

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

**SÍNTESE, REATIVIDADE E ATIVIDADE  
ANTIMICROBIANA DE  $\beta$ -ENAMINO ÉSTERES  
 $\alpha$ -CLORADOS UTILIZANDO K-10 E  
IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Daniela Alves Oriques**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2005**

**SÍNTESE, REATIVIDADE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA  
DE  $\beta$ -ENAMINO ÉSTERES  $\alpha$ -CLORADOS UTILIZANDO  
K-10 E IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS**

**por**

**Daniela Alves Oriques**

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

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mara E. F. Braibante**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2005**

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

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

**SÍNTESE, REATIVIDADE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE  
 $\beta$ -ENAMINO ÉSTERES  $\alpha$ -CLORADOS UTILIZANDO K-10  
E IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS**

elaborada por  
**Daniela Alves Oriques**

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

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Mara E. F. Braibante, Dr<sup>a</sup>**  
(presidente/orientadora)

---

**Ademir Farias Morel, Dr. (UFSM)**

---

**Miriam Inês Marchi, Dr<sup>a</sup> (UNIVATES)**

---

**Ionara Irion Dalcol, Dr<sup>a</sup> (UFSM)**  
(suplente)

**Santa Maria, dezembro de 2005**

*Dedico esta Dissertação de Mestrado  
a meus pais Ademir e Ione  
e a meu esposo Edson.  
Muito Obrigada.*

*Meu agradecimento à prof<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mara E. F. Braibante,  
pela orientação, amizade e ensinamentos que foram essenciais  
na execução e elaboração desta dissertação.  
Muito Obrigada.*

*Meu agradecimento ao prof. Hugo T. S. Braibante,  
pela importante colaboração no desenvolvimento deste  
trabalho e também, pela amizade e prestatividade .  
Muito Obrigada.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos colegas e ex-colegas do laboratório, Carla Costa, Luciana, Marciana, Simone, Marcelo Lima, Liliane, Jussara e Guilherme Bortolloto, pela agradável convivência e ao Giovanni Rosso pela sua colaboração na execução deste trabalho;

Ao ex-colega e amigo Martin Brauer pela colaboração, disponibilidade e principalmente pelo incentivo e apoio nos momentos difíceis;

Aos amigos Graciela e Andréia, pela aquisição dos espectros de RMN, Cléber, Gilvan e Lucas, pela ajuda no desenvolvimento dos trabalhos laboratoriais e Carol pela realização dos testes de avaliação da atividade antimicrobiológica.

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

Aos professores Dr. Renato Zanella, Dr. Hélio Bonacorso pelas informações e ensinamentos;

Ao prof. Dr. Ademir Farias Morel e a prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Miriam Inês Marchi pelas colaborações no exame de qualificação;

Aos funcionários do Departamento de Química, Carolina e Altamira;

E a todas as pessoas que de uma forma ou de outra me ajudaram ou torceram para que este objetivo fosse alcançado.

## RESUMO

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

### SÍNTESE, REATIVIDADE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE $\beta$ -ENAMINO ÉSTERES $\alpha$ -CLORADOS UTILIZANDO K-10 E IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS

AUTOR: Daniela Alves Oriques  
ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mara E. F. Braibante  
Data e Local da Defesa: Santa Maria, 15 de dezembro de 2005.

Compostos enamino carbonílicos são importantes intermediários sintéticos usados na síntese de heterociclos e produtos naturais. Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao desenvolvimento e implementação de metodologias simples e eficientes para obter compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos, principalmente devido à sua funcionalidade, atuando como sistema ambidentado, tanto com caráter nucleofílico como eletrofílico. Neste trabalho, nós estudamos a síntese e a reatividade de novos  $\beta$ -enamino compostos acíclicos  $\alpha$ -cloro funcionalizados N-substituídos. Na síntese de  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados (**2a-g**) foi empregada a condensação do 2-cloro acetoacetato de etila com aminas primárias. Este procedimento simples e seguro, emprega a metodologia de suporte sólido (K-10) associada ao uso de energia de microondas (MO) na ausência de solvente, sendo considerado como um protocolo de Química Limpa. A reatividade dos centros eletrofílicos dos  $\beta$ -enamino compostos  $\alpha$ -clorados foi estudada em reações de ciclização, reagindo-se estes compostos frente a dinucleófilos como hidrazinas e semicarbazida, avaliando-se o padrão de reatividade destes compostos e a regioquímica dos sistemas heterocíclicos polifuncionalizados **3** e **4** obtidos. Os heterociclos obtidos mostraram a influência do substituinte cloro na posição  $\alpha$ , o qual levou a uma inversão na reatividade deste centro, possibilitando a obtenção de compostos heterocíclicos de quatro e seis membros. Os sistemas heterocíclicos funcionalizados obtidos são alvos atrativos para a descoberta de novas moléculas ativas, devido as suas características estruturais com elevado potencial para apresentar propriedades biológicas. Portanto, estudos foram conduzidos para determinar a atividade antimicrobiana de uma série de compostos sintetizados empregando o ensaio *in vitro* através do método de Bioautografia.

Palavras-chaves: K-10, microondas,  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados, heterociclos.

## ABSTRACT

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

### **SYNTHESIS, REACTIVITY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF $\alpha$ -CHLORO $\beta$ -ENAMINO ESTERS USING K-10 AND MICROWAVE IRRADIATION**

AUTHOR: Daniela Alves Oriques  
ADVISOR: Mara E. F. Braibante  
Date and Place: Santa Maria, 15<sup>th</sup> December, 2005.

Enamino carbonylic compounds are important synthetic intermediates used in the synthesis of heterocycles and natural products. Our group of research has been dedicating much of our efforts to the development and implementation of simple and efficient methodologies to obtain  $\beta$ -enamino carbonylic compounds, mainly due to their functionality and ability to react both as ambident nucleophiles and as ambident electrophiles. In this dissertation, we study the synthesis and reactivity of new  $\alpha$ -chloro functionalized N-substituted  $\beta$ -enamino acyclic compounds. In the synthesis of  $\alpha$ -chlorinated  $\beta$ -enamino esters (**2a-g**) was employed the condensation of ethyl 2-chloro-acetoacetate with primary amines. This convenient and safe procedure uses the “clean chemistry” methodology of microwave-assisted solid support (K-10) synthesis in the absence of solvent. The reactivity and regiochemistry of the  $\alpha$ -chlorinated  $\beta$ -enamino compounds was assessed through the study of cyclization reactions involving the coupling of these substrates with dinucleophiles such as hydrazine and semicarbazide derivatives. The obtained heterocycles showed the influence of the chloro substituent at the  $\alpha$  position, which led to the inversion of reactivity of this center, allowing the preparation of heterocyclic compounds having four and six members. These functionalized heterocycle derivatives are attractive targets for the discovery of new active molecules as they have high potential to present a broad range of biological properties. Therefore, evaluation of the antimicrobial activity of the newly synthesized compounds was carried out using the *in vitro* Bioautography assay.

Key-words: K-10, microwave,  $\alpha$ - chlorinated  $\beta$ -enamino esters, heterocycles.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura de um composto $\beta$ -enamino carbonílico.....	04
<b>Figura 2</b> – Formas tautoméricas das enamionas acíclicas.....	04
<b>Figura 3</b> – Híbridos de ressonância dos enamino compostos.....	05
<b>Figura 4</b> – Conformações em que podem existir as enamionas.....	05
<b>Figura 5</b> – Estrutura básica de um $\beta$ -enamino composto.....	12
<b>Figura 6</b> – Estrutura primária que faz parte da constituição de um argilo mineral.....	23
<b>Figura 7</b> – Estrutura secundária que faz parte da constituição de um argilo mineral .....	23
<b>Figura 8</b> – Estrutura lamelar da montmorillonita, K-10.....	24
<b>Figura 9</b> – Equilíbrio das formas tautoméricas enamina-imina.....	29
<b>Figura 10</b> – Compostos utilizados na análise da atividade antimicrobiana.....	37
<b>Figura 11</b> – Ensaio de Bioautografia realizados.....	39
<b>Figura 12</b> – Vista superior do prato giratório do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros.....	42
<b>Figura 13</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 3-amino-2-cloro-2-butenato de etila (2a).....	54
<b>Figura 14</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 2-cloro-3-metilamino-2-butenato de etila (2b).....	55
<b>Figura 15</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 3-(terc-butilamino)-2-cloro-2-butenato de etila (2c).....	56
<b>Figura 16</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 2-cloro-3-(1-fenilaetilamina)-2-butenato de etila (2d).....	57
<b>Figura 17</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 3-benzilamino-2-cloro-2-butenato de etila (2e).....	58
<b>Figura 18</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 3-alilamino-2-cloro-2-butenato de etila (2f).....	59

<b>Figura 19</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 3-anilino-2-cloro--2-butenato de etila (2g).....	60
<b>Figura 20</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina (3).....	61
<b>Figura 21</b> – Espectro de RMN de NOESY (a) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina (3).....	62
<b>Figura 22</b> – Espectro de Massa do 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina (3).....	63
<b>Figura 23</b> – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona (4).....	64
<b>Figura 24</b> – Espectro de RMN de HMBC (a) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona (4).....	65

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Condições reacionais otimizadas na síntese dos $\beta$ -enamino ésteres <b>2a-g</b> .....	27
<b>Tabela 2</b> – Reações realizadas em ultrassom.....	28
<b>Tabela 3</b> – Dados espectroscópicos de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos $\beta$ -enamino ésteres <b>2a-g</b> .....	30
<b>Tabela 4</b> – Dados espectroscópicos de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3</b> e <b>4</b> .....	36
<b>Tabela 5</b> – Determinação da quantidade mínima ( $\mu\text{g}$ ) requerida para inibição dos microrganismos testados sobre CCD.....	38
<b>Tabela 6</b> – Distribuição de potência interior do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros.....	43
<b>Tabela 7</b> – Potência do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 litros em função da potência total aplicada.....	43

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS OU SÍMBOLOS

$\mu\text{g}$	Micrograma
col	Colaboradores
MO	Energia de microondas
W	Watts
EPZG	Suporte sólido polimérico de marca registrada
)))	Energia de Ultrasom
NBS	<i>N</i> - bromosuccinimida
Hz	Hertz
MHz	Mega hertz
GHz	Giga hertz
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ppm	Partes por milhão
<i>J</i>	Constante de acoplamento
$\delta$	Deslocamento químico relativo ao padrão
s	Singleto
sl	Singleto largo
d	Dubleto
t	Tripleto
qua	Quarteto
q	Quinteto
m	Multipleto
Sa	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538p)
Se	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC 12228)
Ec	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25792)

<b>Ss</b>	<b><i>Salmonella setubal</i> (ATCC 19796)</b>
<b>Kp</b>	<b><i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 10031)</b>
<b>Bs</b>	<b><i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)</b>
<b>Pa</b>	<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)</b>
<b>Sc</b>	<b><i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ATCC 2601)</b>
<b>Ca</b>	<b><i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)</b>
<b>Cd</b>	<b><i>Candida dubliniensis</i> (isolado clínico SM-26)</b>
<b>Cn</b>	<b><i>Cryptococcus neoformans</i> (ATCC 28952)</b>

## SUMÁRIO

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>01</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>04</b>
<b>2.1 Compostos <math>\beta</math>-Enamino Carbonílicos.....</b>	<b>04</b>
2.1.1 – Aspectos Gerais.....	04
2.1.2 – Reações de Obtenção de $\beta$ -Enamino Compostos.....	06
2.1.3 – Reatividade de Compostos $\beta$ -Enamino Carbonílicos.....	12
<b>2.2 Utilização de Microondas em Reações Orgânicas.....</b>	<b>17</b>
2.2.1 – Introdução.....	17
2.2.2 – Princípios Gerais.....	18
2.2.3 – Reações Orgânicas Utilizando Energia de Microondas.....	20
2.2.4 – Reações Orgânicas na Ausência de Solvente.....	20
<b>2.3 Utilização de Suportes Sólidos em Reações Químicas.....</b>	<b>22</b>
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>3.1 Síntese dos <math>\beta</math>-Enamino Ésteres <math>\alpha</math>-Clorados.....</b>	<b>26</b>
<b>3.2 Reatividade dos <math>\beta</math>-Enamino Ésteres <math>\alpha</math>-clorados.....</b>	<b>32</b>
<b>3.3 Avaliação da Atividade Microbiológica.....</b>	<b>37</b>
<b>4. CONCLUSÕES .....</b>	<b>40</b>
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>41</b>
<b>5.1 Instrumentação Geral.....</b>	<b>41</b>
<b>5.2 Reagentes e Solventes.....</b>	<b>41</b>
<b>5.3 Calibração do forno de microondas.....</b>	<b>42</b>

<b>5.4 Síntese dos <math>\beta</math>-enamino ésteres <math>\alpha</math>-clorados</b> .....	44
5.4.1 – Síntese do 3-amino-2-cloro-2-butenato de etila ( <b>2a</b> ).....	44
5.4.2 – Síntese do 2-cloro-3-metilamino-2-butenato de etila ( <b>2b</b> ).....	44
5.4.3 – Síntese do 3-(terc-butilamino)-2-cloro-2-butenato de etila ( <b>2c</b> ).....	45
5.4.4 – Síntese do 2-cloro-3-(1-fenilaetilamina)-2-butenato de etila ( <b>2d</b> ).....	46
5.4.5 – Síntese do 3-benzilamino-2-cloro-2-butenato de etila ( <b>2e</b> ).....	46
5.4.6 – Síntese do 3-alilamino-2-cloro-2-butenato de etila ( <b>2f</b> ).....	47
5.4.7 – Síntese do 3-anilino-2-cloro-2-butenato de etila ( <b>2g</b> ).....	48
<b>5.5 Obtenção de heterociclos polifuncionalizados</b> .....	48
5.5.1 – Síntese do 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina ( <b>3</b> ).....	48
5.5.1.1 – Reação em meio homogêneo.....	48
5.5.1.2 – Reação em meio heterogêneo.....	49
5.5.2 – Síntese do 5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona ( <b>4</b> )....	49
5.5.2.1 – Reação em meio heterogêneo.....	49
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	50
<b>ESPECTROS DE MASSA, RMN <math>^1\text{H}</math> e <math>^{13}\text{C}</math></b> .....	53

## 1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos orgânicos contendo nitrogênio em sua estrutura sempre despertaram o interesse dos químicos orgânicos, pois em grande parte apresentam atividades biológicas comprovadas. Neste contexto podemos incluir os compostos enamino carbonílicos, devido às inúmeras possibilidades de sua utilização na busca de intermediários sintéticos.

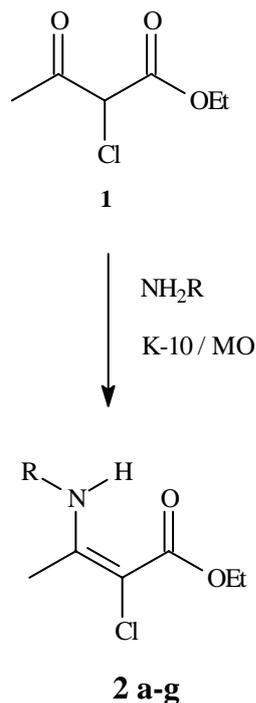
Nosso interesse em desenvolver metodologias simples e eficientes para obter compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos é devido à sua natureza em funcionar tanto como nucleófilo ambidentado, como eletrófilo ambidentado. Assim, compostos enamino carbonílicos servem como intermediários muito importantes na síntese de produtos naturais<sup>1</sup> e de uma variedade de compostos heterocíclicos<sup>2-7</sup>. A introdução de substituintes no esqueleto carbônico ou no nitrogênio destes sistemas ocasiona alterações tanto na densidade eletrônica dos centros reativos, como na sua conformação<sup>8</sup>, o que permite o estudo de sua reatividade.

Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo da síntese e reatividade de compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos em meio heterogêneo, onde tem sido explorado um procedimento simples, seguro e que apresenta muitas vantagens com relação a métodos tradicionais para a síntese destes compostos, o qual emprega a metodologia de suporte sólido (K-10) associada à energia de microondas (MO).

Atualmente, o emprego de energia de microondas para efetuar reações é amplamente aceito e confiável<sup>9</sup>. Os efeitos usualmente observados com ativação por microondas em reações orgânicas são: decréscimo no tempo reacional, melhor rendimento e facilidade no isolamento dos produtos. Condições reacionais sem uso de solvente ou com reagentes impregnados em argilo minerais permitem a utilização de recipientes fechados em fornos de microondas domésticos.

A funcionalização do esqueleto  $N-C=C-C=O$  dos enamino carbonílicos pela introdução de diferentes substituintes no nitrogênio, no carbono  $\alpha$  e no carbono carbonílico, vem sendo amplamente estudada pelo nosso grupo de pesquisa, pois possibilita o conhecimento da reatividade destes sistemas frente a nucleófilos, na obtenção de compostos heterocíclicos do tipo isoxazóis e derivados, pirazóis e derivados<sup>2-4</sup>.

Com o objetivo de estudarmos a síntese e a reatividade de novos  $\beta$ -enamino compostos acíclicos funcionalizados na posição  $\alpha$  e no nitrogênio, foram sintetizados  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados **2a-g** em nossos laboratórios através da metodologia de K-10 e microondas (Esquema 1).

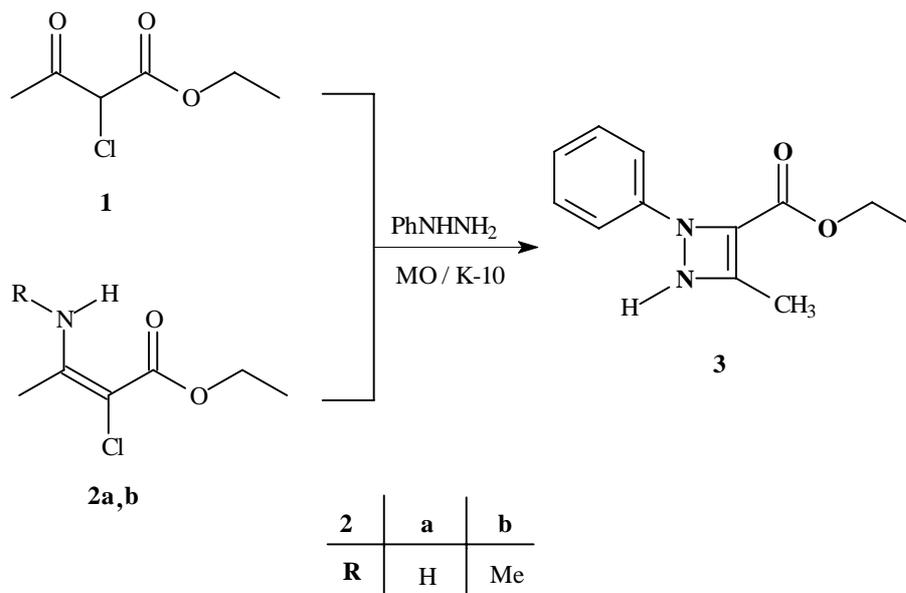


	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>
<b>R</b>	H	Me	i-Pr	(S)(-)-CH(CH <sub>3</sub> )Ph	Bn	Alil	Ph

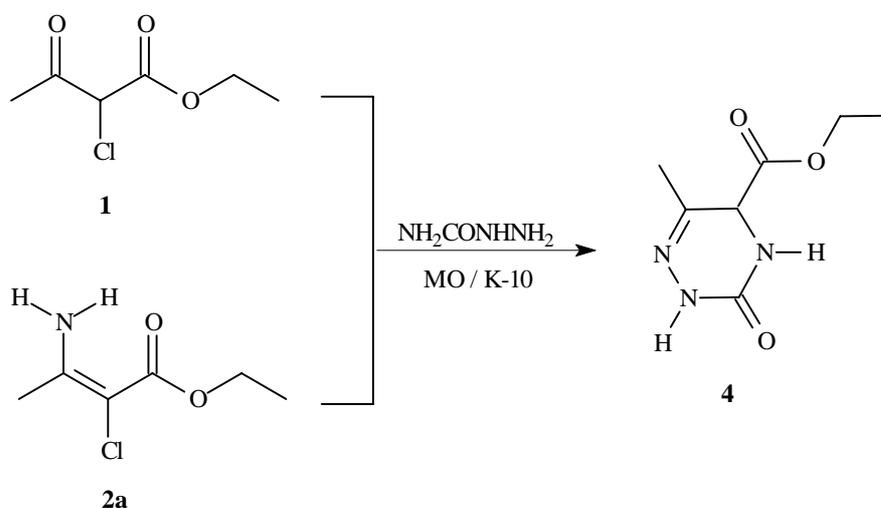
**Esquema 1**

Resultados obtidos em trabalhos anteriores desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa apontam uma influência na reatividade do esqueleto de  $\beta$ -enamino compostos quando substituídos nas posições  $\alpha$  e  $\gamma$  em reações de ciclização<sup>2-4</sup>.

A reatividade dos centros eletrofílicos dos  $\beta$ -enamino compostos  $\alpha$ -clorados **2a-g** foi estudada em reações de ciclização, reagindo-se estes compostos frente a dinucleófilos como hidrazinas e semicarbazida, avaliando-se o padrão de reatividade destes compostos e a regioquímica dos sistemas heterocíclicos polifuncionalizados obtidos **3** e **4** (Esquemas 2 e 3).



Esquema 2



Esquema 3

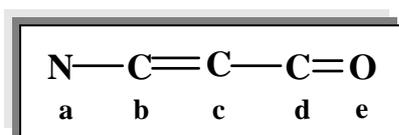
Como os sistemas heterociclos funcionalizados obtidos têm a possibilidade de apresentarem atividade devido as suas características estruturais, foram realizados testes de atividade biológica dos compostos heterociclos **3** e **4** obtidos e de alguns  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados (**2a**, **2d**, **2e**, **2g**), para verificar a influência do grupo amino e do cloro em sistemas acíclicos. A investigação da possível atividade antimicrobiana dos compostos citados foi realizada através do método de Bioautografia realizado “in vitro” frente a diferentes microrganismos indicadores.

## 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Compostos $\beta$ -Enamino Carbonílicos

#### 2.1.1 Aspectos Gerais

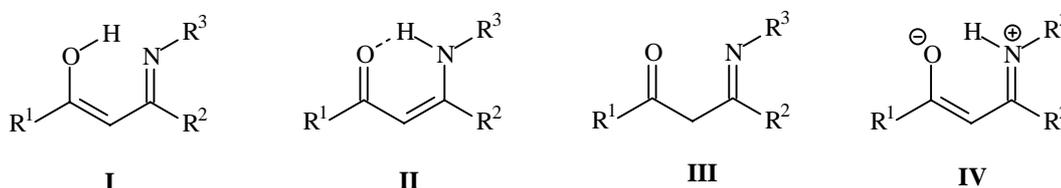
O termo enaminona, utilizado para definir a enaminona de uma 1,3-dicetona,  $\beta$ -cetoéster ou reagentes 1,3-difuncionais similares, foi introduzido por Greenhill<sup>8</sup>. Esta denominação é utilizada para indicar qualquer composto contendo o sistema conjugado:



**Figura 1-** Estrutura de um composto  $\beta$ -enamino carbonílico.

As enaminonas, por combinarem a nucleofilicidade de enaminas com a eletrofilicidade de enonas são intermediários bastante versáteis. O interesse pela química do grupo enamino carbonila é relevante quando se considera que estão presentes neste três centros nucleofílicos (**a,c e e**) e dois centros eletrofílicos (**b e d**)<sup>10-12</sup> (Figura 1).

As enaminonas acíclicas primárias e secundárias podem apresentar, teoricamente, três formas tautoméricas: forma iminoenol ( I ), forma cetamino ( II ) e forma oxoimino ( III ) (Figura 2). Em dioxano aquoso a estrutura I é de maior importância, mas ambas as estruturas I e II devem exibir deslocalização eletrônica e a extensão pode ser influenciada pela natureza dos grupos  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$ . Silva e col.<sup>13</sup> concluíram através de estudos termoquímicos e cristalográficos realizados para os compostos **a-e**, que no estado cristalino o tautômero II está presente. A estrutura IV é a que melhor representa os compostos **c e d**, pois nesta estrutura os elétrons estão mais deslocalizados do que na estrutura I.

