

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

Angelica Ribeiro Claus

**SÍNTESE DE α -METILENO- β -LACTAMAS VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR
DE *N*-PROPIOLAMIDAS CATALISADA POR *t*-BuOK E SUA FUNCIONALIZAÇÃO
VIA ARILAÇÃO DE HECK CATALISADA POR PALÁDIO**

Santa Maria, RS

2021

Angelica Ribeiro Claus

SÍNTESE DE α -METILENO- β -LACTAMAS VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE *N*-PROPIOLAMIDAS CATALISADA POR *t*-BuOK E SUA FUNCIONALIZAÇÃO VIA ARILAÇÃO DE HECK CATALISADA POR PALÁDIO

Dissertação apresentada ao Curso de pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Gilson R. Zeni

Santa Maria, RS

2021

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Claus, Angelica
SÍNTESE DE α -METILENO- β -LACTAMAS VIA CICLIZAÇÃO
INTRAMOLECULAR DE N-PROPIOLAMIDAS CATALISADA POR t-BuOK
E SUA FUNCIONALIZAÇÃO VIA ARILAÇÃO DE HECK CATALISADA
POR PALÁDIO / Angelica Claus.- 2021.
117 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Zeni
Coorientador: Luciano Dornelles
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2021

1. Síntese Orgânica 2. Heterociclos 3. Catálise por
paládio 4. β -lactamas 5. Arilação de Heck I. Zeni, Gilson
II. Dornelles, Luciano III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, ANGELICA CLAUS, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Angelica Ribeiro Claus

SÍNTESE DE α -METILENO- β -LACTAMAS VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE N-PROPIOLAMIDAS CATALISADA POR *t*-BuOK E SUA FUNCIONALIZAÇÃO VIA ARILAÇÃO DE HECK CATALISADA POR PALÁDIO

Dissertação apresentada ao Curso de pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Química**.

Aprovada em 30 de abril de 2021:



Gilson R. Zeni, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Daniela Aline Barancelli, Dra. (UTFPR)



André Luiz Agnes Stein, Dr. (UFMT)

Santa Maria,

RS 2021

Agradecimentos

Ao professor Gilson Zeni, para nós apenas GZ, pelo qual tive a honra de ter sido orientada e compreender que o conhecimento não precisa tirar a parceria e a alegria, mas que a união destes pode amplificar ambos.

À professora Cris, que é um exemplo de determinação e força e, assim como GZ, de superação, por fazer tanto com as condições oferecidas aos pesquisadores brasileiros.

À professora Daniela, por ter acreditado que eu poderia ser uma pesquisadora, pela ótima professora e orientadora que foi na graduação, e também pela pessoa doce e querida que é.

Aos amigos do lab: Tales, Robert, Matheus, Ana, Adriano, Feijão, Leonel, Pedro, Fran, Kamila, Luíz e Thaís, com os quais compartilhei tantos bons momentos, não apenas de crescimento profissional, mas tantos risos, gargalhadas, fiascos e cafés da tarde. Sempre lembrarei de cada um.

Um agradecimento e admiração especial ao Tales, pela ajuda desde o início.

À minha banca examinadora, constituída pela professora Daniela (UTFPR) e professor André (UFMT). Também aos professores da qualificação, Ricardo e Bernardo (UFSM).

A todos os professores que fizeram parte da minha formação desde o ensino básico, da faculdade e também do mestrado.

Ao funcionário Ademir, por toda a ajuda.

Ao meu amigo de graduação Leandro, que encarou sair do interior do PR comigo para ir a Santa Maria RS em busca de um sonho que compartilhamos. Também às amigas Kátia, Mônica Tatiana, e Roslen.

Ao meu amigo, João Martins.

À minha família: Rosangela, Ademir, Maria Paula, Lorenço, Íria e Melissa, por me apoiarem, por me amarem, por acreditarem em mim, por serem meu suporte e meu lar.

Às agências financiadoras CAPES, FAPERGS e CNPq.

À Deus, sem O qual nada seria possível nem faria sentido.

RESUMO

SÍNTESE DE α -METILENO- β -LACTAMAS VIA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE *N*-PROPIOLAMIDAS CATALISADA POR *t*-BuOK E SUA FUNCIONALIZAÇÃO VIA ARILAÇÃO DE HECK CATALISADA POR PALÁDIO

AUTORA: Angelica Ribeiro Claus

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gilson R. Zeni

O presente trabalho descreve a síntese régio- e estereosseletiva de α -metileno- β -lactamas através de ciclização intramolecular de diferentes *N*-propiolamidas catalisada por *tert*-butóxido de potássio. O mesmo, em quantidades catalíticas de 30 mol%, juntamente a dimetilformamida e dimetilsulfóxido como solventes, demonstrou ser eficiente para a promoção dessa ciclização. A condição otimizada encontrada para a síntese das β -lactamas no presente estudo, descreve o uso de 30 mol% de *tert*-butóxido de potássio e 3 mL de dimetilsulfóxido para 0,25 mmol da correspondente *N*-benzil-*N*-metil-3-fenilpropiolamida, sob aquecimento a 90°C por 1 hora. A aplicação destas condições a outras *N*-propiolamidas, propiciou a obtenção de 16 exemplos de derivados do anel β -lactâmico, com rendimentos entre 33-87%. Estes, apresentaram uma boa tolerância ao uso de grupos retiradores e doadores de densidade eletrônica em ambas as porções aromáticas. Além de sua síntese, posteriormente é descrita a funcionalização destas β -lactamas através de arilação de Heck, a qual foi catalisada por acetato de paládio e fez uso de diferentes iodetos de arila, levando a obtenção de 8 novos exemplos de β -lactamas polissubstituídas com rendimentos entre 41-86%.

Palavras-chave: Ciclização intramolecular; lactamas; arilação de Heck; acoplamento; heterociclos.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF α -METHYLENE- β -LACTAMS VIA INTRAMOLECULAR CYCLIZATION OF *N*-PROPIOLAMIDES CATALYZED BY *t*-BuOK AND ITS FUNCTIONALIZATION THROUGH HECK ARYLATION CATALYZED BY PALADIUM

AUTHOR: Angelica Ribeiro Claus

ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Gilson R. Zeni

The present work describes the regio- and stereoselective synthesis of α -methylene- β -lactams through intramolecular cyclization of different *N*-propiolamides catalyzed by potassium *tert*-butoxide. The same, in catalytic amounts of 30 mol%, together with dimethylformamide and dimethyl sulfoxide as solvents, proved to be efficient for the promotion of this cyclization. The optimized condition found for the synthesis of β -lactams in the present study, describes the use of 30 mol% of potassium *tert*-butoxide and 3 mL of dimethyl sulfoxide for 0.25 mmol of the corresponding *N*-benzyl-*N*-methyl-3-phenylpropiolamide, under heating at 90°C for 1 hour. The application of these conditions to other *N*-propiolamides, provided 16 examples of derivatives of the β -lactam ring, with yields between 33-87%. These showed a good tolerance to the use of removal groups and electronic density donors in both aromatic portions. In addition to their synthesis, the functionalization of these β -lactams through Heck arylation is later described, which was catalyzed by palladium acetate and made use of different aryl iodides, leading to the obtaining of 8 new examples of polysubstituted β -lactams with yields between 41-86%.

Keywords: Intramolecular cyclization; lactams; Heck arylation; coupling; heterocycles.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Otimização das condições reacionais para a síntese das α -metileno- β -lactamas. ^a | 45 |
| Tabela 2 - Síntese de α -metileno- β -lactamas via catálise por t-BuOK. | 47 |
| Tabela 3 - Reação da α -metileno- β -lactama 5a com o 4-iodotolueno 6a . ^a | 53 |
| Tabela 4 - Reatividade para a síntese das 3-(diaril)metileno)- β -lactamas ^{a,b} | 56 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1 - β -lactamas utilizadas como princípio ativo em antibióticos | 21 |
| Figura 2 - Ortep da estrutura do composto 5a | 52 |
| Figura 3 - Ortep da estrutura do composto 5d | 53 |
| Figura 4 - Ortep da estrutura do composto 7a | 58 |
| Figura 5 - Ortep da estrutura do composto 7f | 59 |
| Figura 6 - Ortep da estrutura do composto 7h | 59 |
| Figura 7 - Controle experimental | 61 |
| Figura 8 - Mecanismo de ciclização 4- <i>exo-dig</i> | 62 |
| Figura 9 - Mecanismo de ciclização via adição intramolecular 1,2 | 63 |
| Figura 10 - Mecanismo de proposto para a funcionalização | 64 |
| Figura 11 - Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz | 85 |
| Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz | 85 |
| Figura 13 - Espectro de RMN ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 400 MHz | 86 |
| Figura 14 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 a 100 MHz | 86 |
| Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do composto 5c em CDCl_3 a 400 MHz | 87 |
| Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c em CDCl_3 a 100 MHz | 87 |
| Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto 5d em CDCl_3 a 400 MHz | 88 |
| Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d em CDCl_3 a 100 MHz | 88 |
| Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do composto 5e em CDCl_3 a 400 MHz | 89 |
| Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e em CDCl_3 a 100 MHz | 89 |
| Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto 5f em CDCl_3 a 400 MHz | 90 |
| Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5f em CDCl_3 a 100 MHz | 90 |
| Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do composto 5g em CDCl_3 a 400 MHz | 91 |
| Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5g em CDCl_3 a 100 MHz | 91 |
| Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto 5h em CDCl_3 a 400 MHz | 92 |
| Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5h em CDCl_3 a 100 MHz | 92 |
| Figura 27 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 5h em CDCl_3 a 564,9 MHz | 93 |
| Figura 28 - Espectro de RMN ^1H do composto 5i em CDCl_3 a 400 MHz | 94 |
| Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5i em CDCl_3 a 100 MHz | 94 |
| Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto 5l em CDCl_3 a 400 MHz | 95 |
| Figura 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5l em CDCl_3 a 100 MHz | 95 |
| Figura 32 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 5l em CDCl_3 a 564,9 MHz | 96 |
| Figura 33 - Espectro de RMN ^1H do composto 5m em CDCl_3 a 400 MHz | 97 |
| Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5m em CDCl_3 a 100 MHz | 97 |
| Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 5n em CDCl_3 a 400 MHz | 98 |
| Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5n em CDCl_3 a 100 MHz | 98 |
| Figura 37 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 5n em CDCl_3 a 564,9 MHz | 99 |
| Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do composto 5o em CDCl_3 a 400 MHz | 100 |
| Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5o em CDCl_3 a 100 MHz | 100 |
| Figura 40 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 5o em CDCl_3 a 564,9 MHz | 101 |
| Figura 41 - Espectro de RMN ^1H do composto 5p em CDCl_3 a 400 MHz | 102 |
| Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5p em CDCl_3 a 100 MHz | 102 |
| Figura 43 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 5p em CDCl_3 a 564,9 MHz | 103 |
| Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do composto 7a em CDCl_3 a 400 MHz | 104 |
| Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a em CDCl_3 a 100 MHz | 104 |

| | |
|---|-----|
| Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 7b em CDCl_3 a 400 MHz..... | 105 |
| Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7b em CDCl_3 a 100 MHz | 105 |
| Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto 7c em CDCl_3 a 400 MHz..... | 106 |
| Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7c em CDCl_3 a 100 MHz..... | 106 |
| Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto 7d em CDCl_3 a 400 MHz..... | 107 |
| Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7d em CDCl_3 a 100 MHz | 107 |
| Figura 52 - Espectro de RMN ^1H do composto 7e em CDCl_3 a 400 MHz..... | 108 |
| Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7e em CDCl_3 a 100 MHz..... | 108 |
| Figura 54 - Espectro de RMN ^1H do composto 7f em CDCl_3 a 400 MHz | 109 |
| Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7f em CDCl_3 a 100 MHz | 109 |
| Figura 56 - Espectro de RMN ^1H do composto 7g em CDCl_3 a 400 MHz | 110 |
| Figura 57 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7g em CDCl_3 a 100 MHz | 110 |
| Figura 58 - Espectro de RMN ^1H do composto 7h em CDCl_3 a 400 MHz | 111 |
| Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7h em CDCl_3 a 100 MHz | 111 |
| Figura 60 - Espectro de RMN ^{19}F do composto 7h em CDCl_3 a 564,9 MHz..... | 112 |
| Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto 5aa em CDCl_3 a 400 MHz..... | 113 |
| Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5aa em CDCl_3 a 100 MHz..... | 113 |
| Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto 5ab em CDCl_3 a 400 MHz..... | 114 |
| Figura 64 - Espectro de RMN ^1H do composto 5ab em CDCl_3 a 100 MHz..... | 114 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|---------------------------------|---|
| AgOAc | Acetato de prata |
| Ag ₂ CO ₃ | Carbonato de prata |
| CCD | Cromatografia em camada delgada |
| CH ₂ Cl ₂ | Diclorometano |
| CH ₃ I | Iodometano |
| CO | Monóxido de carbono |
| Cs ₂ CO ₃ | Carbonato de césio |
| DCC | Diciclohexilcarbodiimida |
| DCE | Dicloroetano |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| ee | Excesso enantiomérico |
| EM | Espectrometria de massas de baixa resolução |
| EMAR | Espectrometria de massas de alta resolução |
| Et ₃ N | Trietilamina |
| K ₂ CO ₃ | Carbonato de potássio |
| K ₃ PO ₄ | Fosfato de potássio |
| KI | Iodeto de potássio |
| KOH | Hidróxido de potássio |
| MeCN | Acetonitrila |
| Na ₂ CO ₃ | Carbonato de sódio |
| NaH | Hidreto de sódio |
| NaOAc ₂ | Acetato de sódio |
| NMP | <i>N</i> -metil-2-pirrolidona |
| POCl ₃ | Cloreto de fosforila |
| PdOAc | Acetato de paládio |
| PivOH | Ácido piválico |
| RMN ¹³ C | Ressonância magnética nuclear de carbono treze |
| RMN ¹⁹ F | Ressonância magnética nuclear de flúor dezenove |
| RMN ¹ H | Ressonância magnética nuclear de hidrogênio |

t-BuOK *tert*-Butóxido de potássio

THF Tetraidrofurano

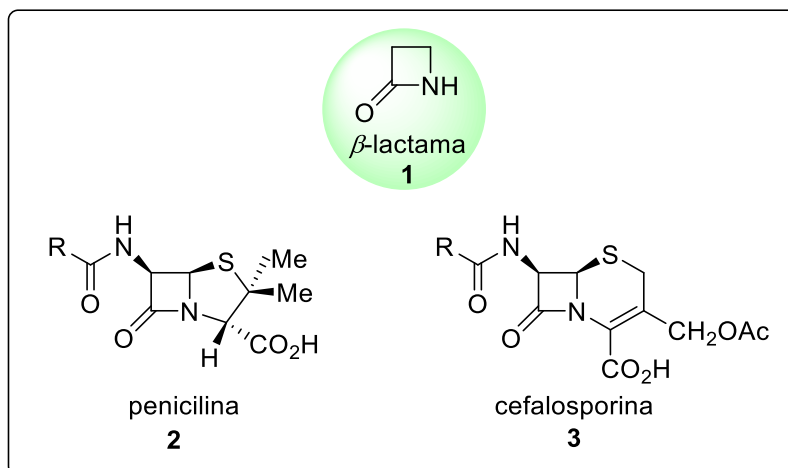
SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|------------|
| 1 | INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 21 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA | 25 |
| 2.1 | REAÇÃO DE IMINAS COM CETENO: MÉTODO DE STAUDINGER | 25 |
| 2.2 | SÍNTESE DE <i>B</i> -LACTAMAS PROMOVIDAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO | 28 |
| 2.3 | SÍNTESE DE <i>B</i> -LACTAMAS PROMOVIDA POR BASE | 29 |
| 2.4 | SÍNTESE DE OUTROS O E <i>N</i> -HETEROCICLOS PROMOVIDA POR BASE | 32 |
| 2.5 | REAÇÃO DE HECK PARA COMPOSTOS SIMILARES AS <i>B</i> -LACTAMAS | 35 |
| 3 | APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS | 41 |
| 3.1 | SÍNTESE DE <i>A</i> -METILENO- <i>B</i> -LACTAMAS | 42 |
| 3.1.1 | Estudos adicionais e proposta mecanística | 59 |
| 4 | CONCLUSÃO | 65 |
| 5 | PARTE EXPERIMENTAL | 67 |
| 5.1 | MATERIAIS E MÉTODOS | 67 |
| 5.1.1 | Espectroscopia de ressonância magnética nuclear | 67 |
| 5.1.2 | Espectrometria de massas | 67 |
| 5.1.4 | Análises de difração de Raios-X | 68 |
| 5.1.5 | Solventes e reagentes | 68 |
| 5.2 | PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS | 69 |
| 5.2.1 | Procedimento geral para a preparação das <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metil-3-fenilpropiolamidas 4: | 69 |
| 5.2.2 | Procedimento geral para a preparação das α -metileno- β -lactamas (5a-p): | 69 |
| 5.2.3 | Procedimento geral para a preparação das 3-(diaril)metileno)- β -lactamas (7a-h): | 70 |
| 5.2.4 | Procedimento geral para a preparação da α -metileno- β -lactama (5aa): ... | 70 |
| 5.2.5 | Procedimento geral para a preparação da α -metileno- β -lactama (5ab): ... | 70 |
| 5.2.5 | Procedimento geral com TEMPO: | 71 |
| | ESPECTROS | 85 |
| | REFERÊNCIAS | 115 |

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos contendo o átomo de Nitrogênio apresentam diversas propriedades biológicas e são constantemente encontrados em produtos naturais como aminoácidos e alcaloides. Além disso, estes compostos compõem a maioria dos medicamentos disponíveis ao tratamento de diversas enfermidades, sendo, portanto, amplamente estudados e avaliados (HESSE, M.; BEARD, A., 2010). Notavelmente, a β -lactama (2-azetidionas) **1** (Figura 1), têm se destacado na classe dos heterocíclicos nitrogenados principalmente após a descoberta das penicilinas **2** e cefalosporinas **3** (Figura 1), conhecidas como antibióticos β -lactâmicos (BANIK, B., 2010), e por outras atividades biológicas apresentadas por muitos de seus derivados, bem como devido a sua utilização como intermediário na síntese orgânica (OJIMA, I.; DELALOGUE, F., 1997).

Figura 1 - β -lactamas utilizadas como princípio ativo em antibióticos



Fonte: Autoria própria.

No que tange as propriedades antibióticas, as penicilinas e cefalosporinas (Figura 1), compostos antibacterianos com ação e estrutura bem elucidados desde 1945, representaram um grande avanço na medicina ao proporcionarem uma valiosa ferramenta na luta contra as bactérias. Isso resultou num aumento da qualidade de vida da população, esses sendo muito mais efetivos do que os compostos anteriormente utilizados para esta finalidade (GREENBERG, A.; BRENNEMAN, C.;

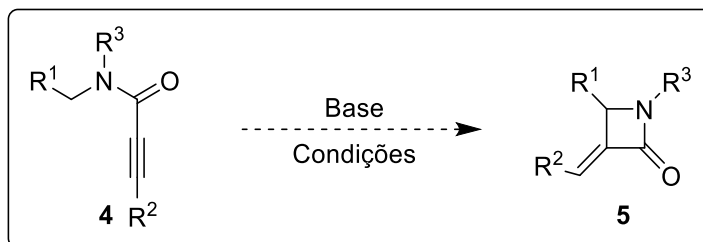
LIEBMAN, J., 2000). De fato, esses ainda continuam sendo os antibióticos mais prescritos na atualidade (BANIK, B., 2010).

Quanto ao mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos **2** e **3** (Figura 1), este se dá com o bloqueio da biossíntese dos compostos que constituem a parede celular bacteriana, os quais são hidrolisados por uma enzima específica, a β -lactamase. Porém, devido a crescente resistência que as bactérias têm adquirido através da produção desta enzima, têm crescido a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos, levando os pesquisadores à busca de novos antibióticos derivados do núcleo β -lactâmico (BANIK, B., 2010).

Para além de sua utilização como antibióticos, algumas β -lactamas mostram atividades anticâncer (BANIK, B., 2010), são materiais de partida na síntese do fármaco paclitaxel (taxol) e análogos (BANIK, B., 2010), atuam como inibidores enzimáticos, ativadores de genes (CLADER, 2004) e como estrutura base de aminoácidos (SUMPTER, W. G.; MILLER, F. M., 1983) (JOLE, J.; MILLS, K., 2010) (EICHER, T.; HAUPTMANN, S.; SPEICHER, A., 2003) (SARACOGLU, N., 2007), alcaloides (HESSE, M.; BEARD, A., 2010), α e β -amino ácidos e taxóides (BANIK, B., 2010).

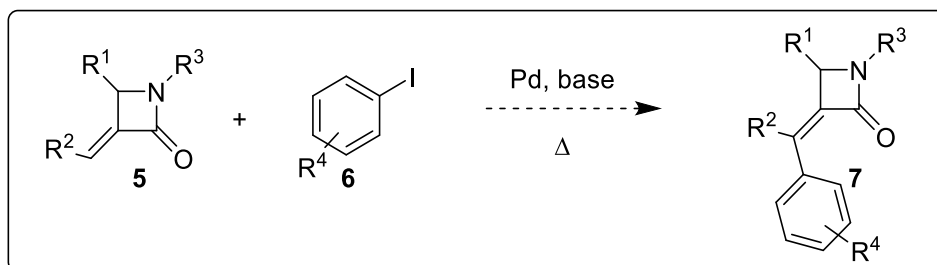
As rotas sintéticas mais usuais para a síntese do anel β -lactama incluem cicloadições [2+2], reações de inserção de carbeno, rearranjo de compostos heterocíclicos, reações de ciclização e reações mediadas por organometálicos, entre outras abordagens diversas. Estas metodologias, geralmente fazem uso de intermediários instáveis como o ceteno, reagentes com preço elevado, e solventes moleculares covalentes considerados problemáticos (PRAT, D., et al., 2016) além de frequentemente não fornecerem um produto estereosseletivamente puro.

Tendo em vista o amplo potencial farmacológico das β -lactamas e a demanda por condições reacionais mais ambientalmente favoráveis, além da obtenção de produtos régio- e estereosseletivos, objetivou-se, no presente trabalho, a síntese de α -metileno- β -lactamas **5** através de uma reação de ciclização intramolecular de *N*-benzil-*N*-metil-3-fenilpropiolamidas **4** mediada por base (Esquema 1).

Esquema 1 - Síntese das α -metileno- β -lactamas

Fonte: Autoria própria.

Também se objetivou a realização de uma posterior funcionalização com o núcleo β -lactâmico **5** obtido. A funcionalização do núcleo foi alcançada através de uma reação de acoplamento cruzado do tipo Heck, catalisada por acetato de paládio (PdOAc)₂, na presença de iodetos de arila **6**, e das β -lactamas **5**, permitindo a formação de uma nova ligação C-C entre estes compostos, resultando nas 3-(diaril)metileno- β -lactamas **7** (Esquema 2) (DICK, H, A.; HECK, R, F.; 1974).

Esquema 2 - Funcionalização das α -metileno- β -lactamas

Fonte: Autoria própria.

2 REVISÃO DA LITERATURA

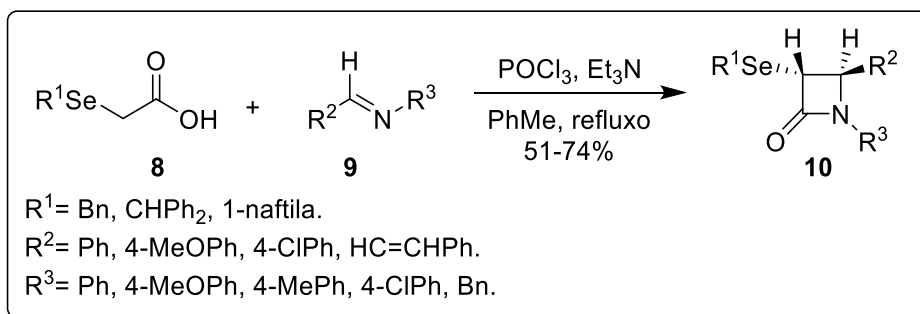
Na presente revisão, serão apresentados alguns dos métodos mais recentes para a síntese do anel β -lactama, bem como alguns avanços obtidos nas sínteses clássicas (PITTS, C. R.; LECTKA, T., 2014) (BRANDI, A.; CICCHI, S.; CORDERO, F. M., 2008). Visto que o presente trabalho utiliza a base *t*-BuOK para a obtenção de β -lactamas, além dos avanços supracitados, são apresentados artigos que descrevem a síntese de compostos heterociclos pelo uso de diferentes bases. A relevância destas, em detrimento a outras metodologias, se justifica por dispensarem o uso de metais, temperaturas elevadas, solventes tóxicos e longos tempos reacionais.

Após a discussão sobre alguns dos métodos de síntese de β -lactamas mais relevantes ao enfoque deste trabalho, são apresentados alguns exemplos presentes na literatura, da aplicação da reação de arilação de Heck para núcleos similares ao núcleo β -lactâmico obtido.

2.1 REAÇÃO DE IMINAS COM CETENO: MÉTODO DE STAUDINGER

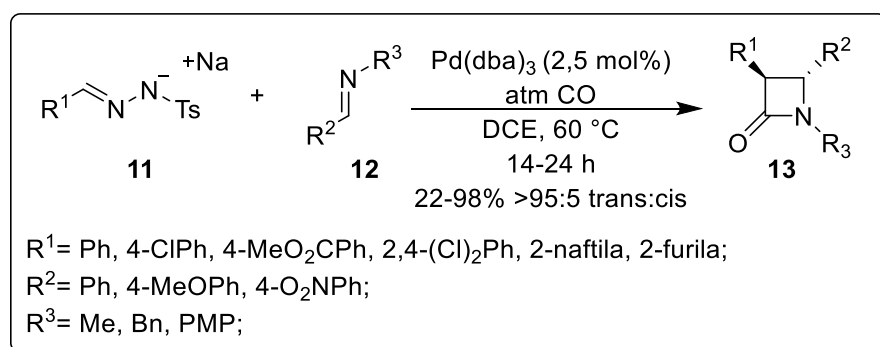
A reação de Staudinger, que ocorre entre iminas e cetenos, é considerada uma metodologia clássica, e ainda amplamente estudada para a síntese de derivados da β -lactama na atualidade (STAUDINGER, H. JUSTUS, L., 1907). Desde sua descrição, em 1907, diversas pesquisas têm sido realizadas a fim de aprimorar seu entendimento mecanístico, principalmente com o intuito de aumentar a estereosseletividade da reação (BRANDI, A.; CICCHI, S.; CORDERO, F. M., 2008). Nesta reação, a estereosseletividade tem mostrado ser dependente das condições reacionais tais como o método utilizado para a geração do intermediário ceteno, o solvente, a temperatura e mesmo a ordem de adição dos reagentes (ZHANG, Z. et al., 2011).

Utilizando a metodologia de síntese de Staudinger, em 2010, Bari, juntamente a outros pesquisadores, elucidaram a síntese diastereosseletiva de β -lactamas 2-selênio substituídas **10**. Para tal, utilizaram-se de bases de Schiff **9**, ácidos arílicos e alquílicos substituídos com selênio **8**, cloreto de fosforila (POCl_3) e trietilamina (Et_3N) sob refluxo em tolueno ou benzeno (Esquema 3). Os rendimentos obtidos pelos autores foram de 51-74% (BARI, S. et al., 2010).

Esquema 3 - Síntese de β -lactamas 2-selênio substituídas

Fonte: (BARI, S. et al., 2010).

No ano de 2010, foi descrita por Zhang e colaboradores a síntese de β -lactamas **13** através da catálise por paládio de uma série de sais de *N*-tosilhidrazonas **11** e *N*-metil ou *N*-benzilbenzaldiminas **12** sob aquecimento e pressão de monóxido de carbono (CO). A metodologia utilizada resultou na obtenção de uma alta diasterosseletividade em todos os casos nos quais a imina não era substituída com uma benzila ou o sal de *N*-tosilhidrazona não possuía um substituinte doador de densidade eletrônica (Esquema 4). Os rendimentos obtidos pelos autores foram de 22-98% com uma alta diasterosseletividade com relação ao produto *trans*, chegando a uma razão maior que 95:5 (ZHANG, Z. et al., 2011).

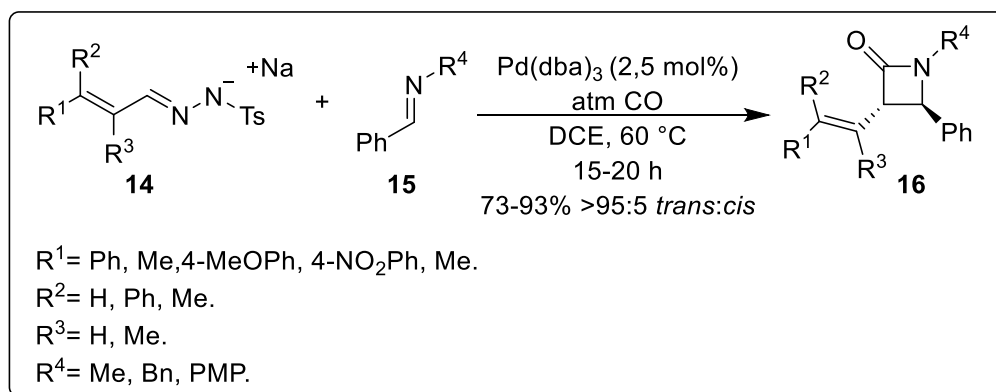
Esquema 4 - Síntese de β -lactamas através da catálise por paládio

Fonte: (ZHANG, Z. et al., 2011).

A fim de demonstrar a versatilidade da metodologia reacional e expandir o escopo dos produtos obtidos, os autores também realizaram a síntese de β -lactamas α,β -insaturadas **16**, a partir de sais de *N*-tosilhidrazonas α,β -insaturados **14**, e *N*-

benzilbaldiminas **15** (Esquema 5). Os rendimentos obtidos também foram de alta diastereosseletividade, na maioria dos casos para o produto *trans*, também chegando a alcançar razão maior que 95:5 (ZHANG, Z. et al., 2011).

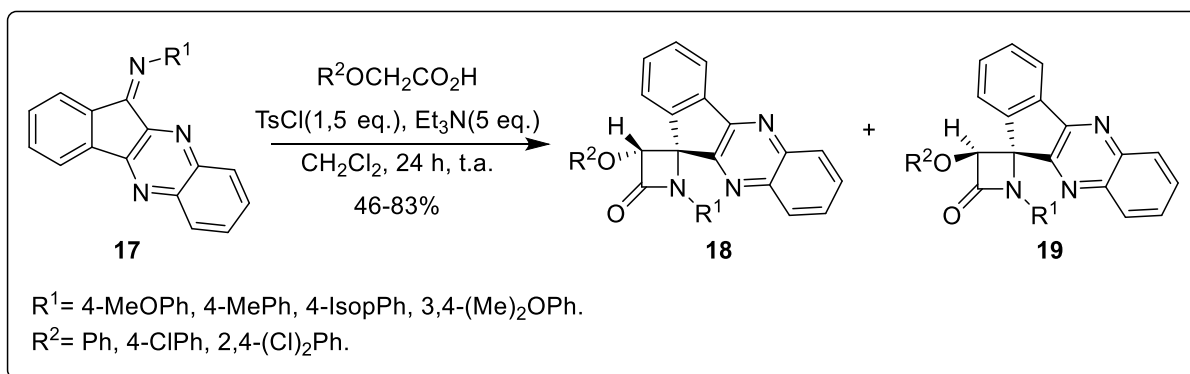
Esquema 5 - Síntese de β -lactamas α,β -insaturadas



Fonte: (ZHANG, Z. et al., 2011).

No ano de 2017, Rad e colaboradores descreveram a síntese de espiro β -lactamas **18** e **19**, contendo um sistema de anéis indeno [1,2-*b*] quinoxalina, através da reação entre cetenos e iminas derivadas da 11-*H*-indeno [1,2-*b*] quinoxalin-11-ona **17**, na presença de trietilamina e cloreto de tosila em CH_2Cl_2 anidro, a temperatura ambiente (Esquema 6). Os rendimentos dos diastereoisômeros obtidos ficaram entre 46-83% (RAD, J. A., et al., 2017).

Esquema 6 - Síntese de espiro β -lactamas

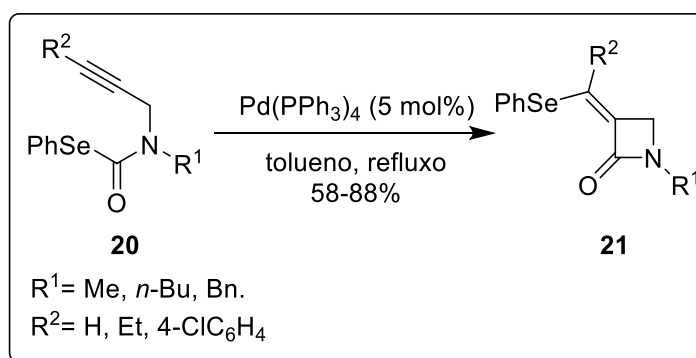


Fonte: (RAD, J. A. et al., 2017).

2.2 SÍNTESE DE β -LACTAMAS PROMOVIDAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO

Em 2005, um grupo de pesquisadores tendo como autor principal Toyofuko, publicaram um artigo no qual descrevem a síntese de α -alquilideno- β -lactamas **21**, através de uma ciclização intramolecular catalisada por paládio, do carbamoselenoato **20**, em tolueno sob refluxo por 1h. Os autores descreveram uma alta régio- e estereosseletividade, obtendo os produtos com configuração *Z* numa proporção mínima de 11/89 chegando a até 100%, com um rendimento de 59-88% (Esquema 7) (TOYOFUKU, M. et al., 2005).

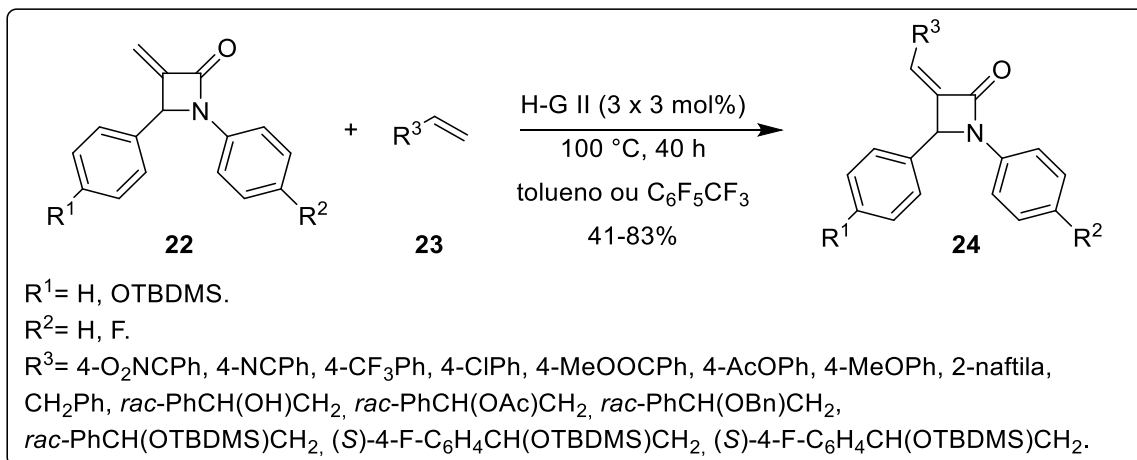
Esquema 7 - Ciclização intramolecular catalisada por paládio fornecendo β -lactamas



Fonte: (TOYOFUKO, M. et al., 2005).

Em 2016, Humpl, juntamente com outros pesquisadores, publicaram um estudo sobre a funcionalização de α -metilideno- β -lactamas, através de uma reação de *transalquilidenação* entre α -metilideno- β -lactamas β -ariladas **22** e alcenos terminais **23**, mediada por um catalisador de segunda geração Hoveyda-Grubbs, a base de rutênio (o qual foi adicionado em três porções iguais durante o curso da reação), sendo o solvente tolueno ou octafluórtolueno, fornecendo apenas o estereoisômero *Z* de α -alquilideno- β -aril- β -lactamas em rendimentos de 41-83% (Esquema 8) (HUMPL, M. et al., 2016).

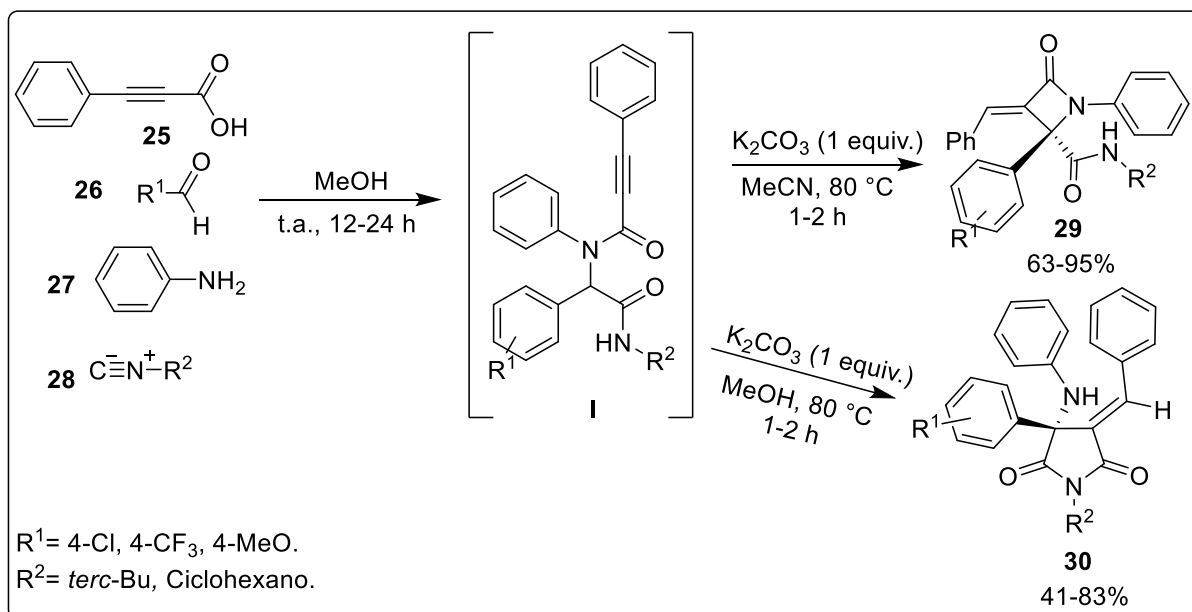
Esquema 8 - Obtenção de α -alquilideno- β -aril- β -lactamas



Fonte: (HUMPL, M. et al., 2016).

2.3 SÍNTESE DE β -LACTAMAS PROMOVIDA POR BASE

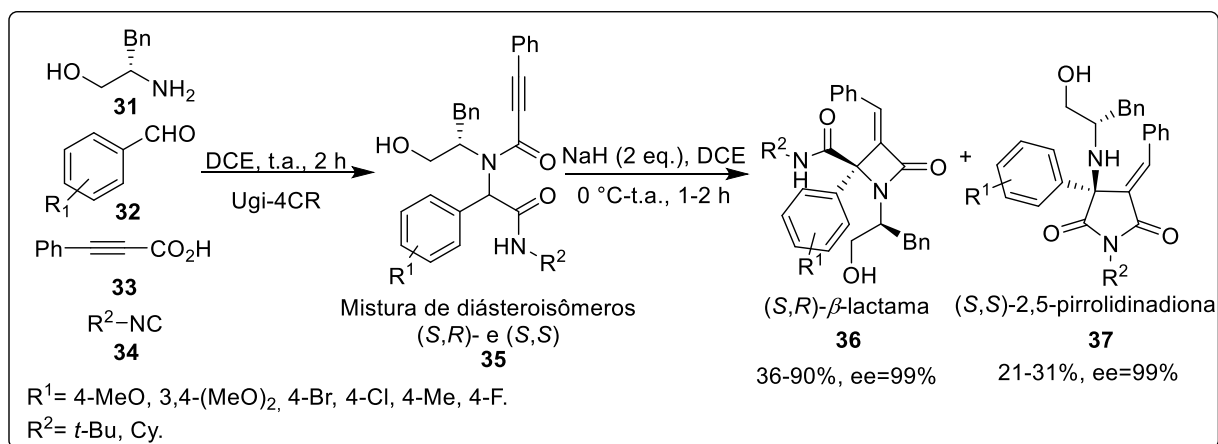
Em 2014, Ghabraie e colaboradores, descreveram a síntese de β -lactamas **29** e pirrolidina-2,5-dionas **30**, após a obtenção do material de partida, sintetizado por uma reação de 4 componentes do tipo Ugi, para a qual foram utilizados ácido fenilpropiólicos **25** e diferentes aldeídos **26**, anilinas **27** e isocianetos **28**. Tendo sido sintetizado, precipitado e separado, o intermediário **I** passou por um processo de ciclização intramolecular mediada por carbonato de potássio (K_2CO_3), em acetonitrila (MeCN) como solvente, sob aquecimento entre 1 e 2 horas, levando à obtenção de β -lactamas **29** em rendimentos de 63-95% do enantiômero *E* (Esquema 9). Já para a obtenção das pirrolidina-2,5-dionas **30**, os autores descrevem que, após o tempo reacional de formação do intermediário **I**, foi apenas necessária a adição da base K_2CO_3 , para o fornecimento dos produtos, com rendimentos entre 41-83% (GHABRAIE, E. et al., 2015).

Esquema 9 - Síntese de β -lactamas promovida por K_2CO_3 

Fonte: (GHABRAIE, E. et al., 2015).

