



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

---



**REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO FORMAL AZA-[3+3] DE  
ENAMINONAS E OXAZOLONAS NA SÍNTESE DE  
HETEROCICLOS NITROGENADOS**

**Dissertação de Mestrado**

**Raimundo Francisco dos Santos Filho**

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, abril de 2012



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Grupo de Pesquisa em Síntese Química e  
Bioatividade Molecular

**REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO FORMAL AZA-[3+3] DE  
ENAMINONAS E OXAZOLONAS NA SÍNTESE DE  
HETEROCICLOS NITROGENADOS**

**Raimundo Francisco dos Santos Filho**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, abril de 2012

TERMO DE APROVAÇÃO

RAIMUNDO FRANCISCO DOS SANTOS FILHO

Reações de cicloadição formal aza[3+3] de enaminonas e oxazolonas na síntese de heterocícl<sup>os</sup> nitrogenados

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha - Orientador



Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Universidade Federal da Bahia

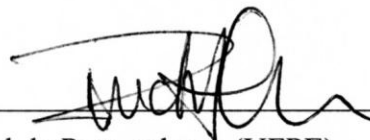
Profa. Dra. Juceni Pereira de Lima David



Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)

Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Ronaldo Nascimento de Oliveira



Doutorado em Química, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Salvador, 20 de abril de 2012.

## Sistema de Bibliotecas – IQ/UFBA

Santos Filho, Raimundo Francisco dos.

Reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enamionas e oxazolonas na síntese de heterociclos nitrogenados / Raimundo Francisco dos Santos Filho. - 2012.  
126 f.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química, Salvador, 2012.

1. Síntese orgânica. 2. Compostos heterocíclicos. I. Cunha, Silvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química. III. Título.

CDD – 547  
CDU –547:54.057

*Dedico esse trabalho aos meus pais Raimundo e Maria da Gloria aos meus irmãos e todos que me ajudaram a realizar esse sonho.*

“Aprendi que não devo me importar com  
comentários que não vão mudar a minha vida.”

Jô Soares



## SUMÁRIO

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice.....	vi
Abreviaturas e Símbolos.....	xiii



## AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço aos meus pais Raimundo e Maria da Glória por acreditarem em meus sonhos e me apoiarem de forma incondicional, estando sempre do meu lado mesmo quando me encontrava desacreditado, me deram força nas horas mais difíceis onde sem os mesmos seria impossível estar aqui hoje.

Aos meus irmãos Renan, Reinaldo, Alex, Alex Sandro e Natalício, esses foram de grande apoio sendo mais do que irmão sendo força extra nas horas exaustivas de estudos para suprir as deficiências que me levaram a querer mais, não acreditando que “aluno de escola pública não tem capacidade de sonhar”.

Durante esse período de estudos tive a honra de conviver e conhecer pessoas especiais. No GPSQ tive a sorte de compartilhar momentos de descontrações e muito trabalho que jamais será esquecido, pois, esses já fazem parte de minha história, Lourenço, Monique, Amenson, Claudio Serafim, Otelício, Aline, Sâmia, Michelle, Danilo Galvão, Danilo Lustosa, Nathan, José Tiago, Caio, Airam, Jaqueline, Livia, Sandra, Daniela.

Agradeço aos amigos do Instituto de Química por sempre estarmos compartilhando reagentes, trocando ideias químicas ou ajudas no manusear dos equipamentos sendo eles Rauldenis, Clayton, Darlan, Eliezer.

Agradeço aos amigos de longas datas Camila Carriço e Jefferson. Aos amigos que passaram a ser mais que irmão José Domingos (Netto), João Victor esses dois foram sem duvida de maior apoio, sem os mesmo minha vinda a essa cidade seria muito mais difícil sendo assim eles tem um destaque maior nessa realização.

Agradeço a Jéssica que pegou esse bonde no meio do percurso sabendo me apoiar nas horas difíceis às quais meu mau humor estava insuportável.

Agradeço aos amigos de Amargosa, Glauber, Iva, Edson e Fabiane que mesmo por um período de estágio sendo esse suficiente pra criarmos uma amizade verdadeira.

Agradeço a Érica que me apoiou mesmo não querendo está distante sob superar a distância respeitando meus sonhos.

Agradeço aos professores do Jorge David, Mauricio Victor, Valéria Riato, Instituto de Química pela duvidas químicas sanadas e pela boa convivência.

Agradeço a Kellen por ser uma pessoa iluminada de uma força que nunca vi em pessoa alguma, suas visitas ao GPSQ fazia com que o animo de todos ficasse melhor





independente do dia, chegar com bom humor e com muito carinho, mesmo nas horas das reclamações por na noite anterior termos ido ao posto comer um acarajé com o professor.

Por último mais não menos importante, agradeço ao meu orientador Professor Doutor Silvio do Desterro Cunha por ser mais que orientador ser muitas vezes pai, acima de tudo amigo, por saber cobrar na hora certa, elogiar no momento exato, e me propiciar um ambiente de excelência para minha formação química. Agradeço por ter me aceito em seu laboratório sem nenhuma indicação, e por me propiciar um ambiente de formação de valor impagável, podendo assim aprender muito sobre o fazer ciência. Sempre independente do departamento que venha fazer parte lhe terei como exemplo, profissional e de pessoa, meu respeito e carinho por sua pessoa é uma crescente.

Obrigado!

## RESUMO

O presente trabalho reporta o estudo da reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas cíclicas, com anéis de cinco membros contendo um nitrogênio endocíclico, frente à oxazolonas. A reação de cicloadição formal aza-[3+3] entre oxazolonas e enaminona cíclica de cinco membros levou a obtenção de núcleos heterocíclios indolizidínicos polifuncionalizados, com dois centros estereogênicos, contendo nos mesmos uma sequência peptídica. Foi utilizado também o 2-fenil-4-(etoximetileno)-oxazolona como agente de aza-anelação com enaminona cíclica levando a construção de núcleos indolizidínicos com sistema aromático; núcleo este presente em muitos alcalóides indolizidínicos de ocorrência natural.



## ABSTRACT

The present work reports the study of formal aza-[3+3] cycloaddition reactions of five-membered ring enaminones bearing an endocyclic nitrogen, with oxazolones. This reaction led to the formation of polyfunctionalized indolizidinic nuclei, with two quaternary centers and a conformationally restricted peptide portion. We also used the 2-phenyl-4-(ethoxymethylene)oxazolone as an aza-annulation agent in the reaction with cyclic enaminones, leading to aromatic quinolizidine and indolizidine nuclei, which is present in many naturally occurring alkaloids.

## ÍNDICE

<b>1. Introdução</b>	
1.1 Heterociclos nitrogenados.....	1
1.2 Enaminonas.....	2
1.3 Síntese de Enaminonas Cíclicas.....	3
1.4 Reação de cicloadição formal aza-[3+3].....	8
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Resultados e discussão.....</b>	<b>16</b>
3.1. Síntese do ácido de Meldrum.....	16
3.2. Síntese da enaminona cíclica 60.....	16
3.3. Síntese do ácido Hipurico.....	20
3.4. Síntese das oxazolonas.....	21
3.5. Sínteses de biciclos nitrogenados via cicloadição formal aza-[3+3].....	27
3.6. Elucidação estrutural do composto 84.....	30
3.7. Síntese de 2-piridonas através de reação de aza anelação [3+3] de enaminonas cíclicas e 2-fenil-4-(etoximetileno)oxazolona.....	39
<b>4. Conclusões.....</b>	<b>54</b>
<b>5. Experimental.....</b>	<b>56</b>
5.1.1 Materiais e métodos.....	56
5.1.2 Reagentes e solventes.....	56
5.1.3 Métodos cromatográficos.....	56
5.1.4 Métodos espectrométricos.....	56
5.1.5 Equipamentos de Ultrassom Reator de microondas.....	57
5.2 Síntese do ácido de Meldrum.....	57
5.2.1 Síntese de 23.....	58
5.2.2 Síntese de 50a.....	59
5.2.3 Síntese do ácido de Meldrum.....	60
5.2.4 Síntese das oxazolonas 72a-j.....	60
5.2.5 Síntese de 84.....	61
5.2.6 Síntese de 85.....	62
5.2.7 Síntese de 87.....	63
5.2.8 Síntese da oxazolona 87.....	64



<b>6. Referências bibliográficas.....</b>	<b>69</b>
<b>7. Anexos: Espectros selecionados.....</b>	<b>72</b>



## Abreviaturas e símbolos

$C_6H_6$	Benzeno
$CDCl_3$	Clorofórmio deuterado
J	Constante de acoplamentp (Hz)
DMS	Dimetil sulfato
$DMSO-d_6$	Dimetil sulfoxido deuterado
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
h	Horas
IV	Infravermelho
m	Multiplete
$D_2O$	Óxido de deutério
q	Quarteto
)))	Radiação por ultrassom
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de $^{13}C$	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de $^1H$	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
TA	Temperatura ambiente
t	Triplete
KHMDS	Potássio bis(trimetilsilil) amida
$P_4S_{10}$	Fósforo pentasulfide

## 1. Introdução

### 1.1 Heterociclos nitrogenados

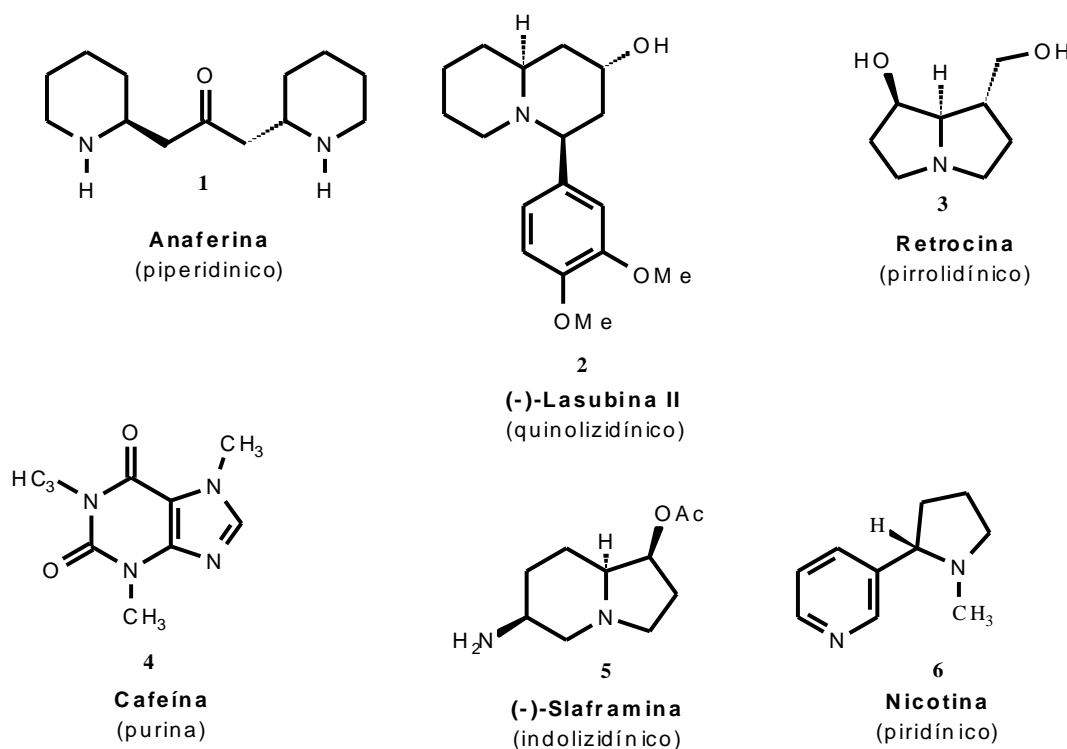
Devido a grande importância dos núcleos heterociclos nitrogenados e por os mesmos apresentarem uma diversificada aplicação biológica, nas últimas décadas, diversos grupos de pesquisa desenvolveram diferentes rotas sintéticas visando a construção desses núcleos, estando os alcaloides de origem natural nessa linha de pesquisa com desenvolvimento de rotas limpas e mais eficientes, como pode ser visto na **Figura 1**, exemplos de hetrociclos nitrogenados.

A síntese de heterociclos nitrogenados é um importante capítulo da química orgânica, uma vez que permite a construção de moléculas, em seus diversos níveis de complexidade. Esse desdobramento da síntese orgânica, apresenta característica particular pois, além de racionalizar uma sequência de etapas sintéticas visando obter os melhores rendimentos possíveis, é necessário também dispensar atenção ao grau de pureza e à escala da reação.<sup>1</sup>

Quando observamos as estruturas dos fármacos empregados na terapêutica, constata-se que 62% deles são heterociclos. Desses 95% apresentam nitrogênio como heteroátomo, sendo 75% dos fármacos de origem sintética.<sup>2</sup>

Os estudos em busca desses heterociclos devem levar em consideração além da potencialidade biológica ou farmacológica, sua rota de produção, buscando material de baixo custo e toxicidade, geração mínima de resíduo, convertendo-os em heterociclos com elevado grau de complexidade.

A síntese orgânica busca dessa maneira alcançar alvos complexos com número mínimo possível de etapas com elevada economia atômica, uso de solventes não tóxico, catalisadores baratos, pequeno tempo reacional diminuindo o consumo de energia, gasto de água e baixa geração de resíduos, favorecendo assim o desenvolvimento de métodos que atendam aos princípios da química verde.



**Figura 1.** Exemplos de estruturas de alcaloides

## 1.2 Enaminonas

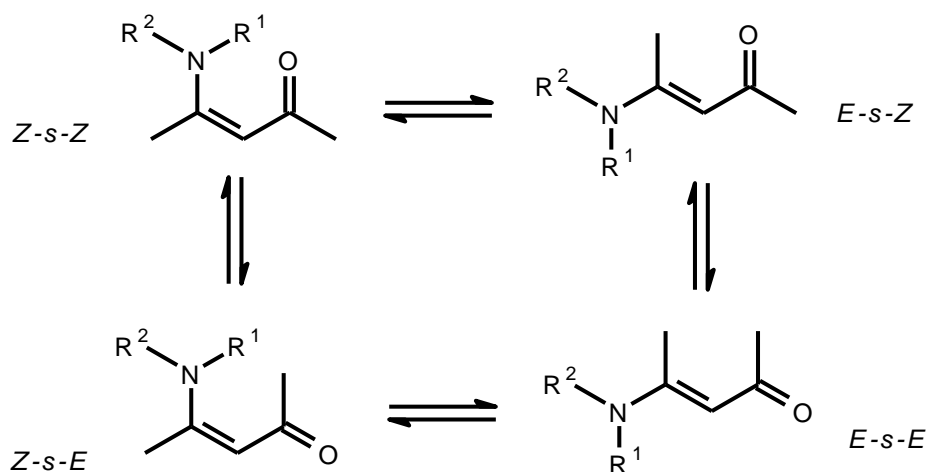
O termo geral “enaminona” foi introduzido por Greenhill<sup>3</sup> e refere-se a qualquer composto que apresenta o sistema conjugado  $N-C=C-C=O$ . Enaminonas são compostos  $\beta$ -enamino carbonílicos derivados de  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -ceto ésteres e outros compostos  $\beta$ -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são  $\beta$ -enamino cetonas e  $\beta$ -enamino ésteres. Enaminonas são amidas vinílogas, com características que unem a nucleofilicidade ambidentada das enaminas e eletrofilicidade das enonas.<sup>3</sup> Estas características conferem a esses compostos centros nucleofílicos e eletrofílicos.

O fator que caracteriza esse comportamento é o efeito mesomérico dos substituintes amina e acila sobre a ligação dupla, que é denominado efeito “push-pull” de elétrons.<sup>4</sup>

O efeito mesomérico nas enaminonas também é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais, devido à restrição rotacional de ligações  $\sigma$  (aumento do caráter  $\pi$  das ligações  $N-C$  e  $C-CO$ ) e à atenuação de barreira de isomerização da dupla ligação olefínica (caráter  $\pi$  diminuído), está última podendo ocorrer à temperatura ambiente.<sup>5</sup>



O tautomerismo imino-enamina pode favorecer o equilíbrio conformacional e as enamionas podem adotar quatro possíveis conformações (**Esquema 1**). Quando  $R^1 = H$ , o conformero *Z-s-Z* pode ser estabilizado por ligação de hidrogênio intramolecular, sendo provavelmente o conformero de maior proporção.<sup>5,6</sup>

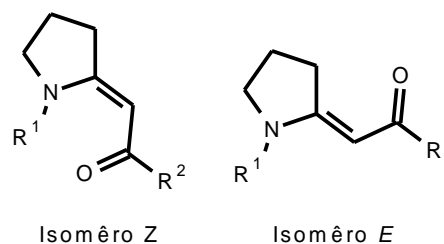


**Esquema 1.** Conformações das enamionas<sup>7</sup>

Tanto a reatividade como as propriedades físico-químicas das  $\beta$ -enamionas estão relacionadas com a conformação e a distribuição eletrônica do sistema  $N_a-C_b=C_c-C_d=O_e$  que possui três centros nucleofílicos e dois centros eletrofílicos possibilidade tanto de ataques eletrofílicos quanto de ataque nucleofílicos faz das  $\beta$ -enamionas intermediários reacionais versáteis e com vasta aplicação na síntese de heterociclos.<sup>7</sup>

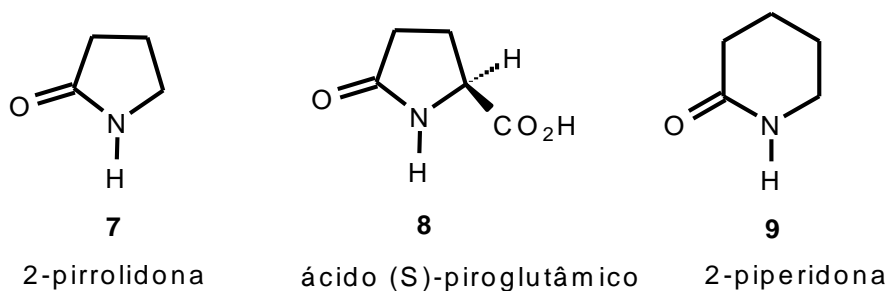
### 1.3. Síntese de Enamionas Cíclicas

As enamionas cíclicas podem existir tanto como o isômero *Z*, quanto como isômero *E*. No entanto, geralmente é observado que quando  $R^1 = H$ , o isômero *Z* é mais estável devido à formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, assim como ocorre com as enamionas acíclicas.<sup>7</sup>



**Figura 2**

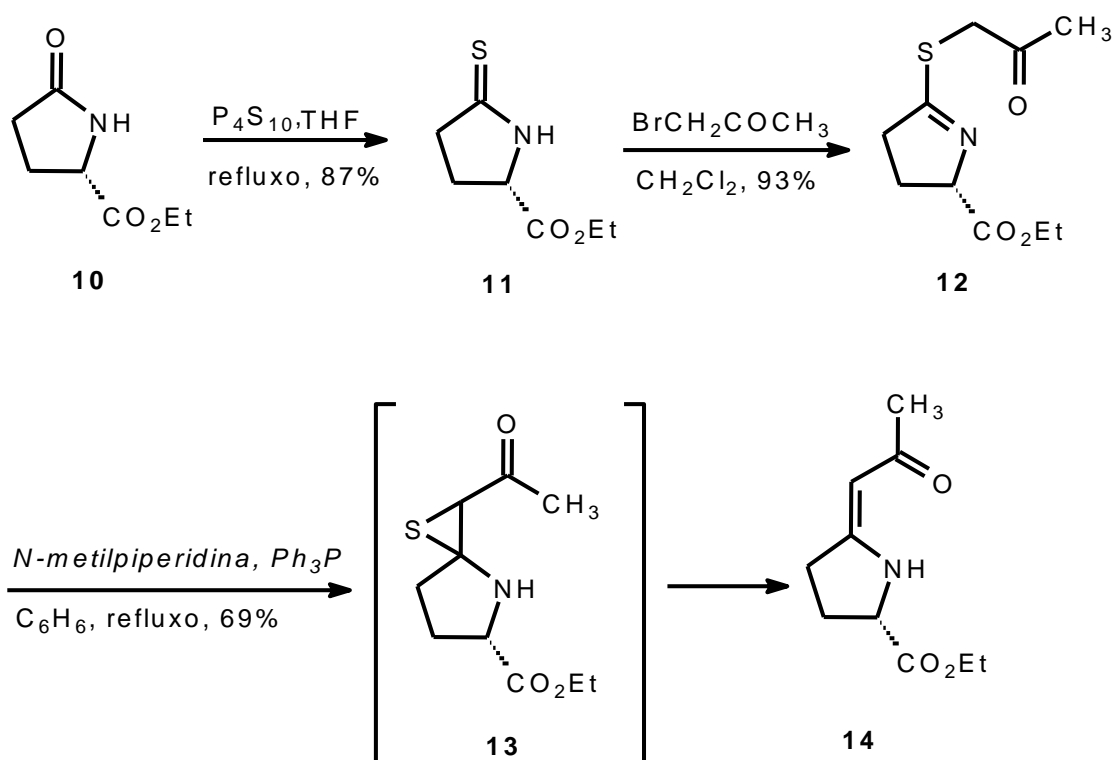
Muitos métodos utilizados nas sínteses de enaminonas heterocíclicas,<sup>7</sup> lança mão de lactamas como material de partida, incluindo substâncias como a 2-pirrolidona (**7**), o ácido piroglutâmico, (**8**) e a 2-piperidona (**9**) também conhecida como  $\delta$ -valerolactama (**Figura 3**). Durante o curso da preparação, a estrutura do anel heterocíclico não é modificado, ou seja, o anel N-heterocíclico é diretamente incorporado à estrutura da enaminona.



**Figura 3**

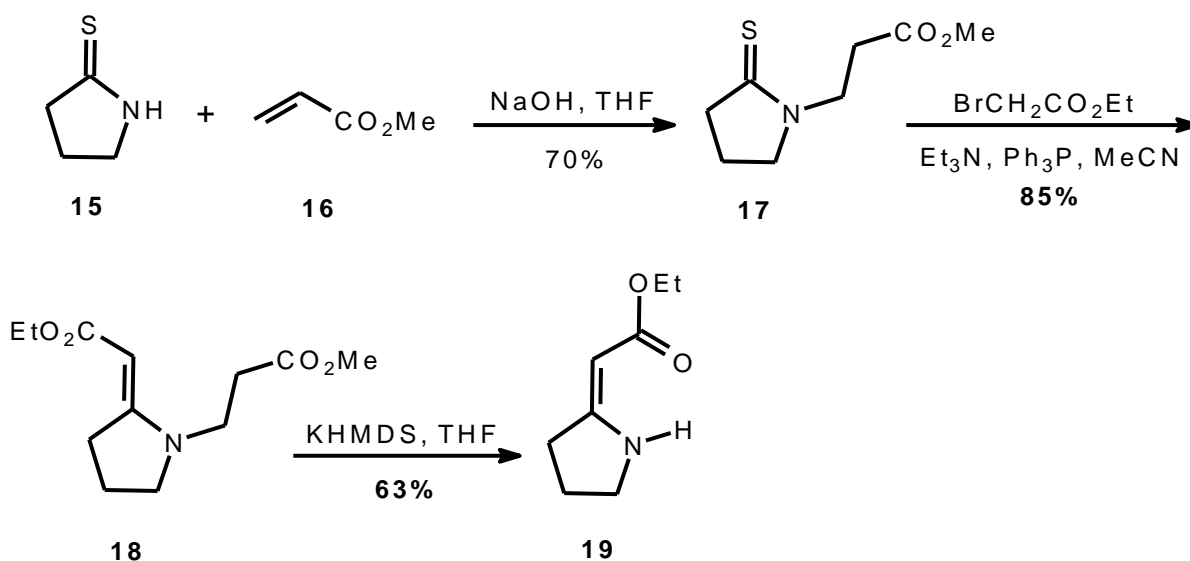
Devido à baixa reatividade das lactamas, foram desenvolvidos alguns métodos com intuito de aumentar a reatividade deste grupo funcional. Os dois principais métodos aplicados para elevar a reatividade das carbonilas das lactamas são a conversão da mesma em tioamida ou conversão em iminoéter.

Uma das metodologias utilizadas na obtenção de enaminonas cíclicas é a reação de contração de sulfeto conhecida como reação de Eschenmoser **Esquema 2** e inicialmente reportada por Knott em 1955.<sup>8</sup> Neste tipo de procedimento sintético para a reação da tiolactama (**11**) com bromocetonas, a alquilação do átomo de enxofre dá origem ao intermediário tioéter (**12**), o qual é posto para reagir com um agente tiofílico, geralmente trifetilfosfina ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ), dando origem dessa forma ao tiorano (**13**) e posteriormente a Z-enaminona, (**14**). A estereoquímica da enaminona (**14**) foi assumida como sendo do isômero Z pela análise de IR devido à absorção em  $1630\text{ cm}^{-1}$  para a carbonila da função  $\beta$ -enamino cetona, devido a formação de ligação de hidrogênio intramolecular.<sup>9a-b,10</sup>



**Esquema 2.** Reação de Eschenmoser na síntese de enaminona cíclica quiral **14**<sup>9</sup>

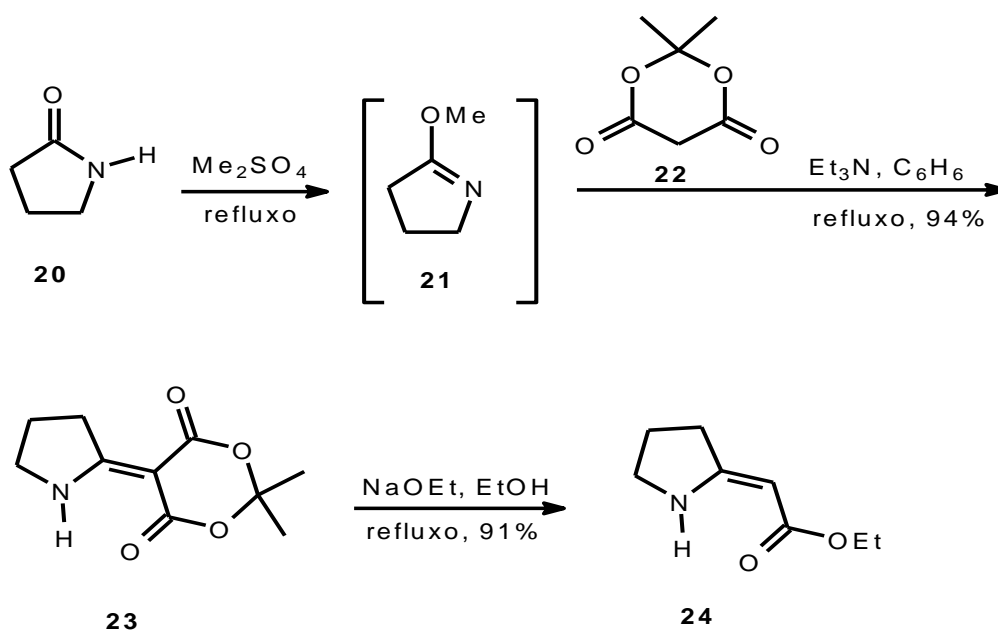
Tiolactamas (**15**), sem substituintes no nitrogênio tendem a requerer condições mais drásticas nas contrações de sulfetos. Portanto, pode-se lançar mão de estratégias de proteção-desproteção do átomo de nitrogênio na busca de enaminona cíclicas. A reação da tiolactama (**15**) com acrilato de metila (**16**) fornece o produto  $N$ -alquilado (**17**). Depois deste procedimento a reação Echenmoser é feita sob condições padrões, e o grupo protetor é removido para dá a  $Z$ -enaminona (**19**) **Esquema 3**.<sup>10</sup>



**Esquema 3.** Reação de Eschenmoser para obtenção da enaminona cíclica **19**<sup>10</sup>

Outra metodologia exequível na obtenção das enaminonas cíclicas é a formação e posterior reação de iminoéteres. Esta reação é feita geralmente com a O-alkilação de uma lactama com  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , por exemplo, formando desta forma lactima (**21**) seguida por reação com ácido de Meldrum (**22**), levando ao alquilideno (**23**). Célerier<sup>11</sup> estudando a síntese de  $\beta$ -enamino ésteres cíclicos através de lactimas mostrou que a reação de (**21**) com (**22**) em benzeno na presença de  $\text{Et}_3\text{N}$ , obtêm o alquilideno do ácido de Meldrum (**23**), que em refluxo em etanol na presença de  $\text{EtONa}$ , fornece a enaminona (**24**) exclusivamente como isômero Z

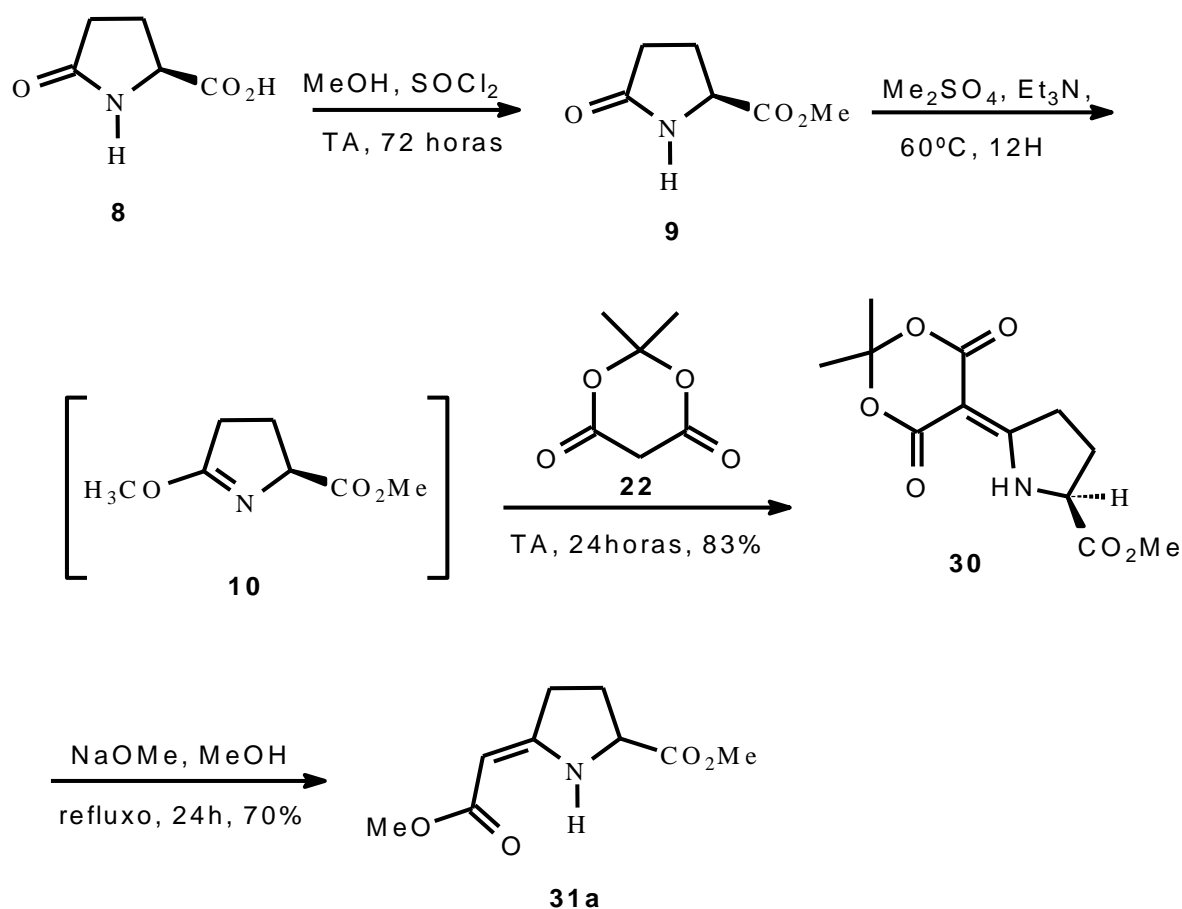
**Esquema 4.**



**Esquema 4.** Síntese de enaminona cíclicas

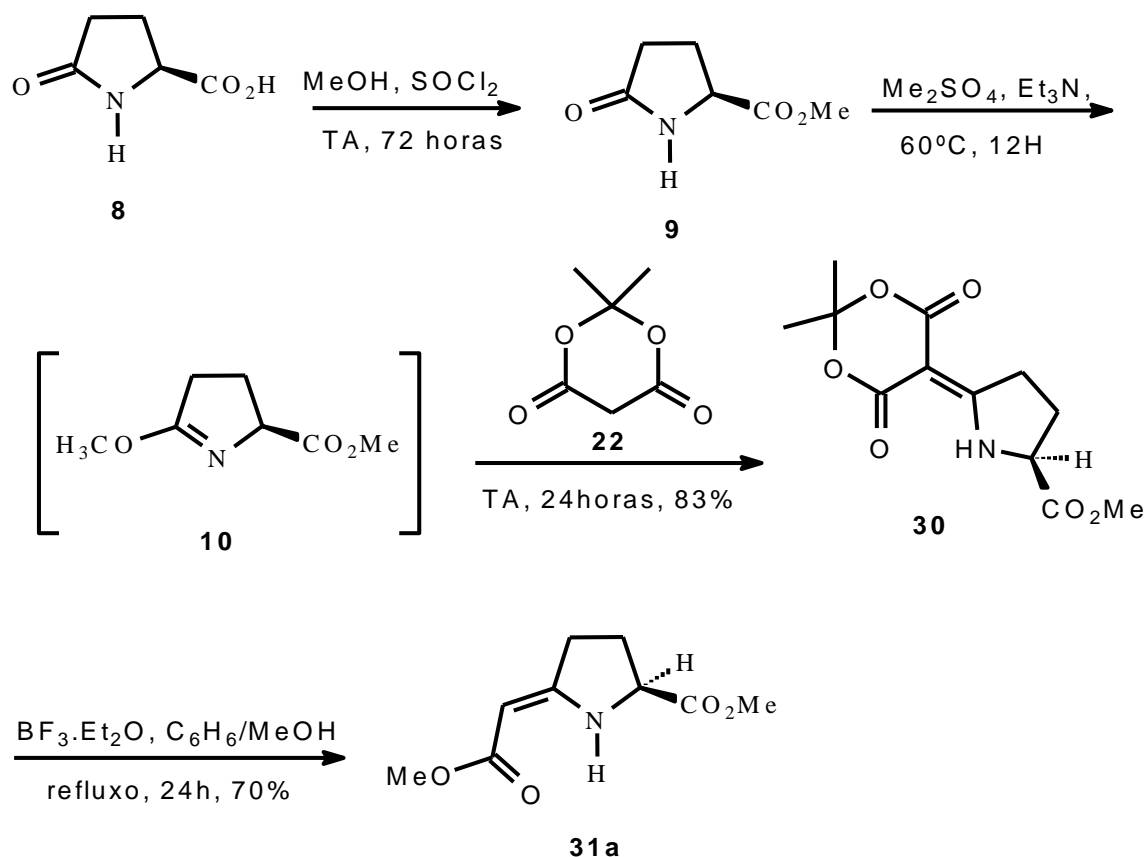
Para obter enaminonas com substituintes no anel, utiliza-se os ésteres do ácido piroglutâmico (**8**) como material de partida. Temos como exemplo, a obtenção do piroglutamato de metila (**9**) através de esterificação, e metilação com  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  e posterior condensação com ácido de Meldrum (**22**), obtendo assim o alquilideno (**30**), que é tratado em meio alcalino, NaOMe anidro em refluxo para obter (**31a**), porém na forma racêmica

**Esquema 5.**



**Esquema 5.** Síntese da enaminona cíclica na forma racêmica<sup>10</sup>

Millet *et al.* desenvolveram uma metodologia para obtenção da enaminona cíclica quiral, (**31a**), com obtenção de apenas um isômero, através da reação de (**30**), com  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  em benzeno/metanol. **Esquema 6.**<sup>11</sup>

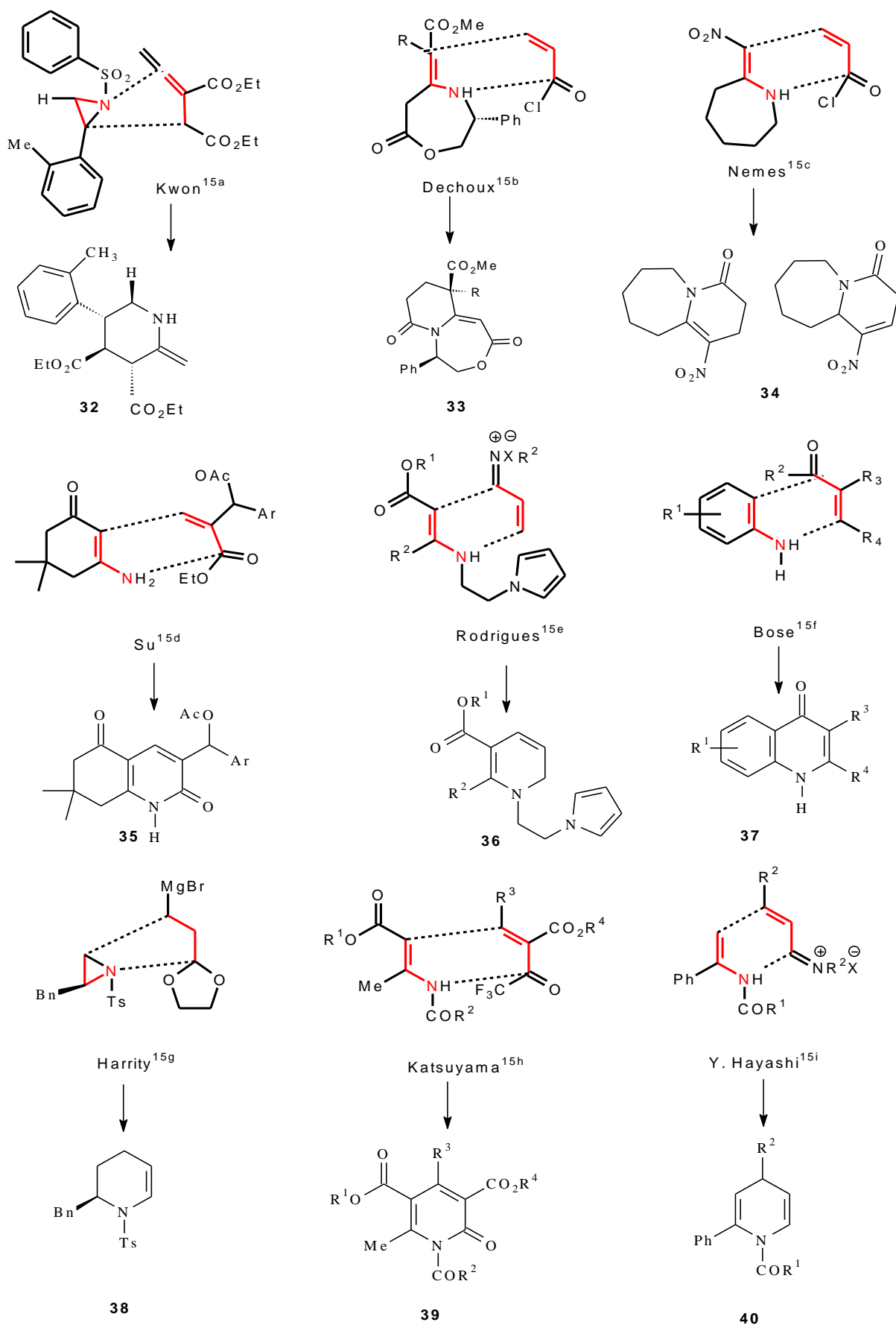


**Esquema 6.** Síntese da enaminona cíclica quiral<sup>13</sup>

#### 1.4 Reações de cicloadição formal aza-[3+3]

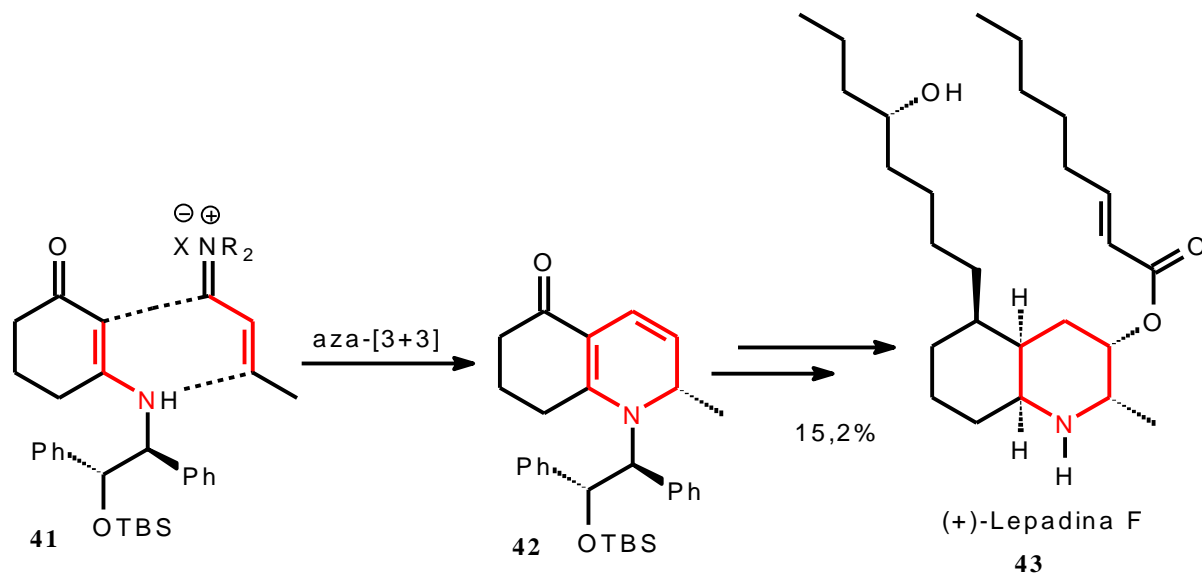
Reações de cicloadição formal aza-[3+3] é uma rota utilizada em síntese orgânica para obtenção de anel de seis membros, com a incorporação de três átomos de uma molécula e três átomos de outra molécula, ficando o átomo de nitrogênio presente no heterociclo nitrogenado formado.

As reações de cicloadição estão entre os métodos mais poderosos em síntese orgânica, devido à sua capacidade de formação de ligações múltiplas com controle regio- e estereoquímico. Assim, essas reações constituem estratégias altamente versáteis para a construção de heterociclos nitrogenados e na **Figura 4** encontram-se alguns exemplos de compostos nitrogenados obtidos via cicloadição formal aza-[3+3].<sup>14a-i,15</sup>



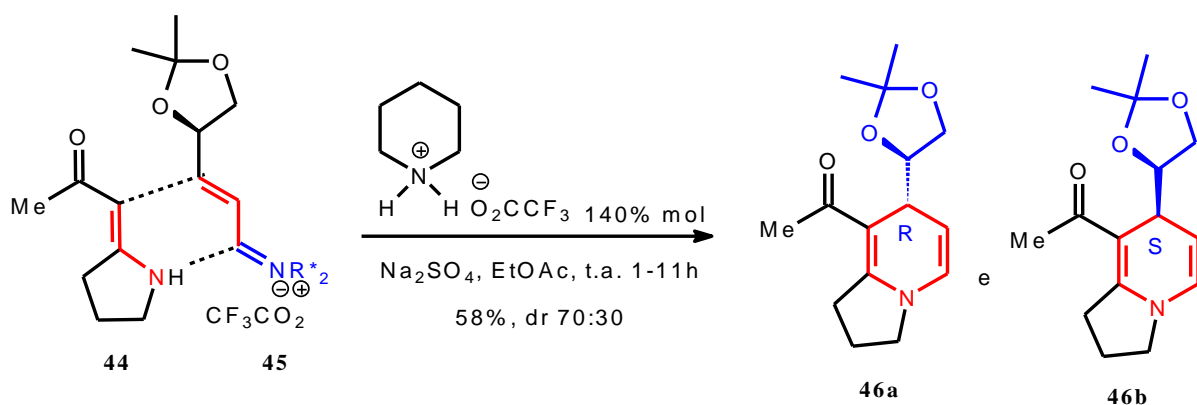
**Figura 4.** Exemplos recentes de síntese de heterociclos via cicloadição formal aza-[3+3]<sup>14a-i,15</sup>

Hsung *et al.* desenvolveu uma rota sintética para alcançar os alcaloides da família Lepadina, via reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminona cíclicas com íons imínio como etapa chave na construção do heterociclo nitrogenado **Esquema 7**.<sup>16-17a-c</sup>



**Esquema 7.** Síntese de (+)-Lepadina F via cicloadição formal aza-[3+3]<sup>16-17a-c</sup>

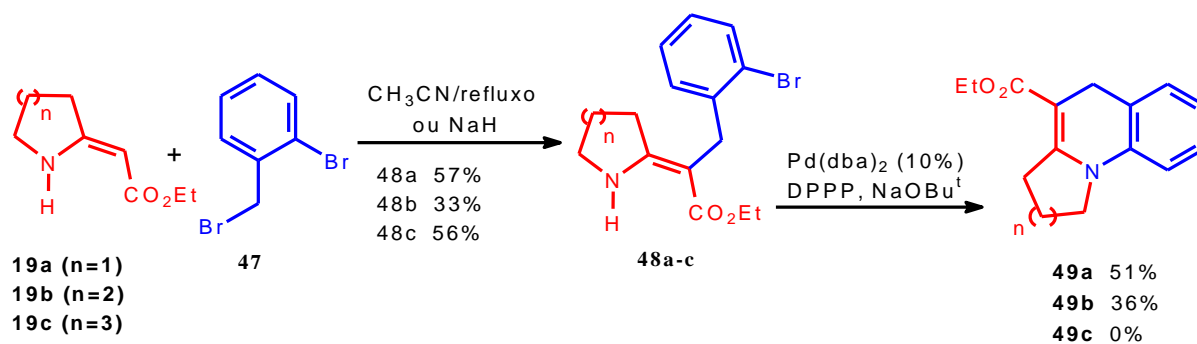
Hsung *et al.* realizou estudos sobre a indução assimétrica em reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas com íons aminios quirais na construção de heterociclos indolizidinonas, obtendo rendimentos moderados **Esquema 8**.<sup>18a-b</sup>



**Esquema 8.** Cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas e íons imínios<sup>18a-b</sup>



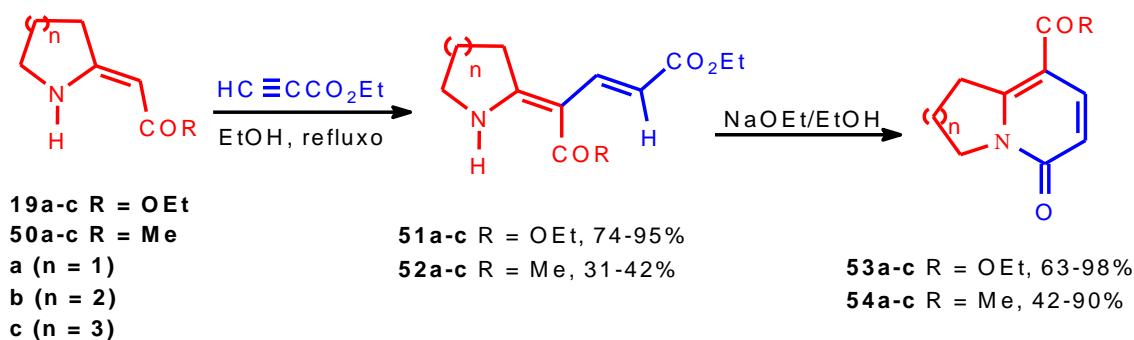
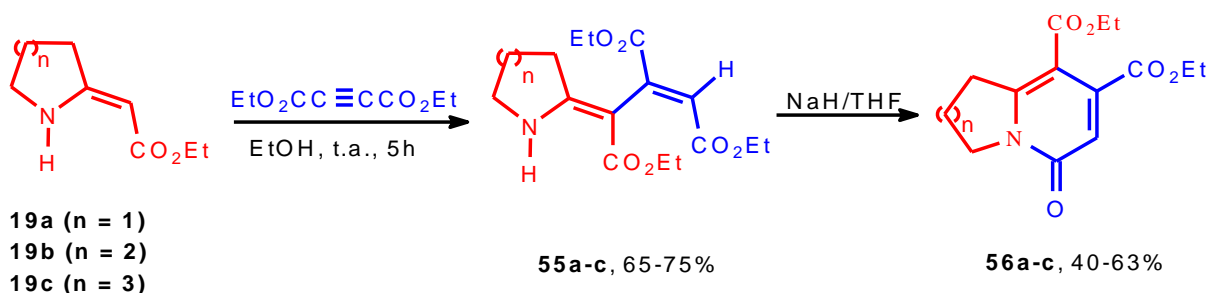
Cheng *et al.* investigou a reação de enaminonas cíclicas (**19a-c**) com (**47**) com objetivo de analisar a sua reatividade. Para a reação da enaminona de 7 membros com (**47**) em acetonitrila sob refluxo, obteve-se (**48c**) em 56% de rendimento e para as enaminonas de 5 e 6 membros não foi observado reação com a enaminona de 7 membros, ocorrendo apenas em meio alcalino na presença de NaH, com a formação de (**48a**) e (**48b**) em moderados rendimentos. A ciclização intramolecular de (**48a**) e (**48b**) ocorre via acoplamento com catalise de paládio, onde o nitrogênio da enaminona reage via S<sub>N</sub>2 com 2-bromo benzilbromo levando a formação dos heterociclos (**49a**) e (**49b**) em moderados rendimentos, (**48c**) sofre decomposição não obtendo (**49c**) Esquema 9.<sup>19</sup>



**Esquema 9.** Síntese de policiclos via cicloadição aza-[3+3] de enaminonas cíclicas<sup>19</sup>

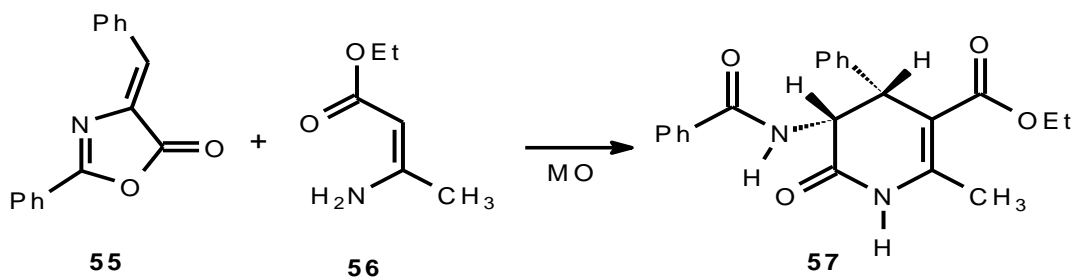
A reação entre (**19a**) e acetileno dicarboxilato é reportada por Nagasaka *et al.* em 1983, obtendo 5-oxaindolizidinonas.<sup>20</sup>

Cheng *et al.*<sup>21</sup> revisitou a reação de Nagasaka<sup>20</sup> avaliando a reatividade de (**19a-c**) com propiolato e acetileno dicarboxilato de etila obtendo as indolizidinonas com excelentes resultados, expandindo assim a reação para as enaminonas de 6 e 7 membros (**19b-c**) e (**50a-c**), obtendo heterociclos indolizidínicos, quinolizidínicos e pirrolazepínicos Esquema 10.



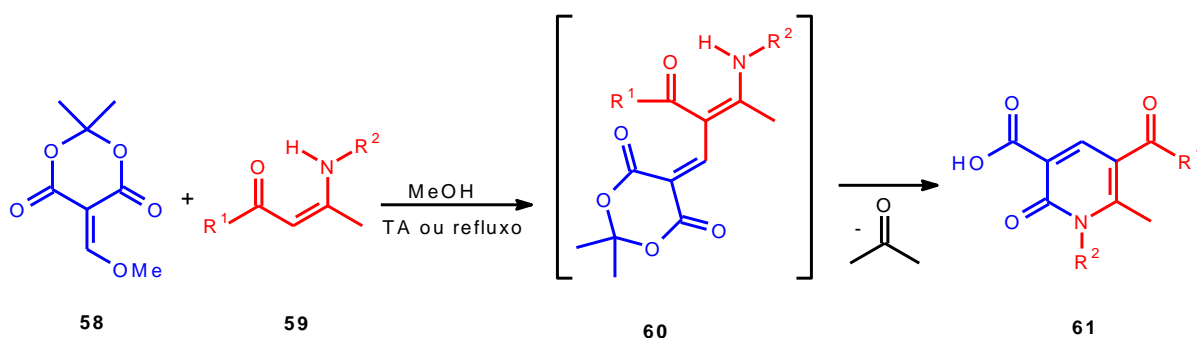
**Esquema 10.** Síntese de heterociclos nitrogenados via cicloadição aza-[3+3] de enaminonas cíclicas com derivados acetilênicos<sup>21</sup>

Eynde *et al.*,<sup>38</sup> relata que a síntese em larga escala de núcleos 2-piridonas através de reações de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas acíclicas com oxazolona mediadas por radiação de micro-ondas doméstico sem solventes obtendo compostos heterociclos 2-piridonas com elevada estereosseletividade com rendimento quantitativo **Esquema 11**.

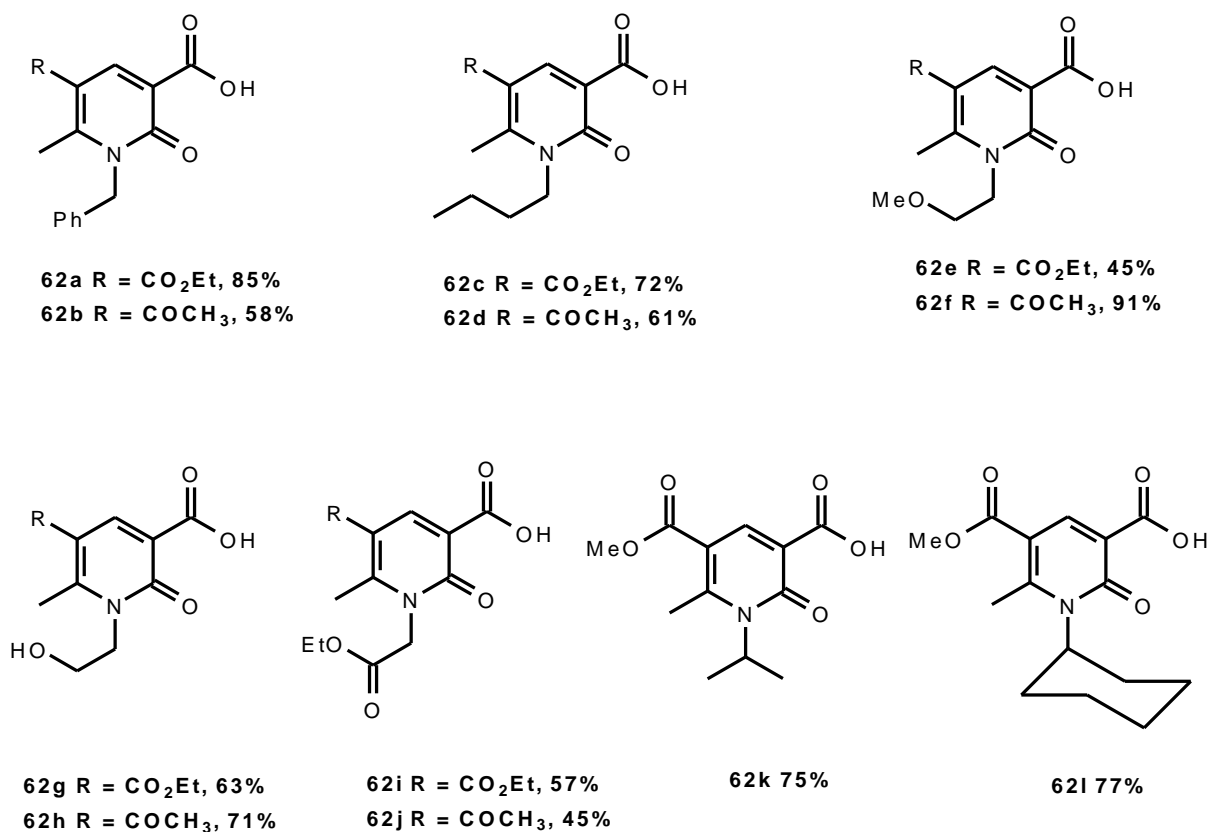


**Esquema 11.** Reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminona mediado por micro-ondas

Nosso grupo vem desenvolvendo a alguns anos estudos sobre a reatividade de enaminonas frente à eletrófilos via reação de cicloadição formal aza-[3+3] visando, a construção de núcleos heterociclos nitrogenados com elevada potencialidade biológica. Foi realizado um vasto estudo da reatividade de enaminonas acíclicas frente a aceptores de Michael como anidrido maleico, maleimidas,<sup>22</sup> metoximetilênico do ácido de Meldrum **Esquema 12**,<sup>23</sup> que proporcionou a obtenção de uma vasta biblioteca de 2-piridonas polifuncionalizados com excelentes rendimentos **Figura 5**.<sup>24a-c</sup>

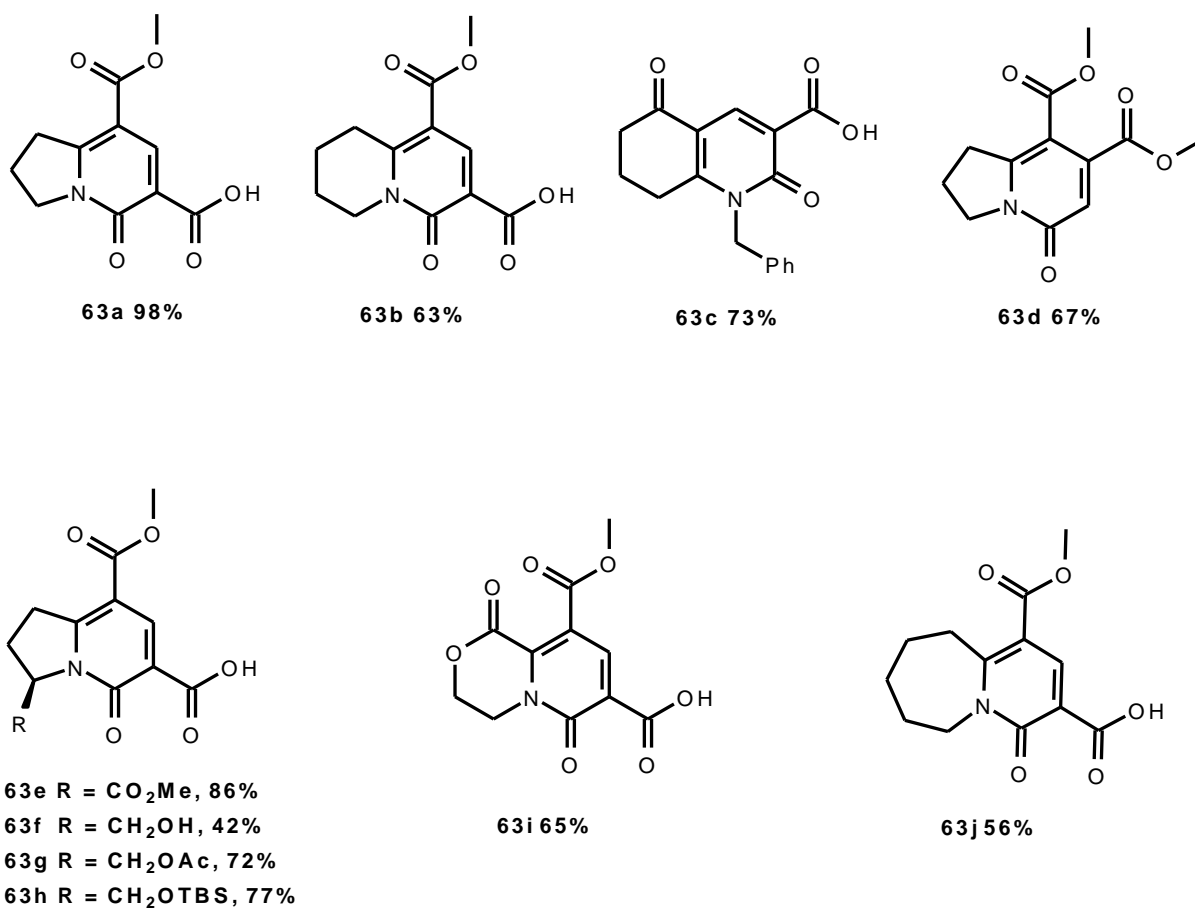


**Esquema 12.** Síntese de 2-piridonas via cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas acíclicas com metoxidometilênico do ácido de Meldrum<sup>24a-c</sup>



**Figura 5.** Exemplos de 2-piridonas sintetizadas pelo GPSQ<sup>24a-c</sup>

Mais recentemente essa metodologia foi expandida as enaminonas cíclicas obtendo aza-biciclos (**63a-j**) polifuncionalizados com excelentes rendimentos **Figura 6.**<sup>25</sup>



**Figura 6.** Biciclos sintetizados via cicloadição formal aza-[3+3] com enaminonas cíclicas<sup>25</sup>

## 2. Objetivos

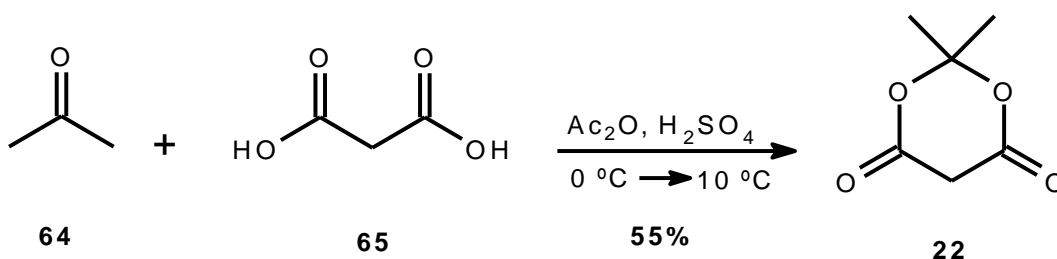
Nosso grupo de pesquisa vem há alguns anos desenvolvendo estudos sobre reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enamionas cíclicas e acíclicas frente à eletrófilos na construção de heterociclos nitrogenados e aplicação biológica dos mesmo. Sendo assim temos como objetivos: (a) expandir a metodologia de síntese de cicloadição formal aza-[3+3] de enamionas utilizando com eletrofilo as oxazolonas, ampliando à construção de novos heterociclos nitrogenados polifuncionalizados; (b) estudar o comportamento da reação em diferentes condições, temperatura ambiente, refluxo, ultrassom e radiação por micro-ondas; (c) avaliar a atividade biológica dos heterociclos.

