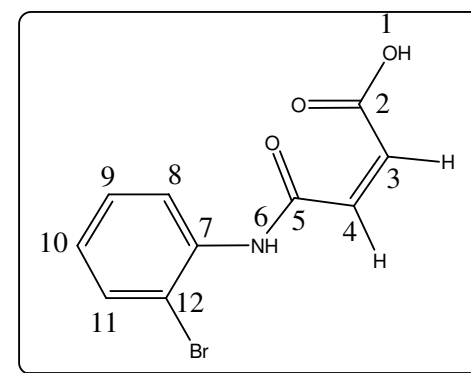
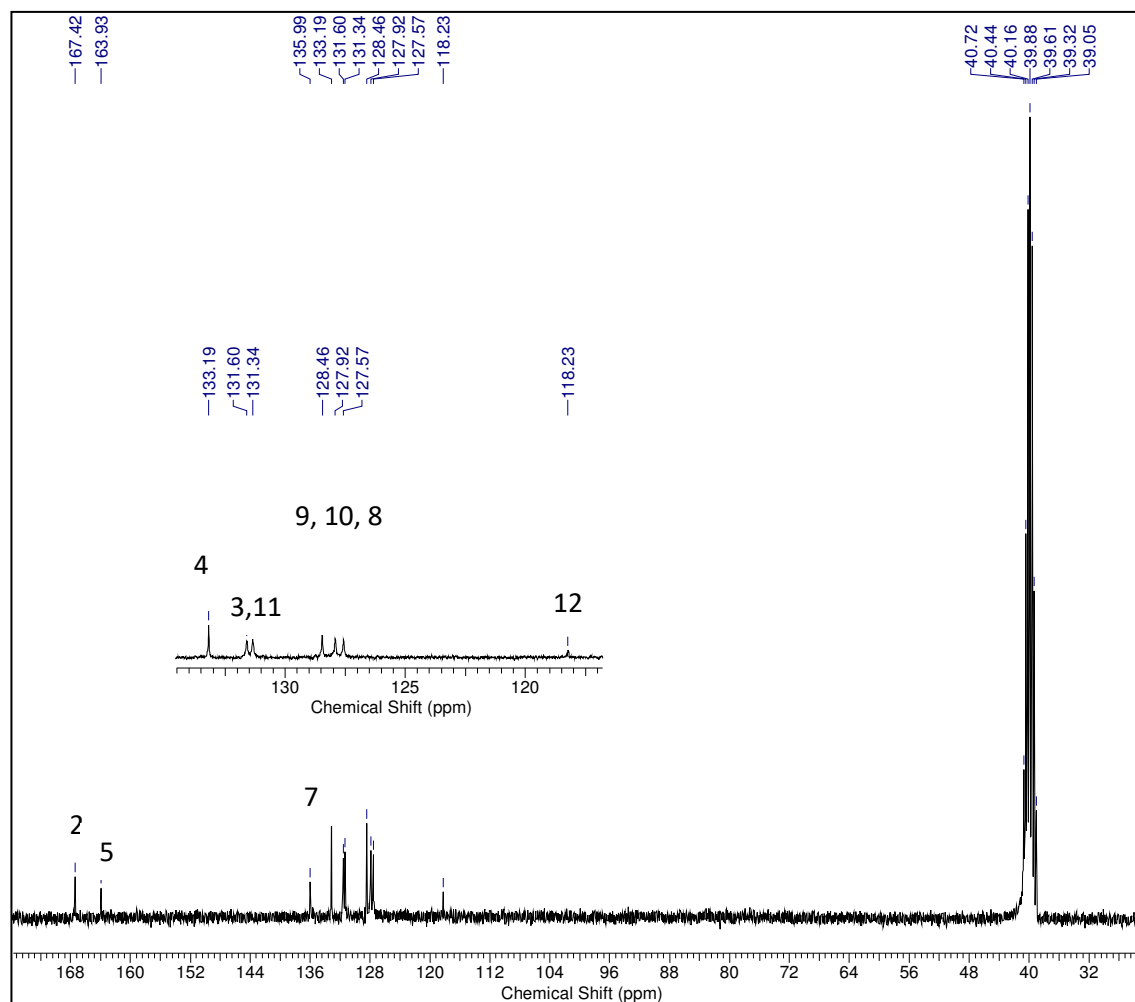


Anexo 1b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(2-clorofenilcarbamoil) acrílico (1A) sintetizado via irradiação por MO.

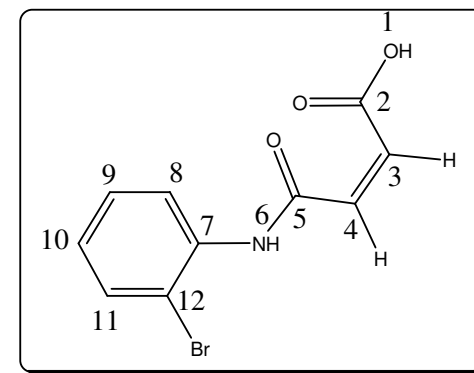
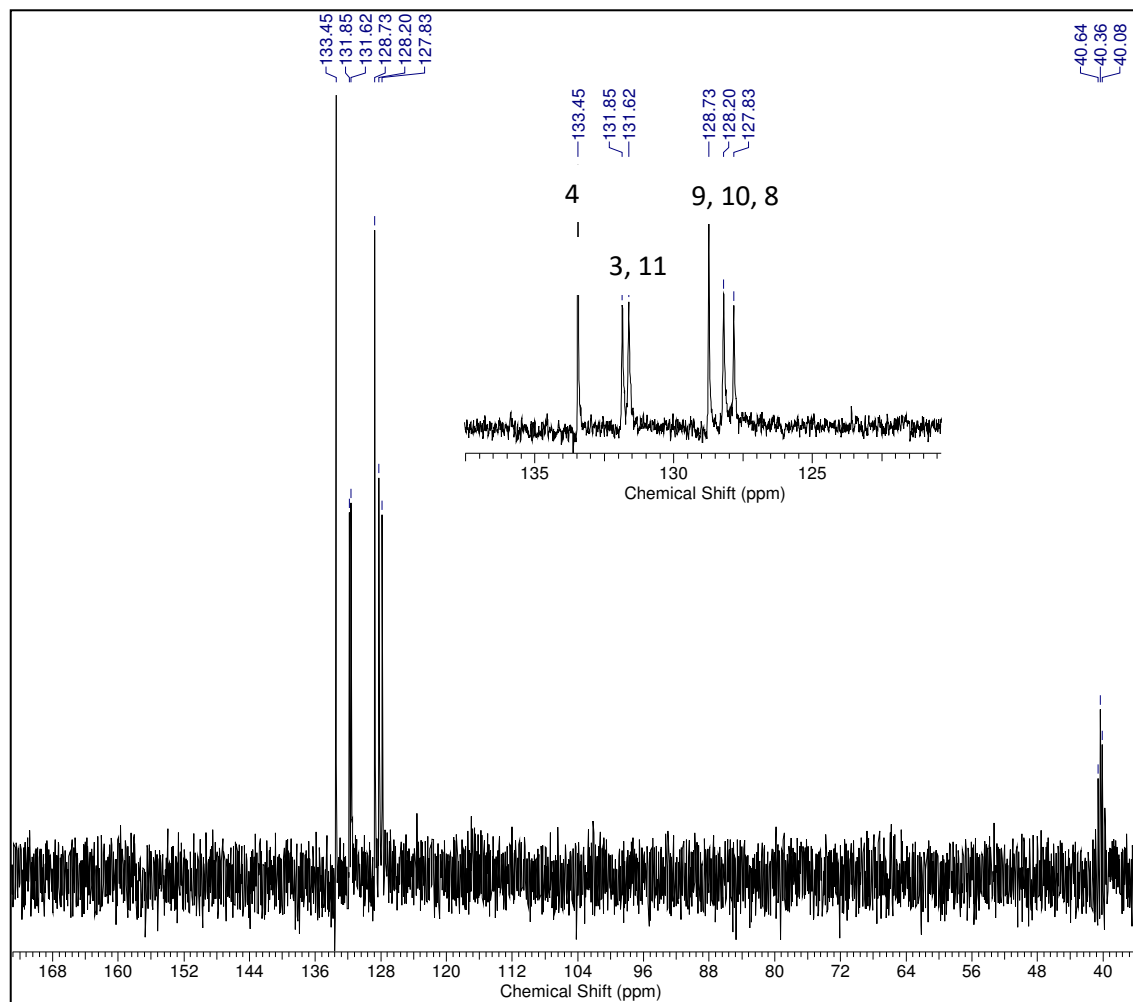
ANEXO 2 – Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C E DEPT 135



Anexo 2a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(2-bromofenilcarbamoyl) acrílico (1B) sintetizado via irradiação por MO.

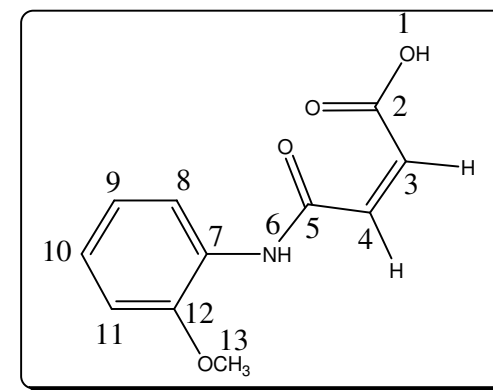
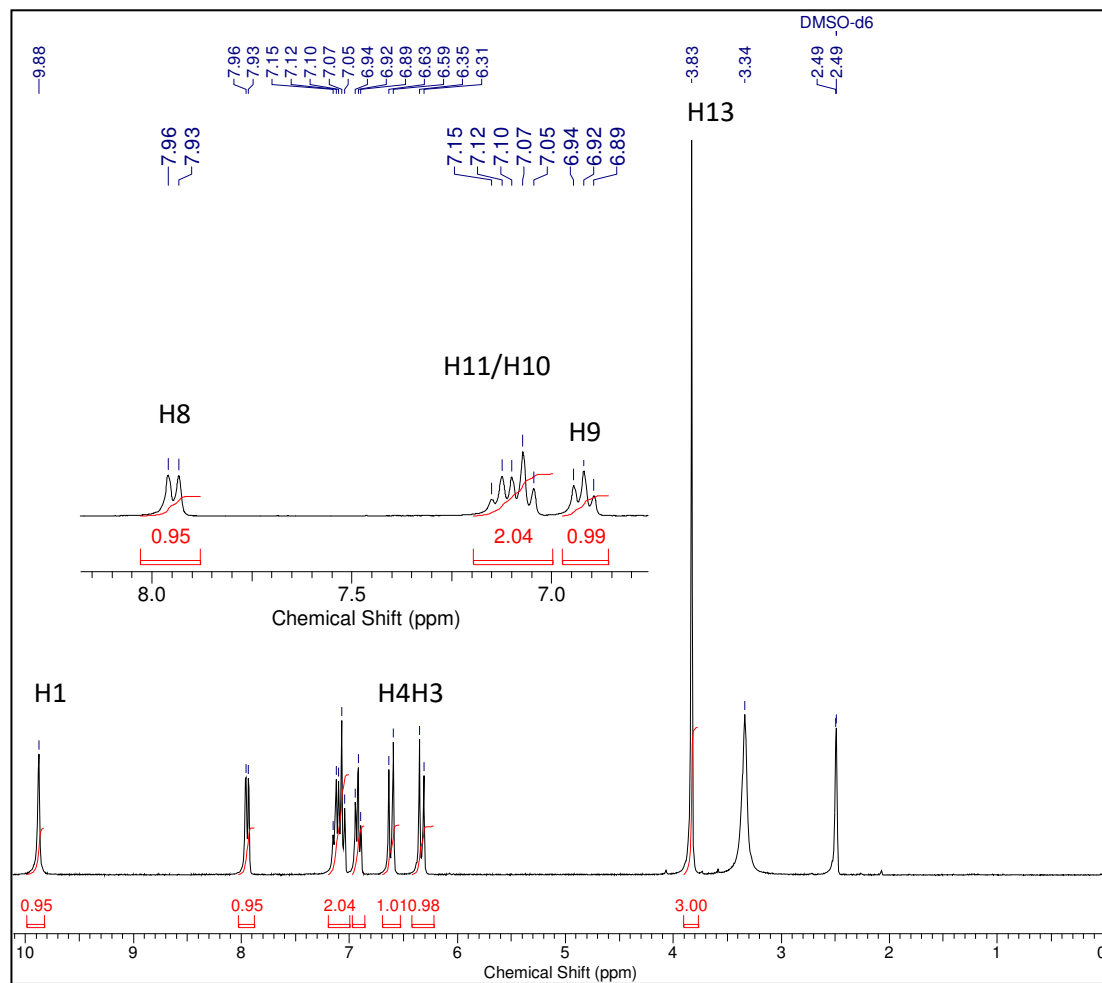


Anexo 2b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – DMSO-d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(2-bromofenilcarbamoil) acrílico (1B) sintetizado via irradiação por MO.

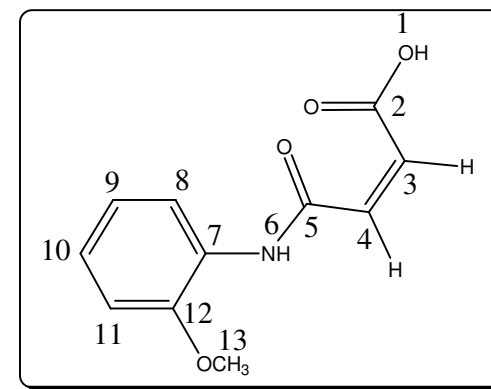
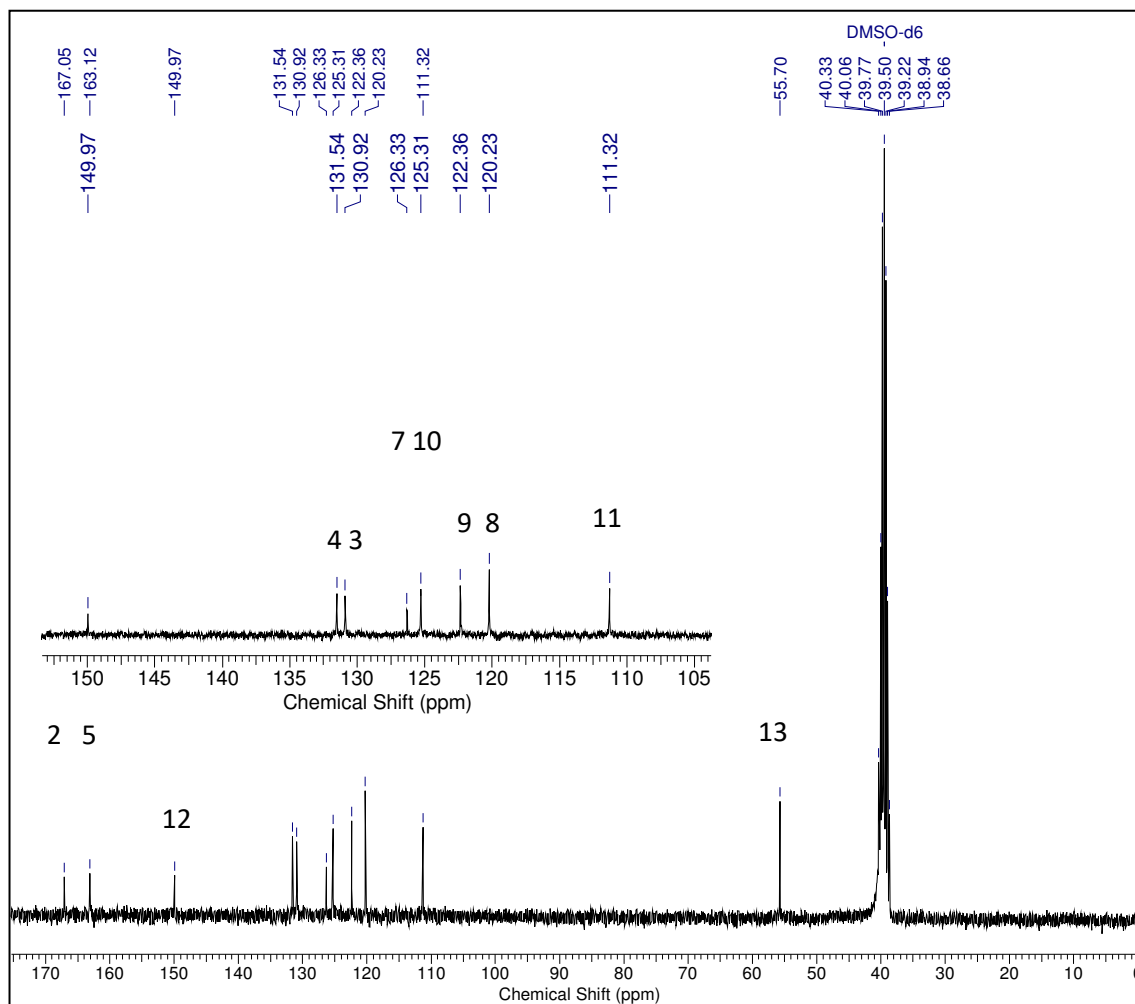


Anexo 2c: Espectro de DEPT135 (75 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(2-bromofenilcarbamoil) acrílico (1B) sintetizado via irradiação por MO.

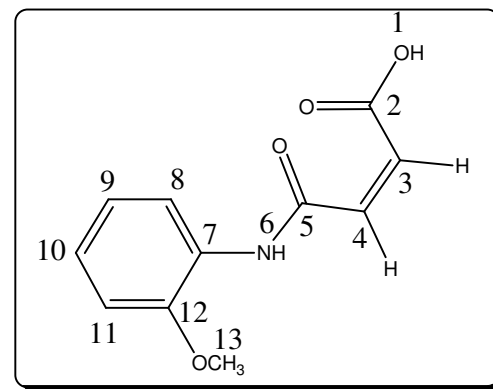
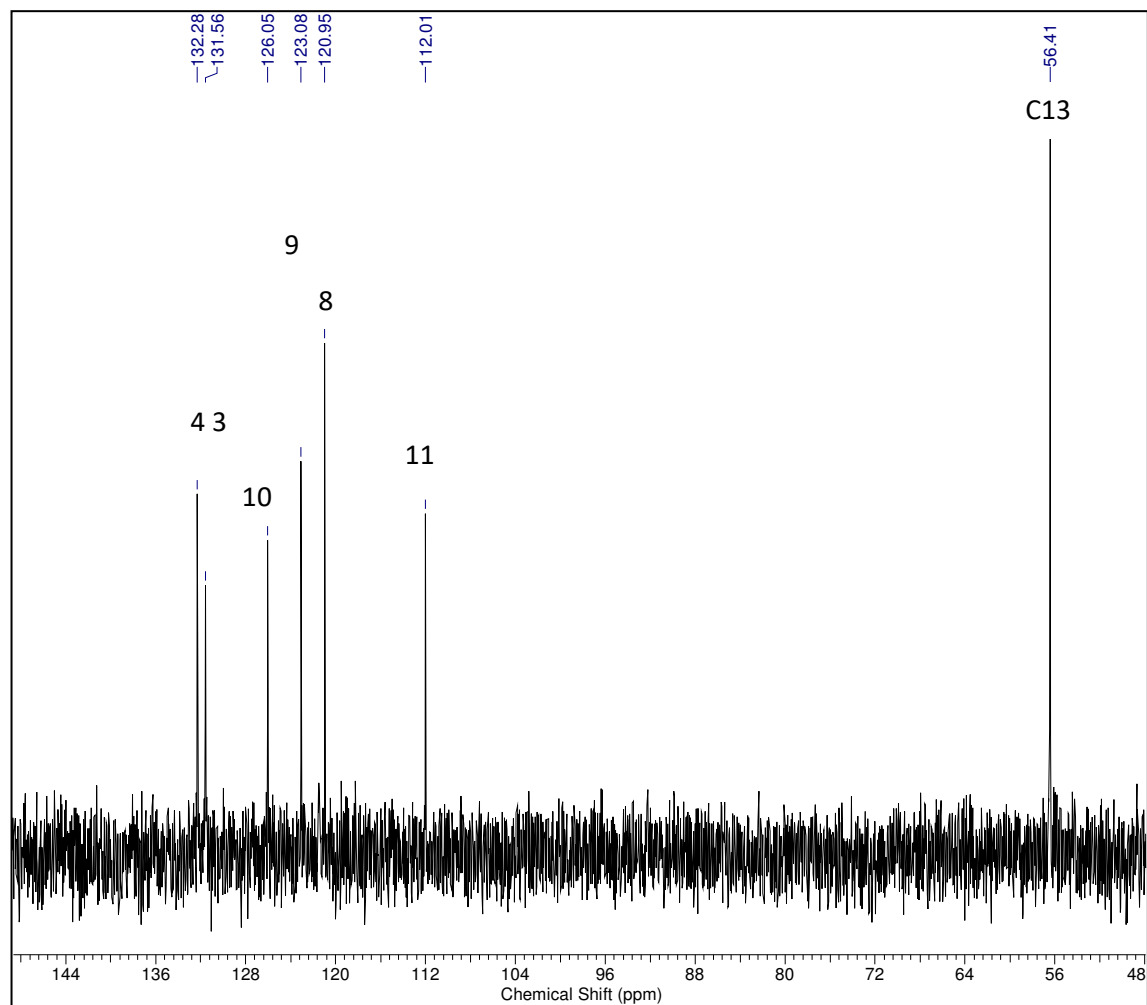
ANEXO 3 – Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135



Anexo 3a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – DMSO-d_6) do ácido (*Z*)-3-(2-metóxfenilcarbamoil) acrílico (1C) sintetizado via irradiação por MO.

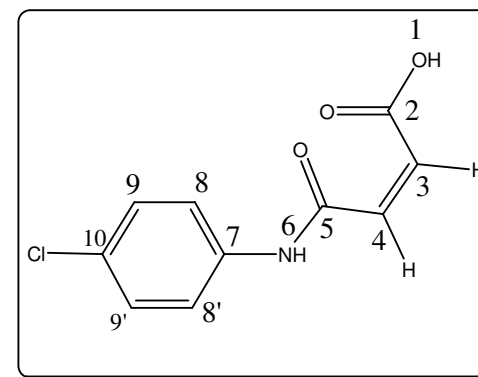
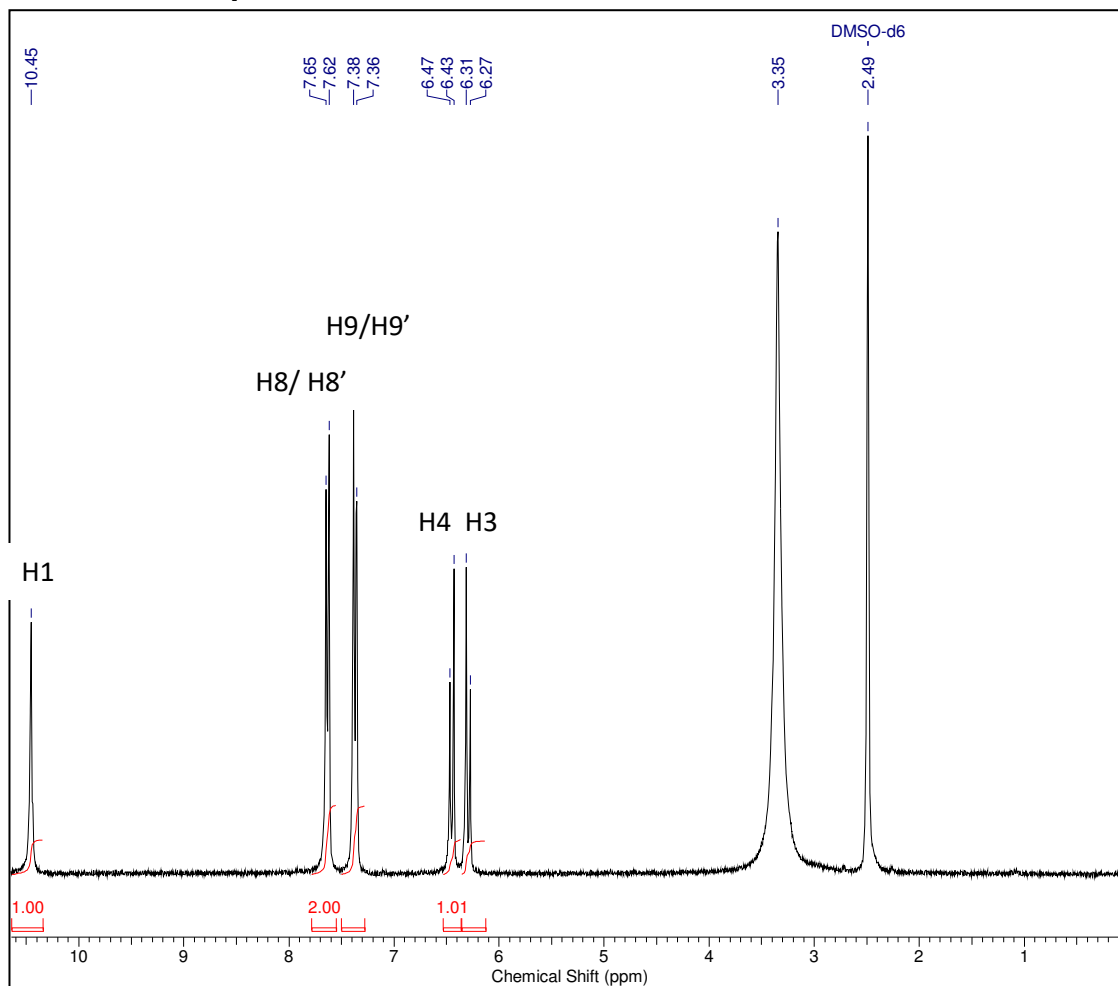


Anexo 3b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – DMSO- d_6) do ácido (*Z*)-3-(2-metóxfenilcarbamoil) acrílico (1C) sintetizado via irradiação por MO.

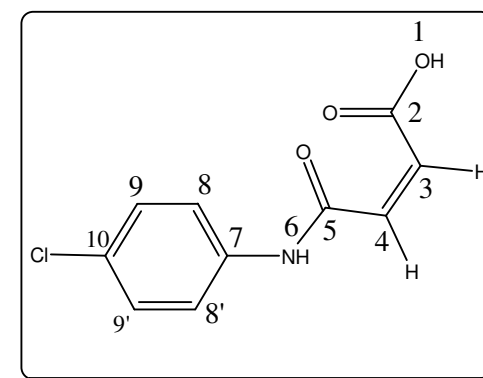
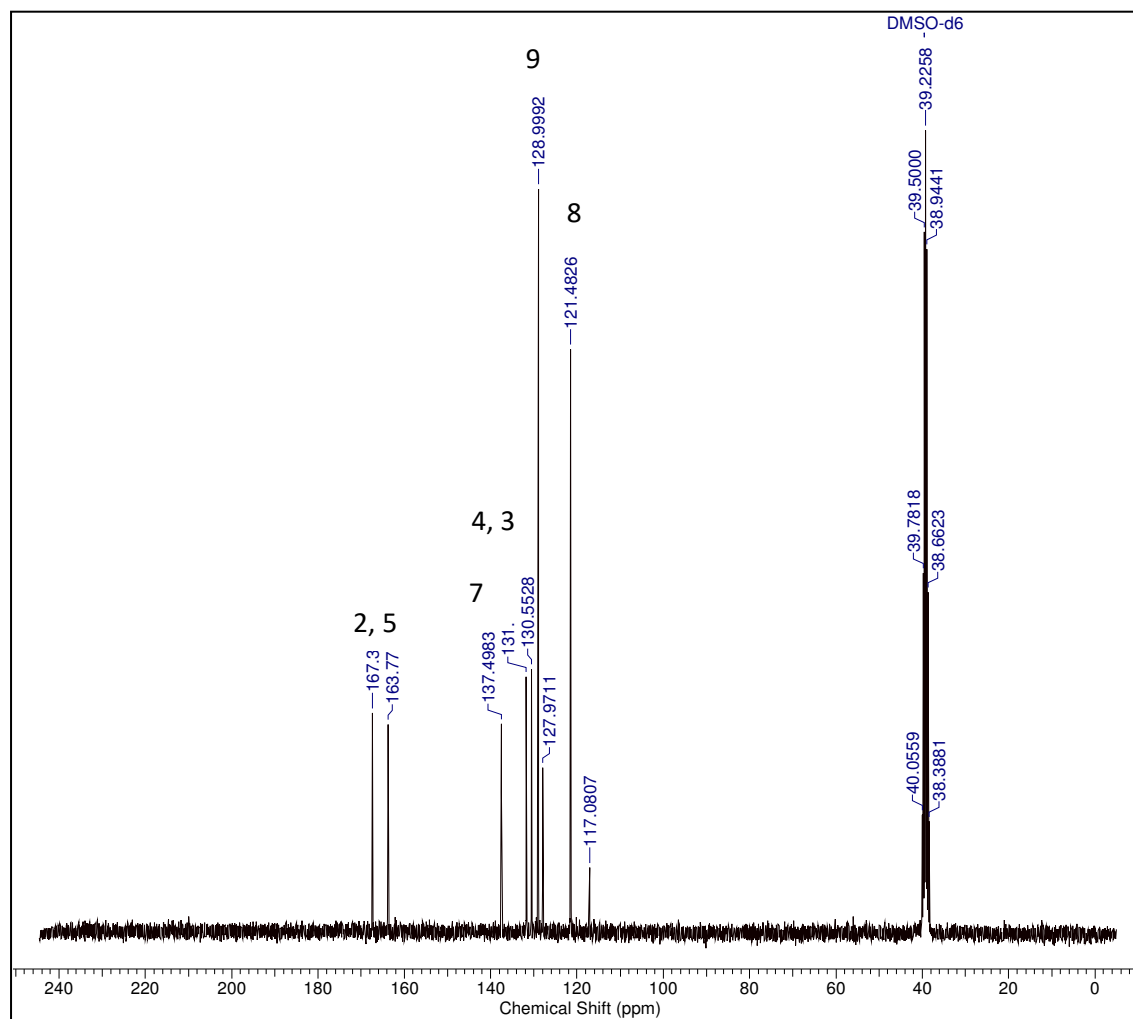


Anexo 3c: Espectro de DEPT 135 (75 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(2-metoxifenilcarbamoil) acrílico (1C) sintetizado via irradiação por MO.

ANEXO 4 – Espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C

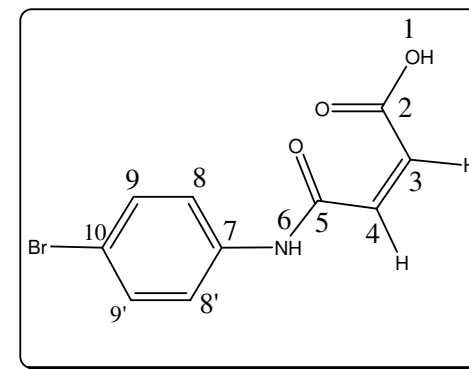
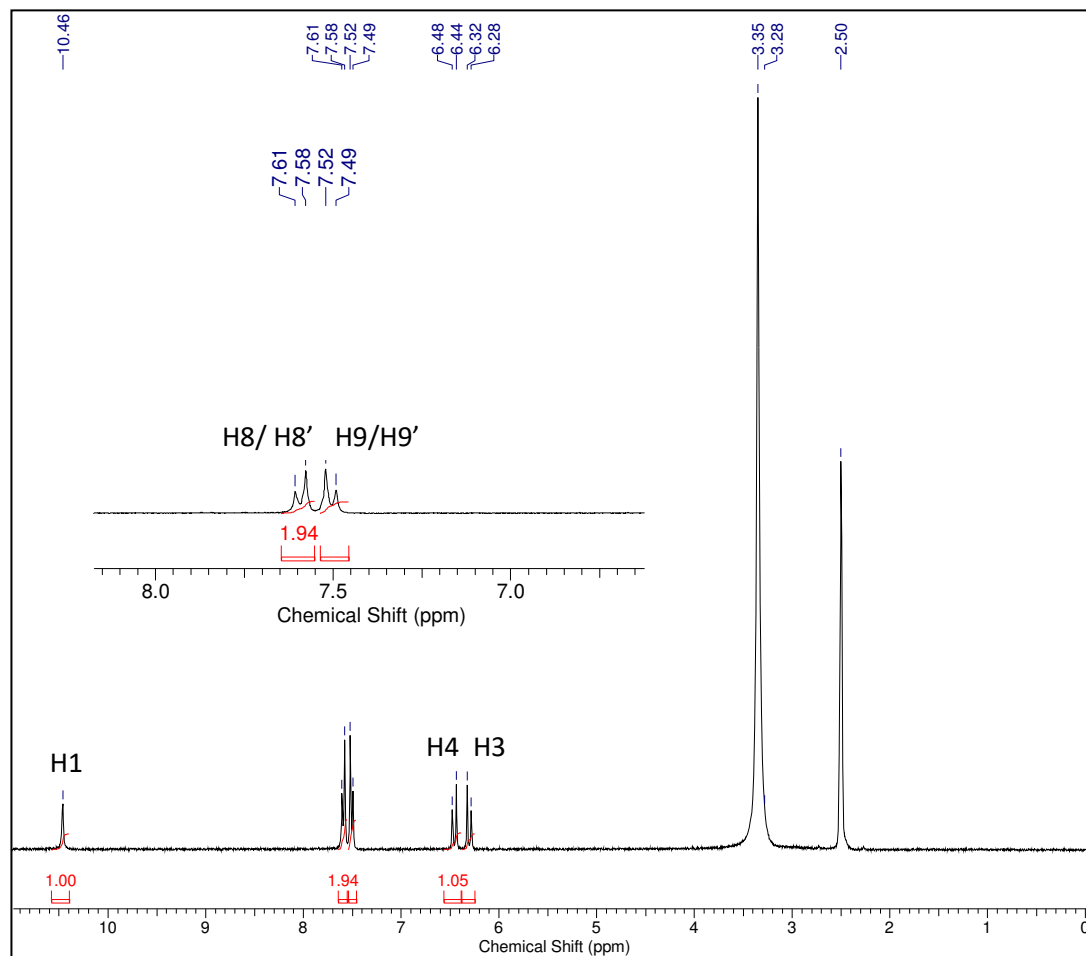


Anexo 4a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(4-clorofenilcarbamoyl) acrílico (1D) sintetizado via irradiação por MO.

