



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE 3-ALCOXIACRILAMIDAS A PARTIR DE
TRICLOROACETIL ENOL ÉTERES**

Santa Maria, RS, Brasil, 2012



DÉBORA LOMBE DE MELLO

**SÍNTESE DE 3-ALCOXIACRILAMIDAS A PARTIR DE
TRICLOROACETIL ENOL ÉTERES**

Santa Maria, RS, Brasil.

2012

SÍNTESE DE 3-ALCOXIACRILAMIDAS A PARTIR DE TRICLOROACETIL ENOL ÉTERES

por

Débora Lombe de Mello

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito para obtenção do grau de **Mestre em Química**

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

**Santa Maria, RS, Brasil
2012**

Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 3-ALCOXIACRILAMIDAS A PARTIR DE
TRICLOROACETIL ENOL ÉTERES**

elaborada por

Débora Lombe de Mello

Como requisito parcial para obtenção do grau
Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

Nilo Zanatta, Dr.
(Presidente/Orientador)

Alex Fabiani Claro Flores, Dr. (UFSM)

Leonardo Fantinel, Dr. (UNIFRA)

Santa Maria, 24 de fevereiro de 2012.

*Dedico esta dissertação em especial
à minha mãe Clementina Mello, pelo
apoio, incentivo, carinho e amor
incondicional.*

*Ao professor Dr. Nilo Zanatta, meu
agradecimento, pela orientação,
conhecimentos transmitidos e
paciência.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

A Deus por me permitir chegar até aqui e por ter me concedido a força necessária para superar os obstáculos da vida.

Aos professores Alex F. C. Flores, Leonardo Fantinel, Helio G. Bonacorso pelas valiosas colaborações nos processos de qualificação e defesa desta dissertação.

Aos funcionários da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química Ademir e Valéria e aos demais funcionários do Departamento de Química pela competência nos serviços prestados e amizade.

Agradeço aos colegas de laboratório Josiane, Leida, Márcio, Laura, Valquíria, Felipe, Alessandra, Carlos, Andressa, Andréia, Fabio, Estefania, Mário, Adriano, Cássio, Karine, pela amizade, coleguismo e momentos de descontração proporcionados.

A aluna de iniciação científica, Letícia, pelo auxílio durante a elaboração deste trabalho.

Em especial à Liana e o Patrick, por todo o auxílio e contribuição prestados na elaboração deste trabalho.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Marcos, Helio, Ademir, Alex, pelos empréstimos de reagentes e acima de tudo pela convivência e amizade.

Aos meus pais pelo apoio, confiança, carinho e incentivo.

Aos meus amigos de longa data e, também os mais recentes, obrigado pela confiança e paciência.

Aos demais familiares, avós, tios, primos, agradeço pela união, amor, carinho e apoio concedidos, pelos momentos de confraternização e alegria compartilhados.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

A todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA ORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

SÍNTESE DE 3-ALCOXIACRILAMIDAS A PARTIR DE TRICLOROACETIL ENOL ÉTERES

Autora: Débora Lombe de Mello

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Local da Defesa e Data: Santa Maria, 24 de Fevereiro de 2012.

Este trabalho apresenta um método eficiente para preparação de uma série inédita de 3-alcoxiacrilamidas de fórmula geral $R^3HNC(O)CR^1=CR^2(OR)$, onde $R/R^1/R^2 = Et/H/H, Me/H/Me, -(CH_2)_2-/H, -(CH_2)_3-/H$; $R^3 = Alil, n-Pr, Bn, Fenetil$. Sendo que as 3-alcoxiacrilamidas onde $R/R^1/R^2 = Et/H/H, Me/H/Me, R^3 = Bn$, já foram descritas anteriormente na literatura. As 3-alcoxiacrilamidas foram obtidas através de três etapas reacionais, sendo que a primeira etapa constitui-se da acilação dos enol éteres, utilizando cloreto de tricloroacetila como agente acilante. Na segunda etapa as β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas sintetizadas anteriormente, foram convertidas aos respectivos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos a partir da hidrólise básica (utilizando solução de NaOH 1 M). Na terceira etapa, os ácidos β -alcoxivinil carboxílicos foram submetidos à reação com cloreto de tionila, utilizando tolueno como solvente, formando como intermediários os cloretos ácidos, os quais não foram isolados. Posteriormente, esses cloretos ácidos foram submetidos à reação de substituição nucleofílica, utilizando diferentes amins alquílicas primárias (alilamina, propilamina, benzilamina, fenetilamina) como nucleófilo, sob catálise básica de trietilamina, promovendo assim, a síntese da série inédita das 3-alcoxiacrilamidas com bons rendimentos de 48-90%. As 3-alcoxiacrilamidas obtidas neste trabalho foram identificadas através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13, Espectrometria de Massas e Análise elementar.

Palavras chave: 3-alcoxiacrilamidas, ácidos β -alcoxivinil carboxílicos, β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas, cloretos ácidos, amins primárias alquílicas.

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN ORGANIC CHEMISTRY
GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA, RS, BRAZIL

SYNTHESIS OF 3-ALKOXY ACRYLAMIDES FROM TRICHLOROACETIL ENOL ETHERS

Author: Débora Lombe de Mello

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Place and date of the defense: Santa Maria, February 24, 2012.

This work reports an effective method for the preparation of a series of the new 3-alkoxy acrylamides of general formula $R^3\text{HNC(O)CR}^1=\text{CR}^2(\text{OR})$, where $R/\text{R}^1/\text{R}^2 = \text{Et}/\text{H}/\text{H}$, $\text{Me}/\text{H}/\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{H}$; $\text{R}^3 = \text{Allyl}$, $n\text{-Pr}$, Bn , Phenetyl . However, the 3-alkoxy acrylamides where $R/\text{R}^1/\text{R}^2 = \text{Et}/\text{H}/\text{H}$, $\text{Me}/\text{H}/\text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$, have already been described in the literature. The 3-alkoxy acrylamides were obtained through three reaction steps. The first step, β -alkoxyvinyl trichloroacetyl ketones were synthesized through the acylation of enolethers using trichloroacetyl chloride as the acylating agent. In the second step, β -alkoxyvinyl trichloroacetyl ketones were converted to the corresponding β -alkoxyvinyl carboxylic acids from a basic hydrolysis using a 1 M sodium hydroxide solution. In the third step, β -alkoxyvinyl carboxylic acids were treated with thionyl chloride, using toluene as solvent, leading to the corresponding acyl chlorides intermediaries, which were not isolated. The acyl chlorides were reacted with primary amines such as allylamine, propylamine, benzylamine, and phenethylamine under basic catalysis of triethylamine, furnishing a new series of 3-alkoxy acrylamides in good yields of 48-90%. The 3-alkoxy acrylamides obtained in this study were identified by ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy, Mass spectroscopy and Elemental analysis.

Keywords: 3-alkoxy acrylamides, β -alkoxyvinyl carboxylic acids, β -alkoxyvinyl trichloroacetyl ketones, acyl chlorides, amines.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURA	xi
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xvii
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 Síntese de β-alcoxivinil tricloroacetil cetonas	6
2.2 Síntese dos ácidos β-alcoxivinil carboxílicos	8
2.3 Síntese das 3-alcoxiacrilamidas	11
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	20
3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos Obtidos	21
3.2 Síntese de 3-alcoxiacrilamidas	24
3.2.1 Mecanismo proposto para a síntese das 3-alcoxiacrilamidas 8-11a-d ..	33
3.3 Identificação das Acrilamidas	35
3.3.1 Dados de RMN ^1H e ^{13}C	39
3.3.2 Dados de espectrometria de massas.....	42
4 CONCLUSÕES	46
5 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	48
6 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	50
6.1 Equipamentos utilizados na caracterização química e espectroscópica dos compostos	51
6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	51
6.1.2 Espectrometria de Massas.....	52
6.1.3 Análise Elementar.....	52

6.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	52
6.1.5 Pontos de fusão.....	52
6.2 Reagentes e Solventes.....	52
6.3 Procedimentos Experimentais de síntese dos compostos obtidos.....	53
6.3.1 Procedimento Geral de Síntese das β -alcoxivinil triclorometil cetonas 2a-d . ^{10c}	53
6.3.2 Procedimento geral de Síntese β -alcoxivinil carboxílicos ácidos 3a-d . ^{8a}	54
6.3.3 Procedimento geral da Síntese das 3-alcóxi- <i>N</i> -(alquilamina) acrilamida 8-11a , 3-alcóxi- <i>N</i> -(alquilamina) enamida 8-11b . ²⁸	54
6.3.4 Procedimento geral da Síntese das 4,5-diidrofurano- <i>N</i> -(alquil) carboxamida 8-11c e 3,4- diidropirano- <i>N</i> -(alquilamina) carboxamida 8-11d . ²⁸	55
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ¹H E ¹³C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	68
APÊNDICE B - ESPECTROS DE MASSAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Condições reacionais para formação das 3-alcoxiacrilamidas.....	12
Tabela 2	– Nomenclatura dos compostos 8a-d , 9a-d , 10a-d , 11a-d	22
Tabela 3	– Dados físicos e espectroscópicos dos ácidos 3a-d	25
Tabela 4	– Condições reacionais testadas para obtenção das acrilamidas.....	26
Tabela 5	– Condições reacionais utilizadas para promover a síntese dos compostos 8-11a-d	28
Tabela 6	– Pontos de fusão, HRMS e AE para série de 3-alcoxiacrilamidas 8-11a-d	29
Tabela 7	– Condições reacionais para a síntese de enaminoamidas 12 a partir do composto 10a	31
Tabela 8	Condições reacionais para a síntese do ácido β -alcoxivinil carboxílico 14 a partir do composto 13	32
Tabela 9	– Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 8-11a-d . ^a	35
Tabela 10	– Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos 8-11a-d a uma energia de 70 eV.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Estrutura da Acrilamida e da Asparagina.....	2
Figura 2	– Ampliação da região entre 5,0 - 7,7 ppm do espectro de RMN de ^1H do composto 8a	39
Figura 3	– Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto 9b em CDCl_3	40
Figura 4	– Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto 9b em DMSO-d_6	41
Figura 5	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto 11a em CDCl_3	41
Figura 6	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto 10b em CDCl_3	42
Figura 7	– Padrão de fragmentação da acrilamida 10a	42
Figura 8	– Padrão de fragmentação da acrilamida 10a	43
Figura 9	– Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 9b	44
Figura 10	– Padrão de fragmentação da acrilamida 9c	45
Figura 11	– Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 9c	45
Figura 12	– Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto 8a em CDCl_3	69
Figura 13	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 8a em CDCl_3	69
Figura 14	– Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto 8b em CDCl_3	70
Figura 15	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto 8b em CDCl_3	70
Figura 16	– Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto 8c em CDCl_3	71
Figura 17	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 8c em CDCl_3	71

Figura 18	– Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto 8d em CDCl_3	72
Figura 19	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto 8d em CDCl_3	72
Figura 20	– Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto 9a em CDCl_3	73
Figura 21	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto 9a em CDCl_3	73
Figura 22	– Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto 9b em CDCl_3	74
Figura 23	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 9b em CDCl_3	74
Figura 24	– Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 9c em CDCl_3	75
Figura 25	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 9c em CDCl_3	75
Figura 26	– Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 9d em CDCl_3	76
Figura 27	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 9d em CDCl_3	76
Figura 28	– Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 10a em CDCl_3	77
Figura 29	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 10a em CDCl_3	77
Figura 30	– Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 10b em CDCl_3	78
Figura 31	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 10b em CDCl_3	78
Figura 32	– Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 10c em CDCl_3	79
Figura 33	– Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 10c em CDCl_3	79

Figura 34	– Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 10d em CDCl_3	80
Figura 35	– Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 10d em CDCl_3	80
Figura 36	– Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 11a em CDCl_3	81
Figura 37	– Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 11a em CDCl_3	81
Figura 38	– Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 11b em CDCl_3	82
Figura 39	– Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 11b em CDCl_3	82
Figura 40	– Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 11c em CDCl_3	83
Figura 41	– Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 11c em CDCl_3	83
Figura 42	– Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 11d em CDCl_3	84
Figura 43	– Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 11d em CDCl_3	84
Figura 44	– Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto 3a em CDCl_3	85
Figura 45	– Espectro de ^{13}C de RMN a 100 MHz do composto 3a em CDCl_3	85
Figura 46	– Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto 3b em CDCl_3	86
Figura 47	– Espectro de ^{13}C de RMN a 100 MHz do composto 3b em CDCl_3	86
Figura 48	– Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto 3c em $\text{DMSO}-d_6$	87
Figura 49	– Espectro de ^{13}C de RMN a 100 MHz do composto 3c em $\text{DMSO}-d_6$	87
Figura 50	– Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto 3d em CDCl_3	88

Figura 51	–	Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto 3d em CDCl_3	88
Figura 52	–	Cromatograma de íons totais do composto 8a	90
Figura 53	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 8a	90
Figura 54	–	Cromatograma de íons totais do composto 8b	91
Figura 55	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 8b	91
Figura 56	–	Cromatograma de íons totais do composto 8c	92
Figura 57	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 8c	92
Figura 58	–	Cromatograma de íons totais do composto 8d	93
Figura 59	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 8d	93
Figura 60	–	Cromatograma de íons totais do composto 9a	94
Figura 61	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 9a	94
Figura 62	–	Cromatograma de íons totais do composto 9b	95
Figura 63	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 9b	95
Figura 64	–	Cromatograma de íons totais do composto 9c	96
Figura 65	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 9c	96
Figura 66	–	Cromatograma de íons totais do composto 9d	97
Figura 67	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 9d	97
Figura 68	–	Cromatograma de íons totais do composto 10a	98
Figura 69	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10a	98
Figura 70	–	Cromatograma de íons totais do composto 10b	99
Figura 71	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10b	99
Figura 72	–	Cromatograma de íons totais do composto 10c	100
Figura 73	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10c	100
Figura 74	–	Cromatograma de íons totais do composto 10d	101

Figura 75	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10d	101
Figura 76	–	Cromatograma de íons totais do composto 11a	102
Figura 77	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11a	102
Figura 78	–	Cromatograma de íons totais do composto 11b	103
Figura 79	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11b	103
Figura 80	–	Cromatograma de íons totais do composto 11c	104
Figura 81	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11c	104
Figura 82	–	Cromatograma de íons totais do composto 11d	105
Figura 83	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11d	105
Figura 84	–	Cromatograma de íons totais do composto 3d	106
Figura 85	–	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3d	106

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AE – Análise Elementar

Calc – Calculado

CG-EM - Cromatografia Gasosa-Espectroscopia de Massas

eV – Elétron-Volt

ppm – Partes por milhão

RMN ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

t.a – Temperatura ambiente

THF – Tetrahidrofurano

TMS – Tetrametilsilano

δ – Deslocamento químico

J – Constante de acoplamento

M^+ – Íon molecular

s – Singleto

DMF – Dimetilformamida

DMSO- d_6 – Dimetilsulfóxido deuterado

Et_3N – Trietilamina

d – Dupleto

td – tripleto de dubletos

dq – dupleto de quartetos

q – Quarteto

qui – Quinteto

m – Multipleteo

m – Multiplicidade

Py – Piridina

sext – Sexteto

SOCl_2 – Cloreto de Tionila

Triton B – Hidróxido de Benziltrimetilamônio

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A acrilamida é usada na indústria química¹ desde os anos 50 como um intermediário na produção de polímeros e copolímeros de poli(acrilamida), a fim de melhorar a aderência e a ligação transversal dos polímeros. Acrilamida polimerizada é amplamente utilizada como flocculante em tratamento de águas residuais e de papel e indústria têxtil. Sua aplicação também é estendida como agentes para construção das fundações de barragens, esgotos e túneis, cosméticos, e em géis de eletroforese. A polimerização incompleta pode resultar em quantidades residuais do monômero da acrilamida no produto final, com uma concentração máxima permitida de 5mg/Kg. Além disso a acrilamida também é encontrada na fumaça do cigarro.^{1,2}

Diversos estudos comprovam que as acrilamidas (**Figura 1**) estão presentes em vários alimentos ricos em carboidratos quando estes são submetidos a cozimento, fritura ou processo de grelhamento a temperatura superior a 120 °C.¹

Do ponto de vista sintético, a formação da acrilamida ocorre através da reação de Maillard, a partir da asparagina (**Figura 1**) juntamente com fontes carboniladas, tais como açúcares redutores.³ Embora a asparagina possa, em princípio, ser convertida em acrilamida através da reação de descarboxilação e da desaminação termicamente induzida.^{3b} As acrilamidas também podem ser formadas, a partir da degradação de aminoácidos juntamente com amônia.⁴

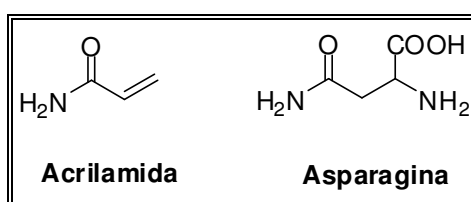


Figura 1: Estrutura da Acrilamida e da Asparagina

¹ Vinci M., Mestdagh F., Meulenauer B. *Food Chemistry*. **2011**, doi:10.1016/j.foodchem.2011.08.001.

² Shipp, A., Lawrence, G., Gentry, R., McDonald, T., Bartow, H., Bounds, J. *Critical Reviews in Toxicology*. **2006**, 36, 481.

³ (a) Zyzak, D. V., Sanders, R. A., Stojanovic, M., Tallmadge, D. H., Eberhardt, B. L., Ewald, D. K., Gruber, D. C., Morsch, T. R., Strothers, M. A., Rizzi, G. P., Villagran, M. D. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2003**, 51, 4782. (b) Yaylayan, V.A., Wnorowski, A., Locas Perez, C. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2003**, 51, 1753–1757. (c) Stadler, R.H., Blank, I., Varga, N., Robert, F., Hau, J., Guy, P. A., Robert, M. C., Riediker, S. *Nature*. **2002**, 419, 449–450. (d) Mottram, D. S., Wedzicha, B. L., Dodson, A. T. *Nature*. **2002**, 419, 448.

⁴ Becalski, A., Lau, B. P. Y., Lewis, D., Seaman, S. W. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2003**, 51, 802.

De acordo com dados descritos na literatura as principais aplicações das 3-alcoxiacrilamidas foram na síntese de quinolin-2-onas e pirazolonas substituídas.⁵

As β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas constituem um importante bloco precursor com grande aplicação na síntese de diversas classes de compostos heterocíclicos, muitas vezes biologicamente ativos. Neste trabalho, estamos demonstrando a versatilidade sintética de enonas tricloroacetiladas para promover a síntese de 3-alcoxiacrilamidas, cujas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas são pouco conhecidas.

As β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas merecem destaque devido ao seu grande potencial sintético explicado, em parte, pela ocorrência de diferente reatividade em seus centros eletrofílicos: a carbonila e o carbono β , garantindo distinção quando comparado, por exemplo, à reatividade dos sistemas 1,3-dicarbonílicos.

Uma particularidade das enonas triclorometiladas quando comparadas às suas análogas trifluormetiladas é o fato do grupo triclorometila $-CCl_3$ que pode atuar como um bom grupo abandonador em reações que envolvem adição de nucleófilos como aminas, hidrazinas e álcoois à carbonila, formando como produtos, as respectivas amidas, hidrazidas e ésteres.⁶ A eliminação do grupo $-CCl_3$ é ainda mais frequente em reações de ciclização intramolecular provenientes da adição de nucleófilos ao carbono β -insaturado, quando estas são realizadas em meio básico e refluxo, como já demonstrado em diversos trabalhos.⁷ Entretanto, a eliminação do grupo triclorometil de enonas triclorometiladas levando aos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos tem sido tema de alguns trabalhos publicados.⁸

⁵ Effenberger, F.; Hartmann, W. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 3260.

⁶ (a) Salim, J. R.; Nome, F.; Rezende, C. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1181. (b) Atanassova, I. A.; Petrov, J. S.; Ognjanova, V. H.; Mollov, N. M. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2083. (c) Salim, J. R.; Zucco, C.; Nome, F. *Quím. Nova.* **1991**, 14, 244.

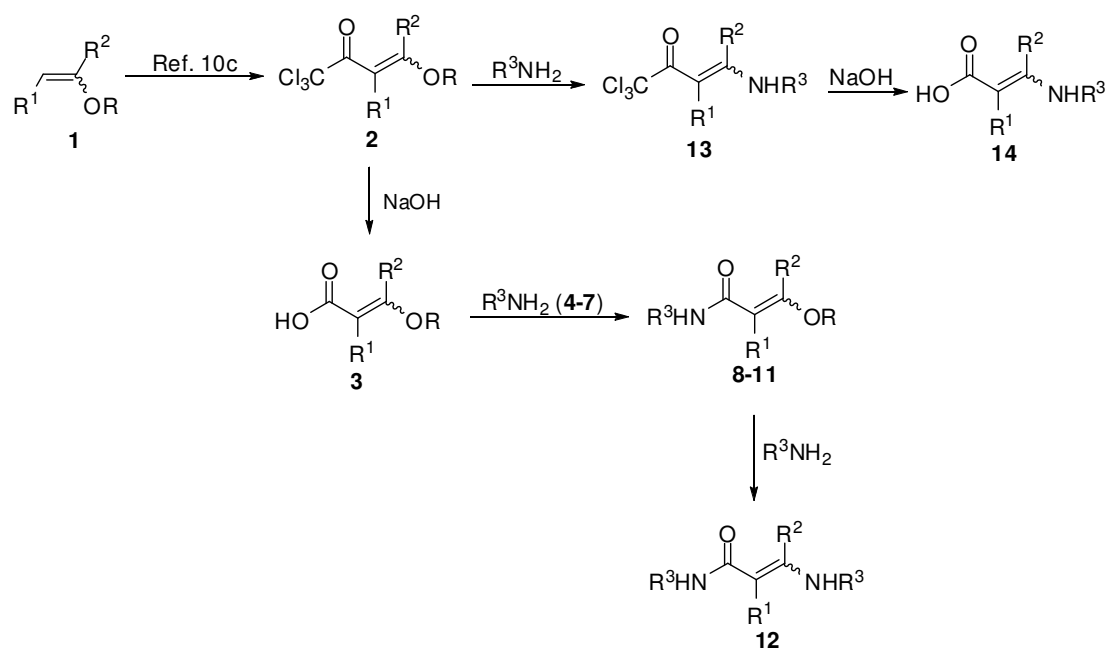
⁷ (a) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1234. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4835; (c) Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis.* **2006**, 2305; (d) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 943; (e) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315.

⁸ (a) Zanatta, N.; Cortelini, M.F.M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 509. (b) Zanatta, N.; Silva, F. M.; Rosa, L. S.; Jank, L.; Helio, G. B.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters.* **2007**, 48, 6531-6534. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagava, M. *Synthesis.* **1986**, 25, 1016.

Por outro lado, a reação de enonas triclорometiladas com aminas e outros compostos nitrogenados para a síntese das correspondentes amino enonas tem sido amplamente explorada.⁹

Nesse contexto, o objetivo deste estudo é utilizar uma série de β -alcoxivinil triclорoacetil cetonas como precursores para promover a síntese de 3-alcoxiacrilamidas. Assim, estratégias especiais foram conduzidas, inicialmente, fazendo-se a hidrólise básica do grupo triclорoacetil, seguido da formação do correspondente cloreto ácido *in situ* e, finalmente, reagindo com aminas para a obtenção dos produtos desejados, conforme mostra o **Esquema 1**.

Esquema 1



⁹ (a) Zanatta, N.; Borchhardt, D. M.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Squizani, A. M. C.; Marchi, T. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2006**, 14, 3174-3184. (b) Martins M. A. P.; Cunico W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta N. *Current Organic Synthesis*. **2004**, 1, 391-403. (c) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 8, 1486-1491. (d) Martins, M. A. P.; Guarda, E. M.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Monatsh Chem.* **2008**, 139, 1321-1327. (e) Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Prola, L. D. T.; Moreira, D. N.; Campos, P. T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Arkivoc.* **2010**, 12-18.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as principais referências bibliográficas que estão relacionadas ao estudo realizado neste trabalho. Salientando a importância do grupo $-CCl_3$ e das β -alcoxivinil triclorometil cetonas como precursoras em síntese, posteriormente, será abordada síntese dos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos e a síntese das 3-alcoxiacrilamidas.

2.1 Síntese de β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas

Como mostrado anteriormente, as β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas constituem um importante bloco precursor com grande aplicação na síntese de diversas classes de compostos. Seu grande potencial sintético é explicado, em parte, pela ocorrência de diferente reatividade em seus centros eletrofílicos: a carbonila e o carbono- β , garantindo distinção quando comparado, por exemplo, à reatividade dos sistemas 1,3-dicarbonílicos.

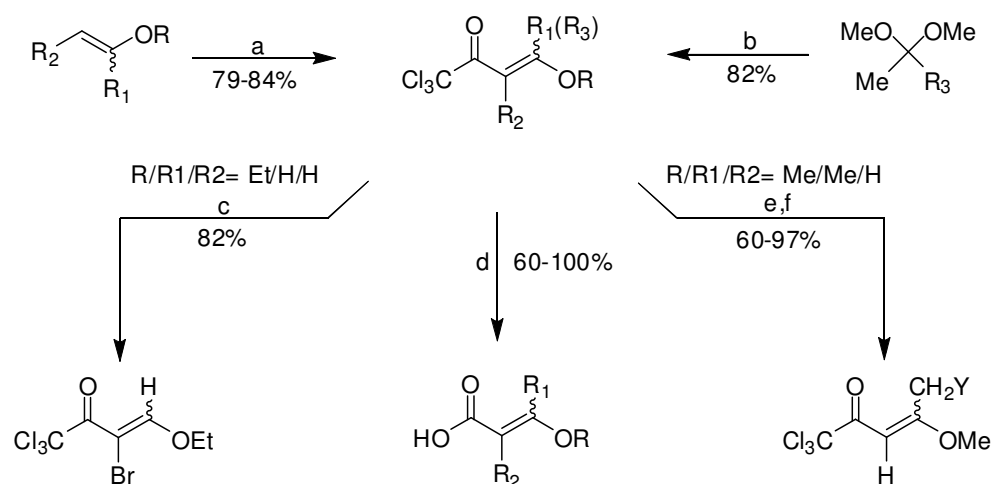
Os principais métodos de obtenção das diferentes enonas triclorometiladas, são baseados em reações de acilação de enol éteres¹⁰ e acetais¹¹

¹⁰ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (c) Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis*. **1991**, *6*, 483.

¹¹ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013. (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.

com cloreto de tricloroacetila, que estão resumidos no **Esquema 2**, o qual também apresenta possíveis derivatizações das enonas triclorometiladas para formar ácidos carboxílicos e enonas bromadas, através da substituição do grupo triclorometila ($-\text{CCl}_3$) pelo íon hidróxido e reação com o bromo elementar, respectivamente.

Esquema 2



$\text{R/R}^2 = \text{Et/H}, \text{Me/H}, \text{Et/Me}, -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-$. $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$. $\text{R}^3 = \text{Et}, \text{Pr}, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-fúril}, 2\text{-tienil}$. $\text{Y} = \text{Br}, \text{N}_3, -\text{OC}_6\text{H}_5, \text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{S}, -\text{SC}_6\text{H}_5, \text{NCS}, \text{I}$.

Condições de reação: **a-** Cl_3CCOCl , Py, CHCl_3 , 0-25 °C, 16 h. **b-** Cl_3CCOCl , Py, CCl_4 , t.a., 24 h. **c-** 1) Br_2 , CCl_4 , -30-0 °C, 1 h; 2) CH_2Cl_2 , Et_3N . **d-** KOH, H_2O , benzeno, refluxo. **e-** 1) Br_2 , CHCl_3 , 25 °C, 3 h; 2) Py, -10 °C, 1 h. **f-** 1) Nucleófilo (Y), acetona, 25 °C, 2-96 h; 2) acetona, refluxo, K_2CO_3 , 10-16 h; 3) Et_3N , benzeno, t.a.; 2 h.

Outra forma de derivatização das enonas triclorometiladas consiste na realização de reações de *trans*-esterificação.¹² Essas reações promovem a formação de novas β -alcoxivinil triclorometil cetonas através da substituição do grupo alcoxila (OR) ligado ao carbono- β da enona, por outros grupos alcoxila provenientes de álcoois, empregados como solvente e nucleófilos da reação.¹³

Embora as metodologias convencionais de síntese das β -alcoxivinil triclorometil cetonas, como as apresentadas no **Esquema 2**, continuem sendo amplamente utilizadas na obtenção desses compostos, recentemente novos métodos de síntese de enonas triclorometiladas foram descritos, entre eles os que

¹² Watanabe, W. H.; Conlon, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2828.

¹³ Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37, 852.

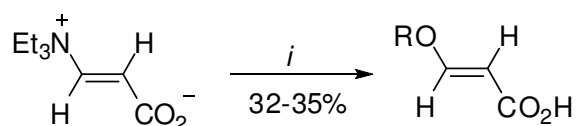
empregam líquidos iônicos para promover a acilação de enol éteres e acetais.¹⁴ Nesses casos, os produtos foram obtidos em maiores rendimentos e em um menor intervalo de tempo em comparação com as metodologias convencionais de síntese.

2.2 Síntese dos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos

Os ácidos β -alcoxivinil carboxílicos tem sido pouco utilizados como blocos sintéticos em síntese orgânica. Entretanto, neste trabalho, demonstraremos a versatilidade sintética de enonas triclorometiladas e betaínas promovendo a síntese dos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos, os quais serão posteriormente utilizados para síntese das 3-alcoxiacrilamidas.

O trabalho publicado por McCulloch e McInnes¹⁵, em 1974, relata a síntese dos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos a partir da utilização de betaínas como precursores. Neste trabalho, os autores avaliam o comportamento destas betaínas quando submetidas à reação com hidróxido de potássio etanólico e metanólico, originando facilmente os produtos desejados, com rendimentos de 32-35% (**Esquema 3**).

Esquema 3



R= Me, Et

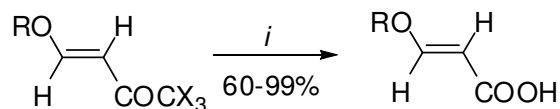
Condições de reação: (i) KOH, metanol, t.a, 4,5 h.

KOH, etanol, refluxo, 5 h.

Em 1986, Hojo e col.^{8c} relataram a síntese de ácidos β -alcoxivinil carboxílicos a partir da reação dos éteres *trans*- β -trihaloacetilvinílicos, os quais são facilmente hidrolisados utilizando hidróxido de potássio como base e benzeno como solvente conduzindo aos ácidos desejados em bons rendimentos de 60-99% (**Esquema 4**).

¹⁴ (a) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *266*, 100. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93.

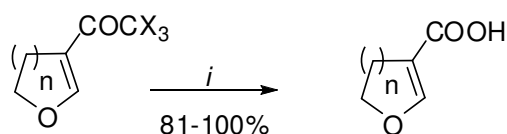
¹⁵ McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1974**, *3569*.

Esquema 4

$R = C_2H_5, i-C_4H_9, n-C_4H_9, C_6H_5$. $X = Cl, F$.

Condições de reação: (i) KOH/H₂O (2-3 gotas), benzeno, refluxo, 1-8 h.

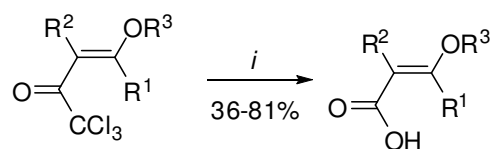
No mesmo trabalho, os autores demonstraram a síntese de ácidos β -alcoxivinil carboxílicos a partir de éteres vinílicos cíclicos^{8c}, utilizando a mesma metodologia, como mostra o **Esquema 5**.

Esquema 5

$X = Cl, F$ $n = 1$ ou 2

Condições de reação: (i) KOH/H₂O (2-3 gotas), benzeno, refluxo, 5-7 h.

Zanatta e col.^{8a}, em 1997, demonstraram a síntese dos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos através da hidrólise básica das β -alcoxivinil triclorometil cetonas. (**Esquema 6**).

Esquema 6

$R^1/R^2/R^3 = H/H/Et, Me/H/Me, H/-(CH_2)_2-$

Condições de reação: (i) 1) NaOH_(aq) (1 M), t.a, 2-2,5 h.

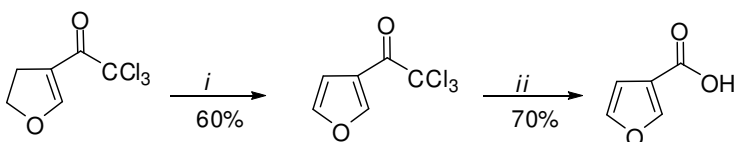
2) HCl_(aq) (2 M), 0 °C.

Em 2004, Zanatta e col.¹⁶ sintetizaram derivados 3-carbonilfuranos em duas etapas reacionais. Primeiramente, foi realizada a reação entre 4-tricloroacetil-2,3-diidrofurano com *N*-bromosuccinimida utilizando tetracloreto de carbono como

¹⁶ Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5689.

solvente e catálise de peróxido, originando derivado 3-tricloroacetilfurano. Posteriormente, o 3-tricloroacetilfurano foi submetido à reação com solução de hidróxido de sódio e o ácido furano-3-carboxílico foi obtido com rendimento de 70% (**Esquema 7**).

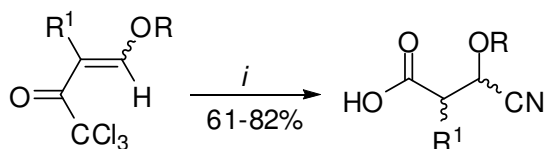
Esquema 7



Condições de reação: (i) NBS, CCl_4 , refluxo, 2 h. (ii) $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (1 M), benzeno, refluxo, 16 h.

No trabalho publicado por Zanatta e col.^{8b}, em 2007, observa-se uma metodologia simples que promove a síntese de ácidos 3-alcóxi-3-ciano carboxílicos através de um passo reacional. Neste trabalho os autores utilizaram diferentes β -alcoxivinil triclorometil cetonas, as quais foram submetidas à reação com cianeto de sódio, água, utilizando THF como solvente à temperatura ambiente conduzindo aos ácidos desejados com rendimentos de 61-82% (**Esquema 8**).

Esquema 8



$\text{R/R}^1 = \text{Et/H}, \text{Et/Me}, -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-, \text{iso-Pr/H}, \text{iso-Pr/Me}, \text{sec-Bu/H}, \text{sec-Bu/Me}.$

Condições de reação: (i) $\text{NaCN}/\text{H}_2\text{O}$, THF, t.a, 1-6 h.

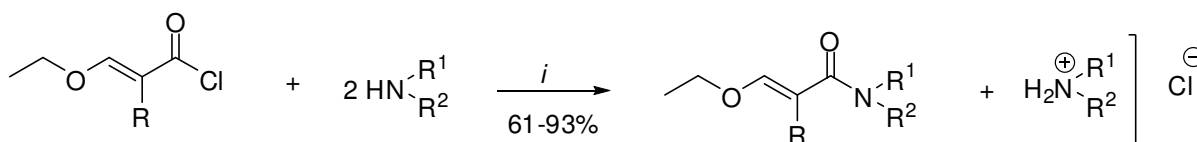
2.3 Síntese das 3-alcoxiacrilamidas

A síntese das 3-alcoxiacrilamidas pode ser classificada em duas classes: a partir de precursores acíclicos e cíclicos. Inicialmente serão abordados trabalhos referentes a primeira classe, ou seja, a obtenção das 3-alcoxiacrilamidas a partir de precursores acíclicos.

Nesta classe, as metodologias utilizadas, empregam precursores como asparagina³ e cloretos ácidos⁵. Em seguida serão abordados trabalhos referentes à segunda classe, ou seja, trabalhos que descrevem as reações que empregam 6-metil-1,3-oxazin-2,4(3*H*)-diona¹⁹ e 4-tricloroacetil-2,3-diidrofurano.^{23,24}

Effenberger e Hartmann,⁵ em 1969, demonstraram a síntese 3-etoxiacrilamidas a partir da reação entre cloreto de 3-etoxiacriloila com diversas aminas (**Esquema 9**). Os autores utilizaram o cloreto de 3-etoxiacriloila, o qual foi obtido a partir da reação entre enol éteres e o fosgênio,¹⁷ que por apresentar maior estabilidade, comparado ao formilester, reage com maior facilidade também com aminas, hidrazinas, uréia.¹⁸ Os autores relataram, que não ocorreu nenhum ataque ao carbono β do cloreto de 3-etoxiacriloila na reação com as aminas.

Esquema 9



Método A: Filtra o sal; **Método B:** Seca toda a reação e dilui em água.

Condições de reação estão apresentadas na **Tabela 1**.

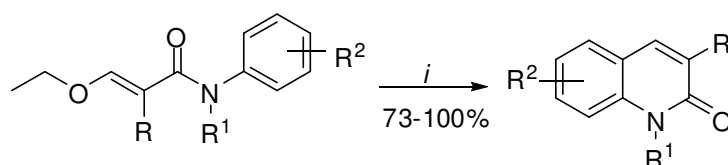
¹⁷ (a) Hawkins, P. A.; Bennet, N.; Brit. Patent 570974, 1945; *Chem. Abstr.* **1946**, 40, 72385. (b) Paul, R. E.; Tchelitcheff, S.; U. S. Patent 2768174, 1956; *Chem. Abstr.* **1957**, 51, 5818f.

¹⁸ (a) Pechmann, H. V. *Chem. dtsh. Ber. Ges.* **1892**, 25, 1051. (b) Decombe, J. *Ann Chimie.* **1932**, 18, 108.

Tabela 1: Condições reacionais para formação das 3-alcoxiacrilamidas.

R	R ¹	R ²	Solvente	T(°C)	Tempo (h)	Método	Rend.(%)
H	H	H	CHCl ₃	-20	1	A	85
H	H	CH ₃	CCl ₄	-20	1	A	77
H	CH ₃	CH ₃	CCl ₄	-20	1	A	66
H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CHCl ₃	0	1	A	88
H	H	C ₆ H ₅	CHCl ₃	0	1	B	86
H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		CHCl ₃	-5	1	A	80
CH ₃	H	C ₆ H ₅	benzeno	20	1	A	90
H	CH ₃	C ₆ H ₅	éter	0	1	A	78
H	H	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	éter	20	1	A	71
H	H	<i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	éter	20	1	A	61
3	H	<i>m</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	éter	20	1	A	86
H	H	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	éter	20	1	A	83
H	H	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	éter	20	1	A	67
H	H	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	éter	20	1	A	quant.
H	H	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	éter	20	1	A	82
CH ₃	H	<i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	benzeno	80	1	B	91
H	H	Naftil-(1)	CHCl ₃	20	1	B	76
H	H	Naftil-(2)	CHCl ₃	20	1	A	80
CH ₃	H	Naftil-(1)	benzeno	60	1	A	93

Os autores tinham como objetivo sintetizar quinolin-2-onas a partir de reações de ciclocondensação intramoleculares das 3-etoxiacrilamidas em meio ácido (**Esquema 10**).

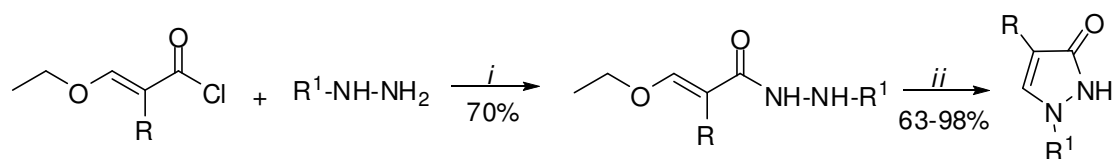
Esquema 10

R=R¹ = H, Me; R² = H, Me, OCH₃, Cl

Condição de reação: HCl ou H₂SO₄, -10 °C, 24 h.

Subsequentemente foram descritas reações de algumas hidrazinas, as quais conduziram as respectivas acrilóilhidrazinas (hidrazidas) intermediárias, que por sua vez, também reagiram através de ciclocondensação intramolecular fornecendo 3-pirazolonas substituídas (**Esquema 11**).

Esquema 11

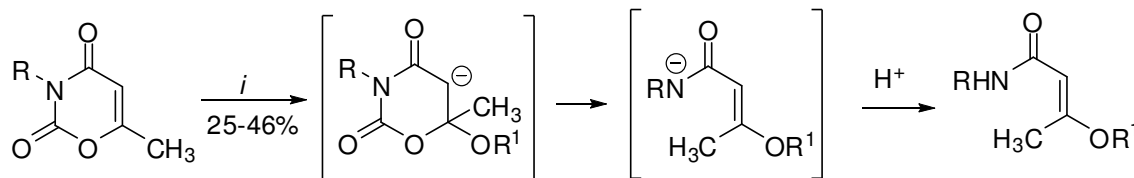


R= H, Me; R¹= C₆H₅, CH₂CH₂N(C₂H₅)₂

Condição de reação: (i) éter etílico, refluxo, 1 h. (ii) HCl, t.a, 0,5-3 h.

Singh e col.¹⁹ relataram, em 1992, a síntese *N*-benzil-3-alcóxi-but-2-enamida a partir da reação entre 6-metil-1,3-oxazin-2,4(3*H*)-diona em presença de hidróxido de benziltrimetilamonio (Triton-B), ou com sais inorgânicos tiocianato de potássio e cianeto de potássio com rendimentos moderados de 25-46% (**Esquema 12**). O composto 6-metil-1,3-oxazin-2,4(3*H*)-diona²⁰, utilizado como material de partida neste trabalho, pode ser obtido a partir da reação entre *N*-metiluretana com diceteno em ácido acético fornecendo o *N*-acetoacetil-*N*-metiluretana que sofre ciclização intramolecular originando o produto desejado.

Esquema 12



R= CH₂Ph, CH₃. R¹= CH₃, C₂H₅, *n*-C₃H₇, *n*-C₄H₉.

Condições de reação: (i) Triton B, R¹OH, refluxo, 5-7 h.

R= CH₂Ph. R¹= CH₃

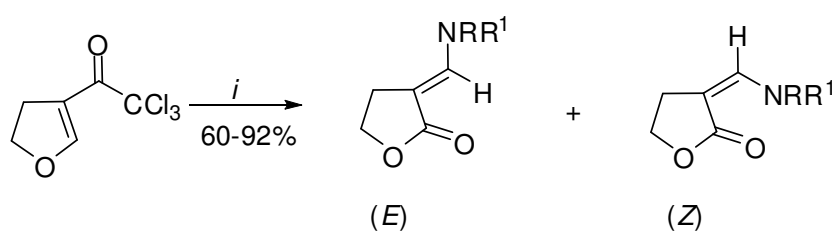
Condições de reação: KCN/KSCN, MeOH, refluxo, 5 h.

¹⁹ Singh, H.; Aggarwal, P.; Kumar, S. *Indian Journal of Chemistry*. **1992**, 31, 387.

²⁰ (a) Kinoshita, T.; Tanaka, H.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 1809. (b) Ahmed, S.; Lofthouse, R.; Shaw, G. J. *Chem. Soc. Perkin I.* **1976**, 1969. (c) Warrener, R. N.; Cain, E. N. *Tetrahedron Letters*. **1966**, 28, 3231.

Em 2002, Zanatta e col.²¹ descreveram a síntese de diidrofuranonas através da reação entre 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano com aminas utilizando diferentes solventes (metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano ou hexano). As aminas primárias mostraram dependência em relação ao solvente e apresentaram mistura de isômeros (*E*) e (*Z*) em diferentes proporções, enquanto as aminas secundárias, apenas o isômero (*E*) foi observado independentemente do solvente utilizado (**Esquema 13**).

Esquema 13



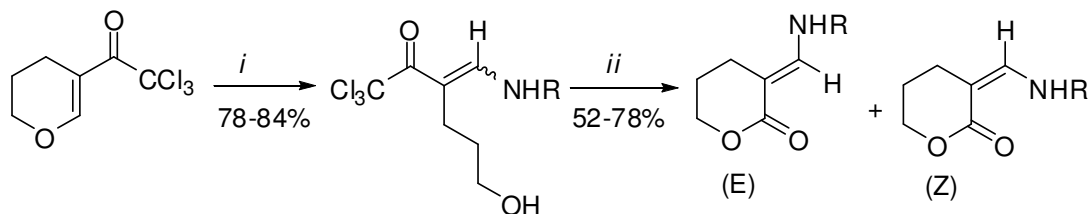
R/R¹= H,H; H,Me; H,Et; H,*n*-Pr; H,CH₂CH=CH₂; CH₂CH₂OH,H; Me,Me; Et,Et; -(CH₂)₄-; -(CH₂)₅-; (CH₂)₂O(CH₂)₂-.