Em 2017, Ramanivas juntamente com outros pesquisadores, desenvolveram uma síntese *one pot* 4 componentes, derivada de Ugi, mediada por hidreto de sódio (NaH) para a síntese de β -lactamas. Os autores utilizaram dicloroetano (DCE) como solvente, L-fenilalanol **31**, diferentes aldeídos aromáticos **32**, ácido fenilpropióico **33**, isocianetos **34** e base para a promoção da ciclização, obtendo as β -lactamas **36** por meio de uma reação de ciclização 4-*exo-dig*, em rendimentos de 36-40% com excesso enantiomérico (ee) de 99% para o diastereoisômero (*S,R*), como mostra o Esquema 10 (RAMANIVAS, T. et al., 2017).

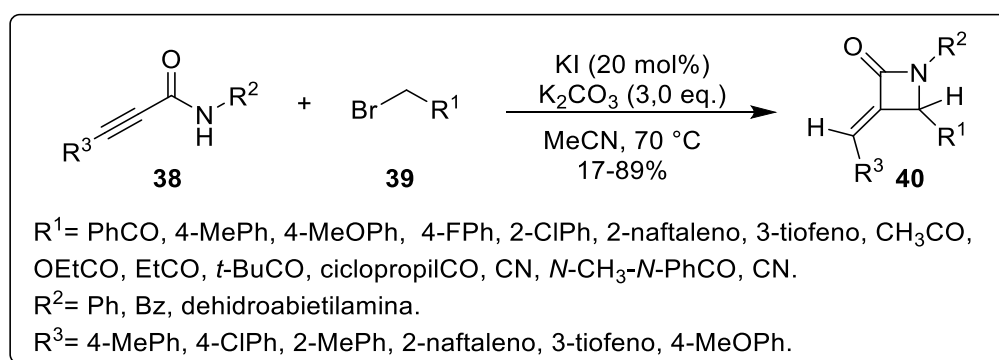
Esquema 10 - Síntese multicomponentes *one pot* de β -lactamas via derivados de Ugi



Fonte: (RAMANIVAS, T. et al., 2017).

Em 2018, Zhang e colaboradores elucidaram a síntese de β -lactamas utilizando como matérias de partida *N*-propiolamidas **38**, 2-bromoacetato **39**, K_2CO_3 , iodeto de potássio (KI) como aditivo, e MeCN como solvente. Os autores descrevem a obtenção das α -metileno- β -lactamas **40** (Esquema 11), com rendimentos entre 17 a 89% (ZHANG, L. et al., 2018). O mecanismo reacional é descrito no Esquema 12.

Esquema 11 - Síntese de β -lactamas mediada por K_2CO_3

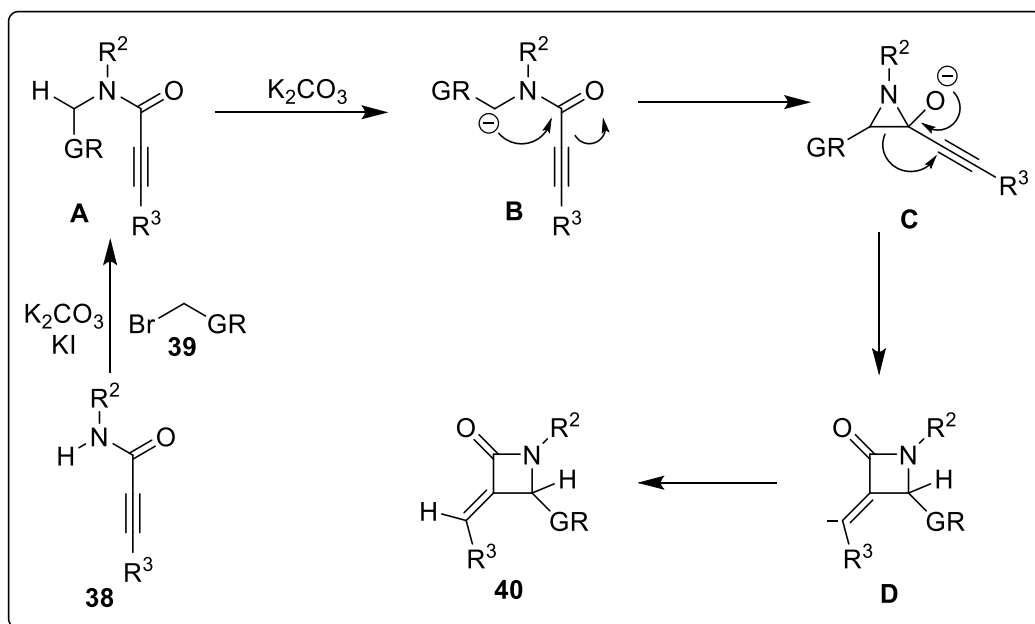


Fonte: (ZHANG, L. et al., 2018).

Segundo os autores, na presença de K_2CO_3 e KI, ocorre a *N*-alquilação da *N*-propiolamida **38**, fornecendo o intermediário **A**, o qual sofre desprotonação pela base, levando ao ânion **B**, intermediário-chave. Uma adição intramolecular do intermediário **B**, leva ao intermediário aziridina **C** que, devido à tensão do anel, passa por uma

clivagem migratória da ligação C-C produzindo **D**, que após protonação fornece o produto **40** (ZHANG, L. et al., 2018).

Esquema 12 - Esquema mecanismo para obtenção de β -lactamas via intermediário aziridina



Fonte: (ZHANG, L. et al., 2018).

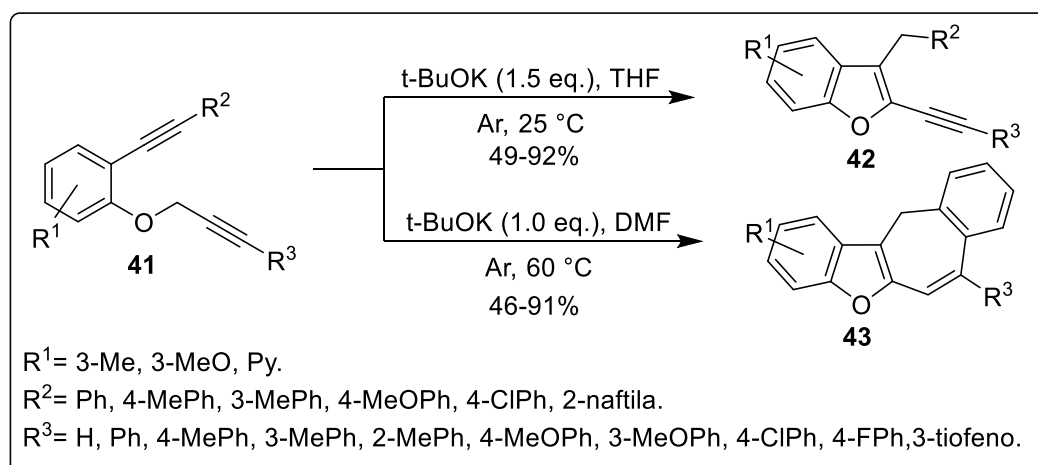
2.4 SÍNTESE DE OUTROS O E N-HETEROCICLOS PROMOVIDA POR BASE

A utilização de base como um reagente em síntese orgânica é muito relatada. Desde sua aplicação em reações clássicas de acoplamento como Heck (DIECK, H. A.; HECK, R. F., 1974) e Suzuki (MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A., 1979), reações de ciclização intramolecular (ZHANG, L. et al. 2018), reações de cicloadição (SHEN, J. et al., 2018), entre muitas outras, sua utilização é necessária, se não indispensável. Especificamente como catalisadores, as bases fornecem diversas classes de compostos. Muitas vezes escolhidas em detrimento a metodologias que necessitam de metais, estas são mais ambientalmente amigáveis, e mesmo mais economicamente viáveis (GAWANDE, M, B. et al., 2014). Tendo em vista sua notoriedade, bem como sua importância como catalisador, no presente trabalho são

brevemente discutidas as sínteses de diferentes heterociclos, a fim de elucidar a validade de metodologias que se utilizam de diferentes bases.

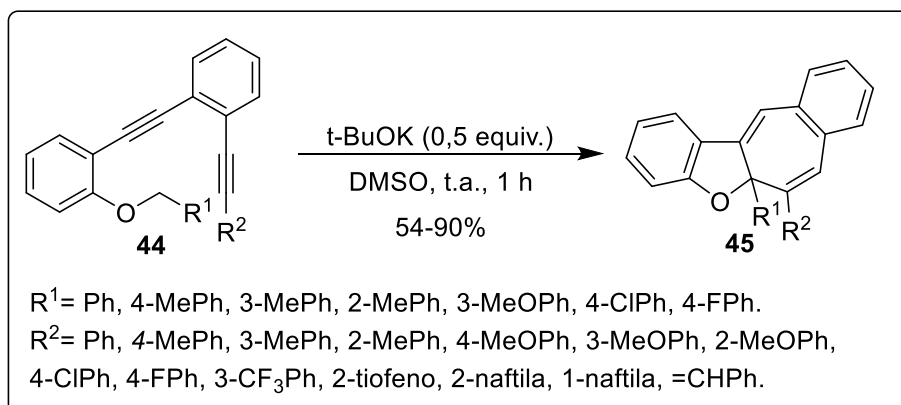
Em 2013 foi descrita a anelação de 2-alquinilfenil éteres **41** por Grimaldi e colaboradores, os quais obtiveram benzofuranos **42** e 12-*H*-benzoanulenos **43**. Através da utilização de *t*-BuOK como base, tetraidrofurano (THF) como solvente, atmosfera inerte a temperatura ambiente, os autores obtiveram 3-benzil-2-alquinilbenzofuranos, e com a utilização de dimetilformamida (DMF) a 60°C, eles seletivamente obtiveram 12-*H*-benzoanulenobenzo[*b*]furanos (Esquema 13) (GRIMALDI, T. B.; BACK, D. F.; ZENI, G. 2013).

Esquema 13 - Síntese de benzofuranos e 12-*H*-benzoanulenos



Fonte: (GRIMALDI, T. B.; BACK, D. F.; ZENI, G. 2013).

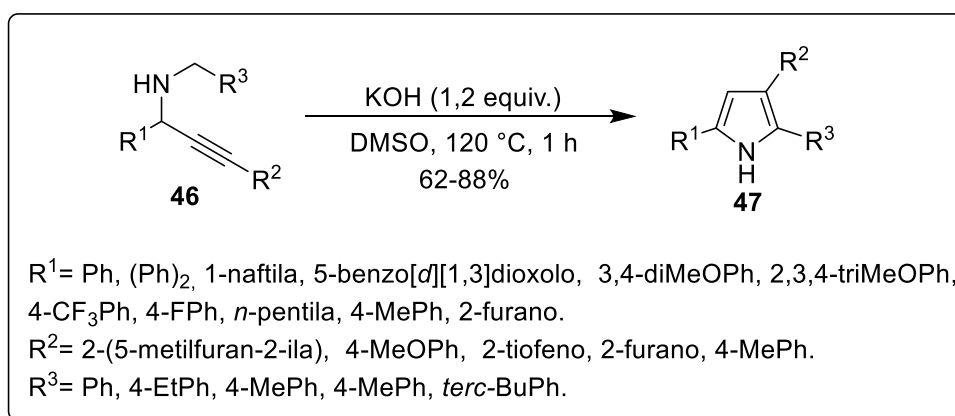
Em 2016, Gai e colaboradores descreveram uma ciclização intramolecular sequencial 5-*exo*, 7-*endo*-dig de benzil éteres **44** para a síntese de benzo[*b*]furanos fundidos a um anel de 7 membros **45** (Esquema 14). A condição otimizada é descrita tendo a atuação de *t*-BuOK como base, dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, e um tempo reacional de uma hora a temperatura ambiente. A reação procedeu regioselectivamente, promovendo apenas a obtenção dos produtos ciclohepta[*b*]furanos, com exceção ao material de partida contendo um grupo naftil ligado ao alcino, no qual houve a formação de uma dupla ciclização *exo-dig* com uma razão de 5:1 para o anel de 7 membros. Os rendimentos relatados estiveram na faixa de 54-90% (GAI, R. et al., 2016).

Esquema 14 - Síntese de benzo[*b*]furanos fundidos a um anel de 7 membros

Fonte: (GAI, R. et al., 2016).

Em 2018, Mishra, juntamente com outros pesquisadores, descreveram a síntese de 1-*H*-pirróis **47** 2,3,5-trissubstituídos. Através da ciclização intramolecular de *N*-propargilaminas **46** mediada por hidróxido de potássio (KOH), utilizando DMSO como solvente, sob aquecimento, e num tempo reacional de 1 hora, eles obtiveram o composto **47** em rendimentos de 62-88% (Esquema 15) (MISHRA, P. K. et al., 2018).

Esquema 15 - Síntese de pirróis mediada por KOH

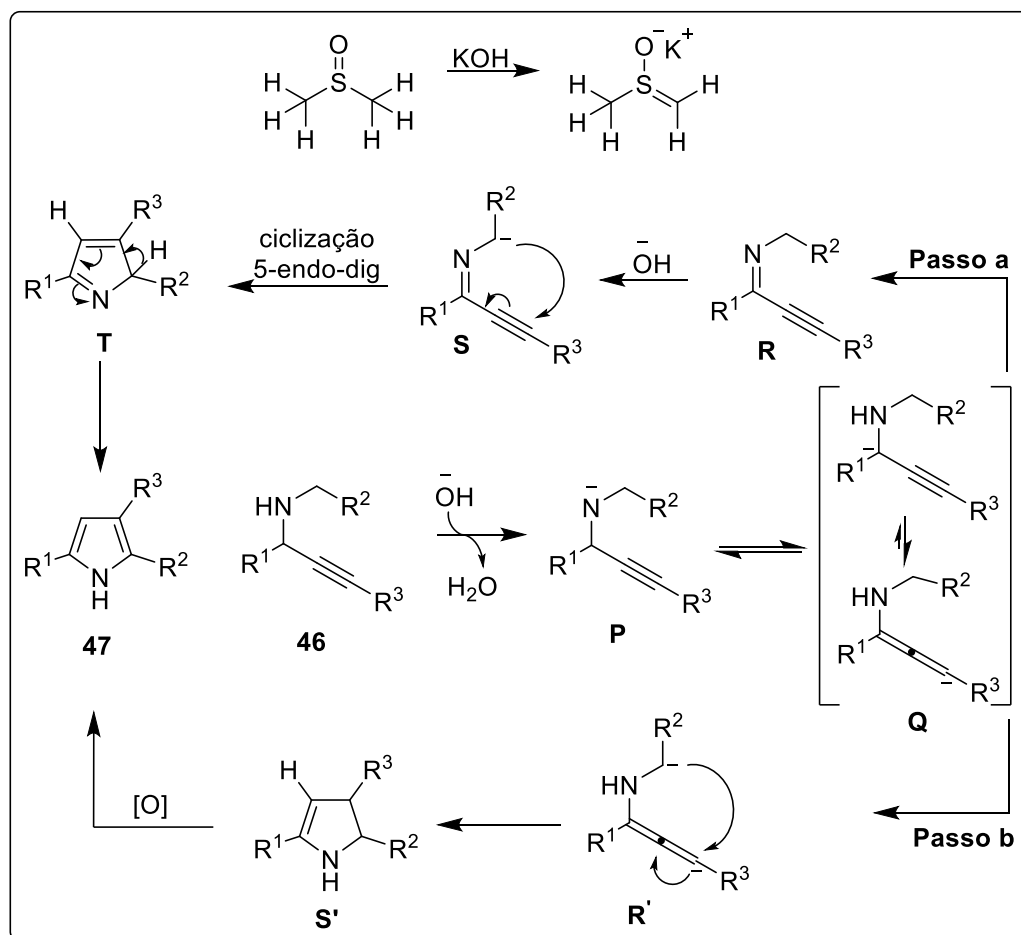


Fonte: (MISHRA, P. K. et al., 2018).

Como mecanismo reacional, os autores descrevem que inicialmente a base realiza a desprotonação da *N*-propargilamina **46**, levando à formação do intermediário aleno **Q**. A partir disso, sugerem que possam ocorrer dois passos reacionais plausíveis: o passo a, no qual a espécie **Q** passa por uma abstração de hidreto de

uma oxidação de dois elétrons/desprotonação para gerar o enino **R**, o qual se converte numa espécie aniônica **S** na presença de base. Posteriormente, esta espécie sofre uma ciclização 5-*endo*-dig fornecendo **T**, que passa por uma isomerização levando a formação dos pirróis **47**. Na proposta mecanística b, a base abstrai um próton do intermediário **P** resultando na espécie **Q**, que leva a **R'**, a qual passa por uma ciclização intramolecular resultando no 2,3-di-hidro-pirrol **S'**, o qual passa por uma auto-oxidação, fornecendo os pirróis **47** (Esquema 16).

Esquema 16 - Mecanismo para a síntese de pirróis mediada por KOH



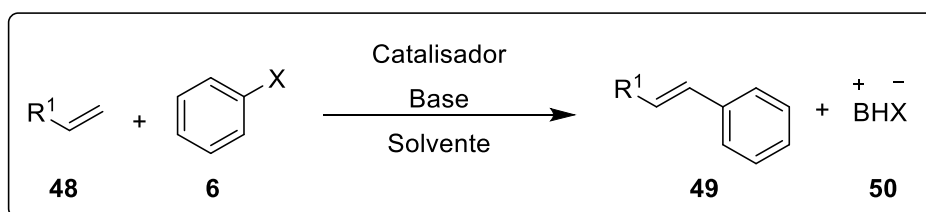
Fonte: (MISHRA, P. K. et al., 2018).

2.5 REAÇÃO DE HECK PARA COMPOSTOS SIMILARES AS β -LACTAMAS

A reação de Heck, também chamada de Mizoroki-Heck (HECK, R. F.; NOLLEY, J. P., 1972), descoberta a mais de 40 anos de forma independente pelos dois

cientistas que a nomeiam, representou, juntamente a outras reações de acoplamento C-C como a de Sonogashira (SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N., 1975), Negishi (KING, A.O.; OKUKAKU, N.; NEGISHI, E., 1977), Kumada (TAMAO, K.; SUMITANI, K.; KUMADA, M., 1972) e Stille (MILSTEIN, D.; STILLE, J.K, 1978), uma revolução na química orgânica sintética. A reação de Heck clássica, utiliza-se de um haleto de arila, catalisador de paládio, base e solvente, fornecendo o acoplamento C-C e levando a funcionalização de uma olefina (Esquema 17) (JAGTAP, S., 2017). Devido a sua simplicidade, estéreo- e regioseletividade, e utilização de reagentes com baixa toxicidade, ela continua ainda na atualidade, sendo aplicada e aprimorada (JAGTAP, S., 2017).

Esquema 17. Reação clássica de Heck



Fonte: (JAGTAP, S., 2017).

A aplicação de novas variantes dos brometos e iodetos de arila, como triflatos aromáticos, cloretos de arila e sais de diazônio aromáticos, bem como o uso de diferentes catalisadores metálicos e uma gama de ligantes, vem sendo estudada. O paládio se mantém como o metal mais utilizado, tanto por sua notável habilidade em levar ao acoplamento C-C de substratos adequados, quanto por tolerar uma variedade de grupos funcionais (JAGTAP, S., 2017).

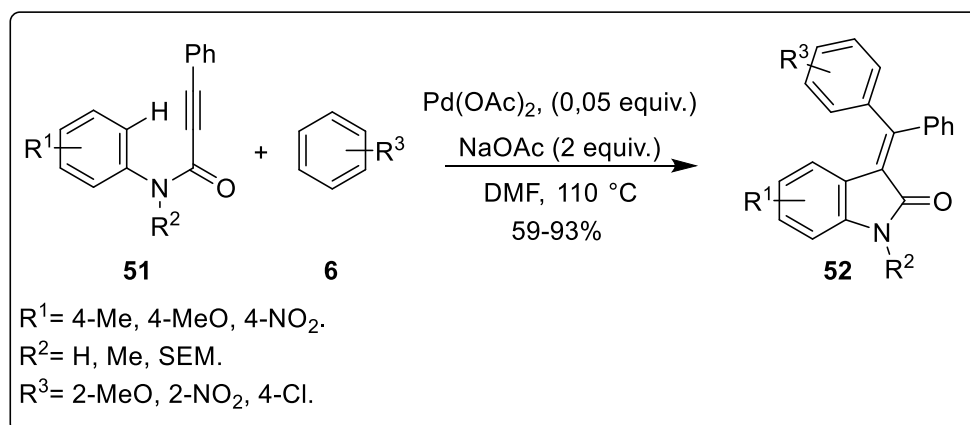
Normalmente, a estrutura resultante da reação é a menos impedida, frequentemente favorecendo a formação do produto trans. Os solventes mais utilizados na reação são os dipolares apróticos como o DMF e o *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), mas a reação também pode proceder bem com diversos outros solventes. Algumas recentes publicações descrevem a reação sem ligantes, sem solventes orgânicos e outras ainda, citam a recuperação do catalisador quando em meio aquoso, mostrando o potencial verde da reação de Heck, e sua aplicabilidade de

acordo com as exigências por metodologias mais sustentáveis, no século XXI (JAGTAP, S., 2017).

Se, ao invés de um haleto de arila, é usado um composto aromático não substituído, o curso reacional não se inicia com uma adição oxidativa do catalisador, e sim com a transmetalção, ou com uma ativação C-H, e esta forma é chamado de reação desidrogenativa de Heck, reação oxidativa de Heck, ou reação de Fujiwara-Moritani (MORITANI, I.; FUGIWARA, Y., 1967).

Aplicando uma reação do tipo Heck, em 2006, Pinto e colaboradores publicaram a síntese de oxindois **52**. Os autores relataram a utilização de anilidas **51**, e iodetos de arila **6**, como substratos, Pd(OAc)₂ como catalisador, acetato de sódio (NaOAc) como base, solvente DMF, e um tempo reacional de 3 horas a 110 °C, para a formação dos 3-(diarilmetileno)oxindois **52**, com a configuração *E*, que foram obtidos em rendimentos de 59-93% (Esquema 18).

Esquema 18. Aplicação de reação do tipo Heck para a síntese de oxindois

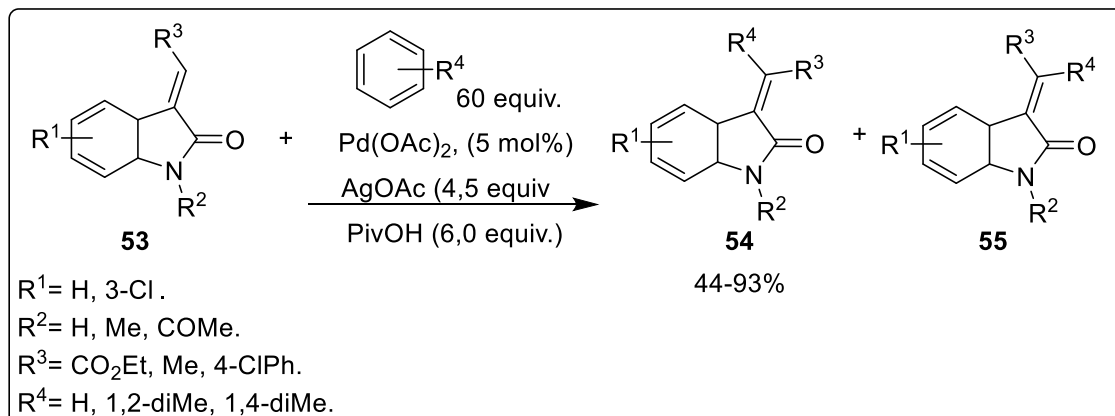


Fonte: (PINTO, A. et al., 2006).

No ano de 2013, foi publicada a síntese de alquilideno oxindois 3-dissubstituídos **54**, através de arilação de Heck dos oxindois monossubstituídos (LEE, H. J., et. al., 2013). Para a síntese, os autores utilizaram benzeno, como solvente e substrato, juntamente a alquilideno-oxindois 3-mono-substituídos **53**, Pd(OAc)₂ como catalisador, AgOAc como oxidante, e ácido píválico (PivOH) como aditivo, sob refluxo. A reação forneceu o produto da reação de Heck clássica **54**, e o produto formado

através de um outro intermediário de paládio, **55**. O mecanismo é descrito no Esquema 20.

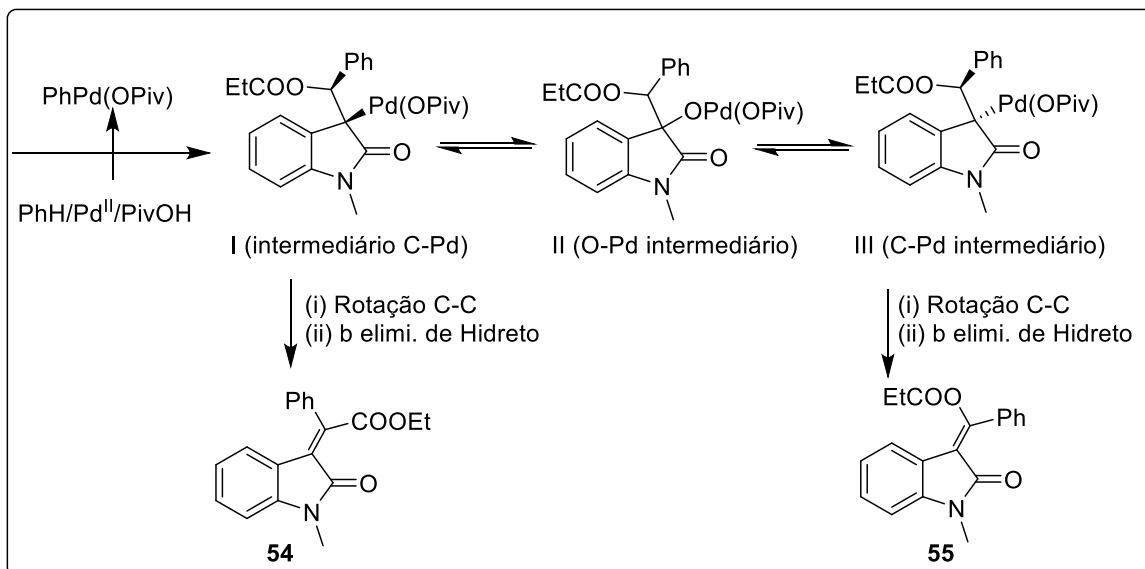
Esquema 19. Reação de Heck para a síntese de oxindois dissustituídos.



Fonte: (LEE, H. J., et. al., 2013).

Como mecanismo do trabalho supracitado, os autores argumentam que a utilização do PivOH, junto ao benzeno, permitiu a formação de um intermediário eletrofílico de paládio. Após, é proposto que a formação do produto principal ocorre via um mecanismo de Heck típico, no qual a *syn*-carbopaladação do oxindol com a espécie **I**, um intermediário C-Pd, após rotação da ligação simples C-C, e um processo de β eliminação de hidreto, fornece os oxindois **54**. Já para a formação do produto minoritário **55**, acredita-se que se dê através de um outro intermediário de paládio **III**, que passa por um processo de epimerização, via intermediário O-Pd **II**, e que após rotação da ligação e β eliminação de hidreto, fornece **55** (LEE, H. J., et. al., 2013).

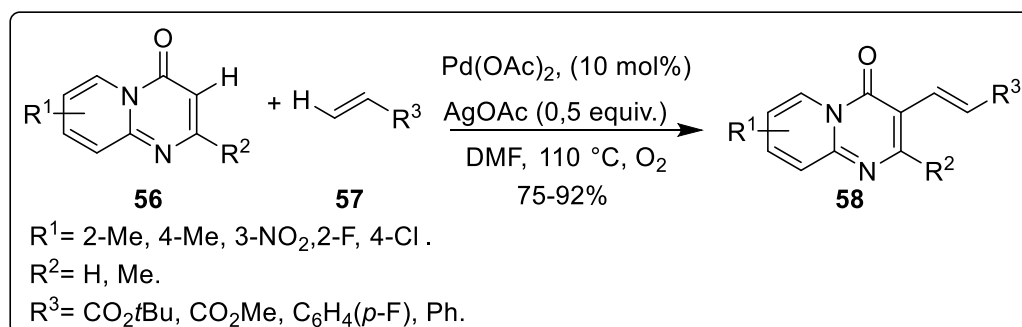
Esquema 20. Mecanismo para a síntese de oxindois 3-dissubstituídos



Fonte: (LEE, H. J., et. al., 2013).

Em 2014, foi descrita por Liu, junto a outros pesquisadores, a síntese de pirimidinonas **58**, através de uma reação desidrogenativa de Heck. Para tal, os autores descreveram o uso de *4H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onas **56**, diferentes acrilatos **57**, Pd(OAc)_2 , na presença do oxidante AgOAc , e sob atmosfera de oxigênio em DMF a $110\text{ }^\circ\text{C}$ por 12 horas, levando à funcionalização das pirimidinonas, em rendimentos de 77-92% (LIU, W. et al., 2014) (Esquema 21).

Esquema 21. Reação desidrogenativa de Heck para a funcionalização de pirimidinonas



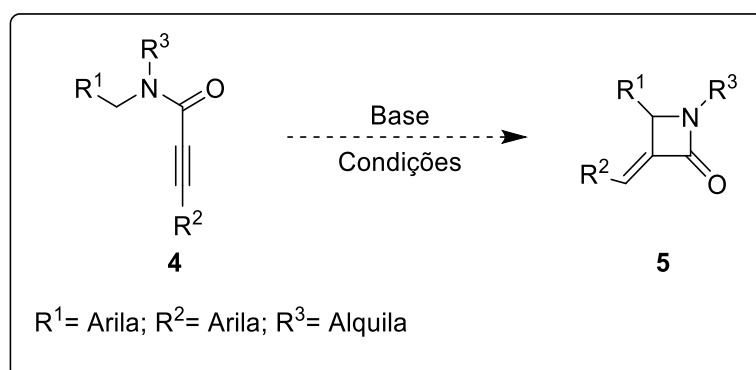
Fonte: LIU, W. et al., 2014).

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

β -Lactamas podem ser obtidas a partir de muitos métodos reacionais, tais como: ciclização intramolecular, cicloadição, reações mediadas por organometálicos, contração de anel, processos radicais (PITTS, C. R.; LECTKA, T. 2014), entre outros. A síntese de β -lactamas foi, e continua sendo, um campo muito promissor e amplo de pesquisa, sendo que os diferentes métodos de síntese demonstram ser úteis à obtenção desses materiais com diferentes posições de substituição, bem como com diferentes padrões de grupos substituintes.

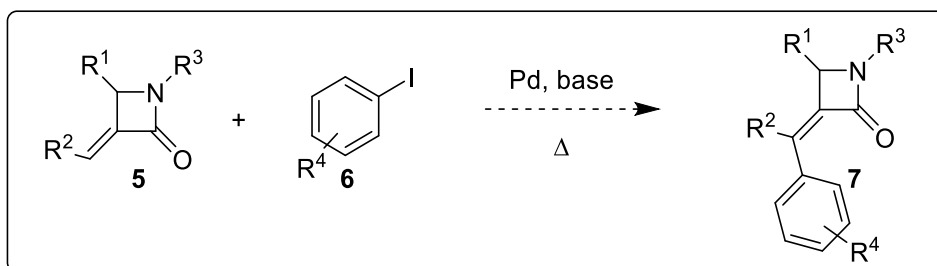
No presente trabalho, almejou-se a síntese da classe de α -metileno- β -lactamas **5** (Esquema 22), as quais tem seus resultados de otimização apresentados e discutidos a seguir, bem como a ampliação de seu escopo reacional. Por fim, são apresentados os resultados obtidos da reatividade destes compostos frente às reações de arilação de Heck, levando à formação das 3-(diaril)metileno- β -lactamas **7** (Esquema 23).

Esquema 22 - Síntese de α -metileno- β -lactamas



Fonte: Autoria própria.

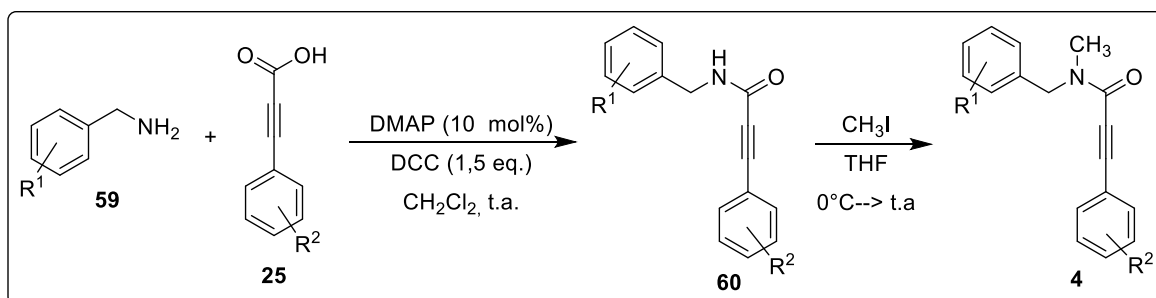
Esquema 23 - Esquema de funcionalização via arilação de Heck



Fonte: Autoria própria.

3.1 SÍNTESE DE α -METILENO- β -LACTAMAS

Inicialmente, preparou-se os materiais de partida via reação de esterificação de Steglich. Através da reação entre diferentes benzilaminas (1,0 equiv.) **59** e ácidos fenilpropíolicos (1,0 equiv.) **25**, utilizando-se *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1,5 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (10 mol%) e CH_2Cl_2 como solvente, com duração de 3-12 horas a temperatura ambiente, e obteve-se os compostos **60**. Após, extraiu-se a reação e purificou-se esses compostos por coluna cromatográfica. O produto obtido foi seco a vácuo, e realizou-se a proteção do nitrogênio através de uma reação de substituição nucleofílica de segunda ordem ($\text{S}_\text{N}2$). Para tanto, utilizou-se NaH (1,1 equiv.), iodometano (CH_3I) (2,5 equiv.) e THF como solvente. Deixou-se reagir por uma noite e, novamente, extraiu-se o bruto reacional, purificou-se e realizou-se a secagem, resultando nas *N*-benzil-*N*-metil-3-fenilpropiolamidas **4** (Esquema 24) (OGAMI, M. et al. 2019).

Esquema 24 - Síntese dos materiais de partida para a formação das α -metileno- β -lactamas

Fonte: Autoria própria.

Uma vez obtidos os materiais de partida, foi escolhido como padrão o composto com os substituintes R¹ e R² sendo grupos fenila. A partir disso, foi iniciado o estudo para otimização das condições reacionais, visando a melhor condição a ser aplicada no escopo reacional. Num primeiro experimento, estudou-se a influência da quantidade de base, logo, num sistema sob atmosfera inerte, adicionou-se **4a** (0,25 mmol), o solvente DMF (3mL), e posteriormente adicionou-se o *t*-BuOK (1,0 eq), mantendo-se sob agitação a 90 °C (Tabela 1, entrada 1). Após 1 hora de reação, houve o total consumo do MP, levando a formação do produto **5a** em rendimento de 45%. Ao utilizar as mesmas condições, apenas diminuindo a quantidade de base para 0,2 equivalentes, o produto **5a** foi obtido em 51% de rendimento (Tabela 1, entrada 2). Aumentando-se a quantidade de base para 0,3 e 0,4 equivalentes (Tabela 1, entradas 3 e 4), obteve-se os rendimentos de 64 e 47% respectivamente.

Em seguida, após ter sido definida a melhor quantidade de base como sendo a de 30 mol% (Tabela 1, entrada 3), estudou-se a influência da temperatura. Quando testada a temperatura ambiente, mesmo após 24 horas reacionais, o material de partida não havia sido consumido, sendo posteriormente recuperado (Tabela 1, entrada 5).

Após, testou-se a influência de diferentes solventes: THF, tolueno, MeCN, etanol, água e DMSO (Tabela 1, entradas 6-11), sendo que destes solventes, salvo DMSO, nenhum resultou em quantidades significativas de produto, mesmo em 24 horas. Com DMSO (Tabela 1, entrada 11), a reação forneceu melhor rendimento do que anteriormente obtido com DMF, sendo obtido 76% do produto. Tal resultado, pode ser atribuído a combinação destes solventes com o *t*-BuOK, numa possível reação de equilíbrio de formação do ânion dimsil (pKa [DMSO]= 35,0; pKa [*t*-BuOH]= 32,7) e carbamoil (pKa [DMF]= 38,0; pKa [*t*-BuOH]= 32,2) como será discutido posteriormente.

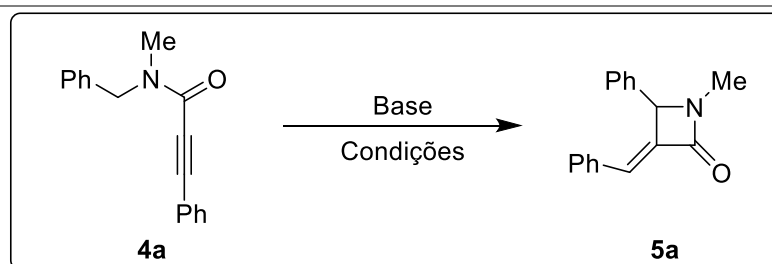
Fixada a quantidade de base e de solvente, investigou-se a viabilidade da utilização de outras bases. Testou-se a utilização de KOH, fosfato de potássio (K₃PO₄), carbonato de cézio (Cs₂CO₃) e carbonato de sódio (Na₂CO₃) (Tabela 1, entradas 12-15). Nenhuma dessas bases foi efetiva na promoção da reação, sendo obtida uma proporção de 1:1 para a reação com KOH, traços para a com K₃PO₄ e não tendo reagido para as outras, com o material de partida tendo sido recuperado.

A próxima avaliação a ser feita, foi na temperatura reacional, testando-se o aquecimento a 70 e 110°C (entradas 16 e 17), sendo que em ambos os casos, na utilização de uma temperatura inferior e superior, os rendimentos foram de 69 e 45%, respectivamente, ambos inferiores ao obtido a 90°C (Tabela 1, entrada 11).

Na tentativa de melhorar o custo-efetividade da reação, avaliou-se o efeito da atmosfera aberta, da diminuição da quantidade de solvente e da variação do tempo reacional na reação (Tabela 1, entradas 18-21). À atmosfera aberta (Tabela 1, entrada 18), a reação resultou num rendimento de 56%. Com a diminuição do solvente para 1 mL, obteve-se apenas 29% do produto (Tabela 1, entrada 19). Com o tempo reacional de 0,5 hora, as β -lactamas foram obtidas em 48% (Tabela 1, entrada 20), já em 3 horas, em 69% (Tabela 1, entrada 21). Logo, a alteração de nenhuma dessas variáveis resultou em melhores rendimentos.

Como há relatos na literatura que descrevem a atuação do ânion dimsil (formado pela retirada de um próton do DMSO) como base de Brønsted (COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, M., 1962), testou-se fazer a adição do solvente, do *t*-BuOK, deixá-los reagir por 10 minutos para então adicionar-se o substrato. Isso ocasionou um pequeno decréscimo no rendimento, caindo para 63% (Tabela 1, entrada 22). Já em um teste com a adição da base a 0 °C e com posterior aquecimento a 90 °C, houve um considerável decréscimo no rendimento, tendo sido obtido o produto em 56% (Tabela 1, entrada 23). Portanto não se mostraram mais efetivas nem a reação do solvente com a base antes da adição do MP, e nem a adição da base a 0 °C.

Com a análise dos resultados das reações é possível concluir que a melhor condição reacional foi a obtida da adição da *N*-benzil-*N*-metil-3-fenilpropiolamida **4a**, ao solvente DMSO (3 mL), com *t*-BuOK (30 mol%) adicionado a temperatura ambiente, e, após, elevada a temperatura reacional a 90°C sob atmosfera inerte por 1 hora. Estas condições levaram a 76% de rendimento do produto desejado **5a** (Tabela 1, entrada 11).

Tabela 1 - Otimização das condições reacionais para a síntese das α -metileno- β -lactamas.^a

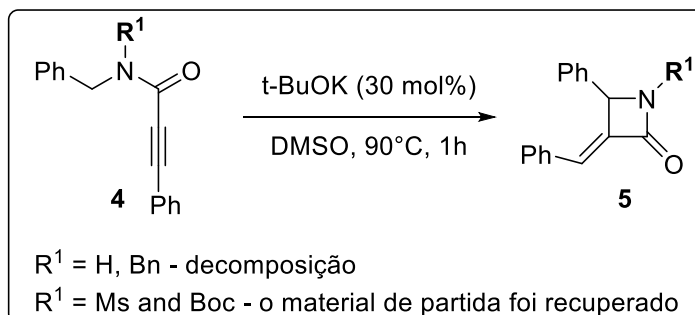
| Entrada | Base (eq.) | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rend.(%) ^b |
|---------|---------------------------------------|--------------------|------------------|-----------|-----------------------|
| 1 | <i>t</i> -BuOK (1) | DMF | 90 | 1 | 45 |
| 2 | <i>t</i> -BuOK (0,2) | DMF | 90 | 1 | 51 |
| 3 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMF | 90 | 1 | 64 |
| 4 | <i>t</i> -BuOK (0,4) | DMF | 90 | 1 | 47 |
| 5 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMF | t.a. | 24 | — ^c |
| 6 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | THF | 66 | 18 | — ^c |
| 7 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | tolueno | 90 | 18 | — ^c |
| 8 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | CH ₃ CN | 82 | 18 | < 5 |
| 9 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | etanol | 78 | 24 | - |
| 10 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | H ₂ O | 90 | 24 | - |
| 11 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 90 | 1 | 76 |
| 12 | KOH (0,3) | DMSO | 90 | 18 | — ^d |
| 13 | K ₃ PO ₄ (0,3) | DMSO | 90 | 18 | < 5 |
| 14 | Cs ₂ CO ₃ (0,3) | DMSO | 90 | 18 | — ^c |

| | | | | | |
|----|---------------------------------------|------|-----|-----|-----------------|
| 15 | Na ₂ CO ₃ (0,3) | DMSO | 90 | 18 | — ^c |
| 16 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 70 | 1 | 69 |
| 17 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 110 | 1 | 45 |
| 18 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 90 | 1 | 56 ^e |
| 19 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 90 | 1 | 29 ^f |
| 20 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 90 | 0,5 | 48 |
| 21 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 90 | 3 | 69 |
| 22 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 90 | 1 | 63 ^g |
| 23 | <i>t</i> -BuOK (0,3) | DMSO | 90 | 1 | 56 ^h |

Fonte: Autoria própria.