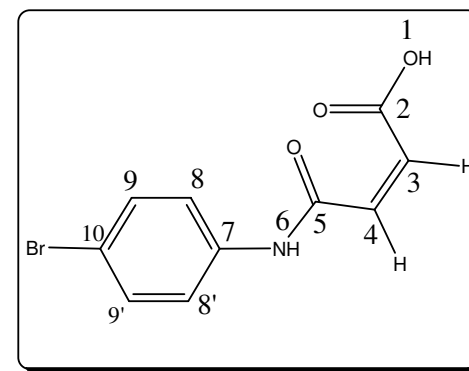
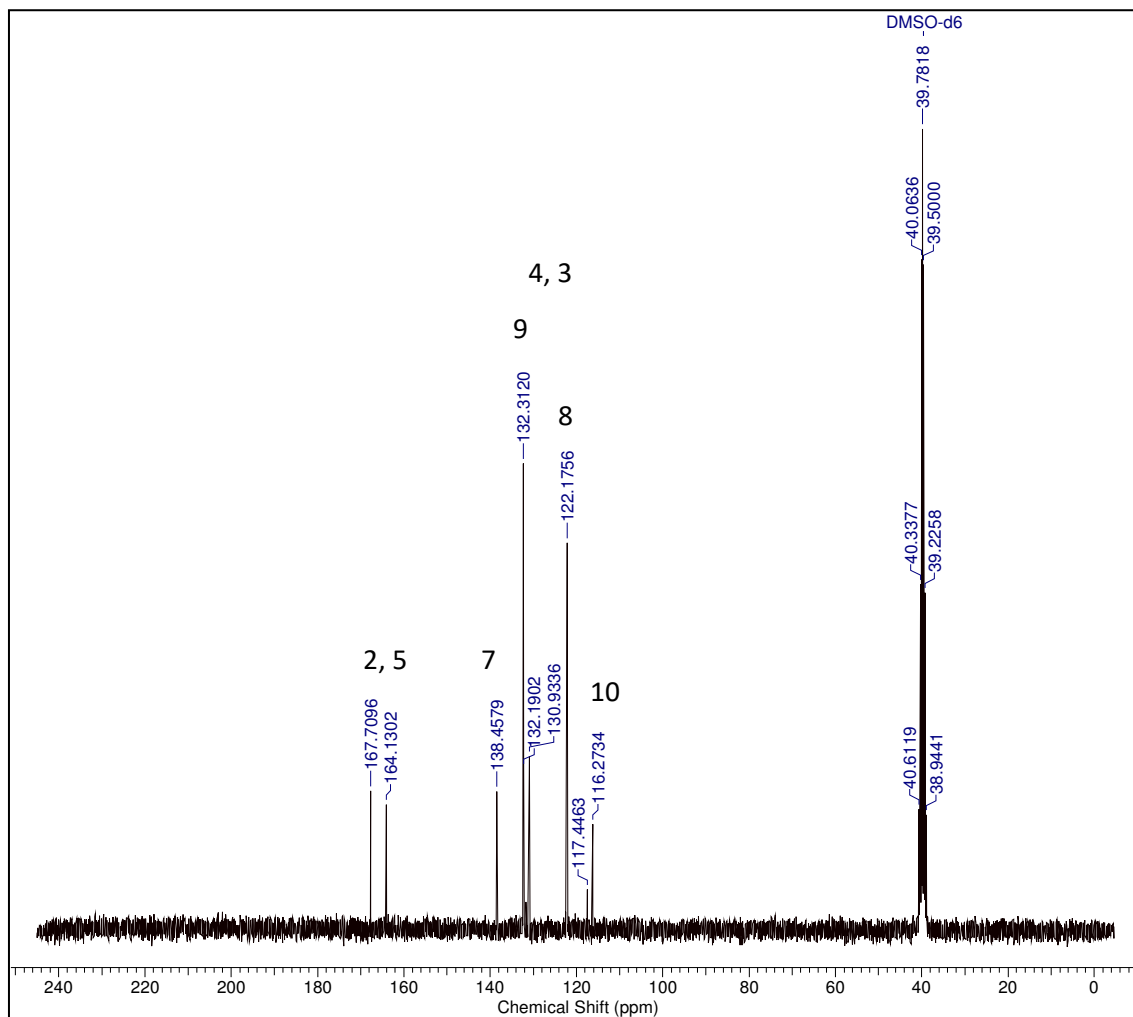


Anexo 4b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(4-clorofenilcarbamoi) acrílico (1D) sintetizado via irradiação por MO.

ANEXO 5 – Espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C

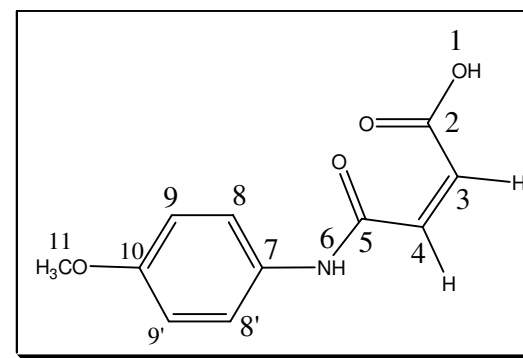
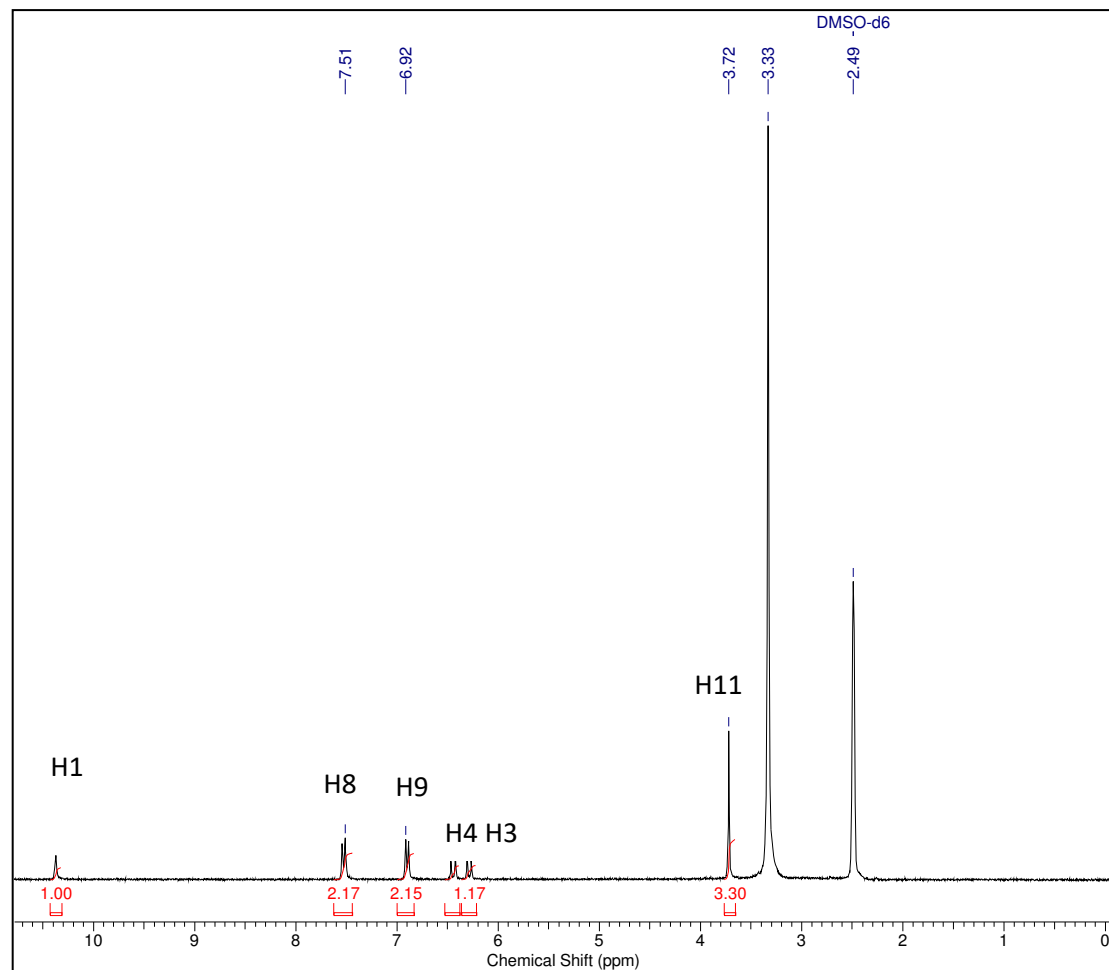


Anexo 5a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – DMSO-d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(4-bromofenilcarbamoyl) acrílico (1E) sintetizado via irradiação por MO.

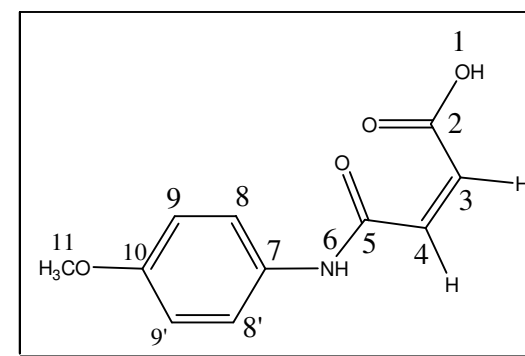
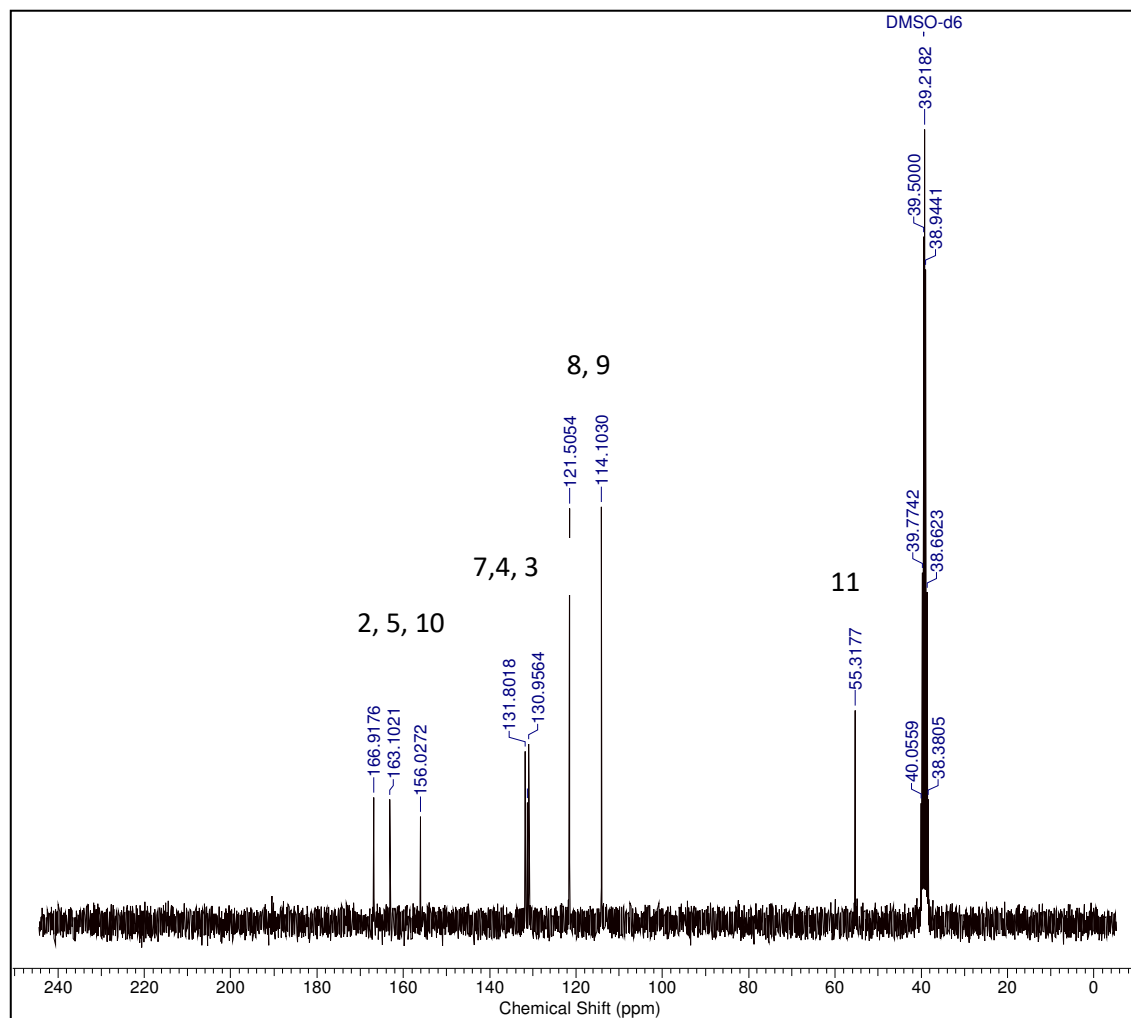


Anexo 5b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – DMSO-d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(4-bromofenilcarbamoi) acrílico (1E) sintetizado via irradiação por MO.

ANEXO 6 – Espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C

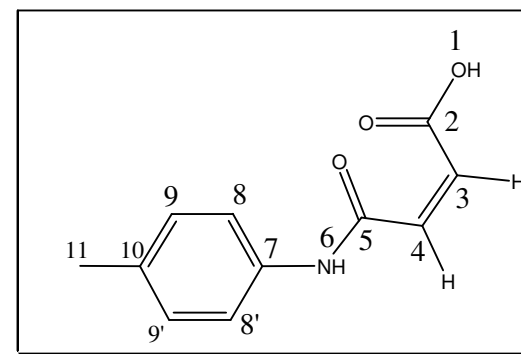
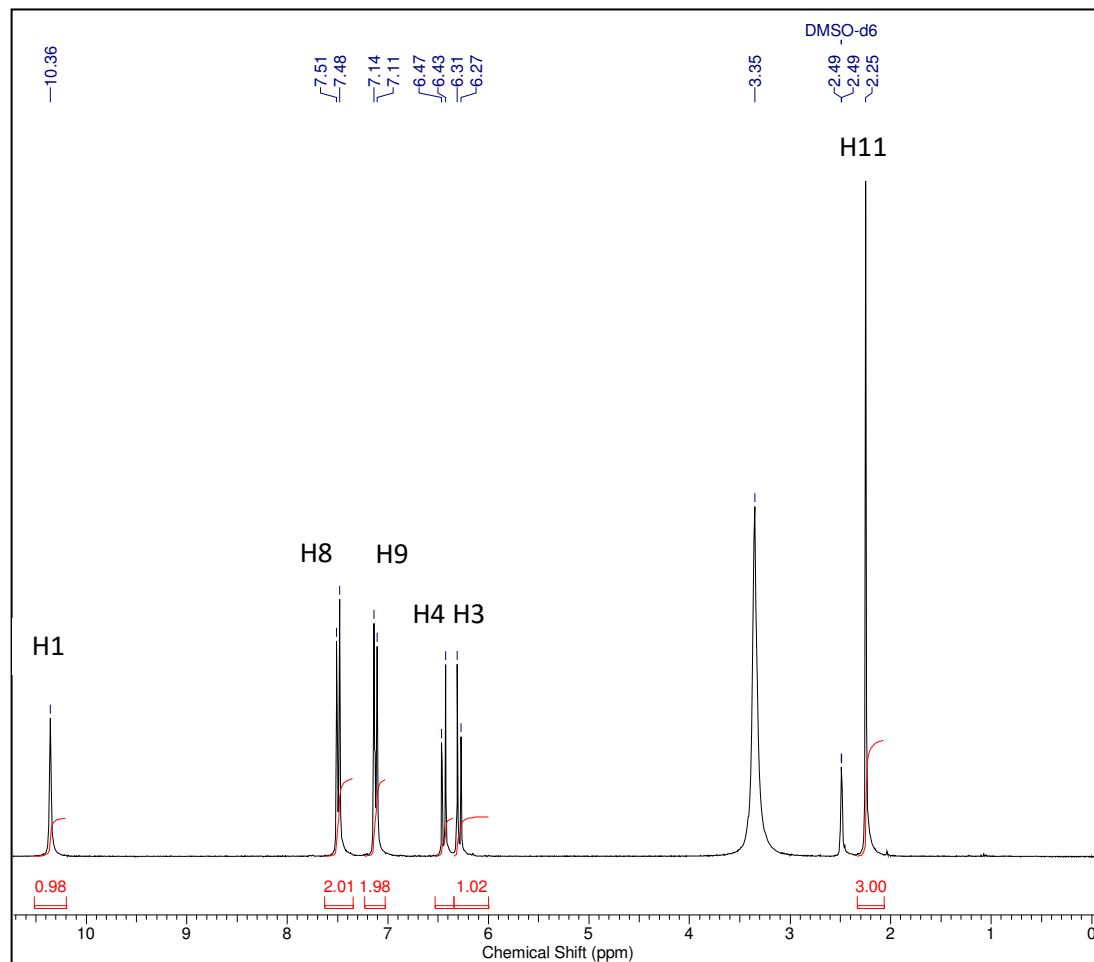


Anexo 6a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(4-metoxifenilcarbamoyl) acrílico (1F) sintetizado via irradiação por MO.

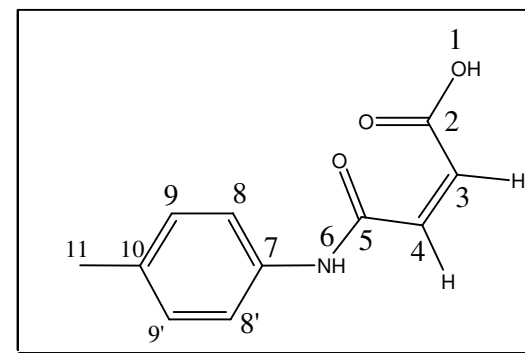
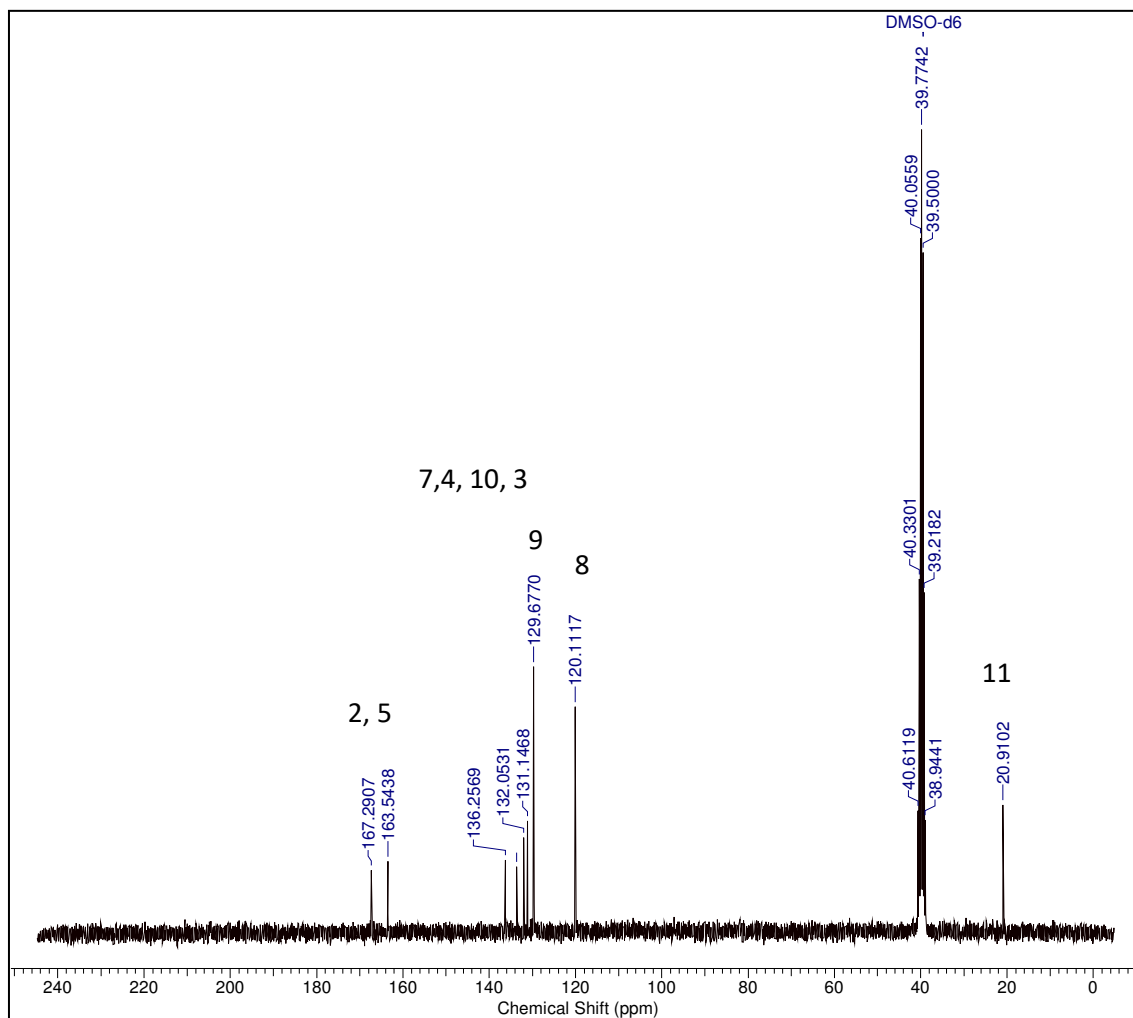


Anexo 6b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (Z)-3-(4-metoxifenilcarbamoyl) acrílico (1F) sintetizado via irradiação por MO.

Anexo 7: Espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C

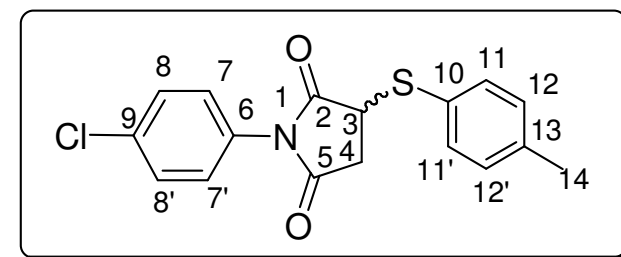
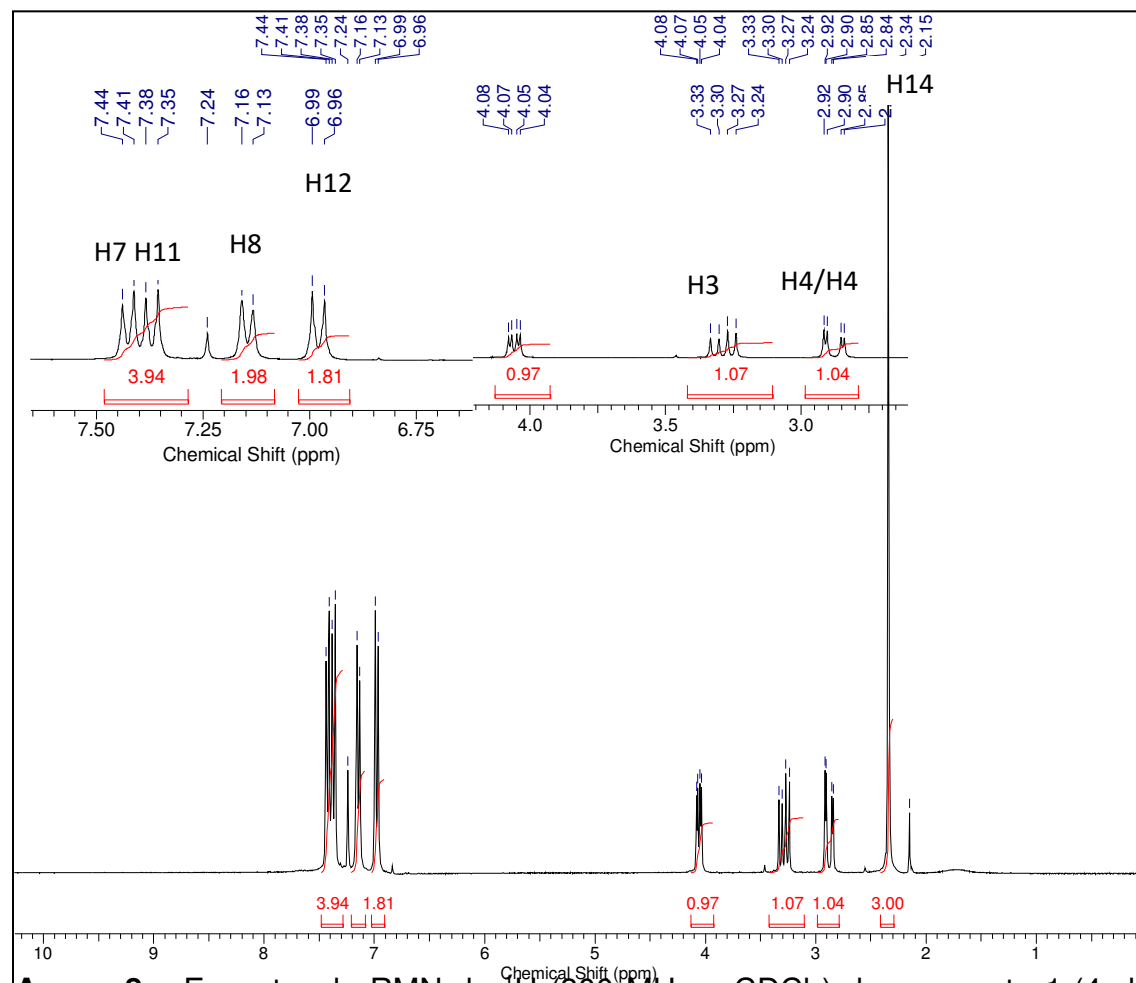


Anexo 7a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – DMSO-d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(*p*-toluilcarbamoi) acrílico (1G) sintetizado via irradiação por MO.

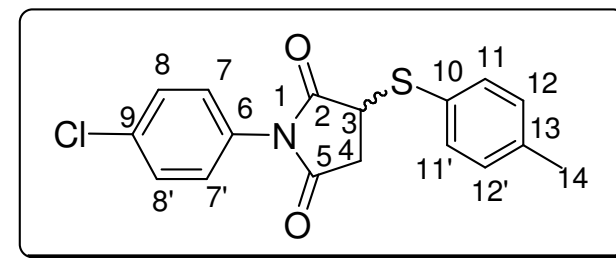
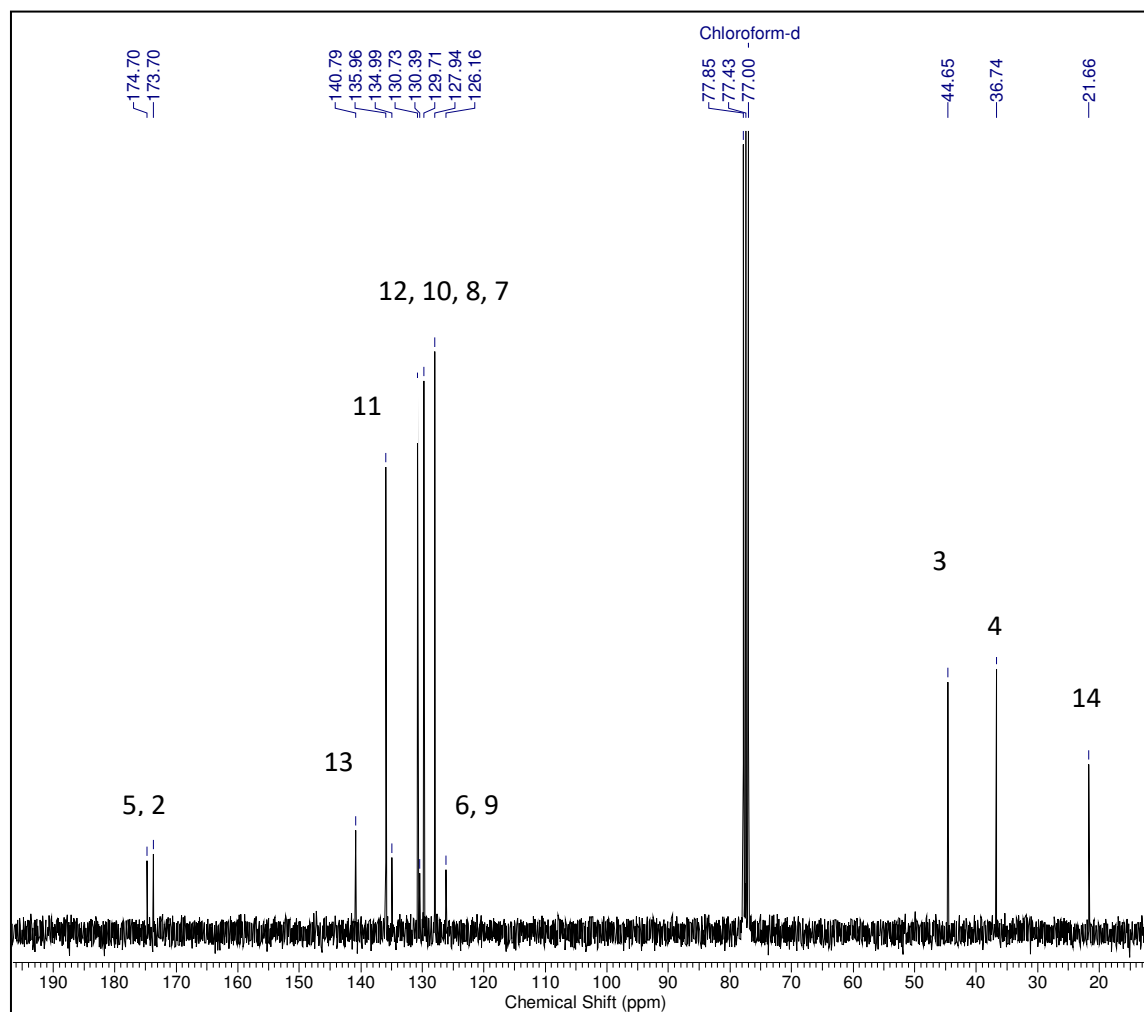


Anexo 7b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – DMSO- d_6) do composto ácido (*Z*)-3-(*p*-toluilcarbamoil) acrílico (1G) sintetizado via irradiação por MO.

