



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

**SÍNTESE DE ÁCIDOS 3-ALCÓXI-3-CIANOPROPANÓICOS,
ÁCIDOS 2-CIANOTETRAIDROFURAN(2H-PIRAN)-3-ÓICOS
E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DOS RESPECTIVOS
ÁCIDOS SUCCINÂMICOS E SUCCÍNICOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Fabio Machado da Silva

Santa Maria, RS, Brasil

2007

**SÍNTESE DE ÁCIDOS 3-ALCÓXI-3-CIANOPROPANÓICOS,
ÁCIDOS 2-CIANOTETRAIDROFURAN(2H-PIRAN)-3-ÓICOS
E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DOS RESPECTIVOS
ÁCIDOS SUCCINÂMICOS E SUCCÍNICOS**

por

Fabio Machado da Silva

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

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

**Santa Maria, RS, Brasil
2007**

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

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

**SÍNTESE DE ÁCIDOS 3-ALCOXI-3-CIANOPROPANÓICOS, ÁCIDOS
2-CIANOTETRAIDROFURAN(2H-PIRAN)-3-ÓICOS E SUA
APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DOS RESPECTIVOS ÁCIDOS
SUCCINÂMICOS E SUCCÍNICOS**

elaborada por
Fabio Machado da Silva

Como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:



Nilo Zanatta, Dr.
(Presidente/Orientador)



Marcos A. P. Martins, Dr. (UFSM)



Alex F. C. Flores, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 23 de fevereiro de 2007.

*“...Nem mesmo o céu, nem as estrelas,
Nem mesmo o mar e o infinito
Não é maior que o meu amor
Nem mais bonito...”*

*Trecho da canção “Como é grande o meu amor por
você”. (Roberto e Erasmo Carlos).*

*Aos meus amados pais Adair e Isabel, dedico este
trabalho. Exemplos valiosos de amor, carinho e
união...Aos quais vou ser grato por toda minha vida...*

*“Devem-se buscar amigos
como se buscam livros.
Acertar na procura
não reside em que sejam muitos
nem extraordinários,
mas que sejam poucos,
bons e bem conhecidos.”*

Mateo Alemán

*A todos meus sinceros amigos, a retribuição da
verdadeira amizade.*

Ao professor Dr. Nilo Zanatta o meu agradecimento pela excelente orientação concedida durante a realização deste trabalho e minha admiração quanto sua competência, sabedoria e ética.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Alex F. C. Flores e Marcos A. P. Martins, agradeço pela colaboração prestada nos exames de qualificação e de defesa desta dissertação.

Ao professor Manfredo Hörner, sou grato pela ajuda concedida na realização do experimento de difração de Raios-X.

Aos funcionários da coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química Ademir e Valéria e aos demais funcionários do Departamento de Química pela competência nos serviços prestados e amizade.

Agradeço aos colegas de laboratório Ana Dionéia, Patrícia, Deise, Liana, Josiane, Kelen, Simone, Taritza, Tiago, Mauro e Leonardo pela amizade, coleguismo e momentos de descontração proporcionados.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Marcos e Hélio: Gabriela, Clarissa, Fernanda, Marcelo, Adriana Ferla, Liliane e todos os demais... pelos empréstimos de reagentes e acima de tudo pela convivência e amizade.

Em especial, agradeço a minha aluna de Iniciação Científica Louíse Jank pela contribuição dada a este trabalho, sua dedicação, amizade e capacidade.

Às minhas amigas Luciana S. da Rosa, Adriana Obregon e Helena S. Coelho por todo apoio proporcionado, ensinamentos, conselhos, enfim... por nossa sincera amizade e união.

Aos meus pais que amo tanto Adair Farias da Silva e Isabel Machado da Silva pelo apoio concedido na realização de meus sonhos e projetos, pelo amor sincero e preocupação demonstrada durante toda minha vida, agradeço sem encontrar as devidas palavras.

Às minhas irmãs Cristina e Regina, meu irmão Rogério e aos meus sobrinhos queridos, agradeço por todo amor, união e pelos momentos maravilhosos que passamos juntos e que continuaremos a passar.

Por me permitir chegar até aqui e por ter me concedido a força necessária para superar os obstáculos da vida, agradeço, sobretudo, a DEUS.

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA ORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

SÍNTESE DE ÁCIDOS 3-ALCÓXI-3-CIANOPROPANÓICOS, ÁCIDOS 2-CIANO TETRAIDROFURAN(2H-PIRAN)-3-ÓICOS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DOS RESPECTIVOS ÁCIDOS SUCCINÂMICOS E SUCCÍNICOS

Autor: Fabio Machado da Silva

Orientador: Nilo Zanatta

Local da Defesa e Data: Santa Maria, 23 de Fevereiro de 2007.

Este trabalho apresenta a síntese de uma série de ácidos 3-alcóxi-3-cianopropanóicos e 2-cianotetraidrofuran(2H-piran)-3-óicos de fórmula geral $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{R}^2)\text{CR}^1(\text{OR})\text{CN}$, onde $\text{R}/\text{R}^2 = \text{Et}/\text{H}$, Et/Me , $-(\text{CH}_2)_2^-$, $-(\text{CH}_2)_3^-$, *iso*-Pr/H, *sec*-Bu/H, *iso*-Pr/Me, *sec*-Bu/Me e $\text{R}^1 = \text{H}$, obtidos através da reação de β -alcoxivinil triclorometil cetonas $[\text{Cl}_3\text{CCOC}(\text{R}^2)=\text{CR}^1(\text{OR})]$ com cianeto de sódio. A metodologia empregada na síntese proporcionou alta seletividade à reação, sendo observada somente a formação do produto esperado, via adição conjugada de cianeto no carbono- β das enonas e substituição do grupo CCl_3 pelo íon hidróxido proveniente do meio básico utilizado na reação. As β -alcoxivinil triclorometil cetonas, onde $\text{R}/\text{R}^2 = \text{Et}/\text{H}$, $\text{R}^1 = \text{OEt}$ e $\text{R}/\text{R}^2 = \text{Et}/\text{Br}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, quando submetidas as mesmas condições de reação, produziram a succinimida 3,3-dietoxipirrolidino-2,5-diona e a maleimida 3-etóxi-1H-pirrol-2,5-diona, respectivamente.

Em um segundo momento, os ácidos 3-alcóxi-3-cianopropanóicos e 2-cianotetraidrofuran(2H-piran)-3-óicos sintetizados foram empregados na obtenção de ácidos succinâmicos e de ácidos succínicos, representados estruturalmente por $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{R}^2)\text{CR}^1(\text{OR})\text{CONH}_2$ e $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{R}^2)\text{CR}^1(\text{OR})\text{CO}_2\text{H}$, respectivamente. Os ácidos succinâmicos formaram-se pela conversão espontânea do grupo ciano para amida (hidrólise parcial) e os ácidos succínicos foram obtidos por reação de hidrólise total do grupo ciano para ácido carboxílico, sob refluxo e meio ácido.

Palavras-chave: β -Alcoxivinil triclorometil cetonas, cianeto de sódio, ácidos 3-alcóxi-3-cianopropanóicos, ácidos β -cianocarboxílicos, ácidos succinâmicos, ácidos succínicos.

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN ORGANIC CHEMISTRY
PROGRAM OF MASTERS DEGREE IN CHEMISTRY
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA

SYNTHESIS OF 3-ALKOXY-3-CYANOPROPANOIC ACIDS, 2-CYANO TETRAHYDROFURAN(2H-PYRAN)-3-CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF THE RESPECTIVE SUCCINAMIC ACIDS AND SUCCINIC ACIDS

Author: Fabio Machado da Silva

Academic Advisor: Nilo Zanatta

Place and date of the defense: Santa Maria, February 23, 2007.

This work presents the synthesis of a series of 3-alkoxy-3-cyanopropanoic acids and 2-cyanotetrahydrofuran(2H-pyran)-3-carboxylic acids of general formula $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{R}^2)\text{CR}^1(\text{OR})\text{CN}$, where $\text{R}/\text{R}^2 = \text{Et}/\text{H}$, Et/Me , $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, *iso-Pr*/*H*, *sec-Bu*/*H*, *iso-Pr*/*Me*, *sec-Bu*/*Me* and $\text{R}^1 = \text{H}$, obtained through the reaction of β -alkoxyvinyl trichloromethyl ketones $[\text{Cl}_3\text{CCOC}(\text{R}^2)=\text{CR}^1(\text{OR})]$ with sodium cyanide. The methodology used in the synthesis provided high selectivity to the reaction, being observed only the formation of the expected products, through a conjugated addition the cyanide to the β -carbon of the enones and substitution of the CCl_3 group by the hydroxyl ion originated from the basic medium used in the reaction. The β -alkoxyvinyl trichloromethyl ketones where $\text{R}/\text{R}^2 = \text{Et}/\text{H}$, $\text{R}^1 = \text{OEt}$ and $\text{R}/\text{R}^2 = \text{Et}/\text{Br}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, when submitted the same reaction conditions, furnished the succinimide 3,3-diethoxypyrrolidine-2,5-dione and the maleimide 3-ethoxy-1H-pyrrole-2,5-dione, respectively.

In a second reaction, the synthesized 3-alkoxy-3-cyanopropanoic acids and 2-cyanotetrahydrofuran(2H-pyran)-3-carboxylic acids were used to obtain succinamic acids and succinic acids of general formula $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{R}^2)\text{CR}^1(\text{OR})\text{CONH}_2$ and $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{R}^2)\text{CR}^1(\text{OR})\text{CO}_2\text{H}$, respectively. The succinamic acids were formed by the spontaneous conversion of the cyano group to amide (partial hydrolysis) and the succinic acids were obtained by the total hydrolysis of the cyano group to carboxylic acid, under reflux and acid medium.

Keywords: β -Alkoxyvinyl trichloromethyl ketones, sodium cyanide, 3-alkoxy-3-cyanopropanoic acids, β -cyanocarboxylic acids, succinamic acids, succinic acids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Representação estrutural do GABA e análogos.....	3
Figura 2	– Representação estrutural da Etosuximida.....	4
Figura 3	– Representação estrutural das β -alcoxivinil triclorometil cetonas.....	7
Figura 4	– Representação estrutural do ácido succinâmico e análogos.....	20
Figura 5	– Representação estrutural do ácido succínico e análogos....	23
Figura 6	– Ácidos succínicos 2,3-(S,S)-dissubstituídos inibidores da enzima IMP-1.....	24
Figura 7	– Espectro de ^1H do composto 2h a 200 MHz em CDCl_3	43
Figura 8	– Espectro de ^{13}C do composto 2h a 50 MHz em CDCl_3	43
Figura 9	– Espectro de infravermelho do composto 2h	44
Figura 10	– Espectro de massas do composto 2e	45
Figura 11	– Espectro de ^1H do composto 7a a 200 MHz em $\text{DMSO}-d_6$..	55
Figura 12	– Espectro de ^{13}C do composto 7a a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$.	56
Figura 13	– Projeção da estrutura molecular do composto $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (7f).....	56
Figura 14	– Espectro de infravermelho do composto 7a	57
Figura 15	– Espectro de massas do composto 7a	58
Figura 16	– Espectro de ^1H do composto 8f a 200 MHz em $\text{DMSO}-d_6$...	67
Figura 17	– Espectro de ^{13}C do composto 8f a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$.	68
Figura 18	– Espectro de infravermelho do composto 8f	69
Figura 19	– Espectro de massas do composto 8a	70
Figura 20	– Espectro de massas do diéster obtido por derivatização do composto 8a com diazometano.....	71

Figura 21	– Comparação estrutural entre os produtos 2d , 7d ; 2e , 7e com os compostos Gabapentin e Pregabalin, respectivamente, e entre a succinimida 3 e a Etosuximida.....	74
Figura 22	– Espectro de ^1H do composto 1i a 200 MHz em CDCl_3	96
Figura 23	– Espectro de ^{13}C do composto 1i a 100 MHz em CDCl_3	96
Figura 24	– Espectro de massas do composto 1i	97
Figura 25	– Espectro de ^1H do composto 1l a 200 MHz em CDCl_3	98
Figura 26	– Espectro de ^{13}C do composto 1l a 100 MHz em CDCl_3	98
Figura 27	– Espectro de massas do composto 1l	99
Figura 28	– Espectro de ^1H do composto 2a a 200 MHz em CDCl_3	100
Figura 29	– Espectro de ^{13}C do composto 2a a 100 MHz em CDCl_3	100
Figura 30	– Espectro de massas do composto 2a	101
Figura 31	– Espectro de ^1H do composto 2b a 200 MHz em CDCl_3	102
Figura 32	– Espectro de ^{13}C do composto 2b a 100 MHz em CDCl_3	102
Figura 33	– Espectro de massas do composto 2b	103
Figura 34	– Espectro de ^1H do composto 2c a 200 MHz em $\text{DMSO}-d_6$..	104
Figura 35	– Espectro de ^{13}C do composto 2c a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$.	104
Figura 36	– Espectro de infravermelho do composto 2c	105
Figura 37	– Espectro de massas do composto 2c	105
Figura 38	– Espectro de ^1H do composto 2d a 200 MHz em CDCl_3	106
Figura 39	– Espectro de ^{13}C do composto 2d a 100 MHz em CDCl_3	106
Figura 40	– Espectro de massas do composto 2d	107
Figura 41	– Espectro de ^1H do composto 2e a 200 MHz em CDCl_3	108
Figura 42	– Espectro de ^{13}C do composto 2e a 100 MHz em CDCl_3	108
Figura 43	– Espectro de infravermelho do composto 2e	109
Figura 44	– Espectro de ^1H do composto 2f a 200 MHz em CDCl_3	110

Figura 45	– Espectro de ^{13}C do composto 2f a 100 MHz em CDCl_3	110
Figura 46	– Espectro de infravermelho do composto 2f	111
Figura 47	– Espectro de massas do composto 2f	111
Figura 48	– Espectro de ^1H do composto 2g a 200 MHz em CDCl_3	112
Figura 49	– Espectro de ^{13}C do composto 2g a 100 MHz em CDCl_3	112
Figura 50	– Espectro de infravermelho do composto 2g	113
Figura 51	– Espectro de ^1H do composto 3 a 200 MHz em CDCl_3	114
Figura 52	– Espectro de ^{13}C do composto 3 a 100 MHz em CDCl_3	114
Figura 53	– Espectro de massas do composto 3	115
Figura 54	– Espectro de ^1H do composto 4 a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$...	116
Figura 55	– Espectro de ^{13}C do composto 4 a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$...	116
Figura 56	– Espectro de massas do composto 4	117
Figura 57	Espectro de ^1H do composto 5 a 200 MHz em CDCl_3	118
Figura 58	Espectro de ^{13}C do composto 5 a 100 MHz em CDCl_3	118
Figura 59	Espectro de massas do composto 5	119
Figura 60	Espectro de ^1H do composto 6 a 200 MHz em CDCl_3	120
Figura 61	Espectro de ^{13}C do composto 6 a 100 MHz em CDCl_3	120
Figura 62	Espectro de massas do composto 6	121
Figura 63	– Espectro de ^1H do composto 7b a 200 MHz em $\text{DMSO}-d_6$..	122
Figura 64	– Espectro de ^{13}C do composto 7b a 50 MHz em $\text{DMSO}-d_6$..	122
Figura 65	– Espectro de infravermelho do composto 7b	123
Figura 66	– Espectro de massas do composto 7b	123
Figura 67	– Espectro de ^1H do composto 7c a 200 MHz em $\text{DMSO}-d_6$..	124
Figura 68	– Espectro de ^{13}C do composto 7c a 50 MHz em $\text{DMSO}-d_6$...	124
Figura 69	– Espectro de infravermelho do composto 7c	125
Figura 70	– Espectro de massas do composto 7c	125

Figura 71	– Espectro de ^1H do composto 7d a 200 MHz em DMSO- d_6 ..	126
Figura 72	– Espectro de ^{13}C do composto 7d a 50 MHz em DMSO- d_6 ..	126
Figura 73	– Espectro de infravermelho do composto 7d	127
Figura 74	– Espectro de massas do composto 7d	127
Figura 75	– Espectro de ^1H do composto 7e a 400 MHz em DMSO- d_6 ..	128
Figura 76	– Espectro de ^{13}C do composto 7e a 100 MHz em DMSO- d_6 ..	128
Figura 77	– Espectro de massas do composto 7e	129
Figura 78	– Espectro de ^1H do composto 7f a 200 MHz em DMSO- d_6 ...	130
Figura 79	– Espectro de ^{13}C do composto 7f a 100 MHz em DMSO- d_6 ..	130
Figura 80	– Espectro de DEPT-135 do composto 7f a 100 MHz em DMSO- d_6	131
Figura 81	– Espectro de infravermelho do composto 7f	131
Figura 82	– Espectro massas do composto 7f	132
Figura 83	– Espectro de ^1H do composto 7g a 200 MHz em DMSO- d_6 ..	133
Figura 84	– Espectro de ^{13}C do composto 7g a 50 MHz em DMSO- d_6 ..	133
Figura 85	– Espectro de infravermelho do composto 7g	134
Figura 86	– Espectro de massas do composto 7g	134
Figura 87	– Espectro de ^1H do composto 7h a 200 MHz em DMSO- d_6 ..	135
Figura 88	– Espectro de ^{13}C do composto 7h a 50 MHz em DMSO- d_6 ..	135
Figura 89	– Espectro de infravermelho do composto 7h	136
Figura 90	– Espectro de massas do composto 7h	136
Figura 91	– Espectro de ^1H do composto 8a a 200 MHz em DMSO- d_6 ..	137
Figura 92	– Espectro de ^{13}C do composto 8a a 100 MHz em DMSO- d_6 ..	137
Figura 93	– Espectro de ^1H da mistura de compostos 8b e 9 a 400 MHz em DMSO- d_6	138

Figura 94	– Espectro de ^{13}C da mistura de compostos 8b e 9 a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	138
Figura 95	– Espectro de massas do composto 8b	139
Figura 96	– Espectro de massas do composto 9	139
Figura 97	– Espectro de ^1H do composto 8c a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	140
Figura 98	– Espectro de ^{13}C do composto 8c a 50 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.	140
Figura 99	– Espectro de ^1H do composto 8d a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	141
Figura 100	– Espectro de ^{13}C do composto 8d a 50 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.	141
Figura 101	– Espectro de massas do composto 8d	142
Figura 102	– Espectro de massas do diéster obtido por derivatização do composto 8d com diazometano.....	142
Figura 103	– Espectro de ^1H do composto 8e a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	143
Figura 104	– Espectro de ^{13}C do composto 8e a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	143
Figura 105	– Espectro de massas do composto 8e	144
Figura 106	– Espectro de massas do diéster obtido por derivatização do composto 8e com diazometano.....	144
Figura 107	– Espectro de ^1H do composto 8g a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	145
Figura 108	– Espectro de ^{13}C do composto 8g a 50 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.	145
Figura 109	– Espectro de massas do composto 8g	146
Figura 110	– Espectro de ^1H do composto 8h a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	147
Figura 111	– Espectro de ^{13}C do composto 8h a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	147
Figura 112	– Espectro de massas do composto 8h	148
Figura 113	– Espectro de massas do diéster obtido por derivatização do composto 8h com diazometano.....	148

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Influência da temperatura na regioseletividade da reação entre TMSCN e β -alquil(alcóxi)vinil cetonas.....	13
Tabela 2	– Nomenclatura dos compostos.....	30
Tabela 3	– Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 1i	33
Tabela 4	– Dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 1l	34
Tabela 5	– Tempo reacional, proporção de diastereoisômeros, rendimento e características dos compostos 2a-h	37
Tabela 6	– Fórmula molecular/peso molecular, dados de CG-EM e infravermelho dos compostos 2a-h	38
Tabela 7	– Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 2a-h	39
Tabela 8	– Fórmula molecular/peso molecular, dados de CG-EM, infravermelho, ponto de fusão e análise elementar dos compostos 3 e 4	47
Tabela 9	– Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 3 e 4	47
Tabela 10	– Fórmula molecular/peso molecular, proporção de diastereoisômeros, ponto de fusão e dados de análise elementar dos compostos 7a-h	50
Tabela 11	– Dados de CG-EM e infravermelho dos compostos 7a-h	51
Tabela 12	– Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 7a-h	52
Tabela 13	– Tempo reacional, proporção de diastereoisômeros, rendimento, características e ponto de fusão dos compostos 8a-h	61
Tabela 14	– Fórmula molecular/peso molecular, dados de CG-EM, infravermelho e análise elementar dos compostos 8a-h	61
Tabela 15	– Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 8a-h	63
Tabela 16	– Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o composto 7f	150

Tabela 17	– Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto 7f	151
Tabela 18	– Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [$^\circ$] para o composto 7f	152
Tabela 19	– Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto 7f	154

