

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

**USO DE K-10 E IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS NO
ESTUDO DA METODOLOGIA DE
TRANSESTERIFICAÇÃO E NA SÍNTESE DE
 β -ENAMINO ÉSTERES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Martin Claudio Nin Brauer

**Santa Maria, RS, Brasil
2005**

**USO DE K-10 E IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS NO
ESTUDO DA METODOLOGIA DE TRANSESTERIFICAÇÃO
E NA SÍNTESE DE β -ENAMINO ÉSTERES**

por

Martin Claudio Nin Brauer

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Mara E. F. Braibante

**Santa Maria, RS, Brasil
2005**

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**USO DE K-10 E IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS NO ESTUDO DA
METODOLOGIA DE TRANSESTERIFICAÇÃO E NA SÍNTESE DE
 β -ENAMINO ÉSTERES**

elaborada por
Martin Claudio Nin Brauer

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Química Orgânica

COMISSÃO EXAMINADORA

Mara E. F. Braibante, Dr^a
(presidente/orientadora)

Ademir Farias Morel, Dr. (UFSM)

Ionara Irion Dalcol, Dr^a (UFSM)

Clovis Peppe, Dr. (UFSM)
(suplente)

Santa Maria, Maio de 2005

*Dedico esta Dissertação de Mestrado
a minha mãe Regina Siegrid Brauer de Nin
e a minha namorada Juliana Petermann.
Muito Obrigado.*

*Meu agradecimento à profª Dr.ª Mara E. F. Braibante,
pela orientação, compreensão e paciência na execução
e elaboração desta dissertação.*

Muito Obrigado.

*Meu agradecimento ao prof. Hugo T. S. Braibante,
pela infindável colaboração no desenvolvimento deste trabalho.*

Muito Obrigado.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas, ex-colegas e amigos do laboratório, Guilherme Bortolotto, Carla Costa (Carlota), Luciana (Lu), Marciana, Daniela, Liliane, Jussara, Simone, Marcelo Lima, Helvio (Fumaça), Giovanni pela sua amizade e sua colaboração na execução deste trabalho;

Aos amigos Gilvan (Givanildo), Leonardo (Leo), Julio (Alemão-Croata), Marcelo, Gabriela (Gabi), Fernando, Demétrius, Anderson, Vinícius (Vini), Simone (Si), Fabiano, Gleison, Lia pela ajuda no desenvolvimento dos trabalhos laboratoriais;

Ao Sandro, Andréia, Graciela, Anderson, Ubiratan e Euclésio pela aquisição dos espectros de RMN e análises cromatográficas;

Aos funcionários da coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química, Valéria Velásquez e Ademir Sartori pela ajuda na parte burocrática;

Aos professores Dr. Clovis Peppe, Dr. Manfredo Hörner e Dr. Érico M. Flores pelos ensinamentos e discussões científicas;

Ao prof. Dr. Ademir Farias Morel e a prof^a Dr^a Ionara Irion Dalcol pelas colaborações no exame de qualificação;

Aos funcionários do Departamento de Química, Altamira e Maria Angélica.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-graduação em Química Orgânica
Universidade Federal de Santa Maria

USO DE K-10 E IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS NO ESTUDO DA METODOLOGIA DE TRANSESTERIFICAÇÃO E NA SÍNTESE DE β -ENAMINO ÉSTERES

AUTOR: Martin Claudio Nin Brauer
ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Mara E. F. Braibante
Data e Local da Defesa: Santa Maria, 20 de maio de 2005.

Devido à grande versatilidade química como precursores sintéticos, os β -cetoésteres e os compostos β -enamino carbonílicos, têm sido alvo de estudos em nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de metodologias para a síntese e reatividade desses compostos. Neste trabalho buscamos estabelecer metodologias para transesterificação de β -cetoésteres, utilizando montmorillonita (K-10), como suporte ou catalisador associado ou não ao uso de energia de microondas e avaliar a obtenção e a reatividade de β -enamino ésteres. Visando tais objetivos, sintetizamos o β -cetoéster cíclico, 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila a partir do ácido adípico, através da esterificação em etanol, seguida de uma Ciclização de Dieckmann. Na obtenção de uma série de β -cetoésteres cíclicos derivados do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila, pela reação de transesterificação deste frente a álcool alílico, benzílico e (1*S*, 2*R*, 5*S*)-(+)-mentol, elegeu-se a metodologia utilizando montmorillonita (K-10) como catalisador associada a energia de microondas. Para validação desta metodologia, comparou-se a utilização de energia de microondas com o emprego de refluxo em tolueno. A metodologia empregando K-10/MO na ausência de solvente mostrou-se, mais eficiente, pois apresentou melhores rendimentos e tempos reacionais bastante reduzidos em relação à outra metodologia avaliada. Foram obtidos β -enamino ésteres cíclicos pela condensação dos β -cetoésteres sintetizados com aminas primárias empregando a metodologia de suporte sólido (K-10), associada à energia de microondas adaptada para vaso vedado obtendo ótimos resultados. Para a avaliação da reatividade dos β -enamino ésteres, vários sistemas redutores foram empregados para o 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila, sem sucesso. Para o estudo da reatividade de β -cetoésteres, elegemos o 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila e o 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila, que foram submetidos à reação de condensação frente à amina secundária e à reação de ciclização promovida por $Mn(OAc)_3$, obtendo-se, respectivamente, uma amida cíclica e um composto espiro.

Palavras-chaves: K-10, microondas, transesterificação, β -cetoésteres, β -enamino ésteres.

ABSTRACT

Masters Dissertation in Chemistry
Graduate Course in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

USE OF K-10 AND MICROWAVE IRRADIATION FOR THE TRANSESTERIFICATION AND SYNTHESIS OF β -ENAMINO ESTERS.

AUTHOR: Martin Claudio Nin Brauer
ADVISOR: Mara E. F. Braibante
Date and Place: Santa Maria, 20th May, 2005.

Due to the high chemical versatility of β -keto esters and the β -enamino carbonylic compounds as synthetic precursors, our research group has investigated and developed methodologies for their synthesis and reactivity. In the present work, we aim to establish a methodology for the transesterification of β -keto esters using montmorillonite (K-10) as a support or catalyst by itself or together with microwave irradiation (MW). We used the methodology to evaluate the synthesis and reactivity of β -enamino esters. The cyclic β -keto ester ethyl-2-oxo-1-cyclopentanecarboxylate was synthesized by ethanol esterification followed by Dieckmann Cyclization of adipic acid. To obtain the series of the cyclic β -keto esters derived from ethyl-2-oxo-1-cyclopentanecarboxylate by transesterification reaction with allylic and benzylic alcohol and (1*S*, 2*R*, 5*S*)-(+)-menthol, montmorillonite (K-10) as catalyst with microwaves was used. To validate the methodology chosen for our work, we compared microwave irradiation to the use of reflux in toluene. The use of K-10/MW in the absence of solvent was shown to be more efficient than refluxing in toluene, giving higher yields with a much reduced reaction time. Cyclic β -enamino esters were obtained by condensation of the previously synthesized β -keto esters with primary amines, using the same K-10/MW methodology adapted to a sealed flask. This step gave excellent results. For the study of the β -enamino esters reactivity evaluation we tried several reduction systems for ethyl 2-allylamino-1-cyclopentene-1-carboxylate, without success. For the evaluation of the β -keto esters reactivity we chose ethyl 2-oxo-1-cyclopentanecarboxylate and allyl 2-oxo-1-cyclopentanecarboxylate. They were used in the condensation reaction with secondary amines and also for cyclization using $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, to give a cyclic amide and a spiro compound, respectively.

Key-words: K-10, microwave, transesterification, β -keto esters, β -enamino esters.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura geral de um composto β -enamino carbonílico.....	32
Figura 2 – Estrutura primária que faz parte da constituição de um argilo mineral.....	48
Figura 3 – Estrutura secundária que faz parte da constituição de um argilo mineral.....	48
Figura 4 – Estrutura lamelar da montmorillonita, K-10.....	49
Figura 5 – Vista superior do prato giratório do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros.....	76
Figura 6 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do adipato de dietila (2).....	97
Figura 7 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a).....	98
Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b).....	99
Figura 9 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c).....	100
Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-isopropil-5-metil-[(1- <i>R</i> , <i>S</i>)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (3d).....	101
Figura 11 – Espectro de RMN de HMQC (a) a 400 MHz em CDCl_3 do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-isopropil-5-metil-[(1- <i>R</i> , <i>S</i>)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (3d).....	102
Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-metilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4a).....	103
Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4b).....	104
Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-anilino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4c).....	105

Figura 15 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-benzilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4d).....	106
Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-metilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5a).....	107
Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5b).....	108
Figura 18 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-anilino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5c).....	109
Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-benzilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5d).....	110
Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-metilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6a).....	111
Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-alilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6b).....	112
Figura 22 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-anilino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6c).....	113
Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-benzilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6d).....	114
Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-isopropil-5-metil-1-(2-metilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi) cicloexano (7a).....	115
Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(2-alilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (7b).....	116
Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(2-anilino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (7c)....	117
Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(2-benzilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (7d)	118
Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona (9).....	119
Figura 29 – Espectro de RMN de DEPT 135 (a) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona (9).....	120

Figura 30 – CG/MS do 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona (9) (a) tempo de retenção na coluna cromatográfica; (b) espectro de massas.....	121
Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 4-metil-2-oxaspiro[4.4]nonano-1,6-diona (10).....	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Rendimentos e tempos reacionais das reações de transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a).....	59
Tabela 2 – Dados espectroscópicos de ^1H e ^{13}C dos β -cetoésteres cíclicos 3a-d	60
Tabela 3 – Condições reacionais otimizadas na síntese dos β -enamino ésteres 4-7a-d	62
Tabela 4 – Dados espectroscópicos de ^1H e ^{13}C dos β -enamino ésteres 4-7a-d	64
Tabela 5 – Dados espectroscópicos de ^1H e ^{13}C dos compostos 9 e 10	73
Tabela 6 – Distribuição da potência no interior do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros.....	77
Tabela 7 – Potência do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros em função da potência total aplicada.....	78

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

p-TsOH	Ácido <i>p</i>-toluenossulfônico
TEA	Trietilamina
MO	Energia de microondas
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
EPZG	Suporte sólido polimérico de marca registrada
))))	Energia de Ultrasom
NBS	<i>N</i> - bromosuccinimida
Hz	Hertz
MHz	Mega hertz
GHz	Giga hertz
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ppm	Partes por milhão
<i>J</i>	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico relativo ao padrão
s	Singleto
sl	Singleto largo
d	Dubleto
t	Tripleto
qua	Quarteto
q	Quinteto
m	Multiplete
col.	Colaboradores
W	Watts
MCPBA	Ácido <i>m</i>-cloro perbenzóico

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1 β-Cetoésteres	21
2.1.1 – Métodos Gerais de Síntese.....	21
2.1.2 – Transesterificação de β -Cetoésteres.....	23
2.2 Compostos β-Enamino Carbonílicos	32
2.2.1 – Aspectos Gerais.....	32
2.2.2 – Reações de Obtenção de Compostos β -Enamino Carbonílicos.....	34
2.2.3 – Reatividade de Compostos β -Enamino Carbonílicos.....	41
2.3 Suportes Sólidos	47
2.3.1 – Introdução.....	47
2.3.2 – Argilo Minerais.....	48
2.3.2.1 – Montmorillonita (K-10).....	49
2.4 Energia de Microondas em Reações Orgânicas	51
2.4.1 – Introdução.....	51
2.4.2 – Princípios Gerais.....	51
2.4.3 – Reações Orgânicas na Ausência de Solventes empregando Microondas.....	53
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	56
3.1 Obtenção de β-cetoésteres	56

3.2 Obtenção de β-enamino ésteres	61
3.3 Reatividade de β-cetoésteres e β-enamino ésteres	69
4. CONCLUSÕES	74
5. PARTE EXPERIMENTAL	75
5.1 Instrumentação Geral	75
5.2 Reagentes e Solventes	75
5.2.1 – Obtenção do acetato de metilamônio.....	76
5.3 Calibração do Forno de Microondas	76
5.4 Síntese do adipato de dietila (2)	78
5.5 Síntese do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a)	79
5.6 Transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a)	79
5.6.1 – Metodologia utilizando K-10/tolueno/refluxo.....	79
5.6.1.1 – Síntese do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b).....	80
5.6.1.2 – Síntese do 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c).....	80
5.6.1.3 – Síntese do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-isopropil-5-metil-[(1 <i>R</i> , <i>S</i>)-2-oxociclopentil carboniloxi] cicloexano (3d).....	80
5.6.2 – Metodologia utilizando K-10/Microondas (K-10/MO).....	81
5.6.2.1 – Síntese do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b).....	81
5.6.2.2 – Síntese do 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c).....	82
5.6.2.3 – Síntese do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-isopropil-5-metil-[(1 <i>R</i> , <i>S</i>)-2-oxociclopentil carboniloxi] cicloexano (3d).....	82
5.7 Síntese dos β-enamino ésteres	83
5.7.1 – Síntese dos β -enamino ésteres a partir do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a).....	83
5.7.1.1 – Síntese do 2-metilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4a).....	83
5.7.1.2 – Síntese do 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4b).....	83
5.7.1.3 – Síntese do 2-anilino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4c).....	84
5.7.1.4 – Síntese do 2-benzilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4d).....	84
5.7.2 – Síntese dos β -enamino ésteres a partir do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b).....	85
5.7.2.1 – Síntese do 2-metilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5a).....	85
5.7.2.2 – Síntese do 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5b).....	85
5.7.2.3 – Síntese do 2-anilino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5c).....	85

5.7.2.4 – Síntese do 2-benzilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5d).....	86
5.7.3 – Síntese dos β -enamino ésteres a partir do 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c).....	86
5.7.3.1 – Síntese do 1-(2-metilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6a).....	86
5.7.3.2 – Síntese do 1-(2-alilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6b).....	87
5.7.3.3 – Síntese do 1-(2-anilino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6c).....	87
5.7.3.4 – Síntese do 1-(2-benzilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6d).....	87
5.7.4 – Síntese dos β -enamino ésteres a partir do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-isopropil-5-metil-[(1- <i>R,S</i>)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (3d).....	88
5.7.4.1 – Síntese do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-isopropil-5-metil-1-(2-metilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi) cicloexano (7a).....	88
5.7.4.2 – Síntese do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(2-alilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (7b).....	88
5.7.4.3 – Síntese do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(2-anilino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (7c).....	89
5.7.4.4 – Síntese do (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(2-benzilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (7d).....	89
5.8 Reações de β-cetoésteres e β-enamino ésteres	90
5.8.1 – Síntese de 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona (9).....	90
5.8.2 – Síntese do 4-metil-2-oxaspiro[4.4]nonano-1,6-diona (10).....	90
5.8.2.1 – Preparação do Mn(OAc) ₃ anidro.....	90
5.8.2.2 – Obtenção do 4-metil-2-oxaspiro[4.4]nonano-1,6-diona (10).....	91
6. BIBLIOGRAFIA	92
ESPECTROS DE MASSAS, RMN ¹H e ¹³C	96

1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Muitas moléculas orgânicas, que desempenham papel fundamental na indústria farmacêutica, agroquímica e de polímeros, apresentam grande complexidade estrutural, esta mesma característica é encontrada em vários produtos naturais que possuem atividade biológica comprovada. Essa complexidade estrutural, que as moléculas apresentam, é um problema enfrentado pelos químicos orgânicos sintéticos, que pode ser contornado através da utilização de estratégias de síntese empregando intermediários sintéticos que apresentem uma grande versatilidade química, dentre os quais destacam-se os β -cetoésteres e os compostos β -enamino carbonílicos, alvos neste trabalho.

Os β -cetoésteres são compostos polifuncionalizados que apresentam centros eletrofílicos e nucleofílicos em sua estrutura, o que os torna valiosos intermediários na síntese de moléculas bastante complexas. Eles são os intermediários básicos na síntese de feromônios sexuais, como serricornina; de produtos naturais, como tiolactomicina; do ácido polioxímico; da prostaglandina $\text{PGF}_{2\alpha}$; do ácido sincárpico; da diplodialida; e da podofilotoxina¹.

Os compostos β -enamino carbonílicos, bem como seus análogos, os β -cetoésteres, apresentam grande versatilidade, demonstrada na síntese de complexas estruturas com aplicação específica como, por exemplo, a molécula do taxol². Os β -enamino ésteres também são utilizados como intermediários na síntese dos chamados inibidores do transporte de cálcio, que constituem uma classe de agentes cardiovasculares³, como a nifedipina, a nimodipina e a nicarpidina, utilizadas no tratamento de anginas e hipertensão; e ainda, como intermediários na síntese do Ritonavir (Norvir), utilizado como agente anti-HIV⁴.

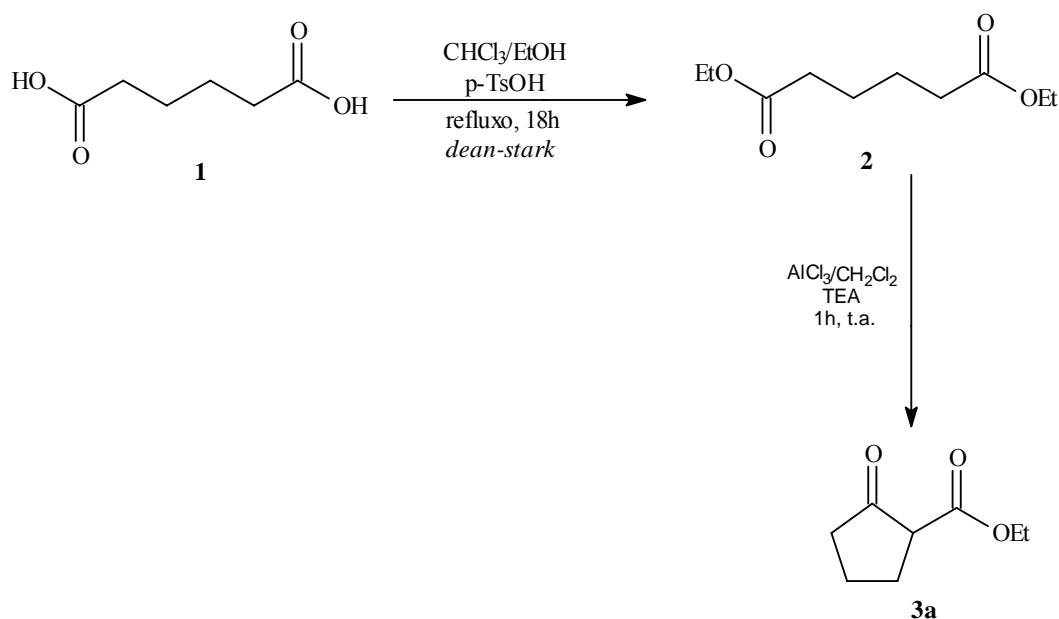
A importância dos β -enamino carbonílicos como intermediários sintéticos, está relacionada com a sua polifuncionalidade, pois apresentam dois centros eletrofílicos^{5,6} e três centros nucleofílicos⁷⁻⁹ em seu esqueleto (N-C=C-C=O), o que possibilita reações frente a nucleófilos e eletrófilos¹⁰.

Devido à importância que os compostos β -enamino carbonílicos apresentam como intermediários sintéticos, nosso grupo de pesquisa tem explorado metodologias de obtenção desses compostos, das quais podem ser destacadas as reações de condensação entre compostos 1,3-dicarbonílicos e aminas primárias em meio heterogêneo, utilizando alumina ou montmorillonita (K-10) como suporte sólido^{11,12}. A introdução de diferentes grupos substituintes no nitrogênio, no carbono α e no carbono β -carbonílico, tem sido explorada com

sucesso através da metodologia de suporte sólido associada à energia de microondas ou ultrassom¹²⁻¹⁶. A avaliação da reatividade dos compostos β -enamino carbonílicos, obtidos em nossos laboratórios, frente a reações com nucleófilos, forneceram sistemas heterocíclicos do tipo pirazóis, isoxazóis, N-metil pirazolonas e isoxazolinonas¹⁷⁻¹⁹.

Esse trabalho tem como objetivos estabelecer metodologias para transesterificação de β -cetoésteres utilizando montmorillonita (K-10) como suporte ou catalisador associado ou não ao uso de energia de microondas e avaliar a obtenção e a reatividade de β -enamino ésteres.

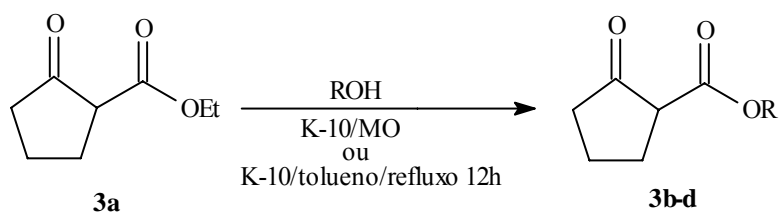
Para a obtenção de β -cetoésteres, apresentando variação na porção alcóxi do grupamento éster, primeiramente obteve-se o adipato de dietila (**2**), através da esterificação do ácido adípico (**1**), o qual foi submetido a uma Ciclização de Dieckmann, resultando no 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**) (Esquema 1).



Esquema 1

O composto **3a** foi submetido a transesterificação frente ao álcool alílico, benzílico, e (1*S*, 2*R*, 5*S*)-(+)-mentol para a obtenção dos β -cetoésteres cíclicos desejados. Dentre as várias condições reacionais empregadas, elegeu-se para a transesterificação a metodologia utilizando

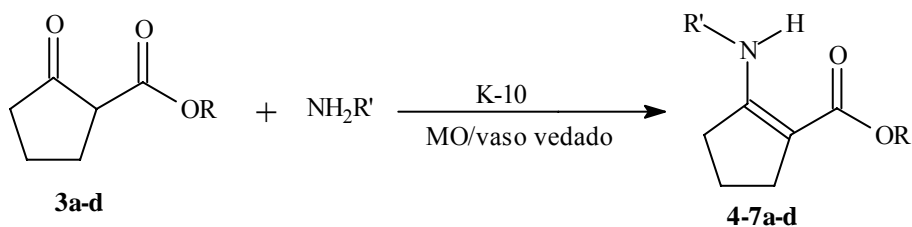
montmorillonita (K-10) como catalisador associada à energia de microondas. Para validação dessa metodologia, comparou-se a utilização de energia de microondas com o emprego de refluxo em tolueno (Esquema 2).



	b	c	d
R	Alil	Bn	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> -mentil

Esquema 2

Os β -enamino ésteres (**4-7a-d**) foram obtidos a partir dos β -cetoésteres cíclicos (**3a-d**) utilizando a metodologia de reações sob suporte sólido, associada à energia de microondas em vaso vedado (Esquema 3).

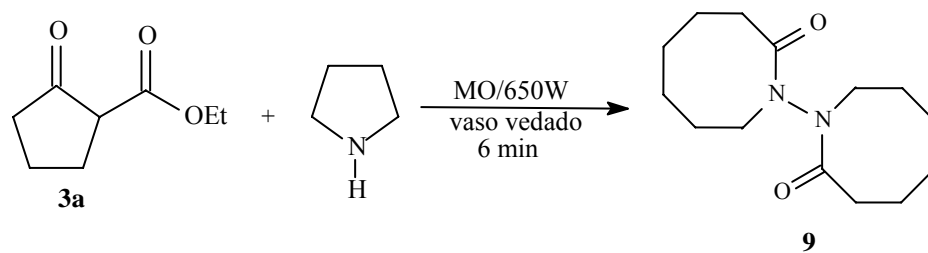


	4	5	6	7
R	Et	Alil	Bn	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> -mentil

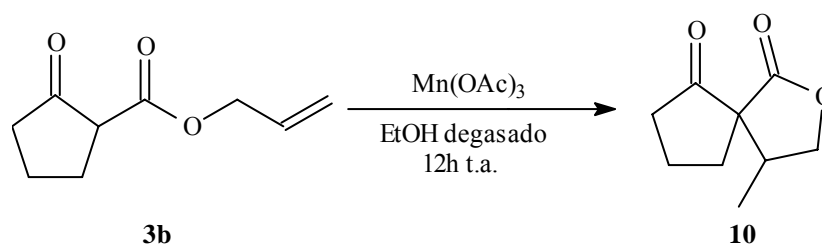
	4-7	a	b	c	d
R'	Me	Alil	Ph	Bn	

Esquema 3

Na tentativa de obter β -enamino éster a partir do composto **3a** pela reação de condensação com a pirrolidina, obteve-se o composto **9** (Esquema 4).

**Esquema 4**

Para avaliação da reatividade dos β -cetoésteres, elegeu-se a reação de ciclização radicalar promovida por $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ do composto **3b** obtendo o composto espiro **10** (Esquema 5).

**Esquema 5**

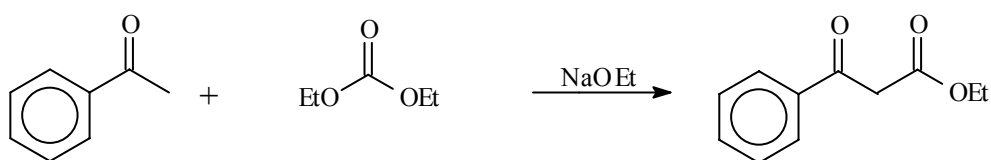
2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 - β -Cetoésteres

2.1.1 - Métodos Gerais de Síntese

Compostos 1,3-dicarbonílicos e seus derivados são importantes intermediários na síntese orgânica, pois permitem a introdução de diversos grupos funcionais em sua estrutura que alteram sua reatividade.

Em 1887, Claisen, obteve benzoil acetato de etila a partir da reação de condensação, entre acetofenona e dietil carbonato catalisada por alcóxido de sódio (Esquema 6)²⁰.



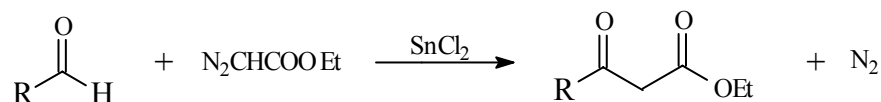
Esquema 6

Essas reações passaram a ser chamadas de Condensações de Claisen. Diversas bases como hidreto de sódio^{21,22}, amideto de sódio, alcóxidos de sódio e potássio²³, passaram a ser empregadas nessas reações.

No entanto, as reações de condensação de Claisen nem sempre apresentam resultados satisfatórios e vários métodos alternativos surgiram, dos quais, podem ser destacados os desenvolvidos por Pollet²⁴, Roskamp²⁵ e Wemple²⁶.

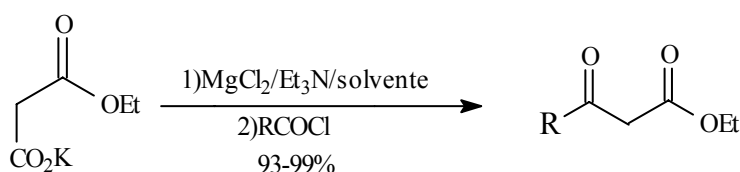
Pollet²⁴, em 1983, desenvolveu um método geral para a síntese de β -cetoésteres, que envolve a acilação de dietil malonato seguida pela hidrólise parcial e subsequente descarboxilação de um dos dois grupos éster presentes no intermediário malonato acilado. Mas, nessa metodologia vários problemas podem acontecer como a descarboxilação de ambos os grupos formando metil cetona como produto principal; se não houver a hidrólise de nenhum dos grupos éster, ocorre a contaminação do intermediário dietil malonato acilado; e ainda em alguns casos, pode haver retro-condensação formando ácido carboxílico. Inúmeros procedimentos foram desenvolvidos para tentar superar esses problemas, como a substituição do dietil malonato por ácido etil malônico²⁷, por ácido de meldrum²⁸, ou pela mistura de ésteres malônicos²⁹.

Roskamp e Holmquist²⁵, em 1989, utilizaram um método geral para sintetizar 3-cetoésteres de cadeia longa através da reação entre aldeídos não conjugados e etil diazoacetato catalisada por ácido de Lewis (SnCl_2) (Esquema 7).



Esquema 7

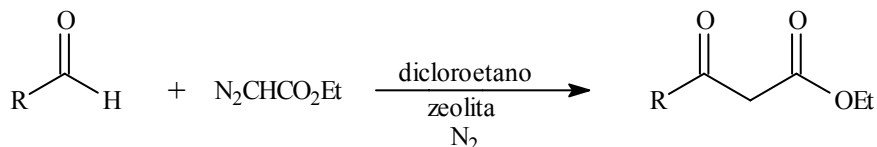
Wemple²⁶ e col., em 1993, apresentaram uma metodologia usando etil malonato de potássio como agente carboxilante na síntese de β -cetoésteres, na qual as condições reacionais a serem empregadas dependem do cloreto de ácido que irá ser utilizado na síntese (Esquema 8).



R = Alquil, aril e aril substituídos
Solvente = CH_3CN ou AcOEt

Esquema 8

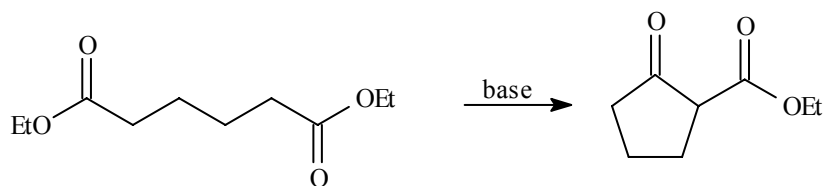
Balaji¹, em 1998, utilizando zeolita H β como catalisador sintetizou β -cetoésteres pela condensação de aldeídos com diazoacetato de etila (Esquema 9).



R = alquil e aril

Esquema 9

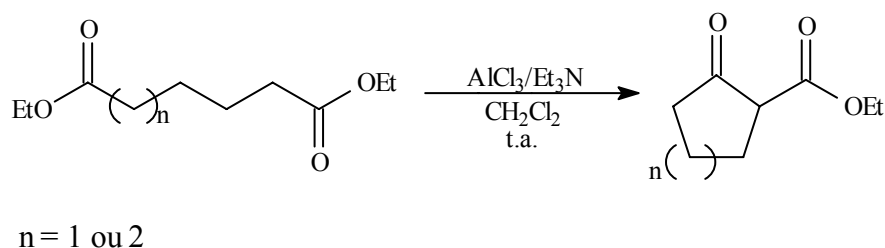
Dieckmann desenvolveu uma metodologia para sintetizar β -cetoésteres cíclicos explorando a condensação catalisada por base, de diésteres de ácidos dicarboxílicos, que ficou conhecida como Ciclização de Dieckmann³⁰ (Esquema 10).



Esquema 10

Condições experimentais alternativas, desenvolvidas até a década de 60, para promover as Ciclizações de Dieckmann em sua maioria apresentam condições drásticas, envolvendo reagentes de difícil e perigosa manipulação, como sódio metálico, potássio metálico e hidreto de sódio. Contudo, outras metodologias surgiram para promover as reações de Dieckmann, as quais, utilizam triflatos de titânio (IV) e ácidos de Lewis de aminas terciárias, resultando em alta regioseletividade na ciclização de diésteres assimétricos³⁰.

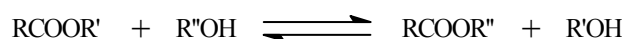
Fraga³⁰ e col. desenvolveram uma metodologia para a obtenção de β -cetoésteres cíclicos a partir de adipato de dietila e pimelato de dietila utilizando cloreto de alumínio anidro e trietilamina em diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 11).



Esquema 11

2.1.2 – Transesterificação de β -Cetoésteres

A reação de transesterificação transforma um éster em outro, através do simples intercâmbio do grupo alcóxido do éster por um grupo alcóxido de um álcool (Esquema 12).



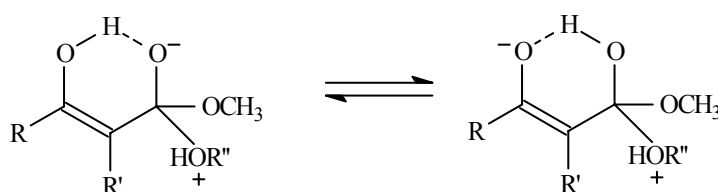
Esquema 12

A reação ocorre essencialmente pela simples mistura dos dois componentes, é um processo de equilíbrio, que pode ser acelerada por uma catálise básica ou ácida³¹.

Entretanto, os β -cetoésteres como acetoacetato de etila e metila, não sofrem transesterificações frente a álcoois, quando são empregadas altas temperaturas e catálise básica³².

Bader e col.^{32,33}, em 1951, desenvolveram estudos demonstrando que o acetoacetato de etila e de metila eram transesterificados pelo aquecimento com álcoois primários e secundários de cadeias longas, na ausência de catalisadores. Também observaram que, quando os acetoacetatos dialquilados na posição α , eram empregados frente a *l*-mentol não ocorria a transesterificação. No entanto, quando os acetoacetatos monoalquilados na posição α eram empregados, a reação ocorria. Esses resultados levaram Bader a concluir que um hidrogênio ativo no carbono α dos β -cetoésteres era um pré-requisito para que a transesterificação ocorresse.

Esses critérios levaram Bader e col. a proposição da existência de um intermediário enólico cíclico (Esquema 13).



Esquema 13

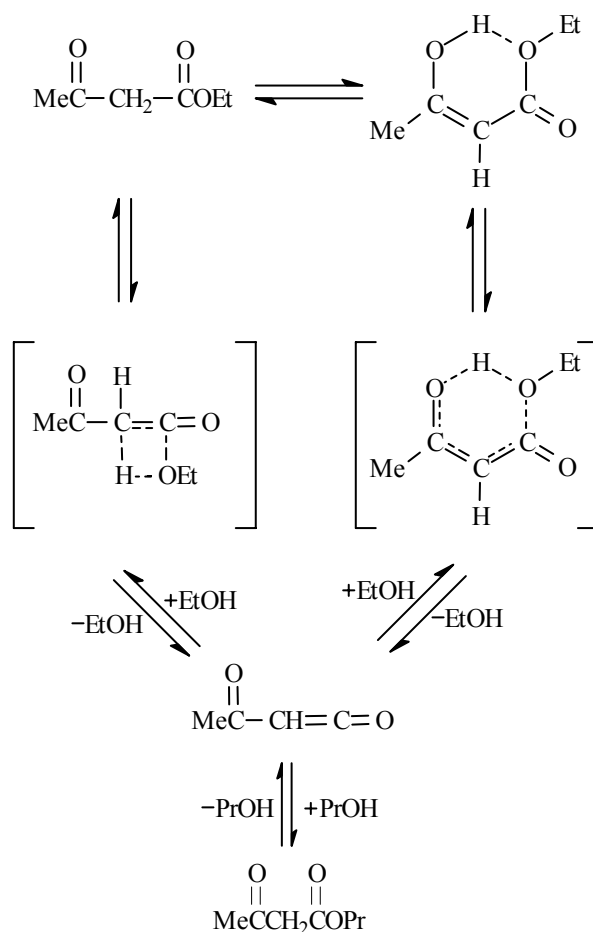
Em 1971, Campbell³⁴ desenvolveu um estudo cinético da reação entre acetoacetato de etila e 1-propanol, sob aquecimento, em diferentes solventes e variadas concentrações do β -cetoéster e do álcool. Campbell verificou que não existia dependência da velocidade da reação com a concentração do álcool. A não dependência da velocidade da reação com a concentração do álcool e a alta entalpia de ativação com uma comparativamente pequena entropia negativa de ativação, demonstrou que o mecanismo bimolecular proposto por Bader e col. era inconsistente.

Essa inconsistência mecanística foi reforçada por outras observações das quais podem ser citadas:

- a relativa facilidade com que a reação ocorria em heptano;
- a inexistência da variação da velocidade da reação com o intercâmbio de solventes (heptano, acetona e 1-propanol), o que impede a possibilidade da ocorrência de um mecanismo unimolecular com dissociação heterolítica envolvendo uma separação de cargas no estado de transição;

- a formação de ácido dehidroacético no sistema, que pode ser explicada por uma ciclodimerização 4+2 *in situ* do acetilceteno.

Essas evidências levaram os autores a propor um mecanismo que envolve uma eliminação concertada do álcool na etapa determinante da velocidade resultando no acetilceteno como um intermediário reativo (Esquema 14).

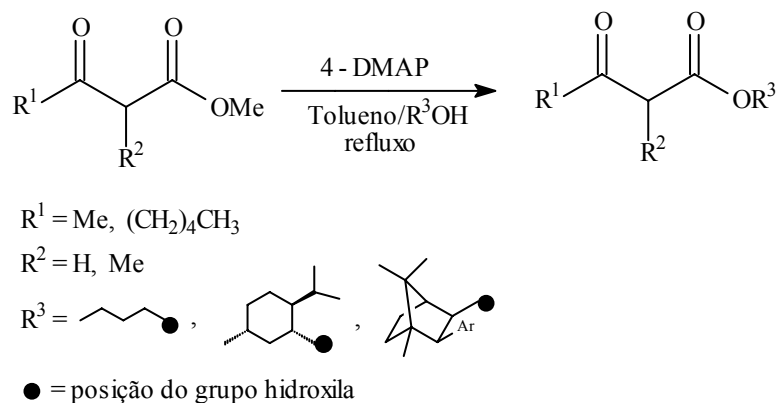


Esquema 14

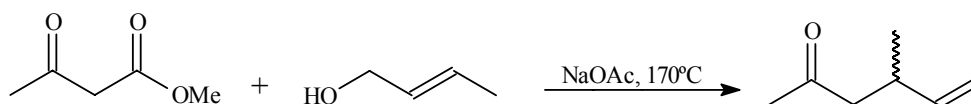
A proposta de Campbell e col. foi reforçada por estudos posteriores realizados por Witzeman³⁵ e Emerson³⁶.

Seebach³⁷, empregando tetraalquil titanatos [Ti(OR)₄], descreveu a transesterificação de ésteres com vários grupos funcionais incluindo β-cetoésteres acíclicos.

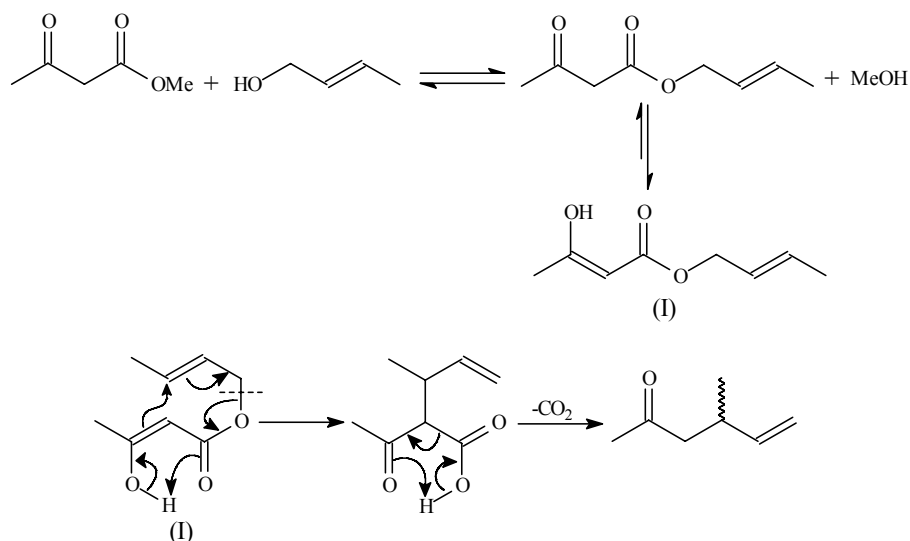
Taber³⁸, na busca de uma metodologia de transesterificação de β-cetoésteres através de catálise básica, utilizando 4-dimetilaminopiridina como catalisador, promoveu a reação de transesterificação de acetoacetatos frente a álcoois primários e secundários com sucesso (Esquema 15).

**Esquema 15**

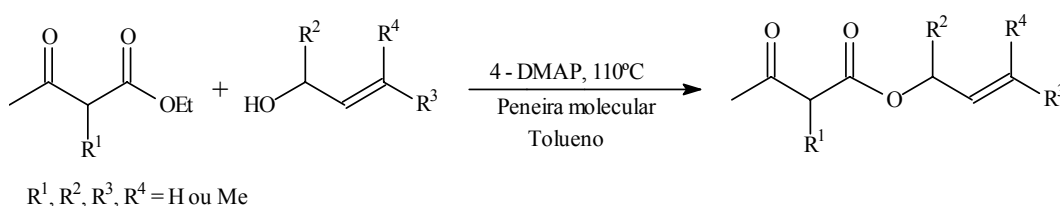
No entanto, os acetoacetatos alílicos eram particularmente difíceis de preparar devido à ocorrência do rearranjo de Carroll³⁹ (Esquema 16).

**Esquema 16**

Kimel³⁹ através de estudos propôs um mecanismo, para explicar o rearranjo de Carroll, no qual ocorre primeiramente uma transesterificação promovida pela catálise básica, seguida por um rearranjo do β -cetoéster resultante (I) ao β -cetoácido, com uma subsequente ou simultânea descarboxilação (Esquema 17).

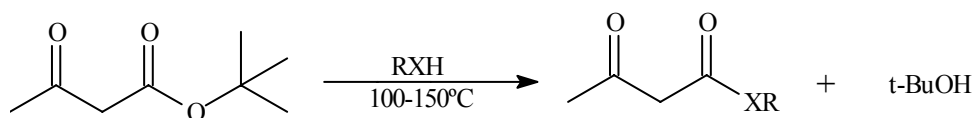
**Esquema 17**

Essa dificuldade na obtenção de β -cetoésteres alílicos, por transesterificação, foi superada, utilizando a metodologia de Taber associada à peneira molecular⁴⁰ (Esquema 18). A peneira molecular absorve o etanol gerado na reação, substituindo o processo de retirada azeotrópica, possibilitando que a reação seja conduzida a uma temperatura de 110°C, prevenindo a ocorrência do rearranjo de Carroll e favorecendo o deslocamento do equilíbrio reacional.



Esquema 18

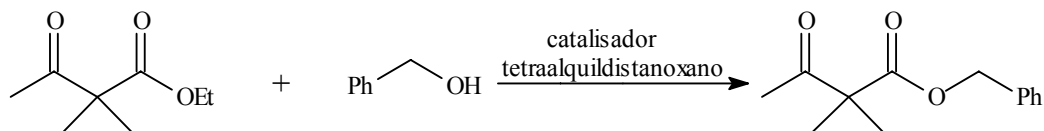
Estudos cinéticos⁴¹ demonstraram que, o acetoacetato de t-butila em reações de transesterificação é 15 a 20 vezes mais reativo do que seus análogos acetoacetato de etila e de metila. Também foram obtidos acetoacetatos e acetoamidas a partir do acetoacetato de t-butila (Esquema 19).



