

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

LETÍCIA MONTEIRO SIMEÃO

**ESTUDO DE INTERMEDIÁRIOS DE REAÇÃO EM SÍNTESE ORGÂNICA POR  
TÉCNICAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

Porto Alegre, 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

LETÍCIA MONTEIRO SIMEÃO

**ESTUDO DE INTERMEDIÁRIOS DE REAÇÃO EM SÍNTESE ORGÂNICA POR  
TÉCNICAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de conclusão de curso – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

Porto Alegre, 2013.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Paulo Schneider, pela oportunidade da bolsa onde trabalhei durante 2 anos, pela orientação, apoio e pelo aprendizado. À técnica responsável do laboratório D-101, Joyce Espíndola, por ter sido mais que minha chefe: minha amiga, durante todo este tempo. Ao doutorando Tiago Silva que, mesmo distante, me deu força durante a elaboração deste trabalho. À minha família, pelo apoio e compreensão. Ao meu namorado e meus amigos que estiveram sempre presentes, que me ajudaram e me deram força em momentos muito difíceis e de desânimo e souberam me entender quando estive estressada e ausente. À PROPESQ, pela bolsa de apoio técnico e apoio financeiro ao projeto PREMIUM.

*“Você precisa fazer aquilo que pensa que não é capaz de fazer.”*

Eleanor Roosevelt

## RESUMO

Este trabalho teve como objetivo estudar intermediários de reações de síntese orgânica por técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e dividiu-se em duas partes. Na primeira parte, dois organocatalisadores derivados de tioureias foram reagidos com ciclohexanona na tentativa de observarmos a formação dos intermediários de uma reação de Michael entre ciclohexanona e *p*-nitroestireno. Experimentos de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  foram realizados para as reações e catalisadores puros. Com um dos catalisadores não foi observada formação de intermediário ou qualquer indício de reação e com o outro foi possível realizar a reação, porém sem a detecção direta do intermediário formado.

Na segunda parte, investigamos as reações entre o disseleneto de bis(2-aminofenila) e ácido 4-bromobenzoico e, também, o mesmo disseleneto com benzaldeído, na tentativa de propor caminhos reacionais para a obtenção de benzosselenazóis. Foram realizados experimentos de RMN  $^{77}\text{Se}$ ,  $^{31}\text{P}$  e  $^1\text{H}$  a fim de observar os intermediários desta reação.

**Palavras-chave:** RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{77}\text{Se}$ , RMN  $^{31}\text{P}$ , tioureias, benzosselenazol, reação de Michael, organocatalisadores quirais.

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Reação de Michael genérica.....	16
<b>Esquema 2</b> - Reação de Michael organocatalisada por sistema bifuncional tioureia/pirrolidina em água. ....	16
<b>Esquema 3</b> - Reações entre a oxazolidinona com $\beta$ -nitroestireno e tricloroacetaldeído, suas condições e produtos.....	17
<b>Esquema 4</b> - Esquema da reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) (5) e aldeído arílico (6) para a síntese de 2-aril-1,3-benzosselenazóis (7), utilizando $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ em DMSO sob aquecimento convencional ou sob irradiação de microondas.....	19
<b>Esquema 5</b> - Esquema proposto para desenvolver outra metodologia para a síntese dos benzosselenazóis arílicos (9), a partir de ácidos carboxílicos (8). ....	19
<b>Esquema 6</b> - Reação de Michael entre ciclohexanona (1) e <i>p</i> -nitroestireno (2) com o catalisador 11.....	27
<b>Esquema 7</b> - Mecanismo da reação entre ciclohexanona e o catalisador 11 e provável intermediário enamina formado. ....	28
<b>Esquema 8</b> - Reação de Michael entre ciclohexanona (1) e <i>p</i> -nitroestireno (2) e proposta de intermediário formado (12). ....	33
<b>Esquema 9</b> - Mecanismo de reação proposto para a formação do intermediário não-reativo (12) entre ciclohexanona e o catalisador 10.....	33
<b>Esquema 10</b> - Reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) (5) com <i>p</i> -nitrobenzaldeído (12), formando o benzosselenazol (13). ....	38
<b>Esquema 11</b> - Rota reacional para formação do 2-aril-1,3-benzosselenazol, a partir do benzaldeído.....	38
<b>Esquema 12</b> - Reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) com ácido 4-bromobenzoico, catalisado por tributílfosfina, formando benzosselenazol. ....	39
<b>Esquema 13</b> - Duas opções de ataque da tributílfosfina ao benzosselenazol, gerando diferentes intermediários que podem ser detectados por RMN .....	40

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Dupla ligação de hidrogênio entre uma tioureia genérica e um substrato carbonilado.....	15
<b>Figura 2</b> - Oxazolidinona referente ao intermediário [x]. .....	18
<b>Figura 3</b> - Tipos de benzocalcogenazois. ....	18
<b>Figura 4</b> - Os dois estados de spin permitidos para um próton ou outros núcleos de spin $\frac{1}{2}$ .....	20
<b>Figura 5</b> - Diferença energética $\Delta E$ para as duas configurações de spin $\frac{1}{2}$ . ....	21
<b>Figura 6</b> - Fenômeno de ressonância magnética nuclear para um próton. ....	22
<b>Figura 7</b> - Diagrama de bloco de um espectrômetro de RMN FT. ....	24
<b>Figura 8</b> - Dubletos resultantes de hidrogênios adjacentes.....	26
<b>Figura 9</b> - Catalisadores derivados de tioureia; com carbonila (10) e sem carbonila (11).....	27
<b>Figura 10</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do catalisador 11 puro, em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz. ....	29
<b>Figura 11</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ de 2 horas da reação entre o catalisador 11 e ciclohexanona, em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz. ....	30
<b>Figura 12</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ de 8 dias da reação entre o catalisador 11 e ciclohexanona, após adição de ácido benzoico, em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz. ....	31
<b>Figura 13</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do bruto de reação de bancada entre catalisador 11 e ciclohexanona, em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz.....	32
<b>Figura 14</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o catalisador 10 puro, em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz. ....	34
<b>Figura 15</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a reação catalisador 10 com ciclohexanona (em $\text{CDCl}_3$ ), aos 5 minutos de reação, a 300MHz.....	35
<b>Figura 16</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a reação catalisador 10 com ciclohexanona (em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz), com tempo de reação de 24 horas. ....	35
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a reação catalisador 10 com ciclohexanona (em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz), após adição de ácido benzoico, com tempo de reação total de 8 dias. ....	36
<b>Figura 18</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do bruto da reação entre o catalisador 10 e a ciclohexanona, realizada em bancada, em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz. ....	37
<b>Figura 19</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ da mistura reacional após 6 horas de reação, em $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz. ....	39

<b>Figura 20</b> - Espectro de $^{77}\text{Se}$ da mistura reacional entre disseleneto de bis(2-aminofenila) com ácido 4-bromobenzoico, catalisado por tributilfosfina em tolueno. ....	41
<b>Figura 21</b> - Estrutura do (2-aminofenilselanyl)tributilfosfônio formado no curso da reação. ....	41
<b>Figura 22</b> - Espectro de RMN $^{31}\text{P}$ da mistura bruta da reação após esta se completar.....	42



## LISTA DE ABREVIÇÕES

- BOC - t-butilcarboxicarbonil
- $B_0$  – campo magnético externo
- CW – onda contínua (*continuous wave*)
- $\delta$  – deslocamento químico
- DMSO – dimetilsulfóxido
- ee – excesso enantiomérico
- FID – decaimento de indução livre (*Free Induction Decay*)
- GC-MS – cromatografia a gás acoplada a um espectrômetro de massas
- $\nu$  – frequência
- $\omega$  – frequência angular
- $\nu_L$  – frequência de Larmor
- FT – transformada de Fourier (*Fourier Transform*)
- $I$  – número de estados de spin permitidos
- K – Kelvin, unidade de temperatura
- $J$  – constante de acoplamento
- $I$  – número quântico de spin nuclear
- mg – miligramas, unidade de massa ( $10^{-6}$  Kg)
- $\mu\text{g}$  – microgramas, unidade de massa ( $10^{-9}$  Kg)
- mm – milímetros, unidade de comprimento ( $10^{-3}$  m)
- $\mu\text{s}$  – microssegundos, unidade de tempo ( $10^{-6}$  s)
- MHz – Megahertz, unidade de frequência ( $10^3$  Hertz)
- ppm – parte por milhão, em RMN é a medida do deslocamento químico
- rf – radiofrequência
- $\gamma$  - razão magnetogírica
- rd – razão diastereoisomérica
- RMN – ressonância magnética nuclear
- RMN  $^{13}\text{C}$  – ressonância magnética nuclear de carbono 13
- RMN  $^1\text{H}$  – ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- RMN  $^{31}\text{P}$  – ressonância magnética nuclear de fósforo 31
- RMN  $^{77}\text{Se}$  – ressonância magnética nuclear de selênio 77
- T – Tesla, unidade de campo magnético

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	11
2	OBJETIVOS .....	13
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
3.1	UREIAS E TIOUREIAS COMO ORGANOCATALISADORES.....	14
3.2	REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE MICHAEL .....	15
3.3	INTERMEDIÁRIOS NÃO REATIVOS.....	17
3.4	BENZOSSELENAZOIS .....	18
3.5	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR .....	19
3.5.1	A origem do sinal de RMN .....	20
3.5.2	O espectrômetro de RMN.....	23
3.5.3	O espectro de RMN .....	25
4	METODOLOGIA.....	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	26
5.1	ORGANOCATALISADORES DERIVADOS DE TIOUREIA .....	26
5.1.1	Catalisador 11: ( <i>R</i> )-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-tiazolidin-4-metil-tioureia.....	27
5.1.2	Catalisador 10: ( <i>R</i> )-1-fenil-3(tiazolidina-4-carbonil)-tioureia .....	32
5.2	BENZOSSELENAZOIS .....	37
5.2.1	Benzosselenazois 2-substituídos a partir de aldeídos .....	37
5.2.2	Benzosselenazois 2-substituídos a partir de ácidos carboxílicos .....	39
6	CONCLUSÕES .....	43
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

## 1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica é um dos setores que mais investe em pesquisa e desenvolvimento atualmente, o que é perfeitamente justificável, tendo em vista o imenso avanço tecnológico e científico constante nas áreas da saúde. Um dos pilares fundamentais da farmacologia e suas pesquisas científicas recai sobre a química orgânica de compostos quirais. Mais especificamente, a importância de se obter compostos quirais não racêmicos está vinculada entre a atividade biológica e o estereoisomerismo, já que a maioria dos receptores biológicos são sistemas proteicos, conferindo aos organismos vivos a característica de um ambiente quiral.

A síntese orgânica tem papel fundamental neste contexto e uma das áreas que vem sendo amplamente estudada pelos cientistas é a de organocatalisadores, uma vez que estes tem se mostrado muito eficientes e seletivos para a síntese de pequenas moléculas enantiomericamente puras ou enriquecidas a partir de moléculas aquirais. Dentre este grupo de organocatalisadores destacam-se as tioureias, que realizam a ativação do substrato via ligação de hidrogênio. Recentemente foram sintetizados novos organocatalisadores bifuncionais baseados em tioureias, contendo anéis tiazolidínicos como modificadores quirais, que serão abordados neste trabalho.

Outra área que tem crescido muito nos últimos anos é a síntese de heterociclos, devido ao seu vasto campo de aplicações, como cosméticos, explosivos, agroquímicos e fármacos. Compostos heterocíclicos que possuem nitrogênio em sua estrutura apresentam diversas atividades biológicas e farmacológicas, devido à grande semelhança estrutural com moléculas naturais e sintéticas que possuem atividade biológica conhecida. Neste contexto, têm-se estudado compostos contendo calcogênios em sua estrutura (benzocalcogenazóis), buscando-se para tais compostos aplicações bioquímicas, farmacológicas ou na área de materiais, uma vez que apresentam propriedades fotofísicas interessantes, como emissão de fluorescência. Os compostos contendo selênio (benzosselenazóis) ainda não possuem muitos estudos e referências na literatura, mas apresentam-se como uma boa alternativa para a síntese de novos compostos fluorescentes e serão abordados neste trabalho.

Uma das técnicas espectroscópicas mais utilizadas atualmente para caracterização de compostos orgânicos é, sem dúvida, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Através de experimentos de RMN, é possível dar a estrutura exata de uma molécula e identificar intermediários de reação. Pode-se analisar por RMN qualquer núcleo atômico que tenha propriedade de spin nuclear, é uma técnica não-destrutiva e com alta sensibilidade. Assim sendo, este trabalho teve como objetivo utilizar técnicas de RMN para estudar intermediários de reações de síntese orgânica.

## 2 OBJETIVOS

Este trabalho apresenta um estudo de intermediários de duas reação distintas provenientes de diferentes linhas de pesquisa. Portanto, divide-se em duas partes, cujos objetivos são:

- Monitorar uma reação assimétrica de Michael entre ciclohexanona e *p*-nitroestireno, por RMN de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ), na presença de dois organocatalisadores que diferem pela presença de um grupo carbonila;
- Identificar o possível intermediário destas reações.
- Caracterizar o produto da reação com o catalisador carbonilado, caso a reação ocorra.
- Determinar o provável caminho reacional para a síntese de um benzosselenazol, a partir do disseleneto de bis(2-aminofenila) e ácido benzóico, por técnicas de RMN de fósforo ( $^{31}\text{P}$ ) e selênio ( $^{77}\text{Se}$ ) nos intermediários reacionais.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nas reações de química orgânica é muito comum a formação de grupos intermediários que participam do mecanismo da reação. Tais intermediários são compostos normalmente com baixa estabilidade e algumas vezes indetectáveis devido à sua curta vida no meio reacional. O estudo de intermediários de reação é de suma importância, pois eles ditam como a reação ocorre e qual o caminho mecanístico dos reagentes aos produtos.