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Lista de figuras.....	ix
Lista de tabelas.....	xiv
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
2.1 β-Alcoxivinil triclorometil cetonas: síntese, derivatizações e algumas aplicações na obtenção de heterociclos.....	7
2.2 Reações de β-alquil(alcóxi)vinil cetonas com cianeto.....	12
2.3 Ácidos β-cianocarboxílicos.....	16
2.4 Ácido succinâmico e análogos estruturais.....	20
2.5 Ácido succínico e análogos estruturais.....	23
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	28
3.1 Apresentação dos compostos.....	29
3.1.1 Nomenclatura dos compostos.....	30
3.2 Acilação de enoléteres e ortoacetato de etila com cloreto de tricloroacetila: obtenção das enonas 1a-d e 1j.....	31
3.3 Reações de <i>trans</i>-eterificação das β-alcoxivinil triclorometil cetonas 1a e 1b: obtenção das enonas 1e-i.....	32
3.4 Reações de bromação das β-alcoxivinil triclorometil cetonas 1a e 1e: obtenção das enonas 1k e 1l.....	34
3.5 Reações das β-alcoxivinil triclorometil cetonas 1a-l com cianeto de sódio.....	35
3.5.1 Obtenção dos ácidos-3-alcóxi-3-cianopropanóicos 2a-b, e-h e 2-ciano tetraidrofuran(2 <i>H</i> -piran)-3-óicos 2c-d	35
3.5.2 Obtenção da succinimida 3 e da maleimida 4	46
3.5.3 Obtenção dos β -cetoésteres 5 e 6	47
3.6 Obtenção dos ácidos 3-alcóxi-4-amino-4-oxobutanóicos 7a-b,e-h e 2-carbamoyltetraidrofuran(2<i>H</i>-piran)-3-óicos 7c,d.....	48
3.7 Obtenção dos ácidos 2-alcoxibutanodióicos 8a-b,e-h e tetraidro furan(2<i>H</i>-piran)-2,3-dióicos 8c-d.....	59

4 CONCLUSÕES.....	72
5 PERSPECTIVAS DE CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	75
6 MATERIAIS UTILIZADOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	77
6.1 Materiais utilizados.....	78
6.1.1 Reagentes e solventes purificados.....	78
6.1.2 Reagentes e solventes sem purificação.....	78
6.2 Equipamentos utilizados.....	79
6.2.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	79
6.2.2 Espectroscopia no infravermelho.....	80
6.2.3 Espectroscopia de massas.....	80
6.2.4 Difração de Raios-X.....	80
6.2.5 Análises elementares.....	81
6.2.6 Pontos de fusão.....	81
6.3 Procedimentos experimentais.....	81
6.3.1 Procedimento de síntese das β -alcoxivinil triclorometil cetonas 1a-d ...	81
6.3.2 Procedimento de síntese da β -alcoxivinil triclorometil cetona 1j	82
6.3.3 Procedimento de <i>trans</i> -eterificação dos compostos 1a, b	82
6.3.4 Procedimento de bromação das enonas 1a e 1e	83
6.3.5 Procedimento de síntese dos ácidos-3-alcóxi-3-cianopropanóicos 2a-b, e-h e 2-cianotetraidrofuran(2 <i>H</i> -piran)-3-óicos 2c-d	84
6.3.6 Procedimento de síntese da succinimida 3 e da maleimida 4	84
6.3.7 Procedimento de síntese dos β -cetoésteres 5 e 6	85
6.3.8 Procedimento de síntese dos ácidos 3-alcóxi-4-amino-4-oxobutanóicos 7a-b,e-h e 2-carbamoyltetraidrofuran(2 <i>H</i> -piran)-3-óicos 7c,d	86
6.3.9 Procedimento de síntese dos ácidos 2-alcoxibutanodióicos 8a-b,e-h e tetraidrofuran(2 <i>H</i> -piran)-2,3-dióicos 8c-d	87
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C, INFRAVERMELHO E CG-EM DE COMPOSTOS SELECIONADOS.....	95
APÊNDICE B – DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X PARA O COMPOSTO 7f.....	149

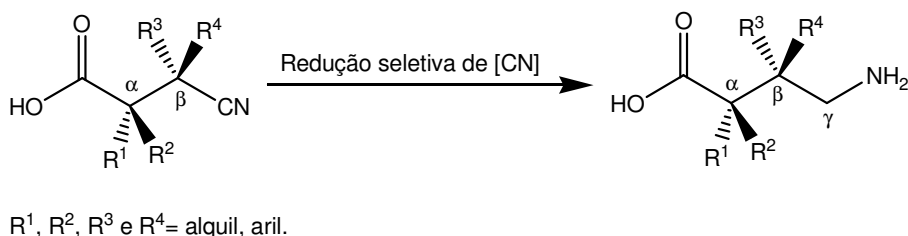
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química orgânica sintética tem contribuído significativamente com o desenvolvimento de novos fármacos, sendo responsável por cerca de 75% dos medicamentos existentes no mercado.¹ Muitas classes de compostos orgânicos têm se mostrado promissores farmacologicamente e, ultimamente, houve um significativo crescimento no número de moléculas com potencial terapêutico similar ou superior ao de medicamentos já utilizados.

Ácidos carboxílicos β-ciano substituídos têm despertado o interesse de pesquisadores por serem intermediários chave na síntese de derivados do ácido γ-aminobutírico – GABA,² um importante neurotransmissor. Algumas publicações^{3,4} apresentam compostos semelhantes ao GABA sintetizados através da redução do grupo -CN destes ácidos e seus derivados, produzindo novos ácidos γ-aminobutírico substituídos (Esquema 1).

Esquema 1



Exemplos de análogos do GABA são o ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético³ conhecido usualmente como Gabapentin e também como Neurotin[®], e o ácido (S)-(+)-3-aminometil-5-hexanóico (Pregabalin),⁴ ambos empregados como agentes anticonvulsivantes (Figura 1).

¹ Barreiro, E. *Quím. Nova* **1991**, 14, 179.

² (a) Burk, M. J.; Koning, P. D.; Grote, T. M.; Hoekstra, M. S.; Hoge, G.; Jenninge, R. A.; Kissel, W. S.; Le, T. V.; Lennon, I. C.; Mulhern, T. A.; Ramsden, J. A.; Wade, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5731. (b) Camps, P.; Muños-Torrero, D.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 311. (c) Zoidis, G.; Papanastasiou, I.; Dotsikas, I.; Sandoval, A.; Dos Santos, R. G.; Papadopoulou-Daifoti, Z.; Vamvakides, A.; Kolocouris, N.; Felix, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2791.

³ Satzinger, G. *Arzneimittelforschung* **1994**, 44, 261.

⁴ Yuen, P.; Kanter, G. D.; Taylor, C. P.; Vartanian, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 823.

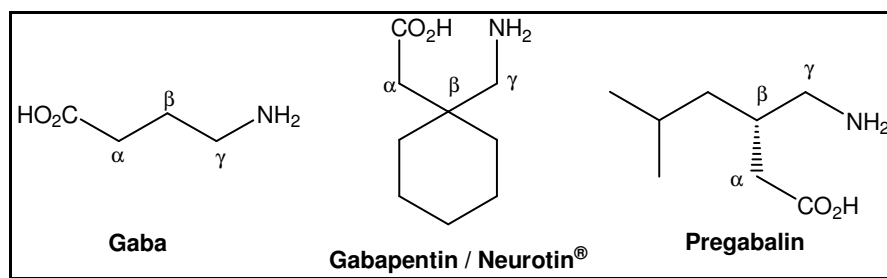


Figura 1 – Representação estrutural do GABA e análogos.

Além dos ácidos β -cianocarboxílicos, compostos semelhantes, como os ácidos succinâmicos e succínicos, que apresentam os grupos $-\text{CONH}_2$ e $-\text{CO}_2\text{H}$, respectivamente, no lugar do grupo $-\text{CN}$, também são descritos como bons intermediários reacionais, principalmente na síntese de succinimidas por reações que envolvam ciclização intramolecular direta, no caso dos ácidos succinâmicos⁵ ou reação com aminas, para os ácidos succínicos.⁶

As succinimidas,⁷ são conhecidas por apresentarem atividade biológica, sendo bons inibidores enzimáticos,⁸ analgésicos,⁹ agentes antimicrobianos,¹⁰ ansiolíticos¹¹ e citotóxicos.¹² Contudo, o principal papel farmacológico apresentado por essa classe de compostos concentra-se, assim como os derivados do GABA, na atuação como anticonvulsivante.¹³ Este fato é exemplificado pela Etosuximida (Figura 2), um dos primeiros medicamentos utilizado no tratamento da epilepsia e empregado até os dias de hoje. Os pesquisadores postulam que a forte ação

⁵ (a) Tomlinson, A.; Danks, T. N.; Heyes, D. M.; *Langmuir* **1997**, 13, 5881. (b) Brace, N. O.; Mull, S. G. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 108.

⁶ Lange, J.; Rump, S.; Ilczuk, I.; Lapszewicz, J.; Rabsztyń, T.; Walczyna, K. *Pharmazie* **1977**, 32, 579.

⁷ (a) Hendry, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 973-976. (b) Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, 70 (4), 439-469. (c) Flaih, N.; Pham-Huy, C.; Galons, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3697-3698. (d) Filho, V. C.; Campos, F.; Côrrea, R.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J. *Quím. Nova* **2003**, 26 (2), 230-241.

⁸ Groutas, W. C.; Brubaker, M. J.; Stanga, M. A.; Castrisos, J. C.; Crowley, J. P.; Schatz, E. J. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1607.

⁹ Filho, V. C.; Corrêa, R.; Vaz, Z.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Pinheiro, T. R.; Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A. *Il Farmaco* **1998**, 53, 55.

¹⁰ (a) Filho, V. C.; Queiroz, E. F.; Lima, E. O.; Pinheiro, T. R.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A. *Quím. Nova* **1996**, 19 (6), 590. (b) Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J.; Savi, A. O. S.; Corrêa, R.; Cruz, A. B.; Filho, V. C. *Quím. Nova* **1998**, 21 (5), 573. (c) Zentz, F.; Valla, A.; Guillou, R.; Labia, R.; Mathot, A.; Sirot, D. *Il Farmaco* **2002**, 57, 421.

¹¹ Kossakowski, J.; Jarocka, M. *Il Farmaco* **2001**, 56, 785.

¹² Zents, F.; Guillou, R. L.; Labia, R.; Sirot, D.; Linard, B.; Valla, A. *Il Farmaco* **2004**, 59, 879.

¹³ (a) Goehring, R. R.; Greenwood, T. D.; Pisipati, J. S.; Wolfe, J. F. *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80 (8), 790. (b) Park, M.; Lee, J.; Choi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6 (12), 1297. (c) Hudkins, R. L.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Doukas, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7 (8), 979. (d) Shannon, H. E.; Eberle, E. L.; Peters, S. C. *Neuropharmacology* **2005**, 48, 1012.

anticonvulsivante desses compostos se deve ao fragmento $-\text{CO}(\text{NR})\text{CO}-$ comum também aos barbituratos e outros fármacos reconhecidamente anticonvulsivantes.¹⁴

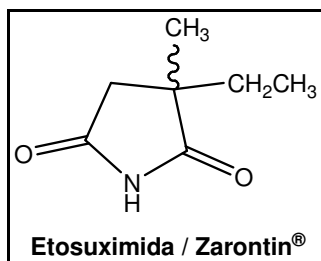


Figura 2 – Representação estrutural da etosuximida.

O potencial químico dos ácidos β -cianocarboxílicos como intermediários reacionais na síntese de novos compostos farmacologicamente promissores, despertou nosso interesse em sua obtenção. Desta forma, os objetivos deste trabalho envolvem:

- Obter novos ácidos 3-alcóxi-3-cianopropanóicos e 2-cianotetraidrofuran(2H-piran)-3-óicos a partir de reação de adição regioseletiva de cianeto (NaCN) ao carbono- β das β -alcoxivinil triclorometil cetonas;

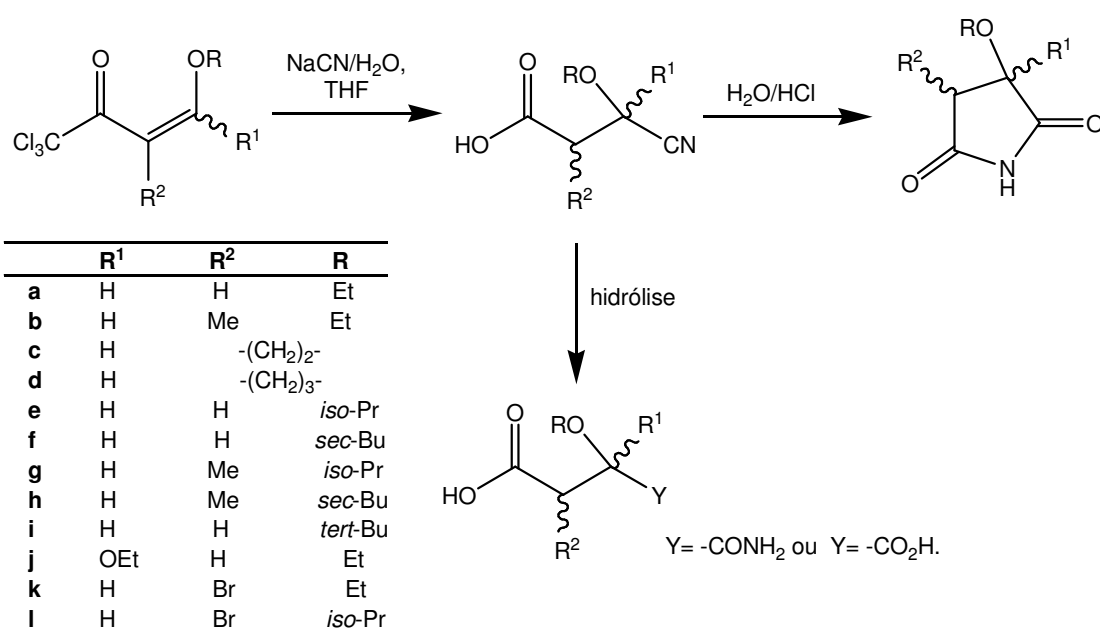
- Investigar a reação de hidrólise parcial e total do grupo $-\text{CN}$ dos ácidos β -cianocarboxílicos obtidos na síntese dos respectivos ácidos succinâmicos e succínicos;

- Obter succinimidas através da hidrólise ácida e ciclização dos ácidos β -cianocarboxílicos obtidos.

Esses objetivos estão dispostos no Esquema 2, que apresenta a rota sintética para a síntese dos produtos esperados.

¹⁴ Lange, J.; Kázmierski, W.; Daroszewski, J. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1991**, 43, 71.

Esquema 2



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão da literatura descrita neste capítulo tem como objetivo relatar as principais metodologias empregadas na síntese de compostos semelhantes aos obtidos neste trabalho, bem como seu emprego na química sintética, ressaltando sempre que possível, o potencial biológico por eles apresentado.

2.1 β -Alcoxivinil triclorometil cetonas: síntese, derivatizações e algumas aplicações na obtenção de heterociclos

As β -alcoxivinil triclorometil cetonas (4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas – Figura 3) formam um importante bloco de precursores reacionais com grande aplicação na síntese de diversas classes de compostos heterocíclicos, muitas vezes biologicamente ativos. Seu grande potencial sintético explica-se, em parte, pela ocorrência de diferente reatividade em seus centros eletrofílicos: a carbonila e o carbono- β , garantindo distinção quando comparado, por exemplo, à reatividade dos sistemas 1,3-dicarbonílicos.

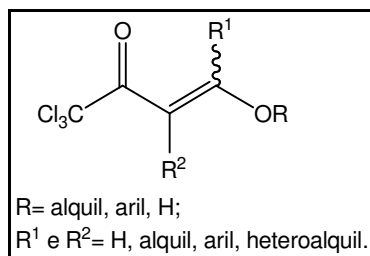


Figura 3 – Representação estrutural das β -alcoxivinil triclorometil cetonas.

As principais metodologias adotadas para a síntese das β -alcoxivinil triclorometil cetonas, bem como seu emprego na obtenção de isoxazóis,¹⁵ pirazóis¹⁶

¹⁵ (a) Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis* **1986**, 1, 69. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 731. (c) Martins, M. A. P.; Bastos G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 249.

¹⁶ (a) Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (c) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1915.

e pirimidinas¹⁷ foram relatadas em uma revisão publicada por Martins e col.¹⁸ em 2004. O Esquema 3 resume as principais reações de obtenção das diferentes enonas triclorometiladas, onde enoléteres,¹⁹ acetais²⁰ e ortoacetato de etila^{20a,21} sofrem reação com cloreto de tricloroacetila. O Esquema 3 também apresenta possíveis derivatizações das β -alcoxivinil triclorometil cetonas para formar ácidos carboxílicos,²² através da substituição do grupo $-CCl_3$ pelo íon hidróxido, e enonas bromadas, através de reação com bromo elementar.²³

Outra forma de derivatização das enonas triclorometiladas consiste na realização de reações de *trans*-eterificação.²⁴ Essas reações são freqüentemente descritas²⁵ e promovem a formação de novas β -alcoxivinil triclorometil cetonas, obtidas através da substituição do grupo alcoxila (OMe, OEt) ligado ao carbono- β , por outros grupos alcoxila provenientes de álcoois, utilizados como solvente e que atuam como nucleófilo da reação.

¹⁷ (a) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 943. (b) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 6, 894. (c) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett* **2005**, 3079. (d) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 573.

¹⁸ Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhörin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Cur. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391.

¹⁹ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766. (c) Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis* **1991**, 6, 483.

²⁰ (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 12, 1013. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, 17, 24.

²¹ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. K. E.; Moura, S.; Sinhörin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 15, 2353.

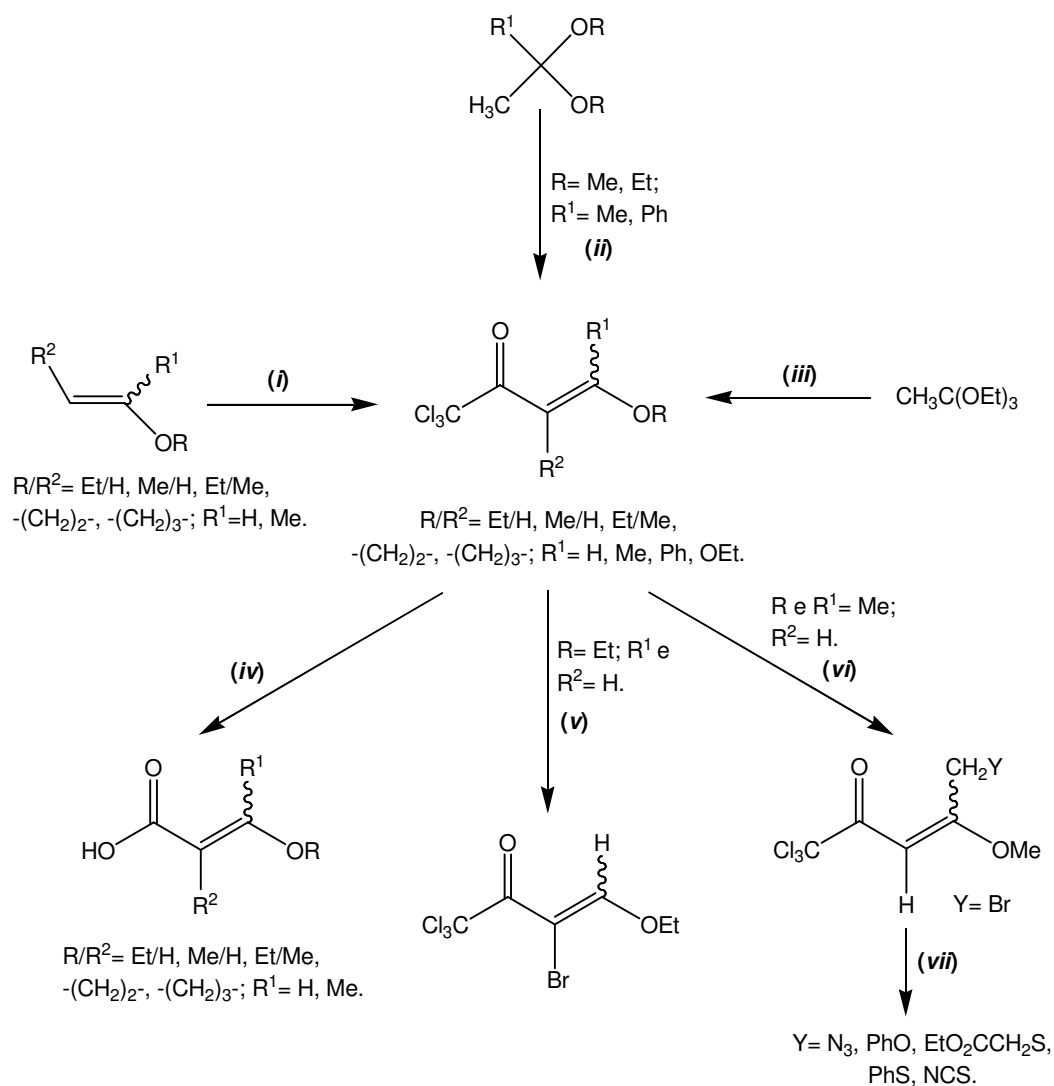
²² Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 12, 1016.

²³ (a) Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 4, 274. (b) Tietze, L. F.; Voss, E.; Hartfiel, U. *Org. Synth.* **1990**, 69, 238. (c) Gerus, I. I.; Kacharova, L. M.; Vdovenko, S. I. *Synthesis* **2001**, 3, 431. (d) Martins, M. A. P.; Sinhörin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 13, 1959. (e) Martins, M. A. P.; Sinhörin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 16, 2353.