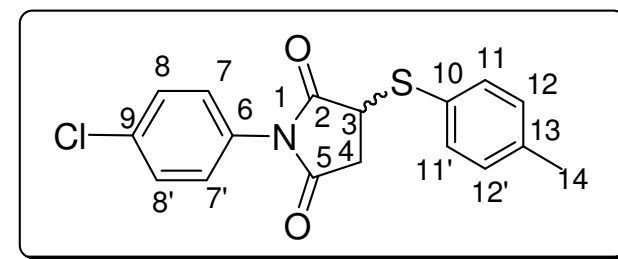
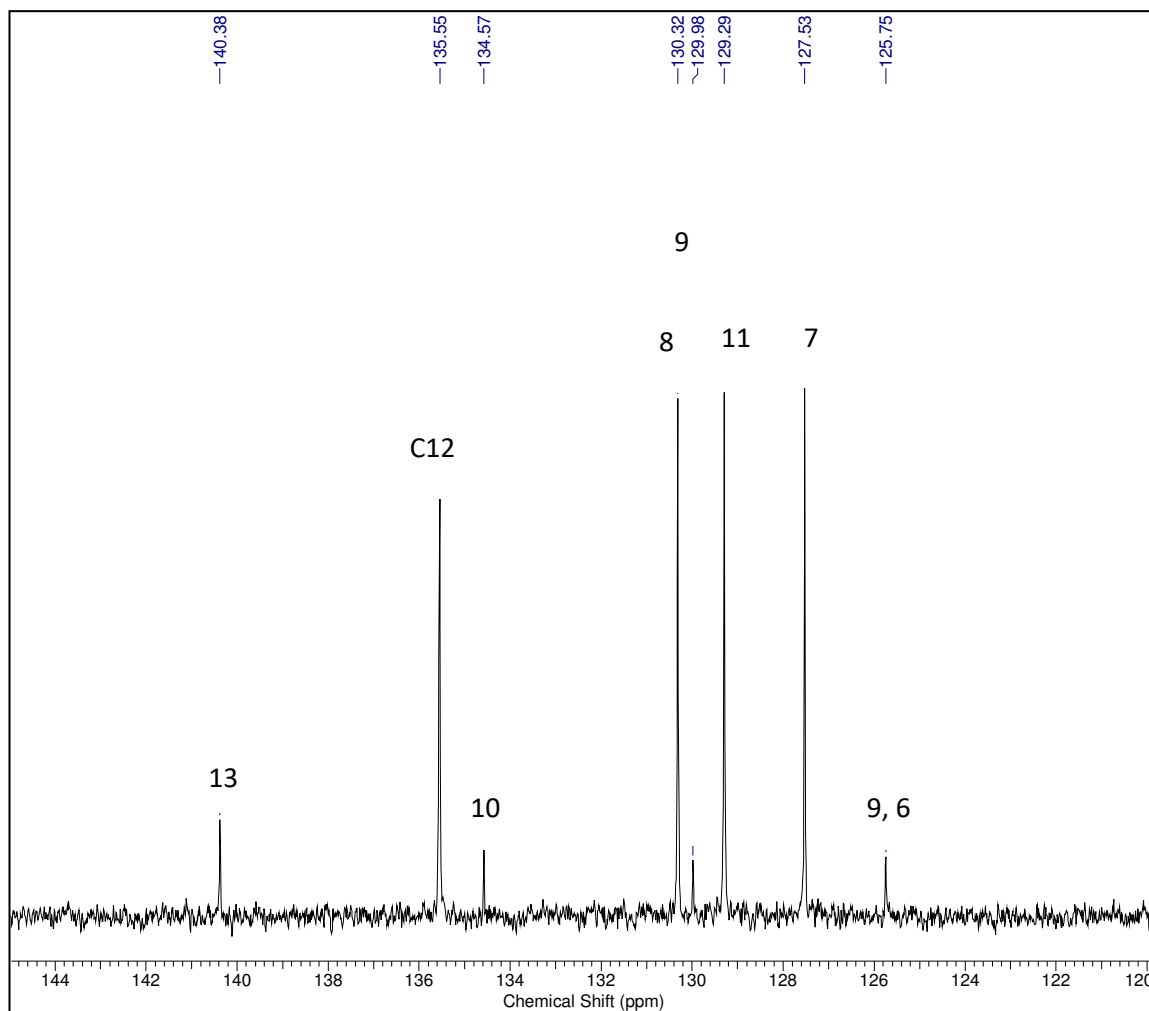
Anexo 8: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT 135 e massas de alta resolução



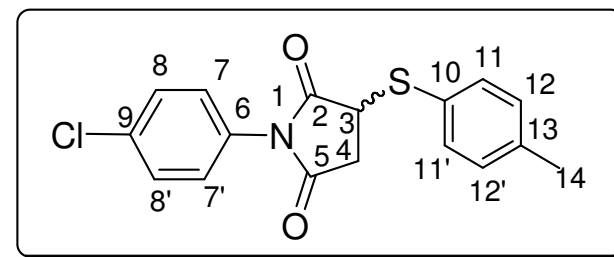
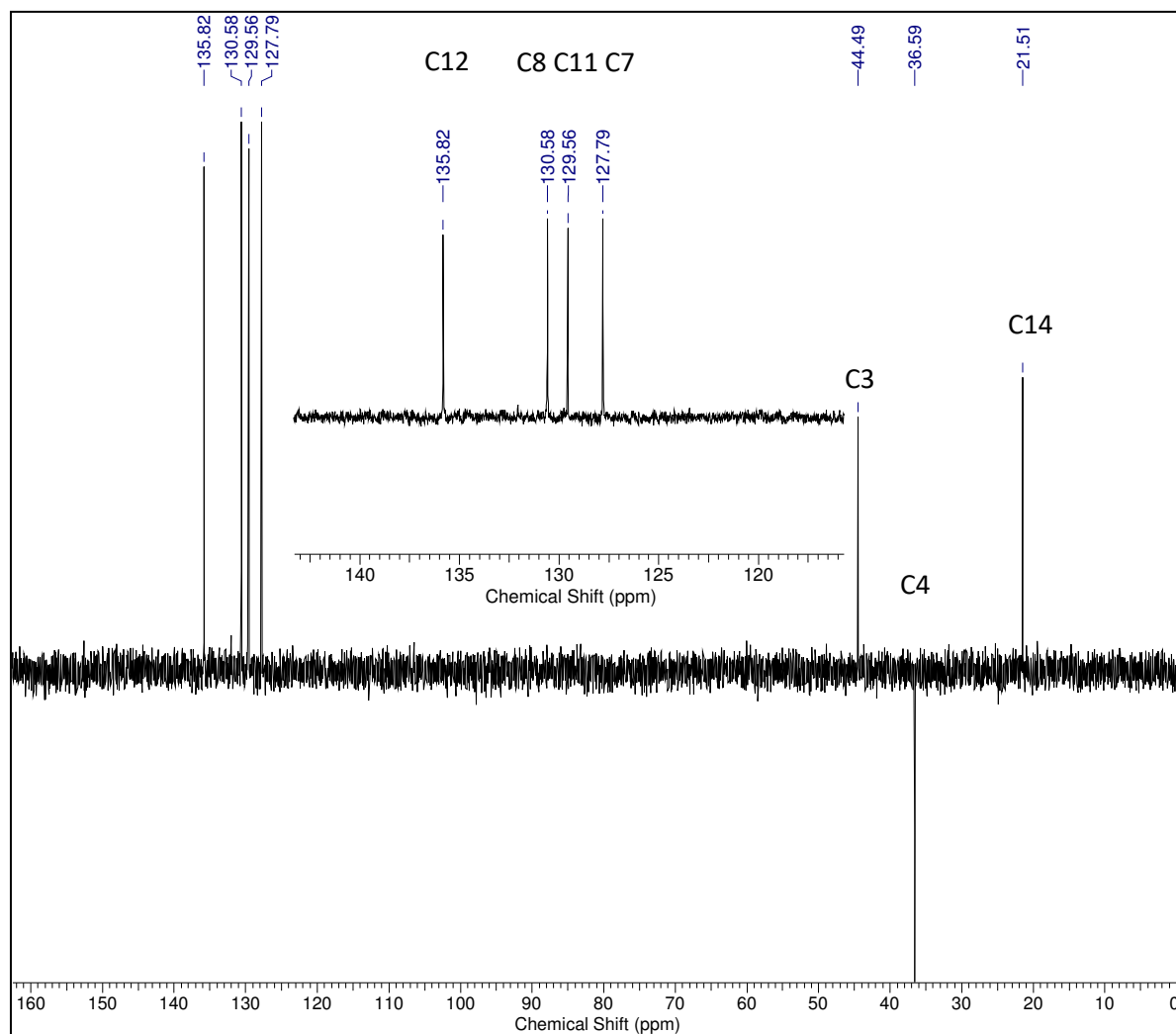
Anexo 8a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2A) sintetizado via irradiação por MO.



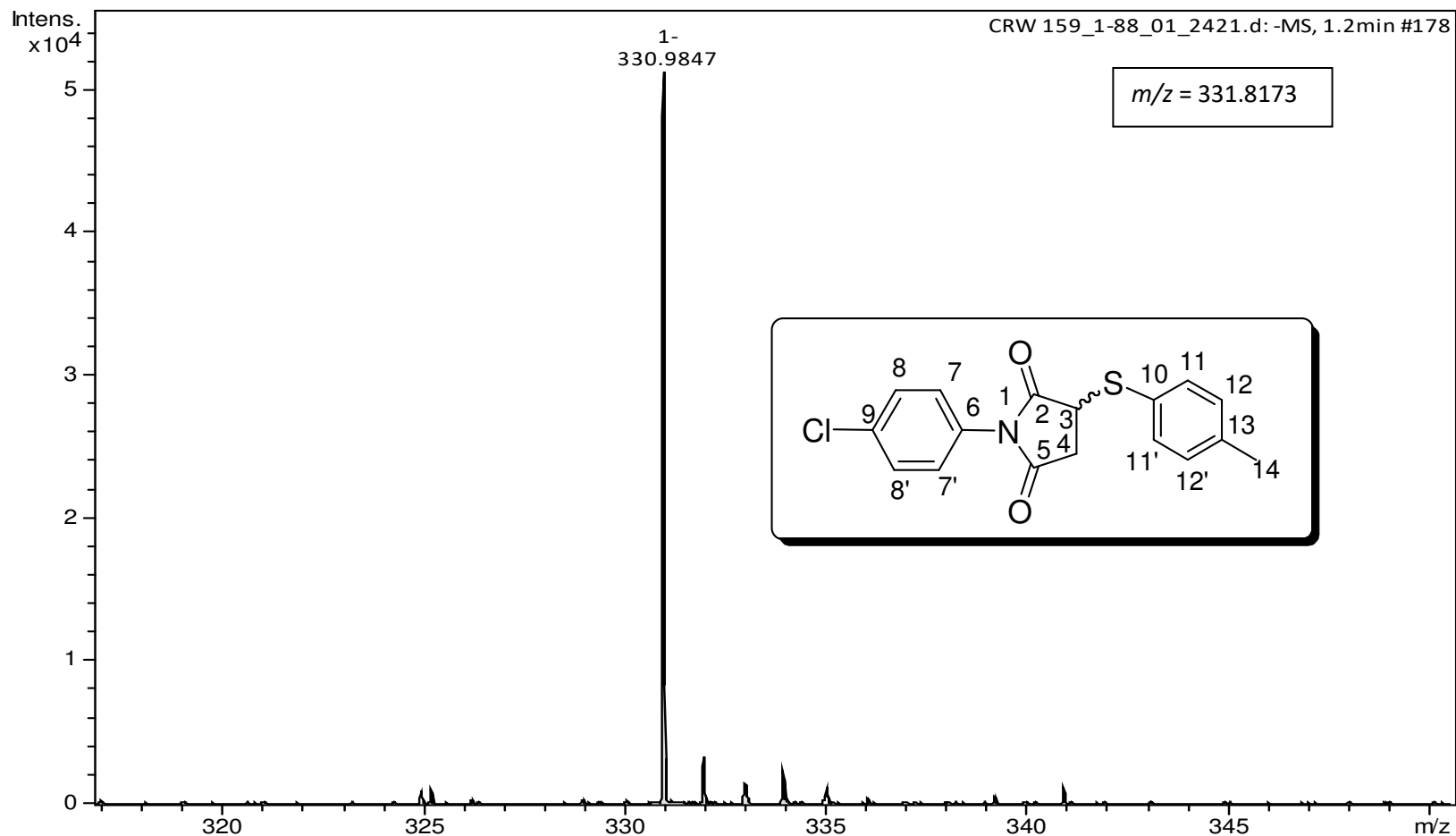
Anexo 8b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2A) sintetizado via irradiação por MO.



Anexo 8b': Ampliação da região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2A) sintetizado via irradiação por MO.

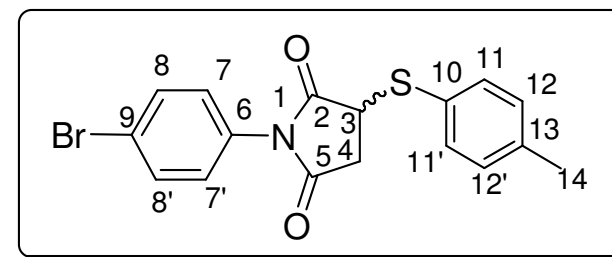
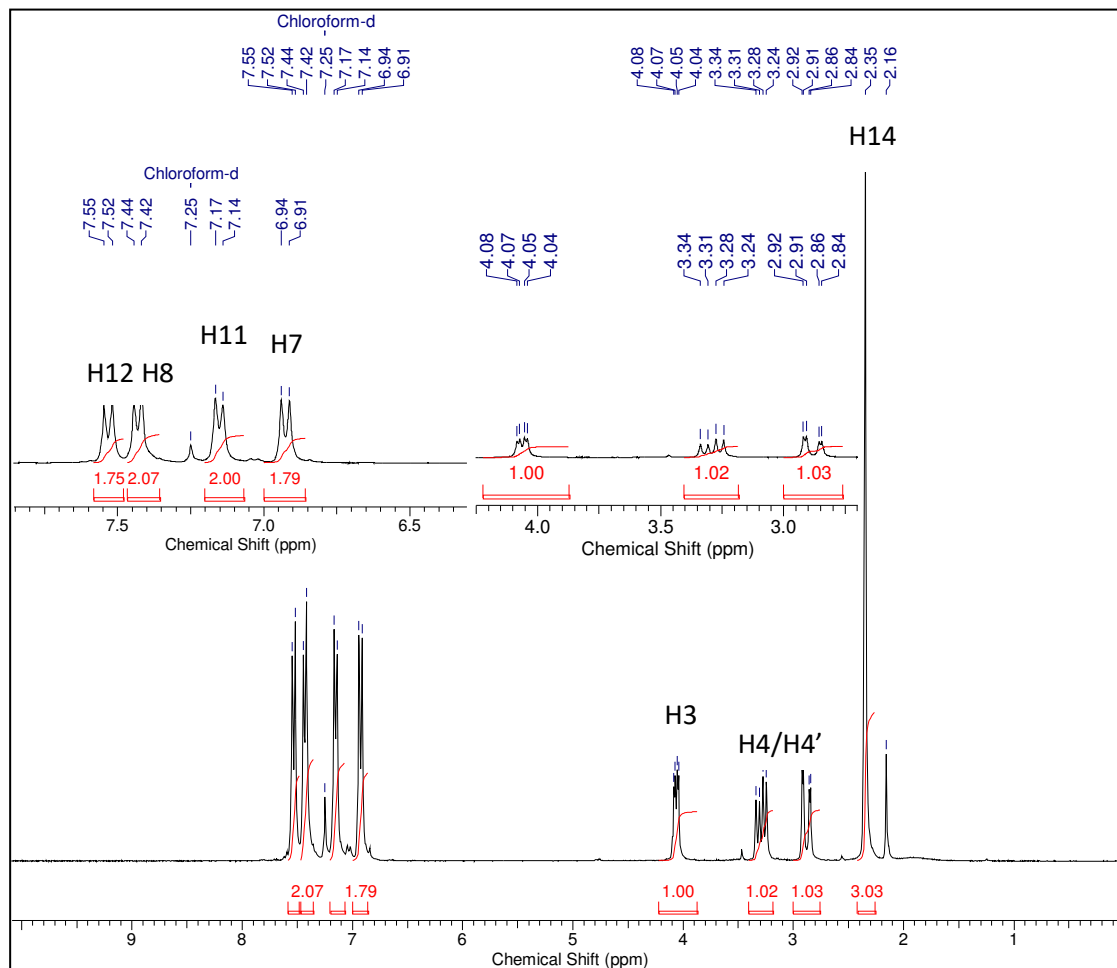


Anexo 8c: Espectro de DEPT 135 (75 MHz – CDCl₃) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2A) sintetizado via irradiação por MO.

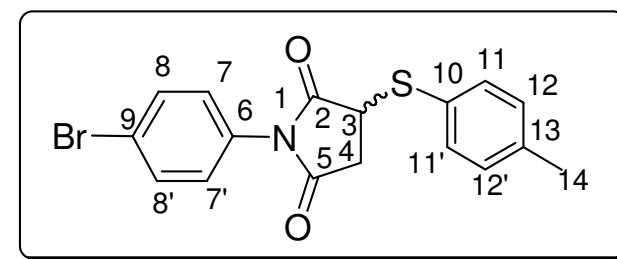
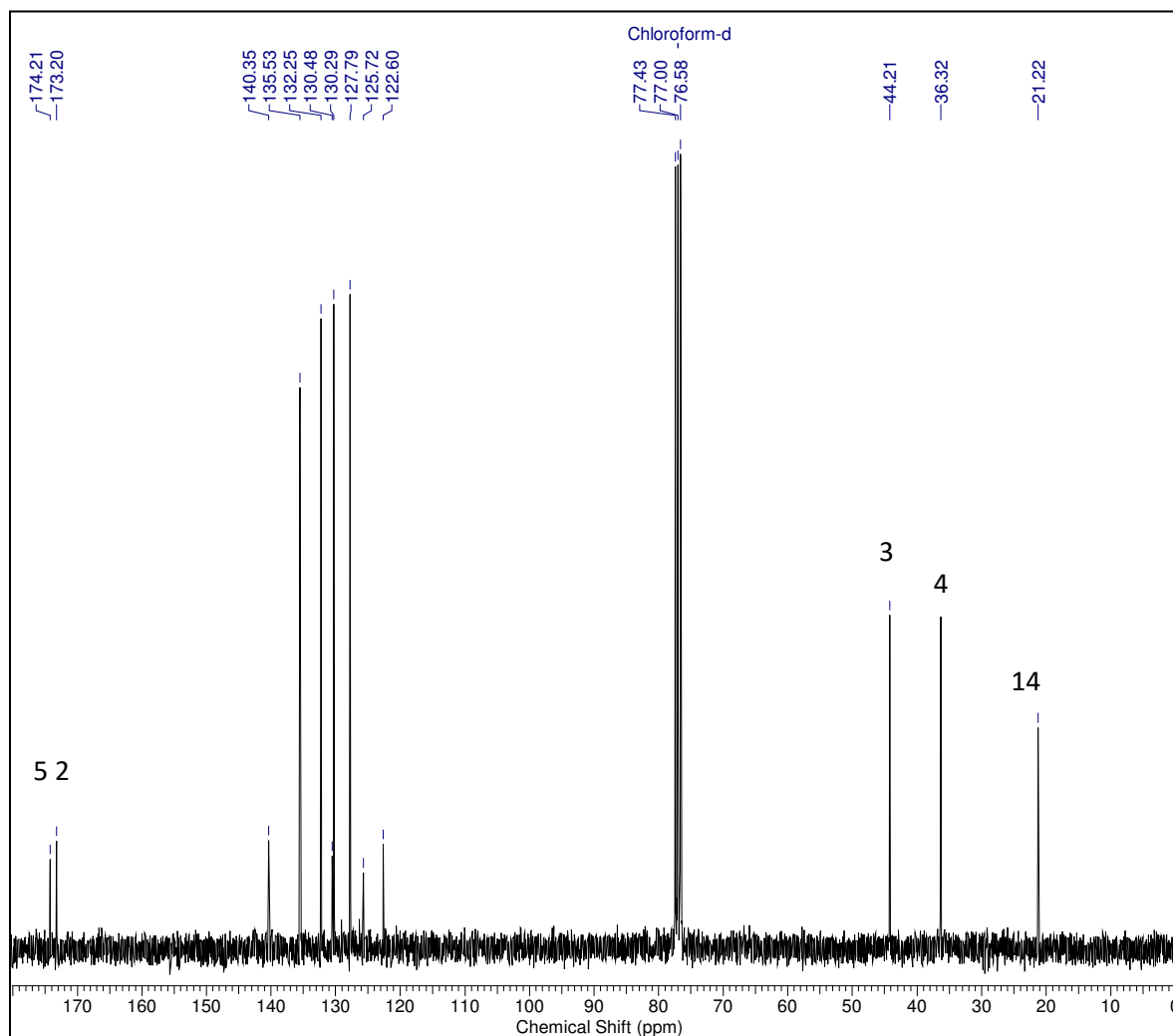


Anexo 8D: Espectro de massas de alta resolução modo negativo do composto 1-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2A) sintetizado via irradiação por MO.

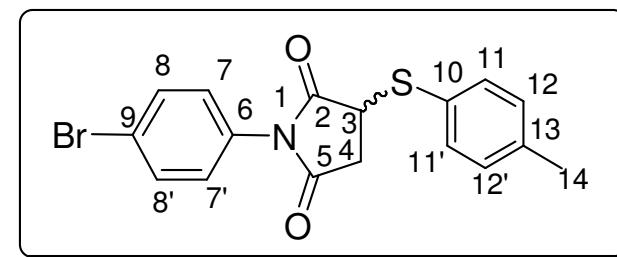
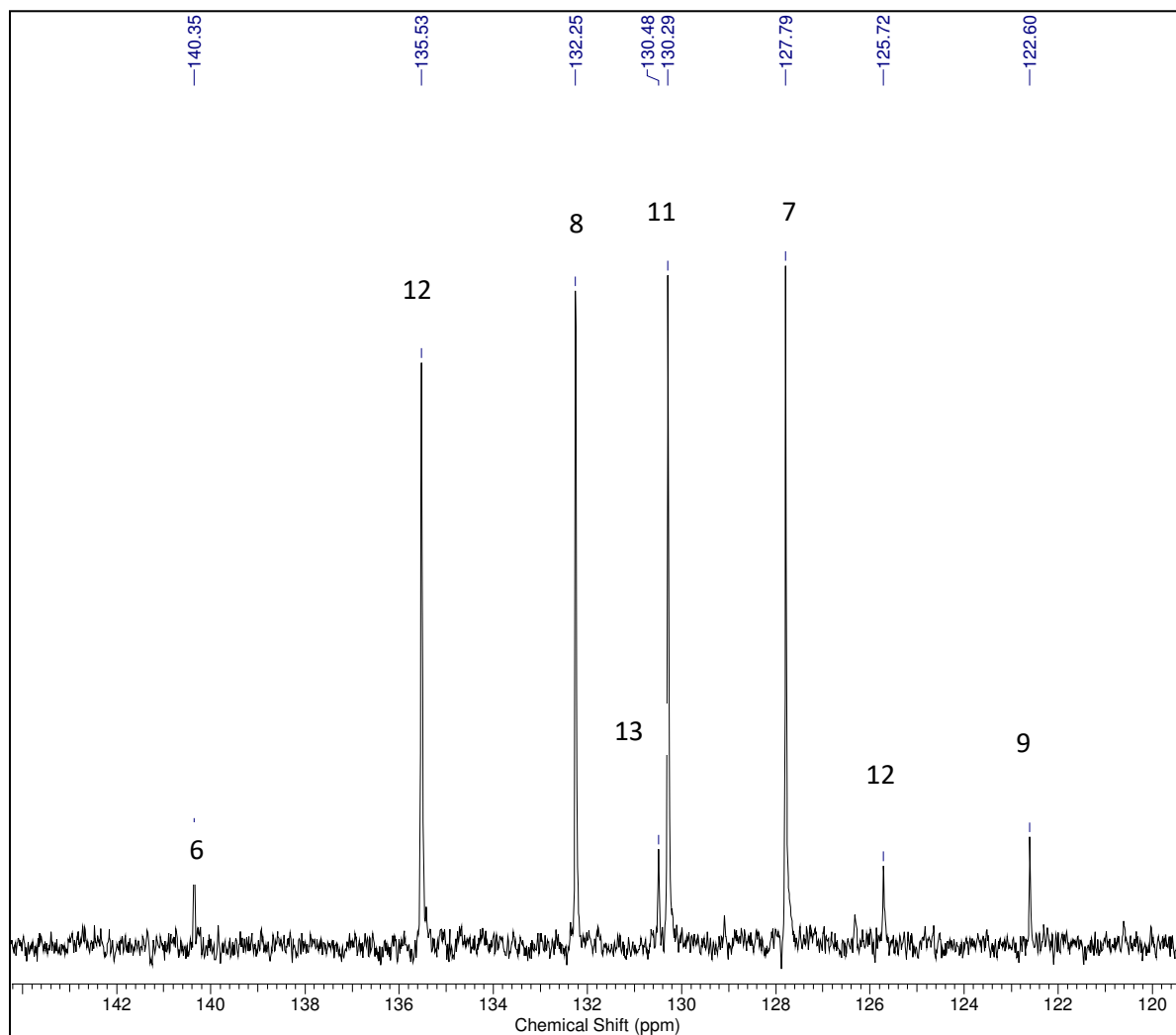
Anexo 9: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135



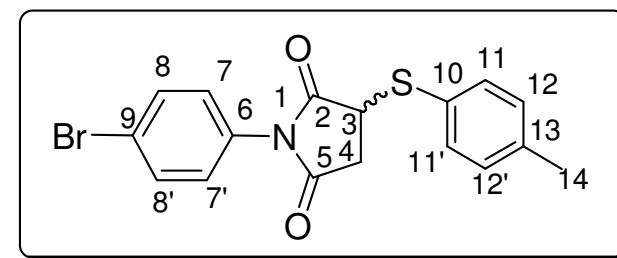
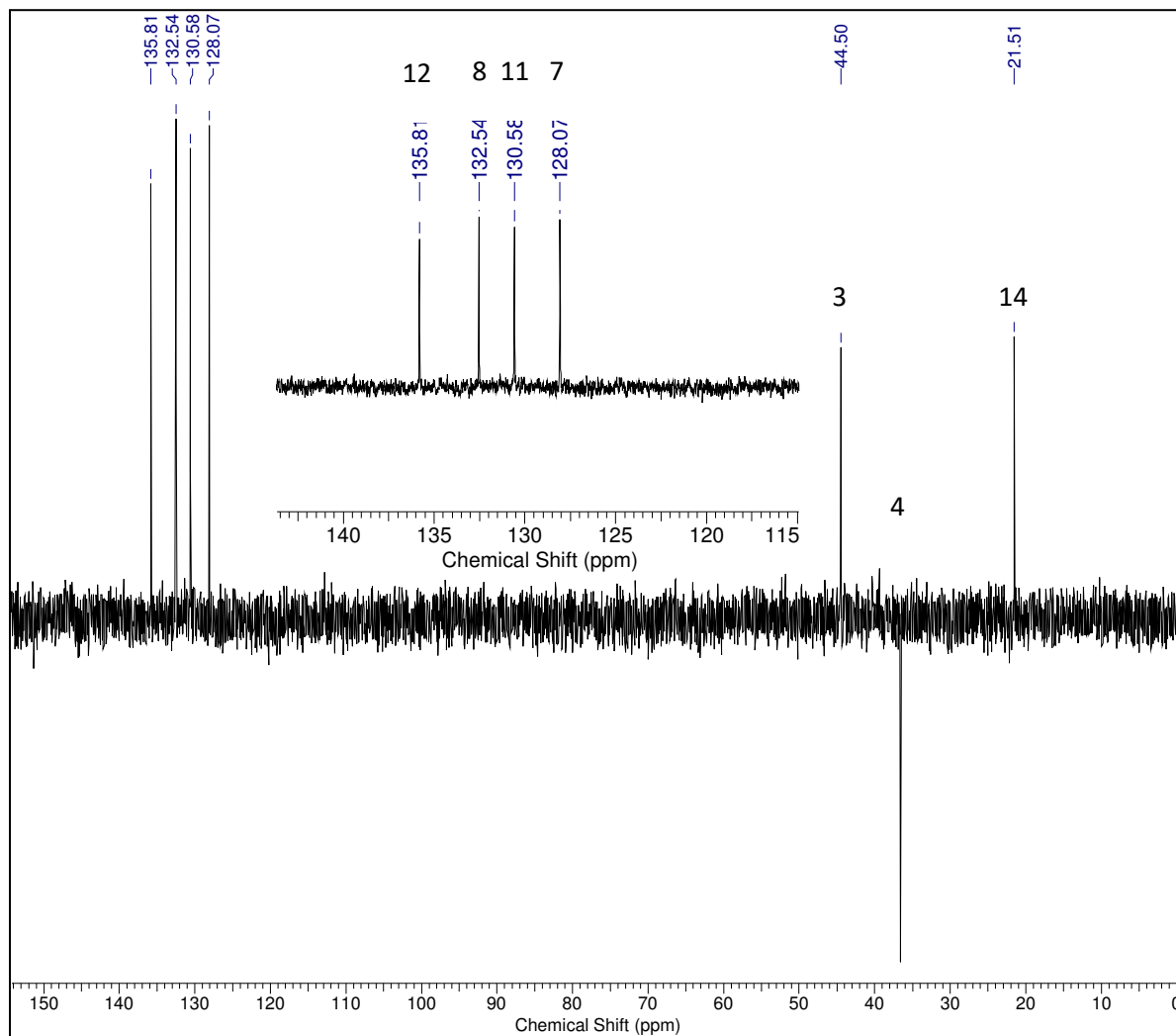
Anexo 9a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-bromofenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2B) sintetizado via irradiação por MO.



Anexo 9b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-bromofenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2B) sintetizado via irradiação por MO.

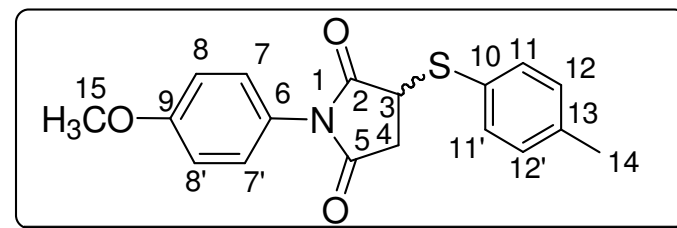
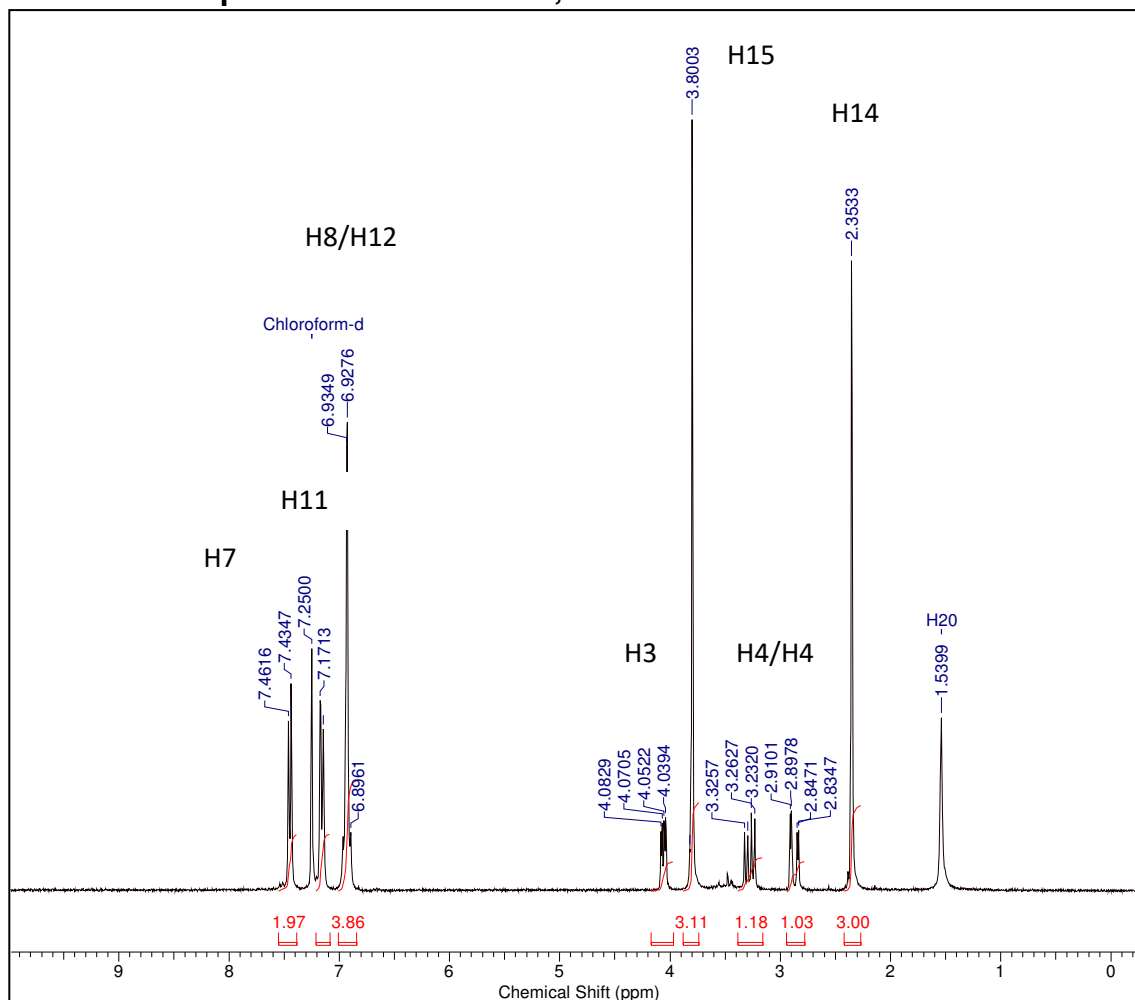


Anexo 9b': Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-bromofenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2B) sintetizado via irradiação por MO.

