

## Síntese de oxindois através de metodologia livre de metais de transição

Caio Lima Martins

Me. Júlia Lacerda Couto

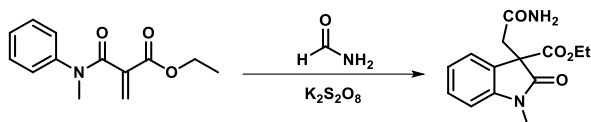
Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade

Universidade de São Paulo

caiolima.zap@usp.br

### Objetivos

O objetivo desse trabalho consiste no desenvolvimento de uma rota sintética rápida para oxindois, por uma metodologia livre de metais de transição. Pretende-se atingir o objetivo através do estudo de um sistema de geração do radical carbamoila, utilizando sais de persulfato como iniciadores radiculares, em microondas, tendo moléculas *N*-arilacrilamidas como aceptoras dos radicais carbamoila.

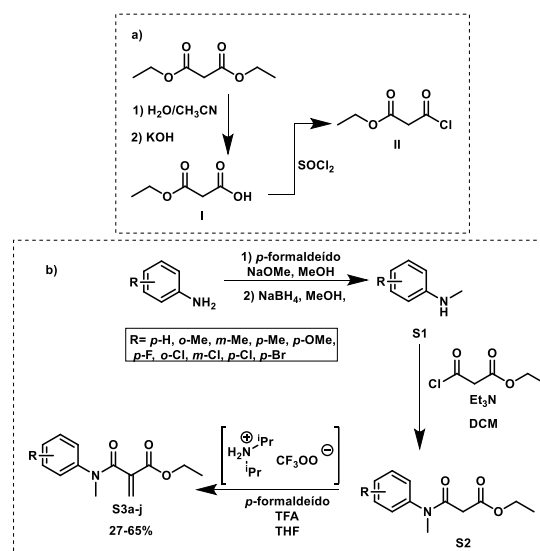


**Esquema 1.** Reação da *N*-acrilamida na presença de  $K_2S_2O_8$  em formamida utilizando micro-ondas

### Métodos e Procedimentos

A etapa inicial do estudo consiste na síntese dos substratos 2-(metil(fenil)carbamoil)acrilato de metila. A síntese dos substratos é iniciada pela síntese do 3-cloro-3-oxopropanoato de etila (Esquema 2a). O dietilmalonato é submetido a uma reação de monoidrólise resultando no monoetilmalonato (I) que na sequência é convertido no seu cloreto de acila (II), através da reação com cloreto de tionila. Na segunda etapa da síntese (Esquema 2b) ocorre a metilação da anilina, seguida pela acilação da anilina resultante S1 com o cloreto

de acila II. Por fim, realiza-se uma reação de condensação-eliminação de S2 com *p*-formaldeído, resultando na *N*-acrilamida S3.



**Esquema 2.** Síntese da 2-(metil(fenil)carbamoil)acrilato de metila.

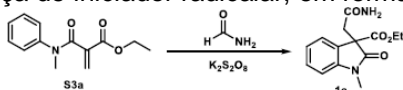
A etapa seguinte à síntese dos substratos se trata do estudo da geração do radical carbamoila utilizando sais de persulfato, em um meio contendo o substrato modelo S3a, formamida em excesso e tendo como fonte de energia micro-ondas, conforme o esquema 1. Nessa etapa tem-se a intenção de obter uma condição otimizada para geração do radical carbamoila e conversão do substrato. Após obtenção da condição otimizada, a metodologia

poderá ser expandida para substratos com diferentes substituintes no anel aromático.

## Resultados

Os substratos **3a-j** foram sintetizados conforme esquema 2, com rendimentos entre 27 e 65%. A *N*-acrilamida **S3a** foi utilizada como substrato modelo para os testes de otimização das condições reacionais que constam na tabela 1. Nas reações, que foram realizadas em reator de micro-ondas, as condições variadas foram tempo, potência, quantidade de iniciador radicalar  $K_2S_2O_8$  e o iniciador radicalar.

**Tabela 1.** Tabela de otimização das condições reacionais do substrato modelo **S3a** na presença de iniciador radicalar, em formamida.



Entr.	Nº eq.	Potência (W)	Tempo (s)	Conv. (%)
1	-	300	10	-
2	0.6	300	10	20
3	1.0	300	10	99 (67)*
4	1.2	300	5	3
5	1.2	200	10	11
6	1.2	200	20	99 (81)
7	1.2	300	10	99 (85)*
8	1.2	200	15	94
9	1.2	250	10	90
10 <sup>a</sup>	1.2	300	10	5

Nos testes reacionais foram utilizados 0,3 mmol de substrato **S3**, em 3 mL de formamida. Os resultados de conversão foram obtidos através de análise por CG-MS. A) O iniciador radicalar utilizado foi  $(NH_4)_2S_2O_8$ .

\*Rendimento isolado.

Os testes demonstraram que a reação não ocorre na ausência do iniciador radicalar (Entrada 1). Se observa também que a potência ao qual a reação é submetida exerce grande influência sobre a conversão da reação, assim como o tempo reacional. Como uma potência de 200 W e tempo de 20 s observou-se conversão máxima de 99% (Entrada 6). Essa mesma conversão foi observada com metade do tempo reacional e potência de 300 W (Entrada 7). A condição da entrada 7 foi a escolhida como melhor condição, pois apresentou maior rendimento que a condição da entrada 3.

## Conclusões

A metodologia de obtenção dos compostos oxindois se mostrou bastante promissora com alta taxa de conversão em um período de tempo de baixo (10 s), além disso, a reação não necessita a utilização de catalisadores. Tendo estabelecido com sucesso a condição otimizada, utilizando o substrato modelo **S3a**, tem-se como meta para as próximas etapas desse projeto expandir o escopo reacional de forma a validar a metodologia, com substratos contendo diferentes substituintes no anel aromático.

## Referências Bibliográficas

- V. G. Correia, J. C. Abreu, C. A. E. Barata, L. H. Andrade. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1060.  
M. N. Sanabria, M. M. Hornink, V. G. Correia, L. H. Andrade. *Org. Process. Res. Dev.* **2020**, *24*, 2288.  
B. A. L. Sacchelli, B. C. Rocha, L. H. Andrade. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5071.  
Mandal et al. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5085.  
H. Wang, L-N. Guo, X-H. Duan. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5258.  
M.-Z. Zhang et al. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2976.  
S. Niwayama, H. Cho. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 508.  
B. Hu et al. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2542.  
H. Abas, C. S. Frampton, A. C. Spivey. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9947.