

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

**“COMPOSTOS  $\beta$ -ENAMINO CARBONÍLICOS: OBTENÇÃO  
UTILIZANDO MICROONDAS, AVALIAÇÃO DA SUA REATIVIDADE  
E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA”**

**TESE DE DOUTORADO**

**Carla Cristiane Costa**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2007**

**“COMPOSTOS  $\beta$ -ENAMINO CARBONÍLICOS: OBTENÇÃO  
UTILIZANDO MICROONDAS, AVALIAÇÃO DA SUA REATIVIDADE  
E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA”**

**por**

**Carla Cristiane Costa**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado 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  
**Doutor em Química Orgânica**

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

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2007**

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

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
Aprova a Tese de Doutorado**

**“COMPOSTOS  $\beta$ -ENAMINO CARBONÍLICOS: OBTENÇÃO  
UTILIZANDO MICROONDAS, AVALIAÇÃO DA SUA REATIVIDADE  
E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA”**

**Elaborada por**

**Carla Cristiane Costa**

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

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

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

---

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

---

**Helio G. Bonacorso Dr. (UFSM)**

---

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

---

**Silvio do Desterro Cunha, Dr. (UFBA)**

---

**Suplente: Clovis Peppe, Dr. (UFSM)**

---

**Suplente: Ubiratan Flores da Silva, Dr. (UFSM)**

**Santa Maria, maio de 2007.**

*A Deus por dar-me força e paciência para vencer mais esta etapa de minha vida. Ao mesmo tempo em que agradeço, peço que continues me iluminando para que eu possa trilhar com êxito a profissão que escolhi.*

*Dedico esta Tese a minha família, em especial a minha mãe Clarinda da Costa Martins.*

*Mãe, meu sincero agradecimento.*

*Aos professores Mara E. F. Braibante e Hugo T. S. Braibante, meu sincero agradecimento pela orientação, em especial neste processo de doutoramento. Gostaria de agradecê-los pela oportunidade, compreensão e amizade no decorrer destes anos de convivência. Obrigada pelos ensinamentos e pelas valorosas discussões científicas.*

*Muito obrigada.*

## AGRADECIMENTOS

*Se alguém já lhe deu a mão e não pediu nada em troca pense bem pois é um dia especial...(Cidadão Quem).*

*Acredito que convivência boa como a que existe em nossos laboratórios, não se vê muito por aí, será a “salinha do café” ??? É nosso centro de convenções, ponto de encontro entre os colegas da pesquisa e professores. Além do café, muitas decisões, muitas discussões científicas e não científicas, afinal tudo é química...muitos colegas, alguns já foram de “mala e cuia” , como não lembrá-los... Obrigada a todos, em especial aos que fizeram parte deste período como a Lú , “minha fiel escudeira” , a qual agradeço pela amizade, incentivo e muita paciência... Aos colegas e amigos Dani, Martin, Marcianita, Lili, Guilherme, Fumaça, Simone e Jussara pela boa convivência, que deixou saudade. E não poderia deixar de agradecer aos que colocaram a “mão na massa”..como o “meu querido ex-IC” Marcelo Gindri , agradeço o esforço e o carinho...agradeço também ao Alessandro e a Letícia pela dedicação e responsabilidade nesta fase final. Aos colegas da nova geração, Denise, Jarger, Marcelo S. Suzi e Viviane, obrigada pelo incentivo. Aos colegas de pesquisa Carolina, Fabi, Gilvan, Juliano e Vini pela ajuda no desenvolvimento dos trabalhos laboratoriais.*

Ao Sandro, Angélica e ao Léo, pela aquisição dos espectros de RMN. A Graci pela amizade e por muitoossss espectros. E neste momento não poderia deixar de lembrar do Well (*in memorian*) que com muita paciência me auxiliou nos assuntos referentes a RMN e que sempre com muita alegria arrancou sorrisos de seus colegas. A Caroline Stüker (Carol) pela realização dos testes de avaliação antimicrobiana. Ao Giovanni Rosso, agradeço pelos artigos enviados, sempre em tempo recorde. Agradeço ao Prof. Ubiratan (Bira) e ao Anderson pela aquisição dos cromatogramas.

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

Ao Prof. Dr. Ademir Farias Morel , Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ionara Irion Dalcol e ao Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha pela importante contribuição no exame de qualificação. Ao Prof. Dr. Robert Burrow pela ajuda com os manuscritos em inglês.

As entidades financiadoras CAPES e FAPERGS pelos auxílios concedidos.

## RESUMO

Tese de Doutorado  
Programa de Pós-graduação em Química Orgânica  
Universidade Federal de Santa Maria

### “COMPOSTOS $\beta$ -ENAMINO CARBONÍLICOS: OBTENÇÃO UTILIZANDO MICROONDAS, AVALIAÇÃO DA SUA REATIVIDADE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA”

AUTORA: Carla Cristiane Costa  
ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mara E. F. Braibante  
Data e Local da Defesa: Santa Maria, 10 de maio de 2007.

Neste trabalho buscamos estabelecer metodologias para obtenção de compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos, derivados de 1,3-dicarbonílicos e  $\alpha$ -aminoácidos utilizando energia de microondas e ausência de solvente. Os compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos foram obtidos empregando compostos dicarbonílicos como acetilacetona ou acetoacetato de etila ou 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila com cloridratos de  $\alpha$ -aminoésteres derivados da glicina, L-alanina, L-serina e L-prolina. Estes compostos foram obtidos empregando reações em forno de microondas doméstico associado ou não a suporte sólido (K-10 ou KSF). Nossos estudos também tem por objetivo uma aplicação imediata na investigação da reatividade dos sistemas  $\beta$ -enamino carbonílicos obtidos, visualizando a possibilidade de criarmos rotas alternativas para obtenção de compostos heterocíclicos. Portanto, neste trabalho, com o propósito de obter compostos N-heterociclos, avaliou-se a reatividade dos  $\beta$ -enamino carbonílicos acíclicos (C,N-dinucleófilos), através de reações com 1,2-dicetonas. Com o intuito de avaliarmos a influência do grupo  $-\text{CHR}^1\text{COOEt}$  (N-funcionalizado) na reatividade dos  $\beta$ -enamino carbonílicos obtidos em reações de redução, empregamos  $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ , o qual foi efetivo na redução seletiva dos compostos derivados da acetilacetona e 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila levando a obtenção dos respectivos  $\beta$ -hidroxienaminos. A reatividade do composto 3-benzilamino-2-pentenodioato de dietila também foi avaliada utilizando  $\text{NaBH}_4$ , onde o fragmento metileno acetato ( $-\text{CHR}^1\text{COOEt}$ ), ao invés de estar ligado ao Nitrogênio está ligado ao carbono  $\beta$ . Este modelo nos permite avaliar a complexação do Nitrogênio e da carbonila com o tetrahidroborato e posterior transfência do hidreto possibilitando estabelecer uma comparação com as reduções efetuadas anteriormente. A investigação da atividade antimicrobiana dos compostos cíclicos como os  $\beta$ -enamino carbonílicos,  $\beta$ -hidroxienaminos e do heterociclo 2-pirrolin-5-ona obtidos neste trabalho, foi realizada através do método de Bioautografia, frente a diferentes microorganismos indicadores.

Palavras-chaves: montmorillonita, microondas,  $\beta$ -enamino carbonílicos, atividade antimicrobiana.



## ABSTRACT

Doctoral Thesis in Chemistry  
Graduate Course in Chemistry  
Universidade Federal de Santa Maria

### **$\beta$ -ENAMINO CARBOXYLIC COMPOUNDS: OBTAINING USING MICROWAVES, EVALUATION OF IT'S REACTIVITY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY.**

**AUTHOR: Carla Cristiane Costa**

ADVISOR: Mara E. F. Braibante

Date and Place: Santa Maria, 10<sup>th</sup> Maio, 2007.

In this work, we explored new methodologies to obtain  $\beta$ -enamino carboxylic compounds derived from 1,3-dicarbonyl and  $\alpha$ -amino acids using microwave and solvent free conditions. The  $\beta$ -enamino carboxylic compounds were prepared by the reaction of 1,3-dicarbonyl compounds, acetilacetone, ethyl acetoacetate or ethyl 2-oxo-1-cyclopentanecarboxylate with  $\alpha$ -amino esters hydrochlorides derived from glycine, L-alanine, L-serine and L-proline. The reactions were performed with or without solid support (K-10 or KSF) using microwave irradiation. An addition aim of this study is the investigation of the reactivity of the  $\beta$ -enamino carboxylic compounds, with the possibility of creating alternative synthetic routes for heterocyclic compounds. The reactivity of the acyclic  $\beta$ -enamino carboxylic (C,N-dinucleophiles) was evaluated by reactions with the 1,2-diketones. To evaluate the influence of the group  $-\text{CHR}^1\text{COOEt}$  (N- substituted) on the reactivity of the  $\beta$ -enamino carbonyl compounds obtained by reduction reactions, we used  $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ , which is effective for the selective reduction of the derived compounds of the acetilacetone or ethyl 2-oxo-1-cyclopentanecarboxylate giving their respective  $\beta$ -hydroxyenamino products. The reactivity of diethyl-3-benzylamino-2-pentenedioate was also evaluated using  $\text{NaBH}_4$ , where the methylene acetate fragment ( $-\text{CHR}^1\text{COOEt}$ ), instead of being bonded to the nitrogen atom, is bonded to the  $\beta$ -carbon atom. This model allows us to evaluate the complexation of the nitrogen atom and carbonyl carbon atom with the tetrahydroborate and subsequent hydride transfer allowing a comparison with the reductions mentioned previously. The antimicrobial activity of the cyclic  $\beta$ -enamino carboxylic compounds,  $\beta$ -hydroxyenamino and of the heterocyclic 2-pyrrolin-5-one obtained, was investigated by the Bioautography method against different indicative microorganisms.

Word-key: montmorillonite, microwave,  $\beta$ -enamino carboxylic compounds , antimicrobial activity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura de um composto $\beta$ -enamino carbonílico.....	25
<b>Figura 2:</b> Formas tautoméricas dos $\beta$ -enamino carbonílicos acíclicos.....	26
<b>Figura 3:</b> Conformações possíveis dos compostos $\beta$ -enamino carbonílicos.....	27
<b>Figura 4:</b> Estruturas de ressonância dos compostos $\beta$ -enamino carbonílicos.....	28
<b>Figura 5:</b> Representação Típica do potencial eletrostático para um sistema $\beta$ -enamino carbonílico.....	28
<b>Figura 6:</b> Esqueleto básico dos $\beta$ -enamino compostos.....	37
<b>Figura 7 –</b> Estrutura primária que faz parte da constituição de um argilo mineral.....	49
<b>Figura 8 –</b> Estrutura secundária que faz parte da constituição de um argilo mineral.....	50
<b>Figura 9 –</b> Estrutura lamelar da montmorillonita.....	51
<b>Figura 10.</b> Estrutura do composto $\beta$ -enamino carbonílico <b>4b</b> .....	76
<b>Figura 11:</b> Cromatograma do composto $\beta$ -enamino carbonílico <b>4b1</b> .....	76
<b>Figura 12:</b> Cromatograma do composto $\beta$ -enamino carbonílico <b>4b2</b> .....	76
<b>Figura 13:</b> Cromatogramas do composto <b>4b</b> : <b>a)</b> solução de EtOH/t.a , <b>b)</b> MO , <b>c)</b> MO/K-10 e <b>d)</b> MO/KSF.....	77
<b>Figura 14:</b> Cromatograma da derivatização do aminoéster <b>2b</b> (L-alanina).....	77
<b>Figura 15:</b> Cromatograma do composto <b>4b</b> <b>a)</b> MO/KSF/155W/20 min. <b>b)</b> MO/KSF/200W/10 min.....	79
<b>Figura 16:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o heterociclo <b>11</b> .....	94
<b>Figura 17:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o heterociclo <b>11</b> .....	96
<b>Figura 18:</b> Possibilidades de complexação entre os enaminos e o boroidreto.....	99
<b>Figura 19:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto 3-hidroxibutenoato de etila <b>110</b> .....	101
<b>Figura 20:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto 3-hidroxibutenoato de etila <b>110</b> .....	101
<b>Figura 21:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do bruto reacional da redução do composto <b>4e</b> e $\text{Na}_2\text{BH}_4$ . ....	102
<b>Figura 22:</b> Equilíbrio ceto-enólico para o composto <b>14</b> .....	109
<b>Figura 23:</b> Estruturas propostas para o composto <b>15</b> .....	110
<b>Figura 24:</b> Estrutura proposta para o composto <b>16</b> .....	112
<b>Figura 25:</b> 5-clorometil pirazol <b>113</b> e 5-amino pirazol <b>114</b> .....	115
<b>Figura 26:</b> $\beta$ -enamino carbonílicos <b>6a-d</b> .....	115
<b>Figura 27:</b> $\beta$ -hidroenaminos <b>13a-c</b> e o composto heterociclo <b>8</b> .....	118

<b>Figura 28-</b> Quantidade de Substância Ativa (150 µg) da amostra <b>B</b> requerida para inibição de <i>Escherichia coli</i> , sobre CCD.....	120
<b>Figura 29-</b> Quantidade de Substância Ativa (100 µg) da amostra <b>B</b> requerida para inibição de <i>Salmonella setubal</i> , sobre CCD.....	121
<b>Figura 30-</b> Quantidade de Substância Ativa (150 µg) da amostra <b>B</b> requerida para inibição de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , sobre CCD.....	121
<b>Figura 31-</b> Quantidade de Substância Ativa (150 µg) da amostra <b>B</b> requerida para inibição de <i>Klebsiella pneumoniae</i> , sobre CCD.....	122
<b>Figura 32-</b> Quantidade de Substância Ativa (150 µg) da amostra <b>B</b> requerida para inibição de <i>Bacillus subtilis</i> , sobre CCD.....	122
<b>Figura 33-</b> Quantidade de Substância Ativa (100 µg) da amostra <b>B</b> requerida para inibição de <i>Staphylococcus aureus</i> , sobre CCD.....	123
<b>Figura 34-</b> Quantidade de Substância Ativa (100 µg) da amostra <b>B</b> requerida para inibição de <i>Candida dubliniensis</i> sobre CCD.....	123
<b>Figura 35-</b> Quantidade de Substância Ativa (200µg) da amostra <b>G</b> requerida para inibição de <i>Staphylococcus aureus</i> , sobre CCD.....	124
<b>Figura 36-</b> Quantidade de Substância Ativa (150 µg) da amostra <b>G</b> requerida para inibição de <i>Bacillus subtilis</i> , sobre CCD.....	124
<b>Figura 37 -</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>a</b> ) a 200 MHz e <sup>13</sup> C ( <b>b</b> ) a 50 MHz em CDCl <sub>3</sub> do cloridrato do 2-aminoacetato de etila ( <b>2a</b> ).....	160
<b>Figura 38-</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>a</b> ) a 400 MHz e <sup>13</sup> C ( <b>b</b> ) a 100 MHz em CDCl <sub>3</sub> do cloridrato do ( <i>S</i> )-2-aminopropanoato de etila ( <b>2b</b> ).....	161
<b>Figura 39 -</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>a</b> ) a 200 MHz e <sup>13</sup> C ( <b>b</b> ) a 50 MHz em CDCl <sub>3</sub> do cloridrato do ( <i>S</i> )-2-amino-3-hidroxiopropanoato de etila ( <b>2c</b> ).....	162
<b>Figura 40 -</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>a</b> ) a 400 MHz e <sup>13</sup> C ( <b>b</b> ) a 100 MHz em CDCl <sub>3</sub> do ( <i>Z</i> )-2-(4-oxo-2-pentenilamino)- acetato de etila ( <b>4a</b> ).....	163
<b>Figura 41 -</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>a</b> ) a 400 MHz e <sup>13</sup> C ( <b>b</b> ) a 100 MHz em CDCl <sub>3</sub> do ( <i>S,Z</i> )-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila ( <b>4b</b> ).....	164
<b>Figura 42 -</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>a</b> ) a 400 MHz e <sup>13</sup> C ( <b>b</b> ) a 100 MHz em CDCl <sub>3</sub> do ( <i>S,Z</i> )-3-hidroxi-2-(4-oxo-2-pentenilamino)- propanoato de etila ( <b>4c</b> ).....	165
<b>Figura 43 -</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H ( <b>a</b> ) a 400 MHz e <sup>13</sup> C ( <b>b</b> ) a 100 MHz em CDCl <sub>3</sub> do ( <i>S,Z</i> )-1-(4-oxo-2-pentenil) pirrolidina-2-carboxilato de etila ( <b>4d</b> ).....	166

<b>Figura 44</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (Z)-3-(2-etóxi-2-oxoetilamino)-2-butenato de etila (4e).....	167
<b>Figura 45</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S,Z)-3-(1-etóxi-1-oxo-2-propanilamino)-2-butenato de etila (4f).....	168
<b>Figura 46</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S,Z)-3-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamino)-2-butenato de etila (4g).....	169
<b>Figura 47</b> - Espectro de RMN de HMBC a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S,Z)-3-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamino)-2-butenato de etila (4g).....	170
<b>Figura 48</b> - Espectro de RMN de HMQC a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S,Z)-3-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamino)-2-butenato de etila (4g).....	171
<b>Figura 49</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S,Z)-1-(4-etóxi-4-oxo-2-butenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etila (4h).....	172
<b>Figura 50</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do adipato de dietila (102).....	173
<b>Figura 51</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (5).....	174
<b>Figura 52</b> - 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-(2-etóxi-2-oxo-etilamina)-1-ciclopenteno carboxilato de etila (6a).....	175
<b>Figura 53</b> - Espectro de RMN de HMBC (a) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 2-(2-etóxi-2-oxo-etilamina)-1-ciclopenteno carboxilato de etila (6a).....	176
<b>Figura 54</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S)-2-(1-etóxi-1-oxo-2-proanilamina)-1-ciclopentenocarboxilato de etila (6b).....	177
<b>Figura 55</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S)-2-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamina)-1-ciclopentenocarboxilato de etila (6c).....	178
<b>Figura 56</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S)-1-(2-(etóxicarbonil)-1-ciclopentenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etila (6d).....	179
<b>Figura 57</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 2-hidróxi-1,2-difeniletano (benzoína) (104).....	180
<b>Figura 58</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do benzil (7).....	181
<b>Figura 59</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 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-2-metil-4,4-difenil-4,5-diidro-1H-5-pirrolinona-3-carboxilato de etila (8)..	182
<b>Figura 60</b> - Espectro de RMN de NOESY (a) a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-2-metil-4,4-difenil-4,5-diidro-1H-5-pirrolinona-3-carboxilato de etila (8).....	183

<b>Figura 61-</b> 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-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (9).....	184
<b>Figura 62-</b> Espectro de RMN de DEPT 135 (a) a 100 Espectro do 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (9).....	185
<b>Figura 63-</b> Espectro de RMN de HETCOR (a) a 400 MHz do 2-metil-4,5-difenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (9).....	186
<b>Figura 64</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 1,2-di (2-furil)-2-hidróxi-1-etanona (108).....	187
<b>Figura 65</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do Furil (10).....	188
<b>Figura 66</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do heterociclo (11).....	189
<b>Figura 67</b> - Espectro de HETCOR (a) a 400 MHz do heterociclo (11).....	190
<b>Figura 68</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (Z)-4-(2-hidroxi-etilamina)-3-penteno-2-ona (12a).....	191
<b>Figura 69</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S,Z)-4-(1-hidróxi-2-propanilamina)-3-penten-2-ona (12b).....	192
<b>Figura 70</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do 2-(2-hidroxi-etilamina) -1- ciclopentenocarboxilato de etila (12a).....	193
<b>Figura 71</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S)-2-(1-hidróxi-2-propanilamina)- 1-ciclopentenocarboxilato de etila (13b).....	194
<b>Figura 72</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 200 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (S)-2-(1,3-hidróxi-2-propanilamina)- 1-ciclopentenocarboxilato de etila (13c).....	195
<b>Figura 73</b> - 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-oxopentanodioato de dietila (14).....	196
<b>Figura 74-</b> 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-benzilamino-2-pentenodioato de dietila (15).....	197
<b>Figura 75-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (a) a 400 MHz e $^{13}\text{C}$ (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ do (Z)- 3-benzilamino-5-hidróxi-2-pentenodioato de dietila (16).....	198

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Dados de rendimento e ponto de fusão dos cloridratos dos aminoésteres <b>2a-d</b> .....	59
<b>Table 2-</b> $\beta$ -enamino carbonílicos <b>4 a-h</b> .....	63
<b>Tabela 3-</b> Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos $\beta$ -enamino carbonílicos <b>4a-h</b> ..	66
<b>Tabela 4-</b> Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ e dos compostos <b>102 e 5</b> .....	70
<b>Table 5</b> - $\beta$ -enamino carbonílicos cíclicos <b>6 a-d</b> .....	72
<b>Tabela 6-</b> Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos $\beta$ -enamino carbonílicos <b>6a-d</b> .....	74
<b>Tabela 7-</b> Análise estrutural do K-10 sob irradiação de microondas.....	78
<b>Tabela 8-</b> Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>104 e 7</b> .....	83
<b>Tabela 9</b> - Dados espectroscópicos de RMN $^1\text{H}$ $^{13}\text{C}$ dos heterociclos <b>8 e 9</b> .....	89
<b>Tabela 10-</b> Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>108 e 10</b> .....	92
<b>Tabela 11-</b> Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ do composto <b>11</b> .....	97
<b>Tabela 12-</b> Dados de rendimento e p.f dos $\beta$ -hidroxienaminos <b>12 a,b</b> .....	99
<b>Tabela 13-</b> Dados espectroscópicos de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos $\beta$ -hidroxienaminos <b>12a e 12b</b> .....	104
<b>Tabela 14-</b> Dados de rendimento e p.f dos $\beta$ -hidroxienaminos <b>13 a-c</b> .....	106
<b>Tabela 15-</b> Dados espectroscópicos de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos $\beta$ -hidroxienaminos <b>13a-c</b> .....	107
<b>Tabela 16-</b> Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ e dos compostos <b>14, 15 e 16</b> .....	113
<b>Tabela 17-</b> Microrganismos indicadores utilizados nas análises dos compostos <b>6a-d</b> .....	116
<b>Tabela 18-</b> Quantidade Substância Ativa ( $\mu\text{g}$ ) requerida para inibição dos microrganismos testados sobre CCD.....	118
<b>Tabela 19-</b> Microrganismos indicadores utilizados nas análises dos compostos <b>13a-c e 8</b> ..	119
<b>Tabela 20-</b> Quantidade Substância Ativa ( $\mu\text{g}$ ) requerida para inibição dos microrganismos testados sobre CCD.....	120

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS OU SÍMBOLOS

DMSO	dimetil sulfóxido
TMS	tetrametilsilano
NBS	<i>N</i> - bromosuccinimida
DEPT	distortionless enhanced polarization transfer
HETCOR	heteronuclear correlation spectroscopy
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple- quantum correlation
NOESY	nuclear overhauser spectroscopy
RMN	ressonância magnética nuclear
ppm	partes por milhão
J	constante de acoplamento
$\delta$	deslocamento químico
s	singleto
sl	singleto largo
d	dubleto
t	tripleto
m	multipleteo
qua	quarteto
qui	quinteto
Hz	hertz
)))	energia de ultra-som
MO	energia de microondas
MHz	mega hertz
GHz	giga hertz
$\mu$ g	micrograma
mg	miligrama
mL	mililitro
g	grama
h	horas
min	minutos
W	Watts
%	percentagem

t.a	temperatura ambiente
p.f.	ponto de fusão
p.e.	ponto de ebulição
col.	colaboradores
Me	metil
Bn	benzil
<i>i</i> -Pr	isopropil
<i>t</i> -Bu	terc-butil
Ph	fenil
Sa	<i>Staphylococcus aureus</i>
Se	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Ec	<i>Eschericchia coli</i>
Ss	<i>Salmonella setubal</i>
Kp	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Bs	<i>Bacillus subtilis</i>
Pa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Sc	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Ca	<i>Candida albicans</i>
Cd	<i>Candida dubliniensis</i>
Cn	<i>Cryptococcus neoformans</i>



## SUMÁRIO

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>1-INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	20
<b>2-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	25
<b>2.1-β-ENAMINO CARBONÍLICOS: ASPECTOS GERAIS</b> .....	25
2.1.1 -REAÇÕES DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS.....	29
2.1.2- REATIVIDADE DE COMPOSTOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS.....	37
<b>2.2-USO DE SUPORTE SÓLIDO EM REAÇÕES ORGÂNICAS:</b>	
<b>MONTMORILLONITA - ASPECTOS GERAIS</b> .....	48
<b>2.3-USO DE MICROONDAS EM REAÇÕES ORGÂNICAS</b> .....	52
2.3.1- PRINCÍPIOS GERAIS.....	53
2.3.2- REAÇÕES ORGÂNICAS NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE.....	55
<b>3-APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	57
<b>3.1-OBTENÇÃO DOS α-AMINOÉSTERES 2a-d</b> .....	57
<b>3.2-OBTENÇÃO DOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS</b> .....	59
3.2.1-OBTENÇÃO DOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS <b>4 a-h</b> .....	60
3.2.2-OBTENÇÃO DOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS CÍCLICOS <b>6a-d</b> .....	69
3.2.3-AVALIAÇÃO DA PUREZA ÓTICA DO β-ENAMINO CARBONÍLICO <b>4b</b> ATRAVÉS DE CROMATOGRAFIA GASOSA ENANTIOSELETIVA.....	76
<b>3.3-ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS β-ENAMINO         CARBONÍLICOS UTILIZANDO 1,2-DICETONAS</b> .....	80
3.3.1-ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS UTILIZANDO A BENZIL <b>7</b> .....	80
3.3.2-ESTUDO DA REATIVIDADE DO COMPOSTO β-ENAMINO CARBONÍLICO <b>4e</b> UTILIZANDO FURIL <b>10</b> .....	90
<b>3.4-ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS β- ENAMINO         CARBONÍLICOS: REAÇÃO DE REDUÇÃO UTILIZANDO         NaBH<sub>4</sub></b> .....	97
3.4.1-OBTENÇÃO DE β-HIDROXIENAMINO ACÍCLICO <b>12 a,b</b> .....	98

3.4.2- OBTENÇÃO DE $\beta$ -HIDROXIENAMINO CARBONÍLICOS CÍCLICOS	
13a-c.....	105
3.4.3-ESTUDO DA REATIVIDADE DO 3-BENZILAMINO-2-PENTENODIOATO DE DIETILA (15) UTILIZANDO NaBH <sub>4</sub> .....	108
<b>4-DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA “IN VITRO” EMPREGANDO O MÉTODO DA BIOAUTOGRAFIA.....</b>	<b>114</b>
<b>5-CONCLUSÕES.....</b>	<b>125</b>
<b>6-PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>127</b>
<b>6.1-INSTRUMENTAÇÃO GERAL.....</b>	<b>127</b>
<b>6.2-SOLVENTES.....</b>	<b>127</b>
<b>6.3-OBTENÇÃO DOS AMINOÉSTERES 2 a-d.....</b>	<b>128</b>
Procedimento Geral (método 1): HCl/EtOH.....	128
Procedimento Geral (método 2): SOCl <sub>2</sub> /EtOH.....	128
6.3a.Cloridrato de 2-aminoacetato de etila ( <b>2a</b> ).....	128
6.3b. Cloridrato do ( <i>S</i> )-2-aminopropanoato de etila ( <b>2b</b> ).....	129
6.3c.Cloridrato do ( <i>S</i> )-2-amino-3-hidroxiopropanoato de etila ( <b>2c</b> ).....	129
6.3d. Cloridrato do ( <i>S</i> )-pirrolidina-2-carboxilato de etila ( <b>2d</b> ).....	129
<b>6.4-OBTENÇÃO DOS <math>\beta</math>-ENAMINO CARBONÍLICOS 4 a-h.....</b>	<b>129</b>
Procedimento Geral (método 1): MO.....	129
Procedimento Geral (método 2): K-10/MO .....	130
Procedimento Geral (método 3): KSF/MO.....	130
6.4a. ( <i>Z</i> )-2-(4-oxo-2-pentenilamina)- acetato de etila ( <b>4a</b> ).....	130
6.4b. ( <i>S,Z</i> )-2-(4-oxo-2-pentenilamina)-propanoato de etila ( <b>4b</b> ).....	131
6.4c.( <i>S,Z</i> )-3-hidroxi-2-(4-oxo-2-pentenilamina) -propanoato de etila ( <b>4c</b> ).....	131
6.4d. ( <i>S,Z</i> )-1-(4-oxo-2-pentenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etila ( <b>4d</b> ).....	132
6.4e. ( <i>Z</i> )-3-(2-etóxi-2-oxoetilamina)-2-butenato de etila ( <b>4e</b> ).....	133
6.4f. ( <i>S,Z</i> )-3-(1-etóxi-1-oxo-2-propanilamina)- 2-butenato de etila ( <b>4f</b> ).....	133
6.4g. ( <i>S,Z</i> )-3- (1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamina)-2-butenato de etila ( <b>4g</b> ).....	134
6.4h. ( <i>S,Z</i> )-1-(4-etóxi-4-oxo-2-butenil)-pirrolidina-2- carboxilato de etila ( <b>4h</b> )....	134
<b>6.5-OBTENÇÃO DOS <math>\beta</math>-ENAMINO CARBONÍLICOS 6 a-d.....</b>	<b>135</b>
6.5.1. Obtenção do Adipato de dietila ( <b>103</b> ).....	135
6.5.2. Obtenção do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila ( <b>5</b> ).....	136

6.5.3-Obtenção dos $\beta$ -Enamino carbonílicos cíclicos <b>6 a-d</b> .....	136
Procedimento Geral (método 1): MO.....	136
Procedimento Geral (método 2): K-10/MO.....	137
Procedimento Geral (método 3): KSF/MO.....	137
6.5.3a. 2-(2-etóxi-2-oxo-etilamina)1-ciclopenteno carboxilato de etila ( <b>6a</b> ).....	137
6.5.3b. (S)-2-(1-etóxi-1-oxo-2-proanilamina)-1-ciclopentenecarboxilato de etila ( <b>6b</b> ).....	138
6.5.3c. Obtenção do (S)-2-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamina) -1-ciclopentenecarboxilato de etila ( <b>6c</b> ).....	139
6.5.3d. (S)-1-(2-(etóxicarbonil)- 1-ciclopentenil) -pirrilidina-2-carboxilato de etila ( <b>6d</b> ).....	139
<b>6.6 - PUREZA ÓTICA DO <math>\beta</math>-ENAMINO CARBONÍLICO 4b</b> .....	140
6.6a. Obtenção da (RS,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila ( <b>4b1</b> ) ou (R,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila ( <b>4b2</b> ).....	140
6.6b. Obtenção da (S,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila ( <b>4b</b> ).....	140
6.6c. Reação de Esterificação da L-alanina ( <b>1b</b> ).....	141
6.6d. Trifluoracetilação do cloridrato do (S)-2-aminopropanoato de metila ( <b>2b3</b> )..	141
<b>6.7-REAÇÕES DOS COMPOSTOS <math>\beta</math>-ENAMINO CARBONÍLICOS E 1,2-DICETONAS</b> .....	141
6.7.1-Obtenção do 1,2-difeniletano- 2-hidróxi-1-ona (benzoína) ( <b>104</b> ).....	141
6.7.2. Preparação do <i>Claycop</i> e <i>Clayfen</i> .....	142
6.7.2.1. Obtenção do <i>Claycop</i> (K-10/Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).....	142
6.7.2.2. Obtenção do <i>Clayfen</i> (K-10/Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).....	142
6.7.3.Obtenção da benzil ( <b>7</b> ).....	142
Procedimento (método 1): CuSO <sub>4</sub> . 5H <sub>2</sub> O/t.a.....	142
Procedimento (método 2): MO/ <i>Claycop</i> .....	143
Procedimento (método 3): MO/ <i>Clayfen</i> .....	143
6.7.4. Obtenção do 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-2-metil-4,4-difenil-4,5-diidro-1H-5-pirrolinona-3-carboxilato de etila ( <b>8</b> ).....	144
Procedimento (método 1): EtOH/Refluxo.....	144
Procedimento (método 2): MO/K-10.....	144
6.7.5. Obtenção do 2-metil-4,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila ( <b>9</b> ).....	145
Procedimento (método 1): K-10/EtOH/Refluxo.....	145

6.7.6. Obtenção do 1,2-di-2-furanil-etano-2-hidróxi-1-ona ( <b>108</b> ).....	145
6.7.7. Obtenção da Furil ( <b>10</b> ).....	146
Procedimento (método 1): CuSO <sub>4</sub> . 5H <sub>2</sub> O/t.a .....	146
Procedimento (método 2): MO/Claycop.....	146
Procedimento (método 3): MO/Clayfen.....	146
6.7.8.Obtenção do heterocilo ( <b>11</b> ).....	147
Procedimento (método 1): EtOH/Refluxo.....	147
<b>6.8- REDUÇÃO DOS COMPOSTOS β- ENAMINO CARBONÍLICOS</b>	
<b>COM NaBH<sub>4</sub></b> .....	148
6.8.1-OBTENÇÃO DE β-HIDROXI ENAMINO CARBONÍLICOS ACÍCLICOS	
<b>12a,b</b> .....	148
Procedimento Geral.....	148
6.8.1a. (Z)-4-(2-hidroxi-etilamina)-3-penteno-2-ona ( <b>12a</b> ).....	148
6.8.1b. (S,Z)-4-(1-hidróxi-2-propanilamina)-3-penten-2-ona ( <b>12b</b> ).....	148
6.8.2-OBTENÇÃO DE β-HIDROXIENAMINO CARBONÍLICOS CÍCLICOS	
<b>13 a-c</b> .....	149
Procedimento Geral.....	149
6.8.2a. 2-(2-hidroxi-etilamina) 1- ciclopentenocarboxilato de etila ( <b>13a</b> ).....	149
6.8.2b. (S)-2-(1-hidróxi-2-propanilamina) 1-ciclopentenocarboxilato de etila ( <b>13b</b> )....	149
6.8.2c. 2-(1,3-diidróxi-2-propanilamina)- 1-ciclopentenocarboxilato de etila ( <b>13c</b> ).....	150
6.8.3- REDUÇÃO DO 3-BENZILAMINO-2-PENTENODIOATO DE DIETILA ( <b>15</b> )	
COM NaBH <sub>4</sub> .....	150
6.8.3.1.Obtenção do Ácido 3-oxopentanodióico ( <b>112</b> ).....	150
6.8.3.2. Obtenção do 3-oxopentanodioato de dietila ( <b>14</b> ).....	151
6.8.3.3. Obtenção do 3-benzilamino-2-pentenodioato de dietila ( <b>15</b> ).....	151
6.8.3.4. Obtenção do (Z)-3-(benzilamino)-5-hidróxi-2-pentenoato de etila ( <b>16</b> ).....	152
<b>6.9 – DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA “IN VITRO”</b>	
<b>EMPREGANDO O MÉTODO DA BIOAUTOGRAFIA</b> .....	152
Procedimento Geral.....	152
<b>7-BIBLIOGRAFIA</b> .....	154
<b>ESPECTROS RMN</b> .....	159

## 1-INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química envolvendo a preparação e a reatividade de compostos β-enamino carbonílicos assim como seu uso na preparação de moléculas estruturalmente complexas, vem sendo amplamente descrita na literatura<sup>1,2</sup>. O interesse por esta classe de compostos é devido a sua versatilidade como “synthons” para uma variedade de transformações sintéticas que combinadas a métodos específicos de alterações de grupos funcionais leva a construção de fragmentos de importância sintética na química orgânica. A importância destes compostos como intermediários sintéticos está relacionada a sua polifuncionalidade, pois apresentam dois centros eletrofílicos<sup>3,4</sup>, e três centros nucleofílicos<sup>5-7</sup> em seu esqueleto (N-C=C-C=O), o que possibilita reações frente a nucleófilos e eletrófilos<sup>8</sup>. Muitos fármacos, agroquímicos, bem como produtos naturais com atividade biológica comprovada podem ser obtidos através de rotas sintéticas que envolvem enamino carbonílicos como intermediário.

Neste contexto, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo estudos tendo como sistema central compostos β-enamino carbonílicos, explorando diferentes metodologias de reações em meio heterogêneo, das quais podemos destacar o emprego de um argilo mineral, a montmorillonita (K-10) como suporte sólido, associado a diferentes técnicas como microondas e ultra-som<sup>9-12</sup>.

---

<sup>1</sup> Scott, A.I.; Howard, J.W.; Moyna, G., *Synthetic Communications*, **1997**, 27,1561.

<sup>2</sup> Mitscher, L.; *The Organic Chemistry of Drugs Synthesis*. John Wiley & Sons. Vol.I, **1997**.

<sup>3</sup> Maquestiau, J.; Eynde, J.V.; Marnderliep, R. *Bull. Soc.Chem. Belg.*, **1984**, 93, 1073.

<sup>4</sup> Kashima, C.; Konno, Y.; Yoshiawra, N.; Tajima, T. *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 1535.

<sup>5</sup> Meyers, A.I.; Gault, R. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 698.

<sup>6</sup> Buckler, R.T.; Hartzler, H. E. *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 509.

<sup>7</sup> Alberola, A.; Andrés, C.; Ortega, A.G.; Pedrosa, R.; Vicente, M. *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24, 709.

<sup>8</sup> Kuckländer, V. In: *The Chemistry of Enaminones. Part 1*. Rappoport, Z. John Wiley & Sons. New York, **1994**.

<sup>9</sup> Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Valduga, C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 1453.

<sup>10</sup> Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Valduga, C.; Squizani, A. *Synthesis*, **1998**, 1019.

<sup>11</sup> Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Rosso, G. B.; Oriques, D. A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 6, 994.

<sup>12</sup> Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Morel, A. F.; Costa, C. C.; Lima, M. G. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17, 184.

Recentemente descrevemos o uso de forno de microondas doméstico, na preparação destes compostos em reações usando suporte sólido e ausência de solventes<sup>11,12</sup>. O emprego de reações na ausência de solvente, meio heterogêneo e microondas vem recebendo especial atenção pelos químicos orgânicos devido as condições reacionais requeridas, cujo tempo reacional bem como a geração de resíduos diminuem consideravelmente<sup>13</sup>, condições estas que atendem aos princípios fundamentais da “Química Verde”<sup>14</sup>. As reações efetuadas sem solvente, onde os reagentes são adsorvidos em suportes sólidos associadas a energia de microondas, tem sido utilizadas com muito sucesso, pois óxidos inorgânicos como argilas, sílica e alumina não absorvem ou absorvem fracamente as microondas em 2450 MHz, não sendo obstáculo para a transmissão das microondas, portanto os suportes permanecem com suas propriedades inalteradas durante a reação<sup>15</sup>.

A literatura descreve que compostos β-enamino carbonílicos derivados de α-aminoácidos vem sendo empregados como unidades multifuncionais para a construção de sistemas heterocíclicos, como por exemplo oxazolidinonas<sup>16</sup>, pirróis<sup>17</sup> e α-amino-β-lactamas<sup>18</sup>. A possibilidade do uso de aminas quirais, neste caso representadas pelo emprego de aminas derivadas de α-aminoácidos fazem destes compostos intermediários bastante atraentes para obtenção de compostos com atividade biológica.

Em continuidade a nossos estudos, explorando diferentes metodologias de reação tendo como sistema central compostos β-enamino carbonílicos, derivados de α-aminoácidos, temos como principais objetivos neste trabalho:

- Estabelecer metodologias para obtenção de compostos β-enamino carbonílicos a partir de compostos dicarbonílicos com cloridrato de aminoésteres, empregando reações em meio heterogêneo e energia de microondas (Esquema 1);

---

<sup>13</sup> Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225.

<sup>14</sup> Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova*, **2000**, 23, 102.

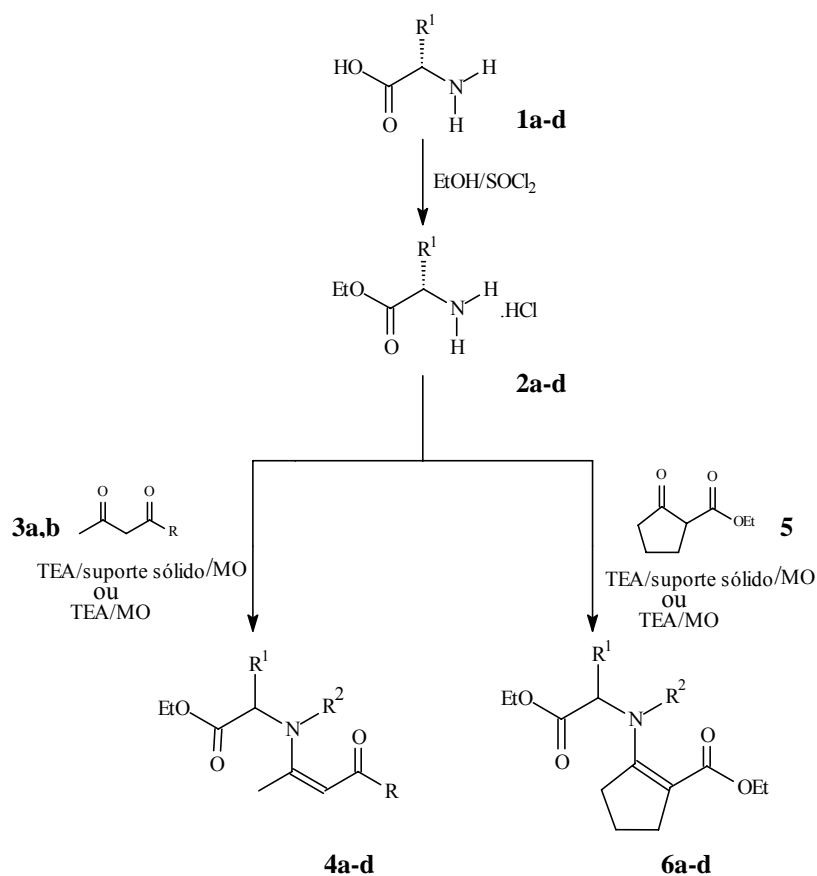
<sup>15</sup> Caddick, S., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10403.

<sup>16</sup> Gupta, S. K., *Synthesis*, **1975**, 724.

<sup>17</sup> Hombrecher, H. K.; Horter G., *Synthesis*, **1990**, 389.

<sup>18</sup> Sharma, S.D.; Gupta, P. K., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 46, 4587.

- Avaliar a obtenção dos β-enamino carbonílicos propostos, em um estudo comparativo entre a utilização de suportes sólidos com características ácidas (K-10 e KSF);
- Avaliar a reatividade dos centros N- e C- nucleófilos dos compostos β-enamino carbonílicos acíclicos obtidos, frente a 1,2-dicetonas em reações de ciclização (Esquema 2);
- Investigar a reatividade dos compostos β-enamino carbonílicos obtidos em reações de redução, empregando NaBH<sub>4</sub> como agente redutor (Esquema 3);
- Testar a atividade antimicrobiana frente a uma série de bactérias e fungos dos compostos cíclicos obtidos, empregando a técnica de Bioautografia<sup>19</sup>.



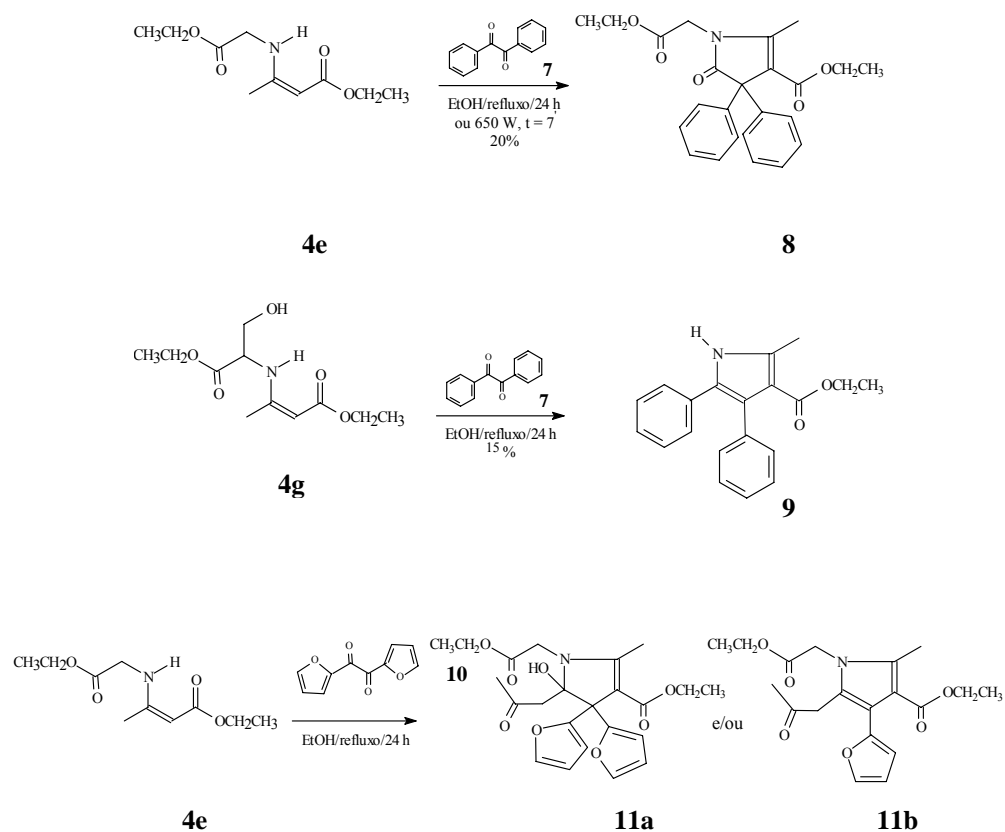
<sup>19</sup> Hamburger, M.; Hostettmann, K. *Phytochemistry.*, **1991**, 30 (12), 3864.

<b>4</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
<b>R</b>	Me	Me	Me	Me	OEt	OEt	OEt	OEt
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	-CH <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	Me	-CH <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H

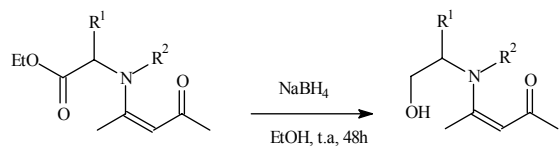
<b>6</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	-CH <sub>2</sub> OH	
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

**Esquema 1:** Obtenção de compostos β-enamino carbonílicos.



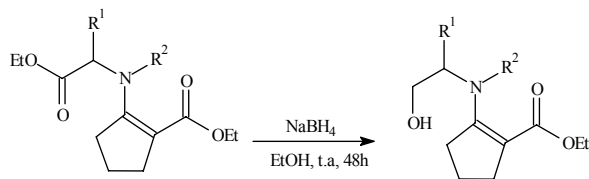
**Esquema 2:** Reatividade de compostos β-enamino carbonílicos utilizando 1,2-dicetonas.





**4 a,b**

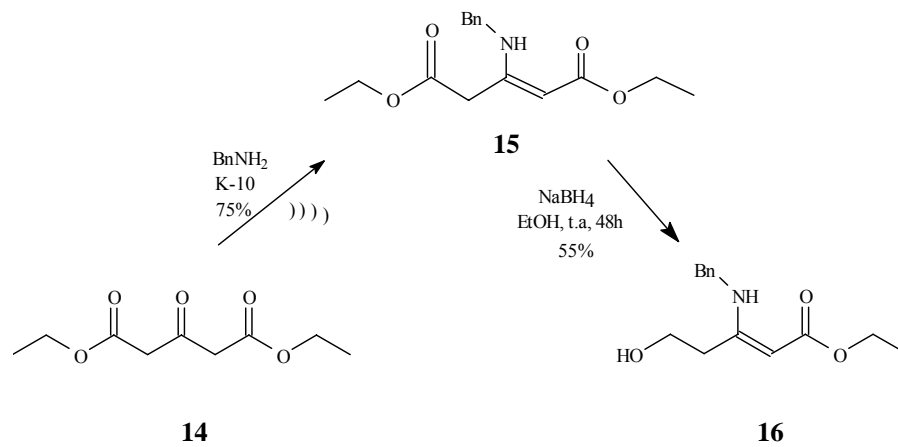
**12 a,b**



**6 a-c**

**13 a-c**

4, 6, 12 ou 13	a	b	c
R <sup>1</sup>	H	Me	CH <sub>2</sub> OH
R <sup>2</sup>	H	H	H



**14**

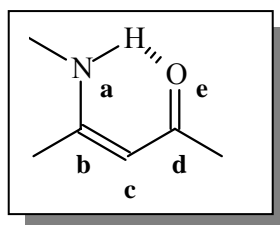
**16**

**Esquema 3:** Reatividade de compostos β-enamino carbonílicos utilizando NaBH<sub>4</sub>.

## 2-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1- β-ENAMINO CARBONÍLICOS: ASPECTOS GERAIS

O termo geral enamino foi introduzido por Greenhill, para definir qualquer composto que possui um sistema conjugado do tipo (N-C=C-C=O), como mostra a Figura 1. Enaminonas são compostos β-enamino carbonílicos derivados de β-dicetonas, β-cetoésteres e outros compostos α,β-insaturados. Os representantes mais comuns desta classe são as β-enamino cetonas (amidas vinílogas) e β-enamino ésteres (uretanos vinílogas); denominações como “β-enaminoenona”, “acilvinilamina”, “acilenamina” ou ainda sistema β-amino-α,β-insaturado também são encontrados na literatura<sup>20</sup>.



**Figura 1:** Estrutura de um composto β-enamino carbonílico.

Compostos deste tipo são considerados etileno capto-dativos, devido ao efeito mesomérico dos substituintes acila e amino sobre a ligação dupla (o que também é denominado efeito “push-pull” de elétrons)<sup>21</sup>. A deslocalização de elétrons π, decorrente deste efeito, tem como consequência uma notável polarização destes carbonos olefínicos (como se pode constatar pelo seus deslocamentos químicos de <sup>13</sup>C não usuais)<sup>22</sup>, conferindo a estes compostos reatividade

<sup>20</sup> Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, 6, 277.

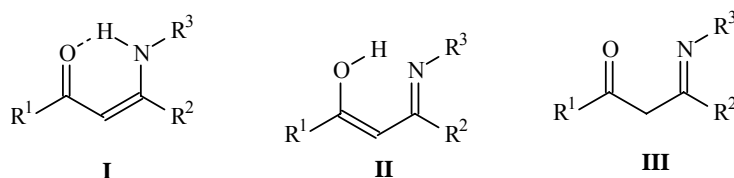
<sup>21</sup> Sandström, J. *Top. Stereochem.*, **1993**, 14, 83.

<sup>22</sup> Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P. *Can. J. Chem.*, **1990**, 77, 130.

distinta de seus correlatos estruturais enamina e enona (pela estabilização de seus estados de transição polares)<sup>23</sup>.

A química de enamionas vem sendo bastante estudada, pela versatilidade sintética demonstrada por estes compostos, podendo reagir frente a eletrófilos e nucleófilos<sup>3-8</sup>, e algumas questões estruturais tem sido mencionada na literatura com respeito a estes sistemas; o primeiro item a considerar envolve tautomerismo.

Compostos β-enamino carbonílicos acíclicos<sup>24</sup> podem existir na forma de três tautômeros (**I- III**) que podem ser considerados como estrutura básica para estes compostos (Figura 2).



**Figura 2:** Formas tautoméricas dos β-enamino carbonílicos acíclicos.

A existência destas formas tautoméricas tem sido evidenciadas através de estudos termoquímicos, cristalográficos e análises de IV,UV e RMN demonstrando que a maioria dos compostos β-enamino carbonílicos acíclicos podem ser melhor caracterizados pela forma tautomérica **I**<sup>25</sup>. Algumas observações relacionadas aos compostos cíclicos desta classe, também sugerem que estes existam principalmente na forma enaminoacetato (**I**)<sup>26</sup>.

Quanto a forma geométrica são possíveis quatro diferentes formas isoméricas para o sistema β-enamino carbonílicos: *Z,s-Z*; *Z,s-E*; *E,s-Z* e *E,s-E* (Figura 3).

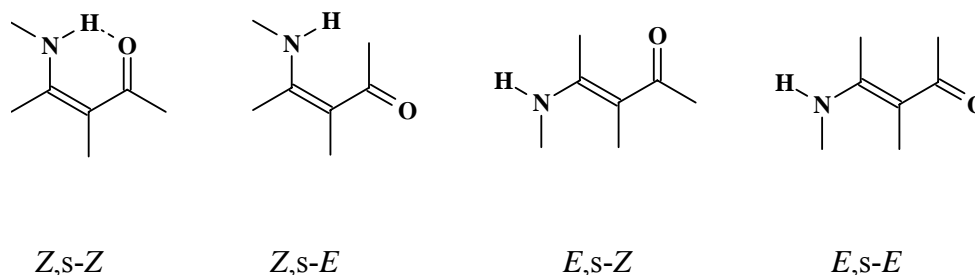
---

<sup>23</sup> Morales-Ríos, M. S.; García-Velgara, M.; Cuevas-cervantes, H.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.*, **2000**, *38*, 172.

<sup>24</sup> Ueno, K.; Martell, A. E., *Phys. Chem.*, **1955**, *59*, 998; **1957**, *61*, 257.

<sup>25</sup> Silva, M. A. V. R.; Silva, M. D M.; C. R.; Paiva, J. P. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1993**, 1765.

<sup>26</sup> Greenhill, J. V. *Chem. Soc., Ser.B.*, **1969**, 299.



**Figura 3:** Conformações possíveis dos compostos β-enamino carbonílicos.

A interconversão destes isômeros depende de uma série de fatores estruturais tais como: efeitos estéricos, ligações hidrogênio intra ou intermoleculares e ainda interações entre soluto-solvente<sup>27,28</sup>. Em geral métodos espectroscópicos demonstraram que para β-enamino carbonílicos derivados de aminas primárias e secundárias existe predominância para os estereoisômeros *Z*, em solventes apolares. As formas *E-s-E* e *E-s-Z*, são sensíveis ao tamanho do substituinte ligado à carbonila e a natureza do solvente. Quando ausente o impedimento estérico, ligações hidrogênio intramoleculares (formação do anel de seis membros do quelato) na conformação *Z-s-Z* é em muitos casos favorecida em soluções diluídas apolares. Sendo que a força destas ligações é mais forte nas β-enamino cetonas que nos β-enamino ésteres<sup>29</sup>. O aumento da concentração da solução e/ou uso de solventes polares, particularmente os que formam fortes ligações hidrogênio, favorece a contribuição dos estereoisômeros *E*. Enaminonas terciárias tendem a adotar a conformação *E*, a qual é estericamente menos impedida<sup>27</sup>.

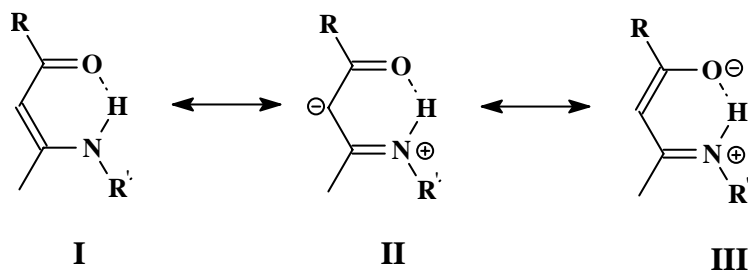
Da mesma forma o padrão estrutural também pode influenciar a reatividade do sistema enamínona ( $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ), através da distribuição eletrônica ao longo de seus centros reativos (**a**, **c** e **e**-nucleofílicos e **b** e **d**-eletrofílicos), e da distância interatômica entre eles<sup>30</sup>. Figura 4.

<sup>27</sup> Ostercamp, D. L., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35,1632.

<sup>28</sup> Czrewinska, E.; Kozerski, L. *Org. Mag. Res.*, **1976**, 8, 345.

<sup>29</sup> Dane, E.; Drees, F.; Konrad, P.; Dockner, T. *Angew. Chem.*, **1962**, 74, 873.

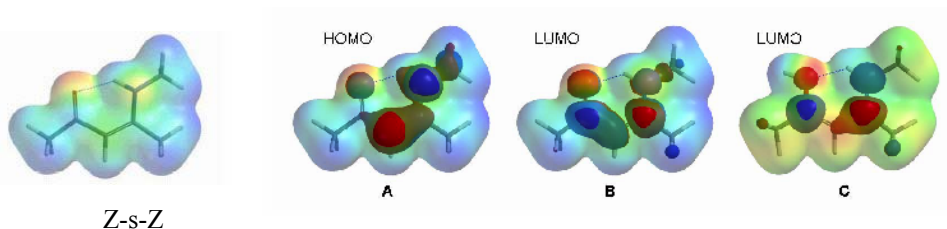
<sup>30</sup> Cone, E. J.; Garner, R. H.; Hayes, A.W. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 4436.



**Figura 4:** Estruturas de ressonância dos compostos β-enamino carbonílicos.

O padrão de substituição nas enamionas também altera a reatividade destes centros. Assim, o centro N<sub>a</sub> (Figura 1) de uma β-enamino cetona deve ser menos nucleofílico que o de um β-enamino éster, devido ao efeito retirador de elétrons mais acentuado da função cetona. A reatividade destes sistemas pode ser compreendida examinando a distribuição eletrônica através de cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares (Figura 5), os quais demonstram consistência com os resultados experimentais frente a eletrófilos e nucleófilos<sup>31</sup>.

Na representação gráfica dos orbitais, as cores vermelho e azul representam as fases, e as formas representam as regiões de maior probabilidade de se encontrar os elétrons. Em geral, nessas representações o volume do orbital sobre um átomo ou grupo de átomos indica uma maior probabilidade de se encontrar os elétrons neste átomo ou grupos de átomos. A figura 5, mostra a distribuição do potencial eletrostático para os orbitais moleculares HOMO (5A) e LUMO (5B e 5C), para um sistema β-enamino carbonílico. A representação do potencial eletrostático é feita por cores, e por convenção a densidade eletrônica diminui gradativamente, do vermelho ao amarelo e ao azul.



**Figura 5:** Representação Típica do potencial eletrostático para um sistema β-enamino carbonílico (Z-s-Z).

<sup>31</sup> Palmieri, G.; Cimarelli, C. *Arkivoc*, **2006**, 104.

Quando enaminonas reagem frente a eletrófilos, ocorre preferencialmente o ataque do carbono  $\alpha$  da enaminona ao centro eletrofílico do eletrófilo, pois este carbono apresenta maior densidade eletrônica, como demonstra figura 5A. Entretanto reações frente a nucleófilos ocorrem no átomo de carbono  $sp^2$  ligado ao átomo de nitrogênio ou na carbonila, que são os centros eletrofílicos da enaminona, pois apresentam menor densidade eletrônica (Figura 5B). Enaminonas protonadas, reagem com nucleófilos preferencialmente no carbono  $sp^2$  imínico, como mostra Figura 5C.

Duas revisões sobre enaminonas<sup>20,32</sup> e outras duas sobre enaminas, englobando enaminonas<sup>33,34</sup>, abrangem a literatura até 1993. Recentemente podemos citar quatro revisões bibliográficas referentes a estudos na obtenção e/ou reatividade de compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos<sup>35-37</sup>. A seguir, temos como propósito mencionar uma breve revisão bibliográfica, englobando a pesquisa desenvolvida em nosso grupo, e também mostrar alguns dados bibliográficos descritos na literatura relacionados a este trabalho, em especial  $\beta$ -enamino carbonílicos derivados de  $\alpha$ -aminoácidos .

### 2.1.1-REAÇÕES DE OBTENÇÃO DE COMPOSTOS $\beta$ -ENAMINO CARBONÍLICOS

O método geral descrito na literatura para a obtenção de compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos envolve a reação entre  $\beta$ -dicarbonílicos com aminas, empregando solvente aromático com remoção azeotrópica da água formada<sup>30,38-40</sup> ou ainda pelo uso de amônia gasosa e compostos  $\beta$ -dicarbonílicos em solução<sup>41</sup>. Dependendo da reatividade das aminas empregadas, outros métodos utilizando autoclave e altas temperaturas são também descritos, o que conduzem a formação de produtos secundários em alta proporção.

---

<sup>32</sup> Lue, P.; Greenhill, J. V. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 67, 207.

<sup>33</sup> Granik, V. G.; Russ, *Chem. Rev.(Engl. Tranl.)*, **1984**, 53, 383.

<sup>34</sup> Cervinka, O. In: *The Chemistry of Enamines*. Rapoport, Z., ed.: Wiley; Chichester, **1994**.

<sup>35</sup> Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova*, **2004**, 27, 89.

<sup>36</sup> Kascheres, C. M. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 14, 945.

<sup>37</sup> Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, 41, 461.

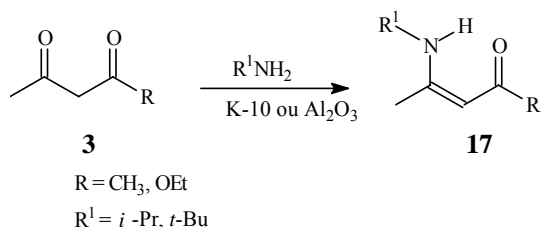
<sup>38</sup> Jirkovsky, I., *Can. J. Chem.*, **1974**, 52, 55.

<sup>39</sup> Azzaro, M.; Geribaldi, S.; Videau, B. *Synthesis*, **1981**, 880.

<sup>40</sup> Greenhill, J. V., Dixon, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, 2211.

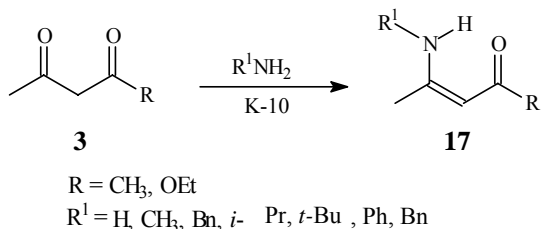
<sup>41</sup> Jotwani, P.; Singh, J.; Anand, N. *Indian. J. Chem.*, **1988**, 27b, 166.

Devido as condições drásticas descritas para obtenção de compostos β-enamino carbonílicos, nosso grupo publicou em 1990<sup>42</sup>, um estudo sistemático para a síntese de β-enamino cetonas e ésteres, explorando reações com suporte sólido (Esquema 4). Neste trabalho, o composto β-dicarbonílico, acetoacetato de etila ou acetilacetona foi impregnado em alumina neutra ou montmorillonita, utilizando aminas impedidas como *i*-propilamina e *t*-butilamina. O estudo comparativo entre os suportes sólidos utilizados demonstrou que a montmorillonita, K-10 por apresentar um caráter de ácido de Lewis<sup>43</sup>, acentua o caráter eletrofílico da carbonila do dicarbonílico favorecendo a formação do produto, obtendo-se desta forma β-enamino cetonas e β-enamino ésteres com alta seletividade, excelentes rendimentos e condições brandas, pois as reações foram conduzidas a temperatura ambiente e são facilmente isoladas.



**Esquema 4.**

Como os resultados empregando K-10 forneceram os melhores rendimentos, em 1994<sup>44</sup> a síntese de uma série de β-enamino cetonas e β-enamino ésteres acíclicos, utilizando a metodologia de reações sob suporte sólido K-10, foi descrita constituindo-se em um método seletivo, versátil e simples para a obtenção de compostos β-enamino carbonílicos, Esquema 5.



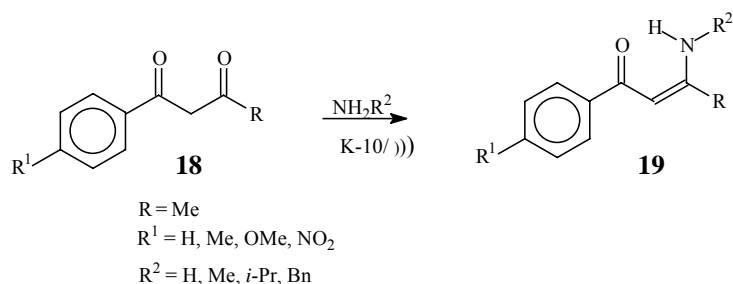
**Esquema 5.**

<sup>42</sup> Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Salvatore, S.J.S.A, *Quim. Nova*, **1990**, *13*, 67.

<sup>43</sup> Laszlo, P. *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*. ed.: Academic Press, U.S.A, **1987**.