²⁴ Watanabe, W. H.; Conlon, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2828.

²⁵ (a) Siqueira, G. M. *Tese de Doutorado*, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, 1999. (b) Miolo, J. M. F. *Dissertação de Mestrado*, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, 2004. (c) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37, 852. (d) Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneirder, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6996.

Esquema 3



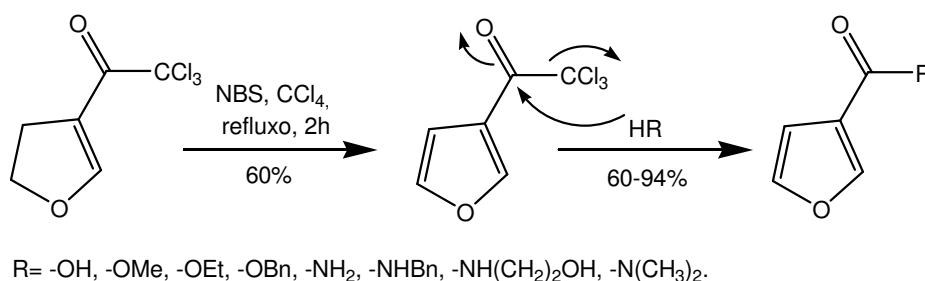
(i): Cl_3CCOCl , Py, $-10-0\text{ }^\circ C/t.a.$, 16h; **(ii)**: Cl_3CCOCl , Py, $70\text{ }^\circ C$, 16h; **(iii)**: $(Cl_3CCO)_2O$, $CHCl_3$, Py, t.a., 24h; **(iv)**: KOH, H_2O , benzeno, refluxo; **(v)**: Br_2 , CCl_4 , $-30-0\text{ }^\circ C$, 1h/ CH_2Cl_2 , Et_3N ; **(vi)**: Br_2 , CH_2Cl_2 , $0-20\text{ }^\circ C$, 1-2h; **(vii)**: Nucleófilo (Y), acetona, $25\text{ }^\circ C$, 2-96h/refluxo, K_2CO_3 , 10-16h/ Et_3N , benzeno, $25\text{ }^\circ C$, 2h.

O grupo triclorometila, presente na estrutura dessas enonas, comporta-se como grupo abandonador em reações que envolvem adição de nucleófilos como aminas, hidrazinas e álcoois à carbonila de cetonas α -triclorometiladas, formando como produtos, as respectivas amidas, hidrazidas e ésteres.²⁶

²⁶ (a) Rebelo, R. A.; Rezende, M. C.; Nome, F.; Zucco, C. *Synth. Commun.* **1987**, 17 (14), 1741. (b) Salim, J. R.; Nome, F.; Rezende, C. *Synth. Commun.* **1989**, 19 (7 e 8), 1181. (c) Atanassova, I. A.; Petrov, J. S.; Ognjanova, V. H.; Mollov, N. M. *Synth. Commun.* **1990**, 20 (14), 2083. (d) Salim, J. R.; Zucco, C.; Nome, F. *Quím. Nova* **1991**, 14 (4), 244.

Zanatta e col.,²⁷ (2004, 2007), relataram a adição de vários nucleófilos à carbonila do 3-tricloroacetilfurano, sintetizado a partir da aromatização do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano, para a obtenção do ácido furan-3-óico, ésteres e furan-3-carboxamidas. A aromatização do anel de furano, fez com que ocorresse uma simples reação de substituição de CCl_3 pelo nucleófilo empregado (Esquema 4). Caso os nucleófilos fossem empregados em reação direta com o 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano, seriam formados produtos de adição conjugada como já evidenciado em trabalho anterior.²⁸ A preferência pela adição conjugada de nucleófilos às β -alcoxivinil triclorometil cetonas foi relatado em um estudo cinético publicado por Gesser e col.²⁹ em 1995. Neste estudo foram realizadas reações entre a enona 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona e diferentes aminas, obtendo-se como resultado, 100% do produto de adição conjugada. O mecanismo de adição-eliminação ocorreu para todos nucleófilos testados, evidenciando a substituição nucleofílica do grupo metoxila para formar os produtos 4-amino-1,1,1-tricloro-3-penten-2-onas.

Esquema 4



As β -alcoxivinil triclorometil cetonas também apresentam grande aplicabilidade química em reações de ciclocondensação. Em estudos realizados no Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE - UFSM) foi possível a obtenção de

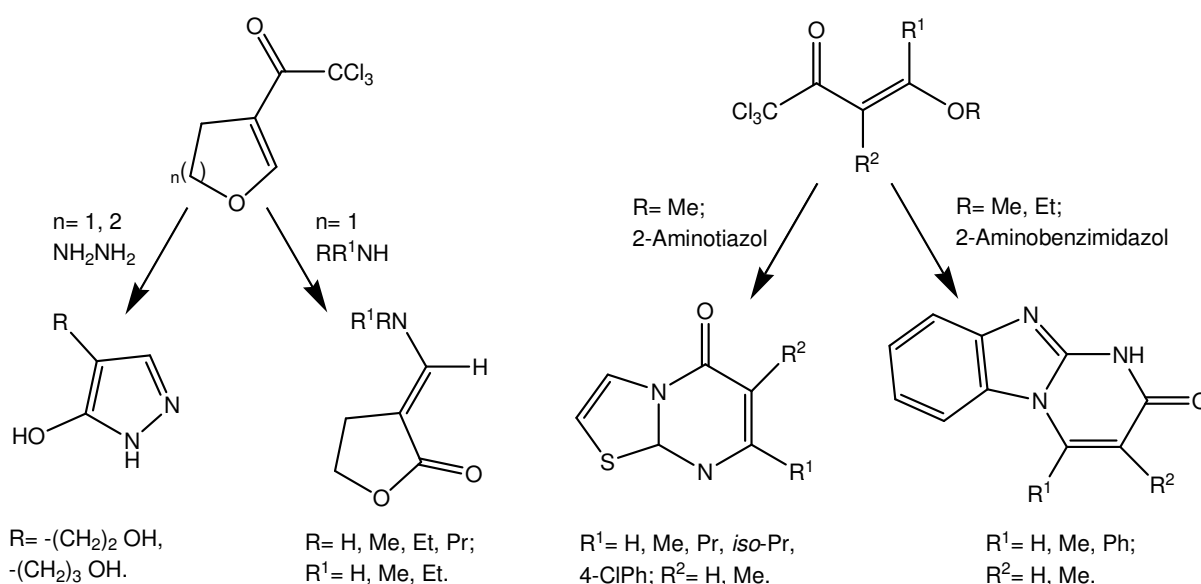
²⁷ (a) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5689. (b) Zanatta, N.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Borchhardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K. M.; Silva, F. M. da; Spader T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1947.

²⁸ Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 961.

²⁹ Gesser, J. C.; Zucco, C.; Nome, F. *J. Phys. Org. Chem.* **1995**, 8, 97.

hidroxipirazóis,³⁰ 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas,²⁸ 5H-tiazol[3,2-a]pirimidin-5-onas,³¹ e pirimido[1,2-a]benzimidazol-2H-onas,³² através da adição conjugada (Michael) de diferentes nucleófilos (hidrazina, aminas, 2-metilimidazol e 2-metilbenzimidazol, respectivamente) às cetonas, seguido por ciclização intramolecular e eliminação do grupo triclorometila (Esquema 5). Semelhantemente, reações de ciclocondensação foram realizadas com hidrazina ou hidroxilamina em meio alcoólico e ácido, sendo que nessas condições de reação, o grupo $-CCl_3$ não foi eliminado, formando o grupo alcóxicarbonil através de um mecanismo ainda em discussão. Martins e col.³³ sintetizaram 3(5)-etoxicarbonilpirazóis e 5-carboxiisoxazóis, respectivamente, utilizando este método (Esquema 6).

Esquema 5



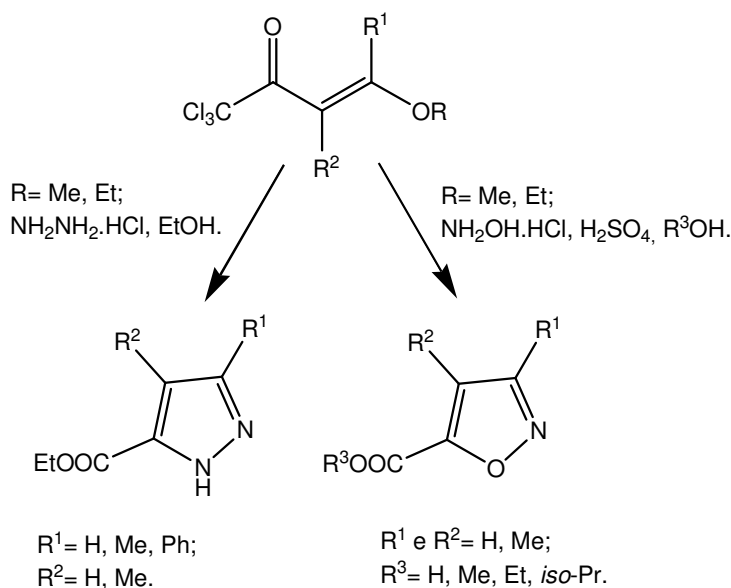
³⁰ Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005.

³¹ Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315.

³² Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2006**, 14, 2305.

³³ (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293.

Esquema 6

2.2 Reações de β -alquil(alcóxi)vinil cetonas com cianeto

A adição conjugada de cianeto³⁴ (CN^-) a compostos carbonílicos α,β -insaturados faz deste um importante método de obtenção de análogos do ácido γ -aminobutírico, isso porque, como já mencionado anteriormente, os produtos resultantes da reação (β -cianoácidos, β -cianoésteres e β -cianoaldeídos) podem ser submetidos a condições que promovam a redução seletiva do grupo ciano. Porém, estudos envolvendo reações de β -alquil(alcóxi)vinil cetonas com o íon cianeto, muitas vezes revelam como produtos, misturas de compostos provenientes da adição simples e adição conjugada de CN^- .

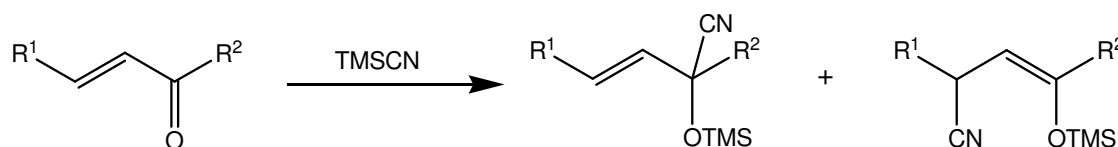
O cianeto de trimetilsilil (TMSCN) parece ser o reagente mais empregado como fonte de CN^- , formando como produtos, compostos provenientes da adição 1,2, onde o cianeto é adicionado na carbonila da cetona e o grupo trimetilsil ao oxigênio da mesma; e produtos da adição 1,4, ocorrendo a adição conjugada de cianeto e a ligação do grupo trimetilsilil ao oxigênio carbonílico. Gerus e col.³⁵ (1999) investigaram a reação de TMSCN com a enona *E*-4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona, obtendo como produto final uma mistura de compostos provenientes da adição 1,2 e 1,4. O emprego de baixas temperaturas e catálise básica proporcionou a

³⁴ (a) Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3561. (b) Cook, C. E.; Allen, D. A.; Millar, D. B.; Whisnant, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7269.

³⁵ Gerus, I. I.; Kruchok, I. S.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5923.

predominância do produto de adição 1,2 enquanto que o emprego de temperaturas altas e catálise ácida favoreceram a formação do produto de adição 1,4. No ano seguinte, os mesmos autores³⁶ continuaram a investigação das rotas de adição de CN⁻ em uma série de alquil(alcóxi)vinil cetonas (Esquema 7), e encontraram que a regioseletividade também depende da natureza estrutural das cetonas α,β -insaturadas, sendo que a presença do grupo alcóxila como substituinte do carbono- β da enona foi uma importante condição para a obtenção de produtos via adição 1,4. A utilização de catalisador eletrofílico (I_2) e de altas temperaturas (145 °C) também favoreceram a adição 1,4, enquanto que o emprego de catalisador básico (Et_3N) e temperatura ambiente (20 °C) forneceram predominantemente o produto de adição 1,2. A Tabela 1 mostra como a temperatura influenciou na regioseletividade da reação.

Esquema 7



$R^1 = EtO, MeO, H; R^2 = CF_3, CHF_2, C_2F_5, C_3F_7, CH(CF_3)_2, CCl_3, Me.$

Tabela 1 – Influência da temperatura na regioseletividade da reação entre TMSCN e β -alquil(alcóxi)vinil cetonas.³⁶

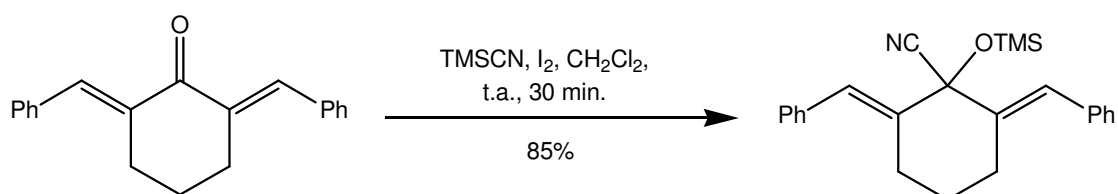
R ¹	R ²	20 °C ^a		145 °C ^a	
		Relação de produtos (%)		Relação de produtos (%)	
		Adição 1,2	Adição 1,4	Adição 1,2	Adição 1,4
EtO	CF ₃	95	5	18	82
EtO	CHF ₂	100	0	55	45
EtO	C ₂ F ₅	90	10	3	97
EtO	C ₃ F ₇	83	17	0	100
EtO	CH(CF ₃) ₂	0	100	0	100
EtO	CCl ₃	100	0	0	100
MeO	Me	-	-	0	100
H	Me	100	0	100	0

^a Reagentes: 0,6g (6,06 mM) de TMSCN e 0,8g (4,76 mM) da β -alquil(alcóxi)vinil cetona, catalisadores Et_3N ou I_2 .

³⁶ Kruchok, I.S.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6539.

Yadav e col.³⁷ (2002), relataram a síntese de trimetilsililéteres α -ciano substituídos através da reação de adição seletiva de TMSCN à cetonas α,β -insaturadas. A reação foi catalisada por iodo molecular, assim como apresentado no trabalho de Kruchok e col.³⁶, porém, para as cetonas testadas, foram obtidos somente os produtos via adição 1,2, ao invés dos produtos de adição 1,4 obtidos predominante por Kruchok e col.³⁶, quando o mesmo catalisador (I_2) foi empregado. Este fato pode ser justificado pela diferença estrutural das cetonas de partida utilizadas por Yadav e col.³⁷ que não apresentaram o grupo alcoxila como substituinte do carbono- β . Como resultado foi obtido uma série de trimetilsililéteres α -ciano substituídos com alta seletividade. Exemplificando esta reação, o Esquema 8 apresenta a adição 1,2 de TMSCN a 2,6-dibenzilidenociclohexanona.

Esquema 8

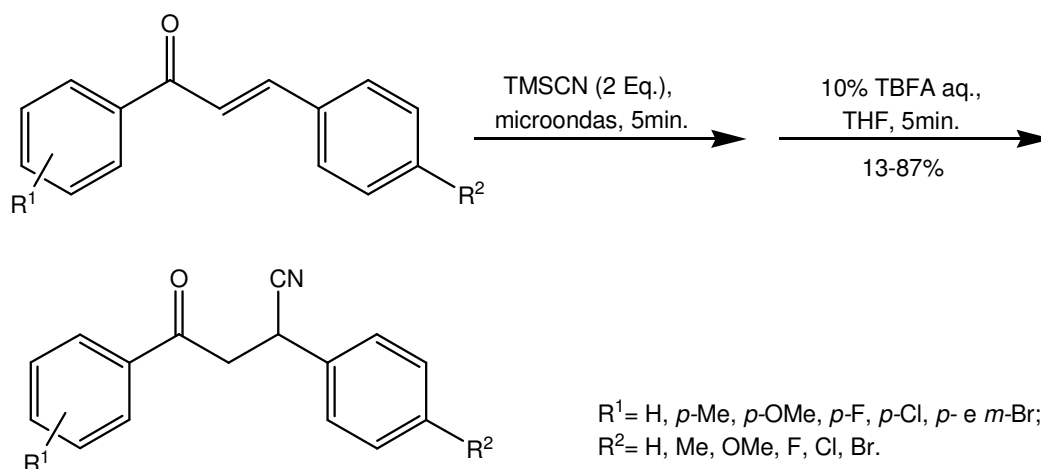


Recentemente, Hamana e col.³⁸ relataram um novo método seletivo para a adição conjugada de CN^- às cetonas α,β -insaturadas. Neste procedimento também se empregou TMSCN como fonte de cianeto, porém a reação foi realizada, inicialmente, sob irradiação de microondas e sem o uso de solventes e catalisadores. Através desta metodologia foi possível a formação do produto de adição conjugada de cianeto, sem que ocorresse a ligação de trimetilsilil ao oxigênio carbonílico das cetonas empregadas na reação (Esquema 9). Ésteres α,β -insaturados também foram testados nas mesmas condições de reação, porém neste caso, os produtos esperados não foram identificados.

³⁷ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9703.

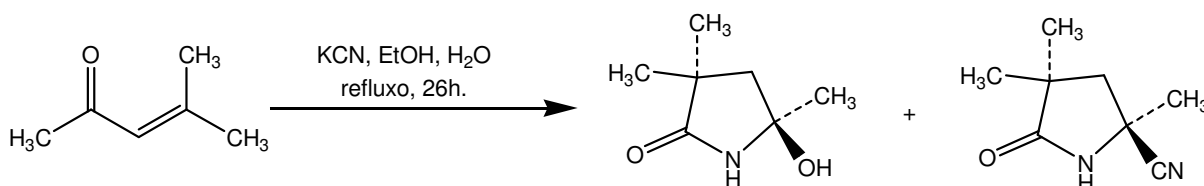
³⁸ Iida, H.; Moromizato, T.; Hamana, H.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2037.

Esquema 9



Reações de cetonas α,β -insaturadas com cianeto também podem formar compostos heterocíclicos ao invés dos produtos alifáticos resultantes das adições 1,2 e 1,4 de CN^- . Um dos primeiros exemplos deste tipo de reação foi dado por Stevens e col.³⁹ que reagiram a enona 4,4-dimetil-1-metilbut-3-en-2-ona com cianeto de potássio em meio aquoso e alcoólico. A reação forneceu como produto final a mistura de compostos 2-pirrolidinonas apresentada no Esquema 10.

Esquema 10



Reações semelhantes foram realizadas por Zanatta e col.⁴⁰ em 2002. Neste caso foram reagidas β -alcoxivinil trifluormetil cetonas com cianeto de sódio, sob condições similares às propostas por Stevens e col.³⁹ Desta forma foi obtida uma série de 3-alcóxi-5-hidróxi-5-trifluormetilpirrolidin-2-onas (Esquema 11). No ano seguinte, Nenajdenko e col.⁴¹ relataram a síntese de novos compostos 5-hidróxi-5-trifluormetilpirrolidin-2-onas empregando mesma metodologia (Esquema 12).

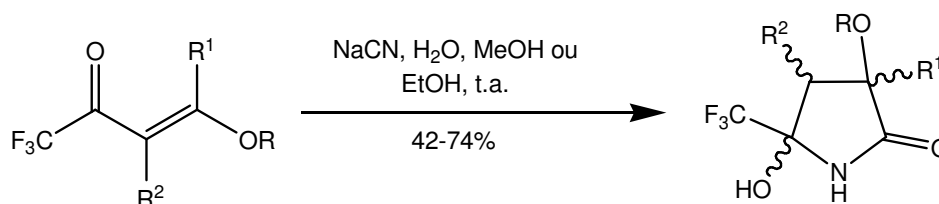
³⁹ Stevens, R. V.; Christensen, C. G.; Edmonson, W. L.; Kaplan, E. B. R.; Wentland, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 24, 6629.

⁴⁰ Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.

⁴¹ Nenajdenko, V. G.; Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 2467.

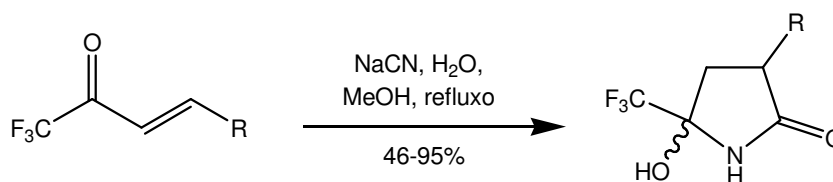
Segundo Stevens e col.³⁹, o mecanismo para a formação desses compostos envolve a adição de CN^- (Michael) às enonas, formando um intermediário β -cianocetona não isolado. Os produtos 2-pirrolidinonas seriam formados pela subsequente hidrólise do grupo $-\text{CN}$ do intermediário para amida, seguido pelo ataque intramolecular do nitrogênio à carbonila.