RXH = álcoois primários, secundários, terciários, dióis, trióis, aminas primárias, secundárias

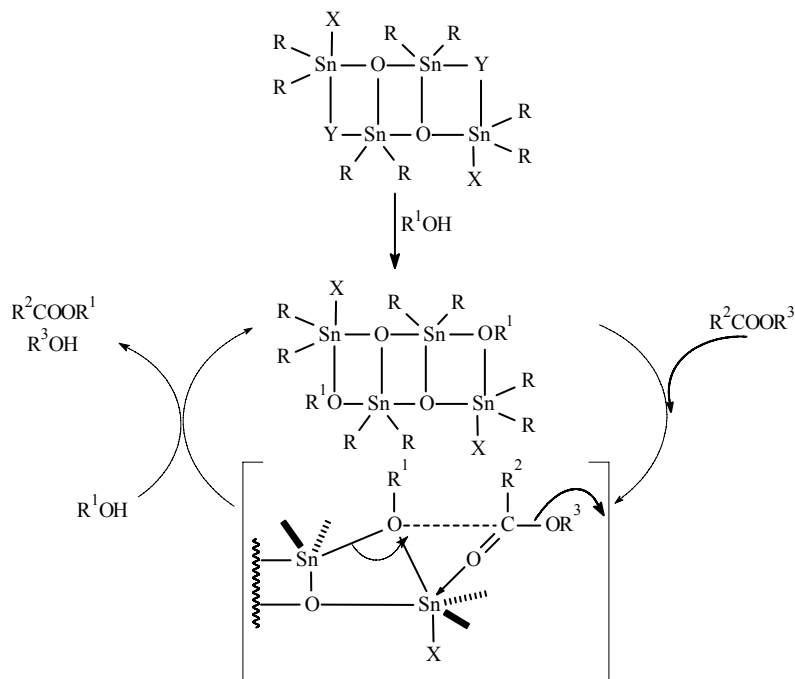
Esquema 19

Utilizando como catalisador 1,3-disubstituídos tetraalquildistanoxanos, Otera^{42,43} conseguiu transesterificar β -cetoésteres não enolizáveis (Esquema 20).



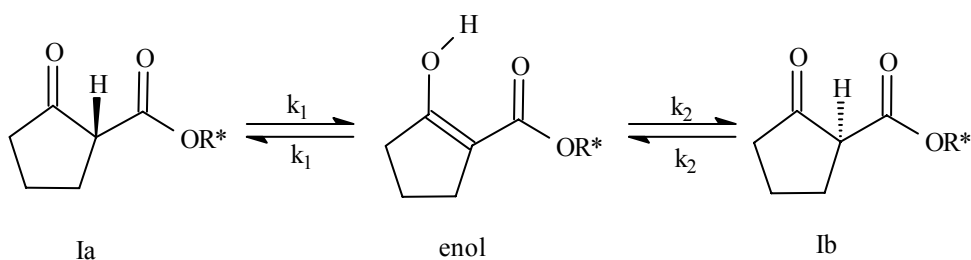
Esquema 20

Segundo Otera, o provável mecanismo da reação não envolve uma enolização do éster (Esquema 21), o que explica como β -cetoésteres não hábeis a enolização, podem ser transesterificados.



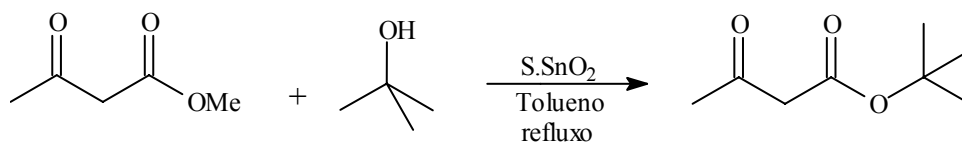
Esquema 21

Estudos utilizando a espectroscopia de RMN de ^{13}C e 1H , demonstraram que β -cetoésteres quirais que possuem um hidrogênio α enolizável apresentam, em solução, um equilíbrio ceto-enólico formando um par de epímeros. A concentração de Ia e Ib (Esquema 22) nesse sistema depende da temperatura e do solvente em que é feita a análise⁴⁴.

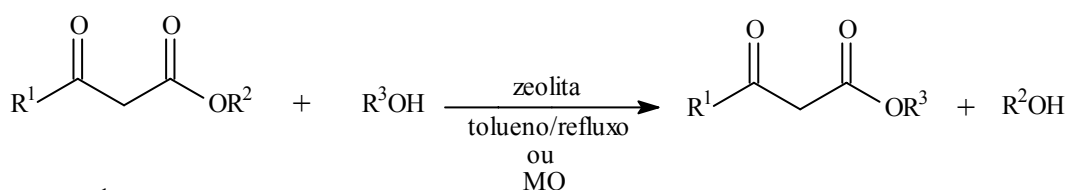


Esquema 22

Em 1996, Chavan⁴⁵ empregando um sólido superácido (Sulfato. SnO_2 .Sulfato. SnO_2), conseguiu sintetizar acetoacetato de t-butila a partir de acetoacetato de metila (Esquema 23).

**Esquema 23**

Já Balaji¹, em 1998, utilizando zeolita H β como catalisador conseguiu transesterificar β -cetoésteres acíclicos e cíclicos, com álcoois primários, secundários, terciários e inclusive álcoois alílicos sem problemas de rearranjos (Esquema 24).



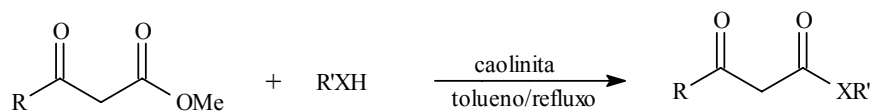
R¹ = metil, etil, benzil

R² = metil, etil

R³OH = álcoois primários, secundários, terciários, e alílicos

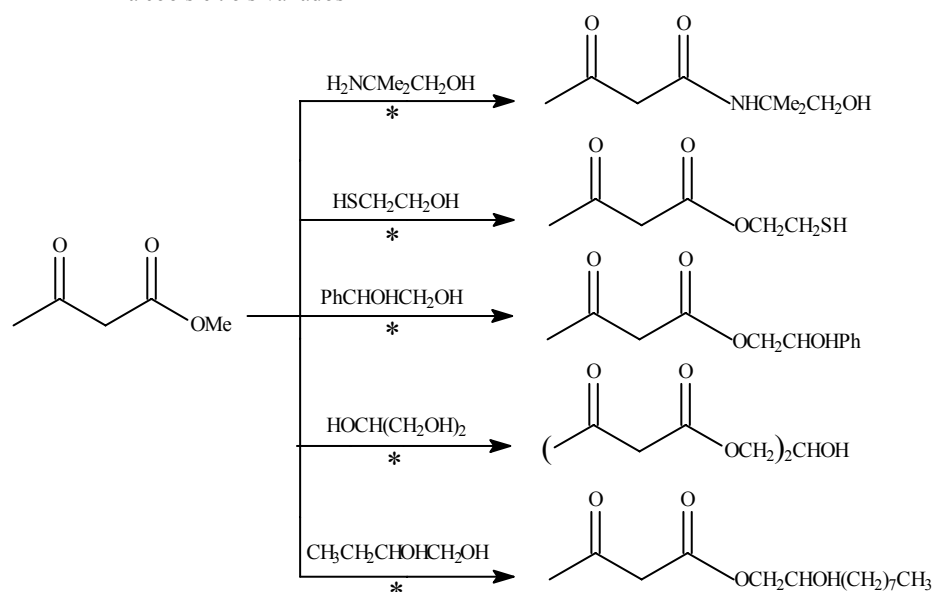
Esquema 24

Ponde⁴⁶, em 1998, utilizando caolinita natural como catalisador, transesterificou 1,3-cetoésteres com álcoois primários, amino álcoois, álcool mercaptílico, dióis. Também nesse estudo, fez a transtioesterificação dos β -cetoésteres (Esquema 25).



R = Me, Ph

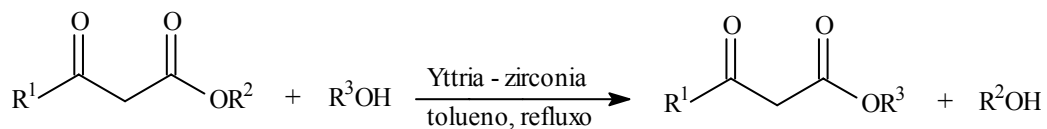
R'XH = álcoois e tióis variados



* = caolinita/tolueno/refluxo

Esquema 25

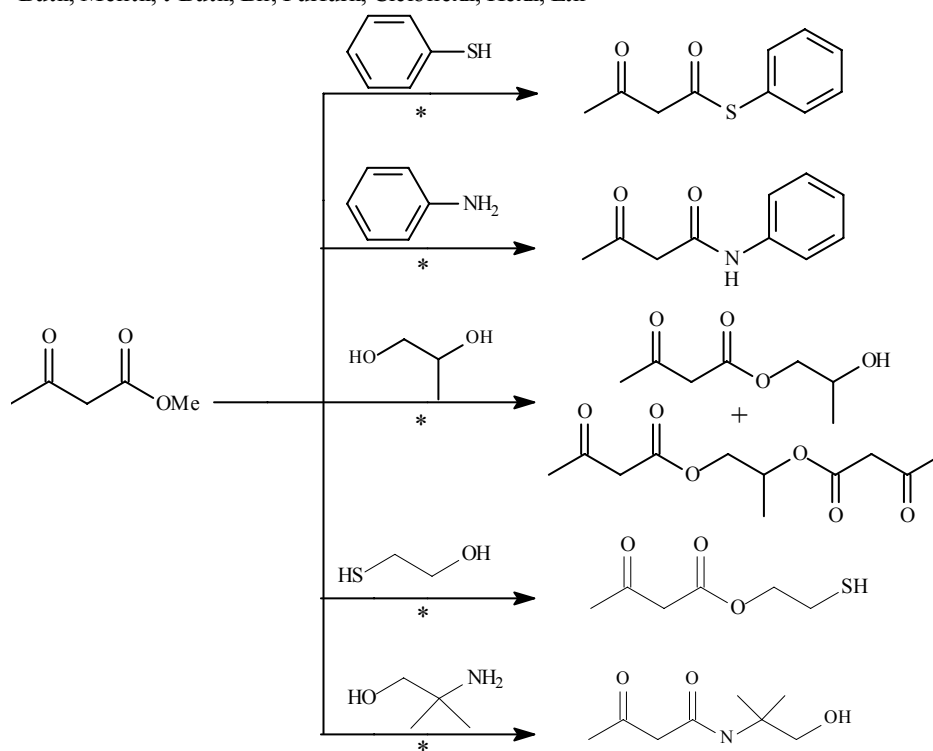
Kumar⁴⁷ utilizando Ytria-Zirconia ($Y_2O_3-ZrO_2$) como catalisador obteve a transesterificação de β -cetoésteres frente a álcoois primários, secundários, terciários, tióis, aminas e dióis (Esquema 26).



$R^1 = \text{Me, Ph}$

$R^2 = \text{Me, Etil}$

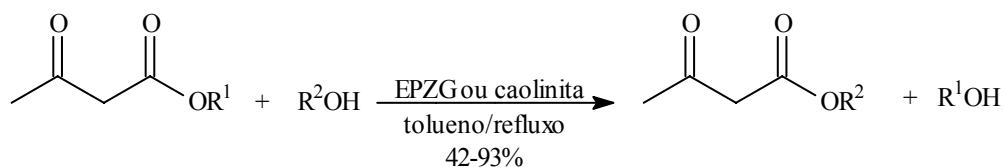
$R^3 = \text{Butil, Mentil, t-Butil, Bn, Furfuril, Ciclohexil, Hexil, Etil}$



* = Ytria - zirconia, tolueno, refluxo

Esquema 26

Em estudo comparativo para determinar a eficiência do EPZG e argila caolinita como catalisadores em reações de transesterificação de β -cetoésteres frente a vários álcoois, Bandgar⁴⁸ obteve rendimentos semelhantes com os dois catalisadores (Esquema 27).

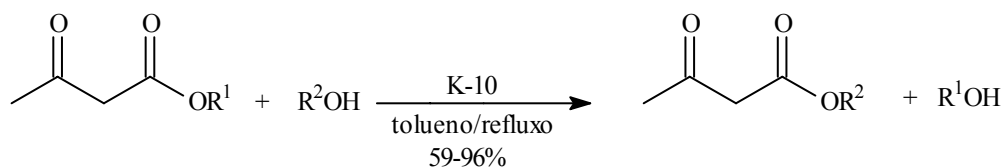


R¹ = Me, Et

R² = Me, Et, Bu, t-Bu, Pentil, Ciclohexil, Mentil

Esquema 27

Jin⁴⁹ utilizou em reações semelhantes montmorillonita, K-10, como catalisador obtendo bons a ótimos rendimentos (Esquema 28).

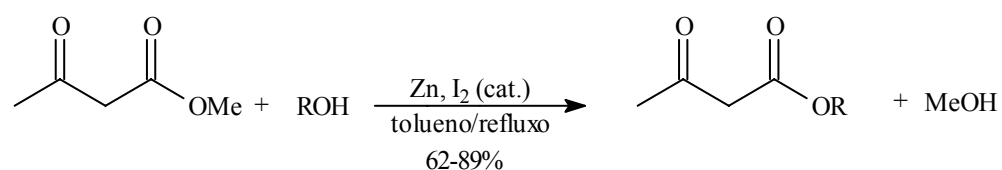


R¹ = Me, Et

R² = Me, Et, Bn, Bu, t-Bu, Alil, Pentil, Ciclohexil, Mentil, Furfuril

Esquema 28

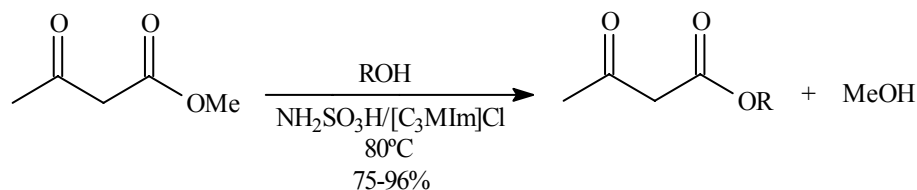
Chavan⁵⁰, em 2002, utilizou zinco como um eficiente mediador para as reações de transesterificação de acetoacetato de metila com vários álcoois (Esquema 29).



R = i-Pr, Bn, Bu, Alil, Ciclohexil, Propargil, Heptil, Mentil

Esquema 29

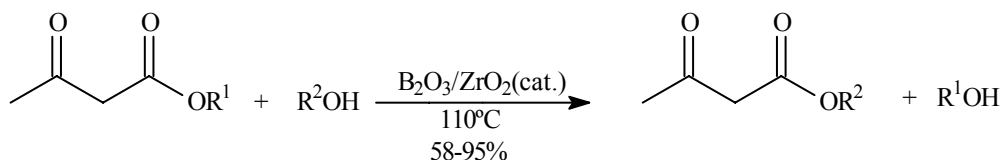
Bo⁵¹, em 2003 investigou a transesterificação de acetoacetato de metila com butanol, catalisada por ácido sulfâmico em diferentes meios, obtendo os melhores resultados dessa reação dissolvendo o ácido sulfâmico em cloreto de 1-propil-3-metilimidazol. Aplicando a metodologia a variados álcoois, o autor também obteve ótimos resultados (Esquema 30).



R = i-Pr, Bn, Bu, t-Bu, Alil, Ciclohexil, Propargil, Heptil, Mentil, Furfuril

Esquema 30

Entretanto, Madje⁵² transesterificou β -cetoésteres, com aquecimento na ausência de solvente, utilizando borato de zircônia ($\text{B}_2\text{O}_3/\text{ZrO}_2$) (Esquema 31).



$\text{R}^1 = \text{Me, Et}$

$\text{R}^2 = \text{Pr, Bu, t-Bu, Bn, Alil, Hexil, Ciclohexil, Cicloheptil, Mentil}$

Esquema 31

2.2 - Compostos β -Enamino Carbonílicos

2.2.1 - Aspectos Gerais

O termo β -enamino composto é utilizado para nomear qualquer composto que contenha o sistema conjugado apresentado na Figura 1. Esse sistema também pode ser considerado como uma enamina de uma 1,3-dicetona (amida viníloga) ou β -cetoéster (uretana viníloga) ou ainda como um sistema β -amino- α,β -insaturado⁵³.

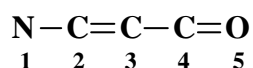
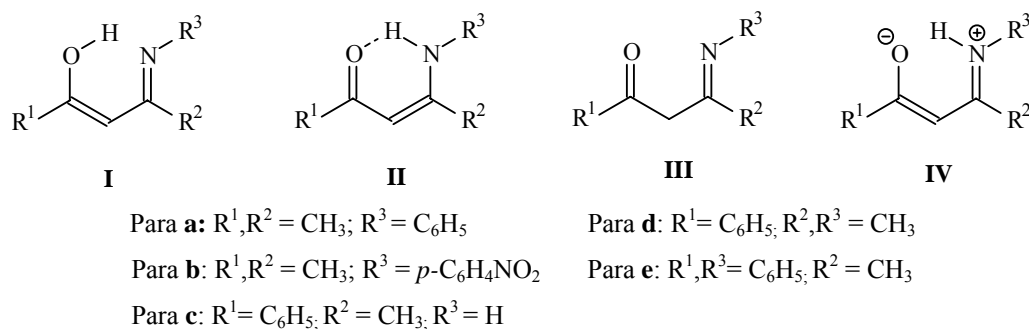


Figura 1 – Estrutura geral de um composto β -enamino carbonílico.

Os β -enamino carbonílicos apresentam dois centros eletrofílicos (**2** e **4**)^{5,6} e três centros nucleofílicos (**1**, **3** e **5**)⁷⁻⁹, dessa maneira esses compostos podem reagir frente a nucleófilos e eletrófilos, o que os torna intermediários sintéticos de grande importância pela sua versatilidade.

A reatividade do sistema β -enamino varia de acordo com os substituintes ligados aos átomos de carbono e nitrogênio, ocasionando uma alteração tanto na densidade eletrônica dos centros reativos como na conformação do sistema.

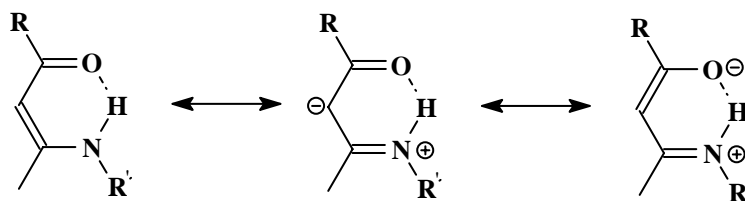
Três tautômeros **I**, **II** e **III** podem ser considerados como estrutura básica dos β -enamino compostos acíclicos⁵⁴ (Esquema 32). Em dioxano aquoso, a estrutura **I** é de maior importância, mas ambas as estruturas **I** e **II** devem exibir deslocalização eletrônica e a extensão pode ser influenciada pela natureza dos grupos R_1 , R_2 e R_3 . Silva e col.⁵⁵ concluíram, através de estudos termoquímicos e cristalográficos realizados para os compostos **a-e**, que no estado cristalino o tautômero **II** está presente. A estrutura **IV** é a que melhor representa os compostos **c** e **d**, pois nessa estrutura os elétrons estão mais deslocalizados do que na estrutura **I**.



Esquema 32

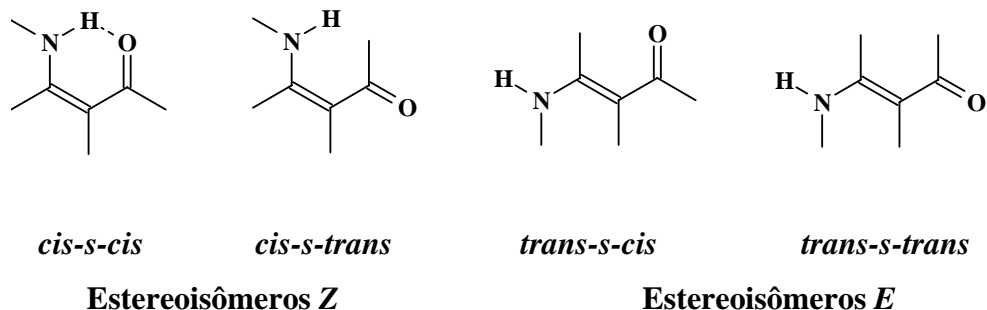
Conforme estudos espectroscópicos de RMN de ^1H e infravermelho realizados por Dudek⁵⁶, em solução, a forma tautomérica predominante nos β -enamino compostos acíclicos é a forma **II**. Essa conclusão foi assegurada pelo fato do autor constatar que, nos espectros de RMN de ^1H em CCl_4 , haviam sinais mais desprotegidos que só poderiam ser atribuídos a hidrogênios ácidos fazendo parte de ligações hidrogênio.

Assim, três formas tautoméricas^{56,57} (Esquema 33) são possíveis, considerando a distribuição da densidade eletrônica no sistema β -enamino cetona ou β -enamino éster.



Esquema 33

Além disso, ainda são possíveis quatro diferentes estruturas conformacionais (Esquema 34) para o sistema β -enamino acíclico⁵³.



Esquema 34

No caso de compostos β -enamino carbonílicos acíclicos derivados da amônia e de aminas primárias⁵⁸⁻⁶⁰, a estabilidade relativa dos isômeros depende de uma série de fatores tais como: efeitos estéricos, ligações hidrogênio intra ou intermoleculares e, ainda, interações entre soluto-solvente.

As formas *trans-s-trans* e *trans-s-cis* são sensíveis ao tamanho do substituinte ligado a carbonila e a natureza do solvente. A força das ligações de hidrogênio intramoleculares é estabelecida pela forma *cis-s-cis* (Estereoisômero Z). Sendo que a força das ligações hidrogênio é maior nas β -enamino cetonas que nos β -enamino ésteres⁶¹.

Na ausência de impedimento estérico, as ligações hidrogênio intramoleculares (formação do anel de seis membros do quelato), na conformação *cis-s-cis*, são favorecidas em soluções apolares diluídas. O aumento da concentração da solução e/ou uso de solventes polares próticos que favorecem um aumento das ligações intermoleculares, deslocando assim, o equilíbrio para o isômero *trans-s-trans* ou para o isômero *trans-s-cis*.

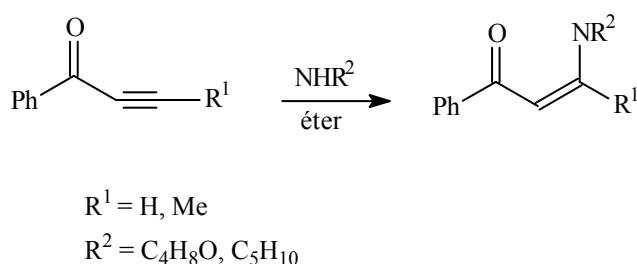
2.2.2 – Reações de Obtenção de Compostos β -Enamino Carbonílicos

O método clássico^{57,62-64} para a obtenção de compostos β -enamino carbonílicos, envolve a reação de condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos com aminas primárias ou secundárias, em solventes aromáticos com remoção azeotrópica da água. Também pode ser utilizada amônia gasosa com β -dicarbonílicos em solução⁶⁵.

Quando são empregadas aminas pouco reativas procedimentos drásticos, como o uso de autoclaves e altas temperaturas, são utilizados. O inconveniente desses procedimentos é a alta proporção de subprodutos formados^{56,58,62}.

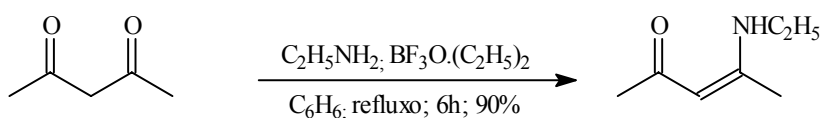
Devido a grande versatilidade destes compostos, vários estudos foram e estão sendo desenvolvidos na tentativa de obtê-los com grande pureza e bons rendimentos.

Em um desses estudos, Mestres⁶⁶, em 1972, sintetizou β -enamino cetonas a partir da reação entre cetonas aril acetilênicas e aminas cíclicas como piperidina e morfolina (Esquema 35).



Esquema 35

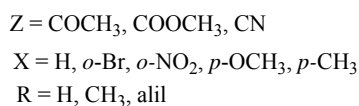
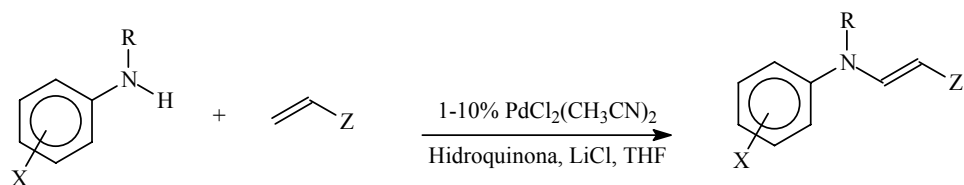
Azzaro⁶³ obteve β -enamino compostos cíclicos e acíclicos empregando trifluoreto de boro eterato, aminas e 1,3 dicetonas (Esquema 36).



Esquema 36

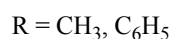
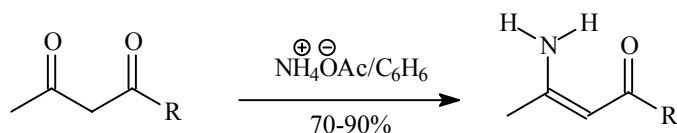
Segundo esse autor vantagens como a complexação de aminas de baixo ponto de ebulição, a catálise ácida da reação e o deslocamento do equilíbrio para a formação do β -enamino carbonílico, pela complexação da água formada, justificam o emprego do ácido de Lewis.

Bozel⁶⁷ descreveu a síntese de aril enamino cetonas, aril enamino ésteres, aril enamino nitrilas, através da reação entre anilinas substituídas e metil vinil cetonas, metil acrilatos, acrilonitrilas catalisadas por paládio (Esquema 37).



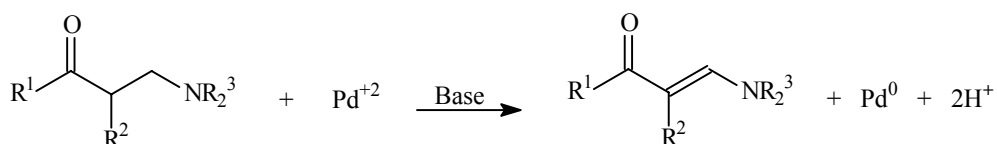
Esquema 37

Em 1983, Baraldi e col.⁶⁸ utilizaram acetato de amônio como fonte alternativa de amônia na síntese de β -enamino cetonas (esquema 38).



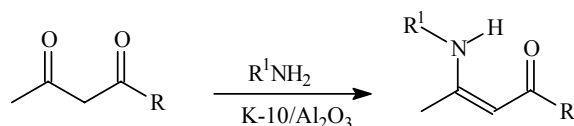
Esquema 38

Murahashi e col.⁶⁹ obtiveram β -enamino cetonas oxidando β -amino cetonas utilizando paládio (Esquema 39).



Esquema 39

Braibante¹¹, utilizando reações em suporte sólido, desenvolveu um estudo sistemático na síntese de compostos β -enamino carbonílicos. Acetoacetato de etila e acetil acetona foram impregnados em alumina neutra ou montmorillonita, utilizando aminas impedidas como isopropilamina e t-butilamina. As reações foram conduzidas com alta seletividade e bons rendimentos em condições brandas, sendo que a montmorillonita, K-10 foi mais eficiente nestas reações (Esquema 40).

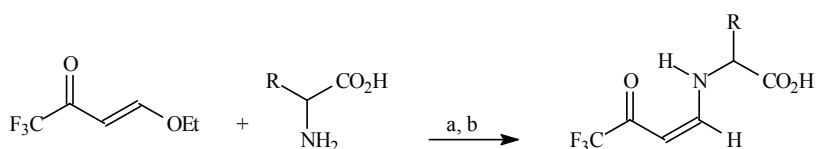


R = Me, OEt

R¹ = *i*-Pr, *t*-Bu

Esquema 40

Gerus e col.⁷⁰ sintetizaram β-enamino cetonas como forma de proteção do grupo amino terminal de aminoácidos na síntese de peptídeos (Esquema 41).



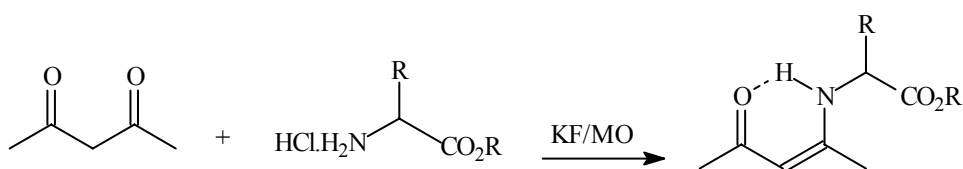
a) NaOH/H₂O, t.a.

b) HCl 6 N

R = Me, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, (CH₂)₂CO₂Me

Esquema 41

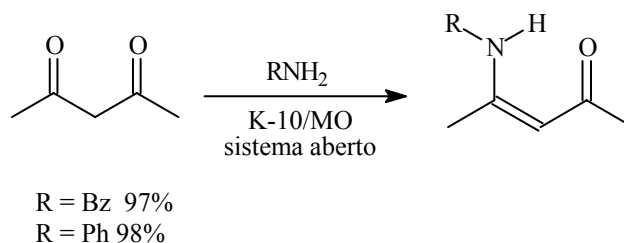
Hamelin e col.⁷¹ obtiveram compostos β-enamino carbonílicos a partir de β-dicetonas utilizando a metodologia de suporte sólido associado a microondas. Empregando α-aminoésteres como nucleófilos e KF como suporte sólido. Enquanto que para aminas não voláteis, como benzilamina e anilina empregavam K-10 como suporte sólido (Esquema 42 e 43).



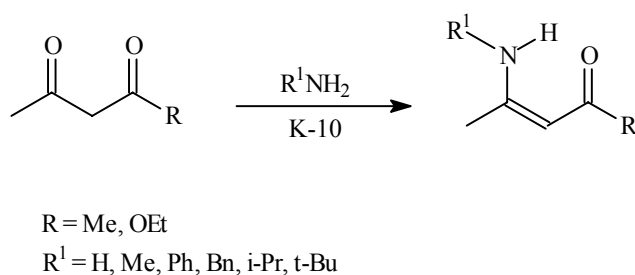
R = Bz 97%

R = Ph 98%

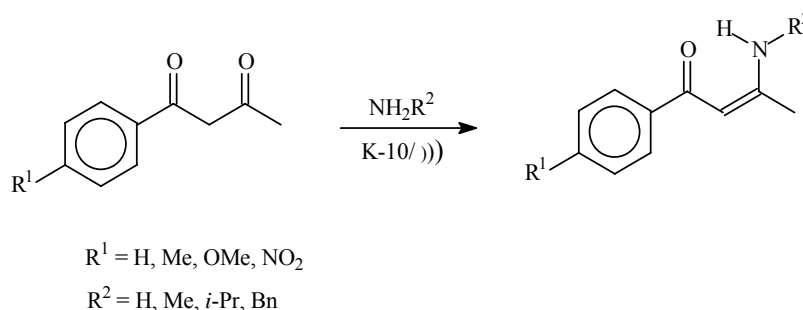
Esquema 42

**Esquema 43**

Braibante¹² elegendo a metodologia de reações em suporte sólido como método seletivo, versátil e simples, sintetizou β -enamino cetonas e ésteres acíclicos, empregando como suporte sólido montmorillonita, K-10 (Esquema 44).

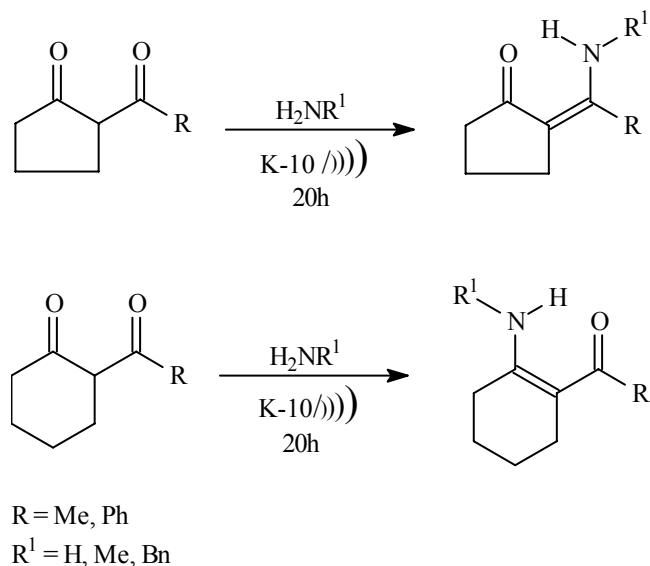
**Esquema 44**

Em 1998, Braibante e col.¹³ obtiveram β -enamino cetonas utilizando metodologia de suporte sólido - montmorillonita (K-10) - e sonicação a partir de sistemas 1,3-dicarbonílicos *p*-fenil substituídos e sistemas 1,3-dicarbonílicos derivados de 2-acilcicloalcanonas (Esquema 45).

**Esquema 45**

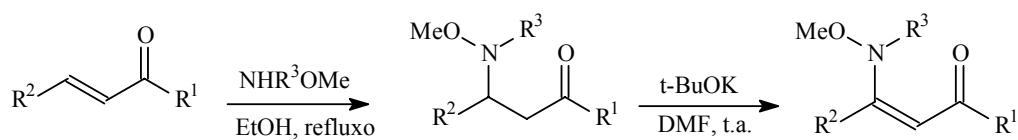
Quando os sistemas 1,3-dicarbonílicos, derivados de 2-acilcicloalcanonas de 5 e 6 membros, foram utilizados nas reações, foi observada uma regioseletividade no ataque da

amina ao centro eletrofílico. Assim, são obtidas, com a utilização de anéis de 5 membros enamino cetonas exocíclicas e, com anéis de 6 membros, enamino cetonas endocíclicas (Esquema 46).



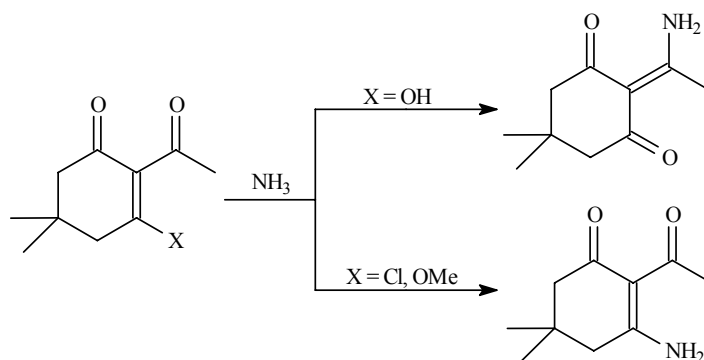
Esquema 46

Seko e col.⁷² obtiveram β -enamino cetonas pela aminação de cetonas α,β -insaturadas com metóxiamina, seguido pelo tratamento com base (Esquema 47).



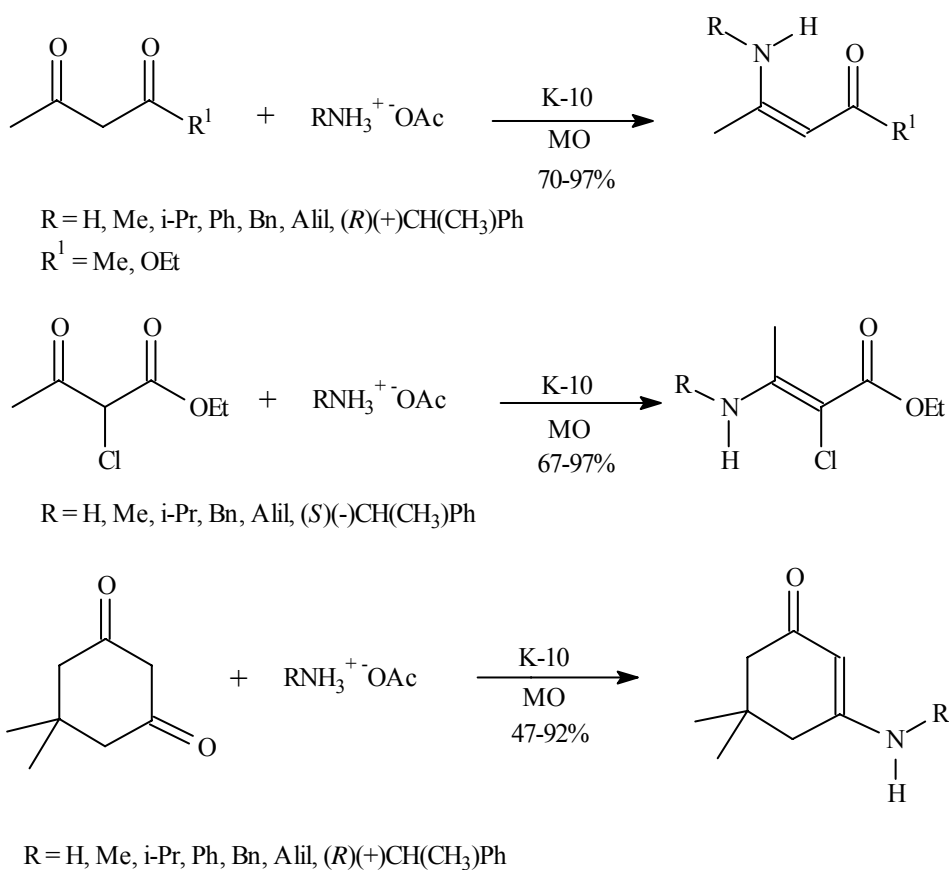
Esquema 47

Rubinov e col.⁷³, estudando a reatividade de β -tricetonas cíclicas, sintetizaram β -enamino dicetonas. A regioquímica da reação de β -tricetonas frente a aminas levou a formação de amidas vinílicas endo ou exocíclicas (Esquema 48).



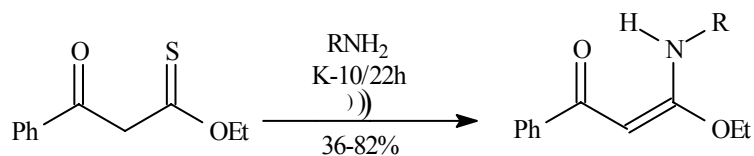
Esquema 48

Braibante e col.¹⁴ obtiveram compostos β -enamino carbonílicos empregando a metodologia de suporte sólido associada à irradiação de microondas. Aminas com baixos pontos de ebulição foram utilizadas sob forma de acetatos de amônio derivados (Esquema 49).



Esquema 49

Braibante e col.¹⁵ descreveram a síntese de compostos β -enamino carbonílicos através da condensação de um β -oxotiooéster com aminas primárias utilizando a metodologia de suporte sólido associada a ultrassom (Esquema 50).



R = H, Me, *i*-Pr, Ph, Bn, Alil, CH(CH₃)Ph

Esquema 50

2.2.3 – Reatividade de Compostos β -Enamino Carbonílicos

Compostos β -enamino carbonílicos são intermediários sintéticos muito versáteis, pois são pequenas moléculas polifuncionalizadas que apresentam dois centros eletrofílicos e três centros nucleofílicos. Sua reatividade pode ser avaliada frente a eletrófilos e nucleófilos, ou seja, através de reações de acilação, halogenação, redução e ciclização.

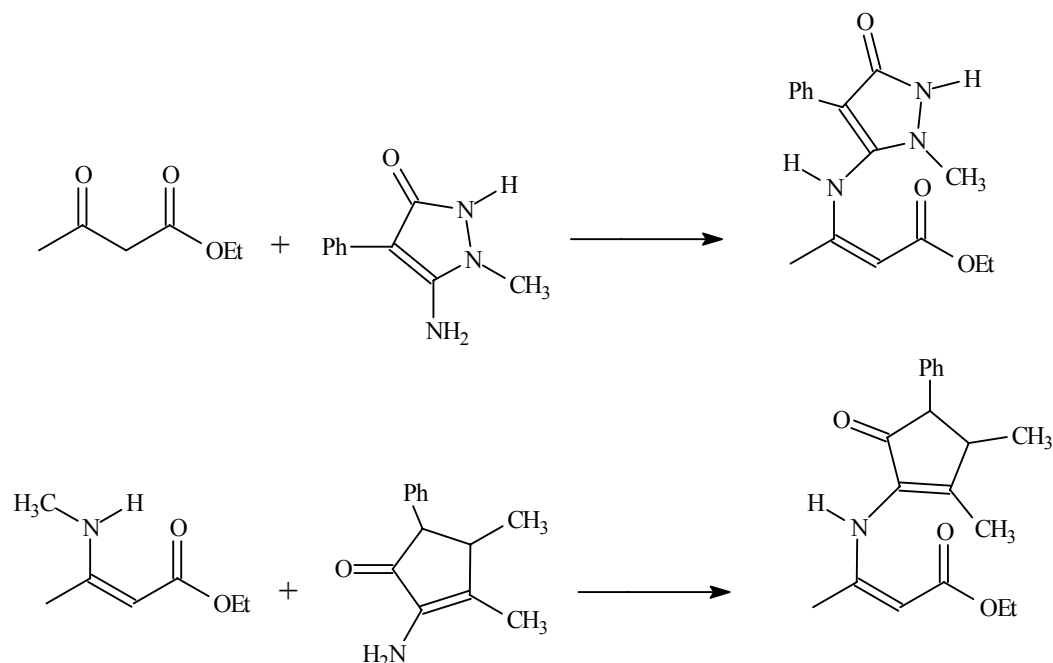
Quando enaminonas acíclicas foram utilizadas em reações de Grignard ocorreu à perda do nitrogênio pela adição 1,4^{74,75} (Esquema 51).