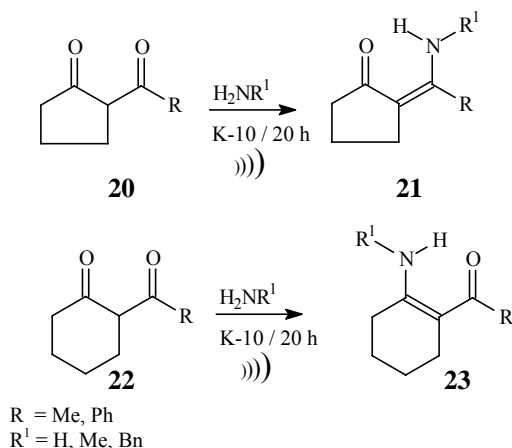
<sup>44</sup> Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Missio, L.; Andricopulo, A. *Synthesis*, **1994**, 898.

Com o objetivo de ampliar o escopo da reação, em 1998<sup>10</sup> foi efetuada a síntese de uma série de β-enamino cetonas não simétricas utilizando a metodologia de reações sob suporte sólido, K-10 e sonicação, utilizando sistemas 1,3-dicarbonílicos *p*-fenil substituídos **18** (Esquema 6) e sistemas 1,3-dicarbonílicos derivados de 2-acilcicloalcanonas **20 e 22**, de acordo com o Esquema 7.



**Esquema 6.**

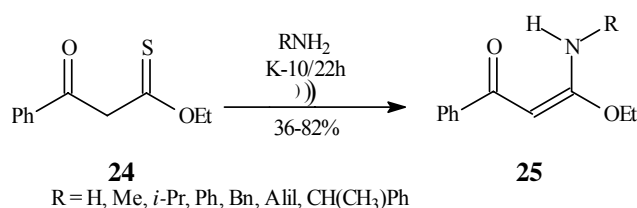
Para os sistemas 1,3-dicarbonílicos derivados de 2-acilcicloalcanonas de 5 e 6 membros, observou-se uma regioseletividade no ataque da amina ao centro eletrofílico obtendo-se enamino cetonas *exocíclicas* para anéis de 5 membros e enamino cetonas *endocíclicas* para sistemas de 6 membros.



**Esquema 7.**

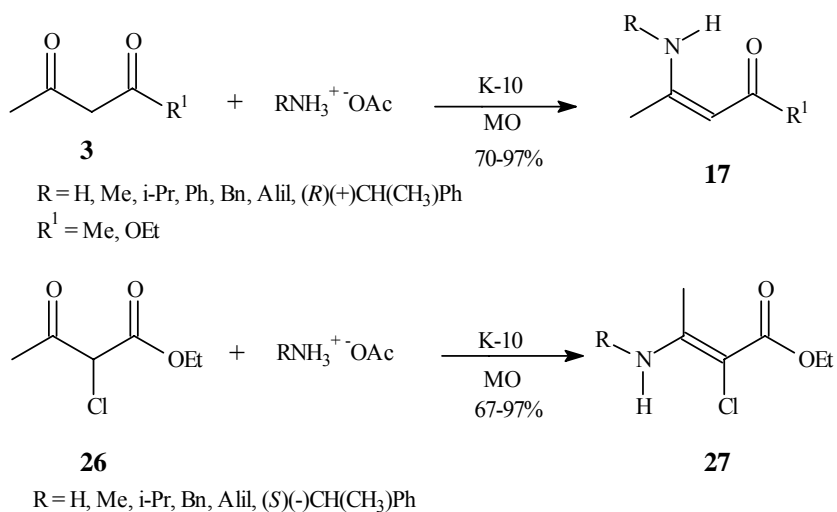


Em 2003<sup>45</sup> foi descrita a obtenção regioseletiva de  $\alpha$ -oxocetenos O,N-acetais, a partir de  $\beta$ -tioxo éster e aminas primárias, utilizando reações sob suporte (K-10) e ultra-som (Esquema 8), cujos resultados descritos da literatura<sup>46</sup> demonstram que a regioseletividade na formação destes compostos é dependente do meio e das condições de reação.



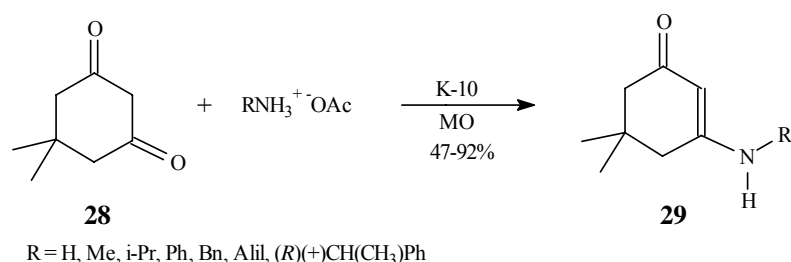
**Esquema 8.**

Braibante e col.<sup>11</sup>, em 2003 com o intuito de diminuir o tempo reacional na obtenção compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos **17**, empregaram a metodologia de suporte sólido associada à irradiação de microondas. Aminas com baixos pontos de ebulição foram utilizadas, sob forma de sais derivados de acetatos de amônio ou da amina correspondente, (Esquema 9).



<sup>45</sup> Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Roza, J. K.; Henriques, D. M.; Tavares, L. C. *Synthesis*, **2003**, 8, 1160.

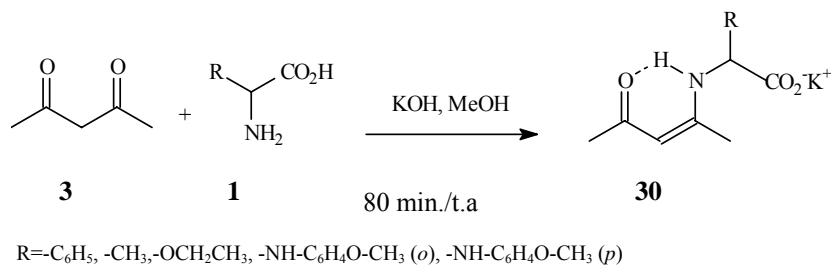
<sup>46</sup> Mounssounga, J.; Bouquant, J. *Synthesis*, **1994**, 483.



**Esquema 9**

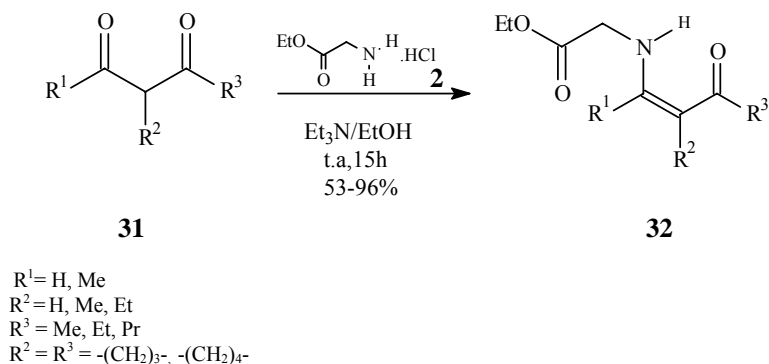
Vários métodos vem sendo desenvolvidos na tentativa de obtenção destes compostos, com alto grau de pureza e bons rendimentos. Um método alternativo para obtenção de compostos β-enamino carbonílicos envolve a condensação de aminas derivadas de aminoácidos com 1,3-dicarbonílicos, levando a formação β-enamino carbonílicos assimétricos, os quais daremos ênfase nesta revisão bibliográfica.

Dane e col.<sup>29</sup> utilizaram aminoácidos na obtenção de β-enamino cetonas na presença de solução alcoólica de KOH em metanol, (Esquema 10).



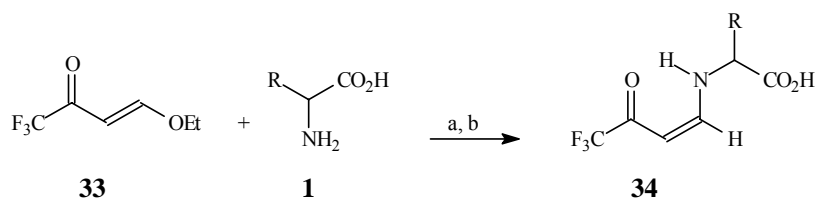
**Esquema 10**

Hombrecher<sup>17</sup>, em 1990 descreve a obtenção de β-enamino cetonas derivadas da glicina, na presença de trietilamina em etanol e temperatura ambiente. Esquema 11.



**Esquema 11.**

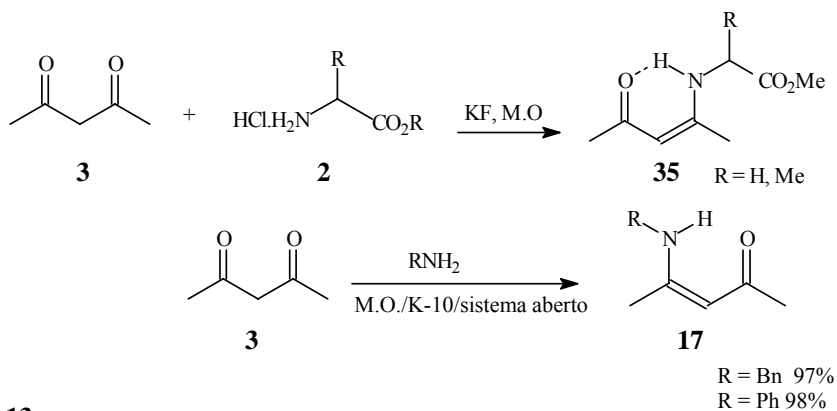
Gerus e col.<sup>47</sup> utilizaram a formação de uma β-enamino cetona como forma de proteção do grupo amino terminal de aminoácidos na síntese de peptídeos. Os aminoácidos reagem com 4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona fornecendo β-enamino aminoácidos N-protégidos, Esquema 12.



a) NaOH/H<sub>2</sub>O, t.a.  
b) HCl 6 M  
R = Me, i-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, t-Bu, Bn

**Esquema 12.**

Hamelim e col.<sup>48</sup> em 1993 utilizando energia de microondas, KF como suporte sólido e α-amino ésteres ou aminas não voláteis como anilina e benzilamina, obtiveram β-enamino cetonas derivadas da acetilacetona com bons rendimentos, conforme Esquema 13.

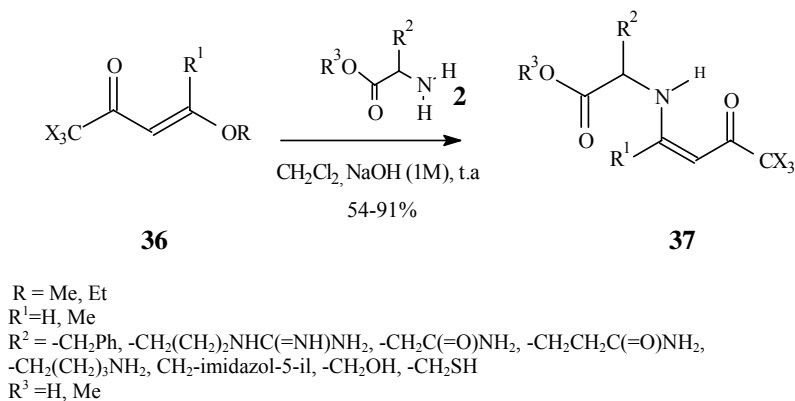


**Esquema 13.**

<sup>47</sup> Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis*, **1991**, 207.

<sup>48</sup> Hamelin, J.; Rechsteiner, B.; Texier-Boullet, F. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5071.

Zanatta e col.<sup>49</sup> em 2002 reportaram a reação entre 4-etóxi-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona ou 4-etóxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona com aminoésteres fornecendo β-enamino N-protegidos, Esquema 14.



**Esquema 14.**

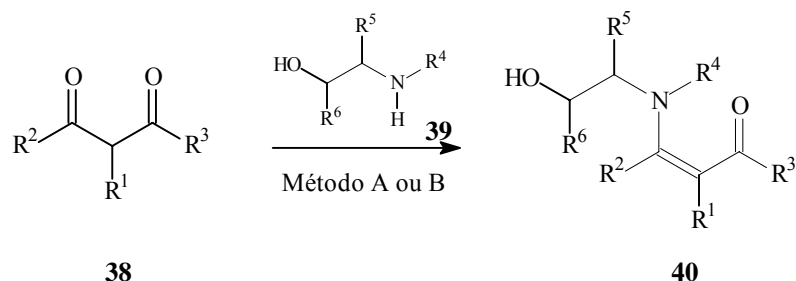
A condensação de aminas com derivados 1,3-dicarbonílicos, em refluxo de benzeno ou tolueno, ainda hoje é utilizada na preparação de β-enamino carbonílicos<sup>30,38-40</sup>. Normalmente a condensação de β-dicarbonílicos com β-aminoálcoois, o qual são preparados por redução de aminoácidos com hidreto de lítio e alumínio, fornecem β-hidroxienaminas em bons rendimentos<sup>50</sup>. Adaptações recentes deste método envolvem o uso de peneira molecular 4 Å e de catalisadores como BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, conforme Esquemas 15 a 17<sup>51,52</sup>.

<sup>49</sup> Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 16, 2409.

<sup>50</sup> Dickman, D. A.; Meyers, A. I.; Smith, G. A.; Gawley, R. E. *Organic Syntheses*. Vol. VII. Freeman, J. P. Ed: Jonh Wiley & Sons, New York, **1990**.

<sup>51</sup> Benovsky, P.; Stephenson, G. A.; Stille, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 2493.

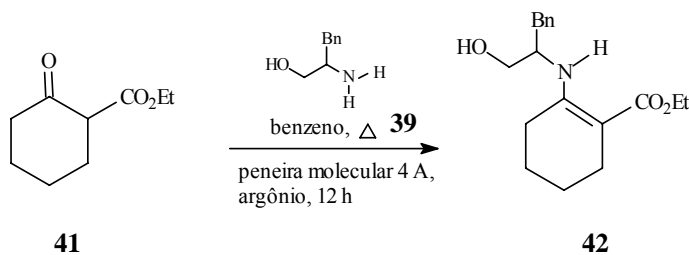
<sup>52</sup> Ohta, A; Aoyagi, Y.; Mizusaki, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 9203.



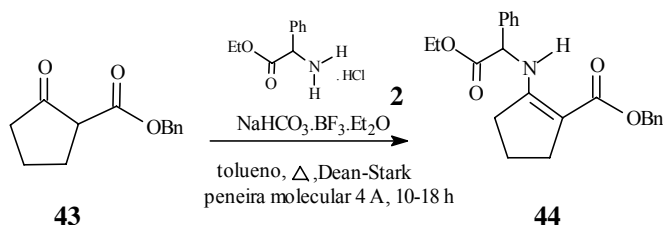
Método A: THF/peneira molecular/ t.a sob Ar /7dias  
Método B: Benzeno/peneira molecular/ refluxo sob Ar /12 h

R<sup>1</sup>= H, Me  
R<sup>2</sup>= Me, Ph    R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-    R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-  
R<sup>3</sup>= Me, OEt  
R<sup>4</sup>= H, Me, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
R<sup>5</sup>= H, Me, Ph,, *i*-Pr, Bn  
R<sup>6</sup>= H, Me, Ph,    R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>= -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-

**Esquema 15.**



**Esquema 16**

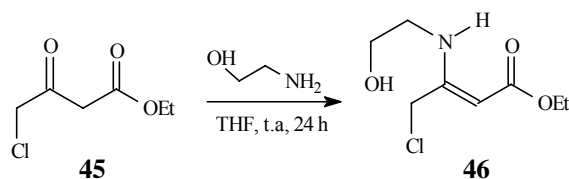


**Esquema 17**

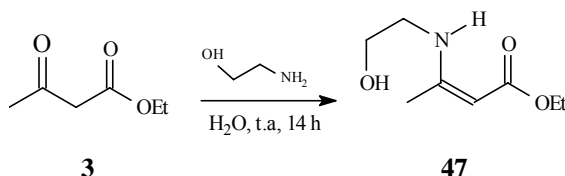
A condensação de aminas com compostos dicarbonílicos tem sido realizada em outras condições, empregando THF<sup>53</sup> (Esquema 18) e até mesmo em H<sub>2</sub>O<sup>54</sup> (Esquema 19), na obtenção de  $\beta$ -hidroxienamino funcionalizados.

<sup>53</sup> Puebla, P.; Medarde, M.; Caballero, E.; San Feliciano, A.; Morán, L. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 1097.

<sup>54</sup> Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. O. *Synthesis*, **2000**, 1526.

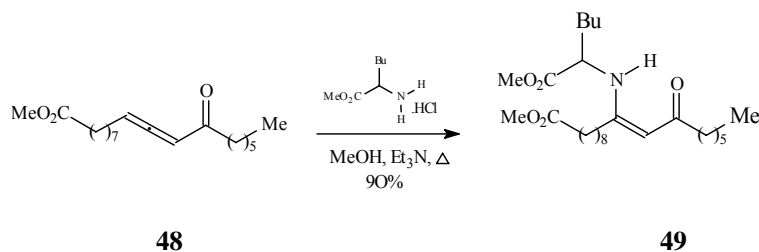


Esquema 18



Esquema 19

A adição de alenoéster<sup>55</sup> (Esquema 20) produz β-enamino carbonílicos derivados da L-metileucina em bons rendimentos, mas é restrita a poucos exemplos descritos na literatura.



Esquema 20.

### 2.1.2- REATIVIDADE DE COMPOSTOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS

Devido a polifuncionalidade do esqueleto básico dos β-enamino compostos (Figura 6) possuindo um carbono carbonílico que poderá ser de cetona ou de éster dependendo do R<sup>3</sup>, uma insaturação α ao carbono carbonílico e um grupo amino na posição β, é possível avaliar a reatividade destes centros reativos através de reações frente a eletrófilos, nucleófilos, ou seja, reações de acilação, halogenação, redução e ciclização.

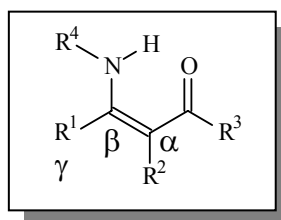
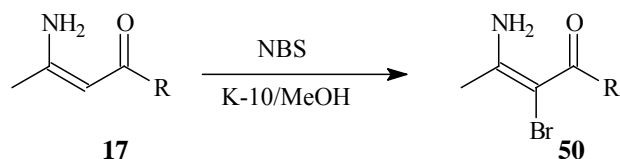


Figura 6: Esqueleto básico dos β-enamino compostos.

<sup>55</sup> Jie, M. S. F. L. K.; Lau, M. M. L. *Lipids*, 2000, 35, 1135.

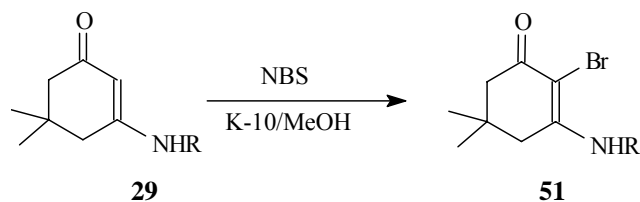
Nosso grupo de pesquisa vem estudando a reatividade de β-enamino cetonas, R<sup>3</sup> = Alquil, e β-enamino ésteres, R<sup>3</sup> = OR, tanto pela introdução de diferentes substituintes nas posições α, β e γ, do esqueleto básico de β-enamino compostos, bem como pela variação dos substituintes no nitrogênio do grupo amino (R<sup>4</sup>). A seguir citaremos alguns resultados obtidos em nossos laboratórios, envolvendo os sítios reativos dos β-enamino carbonílicos.

A bromação de compostos β-enamino carbonílico acíclicos (Esquema 21) e β-enamino cetonas cíclicas derivadas da dimedona<sup>56</sup> (Esquema 22), foi avaliada utilizando N-bromosuccinimida (NBS), montmorillonita e metanol, resultando β-enamino compostos α-bromados.



R= Me, Et

**Esquema 21.**



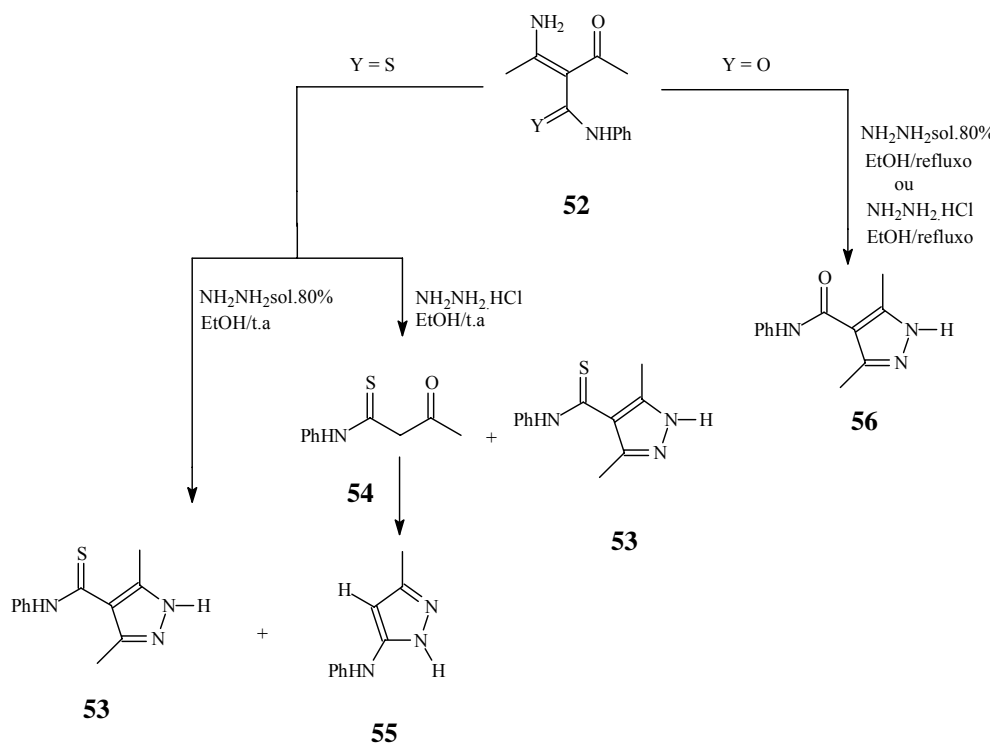
R= H, Me, i-Pr, -CH(CH<sub>3</sub>)Ph, Ph, Bn, Alil

**Esquema 22.**

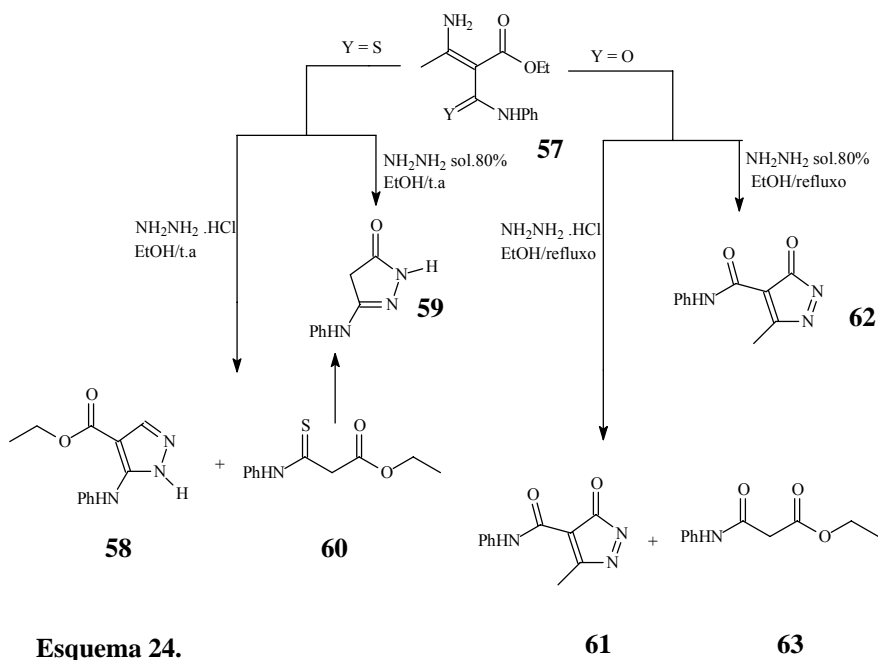
A reatividade dos centros 1,3-eletrofilicos de β-enamino cetonas e ésteres α-acilados foi estudada frente hidrazina fornecendo uma série de sistemas heterocíclicos do tipo pirazólicos<sup>57</sup>. As reações de ciclização mostraram-se dependentes do meio reacional empregado, bem como do tipo de substrato (Y=O ou Y=S), Esquemas 23 e 24.

<sup>56</sup> Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Rosso, G. B.; Roza, J. K. *Synthesis*, **2001**, 13, 1935.

<sup>57</sup> Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Missio, L. J. *Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1243.



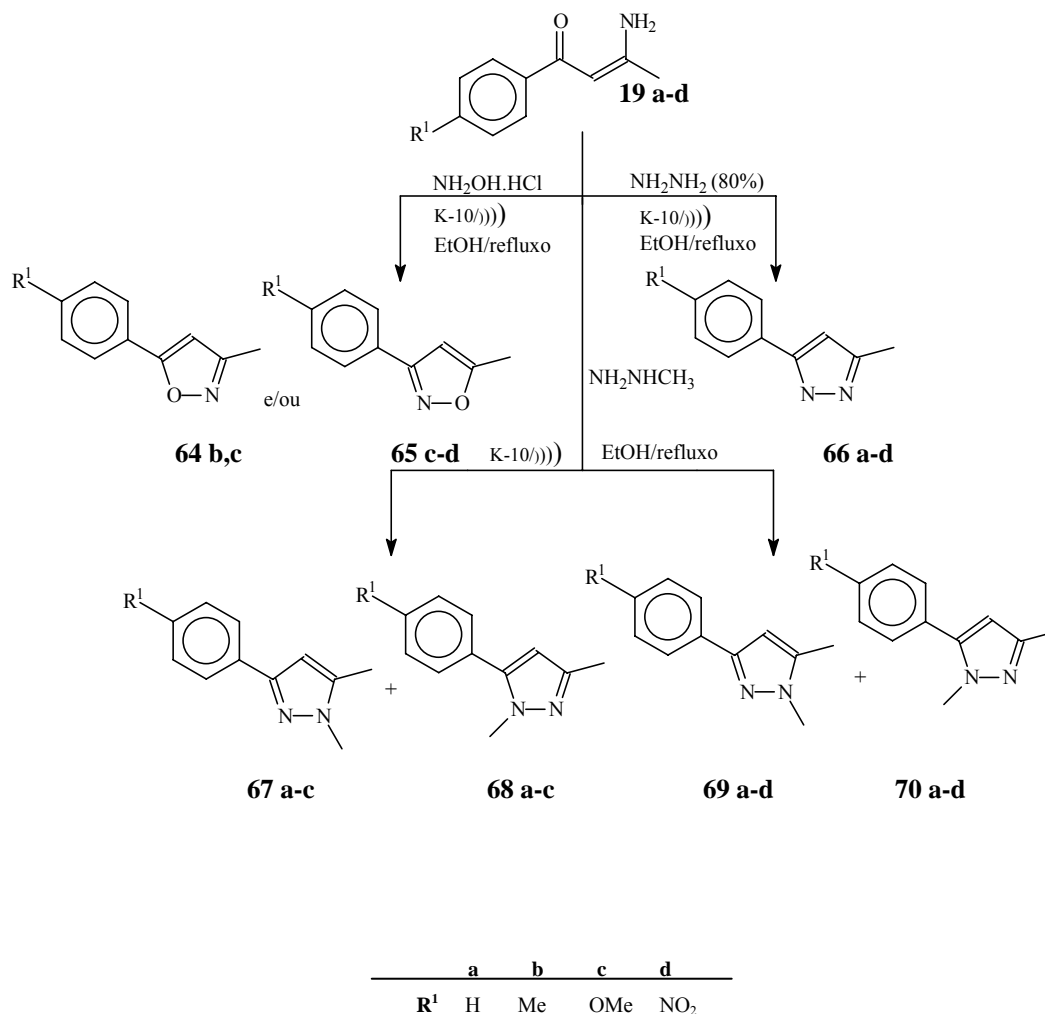
Esquema 23.



Esquema 24.



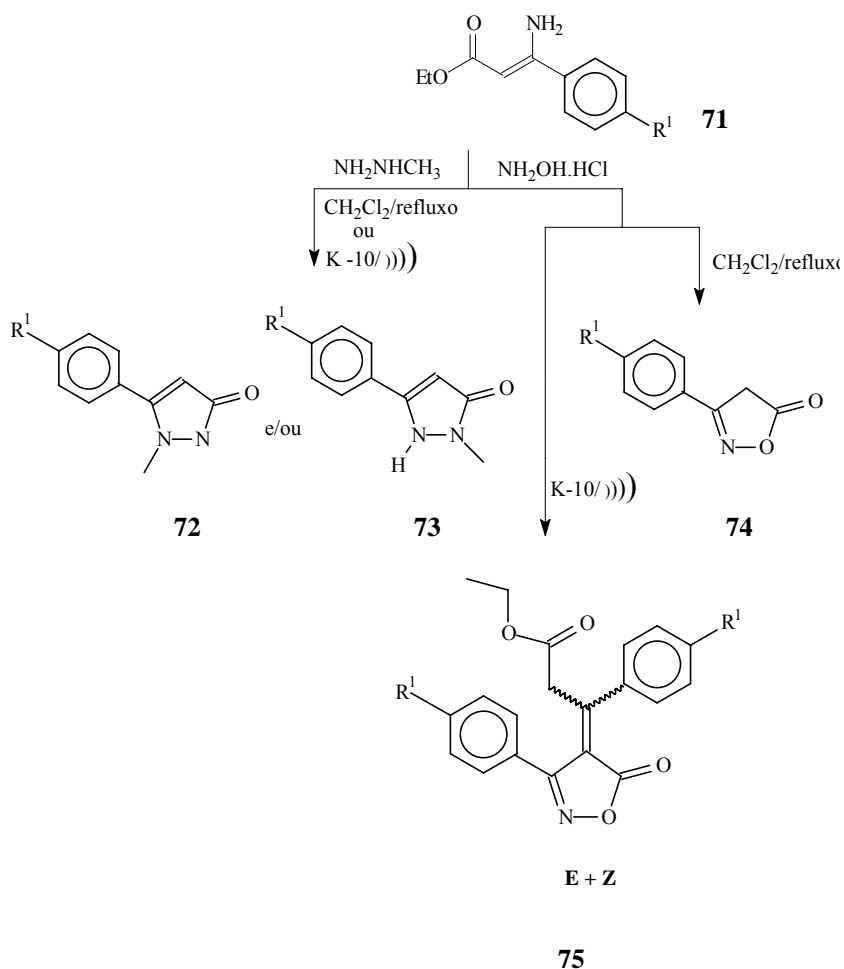
A reatividade dos centros eletrofílicos de *β*-enamino compostos *p*-fenil substituídos, onde R<sup>1</sup> pode ser grupos ativantes e desativantes na posição *para*, foi avaliada na ciclização com hidrazina, metil hidrazina e cloridrato de hidroxilamina, através de um estudo sistemático de reações em meio homogêneo, refluxo em etanol, e com suporte sólido, K-10/ ultra-som (Esquemas 25 e 26), obtendo pirazóis, N-metil pirazóis, isoxazóis, N-metil pirazolonas e isoxazolinonas<sup>9,58,59</sup>.



Esquema 25.

<sup>58</sup> Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Valduga, C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 189.

<sup>59</sup> Braibante, M. F.; Braibante, H.S.; Santis, D.; Valduga, C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 505.

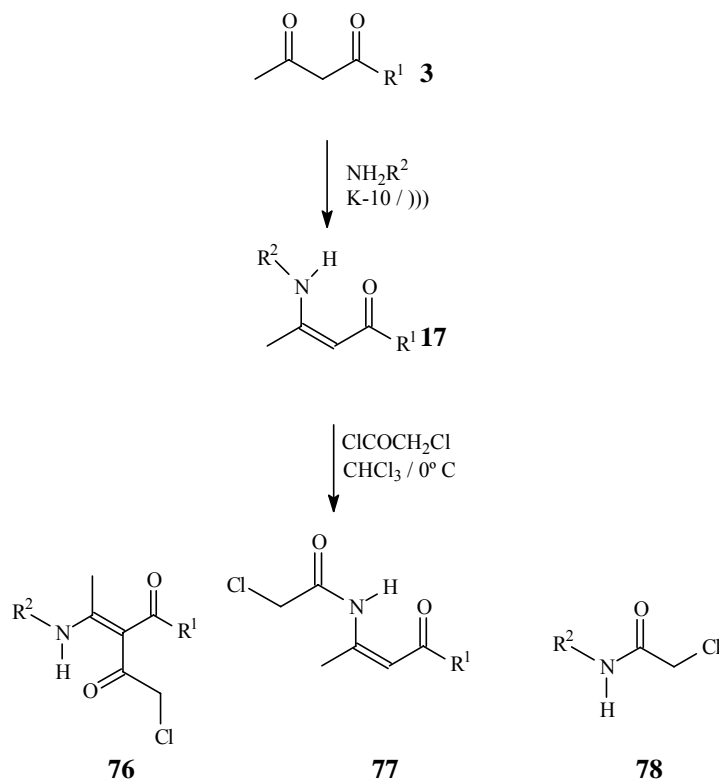


$R^1 = H, Me, OMe, NO_2$

### Esquema 26.

A funcionalização do esqueleto  $N-C=C-C=O$  pela introdução de diferentes substituintes no nitrogênio, no carbono  $\alpha$  e no carbono  $\beta$ -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>9,57-59</sup>. Com o objetivo de estudarmos a síntese e a reatividade de novos  $\beta$ -enamino compostos acíclicos funcionalizados, utilizamos compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos<sup>42,44</sup> obtidos em nossos laboratórios através da metodologia de reações sob suporte sólido, K-10, frente ao dieletrófilo cloreto de cloroacetila (Esquema27).

Tal reagente possibilitou a N ou C-cloroacetilação e a distinção entre o ataque nucleofílico do β-enamino composto precursor à carbonila ou a substituição no carbono-α do dieletrófilo<sup>60</sup>.

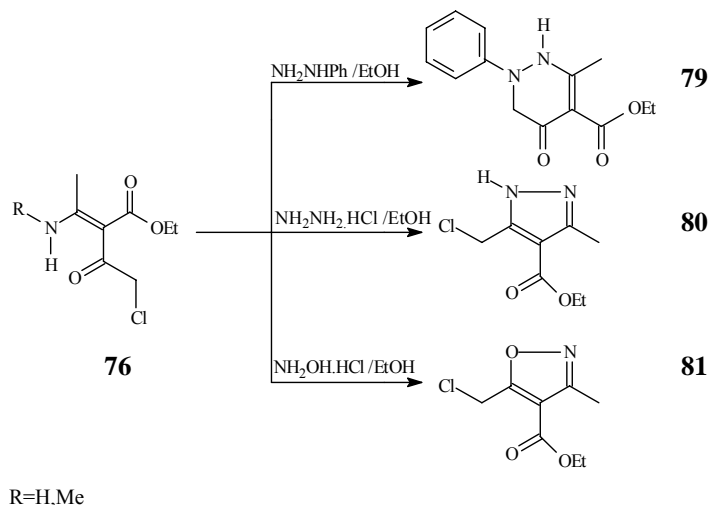


R = Me, OEt  
R<sup>1</sup>=H, Me, Ph, *i*-Pr, Bn, CH(CH<sub>3</sub>)Ph, Alil

### Esquema 27.

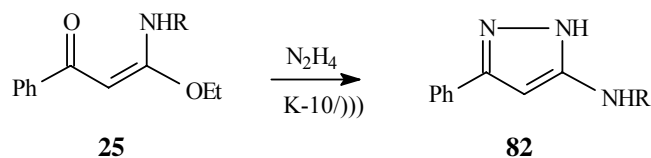
Resultados obtidos em trabalhos anteriores desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa apontam uma influência na reatividade do esqueleto de β-enamino compostos quando substituídos nas posições α e γ em reações de ciclização<sup>9,57-59</sup>. Com o objetivo de estudarmos a reatividade dos centros eletrofílicos dos β-enamino compostos α-cloroacetilados em reações de ciclização, reagiu-se estes compostos frente a dinucleófilos como hidrazinas e hidroxilamina, o que permitiu avaliarmos o padrão de reatividade e a regioquímica na obtenção dos sistemas heterocíclicos polifuncionalizados, (Esquema 28).

<sup>60</sup> Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Martins, D. B. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8079.



**Esquema 28.**

Com o objetivo de obter novos heterociclos que preservem o grupo amino do precursor, foi empregado como estratégia sintética a reação entre  $\alpha$ -oxocetenos O,N-acetais frente a hidrazina, resultando pirazóis 5-amino substituídos (Esquema 29)<sup>45</sup>. As reações de ciclização foram desenvolvidas utilizando reações sob suporte sólido, montmorillonita (K-10) e ultra-som fornecendo heterociclos do tipo pirazol, que incorporaram o grupamento amino do precursor.

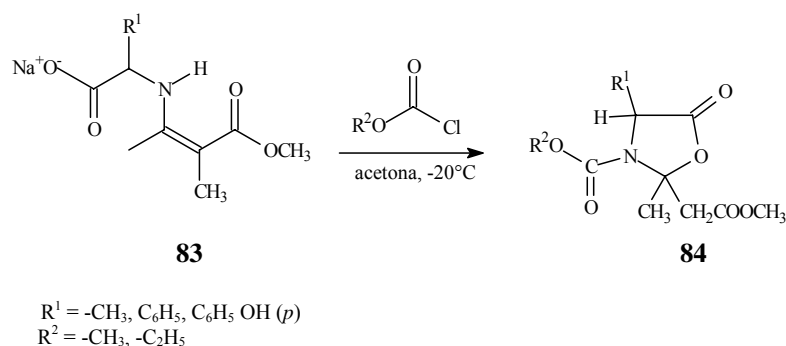


**Esquema 29.**

A reatividade de compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos vem sendo amplamente estudada e a literatura cita vários exemplos da reatividade destes compostos frente a reagentes eletrofílicos e

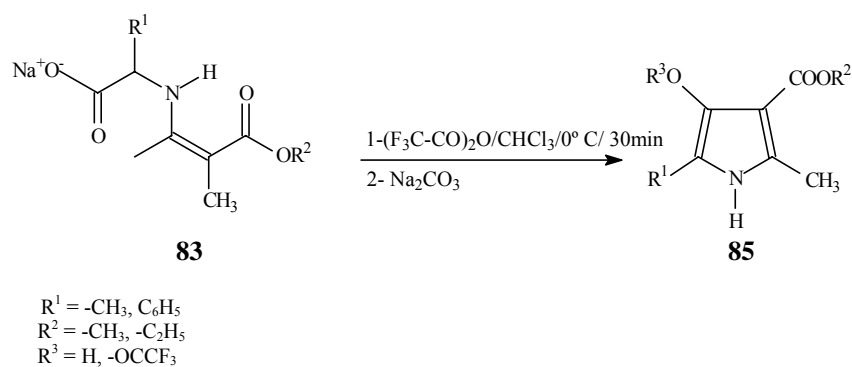
nucleofílicos. Nós citaremos a seguir alguns exemplos descritos na literatura de reações que envolvem os sítios reativos de compostos β-enamino carbonílicos, que são os compostos alvo deste trabalho.

A obtenção de heterociclos do tipo 1,3-oxazolidin-5-onas foram descritos em 1975<sup>16</sup> por Gupta, empregando enaminas derivadas de aminoácidos e cloroformiato de alquila. Esta transformação procede com retenção de régio-quiralidade na posição-4 (configuração *R*) e com introdução estereoseletiva de um carbono assimétrico na posição-2. Análise de RMN das oxazolidinonas obtidas, indicam mistura de dois diastereoisômeros, mas a configuração absoluta destes não foram estabelecidas. Esquema 30.



**Esquema 30.**

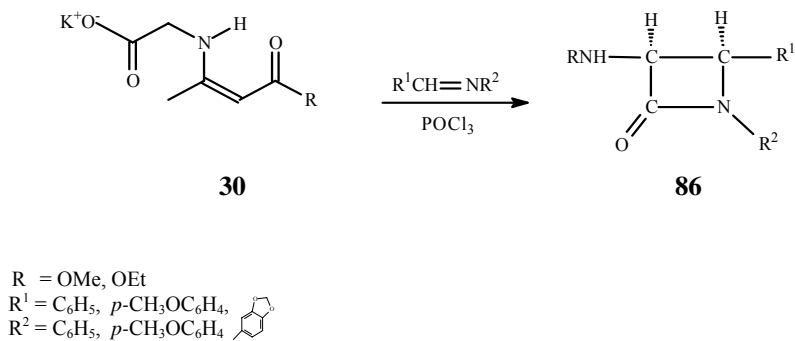
Com alguns resultados prévios a respeito da reatividade de enaminas derivadas de aminoácidos frente a eletrófilos Gupta<sup>61</sup> em 1975 descreveu a reação entre enaminas derivadas de aminoácidos com anidrido trifluoracético na obtenção de uma série de pirróis funcionalizados. Esquema 31.



**Esquema 31.**

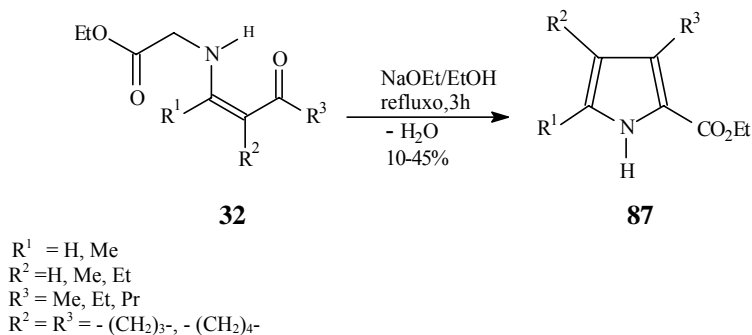
<sup>61</sup> Gupta, S. K. *Synthesis*, **1975**, 726.

Sharma<sup>18</sup> em 1978, utilizando amino ácidos N-protetidos obtiveram uma série de β-lactamas em um único passo de reação. Estes compostos foram obtidos empregando amino ácidos N-protetidos, POCl<sub>3</sub>, sal de potássio e imina na presença de trietilamina. Esquema 32.



**Esquema 32.**

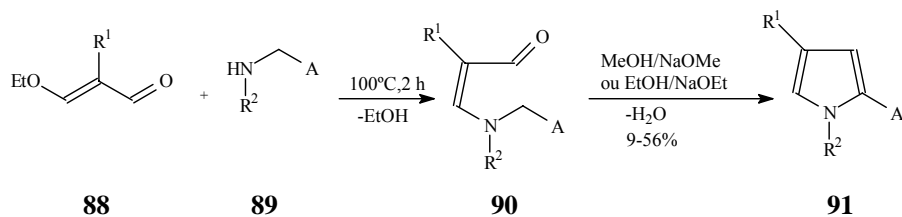
Hombrecher<sup>17</sup> em 1990, descreveu a síntese de 2-pirróis substituídos a partir de β-enaminoésteres N-aminoésteres, conforme descreve Esquema 33.



**Esquema 33.**

Bretmaier<sup>62</sup>(1989) descreve a síntese de Pirróis através da amidação de 3-alcoxiacroleínas com éster da glicina, seguido da catálise básica do intermediário 3-aminocroleínas, como descreve o Esquema 34.

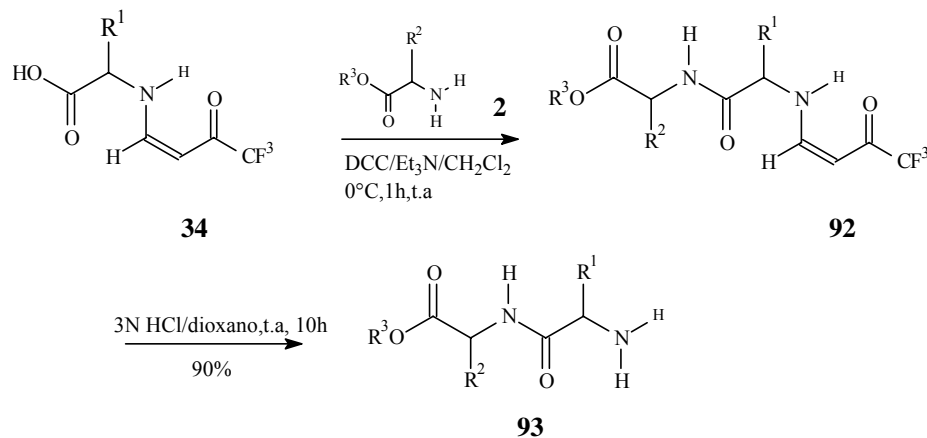
<sup>62</sup> Bretmaier, E. ; Walizei, G. H. *Synthesis*, **1989**, 338.



R<sup>1</sup> = H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH  
R<sup>2</sup> = H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph  
A = -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -CN

**Esquema 34.**

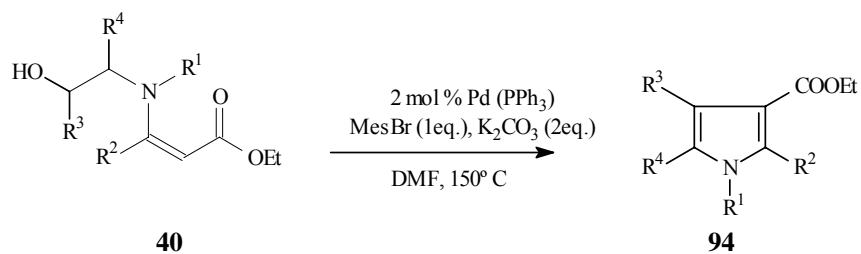
Gerus e col.(1991)<sup>47</sup> utilizaram a formação de uma β-amino α,β-insaturada cetona como forma de proteção do grupo amino terminal de aminoácidos na síntese de peptídeos. Esquema 35.



R<sup>1</sup> = Me, *i*-Pr, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bu-*t*, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me  
R<sup>2</sup> = H, *i*-Pr, Bn  
R<sup>3</sup> = Me, Et, *t*-Bu

**Esquema 35.**

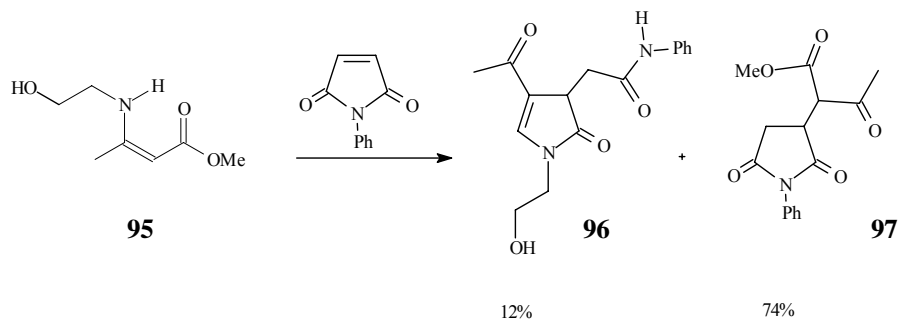
Ohta e col.<sup>52</sup> descreveram uma série de pirróis, a partir da oxidação de β-hidroxienaminas empregando catalisador de paládio com brometo de mesitila, conforme Esquema 36.



R<sup>1</sup> = H, Me  
R<sup>2</sup> = Me, Ph  
R<sup>3</sup> = H, Me, Ph  
R<sup>4</sup> = H, Me, Ph, Bn, *i*-Pr

**Esquema 36.**

Os N-heterociclos do tipo pirrolinona e amida foram preparados, a partir da β-hidroxi enamina, empregando succinimida como reagente dieletrófilo<sup>63</sup>. Esquema 37.

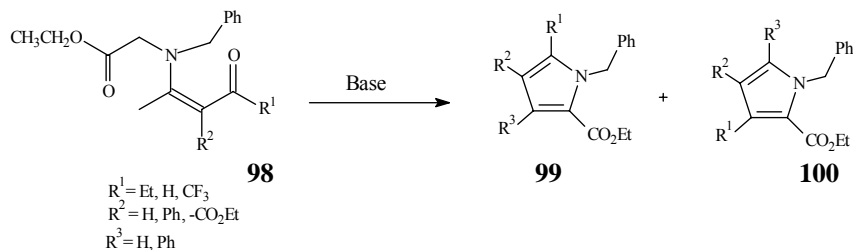


**Esquema 37.**

<sup>63</sup> Caballero, E.; Madrigal, B.; Medarde, M.; Puebla, P.; Honores, Z.; Martín, E.; Feliciano, A. S. *ACH-Models Chem.*, **1998**, 135, 457.



A desprotonação com base forte (em alguns casos a formação de tautômeros por indução ácida) favorecem a  $\beta$  e  $N$ -nucleofilicidade de compostos enamino carbonílicos. Enamino cetonas trifluormetiladas são precursores na síntese de pirróis trifluormetilados e o tratamento com NaOH aquoso forneceu a mistura dos isômeros, como descreve o Esquema abaixo<sup>64</sup>.



Esquema 38.

## 2.2-USO DE SUPORTE SÓLIDO EM REAÇÕES ORGÂNICAS: MONTMORILLONITA - ASPECTOS GERAIS

Reações em meio heterogêneo, na ausência de solventes orgânicos é uma recente tendência em síntese orgânica, sendo que em muitos casos são obtidos rendimentos maiores e uma maior seletividade quando comparadas a reações realizadas na presença de solventes<sup>65</sup>, e umas das razões é que moléculas dispostas em um arranjo cristalino estão mais organizadas e mais próximas do que em reações em meio homogêneo. A reação no estado sólido é geralmente conduzida misturando-se os reagentes em pó finamente dividido à temperatura ambiente, onde também estas reações poderão ser aceleradas por aquecimento, agitação, ultra-som ou simplesmente, com maceração em geral com gral e pistilo<sup>66</sup>. Nas últimas décadas, os químicos orgânicos tem dedicado considerável atenção a reações orgânicas efetuadas com reagentes imobilizados em sólidos finamente divididos os quais foram chamados por Posner<sup>67</sup> em 1978 de “suportes sólidos”.

<sup>64</sup> Laurent, A.; Bartnik, R.; Bensadat, A; Cal, D.; Faure, R.; Khatimi, N.; Laurent, E.; Rizzon, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, 134, 725.

<sup>65</sup> Singh, R. J.; Singh, N. P. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 6441.

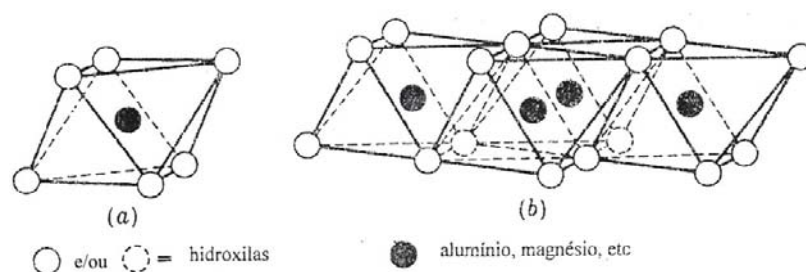
<sup>66</sup> Toda, F. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 480.

<sup>67</sup> Posner, G. H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 487.

Os suportes sólidos podem ser classificados em dois grupos, dependendo da natureza do suporte. O grupo dos polímeros orgânicos nos quais o reagente é ligado covalentemente, um exemplo é a resina de Merrifield<sup>68</sup>. O grupo dos suportes inorgânicos, como alumina, sílica, vários óxidos de metais e argilas, nos quais o reagente é adsorvido ou intercalado no suporte, como uma matriz inorgânica<sup>69</sup>.

Argilas tem sido extensivamente empregadas como catalisadores ácidos ou suporte sólido na indústria petroquímica, no entanto, os químicos sintéticos tem utilizado nos laboratórios como catalisador ou suporte sólido em reações desenvolvendo uma elegante química fina. A estrutura atômica dos argilo minerais comuns têm sido determinada por inúmeros investigadores, que basearam-se em estudos generalizados feitos por Pauling<sup>70</sup> em 1930, 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 7). Já a estrutura secundária é constituída de tetraedros de sílica e em cada tetraedro o átomo de silício é equidistante dos quatro oxigênios ou hidroxilas (Figura 8).

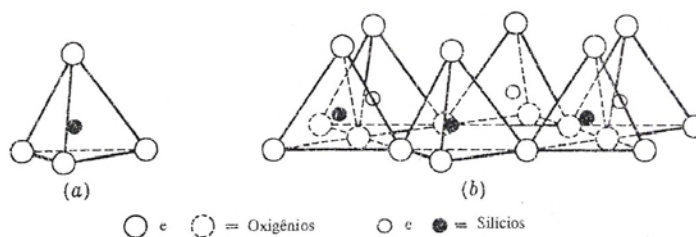


**Figura 7** – Estrutura primária que faz parte da constituição de um argilo mineral.

<sup>68</sup> Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.

<sup>69</sup> Clark, J. H. *Catalysis of Organic Reactions by Supported Inorganic Reagents*. Ed.: VCH Publishers. New York, **1994**.

<sup>70</sup> Pauling, L. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1930**, 36, 578.



**Figura 8** – 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>71</sup>. Os três principais arranjos encontrados são:

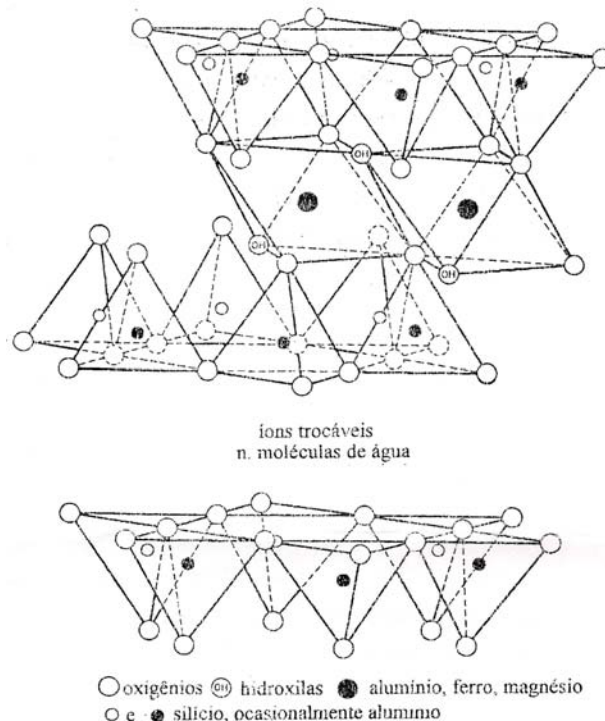
- as camadas constituídas por uma folha tetraédrica alternada com uma folha octaédrica (estrutura conhecida como 1:1). Ex.: caolinitas;
- as camadas constituídas na forma de “sanduíche” nas quais uma folha octaédrica encontra-se entre duas folhas tetraédricas (estrutura conhecida como 2:1). Ex.: montmorillonita;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

K-10 e KSF são duas argilas do tipo montmorilloníticas que vem sendo amplamente utilizadas em aplicações catalíticas na química orgânica, pertencem a classe dos K-catalisadores e são derivados de um mineral de hidrosilicato de alumínio. Estas argilas diferem basicamente pela acidez superficial, e recentemente estudos sobre as propriedades de duas argilas comerciais montmorilloníticas K-10 e KSF, mostraram que a acidez superficial para o KSF (0.85 mequiv H<sup>+</sup>/g) é maior quando comparado ao K-10 (0.70 mequiv H<sup>+</sup>/g), devido a composição química um pouco diferenciada destes suportes<sup>72</sup>.

Argilas montmorilloníticas, possuem uma camada octaédrica intercalada entre duas camadas tetraédricas (Figura 9). As folhas dos tetraedros de sílica e octaedros de alumina são combinadas, ou seja, a extremidade dos tetraedros de sílica e uma das hidroxilas da camada da folha octaédrica formam uma camada comum. 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.

<sup>71</sup> Martin, D. F.; Janusonis, G. A.; Martin, B. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 73.

<sup>72</sup> Bigi, F.; Chesini, L.; Maggi, R.; Sartori, G. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1033.



**Figura 9** – Estrutura lamelar da montmorillonita

Uma das mais interessantes características da estrutura montmorillonítica é a de que água e outras moléculas polares, como certas moléculas orgânicas podem penetrar entre as camadas causando sua expansão. Os cátions trocáveis localizam-se entre essas camadas e o tamanho do espaço interlamelar da montmorillonita completamente desidratada depende somente do tamanho dos cátions interlamelares. Os principais cátions presentes em argilas montmorilloníticas são  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$ . A propriedade de expansão é reversível, a não ser que a estrutura seja completamente colapsada pela remoção de todas as moléculas polares interlamelares que podem dificultar ou impossibilitar a expansão da estrutura.

Uma das principais propriedades das argilas se refere a sua superfície, com partículas muito finas com dimensão média de 2  $\mu\text{m}$  e superfície extremamente grande, no caso da montmorillonita a superfície pode chegar a 760  $\text{m}^2/\text{g}$ . 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. Essa energia, pode surgir da reorganização do *látice* das argilas.

Argilas também podem ser usadas como ácidos sólidos para um grande número de reações que normalmente são catalisadas por ácidos minerais devido sua acidez superficial<sup>73</sup>. A acidez de Bronsted provém dos grupos hidroxilas terminais e da interação entre oxigênios, provenientes da estrutura secundária da montmorillonita. A estrutura primária das argilas é responsável pela acidez de Lewis devido à presença de cátions metálicos ( $Al^{3+}$ ,  $Mg^{2+}$ ). A incorporação de metais como Cr (III), Al (III) e Fe (III) no espaço interlamelar das argilas, faz com que a acidez de Lewis aumente, sendo os sistemas mais empregados *Clayfen* (K-10/ $Fe(NO_3)_3$ ) e *Claycop* (K-10/ $Cu(NO_3)_2$ )<sup>74-76</sup>.

A estrutura rígida das argilas, com área superficial extremamente grande e partículas muito finas, tornam a montmorillonita um excelente suporte onde a seletividade da reação é particularmente importante. Muitas das reações químicas que utilizam a montmorillonita, K-10 ou KSF são baseadas nas propriedades ácidas (Brønsted e Lewis) de suas superfícies.

Reações orgânicas em meio heterogêneo, utilizando montmorillonita como suporte sólido e/ou catalisador possuem algumas vantagens com relação a reações em solução como: condições mais 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.

### 2.3- USO DE MICROONDAS EM REAÇÕES ORGÂNICAS

Embora esta tecnologia seja parte do nosso cotidiano ela surgiu durante a 2º Guerra Mundial. A obtenção de campos fixos de alta frequência foi descoberta por Randall e Booth, os

---

<sup>73</sup> Ballantine, J. A.; Purcell, J. H.; Thomas, J. M. *Clay Minerals*, **1983**, *18*, 347.

<sup>74</sup> Laszlo, P.; Lucchetti, J. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4387.

<sup>75</sup> Cornelis, A.; Laszlo, P. *Synthesis*, **1980**, 849.

<sup>76</sup> Varma, R. S.; Dahya, R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1307.

quais desenvolveram um dispositivo que gerava microondas, denominado magnétron e que era o coração do RADAR (“Radio Detection And Ranging”) usado para detectar aeronaves.

Por volta de 1945, Spencer observou o aquecimento de alguns alimentos ao submetê-los na presença de um magnétron e a partir de então muitos experimentos empregando diversos materiais foram realizados. Entretanto somente no final da década de 60 após o aperfeiçoamento e simplificação na construção do magnétron começaram a ser comercializados os primeiros fornos de microondas domésticos com as dimensões dos atuais<sup>77</sup>.

Uma recente aplicação é a obtenção de produtos orgânicos em escala de laboratório onde as reações são realizadas em forno de microondas doméstico ou em reatores específicos para esta finalidade. A utilização de energia de microondas em reações orgânicas tem demonstrado ser muito promissora e vem recebendo considerável atenção por parte dos químicos orgânicos, devido a eficiência das reações (menor decomposição de reagentes), diminuição do tempo reacional, razões econômicas, ecológicas dentre outras. 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 dos mecanismos de aquecimento gerado pelas microondas.

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

### **2.3.1- PRINCÍPIOS GERAIS**

As microondas são radiações eletromagnéticas, que possuem uma freqüência que vai de 300 a 300.000 MHz e que corresponde a comprimentos de onda de 1mm a 1m. A região de microondas situa-se entre a região de infravermelho e ondas de rádio. Comercialmente, somente freqüências de 2450 MHz ( $\lambda$  12,2 e 33,3 cm) são usadas para fins domésticos, industriais,

---

<sup>77</sup> Sanseverino, A. M.; *Quím. Nova*, **2002**, 25, 660.

científicos e médicos, a fim de evitar interferências em equipamentos de telecomunicações e radares que também operam em frequências dessa magnitude<sup>78</sup>.

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 (decréscimo da energia de microondas e rápido aquecimento de uma dada amostra)<sup>79</sup>.

A forma de aquecimento gerado por microondas é bem diferente daquele que ocorre em um forno doméstico convencional, onde o aquecimento ocorre por 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 ao aquecimento<sup>80</sup>. Este aquecimento é também chamado de aquecimento dielétrico, e existem dois principais mecanismos que explicam a transformação de energia eletromagnética em calor, que são:

-Rotação (ou Polarização) de dipolo: Relaciona-se com o alinhamento das moléculas (que tem dipolos permanentes ou induzidos) com o campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido as moléculas retornam a um estado desordenado, e a energia que foi absorvida para esta orientação de dipolos é dissipada na forma de calor. Como o campo elétrico na frequência de 2,45 GHz oscila (muda de sinal)  $4,9 \times 10^9$  vezes por segundo, ocasiona um aquecimento destas moléculas.

-Condução iônica: O calor é gerado por perdas de fricção, que acontecem através da migração de íons dissolvidos que se movem sob a influência de um campo elétrico. Estas perdas dependem do tamanho, carga, condutividade dos íons dissolvidos e interações com o solvente.

A eficiência de um material de converter energia eletromagnética em calor a uma dada frequência e temperatura é calculada usando a equação  $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ , 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

---

<sup>78</sup> Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225.

<sup>79</sup> Varma, R. S. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 193.

<sup>80</sup> Kingston, H. M.; Jassie, L. B. *Introduction to Microwave Sample Preparation*. ed.: Acs Professional Reference Book; Washington, D. C., **1988**.

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. Em geral, substâncias polares (água, acetonitrila, etanol) que possuem uma constante dielétrica alta absorvem bem microondas, enquanto que substâncias menos polares (hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos) ou substâncias com momento de dipolo nulo (como  $\text{CCl}_4$ ) absorvem fracamente as microondas. Sendo às vezes conveniente o uso de misturas de solventes ativos e não ativos à irradiação<sup>81</sup>.

### 2.3.2- REAÇÕES ORGÂNICAS NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE.

Os primeiros relatos de reações orgânicas em forno de microondas domésticos surgiram em 1986 em dois trabalhos independentes de Gedye e Guigere<sup>82,83</sup>. Os primeiros métodos desenvolvidos consistiam em dissolver os reagentes em solventes polares de altos pontos de ebulição (para gerar a energia requerida para promover a reação, sem a perda do solvente), em vasos reacionais abertos. Uma desvantagem era a dificuldade do isolamento dos produtos, devido aos altos pontos de ebulição dos solventes.

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

Devido estes fatos, a maioria das reações orgânicas empregando irradiação de microondas tem sido efetuada em meio heterogêneo na ausência de solventes. 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, e em muitas reações a matriz inorgânica funciona como suporte sólido e catalisador. Esta técnica tem sido apontada como um procedimento de “Química Verde” ou “Química Limpa”<sup>14</sup>, já que não é empregado solvente na reação,

---

<sup>81</sup> Laszlo, P.; Pennetrau, P. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3153.

<sup>82</sup> Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Labgerge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279.

<sup>83</sup> Guigere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945.



minimizando desta forma a necessidade de reciclar, descartar e manipular um solvente orgânico que muitas vezes pode ser tóxico ou inflamável.

Apesar de ainda existir muitas dúvidas em relação aos mecanismos que regem o aquecimento por microondas, a simples observação da diversidade de reações que podem ser feitas rapidamente empregando irradiação de microondas é de significativa importância científica e valor comercial. A possibilidade de maiores rendimentos, maior seletividade, menor decomposição térmica e menor tempo de reação são algumas vantagens bem documentadas na literatura para várias reações orgânicas e neste contexto vem sendo amplamente empregado em reações orgânicas.

### 3-APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste trabalho foram obtidos  $\alpha$ -aminoésteres **2a-d** os quais foram empregados como fragmentos nitrogenados na obtenção de compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos **4 a-h** e **6 a-d**.