### 3. Resultados e discussão

#### 3.1 - Síntese do ácido de Meldrum

A síntese do ácido de Meldrum (**22**) ocorreu de acordo com o protocolo disponível na literatura.<sup>26</sup> A reação procede entre acetona (**58**) e uma suspensão de ácido malônico (**59**) em anidrido acético em meio ácido **Esquema 13**. Por ser uma reação bem domesticada em nosso laboratório, podemos observar que a etapa de gotejamento da acetona ao meio reacional é de grande importância para obtenção de bons rendimentos, pois, quanto mais lento for à adição da acetona (**58**) favorecerá a formação do produto em maior rendimento, e também se deve tomar cuidado com a pureza do anidrido acético, pois, sem a presença de elevada concentração de ácido acético o rendimento é diminuído significativamente.

Ao final da adição da acetona já é visível à presença de precipitado branco em formatos de cristais tipo agulhas, deixa-se a mistura sobre agitação até atingir a temperatura ambiente, ao final colocou a reação em freezer. O sólido obtido é lavado com água gelada e acetona, obtendo um sólido cristalino com forma de agulhas incolores de PF 94-96 °C Lit.<sup>26</sup>102-103,5°C, caracterizado como ácido de Meldrum (**22**) em **55%** de rendimento.



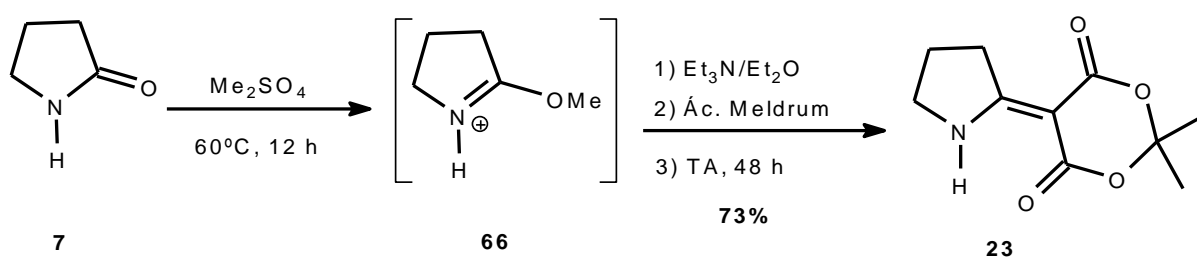
**Esquema 13.** Síntese do ácido de Meldrum **22**<sup>26</sup>

#### 3.2 - Síntese da enaminona cíclica **50a**

Sendo o objetivo estudar a reatividade das enaminonas cíclicas em reações de cicloadição formal aza-[3+3], a síntese da enaminona (**50a**) foi realizada segundo a literatura

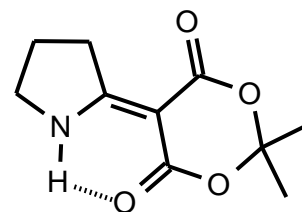
e adaptada pelo nosso grupo. Foi utilizada como precursor a 2-pirrolidona (**7**) que sofre reação de eterificação com DMS a 60°C sobre agitação magnética, ficando o meio reacional nessa temperatura em atmosfera de argônio por 12 horas.

No mesmo meio reacional a temperatura de 0°C e atmosfera de argônio a temperatura não pode ser superior a 0°C, adiciona-se uma mistura de Et<sub>3</sub>N anidro em Et<sub>2</sub>O anidro através de canula, ao meio reacional, gota-a-gota sob forte agitação magnética em atmosfera de argônio. Ao termino da adição da mistura adiciona-se rapidamente o ácido de Meldrum (**22**) em uma única porção, deixa a reação atingir temperatura ambiente ficando a mesma por 48 horas, após, o termino da reação, o solvente foi evaporado e o sólido lavado com MeOH gelado, obtendo-se um sólido branco com PF: 171-173 °C, PF, Lit.<sup>27-28</sup> 171 °C, rendimento 73%.



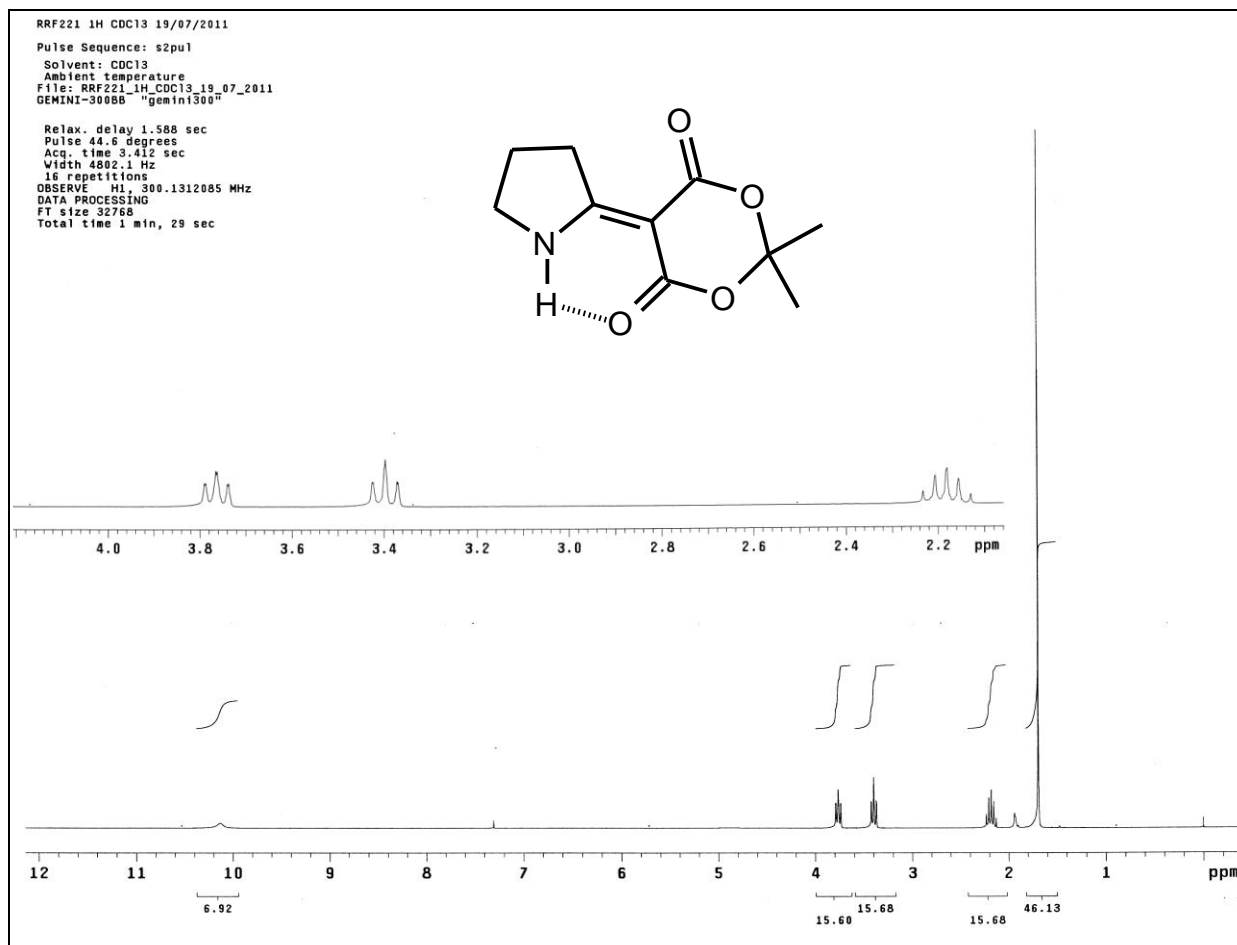
**Esquema 14.** Síntese do alquilideno do ácido de Meldrum **23**<sup>27-28</sup>

Inicialmente foi observado na análise do espectro no IV (pastilha de KBr) a banda de absorção em 2994 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C-H característicos de grupos metilênicos. A banda de absorção em 3274 cm<sup>-1</sup> referente a estiramento da ligação N-H, enquanto que as absorções em 1716, 1662 cm<sup>-1</sup> referentes a ligações C=O das carbonilas. Observa-se uma banda de absorção em 1583 cm<sup>-1</sup> associado ao estiramento da ligação C=C, a qual apresenta estiramento médio quando comparado as ligações olefinicas de alcenos isolados devido ao caráter de ligação simples que a dupla adquire proporcionado pela conjugação com a carbonila. Pode-se observar também uma banda larga, no entanto pequena, a qual estar associada à formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular de acordo com a **Figura 7**.



**Figura 7**

Na análise de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,65 (s, 6H), 2,09-2,19 (quint., 2H), 3,36 (t, J 7,5Hz, 2H), 3,72 (t, J 7,8Hz, 2H), 10,09 (sl, 1H), sinais que confirmam a formação do alquilideno do ácido de Meldrum (**23**) **Figura 8**.



**Figura 8.** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  do composto **23**

Na análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (**23**), observou-se os sinais em 20,7, 34,8 e 48,30 ppm associados aos carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ). O sinal em 26,5 ppm correspondente aos carbonos dos grupos metilas ( $\text{CH}_3$ ). Ainda foram observados os sinais em 81,58, 103,1, 166,4, 176,8 ppm referem-se aos carbonos não hidrogenados ( $\text{C}_0$ ) **Figura 9**.

Após a caracterização de (**23**), procedeu com a síntese de (**50a**), para tal é realizado a reação em meio básico com NaOMe em MeOH anidro **Esquema 15**.



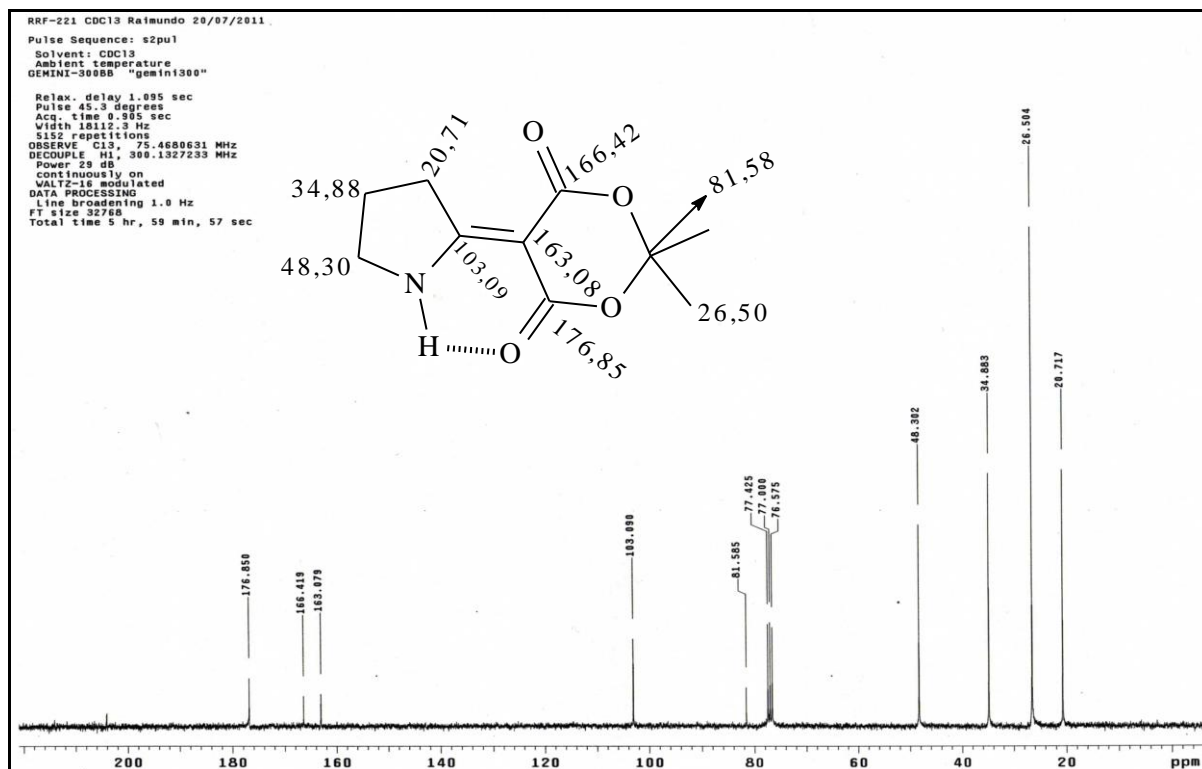
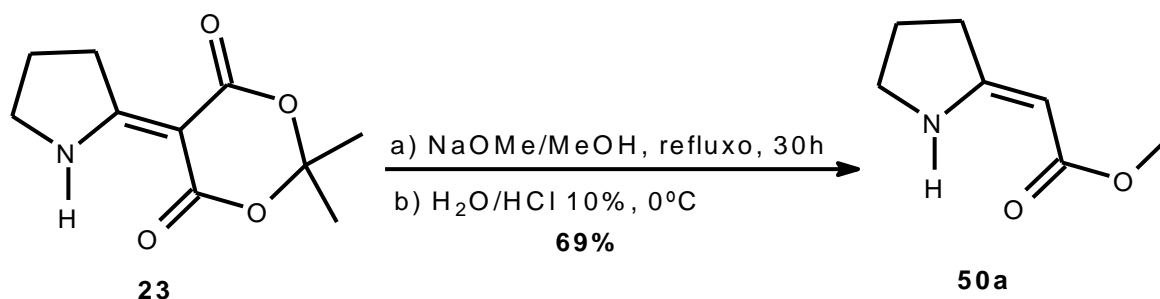


Figura 9. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **23**



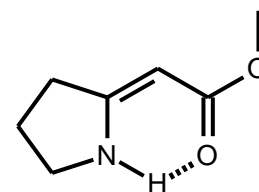
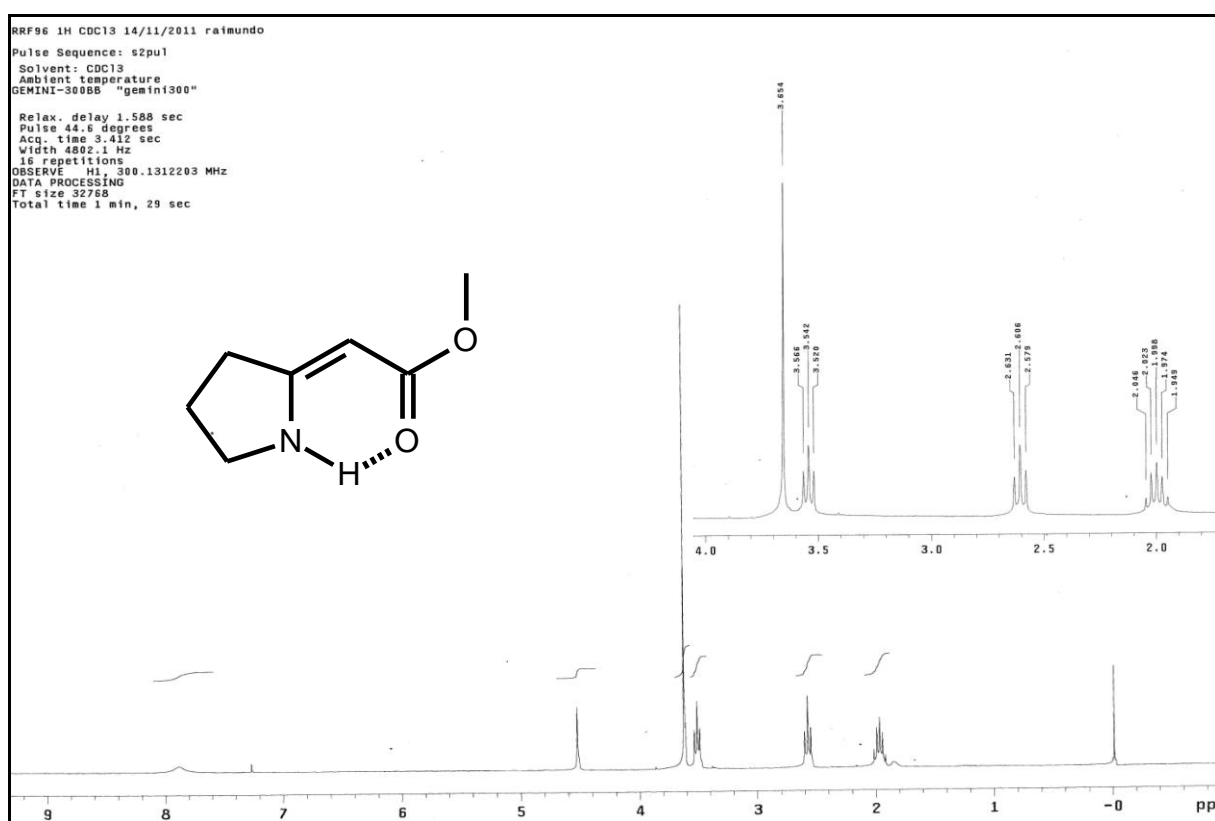
### Esquema15. Síntese da enaminona cíclica **50a**

Foi realizada uma comparação com os dados da literatura,<sup>29-30</sup> análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e IR confirmando a síntese da enaminona, (**50a**) onde no espectro no IR apresenta bandas características de estiramento (NH) em  $3274\text{ cm}^{-1}$ ,  $1715\text{ cm}^{-1}$  estiramento de carbônila de éster ( $\text{OC}=\text{O}$ ) e em  $1663\text{ cm}^{-1}$  banda de ligação de olefina o que indica a formação da enaminona.

No RMN de  $^1\text{H}$  podem-se observar um quinteto em 1,99 ppm correspondente as hidrogênios metilênicos, dois tripletos um em 2,61ppm ( $J=7,5\text{Hz}$ ) correspondendo aos hidrogênios alílicos da ligação olefínica ( $\text{C}=\text{C}$ ), e segundo tripleto em 3,54 ppm ( $J=6,6\text{Hz}$ )

correspondendo aos hidrogênios  $\alpha$ -amina<sup>27</sup> os hidrogênios da metoxila apresentam deslocamento em 3,65 ppm. O hidrogênio olefínico apresenta deslocamento em 4,56 ppm.<sup>27</sup>

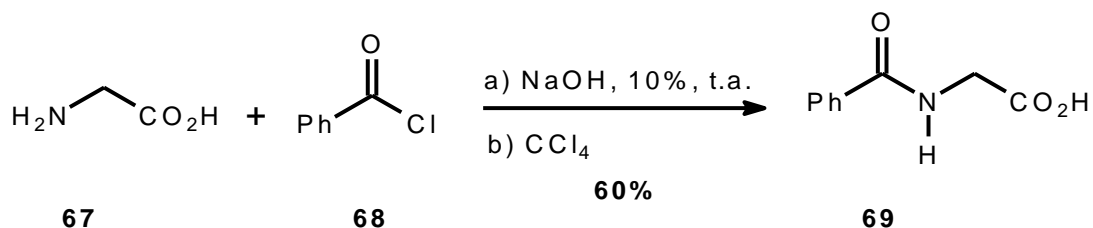
A confirmação da estereoquímica da molécula, (**50a**) pode ser enfatizada pelo deslocamento químico do hidrogênio (NH) que apresenta deslocamento em 7,90 ppm, como um singlete largo bastante desprotegido, o que reforça a existência de uma ligação de hidrogênio intramolecular configurando a estabilidade do isômero *Z-s-Z*.

**50a****Figura 10****Figura 11.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **60**

### 3.3 Síntese do ácido hipúrico

A síntese do ácido hipúrico foi realizada como já descrito na literatura,<sup>31</sup> em uma suspensão de glicina em solução de NaOH PA 10% (m/v), onde foi gotejado cloreto de benzoíla lentamente sob forte agitação magnética, onde era visível a formação de um sólido branco imediatamente a adição do cloreto de benzoíla (**68**). Ao término da adição deixou-se sob agitação por 30 minutos, verteu-se a solução em um béquer com gelo, corrigiu-se para o

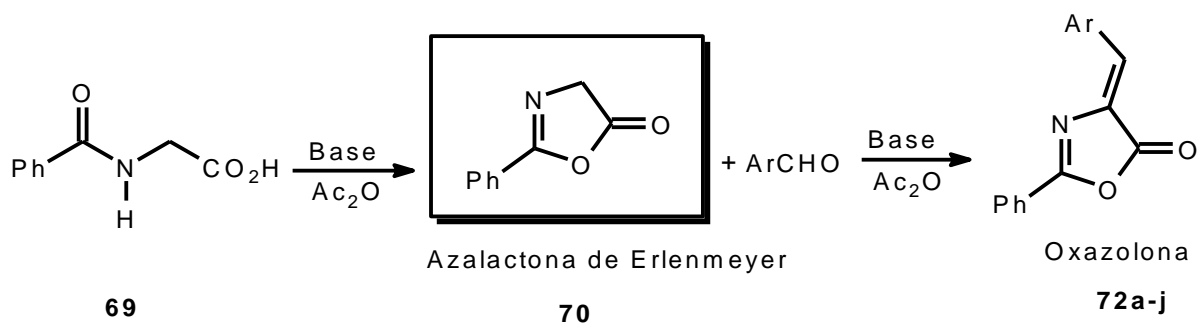
pH=2, filtrou-se o sólido a vácuo obtendo-se um sólido branco. Para remover o ácido benzóico residual, seguiu de tratamento em refluxo como tetracloreto de carbono por 12 horas sob refluxo para eliminar o ácido benzóico, evaporou a pressão reduzida, recristalizou em EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1, ficando no freezer por 12 horas, filtrou a vácuo lavou-se com etanol gelado. Obtendo um sólido branco com rendimento 60%, PF: 186-187 °C, (lit.<sup>31</sup> PF: 186-189 °C).



**Esquema 16.** Síntese do ácido Hipúrico

### 3.4. Síntese das oxazolonas

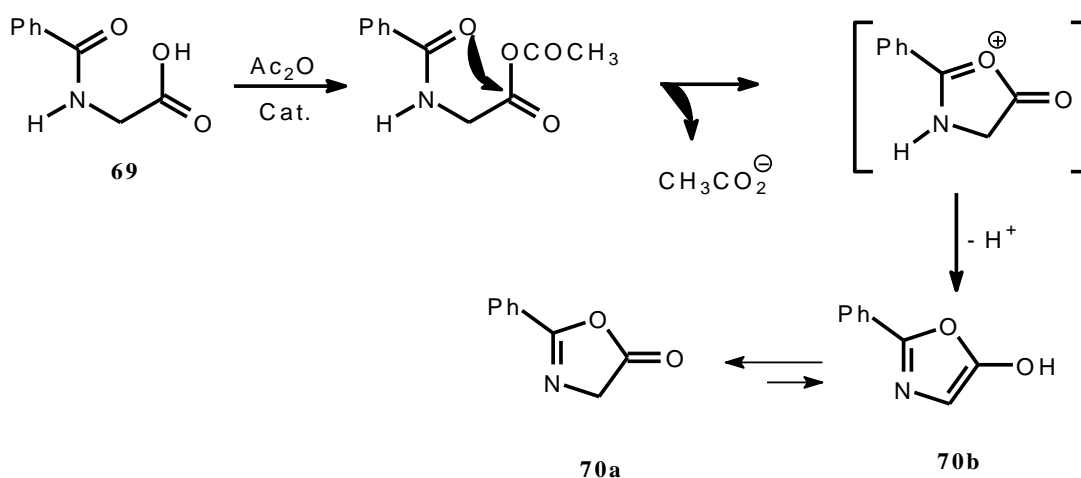
A síntese das oxazolonas se deu como já descrito na literatura,<sup>32-35</sup> ácido hipúrico, em anidrido acético e aldeído na mesma relação molar em refluxo, sendo o tempo de reação dependente do aldeído utilizado, **Tabela 1**. Ao termino da reação adiciona-se álcool etílico deixando no freezer, onde precipita as oxazolonas correspondentes.



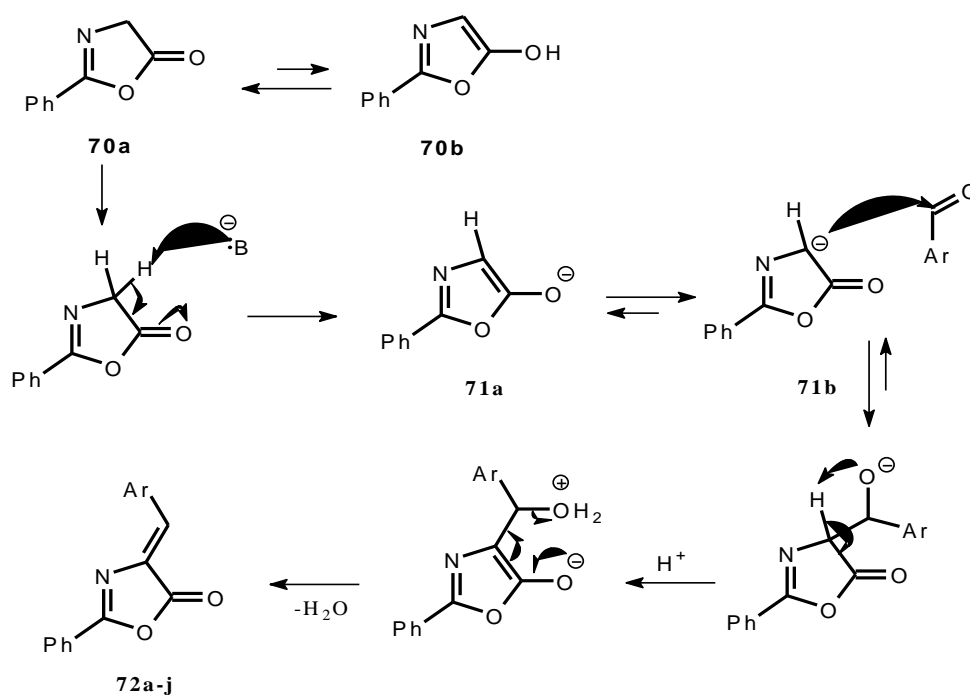
**Esquema 17.** Síntese das oxazolonas **72a-j**

A reação de síntese da oxazolona ocorre com um ataque nucleofílico intermolecular, com formação da azalactona de Erlenmeyer (**70**) seguida de uma desprotonação pela base,

que leva a uma condensação de Knoevenagel, com perda de água, levando a formação da oxazolona (**70a-j**). A caracterização das oxazolonas foi realizado inicialmente com a comparação do ponto de fusão com a literatura<sup>32-35</sup> **Tabela 1** e por análise de dados no infravermelho. Sendo observado estiramento característico de bandas de olefina C=C em  $1655\text{ cm}^{-1}$  o que evidencia a formação do aduto de Knoevenagel com a formação da oxazolona, como pode ser analisado nas propostas do mecanismo nos **Esquemas 18 e 19**.

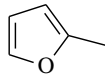
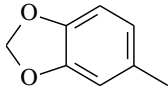


**Esquema 18.** Proposta do mecanismo da síntese da azalactona de Erlemmayer<sup>32</sup>



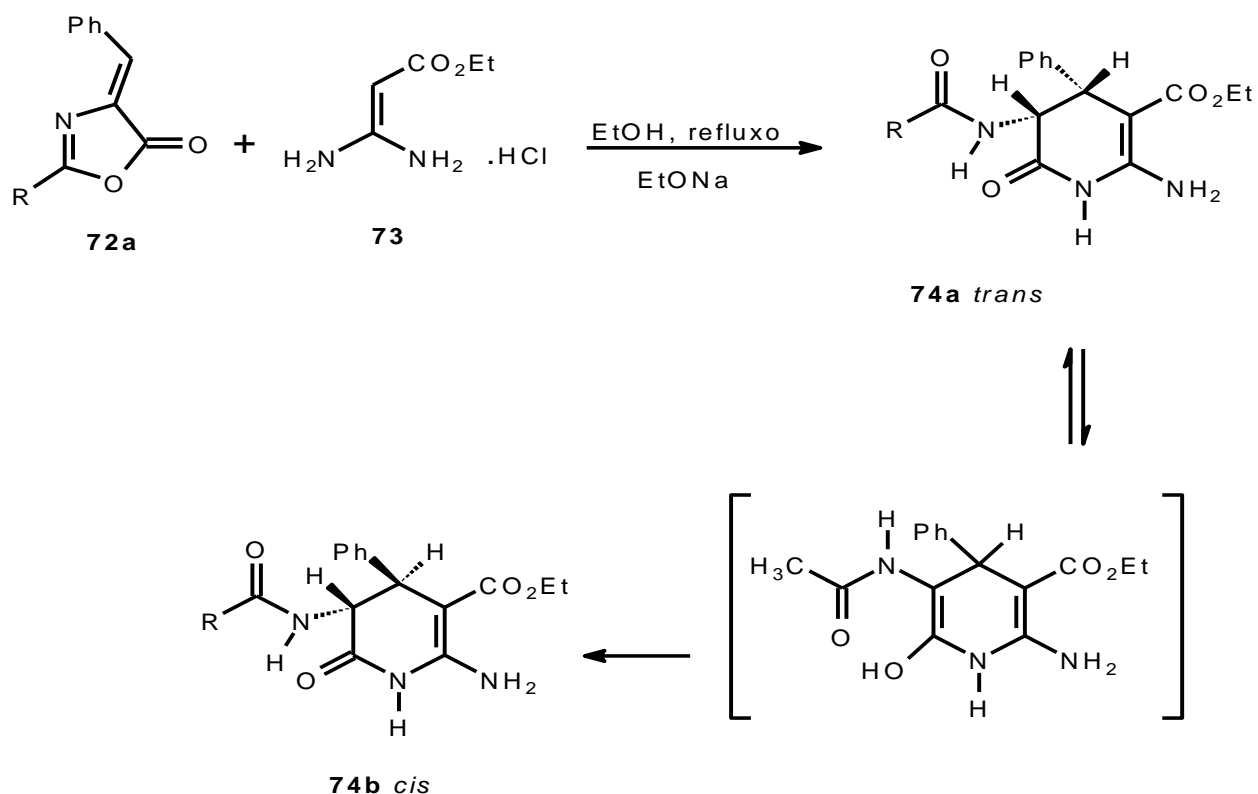
**Esquema 19:** Mecanismo de síntese das oxazolonas<sup>32</sup>

**Tabela 1.** Análise física das oxazolonas

Oxazolona	Ph =	Tempo (horas)	Rendimento %	PF °C	PF lit. <sup>33-36</sup> °C
<b>72a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	65	163	165-166
<b>72b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	61	195-197	196
<b>72c</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	62	238-240	237-239
<b>72d</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	34	165-166	166
<b>72e</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	38	176-178	174-166
<b>72f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	39	157-159	159-161
<b>72g</b>	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	42	138-139	140
<b>72h</b>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	0,5	26	216-217	210-212
<b>72i</b>		1	56	171-172	172
<b>72j</b>		1	49	196-198	197

Após obter as oxazolonas (**72a-j**) iniciamos nosso estudo reacional, visando à síntese de heterociclos nitrogenados através de reações de cicloadição formal aza-[3+3] de enamionas cíclicas com oxazolonas.

Meyer *et al.*<sup>38</sup> citado por Eynde *et al.*<sup>36</sup> relata a obtenção de núcleos dihidropiridona (**73**) *cis* e (**73**) *trans* sob refluxo na presença de EtONa, a obtenção dos isômeros depende do tempo reacional devido a estabilidade dos mesmos, sendo assim a síntese do isômero *trans* foi obtida em 0,5 hora, sendo isolado e caracterizado mais devido a sua menos estabilidade este convertido no isômero *cis*, com aumento do tempo reacional, passando a observar na análise de RMN de <sup>1</sup>H com constante de acoplamento referentes apenas os sinais do isômero *cis* Esquema 20, Tabela 2.



**Esquema 20.** Síntese de núcleos dihidropiridona quirais

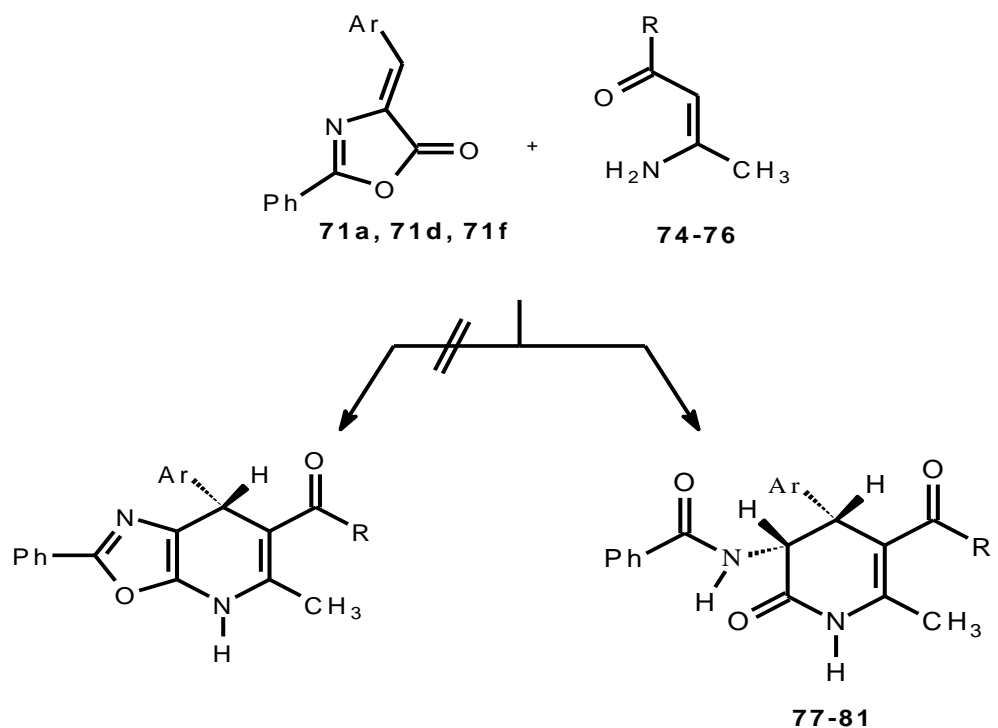
**Tabela 2.** Dados dos grupos funcionais das dihidropiridonas quirais de Meyer<sup>38</sup>

	R	PF °C	IV (KBr) cm <sup>-1</sup>	RMN (DMSOd <sub>6</sub> ) δ em ppm (J em Hz)	
				H <sub>(4)</sub> d	H <sub>(5)</sub> dd
<b>74a cis</b>	CH <sub>3</sub>	228-229	3360, 3240, 3200, 1690, 1660, 1610	4,2	4,8
<b>74b trans</b>	CH <sub>3</sub>	250-252	3400, 3300, 3120, 1700, 1660, 1610	3,9	4,4
<b>75a cis</b>	Ph	138-139	3400, 3280, 1700, 1650, 1620	4,4	5,0
<b>75b trans</b>	Ph	220-222	3400, 3380, 1700, 1660, 1610	4,1	4,6

Eynde et al.<sup>36</sup> com intuito de melhorar a síntese de 2-piridonas, aplicou a síntese dos heterociclos nitrogenados irradiação por micro-ondas doméstico sem solvente, em larga escala o que propocionou a obtenção de heterociclos nitrogenados em rendimentos quantitativos.

Na busca de melhorar a aplicação de enaminonas na reação de cicloadição formal aza-[3+3], resolvemos revisitar o trabalho de Eynde *et al.*, onde é relatado a síntese de 2-piridonas e dihidropiridonas via reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas acíclicas, e

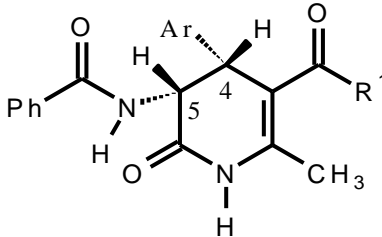
oxazolonas mediado por microondas doméstico, sem solvente e em larga escala nesse trabalho são obtidos núcleos dihidropiridonas com elevada estereosseletividade, tendo sido obtido como produto mais estável o isômero *cis* ( $^3J_{H_4-H_5} = 7\text{Hz}$ , correspondendo a  $^3J_{H_{\text{axial}} - H_{\text{equatorial}}}$ ), **Esquema 21** compostos **77 – 81** foram obtidos de maneira similar.<sup>36-37</sup>



**Esquema 21.** Piridonas obtidas via cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas acíclicas e oxazolonas<sup>36-37</sup>

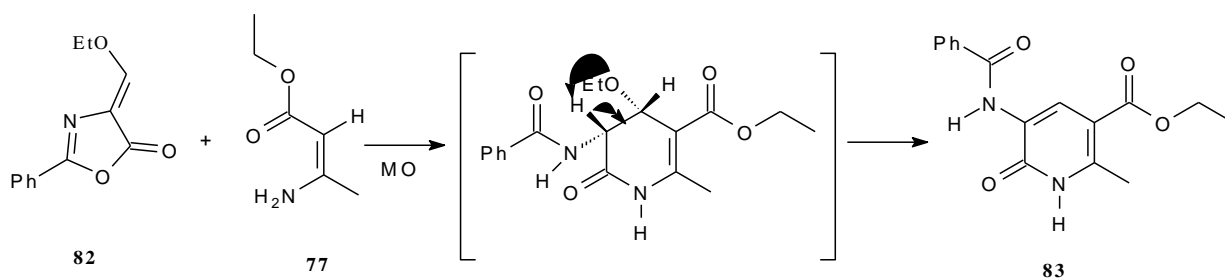
**Tabela 3.** Dihidropiridonas obtidas por Eynde *et al*<sup>37</sup>

	<b>71a</b>	<b>71d</b>	<b>71f</b>	<b>74</b>	<b>75</b>	<b>76</b>
Ar	Ph	4-(NO <sub>2</sub> )Ph	4-(OCH <sub>3</sub> )Ph	-	-	-
R	-	-	-	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HN-Ph	CH <sub>3</sub>
	<b>77</b>	<b>78</b>	<b>79</b>	<b>80</b>		<b>81</b>
Ar	Ph	Ph	Ph	4-(OCH <sub>3</sub> )Ph		4-(NO <sub>2</sub> )Ph
R	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HN-Ph	CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

**Tabela 4.** Dados físicos e espectrais selecionados dos compostos **77-81**


	R	R <sup>1</sup>	PF (°C) (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	LR (KBr) V (cm <sup>-1</sup> )	RMN (DMSOd <sub>6</sub> ) δ (ppm) H- 4 (d) H-5 (dd) (7 Hz) (7,7 Hz)
<b>77</b>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	200-1	3370, 3200, 3140, 1680, 1620	4,5    5,2
<b>78</b>	H	NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	253-5	3420, 3380, 3200, 1680, 1660, 1630	4,5    5,2
<b>79</b>	H	CH <sub>3</sub>	207-9	3300, 3200, 3120, 1680, 1640	4,4    5,1
<b>80</b>	4-(OCH <sub>3</sub> )	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	212-4	3370, 3200, 3120, 1680, 1620	4,5    5,1
<b>81</b>	4-(NO <sub>2</sub> )	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	201-2	3450, 3320, 3120, 1690, 1630	4,5    5,2

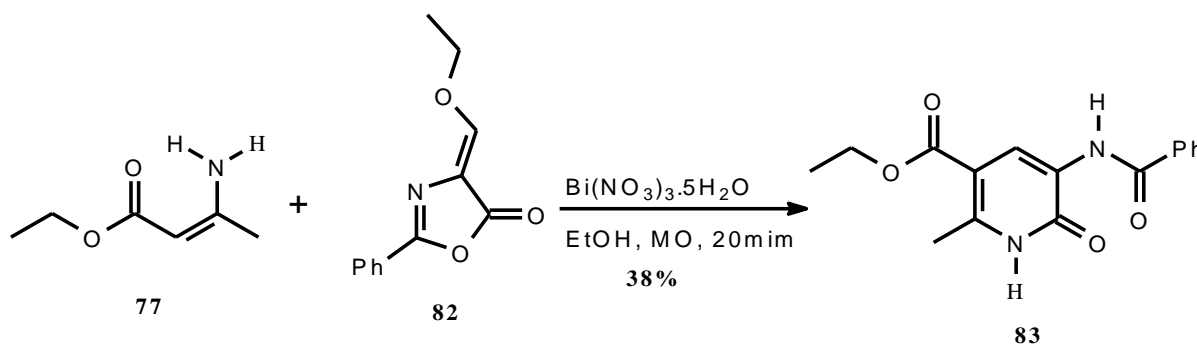
Eynde et al.<sup>37-38</sup> relata a síntese de 2-piridonas via enaminonas com 2-fenil-4-(etoximetileno)-oxazolona através de aza-anelação mediado por irradiação de micro-ondas doméstico, sem solvente, com rendimento quantitativo **Esquema 22**.

**Esquema 22.** Síntese de 2-piridonas mediado por irradiação de micro-ondas doméstico

A síntese de (**83**) já é descrito na literatura, sua síntese é realizada em macro escala mediado por micro-ondas sem solvente, porem não foi possível obter os dados na literatura



nos estudos de Eynde. Sendo assim resolvemos estudar a síntese de (**83**) mediado por micro-ondas usando como solvente EtOH em pequena escala, não foi observado formação do heterociclo quando a reação foi realizada com solvente, no entanto ao realizar a reação catalisada por  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  10% mol em EtOH observou a formação do heterociclo 2-piridona (**83**).



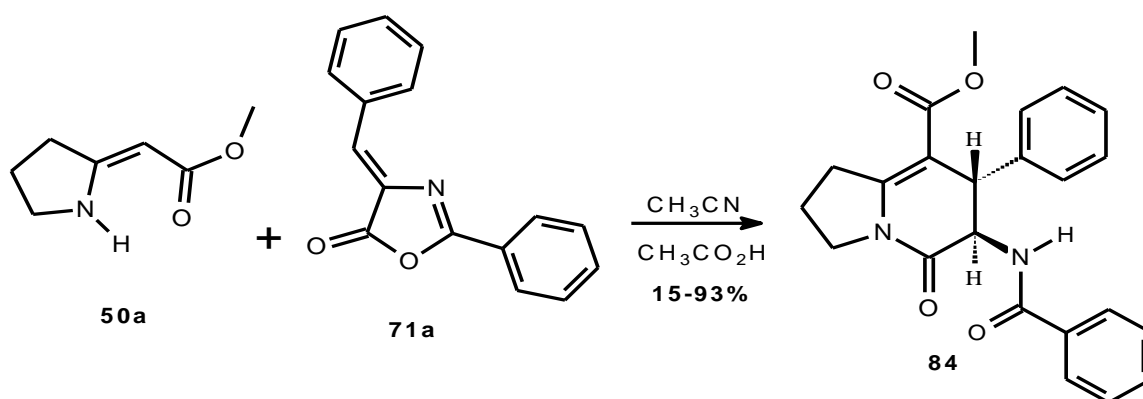
**Esquema 23.** Síntese de 2-piridona.

### 3.5 - Sínteses de biciclos nitrogenados via cicloadição formal aza-[3+3]

Com intuito de ampliar a aplicação de oxazolonas na síntese de heterociclos nitrogenados, resolvemos avaliar sua reatividade frente à enaminonas cíclicas até então desconhecida na literatura.

A literatura descreve o uso de irradiação por micro-ondas na síntese dos heterociclos via enaminonas acíclicas na ausência de solvente. Em nosso caso isso não foi possível, pois a enaminona usada é sólida, (**50a**) assim o uso de solvente se fez necessário, uma vez que os dois reagentes são sólidos.

Em um balão foi misturada a enaminona, (**50a**) e a oxazolona, (**71a**) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  sob agitação magnética a T.A. não foi observado a formação do produto, assim o meio reacional foi levado a refluxo, acompanhando a reação por cromatografia por camada delgada, CCD, não sendo observado reação. Dessa forma resolvemos introduzir ao meio reacional, catalise de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  10% mol, com intuito de favorecer o caráter eletrofílico do carbono carbonílico da oxazolona, devido a coordenação com bismuto, e pode-se observar os reagentes sendo consumidos com formação de um único produto, com rendimento de **15-93%**, que foi caracterizado como composto (**84**) **Esquema 24**.



**Esquema 23.** Reação de cicloadição formal aza-[3+3] de **50a** com **71a**

Um ponto que nos chamou a atenção foi que mesmo sendo consumidos os reagentes os rendimentos eram diferentes, **Tabela 4** isso nos levou a supor que um intermediário (aduto de Michael) se forma consumindo os reagentes com 20 horas de reação sob refluxo onde o mesmo apresenta baixa estabilidade nas condições de purificação, sendo assim o mesmo decompõe, sendo apenas caracterizado o heterociclo nitrogenado, sendo necessário um árduo tempo reacional a temperatura de refluxo, o desenrolar da reação até a formação do heterociclo como descrito na proposta de mecanismo para obtenção dos heterociclos nitrogenados indolizidinonas **Esquema 23**.

**Tabela 4 .** Condições reacionais sob refluxo para a síntese de **84**

Condição	Catalisador (10% mol)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Sem catalise	T.A.	48	Não reage
2	Sem catalise	Refluxo	48	Não reage
3	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Refluxo	20	15
4	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Refluxo	34	25
5	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Refluxo	96	93

Mesmo a catalise de bismuto mostrando-se eficiente com excelente rendimento, em 96 horas o tempo reacional ainda não era satisfatório. Com objetivo de diminuir o tempo da reação, repetiu-se a mesma reação em diferentes condições visando à formação do heterociclo. Inicialmente a reação foi realizada sob refluxo, como pode ser visto na **Tabela 5**, variando-se o solvente e o catalisador. Observou-se que a reação em cachaça com catalise do sal de bismuto do ácido L(+)-tartárico foi a que apresentou melhor rendimento. Alcançando

um rendimento considerado bom e com um solvente de baixo custo e inovador, a cachaça mostrou-se bastante eficiente na síntese do heterociclo (**84**).

O que também nos chamou atenção pra esta reação é que não foi isolado nenhum intermediário mesmo detectando o consumo total dos reagentes nos tempos indicados nas tabelas nas mesmas condições e diferentes tempos reacionais, nos induz a propor que o fator de retenção (RF) do eventual intermediário deve ser muito próximo ao do heterociclo dessa maneira foi muito importante manter o composto sobre refluxo por longo tempo podendo assim alcançar o tempo necessário para conversão do produto do intermediário no heterociclo nitrogenado via cicloadição formal aza-[3+3] (**84**).

**Tabela 5.** Comportamento reacional da síntese de **84** em diferentes solventes e catalisadores

condição	Catalisador (10 % mol)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
<b>1</b>	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CN	96	93
<b>2</b>	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	Tolueno	48	MC
<b>3</b>	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	1,4- dioxano	48	MC
<b>4</b>	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	o-xileno	48	MC
<b>5</b>	BiI <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	24	11
<b>6</b>	Bi[O <sub>2</sub> CCH(OH)CH (OH)CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> .5H <sub>2</sub> O	Cachaça	48	73
<b>7</b>	SnCl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	24	45
<b>8</b>	SnCl <sub>2</sub>	Cachaça	24	MC

MC: Mistura Complexa

Cachaça: não foi realizada uma análise química.

Em função da nossa insistência em melhorar cada vez mais nossos estudos para obtenção do heterociclo nitrogenado, já estando estabelecido o comportamento da síntese do heterociclo (**84**), resolvemos expandir os estudos aplicando ao meio reacional frequência de ultrassom e irradiação de microondas **Tabela 6**.

A síntese do heterociclo mediado por ultrassom não se mostrou eficiente, pois, foram obtidos rendimentos moderados, mas com tempo reacional ainda longo. A reação mediado por micro-ondas mostrou-se muito eficiente, onde conseguimos em 30 minutos obter 93% rendimento, mesmo resultado alcançado em refluxo com 96 horas de reação, sendo a reação em micro-ondas a condição mais versátil para obtenção do heterociclo indolizidinona (**84**),

com catalise de acido acético, sendo esse de baixo custo, não tóxico, isento de metal, sendo um excelente catalisador, dentro dos princípios da química verde.

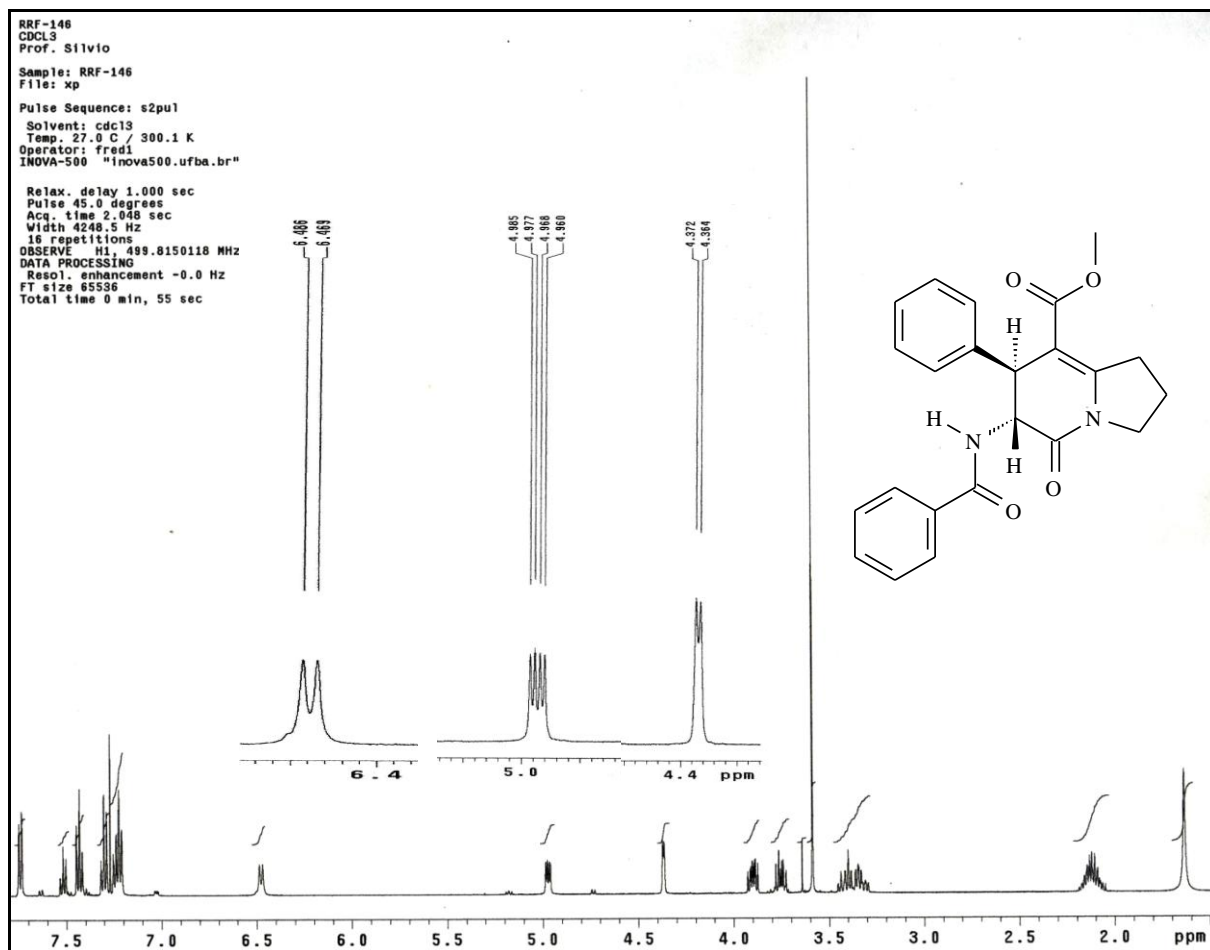
**Tabela 6.** Aplicação de ultrassom e micro-ondas na síntese de **84**

Condição	Catalisador 10% mol	Solvente	Ambiente	Tempo (horas)	Rendimento %
1	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	Acetonitrila	Ultrassom	38	50
2	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	Etanol	Ultrassom	38	45
3	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	Cachaça	Ultrassom	38	43
4	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H 1 gota	Acetonitrila	Micro-ondas	30 minutos	93
5	Bi[O <sub>2</sub> CCH(OH)CH(OH) CO <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> .5H <sub>2</sub> O	Cachaça	Micro-ondas	40 minutos	73

### 3.6 - Elucidação estrutural do composto **84**

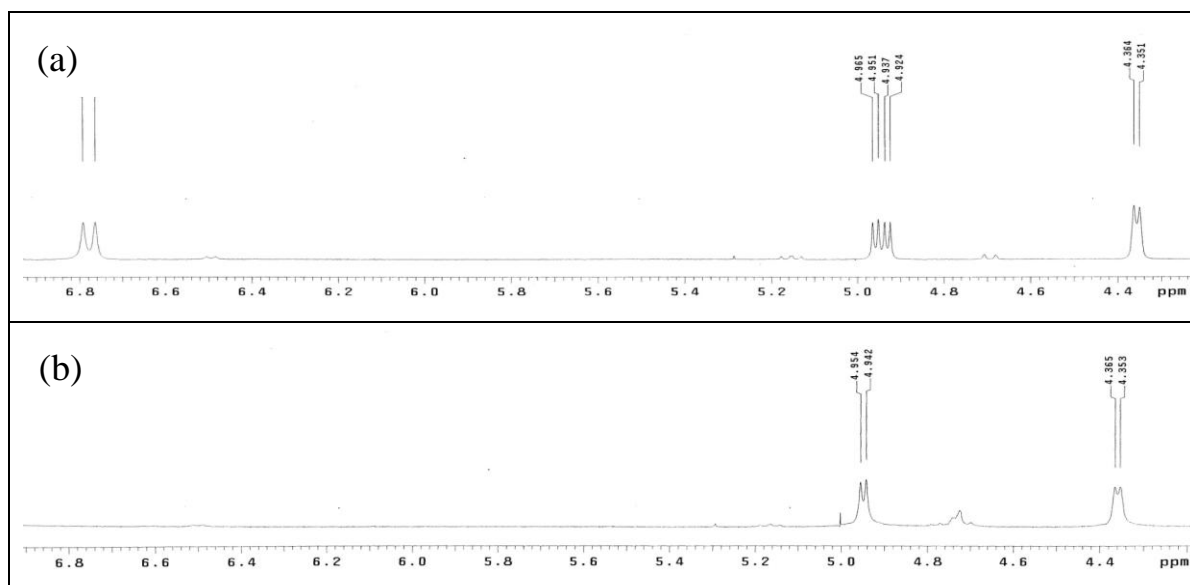
A elucidação do composto (**84**) permitiu estabelecer a sua estrutura como sendo a indolizidinona com os dois centros quirais com geometria relativa *trans*. Inicialmente observou no espectro no IR, do composto (**84**) uma banda de absorção em 3254 cm<sup>-1</sup> correspondente a ligação N-H de amida, além de apresentar bandas em 1698 e 1681 cm<sup>-1</sup> correspondendo à ligação de carbonila C=O de amidas, além de uma banda de C=O de éster em 1634 cm<sup>-1</sup>, uma banda de grupo olefinico C=C em 1584 cm<sup>-1</sup> absorção característicos em núcleos heterociclos nitrogenados.

Na análise do espectro RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **Figura 12** pode-se observar um dubleto em 4,37 ppm (<sup>3</sup>J = 4,0 Hz) referente ao hidrogênio H-4 do carbono α, β-éster (CH), um duplo dubleto em 4,97 ppm H-5 com constantes (<sup>3</sup>J = 4,0 e 8,5 Hz) do carbono α-amida e um dubleto em 6,48 ppm referente ao grupo NH com constante (<sup>3</sup>J = 8,5 Hz).

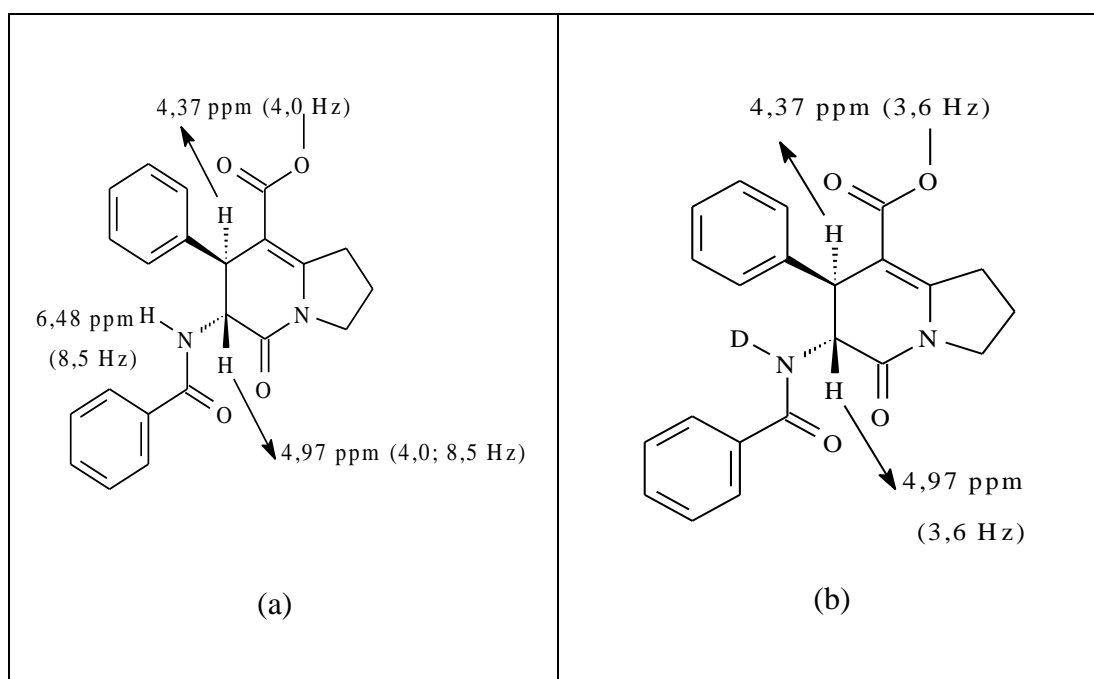


**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**

**Figura 13** pode-se observar que, devido a maior acidez do hidrogênio em 6,48 ppm ( $\text{O}=\text{C}-\text{NH}$ ) foi possível afirmar através de troca química com adição de óxido de deutério ( $\text{D}_2\text{O}$ ), ao solvente deuterado, promovendo a troca do hidrogênio por deutério, o que suprimiu o dubleto em 6,48 ppm, comprovando o acoplamento com o hidrogênio em 4,97 ppm, ficando nítida a confirmação que a constante de  $^3\text{J} = 8,5\text{Hz}$  é do acoplamento do H-5  $\alpha$ -amida com o hidrogênio do porção amida ( $\text{O}=\text{C}-\text{NH}$ ) além de poder elucidar a estereoquímica do heterociclo obtido como sendo o isômero *trans* o mais estável com os grupos em pseudo-axial, que foi elucidado via proposta de mecanismo que reforça a melhor aproximação sendo a menos energética quando os reagentes aproximam pela face *si/si*.