R = Ph, Me
R' = Ph, Me, Et

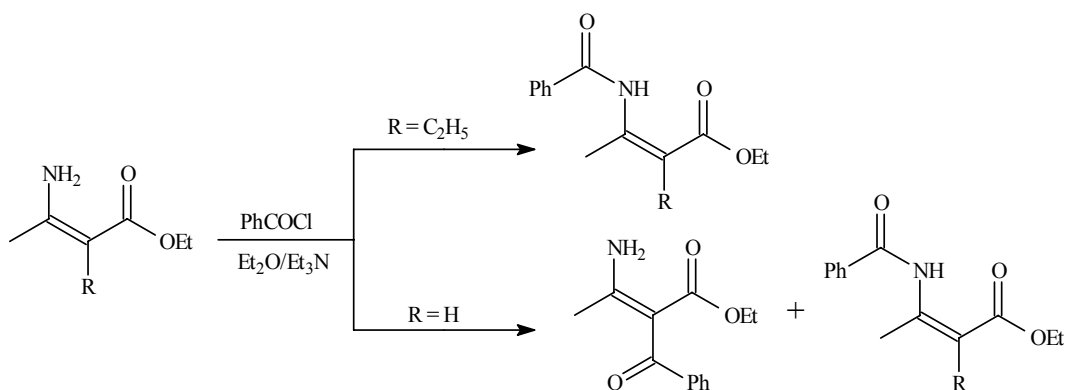
Esquema 51

A comprovação de que os centros eletrofílicos dos β -enamino compostos têm reatividade análoga aos 1,3-dicarbonílicos foi demonstrada por Maquestiau⁷⁶ (Esquema 52).



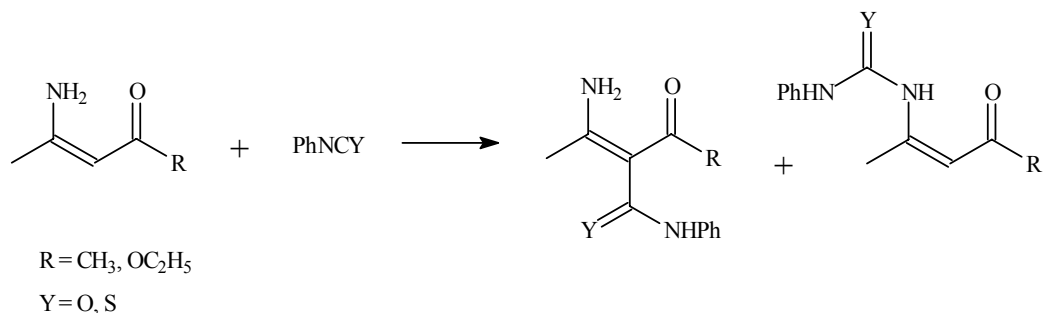
Esquema 52

Buckler⁸, em 1975, desenvolveu estudos de acilação de enamino carbonílicos com cloreto de benzoíla, obtendo somente o produto de N adição quando havia um substituinte na posição α diferente de hidrogênio. Quando o substituinte era o hidrogênio, os produtos obtidos eram de N e C acilação (Esquema 53).

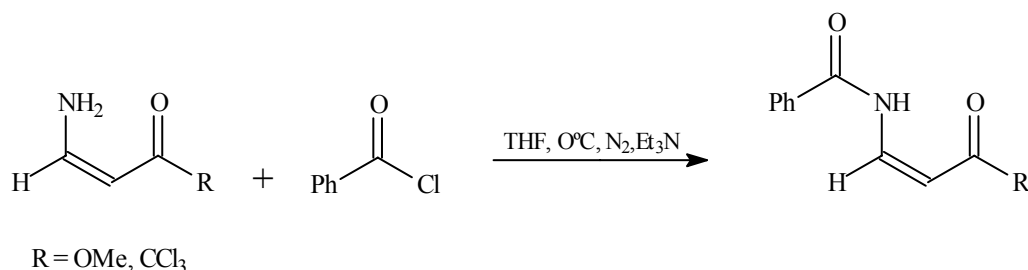


Esquema 53

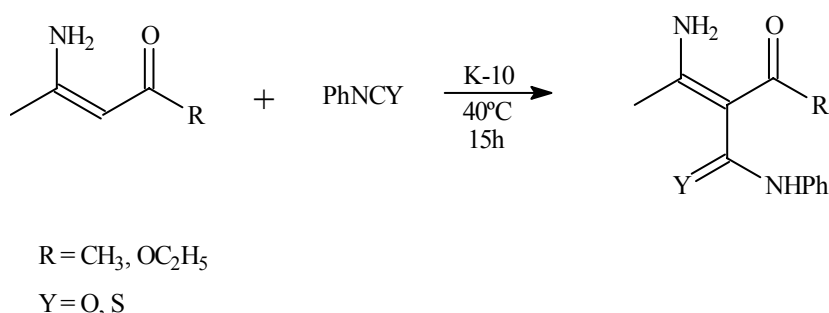
Outros estudos destas reações com isocianato e/ou isotiocianato de fenila^{8,77-80} demonstraram que a reação ocorre por meio de dois caminhos competitivos, formando produtos de N (átomo da função amino) e C (átomo de carbono na posição α da função amino) adição. Quando o nitrogênio possuir um substituinte diferente de H, o produto obtido será somente C acilado devido a razões estéricas (Esquema 54).

**Esquema 54**

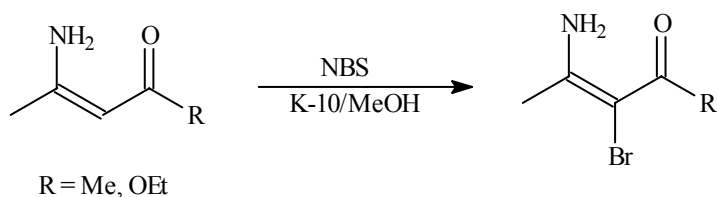
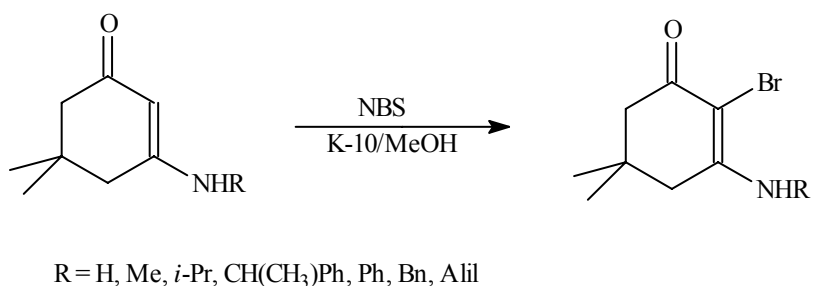
Tietze e col.⁸¹ reagiram enamino compostos com cloreto de benzoíla e obtiveram somente produtos N-acilados (Esquema 55).

**Esquema 55**

Braibante e col.¹², explorando a metodologia de reações sob suporte sólido, montmorillonita, K-10, utilizaram isocianato de fenila e isotiocianato de fenila como agentes acilantes de enamino compostos, e obtiveram somente produtos C-acilados (Esquema 56).

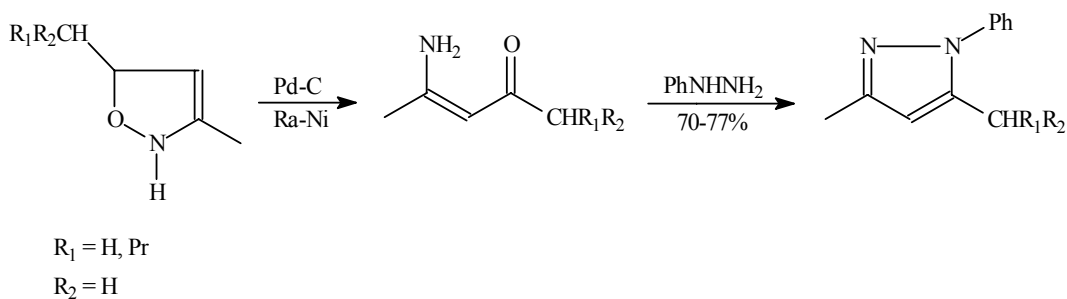
**Esquema 56**

Braibante e col.¹⁶ promoveram a bromação de β -enamino compostos acíclicos e β -enamino cetonas cíclicas derivadas da dimedona, utilizando N-bromosuccinimida (NBS), montmorillonita e metanol, obtendo β -enamino compostos α -bromados (Esquema 57).



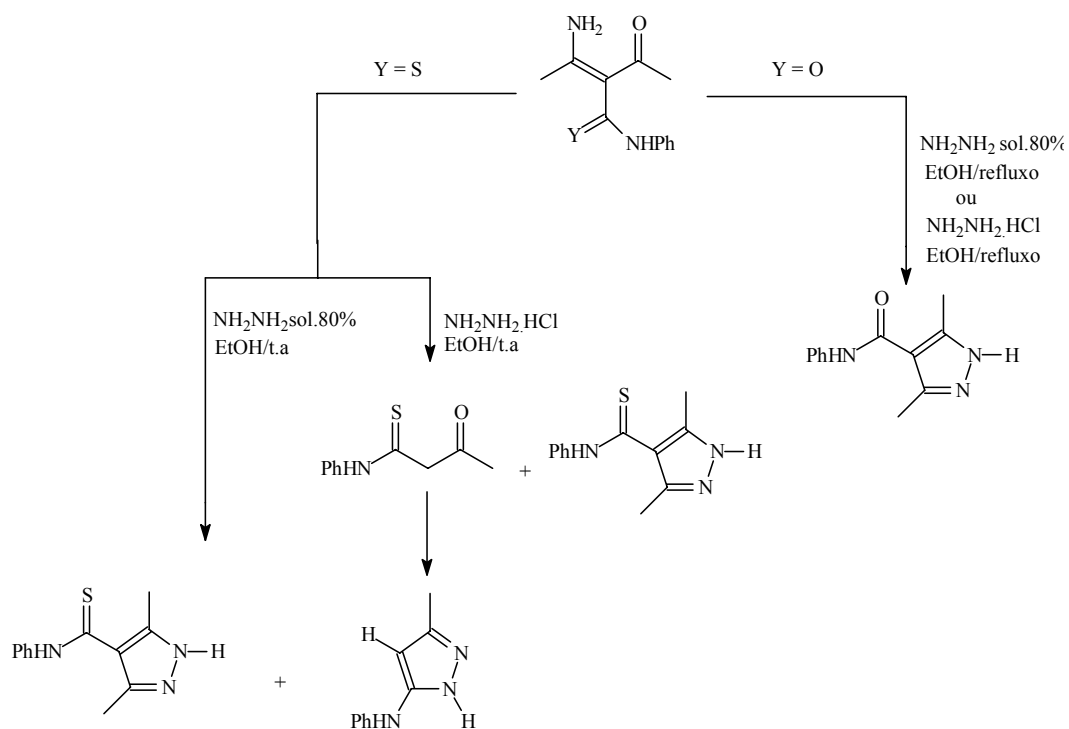
Esquema 57

Alberola^{82,83} descreveu a obtenção de pirazóis, usando enamino cetonas provenientes da redução catalítica (Pd-C ou Ra-Ni) de isoxazóis como precursores (Esquema 58).

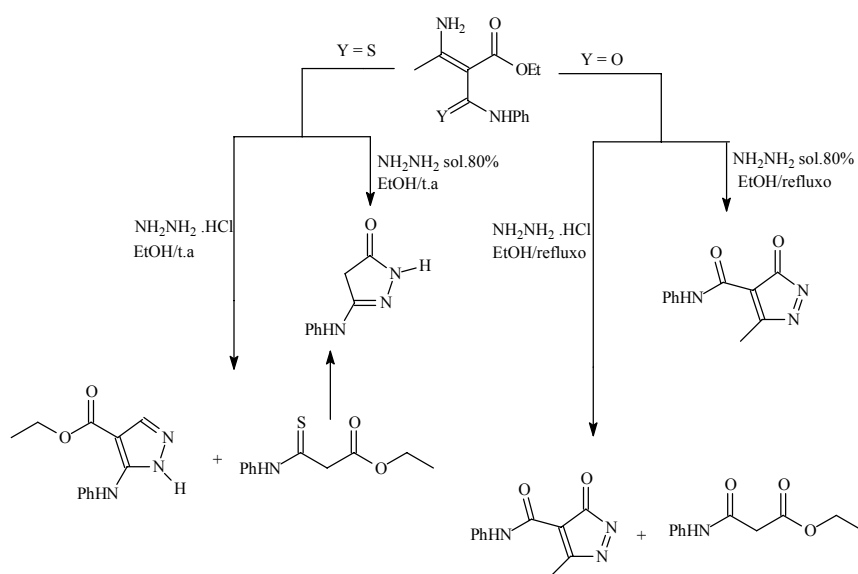


Esquema 58

Braibante e col.¹⁷, em 1996, estudaram a reatividade de β -enamino compostos α -acilados frente a hidrazina obtendo uma série de pirazóis. As reações demonstram-se dependentes do meio reacional, bem como do tipo do substrato (Y = O ou Y = S) (Esquema 59 e 60).

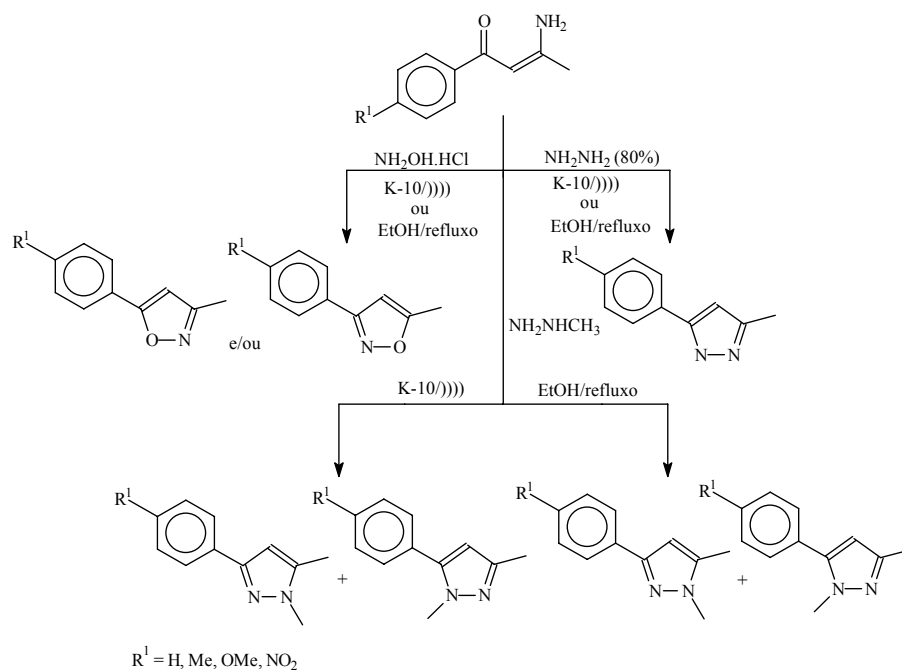
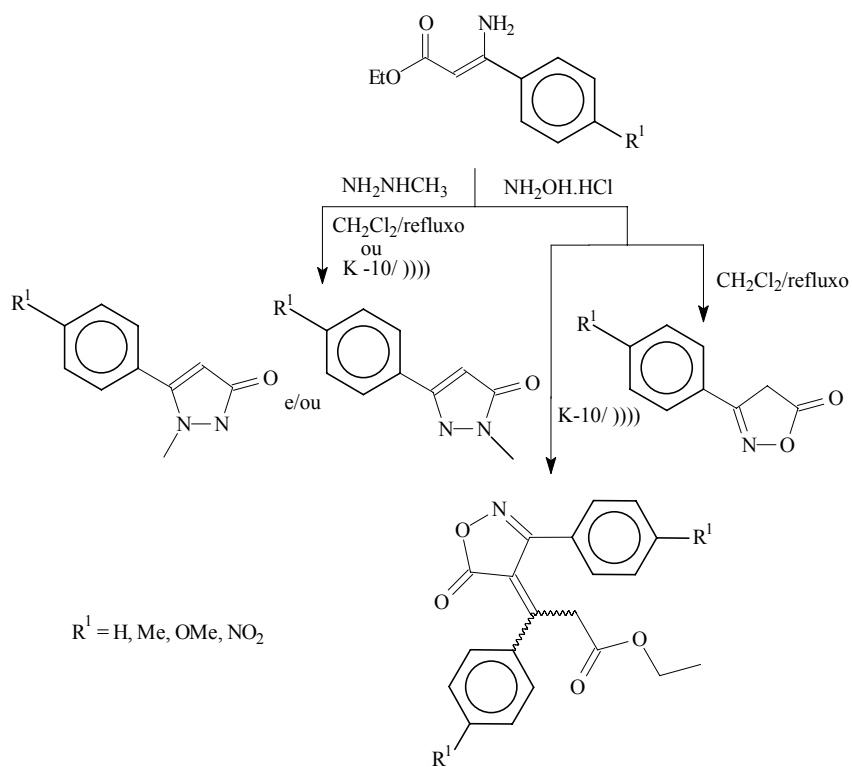


Esquema 59

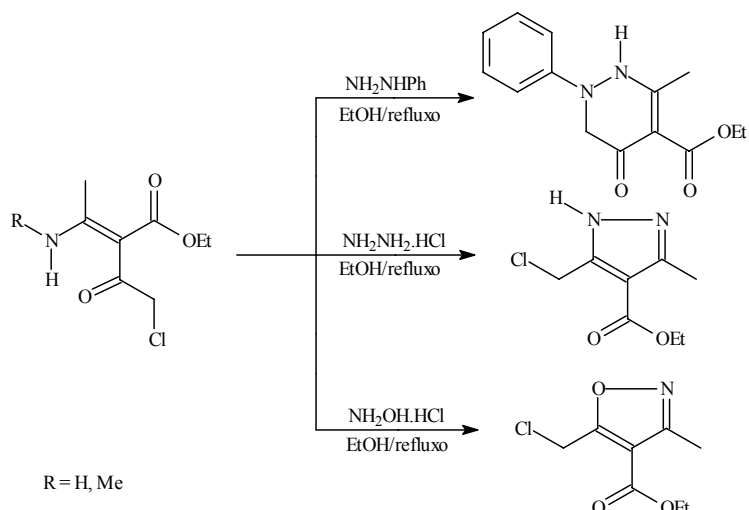


Esquema 60

Braibante e col.^{18,19} sintetizaram pirazóis, isoxazóis, N-metil pirazonas e isoxazolinonas a partir da ciclização de β -enamino compostos *p*-fenil substituídos com hidrazina, metil hidrazina e cloridrato de hidroxilamina, através de reações em meio homogêneo, refluxo em etanol, e em suporte sólido, montmorillonita, K-10, em ultra-som (Esquema 61 e 62).

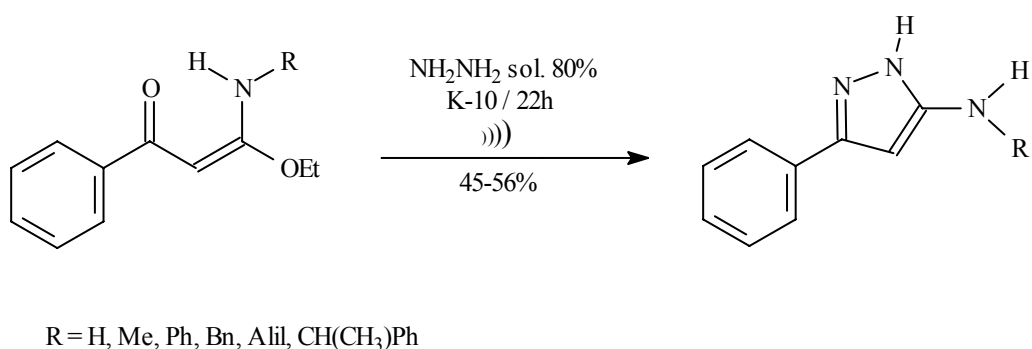
**Esquema 61****Esquema 62**

Braibante e col.⁸⁴ sintetizaram piridazinas, pirazóis e isoxazóis a partir de β -enamino ésteres α -acilados frente a hidrazina, fenil hidrazina e hidroxilamina (Esquema 63).



Esquema 63

Outros estudos de Braibante e col.¹⁵ descrevem a síntese de aminopirazóis a partir de uma série de α -oxocetenos *O,N* frente a hidrazina, utilizando a metodologia de suporte sólido, montmorillonita, K-10, associada a ultra-som (Esquema 64).



Esquema 64

2.3 – Suportes Sólidos

2.3.1 – Introdução

A partir da década de 20, os químicos têm utilizado reagentes imobilizados em sólidos finamente divididos, que foram chamados de suportes sólidos por Posner⁸⁵, em 1978. Os suportes sólidos podem ser divididos em dois grupos, segundo a sua natureza: polímeros orgânicos, nos quais os reagentes são ligados covalentemente ao suporte (Resina de Merrifield⁸⁶, EPZG) e os sólidos inorgânicos, nos quais os reagentes são adsorvidos, dentre estes suportes podemos destacar os argilo minerais.

2.3.2 – Argilo Minerais

Os argilo minerais são sólidos inorgânicos os quais vêm sendo muito empregados na síntese orgânica nos últimos anos. As estruturas atômicas dos argilo minerais comuns têm sido determinadas por inúmeros investigadores, que se basearam em estudos generalizados feitos por Pauling⁸⁷, sobre a estrutura das micas e minerais relacionados.

Os argilo minerais geralmente apresentam duas unidades estruturais básicas: uma estrutura primária e uma estrutura secundária. A estrutura primária consiste em duas folhas formadas por oxigênios e/ou hidroxilas, com as quais um cátion metálico (alumínio, ferro ou magnésio) está coordenado octaédricamente. O cátion fica eqüidistante dos seis oxigênios e/ou hidroxilas (Figura 2a). Já a estrutura secundária é constituída de tetraedros de sílica. Em cada tetraedro, o átomo é eqüidistante dos quatro oxigênios ou hidroxilas (Figura 3a).

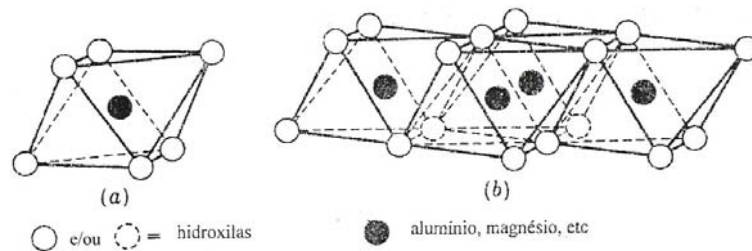


Figura 2 – Estrutura primária que faz parte da constituição de um argilo mineral.

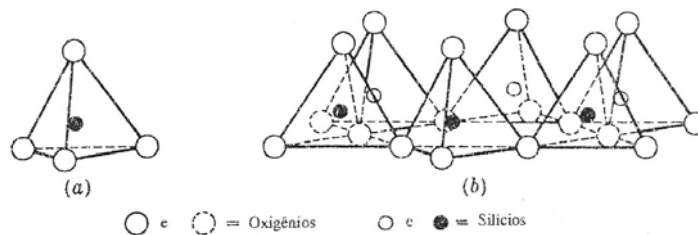


Figura 3 – Estrutura secundária que faz parte da constituição de um argilo mineral.

Os argilo minerais são classificados de acordo com o número relativo de folhas tetraédricas e octaédricas que constituem suas camadas⁸⁸. Os três principais arranjos encontrados são:

- a) as camadas constituídas por uma folha tetraédrica alternada com uma folha octaédrica (estrutura conhecida como 1:1). Ex.: caolinitas;
- b) as camadas constituídas na forma de sanduíche nas quais uma folha octaédrica encontra-se entre duas folhas tetraédricas (estrutura conhecida como 2:1). Ex.: montmorillonita;
- c) as camadas constituídas por estruturas 2:1 alternadas com estruturas 2:1:1. Ex.: clorita.

2.3.2.1 – Montmorillonita (K-10)

Uma das argilas mais utilizadas na química orgânica é a montmorillonita, K-10, que pertence à classe dos K-catalisadores, derivados de um mineral de hidrosilicato de alumínio. O K-10 apresenta uma estrutura em forma de “sanduíche”, na qual uma camada octaédrica é intercalada entre duas tetraédricas. Os tetraedros de sílica da estrutura secundária estão ligados uns aos outros por meio de três vértices, formando uma rede hexagonal (Figura 3b). O quarto vértice de cada tetraedro está associado a um vértice de um octaedro de alumina da estrutura primária, formando uma camada em comum (Figura 4).

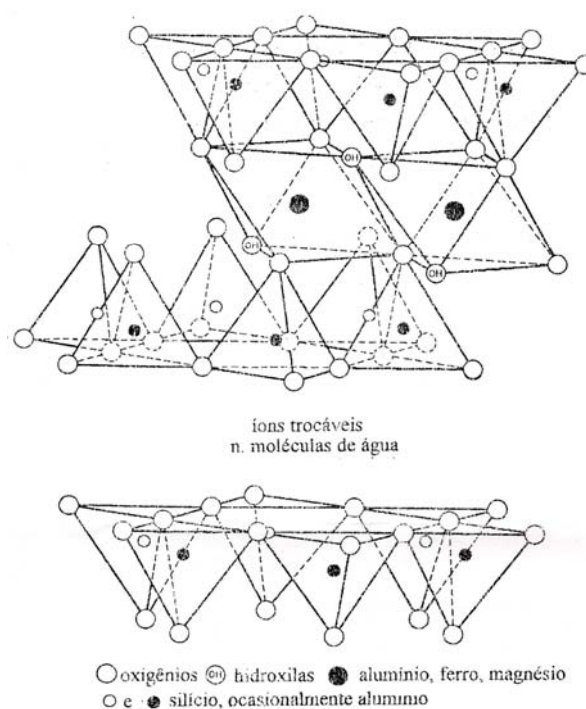


Figura 4 – Estrutura lamelar da montmorillonita, K-10.

Devido à unidade empilhada de sílica-alumina-sílica, os oxigênios de cada tetraedro ou octaedro são adjacentes aos oxigênios da camada vizinha, e como conseqüência, têm uma fraca ligação e uma excelente clivagem entre as camadas.

Uma das mais interessantes características da estrutura montmorillonita é a de que água e outras moléculas polares, como certas moléculas orgânicas, podem penetrar entre as camadas, causando sua expansão. Os cátions trocáveis localizam-se entre essas camadas e o tamanho do espaço interlamelar da montmorillonita, completamente desidratada, depende somente do tamanho dos cátions interlamelares. Os principais cátions presentes em argilas montmorilloníticas são Na^+ , K^+ , H_3O^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} e Fe^{3+} .

A propriedade de expansão é reversível, a não ser que a estrutura seja completamente colapsada pela remoção de todas as moléculas polares interlamelares que podem dificultar ou impossibilitar a expansão da estrutura.

Outra característica relevante da montmorillonita, K-10 refere-se a sua grande área superficial (500-760 m²/g), que é decorrente da sua constituição por partículas muito finas com dimensões médias de 2μ.

Outra propriedade do K-10 é a sua acidez superficial. Essa acidez é decorrente dos grupos hidroxilas terminais e da interação entre oxigênios, da estrutura secundária da montmorillonita, que lhe confere um caráter ácido de Brønsted. A acidez também é resultante da estrutura primária da argila, devido à presença de cátions metálicos (Al³⁺, Mg²⁺), que atuam como sítios ácidos de Lewis. Além disso, outros cátions metálicos podem estar presentes na camada interlamelar da argila, agindo também como ácidos de Lewis.

A possibilidade de estabilizar intermediários de alta energia, de atuar como agentes oxidantes e redutores, bem como fotocatalíticos; e ainda, devido a sua estrutura lamelar aumentar a frequência de choques entre reagentes, na medida em que eles difundem-se na superfície da argila, são alguns aspectos que podem ser citados em relação à catálise promovida pela montmorillonita, K-10.

A superfície da argila com seus respectivos íons, forma uma dupla camada elétrica que é equivalente a um cátodo mergulhado em uma solução eletrolítica, faltando apenas a corrente elétrica contínua. Portanto, a reação de oxi-redução, realmente, deve ocorrer nesta superfície, se a mesma contiver energia disponível, e essa energia, pode surgir da reorganização da látice da argila.

Obtenção de álcoois⁸⁹; formação de lactonas⁹⁰; obtenção de compostos β-enamino carbonílicos¹¹⁻¹⁵ a partir de β-dicarbonílicos; a alquilação e acilação de anéis aromáticos em presença de ácidos de Lewis⁹¹, obtenção de heterociclos^{15,17-19,84}, são alguns exemplos de reações nas quais é utilizada montmorillonita, K-10.

Sistemas resultantes da impregnação de montmorillonita, K-10, com nitrato de ferro III (Clayfen) e nitrato de cobre II (Claycop)^{92,93} são empregados em reações de oxidação com sucesso.

2.4 – Energia de Microondas em Reações Orgânicas.

2.4.1 – Introdução

A obtenção de campos fixos de alta frequência, as microondas, foi descoberta por Randall e Booth, em estudos de desenvolvimento de radares durante a Segunda Guerra Mundial⁹⁴.

Na década de 70, o aprimoramento e a simplificação na construção de magnetos (geradores de microondas) possibilitaram o desenvolvimento de fornos de microondas domésticos que, em função do barateamento no custo, se tornaram aparelhos populares⁹⁵.

Tais avanços tecnológicos encorajaram os químicos a desenvolver estudos, utilizando radiação de microondas em reações químicas. Os resultados desses estudos evidenciaram potenciais vantagens da utilização de energia de microondas como diminuição drástica no tempo reacional e menor decomposição de reagentes, substratos e produtos. No entanto, durante alguns anos, a utilização de microondas em reações químicas ficou estagnada devido a problemas relacionados ao controle e a reprodutibilidade dessas, bem como, o pequeno conhecimento dos mecanismos de aquecimento gerado pelas microondas.

A partir da década de 90, com a elucidação dos mecanismos dielétricos de aquecimento gerado pela radiação de microondas, a disponibilidade de equipamentos de microondas específicos para laboratórios, o desenvolvimento de novas técnicas de utilização e a conseqüente minimização dos problemas de reprodutibilidade das reações, houve um crescimento exponencial no desenvolvimento de estudos utilizando microondas na área química.

2.4.2 – Princípios Gerais

No espectro eletromagnético, a região da radiação de microondas está localizada entre a radiação do infravermelho e ondas de rádio. As microondas tem comprimento de onda de 1mm-1m, correspondentes a frequências entre 0,3 e 300 GHz.

A fim de evitar interferências em equipamentos de telecomunicações e radares, que também operam em frequências dessa magnitude, os aparelhos de microondas industriais e domésticos, utilizados para fins de aquecimento, estão regulados para operar em comprimentos de onda de 12,2 cm, que correspondem a uma frequência de 2,450 ($\pm 0,050$) GHz⁹⁶.

As microondas, um tipo de radiação não ionizante, incapaz de quebrar ligações, são uma forma de energia e não de calor. Elas interagem com os meios materiais nos quais elas podem ser refletidas (metais), transmitidas (bons isolantes que não são aquecidos) ou absorvidas (decréscimo da energia de microondas e rápido aquecimento de uma dada amostra)⁹⁷.

A forma de aquecimento gerado por microondas é bem diferente dos outros três modos conhecidos: condução, irradiação e convecção. Um pré-requisito para que um material possa ser aquecido pela ação das microondas é que esse apresente propriedades dielétricas. A geração de calor em uma substância devido à dissipação de microondas, chamado de aquecimento dielétrico, ocorre devido à atuação da componente do campo elétrico da radiação, que pode ser explicada por dois mecanismos principais:

- mecanismo de polarização de dipolos: um dipolo é sensível a um campo elétrico externo e irá tender a se alinhar com o campo pelo movimento de rotação. O campo elétrico aplicado fornece a energia para essa rotação. Assim, moléculas que possuem dipolos permanentes e/ou induzidos tendem a se alinhar com o campo elétrico que oscila $4,9 \times 10^9$ vezes por segundo (2450MHz). Essa frequência não é grande suficientemente para fazer com que a rotação das moléculas acompanhe precisamente a orientação do campo elétrico da radiação. Isso faz com que ocorra a geração de uma diferença entre as fases da orientação do campo elétrico e a orientação do dipolo. Essa diferença de fase gera energia para ser dissipada pela fricção e colisão entre as moléculas, ocasionando um aumento de temperatura.

- mecanismo de condução: íons dissolvidos se movem sob a influência de um campo elétrico, resultando na dissipação da energia da radiação, em forma de calor, devido ao atrito entre os íons, que depende do tamanho, carga, condutividade e interações com o solvente.

A eficiência de um material de converter energia eletromagnética em calor a uma dada frequência e temperatura é calculada usando a equação $\text{tg } \delta = \epsilon''/\epsilon'$, onde, ϵ' é a habilidade que um material dielétrico tem para armazenar energia potencial elétrica sob a influência de um campo elétrico (em temperatura ambiente, corresponde a constante dielétrica do material); ϵ'' é o fator de perda dielétrica, ou seja, é o fator que quantifica a eficiência com que a energia absorvida é convertida em calor e $\text{tg } \delta$ é o fator de dissipação de energia. Assim, vê-se que, quando ocorre o aumento da constante dielétrica, aumenta também o efeito de aquecimento das microondas sobre o material dielétrico.

2.4.3 – Reações Orgânicas na Ausência de Solventes empregando Microondas.

O aquecimento gerado pelas microondas é conveniente para ser utilizado em síntese orgânica, pois gera um aquecimento instantâneo, muito específico e não requer o contato entre a fonte de energia e o vaso de reação. Acredita-se que as substâncias orgânicas, quando irradiadas não sofrem ativação de ligações específicas das moléculas. Assim, sugere-se que não exista diferença cinética entre o aquecimento dielétrico e outras formas de aquecimento⁹⁸.

A utilização da energia de microondas em reações orgânicas teve início no final da década de 80⁹⁹. Os primeiros métodos desenvolvidos consistiam em dissolver os reagentes em solventes polares de altos pontos de ebulição (para gerar a energia requerida para promover a reação, sem a perda do solvente), em vasos reacionais abertos. Várias reações como ciclizações, substituições eletrofílicas aromáticas, oxidações, síntese de alquenos, foram descritas empregando essas técnicas^{95,97,99}. Uma desvantagem dessas metodologias era a dificuldade do isolamento dos produtos, devido aos altos pontos de ebulição dos solventes.

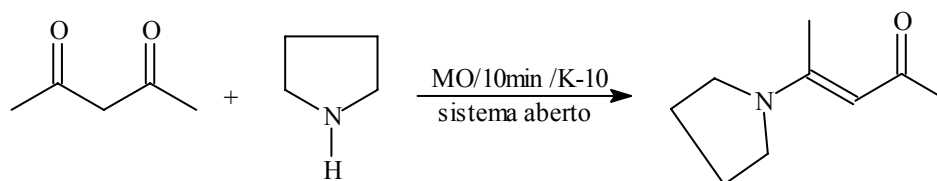
Na tentativa de suprimir esse problema, solventes de menores pontos de ebulição como, por exemplo, o tolueno, passaram a ser utilizados em técnicas nas quais a exposição do sistema reacional as microondas era feita durante intervalos de tempo determinados com interrupções periódicas. No entanto, essas técnicas também apresentaram problemas, como a impossibilidade do aquecimento contínuo para promover as reações e a ocorrência de incêndios.

Toda essa problemática foi contornada quando os químicos orgânicos passaram a efetuar as reações associadas à energia de microondas na ausência de solventes.

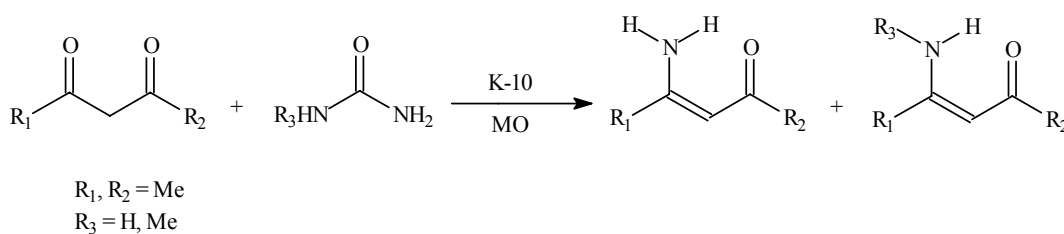
A maioria das reações orgânicas efetuadas na ausência de solventes, sob irradiação de microondas, emprega a metodologia de suporte sólido. Esse método consiste em impregnar os reagentes em suportes inorgânicos como, argilas, alumina e sílica, antes de se efetuar a exposição à energia de microondas. Em muitas reações, a matriz inorgânica funciona como suporte sólido e catalisador.

Um dos suportes sólidos mais empregados, em reações de obtenção de compostos β -enamino carbonílicos, com utilização da energia de microondas, é a montmorillonita, K-10. Com relação a isso, alguns estudos podem ser destacados:

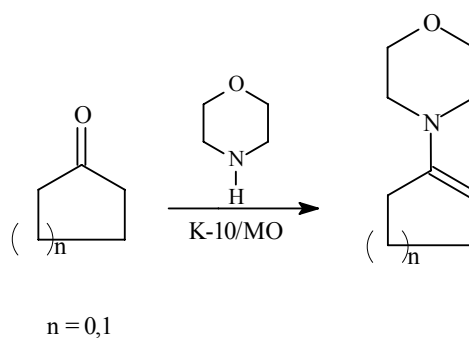
Texier-Boullet e col.¹⁰⁰ descreveram a obtenção de β -enamino cetonas a partir da reação de condensação de β -dicetonas com aminas e, utilizando a metodologia de suporte sólido (K-10) associado à energia de microondas (Esquema 65).

**Esquema 65**

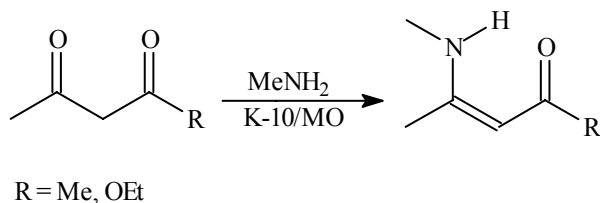
Hamelin e col.¹⁰¹ sintetizaram β -enamino cetonas a partir de uréias simétricas e assimétricas e 1,3-dicarbonílicos, utilizando o sistema K-10 associado à energia de microondas (Esquema 66).

**Esquema 66**

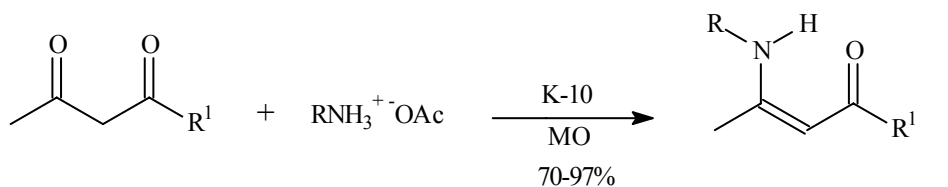
Varma e col.¹⁰² obtiveram enaminas condensando cetonas cíclicas com aminas secundárias (Esquema 67).

**Esquema 67**

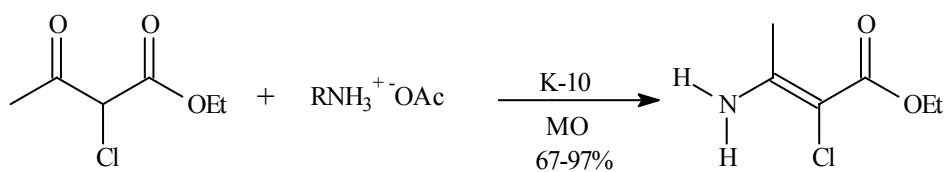
Texier-Boullet e col.¹⁰³ efetuaram reações entre amina primária e β -dicetona ou β -cetoéster obtendo β -enamino cetona e β -enamino éster. (Esquema 68).

**Esquema 68**

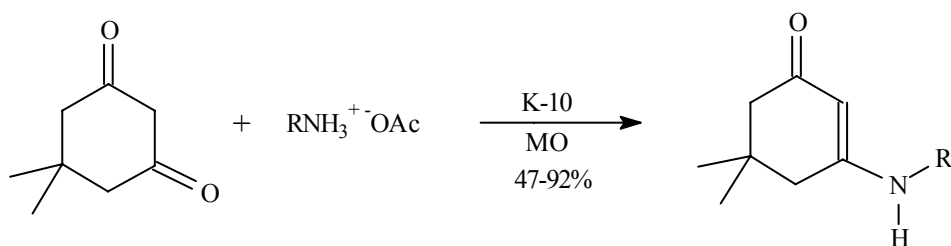
Braibante e col.¹⁴ obtiveram β -enamino compostos empregando a metodologia em suporte s33lido associada 33 33 irradia3333o de microondas. Aminas com baixos pontos de ebuli3333o foram utilizadas sob forma de acetatos de am3333nio derivados (Esquema 69).



R = H, Me, i-Pr, Ph, Bn, Alil, (*R*)(+)*CH*(*CH*₃)Ph
R¹ = Me, OEt



R = H, Me, i-Pr, Bn, Alil, (*S*)(-)*CH*(*CH*₃)Ph



R = H, Me, i-Pr, Ph, Bn, Alil, (*R*)(+)*CH*(*CH*₃)Ph

Esquema 69

3 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Este trabalho enfoca a síntese do β -cetoéster cíclico **3a**, avalia metodologias de transesterificação na obtenção dos compostos **3b-d** e a conseqüente obtenção de β -enamino ésteres **4-7a-d** utilizando reações com suporte sólido (K-10), associada à energia de microondas (MO) em vaso vedado.

Para a transesterificação do composto **3a** frente aos álcoois alílico, benzílico e (1*S*, 2*R*, 5*S*)-(+)-mentol, foram empregadas as metodologias K-10 em tolueno sob refluxo e K-10 associado à irradiação de microondas.

Os β -cetoésteres **3a-d** obtidos apresentam variação na porção alcóxi do grupamento éster, tendo como grupos substituintes etil, alil, benzil e mentila, o que possibilitou a obtenção das séries de β -enamino ésteres **4a-d**, **5a-d**, **6a-d** e **7a-d**, que são uma combinação dos ésteres citados com os substituintes metil, alil, fenil e benzil no Nitrogênio.

Os β -enamino ésteres **4-7a-d** foram obtidos empregando a metodologia de suporte sólido (K-10), associada à energia de microondas, em vaso vedado.

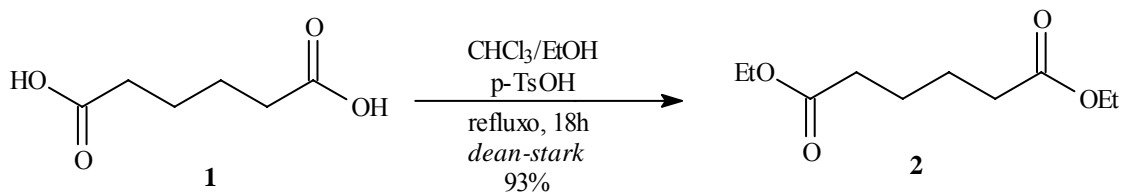
A seguir serão discutidas as etapas envolvidas na execução desse trabalho:

- Obtenção dos β -cetoésteres;
- Obtenção dos β -enamino ésteres;
- Reatividade dos β -cetoésteres e β -enamino ésteres.