^a *t*-BuOK foi adicionado a uma solução da *N*-benzil-*N*-metil-propiolamida **4a** (0,25 mmol) em solvente (3 mL) a temperatura ambiente e atmosfera de argônio e então aquecida a 90 °C pelo tempo indicado na Tabela 1. ^b Rendimento após ser isolado por coluna cromatográfica. ^c O material de partida **4a** foi recuperado. ^d Uma mistura de (1:1) do material de partida **4a** e da α -metileno- β -lactama **5a** foi obtido. ^e A reação foi realizada sob atmosfera aberta. ^f DMSO (1 mL) foi usado. ^g Adicionou-se o material de partida **4a**, a uma solução de *t*-BuOK e DMSO preparada 10 minutos antes. ^h *t*-BuOK foi adicionado a 0°C.

Após ter sido encontrada a melhor condição para a síntese das β -lactamas, testou-se a obtenção dos produtos com outros grupos ligados ao nitrogênio em R¹, a fim de verificar sua influência na reação. Nenhum dos outros grupos utilizados foi efetivo, sendo que com hidrogênio e benzila houve decomposição do produto, e com mesila e Boc não ocorreu sua formação.

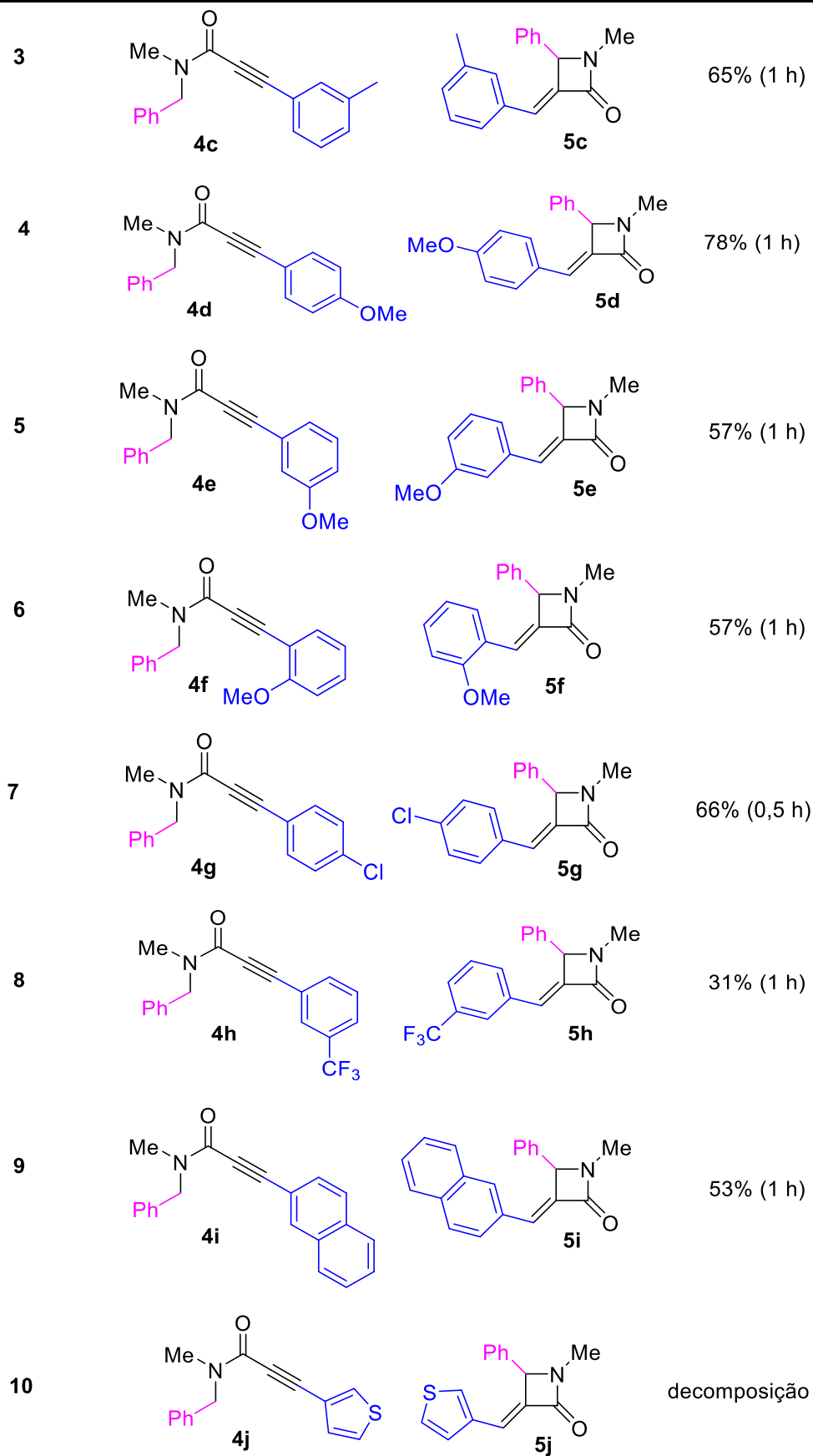
Esquema 25. Grupos protetores em R¹.

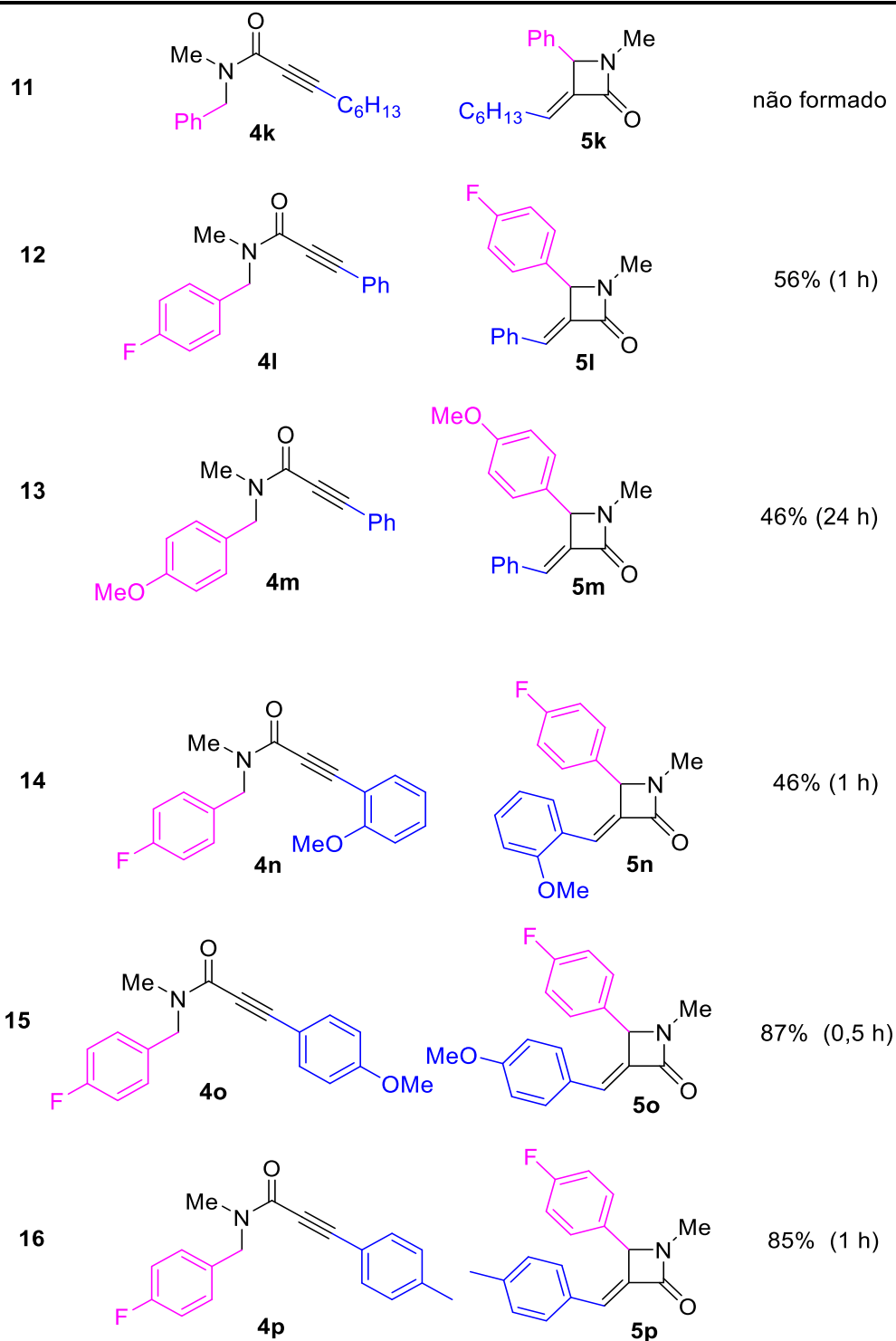
Fonte: Autoria própria.

Com as condições de otimização estabelecidas, estudos foram realizados a fim de ampliar o escopo reacional, expandindo para as *N*-propiolamidas contendo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons em R¹ e R², além de ter sido testado um grupo alquílico em R². Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 2, e após são discutidos.

Tabela 2 - Síntese de α -metileno- β -lactamas via catálise por *t*-BuOK.

| Entrada | Substrato | Produto | Rendimento (%) ^b |
|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | <p style="text-align: center;">4a</p> | <p style="text-align: center;">5a</p> | 76% (1 h) ^c |
| 2 | <p style="text-align: center;">4b</p> | <p style="text-align: center;">5b</p> | 71% (1 h) |





Fonte: Autoria própria.

^a *t*-BuOK foi adicionado a uma solução da *N*-benzil-*N*-metil-propionamida **1** (0,25 mmol) e DMSO (3 mL) a temperatura ambiente e então aquecida a 90°C pelo tempo indicado na Tabela 2.

^b Rendimento após ser isolado por coluna cromatográfica.

^c A mesma reação foi realizada numa escala de 2 mmol resultando num rendimento de 52%.

De modo geral, os melhores resultados foram os obtidos na presença de substituintes elétron-doadores na posição *para* do anel benzênico em R². Por outro lado, compostos com substituintes nas posições *orto* e *meta* em R², proporcionaram rendimentos moderados.

Para o composto **5a**, sem a presença de grupos substituintes nos anéis aromáticos, o rendimento obtido foi de 76% (Tabela 2, entrada 1). Já para os compostos contendo substituintes doadores de densidade eletrônica em diferentes posições do anel (Tabela 2, entradas de 2-6), os rendimentos não apresentaram maiores variações, mantendo-se entre 57-78%.

Para o composto **5g** contendo cloro, fracamente retirador de densidade eletrônica (Tabela 2, entrada 7), houve a necessidade de alterar as condições reacionais, já que as condições padrão resultaram num baixo rendimento. O acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada (CCD) mostrou muitas manchas na placa, indício de que as condições poderiam estar sendo muito energéticas, formando subprodutos, e o MP estar sendo decomposto. Assim, a temperatura de adição da base, tida como uma das etapas cruciais, foi baixada para 0 °C, e posteriormente seguiu-se o procedimento padrão, elevando-se o aquecimento a 90 °C, o que foi suficiente para alcançar um bom rendimento, de 66%.

Já com um substituinte retirador de densidade eletrônica CF₃, o composto **5h** (Tabela 2, entrada 8), obteve-se um rendimento de apenas 31%. Porém, diferentemente de para o composto **5g**, em que as condições reacionais padrão foram muito energéticas, não mostrou ser o caso para este exemplo, visto que o material de partida só foi consumido no tempo reacional padrão, de 1 hora. Além disso, não se observou uma mudança brusca da coloração da reação, nem a formação de muitos subprodutos, apesar de o rendimento ter sido baixo.

Com um grupo volumoso como a 2-naftila, **5i** (Tabela 2, entrada 9), o rendimento foi satisfatório, não tendo havido grande decréscimo devido a um esperado impedimento estérico, resultando no produto em 53% de rendimento. Já a presença de um heterociclo como o substituinte 3-tiofeno, **5j** (Tabela 2, entrada 10), resultou na decomposição do produto. Pela observação da análise de EM houve a formação do produto **5j**, porém ao ser feita a análise de Ressonância Magnética

Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , vários picos foram observados além dos esperados para o produto.

A utilização de um substrato contendo um substituinte alquílico ligado a tripla ligação **5k** (Tabela 2, entrada 11), não resultou na formação do produto. Mesmo com alterações na metodologia padrão, tendo sendo feita uma reação com a adição da base a $0\text{ }^\circ\text{C}$, outra reação com o aumento da base para 1,0 equivalente e ainda uma outra diminuindo-se a quantidade desta para 0,2, o produto **5k** não foi observado.

Ao se iniciar a variação dos substituintes em R^1 , pôde-se observar que os MPs contendo flúor forneceram maiores rendimentos e foram mais reativos do que o contendo metoxila. Um dos motivos para este resultado, em comparação com o substrato contendo o grupo doador de densidade eletrônica metoxila, seria a acidez do hidrogênio metilênico, maior para grupos retiradores de densidade eletrônica. Além dos rendimentos, a influência destes grupos também pôde ser observada nos tempos reacionais, que foram relativamente menores naqueles compostos com grupos retiradores, com todo o MP sendo consumido mais rapidamente.

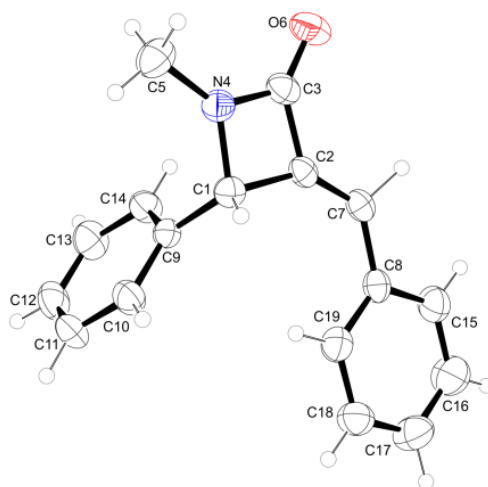
Nas entradas 12 e 14 da Tabela 2, quando se utilizou um substituinte flúor em *para* em R^1 para ambas as entradas e uma metoxila em *orto* em R^2 para a última, observou-se uma variação de apenas dez por cento no rendimento, que caiu de 56% na primeira para 46% nesta última. Porém para flúor em R^1 e metoxila em R^2 , com os dois substituintes em *para* (Tabela 2, entrada 15), o resultado foi um ótimo rendimento, de 87% com apenas 0,5 hora de reação, o que se repetiu quando no lugar da metoxila estava presente uma metila, resultando em 85% para 1 hora reacional (Tabela 2, entrada 16).

Quando se utilizou apenas uma metoxila em *para* em R^1 foi observada uma grande diferença de tempo reacional, que passou de 1 para 24 h, fornecendo o produto em apenas 46%. Como comentado anteriormente, isso pode estar associado a menor reatividade do hidrogênio metilênico, por este ser menos ácido (Tabela 2, entrada 13).

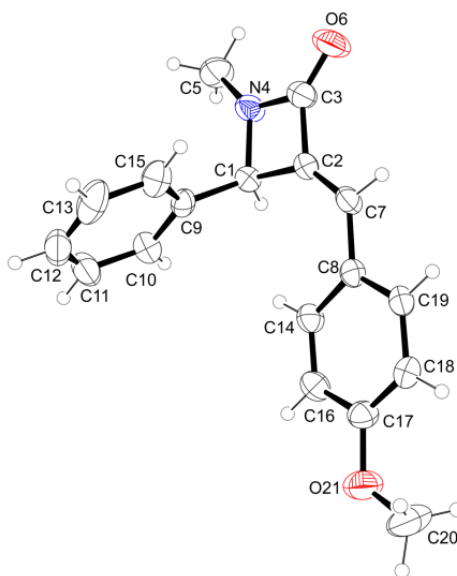
Os compostos **5a** e **5d** foram submetidos a análise de difração de Raios-X, e as estruturas destes são mostradas nas Figuras 2 e 3. Todos os compostos foram elucidadas por RMN de ^{13}C e ^1H , EM e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), e os dados são apresentados na seção 5.2.

Todas as α -metileno- β -lactamas obtidas apresentaram uma síntese régio- e estereosseletiva, tendo sido obtidos apenas os compostos com o anel β -lactâmico, e tendo sido formado apenas o isômero *E*, para todos os compostos. A presença de apenas um isômero, é confirmada pela RMN de ^{13}C e ^1H , e a regiosseletividade, bem como a elucidação de qual isômero foi obtido, foram confirmadas pelas estruturas Ortep representativas selecionadas, as quais são mostradas abaixo.

Figura 2 - Ortep da estrutura do composto **5a**

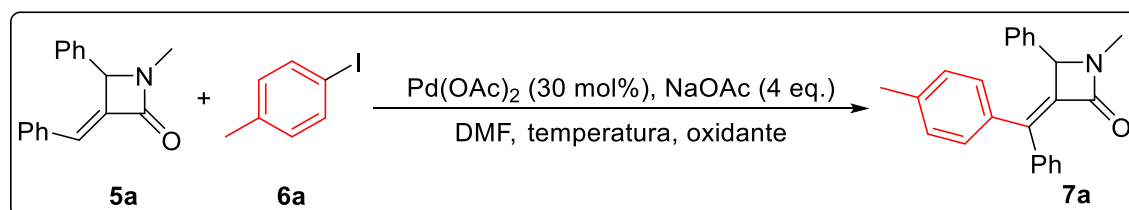


Fonte: ORTEP 3.1 para o Windows

Figura 3 - Ortep da estrutura do composto **5d**

Fonte: ORTEP 3.1 para o Windows

Após estudar as condições reacionais para a síntese das β -lactamas e expandir o escopo reacional, a reatividade destes compostos foi alcançada com êxito para a sua funcionalização através reação de arilação de Heck. Uma breve tabela de otimização para a reatividade é discutida abaixo, e os compostos obtidos podem ser vistos na Tabela 4.

Tabela 3 - Reação da α -metileno- β -lactama **5a** com o 4-iodotolueno **6a**^a

| Entrada | 4-iodotolueno (eq.) | Oxidante (eq.) | Temperatura (°C) | Redimento (%) ^b |
|---------|---------------------|--|------------------|----------------------------|
| 1 | 1.1 | - | 110 | 31 ^c |
| 2 | 1.1 | Ag ₂ CO ₃ (2) | 110 | 30 ^c |
| 3 | 1.1 | Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (2) | 110 | < 5 ^c |
| 4 | 2.0 | Ag ₂ CO ₃ (2) | 130 | 49 |
| 5 | 3.0 | Ag ₂ CO ₃ (2) | 130 | 75 |

| | | | | |
|----|-----|-------------------------------------|-----|------------------|
| 6 | 3.0 | Ag ₂ CO ₃ (2) | 130 | 36 ^c |
| 7 | 3.0 | - | 130 | 61 |
| 8 | 3.0 | Ag ₂ CO ₃ (3) | 130 | 86 |
| 9 | 3.0 | Ag ₂ CO ₃ (1) | 130 | 71 |
| 10 | 3.0 | Ag ₂ CO ₃ (3) | 130 | < 5 ^d |

Fonte: Autoria própria.

^a A uma solução da α -metileno- β -lactama (0,15 mmol) em 3 mL de DMF sob atmosfera de N₂, adicionou-se o Pd(OAc)₂, o oxidante, o NaOAc (4 eq.) e o 4-iodotolueno **6a**. A reação foi mantida por 24 h à temperatura indicada na Tabela 3. ^b Rendimento após ser isolado por coluna cromatográfica. ^c Foi usado NaOAc (2 eq.). ^d 4-bromotolueno foi usado.

Para a otimização das condições para a síntese das 3-(diaril)metileno)- β -lactamas, iniciou-se os testes com as quantidades de 1,1 equivalentes de 4-iodotolueno, 0,3 equivalentes de acetato de paládio, 2 equivalentes de acetato de sódio (NaOAc) para 0,15 mmol do substrato **5a** a 110 °C por 24 horas, obteve-se a β -lactama **7a** em 31% de rendimento (Tabela 3, entrada 1).

Com as quantidades de reagentes inalteradas, e apenas com a adição do oxidante carbonato de prata (Ag₂CO₃), praticamente não houve alteração no rendimento, tendo sido obtido o produto **7a** em 30% (Tabela 3, entrada 2). Utilizando outro oxidante, o acetato de cobre monohidratado (Cu(OAc)₂.H₂O) (Tabela 3, entrada 3), houve um decréscimo considerável no rendimento, baixando para menos de 5% do produto isolado.

Segundo a literatura científica, havia a possibilidade de que as condições empregadas para a funcionalização das β -lactamas estivessem levando ao homoacoplamento de uma parte de 4-iodotolueno disponível. De fato, foi observada no EM uma porcentagem do reagente que formou o produto de homoacoplamento. A fim de aumentar a disponibilidade deste reagente para a reação de funcionalização, aumentou-se sua quantidade, e utilizou-se, então, 2 equivalentes do mesmo. Assim, para a entrada 4 (Tabela 3), utilizou-se novamente o Ag₂CO₃ (2,0 equivalentes), acetato de paládio (Pd(OAc)₂) (0,3 equivalentes), e junto ao aumento do iodeto arílico, aumentou-se também a temperatura para 130 °C, e a quantidade de NaOAc para 4 equivalentes, a fim de impulsionar a reação a um melhor rendimento. Com a utilização destas condições, obteve-se o produto **7a** em 49% de rendimento.

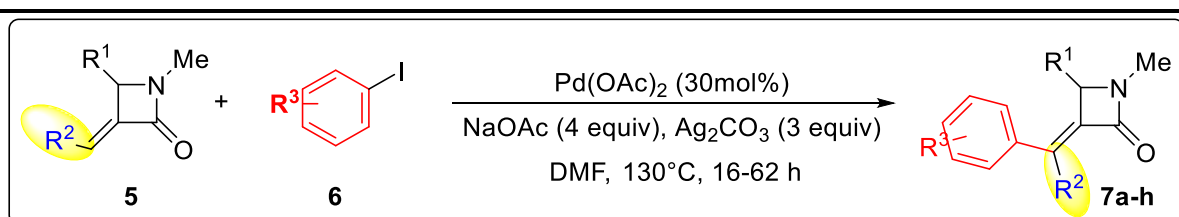
Aumentando-se ainda um pouco mais a quantidade de de 4-iodotolueno para 3,0 equivalentes, e mantendo-se as quantidades dos outros reagentes usados na entrada 4 da Tabela 3, chegou-se a 75% de rendimento (Tabela 3, entrada 5). Após, analisando a influência do NaOAc, baixando a sua quantidade de 4 para 2,0 equivalentes, e mantendo-se as mesmas quantidades de reagentes utilizadas na entrada 5 (Tabela 3), conseguiu-se um resultado de 36% de rendimento, mostrando ser desfavorável a diminuição deste reagente (Tabela 3, entrada 6).

Retirando-se o oxidante e mantendo-se 3,0 equivalentes do iodeto arílico **6a**, 0,3 equivalentes de Pd(OAc)₂, 4,0 equivalentes de NaOAc e 130 °C, obteve-se um bom rendimento, de 61% (Tabela 3, entrada 7). Apesar do bom rendimento obtido sem oxidante, o rendimento obtido na entrada 5, com oxidante, havia se mostrado ligeiramente superior. Por este motivo, procurou-se estudar a sua quantidade, a fim de verificar se se justificaria sua utilização, caso se obtivesse um resultado consideravelmente superior. De fato, utilizando-se 3,0 equivalentes de Ag₂CO₃, obtendo-se 86% de rendimento de **7a** (Tabela 3, entrada 8), e o uso de oxidante foi mantido.

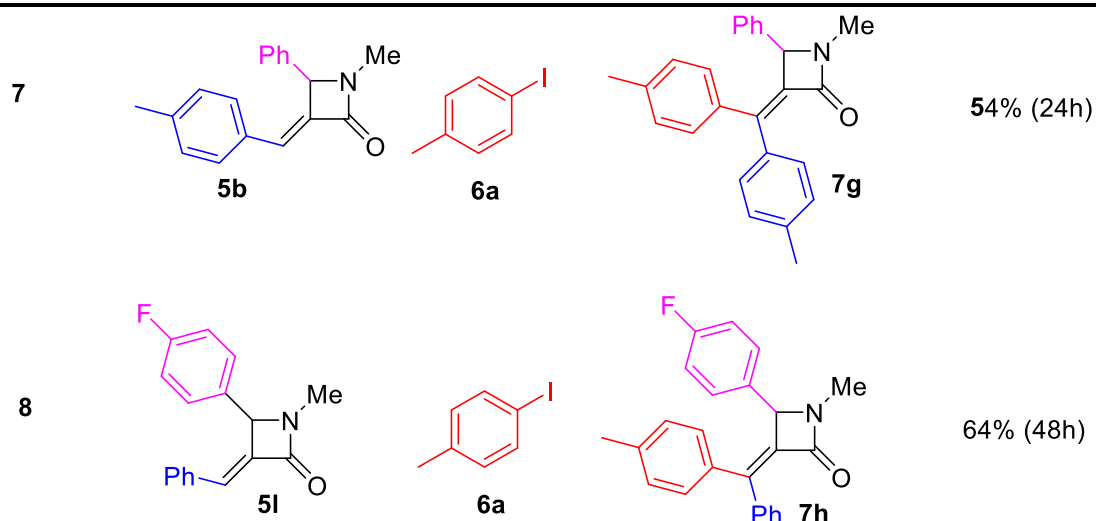
Buscando-se, porém, aplicar uma menor quantidade de Ag₂CO₃, testou-se a quantidade de 1,0 equivalente de Ag₂CO₃. Porém, o rendimento de **7a** baixou para de 86%, com 3 equivalentes, para 71% com 1 equivalente, sendo, portanto, significativamente inferior.

Por fim, testando-se a utilização de um brometo arílico para o acoplamento, utilizou-se o 4-bromotolueno, o qual não foi efetivo para a obtenção dos compostos **7a**, resultando em uma pequena quantidade, de menos de 5% do produto (Tabela 3, entrada 10).

Com a condição de reatividade otimizada, como descrito na Tabela 3, entrada 8, foi possível testá-la para diferentes iodetos arílicos, bem como para diferentes β -lactamas (Tabela 4).

Tabela 4 - Reatividade para a síntese das 3-(diaril)metileno)- β -lactamas^{a,b}

| Entrada | Substrato | Produto | Rendimento b |
|---------|---------------------|-----------|--------------|
| 1 | <p>5a + 6a → 7a</p> | 86% (24h) | |
| 2 | <p>5a + 6b → 7b</p> | 65% (16h) | |
| 3 | <p>5a + 6c → 7c</p> | 41% (62h) | |
| 4 | <p>5a + 6d → 7d</p> | 64% (62h) | |
| 5 | <p>5g + 6a → 7e</p> | 58% (48h) | |
| 6 | <p>5d + 6a → 7f</p> | 73% (48h) | |



Fonte: Autoria própria.

^a A reação foi realizada sobre atmosfera de N₂ pela adição de Pd(OAc)₂ (30 mol%), iodeto arílico (3 eq.), Ag₂CO₃ (3 eq.), NaOAc (4 eq.) em DMF (3 mL) como solvente. Sendo mantida a 130 °C pelo tempo indicado na Tabela. ^b Rendimento após ser isolado por coluna cromatográfica

Com a condição reacional já definida para a reatividade, examinou-se a influência de diferentes grupos para a reação de acoplamento. Conforme pode ser visto na Tabela 4, os produtos de acoplamento cruzado do tipo Heck das α -metileno- β -lactamas **5**, resultaram em rendimentos de moderados a bons, ficando numa faixa de 41-86%.

Analisando a combinação dos iodetos de arila com as β -lactamas utilizadas, é possível inferir que os substratos sem substituintes ou com doadores de densidade eletrônica na porção do iodeto arílico com a β -lactama neutra **5a** (Tabela 4, entradas 1, 2 e 4) forneceram os produtos **7a-d** em bons rendimentos, de 41-86%. Os tempos reacionais variaram bastante, sendo de 24 horas para o composto **7a** (Tabela 4, entrada 1), e de 16 e 64 horas para os compostos **7b** e **7d** (Tabela 4, entradas 2 e 4). Com a utilização do iodeto arílico **6b**, com o grupo doador de densidade eletrônica metoxila, (Tabela 4, entrada 2), a reatividade foi notavelmente maior, sendo o motivo de o MP ter sido totalmente consumido em 16 horas, levando ao produto **7b** em 65% de rendimento.

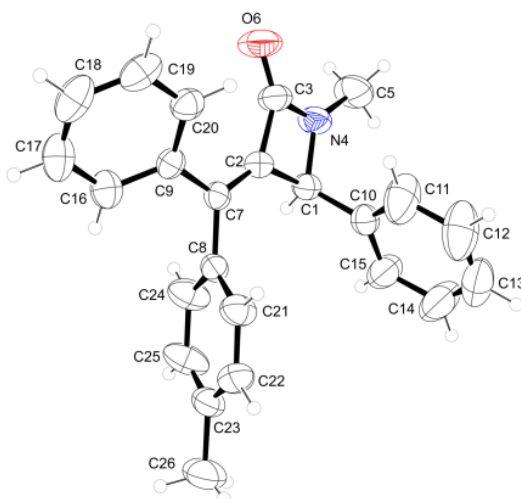
Avaliando-se, após, a influência dos substituintes nas β -lactamas, apenas a β -lactama **5b** havia reagido completamente em 24 horas de reação, (Tabela 4, entrada 7). Com um grupo fracamente retirador de densidade eletrônica, o cloro em R¹, obteve-se o produto em 58% de rendimento em 48 horas (Tabela 4, entrada 5), já com um

grupo doador metoxila em R¹, o rendimento foi ligeiramente superior, de 73% (Tabela 4, entrada 6). Com um grupo fracamente doador de densidade eletrônica no iodeto arílico **6a**, um grupo fenila sem substituintes em R² e um flúor em *para* em R¹, o produto foi obtido em 64% em 48 horas (Tabela 4, entrada 8).

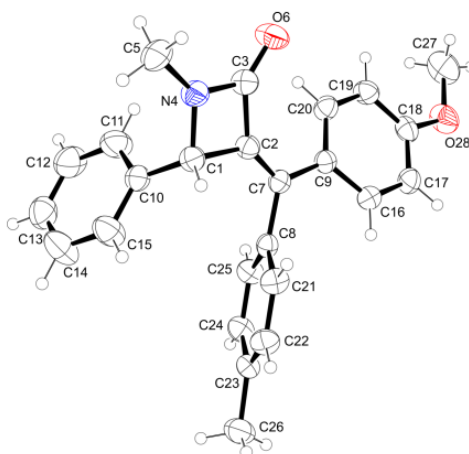
Os compostos **7a**, **7f** e **7h** tiveram suas estruturas elucidadas via difração de Raios-X, além de outros métodos utilizados para a elucidação de todos os outros compostos: ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹³C e ¹H, espectrometria de massas de alta e baixa resolução, os quais são apresentados na seção 5.2 Espectros. As estruturas destes compostos são mostradas abaixo nas Figuras 4, 5 e 6.

A seletividade para a formação do isômero Z foi observada para a formação das 3-(diaril)metileno- β -lactamas. A formação de apenas um isômero de cada um dos compostos formados, foi confirmada por RMN de ¹³C e ¹H, e o isômero formado foi confirmado pelas estruturas Ortep, assim como a formação das α -metileno- β -lactamas. As figuras Ortep da funcionalização das β -lactamas são mostradas abaixo.

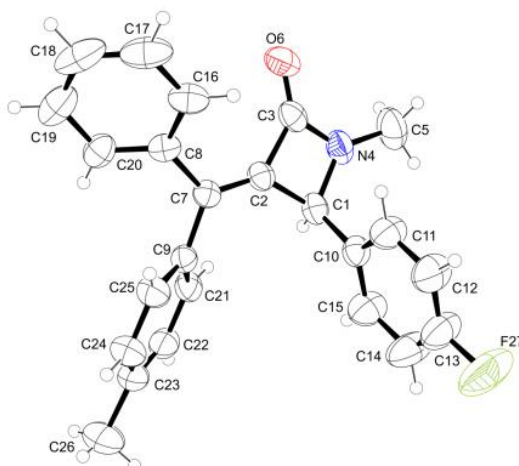
Figura 4 - Ortep da estrutura do composto **7a**



Fonte: ORTEP 3.1 para o Windows.

Figura 5 - Ortep da estrutura do composto **7f**

Fonte: ORTEP 3.1 para o Windows.

Figura 6 - Ortep da estrutura do composto **7h**

Fonte: ORTEP 3.1 para o Windows.

3.1.1 Estudos adicionais e proposta mecanística

A fim de obter um melhor entendimento reacional, tanto mecanístico quanto das limitações da reação de formação régio- e estereosseletiva das α -metileno- β -lactamas, foram realizados três testes. O primeiro foi feito a fim de elucidar o motivo de apenas os solventes DMSO e DMF e a base *t*-BuOK terem sido eficientes ao fornecimento das β -lactamas, e se havia alguma relação com uma reação de equilíbrio entre a atuação destes solventes. Já o segundo e terceiro testes, tiveram como

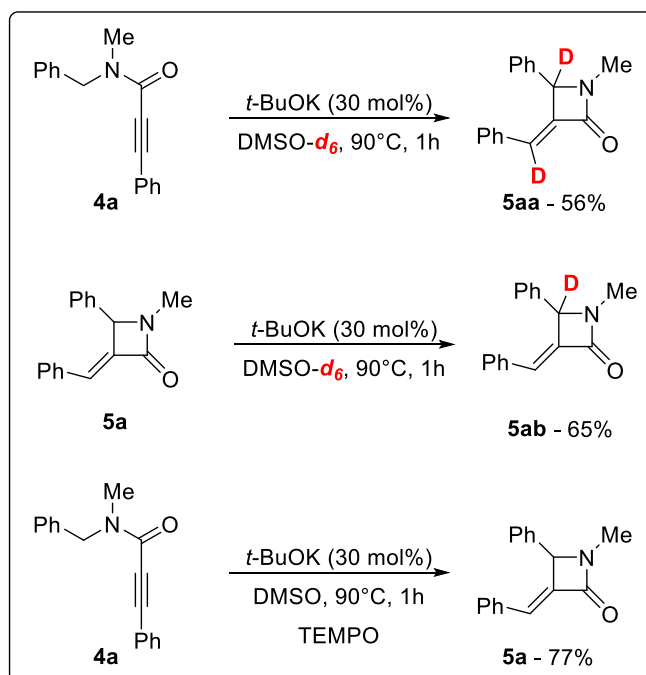
objetivo a validação do mecanismo, a fim de serem confrontados com os resultados do primeiro.

Como citado anteriormente, é conhecido da literatura que pode haver uma reação de equilíbrio entre DMSO e DMF com *t*-BuOK, formando o ânion dimsil (pKa [DMSO]= 35,0; pKa [*t*-BuOH]= 32,7) (COREY, E. J., CHAYKOVSKY, M., 1962) e o ânion carbamoil (pKa [DMF] = 38.0; pKa [*t*-BuOH] = 32.2) (BARHAM, J. P. et al., 2016) respectivamente. Embora o DMF seja menos ácido que o *t*-butanol (*t*-BuOH) e que sua desprotonação seja endergônica (11,2 kcal mol⁻¹), essa barreira de energia de ativação é baixa (12,6 kcal mol⁻¹), permitindo desta forma que haja uma pequena porção que esteja desprotonada no equilíbrio, podendo tal espécie atuar como base. Tal característica permite que a reação seja eficiente para ocorrer com uma quantidade catalítica de *t*-BuOK tanto em DMSO quanto em DMF (EVONIUK, C. J. et al., 2017).

Para confirmar essa característica de equilíbrio, bem como elucidar a via de formação do produto (radicalar ou iônica) foram realizadas duas reações com DMSO-*d*6: a primeira, na qual a ciclização do composto **4a** se deu nas condições otimizadas de reação (conforme a condição encontrada na Tabela 1, entrada 11), utilizando-se, porém, o DMSO-*d*6 (Figura 7). E a segunda, na qual partindo do composto **5a** já formado, deixou-se reagir nas condições padrão em DMSO-*d*6 por 1 hora (Figura 7). Em ambos os casos se verificou que o deutério foi incorporado.

Além desses estudos, também foi realizada uma reação com um inibidor radicalar, o *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), o qual sob as condições padrão não inibiu a formação do produto (Figura 7).

Figura 7 - Controle experimental

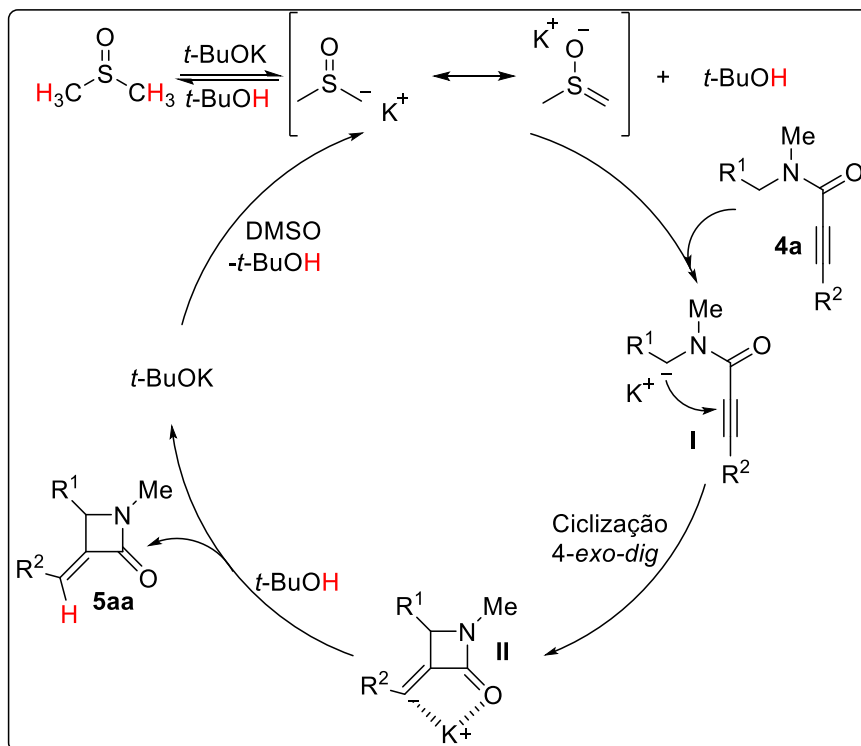


Fonte: Autoria própria.

Como pôde ser visto na Figura 7, no primeiro caso, houve a incorporação do deutério tanto na posição C-4 quanto na posição vinílica, indicando que o equilíbrio supracitado tem um importante papel, e confirmando a formação *in situ* no ânion dimsil. Junto a isso, no segundo caso, o deutério foi incorporado apenas na posição C-4. Ambos os resultados amparam a possibilidade do mecanismo de ciclização iônico.

Baseado nos experimentos supracitados, são duas as possibilidades de formação do produto: Uma delas se dá com a adição do carbono nucleofílico da espécie **I** à tripla ligação, formando a espécie **II** pela ciclização 4-*exo-dig*, seguido pela protonação desta espécie vinílica promovida pelo *t*-BuOH gerado *in situ*, levando à obtenção da β -lactama **5aa** (Figura 8) (GHABRAIE, E. et al., 2014).

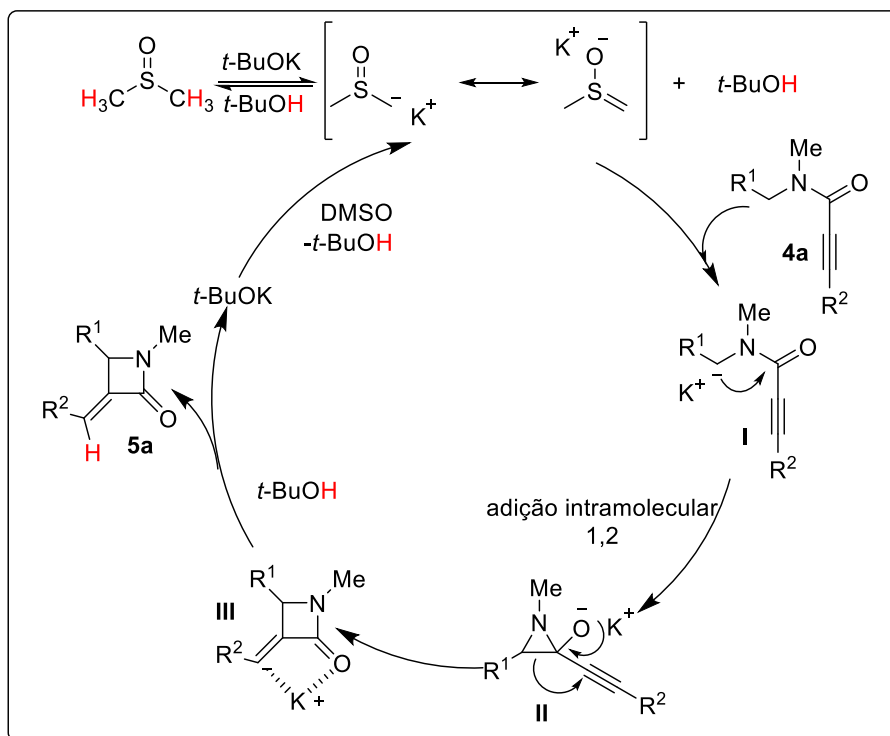
Figura 8 - Mecanismo de ciclização 4-exo-dig



Fonte: Autoria própria.