Condição de reação: RR¹NH, MeOH, EtOH, CHCl₃, CH₂Cl₂ ou C₆H₁₄, t.a ou refluxo, 1 ou 4 h.

Barrichelo.²²em sua tese de doutorado sintetizou, em 2003, 3-*N*-alquilaminometilenotetraidropiran-2-onas a partir da reação entre 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano com aminas, obtendo um intermediário acíclico, que em seguida sofre ciclização intramolecular, originando o produto desejado. Assim como, o intermediário acíclico as 3-*N*-alquilaminometilenotetraidropiran-2-onas também apresentaram uma mistura de isômeros (*E*) e (*Z*), sendo que o isômero (*E*) apresenta uma proporção majoritária de 3:1 em relação ao isômero (*Z*) (Esquema 14).

²¹ Zanatta, N.; Barrichelo, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters*. **2002**, 44, 961.

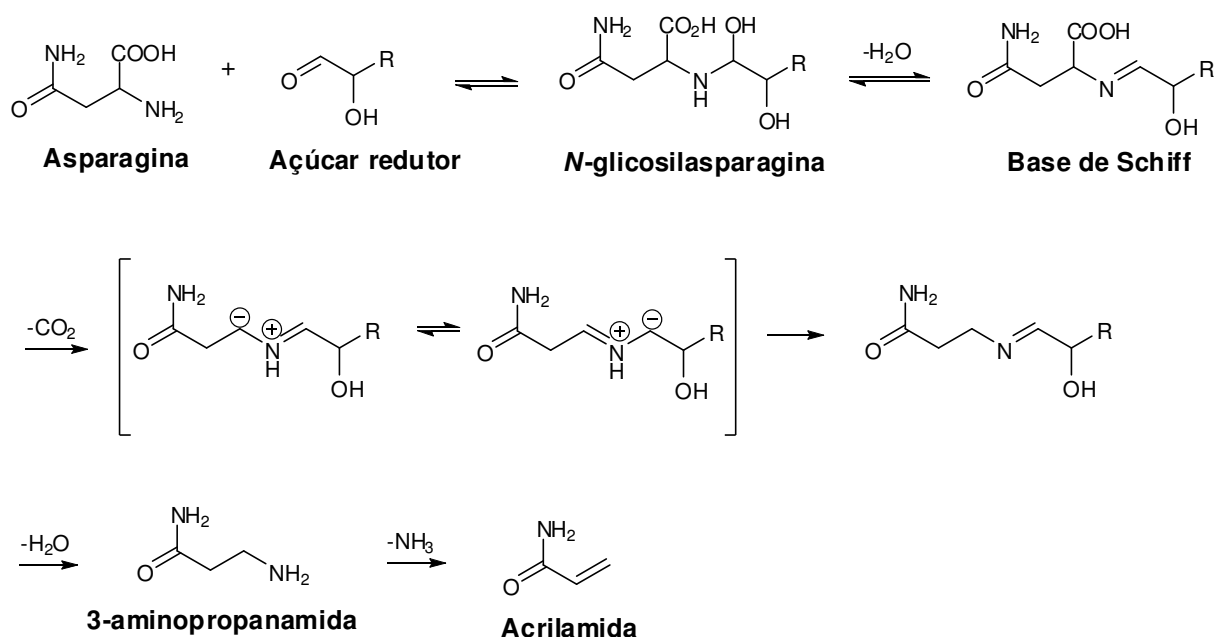
²² Barrichelo, R. Tese (Doutorado em química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2003**, 56.

Esquema 14

R= CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂, CH₂=CH₂CH₂.

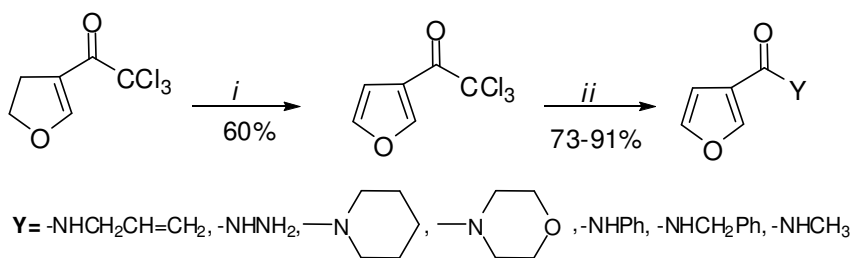
Condição de reação: (i) RNH₂, CH₂Cl₂, t.a, 1 h. (ii) THF, Na, t.a, 16 h.

A formação da acrilamida demonstrada por Zyzak e col.² em 2003 (**Esquema 15**) confirma a hipótese de que a acrilamida é formada através da reação de Maillard. E, posteriormente, convertida em acrilamida por descarboxilação e desaminação termicamente induzida.

Esquema 15

Em 2004, Zanatta e col.¹⁶ sintetizaram furan-3-carboxamidas a partir da aromatização do 4-tricloroacetyl-2,3-dihidrofurano com *N*-bromosuccinimida, resultando no intermediário 3-bromo-2,3-dihidrofurano, o qual não foi isolado. Após 2 horas de refluxo foi obtido o 3-tricloroacetyl-furano, e em seguida submetido à reação com diferentes aminas primárias e secundárias resultando no produto desejado. (**Esquema 16**).

Esquema 16

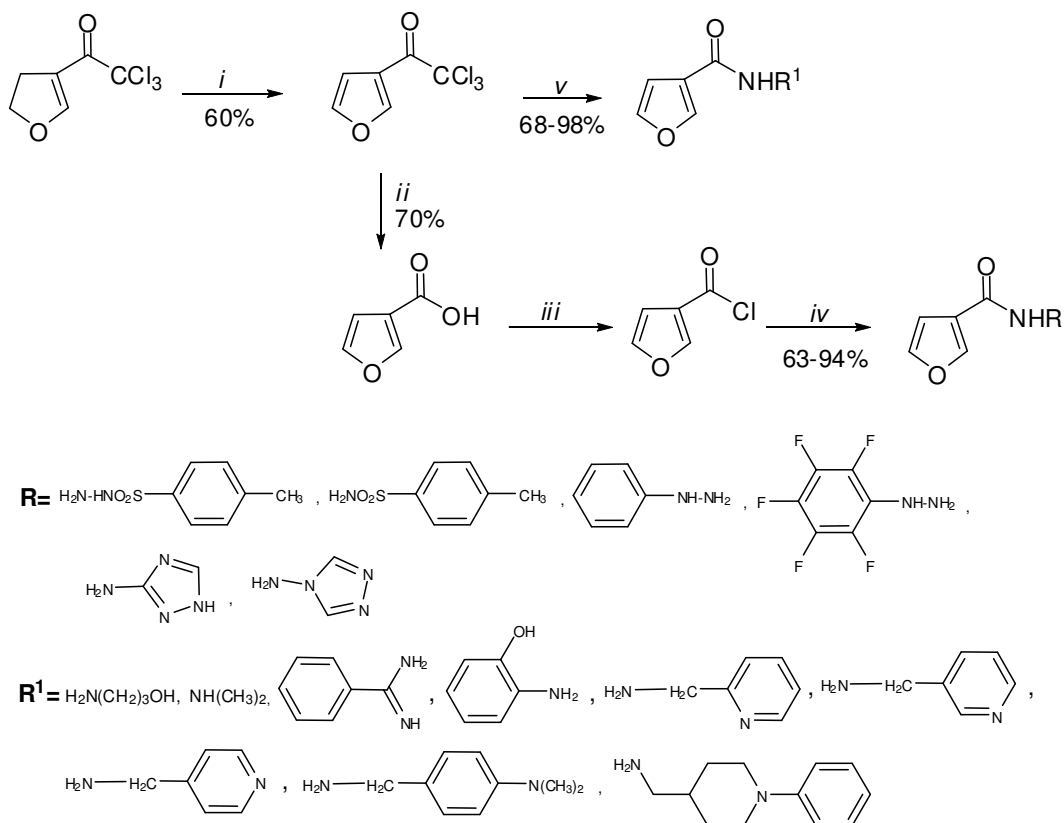


Condição de reação: (i) NBS, CCl₄, refluxo, 2 h. (ii) aminas primárias e secundárias, tolueno ou H₂O, tubo selado, 60-180 °C, 16-72 h.

O trabalho publicado por Zanatta e col.²³ em 2007, assemelha-se ao trabalho publicado, anteriormente, mostrando a formação do cloreto ácido e posteriormente a sua reação com diferentes aminas primárias originando uma série de furan-3-carboxiamidas. (**Esquema 17**).

²³ Zanatta, N.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Borchhardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K. M.; Silva, F. M.; Spader, T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2007**, 15, 1947.

Esquema 17



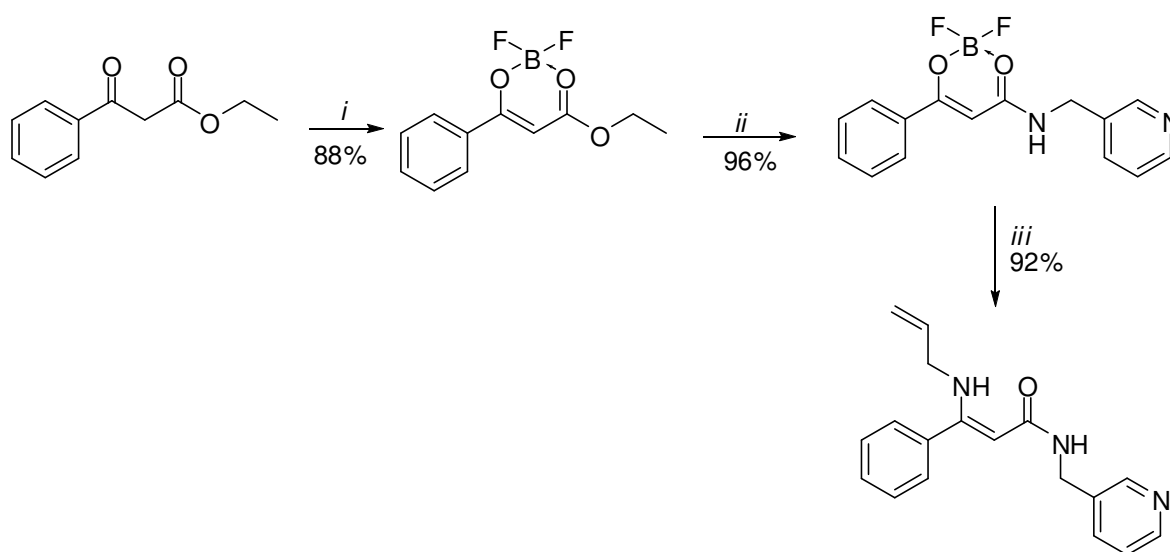
Condição de reação: (i) NBS, *m*-CPBA (cat), CCl_4 , refluxo, 2 h. (ii) NaOH (1 M), benzeno, refluxo, 16 h; (iii) SOCl_2 , tolueno, *N,N*-DMF (cat), refluxo, 2 h. (iv) RNH_2 ou triazóis, tolueno, Et_3N , refluxo ou 30 °C, 4-15 h. (v) R^1NH_2 , MeOH, EtOH ou CH_2Cl_2 (NaOH 1 M), t.a ou refluxo, 0,25-15 h.

Stefane e Polanc²⁴, em 2007, publicaram um trabalho demonstrando a síntese de β -enamino carboxamidas a partir da reação utilizando 2,2-difluor-4-alcóxi-1,3,2-dioxaborinana, facilmente obtidas através da reação entre β -cetoesteres e trifluorboroeterato.²⁵ O produto obtido foi submetido à reação com alilamina, utilizando acetonitrila com o solvente a temperatura ambiente (**Esquema 18**).

²⁴ Stefane, B.; Polanc, S. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 10902.

²⁵ Stefane, B.; Polanc, S. *Synlett*. **2004**, 4, 698.

Esquema 18

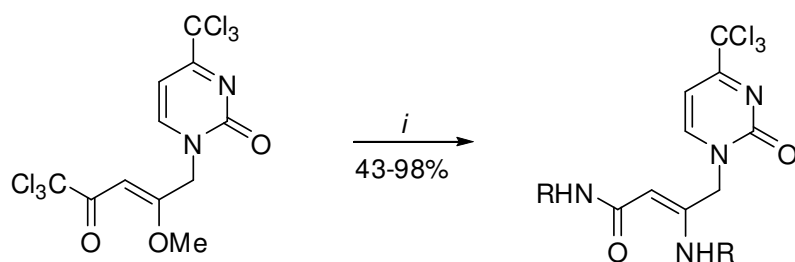


Condições de reação: (i) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, tolueno, t.a, 16 h. (ii) PyCH_2NH_2 (1.3 equiv.), MeCN, 25 °C, 0,5-4 h. (iii) *n*-propanol, alilamina (5 equiv.), 130 °C, em tubo selado, 12 h.

A *N*-alquil-3-(alquilamino)-4-[2-oxo-4-(triclorometil)pirimidin-1(2*H*)-il]but-2-enamida foi sintetizada por Zanatta e col.²⁶, em 2009, a partir 1-(5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxopent-2-en-1-il)-4-triclorometil-pirimidin-2(1*H*)-ona e um grande excesso de aminas primárias. Neste trabalho, observou-se que em vez de ocorrer à adição de Michael das aminas, seguido da eliminação do grupo alcóxi, como é normalmente observado em enonas, também ocorreu simultaneamente à substituição do grupo CCl_3 pelas aminas primárias. Até agora, nenhuma evidência dessa dupla substituição tem sido observada em enonas trihalometiladas (**Esquema 19**).

²⁶ Zanatta, N.; Brondani, P. B.; Amaral, S.S.; Oliveira, T. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Org. Chem. Insights*. **2009**, 2, 7-14.

Esquema 19



R= Me, ET, Pr, *i*-Pr, (CH₂)₂OH, (CH₂)₃OH, -CH₂CH₂C₆H₅.

Condição de reação: RNH₂, (5-10 equiv.), CH₃CN, t.a, 1,4-24 h.

***APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS***

Tabela 2: Nomenclatura dos compostos **8a-d**, **9a-d**, **10a-d**, **11a-d**.

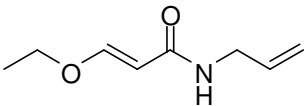
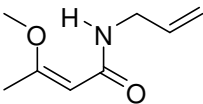
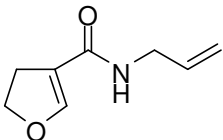
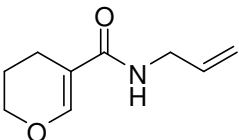
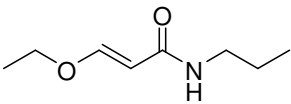
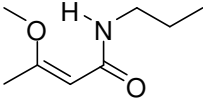
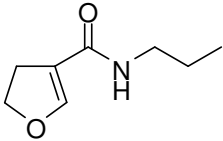
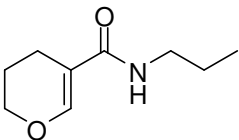
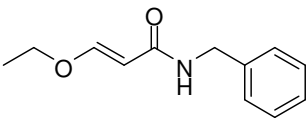
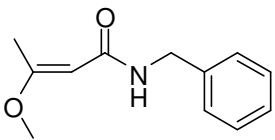
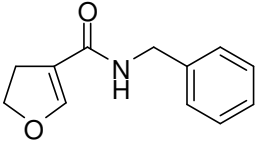
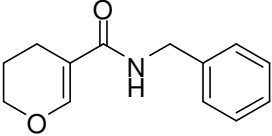
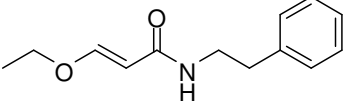
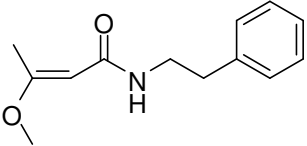
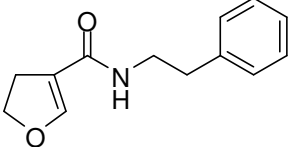
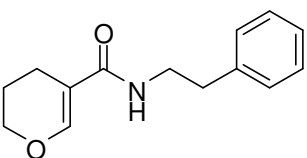
COMPOSTO	ESTRUTURA	NOMENCLATURA
8a		(<i>E</i>)- <i>N</i> -alil-3-etoxiacrilamida
8b		(<i>Z</i>)- <i>N</i> -alil-3-metoxibut-2-enamida
8c		<i>N</i> -alil-4,5-diidrofuran-3-carboxamida
8d		<i>N</i> -alil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -piran-5-carboxamida
9a		(<i>E</i>)-3-etóxi- <i>N</i> -propilacrilamida
9b		(<i>Z</i>)-3-metóxi- <i>N</i> -propilbut-2-enamida
9c		<i>N</i> -propil-4,5-diidrofuran-3-carboxamida
9d		<i>N</i> -propil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -piran-5-carboxamida
10a		(<i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-etoxiacrilamida
10b		(<i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-metoxibut-2-enamida

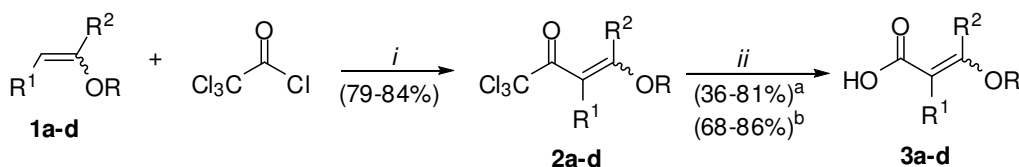
Tabela 2: Nomenclatura dos compostos **8a-d**, **9a-d**, **10a-d**, **11a-d**. (continuação).

COMPOSTO	ESTRUTURA	NOMENCLATURA
10c		<i>N</i> -benzil-4,5-diidrofuran-3-carboxamida
10d		<i>N</i> -benzil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -piran-5-carboxamida
11a		(<i>E</i>)-3-etóxi- <i>N</i> -fenetilacrilamida
11b		(<i>E</i>)-3-metóxi- <i>N</i> -fenetilbut-2-enamida
11c		<i>N</i> -fenetil-4,5-diidrofuran-3-carboxamida
11d		<i>N</i> -fenetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -piran-5-carboxamida

3.2 Síntese das 3-alcóxiacrilamidas

A rota sintética para obtenção das 3-alcóxiacrilamidas foi realizada através de três etapas reacionais, sendo que as duas primeiras são realizadas para promover a obtenção dos precursores desejados (**Esquema 21**).

Esquema 21



i: Py, CH₂Cl₂, t.a., 16 h.

ii: 1) NaOH_(aq) (1 M), t.a., 2-2,5 h.^{8a}

2) HCl_(aq) (2 M), 0 °C.

^a Rendimento obtido por Zanatta e col.^{8a}

^b Rendimento obtido nesta dissertação.

	R	R ¹	R ²
a	Et	H	H
b	Me	H	Me
c	-(CH ₂) ₂ -	H	
d	-(CH ₂) ₃ -	H	

A primeira etapa consistiu na reação de acilação dos enol éteres com cloreto de tricloroacetila utilizando piridina como base e diclorometano como solvente, a temperatura ambiente por 16 horas, fornecendo a 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-ona.^{9c}

Na segunda etapa as β-alcóxivinil tricloroacetil cetonas **2a-d** sintetizadas, anteriormente, foram convertidas nos respectivos ácidos β-alcóxivinil carboxílicos **3a-d** através da reação de hidrólise utilizando uma solução de hidróxido de sódio (1 M), a temperatura ambiente durante um período de 2-2,5 horas, seguido da adição de uma solução de ácido clorídrico (2 M) a 0 °C, de acordo com o trabalho publicado por Zanatta e colaboradores.^{8a} Entretanto, cabe ressaltarmos que os ácidos **3a-d** também foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita por Hojo e col.^{8c}

Neste trabalho, os autores conseguiram obter os produtos desejados através da utilização das β-alcóxivinil trihalometil cetonas, solução de hidróxido de potássio, utilizando benzeno como solvente sob refluxo.^{8c} A metodologia empregada nesta dissertação, baseia-se no trabalho de Zanatta e col.,^{8a} merece atenção, pois é realizada a temperatura ambiente e dispensa o uso de solventes orgânicos, utilizando condições reacionais mais brandas para síntese dos ácidos β-alcóxivinil carboxílicos, que as condições empregadas no trabalho de Hojo e col.^{8c}

Os dados físicos e espectroscópicos dos ácidos sintetizados por Zanatta e col.^{8a} e Hojo e col.^{8c} estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Dados físicos e espectroscópicos dos ácidos **3a-d**.

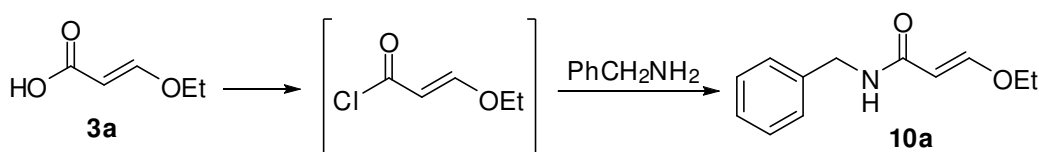
Comp.	FM/PM g/mol	P. F (°C)	Rend. (%)	RMN ¹ H, δ (PPM), J _{HH} (Hz) ^c	RMN ¹³ C, δ (ppm) ^c
3a	C ₅ H ₈ O ₃ (116,12)	110-112 ^a (103-105) ^b	36 ^a (68) ^b	10,7 (s, 1H, OH); 7,6 (d, 1H, J _{H3-H2} = 12,6, H3); 5,1 (d, 1H, J _{H2-H3} = 12,6, H2); 3,9 (q, 2H, J _{H4-H5} = 7,0, H4); 1,3 (t, 3H, J _{H5-H4} = 7,0, H5). ^{a,c}	161,6 (C1), 95,5 (C2), 167,0 (C3), 65,8 (C4), 13,4 (C5). ^{a,c}
3b	C ₅ H ₈ O ₃ (116,12)	131 ^a (125-127) ^b	81 ^a (83) ^b	11,7 (s, 1H, OH); 5,0 (s, 1H, H2); 3,7 (s, 3H, H5); 2,3 (s, 3H, H4). ^{a,c}	173,5 (C1), 90,5 (C2), 175,2 (C3), 55,5 (C4), 19,1 (C6). ^{a,c}
3c	C ₅ H ₆ O ₃ (114,10)	73-74 ^d (167-170) ^b	56 ^a (86) ^b	11,2 (s, 1H, OH); 7,3 (t, 1H, J _{H3-H5} = 0,5, H3); 4,5 (t, 2H, J _{H4-H5} = 9,2, H4); 2,7 (td, 2H, J _{H5-H3} = 0,5, J _{H5-H4} = 9,2, H5). ^{a,c}	157,2 (C1), 109,5 (C2), 166,1 (C3), 72,9 (C4), 27,7 (C7). ^{a,c}
3d	C ₆ H ₈ O ₃ (128,10)	73 ^d (70-73) ^b	81 ^d (75) ^b	10,23 (s, 1H, OH); 7,69 (s, 1H, H3), 4,07 (t, 2H, J _{H4-H5} = 4,8, H4), 2,27 (t, 2H, J _{H6-H5} = 4,8, H6), 1,89 (qui, 2H, J _{H5-H4-H6} = 4,8, H5). ^{d,c}	173,4 (C1), 157,3 (C2), 105,3 (C3), 66,8 (C4), 21,0 (C6), 18,9 (C5). ^{b,c}

^a Dados espectroscópicos retirados do trabalho de Zanatta e col.^{8a}. ^b Dados obtidos nesta dissertação. ^c Espectro de RMN ¹H registrados a 80 MHz ou 200 MHz e de ¹³C {¹H} a 20 MHz ou 100 MHz, utilizando CDCl₃ como solvente. ^d Dados retirados do trabalho de Hojo e col.^{8c}

Para definir qual a melhor condição de reação para a síntese das acrilamidas, foi testada a reação do ácido β-alcoxivinil carboxílico **3a** com cloreto de tionila e DMF como catalizador, para a formação *in situ* do cloreto de ácido, foi parcialmente evaporada para a retirada do excesso de cloreto de tionila, HCl e SO₂. A mistura após a evaporação foi adicionado 5 mL de tolueno e em seguida foi adicionado a benzilamina **6**, sob catálise básica de trietilamina. Os experimentos realizados estão descritos na **Tabela 4**.

A primeira condição reacional testada consistiu na utilização de tolueno como solvente sob refluxo por 40 minutos, em uma proporção 1:5, do ácido **3a**, e da benzilamina **6** sob catálise básica (Et_3N), na qual levou a total conversão dos reagentes no produto **10a** (Entrada 1), de acordo com metodologia descrita por Bossahard e col.²⁷ A diminuição da temperatura para t.a ou do tempo para 30 minutos não foram eficazes (Entradas 2 e 3). Além disso, a diminuição da quantidade de amina na reação também não levou a total conversão dos reagentes em produtos (Entradas 4). O aumento da quantidade de amina foi para testar se ocorreria a substituição no carbono β do grupo alcóxi pela amina, situação que era desejada, já que este tipo de adição seguida da eliminação do grupo alcóxi foi descrita por Zanatta e col.²⁶ Entretanto, esta substituição nucleofílica não ocorreu, tendo como produto a 3-alcóxiacrilamida (Entrada 5). Quando clorofórmio, THF e acetonitrila foram testados no lugar do tolueno, como solvente, não houve total conversão dos reagentes em produto (Entradas 6-8).

Tabela 4. Condições reacionais testadas para obtenção das 3-alcóxiacrilamidas.^a



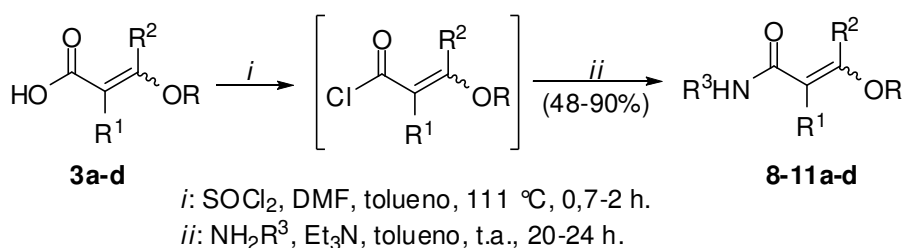
Entrada	Proporção Ácido/amina	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (min.)	Rend. (%) ^b
1	1:5	tolueno	refluxo	40	76
2	1:5	tolueno	t.a	40	15
3	1:5	tolueno	refluxo	30	37
4	1:2	tolueno	refluxo	40	28
5	1:10	tolueno	refluxo	40	65
6	1:5	CHCl_3	refluxo	40	34
7	1:5	THF	refluxo	40	27
8	1:5	MeCN	refluxo	40	29

^a Condições reacionais: 1) ácido 3-etóxiacrílico (2,0 mmol), DMF (0,2 mmol), cloreto de tionila (2,3 mmol). 2) benzilamina (10,0 mmol), Et_3N (2,0 mmol), 20 h, t.a. ^b Rendimento do produto isolado e purificado.

²⁷ Bossahard, H. H.; Mary, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta.* **1959**, *42*, 1659.

Após o estabelecimento da melhor condição de reação para a síntese das 3-alcoxiacrilamidas, a mesma foi aplicada na terceira etapa da rota sintética. Esta etapa compreende reações de quatro ácidos **3a-d** com quatro aminas primárias tais como alilamina, propilamina, benzilamina e fenetilamina (**Esquema 22**), as condições reacionais estão apresentadas na **Tabela 4**. De maneira geral os compostos **8-11a-d** foram obtidos em bons rendimentos. As constantes físicas e os respectivos rendimentos estão listados na **Tabela 6**.

Esquema 22



	R	R ¹	R ²		R ³
a	Et	H	H	4,8	H ₂ C=CH-CH ₂ -
b	Me	H	Me	5,9	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
c	-(CH ₂) ₂ -	H		6,10	PhCH ₂ -
d	-(CH ₂) ₃ -	H		7,11	PhCH ₂ CH ₂ -

Tabela 5. Condições reacionais utilizadas para promover a síntese dos compostos **8-11a-d**.

Comp.	Amina	Condições reacionais ^a	Proporção Ácido/Amina	Produto	Rend. (%) ^b
3a	4	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 40min. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 20h.		8a	65
3b	4	1) Ácido: DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 40min. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 24h.		8b	48
3c	4	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,43), tolueno, 111 °C , 40min. 2) Amina: Et ₃ N (2:1), t.a, 20h.		8c	65
3d	4	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,43), tolueno, 111 °C , 2h. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 24h.		8d	60
3a	5	1)Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 40min. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 20h.		9a	71
3b	5	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 40min. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 24h.		9b	56
3c	5	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,43), tolueno, 111 °C , 40min. 2) Amina: Et ₃ N (2:1), t.a, 20h.		9c	67
3d	5	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,43), tolueno, 111 °C , 2h. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 24h.		9d	63
3a	6	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 40min. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 20h.		10a	76 (88) ^c
3b	6	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 40min. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 24h.		10b	70 (42) ^d
3c	6	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,43), tolueno, 111 °C , 40min. 2) Amina: Et ₃ N (2:1), t.a, 20h.		10c	65
3d	6	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 2h. 2) Amina: Et ₃ N (2:1), t.a, 24h.		10d	58
3a	7	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 40min. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 20h.		11a	85
3b	7	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 40min. 2) Amina: Et ₃ N (5:1), t.a, 24h.		11b	90
3c	7	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,43), tolueno, 111 °C , 40min. 2) Amina: Et ₃ N (2:1), t.a, 20h.		11c	88
3d	7	1) Ácido:DMF:SOCl ₂ (1:0,1:1,15), tolueno, 111 °C, 2h. 2) Amina: Et ₃ N (2:1), t.a, 24h.		11d	63

^a Reação monitorada através de cromatografia em camada delgada de sílica, usando como efluente uma mistura de 50% MeOH/CHCl₃. ^b Rendimento do produto puro obtido nesta dissertação.

^c Rendimento obtido por Effenberger e Hartmann.⁵ ^d Rendimento obtido por Singh e col.¹⁹

Tabela 6: Pontos de fusão, HRMS e AE para série de 3-alcoxiacrilamidas **8-11a-d**.

Comp.	F.M/ PM (g/mol)	P.f. (°C)	HRMS-ESI (<i>m/z</i>) ou AE ^b
8a	C ₈ H ₁₃ NO ₂ (155,09)	a	Calc. para C ₈ H ₁₃ NO ₂ [M+H] ⁺ 156,1024 Encontrado: 156,1025
8b	C ₈ H ₁₃ NO ₂ (155,09)	a	Calc. para C ₈ H ₁₃ NO ₂ [M+H] ⁺ 156,1024 Encontrado: 156,1017
8c	C ₈ H ₁₁ NO ₂ (153,08)	a	Calc. para C ₈ H ₁₁ NO ₂ [M+H] ⁺ 154,0868 Encontrado: 154,0868
8d	C ₉ H ₁₃ NO ₂ (167,09)	a	Calc. para C ₉ H ₁₃ NO ₂ [M+H] ⁺ 168,1024 Encontrado: 168,1025
9a	C ₈ H ₁₅ NO ₂ (157,11)	38-43	Calc. para C ₉ H ₁₅ NO ₂ C: 61,12, H: 9,62 N: 8,91 Encontrado: C: 60,94; H: 9,64; N: 8,79 ^a
9b	C ₈ H ₁₅ NO ₂ (157,11)	a	Calc. para C ₈ H ₁₅ NO ₂ [M+H] ⁺ 158,1181 Encontrado: 158,1171
9c	C ₈ H ₁₃ NO ₂ (155,09)	100-104	Calc. para C ₈ H ₁₃ NO ₂ C: 61,91; H: 8,44; N: 9,03 Encontrado: C: 60,78; H: 8,45; N: 8,91 ^a
9d	C ₉ H ₁₅ NO ₂ (169,11)	60-65	Calc. para C ₉ H ₁₅ NO ₂ C: 63,88; H: 8,93; N: 8,28 Encontrado: C:63,35; H: 8,92; N: 8,29 ^a
10a	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ (205,11)	52-57	Calc. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ : C: 70,22; H: 7,37; N: 6,82 Encontrado: C: 70,21; H: 7,11; N: 7,27 ^a
10b	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ (205,11)	a	Calc. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ [M+H] ⁺ 206,1181 Encontrado: 206,1178
10c	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203,09)	135-139	Calc. para C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ C: 70,92; H: 6,45; N: 6,89 Encontrado: C: 69,63; H: 6,56; N: 7,09 ^a
10d	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217,11)	60-63	Calc. para C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ C: 71,87; H: 6,96; N: 6,45 Encontrado: C: 71,19; H: 7,04; N: 6,51 ^a
11a	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ (219,13)	a	Calc. para C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ [M+H] ⁺ 220,1337 Encontrado: 220,1344

^a Composto obtido na forma de óleo ou sólido higroscópico. ^b Análise Elementar expressa em % de C, H e N, respectivamente.

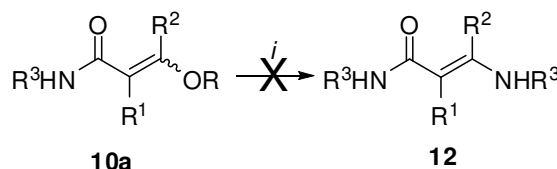
Tabela 6: Pontos de fusão, HRMS e AE para série de 3-alcoxiacrilamidas **8-11a-d** (continuação).

Comp.	F.M/ PM (g/mol)	P.f. (°C)	HRMS-ESI (<i>m/z</i>) ou AE ^b
11b	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ (219,13)	a	Calc. para C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ [M+H] ⁺ 220,1337 Encontrado: 220,1346
11c	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217,11)	a	Calc. para C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ [M+H] ⁺ 218,1181 Encontrado: 218,1175
11d	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ (231,13)	50-55	Calc. para C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ C: 72,70; H: 7,41; N: 6,06 Encontrado: C: 71,95; H: 7,43; N: 5,97 ^a

^a Composto obtido na forma de óleo ou sólido higroscópico. ^b Análise Elementar expressa em % de C, H e N, respectivamente.

Durante a realização deste trabalho, utilizamos a 3-alcoxiacrilamida, sintetizada anteriormente, como precursor na tentativa de promover a obtenção da enaminoamida, como mostra o **Esquema 23**.

Esquema 23



	R	R ¹	R ²	R ³
10a	Et	H	H	PhCH ₂
12	-	H	H	PhCH ₂

Condição de reação: (*i*) BF₃.OEt₂ (4 gotas), CeCl₃ 20%, AlCl₃ 10% ou FeCl₃ 10%, CHCl₃, refluxo ou t.a, 24-48 h.

O composto **10a** foi utilizado como material de partida durante o processo de otimização desta reação como podemos observar na **Tabela 7**. Inicialmente, partimos para a reação utilizando 1 mmol da 3-alcoxiacrilamida **10a** com 2 mmol da amina (benzilamina), clorofórmio como solvente, a temperatura ambiente, monitorando a reação através de cromatografia em camada delgada. A reação foi mantida sob agitação durante um período de 24 horas (Entrada 1), após a totalização do tempo reacional observamos que não houve a formação do produto

desejado. Decidimos então variar a temperatura mantendo a reação sob refluxo por 24 horas (Entrada 2). A reação também foi acompanhada através de CCD e constatamos que diversos produtos haviam sido formados, pois a plaquinha cromatográfica demonstrava sinais do material de partida que não havia reagido e de produtos não identificados que haviam sido formados. Outra alternativa, foi a utilização de catalisadores (Entradas 3-6), porém as catálises com o trifluorboroeterato, cloreto de cério 20%, cloreto de alumínio a 10% e o cloreto de ferro a 10% não foi observada a formação do produto desejado. Variamos então, a temperatura mantendo a reação sob refluxo durante 24 horas e sob catálise de cloreto de cério a 20% (Entrada 7), o qual promoveu a obtenção de uma mistura complexa formada por diversos produtos não identificados. O emprego de catalisadores nessa metodologia é devido ao fato de que esses ácidos de Lewis e o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ complexam com o oxigênio da carbonila, facilitando o deslocamento de elétrons em direção a carbonila das 3-alcoxiacrilamidas deixando o carbono β mais eletrofílico e suscetível ao ataque do nucleófilo.

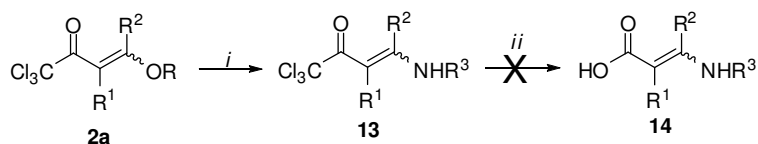
Tabela 7: Condições reacionais para a síntese de enaminoamidas **12** a partir do composto **10a**.

Reação	Condições reacionais ^a	Rendimento (%) ^a
1	CHCl_3 , t.a, 48 h.	b
2	CHCl_3 , refluxo, 24 h.	b+c
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CHCl_3 , t.a, 24 h.	b
4	CeCl_3 20%, CHCl_3 , t.a, 24 h.	b
5	AlCl_3 10%, CHCl_3 , t.a, 48 h.	b
6	FeCl_3 10%, CHCl_3 , t.a, 24 h.	b
7	CeCl_3 20%, CHCl_3 , refluxo, 24 h	c

^a Reação monitorada através de cromatografia em camada delgada de sílica, usando como eluente uma mistura de 50% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$. ^b Material de partida. ^c Produtos não identificados.

Nesta dissertação também foi utilizada a β -alcoxivinil tricloroacetil cetona, como precursor na tentativa de promover a formação da enamino e em seguida a obtenção do ácido β -alcoxivinil carboxílico como mostra o **Esquema 24**.

Esquema 24



	R	R ¹	R ²	R ³
2a	Et	H	H	PhCH ₂
13	-	H	H	PhCH ₂
14	-	H	H	PhCH ₂

Condições de reação: (i): benzilamina, CH₂Cl₂, t.a, 2 h. (ii) 1) NaOH_(aq) (1 M), NaOH_(aq) 10% ou NaOH_(aq) 50%, t.a, 2,5-10 h. 2) HCl_(aq) (2 M), 0 °C.

Tabela 8: Condições reacionais para a síntese do ácido β-alcoxivinil carboxílico **14** a partir do composto **13**.

Reação	Condições reacionais ^a	Rendimento (%) ^a
1	NaOH _(aq) (1 M), t.a, 2,5 h.	b
2	NaOH _(aq) (1 M), t.a, 10 h.	b
3	NaOH _(aq) 10%, t.a, 2,5 h.	b
4	NaOH _(aq) 50%, t.a, 2,5 h.	b

^a Reação monitorada através de cromatografia em camada delgada de sílica, usando como eluente CHCl₃. ^b Material de partida.

O composto **13** foi utilizado como material de partida durante o processo de otimização desta reação como podemos observar na **Tabela 8**. Inicialmente, partimos para a reação utilizando 1 mmol da enaminona **13** com 1,5 mmol da solução 1 M de NaOH, a temperatura ambiente, durante 2,5 horas (Entrada 1), após a totalização do tempo reacional observamos que não houve a formação do produto desejado. Decidimos então variar o tempo reacional mantendo a reação por mais 7,5 horas (Entrada 2). A reação também foi acompanhada através de CCD e constatamos que ainda havia material de partida. Resolvemos então aumentarmos a concentração de NaOH (Entradas 3 e 4), o qual não foi observada a formação do produto desejado.

Em comparação com os dados relatados na literatura referentes á síntese das 3-alcoxiacrilamidas a metodologia aplicada nesta dissertação pode ser considerada simples e versátil, pois conduz aos produtos desejados em bons rendimentos (48-90%) em comparação aos relatados publicados por Singh e col.,¹⁹ a partir da reação

entre 6-metil-1,3-oxazin-2,4(3*H*)-diona com de hidróxido de benziltrimetilamonio, porém, os rendimentos obtidos foram de apenas 25-46%.

3-Alcoxiacrilamidas também foram sintetizadas por Effenberger e col.⁵, em bons rendimentos, porém, o cloreto de 3-etoxiacrilóila, foi obtido através da reação de enol éteres com fosgênio,¹⁷ que tem como desvantagem ser um gás tóxico e corrosivo, classificado como um produto perigoso.

Zanatta e col.²⁶ descreveram a síntese de *N*-alquil-3-(alquilamino)-4-[2-oxo-4-(triclorometil)pirimidin-1(2*H*)-il]but-2-enamida utilizando um grande excesso de amina. Essa metodologia também foi testada nesta dissertação, utilizando o ácido 3-etoxiacrilico como material de partida, com finalidade de promover a formação de enaminoamidas, no entanto essa técnica não funcionou. Esse fato pode ser atribuído devido a diferença de reatividade existente entre os substituintes no carbono β , que no caso do trabalho descrito na literatura, havia um grupo metilpirimidinico.

Avaliando a reatividade das β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas, mais especificadamente a 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano e 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano, podemos constatar a sua versatilidade, pois se as submetemos a reação frente a aminas primárias, obteremos lactonas como produtos, de acordo com Zanatta e col.^{21,22} Já com as demais β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas acíclicas utilizadas nesse trabalho, obtem-se β -enaminonas.⁹

Ao hidrolisarmos as β -alcoxivinil tricloroacetil cetonas obteremos os respectivos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos. Estes ácidos β -alcoxivinil carboxílicos podem ser facilmente convertidos aos cloretos ácidos, os quais ao reagirem com aminas promovem a síntese de 3-alcoxiacrilamidas.

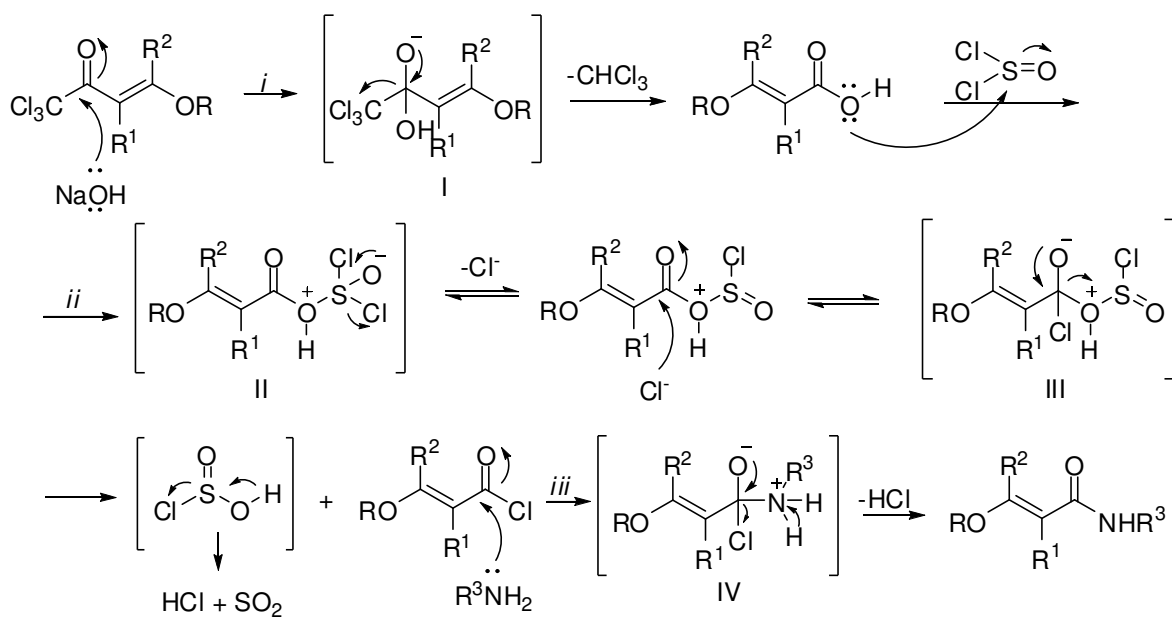
3.2.1 Mecanismo proposto para a síntese das 3-alcoxiacrilamidas **8-11a-d**.