3.1 – Obtenção de β -cetoésteres

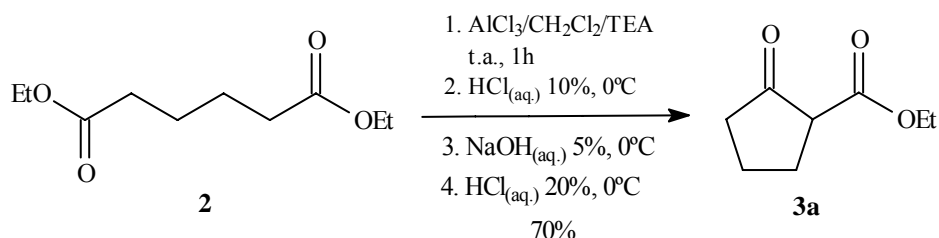
Com o intuito de estudar diferentes padrões de funcionalização para compostos β -enamino carbonílicos, elegeu-se para este trabalho, a síntese do β -cetoéster cíclico, **3a**, que com subseqüente transesterificação, usando o álcool alílico, benzílico e (1*S*, 2*R*, 5*S*)-(+)-mentol, resultou nos β -cetoésteres **3b-d**.

A rota de obtenção do β -cetoéster cíclico, **3a**, envolveu em uma primeira etapa a reação de esterificação do ácido adípico **1** com etanol, formando o adipato de dietila **2** em bom rendimento (Esquema 70).



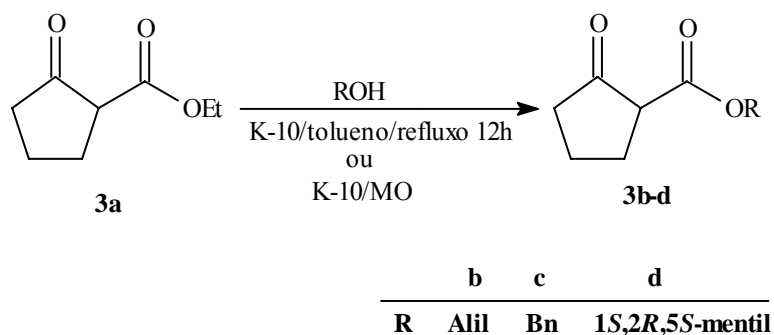
Esquema 70

Através da Ciclização de Dieckmann³⁰ do adipato de dietila (**2**) utilizando AlCl_3 e trietilamina em diclorometano, foi obtido o 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**). Como o composto **3a** foi o reagente de partida para a obtenção dos compostos **3b-d**, esse deveria ter alto grau de pureza. Foram encontradas dificuldades na purificação de **3a**, pois, o produto resultante do bruto reacional era uma mistura entre os compostos **2** e **3a**, que não foi possível ser separada através de destilação. O problema foi contornado através do tratamento do bruto reacional, com uma solução extratora de NaOH , para obter o composto **3a**, sob forma de sal na fase aquosa. Assim, a solução extratora foi acidificada e o composto **3a**, foi extraído com diclorometano. A partir da destilação do óleo resultante, obteve-se o 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila com 70 % de rendimento (Esquema 71).



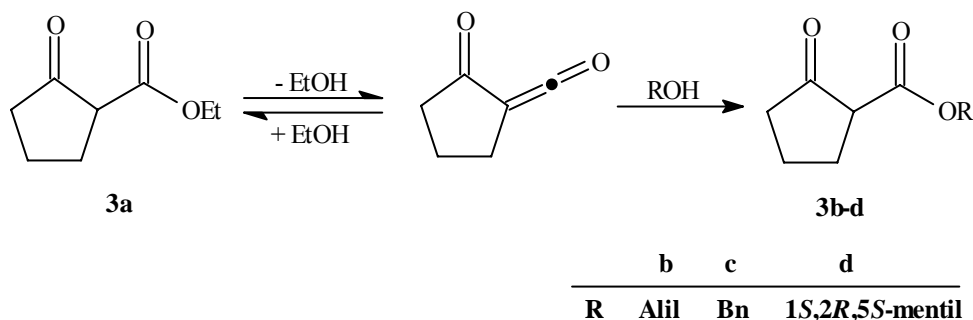
Esquema 71

Duas metodologias foram empregadas para a transesterificação do composto **3a** frente aos álcoois alílico, benzílico e (1*S*, 2*R*, 5*S*)-(+)-mentol. Uma delas⁴⁹ consistiu em adicionar quantidades equivalentes (3 mmols) do β -cetoéster **3a** e do álcool em questão, juntamente com tolueno previamente destilado e montmorillonita (K-10), em quantidades catalíticas (100 mg). A mistura reacional foi deixada sob refluxo durante 12h, e em seguida, através de destilação, o solvente foi retirado. A segunda metodologia empregada consistiu em adicionar quantidades equivalentes (3 mmols) do β -cetoéster **3a** e do álcool em questão, juntamente com 100 mg de montmorillonita (K-10), em frasco de 10 mL, submetido à irradiação de energia de microondas, em forno doméstico, na potência de 650 watts (Esquema 72). O tempo reacional variou de 15 a 18 minutos (Tabela 1).



Esquema 72

Sabe-se da literatura³⁴⁻³⁶, conforme descrito no Esquema 14, pg. 25, que a transesterificação de β -cetoésteres ocorre por um mecanismo que envolve uma eliminação concertada do álcool, formando o intermediário ceteno. Da mesma forma propõe-se à formação do ceteno para a obtenção dos compostos **3b-d** (Esquema 73). Assim, o emprego de montmorillonita (K-10), como catalisador nas reações de transesterificação, fica perfeitamente justificado, pois essa apresenta características ácidas de Lewis, provenientes de sua estrutura primária (devido à presença de cátions metálicos como Al^{3+} , Mg^{2+}), e de Brønsted, provenientes de sua estrutura secundária (devido aos grupos hidroxilas terminais e da interação entre oxigênios), que facilitam a formação do ceteno.



Esquema 73

Dentre as metodologias avaliadas nas reações de transesterificação a que apresentou melhores resultados foi a que emprega montmorillonita, K-10, associada à energia de microondas, pois além de apresentar rendimentos superiores, os tempos reacionais são extremamente reduzidos (Tabela 1).

Tabela 1 – Rendimentos e tempos reacionais das reações de transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a).

Produto Obtido	K-10 /tolueno/refluxo	K-10/MO
	Rendimento (%) / Tempo (min)	Rendimento (%) / Tempo (min)
3b	35/720	45/18
3c	75/720	84/15
3d	86/720	95/15

Da série de β -cetoésteres obtida o composto **3d**, foi o único obtido sob forma sólida e sua purificação foi efetuada através de cromatografia líquida em coluna de sílica gel utilizando como eluente o sistema hexano/acetato de etila. Já os compostos **3a-c** se apresentaram sob forma de óleo e foram purificados por destilação normal ou destilação horizontal sob pressão reduzida.

As estruturas dos compostos **3a-d** foram comprovadas por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , Figuras 7 a 10 (pg. 98 a 101), cujos dados estão listados na Tabela 2.

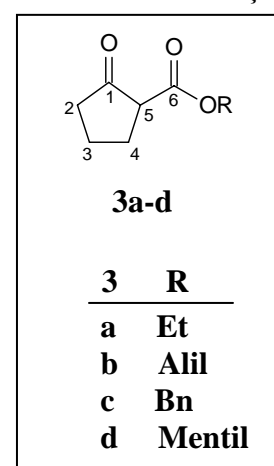
Na análise dos espectros de RMN de ^1H pode-se observar os sinais dos hidrogênios metínicos (H-5) que aparecem com os deslocamentos químicos de 3,16; 3,19; 3,19 e 3,12 ppm para os compostos **3a**, **3b**, **3c** e **3d** respectivamente sempre sob forma de um tripleto com constante de acoplamento de 9,0 Hz.

Os hidrogênios metilênicos do ciclo (H-2, H-3 e H-4) apresentam deslocamentos químicos que variam de 1,76 a 2,56 ppm para os quatro compostos.

Para a caracterização dos β -cetoésteres **3a-d** através da espectroscopia de RMN ^1H , é de grande importância à atribuição dos hidrogênios metilênicos do grupo alcóxi para os compostos **3a-c**, estes hidrogênios (H-7), apresentam deslocamentos químicos de 4,20; 4,64 e 5,16 ppm respectivamente. O composto **3d** possui o H-7, metínico, do anel mentil como um multipletto com deslocamento químico entre 4,64-4,77 ppm.

Pela inspeção dos espectros de RMN de ^{13}C observou-se que os deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos C-2, C-3 e C-4 do ciclo variam muito pouco de um composto para o outro (Tabela 2). Isso também é observado para o carbono carbonílico do grupo éster (C-6) e do grupo cetona (C-1) (Tabela 2).

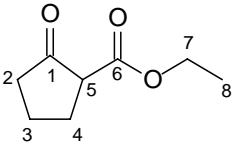
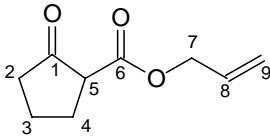
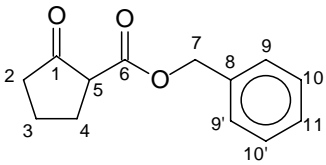
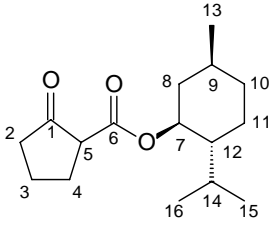
Os carbonos metilênicos dos compostos **3a-c** ligados ao oxigênio do grupamento éster aparecem em 61,03; 65,70 e 66,70 ppm respectivamente. Já no caso do carbono metínico do β -cetoéster **3d** observa-se a existência de dois sinais 75,19 e 75,23 ppm, devido ao fato da existência de dois diastereoisômeros. Isso ocorre, porque, β -cetoésteres quirais que possuem



um hidrogênio α enolizável apresentam, em solução, um equilíbrio ceto-enólico, possibilitando a formação de um par de epímeros⁴⁴.

O carbono metínico C-5 apresenta deslocamentos químicos muito próximos para os quatro compostos. Nos compostos **3a-c** os sinais aparecem em 54,52; 54,58 e 54,55 ppm respectivamente. Já para **3d** existem dois sinais um em 54,74 e outro em 55,05 ppm.

Tabela 2 - Dados espectroscópicos de ^1H e ^{13}C dos β -cetoésteres cíclicos 3a-d.

Composto 3 ^a	RMN ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS) δ (ppm)
 <p style="text-align: center;">a</p>	1,29 (3H, t, CH_3 , $J=7,0$, H-8); 1,76-2,46 (6H, m, 3CH_2 , H-2, H-3, H-4); 3,16 (1H, t, CH , $J=9,0$, H-5); 4,20 (2H, qua, CH_2 , $J=7,0$, H-7)	13,90 (C-8); 20,71 (C-3); 27,17 (C-4); 37,78 (C-2); 54,52 (C-5); 61,03 (C-7); 169,19 (C-6); 212,07 (C-1)
 <p style="text-align: center;">b</p>	1,80-2,56 (6H, m, 3CH_2 , H-2, H-3, H-4); 3,19 (1H, t, CH , $J=9,0$, H-5); 4,64 (2H, m, CH_2 , H-7); 5,30 (2H, m, CH_2 , H-9); 5,92 (1H, m, CH , H-8)	20,82 (C-3); 27,28 (C-4); 37,90 (C-2); 54,58 (C-5); 65,70 (C-7); 118,30 (C-9); 131,66 (C-8); 168,95 (C-6); 211,95 (C-1)
 <p style="text-align: center;">c</p>	1,77-2,55 (6H, m, 3CH_2 , H-2, H-3, H-4); 3,19 (1H, t, CH , $J=9,0$, H-5); 5,16 (2H, s, CH_2 , H-7); 7,34 (5H, m, Ph)	20,75 (C-3); 27,21 (C-4); 37,83 (C-2); 54,55 (C-5); 66,70 (C-7); 127,86 (C-10, 10'); 128,06 (C-11); 128,36 (C-9,9'); 131,66 (C-8); 168,95 (C-6); 211,95 (C-1)
 <p style="text-align: center;">d</p>	0,75 (3H, d, CH_3 , $J=7,0$, H-16); 0,86-1,08 (10H, m, 2CH_3 , 2CH_2 , H-3, H-10, H-13, H-15); 1,38-1,52 (2H, m, 2CH , H-9, H-12); 1,66-1,70 (2H, m, CH_2 , H-11); 1,82-1,90 (1H, m, CH , H-14); 1,98-2,15 (2H, m, CH_2 , H-8); 2,26-2,32 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 3,12 (1H, t, CH , $J=9,0$, H-5); 4,64- 4,77 (1H, m, CH , H-7)	15,83; 16,11 (C-16) ^b ; 20,61; 20,63 (C-15) ^b ; 20,73; 20,88 (C-3); 21,88 (C-13) ^b ; 22,99; 23,25 (C-11); 25,64; 26,05 (C-14); 27,27; 27,35 (C-4); 31,29 (C-9); 34,08 (C-10); 37,89; 38,00 (C-2); 40,58; 40,61 (C-8); 46,71; 46,80 (C-12); 54,74; 55,05 (C-5); 75,19; 75,23 (C-7); 168,90; 168,98 (C-6); 212,33; 212,37 (C-1)

^a A numeração das estruturas acima foi apenas para a atribuição de sinais;

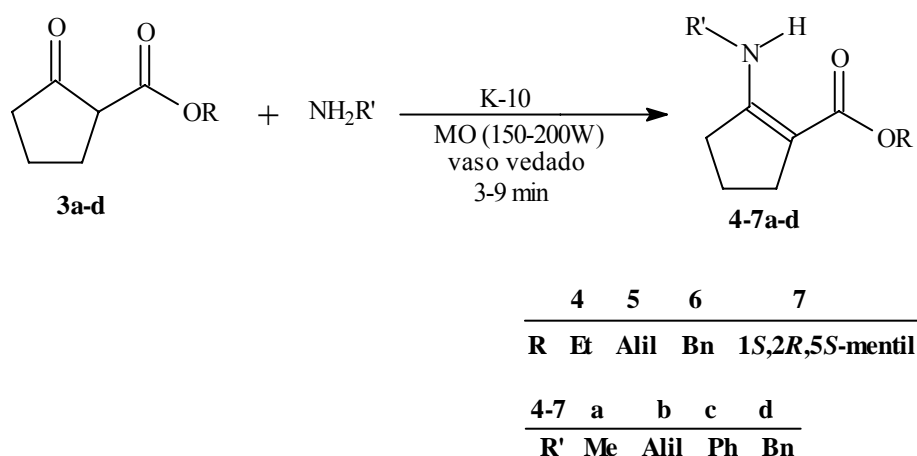
^b Os sinais dos carbonos C-13, C-15, C-16 foram atribuídos com base em dados da literatura¹⁰⁴.

3.2 – Obtenção de β -enamino ésteres

Com o intuito de desenvolver um posterior estudo da reatividade de compostos β -enamino carbonílicos, que apresentem variações na funcionalização do esqueleto N-C=C-C=O , no que diz respeito aos substituintes do Nitrogênio e aos substituintes da porção alcóxi do grupamento éster, foi realizada a síntese dos β -enamino ésteres derivados dos β -cetoésteres **3a-d**, anteriormente obtidos.

Em nossos laboratórios a metodologia de reações com suporte sólido associada à energia de microondas tem sido empregada na obtenção de compostos β -enamino carbonílicos cíclicos e acíclicos com muito sucesso¹⁴. Nessa metodologia as reações de condensação entre β -cetoésteres e aminas sempre foram conduzidas em vaso aberto, o que tornava indispensável, a utilização das aminas com baixo ponto de ebulição sob forma de acetatos de amônio derivados.

Na tentativa de utilizar aminas de baixo ponto de ebulição sem necessidade de transformá-las nos seus respectivos sais, neste trabalho, desenvolveu-se a metodologia de reações com suporte sólido, associado à energia de microondas em vaso vedado. Através dessa metodologia, foram obtidos os β -enamino carbonílicos **4-7a-d** através de reações de condensação dos compostos 1,3-dicarbonílicos **3a-d** com as aminas primárias metilamina, alilamina, anilina e benzilamina (Esquema 74).



Esquema 74

A metodologia empregada consiste inicialmente em misturar a montmorillonita (K-10), com o composto 1,3-dicarbonílico (**3a-d**) e a amina desejada, em um frasco provido de tampa de borracha e tampa de rosca para promover vedação. O vaso vedado então é submetido à irradiação de microondas, em forno doméstico. Os tempos de exposição e as potências

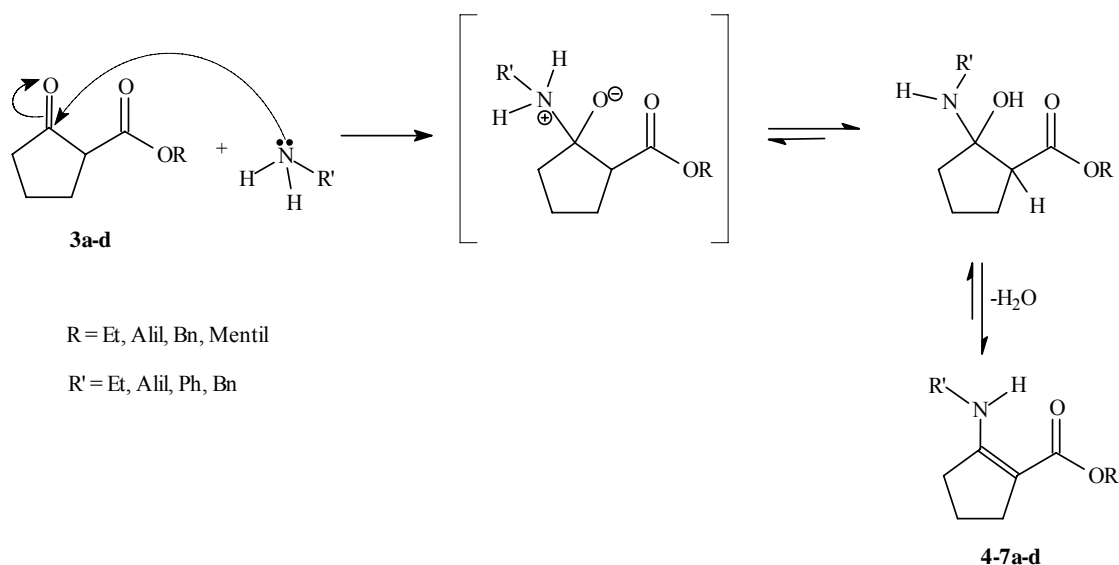
utilizadas foram otimizados para cada reação, obtendo-se os melhores rendimentos com potências variando entre 150 e 200W e os tempos reacionais entre 3 e 9 minutos (Tabela 3).

Nas reações de obtenção dos β -enamino ésteres **4-7a** não foi possível à utilização da metilamina, em solução aquosa a 25%, pois a pressão de vapor formada no interior do vaso vedado foi muito grande, ocorrendo o seu rompimento. Em função disso, a metilamina foi utilizada sob forma de acetato de metilamônio.

Tabela 3 – Condições reacionais otimizadas na síntese dos β -enamino ésteres 4-7a-d

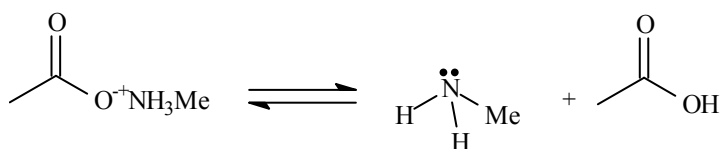
Composto	Tempo reacional (min)	Potência (W)	Rendimento (%)
4a	3	150	78
4b	6	150	90
4c	9	150	89
4d	3	150	95
5a	3	150	57
5b	8	200	83
5c	9	150	72
5d	3	150	87
6a	3	150	88
6b	8	200	92
6c	9	150	92
6d	3	150	97
7a	3	150	94
7b	6	150	98
7c	9	150	95
7d	3	150	96

O mecanismo proposto para a reação de obtenção dos β -enamino ésteres consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio a carbonila seguido de eliminação de água (Esquema 75).



Esquema 75

Quando se utiliza a amina sob forma de acetato de metilamônio, para a obtenção dos β -enamino ésteres **4-7a**, a dissociação do sal é fundamental para que ocorra a liberação da metilamina e a reação aconteça (Esquema 76).



Esquema 76

O emprego da montmorillonita (K-10) como suporte sólido nas reações de obtenção dos β -enamino ésteres pode ser justificado pelo fato do K-10 possuir propriedades de adsorver água, solvente e/ou moléculas orgânicas em seu espaço interlamelar, favorecendo o deslocamento do equilíbrio químico para a formação dos produtos desejados. A montmorillonita, por atuar como um ácido de Lewis, acentua o caráter eletrofílico da carbonila do β -cetoéster pela atração eletrostática exercida entre o átomo central de aluminossilicato (Al^{3+} , Mg^{2+}) e o oxigênio da carbonila (base de Lewis). O K-10 apresenta, ainda, acidez de Brønsted, que provém dos grupos hidroxilas terminais e da interação entre oxigênios, de sua estrutura secundária. Por isso, pode atuar como ácido de Brønsted, favorecendo o passo da eliminação da água. Devido a essas características da montmorillonita, a reação de obtenção dos compostos β -enamino carbonílicos pode ser

realizada em condições brandas, o que normalmente diminui a decomposição dos reagentes e leva a excelentes rendimentos.

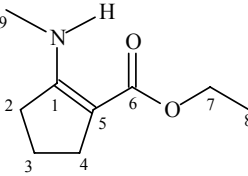
As estruturas dos compostos **4-7a-d** foram comprovadas por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 12 a 27, pg 103 a 118), cujos dados estão listados na Tabela 4.

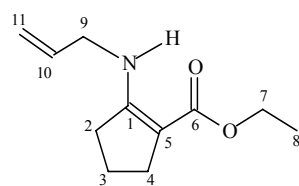
Pela inspeção dos espectros de RMN de ^1H , pode-se observar a formação dos β -enamino ésteres, através dos sinais sob forma de singletos alargados, característicos de átomos de hidrogênio ligados a átomos de nitrogênio. Os deslocamentos químicos desses hidrogênios nos compostos **4-7a-d** foram 7,28; 7,46; 9,62; 7,77; 7,27; 7,49; 9,57; 7,77; 9,52; 7,48; 9,57; 7,76; 7,27; 7,46; 9,65; 7,74 ppm; respectivamente (Tabela 4).

Outra característica dos espectros de RMN de ^1H que comprova a formação dos β -enamino ésteres, foi o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios metínicos (H-5), que apresentavam os deslocamentos químicos de 3,16; 3,19; 3,19 e 3,12 ppm para os compostos **3a**, **3b**, **3c** e **3d**, respectivamente.

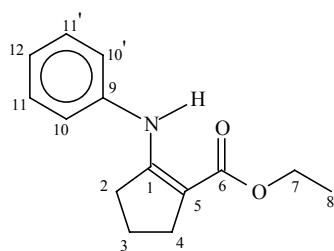
Pela análise dos espectros de RMN de ^{13}C , pode-se observar os sinais dos carbonos olefinicos C-1 que variam de 159,84 a 166,20 ppm e C-5 que variam de 91,94 a 98,03 ppm, caracterizando a formação dos β -enamino ésteres **4-7a-d** desejados. Ainda na análise por espectroscopia de ^{13}C , observou-se que os espectros dos compostos **7a-d** não apresentavam a duplicação dos picos dos átomos de carbono observada no espectro de ^{13}C do composto **3d** a partir do qual eles foram obtidos. Isso é explicado pelo fato de que nos compostos **7a-d** não há mais a presença do hidrogênio α enolizável, que possibilitava a epimerização observada para o composto **3d**.

Tabela 4 – Dados espectroscópicos de ^1H e ^{13}C dos β -enamino ésteres 4-7a-d

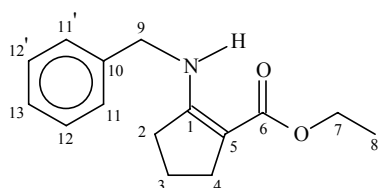
Estrutura*/Composto	RMN ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS) δ (ppm)
 <p style="text-align: center;">4a</p>	1,26 (3H, t, CH_3 , $J=7,0$, H-8); 1,82 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,48-2,58 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 2,91 (3H, d, CH_3 , $J=5,0$, H-9); 4,13 (2H, qua, CH_2 , $J=7,0$, H-7); 7,28 (1H, sl, NH)	14,70 (C-8); 20,76 (C-4); 29,12 (C-3); 30,92 (C-2); 31,80 (C-9); 58,30 (C-7); 92,28 (C-5); 165,56 (C-1); 168,46 (C-6)

**4b**

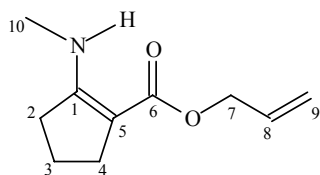
1,25 (3H, t, CH₃, J=7,0, H-8); 14,59 (C-8); 20,76 (C-4);
 1,82 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 29,00 (C-3); 31,65 (C-2);
 2,47-2,56 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 46,70 (C-9); 58,28 (C-7);
 3,71-3,82 (2H, m, CH₂, H-9); 93,09 (C-5); 115,43 (C-11);
 4,13 (2H, qua, CH₂, J=7,0, H-7); 135,29 (C-10); 164,45 (C-1);
 5,07-5,23 (2H, m, CH₂, H-11); 168,33 (C-6)
 5,76-5,94 (1H, m, CH, H-10);
 7,46 (1H, sl, NH)

**4c**

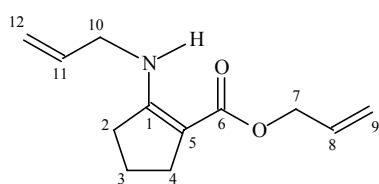
1,28 (3H, t, CH₃, J=7,0, H-8); 14,45 (C-8); 21,55 (C-4);
 1,83 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 28,54 (C-3); 33,43 (C-2);
 2,56 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-4); 58,68 (C-7); 97,52 (C-5);
 2,76 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-2); 120,44 (C-10,10');
 4,18 (2H, qua, CH₂, J=7,0, H-7); 122,81 (C-12);
 6,95-7,04 (3H, m, 3CH, Ph); 128,92 (C-11,11');
 7,20-7,27 (2H, m, 2CH, Ph); 140,53 (C-9);
 9,62 (1H, sl, NH) 160,10 (C-1); 168,20 (C-6)

**4d**

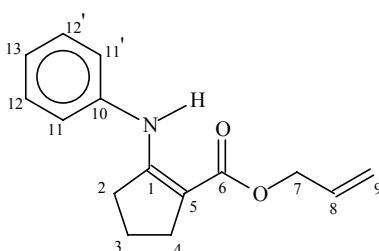
1,25 (3H, t, CH₃, J=7,0, H-8); 14,59 (C-8); 20,74 (C-4);
 1,78 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 29,03 (C-3); 31,90 (C-2);
 2,48-2,56 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 48,23 (C-9); 58,32 (C-7);
 4,14 (2H, qua, CH₂, J=7,0, H-7); 93,37 (C-5); 126,58 (C-11,11');
 4,36 (2H, d, CH₂, J=6,5, H-9); 127,09 (C-13);
 7,19-7,34 (5H, m, Ph); 128,52 (C-12,12');
 7,77 (1H, sl, NH) 139,13 (C-10); 164,32 (C-1);
 168,33 (C-6)

**5a**

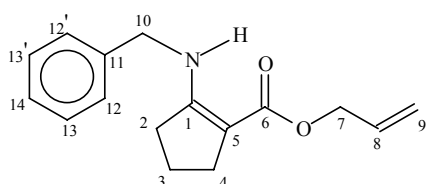
1,83 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 20,76 (C-4); 29,00 (C-3);
 2,51-2,59 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 30,94 (C-2); 31,79 (C-10);
 2,91 (3H, d, CH₃, J=5,0, H-10); 63,09 (C-7); 91,85 (C-5);
 4,58-4,62 (2H, m, CH₂, H-7); 116,45 (C-9); 133,70 (C-8);
 5,14-5,34 (2H, m, CH₂, H-9); 166,14 (C-1); 167,90 (C-6)
 5,87-6,06 (1H, m, CH, H-8);
 7,27 (1H, sl, NH)

**5b**

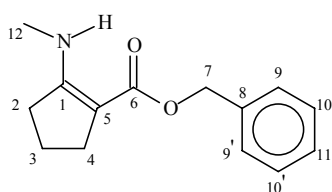
1,82 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 20,84 (C-4); 28,95 (C-3);
 2,51-2,58 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 31,71 (C-2); 46,80 (C-10);
 3,77-3,82 (2H, m, CH₂, H-10); 63,16 (C-7); 92,75 (C-5);
 4,61 (2H, d, CH₂, J=5,0, H-7); 115,61 (C-9); 116,52 (C-12);
 5,10-5,35 (4H, m, 2CH₂, H-9, H-12); 133,62 (C-8); 135,21 (C-11);
 5,76-6,06 (2H, m, 2CH, H-8, H-11); 165,05 (C-1); 167,86 (C-6)
 7,49 (1H, sl, NH)

**5c**

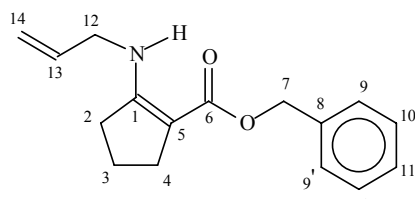
1,87 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 21,73 (C-4); 28,60 (C-3);
 2,60 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-4); 33,58 (C-2); 63,57 (C-7);
 2,79 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-2); 97,22 (C-5); 116,90 (C-9);
 4,65-4,67 (2H, m, CH₂, H-7); 120,80 (C-11,11');
 5,19-5,38 (2H, m, CH₂, H-9); 123,10 (C-13);
 5,89-6,08 (1H, m, CH, H-8); 129,07 (C-12,12');
 7,01-7,05 (3H, m, 3CH, Ph); 133,25 (C-8);
 7,23-7,31 (2H, m, 2CH, Ph); 140,53 (C-10); 160,91 (C-1);
 9,57 (1H, sl, NH) 167,88 (C-6)

**5d**

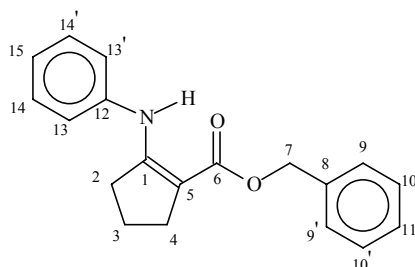
1,81 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 20,85 (C-4); 29,02 (C-3);
 2,50-2,60 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 32,03 (C-2); 48,38 (C-10);
 4,38 (2H, d, CH₂, J=6,5, H-10); 63,24 (C-7); 93,09 (C-5);
 4,60-4,63 (2H, m, CH₂, H-7); 116,62 (C-9);
 5,14-5,34 (2H, m, CH₂, H-9); 126,71 (C-12,12');
 5,87-6,06 (1H, m, CH, H-8); 127,23 (C-14);
 7,22-7,36 (5H, m, Ph); 128,65 (C-13,13');
 7,77 (1H, sl, NH) 133,62 (C-8); 139,08 (C-11);
 164,99 (C-1); 167,92 (C-6)

**6a**

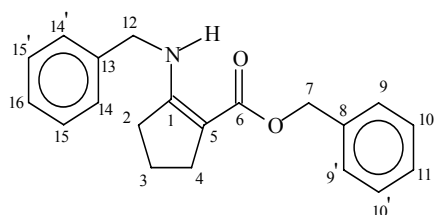
1,83 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 20,76 (C-4); 29,07 (C-3);
 2,51-2,61 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 30,93 (C-2); 31,83 (C-12);
 2,89 (3H, d, CH₃, J=5,0, H-12); 64,06 (C-7); 91,94 (C-5);
 5,15 (2H, s, CH₂, H-7); 127,42 (C-10,10', C-11);
 7,29-7,35 (5H, m, Ph); 128,27 (C-9,9'); 137,74 (C-8);
 9,52 (1H, sl, NH) 166,20(C-1); 168,01 (C-6)

**6b**

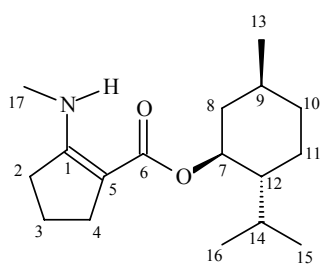
1,81 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 20,79 (C-4); 28,95 (C-3);
 2,49-2,61 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 31,70 (C-2); 46,76 (C-12);
 3,74-3,80 (2H, m, CH₂, H-12); 64,10 (C-7); 92,67 (C-5);
 5,08-5,22 (4H, m, 2CH₂, H-7, H-14); 115,59 (C-14);
 5,77-5,93 (1H, m, CH, H-13); 127,40 (C-10,10');
 7,23-7,38 (5H, m, Ph); 127,42 (C-11);
 7,48 (1H, sl, NH) 128,25 (C-9,9');
 135,14 (C-13); 137,51 (C-8);
 165,18 (C-1); 167,93 (C-6)

**6c**

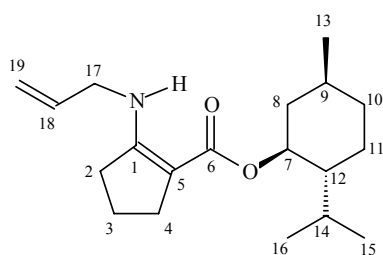
1,85 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 21,73 (C-4); 28,65 (C-3);
 2,61 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-4); 33,61 (C-2); 64,57 (C-7);
 2,78 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-2); 97,21 (C-5);
 5,20 (2H, s, CH₂, H-7); 120,80 (C-13,13');
 6,92-7,05 (3H, m, 3CH, Ph); 123,18 (C-15);
 7,21-7,41 (7H, m, 7CH, Ph); 127,54 (C-14,14');
 9,57 (1H, sl, NH) 127,66 (C-11);
 128,38 (C-10,10');
 129,08 (C-9,9'); 137,16 (C-8);
 140,48 (C-12); 161,02 (C-1);
 167,98 (C-6)

**6d**

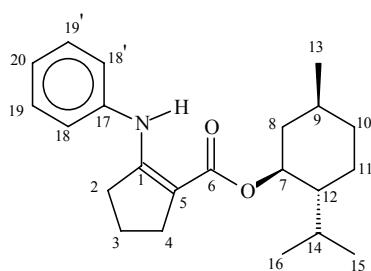
1,81 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 20,82 (C-4); 29,06 (C-3);
 2,50-2,62 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 32,05 (C-2); 48,38 (C-12);
 4,37 (2H, d, CH₂, J=6,5, H-12); 64,19 (C-7); 93,12 (C-5);
 5,16 (2H, s, CH₂, H-7); 126,71 (C-14,14');
 7,22-7,38 (10H, m, 10 CH, 2Ph); 127,22 (C-11);
 7,76 (1H, sl, NH) 127,46 (C-10,10', C-16);
 128,30 (C-15,15');
 128,63 (C-9,9');
 137,53 (C-13);
 139,03 (C-8); 165,02 (C-1);
 167,97 (C-6)

**7a**

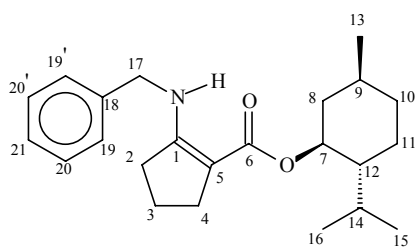
0,77 (3H, d, CH₃, J=7,0, H -16); 16,71 (C-16);
 0,86-1,14 (9H, m, 2CH₃, CH₂, CH); 20,62 (C-15);
 1,33-2,06 (8H, m, 3CH₂, 3CH); 20,69 (C-4);
 2,48-2,58 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 22,03 (C-13);
 2,90 (3H, d, CH₃, J=5,0, H-17); 23,85 (C-11); 26,41 (C-14);
 4,60-4,73 (1H, m, CH, H-7); 29,16 (C-3); 30,92 (C-2);
 7,27 (1H, sl, NH) 31,39 (C-9); 31,81 (C-17);
 34,45 (C-10); 41,69 (C-8);
 47,22 (C-12); 71,78 (C-7);
 92,61 (C-5); 165,30 (C-1);
 168,24 (C-6)

**7b**

0,77 (3H, d, CH₃, J=7,0, H-16); 16,63 (C-16);
 0,82-1,18 (9H, m, 2CH₃, CH₂, CH); 20,63 (C-4 e C-15);
 1,32-2,08 (8H, m, 3CH₂, 2CH); 21,96 (C-13);
 2,48-2,57 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 23,79 (C-11);
 3,75-3,81 (2H, m, CH₂, H-17); 26,34 (C-14); 29,07 (C-3);
 4,61-4,75 (1H, m, CH, H-7); 31,33 (C-9); 31,71 (C-2);
 5,08-5,29 (2H, m, CH₂, H-19); 34,39 (C-10); 41,61 (C-8);
 5,77-5,96 (1H, m, CH, H-18); 46,78 (C-17); 47,18 (C-12);
 7,46 (1H, sl, NH) 71,84 (C-7); 93,47 (C-5);
 115,51 (C-19); 135,29 (C-18);
 164,00 (C-1); 168,03 (C-6)

**7c**

0,80 (3H, d, CH₃, J=7,0, H-16); 16,68 (C-16);
 0,86-1,12 (9H, m, 2CH₃, CH₂, CH); 20,64 (C-15);
 1,37-2,12 (8H, m, 3CH₂, 2CH); 21,56 (C-4);
 2,56 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-4); 21,98 (C-13);
 2,79 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-2); 23,82 (C-11); 26,44 (C-14);
 4,68-4,80 (1H, m, CH, H-7); 28,69 (C-3); 31,38 (C-9);
 6,95-7,08 (3H, m, 3CH, Ph); 33,59 (C-2); 34,38 (C-10);
 7,02-7,28 (2H, m, 2CH, Ph); 41,49 (C-8); 47,15 (C-12);
 9,65 (1H, sl, NH) 72,50 (C-7); 98,03 (C-5);
 120,40 (C-18,18');
 122,78 (C-20);
 129,02 (C-19,19');
 140,74 (C-17);
 159,84 (C-1); 168,06 (C-6)



7d

0,77 (3H, d, CH ₃ , J=7,0, H-16);	16,69 (C-16);
0,87-1,16 (9H, m, 2CH ₃ , CH ₂ , CH);	20,68 (C-15);
1,26-2,09 (8H, m, 3CH ₂ , 2CH);	20,71 (C-4);
2,50-2,57 (4H, m, 2CH ₂ , H-2, H-4);	22,02 (C-13);
4,37 (2H, d, CH ₂ , J=6,0, H-17);	23,83 (C-11); 26,40 (C-14);
4,61-4,74 (1H, m, CH, H-7);	29,18 (C-3); 31,39 (C-9);
7,23-7,39 (5H, m, 5CH, Ph);	32,06 (C-2); 34,44 (C-10);
7,74 (1H, sl, NH)	41,67 (C-8); 47,25 (C-12);
	48,40 (C-17); 72,00 (C-7);
	93,85 (C-5); 126,80 (C-21);
	127,18 (C-19,19');
	128,60 (C-20,20');
	139,18 (C-18); 163,93 (C-1);
	168,10 (C-6)

*A numeração das estruturas acima foi apenas para a atribuição de sinais.

3.3 - Reatividade de β -cetoésteres e β -enamino ésteres

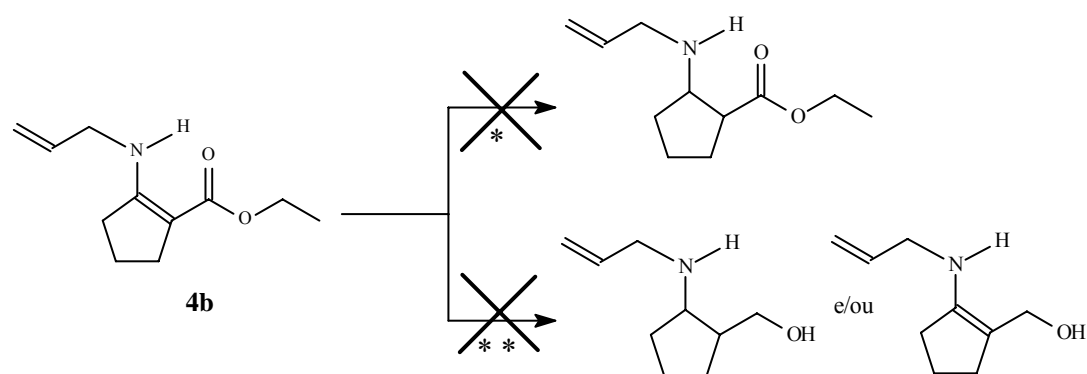
Para estudar a reatividade dos β -cetoésteres foram eleitos os compostos **3a-b** e para o estudo da reatividade dos β -enamino ésteres foi escolhido o composto **4b**.

O β -cetoéster **3a** foi escolhido como reagente de partida na tentativa de obtenção de β -enamino ésteres a partir de aminas secundárias cíclicas como pirrolidina, piperidina e piperazina. O β -cetoéster **3b** foi eleito para estudar reações de ciclização promovidas por Mn(OAc)₃¹⁰⁵, pois reações radiculares com o emprego de Mn(OAc)₃ na obtenção de compostos espiro a partir de β -ceto carboxamidas e β -enamino carboxamidas alílicas estão descritas na literatura¹⁰⁶. Já o composto **4b** foi escolhido para um estudo de sua reatividade frente a reações de redução, ciclização e reações de Grignard.

Em trabalhos anteriores desenvolvidos em nossos laboratórios foram avaliadas as reações de redução dos β -enamino ésteres **4a** e **4d**, empregando o sistema NaBH₄/AcOH¹⁰⁷, levando aos seus respectivos β -amino ésteres com bons rendimentos. Devido a isso, nesse trabalho, decidiu-se testar o mesmo sistema de redução, NaBH₄/AcOH, para o composto **4b** com o intuito de verificar a existência de seletividade na redução das duplas ligações presentes nesse composto.