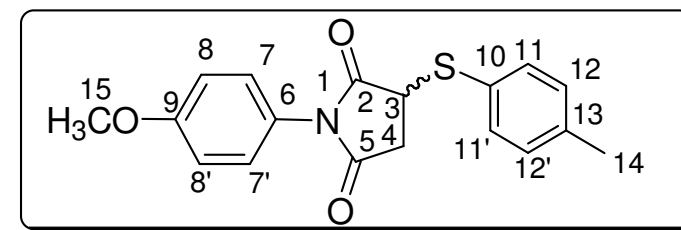
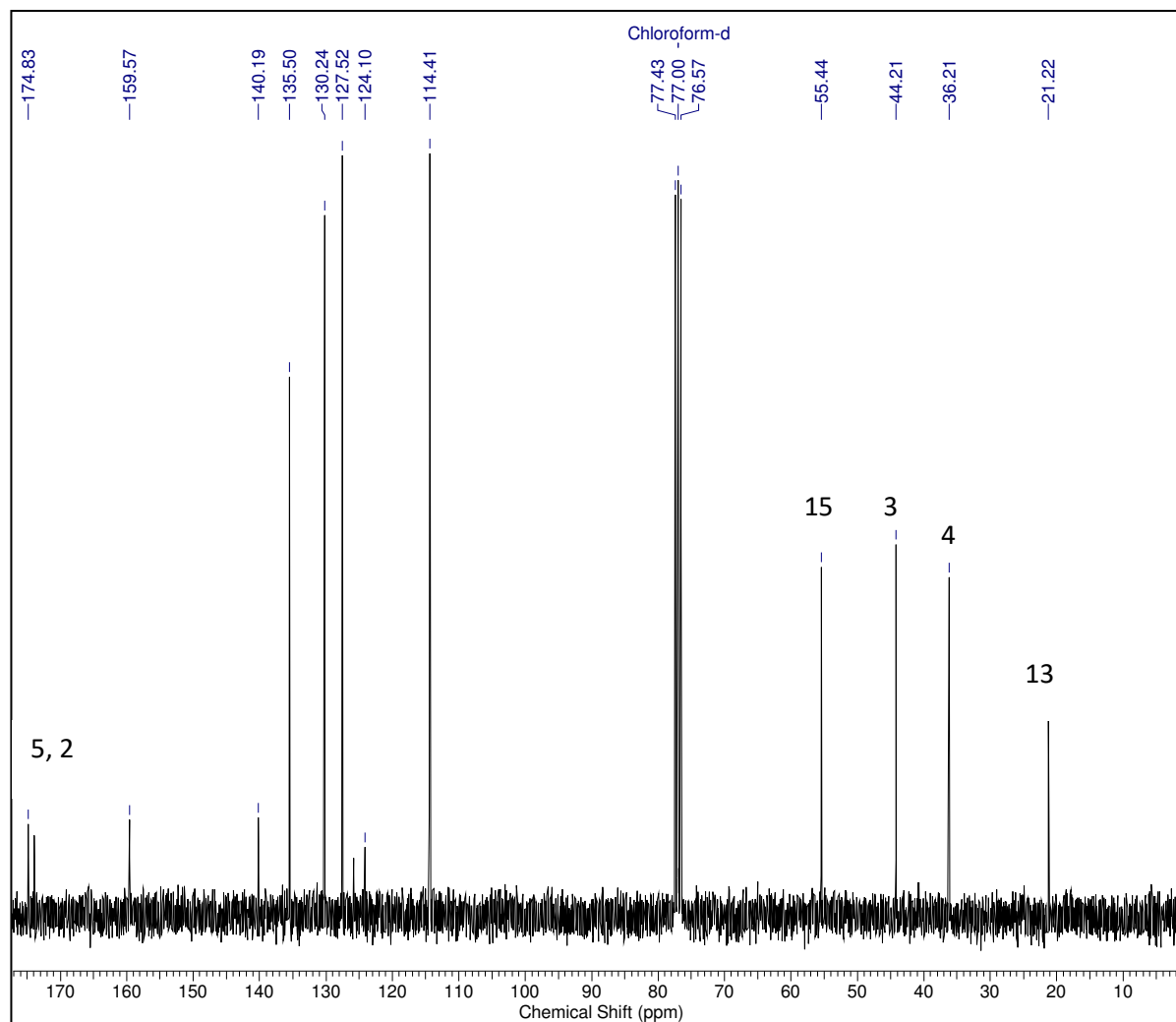


Anexo 9c: Espectro de DEPT 135 (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-bromofenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2B) sintetizado via irradiação por MO.

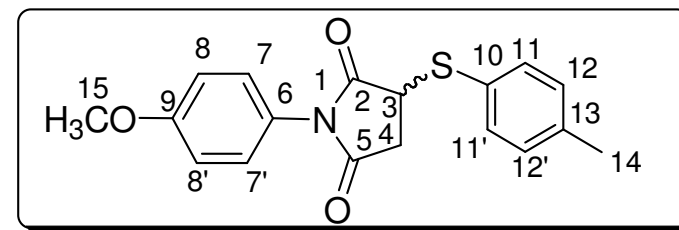
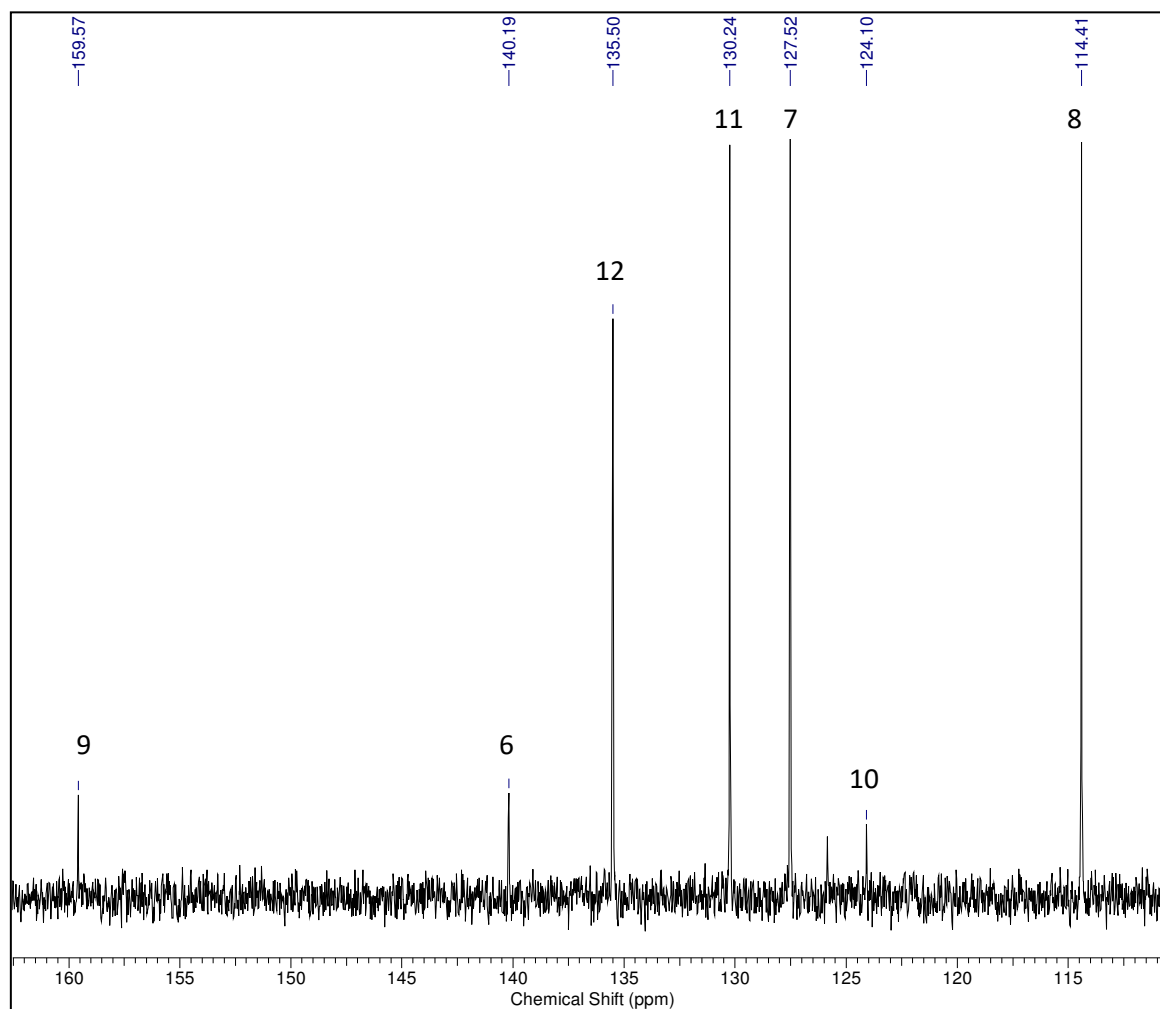
Anexo 10: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135



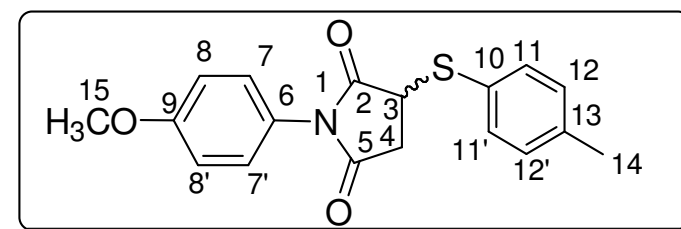
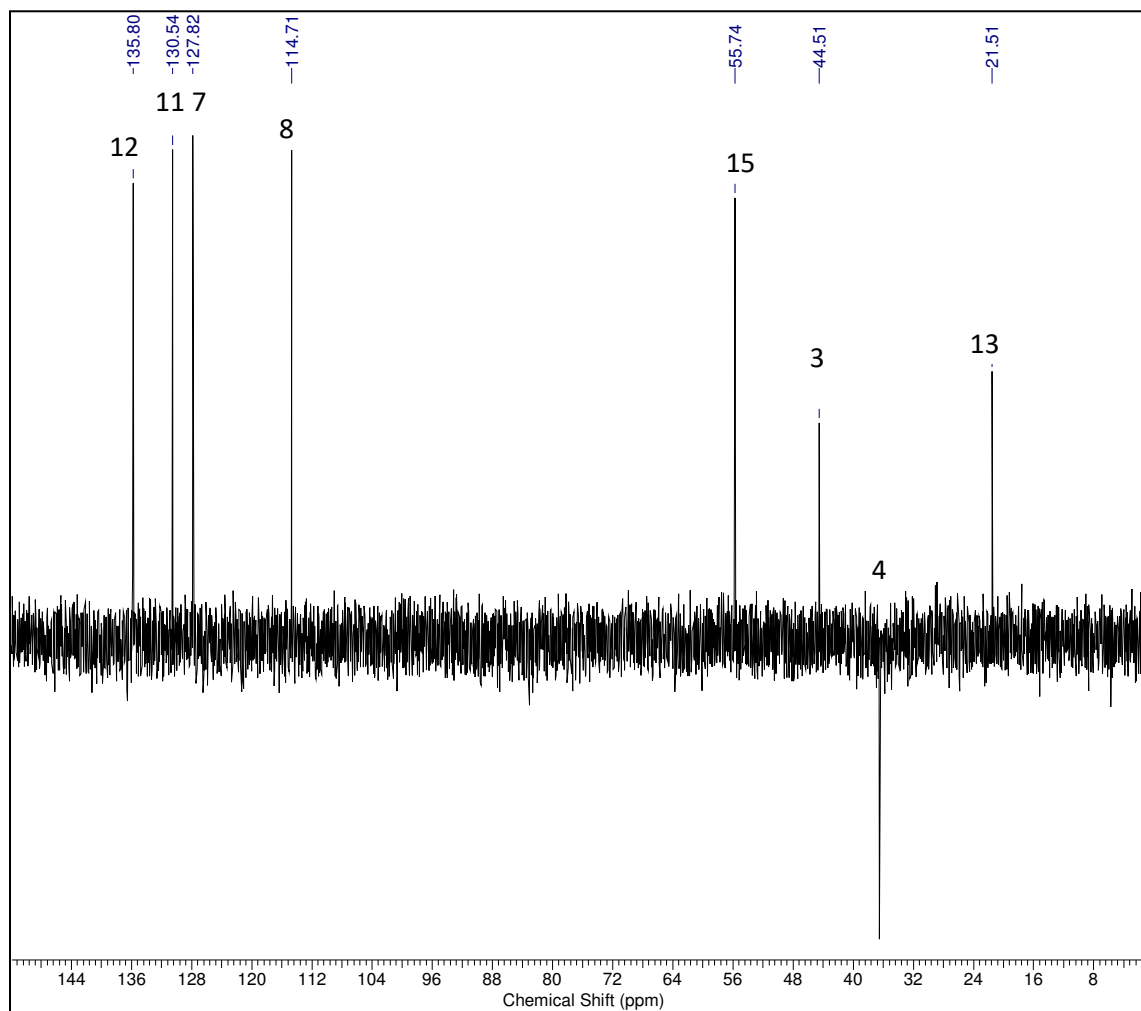
Anexo 10a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-metoxifenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2C) sintetizado utilizando o catalisador tioureia via irradiação por MO.



Anexo 10b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-metoxifenil)-3-(*p*-toluilitio) pirrolidina-2,5-diona (2C) sintetizado utilizando o catalisador tioureia via irradiação por MO.

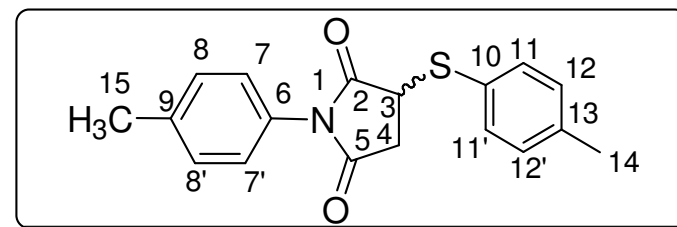
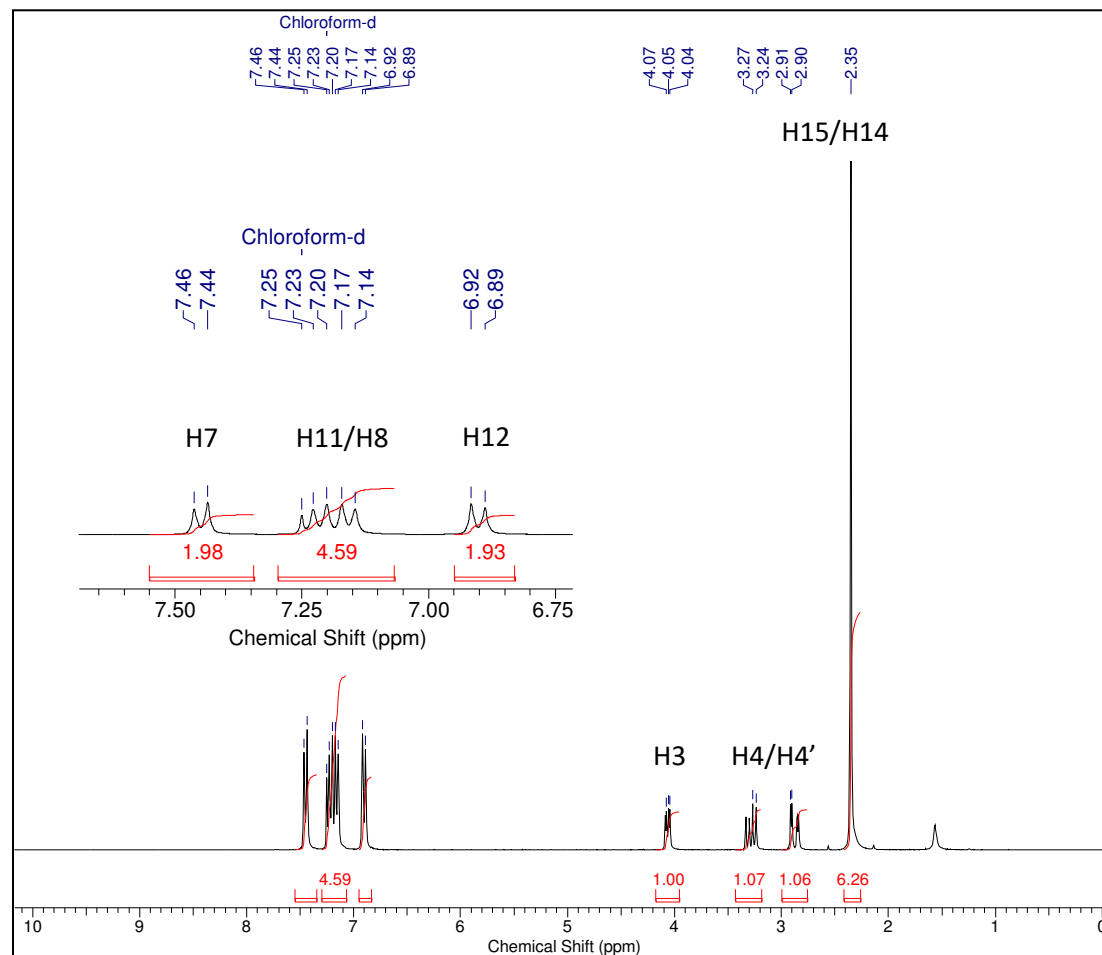


Anexo 10b': Expansão da região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-metoxifenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2C) sintetizado utilizando o catalisador tioureia via irradiação por MO.

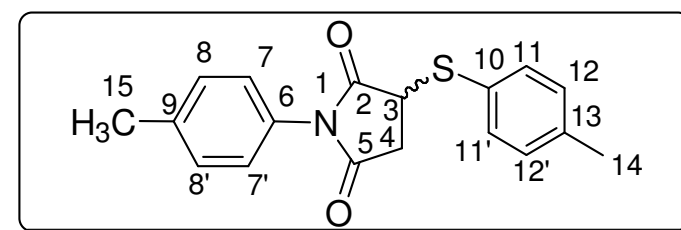
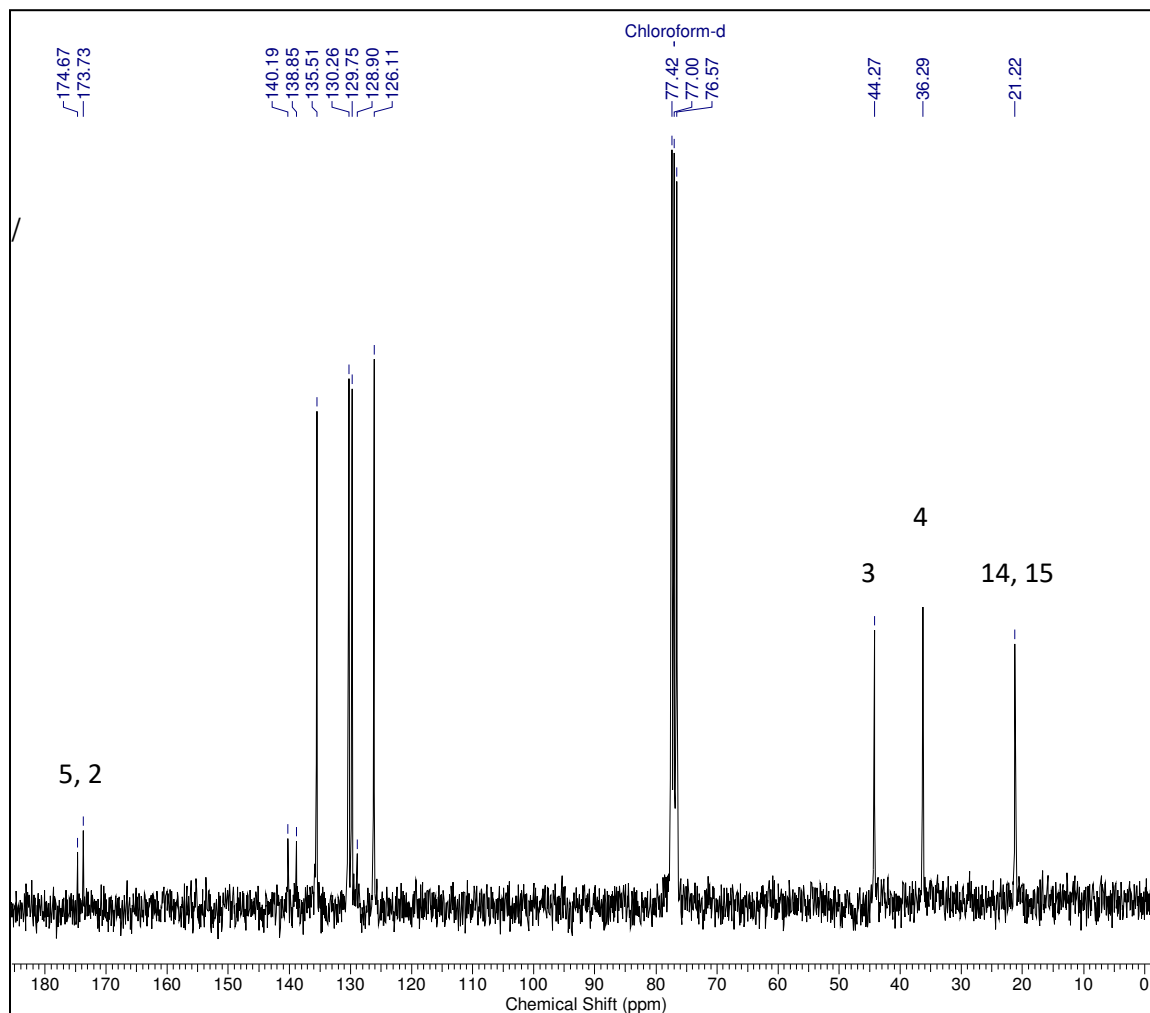


Anexo 10c: Espectro de DEPT 135 (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-metoxifenil)-3-(*p*-toluiltio) pirrolidina-2,5-diona (2C) sintetizado utilizando o catalisador tioureia via irradiação por MO.

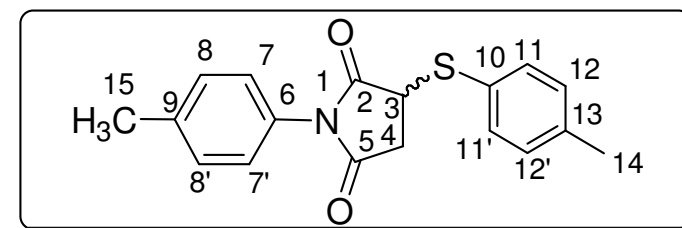
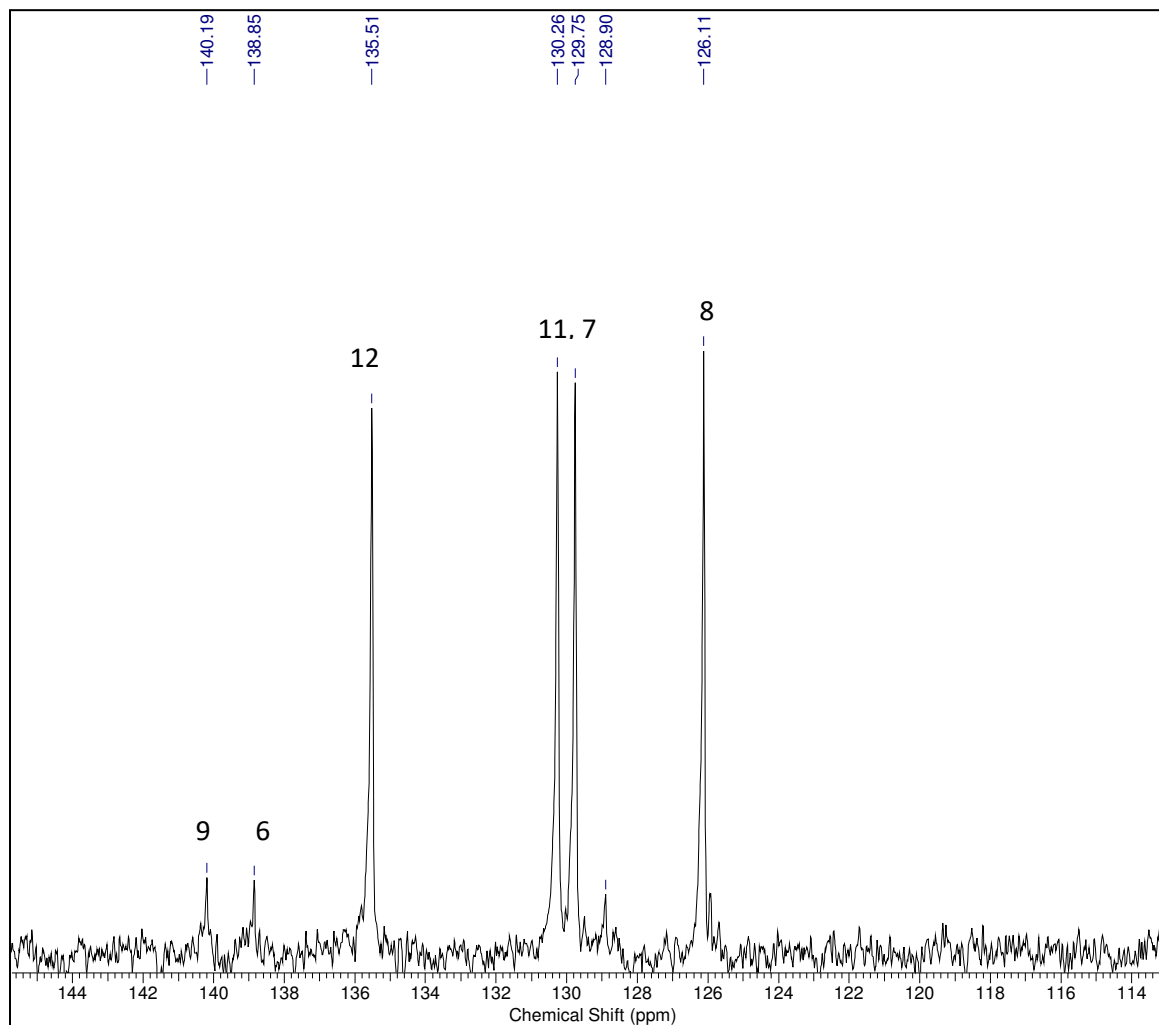
Anexo 11: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135



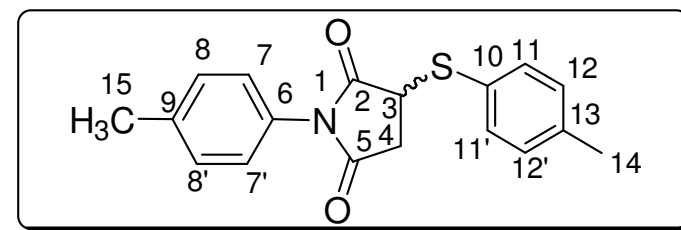
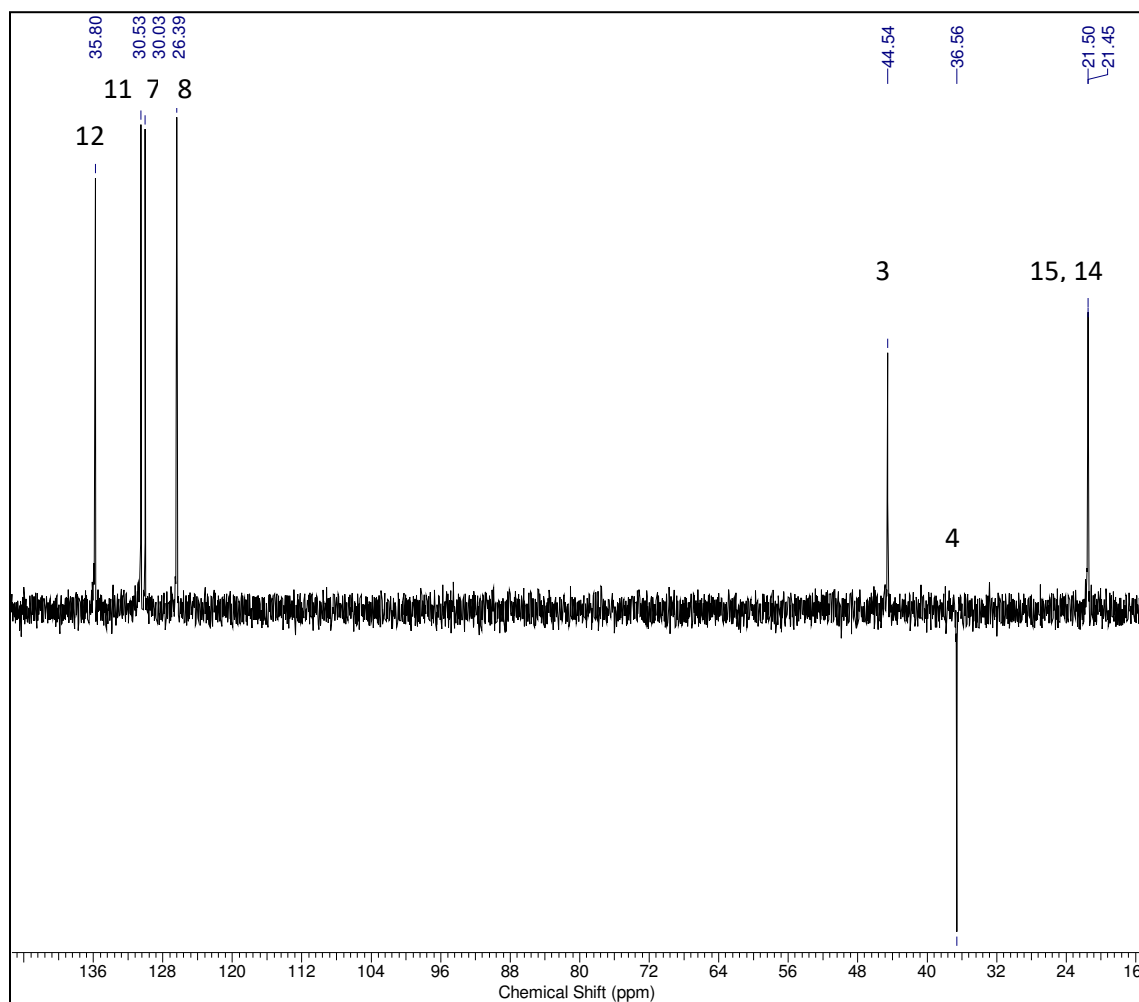
Anexo 11a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-(*p*-toluil)-3-(*p*-toluiltio)-pirrolidina-2,5-diona (2D) sintetizado via irradiação por MO.



Anexo 11b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 31-(*p*-toluil)-3-(*p*-toluiltio)-pirrolidina-2,5-diona (2D) sintetizado via irradiação por MO.