O mecanismo proposto para formação das 3-alcoxiacrilamidas **8-11a-d** (**Esquema 25**), consiste no ataque nucleofílico da base no carbono da carbonila da β -alcoxivinil triclorometil cetona. A deslocalização dos elétrons leva a formação do intermediário **I**, que após a reconstituição da carbonila leva a formação do ácido β -alcoxivinil carboxílico. Em seguida ocorre o ataque nucleofílico ao enxofre, a deslocalização dos elétrons leva a formação do intermediário **II**, na qual ocorre regeneração do grupo sulfônico e a saída do íon cloreto, logo após ocorre o ataque

nucleofílico do íon cloreto ao carbono da carbonila formando o intermediário tetraédrico **III**, ocorre a regeneração da carbonila e a formação do cloreto ácido, HCl e SO₂.

Na próxima etapa ocorre o ataque nucleofílico da amina no carbono da carbonila, formando o intermediário **IV**, após o ataque ocorre a deslocalização dos elétrons levando a formação das acrilamidas e HCl.

Esquema 25



R/R¹/R² = Et/H/H, Me/H/Me, -(CH₂)₂-/H, -(CH₂)₃-/H.

R³ = H₂C=CH-CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, PhCH₂-, PhCH₂CH₂-.

Condições de reação: (i) 1) NaOH_(aq) 1 M, t.a, 2-2,5h.

2) HCl_(aq) 2 M, 0 °C.

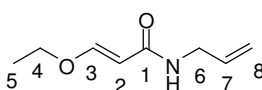
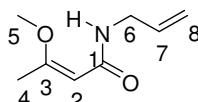
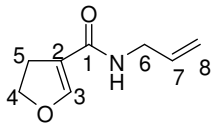
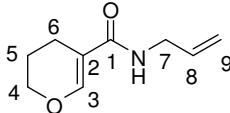
(ii) 1) SOCl₂, DMF, tolueno, 111 °C, 0.7-2h.

2) NH₂R³, Et₃N, tolueno, t.a, 20-24h.

3.3 Identificação das Acrilamidas

A identificação dos compostos **8-11a-d** foi realizada a partir dos dados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , e por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (CG-EM), os dados de RMN dos compostos **8-11a-d** estão listados na **Tabela 9**.

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8-11a-d**.^a

Comp.	Estrutura	RMN ^1H , δ (PPM), J_{HH} (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
8a		7,50 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 12,2$, H3); 6,04 (s, 1H, <i>N</i> -H); 5,90-5,80 (m, 1H, H7); 5,27 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 12,2$, H2); 5,20-5,09 (dq, 2H, $J_{\text{H8-H7}} = 17,1$; $J_{\text{H8-H8}'} = 1,5$, $J_{\text{H8}'-H7} = 10,2$; $J_{\text{H8}'-H8} = 1,2$, H8, H8'); 3,92-3,85 (m, 4H, H4, H6); 1,32 (t, 3H, $J_{\text{H5-H4}} = 7,1$, H5).	167,0 (C1); 159,7 (C3); 134,6 (C7); 116,0 (C8); 98,7 (C2); 66,8 (C4); 41,7 (C6); 14,5 (C5).
8b		8,64 (s, 1H, <i>N</i> -H); 5,94-5,76 (m, 1H, H7); 5,25-5,11 (m, 2H, H8); 4,48 (s, 1H, H2); 3,86-3,79 (m, 2H, H6); 3,61 (s, 3H, H5); 1,90 (s, 3H, H4).	170,0 (C3); 161,7 (C1); 134,6 (C7); 115,6 (C8); 82,3 (C2); 49,6 (C5); 44,9 (C6); 18,7 (C4).
8c		7,16 (t, 1H, $J_{\text{H3-H5}} = 1,6$, H3); 5,98-5,80 (m, 1H, H7); 5,66 (s, 1H, <i>N</i> -H); 5,13 (td, 2H, $J_{\text{H8-H7}} = 17,0$, $J_{\text{H8-H8}'} = 1,5$, $J_{\text{H8}'-H7} = 8,3$, $J_{\text{H8}'-H8} = 1,3$, H8, H8'); 4,59 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 9,7$, 4H); 3,96 (t, 2H, $J_{\text{H6-H7,NH}} = 5,7$, H6); 2,82 (td, 2H, $J_{\text{H5-H4}} = 1,7$, $J_{\text{H5-H3}} = 9,5$, $J_{\text{H5}'-H4} = 1,7$, $J_{\text{H5}'-H3} = 9,8$, H5, H5').	164,5 (C1); 153,7 (C3); 134,4 (C7); 116,1 (C8); 111,5 (C2); 72,5 (C4); 41,7 (C6); 28,2 (C5).
8d		7,46 (s, 1H, H3); 5,48 (s, 1H, <i>N</i> -H); 5,94-5,84 (m, 1H, H8); 5,23-5,13 (dq, 2H, $J_{\text{H9-H8}} = 17$, $J_{\text{H9-H9}'} = 1,5$, $J_{\text{H9}'-H8} = 10,2$, $J_{\text{H9}'-H9} = 1,3$, H9, H9'); 4,03 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 5,3$, H4); 3,96 (t, 2H, $J_{\text{H7-H8,NH}} = 5,7$, H7); 2,27 (t, 2H, $J_{\text{H6-H5}} = 5,5$, H6); 1,93 (qui, 2H, $J_{\text{H5-H4,H6}} = 5,3$, H5).	167,5 (C1); 151,4 (C3); 134,4 (C8); 115,6 (C9); 107,7 (C2); 65,8 (C4); 41,5 (C7); 20,9 (C6); 19,1 (C5).

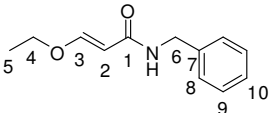
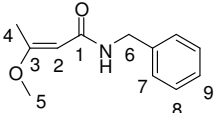
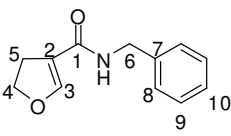
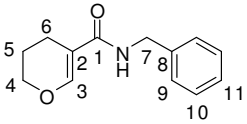
^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200MHz ou 400MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100MHz, utilizando CDCl_3 como solvente.

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8-11a-d**.^a (continuação).

Comp.	Estrutura	RMN ^1H , δ (PPM), J_{HH} (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
9a		7,48(d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 12$, H3); 5,64 (s, 1H, N-H); 5,18 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 12,2$, H2); 3,85 (q, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 7,1$, H4); 3,23 (q, 2H, $J_{\text{H6-H7,NH}} = 6,5$, H6); 1,51 (sext, 2H, $J_{\text{H7-H6,H8}} = 7,1$, H7); 1,29 (t, 3H, $J_{\text{H5-H4}} = 7,1$, H5); 0,90 (t, 3H, $J_{\text{H8-H7}} = 7,4$, H8).	167,0 (C1); 159,4 (C3); 99,0 (C2); 66,8 (C4); 41,0 (C6); 22,9 (C7); 14,5 (C5); 11,2 (C8).
9b		8,64 (s, 1H, N-H); 4,42 (s, 1H, H2); 3,60 (s, 3H, H5); 3,16 (q, 2H, $J_{\text{H6-H7,NH}} = 6,0$, H6); 1,91 (s, 3H, H4); 1,58 (sext, 2H, $J_{\text{H7-H6,H8}} = 7,1$, H7); 0,97 (t, 3H, $J_{\text{H8-H7}} = 7,3$, H8).	170,7 (C3); 161,8 (C1); 81,2 (C2); 49,5 (C5); 44,6 (C6); 23,5 (C7); 19,0 (C4); 11,1 (C8).
9c		7,13 (t, 1H, $J_{\text{H3-H5}} = 1,7$, H3); 5,50 (s, 1H, N-H); 4,54 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 9,8$, H4); 2,81 (td, 2H, $J_{\text{H5-H4}} = 1,7$, $J_{\text{H5-H3}} = 9,4$, $J_{\text{H5'-H4}} = 1,7$, $J_{\text{H5'-H3}} = 9,8$, H5'); 3,25 (q, 2H, $J_{\text{H6-H7,NH}} = 6,1$, H6); 1,53 (sext, 2H, $J_{\text{H7-H6,H8}} = 7,2$, H7); 0,91 (t, 3H, $J_{\text{H8-H7}} = 7,4$, H8).	164,7 (C1); 153,3 (C3); 111,7 (C2); 72,4 (C4); 41,0 (C6); 28,2 (C5); 23,0 (C7); 11,3 (C8).
9d		7,42 (s, 1H, H3); 5,62 (s, 1H, N-H); 3,99 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 5,1$, H4); 3,23 (q, 2H, H7); 2,21 (t, 2H, $J_{\text{H6-H5}} = 5,9$, H6); 1,89 (qui, 2H, $J_{\text{H5-H4,H6}} = 5,4$, H5); 1,52 (sext, 2H, $J_{\text{H8-H9,H7}} = 7,05$, H8); 0,90 (t, 3H, $J_{\text{H9-H8}} = 7,4$, H9).	167,7 (C1); 151,1 (C3); 108,1 (C2); 65,9 (C4); 41,0 (C7); 22,8 (C8); 21,1 (C6); 19,4 (C5); 11,2 (C9).

^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200MHz ou 400MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100MHz, utilizando CDCl_3 como solvente.

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8-11a-d**.^a (continuação).

Comp.	Estrutura	RMN ^1H , δ (PPM), J_{HH} (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
10a		7,55 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}}= 12,2$, H3); 7,33-7,25 (m, 5H, Ar); 5,74 (s, 1H, N-H); 5,20 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}= 12,2$, H2); 4,47 (d, 2H, $J_{\text{H6-NH}}= 5,7$, H6); 3,87 (q, 2H, $J_{\text{H4-H5}}= 7,0$, H4); 1,32 (t, 3H, $J_{\text{H5-H4}}= 7,1$, H5).	167,0 (C1); 159,9 (C3); 138,7 (C7); 128,5 (C9); 127,6 (C8); 127,2 (C10); 98,7 (C2); 66,9 (C4); 43,4 (C6); 14,5 (C5).
10b		7,35-7,27 (m, 5H, Ar); 5,57 (s, 1H, N-H); 4,90 (s, 1H, H2); 4,48 (d, 2H, $J_{\text{H6-NH}}=5,7$, H6); 3,58 (s, 3H, H5); 2,35 (s, 3H, H4).	169,7 (C3); 167,2 (C1); 138,9 (C7); 128,6 (C9); 127,7 (C8); 127,2 (C10); 93,0 (C2); 54,9 (C5); 43,4 (C6); 18,5 (C4).
10c		7,33-7,27 (m, 5H, Ar); 7,17 (t, 1H, $J_{\text{H3-H5}}=1,7$, H3); 5,73 (s, 1H, N-H); 4,60-4,48 (m, 4H, H4, H6); 2,82 (td, 2H, $J_{\text{H5-H4}}= 1,8$, $J_{\text{H5-H3}}= 9,5$, $J_{\text{H5'-H4}}= 1,75$, $J_{\text{H5'-H3}}= 9,85$, H5, H5').	164,9 (C1); 154,1 (C3); 138,4 (C7); 128,6 (C9); 127,7 (C8); 127,4 (C10); 111,3 (C2); 72,6 (C4); 43,3 (C6); 28,1 (C5).
10d		7,49 (s, 1H, H3); 7,35-7,29 (m, 5H, Ar); 5,92 (s, 1H, N-H); 4,50 (s, 2H, H7); 4,02 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}}= 5,2$, H4); 2,24 (t, 2H, $J_{\text{H6-H5}}= 6,4$, H6); 1,90 (qui, 2H, $J_{\text{H5-H4,H6}}= 5,0$, H5).	167,6 (C1); 151,8 (C3); 138,7 (C8); 128,6 (C10); 127,7 (C9); 127,3 (C11); 107,8 (C2); 66,0 (C4); 43,4 (C7); 21,2 (C6); 19,4 (C5).

^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200MHz ou 400MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100MHz, utilizando CDCl_3 como solvente.

Tabela 9. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8-11a-d**.^a (continuação).

Comp.	Estrutura	RMN ^1H , δ (PPM), J_{HH} (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm)
11a		7,50(d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 12,2$, H3); 7,30-7,17 (m, 5H, Ar); 5,60 (s, 1H, N-H); 5,13(d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 12,2$, H2); 3,85 (q, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 7,0$, H4); 3,54 (q, 2H, $J_{\text{H6-H7,NH}} = 6,2$, H6); 2,82 (t, 2H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,0$, H7); 1,30 (t, 3H, $J_{\text{H5-H4}} = 7,1$, H5).	167,0(C1); 159,5 (C3); 138,1 (C8); 128,5 (C9); 126,3 (C11); 98,7 (C2); 66,5 (C4); 40,4 (C6); 35,8 (C7); 14,5 (C5).
11b		7,22-7,11 (m, 5H, Ar); 5,58 (s, 1H, N-H); 4,78 (s, 1H, H2); 3,53-3,41 (m, 5H, H5, H6); 2,75 (t, 2H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,0$, H7); 2,23 (s, 3H, H4).	169,3 (C3); 167,3 (C1); 139,1 (C8); 128,7 (C10); 92,9 (C2); 54,8 (C5); 40,4(C6); 35,8 (C7); 18,3 (C4).
11c		7,42-7,28 (m, 5H, Ar); 7,19 (s, 1H, H3); 5,53 (s, 1H, N-H); 4,61 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 9,6$, H4); 3,65 (q, 2H, $J_{\text{H6-H7,NH}} = 6,3$, H6); 2,93 (t, 2H, $J_{\text{H7-H6}} = 6,9$, H7); 2,82 (qui, 2H, $J_{\text{H5-H4}} = 1,7$, $J_{\text{H5-H3}} = 9,4$, $J_{\text{H5-H4}} = 1,7$, $J_{\text{H5-H3}} = 10,0$, H5, H5).	164,6 (C1); 153,6 (C3); 138,9 (C8); 128,7 (C10); 128,6 (C9); 126,5 (C11); 111,6 (C2); 72,5 (C4); 40,4 (C6); 35,8 (C5); 28,1 (C7).
11d		7,41 (s, 1H, H3); 7,37-7,19 (m, 5H, Ar); 5,47 (s, 1H, N-H); 4,00 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 5,3$, H4); 5,57 (q, 2H, $J_{\text{H7-H8,NH}} = 6,0$, H7); 2,84 (t, 2H, $J_{\text{H8-H7}} = 6,9$, H8); 2,14 (t, 2H, $J_{\text{H6-H5}} = 6,8$, H6); 1,89 (qui, 2H, $J_{\text{H5-H4,H6}} = 5,7$, H5).	167,7 (C1); 151,4 (C3); 139,0 (C9); 128,7 (C11); 128,5 (C10); 126,3 (C12); 108,0 (C2); 66,0 (C4); 40,5 (C7); 35,7 (C8); 21,1 (C6); 19,3 (C5).

^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200MHz ou 400MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100MHz, utilizando CDCl_3 como solvente.

3.3.1 Dados de RMN ^1H e ^{13}C

As acrilamidas **8-11a** apresentaram sinais característicos no espectro de RMN de ^1H para os hidrogênios H2 e H3, na forma de dois dubletos com deslocamentos químicos na faixa de 5,13 – 5,27 ppm para o hidrogênio α a carbonila e na faixa de 7,48 – 7,55 ppm para o hidrogênio β a carbonila. Esses hidrogênios apresentaram uma constante de acoplamento de 12,2 Hz, o que caracteriza a configuração *E* da ligação dupla C=C. (**Figura 2**). Outro dado que corrobora com esta afirmativa é o deslocamento químico apresentado pelo grupamento *N*-H na faixa de 5,60 – 6,04 ppm. Os compostos **8-11c-d**, apresentaram o mesmo padrão de deslocamento químico para o *N*-H na faixa de 5,47-5,73 ppm.

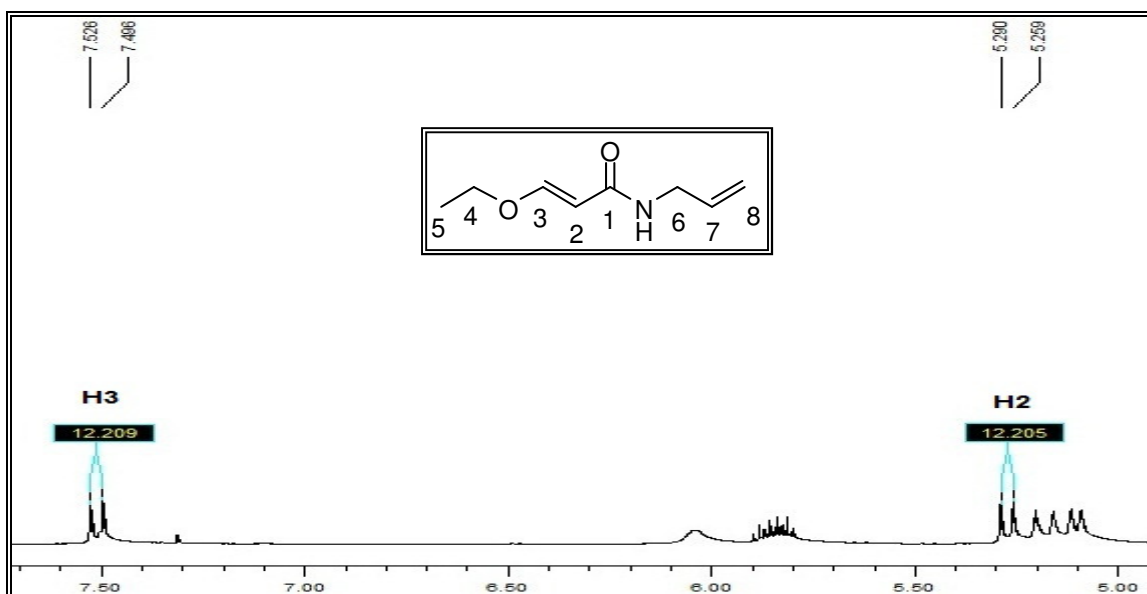


Figura 2: Ampliação da região entre 5,0 - 7,7 ppm do espectro de RMN de ^1H do composto **8a**.

Os compostos **8b** e **9b** apresentaram deslocamento químico do *N*-H de 8,64 ppm, 8,57 ppm respectivamente, típico de configuração *Z*, onde a maior desblindagem do *N*-H se deve a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares com o oxigênio do grupo alcoxila. Por outro lado, os compostos **10b** e **11b** apresentaram um deslocamento químico para o *N*-H de 5,57 ppm e 5,58 ppm respectivamente, indicando uma configuração *E* para ligação dupla C=C.

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 3**) para o composto **9b** empregando-se CDCl_3 observou-se sinais referente ao isômero *Z*, no qual apresenta o deslocamento químico do *N*-H na região de 8,57 ppm. Já o espectro de RMN de ^1H (**Figura 4**)

realizado em DMSO- d_6 , mostrou sinais referentes ao isômero *E*. Sendo um solvente mais polar que o clorofórmio, o DMSO elimina a formação de ligações de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e a carbonila. O espectro apresentou um singlete na região de 7,48 ppm referente ao N-H, um singlete na região de 5,12 ppm, para o hidrogênio ligado ao C2, uma desblindagem em relação ao mesmo hidrogênio feito em $CDCl_3$, um singlete na região de 3,52 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao C5, um quarteto na região de 3,02 ppm ($J= 6,0$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao C6, uma blindagem em relação aos hidrogênios feitos em $CDCl_3$. Um singlete de 2,17 ppm referente ao hidrogênio ligado ao C4, uma desblindagem em relação ao mesmo hidrogênio feito em $CDCl_3$, um sexteto na região de 1,58 ppm ($J= 7,1$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao C7, e um triplete em 0,84 ppm ($J= 7,4$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao C8, uma blindagem em relação aos mesmo hidrogênios feitos em $CDCl_3$.

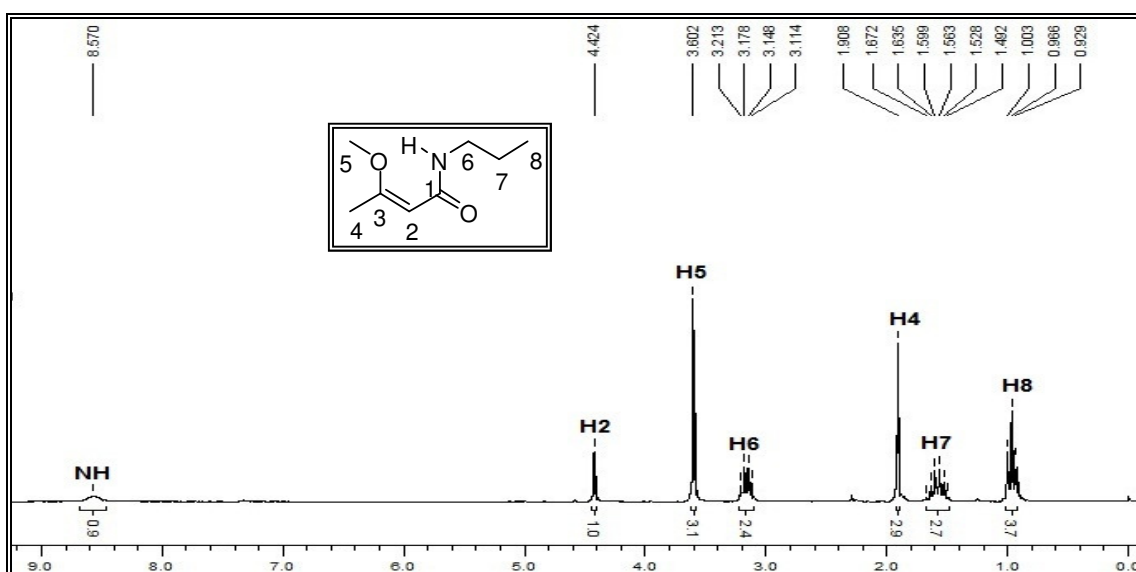


Figura 3: Espectro de 1H de RMN a 200 MHz do composto **9b** em $CDCl_3$.

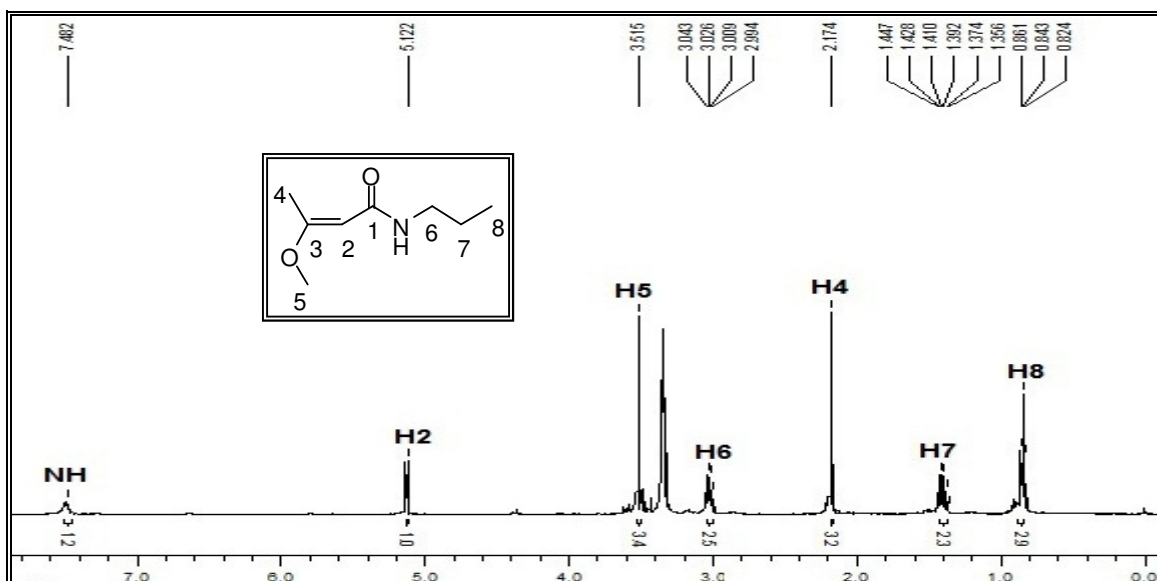


Figura 4: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **9b** em DMSO-d_6 .

Outro fator a ser considerado nas 3-alcoxiacrilamidas é que estas apresentaram uma faixa de constante de acoplamento de 5,7-6,5 Hz, para o hidrogênio H6 nos compostos, **9-11a**, **9b**, **10b**, **8c**, **9c**, **11c** e no hidrogênio H7 para os compostos **8d** e **11d** referente ao acoplamento desses hidrogênios com o grupo N-H.

Os espectros de RMN de ^{13}C mostraram como sinais característicos das 3-alcoxiacrilamidas a carbonila de amida (C1) na região de 161,7 - 167,9 ppm; como mostra a (**Figura 5**), tendo como exemplo o composto **11a**.

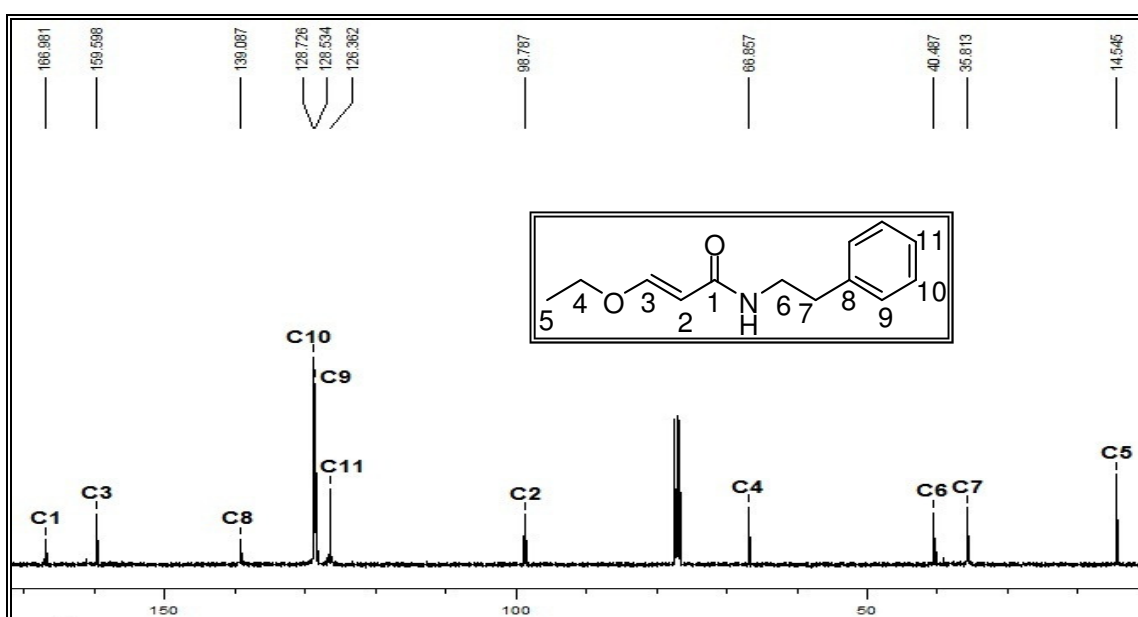


Figura 5: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **11a** em CDCl_3 .

Os compostos **8-11b** apresentaram o sinal característico da dupla ligação (C3) na região de 170,0 ppm, mais desblindados que a carbonila da amida (C1) na região de 161,7-167,3 ppm, (**Figura 6**), como exemplo o composto **10b**.

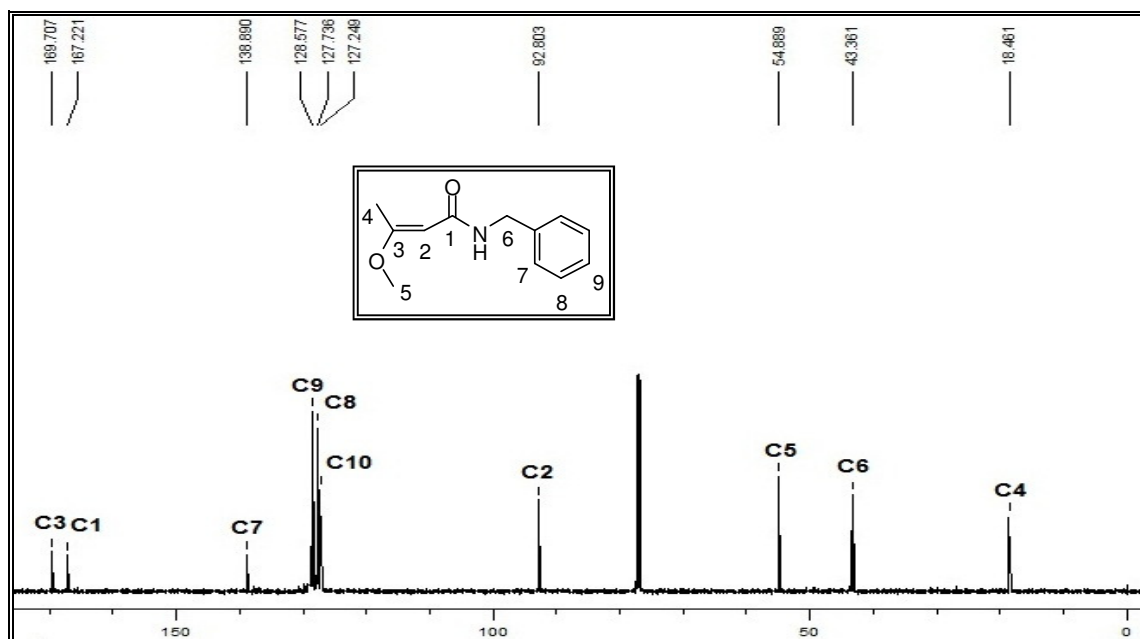


Figura 6: Espectro de ^{13}C { ^1H } de RMN a 100 MHz do composto **10b** em CDCl_3 .

3.3.2 Dados de espectrometria de massas

As 3-alcoxiacrilamidas apresentaram espectros de massa com fragmentações semelhantes, os quais estão demonstrados na **Figura 7**, utilizando como exemplo o composto **10a**. Nesta figura é possível observar que o composto **10a** apresentou: (i) a perda de um fragmento de m/z 71, correspondente ao grupo $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^\bullet$; (ii) a perda de um fragmento m/z 99, correspondente ao grupo $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^\bullet$.

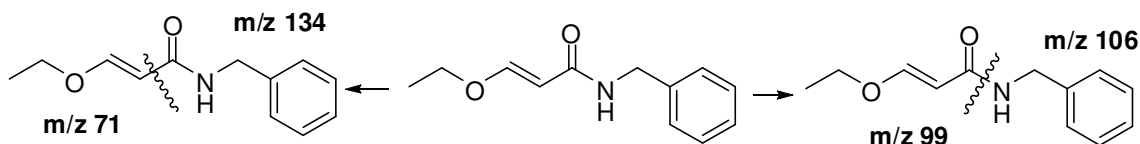


Figura 7. Padrão de fragmentação da acrilamida **10a**.

O espectro de massas para o composto **10a** (**Figura 8**) apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70eV. Os principais fragmentos para o composto são: o íon molecular (M^+ 205), o pico base relativo à perda do grupo $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^\bullet$ (M^+-99), um pico relativo a perda do grupo

$C_2H_5O^+$ (M^+-45) e um pico relativo a perda do grupo amida $C_8H_8NO^+$ (M^+-134) (Esquema 26).

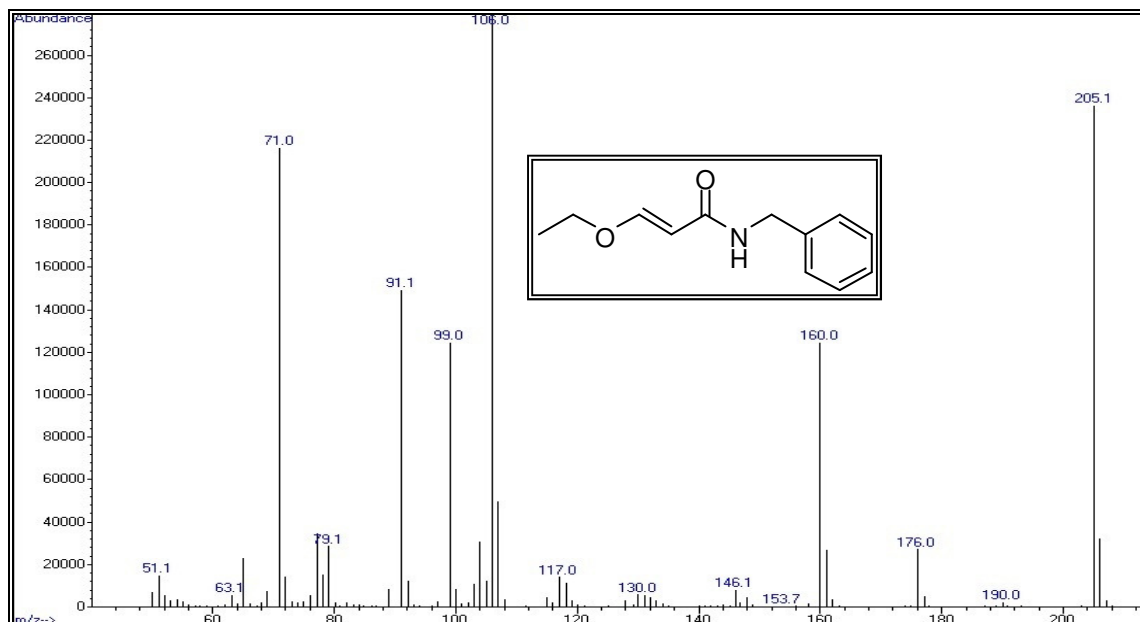
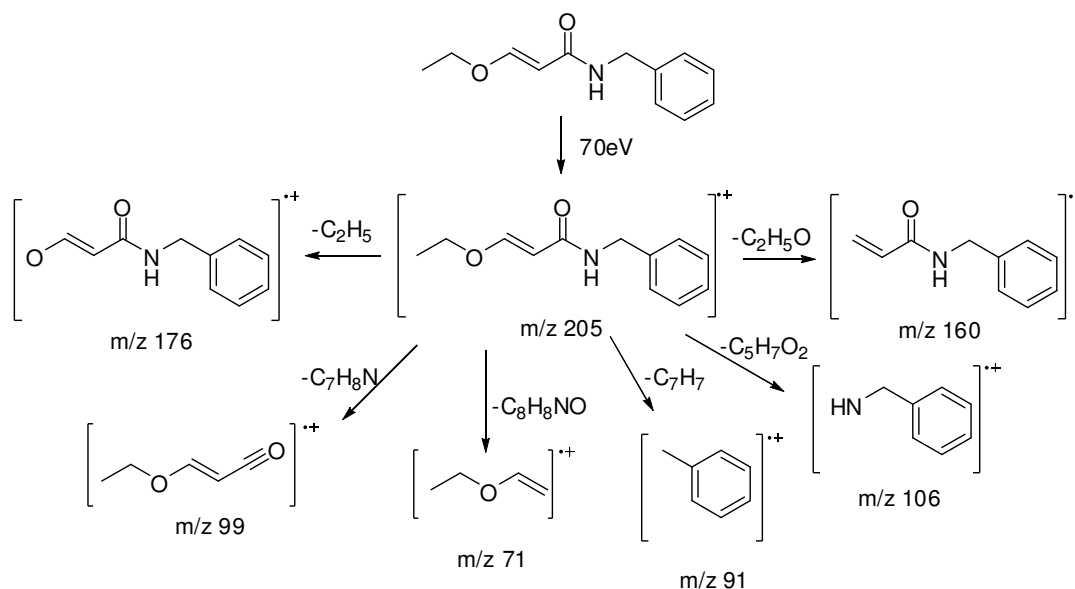


Figura 8: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **10a**.

Esquema 26



Desse modo, as principais fragmentações estão relacionadas às quebras entre as ligações simples da carbonila, com exceção dos compostos **8b** e **9b**, os quais apresentam configuração *Z*, comprovada através do espectro de hidrogênio dos respectivos compostos. Como exemplo o composto **9b** apresentou uma série de

fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70eV como mostra (**Figura 9**). Os principais fragmentos para o composto são: o íon molecular (M^+ 157), o pico base relativo à perda dos grupos $2CH_3^*$, CH_3O^* (M^+ -61), um pico relativo à perda do grupo CH_3^* (M^+ -15), e um pico relativo à perda do grupo CH_3O^* (M^+ -31). (**Esquema 27**)

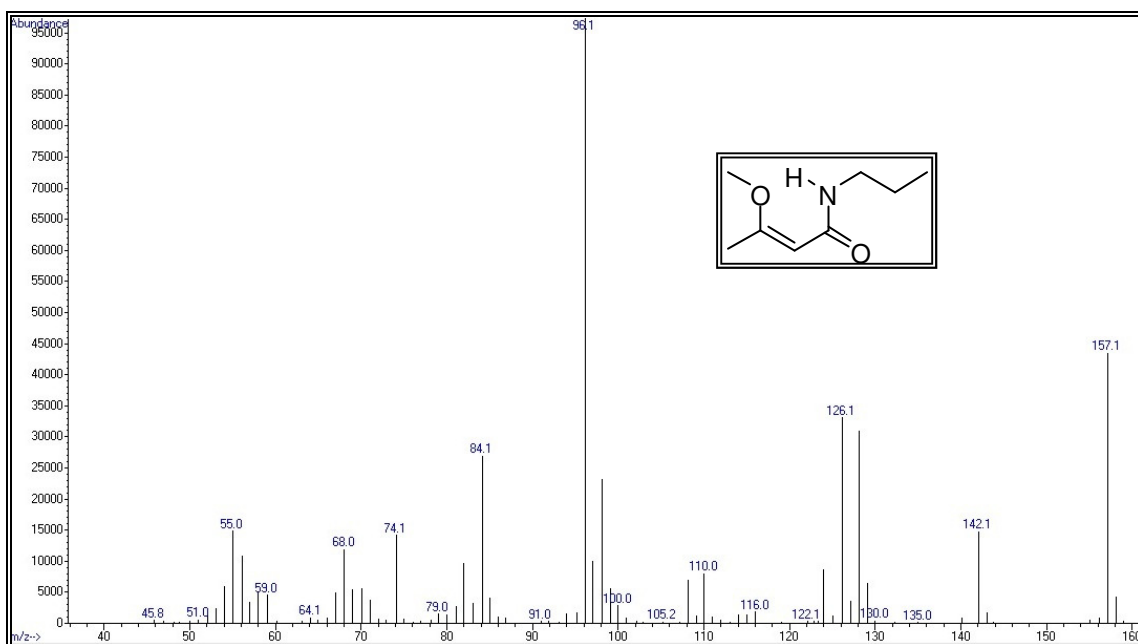
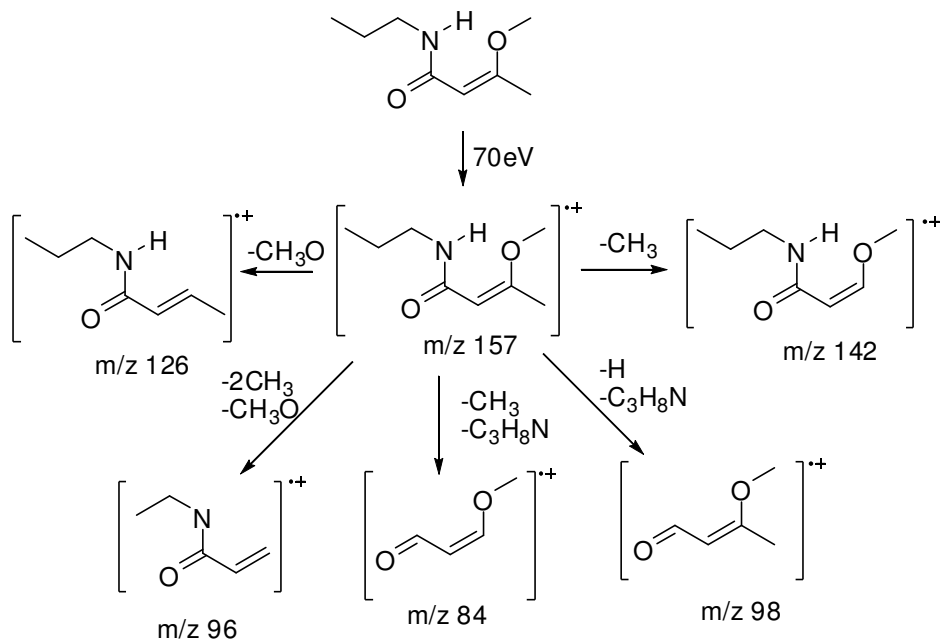


Figura 9: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9b**.

Esquema 27



É importante ressaltar que as 3-alcoxiacrilamidas cíclicas (**Figura 10**) também apresentaram padrão de fragmentação semelhante às 3-alcoxiacrilamidas de cadeia aberta (**Esquema 27**). Na (**Figura 10**) é possível observar que o composto **9c** apresentou: (i) a perda de um fragmento de m/z 69, correspondente ao grupo $C_4H_5O^+$; (ii) a perda de um fragmento m/z 97, correspondente ao grupo $C_5H_5O_2^+$.

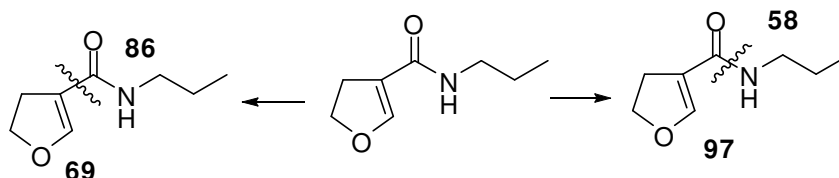


Figura 10. Padrão de fragmentação da acrilamida **9c**.

O espectro de massas para o composto **9c** (**Figura 11**) apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70eV. Os principais fragmentos para o composto são: o íon molecular (M^+ 155), o pico base relativo à perda do grupo $C_3H_8N^+$ (M^+ -58), um pico relativo a perda do grupo CH_3^+ (M^+ -15) e um pico relativo a perda do grupo amida $C_4H_8NO^+$ (M^+ - 86) (**Esquema 28**).

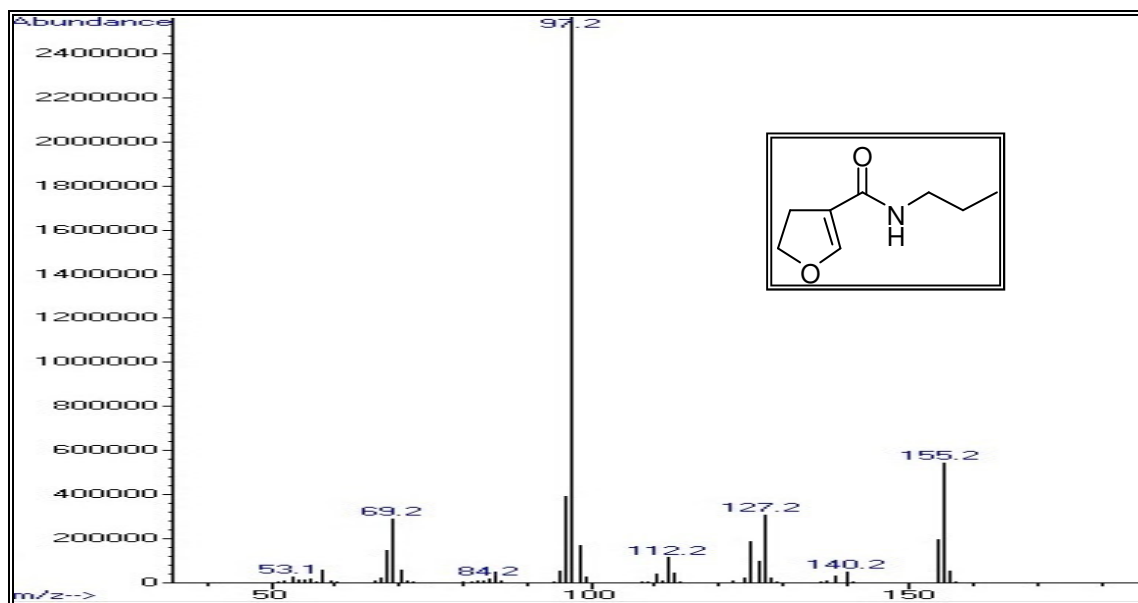
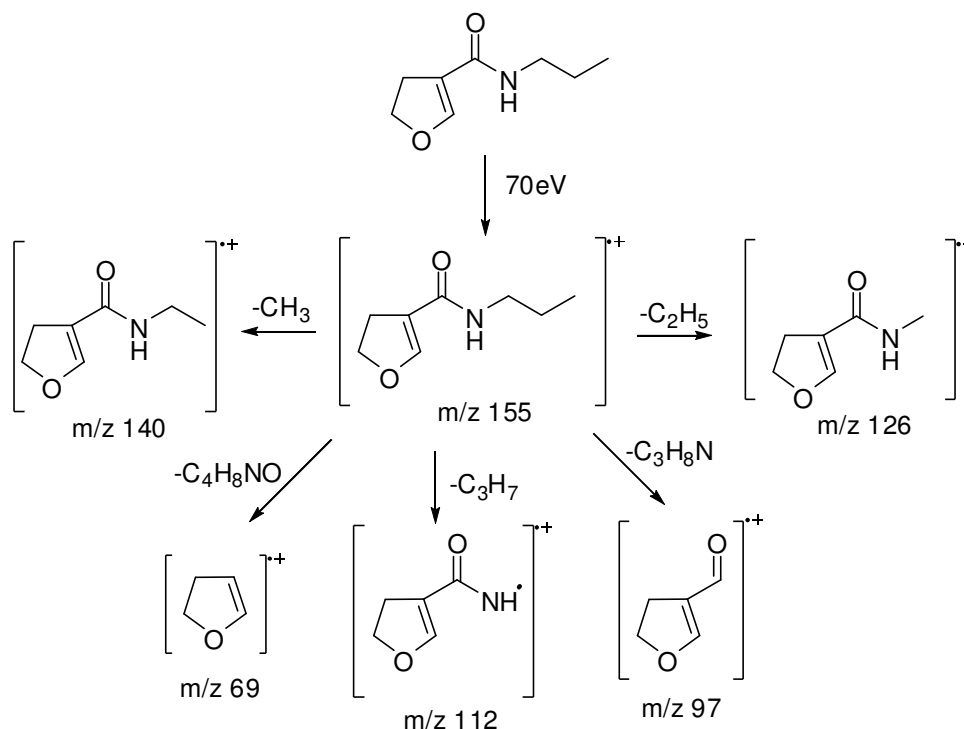


Figura 11: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9c**.