Os compostos **4 a-h** e **6 a-d** foram obtidos na ausência de solventes empregando forno de microondas utilizando metodologia de reações sob suporte sólido e foram efetuadas também na ausência dos mesmos. Os  $\beta$ -enamino carbonílicos **4** e **6** possuem variações no esqueleto carbonílico; ésteres ou cetonas, acíclicos ou cíclicos e diferentes substituições no átomo de nitrogênio, pela utilização de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos na obtenção destes compostos.

A reatividade dos centros nucleofílicos e eletrofílicos dos  $\beta$ -enamino carbonílicos foi avaliada frente aos dieletrófilo benzil **7** e furil **10** e também através de reações de redução empregando boroidreto de sódio como agente redutor. Obteve-se os compostos **8**, **9** e **11** e os  $\beta$ -hidroxienaminos **12**, **13** e **16** respectivamente.

Para avaliação da atividade antimicrobiana elegemos os  $\beta$ -enamino carbonílicos cíclicos **6a-d**, os  $\beta$ -hidroxienaminos **13a-c** e o heterociclo **8**.

A seguir discutiremos as principais etapas envolvidas na execução deste trabalho:

- Obtenção dos  $\alpha$ -aminoésteres;
- Obtenção dos  $\beta$ -enamino carbonílicos;
- Reatividade dos  $\beta$ -enamino carbonílicos obtidos em reação de ciclização e reação de redução;
- Estudo da atividade antimicrobiana dos compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos cíclicos **6a-d**, os  $\beta$ -hidroxienaminos **13a-c** e o heterociclo **8**.

#### 3.1-OBTENÇÃO DOS $\alpha$ -AMINOÉSTERES **2a-d**.

Compostos de ocorrência natural são opticamente ativos porque os organismos vivos tendem a produzir um único enantiômero de uma determinada molécula, cuja assimetria surge da quiralidade inerente das enzimas que os produzem. Receptores biológicos, os quais são também opticamente ativos, possuem habilidade para diferenciar entre dois enantiômeros de uma molécula específica e apesar das diferenças físicas entre estes enantiômeros serem aparentemente

pequenas a orientação no espaço de um único grupo funcional pode afetar as propriedades do composto fortemente. Por exemplo, nosso senso de gosto e cheiro são altamente sensíveis a diferenças sutis de estereoquímica em moléculas que os estimulam, isto pode ser observado nos  $\alpha$ -aminoácidos que exibem diferenças notáveis nas propriedades de gosto. Aminoácidos como L-leucina, L-fenilalanina, L-tirosina e L-triptofano possuem gosto amargo, enquanto seus correspondentes D- enantiômeros possuem um gosto adocicado<sup>84</sup>.

Neste sentido, o emprego de  $\alpha$ -aminoácidos na construção de moléculas quirais vem sendo amplamente estudado e a quiralidade oferecida por estes possuem a vantagem de introduzir assimetria nos sistemas  $\beta$ -enamino carbonílicos propostos por este trabalho, tornando-os intermediários mais atrativos em síntese orgânica.

O Emprego de aminoácidos na obtenção de enamino cetonas e ésteres N-substituídos, requer em um primeiro estágio na esterificação do ácido carboxílico dos aminoácidos, devido a prototropia existente entre o grupamento carboxílico e o grupamento amino dos aminoácidos. Dependendo do aminoácido, existem evidências experimentais que mesmo em pH fortemente ácido, o grupamento carboxila está parcialmente ionizado e o grupamento amino protonado. Nestas condições o nitrogênio não é suficientemente hábil em promover um ataque nucleofílico em um composto  $\beta$ -dicarbonílico para formar as enamionas requeridas para este trabalho.

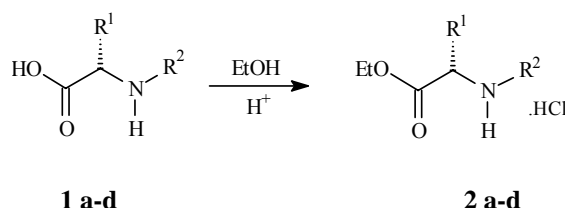
A estratégia adotada foi promover a esterificação do ácido carboxílico dos aminoácidos glicina **1a**, L-alanina **1b**, L-serina **1c** e L-prolina **1d** em temperatura ambiente, empregando EtOH seco e HCl ou SOCl<sub>2</sub> como catalisador da reação. A seleção dos aminoácidos utilizados neste trabalho, baseou-se nas diferentes características estruturais que estes oferecem para podermos avaliar a reatividade dos aminoésteres na formação de  $\beta$ -enamino carbonílico, empregando energia de microondas. Os aminoácidos utilizados são todos  $\alpha$ -aminoácidos, na forma L e apresentam configuração *S* conforme apresentados no Esquema 39.

Realizamos a esterificação através de dois métodos: Inicialmente a esterificação foi efetuada em EtOH, com borbulhamento de HCl gasoso, gerado pela adição de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado sob cloreto de cálcio anidro. Devido esta metodologia apresentar algumas dificuldades experimentais por necessitar de geração contínua de HCl gasoso, sem conseguirmos ter controle da quantidade gerada e do término da reação, optamos por empregar outra

---

<sup>84</sup> Coppola, G. M.; Scchuster. *Asymmetric Synthesis: Constructin of Chiral Molecules Using Amino Acids*. ed.: John Wiley & Sons, **1987**.

metodologia já bem descrita na literatura<sup>85</sup>. A reação de proteção dos aminoácidos **1a-d** foi conduzida empregando EtOH e cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>) como catalisador da reação. Esta metodologia apresentou melhores condições experimentais, melhor visualização do término da reação, e rendimentos ligeiramente melhores quando comparado a metodologia descrita anteriormente. Em ambas as metodologias de reação foram isolados os aminoésteres **2a-d** em forma de cloridrato, em excelentes rendimentos, conforme Tabela 1.



Esquema 39.

**Tabela 1: Dados de rendimento e ponto de fusão dos cloridratos dos aminoésteres 2a-d.**

	Aminoéster 2		Rendimento (%)		p.f (°C) (lit.) <sup>*</sup>
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	EtOH/HCl	EtOH/SOCl <sub>2</sub>	
a	H	H	80	80	144,6-145,9 (145-146)
b	Me	H	90	93	óleo
c	CH <sub>2</sub> OH	H	80	98	óleo
d	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		75	95	óleo

\* referência 85

Os aminoésteres foram caracterizados pelos dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> e/ou DMSO, conforme as Figuras 37 a 39 (Páginas 160-162).

### 3.2-OBTENÇÃO DOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS

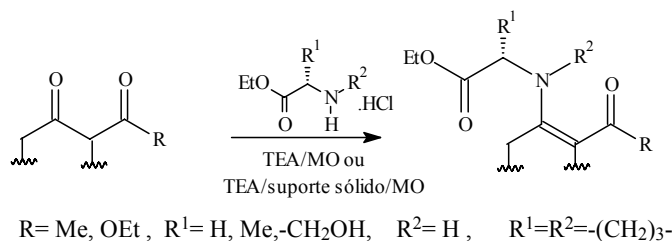
Em estudos anteriores em nossos laboratórios, o uso de radiação de microondas na obtenção de β-enamino carbonílicos na ausência de solvente, empregando K-10 como suporte sólido foi investigado<sup>11,86,87</sup>. Em continuação aos estudos explorando esta metodologia, descrevemos recentemente<sup>12</sup> a obtenção de compostos β-enamino carbonílicos acíclicos **4 a-h** e

<sup>85</sup> Tietze, L. F.; Eicher, T. H., *Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory*. ed.: University Science Books, **1989**.

<sup>86</sup> Costenaro, E. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **1997**.

<sup>87</sup> Brauer, M. C. N. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **2005**.

cíclicos **6 a-d** em bons rendimentos. Estes compostos foram obtidos através da reação entre dicarbonílicos, acetilacetona **3a** ou acetoacetato de etila **3b** ou 2-oxociclopentanocarboxilato de etila<sup>88</sup> com cloridratos de aminoésteres, derivados da glicina, L-alanina, L-serina e L-prolina. As reações foram realizadas empregando energia de microondas (MO) no estudo comparativo entre a utilização de suportes sólidos com características ácidas (K-10 ou KSF) ou na ausência dos mesmos, conforme demonstra o Esquema 40.



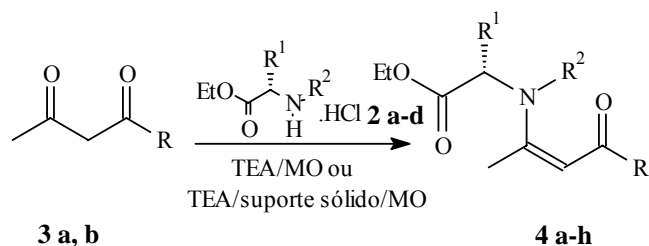
**Esquema 40.**

A seguir discutiremos separadamente os resultados obtidos na obtenção dos compostos β-enamino carbonílicos acíclicos **4a-h** e cíclicos **6a-d**.

**3.2.1-OBTENÇÃO DOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS 4 a-h.**

Os β-enamino carbonílicos **4a-d** (derivados de **3a**) e **4 e-h** (derivados de **3b**) foram obtidos em suporte sólido com rendimentos de 36-78% na ausência de solvente, a partir da acetilacetona **3a** (5 mmols) ou acetoacetato de etila **3b** (5 mmols) frente aos cloridratos de aminoésteres (7,5 mmols) derivados de glicina **1a**, L-alanina **1b**, L-serina **1c** e L-prolina **1d**, previamente liberados com 7,5 mmols de trietilamina. Estes compostos foram obtidos empregando reações com suporte sólido (K-10 ou KSF) em forno de microondas doméstico SANYO EM-700-T conforme Esquema 41 e Tabela 2.

<sup>88</sup> Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Peçanha, E. P., *Quím. Nova*, **1997**, 4, 435.



**3a** (R=Me)  
**3b** (R=OEt)

<b>4</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
<b>R</b>	Me	Me	Me	Me	OEt	OEt	OEt	OEt
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	-CH <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	Me	-CH <sub>2</sub> OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H		H	H	H	

**Esquema 41.**

A utilização de uma base como a trietilamina se fez necessária, visto que os aminoésteres **2a-d** estão em forma de cloridrato e a liberação do sal favorece o ataque do nitrogênio dos aminoésteres no carbono carbonílico dos dicarbonylicos. Também investigamos no decorrer da otimização destas reações que o emprego de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, não foi eficiente pois foram obtidos menores rendimentos para todos os produtos **4 a-h** formados, provavelmente por esta ser uma base mais susceptível a decomposição. Na ausência de uma base recuperou-se os reagentes de partida.

O uso de suporte sólido com características ácidas, em especial K-10 vem sendo empregado em nossos laboratórios na obtenção de β-enamino carbonílicos. Sua propriedade em adsorver água, solvente e/ou moléculas orgânicas em seu espaço interlamelar, favorece 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 dicarbonylico pela atração eletrostática exercida entre o átomo central de aluminossilicato (Al, Mg) e o oxigênio da carbonila (base de Lewis), podendo também atuar como ácido de Brønsted favorece o passo da eliminação da água<sup>73</sup>.

Neste trabalho o intuito de utilizar K-10 ou KSF como suporte sólido na obtenção dos compostos **4 a-h** e **6 a-d** tem a finalidade de evitar o emprego de ácidos como catalisadores de reação, os quais poderiam favorecer a formação de sub-produtos ou causar hidrólise, assim como realizar um estudo comparativo entre suportes sólidos com diâmetro do poro e acidez superficial diferenciadas. Entretanto, frente a variação de rendimentos e dificuldades no isolamento, possivelmente pelas características de ácido de Bronsted dos suportes sólidos, aliada a interação com compostos polares, nós optamos por realizar estas reações em forno de microondas na ausência de solvente e de suporte sólido, desta forma obteve-se os melhores rendimentos na formação dos compostos desejados **4a-h**. Tabela 2.

Para comprovarmos esta possível interação entre os compostos e os suportes (K-10 ou KSF) foram realizadas uma série de reações testes, nas quais ora impregnava-se no suporte sólido o composto dicarbonílico (**3a** ou **3b**) ora o aminoéster (**2a** ou **2b** ou **2c** ou **2d**) e submetia-se nas mesmas condições reacionais em MO e no final um balanço de massa era realizado. Estas reações testes nos permitiram observar que realmente ocorre algum tipo de interação, principalmente entre o suporte sólido (K-10 ou KSF) e os aminoésteres **2a-d** empregados neste trabalho.

Para a obtenção dos compostos **4a-h** em MO, empregamos um excesso de aminoéster (1:1,5), sendo que outras relações estequiométricas foram testadas, mas nestas quantidades obteve-se os produtos desejados puros sem necessidade de purificação. As reações foram realizadas em béquer de vidro coberto com vidro de relógio e potência de 155 W em tempos que variaram de 1 a 3 min, dependendo do composto empregado, conforme Tabela 2.

Cabe ressaltar, que estas reações apresentam alto grau de reprodutibilidade quando realizadas em escala maior como por exemplo 10-20 mmols sendo que a partir destes valores um simples ajuste no tempo de reação ou potência do MO se faz necessário. Quando em escalas muito pequenas como 0,5, 1, 1,5 ou 2 mmols às vezes o emprego de suporte sólido se faz necessário, pois sem suporte ocorre um super aquecimento acarretando numa pequena decomposição do produto, o que ocasiona menores rendimentos. Estas reações em escala menores podem ser feitas em vidrinhos de remédio, não ocorrendo comprometimento na formação e rendimentos dos produtos, e para todas as reações independente da escala foram usados béqueres de tamanho, espessura e marcas diferentes, não observando-se nenhuma alteração nestas reações descritas. Estas reações foram também reproduzidas em outro forno de

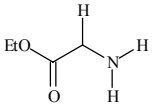
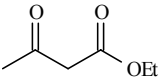
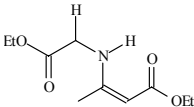
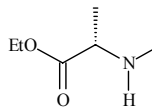
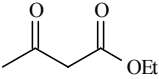
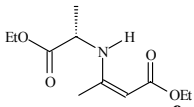
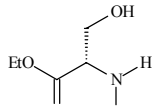
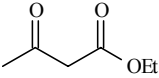
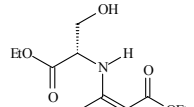
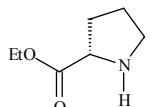
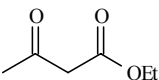
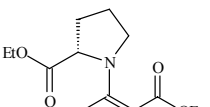
microondas doméstico BRASTEMP modelo JET DEFROST, o que nos permite afirmar que estas reações podem ser realizadas em fornos de microondas doméstico simples e sem necessidade de alterações no aparelho. Nos parece que a reprodutibilidade destas reações pode estar associada a formação do cloridrato de aminoéster, quando este não apresentou um grau de pureza elevado parece ter comprometido um pouco as reações, sendo necessário por vezes ajustar a estequiometria e/ou potência do aparelho e/ou tempo de reação.

Uma série de β-enamino carbonílicos **4 a-h** foram obtidos, através da metodologia de reações em meio heterogêneo/ MO obtendo-se bons resultados em tempos reduzidos de reações quando comparados a reação em meio homogêneo descrita na literatura para obtenção de enamino compostos derivados da glicina<sup>17</sup>. Outra alternativa empregando reações em microondas e suporte sólido para a preparação destes compostos utiliza fluoreto de potássio como suporte sólido, mas descreve somente a preparação de derivados da glicina, L-alanina e L-prolina com acetilacetona<sup>48</sup>.

**Table2: β-enamino carbonílicos 4 a-h .**

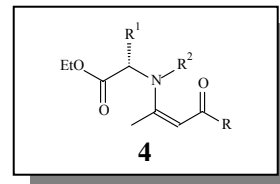
Aminoésteres	Dicarbonílico	Produto	Rendimento (Tempo)*			p.f (° C)
			MO	MO/K-10	MO/KSF	
			80(3)	67(3)	64(3)	65-66 (66)
<b>a</b>						
			93(3)	57(3)	62(3)	óleo
<b>b</b>						
			50(1)	36(2)	46(2)	78-80
<b>c</b>						
			70(3)	60(3)	60(3)	óleo
<b>d</b>						



			95(3)	66(3)	64(3)	50-51
<b>e</b>						
			86(3)	68(3)	78(3)	óleo
		<b>f</b>				
			84(1)	50(2)	45(2)	70-71
		<b>g</b>				
			67(3)	62(3)	65(3)	66-67
		<b>h</b>				

\* rendimento (%); Tempo(min) \*\* referência 48

As estruturas dos  $\beta$ -enamino carbonílicos **4a-h** foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figuras 40 a 49, Páginas 163 a 172), e os deslocamentos químicos estão listados na Tabela 3.



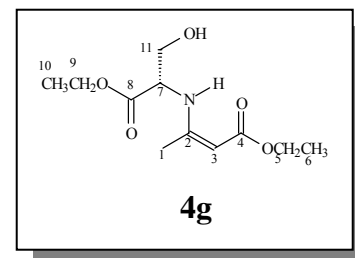
Algumas considerações podem ser feitas baseadas nas análises dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos **4a-h**. Os  $\beta$ -enamino carbonílicos cetonas **4a-c** e ésteres **4e-g** encontram-se preferencialmente na conformação Z-s-Z, estabilizada por ligação hidrogênio entre o átomo de nitrogênio do grupamento aminoéster destes compostos e à carbonila do fragmento enamino formando um anel quelato de seis membros, sendo isto evidenciado pela presença de sinais alargados que aparecem na região de 8-11 ppm. A formação dos compostos **4a-h** pode ser observada principalmente através de sinais de hidrogênio olefínicos em 4,88; 5,03; 5,00 e 5,00 ppm para as  $\beta$ -enamino cetonas **4a**, **4b**, **4c** e **4d** respectivamente, e em 4,56; 4,52; 4,57 e 4,55 ppm para os  $\beta$ -enamino ésteres **4e**, **4f**, **4g**, **4h** respectivamente.

<b>4</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>a</b>	Me	H	H
<b>b</b>	Me	Me	H
<b>c</b>	Me	-CH <sub>2</sub> OH	H
<b>d</b>	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H
<b>e</b>	OEt	H	H
<b>f</b>	OEt	Me	H
<b>g</b>	OEt	-CH <sub>2</sub> OH	H
<b>h</b>	OEt	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H

Através dos espectros de  $^{13}\text{C}$  pode-se observar sinais de carbonos olefínicos em 96,60; 95,87; 96,71 e 96,28 ppm para as β-enamino cetonas **4a**, **4b**, **4c** e **4d** respectivamente, e para os β-enamino ésteres **4e**, **4f**, **4g** e **4h** os carbonos olefínicos aparecem em 84,27; 84,27; 85,19 e 85,25 ppm respectivamente, caracterizando a formação dos compostos desejados.

Para os compostos **4e-h** por vezes teve-se dificuldade na atribuição dos sinais, tanto no que se refere a RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  devido a presença de dois fragmentos carboetóxi presente nestes compostos. Para tanto foi necessário lançar mão de comparações com os sinais de RMN observados para os compostos **4a-d** e também de alguns compostos β-enamino carbonílicos acíclicos descritos por nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores<sup>42,44</sup>.

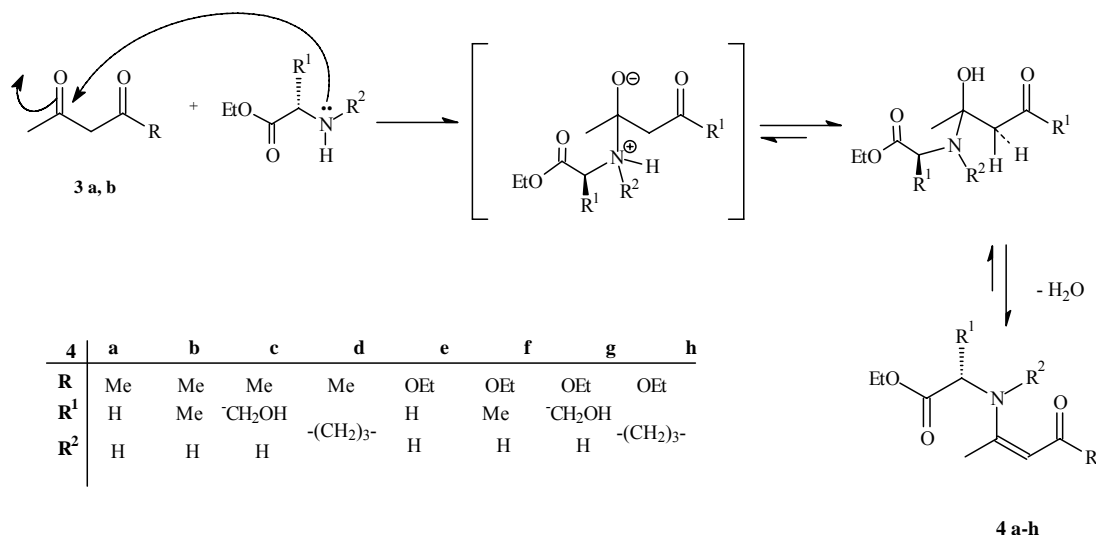
Na tentativa de elucidação dos deslocamentos químicos para os compostos **4 a-h** elegemos o composto **4g** para a análise de RMN bidimensional. Através da análise de RMN bidimensional heteronuclear HMBC (Figura 47, Página 170) que exibe correlação  $^{2-3}\text{J}$  H-C foi possível confirmar os deslocamentos químicos atribuídos para o composto **4g**. Cabe ressaltar algumas correlações



mais importantes que contribuíram para a atribuição dos deslocamentos como a correlação entre o hidrogênio olefínico (H-3) com o C-1, e os hidrogênios metílicos (H-1) com os carbonos C-1 e C-2. Também foi possível observar correlações entre os hidrogênios metílicos do grupo etóxi H-6 com o C-5 e H-10 com o C-9 e uma pequena correlação entre os hidrogênios H-7 com o C-11.

Pela análise de RMN bidimensional heteronuclear HMQC (Figura 48, Página 171) que exibe correlação  $^{1-1}\text{J}$  H-C foi possível detectar algumas correlações importantes como a existente entre os hidrogênios metilênicos (H-11) com o C-11, entre os hidrogênios H-5 com o C-5, H-7 com C-7 e H-9 com C-9.

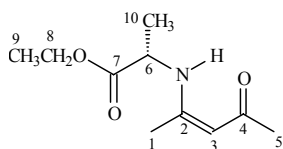
O mecanismo proposto para essa reação consiste de duas etapas: a) ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio à carbonila e b) posterior eliminação de água, conforme Esquema 42.



Esquema 42.

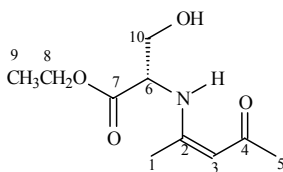
Tabela 3: Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos β-enamino carbonílicos 4a-h.

Composto/Estrutura	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm), J (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm)
<p style="text-align: center;"><b>4a</b></p>	1,09 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,1, H-9); 1,70 (3H, s, CH <sub>3</sub> , H-1); 1,82 (3H, s, CH <sub>3</sub> , H-5); 3,80 (2H, d, CH <sub>2</sub> , J=6,2, H-6); 4,02 (2H, q, CH <sub>2</sub> , J=7,1, H-8); 4,88 (1H, s, CH, H-3); 10,66 (1H, sl, NH)	14,05 (C-9); 18,67 (C-1); 28,88 (C-5); 44,67 (C-6); 61,50 (C-8); 96,60 (C-3); 161,93 (C-2) ;169,12 (C-7); 195,92 (C-4)



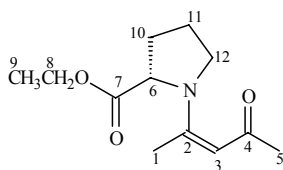
**4b**

1,27 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,5, H-9); 13,55 (C-9); 17,39 (C-10);  
1,49 (3H,d,CH<sub>3</sub>, J= 7,04, H-10); 18,23 (C-1); 28,30 (C-5);  
1,91 (1H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 50,95 (C-6); 60,93 (C-8);  
2,00 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 95,87 (C-3); 160,93 (C-2);  
4,15-4,27 (3H, m, CH e CH<sub>2</sub>, H-6 e H-8); 171,61 (C-7); 195,05 (C-4)  
5,03 (1H, s, CH, H-3);  
10,90 (1H, sl, NH)



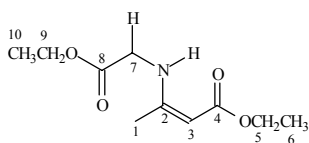
**4c**

1,29 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,1, H-9); 13,96 (C-9); 19,03 (C-1);  
1,94 (3H,s, CH<sub>3</sub>, H-1); 28,57 (C-5); 58,36 (C-6);  
1,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 61,63 (C-8); 63,23 (C-10);  
3,94 (2H, d, CH<sub>2</sub>, J=5,1, H-10); 96,71 (C-3); 162,33 (C-2);  
4,20 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,1, H-8); 169,95 (C-7); 195,56 (C-4)  
4,25-4,30 (1H, m, CH ,H-6)  
5,00 (1H, s, CH, H-3);  
10,97 (1H, sl, NH)



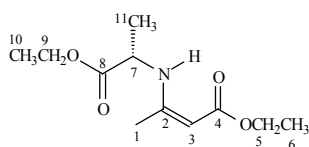
**4d**

1,28 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,2, H-9); 13,89 (C-9); 16,61 (C-1); 22,90 (C-11),  
1,98-2,29 (7H, m, CH<sub>3</sub> e 2 CH<sub>2</sub>, H-1, H-10 e H-11); 30,12 (C-10); 31,32 (C-5); 48,27 (C-12);  
2,46 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 60,35 (C-6); 61,09 (C-8); 96,28 (C-3);  
3,22-3,68 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-12 ); 158,32 (C-2), 172,03 (C-7) ; 194,51(C-4)  
4,10-4,45 (3H, m, CH e CH<sub>2</sub>, H-6 e H-8);  
5,00 (1H,s, CH, H-3)



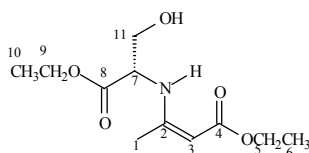
**4e**

1,24 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,2, H-6); 13,87(C-10); 14,31(C-6); 18,95 (C-1);  
1,29 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,2, H-10); 44,51 (C-7); 58,19 (C-5); 61,17 (C-9);  
1,90 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 84,27 (C-3);160,27 (C-2);169,59 (C-8);  
3,99 (2H, d, CH<sub>2</sub>, J = 6,2, H-7); 170,02 (C-4)  
4,10 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-5);  
4,22 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-9);  
4,56 (1H, s, CH, H-3);  
8,81 (1H, sl, NH)



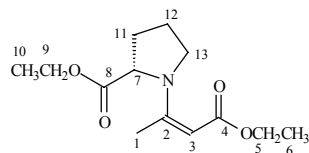
**4f**

1,25 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,2, H-6); 13,89 (C-10); 14,34 (C-6); 19,04 (C-11);  
1,28 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,2, H-10); 19,10 (C-1); 51,20 (C-7); 58,20 (C-5);  
1,47 (3H, d, CH<sub>3</sub>, J = 6,8, H-11); 61,13 (C-9); 84,27 (C-3), 159,75 (C-2),  
1,89 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 170,05 (C-8); 172,55 (C-4)  
4,09 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-5);  
4,15-4,23 (3H, m, CH<sub>2</sub> e CH, H-7 e H-9);  
4,52 (s, 1H, H-3);  
8,75 (1H, sl, NH)



**4g**

1,24 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,1, H-6); 14,04 (C-10); 14,44 (C-6);  
1,29 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,1, H-10); 19,48 (C-1); 57,67 (C-7);  
1,92 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 58,59 (C-5); 61,69 (C-9);  
3,88-3,96 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-11); 63,50 (C-11); 85,19 (C-3);  
4,09 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,1, H-5); 160,25 (C-2); 170,36 (C-8);  
4,19-4,26 (3H, m, CH e CH<sub>2</sub>, H-7 e H-9); 170,65 (C-4)  
4,57 (1H, s, CH, H-3);  
8,9 (1H, sl, NH)

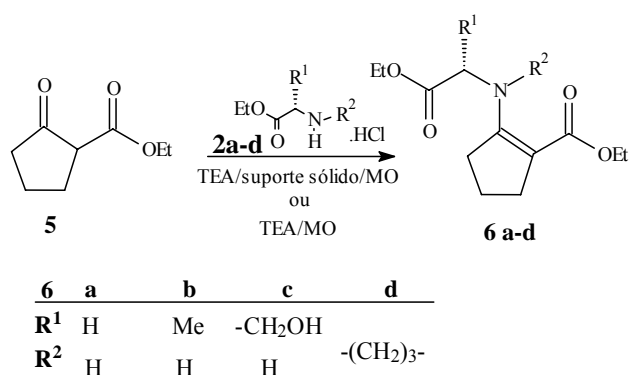


**4h**

1,28 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,1, H-6); 13,58 (C-10); 14,09 (C-6);  
1,33 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,1, H-10); 15,71 (C-1); 22,67 (C-12);  
2,04-2,36 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-11 e H-12); 29,92 (C-11); 47,92 (C-13)  
2,46 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 57,56 (C-5); 60,03 (C-7);  
3,40-3,51 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-13); 60,64 (C-9); 85,25 (C-3);  
4,10 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,1, H-5); 158,04 (C-2); 168,24 (C-8);  
4,25 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,1, H-9); 172,02 (C-4)  
4,36-4,38 (1H, m, CH, H-7)  
4,55 (1H, s, CH, H-3)

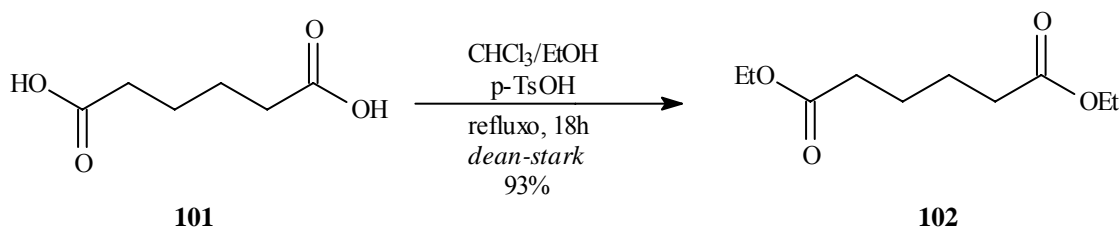
### 3.2.2-OBTENÇÃO DOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS CÍCLICOS 6a-d.

Com o objetivo de desenvolver um posterior estudo da reatividade de compostos β-enamino carbonílicos cíclicos e devido os bons resultados obtidos na preparação dos β-enamino carbonílicos acíclicos **4a-h**, nós estendemos o estudo das metodologias descritas anteriormente para obtenção dos compostos cíclicos **6a-d**, partindo-se do 2-oxo-1-ciclopentano carboxilato de etila **5**. (Esquema 43).



Esquema 43.

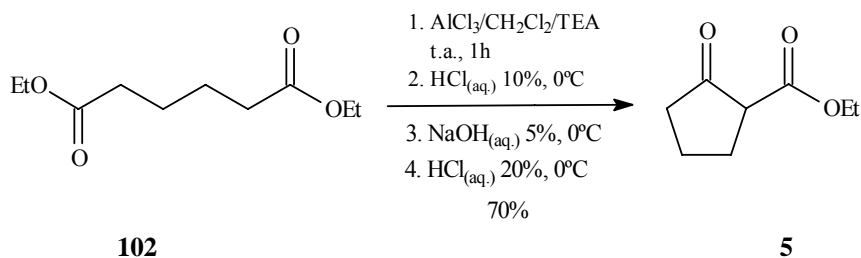
A rota de obtenção do β-cetoéster cíclico **5** envolveu em uma primeira etapa a reação de esterificação do ácido adípico **101** com etanol, obtendo-se o adipato de dietila **102** com alto grau de pureza e rendimento (Esquema 44).



Esquema 44.

O dicarbonílico **5**, requerido para a formação dos compostos cíclicos **6 a-d**, foi então obtido através da ciclização do adipato de dietila **102** utilizando AlCl<sub>3</sub> anidro e trietilamina em diclorometano, Esquema 45<sup>88</sup>. Para obtenção de **5** foram encontradas algumas dificuldades referente a purificação deste composto, pois o produto resultante do bruto reacional era uma

mistura entre os compostos **102** e **5**, e não foi possível purificar por destilação a vácuo. O problema foi contornado através do tratamento do bruto reacional com uma solução extratora de NaOH, obtendo-se desta forma o composto **5** sob a forma de sal. Através da acidificação da fase aquosa, extração com diclorometano e posterior destilação do óleo resultante, obteve-se o 2-oxo-1-ciclopentano carboxilato de etila **5** com 70 % de rendimento.

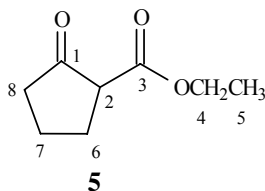


**Esquema 45.**

As estruturas dos compostos **102** e **5** foram comprovadas por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , Figuras 50 e 51 (páginas 173 e 174), cujos dados estão listados na Tabela 4.

**Tabela 4: Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e dos compostos **102** e **5**.**

Composto/Estrutura	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm), J (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm)
 <b>102</b>	1,26 (6H, t, $2\text{CH}_3$ , $J=7,2$ , H-1,1'); 1,64 (4H, qui, $2\text{CH}_2$ , $J=3,6$ , H-5,5'); 2,27(4H, t, $2\text{CH}_2$ , $J=6,0$ , H-4,4'); 3,95 (2H, d, $\text{CH}_2$ , $J=6,3$ , H-7); 4,10 (4H, q, $2\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-2,2')	13,80 (C-1,1'); 24,01 (C-5,5'); 33,47 (C-4,4'); 59,76 (C-2,2'); 172,74 (C-3,3')



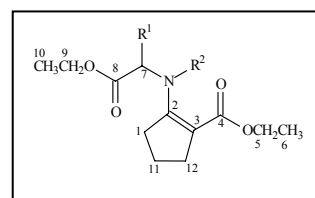
1,29 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,0, H-5);  
1,82 (6H, m, 3CH<sub>2</sub>, H-6,7,8);  
3,15 (1H, t., CH, J=8,0, H-2);  
4,20 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,0, H-4)

13,34 (C-5); 20,15 (C-7);  
26,67 (C-6); 37,11 (C-8);  
53,93 (C-2); 60,26 (C-4);  
168,66 (C-3); 211,29 (C-1)

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

Os β-enamino carbonílicos cíclicos **6 a-d** foram obtidos a partir do dicarbonílico **5** frente aos cloridratos de aminoésteres (10 mmols) derivados de glicina **1a**, L-alanina **1b**, L-serina **1c** e L-prolina **1d**, previamente liberados com 10 mmols de trietilamina. Estes compostos foram obtidos empregando reações na ausência de solvente em forno de microondas doméstico empregando suporte sólido (K-10 ou KSF) ou na ausência dos mesmos.

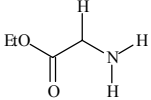
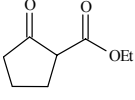
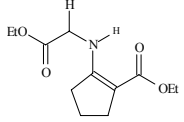
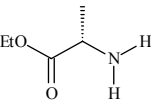
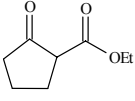
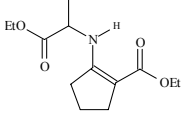
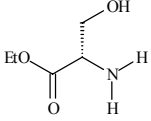
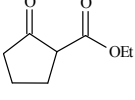
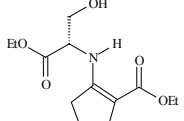
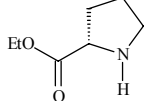
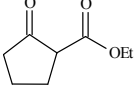
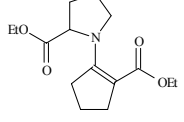
Das três metodologias reacionais avaliadas (Tabela 5) para na obtenção dos compostos **6a-d** não houve discrepâncias significativas no que se refere aos rendimentos das metodologias que empregaram suporte sólido (K-10 ou KSF) e a que foi realizada na ausência dos mesmos como observamos na obtenção dos β-enamino carbonílicos acíclicos **4 a-h** que apresentou melhores resultados com reações na ausência de suporte sólido e MO. Isto pode ser explicado pelo fato de que no decorrer da otimização para a obtenção dos compostos **6a-d** houve a necessidade de um excesso de 1:2 do dicarbonílico e aminoésteres respectivamente, o que justifica que mesmo ocorrendo algum tipo de interação entre o suporte sólido e o aminoéster, como estudado anteriormente, o excesso de aminoéster pode justificar os rendimentos similares nas metodologias estudadas.



<b>6</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>a</b>	H	H
<b>b</b>	Me	H
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> OH	H
<b>d</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	



**Table 5 :β-enamino carbonílicos cíclicos 6 a-d .**

Aminoéster	Dicarbonílico	Produto	Rendimento (Tempo)*			p.f (° C) (lit)**
			MO	MO/K-10	MO/KSF	
			80(3)	81(3)	90(3)	68-70 (68)
			86(3)	86(3)	94(3)	óleo
			50(3)	50(3)	50(3)	40-42
			93(3)	70(3)	70(3)	óleo

\* Rendimento (%); Tempo (min) \*\* referência 89

As estruturas dos compostos **6 a-d** foram comprovadas por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Figuras 52 a 56, páginas 175 a 179), cujos dados estão listados na Tabela 6.

Pela inspeção dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, pode-se observar a formação dos β-enamino carbonílicos, através dos sinais sob forma de singletos alargados, característicos de átomos de hidrogênio ligados a átomos de nitrogênio que aparecem em 7,57 ppm para **6a** e **6b** e 7,73 para **6c**, confirmando para estes compostos uma conformação *Z-s-Z*. Para o compostos **6d**, não é possível observar este sinal, pois este não apresenta a formação de uma ligação hidrogênio entre o grupamento aminoéster e a carbonila do fragmento enamino, o qual formaria um anel quelato de seis membros.

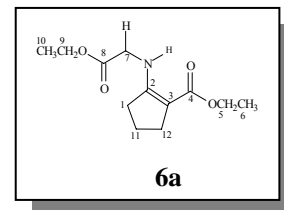
<sup>89</sup> Pfeifer, G. *Liebigs Annalen der Chemie*. **1980**, *4*, 564.

Outra característica dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  que comprova a formação dos  $\beta$ -enamino ésteres, foi o desaparecimento do sinal do hidrogênio metínico (H-2), que apresenta um deslocamento químico em 3,15 ppm para o compostos dicarbonílico **5**, usado como reagente de partida.

Pela análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , pode-se observar os sinais dos carbonos olefínicos C-2 que aparecem em 160,38; 161,99; 162,54 e 157,42 ppm e C-3 em 94,26, 94,58, 95,66 e 96,14 ppm para os compostos **6a**, **6b**, **6c** e **6d** respectivamente, caracterizando a formação dos  $\beta$ -enamino ésteres desejados.

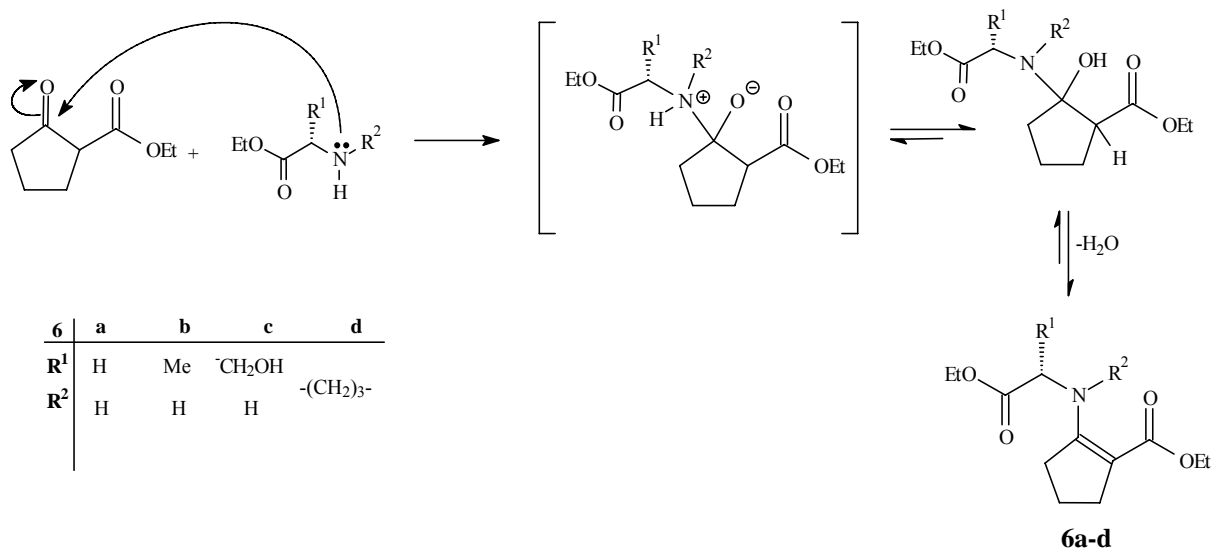
Para atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  para os compostos **6a-d** devido a presença de dois fragmentos carboetoxila, fez-se necessário comparar com os dados de RMN para  $\beta$ -enamino carbonílicos derivados do 2-oxo-1-ciclopentano carboxilato de etila **5** descritos em outros trabalhos do nosso grupo de pesquisa<sup>87</sup>.

Na tentativa de elucidação dos valores de deslocamento químico para os compostos **6a-d** foi realizado um experimento de RMN de 2D heteronuclear  $^{1-3} J$  HMBC (Figura 53, Página 176) para o composto **6a**, no qual observamos uma correlação bastante intensa entre os hidrogênios metilênicos (H-7) e o carbono carbonílico C-8. Esta correlação nos permitiu atribuir um valor para o deslocamento químico deste carbono diferindo dos deslocamentos químicos atribuídos para os carbonos correspondentes dos  $\beta$ -enamino compostos acíclicos **4a-h**.



Gostariamos de mencionar que através das reações de redução realizadas com estes compostos, as quais serão comentadas posteriormente, foi possível a confirmação de alguns deslocamentos químicos por nós atribuídos.

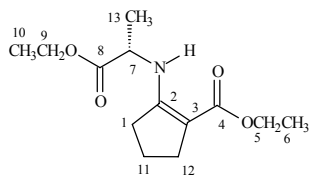
O mecanismo proposto para a reação de obtenção dos compostos **6a-d** consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio a carbonila seguido de eliminação de água, como demonstra o Esquema 46.



Esquema 46.

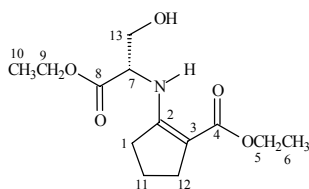
**Tabela 6: Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos β-enamino carbonílicos 6a-d.**

Composto/ Estrutura	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm), J (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm)
<p><b>6a</b></p>	1,26 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,1, H-6); 1,27 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,1, H-10); 1,82 (2H, qui, CH <sub>2</sub> , J=7,4, H-11); 2,49-2,54 (4H, m, 2CH <sub>2</sub> , H-1 e H-12); 3,95 (2H, d, CH <sub>2</sub> , J=6,3, H-7); 4,13 (2H, q, CH <sub>2</sub> , J=7,1, H-5); 4,20 (2H, q, CH <sub>2</sub> , J=7,1, H-9); 7,57 (1H, sl, NH)	13,60 (C-10); 14,15 (C-6); 20,21 (C-11); 28,84 (C-12); 31,50 (C-1); 45,62 (C-7); 57,99 (C-5); 60,72 (C-9); 94,26 (C-3); 160,38 (C-2); 167,54 (C-4); 169,70 (C-8)



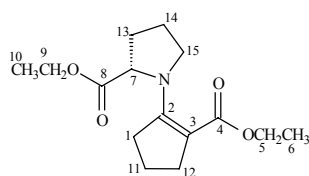
**6b**

1,27 (6H, t, 2CH<sub>3</sub>, J=7,2, H-6 e H-10); 13,78 (C-10); 14,31 (C-6);  
1,45 (3H,d, CH<sub>3</sub>, J=6,0, H-13); 19,23 (C-13); 20,53 (C-11);  
1,82 (2H, qui,CH<sub>2</sub>, J =7.4, H-11); 28,81 (C-12); 31,72 (C-1);  
2,51 (4H, t, 2CH<sub>2</sub>, J =7,4, H-1 e H-12); 52,64 (C-7); 58,21 (C-5);  
4,06 (1H, qui,, CH, J=6,4, H-7); 60,89 (C-9); 94,58 (C-3);  
4,14 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-5); 161,99 (C-2); 167,82 (C-4);  
4,19 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-9); 172,64 (C-8)  
7,57 (1H, sl, NH)



**6c**

1,27 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,1, H-6); 14,04 (C-10); 14,53 (C-6);  
1,28 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,1, H-10); 20,67(C-11); 29,17 (C-12);  
1,83 (2H, qui, CH<sub>2</sub>, J=7,5, H-11); 32,25 (C-1); 58,73 (C-7);  
2,48-2,54 (4H,m, 2CH<sub>2</sub>, H-1 e H-12); 59,55 (C-5); 61,70 (C-9);  
2,93 (1H, sl,OH); 63,62 (C-13); 95,66 (C-3);  
3,87 (2H, d, CH<sub>2</sub>, J=6,4, H-13); 162,54 (C-2); 168,31 (C-4);  
4,09 (1H, m, CH, H-7); 170,85 (C-8)  
4,14 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J= 7,1, H-5);  
4,22 (2H, q, CH<sub>2</sub>, H-9);  
7,73 (1H, sl, NH)



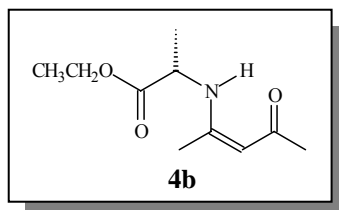
**6d**

1,29 (6H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,2, H-6 e H-10); 13,95 (C-10); 14,38 (C-6);  
1,75-1,99 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-11); 20,58 (C-11); 23,46 (C-14);  
2,09-2,20 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-14); 30,51 (C-12); 30,72 (C-13);  
2,25-2,36 (6H, m, CH<sub>2</sub>, H-1,H-12 e H-13 ); 36,66 (C-1); 51,61 (C-15);  
58,51 (C-5); 60,75 (C-7);  
3,11 (2H, t, CH<sub>2</sub>, H-15 ); 62,61 (C-9); 96,14 (C-3);  
4,15-4,22 (5H, m, CH, H-5,H-9 e H-7 ) 157,42 (C-2); 165,70 (C-4 );  
175,09 (C-8)

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

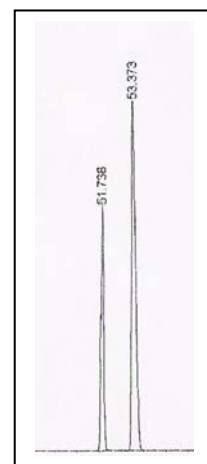
### 3.2.3-AVALIAÇÃO DA PUREZA ÓTICA DO β-ENAMINO CARBONÍLICO **4b** ATRAVÉS DE CROMATOGRAFIA GASOSA ENANTIOSELETIVA.

Para avaliarmos se a natureza ácida do suporte sólido (K-10 ou KSF) associada ao emprego de MO afeta a pureza óptica dos compostos descritos anteriormente, selecionamos o composto **4b**, derivado da L-alanina, para tal comprovação. Figura 10.



**Figura 10.** Estrutura do composto β-enamino carbonílico **4b**.

Inicialmente obtivemos o racêmico do composto **4b**, derivado da DL-alanina, empregando microondas na potência de 155 W por 3 min, na ausência de suporte sólido, (veja parte experimental, página 140). O perfil cromatográfico obtido após a otimização das condições de análise, mostra dois picos de intensidades similares e com tempos de retenção de 51.738 e 53.873 min, que correspondem aos enantiômeros (*S*) e (*R*) respectivamente do padrão racêmico ( $\pm$ ) **4b1** (Figura 11). Utilizando as mesmas condições reacionais descritas acima, obtivemos o composto



**Figura 11:** DL-4b (**4b1**)

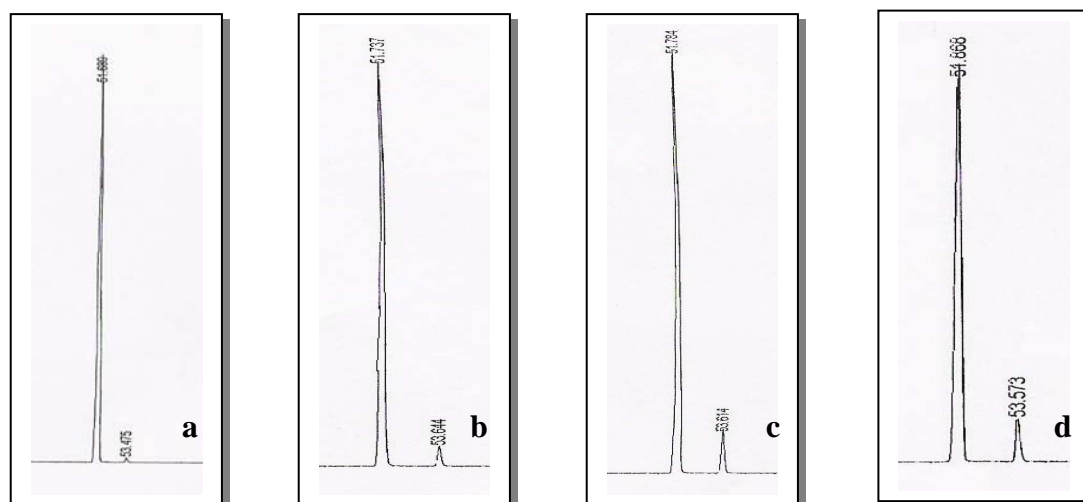
derivado da D-alanina **4b2** (parte experimental, página 140) e a análise cromatográfica mostra uma pureza óptica próxima a 100%, com tempo de retenção de 53.412 min (Figura 12). Os compostos derivados da DL-alanina (**4b1**) e D-alanina (**4b2**) foram utilizados como padrões nas análises para avaliação da pureza óptica do composto **4b**, derivado da L-alanina.



**Figura 12:** D-4b (**4b2**)

Quando o composto **4b**, foi analisado por CG pode-se observar um perfil cromatográfico semelhante para este composto, independente da metodologia empregada em sua obtenção. Estes cromatogramas apresentaram dois sinais em diferentes proporções quando este foi obtido em solução de EtOH/t.a (51.689 e 53.475min), MO (51.737 e 53.644 min), MO/K-10 (51.784 e 53.614 min) e MO/KSF (51.868 e 53.573 min) conforme Figuras **13a**, **13b**, **13c** e **13d**

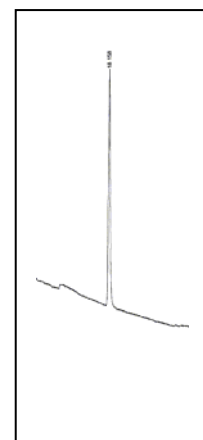
respectivamente. Quando **4b**, foi obtido empregando energia de microondas, utilizamos uma potência de 150W e 3 min. de irradiação.



**Figura 13:** composto **4b** a) solução de EtOH/t.a , b) MO , c) MO/K-10 e d) MO/KSF

Através destes resultados podemos observar que independente da metodologia empregada obtivemos um alto grau de pureza óptica para o composto **4b**, superior a 95.6%. No entanto, quando comparamos os cromatogramas Figura **13a** (EtOH/ta) com os cromatogramas das Figuras **13b** (MO), **13c** (MO/K-10) e **13d** (MO/KSF) observamos uma pequena diminuição da pureza óptica quando empregamos energia de microondas na obtenção deste composto, conforme pode ser observada pelas intensidades dos picos das figuras **13b**, **13c** e **13d**, sendo esta diminuição mais pronunciada quando empregado suporte sólido associado a MO, figuras **13c** e **13d**.

Baseando-se nestas análises observa-se que ocorre uma inversão de configuração quando empregamos MO na obtenção de **4b**. Para termos certeza que esta inversão de configuração não está associada a pureza do aminoácido precursor, nós resolvemos analisar por CG a L-alanina. Para tal análise inicialmente derivativamos o aminoácido obtendo o correspondente éster e N-trifluoracetato (parte experimental, página 141)<sup>90</sup> e após otimização das condições de análise em CG observamos um único pico com tempo de retenção de 18.158 min (Figura 14) que reflete a pureza enantiomérica do



**Figura 14:** L-alanina

<sup>90</sup> Bayer, E.; Köning, W. A. *J. Chromatogr. Sci.*, **1969**, 7, 95.

aminoácido empregado como reagente de partida e portanto não podendo estar associado a este a pequena inversão de configuração obtida para o composto **4b**, quando este foi obtido utilizando energia de microondas.

Com o propósito de investigar esta inversão de configuração observada para **4b** ao suporte sólido, assim como uma possível reutilização deste em reações futuras, decidimos analisar se ocorreu alguma alteração estrutural do suporte sólido e ou catalisador K-10 quando este é submetido à irradiação de microondas. A Tabela 7 apresenta os valores de área superficial, volume de poros e a faixa predominante do diâmetro dos poros do K-10 antes e após a irradiação de microondas.

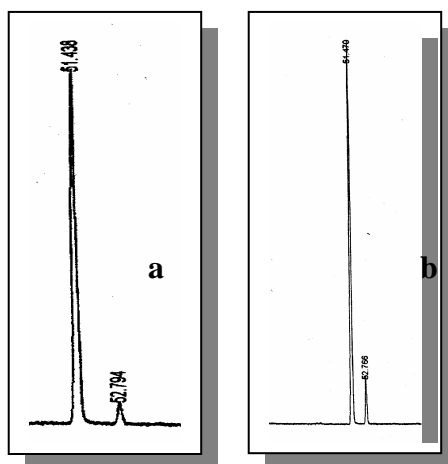
**Tabela 7: Análise estrutural do K-10 sob irradiação de microondas.**

Tempo de irradiação (min) a 155 W	Área BET m <sup>2</sup> /g	Volume de poros cm <sup>3</sup> /g	Diâmetro de poros nm
0	222	0,33	4 - 8
2	227	0,35	4 - 8
3	223	0,33	4 - 8
4	220	0,31	4 - 8

A área superficial dos materiais foi calculada usando-se o método BET (Brunauer, Emmett e Teller) e o volume e a distribuição do tamanho de poros foram obtidos a partir do método BJH (Barret, Joyner e Halenda). Alguns estudos relacionados as propriedades físico-química dos suportes sólidos empregando estes métodos vem sendo descritos<sup>72,91</sup>. Através destes estudos parece que o K-10 não apresentou alterações em sua estrutura quando irradiado nas mesmas condições descritas para obtenção do composto **4b**, a 155 W em diferentes tempos de exposição (0-4 min). Cabe ressaltar que estas análises foram realizadas na UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e a nós coube apenas analisar os resultados.

Esta pequena inversão de configuração, também parece ser mais sensível a utilização de MO e KSF (Figura **13d**). Neste contexto investigamos a obtenção de **4b**, empregando KSF e energia de microondas na potência de 155W em 20 min. (Figura **15a**) e na potência de 200W por 10 min. de irradiação, conforme Figura **15b**.

<sup>91</sup> Massam, J.; Brown, D. R. *Applied Catalysis A: General*, **1998**, 172, 259.



**Figura 15:** composto **4b** a) MO/KSF/155W/20 min. b) MO/KSF/200W/10 min

Quando aumentamos a potência de irradiação, observamos uma diminuição na pureza óptica de **4b**. O aumento na potência de irradiação parece estar favorecendo a racemização, entretanto aumento de potência e ou de temperatura, diminui o rendimento na obtenção de **4b**, pois causa queima na reação.

Através destes experimentos realizados, podemos observar que a pureza óptica na formação do composto **4b** pode estar condicionada a metodologia empregada, entretanto não podemos afirmar que o emprego de condições mais drásticas, como por exemplo a utilização de potências mais altas poderiam ocasionar uma total inversão de configuração para este composto. Os  $\beta$ -enamino carbonílicos propostos para este trabalho foram obtidos em condições brandas de potência, e não seria viável o emprego de altas energias devido a problemas de degradação ou queima das reações. Entretanto estes resultados nos revelam que o composto **4b** foi obtido com alto grau de pureza óptica de 95,6 % como mencionamos anteriormente, nas condições experimentais por nós empregadas para a obtenção deste composto.

Estudos de metodologias, como observado para obtenção de **4b**, empregando principalmente suportes sólidos de características ácidas, associado a microondas merecem especial atenção, pois nos revelam a possibilidade de inversão de configuração. E sabemos que qualquer mudança de estereoquímica pode alterar em muito as propriedades dos compostos, sendo muito importante na busca de composto com atividade.



### 3.3-ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS UTILIZANDO 1,2-DICETONAS.

A obtenção de compostos heterocíclicos vem se caracterizando como um importante campo de investigação dentro da química orgânica sendo de grande interesse de químicos, bioquímicos e biólogos, devido à presença destes compostos na natureza e suas interações no metabolismo de organismos vivos, desempenhando várias funções bioquímicas e encontrando uma vasta aplicação graças as suas propriedades.

A literatura cita o emprego de 1,2-dieletrófilos como glioxal (HCOCOH) e fenil glioxal (HCOCOPh) com C,N-dinucleófilos, representados por β-hidroxi enaminos, na obtenção de compostos heterocíclicos do tipo 2-pirrolinonas<sup>92,93</sup>. Portanto, neste trabalho, com o propósito de obter compostos N-heterociclos, avaliou-se a reatividade dos β-enamino carbonílicos (C,N-dinucleófilos) obtidos anteriormente, através de reações com 1,2-dicetonas, as quais possuem nomes comerciais de benzil **7** e furil **10**.

#### 3.3.1-ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS UTILIZANDO A BENZIL **7**.

O estudo da reatividade dos β-enamino carbonílicos **4a-h**, frente a 1,2-dicetona, benzil **7**, nos permitirá avaliar a possibilidade de um rearranjo, com migração do grupamento fenílico, como observado na síntese do heterociclo 5,5-difenil-hidantoína (dilantina)<sup>94</sup>.

Para tal estudo, obtivemos a benzil **7** (Esquema 48), para usarmos como 1,2-dieletrófilo. Em um primeiro passo reacional empregamos procedimentos descritos na literatura<sup>94-96</sup>, obtendo-se desta forma a benzoína **104** (Esquema 47), com 76% de rendimento. Reações que envolvem o íon cianeto devem ser realizadas com especial atenção, e para obtenção de **104**, inicialmente foi destilado o benzaldeído **103** usado como precursor, pois uma das principais

---

<sup>92</sup> Caballero, E.; Puebla, P.; Domercq, M.; Medarde, M.; Lopez, J. L.; San Feliciano, A. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7849.

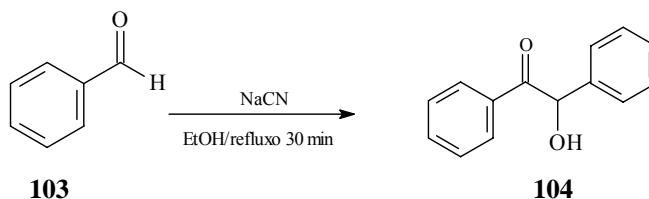
<sup>93</sup> Agami, C.; Beauseigneur, A.; Comesse, S.; Dechoux, L. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7667.

<sup>94</sup> Soares, B. G.; Souza, N. A.; Píeres, D. *Química Orgânica- Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação e Identificação de Compostos Orgânicos*, Editora Guanabara S. A., **1988**.

<sup>95</sup> Bhattacharya, A.; Purohit, V.C.; Belle, N. R. *J. Chem. Educ.*, **2004**, *81*(7), 1020.

<sup>96</sup> Ault, A. *Techniques and Experiments for Organic Chemistry*, University Science, **1998**.

impurezas do benzaldeído comercial é o ácido benzóico que potencialmente gera HCN que é um potente gás mortal. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos em meio básico, utilizando capela com bom fluxo de exaustão. As vidrarias e os resíduos reacionais foram tratados com solução aquosa de NaOH antes do uso e/ou descarte<sup>94</sup>. É conveniente analisar a solução resultante da reação, fazendo um teste para cianeto, chamado de teste azul da Prússia<sup>97</sup>.



**Esquema 47.**

Para obtenção da benzil **7**, o passo seguinte requer a oxidação do composto **104**. A forma mais simples de oxidação de moléculas aromáticas empregando suporte sólido é devido à ação de cátions de metais de transição presentes ou adsorvidos nos silicatos. Os sistemas mais empregados são montmorillonita impregnada com nitrato de ferro III (K-10/Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), denominado *clayfen* ou com nitrato de cobre II (K-10/Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) denominado *claycop*<sup>74,75</sup>.

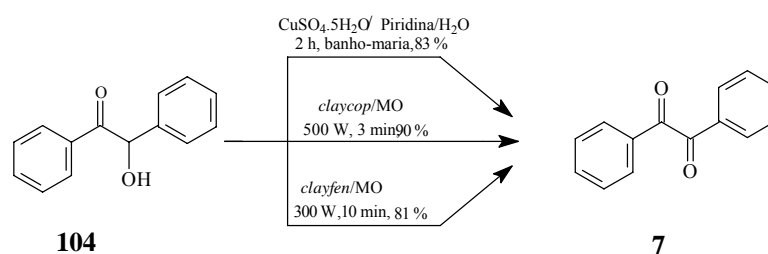
Prosseguindo nossos estudos no emprego de metodologias alternativas, com o objetivo de reduzir o tempo reacional empregamos neste trabalho um estudo comparativo em reações de oxidação para a formação do composto **7**.

Dentre as metodologias empregadas, conforme Esquema 48 comparamos os resultados da oxidação da benzoína **104** descritos na literatura, com os métodos por nós desenvolvidos para este trabalho, empregando energia de microondas associado a dopagem do K-10 com metais. Para tal oxidação se fez necessário a preparação do reagente oxidante *claycop* ou *clayfen*, os quais foram preparados por procedimentos descritos na literatura<sup>74,75</sup> (parte experimental, página 142).

O dieletrófilo **7** foi obtido a partir da oxidação da benzoína **104** em suporte sólido K-10 impregnado previamente com nitrato de ferro III (K-10/Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ou com nitrato de cobre II (K-10/Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) com rendimentos de 81 % e 90 % respectivamente. Este composto foi obtido empregando reações em forno de microondas doméstico SANYO EM-700-T ou BRASTEMP

<sup>97</sup> Fieser, L. F.; Williamson, K. L. *Organic Experiments*, 7<sup>th</sup>. ed.: D.C. Heath and Co. Lexington, MA, **1979**.

modelo JET DEFROST na ausência de solvente. Foram usados béqueres de tamanho, espessura e marcas diferentes, não observando-se nenhum comprometimento quanto a reprodutibilidade destas reações ao usarmos forno de microondas e recipientes diferentes. Foram avaliadas várias potências e tempos de reação para obtenção de **7** para os diferentes agentes oxidantes, porém o produto foi isolado somente a partir da total conversão da benzoína **104** a benzil **7**, sendo acompanhado o término da reação através de placas cromatográficas, o que nos permitiu chegar aos resultados referidos no Esquema 48. Para validar os métodos empregados nestas reações de oxidação, comparamos os resultados obtidos em meio heterogêneo/MO com o resultado por nós obtido em meio homogêneo empregando  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  como agente oxidante.

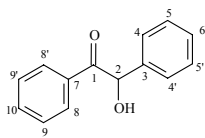
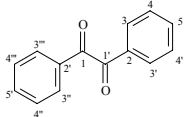


**Esquema 48.**

Observamos que as três metodologias empregadas neste trabalho para formação do 1,2-dieletrófilo benzil obtiveram rendimentos comparáveis, entretanto quando comparamos tempos e condições experimentais, as metodologias em meio heterogêneo parecem ser mais eficazes cujo tempo reacional bem como a geração de resíduos orgânicos diminuiu consideravelmente, quando comparados ao método empregando  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  como agente oxidante na presença de solventes. As reações efetuadas sem solvente empregando microondas, onde os reagentes são adsorvidos em suportes sólidos, tem sido muito utilizadas pois as argilas permanecem com suas propriedade inalteradas durante a reação. Ressaltamos que a oxidação da benzoína **104** para benzil **7** também foi realizada na presença de  $\text{K-10/Cu}(\text{NO}_3)_2$  ou  $\text{K-10/Fe}(\text{NO}_3)_3$  empregando ultra-som, mas não observou-se conversão total em aproximadamente 24 h de sonicação, validando desta forma nossa metodologia associando o uso de forno de microondas doméstico nesta conversão de grupo funcional.