A tentativa de reduzir o β -enamino éster **4b** com o sistema NaBH₄/AcOH não teve sucesso, recuperando-se o reagente de partida integralmente. Outros sistemas redutores foram

testados para o composto **4b** tais como: Zn/ AcOH, LiBH₄/ CeCl₃/ éter, LiBH₄/ CeCl₃/ éter /metanol, NaBH₄/ metanol, NaBH₄/ CeCl₃/ metanol, NaBH₄/ TiCl₄/éter, mas com nenhum dos sistemas empregados conseguiu-se reduzir o composto. Partiu-se, então, para a tentativa de reduzir **4b** com LiAlH₄/éter e LiAlH₄/THF utilizando uma relação de 1:1 até 3:1 entre LiAlH₄ e β-enamino éster, respectivamente, não ocorrendo à redução do sistema α,β-insaturado, nem do grupo éster isoladamente. No Esquema 77 são apresentados as condições reacionais e os produtos que eram esperados a partir da redução do composto **4b**.



* = Zn/ AcOH; LiBH₄/CeCl₃/ éter ou metanol; NaBH₄/ metanol; NaBH₄/ CeCl₃/metanol; TiCl₄/ NaBH₄/ éter

** = LiAlH₄/éter ou THF

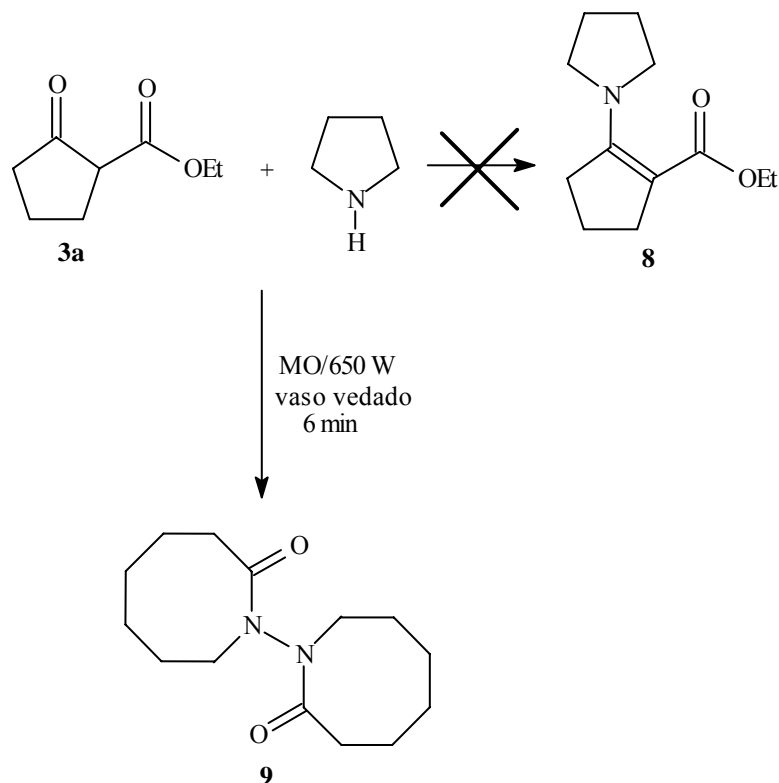
Esquema 77

Outra alternativa empregada para avaliar a reatividade do composto **4b** foi realizar uma ciclização intramolecular para a obtenção de sistemas bicíclicos. Para tanto, utilizou-se como estratégia a transformação de grupos funcionais. Esta estratégia passa pela obtenção de um epóxido na dupla ligação do grupamento N-alil. Para formação do epóxido, vários reagentes foram empregados como MCPBA, H₂O₂; ainda tentou-se promover uma iodo ciclização empregando I₂/NaHCO₃, mas não se obteve o produto desejado em nenhum dos casos.

Reações de Grignard para promover a alquilação também foram testadas, tanto bromo benzeno como iodeto de metila foram utilizados não se obtendo o composto **4b** alquilado.

Para avaliar a reatividade do β-cetoéster **3a** foi escolhida a reação de condensação com aminas secundárias cíclicas (pirrolidina, piperidina e piperazina), empregando-se reações com e sem suporte sólido, associadas ou não a energia de microondas em vaso aberto ou em vaso vedado. Nestas condições reacionais os reagentes de partida foram recuperados integralmente após isolamento, com exceção da reação de condensação de **3a** com a pirrolidina conduzida em vaso vedado, energia de microondas, na ausência de K-10, onde se utilizou a relação

molar de 1:2 do composto **3a** para amina, chegando-se a um resultado inesperado, pois ao invés do β -enamino éster **8**, que era o produto esperado, isolou-se o composto **9** (Esquema 78). A estrutura do composto **9** foi proposta com base na análise do espectro de massas e dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos.



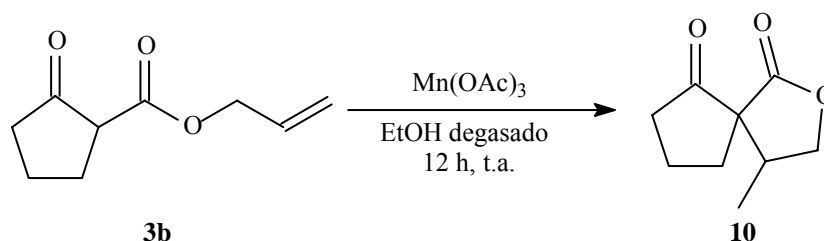
Esquema 78

Na análise do espectro de massas do composto **9** observa-se o pico base em 252, e um pico em 126 que corresponde à quebra do ligação N-N.

No espectro de ^1H a 400 MHz observa-se 5 multipletos 1,68-1,73 ppm (H-3, 3'); 1,81-1,87 ppm (H-5, 5'); 1,91-1,98 ppm (H-4, 4'); 2,26-2,32 ppm (H-6, 6'); 3,40-3,46 ppm (H-7, 7', H-2, 2'), com as integrações nas proporções de 1:1:1:1:2.

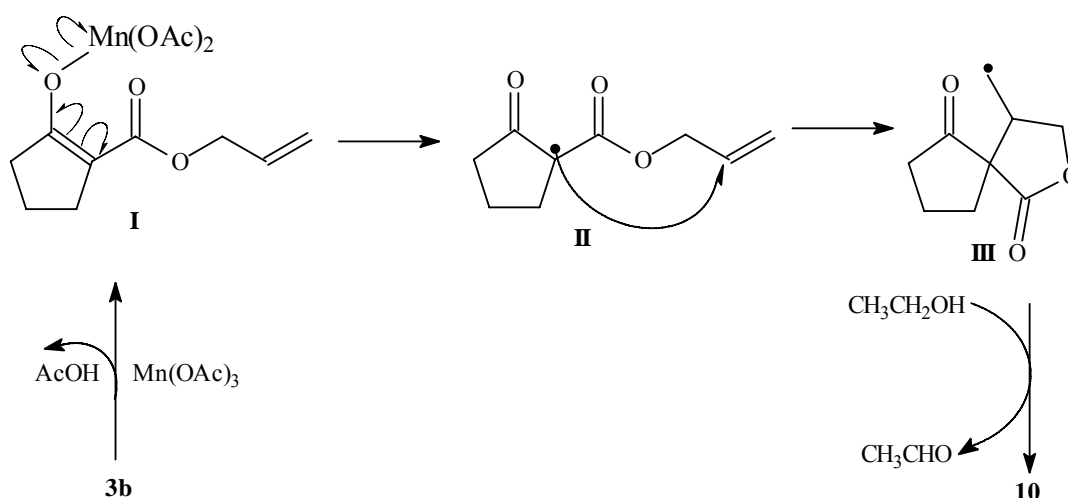
O espectro de ^{13}C , apresenta 7 picos que são observados em 24,15 ppm (C-4, 4'); 24,52 ppm (C-3, 3'); 25,86 ppm (C-6, 6'); 34,37 ppm (C-5, 5'); 45,35 ppm (C-2, 2'); 46,38 ppm (C-7, 7'); 171,20 ppm (C-1, 1'). No espectro de RMN de DEPT 135 observou-se que os picos com deslocamento químico 24,15 ppm (C-4, 4'); 24,52 ppm (C-3, 3'); 25,86 ppm (C-6, 6'); 34,37 ppm (C-5, 5'); 45,35 ppm (C-2, 2'); 46,38 ppm (C-7, 7'); são todos de carbonos metilênicos. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C estão listados na Tabela 5 (Figura 28, pg. 119).

O $\text{Mn}(\text{AcO})_3$ anidro, que é um promotor de reações radiculares em sistemas insaturados, foi utilizado para avaliar a reatividade do β -cetoéster **3b** promovendo uma ciclização intramolecular, resultando no composto **10** (Esquema 79). A estrutura do composto **10** foi comprovada através dos dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C , listados na Tabela 5 (Figura 31, pg.122).



Esquema 79

O mecanismo proposto para a ciclização radicalar do composto **3b** com $\text{Mn}(\text{III})$ (Esquema 80) inicia pela perda de ácido acético formando o $\text{Mn}(\text{III})$ enolato (I). É muito provável que esta seja a etapa determinante da velocidade. Na etapa seguinte, ocorre a homólise da ligação Mn-O , da qual resulta a formação do radical β -cetoéster II. O seguinte passo é a ciclização intramolecular levando ao radical cíclico III. Na presença de etanol, que é conhecido como um ótimo doador de hidrogênio, III é reduzido levando ao produto final.



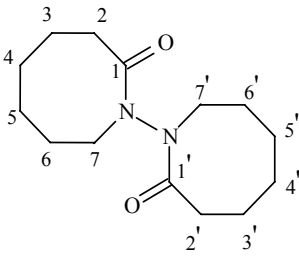
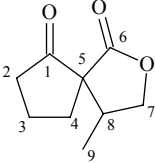
Esquema 80

No espectro de RMN de ^1H do composto **10** (Figura 31) observa-se um dubleto com deslocamento químico de 1,10 ppm para o H-9, um multipletto em 1,94-2,79 ppm para os

hidrogênios H-2, H-3, H-4, H-8, e 4,13-4,36 ppm para o H-7, verificando-se o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios olefinicos que são presentes no espectro do composto **3b**.

No espectro de RMN de ^{13}C os principais sinais observados foram o C-7 com deslocamento 71,63 ppm que é característico de carbonos metilênicos de lactonas, o carbono quaternário C-5 em 60,05 ppm, C-8 e C-9 com picos em 41,10 e 10,95 ppm respectivamente. Verifica-se o desaparecimento dos sinais olefinicos do composto **3b** e uma variação do deslocamento químico do C-6 de 168,95 ppm em **3b** para 175,55 ppm no composto **10**.

Tabela 5 - Dados espectroscópicos de ^1H e ^{13}C dos compostos 9 e 10

Estrutura*/Composto	RMN ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS) δ (ppm)
 <p style="text-align: center;">9</p>	1,68-1,73 (4H, m, 2CH ₂ , H-3, 3'); 1,81-1,87 (4H, m, 2CH ₂ , H-5, 5'); 1,91-1,98 (4H, m, 2CH ₂ , H-4, 4'); 2,26-2,32 (4H, m, 2CH ₂ , H-6, 6'); 3,40-3,46 (8H, m, 4CH ₂ , H-7, 7', H-2, 2')	24,15 (C-4, 4'); 24,52 (C-3,3'); 25,86 (C-6,6'); 34,37 (C-5,5'); 45,35 (C-2,2'); 46,38 (C-7,7'); 171,20 (C-1,1')
 <p style="text-align: center;">10</p>	1,10 (3H, d, CH ₃ , J=6,5, H-9); 1,94-2,79 (7H, m, 3CH ₂ , CH, H-2, H-3, H-4, H-8); 4,13-4,36 (2H, m, CH ₂ , H-7)	10,95 (C-9); 20,16 (C-3); 32,45 (C-4); 39,52 (C-2); 41,10 (C-8); 60,05 (C-5); 71,63 (C-7); 175,55 (C-6); 213,52 (C-1)

*A numeração das estruturas acima foi apenas para a atribuição de sinais.

4. CONCLUSÕES

Sintetizou-se o β -cetoéster cíclico 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**) a partir do ácido adípico, através da esterificação em etanol seguida de uma Ciclização de Dieckmann, esta rota foi estabelecida pois apresentou melhor rendimento e facilidade de purificação quando comparado com métodos alternativos de obtenção, via acilação da enamina derivada da ciclo pentanona.

Na obtenção da série dos β -cetoésteres cíclicos (**3b-d**) derivados do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila, pela reação de transesterificação deste frente a álcool alílico, benzílico e (1*S*, 2*R*, 5*S*)-(+)-mentol, das várias condições reacionais empregadas, a metodologia utilizando montmorillonita (K-10) como catalisador associada a energia de microondas na ausência de solvente mostrou-se, mais eficiente, pois apresentou melhores rendimentos e tempos reacionais bastante reduzidos, quando comparada com o emprego de refluxo em tolueno.

A condensação de β -cetoésteres com aminas primárias forneceu uma série de β -enamino ésteres (**4-7a-d**). Nestas reações foi empregada a metodologia de suporte sólido associada à energia de microondas em vaso vedado, com ótimos rendimentos. O emprego de vaso vedado contorna a dificuldade encontrada quando se trabalha com aminas de baixo ponto de ebulição.

O β -cetoéster **3b** ao reagir com acetato de manganês, levou ao espiro 4-metil-2-oxaspiro[4.4]nonano-1,6-diona (**10**).

O β -cetoéster **3a** ao reagir com a amina secundária, pirrolidina, em MO vaso vedado e potência de 650W, forneceu o composto **9** referente a amida 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Instrumentação Geral

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram registrados em solução de clorofórmio (CDCl_3), com TMS como referência interna em espectrômetro BRUCKER DPX 200 que opera a 200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C e um espectrômetro BRUCKER DPX 400 que opera a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C .

O CG/MS foi efetuado em um cromatógrafo gasoso HP 6890 (coluna Crosslinked 5% de PH ME Siloxane, fluxo de gás Hélio) acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973.

As reações em vaso vedado foram efetuadas utilizando vidros Âmbar (frasco de reagente anti-gota) de 10 e 20 mL dotados de tampa de rosca fabricados pela companhia ALPAX adaptados com rolhas de borracha nº 3 do fabricante LABOR para produzir vedação.

As reações sob suporte sólido foram efetuadas utilizando Montmorillonita (K-10) da marca Fluka.

As reações em microondas foram efetuadas em forno de microondas doméstico BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 LITROS calibrado como descrito na seção 5.3.

O microdestilador utilizado foi de marca Büchi GKR - 51.

Os pontos de fusão dos compostos foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-301 digital com termômetro não aferido.

5.2 Reagentes e Solventes

O ácido adípico utilizado foi da marca Merck.

Os solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou p.a., e quando necessário, purificados ou secos segundo procedimentos usuais descritos na literatura¹⁰⁸.

A sílica gel empregada para a purificação dos compostos por cromatografia líquida em coluna foi do tipo VETEC 60, 70-230 mesh.

O acetato de metilamônio utilizado foi preparado conforme procedimento descrito no item 5.2.1.

5.2.1 Obtenção do acetato de metilamônio

Em um sistema constituído de dois balões de fundo redondo conectados entre si por uma mangueira, colocou-se em um deles 55 mmols (4,7 mL) de solução de metilamina 40% no outro balão de duas bocas sob banho de gelo, colocou-se 55 mmols (3,0 mL) de ácido acético glacial. Fez-se passar através de aquecimento metilamina gasosa de um balão a outro do sistema, gerando assim o acetato de metilamônio numa relação estequiométrica.

5.3 Calibração do Forno de Microondas

No modelo de forno microondas empregado (BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 LITROS) podem ser selecionadas dez opções com as seguintes potências irradiadas (W): “1 (150), 2 (200), 3 (300), 4 (400), 5 (500), 6 (550), 7 (650), 8 (750), 9 (800) e 10 (950)”.

Inicialmente foi investigada a distribuição da potência no interior da cavidade do forno calculando-se a potência local irradiada em determinadas posições no interior do forno (Figura 5).

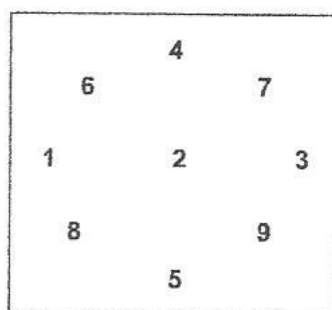


Figura 5 – Vista superior do prato giratório do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros; Os números correspondem às nove posições em que o béquer foi colocado.

No experimento foi utilizado um béquer de 250 mL. Colocou-se 200 g de água no béquer e mediu-se a temperatura antes da irradiação. O béquer foi colocado em uma das posições determinadas, e o forno foi aquecido por 120 s à potência máxima. Após este tempo, a temperatura da água foi medida imediatamente. Este procedimento foi efetuado para as nove posições. A potência em cada posição foi calculada conforme a Equação 1.

$$\text{Potência} = \frac{k \cdot cp \cdot m \cdot \Delta T}{t}$$

Equação 1

Onde k é o fator de conversão de calorias $\cdot s^{-1}$ para watts (= 4,184 W $\cdot cal^{-1} \cdot s$); cp representa o calor específico da água (1 cal $\cdot g^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$), m a massa de água utilizada (em grammas), ΔT a diferença entre a temperatura inicial e final da água (em $^\circ C$) e t o tempo de aquecimento (120 s). As potências calculadas em cada posição estão resumidas na Tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição da potência no interior do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros.

Posição do béquer	Potência calculada (W)
1	404,44
2	446,08
3	418,20
4	418,20
5	425,17
6	418,20
7	418,20
8	418,20
9	418,20

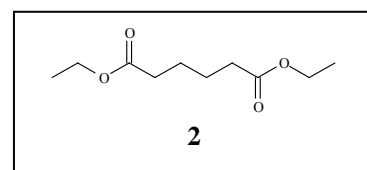
Tendo verificado que a posição de maior incidência de radiação foi à posição 2, em outro experimento foi efetuada a calibração da potência irradiada na posição 2 (correspondente ao centro do prato), em cada opção de potência selecionada procedendo-se da seguinte forma: amostras de 1000 g de água destilada e deionizada (quatro replicatas para cada potência selecionada) foram colocados em copo de béquer de polietileno (1000 mL), medindo-se a temperatura inicial da água. A seguir a água foi aquecida por 120 s à potência selecionada (de 10 a 100%), com intervalos de 10%, medindo-se, imediatamente, a temperatura atingida pela água. As potências foram calculadas pela equação 1. Os resultados estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7 – Potência do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros em função da potência total aplicada.

Potência nominal	Potência percentual	Potência calculada no centro do prato (W)
150W	10%	104,58
200W	20%	174,30
300W	30%	244,02
400W	40%	313,74
500W	50%	383,46
550W	60%	453,18
650W	70%	522,90
750W	80%	592,62
800W	90%	662,34
950W	100%	732,06

5.4 – Síntese do adipato de dietila (2).

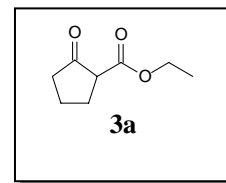
Em um balão de 500 mL de fundo redondo, provido de agitação magnética, *dean-stark* e condensador de refluxo, adicionou-se 0,5 mol (73,1 g) de ácido adípico, 1,25 mols (80,5 g) de etanol previamente seco, 26,28 mmols (5 g) de ácido p-toluenossulfônico e 100 mL de clorofórmio. Refluxou-se a mistura reacional por 18h. Evaporou-se o clorofórmio e o excesso de etanol em evaporador rotatório. Diluiu-se a mistura resultante em 300 mL de diclorometano. Em funil de extração, neutralizou-se o extrato orgânico com solução saturada de bicarbonato de sódio. Separou-se a fase orgânica, secou-se com MgSO₄ anidro, evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Destilou-se o resíduo a pressão reduzida, obteve-se o composto **2**, sob forma de um óleo incolor. Rendimento: 93%. p.e. = 121°C (11 mmHg), n²⁰ = 1,4278.



RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25 (6H, t, 2CH₃, J=7,0, H-1, H-10); 1,63-1,70 (4H, m, 2CH₂, H-5, H-6); 2,27-2,37 (4H, m, 2CH₂, H-4, H-7); 4,12 (4H, qua, 2CH₂, J=7,0, H-2, H-9) ppm.

RMN ¹³C δ (CDCl₃): 13,81 (C-1, C-10); 24,04 (C-5, C-6); 33,51 (C-4, C-7); 59,78 (C-2, C-9); 172,75 (C-3, C-8) ppm.

5.5 – Síntese do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a).



Em um balão de 1 L de fundo redondo e três bocas, provido de agitação magnética, adicionou-se 200 mL de diclorometano previamente destilado, 260 mmols (34,71 g) de AlCl_3 anidro e 100 mmols (20,2 g) de adipato de dietila (2). Resfriou-se a mistura reacional a 0 °C em banho de gelo. Com funil de adição, adicionou-se gota a gota 260 mmols (25,52 g) de trietilamina previamente destilada. Agitou-se a mistura reacional a temperatura ambiente durante 1h. Adicionou-se, lentamente, 200 mL de uma mistura 1:1 de HCl aquoso 10 % e gelo. Extraíu-se a mistura reacional com 4 x 80 mL de diclorometano. Reuniu-se as fases orgânicas, concentrou-se em evaporador rotatório, diluiu-se o óleo resultante em 50 mL de diclorometano. Transferiu-se para um balão de 500 mL, provido de agitação magnética, resfriou-se em banho de gelo e através de funil de adição, adicionou-se gota a gota 20 mL de uma solução aquosa de NaOH 5 %. Verificou-se a formação de uma emulsão amarelada. Transferiu-se para funil de extração, adicionou-se água destilada até a completa destruição da emulsão. Separou-se a fase orgânica e repetiu-se o tratamento com solução aquosa de NaOH 5%. Reuniu-se as fases aquosas, resfriou-se em banho de gelo e acidificou-se a pH entre 3-5 com solução aquosa de HCl 20 % . Extraíu-se a fase aquosa com 3 x 100 mL de diclorometano. Secou-se as fases orgânicas com MgSO_4 anidro, filtrou-se, concentrou-se em evaporador rotatório. Destilou-se o óleo resultante sob pressão reduzida. Obteve-se o produto **3a** sob forma de um óleo incolor. Rendimento: 70 %. p.e.= 74 °C (4 mmHg), $n^{20} = 1,4520$.

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,29 (3H, t, CH_3 , $J=7,0$, H-8); 1,76-2,46 (6H, m, 3CH_2 , H-2, H-3, H-4); 3,16 (1H, t, CH, $J=9,0$, H-5); 4,20 (2H, qua, CH_2 , $J=7,0$, H-7) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 13,90 (C-8); 20,71 (C-3); 27,17 (C-4); 37,78 (C-2); 54,52 (C-5); 61,03 (C-7); 169,19 (C-6); 212,07 (C-1) ppm.

5.6 – Transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a)

5.6.1 – Metodologia utilizando K-10/tolueno/refluxo

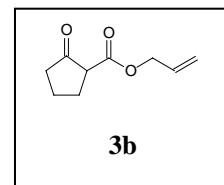
Procedimento geral

Em balão de 50 mL de fundo redondo, provido de agitação magnética e aparelho de destilação com coluna de fracionamento, colocou-se 30 mL de tolueno previamente destilado, 3 mmols (0,468 g) de 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila, 3 mmols do álcool correspondente e 0,1 g de K-10. Colocou-se a mistura reacional sob refluxo durante 12 h.

Após, destilou-se até atingir a temperatura de 110 °C. Filtrou-se a mistura reacional em funil sinterizado, lavou-se com 3 x 25 mL de diclorometano. Secou-se com MgSO₄, filtrou-se, evaporou-se o solvente em evaporador rotatório.

5.6.1.1 – Síntese do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b) – Reação de transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a) com álcool alílico.

Obteve-se o produto sob forma de um óleo amarelado. Destilou-se obtendo um óleo incolor. Rendimento de 35% do produto **3b**. p.e. = 76°C (4 mmHg).

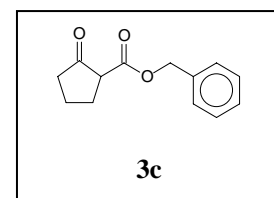


RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,80-2,56 (6H, m, 3CH₂, H-2, H-3, H-4); 3,19 (1H, t, CH, J=9,0, H-5); 4,64 (2H, m, CH₂, H-7); 5,30 (2H, m, CH₂, H-9); 5,92 (1H, m, CH, H-8) ppm.

RMN ¹³C δ (CDCl₃): 20,82 (C-3); 27,28 (C-4); 37,90 (C-2); 54,58 (C-5); 65,70 (C-7); 118,30 (C-9); 131,66 (C-8); 168,95 (C-6); 211,95 (C-1) ppm.

5.6.1.2 – Síntese do 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c) – Reação de transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a) com álcool benzílico.

Obteve-se o produto **3c** sob forma de um óleo amarelado. Purificou-se **3c** por destilação horizontal, obtendo-se um óleo incolor. O rendimento foi de 75%. p.e.=139-141°C (8 mmHg).

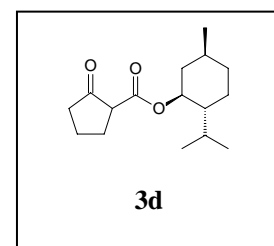


RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,77-2,55 (6H, m, 3CH₂, H-2, H-3, H-4); 3,19 (1H, t, CH, J=9,0, H-5); 5,16 (2H, s, CH₂, H-7); 7,34 (5H, m, Ph) ppm.

RMN ¹³C δ (CDCl₃): 20,75 (C-3); 27,21 (C-4); 37,83 (C-2); 54,55 (C-5); 66,70 (C-7); 127,86 (C-10, 10'); 128,06 (C-11); 128,36 (C-9,9'); 131,66 (C-8); 168,95 (C-6); 211,95 (C-1) ppm.

5.6.1.3 – Síntese do (1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metil-[(1-R,S)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (3d) – Reação de transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a) com (1S,2R,5S)-(+)-mentol.

O bruto reacional foi obtido sob forma de um sólido branco



amarelado. Purificou-se por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 2 % obtendo-se um sólido branco, rendimento de 86% do composto **3d**. p.f.= 61,5-62,6 °C.

RMN ^1H δ (CDCl_3): 0,75 (3H, d, CH_3 , $J=7,0$, H-16); 0,86-1,08 (10H, m, 2CH_3 , 2CH_2 , H-3, H-10, H-13, H-15); 1,38-1,52 (2H, m, 2CH , H-9, H-12); 1,66-1,70 (2H, m, CH_2 , H-11); 1,82-1,90 (1H, m, CH, H-14); 1,98-2,15 (2H, m, CH_2 , H-8); 2,26-2,32 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 3,12 (1H, t, CH, $J=9,0$, H-5); 4,64- 4,77 (1H, m, CH, H-7) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 15,83; 16,11 (C-16); 20,61; 20,63 (C-15); 20,73; 20,88 (C-3); 21,88 (C-13); 22,99; 23,25 (C-11); 25,64; 26,05 (C-14); 27,27; 27,35 (C-4); 31,29 (C-9); 34,08 (C-10); 37,89; 38,00 (C-2); 40,58; 40,61 (C-8); 46,71; 46,80 (C-12); 54,74; 55,05 (C-5); 75,19; 75,23 (C-7); 168,90; 168,98 (C-6); 212,33; 212,37 (C-1) ppm.

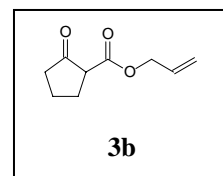
5.6.2 – Metodologia utilizando K-10/Microondas (K-10/MO)

Procedimento geral

Em um vidro âmbar de 10 mL, adicionou-se 3 mmols (0,468 g) de 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**), 3 mmols do álcool correspondente e 100 mg de K-10. Após irradiação de energia de microondas a 650W, dissolveu-se o bruto reacional com diclorometano. Filtrou-se em funil sinterizado, lavou-se o K-10 com 3 x 25 mL. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 anidro e evaporou-se em evaporador rotatório.

5.6.2.1 – Síntese do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (**3b**) – Reação de transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**) com álcool alílico.

O tempo de irradiação foi de 18 min (6 x 3 min). Obteve-se o produto sob forma de um óleo amarelado. Destilou-se obtendo um óleo incolor. Rendimento de 45% do produto **3b**. p.e. = 76 °C (4 mmHg).

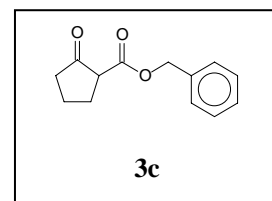


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,80-2,56 (6H, m, 3CH_2 , H-2, H-3, H-4); 3,19 (1H, t, CH, $J=9,0$, H-5); 4,64 (2H, m, CH_2 , H-7); 5,30 (2H, m, CH_2 , H-9); 5,92 (1H, m, CH, H-8) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 20,82 (C-3); 27,28 (C-4); 37,90 (C-2); 54,58 (C-5); 65,70 (C-7); 118,30 (C-9); 131,66 (C-8); 168,95 (C-6); 211,95 (C-1) ppm.

5.6.2.2 – Síntese do 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c) – Reação de transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a) com álcool benzílico.

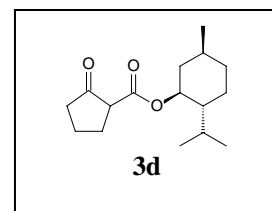
O tempo de irradiação foi de 15 min (3 x 5 min). Obteve-se o produto sob forma de um óleo amarelado. O produto foi purificado por destilação horizontal, obtendo-se um óleo incolor. Rendimento de 84% do produto **3c**. p.e.=139-141°C (8 mmHg).



RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,77-2,55 (6H, m, 3CH_2 , H-2, H-3, H-4); 3,19 (1H, t, CH, $J=9,0$, H-5); 5,16 (2H, s, CH_2 , H-7); 7,34 (5H, m, Ph) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 20,75 (C-3); 27,21 (C-4); 37,83 (C-2); 54,55 (C-5); 66,70 (C-7); 127,86 (C-10, $10'$); 128,06 (C-11); 128,36 (C-9, $9'$); 131,66 (C-8); 168,95 (C-6); 211,95 (C-1) ppm.

5.6.2.3 – Síntese do (1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metil-[(1-R,S)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (3d) – Reação de transesterificação do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a) com (1S,2R,5S)-(+)-mentol.



O tempo de irradiação foi de 15 min (3 x 5 min). O bruto reacional obtido foi um sólido branco amarelado. Purificou-se por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 2% obtendo-se um sólido branco. Obteve-se 95% de rendimento do composto **3d**. p.f.= 61,5-62,6 °C.

RMN ^1H δ (CDCl_3): 0,75 (3H, d, CH_3 , $J=7,0$, H-16); 0,86-1,08 (10H, m, 2CH_3 , 2CH_2 , H-3, H-10, H-13, H-15); 1,38-1,52 (2H, m, 2CH , H-9, H-12); 1,66-1,70 (2H, m, CH_2 , H-11); 1,82-1,90 (1H, m, CH, H-14); 1,98-2,15 (2H, m, CH_2 , H-8); 2,26-2,32 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 3,12 (1H, t, CH, $J=9,0$, H-5); 4,64- 4,77 (1H, m, CH, H-7) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 15,83; 16,11 (C-16); 20,61; 20,63 (C-15); 20,73; 20,88 (C-3); 21,88 (C-13); 22,99; 23,25 (C-11); 25,64; 26,05 (C-14); 27,27; 27,35 (C-4); 31,29 (C-9); 34,08 (C-10); 37,89; 38,00 (C-2); 40,58; 40,61 (C-8); 46,71; 46,80 (C-12); 54,74; 55,05 (C-5); 75,19; 75,23 (C-7); 168,90; 168,98 (C-6); 212,33; 212,37 (C-1) ppm.

5.7 – Síntese dos β -enamino ésteres

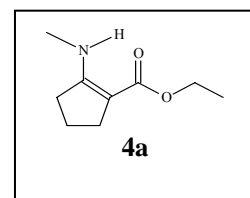
Procedimento geral

Em um vidro âmbar de 10 mL, provido de tampa de borracha e tampa de rosca para promover vedação, adicionou-se 2 mmols do β -cetoéster em questão, 0,600 g de K-10 e 2,4 mmols da amina correspondente previamente destilada (no caso dos compostos **4-7a** 4 mmols de acetato de metilamônio, sempre preparado no momento de seu uso). Após irradiação de energia de microondas, dissolveu-se o bruto reacional com diclorometano. Filtrou-se em funil sinterizado, lavou-se o K-10 com 3 x 25 mL de diclorometano. Em funil de extração, lavou-se a fase orgânica com H₂O, para **4-7a** lavou-se com solução saturada de NaHCO₃. Separou-se a fase orgânica, secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se em evaporador rotatório.

5.7.1 – Síntese dos β -enamino ésteres a partir do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**)

5.7.1.1 – Síntese do 2-metilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (**4a**) – Reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**) e acetato de metilamônio.

O tempo de irradiação foi de 3 min a 150 W. O produto foi cristalizado em éter diisopropílico. Obteve-se 78% de rendimento do produto **4a**. p.f. = 46,0 - 46,4°C.

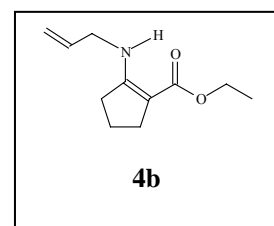


RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,26 (3H, t, CH₃, J=7,0, H-8); 1,82 (2H, m, CH₂, J=7,0, H-3); 2,48-2,58 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 2,91 (3H, d, CH₃, J=5,0, H-9); 4,13 (2H, qua, CH₂, J=7,0, H-7); 7,28 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ¹³C δ (CDCl₃): 14,70 (C-8); 20,76 (C-4); 29,12 (C-3); 30,92 (C-2); 31,80 (C-9); 58,30 (C-7); 92,28 (C-5); 165,56 (C-1); 168,46 (C-6) ppm.

5.7.1.2 – Síntese do 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (**4b**) – Reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**) e alilamina.

O tempo de irradiação foi de 6 min (4 x 1,5 min) a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se o composto **4b** sob forma de óleo com 90% de rendimento.

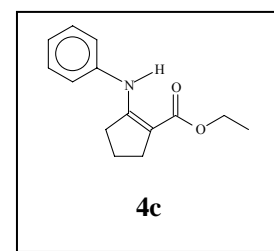


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,25 (3H, t, CH_3 , $J=7,0$, H-8); 1,82 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,47-2,56 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 3,71-3,82 (2H, m, CH_2 , H-9); 4,13 (2H, qua, CH_2 , $J=7,0$, H-7); 5,07-5,23 (2H, m, CH_2 , H-11); 5,76-5,94 (1H, m, CH, H-10); 7,46 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 14,59 (C-8); 20,76 (C-4); 29,00 (C-3); 31,65 (C-2); 46,70 (C-9); 58,28 (C-7); 93,09 (C-5); 115,43 (C-11); 135,29 (C-10); 164,45 (C-1); 168,33 (C-6) ppm.

5.7.1.3 – Síntese do 2-anilino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4c) – Reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a) e anilina.

O tempo de irradiação foi de 9 min (3 x 3 min) a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se **4c** sob forma de óleo com 89% de rendimento.

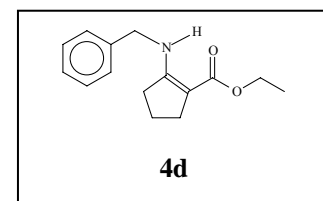


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,28 (3H, t, CH_3 , $J=7,0$, H-8); 1,83 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,56 (2H, t, CH_2 , $J=7,0$, H-4); 2,76 (2H, t, CH_2 , $J=7,0$, H-2); 4,18 (2H, qua, CH_2 , $J=7,0$, H-7); 6,95-7,04 (3H, m, 3CH, Ph); 7,20-7,27 (2H, m, 2CH, Ph); 9,62 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 14,45 (C-8); 21,55 (C-4); 28,54 (C-3); 33,43 (C-2); 58,68 (C-7); 97,52 (C-5); 120,44 (C-10,10'); 122,81 (C-12); 128,92 (C-11,11'); 140,53 (C-9); 160,10 (C-1); 168,20 (C-6) ppm.

5.7.1.4 – Síntese do 2-benzilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (4d) – Reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a) e benzilamina.

O tempo de irradiação foi de 3 min a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se 95% de rendimento do composto **4d** sob forma de óleo.



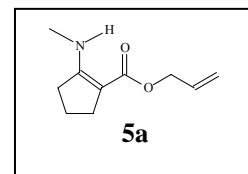
RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,25 (3H, t, CH_3 , $J=7,0$, H-8); 1,78 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,48-2,56 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 4,14 (2H, qua, CH_2 , $J=7,0$, H-7); 4,36 (2H, d, CH_2 , $J=6,5$, H-9); 7,19-7,34 (5H, m, Ph); 7,77 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 14,59 (C-8); 20,74 (C-4); 29,03 (C-3); 31,90 (C-2); 48,23 (C-9); 58,32 (C-7); 93,37 (C-5); 126,58 (C-11,11'); 127,09 (C-13); 128,52 (C-12,12'); 139,13 (C-10); 164,32 (C-1); 168,33 (C-6) ppm.

5.7.2 – Síntese dos β -enamino ésteres a partir do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b)

5.7.2.1 – Síntese do 2-metilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5a) – Reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b) e acetato de metilamônio.

O tempo de irradiação foi de 3 min a 150 W. O produto **5a** foi cristalizado em éter diisopropílico. Obteve-se 57% de rendimento do produto **5a**. p.f. = 66,2 - 67,6°C.

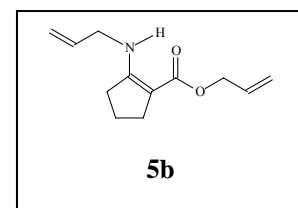


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,83 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,51-2,59 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 2,91 (3H, d, CH_3 , $J=5,0$, H-10); 4,58-4,62 (2H, m, CH_2 , H-7); 5,14-5,34 (2H, m, CH_2 , H-9); 5,87-6,06 (1H, m, CH, H-8); 7,27 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 20,76 (C-4); 29,00 (C-3); 30,94 (C-2); 31,79 (C-10); 63,09 (C-7); 91,85 (C-5); 116,45 (C-9); 133,70 (C-8); 166,14 (C-1); 167,90 (C-6) ppm.

5.7.2.2 – Síntese do 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5b) – Reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b) e alilamina.

O tempo de irradiação foi de 8 min (4 x 2 min) a 200 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se o produto **5b** sob forma de óleo, com 83% de rendimento.

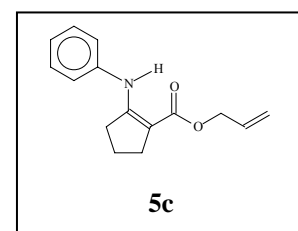


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,82 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,51-2,58 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 3,77-3,82 (2H, m, CH_2 , H-10); 4,61 (2H, d, CH_2 , $J=5,0$, H-7); 5,10-5,35 (4H, m, 2CH_2 , H-9, H-12); 5,76-6,06 (2H, m, 2CH , H-8, H-11); 7,49 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 20,84 (C-4); 28,95 (C-3); 31,71 (C-2); 46,80 (C-10); 63,16 (C-7); 92,75 (C-5); 115,61 (C-9); 116,52 (C-12); 133,62 (C-8); 135,21 (C-11); 165,05 (C-1); 167,86 (C-6) ppm.

5.7.2.3 – Síntese do 2-anilino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5c) – Reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b) e anilina

O tempo de irradiação foi de 9 min (3 x 3 min) a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 10%. Obteve-se o produto **5c** com 72% de rendimento. p.f. = 37 – 38°C.

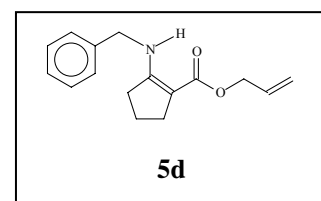


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,87 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,60 (2H, t, CH_2 , $J=7,0$, H-4); 2,79 (2H, t, CH_2 , $J=7,0$, H-2); 4,65-4,67 (2H, m, CH_2 , H-7); 5,19-5,38 (2H, m, CH_2 , H-9); 5,89-6,08 (1H, m, CH, H-8); 7,01-7,05 (3H, m, 3CH, Ph); 7,23-7,31 (2H, m, 2CH, Ph); 9,57 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 21,73 (C-4); 28,60 (C-3); 33,58 (C-2); 63,57 (C-7); 97,22 (C-5); 116,90 (C-9); 120,80 (C-11,11'); 123,10 (C-13); 129,07 (C-12,12'); 133,25 (C-8); 140,53 (C-10); 160,91 (C-1); 167,88 (C-6) ppm.

5.7.2.4 – Síntese do 2-benzilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (5d) – Reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b) e benzilamina.

O tempo de irradiação foi de 3 min a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 10%. Obteve-se o produto **5d** sob forma de óleo com 87% de rendimento.



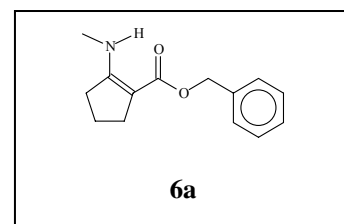
RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,81 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,50-2,60 (4H, m, 2 CH_2 , H-2, H-4); 4,38 (2H, d, CH_2 , $J=6,5$, H-10); 4,60-4,63 (2H, m, CH_2 , H-7); 5,14-5,34 (2H, m, CH_2 , H-9); 5,87-6,06 (1H, m, CH, H-8); 7,22-7,36 (5H, m, Ph); 7,77 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 20,85 (C-4); 29,02 (C-3); 32,03 (C-2); 48,38 (C-10); 63,24 (C-7); 93,09 (C-5); 116,62 (C-9); 126,71 (C-12,12'); 127,23 (C-14); 128,65 (C-13,13'); 133,62 (C-8); 139,08 (C-11); 164,99 (C-1); 167,92 (C-6) ppm.

5.7.3 – Síntese dos β -enamino ésteres a partir do 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c).

5.7.3.1 – Síntese do 1-(2-metilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6a) – Reação entre 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c) e acetato de metilamônio.

O tempo de irradiação foi de 3 min a 150 W. O produto **6a** foi recristalizado em éter diisopropílico. Obteve-se **6a** com 88 % de rendimento. p.f. = 58,6 – 59,0.