Esquema 11



$R^1 = \text{H, Me, Ph, } p\text{-MePh, } p\text{-FPh}; R^2/R = \text{H/Et, Me/Et, } -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-, \text{H/Me.}$

Esquema 12



$R = m\text{-e } p\text{-MePh, } m\text{-OMePh, } 2,5\text{-(OMe)}_2\text{Ph, } 2\text{-tienil, indol-3-il, } 2\text{-metilindol-3-il.}$

2.3 Ácidos β -cianocarboxílicos

Os ácidos β -cianocarboxílicos têm demonstrado ser uma versátil classe de compostos orgânicos, podendo sofrer novas derivatizações, formando seus derivados de cadeia aberta, ou ainda ciclização intermolecular ou intramolecular, formando heterociclos. O grupo ciano presente na estrutura desses compostos pode ser convertido em amidas,⁴² amins primárias,^{2c} amidinas⁴³ e compostos heterocíclicos como tetrazóis,⁴⁴ imidazóis⁴⁵ e lactamas.⁴⁶ Já a carboxila pode ser

⁴² Bhattacharya, A.; Plata, R. E.; Villarreal, V.; Muramulla, S.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 505.

⁴³ Garigipati, R. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1969.

⁴⁴ (a) Shie, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1158. (b) Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2896.

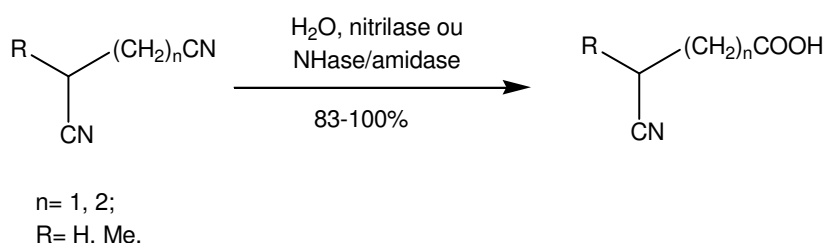
⁴⁵ Frutos, R. P.; Gallou, I.; Reeves, D.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8369.

⁴⁶ Wodka, D.; Robbins, M.; Lan, P.; Martinez, R. L.; Athanasopoulos, J.; Makara, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1825.

convertida em ésteres, amidas,^{46,47} uréias⁴⁶ e oxazolinas.⁴⁷ No entanto, as aplicações mais significativas desta classe de compostos estão relacionadas com a obtenção de derivados do ácido γ -aminobutírico (GABA),² succinimidas^{7a} e lactamas.⁴⁸

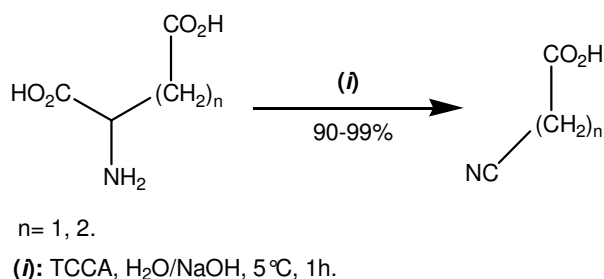
Um dos métodos mais difundidos para a síntese de ácidos cianocarboxílicos envolve a hidrólise seletiva de nitrilas por biotransformação. Este método tem sido aplicado por vários autores,⁴⁹ que utilizam como catalisador para a reação enzimas biotransformadoras (Esquema 13).

Esquema 13



Em 2004, De Luca e Giacomelli⁵⁰ estudaram a reação de alguns aminoácidos com o ácido tricloroisocianúrico (TCCA). Como produto das reações os autores obtiveram ácidos α - e β -cianocarboxílicos através da descarboxilação oxidativa de aminoácidos promovida pelo TCCA (Esquema 14).

Esquema 14



⁴⁷ Kangani, C. O.; Kelley, D. E.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8917.

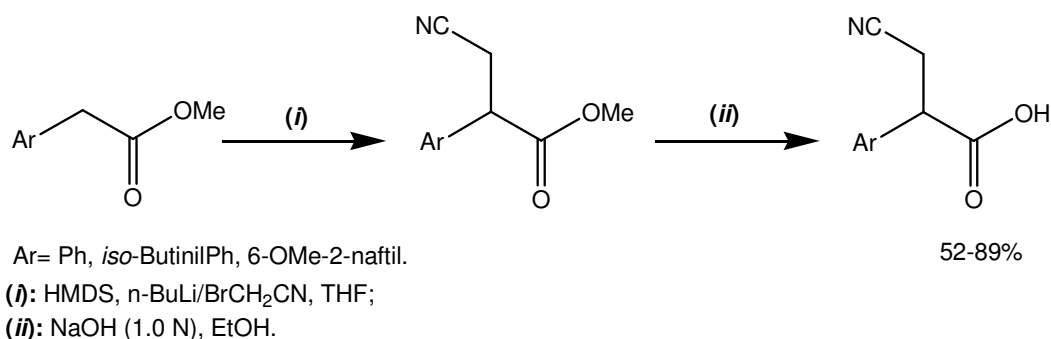
⁴⁸ Gavagan, J. E.; Fager, S. K.; Fallon, R. D.; Folsom, P. W.; Herkes, F. E.; Eisenberg, A.; Hann, E. C.; Dicosimo, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4792.

⁴⁹ (a) Meth-Cohn, O.; Wang, M. *Chem. Commun.* **1997**, 11, 1041. (b) Millic, D. R.; Opsenica, D. M.; Adnadevic, B. Solaja, B. A. *Molecules* **2000**, 5 (2), 118. (c) Effenberger, F.; Osswald, S. *Synthesis* **2001**, (12), 1866.

⁵⁰ De Luca, L.; Giacomelli, G. *Synlett* **2004**, (12), 2180.

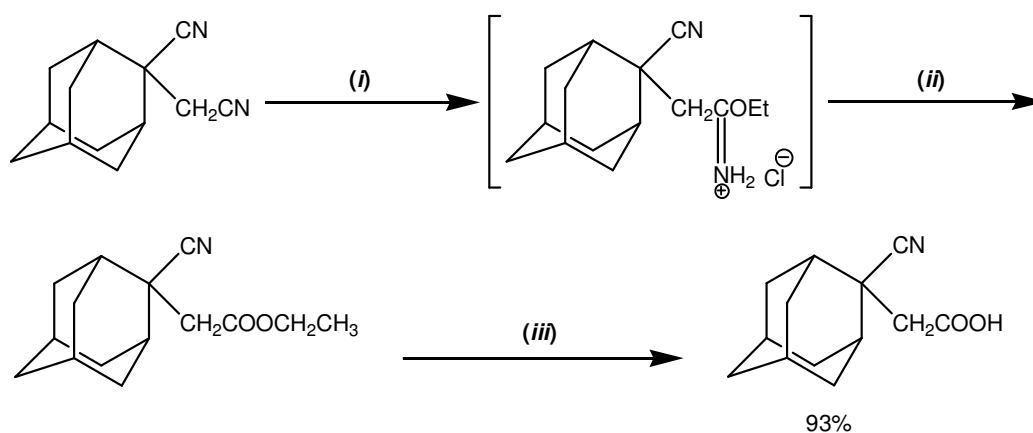
Camps e col.^{2b} (2004) sintetizaram ácidos β -cianocarboxílicos com a intenção de utilizá-los como materiais de partida na obtenção de compostos derivados do ácido γ -aminobutírico (GABA). Os autores partiram de reação de cianometilação de ésteres aromáticos com bromoacetonitrila em hexametildisilazano (HMDS), para formar cianoésteres. Estes então sofreram reação de saponificação com solução alcoólica de NaOH para produzir ácidos α -aril- β -cianocarboxílicos com rendimentos globais de 52 a 89% (Esquema 15).

Esquema 15



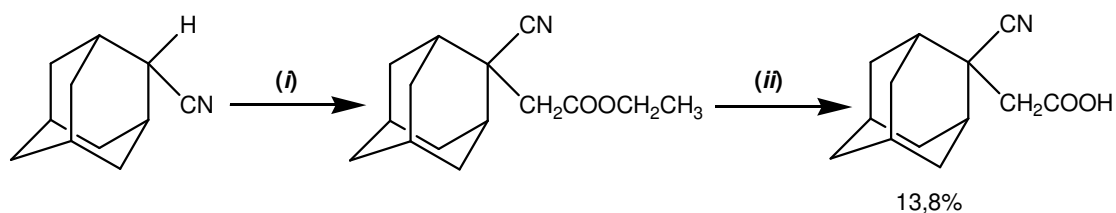
Mais recentemente, também com a intenção de obter derivados do GABA, Zoidis e col.^{2c} sintetizaram o ácido 2-ciano-2-triciclo[3.3.1.1]decanoacético utilizando duas rotas sintéticas. A primeira estratégia empregada foi partir da reação de uma dinitrila adamantana com solução etanóica de HCl mantida a temperatura ambiente por 20 dias. Essa reação formou um intermediário iminoéter hidrocloreídrico, que por hidrólise forneceu um cianoéster. Este sofreu reação de saponificação e produziu o ácido β -cianocarboxílico esperado (Esquema 16). A outra estratégia consistiu em partir da reação de litiação do carbono-2 da 2-cianoadamantana promovida por diisopropil amideto de lítio - LDA. Essa reação formou um carbânion que em contato com bromoacetato de etila produziu o cianoéster. Este, nas mesmas condições empregadas no terceiro passo de reação do Esquema 16, produziu o ácido 2-ciano-2-triciclo[3.3.1.1]decanoacético (Esquema 17) que apresentou rendimento global bem inferior ao da primeira estratégia.

Esquema 16



(i): EtOH/HCl, 20 dias, 20 °C; (ii): H₂O/HCl, éter etílico, 24h, 20 °C; (iii): EtOH/NaOH/H₂O, 20 °C, 48h, HCl.

Esquema 17

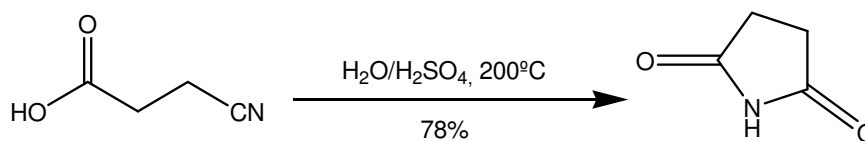


(i): LDA, -80 °C/THF, BrCH₂COOCH₂CH₃, 24h, 20 °C; (ii): EtOH/NaOH/H₂O, 20 °C, 48h, HCl.

Em pesquisa recente realizada no NUQUIMHE, foram sintetizados os ácidos β-cianocarboxílicos **2a-d**, também obtidos neste trabalho, através da reação de β-alcoxivinil triclorometil cetonas com cianeto de sódio em meio aquoso.⁵¹ Não foram encontrados relatos de compostos semelhantes a estes e que apresentassem os grupos alcóxila e ciano como substituintes do carbono-β.

A utilização de ácidos β-cianocarboxílicos em reações químicas foi um dos primeiros métodos relatados para a síntese de imidas cíclicas, porém são poucos os exemplos encontrados. Hendry^{7a} (1958) demonstrou a preparação da succinimida pirrolidino-2,5-diona através da ciclização intramolecular do ácido β-cianopropiônico. A reação ocorreu em H₂SO₄ a 200 °C (Esquema 18).

⁵¹ Rosa, L. S. da, *Tese de Doutorado*, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, 2003.

Esquema 18**2.4 Ácido succinâmico e análogos estruturais**

O ácido succinâmico é um composto simples que apresenta em sua estrutura química uma função ácido carboxílico e uma função amida (Figura 4).

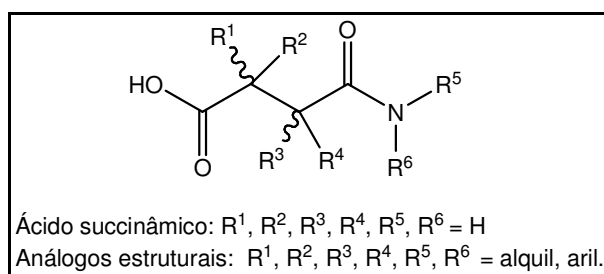
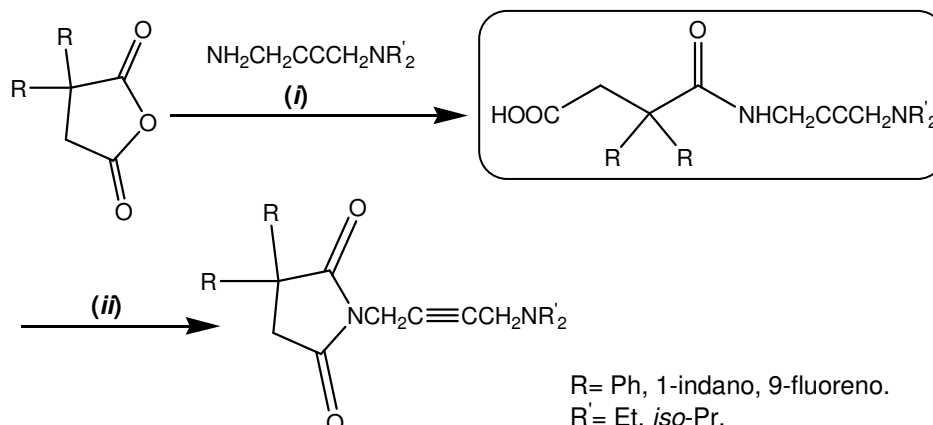


Figura 4 – Representação estrutural do ácido succinâmico e análogos.

Geralmente, o ácido succinâmico e seus análogos estruturais são obtidos como intermediários de reação na síntese de alguns heterociclos como as imidas cíclicas e as lactonas, sendo que, muitas vezes, podem ser isolados antes que a reação de ciclização intramolecular se complete. Desta forma, o método mais utilizado para sua obtenção envolve a reação de aminas com anidrido succínico e seus derivados.⁵

Hudkins e col.^{13c} (1997) obtiveram ácidos succinâmicos como intermediários reacionais na síntese de um bloco de 3-dialquilamino(2-butinil)succinimidas. Estes compostos foram sintetizados partindo-se de reação do anidrido succínico correspondente com 4-dialquilamino-2-butinilamina (Esquema 19). Os autores investigaram a ação anticonvulsivante e atividade antimuscarínica do bloco de succinimidas obtidas e entre os produtos, foram identificados potentes agentes anticonvulsivantes e antimuscarínicos.

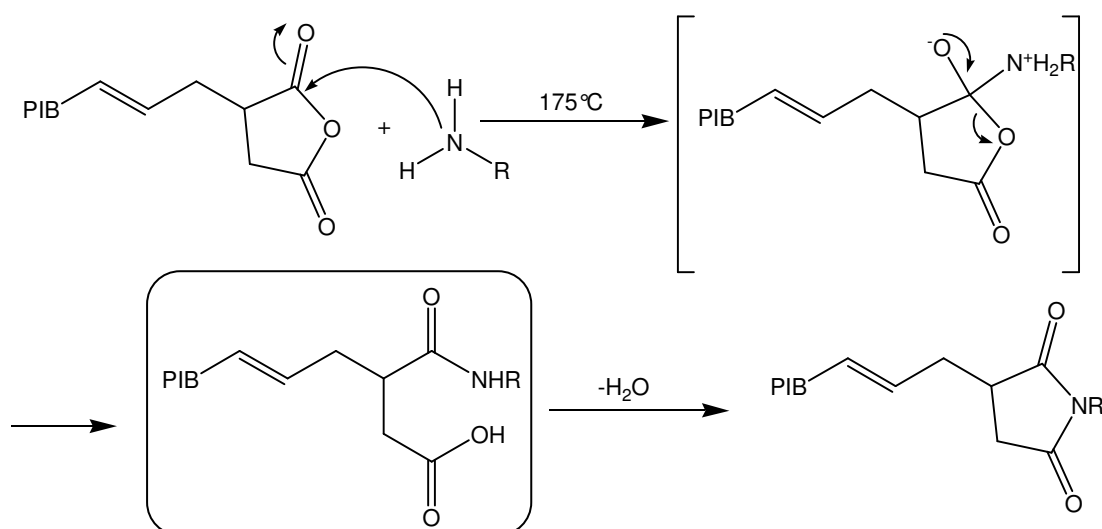
Esquema 19



(i): Acetona, refluxo; *(ii)*: Ac_2O , NaOAc .

No mesmo ano, Tomlinson e col.^{5a} sintetizaram uma série de poli-*iso*-butenil succinimidas a partir de reação do anidrido poli-*iso*-butenil succínico com poliaminas (Esquema 20). Essa reação também forneceu como intermediários reacionais, uma série de ácidos succinâmicos. As succinimidas obtidas como produto final da reação apresentaram uma estrutura relativamente grande formada por uma cadeia alquílica hidrofóbica relativa ao grupo poli-*iso*-butenil e uma parte polar relativo a presença do anel succinimídico, caracterizando-os como bons surfactantes.

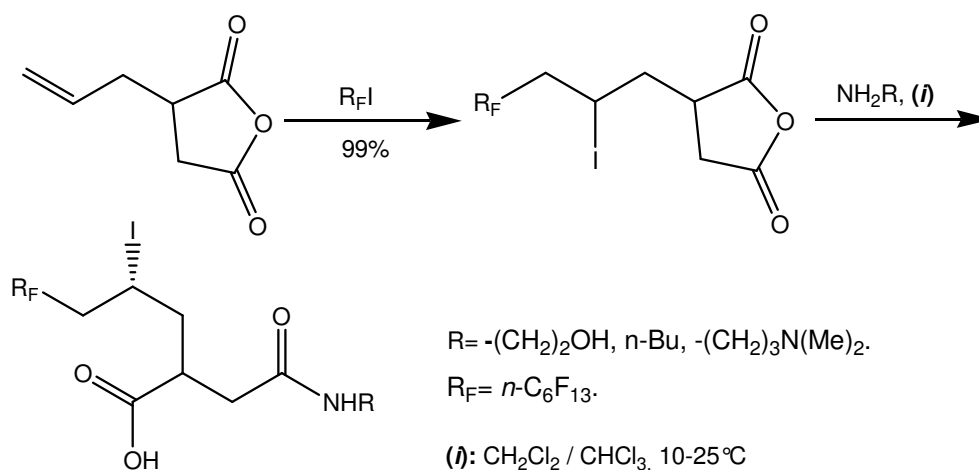
Esquema 20



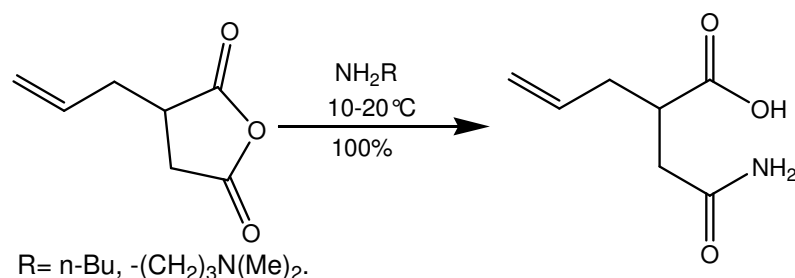
$\text{R} = -(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2, -(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2, -(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2, -(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2,$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2.$ PIB = Cadeia alquílica - poli-*iso*-butenil.

Recentemente, Brace e Mull^{5b} relataram a obtenção de novos ácidos succinâmicos. Os autores utilizaram anidrido succínico substituído na síntese, apresentando duas estratégias de obtenção. Inicialmente ocorreu a adição radicalar de iodeto perfluoralquil ($R_F I$, sendo $R_F = n-C_6F_{13}$) ao anidrido prop-2-enilsuccínico. O anidrido resultante desta reação, mesmo possuindo uma grande cadeia lateral, reagiu facilmente com aminas para produzir seus respectivos ácidos succinâmicos (Esquema 21). A outra estratégia empregada foi partir da reação direta do anidrido prop-2-enilsuccínico com aminas primárias. Semelhantemente, foram obtidos os respectivos ácidos succinâmicos esperados (Esquema 22).

Esquema 21



Esquema 22



Existem poucos relatos sobre a importância de ácidos succinâmicos no meio biológico, no entanto, alguns artigos citam o seu emprego na síntese de complexos

de platina conhecidos como “*Platinum Blues*”⁵² e de derivados succinodiamidas.⁵³ Esses produtos apresentaram significativa atividade antitumoral e analgésica, respectivamente. Recentemente, Carbone e col.⁵⁴ publicaram um artigo no qual o ácido succinâmico apresentou significativa atividade inibitória sobre a enzima “Human L-Xylulose Reductase” (XR), enzima que pode estar ligada ao surgimento de complicações como diabetes e aterosclerose.

2.5 Ácido succínico e análogos estruturais

Os ácidos succínicos são oficialmente chamados de ácidos butanodióicos, apresentando em sua estrutura duas funções ácidas separadas por uma ligação -C-C-, o que proporciona certa semelhança com os respectivos ácidos succinâmicos (Figura 5).

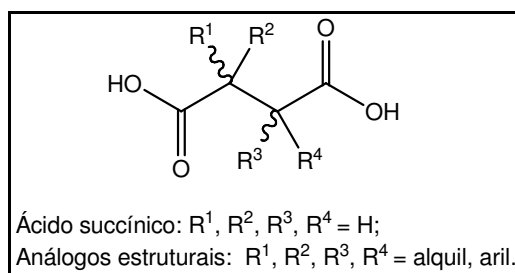


Figura 5 – Representação estrutural do ácido succínico e análogos.