A obtenção dos compostos **104** e **7**, foi confirmada através de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , (Figuras 57 e 58, páginas 180 e 181), e os deslocamentos químicos podem ser visualizados na Tabela 8.

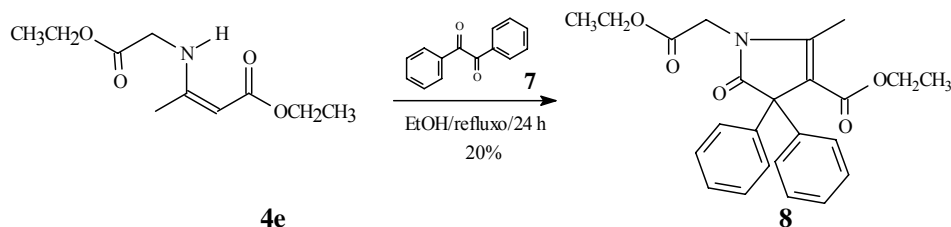
**Tabela 8: Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **104** e **7**.**

Composto/Estrutura	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm), J (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm)
 <b>104</b>	4,25 (1H,sl, OH) 5,96 (1H,s, CH, H-3); 7,21-7,79 (10H, m, 2Ph)	76,15 (C-2); 127,68 (C-4,4'); 128,45 (C-5,5'); 128,57 (C-8,8'); 133,00 (C-10); 133,75 (C-9,9'); 138,96 (C-3); 198,92 (C-1)
 <b>7</b>	7,47-8,00 (10H, m, 2Ph)	128,97 (C-4,4', 4'',4'''); 129,85 (C-3,3',3'',3'''); 133,04 (C-5,5'); 134,80 (C-2,2'); 194,50 (C-1,1')

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

Com o dieletrófilo **7** em mãos, nosso próximo passo foi avaliar a reatividade dos compostos acíclicos **4a-h** em reações de ciclização com este 1,2-dieletrófilo com o objetivo de obter heterociclos N-funcionalizados.

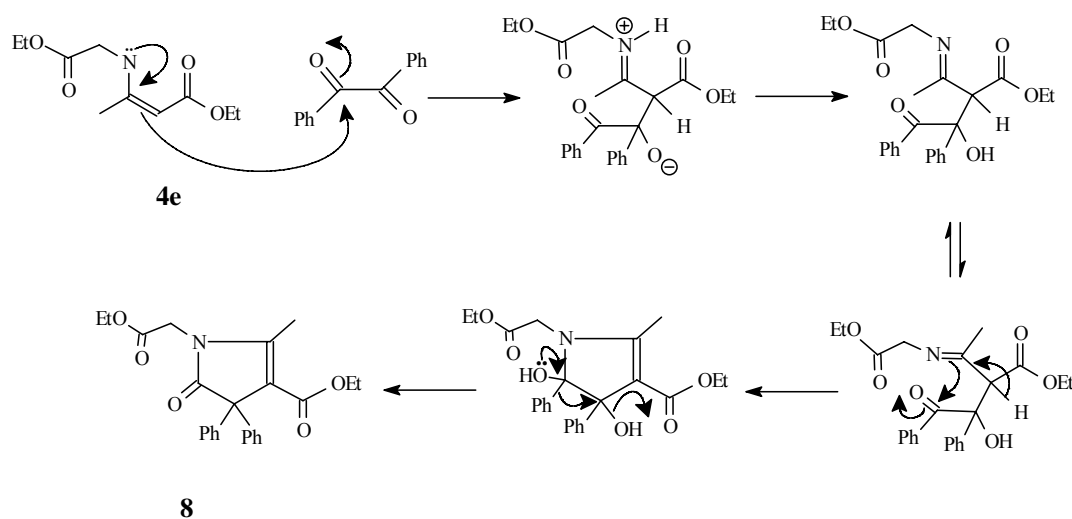
A reação entre o composto **4e** (derivado da glicina) e o benzil **7** em etanol sob refluxo forneceu a 2-pirrolin-5-ona substituída **8** (Esquema 49). A purificação do produto foi realizada pela utilização de coluna cromatográfica empregando como eluente éter de petróleo e acetato de etila 15%, obtendo-se o composto **8** com 20% de rendimento.



**Esquema 49.**

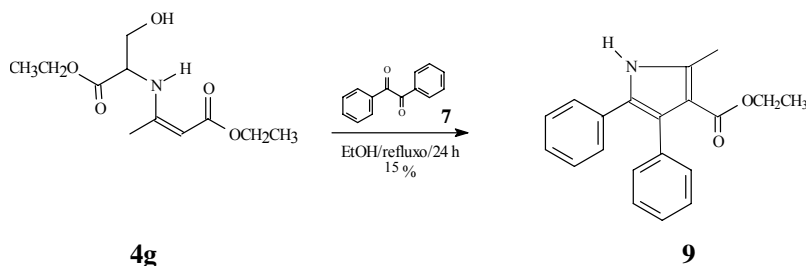
Provavelmente este baixo rendimento é devido a degradação/descarboxilação do dinucleófilo **4e**, observado pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , durante o processo de purificação do heterociclo **8**. Nestas análises, por exemplo, foram possíveis identificar a presença do acetoacetato de etila e do aminoéster derivado da glicina, ambos precursores de **4e**. Na tentativa de melhorar este rendimento foram empregadas outras condições experimentais tais como EtOH/Ba(OH)<sub>2</sub>/refluxo/24h, para testar a influência da base no dinucleófilo **4e** ou tolueno/refluxo/24 h para aumentarmos a temperatura de refluxo, mas não obtivemos êxito nestas tentativas, pois foram obtidos baixos rendimentos de 20 e 15 % respectivamente. Nestas reações observamos a formação de sub-produtos como detectado anteriormente. Esta reação foi também realizada sob condições de atmosfera de nitrogênio, empregando EtOH tratado / refluxo, para tentarmos minimizar a hidrólise observada para o composto de partida **4e**. Entretanto observamos o mesmo comportamento reacional, submetendo o bruto reacional a mesma condição de análise mencionada acima, também resultou em baixo rendimento a formação do heterociclo **8**. Cabe mencionar que apesar dos baixos rendimentos para obtenção de **8**, este composto é inédito e apresenta alto grau de substituição, o que torna sua obtenção bastante interessante.

O mecanismo proposto para a obtenção do composto **8** é mostrado no Esquema 50, sugerindo que a reação ocorreu pelo ataque nucleofílico do carbono  $\alpha$  do composto **4e** a um dos carbonos carbonílicos do dieletrófilo benzil **7** com posterior ciclização pelo ataque do átomo de nitrogênio do dinucleófilo **4e** ao outro carbono carbonílico do composto **7**. A eliminação de água foi proposta pois observou-se que ocorreu migração do grupamento fenil, obtendo-se o heterociclo **8**.



**Esquema 50.**

O composto **4g** (derivado da L-serina) apresentou um diferente padrão de reatividade para a reação de ciclização frente ao dieletrófilo **7**, obtendo-se o composto **9** na forma de um sólido com 15% de rendimento (Esquema 51). Alguns dados como espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Figuras 61 a 63, Páginas 184 a 186), sugerem a estrutura abaixo descrita para o heterociclo **9**, entretanto não está devidamente elucidada no que diz respeito ao mecanismo a ser proposto para a formação deste composto. A estrutura obtida foi confirmada através de dados da literatura<sup>98</sup>, os quais mencionam a obtenção do pirrol **9**, em 14% de rendimento.



**Esquema 51.**

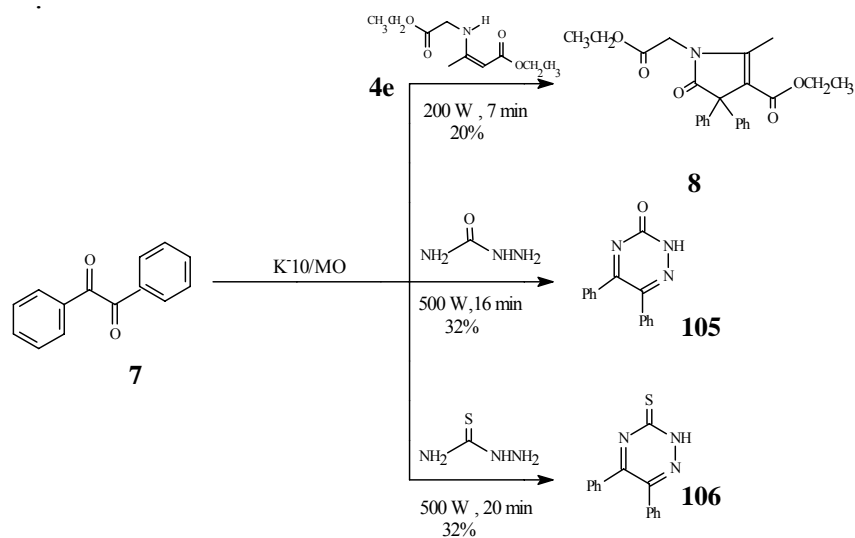
Na tentativa de obter outros heterociclos N-funcionalizados, também testamos a reatividade dos compostos **4a**, **4b**, **4f** mas estas reações não se mostraram promissoras. Estas reações

<sup>98</sup> Eberlin, M. N.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2084.

produziram misturas complexas, não sendo possível o isolamento de nenhum produto puro no decorrer das tentativas de purificação, a não ser parte do dieletrófilo **7**, que foi recuperado.

Devido aos baixos rendimentos obtidos, resolvemos avaliar a reatividade do β-enamino carbonílico **4e** (N,C-dinucleófilo) com o benzil **7**, empregando a metodologia de suporte sólido com irradiação de microondas (Esquema 52) obtendo-se o heterociclo **8**, também em baixos rendimentos.

Paralelo a estes estudos, em nossos laboratórios foi investigada a reatividade do benzil **7** empregando N,N-dinucleófilos<sup>99</sup>. O composto do tipo triazin-3-ona **105** foi obtido com 32% de rendimento quando foi empregado a semicarbazida como N,N-dinucleófilo e a triazin-3-tiona **106** foi obtida empregando-se a tiosemicarbazida como dinucleófilo. Estes compostos foram analisados por RMN e em ambos os casos, na obtenção dos compostos **105** e **106** não foi observado a migração do grupo fenil, como observado na formação do composto **8**. Estas reações foram realizadas empregando forno de microondas doméstico na ausência de solvente com tempo e potência de acordo com o Esquema 52. Foi utilizado um excesso do dinucleófilo para formação dos N-heterociclos. Quando estas reações foram realizadas em meio homogêneo, empregando EtOH/refluxo foram obtidos melhores rendimentos, 75% para ambos os compostos **105** e **106**<sup>100</sup>.



**Esquema 52.**

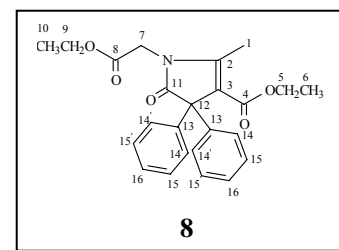
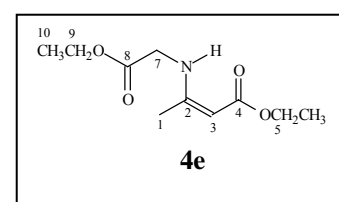
<sup>99</sup> Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Uliana, M. P.; Bortolotto, A. 29º-*R.A-SBQ-2006*

<sup>100</sup> Uliana, M. P. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, 2006.

Este trabalho realizado em nosso grupo de pesquisa possibilitou a obtenção de compostos heterociclos de diferentes classes e funcionalização, dependendo do dinucleófilo empregado, no entanto observamos melhores rendimentos quando foi empregado dinucleófilos menos susceptíveis a degradação nas condições empregadas.

Os dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (Figuras 59 a 63, páginas 182 a 186) dos heterociclo **8** e **9** estão listados na Tabela 9 e os sinais atribuídos para estes compostos foram determinados através de comparação com os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos precursores **4e** e **4g** respectivamente.

Na análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 59, Página 182) do composto **8** observa-se um singleto em 2,54 ppm referente a metila (H-1) ligada ao C-2, dois tripletos (H-6 e H-10) em 1,09 e 1,30 ppm e dois quarteto (H-5 e H-9) em 4,00 e 4,26 ppm respectivamente referentes aos hidrogênios dos grupos carboetoxilas, que permaneceram no composto isolado. Porém observou-se que os tripletos do composto **8** apresentam uma maior diferença em seus deslocamentos químicos, diferindo do composto precursor em que os dois tripletos referentes aos H- 6 e H-10 são muito próximos. Outro dado que confirma a obtenção do composto **8**



é que os hidrogênios metilênicos (H-7) no heterociclo apresenta-se sob a forma de um singleto em 4,35 ppm e para o composto precursor **4e** estes hidrogênios surgem na forma de um dubleto em 3,99 ppm pois acoplam com o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. Observou-se também o aparecimento de um multiplete na região de 7,20-7,40 ppm, cuja integração se refere a 10 H, demonstrando desta forma que os grupamentos fenílicos do 1,2-dieletrófilo benzil precursor está incorporado ao produto final

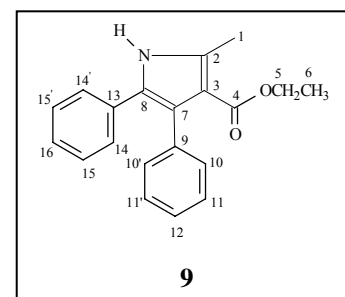
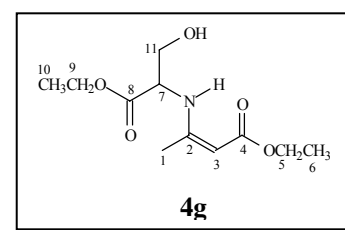
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 59, Página 182) o C-2 aparece em 152,93 ppm, sendo que este carbono apresentava deslocamento químico em 160,27 ppm para **4e**. Pode-se observar um deslocamento químico em 41,57 ppm para o carbono metilênico (C-7) demonstrando a permanência do grupamento derivado da glicina no heterociclo formado. Neste espectro nota-se ainda a permanência dos sinais de carbonila de éster em 163,87 e 167,79 ppm para o C-4 e C-8 respectivamente. A formação do rearranjo, foi possível determinar através do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o qual possui dois sinais que nos sugerem esta migração do grupamento fenila.



Observamos um sinal em 179,76 típico de carbono carbonílico de amida e outro em 63,45 ppm que se refere ao carbono quaternário ligado a dois grupamentos fenila. Além disso, a intensidade e os deslocamentos químicos dos grupamentos fenilas nos apontam que pelo fato das duas fenilas estarem em um mesmo ambiente químico apresentam mesmos deslocamentos químicos.

Pelo espectro de RMN bidimensional homonuclear NOESY J H-H (Figura 60, Página 183), o qual expressa correlação entre hidrogênios através de aproximações espaciais, pode-se observar apenas correlações óbvias, como entre os hidrogênios metílicos H-6 e H-10 com os hidrogênios metilênicos H-5 e H-9 respectivamente.

Através de uma análise comparativa entre os dados de RMN obtidos para os heterociclos **8** e **9**, foi possível observar que o heterociclo **9** apresenta um padrão estrutural diferente do que observado para o heterociclo **8**. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 61, Página 184) para o pirrol **9** mostra a presença de um singlete em 2,60 ppm referente aos hidrogênios metílicos (H-1) ligado a carbono  $\text{sp}^2$ , sendo este mesmo padrão observado para o composto **8**. A presença de somente um tripleto em 1,03 ppm e um quarteto em 4,10 ppm, e o fato de não observarmos os sinais referentes aos H-7 e H-11 do composto **4g** no heterociclo proposto, evidencia a perda do fragmento  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{COOEt}$  proveniente do composto precursor **4g**.

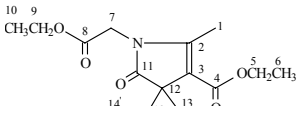


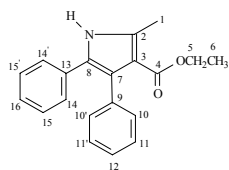
Pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 61, Página 184) observamos mudança de deslocamento químico para o C-2 que possui um deslocamento químico de 136,10 ppm, sendo que este carbono apresentava deslocamento químico em 160,25 ppm para **4g**. Neste espectro notamos a permanência de somente um sinal de carbonila de éster e não observamos os sinais referentes ao C-7 (57,67 ppm) e C-11 (63,50 ppm), presentes no composto **4g**, demonstrando a perda do grupamento derivado da serina no heterociclo formado. Para o heterociclo **9**, notamos no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  o aparecimento de sinais com deslocamentos químicos diferentes para os grupamentos fenílicos, o que nos permite acreditar que neste caso não houve rearranjo do grupamento fenila, como observado para o heterociclo **8**.

No espectro de DEPT 135° (Figura 62, página 185), o qual fornece sinais invertidos para grupos metilênicos, constatamos a existência somente a presença de um carbono metilênico (C-5) neste composto. Este espectro nos permitiu perceber a aromatização do sistema, pois os carbonos, C-2, C-3, C-7 e C-8 não estão presentes neste espectro, se referindo a carbonos quaternários, que não são visíveis neste tipo de experimento.

Pelo espectro de RMN de 2D heteronuclear HETCOR (Figura 63, página 186) que correlaciona os núcleos de <sup>13</sup>C com os hidrogênios a eles diretamente ligados, isto é, acoplamentos de uma ligação (<sup>1-1</sup>J C-H) foi possível confirmar os deslocamentos químicos atribuídos para o pirrol **9**. Através deste espectro, por exemplo, foi possível atribuir os deslocamentos químicos dos carbonos metílicos C-1 e C-6, através da correlação existente com os hidrogênios metílicos H-1 e H-6 respectivamente. A aromatização deste composto foi também confirmada por este experimento, pelo fato dos carbonos C-2, C-3, C-7 e o C-8 não apresentarem nenhuma correlação.

**Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H <sup>13</sup>C dos heterociclos 8 e 9.**

Composto/Estrutura	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm), J (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm)
	1,09 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,1, H-6); 1,30 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,1, H-10);	12,51 (C-6); 13,89 (C-10); 14,06 (C-1); 4,57 (C-7);
<b>8</b>	4,00 (2H, q, CH <sub>2</sub> , J=7,1, H-9), 4,26 (2H, q, CH <sub>2</sub> , J=7,1, H-9); 4,35 (2H, s, CH <sub>2</sub> , H-7); 7,20-7,40 (10H, m, 2Ph)	63,43 (C-12), 113,17 (C-3), 127,25 (C-16); 127,79 (C-14,14'); 129,14 (C-15,15'); 139,76 (C-13,13'); 152,93 (C-2); 163,87 (C-4); 167,79 (C-8); 179,75 (C-11)



9

1,01 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,0, H-6);	13,78 (C-6); 13,87 (C-1);
2,60 (3H, s, CH <sub>3</sub> , H-1);	59,16 (C-5); 112,66 (C-3);
4,07 (2H, q, CH <sub>2</sub> , J=7.0, H-5);	123,40 (C-7); 127,27 (C-16);
7,06-7,26 (10H, m, 2Ph);	126,49 (C-12); 127,24 (C-14,14');
8,46 (1H, sl,NH)	127,53 (C-11,11'); 128,43 (10,10'); 130,77 (C-15,15'); 132,20 (C-13);
	135,40 (C-8); 136,10 (C-2);
	165,61 (C-4)

---

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

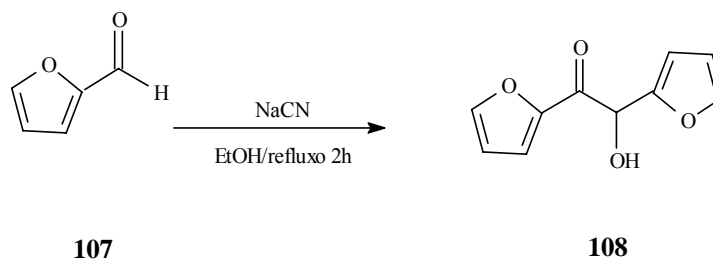
### 3.3.2-ESTUDO DA REATIVIDADE DO COMPOSTO β-ENAMINO CARBONÍLICO **4e** UTILIZANDO FURIL **10**.

O emprego do composto **4e** como N,C-dinucleófilo na reação de ciclização com a benzil **7** (Esquemas 49 e 52) forneceu resultado bastante interessante, pois possibilitou a obtenção do composto **8** via formação de um rearranjo com migração do grupamento fenila.

Devido a este resultado optamos por avaliar a reatividade do composto **4e** com a 1,2-dicetona **10** (Esquema 54), tendo como objetivos ampliar a aplicação da metodologia empregada na obtenção de N-heterociclos, e também avaliarmos a possibilidade da migração do grupamento furílico, como observada para o grupamento fenila na formação do heterociclo **8**.

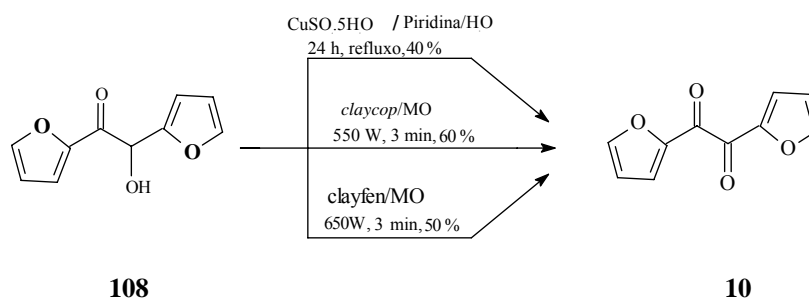
Para tal proposta, inicialmente precisávamos realizar alguns passos reacionais prévios, com o intuito de obter o 1,2-dieletrófilo **10**. Neste sentido optamos por desenvolver a mesma rota sintética realizada para obtenção do benzil **7**.

O 1,2-dieletrófilo **10** foi obtido pela condensação do 2-furaldeído **107** seguido de reação de oxidação. A reação de condensação do 2-furaldeído seguiu procedimentos descritos na literatura<sup>94-97</sup>, e todos os cuidados já mencionados para este tipo de reação envolvendo cianeto (veja página 145) foram também avaliados. Obteve-se o composto **108** com 50% de rendimento, conforme Esquema 53.



**Esquema 53.**

O composto **108** foi submetido as mesmas condições reacionais de oxidação empregada para a benzoína **104**, utilizando suportes sólidos adsorvidos com agentes oxidantes, *clayfen* e *claycop*, conforme Esquema 54. O composto **108**, foi oxidado com a pureza espectroscópica determinada conforme (Figura 64, página 187). Observamos que o composto **108** se oxida na presença do ar.

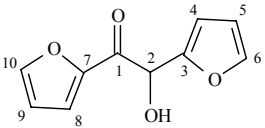
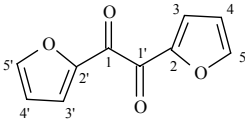


**Esquema 54.**

Para as reações de oxidação realizadas na ausência de solvente, em meio heterogêneo, *claycop* ou *clayfen*, usamos forno de microondas doméstico BRASTEMP modelo JET DEFROST, obtendo-se o 1,2-dieletrófilo **10**, em melhores rendimentos e em tempos reacionais menores do que quando realizamos a oxidação em solução, empregando  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  como agente oxidante. Estes resultados demonstram a importância, neste trabalho, em associar o uso de microondas doméstico nestas conversões realizadas, tanto para oxidação da benzoína **104**, quanto para oxidação do composto **108**.

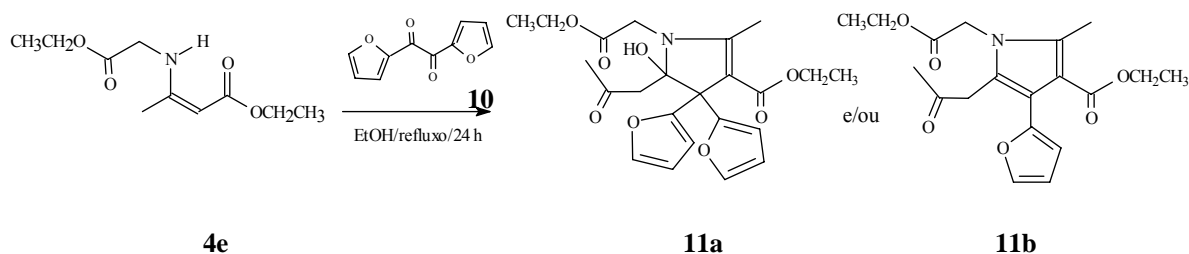
A obtenção dos compostos **108** e **10**, foi analisada através de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , (Figuras 64 e 65, páginas 187 e 188), e os deslocamentos químicos obtidos podem ser observados na Tabela 10.

**Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **108** e **10**.**

Composto/Estrutura	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm), J (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm)
 <b>108</b>	5,80 (1H,s, CH, H-2); 6,35-7,79 (6H, m, 2 (2-furil))	68,83 (C-2); 107,81 (C-9); 11,49 (C-5); 119,03 (C-8); 123,26 (C-4); 141,77 (C-6); 146,48 (C-10); 148,81 (C-7) 150,94 (C-3); 184,04 (C-1)
 <b>10</b>	6,63-7,65 (6H, m, 2 (2-furil))	113,06 (C-4,4'); 124,69 (C-3,3'); 149,36 (C-2,2',5,5'); 176,84 (C-1,1')

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

Duas estruturas **11a**, **11b** estão sendo propostas como prováveis produtos para a reação entre o  $\beta$ -enamino carbonílico **4e** e a 1,2-dicetona **10**, conforme Esquema 55. Estes resultados ainda estão em andamento, no entanto alguns dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  por nós obtidos e resultados com  $\beta$ -hidroxienaminas e fenilgloxal descritos da literatura<sup>92</sup> nos fazem pensar nas estruturas propostas.



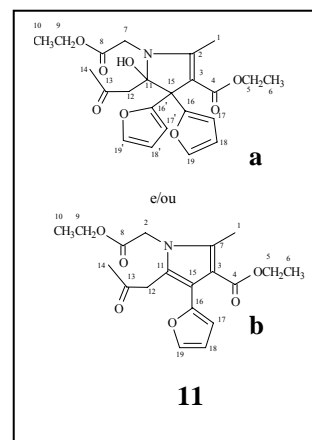
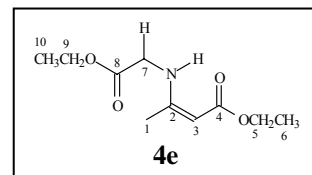
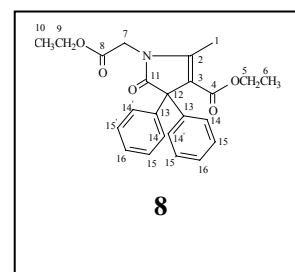
**Esquema 55.**

Os prováveis produtos **11a** ou **11b** podem ter sido formados, via uma reação intermediária, entre a dicetona **10** e o produto da degradação (hidrólise seguida de descarboxilação) de **4e** gerado durante a reação. Este ânion gerado é que reagiu com o β-enamino carbonílico **4e**, e não a 1,2-dicetona **10** como esperado. Estamos propondo que possivelmente **4e** tenha se hidrolisado a ácido (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>COOH) e que com posterior descarboxilação tenha gerado o ânion intermediário do 2-oxopropil (RCOCH<sub>2</sub><sup>-</sup>).

Outra possibilidade é que inicialmente tenha se formado um heterociclo semelhante ao **8**, do tipo 2-pirrolin-5-ona e este tenha reagido com o ânion (RCOCH<sub>2</sub><sup>-</sup>), proveniente da degradação do **4e**. Em qualquer das duas hipóteses mencionadas, estamos sugerindo que o fragmento furílico é passível de migração, assim como observado com o grupamento fenílico para formação do heterociclo **8**.

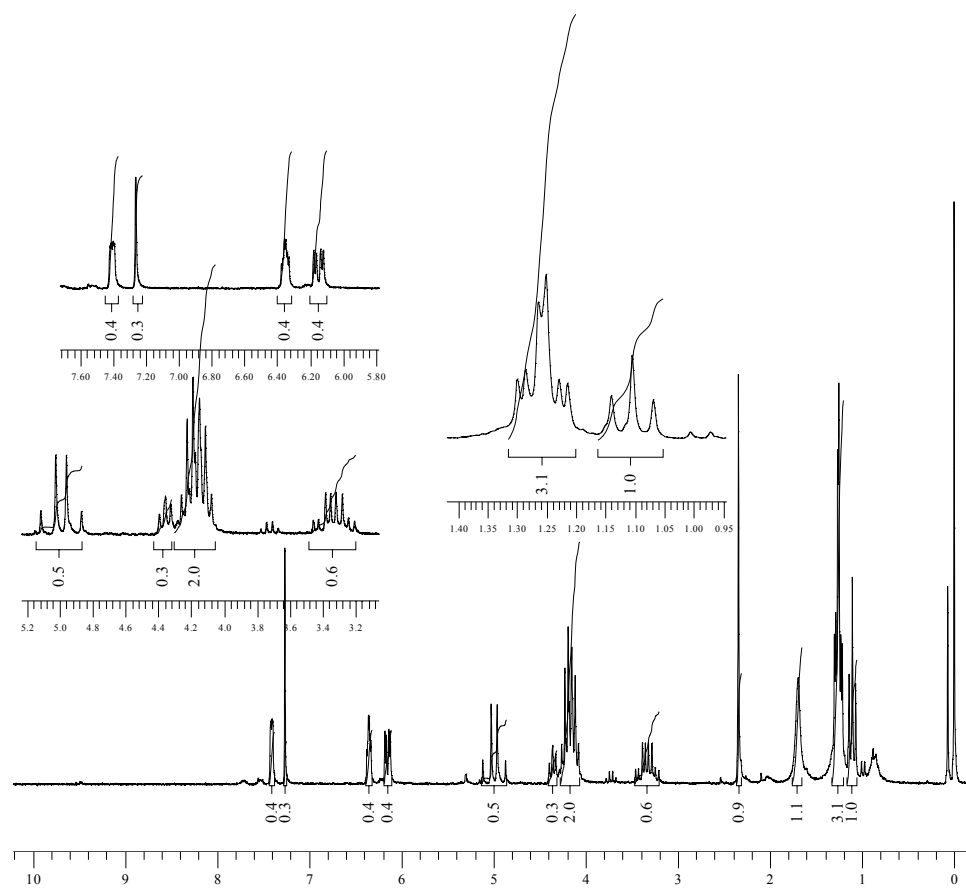
A seguir discutiremos os dados obtidos através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Figura 66, página 189) do composto 11. Na Tabela 11 descrevemos os sinais obtidos, sem atribuir a qual dos heterociclos propostos pertence, se **11a** ou **11b**.

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 16), mostra um multiplete na região de 3,20-3,50 ppm que pela integração se refere a dois hidrogênios, podendo ser atribuído aos hidrogênios metilênicos (H-12) do fragmento 2-oxopropil. Pela inspeção deste espectro observamos que os hidrogênios H-7 do composto de partida **4e**, tinham um deslocamento químico de 3,99 ppm e apresentavam-se sob a forma de um dublete. Estes



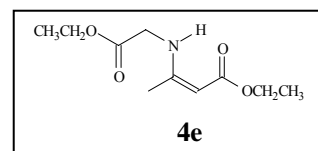
hidrogênios metilênicos para o heterociclo **11** aparecem na região entre 4,75 e 5,20 sob a forma de um duplo dubleto, demonstrando que existe algum tipo de interação espacial entre os hidrogênios presentes neste heterociclo.

Ao analisarmos a região dos hidrogênios aromáticos (6,10-7,50 ppm), a integração dos sinais, nos leva a estrutura **11b**, onde somente um anel aromático parece ter sido incorporado no heterociclo formado. Entretanto, não estamos descartando a hipótese de termos mistura de produtos e as integrações terem sido analisadas de forma errônea, o que torna a estrutura **11a** possível.



**Figura 16:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o heterociclo **11**.

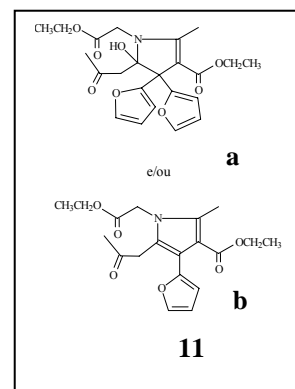
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 17), parece ser mais esclarecedor em relação a presença do fragmento 2-oxopropil, incorporado ao heterociclo **11** proposto. O deslocamento químico em



203,20 ppm provavelmente pertence a carbonila (C-13) deste fragmento e dois sinais na região de 25-31ppm parecem também sugerir este fato.

Um sinal de maior intensidade com deslocamento químico de 29,70 ppm e outro em menor intensidade em 30,21 ppm podem ser atribuídos ao carbono metililico (C-14) presente no fragmento 2-oxopropil.

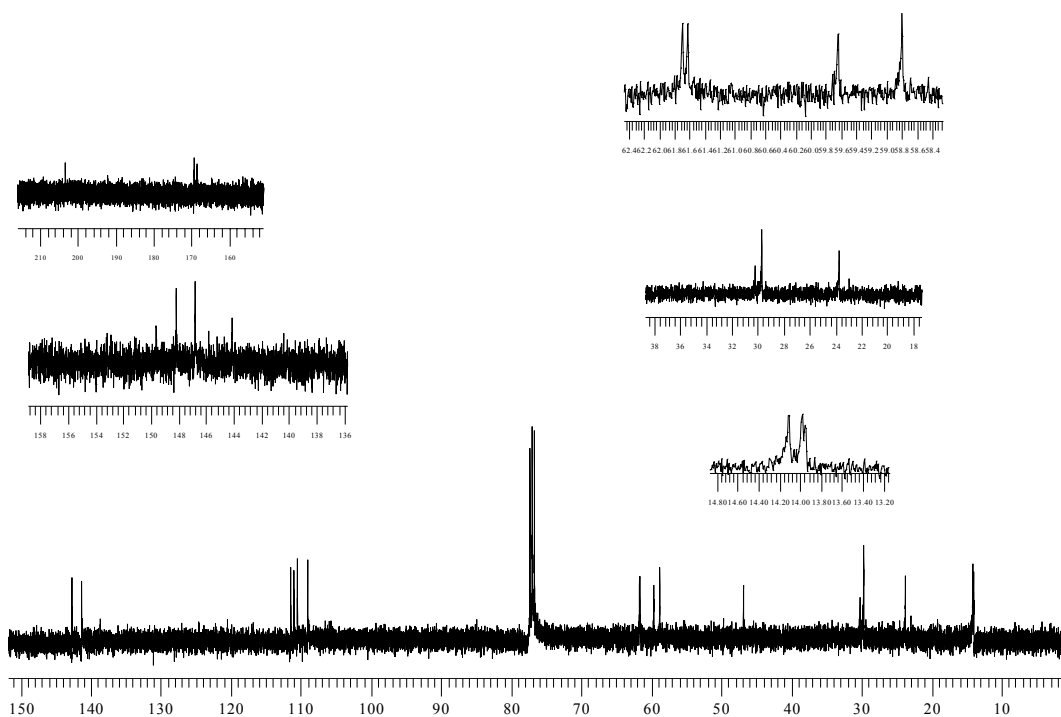
Sabemos que a ciclização de **4e** com a 1,2-dicetona **10** não seguiu a mesma proposta mecanística como observamos na formação do heterociclo **8**. O heterociclo do tipo 2-pirrolin-5-ona para esta reação não



foi detectado, pois na análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  não observamos um deslocamento químico para a carbonila de amida, que apresentaria um deslocamento químico de aproximadamente 180 ppm. Notamos apenas a presença de dois sinais de deslocamentos químicos de 168,30 (C-4) e 169,06 (C-8) ppm que se referem as carbonilas dos grupos ésteres que fazem parte do heterociclo.

Pelo espectro de RMN bidimensional heteronuclear HETCOR  $^{1-1}\text{J C-H}$  (Figura 67, página 190), foi possível determinar que os deslocamentos químicos presentes em 109,03, 111,47 e 141,31 ppm fazem parte do anel furílico. No entanto, esta correlação não foi muito proveitosa para elucidação da estrutura para o composto **11**.

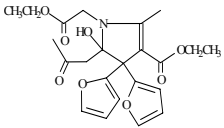
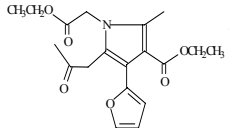




**Figura 17:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o heterociclo **11**.

Os deslocamentos químicos para o heterociclo proposto **11**, estão listados na Tabela abaixo. É interessante comentar que para visualizarmos os três sinais de carbonila neste espectro precisamos realizar experimentos com parâmetros diferentes dos utilizados rotineiramente para a aquisição do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Este fato pode ser estendido a todo estudo realizado com as 1,2-dicetonas, em que os sinais de carbonila e por vezes carbonos quaternários não foram visíveis empregando parâmetros normais.

**Tabela 11: Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto 11.**

Composto/Estrutura	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm), J (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm)
 <b>a</b>	1,10 (t, CH <sub>3</sub> ); 6,35-7,79 (m, CH <sub>3</sub> ); 2,34 (s, CH <sub>3</sub> );	13,98; 14,11; 23,71; 29,70; 30,21; 46,83; 58,80; 59,63; 61,62; 61,69; 109,02; 110,51; 111,00; 111,47; 138,65; 140,33; 141,31;
e/ou	3,21-3,46 (m, CH <sub>2</sub> );	142,68; 144,15; 168,30; 169,06; 203,20
 <b>b</b>	4,08-4,26 (m, CH <sub>2</sub> ); 4,36 (t); 6,12-7,45 (m, 2-furil)	

**11**

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

### 3.4-ESTUDO DA REATIVIDADE DE COMPOSTOS β- ENAMINO CARBONÍLICOS: REAÇÃO DE REDUÇÃO UTILIZANDO NaBH<sub>4</sub>

Enamino cetonas e enamino ésteres podem ser reduzidos a γ-aminoálcoois ou β-aminoácidos, importantes classes de compostos orgânicos com comprovada atividade biológica e farmacológica<sup>101,102</sup>. A redução de β-enamino cetonas com NaBH(OAc)<sub>3</sub> em ácido acético glacial foi recentemente descrito na literatura e produziu β-amino cetonas em bons rendimentos<sup>103</sup>.

Nosso grupo de pesquisa tem empregado diferentes metodologias para a redução de compostos β-enamino carbonílicos dentre as quais podemos citar: Mg/MeOH, NaBH<sub>4</sub>/ácido acético e Na<sup>o</sup>/THF/álcool isopropílico com destaque para a redução de β-enamino ésteres cíclicos derivados de 2-acilcicloalcanonas de 5 e 6 membros<sup>104</sup>. Em trabalhos anteriores desenvolvidos

<sup>101</sup> Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Marcantoni, E.; E, Palmieri.; G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5328.

<sup>102</sup> Braga, A. C. H.; Harris M. I. N. C. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, 15(6), 971.

<sup>103</sup> Braga, A. C. H.; Harris M. I. N. C.; Machado, M.A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17(7), 1440.

<sup>104</sup> Squizani, A. M. C. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **1997**.

em nossos laboratórios alguns resultados demonstraram que a tentativa de redução empregando NaBH<sub>4</sub>/MeOH para β-enamino carbonílicos cíclicos derivados do 2-oxociclopentanocarboxilato de etila foi infrutífera, recuperando-se os reagentes de partida<sup>87</sup>. Entretanto a literatura descreve a redução regioseletiva de N-acilenamino cetonas acíclicas usando NaBH<sub>4</sub>/MeOH na formação de β-hidroxi enaminas<sup>105</sup>.

Neste sentido resolvemos empregar boroidreto de sódio em etanol para avaliarmos a influência do grupo -NCHR<sup>1</sup>COOEt na reatividade dos β-enamino carbonílicos obtidos. Neste trabalho os compostos acíclicos **4 a-h** e cíclicos **6 a-d** foram submetidos a reação com excesso de NaBH<sub>4</sub> (1:3) em etanol.

As reações de redução efetuadas para os compostos acíclicos, derivados da acetilacetona, **4a** e **4b** forneceram as β-hidroxi enaminas **12a** e **12b** respectivamente em bons rendimentos, enquanto para os compostos acíclicos, derivados da acetoacetato de etila, não obtivemos seletividade nas tentativas de redução com NaBH<sub>4</sub>. A redução dos β-enamino carbonílicos cíclicos **6a**, **6b** e **6c**, forneceram as β-hidroxi enaminas **13a**, **13b** e **13c** respectivamente. Estas reações de redução foram conduzidas a temperatura ambiente, sem o emprego de atmosfera inerte e num período de 48 h para todos os compostos, cujos resultados merecem uma discussão mais detalhada que será feita a seguir.

### 3.4.1-OBTENÇÃO DE β-HIDROXIENAMINO ACÍCLICO **12 a,b**.

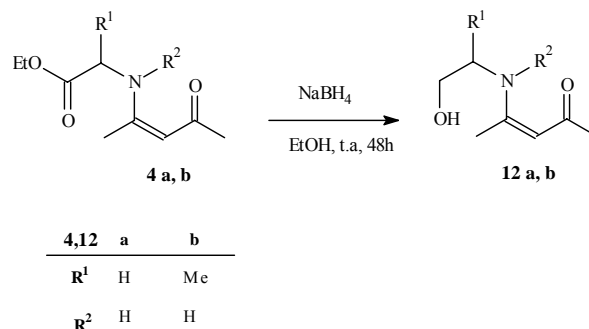
Nas reações com NaBH<sub>4</sub> efetuadas para os β-enaminos **4a,b** observamos apenas a redução do fragmento aminoéster (Esquema 56), fornecendo os β-hidroxi enaminos **12a** e **12b** em bons rendimentos, conforme demonstra Tabela 12. A literatura menciona a obtenção dos compostos **12a** e **12b** a partir da acetilacetona e aminoálcoois em condições sob refluxo com rendimentos de 79% e 89% respectivamente<sup>106</sup>. Análise do bruto reacional para as tentativas de redução do composto **4c** (derivado da L-serina, R<sup>1</sup>= -CH<sub>2</sub>OH) demonstrou a mesma tendência de redução, mas nas tentativas de purificação do composto **12c**, empregando cromatografia em coluna de

---

<sup>105</sup> Cimarelli, C.; Palmieri, G. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 915.

<sup>106</sup> Sánchez, M.; Sánchez, O.; Höpfl, H.; Ochoa M. E.; Castillo, D.; Farfán, N.Lima.; S. R. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2004**, *689* (4), 811.

silica-gel ocorreu degradação. Na tentativa de minimizar esta degradação observada, o bruto reacional foi submetido a purificação em placa preparativa com Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutra, entretanto não conseguimos melhores resultados.



Esquema 56.

Tabela 12: Dados de rendimento e p.f dos β-hidroxi enaminos 12 a,b.

Composto	Rendimento (%)	p.f (°C)
12a	50	60-61
12b	62	óleo

Antecipadamente, sabemos que a menos que restringissemos o efeito mesomérico nos compostos **4a-d**, dificilmente poderia ocorrer a redução na dupla ligação destes compostos, principalmente em se tratando de enamino cetonas, devido a dupla ligação em enaminoas possuir um caráter π diminuído, quando comparado a dupla ligação não conjugada. No entanto ao submeter os compostos **4a,b** a reações de redução poderíamos avaliar os efeitos eletrônicos e conformacionais envolvidos nestas reações de redução e duas possibilidades de redução seriam esperadas, como demonstrado na figura 18 (a e b).

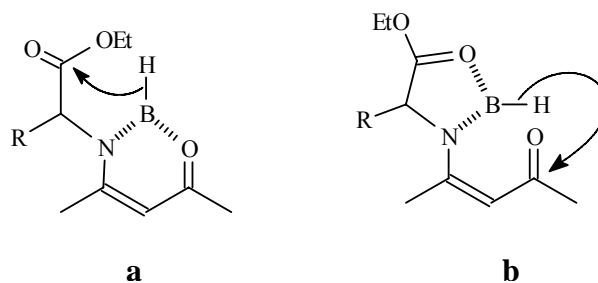
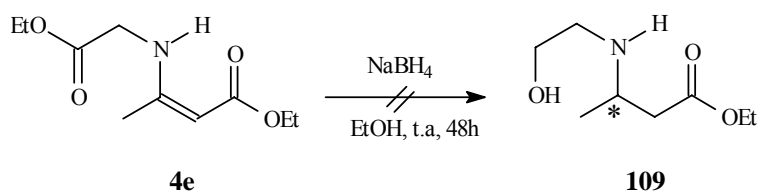


Figura 18: Possibilidades de complexação entre enaminos e boroidreto.

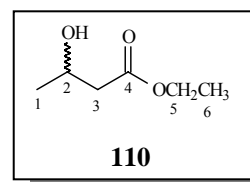
Observamos que a metodologia descrita acima para a redução dos compostos **4a,b** apresentou alta seletividade que pode ser atribuída a conformação destes compostos, pela presença de uma forte ligação hidrogênio intramolecular, o que justifica o estudo que foi realizado para o composto **4d** (derivado da prolina). Ao submeter o composto **4d** a redução nas mesmas condições descrita acima, recuperou-se o composto de partida quantitativamente. Provavelmente, a resistência à redução deste composto deve-se a forma isomérica *E-s-E* preferencialmente adotada para enamionas provenientes de aminas cíclicas. Desta forma então a distância interatômica entre os átomos de Nitrogênio e Oxigênio, impossibilita a coordenação destes com o átomo de Boro, dificultando a reação de redução frente a NaBH<sub>4</sub>.

Para os compostos **4 e-h** não obtivemos êxito nas reações de redução. Quando o composto **4e** (Esquema 57) foi submetido a reação de redução com NaBH<sub>4</sub> inicialmente, acreditamos que esta reação tivesse fornecido o composto **109**, conforme Esquema 57.

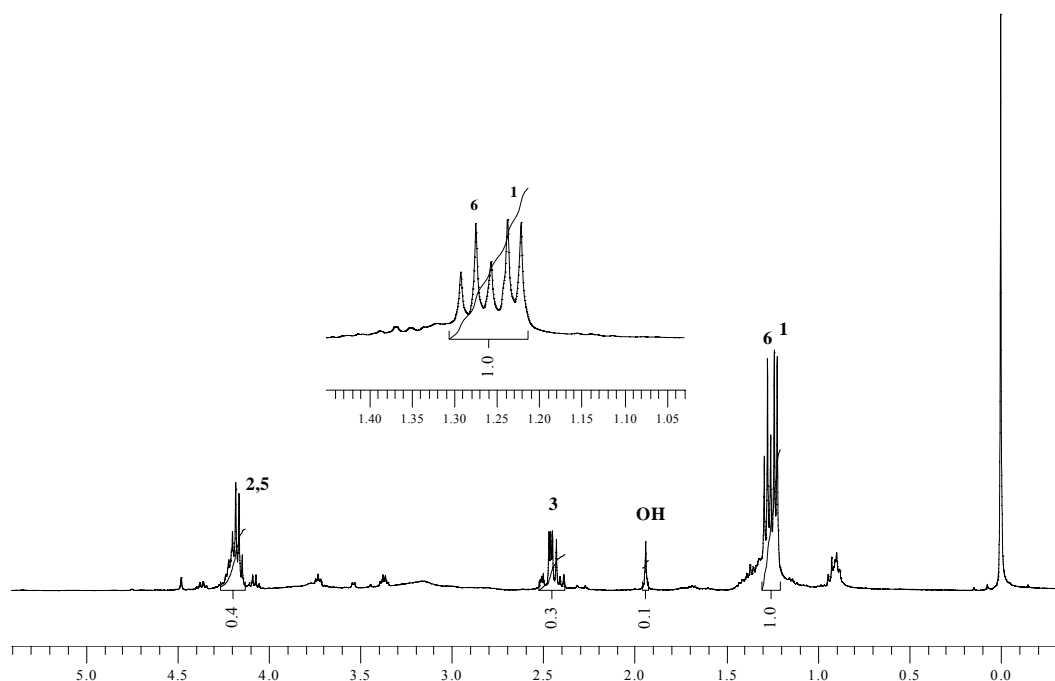


**Esquema 57.**

Entretanto, uma análise mais detalhada dos dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para este composto, nos apontam que inicialmente ocorre uma hidrólise do composto **4e** precursor levando ao cetoéster, que sofre redução com NaBH<sub>4</sub> para formar o 3-hidroxi-butenato de etila **110**.

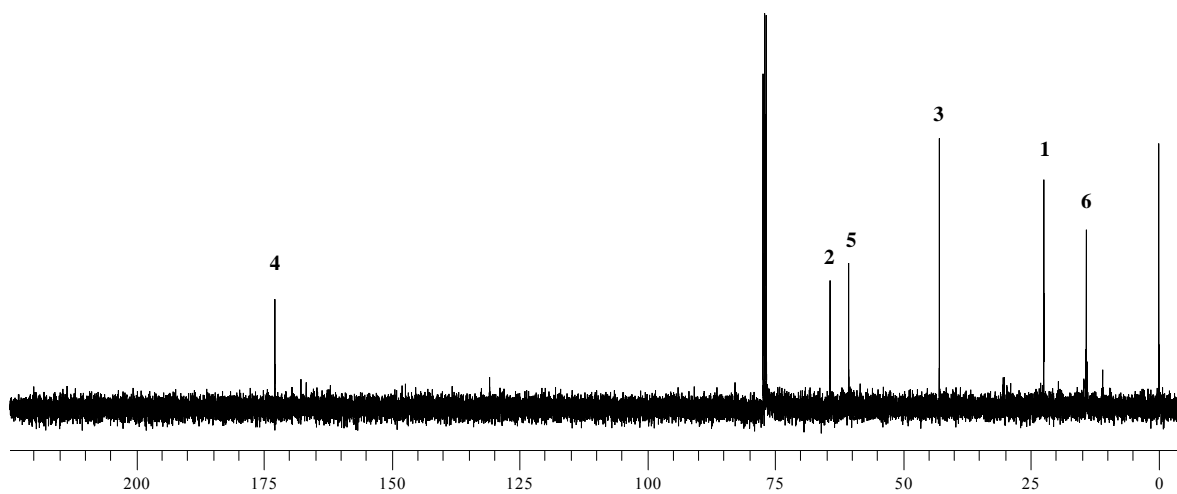


Ao analisarmos o espectro de <sup>1</sup>H (Figura 19) para o composto **110** observamos a inexistência de um deslocamento químico para hidrogênio olefínico, antes presente para o composto **4e**. Um sinal em forma de dubleto em 1,22 ppm referente aos hidrogênios metílicos H-1, nos mostra que a dupla ligação não está presente neste composto. Pois esta multiplicidade é devido a presença de um átomo de hidrogênio em carbono saturado vizinho (C-2). Observamos também a perda de um grupamento carboxila ao compararmos com o composto de partida **4e**, e um multiplete em 2,39-2,52 ppm relativo aos H-2 e H-5 nos leva a proposta da estrutura **110**.



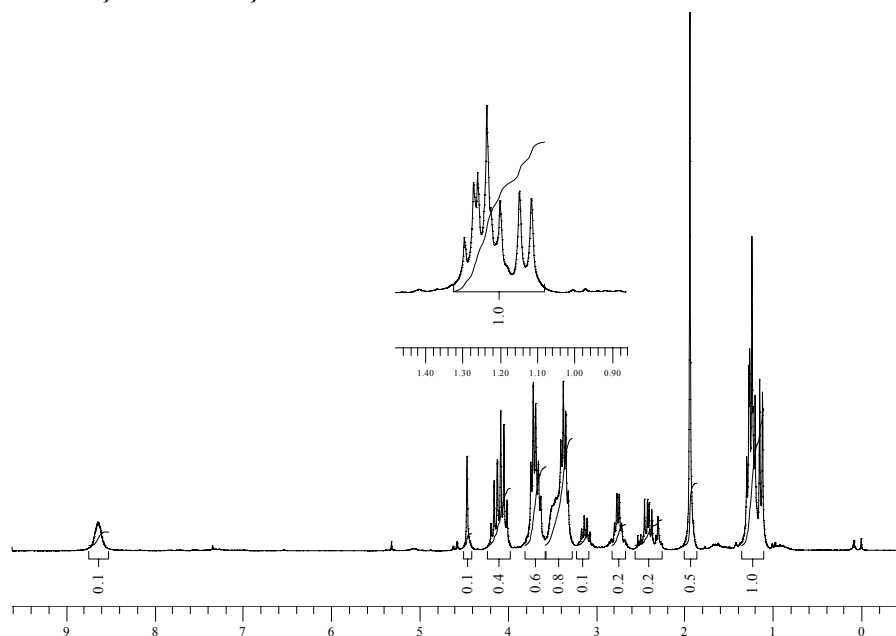
**Figura 19:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto 3-hidroxibutenoato de etila **110**.

Outras características que apontam para **110** é que no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 20) não observamos o sinal característico de carbono olefínico, antes presente no composto de partida. Neste espectro também foi possível observar o desaparecimento de um dos sinais de carbonila de éster em relação a **4e**, que indica que neste composto existe somente um fragmento carboetoxila.



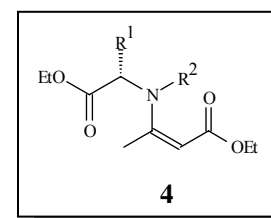
**Figura 20:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto 3-hidroxibutenoato de etila **110**.

Gostaríamos de mencionar que este resultado, o qual formou **110**, não mais procedeu e em outras tentativas de redução empregando NaBH<sub>4</sub> para o composto **4e**, observamos pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 21) que a redução na dupla ligação deste composto ocorre. Isto foi observado pelo fato deste espectro possuir um dubleto com deslocamento químico de 1,13 ppm. As integrações e um sinal em 4,38 ppm, típico de hidrogênio olefínico demonstra a não seletividade desta reação de redução.



**Figura 21:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional da redução do composto **4e** e NaBH<sub>4</sub>.

Para o composto **4f** (R<sup>1</sup>= -CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>= H) observamos o mesmo perfil de redução observado para **4e**. Provavelmente ocorreu redução no fragmento aminoéster e pelo aparecimento de um dubleto em 1,08 ppm e um multiplete em aproximadamente 1,18 ppm ocorreu também redução na dupla ligação deste composto. Análise das integrações deste espectro nos revelam que existe mistura de produtos, sendo impossível somente com estes dados propormos uma ou outra estrutura para esta reação de redução.

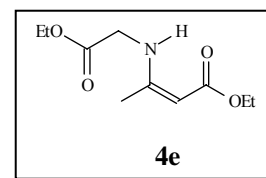


Quando o composto **4g** (R<sup>1</sup>= -CH<sub>2</sub>OH, R<sup>2</sup>= H) foi reduzido empregando NaBH<sub>4</sub> como agente redutor, detectamos que ocorreu redução na dupla ligação para este composto pela presença de um dubleto em 1,05 ppm ao analisarmos o espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Da mesma forma que observado para a redução de **4f**, a integração revela uma mistura de produtos, ficando difícil a análise para propor uma possível estrutura.

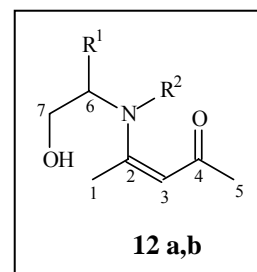
Para a reação de **4h** ( $R^1=R^2=-(CH_2)_3$ ) com  $NaBH_4$ , a análise do espectro de RMN de  $^1H$  mostra um tripleto em 2,75 ppm e outro em 3,75 ppm, indicando uma possível redução no fragmento aminoéster. As integrações deste espectro revelam também mistura de produtos, como observados para as reações de redução dos β-enamino carbonílicos, derivados do acetoacetato de etila **3b**.

A dificuldade em propormos estruturas confiáveis para nossos estudos nestas reações de redução envolvendo os compostos **4e-h** se deve além da falta de seletividade, possivelmente por se tratar de β-enamino ésteres, tivemos muita dificuldade nas tentativas de purificação dos produtos obtidos. Em β-enamino ésteres o efeito mesomérico é menos pronunciado, possuindo um maior caráter de dupla ligação, podendo estar neste fato a falta de seletividade observada. Outro fato importante a mencionar é que estas reações não são reprodutíveis, o que dificultou nossas análises.

Na tentativa de elucidar o caminho reacional das reações de redução envolvendo  $NaBH_4$  e os β-enamino carbonílicos **4e-h** efetuamos uma reação adicionando ao sistema de redução empregado um composto carbonílico. Ao submetemos o composto **4e** e a acetofenona



simultaneamente a redução com  $NaBH_4$ , nas mesmas condições descritas acima, para avaliarmos a competição observamos ao término da reação que a acetofenona produziu o álcool correspondente, enquanto que o composto **4e** foi recuperado quase que quantitativamente. Este resultado nos sugere a formação de um complexo entre o sistema enamino e o boroidreto. Tal proposição nos auxilia a entender o fato que nestas reduções com os compostos **4e-h**, provavelmente ocorra uma complexação entre os átomos de Nitrogênio-Boro-Oxigênio do sistema enamino que dificulta a redução do sistema, sendo a responsável pela falta de seletividade já mencionada acima e pelo isolamento dos compostos de partida, o que dificultou a análise dos espectros.



As estruturas dos β-hidroxienaminos **12a,b** foram comprovadas através de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ , em  $CDCl_3$  (Figuras 68 e 69, Páginas 191 e 192), cujos dados estão listados na Tabela 13.

Pela inspeção dos espectros de RMN de  $^1H$  pode-se observar a formação dos β-hidroxienaminos **12 a,b** pelo desaparecimento dos sinais

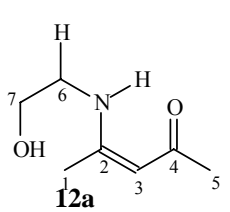
<b>12</b>	$R^1$	$R^2$
<b>a</b>	H	H
<b>b</b>	Me	H

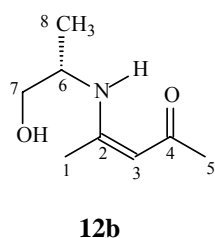


característicos do grupamento carboetoxila dos compostos **4a,b** precursores, evidenciando desta forma a redução seletiva no fragmento aminoéster destes compostos. Outra característica que confirma a formação da β-hidroxienaminas são os sinais sob forma de singletos alargados, característicos de átomos de hidrogênio ligados a átomos de nitrogênio. Os deslocamentos químicos desses hidrogênios nos compostos **12a,b** foram 10,84 e 10,75 ppm respectivamente. Ocorreu também a permanência de sinais de hidrogênios olefinicos em 4,97 e 4,92 ppm para **12a** e **12b** respectivamente, sugerindo que não ocorreu redução na unidade N-C=C dos compostos de partida.

Pela análise dos espectros de  $^{13}\text{C}$  pode-se observar da mesma forma que o constatado para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  que os sinais agora referentes aos carbonos olefinicos em 95,49 e 95,06 ppm estão presentes nos espectros dos compostos **12a** e **12b** indicando que não ocorreu redução na dupla ligação destes compostos. Houve o desaparecimento dos sinais do grupamento carboetoxila dos compostos **4 a,b** precursores, confirmando a formação dos β-hidroxienaminos **12a,b**

**Tabela 13: Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos β-hidroxienaminos 12a e 12b.**

Composto/Estrutura	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm), J (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm)
	1,95 (3H, s, $\text{CH}_3$ , H-1); 1,96 (3H, s, $\text{CH}_3$ , H-5); 3,40 (2H, q, $\text{CH}_2$ , J=5.4, H-6); 3,74 (2H, t, $\text{CH}_2$ , J=5.4, H-7); 3,86 (1H, sl, OH); 4,97 (1H, s, CH, H-3); 10,84 (1H, sl, NH).	19,01 (C-1); 28,41 (C-5); 45,31 (C-6); 62,00 (C-7); 95,49 (C-3); 163,99 (C-2); 194,64 (C-4).

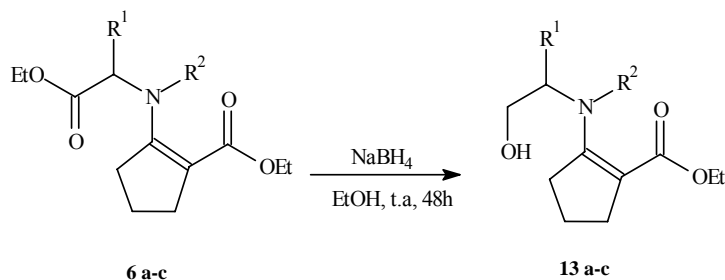


1,19 (3H, d, CH <sub>3</sub> , J=6,4, H-8);	17,81 (C-8); 18,72 (C-1);
1,95 (3H, s, CH <sub>3</sub> , H-1);	28,01 (C-5); 50,67 (C-6);
1,98 (3H, s, CH <sub>3</sub> , H-5);	66,11 (C-7); 95,06 (C-3);
3,40-3,80 (3H, m, CH <sub>2</sub> e CH, H-7 e H-6);	163,25 (C-2);194,02 (C-4)
4,92 (1H, s, CH, H-3);	
10,75 (1H, sl, NH)	

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

### 3.4.2- OBTENÇÃO DE β-HIDROXIENAMINO CARBONÍLICOS CÍCLICOS 13a-c.

Devido aos bons resultados e regioseletividade obtidos na redução dos compostos acíclicos **4a,b**, nós estendemos a metodologia para avaliarmos a reatividade dos β-enamino carbonílicos cíclicos **6a-d** (Esquema 58). Quando **6a-c** foram reduzidos com NaBH<sub>4</sub> observamos que para estes sistemas a reação de redução foi também seletiva fornecendo somente β-hidroxi enaminos **13a-c** com rendimentos de 63, 50 e 73% respectivamente, conforme Tabela 14. O composto 13a foi obtido na literatura com rendimento de 90%<sup>107</sup>. Quando o composto **6d** foi submetido a redução com NaBH<sub>4</sub>, não foi possível determinar a estrutura do produto ou produtos obtidos, devido a complexidade na análise dos espectros de RMN, tanto de <sup>1</sup>H quanto o espectro de <sup>13</sup>C. Na tentativa de purificação através de coluna cromatográfica com sílica-gel para este bruto reacional, não obteve-se o produto desejado.



<b>6 ou 13</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	CH <sub>2</sub> OH
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H

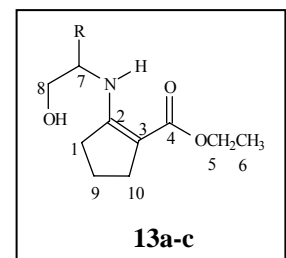
Esquema 58.

<sup>107</sup> Grosdemange-Pale, C.; Chucho, J. *Bull. Soc. Chim. France*, **1989**, 644.

**Tabela 14: Dados de rendimento e p.f dos β-hidroxi enaminos 13 a-c.**

Composto	Rendimento (%)	p.f (°C)
13a	63	óleo
13b	50	óleo
13c	73	61-63

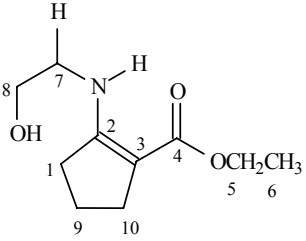
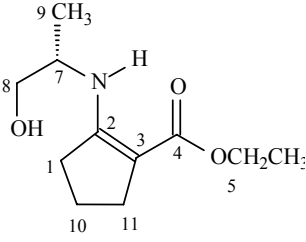
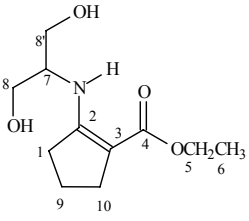
Através dos dados obtidos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (Figuras 70 a 72, Páginas 193 a 195) podemos identificar a formação dos β-hidroxi enaminos **13a-c** a partir dos β-enamino cíclicos **6a-c**. Para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos reduzidos observamos que ocorreu o desaparecimento do grupamento carboetoxila referente aos hidrogênios H-9 e H-10 dos compostos de partida. Este fato nos sugere que a redução ocorreu da mesma forma que para os compostos β-hidroxi enaminos acíclicos **4a,b** derivados da acetilacetona. Pode-se também observar nos espectros dos compostos reduzidos singletos alargados, característicos de átomos de hidrogênio ligados a átomos de oxigênio que aparecem em 3,24 e 3,44 para **13b** e **13c** respectivamente, demonstrando desta forma que ocorreu redução do grupamento éster para álcool.