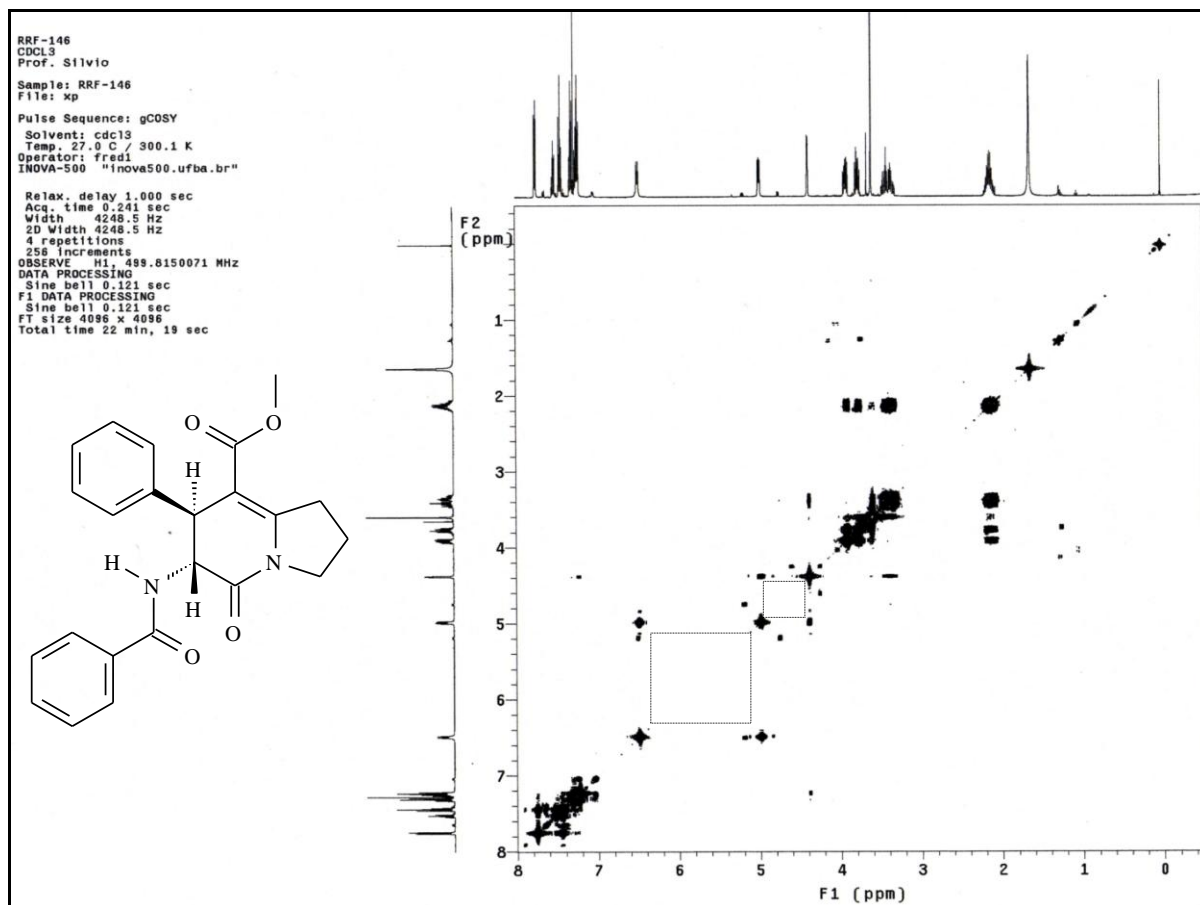


**Figura 13.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (a) composto **84** (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); (b) troca química  $\text{D}_2\text{O}/\text{CDCl}_3$  do composto **84** (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



**Figura 14.** Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **84** (a) hidrogênio; (b) troca química.

No espectro de gCOSY do composto (**84**) fica evidente que o hidrogênio em 4,37 ppm (CH), acopla com o hidrogênio em 4,97 ppm (CH), e este acopla com hidrogênio em 6,48 ppm (O=C-NH) **Figura 15**.



**Figura 15.** Espectro de RMN de gCOSY (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **84**

Na análise de RMN de <sup>13</sup>C **Figura 16** foram observados sinais em 21,64 (CH<sub>2</sub>); 32,17 (CH<sub>2</sub>) e 46,78 (NCH<sub>2</sub>) ppm associados aos carbonos metilênicos (CH<sub>2</sub>). O sinal em 56,17 corresponde a metoxila (O-CH<sub>3</sub>). Ainda foram observados os sinais 46,47 e 51,70 ppm referentes aos carbonos metínicos (CH), também foram observado seis carbonos característicos de anel aromáticos monosubstituído 127,30 (CH, Ar); 127,61 (CH, Ar); 128,79 (CH, Ar); 129,12 (CH, Ar); 132,08 (CH, Ar); 132,08 (CH, Ar) ppm. Além desses sinais foram observados os sinais característicos de carbono não hidrogenado 102,44 (C<sub>0</sub>); 134,01 (C<sub>0</sub>); 139,42 (C<sub>0</sub>); 153,16 (C<sub>0</sub>); 165,42 (C<sub>0</sub>); 167,24 (C<sub>0</sub>); 167,28 (C<sub>0</sub>) ppm.

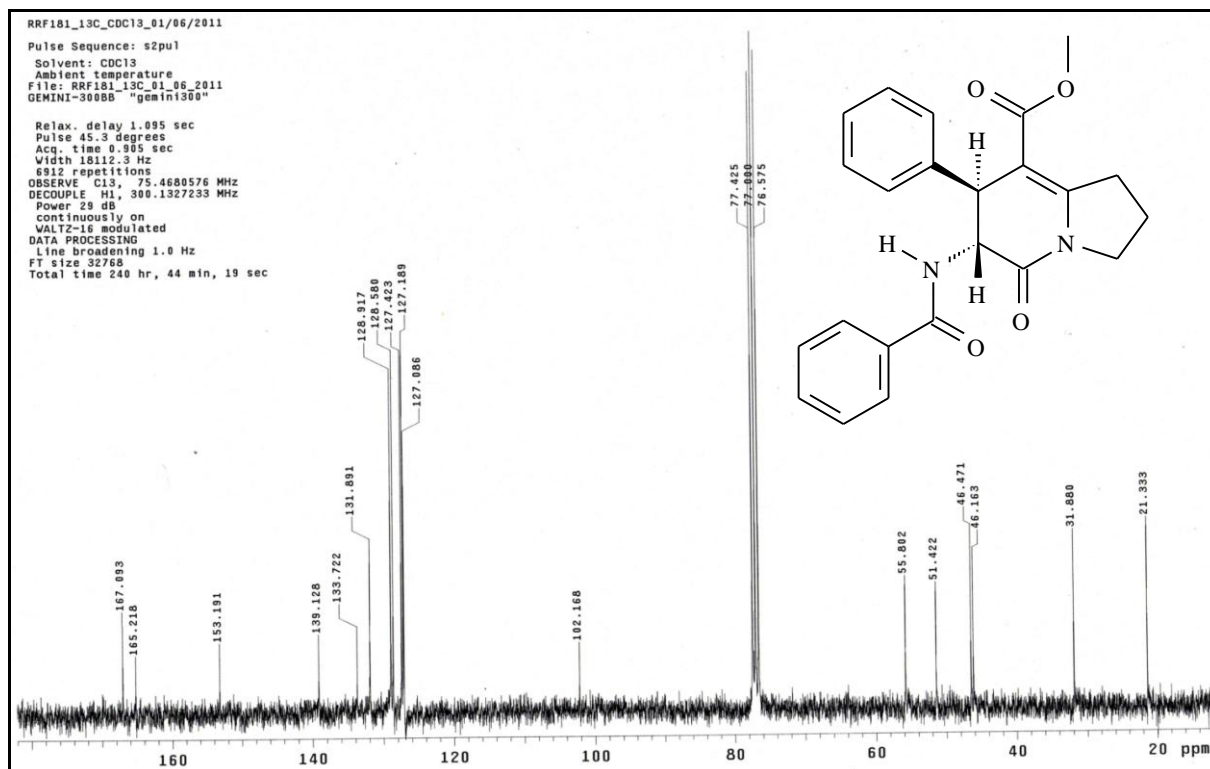


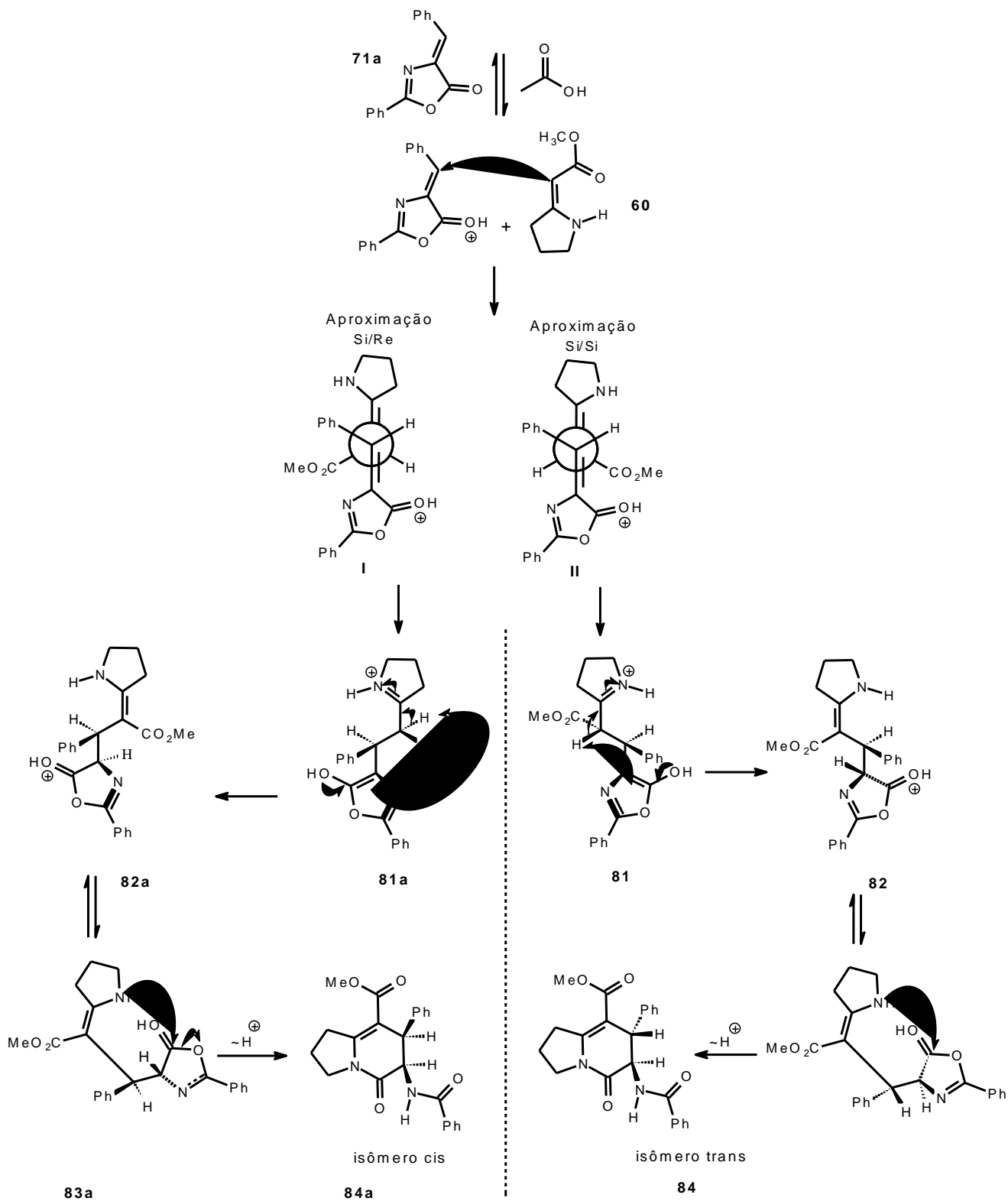
Figura 16. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**

A reação foi submetida a diferentes condições reacionais, diferentes solventes, catalisadores, aquecimento convencional, reator de micro-ondas e banho de ultrassom.

Desse estudo pode-se avaliar que a melhor condição reacional é utilizando radiação de microondas com catalise de ácido acético (um gota de ácido acético em acetonitrila), pois se trata de um catalisador barato, isento de metal e fácil obtenção, no entanto a reação com cachaça demonstra ser bastante promissora por ser barato, não-tóxico e fácil obtenção, este solvente enquadra-se aos princípios da química verde.

A reação ocorre com a protonação da carbonila da oxazolona que aumenta o caráter de dureza da carbonila, induz a característica eletrófila do carbono  $\beta$ -carbonílico favorecendo a adição de Michael, seguida de uma cicloadição formal aza-[3+3] com rearranjo intramolecular com prototropismo, obtendo o núcleo indolizidinona com dois centros estereogênicos, adjacentes onde o isômero que prevalece é o isômero *trans* que apresenta os grupos volumosos em pseudo-axial, ( $J_4$  axial -  $J_5$  equatorial) que diminui a repulsão dos grupos volumosos, pois a conformação do heterociclo formado não é planar sendo assim o isômero *trans*, mais estável, não sendo observado o isômero *cis* nessa reação (**84a**).

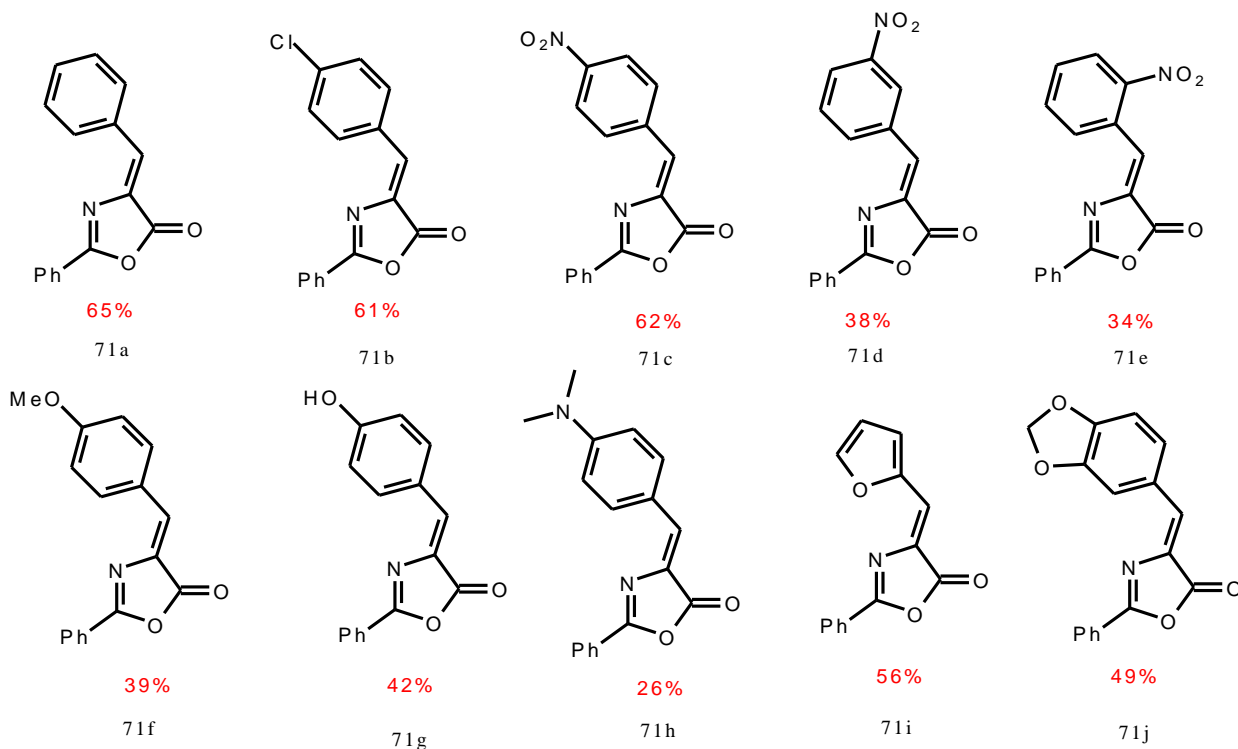




**Esquema 24** . Proposta mecanística pra a síntese do composto **84**

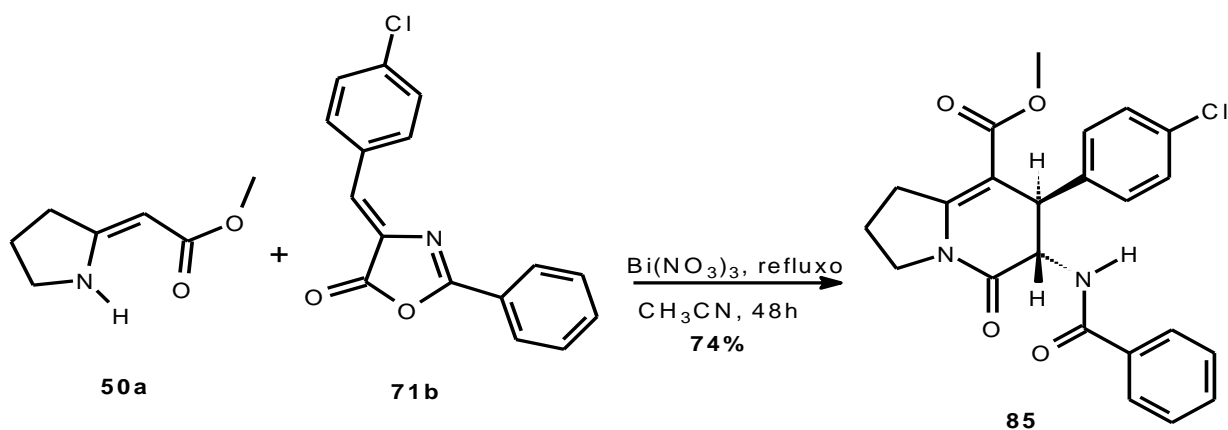
Com as condições de síntese de (**84**), estabelecida expandimos nossos estudos com intuito de alcançarmos um diversificado número de indolizidinonas, via reação de cicloadição

formal aza-[3+3]. Iniciamos nossos estudos com as oxazolonas presente na **Figura 17**, com a enamimona cíclica (**50a**).



**Figura 17.** Oxazolonas testadas no estudo visando à síntese de indolízidinonas.

Para avaliar o efeito de substituintes no anel aromático dos aldeídos resolvemos analisar o efeito na reação, avaliando o efeito retirador de elétrons moderado do grupo cloro na oxazolona (**71b**) sendo observado que nas condições estabelecidas pra a síntese do composto (**84**), não foi possível proceder com formação do composto (**85**) obtendo uma mistura complexa. O heterociclo foi obtido quando submetida a catalise de bismuto sob refluxo. Sendo observada na elucidação estrutural do composto a formação exclusiva do isômero *trans* **Esquema 25**.



Esquema 25. Síntese do heterociclo indolizidinico 85

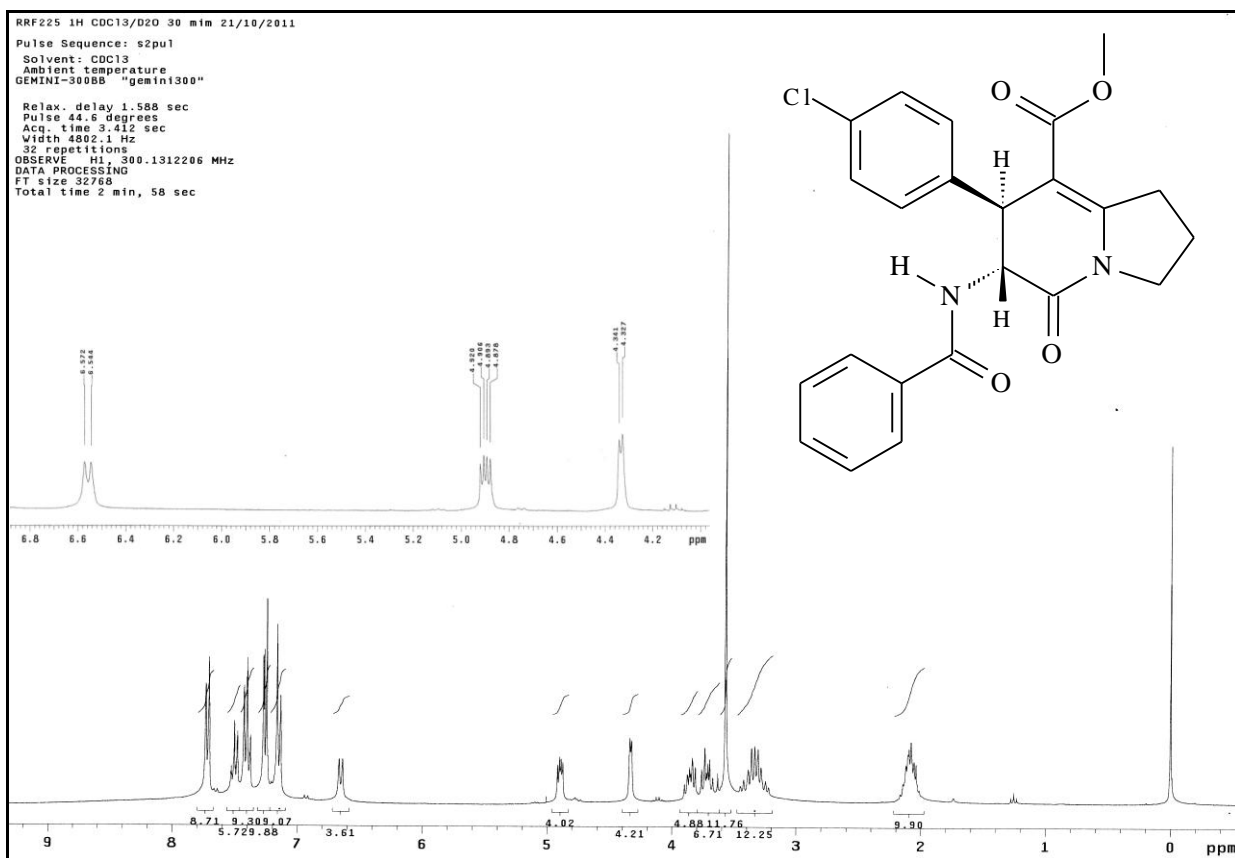
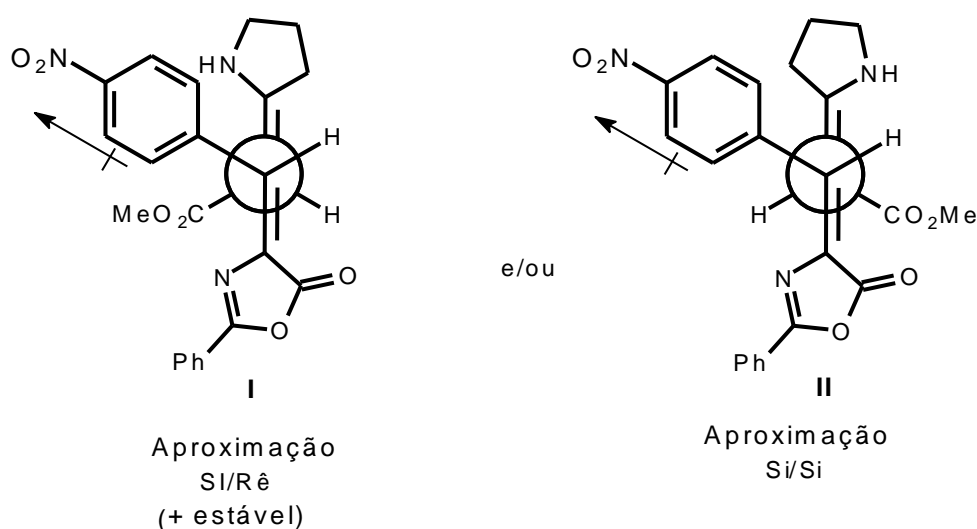


Figura 18. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 85

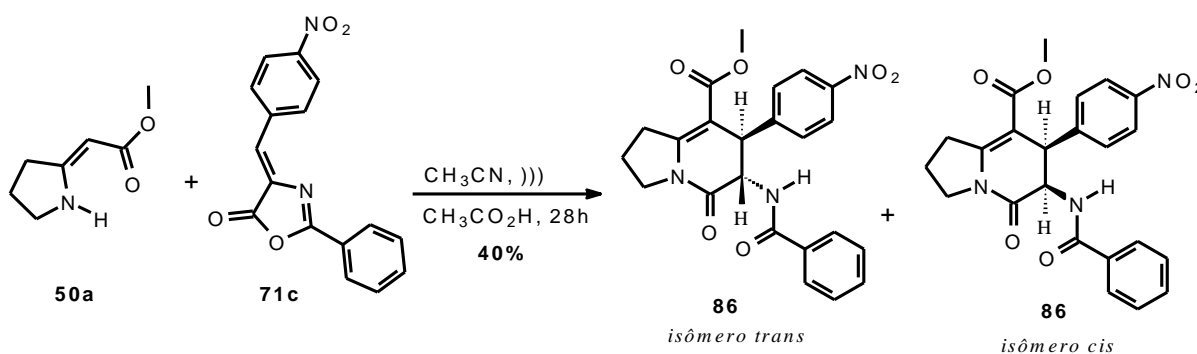
Para a síntese do composto (86) observou-se a presença dos isômeros *trans* e *cis* na proporção de 2:1 que pode ser observado na Figura 19 devido a concentração populacional relacionado ao proporção dos picos na análise de RMN de  $^1\text{H}$  e as constantes que podem ser

comparado com as constantes das 2-piridonas quirais na **Tabela 2**, não sendo os mesmos possível separá-los. Os sinais de deslocamentos na **Figura 20** que mostra os deslocamentos do isômero *trans*. Nas reações anteriores foi observado que o isômero *trans* sendo o único isômero formado, a síntese do composto (**86**) foi observado uma mistura de isômeros *cis* e *trans*, o que deve estar relacionado com efeito retirador de elétrons do grupo nitro em para no anel, que devido ao efeito retirador de elétrons aumenta o momento dipolar na oxazolona (**71c**) que deve ser estabilizada por solvatação pelo solvente polar favorecendo a aproximação Si/Rê que tem com produto majoritário o isômero *cis* **Esquema 24**.



**Figura 19.** Estados de aproximação para síntese do composto **86**

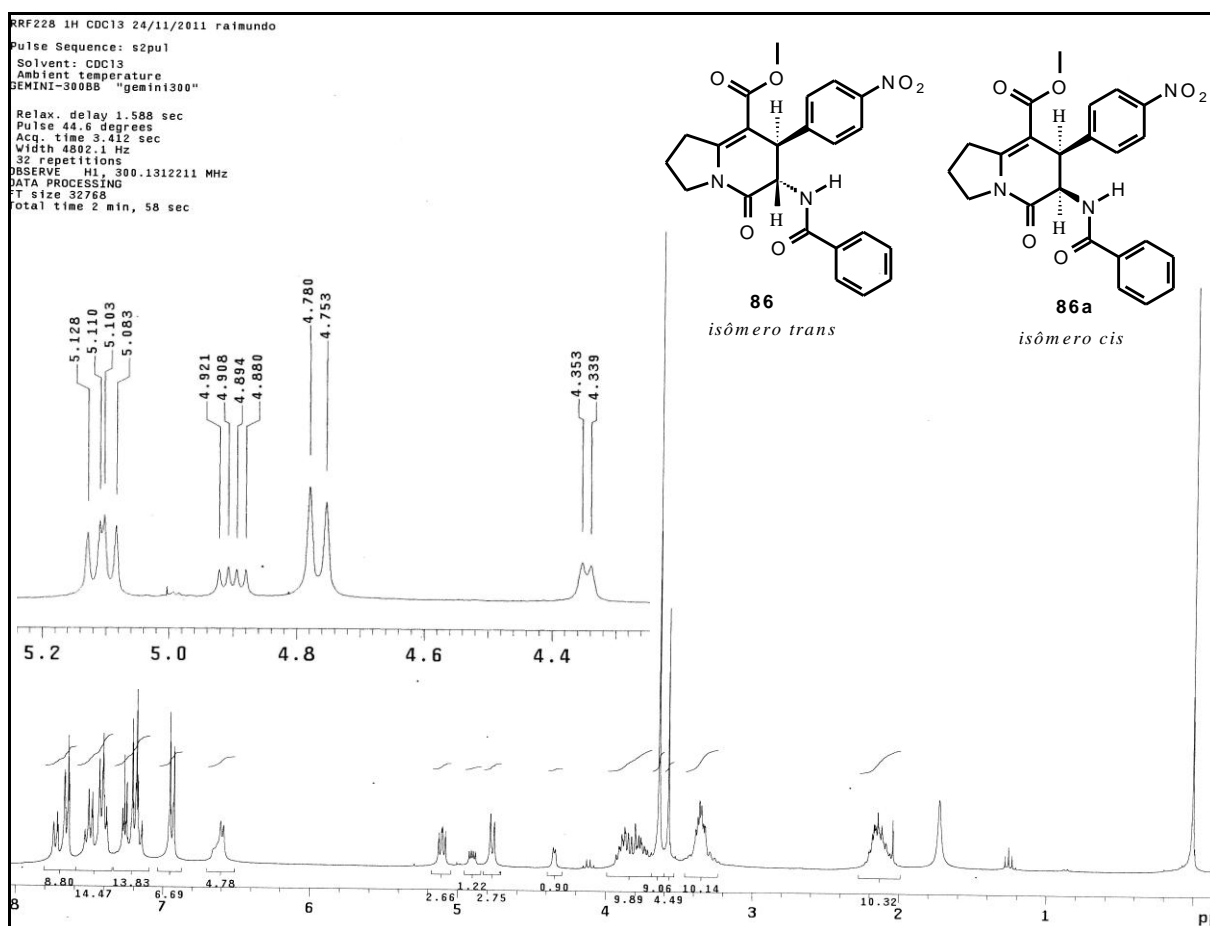
A síntese de (**86**) foi obtida por reação em refluxo e ultrassom catalisada por nitrato de bismuto ou ácido acético, quando mediada por ultrassom ocorre obtenção de 40%. Quando a reação foi mediada por irradiação de micro-ondas foi formada uma mistura complexa, não sendo possível determinar se houve formação do heterociclo (**86**).



**Esquema 24 .** Síntese do heterociclo indolizidinico **86**

**Tabela 7.** Condições da síntese do heterociclo **86**

Catalisador	Condição	Tempo (h)	Rendimento (%)
Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O 10% mol	Refluxo	41	25
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H 1 gota	Refluxo	41	MC
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H 1 gota	Micro-ondas 150W	1	MC
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H 1 gota	Ultrassom 80Hz	28	40

**Figura 20.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de (300MHz, CDC<sub>13</sub>) do composto **85**

Estando a síntese das indolizidinonas estabelecidas para as oxazolonas (**71a**), (**71b**) e (**71c**) expandimos nossos estudos as demais oxazolonas da **Figura 7** sendo analisadas nas melhores condições. No entanto as oxazolonas (**71d**), (**71e**) e (**71f**) foram recuperadas e as

oxazolonas (**71g**), (**71h**) e (**71i**) foi obtido misturas complexas não sendo possível analisar formação do heterociclo.

Foi analisado também a reatividade da oxazolona (**87**) com a enaminona (**50a**) sob refluxo o que levou a síntese de uma mistura racêmica do heterociclos (**88**) não sendo possível promover a separação dos isômeros *cis* e *trans*.

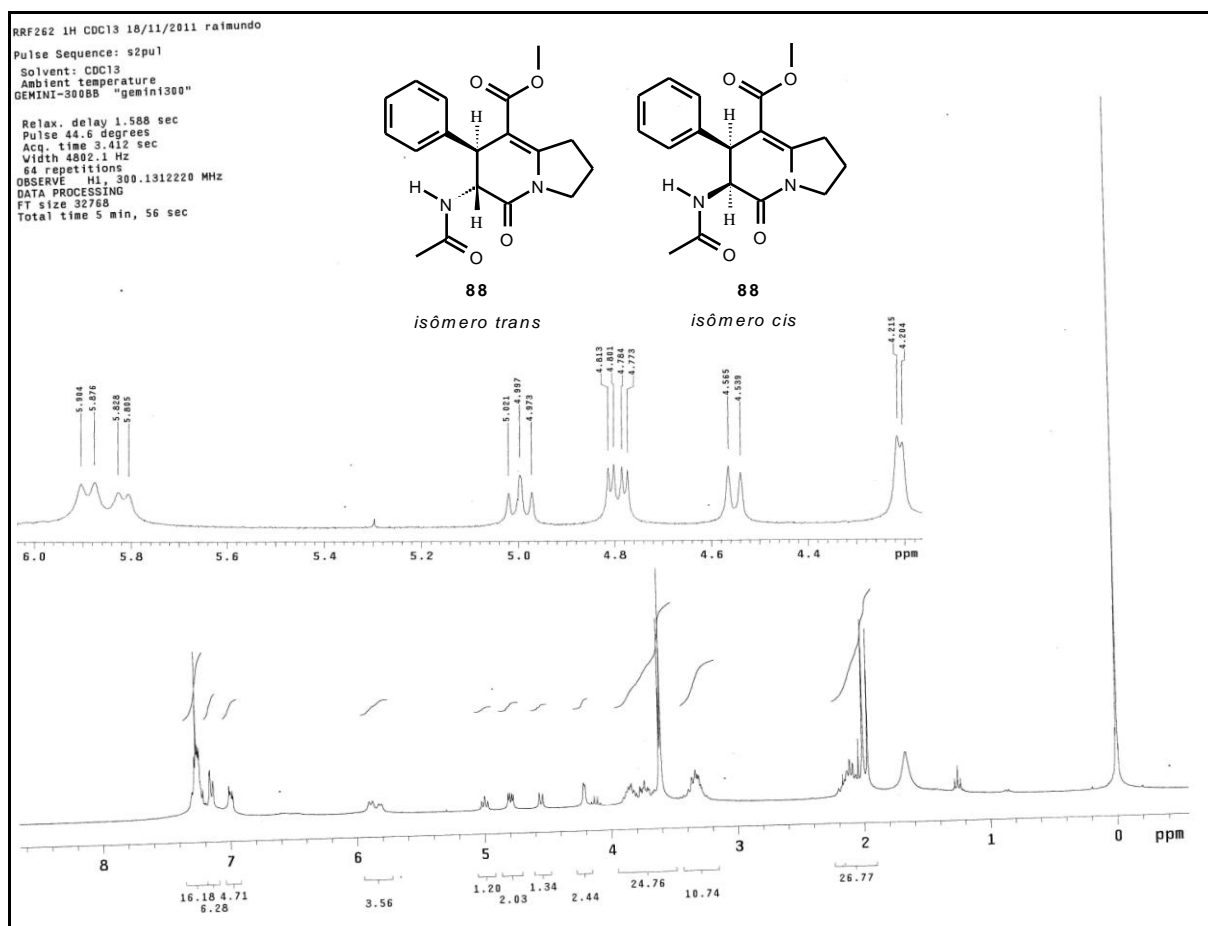
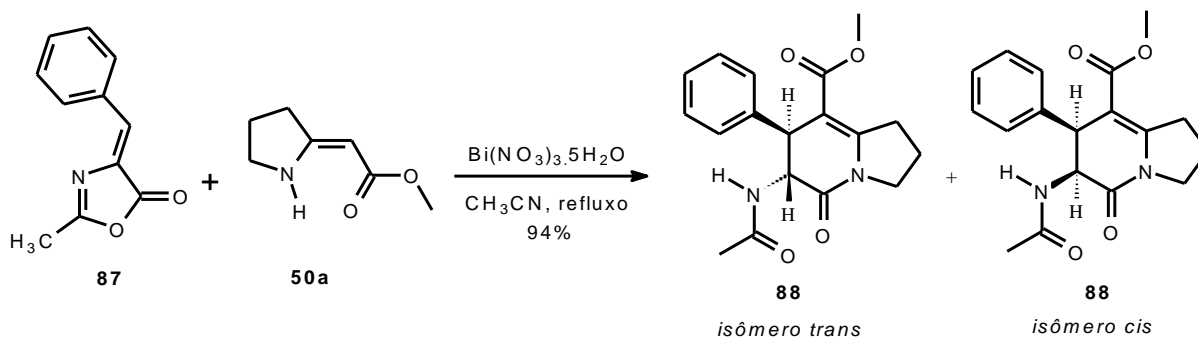
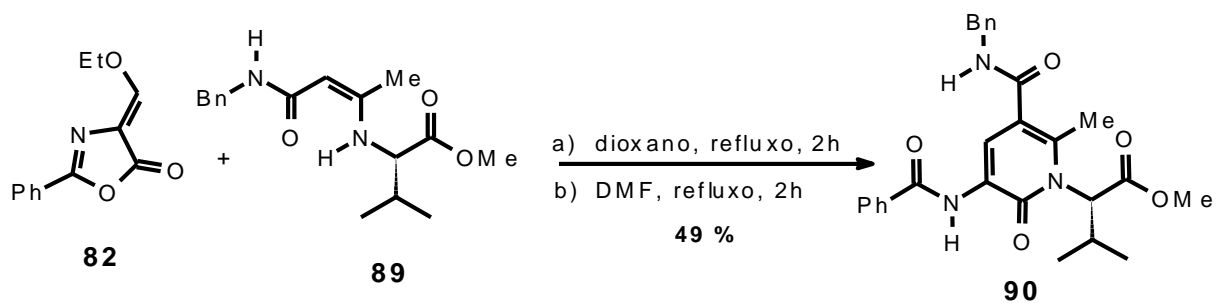


Figura 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **88**

### 3.7. Síntese de 2-piridonas através de reação de aza anelação [3+3] de enaminonas cíclicas e 2-fenil-4-(etoximetileno)-oxazolona.

Na literatura existe alguns relatos do uso de oxazolonas na síntese de heterociclos via cicloadição formal aza [3+3] proporcionando a síntese de núcleos 2-piridonas com estruturas peptídicas conformacionamente restringida, com uma expressiva atividade biológica.

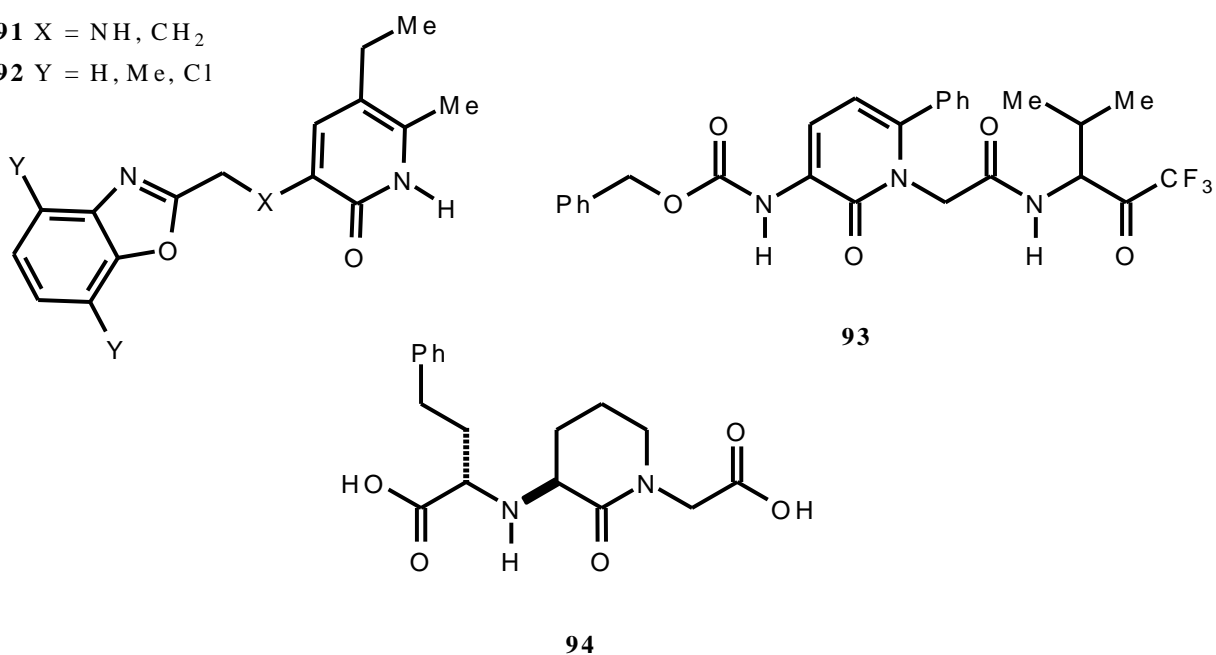
Stille et al.<sup>40</sup> relata a síntese direta de 2-piridonas via a reação de enaminonas acíclica com a 2-fenil-4-(etoximetileno)-oxazolona, sendo este um excelente agente de conversão de aza-anelação na construção de piridonas análogos de peptídeos conformacionalmente restringido **Esquema 25**.



**Esquema 25.** Síntese direta de 2-piridona via aza-anelação

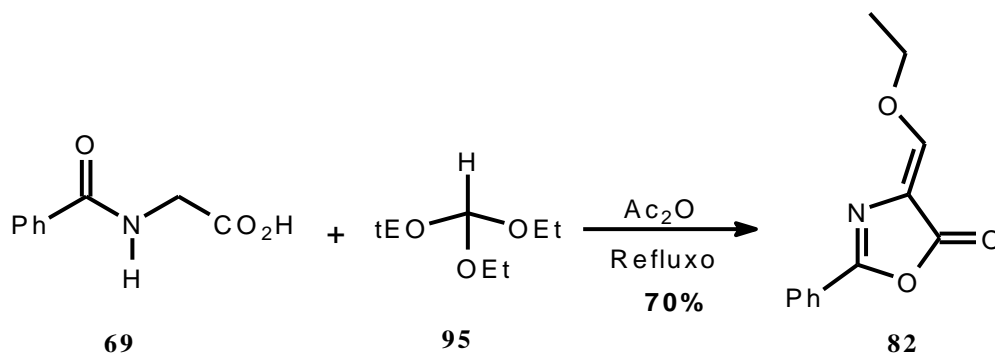
Peptídeos conformacionalmente restringida apresentam uma diversificada variedade de aplicações biológicas, como exemplo os derivados 2-piridona temos (**91**) e (**92**) eficientes inibidores de HIV e (**93**) é um potente inibidor de elastase leucocito humano (HLE), enquanto (**94**) inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA).

91 X = NH, CH<sub>2</sub>  
92 Y = H, Me, Cl



**Figura 22.** Exemplos de 2-piridonas com unidades peptídicas conformacionalmente restringidos

Visando a construção de novos heterociclos nitrogenados com base peptídicas conformacionalmente restrito, resolvendo estudar a reatividade das enaminonas cíclicas (**50a**), (**81**) e (**102**) frente a 2-fenil-4-(etoximetileno)-oxazolona (**82**), com o intuito de obtermos núcleos indolizidinonas e quinolizidinonas. Inicialmente foi obtido (**82**), segundo a literatura,<sup>41-42</sup> via ácido hipúrico e trietoxi ortoformato (**64**) em anidrido acético, sobre refluxo. Ao término da reação evaporou-se o solvente a pressão reduzida, adicionou-se ao resíduo EtOH, deixando a mistura no freezer overnight (12 horas), onde precipitou um sólido vermelho tijolo com PF: 94°C (Lit.<sup>41</sup> 94-96°C) com rendimento de 70% **Esquema 26**.



**Esquema 26.** Síntese de 2-fenil-4-(etoximetileno)-oxazolona

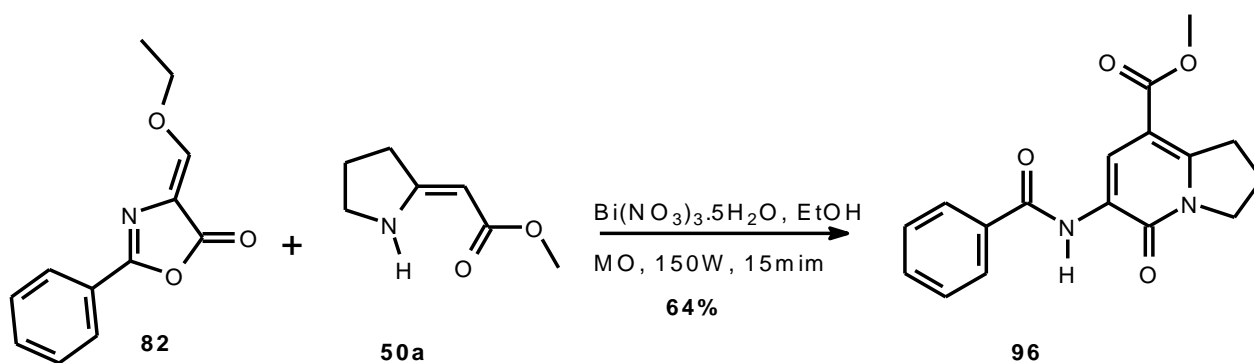


Na análise do IV (KBr) é possível observar estiramento alifático (CH) em  $2976\text{ cm}^{-1}$ , bandas em  $1784\text{ cm}^{-1}$  característico de carbonila de éster (OC=O), bandas em  $1676\text{ cm}^{-1}$  de ligação (N=C).

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) pode observar um tripeto 1,50 ppm referente a metila ( $\text{CH}_3$ ) e em 4,44 ppm um quarteto referente ao carbono metilênico ( $\text{OCH}_2$ ), um singleto em 7,36 ppm referente ao carbono metina (CH) e os hidrogênios da fenila os hidrogenios em orto em 8,07 ppm e um multipletto 7,49 ppm dos hidrogênios meta e para do anel aromático.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) são observados os deslocamentos referentes aos carbonos do 2-fenil-4-(etoximetileno)-oxazolona sendo os valores dos deslocamentos:  $\delta$  168,4 (C=O), 159,3 (-N=C-), 152,5 (=CH-), 132,3 (=CH, Ar), 128,7 (=CH, Ar), 127,6 (=CH, Ar), 125,7 (=C-), 117,7 (-HC=C), 72,9 (- $\text{OCH}_2$ -), 15,3 (- $\text{CH}_3$ .) ppm. Iniciamos nossos estudos de aza-anelação da enaminona, (**50a**) com (**82**) mediado por reator de micro-ondas **Esquema 27**.

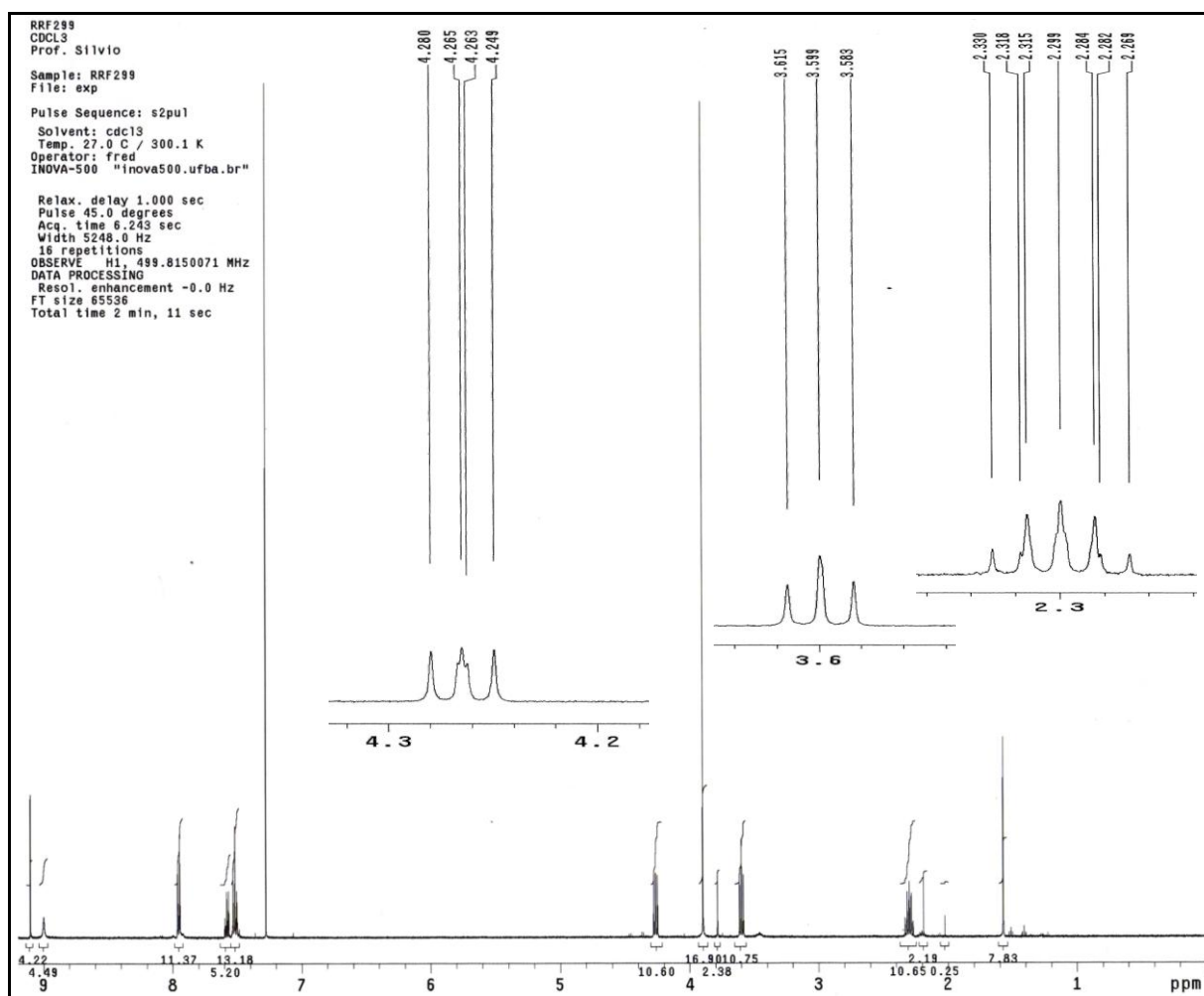
Visando a construção de uma biblioteca de indolizidinonas, continuamos nossos estudos utilizando como eletrófilo a oxazolona (**82**), a reação não apresentou as mesmas características reacionais da síntese do composto (**83**), ocorrendo decomposição dos reagentes ao submeter a reação a catalise de ácido acético, ficando o meio reacional da cor preto não sendo possível isolar nenhum composto. Ao utilizar catalise de bismuto a reação evoluiu para a construção do heterociclo indolizidinona (**96**) em um pequeno período reacional com rendimento de 64%.



**Esquema 27.** Síntese de heterociclo indolizidinico **96**

O espectro na região do IV (KBr) do composto (**96**) apresenta bandas em  $3385\text{ cm}^{-1}$  referente a estiramento N-H de amida,  $1746\text{ cm}^{-1}$  estiramento C=O de amida terciária,  $1713\text{ cm}^{-1}$  de carbonila C=O de éster,  $1523\text{ cm}^{-1}$  estiramento C-N de amidas cíclicas,  $1523\text{ cm}^{-1}$  de estiramento C=C desacoplado.

Na análise de RMN de  $^1\text{H}$  observa-se um multipeto em 2,30 ppm referente aos hidrogênios metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), um triplete em 3,60; (J 8Hz), um multipeto em 4,26 ppm referentes aos grupos metilênicos ( $\text{CH}_2$ )  $\beta$ -amida. Em 3,90 ppm um simpleto do grupo metóxila ( $-\text{OCH}_3$ ). Deslocamento característico de anel aromático monosubstituído apresentou um multipeto com deslocamento em 7,52 ppm referente ao hidrogênio para, em 7,58 ppm ( $=\text{CH}$ ) um multipeto característico de hidrogênio em *meta* e os hidrogênios em *orto* em 7,95 ppm ( $=\text{CH}$ ) em orto. Um simpleto largo em 9,00 ppm da ligação (NH), um simpleto em 9,10 ppm do grupo  $\alpha$ -amida ( $=\text{CH}$ ) do anel 2-piridona **Figura 23**.



**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **96**

Na análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se deslocamentos em 21,06; 33,07 e 49,50 ppm correspondendo aos carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), deslocamento em 51,87 ppm característicos de metóxila ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ) deslocamentos em 122,57; 127,15; 128,81; 132,10 característico de ( $\text{CH}$ ) aromático, além disso foi observado os carbonos quaternários 106,12; 134,38; 150,21; 157,35; 165,57; 165,77 ( $\text{C}_0$ ) ppm.