Neste trabalho, iremos tratar de intermediários de reações de Michael entre organocatalisadores quirais e ciclohexanona e, também, de intermediários na síntese de benzosselenazois. A técnica utilizada para os estudos foi a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, que também será descrita nesta revisão.

#### 3.1 UREIAS E TIOUREIAS COMO ORGANOCATALISADORES

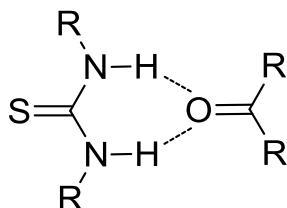
A organocatálise assimétrica apresenta-se como uma alternativa à catálise com compostos organometálicos, uma vez que não são empregados metais, o que pode ser uma vantagem na síntese de produtos com interesse farmacológico, visto a toxicidade de vários metais utilizados como catalisadores, que podem permanecer nos produtos (YALALOV, 2007). Nesta área de investigação, se busca principalmente a construção de organocatalisadores versáteis, de baixa massa molar e com ampla variedade estrutural e eletrônica, o que permite que se modulem as propriedades destes como indutores de assimetria em reações químicas, tornando a organocatálise uma ferramenta poderosa no campo da síntese assimétrica (DA SILVA, 2013).

A descoberta anterior das propriedades catalíticas de alguns alcaloides e aminoácidos (como a *L*-prolina, importante organocatalisador natural) motivaram a contínua investigação e aplicação de outros compostos naturais como promissores organocatalisadores. Neste contexto surgem os organocatalisadores contendo ureias e tioureias, que apresentam algumas vantagens quando utilizados como tais, devido às seguintes razões: i) sua síntese é relativamente simples e barata; ii) são compostos não-tóxicos e sem a presença de metais; iii)

não é necessário trabalhar em atmosfera inerte e possuem tolerância à água e iv) os derivados de tioureia são estáveis e podem ser armazenados por longos períodos em temperatura ambiente (YALALOV, 2007). Segundo DA SILVA (2013), ainda existem outras vantagens como a labilidade da ligação de hidrogênio, que aumenta o número de ciclos do catalisador e a maior tolerância a diferentes grupos funcionais em relação aos outros meios de ligação, o que aumenta sua versatilidade e aplicabilidade.

As ureias e tioureias são compostos que possuem grupos amina (N-H) doadores de ligação de hidrogênio (SCHREINER e ZHANG, 2009). São ligantes bidentados, capazes de realizar dupla ligação de hidrogênio orientadas com um substrato aniônico ou rico em elétrons (SCHREINER e WITTKOPP, 2003). A Figura 1 ilustra esta característica.

Figura 1 - Dupla ligação de hidrogênio entre uma tioureia genérica e um substrato carbonilado.



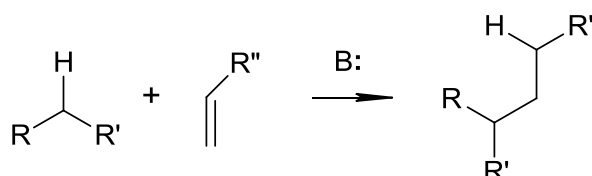
Os catalisadores derivados de ureias e tioureias podem ocasionar a ativação do substrato ou coordenar-se a ele (YALALOV, 2007). Também é possível adicionar outros grupos funcionais à estrutura destes catalisadores. Dessa forma, podem reagir com os substratos por outros meios além da ligação de hidrogênio, dependendo da substituição que é feita.

### 3.2 REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE MICHAEL

A reação assimétrica de Michael é uma das estratégias mais empregadas para formação de uma ligação carbono-carbono entre compostos que possuem o grupo carbonila, pois possibilita grande controle da configuração absoluta dos novos centros estereogênicos criados, quando indutores de assimetria são empregados. Esse tipo de reação pode apresentar excelentes níveis de estereosseletividade quando envolve o uso de aldeídos quirais ou de enolatos

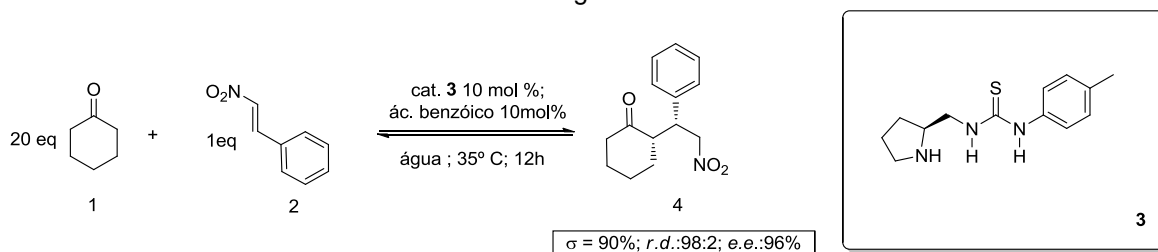
contendo auxiliares quirais, pois isso permite a obtenção de todos os estereoisômeros possíveis com alta seletividade. Porém, o uso destes substratos normalmente requer etapas adicionais de introdução e remoção deste auxiliar. Um exemplo de reação de Michael se encontra no Esquema 1.

Esquema 1 - Reação de Michael genérica.



Recentemente, foi sintetizado outro catalisador (Esquema 2) baseado em pirrolidina e tiouréia com capacidade de catalisar reação de Michael em água à temperatura ambiente (Esquema 2) (XIAO et al., 2007). O catalisador **3**, desenvolvido por Xiao e colaboradores, não apresenta sistema aromático bis *meta*-substituído com  $-CF_3$ , como o de Tang (TANG, 2006), e sim sistema aromático substituído em *para* por uma metila. Esta substituição permitiu, segundo o autor, utilizar o catalisador **3** em: 10mol% em água à 35°C. A reação organocatalisada por **3**, por 12 horas, necessita do ácido benzóico em 10 mol % para que a reação entre a ciclohexanona **1** e o *p*-nitroestireno **2** ofereça o produto **4** com 90% de rendimento, razão diastereoisomérica de 98:2 e excesso enantiomérico de 96%.

Esquema 2- Reação de Michael organocatalisada por sistema bifuncional tioureia/pirrolidina em água.



Fonte: XIAO, 2007



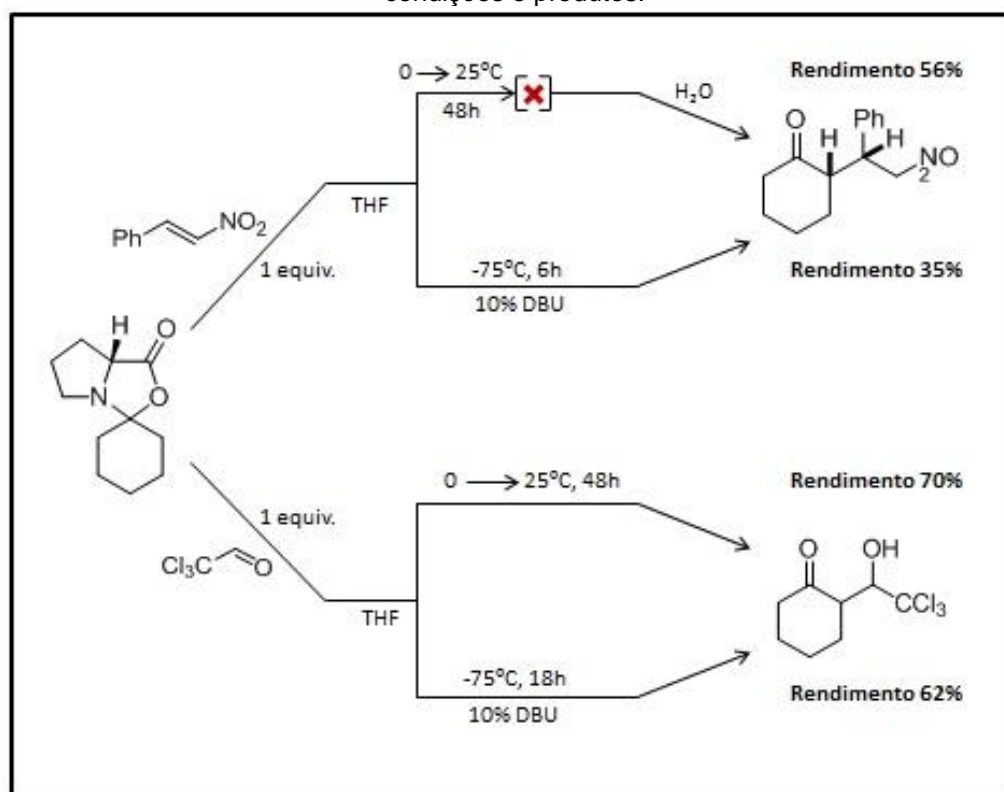
### 3.3 INTERMEDIÁRIOS NÃO REATIVOS

São considerados intermediários não reativos os compostos formados durante o avanço de uma síntese que impedem a continuação da mesma. Normalmente, estes compostos são considerados improdutivos, por interromperem a reação que levaria ao produto de interesse.

Seebach et al. (2009) realizou um estudo sobre as oxazolidinonas, que são intermediários comuns em reações de aldeídos ou cetonas catalisadas por prolina. A proposta deste estudo consistiu em testar a reatividade da oxazolidinona formada entre a ciclohexanona e a prolina com eletrófilos muito fortes ( $\beta$ -nitroestireno e tricloroacetaldeído).

Foram testadas diversas condições reacionais (algumas das quais levaram ao produto de Aldol e de Michael inicialmente desejado para a reação) onde uma das rotas chama atenção pela formação de um intermediário desconhecido (x), destacado em vermelho no Esquema 3.

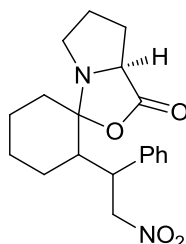
Esquema 3 - Reações entre a oxazolidinona com  $\beta$ -nitroestireno e tricloroacetaldeído, suas condições e produtos.



Fonte: SEEBACH et al., 2009

Este intermediário desconhecido, primeiramente suposto uma enamina, é na verdade uma outra oxazolidinona (Figura 2). Seebach e seus colaboradores (2009) conseguiram caracterizar este intermediário e seus estereoisômeros por monitoramento da reação via experimentos de espectroscopia no infravermelho e, posteriormente, experimentos de RMN 2D (bidimensionais).

Figura 2 - Oxazolidinona referente ao intermediário [x].



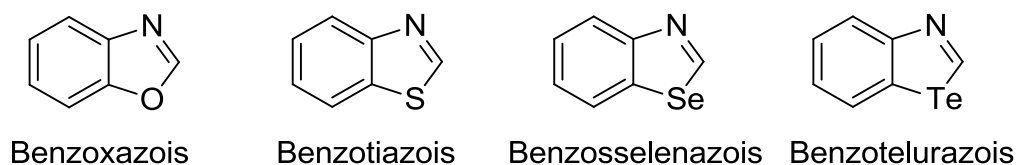
Fonte: SEEBACH et al., 2009

Os pesquisadores concluíram que as oxazolidinonas são as únicas espécies intermediárias das reações catalisadas por prolina detectáveis por técnicas de RMN. Em estudos mais aprofundados, propuseram um ciclo catalítico de 4 etapas para a prolina, onde a oxazolidinona precede uma enamina através da abertura do anel e o produto resultante do ciclo é outra oxazolidinona.

### 3.4 BENZOSSELENAZOIS

Os benzocalcogenazois são compostos heterocíclicos que possuem em sua estrutura, além de um átomo de nitrogênio, um átomo de calcogênio, como ilustra a Figura 3.

Figura 3 - Tipos de benzocalcogenazois.

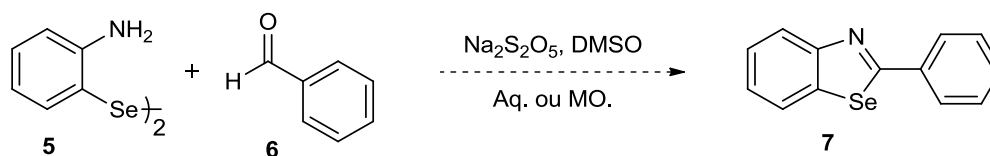


Dentre estes compostos, os mais amplamente estudados são os benzoxazois e benzotiazois. Em contrapartida, existem poucos trabalhos publicados referentes à síntese de benzosselenazois 2-substituídos, sendo estes escassamente relatados na literatura.

Compostos orgânicos de selênio tem sido amplamente estudados em síntese orgânica, graças a sua aplicabilidade em um amplo número de reações, como a formação de ligações carbono-carbono, a síntese de materiais condutores e semi-condutores e por apresentarem propriedades farmacológicas.

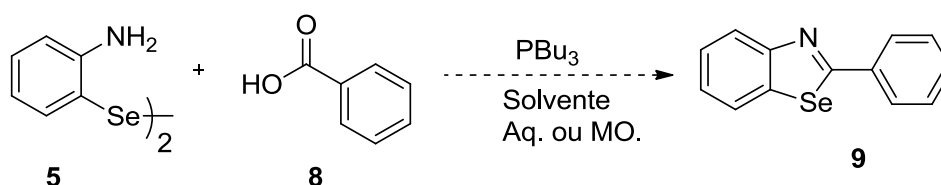
Motivados por essas características e a fim de aprofundar os estudos neste grupo de compostos ainda pouco explorados, Schneider, Alves e Radatz (2013) propuseram a reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) com aldeídos e ácidos carboxílicos para síntese de benzosselenazóis, estudando o mecanismo de tais reações e analisando as propriedades fotofísicas dos produtos. Os Esquemas 4 e 5 apresentam genericamente as reações realizadas.