13	R <sup>1</sup>
<b>a</b>	H
<b>b</b>	Me
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> OH

Analisando os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos cíclicos reduzidos **13a-c**, e comparando com os espectros dos β-enamino carbonílicos **6a-d** observamos uma modificação importante que é o desaparecimento dos sinais dos carbonos carbonílicos dos ésteres dos compostos de partida, que apareciam em 169,70; 172,64 e 170,85 ppm para **6 a**, **6b** e **6c**, e o surgimento de um sinal característico de grupo metilênico ligado a átomo de oxigênio (C-8) em 61,47; 66,82 e 58,63 ppm para os compostos **13a**, **13b** e **13c** respectivamente. Pela análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , pode-se observar os sinais dos carbonos olefínicos C-3 que aparecem em 92,26; 92,68 e 93,32 ppm para os compostos **13a**, **13b** e **13c** respectivamente, caracterizando que a redução não ocorreu na dupla ligação dos β-enamino carbonílicos de partida.

**Tabela 15: Dados espectroscópicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos  $\beta$ -hidroxienaminos 13a-c.**

Composto/Estrutura	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm), J (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) $\delta$ (ppm)
 <b>13a</b>	1,26 (3H, t, $\text{CH}_3$ , $J=7,2$ , H-6); 1,82 (2H, qui, $\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-9); 2,47-2,60 (4H, m, $2\text{CH}_2$ , H-1 e H-10) 3,33 (2H, q, $\text{CH}_2$ , $J=5,6$ , H-7); 3,68 (2H, t, $\text{CH}_2$ , $J=5,4$ , H-8); 4,12 (2H, q, $\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-5); 7,50 (1H, sl, NH)	14,24 (C-6); 20,42 (C-10); 28,70 (C-9); 31,78 (C-1); 46,42 (C-7); 58,08 (C-5); 61,47 (C-8); 92,26 (C-3); 164,38 (C-2); 168,19 (C-4)
 <b>13b</b>	1,09 (3H, d, $\text{CH}_3$ , $J=6,0$ , H-9) 1,17 (3H, t, $\text{CH}_3$ , $J=7,2$ , H-6); 1,72 (2H, qui, $\text{CH}_2$ , $J=7,6$ , H-10) 2,42 (2H, t, $\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-11) 2,49-2,58 (2H, m, $\text{CH}_2$ , H-1) 3,24 (1H, sl, OH); 3,39-3,46 (3H, m, CH e $\text{CH}_2$ , H-7 e H-8) 4,03 (2H, q, $\text{CH}_2$ , $J=7,2$ , H-5) 7,25 (1H, sl, NH).	14,46 (C-6); 18,46 (C-9); 20,73 (C-11); 28,75 (C-10); 32,04 (C-1); 52,13 (C-7); 58,28 (C-5); 66,82 (C-8); 92,68 (C-3); 164,32 (C-2); 168,52 (C-4)
 <b>13c</b>	1,24 (3H, t, $\text{CH}_3$ , $J=7,0$ , H-6); 1,78 (2H, qui, $\text{CH}_2$ , $J=7,0$ , H-9); 2,46-2,60 (4H, m, $2\text{CH}_2$ , H-1 e H-10); 3,44 (1H, sl, OH); 3,55-3,85 (4H, m, $2\text{CH}_2$ , H-8 e H-8'); 4,05 (2H, q, $\text{CH}_2$ , H-5); 4,16-4,40 (1H, m, CH, H-7); 7,54 (1H, sl, NH)	14,51 (C-6); 20,77 (C-9); 28,92 (C-10); 32,21 (C-1) 57,02 (C-7); 58,63 (C-8 e C-8'); 62,69 (C-5); 93,32 (C-3); 164,50 (C-2); 168,82 (C-4)

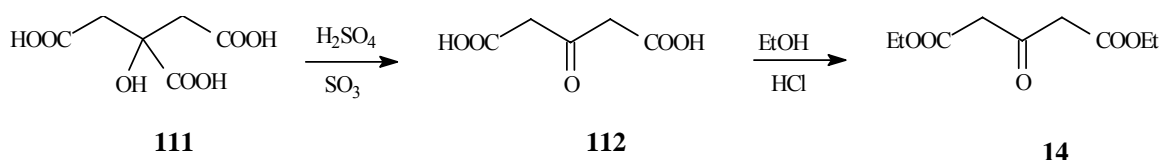
- A numeração acima, foi utilizada apenas para atribuição dos sinais.

### 3.4.3-ESTUDO DA REATIVIDADE DO 3-BENZILAMINO-2-PENTENODIOATO DE DIETILA (**15**) UTILIZANDO NaBH<sub>4</sub>.

Para avaliar a reação de redução com NaBH<sub>4</sub> é proposto neste trabalho um outro modelo de β-enamino éster, onde o fragmento metileno acetato, ao invés de estar ligado ao Nitrogênio como nos compostos **4** e **6** está ligado ao carbono β. Este modelo permitirá avaliar a complexação do Nitrogênio e da carbonila com o Boro e posterior transferência do hidreto e nos permitirá estabelecermos um comparação com as reduções efetuadas anteriormente.

Para testarmos a influência do fragmento metileno acetato na reatividade de enamino ésteres, nós resolvemos avaliar a reatividade do 3-benzilamino-2-pentenodioato de dietila (**15**), β-funcionalizado (-CH<sub>2</sub>COOEt) com NaBH<sub>4</sub>.

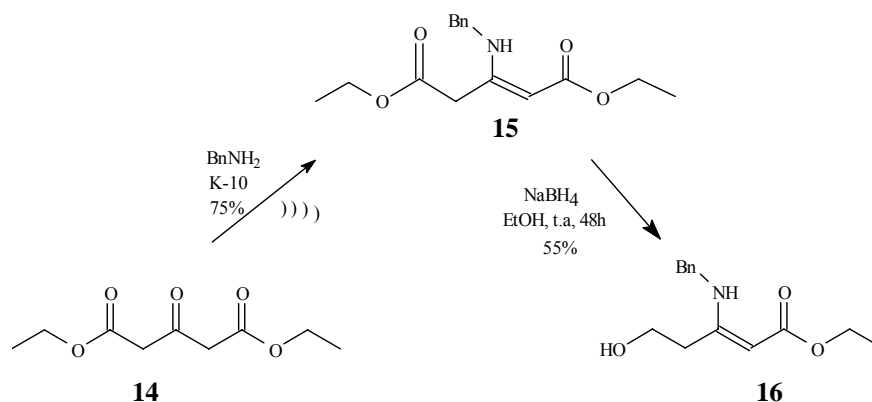
A rota de obtenção do composto **15** seguiu procedimentos experimentais descritos na literatura<sup>108</sup>. O composto tricarbônico **14** requerido para a obtenção do composto **15**, foi obtido via reação de oxidação/descarboxilação do ácido cítrico (**111**) na presença de ácido sulfúrico fumegante, seguido da reação de esterificação em EtOH/HCl, cujo esquema reacional está descrito abaixo. Esquema 59.



**Esquema 59.**

O composto 3-benzilamino-2-pentenodioato de dietila (**15**) foi obtido empregando metodologia de reação em suporte sólido (K-10) associado ao emprego de ultra-som, metodologia está já bem estabelecida em nosso grupo de pesquisa<sup>10</sup>. Quando este composto foi reduzido na presença de NaBH<sub>4</sub> observamos a redução seletiva do fragmento aminoéster, obtendo-se o composto **16**. Esquema 60.

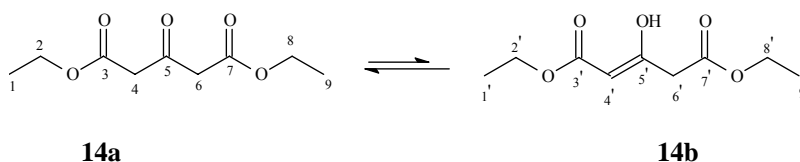
<sup>108</sup> Blatt, A. H., *Organic Syntheses. V I.* John Wiley & Sons, **1941**.



**Esquema 60.**

As estruturas dos compostos **14**, **15** e **16** foram investigadas por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figuras 73 a 75, Páginas 196 a 198), cujos deslocamentos químicos estão listados na Tabela 16.

Através da análise dos espectros de RMN, principalmente RMN  $^{13}\text{C}$  observamos que o composto **14** apresenta um equilíbrio ceto-enólico (Figura 22).



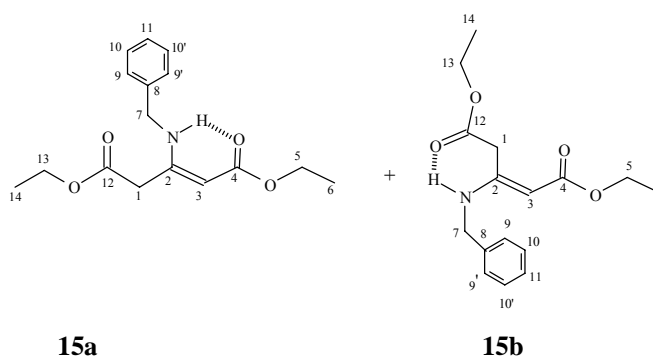
**Figura 22:** Equilíbrio ceto-enólico para o composto **14**.

Na análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , constatamos um sinal em 3,24 ppm referente ao grupo hidroxila evidenciando a forma enólica.

Quando analisamos o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  alguns sinais também nos indicam a formação deste equilíbrio. Por exemplo, o C-6' da estrutura **14b** aparece em 40,19 ppm, ao passo que na forma ceto os carbonos análogos a este, o C-4 e C-6 aparecem em 48,29 ppm. A presença de um sinal em 59,70 ppm para o C-2' e 91,29 ppm para o C-4', não previstos para forma ceto também sugerem um equilíbrio ceto-enólico. A detecção de dois sinais de carbonila de ésteres em 167,37 ppm para o C-3' e em 169,64 para o C-7', que na forma enólica estão em ambiente

químico diferentes também nos permite acreditar que o equilíbrio ceto-enólico está presente na formação do composto **14**.

Quando analisamos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figura 74, Página 197) para o composto 3-benzilamino-2-pentenodioato de dietila (**15**), observamos duplicações de alguns sinais principalmente no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Estas duplicações nos indicam a possibilidade da existência de isômeros deste composto, conforme Figura 23.



**Figura 23:** Estruturas propostas para o composto **15**.

De acordo com os resultados obtidos pelo nosso grupo<sup>11</sup> e descritos da literatura<sup>27-29</sup> sabemos que enamionas provenientes de aminas primárias formam ligações hidrogênis intramoleculares levando a predominância da forma estereoisomérica *Z*. Baseados nestes fatos, e levando em conta que existe uma ligação hidrogênio preferencial na estrutura **15a**, possivelmente esta encontra-se em maior proporção. Apesar de dispormos em nossos laboratórios de alguns dados de RMN para enamionas derivadas da benzilamina<sup>42</sup>, e observarmos diferentes intensidades dos sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **15**, optamos por não atribuir separadamente a qual das possíveis estruturas cada sinal se refere, entretanto alguns sinais mais relevantes cabem ser relatados.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  podemos observar um sinal em 1,90 ppm indicando a possibilidade de termos a existência de uma terceira estrutura que seria um isômero conformacional de um dos isômeros geométricos **15a** ou **15b**. Este sinal deve ser referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, não fazendo parte de ligação hidrogênio com nenhum oxigênio da molécula, conforme proposto para as estruturas **15a** e **15b**. Para verificar que este sinal se referia a NH na forma livre, utilizamos como solvente uma mistura de  $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$  e

obtivemos um espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Através deste experimento podemos observar o desaparecimento deste sinal do espectro, confirmando desta maneira que se tratava realmente de um sinal referente a NH na sua forma livre.

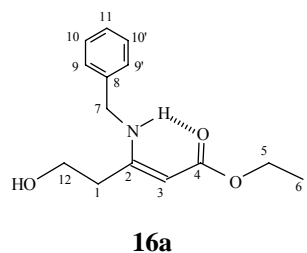
Equilíbrios conformacionais dificilmente são perceptíveis a temperatura ambiente nas análises espectroscópicas, pois o que é detectado nos espectros é uma média destas interconversões, mas nos parece que para o composto **15**, um isômero conformacional também está sendo detectado. Optamos por não propor uma estrutura para o isômero conformacional, pois não temos dados suficientes para atribuir uma estrutura correta para esta terceira possível estrutura para o composto **15**.

Para verificarmos a possibilidade da existência do isômero *E* (**15b**), realizamos experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  a uma temperatura de  $50^\circ\text{C}$ . Este experimento foi baseado na possibilidade de interconversão dos isômeros *cis/trans* pela variação da temperatura, aumentando a população do termodinamicamente mais estável. Em enamionas esta interconversão é possível pela atenuação da barreira de isomerização da dupla ligação olefínica (caráter  $\pi$  diminuído)<sup>35</sup>, e mesmo não ocorrendo modificações nestes espectros, a estrutura **15b** pode ser proposta somente pelas análises de RMN realizadas em condições padrão.

As estruturas para o composto **15** foram propostas baseadas na análise principalmente do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , podendo-se destacar dois sinais mais relevantes, que por estarem em triplicatas nos levaram a sugerir as estruturas mencionadas anteriormente e também a possibilidade de um confômero deste composto. A presença dos deslocamentos químicos em 46,57; 46,84 e 47,45 ppm para os carbonos metilênicos C-7 indicam a diferença de ambiente químico para o  $-\text{CH}_2\text{Ph}$  nas estruturas propostas. Outros sinais bastante importantes são os deslocamentos químicos em 82,99 ppm, 85,15 ppm e 85,26 ppm para o C-3 também sugerem a possibilidade dos isômeros geométricos **15a** e **15b** e um possível equilíbrio configuracional para a formação do composto **15**.

Análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto reduzido **16** (Figura 24), mostra duplicações de alguns sinais. Estas duplicações sugerem a existência de duas estruturas para este composto e não três como observamos para o composto precursor **15**.





**Figura 24:** Estrutura proposta para o composto **16**.

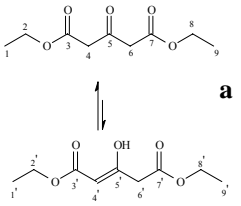
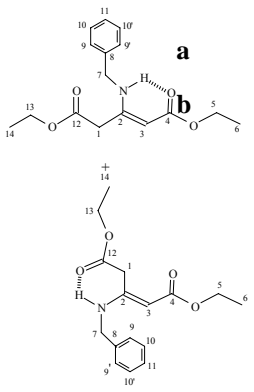
Pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  observamos a presença de um único tripleto em 1,24 ppm e um quarteto em 4,10 ppm, referentes aos H-6 e H-5 respectivamente, indicando que a redução ocorreu em um dos fragmentos carboetóxila do composto de partida **15**. O surgimento de um multiplete em aproximadamente em 2,40 ppm (H-1), que para o composto **15** estava na forma de um singleto em 3,19 ppm nos permite afirmar que a redução ocorreu no carbono carbonílico (C-12) da molécula. Um possível equilíbrio conformacional para o composto **16** está sendo proposta pela presença de um sinal em 1,90 ppm referente a hidrogênio livre ligado ao átomo de nitrogênio.

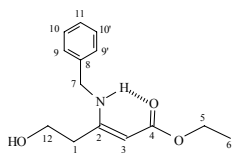
Comparando os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto reduzido **16**, em relação ao 3-benzilamino-2-pentenodioato de dietila **15**, notamos o desaparecimento de um dos sinais de carbono carbonílico de éster. O surgimento de um sinal característico de grupo metilênico ligado a átomo de oxigênio em 64,09 ppm confirmam que a redução realmente ocorreu.

O equilíbrio conformacional proposto para o composto **16** está sendo sugerido através dos deslocamentos químicos atribuídos principalmente a partir de dois sinais nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  que estão em duplicata. Os deslocamentos químicos referentes ao C-7 em 46,75 ppm e 47,28 ppm e os sinais também em duplicata para o C-3 em 83,09 e 83,53 ppm nos conduzem a sugerir duas estruturas configuracionais para o composto.

Observamos através das reações de redução dos compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos com  $\text{NaBH}_4$ , realizadas neste trabalho, que a complexação N-B-O parece ser bem importante para definir o produto formado. Então, para a redução do composto **15** a possibilidade da forma isomérica *E* estar presente foi descartada, pois notamos que a redução ocorreu somente no carbono carbonílico (C-12), e o isômero *E* não estaria favorecendo esta complexação para que a redução ocorresse neste centro reativo da molécula.

**Tabela 16: Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e dos compostos 14, 15 e 16.**

Composto/Estrutura	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm), J (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> / TMS) δ (ppm)
 <p><b>14</b></p>	1,27 (12H, t, 4CH <sub>3</sub> , J=7,2, H-1,1',9,9'); 3,24 (1H, sl,OH); 3,62 (8H, s, 3CH <sub>2</sub> , H-4,6,6'); 4,18 (8H, q, 4CH <sub>2</sub> , J=7,2, H-2,2',8,8')	13,35 (C-1,9,9'); 13,49 (C-1'); 40,19 (C-6'); 48,29 (C-4,6), 59,70 (C-2'); 60,69 (C-8'), 60,73 (C-2,8); 91,29 (C-4'); 166,21 (C-3,7); 167,37 (C-7'); 169,64 (C-3'); 171,5 (C-5'); 195,25 (C-5)
 <p><b>15</b></p>	1,23 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,2, H-6); 1,24 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,2, H-14); 1,90 (1H, sl,NH); 3,19 (2H, s, CH <sub>2</sub> , H-1); 4,06-4,20 (4H, CH <sub>2</sub> , H-5 e H-13); 4,60 (H, s, CH, H-3); 7,23-7,37 (5H,m,Ph); 8,93 (1H, sl,NH);	13,88, 13,93 (C-14); 14,35, 14,43 (C-6); 36,85, 38,64 (C-1); 46,57, 46,84 , 47,45 (C-7); 58,17, 58,49 (C-5); 60,91, 61,29 (C-13); 82,99, 85,15 , 85,26 (C-3); 126,51, 126,68 (C-9); 127,13, 127,29, 127,38 (C-11); 127,47,128,57, 128,60 (C-10); 136,76, 138,18, 138,59 (C-8); 154,14, 156,63 (C-2); 168,39, 168,52 (C-12); 170,09, 170,23 (C-4)



**16**

1,24 (3H, t, CH <sub>3</sub> , J=7,2, H-6);	14,59 (C-6);
1,90 (1H, sl,NH);	28,20 (C-1);
2,40 (2H, t, CH <sub>2</sub> , H-1);	46,75, 47,28 (C-7);
4,10 (2H, CH <sub>2</sub> , H-5 );	58,37 (C-5);
4,17-4,38 (2H, m, CH <sub>2</sub> , H-12);	64,09 (C-12);
4,41 (2H, d, CH <sub>2</sub> , H-7);	83,09, 83,53 (C-3);
4,51, 4,80 (H, s, CH, H-3);	126,66, 127,29 (C-9);
7,10-7,50 (5H,m,Ph);	127,80, 128,09 (C-11);
	128,73, 128,96 (C-10);
	136,34 (C-8); 158,66 (C-2);
	168,41 (C-4)

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

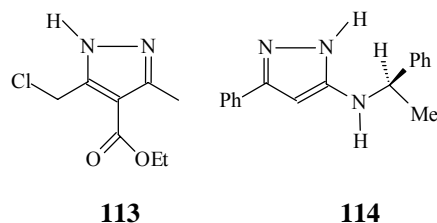
#### **4-DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA “IN VITRO” EMPREGANDO O MÉTODO DA BIOAUTOGRAFIA.**

Nossos primeiros esforços para avaliação da atividade antimicrobiana, utilizando o método de bioautografia<sup>19</sup> foram para análises de compostos heterociclos do tipo pirazol. Nestes ensaios foram comparados dois compostos pirazólicos com diferentes padrões de substituição, sintetizados em nossos laboratórios a partir de β- enamino carbonílicos<sup>109</sup>. Os heterociclos 5-clorometil pirazol<sup>60,110</sup> **113** e 5-amino pirazol<sup>45,111</sup> **114** (Figura 25) foram avaliados frente a diferentes microorganismos, e por estas análises foi possível constatar como detentor de caráter antifúngico o composto **113**, enquanto que o composto **114** demonstrou maior caráter antibacteriano.

<sup>109</sup> Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Tavares, L.C., 27<sup>o</sup>-R.A-SBQ-2004.

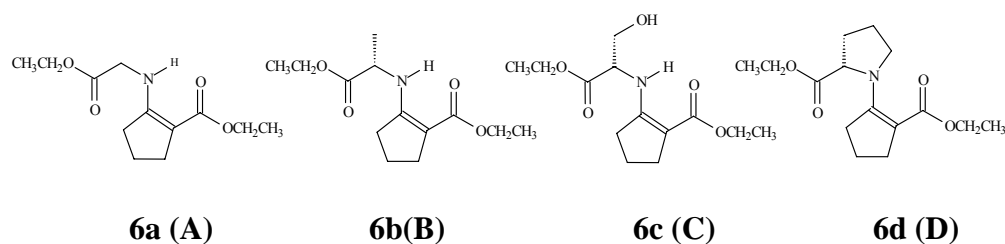
<sup>110</sup> Costa, C. C. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **2002**.

<sup>111</sup> Tavares, L. C. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **2006**.



**Figura 25:** 5-clorometil pirazol **113** e 5-amino pirazol **114**.

Continuando nossas avaliações antimicrobianas, neste trabalho elegemos os  $\beta$ -enamino carbonílicos cíclicos **6a**, **6b**, **6c** e **6d**, os quais foram codificados como amostras **A**, **B**, **C** e **D** respectivamente (Figura 26). A escolha destes compostos baseou-se no fato de que Scott e col<sup>112</sup> identificaram algumas relações entre a estrutura química de enaminonas e sua atividade anticonvulsante, concluindo em seus estudos que enaminonas cíclicas são geralmente mais ativas que enaminonas acíclicas.



**Figura 26:**  $\beta$ -enamino carbonílicos **6a-d**.

Os 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 desta instituição.

A avaliação da atividade antimicrobiana frente a diferentes microorganismos (Tabela 17) para os compostos **6a-d** foi realizada utilizando bioautografia direta<sup>19</sup>. Este método combina

<sup>112</sup> Scott, K. R.; Edafiohgo, I. O; Richardson, E. L; Farrar, V. A.; Moore, J. A.; Tietz, E. I.; Hinko, C. N. Chang, H.; El-Assadi, A.; Nicholsson, J. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1947.

cromatografia em camada delgada (CCD) com bioensaio “in vitro”. Por esta técnica são obtidas halos de inibição bem definidas que são visualizadas pela detecção da atividade da enzima desidrogenase do microrganismo com sal de tetrazóleo usado como revelador.

Para avaliação da atividade antimicrobiana, fez-se necessário algumas etapas:

- Preparação de padrões de antibióticos que são utilizados como referência nos ensaios;
- Preparo de diluições dos meios de cultura;
- Preparo dos inóculos bacterianos e fúngicos;
- Determinação da concentração inibitória mínima (CIM).

As amostras (A-D) foram aplicadas em CCD nas seguintes concentrações: 200; 150; 100; 50; 25; 12,5 µg respectivamente. Posteriormente essas cromatoplasmas foram depositadas em placas de Petri e o meio de cultura inoculado com o microrganismo indicador. Após a solidificação do meio, as placas foram incubadas e transcorrido o período de incubação (específico para bactérias e fungos, parte experimental página 153), as culturas foram borrifadas com uma solução aquosa de cloreto de trifênil tetrazóleo (CTT, 20 mg/ mL), e incubadas durante 2-4 h a 35°C.

Para esses ensaios utilizou-se como padrão o Antibiótico (P) Cloranfenicol (0,2 µg) para bactérias e Nistatina (0,81 µg) para fungos. Os microrganismos (bactérias *Gram*-negativas, *Gram*-positivas e fungos) utilizados na análise antimicrobiana, foram cepas padrões de ATCC (American Type Culture Collection) conforme a Tabela 17.

**Tabela 17: Microrganismos indicadores utilizados nas análises dos compostos 6a-d.**

Microrganismos	ATCC	Características
<i>Escherichia coli</i> (Ec)	25922	
<i>Salmonella setubal</i> (Ss)	19196	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Pa)	25619	Gram-negativa
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (Kp)	10031	

---

Bacillus subtilis (Bs)	6633	
Staphylococcus aureus (Sa)	6338p	Gram-positiva
Staphylococcus epidermidis (Se)	12228	
Candida albicans (Ca)	10231	
Candida albicans (Ca591L)	591L	
Candida dubliniensis (Cd26)	26	Fungos (levedura)
Cryptococcus neoformans (Crypt)	28952	
Saccharomyces cerevisiae (Sc)	2601	

---

Para os compostos avaliados, somente **A** e **B** demonstram atividade em relação a alguns microorganismos testados.

A Concentração inibitória mínima (CIM) das substâncias ativas, foi considerada como a menor concentração na qual houve o aparecimento de halo de inibição, após revelação com sal de tetrazóleo. A visualização do halo de inibição foi facilmente detectado pela conversão do sal de tetrazóleo em um complexo colorido chamado de formazan (Figuras 28-36).

O composto **6a**, denominado amostra **A**, foi ativo em 150 µg/aplicação somente para a bactéria *Klebsiella pneumoniae* (Kp), dentre todos os microorganismos usados como indicadores.

A amostra **B** (composto **6b**) demonstrou ser ativa entre 100-150 µg/aplicação frente as bactérias analisadas (bactérias *Gram*-positivas e *Gram*-negativas), conforme mostra Tabela 18. Em relação aos fungos *C. albicans* (Ca), *C. albicans 591L* (Ca591L), *C. dubliniensis26* (Cd26), *C. neoformans*(Crypt) e a levedura *S. cerevisiae* (Sc) a amostra **B** demonstrou ser ativa em 100 µg/aplicação somente para *C. dubliniensis26* (Cd26) que é um microorganismo isolado clinicamente.

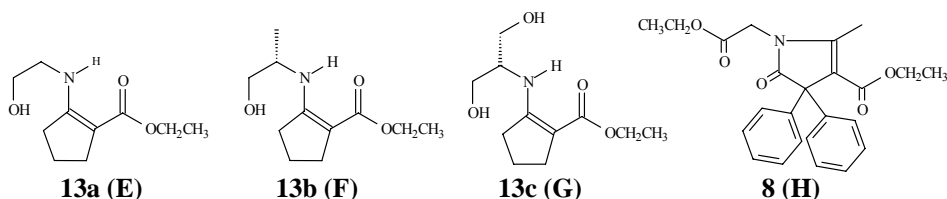
**Tabela 18:** Quantidade Substância Ativa ( $\mu\text{g}$ ) requerida para inibição dos microrganismos testados sobre CCD.

Microrg. Amostra	Ec	Ss	Pa	Kp	Bs	Sa	Se	Ca	Ca591L	Cd26	Crypt	Sc
A	NA	NA	NA	150	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
B	150	100	150	100	150	100	NA	NA	NA	100	NA	NA
C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Padrão antibiótico Cloranfenicol (0,2  $\mu\text{g}$ ) para bactérias e Nistatina (0,81  $\mu\text{g}$ ) para fungos. NA = Não ativo

Pela análise dos resultados por Bioautografia observamos que o composto **6a** (codificado como **A**) apresentou leve caráter antibacteriano somente para *Klebsiella pneumoniae* (Kp), enquanto **6b** (codificado como **B**), apresentou um leve caráter antibacteriano para todas as bactérias testadas, exceto para *Staphylococcus epidermidis* (Se) e moderado caráter antifúngico para *Candida dubliniensis* (Cd26). Apesar dos resultados não serem muito satisfatórios, são de extrema importância, pois pode-se notar que o composto **A** apresentou atividade apenas para uma das bactérias testadas, seletivo para *Klebsiella pneumoniae* (Kp) enquanto que o composto **B** apresentou para as gram-positivas, gram-negativas testadas e também para um dos fungos analisados.

Com o propósito de avaliar a possível relação entre a baixa atividade antimicrobiana e a presença do grupo carboetoxila, presente na cadeia lateral dos compostos **6a-d**, nós ampliamos os testes microbiológicos para os compostos reduzidos cíclicos **13a-c** (amostras E, F e G respectivamente), conforme Figura 27. Outra alternativa, foi submeter o composto  $\beta$ -enamino carbonílico **6c** a uma reação de hidrólise em meio básico<sup>113</sup>, visando avaliar a reatividade dos grupamentos carboetoxilas presentes neste composto e posterior análise antimicrobiana. Entretanto esta reação de hidrólise forneceu o dicarbonílico 2-oxo-1-ciclopentano carboxilato de etila **5**, precursor do composto **6c**, não sendo possível o prosseguirmos este estudo.



**Figura 27:**  $\beta$ -hidroenaminos **13a-c** e o composto heterociclo **8**.

<sup>113</sup> Bodansky, M; *Principles of Peptide Synthesis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1984.

Neste trabalho testamos também a atividade antimicrobiana para o composto heterociclo **8** (Figura 27), o qual codificamos como amostra H. Para estas análises, utilizou-se a mesma metodologia descrita para análise dos compostos **6a-c**. Para alguns microrganismos foram utilizados diferentes cepas e os antibióticos Cloranfenicol e Nistatina foram empregados para bactérias e fungos respectivamente em diferentes concentrações, conforme a Tabela 19 e Tabela 20.

**Tabela 19: Microrganismos indicadores utilizados nas análises dos compostos 13a-c e 8.**

Microrganismos	ATCC	Características
Escherichia coli (Ec)	25792	
Salmonella setubal (Ss)	19796	
Pseudomonas aeruginosa (Pa)	19796	Gram-negativa
Klebsiella pneumoniae (Kp)	10031	
Bacillus subtilis (Bs)	6633	
Staphylococcus aureus (Sa)	6538p	
Staphylococcus epidermidis (Se)	12228	Gram-positiva
Candida albicans (Ca)	10231	
Candida albicans (Ca591L)	10231	
Candida dubliniensis (Cd26)	26	Fungos (levedura)
Cryptococcus neoformans (Crypt)	28952	
Saccharomyces cerevisiae (Sc)	2601	

Para os compostos analisados **13a** (amostra E), **13b** (amostra F) e **13c** (amostra G), somente a amostra **G** foi ativa em 200 e 150 µg/aplicação para as bactérias *gram*-positivas *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* respectivamente (Figuras 35e 36). E o heterocíclico **8** analisado, não foi ativo para nenhum dos microorganismos indicadores testados, conforme Tabela 20.



**Tabela 20:** Quantidade Substância Ativa ( $\mu\text{g}$ ) requerida para inibição dos microrganismos testados sobre CCD.

Microrg.	Ec	Ss	Pa	Kp	Bs	Sa	Se	Ca	Crypt	Sc
Padrão	0,7	0,5	0,8	0,5	0,6	0,7	0,7	2,43	2,43	3,24
Amostra										
E	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
G	NA	NA	NA	NA	150	200	NA	NA	NA	NA
H	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

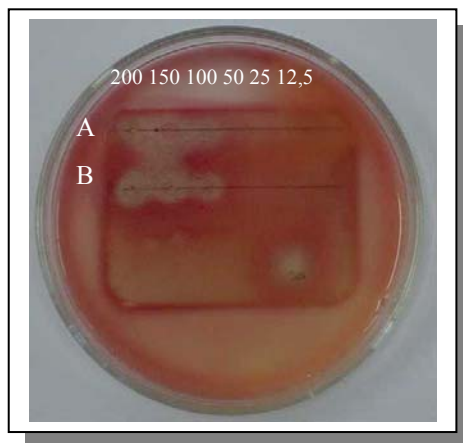
Padrão antibiótico Cloranfenicol ( $\mu\text{g}$ ) para bactérias e Nistatina ( $\mu\text{g}$ ) para fungos.  
NA = Não ativo

Para todas as análises antimicrobianas realizadas, não obtivemos os resultados esperados, principalmente em se tratando do composto heterocíclico **8**, no entanto estes resultados não nos impossibilitam de futuramente fazermos algumas alterações estruturais, para tentarmos melhorar os resultados obtidos, ou até mesmo partir para outros tipos de análises biológicas para estes compostos. As diferentes concentrações empregadas para os microorganismos, se devem apenas a uma melhor visualização dos halos de inibição, sendo que o padrão recomendado para estas análises é de  $0,2 \mu\text{g}$  de Cloranfenicol para bactérias e  $0,81 \mu\text{g}$  Nistatina para fungos.

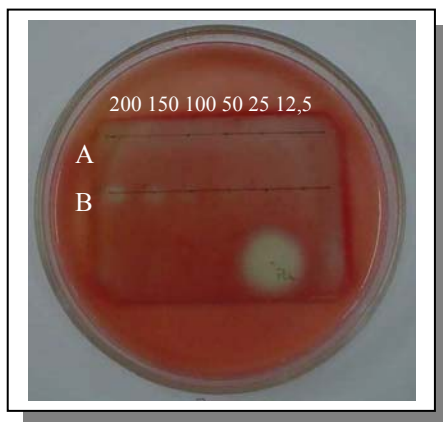
As figuras 28 a 34 apresentam os resultados positivos obtidos para o composto **6b** (amostra **B**), enquanto as figuras 35 e 36 representam os resultados obtidos para o composto **13c** (amostra **G**).



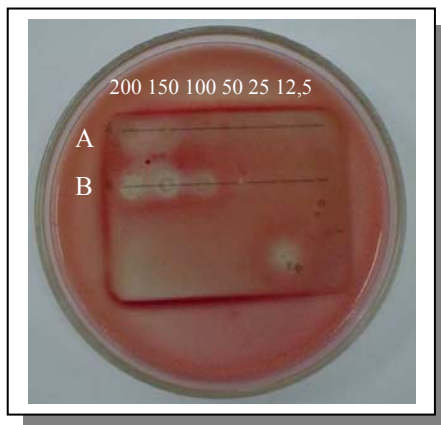
**Figura 28-** Quantidade de Substância Ativa ( $150 \mu\text{g}$ ) da amostra **B** requerida para inibição de *Escherichia coli*, sobre CCD.



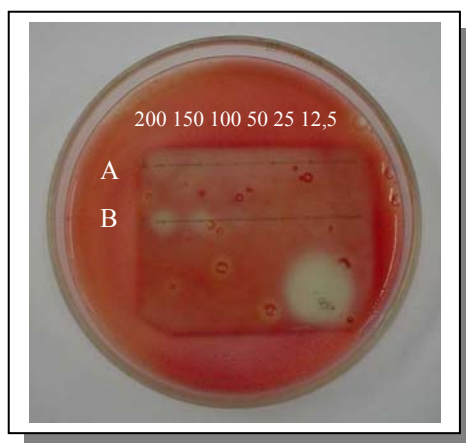
**Figura 29-** Quantidade de Substância Ativa (100  $\mu\text{g}$ ) da amostra **B** requerida para inibição de *Salmonella setubal*, sobre CCD.



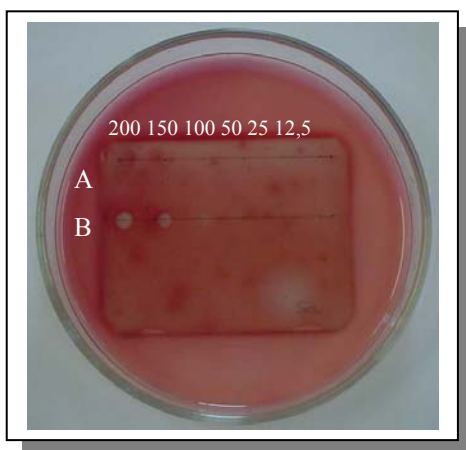
**Figura 30-** Quantidade de Substância Ativa (150  $\mu\text{g}$ ) da amostra **B** requerida para inibição de *Pseudomonas aeruginosa*, sobre CCD.



**Figura 31-** Quantidade de Substância Ativa (150  $\mu\text{g}$ ) da amostra **B** requerida para inibição de *Klebsiella pneumoniae*, sobre CCD.



**Figura 32-** Quantidade de Substância Ativa (150  $\mu\text{g}$ ) da amostra **B** requerida para inibição de *Bacillus subtilis*, sobre CCD.



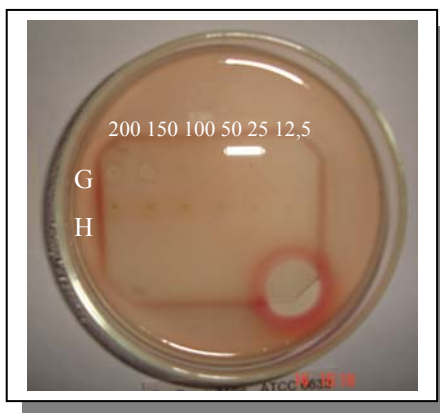
**Figura 33-** Quantidade de Substância Ativa (100  $\mu\text{g}$ ) da amostra **B** requerida para inibição de *Staphylococcus aureus*, sobre CCD.



**Figura 34-** Quantidade de Substância Ativa (100  $\mu\text{g}$ ) da amostra **B** requerida para inibição de *Candida dubliniensis* sobre CCD.



**Figura 35-** Quantidade de Substância Ativa (200µg) da amostra **G** requerida para inibição de *Staphylococcus aureus*, sobre CCD.



**Figura 36-** Quantidade de Substância Ativa (150 µg) da amostra **G** requerida para inibição de *Bacillus subtilis*, sobre CCD.

## 5-CONCLUSÕES

Neste trabalho uma série de β-enamino carbonílicos **4a-h** e **6a-d** foram obtidos, através da metodologia de reações sob suporte sólido de características ácidas K-10 ou KSF associado a irradiação de microondas, obtendo-se bons resultados, demonstrando que o emprego de energia de microondas é uma alternativa eficiente para esta classe de compostos. Observamos que a metodologia empregada forneceu os compostos desejados, em tempos reduzidos de reação, sem formação de sub-produtos, e com facilidade de isolamento e purificação. As reações também foram testadas na ausência de suporte sólido e forneceram melhores rendimentos.

A obtenção via oxidação dos 1,2-dieletrófilo benzil **7** e furil **10**, antes utilizando sistemas drásticos<sup>94</sup>, neste trabalho foi empregado metodologia de reação em suporte sólido *claycop* ou *clayfen* associada a energia de microndas, resultando bons rendimentos e sem o uso de reagentes agressivos.

A reatividade do composto **4e** foi avaliada frente a benzil **7**, observando-se que a formação do produto ocorre via rearranjo benzil-benzílico<sup>94</sup>, visto a possibilidade da migração fenil 1,2 que leva ao heterociclo funcionalizado e inédito **8**.

O composto **4g** apresentou um padrão diferente de reatividade frente ao 1,2-dieletrófilo **7**, da observada para **4e**, obtendo-se o heterociclo do tipo pirrol **9**.

As estruturas **11a** e **11b** estão sendo investigadas como prováveis produtos para a reação entre o β-enamino carbonílico **4e** e a 1,2-dicetona **10**. Estes resultados ainda estão em andamento, no entanto alguns dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C por nós obtidos e alguns descritos da literatura<sup>92</sup> demonstram que ocorreu a incorporação do fragmento 2-oxopropil (RCOCH<sub>2</sub>) no heterociclo **11** formado.

A redução dos compostos **4** e **6** empregando NaBH<sub>4</sub> apresentou alta seletividade para os compostos derivados da acetilacetona **3a** ou 2-oxo-1-ciclopentenocarboxilato de etila **5**, entretanto não obtivemos êxito para os β-enamino carbonílicos derivados do acetoacetato de etila **3b**. A metodologia descrita para a redução dos compostos **4 a-b**, **6 a-c** e **15** apresentou alta seletividade que pode ser atribuída a conformação destes compostos, ressaltando a importância de avaliar efeitos eletrônicos, conformacionais e configuracionais em sistemas polifuncionais.

Dos compostos β-enamino carbonílicos cíclicos submetidos a análise antimicrobiana pelo método da Bioautografia direta, **6a (A)** foi ativo em 150 μg/aplicação para a bactéria *Klebsiella pneumoniae* (Kp) e o composto **6b (B)** demonstrou ser ativo entre 100-150 μg /aplicação frente as bactérias analisadas e em 100 μg/aplicação para *C. dubliniensis26 (Cd26)* que é um microorganismo isolado clinicamente.

Para os compostos β-hidroxienaminos analisados **13a (E)**, **13b (F)** e **13c (G)**, somente a amostra **G** foi ativa em 200 e 150 μg/aplicação para as bactérias gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* respectivamente. O composto 5-pirrolinona **8** não apresentou atividade frente aos microorganismos testados, empregando a técnica de bioautografia direta.

Portanto ao término deste trabalho, além de termos obtidos uma série de β-enamino carbonílicos de interesse, esperamos ter contribuído para a elaboração de novos protocolos reacionais utilizando metodologia de reações em microondas e suportes sólidos.

## 6-PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1-INSTRUMENTAÇÃO GERAL

As reações com suporte sólido foram efetuadas utilizando argilas montmorilloníticas K-10 (Fluka) ou KSF (Aldrich).

As reações em microondas foram efetuadas em fornos de microondas doméstico SANYO modelo EM 700 T- 27 LITROS ou BRASTEMP modelo JET DEFROST-27 LITROS calibrados com procedimentos descritos na literatura<sup>114,115</sup>.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em solução de clorofórmio (CDCl<sub>3</sub>) e/ou dimetilsulfóxido (DMSO-d<sub>6</sub>), com TMS como referência interna em Espectrômetro BRUCKER DPX-200 e BRUCKER DPX-400 que operam a 200 MHz para <sup>1</sup>H e 50 MHz para <sup>13</sup>C e 400 MHz para <sup>1</sup>H e 100 MHz para <sup>13</sup>C respectivamente.

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

O microdestilador utilizado foi de marca Büchi GKR-51.

Os cromatogramas foram obtidos em cromatógrafo a gás Variam 3800 CP equipado com detector de ionização da chama (DIC), injetor “SPLIPT 20”, operando com as temperaturas do injetor e do detector a 220°C e 250°C respectivamente. O gás de arraste utilizado foi H<sub>2</sub> a 70 PSI de pressão (1mL/min). Foram empregados colunas capilares quirais AM-β-CD de sílica fundida (CCSF) com 25 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro (SE-54). O programa de aquecimento para as análises quirais foi de 50°C a 180°C a uma taxa de aquecimento de 1,5 °C/min.

### 6.2-SOLVENTES

Os solventes e/ou reagentes utilizados para a obtenção dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou p.a, e quando necessário purificados ou secos segundo procedimentos usuais descritos na literatura<sup>116</sup>.

---

<sup>114</sup> Flores, E. M. *Tese de Doutorado*, UFRGS, Porto Alegre, RS, **1997**.

<sup>115</sup> Nascentes, C.C.; Rosini, F.; Nóbrega, J. A., *Quim. Nova*, **2004**, 27, 1012.

<sup>116</sup> Perrin, D. D.; Armarego, L. F., *Purification of Laboratory chemicals*, 3 ed. Pergamon Press: São Paulo, **1988**.



### 6.3-OBTENÇÃO DOS AMINOÉSTERES 2 a-d

#### Procedimento Geral (método 1).

Em balão provido de agitação magnética, colocou-se 50 mL de etanol seco e adicionou-se 50 mmols do aminoácido. Borbulhou-se no balão reacional HCl gasoso, gerado pela adição de ácido sulfúrico concentrado sobre cloreto de cálcio anidro. Agitou-se a temperatura ambiente até completa dissolução. Após repouso, evaporou-se o solvente e dissolveu-se o resíduo em 25 mL de etanol e adicionou-se éter etílico para precipitar. Filtrou-se em funil de büchner seguido de recristalização em uma mistura de etanol/ éter diisopropílico para o composto **2a**. Obteve-se os  $\alpha$ -amino ésteres **2b-d** em forma de óleo.

#### Procedimento Geral (método 2).

Em um balão de duas bocas de fundo redondo, adicionou-se 50 mL de etanol tratado, resfriou-se a  $-20^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se 13 mL de cloreto de tionila  $\text{SOCl}_2$ . Manteve-se a temperatura a  $-10^{\circ}\text{C}$ , após adicionou-se 50 mmols de aminoácido a ser esterificado, observando-se uma suspensão. Deixou-se a reação sob agitação a temperatura ambiente até desaparecimento da suspensão. Evaporou-se completamente o solvente e recristalizou-se com etanol/ éter etílico para obtenção do aminoéster **2a**. Obteve-se os  $\alpha$ -amino ésteres **2b-d** em forma de óleo.

#### 6.3a.Cloridrato de 2-aminoacetato de etila (**2a**).

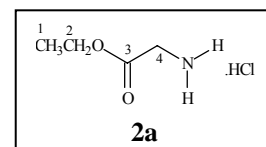
##### Método 1:

Rendimento:80%

##### Método 2:

Rendimento:80%

p.f: 145-146 °C



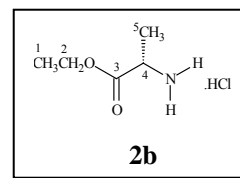
**6.3b. Cloridrato do (S)-2-aminopropanoato de etila (2b).**

**Método 1:**

Rendimento: 90%

**Método 2:**

Rendimento: 93%



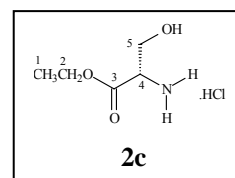
**6.3c. Cloridrato do (S)-2-amino-3-hidroxiopropanoato de etila (2c).**

**Método 1:**

Rendimento: 80%

**Método 2:**

Rendimento: 98%



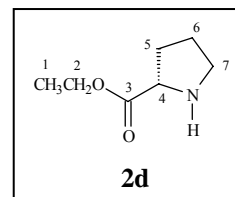
**6.3d. Cloridrato do (S)-pirrolidina-2-carboxilato de etila (2d).**

**Método 1:**

Rendimento: 75%

**Método 2:**

Rendimento: 95%



**6.4-OBTENÇÃO DOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS 4 a-h**

**Procedimento Geral (método 1): MO**

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 7,5 mmols de aminoéster previamente tratado com 7,5 mmols de trietilamina e impregnou-se com 5 mmols do dicarbonílico. Após irradiação por energia de microondas na potência de 155 W por tempo que variou de 1 a 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e lavou-se com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se os β-enamino carbonílicos **4a-h** desejados.

### Procedimento Geral (método 2): K-10/MO

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 1,50 g de suporte sólido (K-10), impregnou-se com 5 mmols do composto dicarbonílico e 7,5 mmols do aminoéster previamente tratado com 7,5 mmols. de trietilamina. Após irradiação por energia de microondas na potência de 155 W por tempo que variou de 1 a 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e filtrou-se o suporte. Lavou-se o filtrado com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se os β-enamino carbonílicos **4a-h** desejados.

### Procedimento Geral (método 3): KSF/MO

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 1,50 g de suporte sólido (KSF), impregnou-se com 5 mmols do composto dicarbonílico e 7,5 mmols do aminoéster previamente tratado com 7,5mmols de trietilamina. Após irradiação por energia de microondas na potência de 155 W por tempo que variou de 1 a 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e filtrou-se o suporte. Lavou-se o filtrado com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se os β-enamino carbonílicos **4a-h** desejados.

#### 6.4a. (Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamina)- acetato de etila (4a).

acetilacetona (**3a**): 5 mmols

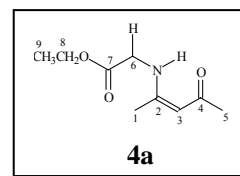
cloridrato do éster etílico da glicina (**2a**): 7,5 mmols

triethylamina: 7,5 mmols

p.f: 65-66 °C

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,09 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,1, H-9); 1,70 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 1,82 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 3,80 (2H, d, CH<sub>2</sub>, J=6,2, H-6); 4,02 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,1, H-8); 4,88 (1H, s, CH, H-3); 10,66 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 14,05 (C-9); 18,67 (C-1); 28,88 (C-5); 44,67 (C-6); 61,50 (C-8); 96,60 (C-3); 161,93 (C-2) ; 169,12 (C-7); 195,92 (C-4) ppm.



**Método 1: MO**

Rendimento: 80% Tempo: 3 min.

**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 67% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 64% Tempo: 3 min.

**6.4b. (S,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamina)-propanoato de etila (4b).**

acetilacetona (**3a**): 5 mmols

cloridrato do éster etílico da L-alanina (**2b**): 7,5 mmols

trietilamina: 7,5 mmols

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,5, H-9); 1,49 (3H, d, CH<sub>3</sub>, J= 7,04, H-10); 1,91 (1H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 2,00 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 4,15-4,27 (3H, m, CH e CH<sub>2</sub>, H-6 e H-8); 5,03 (1H, s, CH, H-3); 10,90 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,55 (C-9); 17,39 (C-10); 18,23 (C-1); 28,30 (C-5); 50,95 (C-6); 60,93 (C-8); 95,87 (C-3); 60,93 (C-2); 171,61 (C-7); 195,05 (C-4) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 93% Tempo: 3 min.

**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 57% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 62% Tempo: 3 min.

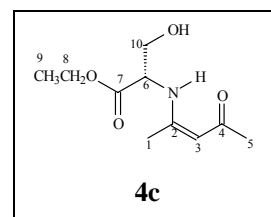
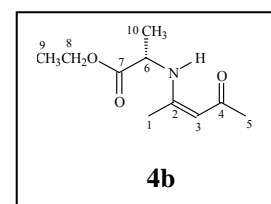
**6.4c. (S,Z)-3-hidroxi-2-(4-oxo-2-pentenilamina) -propanoato de etila (4c).**

acetilacetona (**3a**): 5 mmols

cloridrato do éster etílico da L-serina (**2c**): 7,5 mmols

trietilamina: 7,5 mmols

p.f: 78-80 °C



RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J*=7,1, H-9); 1,94 (3H,s, CH<sub>3</sub>, H-1); 1,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 3,94 (2H, d, CH<sub>2</sub>, *J*=5,1, H-10); 4,20 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J*=7,1, H-8); 4,25-4,30 (1H, m, CH, H-6); 5,00 (1H, s, CH, H-3); 10,97 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,96 (C-9); 19,03 (C-1); 28,57 (C-5); 58,36 (C-6); 61,63 (C-8); 63,23 (C-10); 96,71 (C-3); 162,33 (C-2); 169,95 (C-7); 195,56 (C-4) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 50% Tempo: 1 min.

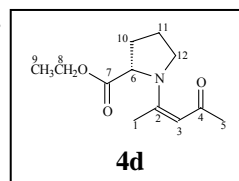
**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 36% Tempo: 2 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 46% Tempo: 2 min.

**6.4d. (S,Z)-1-(4-oxo-2-pentenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etila (4d).**



acetilacetona (**3a**): 5 mmols

cloridrato do éster etílico da L-prolina (**2d**): 7,5 mmols

trietilamina: 7,5 mmols

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J*=7,2, H-9); 1,98-2,29 (7H, m, CH<sub>3</sub> e 2 CH<sub>2</sub>, H-1, H-10 e H-11); 2,46 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 3,22-3,68 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-12); 4,10-4,45 (3H, m, CH e CH<sub>2</sub>, H-6 e H-8); 5,00 (1H,s, CH, H-3) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,89 (C-9); 16,61 (C-1); 22,90 (C-11), 30,12 (C-10); 31,32 (C-5); 48,27 (C-12); 60,35 (C-6); 61,09 (C-8); 96,28 (C-3); 158,32 (C-2), 172,03 (C-7); 194,51 (C-4) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 70% Tempo: 3 min.

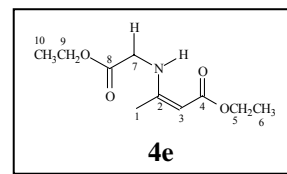
**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 60% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 60% Tempo: 3 min.

**6.4e. (Z)-3-(2-etóxi-2-oxoetilamina)-2-butenato de etila (4e).**



acetoacetato de etila (**3b**): 5 mmols

cloridrato do éster etílico da glicina (**2a**) : 7,5 mmols

trietilamina: 7,5 mmols

p.f: 50-51 °C

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,24 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,2, H-6); 1,29 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,2, H-10); 1,90 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 3,99 (2H, d, CH<sub>2</sub>, J = 6,2, H-7); 4,10 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-5); 4,22 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-9); 4,56 (1H, s, CH, H-3); 8,81 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,87(C-10); 14,31(C-6); 18,95 (C-1); 44,51 (C-7); 58,19 (C-5); 61,17 (C-9); 84,27 (C-3); 160,27 (C-2); 169,59 (C-8); 170,02 (C-4) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 95% Tempo: 3 min.

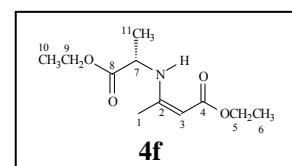
**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 66% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 64% Tempo: 3 min.

**6.4f. (S,Z)-3-(1-etóxi-1-oxo-2-propanilamina)- 2-butenato de etila (4f).**



acetoacetato de etila (**3b**): 5 mmols

cloridrato do éster etílico da L-alanina (**2b**): 7,5 mmols

trietilamina: 7,5 mmols

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,2, H-6); 1,28 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,2, H-10); 1,47 (3H, d, CH<sub>3</sub>, J = 6,8, H-11); 1,89 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 4,09 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-5); 4,15-4,23 (3H, m, CH<sub>2</sub> e CH, H-9); 4,52 (s, 1H, H-3); 8,75 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,89 (C-10); 14,34 (C-6); 19,04 (C-11); 19,10 (C-1); 51,20 (C-7); 58,20 (C-5); 61,13 (C-9); 84,27 (C-3); 159,75 (C-2); 170,05 (C-8); 172,55 (C-4) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 86% Tempo: 3 min.

**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 68% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 78% Tempo: 3 min.

**6.4g. (S,Z)-3- (1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamina)-2-butenato de etila (4g).**

acetoacetato de etila (**3b**): 5 mmols

cloridrato do éster etílico da L-serina (**2c**): 7,5 mmols

trietilamina: 7,5 mmols

p.f: 70-71 °C

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,24 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J = 7,1, H-6); 1,29 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7,1, H-10); 1,92 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 3,88-3,96 (2H,m, CH<sub>2</sub>, H-11); 4,09 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=7,1, H-5); 4,19-4,26 (3H,m, CH e CH<sub>2</sub>, H-7 e H-9); 4,57 (1H, s, CH, H-3); 8,9 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 14,04 (C-10); 14,44 (C-6); 19,48 (C-1); 57,67 (C-7); 58,59 (C-5); 61,69 (C-9); 63,50 (C-11); 85,19 (C-3); 160,25 (C-2); 170,36 (C-8); 170,65 (C-4) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 84% Tempo: 1 min.

**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 50% Tempo: 2 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 45% Tempo: 2 min.

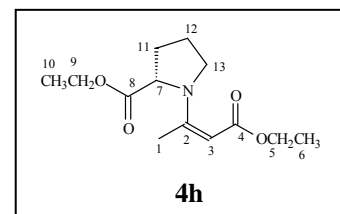
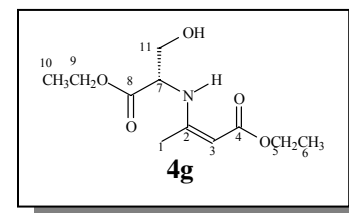
**6.4h. (S,Z)-1-(4-etóxi-4-oxo-2-butenil)-pirrolidina-2- carboxilato de etila (4h).**

acetoacetato de etila (**3b**): 5 mmols

cloridrato do éster etílico da L-polina (**2d**): 7,5 mmols

trietilamina: 7,5 mmols

p.f: 66-67 °C



RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J* = 7,1, H-6); 1,33 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J* = 7,1, H-10); 2,04-2,36 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-11 e H-12); 2,46 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 3,40-3,51 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-13); 4,10 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J* = 7,1, H-5); 4,25 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J* = 7,1, H-9); 4,36-4,38 (1H, m, CH, H-7); 4,55 (1H, s, CH, H-3) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,58 (C-10); 14,09 (C-6); 15,71 (C-1); 22,67 (C-12); 29,92 (C-11); 47,92 (C-13); 57,56 (C-5); 60,03 (C-7); 60,64 (C-9); 85,25 (C-3); 158,04 (C-2); 168,24 (C-8); 172,02 (C-4) ppm.

### Método 1: MO

Rendimento: 67% Tempo: 3 min.

### Método 2: MO/K-10

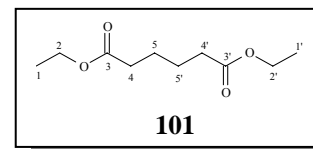
Rendimento: 62% Tempo: 3 min.

### Método 3: MO/KSF

Rendimento: 65% Tempo: 3 min.

## 6.5-OBTENÇÃO DOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS 6 a-d

### 6.5.1. Obtenção do Adipato de dietila (101).



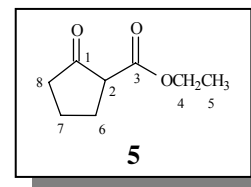
Em um balão de 500 mL de fundo redondo, provido de agitação magnética, *dean-stark* e condensador de refluxo, adicionou-se 0,5 mol (73,1 g) de ácido adípico (**101**), 1,25 mols (80,5 g) de etanol previamente seco, 26,28 mmols (5 g) de ácido p-toluenossulfônico e 100 mL de clorofórmio, refluxou-se a mistura reacional por 18 h. Evaporou-se o clorofórmio e o excesso de etanol em evaporador rotatório, diluiu-se a mistura resultante em 300 mL de diclorometano. Em funil de extração, neutralizou-se o extrato orgânico com solução saturada de bicarbonato de sódio. Separou-se a fase orgânica, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro, evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Destilou-se o resíduo a pressão reduzida, obteve-se o composto **101**, sob forma de um óleo incolor. Rendimento: 93%. p.e. = 121°C (11 mm Hg), *n*<sup>20</sup> = 1,4278.

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (6H, t, 2CH<sub>3</sub>, *J* = 7,2, H-1,1'); 1,64 (4H, qui, 2CH<sub>2</sub>, *J* = 3,6, H-5,5'); 2,27 (4H, t, 2CH<sub>2</sub>, *J* = 6,0, H-4,4'); 3,95 (2H, d, CH<sub>2</sub>, *J* = 6,3, H-7); 4,10 (4H, q, 2CH<sub>2</sub>, *J* = 7,2, H-2,2') ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,80 (C-1,1'); 24,01 (C-5,5'); 33,47 (C-4,4'); 59,76 (C-2,2'); 172,74 (C-3,3') ppm.



### 6.5.2. Obtenção do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (5).



Em um balão de 1 L de fundo redondo e três bocas, provido de agitação magnética, adicionou-se 200 mL de diclorometano previamente destilado, 260 mmols (34,71 g) de  $\text{AlCl}_3$  anidro e 100 mmols (20,20 g) de adipato de dietila **101**. Resfriou-se a mistura reacional a 0 °C em banho de gelo. Com funil de adição, adicionou-se gota a gota 260 mmols (25,52 g) de trietilamina previamente destilada. Agitou-se a mistura reacional a temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se, lentamente 200 mL de uma mistura 1:1 de HCl aquoso 10 % e gelo. Extraiu-se a mistura reacional com 4 x 80 mL de diclorometano. Reuniu-se as fases orgânicas, concentrou-se em evaporador rotatório, diluiu-se o óleo resultante em 50 mL de diclorometano. Transferiu-se para um balão de 500 mL, provido de agitação magnética, resfriou-se em banho de gelo e através de funil de adição, adicionou-se gota a gota 20 mL de uma solução aquosa de NaOH 5 %. Verificou-se a formação de uma emulsão amarelada. Transferiu-se para funil de extração, adicionou-se água destilada até a completa destruição da emulsão. Separou-se a fase orgânica e repetiu-se o tratamento com solução aquosa de NaOH 5%. Reuniu-se as fases aquosas, resfriou-se em banho de gelo e acidificou-se a pH entre 3-5 com solução aquosa de HCl 20 % . Extraiu-se a fase aquosa com 3 x 100 mL de diclorometano. Secou-se as fases orgânicas com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrou-se, concentrou-se em evaporador rotatório. Destilou-se o óleo resultante sob pressão reduzida. Obteve-se o produto **5** sob forma de um óleo incolor. Rendimento: 70 %. p.e.= 74 °C (4 mmHg),  $n^{20} = 1,4520$ .

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,29 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,0$ , H-5); 1,75-2,4 (3H,d,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6,0$ , H-13); 1,82 (6H, m,  $3\text{CH}_2$ , H-6,7,8); 3,15 (1H, t., CH,  $J=8,0$ , H-2); 4,20 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,0$ , H-4) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13,34 (C-5); 20,15 (C-7); 26,67 (C-6); 37,11 (C-8); 53,93 (C-2); 60,26 (C-4); 168,66 (C-3); 211,29 (C-1) ppm.

### 6.5.3-Obtenção dos $\beta$ -Enamino Carbonílicos Cíclicos 6 a-d.

#### Procedimento Geral (método 1): MO

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 10 mmols do aminoéster previamente tratado com 10 mmols de trietilamina e adicionou-se 5 mmols do composto dicarbonílico. Após irradiação por

energia de microondas na potência de 155 W por tempo que variou de 1 a 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e lavou-se com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obtendo-se os β-enamino carbonílicos **6a-d** desejados.

### **Procedimento Geral (método 2): K-10/MO**

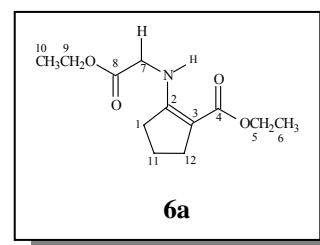
Em um béquer de 100 mL, pesou-se 1,50 g de suporte sólido (K-10), adicionou-se 5 mmols do composto dicarbonílico e 10 mmols do aminoéster previamente tratado com 10 mmols de trietilamina. Após irradiação por energia de microondas na potência de 155 W por tempo que variou de 1 a 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e filtrou-se o suporte. Lavou-se o filtrado com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se os β-enamino carbonílicos **6a-d** desejados.

### **Procedimento Geral (método 3): KSF/MO**

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 1,50 g de suporte sólido (KSF), adicionou-se com 5 mmols do composto dicarbonílico e 10 mmols do aminoéster previamente tratado com 10 mmols de trietilamina. Após irradiação por energia de microondas na potência de 155 W por tempo que variou de 1 a 3 min, resfriou-se o vaso reacional à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e filtrou-se o suporte. Lavou-se o filtrado com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se os β-enamino carbonílicos **6a-d** desejados.

#### **6.5.3a. 2-(2-etóxi-2-oxo-etilamina)1-ciclopenteno carboxilato de etila (6a).**

2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**5**): 5 mmols  
cloridrato do éster etílico da glicina (**2a**): 10 mmols  
trietilamina: 10 mmols  
p.f: 68-70 °C



RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J*=7,1, H-6); 1,27 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J*=7,1, H-10); 1,82 (2H, qui, CH<sub>2</sub>, *J*=7,4, H-11); 2,49-2,54 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>, H-1 e H-12); 3,95 (2H, d, CH<sub>2</sub>, *J*=6,3, H-7); 4,13 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J*=7,1, H-5); 4,20 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J*=7,1, H-9); 7,57 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,60 (C-10); 14,15 (C-6); 20,21 (C-11); 28,84 (C-12); 31,50 (C-1); 45,62 (C-7); 57,99 (C-5); 60,72 (C-9); 94,26 (C-3); 160,38 (C-2); 167,54 (C-4); 169,70 (C-8) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 80% Tempo: 3 min.

**Método 2: MO/K-10**

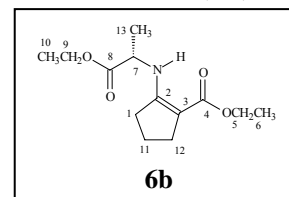
Rendimento: 81% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 90% Tempo: 3 min.

**6.5.3b. (S)-2-(1-etóxi-1-oxo-2-proanilamina)-1-ciclopentenocarboxilato de etila (6b).**

2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**5**): 5mmols  
cloridrato do éster etílico da L-alanina (**2b**): 10 mmols  
trietilamina: 10 mmols



RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (6H, t, 2CH<sub>3</sub>, *J*=7,2, H-6 e H-10); 1,45 (3H,d, CH<sub>3</sub>, *J*=6,0, H-13); 1,82 (2H, qui,CH<sub>2</sub>, *J* =7,4, H-11); 2,51 (4H, t, 2CH<sub>2</sub>, *J* =7,4, H-1 e H-12); 4,06 (1H, qui, CH, *J*=6,4, H-7); 4,14 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J*=7,2, H-5); 4,19 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J*=7,2, H-9); 7,57 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,78 (C-10); 14,31 (C-6); 19,23 (C-13); 20,53 (C-11); 28,81 (C-12); 31,72 (C-1); 52,64 (C-7); 58,21 (C-5); 60,89 (C-9); 94,58 (C-3); 161,99 (C-2); 167,82 (C-4); 172,64 (C-8) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 86% Tempo: 3 min.