No meio biológico, o ácido succínico é formado através de processos de fermentação alcoólica, muitas vezes promovida pelo fungo *S. Cerevisiae* na fase oxidativa do ciclo de Krebs. Este processo parece ser a principal rota de produção deste ácido, empregado como acidulante suave de bebidas.⁵⁵ Seus análogos 2,3-(*S,S*)-dissubstituídos (Figura 6) foram descritos como potentes inibidores da

⁵² (a) Arrizabalaga, P.; Castan, P.; Laurent, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4814. (b) Arrizabalaga, P.; Castan, P.; Laurent, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1984**, 19 (6), 501.

⁵³ Burdulene, D.; Palaima, A.; Stumbryavichyute, Z.; Talaikite, Z.; Metkalova, S. E.; Penyazeva, G. A. *Pharm. Chem. J.* **1999**, 33 (5), 261.

⁵⁴ Carbone, V.; Ishikura, S.; Hara, A.; El-Kabbani, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 301.

⁵⁵ Taing, O.; Taing, K. *Eur. Food Res. Technol.* **2007**, 224, 343.

metaloenzima de zinco IMP-1 “Metallo- β -lactamase-B”, enzima que promove a hidrólise de alguns antibióticos, deixando-os sem efeito.⁵⁶

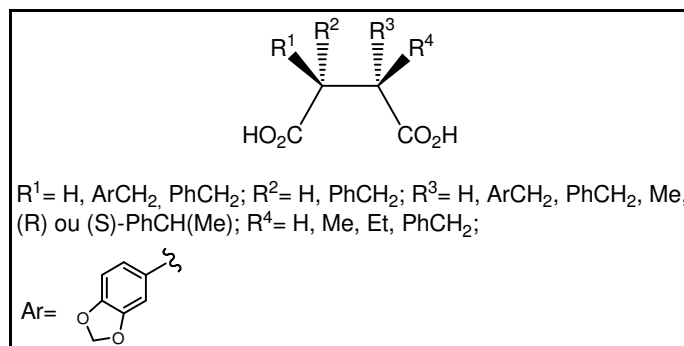
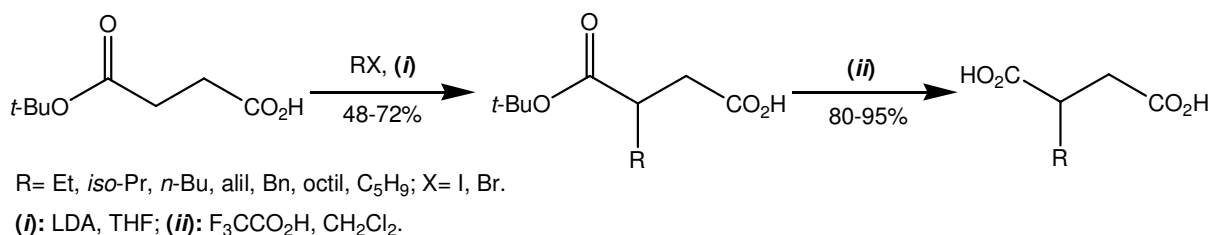


Figura 6 – Ácidos succínicos 2,3-(*S,S*)-dissubstituídos inibidores da enzima IMP-1.

Bergmeier e col.⁵⁷ (2000), sintetizaram uma série de ácidos succínicos a partir da reação de alquilação do composto *tert*-butilsuccinato com diferentes haletos orgânicos, empregando diisopropil amideto de lítio (LDA) e ácido trifluoracético (Esquema 23).

Esquema 23



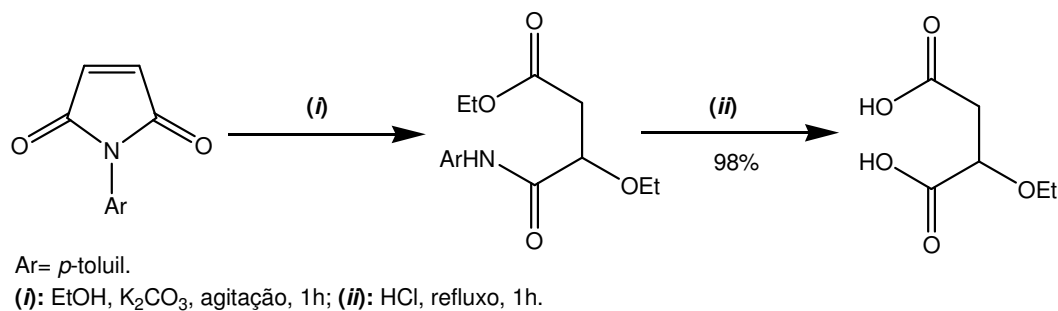
Embora existam poucos relatos da obtenção de ácidos 2-alcoxisuccínicos, os compostos **8a** e **8e**, sintetizados neste trabalho já haviam sido obtidos anteriormente, porém através de metodologias bem diferentes. O método mais recente de síntese do ácido 2-etoxibutanodióico (**8a**) envolveu a reação de etanol

⁵⁶ Toney, J. H.; Hammond, G. G.; Fitzgerald, P. M. D.; Sharma, N.; Balkovec, J. M.; Rouen, G. P.; Olson, S. H.; Hammond, M. L.; Greenlee, M. L.; Gao, Y. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276 (34), 31913.

⁵⁷ Bergmeier, S. C.; Ismail, K. A. *Synthesis* **2000**, 1369.

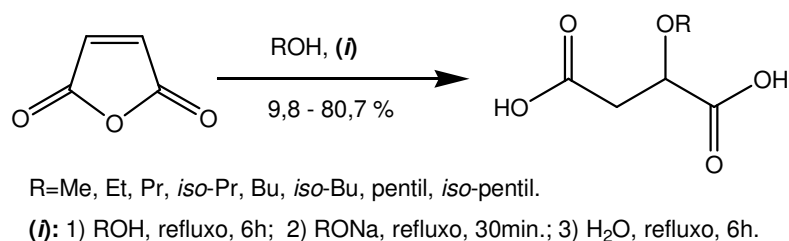
com 1-(4-metilfenil)-1*H*-pirrol-2,5-diona seguido por hidrólise ácida do produto intermediário⁵⁸ (Esquema 24).

Esquema 24



Outro método de obtenção de ácidos 2-alcóxissuccínicos foi descrito por Mndzhoyan e col.⁵⁹ que sintetizaram, entre outros, os compostos **8a** (R= Et) e **8e** (R= *iso*-Pr) por reação de anidrido maleico com alcóois e sódio (Esquema 25). A reação, além de ser realizada em diversas etapas, forneceu baixos rendimentos.

Esquema 25

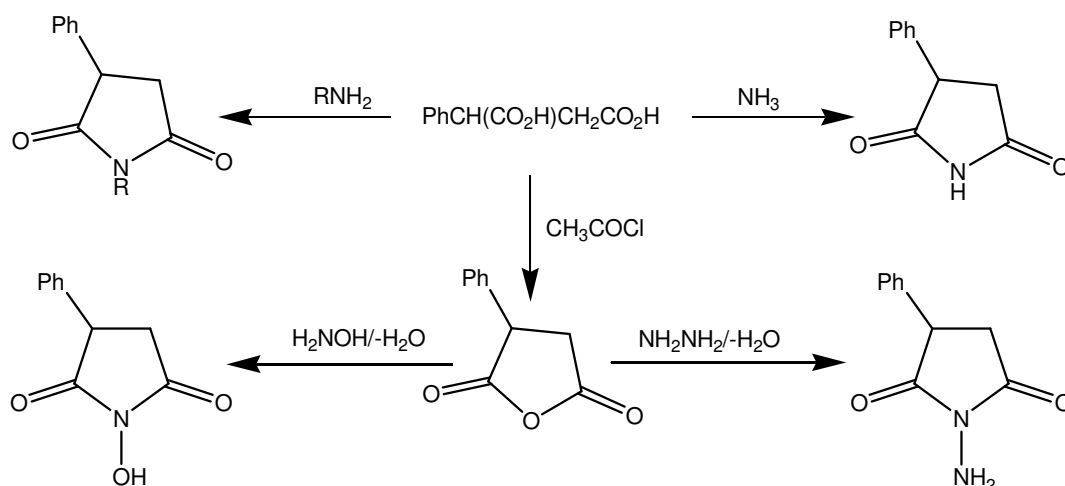


Na química sintética, os ácidos succínicos são empregados como materiais de partida na obtenção de succinimidas. Lange e col.⁶ (1977) sintetizaram derivados da *N*-hidroxissuccinimida reagindo ácido fenilsuccínico com amônia ou aminas para fornecer succinimidas *N-H* e *N*-substituídas, respectivamente. Os derivados da *N*-hidroxissuccinimida foram obtidos com posterior transformação do ácido fenilsuccínico no anidrido correspondente, seguido de tratamento com hidroxilamina ou hidrazina (Esquema 26).

⁵⁸ Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Synthesis* **2003**, 863.

⁵⁹ Mndzhoyan, O. L.; Toskunina, L. M. *Armianskii Khimicheskii Zhurnal* **1968**, 21 (4), 311.

Esquema 26



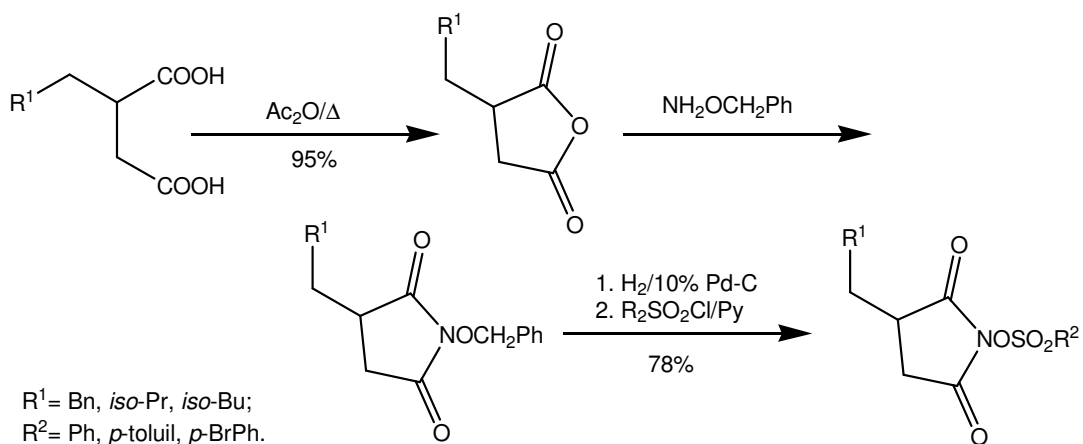
Mais adiante, compostos semelhantes também foram obtidos por Groutas e col.⁸ A síntese iniciou com a obtenção do anidrido alquilsuccínico através do aquecimento do correspondente ácido alquilsuccínico. Após a realização de mais dois passos de reação foram produzidos derivados de 3-alkil-N-hidroxisuccinimida (Esquema 27). Os compostos obtidos inibiram significativamente a atividade da enzima “Human Leukocyte Elastase” (HLE), enzima que tem sido intensamente investigada por sua provável ligação com doenças como enfisema pulmonar e outros processos inflamatórios. Semelhantemente, Obniska e col.⁶⁰ (1999) sintetizaram derivados de 3-fenil e 3,3-difenilsuccinimidas também empregando ácidos succínicos com substituintes aromáticos como materiais de partida. Os produtos foram obtidos por reação com aminas piridínicas (Esquema 28).

O ácido succínico também foi utilizado por Mederski e col.⁶¹ (2003) na síntese de 4-nitro e 4-amino-N-arilsuccinimidas. Inicialmente foram realizadas reações de diferentes *p*-nitroanilinas com o diácido, empregando quantidade catalítica de ácido polifosfórico (PPA). Essa reação proporcionou a formação de *p*-nitrofenilsuccinimidas, as quais sofreram reação de redução para a conversão do grupo nitro em amino, proporcionando a formação dos compostos esperados em bons rendimentos (Esquema 29).

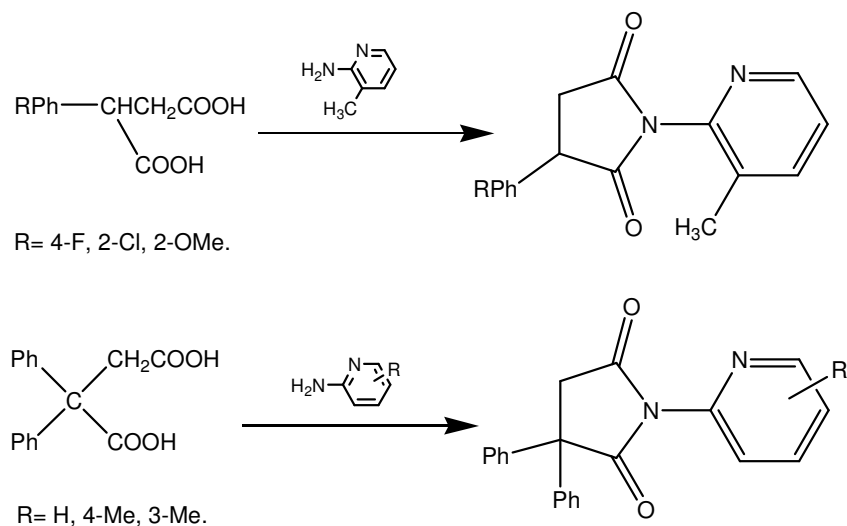
⁶⁰ Obniska, J.; Zejec, A.; Karolak-Wojciechowska, J. *II Farmaco* **1999**, 54, 423.

⁶¹ Mederski, W. W. K. R.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weizel, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2133.

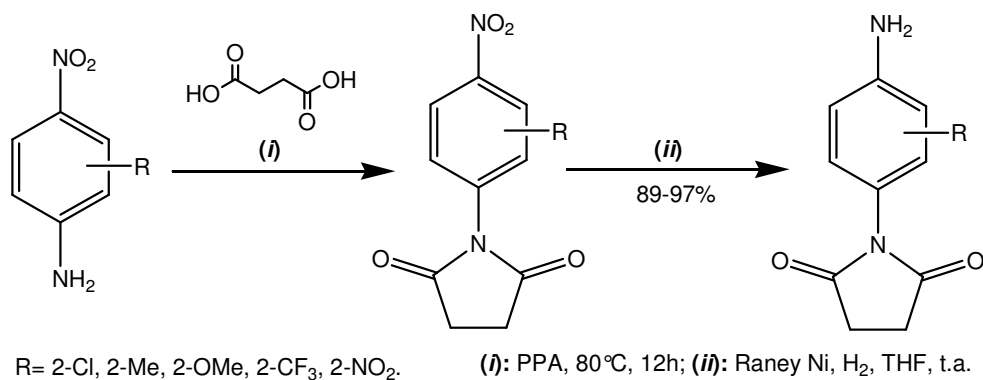
Esquema 27



Esquema 28



Esquema 29



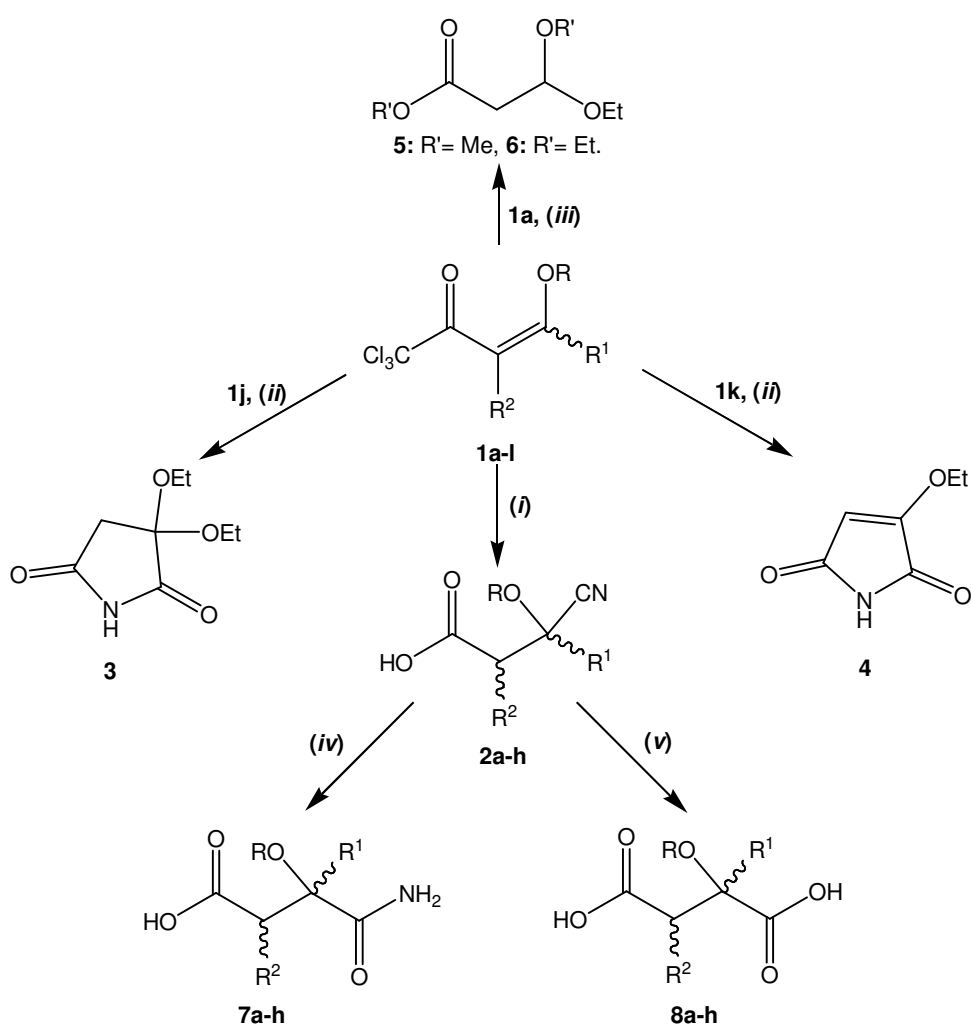
_____ APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1 Apresentação dos Compostos

O Esquema 30 apresenta as rotas reacionais para a obtenção dos produtos sintetizados neste trabalho, bem como a numeração de cada composto. O bloco de partida para as reações foi as β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a-l**.

Esquema 30



1, 2, 7 e 8	R ¹	R ²	R
a	H	H	Et
b	H	Me	Et
c	H	-(CH ₂) ₂ -	
d	H	-(CH ₂) ₃ -	
e	H	H	<i>iso</i> -Pr
f	H	H	<i>sec</i> -Bu

1, 2, 7 e 8	R ¹	R ²	R
g	H	Me	<i>iso</i> -Pr
h	H	Me	<i>sec</i> -Bu
i	H	H	<i>tert</i> -Bu
j	OEt	H	Et
k	H	Br	Et
l	H	Br	<i>iso</i> -Pr

(i): THF, NaCN (2 Eq.) / H₂O, t.a., 1-6h; (ii): THF, NaCN (2 Eq.) / H₂O, t.a., 12h; (iii): R'OH anidro, NaCN, t.a., 5h; (iv): Reação espontânea; (v): HCl / H₂O, refluxo, 2-12h.

3.1.1 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho encontra-se descrita na Tabela 2.

Tabela 2 – Nomenclatura dos compostos.

Composto	Nomenclatura
1a	4-Etóxi-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1b	4-Etóxi-3-metil -1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1c	3-Tricloroacetil-4,5-diidrofurano
1d	3-Tricloroacetil-4,5- diidro-2 <i>H</i> -pirano
1e	4-(1-Metiletóxi)-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1f	4-(1-Metilpropóxi)-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1g	3-Metil-4-(1-metiletóxi)-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1h	3-Metil-4-(1-metilpropóxi)-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1i	4-(1,1-Dimetiletóxi)-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1j	4,4-Dietóxi-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1k	3-Bromo-4-etóxi-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
1l	3-Bromo-4-(1-metiletóxi)-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
2a	Ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico
2b	Ácido 3-ciano-3-etóxi-2-metilpropanóico
2c	Ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico
2d	Ácido 2-cianotetraidro-2 <i>H</i> -piran-3-óico
2e	Ácido 3-ciano-3-(1-metiletóxi)propanóico
2f	Ácido 3-ciano-3-(1-metilpropóxi)propanóico
2g	Ácido 3-ciano-2-metil-3-(1-metiletóxi)propanóico
2h	Ácido 3-ciano-2-metil-3-(1-metilpropóxi)propanóico
3	3,3-Dietoxipirrolidino-2,5-diona
4	3-Etóxi-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona
5	3-Etóxi-3-metoxipropanoato de metila
6	3,3-Dietoxipropanoato de etila

Tabela 2 – Nomenclatura dos compostos (continuação).