Esquema 28



Os dados referentes à análise da espectrometria de massas das 3-alcoxiacrilamidas sintetizadas neste trabalho estão representados na **Tabela 10**.

Tabela 10. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **8-11a-d** a uma energia de 70 eV.

Composto	MS ^a [<i>m/z</i> (%)]
8a	155 (M^+ , 12); 140(4); 126(3); 110(3); 99(95); 71(100); 56(14).
8b	155 (M^+ , 34); 140(16); 124(25); 96(100); 82(24); 68(14).
8c	153 (M^+ , 12); 110(14); 97(100); 69(17); 56(9).
8d	167 (M^+ , 8); 124(15); 111(100); 83(33); 55(14).
9a	157 (M^+ , 15); 142(11); 128(15); 112(18); 99(100); 71(88).
9b	157 (M^+ , 51); 142(14); 126(39); 96(100); 84(26).
9c	155 (M^+ , 21); 140(2); 127(12); 112(5); 97(100); 69(11).
9d	169 (M^+ , 17); 139(20); 124(6); 111(100); 83(36).
10a	205 (M^+ , 73); 176(7); 160(41); 106(100); 99(52); 71(74).
10b	205 (M^+ , 50); 190(8); 174(28); 106(50); 99(100).
10c	203 (M^+ , 100); 172(10); 97(82); 69(11).
10d	217 (M^+ , 54); 158(87); 126(5); 111(100); 91(46).
11a	219 (M^+ , 9); 190(16); 175(6); 128(20); 99(100); 71(45).
11b	219 (M^+ , 17); 204(20); 128(24); 99(100); 59(12).
11c	217 (M^+ , 13); 113(7); 97(100); 69(7).
11d	231 (M^+ , 31); 140(17); 127(9); 111(100); 83(30).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

CONCLUSÕES

4 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos deste trabalho e após análise dos resultados foi possível concluir que:

*A síntese dos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos foi realizada através da hidrólise das β -alcoxivinil triclorometil cetonas, utilizando condições reacionais brandas obtendo bons rendimentos de 68-86%.

*As reações dos ácidos β -alcoxivinil carboxílicos com cloreto de tionila, promoveram a formação de um intermediário, um cloreto ácido, que não foi isolado, devido a sua instabilidade.

*A reação de substituição nucleofílica do grupo alcóxi no ácido (*E*) 3-etoxiacrílico utilizando excesso da amina, benzilamina, não foi possível, impedindo a formação da enaminoamida desejada.

*Não foi possível a obtenção das enaminoamidas com nenhum dos catalisadores testados.

*A utilização da β -alcoxivinil tricloroacetil cetona, como precursor na tentativa de promover a formação da enaminoamida e em seguida a obtenção do ácido β -alcoxivinil carboxílico não foi eficiente.

*A metodologia desenvolvida, neste trabalho, para obtenção das 3-alcoxiacrilamidas **8-11a-d**, apresentou vantagens diante das metodologias descritas na literatura, pois obtivemos os produtos desejados através de uma rota sintética simples, sem utilizarmos reagentes tóxicos e em bons rendimentos (48-90%).

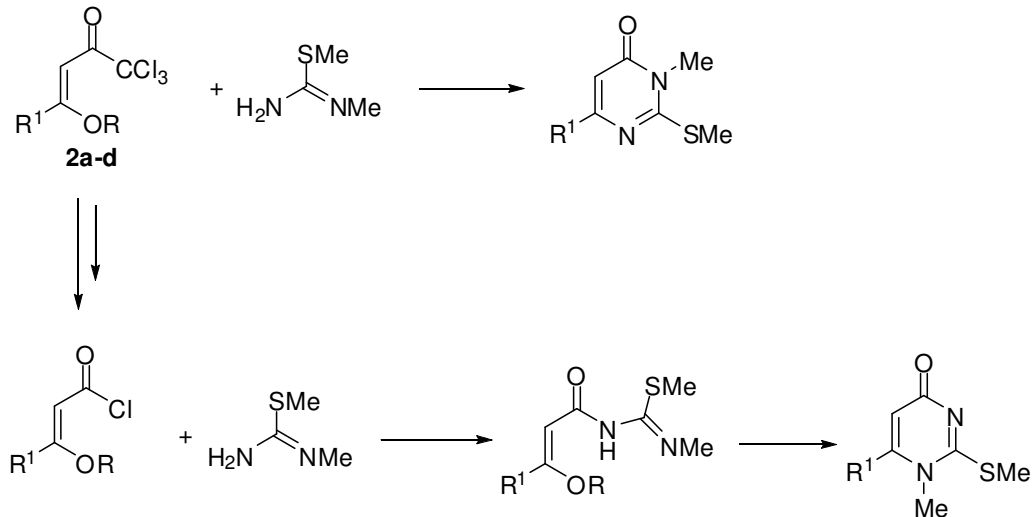
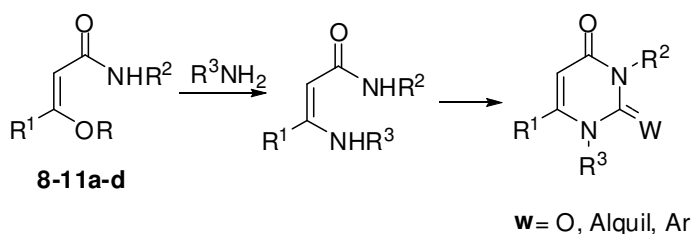
5 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Em continuidade a este trabalho pode ser sugerido a investigação dos seguintes tópicos:

*Desenvolver a síntese de pirimidinas e um estudo do controle regioquímico na síntese das mesmas, através de reações entre 3-alcoxiacrilamidas **8-11a-d** com diferentes aminas, e reações entre cloretos ácidos e amidinas, como mostra o

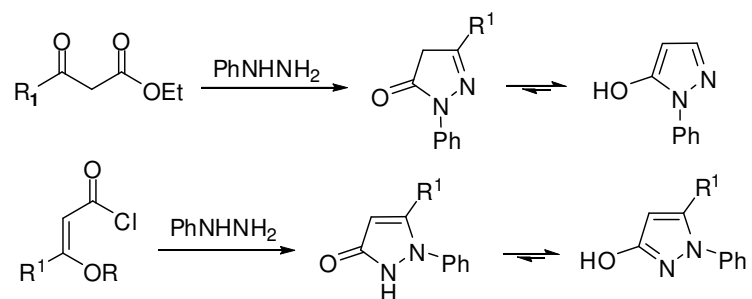
Esquema 28.

Esquema 28



*Realizar estudos do controle regioquímico na síntese de azóis a partir de reações de β -cetoésteres ou cloretos ácidos com hidrazinas como mostra o **Esquema 29**.

Esquema 29



***EQUIPAMENTOS E
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS***

6 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 Equipamentos utilizados na caracterização química e espectroscópica dos compostos sintetizados

6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400. Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno), e utilizando como solventes deuterados clorofórmio (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido (DMSO-d_6).

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de ^1H e 50,32 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 9,0 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz (^{13}C); número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0366 Hz/ponto (^1H) e 0,183 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300 K.

- Espectrômetro Bruker DPX-400: SF 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 4800 Hz (^1H) e 24000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0732 Hz/ponto (^1H) e 0,366 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300 K.

6.1.2 Espectroscopia de massas

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890 com coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C – (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm) sendo o fluxo de gás Hélio de 2 mL/min., pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10 µL com injeção 1 µL. temperatura inicial do forno 70 °C/min. E após aquecimento de 12 °C/min. até 280 °C e para fragmentação dos compostos foi utilizado o modo impacto de elétrons com 70 eV de potência.

6.1.3 Análises elementares

As análises elementares foram determinadas em aparelho analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

6.1.4 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram determinados em um equipamento LC-MS-Bruker Daltonics Micro TOF Ic, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

6.1.5 Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER- REICHERT-THERMOVAR e MICRO QUÍMICA EQUIPAMENTOS Ltda.

6.2 Reagentes e Solventes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.²⁸ Os demais reagentes foram obtidos comercialmente e foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

²⁸ Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Edition, New York, N. Y., 1996.

Foram utilizadas cromatofolhas de sílica gel 60 (Whatman – AL SIL G/UV – N° 4420222) sobre folhas de alumínio para cromatografia em camada delgada. Como métodos de revelação foram utilizados cuba de iodo e luz ultravioleta.

As colunas cromatográficas para purificação foram realizadas com óxido de alumínio ativado, neutro, Brockmann I, aproximadamente 150 mesh, usando uma mistura de metanol e clorofórmio como eluente.

6.3 Procedimentos Experimentais de síntese dos compostos obtidos

6.3.1 Procedimento de síntese das β -alcoxivinil triclorometil cetonas 2a-d.^{10c}

Para a realização das reações de acilação deve-se tomar muito cuidado no que diz respeito à umidade a fim de se evitar a formação de produtos indesejáveis detectados no isolamento da reação e a perda do rendimento. Por isso todo material utilizado deve ser bem seco e os reagentes purificados adequadamente.

Uma mistura do enol éter (etilvinil éter, 2-metóxi-propeno éter, 2,3-diidrofurano ou 3,4-diidropirano) – (66,0 mmols) e piridina (60,0 mmols) previamente tratada foi gotejada lentamente, através de um funil de adição, em um balão de 250 mL contendo uma mistura de cloreto de tricloroacetila (6,7 mL, 10,9 g, 60,0 mmols) e diclorometano seco (70 mL), resfriada a 0 °C com banho de gelo e sob agitação rigorosa. Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura ambiente por mais 16 horas. A mistura reacional foi, então, transferida para um funil de extração de 500 mL e lavada com solução 3% de HCl (3 x 150 mL) e água destilada (3 x 150 mL). A fase aquosa proveniente da lavagem da fase orgânica foi ainda extraída com diclorometano (3 x 50 mL), sendo que as fases orgânicas resultantes foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro e, após filtração, evaporadas em rotaevaporador para a retirada do solvente. As enonas **2a-d** foram purificadas através de destilação sob pressão reduzida e isoladas como óleos incolores ou amarelos em bons rendimentos (79-84%).

6.3.2 Procedimento geral de Síntese β -alcoxivinil carboxílicos ácidos **3a-d**.^{8a}

Em um balão de uma boca (25 mL), a temperatura ambiente e sob agitação magnética, a solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (5 mL, 7,5 mmols), foi adicionada a β -alcoxivinil triclorometil cetona **2a-d** (5,0 mmols). A mistura ficou em temperatura ambiente durante duas horas e meia sob agitação magnética vigorosa, em seguida foi esfriada a 0 °C e acidificada com HCl 2 M até pH~3. O precipitado resultante foi removido por filtração e colocado no dessecador. Os produtos foram recristalizados com clorofórmio. Os compostos **3a-d** foram obtidos com rendimentos de 68-86%.

6.3.3 Procedimento geral da Síntese das 3-alcóxi-*N*-(alquilamina) acrilamida **8-11a**, 3-alcóxi-*N*-(alquilamina) enamida **8-11b**.²⁷

Em um balão de (25 mL), previamente flambado e equipado com tubo secante, foi adicionado o ácido 3-etoxiacrílico **3a** ou ácido 3-metoxibutenóico **3b** (2,0 mmols) sob tolueno seco (5 mL), a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética. Após foram adicionados a DMF em quantidade catalítica (0,02 mL, 0,2 mmol) e o SOCl₂ (2,3 mmols). Em seguida a reação foi colocada em refluxo por 40 minutos a uma temperatura de 111 °C. Transcorrido esse período, o refluxo foi removido e o solvente reacional foi evaporado até a metade em rotaevaporador a pressão reduzida, para que o excesso de SOCl₂ fosse retirado. Na próxima etapa ocorre a adição das aminas, a (alilamina, propilamina, benzilamina, fenetilamina)- (10,0 mmols), logo após é adicionada a trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmols), a reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 20hs para os compostos **8-11a** e 24hs para os compostos **8-11b**. Transcorrido esse período o solvente reacional foi evaporado em rotaevaporador sob pressão reduzida. Após a evaporação do tolueno sob pressão reduzida foi adicionado acetato de etila ao resíduo obtido. Este resíduo foi lavado uma vez com água destilada para a remoção de possível resíduo de ácido carboxílico que possa ter se formado ou não ter se convertido em cloreto de ácido. Depois a fase orgânica foi lavada com água ácida 3%, para a remoção do cloridrato de trietilamina e excesso de amina utilizada na reação. A fase orgânica, depois de seca com sulfato de sódio anidro foi concentrada no rotaevaporador. Os compostos **8-10a**, **8b**, **9b**, foram obtidos puros com

rendimentos de 48-76%. Os compostos **10b**, **11a**, **11b**, foram purificados através de coluna cromatográfica com alumina. Como eluente, foi utilizado uma mistura de metanol em clorofórmio em diferentes proporções. Os compostos **10b**, **11a**, **11b**, foram obtidos com rendimentos de 70-90%.

6.3.4 Procedimento geral da Síntese das 4,5-diidrofurano-*N*-(alquil) carboxamida 8-11c e 3,4- diidropirano-*N*-(alquilamina) carboxamida 8-11d.²⁷

Em um balão de (25 mL), previamente flambado e equipado com tubo secante, foi adicionado o ácido carboxílico 4,5-diidrofurano (0,228 g, 2,0 mmols) ou ácido carboxílico 3,4-diidropirano (0,256g, 2,0 mmols), sob tolueno seco (5 mL), a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética. Após foram adicionados a DMF em quantidade catalítica (0,02 mL, 0,2 mmol) e o SOCl₂ (0,20 mL, 2,86 mmols). Em seguida a reação foi colocada em refluxo por 0,7-2 h de acordo com **Tabela 4** a uma temperatura de 111 °C. Transcorrido esse período, o refluxo foi removido e o solvente reacional foi evaporado até a metade em rotaevaporador a pressão reduzida, para que o excesso de SOCl₂ fosse retirado. Na próxima etapa ocorre a adição das aminas, (alilamina, propilamina, benzilamina, fenetilamina)- (4,0 mmols) para os compostos **8-11c** e (10,0 mmols) para os compostos **8-11d**, logo após é adicionada a trietilamina (0,28mL, 2,0 mmols), a reação permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 20-24 horas como mostra a **Tabela 4**. Transcorrido esse período o solvente reacional foi evaporado em rotaevaporador sob pressão reduzida. Após a evaporação do tolueno sob pressão reduzida foi adicionado acetato de etila ao resíduo obtido. Este resíduo foi lavado uma vez com água destilada para a remoção de possível resíduo de ácido carboxílico que possa ter se formado ou não ter se convertido em cloreto de ácido. Depois a fase orgânica foi lavada com água ácida 3%, para a remoção do cloridrato de trietilamina e excesso de amina utilizada na reação. A fase orgânica, depois de seca com sulfato de sódio anidro foi concentrada no rotaevaporador. Os compostos **8-11c** e **8-11d** foram obtidos puros com bons rendimentos de 65-88%, 58-63% respectivamente.

(E)-N-alil-3-etoxiacrilamida (8a)

O produto foi obtido na forma de sólido alaranjado higroscópico. Rendimento do produto isolado 65%. **RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) = 7,50 (d, 1H, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 12,2$); 6,04 (s, 1H, N-H); 5,90-5,80 (m, 1H, H7); 5,27 (d, 1H, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 12,2$, H2); 5,20-5,09 (dq, 2H, $J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 17,1$; $J_{\text{H}_8\text{-H}_8} = 1,5$, $J_{\text{H}_8\text{'-H}_7} = 10,2$; $J_{\text{H}_8\text{'-H}_8} = 1,2$, H8, H8'); 3,92-3,85 (m, 4H, H4, H6); 1,32 (t, 3H, $J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 7,1$, H-5).**

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 167,0 (C1); 159,7 (C3); 134,6 (C7); 116,0 (C8); 98,7 (C2); 66,8 (C4); 41,7 (C6); 14,5 (C5).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 155 (M^+ , 12); 140 (4); 126 (3); 110 (3); 99 (95); 71 (100); 56 (14).

HRMS-ESI: m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 156,0980. Encontrado: 156,1025.

(Z)-N-alil-3-metoxibut-2-enamida (8b).

O produto foi obtido na forma de óleo marrom escuro. Rendimento do produto isolado: 48%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) = 8,64 (s, 1H, N-H); 5,94-5,76 (m, 1H, H7); 5,25-5,11 (m, 2H, H8); 4,48 (s, 1H, H2); 3,86-3,79 (m, 2H, H6); 3,61 (s, 3H, H5); 1,90 (s, 3H, H4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 170,0 (C3); 161,7 (C1); 134,6 (C7); 115,6 (C8); 82,3 (C2); 49,6 (C5); 44,9 (C6); 18,7 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 155 (M^+ , 34); 140 (16); 124 (25); 96 (100); 82 (24); 68 (14); 55 (17).

HRMS-ESI: m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 156,0980. Encontrado: 156,1017.

N-alil-4,5-diidrofuran-3-carboxamida (8c)

O produto foi obtido na forma de sólido amarelo higroscópico.

Rendimento do produto isolado: 65%

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) = 7,16 (s, 1H, H3); 5,98-5,80 (m, 1H, H7); 5,66 (s, 1H, N-H);

5,13 (td, 2H, $J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 15,5$, $J_{\text{H}_8\text{-H}_8} = 1,45$, $J_{\text{H}_8\text{'-H}_7} = 8,3$, $J_{\text{H}_8\text{'-H}_8} = 1,3$, H8, H8'); 4,59 (t, 2H, $J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 9,7$, 4H); 3,96 (t, 2H, $J_{\text{H}_6\text{-H}_7, \text{NH}} = 5,7$, H6); 2,82 (td, 2H, $J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 1,7$, $J_{\text{H}_5\text{-H}_3} = 9,5$, $J_{\text{H}_5\text{'-H}_4} = 1,7$, $J_{\text{H}_5\text{'-H}_3} = 9,8$, H5, H5').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 164,5 (C1); 153,7 (C3); 134,4 (C7); 116,1 (C8); 111,5 (C2); 72,5 (C4); 41,7 (C6); 28,2 (C5).

EM (*m/z*) (intensidade relativa %): 153 (M^+ , 12); 110 (14); 97 (100); 69 (17); 56 (9).

HRMS-ESI: *m/z* calc. para $C_8H_{11}O_2N$: $[M+H]^+$ 154,0823. Encontrado: 154,0868.

***N*-alil-3,4-diidro-2*H*-piran-5-carboxamida (8d)**

O produto foi obtido na forma de óleo marrom claro. Rendimento do produto isolado: 60%.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200MHz): δ (ppm) = 7,46 (s, 1H, H3); 5,48 (s, 1H, *N*-H); 5,94-5,84 (m, 1H, H8); 5,23-5,13 (dq, 2H, $J_{H9-H8} = 17$, $J_{H9-H9'} = 1,5$, $J_{H9'-H8} = 10,2$, $J_{H9'-H9} = 1,3$, H9, H9'); 4,03 (t, 2H, $J_{H4-H5} = 5,3$, H4); 3,96 (t, 2H, $J_{H7-H8, NH} = 5,7$, H7); 2,27 (t, 2H, $J_{H6-H5} = 5,5$, H6); 1,93 (qui, 2H, $J_{H5-H4, H6} = 5,3$, H5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz): δ (ppm) = 167,5(C1); 151,4(C3); 134,4(C8); 115,6(C9); 107,7 (C2); 65,8(C4); 41,5(C7); 20,9 (C6); 19,1(C5).

EM (*m/z*) (intensidade relativa %): 167 (M^+ , 8); 124 (15); 111 (100); 83 (33); 55 (14).

HRMS-ESI: *m/z* calc. para $C_{13}H_{15}O_2N$: $[M+H]^+$ 168,0980. Encontrado: 168,1025.

(*E*)-3-etóxi-*N*-propilacrilamida (9a)

O produto foi obtido na forma de sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado 71%. Ponto de Fusão: 38-43 °C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200MHz): δ (ppm) = 7,48(d, 1H, $J_{H3-H2} = 12$, H3); 5,64 (s, 1H, *N*-H); 5,18 (d, 1H, $J_{H2-H3} = 12,2$, H2); 3,85 (q, 2H, $J_{H4-H5} = 7,1$, H4); 3,23 (q, 2H, $J_{H6H7, NH} = 6,5$, H6); 1,51 (sext, 2H, $J_{H7H6, H8} = 7,1$, H7); 1,29 (t, 3H, $J_{H5-H4} = 7,1$, H5); 0,90 (t, 3H, $J_{H8-H7} = 7,4$, H8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz): δ (ppm) = 167,0 (C1); 159,4 (C3); 99,0 (C2); 66,8 (C4); 41,0 (C6); 22,9 (C7); 14,5 (C5); 11,2 (C8).

EM (*m/z*) (intensidade relativa %): 157 (M^+ , 15); 142 (11); 128 (15); 112 (18); 71 (88).

AE: Calc. para $C_8H_{15}O_2N$: C: 61,12, H: 9,62 N: 8,91. Encontrado: C: 60,94; H: 9,64; N: 8,79.

(*Z*)-3-metóxi-*N*-propilbut-2-enamida (9b)

O produto foi obtido na forma de óleo marrom escuro. Rendimento do produto isolado: 56%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) = 8,64 (s, 1H, N-H); 4,42 (s, 1H, H2); 3,60 (s, 3H, H5); 3,16 (q, 2H, $J_{\text{H6-H7,NH}} = 6,0$, H6); 1,91 (s, 3H, H4); 1,58 (sext, 2H, $J_{\text{H7-H6,H8}} = 7,1$, H7); 0,97 (t, 3H, $J_{\text{H8-H7}} = 7,3$, H8).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 170,7 (C3); 161,8 (C1); 81,2 (C2); 49,5 (C5); 44,6 (C6); 23,5 (C7); 19,0 (C4); 11,1 (C8).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 157 (M^+ , 51); 142 (14); 126 (39); 96 (100); 84 (26).

HRMS-ESI: m/z calc. para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 158,1136. Encontrado: 158,1171.

***N*-propil-4,5-diidrofuran-3-carboxamida (9c)**

O produto foi obtido na forma de um sólido bege. Rendimento do produto isolado 67%. Ponto de Fusão: 100-104°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) = 7,13 (t, 1H, $J_{\text{H3-H5}} = 1,7$, H3); 5,50 (s, 1H, N-H); 4,54 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 9,8$, H4); 2,81 (td, 2H, $J_{\text{H5-H4}} = 1,7$, $J_{\text{H5-H3}} = 9,4$, $J_{\text{H5'-H4}} = 1,7$, $J_{\text{H5'-H3}} = 9,8$, H5'); 3,25 (q, 2H, $J_{\text{H6-H7,NH}} = 7,2$, H6) 1,53 (sext, 2H, $J_{\text{H7-H6,H8}} = 7,2$, H7); 0,91 (t, 3H, $J_{\text{H8-H7}} = 7,4$, H8).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 164,7 (C1); 153,3 (C3); 111,7 (C2); 72,4 (C4); 41,0 (C6); 28,2 (C5); 23,0 (C7); 11,3 (C8).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 155 (M^+ , 21); 140 (2); 127 (12); 112 (5); 97 (100); 69 (11).

AE: Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C: 61,91; H: 8,44; N: 9,03. Encontrado: C: 60,78; H: 8,45; N: 8,91.

***N*-propil-3,4-diidro-2H-piran-5-carboxamida (9d)**

O produto foi obtido na forma de um sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado 63%. Ponto de Fusão: 60-65°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) = 7,42 (s, 1H, H3); 5,62 (s, 1H, N-H); 3,99 (t, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 5,1$, H4); 3,23 (q, 2H, H7); 2,21 (t, 2H, $J_{\text{H6-H5}} = 5,9$, H6); 1,89 (qui, 2H, $J_{\text{H5-H4,H6}} = 5,4$, H5); 1,52 (sext, 2H, $J_{\text{H8-H9,H7}} = 7,05$, H8); 0,90 (t, 3H, $J_{\text{H9-H8}} = 7,4$, H9).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 167,7 (C1); 151,1 (C3); 108,1 (C2); 65,9 (C4); 41,0 (C7); 22,8 (C8); 21,1 (C6); 19,4 (C5); 11,2 (C9).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 169 (M^+ , 17); 139 (20); 124 (6); 111 (100); 83 (36).

AE: Calc. para $C_9H_{15}O_2N$: C: 63,88; H: 8,93; N: 8,28. Encontrado: C: 63,35; H: 8,92; N: 8,29.

(E)-N-benzil-3-etoxiacrilamida (10a)

O produto foi obtido na forma de sólido marrom escuro. Rendimento do produto isolado: 76%, Ponto de Fusão: 52-57 °C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200MHz): δ (ppm) = 7,55 (d, 1H, $J_{H3-H2} = 12,2$, H3); 7,33-7,25 (m, 5H, Ar); 5,74 (s, 1H, N-H); 5,20 (d, 1H, $J_{H2-H3} = 12,2$, H2); 4,47 (d, 2H, $J_{H6-NH} = 5,7$, H6); 3,87 (q, 2H, $J_{H4-H5} = 7,0$, H4); 1,32 (t, 3H, $J_{H5-H4} = 7,1$, H5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz): δ (ppm) = 167,0 (C1); 159,9 (C3); 138,7 (C7); 128,5 (C9); 127,6 (C8); 127,2 (C10); 98,7 (C2); 66,9 (C4); 43,4 (C6); 14,5 (C5).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 205 (M^+ , 73); 176 (7); 160 (41); 106 (100); 91 (52); 71 (74).

AE: Calc. para $C_{12}H_{15}O_2N$: C: 70,22; H: 7,37; N: 6,82. Encontrado: C: 70,21; H: 7,11; N: 7,27.

(E)-N-benzil-3-metoxibut-2-enamida (10b)

O produto bruto foi obtido na forma de óleo marrom escuro, purificado em coluna cromatográfica utilizando alumina como suporte sólido em um sistema solvente 1% metanol em clorofórmio. Rendimento do produto isolado: 70%.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200MHz): δ (ppm) = 7,35-7,27 (m, 5H, Ar); 5,57 (s, 1H, N-H); 4,90 (s, 1H, H2); 4,48 (d, 2H, $J_{H6-NH} = 5,7$, H6); 3,58 (s, 3H, H5); 2,35 (s, 3H, H4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz): δ (ppm) = 169,7 (C3); 167,2 (C1); 138,9 (C7); 128,6 (C9); 127,7 (C8); 127,2 (C10); 93,0 (C2); 54,9 (C5); 43,4 (C6); 18,5 (C4).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 205 (M^+ , 50); 190 (8); 174 (28); 106 (50); 99 (100).

HRMS-ESI: m/z calc. para $C_{12}H_{15}O_2N$: $[M+H]^+$ 206,1136. Encontrado: 206,1178.

N-benzil-4,5-diidrofuran-3-carboxamida (10c)

O produto bruto foi obtido na forma de sólido bege. Rendimento do produto isolado: 65%. Ponto de Fusão: 135-139 °C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200MHz): δ (ppm) = 7,33-7,27 (m, 5H, Ar); 7,17 (t, 1H, $J_{H3-H5} = 1,7$, H3);

5,73 (s, 1H, N-H); 4,60-4,48 (m, 4H, H4, H6); 2,82 (td, 2H, $J_{H5-H4}= 1,8$, $J_{H5-H3}= 9,5$, $J_{H5'-H4}= 1,75$, $J_{H5'-H3}= 9,85$, H5, H5').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 164,9 (C1); 154,1 (C3); 138,4 (C7); 128,6 (C9); 127,7 (C8); 127,4 (C10); 111,3 (C2); 72,6 (C4); 43,3 (C6); 28,1 (C5).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 203 (M^+ , 100); 172 (10); 97 (82); 69 (11).

AE: Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: C: 70,92; H: 6,45; N: 6,89. Encontrado: C: 69,63; H: 6,56; N: 7,09.

***N*-benzill-3,4-diidro-2*H*-piran-5-carboxamida (10d)**

O produto bruto foi obtido na forma de sólido amarelo. Rendimento do produto isolado: 58%, Ponto de Fusão: 60-63°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) = 7,49 (s, 1H, H3); 7,35-7,29 (m, 5H, Ar); 5,92 (s, 1H, N-H); 4,50 (s, 2H, H7); 4,02 (t, 2H, $J_{H4-H5}= 5,2$, H4); 2,24 (t, 2H, $J_{H6-H5}= 6,4$ H6); 1,90 (qui, 2H, $J_{H5-H4,H6}= 5,0$, H5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 167,6 (C1); 151,8 (C3); 138,7 (C8); 128,6 (C10); 127,7 (C9); 127,3 (C11); 107,8 (C2); 66,0 (C4); 43,4 (C7); 21,2 (C6); 19,4 (C5).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 217 (M^+ , 54); 158 (87); 126 (5); 111 (100); 91 (46).

AE: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$: C: 71,87; H: 6,96; N: 6,45. Encontrado: C: 71,19; H: 7,04; N: 6,51.

***(E)*-3-etóxi-*N*-fenetilacrilamida (11a)**

O produto bruto foi obtido na forma de óleo marrom, purificado em coluna cromatográfica utilizando alumina como suporte sólido em um sistema solvente 1% metanol em clorofórmio.

Rendimento do produto isolado: 85%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) = 7,50(d, 1H, $J_{H3-H2}= 12,2$, H3); 7,30-7,17 (m, 5H, Ar); 5,60 (s, 1H, N-H); 5,13(d, 1H, $J_{H2-H3}= 12,2$, H2); 3,85 (q, 2H, $J_{H4-H5}= 7,0$, H4); 3,54 (q, 2H, $J_{H6-H7,NH}= 6,2$, H6); 2,82 (t, 2H, $J_{H7-H6}= 7,0$, H7); 1,30 (t, 3H, $J_{H5-H4}= 7,1$, H5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) = 167,0 (C1); 159,5 (C3); 138,1 (C8); 128,5 (C9); 126,3 (C11); 98,7 (C2); 66,5 (C4); 40,4 (C6); 35,8 (C7); 14,5 (C5).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 219 (M^+ , 9); 190 (16); 175 (6); 128 (20); 99 (100); 71 (45).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₇O₂N: [M+H]⁺ 220,1293. Encontrado: 220,1344.

(E)-3-metóxi-N-fenetilbut-2-enamida (11b)

O produto bruto foi obtido na forma de óleo marrom, purificado em coluna cromatográfica utilizando alumina como suporte sólido em um sistema solvente 2% metanol em clorofórmio. Rendimento do produto isolado: 90%.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,22-7,11 (m, 5H, Ar); 5,58 (s, 1H, N-H); 4,78 (s, 1H, H₂); 3,53-3,41 (m, 5H, H₅, H₆); 2,75 (t, 2H, J_{H₇-H₆} = 7,0, H₇); 2,23 (s, 3H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 169,3(C₃); 167,3(C₁); 139,1(C₈); 128,7(C₁₀); 128,5(C₉); 126,3(C₁₁); 92,9(C₂); 54,8(C₅); 40,4(C₆); 35,8(C₇); 18,3(C₄).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 219 (M⁺, 14); 204 (15); 128 (16); 99 (100); 59 (6).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₇O₂N: [M+H]⁺ 220,1293. Encontrado: 220,1346.

N-fenetil-4,5-diidrofuran-3-carboxamida (11c)

O produto bruto foi obtido na forma de sólido amarelo higroscópico.

Rendimento do produto isolado: 88%.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,42-7,28 (m, 5H, Ar); 7,19 (s, 1H, H₃); 5,53 (s, 1H, N-H); 4,61 (t, 2H, J_{H₄-H₅} = 9,6, H₄); 3,65 (q, 2H, J_{H₆-H₇,NH} = 6,25, H₆); 2,93 (t, 2H, J_{H₇-H₆} = 6,9, H₇); 2,82 (qui, 2H, J_{H₅-H₄} = 1,7, J_{H₅-H₃} = 9,4, J_{H₅'-H₄} = 1,7, J_{H₅'-H₃} = 10,0, H₅, H₅').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 164,6(C₁); 153,6(C₃); 138,9(8); 128,7(C₁₀); 128,6(C₉); 126,5(C₁₁); 111,6(C₂); 72,5(C₄); 40,4(C₆); 35,8(C₅); 28,1(C₇).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 217 (M⁺, 13); 113 (7); 105 (13); 97 (100); 69 (7).

HRMS-ESI: m/z calc. para C₁₃H₁₅O₂N: [M+H]⁺ 218,0980. Encontrado: 218,1175.

N-fenetil-3,4-diidro-2H-piran-5-carboxamida (11d)

O produto bruto foi obtido na forma de sólido marrom. Rendimento do produto isolado: 63%. Ponto de Fusão: 50-55 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ (ppm) = 7,41 (s, 1H, H₃); 7,37-7,19 (m, 5H, Ar); 5,47 (s, 1H, N-H); 4,00 (t, 2H, J_{H₄-H₅} = 5,3, H₄); 5,57 (q, 2H, J_{H₇-H₈,NH} = 6,0, H₇); 2,84 (t, 2H, J_{H₈-H₇} = 6,9, H₈); 2,14 (t, 2H, J_{H₆-H₅} = 6,8, H₆); 1,89 (qui, 2H, J_{H₅-H₄,H₆} = 5,7, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): δ (ppm) = 167,7 (C₁); 151,4 (C₃); 139,0 (C₉); 128,7 (C₁₁); 128,5 (C₁₀); 126,3 (C₁₂); 108,0 (C₂); 66,0 (C₄); 40,5 (C₇); 35,7 (C₈); 21,1 (C₆); 19,3 (C₅).

EM (m/z) (intensidade relativa %): 231 (M^+ , 31); 140 (17); 127 (9); 111 (100); 83 (30).

AE: Calc. para $C_{14}H_{17}O_2N$: C: 72,70; H: 7,41; N: 6,06. Encontrado: C: 71,95; H: 7,43; N: 5,97.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinci M., Mestdagh F., Meulenauer B. *Food Chemistry*. **2011**, doi: 10.1016/j.foodchem.2011.08.001.
2. Shipp, A., Lawrence, G., Gentry, R., McDonald, T., Bartow, H., Bounds, J. *Critical Reviews in Toxicology*. **2006**, 36, 481.
3. (a) Zyzak, D. V., Sanders, R. A., Stojanovic, M., Tallmadge, D. H., Eberhardt, B. L., Ewald, D. K., Gruber, D. C., Morsch, T. R., Strothers, M. A., Rizzi, G. P., Villagran, M. D. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2003**, 51, 4782. (b) Yaylayan, V. A., Wnorowski, A., Locas Perez, C. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2003**, 51, 1753. (c) Stadler, R. H., Blank, I., Varga, N., Robert, F., Hau, J., Guy, P. A., Robert, M. C., Riediker, S. *Nature*. **2002**, 419, 449. (d) Mottram, D. S., Wedzicha, B. L., Dodson, A. T. *Nature*. **2002**, 419, 448.
4. Becalski, A., Lau, B. P. Y., Lewis, D., Seaman, S. W. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2003**, 51, 802.
5. Effenberger, F.; Hartmann, W. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 3260.
6. (a) Salim, J. R.; Nome, F.; Rezende, C. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1181. (b) Atanassova, I. A.; Petrov, J. S.; Ognjanova, V. H.; Mollov, N. M. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2083. (c) Salim, J. R.; Zucco, C.; Nome, F. *Quím. Nova*. **1991**, 14, 244.
7. (a) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1234. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4835; (c) Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis*. **2006**, 2305; (d) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 943; (e) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.

- Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
8. (a) Zanatta, N.; Cortelini, M.F.M.; Carpes, M. J. S; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 509. (b) Zanatta, N.; Silva, F. M.; Rosa, L. S, Jank, L.; Helio, G. B.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters.* **2007**, *48*, 6531-6534. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagava, M. *Synthesis.* **1986**, *25*, 1016.
9. (a) Zanatta, N.; Borchhardt, D. M.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Squizani, A. M. C.; Marchi, T. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2006**, *14*, 3174-3184. (b) Martins M. A. P.; Cunico W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta N. *Current Organic Synthesis.* **2004**, *1*, 391-403. (c) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 8, 1486-1491. (d) Martins, M. A. P.; Guarda, E. M.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 1321-1327. (e) Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Prola, L. D. T.; Moreira, D. N.; Campos, P. T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Arkivoc.* **2010**, *12*.
10. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (c) Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis.* **1991**, *6*, 483.
11. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013. (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
12. Watanabe, W. H.; Conlon, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2828.
13. Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 852.

-
14. (a) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *266*, 100. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93.
15. McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1974**, 3569.
16. Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689.
17. (a) Hawkins, P.A.; Bennet, N.; Brit. Patent 570974, 1945; *Chem. Abstr.* **1946**, *40*, 72385. (b) Paul, R. E.; Tchelitcheff, S.; U. S. Patent 2768174, 1956; *Chem. Abstr.* **1957**, *51*, 5818f.
18. (a) Pechmann, H. V. *Chem. dtsh. Ber. Ges.* **1892**, *25*, 1051. (b) Decombe, J. *Ann Chimie.* **1932**, *18*,108.
19. Singh, H.; Aggarwal, P.; Kumar, S. *Indian Journal of Chemistry.* **1992**, *31*, 387.
20. (a) Kinoshita, T.; Tanaka, H.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1809. (b) Ahmed, S.; Lofthouse, R.; Shaw, G. *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1976**, 1969. (c) Warrenner, R. N.; Cain, E. N. *Tetrahedron Letters.* **1966**, *28*, 3231.
21. Zanatta, N.; Barrichelo, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters.* **2002**, *44*, 961.
22. Barrichelo, R. Tese (Doutorado em química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2003**, 56.
23. Zanatta, N.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Borchhardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K. M.; Silva, F. M.; Spader, T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2007**, *15*, 1947.

24. Stefane, B.; Polanc, S. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 10902.
25. Stefane, B.; Polanc, S. *Synlett*. **2004**, 4, 698.
26. Zanatta, N.; Brondani, P. B.; Amaral, S.S.; Oliveira, T. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Org. Chem. Insights*. **2009**, 2, 7.
27. Bossahard, H. H.; Mary, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*. **1959**, 42, 1659.
28. Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Edition, New York, N. Y., **1996**.

**APÊNDICE A – ESPECTROS DE
RMN DE ^1H E ^{13}C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS**

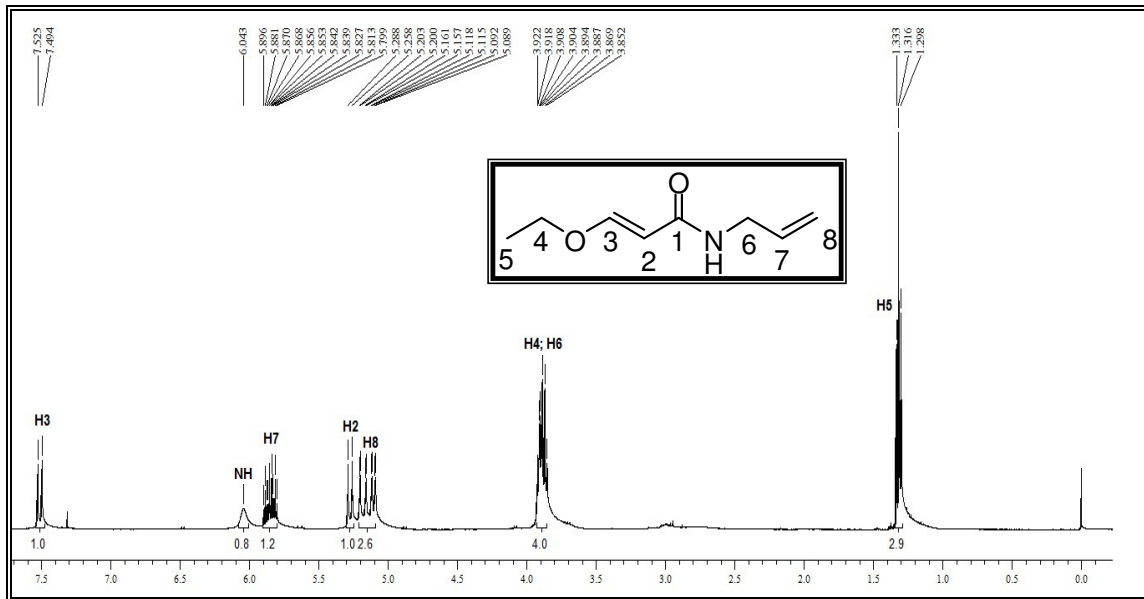


Figura 12 : Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto **8a** em CDCl_3 .

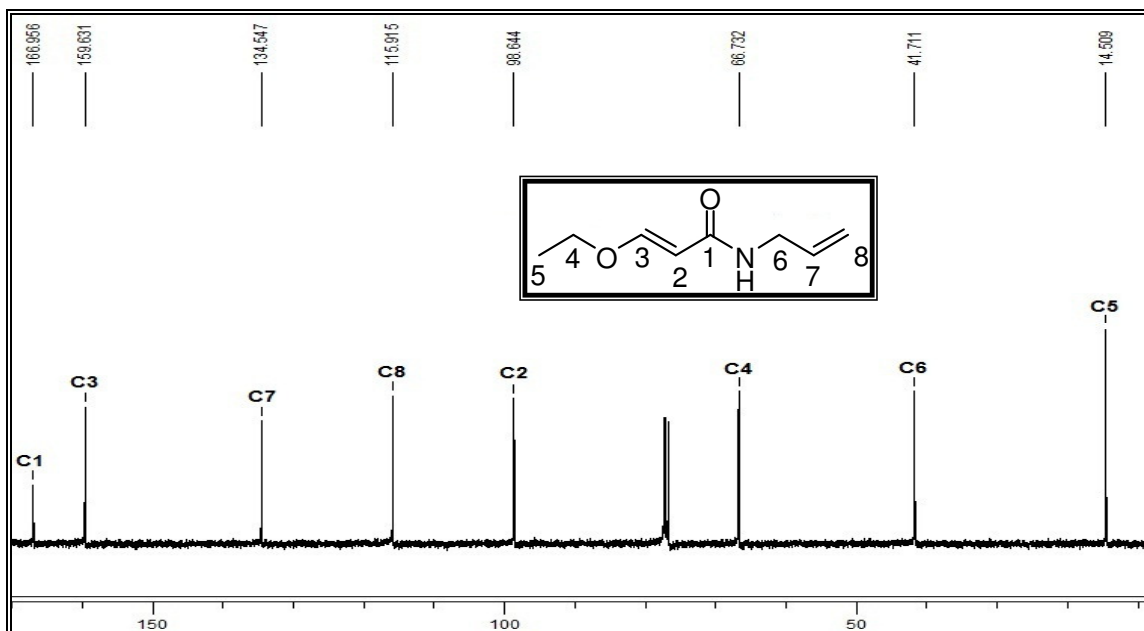


Figura 13: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **8a** em CDCl_3 .