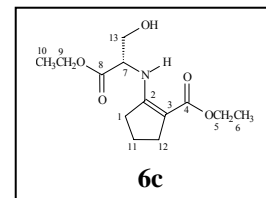
**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 86% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 94% Tempo: 3 min.

**6.5.3c. Obtenção do (S)-2-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamina) -1-ciclopentenocarboxilato de etila (6c).**



2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**5**): 5 mmols

cloridrato do éster da L-serina (**2c**): 10 mmols

triethylamina: 10 mmols

p.f: 40-42 °C

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J*=7,1, H-6); 1,28 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J*=7,1, H-10); 1,83 (2H, qui, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5, H-11); 2,48-2,54 (4H,m, 2CH<sub>2</sub>, H-1 e H-12); 2,93 (1H, *sl*,OH); 3,87 (2H, d, CH<sub>2</sub>, *J*=6,4, H-13); 4,09 (1H, m, CH, H-7); 4,14 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J*= 7,1, H-5); 4,22 (2H, q, CH<sub>2</sub>, H-9); 7,73 (1H, *sl*, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 14,04 (C-10); 14,53 (C-6); 20,67(C-11); 29,17 (C-12); 32,25 (C-1 ); 58,73 (C-7); 59,55 (C-5); 61,70 (C-9); 63,62 (C-13); 95,66 (C-3); 162,54 (C-2); 168,31 (C-4); 170,85 (C-8) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 50% Tempo: 3 min.

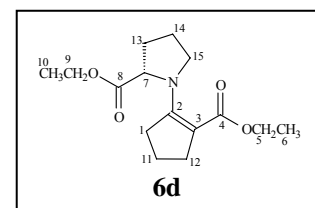
**Método 2: MO/K-10**

Rendimento: 50% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 50% Tempo: 3 min.

**6.5.3d. (S)-1-(2-(etóxicarbonil)- 1-ciclopentenil) -pirrilidina-2-carboxilato de etila (6d).**



2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**5**): 5 mmols

cloridrato do éster da L-prolina (**2d**): 10 mmols

triethylamina: 10 mmols

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (6H, t, CH<sub>3</sub>, *J*=7,2, H-6 e H-10); 1,75-1,99 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-11); 2,09-2,20 (2H, m, CH<sub>2</sub>, H-14); 2,25-2,36 (6H, m, CH<sub>2</sub>, H-1,H-12 e H-13 ); 3,11 (2H, t, CH<sub>2</sub>, H-15 ); 4,15-4,22 (5H, m, CH, H-5,H-9 e H-7 ) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,95 (C-10); 14,38 (C-6); 20,58 (C-11); 23,46 (C-14); 30,51 (C-12); 30,72 (C-13); 36,66 (C-1); 51,61 (C-15); 58,51 (C-5); 60,75 (C-7); 62,61 (C-9); 96,14 (C-3); 157,42 (C-2); 165,70 (C-4) ); 175,09 (C-8) ppm.

**Método 1: MO**

Rendimento: 93% Tempo: 3 min.

**Método 2: MO/K-10**

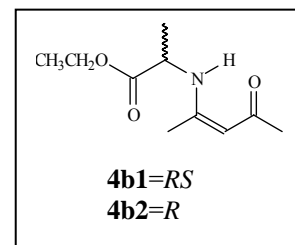
Rendimento: 70% Tempo: 3 min.

**Método 3: MO/KSF**

Rendimento: 70% Tempo: 3 min.

**6.6 - PUREZA ÓTICA DO β-ENAMINO CARBONÍLICO 4b.**

**6.6a. Obtenção da (RS,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila (4b1) ou (R,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila (4b2).**



Em um béquer de 100 mL, pesou-se 10 mmols de D-alanina ou DL-alanina previamente tratado com 1 equiv. de trietilamina e impregnou-se com 5 mmols de acetilacetona. Após irradiação por energia de microondas na potência de 155 W por 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e lavou-se em água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obtendo-se o composto racêmico (DL) **4b1** e o enantiômero (D) **4b2** do β-enamino carbonílico **4b**.

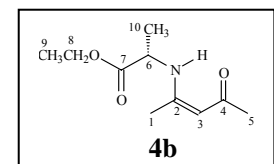
acetilacetona (**3a**): 5 mmols

cloridrato do éster etílico da DL (**2b1**) ou D-alanina(**2b2**): 7,5 mmols

trietilamina: 7,5 mmols

Rendimento: 57% (**4b1**) e 60% (**4b2**)

**6.6b. Obtenção da (S,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila (4b).**



Em um balão de fundo redondo adicionou-se 20 mmols do aminoéster, 10 mmols de trietilamina, 10 mmols de acetilacetona e 15 mL de etanol seco. Agitou-se a temperatura ambiente por 24 h. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi jogado em água (20 mL),

extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Reuniu-se as fases orgânicas e secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto em coluna de sílica gel (VETEC, 70-230 mesh), eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Obteve-se o composto **4b** em forma de óleo com 45% de rendimento.

#### 6.6c. Reação de Esterificação da L-alanina (1b).

A reação de esterificação catalisada por ácido foi realizada colocando-se em um vidro de 2 mL bem vedado, 2 mg do aminoácido com 1 mL de solução metanólica de HCl 1,5 M. Após 30 min a temperatura ambiente o solvente foi removido com corrente de nitrogênio.

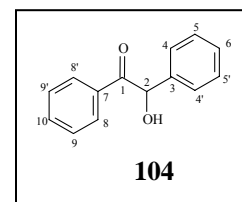
#### 6.6d. Trifluoracetilação do cloridrato do (S)-2-aminopropanoato de metila (2b3).

O produto da esterificação (item 6.6c) foi dissolvido em um vidro bem vedado, com 200 μL de diclorometano e 50 μL de anidrido trifluoracético. Após 30 min a temperatura ambiente, o solvente foi removido com corrente de nitrogênio e o resíduo dissolvido em 500 μL de diclorometano.

### 6.7-REAÇÕES DOS COMPOSTOS β-ENAMINO CARBONÍLICOS E 1,2-DICETONAS.

#### 6.7.1-Obtenção do 1,2-difeniletano- 2-hidróxi-1-ona (benzoína) (104).

Em um balão de 250 mL colocou-se 26,00 g (245 mmols) de Benzaldeído (préviamente destilado), 2,40 g (49 mmols) de NaCN em 30 mL de Etanol, misturou-se a 30 mL de água. Refluxou-se durante 30 min, resfriou-se a temperatura ambiente. Filtrou-se os cristais com água e recristalizou-se o produto em etanol. Obteve-se a benzoína com 76% de rendimento. *pf* = 134-135 °C. Cianeto de hidrogênio é altamente tóxico (gás mortal)<sup>94,95</sup> e os procedimentos reacionais devem ser realizados com cuidado e em capela de exaustão (veja item 3.3.1, páginas 80 e 81), sempre em meio básico. As vidrarias e a solução aquosa resultante foram tratadas em meio básico (solução aquosa de NaOH).



Teste para verificar a presença de cianeto (teste azul da Prússia) para a solução resultante é recomendado<sup>97</sup> antes do descarte.

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 4,25 (1H,sl, OH); 5,96 (1H,s, CH, H-3); 7,21-7,79 (10H, m, 2Ph) ppm.

RMN <sup>13</sup> δ (CDCl<sub>3</sub>): 76,15 (C-2); 127,68 (C-4,4'); 128,45 (C-5,5'); 128,57 (C-8,8'); 133,00 (C-10); 133,75 (C-9,9'); 138,96 (C-3); 198,92 (C-1) ppm.

## 6.7.2. Preparação do *Claycop* e *Clayfen*

### 6.7.2.1. Obtenção do *Claycop* (K-10/Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

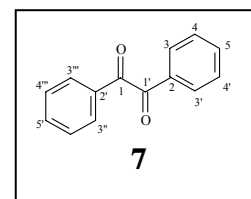
Agitou-se 2,50 g de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.3H<sub>2</sub>O (10 mmols) em 50 mL de acetona até dissolução e adicionou-se 3 g de K-10 em pequenas quantidades. Agitou-se por 30 minutos, evaporou-se a acetona (temperatura do banho inferior a 50 °C), raspou-se o sólido com espátula e removeu-se traços do solvente com vácuo. Rende aproximadamente 5 g do *claycop*.

### 6.7.2.2. Obtenção do *Clayfen* (K-10/Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

Agitou-se 4,04 g de Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O (10 mmols) em 50 mL de acetona até dissolução e adicionou-se 3 g de K-10 em pequenas quantidades. Agitou-se por 30 minutos, evaporou-se a acetona (temperatura do banho inferior a 50 °C), raspou-se o sólido com espátula e removeu-se traços do solvente com vácuo. Rende aproximadamente 8 g do *clayfen*.

### 6.7.3. Obtenção da benzil (7).

**Procedimento (método 1):** CuSO<sub>4</sub> . 5H<sub>2</sub>O/t.a



Em um balão de 250 mL colocou-se 36,00 g (142 mmols) de Sulfato de Cobre - CuSO<sub>4</sub> . 5H<sub>2</sub>O em 34 mL de Piridina e 28 mL de água. Aqueceu-se em banho maria e acrescentou-se 15,00 g (71 mmols) de benzoína. Agitou-se por duas horas em banho maria, a mistura reacional ficou verde-escura formando duas fases, o benzil formado fica na fase superior. Resfriou-se,

filtrou-se com água e recristalizou-se com tetracloreto de carbono. Obteve-se o benzil **7** com 85 %.

**Procedimento (método 2): MO/Claycop**

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 1,50 g (7mmols) de benzoína e 5 g do *claycop*. Após irradiação por energia de microondas na potência de 500 W por 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se etanol e filtrou-se o solvente. Recristalizou-se o produto com tetracloreto de carbono. Obteve-se a benzil **7** em 90% de rendimento.

**Procedimento (método 3): MO/Clayfen**

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 1,50 g de Benzoína e 5,00 g do *clayfen*. Após irradiação por energia de microondas na potência de 300 W por 10 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se etanol e filtrou-se o solvente. Recristalizou-se o produto com tetracloreto de carbono. Obteve-se a benzil **7** em 81% de rendimento.

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,47-8,00 (10H, m, 2Ph) ppm.

RMN <sup>13</sup> δ (CDCl<sub>3</sub>): 128,97 (C-4,4', 4'',4'''); 129,85 (C-3,3',3'',3'''); 133,04(C-5,5'); 134,80 (C-2,2'); 194,50 (C-1,1') ppm.

p.f: 93-94°C

**Método 1: CuSO<sub>4</sub> . 5H<sub>2</sub>O/t.a**

Rendimento: 85% Tempo: 30 min.

**Método 2: MO/Claycop**

Rendimento: 90% Tempo: 3 min. Potência: 500 W

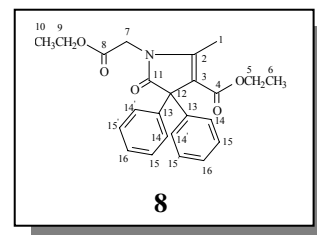
**Método 3: MO/Clayfen**

Rendimento: 81% Tempo: 10 min. Potência: 300 W



#### 6.7.4. Obtenção do 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-2-metil-4,4-difenil-4,5-diidro-1H-5-pirrolinona-3-carboxilato de etila (8).

##### Procedimento (método 1): EtOH/Refluxo



Em um balão de duas bocas, provido de agitador magnético e condensador de refluxo, dissolveu-se 0,86 g (4 mmols) de **4e** em 8 mL de etanol, adicionou-se 0,84 g (4 mmols) de benzil **7**. Refluxou-se por 24 h, evaporou-se o solvente sob vácuo, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o composto por cromatografia em coluna de sílica gel (VETEC, 70-230 mesh), eluente éter de petróleo e acetato de etila 15 %. Obteve-se o heterociclo **8** como um óleo em 20% de rendimento.

##### Procedimento (método 2): MO/K-10

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 1,5 g de suporte sólido (K-10), impregnou-se com 0,86 g (4 mmols) de **4e** e 0,84 g (4 mmols) de benzil **7**. Após irradiação por energia de microondas na potência de 200 W por 7 min, resfriou-se o vaso reacional à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila e filtrou-se o suporte. Lavou-se o filtrado em água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o composto por cromatografia em coluna de sílica gel (VETEC, 70-230 mesh), eluente éter de petróleo e acetato de etila 15 %. Obteve-se o heterociclo **8** como um óleo em 20% de rendimento.

RMN <sup>1</sup>H  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,09 (3H, t, CH<sub>3</sub>,  $J=7,1$ , H-6); 1,30 (3H, t, CH<sub>3</sub>,  $J=7,1$ , H-10); 2,54 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 4,00 (2H, q, CH<sub>2</sub>,  $J=7,1$ , H-5); 4,26 (2H, q, CH<sub>2</sub>,  $J=7,1$ , H-9); 4,35 (2H, s, CH<sub>2</sub>, H-7); 7,20-7,40 (10H, m, 2Ph) ppm.

RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 12,51 (C-6); 13,89 (C-10); 14,06 (C-1); 41,57 (C-7); 59,57 (C-5); 62,07 (C-9); 63,45 (C-12); 113,79 (C-3); 127,25 (C-16); 127,79 (C-14,14'); 129,14 (C-15,15'); 139,76 (C-13,13'); 152,93 (C-2); 163,87 (C-4); 167,79 (C-8); 179,75 (C-11) ppm.

##### Método 1: K-10/Refluxo EtOH

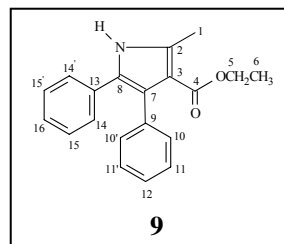
Rendimento: 20% Tempo: 24 h

##### Método 2: MO/K-10

Rendimento: 20% Tempo: 7 min. Potência: 200 W

### 6.7.5. Obtenção do 2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**9**).

#### Procedimento (método 1): K-10/EtOH/Refluxo

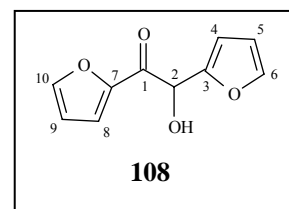


Em um balão de duas bocas, provido de agitador magnético e condensador de refluxo, dissolveu-se 0,98 g (4 mmols) de **4g** em 8 mL de etanol, adicionou-se 0,84 g (4mmols) de benzil **7**. Refluxou-se por 24 h, evaporou-se o solvente sob vácuo, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o composto por cromatografia em coluna de sílica gel (VETEC, 70-230 mesh), eluente éter de petróleo e acetato de etila 15 %. Obteve-se o heterociclo **9** como um sólido em 15% de rendimento. p.f: 204,9-205 °C

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (3H, t, CH<sub>3</sub>, *J*=7,0, H-6); 1,65 (H<sub>2</sub>O/ CDCl<sub>3</sub>); 2,60 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 4,07 (2H, q, CH<sub>2</sub>, *J*=7.0, H-5); 7,06-7,26 (10H, m, 2Ph); 8,46 (1H, sl,NH) ppm.

RMN <sup>13</sup> δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,78 (C-6); 13,87 (C-1); 59,16 (C-5 ); 112,66 (C-3); 123,40 (C-7); 127,27 (C-16); 126,49 (C-12); 127,24 (C-14,14'); 127,53 (C-11,11'); 128,43 (10,10'); 130,77 (C-15,15'); 132,20 (C-13); 135,40 (C-8); 136,10 (C-2 ); 165,61 (C-4 ) ppm.

### 6.7.6. Obtenção do 1,2-di-2-furanil-etano-2-hidróxi-1-ona (**108**).

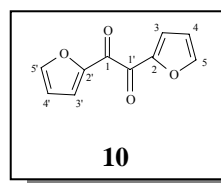


Em um balão de 250 mL colocou-se 23,54 g (245 mmols) de 2-furaldeído (préviamente destilado), 2,40 g (49 mmols) de NaCN em 30 mL de Etanol, misturou-se a 30 mL de água. Refluxou-se durante 2h, resfriou-se a temperatura ambiente. Filtrou-se os cristais com água e recristalizou-se o produto em etanol. Obteve-se **108** com 50% de rendimento. pf = 119-121 °C. Cianeto de hidrogênio é altamente tóxico (gás mortal)<sup>94,95</sup> e os procedimentos reacionais devem ser realizados com cuidado e em capela de exaustão (veja item 3.3.1, páginas 80 e 81), sempre em meio básico. As vidrarias e a solução aquosa resultante foram tratadas em meio básico (solução aquosa de NaOH). Teste para verificar a presença de cianeto (teste azul da Prússia) para a solução resultante é recomendado<sup>97</sup> antes do descarte.

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 5,80 (1H,s, CH, H-2); 6,35-7,79 (6H, m, 2 (2-furanil) ppm.

RMN <sup>13</sup> δ (CDCl<sub>3</sub>): 68,83 (C-2); 107,81 (C-9); 11,49 (C-5); 119,03 (C-8); 123,26 (C-4); 141,77 (C-6); 146,48 (C-10); 148,81 (C-7); 150,94 (C-3); 184,04 (C-1) ppm.

### 6.7.7. Obtenção da Furil (10).



#### Procedimento (método 1): CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O/t.a

Em um balão de 250 mL colocou-se 36,00 g (142 mmols) de Sulfato de Cobre - CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O em 34 mL de Piridina e 28 mL de água. Aqueceu-se em banho maria e acrescentou-se 13,65 g (71 mmols) de **106**. Agitou-se por 24 h sob refluxo, a mistura reacional ficou esverdeada formando duas fases, o produto formado fica na fase superior. Resfriou-se, filtrou-se com água e recristalizou-se com tetracloreto de carbono. Obteve-se o composto **10** com 40 %.

#### Procedimento (método 2): MO/Claycop

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 0,6 g (3 mmols) do composto **108** e 2,5 g do *claycop* (preparado conforme item 6.7.2.1). Após irradiação por energia de microondas na potência de 600 W por 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se etanol e filtrou-se o solvente. Recristalizou-se o produto com tetracloreto de carbono. Obteve-se o composto **10** em 60% de rendimento.

#### Procedimento (método 3): MO/Clayfen

Em um béquer de 100 mL, pesou-se 0,6 g (3mmols) do composto **108** e 2,5 g do *clayfen* (preparado conforme item 6.7.2.2). Após irradiação por energia de microondas na potência de 600 W por 3 min, resfriou-se o vaso reacional a temperatura ambiente, adicionou-se etanol e filtrou-se o solvente. Recristalizou-se o produto com tetracloreto de carbono. Obteve-se o composto **10** com 50% de rendimento.

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 6,63-7,65 (6H, m, 2 (2-furil)) ppm.

RMN <sup>13</sup> δ (CDCl<sub>3</sub>): 113,06 (C-4,4'); 124,69 (C-3,3'); 149,36 (C-2,2',5,5'); 176,84 (C-1,1') ppm.

p.f: 166-167°C

**Método 1: CuSO<sub>4</sub> . 5H<sub>2</sub>O/t.a**

Rendimento: 50% Tempo: 24h.

**Método 2: MO/Claycop**

Rendimento: 60% Tempo: 3 min. Potência: 600 W

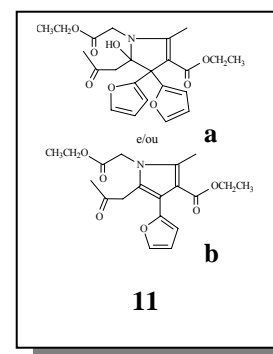
**Método 3: MO/Clayfen**

Rendimento: 50% Tempo: 3 min. Potência: 600 W

### 6.7.8. Obtenção do heterocilo (11).

#### Procedimento (método 1): EtOH/Refluxo

Em um balão de duas bocas, provido de agitador magnético e condensador de refluxo, dissolveu-se 0,86 g (4 mmols) de **4e** em 8 mL de etanol, adicionou-se 0,76 g (4 mmols) do composto **10**. Refluxou-se por 24 h, evaporou-se o solvente sob vácuo, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o composto por cromatografia em camada delgada através de placa preparativa (Merck), eluente diclorometano. Obteve-se o heterocilo **11** em 40% de rendimento.



RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,10; 6,35-7,79; 2,34; 3,21-3,46; 4,08-4,26; 6,12-7,45 ppm.

RMN <sup>13</sup> δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,98; 14,11; 23,71; 29,70; 30,21; 46,83; 58,80; 59,63; 61,62; 61,69; 109,02; 110,51; 111,00; 111,47; 138,65; 140,33; 141,31; 142,68; 144,15; 168,30; 169,06; 203,20 ppm.

## 6.8- REDUÇÃO DOS COMPOSTOS β- ENAMINO CARBONÍLICOS COM NaBH<sub>4</sub>

### 6.8.1-OBTENÇÃO DE β-HIDROXI ENAMINO CARBONÍLICOS ACÍCLICOS 12a,b.

#### Procedimento Geral:

Em um balão de duas bocas, provido de agitador magnético, dissolveu-se 2 mmols do composto β-enamino carbonílico em 20 mL de EtOH. Resfriou-se a solução reacional a -0 °C, adicionou-se 0,228 g (6 mmols) de boroidreto de sódio. Agitou-se por 48 h a temperatura ambiente, evaporou-se o solvente, adicionou-se solução aquosa de NaCl e extraiu-se em diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

#### 6.8.1a. (Z)-4-(2-hidroxi-etilamina)-3-penteno-2-ona (12a).

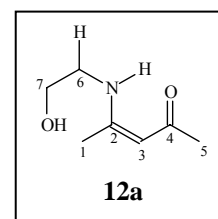
(Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino) -acetato de etila (**4a**): 2 mmols

p.f: 60-61°C

Rendimento: 50%

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,95 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 1,96 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 3,40 (2H, q, CH<sub>2</sub>, J=5.4, H-6); 3,74 (2H, t, CH<sub>2</sub>, J=5.4, H-7); 3,86 (1H, sl, OH); 4,97 (1H, s, CH, H-3); 10,84 (1H, sl, NH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 19,01 (C-1); 28,41 (C-5); 45,31 (C-6); 62,00 (C-7); 95,49 (C-3); 163,99 (C-2); 194,64 (C-4) ppm.

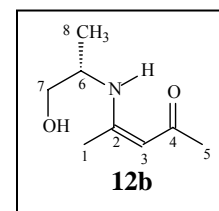


#### 6.8.1b. (S,Z)-4-(1-hidróxi-2-propanilamina)-3-penten-2-ona (12b).

(S,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)- propanoato de etila (**4b**): 2 mmols

Rendimento: 62%

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,19 (3H, d, CH<sub>3</sub>, J=6,4, H-8); 1,95 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-1); 1,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>, H-5); 3,40-3,80 (3H, m, CH<sub>2</sub> e CH, H-7 e H-6); 4,92 (1H, s, CH, H-3); 10,75 (1H, sl, NH) ppm.



RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 17,81 (C-8); 18,72 (C-1); 28,01 (C-5); 50,67 (C-6); 66,11 (C-7); 95,06 (C-3); 163,25 (C-2); 194,02 (C-4) ppm.

### 6.8.2-OBTENÇÃO DE $\beta$ -HIDROXIENAMINO CARBONÍLICOS CÍCLICOS 13 a-c

#### Procedimento Geral:

Em um balão de duas bocas, provido de agitador magnético, dissolveu-se 2 mmols de  $\beta$ -enamino carbonílico em 20 mL de EtOH. Resfriou-se a solução reacional a  $-0^\circ\text{C}$ , adicionou-se 0,228 g (6 mmols) de borodreto de sódio. Agitou-se por 48 h a temperatura ambiente, evaporou-se o solvente, adicionou-se solução aquosa de NaCl e extraiu-se em diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

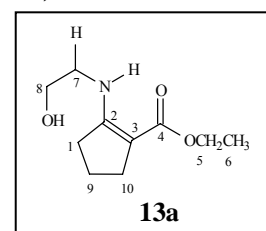
#### 6.8.2a. 2-(2-hidroxietilamina) 1- ciclopentenocarboxilato de etila (13a).

2-(2-etóxi-2-oxo-etilamina)1-ciclopenteno carboxilato de etila (**6a**):  
2mmols

Rendimento: 63%

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,26 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-6); 1,82 (2H, qui,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,2$ , H-9); 2,47-2,60 (4H, m,  $2\text{CH}_2$ , H-1 e H-10); 3,33 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ,  $J=5,6$ , H-7); 3,68 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ,  $J=5,4$ , H-8); 4,12 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,2$ , H-5); 7,50 (1H, *sl*, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,24 (C-6); 20,42 (C-10); 28,70 (C-9); 31,78 (C-1); 46,42 (C-7); 58,08 (C-5); 61,47 (C-8); 92,26 (C-3); 164,38 (C-2); 168,19 (C-4) ppm.

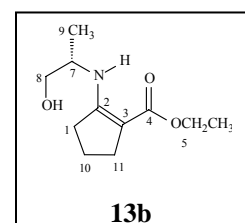


#### 6.8.2b. (S)-2-(1-hidróxi-2-propanilamina) 1-ciclopentenocarboxilato de etila (13b).

(S)-2-(1-etóxi-1-oxo-2-propanilamina) 1-ciclopentenocarboxilato de etila (**6b**): 2 mmols

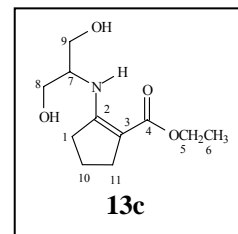
Rendimento: 50%

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,09 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6,0$ , H-9); 1,17 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-6); 1,72 (2H, qui,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,6$ , H-10); 2,42 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,2$ , H-11); 2,49-2,58 (2H, m,  $\text{CH}_2$ , H-1); 3,24 (1H, *sl*, OH); 3,39-3,46 (3H, m, CH e  $\text{CH}_2$ , H-7 e H-8); 4,03 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,2$ , H-5); 7,25 (1H, *sl*, NH) ppm.



RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,46 (C-9); 18,46 (C-6); 20,73 (C-11); 28,75 (C-10); 32,04 (C-1); 52,13 (C-7); 58,28 (C-5); 66,82 (C-8); 92,68 (C-3); 164,32 (C-2); 168,52 (C-4) ppm.

**6.8.2c. 2-(1,3-diidróxi-2-propanilamina)- 1-ciclopentenocarboxilato de etila (13c).**



(*S*)-2-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamina) -1-ciclopentenocarboxilato de etila (**6c**): 2 mmols

p.f: 61-63 °C

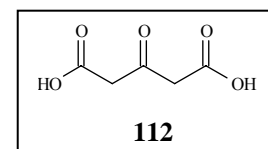
Rendimento: 73%

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,24 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,0$ , H-6); 1,78 (2H, qui,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,0$ , H-10); 2,46-2.60 (4H, m,  $2\text{CH}_2$ , H-1 e H-11); 3,44 (1H, *sl*, OH); 4,05 (2H, q,  $\text{CH}_2$ , H-5); 4,16-4,40 (1H, m, CH, H-7); 7,54 (1H, *sl*, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,51 (C-6); 20,77 (C-10); 28,92 (C-11); 32,21 (C-1); 57,02 (C-7); 58,63 (C-8 e C-9); 62,69 (C-5); 93,32 (C-3); 164,50 (C-2); 168,82 (C-4) ppm.

**6.8.3- REDUÇÃO DO 3-BENZILAMINO-2-PENTENODIOATO DE DIETILA (15)  
COM  $\text{NaBH}_4$**

**6.8.3.1.Obtenção do Ácido 3-oxopentanodióico (112).**

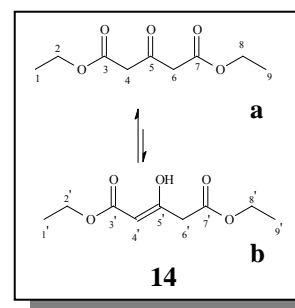


Em um balão de 1L provido de agitação magnética, colocou-se 120 mL de ácido sulfúrico fumegante. Resfriou-se o sistema até a temperatura atingir  $-5$  °C. Adicionou-se lentamente 54,14 g (281,80 mmols) de ácido cítrico triturado, controlando-se a velocidade de adição para que a temperatura não ultrapasse a  $0$  °C até que metade da massa de ácido cítrico seja adicionada (3-4 h). Após a adição, manteve-se a temperatura inferior a  $10$  °C. A temperatura da reação aumenta gradualmente, observando-se vigorosa evolução de gás. Após não observar mais evolução do gás, resfriou-se até  $0^\circ\text{C}$ , adicionou-se 185,00 g de gelo picado em pequenas porções a uma velocidade em que a temperatura não ultrapasse  $10$  °C até que 1/3 do gelo seja adicionado. A temperatura atinge  $25-30^\circ\text{C}$ . A adição requer 30 min. Após resfriou-se a  $0^\circ\text{C}$  e filtrou-se removendo-se todo o ácido

sulfúrico. Transferiu-se o bruto reacional para um béquer, agitou-se com acetato de etila (20 mL) filtrou-se, obtendo-se o ácido acetonadicarboxílico **112** como uma pasta em 80% de rendimento.

### 6.8.3.2. Obtenção do 3-oxopentanodioato de dietila (**14**).

Em balão de 250 mL, colocou-se 90 mL de etanol saturado com HCl gasoso (gerado pela adição de ácido sulfúrico concentrado sobre cloreto de cálcio anidro), adicionou-se 27,47 g (188,05 mmols) de 3-oxopentanodioico (**112**) e agitou-se em banho maria até completa dissolução. Deixou-se 12 h em repouso a temperatura ambiente, extraiu-se com tolueno (2x 40 mL). Adicionou-se 40 mL de solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%. Reuniu-se as fases orgânicas e lavou-se com 10 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e finalmente lavou-se com água (2x 20 mL). O tolueno é removido em rotaevaporador, obtendo-se o éster **14** como óleo com 40% de rendimento.

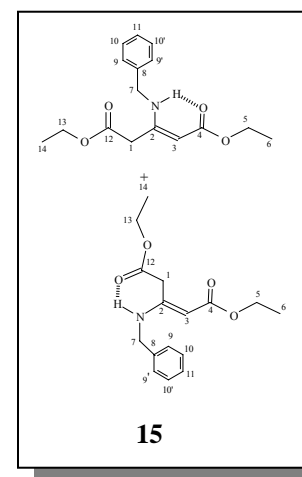


RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (12H, t, 4CH<sub>3</sub>, J=7,2, H-1,1',9,9' ); 3,24 (1H, sl,OH); 3,62 (8H, s, 3CH<sub>2</sub>, H-4,6,6'); 4,18 (8H, q, 4CH<sub>2</sub>, J=7,2, H-2,2',8,8') ppm.

RMN <sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub>): 13,35 (C-1,9,9'); 13,49 (C-1'); 40,19 (C-6'); 48,29 (C-4,6), 59,70 (C-2'); 60,69 (C-8'), 60,73 (C-2,8); 91,29 (C-4'); 166,21 (C-3,7); 167,37 (C-7'); 169,64 (C-3'); 171,5 (C-5'); 195,25 (C-5) ppm.

### 6.8.3.3. Obtenção do 3-benzilamino-2-pentenodioato de dietila (**15**).

Em balão de fundo redondo, adicionou-se 3g de K-10 e impregnou-se com 2,00 g (10 mmols) do éster **14**. Adicionou-se lentamente 1,50 g (14 mmols) de benzilamina. Deixou-se em banho de ultra-som por 26 h. Lavou-se o bruto reacional com diclorometano, filtrou-se, secou-se o filtrado com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se o composto **15** em 75 % de rendimento. p.f. 46-48 °C

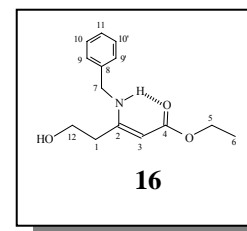




RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,23 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-6); 1,24 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-14); 1,90 (1H, *sl*,NH); 3,19 (2H, s,  $\text{CH}_2$ , H-1); 4,06-4,20 (4H,  $\text{CH}_2$ , H-5 e H-13); 4,60 (H, s, CH, H-3); 7,23-7,37 (5H,m,Ph); 8,93 (1H, *sl*,NH); ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13,88, 13,93 (C-14); 14,35, 14,43 (C-6); 36,85, 38,64 (C-1); 46,57, 46,84, 47,45 (C-7); 58,17, 58,49 (C-5); 60,91, 61,29 (C-13); 82,99, 85,15, 85,26 (C-3); 126,51, 126,68 (C-9); 127,13, 127,29, 127,38 (C-11); 127,47, 128,57, 128,60 (C-10); 136,76, 138,18, 138,59 (C-8); 154,14, 156,63 (C-2); 168,39, 168,52 (C-12); 170,09, 170,23 (C-4) ppm.

#### 6.8.3.4. Obtenção do (Z)-3-(benzilamino)-5-hidróxi-2-pentenoato de etila (16).



Em um balão de duas bocas, provido de agitação magnética, dissolveu-se 0,58 g (2 mmols) do composto **15** em 20 mL de EtOH. Resfriou-se a solução reacional a  $-0$  °C, adicionou-se 0,228 g (6 mmols) de boroidreto de sódio. Agitou-se por 48 h a temperatura ambiente, evaporou-se o solvente, adicionou-se solução aquosa de NaCl e extraiu-se com diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se **16** com 54% de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,24 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,2$ , H-6); 1,90 (1H, *sl*,NH); 2,40 (2H, t,  $\text{CH}_2$ , H-); 4,10 (2H,  $\text{CH}_2$ , H-5); 4,17-4,38 (2H, m,  $\text{CH}_2$ , H-12); 4,41 (2H, d,  $\text{CH}_2$ , H-7); 4,51, 4,80 (H, s, CH, H-3); 7,10-7,50 (5H,m,Ph); ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,59 (C-6); 28,20 (C-1); 46,75, 47,28 (C-7); 58,37 (C-5); 64,09 (C-12); 83,09, 3,53 (C-3); 126,66, 127,29 (C-9); 127,80, 128,09 (C-11); 128,73, 128,96 (C-10); 136,34 (C-8); 158,66 (C-2); 168,41 (C-4) ppm.

## 6.9 – DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA “IN VITRO” EMPREGANDO O MÉTODO DA BIOAUTOGRAFIA .

### Procedimento Geral:

O ensaio de determinação da atividade antimicrobiana pelo método de bioautografia foi realizado de acordo com Hostettmann<sup>19</sup>. As amostras analisadas foram aplicadas em uma série de

concentrações na faixa de 12,5-200 µg em placas de CCD (Merck Sílica-gel 60 F<sub>254</sub>). Posteriormente as cromatoplasmas foram depositadas em placas de Petri (10 x 100 mm) estéreis, em seguida foi adicionado 10 mL do meio de cultura inoculado em cada placa com o respectivo microrganismo indicador. Após 20-30 min de descanso as placas de Petri foram invertidas e incubadas. Decorrido o período de incubação de 18-24 h a 35-37°C para bactérias *Gram*-positivas e *Gram*-negativas e de 48-72 h a 25-28 °C para fungos as cromatoplasmas foram reveladas com uma solução aquosa de sal de tetrazóleo e incubadas por um período de 2 a 4 h a 35°C.

O inóculo foi padronizado de acordo com a escala de 0,5 de MacFarland;

O meio de cultura utilizado para as bactérias foi Ágar Müller-Hinton e para os fungos Ágar Sabourand, ambos mantidos em banho-maria (45-50°C); O padrão antibiótico utilizado para as bactérias foi Cloranfenicol e para fungos Nistatina. O padrão é aplicado na placa de CCD na quantidade específica para cada microrganismo.

## 7-BIBLIOGRAFIA

- 1- Scott, A.I, Howard, J.W., Moyna, G., *Synthetic Communications*, **1997**, 27,1561.
- 2- Mitscher. L; *The Organic Chemistry of Drugs Synthesis*. John Wiley & Sons. Vol.I, **1997**.
- 3- Maquestiau, J.; Eynde, J.V.; Marnderliep, R. *Bull. Soc.Chem. Belg.*, **1984**, 93, 1073.
- 4- Kashima, C.; Konno, Y.; Yoshiawra, N.; Tajima, T. *J. Heterocl. Chem.*, **1982**, 19, 1535.
- 5-Meyers, A.I.; Gault, R. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 698.
- 6-Buckler, R.T.; Hartzler, H. E. *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 509.
- 7- Alberola, A.; Andrés, C.; Ortega, A.G.; Pedrosa, R.; Vicente, M. *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24, 709.
- 8- Kuckländer, V. In: *The Chemistry of Enaminones. Part I*. Rappoport, Z. John Wiley & Sons. New York, **1994**.
- 9- Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Valduga, C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 1453.
- 10- Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Valduga, C.; Squizani, A. *Synthesis*, **1998**, 1019.
- 11- Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Rosso, G. B.; Oriques, D. A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 6, 994.
- 12- Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Morel, A. F.; Costa, C. C.; Lima, M. G. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17, 184.
- 13- Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225.
- 14- Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova*, **2000**, 23, 102.
- 15- Caddick, S., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10403.
- 16- Gupta, S. K., *Synthesis*, **1975**, 724.
- 17- Hombrecher, H. K.; Horter G., *Synthesis*, **1990**, 389.
- 18- Sharma, S.D.; Gupta, P. K., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 46, 4587.
- 19- Hamburger, M.; Hostettmann, K. *Phytochemistry.*, **1991**, 30 (12), 3864.
- 20- Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, 6, 277.
- 21- Sandstrm, J. *Top. Stereochem.*, **1993**, 14, 83.
- 22- Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P. *Can. J. Chem.*, **1990**, 77, 130.
- 23- Morales-Ríos, M. S.; García-Velgara, M.; Cuevas-cervantes, H.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.*, **2000**, 38, 172.

- 24- Ueno, K.; Martell, A. E., *Phys. Chem.*, **1955**, 59, 998; **1957**, 61, 257.
- 25- Silva, M. A. V. R.; Silva, M. D M.; C. R.; Paiva, J. P. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1993**, 1765.
- 26-Greenhill, J. V. *Chem. Soc., Ser.B.*, **1969**, 299.
- 27- Ostercamp, D. L., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35,1632.
- 28- Czrewinska, E.; Kozerski, L. *Org. Mag. Res.*, **1976**, 8, 345.
- 29- Dane, E.; Drees, F.; Konrad, P.; Dockner, T. *Angew. Chem.*, **1962**, 74, 873.
- 30- Cone, E. J.; Garner, R. H.; Hayes, A.W. *J.Org. Chem.*, **1972**, 37, 4436.
- 31- Palmieri, G.; Cimorelli, C. *Arkivoc*, **2006**, 104.
- 32- Lue, P.; Greenhill, J. V. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 67, 207.
- 33- Granik, V. G.; Russ, *Chem. Rev.(Engl. Tranl.)*, **1984**, 53, 383.
- 34- Cervinka, O. In: *The Chemistry of Enamines*. Rapoport, Z., ed.: Wiley; Chichester, **1994**.
- 35- Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova*, **2004**, 27, 89.
- 36- Kascheres, C. M. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 14, 945.
- 37- Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, 41, 461.
- 38-Jirkovsky, I., *Can. J. Chem.*, **1974**, 52, 55.
- 39- Azzaro, M.; Geribaldi, S.; Videau, B. *Synthesis*, **1981**, 880.
- 40-Greenhill, J. V., Dixon, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, 2211.
- 41-Jotwani, P.; Singh, J.; Anand, N. *Indian. J. Chem.*, **1988**, 27b, 166.
- 42- Braibante, M.F.; Braibante, H.S.; Salvatore, S.J.S.A, *Quim. Nova*, **1990**, 13, 67.
- 43-Laszlo, P. *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*. ed.: Academic Press, U.S.A, **1987**.
- 44-Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Missio, L.; Andricopulo, A. *Shynthesis*, **1994**, 898.
- 45- Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Roza, J. K.; Henriques, D. M.; Tavares, L. C. *Synthesis*, **2003**, 8, 1160.
- 46-Mounssounga, J.; Bouquant, J. *Synthesis*, **1994**, 483.
- 47- Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis*, **1991**, 207.
- 48- Hamelin, J.; Rechsteiner, B.; Texier-Boulet, F. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5071.
- 49- Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 16, 2409.

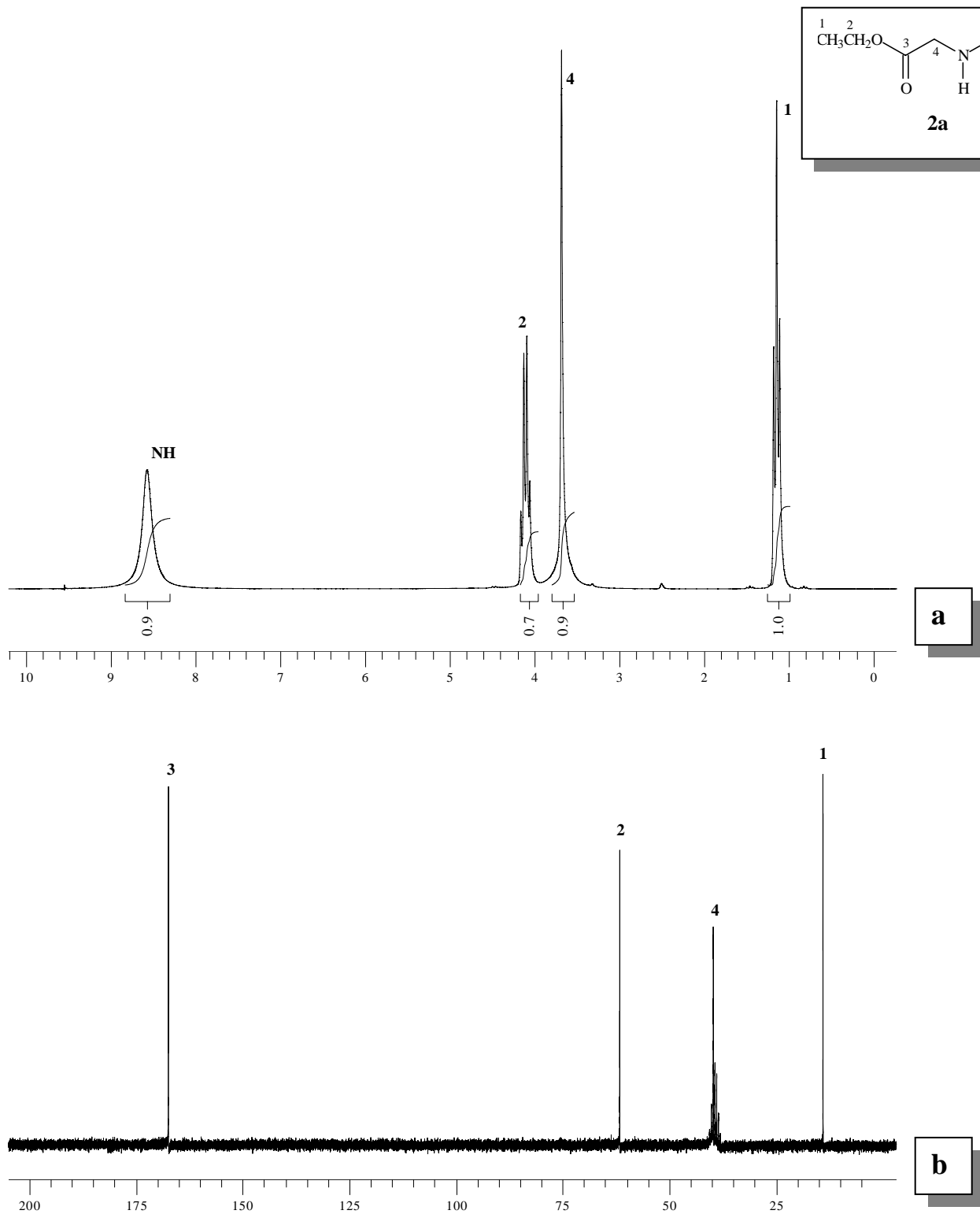
- 50-Dickman, D. A.; Meyers, A. I.; Smith, G. A.; Gawley, R. E. *Organic Syntheses*. Vol. VII. Freeman, J. P. Ed: John Wiley & Sons, New York, **1990**.
- 51- Benovsky, P.; Stephenson, G. A.; Stille, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 2493.
- 52 -Ohta, A; Aoyagi, Y.; Mizusaki, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 9203.
- 53 -Puebla, P.; Medarde, M.; Caballero, E.; San Feliciano, A.; Morán, L. *J. Heterocycl. Chem.*,**1999**, 36, 1097.
- 54- Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. O. *Synthesis*, **2000**, 1526.
- 55- Jie, M. S. F. L. K.; Lau, M. M. L. *Lipids*, **2000**, 35, 1135.
- 56- Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Rosso, G. B.; Roza, J. K. *Synthesis*, **2001**, 13, 1935.
- 57- Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Missio, L. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1243.
- 58 - Braibante, M. F.; Braibante, H. S.; Valduga, C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 189.
- 59- Braibante, M. F.; Braibante, H.S.; Santis, D.; Valduga, C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 505.
- 60 -Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Martins, D. B. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8079.
- 61- Gupta, S. K. *Synthesis*, **1975**, 726.
- 62 - Bretmaier, E. ; Walizei, G. H. *Synthesis*, **1989**, 338.
- 63 - Caballero, E.; Madrigal, B.; Medarde, M.; Puebla, P.; Honores, Z.; Martín, E.; Feliciano, A. *S. ACH-Models Chem.*,**1998**, 135, 457.
- 64- Laurent, A.; Bartnik, R.; Bensadat, A; Cal, D.; Faure, R.; Khatimi, N.; Laurent, E.; Rizzon, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, 134, 725.
- 65 - Singh, R. J.; Singh, N. P. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 6441.
- 66 - Toda, F. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 480.
- 67- Posner, G. H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 487.
- 68- Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.
- 69 - Clark, J. H. *Catalysis of Organic Reactions by Supported Inorganic Reagents*. Ed.: VCH Publishers. New York, **1994**.
- 70 - Pauling, L. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1930**, 36, 578.
- 71 - Martin, D. F.; Janusonis, G. A.; Martin, B. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 73.
- 72 - Bigi, F.; Chesini, L.; Maggi, R.; Sartori, G. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1033.

- 73- Ballantine, J. A.; Purcell, J. H.; Thomas, J. M. *Clay Minerals*, **1983**, 18, 347.
- 74 - Laszlo, P.; Lucchetti, J. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4387.
- 75 - Cornelis, A.; Laszlo, P. *Synthesis*, **1980**, 849.
- 76 - Varma, R. S.; Dahya, R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1307.
- 77 - Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova*, **2002**, 25, 660.
- 78 - Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225.
- 79 - Varma, R. S. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 193.
- 80 - Kingston, H. M.; Jassie, L. B. *Introduction to Microwave Sample Preparation*. ed.: Acs Professional Reference Book; Washington, D. C., **1988**.
- 81 - Laszlo, P.; Pennetrau, P. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3153.
- 82 - Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Labgerge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279.
- 83 - Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945.
- 84 - Coppola, G. M.; Schuster. *Asymmetric Synthesis: Constructin of Chiral Molecules Using Amino Acids*. ed.: ohn Wiley & Sons, **1987**.
- 85 - Tietze, L. F.; Eicher, T. H., *Reactions and Syntheseses in the Organic Chemistry Laboratory*. ed.: University Science Books, **1989**.
- 86 - Costenaro, E. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **1997**.
- 87 - Brauer, M. C. N. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **2005**.
- 88 - Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Peçanha, E. P., *Quim. Nova*, **1997**, 4, 435.
- 89 - Pfeifer, G. *Liebigs Annalen der Chemie*. **1980**, 4, 564.
- 90 - Bayer, E.; Köning, W. A. *J. Chromatogr. Sci.*, **1969**, 7, 95.
- 91 - Massam, J.; Brown, D. R. *Applied Catalysis A: General*, **1998**, 172, 259.
- 92 - Caballero, E.; Puebla, P.; Domercq, M.; Medarde, M.; lopez, J. L.; San Feliciano, A. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7849.
- 93 - Agami, C.; Beauseigneur, A; Comesse, S.; Dechoux, L. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7667.
- 94 -Soares, B. G.; Souza, N. A; Píeres, D. *Química Orgânica- Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação e Identificação de Compostos Orgânicos*, Editora Guanabara S. A, **1988**.
- 95- Bhattacharya, A; Purohit, V.C.; Belle, N. R. *J. Chem. Educ.*, **2004**, 81(7), 1020.
- 96 -Ault, A. *Techniques and Experiments for Organic Chemistry*, University Science, **1998**.

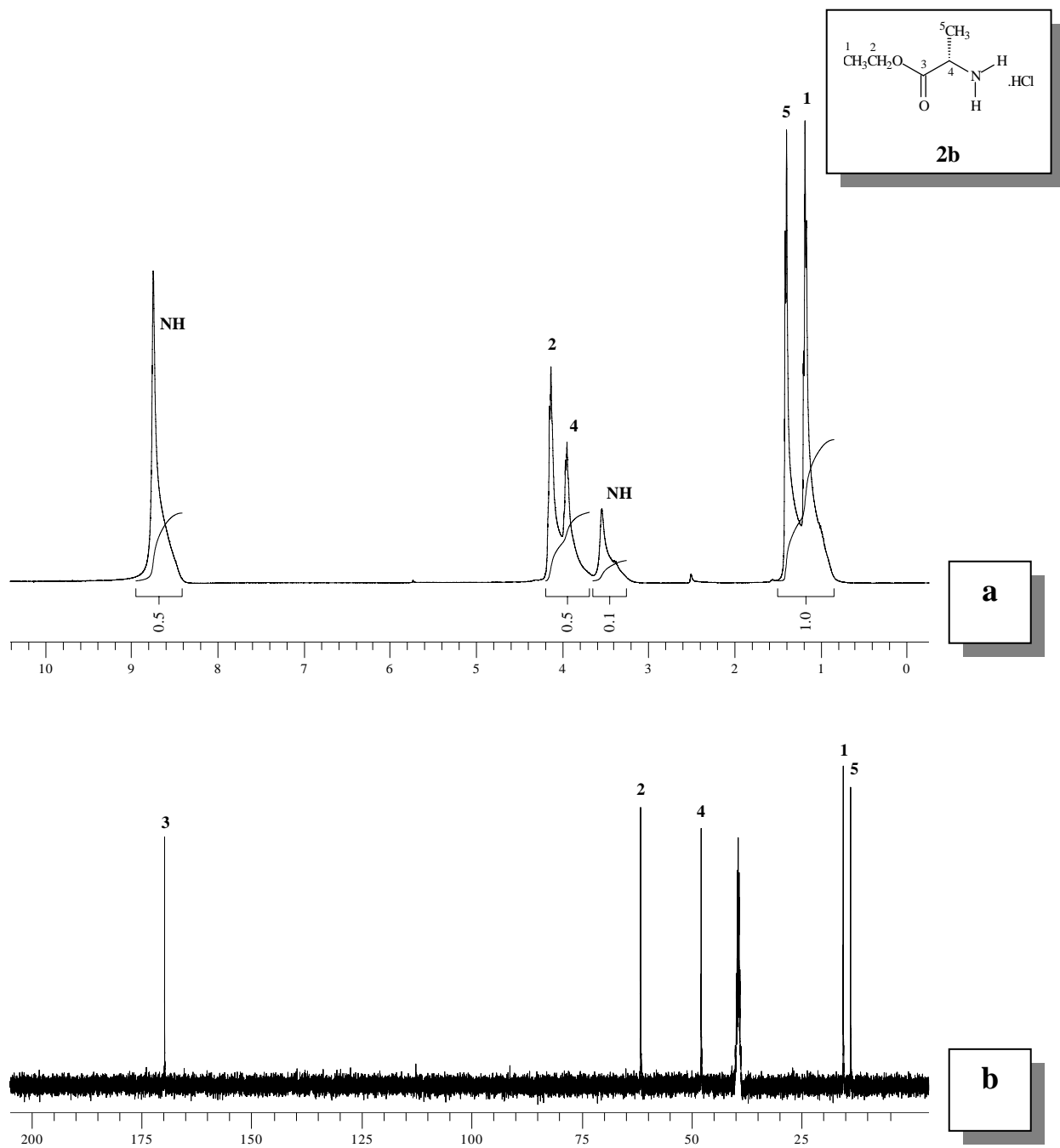
- 97 - Fieser, L. F.; Williamson, K. L. *Organic Experiments*, 7<sup>th</sup> . ed.: D.C. Heath and Co. Lexington, MA, **1979**.
- 98 - Eberlin, M. N.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2084.
- 99 - Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Uliana, M. P.; Bortolotto, A. 29<sup>o</sup>-R.A-SBQ-2006
- 100 - Uliana, M. P. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **2006**.
- 101 - Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Marcantoni, E.; E, Palmieri.; G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5328.
- 102 - Braga, A. C. H.; Harris M. I. N. C. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, 15(6), 971.
- 103 - Braga, A. C. H.; Harris M. I. N. C.; Machado, M.A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17(7), 1440.
- 104 - Squizani, A. M. C. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **1997**.
- 105 - Cimarelli, C.; Palmieri, G. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 915.
- 106 - Sánchez, M. ; Sánnchez, O.; Höpfl, H.; Ochoa M. E.; Castillo, D.; Farfán.; N.Lima.; S. R. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2004**, 689 (4), 811.
- 107 - Grosdemange-Pale, C.; Chuche, *J. Bull. Soc. Chim.France*, **1989**, 644-9
- 108 - Blatt, A. H., *Organic Syntheses. V I*. Jonhn Wiley & Sons, **1941**.
- 109 - Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Tavares, L.C., 27<sup>o</sup>-R.A-SBQ-2004.
- 110 - Costa, C. C. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **2002**.
- 111 - Tavares, L. C. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, **2006**.
- 112 - Scott, K. R.; Edafiogho, I. O; Richardson, E. L; Farrar, V. A.; Moore, J. A.; Tietz, E. I.; Hinko, C. N. Chang, H.; El-Assadi, A.; Nicholsson, J. M. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1947.
- 113 - Bodansky, M; *Principles of Peptide Synthesis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1984**.
- 114 - Flores, E. M. *Tese de Doutorado*, UFRGS, Porto Alegre, RS, **1997**.
- 115 - Nascentes, C.C.; Rosini, F.; Nóbrega, J. A., *Quim. Nova*, **2004**, 27, 1012.
- 116 - Perrin, D. D.; Armarego, L. F., *Purification of Laboratory chemicals*, 3 ed. Pergamon Press: São Paulo, **1988**.

*ESPECTROS  
de RMN*

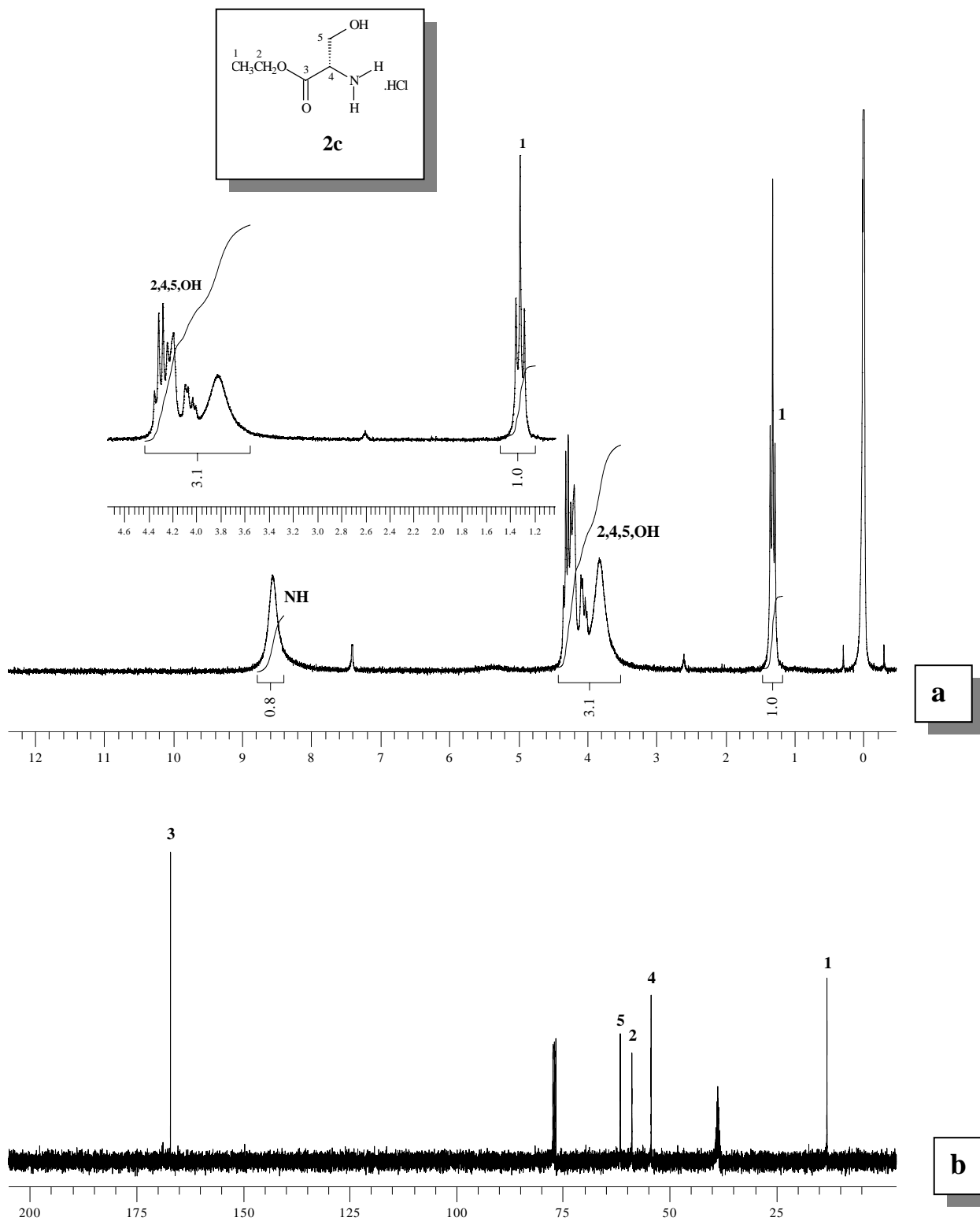




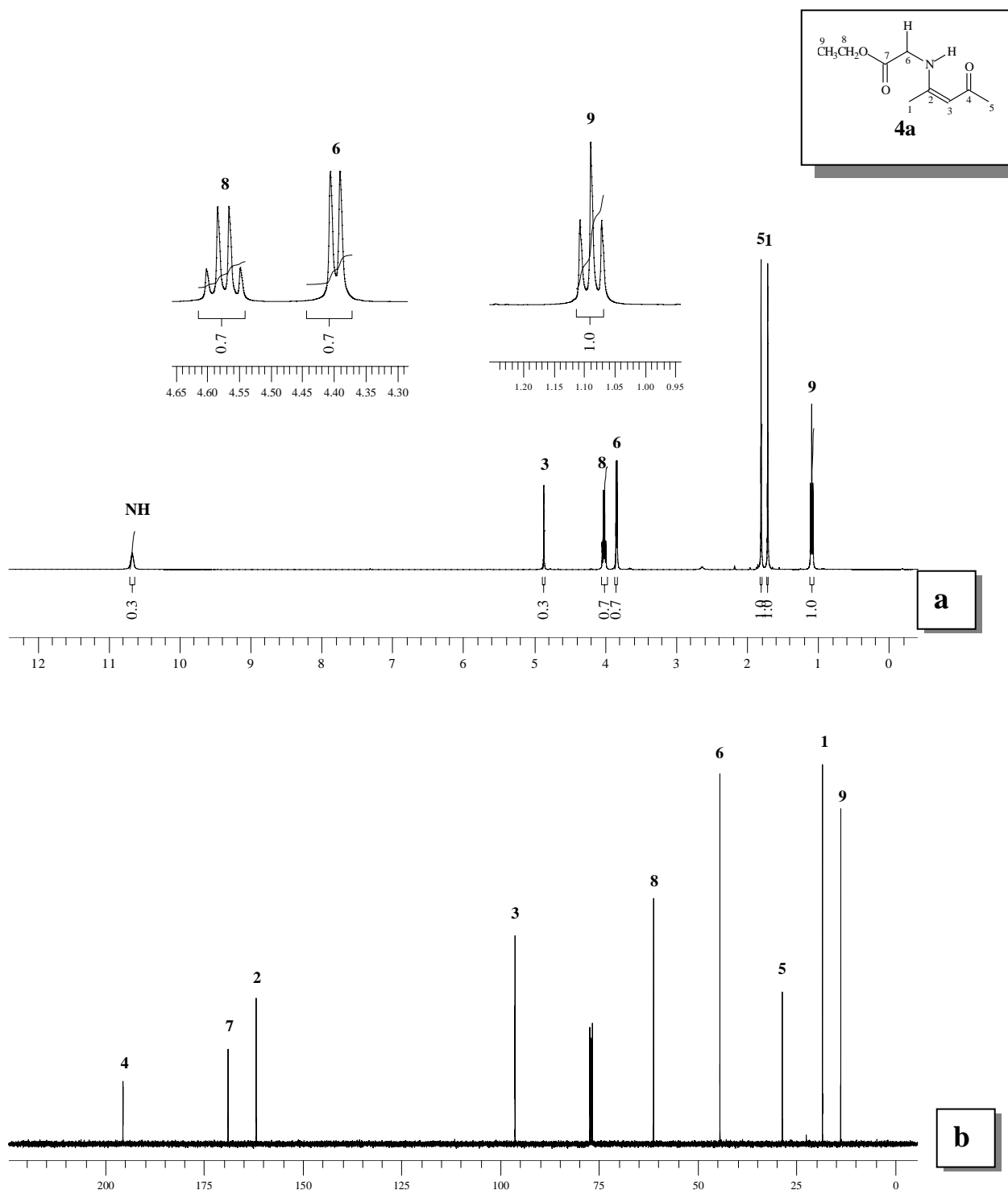
**Figura 37** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 50 MHz em CDCl<sub>3</sub> do cloridrato do 2-aminoacetato de etila (2a).



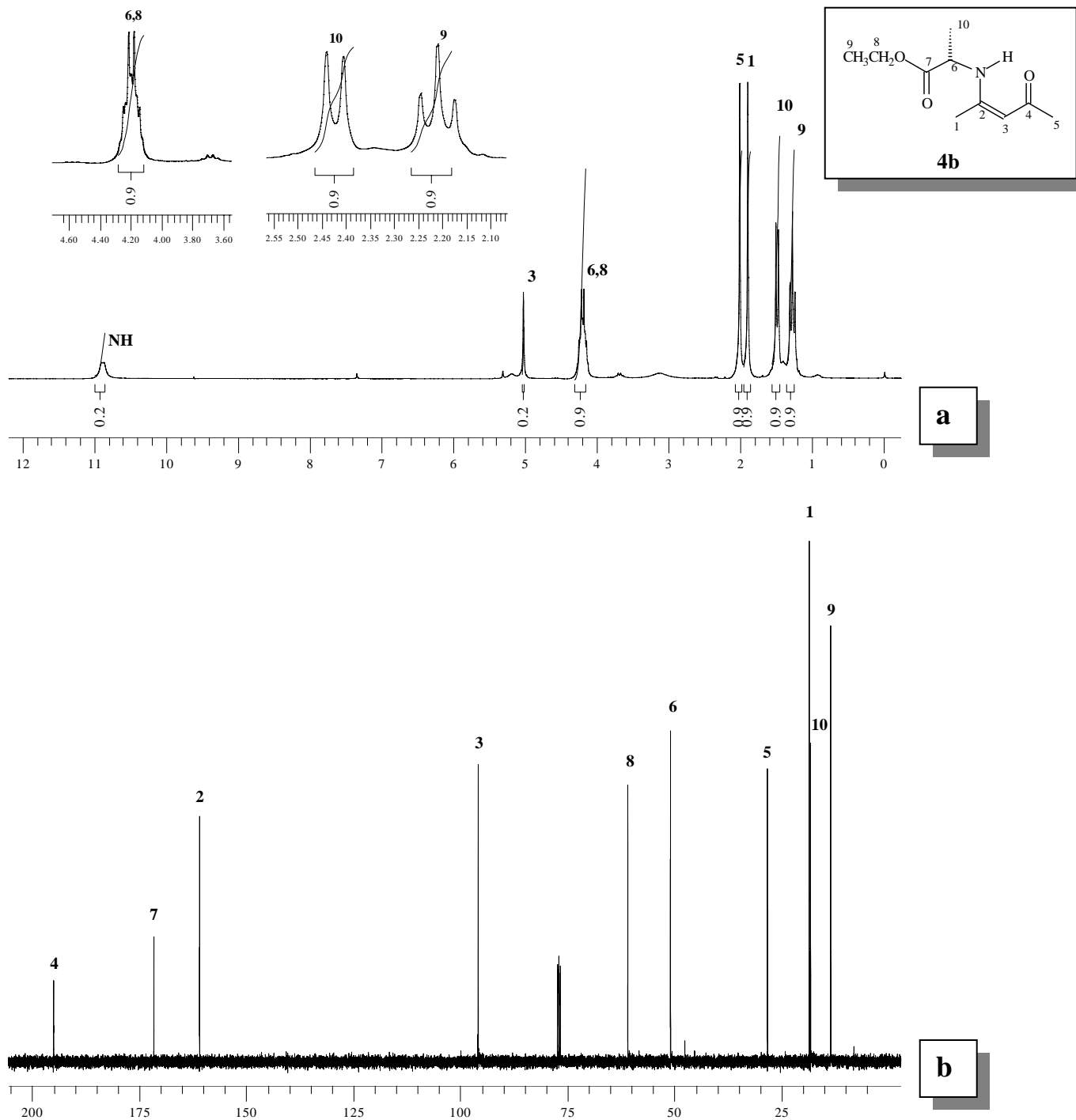
**Figura 38-** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 400 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do cloridrato do (S)-2-aminopropanoato de etila (2b).