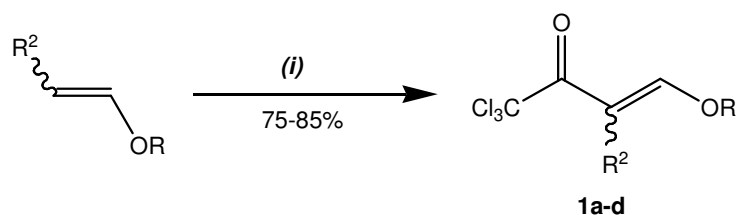
Composto	Nomenclatura
7a	Ácido 4-amino-3-etóxi-4-oxobutanóico
7b	Ácido 4-amino-3-etóxi-2-metil-4-oxobutanóico
7c	Ácido 2-carbamoiiltetraidrofurano-3-óico
7d	Ácido 2-carbamoiiltetraidro-2 <i>H</i> -pirano-3-óico
7e	Ácido 4-amino-3-(1-metiletóxi)-4-oxobutanóico
7f	Ácido 4-amino-3-(1-metilpropóxi)-4-oxobutanóico
7g	Ácido 4-amino-2-metil-3-(1-metiletóxi)-4-oxobutanóico
7h	Ácido 4-amino-2-metil-3-(1-metilpropóxi)-4-oxobutanóico
8a	Ácido 2-etoxibutanodióico
8b	Ácido 2-etóxi-3-metilbutanodióico
8c	Ácido tetraidrofurano-2,3-dióico
8d	Ácido tetraidro-2 <i>H</i> -pirano-2,3-dióico
8e	Ácido 2-(1-metiletóxi)butanodióico
8f	Ácido 2-(1-metilpropóxi)butanodióico
8g	Ácido 2-(1-metiletóxi)-3-metilbutanodióico
8h	Ácido 2-(1-metilpropóxi)-3-metilbutanodióico
9	3-Metil-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona

3.2 Acilação de enoléteres e ortoacetato de etila com cloreto de tricloroacetila: obtenção das enonas 1a-d e 1j

As β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a-d** foram preparadas a partir de reação de acilação de quatro enoléteres com cloreto de tricloroacetila conforme as condições reacionais desenvolvidas por Hojo e col.²² e Martins e col.^{19c} (Esquema 31).

A cetona **1j** foi obtida por acilação do ortoacetato de etila através de técnica desenvolvida por Martins e col.²¹ (Esquema 32).

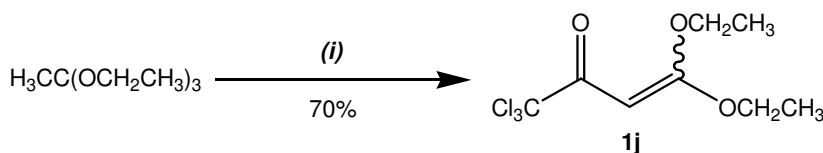
Esquema 31



1	R	R²
a	Et	H
b	Et	Me
c	-(CH ₂) ₂ -	
d	-(CH ₂) ₃ -	

(i): Cl₃CCOCl, 0°C, Py, CH₂Cl₂ / t.a., 16h.

Esquema 32



(i): Cl₃CCOCl, 0°C, Py, CH₂Cl₂ / t.a., 16h.

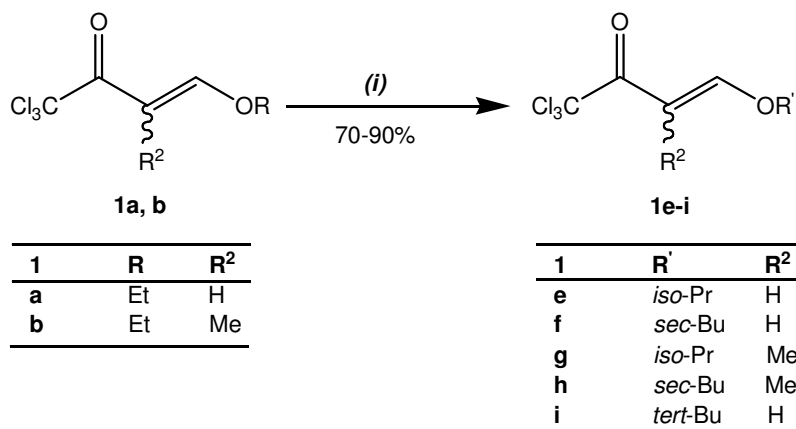
Para a realização das reações de acilação são necessários alguns cuidados relativos à umidade. Todo material utilizado deve estar completamente seco com a finalidade de se evitar a formação de produtos indesejáveis e a perda no rendimento das reações. Para isso toda vidraria utilizada deve ser flambada e os reagentes e solventes purificados.

3.3 Reações de *trans*-eterificação das β-alcoxivinil triclorometil cetonas **1a** e **1b**: obtenção das enonas **1e-i**

As β-alcoxivinil triclorometil cetonas **1e-i** foram obtidas através de reações de *trans*-eterificação das enonas **1a** e **1b**. Os produtos de *trans*-eterificação **1e-i** formaram-se por substituição do grupo etoxila, presente nas cetonas de partida, por *iso*-propoxila, *sec*-butoxila e *tert*-butoxila, utilizando para este fim, *iso*-propanol, *sec*-butanol e *tert*-butanol. Para isso empregou-se quantidade catalítica de ácido *p*-

tolueno sulfônico monohidratado e um excesso dos álcoois (10 mL : 5 mmol da enona), segundo procedimento já conhecido²⁵ (Esquema 33).

Esquema 33



(i): 1) R'OH, TsOH/t.a., 30min.; 2) refluxo/30min.

A cetona **1i** foi obtida como um sólido marrom e apresentou ponto de fusão na faixa de 102-106 °C. A análise de seu espectro de massas mostrou dois picos mais intensos que representam a perda do grupo -CCl₃ (127, M⁺ - 118) e o pico base, correspondendo ao fragmento *tert*-butoxila (m/z= 57). Os dados de RMN de ¹H e ¹³C da enona **1i** estão descritos na Tabela 3. Os dados de RMN ¹H e ¹³C dos compostos **1e-h** podem ser conferidos no trabalho de Siqueira, G. M.^{25a}

Tabela 3 – Dados de RMN de ¹H e ¹³C do composto **1i**.

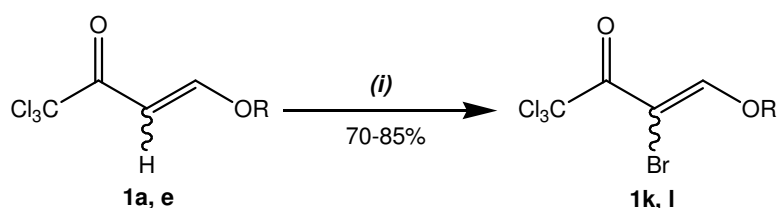
Composto	RMN ¹ H: δ (multiplicidade, n ^o H, J=Hz, identificação) ^a
	RMN ¹³ C: δ (identificação) ^b
<p>1i</p>	<p>1,43 (s, 9H, <i>tert</i>-Bu); 6,26 (d, 1H, J_{H3-H4}= 11,5, H-3); 8,02 (d, 1H, J_{H4-H3}= 11,5, H-4).</p> <p>22,52 (C-6, C-7 e C-8); 80,74 (C-5); 94,51 (C-1); 94,98 (C-3); 163,20 (C-4); 175,73 (C-2).</p>

^aEspectro de ¹H registrado a 200 MHz em CDCl₃; ^bEspectro de ¹³C registrado a 100 MHz, em CDCl₃.

3.4 Reações de bromação das β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a** e **1e**: obtenção das enonas **1k** e **1l**

As β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a** e **1e** foram bromadas empregando-se bromo elementar e piridina para produzir as cetonas **1k** e **1l** respectivamente, segundo técnica proposta por Tietze e col.^{23a,b} e Martins e col.^{23d,e} (Esquema 34).

Esquema 34



R= Et, *iso*-Pr

(i): Br₂, CH₂Cl₂, Py (0°C) / t.a., 16h.

O espectro de massas da cetona **1l** apresentou picos característicos de compostos halogenados, como por exemplo, os de relação massa-carga (m/z) 308, 310, 312 e 314 relativos ao íon molecular (M^+), $M+2$, $M+4$ e $M+6$, respectivamente, além do pico de massa 191 relativo à perda do grupo triclorometila [$M^+ - 117$] e o pico base com $m/z = 147$ formado pela perda simultânea do grupo $-CCl_3$ e do fragmento *iso*-Pr [$M^+ - 161$]. Os dados de RMN deste composto estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Dados de RMN de 1H e ^{13}C do composto **1l**.

Composto	RMN 1H : δ (multiplicidade, n ^o H, J =Hz, identificação) ^a
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^b
 1l	1,45 (d, 6H, J_{H6-H5} e $J_{H7-H5} = 6,0$, H-6 e H-7); 4,53 (sep, 1H, $J_{H5-H6,H7} = 6,4$, H-5); 8,46 (s, 1H, H-4). 28,15 (C-6 e C-7); 82,37 (C-5); 96,85 (C-1); 98,39 (C-3); 163,78 (C-4); 181,53 (C-2).

^aEspectro de 1H registrado a 200 MHz em CDCl₃; ^bEspectro de ^{13}C registrado a 100 MHz, em CDCl₃.

3.5 Reações das β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a-l** com cianeto de sódio

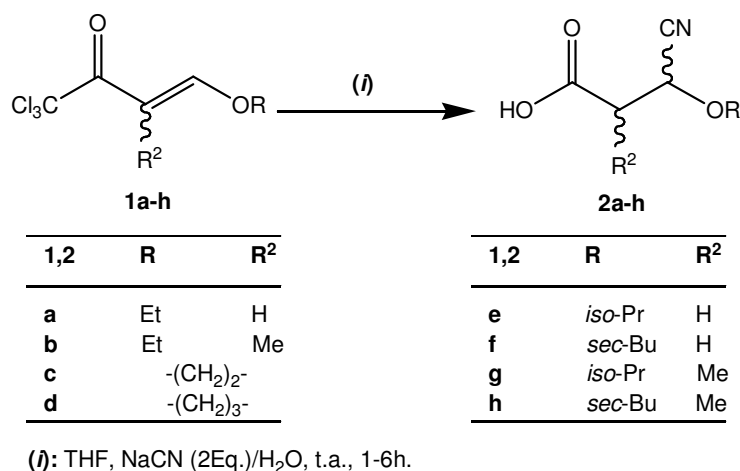
3.5.1 Obtenção dos ácidos-3-alcóxi-3-cianopropanóicos **2a-b,e-h** e 2-cianotetraidro furan(2*H*-piran)-3-óicos **2c-d**

As β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a-l** foram submetidas à reação com cianeto de sódio (NaCN), sendo isolados do meio reacional os ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h** em bons rendimentos (Esquema 35). As reações foram realizadas em tetraidrofurano (THF) e utilizando-se um excesso de 2:1 de cianeto de sódio, o qual foi adicionado à mistura reacional em duas frações. A primeira adição de NaCN (1equivalente) ocorreu no início da reação, quando todos os reagentes foram submetidos a rigorosa agitação, já a segunda fração de 1 equivalente foi adicionada após um intervalo de 30 minutos. Ambas as frações de NaCN foram dissolvidas em água destilada no momento da adição. Não foi observado produto de reação da enona **1i** com NaCN, possivelmente devido ao maior impedimento estérico apresentado pelo grupo *tert*-butoxila, que teria inviabilizado a adição de CN⁻ à dupla ligação desta cetona.

De maneira geral, as reações foram caracterizadas pela rápida mudança de cor das soluções amarelo-claras, resultantes da dissolução das β -alcoxivinil triclorometil cetonas em THF, para soluções de coloração mais escura logo após a adição da solução de cianeto de sódio. Simultaneamente observou-se a liberação de um gás, possivelmente ácido cianídrico (HCN).

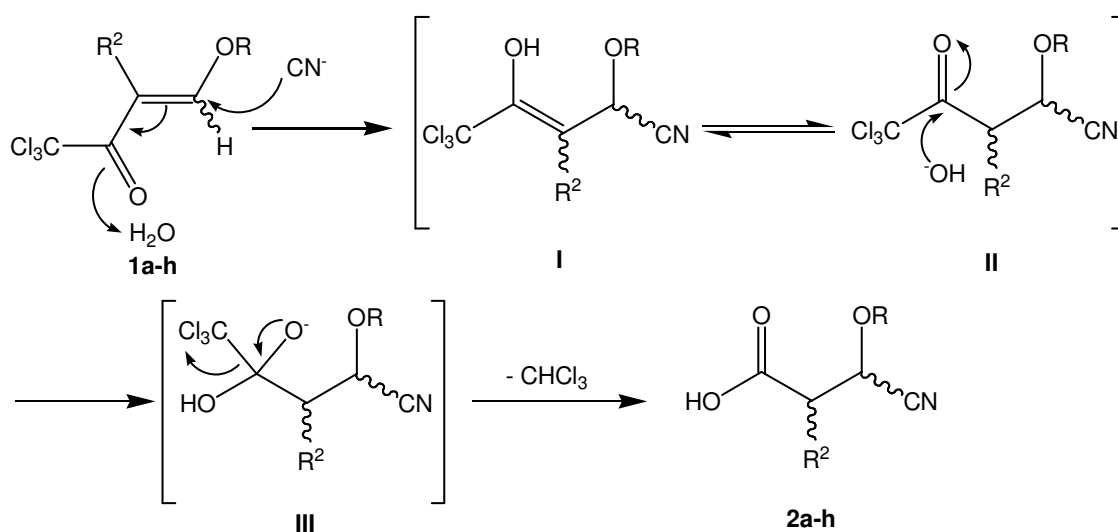
Os ácidos 3-alcóxi-3-cianopropanóicos **2a-b,e-h** e 2-cianotetraidro furan(2*H*-piran)-3-óicos **2c-d** foram isolados do meio reacional, após um período que variou de uma a seis horas (Esquema 35), através de duas extrações da fase aquosa com éter etílico, procedimento que também serviu como modo de purificação dos compostos, que se degradaram quando passados em coluna cromatográfica com sílica. A primeira extração foi realizada em pH básico (pH em que a mistura reacional se encontra após o término da reação ~ 12) para que fosse retirado do meio, possível material de partida que não tivesse reagido e outras impurezas. A segunda extração foi realizada em pH ácido (pH ~ 3, adicionou-se solução de HCl à fase aquosa após a extração inicial), para a conversão dos produtos, que durante a primeira extração se encontravam na forma de sal, em ácidos carboxílicos.

Esquema 35



O mecanismo proposto para a formação dos compostos **2a-h** (Esquema 36) envolve a adição conjugada (Michael) do íon cianeto ao carbono- β das enonas **1a-h**, formando as estruturas tautoméricas **I** e **II**. A adição nucleofílica do íon hidróxido à carbonila da estrutura **II** forma o intermediário **III** que, com a regeneração da dupla ligação carbono-oxigênio, elimina o grupo triclorometila (-CCl₃), caracterizando uma reação de substituição (Esquema 36).

Esquema 36



A metodologia empregada para a obtenção dos ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h** proporcionou alta regioseletividade para a reação, onde somente os produtos

esperados, provenientes da adição conjugada de CN^- , foram obtidos. O meio básico e a temperatura em que a reação foi realizada (t.a.) não afetaram a sua formação, pois não foram detectados produtos via adição simples de cianeto à carbonila das enonas, como muitas vezes observado quando condições semelhantes foram empregadas.^{35,36} Outro fato evidenciado neste trabalho foi o distinto comportamento das β -alcoxivinil triclorometil cetonas quando comparadas com as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas em reação com NaCN. Trabalhos anteriores^{40,41} relataram a obtenção de compostos 2-pirrolidinonas quando as cetonas trifluoradas foram utilizadas em reações semelhantes.

A adição conjugada do íon cianeto às β -alcoxivinil triclorometil cetonas promoveu a formação de um centro assimétrico nos ácidos β -cianocarboxílicos **2a** e **2e**, sendo obtidos como uma mistura de enantiômeros. Os compostos **2b**, **2d** e **2f** foram obtidos como uma mistura de diastereoisômeros devido a presença de dois centros estereogênicos, com exceção do produto **2c** que mesmo apresentando dois carbonos quirais, também exibiu uma mistura de enantiômeros, comprovada pela observação de uma única série de sinais nos espectros de ^1H e ^{13}C e cromatograma dos íons totais no CG-EM. O produto **2h** possui três centros estereogênicos e por isso apresentou quatro diastereoisômeros nas proporções apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Tempo reacional, proporção de diastereoisômeros, rendimento e características dos compostos **2a-h**.

Composto	Tempo reacional (h) ^a	Proporção de diastereoisômeros ^b	Rendimento (%) ^c	Características
2a	1	-	72	óleo marrom
2b	4	2:1	70	óleo marrom
2c	4	^d	61	óleo amarelo
2d	6	3:1	66	óleo amarelo
2e	4	-	79	óleo marrom
2f	4	3:2	78	óleo marrom
2g	4	3:2	78	óleo marrom
2h	4	3:2:1:1	82	óleo marrom

^aCondição reacional: NaCN (2Eq.), $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, t.a.; ^bDeterminado por integração do espectro de RMN ^1H , ^cRendimento da mistura de diastereoisômeros; ^dNão apresentou diastereoisômero.

Os produtos obtidos foram identificados por espectroscopia no infravermelho, cromatografia gasosa acoplada a detector de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C), conforme apresentado nas Tabelas 6 e 7. As análises elementares dos compostos **2a-h** não forneceram valores dentro da faixa permitida de erro, provavelmente pelo fato de serem pouco estáveis, se convertendo espontaneamente nos compostos **7a-h** como descrito na seção 3.6.

Tabela 6 – Fórmula molecular/peso molecular, dados de CG-EM e infravermelho dos compostos **2a-h**.

Composto	FM/ PM (g/mol)	CG-EM m/z (M^+ , %), EI (70 Ev)	Infravermelho (cm^{-1}) ^a
2a	$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$ 143,05	142 (M^+ - [H], 0,5); 114 (4,7); 98 (42,8); 87 (41), 71 (19); 54 (100).	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 2250 (ν_{CN}), 1714 (ν_{CO}).
2b	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 157,07	157 (M^+ , 1); 129 (5,7); 112 (24,7); 101 (29,5); 74 (100); 68 (72,3); 56 (80).	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 2257 (ν_{CN}), 1717 (ν_{CO}).
2c	$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3$ 141,04	141 (M^+ , 1); 113 (M^+ - 28, 27,6); 96 (76); 86 (97); 68 (100).	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 2249 (ν_{CN}), 1718 (ν_{CO}).
2d	$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$ 155,05	127 (M^+ - 28, 6); 99 (30,4); 82 (54,3); 55 (100).	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 2256 (ν_{CN}), 1713 (ν_{CO}).
2e	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 157,07	157 (M^+ , 1); 142 (55,2); 115 (20); 98 (87,6); 80 (27,6); 54 (100).	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 2254 (ν_{CN}), 1719 (ν_{CO}).
2f	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 171,08	170 (M^+ - [H], 1); 142 (88,5); 115 (9,5); 98 (77); 80 (23,8); 54 (100).	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 2252 (ν_{CN}), 1720 (ν_{CO}).
2g	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 171,08	144 (M^+ - 27, 2); 100 (13,3); 84 (14,3); 58 (100)	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 2250 (ν_{CN}), 1717 (ν_{CO}).
2h	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 185,10	185 (M^+ , 1); 157 (2); 114 (15,2); 85 (12,4); 58 (100).	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 2246 (ν_{CN}), 1718 (ν_{CO}).

^aEspectro de infravermelho do composto puro (filme).

Tabela 7 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 2a-h.

Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
	1,26 (t, 3H, J_{H5-H4} = 6,0, H-5); 2,93 (d, 2H, J_{H2-H3} = 8,0, H-2); 3,58 (m, H-4, 1H); 3,85 (m, H-4', 1H); 4,55 (t, J_{H3-H2} = 8,0, H-3); 9,0 (s, 1H, OH).
2a	14,51 (C-5); 38,24 (C-2); 64,23 (C-4); 66,72 (C-3); 117,27 (CN); 173,60 (C-1).
	1,25 (t, 3H, J_{H5-H4} = 6,0, H-5); 1,40 (d, 3H, J_{H6-H2} = 6,0, H-6); 2,88-3,03 (m, 1H, H-2); 3,49-3,65 (m, 1H, H-4); 3,77-3,92 (m, 1H, H-4'); 4,42 (d, 1H, J_{H3-H2} = 8,0, H-3); 9,69 (s, 1H, OH).
2b	12,80 (C-5); 14,44 (C-6); 43,06 (C-2); 66,81 (C-4); 70,09 (C-3); 116,65 (CN); 177,49 (C-1).
2b'	1,25 (t, 3H, J_{H5-H4} = 6,0, H-5); 1,40 (d, 3H, J_{H6-H2} = 6,0, H-6); 2,88-3,03 (m, 1H, H-2); 3,49-3,65 (m, 1H, H-4); 3,77-3,92 (m, 1H, H-4'); 4,50 (d, 1H, J_{H3-H2} = 6,0, H-3); 9,69 (s, 1H, OH).
	11,59 (C-5); 14,39 (C-6); 42,82 (C-2); 66,81 (C-4); 69,08 (C-3); 117,03 (CN); 176,98 (C-1).
	2,24-2,56 (m, 2H, H-4); 3,45-3,54 (m, 1H, H-3); 3,97-4,16 (m, 2H, H-5); 5,05 (d, J_{H3-H2} = 2,0, 1H, H-2); 7,45 (s, 1H, OH).
2c	28,79 (C-4); 49,03 (C-3); 68,10 (C-2); 68,95 (C-5); 117,86 (CN); 174,13 (C-6).
	1,57-1,87 (m, 2H, H-5); 1,99-2,20 (m, 2H, H-4); 2,70-2,86 (m, 1H, H-3); 3,57-4,04 (m, 2H, H-6); 4,83 (d, 1H, J_{H2-H3} = 4,0, H-2); 8,35 (s, 1H, OH).
2d	18,52 (C-5); 21,77 (C-4); 42,99 (C-3); 64,31 (C-6); 66,17 (C-2); 115,53 (CN); 173,56 (C-7).