Esquema 4 - Esquema da reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) (5) e aldeído arílico (6) para a síntese de 2-aryl-1,3-benzosselenazóis (7), utilizando  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  em DMSO sob aquecimento convencional ou sob irradiação de microondas.



Fonte: SCHNEIDER, ALVES E RADATZ, 2013

Esquema 5 - Esquema proposto para desenvolver outra metodologia para a síntese dos benzosselenazóis arílicos (9), a partir de ácidos carboxílicos (8).



Fonte: SCHNEIDER, ALVES E RADATZ, 2013

### 3.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica de espectroscopia em que um determinado núcleo atômico absorve radiação eletromagnética na região da radiofrequência na presença de um forte campo magnético. Atualmente, é uma das ferramentas mais importantes para caracterização de compostos

orgânicos, podendo, em alguns casos, ser o suficiente para prever a estrutura de uma amostra (SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J., 2005).

### 3.5.1 A origem do sinal de RMN

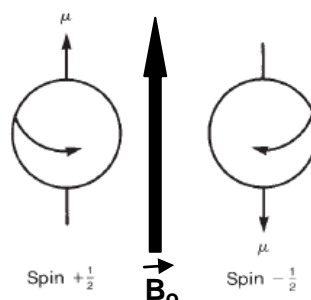
Alguns núcleos atômicos possuem uma propriedade chamada spin nuclear, ou seja, seus núcleos giram em torno do próprio eixo. Isso significa que tais núcleos possuem momento angular e momento magnético quantizados. Dentre estes núcleos atômicos podemos destacar  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$  e  $^{19}\text{F}$ , sendo alguns deles isótopos de pouca abundância natural.

Para cada núcleo que contém spin, o número de estados permitidos ( $I$ ) é determinado pelo número quântico de spin nuclear ( $I$ ), através da Equação 1 e é um valor constante e característico de cada núcleo (PAVIA et al., 2009).

$$I = 2I + 1 \quad (1)$$

Uma carga girando, como por exemplo a do núcleo de hidrogênio, gera um campo magnético que tem um momento magnético a ele associado. Desta forma, estas cargas comportam-se como se fossem pequenos ímãs girando em torno do seu próprio eixo. Existem dois estados de spin nuclear permitidos para o hidrogênio ( $-\frac{1}{2}$  ou  $+\frac{1}{2}$ ) e os momentos magnéticos serão opostos em cada caso. Essa distribuição será aleatória para uma população de núcleos, bem como suas orientações espaciais. Entretanto, ao submetê-los a um campo magnético externo ( $B_0$ ), os momentos magnéticos de todos os núcleos irão se alinhar à direção campo, como mostrado na Figura 4 (SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J., 2005).

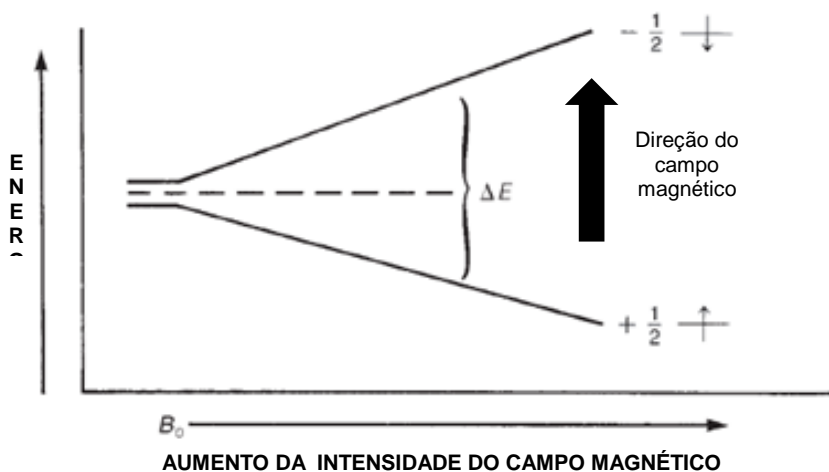
Figura 4 - Os dois estados de spin permitidos para um próton ou outros núcleos de spin  $\frac{1}{2}$ .



Fonte: PAVIA et al., 2009

Estas duas configurações possíveis para núcleos com spin  $\frac{1}{2}$  (alinhados a favor ( $+\frac{1}{2}$ ) ou contra o campo magnético ( $-\frac{1}{2}$ )) não possuem a mesma energia. Os núcleos que estão na direção contrária à do campo magnético encontram-se em um nível de energia mais alto (SANDERS e HUNTER, 1993), como mostra a Figura 5.

Figura 5 - Diferença energética  $\Delta E$  para as duas configurações de spin  $\frac{1}{2}$ .



Fonte: PAVIA et al., 2009

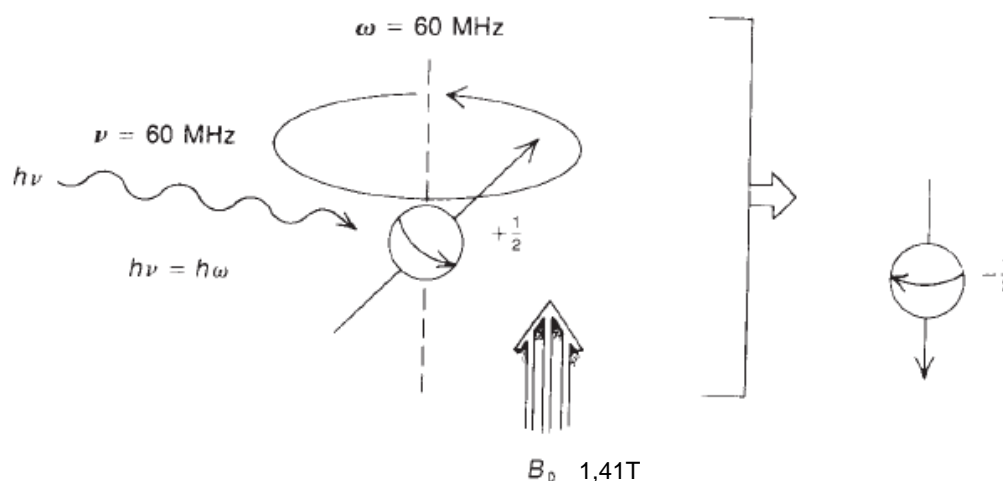
Quando submetidos ao campo magnético  $B_0$ , os núcleos começam a precessionar sobre o seu eixo, com uma frequência angular  $\omega$ , também conhecida como frequência de Larmor ( $\nu_L$ ). Essa frequência de precessão aumenta proporcionalmente com a força do campo magnético aplicado. O núcleo precessionando gera um campo elétrico. Quando a frequência desse campo e a frequência do campo externo  $B_0$  são iguais, o núcleo poderá absorver essa energia fornecida, promovendo um salto de nível energético e uma mudança de estado de spin. Essa energia absorvida é equivalente à frequência de Larmor do núcleo.

A equação fundamental da RMN (Equação 2) correlaciona a radiofrequência aplicada ( $\nu$ ) com a intensidade do campo magnético ( $B_0$ ) no momento em que ocorre a ressonância, sendo  $\gamma$  uma constante nuclear fundamental chamada de razão magnetogírica (ou constante giromagnética) (PAVIA et al., 2009).

$$\nu = \nu_L = (\gamma / 2\pi)B_0 \quad (2)$$

Em resumo, os núcleos alinhados a favor do campo (mais baixa energia) irão absorver uma quantidade específica de energia na região da radiofrequência, (correspondente à diferença energética entre os dois níveis) para inverter seu estado de spin. Este é o fenômeno da ressonância magnética nuclear (SANDERS e HUNTER, 1993). A Figura 6 ilustra todo este processo de absorção de energia para um núcleo de hidrogênio passar do estado de spin  $+\frac{1}{2}$  para o estado  $-\frac{1}{2}$ , invertendo a direção do seu momento magnético nuclear. No caso do próton, em um campo de 1,41T, a frequência de precessão é de aproximadamente 60MHz, ou outra combinação que mantenha a razão entre  $\nu$  e  $B_0$ .

Figura 6 - Fenômeno de ressonância magnética nuclear para um próton.



Fonte: PAVIA et al., 2009

Diferente de outras técnicas espectroscópicas onde os estados excitados duram frações de segundos, um núcleo excitado por ressonância magnética pode se manter no estado de mais alta energia por segundos. Para retornar ao estado original, a magnetização do núcleo começa a decair, devido a um processo chamado relaxação. Esse processo ocorre através dos vetores de magnetização nos eixos cartesianos x, y e z. Durante o relaxamento, o núcleo emite energia e decai, fenômeno chamado de FID (Decaimento de indução livre, do inglês *Free Induction Decay*) e esta será a medida feita pelo detector do equipamento para a construção do espectro de RMN (DEROME, 1987).

A teoria discutida aqui se aplica a todos os núcleos que serão tratados neste trabalho, pois todos possuem spin  $\frac{1}{2}$ .

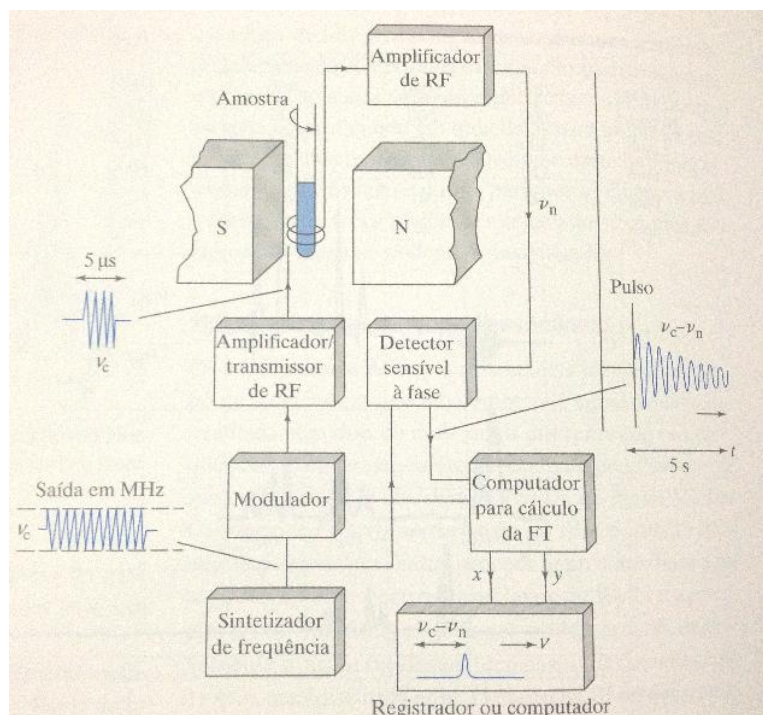
### 3.5.2 O espectrômetro de RMN

Os espectrômetros de RMN são aparelhos equipados com ímãs cujos campos magnéticos são de grande intensidade. Até meados da década de 1970, todos os espectrômetros de alta resolução utilizavam ímãs permanentes ou eletroímãs como fonte de campo magnético e eram do tipo CW (onda contínua). Atualmente, utilizam-se equipamentos de alta resolução com ímãs supercondutores, cujos campos variam de 1,4 a 23T, o que corresponde a frequências de hidrogênio de 60 a 1000MHz (HOLLER, SKOOG e CROUCH, 2009). Essa é a maneira usual de descrever um espectrômetro de RMN: através da frequência de hidrogênio que ele atinge (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005).

O ímã supercondutor consiste em um solenoide (condutor enrolado em forma de espiral) feito de uma liga de nióbio (nióbio-estanho ou nióbio-titânio). Para atingir a propriedade de supercondutor, é necessário resfriar esse solenoide a temperaturas muito baixas e para tal, ele fica mergulhado em hélio líquido (4K). Neste ponto o material tem baixíssima resistividade elétrica e pode receber altas correntes, gerando campos magnéticos muito intensos. A fim de aumentar o isolamento térmico e minimizar a perda de hélio, esse sistema fica dentro de outro reservatório, que contém nitrogênio líquido (HOLLER, SKOOG e CROUCH, 2009).

Os equipamentos de alta-resolução com FT operam com sistema de pulsos. Um pulso é um período curto de tempo (na ordem de  $\mu\text{s}$ ) em que a radiação rf (radiofrequência) será incidida sobre a amostra, para que ocorra a ressonância e os núcleos se excitem. O intervalo entre cada pulsos é na ordem de segundos (DEROME, 1987). A Figura 7 apresenta um diagrama de blocos de um espectrômetro de RMN com transformada de Fourier.

Figura 7 - Diagrama de bloco de um espectrômetro de RMN FT.



Fonte: HOLLER, SKOOG, e CROUCH, 2009

A radiação rf é gerada por um sintetizador de frequência. O sinal produzido sai com frequência  $\nu$  e em seguida passa por um modulador e um amplificador de potência. A radiação resultante (cujo comprimento, amplitude e fase da onda são selecionados pelo operador) incide sobre a amostra (que está no interior de uma sonda, sob ação do ímã supercondutor) através de uma bobina. Ocorre então o processo de ressonância magnética nuclear e dado o relaxamento dos spins por decaimento livre de indução (FID), é produzido um sinal em função do tempo. Este sinal é detectado pela mesma bobina, pois ela possui dupla função (por isso é chamada de bobina transmissora-receptora). O sinal é amplificado e, na sequência, passa por um detector sensível à fase. Ao sair do detector, o sinal resultante é digitalizado e armazenado. O acúmulo destes sinais e posterior tratamento desses dados por FT, onde o sinal gerado em função do tempo passa para um sinal em função da frequência, gera o espectro de RMN. A Transformada de Fourier decompõe os sinais de um domínio de tempo em suas componentes elementares (seno e cosseno) para um domínio de frequência.