**Figura 39** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 50 MHz em CDCl<sub>3</sub> do cloridrato do (S)-2-amino-3-hidroxiopropanoato de etila (**2c**).



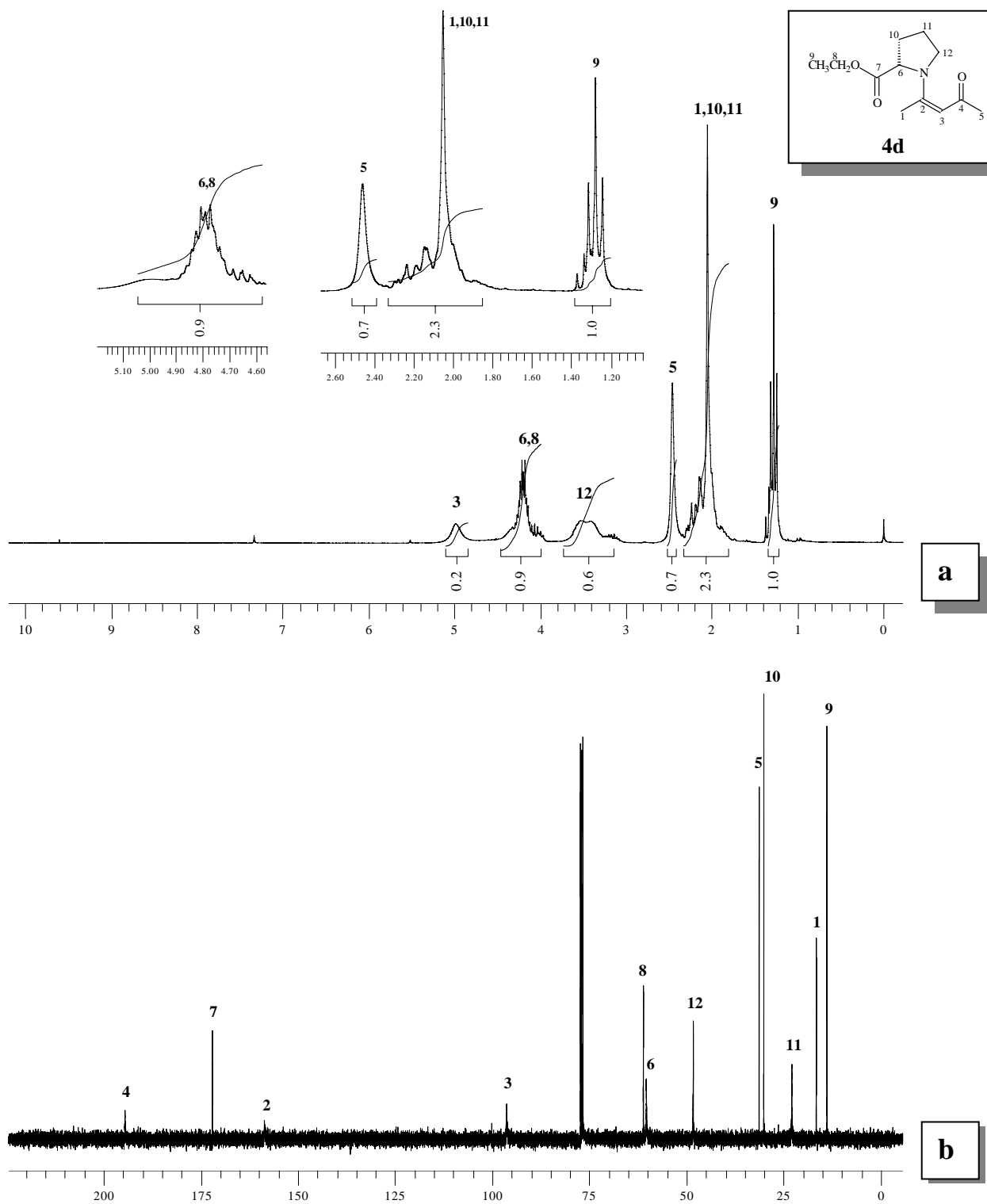
**Figura 40** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 400 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)- acetato de etila (4a).



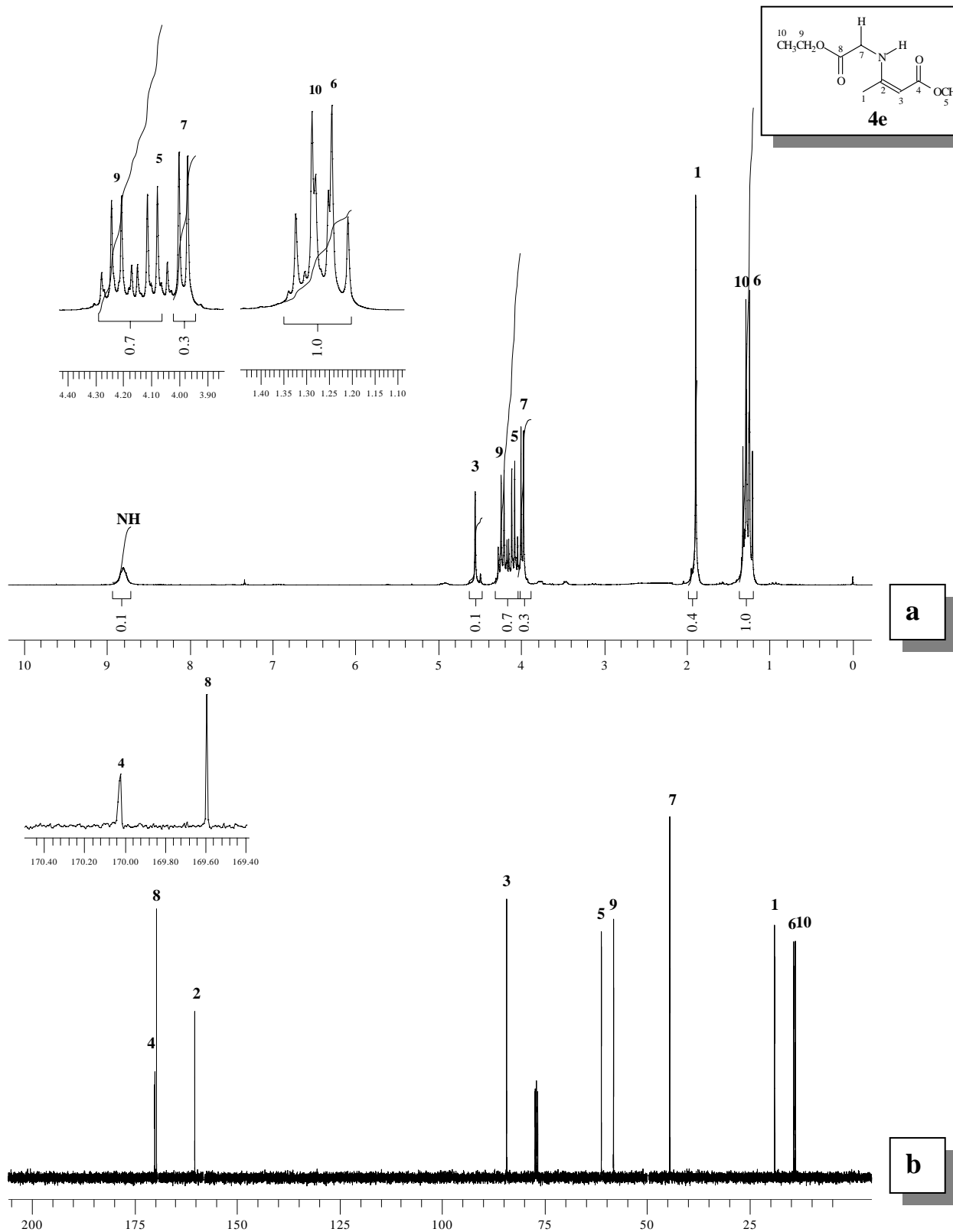
**Figura 41** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do (S,Z)-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila (**4b**).



**Figura 42** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 400 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (S,Z)-3-hidroxi-2-(4-oxo-2-pentenilamino)-propanoato de etila (**4c**).

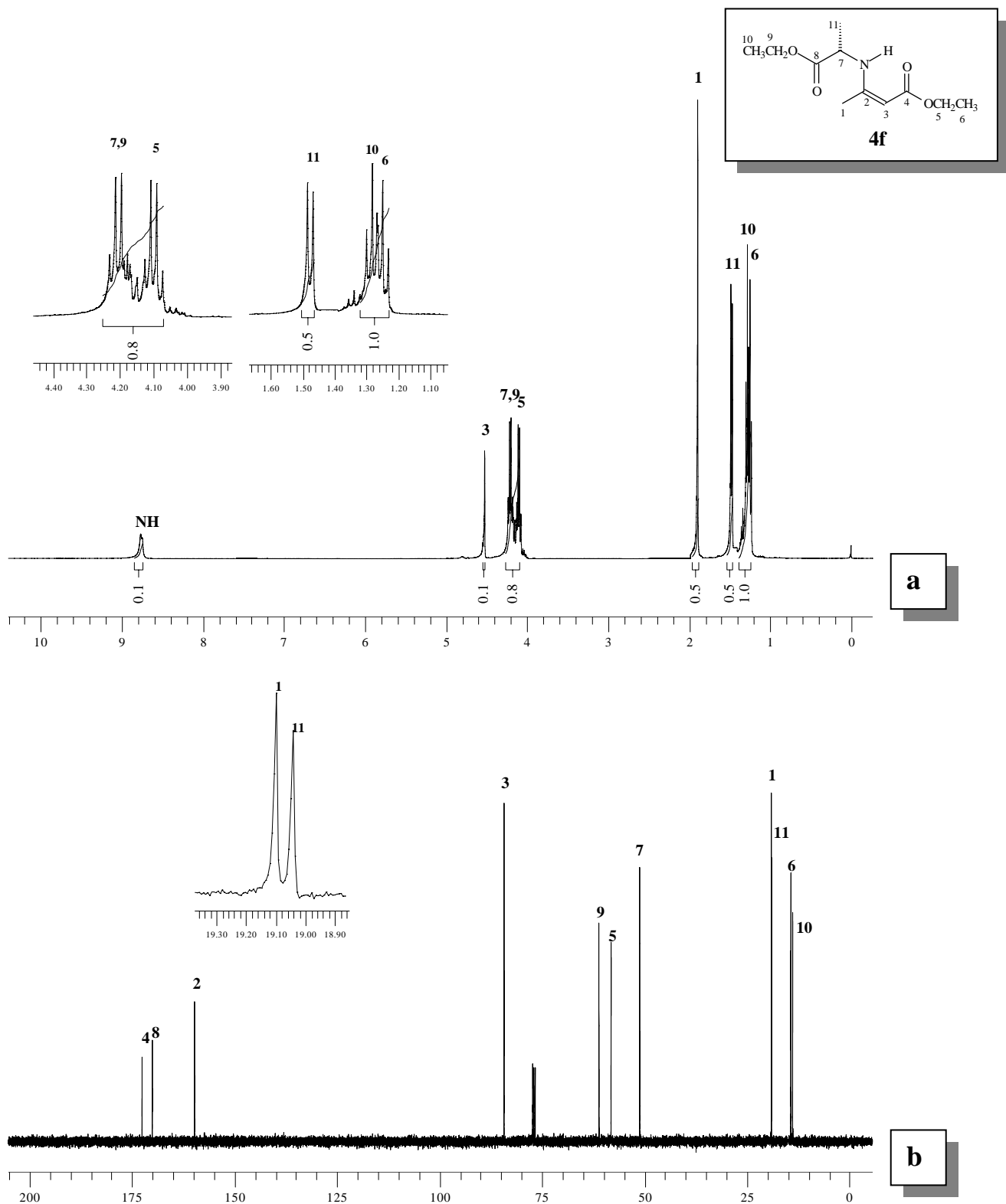


**Figura 43** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do (*S,Z*)-1-(4-oxo-2-pentenil) pirrolidina-2-carboxilato de etila (**4d**).

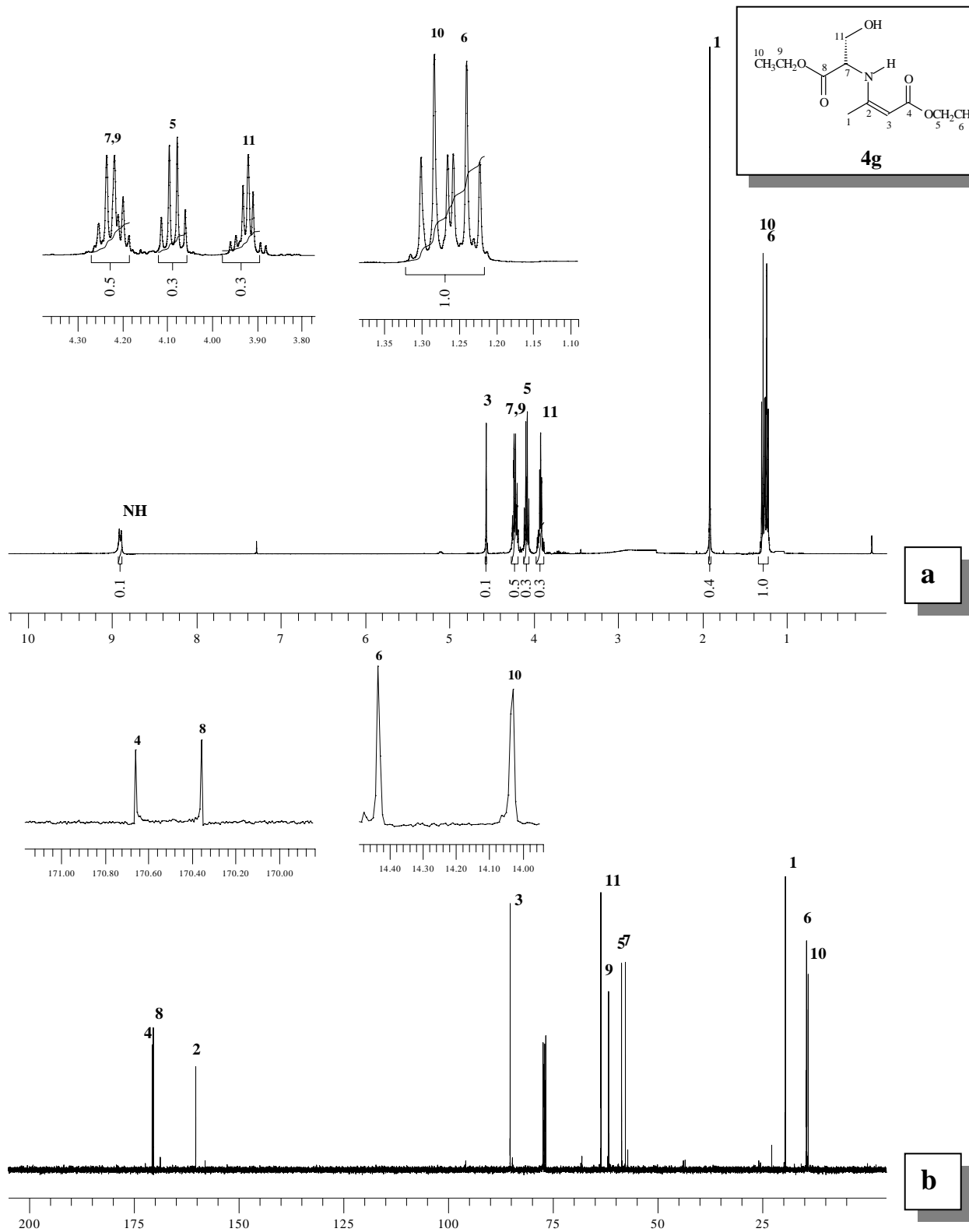


**Figura 44** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 400 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (Z)-3-(2-etóxi-2-oxoetilamino)-2-butenato de etila (**4e**).

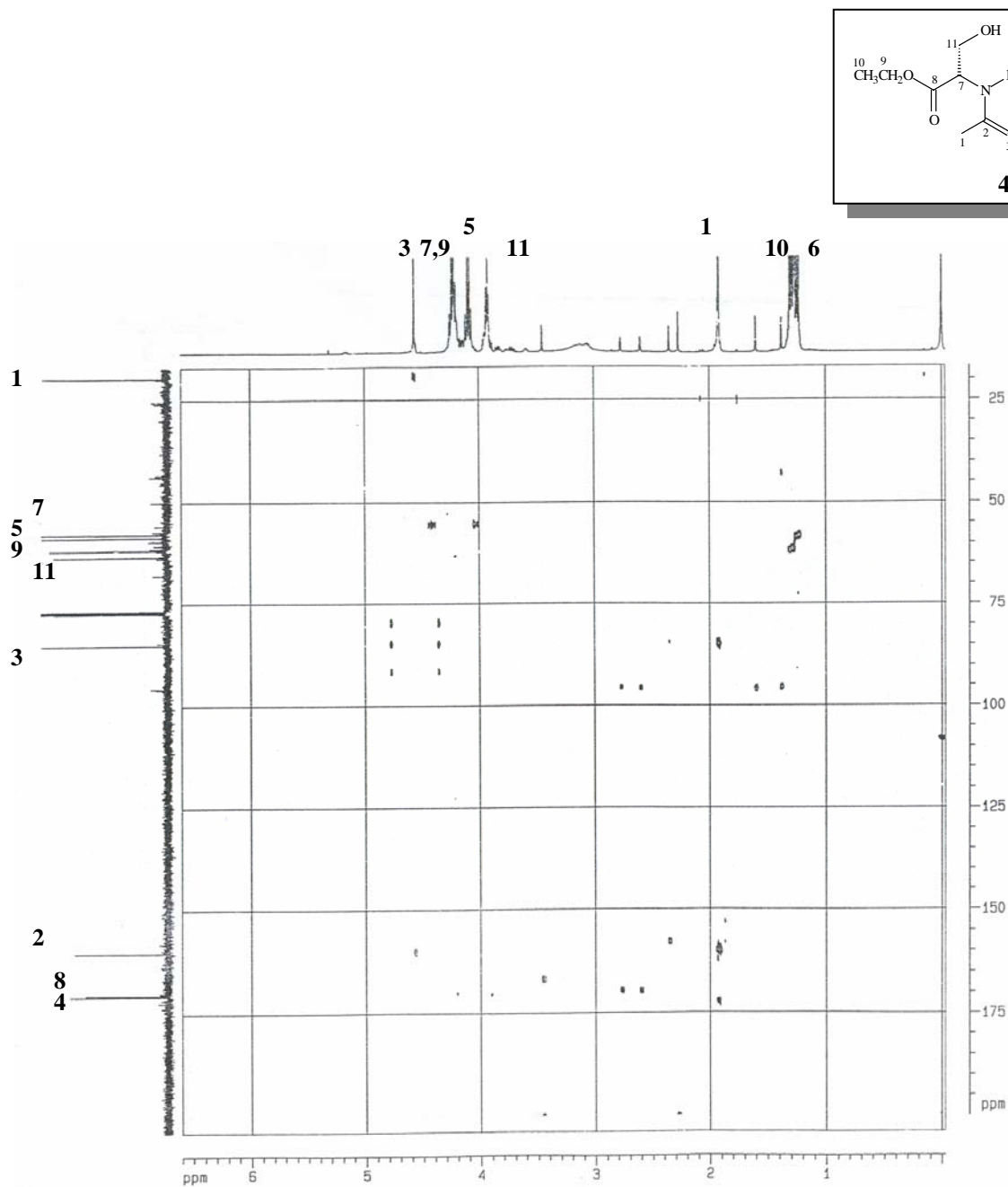




**Figura 45** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do (*S,Z*)-3-(1-etóxi-1-oxo-2-propanilamino)-2-butenoato de etila (**4f**).

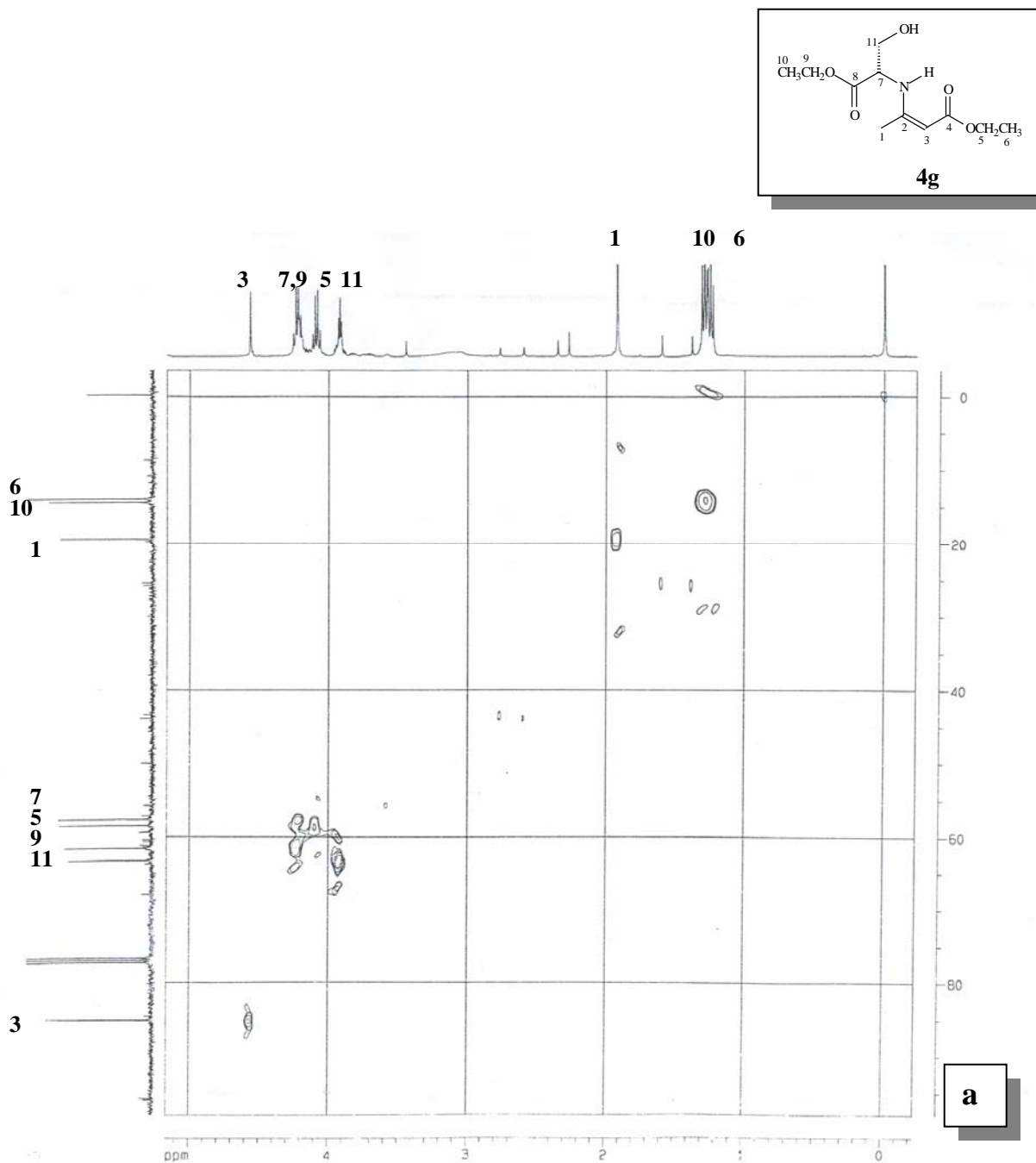


**Figura 46** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do (*S,Z*)-3-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamino)-2-butenato de etila (**4g**).

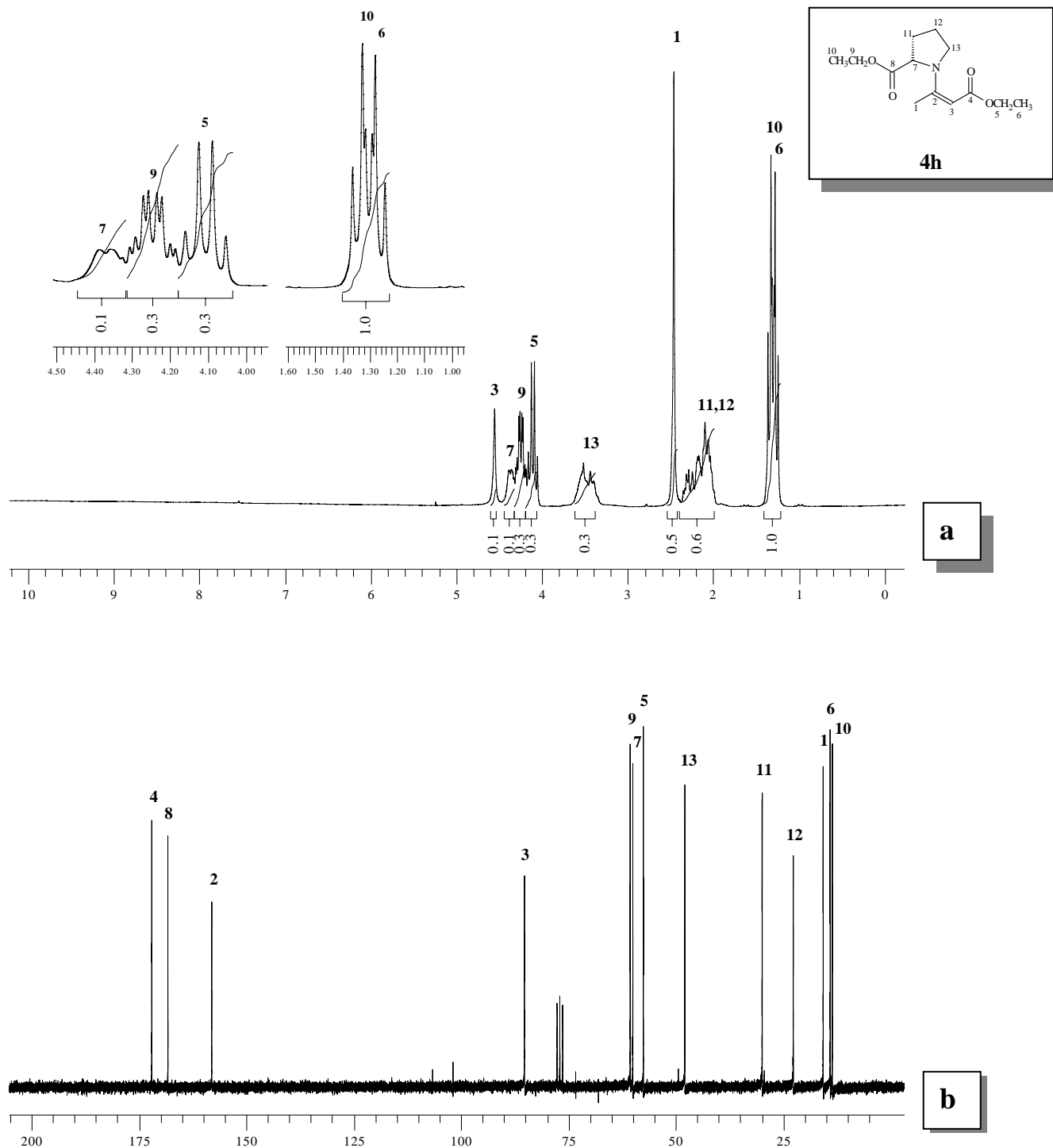


**a**

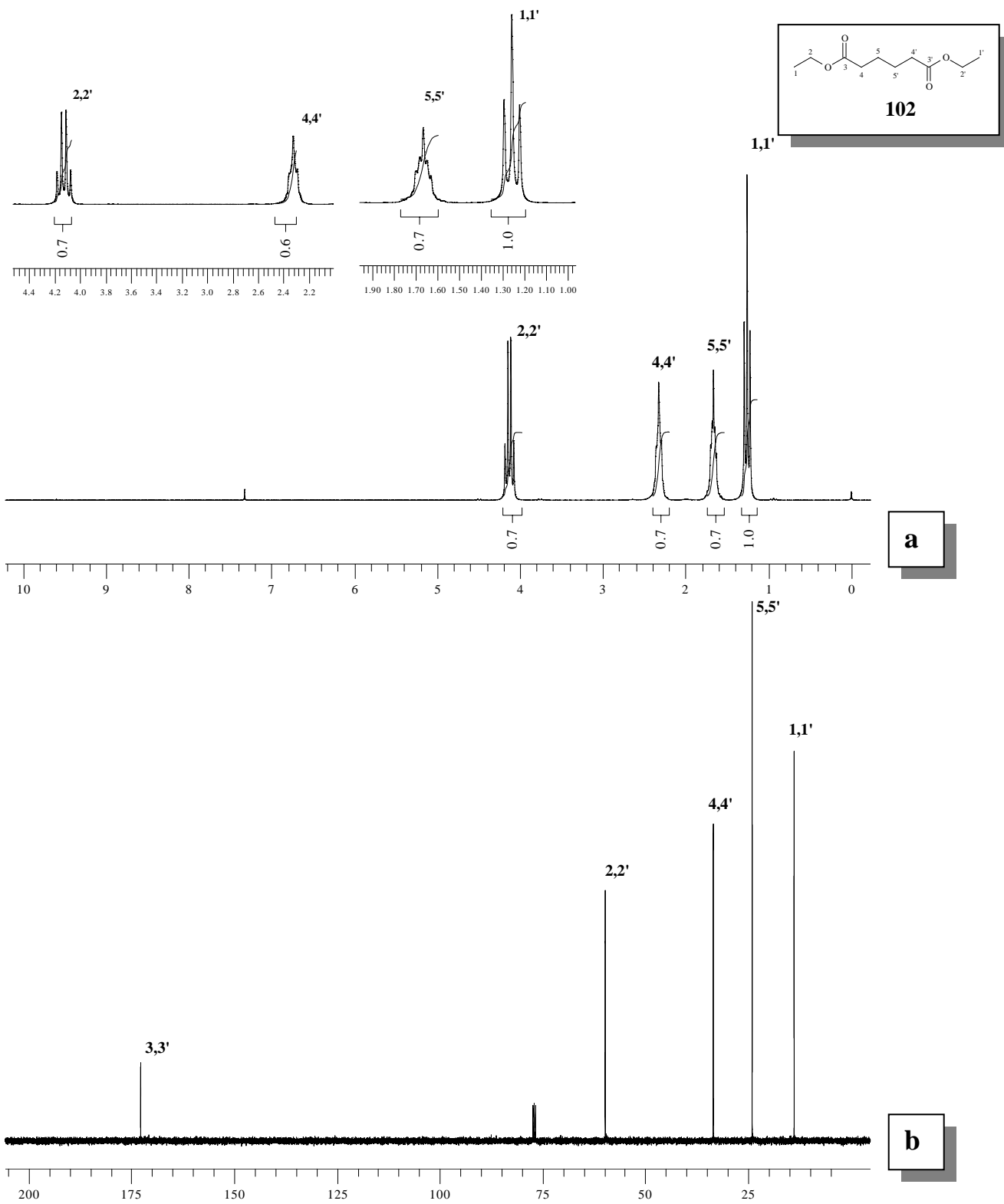
**Figura 47** - Espectro de RMN de HMBC a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (*S,Z*)-3-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamino)-2-butenato de etila (**4g**).



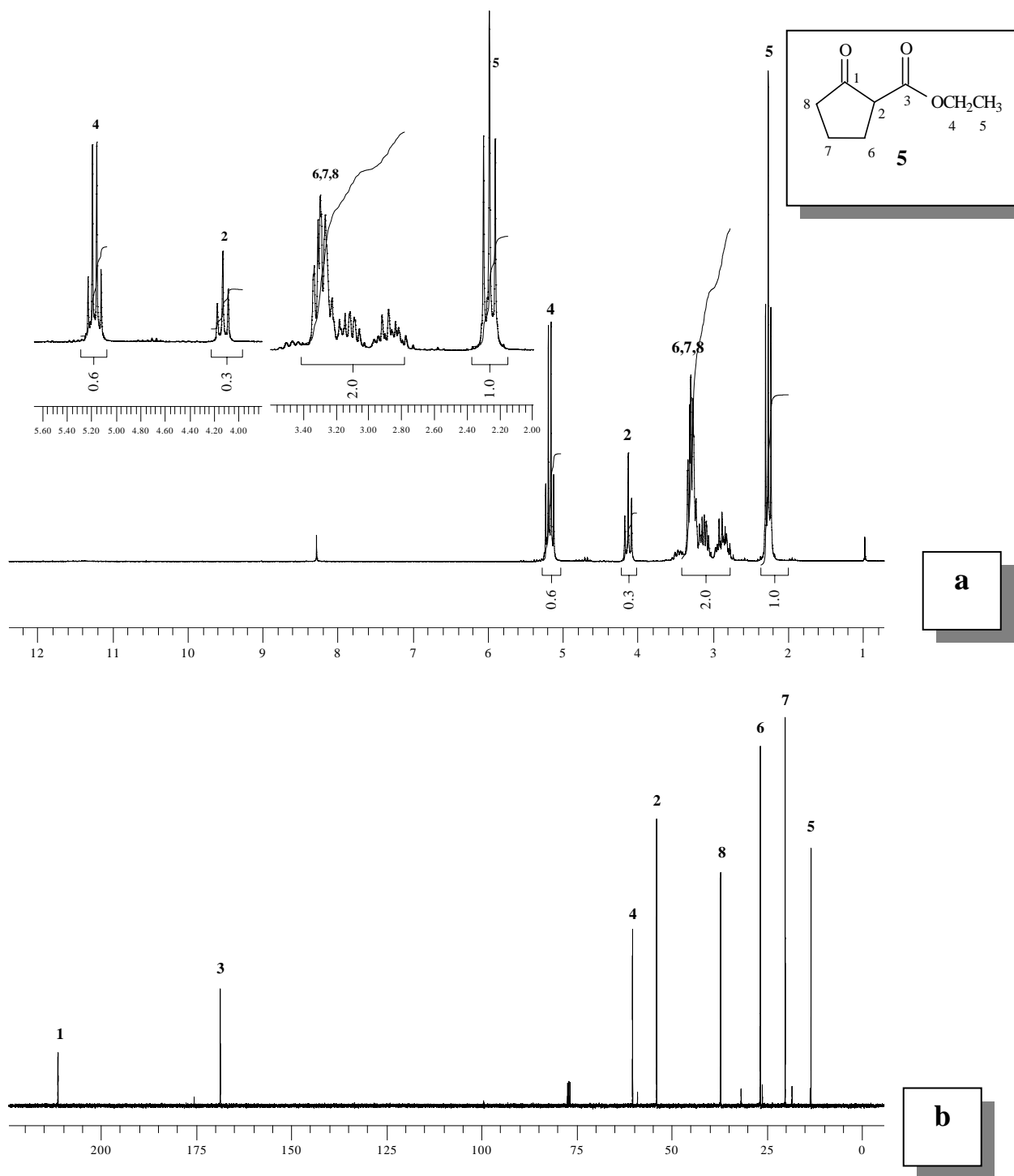
**Figura 48** - Espectro de RMN de HMQC a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (*S,Z*)-3-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamino)- 2-butenóato de etila (**4g**).



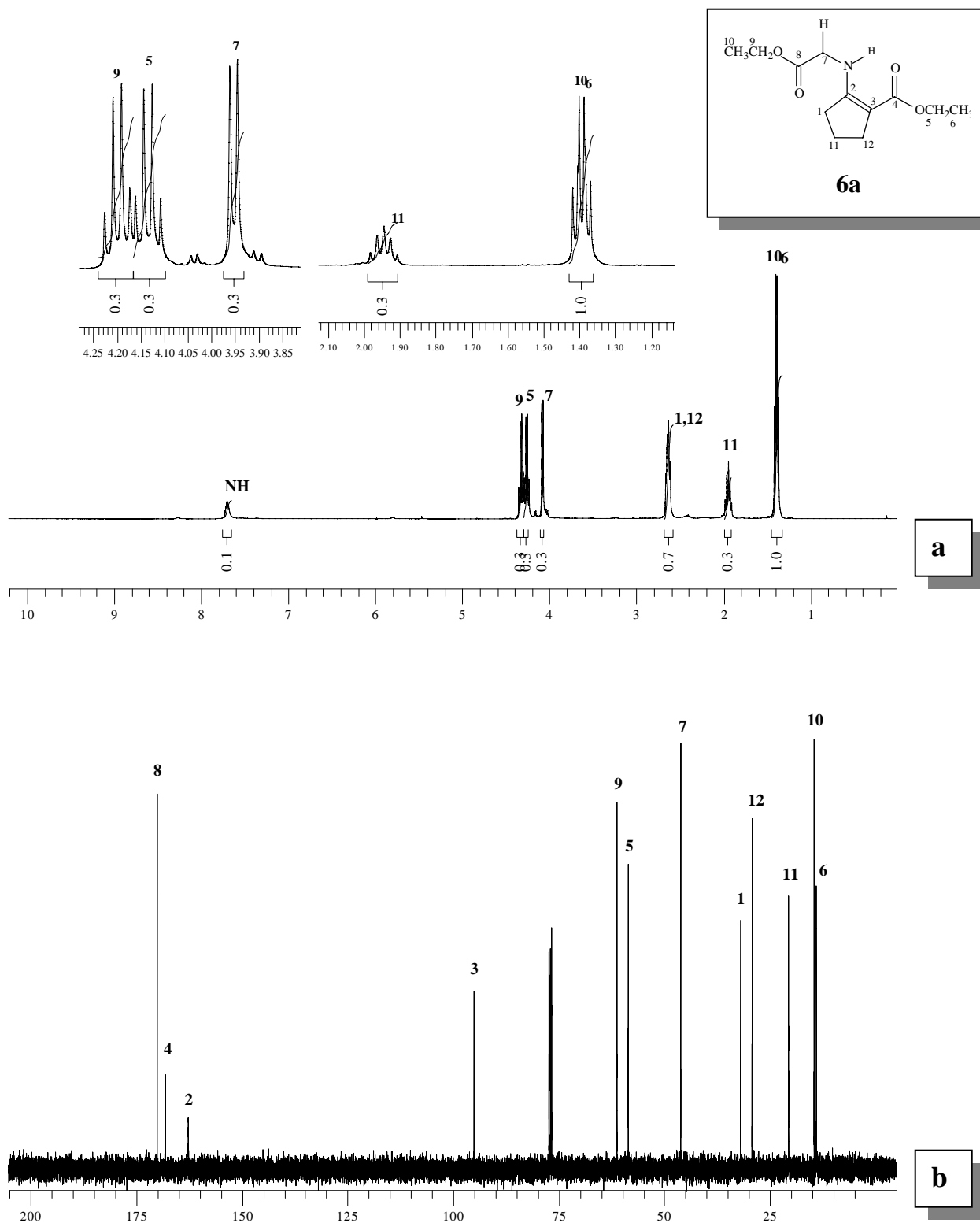
**Figura 49** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 50 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (*S,Z*)-1-(4-etóxi-4-oxo-2-butenil) -pirrolidina-2- carboxilato de etila (**4h**).



**Figura 50** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do adipato de dietila (102).

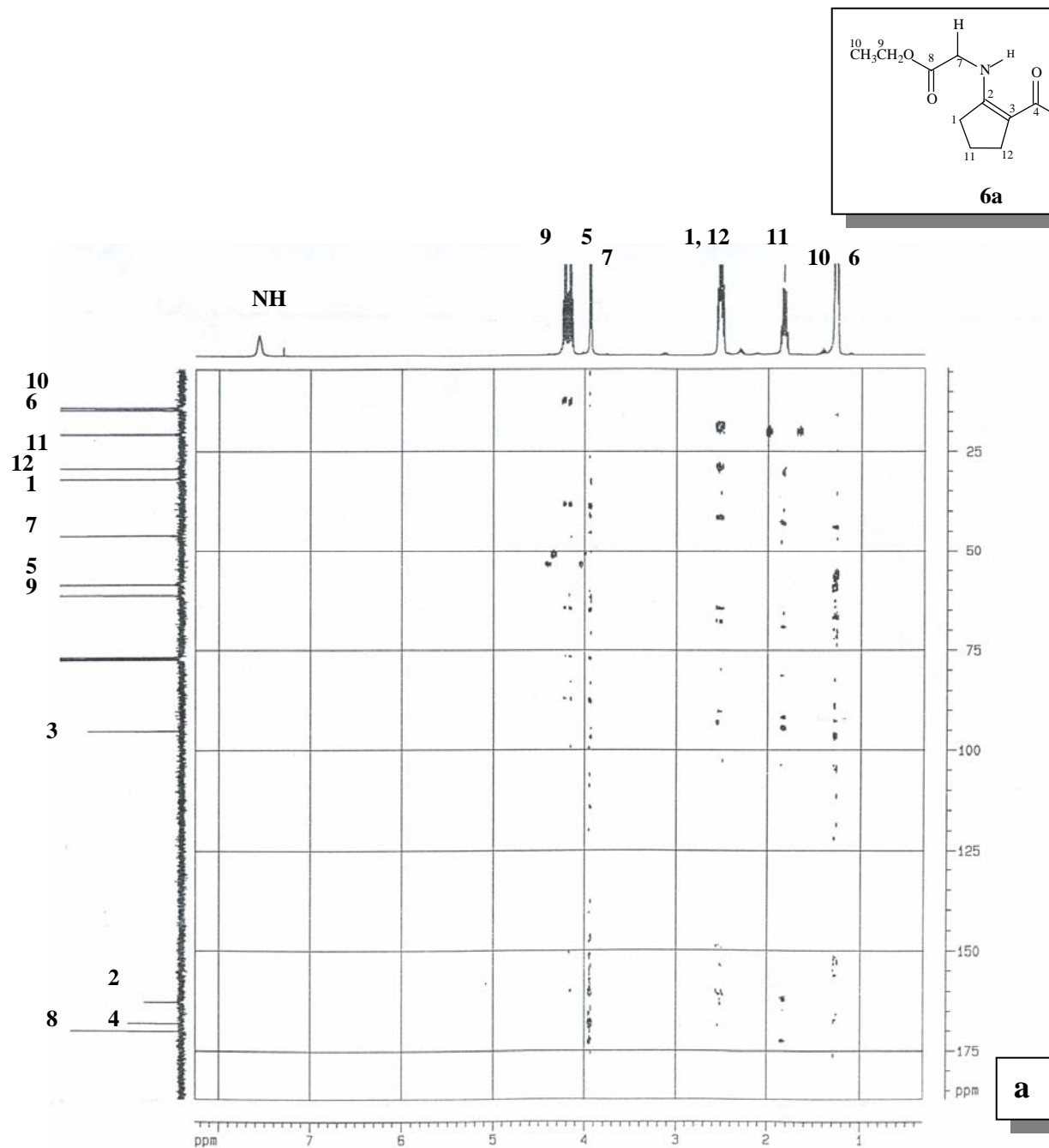


**Figura 51-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de etila (5).

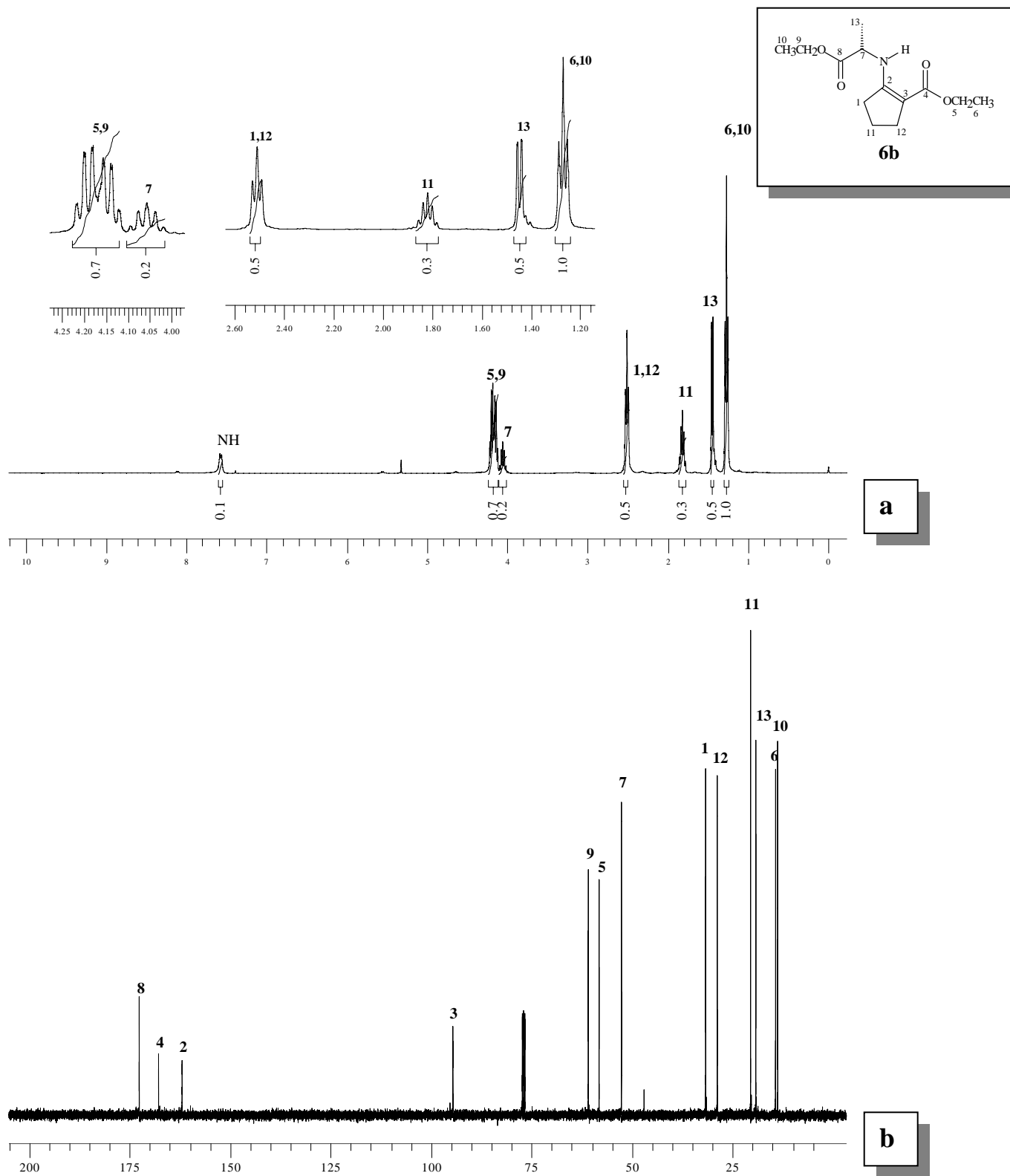


**Figura 52** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**a**) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (**b**) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 2-(2-etóxi-2-oxo-etilamina)-1-ciclopenteno carboxilato de etila (**6a**).

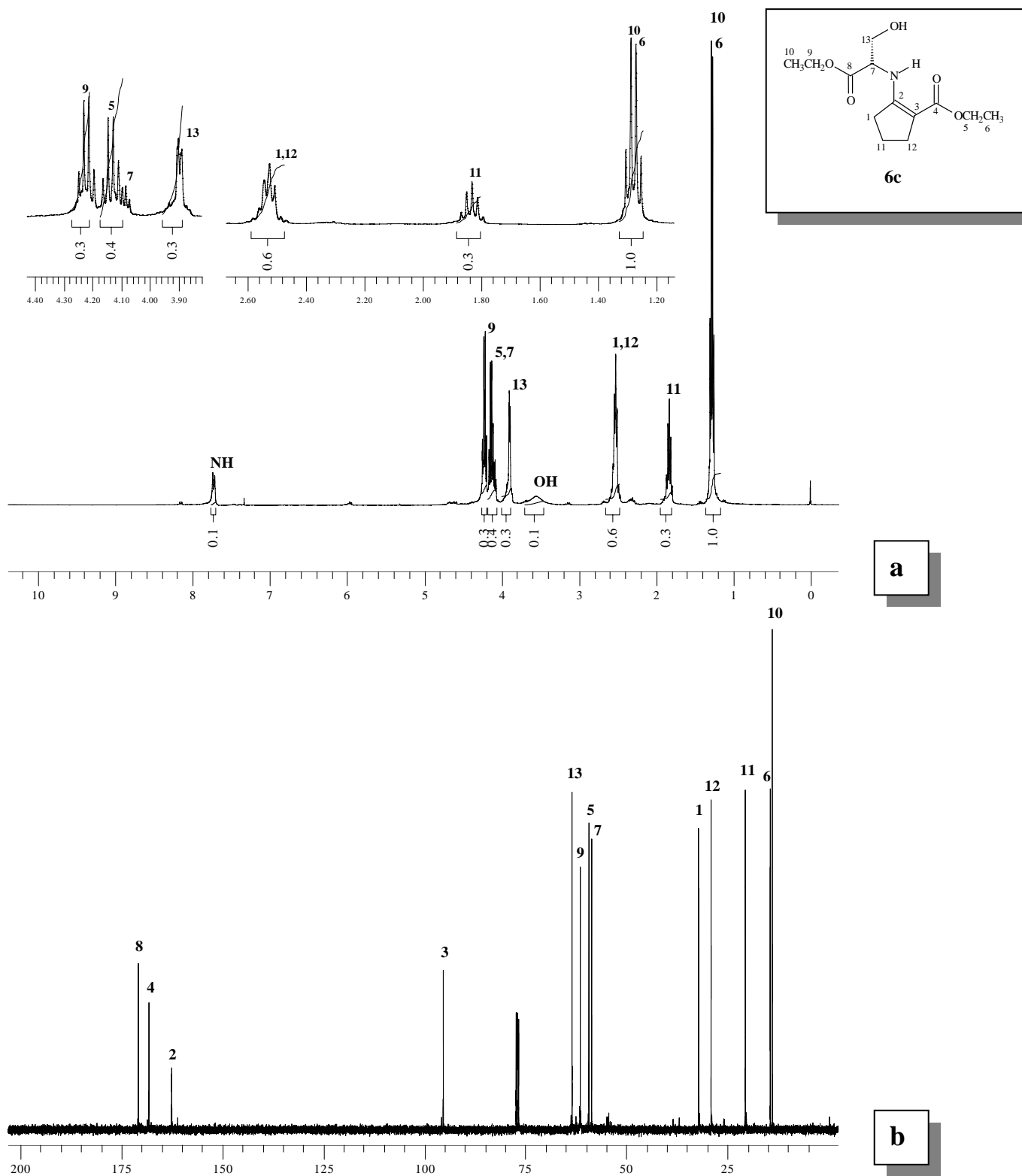




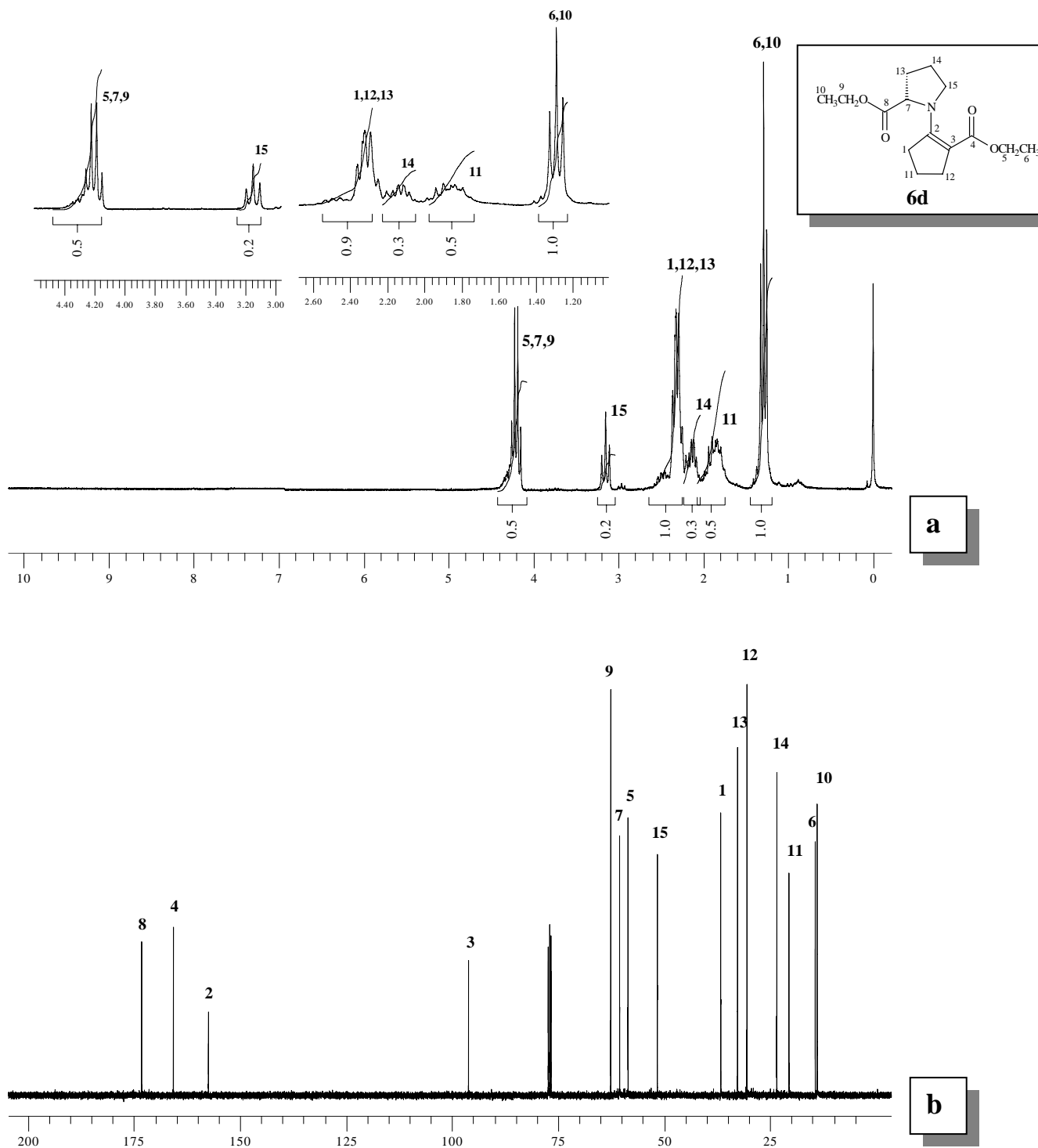
**Figura 53-** Espectro de RMN de HMBC (a) a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 2-(2-etóxi-2-oxo-etilamina)-1-ciclopenteno carboxilato de etila (**6a**).



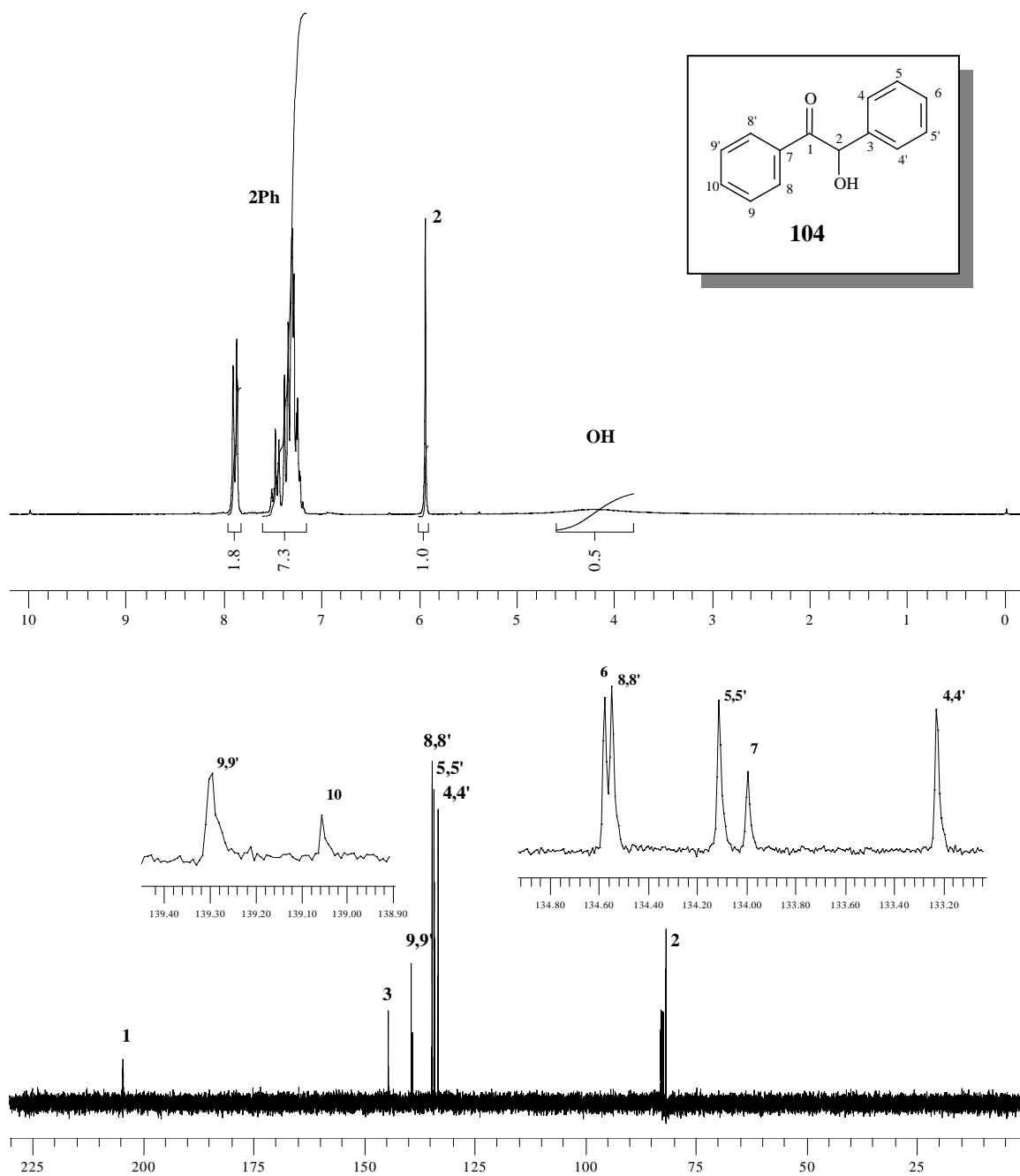
**Figura 54** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do (*S*)-2-(1-etóxi-1-oxo-2-proanilamina)-1-ciclopentencarboxilato de etila (**6b**)



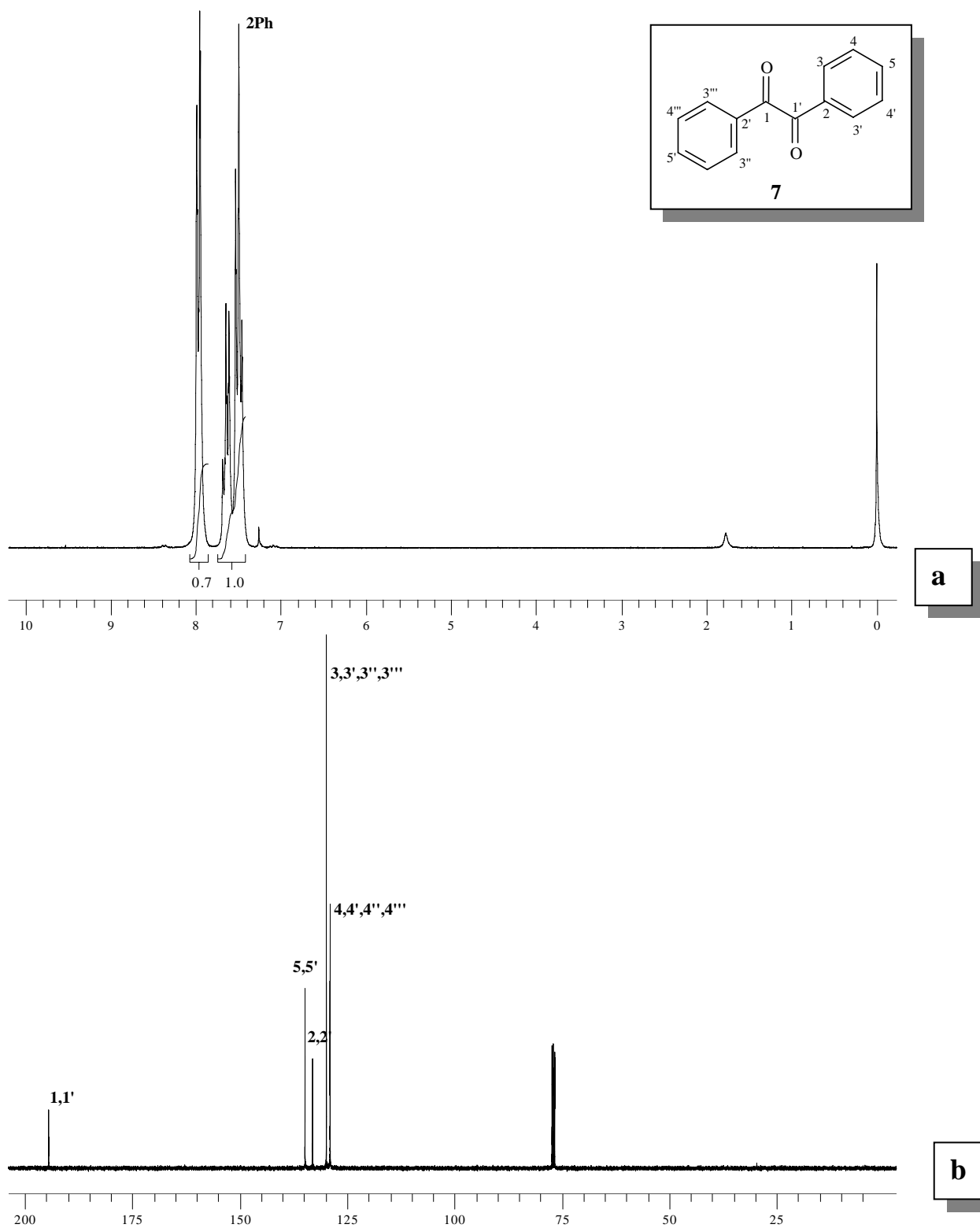
**Figura 55** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 400 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (S)-2-(1-etóxi-3-hidróxi-1-oxo-2-propanilamina)-1-ciclopentenecarboxilato de etila (**6c**).