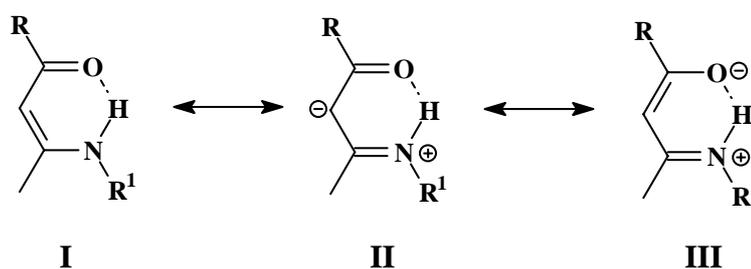


**Figura 2-** Formas tautoméricas das enaminonas acíclicas.

- a)  $R^1, R^2 = CH_3; R^3 = C_6H_5$
- b)  $R^1, R^2 = CH_3; R^3 = p\text{-NO}_2C_6H_4$
- c)  $R^1 = C_6H_5; R^2 = CH_3; R^3 = H$
- d)  $R^1 = C_6H_5; R^2, R^3 = CH_3$
- e)  $R^1, R^3 = C_6H_5; R^2 = CH_3$

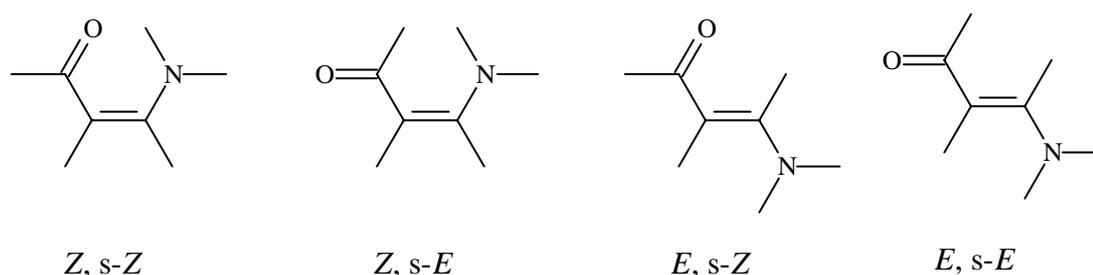
Em solução, a forma tautomérica de predominância nos  $\beta$ -enamino compostos acíclicos é a forma II, conforme estudos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e infravermelho, realizados por Dudek<sup>14</sup>. Essa conclusão foi assegurada pelo fato do autor constatar que nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CCl}_4$  haviam sinais mais desprotegidos que só poderiam ser atribuídos a hidrogênios ácidos fazendo parte de ligações hidrogênio.

Considerando as possibilidades de densidade eletrônica no sistema  $\beta$ -enamino cetona ou  $\beta$ -enamino éster são possíveis três híbridos de ressonância (Figura 3) para os enamino compostos<sup>15</sup>:



**Figura 3-** Híbridos de ressonância dos enamino compostos.

Como as rotações em torno da ligação  $\text{C}=\text{C}$  e da ligação simples  $\text{C}-\text{C}=\text{O}$  das enamino cetonas são restritas, estas podem apresentar quatro conformações<sup>11</sup>, conforme Figura 4. Ambas as formas *Z* e *E* podem existir em enamino cetonas contendo grupos amino primário ou secundário.



**Figura 4-** Conformações em que podem existir as enamino cetonas.

Se tivermos pelo menos um átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio, então o isômero *Z* tem uma ligação hidrogênio intramolecular. Havendo dois substituintes diferentes no nitrogênio, o isômero *E* (o qual não apresenta esta ligação hidrogênio intramolecular) pode existir como um par de isômeros de estabilidade limitada (esta estabilidade depende tanto do conformero como da isomeria geométrica) como consequência do caráter parcial de dupla

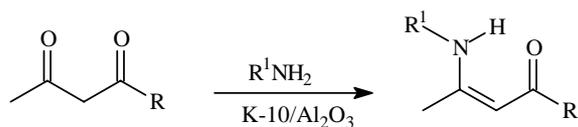
ligação entre C-N<sup>16-17</sup>. A interconversão entre a forma *Z* e *E* é facilitada pela conjugação do sistema.

Métodos espectroscópicos têm mostrado que enaminonas primárias e secundárias existem predominantemente, em alguns casos completamente, na forma *Z*, *s-Z* em solução de solventes apolares. A contribuição da forma *E* aumenta quando há um aumento na polaridade do solvente, especialmente solventes que formam ligações hidrogênio intermoleculares fortes. Enaminonas terciárias tendem a adotar a forma *E*, que são estericamente menos impedidas<sup>11</sup>. Estes compostos são conhecidos por existirem nas seguintes formas geométricas: *Z*, *s-Z*; *Z*, *s-E*; *E*, *s-Z*; e *E*, *s-E* (Figura 4).

### 2.1.2 Reações de Obtenção de $\beta$ -Enamino Compostos

O grupo carbonila conjugado como parte de uma enamina, é um sistema bastante estável facilmente preparado e isolado, sendo armazenado sob condições atmosféricas a temperatura ambiente. A condensação de uma amina primária e uma 1,3-dicetona ou 3-cetoéster é a rota mais direta para a síntese de enamino compostos<sup>8,10,18</sup>. Quando são utilizadas aminas primárias não impedidas a reação é facilitada. Aminas aromáticas ou impedidas reagem mais lentamente e necessitam remoção azeotrópica da água formada. Dependendo da basicidade da amina e do ambiente estérico tanto do composto ceto como da amina, pode existir um equilíbrio de modo que torna-se necessário o trapeamento da água formada para deslocar o equilíbrio no sentido da formação da enamina.

Devido a grande versatilidade dos  $\beta$ -enamino compostos e a algumas dificuldades em sua obtenção, nosso grupo vem desenvolvendo estudos na tentativa de obtê-los com maior grau de pureza e bons rendimentos. Assim, publicou em 1990<sup>19</sup>, um estudo sistemático para a síntese de  $\beta$ -enamino cetonas e ésteres, explorando reações em suporte sólido (Esquema 4). Neste trabalho, o composto  $\beta$ -dicarbonílico, acetoacetato de etila ou acetil acetona foi impregnado em alumina neutra ou montmorillonita, utilizando aminas impedidas como *i*-propilamina e *t*-butilamina, levando à formação dos respectivos enaminos. O estudo comparativo entre os suportes sólidos utilizados demonstrou que a montmorillonita, K-10, foi mais eficiente, obtendo-se desta forma  $\beta$ -enamino cetonas e  $\beta$ -enamino ésteres com alta seletividade, excelentes rendimentos e condições brandas, pois as reações foram conduzidas a temperatura ambiente e facilmente isoladas.

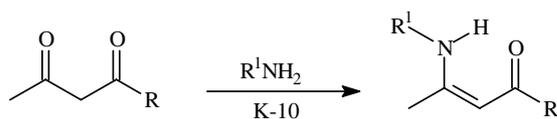


R = CH<sub>3</sub>, OEt

R<sup>1</sup> = *i*-Pr, *t*-Bu

#### Esquema 4

Em 1994<sup>20</sup>, descrevemos a síntese de uma série de β-enamino cetonas e ésteres acíclicos utilizando a metodologia de reações sob suporte sólido, utilizando K-10, constituindo-se em um método seletivo, versátil e simples para a obtenção de β-enamino compostos (Esquema 5).

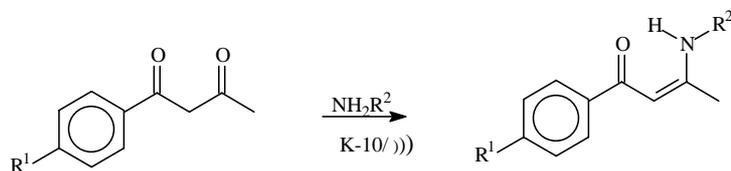


R = Me, OEt

R<sup>1</sup> = H, Me, Bn, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph

#### Esquema 5

Com o objetivo de diminuir o tempo reacional, em 1998<sup>21</sup> descrevemos a síntese de uma série de β-enamino cetonas não simétricas utilizando a metodologia de reações em suporte sólido, K-10 e sonicação, utilizando sistemas 1,3-dicarbonílicos *p*-fenil substituídos (Esquema 6).

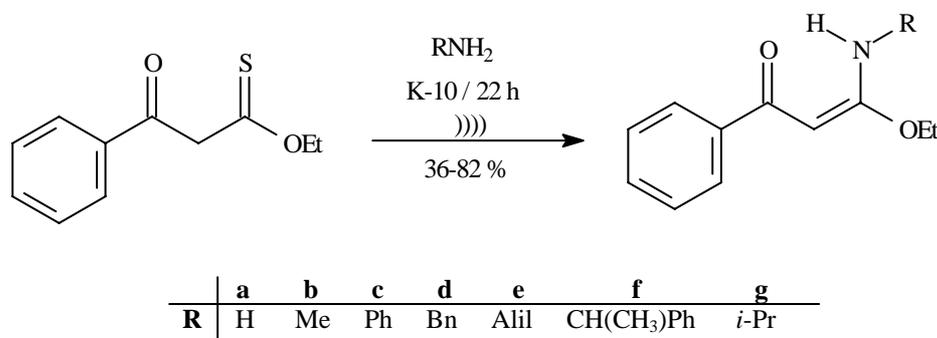


R<sup>1</sup> = H, Me, OMe, NO<sub>2</sub>

R<sup>2</sup> = H, Me, *i*-Pr, Bn

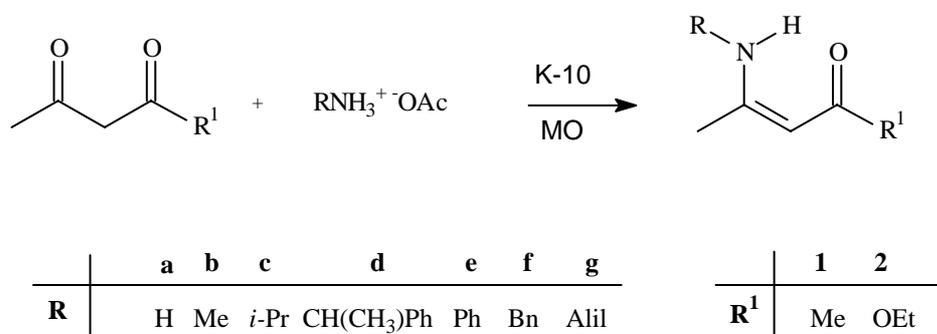
#### Esquema 6

Devido à versatilidade dos  $\alpha$ -oxoceteno O, N-acetais como intermediários sintéticos e tendo em vista algumas limitações para sua obtenção, foi realizado um estudo<sup>22</sup> destas reações usando a metodologia de suporte sólido e sonicação sob condições livre de solvente (Esquema 7).



**Esquema 7**

Em 2003, reações utilizando energia de microondas associada a suporte sólido foram estudadas com sucesso por nosso grupo<sup>23</sup>, constituindo-se em uma alternativa eficiente para o emprego de aminas de baixo ponto de ebulição. Para tanto, utilizou-se acetato de aminas correspondentes como fonte de amina para condensação com sistemas 1,3-dicarbonílicos (Esquema 8).

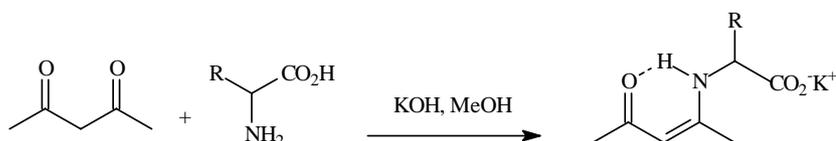


**Esquema 8**

Os bons resultados obtidos, fizeram com que esta metodologia fosse utilizada na preparação de outros compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos, neste caso  $\alpha$ -cloro substituídos com configuração estabelecida (Esquema 1, página 2), os quais fazem parte desta dissertação de mestrado.

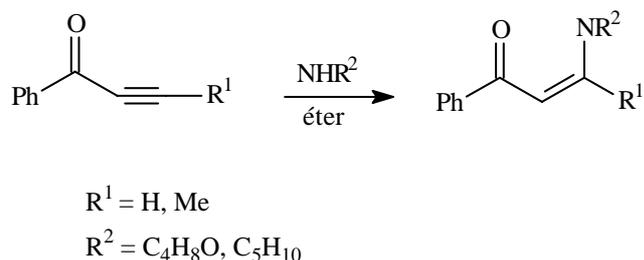
Dentre as várias metodologias que foram e vem sendo empregadas na tentativa de obtenção dos compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos, podemos citar:

Dane e col.<sup>24</sup> utilizaram aminoácidos na obtenção de  $\beta$ -enamino cetonas na presença de solução alcoólica de KOH em metanol (Esquema 9).



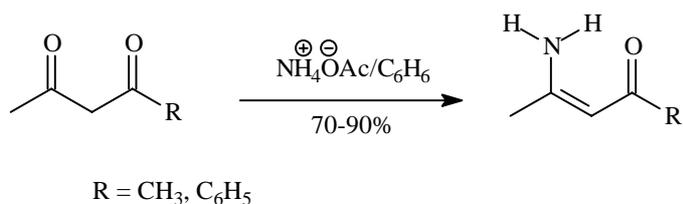
**Esquema 9**

Mestres<sup>25</sup>, em 1972 explorando a reatividade de ligações triplas frente a reagentes nucleofílicos sintetizou  $\beta$ -enamino cetonas a partir da reação entre cetonas aril acetilênicas com aminas cíclicas secundárias como piperidina e morfolina (Esquema 10).



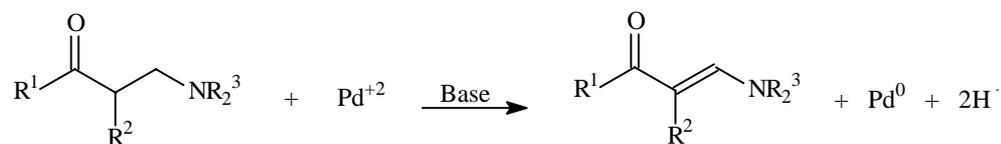
**Esquema 10**

Baraldi e col.<sup>26</sup>, em 1983, descreveram a preparação de  $\beta$ -enamino compostos pelo uso de acetato de amônio como fonte alternativa de amônia (Esquema 11).



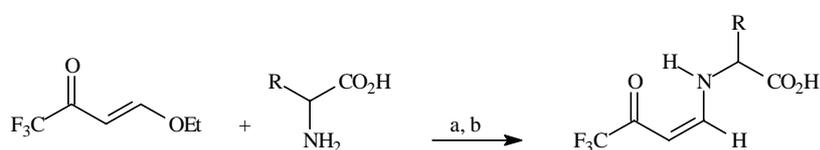
**Esquema 11**

Murahashi e col.<sup>27</sup> utilizaram paládio para oxidar  $\beta$ -amino cetonas, obtidas pela reação de Mannich com compostos carbonílicos para obter  $\beta$ -enamino cetonas (Esquema 12).



**Esquema 12**

Gerus e col.<sup>28</sup> sintetizaram  $\beta$ -enamino cetonas como forma de proteção do grupo amino terminal de aminoácidos na síntese de peptídeos (Esquema 13).



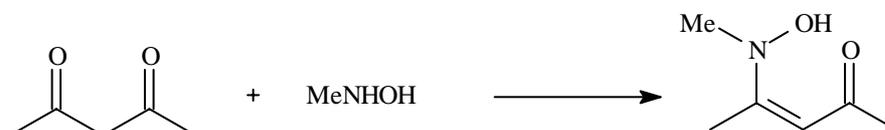
a) NaOH/H<sub>2</sub>O, t.a.

b) HCl 6 N

R = Me, i-Pr, t-Bu, Bn, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>

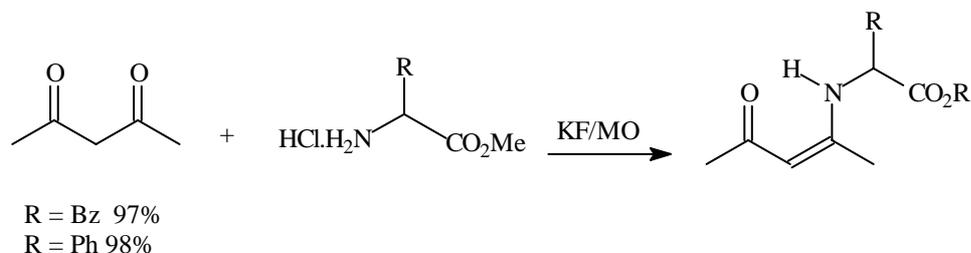
**Esquema 13**

A condensação de acetilacetona com N-metil hidroxilamina leva a enamino como mostra Wright e col.<sup>29</sup> (Esquema 14).

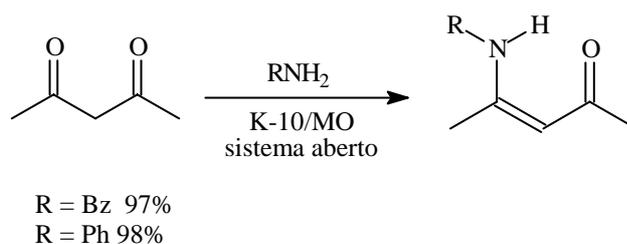


**Esquema 14**

Hamelin e col.<sup>30</sup> obtiveram compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos a partir de  $\beta$ -dicetonas utilizando a metodologia de suporte sólido associado à microondas. Empregando  $\alpha$ -aminoésteres como nucleófilos e KF como suporte sólido. Enquanto que para aminas não voláteis, como benzilamina e anilina empregavam K-10 como suporte sólido (Esquema 15 e 16).

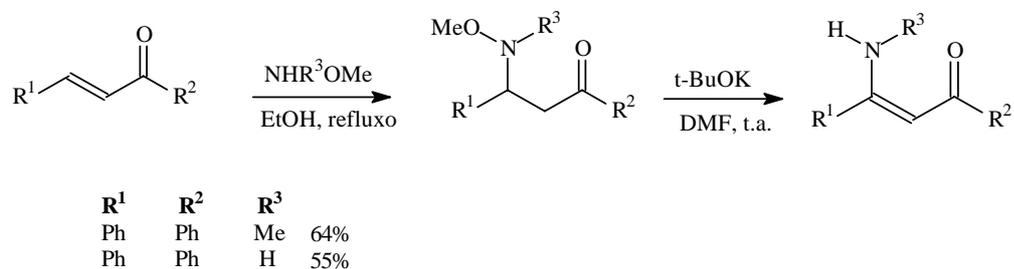


Esquema 15



Esquema 16

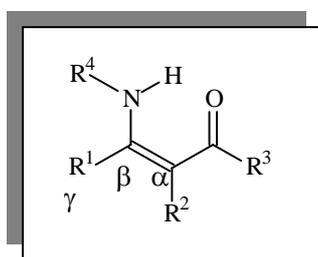
Seko e col.<sup>31</sup> em 1998 sintetizaram  $\beta$ -enamino cetonas pela aminação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com metóxiamina seguido pelo tratamento com base (Esquema 17).



Esquema 17

### 2.1.3 Reatividade de Compostos $\beta$ -Enamino Carbonílicos

A reatividade dos  $\beta$ -enamino compostos deve-se a polifuncionalidade de seu esqueleto básico (Figura 5), levando-se em conta o grupo amino na posição  $\beta$ , um carbono carbonílico (que poderá ser de cetona ou de éster dependendo do  $R^3$ ) e uma insaturação  $\alpha$  ao carbono carbonílico, o que os torna intermediários sintéticos bastante interessantes. Assim é possível avaliar a reatividade destes centros através de reações frente a eletrófilos e nucleófilos, ou seja, reações de acilação, halogenação, redução e ciclização.

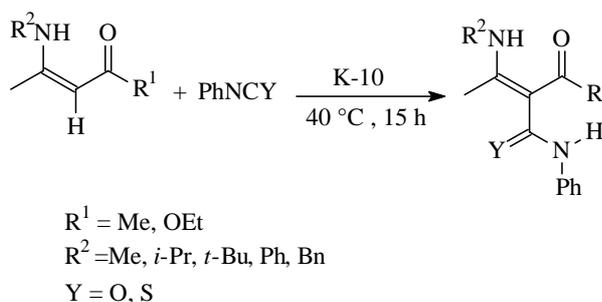


**Figura 5-** Estrutura básica de um  $\beta$ -enamino composto.

A introdução de diferentes substituintes nas posições  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  de  $\beta$ -enamino cetonas e ésteres ( $R^3 =$  alquil e OEt respectivamente), assim como a variação dos substituintes no nitrogênio do grupo amino ( $R^4$ ), vem sendo estudado por nosso grupo de pesquisa para avaliar a reatividade destes compostos.

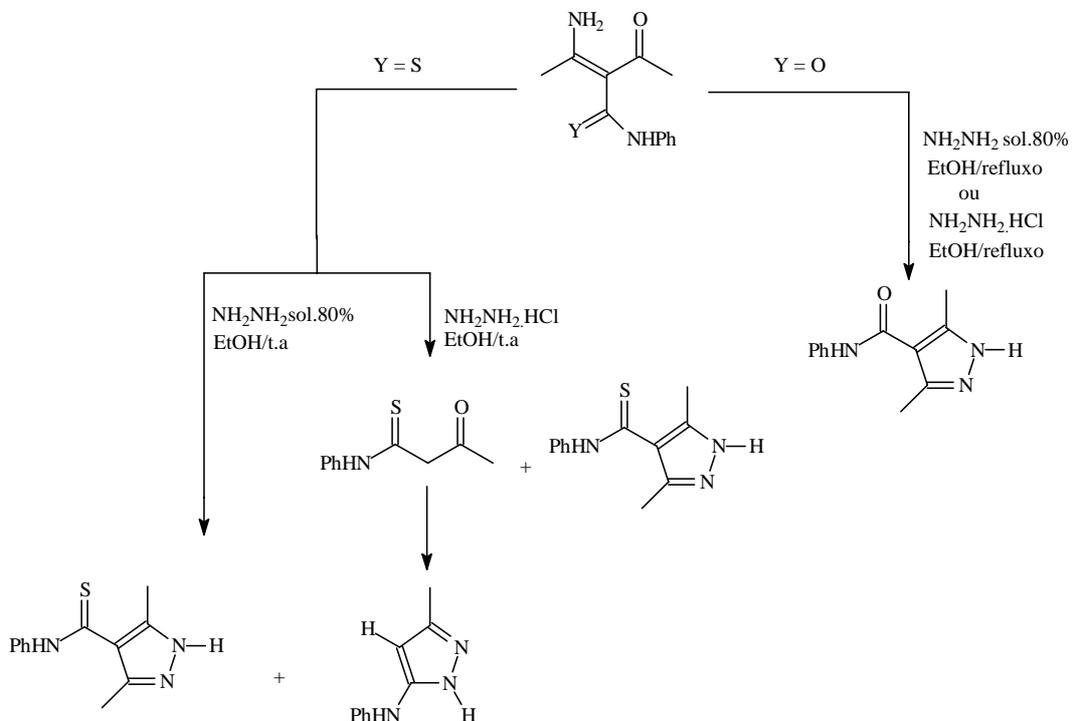
Citaremos, a seguir, alguns resultados obtidos em nossos laboratórios, envolvendo os sítios reativos dos  $\beta$ -enamino compostos.

Braibante e col.<sup>20</sup> utilizaram isocianato de fenila e isotiocianato de fenila como agentes acilantes, associado à metodologia de reações sob suporte sólido, montmorillonita, K-10 e obtiveram seletivamente  $\beta$ -enamino cetonas e ésteres C-acilados (Esquema 18).