A outra possibilidade de mecanismo, é a de que ao invés de atacar diretamente a tripla ligação, primeiramente ocorra o ataque nucleofílico de **I** via uma adição intramolecular 1,2, formando um intermediário aziridina **II**, que devido a sua tensão do anel leva à migração da ligação, formando **III**, que após a protonação pelo ataque ao $t\text{-BuOH}$, leva a formação do anel β -lactâmico **5aa** (Figura 9) (ZHANG, L. et al. 2018).

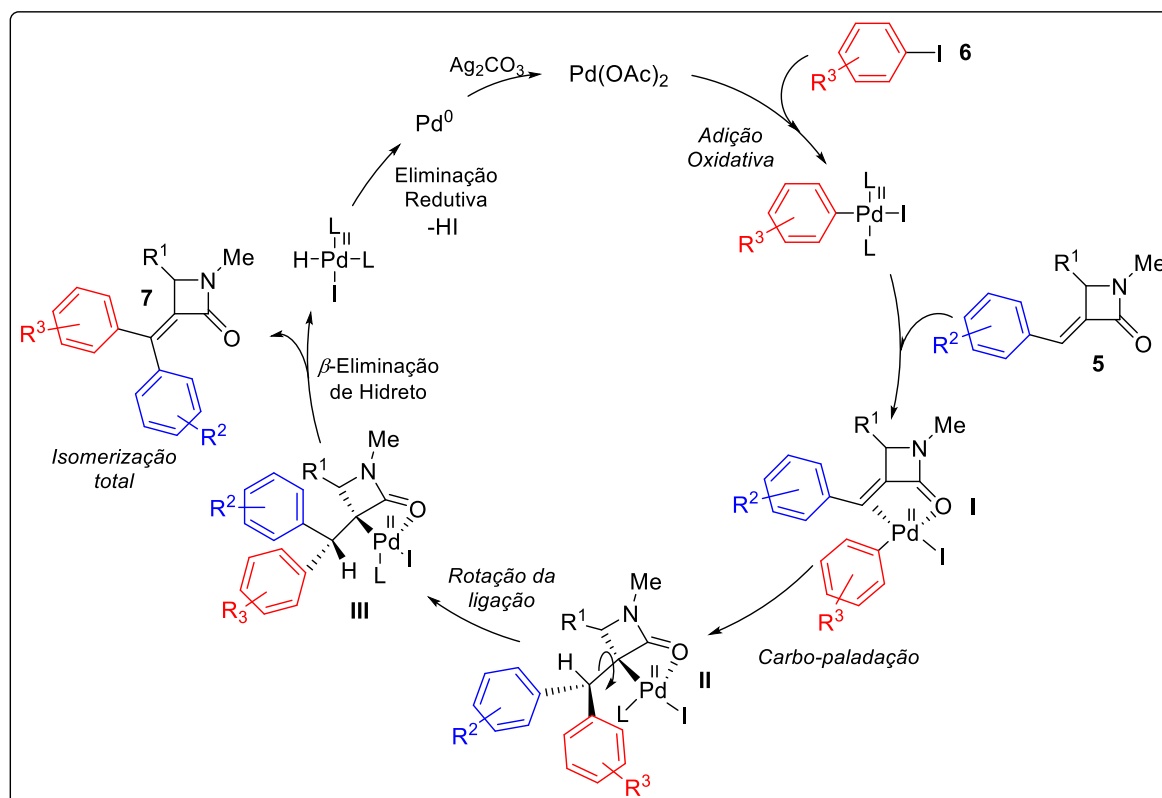
Figura 9 - Mecanismo de ciclização via adição intramolecular 1,2



Fonte: Autoria própria.

Como mecanismo de funcionalização das α -metileno- β -lactamas, via arilação de Heck, propõe-se que, inicialmente, haja a adição oxidativa do paládio ao iodeto arílico, e que, após, o paládio coordene-se a dupla ligação e ao oxigênio, por um complexo π , levando ao intermediário **I**. O intermediário **I**, após passar por carbopaladação (ou inserção syn), leva a formação do intermediário **II**, que passa por uma rotação da ligação, levando a **III**, que com uma β eliminação de hidreto, fornece o produto de funcionalização, e este apresenta total isomerização do material de partida inicial.

Figura 10 - Mecanismo de proposto para a funcionalização



Fonte: Autoria própria.

Com os testes reacionais foi possível inferir que as duas possibilidades de formação iônica do produto são igualmente plausíveis, e podem conduzir seletivamente à formação das α -metileno- β -lactamas.

A seletividade da formação de apenas um isômero destes compostos, tanto para a formação quanto para a funcionalização das β -lactamas, foi confirmada por RMN de ^{13}C e ^1H , método que de forma inequívoca permite a detecção de isômeros. Já para a determinação de qual isômero se tratava, se do *E* ou *Z*, realizou-se uma análise de difração de Raios-X de alguns exemplos. Este, confirmou a seletividade para o isômero *E* na formação das β -lactamas, e para o isômero *Z* para a funcionalização, condizente com um mecanismo clássico de Heck.

4 CONCLUSÃO

No presente trabalho, foi descrita a síntese régio- e estereosseletiva de α -metileno- β -lactamas via ciclização intramolecular de *N*-propiolamidas. Através de uma metodologia com apenas a utilização do substrato, solvente, e base em quantidades catalíticas, sem a adição de metal de transição ou reagentes de alto custo.

Resultando num considerável escopo reacional, foram obtidos 16 exemplos das α -metileno- β -lactamas, em rendimentos de 31-87%, podendo a síntese proceder, como indicaram os estudos mecanísticos, via intermediário iônico com ciclização 4-*exo*-dig ou via adição intramolecular 1,2. Ainda, a utilização do solvente DMSO e da base *t*-BuOK foram preponderantes para o êxito da reação, devido a formação do ânion dimsil, resultante do equilíbrio entre os mesmos.

A presença de apenas um isômero na formação das α -metileno- β -lactamas foi demonstrada por dados de RMN de ^{13}C e ^1H e a seletividade na formação do isômero *E* foi indicada através de análise de difração de Raios-X de dois exemplos. Todos os compostos foram elucidados por RMN de ^{13}C e ^1H , espectrometria de massas de alta e baixa resolução bem como ponto de fusão.

Os compostos obtidos ainda foram utilizados como substratos numa reação de arilação de Heck, levando a funcionalização das α -metileno- β -lactamas, tendo sido obtidos 8 exemplos com rendimentos de 41-86%, com configuração *Z*. Também é válido reportar que os resultados obtidos neste trabalho foram publicados na revista *European Journal of Organic Chemistry*.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , e RMN ^{19}F , foram obtidos em espectrômetros que operam na Frequência de 400 MHz, e 600 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria, Brasil). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em CDCl_3 . Os dados são apresentados entre parênteses: a multiplicidade (s= simpleto, d= duplete, t= tripleto, quart= quarteto, quint= quinteto, sex= sexteto, dd= duplo duplete, tt= triplo tripleto, dt= duplo tripleto, td= triplo duplete e m= multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos em um espectrômetro utilizando EI a 70 eV (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria, Brasil). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um ESI-FTMS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

5.1.3 Fusiômetro

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram obtidos a partir de um fusiômetro – aparelho localizado no departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

5.1.4 Análises de difração de Raios-X

Os dados foram coletados de um monocristal dos compostos **5a**, **5d**, **7a**, **7f** e **7h**, tendo sido utilizado um difratômetro de Bruker D8 Venture Photon 100 equipado com Incoatec I μ S alto brilho Ag-K α raios-X e Mo-K α raios-X em tubos com tubos com óptica de microfocagem Montel bidimensional. A estrutura foi identificada por métodos diretos, usando SHELXS (SHELDRICK, G. M, 2008). Nas análises subsequentes, produziram-se as posições dos átomos diferentes de hidrogênio, tendo sido utilizado Fourier-diferença de mapa. Para o refinamento, foram realizadas com o pacote de SHELX. O refinamento foi feito por completo com matriz de mínimos quadrados em F2, com parâmetros de deslocamento anisotrópico para todos os átomos diferentes de hidrogênio. Os átomos de hidrogênio foram incluídos na estrutura em posições calculadas - Fourier. O desenho da estrutura foi feito usando ORTEP 3.1 do Windows.

5.1.5 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando a benzofenona como indicador, tendo sido destilado imediatamente antes do uso. Dimetilsulfóxido e dimetilformamida foram armazenados em presença de peneira molecular.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada com uso de placas de sílica-gel GF254 com 0,25 mm de espessura, obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas, utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh - MERCK) e uma mistura de solventes, quando necessário, com acetato de etila e hexano como eluentes (PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F., 1980)

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento geral para a preparação das *N*-benzil-*N*-metil-3-fenilpropiolamidas **4**:

Num balão de duas bocas sob atmosfera de argônio a 0 °C, foi adicionado o ácido 3-fenilpropióico **25** (5 mmol, 1,1 equiv.), em CH₂Cl₂ (7 mL), a benzilamina **38** (4,55 mmol, 1,0 equiv.) e o DMAP (0,46 mmol, 10 mol%). A solução resultante foi deixada sob agitação por 5 minutos, e após, foi adicionado o DCC (6,83 mmol, 1,5 equiv.). Manteve-se a agitação por mais 5 minutos. Retirou-se o banho de gelo, e deixou-se reagir de 3-12 horas, acompanhando-se por CCD. Após ter sido finalizada a reação, evaporou-se o solvente a vácuo e diluiu-se com acetato de etila (5 mL), e lavou-se com solução saturada de NaCl (10 mL) em triplicata. Secou-se com sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma solução de hexano/acetato de etila como eluente. A 3-*N*-difenilpropiolamida obtida (3 mmol), foi adicionada a um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio a 0 °C, junto a THF (5 mL). Após, foi adicionado NaH (3,3 mmol, 1,1 equiv.). Deixou-se reagir a 0 °C por 30 minutos e adicionou-se o iodometano (7,5 mmol, 2,5 equiv.). Retirou-se o banho de gelo, deixando-se reagir a t.a. por 12 horas. Após ter sido finalizada a reação, diluiu-se com acetato de etila (5 mL), e lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) em duplicata. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, usando uma solução de hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.2 Procedimento geral para a preparação das α -metileno- β -lactamas (**5a-p**):

Num tubo de ensaio sob atmosfera de argônio, foi adicionada a correspondente *N*-fenilpropiolamida **4** (0,25 mmol), em DMSO (3 mL) e então foi adicionado o *t*-BuOK (30 mol %). A solução resultante foi deixada sob agitação a 90 °C pelo tempo indicado na Tabela 2. Após a reação ter sido finalizada, a solução foi deixada à baixar a temperatura ambiente, e então diluída com acetato de etila (5 mL), lavada com solução saturada de NH₄Cl (10 mL) em triplicata, e seca com sulfato de magnésio. O resíduo

foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma solução de hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.3 Procedimento geral para a preparação das 3-(diaril)metileno- β -lactamas (7a-h):

Num tubo de ensaio sob atmosfera de argônio, foi adicionada a correspondente β -lactama **5** (0,15 mmol), o Pd(OAc)₂ (0,045 mmol, 30 mol%), o iodeto de arila **6** (0,45 mmol, 3 equiv.), o Ag₂CO₃ (0,45 mmol, 3 equiv.), o NaOAc (0,6 mmol, 4 equiv.) em DMF (3 mL). A solução resultante foi deixada sob agitação a 130 °C pelo tempo indicado na Tabela 4. Após a reação ter sido finalizada, a solução foi deixada voltar a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (5 mL), lavada com solução saturada de NH₄Cl (10 mL) em triplicata, e seca com sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma solução de hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.4 Procedimento geral para a preparação da α -metileno- β -lactama (5aa):

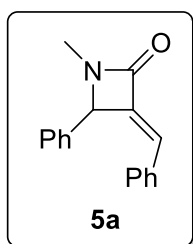
Num tubo de ensaio sob atmosfera de argônio, foi adicionada a correspondente *N*-fenilpropiolamida **4a** (0,25 mmol), em DMSO *d*₆ (3 mL) e então foi adicionado o *t*-BuOK (30 mol %). A solução resultante foi deixada sob agitação a 90 °C por 1 hora. Após a reação ter sido finalizada, a solução foi deixada voltar a temperatura ambiente e então diluída com acetato de etila (5 mL), lavada com solução saturada de NH₄Cl (10 mL), e seca com sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma solução de hexano/acetato de etila como eluente.

5.2.5 Procedimento geral para a preparação da α -metileno- β -lactama (5ab):

Num tubo de ensaio sob atmosfera de argônio, foi adicionada a correspondente α -metileno- β -lactama **5a** (0,25 mmol), em DMSO d_6 (3 mL) e então foi adicionado o *t*-BuOK (30 mol %). A solução resultante foi deixada sob agitação a 90 °C por 1 hora. Após a reação ter sido finalizada, a solução foi deixada baixar a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (5 mL), lavada com solução saturada de NH₄Cl (10 mL) em triplicata, e seca com sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma solução de hexano/acetato de etila como eluente.

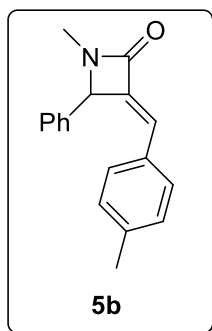
5.2.5 Procedimento geral com TEMPO:

Num tubo de ensaio sob atmosfera de argônio, foi adicionada a correspondente *N*-fenilpropiolamida **4** (0,25 mmol), em DMSO (3 mL) e então foi adicionado o *t*-BuOK (30 mol %) e o TEMPO (0,25 mmol, 1 equiv.). A solução resultante foi deixada sob agitação a 90 °C por 1 hora. Após a reação ter sido finalizada, a solução foi deixada à baixar a temperatura ambiente, e então diluída com acetato de etila (5 mL), lavada com solução saturada de NH₄Cl (10 mL) em triplicata, e seca com sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma solução de hexano/acetato de etila como eluente



(E)-3-benzilideno-1-metil-4-fenilazetidina-2-ona (5a): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente.

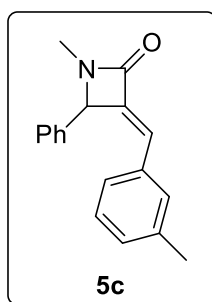
Rend.: 0,047 g (76%); P. f. 138-140 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,38-7,33 (m, 5H), 7,19-7,17 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 2,82 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 165,2; 141,3; 135,5; 133,4; 129,2; 129,0; 129,0; 128,5; 128,0; 123,5; 66,0; 26,5; MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 250 ([M+1], 15); 249 (87); 191 (100); 165 (39); 115 (31); 118 (42). HRMS calculado para C₁₇H₁₆NO (ESI-TOF, [M + H]⁺): 250.1232. Encontrado: 250,1244.



(E)-1-metil-3-(4-metilbenzilideno)-4-fenilazetidin-2-ona (5b):

Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,047 g (71%); P.f. 130-132 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,39-7,26 (m, 5H), 7,07- 7,05 (m, 2H),

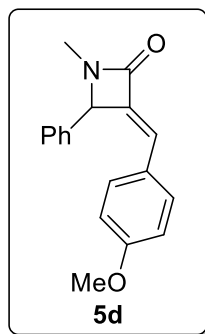
6,99-6,96 (m, 3H), 5,19 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 165,4; 140,1; 139,2; 135,6; 130,5; 129,2; 129,0; 128,9; 128,0; 123,4; 65,4; 26,5; 21,2. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 264 ([M+1], 9); 263 (75); 207 (27); 207 (100); 190 (73); 115 (33). HRMS calculado para C₁₈H₁₈NO (ESI-TOF, [M + H]⁺): 264,1388. Encontrado: 264,1396.



(E)-1-metil-3-(3-metilbenzilideno)-4-fenilazetidin-2-ona (5c):

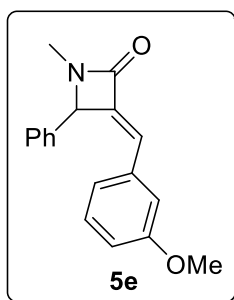
Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0.043 g (65%); P.f. 114-116 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,40-7,35 (m, 5H), 7,08-6,94 (m, 5H),

5,20 (d, *J* = 1,46 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 165,3; 141,1; 138,0; 135,6; 133,1; 129,9; 129,8; 128,9; 128,3; 128,0; 126,4; 123,6; 65,5; 26,6; 21,0. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 264 ([M+1], 17), 263 (100), 248 (41), 191 (79), 144 (24), 115 (28). HRMS calcd for C₁₈H₁₈NO (ESI-TOF, [M + H]⁺): 264.1388. Found: 264.1395.



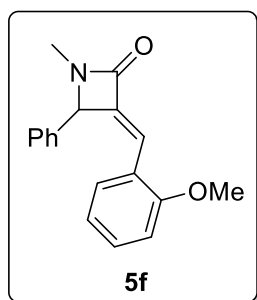
(E)-3-(4-metoxibenzilideno)-1-metil-4-fenilazetidina-2-ona (5d):

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (86:14) como eluente. Rend.: 0,054 g (78%); P.f. 142-144 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,40-7,31 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 165,5; 160,2; 138,6; 135,6; 130,7; 128,9; 128,9; 127,9; 125,9; 123,0; 114,0; 65,3; 55,1; 26,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 280 ($[\text{M}+1]$, 18); 279 (100); 207 (60); 178 (43); 152 (10); 118 (17). HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 280,1338. Encontrado: 280,1327.



(E)-3-(3-metoxibenzilideno)-1-metil-4-fenilazetidina-2-ona (5e):

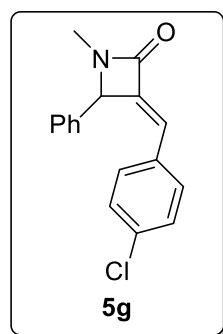
Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (86:14) como eluente. Rend.: 0,040 g (57%); P.f. 112-114 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,42-7,31 (m, 5H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,75 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 1,0$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 2,6, 1,6$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 165,1; 159,6; 141,18; 135,6; 134,6; 129,5; 129,1; 129,1; 128,1; 123,6; 122,4; 115,8; 113,3; 65,5; 55,0; 26,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 280 ($[\text{M}+1]$, 19); 279 (100); 207 (68); 179 (45); 165 (13); 144 (25). HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 280,1338. Encontrado: 280,1346.



(E)-3-(2-metoxibenzilideno)-1-metil-4-fenilazetidín-2-one

(5f): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente. Rend.: 0,040 g (57%); P.f. 113-115 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,43

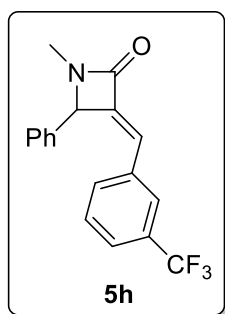
(d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 7,16 (ddd, $J = 8,3, 7,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,68 (td, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 165,6; 157,9; 140,7; 135,8; 130,4; 129,2; 128,8; 128,7; 127,8; 122,1; 120,1; 118,2; 110,8; 65,6; 55,3; 26,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 281 ([M+2], 14); 279 (36); 207 (100); 178 (60); 131 (49); 118 (53). HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 280,1338. Encontrado: 280,1347.



(E)-3-(4-clorobenzilideno)-1-metil-4-fenilazetidín-2-ona (5g):

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (88:12) como eluente. Rend.: 0,047 g (66%); P.f. 149-151 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,39-7,32 (m, 5H), 7,18-7,12 (m, 2H),

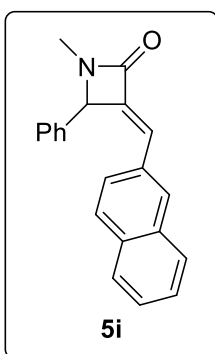
7,11-7,05 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,83 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 164,9; 141,9; 135,2; 135,0; 131,7; 130,3; 129,2; 129,1; 128,8; 127,9; 122,2; 65,3; 26,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 284 ([M+1], 12); 283 (40); 207 (87); 189 (35); 118 (37); 95 (18). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 284,0842. Encontrado: 284,0839.



(E)-1-metil-4-fenil-3-(3-(trifluorometil)benzilideno)azetidina-2-

ona (5h): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (86:14) como eluente. Rend.: 0,025 g (31%); P.f. 67-69 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,40-7,31

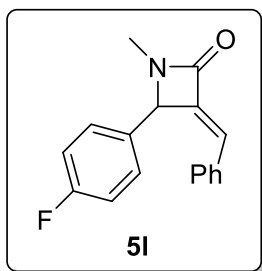
(m, 9H), 7,00-6,99 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,85 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 164,6; 143,8; 134,8; 134,0; 132,5; 130,9 (q, *J* = 32,4 Hz); 129,2; 129,1; 129,0; 128,5 (q, *J* = 10,6 Hz); 127,8; 125,3 (q, *J* = 3,7 Hz); 123,6 (q, *J* = 274,3 Hz); 121,7; 65,3; 26,6. ¹⁹F RMN (564,9 MHz, in CDCl₃): δ (ppm) -63,62. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 318 ([M+1], 5); 317 (56); 207 (45); 191 (100); 144 (22); 118 (62). HRMS calculado para C₁₈H₁₅F₃NO (ESI-TOF, [M + H]⁺): 318,1106. Encontrado: 318,1094.



(E)-1-metil-3-(naftaleno-2-metileno)-4-fenilazetidina-2-ona (5i):

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (88:12) como eluente. Rend.: 0.040 g (53%); P.f. 93-95 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 8,11-8,04 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,72-7,67

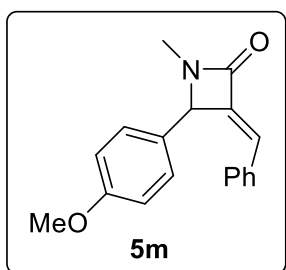
(m, 1H), 7,55-7,39 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,22 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 165,1; 143,9; 135,7; 133,5; 131,7; 129,7; 129,4; 128,8; 128,6; 127,6; 126,6; 126,5; 126,0; 124,8; 123,6; 120,4; 65,4; 26,7. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 300 ([M+1], 11); 242 (17); 207 (100); 165 (33); 152 (11); 119 (8). HRMS calculado para C₂₁H₁₈NO (ESI-TOF, [M + H]⁺): 300,1388. Encontrado: 300,1395.



(E)-3-benzilideno-4-(4-fluorofenil)-1-metilazetidina-2-ona (5l):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente. Rend.: 0,037 g (56%); P.f. 91-93 °C. RMN

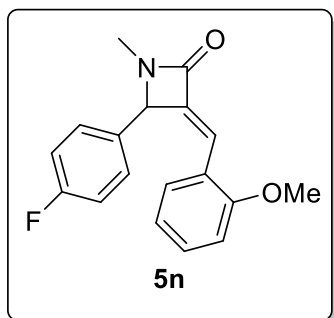
^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,36 (dd, $J = 8,7, 5,2$ Hz, 2H), 7,22-7,13 (m, 5H), 7,08-7,00 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 2,82 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 165,1; 163,0 (d, $J = 248.2$ Hz); 141,1; 133,1; 131,3 (d, $J = 3.2$ Hz); 129,7 (d, $J = 8.2$ Hz); 129,2; 129,1; 128,5; 123,8; 116,1 (d, $J = 21.8$ Hz); 64,6; 26,6. ^{19}F RMN (564,9 MHz, in CDCl_3): δ (ppm) – 112,85. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 268 ([M+1], 15); 267 (90); 209 (100); 162 (35); 109 (20); 95 (22). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FNO}$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 268,1138. Encontrado: 268,1149.



(E)-3-benzilideno-4-(4-metoxifenil)-1-metilazetidina-2-ona

(5m): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente. Rend: 0,032 g

(46%); P.f. 97-99 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ (ppm) 7,33-7,27 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 ; 100 MHz): δ (ppm) 165,3; 160,1; 141,5; 133,4; 129,3; 129,2; 128,9; 128,5; 127,3; 123,4; 114,5; 65,0; 55,2; 26,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 280 ([M+1], 18); 279 (100); 248 (19); 207 (78); 178 (60); 148 (78). HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ (ESI-TOF, [M + H] $^+$): 280,1338. Encontrado: 280,1329.

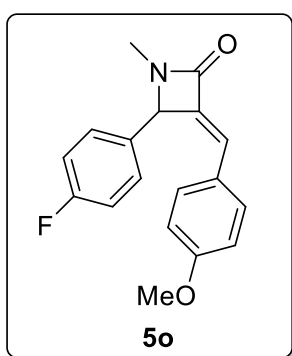


(E)-4-(4-fluorofenil)-3-(2-methoxybenzilideno)-1-

metilazetidín-2-ona (5n): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente.

Rend.: 0.034 g (46%); P.f. 65-67 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400

MHz): δ (ppm) 7,43 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,18 (ddd, *J* = 8,3, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,82 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 165,4; 162,8 (d, *J* = 247,9 Hz); 157,9; 140,6; 131,6 (d, *J* = 3,4 Hz), 130,6; 129,6 (d, *J* = 8,6 Hz); 129,2; 122,0; 120,1; 118,5; 115,9 (d, *J* = 21,9 Hz); 110,9; 64,8; 55,4; 26,5. ¹⁹F RMN (564,9 MHz, in CDCl₃): δ (ppm) – 113,33. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 298 ([M+1], 13); 297 (68); 225 (88); 207 (100); 136 (59); 131 (93). HRMS calculado para C₁₈H₁₇FNO₂ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 298,1243. Encontrado: 298,1258.



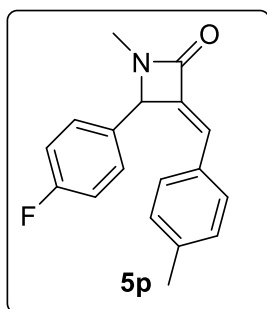
(E)-4-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxibenzilideno)-1-

metilazetidín-2-ona (5o): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente.

Rend.: 0,065 g (87%); P.f. 123-125 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400

MHz): δ (ppm) 7,41-7,32 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 165,3; 162,9 (d, *J* = 248,4 Hz); 160,4; 138,5; 131,4 (d, *J* = 3,6 Hz); 130,7; 129,7 (d, *J* = 8,2 Hz); 125,8; 123,2; 116,0 (d, *J* = 21,9 Hz); 114,0; 64,5; 55,1; 26,4. ¹⁹F RMN (564,9 MHz, in CDCl₃): δ (ppm) – 112,95. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 298 ([M+1], 19); 297 (100); 225 (42); 196 (29); 145 (20); 117

(15). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}FNO_2$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 298,1243. Encontrado: 298,1259.



(E)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(4-metilbenzilidene)azetidina-2-

ona (5p): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (86:14) como eluente. Rend.: 0,060 g (85%); P.f. 143-145 °C. RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,38-

7,34 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 7H), 5,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 165,2; 162,95 (d, $J = 248,0$ Hz); 140,0; 139,4;

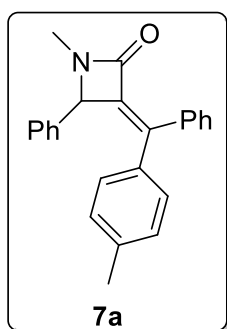
131,39 (d, $J = 3,1$ Hz); 130,3; 129,67 (d, $J = 8,2$ Hz); 129,2; 129,1; 123,6; 116,0 (d, J

= 21,9 Hz); 64,6; 26,5; 21,2. ^{19}F RMN (564,9 MHz, in $CDCl_3$): δ (ppm) – 112,96. MS

(EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 282 ($[M+1]$, 19); 281 (100); 209 (64); 162 (21);

136 (30); 115 (31). HRMS calculado para $C_{18}H_{17}FNO$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 282,1294.

Found: 282,1308.



(E)-1-metil-4-fenil-3-(fenil(p-tolil)metileno)azetidina-2-ona (7a):

Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 0,044 g (86%); P.f. 133-135 °C. RMN 1H ($CDCl_3$;

400 MHz): δ (ppm) 7,60-7,57 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 3H), 7,16-7,14

(m, 3H), 6,97-6,94 (m, 4H), 6,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,99 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,29 (s,

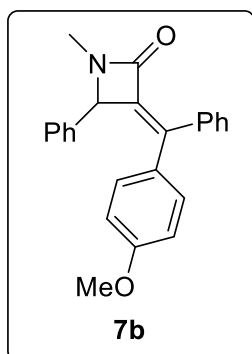
3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 164,0; 140,5; 140,2; 137,7; 137,0; 136,5;

135,1; 129,9; 129,3; 128,8; 128,5; 128,2; 128,1; 127,9; 127,1; 64,0; 26,6; 21,1. MS (EI,

70 eV; m/z (intensidade relativa)): 340 ($[M+1]$, 27); 339 (100); 310 (26); 234 (28); 191

(28); 118 (23). HRMS calculado para $C_{24}H_{22}NO$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 340,1701.

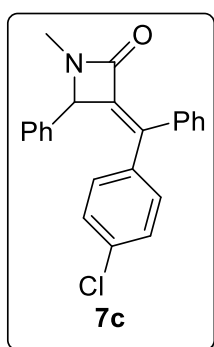
Encontrado: 340,1712.



(E)-3-((4-metoxifenil)(fenil)metileno)-1-metil-4-fenilazetidina-2-

ona (7b): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (86:14) como eluente. Rend.: 0,035 g (65%); P.f. 133-135 °C. RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,58-

7,55 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 3H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 164,0; 159,4; 140,1; 139,9; 137,1; 136,5; 130,8; 130,4; 129,9; 128,8; 128,3; 128,1; 127,9; 127,1; 113,3; 64,1; 55,2; 26,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 356 ($[M+1]$, 25); 355 (100); 250 (23); 207 (34); 165 (58); 118 (25). HRMS calculado para $C_{24}H_{22}NO_2$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 356,1651. Encontrado: 356,1640.

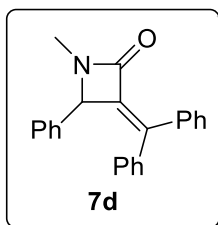


(E)-3-((4-clorofenil)(fenil)metileno)-1-metil-4-fenilazetidina-2-

ona (7c): Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (88:12) como eluente. Rend.: 0,022 g (41%). RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,60-7,57 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,19-7,17 (m,

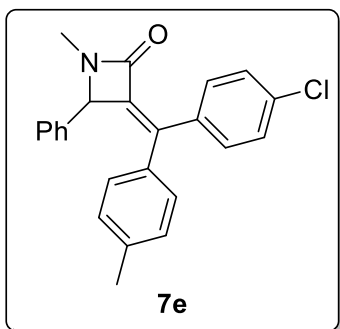
3H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,96-6,94 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,92 (s, 1H), 2,87 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 163,6; 141,2; 139,3; 136,5; 136,4; 136,2; 133,9; 130,7; 129,8; 129,1; 128,4; 128,4; 128,1; 128,1; 127,1; 64,0; 26,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 361 ($[M+1]$, 36); 360 (32); 359 (100); 267

(55); 176 (39); 118 (59). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}ClNO$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 360,1155. Encontrado: 360,1146.



3-(difenilmetileno)-1-metil-4-fenilazetidina-2-ona (7d): Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 88:12) como eluente. Rend.: 0,031 g (64%); P.f. 122-124 °C. RMN 1H ($CDCl_3$; 400

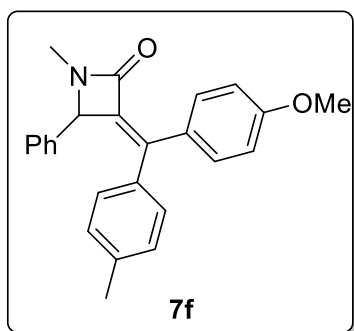
MHz): δ (ppm) 7,64-7,59 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,22-7,09 (m, 6H), 6,95-6,89 (m, 4H), 4,95 (s, 1H), 2,87 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 163,9; 140,7; 140,6; 138,0; 136,8; 136,4; 129,9; 129,4; 128,9; 128,2; 128,1; 127,9; 127,9; 127,8; 127,0; 64,0; 26,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 326 ($[M+1]$, 24); 325 (100); 268 (28); 220 (41); 178 (51); 118 (35). HRMS calculado para $C_{23}H_{20}NO$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 326,1545. Encontrado: 326,1550.



(Z)-3-((4-clorofenil)(p-tolil)metileno)-1-metil-4-fenilazetidina-2-ona (7e): Isolado como um óleo laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (89:11) como eluente. Rend.: 0,032 g (58%). RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm)

7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,16-7,14 (m, 3H), 6,97-6,93 (m, 4H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,98 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 163,8; 140,7; 139,3; 138,0; 136,3; 135,5; 134,8; 134,6; 131,2; 129,3; 128,7; 128,3; 128,2; 128,1; 127,1; 64,0; 26,7; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 375 ($[M+2]$, 13); 373 (43); 281 (24); 207 (100); 132 (58); 96

(47). HRMS calculado para $C_{24}H_{21}ClNO$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 374,1312. Encontrado: 474,1301.



(Z)-3-((4-metoxifenil)(p-tolil)metileno)-1-metil-4-

fenilazetidina-2-ona (7f): Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (85:15) como eluente.

Rend.: 0,030 g (54%); P.f. 123-125 °C. RMN 1H ($CDCl_3$;

400 MHz): δ (ppm) 7,63-7,53 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 3H), 7,00-6,88 (m, 4H), 6,86-6,78

(m, 4H), 4,92 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$;

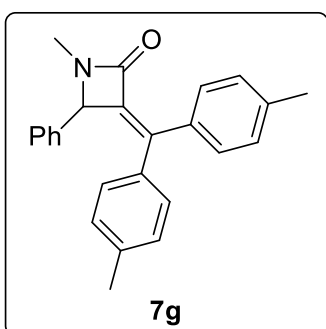
100 MHz): δ (ppm) 164,3; 160,2; 140,3; 138,7; 137,5; 136,7; 135,3; 131,4; 129,6;

129,3; 128,4; 128,1; 127,9; 127,0; 113,3; 63,9; 55,2; 26,6; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z

(intensidade relativa)): 370 ($[M+1]$, 11); 369 (45); 207 (100); 178 (23); 145 (20); 133

(39). HRMS calculado para $C_{25}H_{24}NO_2$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 370,1807. Encontrado:

370,1814.



3-(di-p-tolilmetileno)-1-metil-4-fenilazetidina-2-ona (7g):

Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente. Rend.: 0,029 g (54%); P.f. 120-

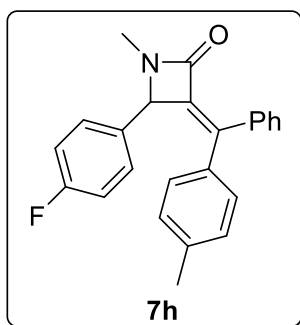
122 °C. RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,55-7,42 (m,

2H), 7,20-7,06 (m, 5H), 6,94 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 4H), 6,85-6,79 (m, 2H), 4,96 (s, 1H),

2,85 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 164,1;

140,6; 139,6; 138,8; 137,6; 136,6; 135,3; 134,2; 129,8; 129,4; 128,6; 128,4; 128,2;

128,0; 127,1; 64,0; 26,6; 21,3; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 354 ([M+1], 26); 353 (100); 281 (33); 219 (36); 191 (26); 133 (19). HRMS calculado para $C_{25}H_{24}NO$ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 354,1858. Encontrado: 354,1870.



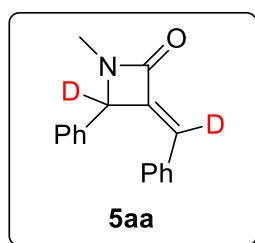
(E)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(fenil(p-

tolil)metileno)azetidina-2-ona (7h): Isolado como um sólido

laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (86:14) como eluente.

Rend.: 0,034 g (64%); P.f. 155-157 °C. RMN ¹H (CDCl₃; 400

MHz): δ (ppm) 7,60-7,58 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 4H), 4,97 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 163,9; 162,5 (d, $J = 246,9$ Hz); 140,8; 140,2; 137,9; 136,8; 135,0; 132,3 (d, $J = 3,4$ Hz); 129,9; 129,3; 128,9; 128,7; 128,6 (d, $J = 8,2$ Hz); 127,9; 115,2 (d, $J = 21,4$ Hz); 63,3; 26,6; 21,1. ¹⁹F RMN (564.9 MHz, in CDCl₃): δ (ppm) – 114,41. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 358 ([M+1], 26); 357 (100); 285 (31); 207 (75); 191 (39); 96 (36). HRMS calculado para $C_{24}H_{21}FNO$ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 358,1607. Encontrado: 358,1592.



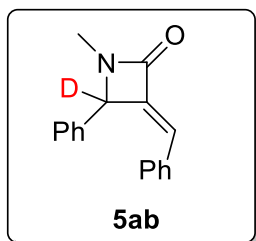
(E)-3-benzilideno-1-metil-4-fenilazetidina-2-ona (5aa): Isolado

como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (88:12)

como eluente. Rend.: 0,035 g (56%); P.f. 145-147 °C. RMN ¹H

(CDCl₃; 400 MHz): δ (ppm) 7,41-7,30 (m, 5H), 7,21-7,13 (m, 5H), 2,81 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃; 100 MHz): δ (ppm) 165,2; 141,0; 135,3; 133,2; 129,1; 129,0; 128,9; 128,4; 127,9; 26,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 251 (31); 207 (100); 193

(72); 133 (67); 95 (86); 73 (47). HRMS calculado para $C_{17}H_{14}D_2NO$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 252,1357. Encontrado: 252,1368.



(E)-3-benzilideno-1-metil-4-fenilazetidina-2-ona (5ab): Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (88:12) como eluente. Rend: 0,040 g (65%); P.f. 140-142 °C. RMN 1H

($CDCl_3$; 400 MHz): δ (ppm) 7,40-7,31 (m, 5H), 7,20-7,15 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 2,82 (s, 3H). RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$; 100 MHz): δ (ppm) 165,3; 141,2; 135,4; 133,3; 129,2; 129,0; 129,0; 129,0; 128,5; 128,0; 123,6; 26,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 251 ($[M+1]$, 28); 250 (75); 192 (100); 166 (41); 145 (37); 118 (43). HRMS calculado para $C_{17}H_{15}DNO$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 251,1295. Encontrado: 251,1306.