A substituição dos equipamentos CW por equipamentos que utilizam Transformada de Fourier (FT) foi um grande avanço na técnica. A vantagem que



os espectrômetros com FT trouxeram é que eles possuem uma sensibilidade elevada, pois realizam a média dos sinais de forma eficiente e em menor tempo. Assim, é possível analisar diversos núcleos utilizando quantidades mínimas de amostra, variando entre  $\mu\text{g}$  e  $\text{mg}$  (HOLLER, SKOOG e CROUCH, 2009).

### 3.5.3 O espectro de RMN

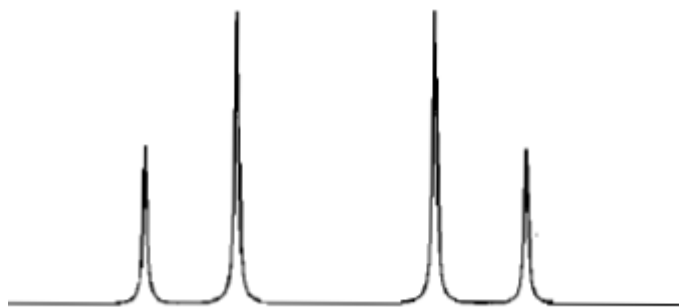
O espectro de RMN é o resultado da transformada de Fourier do conjunto de FIDs acumuladas durante um determinado experimento. O eixo horizontal de um espectro de RMN mostra o deslocamento químico ( $\delta$ ) dos núcleos ressonantes enquanto o eixo vertical representa a intensidade de absorção.

O ambiente químico em que um núcleo se encontra na molécula será o responsável pela absorção de energia em frequências mais altas ou mais baixas do que ele absorveria se estivesse isolado (ou seja, entrar em ressonância em frequências diferentes) e a separação dos picos no espectro se dá graças a essa diferença. Logo, de maneira bem simplificada, pode-se dizer que o deslocamento químico mede o quanto um núcleo “sente” o campo magnético externo em função da blindagem que esse núcleo sofre pelas densidades eletrônicas que o rodeiam. Por conveniência, a unidade de deslocamento químico é ppm (partes por milhão). Isso faz com que o  $\delta$  independa do campo aplicado e, portanto, a escala seja a mesma para todos os equipamentos. A escala é ajustada através de um composto de referência que possua deslocamento estável e conhecido (FIELD e STERNHELL, 1989).

No experimento de RMN  $^1\text{H}$  a área abaixo do pico é proporcional ao número de hidrogênios com aquele deslocamento químico. Logo, é possível calcular o número de hidrogênios na amostra através de uma curva integral.

Outra informação que é possível obter de um espectro de hidrogênio é o número de núcleos de hidrogênio adjacentes a um determinado núcleo. Isso é possível devido a um desdobramento de sinal que ocorre quando há núcleos imediatamente adjacentes, pois o campo magnético gerado pela rotação de um núcleo afeta a distribuição de elétrons em suas ligações com outro núcleo, gerando multipletos no espectro, como os dubletos ilustrados na Figura 8.

Figura 8 - Dubletos resultantes de hidrogênios adjacentes.



Fonte: SILVERSTEIN, WEBSTER, e KIEMLE, 2005

Os multipletos carregam consigo outra informação importante que é o acoplamento entre esses núcleos adjacentes. A diferença em Hz entre os picos de um multipeto é chamada de  $J$  (constante de acoplamento) e é proporcional à efetividade do acoplamento entre os núcleos. Essa constante independe do campo magnético aplicado e raramente passa de 20Hz para núcleos de hidrogênio (SILVERSTEIN, WEBSTER e KIEMLE, 2005).

#### 4 METODOLOGIA

Para todas as análises de RMN realizadas, foram utilizados clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) (Tedia Brasil) como solvente e tubos de RMN de 5mm de diâmetro.

Todas as análises foram realizadas em um espectrômetro VARIAN 300MHz, equipado com uma sonda multinuclear de 5mm, utilizando como parâmetros ângulo de incidência do campo  $90^\circ$  e tempo entre pulsos de 1s.

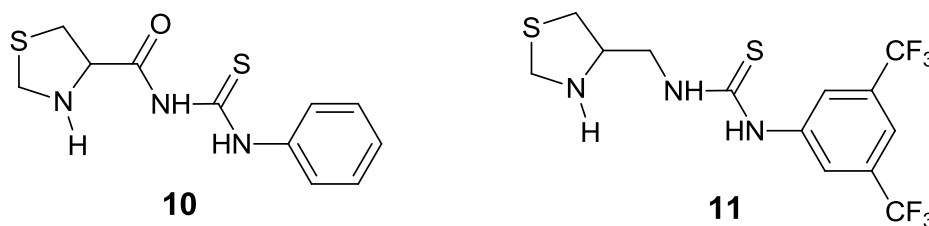
#### 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

##### 5.1 ORGANOCATALISADORES DERIVADOS DE TIOUREIA

Dois organocatalisadores derivados de tioureia foram estudados neste trabalho. Ambos possuem a mesma estrutura, porém um deles contém um grupo

carbonila entre o anel tiazolidínico e a porção tioureia da molécula (**10**), enquanto o outro possui um CH<sub>2</sub> nesta posição (**11**), como mostra a Figura 9. Tendo em vista que o sítio reacional abordado neste trabalho é a parte do anel tiazolidínico e a porção tioureia, os grupos CF<sub>3</sub> presentes no anel do catalisador **11** não serão considerados como grupos substituintes relevantes para os estudos aqui apresentados.

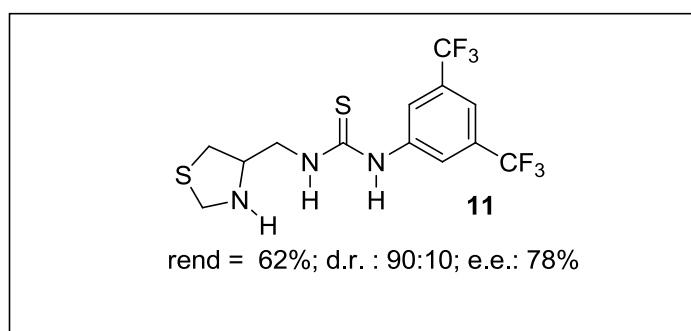
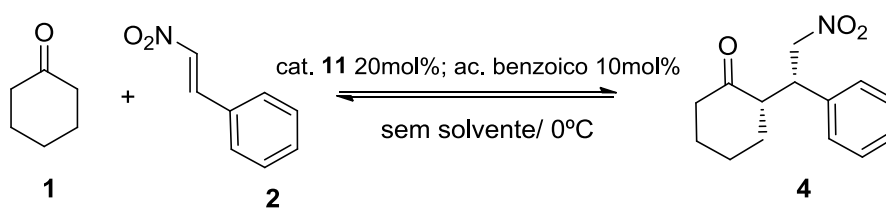
Figura 9 - Catalisadores derivados de tioureia; com carbonila (**10**) e sem carbonila (**11**).



### 5.1.1 Catalisador 11: (*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-tiazolidin-4-metil-tioureia

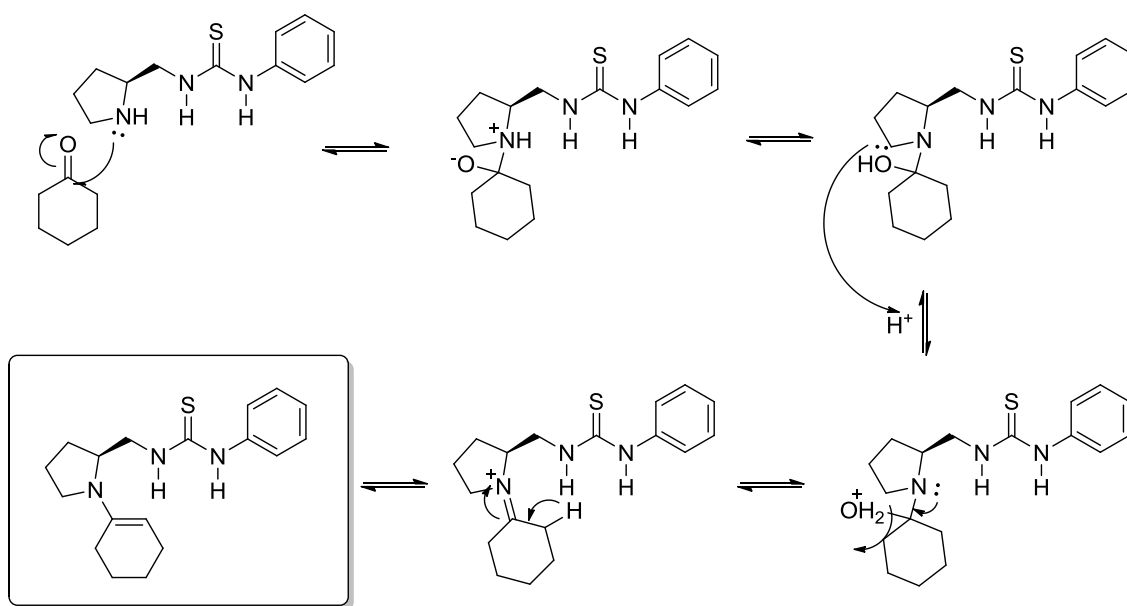
Conforme o trabalho de da Silva (2013), o catalisador **11** é efetivo para a reação de Michael entre ciclohexanona e *p*-nitroestireno e o produto é obtido com alto rendimento e excesso enantiomérico (Esquema 6).

Esquema 6 - Reação de Michael entre ciclohexanona (**1**) e *p*-nitroestireno (**2**) com o catalisador **11**.



Desta forma, a proposta deste trabalho para o catalisador **11** foi identificar o intermediário enamina que se forma entre a ciclohexanona e o catalisador, antes da reação progredir. O mecanismo dessa reação bem como a proposta de intermediário enamina formado encontram-se no Esquema 7.

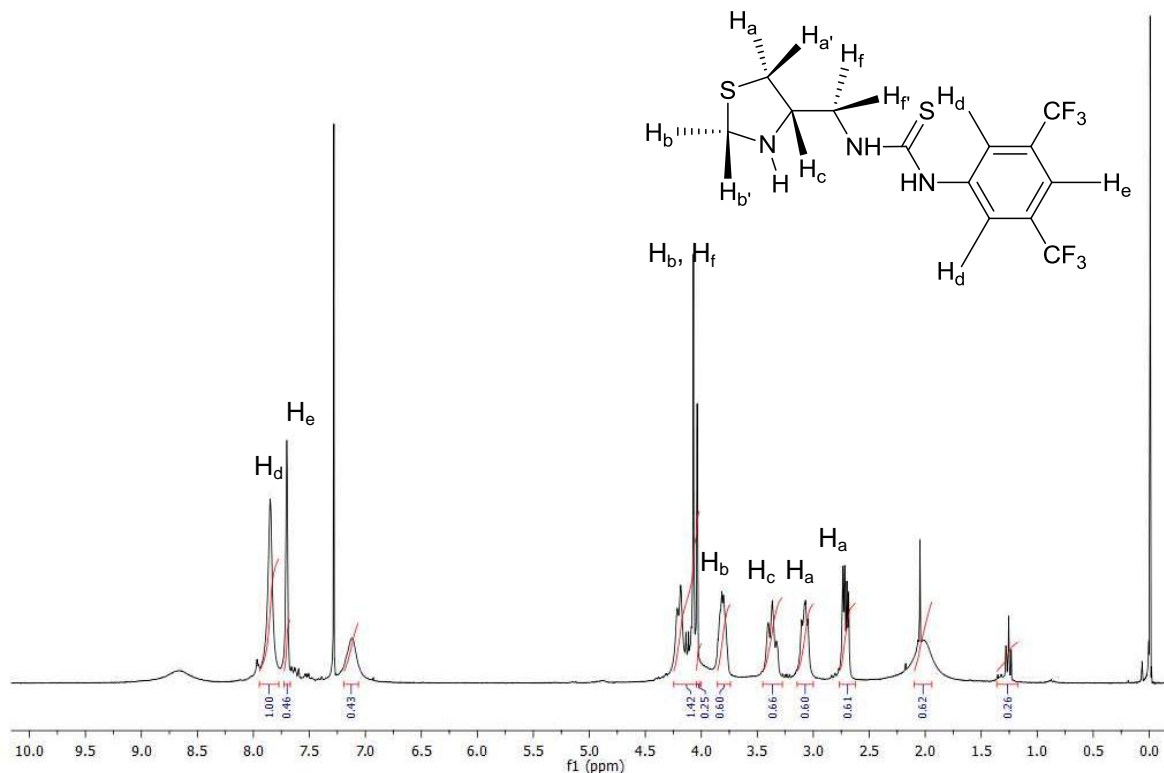
Esquema 7 - Mecanismo da reação entre ciclohexanona e o catalisador 11 e provável intermediário enamina formado.



Foram colocados em um tubo de RMN de 5 mm quantidades equimolares ( $3,08 \times 10^{-5}$  mol) de ciclohexanona (3,2 $\mu$ L) e do catalisador 11 (12mg) e obtidos espectros nos tempos de reação 2 horas, 1, 2 e 8 dias. Após 24 horas do início da reação foi colocada quantidade catalítica de ácido benzoico, como aditivo.