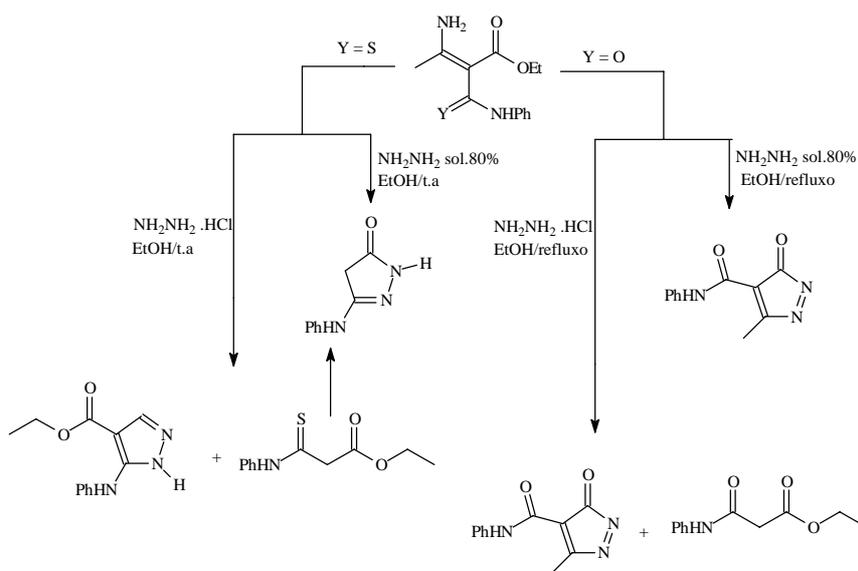


**Esquema 18**

Braibante e col.<sup>2</sup>, em 1996, estudaram a reatividade de  $\beta$ -enamino compostos  $\alpha$ -acilados frente a hidrazina obtendo uma série de pirazóis. As reações demonstram-se dependentes do meio reacional, bem como do tipo do substrato ( $Y = O$  ou  $Y = S$ ) (Esquema 19 e 20).

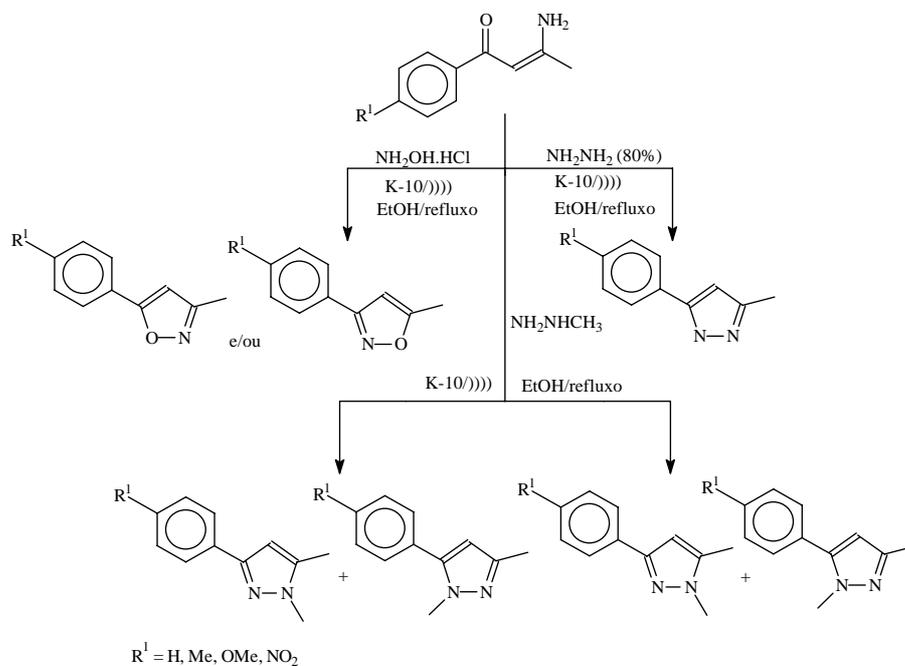


**Esquema 19**

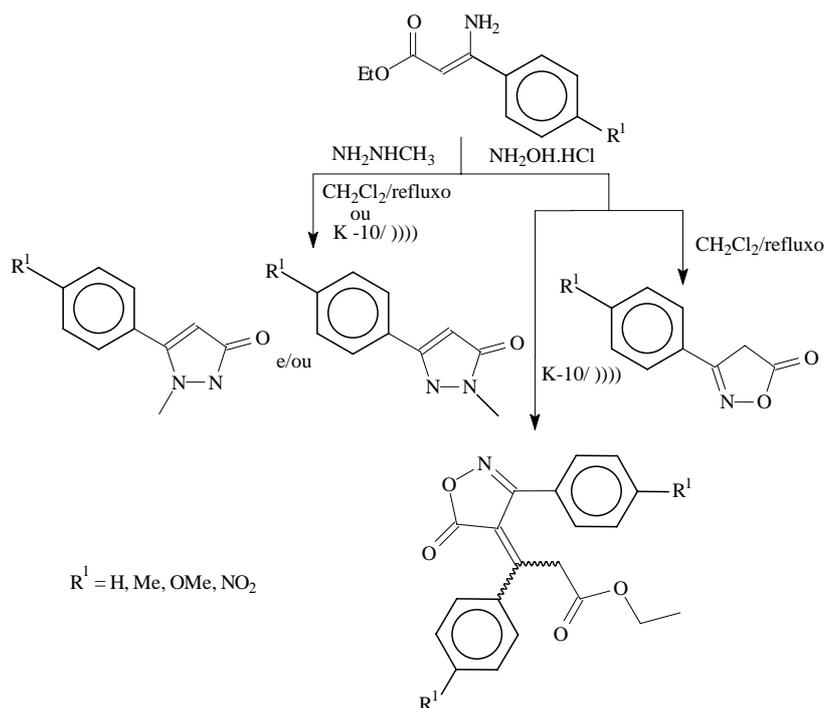


**Esquema 20**

Através de reações em meio homogêneo, refluxo em etanol, em suporte sólido, montmorillonita (K-10) e em ultra-som, Braibante e col.<sup>3,4</sup> sintetizaram pirazóis, isoxazóis, N-metil pirazonas e isoxazolinonas a partir da ciclização de  $\beta$ -enamino compostos *p*-fenil substituídos com hidrazina, metil hidrazina e cloridrato de hidroxilamina (Esquema 21 e 22).

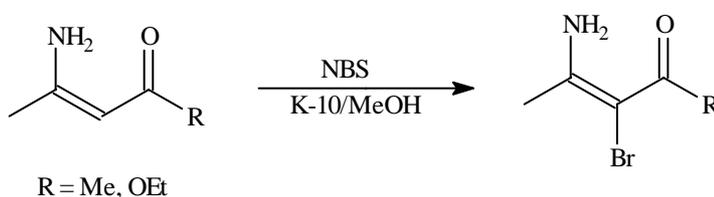
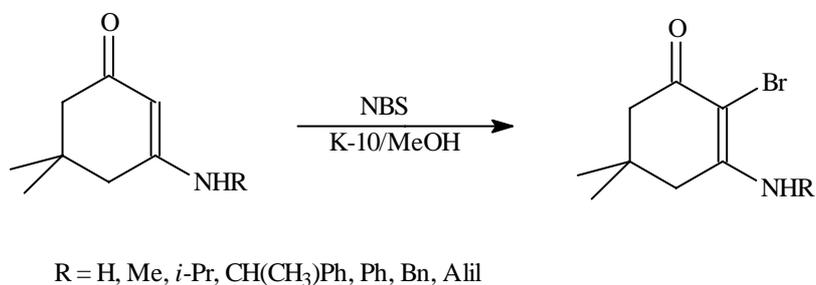


**Esquema 21**



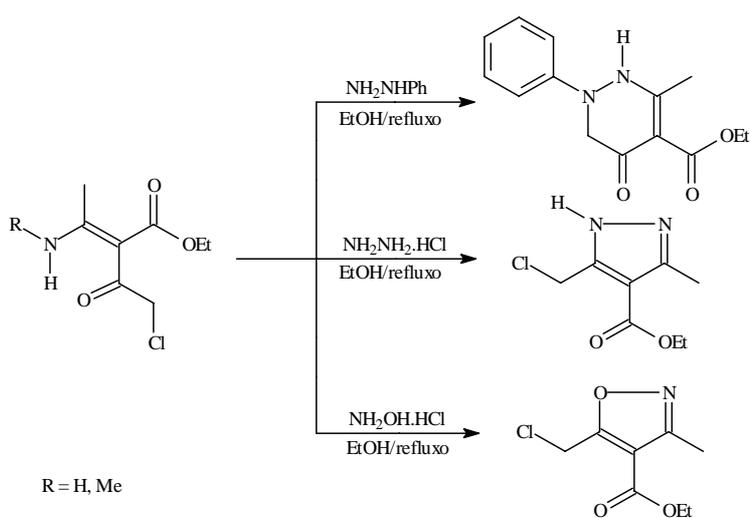
**Esquema 22**

A bromação de  $\beta$ -enamino cetonas cíclicas derivadas da dimedona e de compostos  $\beta$ -enamino acíclicos<sup>32</sup>, foi promovida utilizando N-bromosuccinimida (NBS), montmorillonita e metanol, obtendo-se os  $\beta$ -enamino compostos  $\alpha$ -bromados (Esquema 23).



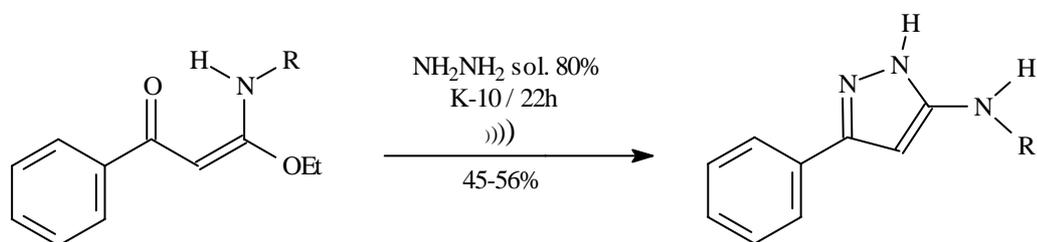
**Esquema 23**

Sintetizaram também piridazinas, pirazóis e isoxazóis<sup>5</sup> a partir de  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -acilados frente à hidrazina, fenil hidrazina e hidroxilamina (Esquema 24).



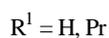
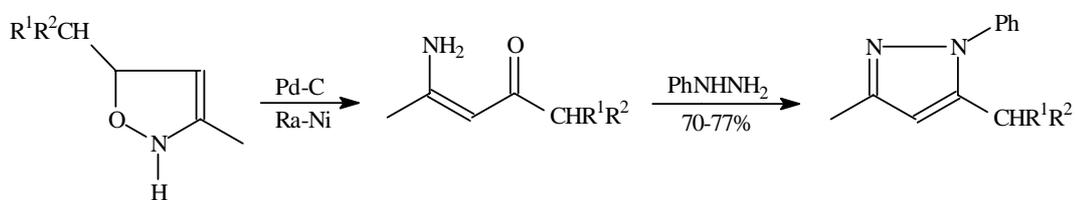
**Esquema 24**

Posteriormente descrevem a síntese de aminopirazóis<sup>14</sup> a partir de uma série de  $\alpha$ -oxocetenos *O,N* frente à hidrazina, utilizando a metodologia de suporte sólido, montmorillonita (K-10) associada a ultra-som (Esquema 25).



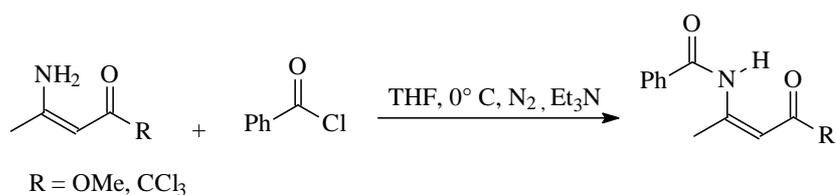
**Esquema 25**

Em outros estudos, Alberola<sup>33,34</sup> descreveu a obtenção de pirazóis usando enamino cetonas provenientes da redução catalítica (Pd-C ou Ra-Ni) de isoxazóis como precursores (Esquema 26).



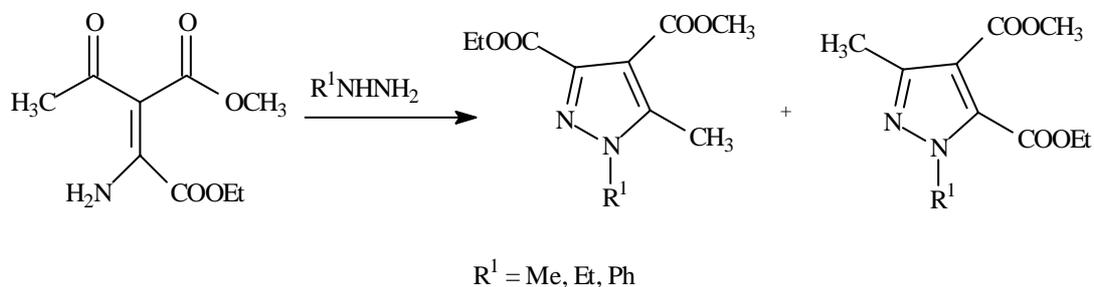
**Esquema 26**

Tietze e col.<sup>35</sup> reagiram enamino compostos com cloreto de benzoíla e obtiveram somente produtos N-acilados (Esquema 27).



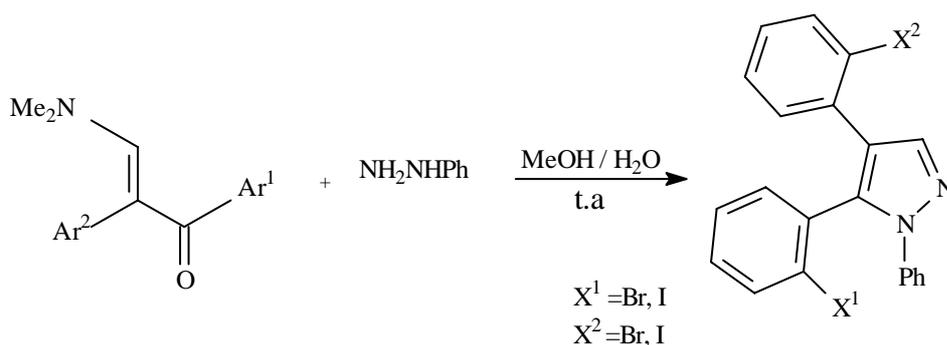
**Esquema 27**

Veronese e col.<sup>36</sup>, reagiram  $\beta$ -alcoxicarbonila- $\beta$ -enamino cetoésteres com metil, etil e fenil hidrazina, obtendo dois pirazóis derivados orto-ácido dicarboxílico (Esquema 28).



**Esquema 28**

Olivera e col.<sup>37</sup> descrevem a síntese de N-fenil-4,5-diarilpirazol ao reagir enamino cetonas com cloridrato de fenil hidrazina, sendo o produto obtido como único isômero (Esquema 29).



**Esquema 29**

## 2.2 Utilização de Microondas em Reações Orgânicas

### 2.2.1 Introdução

A obtenção de campos fixos de alta frequência foi descoberta por Randall e Booth como parte do estudo e desenvolvimento de radares durante a Segunda Guerra Mundial, na década de 50<sup>38</sup>. O aquecimento de alguns materiais por meio de campos de alta frequência teve início, em grande escala, nas décadas de 70 e 80, com o aprimoramento e a simplificação na construção de magnetos (geradores de microondas), o que possibilitou o desenvolvimento de fornos de microondas domésticos com menor custo, tornando-se um aparelho popular<sup>39</sup>.

Tais avanços tecnológicos encorajaram os químicos a desenvolver estudos utilizando radiação de microondas em reações químicas. No entanto, durante alguns anos o desenvolvimento desta tecnologia ficou estagnado e isso tem sido atribuído principalmente a falta de controle e reprodutibilidade, aspectos de segurança e geralmente baixo grau de conhecimentos básicos dos mecanismos de aquecimento gerado pelas microondas.

Um aumento significativo no desenvolvimento de novas técnicas a partir da década de 90 foi observado, com o conhecimento dos mecanismos dielétricos de aquecimento gerado pela radiação de microondas, o desenvolvimento de novas técnicas de utilização e a conseqüente minimização dos problemas de reprodutibilidade das reações. A combinação de reações sob condições livres de solvente e irradiação com microondas conduz a grandes reduções nos tempos reacionais, aumento nas conversões e, às vezes, na seletividade.

### 2.2.2 Princípios Gerais

No espectro eletromagnético, a região da radiação de microondas está localizada entre a radiação do infravermelho e ondas de rádio. As microondas tem comprimento de onda de 1mm-1m, correspondentes a frequências entre 0,3 e 300 GHz. A fim de evitar interferências em equipamentos de telecomunicações e radares que também operam em frequências dessa magnitude, os aparelhos de microondas industriais e domésticos utilizados para fins de aquecimento estão regulados para operar em comprimentos de onda de 12,2 cm, que correspondem a uma frequência de 2,450 ( $\pm 0,050$ ) GHz<sup>40</sup>.

A forma de aquecimento gerado por microondas é bem diferente dos outros três modos conhecidos: condução, irradiação e convecção. Este modo de conversão de energia *in situ* apresenta muitos atrativos para a química, pois sua magnitude depende somente das propriedades dielétricas do material submetido a aquecimento.

As microondas são um tipo de radiação não ionizante, incapaz de quebrar ligações, sendo uma forma de energia e não de calor. Elas interagem com os meios materiais nos quais elas podem ser refletidas (metais), transmitidas (bons isolantes que não são aquecidos) ou absorvidas (decrécimo da energia de microondas e rápido aquecimento de uma dada amostra)<sup>41</sup>.

O tipo de aquecimento gerado em reações orgânicas conduzidas em microondas é devido principalmente a polarização dielétrica. Um pré-requisito para que um material possa ser aquecido pela ação das microondas é que esse apresente propriedades dielétricas. A

geração de calor em uma substância devido à dissipação de microondas, chamado de aquecimento dielétrico, ocorre devido à atuação da componente do campo elétrico da radiação, que pode ser explicada por dois mecanismos principais:

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

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

Quando a molécula é irradiada com microondas, ela sofre uma rotação e se alinha ao campo aplicado. A frequência da rotação molecular é similar à frequência da radiação e conseqüentemente a molécula tende continuamente a se realinhar, ocorrendo a absorção de energia. A eficiência de um material de converter energia eletromagnética em calor a uma dada frequência e temperatura é calculada usando a equação  $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ , onde  $\epsilon'$  é a habilidade que um material dielétrico tem para armazenar energia potencial elétrica sob a influência de um campo elétrico (em temperatura ambiente corresponde a constante dielétrica do material);  $\epsilon''$  é o fator de perda dielétrica, ou seja, é o fator que quantifica a eficiência com que a energia absorvida é convertida em calor e  $\tan \delta$  é o fator de dissipação de energia. Podemos concluir que, quando ocorre o aumento da constante dielétrica, aumenta também o efeito de aquecimento das microondas sobre o material.

Assim, solventes tais como água, metanol, DMF, acetato de etila, acetona, clorofórmio, ácido acético e diclorometano são todos aquecidos quando irradiados com microondas. Solventes tais como hexano, tolueno, éter etílico e  $\text{CCl}_4$  não aquecem com irradiação de microondas, embora seja possível o uso de misturas de solventes ativos e não ativos à irradiação<sup>42</sup>.

### 2.2.3 Reações Orgânicas Utilizando Energia de Microondas

A forma de aquecimento gerado pelas microondas é convenientemente utilizada em síntese orgânica, pois é um aquecimento instantâneo e não requer o contato entre a fonte de energia e o recipiente de reação. A maior vantagem da síntese orgânica utilizando microondas é a redução no tempo reacional. A velocidade da reação pode ser descrita por Arrhenius:  $K = A e^{-\Delta G / RT}$ .

Consideramos que há basicamente dois meios de aumentarmos a velocidade de uma reação química. Primeiro, o fator pré-exponencial A, o qual descreve a mobilidade molecular e depende da frequência de vibração das moléculas na interface da reação. Citamos anteriormente a maneira como as microondas induzem o aumento nas vibrações moleculares e isto propõe que este fator, A, pode ser afetado<sup>43,44</sup>. Outros autores têm proposto que a irradiação por microondas causa uma alteração no fator exponencial por afetar a energia livre de ativação,  $\Delta G$ .

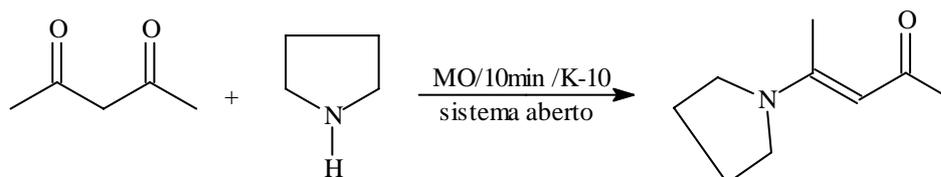
Existem numerosas metodologias para realizar reações orgânicas, utilizando a energia de microondas. As reações podem ser realizadas em vasos reacionais abertos utilizando solventes orgânicos, esse método consiste na dissolução dos reagentes em solventes apropriados (polares, com alto ponto de ebulição) que quando irradiados por microondas geram a energia requerida para promover a reação. Várias reações como ciclizações, substituições eletrofílicas aromáticas, oxidações, síntese de alquenos, podem ser realizadas por essa técnica<sup>39,41,45</sup>. Um inconveniente destas reações que utilizam solventes é a dificuldade no isolamento dos produtos, devido aos altos pontos de ebulição dos solventes. Por esta razão, a maioria das reações vem sendo efetuada na ausência de solvente.

### 2.2.4 Reações Orgânicas na Ausência de Solvente

A necessidade de controle em fornos de microondas domésticos quando se promove a síntese sob irradiação de microondas tem conduzido a um vasto número de incidentes. Por isso, a maioria das reações orgânicas é efetuada na ausência de solventes, sob irradiação de microondas, empregando a metodologia de suporte sólido. Esse método consiste em impregnar os reagentes em suportes inorgânicos, como argilas, alumina e sílica, antes de se efetuar a exposição à energia de microondas. Em muitas reações, a matriz inorgânica funciona como suporte sólido e catalisador.

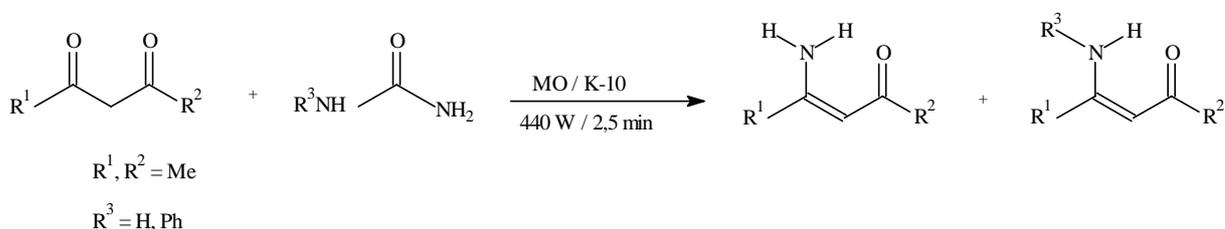
Dentro deste contexto podemos destacar o emprego de montmorillonita, K-10, em reações de obtenção de compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos utilizando energia de microondas.

Texier-Boullet e col.<sup>46</sup>, descreveram a obtenção de  $\beta$ -enamino cetonas a partir da reação de condensação de  $\beta$ -dicetonas com aminas, utilizando a metodologia de suporte sólido, K-10, associada a energia de microondas (Esquema 30).



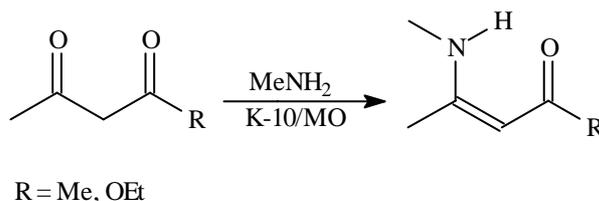
**Esquema 30**

A condensação de compostos carbonílicos frente a uréias simétricas e assimétricas como fonte de amônia e de aminas primárias, adsorvidas em K-10 (montmorillonita) utilizando irradiação de microondas, foi descrita em 1994<sup>47</sup> (Esquema 31).



**Esquema 31**

Texier-Boullet e col.<sup>48</sup>, efetuaram reações entre a metilamina e  $\beta$ -dicetona ou  $\beta$ -cetoéster obtendo  $\beta$ -enamino cetona e  $\beta$ -enamino éster (Esquema 32).