ESPECTROS

Figura 11 – Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

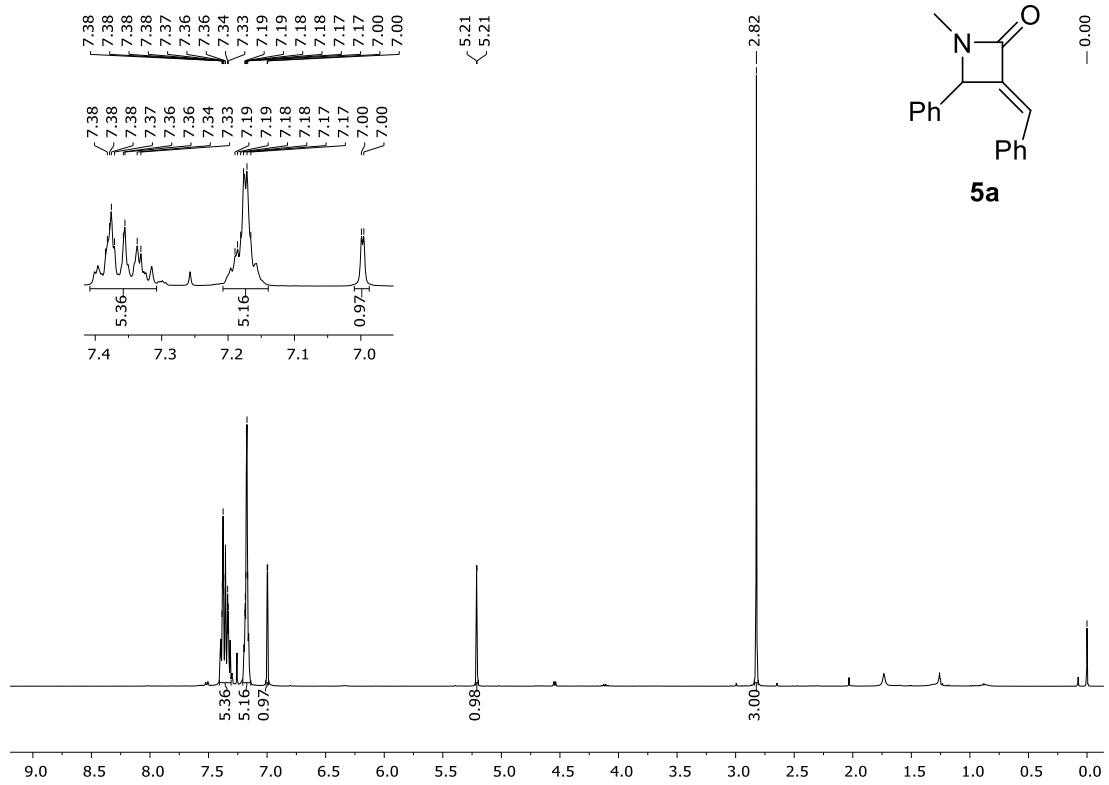


Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

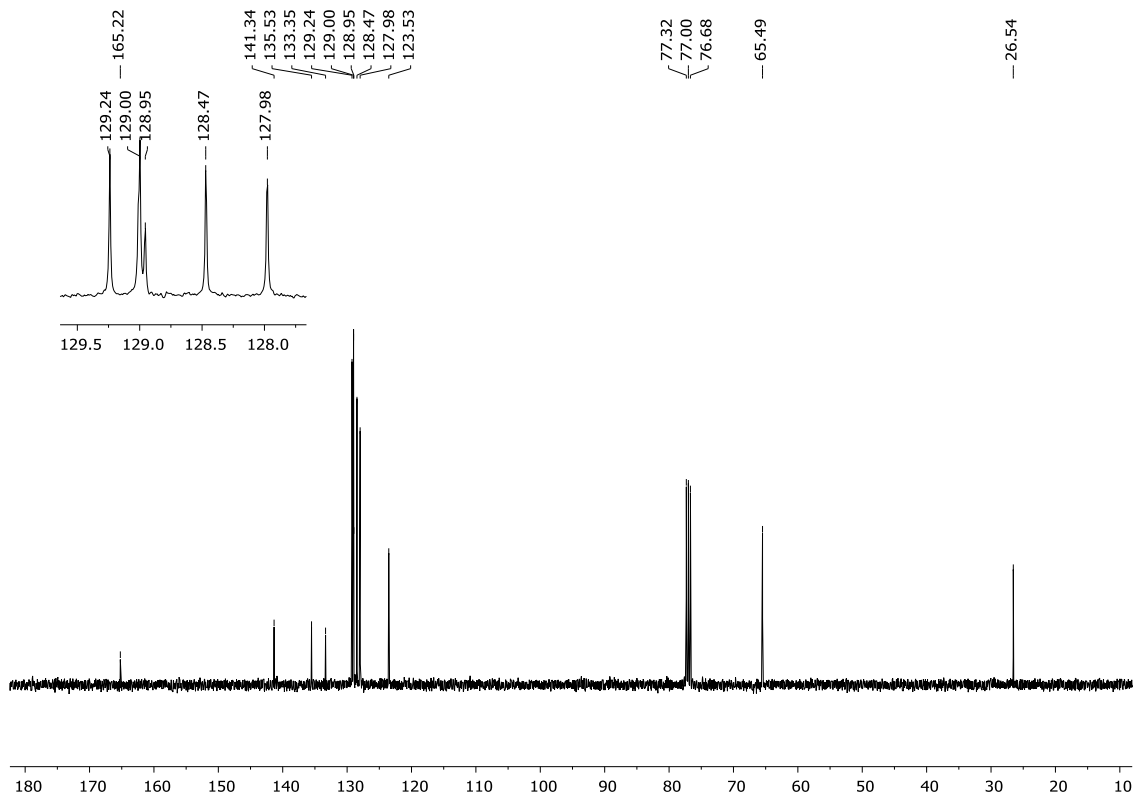


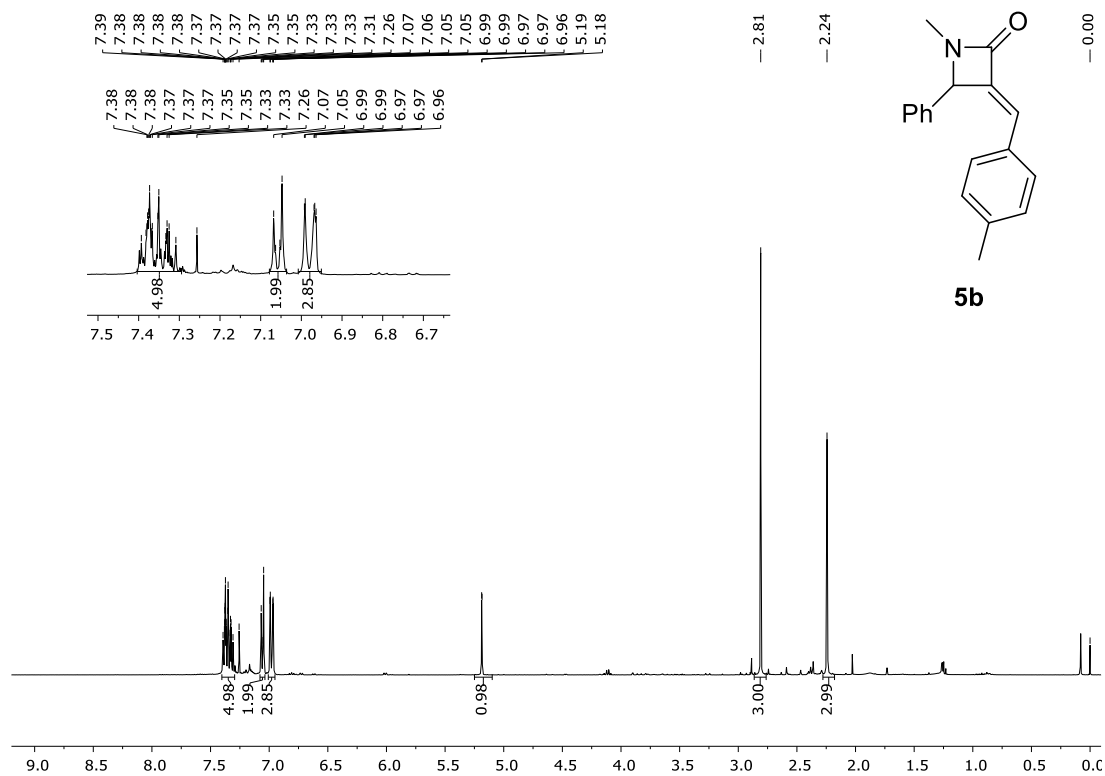
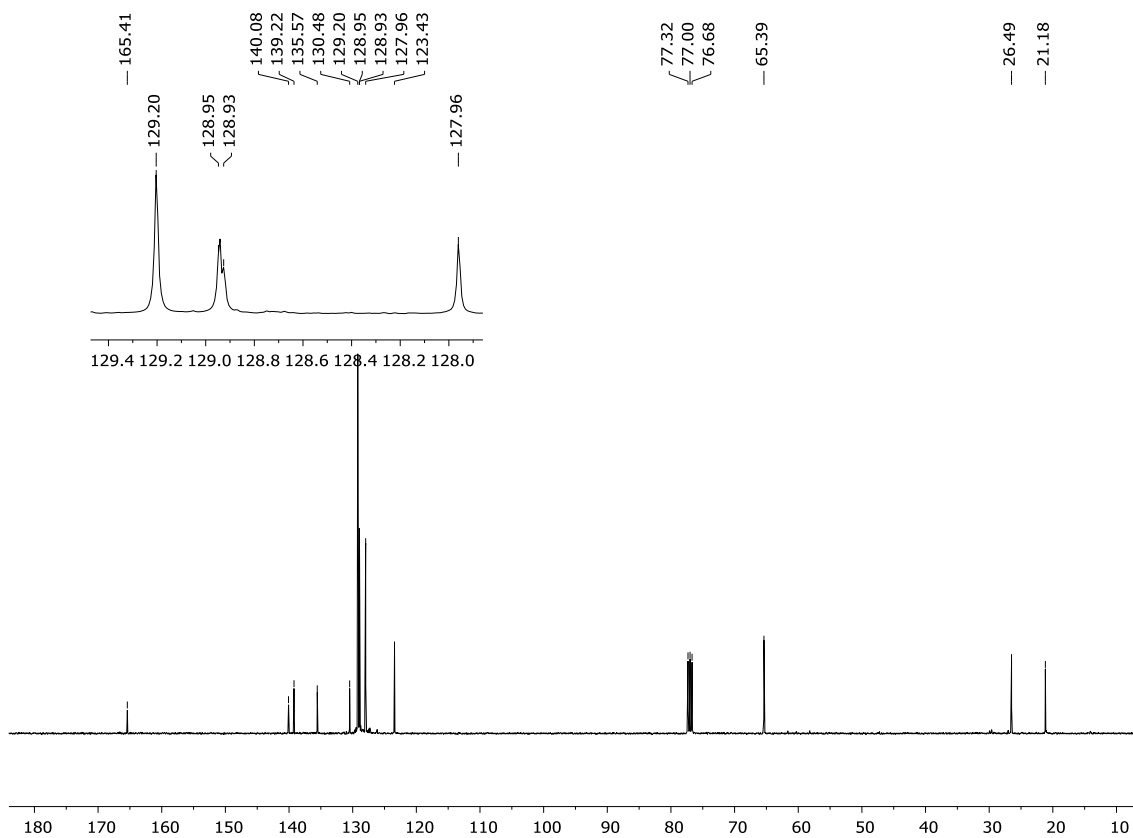
Figura 13 – Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 14 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 15 – Espectro de RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 400 MHz

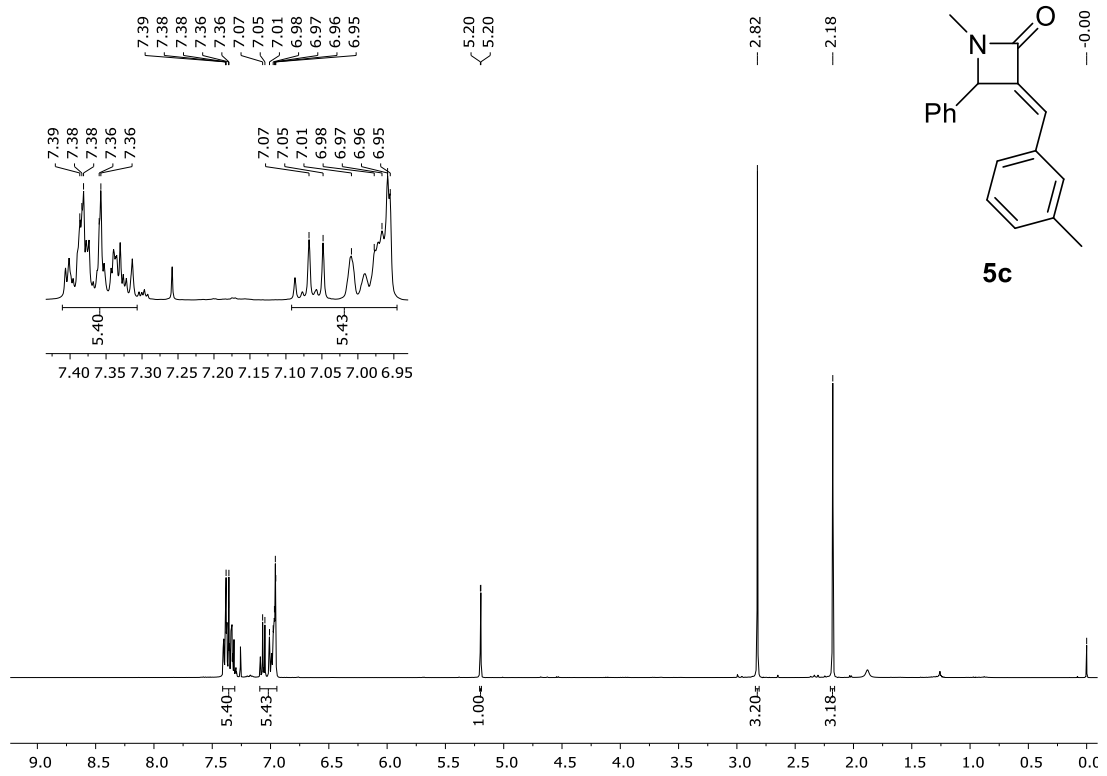


Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 100 MHz

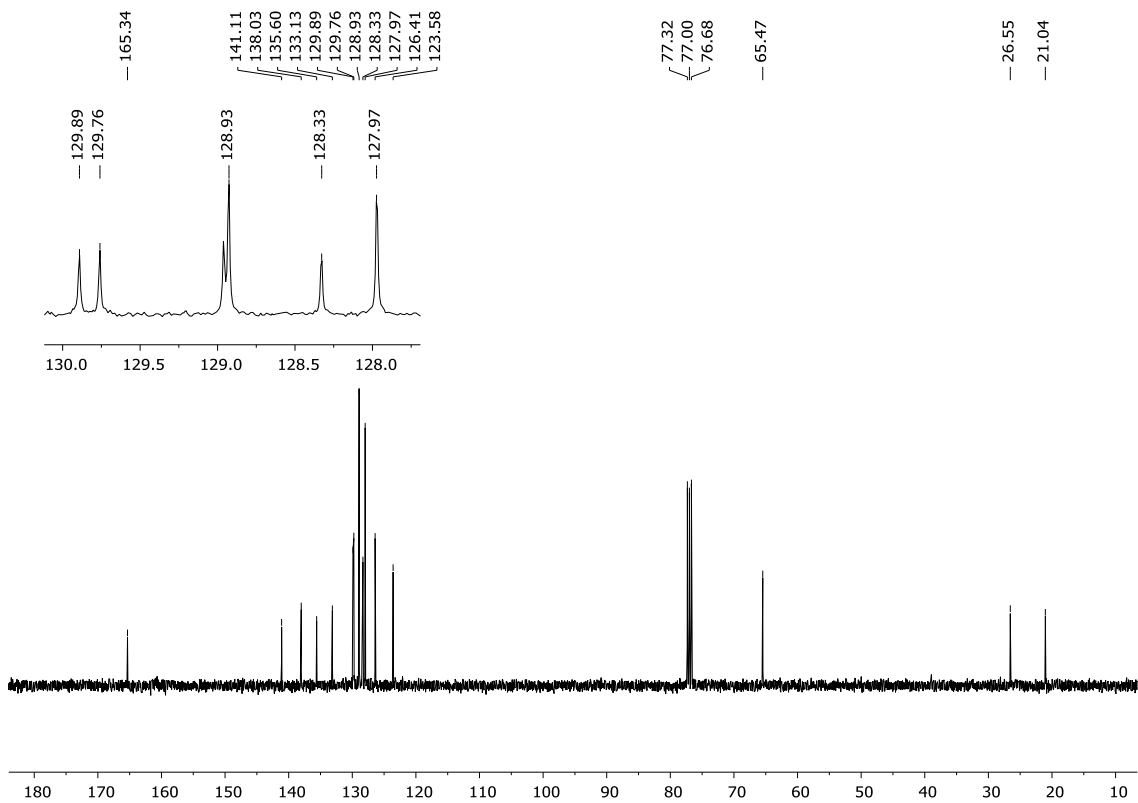


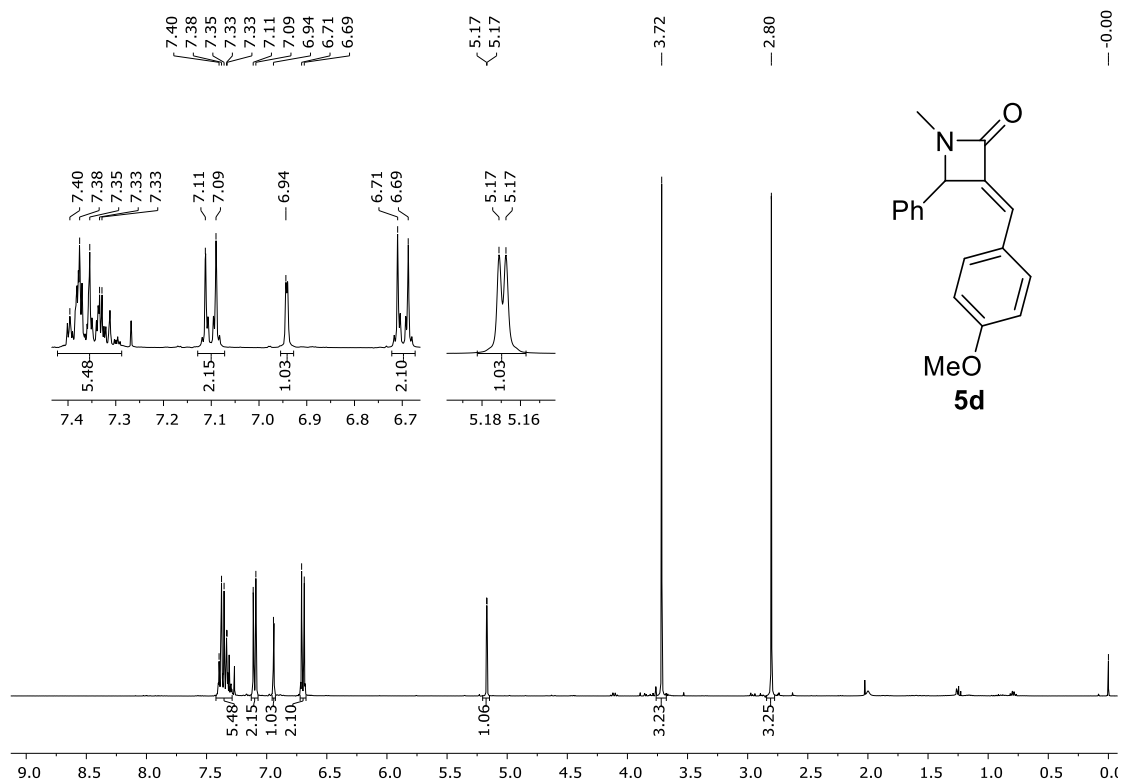
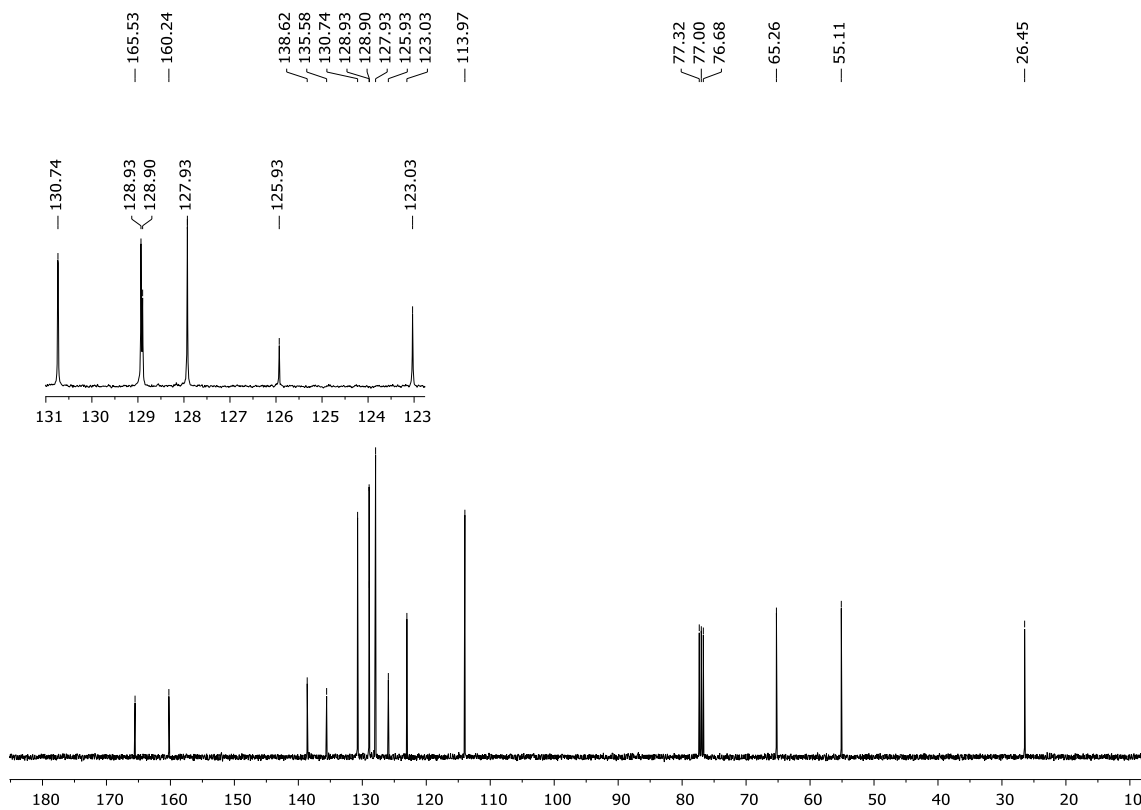
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 400 MHz

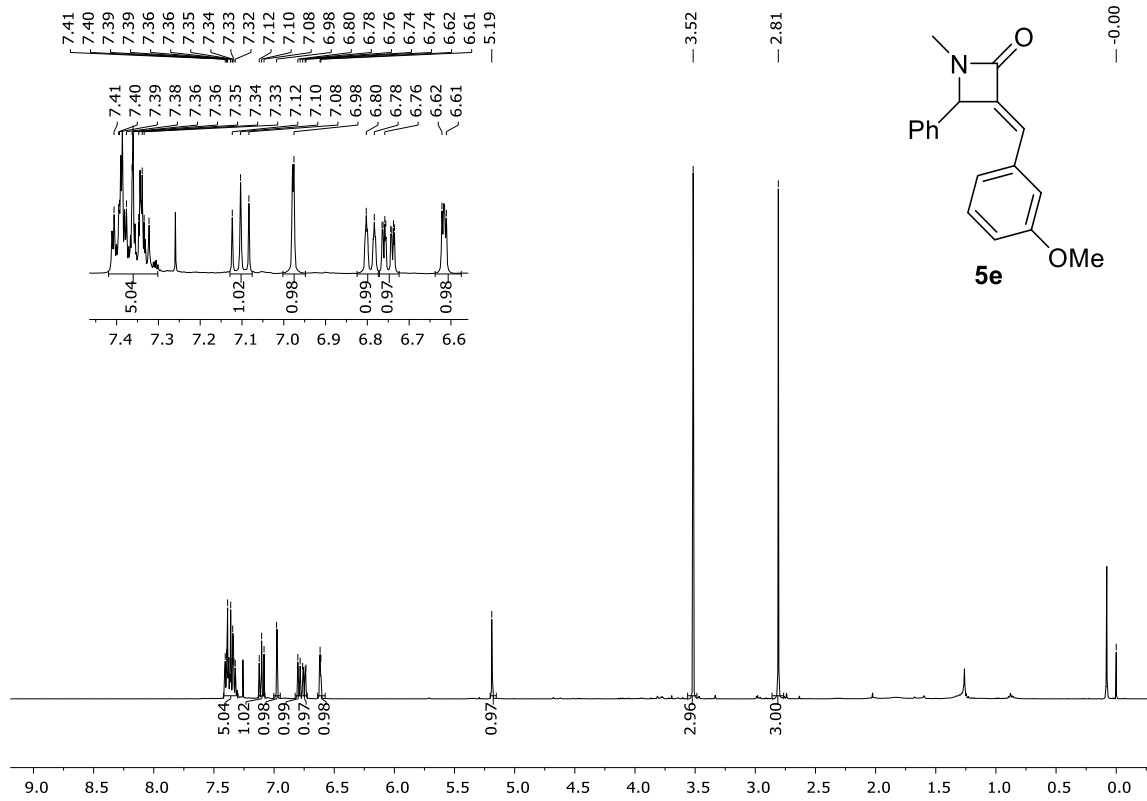


Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz

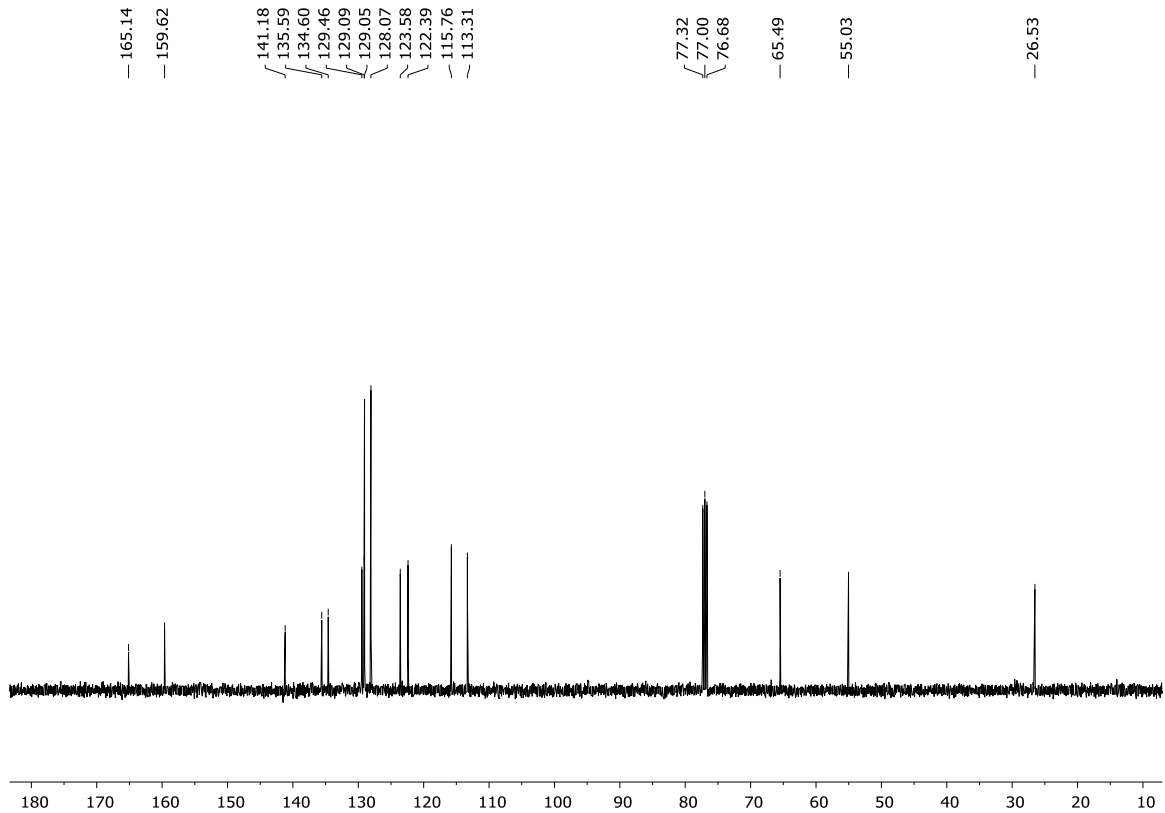


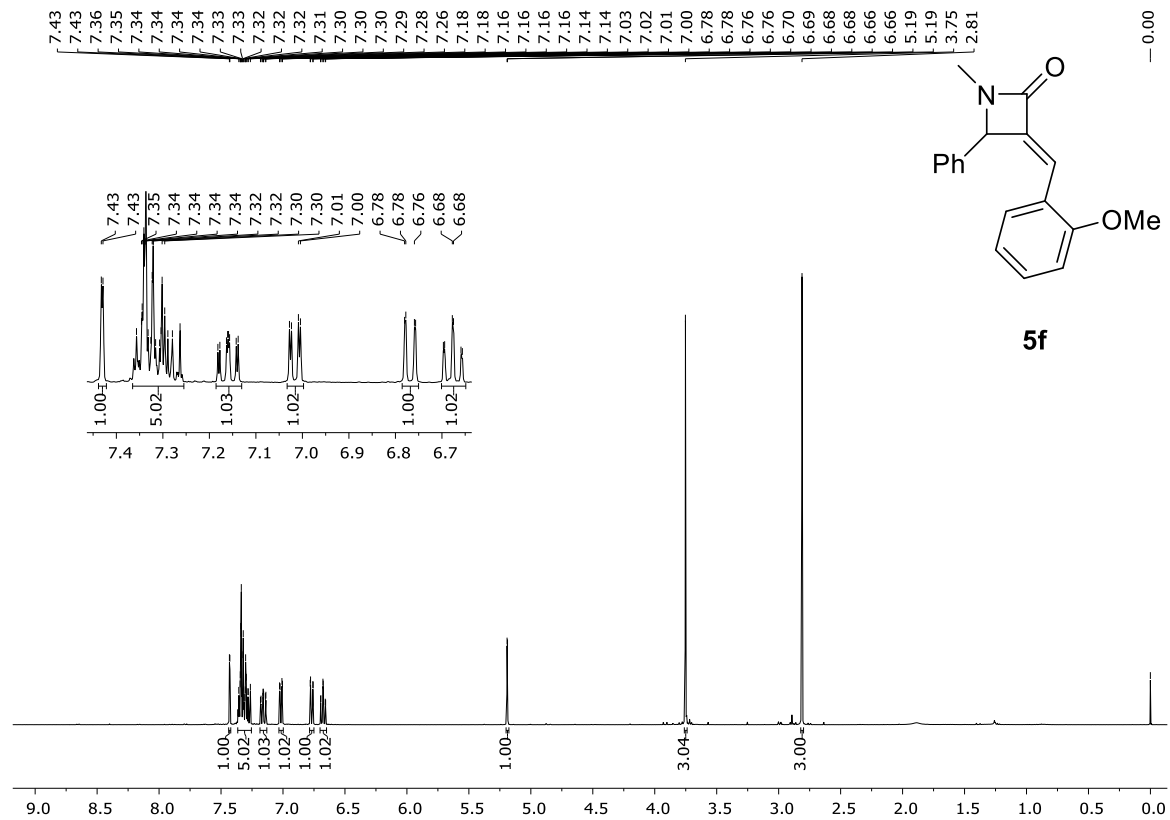
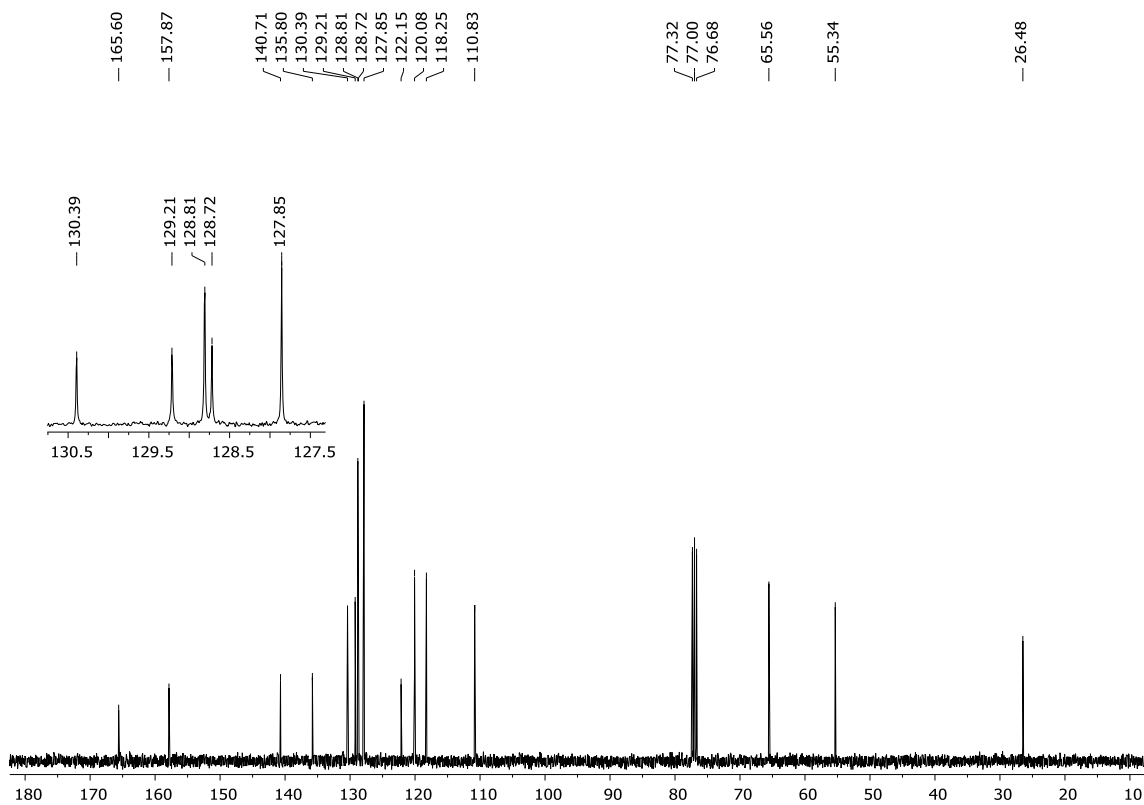
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto **5f** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do composto **5g** em CDCl_3 a 400 MHz

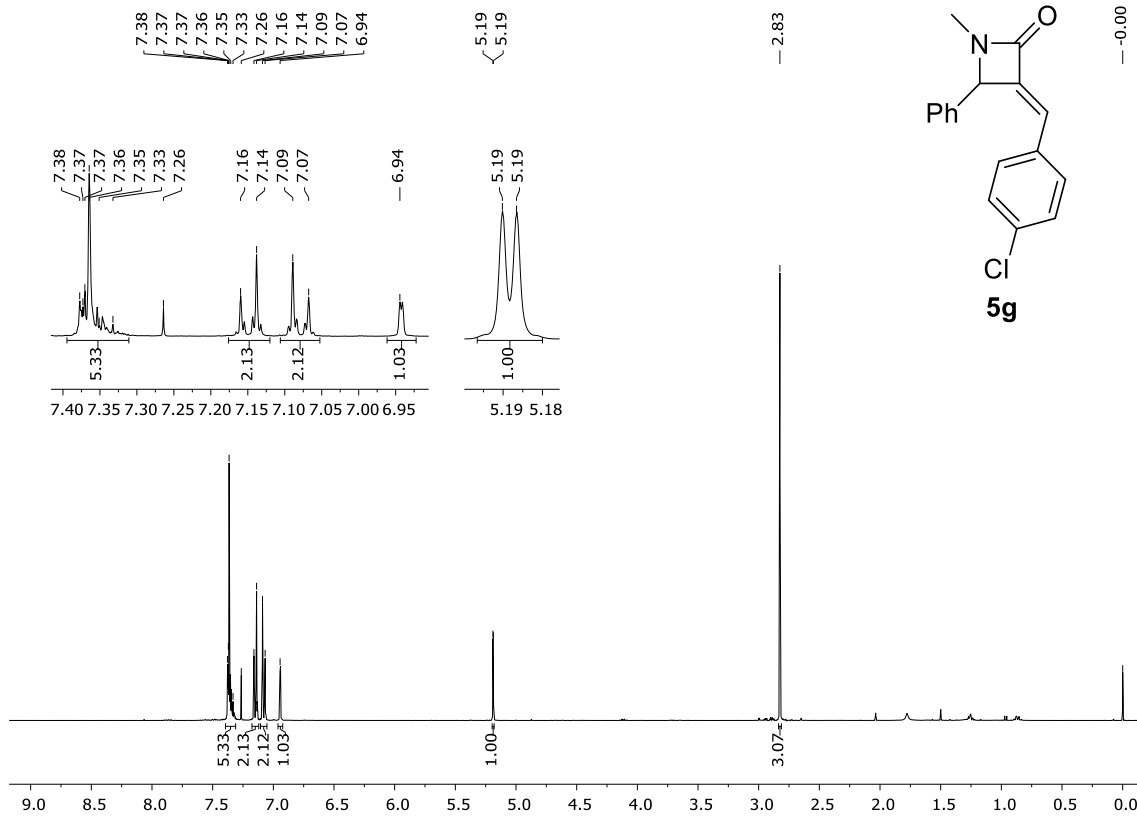


Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5g** em CDCl_3 a 100 MHz

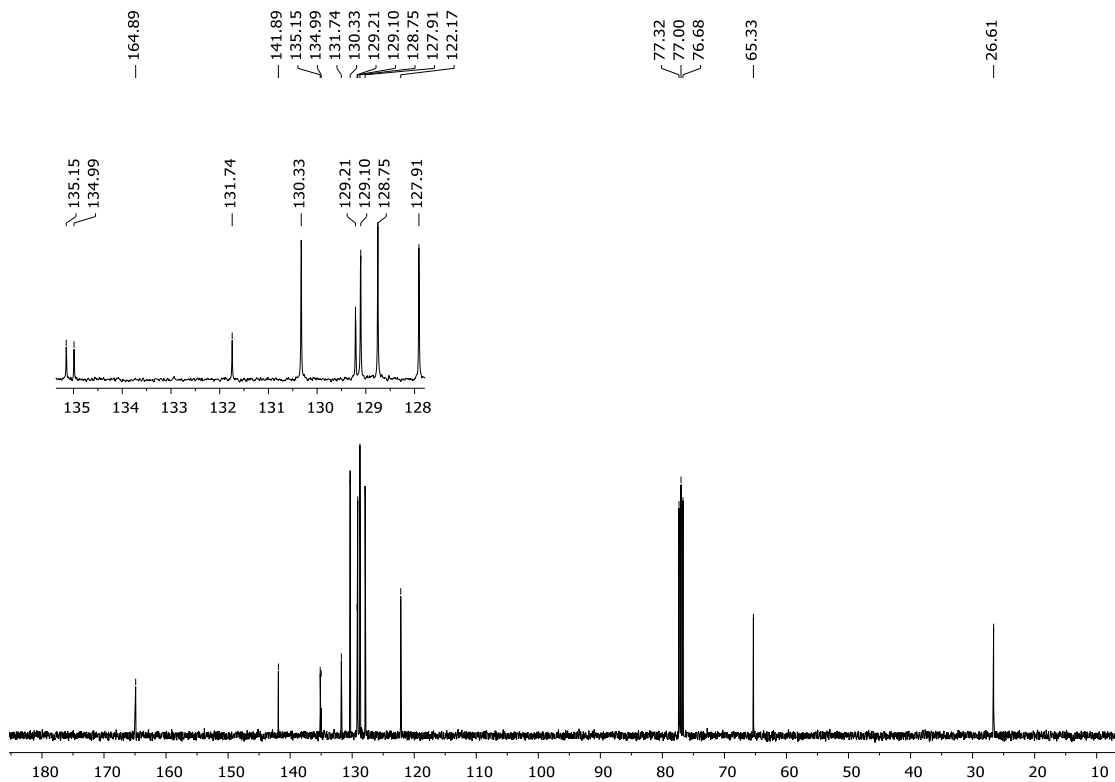


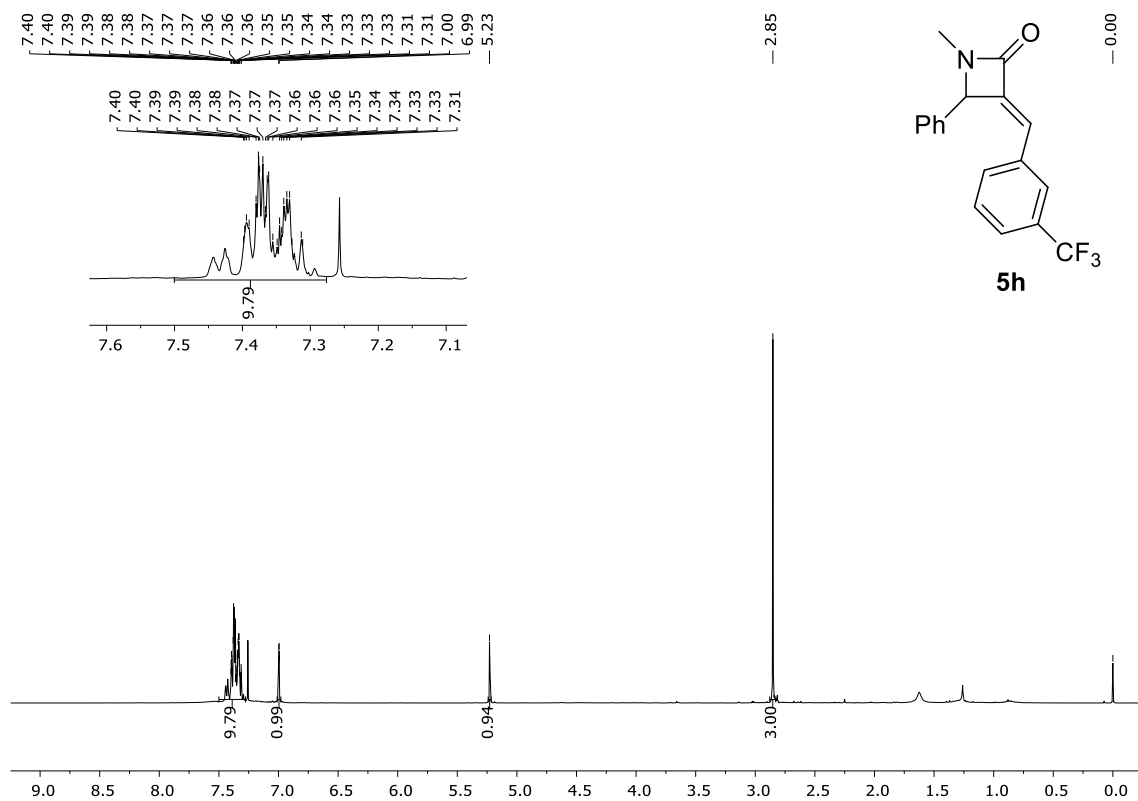
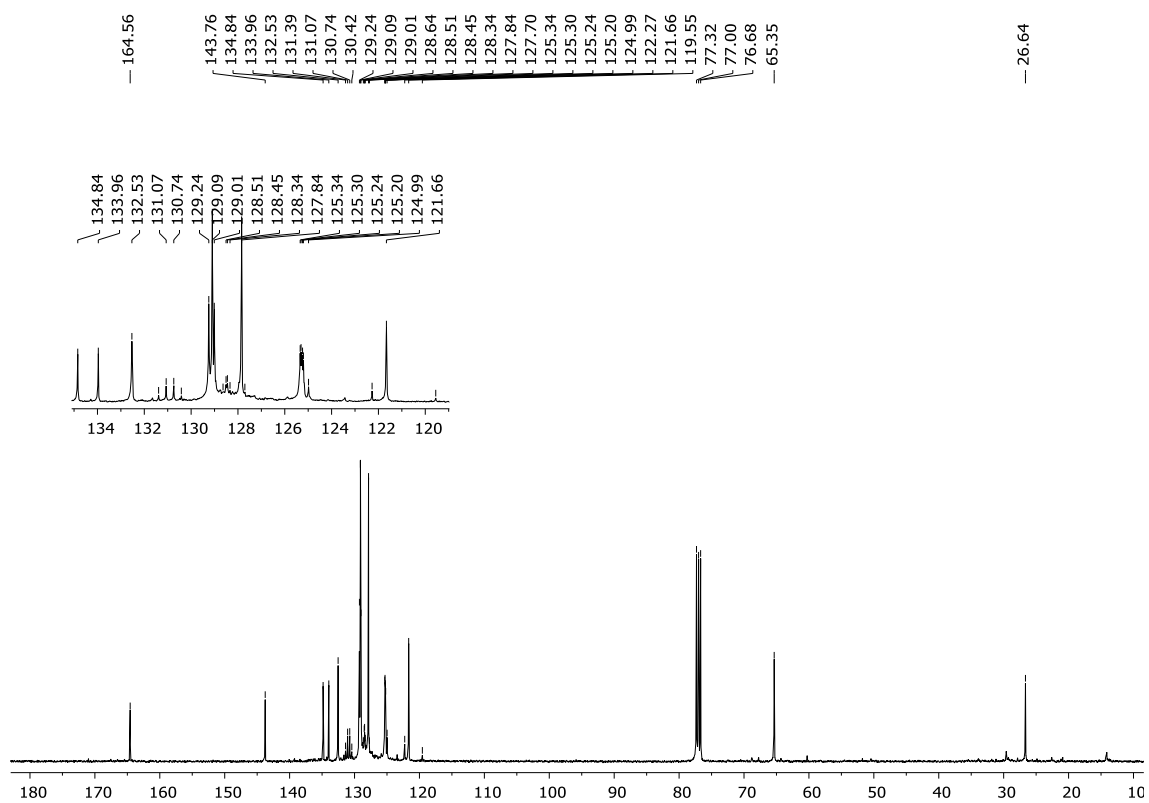
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto **5h** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5h** em CDCl_3 a 100 MHz