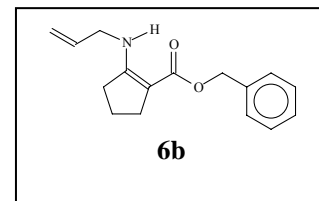


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,83 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,51-2,61 (4H, m, 2 CH_2 , H-2, H-4); 2,89 (3H, d, CH_3 , $J=5,0$, H-12); 5,15 (2H, s, CH_2 , H-7); 7,29-7,35 (5H, m, Ph); 9,52 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 20,76 (C-4); 29,07 (C-3); 30,93 (C-2); 31,83 (C-12); 64,06 (C-7); 91,94 (C-5); 127,42 (C-10,10', C-11); 128,27 (C-9,9'); 137,74 (C-8); 166,20(C-1); 168,01 (C-6) ppm.

5.7.3.2 – Síntese do 1-(2-alilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6b) – Reação entre 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c) e alilamina

O tempo de irradiação foi de 8 min (4 x 2 min) a 200 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 10 %. Obteve-se o composto **6b** com 92 % de rendimento, sob forma de óleo.

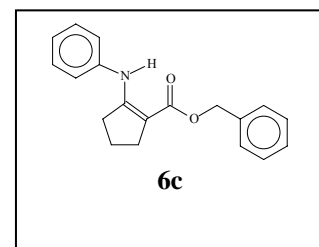


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,81 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,49-2,61 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 3,74-3,80 (2H, m, CH_2 , H-12); 5,08-5,22 (4H, m, 2CH_2 , H-7, H-14); 5,77-5,93 (1H, m, CH, H-13); 7,23-7,38 (5H, m, Ph); 7,48 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 20,79 (C-4); 28,95 (C-3); 31,70 (C-2); 46,76 (C-12); 64,10 (C-7); 92,67 (C-5); 115,59 (C-14); 127,40 (C-10,10'); 127,42 (C-11); 128,25 (C-9,9'); 135,14 (C-13); 137,51 (C-8); 165,18 (C-1); 167,93 (C-6) ppm.

5.7.3.3 – Síntese do 1-(2-anilino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6c) – Reação entre 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c) e anilina.

O tempo de irradiação foi de 9 min (3 x 3 min) a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 10 %. Obteve-se o composto **6c** sob forma de óleo com 92 % de rendimento.

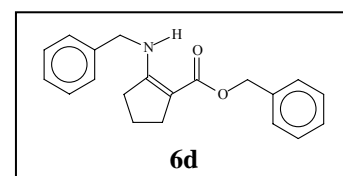


RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,85 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,61 (2H, t, CH_2 , $J=7,0$, H-4); 2,78 (2H, t, CH_2 , $J=7,0$, H-2); 5,20 (2H, s, CH_2 , H-7); 6,92-7,05 (3H, m, 3CH, Ph); 7,21-7,41 (7H, m, 7CH, Ph); 9,57 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 21,73 (C-4); 28,65 (C-3); 33,61 (C-2); 64,57 (C-7); 97,21 (C-5); 120,80 (C-13,13'); 123,18 (C-15); 127,54 (C-14,14'); 127,66 (C-11); 128,38 (C-10,10'); 129,08 (C-9,9'); 137,16 (C-8); 140,48 (C-12); 161,02 (C-1); 167,98 (C-6) ppm.

5.7.3.4 – Síntese do 1-(2-benzilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (6d) – Reação entre 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (3c) e benzilamina.

O tempo de irradiação foi de 3 min a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 5 %. Obteve-se o



composto **6d** com 97 % de rendimento. p.f. = 63,4 – 64,0 °C.

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,81 (2H, m, CH_2 , $J=7,0$, H-3); 2,50-2,62 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 4,37 (2H, d, CH_2 , $J=6,5$, H-12); 5,16 (2H, s, CH_2 , H-7); 7,22-7,38 (10H, m, 10 CH, 2Ph); 7,76 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 20,82 (C-4); 29,06 (C-3); 32,05 (C-2); 48,38 (C-12); 64,19 (C-7); 93,12 (C-5); 126,71 (C-14,14'); 127,22 (C-11); 127,46 (C-10,10', C-16); 128,30 (C-15,15'); 128,63 (C-9,9'); 137,53 (C-13); 139,03 (C-8); 165,02 (C-1); 167,97 (C-6) ppm.

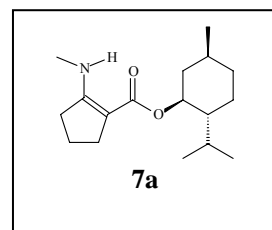
5.7.4 – Síntese dos β -enamino ésteres a partir do (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-[(1-*R*,*S*)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (**3d**).

5.7.4.1 – Síntese do (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-1-(2-metilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi) cicloexano (**7a**) – Reação entre (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-[(1-*R*,*S*)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (**3d**) e acetato de metilamônio.

O tempo de irradiação foi de 3 min a 150 W. O produto foi purificado por recristalização em éter diisopropílico. Obteve-se o produto **7a** com 94% de rendimento. p.f. = 95,0 – 96,4 °C.

RMN ^1H δ (CDCl_3): 0,77 (3H, d, CH_3 , $J=7,0$, H -16); 0,86-1,14 (9H, m, 2CH_3 , CH_2 , CH); 1,33-2,06 (8H, m, 3CH_2 , 3CH); 2,48-2,58 (4H, m, 2CH_2 , H-2, H-4); 2,90 (3H, d, CH_3 , $J=5,0$, H-17); 4,60-4,73 (1H, m, CH, H-7); 7,27 (1H, sl, NH) ppm.

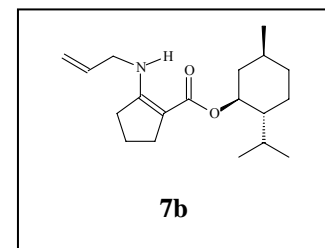
RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 16,71 (C-16); 20,62 (C-15); 20,69 (C-4); 22,03 (C-13); 23,85 (C-11); 26,41 (C-14); 29,16 (C-3); 30,92 (C-2); 31,39 (C-9); 31,81 (C-17); 34,45 (C-10); 41,69 (C-8); 47,22 (C-12); 71,78 (C-7); 92,61 (C-5); 165,30 (C-1); 168,24 (C-6) ppm.



5.7.4.2 – Síntese do (1*S*,2*R*,5*S*)-1-(2-alilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (**7b**) – Reação entre (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-[(1-*R*,*S*)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (**3d**) e alilamina

O tempo de irradiação foi de 6 min (4 x 1,5 min) a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 10%. Obteve-se o composto **7b** sob forma de óleo com rendimento de 98%.

RMN ^1H δ (CDCl_3): 0,77 (3H, d, CH_3 , $J=7,0$, H-16); 0,82-1,18 (9H, m, 2CH_3 , CH_2 , CH); 1,32-2,08 (8H, m, 3CH_2 , 2CH); 2,48-2,57 (4H, m, 2CH_2 , H-2,

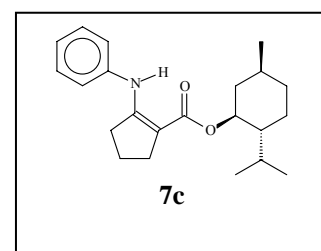


H-4); 3,75-3,81 (2H, m, CH₂, H-17); 4,61-4,75 (1H, m, CH, H-7); 5,08-5,29 (2H, m, CH₂, H-19); 5,77-5,96 (1H, m, CH, H-18); 7,46 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ¹³ C δ (CDCl₃): 16,63 (C-16); 20,63 (C-4 e C-15); 21,96 (C-13); 23,79 (C-11); 26,34 (C-14); 29,07 (C-3); 31,33 (C-9); 31,71 (C-2); 34,39 (C-10); 41,61 (C-8); 46,78 (C-17); 47,18 (C-12); 71,84 (C-7); 93,47 (C-5); 115,51 (C-19); 135,29 (C-18); 164,00 (C-1); 168,03 (C-6) ppm.

5.7.4.3 – Síntese do (1*S*,2*R*,5*S*)-1-(2-anilino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (7c) – Reação entre (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-[(1-*R*,*S*)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (3d) e anilina.

O tempo de irradiação foi de 9 min (3 x 3 min) a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 10%. Obteve-se o composto **7c** sob forma de óleo com rendimento de 95%.

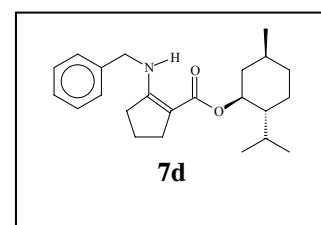


RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,80 (3H, d, CH₃, J=7,0, H-16); 0,86-1,12 (9H, m, 2CH₃, CH₂, CH); 1,37-2,12 (8H, m, 3CH₂, 2CH); 2,56 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-4); 2,79 (2H, t, CH₂, J=7,0, H-2); 4,68-4,80 (1H, m, CH, H-7); 6,95-7,08 (3H, m, 3CH, Ph); 7,02-7,28 (2H, m, 2CH, Ph); 9,65 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ¹³ C δ (CDCl₃): 16,68 (C-16); 20,64 (C-15); 21,56 (C-4); 21,98 (C-13); 23,82 (C-11); 26,44 (C-14); 28,69 (C-3); 31,38 (C-9); 33,59 (C-2); 34,38 (C-10); 41,49 (C-8); 47,15 (C-12); 72,50 (C-7); 98,03 (C-5); 120,40 (C-18,18'); 122,78 (C-20); 129,02 (C-19,19'); 140,74 (C-17); 159,84 (C-1); 168,06 (C-6) ppm.

5.7.4.4 – Síntese do (1*S*,2*R*,5*S*)-1-(2-benzilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (7d) – Reação entre (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-[(1-*R*,*S*)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (3d) e benzilamina.

O tempo de irradiação foi de 3 min a 150 W. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se o composto **7d** com rendimento de 96% sob forma de óleo.



RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,77 (3H, d, CH₃, J=7,0, H-16); 0,87-1,16 (9H, m, 2CH₃, CH₂, CH); 1,26-2,09 (8H, m, 3CH₂, 2CH); 2,50-2,57 (4H, m, 2CH₂, H-2, H-4); 4,37 (2H, d, CH₂,

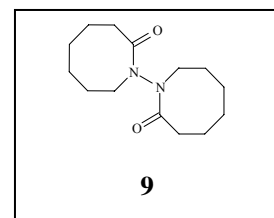
J=6,0, H-17); 4,61-4,74 (1H, m, CH, H-7); 7,23-7,39 (5H, m, 5CH, Ph); 7,74 (1H, sl, NH) ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 16,69 (C-16); 20,68 (C-15); 20,71 (C-4); 22,02 (C-13); 23,83 (C-11); 26,40 (C-14); 29,18 (C-3); 31,39 (C-9); 32,06 (C-2); 34,44 (C-10); 41,67 (C-8); 47,25 (C-12); 48,40 (C-17); 72,00 (C-7); 93,85 (C-5); 126,80 (C-21); 127,18 (C-19,19'); 128,60 (C-20,20'); 139,18 (C-18); 163,93 (C-1); 168,10 (C-6) ppm.

5.8 – Reações de β -cetoésteres e β -enamino ésteres

5.8.1 – Síntese de 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona (9) – reação entre 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (3a) e pirrolidina.

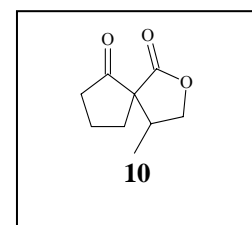
Em um vidro âmbar de 20 mL, provido de tampa de borracha e tampa de rosca para promover vedação, adicionou-se 5 mmols (0,780 g) de 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila, 10 mmols (0,711 g) de pirrolidina. Após irradiação de energia de microondas a 650 W durante 6 min (3 x 2 min), dissolveu-se o bruto reacional em diclorometano 20 mL e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo denso. Cristalizou-se em éter diisopropílico. Obteve-se o produto **9** com 50% de rendimento . p.f. = 87,2 – 88,0 °C.



RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,68-1,73 (4H, m, 2CH₂, H-3, 3'); 1,81-1,87 (4H, m, 2CH₂, H-5, 5'); 1,91-1,98 (4H, m, 2CH₂, H-4, 4'); 2,26-2,32 (4H, m, 2CH₂, H-6, 6'); 3,40-3,46 (8H, m, 4CH₂, H-7, 7', H-2, 2') ppm.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3): 24,15 (C-4, 4'); 24,52 (C-3,3'); 25,86 (C-6,6'); 34,37 (C-5,5'); 45,35 (C-2,2'); 46,38 (C-7,7'); 171,20 (C-1,1') ppm.

5.8.2 – Síntese do 4-metil-2-oxaspiro[4.4]nonano-1,6-diona (10) – Reação de ciclização utilizando 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (3b) e $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.



5.8.2.1 – Preparação do $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ anidro

Em um balão de três bocas de 250 mL previamente flambado, provido de agitação magnética, colocou-se 24 mmols (6,00 g) de nitrato de manganês (II) tetra hidratado e anidrido acético. Sob agitação, aqueceu-se lentamente a mistura (com ajuda de pistola de aquecimento) até que a solução tornou-se clara. Ao iniciar a reação exotérmica suspendeu-se a agitação. O

NO₂ liberado foi removido com um fluxo de nitrogênio ou argônio durante 1h. Deixou-se em repouso durante uma noite para o sal cristalizar. Após, adicionou-se 20 mL de éter etílico sob atmosfera inerte e agitou-se durante 10 min, deixou-se repousar durante 20 min e removeu-se o sobrenadante. Repetiu-se a operação três vezes. Secou-se sob vácuo. Armazenou-se sob nitrogênio. Obteve-se 95% de rendimento.

5.8.2.2 – Obtenção do 4-metil-2-oxaspiro[4.4]nonano-1,6-diona (10)

Em um balão de três bocas de 25 mL, provido de agitação magnética, adicionou-se 12 mL de etanol. Degasou-se o sistema, utilizando bomba de vácuo, adicionou-se 3 mmols (0,504 g) de alil 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato diluídos em 3 mL de etanol previamente degasado, e 6 mmols (1,39 g) de Mn(OAc)₃. Deixou-se sob agitação durante 12 h a temperatura ambiente. Filtrou-se sob celite, evaporou-se o etanol em evaporador rotatório. Dissolveu-se o bruto reacional com acetato de etila e água. Em funil de extração, lavou-se com 3 x 30 mL de acetato de etila. Coletou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄, evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Purificou-se através de cromatografia líquida em coluna de sílica gel utilizando como sistema hexano/acetato de etila 15 %. O produto foi obtido sob forma de um óleo. Rendimento: 67%.

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,10 (3H, d, CH₃, J=6,5, H-9); 1,94-2,79 (7H, m, 3CH₂, CH, H-2, H-3, H-4, H-8); 4,13-4,36 (2H, m, CH₂, H-7) ppm.

RMN ¹³C δ (CDCl₃): 10,95 (C-9); 20,16 (C-3); 32,45 (C-4); 39,52 (C-2); 41,10 (C-8); 60,05 (C-5); 71,63 (C-7); 175,55 (C-6); 213,52 (C-1) ppm.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1 – Balaji, B.S.; Chanda, B.M., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13237.
- 2 – Scott, A.I.; Howard, J.W.; Moyna, G., *Synthetic Communications*, **1997**, *27*, 1561.
- 3 – Mitscher, L., *The Organic Chemistry of Drugs Synthesis* vol.1 John Wiley & Sons, **1997**.
- 4 – Haight, A.R.; Stuk, T.L.; Allen, M.S.; Bhagavatula, L.; Fitzgerald, M.; Hannick, S.M.; Kerdesky, F.A.J.; Menzia, J.A.; Parekh, S.I.; Robbins, T.A.; Scarpetti, D.; Tien, J-H.J., *Organic Process Research & Development*, **1999**, *3*, 94.
- 5 – Maquestiau, J.; Eynde, J.V.; Marnderliep, R., *Bull. Soc.Chem. Belg.* **1984**, *93*, 1073.
- 6 – Kashima, C.; Konno, Y.; Yoshiawra, N.; Tajima, T., *J. Heteroc. Chem.*, **1982**, *19*, 1535.
- 7 – Meyers, A.I.; Gault, R., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 698.
- 8 – Buckler, R.T.; Hartzler, H. E., *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 509.
- 9 – Alberola, A.; Andrés, C.; Ortega, AG.; Pedrosa, R.; Vicente, M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, *24*, 709.
- 10 – Kuckländer, V. In *The Chemistry of Enaminones; Part 1*; Rappoport, Z. ed., John Wiley & Sons: New York, **1994**; pg. 525-639.
- 11 – Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Salvatore, S.J.S.A, *Química Nova*, **1990**, *13*, 67.
- 12 – Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Missio, L., Andricopulo, A.; *Synthesis*, **1994**, 898.
- 13 – Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Valduga, C.; Squizani, A, *Synthesis*, **1998**, 1019.
- 14 – Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Rosso, G.B.; Oriques, D.A., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, *6*, 994.
- 15 – Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Roza, J.K.; Henriques, D.M.; Tavares, L.C., *Synthesis*, **2003**, *8*, 1160.
- 16 – Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Rosso, G.B.; Roza, J.K., *Synthesis*, **2001**, *13*, 1935.
- 17 – Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Missio, L., *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 1243.
- 18 – Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Valduga, C., *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 1453.
- 19 – Braibante, M.F.; Braibante, H.T.S.; Santis, D.; Valduga, C., *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 505.
- 20 – Claisen, L.; Lowman, O., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 651.
- 21 – Swamer, F.W.; Hauser, C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1352.
- 22 – Popic, V.V.; Korneev, S.M.; Nicolaev, V.A., Korobitsyna, I. K., *Synthesis*, **1991**, 195.
- 23 – Wallingford, V.H.; Homeyer, A.H.; Jones, D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2252.
- 24 – Pollet, P.L., *J. Chem. Educ.*, **1983**, *60*, 244.

- 25 – Holmquist, C.R.; Roskamp, E.J., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3258.
- 26 – Clay, R.J.; Collom, T.A.; Karrick, G.L.; Wemple, J., *Synthesis*, **1993**, 290.
- 27 – Cromwell, N.H.; Miller, F.A.; Jonhson, A.R.; Frank, R. L.; Wallace, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 3337.
- 28 – Walker, H.G.Jr.; Hauser, C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2742.
- 29 – Breslow, D.S.; Baumgarten, E.; Hauser, C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 1286.; Taylor, E.C.; Mckillop, A.M., *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 893; Pichat, L.; Beaucourt, J.P.; *Synthesis*, **1973**, 537.
- 30 – Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J.; Peçanha, E.P., *Química Nova*, **1997**, *4*, 435.
- 31 – Otera, J., *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1449.
- 32 – Bader, A.R.; Cumming, L.O.; Vogel, H.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 4195.
- 33 – Bader, A.R.; Vogel, H.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3992.
- 34 – Campbell, D.S.; Lawrie, C.W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 355.
- 35 – Witzeman, J.S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1401.
- 36 – Emerson, D.W.; Titus, R.L.; González, R. M., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5301.
- 37 – Seebch, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R.; Schnurrenberger, D.; Weidmann, B.; Züger, M., *Synth. Commun.*, **1982**, 138.
- 38 – Taber, D.F.; Amedio, J.C.; Patel, Y.K., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3618.
- 39 – Kimel, W.; Cope, A. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 1992.
- 40 – Gilbert, J.C.; Kelly, T.A., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 449.
- 41 – Witzeman, J. S., Nottingham, D., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1713.
- 42 – Otera, J.; Ioka, S.; Nozaki, H., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4013.
- 43 – Otera, J.; Dan-oh, N.; Nozaki, H., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5307.
- 44 – Decicco, C.P.; Buckle, R.N., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1005.
- 45 – Chavan, S.P.; Zubaidha, P.K.; Dantale, S.W.; Keshavaraja, A.; Ramaswamy, A.V.; Ravindranathan, T., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 233.
- 46 – Ponde, D.E.; Deshpande, V.H.; Bulbule, V.J.; Sadalai, A.; Gajare, A. S., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1058.
- 47 – Kumar, P.; Pandey, R.K., *Synlett*, **2000**, *2*, 251.
- 48 – Bandgar, B.P.; Uppalla, L.S.; Sadavarte, V.S., *Green Chem.*, **2001**, *3*, 39.
- 49 – Jin, T.; Zhang, S.; Li, T., *Green Chem.*, **2002**, *4*, 32.
- 50 – Chavan, S.P.; Shivasankar, K.; Sivappa, R.; Kale, R., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8583.
- 51 – Bo, W.; Ming, Y.L.; Shuan, S.J., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5037.

- 52 – Madje, B.R.; Patil, P.T.; Shindalkar, S.S.; Benjamin, S.B.; Shingare, M.S.; Dongare, M.K., *Catal. Comm.*, **2004**, 5, 353.
- 53 – Greenhill, J.V., *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, 6, 277.
- 54 – Ueno, K.; Martell, A.E., *Phys. Chem.*, **1955**, 59, 998; **1957**, 61,257.
- 55 – Silva, M.A.V.R.; Silva, M. D M. C. R.; Paiva, J. P. A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1993**, 1765.
- 56 – Dudek, G. O.; Holm, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 475.
- 57 – Cone, E.J.; Garner, R.H.; Hayes, A.W., *J.Org. Chem*, **1972**, 37, 4436.
- 58 – Ostercamp, D.L., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35,1632.
- 59 – Filleux-Blanchard, M. L.; Durand, H.; Bergeon, M.T.; Clesse, F.; Quinion, H.; Martin, G., *J. Molec. Struct.*,**1969**, 3, 351.
- 60 – Czrewinska, E.; Kozerski, L., *Org. Mag. Res.* **1976**, 8, 345.
- 61 – Dudek, G. O., *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 548.
- 62 – Jirkovsky, I., *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 55.
- 63 – Azzaro, M.; Geribaldi, S.; Videau, B., *Synthesis*, **1981**, 880.
- 64 – Greenhill, J.V., Dixon, K.; *J.Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, 2211.
- 65 – Jotwani, P.; Singh, J.; Anand, N., *Indian. J. Chem.*, **1988**, 27b, 166.
- 66 – Mestres, R., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1972**, 805.
- 67 – Bozel, J. J.; Hegedus, L. S., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2561.
- 68 – Baraldi, P.G.; Simoni, D.; Manfredini, S., *Synthesis*, **1983**, 902.
- 69 – Murahashi, S. I.; Mitsue, Y.; Tsumiyama,T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 3285.
- 70 – Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P., *Synthesis*, **1991**, 207.
- 71 – Hamelin, J., Rechsteiner, B., Texier-Boullet,F., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5071.
- 72 – Seko, S.; Tani, N., *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 8117.
- 73 – Rubinov, D.; Rubinova, I.; Akhrem, A., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1047.
- 74 – Dochetkov, N.K., *Bukk. Akad. Sci. U.S.S.R. Div. Chem. Sci.*, **1954**, 37.
- 75 – Benary, E., *Chem. Ber.*, **1931**, 64, 2543.
- 76 – Maquestiau, J.; Eynde, J.V., *Bull. Soc. Chem. Belg.*, **1986**, 95, 641.
- 77 – Kashima, C.; Kattoh, A. ; Yokota, Y.; Omote, Y., *Synthesis*, **1983**, 151.
- 78 – Maquestiau, J.; Eynde, J.V.; Monclus, M., *Bull. Soc.Chem. Belg.* **1985**, 94, 575.
- 79 – Boheme, H.; Willinger, G., *Arch. Pharm.*, **1969**, 302, 974.
- 80 – Goerdeler, J.; Pohland, H., *Chem Ber.*, **1963**, 96, 526.
- 81 – Tietze, L. T.; Bergmann, A; Brill, G.; Brüggemann, K.; Hartfiel, U.; VoB, E., *Chem.Ber.* **1989**, 122, 83.

- 82 – Alberola, A.; Andrés, C.; Gonzáles, A.; Pedrosa, R., *J. Heterocyclic Chem*, **1984**, *21*, 1575.
- 83 – Alberola, A.; Andrés, C.; Gonzáles, A.; Pedrosa, R., *Anales de Química*. **1987**, *83*, 55.
- 84 – Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Costa, C. C.; Martins, D.B., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8079.
- 85 – Posner, G.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 487.
- 86 – Merrifield, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149.
- 87 – Pauling, L., *Proc.Natl. Acad. Sci.*, **1930**, *36*, 578.
- 88 – Martin, D.F.; Janusonis, G.A.; Martin, B.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 73.
- 89 – Adams, J.M.; Graham, S.H.; Clement, D.E., *Clays and Clay Minerals*, **1982**, *30*, 129.
- 90 – Adams, J.M.; Davies, M.; Graham, S.H.; Thomas, J.M., *J. Catalysis*, **1982**, *78*, 179.
- 91 – Varma, R.S., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1235.
- 92 – Cornelis, A.; Laszlo, P., *Synthesis*, **1978**, 909.
- 93 – Cornelis, A.; Herzé, P.Y.; Laszlo, P.; Monthy, A., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5035.
- 94 – Mingos, M.P.; Baghurst, D.R., *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, *20*, 1.
- 95 – Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225.
- 96 – Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Labgerge, L.; Rousell, J., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 279.
- 97 – Varma, R.S., *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 193.
- 98 – Raner, K.D.; Strauss, C.R.; Vyskoc, F.; Mokbel, L., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 950.
- 99 – Strauss, C.R.; Trainor, R.W., *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1665.
- 100 – Texier-Boullet, F.; Latouche, R.; Hamelin, J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2123.
- 101 – Hamelin, J.; Boullet-T.,F.; Ruault, P.; Pilard, J.F.; Touaux, B., *Synlett*, **1994**, 935.
- 102 – Varma, R.; Dahira, R.; Kumar, S., *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 2039.
- 103 – Texier-Boullet, F.; Hamelin, J.; Toupet, L.; Ayoubi, S., *Synthesis*, **1999**, *7*, 1112.
- 104 – Crews, P.; Rodríguez, J.; Jaspas, M., *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, New York, **1998**, 216.
- 105 – Snider, B.B.; Patricia, J. J.; Kates, S.A., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2137.
- 106 – Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc C., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7257.
- 107 – Squizani, A.M.C., *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **1997**.
- 108 – Perrin, D.D.; Armarego, L.F., *Purification of Laboratory chemicals*, 3rdEdition, Pergamon Press, São Paulo, SP, **1988**.

ESPECTROS DE MASSAS, RMN ^1H e ^{13}C

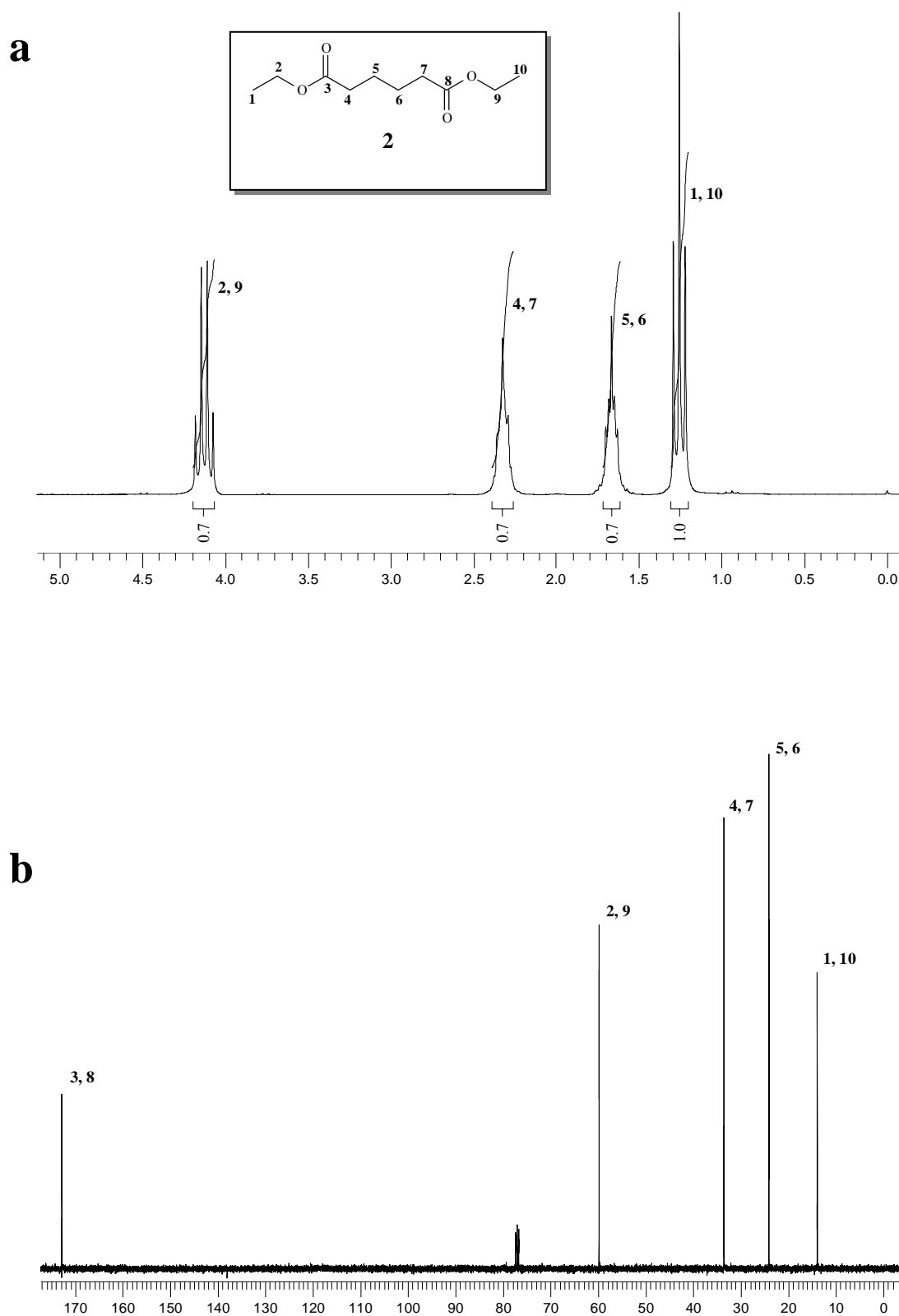


Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do adipato de dietila (2).

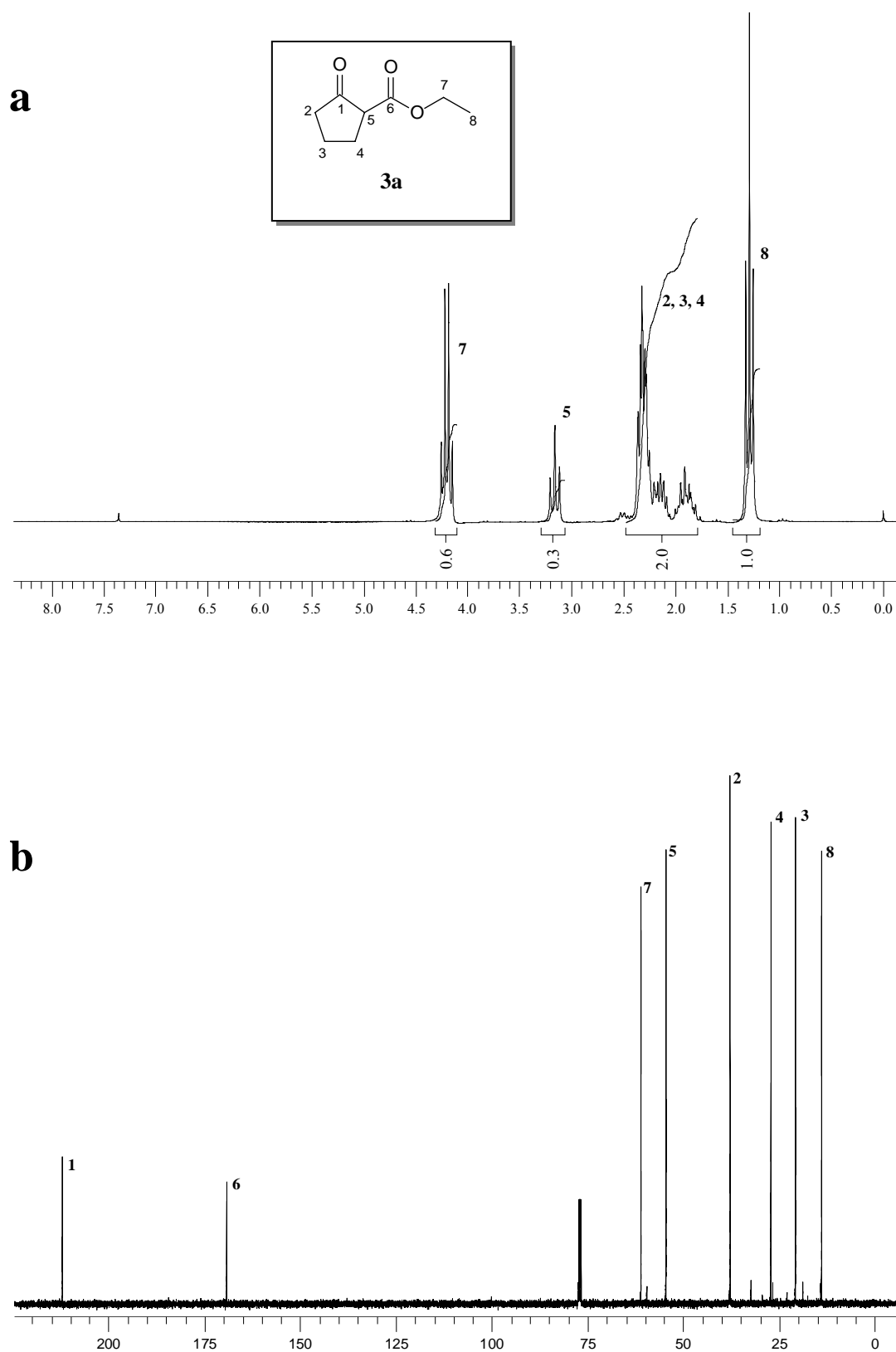


Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H (**a**) a 200 MHz e ^{13}C (**b**) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**3a**).

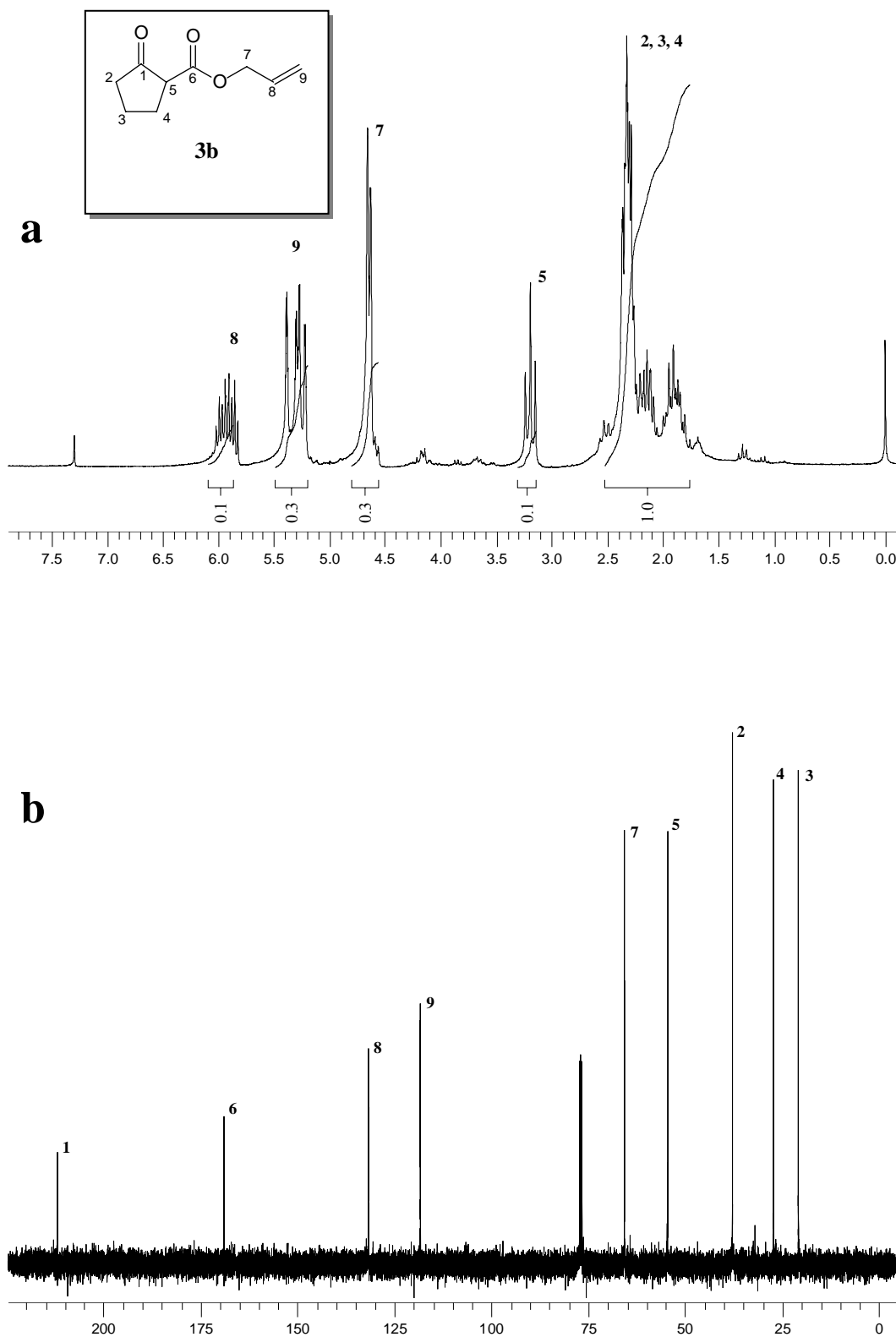


Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H (**a**) a 200 MHz e ^{13}C (**b**) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de alila (**3b**).

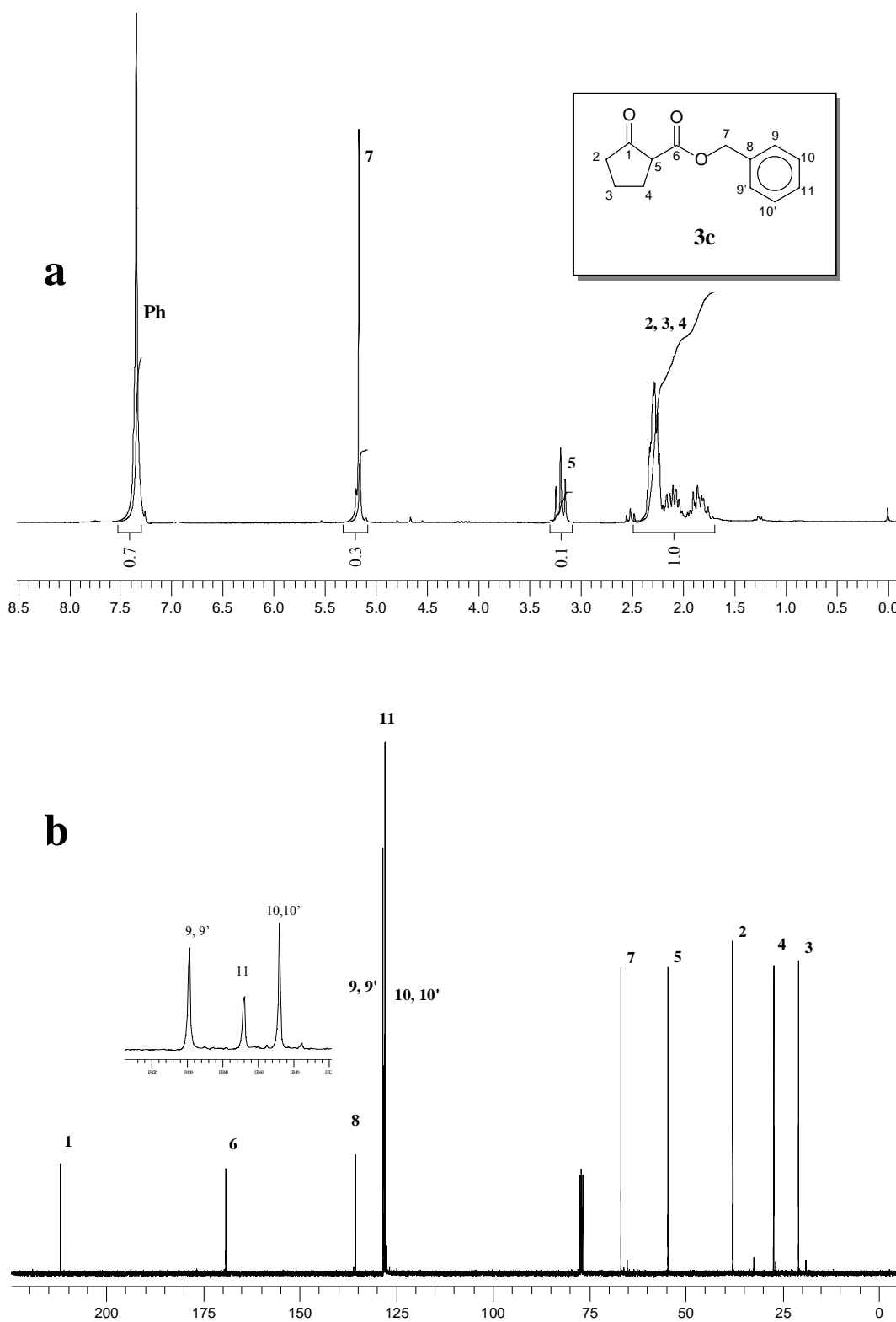


Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (**a**) a 200 MHz e ^{13}C (**b**) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-oxociclopentilcarboniloximetil) benzeno (**3c**).