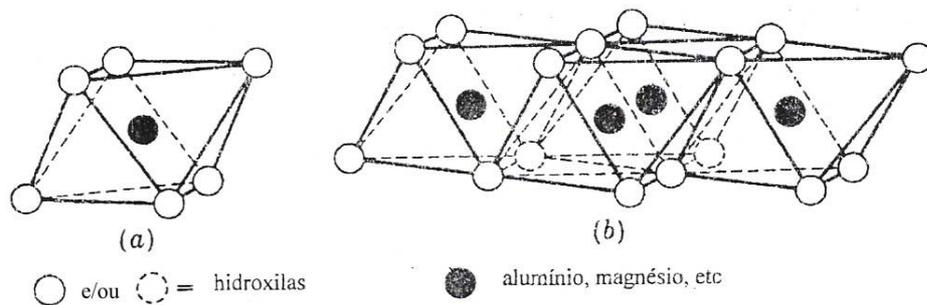


**Esquema 32**

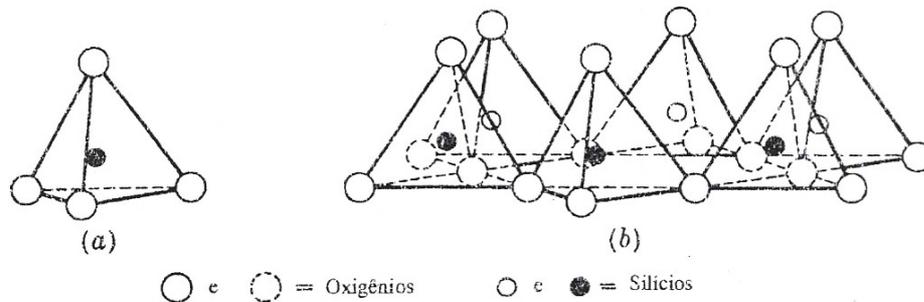


As estruturas atômicas dos argilo minerais comuns têm sido determinada por inúmeros investigadores, que se basearam em estudos generalizados feitos por Pauling<sup>51</sup>, sobre a estrutura das micas e minerais relacionados.

Os argilo minerais geralmente apresentam duas unidades estruturais básicas: a estrutura primária e a estrutura secundária. A estrutura primária consiste em duas folhas formadas por oxigênios e/ou hidroxilas, com as quais um cátion metálico (alumínio, ferro ou magnésio) está coordenado octaédricamente. O cátion fica equidistante dos seis oxigênios ou hidroxilas (Figura 6a). Já a estrutura secundária é constituída de tetraedros de sílica. Em cada tetraedro, o átomo é equidistante dos quatro oxigênios ou hidroxilas (Figura 7a).



**Figura 6** – Estrutura primária que faz parte da constituição de um argilo mineral.



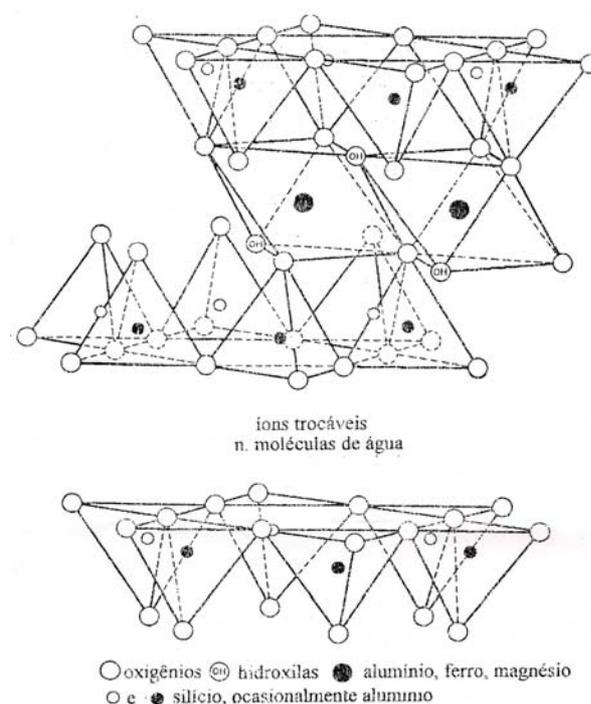
**Figura 7** – Estrutura secundária que faz parte da constituição de um argilo mineral.

Os argilos minerais são classificados de acordo com o número relativo de folhas tetraédricas e octaédricas que constituem suas camadas<sup>52</sup>. Os três principais arranjos encontrados são:

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

c) as camadas constituídas por estruturas 2:1 alternadas com estruturas 2:1:1. Ex.: clorita.

Uma das argilas mais utilizadas em aplicações catalíticas na química orgânica é a montmorillonita, K-10, que pertence a classe dos K-catalisadores derivados de um mineral de hidrosilicato de alumínio. Os tetraedros de sílica da estrutura secundária estão ligados uns aos outros por meio de três vértices, formando uma rede hexagonal (Figura 7b). O quarto vértice de cada tetraedro está associado a um vértice de um octaedro de alumina da estrutura primária, formando uma camada em comum (Figura 8).



**Figura 8** – Estrutura lamelar da montmorillonita, K-10.

Como na unidade empilhada de sílica-alumina-sílica, os oxigênios de cada tetraedro ou octaedro são adjacentes aos oxigênios da camada vizinha, têm-se uma fraca ligação e uma excelente clivagem entre elas.

A estrutura da montmorillonita apresenta uma característica excepcional, onde a água e outras moléculas polares, como certas moléculas orgânicas podem penetrar entre as camadas causando sua expansão. Os cátions trocáveis localizam-se entre essas camadas e o tamanho do espaço interlamelar da montmorillonita completamente desidratada depende somente do tamanho dos cátions interlamelares. Os principais cátions presentes em argilas montmorilloníticas são  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$ .

Uma das principais propriedades das argilas refere-se a sua superfície, contendo partículas muito finas, com dimensão média de 2  $\mu$ . Conseqüentemente, as argilas apresentam superfície extremamente grande; no caso da montmorillonita (K-10) a superfície varia em média de 500-760 m<sup>2</sup>/g.

Na superfície do K-10 há um excesso de cargas negativas, atribuindo a propriedade de acidez superficial. Essa acidez é decorrente de grupos hidroxilas terminais e da interação entre oxigênios, da estrutura secundária da montmorillonita, que lhe confere um caráter ácido de Brönsted. A acidez também é resultante da estrutura primária da argila, devido à presença de cátions metálicos (Al<sup>3+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), que atuam como sítios ácidos de Lewis. Além disso, outros cátions metálicos podem estar presentes na camada interlamelar da argila também agindo como ácidos de Lewis.

Reações orgânicas em meio heterogêneo, utilizando montmorillonita, K-10, como suporte sólido e/ou catalisador possuem algumas vantagens com relação a reações em solução como: condições brandas de reação, os produtos podem ser facilmente removidos no final da reação através de uma simples filtração; melhora na seletividade da reação devido à estrutura rígida da argila, com área superficial grande e partículas muito finas; a remoção da água formada é facilitada devido a sua capacidade de expansão lamelar; a frequência de choques entre reagentes aumenta a medida em que eles se difundem na superfície da argila, verificando-se um aumento na velocidade da reação.

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

A forma mais simples de oxidação de moléculas aromáticas é devido à ação de cátions de metais de transição presentes ou induzidos nos silicatos. Os sistemas mais empregados são montmorillonita impregnada com nitrato de ferro III (K-10/Fe(NO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), denominado Clayfen e com nitrato de cobre II (K-10/Cu(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) denominado Claycop<sup>53,54</sup>.

Obtenção de álcoois<sup>55</sup>, formação de lactonas<sup>56</sup>, obtenção de  $\beta$ -enamino compostos<sup>19-23</sup> a partir de  $\beta$ -dicarbonílicos, alquilações e acilações de anéis aromáticos em presença de ácidos de Lewis<sup>57</sup>, obtenção de heterociclos<sup>2-5,22</sup>, são alguns exemplos de reações nas quais é utilizada montmorillonita, K-10.

### 3 – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No desenvolvimento deste trabalho vamos destacar os principais itens que fundamentam o estudo realizado, abordando: a preparação de  $\beta$ -enamino ésteres acíclicos  $\alpha$ -clorados, as reações de ciclização destes sistemas envolvendo os sítios eletrofílicos e a investigação da susceptibilidade antifúngica e antibacteriana pelo método da Bioautografia.

Os compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos estudados neste trabalho apresentam variações na sua cadeia principal, ou seja, um cloro na posição  $\alpha$  e diferentes substituintes no nitrogênio. Foram utilizadas aminas primárias  $\text{RNH}_2$  onde R pode ser: H, Me, i-Pr, (S)-(-)CH(CH<sub>3</sub>)Ph, Bn, alil, Ph, obtendo seus respectivos compostos N-substituídos.

A obtenção dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados utilizados foi feita através da metodologia de suporte sólido, K-10, associada à energia de microondas (MO) na ausência de solvente, metodologia esta já bem estabelecida por nosso grupo.

Os  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados **2a-g** sintetizados foram estudados via reações com dinucleófilos como: fenil hidrazina, hidrazina e semicarbazida, com o objetivo de avaliarmos a reatividade e a regioquímica na obtenção de sistemas heterocíclicos polifuncionalizados.

Posteriormente, visando investigarmos uma possível atividade biológica (antifúngica e antibacteriana) de alguns sistemas  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados e dos heterociclos obtidos, realizamos alguns testes utilizando o método da Bioautografia frente a diferentes microrganismos indicadores.

A seguir discutiremos as principais etapas em torno das quais este trabalho foi executado:

- Síntese dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados;
- Reatividade dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados;
- Avaliação da atividade microbiológica.

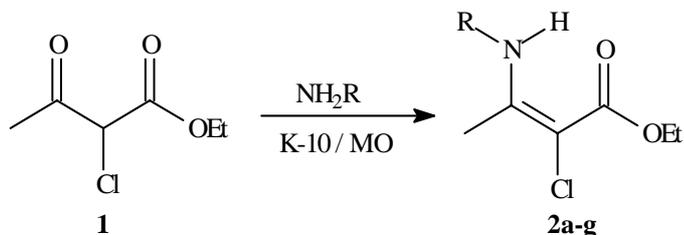
#### 3.1- Síntese dos $\beta$ -Enamino Ésteres $\alpha$ -Clorados

O emprego de  $\beta$ -enamino ésteres funcionalizados possibilita a avaliação da reatividade deste sistema, levando-se em conta, neste caso, os substituintes do nitrogênio e o substituinte cloro na posição  $\alpha$ .

Os  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados **2a-g** foram sintetizados através da reação entre o 2-cloro acetoacetato de etila **1** e aminas primárias, impregnados em montmorillonita (K-10) associada à energia de microondas, metodologia esta já sistematizada em nossos

laboratórios<sup>23</sup> conforme esquema a seguir.

As reações foram realizadas utilizando as aminas primárias sob a forma de seus respectivos acetatos de amônio; algumas destas aminas (R= (S)-(-)CH(CH<sub>3</sub>)Ph, alil e Ph) foram utilizadas sem transformá-las em seus sais, empregando a mesma metodologia. Os β-enamino ésteres α-clorados foram obtidos com bons rendimentos em ambos os casos.



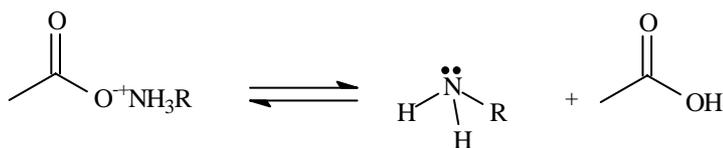
	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>
<b>R</b>	H	Me	i-Pr	(S)-(-)CH(CH <sub>3</sub> )Ph	Bn	Alil	Ph

A obtenção destes compostos foi testada em diferentes tempos de irradiação pelas microondas, sendo que os melhores rendimentos foram obtidos com tempo reacional de 3 minutos e potência de 150 W, exceto quando usamos a metilamina cujo melhor rendimento foi obtido com tempo reacional de 2 minutos (Tabela 1).

**Tabela 1 – Condições reacionais otimizadas na síntese dos β-enamino ésteres 2a-g**

<b>Composto</b>	<b>Tempo reacional (min)</b>	<b>Potência (W)</b>	<b>Rendimento (%)</b>
<b>2a</b>	3	150	83
<b>2b</b>	2	150	67
<b>2c</b>	3	150	83
<b>2d</b>	3	150	83
<b>2e</b>	3	150	97
<b>2f</b>	3	150	80
<b>2g</b>	3	150	78

Na obtenção dos β-enamino ésteres **2a-c,e** quando se utiliza a amina na forma de acetato de amônio correspondente, a dissociação do sal é fundamental para que ocorra a liberação da amina e para que a reação aconteça (Esquema 34).



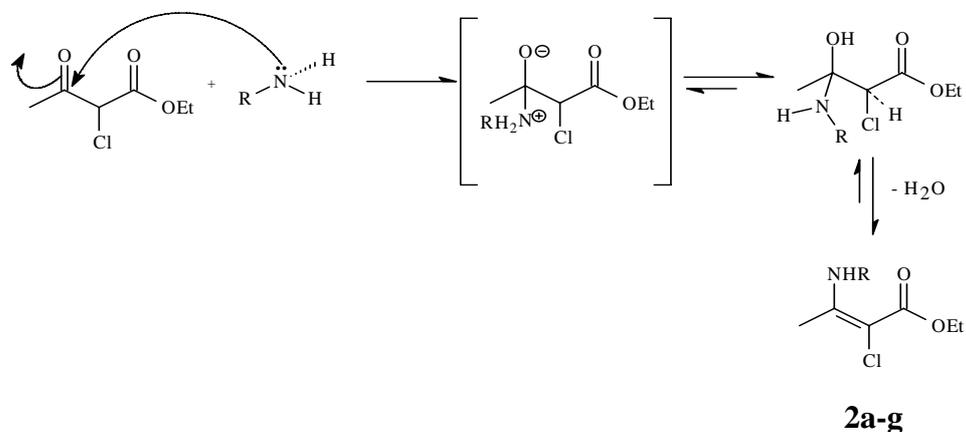
Esquema 34

Neste trabalho, inicialmente, as reações de obtenção de alguns  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados foram realizadas em K-10 sem o uso de irradiação por microondas, utilizando banho de ultrassom, temperatura ambiente e agitação por 24 horas. Os rendimentos destas reações foram muito baixo como podemos observar na Tabela 2, o que tornou necessário investigarmos outras metodologias. Desta maneira, empregamos a metodologia K-10 e microondas a qual mostrou-se bem mais vantajosa na obtenção destes compostos, tanto em relação ao rendimento quanto ao tempo reacional em comparação ao uso de banho de ultrassom.

Tabela 2 – Reações realizadas em ultrassom

Composto	Rendimento %
2a	10
2b	40
2c	49
2e	40

O mecanismo proposto para a reação de obtenção dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio à carbonila com posterior eliminação de água (Esquema 35).



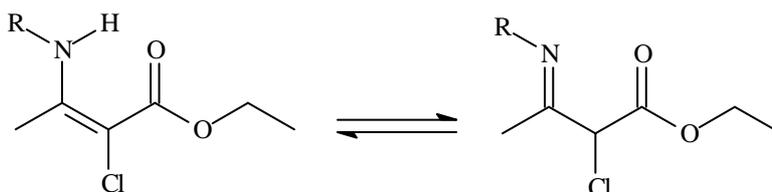
Esquema 35

A metodologia empregada na obtenção destes compostos demonstrou facilidade no isolamento da reação e conduziu a excelentes rendimentos, podendo-se atribuir ao emprego da montmorillonita (K-10), como suporte sólido, a qual possui propriedades de adsorver água, solvente e/ou moléculas orgânicas em seu espaço interlamelar, favorecendo o deslocamento do equilíbrio químico para a formação dos produtos desejados. A montmorillonita, pode atuar como um ácido de Lewis, acentuando o caráter eletrofílico da carbonila do composto dicarbonílico pela atração eletrostática exercida entre o átomo central de aluminossilicato ( $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) e o oxigênio da carbonila (base de Lewis). O K-10 apresenta, ainda, acidez de Brønsted, que provém dos grupos hidroxilas terminais e da interação entre oxigênios, de sua estrutura secundária. Por isso, pode atuar como ácido de Brønsted, favorecendo o passo da eliminação da água. Devido a essas características da montmorillonita, a reação de obtenção de enamino compostos pode ser realizada em condições brandas, geralmente sem formação de produtos secundários e com bons rendimentos.

As estruturas dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados foram confirmadas através de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (Figuras 13 a 19, páginas 54 a 60), e os dados estão listados na Tabela 3.

Através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , foi possível observar a formação dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados através dos sinais, sob forma de singletos alargados característicos de átomos de hidrogênio ligados a átomos de nitrogênio. Os deslocamentos químicos desses hidrogênios nos compostos **2a-g** aparecem na região entre 5,05-9,62 ppm.

Outro ponto a ser considerado nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foi a presença de um equilíbrio enamina-imina (Figura 9), comprovado pelo deslocamento químico dos hidrogênios metílicos (H-1) que se apresentavam com sinais duplicados, os quais quando integrados mostravam estar de acordo com o equilíbrio observado. O hidrogênio metínico (H-3) resultante da forma imina praticamente não foi detectado, possivelmente pelo fato de a proporção do composto na forma imina ser muito baixa.



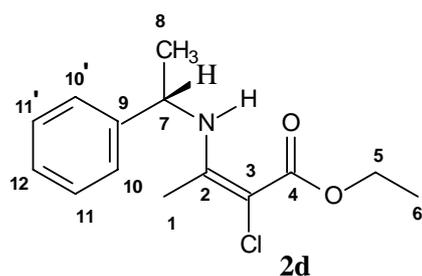
**Figura 9** – Equilíbrio das formas tautoméricas enamina-imina.

Na análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , pode-se observar os sinais dos carbonos olefínicos C-2 que variam de 156,85 a 160,71 ppm e C-3 que variam de 88,10 a 92,62 ppm, o que caracteriza a formação dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados **2a-g** esperados.

Outras observações feitas nos espectros de  $^{13}\text{C}$  é o desaparecimento do sinal do carbono carbonílico da cetona que aparecia em 196,39 ppm comprovando que não temos mais o 2-cloro acetoacetato de etila **1**, o sinal da carbonila do éster da forma imina teoricamente teria valor diferente da forma enamina, mas não é observado podendo ser explicado pelo tempo de relaxação que deve ser muito pequeno. Os carbonos metálicos C-1 poderiam aparecer duplicados para os  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados como consequência do equilíbrio enamina-imina, isto pode estar relacionado com o tempo de relaxação.

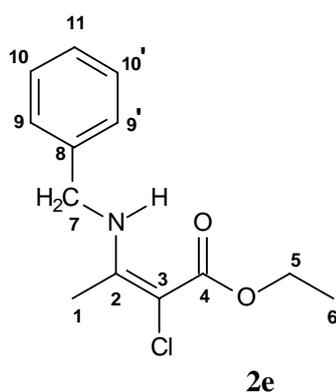
**Tabela 3 – Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos  $\beta$ -enamino ésteres 2a-g**

Estrutura*/Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm), J (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm)
<p style="text-align: center;"><b>2a</b></p>	1,32 (3H, t, $\text{CH}_3$ , $J=7,2$ , H-6); 2,14 (3H, s, H-1); 4,21 (2H, qua, $\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-5); 5,05 (1H, sl, NH);	14,60 (C-6); 22,28 (C-1); 60,50 (C-5); 90,35 (C-3); 157,71 (C-2); 167,06 (C-4)
<p style="text-align: center;"><b>2b</b></p>	1,31 (3H, t, $\text{CH}_3$ , $J=7,2$ , H-6); 2,18 (3H, s, $\text{CH}_3$ , H-1); 2,94 (3H, d, $\text{CH}_3$ , $J=5,2$ , H-7); 4,19 (2H, qua, $\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-5); 9,04 (1H, sl, NH)	14,35 (C-6); 16,14 (C-1); 30,39 (C-7); 59,88 (C-5); 88,10 (C-3); 160,71 (C-2); 167,35 (C-4)
<p style="text-align: center;"><b>2c</b></p>	1,22 (6H, d, $\text{CH}_3$ , $J=6,4$ , H-8,8'); 1,31 (3H, t, $\text{CH}_3$ , $J=7,2$ , H-6); 2,20 (3H, s, $\text{CH}_3$ , H-1); 3,72 (1H, m, CH, H-7); 4,19 (2H, qua, $\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-5); 9,12 (1H, sl, NH)	13,81 (C-6); 17,63 (C-1); 26,27 (C-8,8'); 45,42 (C-7); 60,0 (C-5); 88,25 (C-3); 159,05 (C-2); 167,44 (C-4)



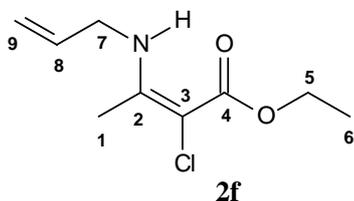
1,33 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,2, H-6);  
 1,50 (3H, d, CH<sub>3</sub>, J=6,8, H-8);  
 2,00 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1);  
 4,22 (2H, qua, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-5);  
 4,64 (1H, qua, CH, J=6,8, H-7);  
 7,23-7,35 (5H, m, CH, Ph);  
 9,52 (1H, sl, NH)

14,55 (C-6); 16,43 (C-1);  
 23,91 (C-8); 52,74 (C-7);  
 60,17 (C-5); 89,52 (C-3);  
 126,58 (C-12);  
 127,14 (C-10,10');  
 128,30 (C-11,11');  
 143,95 (C-9); 159,43 (C-2);  
 167,47 (C-4)



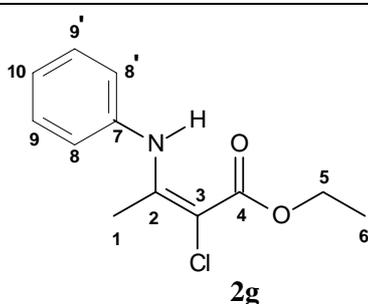
1,32 (3H, t, J=7,2, H-6);  
 2,14 (3H, s, H-1);  
 4,21 (2H, qua, J=7,2, H-5);  
 4,44 (2H, d, J=6,2, H-7);  
 7,12-7,34 (5H, m, CH, Ph);  
 9,50 (1H, sl, NH)

14,43 (C-6); 16,51 (C-1);  
 47,64 (C-7); 60,16 (C-5);  
 89,51 (C-3); 126,65 (C-11);  
 127,13 (C-9,9');  
 128,72 (C-10,10');  
 138,12 (C-8);  
 159,84 (C-2);  
 167,46 (C-4)



1,33 (3H, t, J=7,2, H-6);  
 2,16 (3H, s, H-1);  
 3,87 (2H, m, H-7);  
 4,20 (2H, qua, J=7,2, H-5);  
 5,20 (2H, m, H-9);  
 5,67 (1H, m, H-8);  
 9,22 (1H, sl, NH)

14,82 (C-6); 16,54 (C-1);  
 45,51 (C-7); 60,20 (C-5);  
 89,43 (C-3); 116,64 (C-9);  
 134,65 (C-8); 160,32 (C-2);  
 167,81 (C-4)



1,34 (3H, t, J=7,2, H-6);  
 2,18 (3H, s, H-1);  
 4,25 (2H, qua, J=7,2, H-5);  
 7,03-7,34 (5H, m, CH, Ph);  
 10,78 (1H, sl, NH)

14,43 (C-6); 18,21 (C-1);  
 60,56 (C-5); 92,62 (C-3);  
 124,91 (C-10);  
 125,42 (C-8,8');  
 129,16 (C-9,9');  
 139,0 (C-7); 156,85 (C-2);  
 167,24 (C-4)

\* A numeração acima foi utilizada apenas para atribuição de sinais.