Tabela 7 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **2a-h** (continuação).

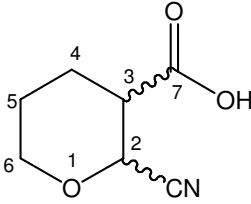
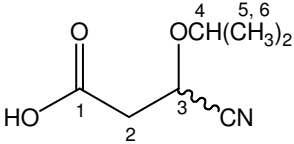
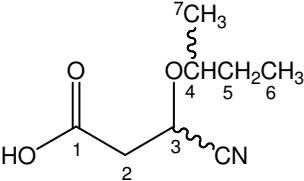
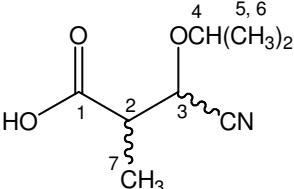
Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
 <p style="text-align: center;">2d'</p>	<p>1,57-1,87 (m, 2H, H-5); 1,99-2,20 (m, 2H, H-4); 2,70-2,86 (m, 1H, H-3); 3,57-4,04 (m, 2H, H-6); 5,02 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}=4,0$, H-2); 8,35 (s, 1H, OH).</p> <p>20,67 (C-5); 23,95 (C-4); 43,22 (C-3); 65,28 (C-6); 66,81 (C-2); 116,63 (CN); 174,79 (C-7).</p>
 <p style="text-align: center;">2e</p>	<p>1,18 (d, 3H, $J_{\text{H5-H4}}=6,0$, H-5); 1,26 (d, 3H, $J_{\text{H6-H4}}=6,2$, H-6); 2,90 (d, 2H, $J_{\text{H2-H3}}=6,6$, H-2); 3,91 (sep, 1H, $J_{\text{H4-H5,H6}}=6,0$, H-4); 4,62 (t, 1H, $J_{\text{H3-H2}}=6,6$, H-3); 9,31 (s, 1H, OH).</p> <p>20,74 (C-5); 22,46 (C-6); 38,65 (C-2); 61,96 (C-4); 73,11 (C-3); 117,94 (CN); 173,49 (C-1).</p>
 <p style="text-align: center;">2f</p>	<p>0,83-0,98 (m, 3H, H-6); 1,15 (d, 3H, $J_{\text{H7-H6}}=5,8$, H-7); 1,38-1,66 (m, 2H, H-5); 2,90 (d, 2H, $J_{\text{H2-H3}}=7,0$, H-2); 3,66 (sex, 1H, $J_{\text{H4-H5,H7}}=5,8$, H-4); 4,56-4,68 (m, 1H, H-3); 9,76 (s, 1H, OH).</p> <p>9,56 (C-6); 18,00 (C-7); 29,36 (C-5); 38,60 (C-2); 62,08 (C-4); 77,69 (C-3); 117,83 (CN); 173,72 (C-1).</p>
2f'	<p>0,83-0,98 (m, 3H, H-6); 1,26 (d, 3H, $J_{\text{H7-H6}}=6,2$, H-7); 1,38-1,66 (m, 2H, H-5); 2,90 (d, 2H, $J_{\text{H2-H3}}=7,0$, H-2); 3,66 (sex, 1H, $J_{\text{H4-H5,H7}}=5,8$, H-4); 4,56-4,68 (m, 1H, H-3); 9,76 (s, 1H, OH).</p> <p>9,02 (C-6); 19,39 (C-7); 28,04 (C-5); 38,80 (C-2); 62,69 (C-4); 78,95 (C-3); 118,22 (CN); 173,77 (C-1).</p>
 <p style="text-align: center;">2g</p>	<p>1,16 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}}=6,2$, H-7); 1,26 (d, 3H, $J_{\text{H5-H4}}=6,2$, H-5); 1,38 (d, 3H, $J_{\text{H6-H4}}=7,2$, H-6); 2,90 (qui, 1H, $J_{\text{H2-H3,H7}}=7,6$, H-2); 3,89 (sep, 1H, $J_{\text{H4-H5,H6}}=6,2$, H-4); 4,47 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}}=8,2$, H-3); 9,94 (s, 1H, OH).</p> <p>12,87 (C-7); 20,69 (C-5); 22,32 (C-6); 43,48 (C-2); 67,99 (C-4); 73,17 (C-3); 117,38 (CN); 177,31 (C-1).</p>

Tabela 7 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **2a-h** (continuação).

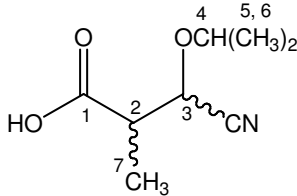
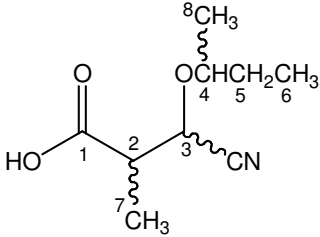
Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, n ^o H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
 <p>2g'</p>	<p>1,16 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}} = 6,2$, H-7); 1,26 (d, 3H, $J_{\text{H5-H4}} = 6,2$, H-5); 1,38 (d, 3H, $J_{\text{H6-H4}} = 7,2$, H-6); 2,90 (qui, 1H, $J_{\text{H2-H3,H7}} = 7,6$, H-2); 3,89 (sep, 1H, $J_{\text{H4-H5,H6}} = 6,2$, H-4); 4,57 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 5,0$, H-3); 9,94 (s, 1H, OH).</p> <hr/> <p>11,59 (C-7); 20,63 (C-5); 21,93 (C6); 43,13 (C-2); 66,88 (C-4); 73,04 (C-3); 117,78 (CN); 176,68 (C-1).</p>
 <p>2h</p>	<p>0,81-0,97 (m, 3H, H-6); 1,13 (d, 3H, $J_{\text{H8-H4}} = 6,0$, H-8); 1,40 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}} = 8,0$, H-7); 1,47-1,66 (m, 2H, H-5); 2,93 (qui, 1H, $J_{\text{H2-H3,H7}} = 6,0$, H-2); 3,65 (sex, 1H, $J_{\text{H4-H5,H8}} = 6,0$, H-4); 4,50 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 8,0$, H-3); 8,92 (s, 1H, OH).</p> <hr/> <p>9,56 (C-6); 12,87 (C-8); 17,95 (C-7); 29,33 (C-5); 43,44 (C-2); 68,05 (C-4); 77,63 (C-3); 117,24 (CN); 177,37 (C-1).</p>
2h'	<p>0,81-0,97 (m, 3H, H-6); 1,25 (d, 3H, $J_{\text{H8-H4}} = 6,0$, H-8); 1,39 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}} = 8,0$, H-7); 1,47-1,66 (m, 2H, H-5); 2,93 (qui, 1H, $J_{\text{H2-H3,H7}} = 6,0$, H-2); 3,65 (sex, 1H, $J_{\text{H4-H5,H8}} = 6,0$, H-4); 4,62 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 4,0$, H-3); 8,92 (s, 1H, OH).</p> <hr/> <p>9,06 (C-6); 12,91 (C-8); 17,95 (C-7); 28,11 (C-5); 43,65 (C-2); 68,75 (C-4); 79,14 (C-3); 117,71 (CN); 177,52 (C-1).</p>
2h''	<p>0,81-0,97 (m, 3H, H-6); 1,13 (d, 3H, $J_{\text{H8-H4}} = 6,0$, H-8); 1,40 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}} = 8,0$, H-7); 1,47-1,66 (m, 2H, H-5); 2,93 (qui, 1H, $J_{\text{H2-H3,H7}} = 6,0$, H-2); 3,65 (sex, 1H, $J_{\text{H4-H5,H8}} = 6,0$, H-4); 4,42 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 8,0$, H-3); 8,92 (s, 1H, OH).</p> <hr/> <p>9,71 (C-6); 11,53 (C-8); 19,36 (C-7); 28,05 (C-5); 43,11 (C-2); 66,95 (C-4); 77,40 (C-3); 117,60 (CN); 176,77 (C-1).</p>

Tabela 7 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **2a-h** (continuação).

Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, n ^o H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
<p>2h''</p>	<p>0,81-0,97 (m, 3H, H-6); 1,13 (d, 3H, $J_{\text{H8-H4}} = 6,0$, H-8); 1,40 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}} = 8,0$, H-7); 1,47-1,66 (m, 2H, H-5); 2,93 (qui, 1H, $J_{\text{H2-H3, H7}} = 6,0$, H-2); 3,65 (sex, 1H, $J_{\text{H4-H5, H8}} = 6,0$, H-4); 4,58 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 4,0$, H-3); 8,92 (s, 1H, OH).</p> <p>9,40 (C-6); 11,44 (C-8); 19,28 (C-7); 29,17 (C-5); 43,28 (C-2); 67,59 (C-4); 78,98 (C-3); 118,09 (CN); 179,09 (C-1).</p>

^aOs dados de RMN ^1H e ^{13}C dos diastereoisômeros estão designados pelo sinal (*); ^bEspectros registrados a 200 MHz em CDCl_3 , exceto para o produto **2c** ($\text{DMSO}-d_6$); ^cEspectros de ^{13}C registrados a 50 MHz para o composto **2h** e a 100 MHz para os demais compostos.

Os espectros de ^1H e ^{13}C facilitaram a comprovação da existência de diastereoisômeros para os compostos que apresentaram dois ou mais centros estereogênicos, uma vez que a cromatografia gasosa mostrou que os tempos de retenção dos diastereoisômeros são praticamente iguais.

O espectro de ^1H do composto **2h** apresenta quatro dubletos, relativos ao acoplamento de H-3 com H-2 na faixa de deslocamentos químicos entre 4,40 e 4,63 ppm, sendo um dubleto para cada diastereoisômero, o que tornou possível a integração dos sinais e o cálculo da proporção de cada composto. O espectro também é caracterizado pelos sinais de H-4 e H-2, em campo mais alto que H-3 (3,65 e 2,93 ppm, respectivamente), seguido dos sinais dos hidrogênios H-5, H-7, H-8 e H-6 que ocorrem em deslocamentos abaixo de 2,00 ppm, muitas vezes como multipletos devido a sobreposição de sinais dos diastereoisômeros. O sinal característico do hidrogênio ácido (OH) aparece em campo baixo a cerca de 9,00 ppm (Figura 7). Semelhantemente, o espectro de ^{13}C apresenta sinais quadruplicados para cada carbono da molécula (ver expansão do C-2, Figura 8). Em campo baixo observa-se a presença da carbonila a cerca de 177,00 ppm seguido do grupo nitrila a aproximadamente 117,00 ppm. Os sinais dos carbonos C-3 e C-4, que se encontram ligados a átomos de oxigênio, aparecem em 77,63 e 68,05 ppm, respectivamente. Os carbonos C-2, C-5, C-7, C-8 e C-6 apresentam deslocamentos químicos menores que 44,00 ppm (Figura 8).

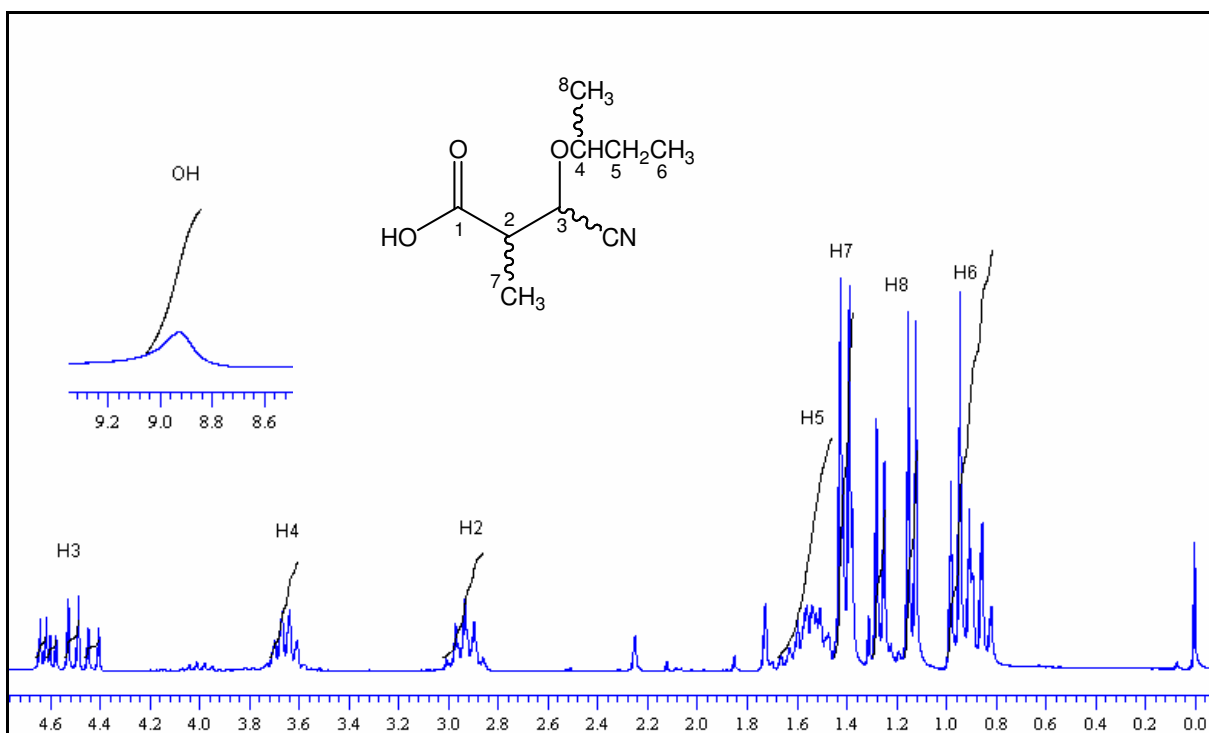


Figura 7 – Espectro de ^1H do composto **2h** a 200 MHz em CDCl_3 .

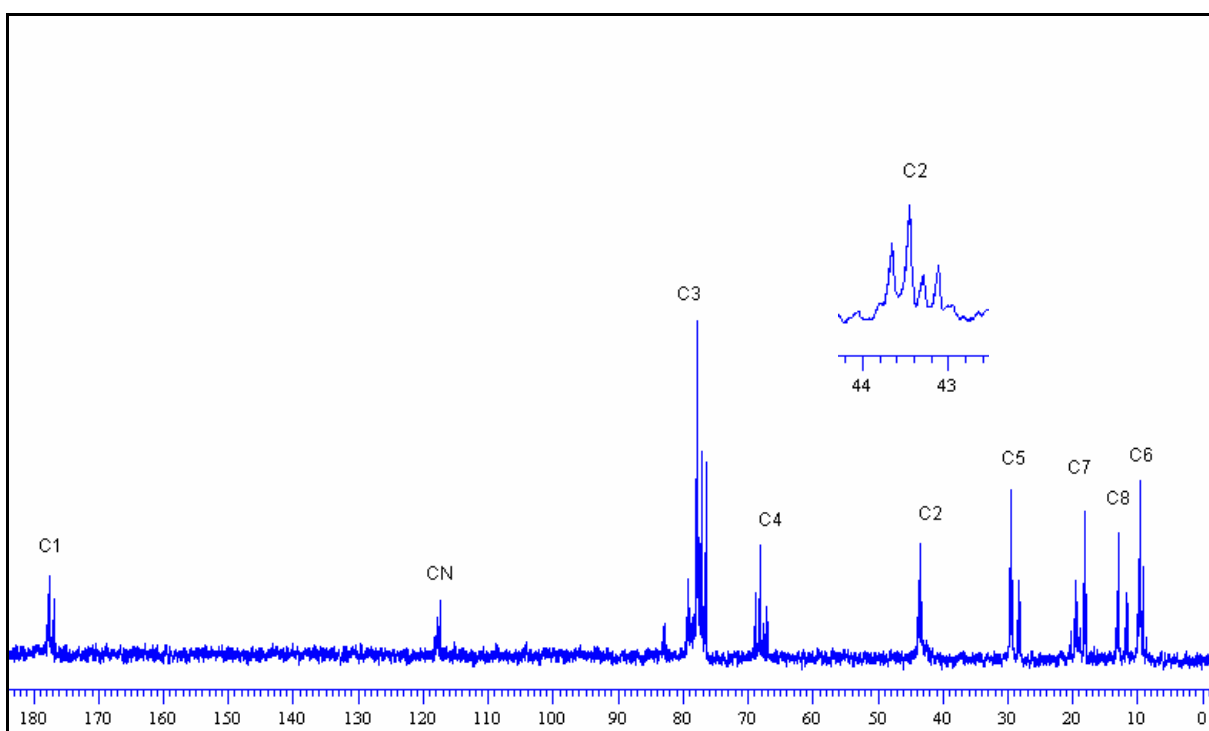


Figura 8 – Espectro de ^{13}C do composto **2h** a 50 MHz em CDCl_3 .

A espectroscopia no infravermelho mostrou as principais bandas que caracterizam esta classe de compostos. O espectro de infravermelho do ácido **2h** apresenta uma banda larga na faixa de 2500-3500 cm^{-1} proveniente da deformação axial de OH (ν_{OH}) seguida da deformação axial de CN (ν_{CN}) que aparece com pequena intensidade em 2246 cm^{-1} . A deformação axial de CO (ν_{CO}) relativa a carbonila ocorre em 1718 cm^{-1} (Figura 9). De forma geral, os ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h** apresentaram as mesmas características em seus espectros de infravermelho, com pequenas diferenças nas freqüências de absorção das bandas.

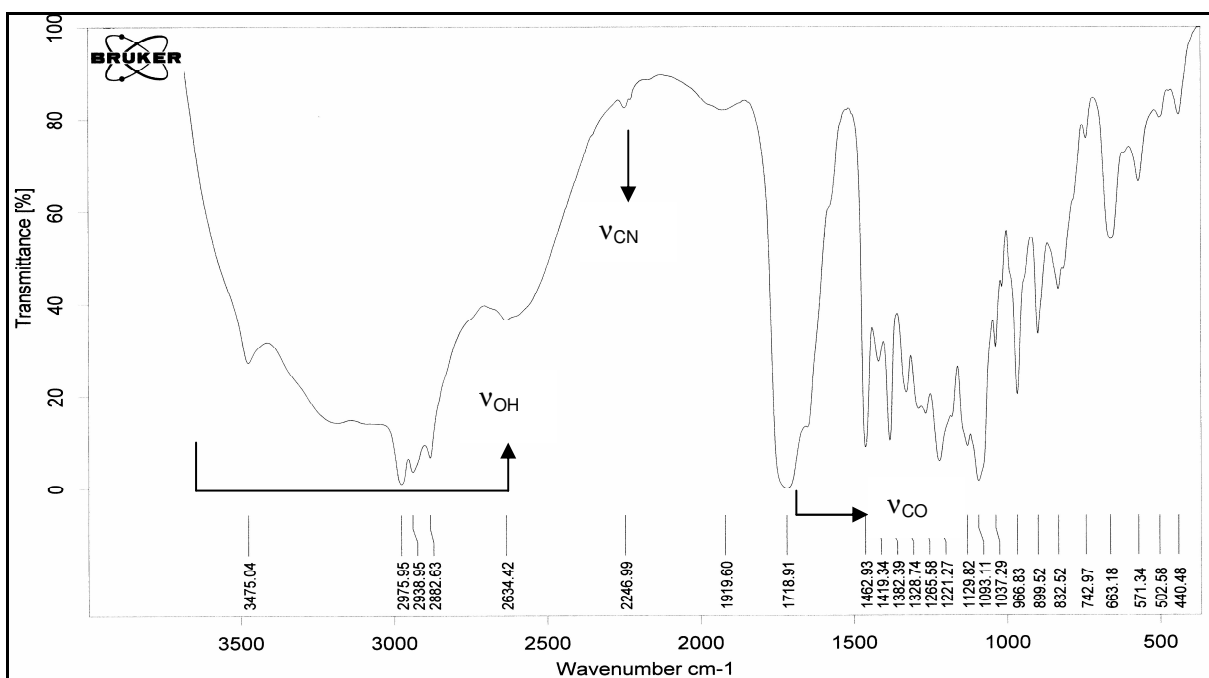


Figura 9 – Espectro de infravermelho do composto **2h**.

A maioria dos espectros de massas dos compostos **2a-h** apresentaram o pico do íon molecular (M^+), confirmando o peso molecular do composto. Através da análise dos espectros foi possível propor algumas fragmentações, decorrentes da perda do grupo alcoxila, formando o pico de relação massa-carga (m/z) igual a $[M^+ - \text{OR}]$ e pela perda simultânea do grupo alcoxila e de CO_2 , originando o pico de $m/z = [M^+ - (\text{OR} + \text{CO}_2)]$. A Figura 10 apresenta o espectro de massas do composto **2e** e o Esquema 37, as possíveis fragmentações para este produto.