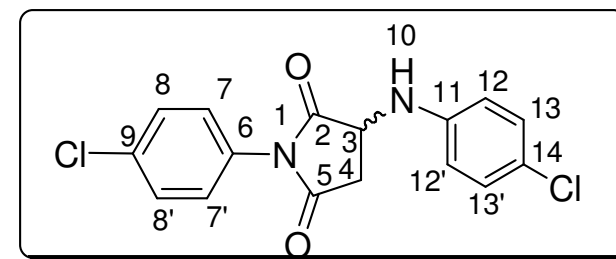
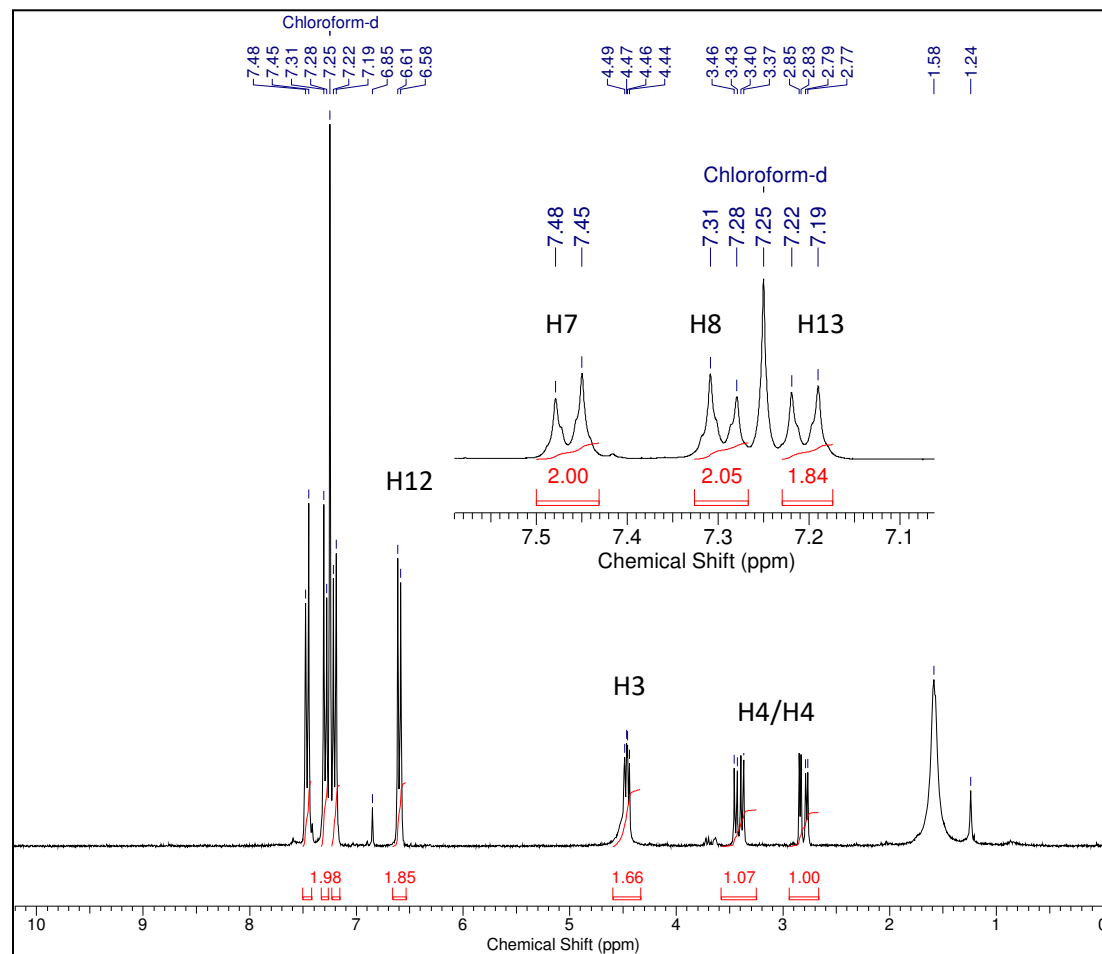


Anexo 11b': Expansão da região de aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(*p*-toluid)-3-(*p*-toluitio)-pirrolidina-2,5-diona (2D) sintetizado via irradiação por MO.

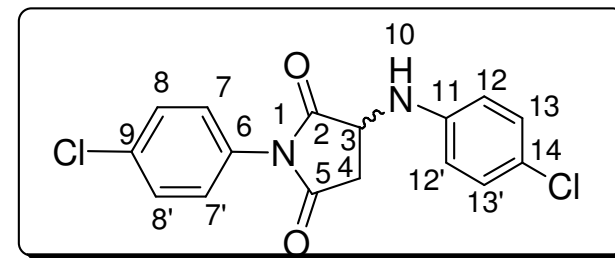
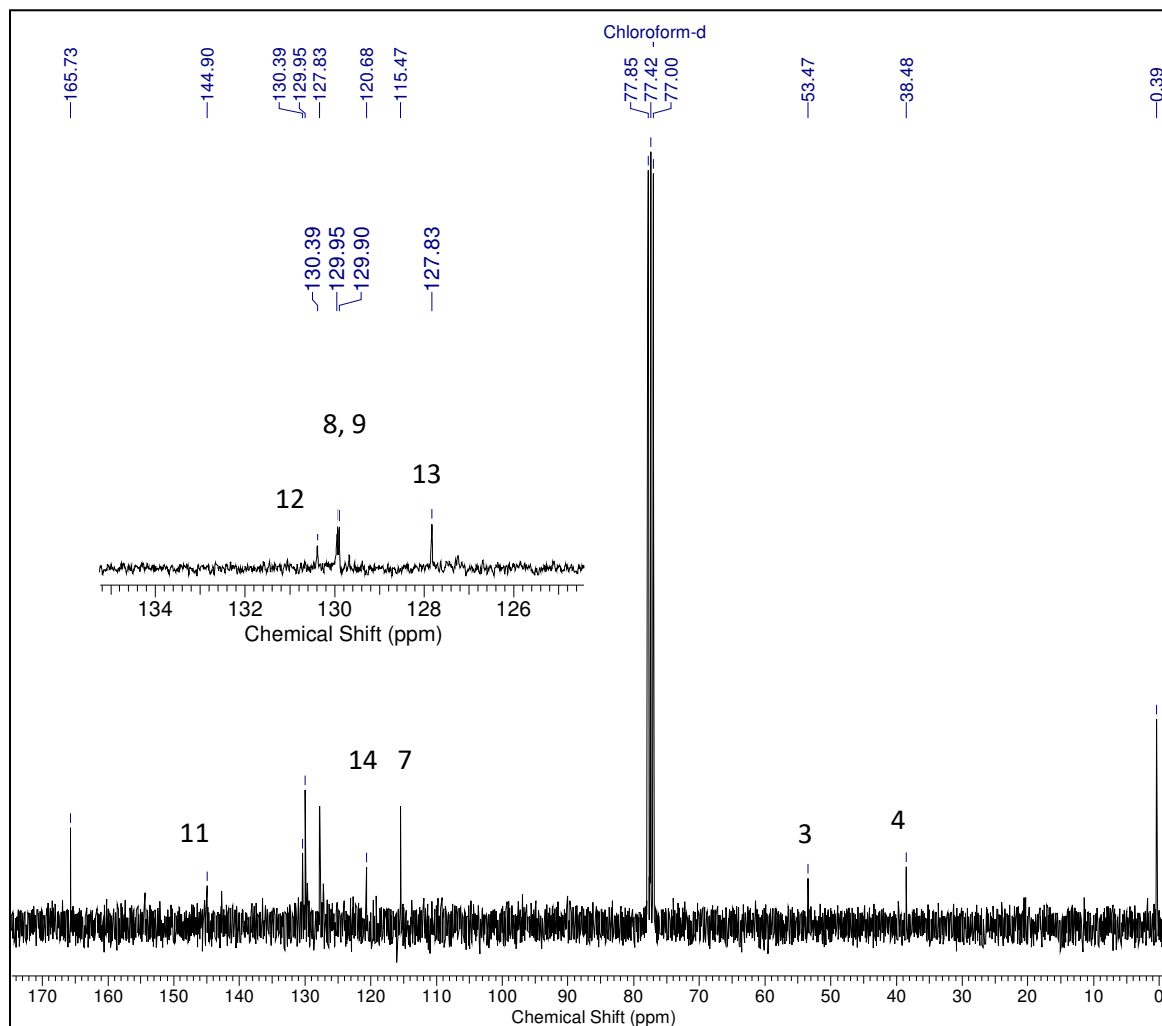


Anexo 11c: Espectro de RMN de DEPT 135 (75 MHz – CDCl₃) do composto 1-(*p*-toluil)-3-(*p*-toluiltio)-pirrolidina-2,5-diona (2D) sintetizado via irradiação por MO.

Anexo 12: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

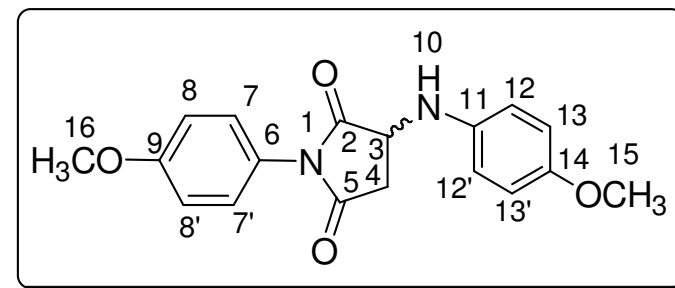
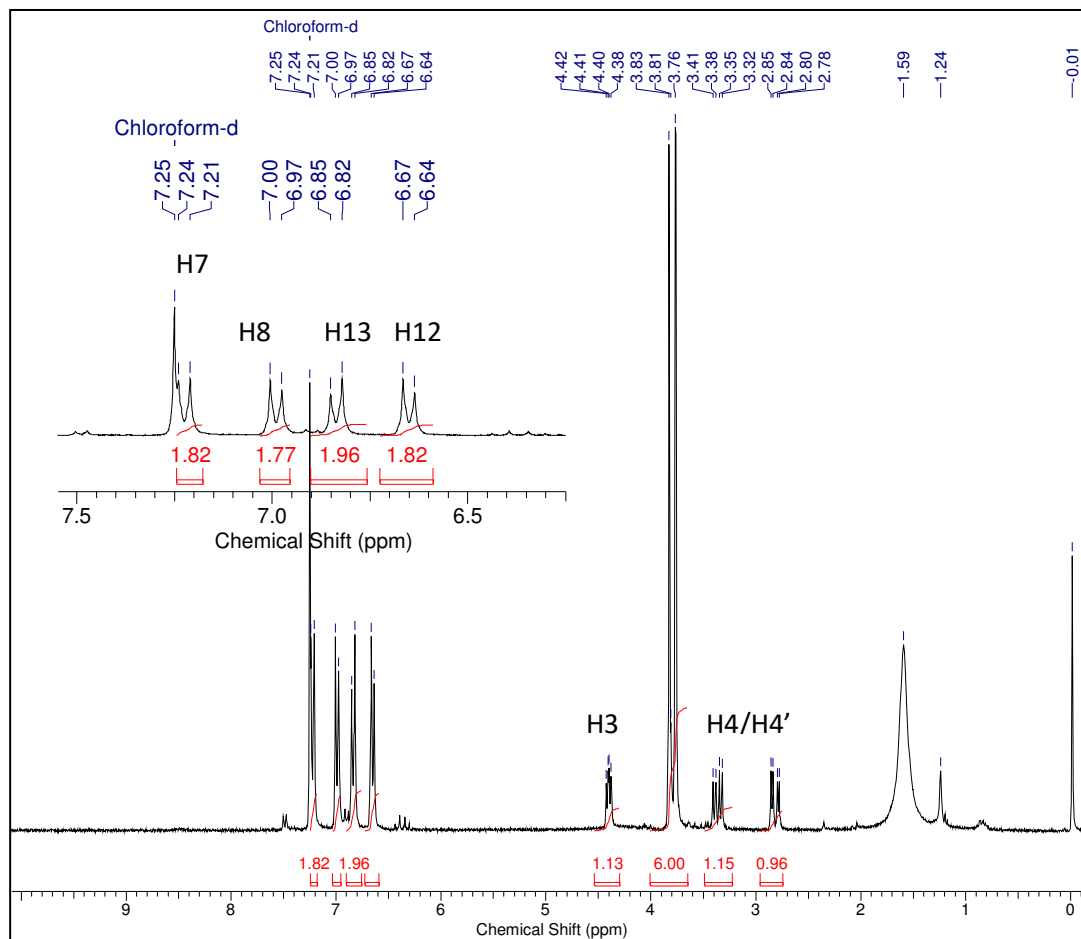


Anexo 12a: Espectro de RMN de ^1H (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(4-clorofenilamino)-pirrolidina-2,5-diona (2E) sintetizado via irradiação por MO.

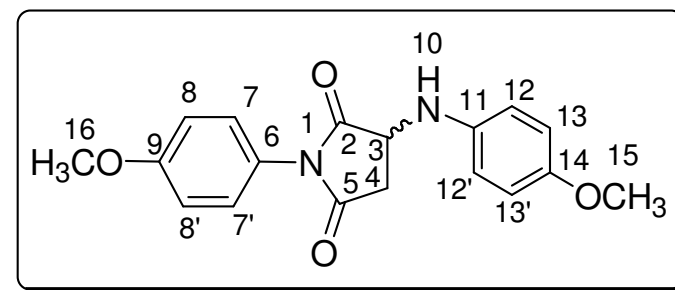
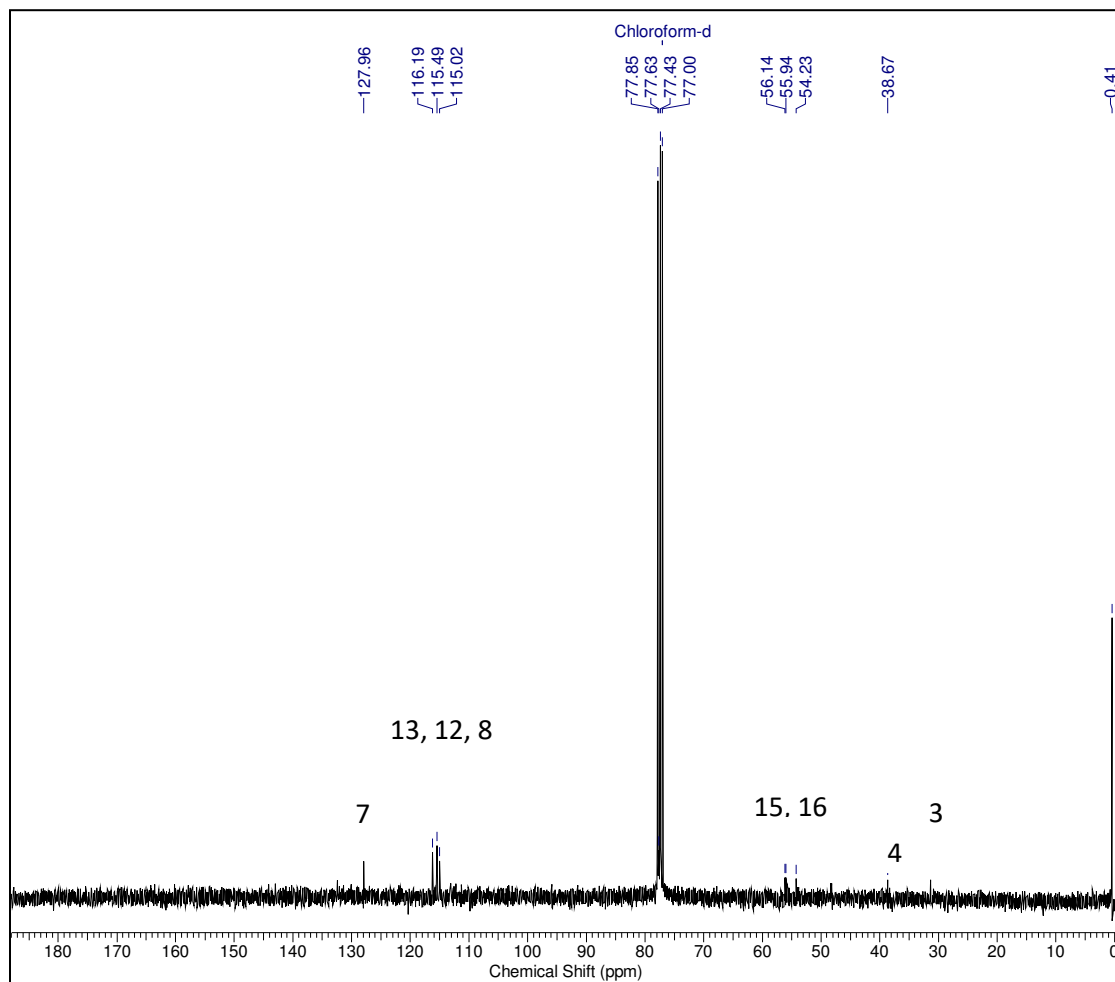


Anexo 12b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-clorofenil)-3-(4-clorofenilamino)-pirrolidina-2,5-diona (2E) sintetizado via irradiação por MO.

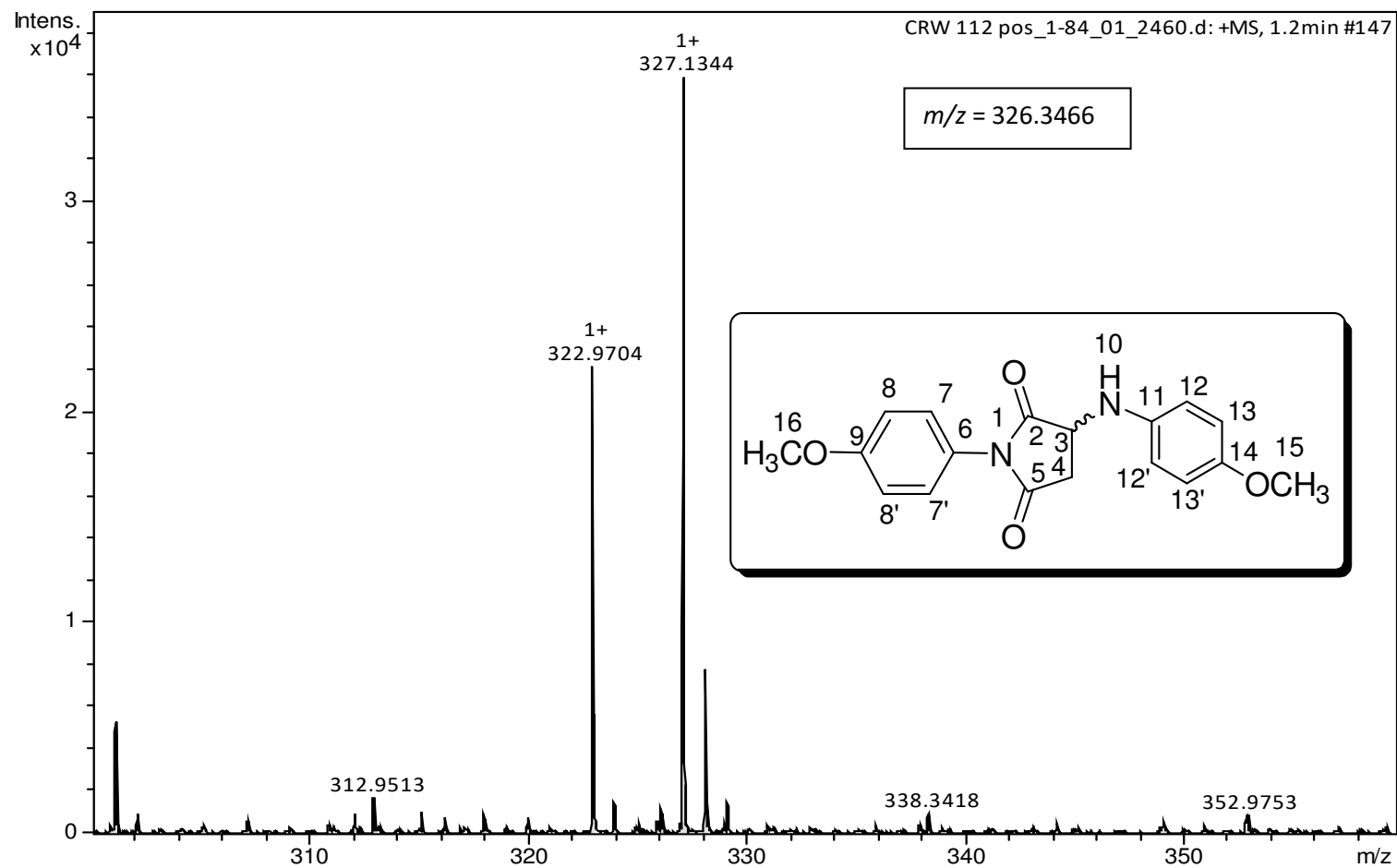
Anexo 13: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e massas de alta resolução



Anexo 13a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenilamino) pirrolidina-2,5-diona (2G) sintetizado via irradiação por MO.

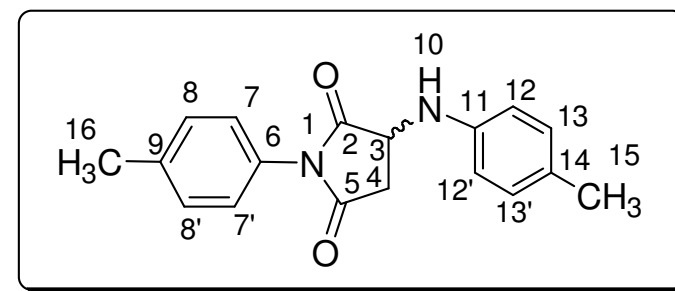
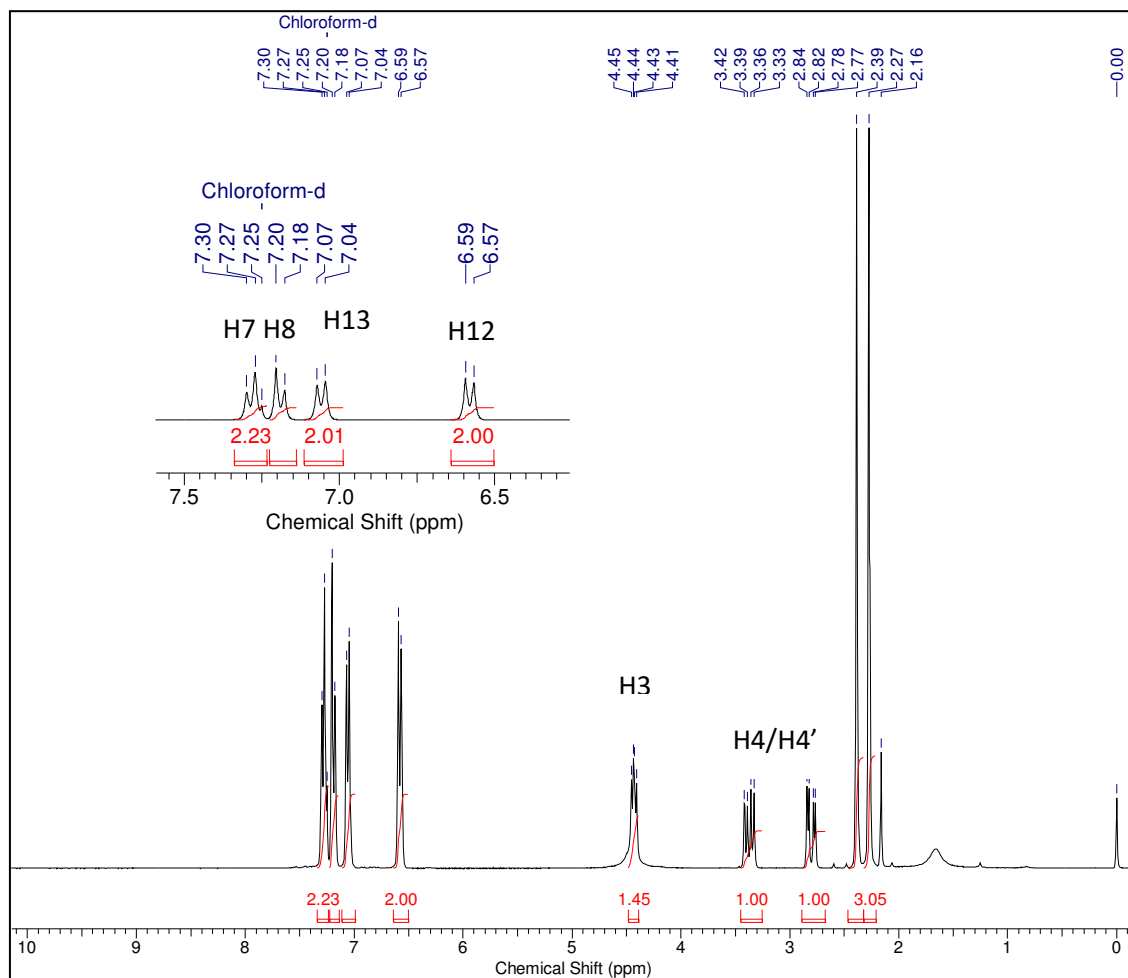


Anexo 13b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenilamino) pirrolidina-2,5-diona (2G) sintetizado via irradiação por MO.

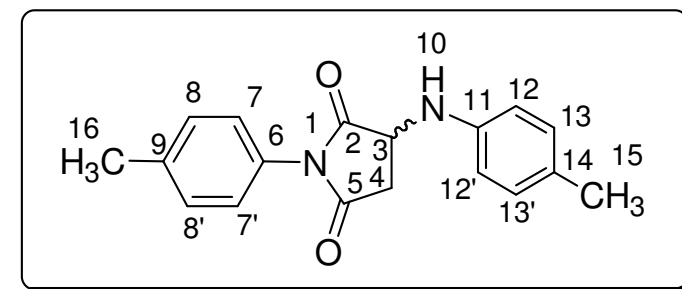
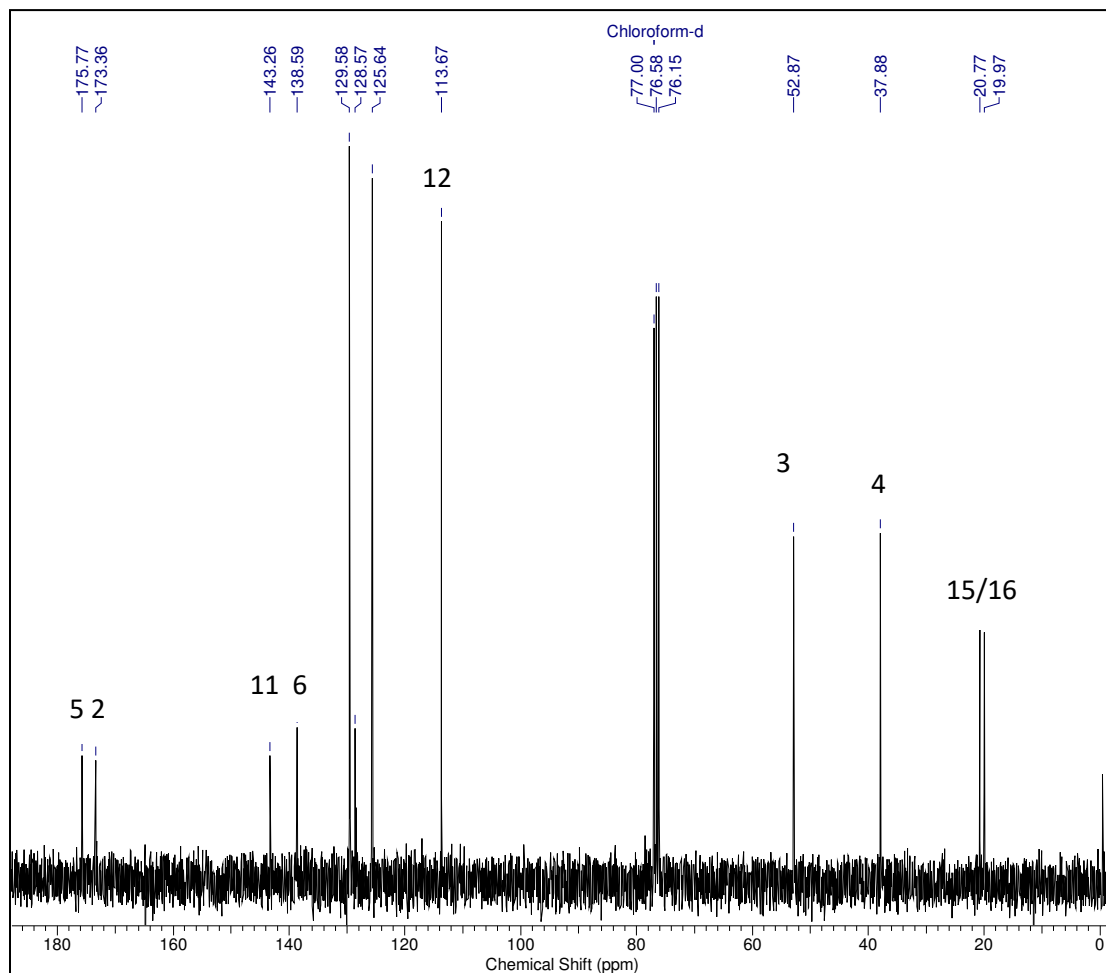


Anexo 13c: Espectro de massas de alta resolução em modo positivo do composto 1-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenilamino)pirrolidina-2,5-diona (2G).