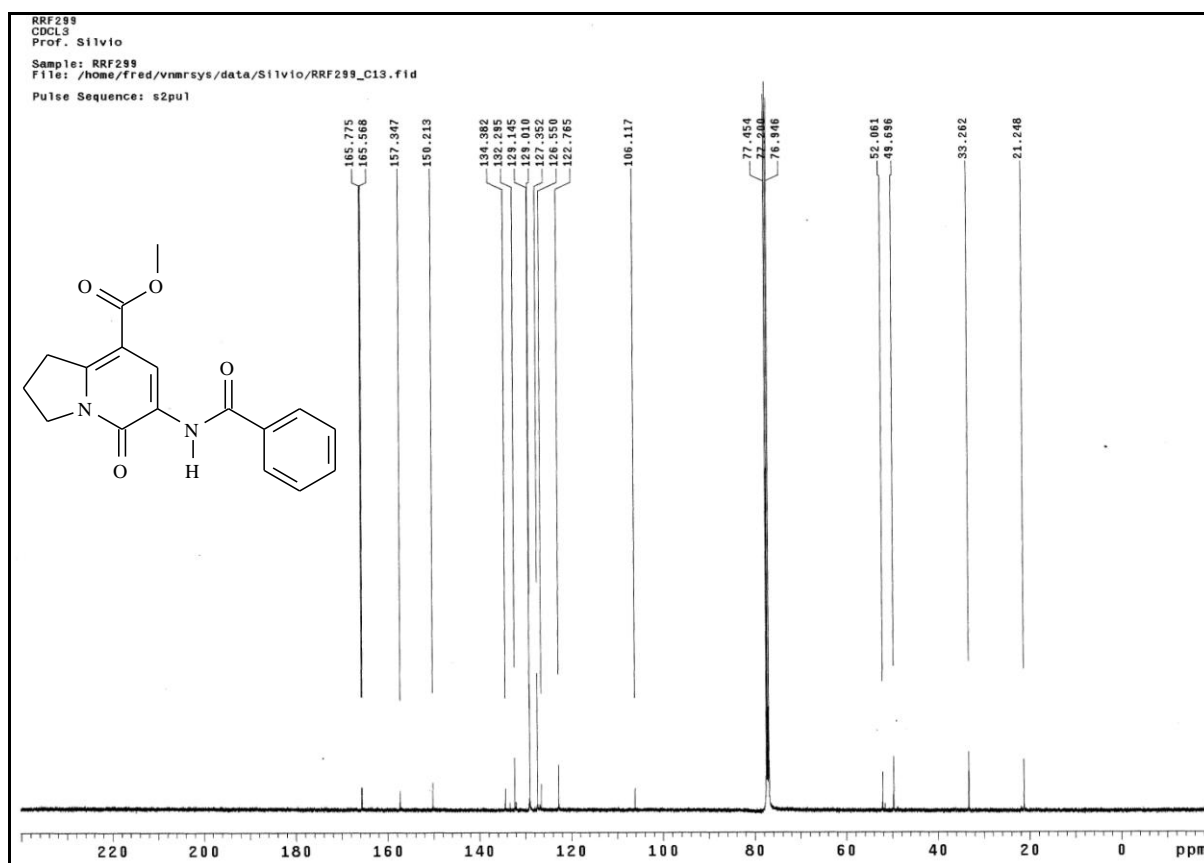
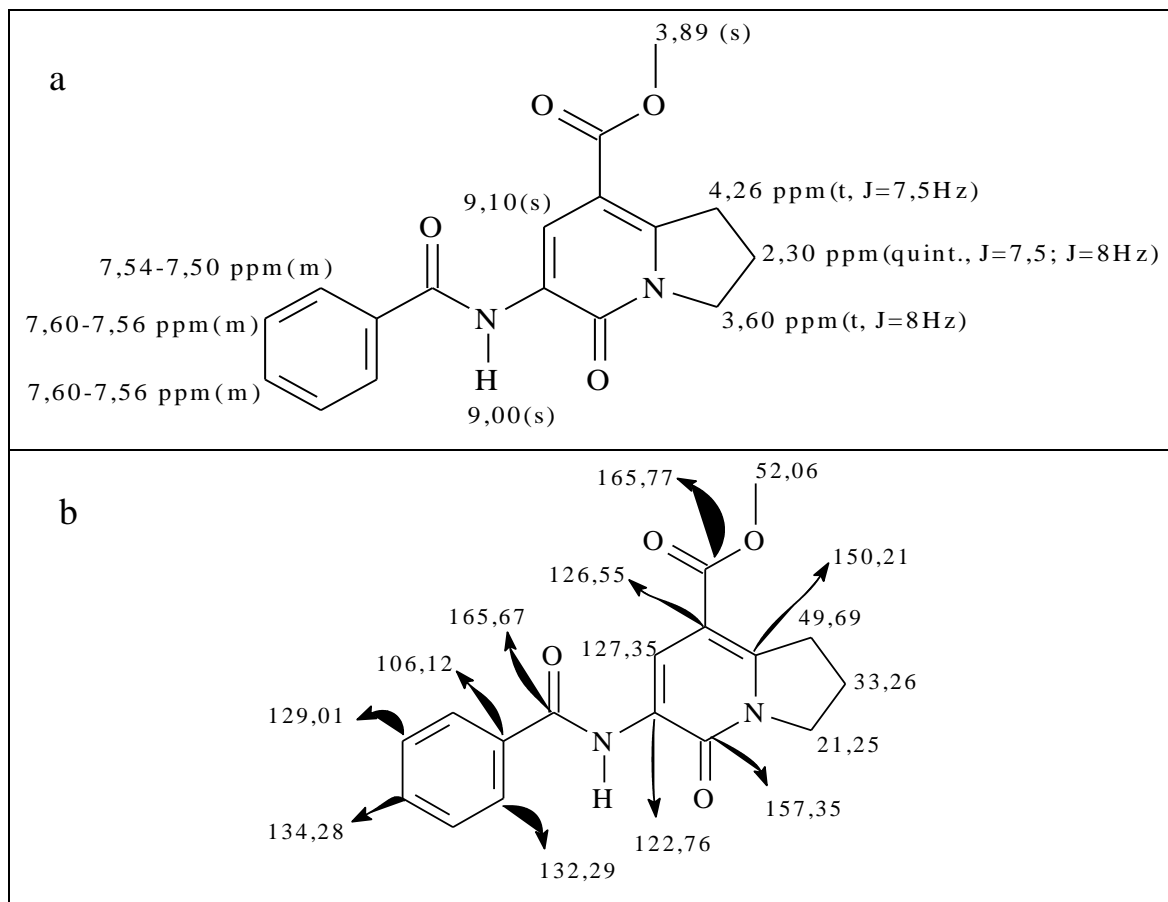
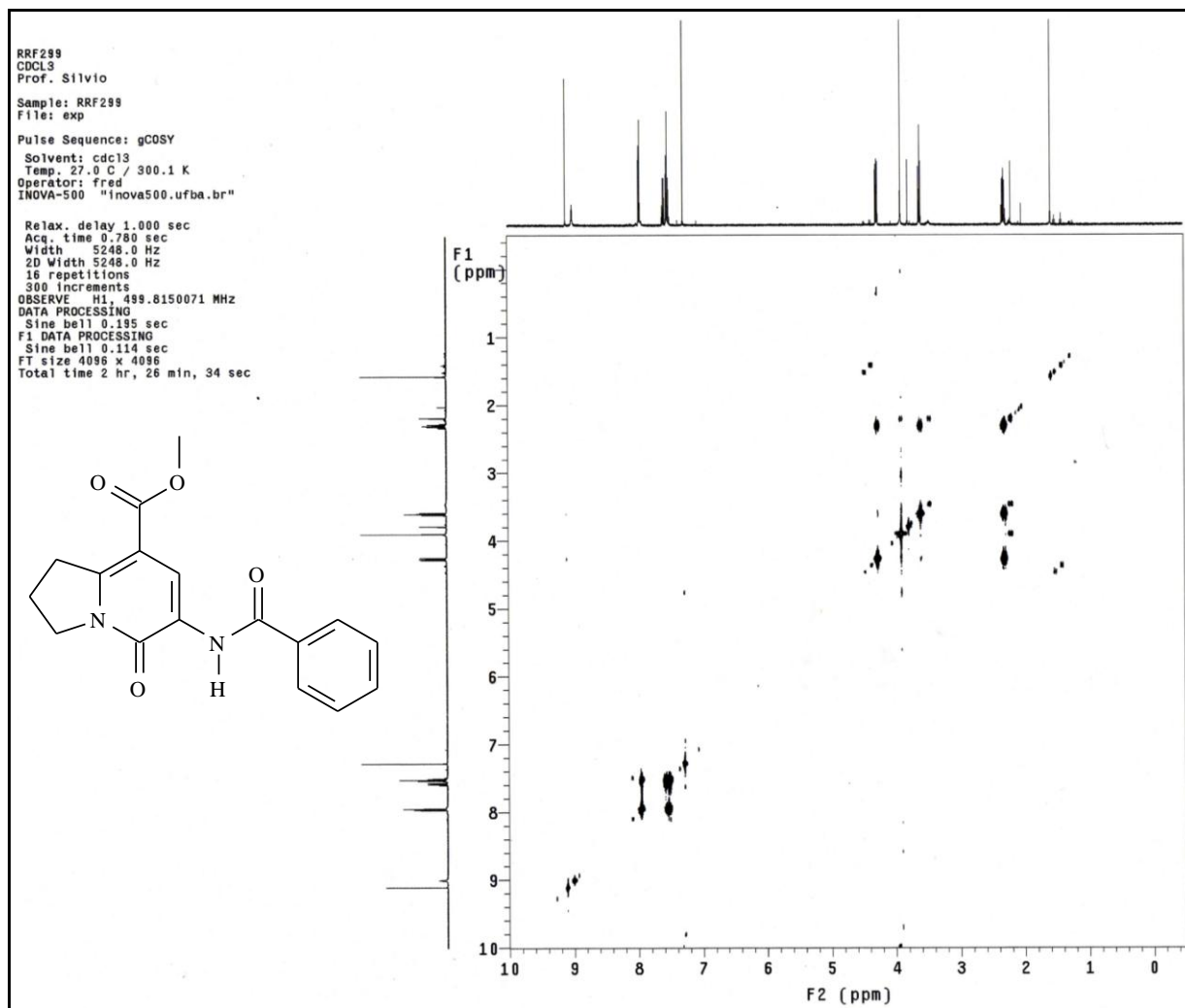


Figura 24. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do compos **96**



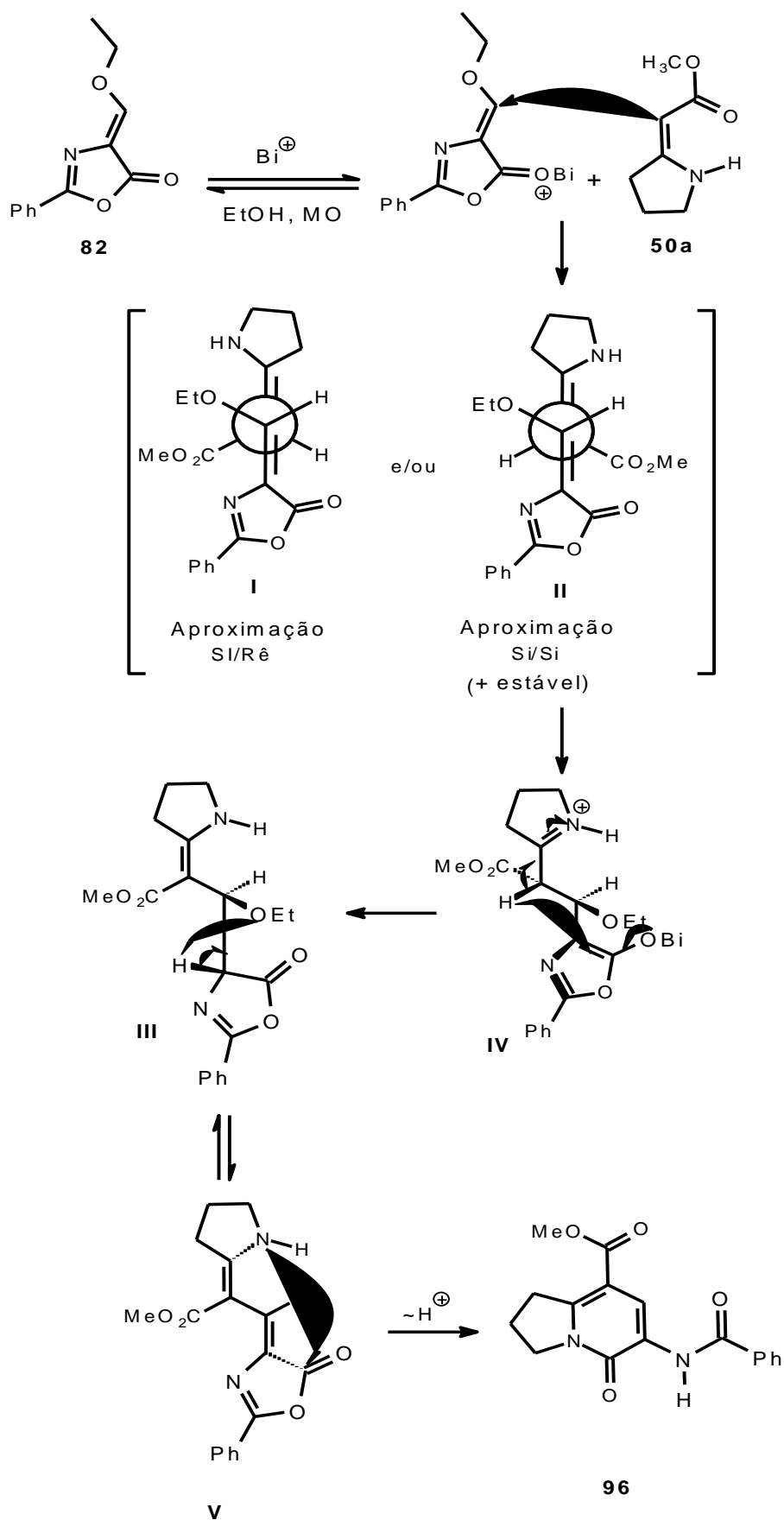
**Figura 25.** Atribuições de deslocamento químico do composto **96**: a) RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); b) RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

No espectro de gCOSY do composto (**96**) pode-se observar que há interação entre os hidrogenios metilênicos em 3,60, 2,30, 4,26 ppm e entre os hidrogenios aromáticos em 7,52, 7,58, 7,95 ppm.

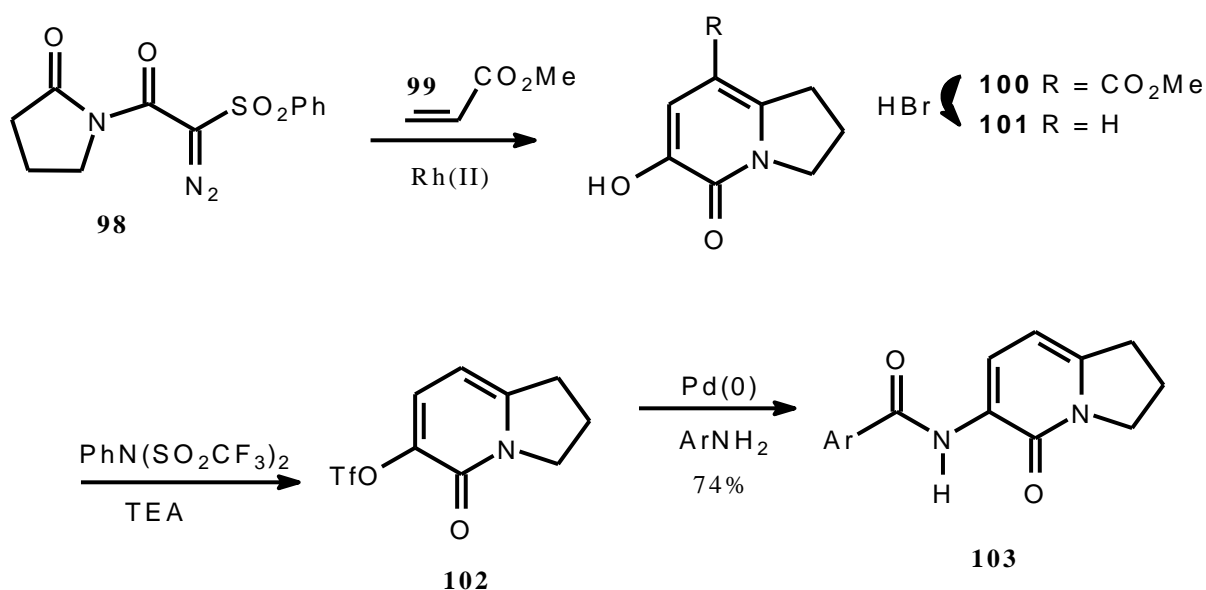


**Figura 26.** Espectro de RMN gCOSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **96**

Padwa et al.<sup>43</sup> descreve uma rota sintética para a obtenção de heterociclos nitrogenados indolizidínicos (**101**) **Esquema 30**, o composto (**101**) apresenta estrutura semelhante ao composto (**96**). No entanto, nossa rota é mais limpa e com um número menor de etapas, pois nosso produto é obtido em uma única etapa, em 15 minutos de reação mediado por irradiação por micro-ondas, sendo o produto de Padwa também obtido via cicloadição [3+3] de (**99**) com (**100**) catalisado por rodio, Rh(II) seguida de uma descarboxilação em HBr sobre refluxo, obtendo (**101**) seguida de reação com trifluormetanosulfonamida, meio básico de Et<sub>3</sub>N, que leva ao produto (**102**), que através de reação de acoplamento por Pd(II) na presença de anilina leva ao heterociclo indolizidínico (**103**) **Esquema 28**.



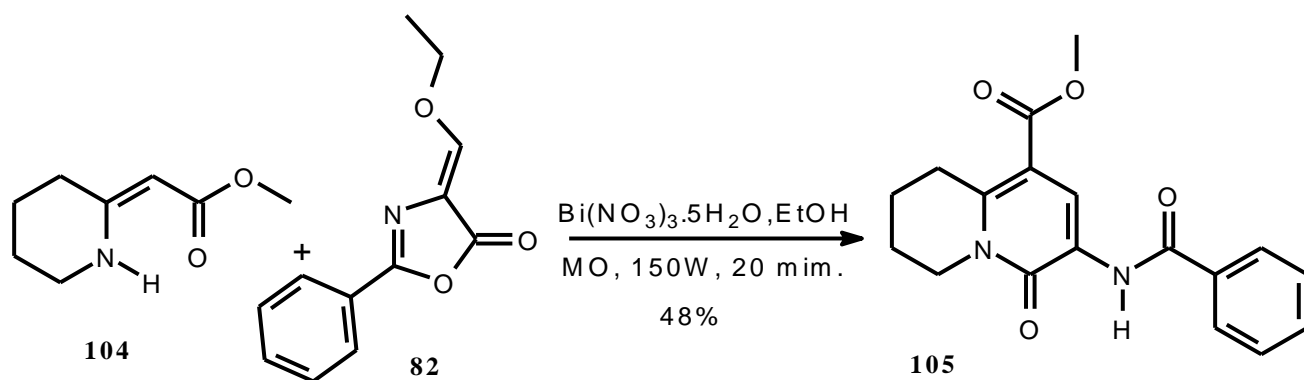
Esquema 29. Proposta mecanística para síntese do composto 96



**Esquema 30.** Síntese de heterociclo indolizidínico catalisado por Pd(II)

Sendo estabelecida a síntese de **96**, a metodologia foi expandida a outras enaminonas cíclicas (**Figura 27**) nas melhores condições reacionais

Com intuito de expandir a metodologia da síntese de heterociclos nitrogenados via aza-anelação [3+3] de enaminonas cíclicas com **82**, estendeu a metodologia a enaminona cíclica de 6 membros **102** e a enaminona cíclica quiral de 5 membros **104**.



**Esquema 31.** Síntese direta de heterociclos quinolizidínicos **105**

Na análise de IR (KBr) observou bandas em  $3378 \text{ cm}^{-1}$  característico de estiramento (N-H),  $1709 \text{ cm}^{-1}$  estiramento característico de carbonila de amida,  $1635 \text{ cm}^{-1}$  carbonila de éster,  $1513$  banda característica de ligação (C-N) e a banda em  $1383 \text{ cm}^{-1}$  refere-se ao estiramento do estiramento (C=C).

Na análise de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) observou em 1,57-1,89 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 3,39 (t, 2H, J 6,3), 4,15 (t, 2H, J) 7,26-7,56 (m, 3H), 7,92-7,95 (m, 2H), 9,05 (sl, 1H (NH)), 9,09 (s, 1H (=CH)).

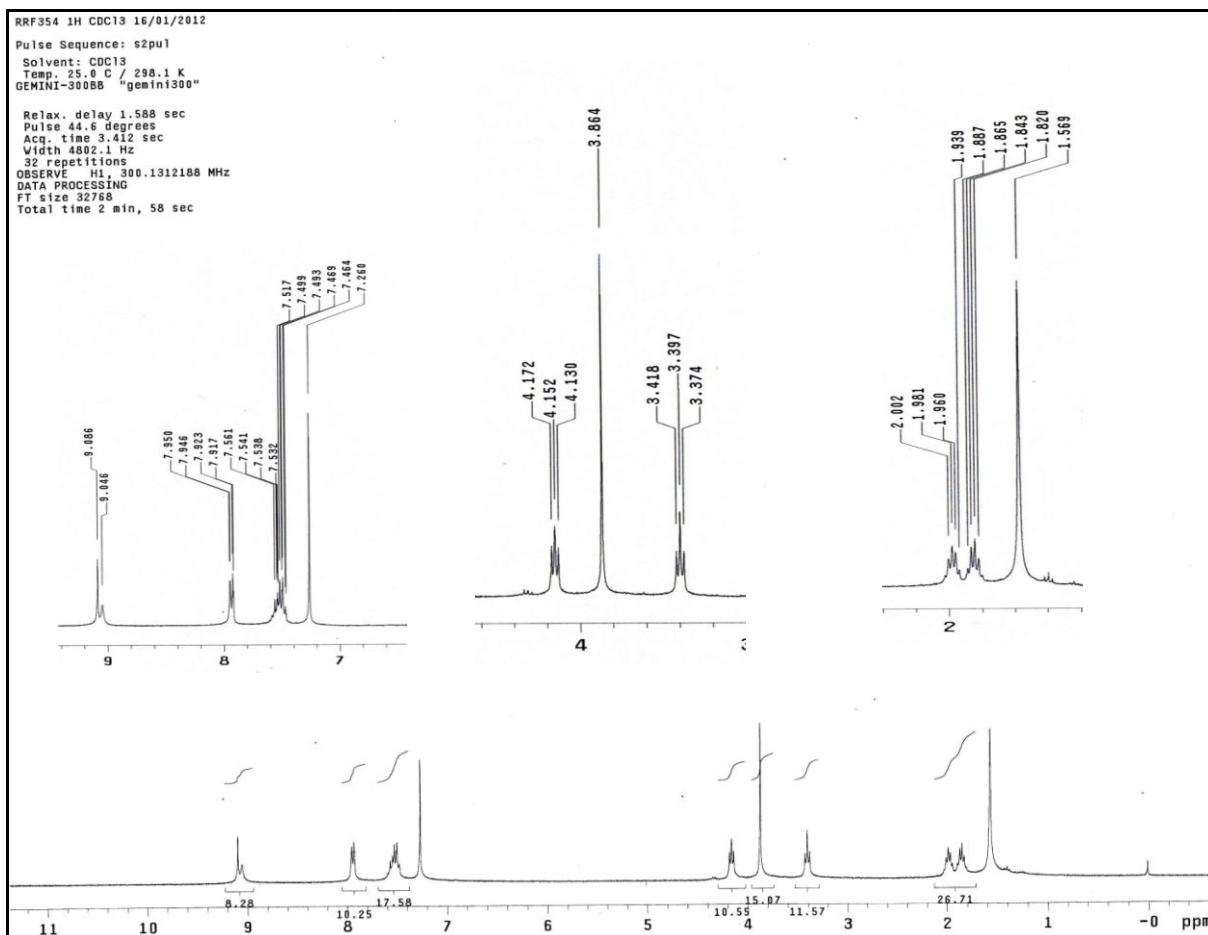
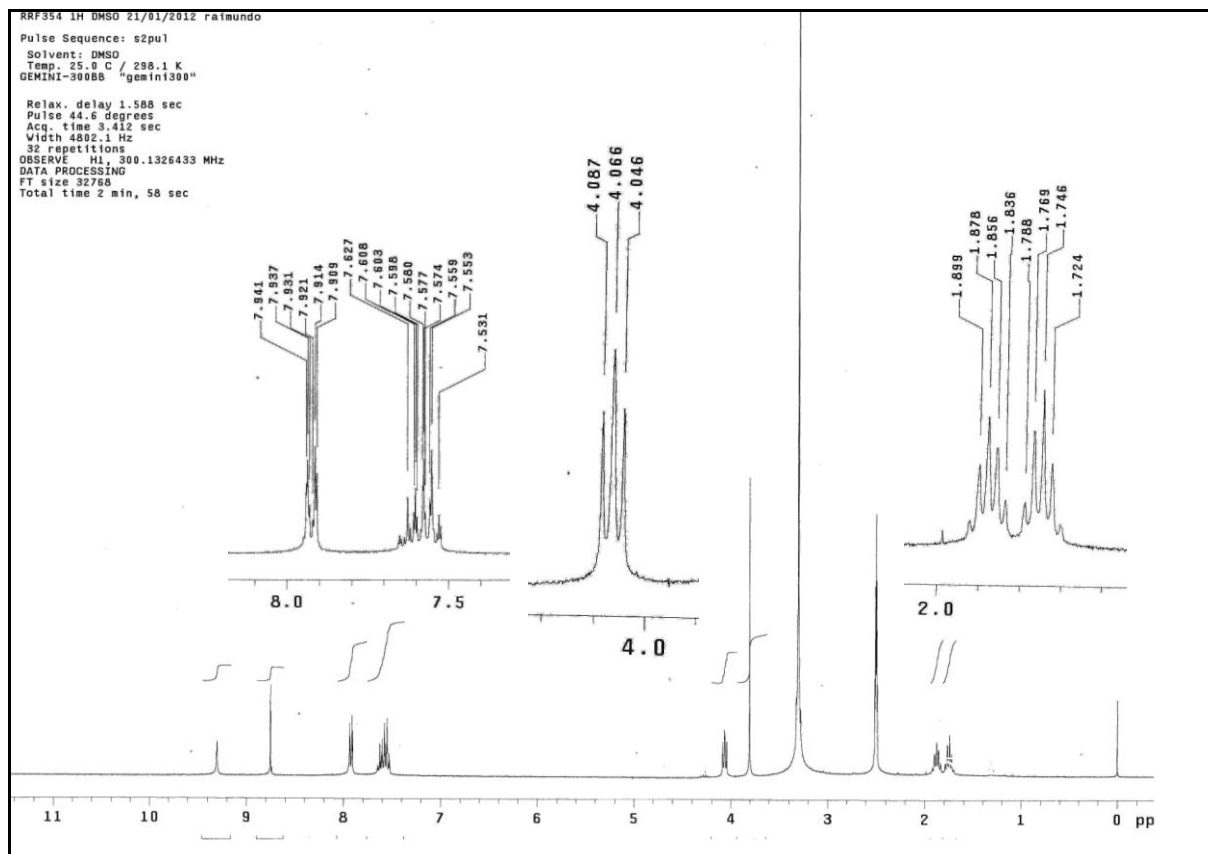


Figura 27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **105**

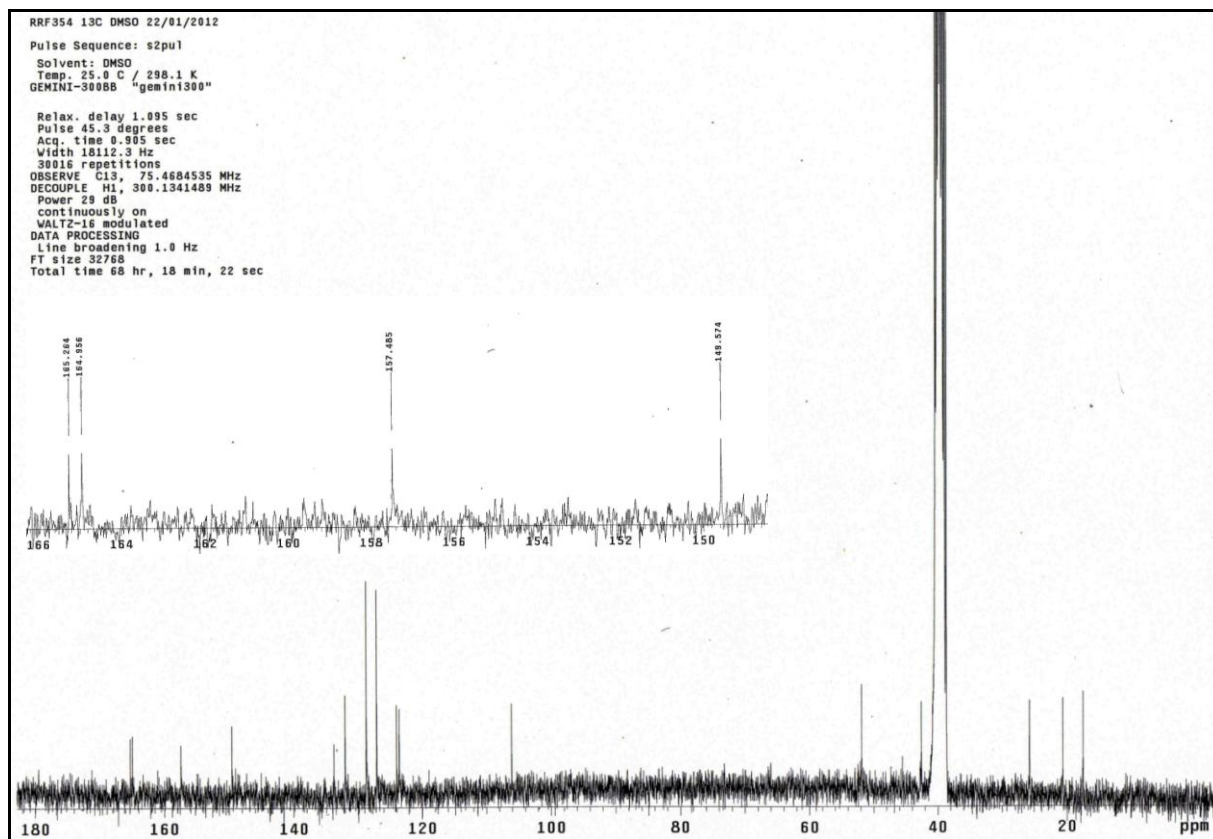




**Figura 28.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **105**

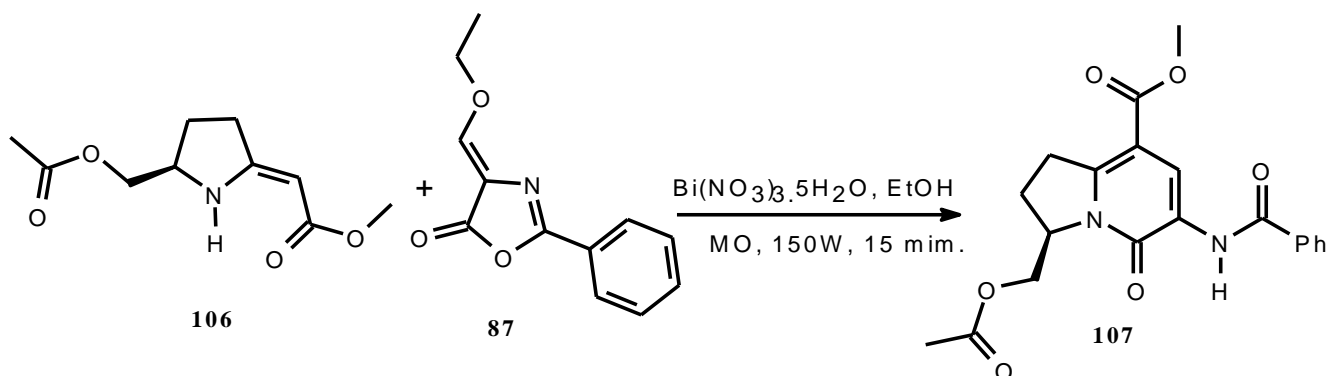
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi realizado em  $\text{CDCl}_3$ , o hidrogênio NH, 9,05 ppm e  $\text{C}=\text{CH}$  9,09 ppm no **Figura 27** os sinais caem em uma região muito próxima, repetimos a análise do composto (**105**) em  $\text{DMSO-d}_6$  com intuito de melhorar a resolução dos sinais **Figura 28** que melhorou a resolução sendo possível diferenciar os simpletos, no entanto o tripleto em 3,39 ppm cai sob o sinal d'água presente no solvente dimetil sulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

Na análise de RMN  $^{13}\text{C}$  17,48 ( $\text{CH}_2$ ), 20,62 ( $\text{CH}_2$ ), 25,77 ( $\text{CH}_2$ ), 42,56 ( $\text{CH}_2$ ), 106,08 (CH), 123,62 (CH, Ar), 123,99 (CH, Ar), 127,12 (CH, Ar), 128,73 ( $\text{C}_0$ ), 132,01 ( $\text{C}_0$ ), 133,77 ( $\text{C}_0$ ), 149,57 ( $\text{C}_0$ ), 157,48 ( $\text{C}_0$ ), 164,96 ( $\text{C}_0$ ), 165,26 ( $\text{C}_0$ ) **Figura 19**.



**Figura 29.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **105**

A reação de cicloadição formal aza-[3+3] com a enaminona cíclica quiral (**106**) ocorreu de forma muito semelhante ao da síntese do composto (**95**), no entanto o procedimento de purificação não foi possível realizar por reconstituição então resolvemos fazer um coluna cromatográfica com intuito de remover as impurezas. Nessa tentativa o composto (**107**) foi decomposto, e uma nova está em andamento **Figura 30**.



**Esquema 30.** Síntese do heterociclo indolizidinico quiral **107**

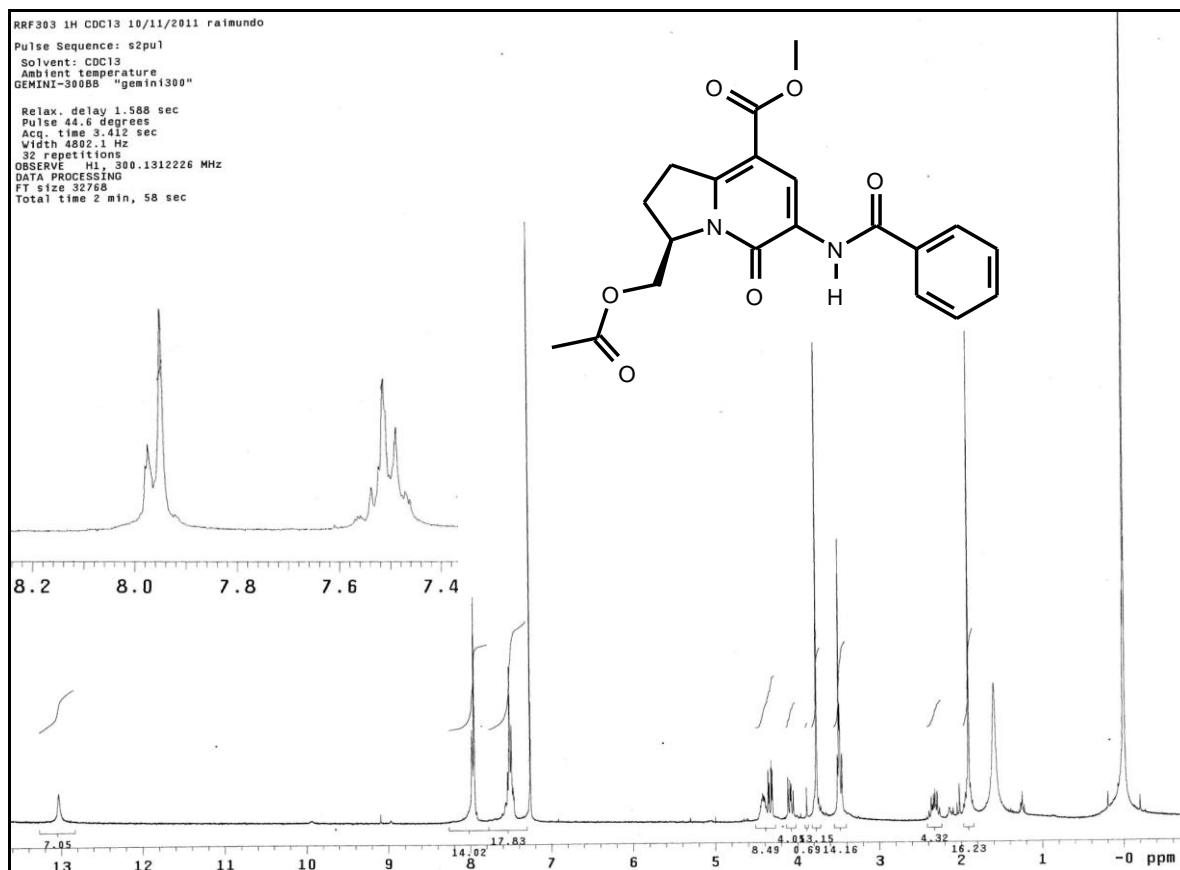


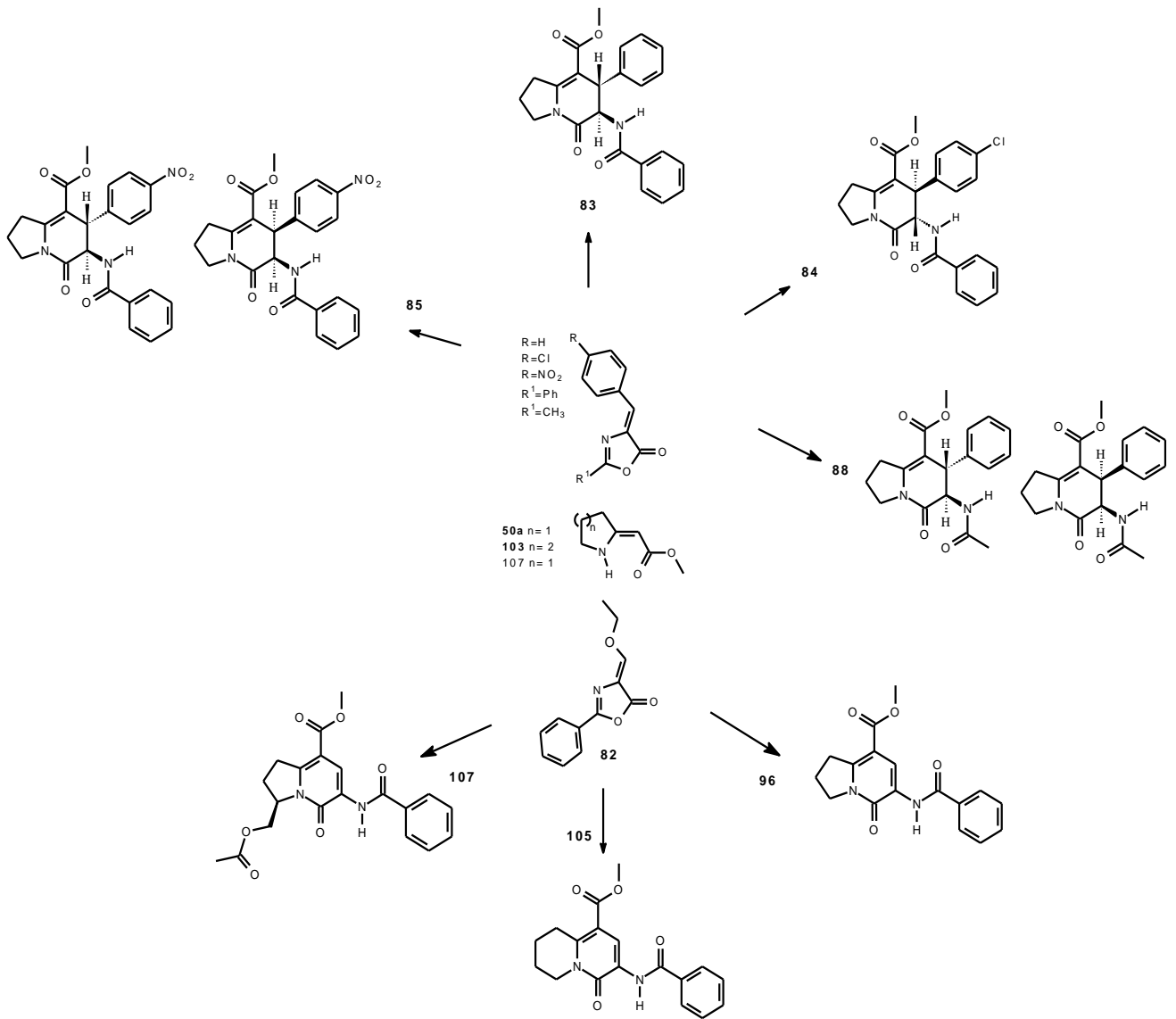
Figura 29. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto 107

#### 4. Conclusões

Nesse trabalho foi possível ampliar a aplicação de enaminona cíclicas no desenvolvimento de heterociclos nitrogenados via reação de cicloadição formal aza-[3+3], o que propiciou a obtenção de núcleos indolizidinonas e quinolizidinonas polifuncionalizados com estruturas peptídicas conformacionalmente restringida em excelentes rendimentos e em condições brandas.

Esse estudo favoreceu o desenvolvimento de rotas simples com elevada economia atômica levando a obtenção direta de bicíclcos polifuncionalizados com possíveis atividades biológicas, por os compostos sintetizados apresentam estruturas características de compostos bioativos, além dos peptídeos conformacionalmente restringido apresentaram atividades biológicas diversificadas.

Nossa análise se mostrou bastante versátil na construção de análogos de alcaloides desenvolvendo rotas viáveis para construção de heterociclos nitrogenados indolizidinona e quinolizidinona polifuncionalizados.



**Figura 30.** Esquema reacional dos compostos obtidos em nosso trabalho

## 5. Parte Experimental

### 5.1 Materiais e métodos

#### 5.1.2 Reagentes e solventes

As reações realizadas em condições anidras foram conduzidas sob atmosfera de argônio (ultra-puros, 99,9%), com vidraria previamente seca em estufa a 120°C por 12 horas, no mínimo. Os solventes anidros foram preparados sob uma atmosfera de argônio transferidos através de seringas e agulhas previamente secas em estufa. Éter dietílico foi tratado com sódio metálico e benzofenona como indicador e destilados imediatamente antes do uso. Metanol foi tratado com magnésio metálico e iodo (I<sub>2</sub>) e destilado imediatamente antes do uso.<sup>44</sup>

#### 5.1.3 Métodos cromatográficos

As colunas cromatográficas (CC) foram realizadas utilizando-se gel de sílica Merck (70-230 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra. As análises de cromatografia de camada delgada (CCD) foram feitas em placas de gel de sílica 60F254/0,2 mm suportada em alumínio Merck. Os métodos de revelação utilizados em procedimentos de CCD foram os de irradiação com luz UV (254 e 366 nm) e/ou exposição a vapores de iodo.

#### 5.1.4 Métodos espectrométricos

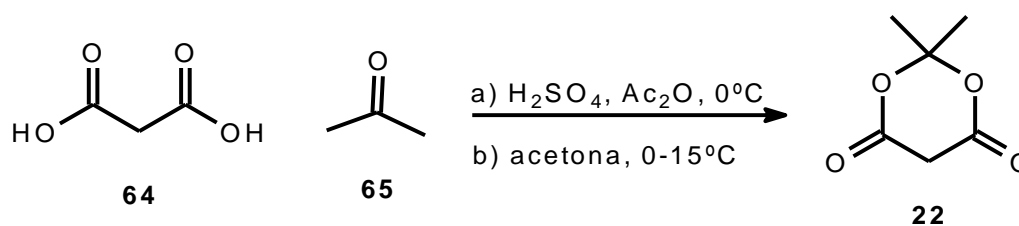
Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz), <sup>13</sup>C (75 MHz), DEPT (75 MHz) foram adquiridos num aparelho VARIAN GEMINI 300 e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> e D<sub>2</sub>O. Tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do solvente deuterado foram as referências internas utilizadas. Os espectros são tabulados, na ordem número de núcleos, multiplicidade e a constante de acoplamento (J) em Hz. Os espectros de RMN bidimensional (HMBC, HMQC e COSY) foram adquiridos em um equipamento Varian INOVA 500.

### 5.1.5 Equipamentos de Ultrassom e Reator de microondas

Especificações do equipamento de emissão de ultrassom, Sonicador ELMA D-78224 – SINGEN/HTW – GERMANY. Reator de microondas Discover SP CEM Focused Microwave, condições 10mL e 35mL, potência máxima 300W.

### 5.2 Síntese do ácido de Meldrum 22

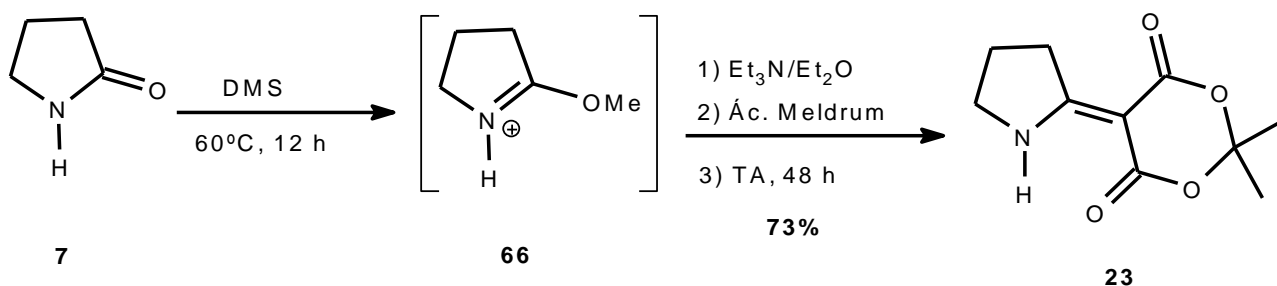
Em um balão de 500mL foram adicionados 100g (0,6938mol) de ácido malônico e em seguida 80mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ . A suspensão obtida foi levada a temperatura de  $0^\circ\text{C}$  em banho de gelo e adicionou 3mL de ácido sulfúrico concentrado sob forte agitação magnética. A mistura ficou sob agitação até atingir  $15^\circ\text{C}$ , adicionou lentamente 80mL gota-a-gota, ao final da adição, a mistura foi aquecida a TA por 30 minutos sob agitação magnética, por fim a mistura foi levada ao freezer por 15 horas. Os cristais em formato de agulhas foram obtidos por filtração a pressão reduzida lavado com porções pequenas de acetona gelada e posteriormente água gelada. A água mãe foi levada novamente ao freezer onde precipitou mais cristais, todos os sólidos obtidos foram reunidos, secos a pressão reduzida e mecanicamente homogeneizada (83,5461g). o sólido obtido foi purificado por recristalização com uma mistura de acetona/éter etílico para fornecer (78,6452g) de um sólido cristalino em forma de agulhas incolores de PF:  $92-95^\circ\text{C}$  caracterizado como ácido de Meldrum em 54,56% de rendimento.

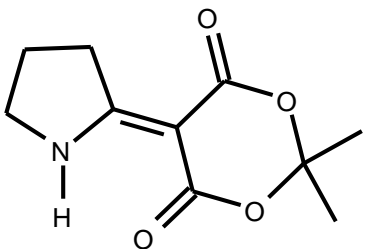


### 5.2.1 Síntese de 23

Em um balão de três vias de 500 mL, acoplado a um condensador de bolas foram adicionados 41 mL de DMS em 28 mL de 2-pirrolidona (**7**). O sistema reacional foi colocado em atmosfera de argônio ficando a mistura sob refluxo a 60°C por 14 horas. Após esse tempo a solução reacional foi levada a TA e seguida de refrigeração a 0°C. Depois deste procedimento, foram adicionado, gota-a-gota por 30 minutos mistura de 90 mL de éter etílico e 48mL de Et<sub>3</sub>N anidros, ambos gelado.

Após a adição, a mistura foi levada a TA sob forte agitação por 15 minutos. Adicionando em seguida 37g de ácido de Meldrum, (**22**) a mistura foi mantida sob agitação magnética por 48 horas. Após esse período a mistura reacional foi filtrada a vácuo lavado com metanol gelado; seco a pressão reduzida para fornecer um sólido branco (45,57g) em 84% de rendimento. O sólido obtido apresentou PF: 171-172°C. Caracterizado como sendo o alquilideno do ácido de Meldrum **23**.

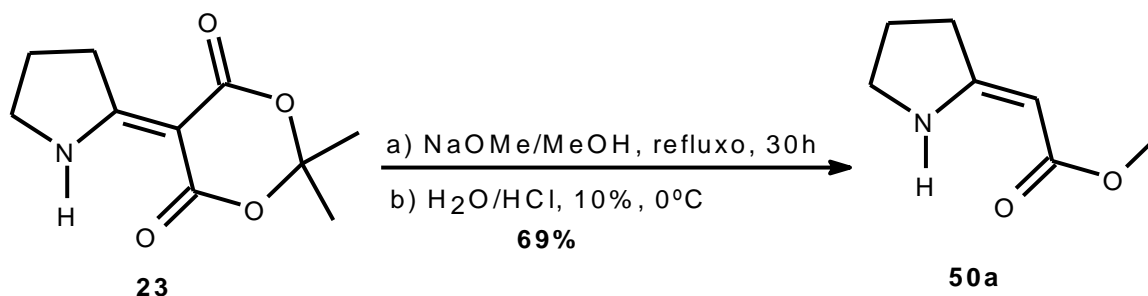


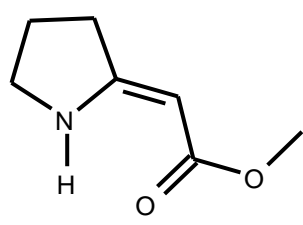
	<p>Sólido branco</p> <p>PF: 171-173 °C</p> <p>Rendimento: 73%</p> <p>IR (KBr) 3274, 2994, 1716, 1662, 1583 cm<sup>-1</sup>.</p> <p>Na análise de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,65 (s, 6H), 2,09-2,19 (m, 2H), 3,36 (t, J 7,5Hz, 2H), 3,72 (t, J 7,8Hz, 2H), 10,09 (sl, 1H).</p> <p>Na análise de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20,7, 34,8 e 48,30 (CH<sub>2</sub>), 26,5 (CH<sub>3</sub>). Ainda foram observados os sinais em 81,58, 103,1, 163,08, 166,4, 176,8 (C<sub>0</sub>)</p>
---	--



### 5.2.2 Síntese de 50a

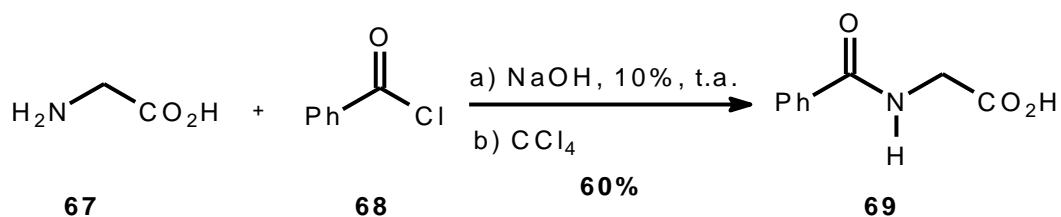
Em um balão previamente seco por 12 horas a temperatura de 120°C em estufa e posteriormente mantido em dessecador até atingir temperatura ambiente colocado em seguida a atmosfera de argônio, adicionou ao balão 100 mL de MeOH anidro, adicionando ao mesmo balão 6g de sódio metálico em pequenas porções, a solução obtida foi transferida via cânula para um balão de 250mL super seco em atmosfera de argônio contendo uma solução 45g de (**23**) dissolvida em 100mL de metanol anidro. A solução obtida foi mantida por 24 horas a 65°C sob forte agitação. Após esse período o meio reacional foi resfriado a TA concentrada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi tratado em 150 mL de água destilada. A suspensão obtida foi resfriada a 0°C tendo o pH corrigido para 6,0 com adição de ácido clorídrico 10% v/v, sob agitação magnética. Fez-se uma extração da fase orgânica com clorofórmio 150 mL (3 X 50 mL) lavou a fase orgânica com água destilada 100mL (2 X 50 mL), lavou a fase orgânica com NaHCO<sub>3</sub> saturado 100mL (2 X 50mL) e com 100mL de Brine (2 X 50 mL). Evaporou a fase orgânica sob pressão reduzida obtendo um sólido branco amorfo 20,83g que apresentou PF: 97-99°C (PF de literatura,<sup>29</sup> PF: 102-103,5°C) com rendimento de 69%.



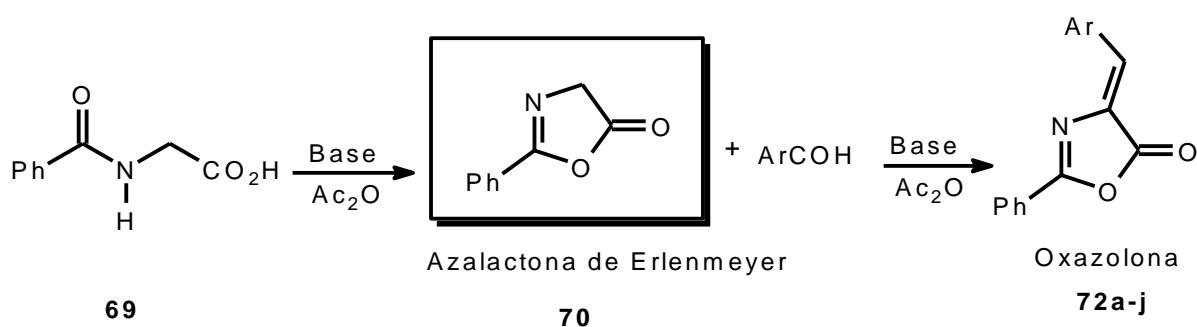
	<p>Sólido branco</p> <p>PF: 97-99°C</p> <p>Rendimento: 69%</p> <p>IR (KBr): 3274, 1715, 1663 cm<sup>-1</sup></p> <p>Na análise de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,99 (CH<sub>2</sub>, m), 2,61 (CH<sub>2</sub>, t, <sup>3</sup>J=7,5 Hz), 3,54 (CH<sub>2</sub>, t, <sup>3</sup>J=6,6 Hz), 3,65 (OCH<sub>3</sub>, s), 4,55 (s), 7,90 (NH, sl).</p> <p>Na análise de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21,96 (CH<sub>2</sub>), 32,14 (CH<sub>2</sub>), 46,99 (CH<sub>2</sub>), 49,99 (CH<sub>3</sub>), 76,08 (CH), 166,58 (-C<sub>0</sub>=), 170,97 (C=O)</p>
---	---

### 5.2.3 Síntese do ácido Hipúrico

Em um erlemmeyer de 500 mL foi adicionado 10,05g de glicina em uma solução de NaOH 10% m/v colocado em agitação magnética, após homogeneização da mistura. Adicionou-se gota-a-gota 20 mL de cloreto de benzoila sendo perceptível a precipitação de um sólido branco imediatamente a adição do cloreto de benzoila. A suspensão ficou 30 minutos sobre forte agitação magnética após adição do cloreto de benzoila. A suspensão foi vertida em um béquer de 1000 mL com gelo picado, onde a suspensão teve o pH corrigido para pH=2 com ácido clorídrico 10% v/v. A suspensão foi filtrada a vácuo obtendo um sólido branco, que foi purificado em refluxo em tetracloreto de carbono por 12 horas, após esse tempo foi esfriado a TA filtrado a pressão reduzida obtendo um sólido branco. Recristalizou o sólido obtido em uma mistura etanol/água 1:1, o sólido precipitado é filtrado à pressão reduzida obtendo 10,19 g, com rendimento de 43%, com PF: 186-187 °C, (lit.<sup>31</sup> PF: 186-189 °C) caracterizado como (69).



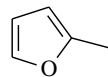
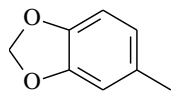
### 5.2.4 Síntese das oxazolonas 72a-j



As reações de síntese das oxazolonas foram realizadas de acordo com a literatura<sup>32-35</sup>, sendo o procedimento padrão para todas as oxazolonas (72a-j). Em um balão de 50mL foi pesado 1mmol de ácido hipúrico, 1 mmol do aldeído apropriado, 1mmol de acetato de sódio,

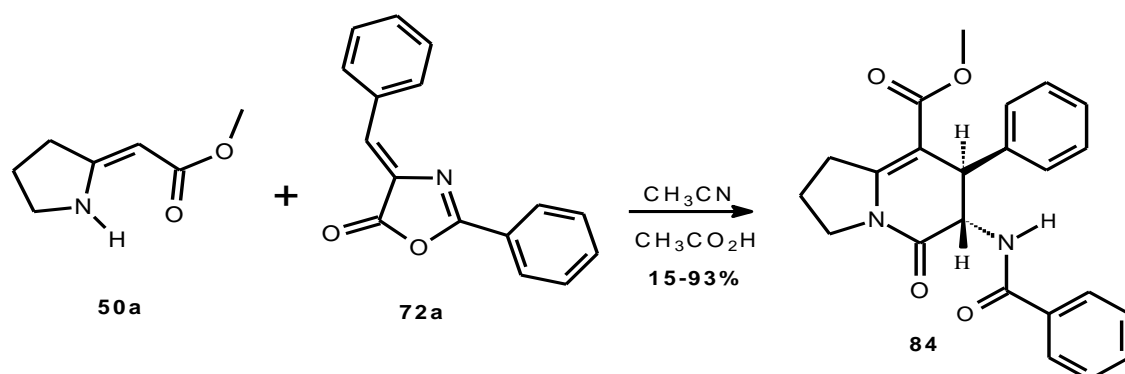
adiciona 20mL de Ac<sub>2</sub>O colocando a reação em banho de óleo aquecendo a 70°C, deixando a reação sob forte agitação por tempo apropriado para cada reação de síntese da oxazolona em questão de acordo com a **Tabela 1**. Ao termino da reação adiciona-se álcool etílico ao meio reacional deixando no freezer por 12 horas onde precipita um sólido referente a oxazolona desejada de acordo com aldeído utilizado, o sólido é filtrado a vácuo e lavada com etanol gelado **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Análise física das oxazolonas

Oxazolona	Ph =	Tempo (horas)	Rendimento %	PF °C	PF lit. <sup>33-36</sup> °C
<b>72a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	65	163	165-166
<b>72b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	61	195-197	196
<b>72c</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	62	238-240	237-239
<b>72d</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	34	165-166	166
<b>72e</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	38	176-178	174-166
<b>72f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	39	157-159	159-161
<b>72g</b>	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	1	42	138-139	140
<b>72h</b>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	0,5	26	216-217	210-212
<b>72i</b>		1	56	171-172	172
<b>72j</b>		1	49	196-198	197

### 5.2.5 Síntese de 84

Em um tubo do reator de microondas de 10 mL foi adicionado 1 mmol (0,1412g) da enamina, (**50a**) e 1 mmol (0,249g) da oxazolona, (**72a**) em CH<sub>3</sub>CN com catalise de ácido acético (1 gota) por 30 minutos (6 X 5 minutos) a 300 W e 130 °C, acompanhado por CCD. Sendo possível acompanhar visualmente a precipitação de um sólido branco no decorrer da reação. Ao termino da reação o solvente foi evaporado a pressão reduzida e recristalizado em acetato de etila/hexano, onde foi obtido um sólido branco com PF:193-194 °C e rendimento de 93%, que foi caracterizado como sendo o composto (**85**).

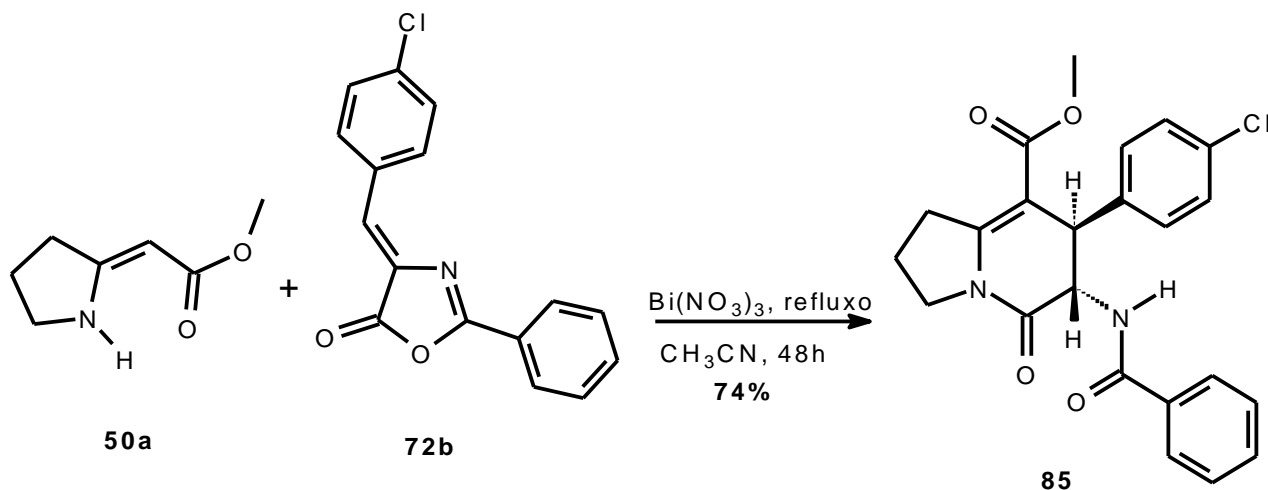


	<p>Sólido branco</p> <p>Rendimento: 11- 93 %</p> <p>PF: 193-194 °C</p> <p>IR (KBr): 3254; 1698; 1681; 1634; 1383 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 2,12 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,75-3,90 (2H, m), 4,37 (H, d, <math>J=4,0</math>), 4,97 (H, dd, <math>J=4,5</math>; <math>J= 8,5</math>) 6,48 (NH, d, <math>J=5,1</math>), 7,26 (=CH, m), 7,43 (=CH, m), 7,51 (=CH, m)</p> <p>RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 21,54 (<math>\text{CH}_2</math>); 32,09 (<math>\text{CH}_2</math>); 46,42 (CH); 46,67 (<math>\text{CH}_2</math>); 51,59 (CH); 56,05 (<math>\text{CH}_3</math>) 102,42 (<math>\text{C}_0</math>) ;127,23 (CH, Ar); 127,30 (CH, Ar), 127,61 (CH, Ar), (CH); 128,79 (CH, Ar), 129,12 (CH, Ar); 132,08 (CH, Ar), (CH); 132,08 (CH, Ar); 134,01 (<math>\text{C}_0</math>); 139,42 (<math>\text{C}_0</math>); 153,16 (<math>\text{C}_0</math>); 165,42 (<math>\text{C}_0</math>); 167,24 (<math>\text{C}_0</math>); 167,28 (<math>\text{C}_0</math>).</p>
--	---

### 5.2.6 Síntese de 85

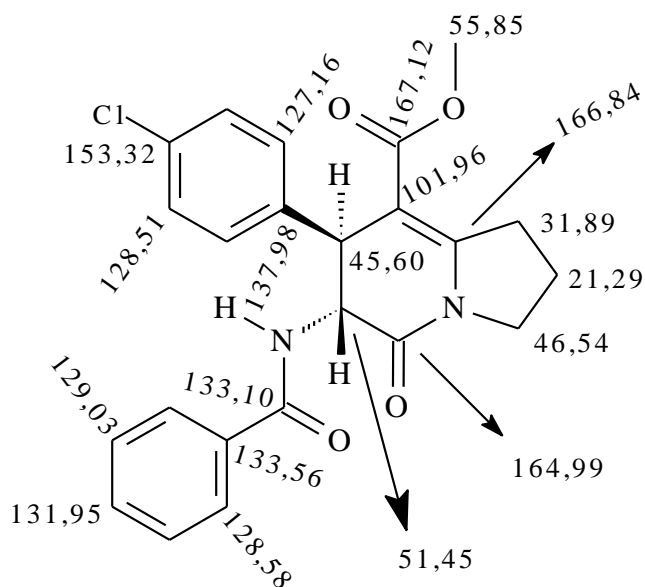
Foi adicionado a um balão de 25 mL a oxazolona (**72b**), 1 mmol (0,2835g) com um mmol da enaminona (**50a**), (0,141g) em 10 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  tendo com catalisador 10% mol de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . A reação é colocada em refluxo a  $70^\circ\text{C}$  ficando sob refluxo por 48 horas, sendo acompanhado por CCD. Ao termino da reação evapora-se o solvente a pressão reduzida, recristaliza o sólido reacional em acetato de etila/hexano, filtra-se a vácuo lavando o

sólido com etanol gelado obtendo um sólido branco com PF: 214-215°C e rendimento de 74%.