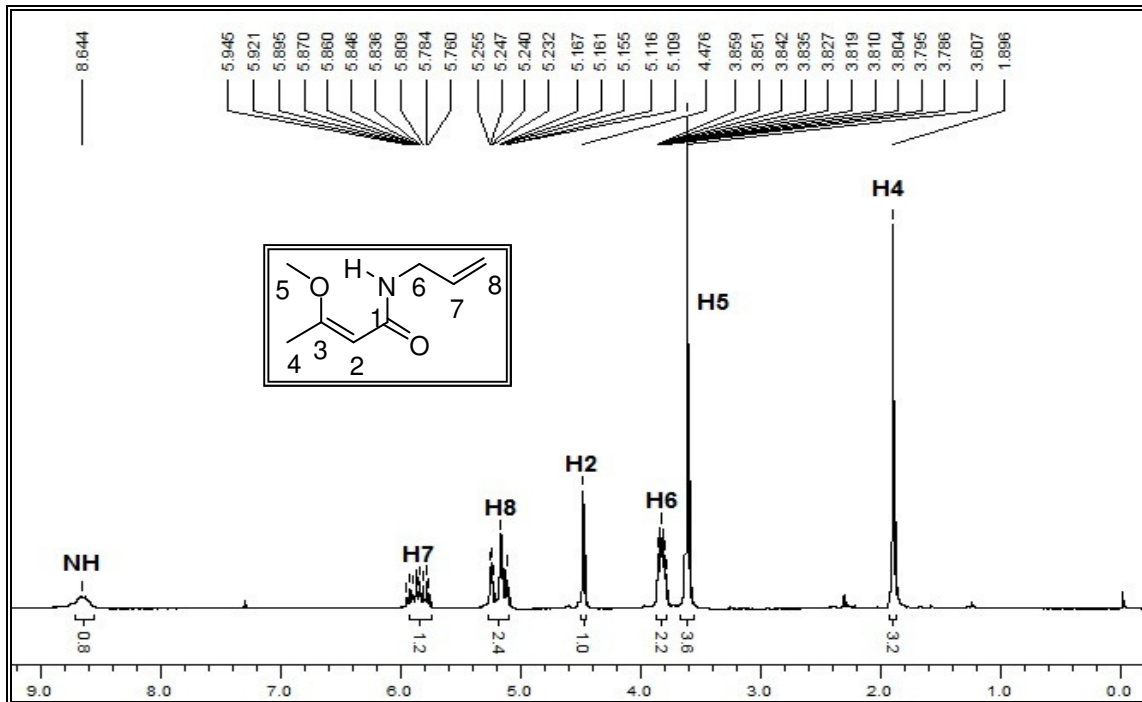


Figura 14: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **8b** em CDCl_3 .

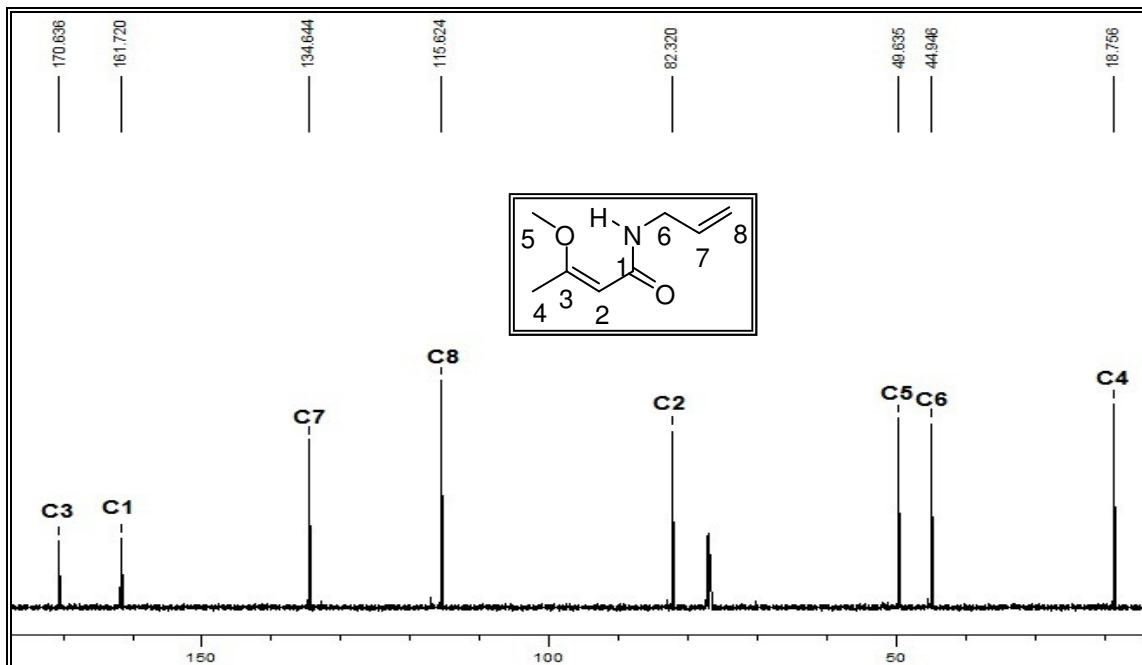


Figura 15: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **8b** em CDCl_3 .

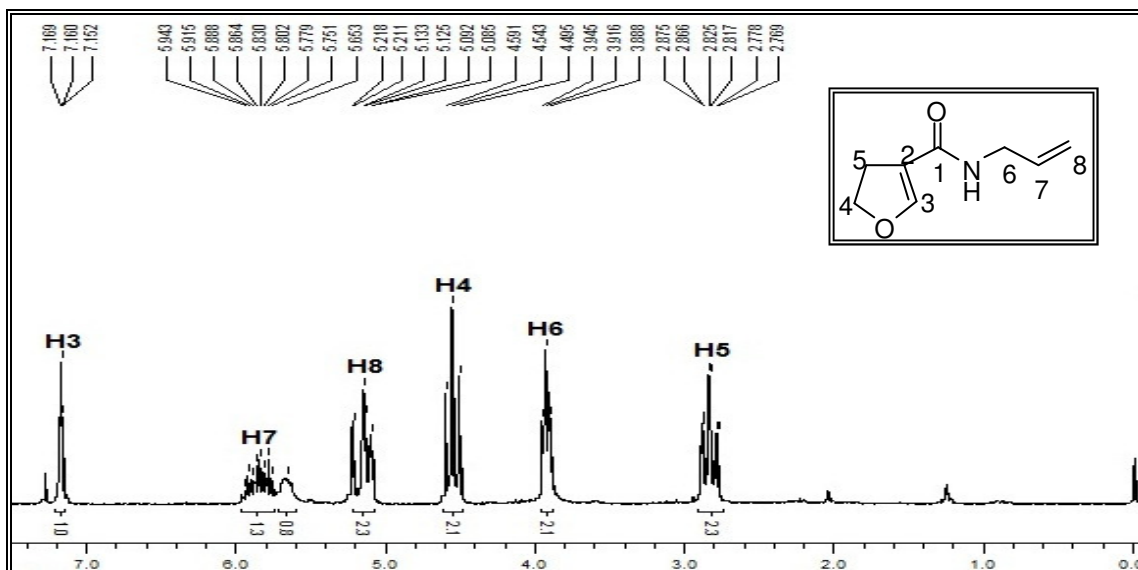


Figura 16: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **8c** em CDCl_3 .

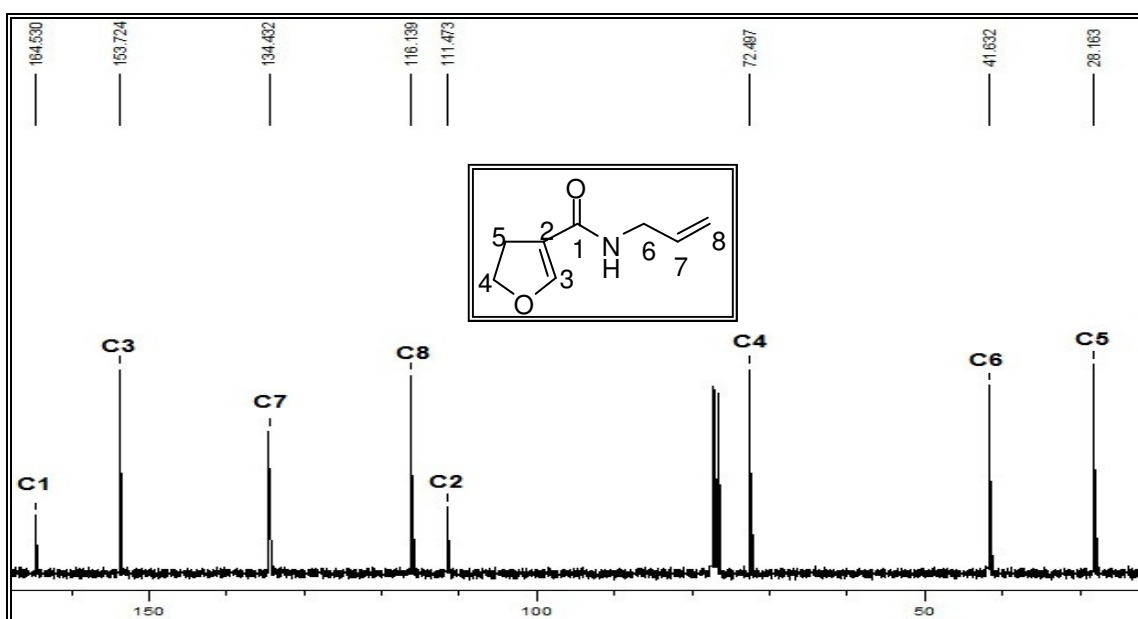


Figura 17: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **8c** em CDCl_3 .

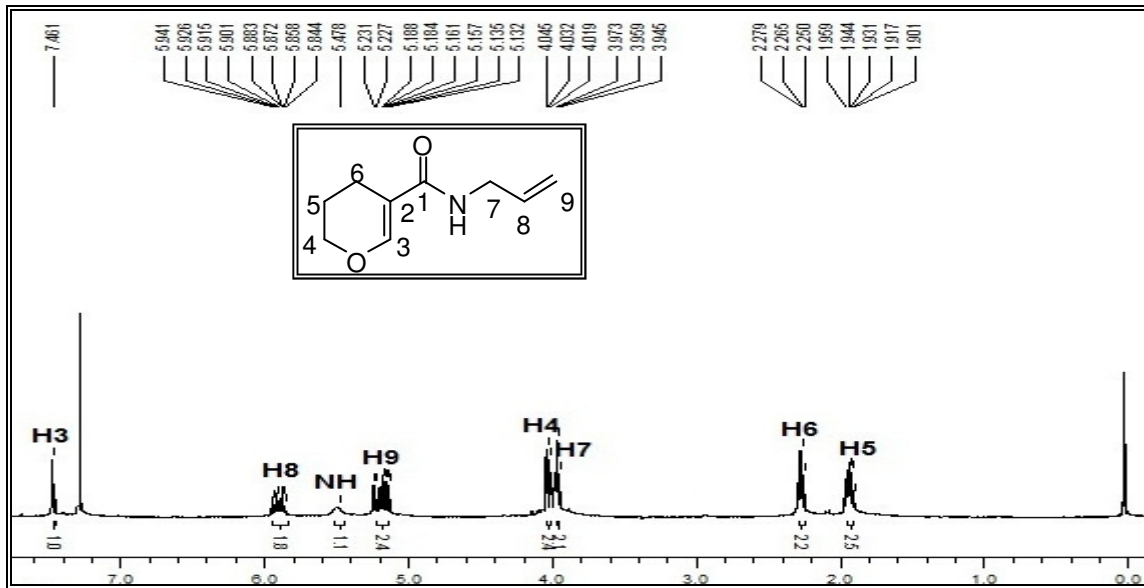


Figura 18: Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto **8d** em CDCl_3 .

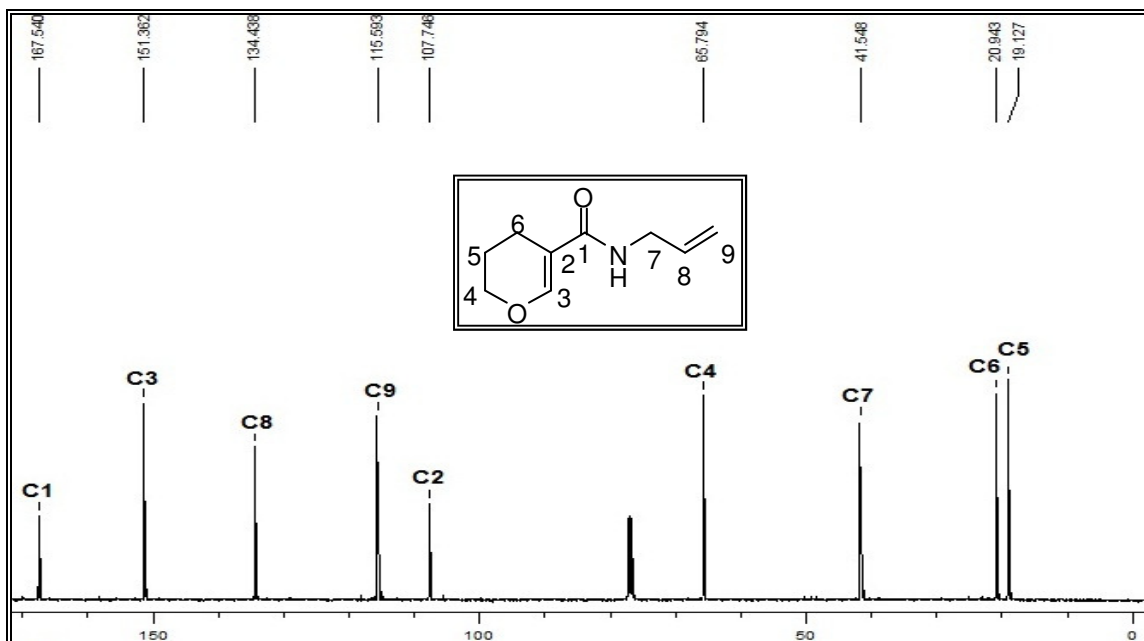


Figura 19: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **8d** em CDCl_3 .

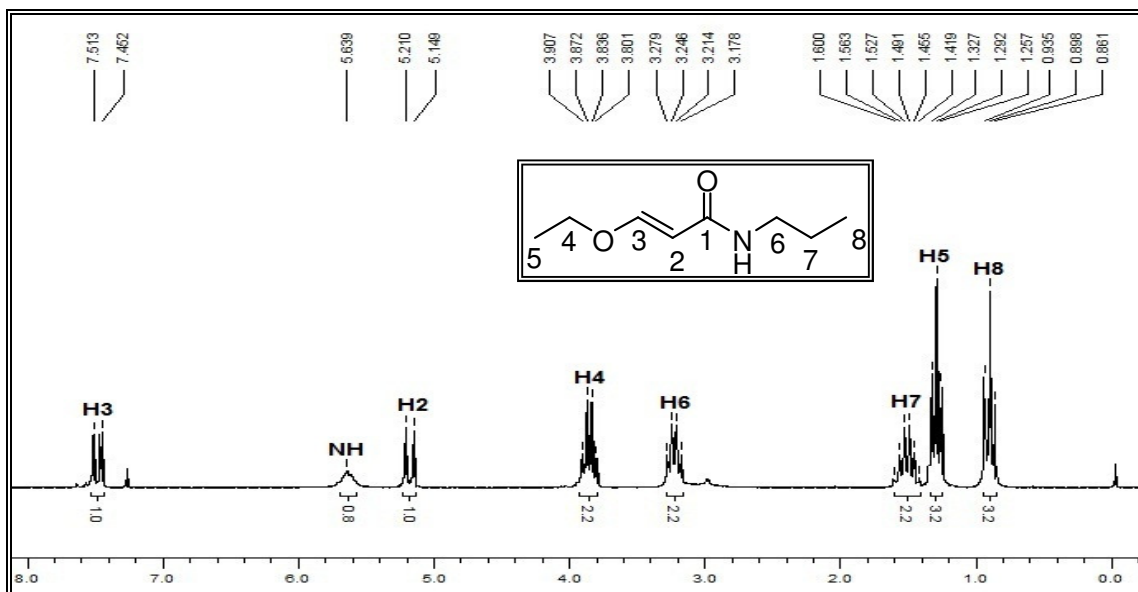


Figura 20: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **9a** em CDCl_3 .

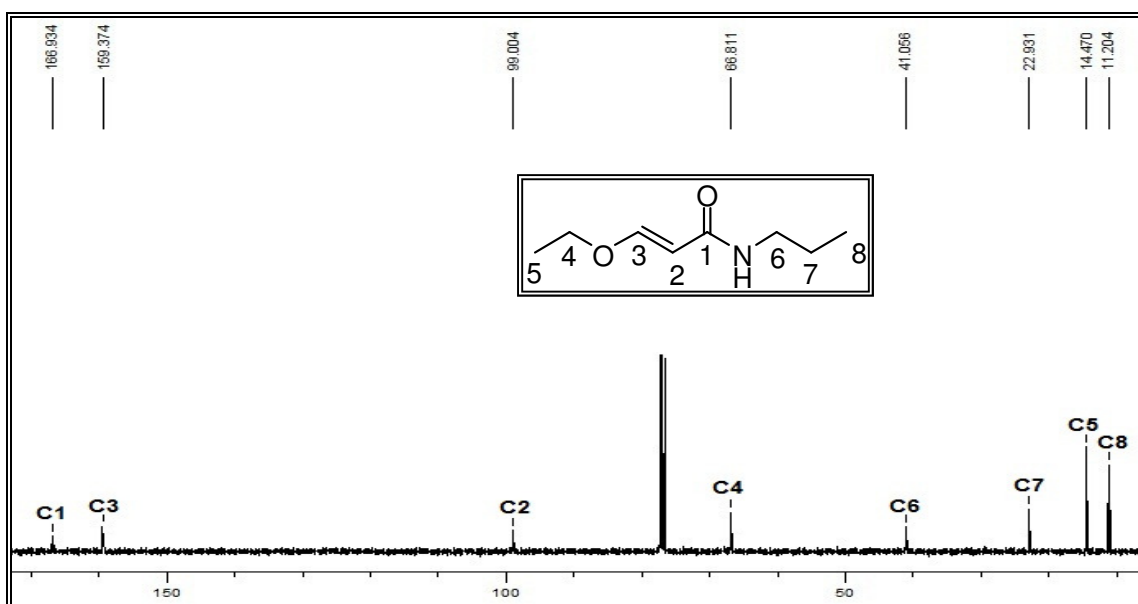


Figura 21: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **9a** em CDCl_3 .

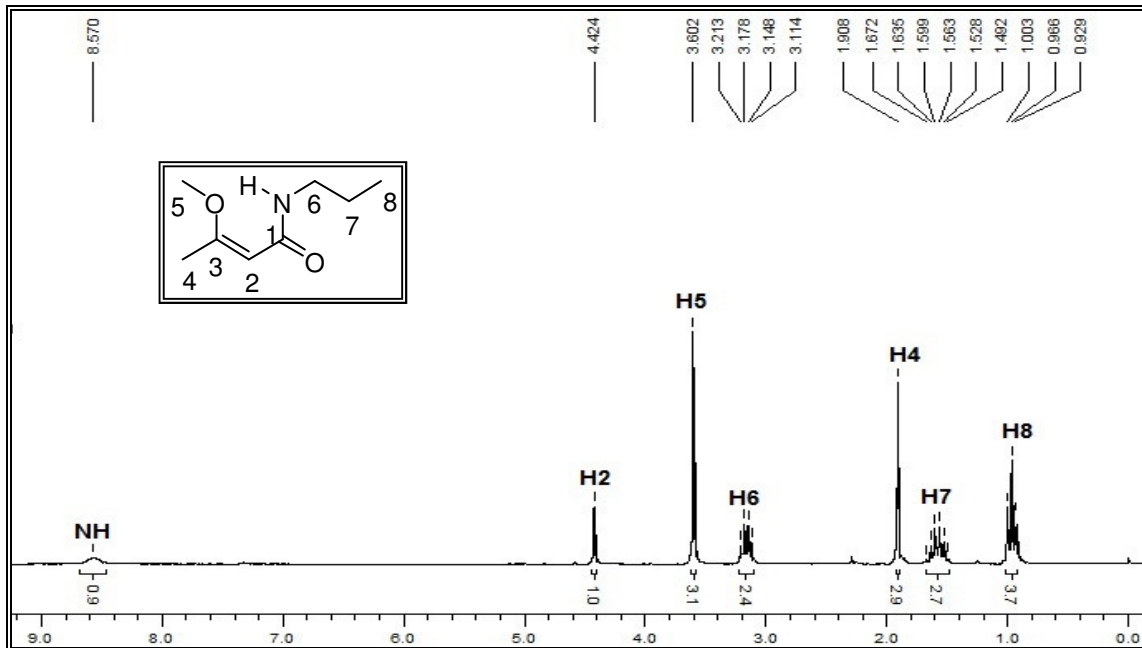


Figura 22: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **9b** em CDCl_3 .

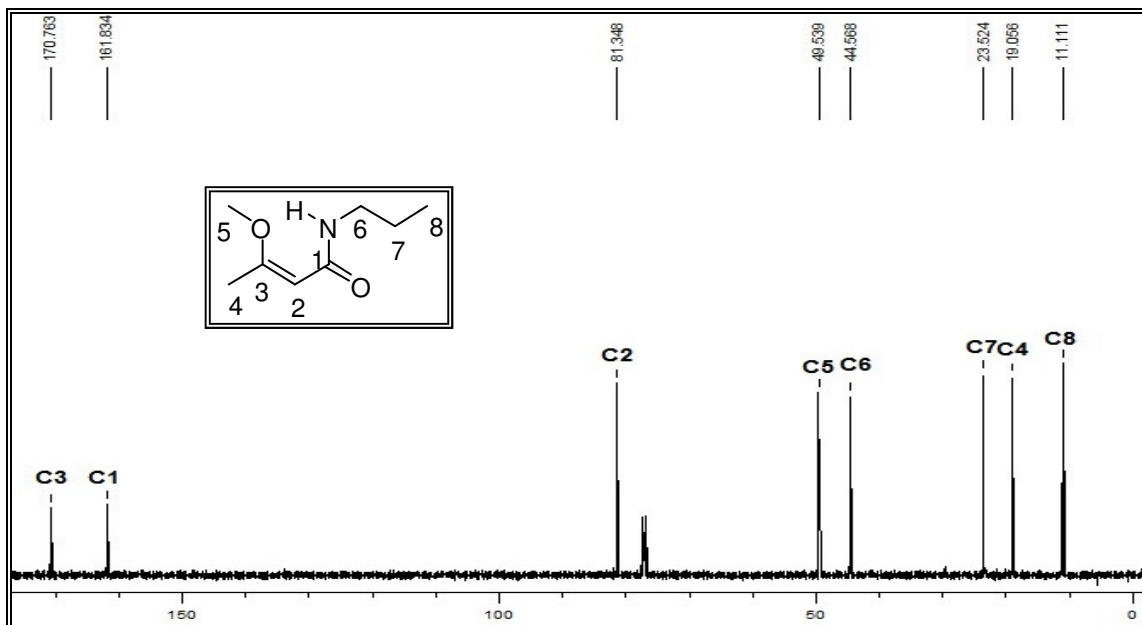


Figura 23: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **9b** em CDCl_3 .

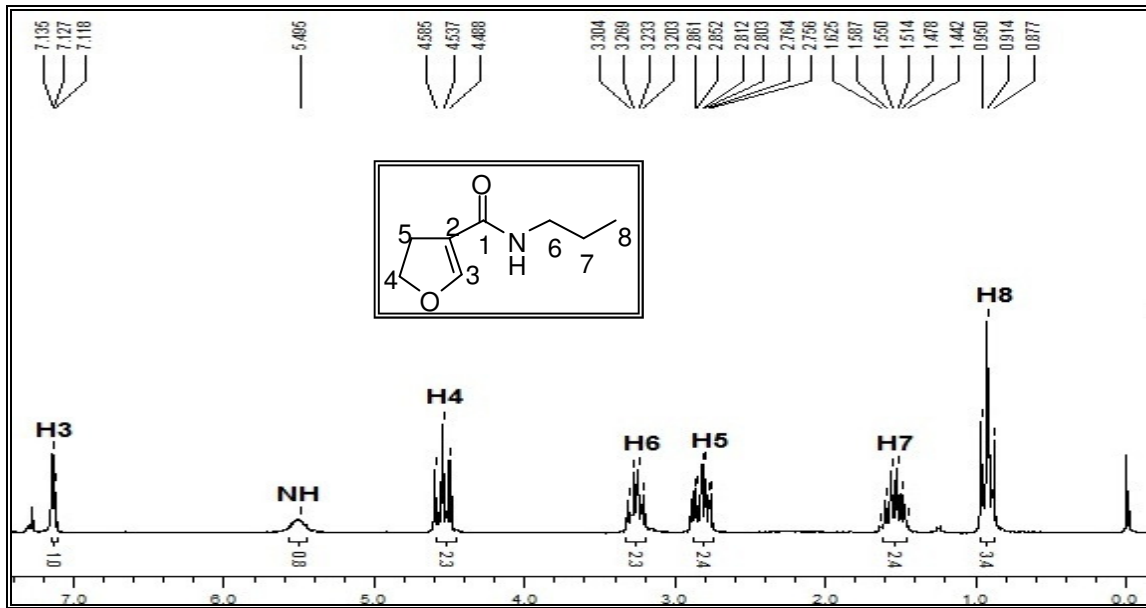


Figura 24: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **9c** em CDCl_3 .

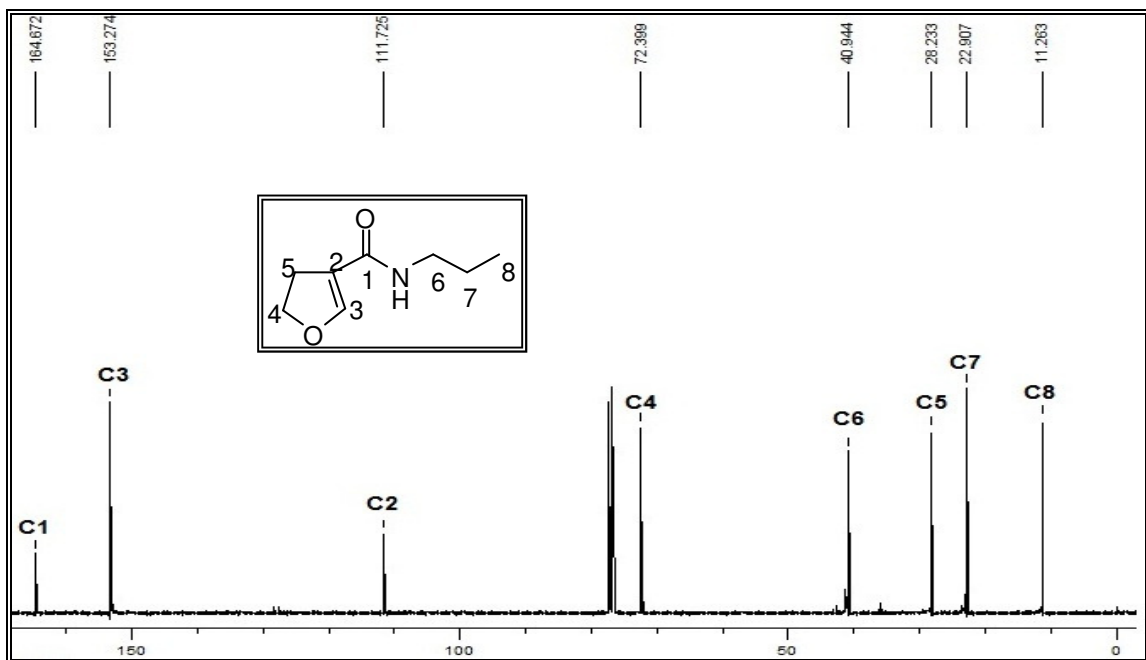


Figura 25: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **9c** em CDCl_3 .

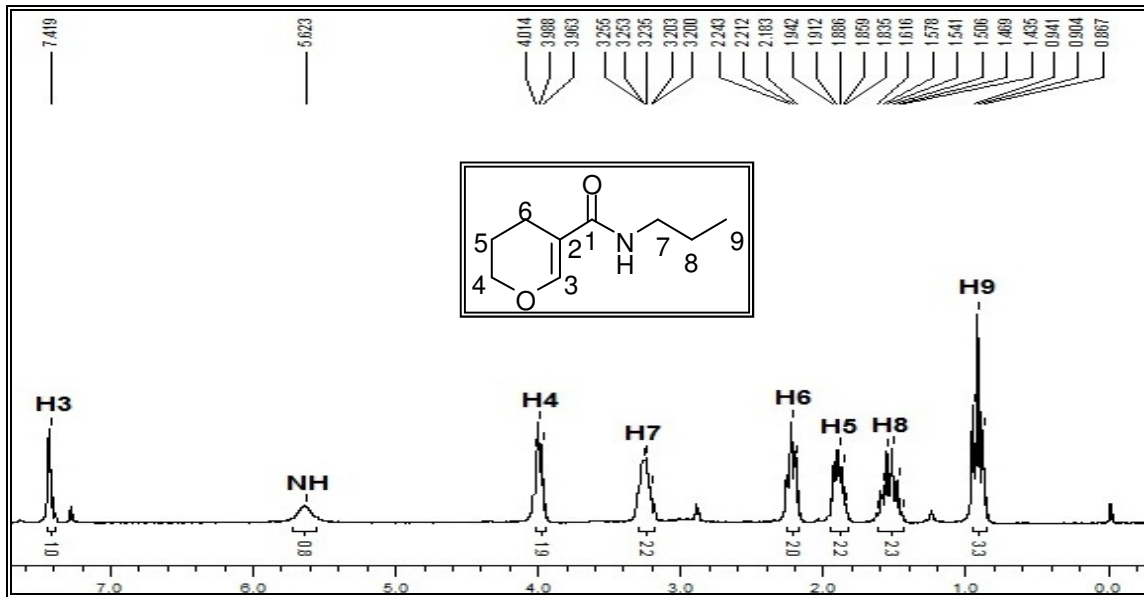


Figura 26: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **9d** em CDCl_3 .

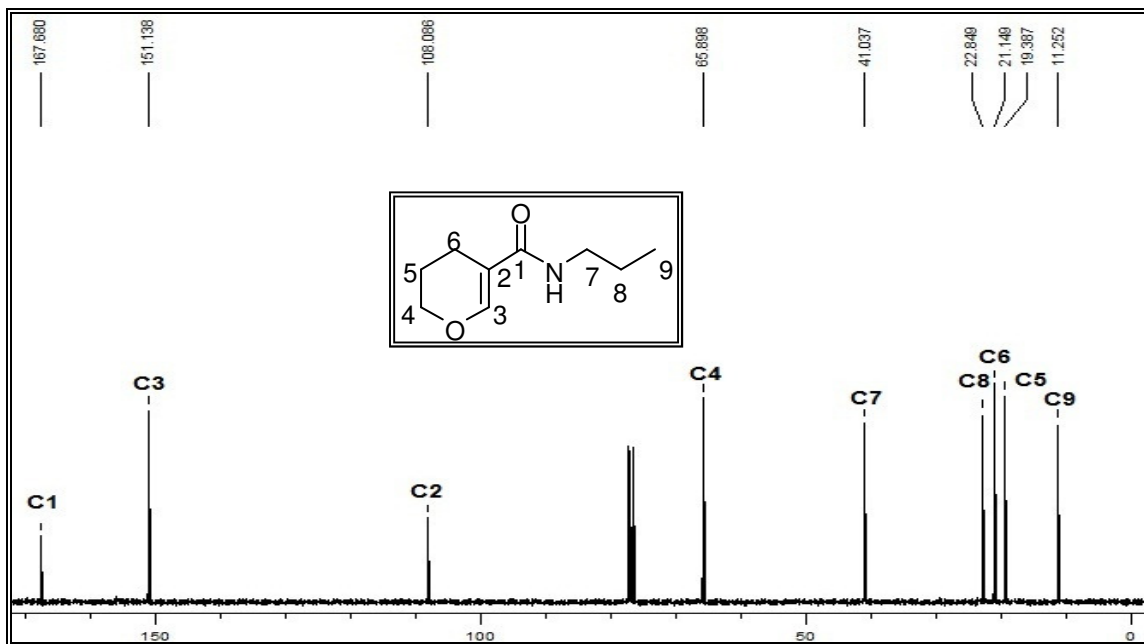


Figura 27: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **9d** em CDCl_3 .

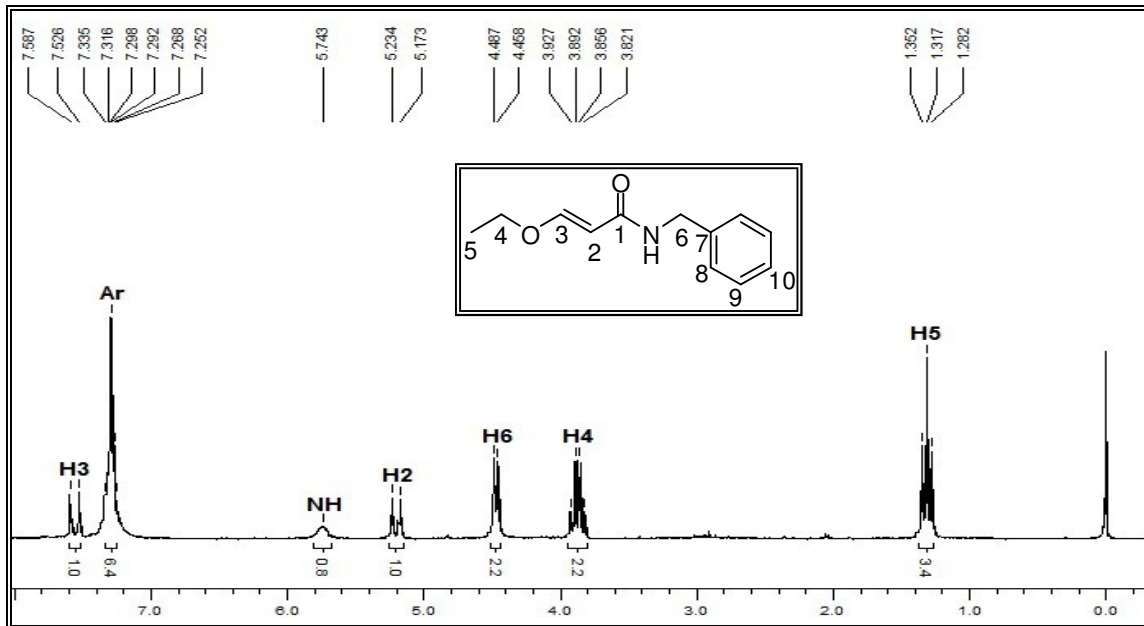


Figura 28: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **10a** em CDCl_3 .

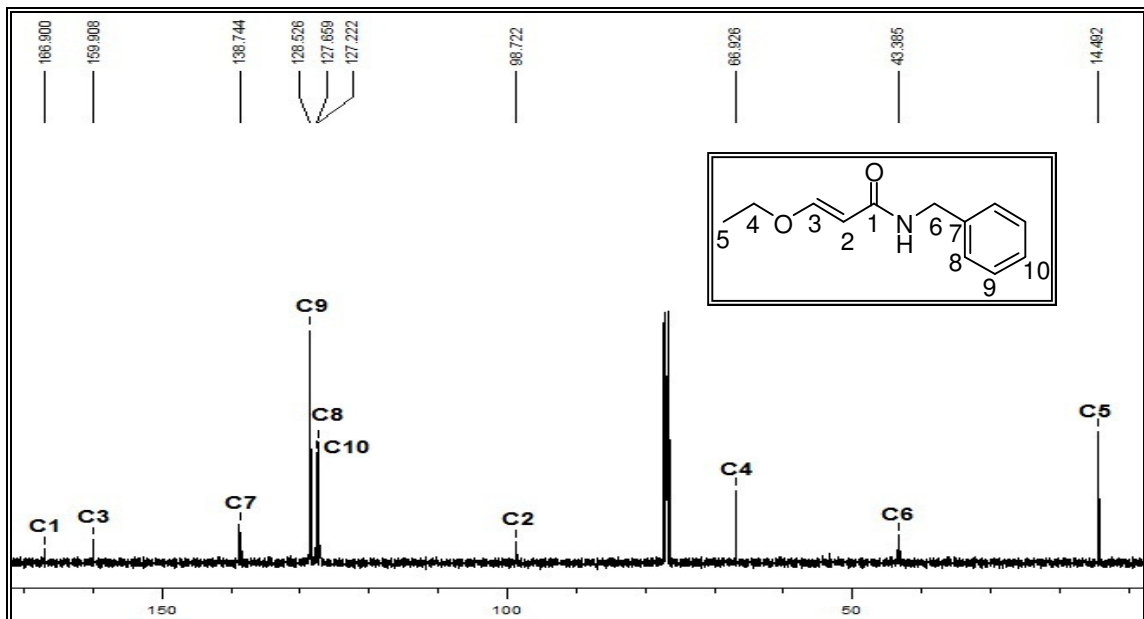


Figura 29: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **10a** em CDCl_3 .

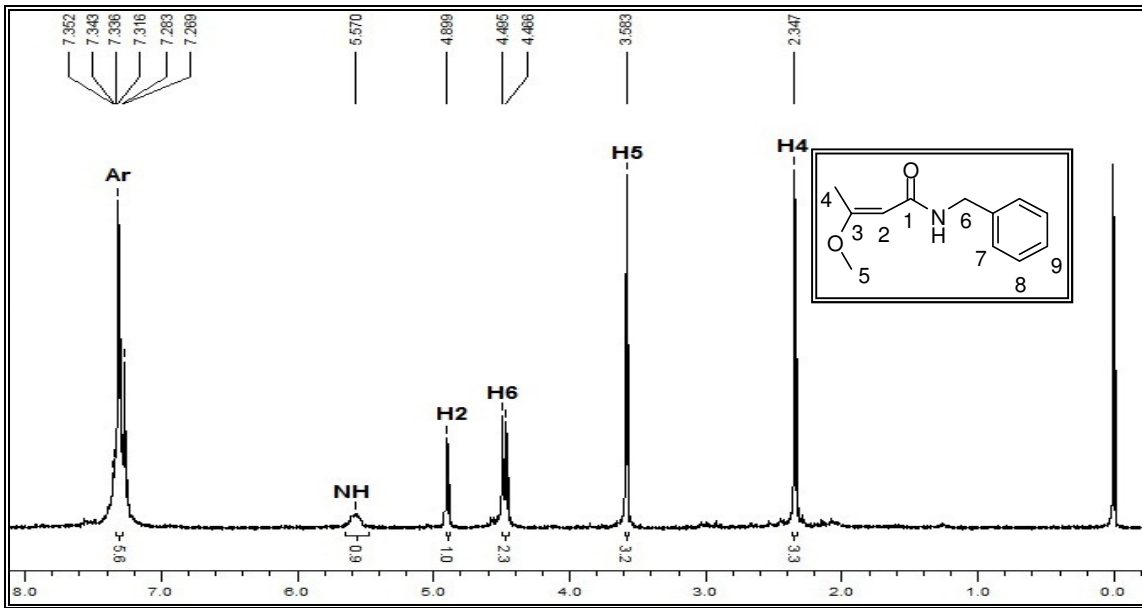


Figura 30: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **10b** em CDCl_3 .

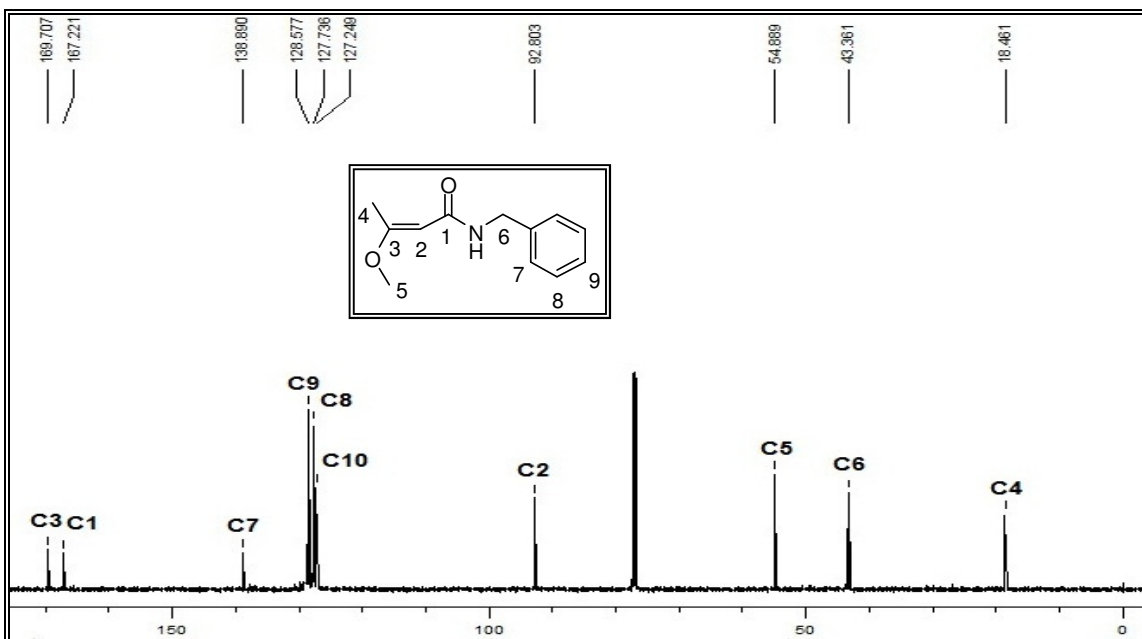


Figura 31: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **10b** em CDCl_3 .

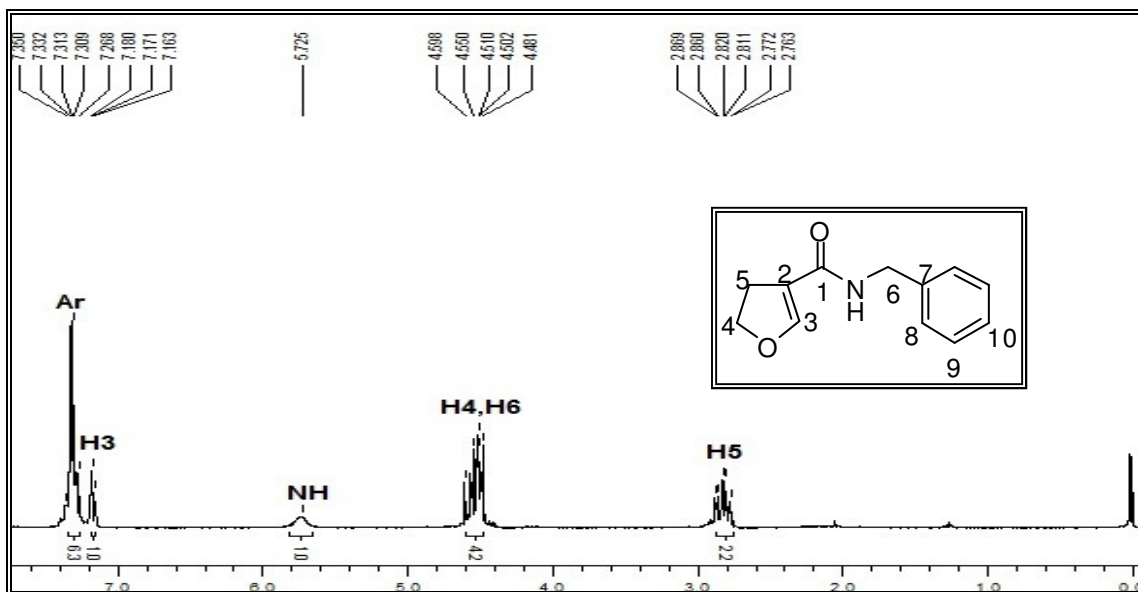


Figura 32: Espectro de ¹H de RMN a 200 MHz do composto **10c** em CDCl₃.