Inicialmente, o catalisador 11 foi analisado por RMN  $^1H$  a fim de verificar sua pureza e o espectro obtido (Figura 10) foi comparado ao da literatura referente à sua síntese.

Figura 10 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do catalisador 11 puro, em  $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz.

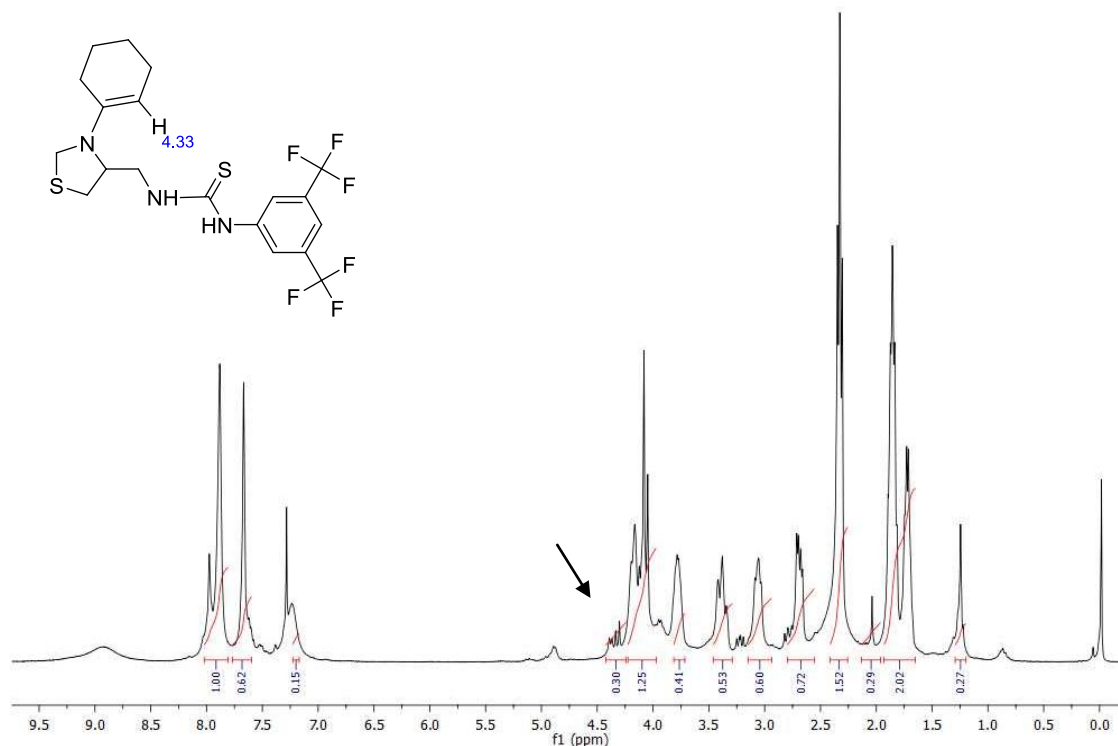


Além dos sinais referentes ao organocatalisador, ainda há a presença de três sinais em deslocamentos químicos de 1,3 ppm, 2,0 ppm e 4,1 ppm, referentes ao acetato de etila, utilizado na reação de retirada do grupo protetor BOC, utilizado previamente para proteger a porção amina do anel tiazolidínico.

Os hidrogênios  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_a'$  (diastereotópicos devido ao carbono assimétrico) se apresentam em 2,72 e 3,08 ppm. Em seguida, observa-se um multiplete em 3,37 ppm, referente ao hidrogênio  $\text{H}_c$ , ligado ao carbono assimétrico. Um dos hidrogênios  $\text{H}_b$  ligado ao carbono cetálico aparece em 3,80 ppm e outro se apresenta com o mesmo deslocamento químico dos outros dois hidrogênios  $\text{H}_f$  e  $\text{H}_f'$  alquílicos. Os hidrogênios pertencentes ao anel aromático ( $\text{H}_d$  e  $\text{H}_e$ ), se apresentam com dois sinais em 7,86 ppm (2H) e 7,71 ppm (1H). Em 2,0, 7,15 e 8,0 ppm aparecem picos alargados, referentes aos hidrogênios dos grupos amina.

Posteriormente, o catalisador **11** foi misturado com a ciclohexanona no próprio tubo de RMN, em proporção de 1:1 e a reação foi acompanhada nos tempos de 2 e 24 horas. O espectro do experimento para o tempo de reação 2 horas é apresentado na Figura 11.

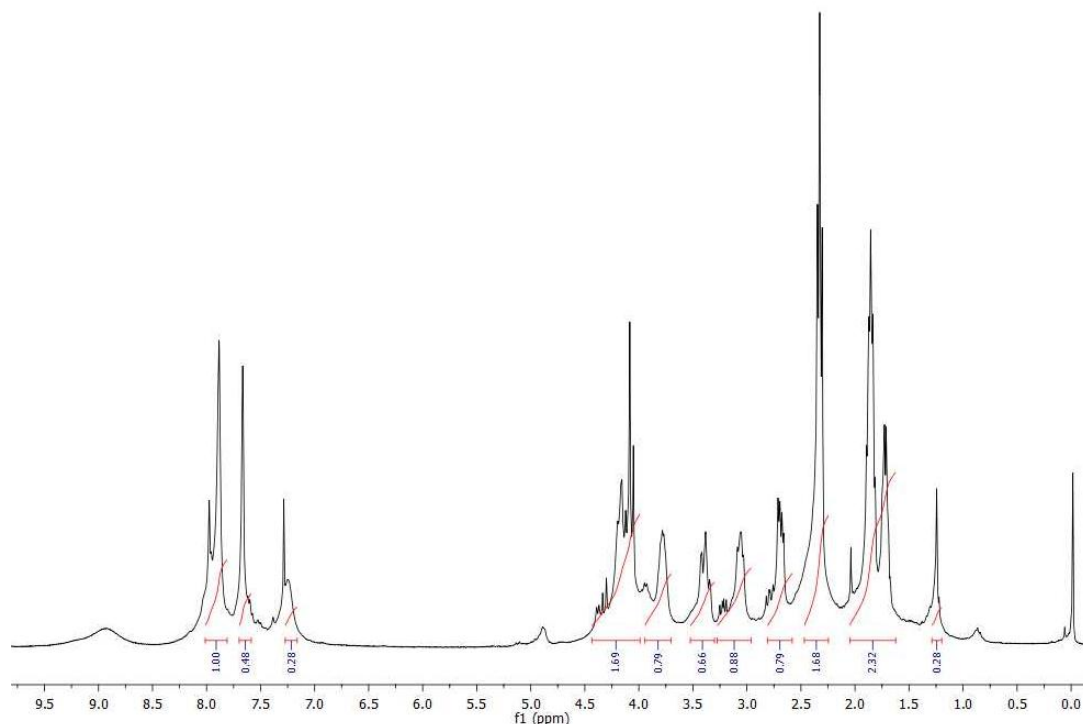
Figura 11 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 2 horas da reação entre o catalisador 11 e ciclohexanona, em  $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz.



Percebe-se claramente a presença dos picos característicos do catalisador, (Figura 10) e de picos intensos referentes à ciclohexanona, na região de 1,5 a 2,5 ppm. Analisando cuidadosamente o espectro, podemos ver o aparecimento de um multiplete em torno de 4,4 ppm que poderia ser atribuído ao hidrogênio da ligação dupla da enamina, cujo deslocamento químico calculado é de 4,33 ppm. Como o espectro apresenta uma grande quantidade de sinais com um alto grau de complexidade devido a presença de um carbono assimétrico, não podemos afirmar com certeza que há a formação da enamina. Para a confirmação desta inferência, deveríamos complementar as informações com análises de RMN de duas dimensões tais como COSY e NOESY, que são experimentos que possibilitariam observar as interações entre hidrogênios adjacentes e próximos espacialmente.

Como não houve confirmação de ocorrência da formação da enamina de interesse no espectro obtido após 24 horas do início da reação, foi adicionada uma quantidade catalítica de ácido benzoico no sistema. O último espectro adquirido (Figura 12), com 8 dias do início de reação, mostra que não houve mudança em relação aos anteriores.

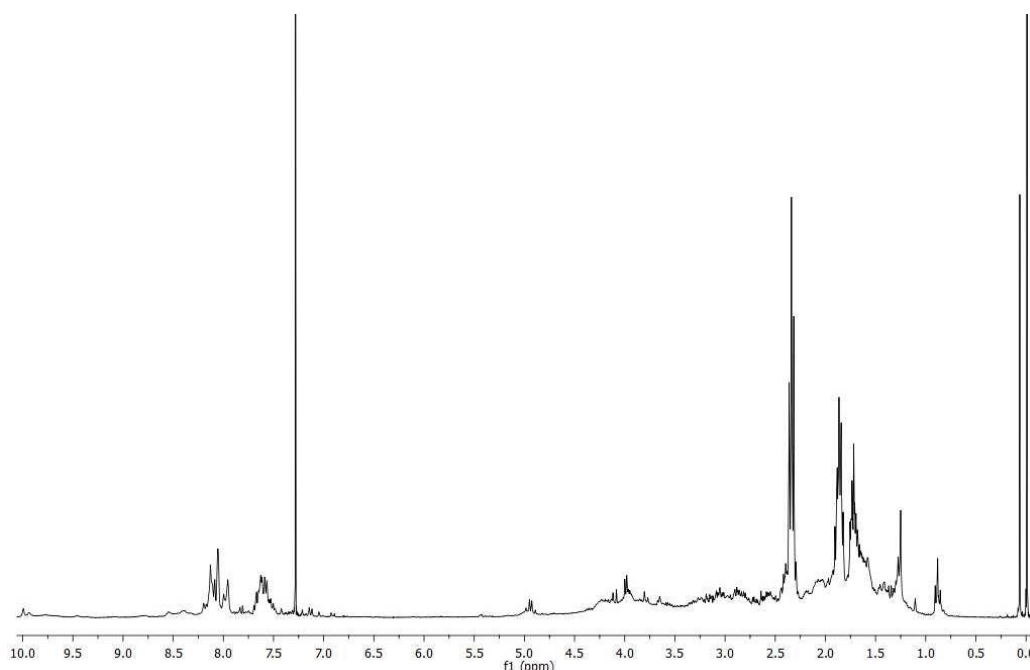
Figura 12 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 8 dias da reação entre o catalisador 11 e ciclohexanona, após adição de ácido benzoico, em  $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz.



Após 8 dias, a reação foi reproduzida em bancada, sob atmosfera inerte de  $\text{N}_2$ , alta temperatura e com excesso de ciclohexanona. O produto bruto obtido foi analisado por RMN  $^1\text{H}$ , porém, quando purificado, não houve quantidade de amostra suficiente para caracterização. Devido a isso, a reação em bancada foi repetida com maiores quantidades de catalisador e reagente. A Figura 13 apresenta o espectro do bruto da reação, que foi feita em condições um pouco diferentes das descritas na síntese original descrita na referência. Talvez por essa razão o rendimento tenha sido baixo.

A caracterização do produto não é simples, devido à grande intensidade dos picos referentes à ciclohexanona remanescente no meio reacional. Contudo, observa-se claramente que o catalisador foi consumido e, portanto, que houve reação. Infelizmente, não foi possível caracterizar o produto, uma vez que o espectro obtido não é de boa qualidade.

Figura 13 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do bruto de reação de bancada entre catalisador 11 e ciclohexanona, em  $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz.



Estudos mais aprofundados de condições reacionais devem ser feitos para que se possa conhecer a melhor condição para a formação deste produto e, posteriormente, se possa caracterizá-lo. Fica em aberto a possibilidade de testar a reação aumentando a temperatura do equipamento de RMN e tentar utilizar técnicas de cromatografia à gás acoplado a espectrômetro de massas para caracterização do produto.

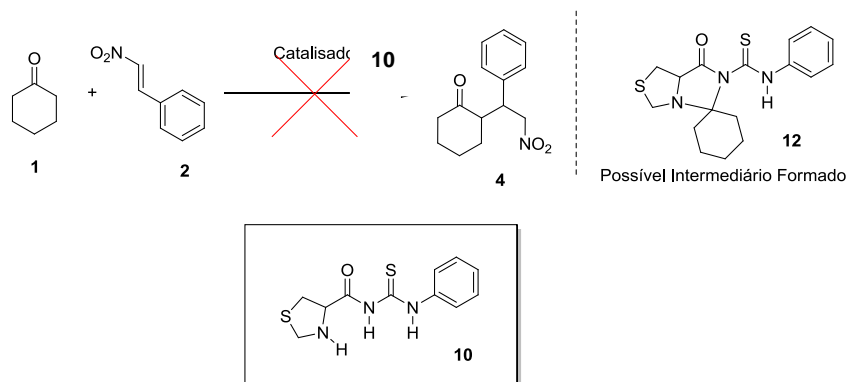
### 5.1.2 Catalisador 10: (*R*)-1-fenil-3(tiazolidina-4-carbonil)-tiourea

Estudos prévios (DA SILVA, 2013) mostraram que a reação de Michael entre ciclohexanona e *p*-nitroestireno na presença do catalisador **10** não ocorre. Baseando-se no trabalho de Seebach et al. (2009), foi proposto um intermediário de reação, formado entre o catalisador **10** e a ciclohexanona, que poderia estar impedindo a continuação da respectiva reação de Michael, como mostra o Esquema 8.

A proposta desta parte do trabalho foi identificar este intermediário por técnicas de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , realizando um acompanhamento da reação da ciclohexanona com o catalisador **10** no próprio tubo de RMN.