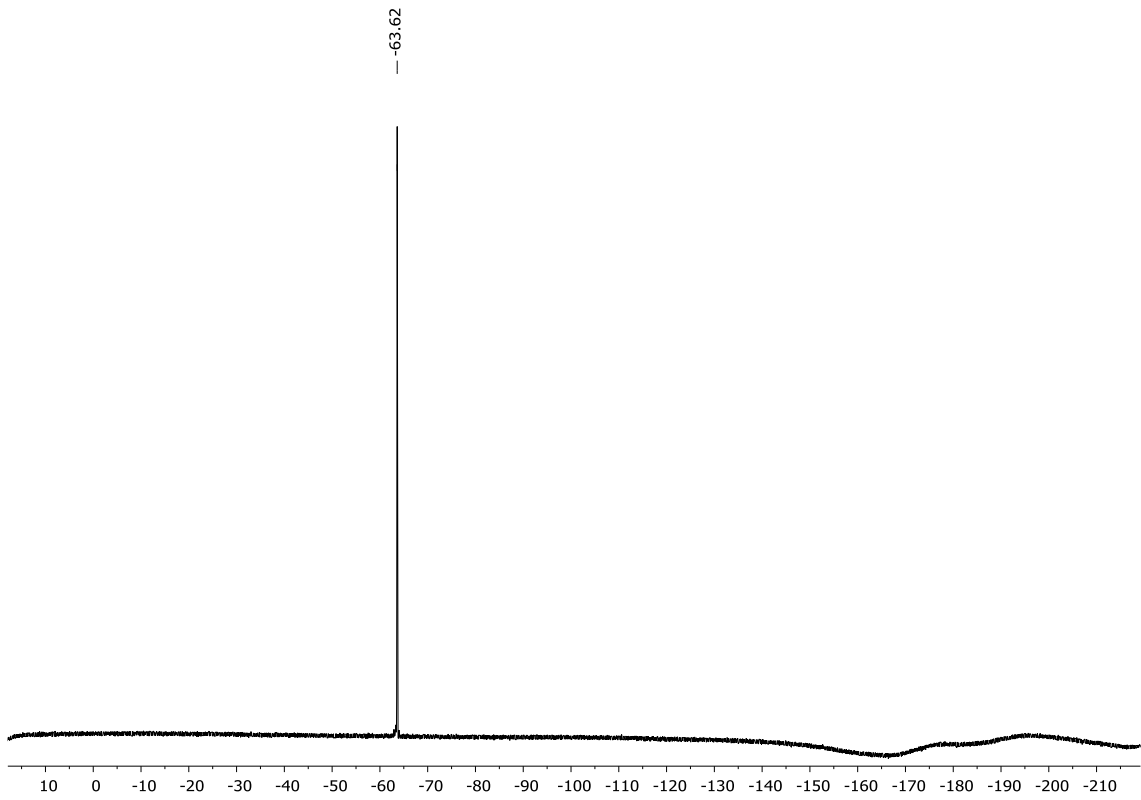
Figura 27 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **5h** em CDCl_3 a 564,9 MHz

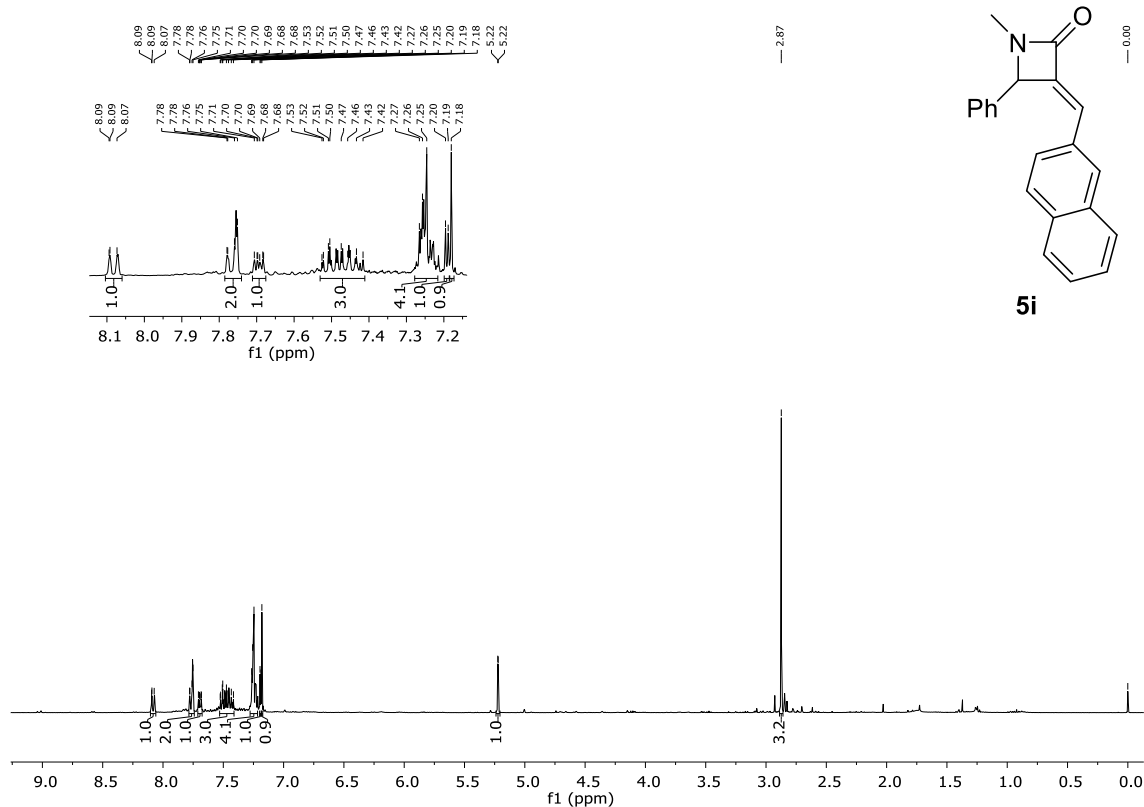
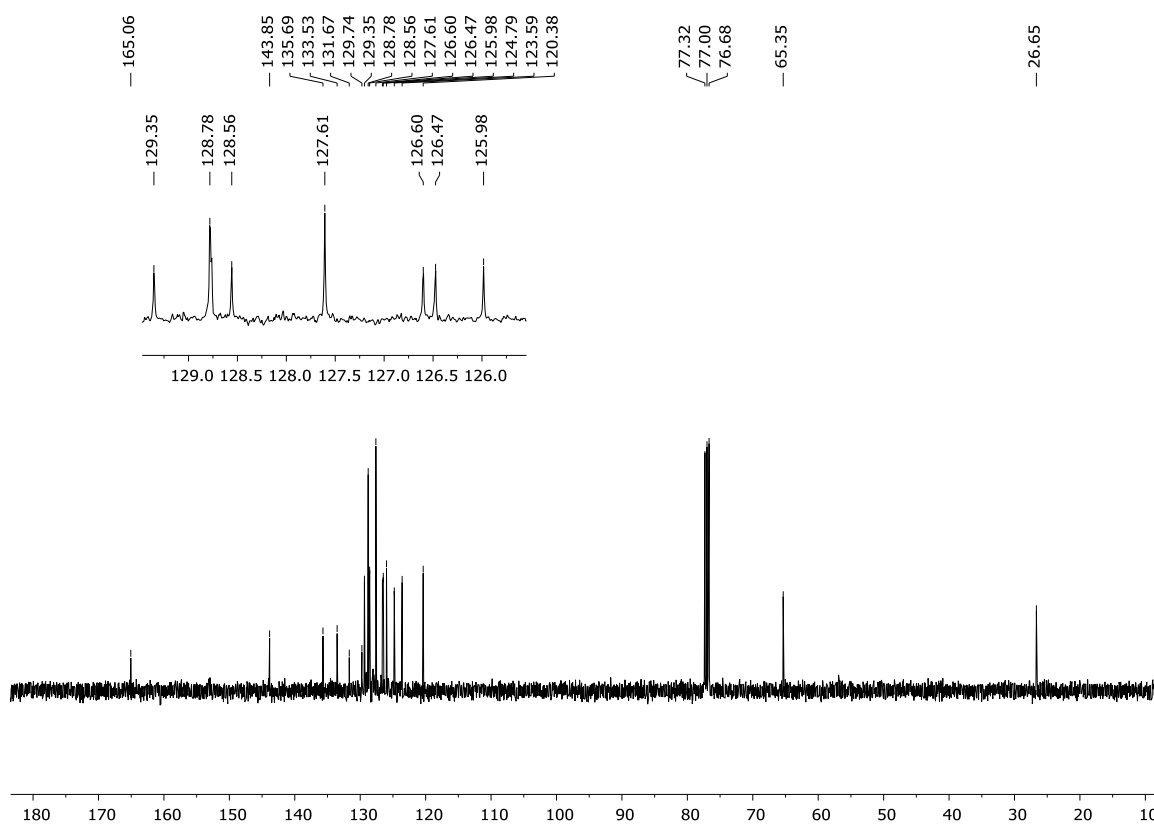
Figura 28 - Espectro de RMN ^1H do composto **5i** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5i** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto **5I** em CDCl_3 a 400 MHz

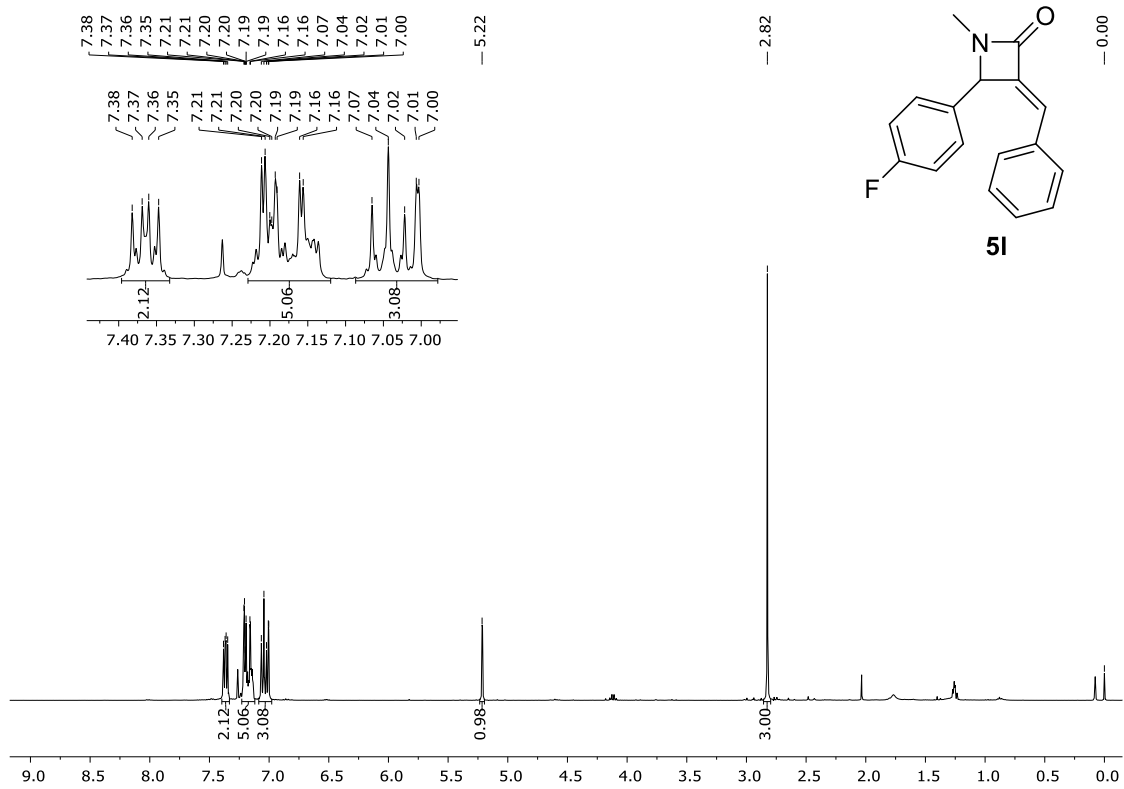


Figura 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5I** em CDCl_3 a 100 MHz.

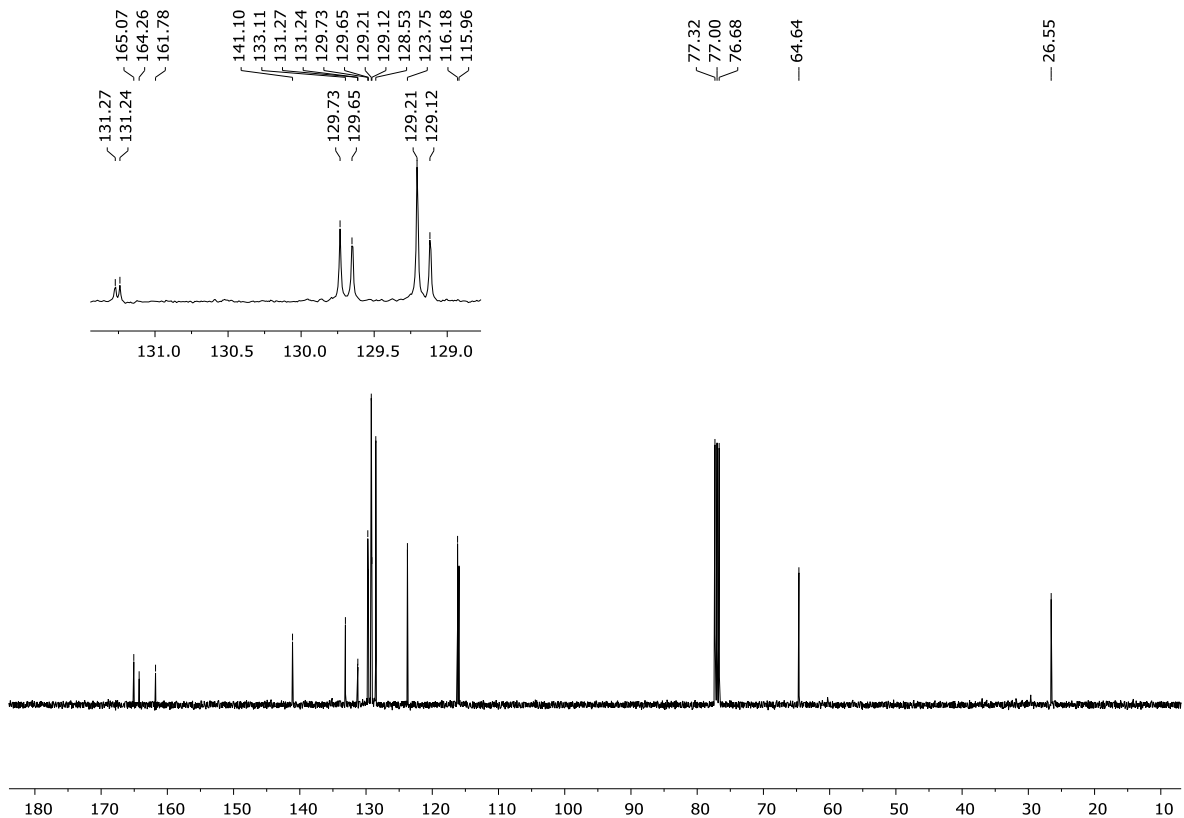


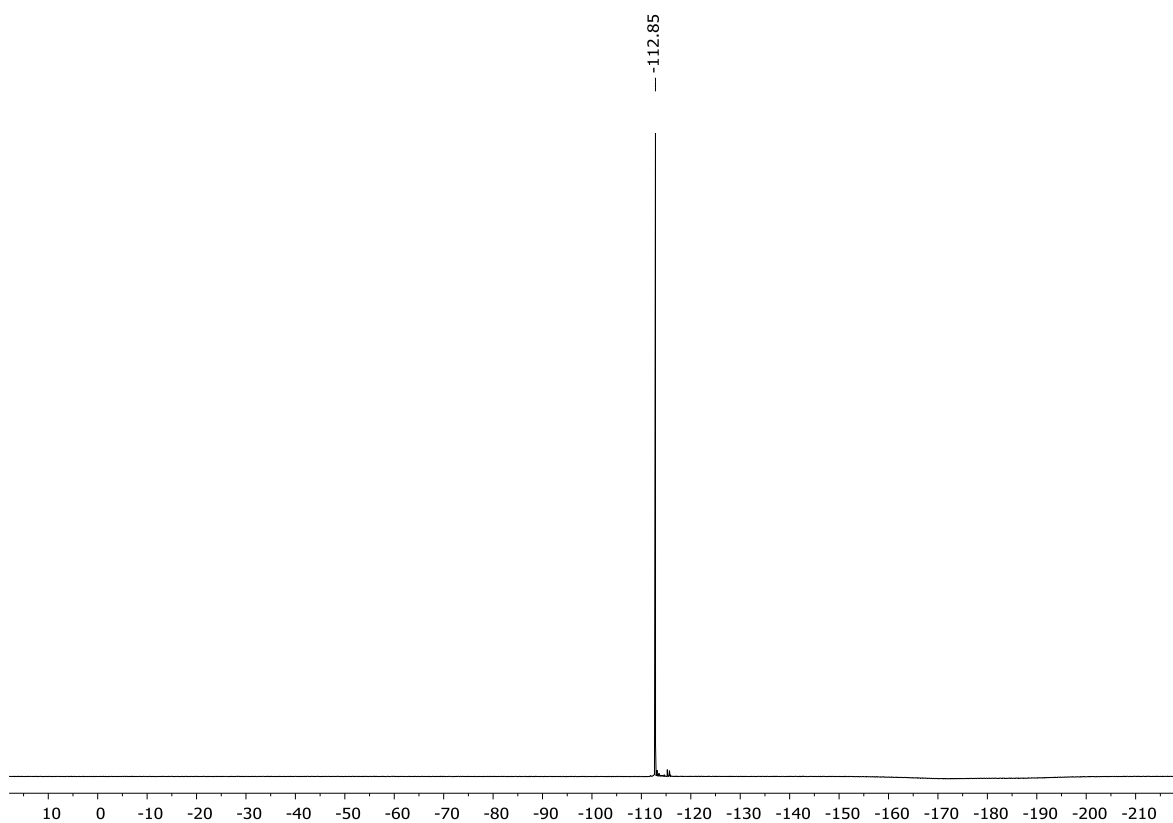
Figura 32 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **5I** em CDCl_3 a 564,9 MHz

Figura 33 - Espectro de RMN ^1H do composto **5m** em CDCl_3 a 400 MHz

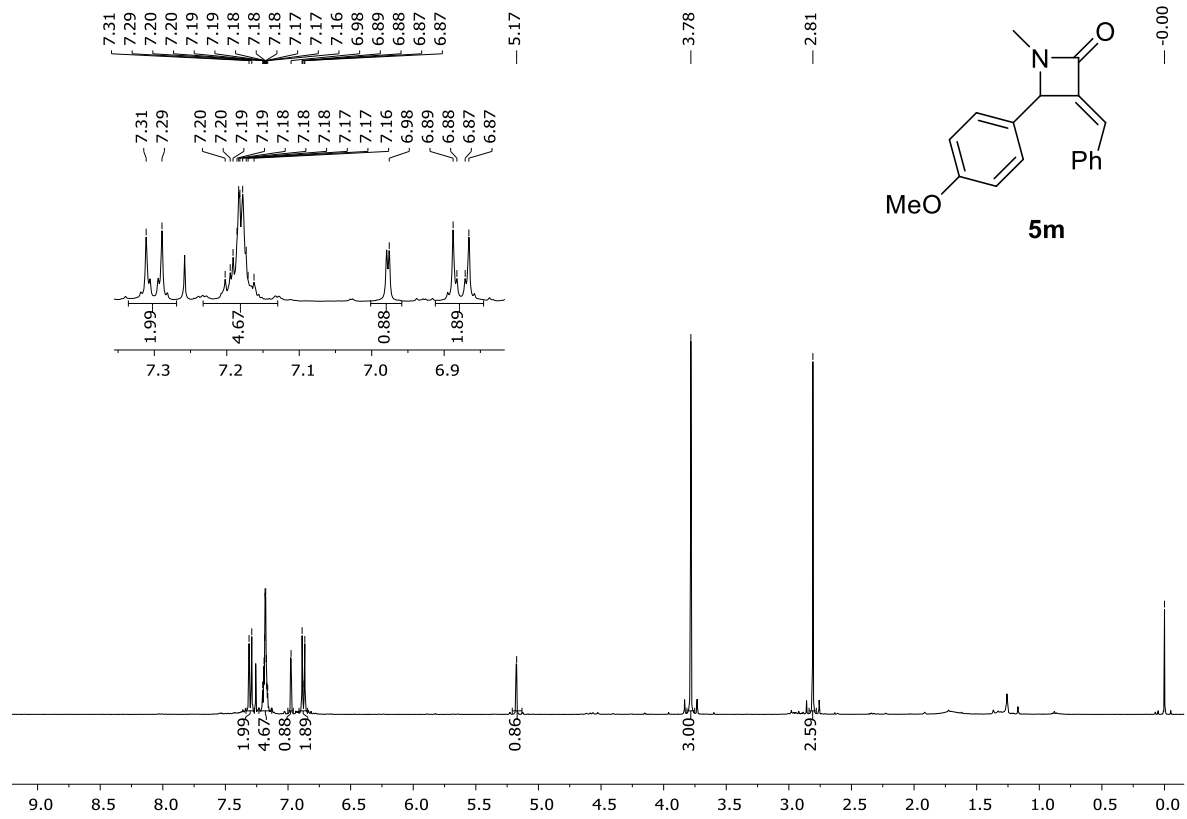


Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5m** em CDCl_3 a 100 MHz.

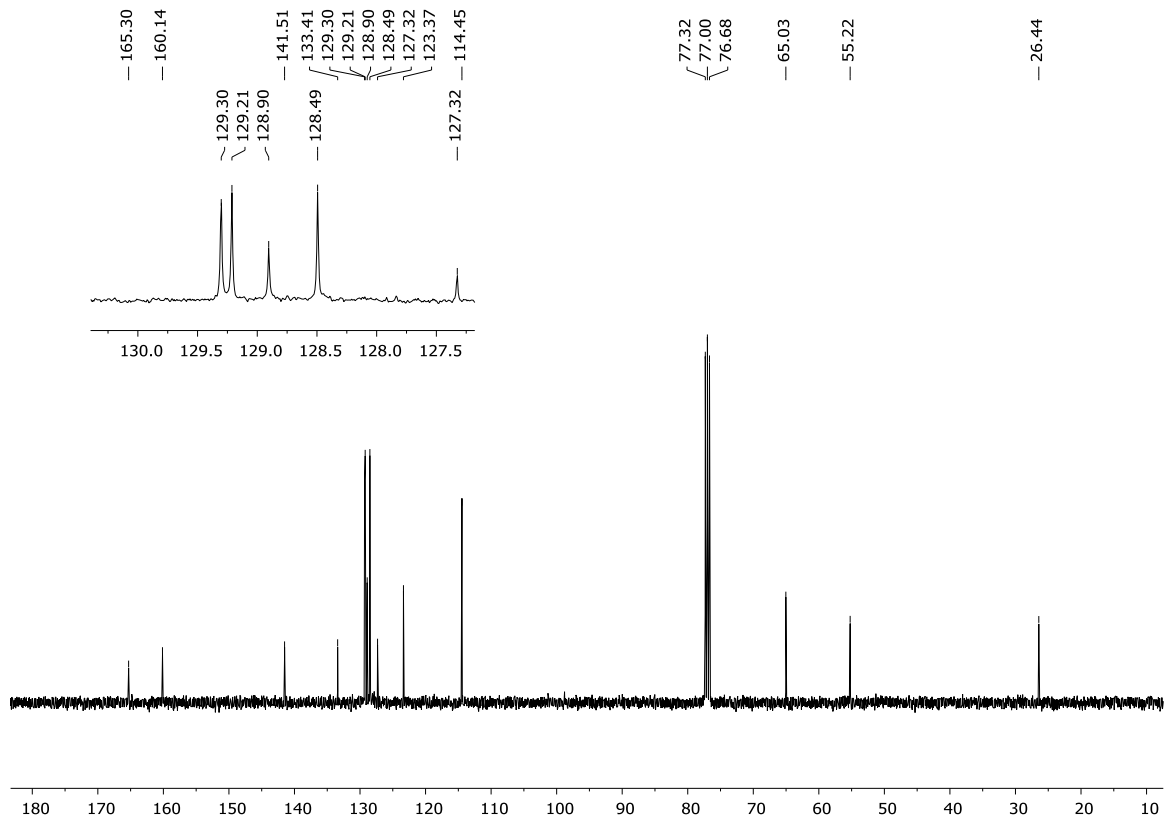


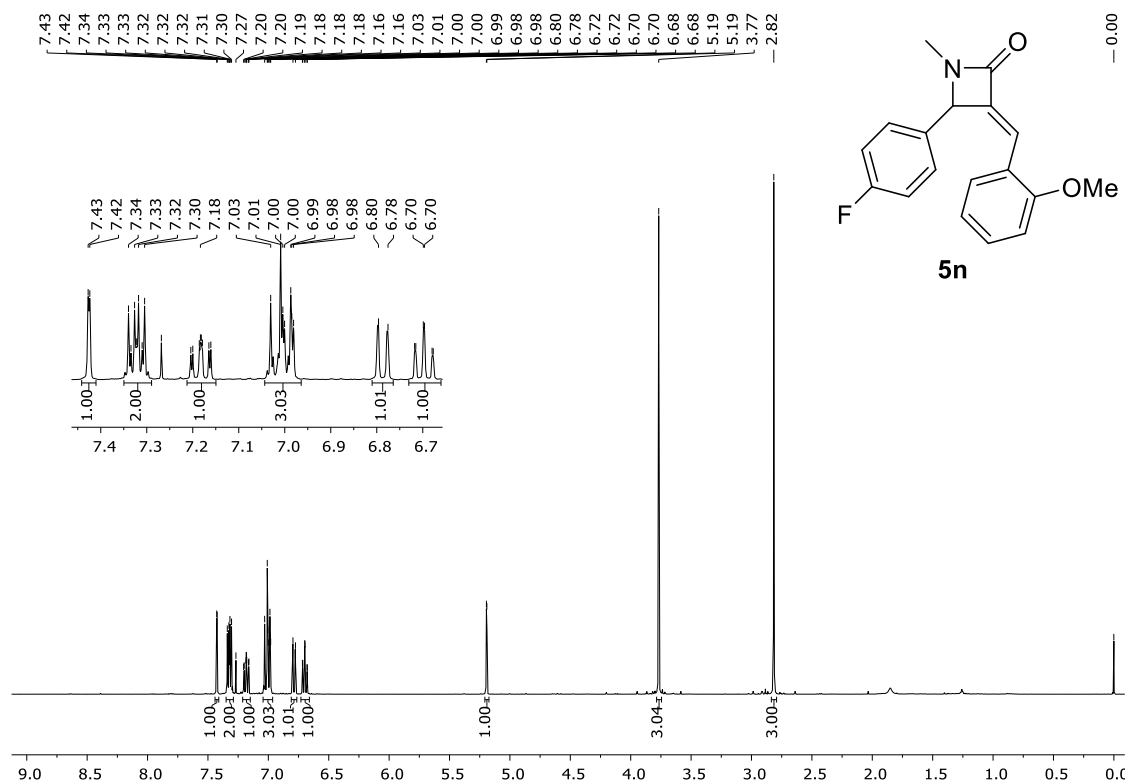
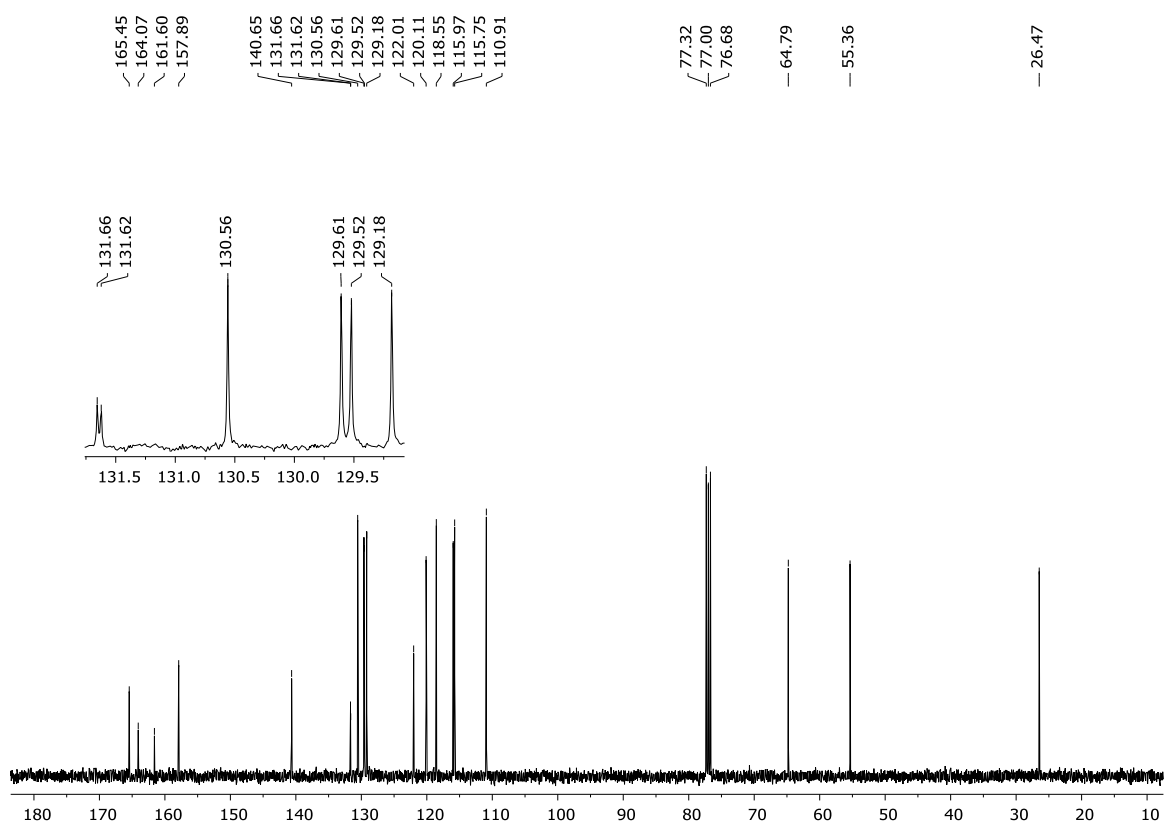
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto **5n** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5n** em CDCl_3 a 100 MHz

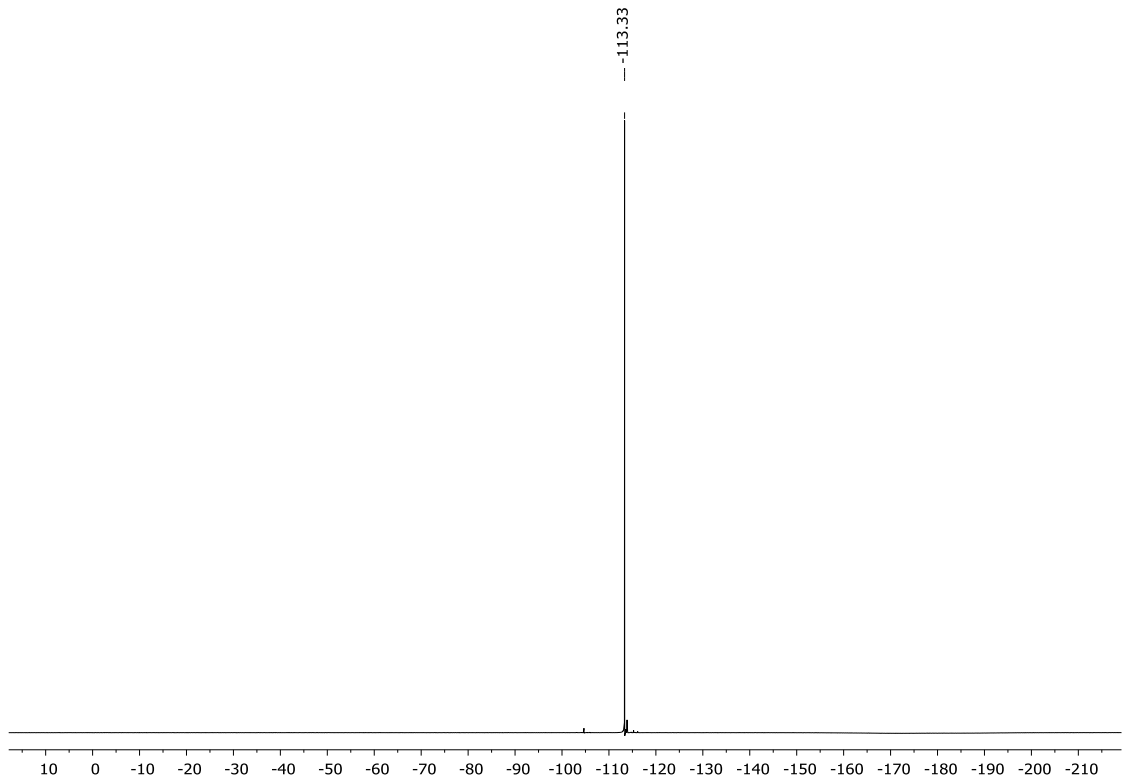
Figura 37 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **5n** em CDCl_3 a 564,9 MHz

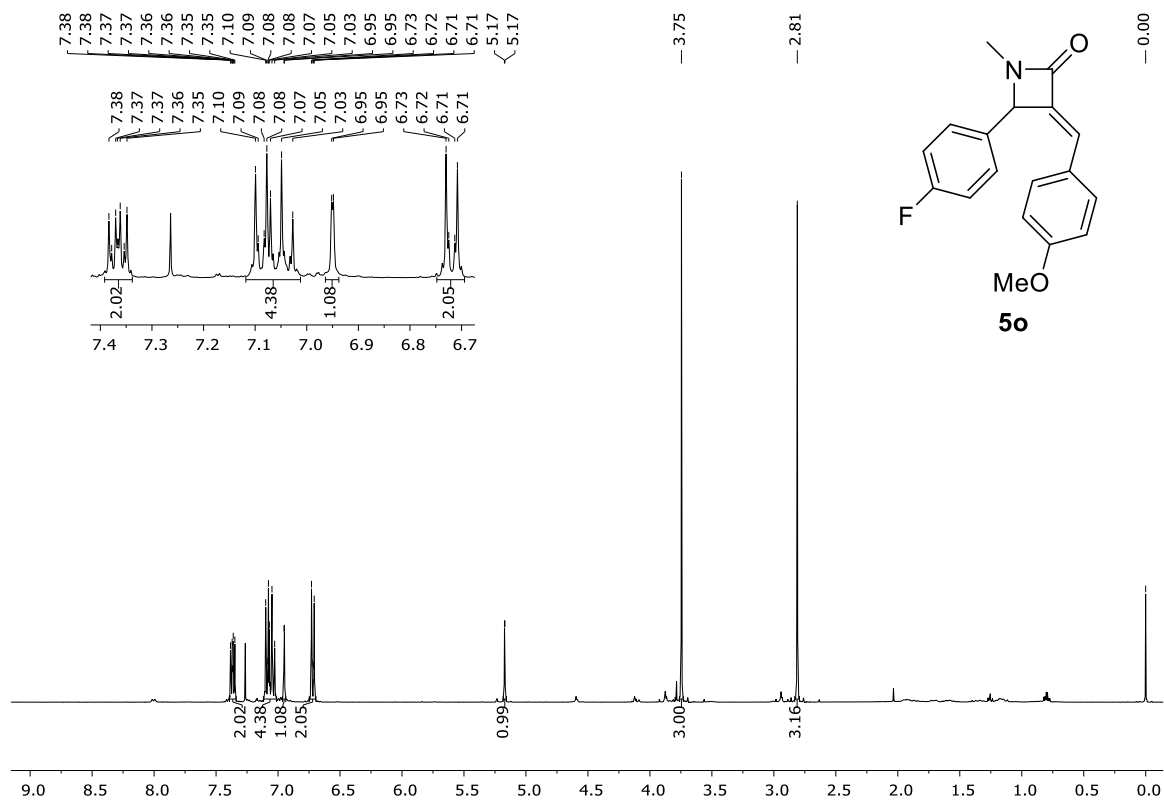
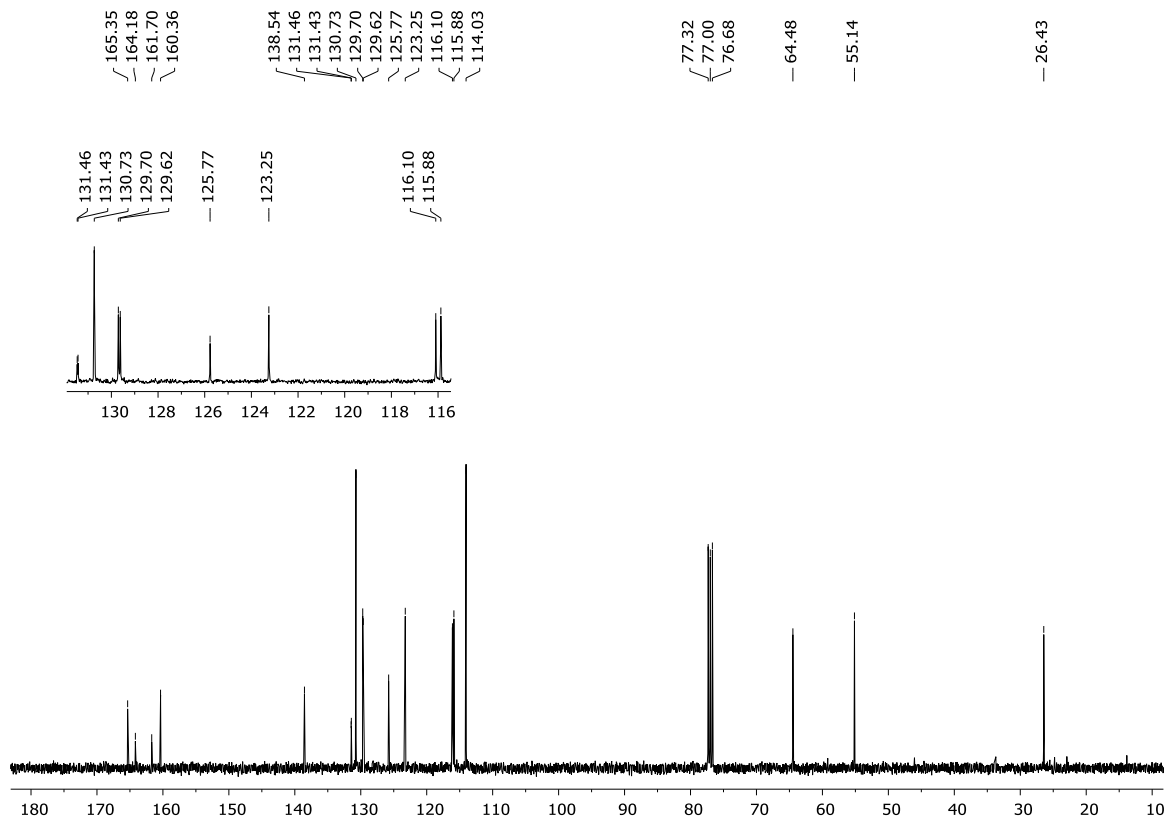
Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do composto **5o** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5o** em CDCl_3 a 100 MHz