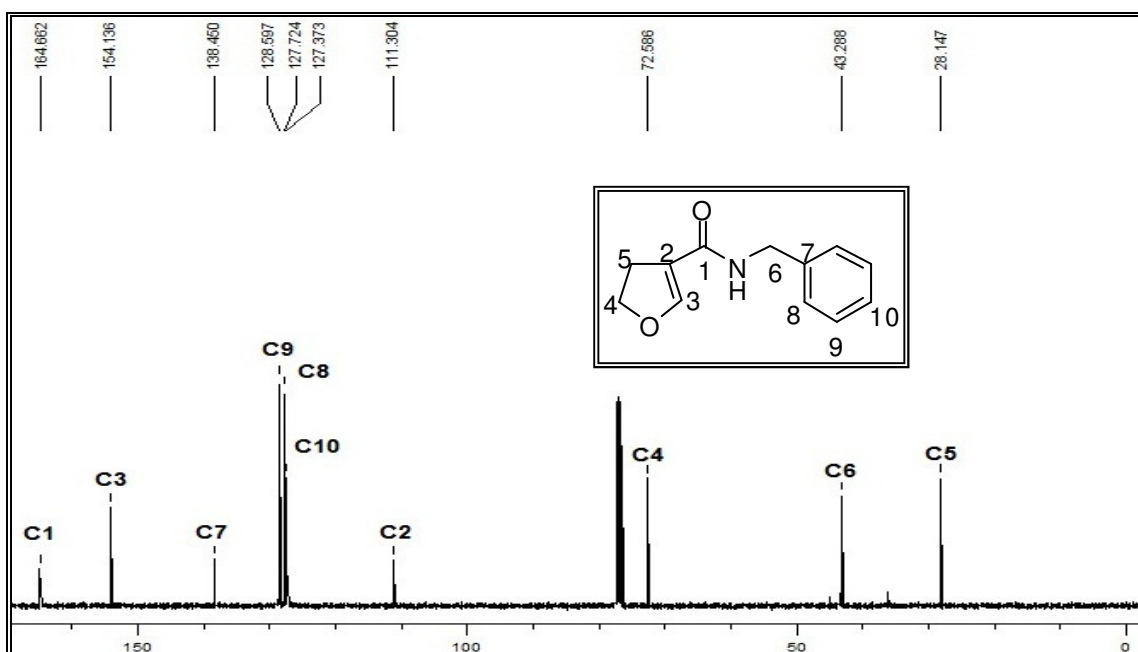


Figura 33: Espectro de ¹³C {¹H} de RMN a 100 MHz do composto **10c** em CDCl₃.

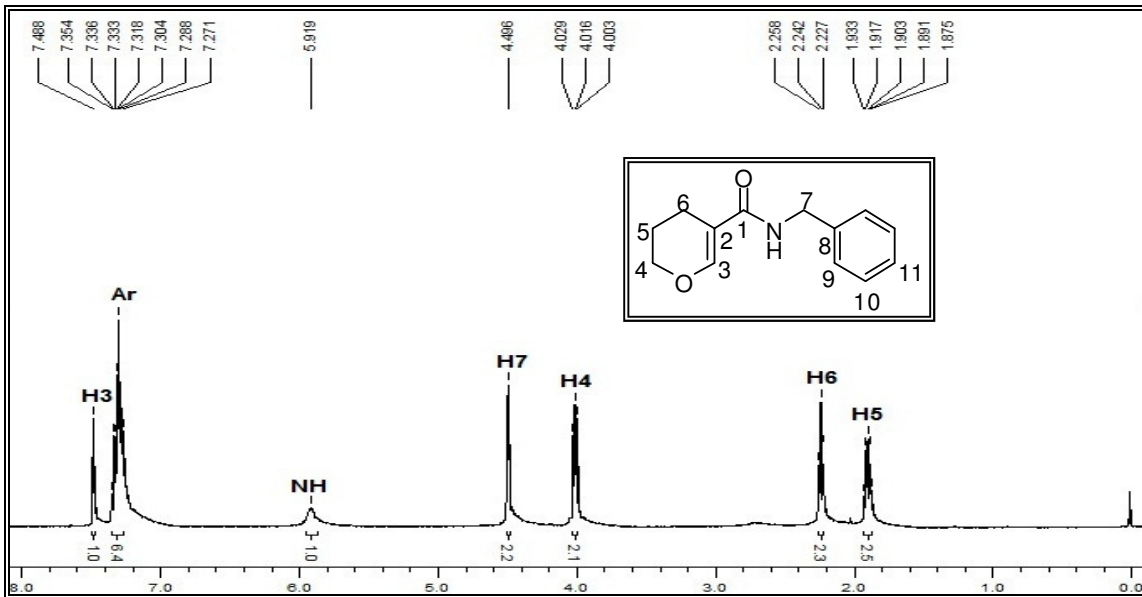


Figura 34: Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto **10d** em CDCl_3 .

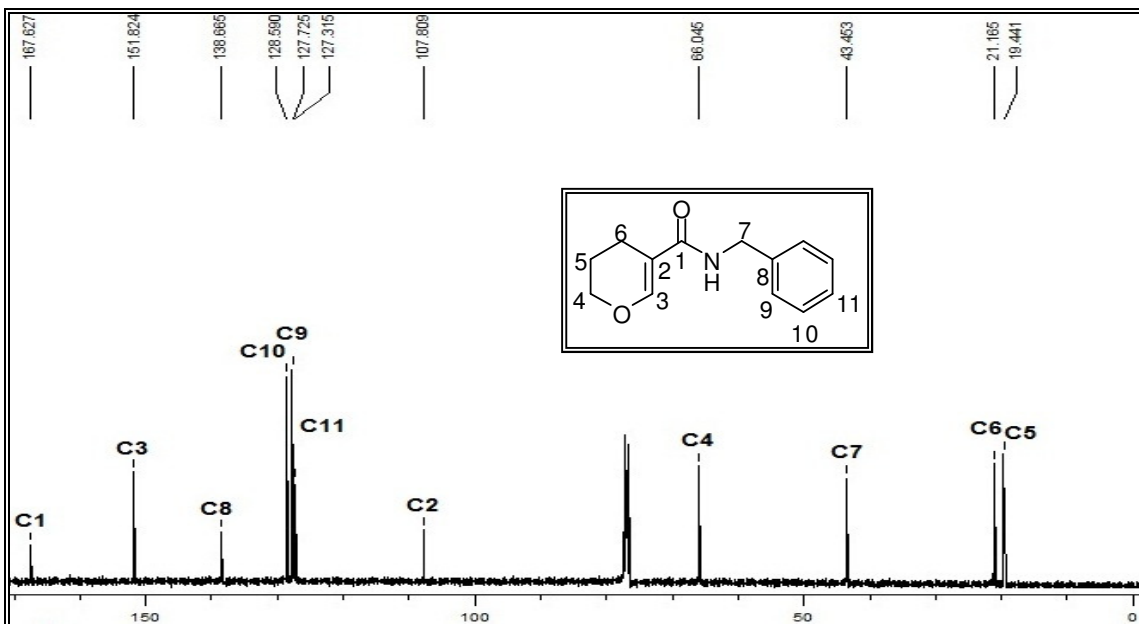


Figura 35: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **10d** em CDCl_3 .

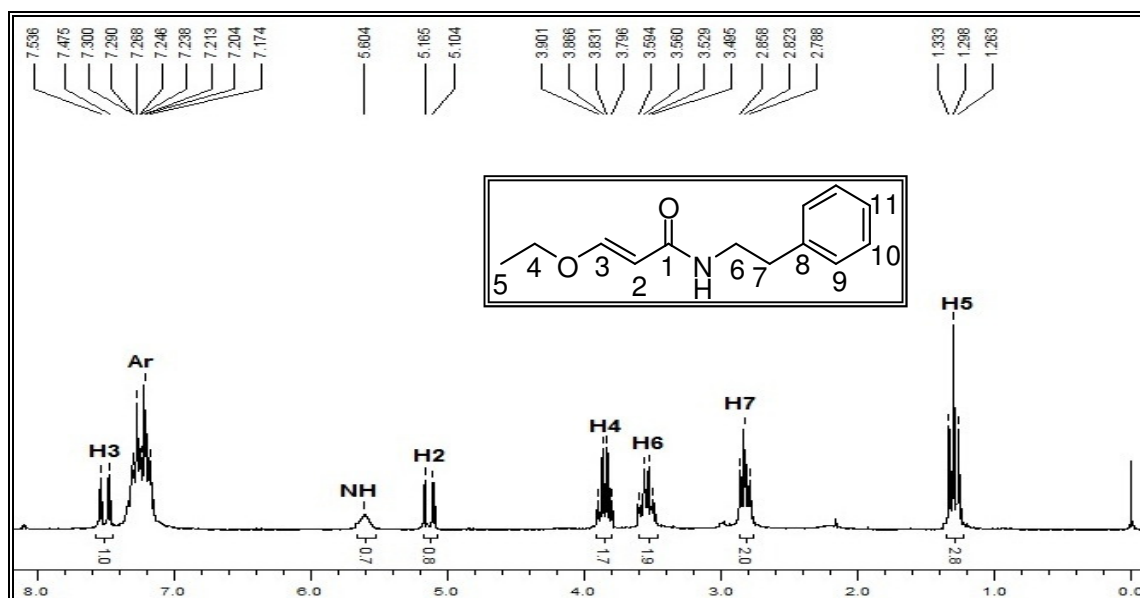


Figura 36: Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto **11a** em CDCl_3 .

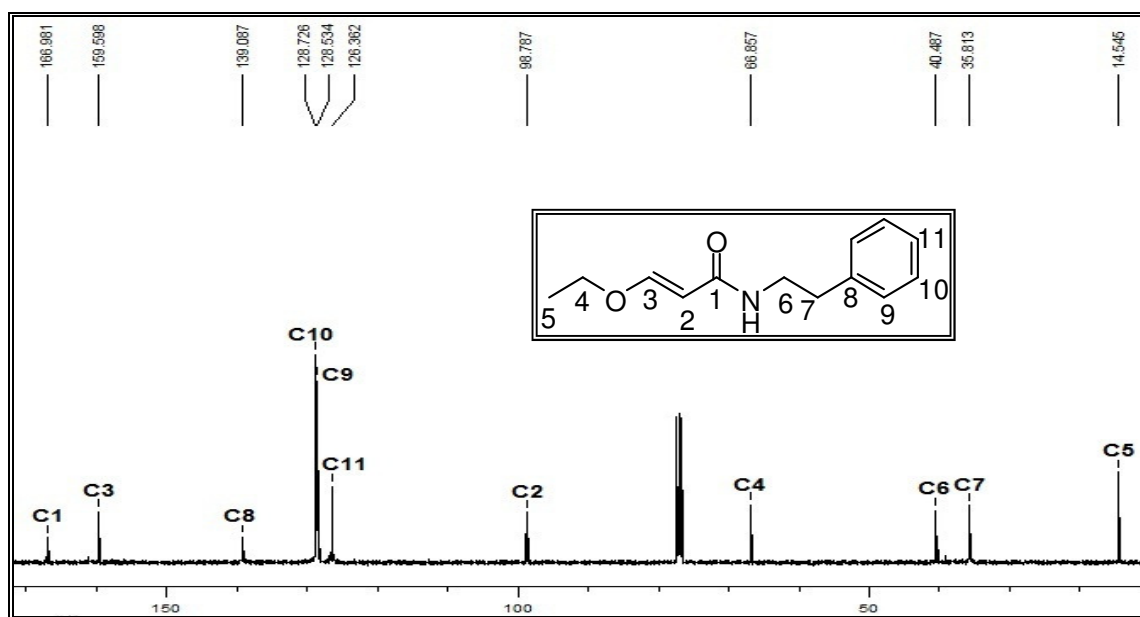


Figura 37: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **11a** em CDCl_3 .

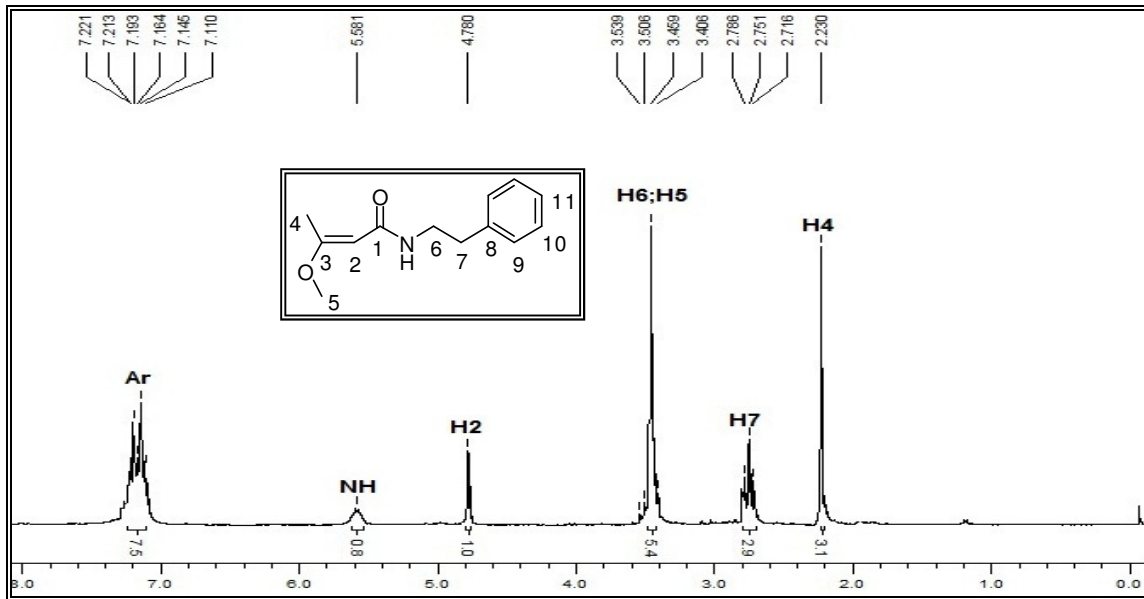


Figura 38: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **11b** em CDCl_3 .

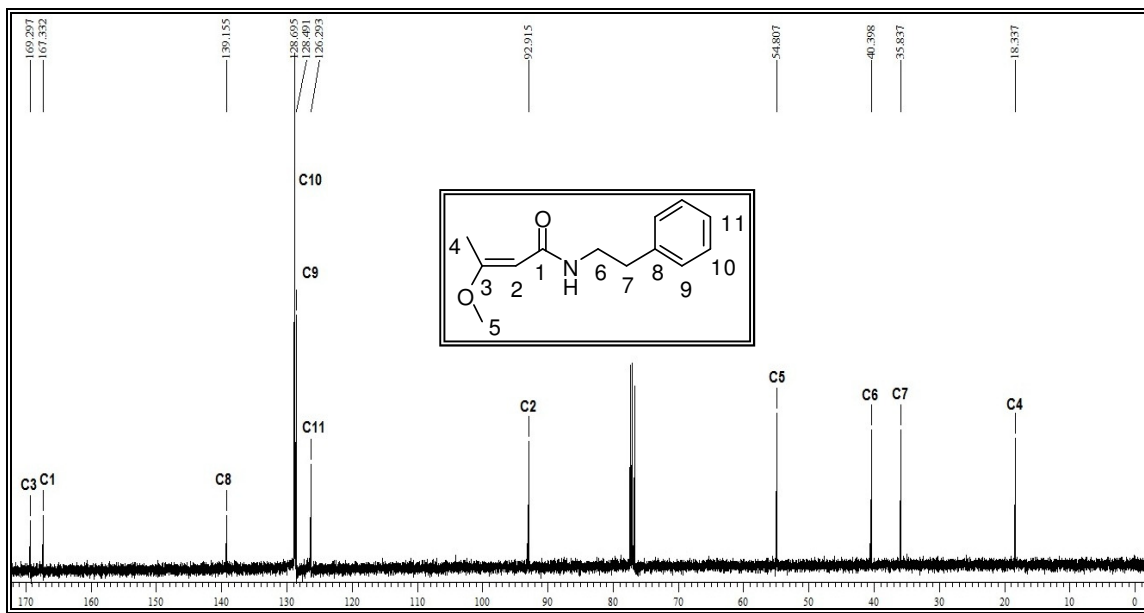


Figura 39: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **11b** em CDCl_3 .

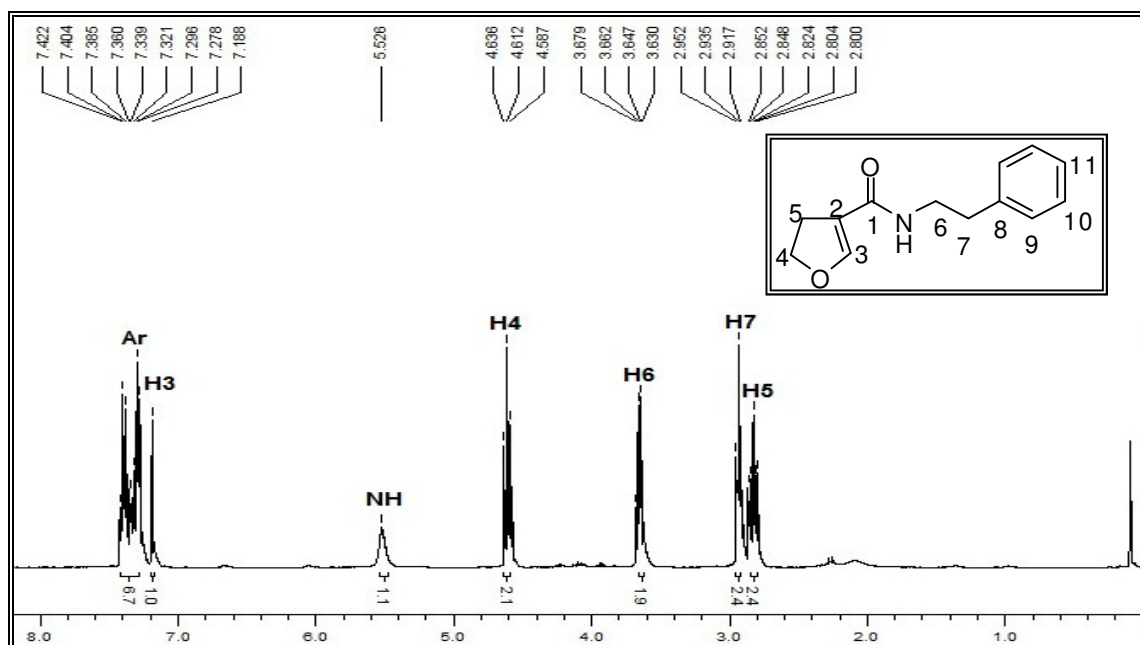


Figura 40: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **11c** em CDCl_3 .

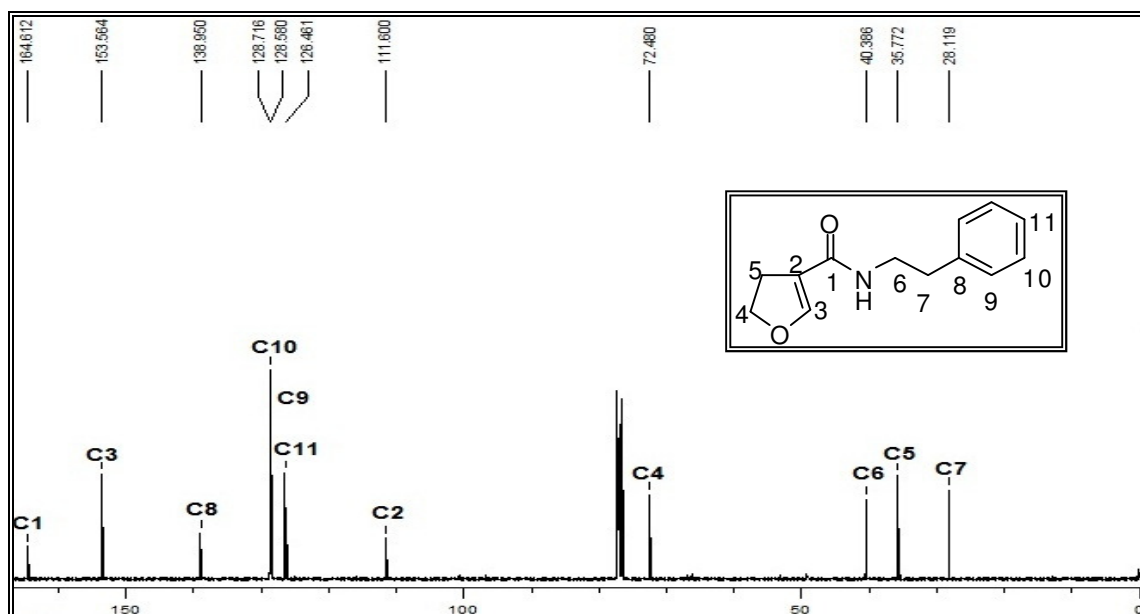


Figura 41: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **11c** em CDCl_3 .

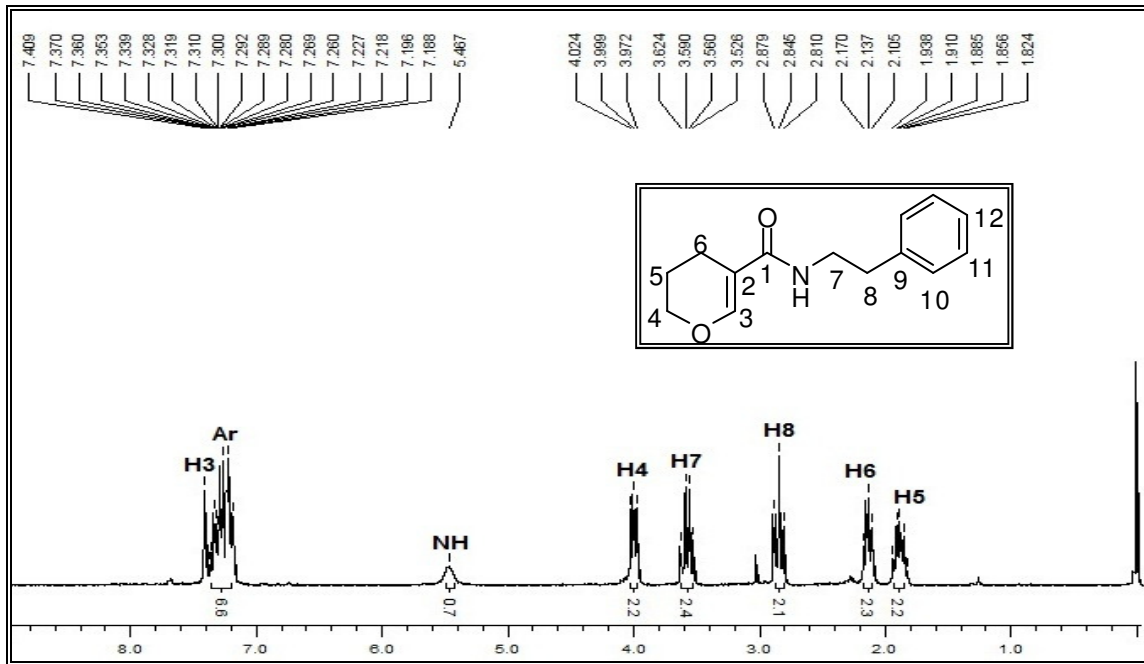


Figura 42: Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto **11d** em CDCl_3 .

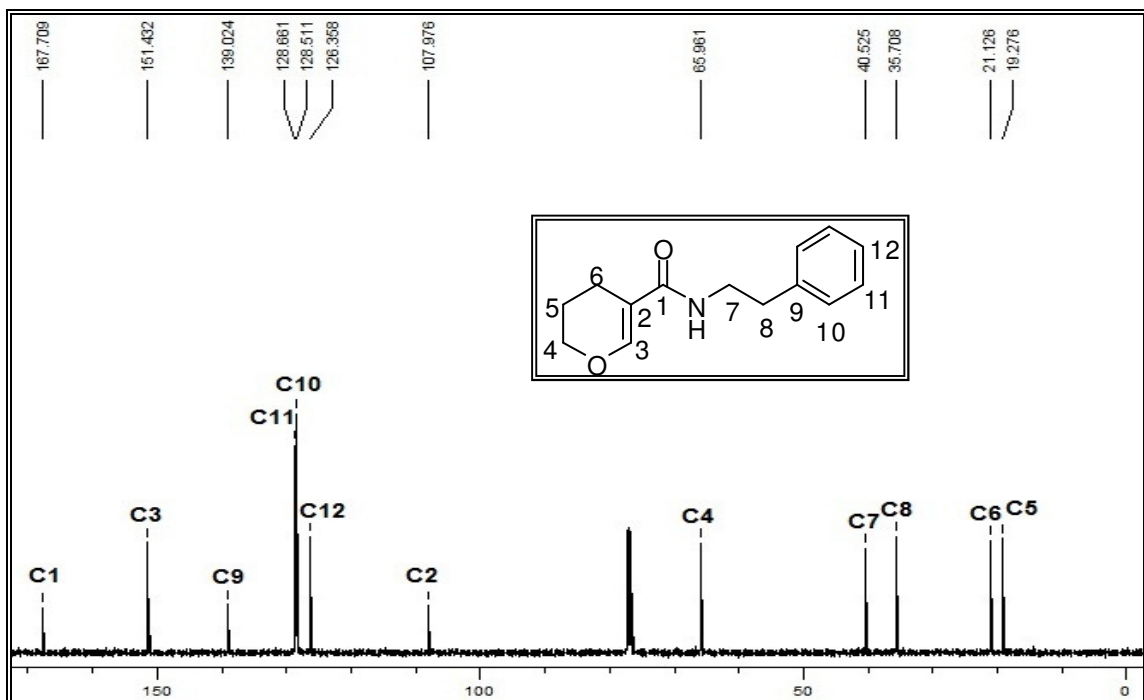


Figura 43: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **11d** em CDCl_3 .

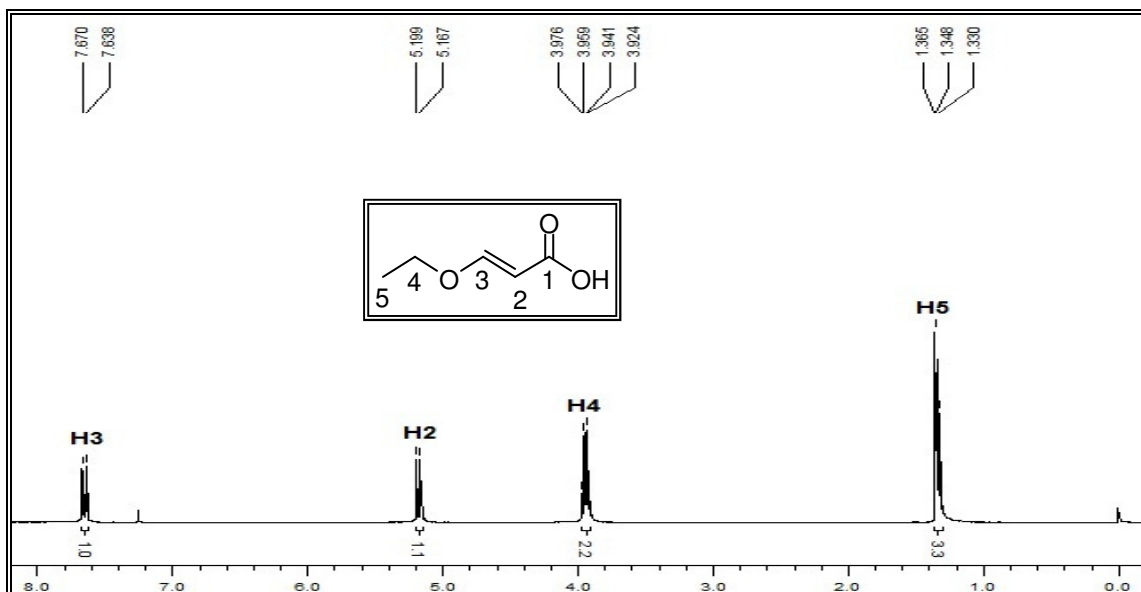


Figura 44: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **3a** em CDCl_3 .

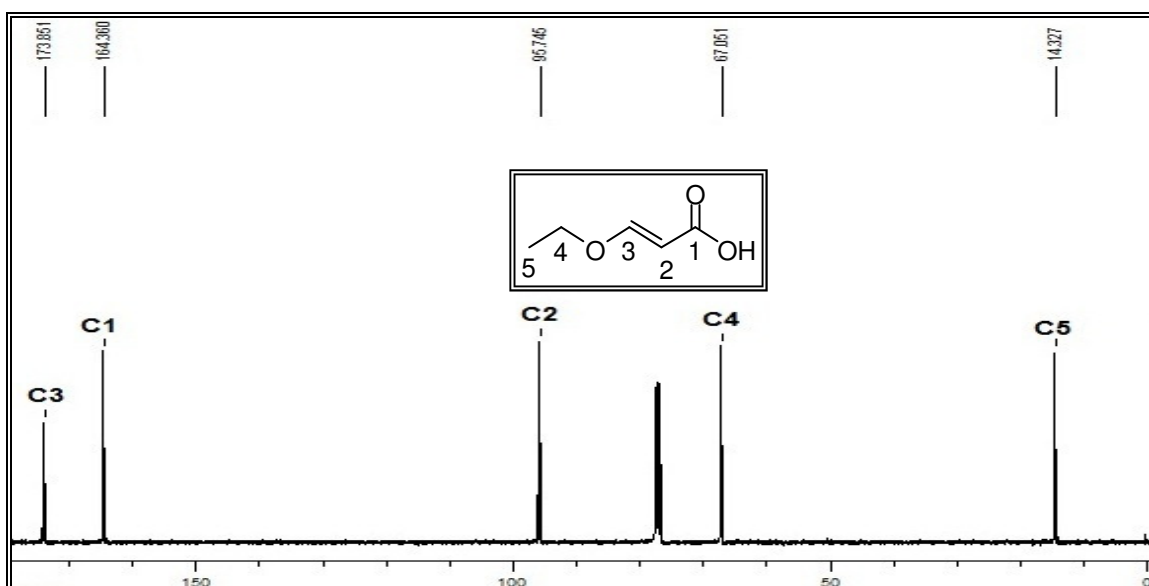


Figura 45: Espectro de ^{13}C de RMN a 100 MHz do composto **3a** em CDCl_3 .

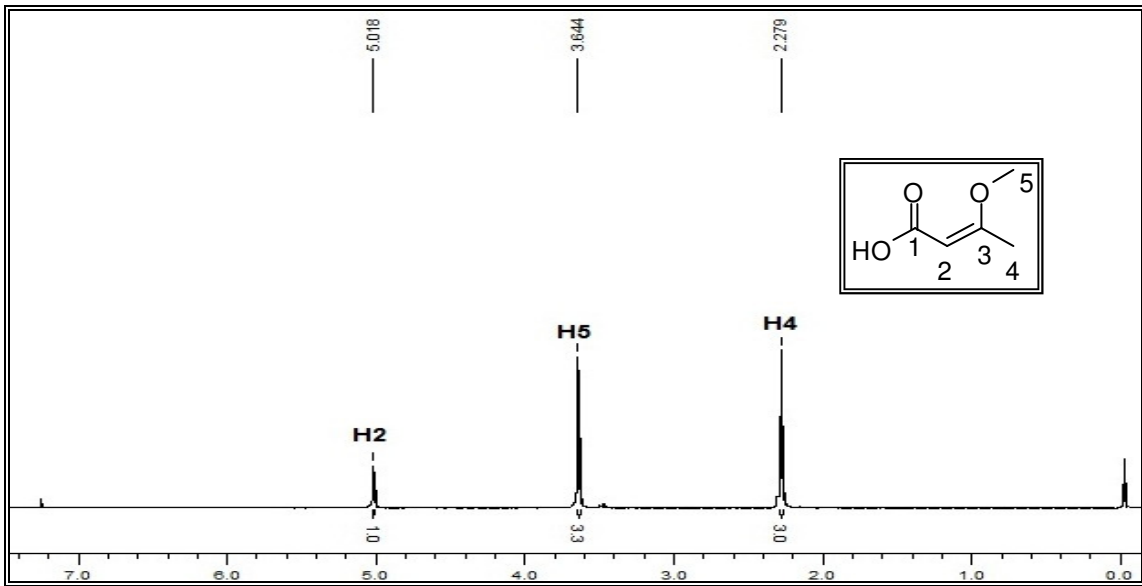


Figura 46: Espectro de ^1H de RMN a 200 MHz do composto **3b** em CDCl_3 .

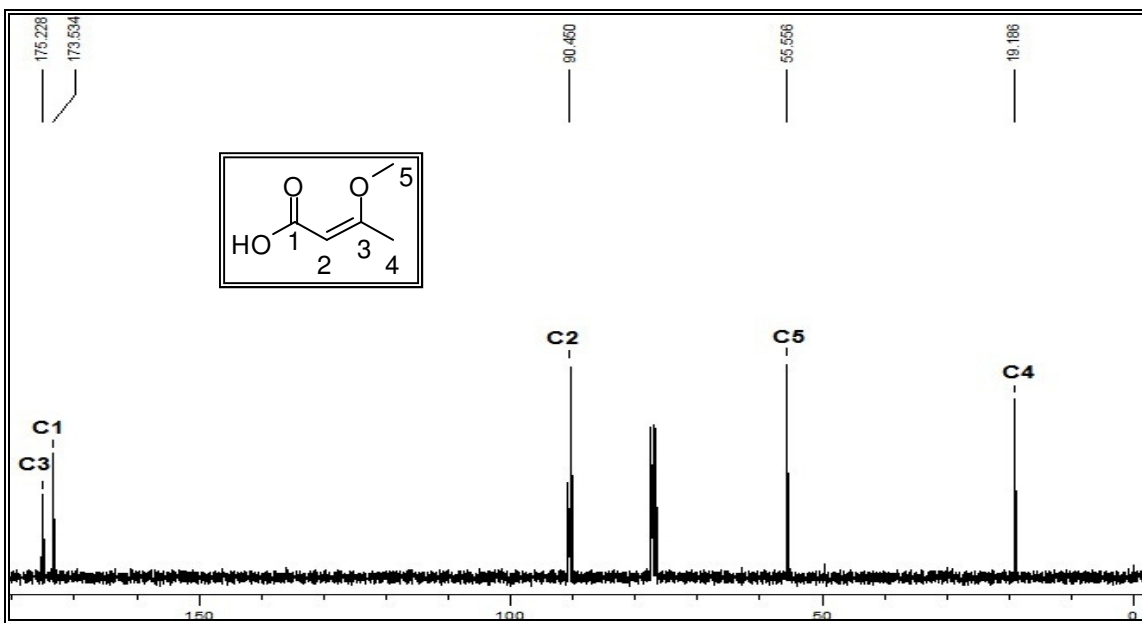


Figura 47: Espectro de ^{13}C de RMN a 100 MHz do composto **3b** em CDCl_3 .

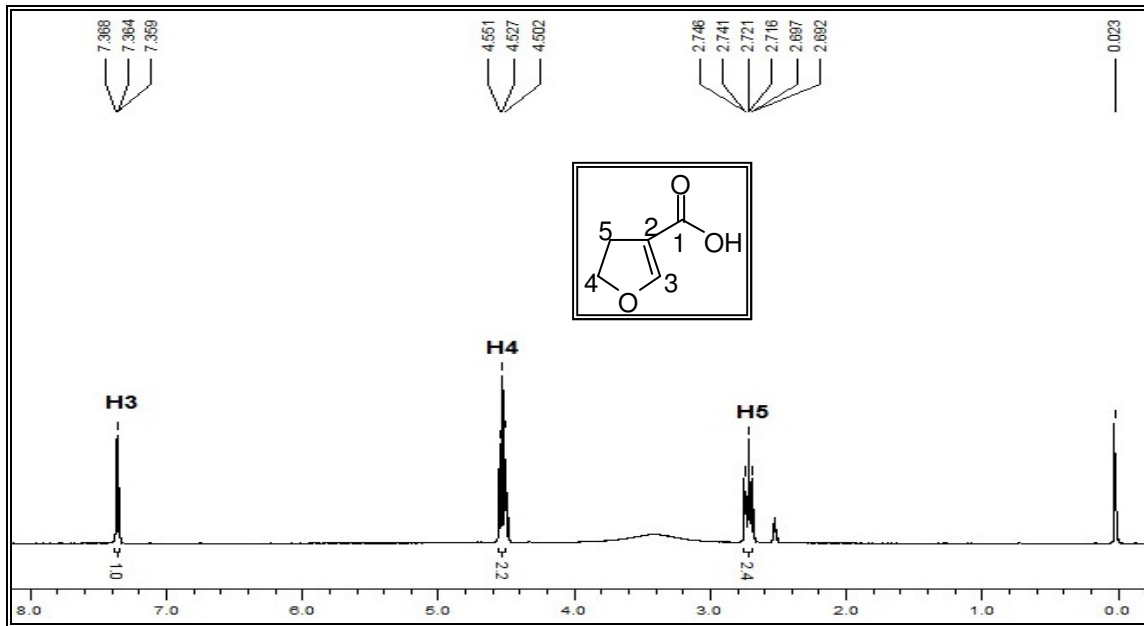


Figura 48: Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto **3c** em DMSO-d_6 .

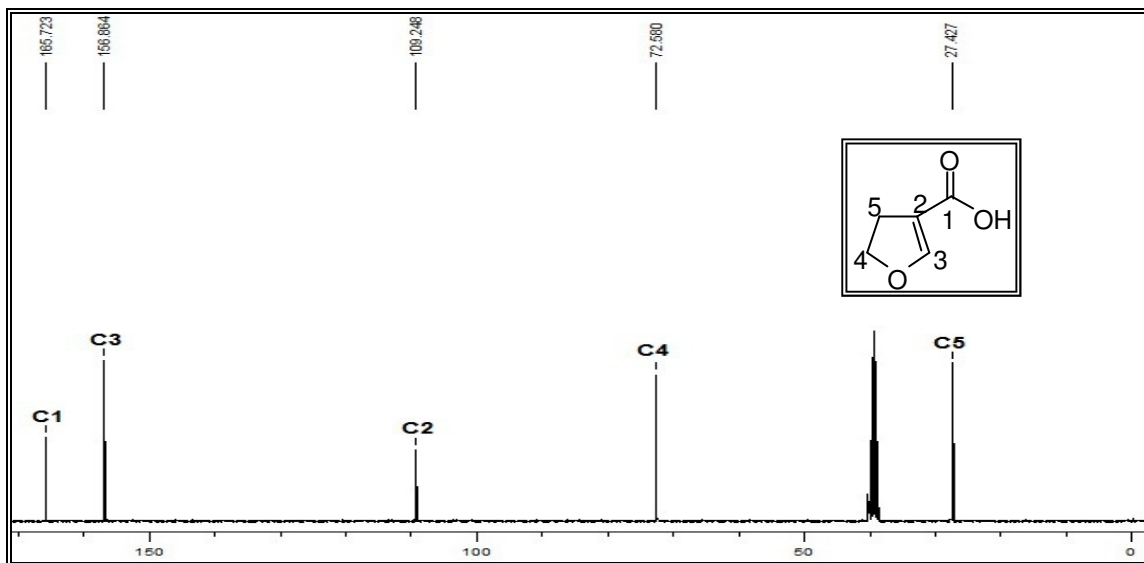


Figura 49: Espectro de ^{13}C de RMN a 100 MHz do composto **3c** em DMSO-d_6 .

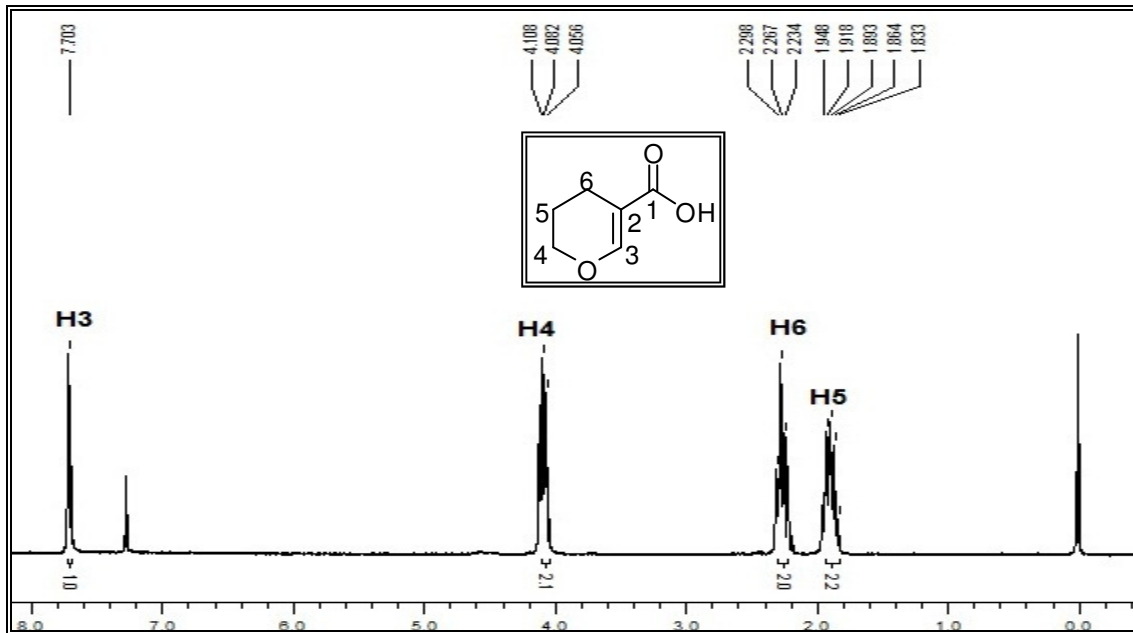


Figura 50: Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz do composto **3d** em CDCl_3 .

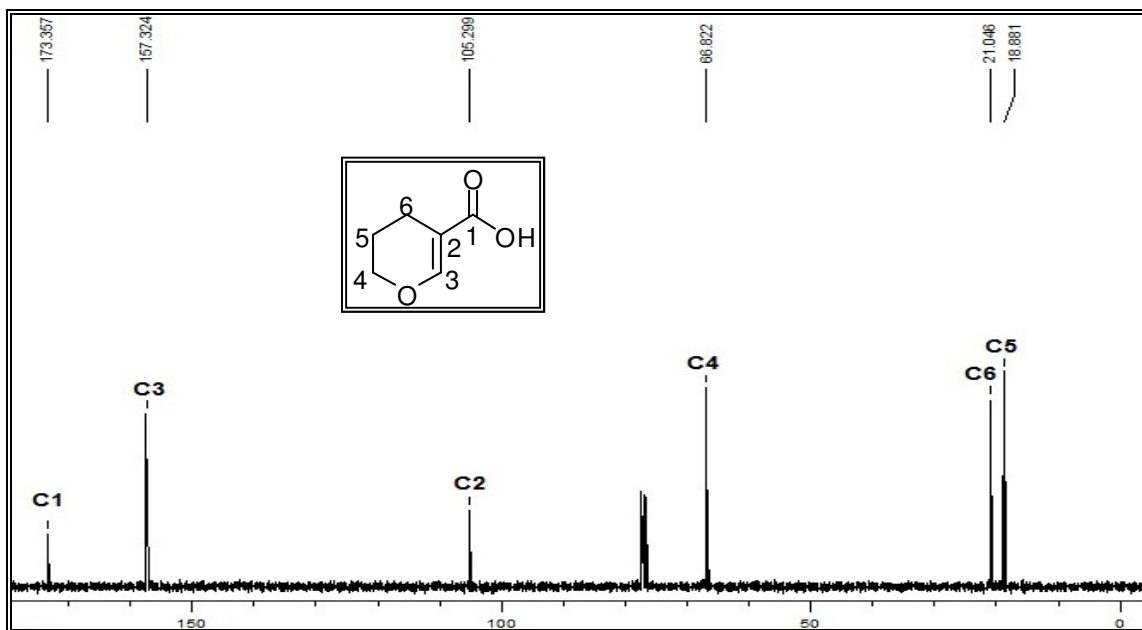


Figura 51: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de RMN a 100 MHz do composto **3d** em CDCl_3 .