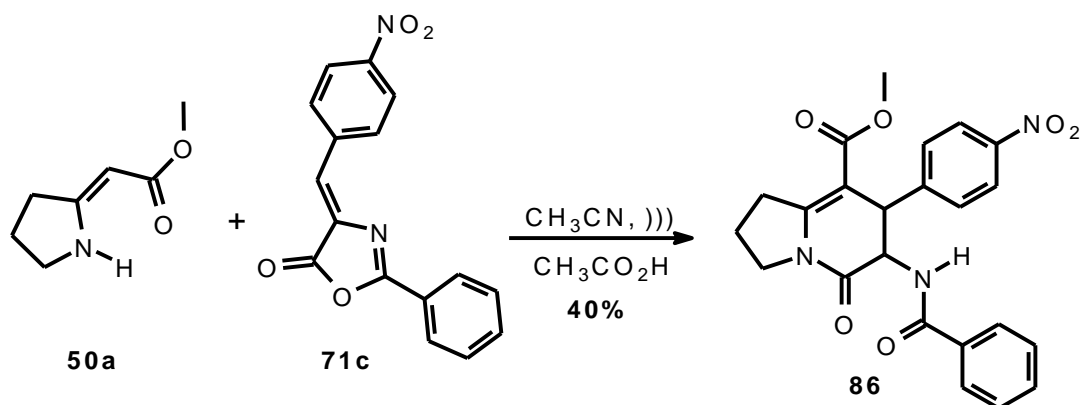
	<p>Sólido branco</p> <p>Rendimento: 74 %</p> <p>PF: 214-215 °C</p> <p>IR (KBr): 3254, 1698, 681, 1634, 1584, 830 <math>\text{cm}^{-1}</math></p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 2,11 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,72-3,87 (2H, m), 4,34 (H, d, <math>^3J=4,5</math>), 4,91 (H, dd, <math>^3J=4,5</math>; <math>^3J=8,1</math>) 6,48 (NH, d, <math>^3J=8,7</math>), 7,14-7,17 (=CH, m), 7,28-7,24 (=CH, m), 7,44-7,39(=CH, m), 7,51-7,49 (=CH, m), 7,75-7,71 (=CH, m)</p> <p>RMN de <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 21,29 (<math>\text{CH}_2</math>); 31,89 (<math>\text{CH}_2</math>); 45,61 (CH); 46,53 (<math>\text{CH}_2</math>); 51,45 (CH); 55,85 (<math>\text{CH}_3</math>) 102,42 (<math>\text{C}_0</math>); 127,16 (CH, Ar); 128,51 (CH, Ar), 128,58 (CH, Ar), 129,03 (CH, Ar), 131,95 (CH, Ar); 133,09 (CH, Ar), (CH); 133,52 (<math>\text{C}_0</math>, Ar); 137,96 (<math>\text{C}_0</math>); 153,34 (<math>\text{C}_0</math>); 165,01 (<math>\text{C}_0</math>); 166,86 (<math>\text{C}_0</math>); 167,14 (<math>\text{C}_0</math>)</p>
--	--

$\delta$ (ppm)	Atribuição
21,29	CH <sub>2</sub>
31,89	CH <sub>2</sub>
46,53	CH <sub>2</sub>
45,61	CH
51,44	CH
55,85	CH <sub>3</sub>
101,93	C <sub>0</sub>
127,16	CH, Ar
128,51	CH, Ar
128,58	CH, Ar
129,03	CH, Ar
131,95	CH, Ar
133,10	N-C=O
133,52	C <sub>0</sub>
137,96	C <sub>0</sub>
153,34	C-Cl
165,01	C=O
166,86	=C-N
167,14	C=O

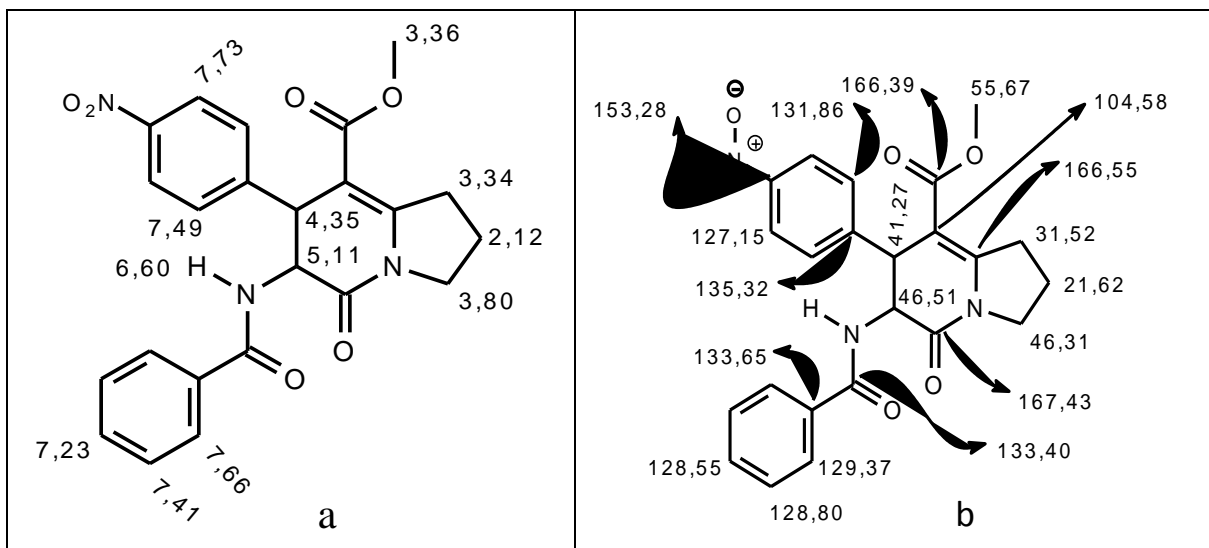


### 5.2.7 Síntese de 87

Foi adicionado a um balão de 25mL a oxazolona (**72c**), 1mmol (0,2943g) com um 1mmol da enaminona (**50a**), (0,1412g) em 10 mL de CH<sub>3</sub>CN tendo com catalisador 10% mol de Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.5H<sub>2</sub>O. A reação é colocada em banho de ultrassom com potencia de 80Hz a temperatura de 40°C ficando por 28 horas nessas condições, sendo acompanhado por CCD. Ao termino da reação evapora-se o solvente a pressão reduzida, recristaliza o sólido reacional em acetato de etila/hexano, filtra-se a vácuo lavando o sólido com etanol gelado obtendo um solido branco com PF: 182-185°C e rendimento de 40%. Quando a reação é realizada em refluxo a reação tem tempo reacional de 18 horas, no entanto a purificação é mais difícil necessitando de duas ou mais recristalizações.



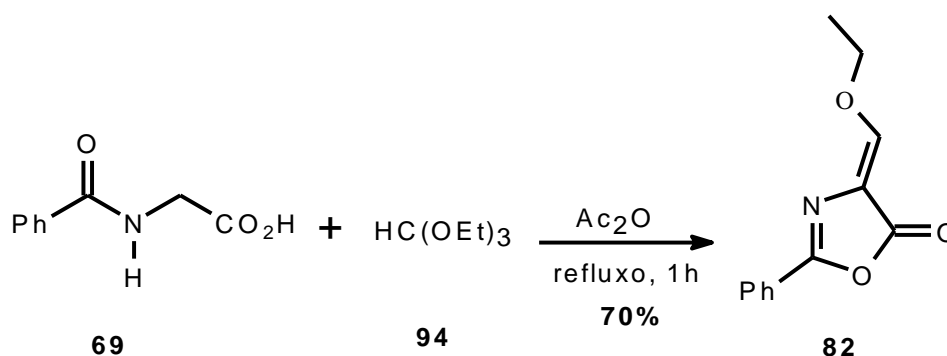
<p>86</p>	<p>Sólido branco</p> <p>PF: 182-185°C</p> <p>Rendimento: 40%</p> <p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (300 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 2,21-2,04 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,91-3,69 (2H, m), 4,35 (1H, d <math>^3J = 4,2</math>), 5,11 (1H, dd <math>^3J = 5,4</math>, <math>^3J = 7,5</math>), 6,60 (1H, <math>^3J = 5,7</math>), 6,95-6,92 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,74-7,13 (1H, m).</p> <p>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>)<math>\delta</math>: 21,29 <math>\text{CH}_2</math>, 31,52 <math>\text{CH}_2</math>, 46,31 <math>\text{CH}_2</math>, 41,27 CH, 46,51 CH, 55,67 <math>\text{CH}_3</math>, 104,58 <math>\text{C}_\text{O}</math>, 127,15 <math>\text{C}_\text{O}</math>, 128,55 CH, 128,80 CH, 129,37 CH, 131,86 CH, 133,40 <math>\text{C}_\text{O}</math>, 133,65 <math>\text{C}_\text{O}</math>, 135,32 <math>\text{C}_\text{O}</math>, 153,28 <math>\text{C}_\text{O}</math>, 166,639<math>\text{C}_\text{O}</math>, 166,55 <math>\text{C}_\text{O}</math>, 167,43 <math>\text{C}_\text{O}</math>.</p>
-----------	--



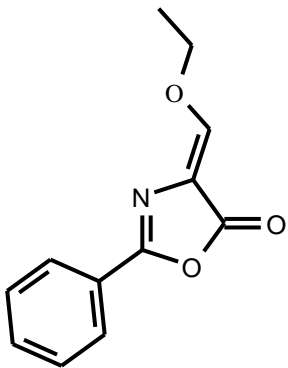
## 5.2.8 Síntese da oxazolona 82

Em um balão de 50 mL foi adicionado 1,0876g (6,1mmol) de ácido hipúrico sendo adicionado ao mesmo balão 20mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Colocou o meio reacional em banho de óleo a  $70^\circ\text{C}$  estando a reação sob agitação magnética, adicionou ao meio reacional 0,5mL de trietil ortoformato em uma única porção. Ficando o meio reacional em refluxo por 1 hora, durante esse tempo o meio reacional muda de cor passando de incolor a vermelho.

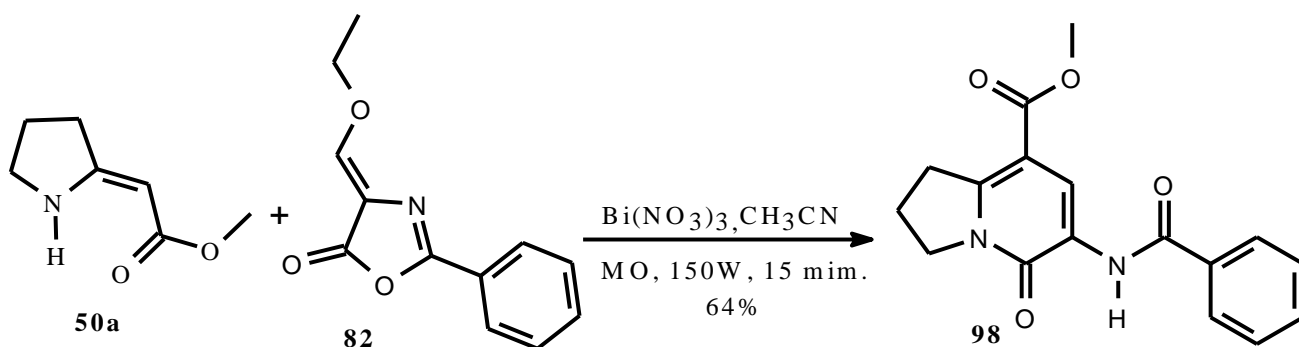
Ao termino da reação evapora-se o solvente a pressão reduzida, adiciona a oleo rezidual EtOH, deixa em freezer por 12 horas onde precipita um sólido vermelho 0,9271g, com PF:  $94^\circ\text{C}$  (PF: literatura).



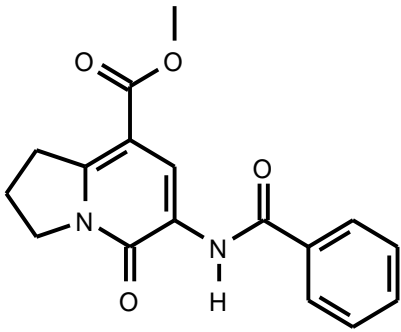


 <p style="text-align: center;"><b>82</b></p>	<p>Sólido vermelho tijolo</p> <p>PF: 94°C</p> <p>Rendimento: 70%</p> <p>IR: 2,976, 1784, 1667, 1314, 699 cm<sup>-1</sup></p> <p>RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50 ( 3H, t <sup>3</sup>J=7,2; <sup>3</sup>J=14,1), 4,44 (2H, q 3J=7,2; 3J=14,1), 7,36 (1H, s), 7,54-7,45 (3H, m) , 8,09-8,06 (2H, m)</p> <p>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,4 (C=O), 159,3 (-N=C-), 152,5 (=CH-), 132,3 (=CH, Ar), 128,7 (=CH, Ar), 127,6 (=CH, Ar), 125,7 (=C-), 117,7 (-HC=C), 72,9 (-OCH<sub>2</sub>-), 15,3 (-CH<sub>3</sub>.) ppm</p>
--	--

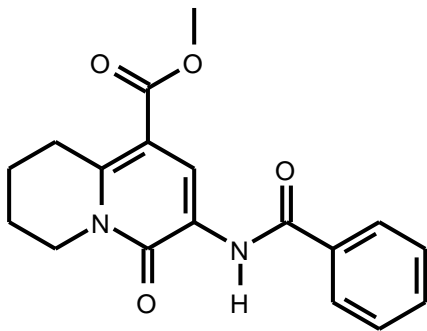
### 5.2.9 Síntese de 98



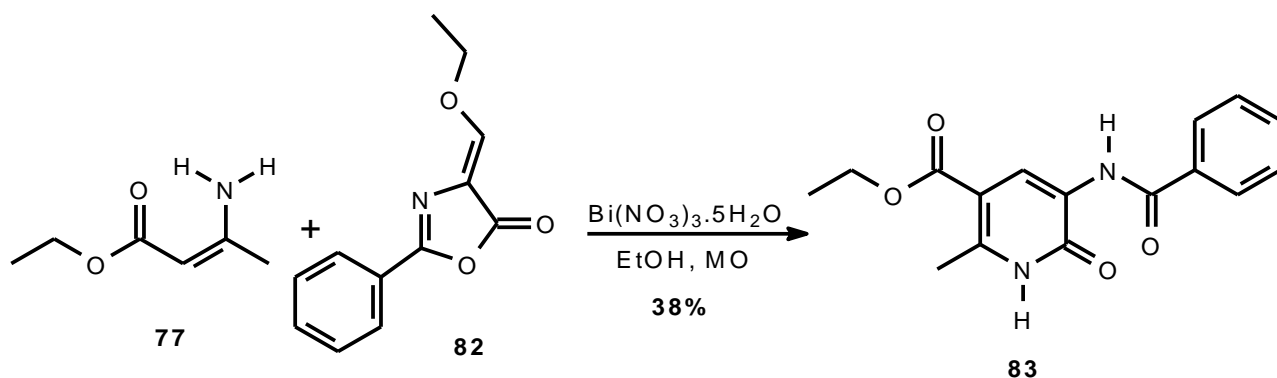
Colocou a oxazolona (**82**) 1 mmol no tubo de 10 mL do reator de micro-ondas (217,22g/mol, 0,2192 g) a enaminona ciclica 1 mmol(141,17g/mol, 0,1412 g) e 10 mol % de nitrato de bismuto 0,1 mmol (485,17g/mol, 0,0485 g) no reator de microondas ficando no microondas 15 minutos (3 X 5min) com forte agitação com potência fixa de 150W a 100 °C, sendo a reação acompanhada por CCD até total consumo dos reagentes, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, recristalizou o sólido obtido em acetato de etila a quente, a solução foi deixada no freezer por 8 horas onde precipitou um sólido amarelo com PF: 228-230°C, rendimento 64%.

	<p>Condições:</p> <p>Sólido amarelo</p> <p>Rendimento: 64%</p> <p>PF: 228-230 °C</p> <p>IV (KBr): 3385; 1746; 1713; 1635;1523</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)δ 2,29 (2H, m J= 7,5; J= 15,3); 3,58 (2H, t J=8,1; J=15,9); 3,88 (3H, s); 4,25 (2H, t J=7,5; J=15,3); 7,57-7,47 (3H, m); 7,96-7,92 (2H, m); 8,99 (1H, s); 9,09 (1H, s).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)δ: 21,25 (CH<sub>2</sub>), 33,26 (CH<sub>2</sub>), 49,69 (CH<sub>3</sub>), 52,06 (CH<sub>2</sub>), 106,12 (C<sub>0</sub>), 122,76 (CH), 126,55 (=CH, p-Ar), 127,35 (HC=, m-Ar), 129,01 (=CH, o-Ar), 132,29 (C<sub>0</sub>), 134,38 (C<sub>0</sub>), 150,21 (C<sub>0</sub>), 157,35 (C<sub>0</sub>), 165,57 (C<sub>0</sub>), 165,77 (C<sub>0</sub>) ppm.</p>
---	--

Colocou no tubo de 10 mL do reator de micro-ondas, 0,5 mmol de **(81)** (155,20 g/mol, 77,60 g) e 0,5 mmol de 71 (217,22 g/mol, 0,1085 g) com 10% mol de nitrato de bismuto em álcool etílico por 20 minutos (4 X 5 minutos) em microondas a 150 W, ao termino de 20 minutos não foi mais observado a presença dos reagentes por CCD, evaporou os solventes a pressão reduzida recristalizou em acetato de etila/hexano obtento um sólido branco com PF: 178-179 °C, rendimento de 48%.

 <p style="text-align: center;"><b>98</b></p>	<p>PF: 178-179 °C</p> <p>Rendimento de 48%</p> <p>IR (KBr): 3378, 1709, 1635, 1513, 1383 cm<sup>-1</sup></p> <p>RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 1,57-1,89 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 3,39 (t, 2H, J 6,3; 12,3), 4,15 (t, 2H, J 6,3; 12,9) 7,26-7,56 (m, 3H), 7,92-7,95 (m, 2H), 9,05 (sl, 1H), 9,09 (s, 1H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 17,48 (CH<sub>2</sub>), 20,62 (CH<sub>2</sub>), 25,77 (CH<sub>2</sub>), 42,56 (CH<sub>2</sub>), 106,08 (CH), 123,62 (CH, Ar), 123,99 (CH, Ar), 127,12 (CH, Ar), 128,73 (C<sub>0</sub>), 132,01 (C<sub>0</sub>), 133,77 (C<sub>0</sub>), 149,57 (C<sub>0</sub>), 157,48 (C<sub>0</sub>), 164,96 (C<sub>0</sub>), 165,26 (C<sub>0</sub>)</p>
--	---

## 5.2.10 Síntese de 98



Pesou no tubo 10 mL do reator de micro-ondas a enaminona 1 mmol (119,16 g/mol. 0,112g) e a oxazolona 1 mmol (217,22g/mol; 0,2201g) e nitrato de bismuto 0,1 mmol (485,17g/mol; 0,0593g), adicionou 5 mL de etanol ao meio reacional, colocou no microondas com potência de 150 W, temperatura de 100 °C, ficando a reação nessas condições por 30 minutos (3 X 10min) a reação foi acompanhada por CCD, sistema de eluição hexano/acetato de etila 1:1, pode-se notar que ocorreu a precipitação de um sólido branco aumentando ao decorrer da reação ao término da reação o solvente foi evaporado a baixa pressão, recristalizou o sólido em acetato de etila/metanol. Filtrado a vácuo obtendo um sólido branco que foi caracterizado como 83.

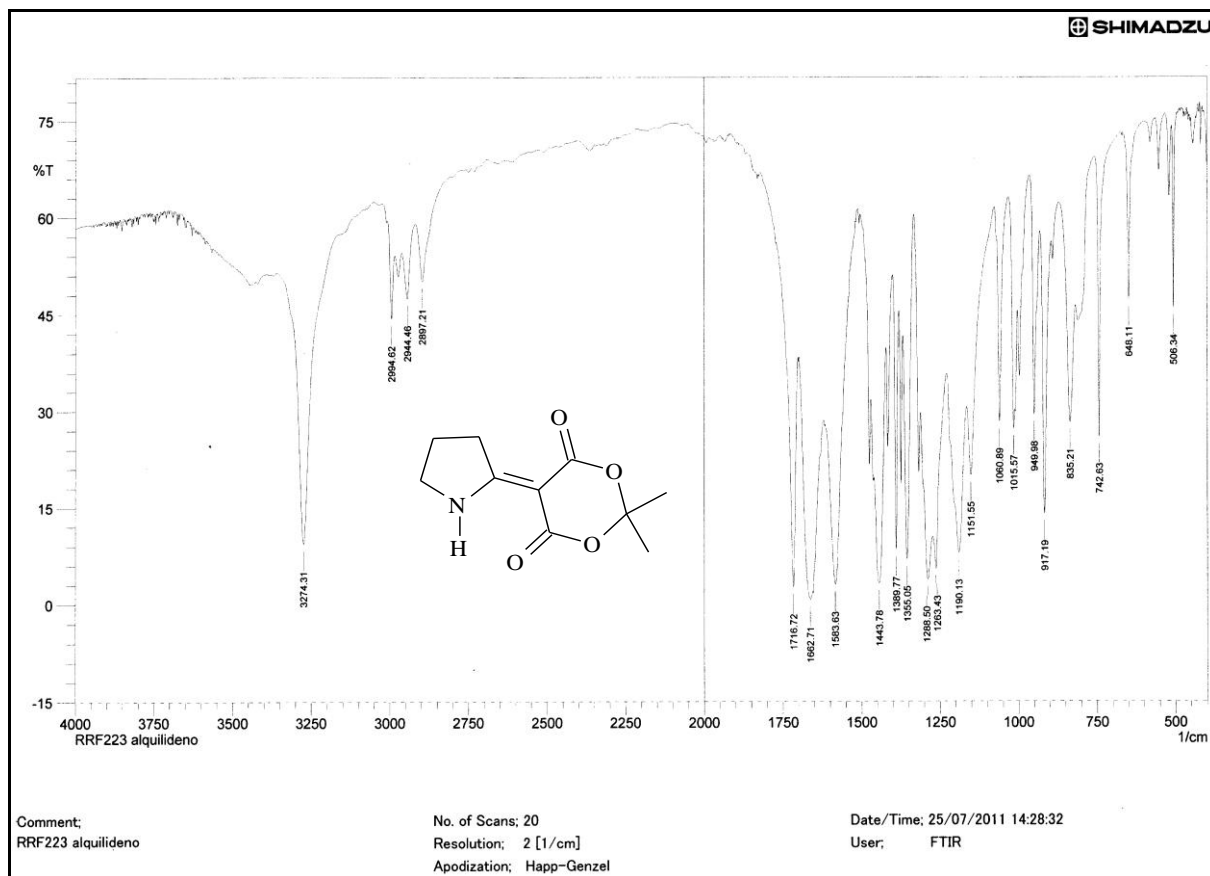
	<p>Sólido branco</p> <p>PF: 201-203 °C</p> <p>Rendimento 38%</p> <p>IR (KBr): 3328; 2979; 1717; 1646; 1528</p> <p>RMN <sup>1</sup>H (DMSOd<sub>6</sub>; 300 MHz) = δ 1,30 (3H, t; 6,9; 14,1 Hz); 2,55 (3H, s); 4,26 (2H, q; 6,9; 14,1Hz); 7,59 (3H, m); 7,92 (2H, m); 8,71 (1H, s); 9,24 (1H, s); 12,45 (1H, s).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C (DMSOd<sub>6</sub>; 300 MHz) = δ 14,21 (CH<sub>3</sub>); 18,42 (CH<sub>3</sub>); 60,32 (CH<sub>2</sub>); 106,30 (C<sub>0</sub>); 124,99 (CH); 125,43 (CH, m-Ar); 127,20 (CH, o-Ar); 128,74 (CH, p-CH); 132,04 (C<sub>0</sub>, Ar); 133,75 (N-C=O); 146,59 (N-C=O); 158,25 (OC=O); 164,62 (=C-N); 164,91 (=C-N)</p>
--	---

## 6. Referências Bibliográficas

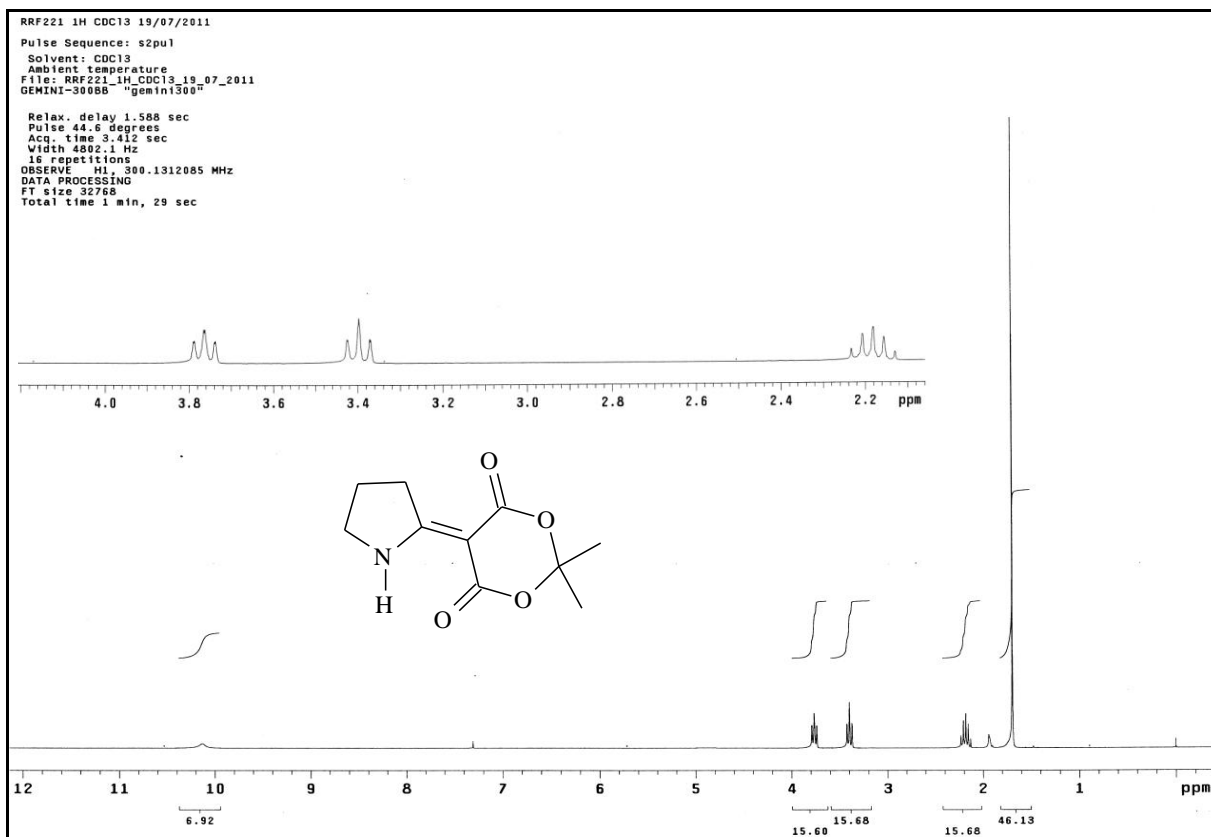
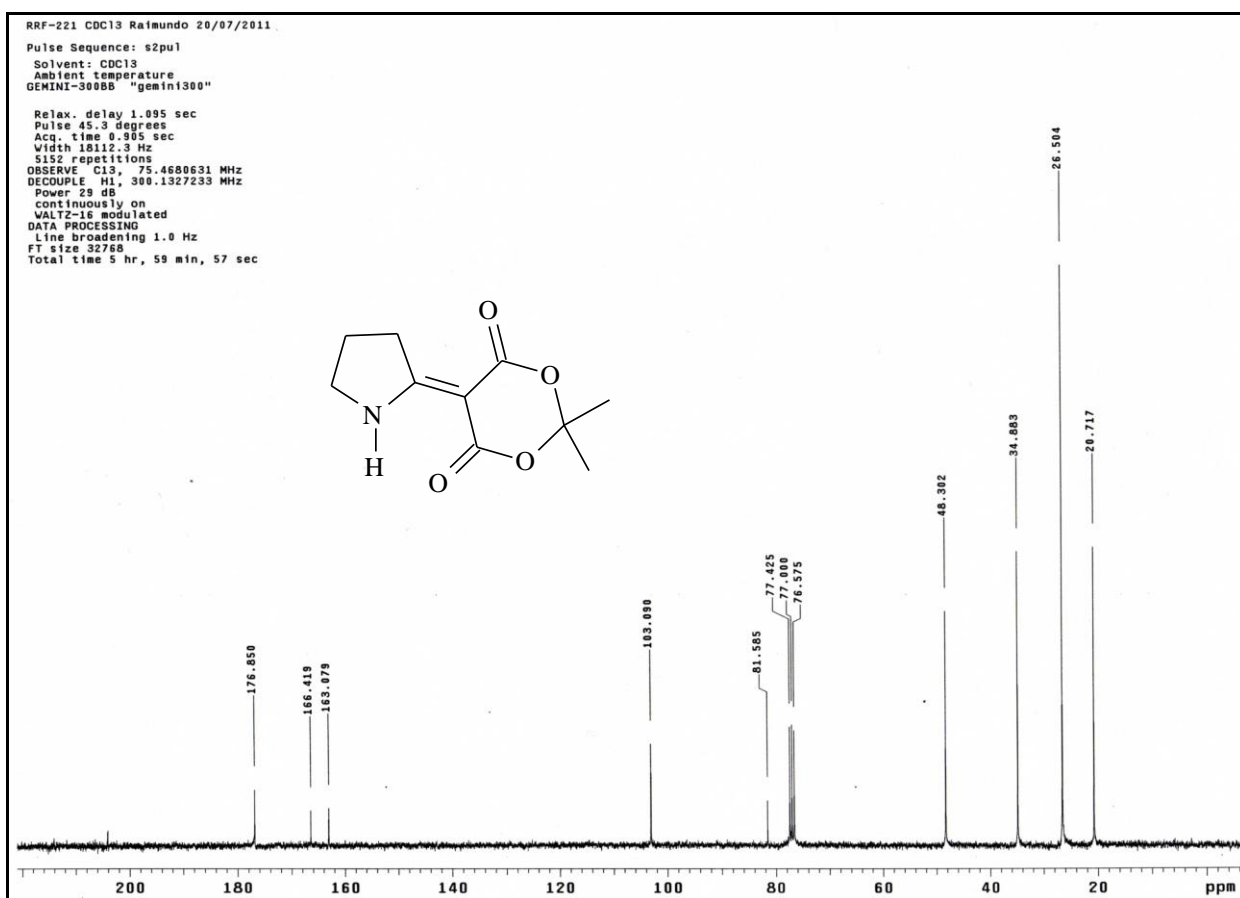
1. Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. *Cadernos Temáticos Quím. N. Escola.* **2001**, 3, 16-22.
2. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova*, **2000**, 23, 102-107.
3. Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277-294.
4. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova* **2004**, 27, 89-95.
5. Elassar, A. Z.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463.
6. Honda, T.; Kimura, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3925-3927.
7. Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quim. Nova* **2007**, 30, 957-964
8. Roth, M.; Dubs, P.; Götschi, E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta.* **1971**, 54, 710.
9. (a) Elliott, M. C.; Wood, J. L.; Wordingham, S. V. *Trends in Heterocyclic Chemistry* **2005**, 10, 73. (b) Cheng, Y.; Huang, Z-T.; Wang, M-X. *Current Organic Chemistry* **2004**, 3925.
10. Robinson, R. R.; Dovey, M. C.; Gravestock, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 505-511.
11. Millet, R.; Domarkas, J.; Rigo, B.; Goossens, L.; J.F.; Houssin, R.; Hénichart, J-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2905.
12. Célerier, J.-P.; Deloisy, E.; Lhommet, G.; Maitte, P. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3089.
13. Robinson, R. R.; Dovey, M. C.; Gravestock, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 505-511.
14. (a) Guo, H.; Qihai Xu, Q.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6318-1619; (b) Alladoun, J.; Toum, V.; Hebbe, S.; Kadouri-Puchot, C. Dechoux, L. *Tetrahedron Lett* **2009**, 50-617. (c) Pilipecz, M. V.; Varga, T.R.; Mucsi, Z.; Scheiber, P.; Nemes, P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5545. (d) Zhong, W.; Lin, F.; Chen, R. Su, W. *Synthesis* **2008**, 2561. (e) Muller, F. L.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Synlett* **2007**, 1323. (f) Bose, D. S.; Kumar, R. K. *Heterocycles* **2006**, 68, 549. (g) Harrity, J. P. A.; Provoost, O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1349. (h) Pattenden, L. C.; Wybrow, R. A. J.; Smith, S. A.; Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3089. (i) Mancey NC, Butlin RJ, Harrity JPA. *Synlett* **2008**, 2647. (j) Katsuyama I, Funabiki K, Matsui M, Muramatsu H, Shibata K. *Heterocycles.* **2006**, 68, 2087
15. Buchanan, G. S.; Feltenberger, J. B.; Hsung, R. P. *Curr. Org. Synt.* **2010**, 7, 363-401.
16. Michael, J. P.; Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9635-9648.
17. (a) isolado o (-)-B and (-)-C, see: Kubanek, J.; Williams, D. E.; de Silva, E. D.; Allen, T.; ersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6189. (b) For isolado o (+)-D, (-)-E, and (-)-F, see: Wright, A. D.; Goclik, E.; König, G. M.; Kaminsky, R. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3067. (c) (+)-F, (+)-G, and (+)-H, foi: Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 454.
18. (a) Hsung, R. P.; Kurdyumov, A. V.; Sydorenko, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23; Hsung, R. P.; Li, G.; Slafer, B. W.; Sagamanova, I. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4991-4994.
19. Cheng, Y.; Huang, Z-T.; Wang, M-X. *Current Org. Chem.* **2004**, 8, 325-351.
20. Hsung, R. P.; Buchanan, G. S.; Dai, H.; Gerasyuto, A.; Scheinebeck, C. M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4402-4405.
21. Nagasaka, T.; Inoue, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles*, **1983**, 20, 1099.
22. Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N.; Mendonça M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I. J. *Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 629.
23. Cunha, S.; Silva, V. C. da; Napolitano, H. B.; Lariucci, C.; Vencato, I. J. *Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 107.

24. (a) Ferrari, J. *Tese de doutorado*: Cicloadição formal aza-[3+3] de enamionas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum. Síntese de 2-piridonas polifuncionalizadas e aplicações nas sínteses da ( $\pm$ )-coniceína, ( $\pm$ )-lupinica e nos estudos da síntese do (-)-A58365A, **2007**; (b) Damasceno, F. *Dissertação de mestrado*: Aplicação das reações de cicloadição formal aza-[3+2] e aza-[3+3] de enamionas cíclicas na síntese de heterocícos pirrolizidínicos e indolizidínicos, **2008**; (c) Aguiar, R.; *Dissertação de mestrado* Síntese de 5-alcóxicarbonil/acil-2-piridonas via reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enamionas N-(aminoetil) piridina-carboxamida substituídas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, **2008**.
25. Quintino, M. P. *Tese de doutorado*: Reatividade de heterocícos nitrogenados obtidos via aza-anelação formal [3+3] de enamionas, **2011**.
26. Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3426.
27. Jourdain, F.; Pommelet, J. C. *Synth. Commun.* **1997**, 24, 483.
28. Silva, F. D. *Dissertação de Mestrado*: Aplicação das reações de cicloadição forma aza-[3+2] e aza-[3+3] de enamionas cíclicas na síntese de heterocícos pirrolizidínicos e indolizidínicos, **2008**.
29. Khan, K. M.; Mughal, U. R.; Khan, M. T. H.; Ullah, Z.; Perveen, S.; Choudhary, M. I. *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, 14, 6027-6033.
30. Danishefsky, D.; Etheredge, S. J. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3430.
31. Rosa, M. F.; Savariz, F. C. *Eclética. Química.* **2005**, 30 (4), 75-81.
32. Rostami, M.; Khosropour, A. R.; Mirkani, V.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangesttaninejad, S. *Comptes Rendus Chimie.* **2011**, 14, 869-877.
33. (a) Plöchl, A. *Ber.* **1883**, 16, 2815; (b) Erlemeyer, E. *Ann.* **1893**, 3, 275.
34. Cleary, T.; Rawalpally, T; Kennedy, N.; Chavez, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1533-1536.
35. Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 425-427.
36. Khan, K. M.; Mughal, U. R.; Khan, M. T. H.; Ullah, Z.; Perveen, S.; Choudhary, M. I. *Bioorg. & Med. Chem.* 2006, 14, 6027-6033.
37. Maquestiau, A. Eynde, J. J. V. Paplleux, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, 94, 849-857.
38. Eynde, J. J. V.; Labuche, N.; Haverbeke, Y. V. *Synthetic Communications*, 27 (21), **1997**, 3683 – 3690.
39. Meyer, H.; Bossert, F.; Horstmann, H.; *Ann.* **1978**, 1483.
40. Beholz, L. G.; Benovsky, P; Ward, Barta, N. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1033-1042.
41. Kóczán, G.; Csíc, G.; Csámpai, A.; Balog, E.; Bosze, S.; Sohár, P. Hudecz, F. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4589-4598.
42. Chiba, T.; Takahashi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 2731-2734.
43. Mmutlane, E. M.; Harris, J. M.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8055-8063.
44. Perrim, D. D., Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>a</sup> ed., Pergamon Press: 1988,

## Anexos I

Espectro 1. Espectro na região do IV (KBr) do composto **23**Tabela : Dados Espectrais de IV do composto **23**

$\nu$ cm <sup>-1</sup>	Atribuição
3274,3	Estiramento axial N-H amina
2994,6; 2944,5; 2897,2	Estiramento assimétrico C-H
1716,7	Deformação axial C=O
1662,7	Deformação angular C=O em ponte de hidrogênio
1583,6	Estiramento angular C=C
1389,7; 1288,5	Deformação angular C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>


 Espectro 2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **23**

 Espectro 3. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **23**

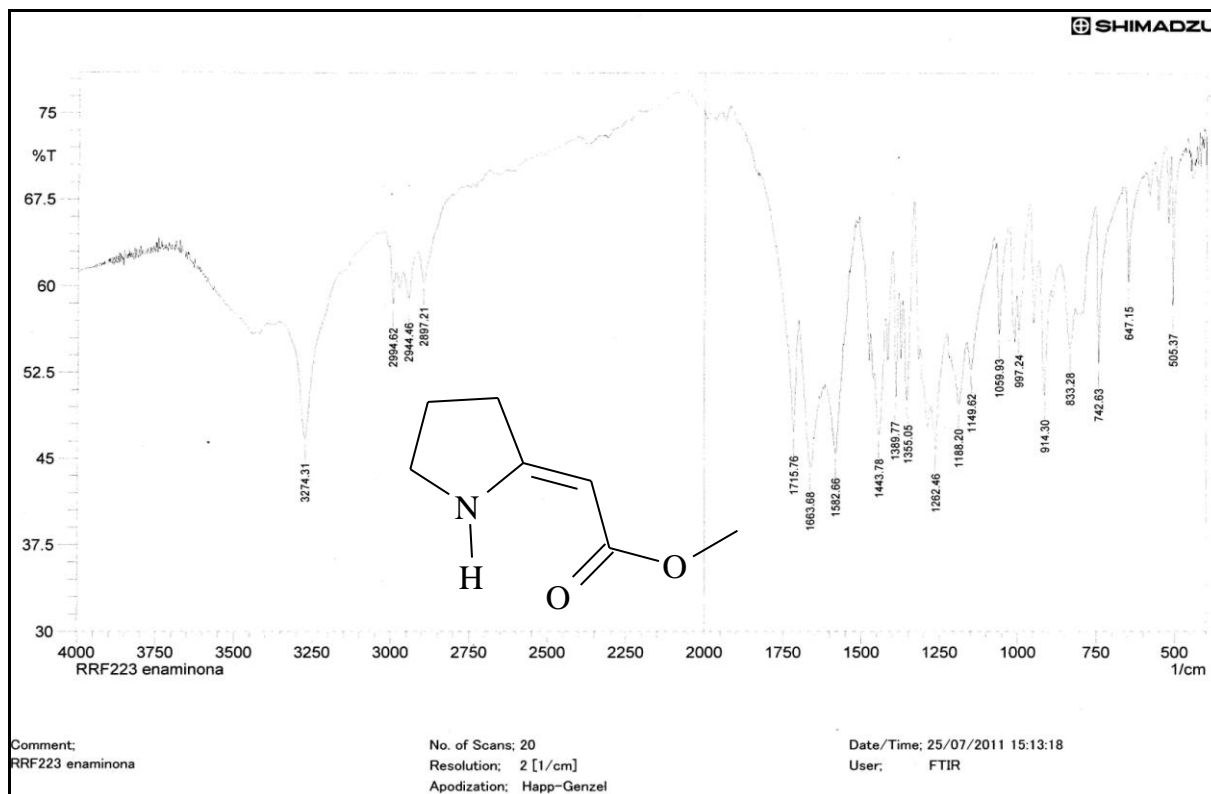
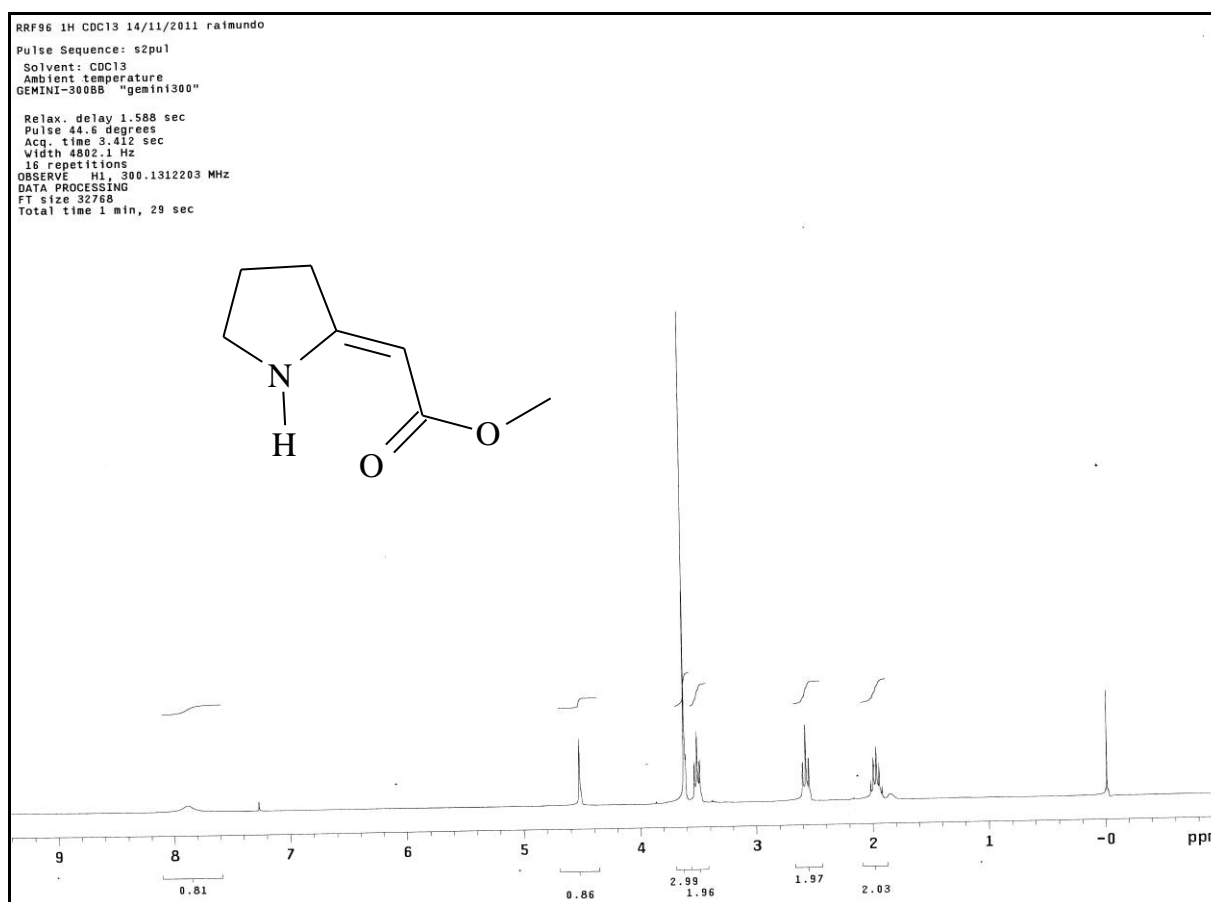

 Espectro 4. Espectro na região do IV do composto **60**

 Espectro 5. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **60**



Tabela 8. Dados Espectrais de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **60**

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
1,98	$\text{CH}_2$	m	-
2,58	$\text{CH}_2$	t	$^3\text{J}=7,8$
3,51	$\text{CH}_2$	t	$^3\text{J}=7,2$
3,62	O- $\text{CH}_3$	s	-
4,53	=CH	s	-
7,90	N-H	s	-

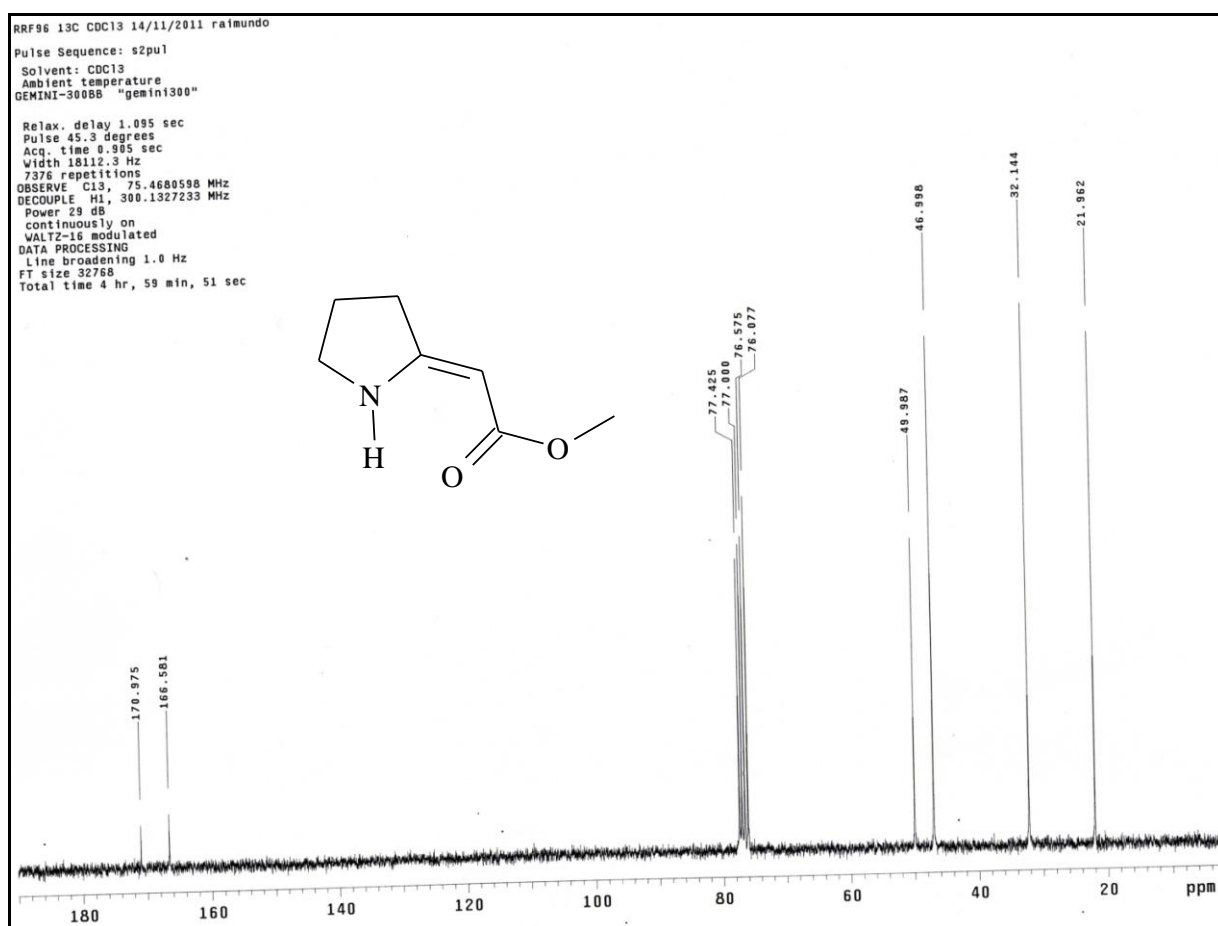
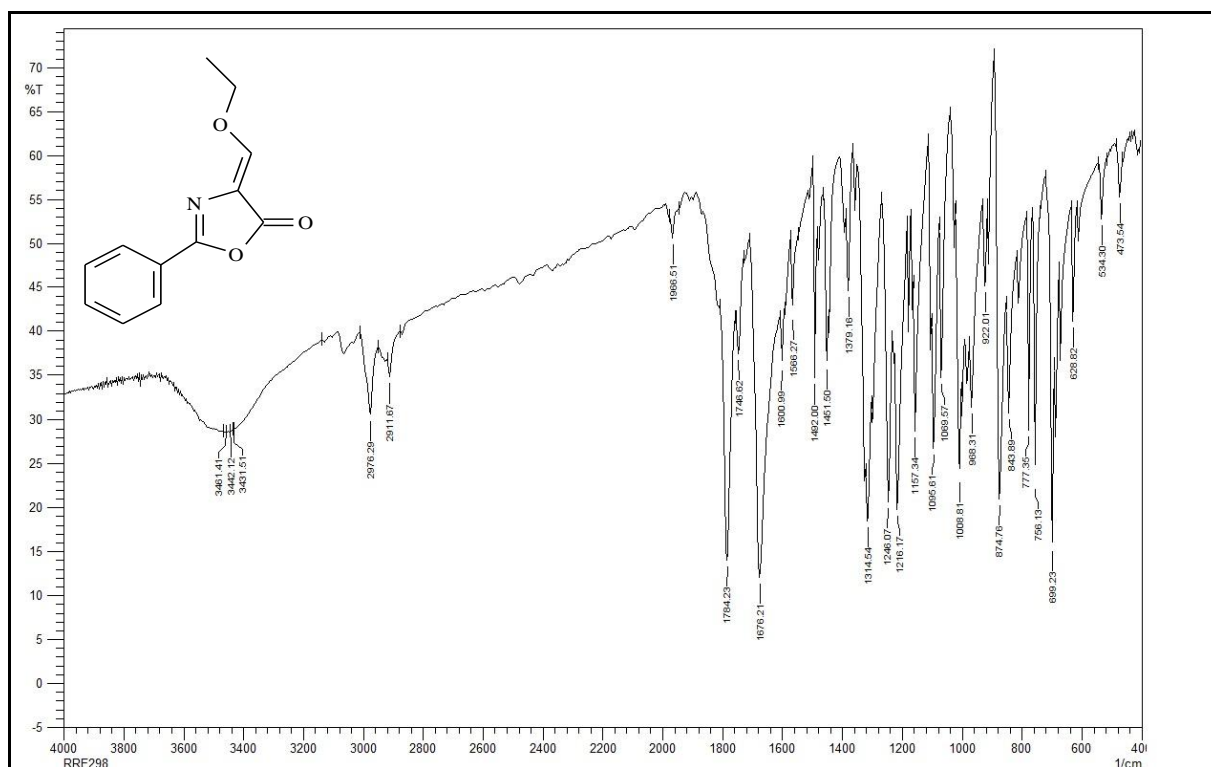
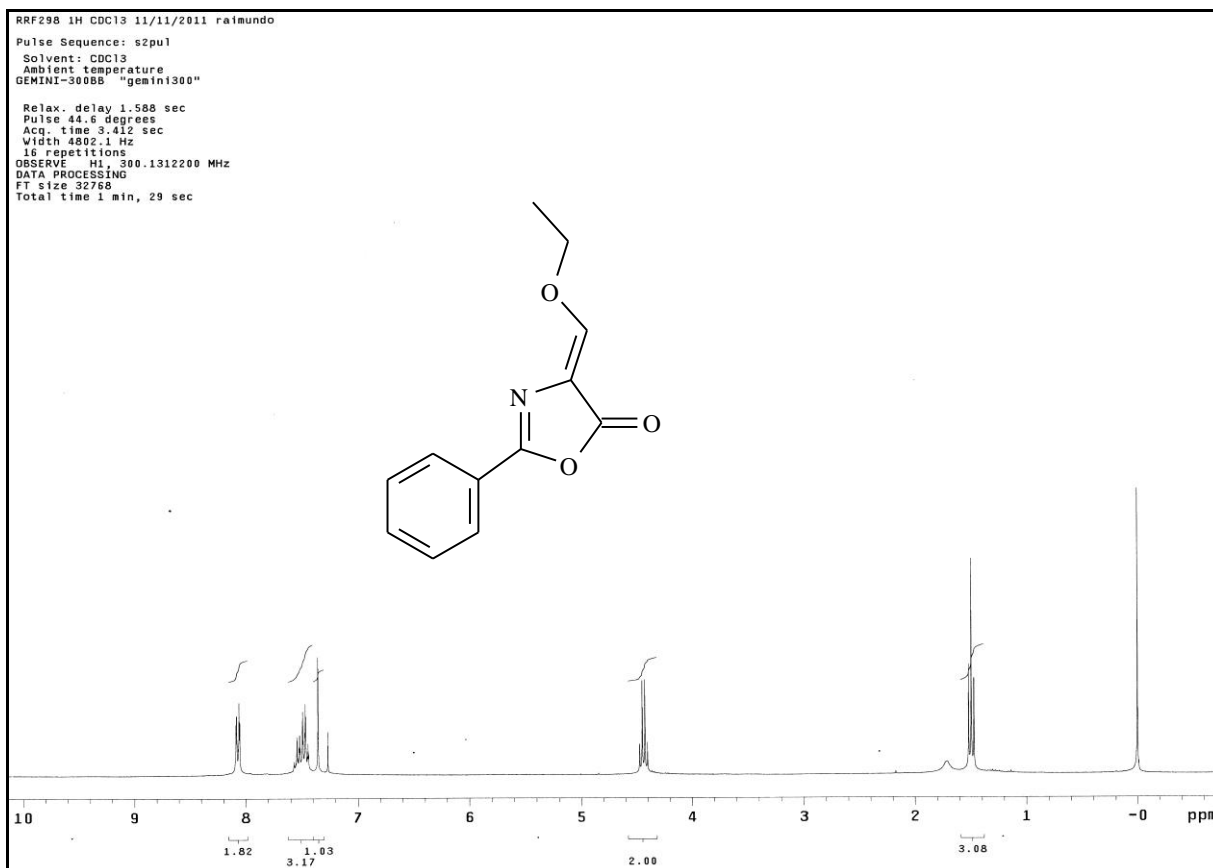
Espectro 6. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **60**

Tabela 9. Dados do deslocamento de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **60**

$\delta$ (ppm)	Atribuição
21,96	$\text{CH}_2$
32,14	$\text{CH}_2$
46,99	$\text{CH}_2$
49,99	$\text{CH}_3$
76,08	CH
166,58	-C=
170,97	C=O

Espectro 7. Espectro na região do IV (KBr) do composto **82**Tabela 10. Dados Espectrais de IV do composto **82**

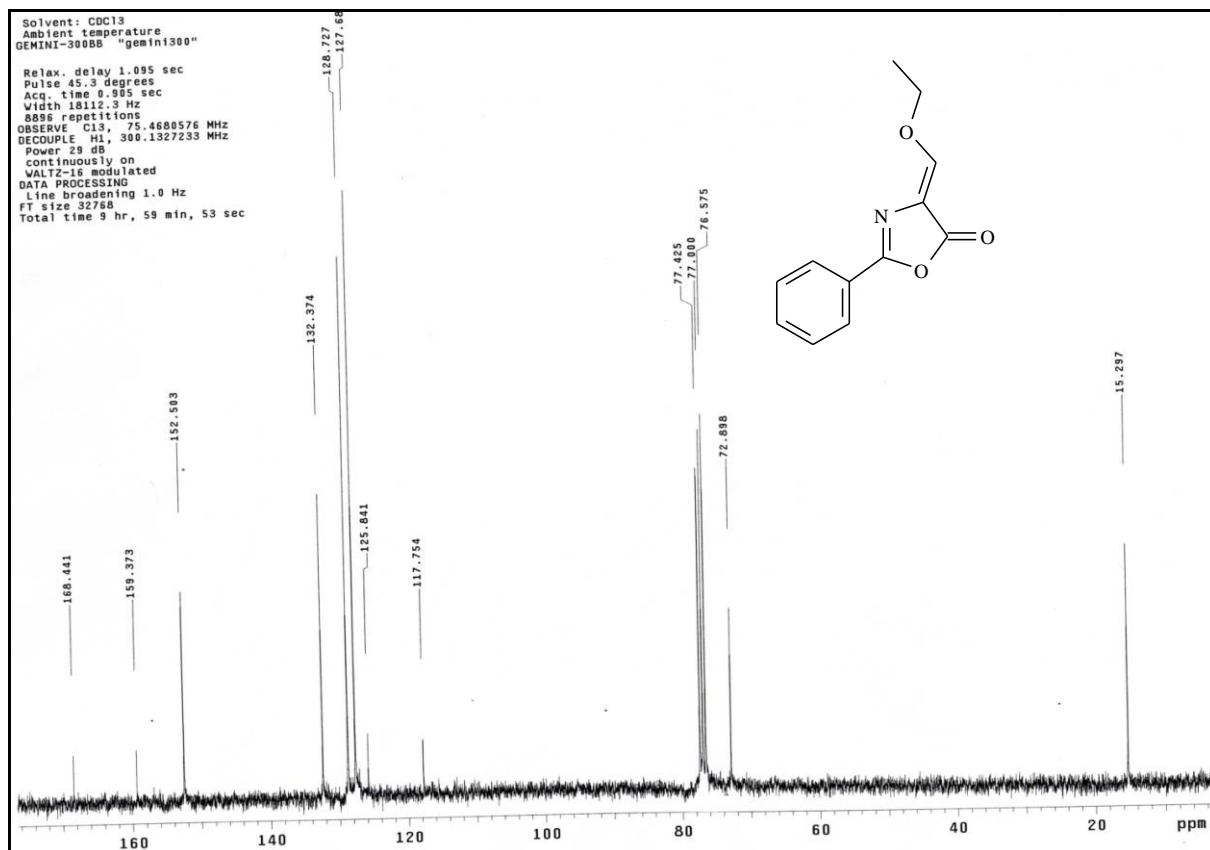
$\nu$ $\text{cm}^{-1}$	Atribuição
2976,3	Estiramento C-H de alifáticos
1784,2	Estiramento C=O éster cíclico
1676,2	Estiramento N=C de
1095,6	Estiramento C-O, $\alpha$ -vinílico



Espectro 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **82**

Tabela 11. Dados Espectrais de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **82**

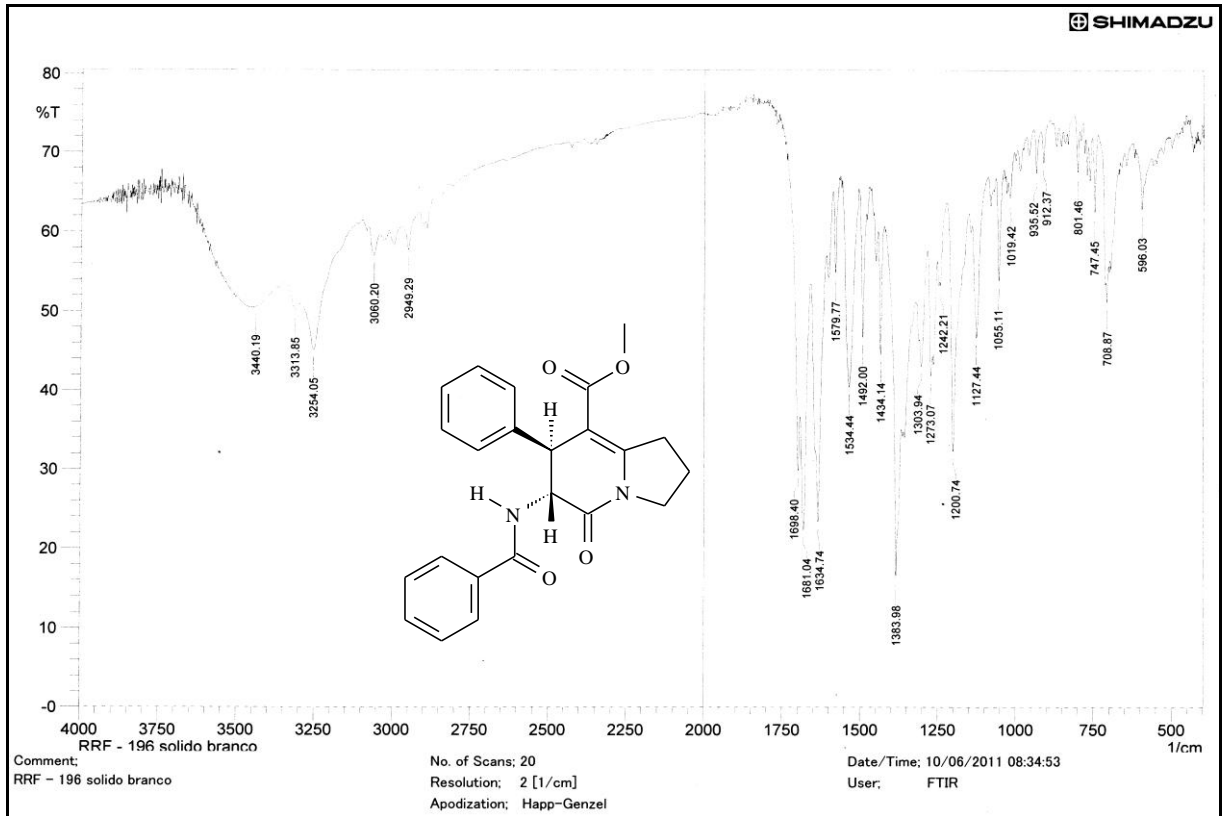
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
1,50	$\text{CH}_3$	t	$^3\text{J}=7,2; ^2\text{J}=14,1$
4,44	$\text{CH}_2$	q	$^3\text{J}=7,2; ^2\text{J}=14,1$
7,36	CH	s	-
7,54-7,45	CH-(m, p-Ar)	m	-
8,07	CH-(o-Ar)	dd	$^3\text{J}=8,1$