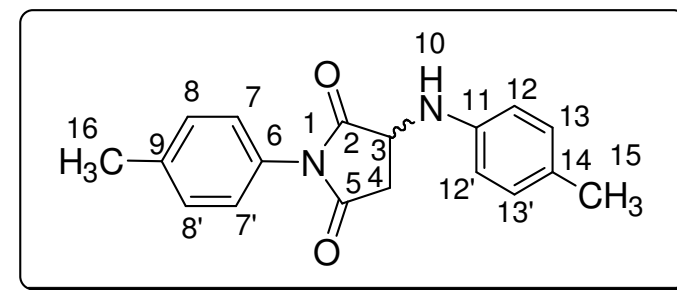
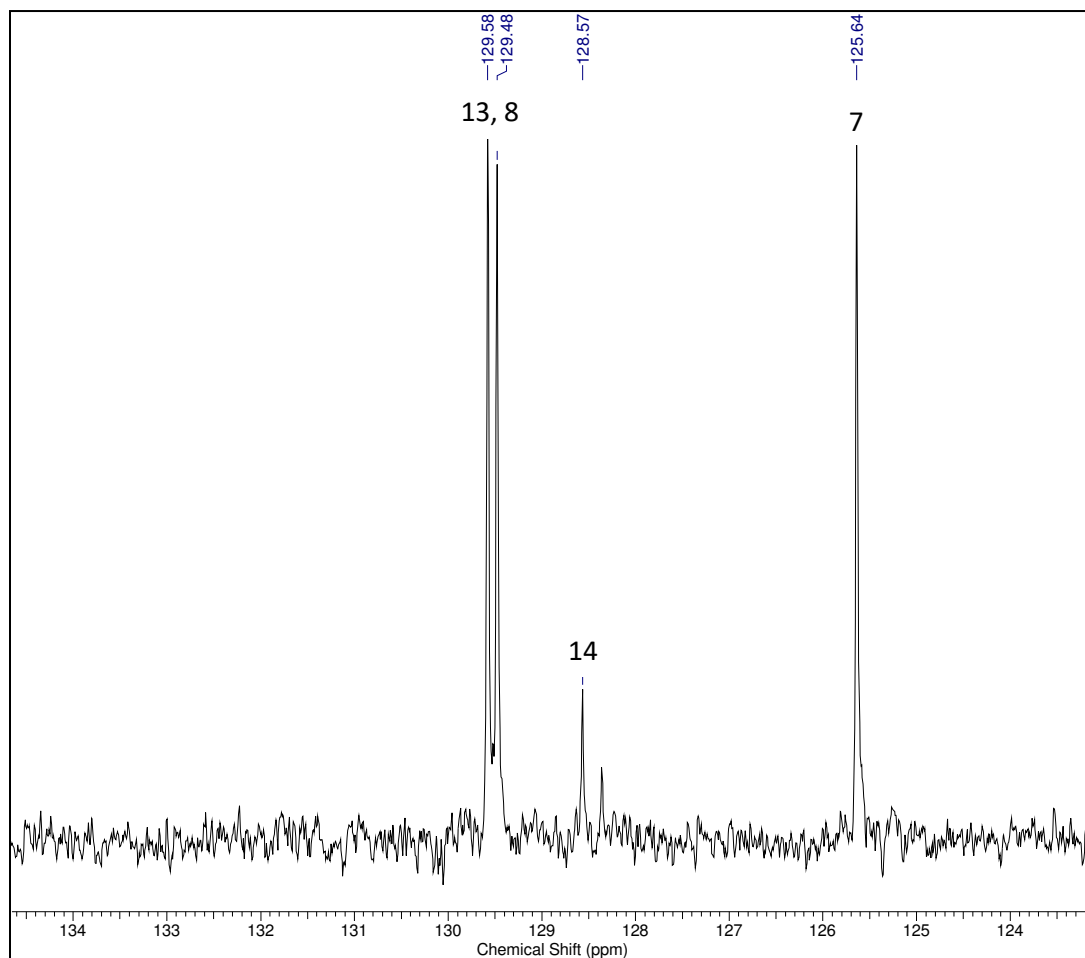
Anexo 14: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e massas de alta resolução



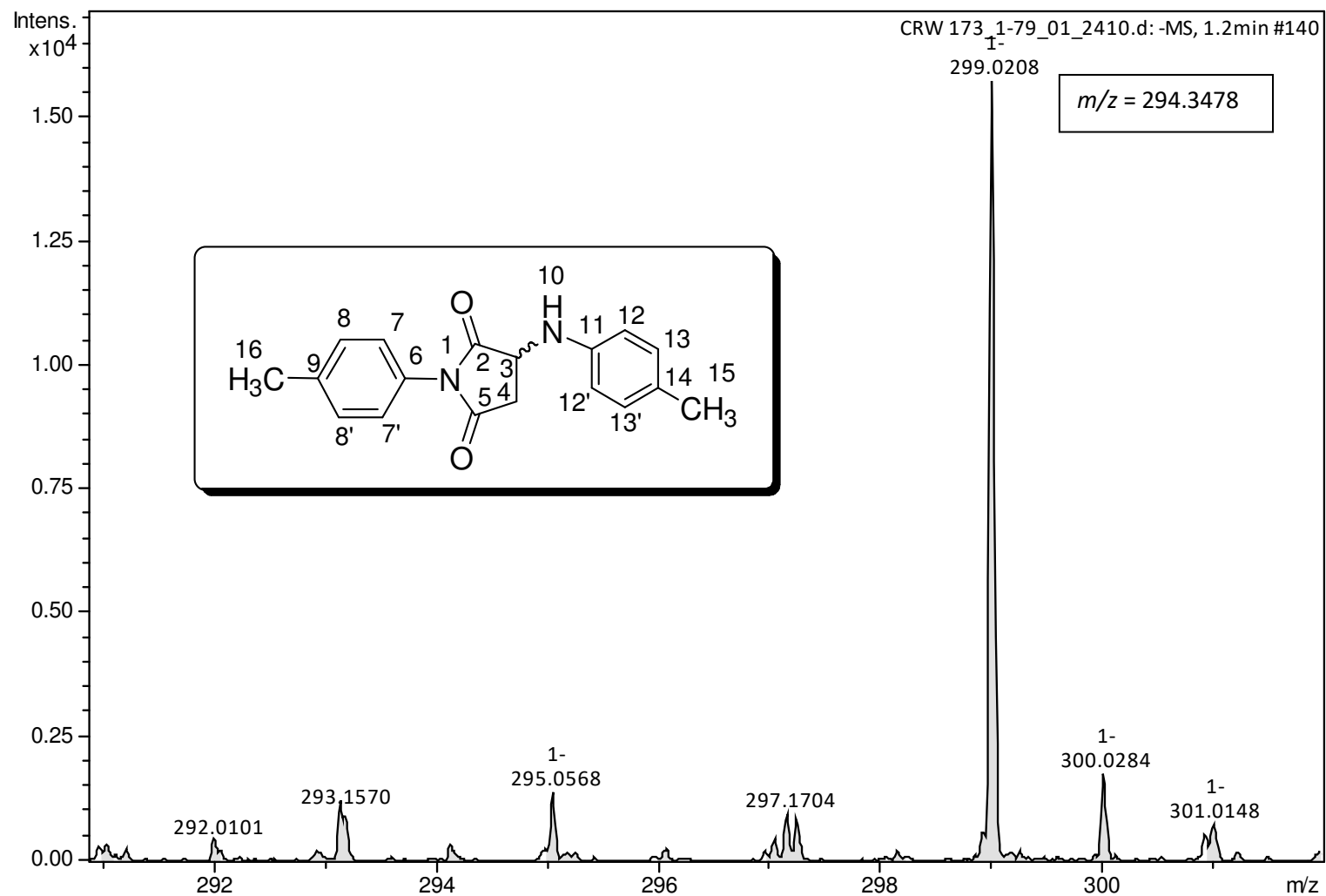
Anexo 14a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-(*p*-toluidil)-3-(*p*-toluidamino) pirrolidina-2,5-diona (2H) sintetizado via irradiação por MO.



Anexo 14b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(*p*-toluidl)-3-(*p*-toluidlamino) pirrolidina-2,5-diona (2H) sintetizado via irradiação por MO.

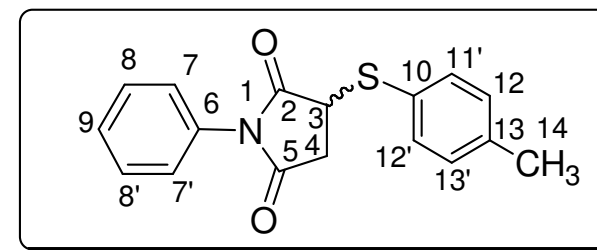
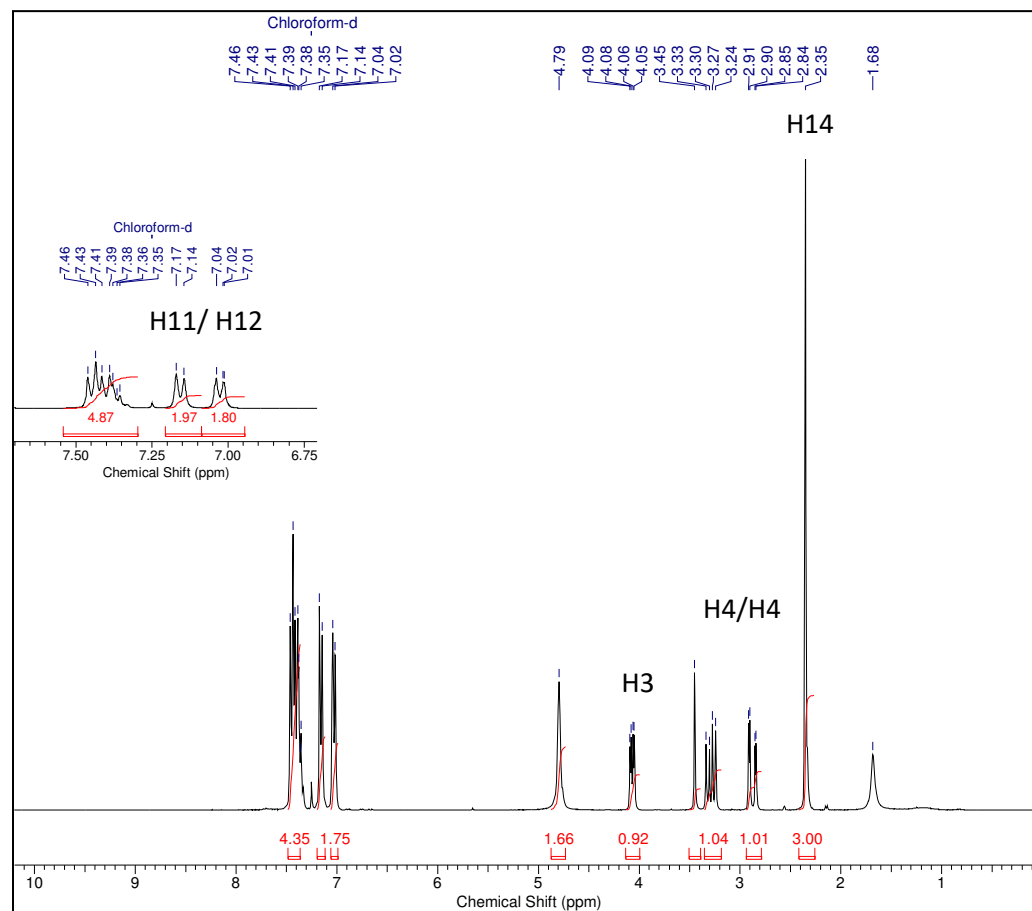


Anexo 14c: Expansão da região dos aromáticos do de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-(*p*-toluil)-3-(*p*-toluilamino) pirrolidina-2,5-diona (2H) sintetizado via irradiação por MO.

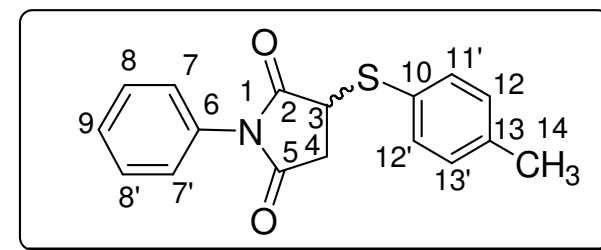
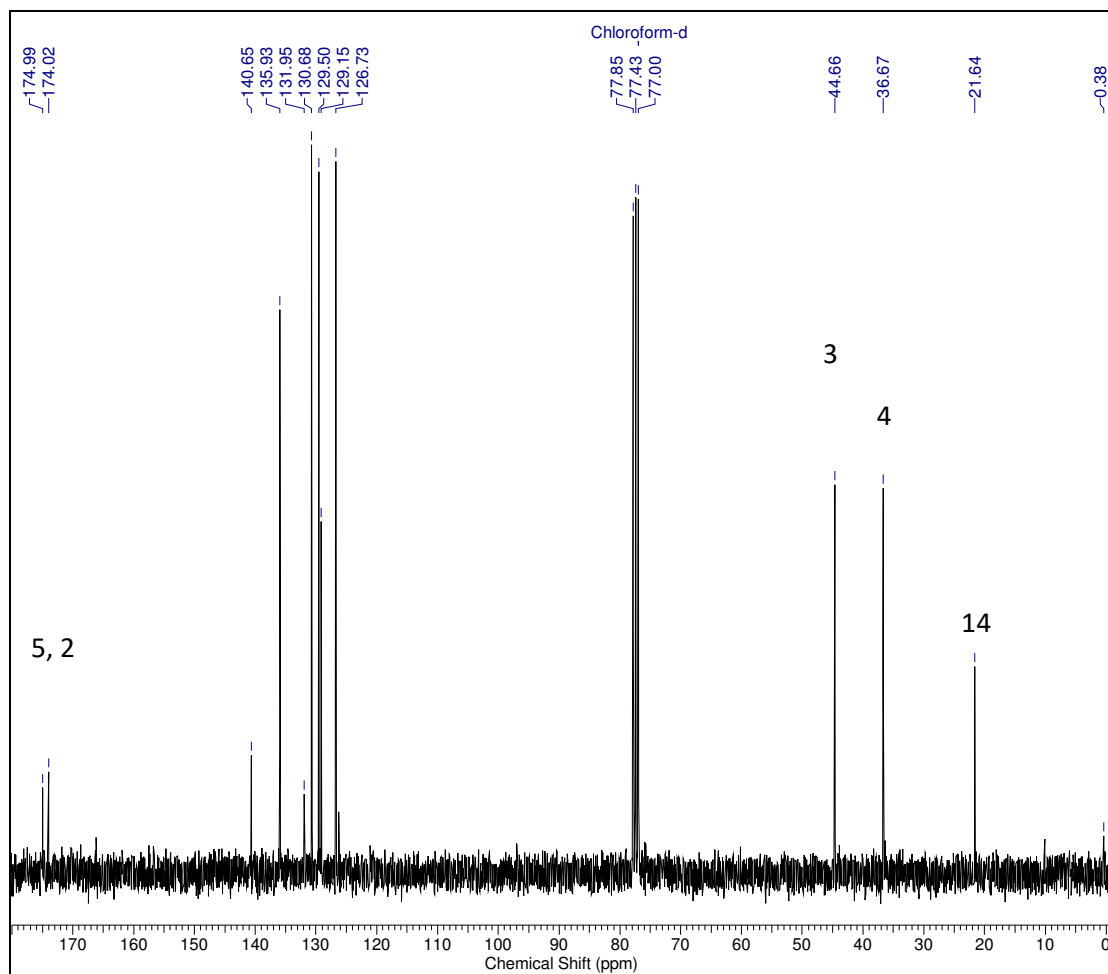


Anexo 14d: Espectro de massas de alta resolução modo negativo (expandido) do composto 1-(*p*-toluidil)-3-(*p*-toluidamino)pirrolidina-2,5-diona (2H).

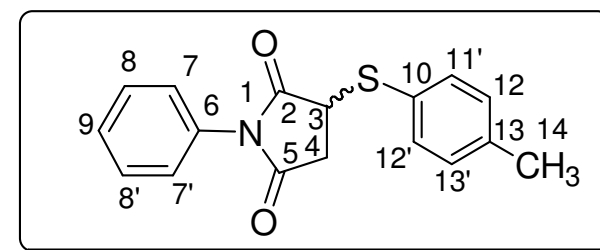
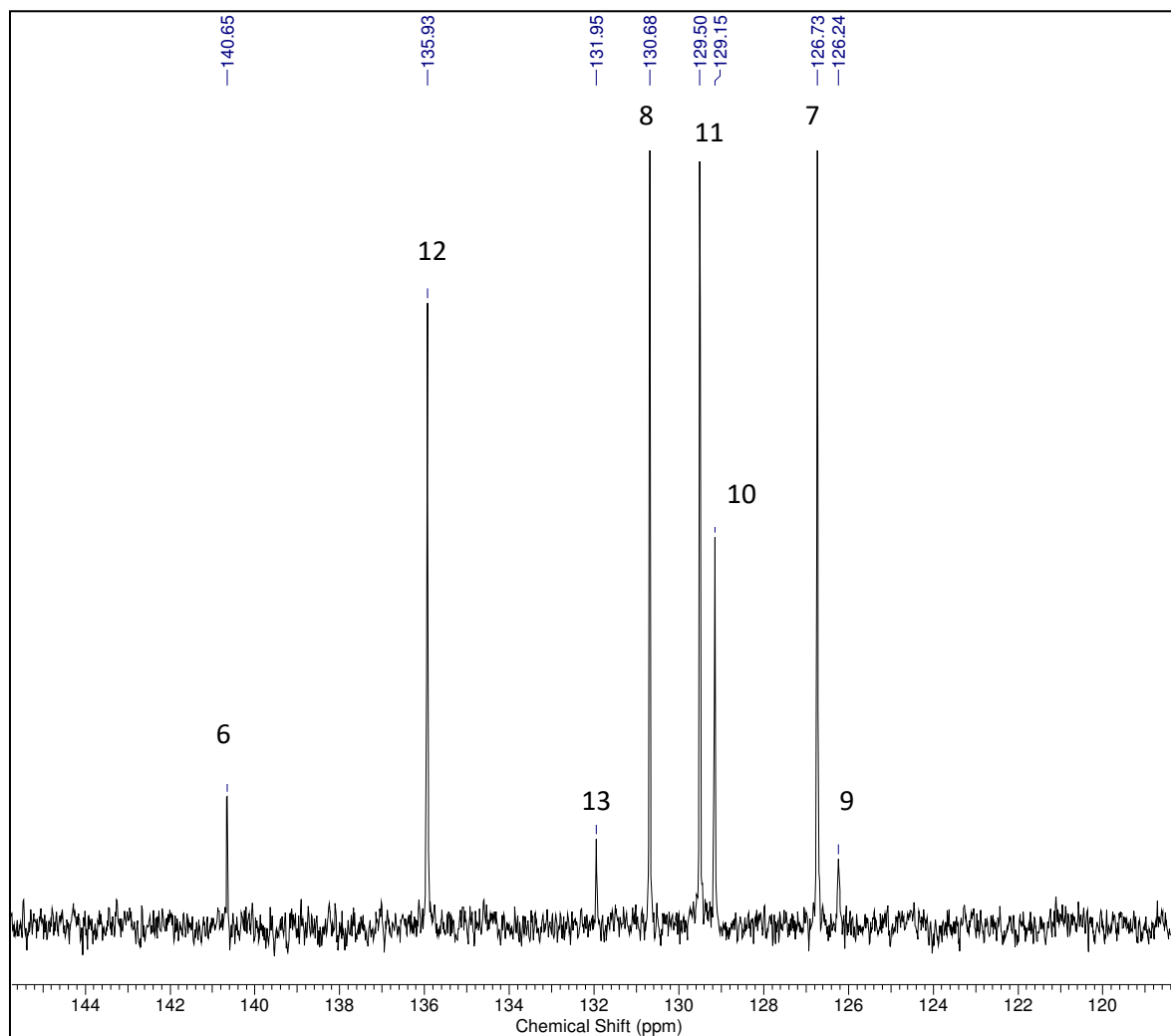
Anexo 15: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT 135 e massas de alta resolução



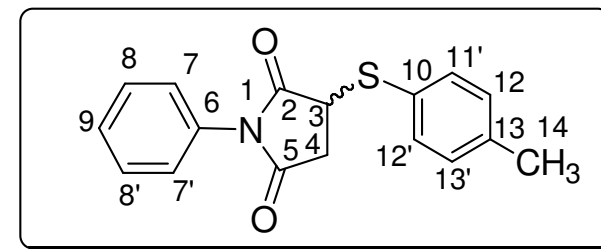
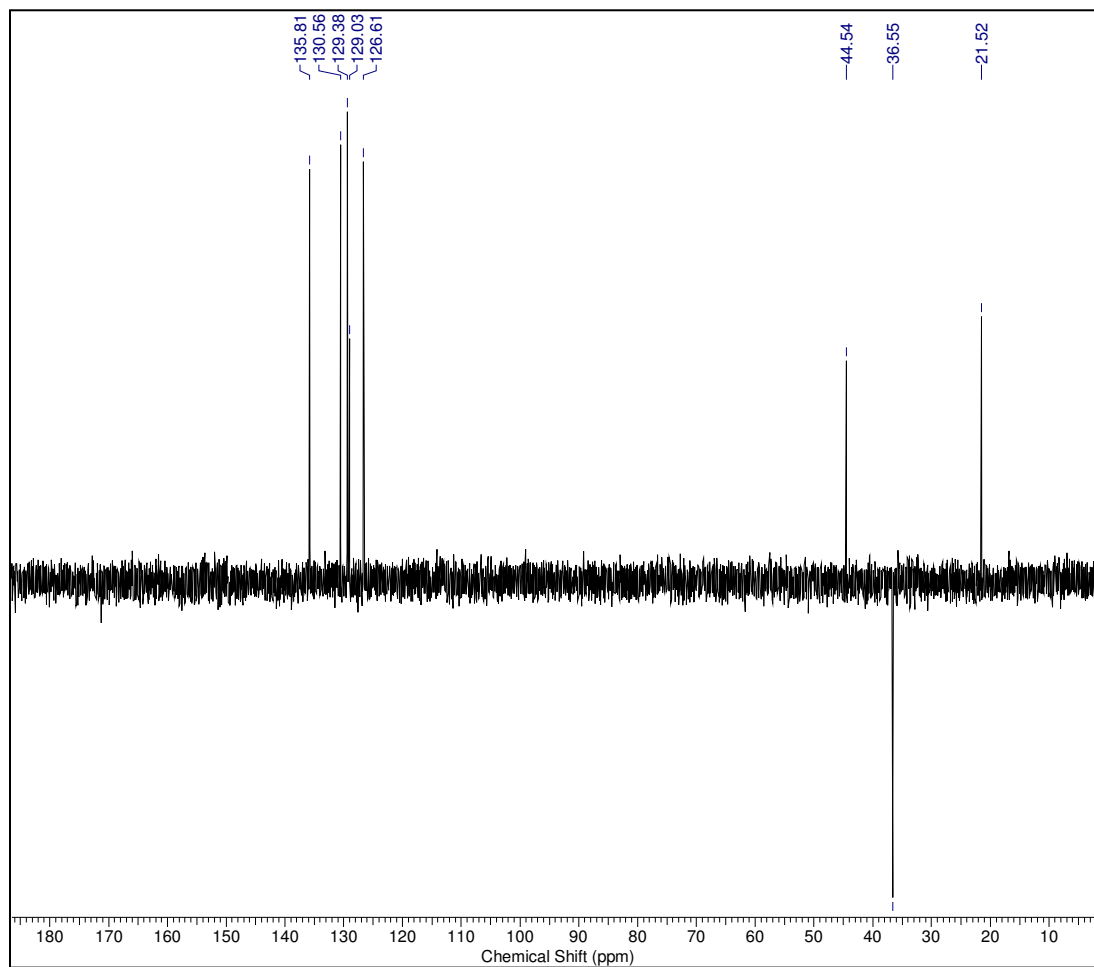
Anexo 15a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-fenil-3-(*p*-toluilitio)-pirrolidina-2,5-diona (2l) sintetizado via irradiação por MO.



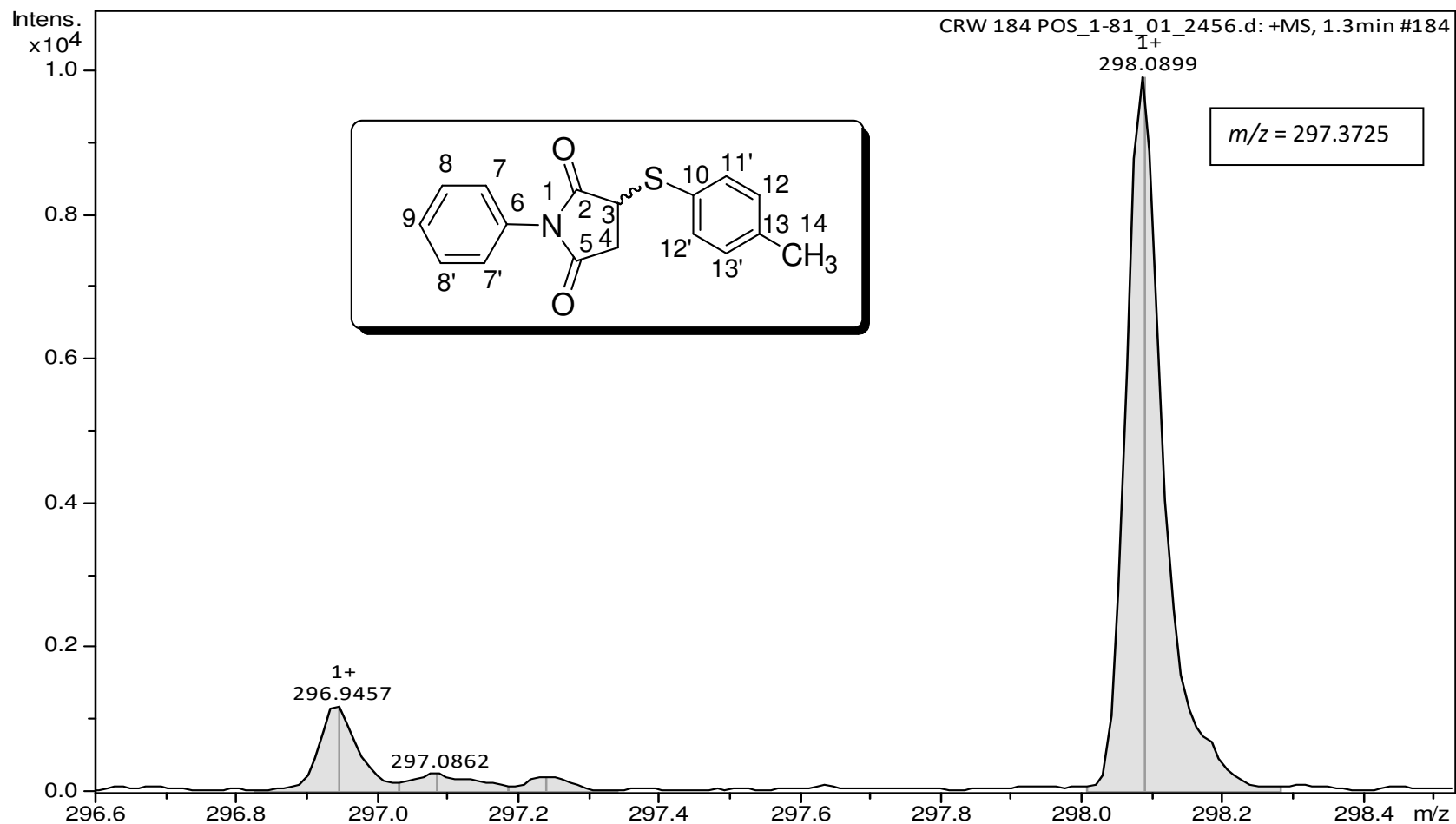
Anexo 15b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-fenil-3-(*p*-toluiltio)-pirrolidina-2,5-diona (2l) sintetizado via irradiação por MO.



Anexo 15b': Expansão da região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-fenil-3-(*p*-toluilitio)-pirrolidina-2,5-diona (2I) sintetizado via irradiação por MO.

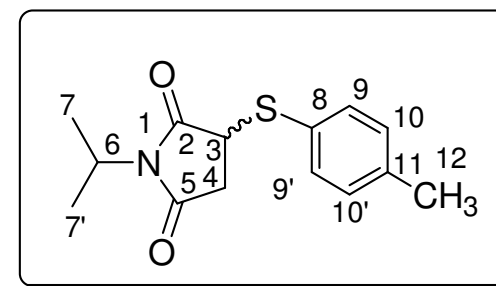
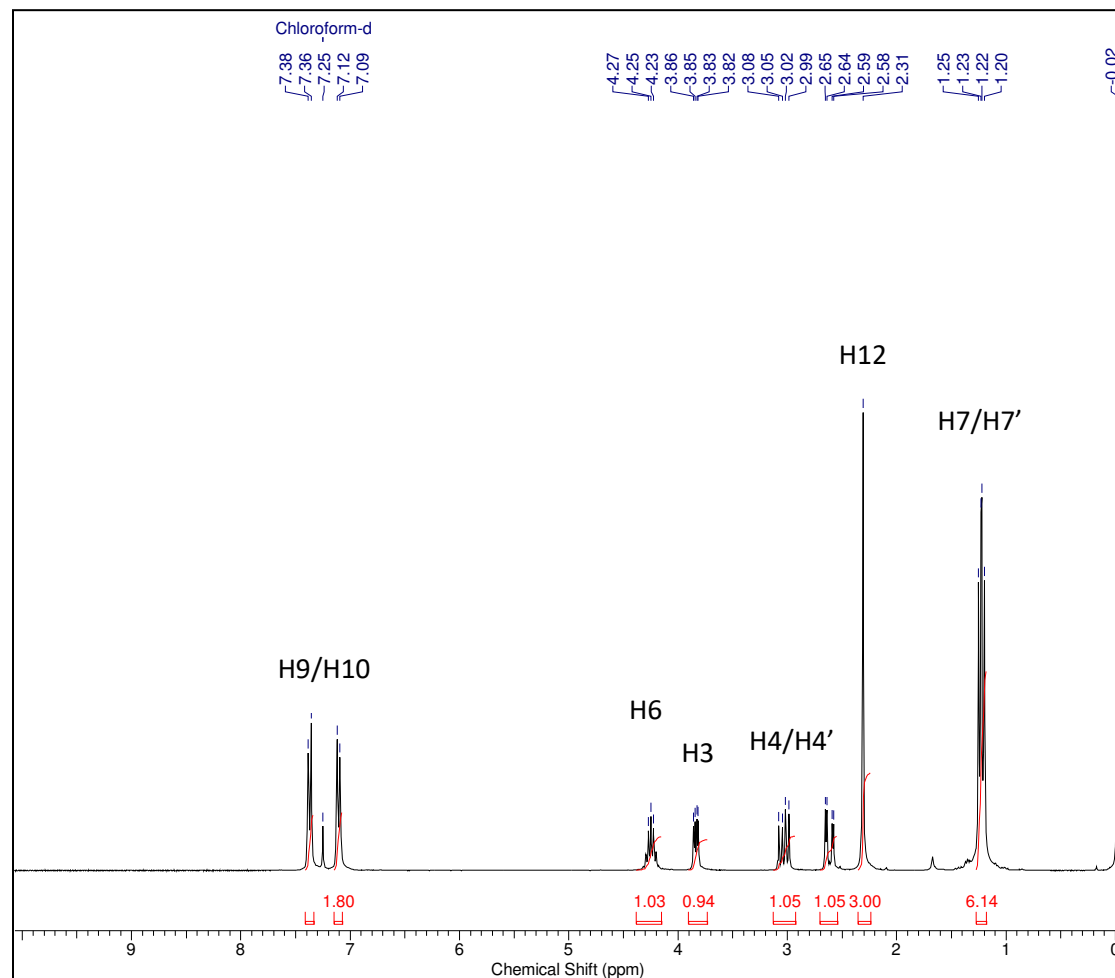


Anexo 15c: Espectro de DEPT 135 (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-fenil-3-(*p*-toluítio)-pirrolidina-2,5-diona (2I) sintetizado via irradiação por MO.

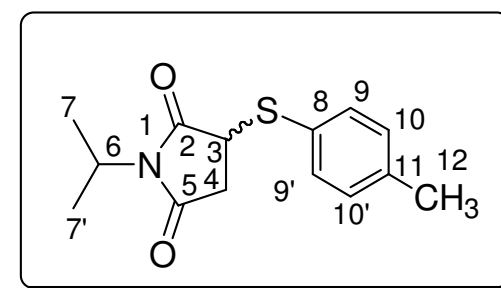
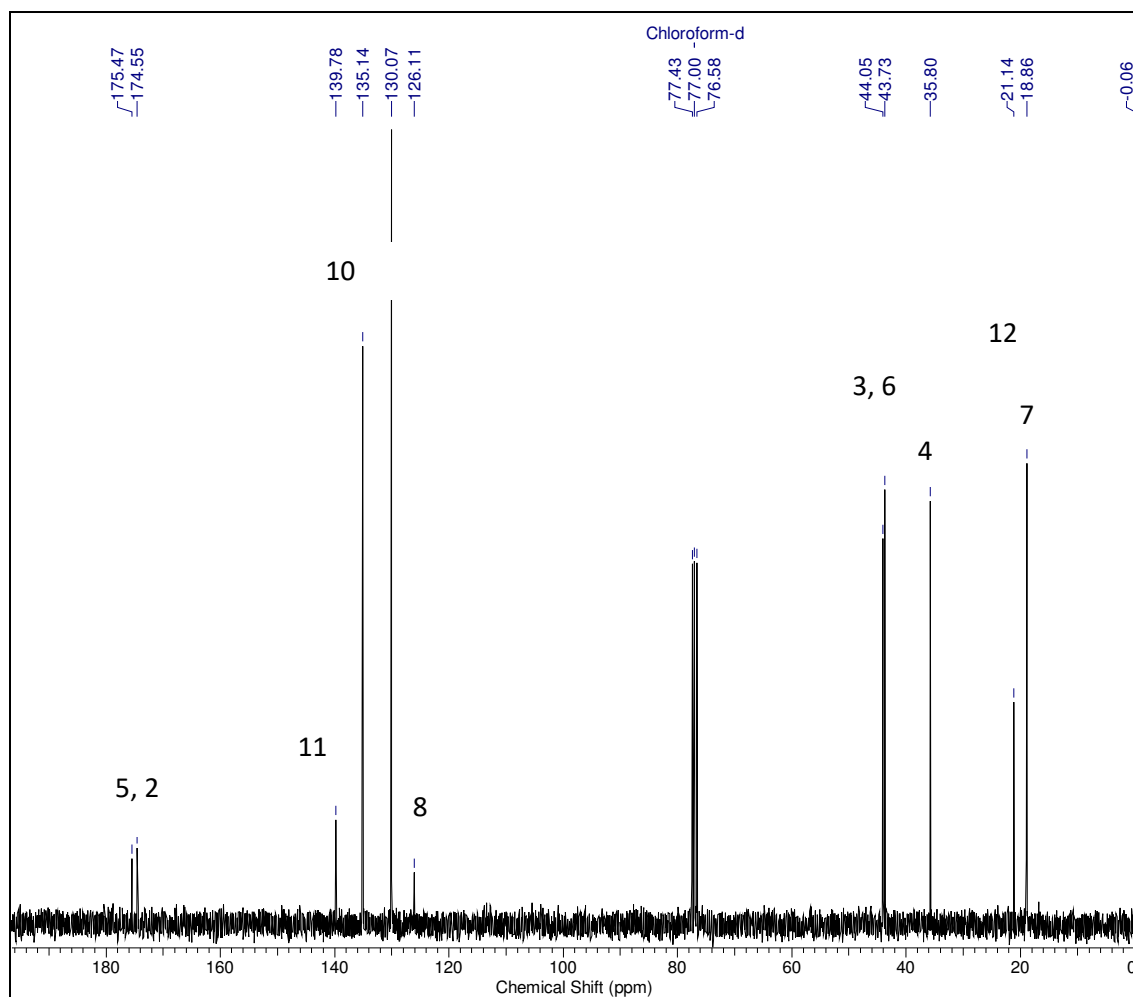


Anexo 15d: Espectro massas de alta resolução modo positivo do composto 1-fenil-3-(*p*-toluiltio)-pirrolidina-2,5-diona (2I).