***APÊNDICE B – ESPECTROS DE
MASSA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS***

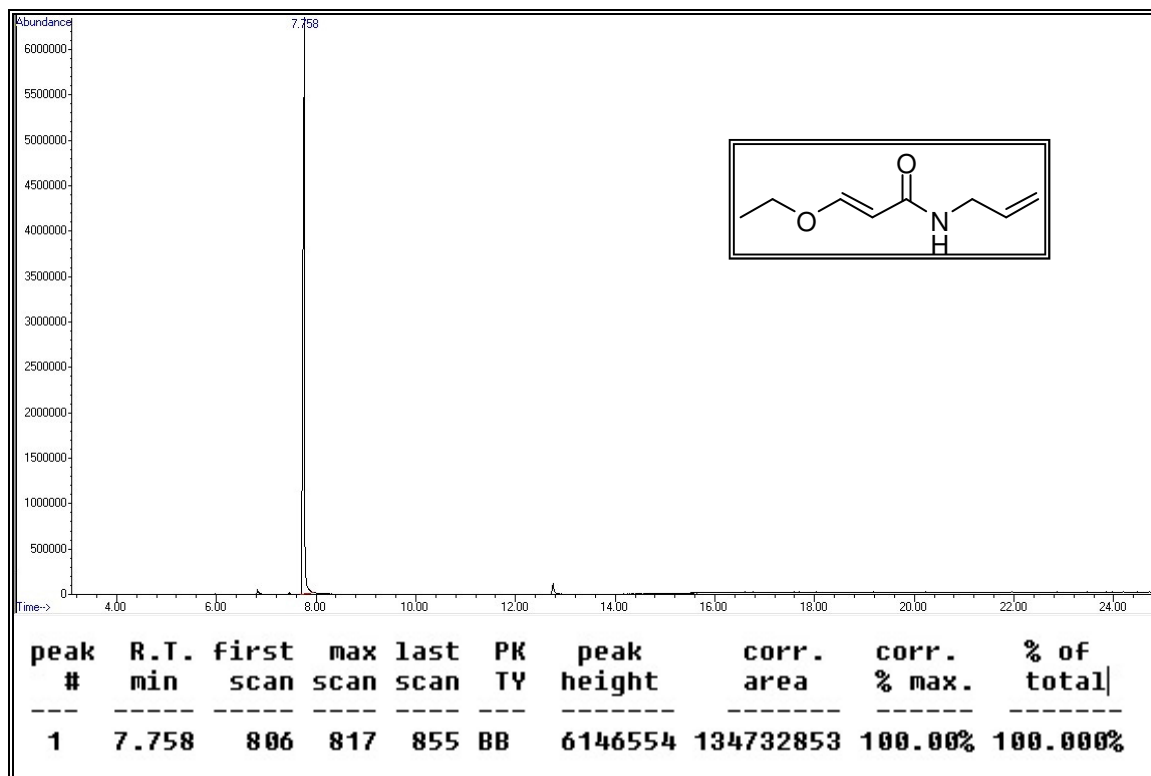


Figura 52: Cromatograma de íons totais do composto **8a**.

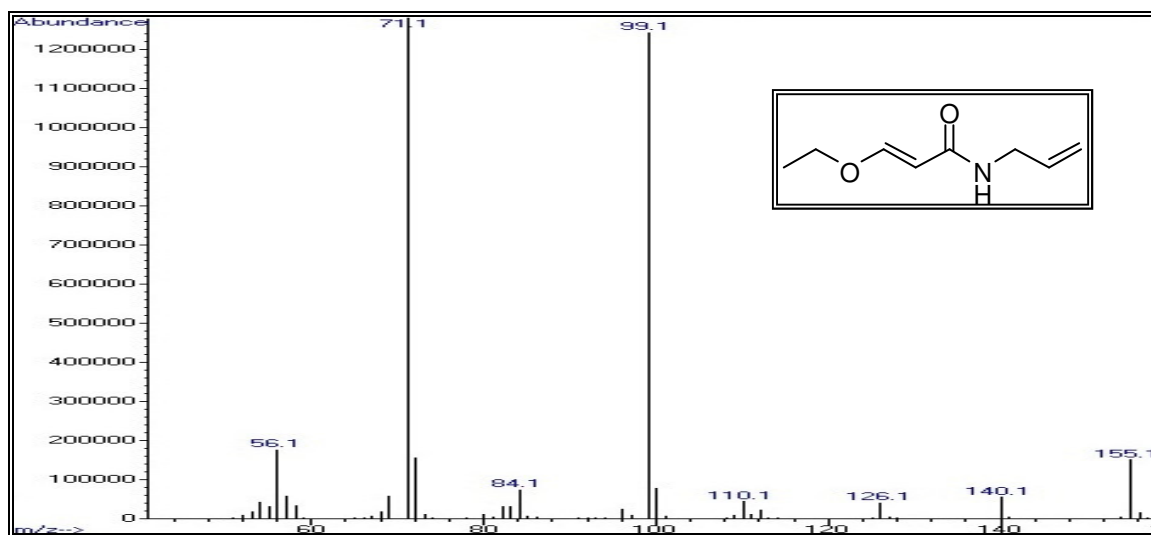


Figura 53: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8a**.

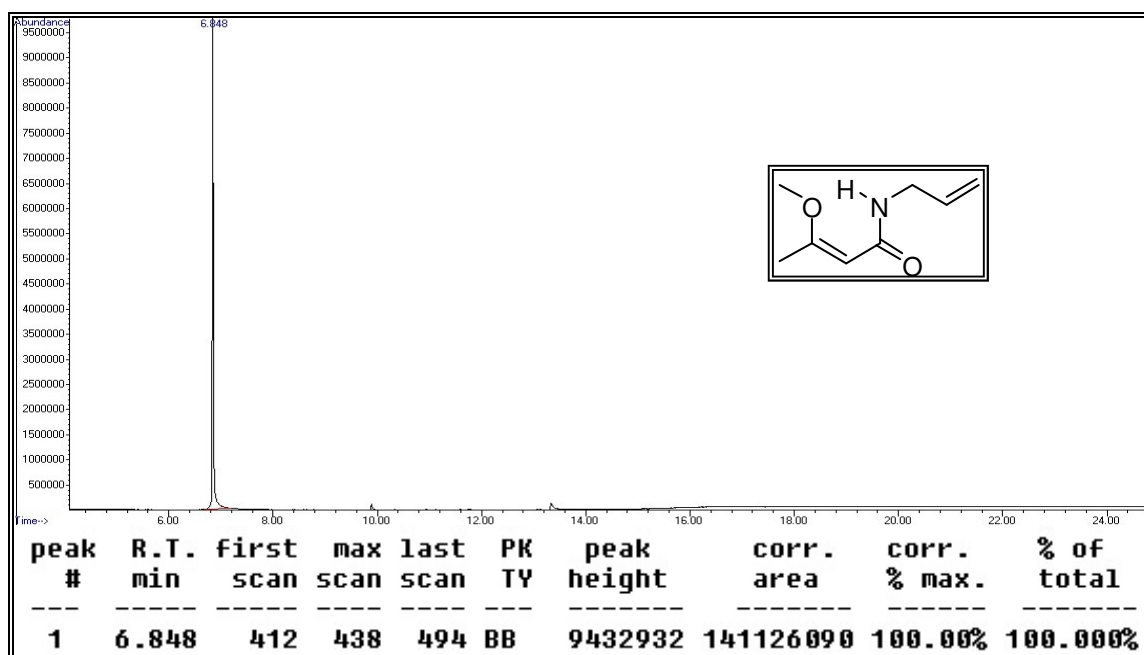


Figura 54: Cromatograma de íons totais do composto **8b**.

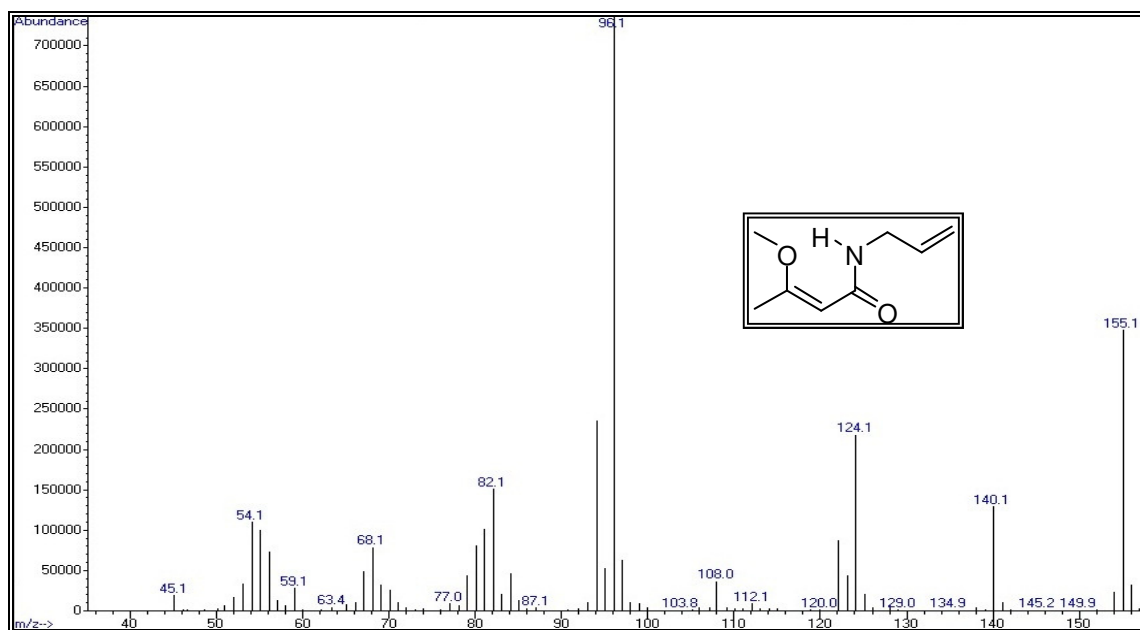


Figura 55: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8b**.

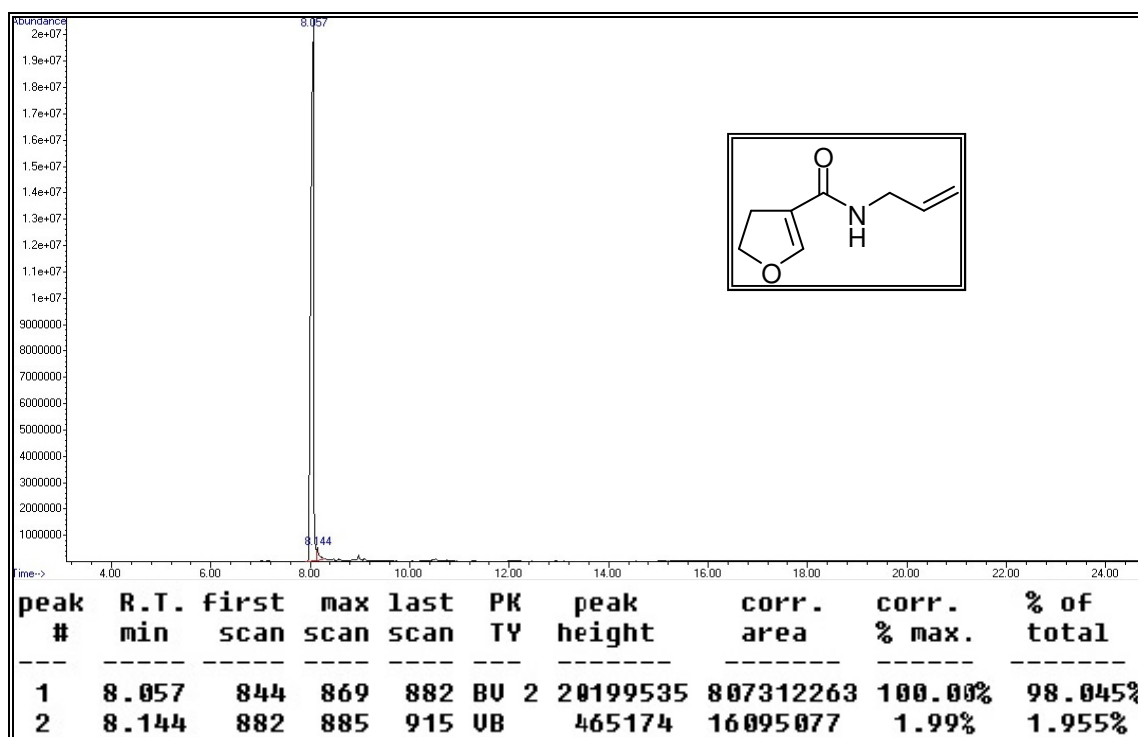


Figura 56: Cromatograma de íons totais do composto **8c**.

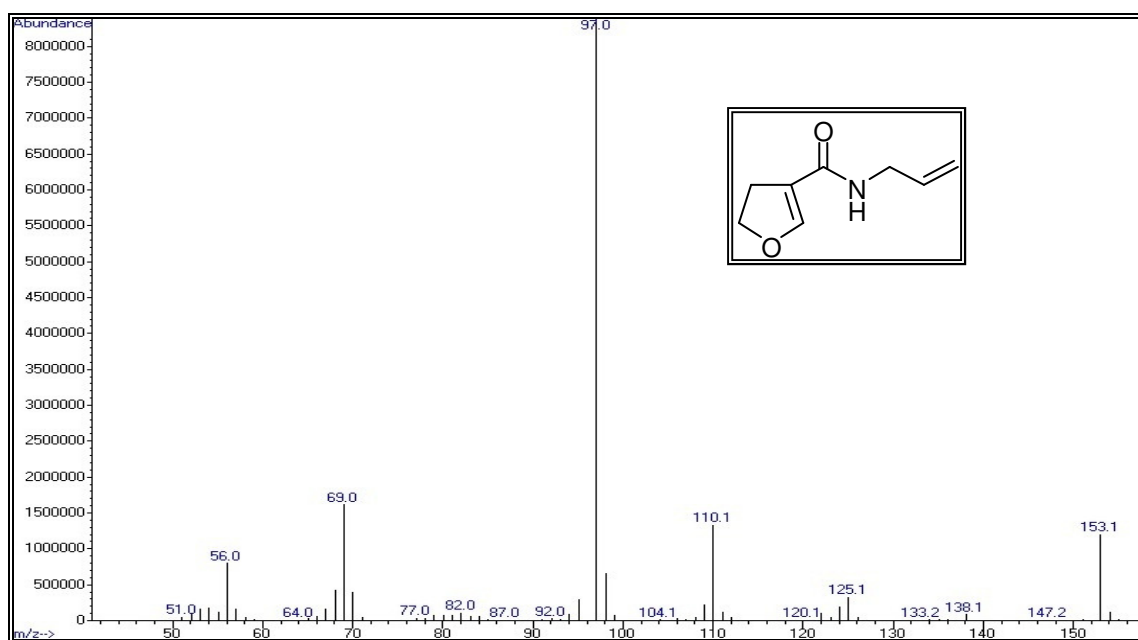


Figura 57: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8c**.

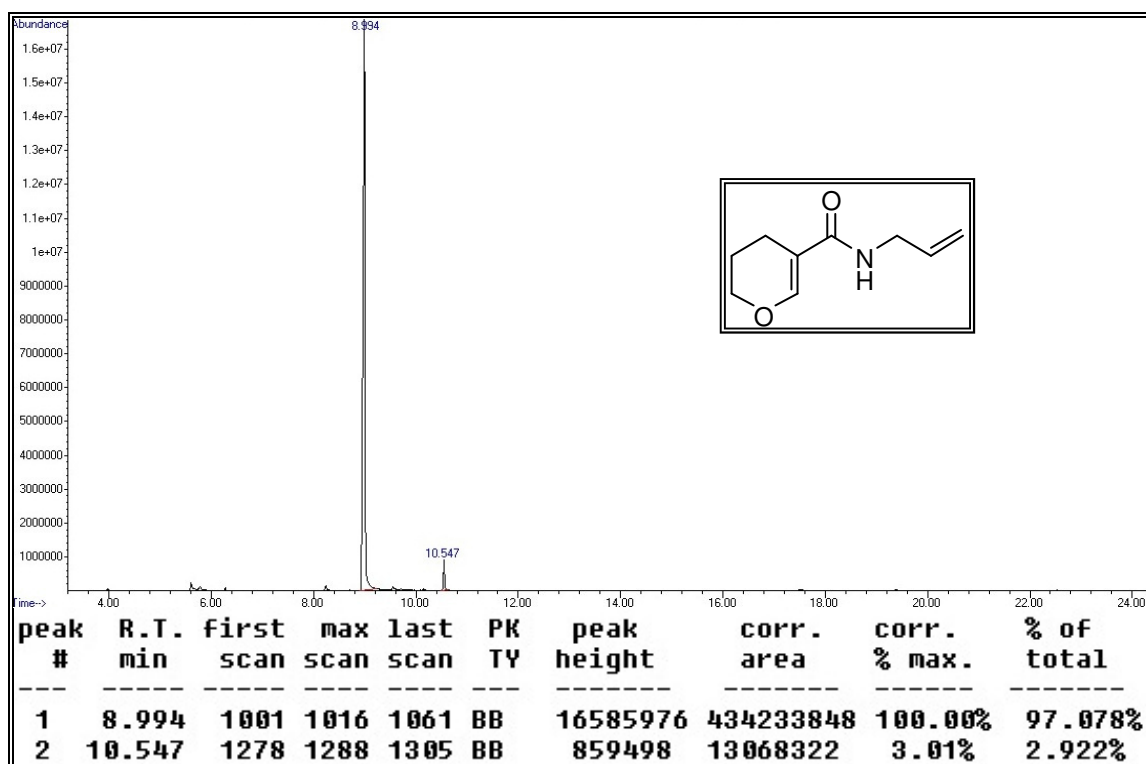


Figura 58: Cromatograma de íons totais do composto **8d**.

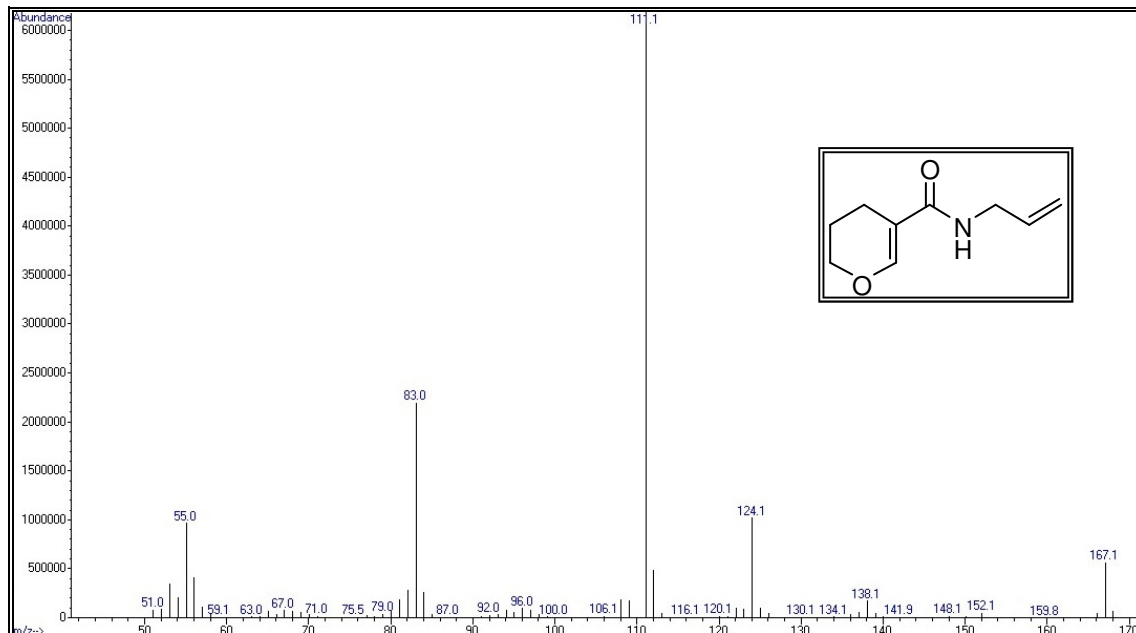


Figura 59: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8d**.

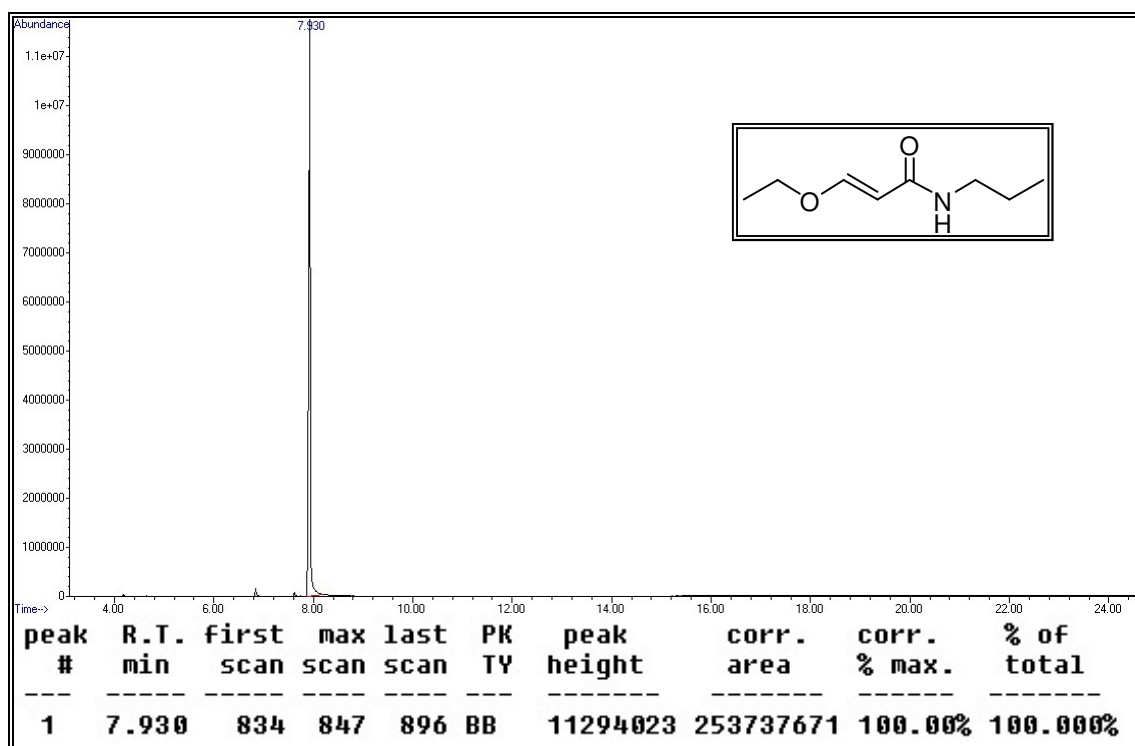


Figura 60: Cromatograma de íons totais do composto **9a**.

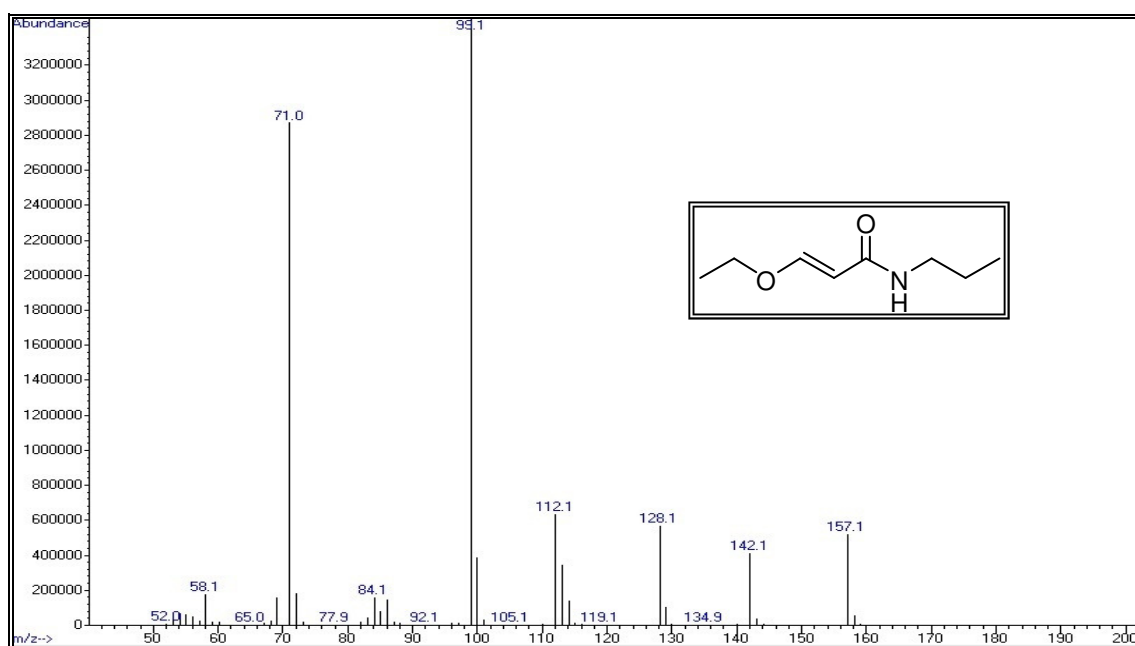


Figura 61: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9a**.

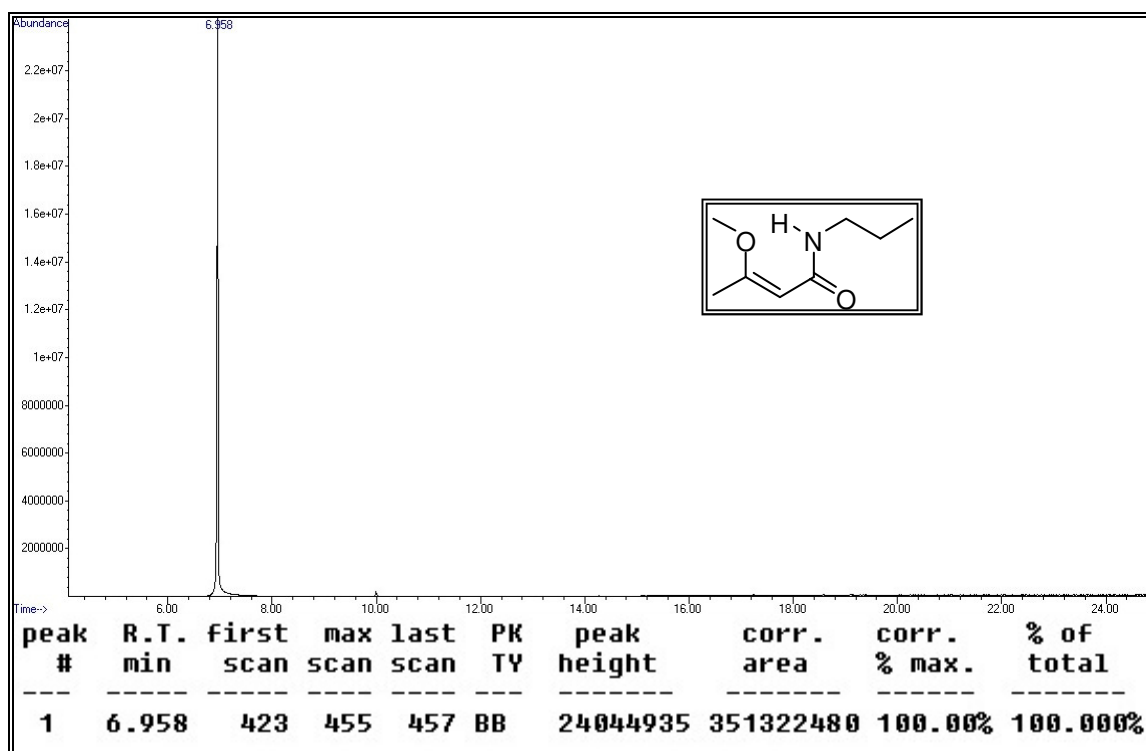


Figura 62: Cromatograma de íons totais do composto **9b**.

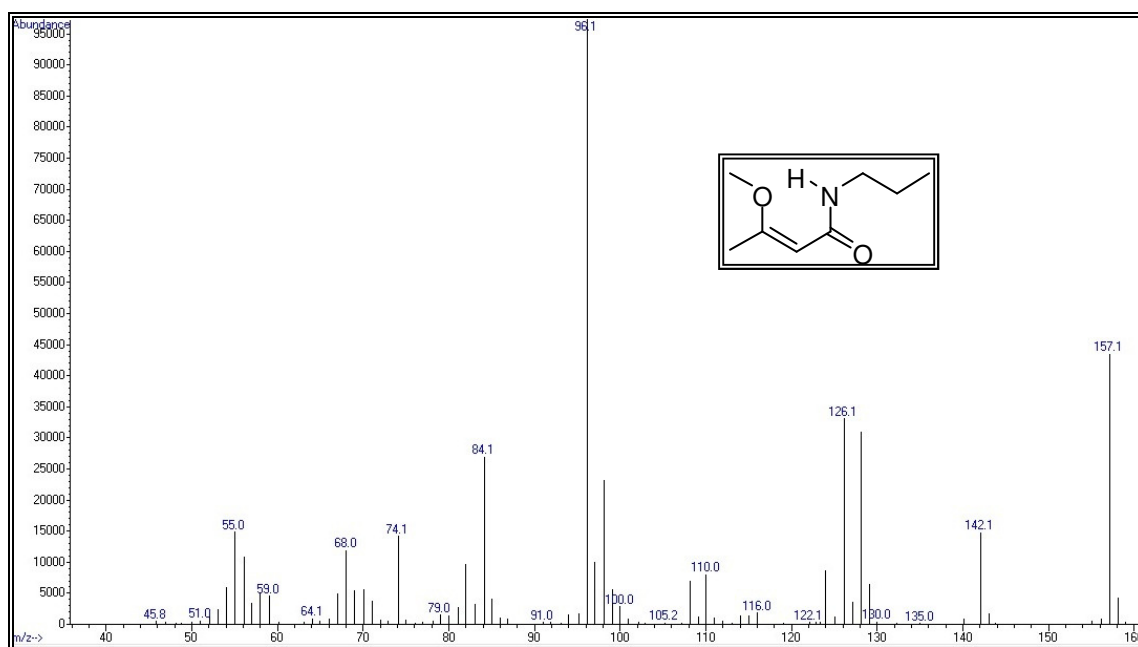


Figura 63: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9b**.

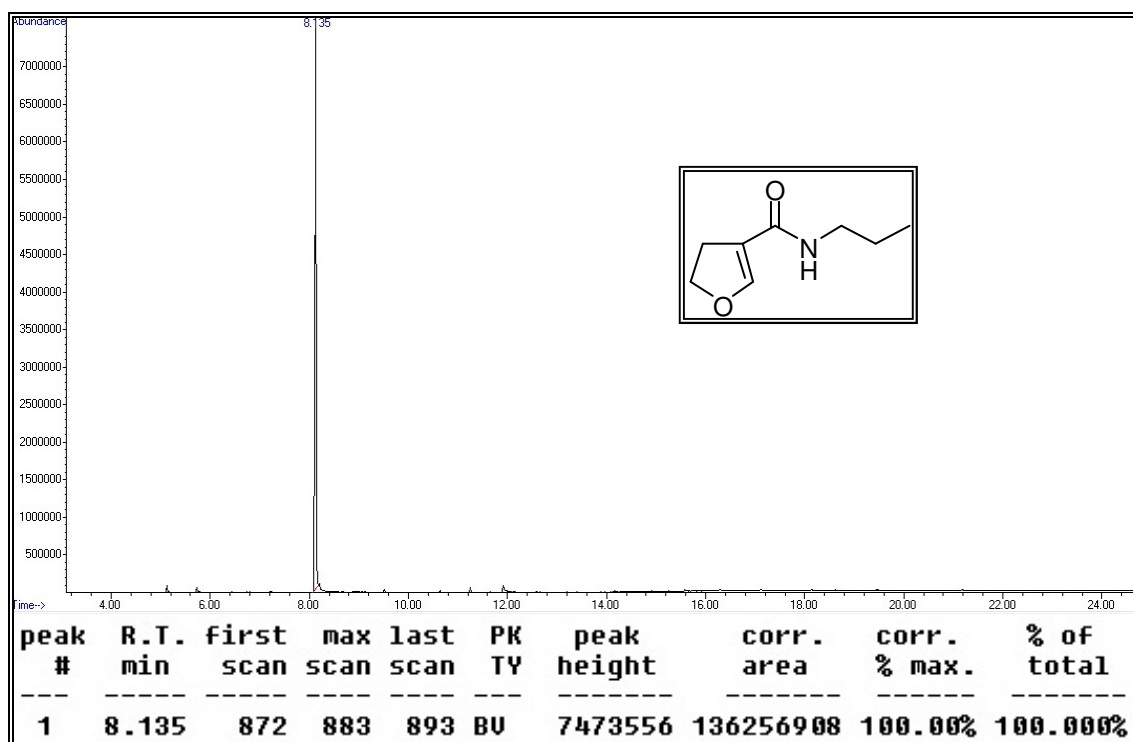


Figura 64: Cromatograma de íons totais do composto **9c**.

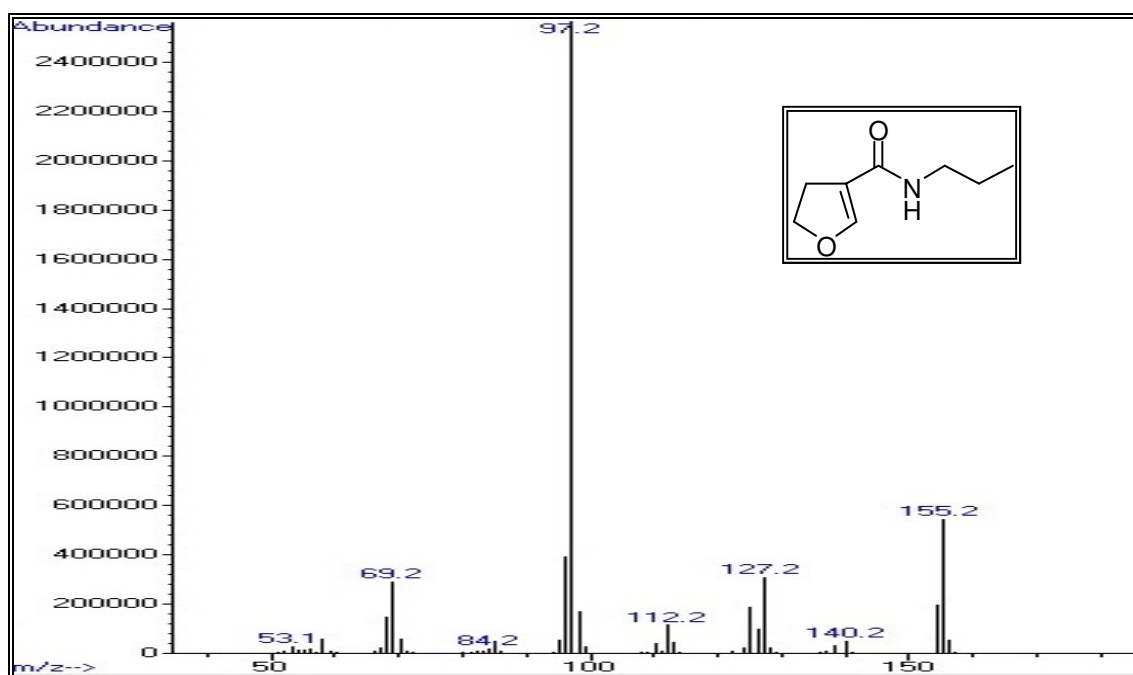


Figura 65: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9c**.

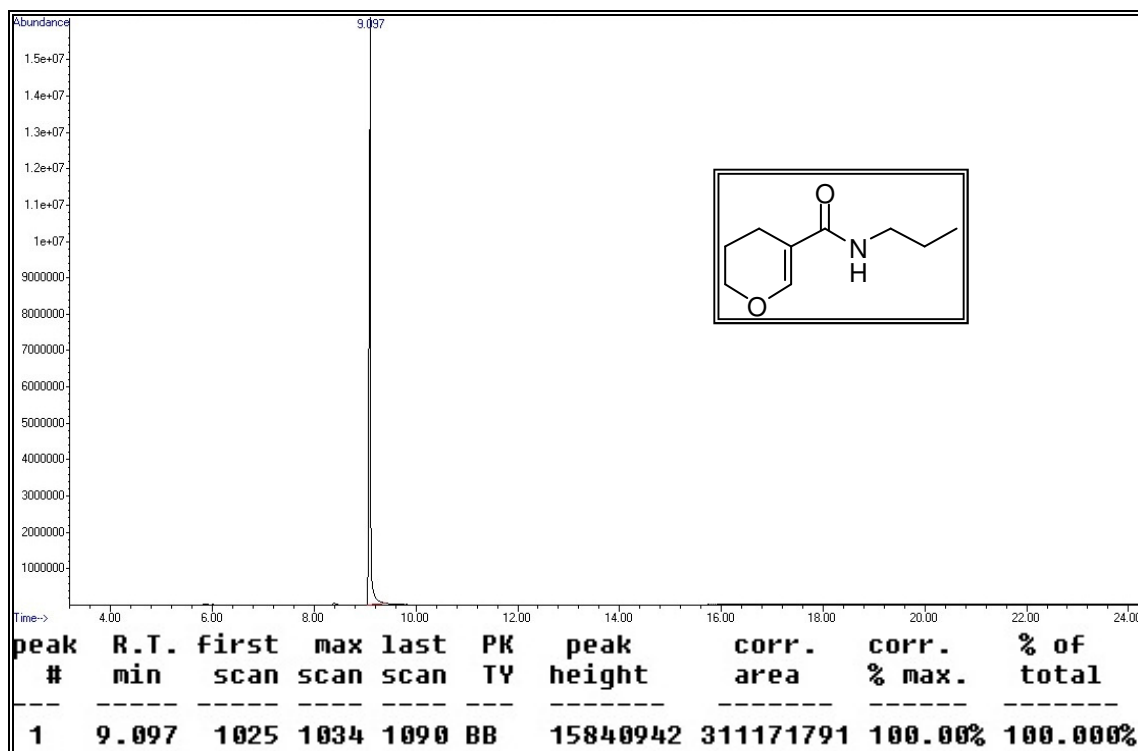


Figura 66: Cromatograma de íons totais do composto **9d**.

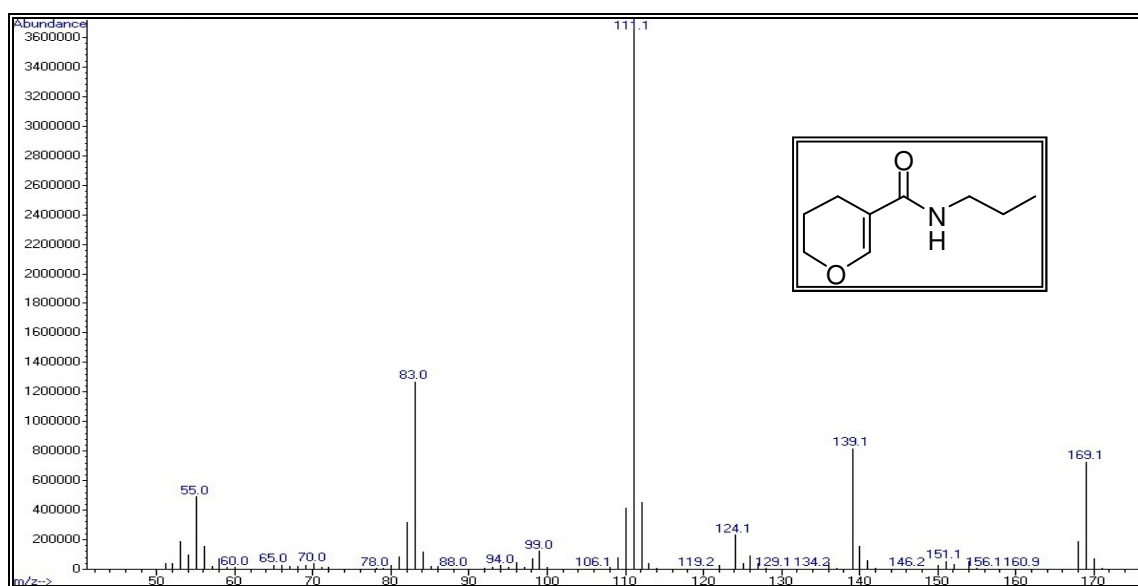


Figura 67: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9d**.

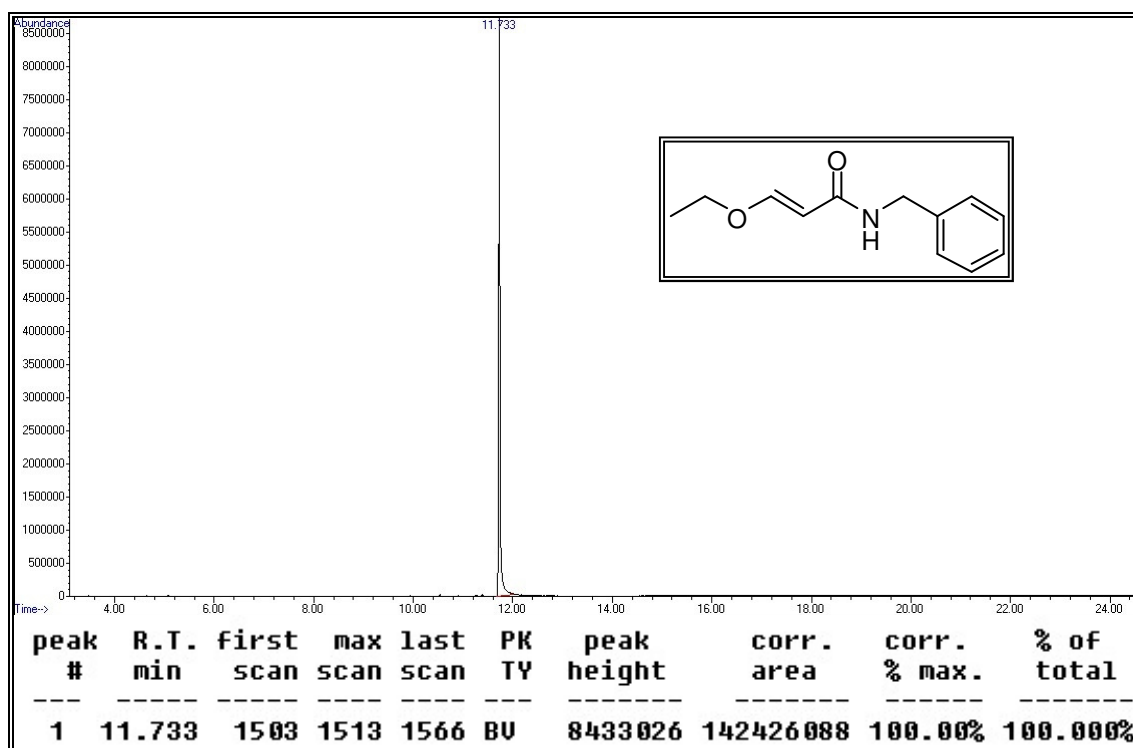


Figura 68: Cromatograma de íons totais do composto 10a.

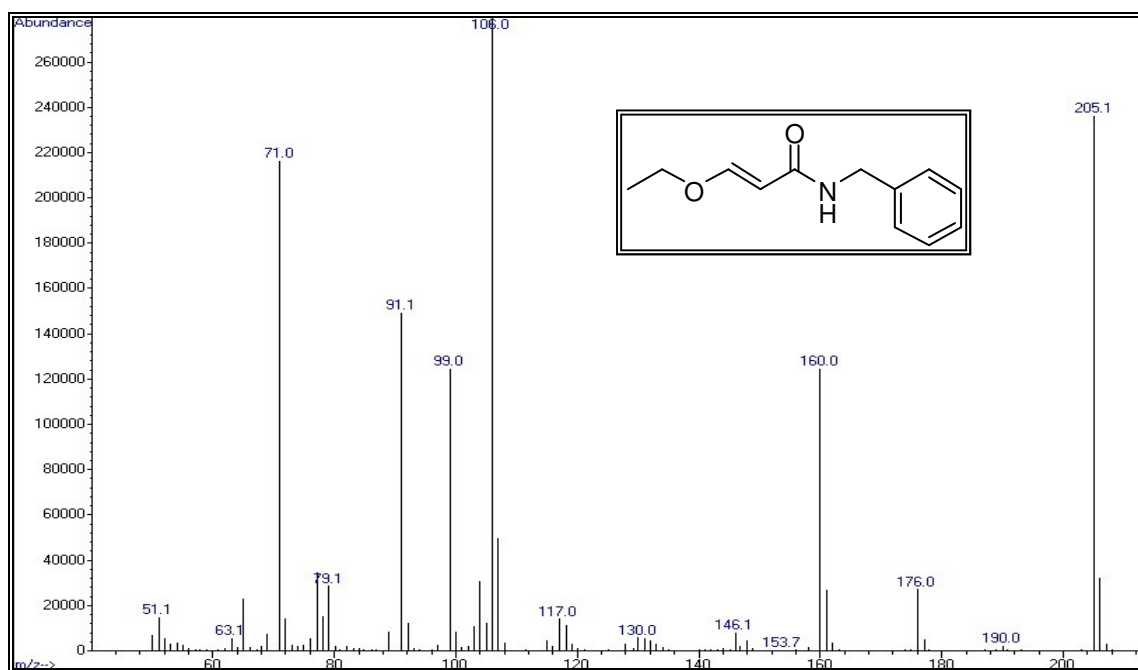


Figura 69: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10a.