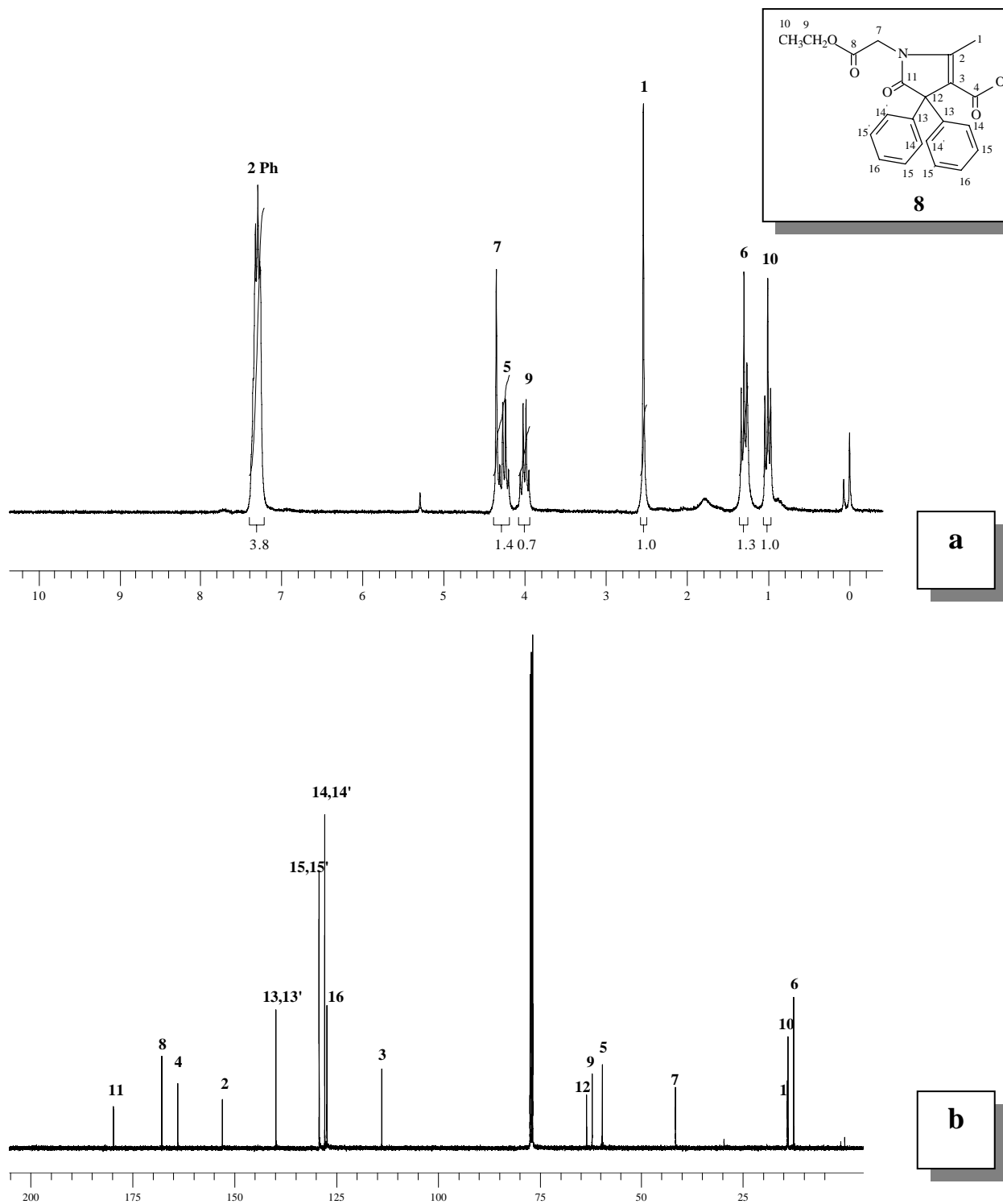
**Figura 56** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do (S)-1-(2-(etóxicarbonil)-1-ciclopentenil)-pirrolidina-2-carboxilato de etila (**6d**).



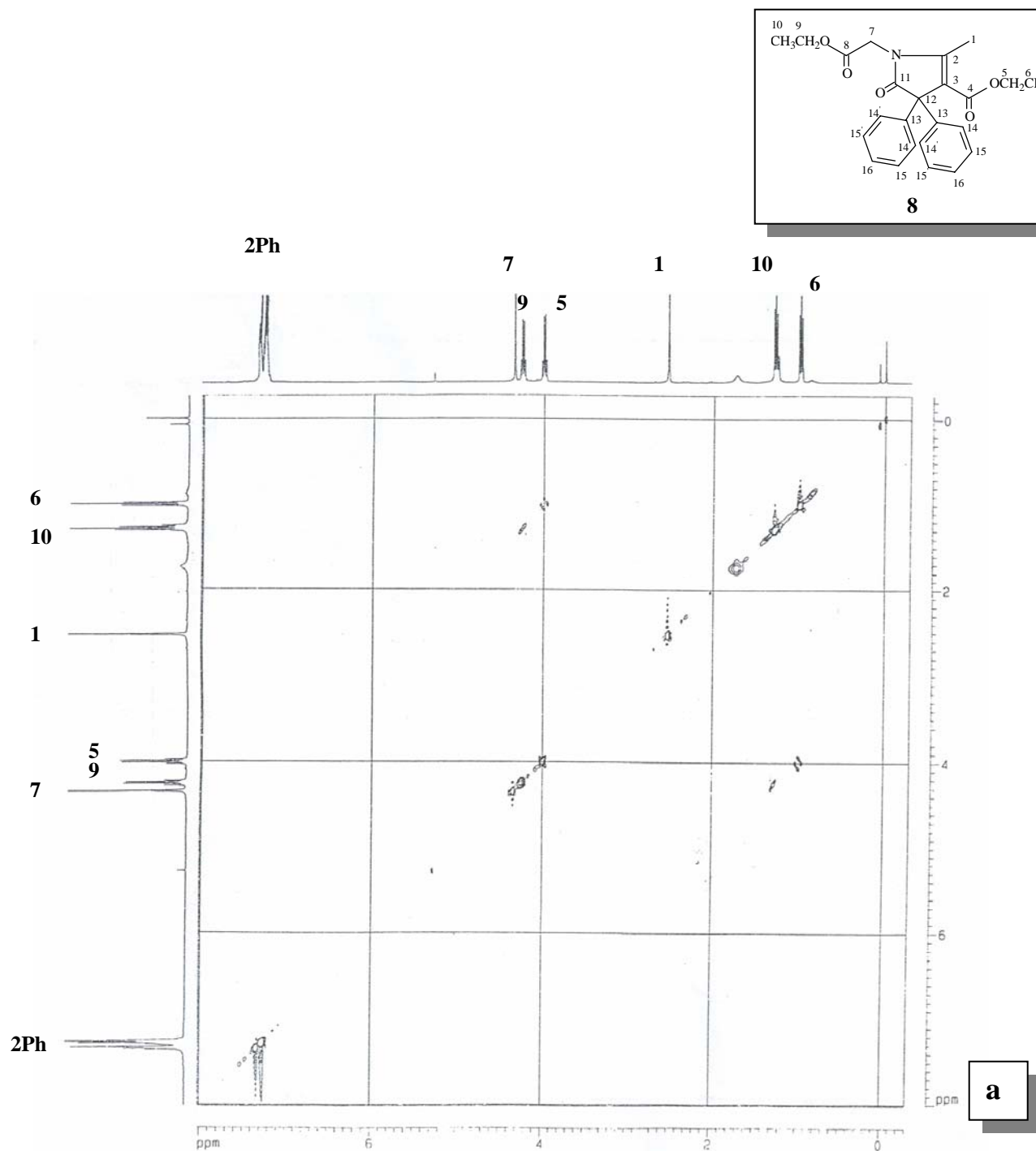
**Figura 57** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do 2-hidróxi-1,2-difeniletano (benzoína) (**104**).



**Figura 58** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do benzil (7).

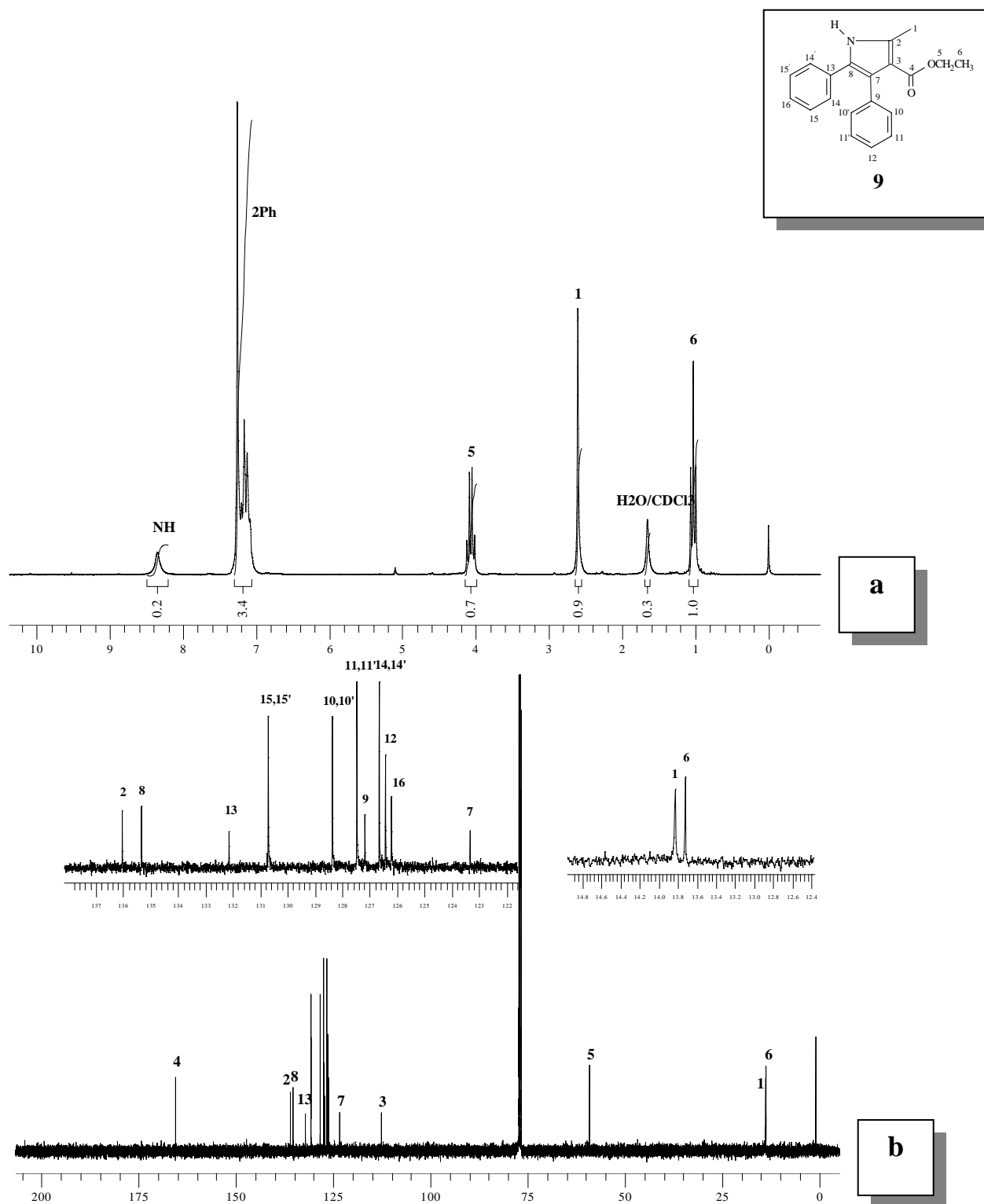


**Figura 59-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-2-metil-4,4-difenil-4,5-diidro-1*H*-5-pirrolinona-3-carboxilato de etila (8).

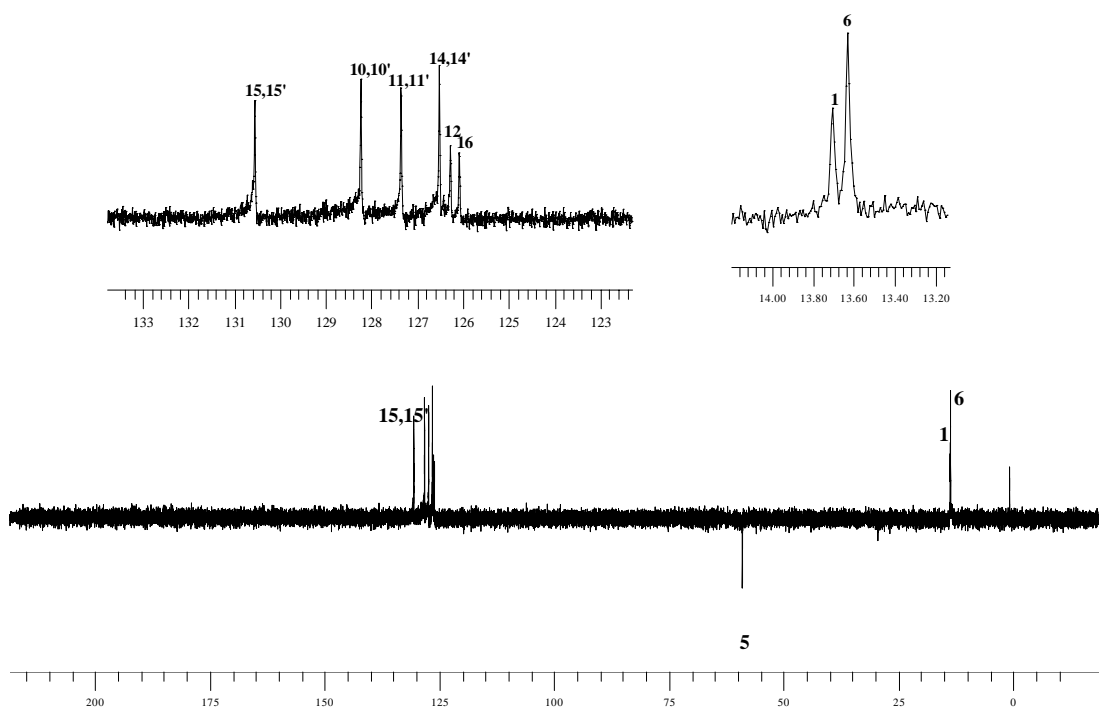
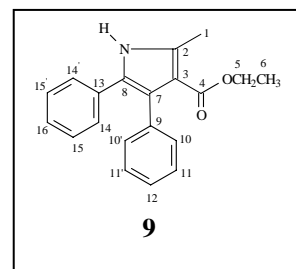


**Figura 60** - Espectro de RMN de NOESY (a) a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub> do 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-2-metil-4,4-difenil-4,5-diidro-1H-5-pirrolinona-3-carboxilato de etila (**8**).



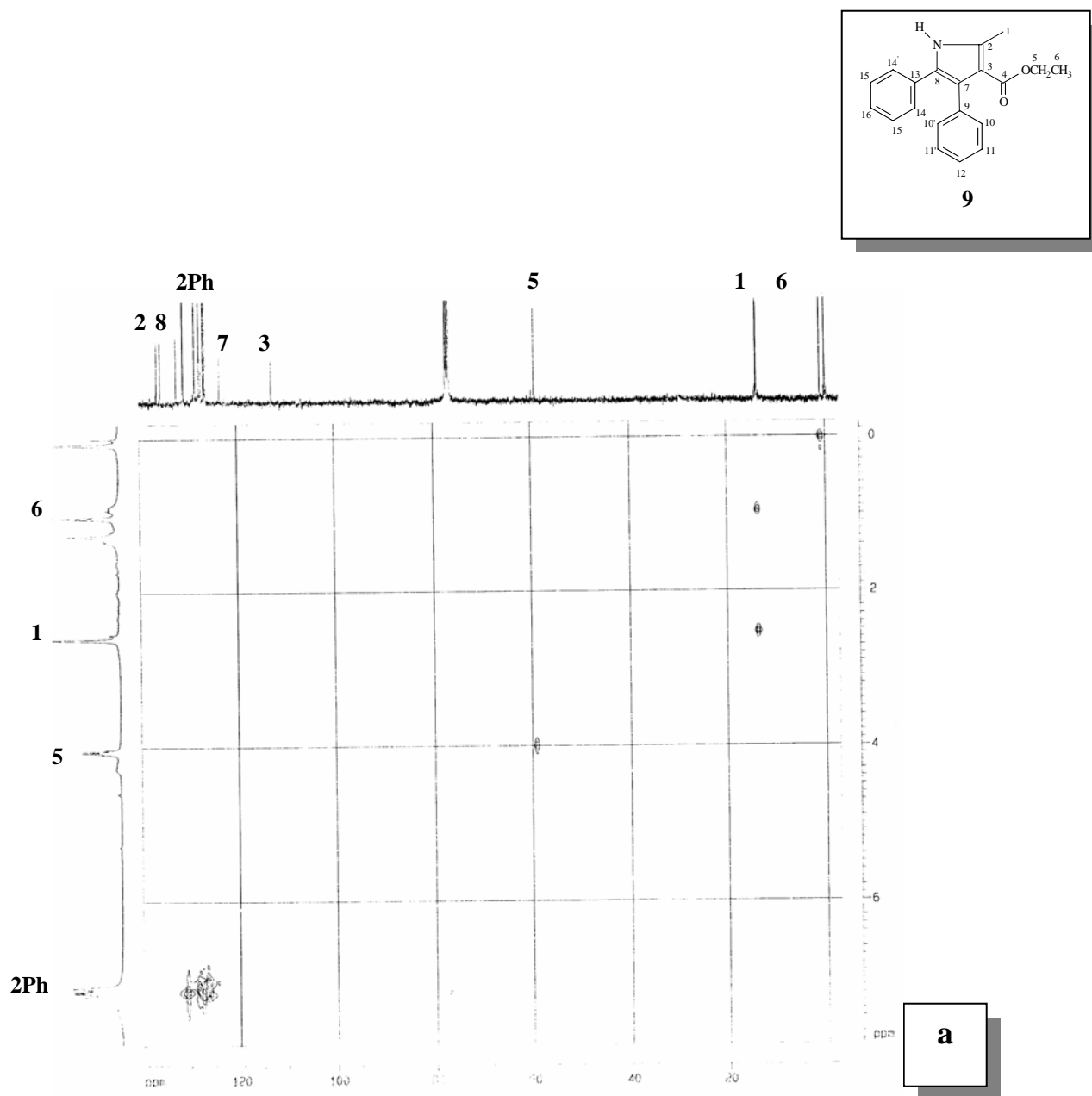


**Figura 61-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do 2-metil-4,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (9).

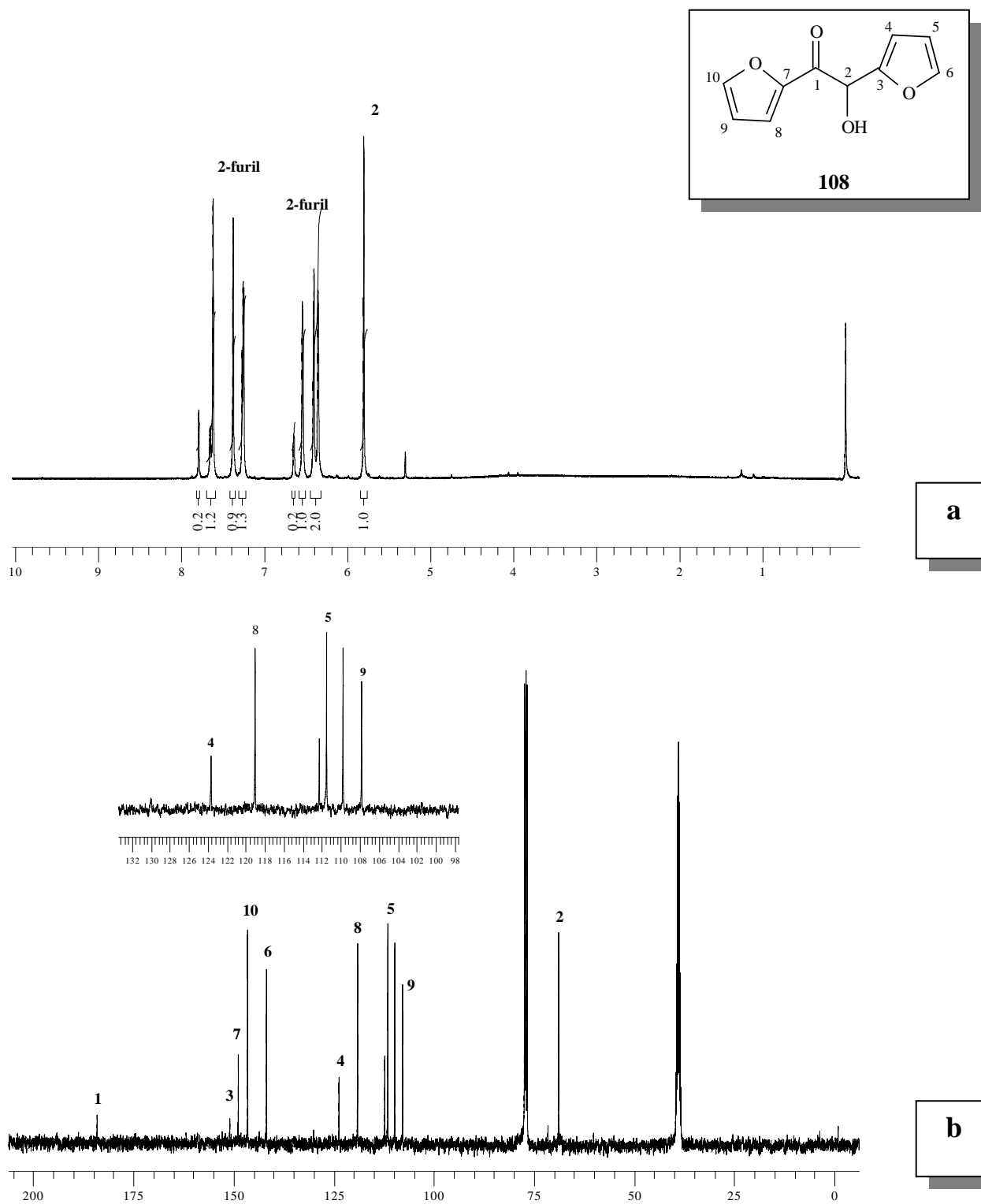


**a**

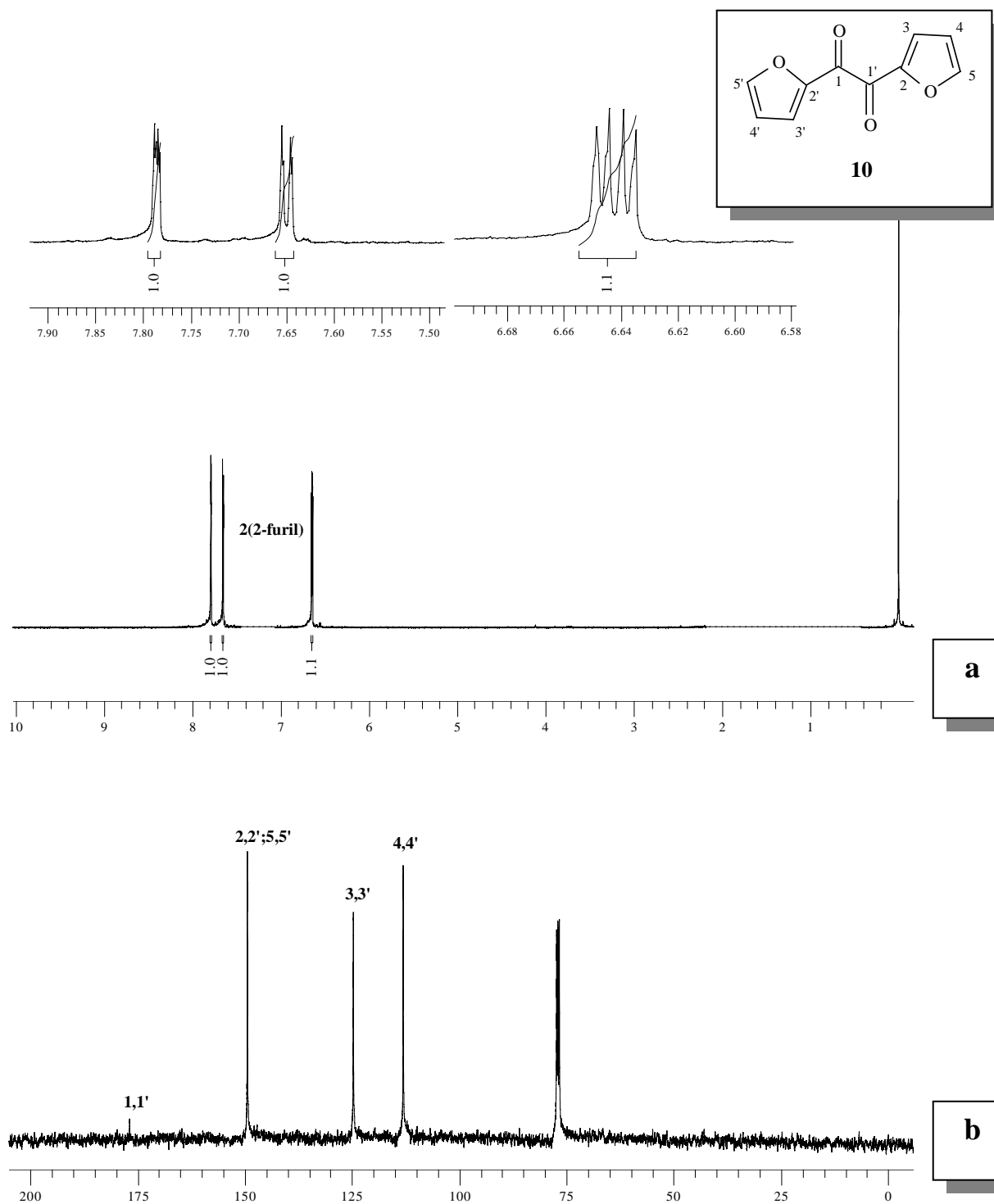
**Figura 62-** Espectro de RMN de DEPT 135 (**a**) a 100 Espectro do 2-metil-4,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**9**).



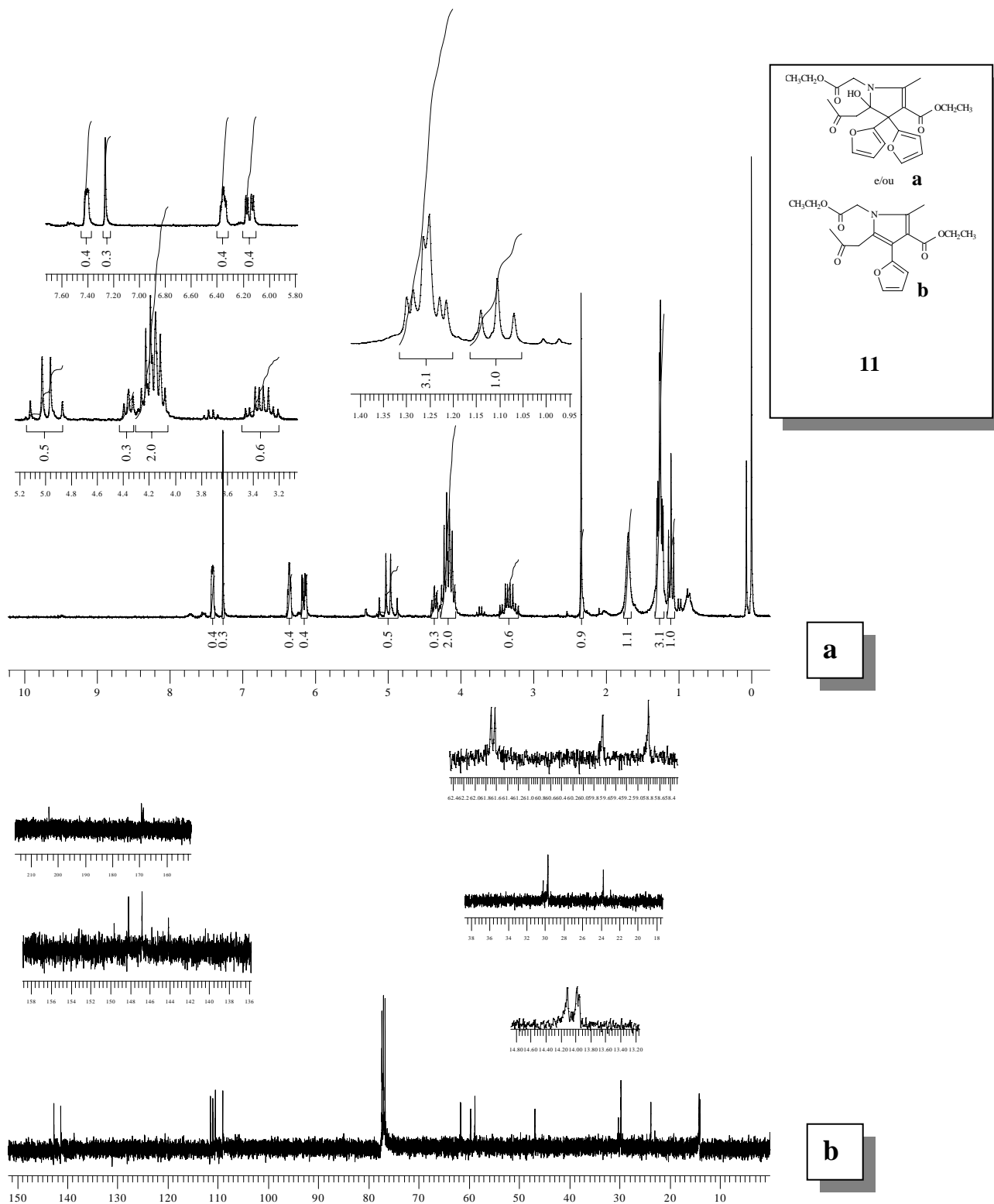
**Figura 63-** Espectro de RMN de HETCOR (a) a 400 MHz do 2-metil-4,5-difenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**9**).



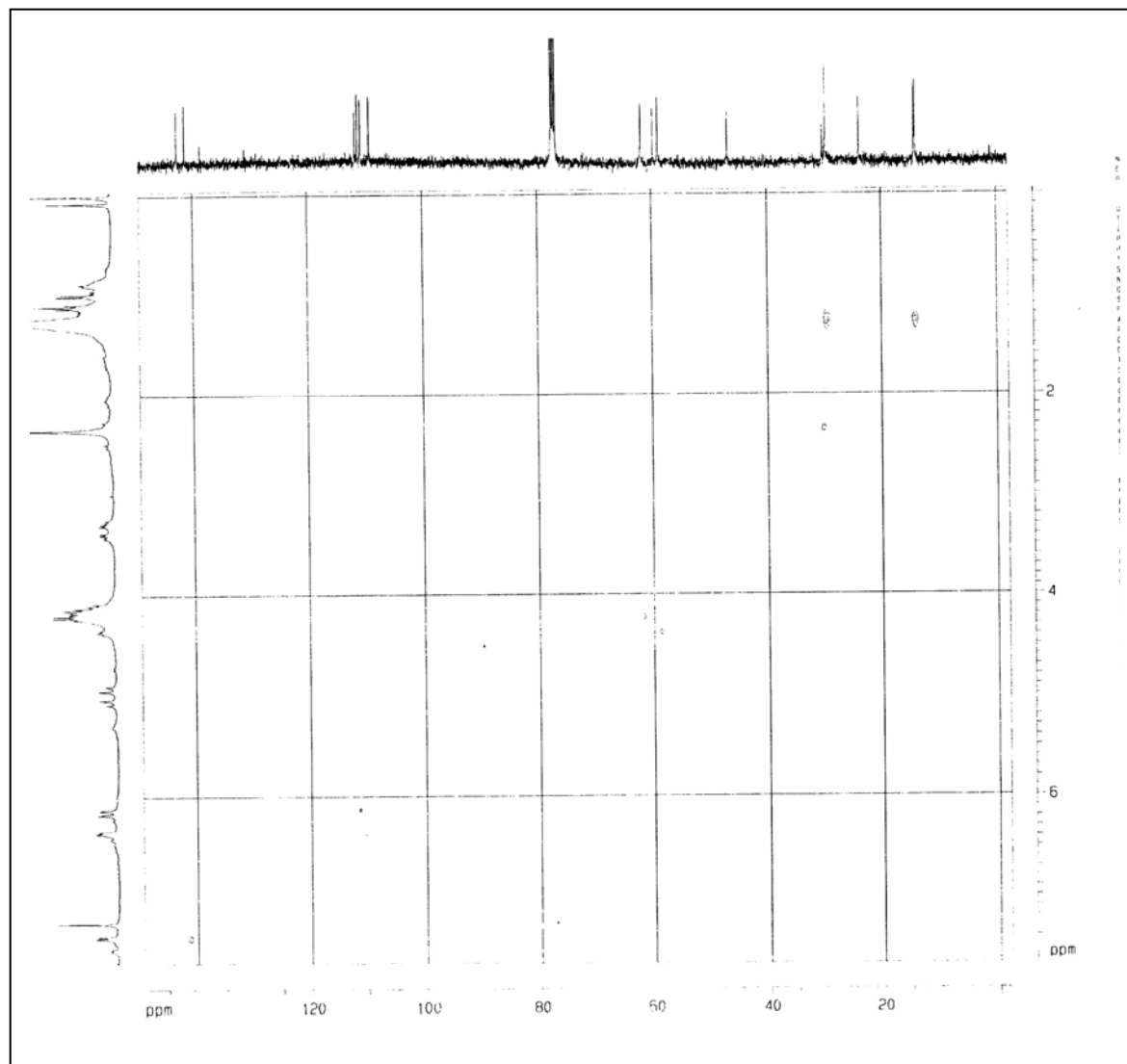
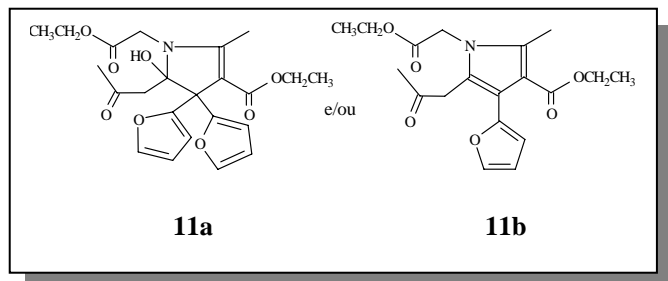
**Figura 64** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 400 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do 1,2-di (2-furil)-2-hidróxi-1-etanona (108).



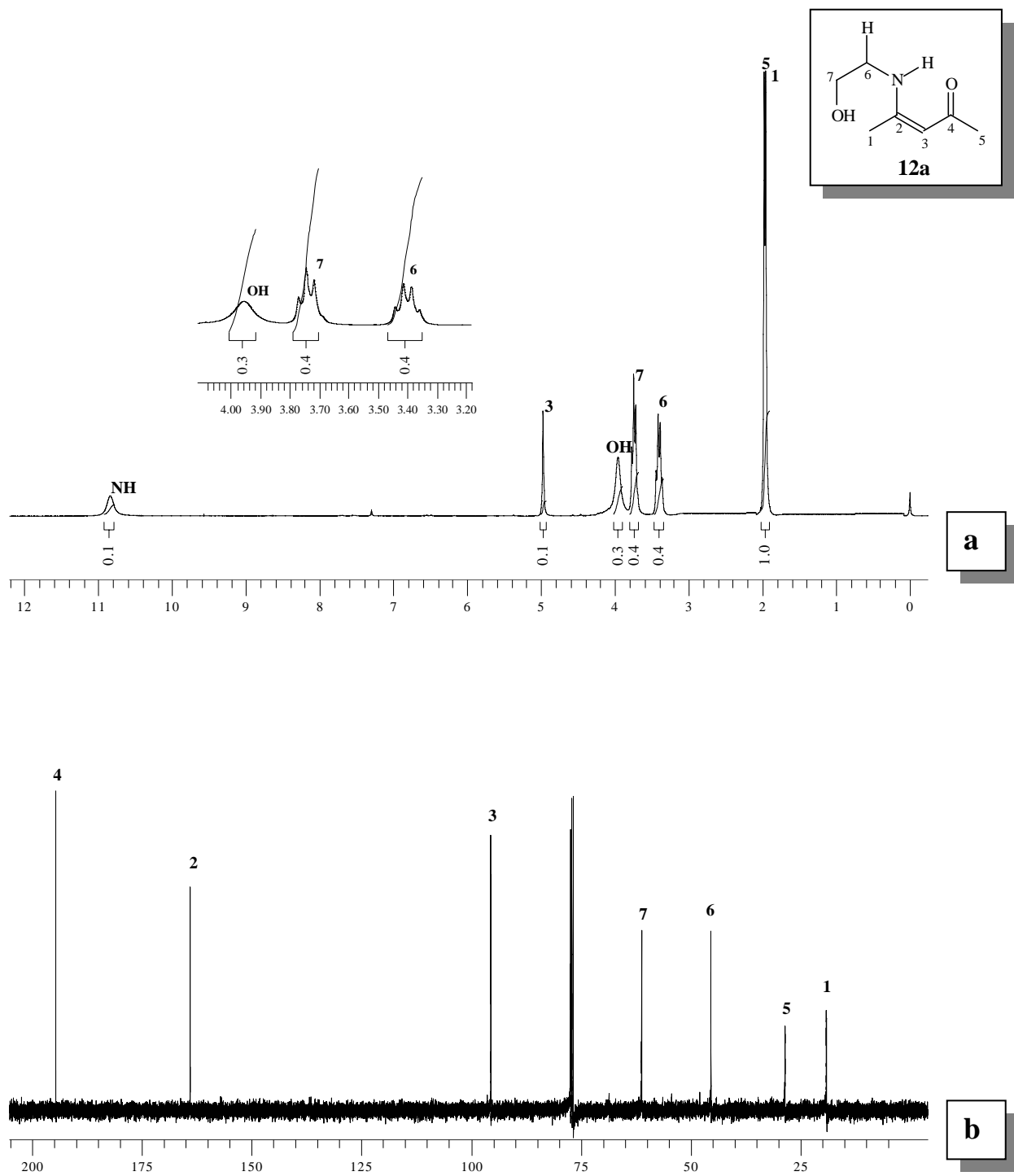
**Figura 65** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do Furil (10)



**Figura 66** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do heterociclo (11).

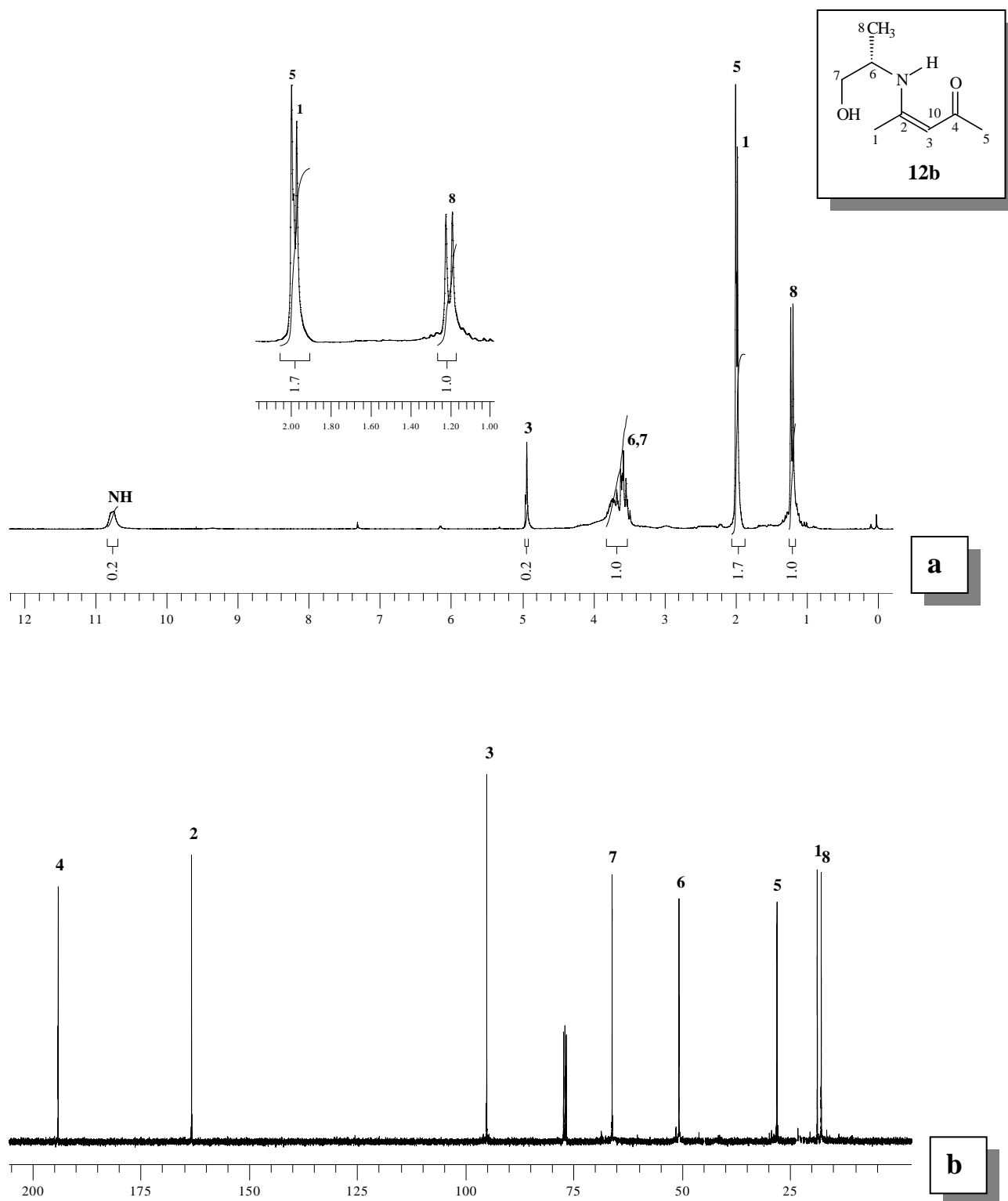


**Figura 67** - Espectro de HETCOR (a) a 400 MHz do heterociclo (11).

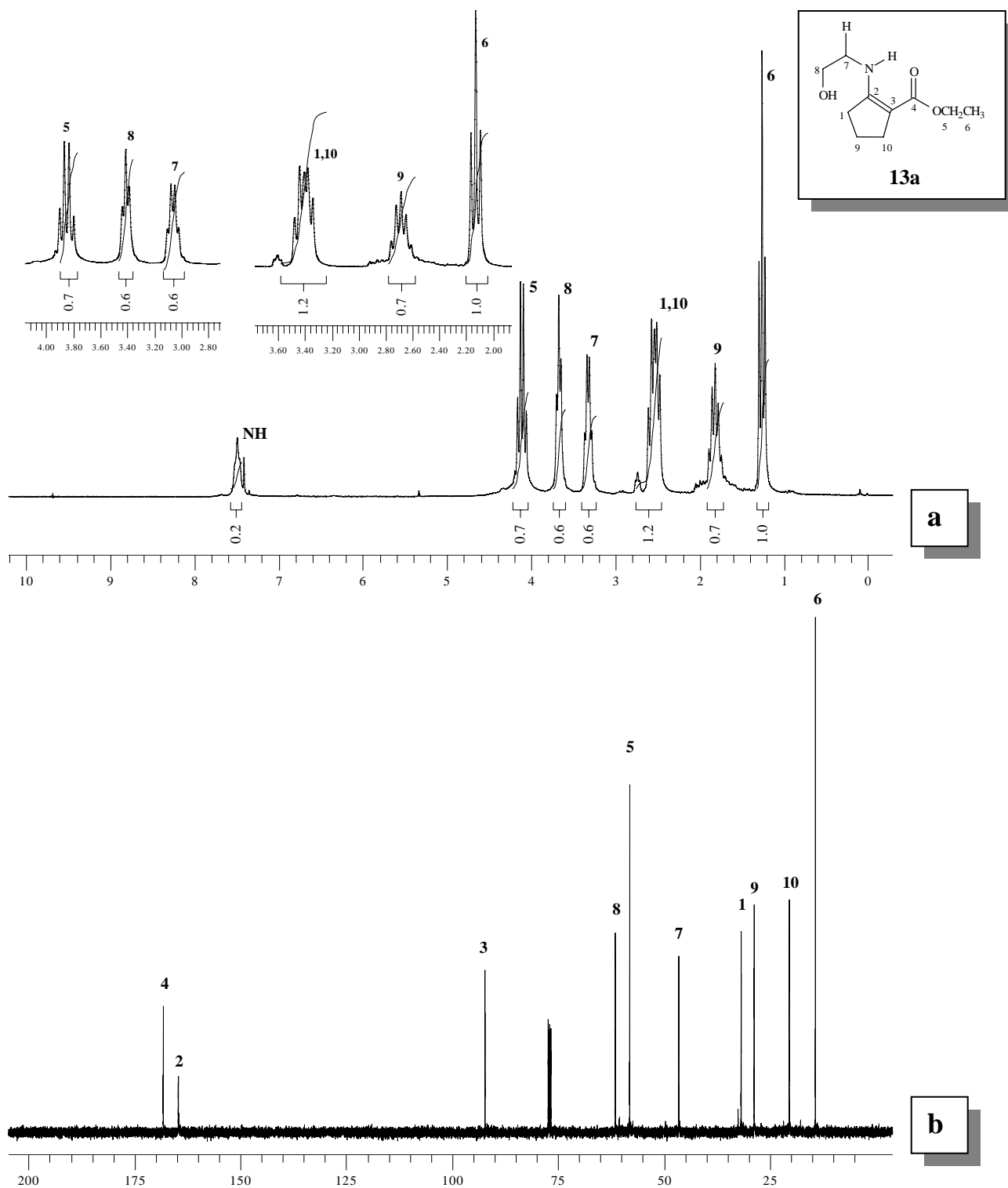


**Figura 68** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (Z)-4-(2-hidroxietilamina)-3-penteno-2-ona (**12a**).

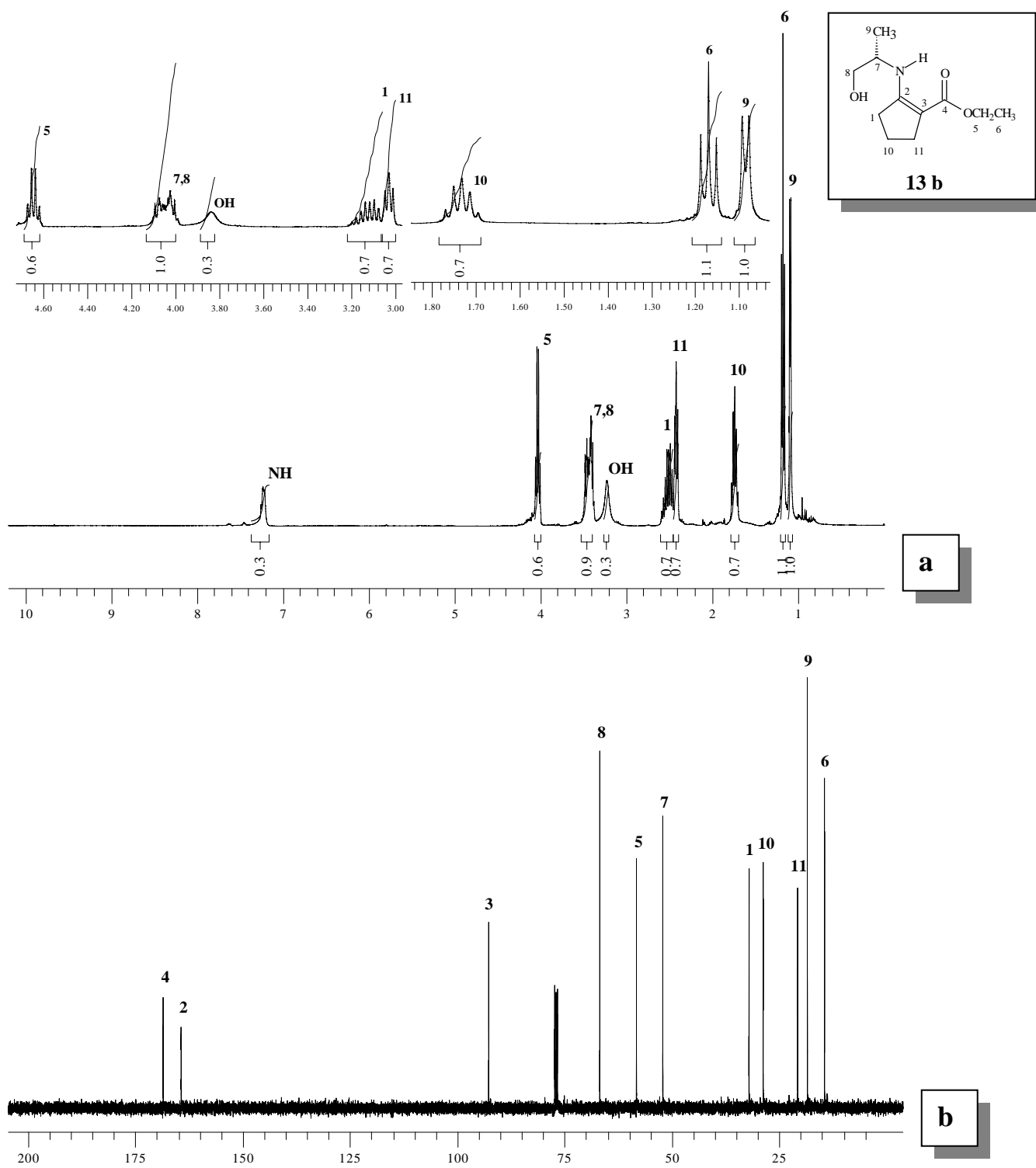




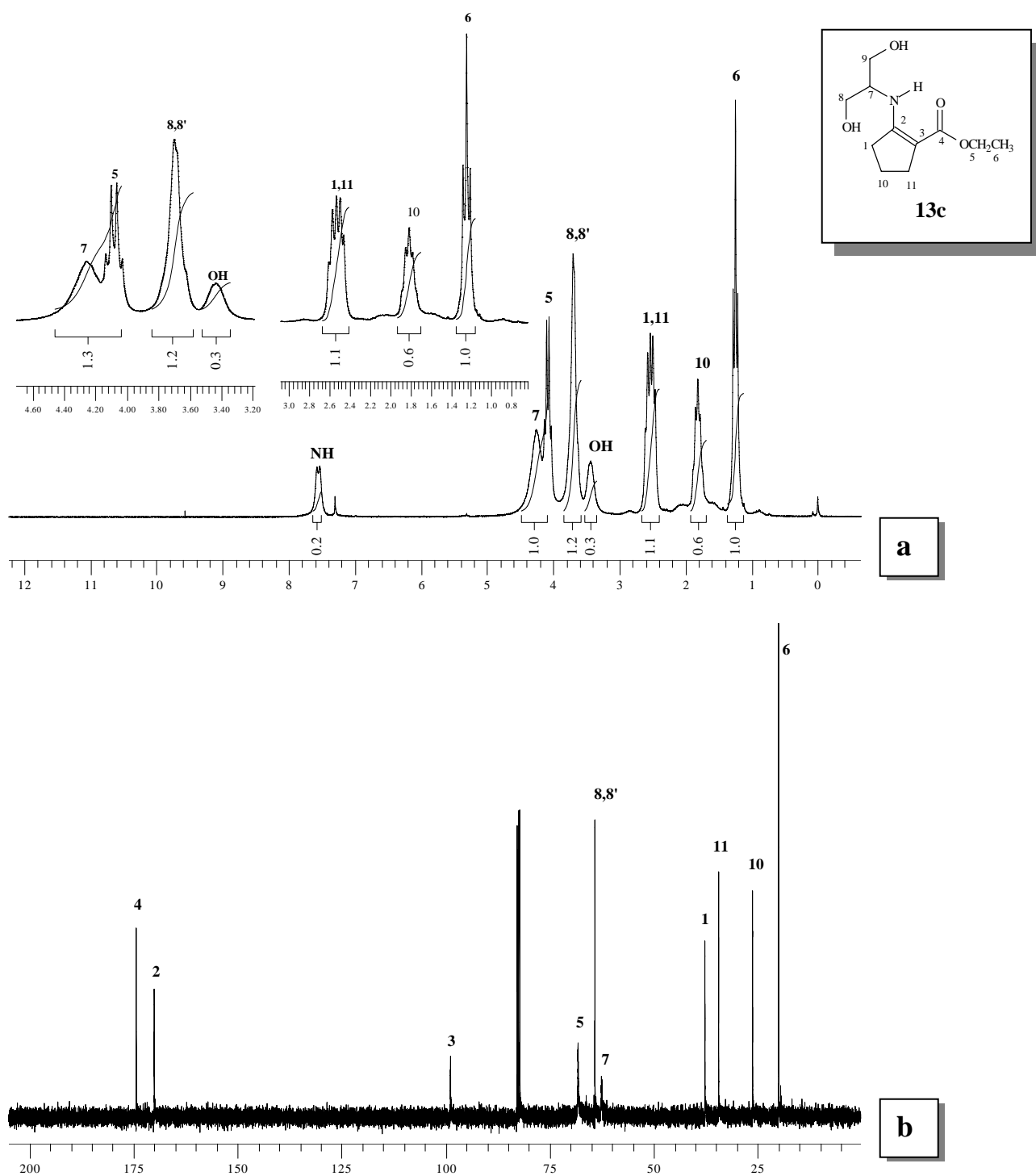
**Figura 69** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (*S,Z*)-4-(1-hidróxi-2-propanilamina)-3-penten-2-ona (**12b**).



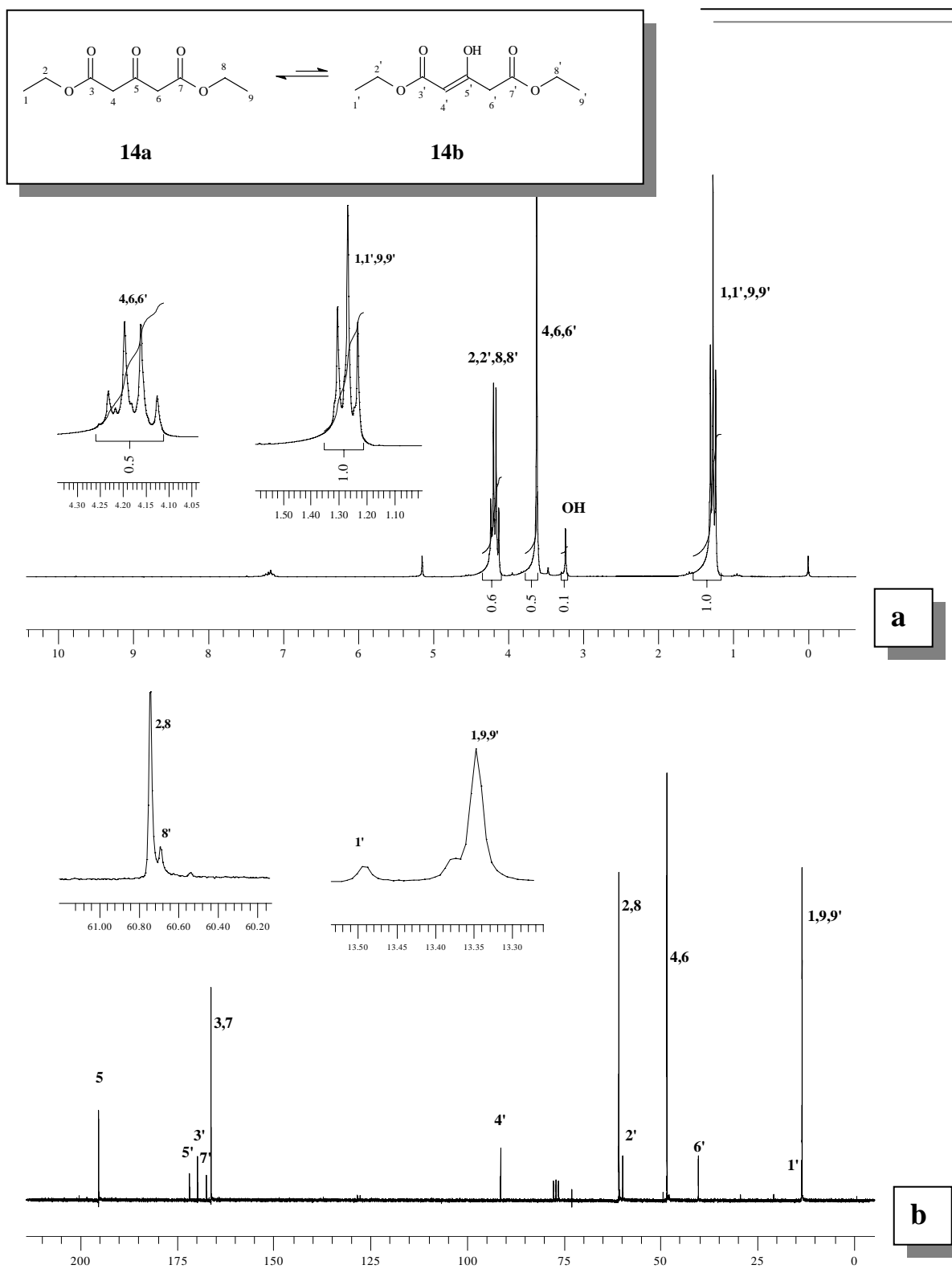
**Figura 70** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do 2-(2-hidroxi-etilamina)-1-ciclopentenocarboxilato de etila (**13a**).



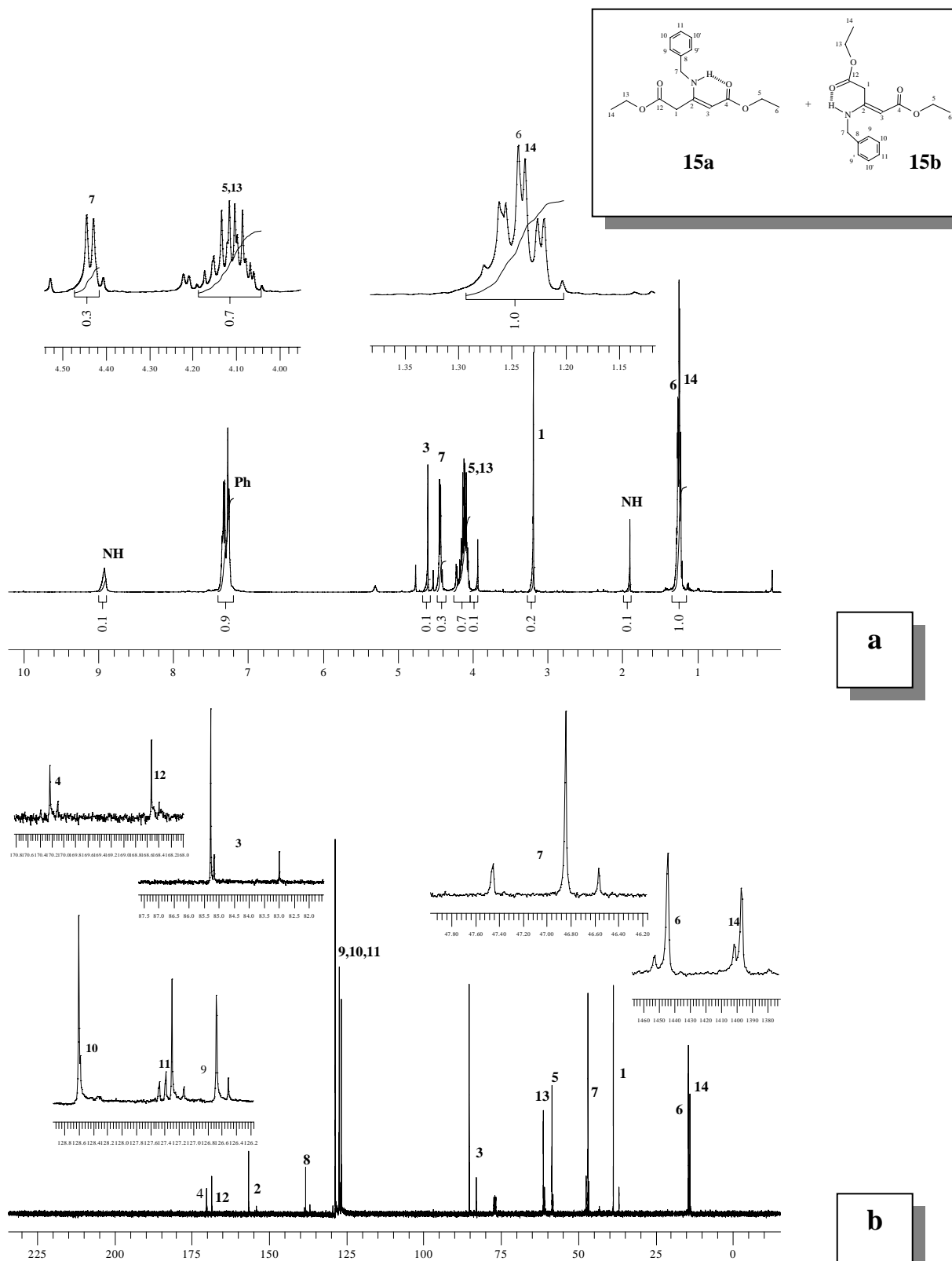
**Figura 71** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 400 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (S)-2-(1-hidóxi-2-propanilamina)-1-ciclopentenocarboxilato de etila (**13b**).



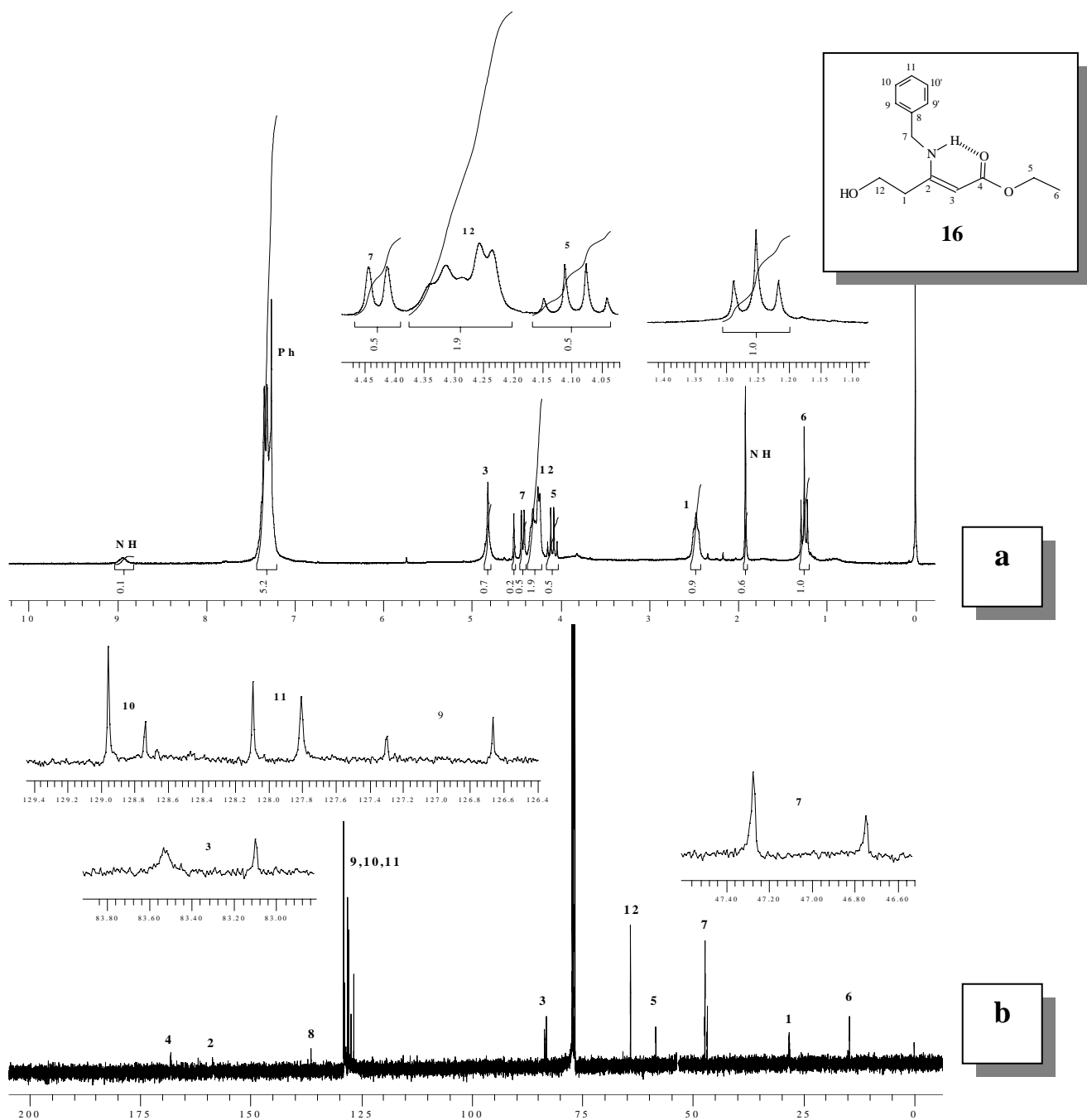
**Figura 72** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 200 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do (S)-2-(1,3-hidróxi-2-propanilamina)- 1-ciclopentenocarboxilato de etila (**13c**).



**Figura 73** - 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-oxopentanedioato de dietila (14).



**Figura 74-** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) a 400 MHz e <sup>13</sup>C (b) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> do 3-benzilamino-2-pentenodioato de dietila (15).



**Figura 75-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  (b) a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do (Z)-3-benzilamino-5-hidróxi-2-pentenodioato de dietila (**16**).