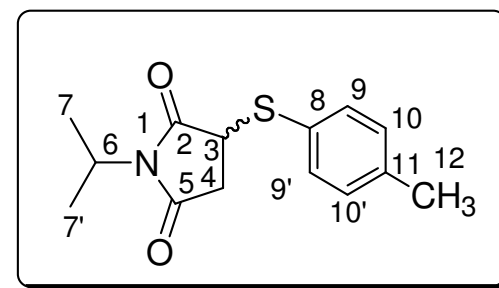
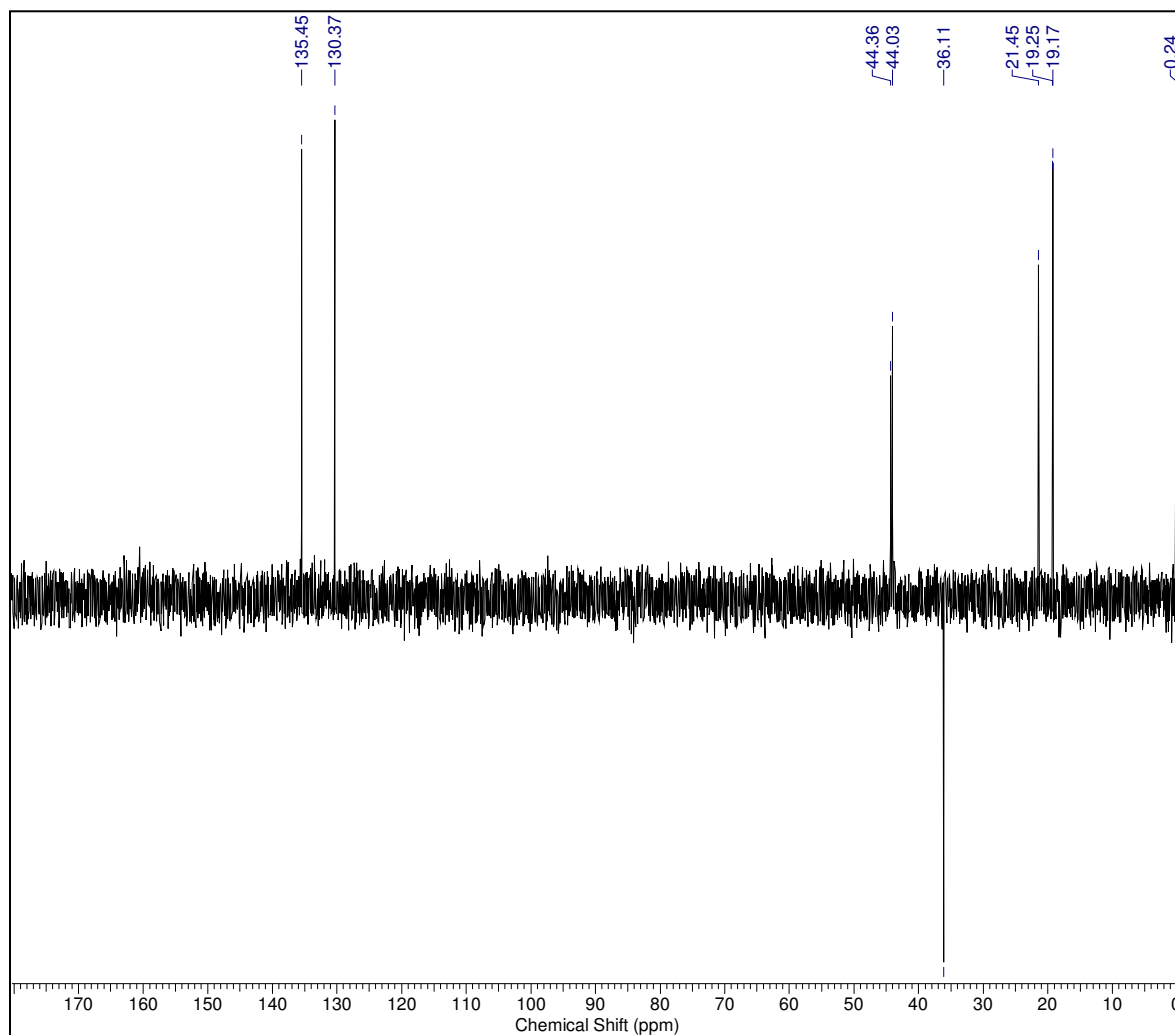
Anexo 16: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135



Anexo 16a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-isopropil-3-(*p*-toluilitio)-4-pirrolidina-2,5-diona (2J) sintetizado via irradiação por MO.

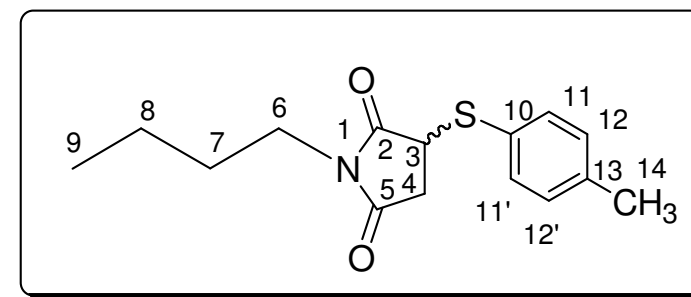
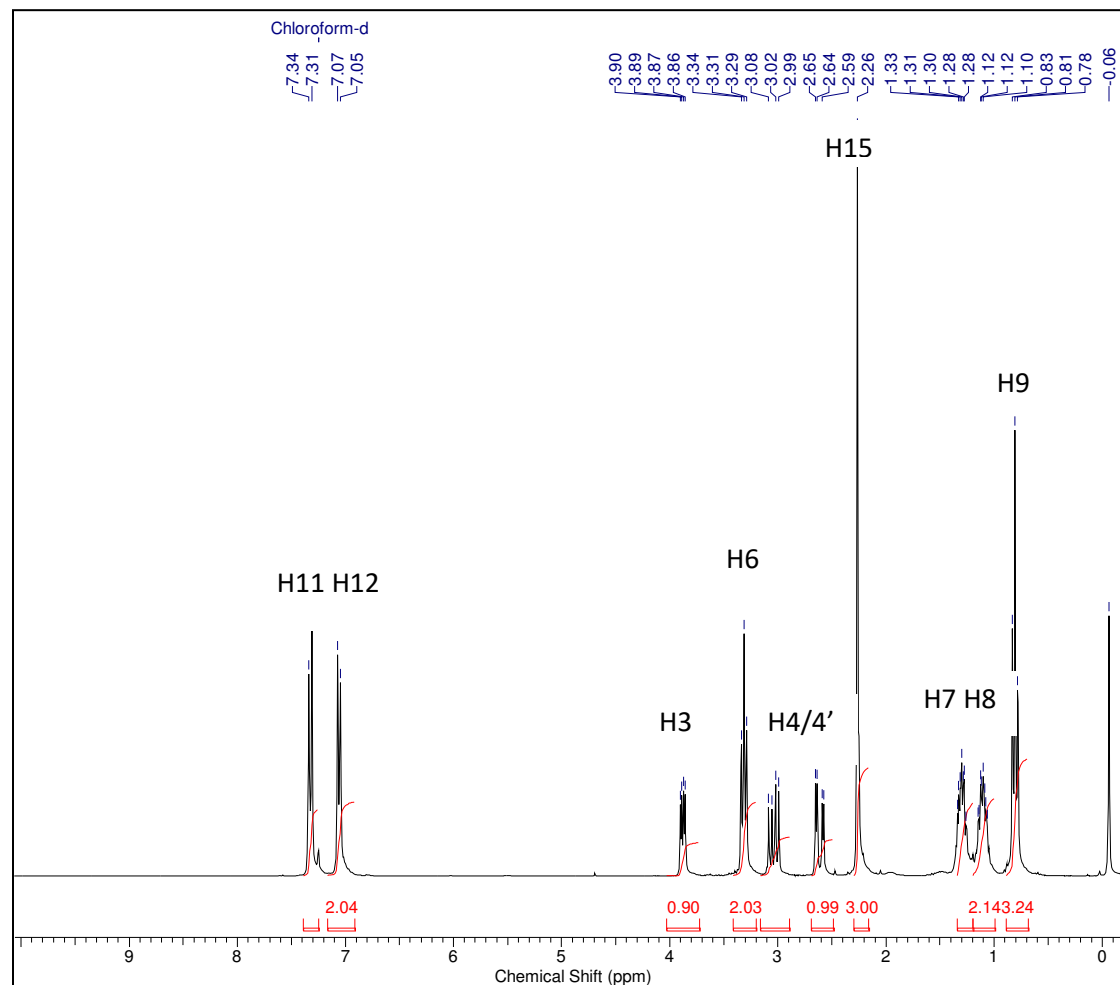


Anexo 16b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-isopropil-3-(*p*-toluilitio)-4-pirrolidina-2,5-diona (2J) sintetizado via irradiação por MO.

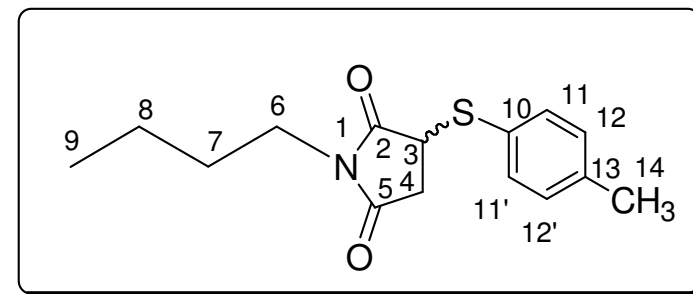
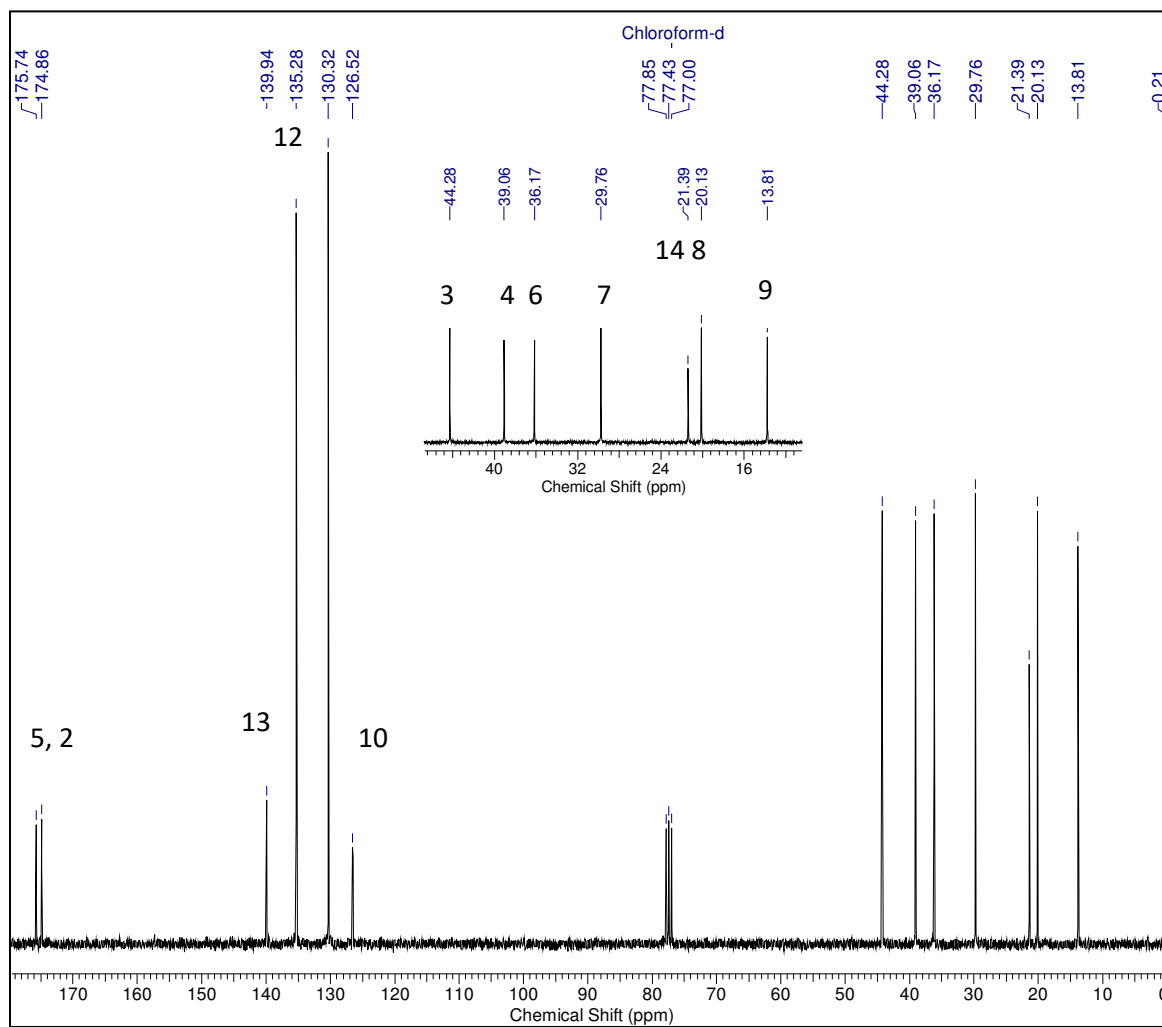


Anexo 16c: Espectro de DEPT 135 (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-isopropil-3-(*p*-toluilitio)-4-pirrolidina-2,5-diona (2J) sintetizado via irradiação por MO.

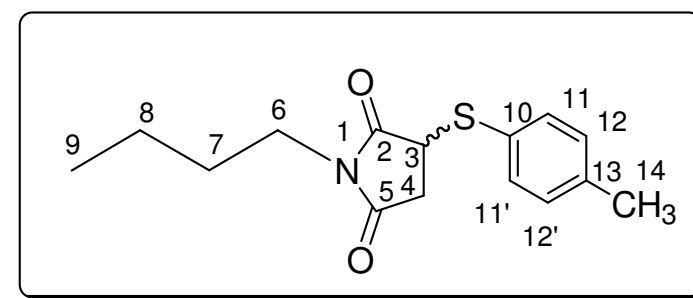
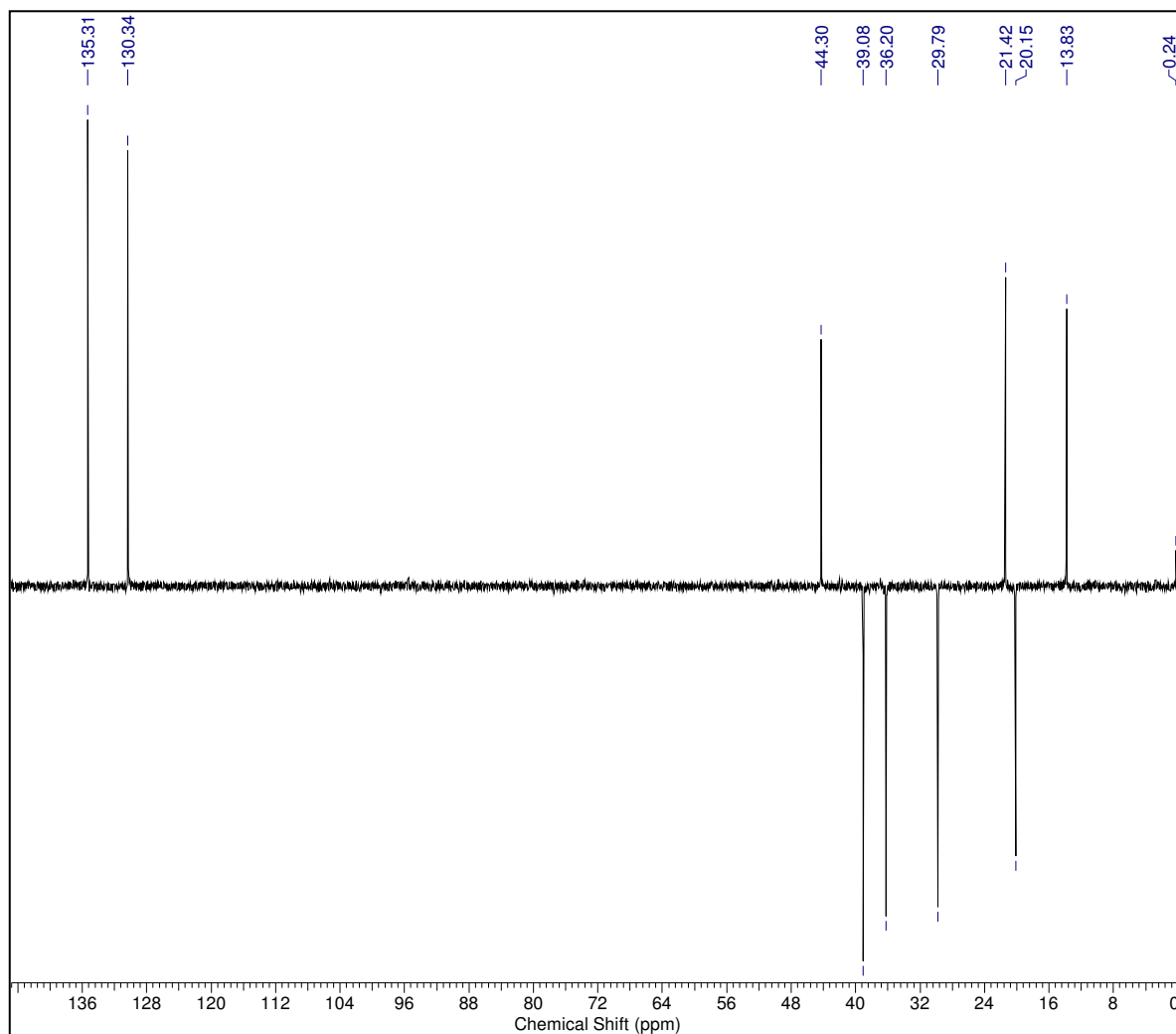
Anexo 17: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C



Anexo 17a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 1-butil-3-(*p*-toluilitio)-pirrolidina-2,5-diona (2k) sintetizado via irradiação por MO.

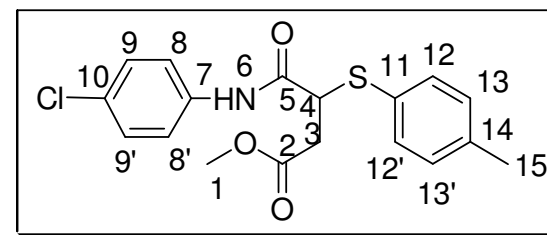
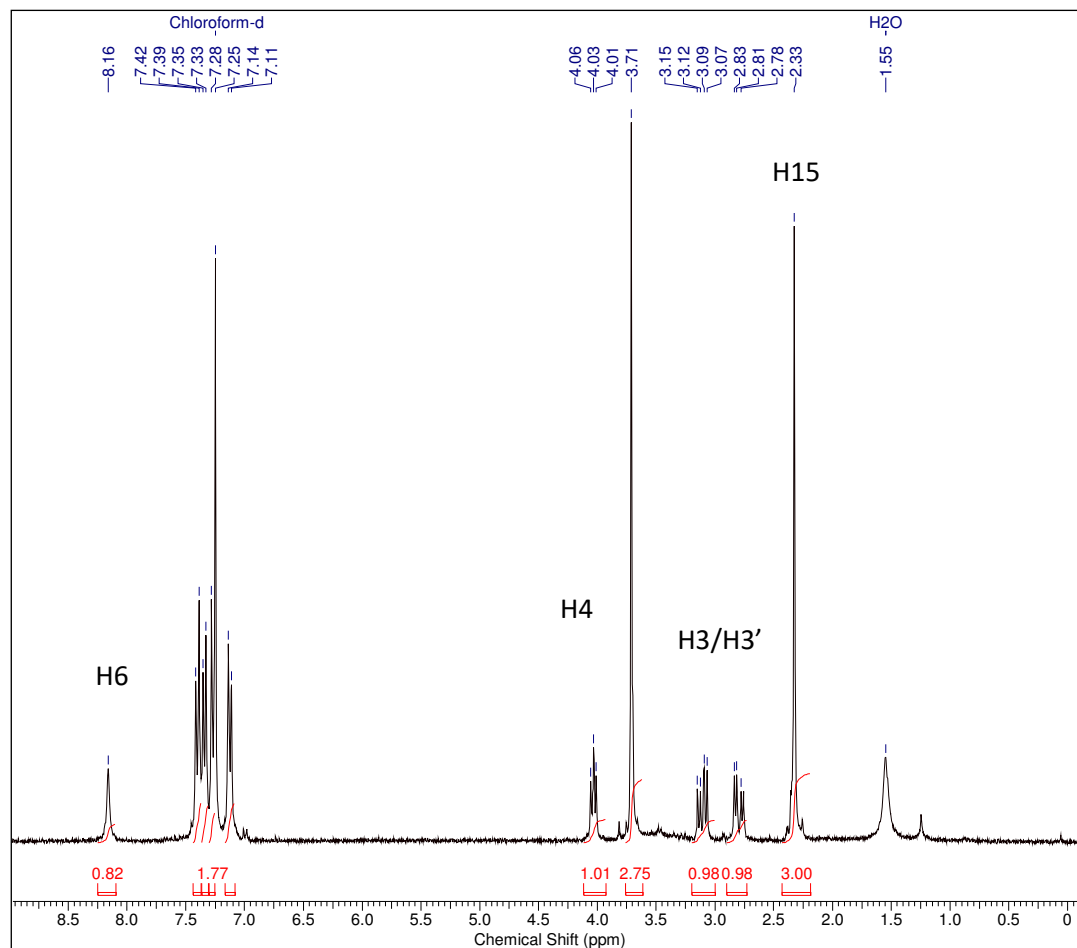


Anexo 17b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 1-butil-3-(*p*-toluítio)-pirrolidina-2,5-diona (2k) sintetizado via irradiação por MO.

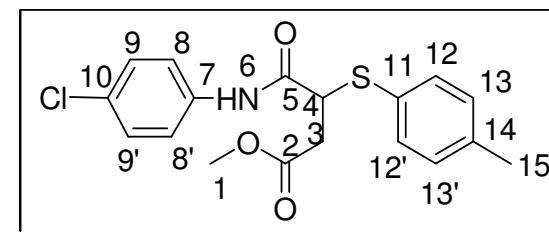
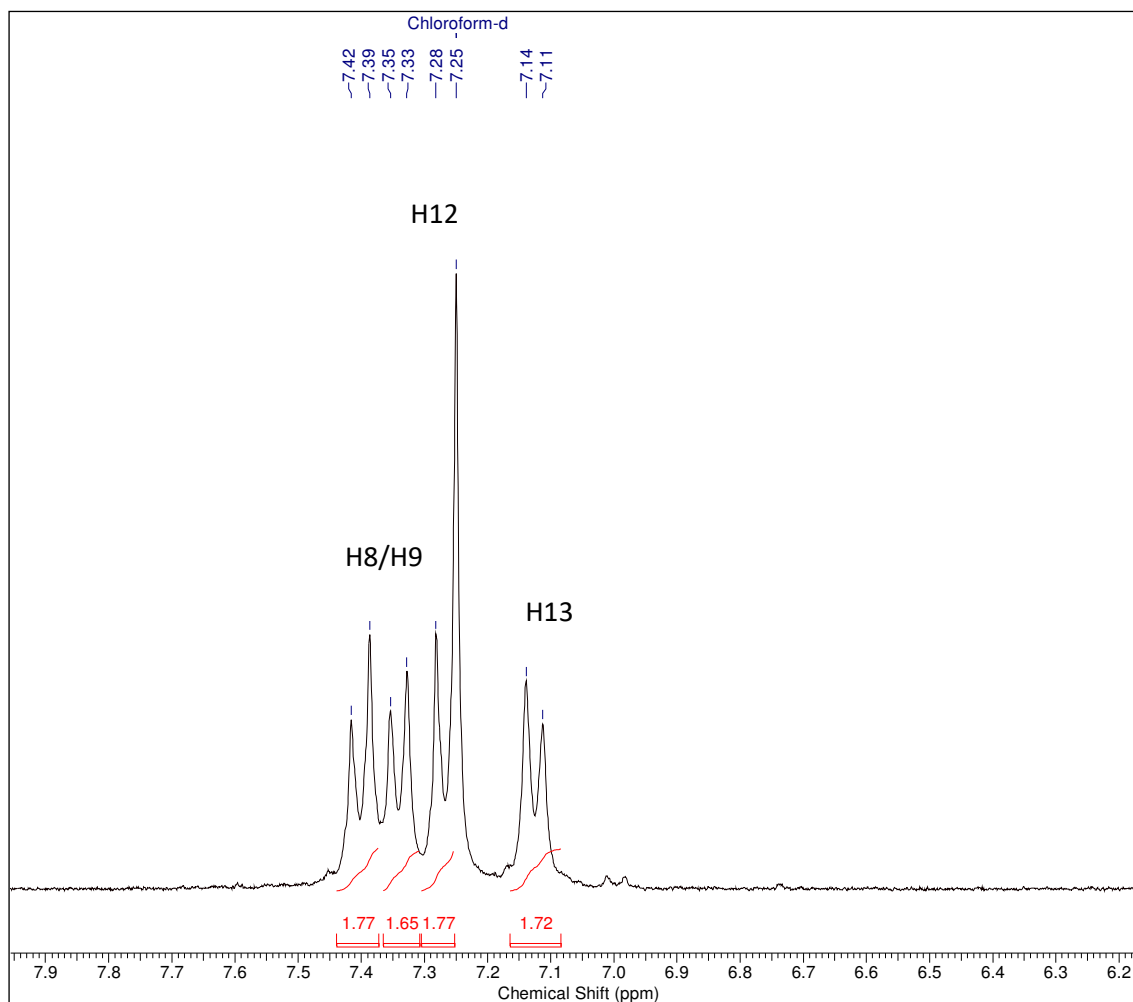


Anexo 17c: Espectro de DEPT 135 (75 MHz – CDCl₃) do composto 1-butyl-3-(*p*-toluilitio)-pirrolidina-2,5-diona (2k) sintetizado via irradiação por MO.

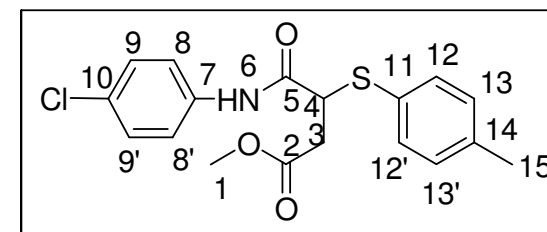
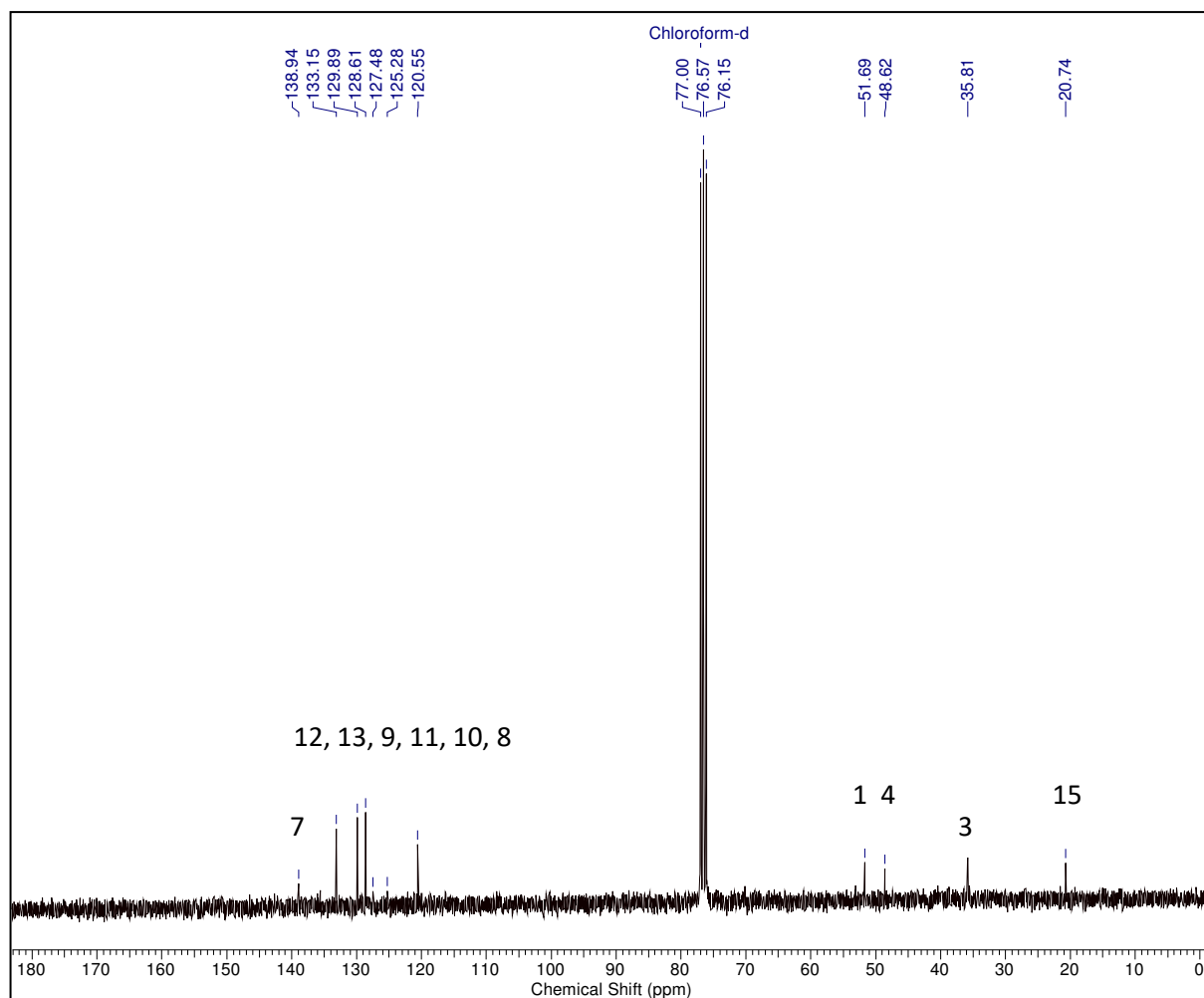
Anexo 18: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C



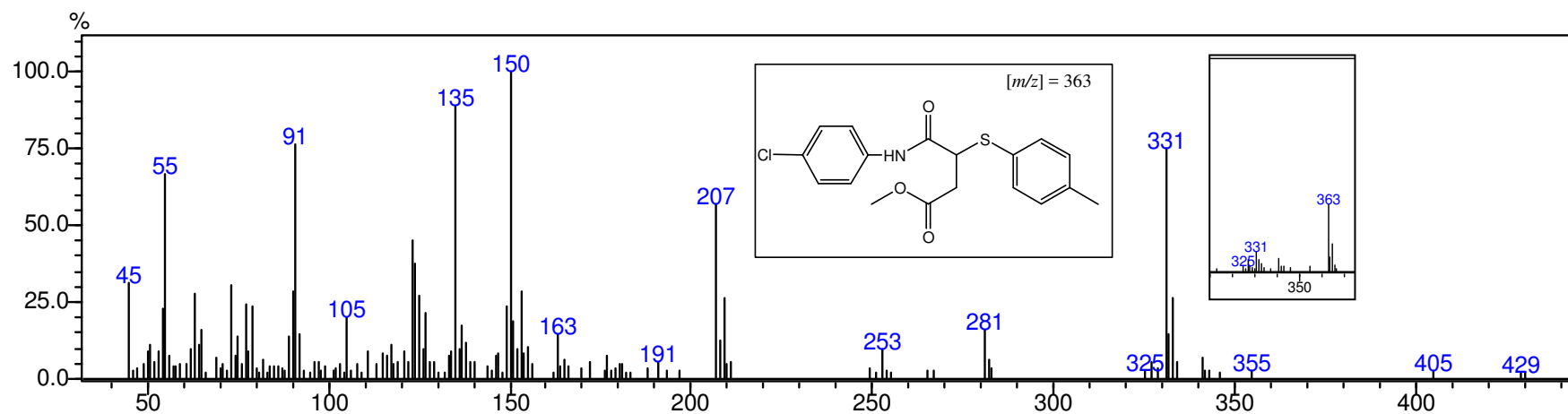
Anexo 18a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 3-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(*p*-toluilitio) propanoato de metila (3A) sintetizado via irradiação por MO.