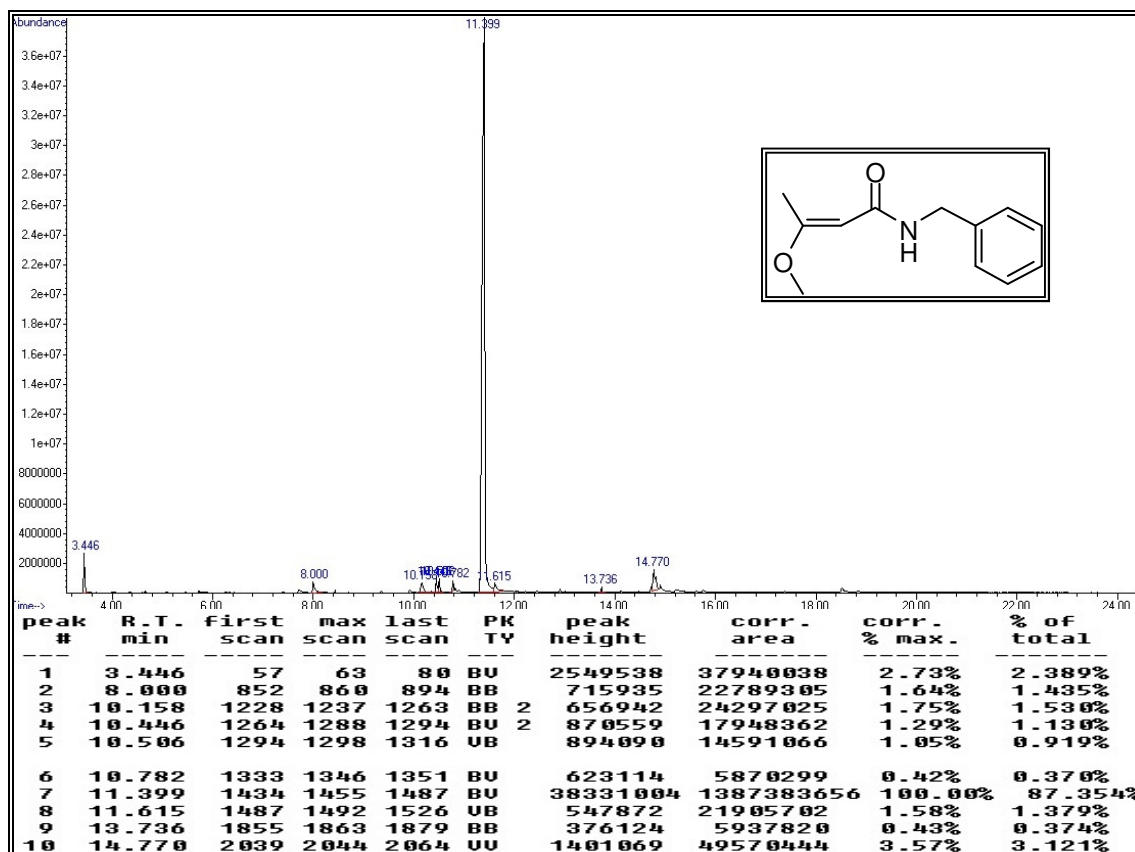


Figura 70: Cromatograma de íons totais do composto 10b.

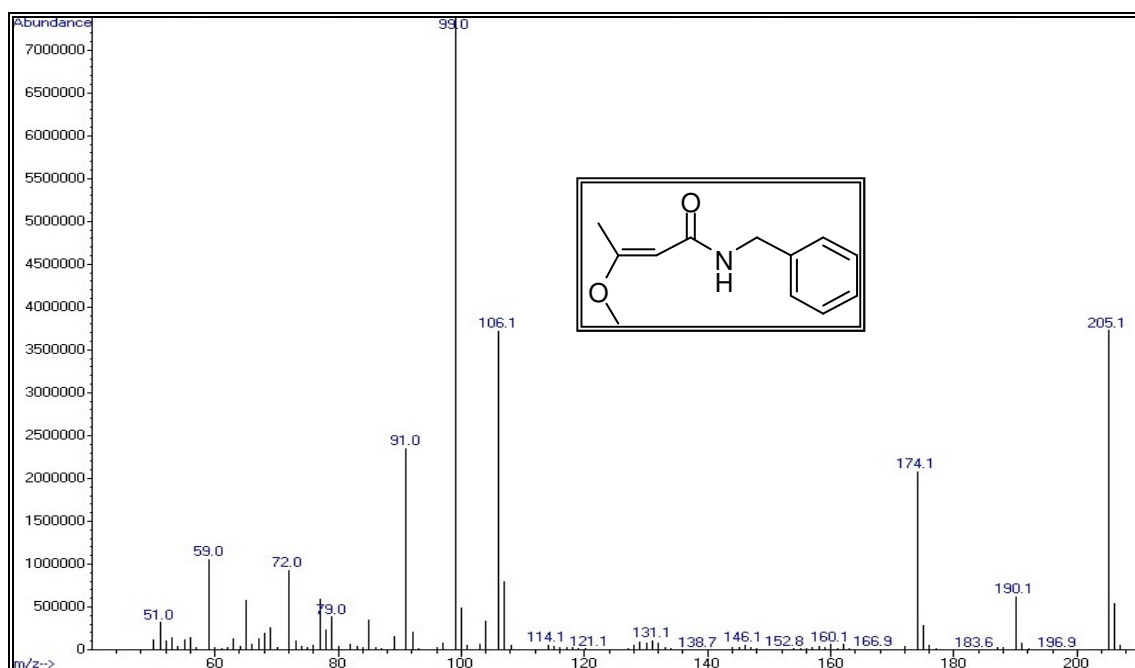


Figura 71: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10b.

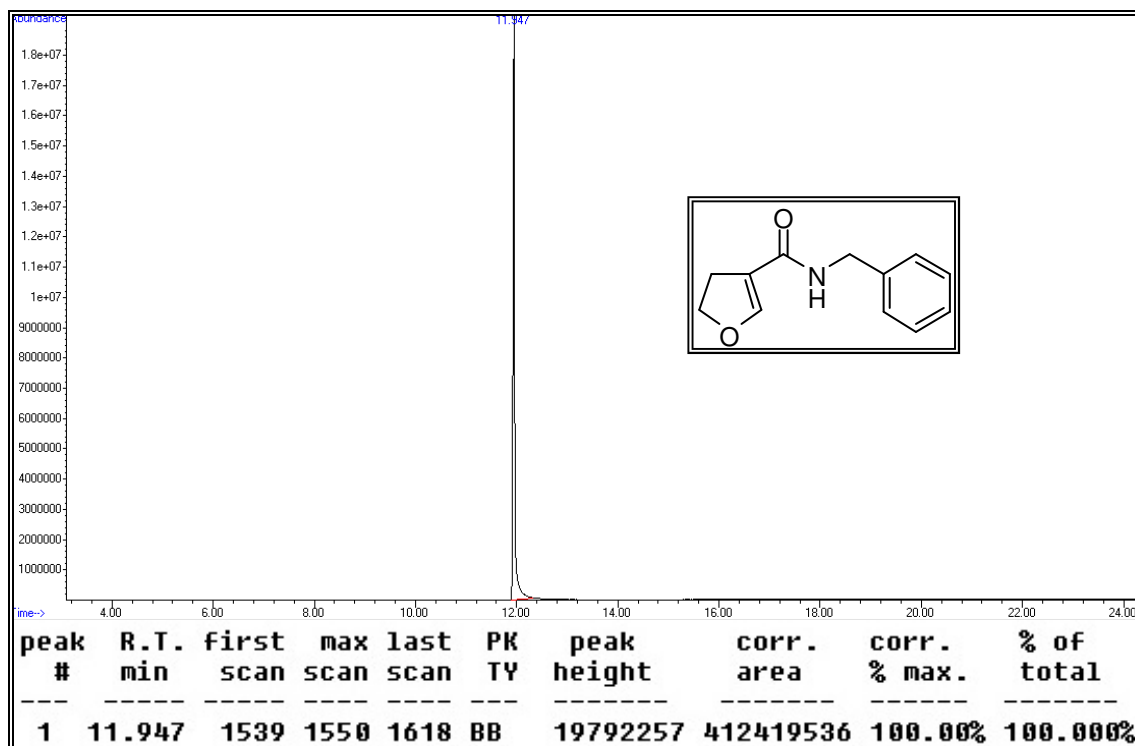


Figura 72: Cromatograma de íons totais do composto 10c.

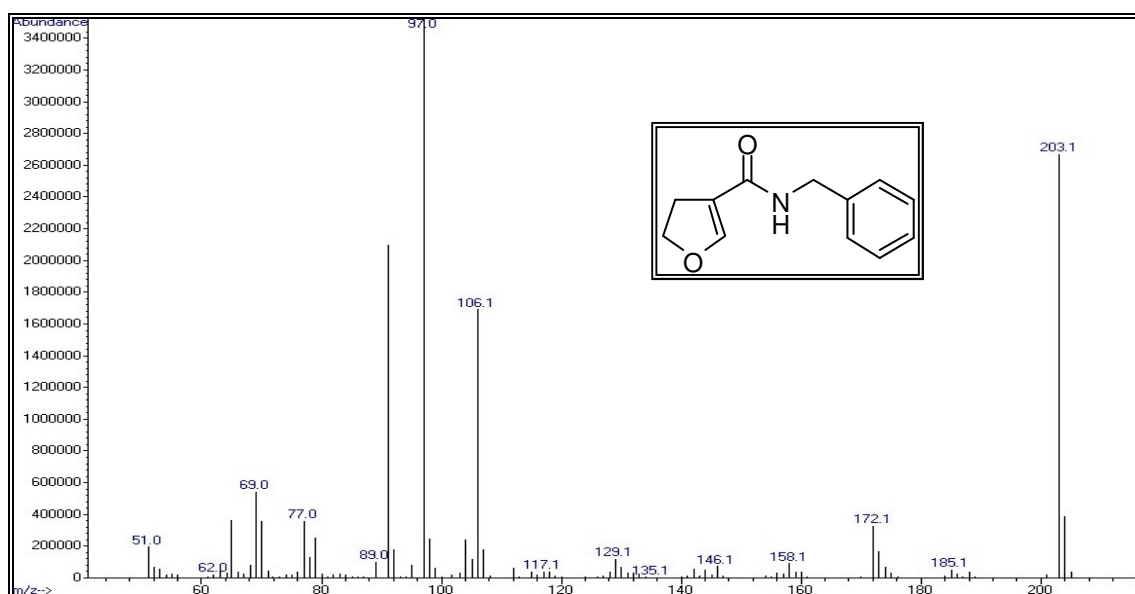


Figura 73: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10c.

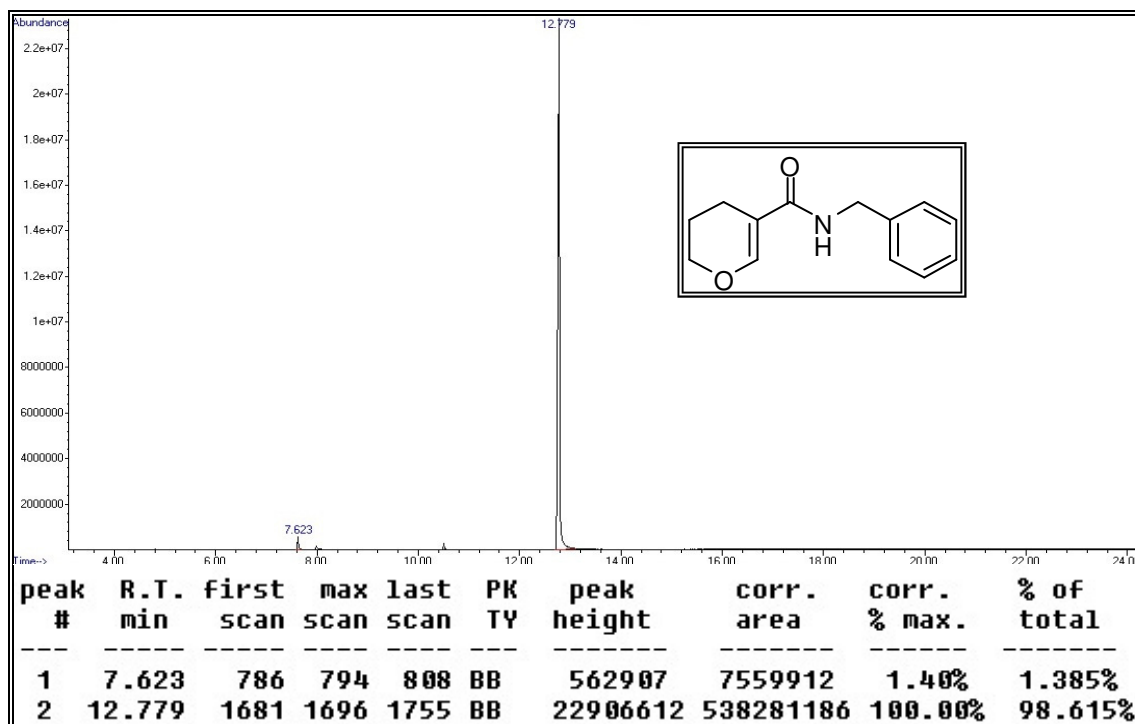


Figura 74: Cromatograma de íons totais do composto 10d.

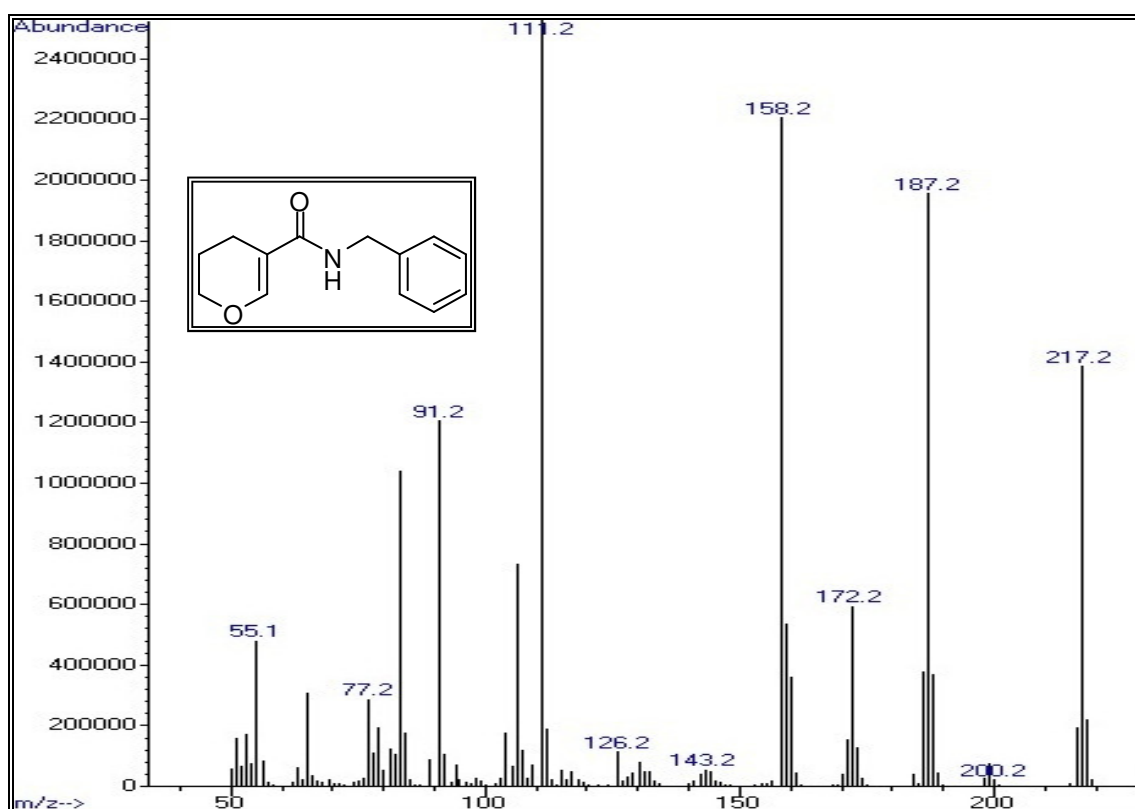


Figura 75: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10d.

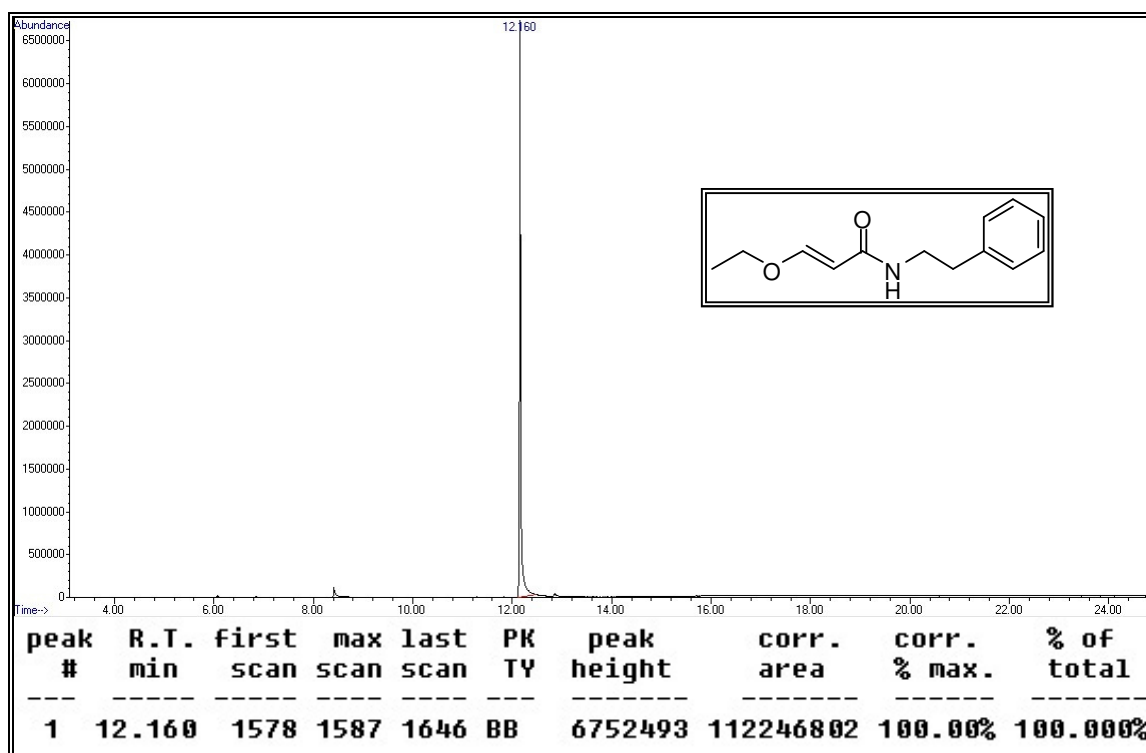


Figura 76: Cromatograma de íons totais do composto 11a.

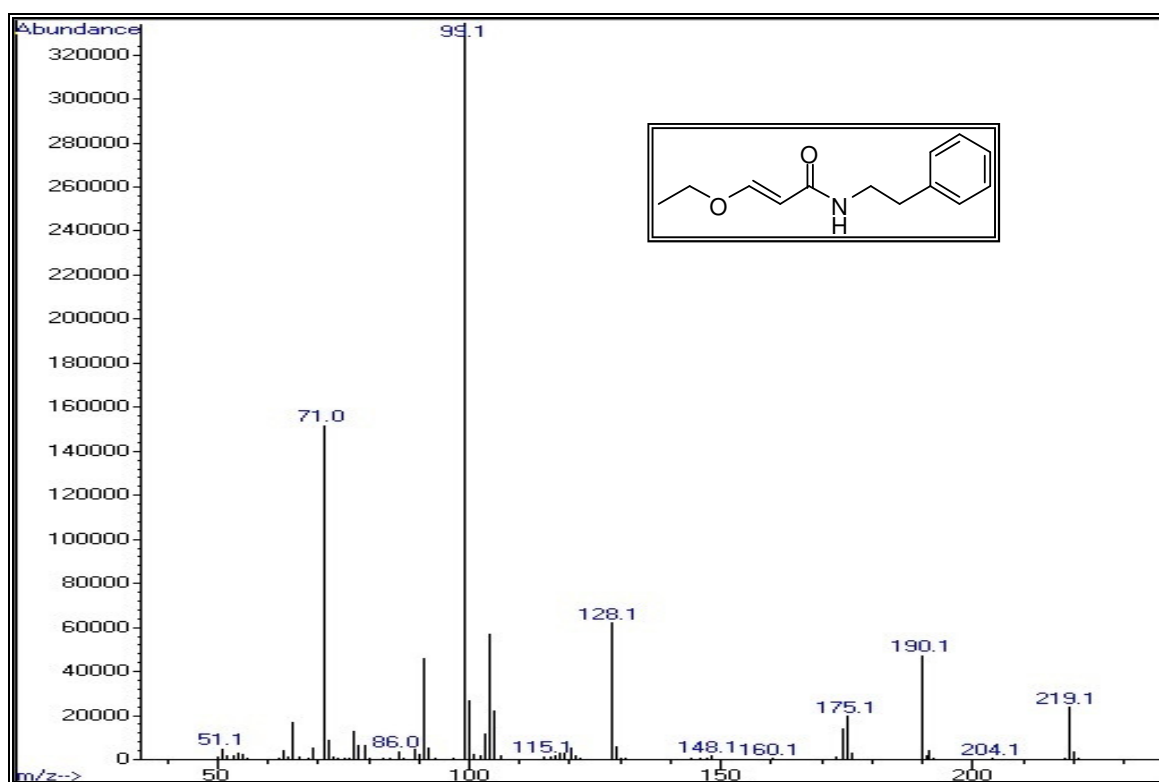


Figura 77: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11a.

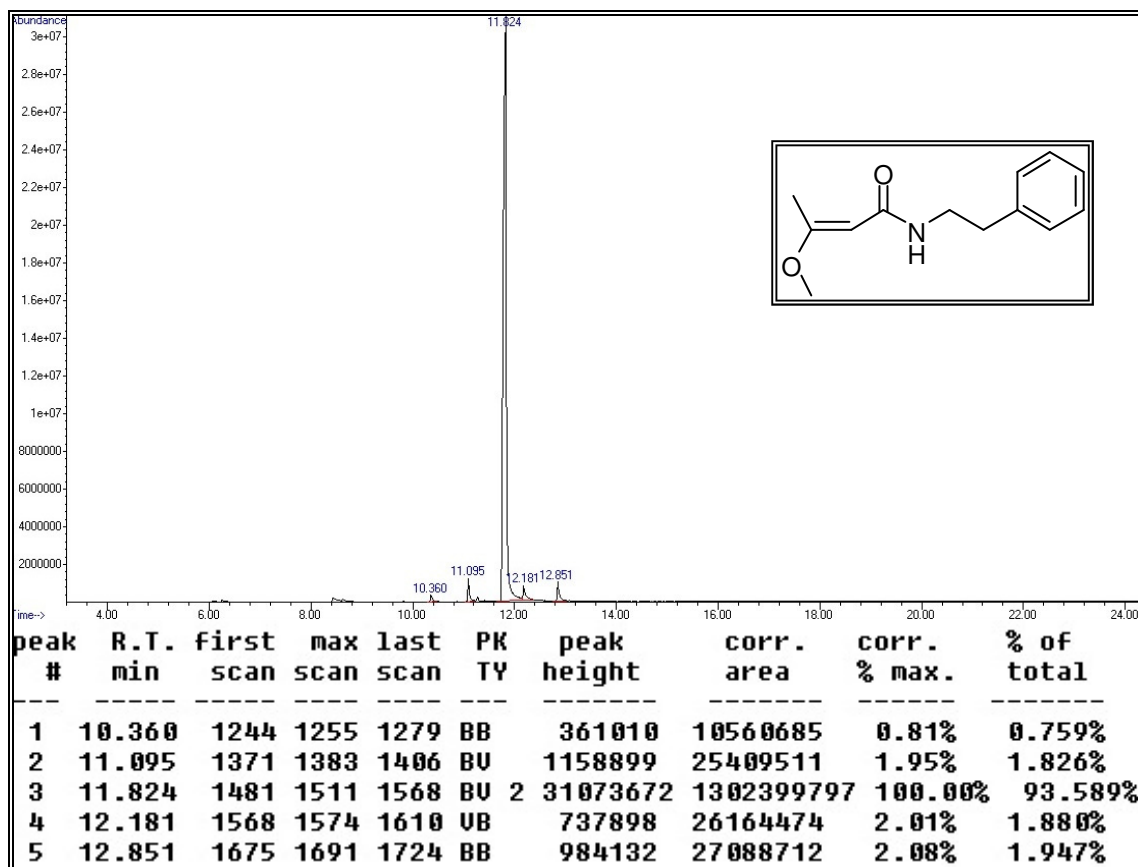


Figura 78: Cromatograma de íons totais do composto 11b.

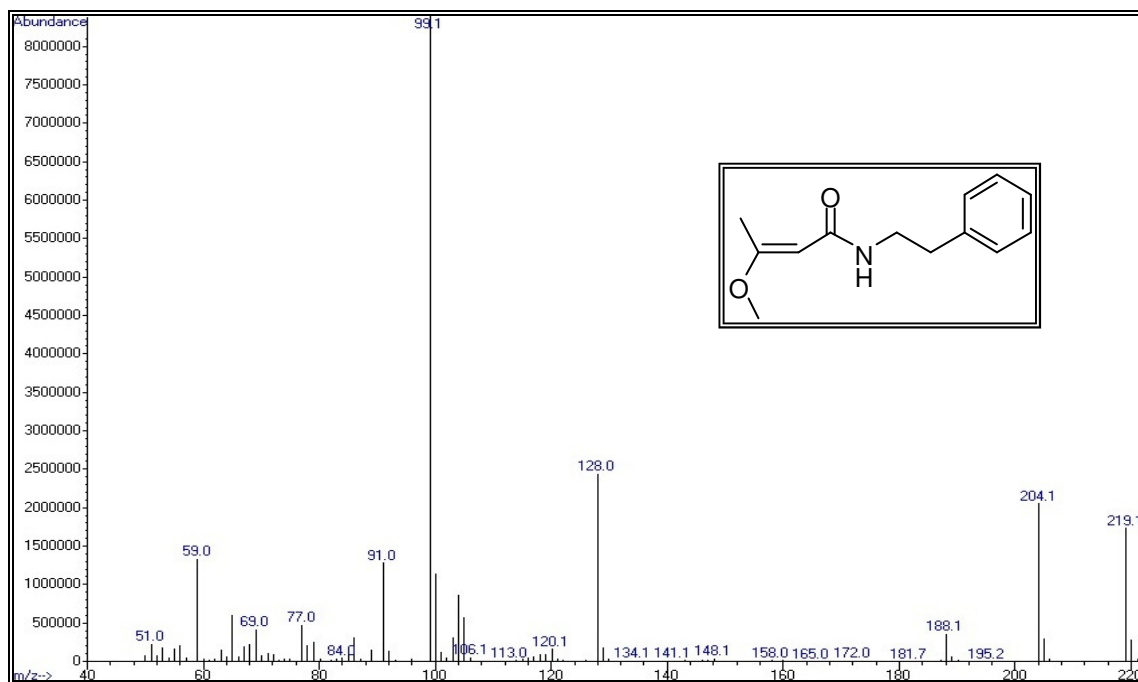


Figura 79: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11b.

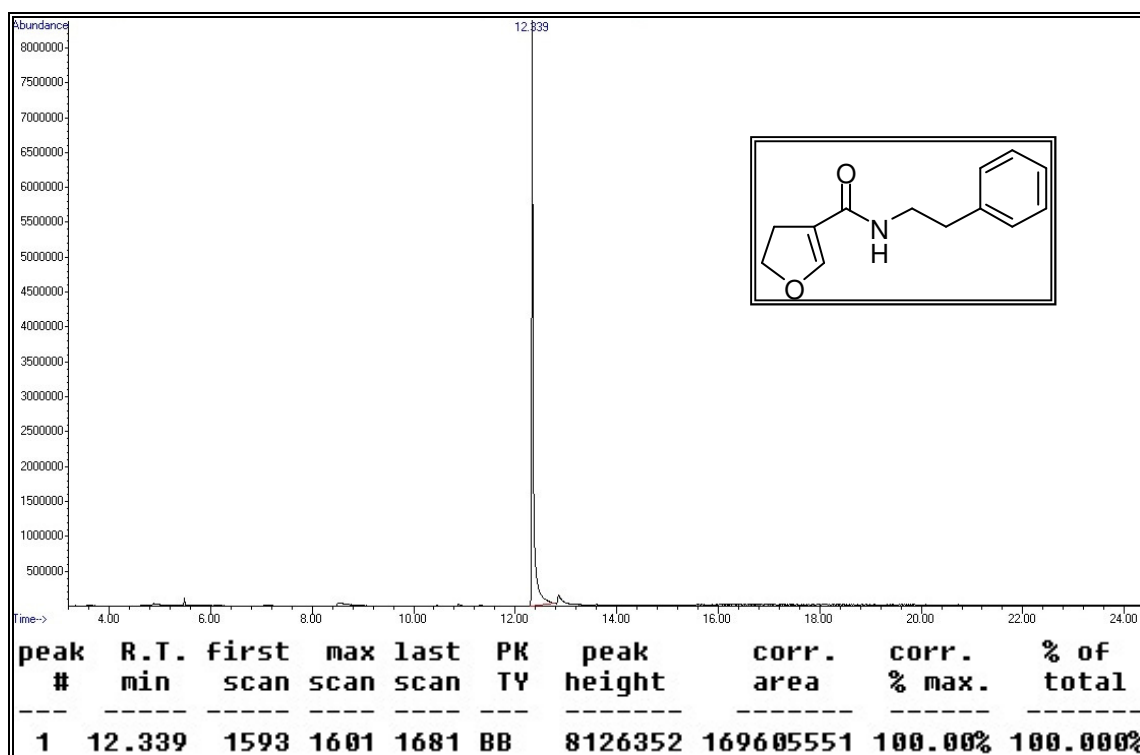


Figura 80: Cromatograma de íons totais do composto 11c.

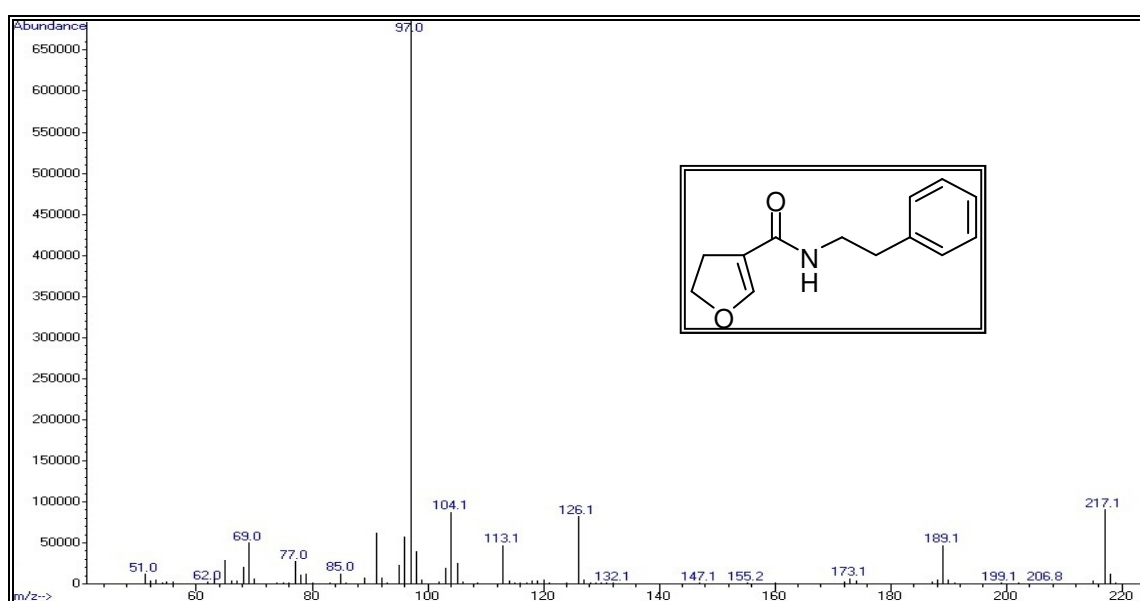


Figura 81: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11c.

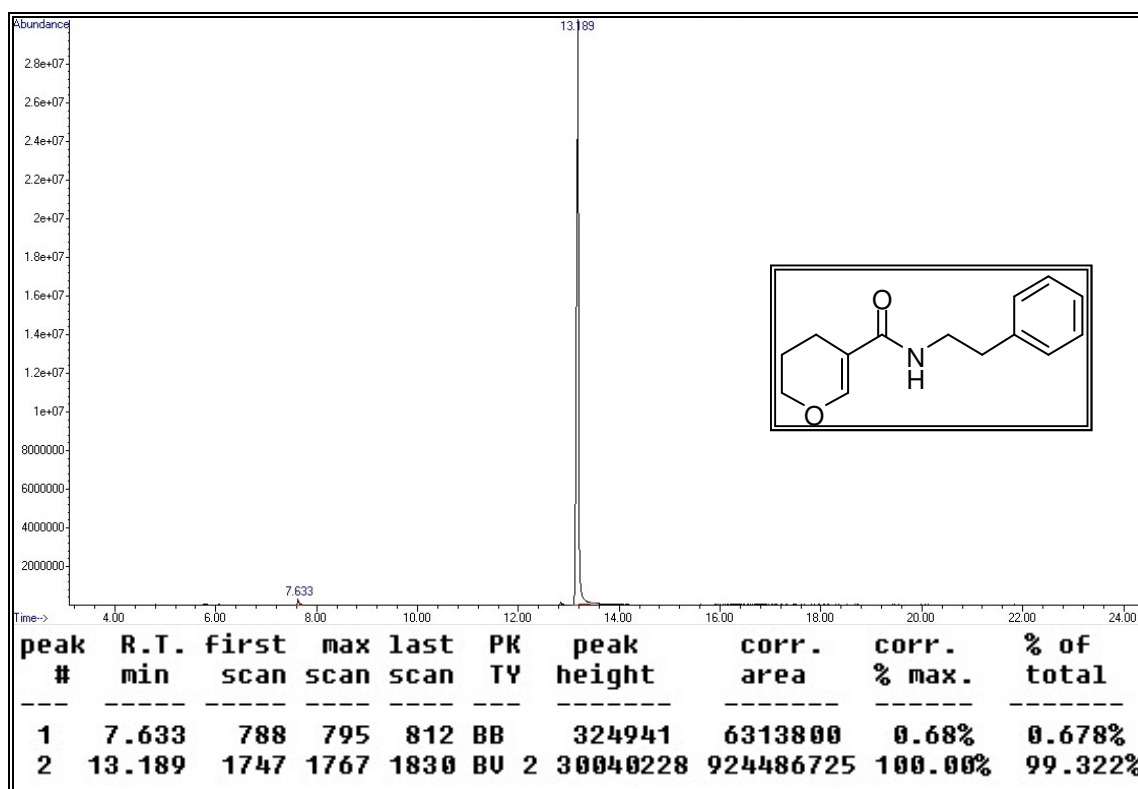


Figura 82: Cromatograma de íons totais do composto 11d.

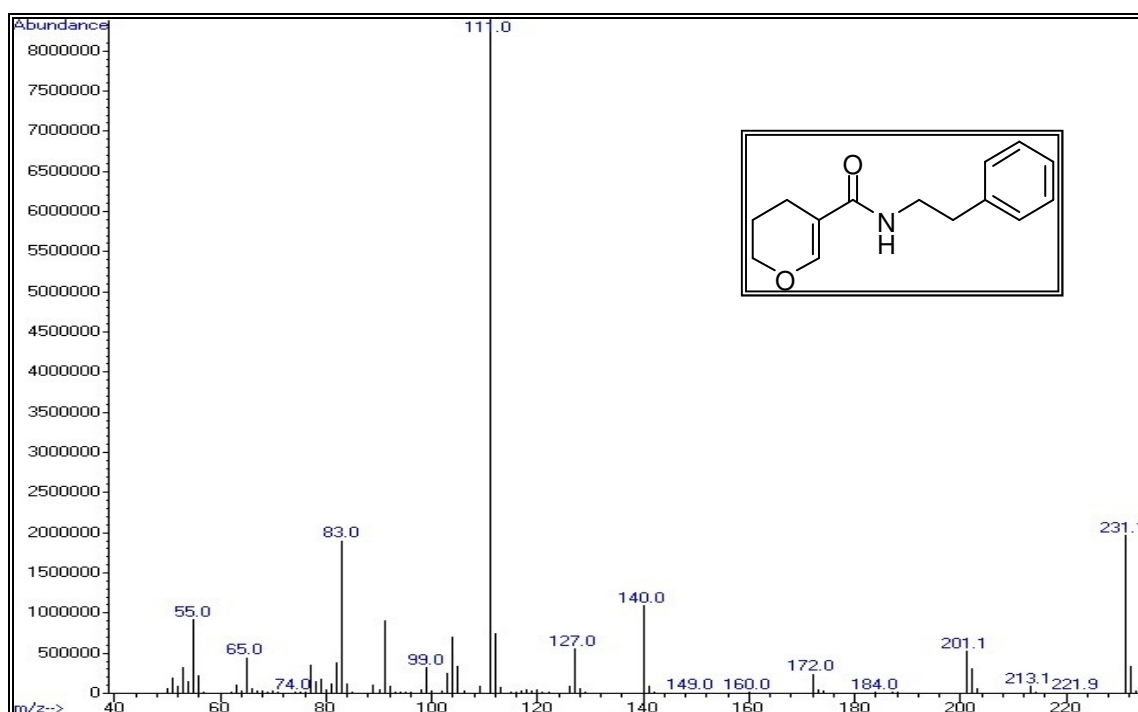


Figura 83: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11d.

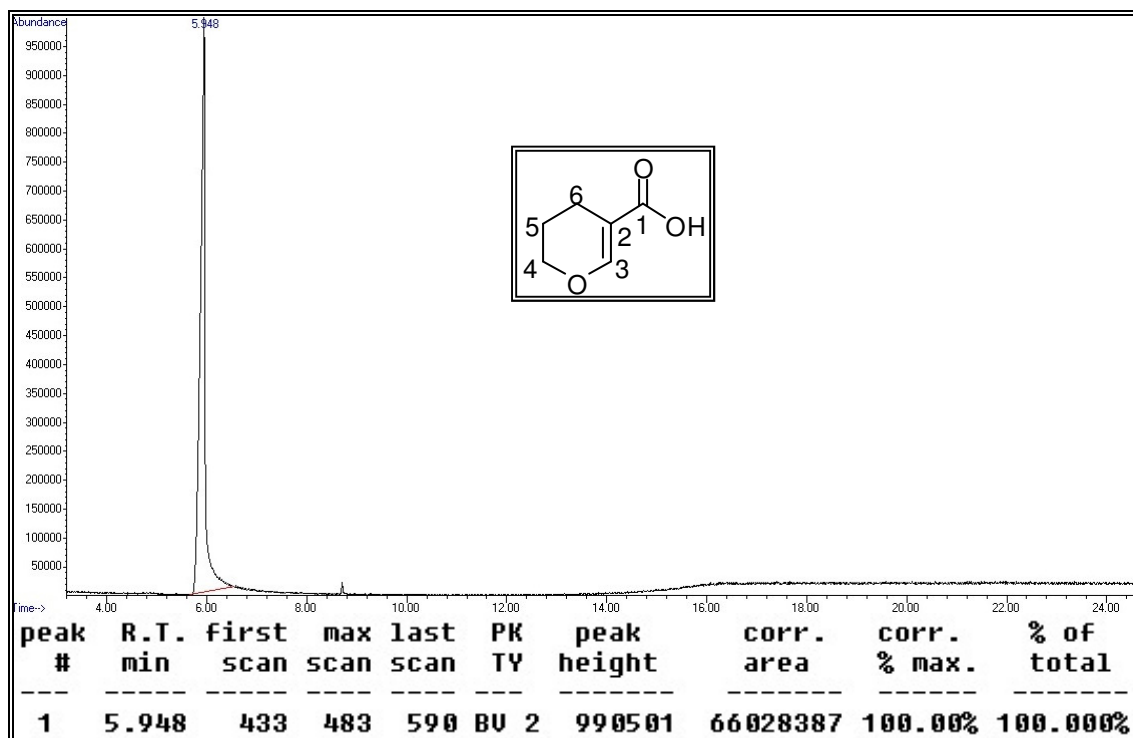


Figura 84: Cromatograma de íons totais do composto **3d**.

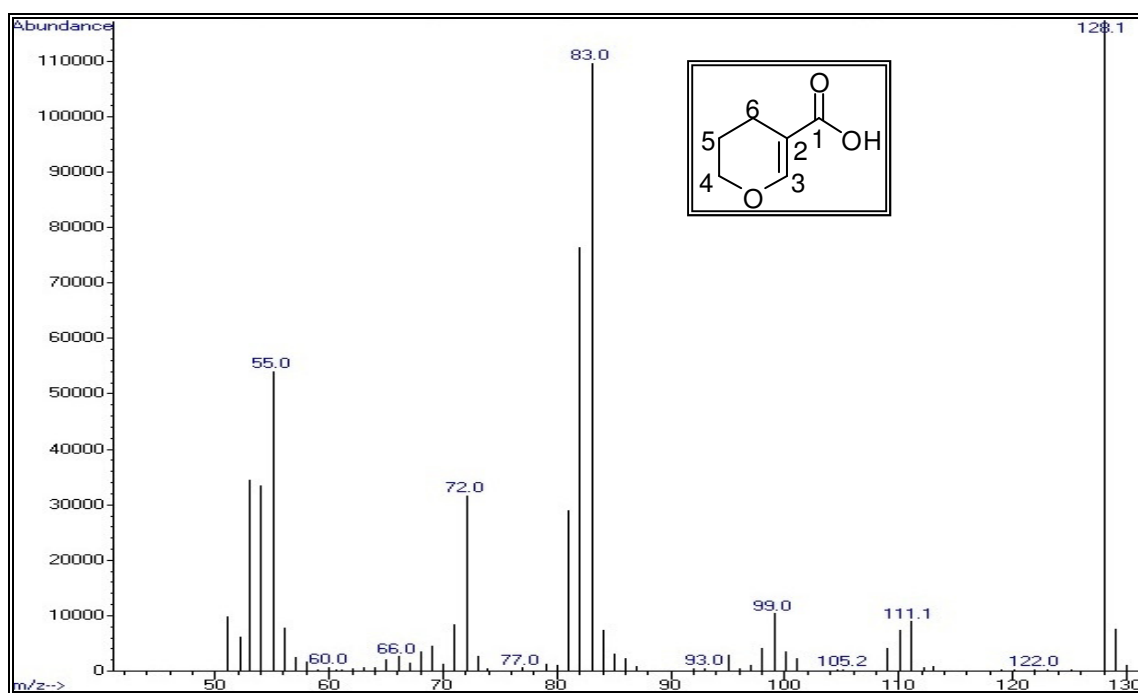


Figura 85: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **3d**.