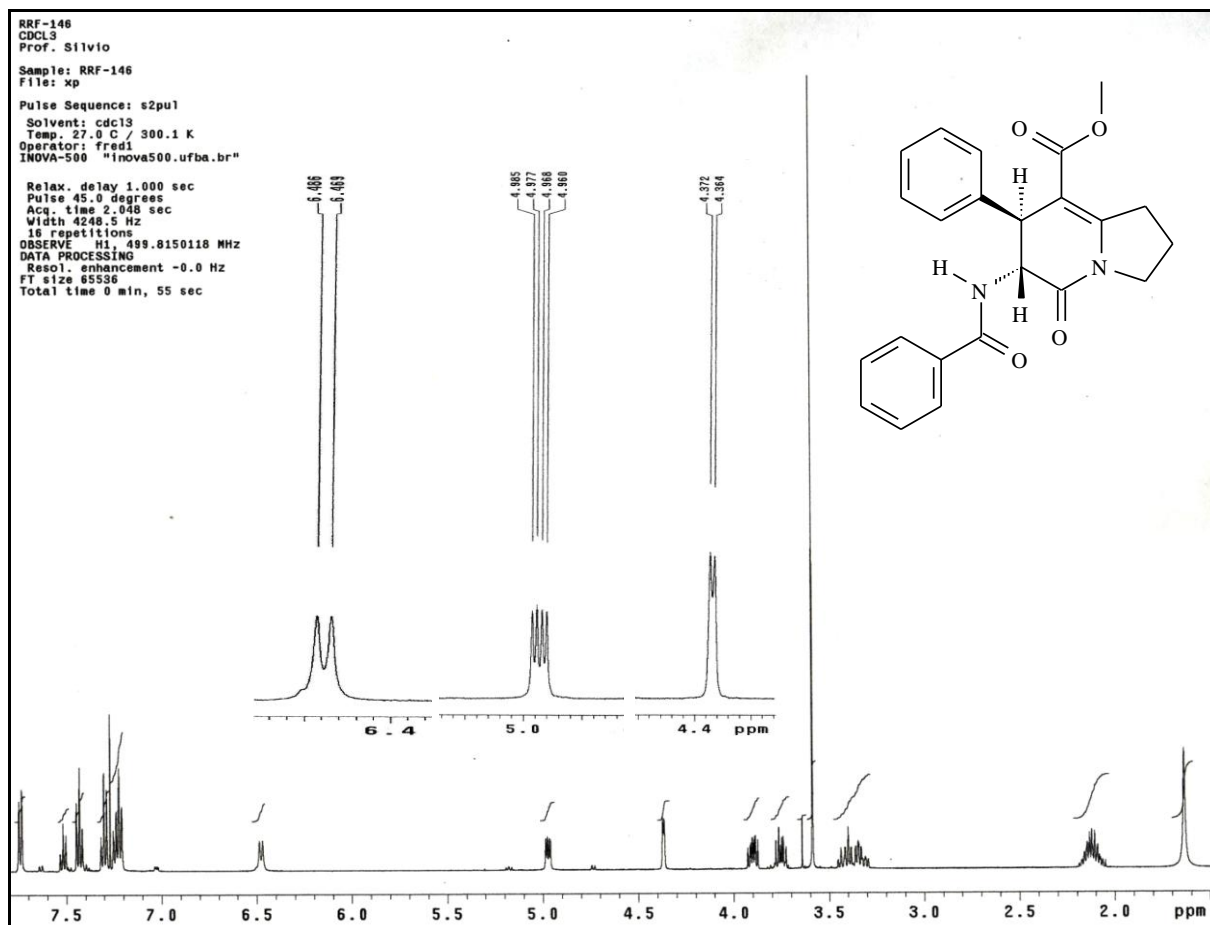
Espectro 9. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **82**

Tabela: Dados Espectrais de RMN de <sup>13</sup>C do composto **82**

$\delta$ (ppm)	Atribuição
15,31	CH <sub>3</sub>
72,93	O-CH <sub>2</sub>
117,74	HC=C
125,80	-C-, Ar
127,67	=CH, Ar
128,67	=CH, Ar
132,37	=CH, Ar
152,55	=CH, Ar
159,36	N=C
168,44	C=O



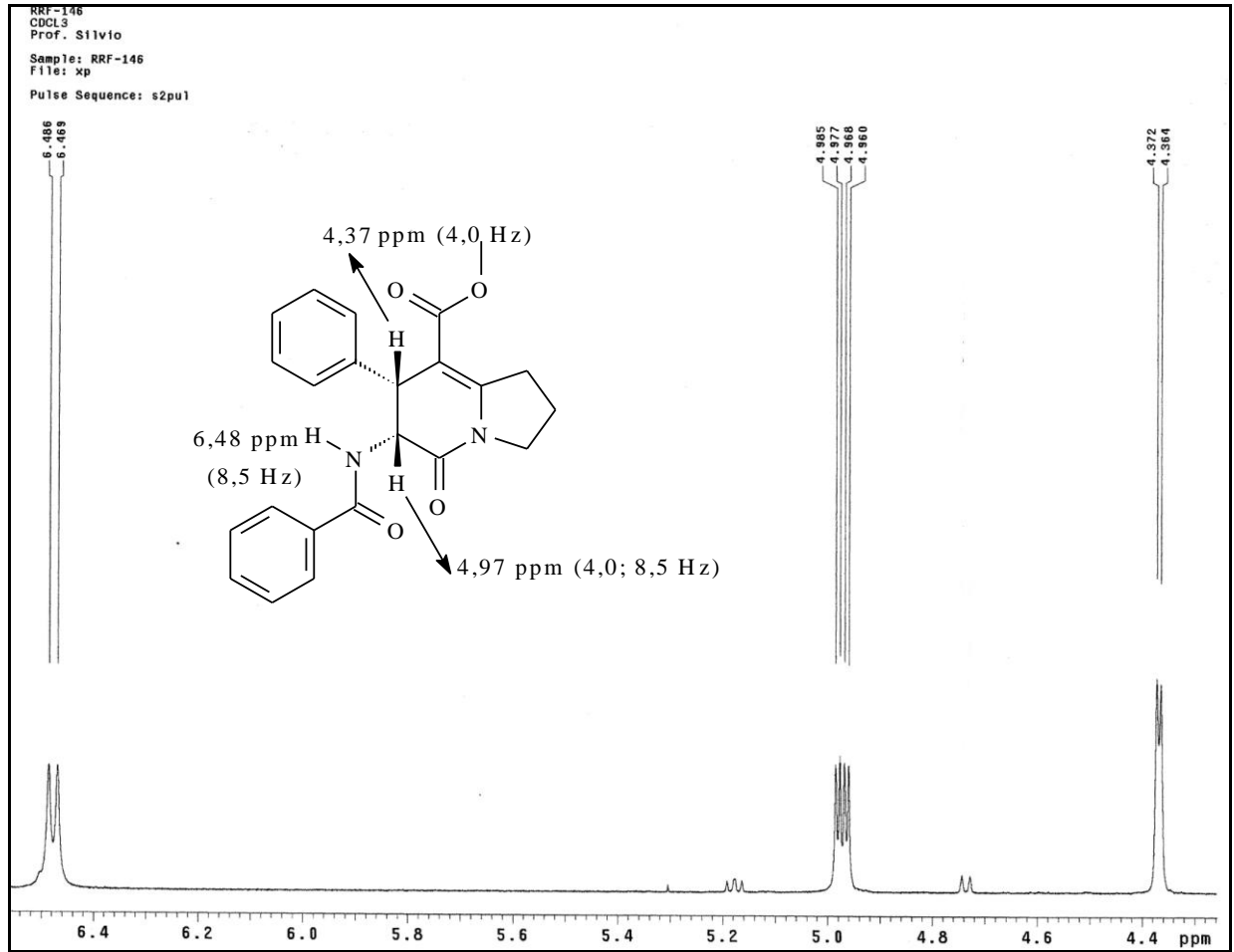
Espectro 10. Espectro na região do IV (KBr) do composto **84**



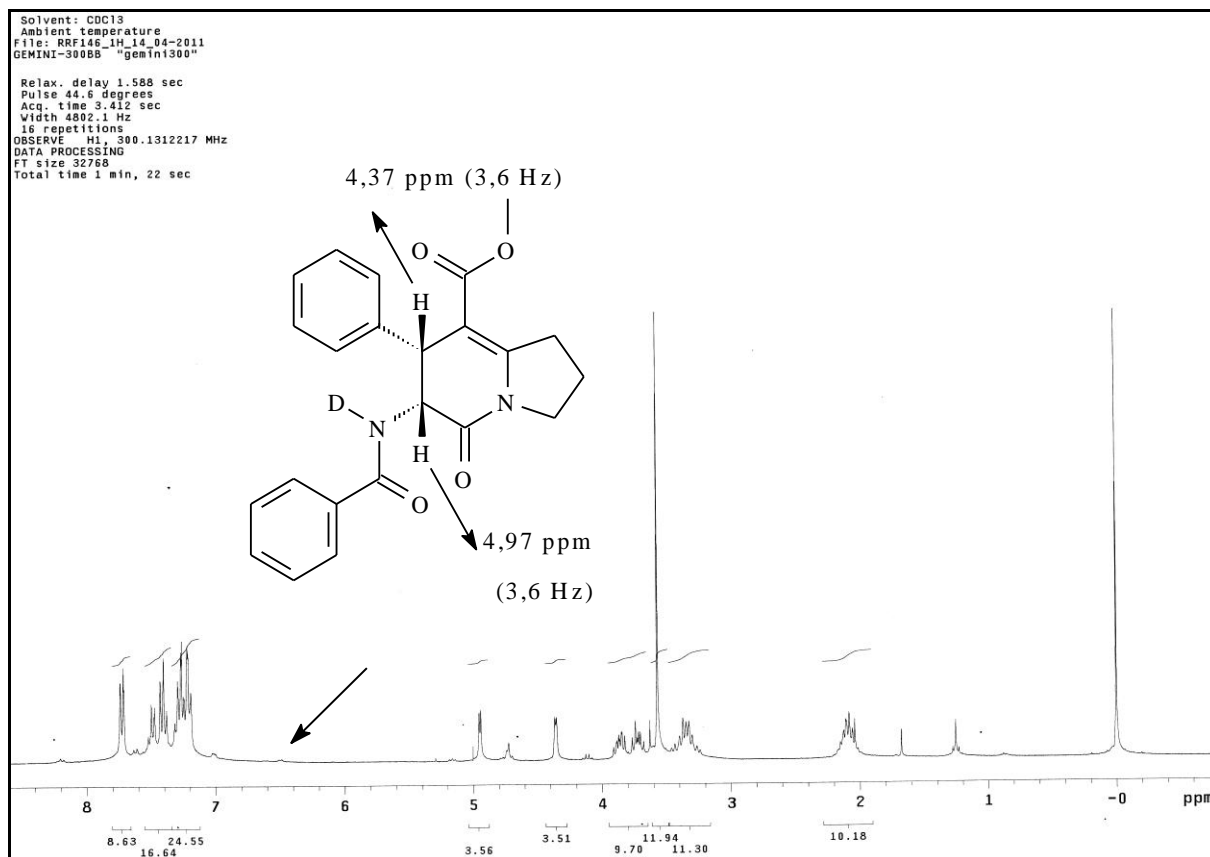
Espectro 11. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **84**

Tabela 12. Atribuições dos deslocamentos químicos (ppm) de RMN de <sup>1</sup>H do composto **84**

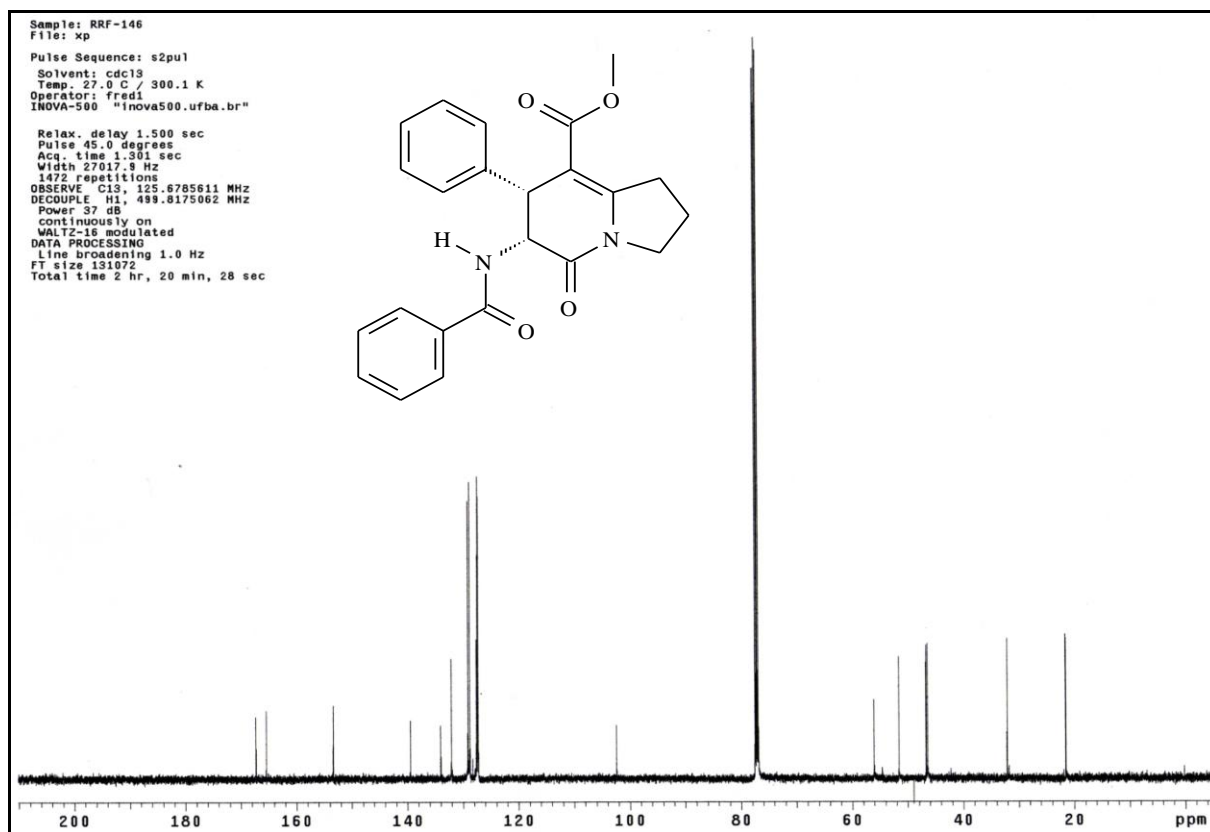
δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
2,12	CH <sub>2</sub>	m	-
3,38	CH <sub>2</sub>	m	-
3,59	CH <sub>3</sub>	s	-
3,75; 3,90	CH <sub>2</sub>	m	-
4,37	CH	d	<sup>3</sup> J=4,0
4,97	CH	dd	<sup>3</sup> J=4,5; <sup>3</sup> J=8,5
6,48	N-H	d	<sup>3</sup> J=8,5
7,26	=CH, Ar	m	-
7,43	=CH, Ar	m	-
7,51	=CH, Ar	m	-



Espectro 12. Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) expansão do composto **84**



Espectro 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H troca química D<sub>2</sub>O(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **84**

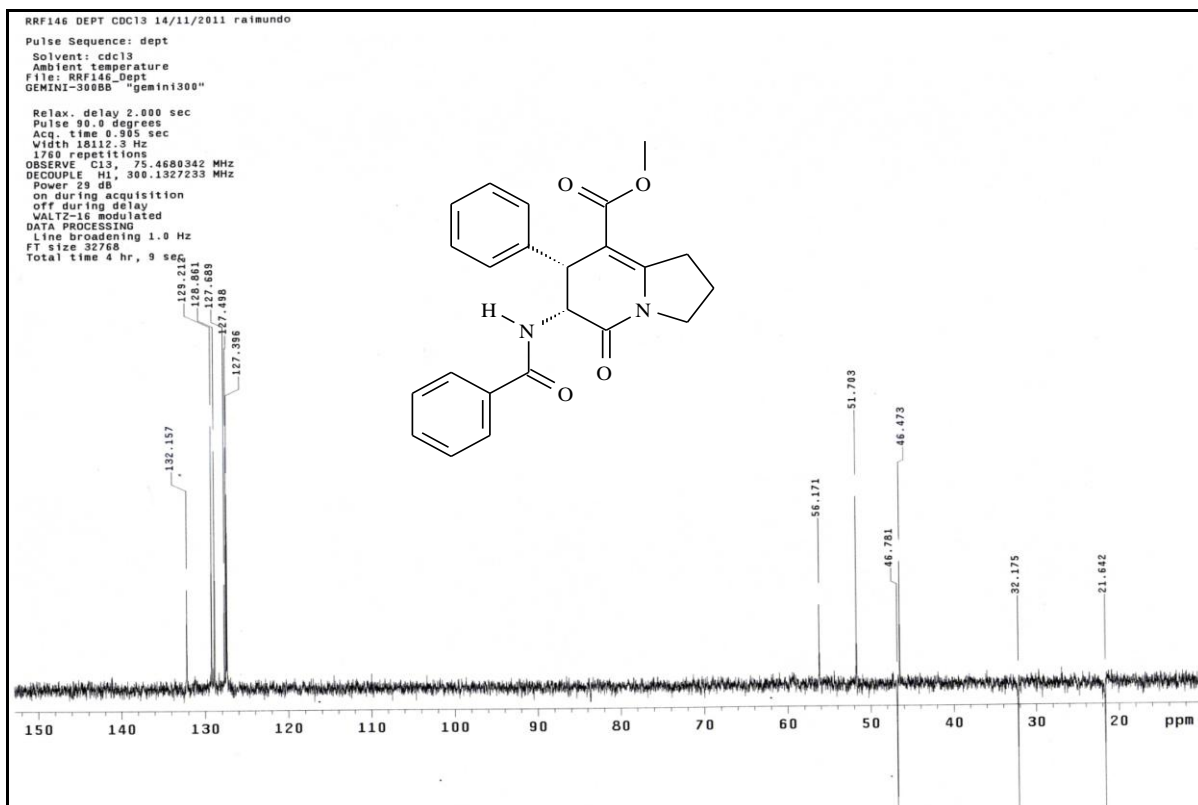


Espectro 14. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **84**

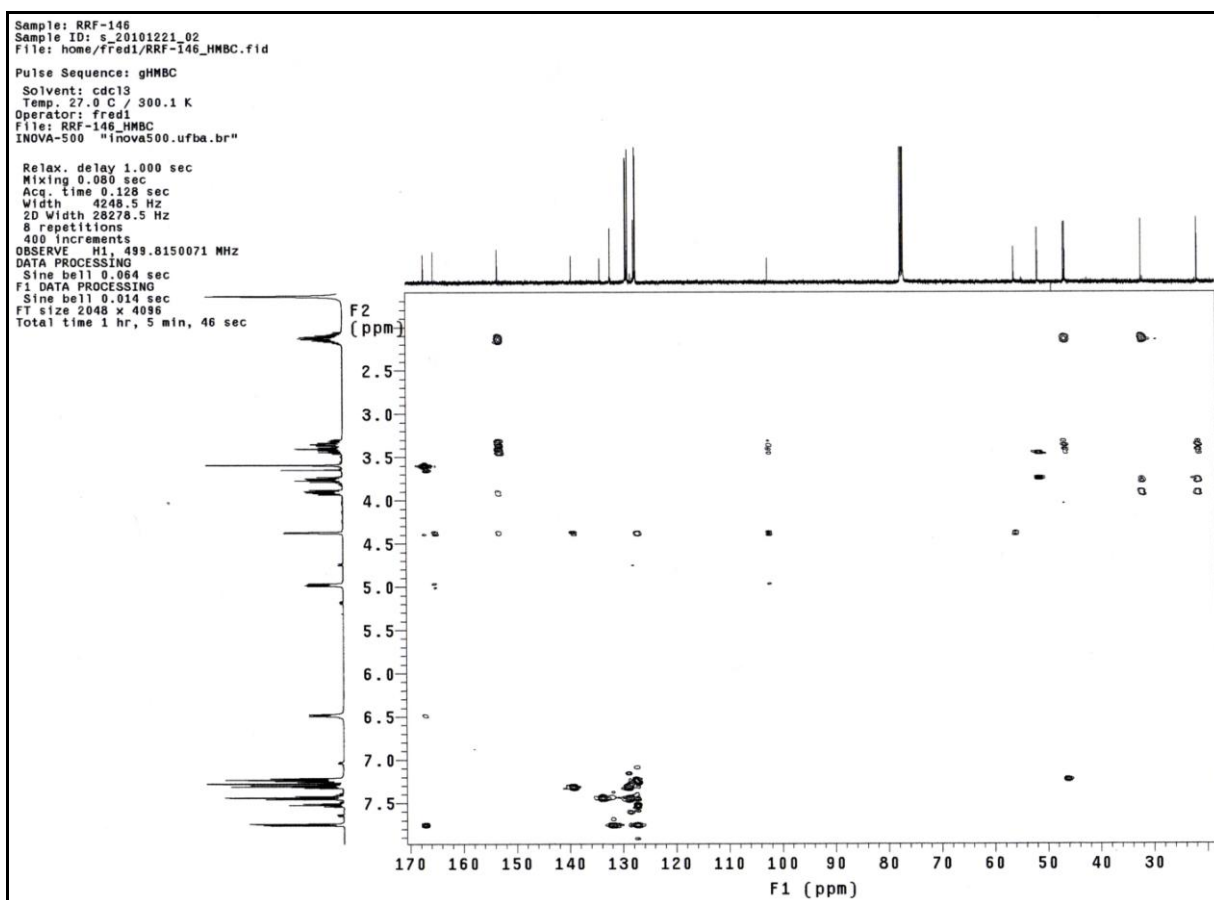


Tabela 13. Dados de deslocamento de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **84**

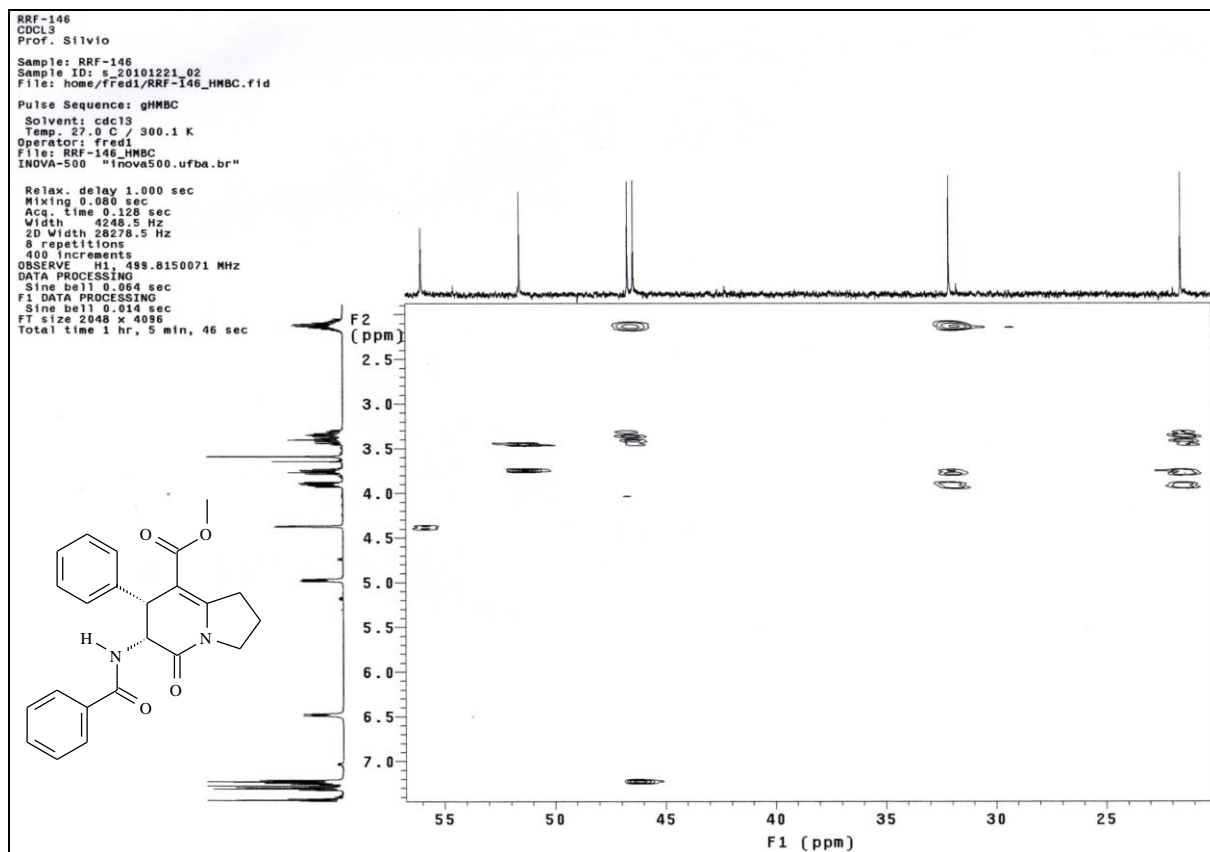
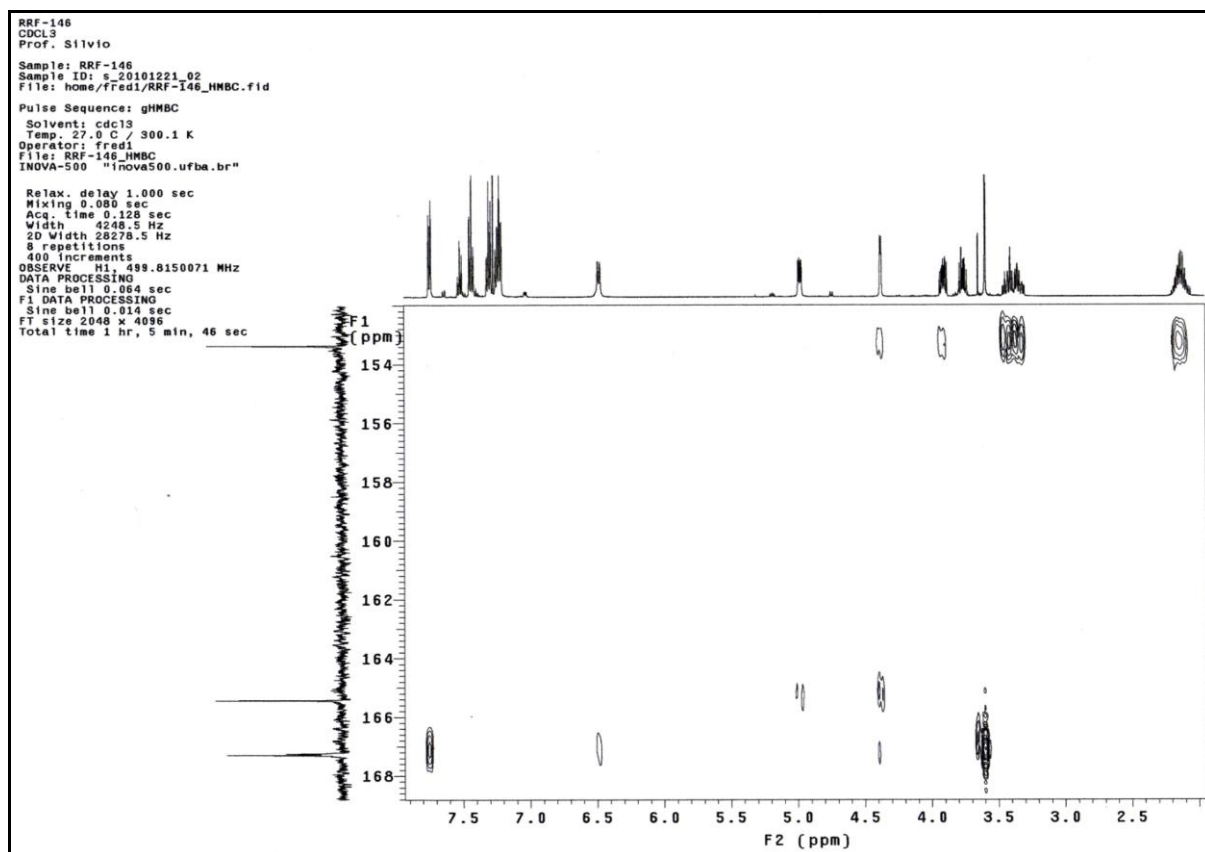
$\delta$ (ppm)	Atribuição
21,54	$\text{CH}_2$
32,09	$\text{CH}_2$
46,42	$\text{CH}_3$
46,67	$\text{CH}_2$
51,59	CH
56,05	CH
102,42	$\text{C}_0$
127,23	CH, Ar
127,30	CH, Ar
127,61	CH, Ar
128,79	CH, Ar
129,12	CH, Ar
132,08	CH, Ar
134,01	$\text{C}_0$
139,42	$\text{C}_0$
153,36	$\text{C}_0$
165,42	$\text{C}_0$
167,24	$\text{C}_0$
167,28	$\text{C}_0$

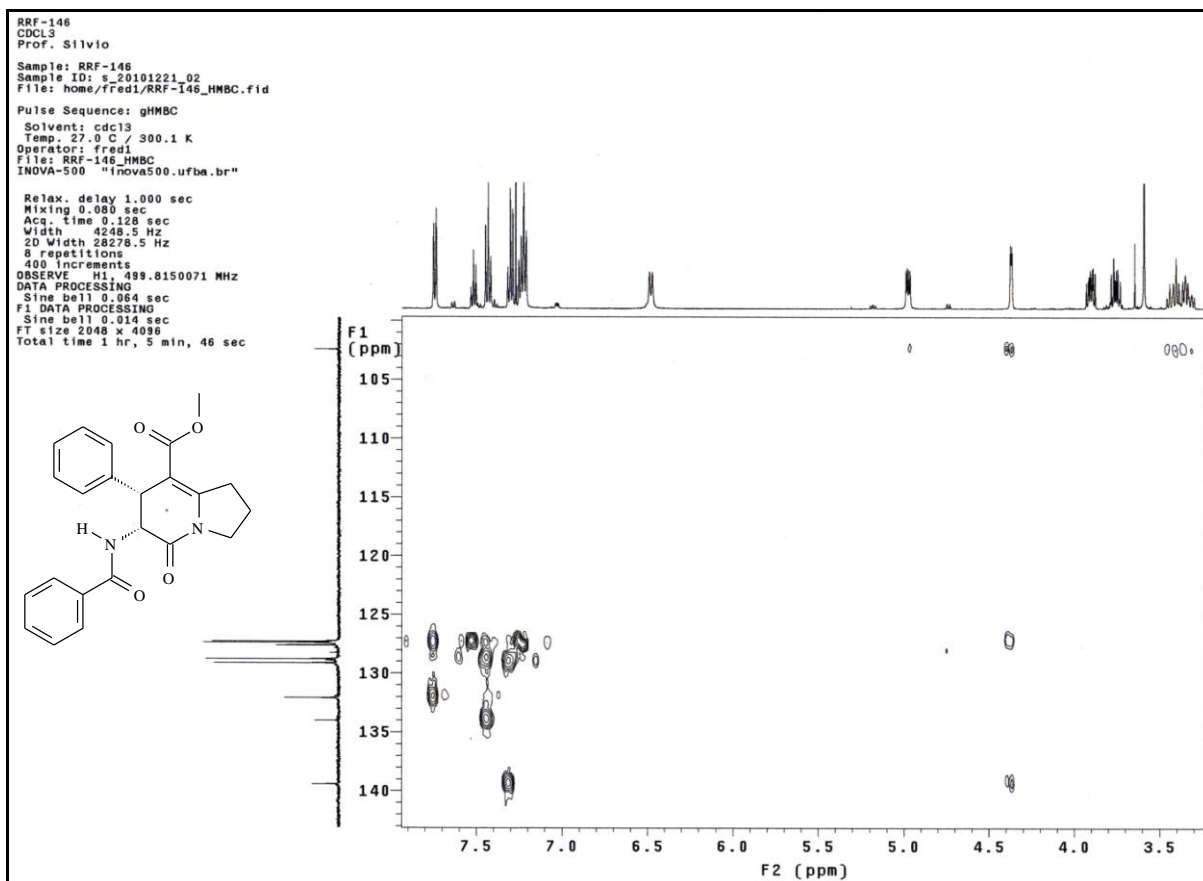


Espectro 15. Espectro de DEPT-135 (125 MHz, CDC13) do composto **84**

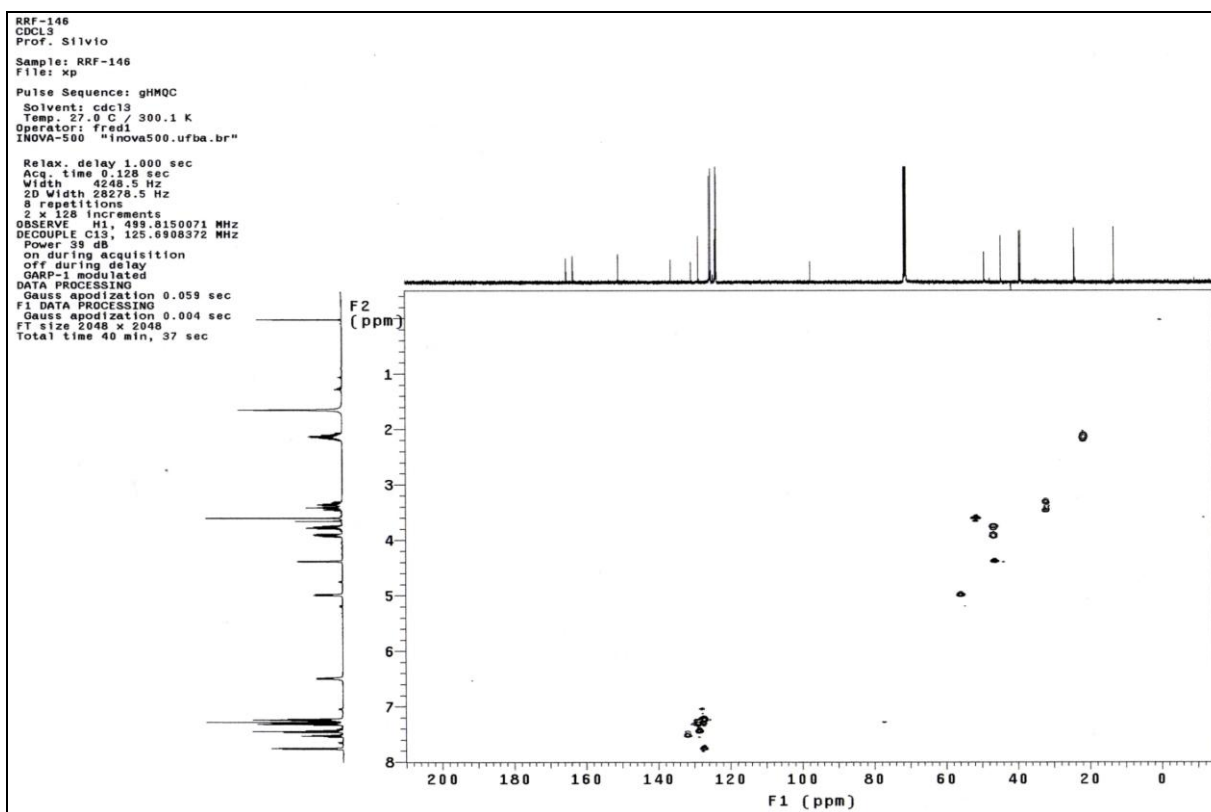


Espectro 16. Espectro de RMN de gHMBC (500MHz, CDC13) do composto **84**

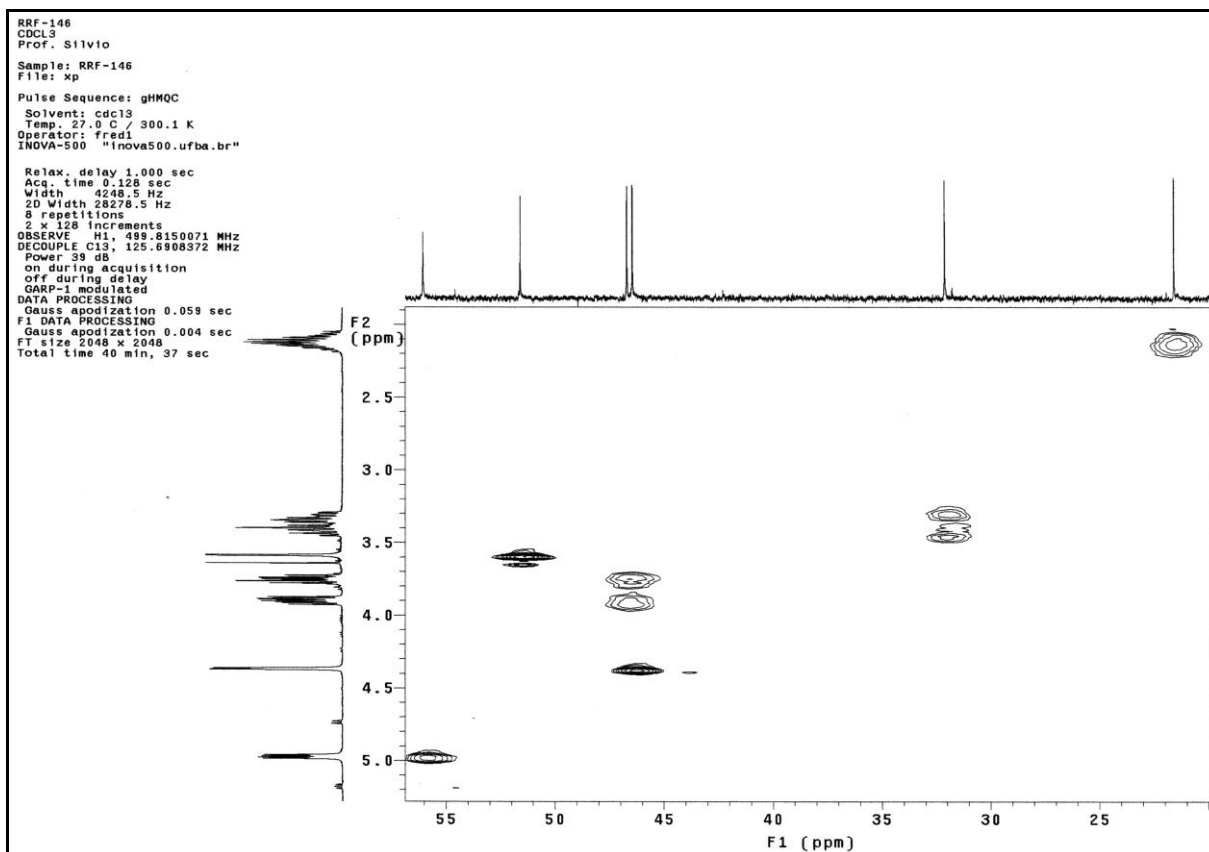
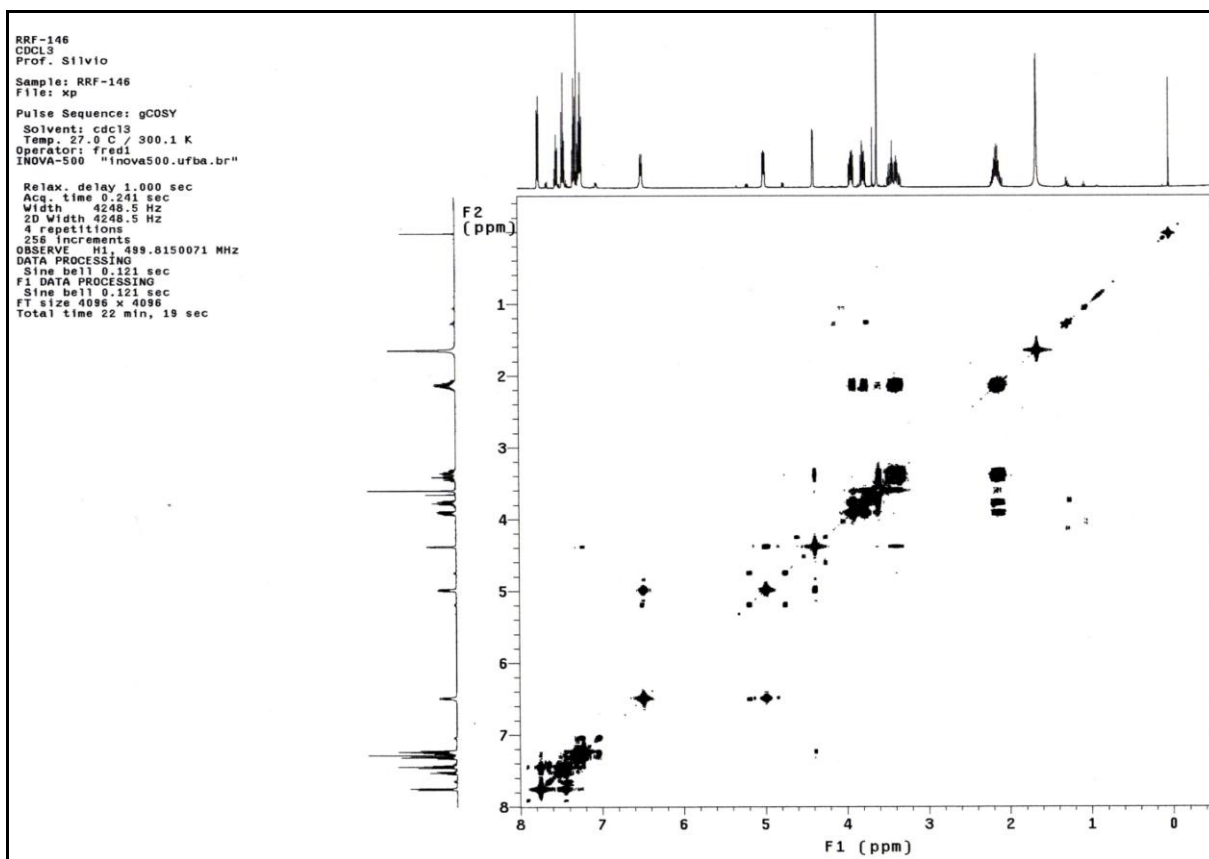

 Espectro 17. Espectro de RMN de gHMBC (500MHz, CDC<sub>3</sub>) do composto **84**

 Espectro 18. Espectro de RMN de gHMBC (500MHz, CDC<sub>3</sub>) do composto **84**

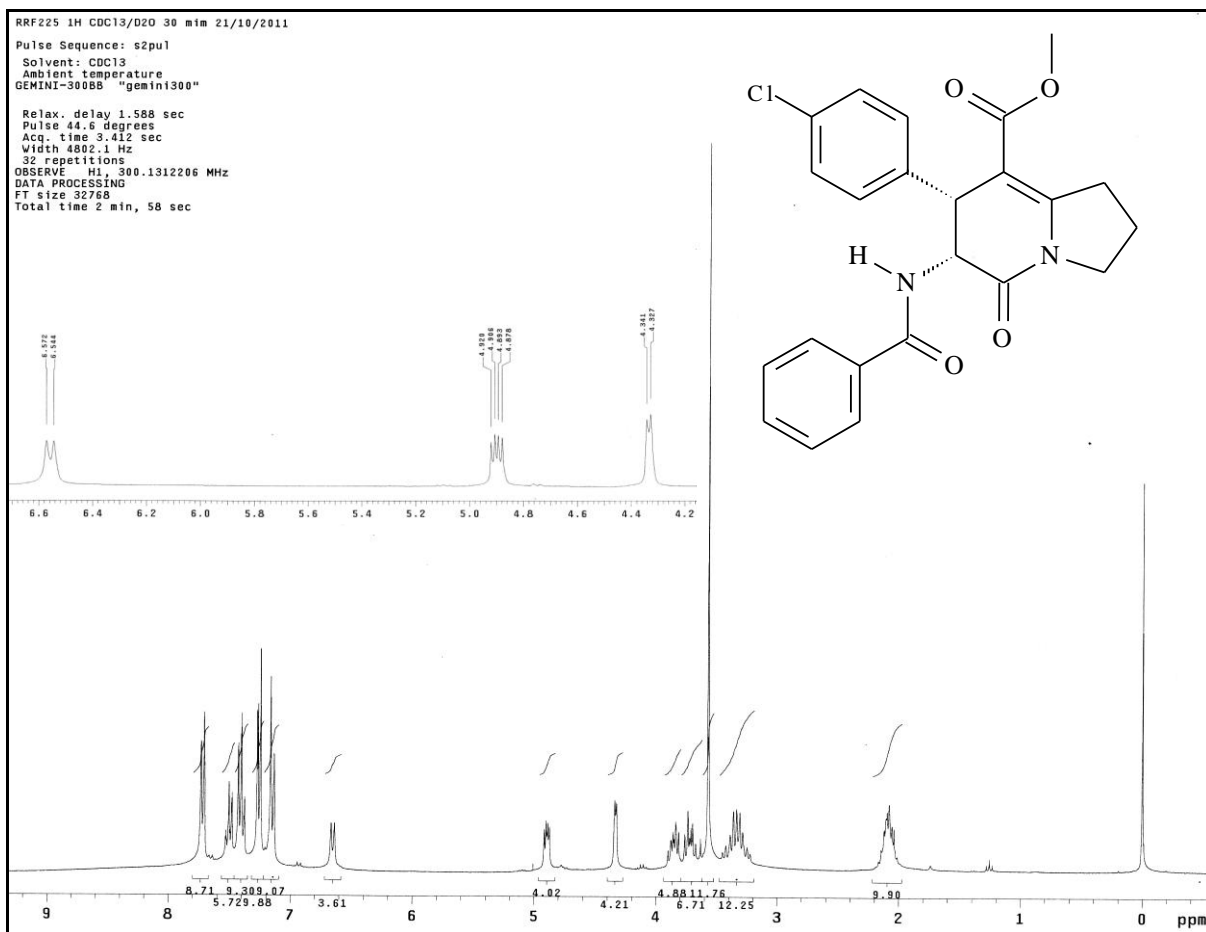


Espectro 19. Espectro de RMN de gHMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **84**



Espectro 20. Espectro de RMN de gHMOC (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **84**

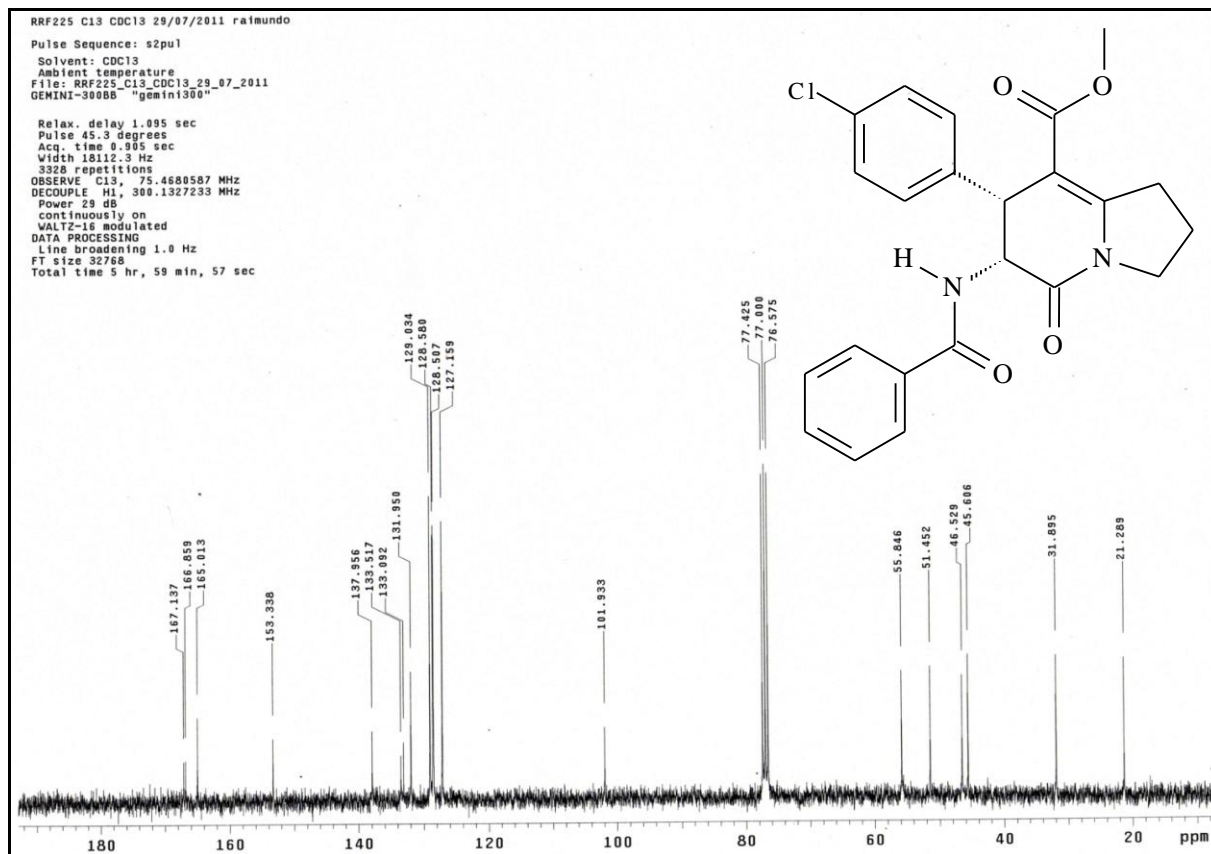

 Espectro 21. Espectro de RMN de gHMOC (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **84**

 Espectro 22. Espectro de RMN de gCOSY (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **84**



Espectro 23. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **85**

Tabela 14. Dados Espectrais de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **85**

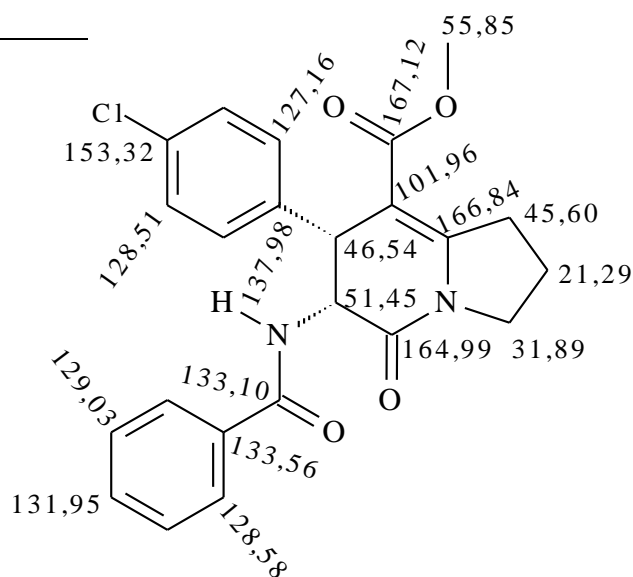
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
2,08	$\text{CH}_2$	m	-
3,34	$\text{CH}_2$	m	-
3,57	$\text{CH}_3$	s	-
4,33	CH	d	J=4,2
4,89	CH	dd	J=4,2; J=8,1
6,56	NH	d	J=8,4
7,15	CH, Ar	m	-
7,26	CH, Ar	m	-
7,50	CH, m-Ar	m	-
7,71	CH, o-Ar	m	-

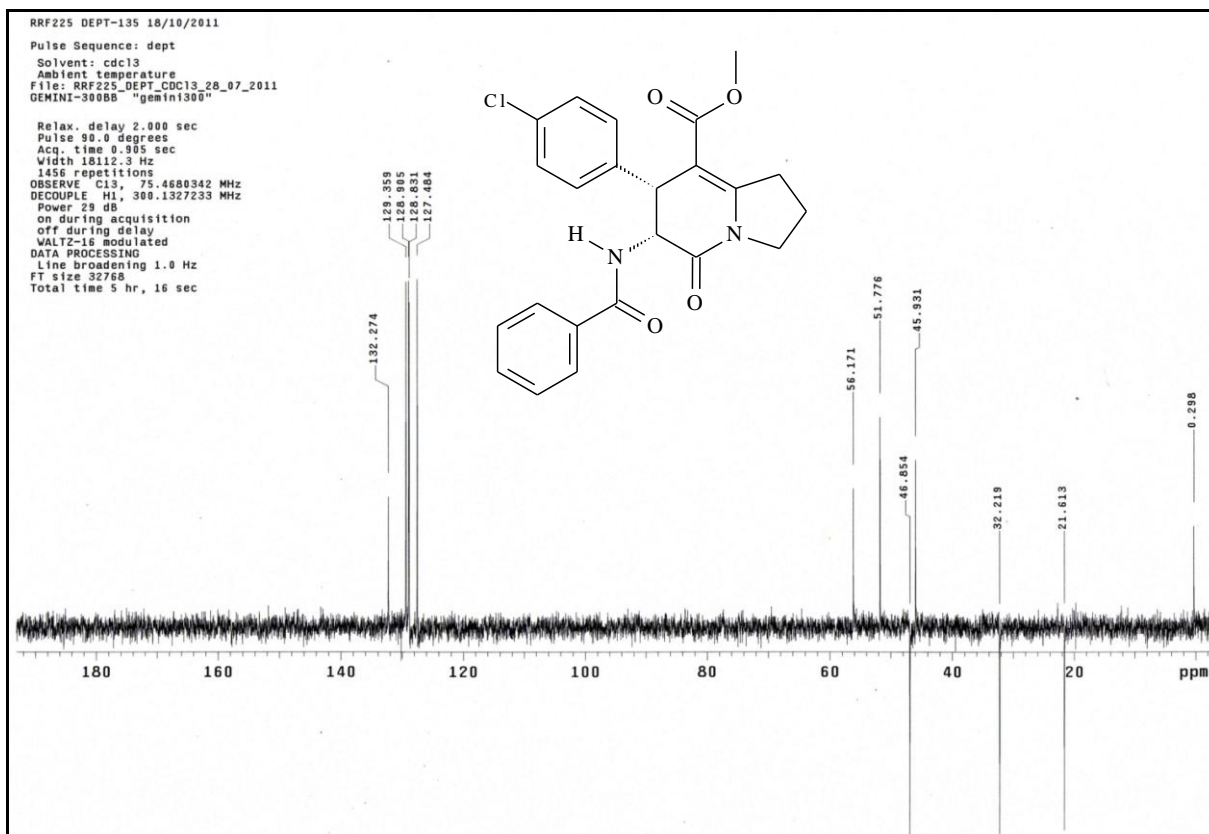


Espectro 24. Espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **85**

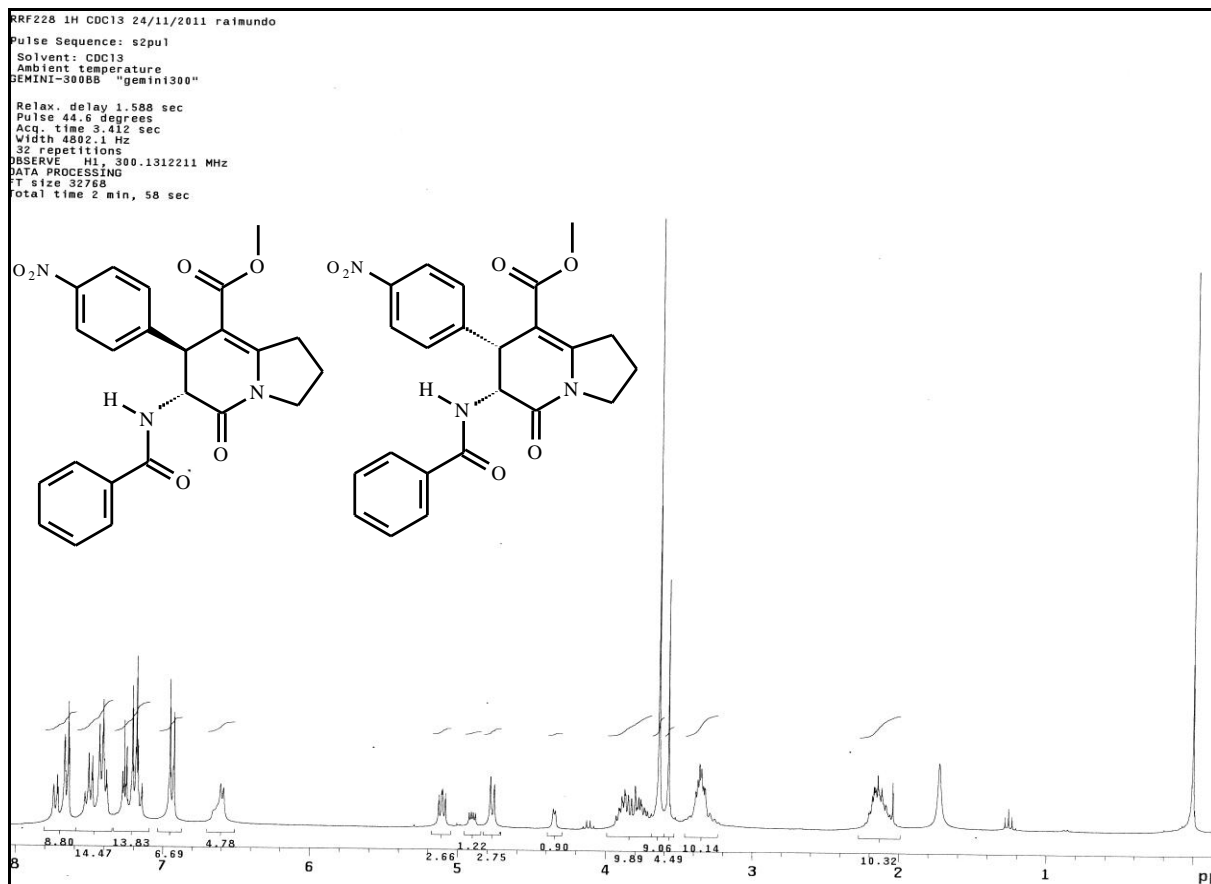
Tabela 15. Dados deslocamentos de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **85**

$\delta$ (ppm)	Atribuição
21,30	$\text{CH}_2$
31,91	$\text{CH}_2$
45,65	$\text{CH}_2$
46,54	CH
51,44	CH
55,86	$\text{CH}_3$
101,96	$\text{C}_0$
127,16	CH, Ar
128,51	CH, Ar
128,58	CH, Ar
129,03	CH, Ar
131,95	CH, Ar
133,10	N-C=O
133,56	$\text{C}_0$
137,98	$\text{C}_0$
153,32	C-Cl
164,99	C=O
166,84	=C-N
167,12	C=O





Espectro 25. Espectro de DEPT-135 (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **85**