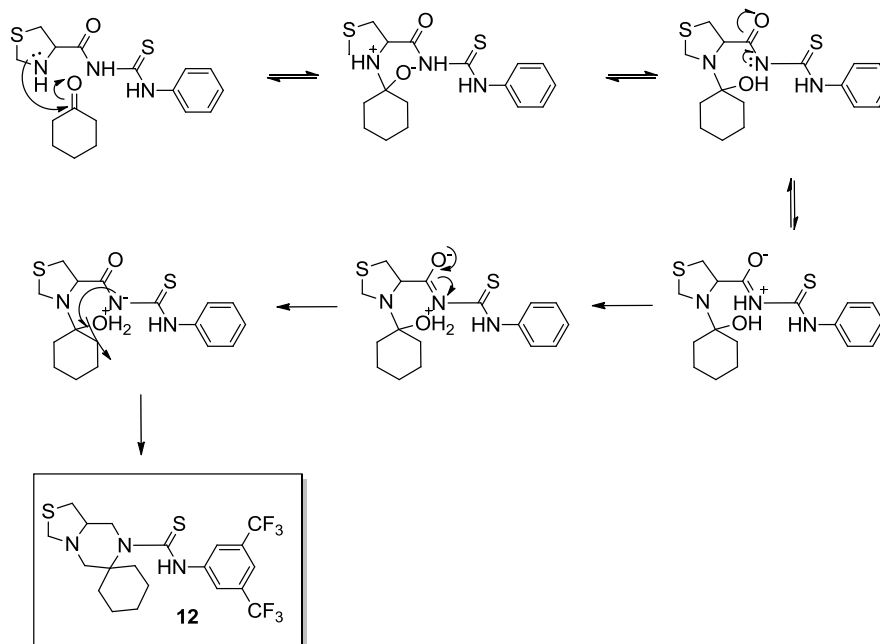


Esquema 8 - Reação de Michael entre ciclohexanona (1) e *p*-nitroestireno (2) e proposta de intermediário formado (12).



O esquema 9 mostra o mecanismo proposto para a formação do intermediário 12.

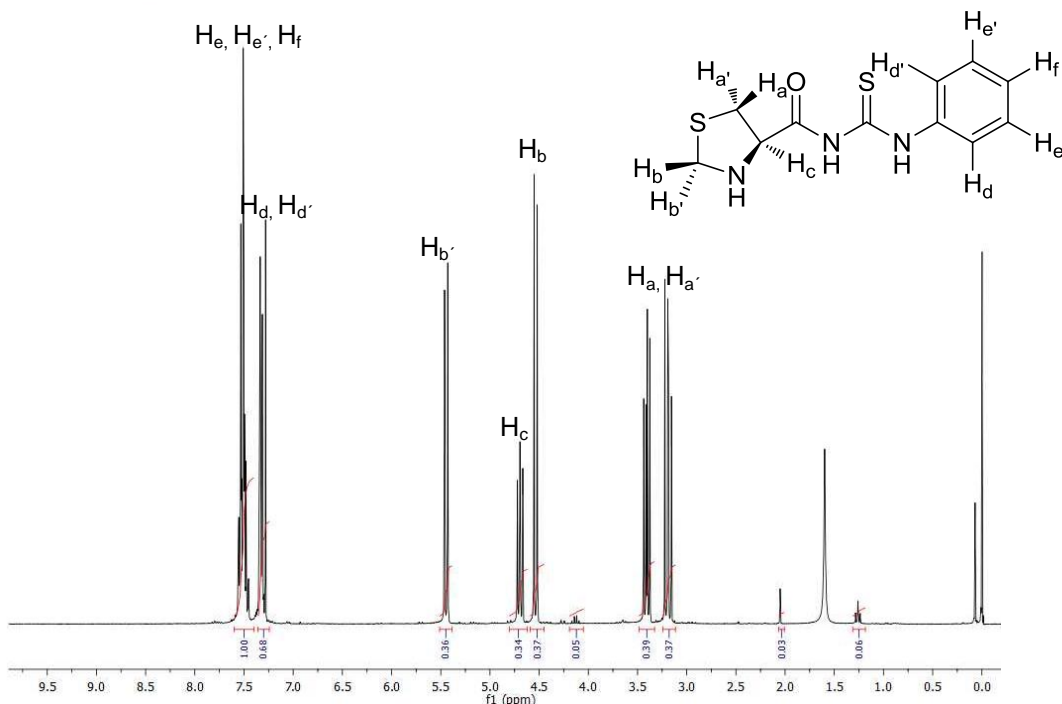
Esquema 9 – Mecanismo de reação proposto para a formação do intermediário não-reativo (12) entre ciclohexanona e o catalisador 10.



O primeiro espectro obtido foi o RMN  $^1\text{H}$  do catalisador 10, para avaliar sua pureza, como mostra a Figura 14. Os hidrogênios  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_{b'}$  (5,43 e 4,59 ppm) ligados ao carbono cetílico se desdobram em dois dubletos pois se apresentam em ambientes magneticamente diferentes devido a presença do hidrogênio  $\text{H}_c$ .

(4,68 ppm) ligado ao carbono assimétrico. Os sinais dos hidrogênios próximos ao enxofre,  $H_a$  e  $H_{a'}$ , aparecem em 3,40 e 3,18 ppm, respectivamente.

Figura 14 - Espectro de RMN  $^1H$  para o catalisador **10** puro, em  $CDCl_3$ , a 300MHz.



Uma vez confirmadas suas boas condições, foram colocadas quantidades equimolares ( $4,52 \times 10^{-5}$  mol) do catalisador **10** (12mg) e da ciclohexanona ( $4,7 \mu L$ ) em um tubo de RMN de 5mm e foi feito um acompanhamento desta reação, obtendo-se um espectro a cada 5 minutos, durante 50 minutos. Terminado este acompanhamento inicial, obtiveram-se mais dois espectros, referentes aos tempos de reação 2 e 24 horas. Em seguida, foi colocada quantidade catalítica de ácido benzoico na reação, como aditivo, a fim de forçar o equilíbrio na direção da formação de produto. Após esta adição, foram obtidos espectros com tempos de 2 e 8 dias do início da reação.

Posteriormente, a mesma reação foi realizada em bancada, sob atmosfera inerte de  $N_2$  e temperatura de  $90^\circ C$ , desta vez com excesso de ciclohexanona e ácido *p*-tolueno sulfônico como catalisador. O bruto da reação foi lavado com solução de NaCl saturada e a fase orgânica (diclorometano e tolueno) foi evaporada, com o auxílio de metanol para retirar o tolueno. O produto foi analisado por RMN  $^1H$ .

O acompanhamento da reação feita diretamente dentro do tubo de RMN entre o catalisador **10** e a ciclohexanona (1:1) mostrou que esta não ocorreu, visto

que não há alterações do padrão de picos nos espectros ao longo do tempo e é possível identificar claramente os picos referentes ao catalisador (Figura 17), bem como os picos da ciclohexanona, na região entre 1,5 e 2,5 ppm. As Figuras 15 e 16 apresentam os espectros de RMN  $^1\text{H}$  da reação nos tempos 5 minutos e 24 horas, respectivamente.

Figura 15 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a reação catalisador 10 com ciclohexanona (em  $\text{CDCl}_3$ ), aos 5 minutos de reação, a 300MHz.

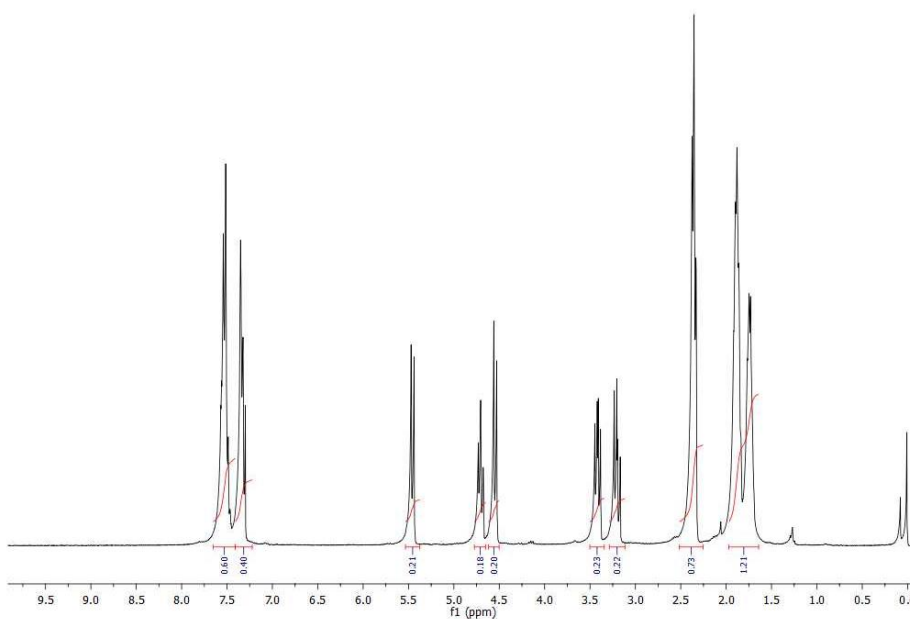
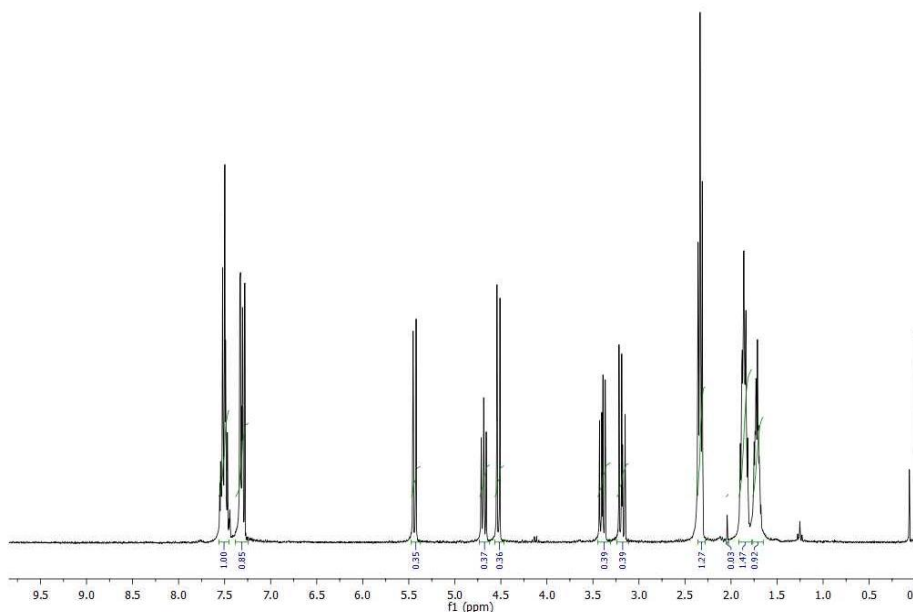
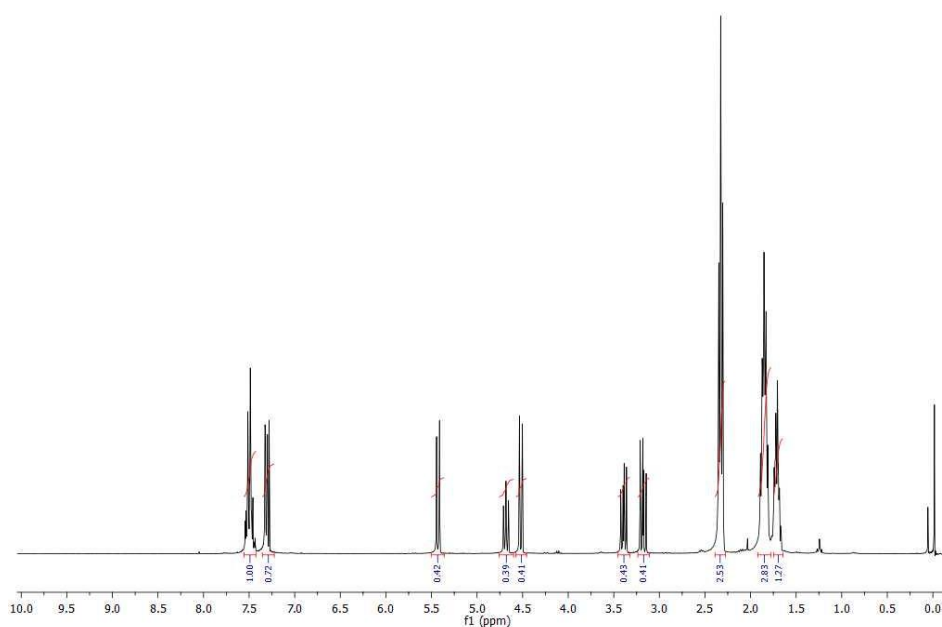


Figura 16 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a reação catalisador 10 com ciclohexanona (em  $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz), com tempo de reação de 24 horas.