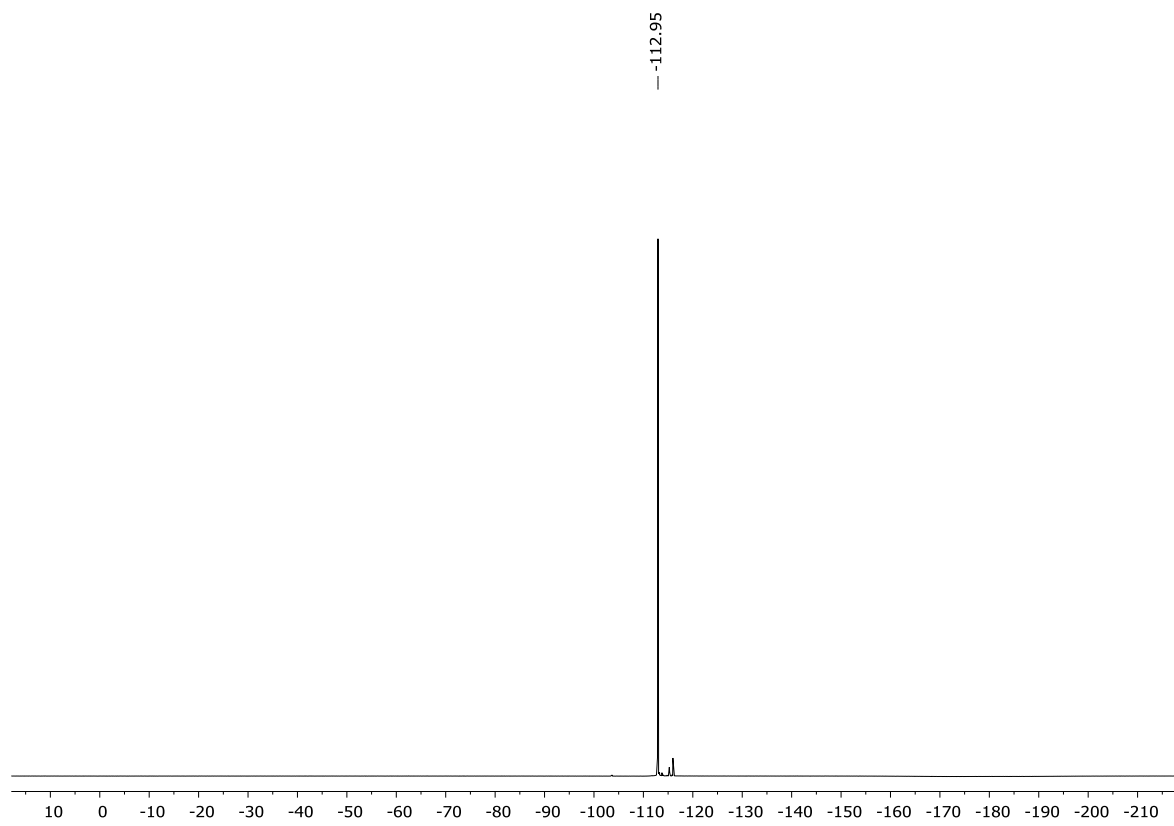
Figura 40 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **5o** em CDCl_3 a 564,9 MHz

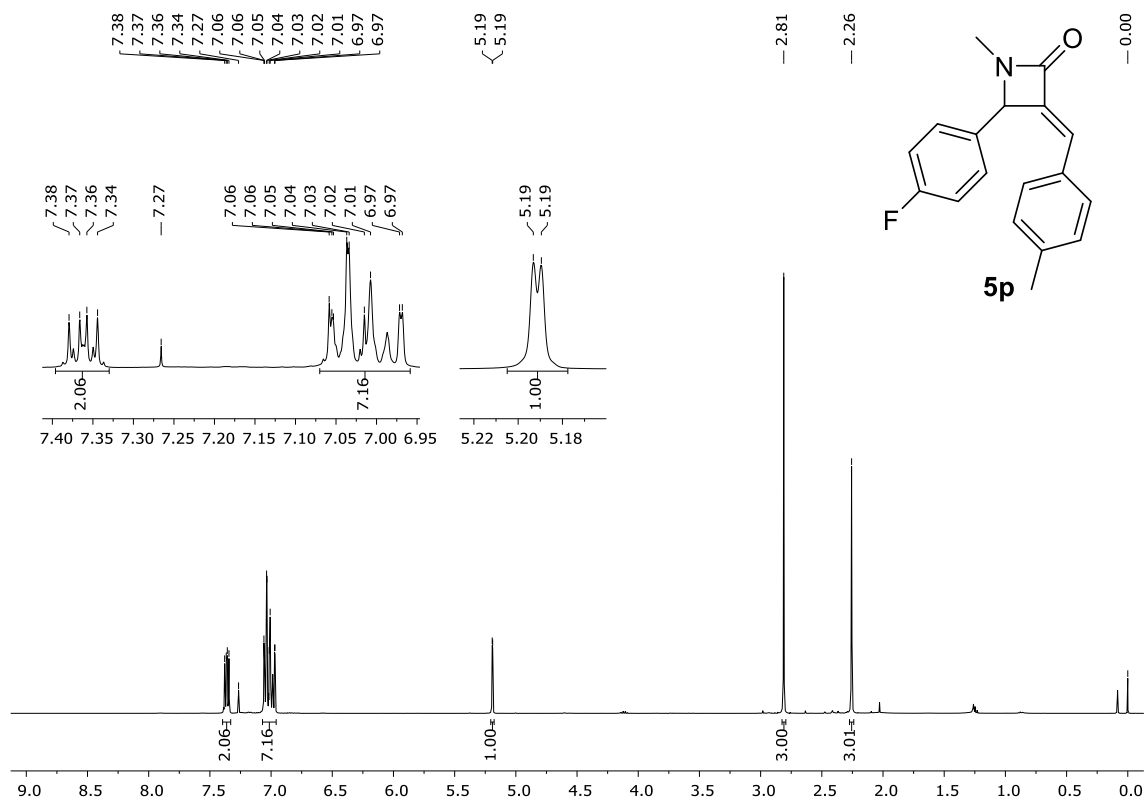
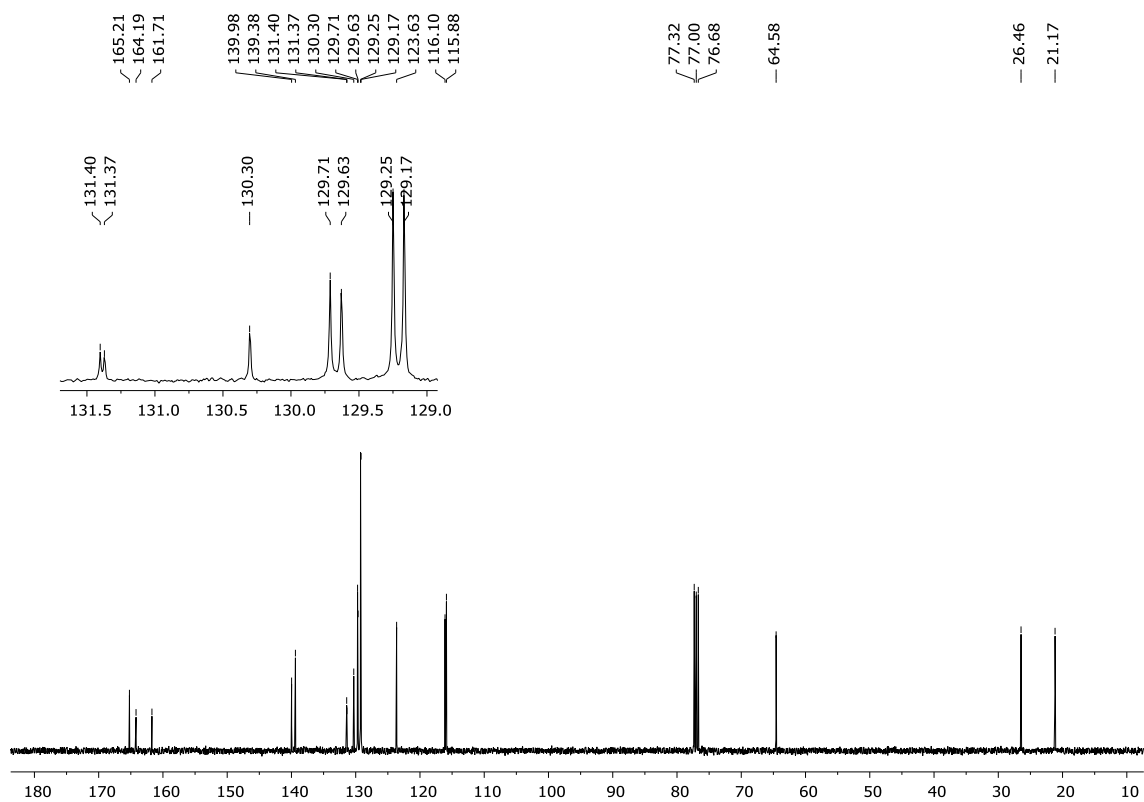
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H do composto **5p** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 42 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5p** em CDCl_3 a 100 MHz

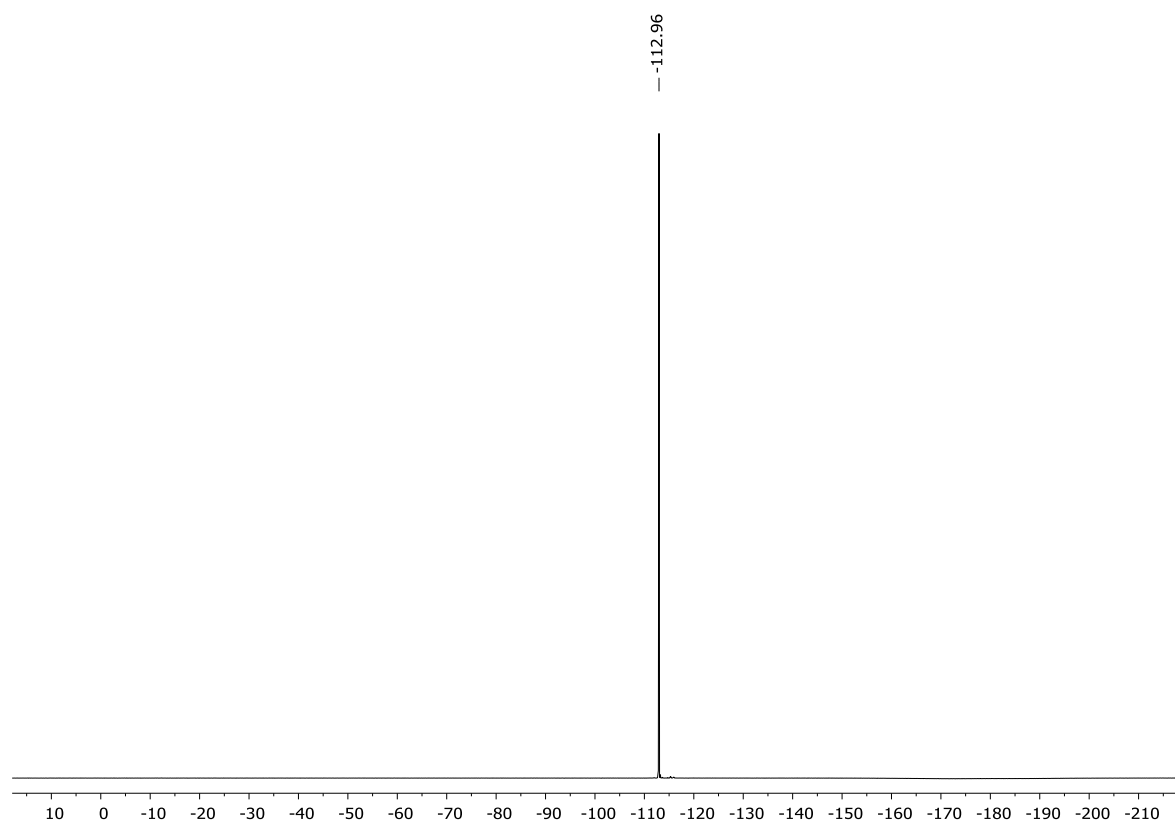
Figura 43 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **5p** em CDCl_3 a 564,9 MHz

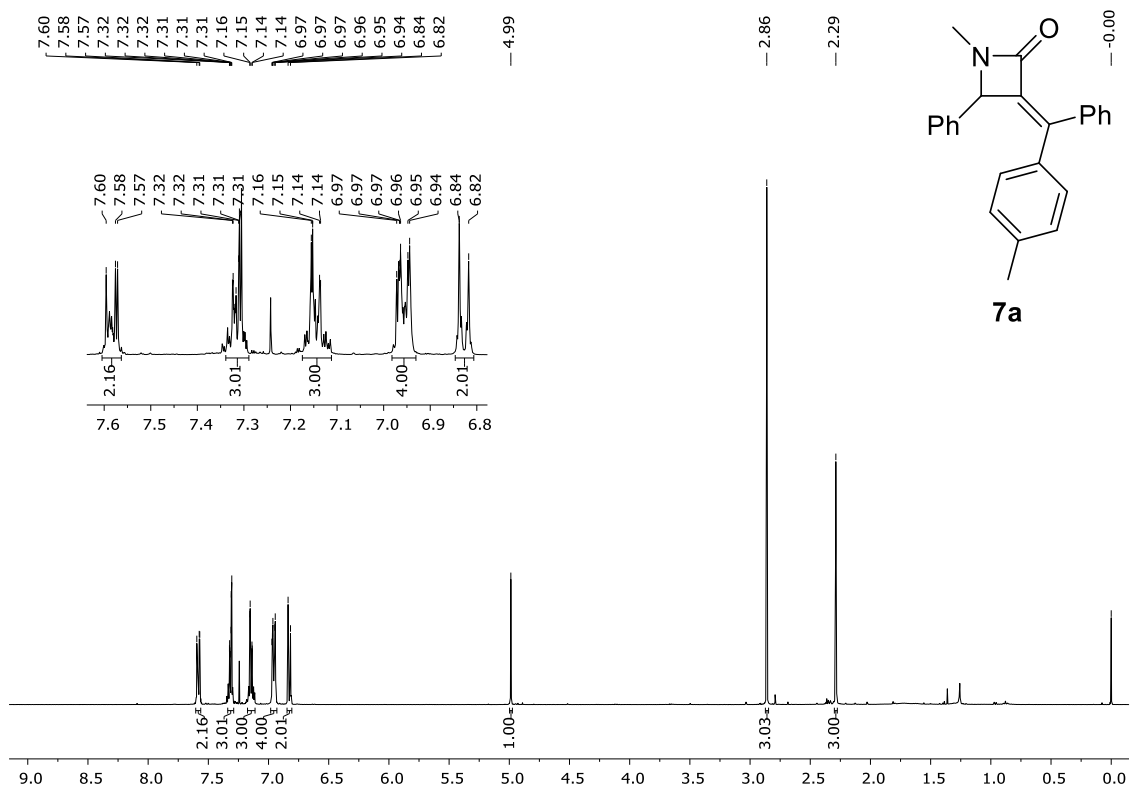
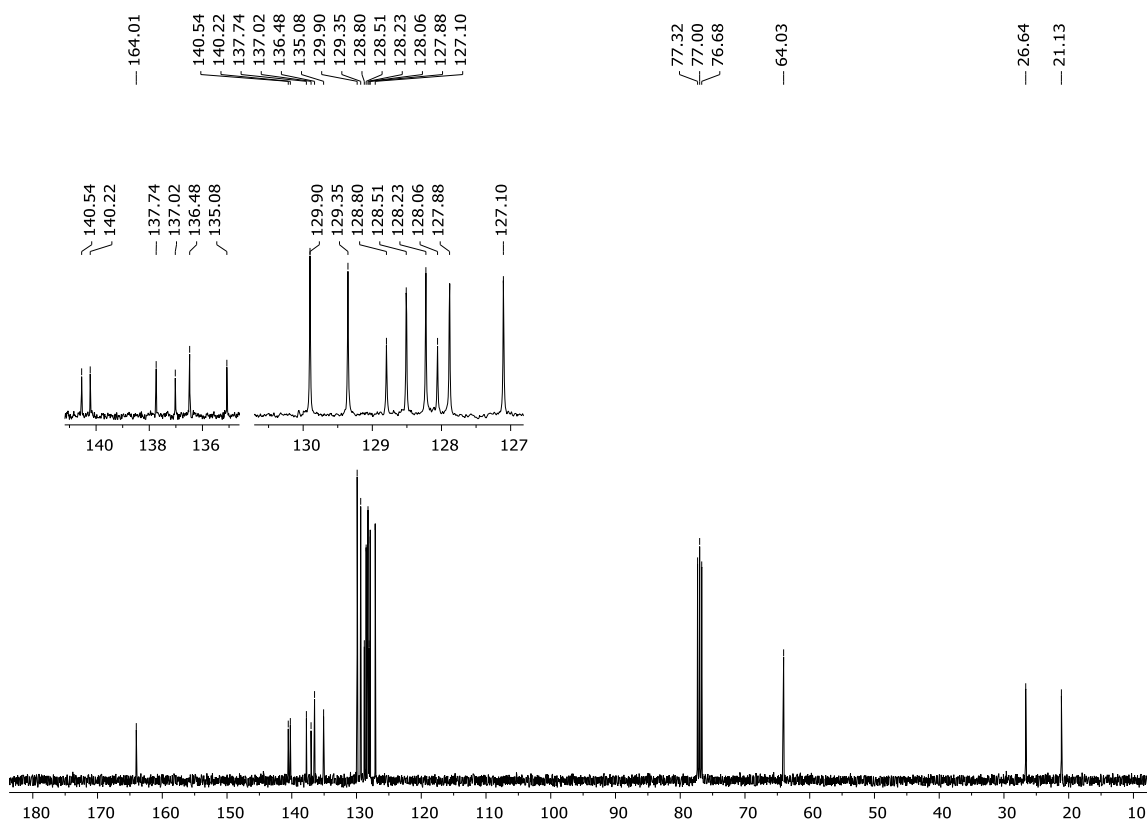
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do composto **7a** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** em CDCl_3 a 100 MHz

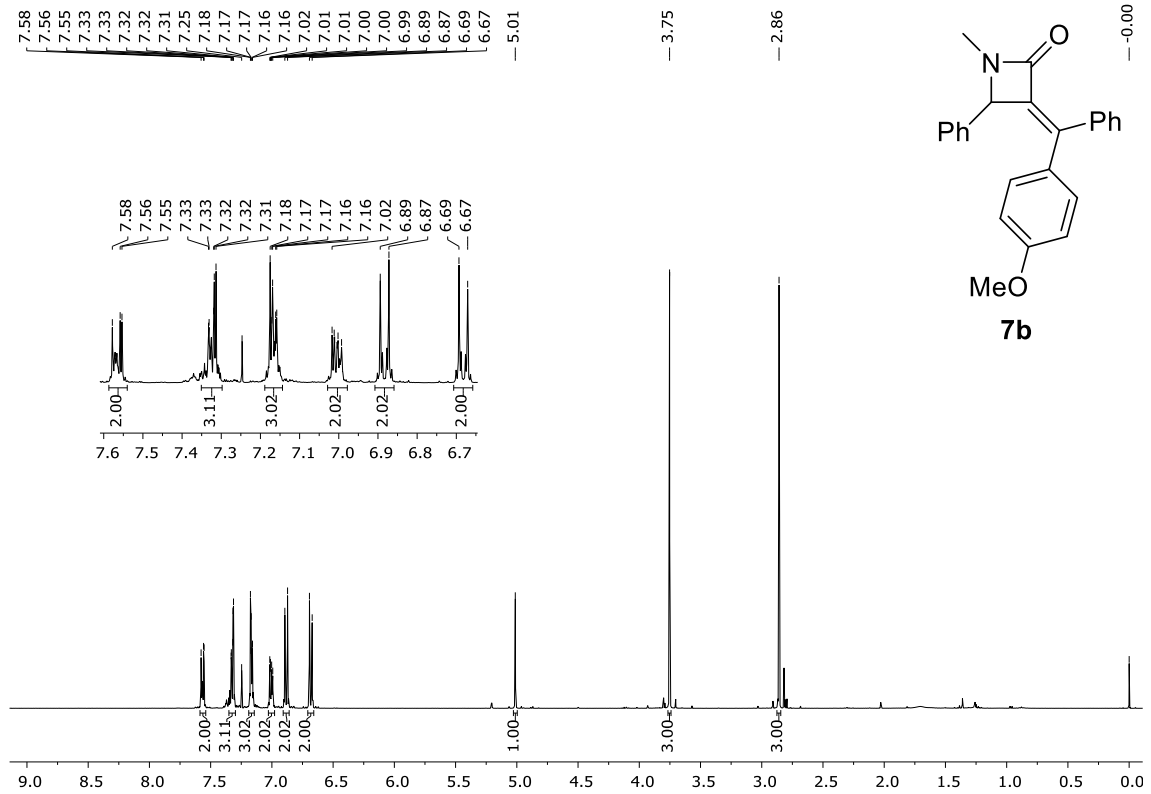
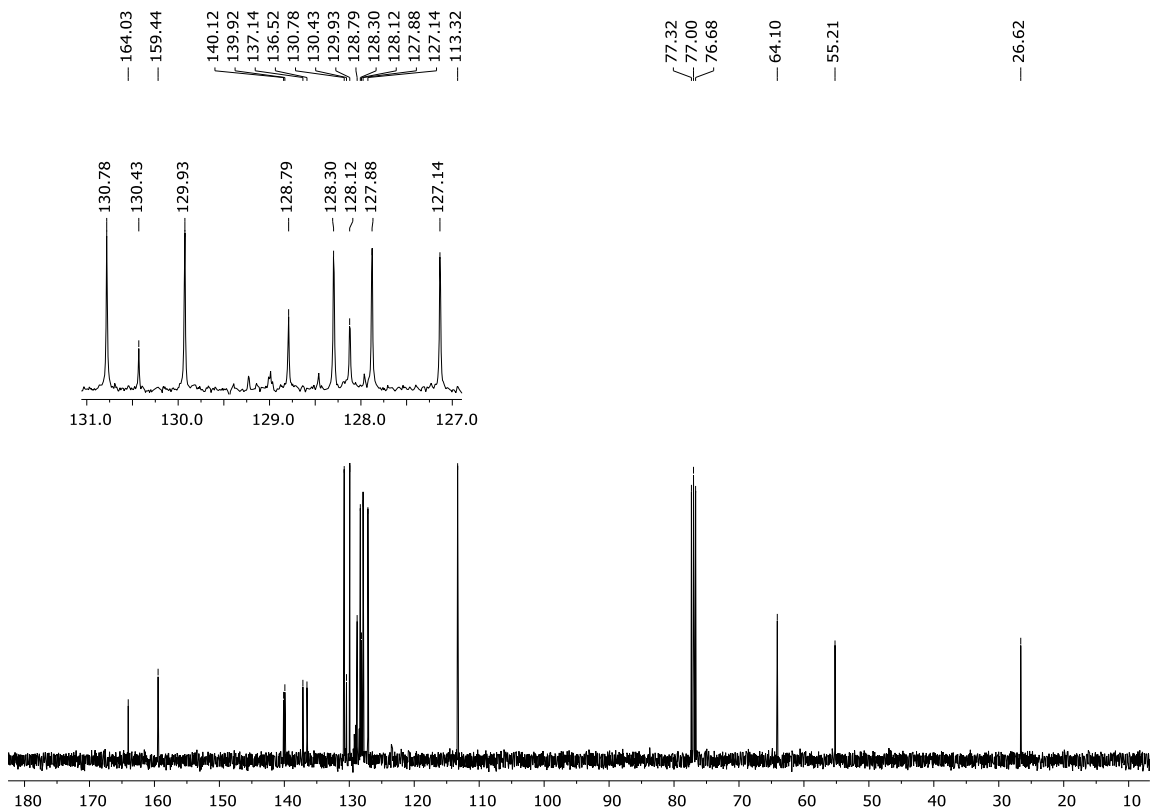
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto **7b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 100 MHz

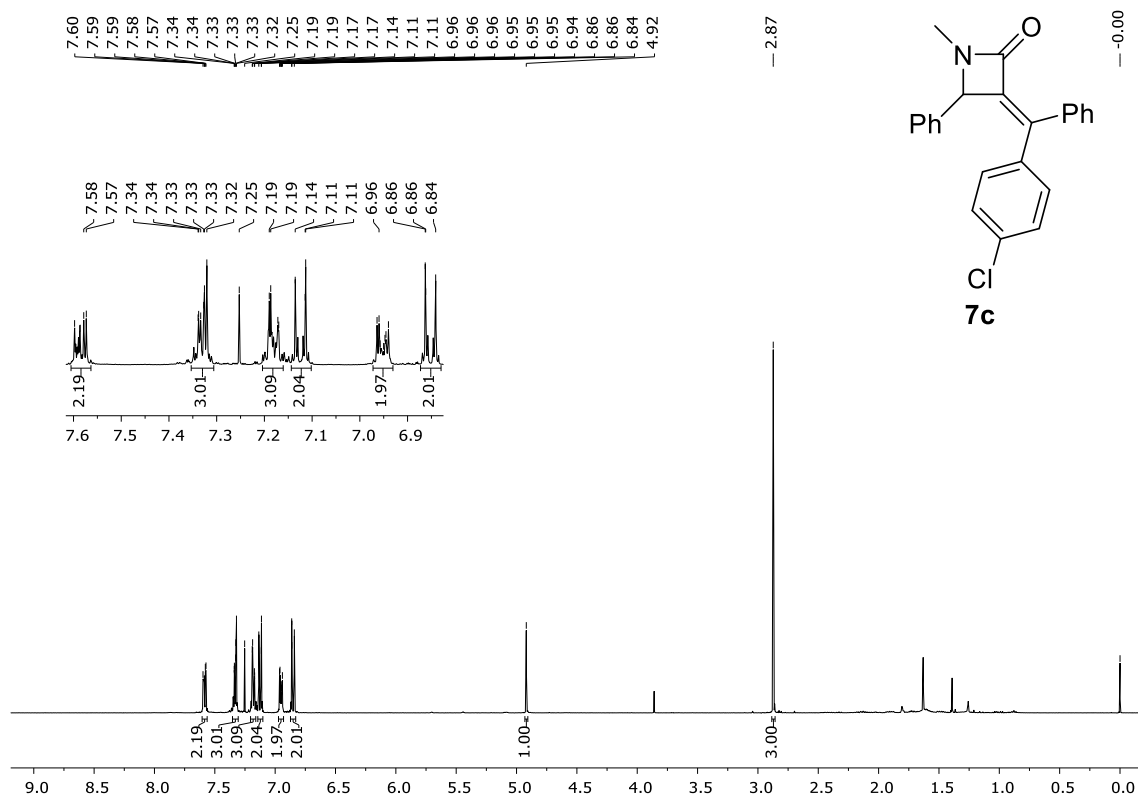
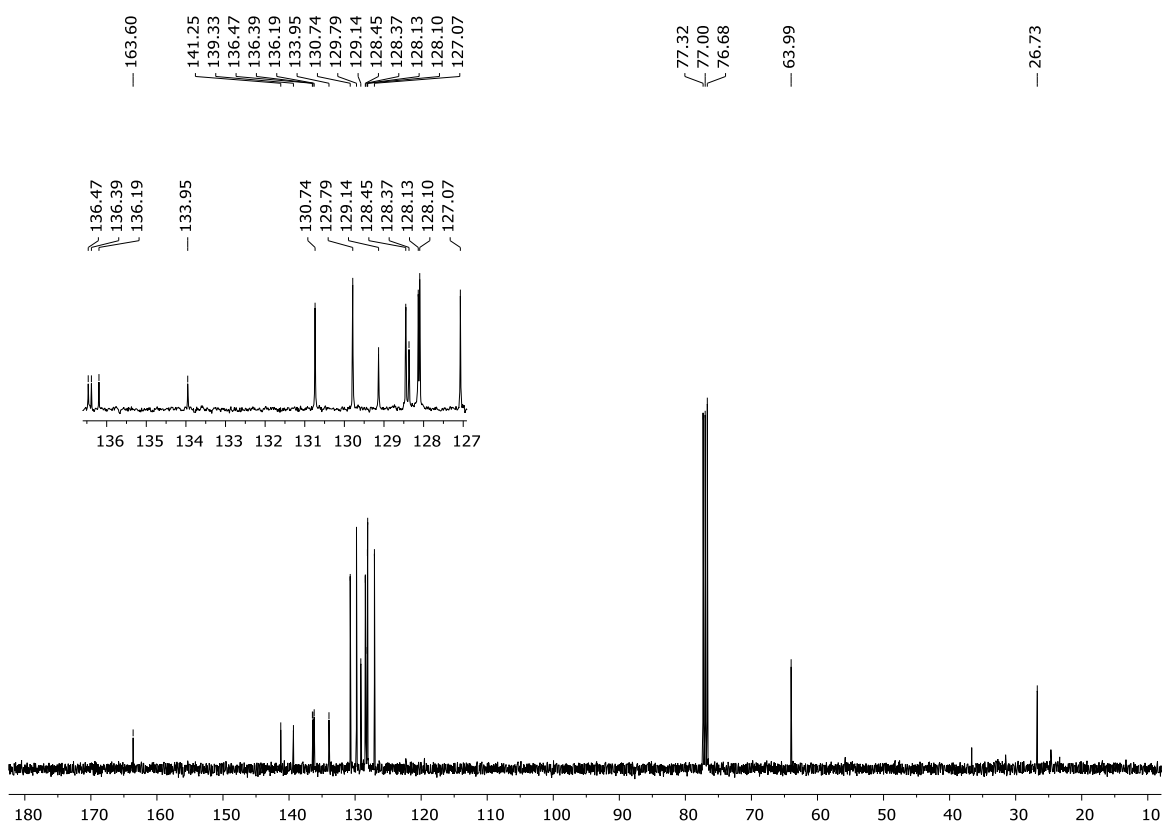
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto **7c** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** em CDCl_3 a 100 MHz

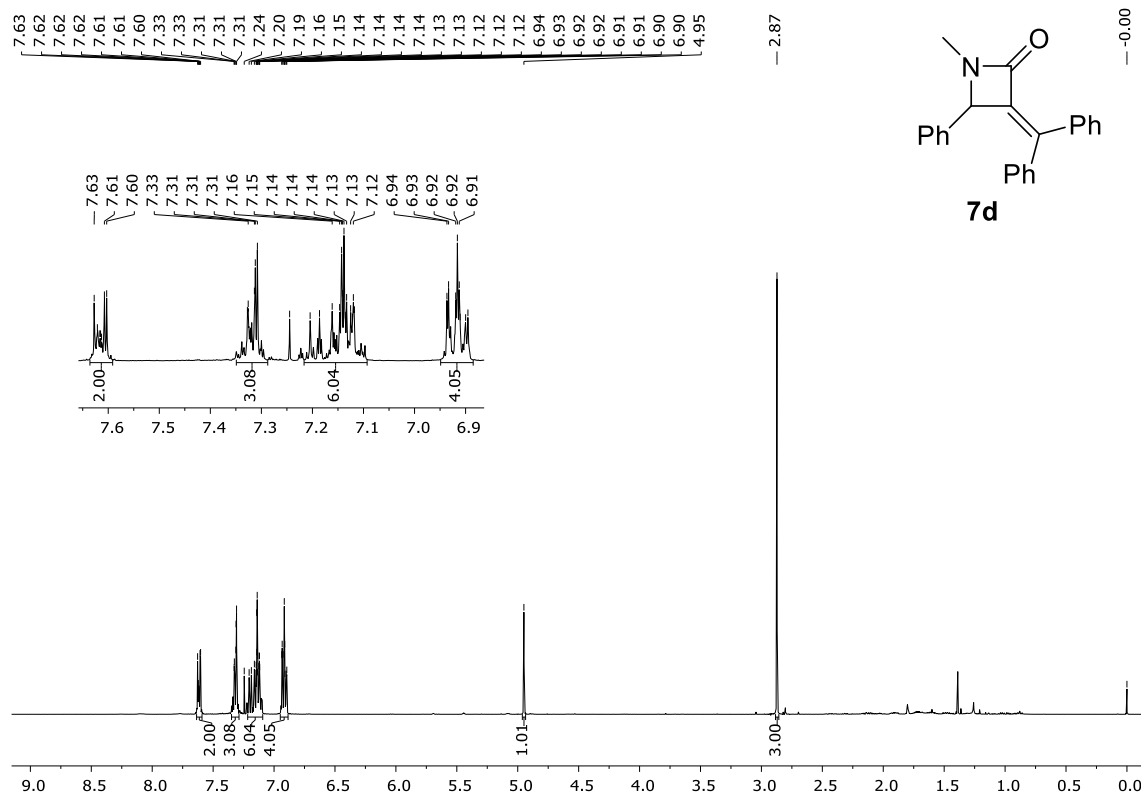
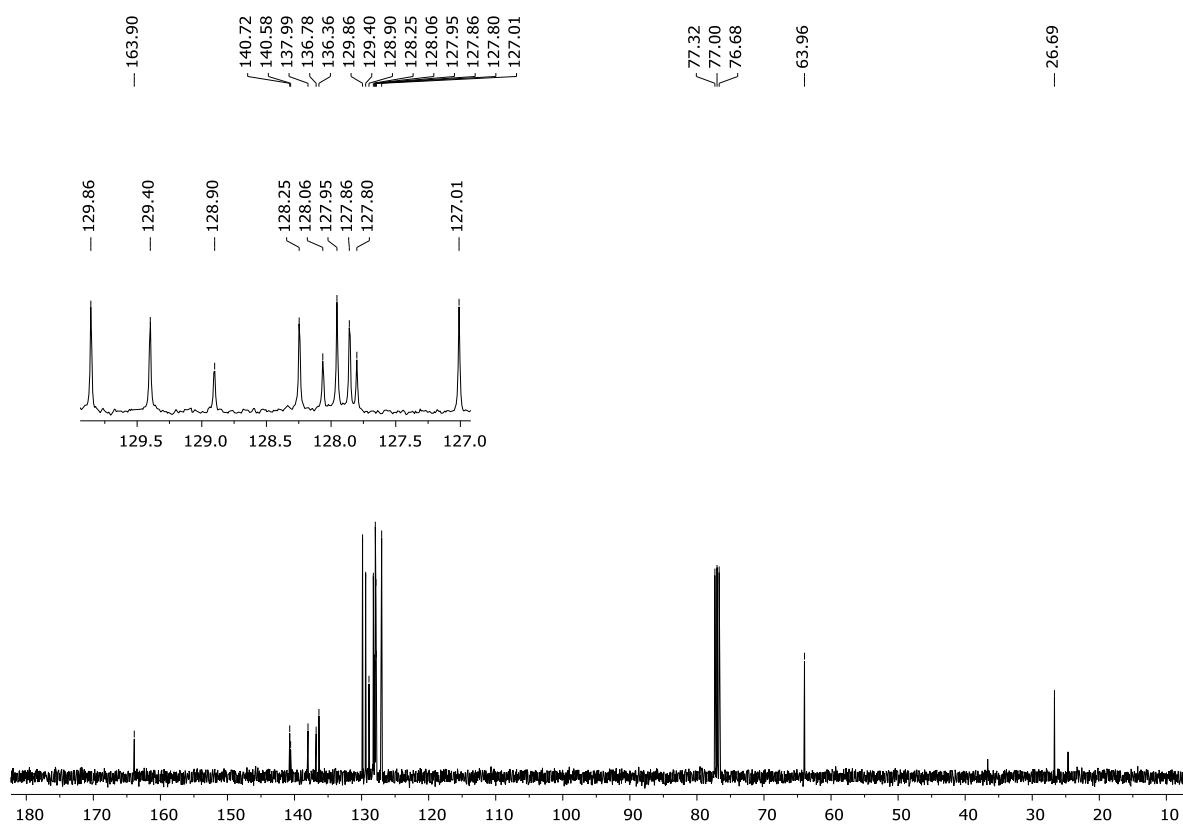
Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto 7d em CDCl_3 a 400 MHzFigura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 7d em CDCl_3 a 100 MHz

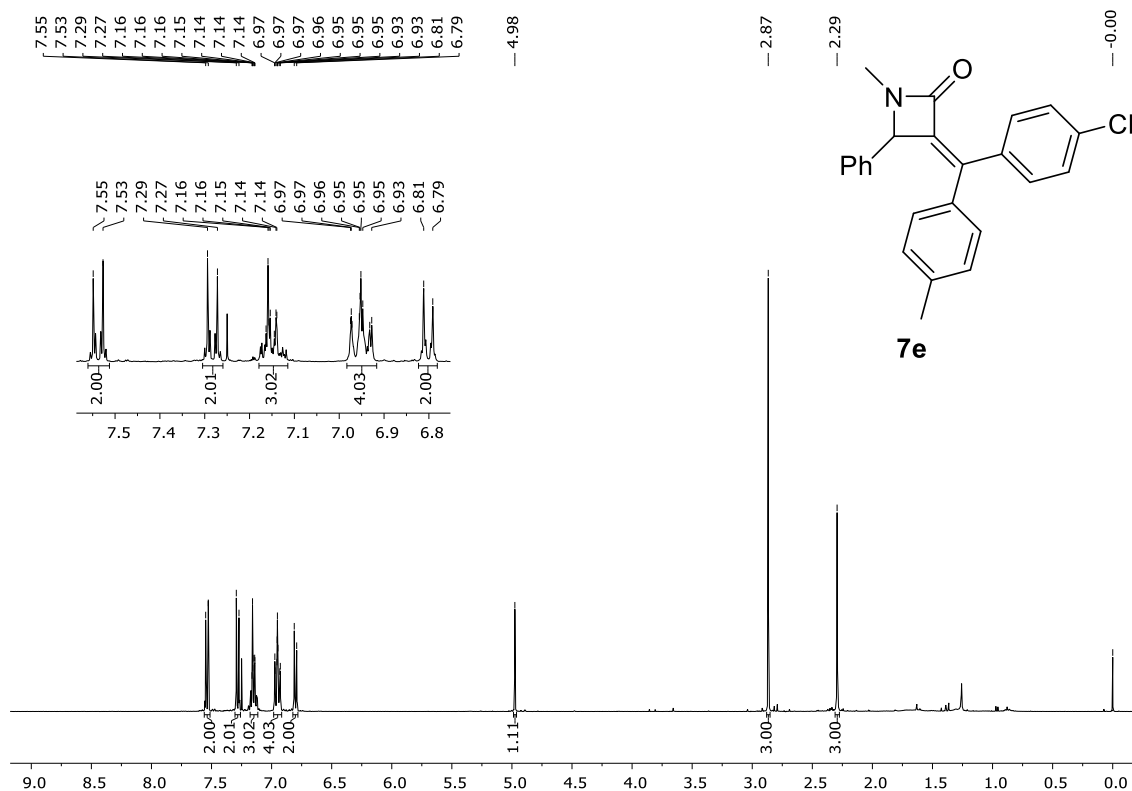
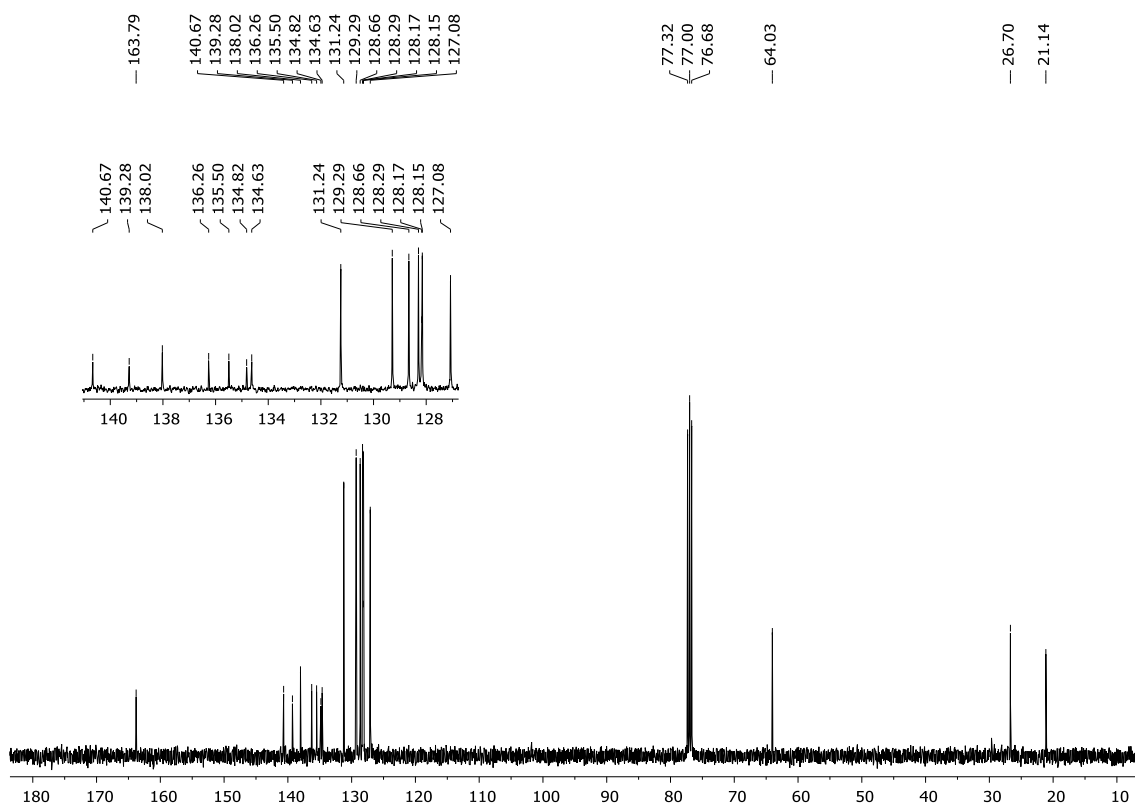
Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}H do composto **7e** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 53 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em CDCl_3 a 100 MHz