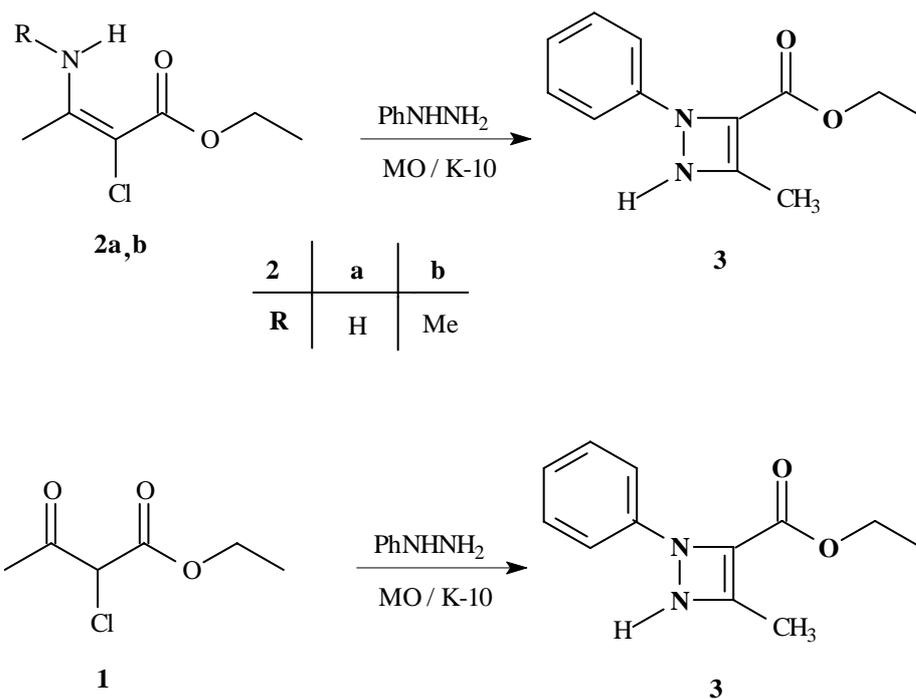
### 3.2- Reatividade dos $\beta$ -Enamino Ésteres $\alpha$ -clorados

O estudo da reatividade dos sistemas  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados **2a** e **2b** foi feita utilizando-se reações com dinucleófilos visando a obtenção de sistemas heterocíclicos polifuncionalizados e análise da regioquímica dos compostos obtidos **3** e **4**, principalmente com relação à presença do cloro na posição  $\alpha$ .

Os  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados apresentam dois centros eletrofílicos diferenciados: o carbono carbonílico do éster e o carbono  $\beta$ . A reação do composto **2a** com dinucleófilos como fenil hidrazina e semicarbazida forneceu os compostos heterocíclicos **3** e **4** respectivamente. Estes sistemas heterocíclicos foram obtidos em meio heterogêneo (K-10) e em meio homogêneo (utilizando tolueno como solvente), ambos associado com o uso de microondas (MO) como fonte de irradiação.

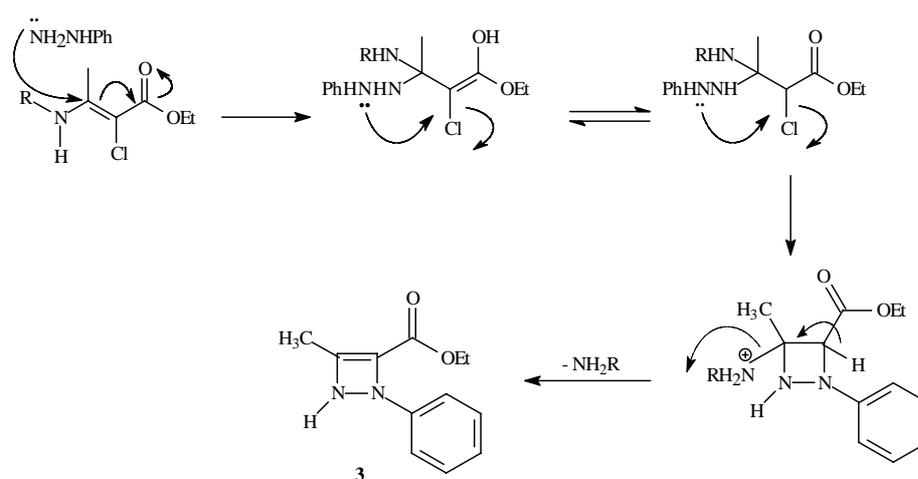
A reação entre o  $\beta$ -enamino éster  $\alpha$ -clorado **2a** ou **2b** e cloridrato de fenil hidrazina como dinucleófilo, em presença de base, tanto em meio homogêneo utilizando tolueno como solvente ou com K-10 como suporte sólido forneceu o 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina **3**, o qual foi isolado quantitativamente e não pirazolonas cloro substituídas como era esperado se caso a reação seguisse o mesmo caminho dos  $\beta$ -enamino ésteres sem o cloro na posição  $\alpha$ . Observou-se que os centros mais reativos destes compostos (**2a,b**) frente ao dinucleófilo fenil hidrazina foram o carbono  $\beta$  e o carbono  $\alpha$  e que independente da substituição no nitrogênio (H ou Me) dos compostos precursores o composto obtido foi 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina **3** (Esquema 36).

Analisando o composto obtido desta ciclização podemos constatar que com o substituinte cloro na posição  $\alpha$  houve uma inversão na reatividade deste centro, tornando-se eletrofílico, o que levou a formação de um produto não esperado. De acordo com as observações feitas resolveu-se então refazer a reação só que utilizando como substrato o composto de partida **1** de maneira a elucidar os argumentos propostos. Realmente obteve-se o mesmo produto, sendo possível concluir que o efeito do cloro naquela posição é que conduziu a este resultado inesperado.



Esquema 36

O mecanismo proposto para a obtenção do composto **3** (Esquema 37), demonstra que a reação ocorreu com ataque do nitrogênio não substituído da fenil hidrazina ao carbono  $\beta$  com posterior ciclização pelo ataque do outro nitrogênio do dinucleófilo ao carbono  $\alpha$ , ocorrendo a perda do grupo amino e do cloro.



Esquema 37

Os dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão listados na Tabela 4 (Página 36). Através dos dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 20, página 61) observa-se um singlete em 2,42 ppm referente a metila (H-5) ligado ao C-4, um tripleto (H-8) em 1,36 ppm e um quarteto (H-7) em 4,30 ppm referentes aos hidrogênios do grupo etoxila, que permaneceram no composto isolado.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 20, página 61) o C-4 aparece em 152,23 ppm, sendo que este carbono apresentava deslocamento químico em 157,71 ppm para **2a** e 160,71 ppm para **2b** no C-2 destes compostos de partida. Pode-se observar que o C-5 aparece em 14,18 ppm, sendo que este carbono apresentava deslocamento químico de 22,28 ppm para **2a** e de 16,14 ppm para **2b** no carbono C-1. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , nota-se ainda a permanência da carbonila de éster em 166,62 ppm, indicando que o ataque não ocorreu neste sítio reativo.

Pelo espectro de RMN bidimensional homonuclear NOESY J-H-H (Figura 21, página 62), o qual expressa correlação entre hidrogênios através de aproximações espaciais, não observou-se a correlação entre os hidrogênios aromáticos e os hidrogênios metílicos (H-5), estas evidências demonstram que o fechamento do heterociclo ocorreu pelo ataque nucleofílico do nitrogênio não substituído da fenil hidrazina ao carbono  $\beta$  seguido da ciclização pelo ataque do nitrogênio substituído ao carbono  $\alpha$  dos compostos de partida (**2a,b**).

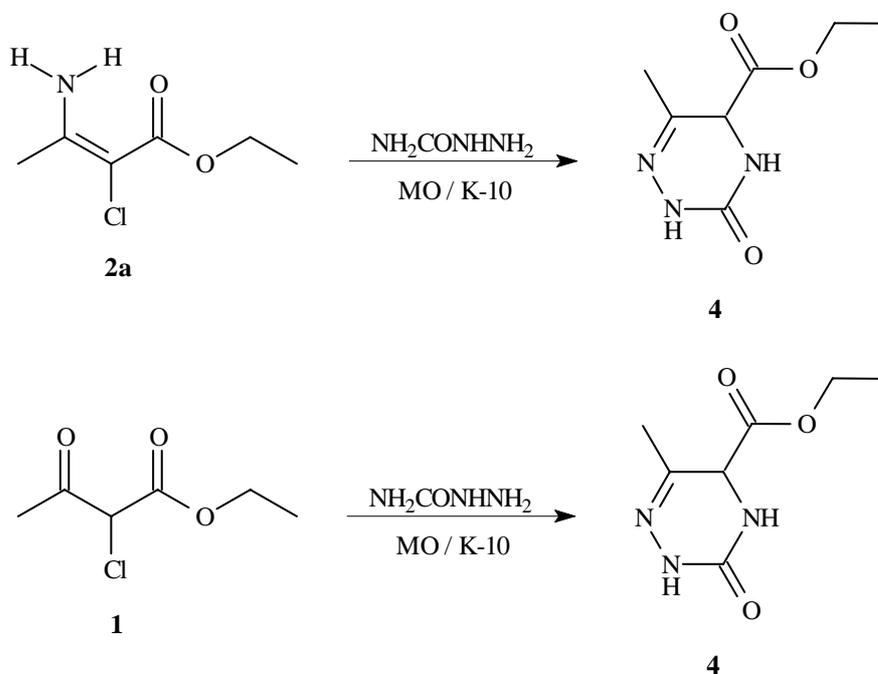
A tentativa de reagir os compostos **2a** e **2b** com cloridrato de hidrazina nas mesmas condições empregadas anteriormente não foram satisfatórias, pois em meio homogêneo não reagiu recuperando-se o reagente de partida. Em meio heterogêneo (K-10) quando se utilizou potência baixa o rendimento foi muito baixo e com o aumento da potência observa-se decomposição. Foram feitas várias tentativas reacionais sem sucesso.

Uma outra opção empregada para avaliar a reatividade do  $\beta$ -enamino éster  $\alpha$ -clorado **2a**, foi a reação deste frente ao dinucleófilo cloridrato de semicarbazida utilizando K-10 e irradiação de microondas (MO) na presença de base, obtendo-se o composto 5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona **4**.

Neste caso observou-se um ataque 1-4 do dinucleófilo no carbono  $\beta$  e no carbono  $\alpha$  de maneira análoga ao que ocorreu com a fenil hidrazina levando a obtenção do composto 5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona **4** (Esquema 38). A reação com o composto de partida **1** também foi avaliada obtendo-se o mesmo heterociclo.

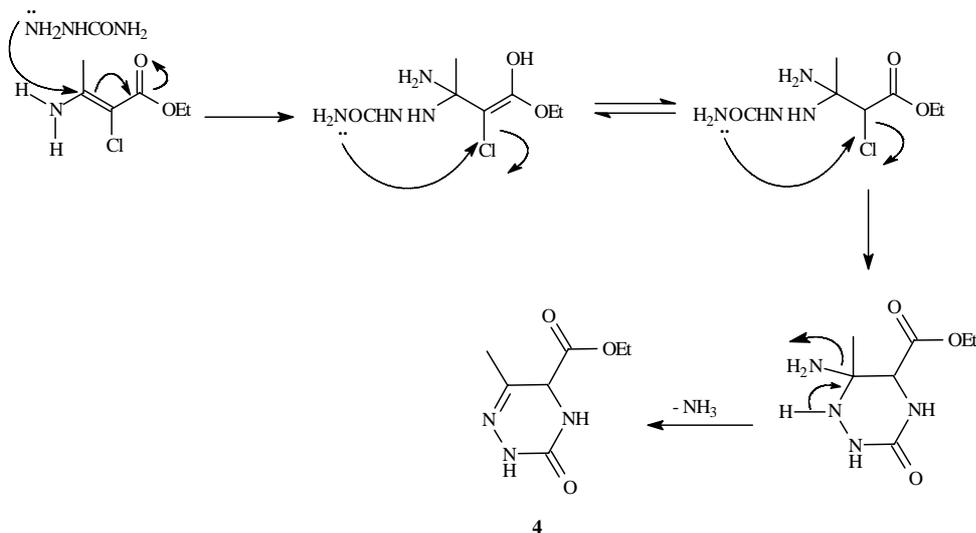
O ataque 1-4 da semicarbazida e não 1-2 pode ser explicado pela estabilidade do anel formado, já que o substrato utilizado tem a possibilidade de formar um anel de seis membros o qual é mais estável que um de cinco membros.

Essa reação quando conduzida em meio homogêneo com tolueno como solvente e irradiação de MO, não forneceu o produto desejado, recuperando-se o reagente de partida. E em meio heterogêneo utilizando piridina como base o rendimento foi muito baixo, sendo que com trietilamina obteve-se um melhor resultado.



Esquema 38

Para a obtenção do composto 4 é proposto o mecanismo (Esquema 39) onde a ciclização do composto 2a ocorreu via ataque nucleofílico do nitrogênio não substituído da semicarbazida ao carbono  $\beta$  com posterior ciclização pelo ataque do outro nitrogênio não substituído ao carbono  $\alpha$ , ocorrendo a perda do grupo amino e do cloro.



Esquema 39

Pelos dados espectroscópicos (Tabela 4) de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22, página 63) observa-se um singlete em 4,98 ppm referente ao hidrogênio metínico (H-5). Também se observa o aparecimento de dois sinais de hidrogênio ligado a nitrogênio, um em 5,67 ppm (H-1) e outro em 8,94 ppm (H-3).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 22, página 63) podemos verificar o aparecimento do carbono metínico (C-5) em 61,31 ppm. Pode-se observar que o C-4 aparece em 143,29 ppm, sendo que este carbono apresentava deslocamento químico de 157,71 ppm para **2a** referente ao C-2. Nota-se ainda a permanência da carbonila de éster em 166,49 ppm, o que comprova que o ataque não ocorreu neste sítio reativo.

Pela análise de RMN bidimensional heteronuclear HMBC (Figura 23, página 64) que mostra a correlação  $^2\text{-}^3\text{J H-C}$  foi possível confirmar os deslocamentos químicos de todos os  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  presentes no composto **4**. Cabe ressaltar algumas correlações mais importantes que contribuíram para a atribuição dos deslocamentos, como a correlação entre os hidrogênios metílicos (H-6) com o C-5, a correlação entre o hidrogênio metínico (H-5) com o C-4 e com o C-7 e também foi observada a correlação entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio (H-3) com o C-2.

Tabela 4 – Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 3 e 4

Estrutura*/Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm), J (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm)
<p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	1,36 (3H, t, $J=7,0$ , H-8); 2,42 (3H, s, H-5); 4,30 (2H, qua, $J\ 7,3$ , H-7); 6,80-7,84 (5H, m, CH, Ph);	11,45 (C-5); 14,18 (C-8); 60,40 (C-7); 123,02 (C-3); 126,87 (C-10,10'); 129,02 (C-12); 131,68 (C-11, 11'); 152,23 (C-4); 164,11 (C-9); 166,62 (C-6)
<p style="text-align: center;"><b>4</b></p>	1,32 (3H, t, $\text{CH}_3$ , $J=7,2$ , H-9); 2,00 (3H, s, $\text{CH}_3$ , H-6); 4,28 (2H, qua, $\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-8); 4,98 (1H, s, CH, H-5); 5,67 (1H, sl, NH, H-1); 8,94 (1H, sl, NH, H-3)	12,32 (C-9); 13,97 (C-6); 61,31 (C-5); 62,69 (C-8); 143,29 (C-4); 157,92 (C-2); 166,49 (C-7)

\* A numeração acima, foi utilizada apenas para atribuição de sinais.

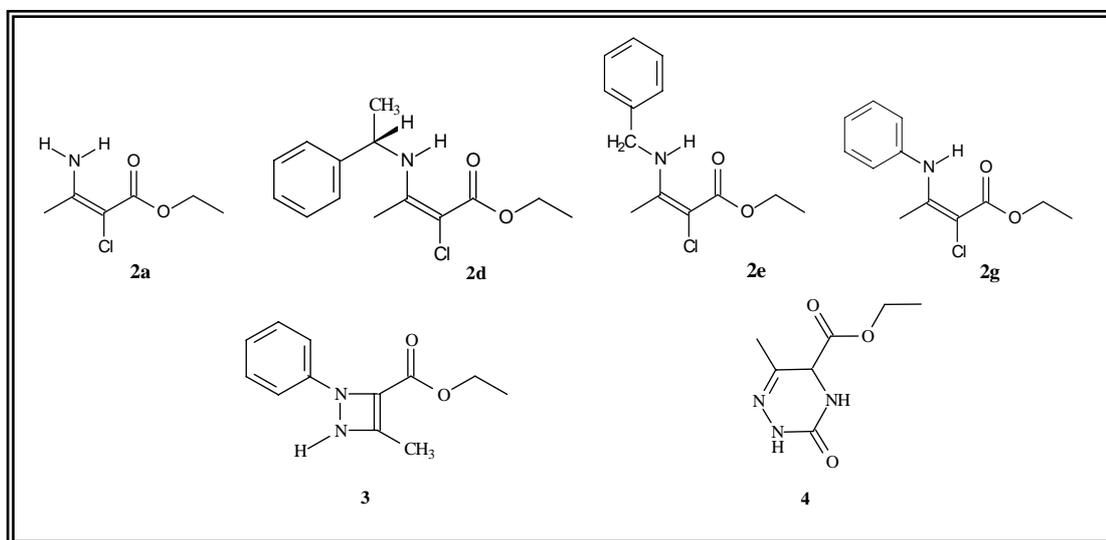
### 3.3- Avaliação da Atividade Microbiológica

A avaliação da atividade antifúngica e antibacteriana de alguns compostos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados e dos heterociclos foi efetuada pelo método da Bioautografia<sup>58,59</sup>.

A Bioautografia é um método que combina a cromatografia em camada delgada (CCD) com bioensaio “in vitro”. Por esta técnica são obtidas zonas de inibição bem definidas, as quais são visualizadas pela detecção da atividade da enzima desidrogenase (do microrganismo) com sal de tetrazóleo, usado como revelador. Esse sal de tetrazóleo é convertido em um complexo colorido chamado de formazan.

Para avaliação da atividade antimicrobiana pelo método da Bioautografia, faz-se necessário o preparo de diluições dos meios de cultura, inóculos e determinação da quantidade de substância ativa (QSA). Esses procedimentos requeridos para o ensaio da atividade, foram realizados no Laboratório de Microbiologia do Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais (NPPN) do Departamento de Química da UFSM.

Os  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados **2a**, **2d**, **2e** e **2g**, e os heterociclos **3** e **4** foram as amostras utilizadas para análise da atividade.



**Figura 10-** Compostos utilizados na análise da atividade antimicrobiana.

As amostras testadas foram aplicadas em placas de CCD nas concentrações de 100,0; 50,0; 25,0; 12,5; 6,25 e 3,12  $\mu\text{g}$ , posteriormente essas cromatoplasmas foram depositadas em placas de Petri e o meio inoculado com o microrganismo indicador foi adicionado. Os microrganismos (bactérias e fungos) utilizados na análise antimicrobiana foram cepas padrões de ATCC (American Type Culture Collection), com exceção da *Candida dubliniensis* que é um isolado clínico (SM-26).

De acordo com os dados da Tabela 5, dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados utilizados no teste nenhum deles foi ativo contra fungos, com relação às bactérias os compostos **2d** e **2g** mostraram baixa atividade sendo que o composto **2e** expressou melhor atividade.

O composto heterocíclico **3** apresentou atividade bacteriostática, ou seja, apenas inibiu o desenvolvimento e frente ao fungo *C. neoformans* mostrou baixa atividade.

O heterocíclico **4** apresentou alguma atividade bacteriostática, já com relação aos fungos demonstrou boa atividade inibitória, sendo que a inibição mais expressiva ocorreu frente aos fungos *S. cerevisiae* (3,12  $\mu\text{g}$ ) e *C. neoformans* (3,12  $\mu\text{g}$ ). Para o fungo *S. cerevisiae* o composto **4** mostrou-se mais ativo quando comparando com o padrão de nistatina (3,24  $\mu\text{g}$ ).

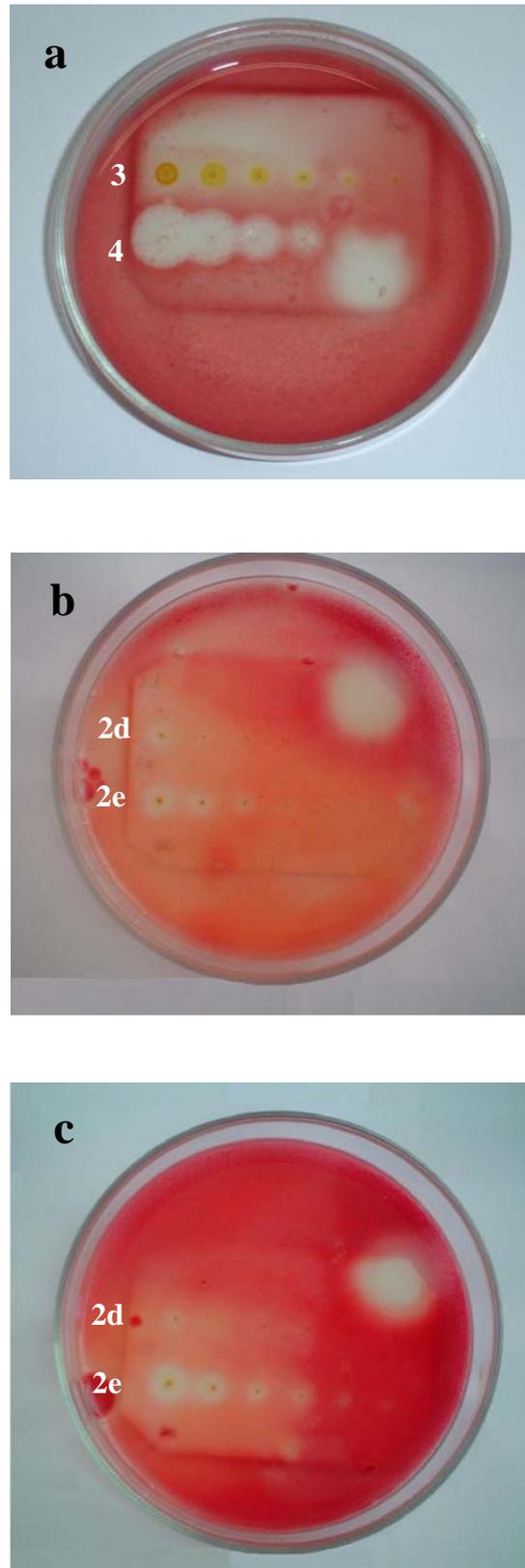
**Tabela 5- Determinação da quantidade mínima ( $\mu\text{g}$ ) requerida para inibição dos microrganismos testados sobre CCD.**

<b>Microrganismos</b>	<b>2a</b>	<b>2d</b>	<b>2e</b>	<b>2g</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Padrão<sup>a</sup></b>
<i>S. aureus</i> (Sa)	NA	50	12,5	50	6,25	NA	0,7
<i>S. epidermidis</i> (Se)	NA	100	50	100	25	NA	0,7
<i>E. coli</i> (Ec)	NA	NA	25	100	6,25	3,12	0,5
<i>S. setubal</i> (Ss)	NA	NA	25	100	NA	3,12	0,7
<i>K. pneumoniae</i> (Kp)	NA	25	12,5	50	3,12	3,12	0,5
<i>B. subtilis</i> (Bs)	NA	NA	25	100	100	100	0,8
<i>P. aeruginosa</i> (Pa)	NA	50	12,5	100	NA	12,5	0,6
<i>S. cerevisiae</i> (Sc)	NA	NA	NA	NA	NA	3,12	3,24
<i>C. albicans</i> (Ca)	NA	NA	NA	NA	NA	12,5	2,43
<i>C. dubliniensis</i> (Cd) <sup>b</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	6,25	4,05
<i>C. neoformans</i> (Cn)	NA	NA	NA	NA	50	3,12	2,43

<sup>a</sup> Padrão antibiótico Cloranfenicol para bactérias e Nistatina para fungos em  $\mu\text{g}$ ; NA = Não Ativo;

**2a, 2d, 2e, 2g** = compostos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados; **3 e 4** = compostos heterociclos

<sup>b</sup> Isolado clínico do Hospital Universitário - UFSM



**Figura 11-** Ensaio de Bioautografia realizados: **a)** compostos heterociclos **3** e **4** com *Escherichia coli*. **b)** compostos **2d** e **2e** com *Staphylococcus epidermidis*. **c)** compostos **2d** e **2e** com *Salmonella Setubal*.