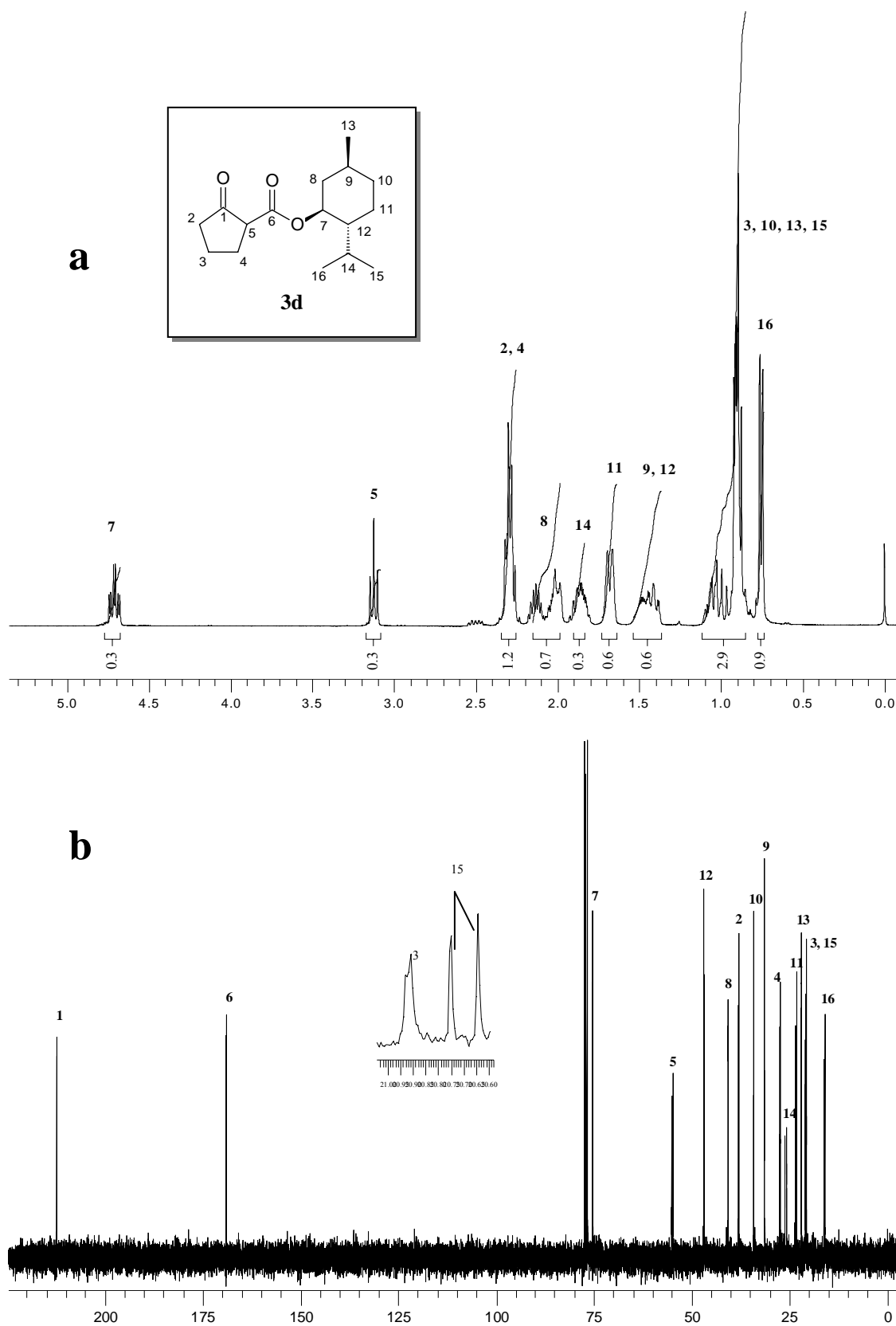


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-[(1-*R*,*S*)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (**3d**).

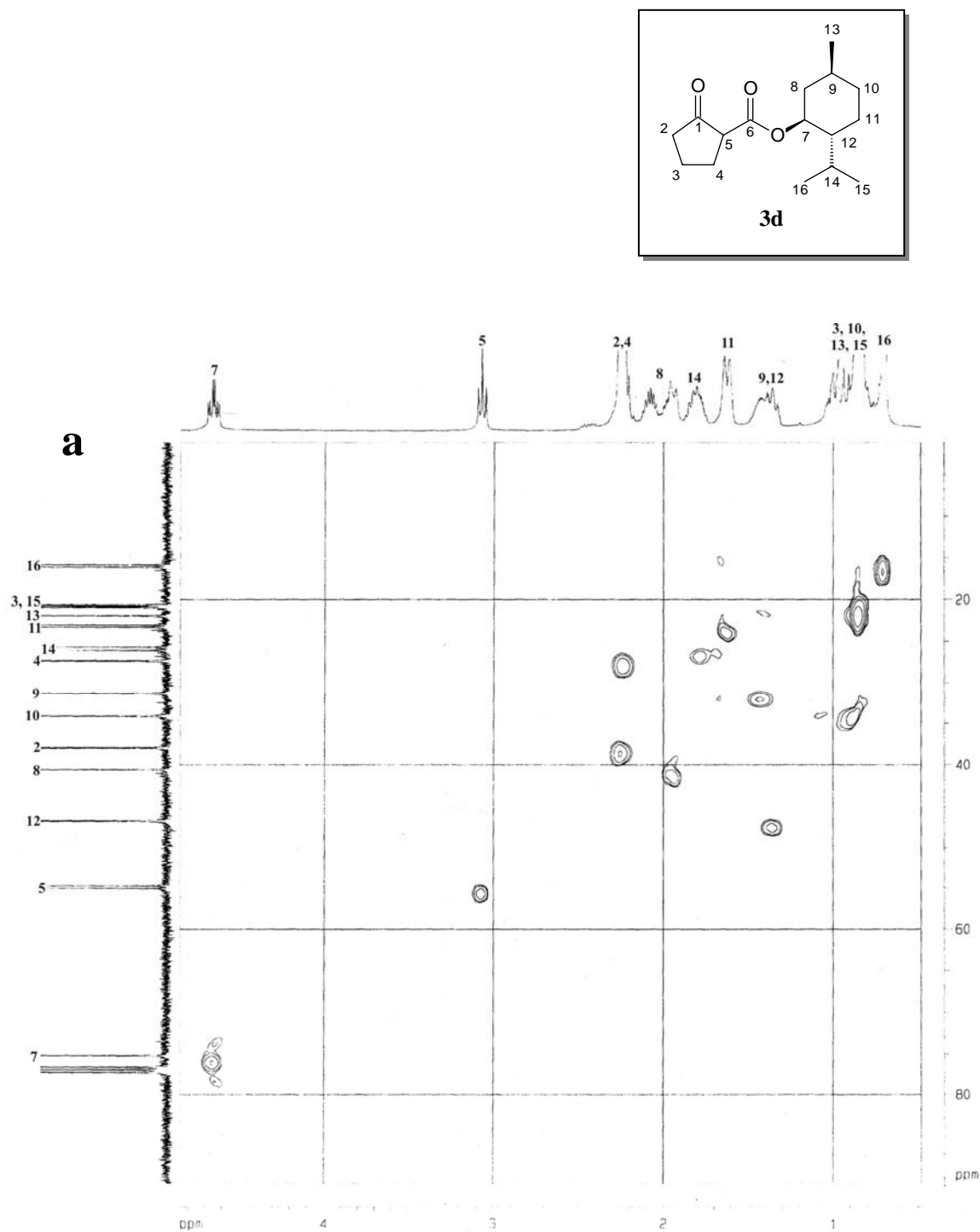


Figura 11 - Espectro de RMN de HMQC (**a**) a 400 MHz em CDCl_3 do (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-[(1-*R*,*S*)-2-oxociclopentilcarboniloxi] cicloexano (**3d**).

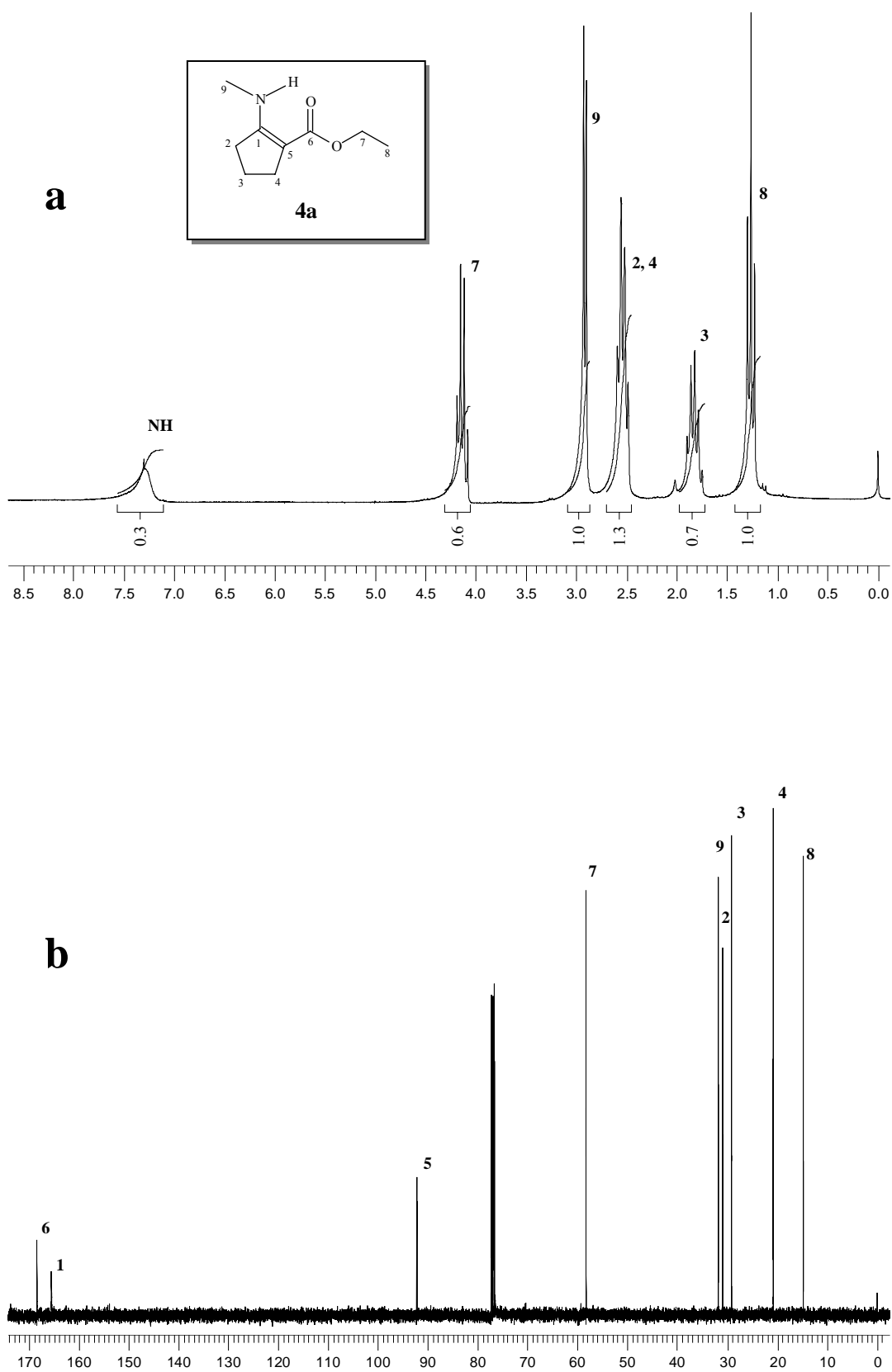


Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (**a**) a 200 MHz e ^{13}C (**b**) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-metilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (**4a**).

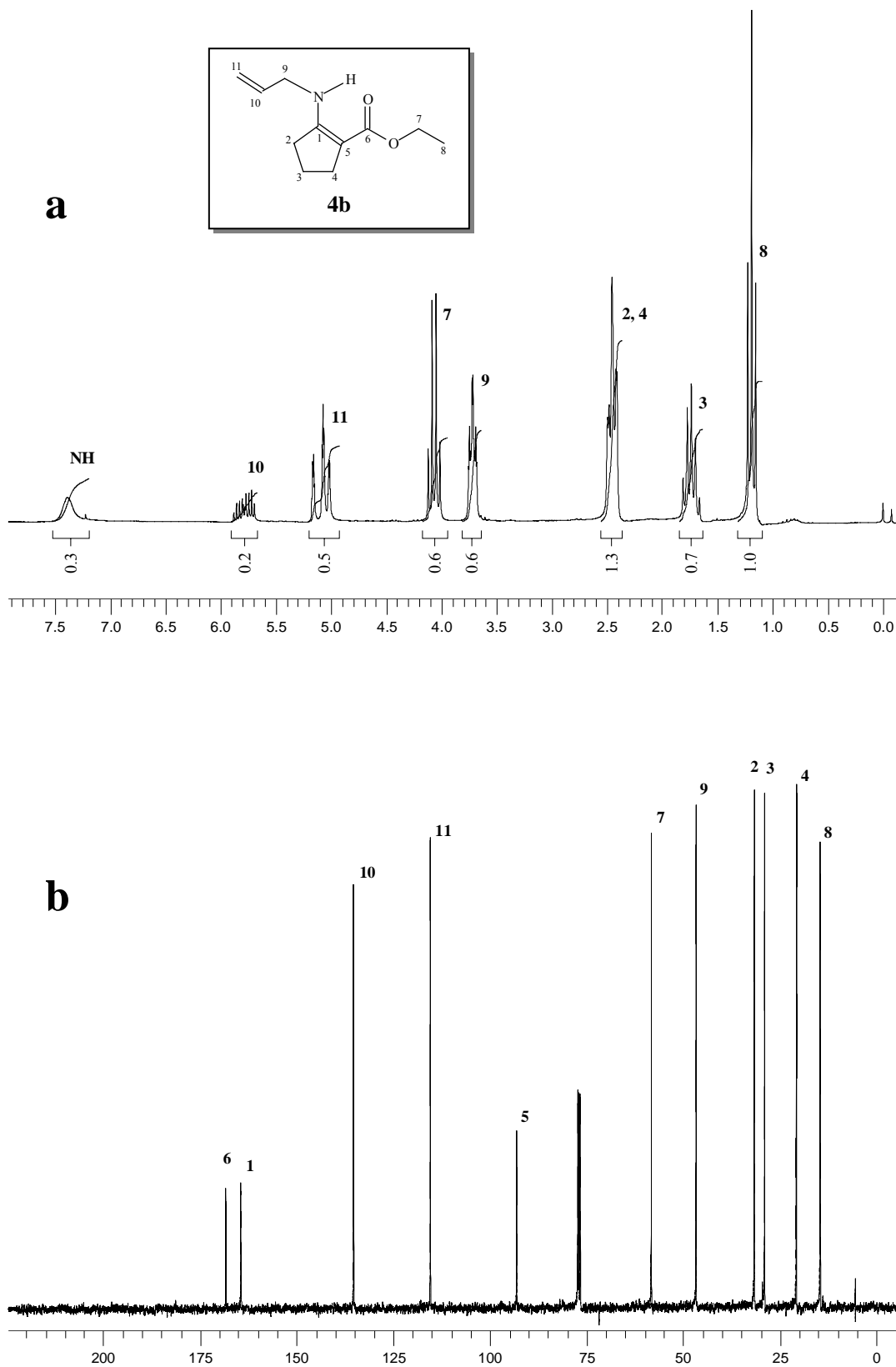


Figura 13 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (**4b**).

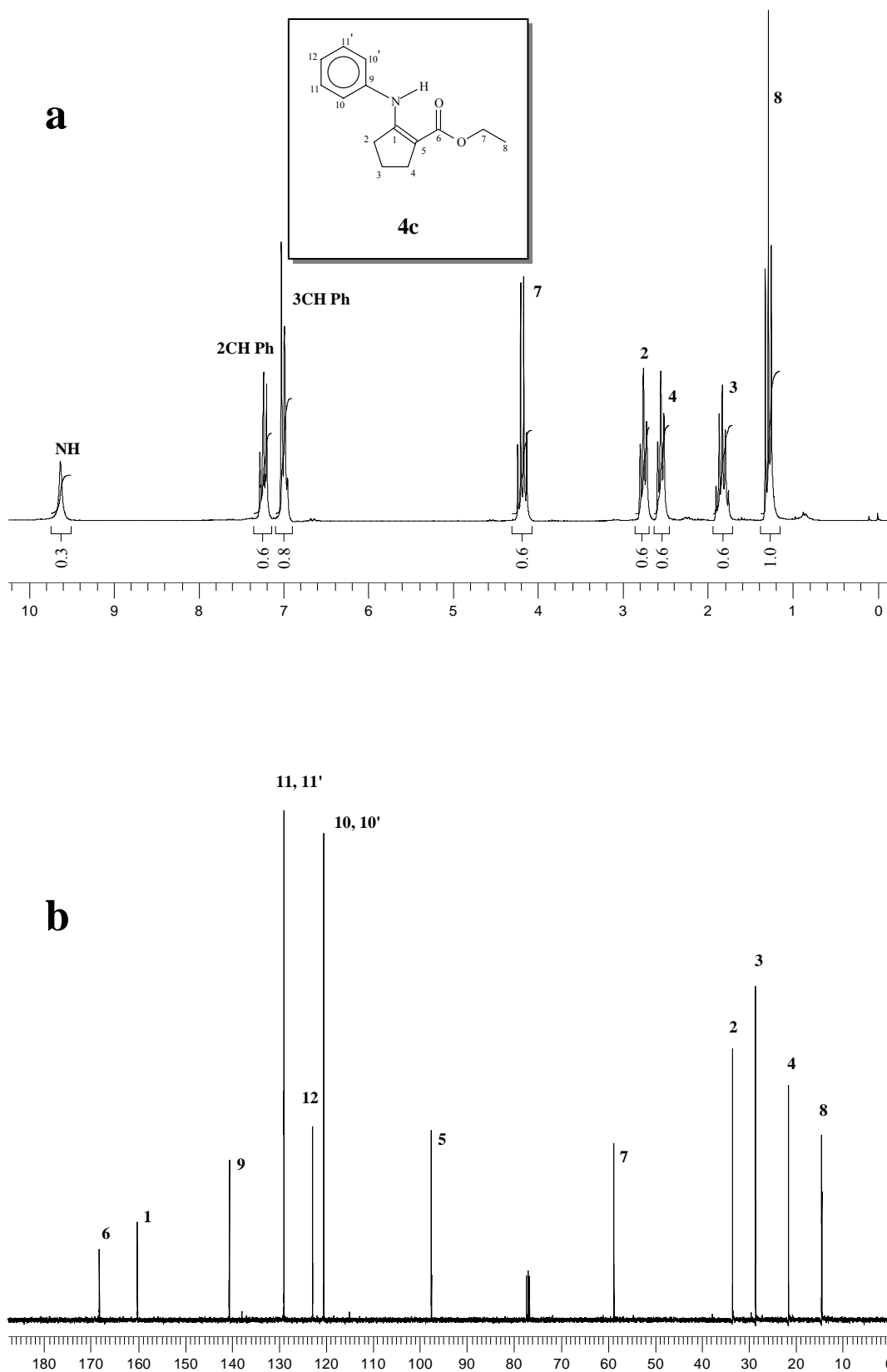


Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-anilino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (**4c**).

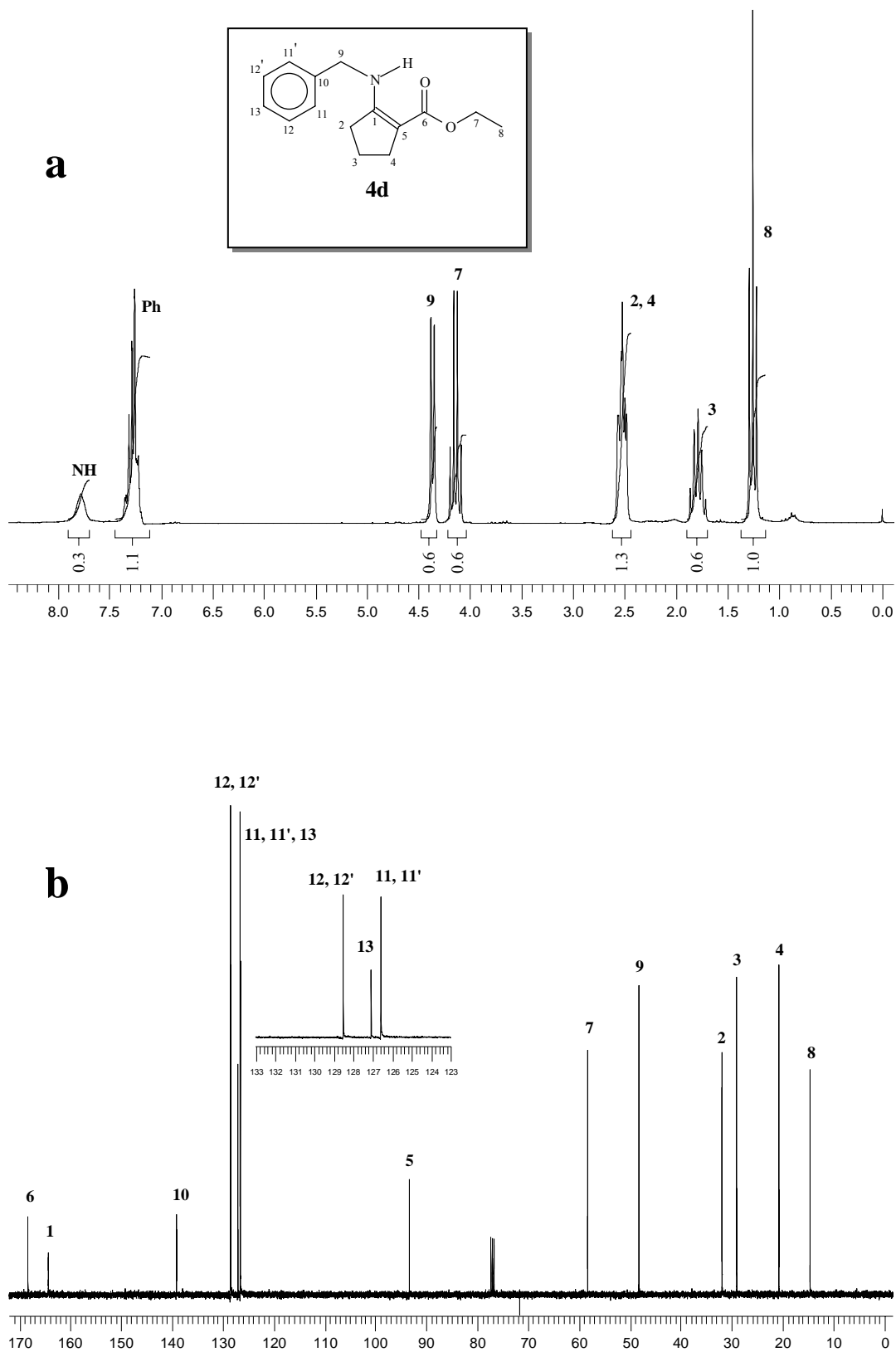


Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-benzilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de etila (**4d**).

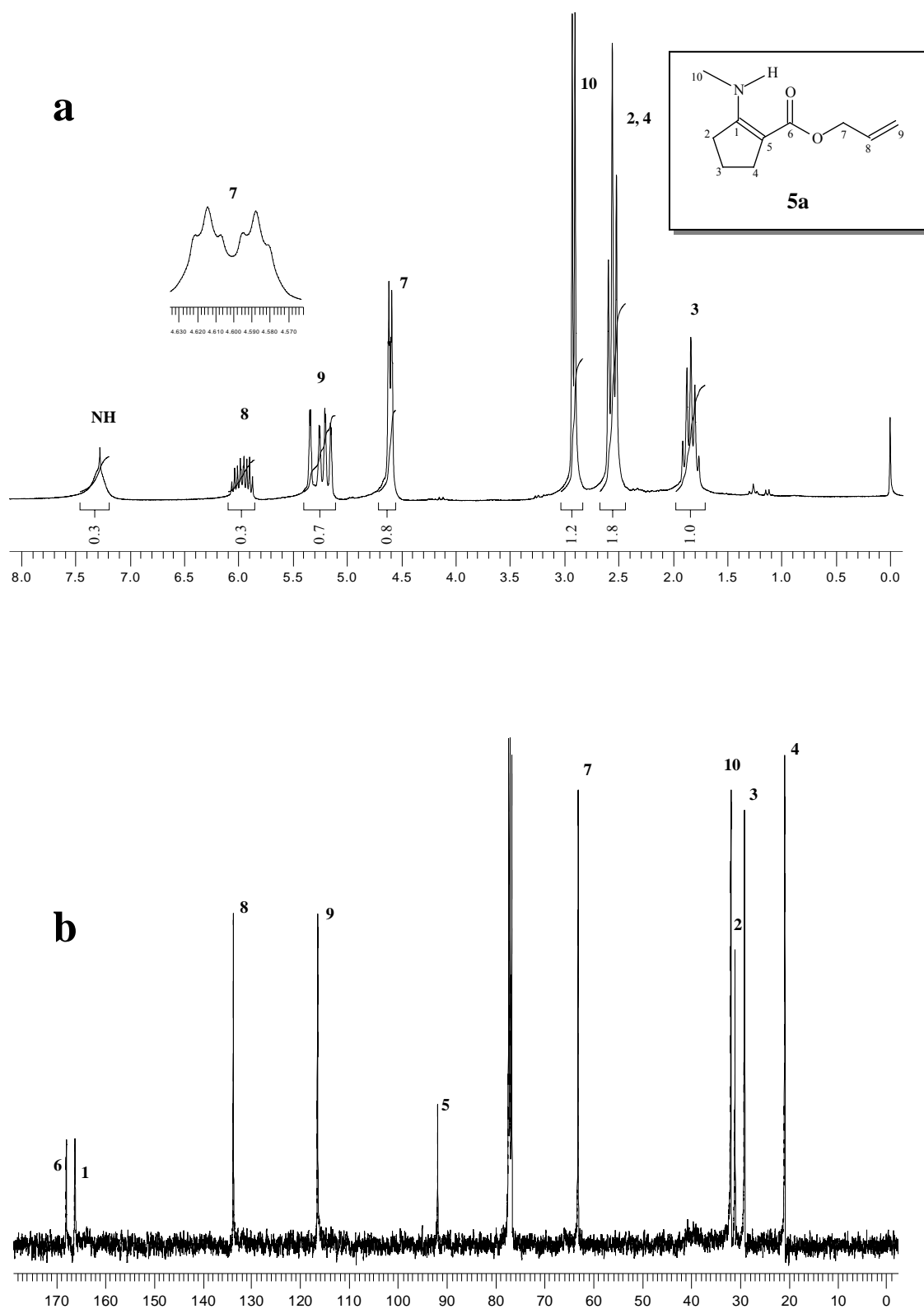


Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-metilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (**5a**).

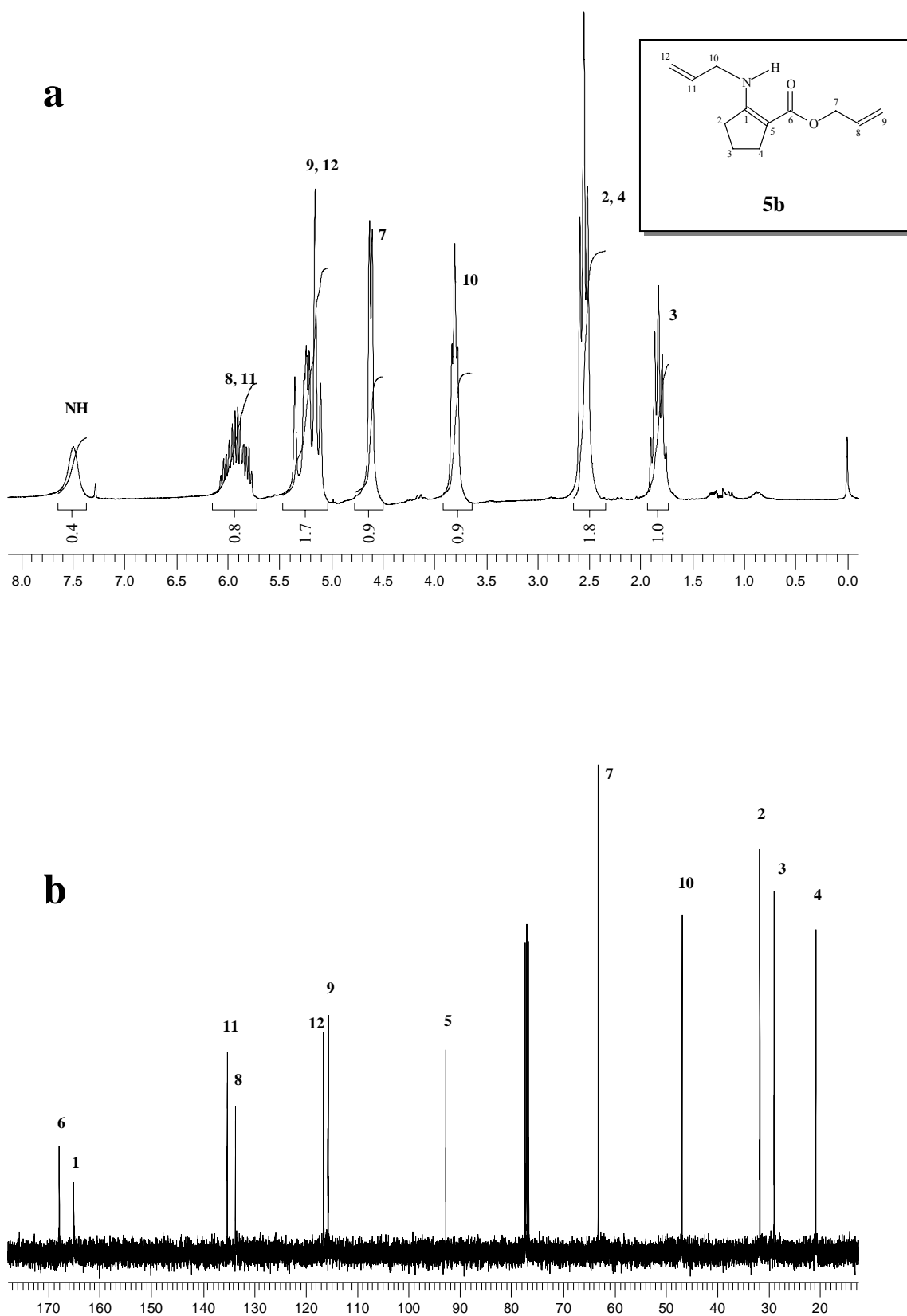


Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-alilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (**5b**).

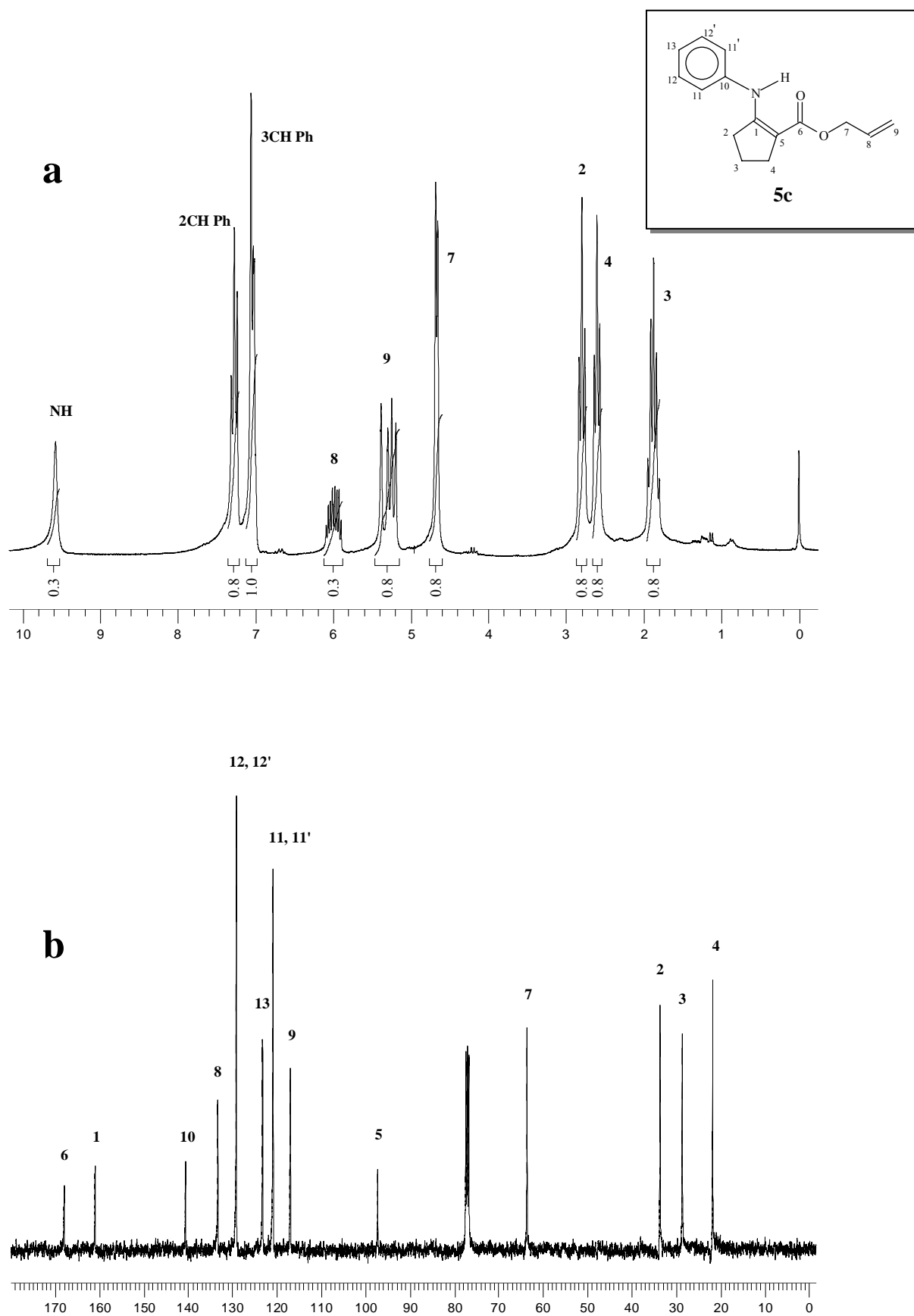


Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-anilino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (**5c**).

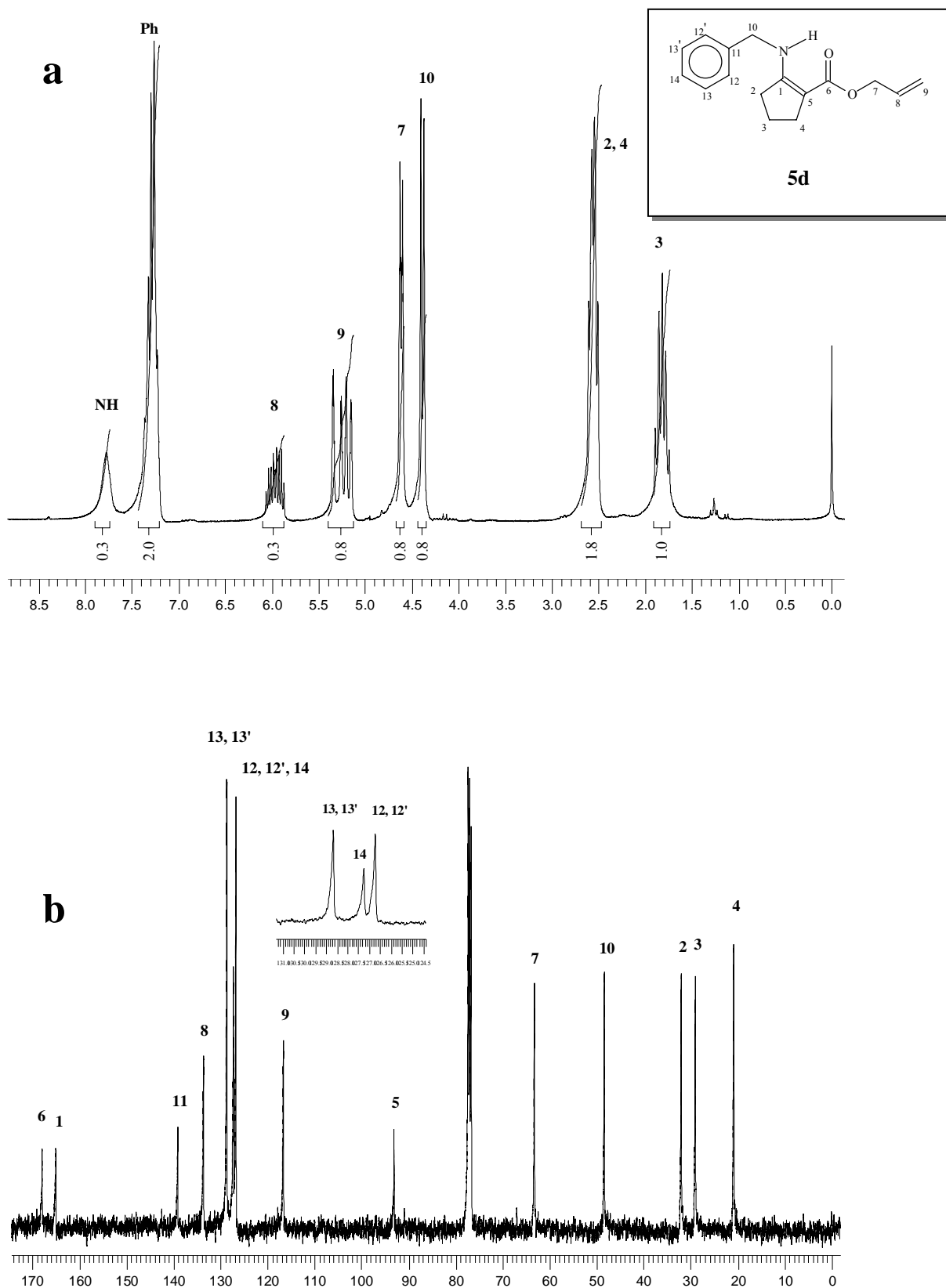


Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 2-benzilamino-1-ciclopenteno-1-carboxilato de alila (**5d**)

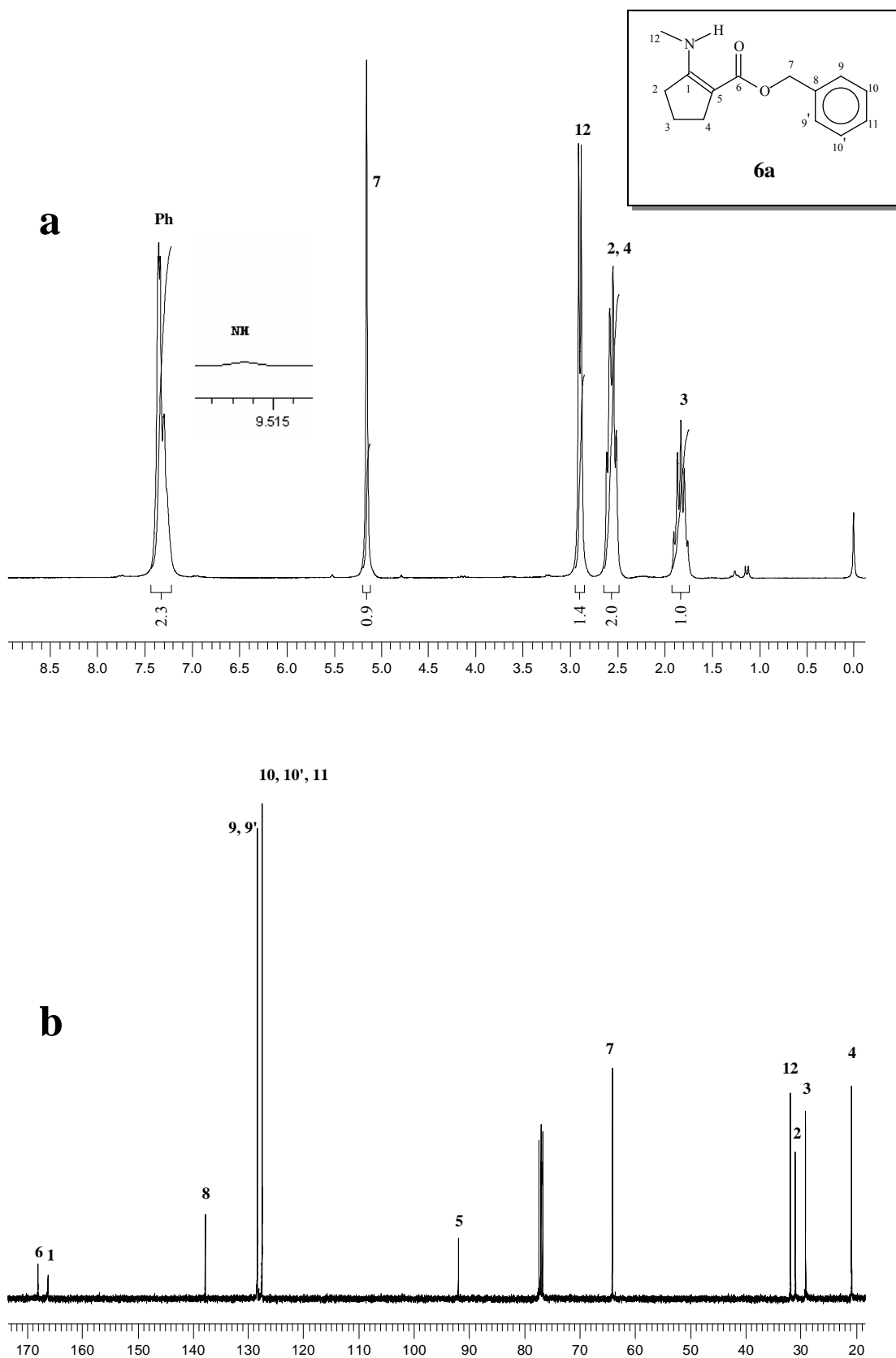


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-metilamino-1ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (**6a**)