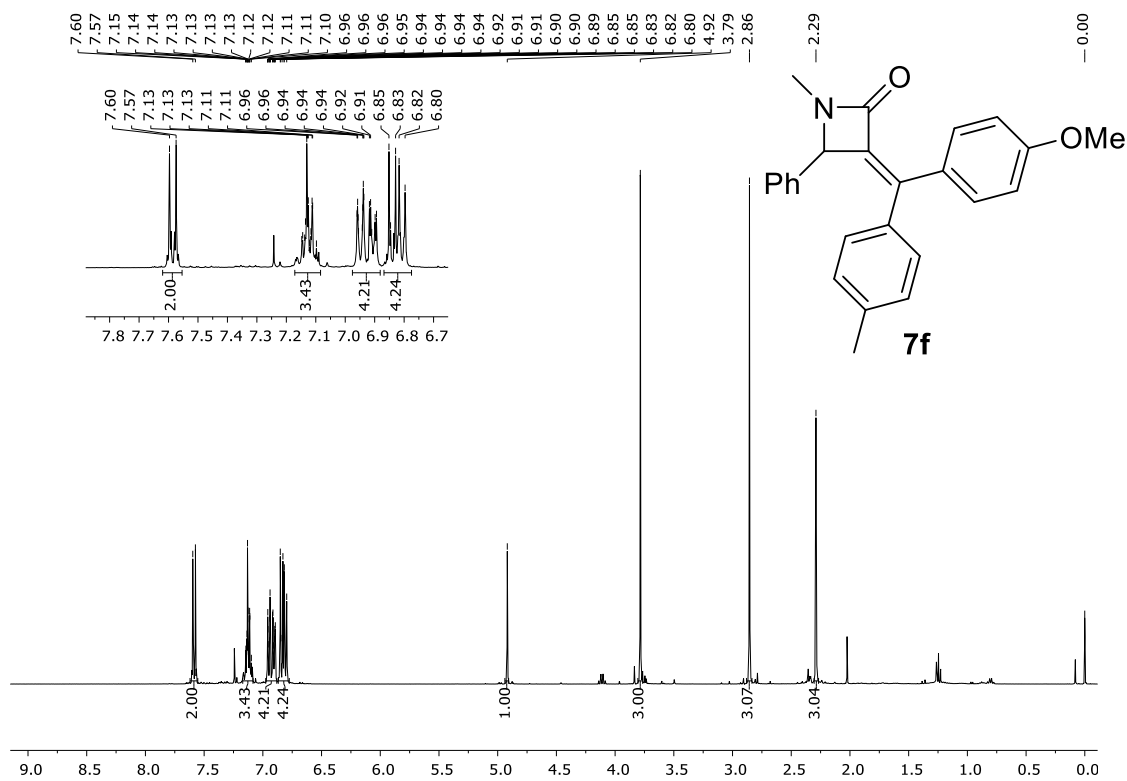
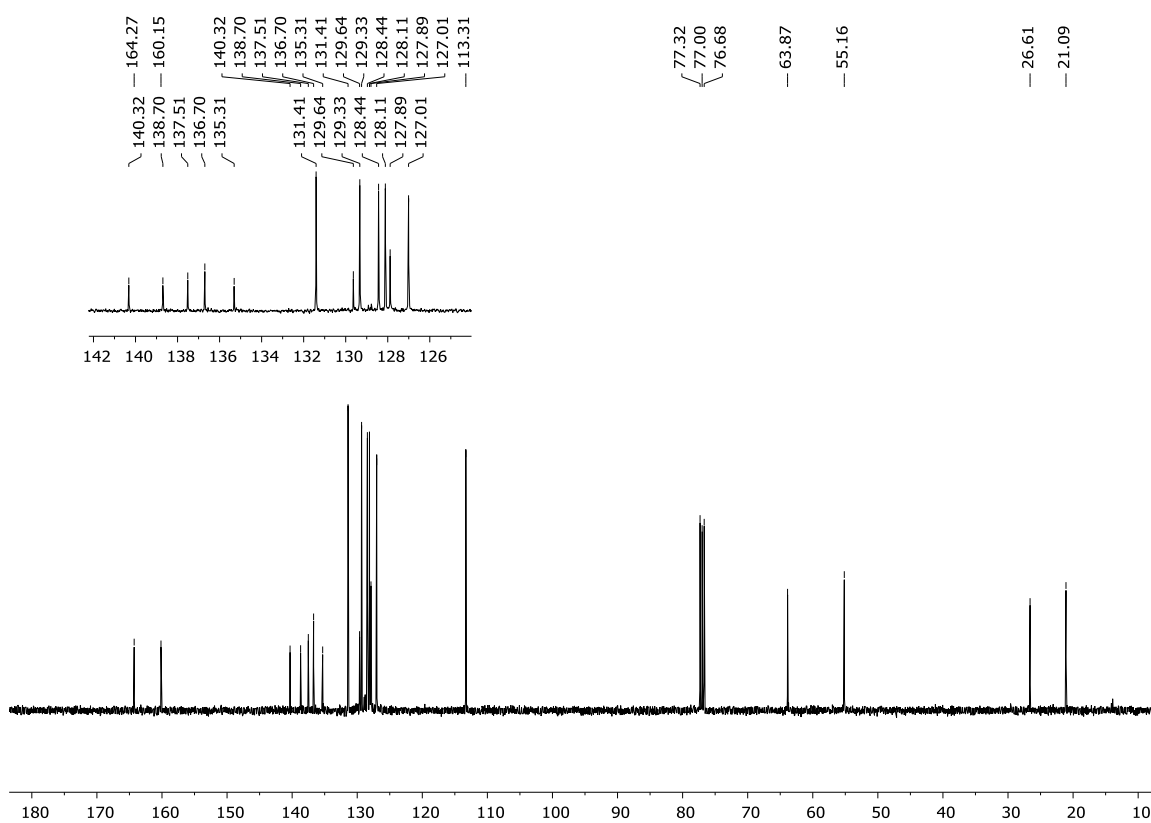
Figura 54 - Espectro de RMN ^{13}H do composto **7f** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7f** em CDCl_3 a 100 MHz

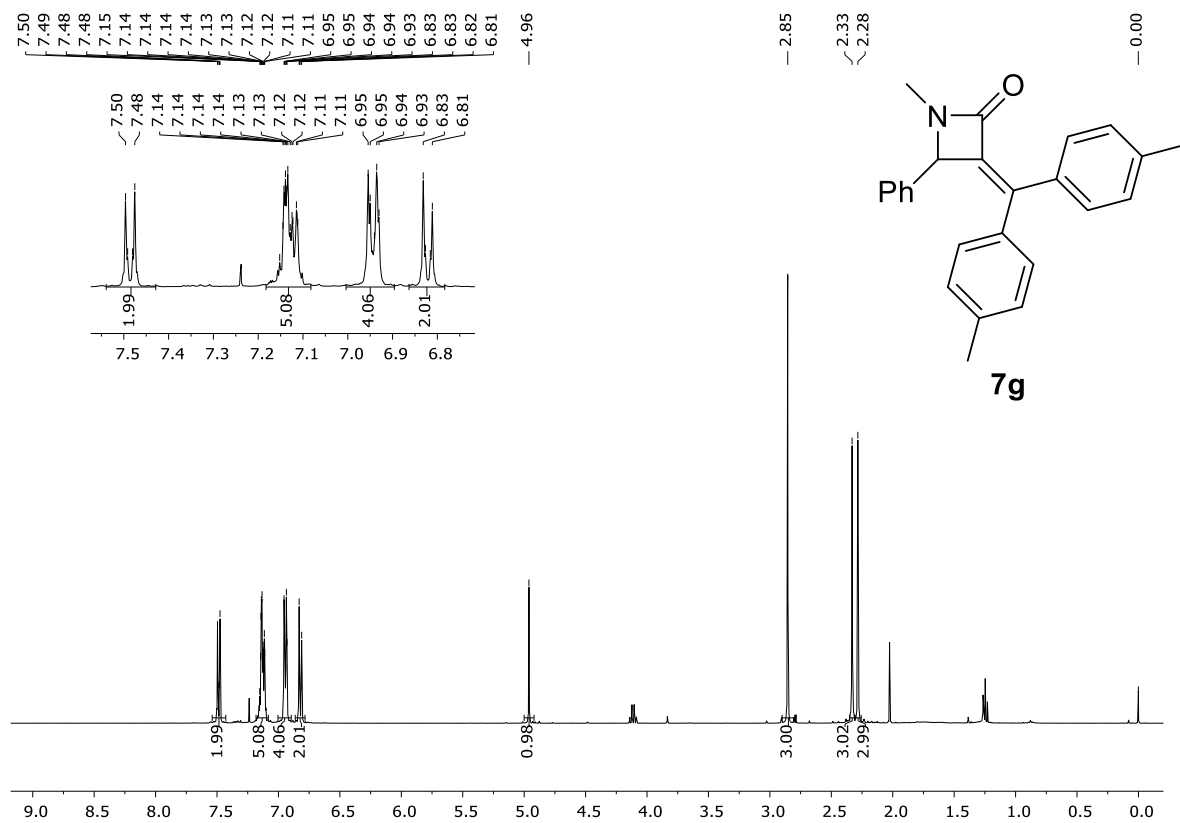
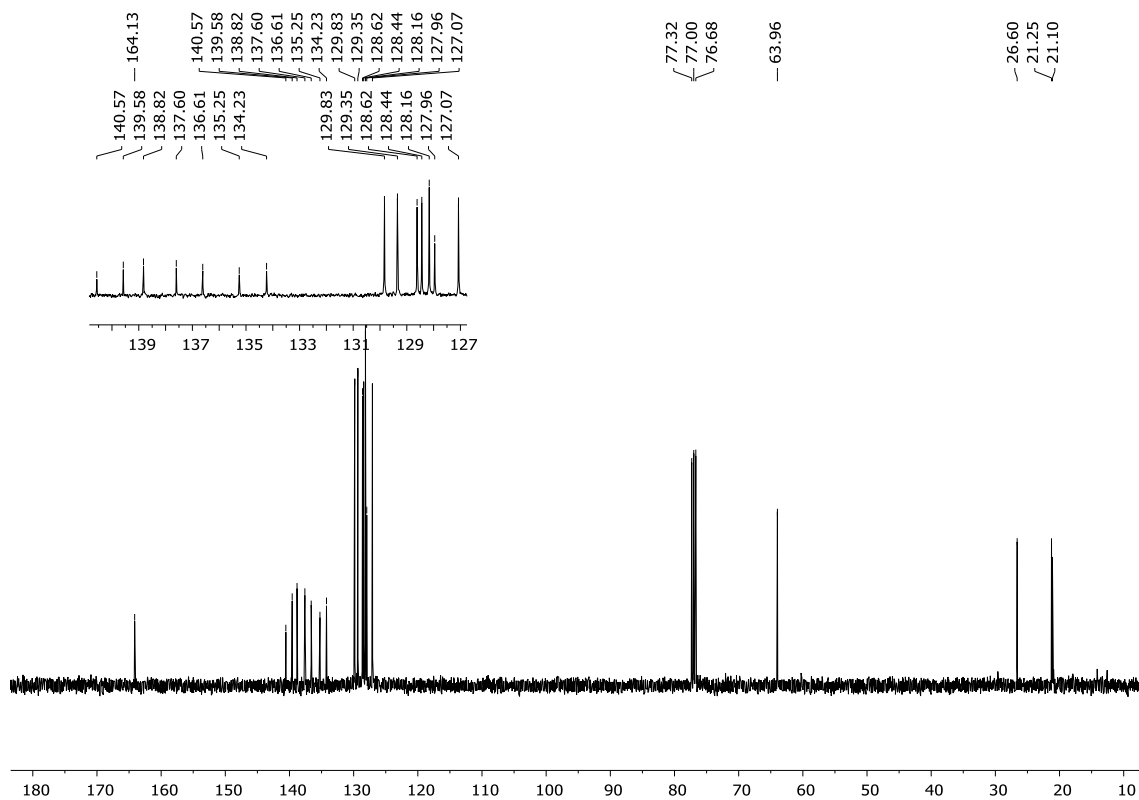
Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}H do composto **7g** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 57 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7g** em CDCl_3 a 100 MHz

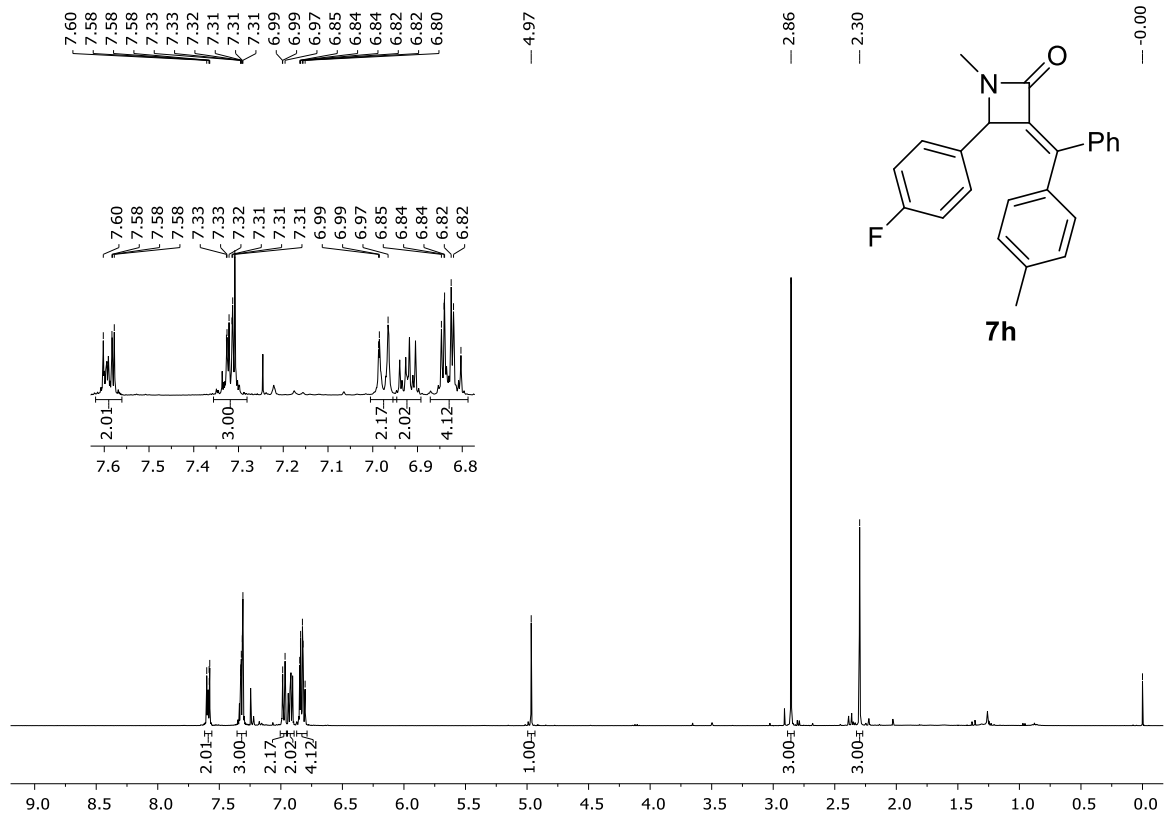
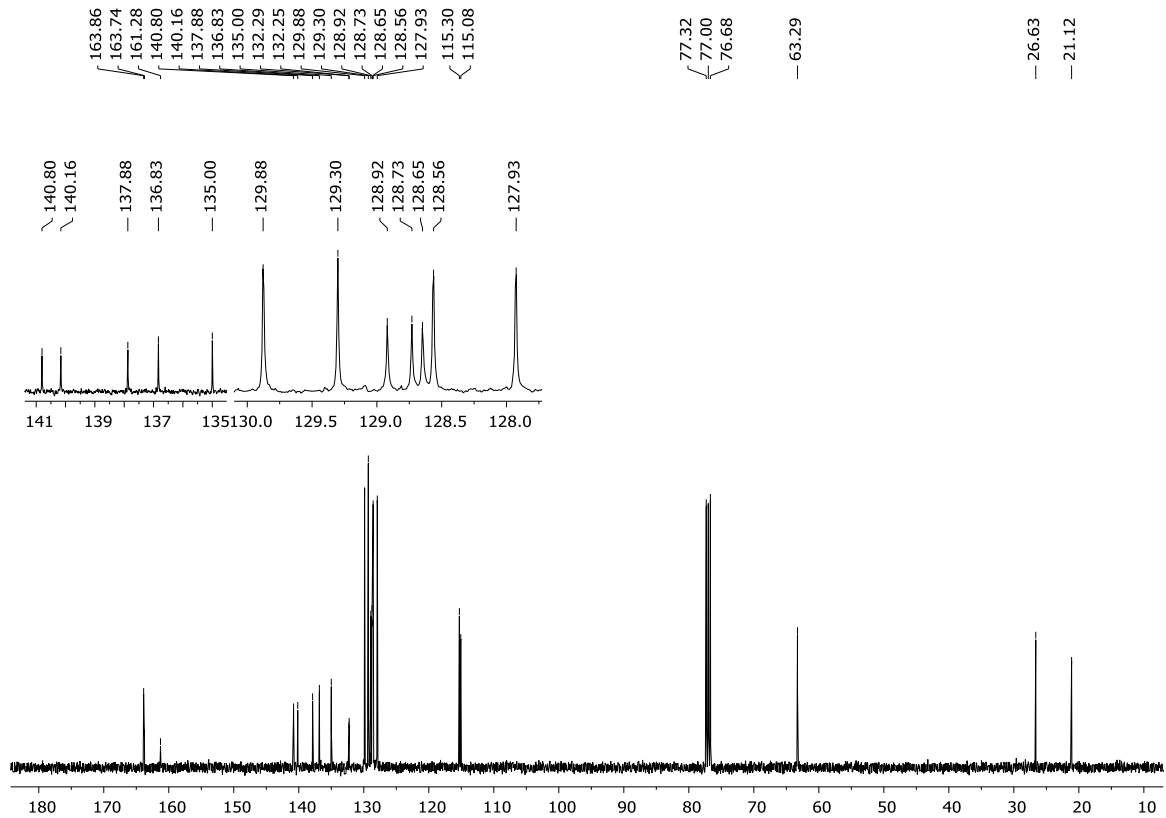
Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}H do composto **7h** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 59 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **7h** em CDCl_3 a 100 MHz

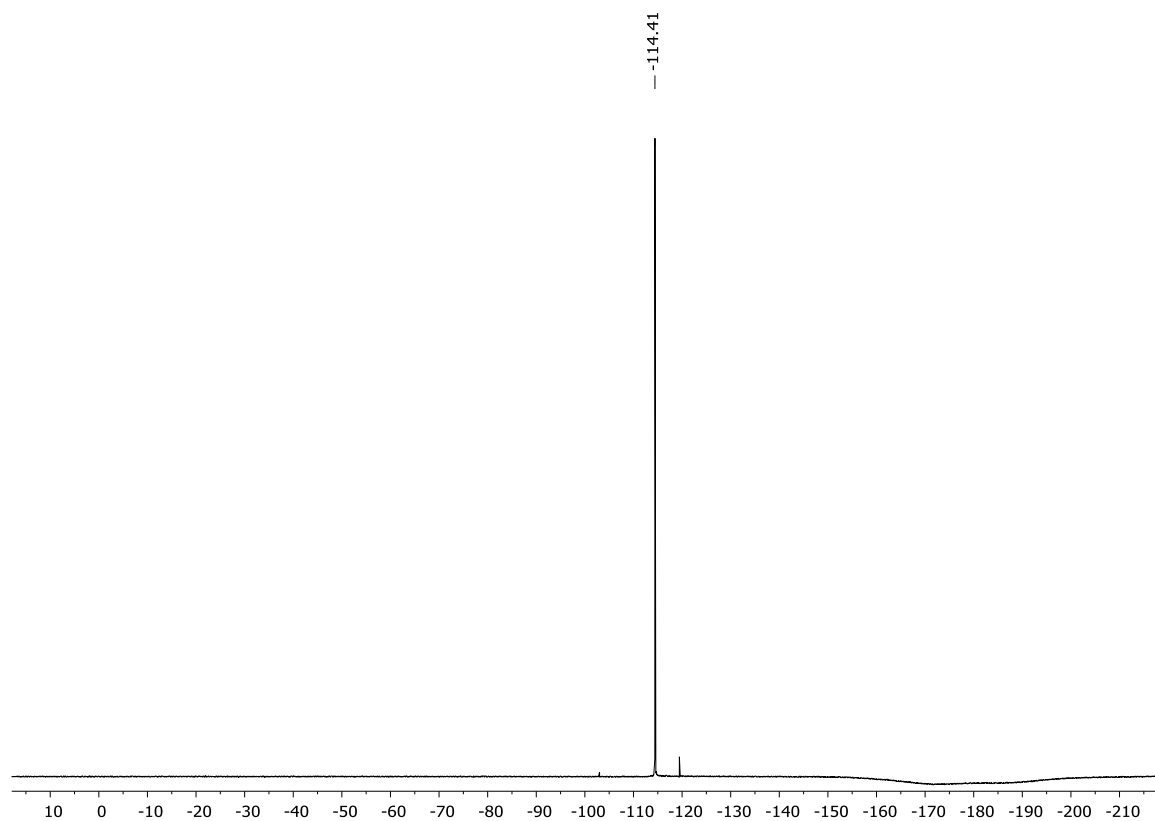
Figura 60 - Espectro de RMN ^{19}F do composto **7h** em CDCl_3 a 564,9 MHz

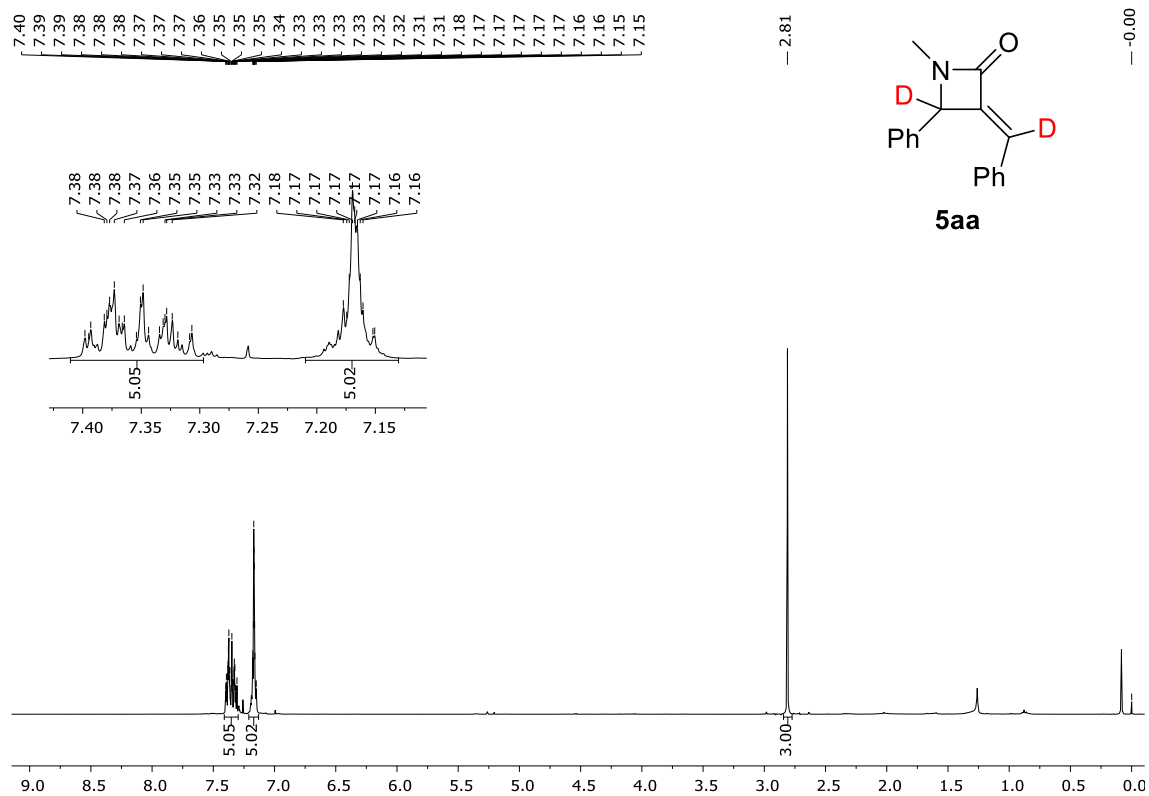
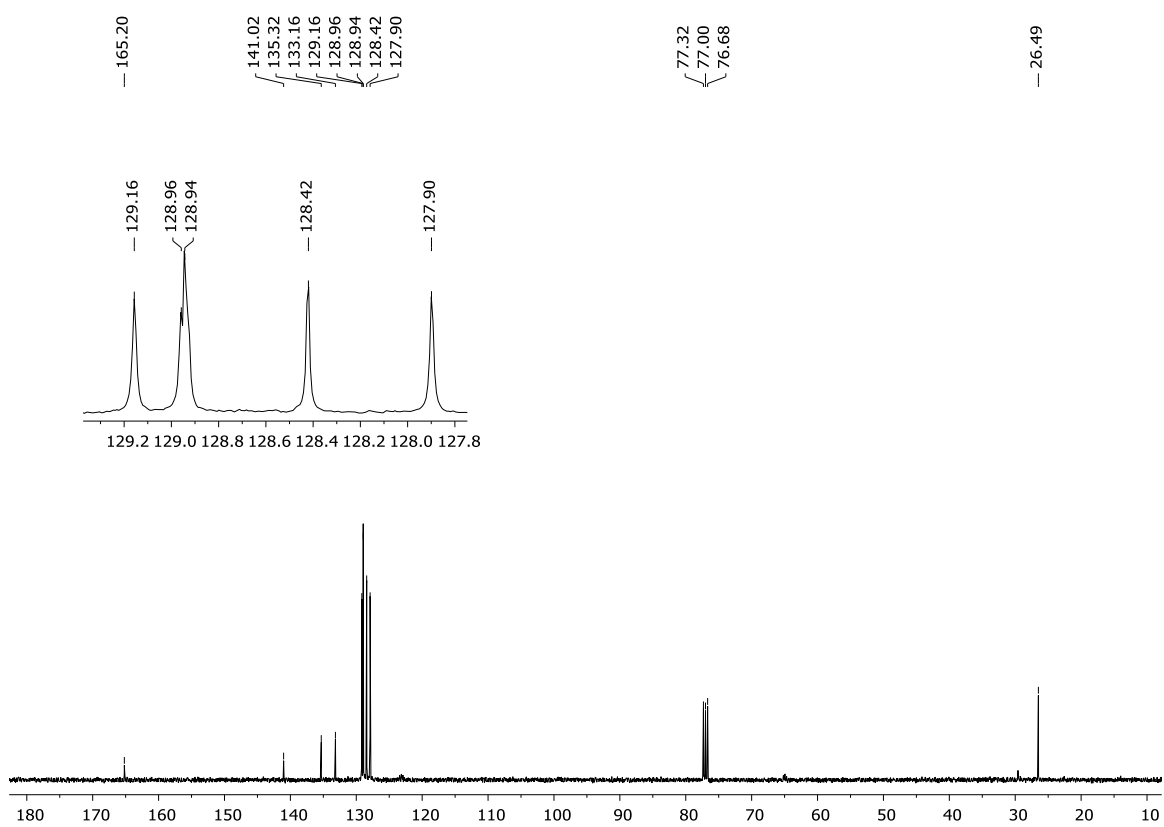
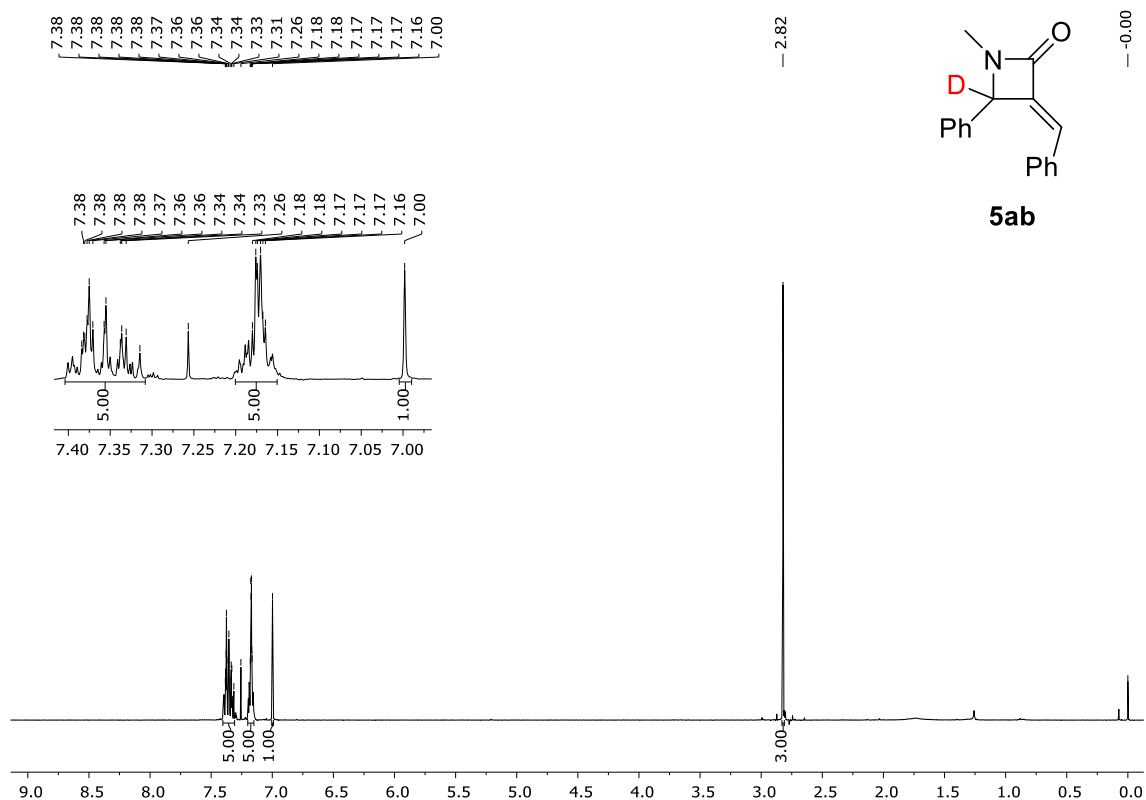
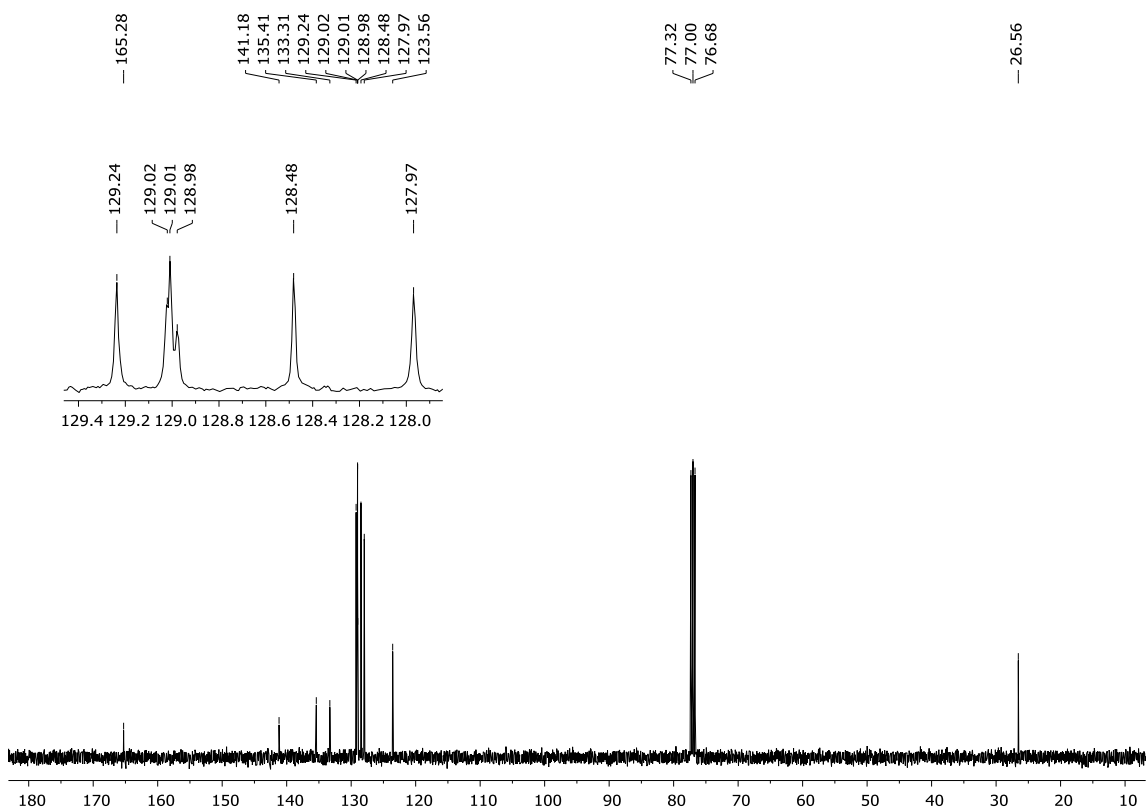
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto **5aa** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5aa** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto **5ab** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5ab** em CDCl_3 a 100 MHz

REFERÊNCIAS

BANIK, B. **Heterocyclic Scaffolds I: β -Lactams**. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2010. (Topics in Heterocyclic Chemistry). ISBN 9783642128455.

BARHAM, J. P. et al. Kotbu: A privileged reagent for electron transfer reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 23, p. 7402–7410, 2016. PMID: 27183183. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jacs.6b03282>>. Acesso em 20 mar 2021.

BARI, S. et al. Synthesis and characterization of novel *trans*-3-benzyl/(diphenyl)methyl/naphthyl seleno substituted monocyclic-lactams: X-ray structure of *trans*-1-(4-methoxyphenyl)-3-(diphenyl)methylseleno-4-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, n. 17, p.1979–1985, 2010. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X10002524>>. Acesso em: 13 abr. 2020.

BRANDI, A.; CICCHI, S.; CORDERO, F. M. Novel syntheses of azetidines and azetidionones. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 9, p. 3988–4035, 2008. PMID: 18781723.

CLAYDEN, J. Book review: The amide linkage structural significance in chemistry, biochemistry, and materials science. Edited by Arthur Greenberg, Curt M. Breneman and Joel F.Liebman. **Angewandte Chemie-international Edition**, v. 42, p.1788–1789, 04 2003.

COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, M. Methylsulfinylcarbanion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 5, p. 866–867, 1962. Disponível em:<<https://doi.org/10.1021/ja00864a039>>. Acesso em 09 mar 2021.

DIECK, H. A.; HECK, R. F. Organophosphine palladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 4,p. 1133–1136, 1974. Disponível em:<<https://doi.org/10.1021/ja00811a029>>. Acesso em 17 fev. 2021.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S.; SPEICHER, A. **The Chemistry of Heterocycles**. Wiley, 2003. Disponível em:<<https://doi.org/10.1002/352760183x>>. Acesso em: 12 maio 2020.

EVONIUK, C. J. et al. Coupling NH deprotonation, CH activation, and oxidation: Metal-free c(sp³)H aminations with unprotected anilines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 45, p. 16210–16221, 2017. PMID: 29037029. Disponível em:<<https://doi.org/10.1021/jacs.7b07519>>. Acesso em 20 abr. 2021.

GAI, R. et al. The intramolecular 5-*exo*, 7-*endo*-dig transition metal-free cyclization sequence of (2-alkynylphenyl)benzyl ethers: synthesis of seven-membered fused benzo[*b*]furans. **Green Chem.**, The Royal Society of Chemistry, v.18, p. 6648-6658, 2016.

GAWANDE, M. B. et al. Solvent-free and catalysts-free chemistry: A benign pathway to sustainability. **ChemSusChem**, v. 7, n. 1, p. 24–44, 2014. Disponível em: <<https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cssc.201300485>>.

GHABRAIE, E. et al. Synthesis of functionalized β -lactams and pyrrolidine-2,5-diones through a metal-free sequential ugi-4cr/cyclization reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 17, p. 7926–7934, 2014. PMID: 25105212. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo5010422>>. Acesso em: 11 jul. 2020.

GREENBERG, A.; BRENNEMAN, C.; LIEBMAN, J. **The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science**. [S.l.]: Wiley, 2000. ISBN9780471358930.

GRIMALDI, T. B.; BACK, D. F.; ZENI, G. Potassium *tert*-butoxide promoted annulation of 2-alkynylphenyl propargyl ethers: Selective synthesis of benzofuran and 12-*H*-benzoannulene derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 21, p. 11017–11031, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo4020062>>. Acesso em: 02 ago. 2020.

HECK, R. F.; NOLLEY, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 14, p. 2320–2322, 1972. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jo00979a024>>. Acesso em 23 maio 2021.

HESSE, M.; BEARD, A. **Alkaloids: Nature's Curse Or Blessing?** [S.l.:s.n.]. ISBN9783906390246.

HUMPL, M. et al. Stereoselective synthesis of ezetimibe via cross-metathesis of homo-allyl alcohols and -methylidene-lactams. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 17, p. 7692–7699, 2016. PMID: 27494518. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01406>>. Acesso em: 19 jun. 2020.

JAGTAP, S. Heck reaction. **State of the art. Catalysts**, v. 7, n. 9, 2017. ISSN 2073-4344. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4344/7/9/267>>. Acesso em 21 maio 2021.

JOULE, J.; MILLS, K. **Heterocyclic Chemistry**. John Wiley & Sons, 2010. ISBN 9781405193658. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=cweEbc64bkC>>. Acesso em: 9 abr. 2020.

KING, A.O.; OKUKAKU, N.; NEGISHI, E. Highly general stereo-, regio-, and chemoselective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalyzed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.** 1977, 683–684.

TAMAO, K.; SUMITANI, K.; KUMADA, M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel phosphine complexes. **J. Am. Chem. Soc.** 1972, 94, 4374–4376.

LADZIATA, U. Recent applications of rare-earth metal (iii) triflates in cycloaddition and cyclization reactions. **ARKIVOC**, v. 2014, p. 307–336, 05 2014.

LIU, W. et al. Regioselective C3 alkenylation of 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones via palladium-catalyzed CH activation. **Chemistry An Asian Journal**, v. 9, n. 9, p. 2436–2439, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/asia.201402455>>. Acesso em 20 maio 2021.

MILSTEIN, D.; STILLE, J.K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. **J. Am. Chem. Soc.** 1978, 100, 3636–3638.

MISHRA, P. K. et al. Base-mediated direct transformation of *N*-propargylamines into 2,3,5-trisubstituted 1-*H*-pyrroles. **Organic Letters**, v. 20, n. 22, p. 7182–7185, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03112>>. Acesso em: 21 jun. 2020.

MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. **Tetrahedron Letters**, v. 20, n. 36, p. 3437–3440, 1979. ISSN 0040-4039. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403901954292>>. Acesso em 17 fev. 2021.

NUSSBAUM, F. von. Alkaloids. Nature's curse or blessing? **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 40, p. 4852–4854, 2003. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.200385928>>. Acesso em: 13 abr. 2020.

OGAMI, M. et al. Alkynylboration reaction leading to boron-containing -extended *cis*-stilbenes as a highly tunable fluorophore. **Organic Letters**, v. 21, n. 9, p. 3392–3395, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01132>>. Acesso em: 19 fev. 2021.

OJIMA, I.; DELALOGUE, F. Asymmetric synthesis of building-blocks for peptides and peptidomimetics by means of the lactam synthon method. **Chem. Soc. Rev.**, The Royal Society of Chemistry, v. 26, p. 377–386, 1997.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. “**Purification of Laboratory Chemicals**” 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

PINTO, A. et al. Synthesis of 3-(diarylmethylenyl)oxindole by a palladium-catalyzed dominocarbopalladation/ch activation/cc bond-forming process. **Organic Letters**, v. 8, n. 21, p. 4927–4930, 2006. PMID: 17020338. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ol062022h>>. Acesso em 14 abr. 2021.

PITTS, C. R.; LECTKA, T. Chemical synthesis of β -lactams: Asymmetric catalysis and other recent advances. **Chemical Reviews**, American Chemical Society, v. 114, n. 16, p. 7930–7953, Aug 2014. ISSN 0009-2665. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/cr4005549>>. Acesso em: 14 maio. 2020

PRAT, D. et al. Correction: Chem21 selection guide of classical and less classical solvents. **Green Chem.**, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 4848–4848, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5GC90049B>>. Acesso em: 29 jul. 2020.

RAD, A. J. et al. Synthesis of some novel indeno[1,2-*b*]quinoxalin spiro- β -lactam conjugates. **Tetrahedron**, v. 73, n. 8, p. 1135 – 1142, 2017. ISSN 0040-4020. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402017300091>>. Acesso em: 5 jun. 2020.

RAMANIVAS, T. et al. Asymmetric synthesis of functionalized 2,5-pyrrolidinediones and β lactams through diastereospecific cycloisomerization/rearrangement of chiral ethanolamine-derived Ugi adducts. **European Journal of Organic Chemistry**, Wiley, v. 2017, n. 16, p. 2245–2257, abr. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ejoc.201700031>>. Acesso em: 11 jul. 2020.

SARACOGLU, N. Functionalization of indole and pyrrole cores via Michael-type additions. In: **Bioactive Heterocycles V**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007. p. 1–61. ISBN 978-3-540-73406-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/7081_2007_073>. Acesso em: 14 jul. 2020.

SHELDRICK, G. M. **Acta Cryst. A**. 2008, 64, 110.2.

SHEN, J. et al. Base-catalysed [3 + 2] cycloaddition of propargylamines and aldehydes to substituted furans. **Green Chem.**, The Royal Society of Chemistry, v. 20, p. 600–603, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C7GC03618C>>. Acesso em 24 set. 2020.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron Lett.** 1975, 16, 4467–4470.

STAUDINGER, H. JUSTUS, L. **Ann. Chem.** 1907, 356, 51. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jlac.19073560106>>. Acesso em 09 ago. 2020.

SUMPTER, W. G.; MILLER, F. M. (Ed.). **Chemistry of Heterocyclic Compounds**. JohnWiley & Sons, Inc., 1983. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9780470186572>>. Acesso em: 18 jun. 2020.

TOYOFUKU, M. et al. Palladium-catalyzed intramolecular selenocarbamoylation of alkynes with carbamoselenoates: formation of α -alkylidene- β -lactam framework. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 27, p. 9706–9707, 2005. PMID: 15998073. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja052175k>>. Acesso em: 16 jun. 2020.

ZHANG, L. et al. Synthesis of α -methylene- β -lactams enabled by base-promoted intramolecular 1,2-addition of *N*-propiolamide and C-C bond migrating cleavage of aziridine. **Organic Letters**, v. 20, n. 8, p. 2407–2411, 2018. PMID: 29600710. Disponível em:<<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00742>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

ZHANG, Z. et al. Pd-catalyzed carbonylation of diazo compounds at atmospheric pressure: A catalytic approach to ketenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 12, p. 4330–4341, 2011. PMID: 21370919. Disponível em:<<https://doi.org/10.1021/ja107351d>>. Acesso em: 19 maio 2020.