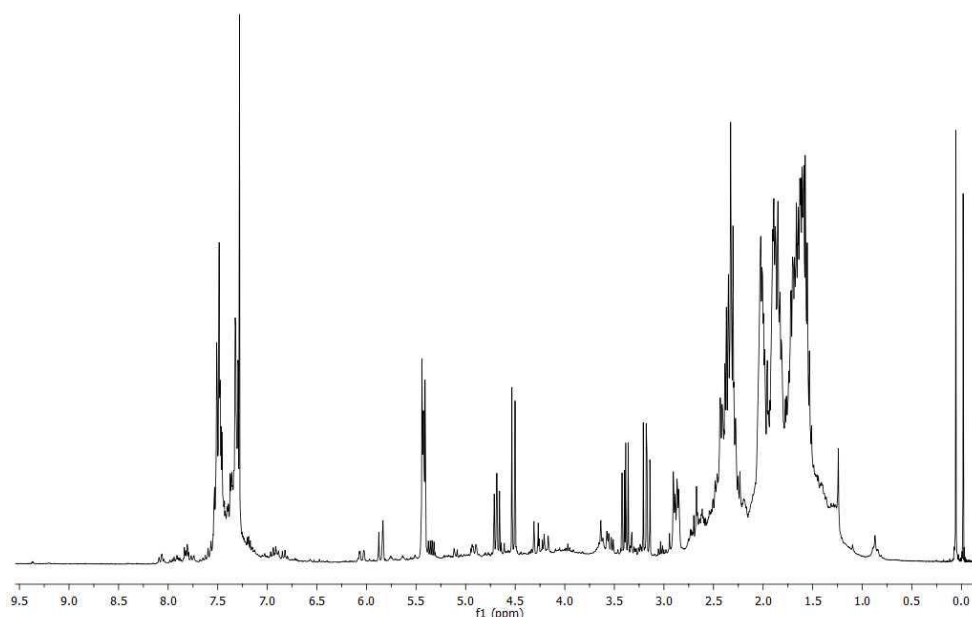
Decorridas 24 horas da reação, foi adicionada quantidade catalítica de ácido benzoico para tentar forçar a reação e foram obtidos mais dois espectros (48 horas e 8 dias de reação). Mesmo no espectro de 8 dias (Figura 17), não foi observada nenhuma evidência de ocorrência da reação. Em todos os espectros obtidos (mesmo após 8 dias de reação) não se observa nenhuma diferença. Diferentemente dos espectros obtidos da reação *in situ* com o catalisador **11**, neste caso não temos nenhuma evidência da formação da enamina. Isso pode ser um indício que neste caso não há formação da enamina e pode ser uma explicação para que a reação de Michael realizada não tenha ocorrido, quando este composto foi utilizado como organocatalisador.

Figura 17 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a reação catalisador 10 com ciclohexanona (em  $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz), após adição de ácido benzoico, com tempo de reação total de 8 dias.



Tendo em vista a não ocorrência da reação e conseqüente formação do intermediário desejado, foi feita uma reação em bancada como abordagem alternativa, utilizando alta temperatura, maior quantidade dos reagentes e excesso de ciclohexanona. O bruto desta reação foi, então, analisado por RMN  $^1\text{H}$  e o espectro está apresentado na Figura 18. É possível perceber a presença de grande quantidade de ciclohexanona na região entre 1,5 e 2,5 ppm, bem como pode-se notar claramente a presença dos picos do catalisador, anteriormente definidos. Assim como no caso anterior, o espectro obtido a partir da mistura bruta da reação, não forneceu dados conclusivos para a questão.

Figura 18 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do bruto da reação entre o catalisador 10 e a ciclohexanona, realizada em bancada, em  $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz.



Como o intermediário de reação desejado não foi obtido, não foi possível fazer o experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  para caracterização do mesmo. Este resultado nos leva a acreditar que a reação realmente não ocorre com o catalisador **10** e que a enamina mostrada no Esquema 6 não deve se formar. A hipótese é de que este catalisador não possui uma configuração espacial favorável para que a reação ocorra. Porém, outros estudos computacionais e experimentais são necessários para que se possa concluir, de fato, por que este catalisador não reage.

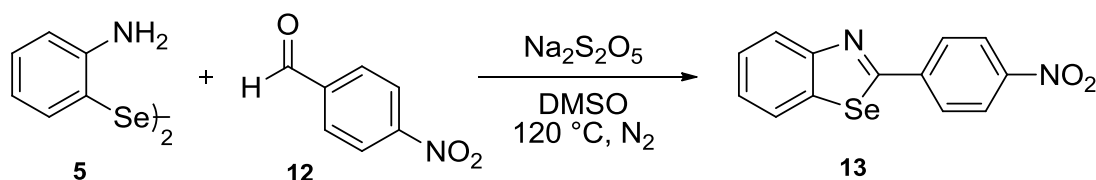
## 5.2 BENZOSSELENAZOIS

### 5.2.1 Benzosselenazois 2-substituídos a partir de aldeídos

Recentemente, nosso grupo de pesquisa (RADATZ, 2013), sintetizou uma série de bezosselenazois utilizando  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  e DMSO como solvente. Realizaram-se estudos para determinar as melhores condições reacionais e a partir destas foi

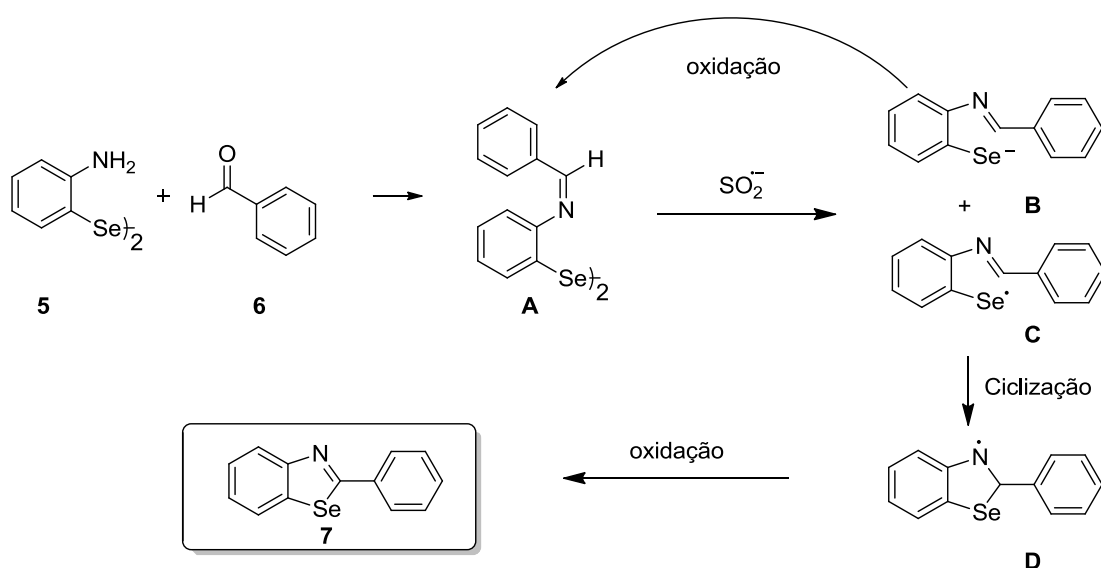
possível desenvolver uma excelente metodologia para a obtenção destes importantes compostos, conforme mostra o Esquema 10.

Esquema 10 – Reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) (5) com *p*-nitrobenzaldeído (12), formando o benzosselenazol (13).



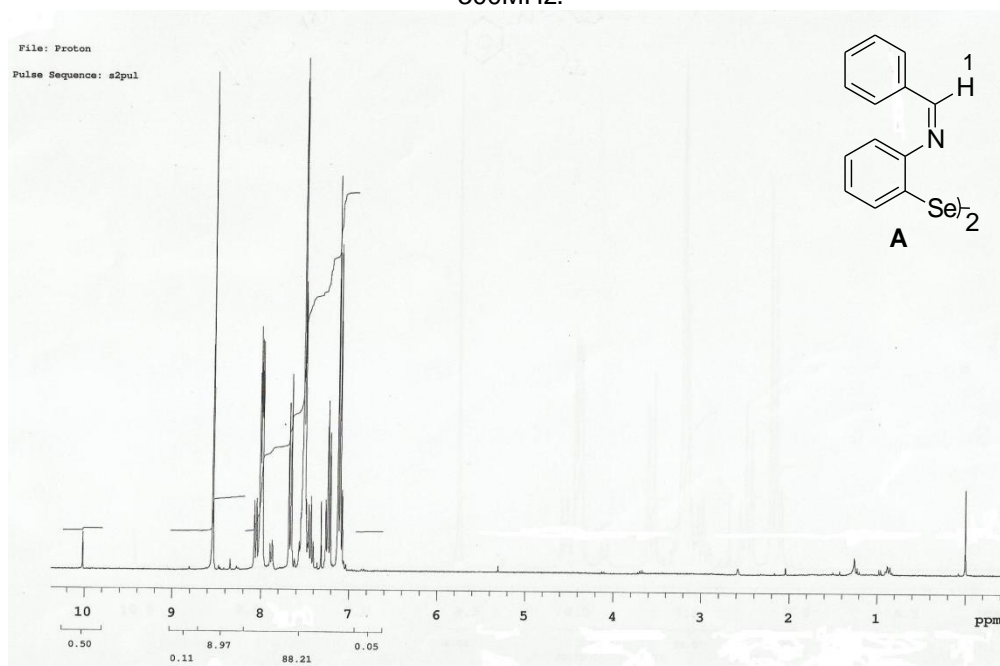
Para esta rota sintética, um possível mecanismo foi proposto para explicar a formação do 2-aryl-1,3-benzosselenazol (Esquema 11). Para esta investigação, uma reação em bancada do disseleneto **5** com benzaldeído **6** foi realizada. Acredita-se que o grupo amina do disseleneto de bis(2-aminofenila) **5** reage com o aldeído arílico **6**, formando assim o composto imínico chamado de **A**. A fim de confirmar essa hipótese, realizamos uma experiência de controle e o composto **A** pôde ser observado e confirmado por análise de RMN  $\text{H}^1$  (Figura 19). Em seguida, a ligação Se-Se é clivada pelo ânion radical  $\text{SO}_2^{\cdot-}$ , gerado pelo aquecimento a partir do  $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ , promovendo a formação dos intermediários **B** e **C**. O intermediário **B** pode ser re-oxidado ao composto imínico de partida **A**, e o radical **C** é submetido a ciclocondensação intramolecular levando ao radical **D**. Finalmente, após uma oxidação do intermediário **D** o produto desejado é obtido.

Esquema 11 - Rota reacional para formação do 2-aryl-1,3-benzosselenazol, a partir do benzaldeído.



Para o controle do mecanismo, após 6 h de reação, essa foi extraída com acetato de etila e submetida à análise de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 19), onde pôde ser observado claramente um singlete em 8,54 ppm característico ao  $^1\text{H}$  do composto imínico **A**, comprovando assim, que o primeiro passo da reação é a formação da imina.

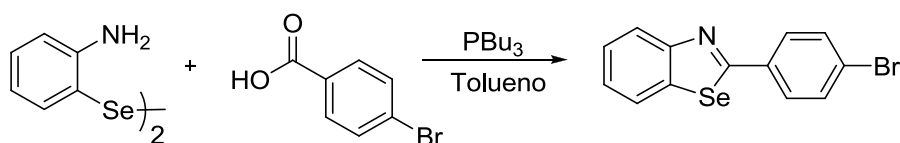
Figura 19 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura reacional após 6 horas de reação, em  $\text{CDCl}_3$ , a 300MHz.



### 5.2.2 Benzosselenazóis 2-substituídos a partir de ácidos carboxílicos

Adicionalmente aos estudos de síntese dos benzosselenazóis realizados a partir de aldeídos, resolveu-se testar a síntese destes compostos partindo de ácidos carboxílicos (Esquema 12), que podem ser considerados mais estáveis quando comparados aos aldeídos.

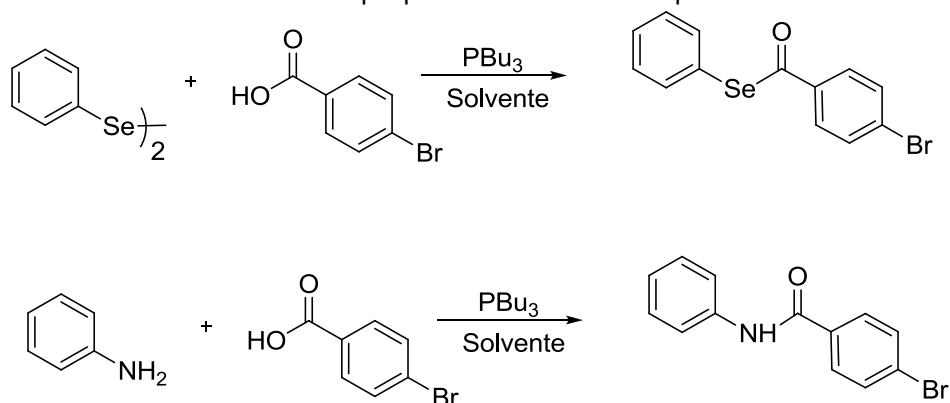
Esquema 12 - Reação do disseleneto de bis(2-aminofenila) com ácido 4-bromobenzoico, catalisado por tributilfosfina, formando benzosselenazol.



Neste caso, porém não haviam evidências definitivas quanto ao mecanismo pelo qual o produto é formado. Sabe-se muito bem que as condições

reacionais utilizando tributilfosfina, um disseleneto e um ácido carboxílico leva a formação de um selenoéster (SCHNEIDER et al., 2010). Da mesma forma, a ativação de ácidos carboxílicos com tributilfosfina, poderia facilitar a formação de amidas. Desta forma, a dúvida residia em qual seria a primeira etapa da reação. Se seria a formação do selenoéster ou pela adição da porção amina e formação da amida (Esquema 13).