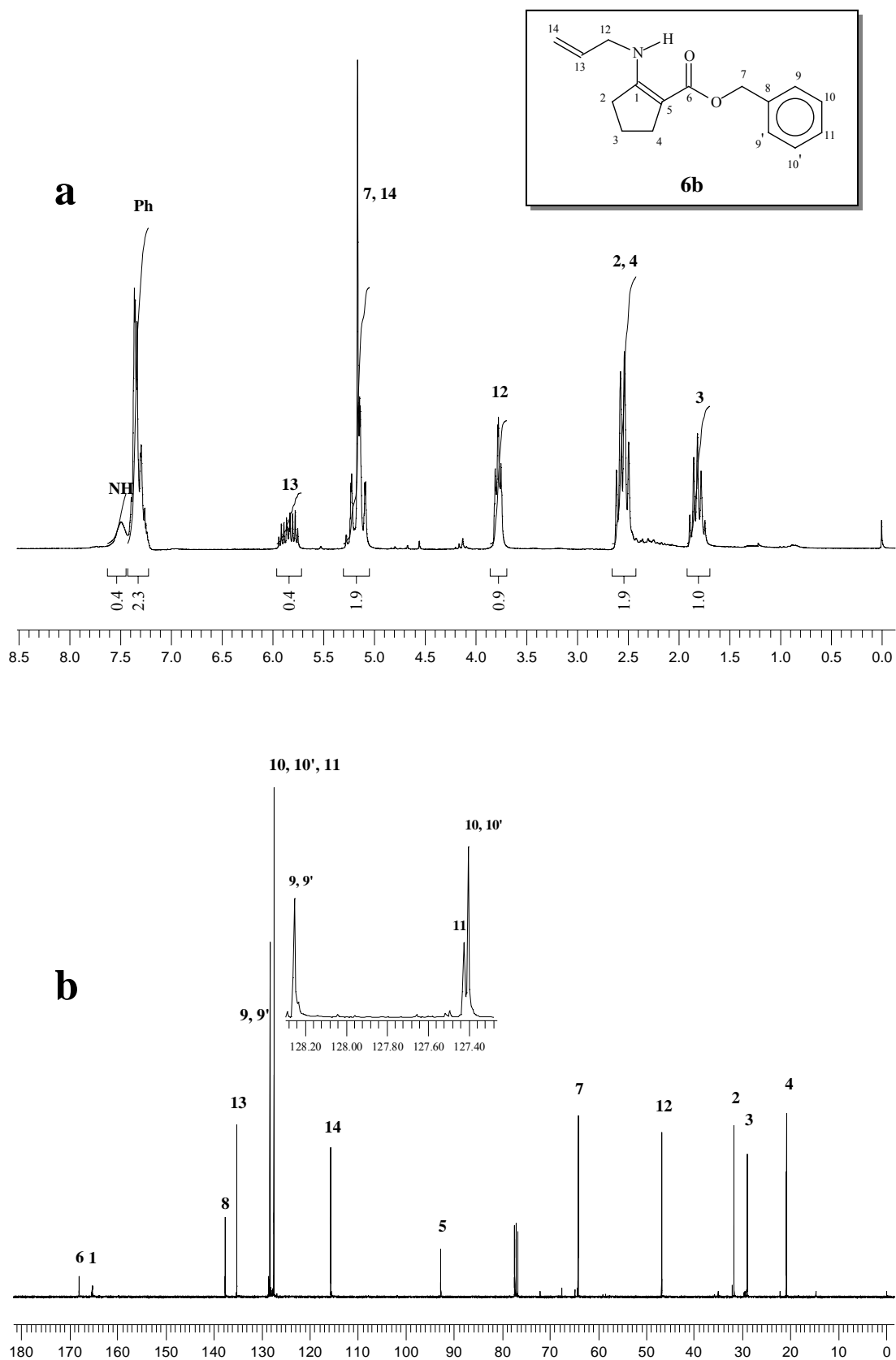


Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H (**a**) a 200 MHz e ^{13}C (**b**) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-alilamino-1-ciclopentenocarboximetil) benzeno (**6b**)

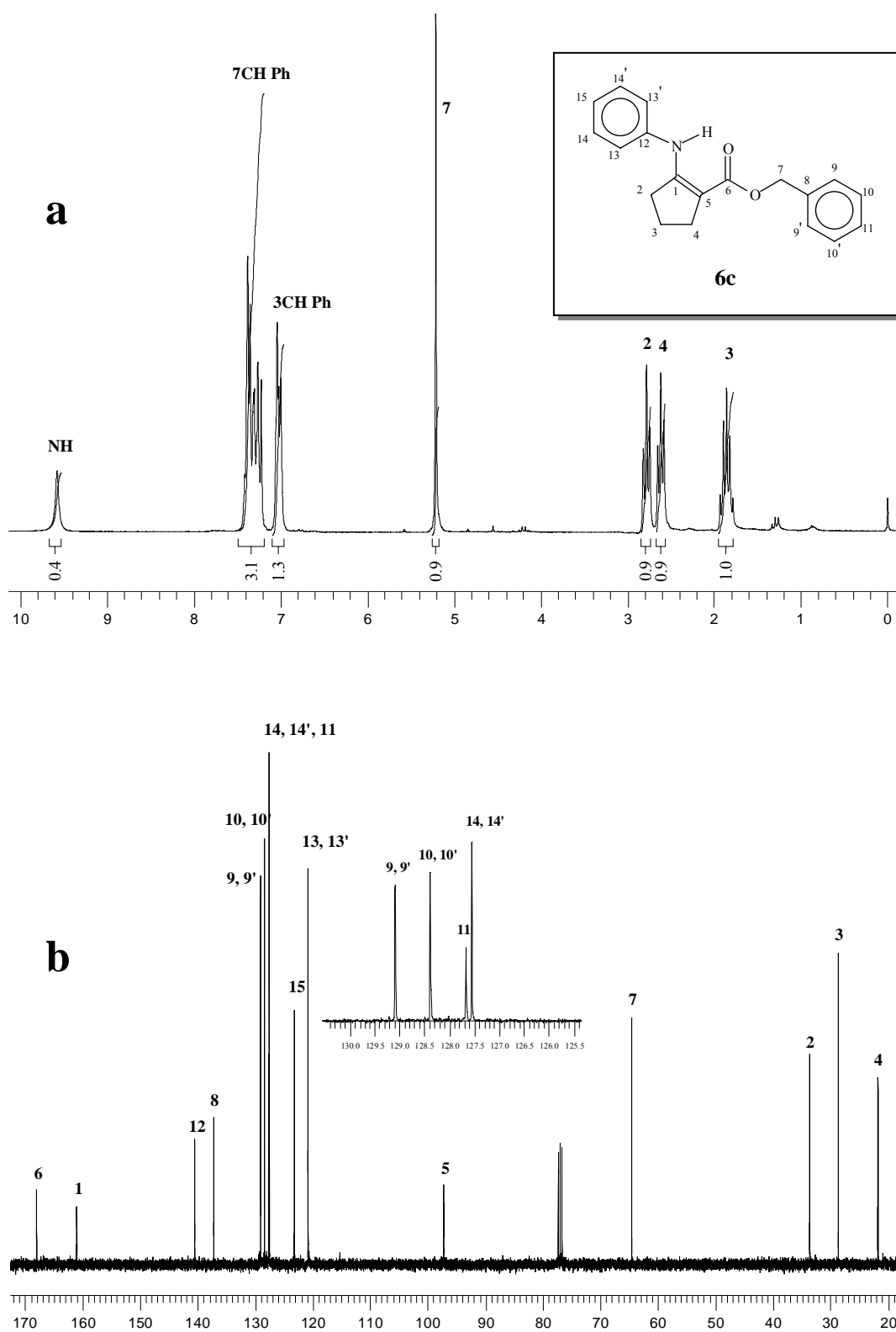


Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-anilino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (**6c**)

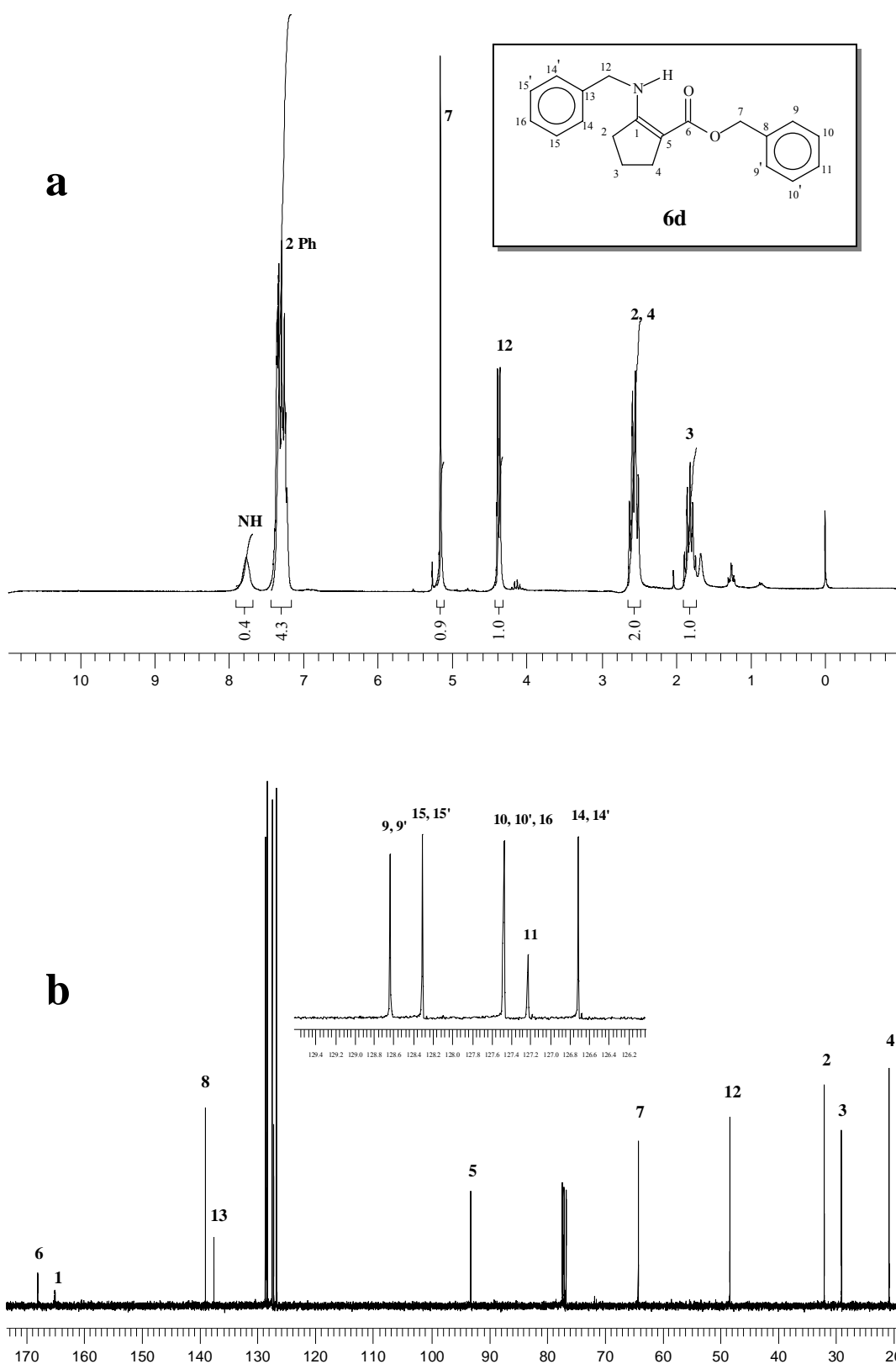


Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-benzilamino-1-ciclopentenilcarboniloximetil) benzeno (**6d**)

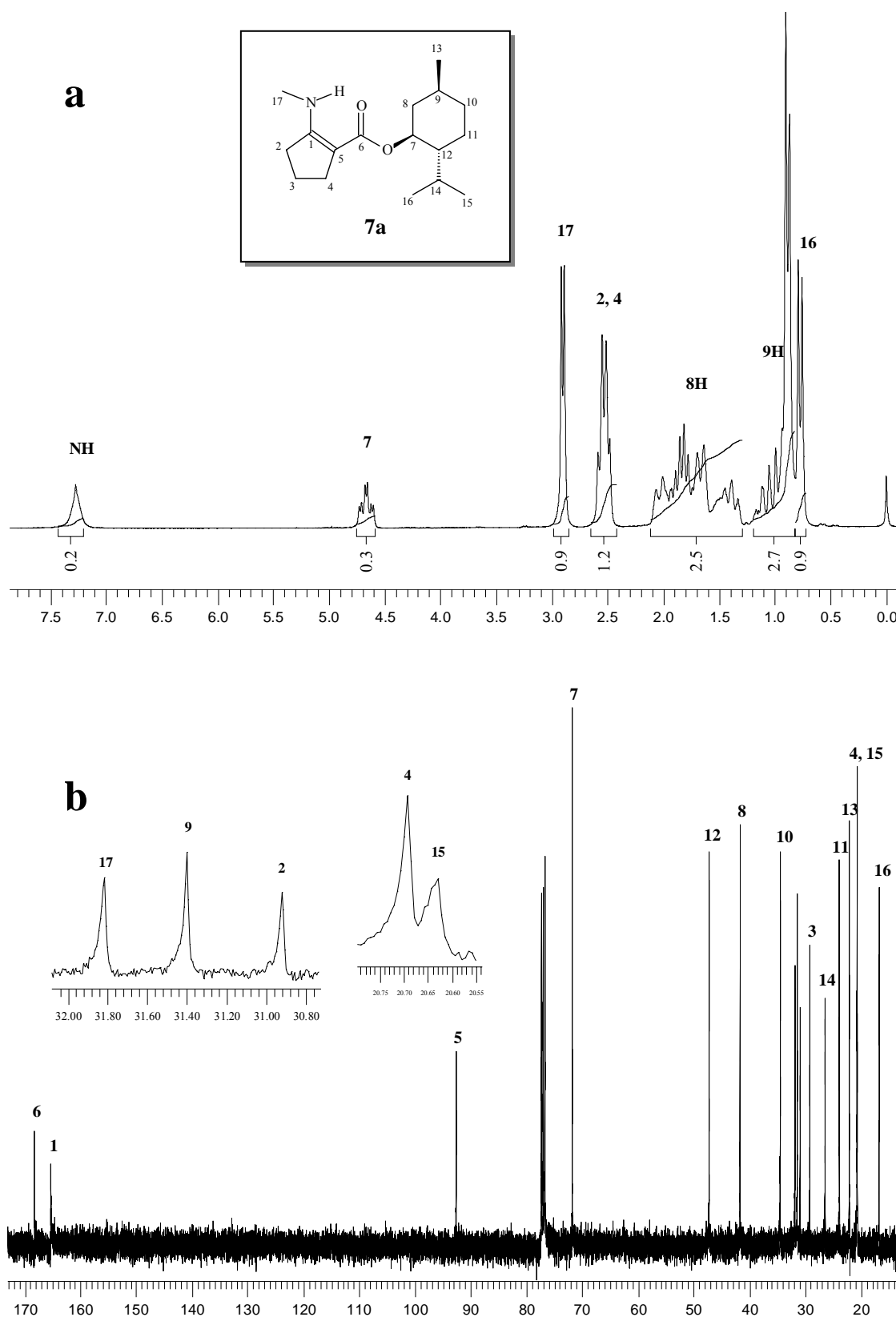


Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metil-1-(2-metilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi) cicloexano (**7a**)

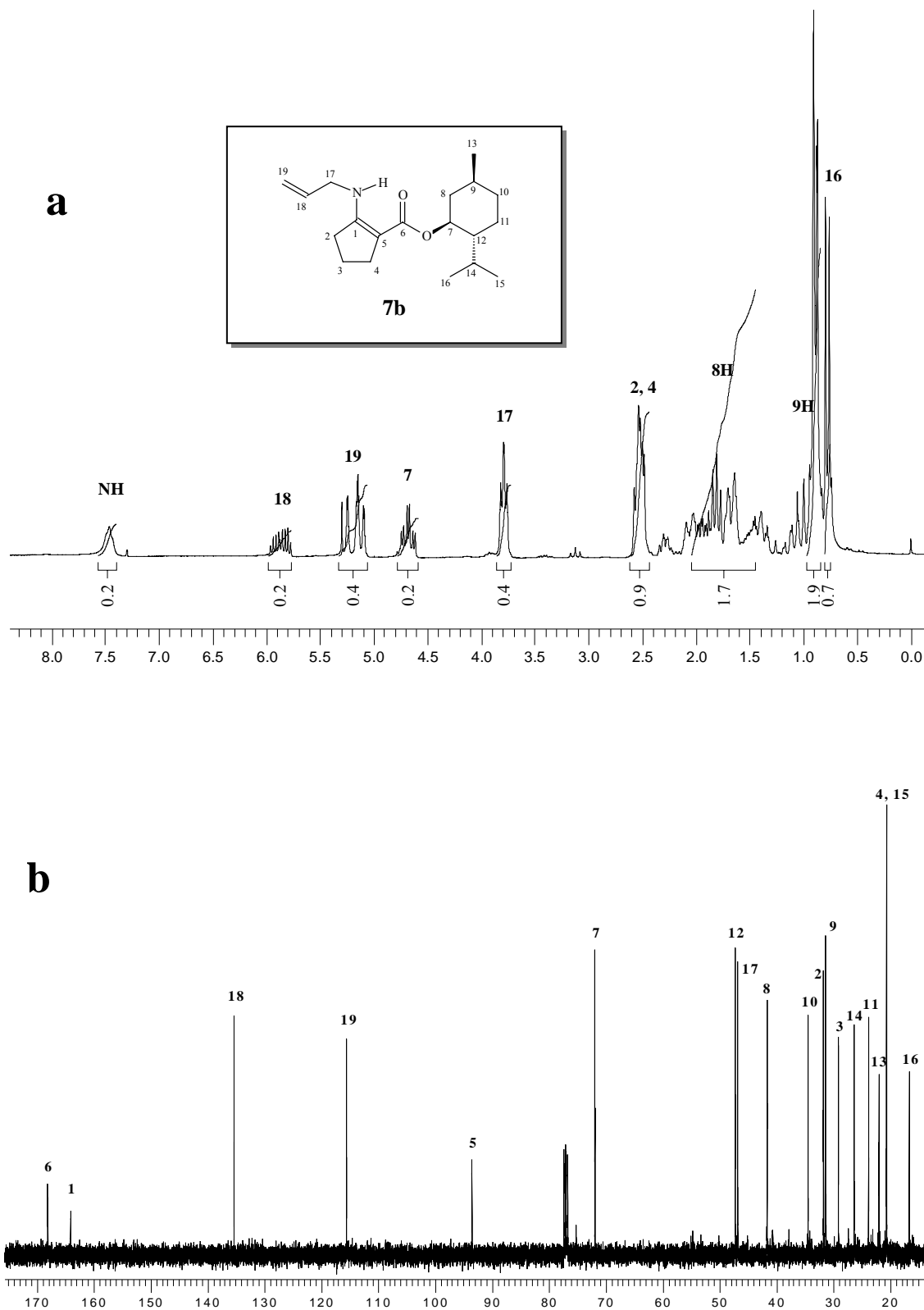


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (**a**) a 200 MHz e ^{13}C (**b**) a 100 MHz em CDCl_3 do (1*S*,2*R*,5*S*)-1-(2-alilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (**7b**)

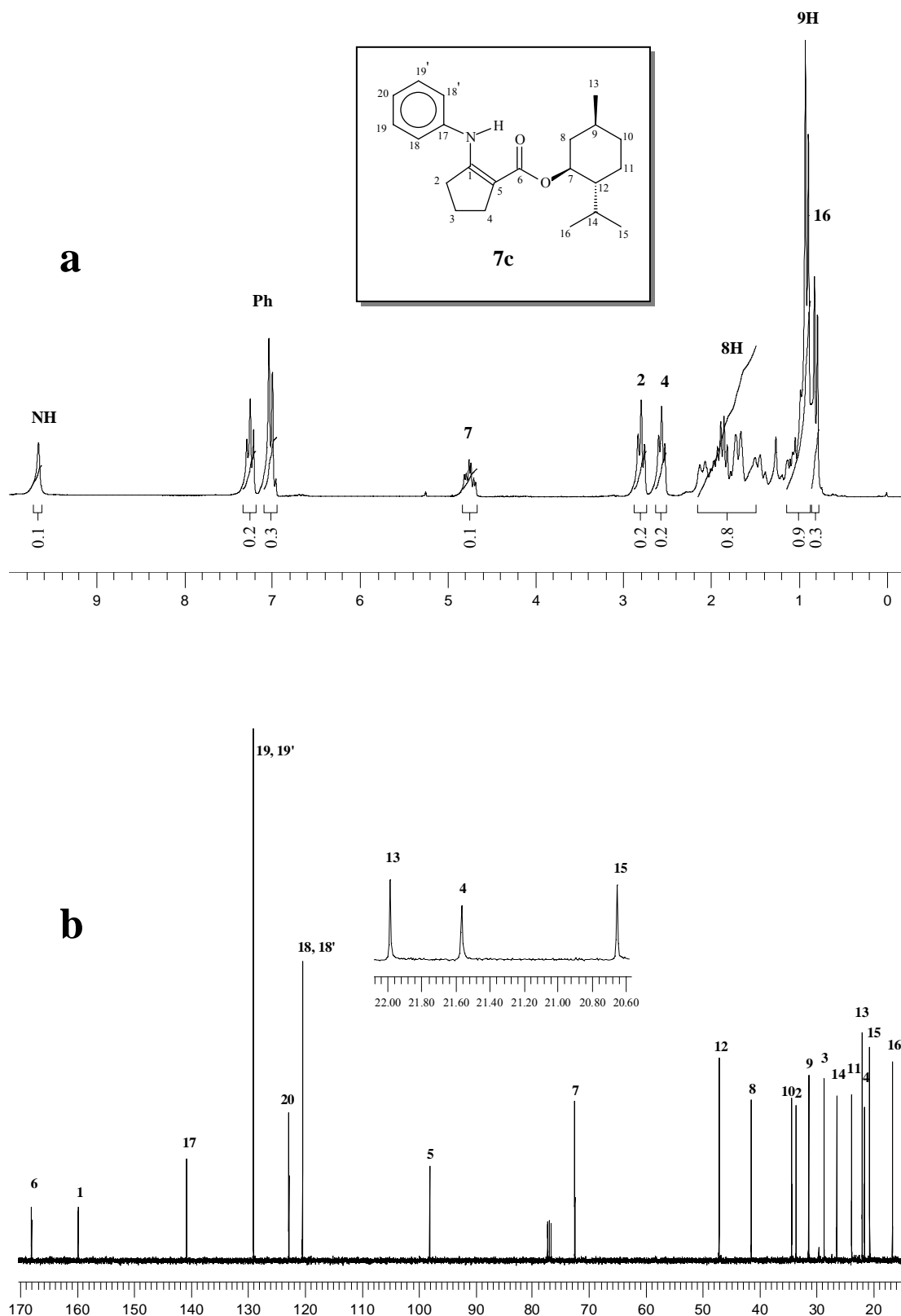


Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1*S*,2*R*,5*S*)-1-(2-anilino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (**7c**)

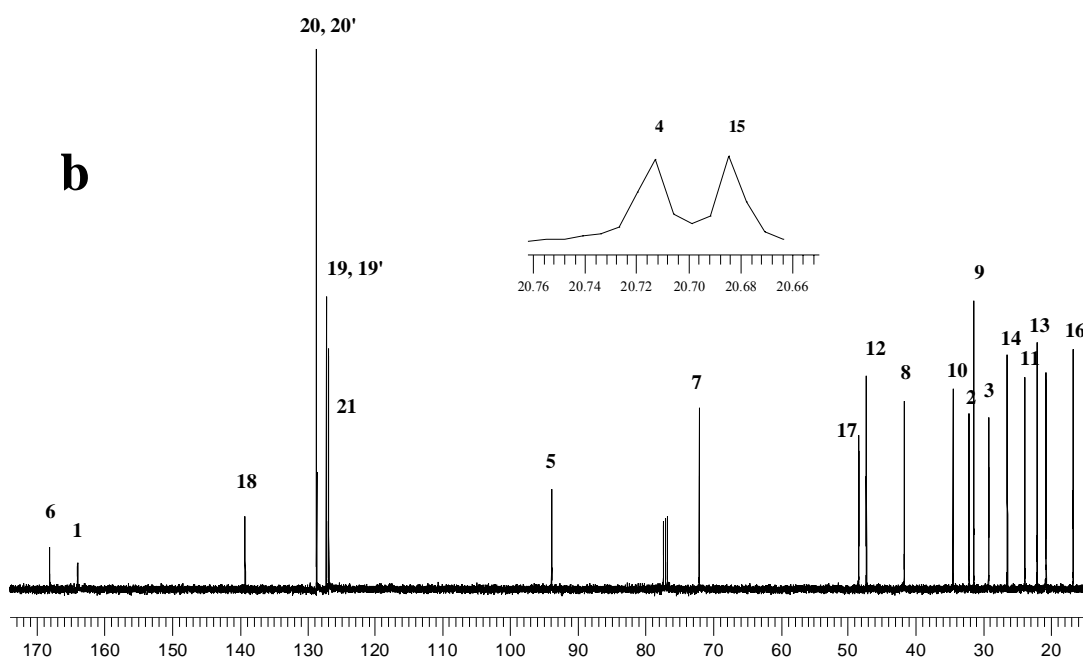
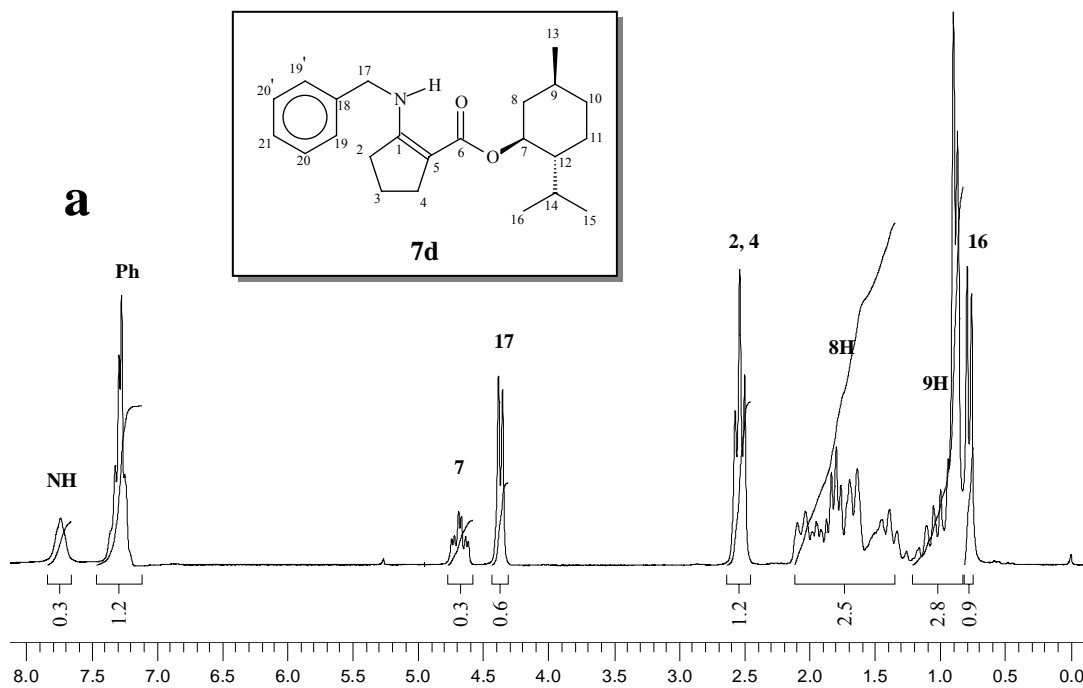


Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do (1*S*,2*R*,5*S*)-1-(2-benzilamino-1-ciclopentenilcarboniloxi)-2-isopropil-5-metilcicloexano (**7d**)

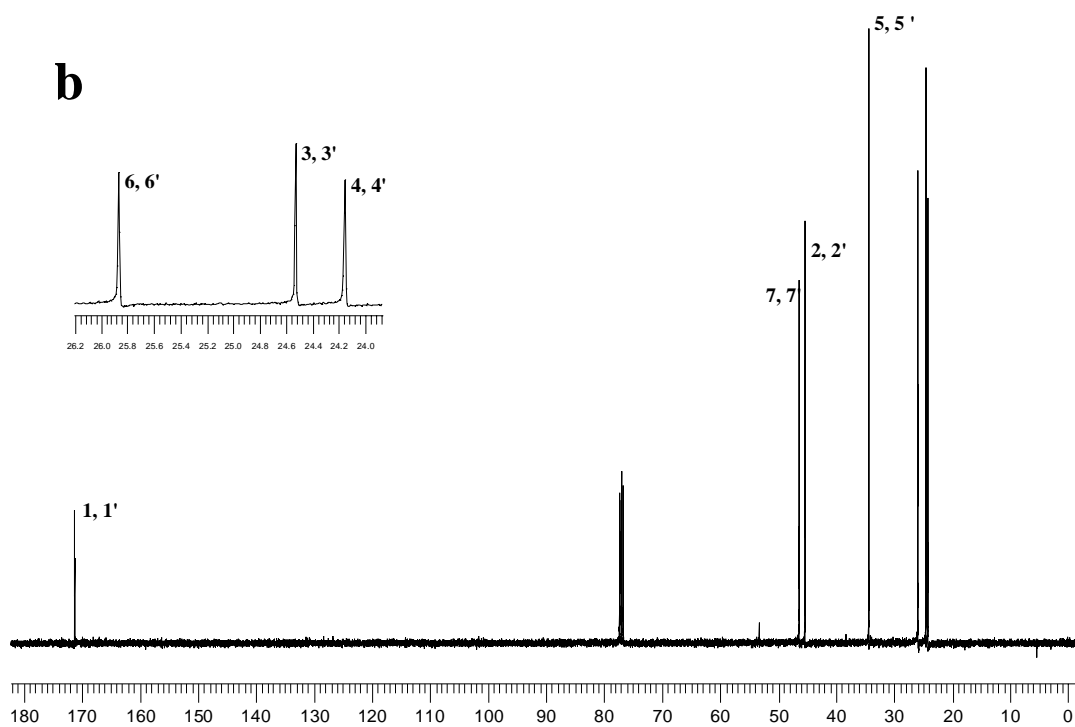
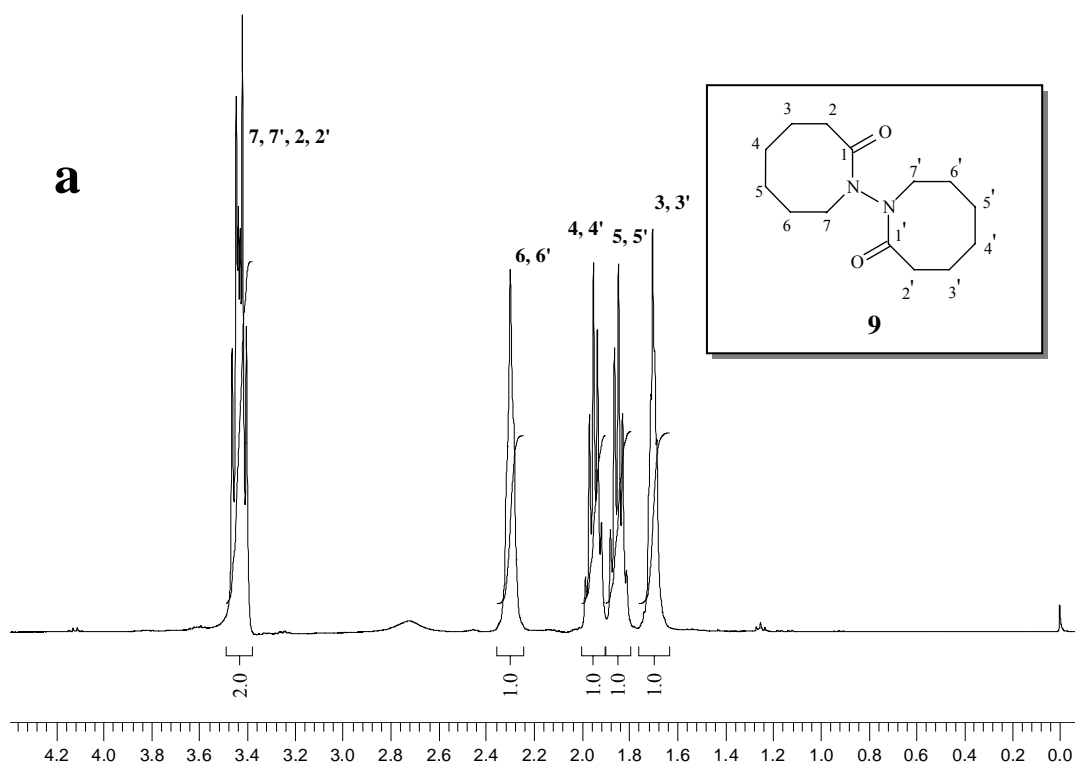


Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona (**9**)

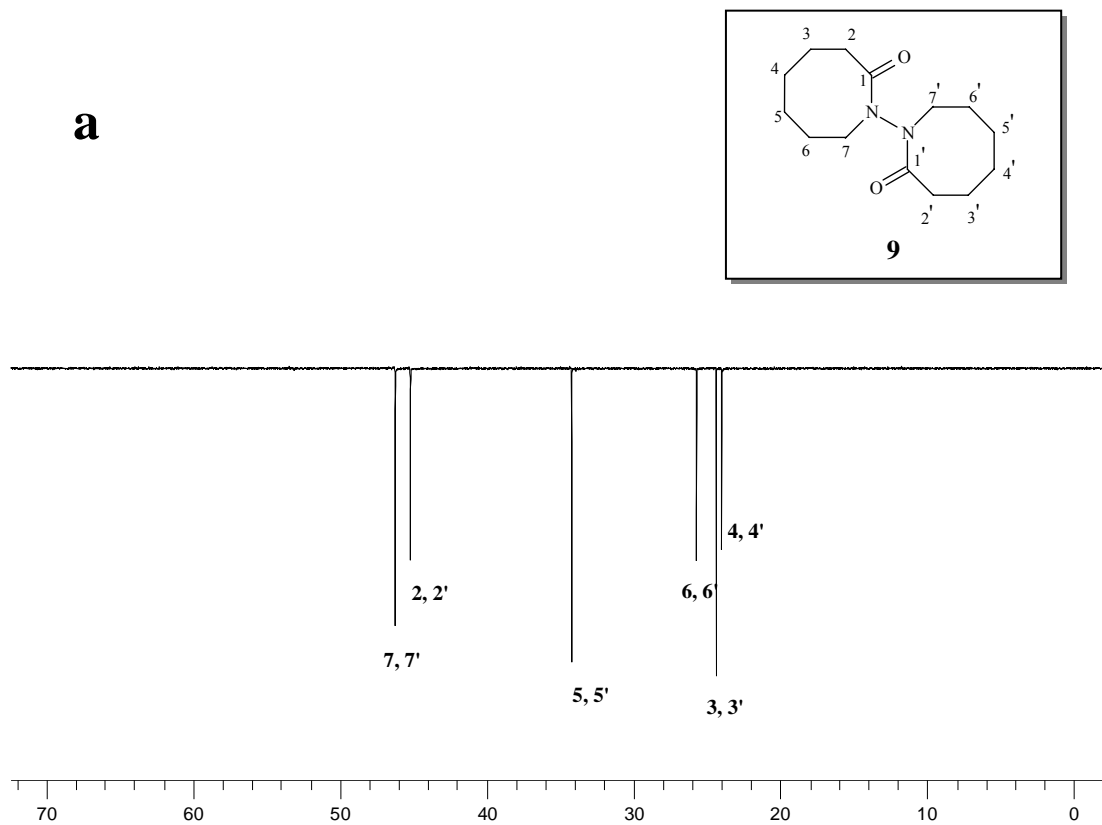


Figura 29 - Espectro de RMN de DEPT 135 (**a**) a 100 MHz em CDCl_3 do 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona (**9**)

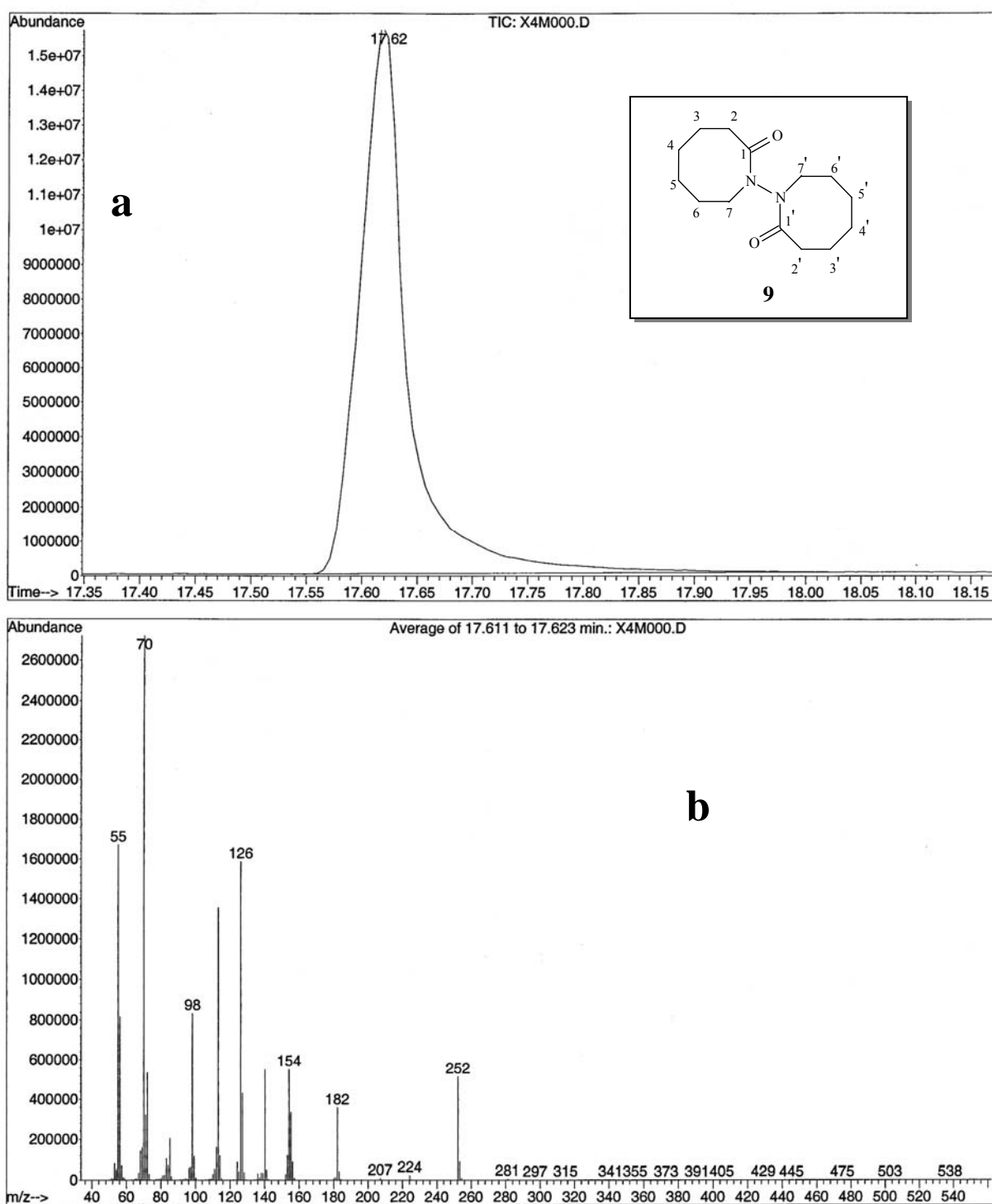


Figura 30 - CG/MS do 1-(2-oxo-1-azocanil)-2-azocanona (**9**) (a) tempo de retenção na coluna; (b) espectro de massa

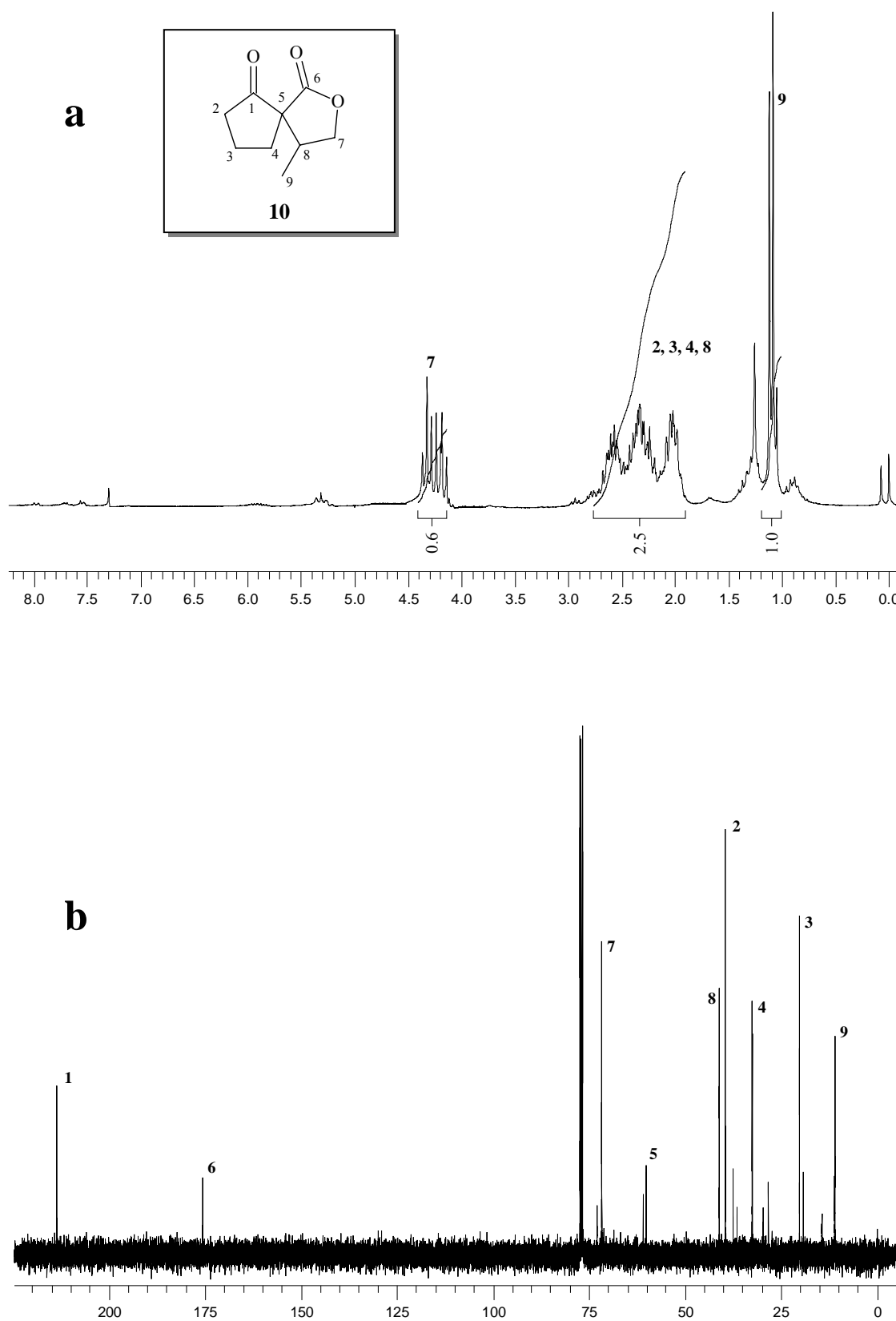


Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do 4-metil-2-oxaspiro[4.4]nonano-1,6-diona (**10**).