## 4- CONCLUSÕES

Uma série de compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos  $\alpha$ -clorados **2a-g** foram obtidos provenientes da condensação do 2-cloro acetoacetato de etila com aminas primárias. Foi empregada a metodologia de reações em suporte sólido (K-10) associada à energia de microondas na ausência de solvente, sendo a eficiência deste sistema, demonstrada pelos bons resultados obtidos.

Com a finalidade de avaliarmos o padrão de reatividade dos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados **2a** e **2b** foi realizado um estudo através de reações com os dinucleófilos fenil hidrazina e semicarbazida, sendo também avaliada a regioquímica dos compostos heterociclos formados **3** e **4**, observando-se que o substituinte cloro na posição  $\alpha$  foi o responsável pela mudança na regioquímica da reação fornecendo os produtos inesperados.

Os compostos **1**, **2a** e **2b** ao reagirem frente a fenil hidrazina forneceram o composto 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina **3**.

Quando os compostos **1** e **2a** reagiram com a semicarbazida obteve-se o 5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona **4**.

Através da avaliação da atividade antimicrobiana “in vitro”, verificou-se que os compostos  $\beta$ -enamino ésteres  $\alpha$ -clorados (**2a**, **2d**, **2e** e **2g**) testados, em geral, foram ativos somente para bactérias em altas concentrações, sendo pouco promissores do ponto de vista farmacológico. Para os ensaios com os compostos heterociclos, o composto **3** mostrou baixa atividade frente ao fungo *Cryptococcus neoformans*; já o composto **4** demonstrou boa atividade inibitória com relação aos fungos, em especial ao *Saccharomyces cerevisiae* onde a inibição foi bem expressiva (3,12  $\mu$ g) quando comparada ao padrão de nistatina (3,24  $\mu$ g).

Assim, os objetivos inicialmente propostos foram atingidos conforme os resultados descritos acima, comprovando a versatilidade dos compostos enamino carbonílicos como importantes intermediários em síntese orgânica.

## 5. Parte experimental

### 5.1 Instrumentação Geral

A identificação dos compostos foi efetuada por métodos espectroscópicos. Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em solução de clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ), com TMS como referência interna em Espectrômetro BRUCKER DPX-200 e BRUCKER DPX-400 que operam a 200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50 MHz para  $^{13}\text{C}$  e 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$  respectivamente.

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

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

Algumas reações foram efetuadas em banho de ultra-som (água), marca Thornton, 50-60 Hz, 110/220 volts, 1.0 Amps.

O Espectro de Massa foi efetuado em um espectrômetro de massas HP 5973.

As reações com energia de microondas foram efetuadas em forno de microondas doméstico BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 LITROS calibrado, com as amostras colocadas no centro da distribuição de irradiação.

### 5.2 Reagentes e Solventes

O reagente 2-cloro acetoacetato de etila 95% utilizado foi da marca Aldrich.

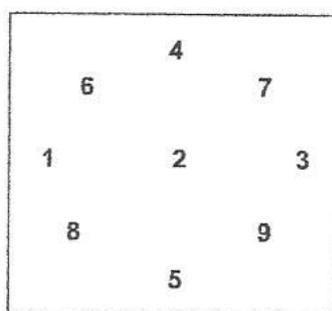
O acetato de amônio utilizado foi da marca Merck.

Os solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou p.a, e quando necessário purificados ou secos segundo procedimentos usuais descritos na literatura<sup>60</sup>.

### 5.3 Calibração do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 LITROS

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

Inicialmente foi investigada a distribuição da potência no interior da cavidade do forno calculando-se a potência local irradiada em determinadas posições no interior do forno (Figura 10).



**Figura 12** – Vista superior do prato giratório do forno de microondas BRASTEMP modelo JET DEFROST – 27 Litros; Os números correspondem às nove posições em que o bquer foi colocado.

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

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

#### Equação 1

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

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

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

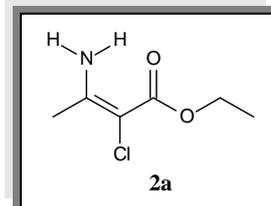
Tendo verificado que a posição de maior incidência de radiação foi a posição 2, em outro experimento foi efetuada a calibração da potência irradiada na posição 2 (correspondente ao centro do prato), em cada opção de potência selecionada procedendo-se da seguinte forma: amostras de 1000 g de água destilada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

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

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

## 5.4 Síntese dos $\beta$ -enamino ésteres $\alpha$ -clorados

### 5.4.1 Síntese do 3-amino-2-cloro-2-butenato de etila (**2a**) – Reação entre 2-cloro acetoacetato de etila (**1**) e acetato de amônio.

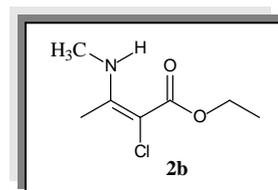


Em um béquer de 40 mL, colocou-se 1,5 g de K-10 e impregnou-se com 5 mmols (0,7 mL) de 2-cloro acetoacetato de etila **1**. Adicionou-se 10 mmols (0,8 g) de acetato de amônio, misturou-se, tapou-se com vidro de relógio e levou-se ao microondas por 3 minutos (2 x 1,5min) em potência 1 (150 W). Após, adicionou-se 40 mL de diclorometano e deixou-se em banho de ultrassom por meia hora. Filtrou-se a vácuo, lavou-se o produto com água em funil de extração. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se 83% do composto **2a** na forma de um óleo.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,32 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-6); 2,14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ , H-1); 4,21 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,2$ , H-5); 5,02 (1H, sl, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,60 (C-6); 22,28 (C-1); 60,50 (C-5); 90,35 (C-3); 157,71 (C-2); 167,06 (C-4) ppm.

### 5.4.2 Síntese do 2-cloro-3-metilamino-2-butenato de etila (**2b**) – Reação entre 2-cloro acetoacetato de etila (**1**) e acetato de metilamônio.



Em um béquer de 40 mL, colocou-se 1,5 g de K-10 e impregnou-se com 5 mmols (0,7 mL) de 2-cloro acetoacetato de etila **1**. Adicionou-se 10 mmols (0,9 g) de acetato de metilamônio, misturou-se, tapou-se com vidro de relógio e levou-se ao microondas por 2 minutos (2 x 1min) em potência 1 (150 W). Após, adicionou-se 40 mL de diclorometano e deixou-se em banho de ultrassom por meia hora. Filtrou-se a vácuo, lavou-se o produto com água em funil de extração. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se 67% do composto **2b** na forma de um óleo.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-6); 2,18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ , H-1); 2,94 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ,  $J=5,2$ , H-7); 4,19 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,2$ , H-5); 9,04 (1H, sl, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,35 (C-6); 16,14 (C-1); 30,39 (C-7); 59,88 (C-5); 88,10 (C-3); 160,71 (C-2); 167,35 (C-4) ppm.

### Obtenção do acetato de metilamônio

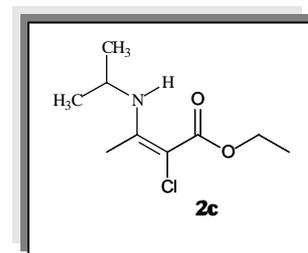
Em um sistema constituído de dois balões de fundo redondo conectados entre si por uma mangueira, colocou-se em um deles 35mmols (3,1 mL) de solução de metilamina 40%, no outro balão de duas bocas sob banho de gelo, colocou-se 35 mmols (2,0 mL) de ácido acético glacial. Fez-se passar através de aquecimento metilamina gasosa de um balão a outro do sistema, gerando assim o acetato de metilamônio numa relação estequiométrica.

### 5.4.3 Síntese do 3-(terc-butilamino)-2-cloro-2-butenolato de etila (2c) – Reação entre 2-cloro acetoacetato de etila (1) e acetato de isopropilamônio.

Em um béquer de 40 mL, colocou-se 1,5 g de K-10 e impregnou-se com 5 mmols (0,7 mL) de 2-cloro acetoacetato de etila **1**. Adicionou-se 10 mmols (1,2 g) de acetato de isopropilamônio, misturou-se, tapou-se com vidro de relógio e levou-se ao microondas por 3 minutos (2 x 1,5min) em potência 1 (150 W). Após, adicionou-se 40 mL de diclorometano e deixou-se em banho de ultrassom por meia hora. Filtrou-se a vácuo, lavou-se o produto com água em funil de extração. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se 83% do composto **2c** na forma de um óleo.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,22 (6H, d,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6,4$ , H-8,8'); 1,31 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-6); 2,20 (3H, s,  $\text{CH}_3$ , H-1); 3,72 (1H, m, CH, H-7); 4,19 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,2$ , H-5); 10,04 (1H, sl, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13,81 (C-6); 19,63 (C-1); 26,27 (C-8,8'); 45,42 (C-7); 60,0 (C-5); 88,25 (C-3); 159,05 (C-2); 167,44 (C-4) ppm.

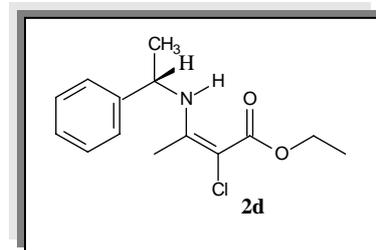


### Obtenção do acetato de isopropilamônio

Em um balão de uma boca colocou-se 25 mmols (1,4 mL) de ácido acético glacial sob banho de gelo. Colocou-se 25 mmols (2,2 mL) de isopropilamina em um funil de adição e adaptou-se o mesmo ao balão. Adicionou-se a isopropilamina gota a gota, gerando assim o acetato de isopropilamônio numa relação estequiométrica.

#### 5.4.4 Síntese do 2-cloro-3-(1-fenilaetilamina)-2-butenato de etila (2d) – Reação entre 2-cloro acetoacetato de etila (1) e (S) – (-) - $\alpha$ - metilbenzilamina.

Em um béquer de 40 mL, colocou-se 1,5 g de K-10 e impregnou-se com 5 mmols (0,7 mL) de 2-cloro acetoacetato de etila **1**. Adicionou-se 10 mmols (1,3 mL) de (S) – (-) -  $\alpha$  - metilbenzilamina, misturou-se, tapou-se com vidro de relógio



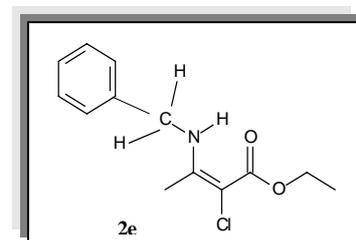
e levou-se ao microondas por 3 minutos (2 x 1,5min) em potência 1 (150 W). Após, adicionou-se 40 mL de diclorometano e deixou-se em banho de ultrassom por meia hora. Filtrou-se a vácuo, lavou-se o produto com água em funil de extração. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se 83% do composto **2d** na forma de um óleo.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,33 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-6); 1,50 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6,8$ , H-8); 2,00 (3H, s,  $\text{CH}_3$ , H-1); 4,22 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,2$ , H-5); 4,64 (1H, q, CH,  $J=6,8$ , H-7); 7,23-7,35 (5H, m, CH, Ph); 9,52 (1H, sl, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,55 (C-6); 16,43 (C-1); 23,91 (C-8); 52,74 (C-7); 60,17 (C-5); 89,52 (C-3); 126,58 (C-12); 127,14 (C-10,10'); 128,30 (C-11,11'); 143,95 (C-9); 159,43 (C-2); 167,47 (C-4) ppm.

#### 5.4.5 Síntese do 3-benzilamino-2-cloro-2-butenato de etila (2e) – Reação entre 2-cloro acetoacetato de etila (1) e acetato de benzilamônio.

Em um béquer de 40 mL, colocou-se 1,5 g de K-10 e impregnou-se com 5 mmols (0,7 mL) de 2-cloro acetoacetato de etila **1**. Adicionou-se 10 mmols (1,7 g) de acetato de benzilamônio, misturou-se, tapou-se com vidro de relógio e



levou-se ao microondas por 3 minutos (2 x 1,5min) em potência 1 (150 W). Após, adicionou-se 40 mL de diclorometano e deixou-se em banho de ultrassom por meia hora. Filtrou-se a vácuo, lavou-se o produto com água em funil de extração. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se 97% do composto **2e** na forma de um óleo.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,32 (3H, t,  $J=7,2$ , H-6); 2,14 (3H, s, H-1); 4,21 (2H, q,  $J=7,2$ , H-5); 4,44 (2H, d,  $J=6,2$ , H-7); 7,12-7,34 (5H, m, Ph); 9,50 (1H, sl, NH) ppm.

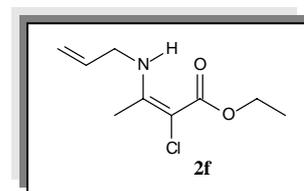
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,43 (C-6); 16,51 (C-1); 47,64 (C-7); 60,16 (C-5); 89,51 (C-3); 126,65 (C-11); 127,13 (C-9,9'); 128,72 (C-10,10'); 138,12 (C-8); 159,84 (C-2); 167,46 (C-4) ppm.

### Obtenção do acetato de benzilamônio

Em um balão de uma boca colocou-se 25 mmols (1,4 mL) de ácido acético glacial sob banho de gelo. Colocou-se 25 mmols (2,8 mL) de benzilamina em um funil de adição e adaptou-se o mesmo ao balão. Adicionou-se a benzilamina gota a gota, gerando assim o acetato de benzilamônio numa relação estequiométrica.

### 5.4.6 Síntese do 3-alilamino-2-cloro-2-butenolato de etila (2f) – Reação entre 2-cloro acetoacetato de etila (1) e alilamina .

Em um béquer de 40 mL, colocou-se 1,5 g de K-10 e impregnou-se com 5 mmols (0,7 mL) de 2-cloro acetoacetato de etila **1**. Adicionou-se 10 mmols (0,75 mL) de alilamina, misturou-



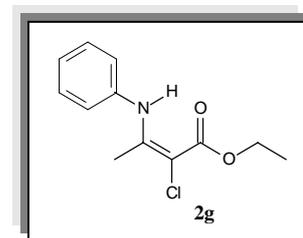
se, tapou-se com vidro de relógio e levou-se ao microondas por 3 minutos (2 x 1,5min) em potência 1 (150 W). Após, adicionou-se 40 mL de diclorometano e deixou-se em banho de ultrassom por meia hora. Filtrou-se a vácuo, lavou-se o produto com água em funil de extração. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se 80% do composto **2f** na forma de um óleo.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,33 (3H, t,  $J=7,2$ , H-6); 2,16 (3H, s, H-1); 3,87 (2H, m, H-7); 4,20 (2H, q,  $J=7,2$ , H-5); 5,20 (2H, m, H-9); 5,67 (1H, m, H-8); 9,22 (1H, sl, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,82 (C-6); 16,54 (C-1); 45,51 (C-7); 60,20 (C-5); 89,43 (C-3); 116,64 (C-9); 134,65 (C-8); 160,32 (C-2); 167,81 (C-4) ppm.

#### 5.4.7 Síntese do 3-anilino-2-cloro-2-butenato de etila (2g) – Reação entre 2-cloro acetoacetato de etila (1) e anilina.

Em um béquer de 40 mL, colocou-se 1,5 g de K-10 e impregnou-se com 5 mmols (0,7 mL) de 2-cloro acetoacetato de etila **1**. Adicionou-se 10 mmols (0,91 mL) de anilina, misturou-se, tapou-se com vidro de relógio e levou-se ao microondas por 3 minutos (2 x 1,5min) em potência 1 (150 W). Após, adicionou-se 40 mL de diclorometano e deixou-se em banho de ultrassom por meia hora. Filtrou-se a vácuo, extraiu-se o produto em ampola de separação, secou-se o filtrado com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se 78% do composto **2g** na forma de um óleo.



RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,34 (3H, t,  $J=7,0$ , H-6); 2,18 (3H, s, H-1); 4,25 (2H, q,  $J=7,2$ , H-5); 7,03-7,34 (5H, m, Ph); 10,78 (1H, sl, NH) ppm.

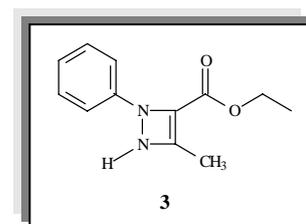
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,43 (C-6); 18,21 (C-1); 60,56 (C-5); 92,62 (C-3); 124,91 (C-10); 125,42 (C-8,8'); 129,16 (C-9,9'); 139,0 (C-7); 156,85 (C-2); 167,24 (C-4) ppm.

### 5.5 Obtenção de heterociclos polifuncionalizados

#### 5.5.1 Síntese do 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina (3) – Reação entre 3-amino-2-cloro-2butenoato de etila (2a) e cloridrato de fenil hidrazina .

##### 5.5.1.1 Reação em meio homogêneo

Em um tubo de ensaio adicionou-se 1 mmol (0,164 g) de 3-amino-2-cloro-2-butenato de etila (**2a**) ou 1 mmol (0,178 g) de 2-cloro-3-metilamino-2-butenato de etila (**2b**) ou 1 mmol (0,165 g) do 2-cloro acetoacetato de etila (**1**), 1 mL de tolueno, 2 mmols (0,290 g) de cloridrato de fenil hidrazina e 2 mmols (0,160 g) de piridina. Submeteu-se a irradiação de microondas em potência 150 W (composto **1** e **2a**) e potência 200 W (**2b**) por 10 minutos (2 x 5 min). Após, evaporou-se o tolueno sob vácuo, dissolveu-se o bruto reacional em diclorometano (25 mL), lavou-se com água destilada, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se o composto **3** quantitativamente em todos os casos. p.f. = 41,8 – 43,0 °C.



### 5.5.1.2 Reação em meio heterogêneo

Em um béquer de 20 mL colocou-se 0,3 g de K-10 e impregnou-se com 1 mmol (0,164 g) do 3-amino-2-cloro-2-butenato de etila (**2a**). Adicionou-se 2 mmols (0,290 g) de cloridrato de fenil hidrazina e 2 mmols (0,160 g) de piridina. Submeteu-se a irradiação de microondas em potência 200 W por 4 minutos (2 x 2 min). Após, dissolveu-se o bruto reacional em diclorometano (30 mL) e filtrou-se em funil sinterizado, lavou-se com água destilada, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se o composto **3** quantitativamente. p.f. = 41,8 – 43,0 °C.

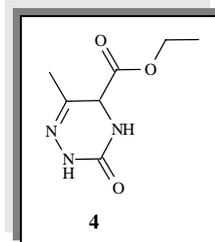
RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,36 (3H, t, J=7,0, H-8); 2,42 (3H, s, H-5); 4,30 (2H, q, J 7,3, H-7); 6,80-7,84 (5H, m, CH, Ph) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 11,45 (C-5); 14,18 (C-8); 60,40 (C-7); 123,02 (C-3); 126,87 (C-10,10'); 129,02 (C-12); 131,68 (C-11, 11'); 152,23 (C-4); 164,11 (C-9); 166,62 (C-6) ppm.

### 5.5.2 Síntese do 5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona (**4**) – Reação entre 3-amino-2-cloro-2butenoato de etila (**2a**) e cloridrato de semicarbazida .

#### 5.5.2.1 Reação em meio heterogêneo

Em um béquer de 20 mL colocou-se 0,3 g de K-10 e impregnou-se com 1 mmol (0,164 g) do 3-amino-2-cloro-2-butenato de etila (**2a**) ou 1 mmol (0,165 g) do 2-cloro acetoacetato de etila (**1**). Adicionou-se 2 mmols (0,220 g) de cloridrato de semicarbazida e 2 mmols (0,200 g) de trietilamina. Submeteu-se a irradiação de microondas em potência 200 W por 3 minutos (3 x 1 min) para **2a** e por 4 minutos (2 x 2 min) para **1**. Após, dissolveu-se o bruto reacional em diclorometano (30 mL) e filtrou-se em funil sinterizado, lavou-se com água destilada, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo. O produto foi purificado por recristalização em éter de petróleo. Obteve-se o produto **4** proveniente do composto **2a**, com 42% de rendimento. p.f. = 118,8 – 119,6 °C.



RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,32 (3H, t,  $\text{CH}_3$ , J=7,2, H-9); 2,00 (3H, s,  $\text{CH}_3$ , H-6); 4,28 (2H, q,  $\text{CH}_2$ , J=7,2, H-8); 4,98 (1H, s, CH, H-5); 5,67 (1H, sl, NH, H-1); 8,94 (1H, sl, NH, H-3) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 12,32 (C-9); 13,97 (C-6); 61,31 (C-5); 62,69 (C-8); 143,29 (C-4); 157,92 (C-2); 166,49 (C-7) ppm.

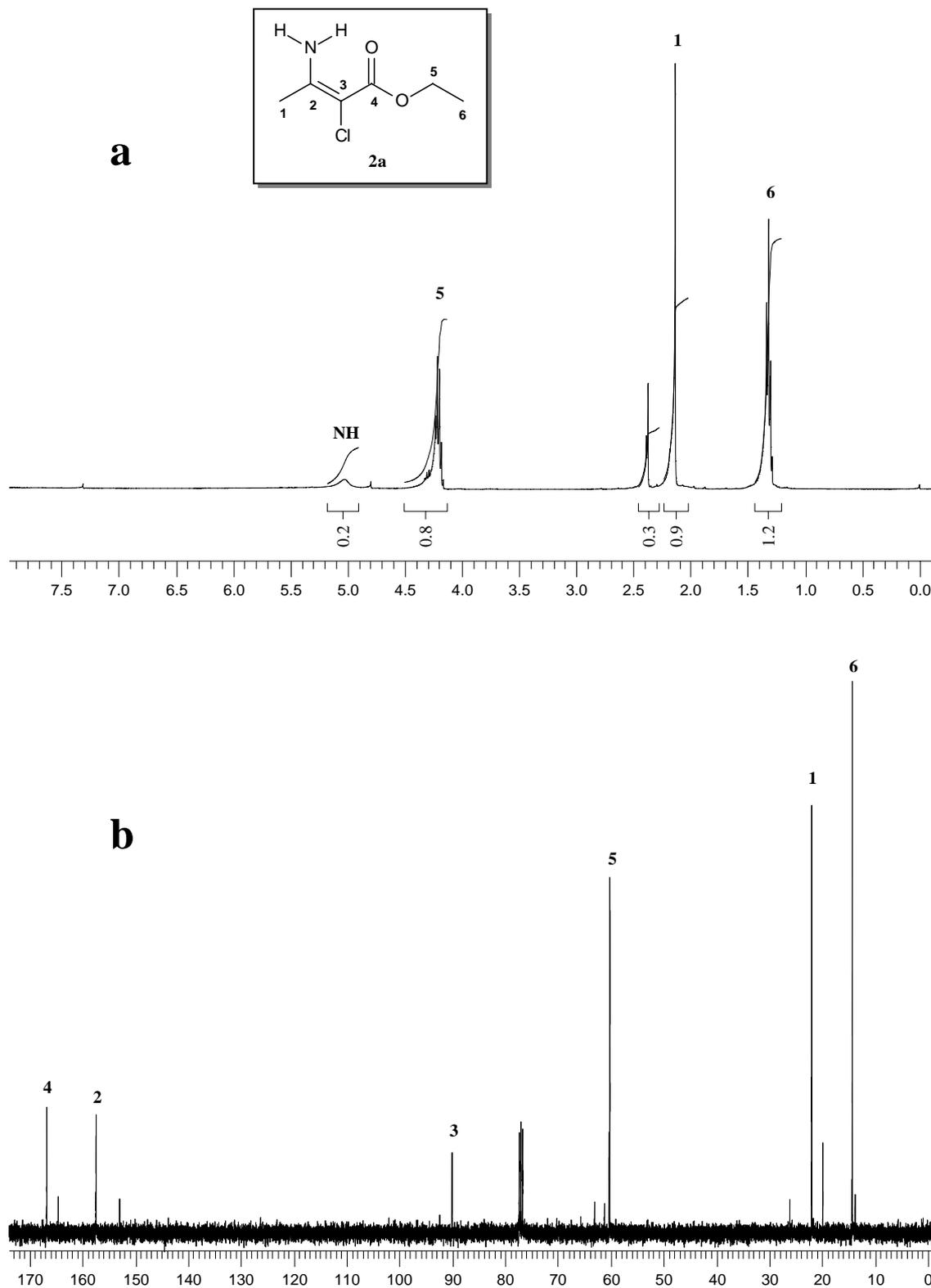
## 6. BIBLIOGRAFIA

- 1- Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungman, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stambury, T. V.; *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71, 979.
- 2- Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Missio, L. J.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1234.
- 3- Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Valduga, C. J.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 1453.
- 4- Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Valduga, C. J.; Santis, D. B.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 505.
- 5- Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Martins, D. B.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8079.
- 6- Greenhill, J. V.; Chaaban, I.; Stell, P. J.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 1375.
- 7- Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N. R.; Mendonça, M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2002**, 13, 629.
- 8- Greenhill, J. V.; *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, 6, 277.
- 9- Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova*, **2002**, 25, 660.
- 10- Lue, P.; Greenhill, J. V.; Enaminones in Heterocyclic Synthesis. *Adv.; Heterocycl. Chem.*; **1997**, 67, 207.
- 11- Kascheres, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 14, 945.
- 12- Elassar, A- Z. A.; El-Khair, A. A.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8463.
- 13- Silva, M.AV.R.; Silva, M. D M. C. R.; Paiva, J. P. A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1993**, 1765.
- 14- Dudek, G. O.; Holm, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 475.
- 15- Cone, E.J.; Garner, R.H.; Hayes, A.W., *J. Org. Chem*, **1972**, 37, 4436.
- 16- Macháček, V.; Lycka, A.; Simunik, R.; Weidlich, T.; *Magn. Reson. Chem.*, **2000**, 38, 293.
- 17- Chiara, J. L.; Gómez-Sánchez, A.; Bellanato, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1998**, 1797.
- 18- Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova*, **2004**, 27, 89.
- 19- Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Salvatore, S.J.S.A, *Química Nova*, **1990**, 13, 67.
- 20- Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Missio, L., Andricopulo, A.; *Shynthesis*, **1994**, 898.