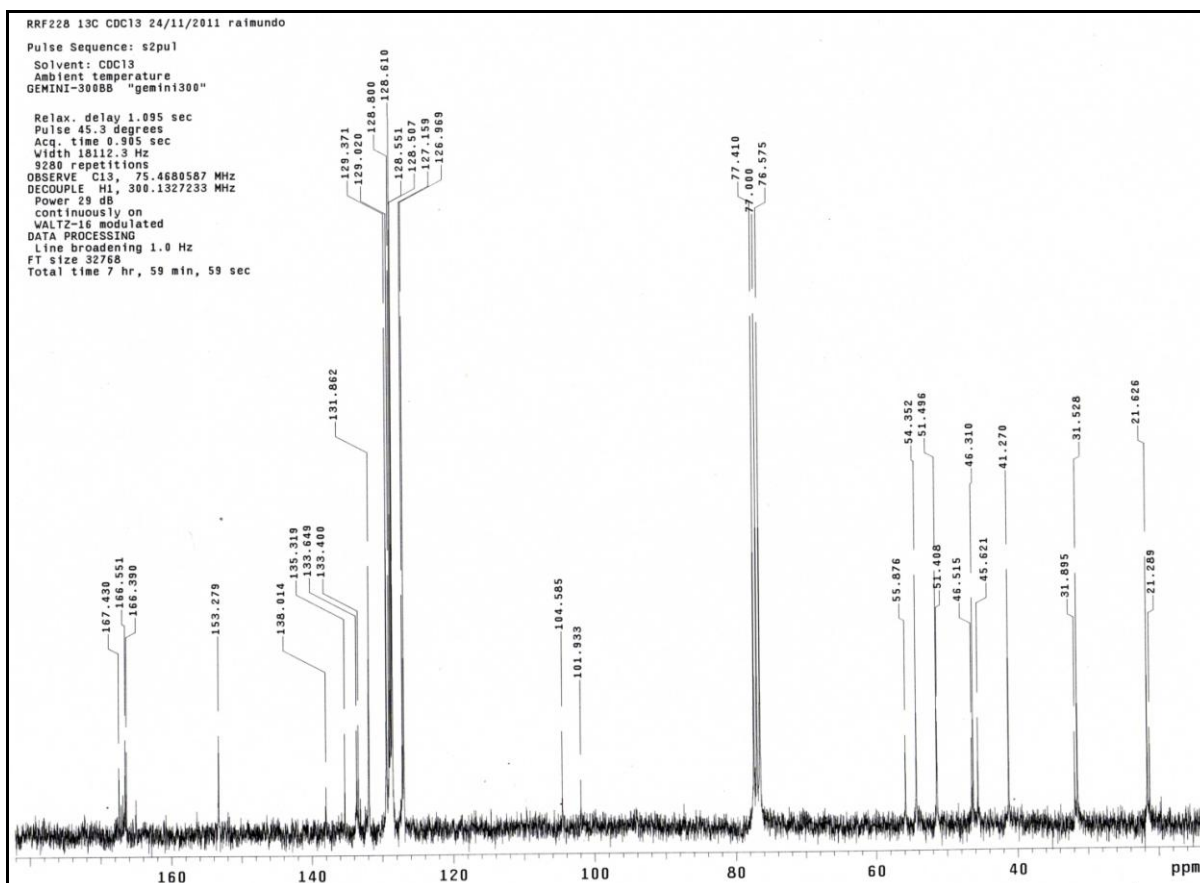


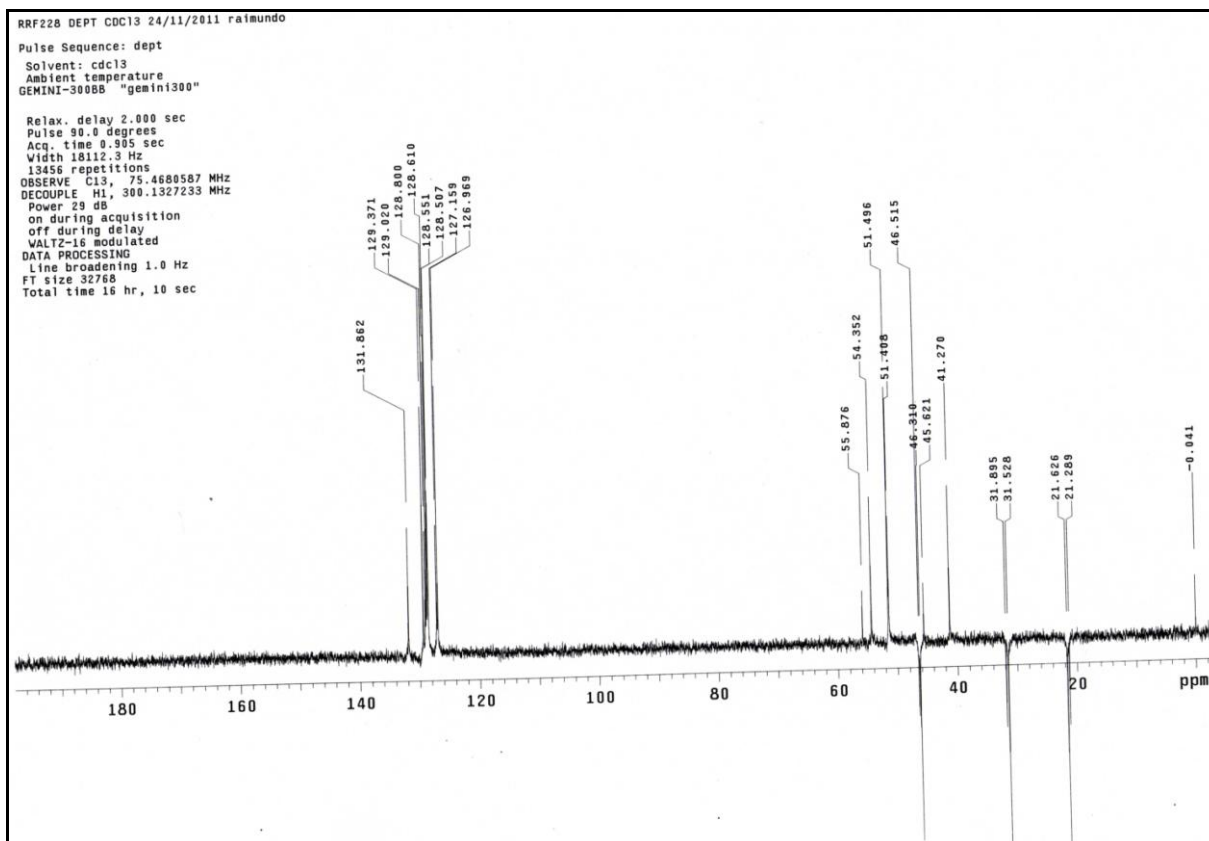
Espectro 26. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86**



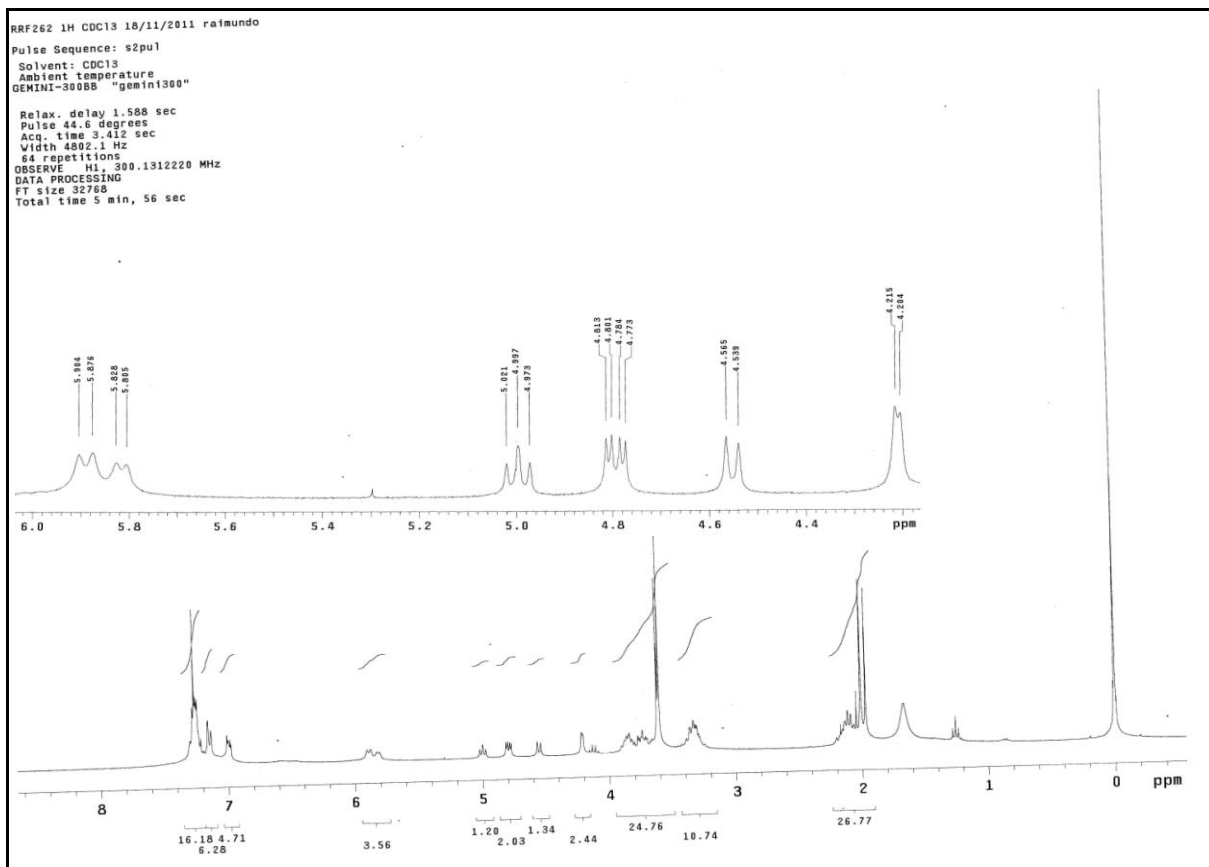
Tabela 16. Dados Espectrais de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **86**

$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
2,21-2,04	$\text{CH}_2$	m	-
3,39-3,29	$\text{CH}_2$	m	-
3,63	$\text{CH}_3$	s	-
3,91-3,69	$\text{CH}_2$	m	-
4,76	CH	d	J=4,2
5,10	CH	dd	J=4,2; J=8,1
-	N-H	d	J=5,7
6,94	CH, Ar	m	-
7,21	CH, Ar	m	-
7,44	CH, Ar	m	-
7,66	CH, Ar	m	-
7,73	CH, Ar	m	-

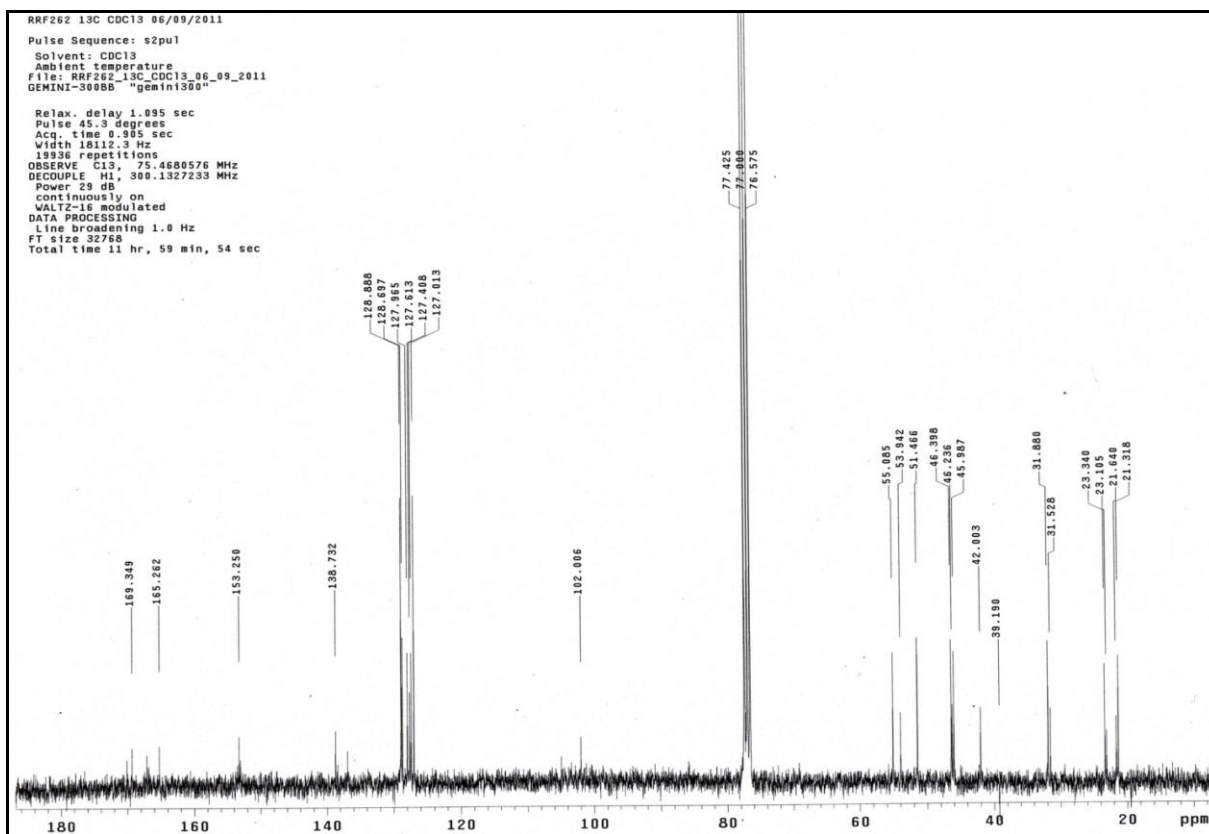
Espectro 27. Espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86**



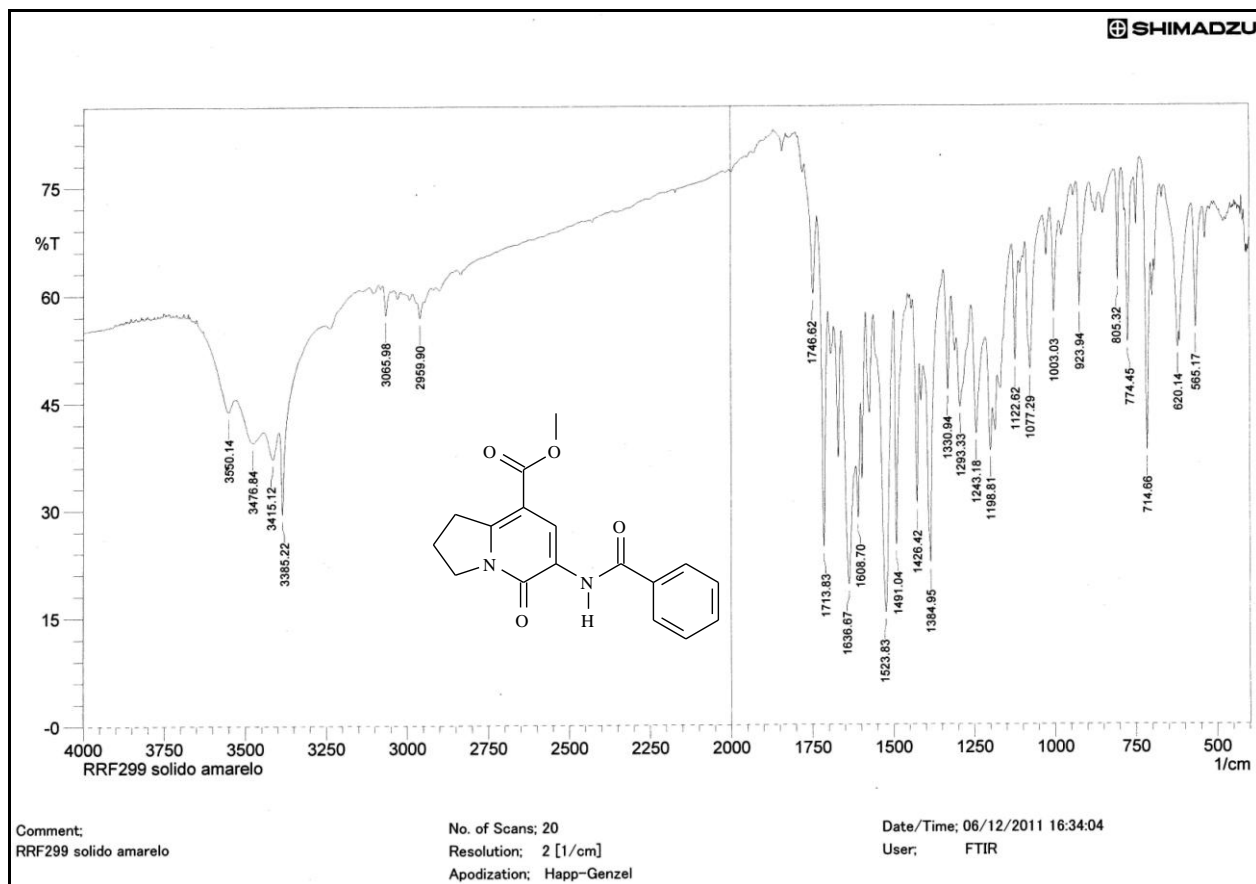
Espectro 28. Espectro de DEPT-135 (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86**



Espectro 29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **88**



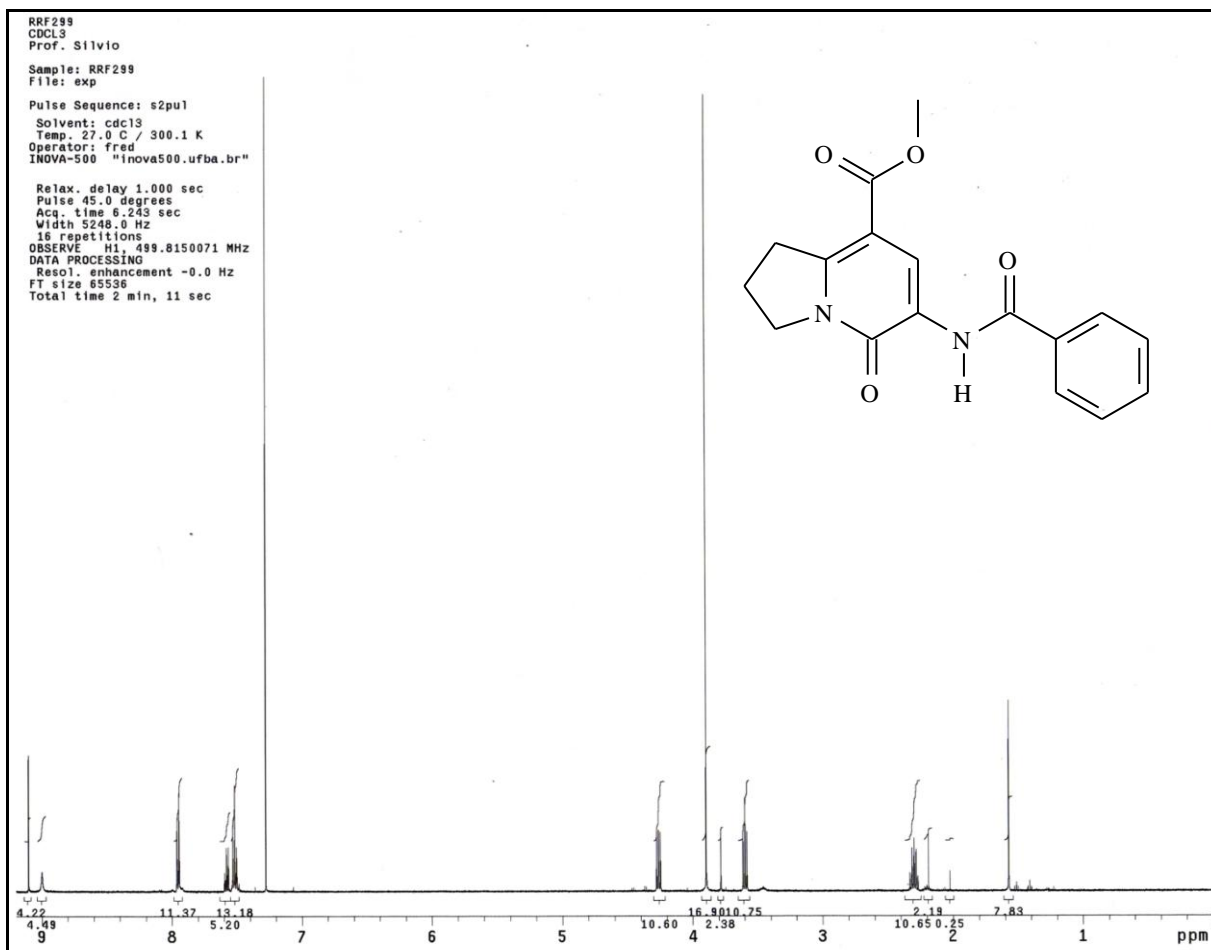
Espectro 30. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **88**



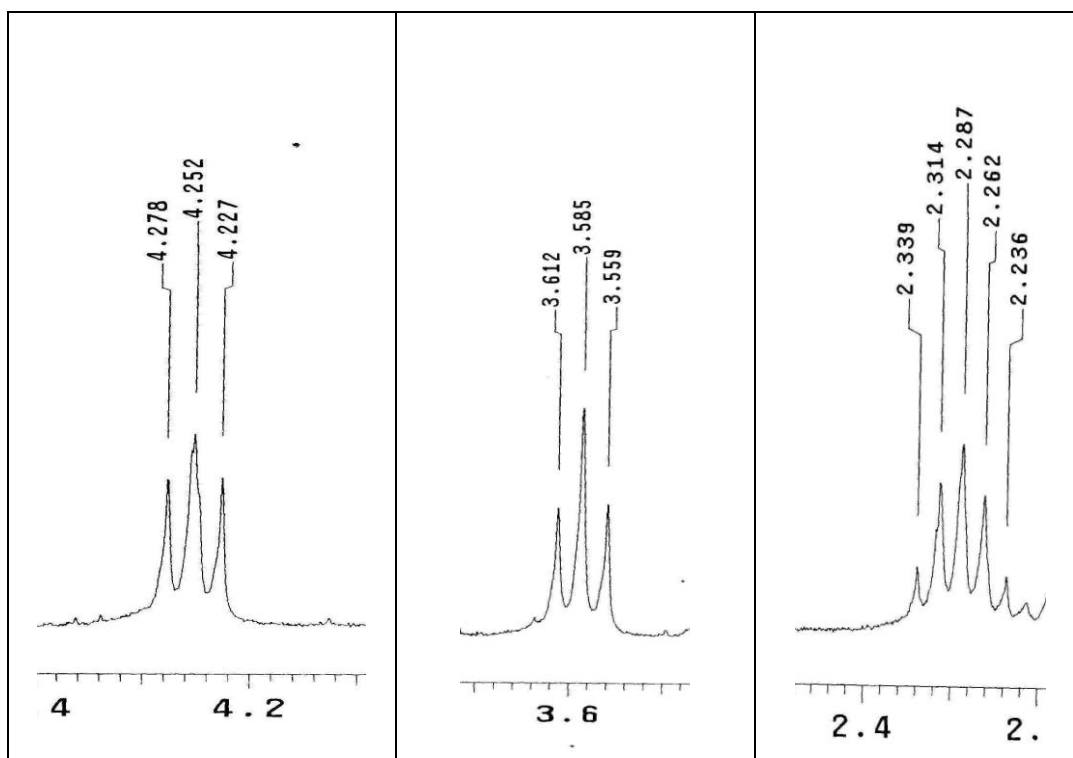
Espectro 31. Espectro na região do IR (KBr) do composto **98**

Tabela 17. Dados estiramento na no espectro de IV do composto **98**

$\nu$ cm <sup>-1</sup>	Atribuição
3385,5	Estiramento N-H de amida
2959,9	Estiramento C-H de alifáticos
1713,8	Estiramento C=O éster $\alpha$ -vinílico
1636,7	Estiramento N-C de amida
1523,8	Estiramento C=O, $\alpha$ -vinílico



Espectro 32. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98**



Espectro 33. Expansão de  $^1\text{H}$  RMN do composto **98**

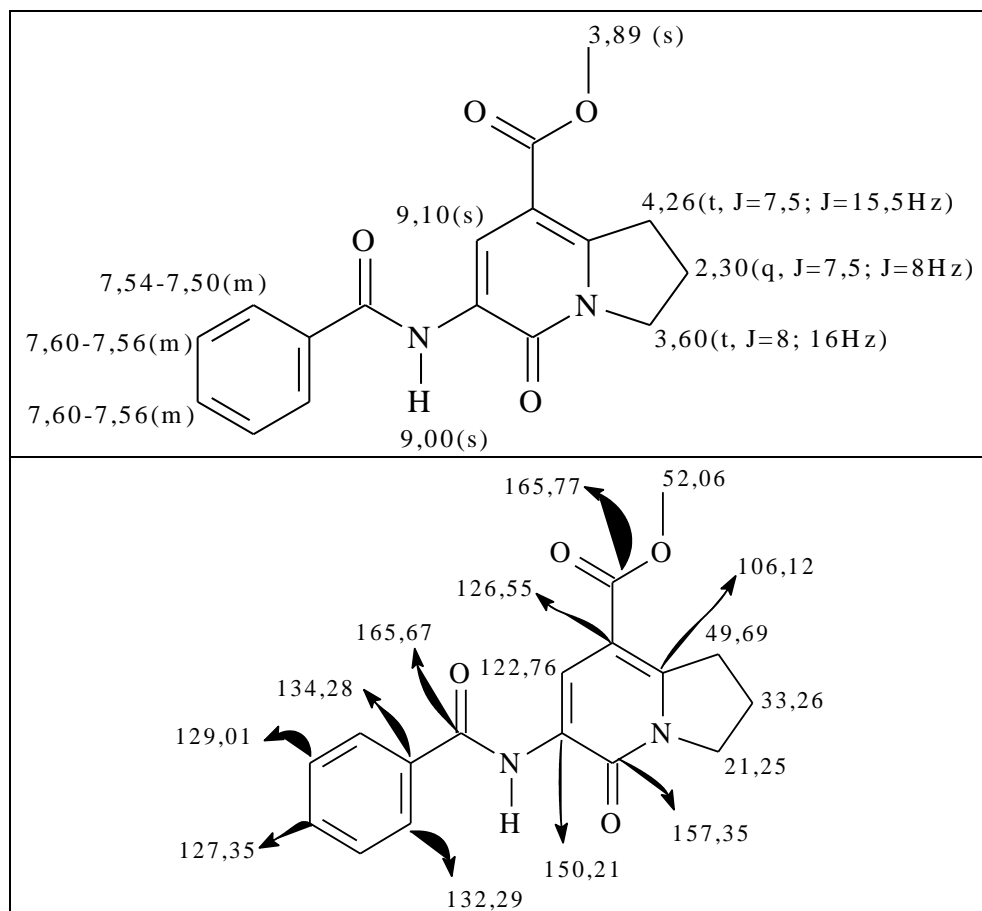
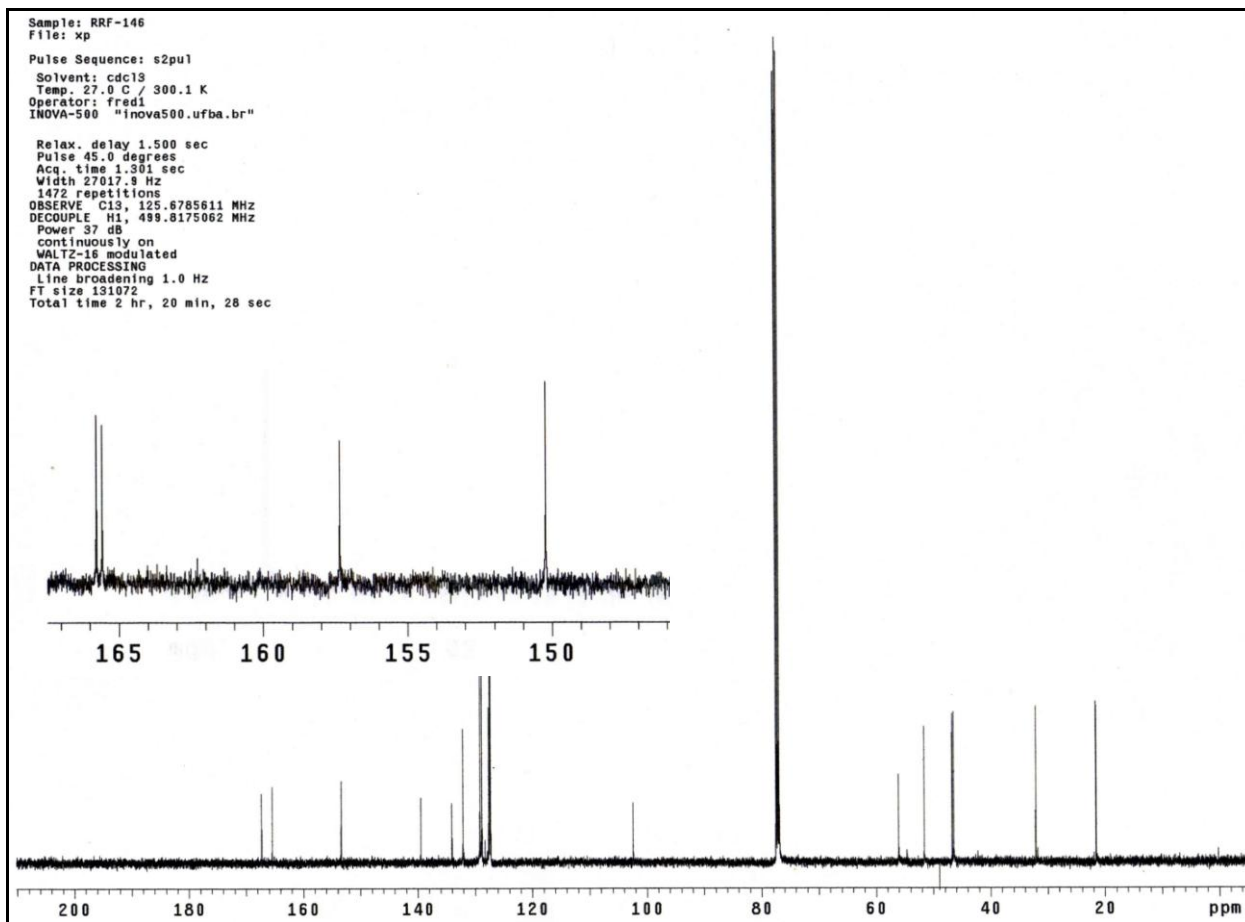


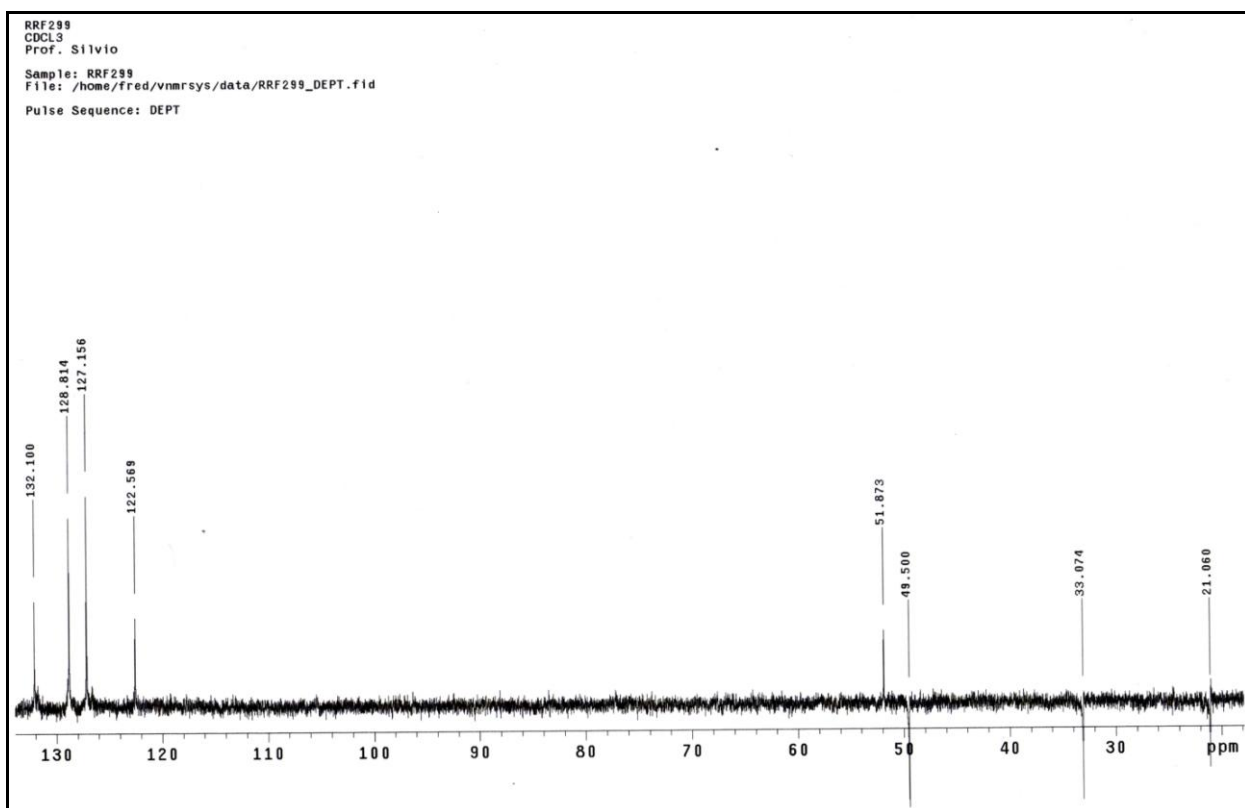
Figura 31. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **98** (a) hidrogênio; (b) carbono

Tabela 18. Dados Espectrais de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **98**

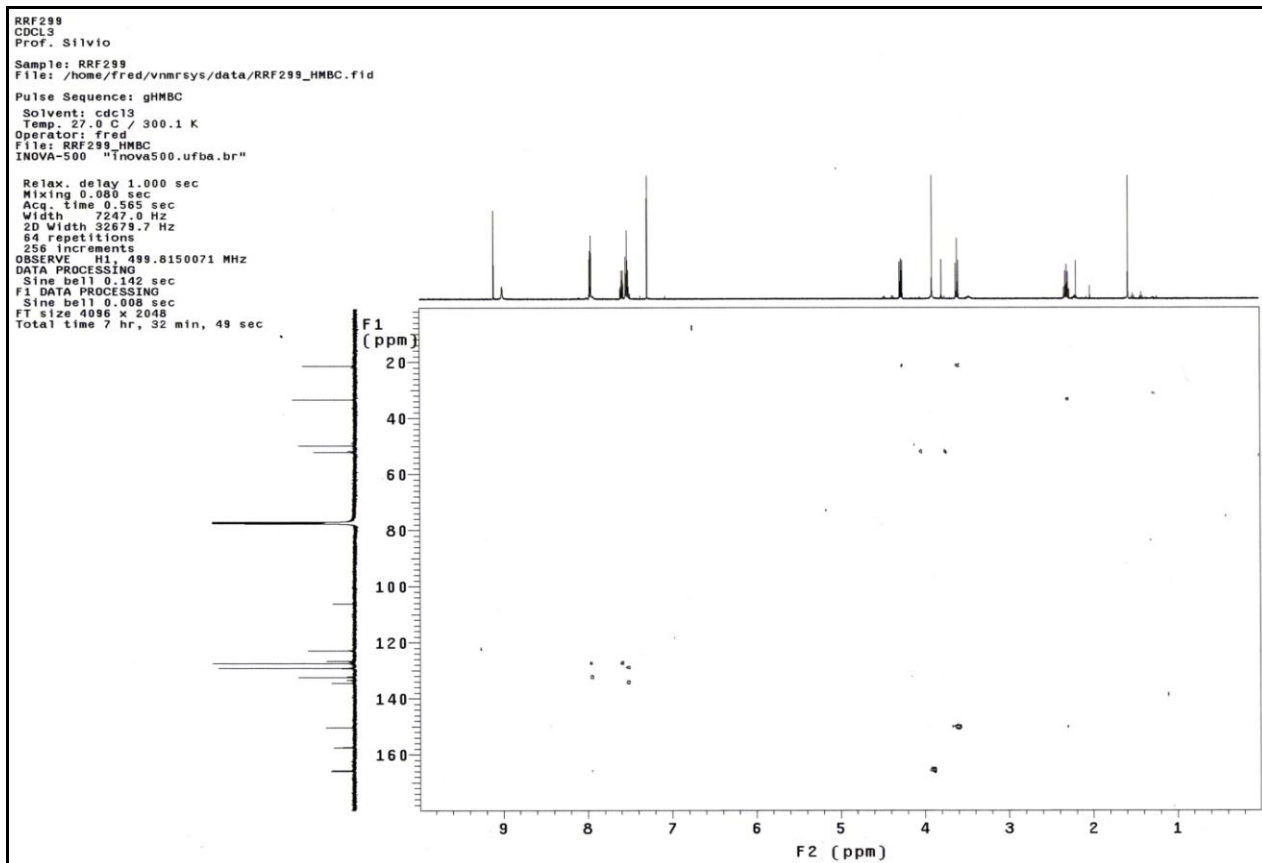
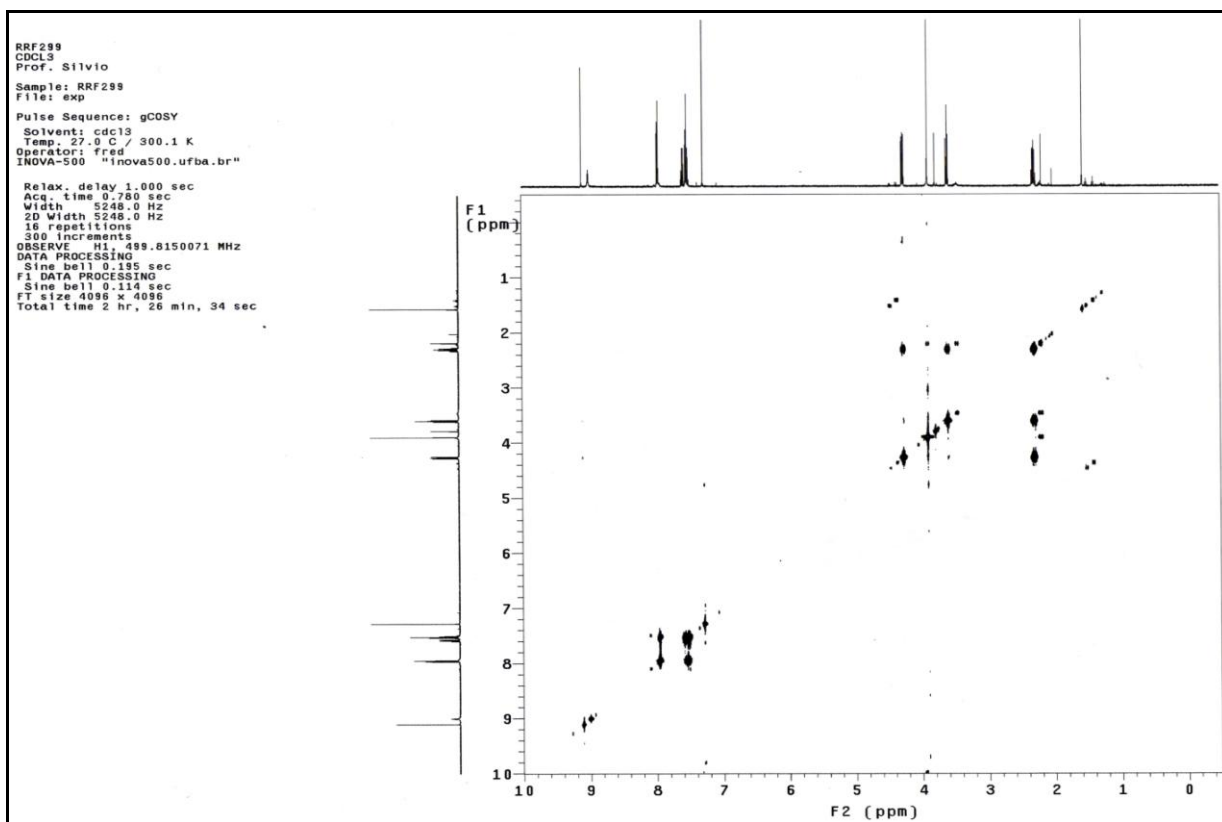
$\delta$ (ppm)	Atribuição	Sinal	J(Hz)
2,29	$\text{CH}_2$	q	$J=7,5; J=8$
3,58	$\text{CH}_2$	t	$J=8; J=15,5$
3,88	$\text{CH}_3$	s	-
4,25	$\text{CH}_2$	t	$J=7,5; J=15,5$
7,54-7,50	CH, Ar	m	-
7,60-7,65	CH, Ar	m	-
7,97-7,94	CH, Ar	m	-
9,00	N-H	s	-
9,10	=CH	s	-



Espectro 34. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98**



Espectro 35. Espectro de DEPT-135 (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98**


 Espectro 36. Espectro de RMN gCOSy (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **98**

 Espectro 37. Espectro de RMN gCOSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **98**



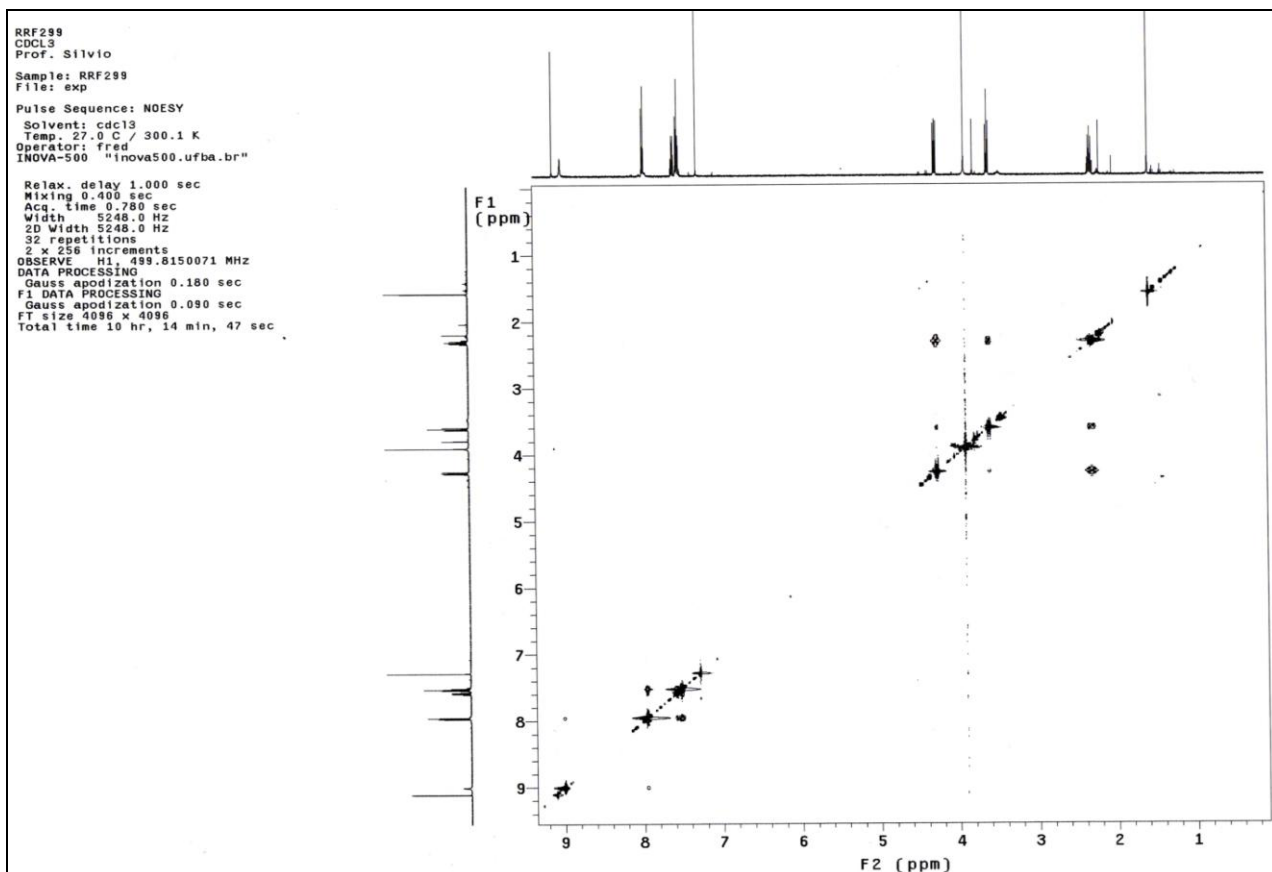
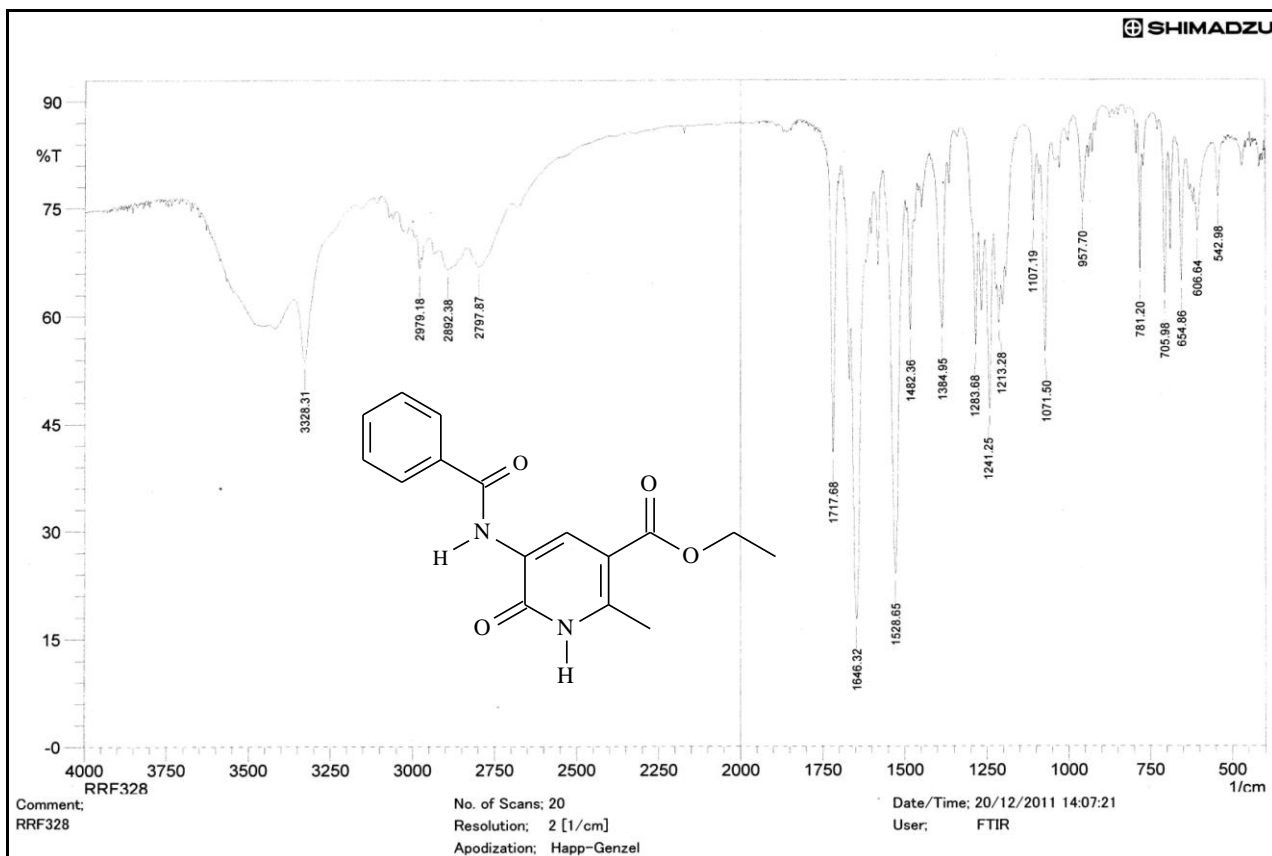
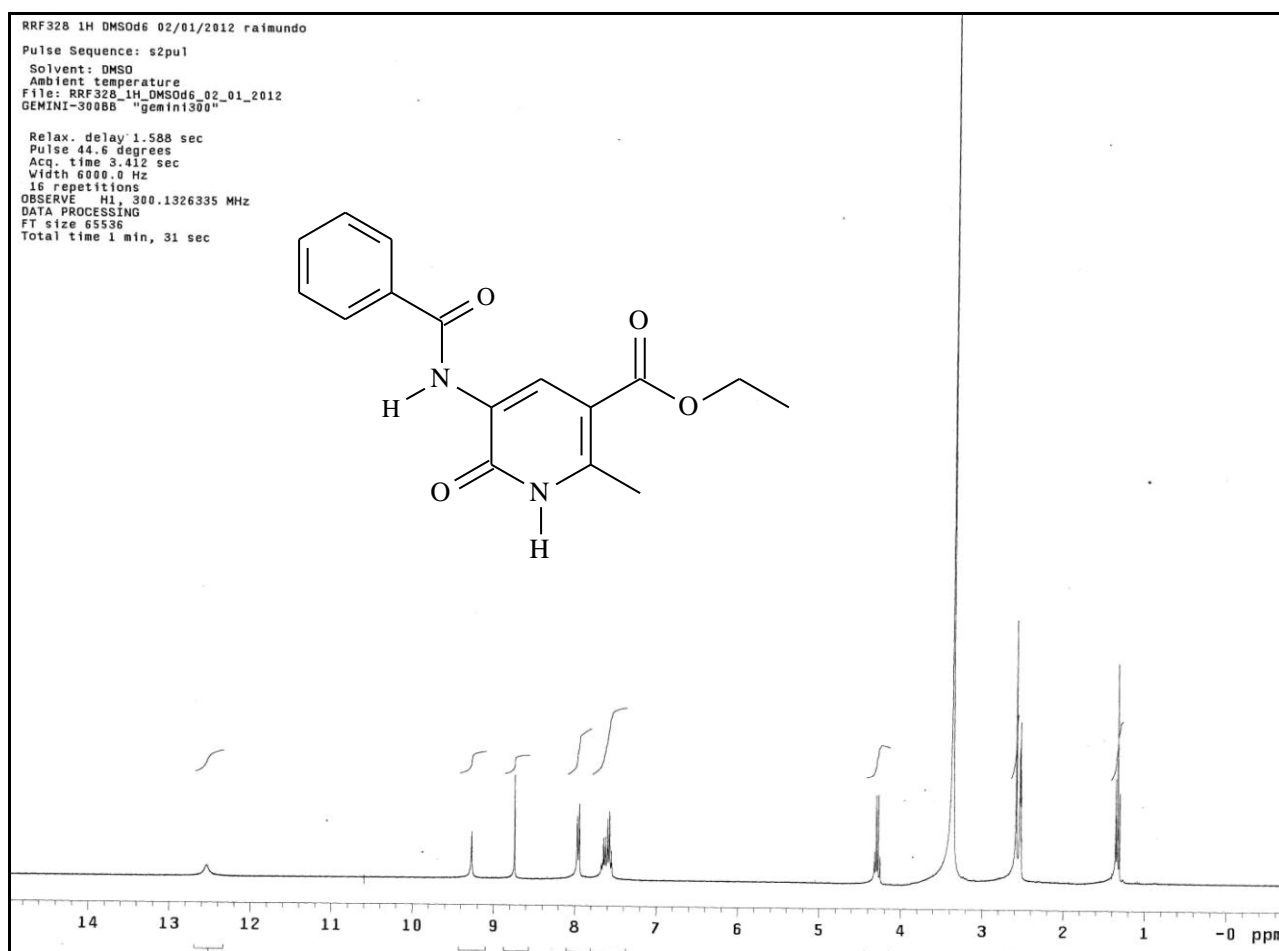
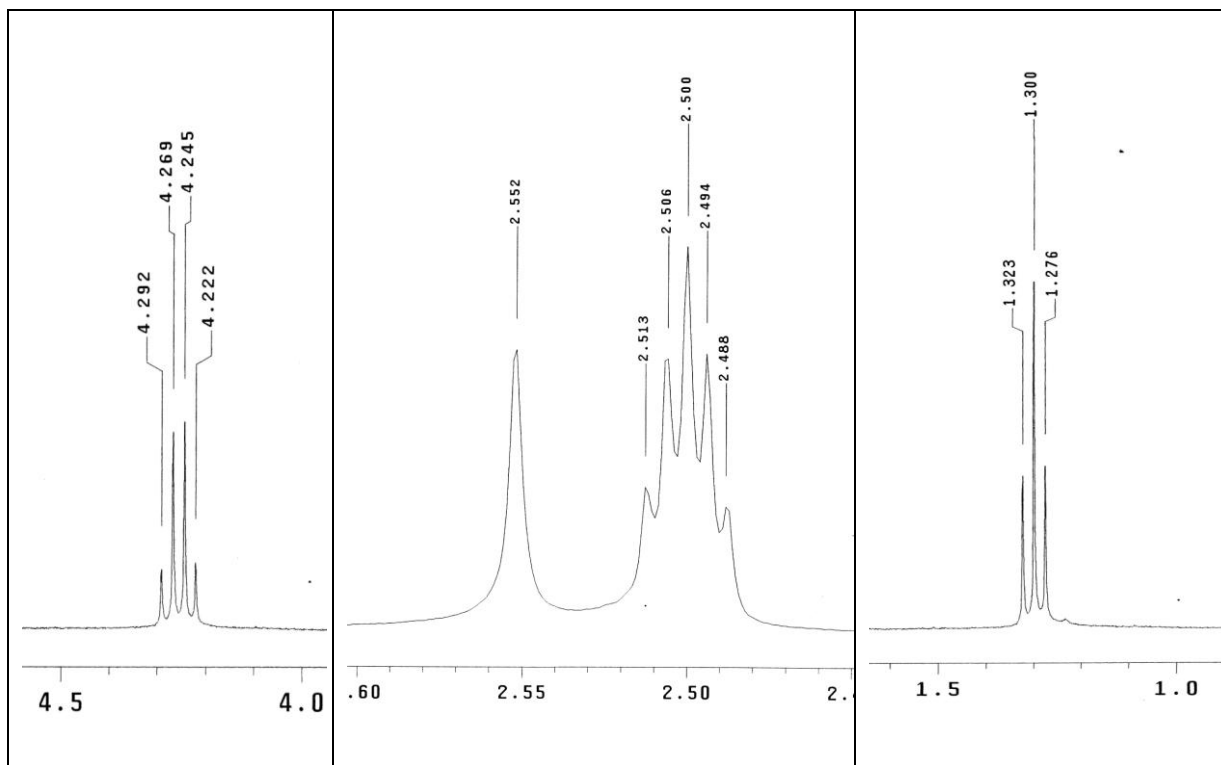
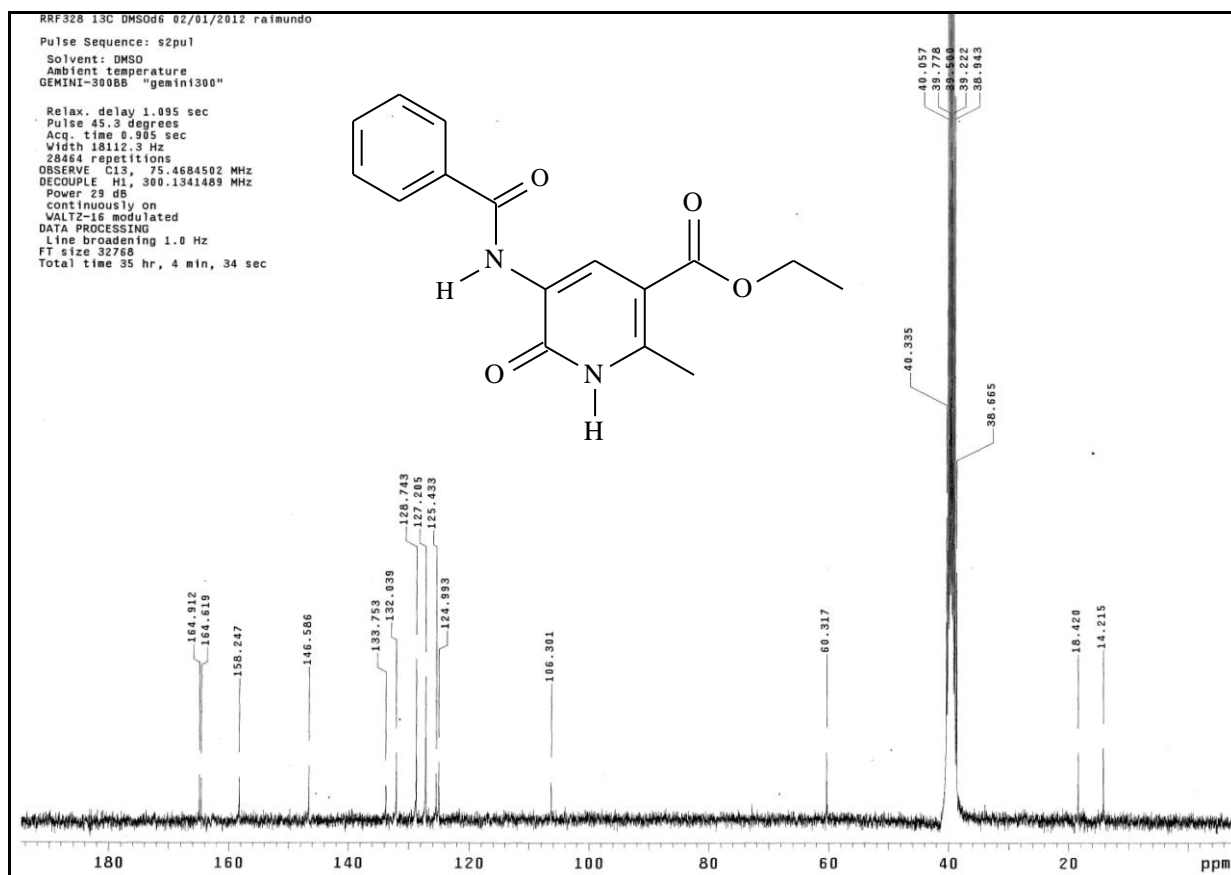

 Espectro 38. Espectro de RMN, gCOSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **98**

 Espectro 39. Espectro de IV (KBr) do composto **88**

Tabela 19. Dados Espectrais de IV do composto

$\nu$ cm <sup>-1</sup>	Atribuição
3328,3	Estiramento N-H de amida
2979,2-2797,9	Estiramento C-H de alifáticos
	Estiramento C-H de alifáticos
1717,7	Estiramento C=O éster $\alpha$ -vinílico
1646,3	Estiramento C=O de amida em ponte de H intramolecular
1523,8	Estiramento C=C piridíneo