Esquema 13 - Duas opções de ataque da tributilfosfina ao benzosselenazol, gerando diferentes intermediários que podem ser detectados por RMN

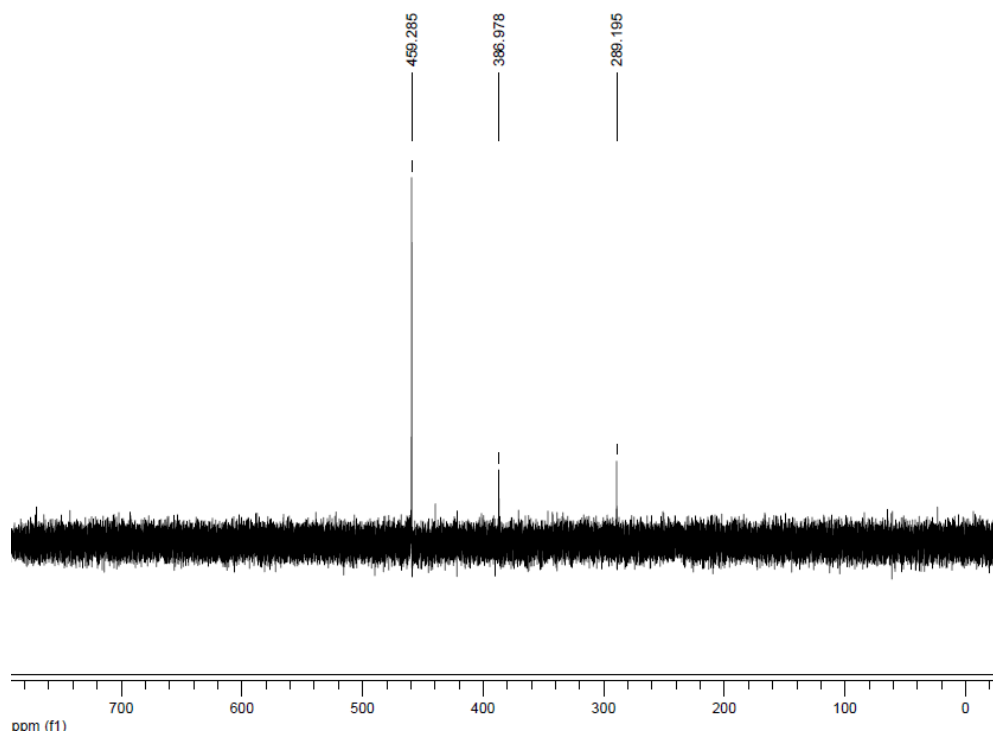


Sendo assim, conduzimos alguns experimentos a fim de tentar caracterizar os intermediários desta reação e, desta forma, elucidar ou propor um mecanismo reacional. Primeiramente, realizamos a reação e interrompemos a mesma após somente duas horas de reação a fim de identificar as espécies presentes no meio reacional. Assim, utilizamos o próprio meio reacional (uma mistura de disseleneto de bis(2-aminofenila) com ácido 4-bromobenzoico, catalisado por tributilfosfina em tolueno, sem tratamento da reação) e realizamos análises de RMN de fósforo (<sup>31</sup>P) e Selênio (<sup>77</sup>Se).

O primeiro experimento conduzido foi o de Selênio-77. Para isso utilizamos disseleneto de difenila como padrão externo, a fim de calibrar o espectro (463 ppm). Em seguida procedemos a análise da mistura reacional e após 1024 repetições, obtivemos o espectro apresentado na Figura 20.

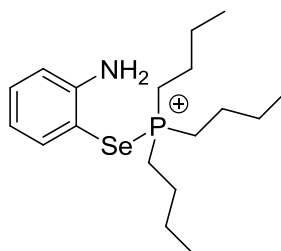


Figura 20 - Espectro de  $^{77}\text{Se}$  da mistura reacional entre disseleneto de bis(2-aminofenila) com ácido 4-bromobenzoico, catalisado por tributilfosfina em tolueno.



Analisando o espectro podemos observar em 459 ppm o sinal referente ao disseleneto de bis(2-aminofenila), em 386 ppm, o sinal referente ao produto desejado (o benzosselenazol) e em 289 ppm, o sinal do selenofosfônio, que é um intermediário gerado a partir da clivagem do disseleneto pela tributilfosfina (Figura 21). As atribuições dos picos foram feitas tendo como referência o trabalho de Duddeck (1995).

Figura 21 - Estrutura do (2-aminofenilselani)tributilfosfônio formado no curso da reação.

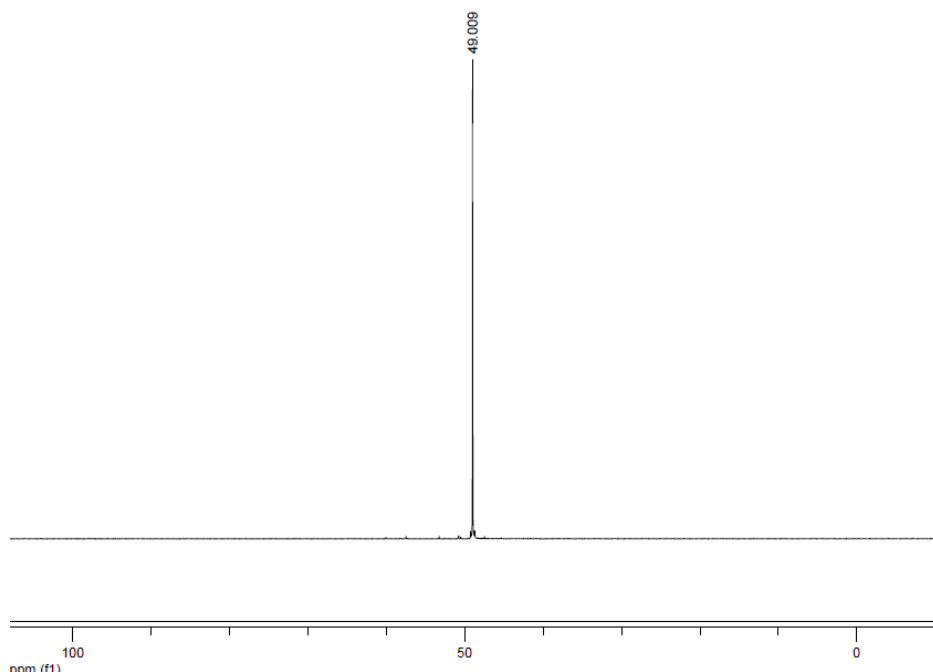


Estes resultados nos levam a crer que a primeira etapa da reação não envolve a formação de um selenoéster, uma vez que não é observado nenhum sinal de  $^{77}\text{Se}$  característico de selenoéster. Pela literatura temos bem caracterizado que selenoésteres apresentam sinais de  $^{77}\text{Se}$  no espectro de RMN sempre acima de 700 ppm. Sendo assim, o caminho reacional deve se iniciar pela

formação de uma amida (pela reação da porção amino do disseleneto de bis(2-aminofenila) com o ácido carboxílico) e posterior ciclização com o nucleófilo de selênio.

Adicionalmente, realizamos ainda uma análise de  $^{31}\text{P}$  da reação após esta se completar, a fim de verificar quais as espécies de fósforo que existem ao final da mesma. Para este experimento utilizamos ácido fosfórico como padrão externo, a fim de calibrar o espectro (0 ppm). Em seguida procedemos a análise da mistura reacional e após 256 pulsos obtivemos o espectro da Figura 22.

Figura 22 - Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  da mistura bruta da reação após esta se completar.



Analisando o espectro pudemos observar que ao término da reação a única espécie de fósforo presente na mistura é do tributilfosfinóxido, proveniente da formação da amida. Não é observada nenhuma outra espécie de fósforo contendo selênio. Este fato também corrobora a nossa proposta mecanística, onde a primeira etapa reacional envolve a formação de uma amida.

O mecanismo completo dessa reação não pode ser evidenciado ou proposto somente com base nestes experimentos, sendo necessários mais estudos e outras análises.

## 6 CONCLUSÕES

Com os estudos de organocatalisadores realizados neste trabalho, foi possível concluir que a presença do grupo carbonila na (*R*)-1-fenil-3(tiazolidina-4-carbonil)-tioureia suprime a atividade catalítica deste composto, de forma que não ocorre reação de Michael. Acredita-se que isso aconteça devido a configuração espacial do mesmo, porém, estudos mais aprofundados são necessários para fazer essa avaliação.

Em contrapartida, foi possível confirmar a ocorrência de atividade catalítica do (*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-tiazolidin-4-metil-tioureia na reação de Michael, uma vez que pudemos observar uma pequena variação no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , e desta forma inferir que há a formação de um intermediário enamina. Propõe-se que tais experimentos *in situ* sejam repetidos com alta temperatura, bem como a purificação do produto obtido em bancada e uma possível análise por CG-MS.

Com relação ao projeto envolvendo a síntese dos benzosselenazóis, através das análises de RMN realizadas pudemos comprovar o mecanismo da reação para a formação do produto a partir da utilização de disseleneto de bis(2-aminofenila) e aldeídos, uma vez que identificamos um intermediário imina, formado no início da reação. Quando a reação de obtenção dos benzosselenazóis é realizada com disseleneto de bis(2-aminofenila) e ácidos carboxílicos, realizamos análises de RMN  $^{77}\text{Se}$  e  $^{31}\text{P}$ , e pudemos construir uma proposta mecanística onde a primeira etapa reacional envolve a formação de uma amida.

As técnicas de RMN utilizadas se mostraram eficientes para as finalidades propostas neste trabalho e, embora algumas dificuldades tenham sido encontradas, a proposta de estudar intermediários de reação através de experimentos de RMN foi efetiva.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F. **Química medicinal: As bases moleculares de ação de fármacos.** 1ed. Porto Alegre: Editora Artmed. 2001. 243p.

BOGERT, N. T.; STULL, A. Researches on selenium organic compounds. **Journal of American Chemical Society**, New York, v.49, n.8, p.2011-2016, 1927.

CANET, D. **Nuclear magnetic resonance: Concepts and Methods.** 1ed. John Wiley & Sons: Chichester. 1996. 260p.

DA SILVA, T. L. **Tioureas quirais como organocatalisadores bifuncionais em reações assimétricas.** 2013. 57p. Qualificação (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

DEROME, A. E. **Modern NMR techniques for chemistry research.** 1ed. Oxford: Pergamon. 1987. 280p.

DUDDECK, H. Selenium-77 nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Progress in NMR Spectroscopy**, Hannover, v. 27, n.1-3, p.1-323, 1995.

FIELD, L. D. Fundamental aspects of NMR spectroscopy. In: FIELD, L. D. et al. **Analytical NMR.** John Wiley & Sons: Chichester. 1989. 250p.

FUJIWARA, S. et al. Copper(I)-Catalyzed Highly Efficient Synthesis of Benzoselenazoles and Benzotellurazoles. **Journal of Organic Chemistry**, Osaka, v. 72, n.21, p.8087-8090, 2007.

GIL, C.; BRĂSE, S. **Journal of Combinatorial Chemistry**, Madrid, v.11, p.175-197, 2009.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. **Princípios de Análise Instrumental.** 6ed. Porto Alegre: Artmed. 2009. 1055p.

PAVIA, D. L. et al. **Introduction to spectroscopy.** 4ed. Belmont: Brooks/Cole. 2009. 657p.

RADATZ, C. S. **Novas Metodologias para a Síntese de Benzosselenazois Fotoluminescentes.** 2013. 55p. Qualificação (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SANDERS, J. K. M.; HUNTER, B.K. **Modern NMR Spectroscopy: A guide for chemists.** 2ed. Oxford: Oxford Press. 1993.2ed. Oxford: Oxford Press. 1993. 314p.

SCHNEIDER, P. H. et al. Novel selenoesters fluorescent liquid crystalline exhibiting a rich phase polymorphism. **Journal of Materials Chemistry**, Porto Alegre, v.20, n.4, p.715-722, 2010.

SCHNEIDER, P. H., ALVES, D., RADATZ, C. S. Direct synthesis of 2-aryl-1,3-benzoselenazoles by reaction of bis(2-aminophenyl) diselenides with aryl aldehydes using sodium metabisulfite. **Tetrahedron**, Porto Alegre, v.69, n.4, p.1316-1321, 2013.

SCHREINER, P.R.; WITTKOPP, A. Metal-free, noncovalent catalysis of Diels-Alder reactions by neutral hydrogen bond donors in organic solvents and in water. **Chemistry A - European Journal**, Weinheim, v.9, n.2, p.407-414, 2003.

SCHREINER, P.R.; ZHANG, Z. (Thio)urea organocatalysis—What can be learnt from anion recognition? **Chemical Society Reviews**, Giessen, v.38, p.1187-1198, 2009.

SEEBACH, D. et al. Are oxazolidinones really unproductive, parasitic species in proline catalysis? Thoughts and experiments pointing to an alternative view. **Helvetica Chimica Acta**, Zürich, v.90, n.3, p.425-471, 2007.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7ed. New York: John Wiley & Sons. 2005. 502p.

TANG, Y. et al. Pyrrolidine–thiourea as a bifunctional organocatalyst: Highly enantioselective michael addition of cyclohexanone to nitroolefins. **Organic Letters**, Shanghai, v.8, n.14, p.2901-2904, 2006.

XIAO, W. et al. Michael additions in water of ketones to nitroolefins catalyzed by readily tunable and bifunctional pyrrolidine–thiourea organocatalysts. **Tetrahedron Letters**, Wuhan, v. 48, n.1, p.21-24, 2007.

YALALOV, D. **Bifunctional thiourea-based organocatalysts for asymmetric C-C bond formation reactions: Strecker, nitro-Michael, Mannich**. 2007. 143p. Dissertação (Doutorado) – Universidade de Göttingen, Göttingen, 2007.