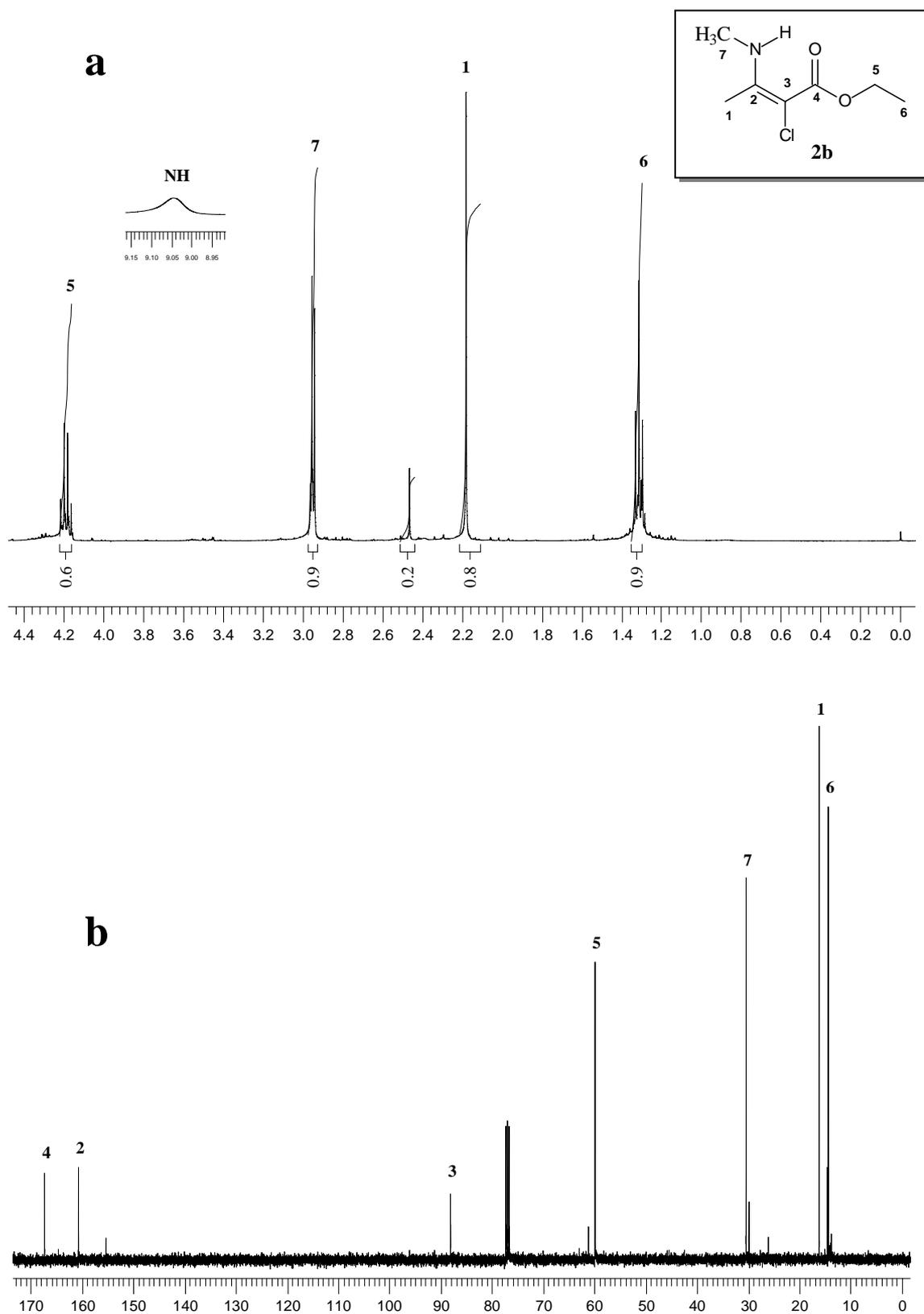
- 21- Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Valduga, C.; Squizani, A, *Synthesis*, **1998**, 1019.
- 22- Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Roza, J. K.; Henriques, D. M.; Tavares, L. C.; *Synthesis*, **2003**, 8, 1160.
- 23- Braibante, H.S.; Braibante, M.F.; Rosso, G. B.; Oriques, D. A.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 6, 994.
- 24- Dane, E.; Drees, F.; Konrad, P.; Dockner, T.; *Angew. Chem.*, **1962**, 74, 873.
- 25- Mestres, R., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1972**, 805.
- 26- Baraldi, P.G.; Simoni, D.; Manfredini, S., *Synthesis*, **1983**, 902.
- 27- Murahashi, S. I.; Mitsue, Y.; Tsumiyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 3285.
- 28- Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P., *Synthesis*, **1991**, 207.
- 29- Wright, W. S.; Harris, R. R.; Kerr, S. J.; Green, M. A.; Pinto, J. D.; Bruin, M. E.; Collins, J. R.; Dorow, L. R.; Mantegna, R. L.; et al. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 4061.
- 30- Hamelin, J., Rechsteiner, B., Texier-Boullet, F., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5071.
- 31- Seko, S.; Tani, N., *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 8117.
- 32- Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Rosso, G.B.; Roza, J.K., *Synthesis*, **2001**, 13, 1935.
- 33- Alberola, A.; Andrés, C.; Gonzáles, A; Pedrosa, R., *J. Heterocyclic Chem*, **1984**, 21, 1575.
- 34- Alberola, A.; Andrés, C.; Gonzáles, A.; Pedrosa, R., *Anales de Química*. **1987**, 83, 55.
- 35- Tietze, L. T.; Bergmann, A; Brill, G.; Brüggemann, K.; Hartfiel, U.; VoB, E., *Chem.Ber.* **1989**, 122, 83.
- 36- Veronese, A. C.; Callegari, R.; Morelli, C. F.; Vicentini, C. B., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14497.
- 37 - Olivera, R.; San Martin, R.; Domínguez, E., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7010.
- 38- Mingos, M.P.; Baghurst, D.R., *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, 20, 1.
- 39- Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225.
- 40- Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Labgerge, L.; Rousell, J., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279.
- 41- Varma, R.S., *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 193.
- 42- Caddick, S.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10403.
- 43- Langa, F.; de la Cruz, P.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E., *Contemp. Org. Synth.*, **1997**, 4, 373.
- 44- Binner, J. G. P.; Hassine, N. A.; Cross, T. E., *J. Mater. Sci.*, **1995**, 30, 5389.
- 45- Strauss, C. R.; Trainor, R.W., *Aust. J. Chem.*, **1995**, 48, 1665.

- 46- Texier-Boullet, F.; Latouche, R; Hamelin, J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2123.
- 47- Hamelin, J.; Boullet-T.,F.; Ruault, P.; Pilard, J.F.; Touaux, B., *Synlett*, **1994**, 935.
- 48- Texier-Boullet, F.; Hamelin, J.; Toupet, L.; Ayoubi, S., *Synthesis*, **1999**, 7, 1112.
- 49- Posner, G.H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 487.
- 50- Merrifield, R.B, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.
- 51- Pauling, L., *Proc.Natl. Acad. Sci.*, **1930**, 36, 578.
- 52- Martin, D. F.; Janusonis, G.A.; Martin, B.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 73.
- 53- Cornelis, A.; Laszlo, P., *Synthesis*, **1978**, 909.
- 54- Cornelis, A.; Herzé, P.Y.; Laszlo, P.; Monthy, A., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5035.
- 55- Adams, J. M.; Graham, S.H.; Clement, D.E., *Clays and Clay Minerals*, **1982**, 30, 129.
- 56- Adams, J. M.; Davies, M.; Graham, S.H.; Thomas, J.M., *J. Catalysis*, **1982**, 78, 179.
- 57- Varma, R. S., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1235.
- 58- Hamburger, M.; Hostettmann, K. *Phytochemistry*, **1991**, 30 (12), 3864.
- 59- Rios, J. L; Recio, M. C; Villar, A., *J. Ethnopharmacology*, **1988**, 23, 127.
- 60- Perrin, D. D.; Armarego, L. F., *Purification of Laboratory chemicals*, 3<sup>rd</sup>Edition, Pergamon Press, São Paulo, SP, **1988**.

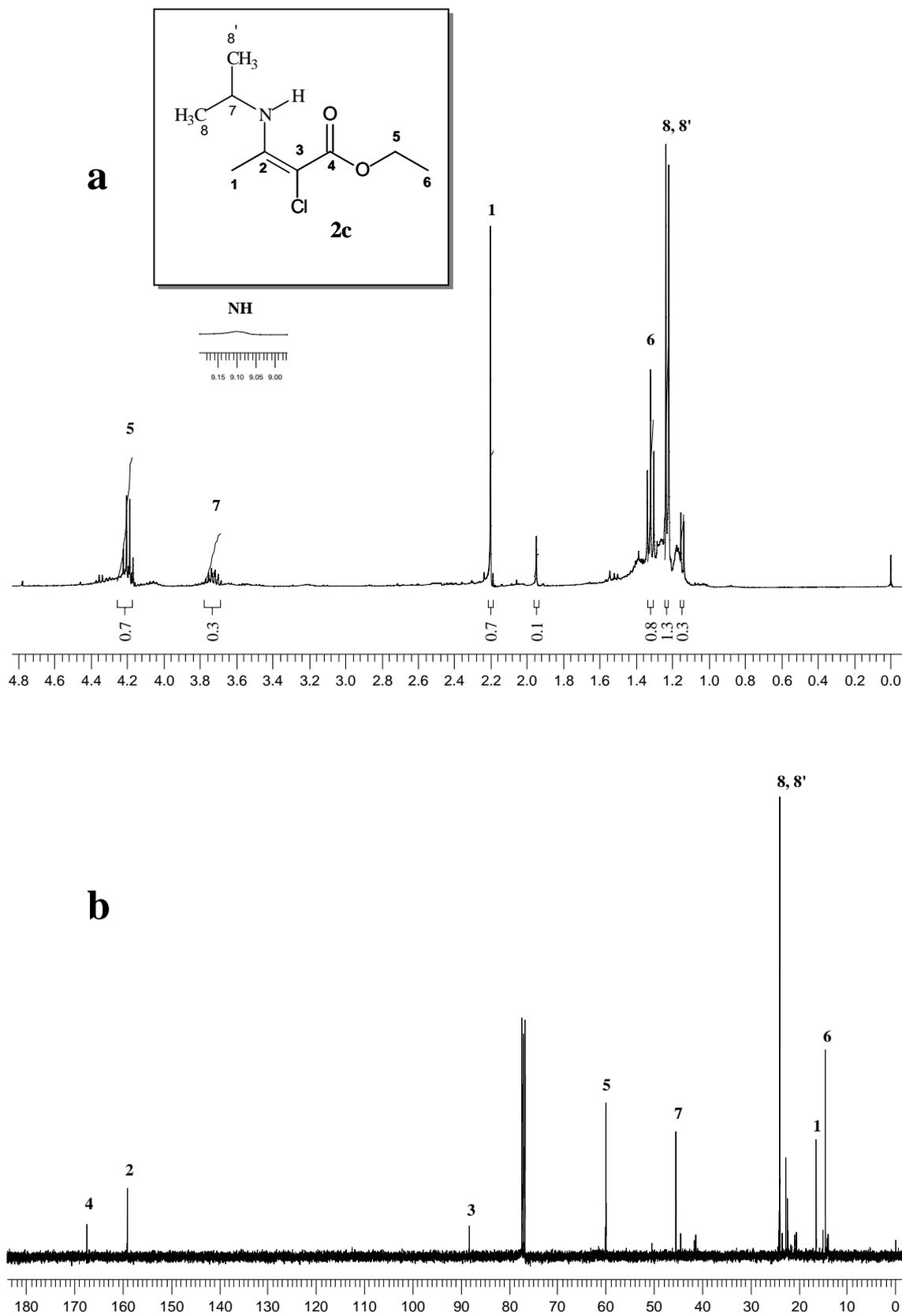
## ESPECTROS DE MASSA, RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$



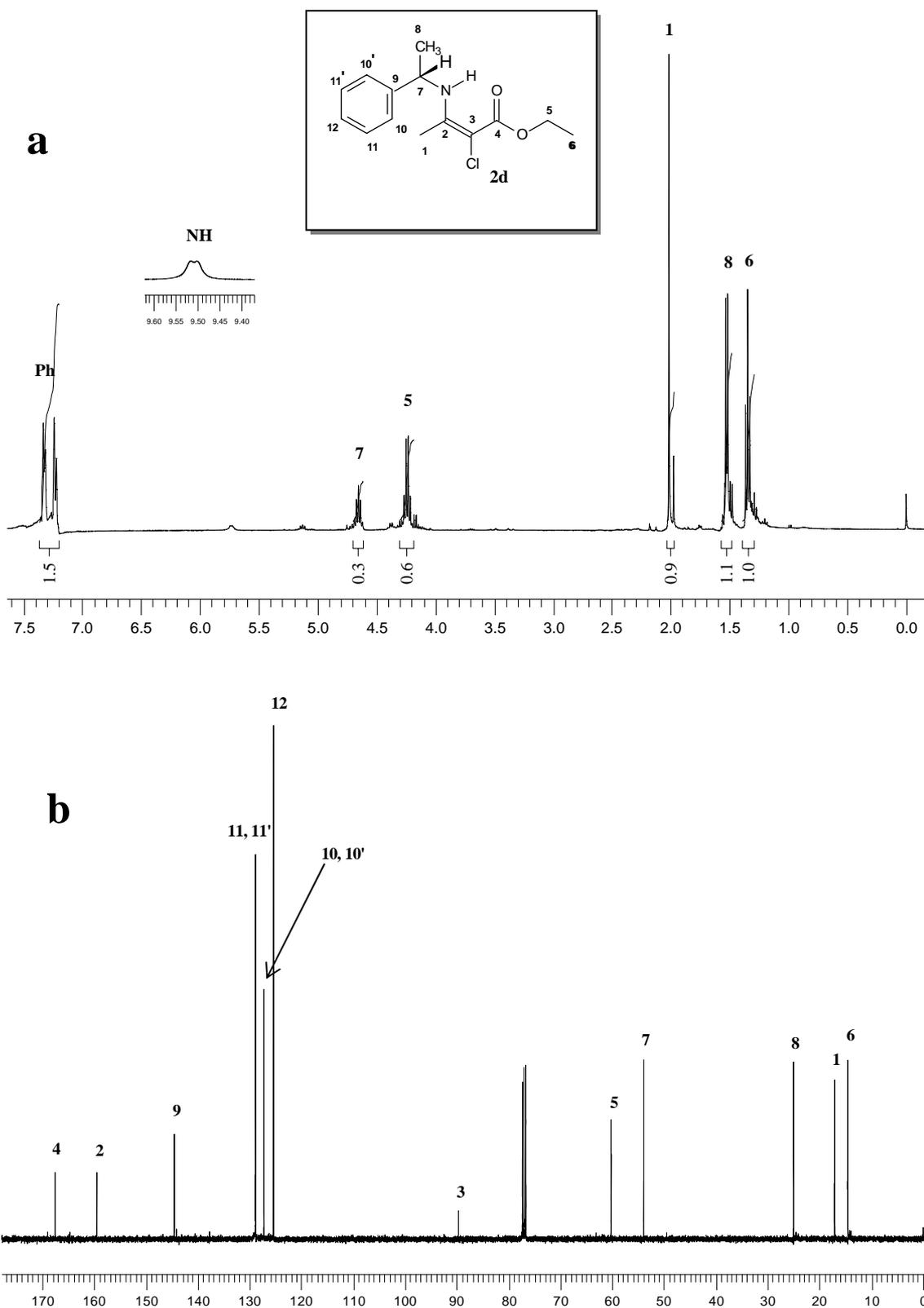
**Figura 13-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 3-amino-2-cloro-2-butenato de etila (**2a**).



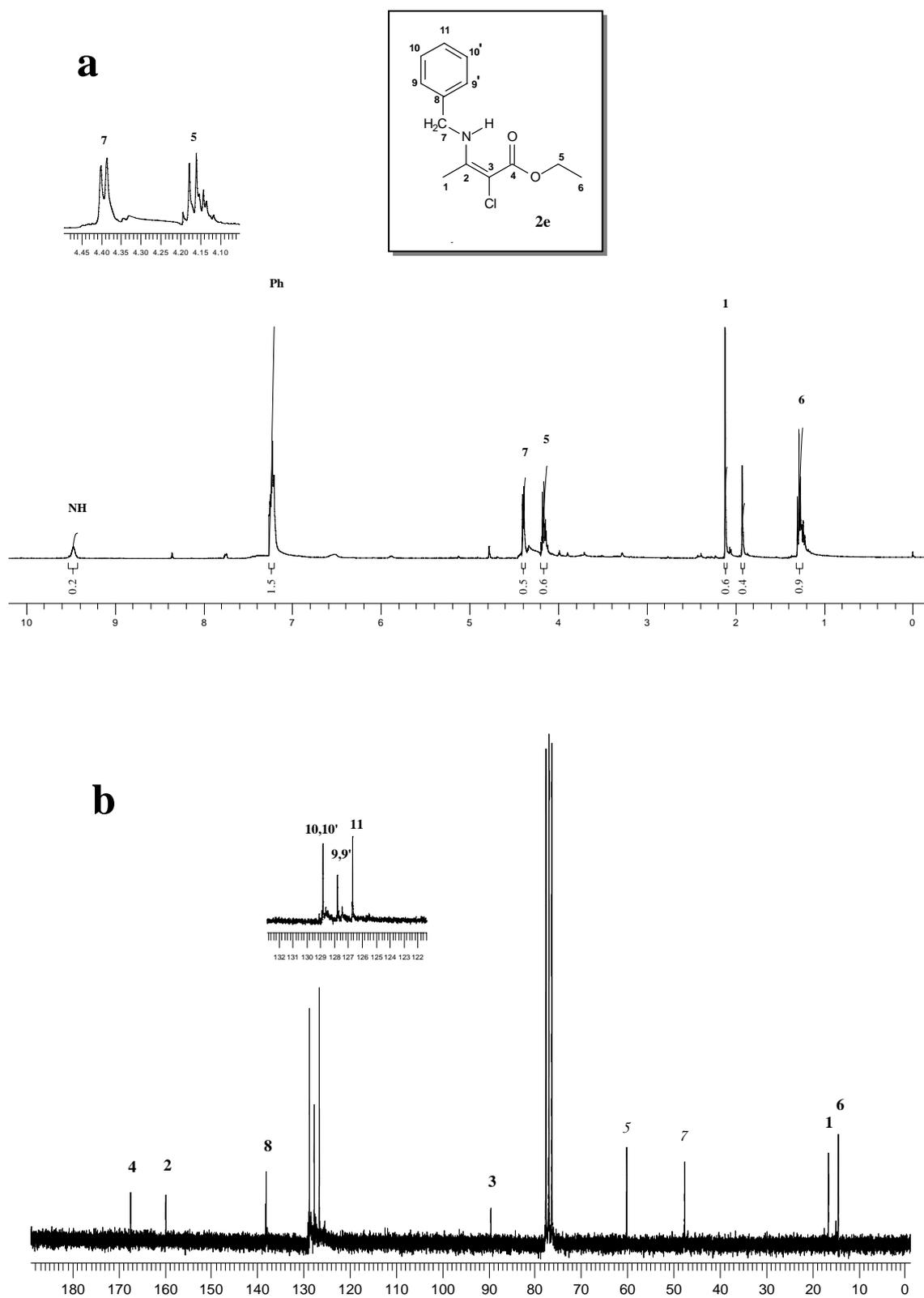
**Figura 14-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 2-cloro-3-metilamino-2-butenato de etila (**2b**).



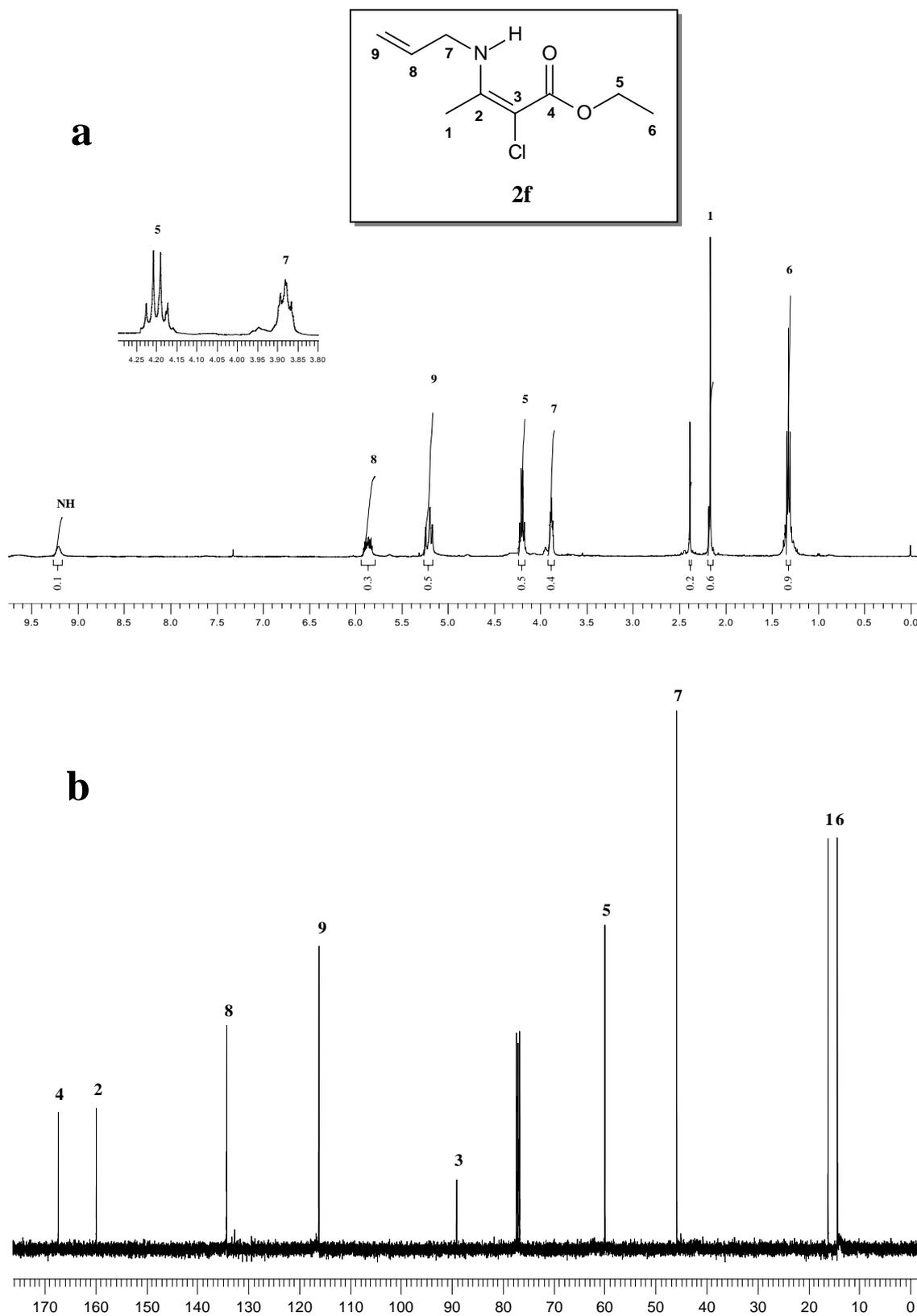
**Figura 15-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 2-isopropilamino-2-cloro-2-butenato de etila (**2c**).