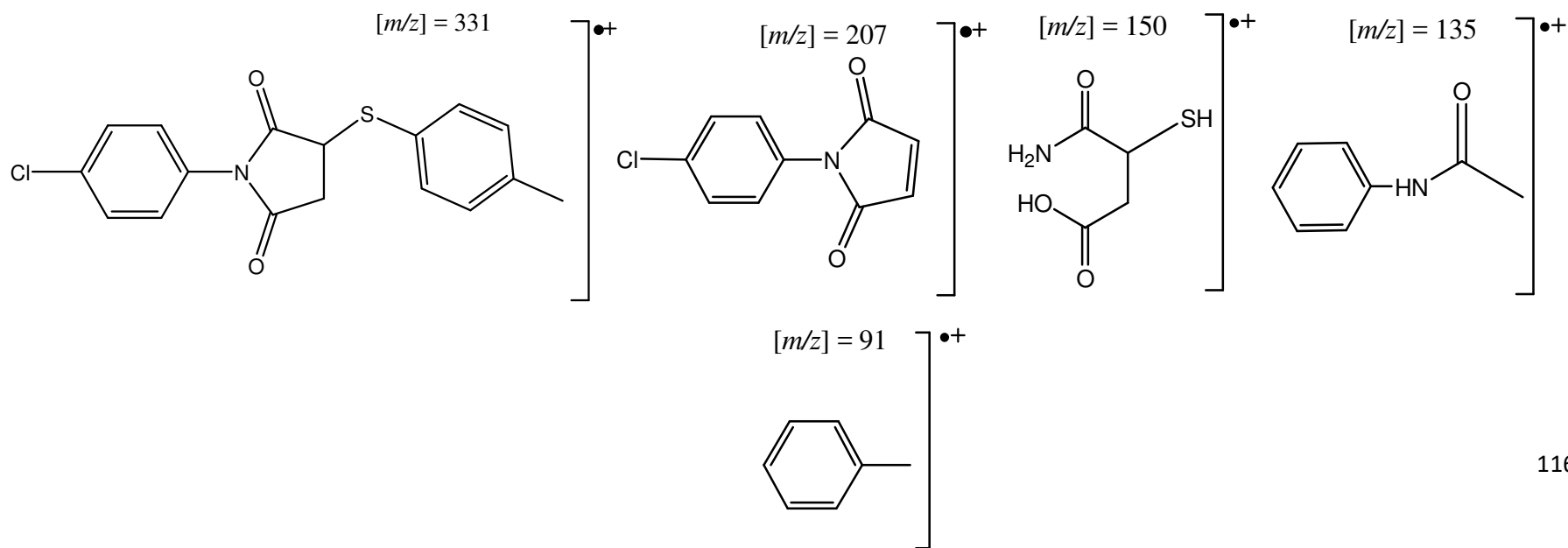
Anexo 18a': Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do composto 3-(4-clorofenilcarbamoyl)-3-(*p*-toluilitio) propanoato de metila (3A) sintetizado via irradiação por MO.



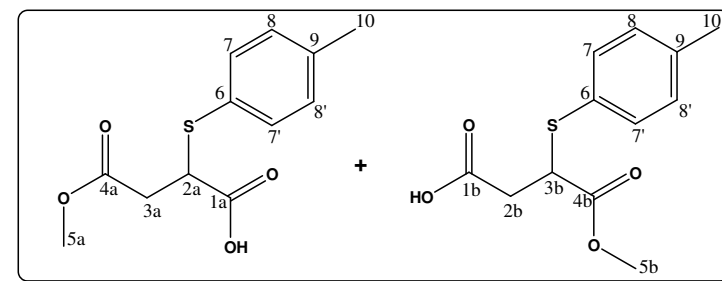
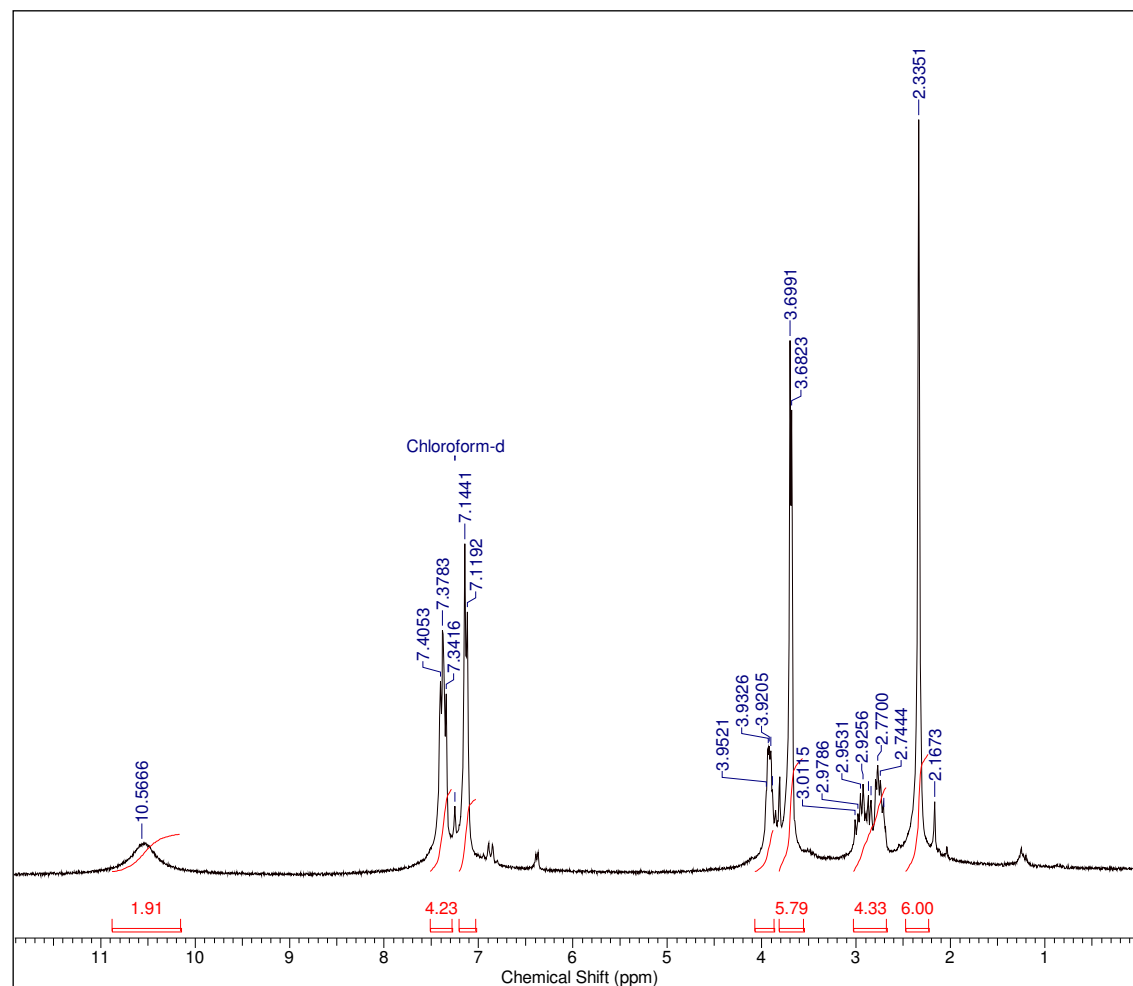
Anexo 18b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do composto 3-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(*p*-toluilitio) propanoato de metila (3A) sintetizado via irradiação por MO.



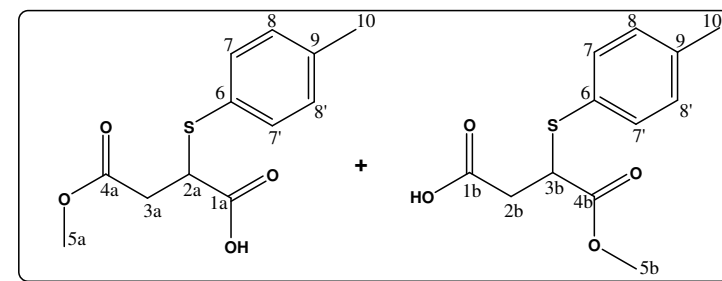
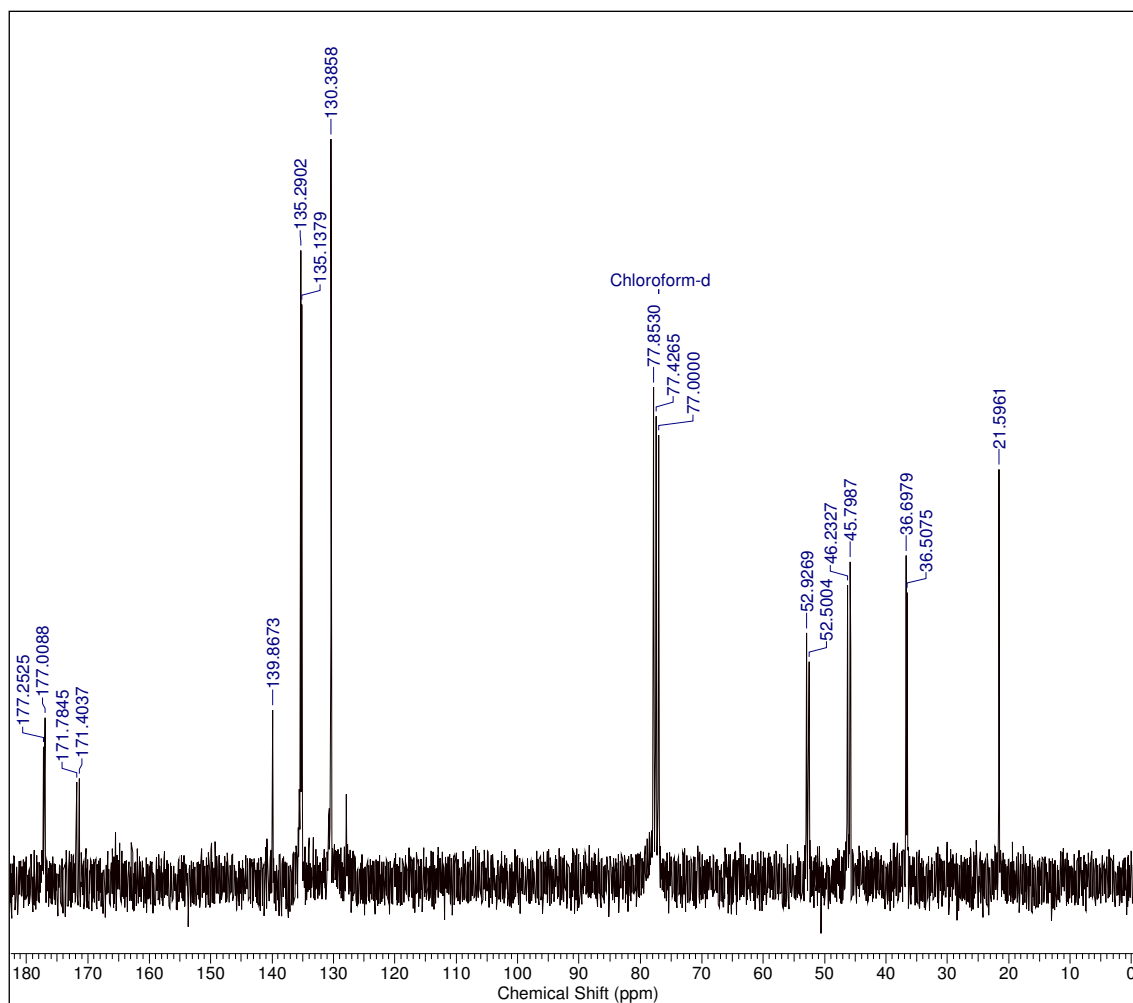
Anexo 18c: Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (EI) do do composto 3-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(*p*-toluilitio) propanoato de metila (3A) sintetizado via irradiação por MO.



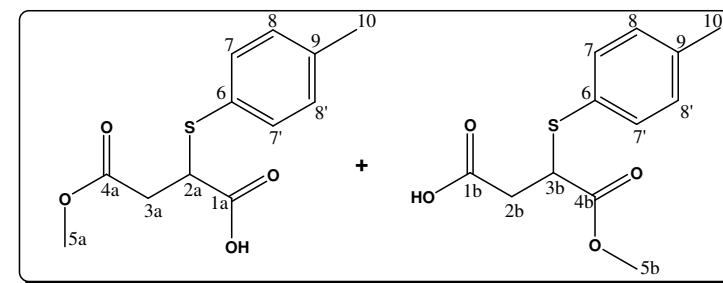
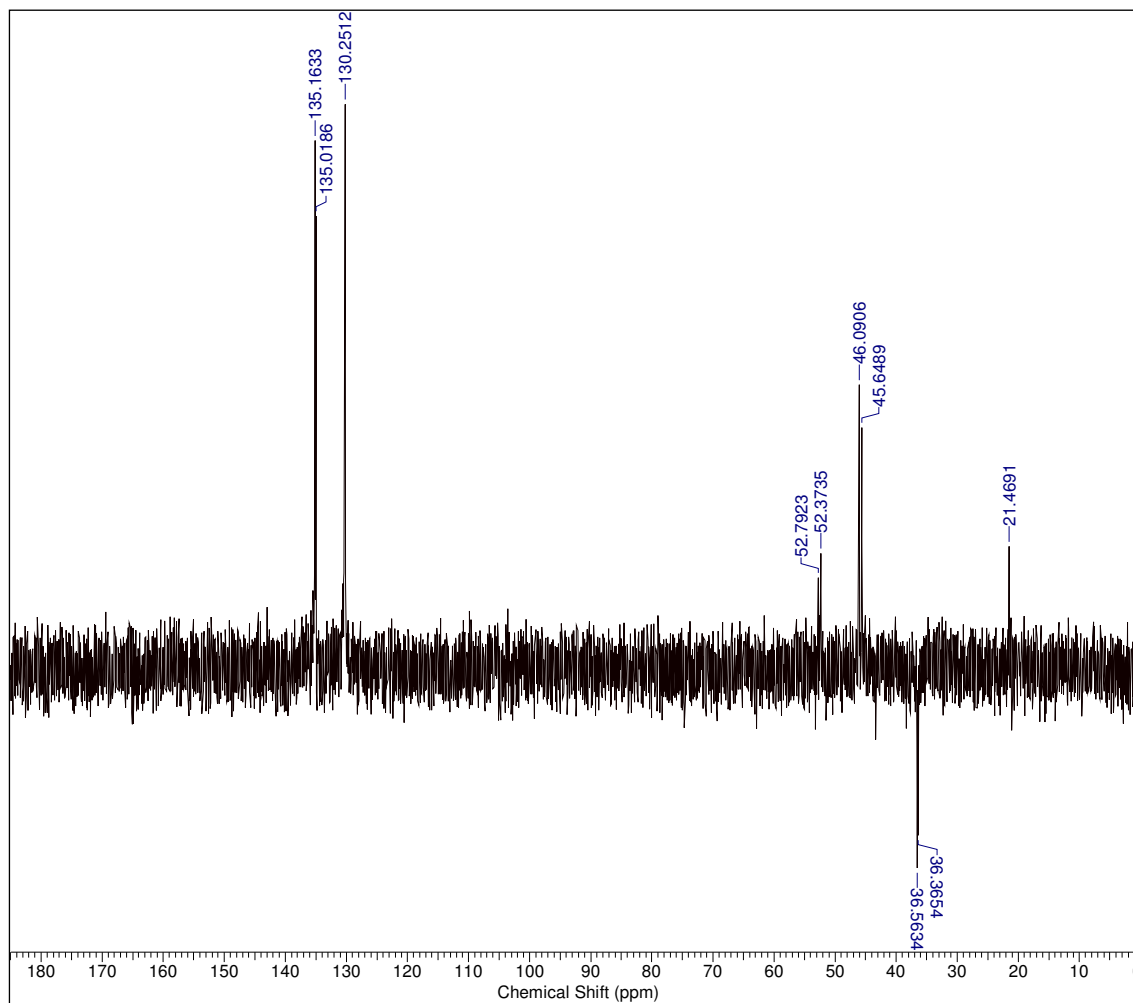
Anexo 19: Espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C



Anexo 19a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do dos isômeros de posição sintetizado via agitação mecânica.

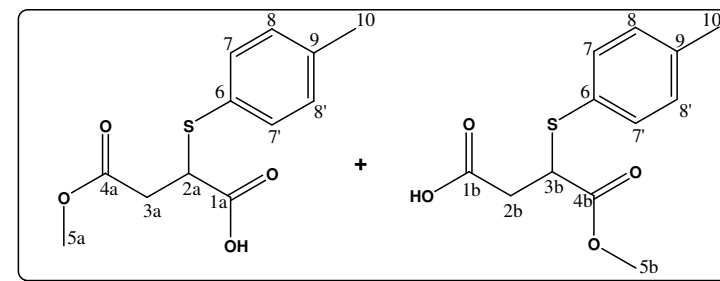
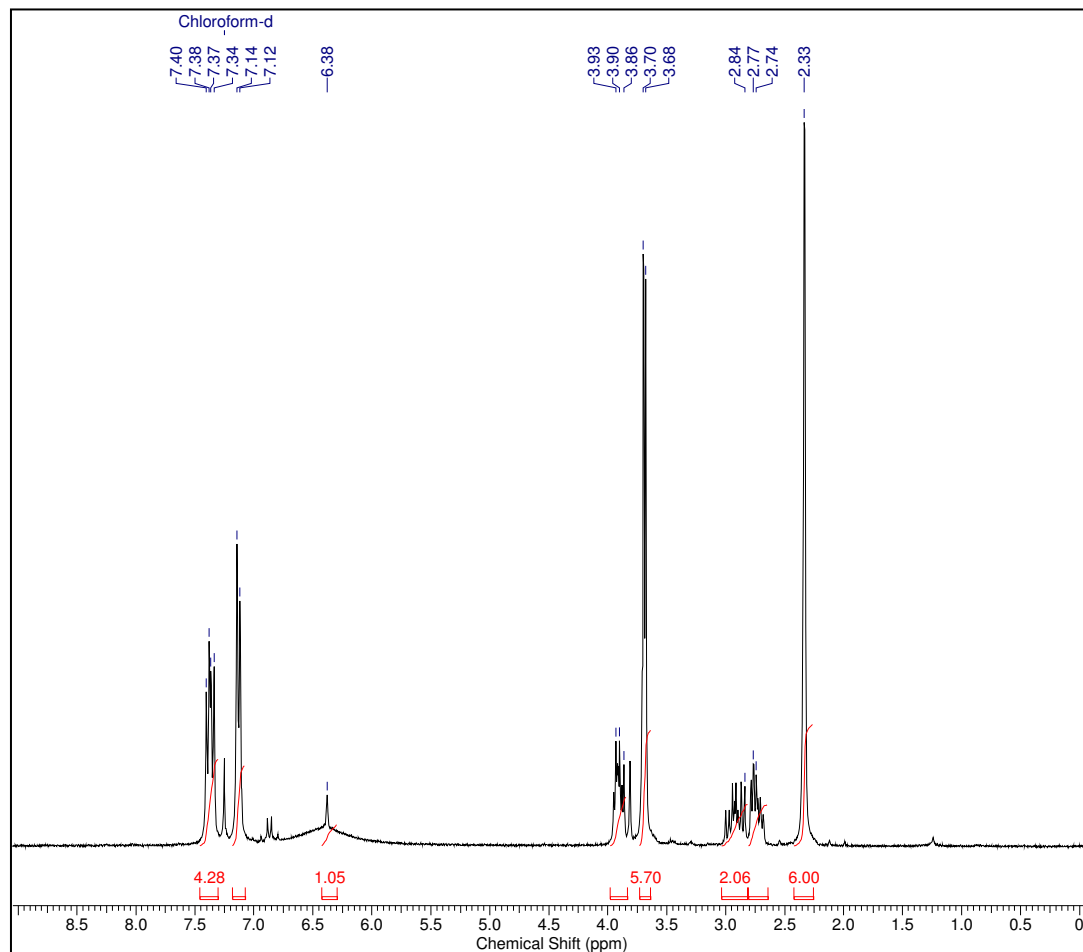


Anexo 19b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do dos isômeros de posição sintetizado via agitação mecânica.



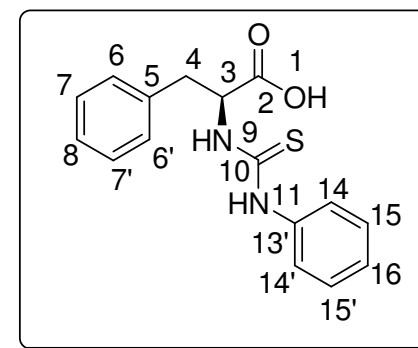
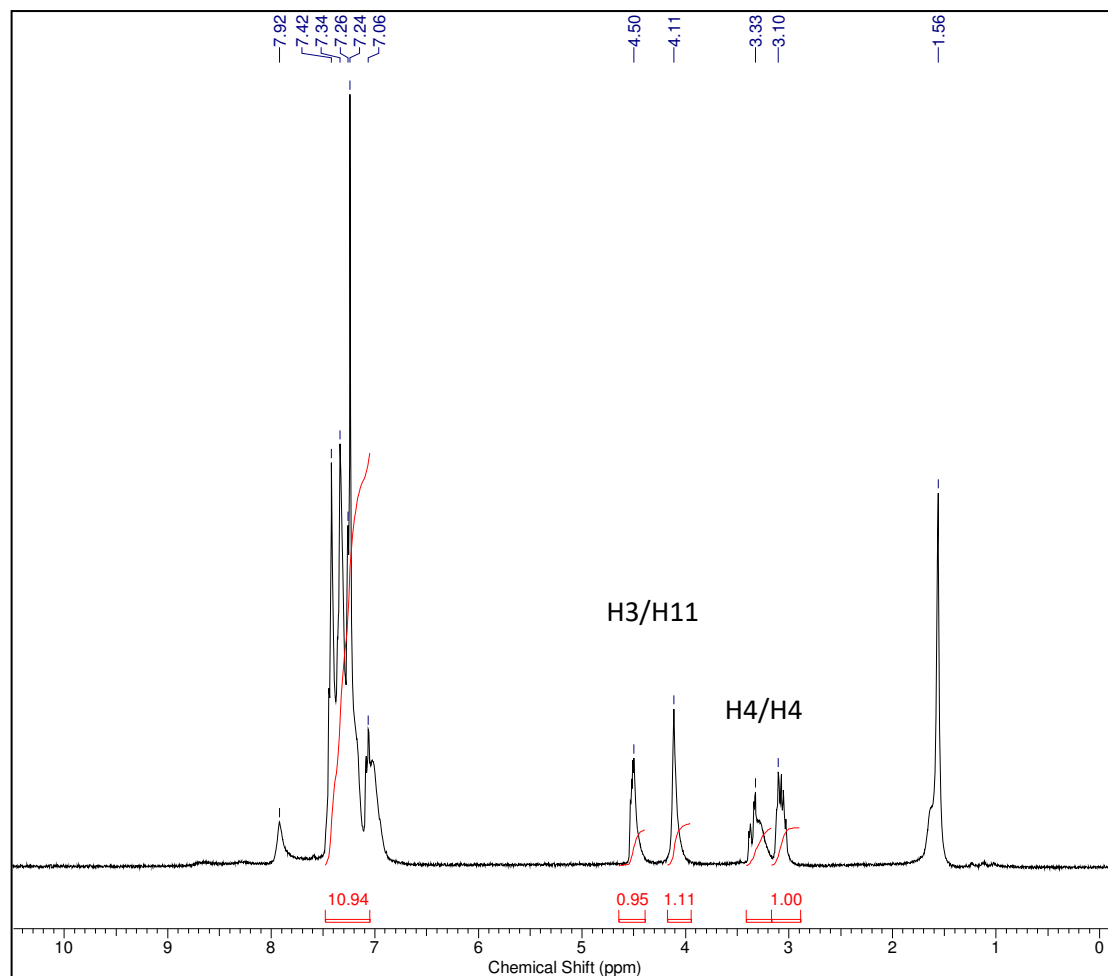
Anexo 19C: Espectro de DEPT 135 (75 MHz – CDCl_3) do dos isômeros de posição sintetizado via agitação mecânica.

Anexo 20: Espectro de RMN de ^1H

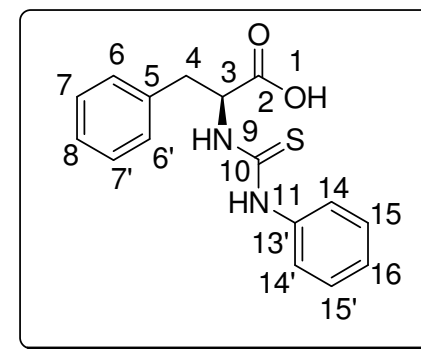
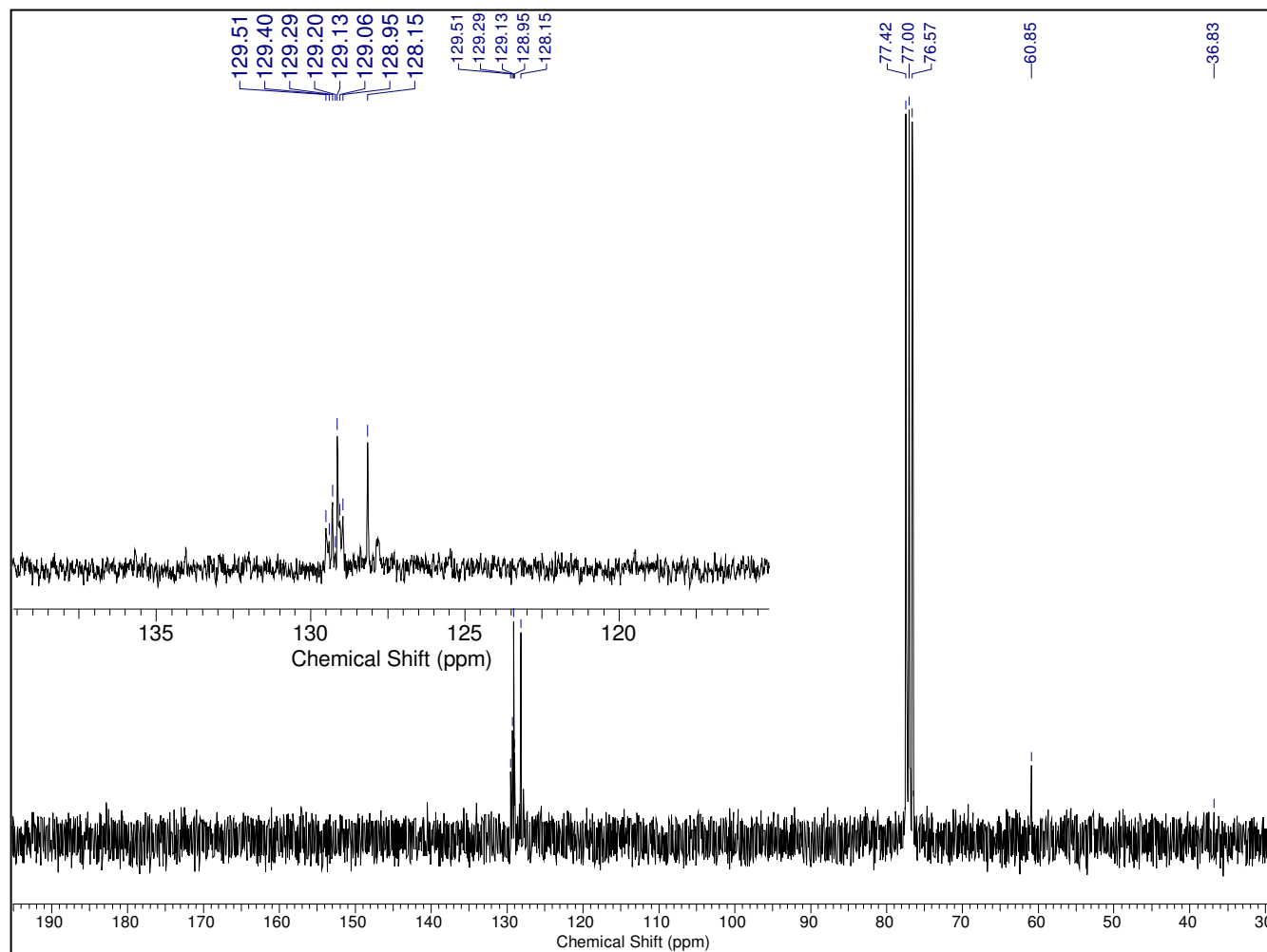


Anexo 20: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) dos isômeros de posição sintetizado utilizando o catalisador tiourea via agitação mecânica.

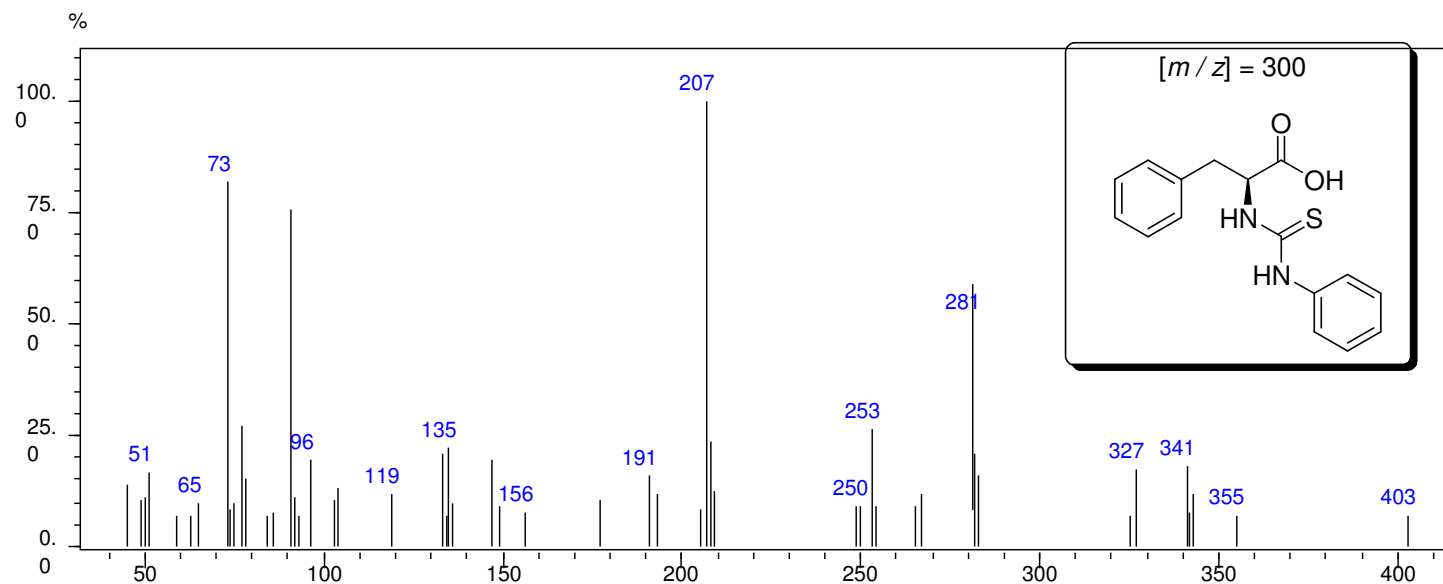
Anexo 21: Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e massas de baixa resolução.



Anexo 21a: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – CDCl_3) do catalisador ácido (*S*)-3-fenil-2-(3-feniltiourea).



Anexo 21b: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – CDCl_3) do catalisador ácido (*S*)-3-fenil-2-(3-feniltiourea).



Anexo 21c: Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (EI) do catalisador ácido (*S*)-3-fenil-2-(3-feniltiourea)..