 Espectro 40. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **88**


 Espectro 41. Expansão do espectro RMN  $^1\text{H}$  do composto **88**

 Espectro 42. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **88**

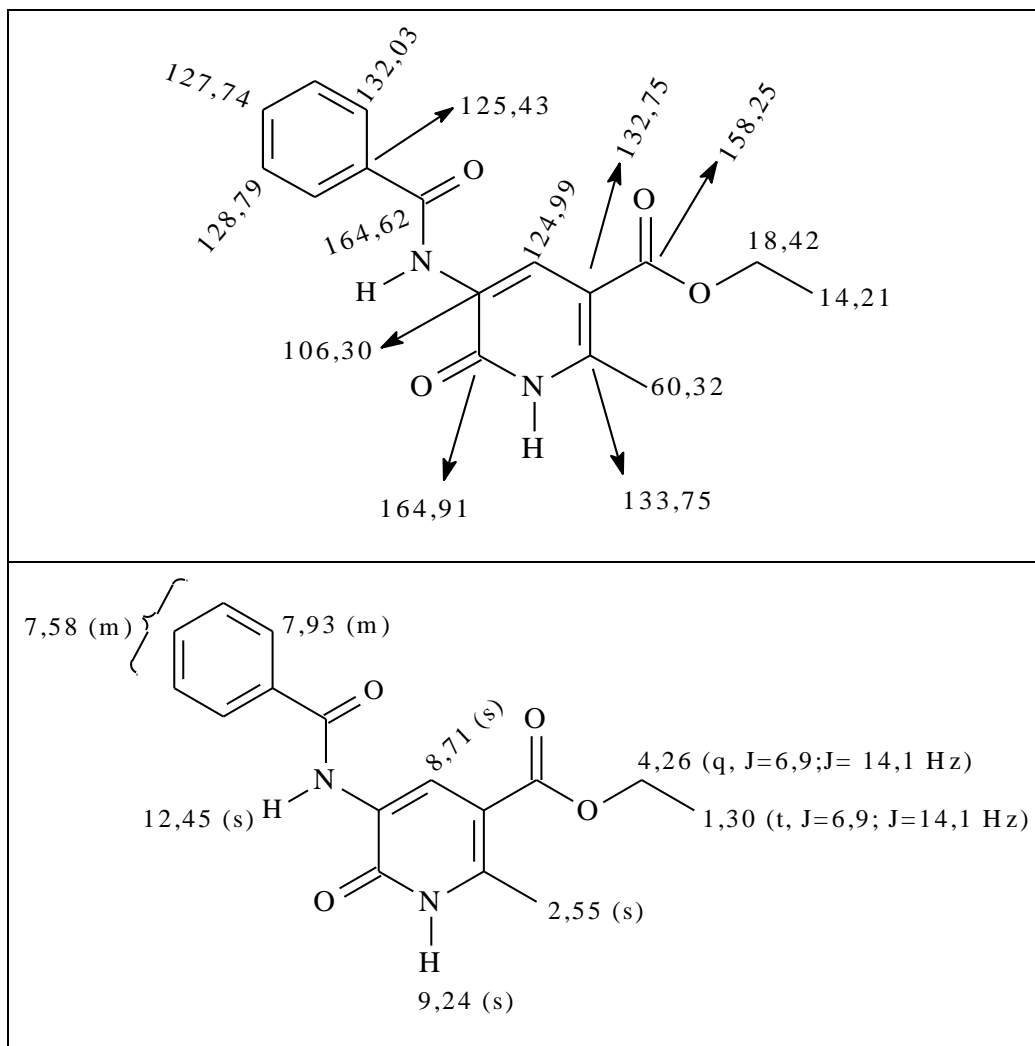
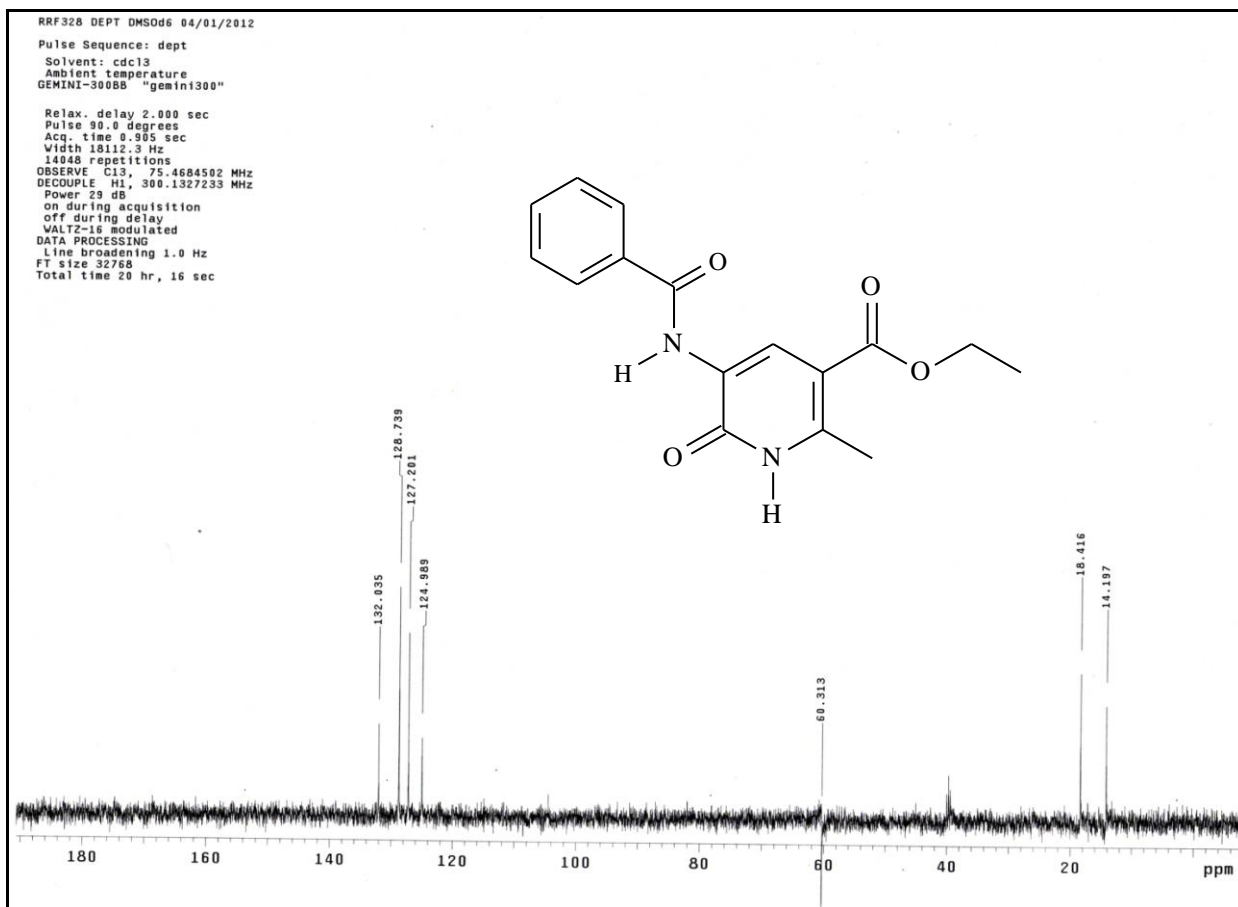


Figura 32. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **88** (a) hidrogênio; (b) carbono



Espectro 43. Espectro de RMN de Dept-135 (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **88**

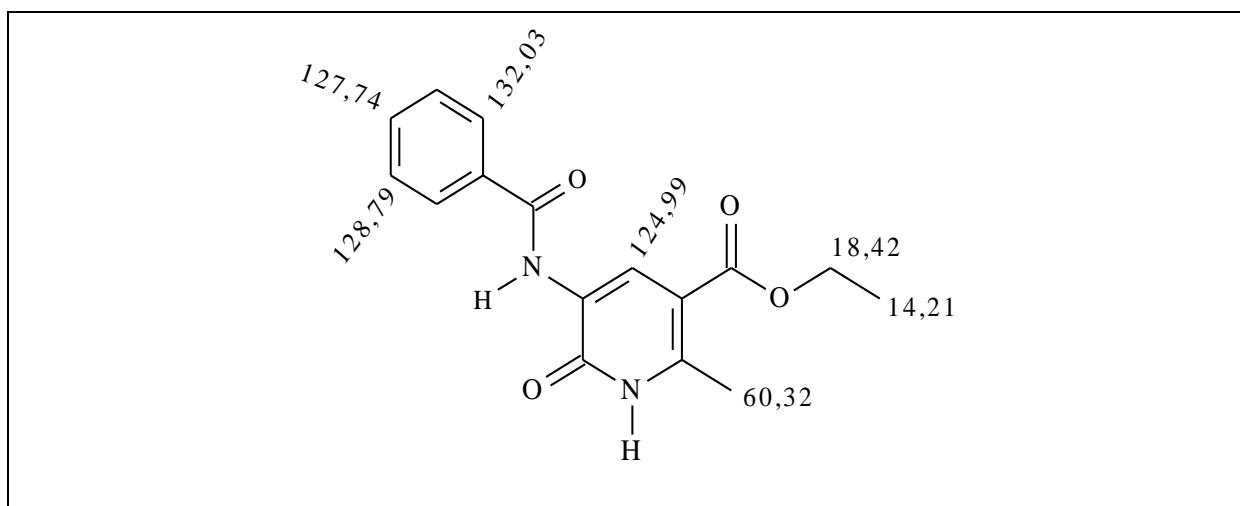
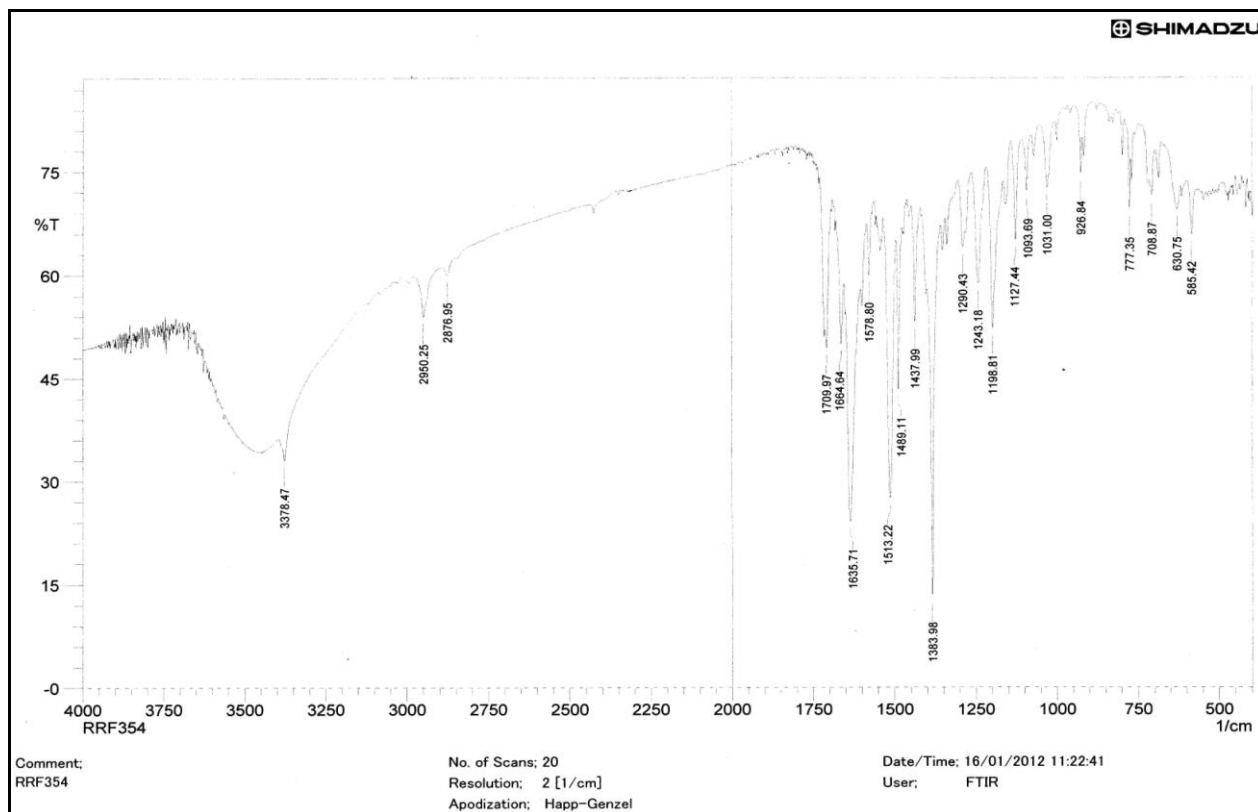
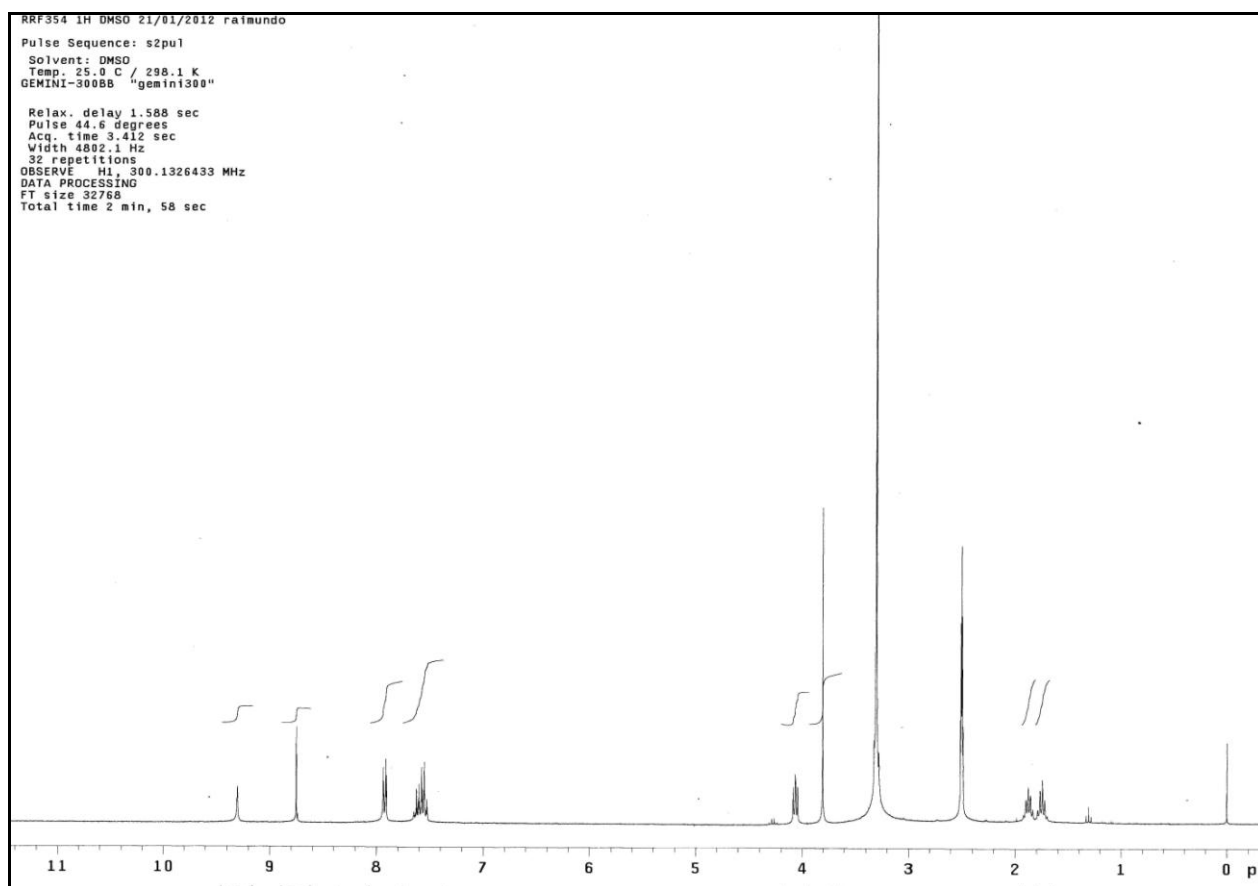
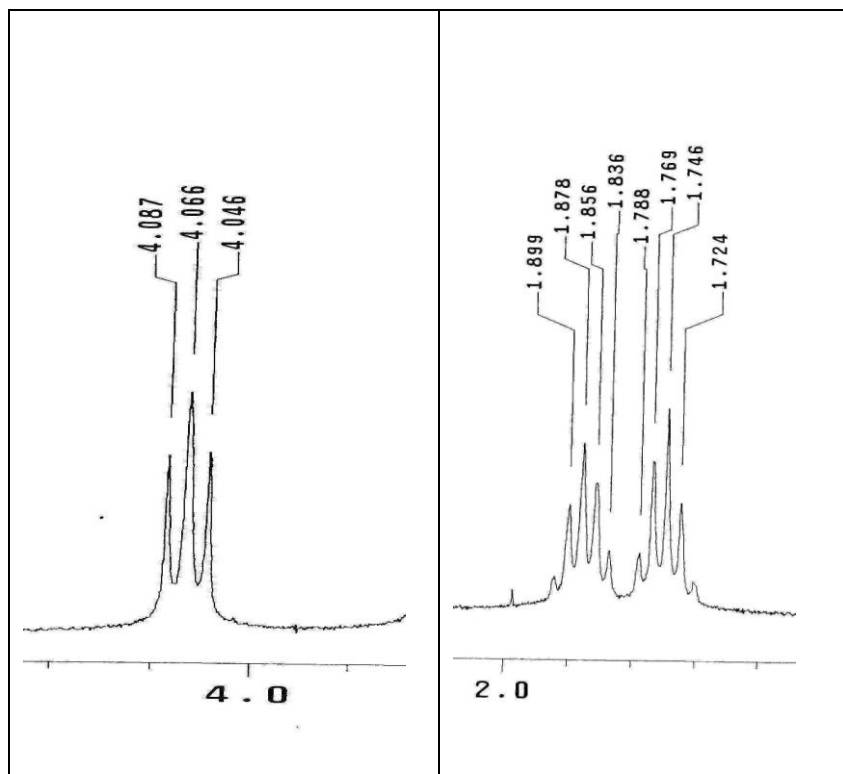
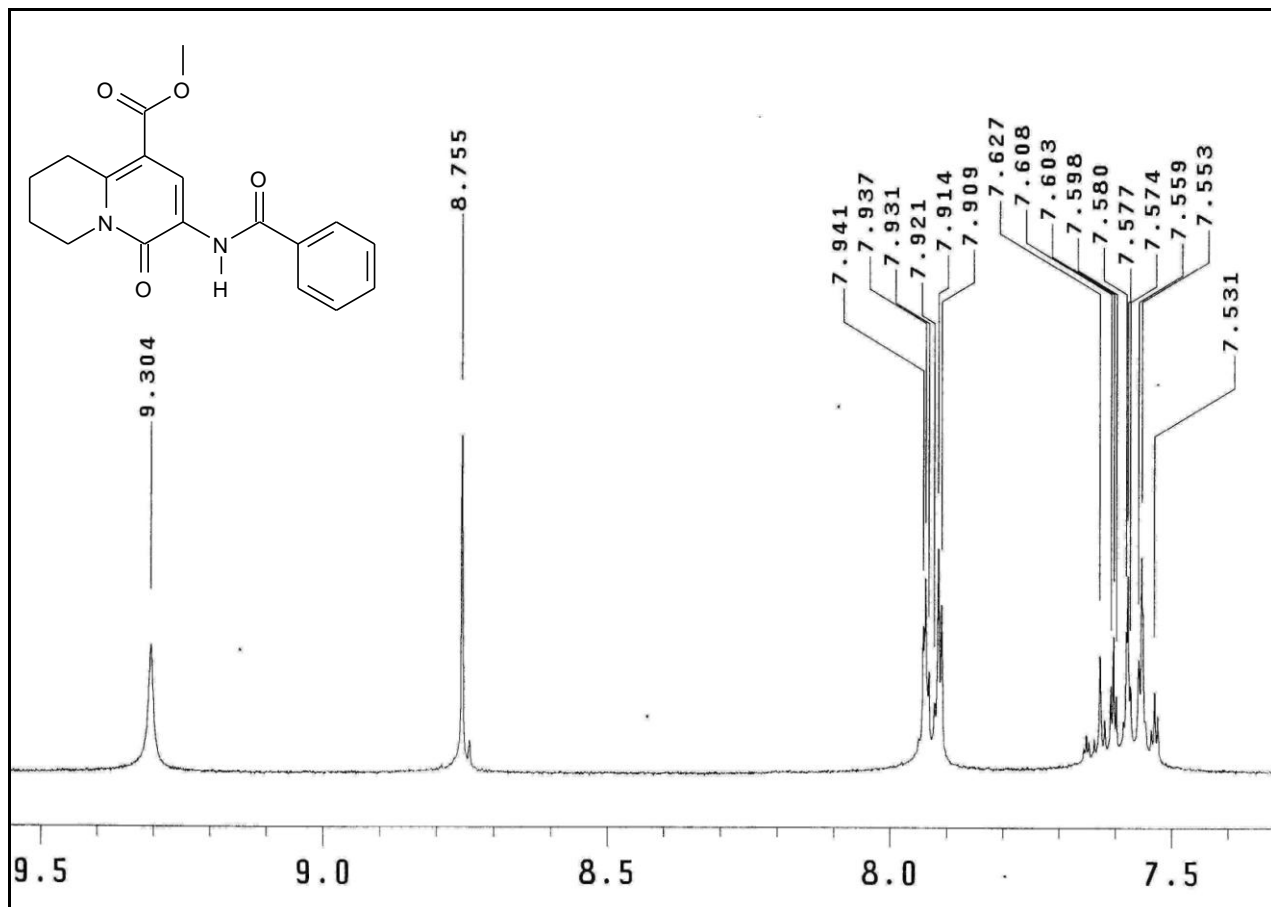


Figura 33. Deslocamentos químicos (ppm) do espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **88**

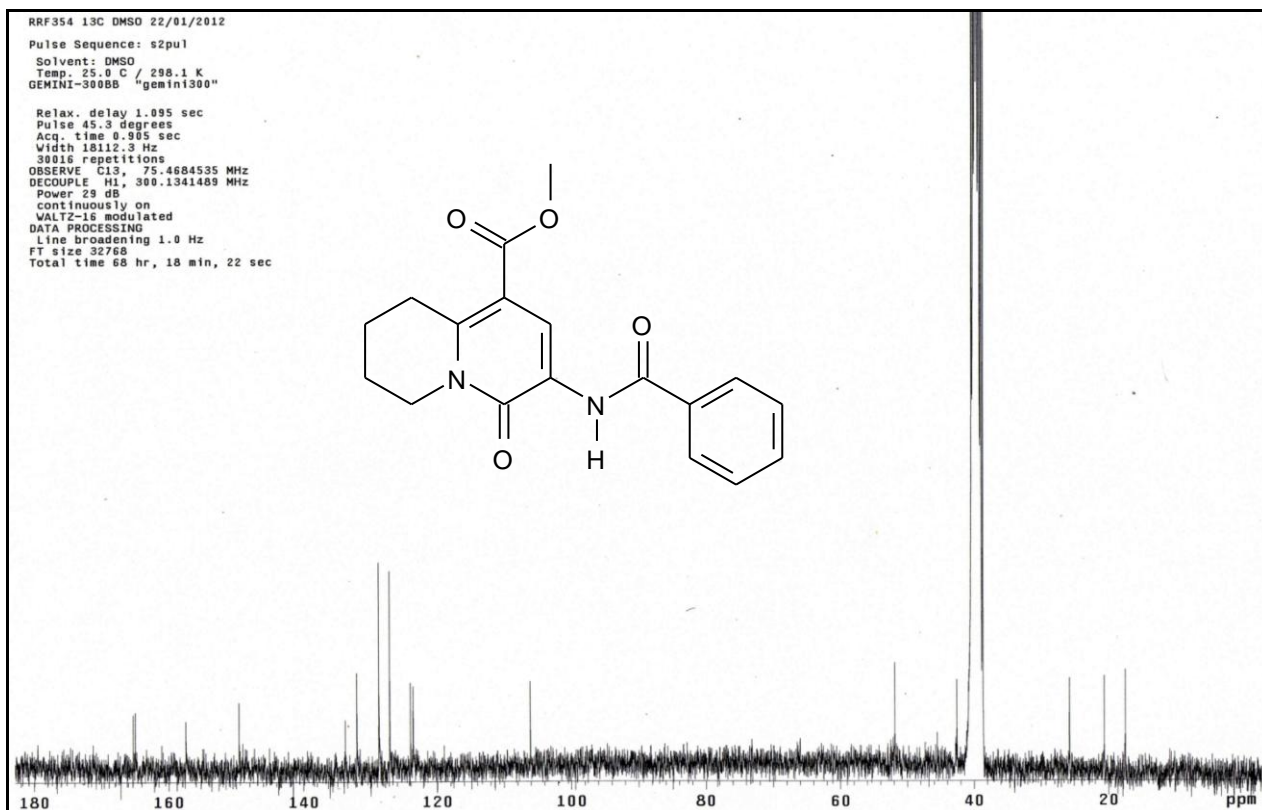

 Espectro 44. Espectro na região do IR do composto **105**

 Espectro 45. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **105**



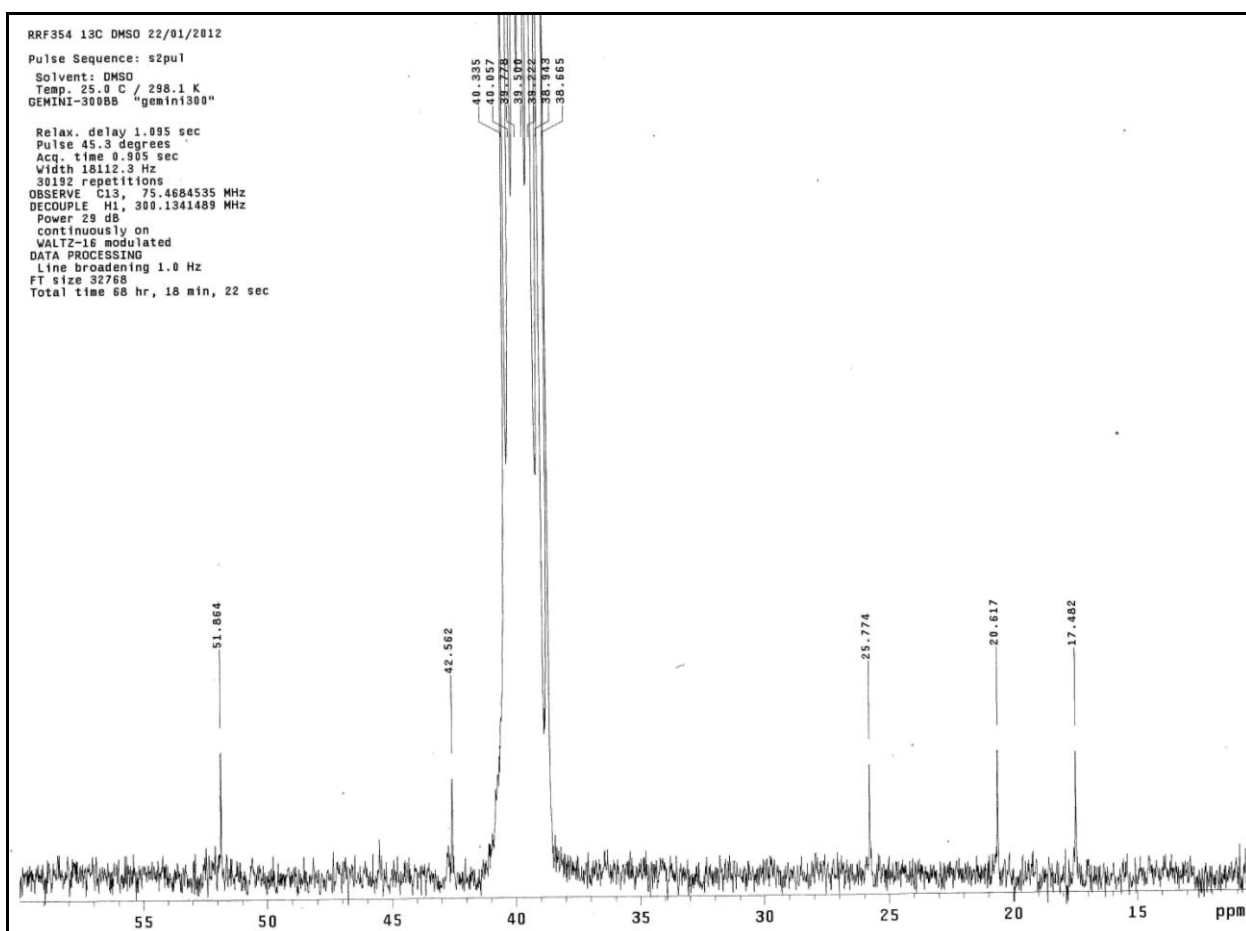
Espectro 46. Expansão de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto **105**



Espectro 47. Expansão de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto **105**

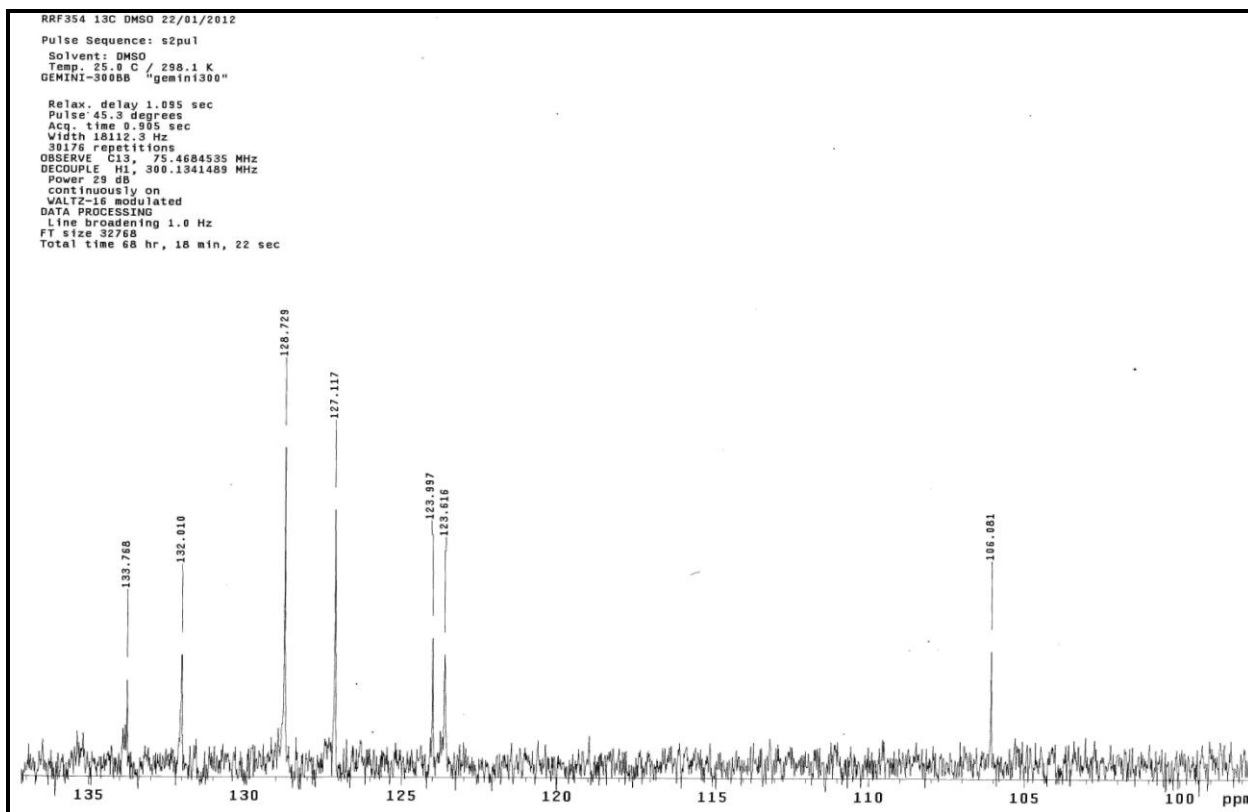


Espectro 48. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **105**

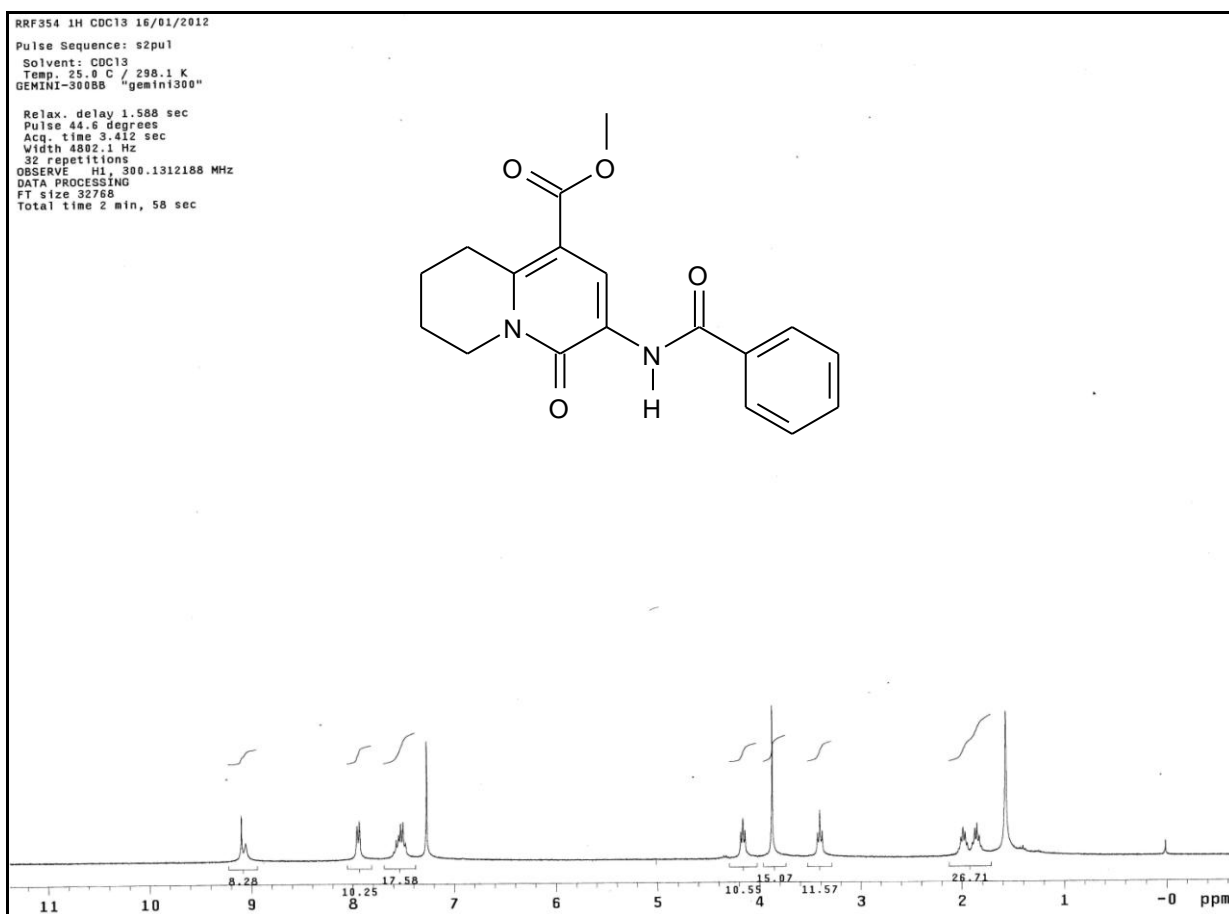


Espectro 49. Expansão do espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **105**



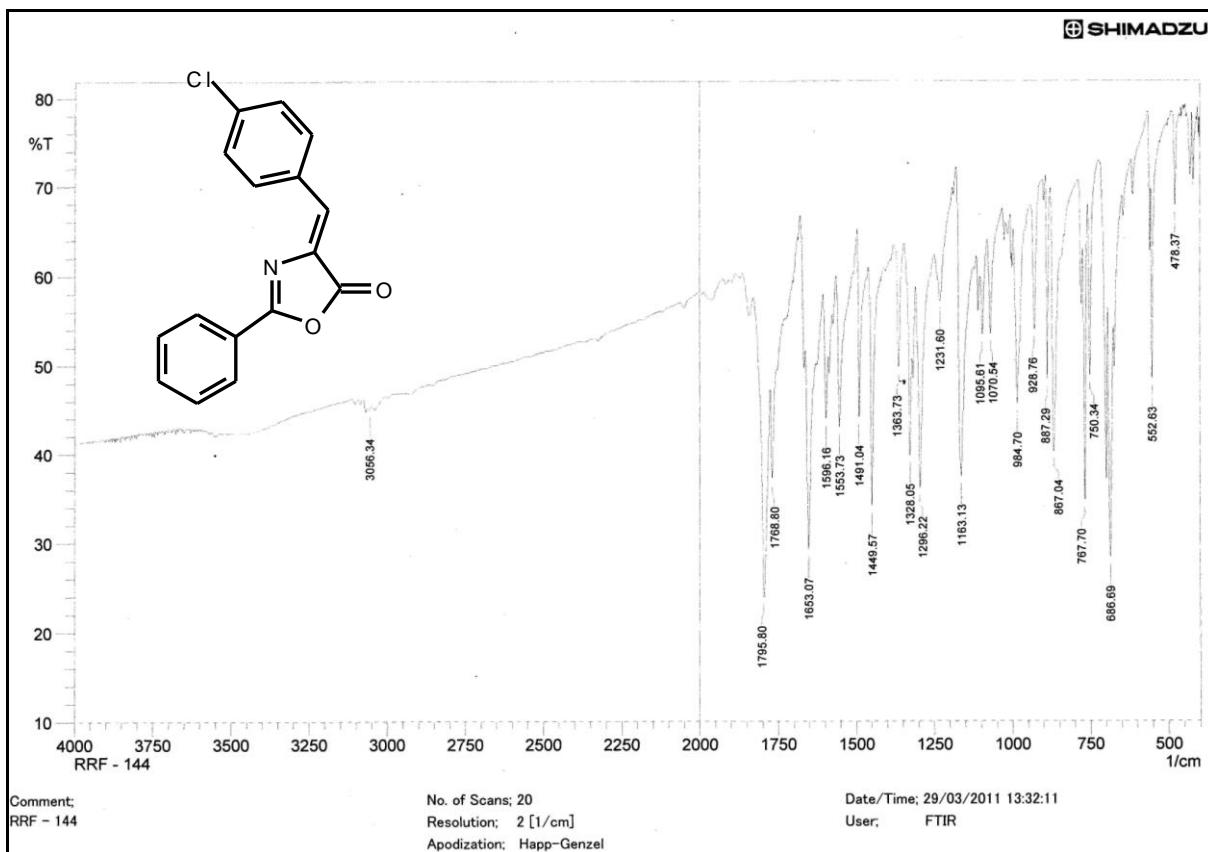


Espectro 50. Expansão do espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **105**

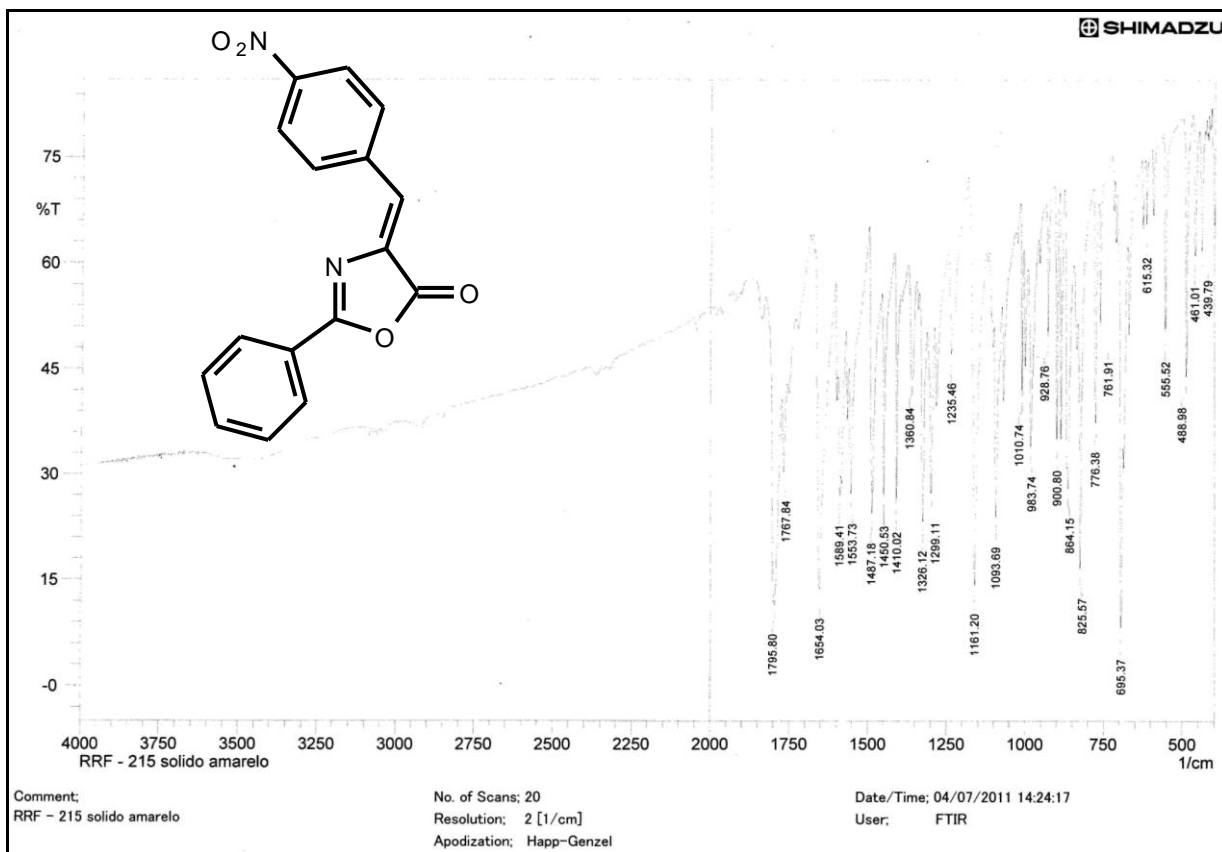


Espectro 51. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **105**

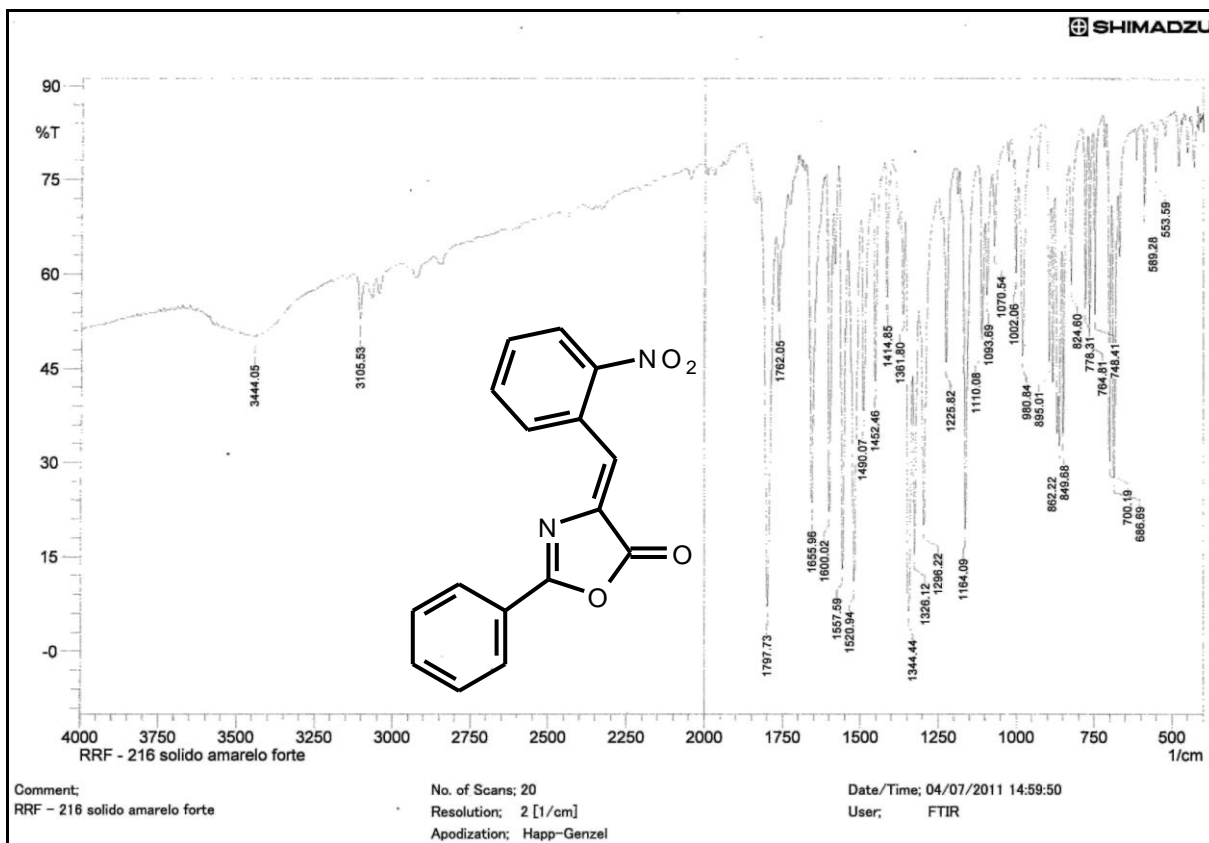
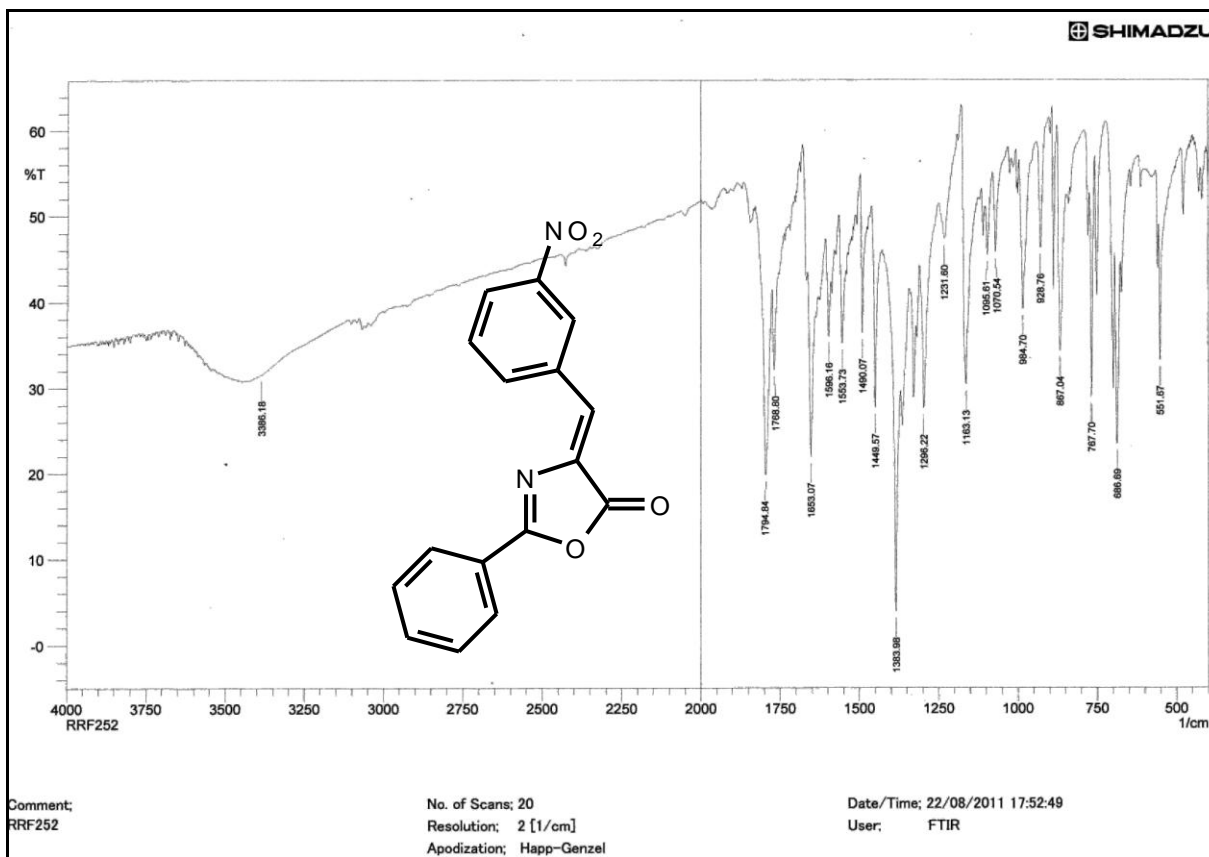


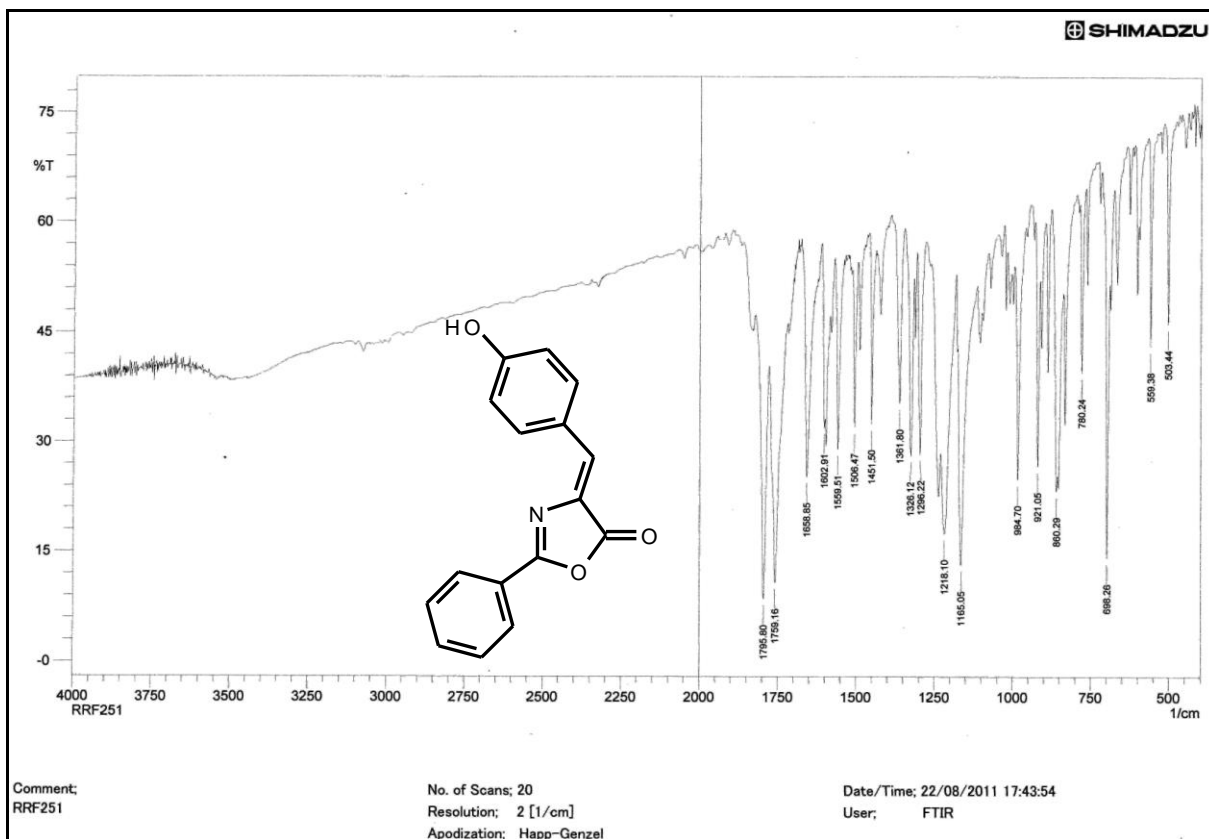
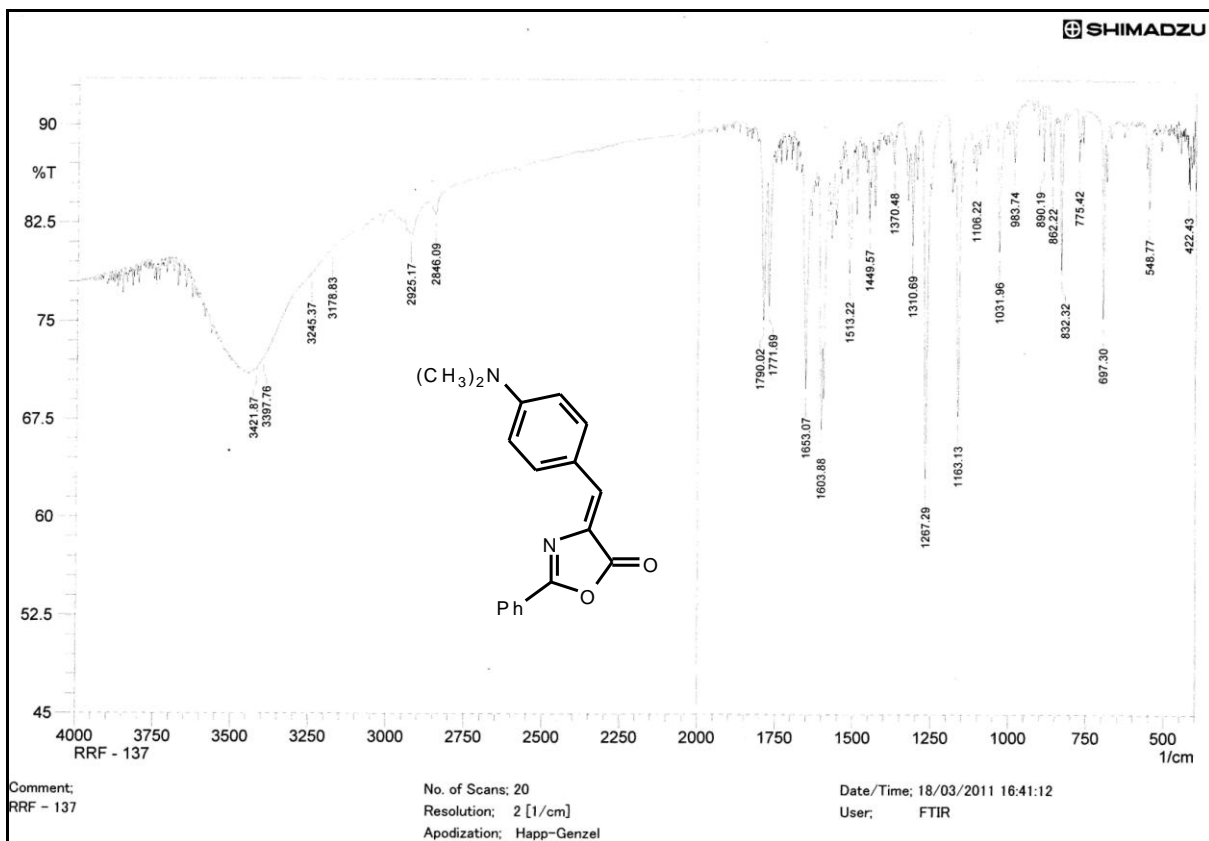


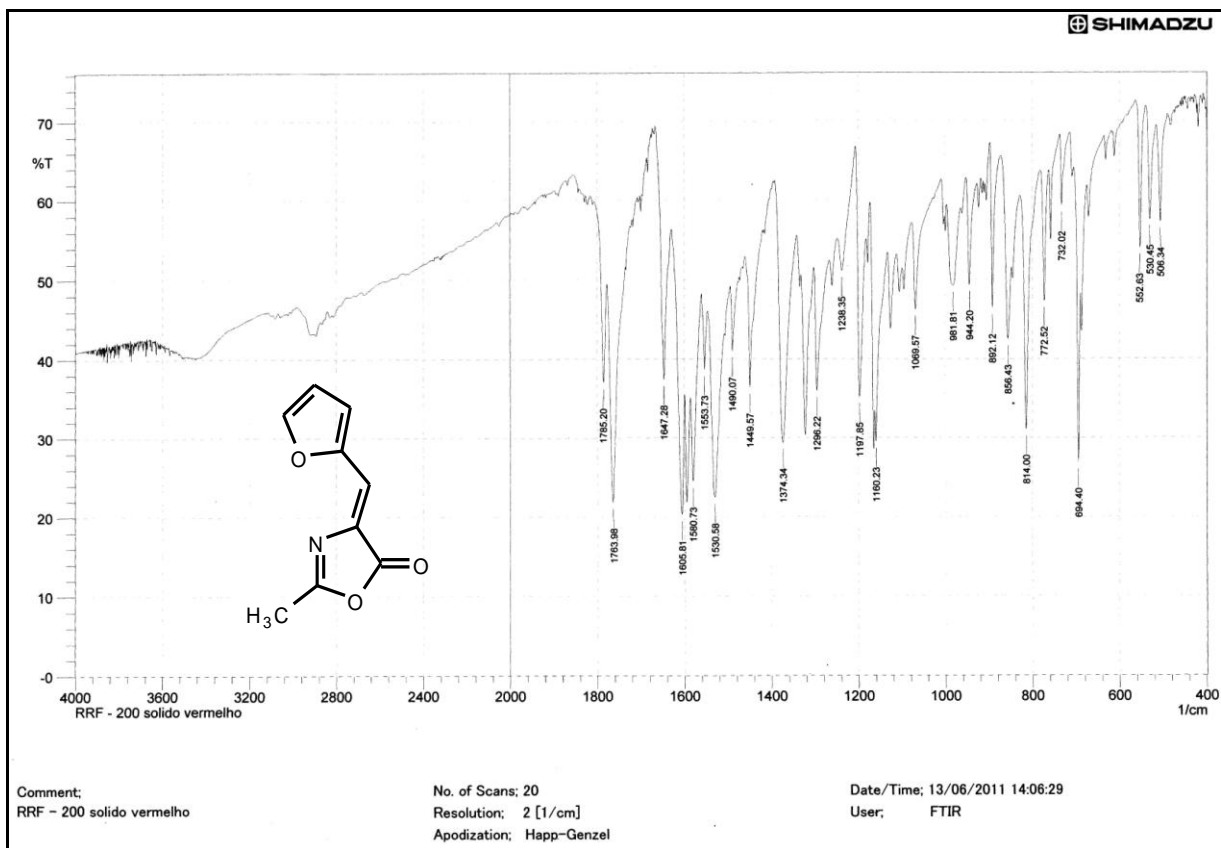
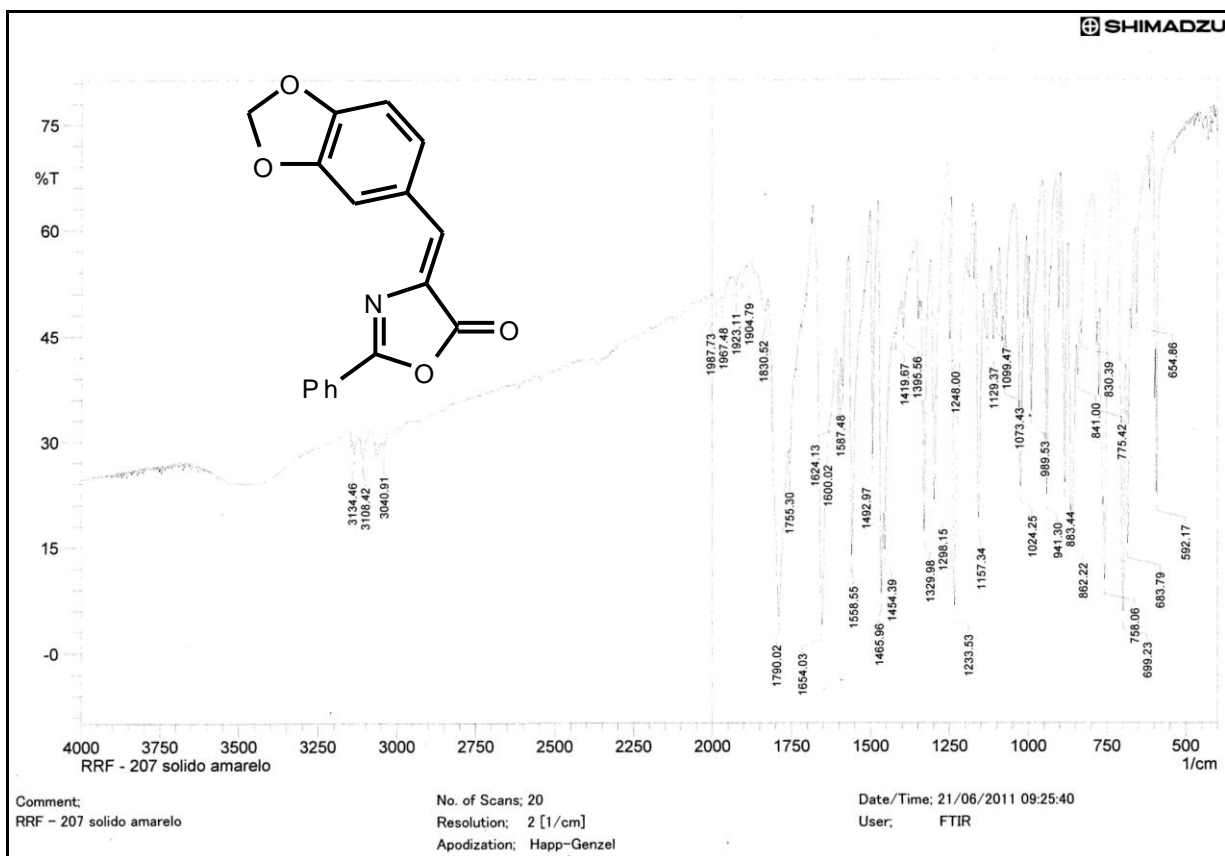
Espectro 54. Espectro na região do IV do composto **72a**



Espectro 55. Espectro na região do IV do composto **72b**


 Espectro 56. Espectro na região do IV do composto **72c**

 Espectro 57. Espectro na região do IV do composto **72d**


 Espectro 58. Espectro na região do IV do composto **72e**

 Espectro 59. Espectro na região do IV do composto **72f**


 Espectro 60. Espectro na região do IV do composto **72h**

 Espectro 61. Espectro na região do IV do composto **72j**