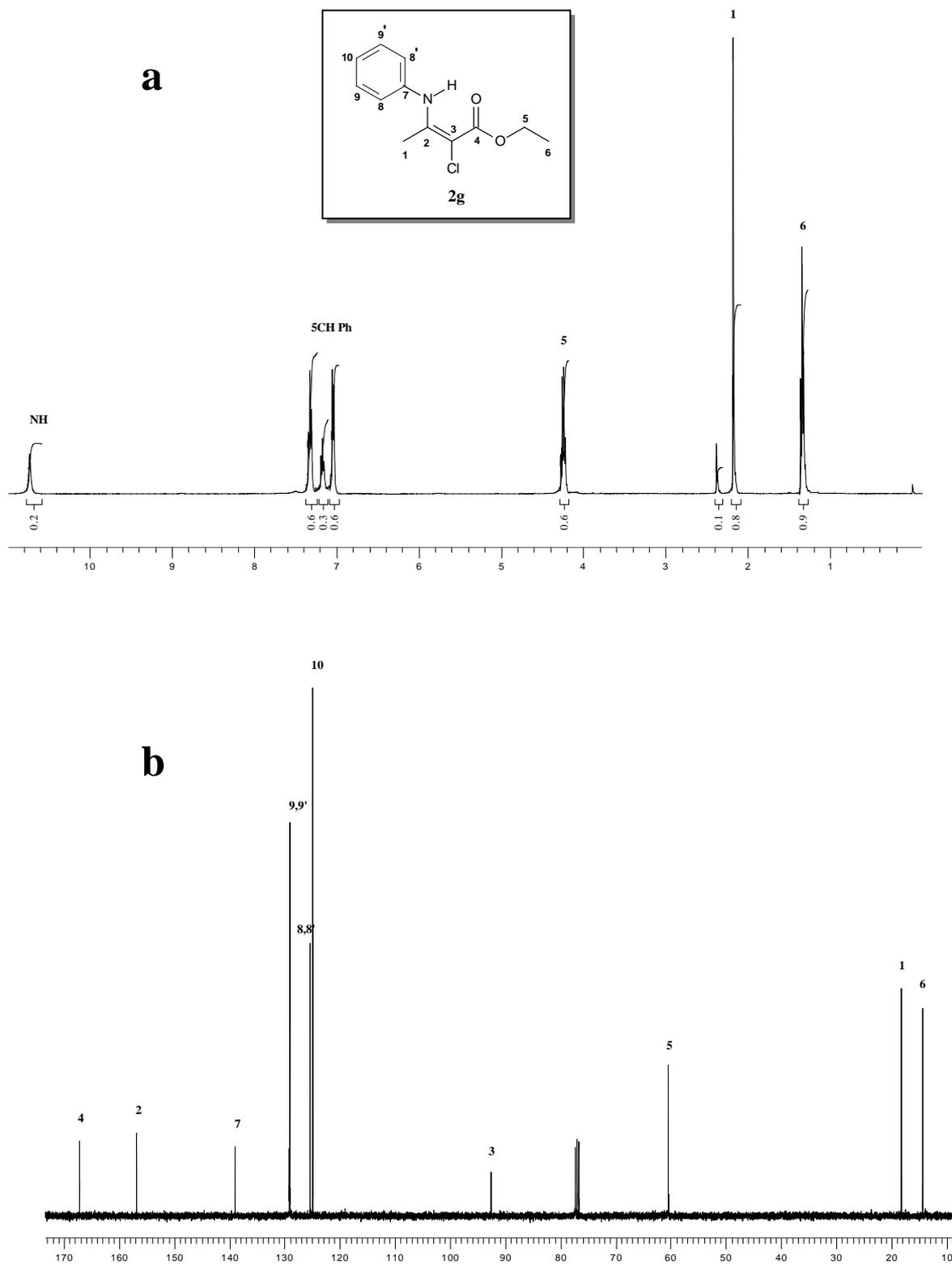
**Figura 16-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 2-cloro-3-(1-fenilaetilamina)-2-butenato de etila (**2d**).

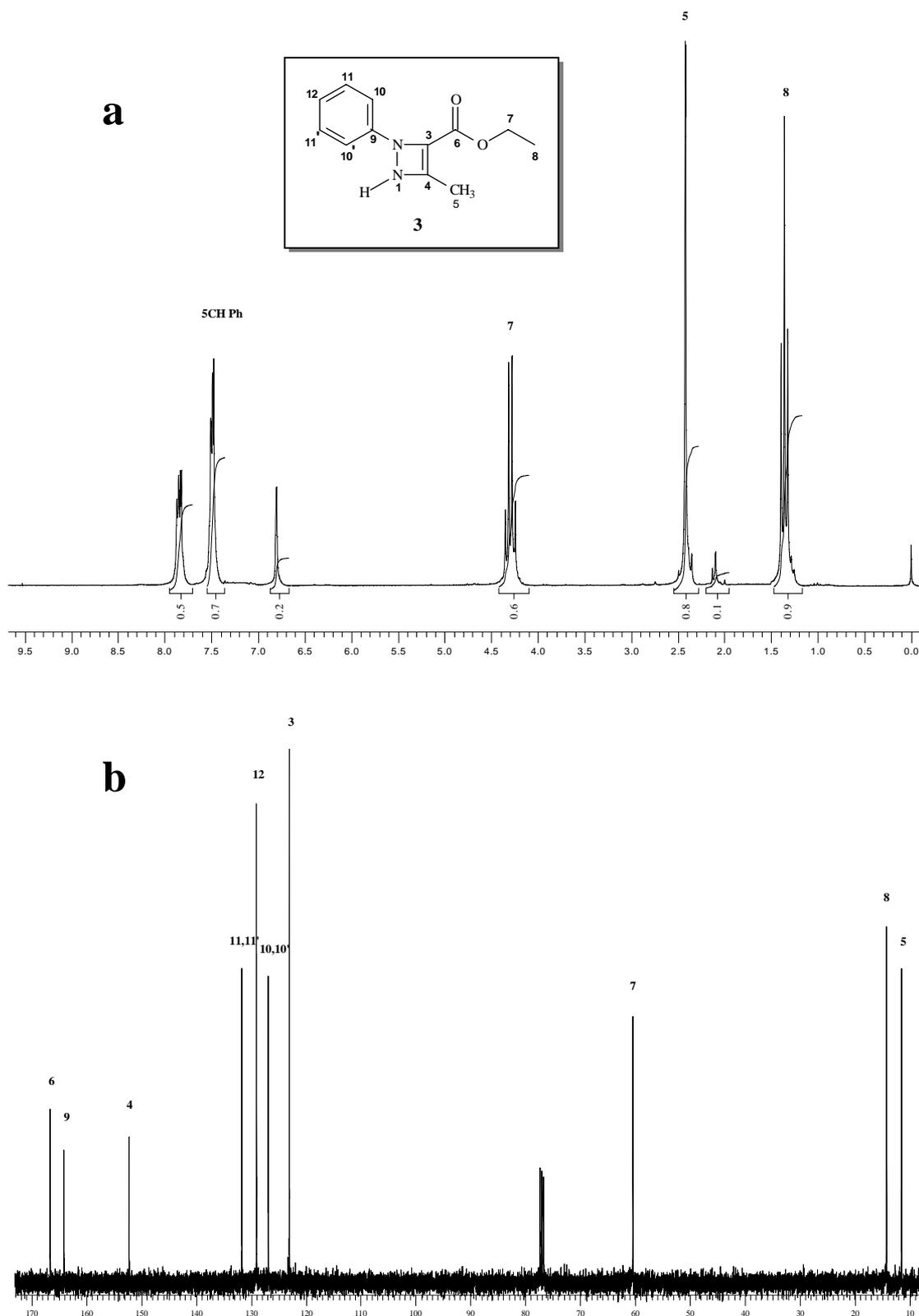


**Figura 17-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 3-benzilamino-2-cloro-2-butenato de etila (2e).

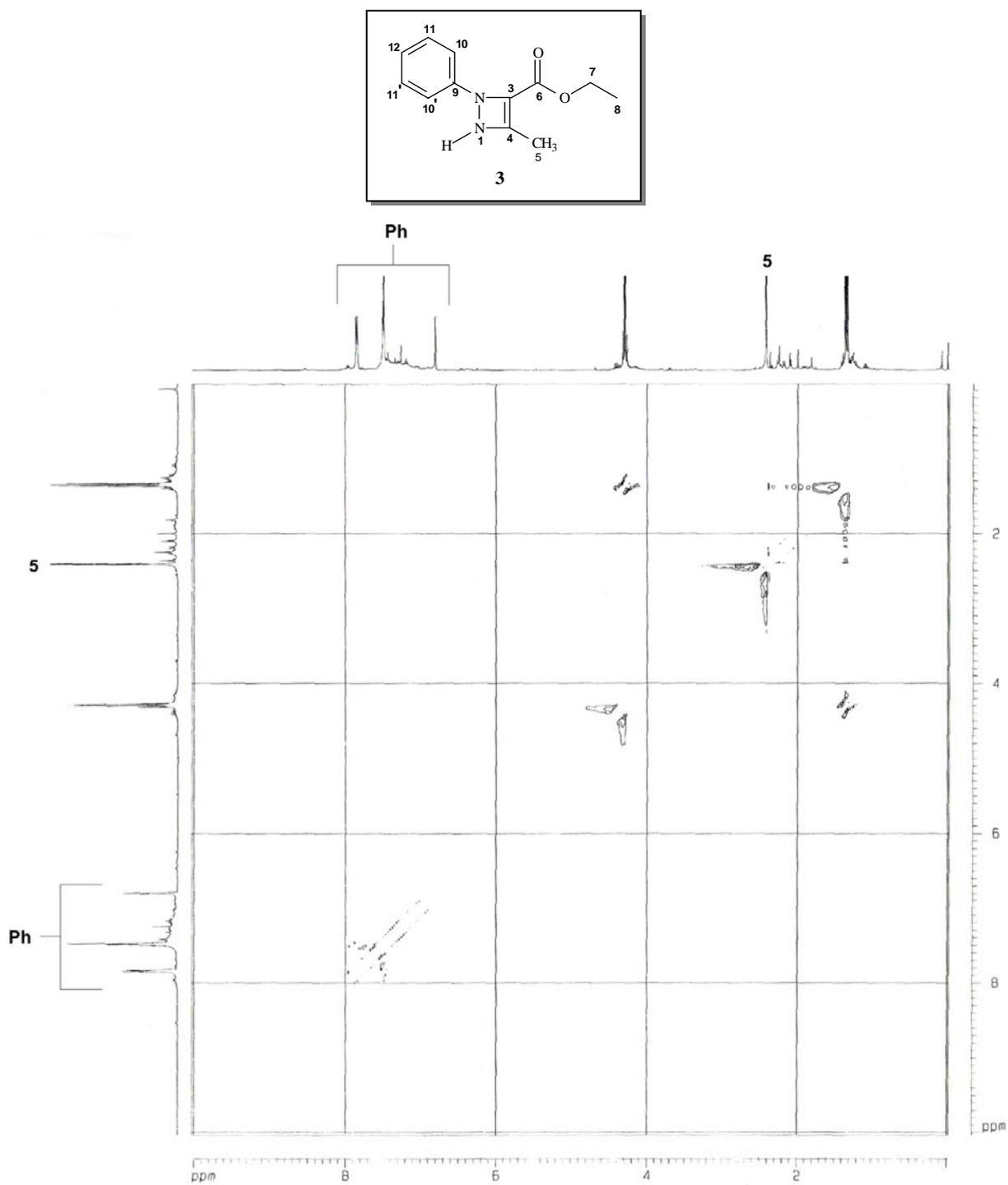


**Figura 18-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 3-alilamino-2-cloro-2-butenolato de etila (**2f**).

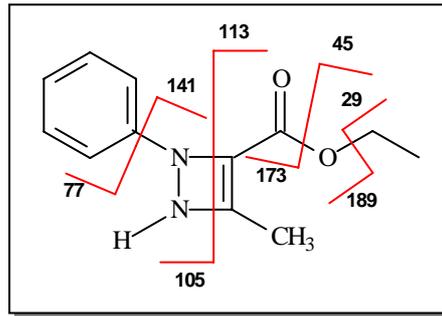




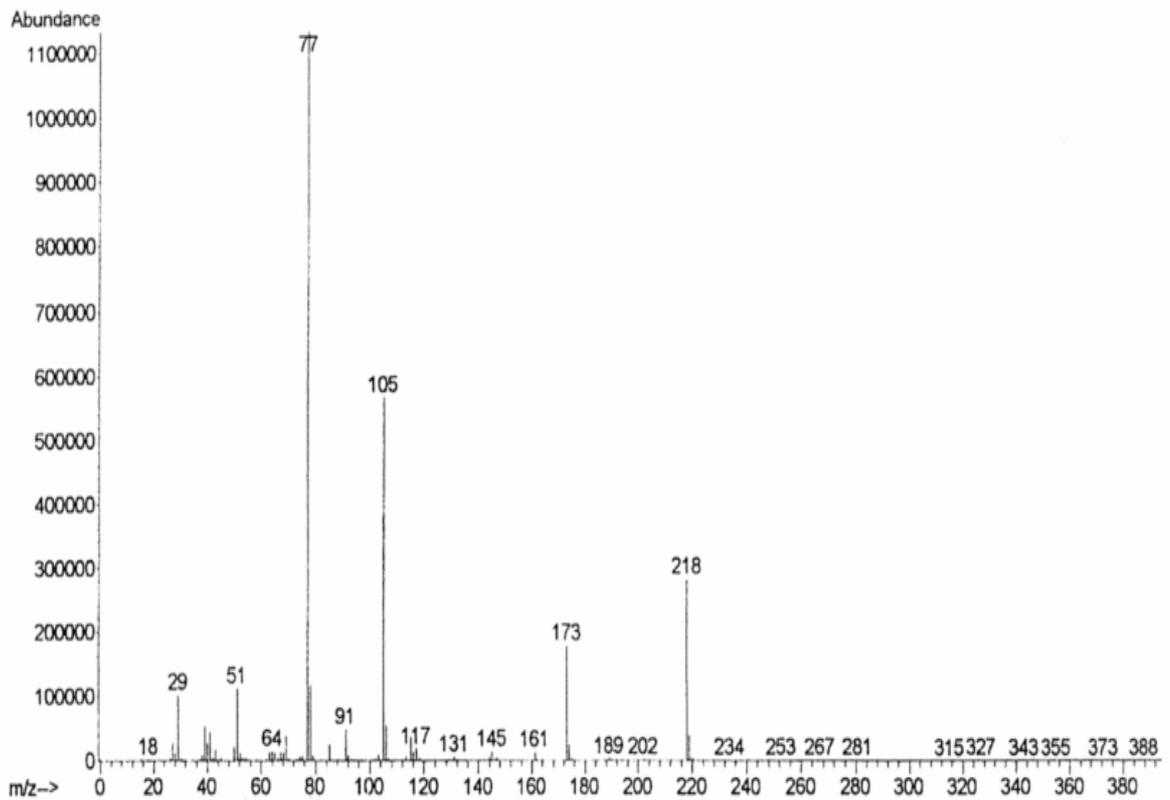
**Figura 20-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina (**3**).



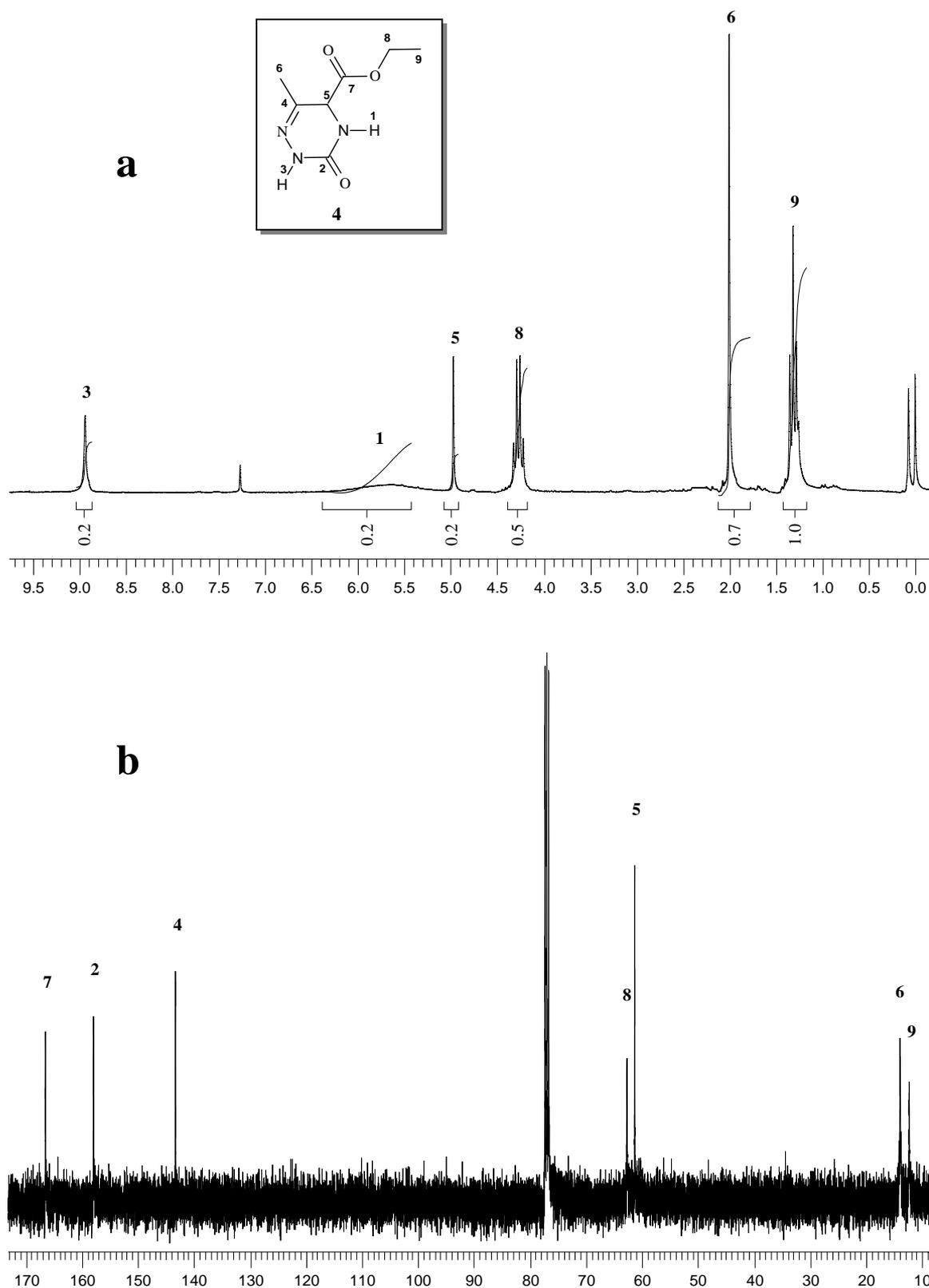
**Figura 21-** Espectro de RMN de NOESY a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina (**3**).



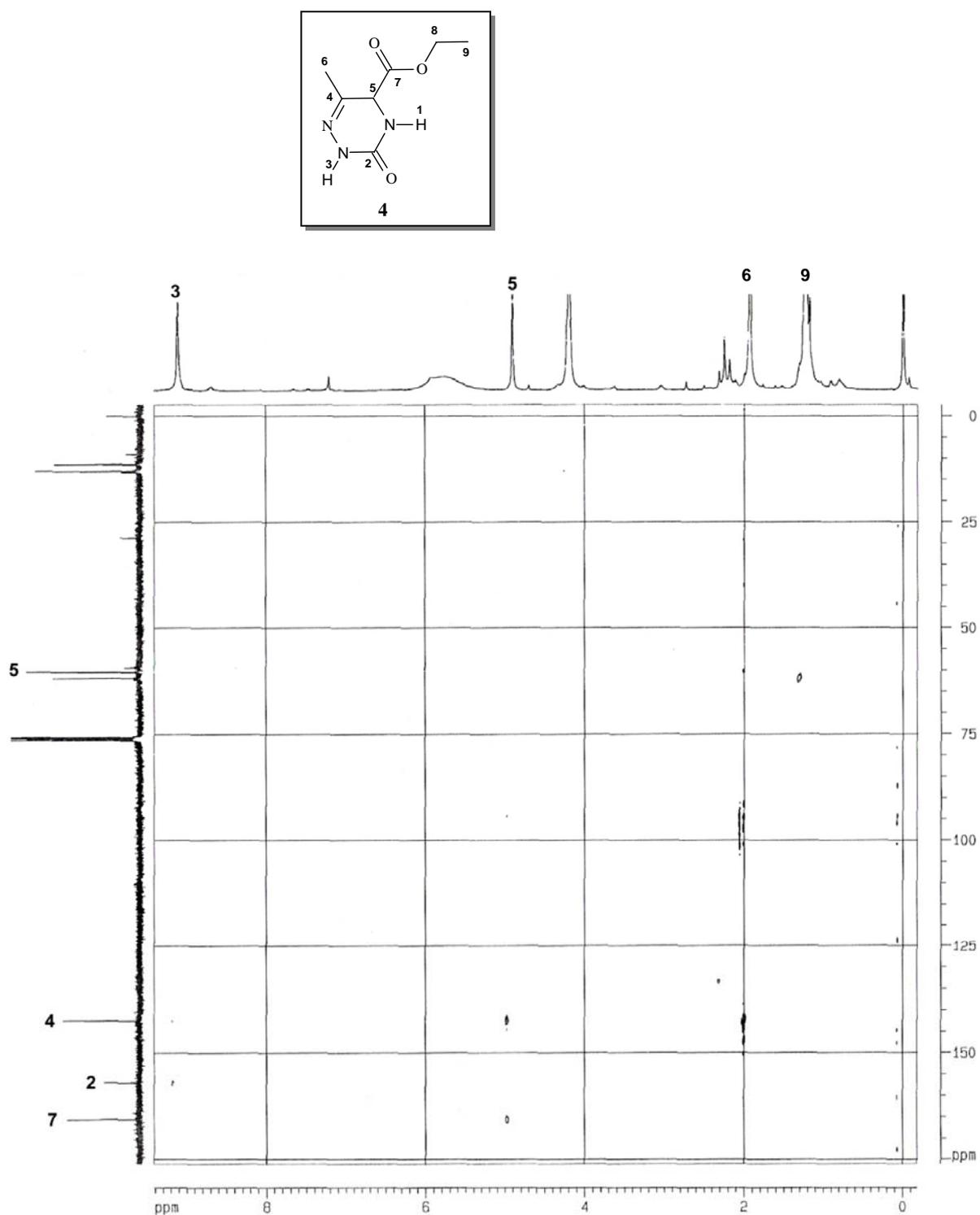
Massa molecular: 218 g



**Figura 22-** Espectro de Massa do 3-carboxilato de etila-2-fenil-4-metil-1,2 diidro-1,2 diazetina (3).



**Figura 23-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona (**4**).



**Figura 24** - Espectro de RMN de HMBC a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub> do  
5-carboxilato de etila-6-metil-2,3,4,5-tetraidro-1,2,4-triazin-3-ona (**4**).