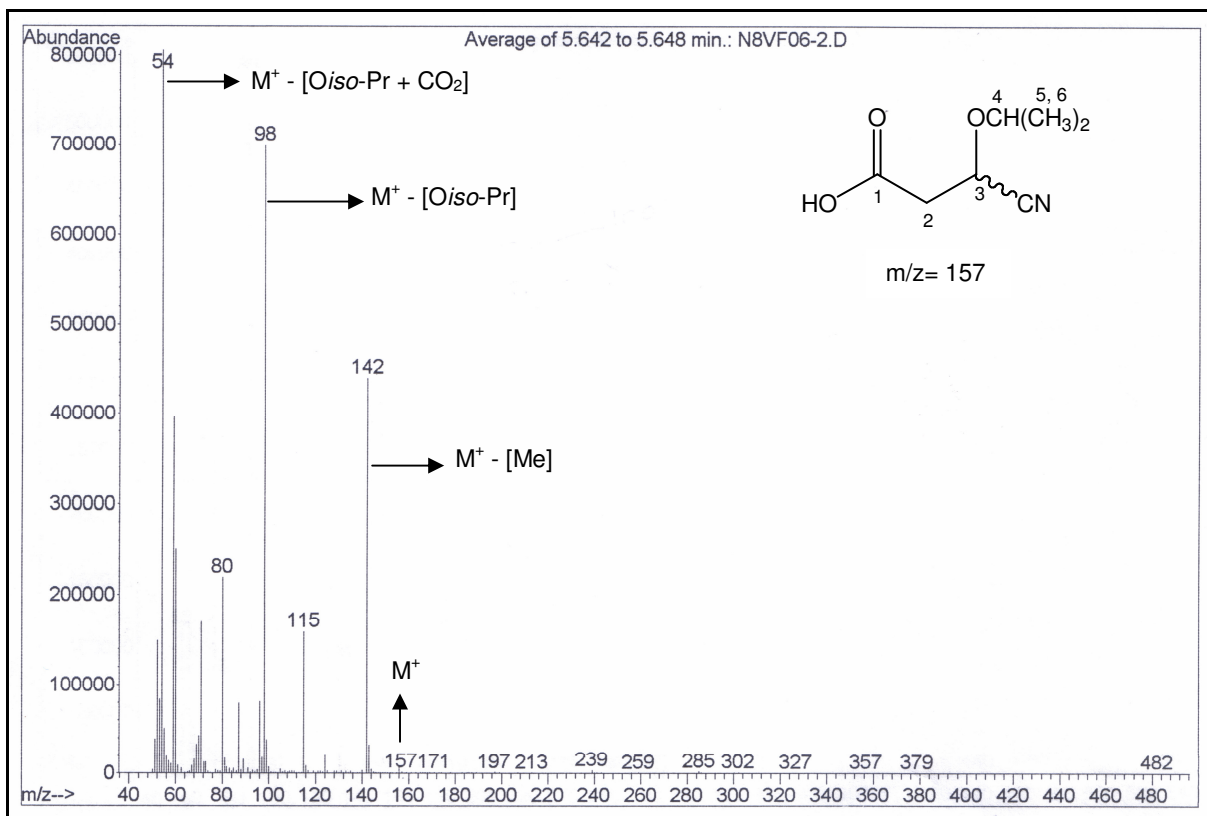
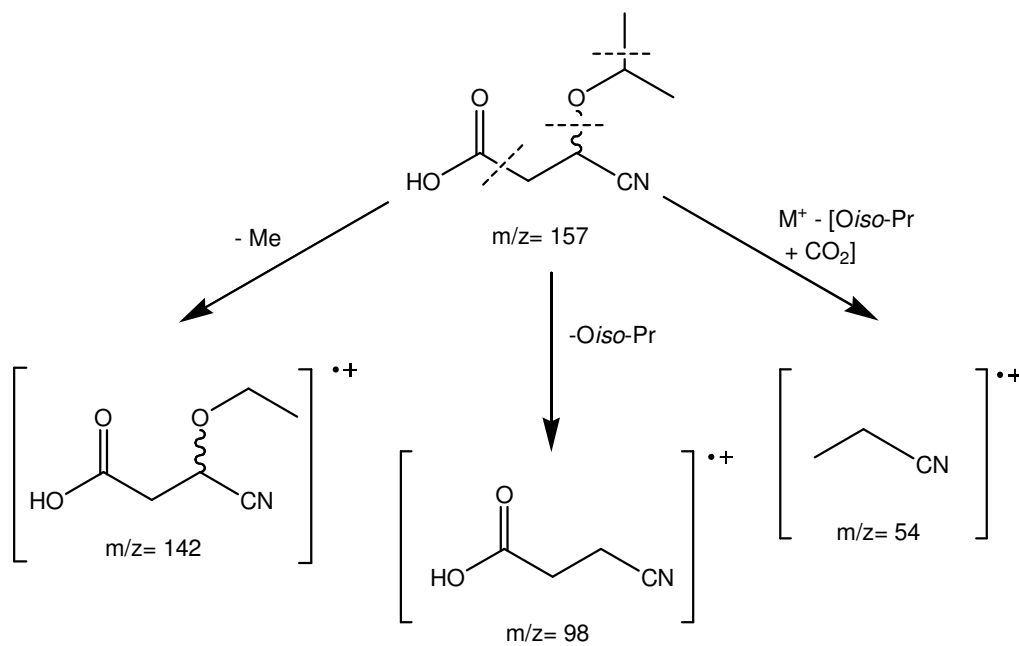


Figura 10 – Espectro de massas do composto 2e.

Esquema 37



Os ácidos β -cianocarboxílicos cíclicos (**2c-d**), não apresentaram as mesmas fragmentações evidenciadas para os compostos alifáticos, sendo observado no espectro o pico relacionado à perda do fragmento $[-OCHCN]^+$, originado pela clivagem das ligações entre os carbonos C-2 e C-3 e entre C-5 e o oxigênio do anel furano (**2c** – Figura 37, p. 105) ou pela clivagem das ligações entre os carbonos C-2 e C-3 e entre C-6 e o oxigênio do anel pirano (**2d** – Figura 40, p. 107).

3.5.2 Obtenção da succinimida **3** e da maleimida **4**

A β -alcoxivinil triclorometil cetona **1j** quando submetida à reação com cianeto de sódio nas mesmas condições de reação empregada para a obtenção dos ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h** produziu a succinimida **3** sem o isolamento do ácido 3-ciano-3,3-dietoxipropanóico esperado. Igualmente, as cetonas bromadas **1k** e **1l** foram testadas em reação com o íon cianeto, sendo que **1k** forneceu como produto final o composto maleimídico **4**, também sem o isolamento do ácido 2-bromo-3-ciano-3-etoxipropanóico. Não foi identificado produto de reação da enona **1l** com NaCN.

Possivelmente os compostos **3** e **4** tenham sido formados pela ciclização dos intermediários não isolados 2,2-dietóxi-5,5,5-tricloro-4-oxopentanamida e 2-etóxi-3-bromo-5,5,5-tricloro-4-oxopentanamida, respectivamente, provenientes da adição do íon cianeto ao carbono- β das enonas **1j** e **1k** com posterior hidrólise do grupo ciano para amida. O ataque intramolecular do nitrogênio amídico à carbonila triclorometilada, com subsequente eliminação de clorofórmio, teria produzido os compostos **3** e **4**. A formação da ligação maleimídica do composto **4** ocorreu possivelmente, após a reação de ciclização, quando o átomo de bromo é eliminado.

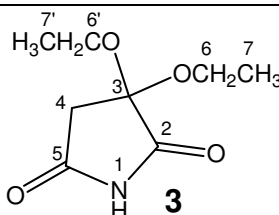
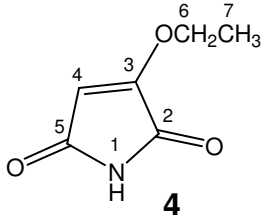
O composto **3** foi obtido como um sólido branco de baixo ponto de fusão (Tabela 8) e a maleimida **4** como um sólido marrom. Ambos os compostos apresentaram rendimentos na faixa de 40%. As Tabelas 8 e 9 descrevem seus dados de infravermelho, CG-EM, análise elementar e de RMN.

Tabela 8 – Fórmula molecular/peso molecular, dados de CG-EM, infravermelho, ponto de fusão e análise elementar dos compostos **3** e **4**.

Composto	FM/ PM (g/mol)	CG-EM m/z (M ⁺ , %), EI (70 Ev)	Infravermelho (cm ⁻¹) ^a	Ponto de Fusão (°C)
				Análise Elementar ^b
3	C ₈ H ₁₃ NO ₄ 187,08	187 (M ⁺ , 1); 143 (13); 116 (100); 89 (39); 60 (65).	3208 (ν _{NH}), 1716 (ν _{CO}).	75-78
				C: 51,33; H: 7,00; N: 7,48 C: 51,28; H: 7,30; N: 7,41
4	C ₆ H ₇ NO ₃ 141,04	142 (M ⁺ + [H], 6); 98 (9); 69 (100).	3129 (ν _{NH}), 1604 (ν _{CO}).	138-141
				—

^aEspectro de infravermelho do composto em pastilha de KBr; ^bAnálise Elementar C,H,N: Valor calculado/valor experimental.

Tabela 9 – Dados de RMN ¹H e ¹³C dos compostos **3** e **4**.

Composto	RMN ¹ H: δ (multiplicidade, nº H, J=Hz, identificação) ^a
	RMN ¹³ C: δ (identificação) ^b
	<p>1,23 (t, 6H, J_{H7-H6} = 8,0, H-7 e H-7'); 2,87 (s, 2H, H-4); 3,71 (m, 4H, J_{H6-H7} = 8,0, H-6 e H-6'); 9,00 (s, 1H, NH).</p> <p>14,91 (C-7 e C-7'); 41,67 (C-4); 59,18 (C-6 e C-6'); 99,09 (C-3); 172,30 (C-2); 172,97 (C-5).</p>
	<p>1,25 (t, 3H, J_{H7-H6} = 8,0, H-7); 3,72 (q, 2H, J_{H6-H7} = 8,0, H- 6); 5,22 (s, 1H, H-4); 7,20 (s, 1H, NH).</p> <p>14,03 (C-7); 63,23 (C-6); 103,51 (C-4); 158,10 (C-3); 163,52 (C-2); 167,27 (C-5).</p>

^aEspectros de ¹H registrados a 200 MHz em CDCl₃ para o composto **3** e a 400 MHz em DMSO-*d*₆ para o composto **4**; ^bEspectros de ¹³C registrados a 100 MHz.

3.5.3 Obtenção dos β-cetoésteres **5** e **6**

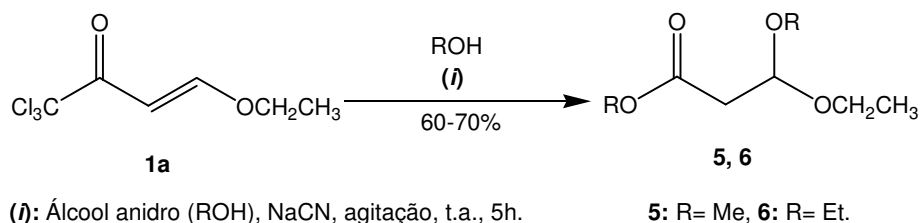
Foi realizada uma tentativa de adição conjugada do íon cianeto a cetona **1a** sem que ocorresse a substituição do grupo triclorometila, visando o isolamento de

compostos 2-alcóxi-5,5,5-tricloro-4-oxopentanonitrila e que, poderiam ser utilizados como precursores reacionais na obtenção de outros heterociclos.

Para isso, efetuou-se reações da β -alcoxivinil triclorometil cetona **1a** com NaCN, utilizando álcoois (metanol ou etanol) como solvente (excesso). Estes foram previamente purificados e a vidraria seca, a fim de se evitar a umidade e a conseqüente formação do meio básico quando em contato com NaCN, o que levaria a substituição do grupo $-CCl_3$. O cianeto de sódio anidro foi adicionado à reação, que ficou sob agitação a temperatura ambiente por 5 horas.

As condições reacionais empregadas não impediram a formação do íon alcóxido no meio reacional, o qual reagiu com **1a** formando os β -cetoésteres **5** e **6** em vez das 2-alcóxi-5,5,5-tricloro-4-oxopentanonitrilas esperadas. Os β -cetoésteres⁶² **5** e **6** formaram-se por reação de adição dos íons metóxido e etóxido, provenientes dos álcoois utilizados, ao carbono- β e à carbonila da enona **1a**, sendo novamente o grupo $-CCl_3$ eliminado. (Esquema 38).

Esquema 38



3.6 Obtenção dos ácidos 3-alcóxi-4-amino-4-oxobutanóicos **7a-b,e-h** e 2-carbamoiltetraidrofuran(2H-piran)-3-óicos **7c,d**

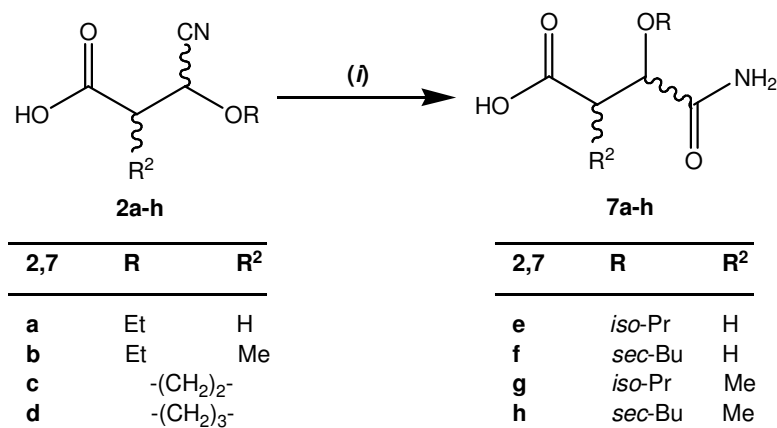
Após a obtenção dos ácidos β -cianocarboxílicos verificou-se a formação de partículas sólidas em meio ao óleo característico dos compostos **2a-h**. Este fato ocorreu quando os ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h** não foram utilizados em reação posterior, ficando em repouso por alguns dias nos balões em que foram isolados do meio reacional.

⁶² Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34 (2), 509.

O sólido formado pôde ser separado do óleo por diferença de solubilidade através de simples filtração e lavagem com clorofórmio. A análise dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e de massas não foi suficiente para a determinação da estrutura dos produtos que estavam sendo formados. Os espectros de RMN e de massas apresentaram muita semelhança com os espectros dos compostos **8a-h** que serão apresentados na próxima seção, fornecendo praticamente os mesmos sinais e deslocamentos químicos muito próximos, no caso dos espectros de RMN, e os mesmos picos no caso dos espectros de massas. Somente com a espectroscopia no infravermelho e experimento de difração de Raios-X foi possível a determinação da estrutura dos compostos que estavam sendo formados a partir dos ácidos **2a-h**. Desta forma foi identificada uma série inédita de análogos estruturais do ácido succinâmico.

Os compostos 3-alcóxi-4-amino-4-oxobutanóicos **7a-b,e-h** e 2-carbamoil-tetraidrofuran(2*H*-piran)-3-óicos **7c,d** foram obtidos por hidrólise parcial do grupo ciano, presente na estrutura dos ácidos **2a-h**, para amida (Esquema 39). Essa reação provavelmente foi favorecida pela acidez proveniente dos próprios ácidos β -cianocarboxílicos de partida.

Esquema 39



(i): Reação espontânea.

Não foi possível a determinação do tempo necessário para a conversão total dos ácidos **2a-h** na série de ácidos succinâmicos **7a-h**, bem como o cálculo do rendimento exato das reações. De maneira geral, a conversão da função nitrila em amida foi relativamente lenta, acontecendo em um tempo médio de uma semana. O

rendimento aproximado das reações foi de 60% calculado por pesagem das frações de sólido formado após a realização de várias filtrações da mistura de óleo e sólido, uma vez que ocorreu a formação de mais produto no filtrado com o passar do tempo.

Como para os compostos **2a-h**, os ácidos succinâmicos **7a-h** também apresentaram mistura de diastereoisômeros. Os compostos **7c**, **7f**, **7g** e **7h** foram obtidos como uma mistura de dois diastereoisômeros nas proporções descritas na Tabela 10. Apesar dos produtos **7b** e **7d** apresentarem dois centros estereogênicos, não foi observado pela análise dos espectros de ^1H , ^{13}C e CG-EM a presença de diastereoisômeros, sendo obtidos como misturas de enantiômeros. Semelhantemente, o composto **7h** que apresenta três centros estereogênicos, exibiu somente dois diastereoisômeros.

Os compostos **7a-h** foram obtidos como sólidos que apresentaram pontos de fusão acima de 100°C (Tabela 10) e após isolados, foram recristalizados com acetato de etila. A Tabela 10 apresenta a proporção dos diastereoisômeros dos compostos e dados das análises elementares, as Tabelas 11 e 12 exibem seus dados de CG-EM, infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 10 – Fórmula molecular/peso molecular, proporção de diastereoisômeros, ponto de fusão e dados de análise elementar dos compostos **7a-h**.

Composto	F.M./P.M. (g/mol)	Proporção de diastereoisômeros ^a	P.F. ($^\circ\text{C}$)	Anál. Elem. (C,H,N) Calc./Experimental
7a	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 161,06	-	101-104	C: 44,72; H: 6,88; N: 8,69 C: 44,38; H: 7,25; N: 8,67
7b	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 175,08	b	165-168	C: 47,99; H: 7,48; N: 8,00 C: 47,27; H: 7,59; N: 7,85
7c	$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_4$ 159,05	3:2	109-112	C: 45,28; H: 5,70; N: 8,80 C: 44,58; H: 6,08; N: 8,68
7d	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 173,06	b	176-179	C: 48,55; H: 6,40; N: 8,09 C: 48,36; H: 6,61; N: 7,82
7e	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 175,08	-	c	c
7f	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 189,10	3:1	114-118	C: 50,78; H: 7,99; N: 7,40 C: 50,97; H: 8,23; N: 7,37

Tabela 10 – Fórmula molecular/peso molecular, proporção de diastereoisômeros, ponto de fusão e dados de análise elementar dos compostos **7a-h** (continuação).

Composto	F.M./P.M. (g/mol)	Proporção de diastereoisômeros ^a	P.F. (°C)	Anál. Elem. (C,H,N) Calc./Experimental
7g	C ₈ H ₁₅ NO ₄ 189,10	3:1	112-115	c
7h	C ₉ H ₁₇ NO ₄ 203,11	9:1	152-156	C: 53,19; H: 8,43; N: 6,89 C: 52,71; H: 8,80; N: 6,84

^aDeterminado por integração do espectro de RMN ¹³C; ^bCompostos que não apresentaram diastereoisômeros; ^cDados não obtidos.

Tabela 11 – Dados de CG-EM e infravermelho dos compostos **7a-h**.

Composto	CG-EM m/z (M ⁺ , %), EI (70 Ev)	Infravermelho (cm ⁻¹) ^a
7a	117 (M ⁺ - 44[CONH ₂], 57); 89 (36); 71 (100); 55 (16).	3423 (ν _{as-NH}), 3239 (ν _{s-NH}), 2500-3500 (ν _{OH}), 1723 (ν _{CO-ácido}), 1645 (ν _{CO-amida}).
7b	131 (M ⁺ - 44[CONH ₂]; 48,6); 85 (100); 57 (67,6).	3390 (ν _{as-NH}), 3271 (ν _{s-NH}), 2500-3500 (ν _{OH}), 1737 (ν _{CO-ácido}), 1648 (ν _{CO-amida}).
7c	70 (M ⁺ - 89[CONH ₂ + CO ₂ H], 100); 55 (3).	3416 (ν _{as-NH}), 3244 (ν _{s-NH}), 2500-3500 (ν _{OH}), 1709 (ν _{CO-ácido}), 1641 (ν _{CO-amida}).
7d	84 (M ⁺ - 89[CONH ₂ + CO ₂ H], 100); 55 (90,5).	3442 (ν _{as-NH}), 3288 (ν _{s-NH}), 2500-3500 (ν _{OH}), 1689 (ν _{CO-ácido}), 1649 (ν _{CO-amida}).
7e	131 (M ⁺ - 44[CONH ₂], 13,3); 117 (10,4); 89 (100); 71 (62); 55 (13,3).	b
7f	145 (M ⁺ - 44[CONH ₂], 9,5); 117 (12,4); 89 (100); 72 (37); 57 (63,8).	3436 (ν _{as-NH}), 3281 (ν _{s-NH}), 2500-3500 (ν _{OH}), 1717 (ν _{CO-ácido}), 1653 (ν _{CO-amida}).
7g	145 (M ⁺ - 44[CONH ₂], 14,3); 103 (79); 85 (100); 57 (42).	3454 (ν _{as-NH}), 3272 (ν _{s-NH}), 2500-3500 (ν _{OH}), 1721 (ν _{CO-ácido}), 1651 (ν _{CO-amida}).
7h	159 (M ⁺ - 44[CONH ₂], 5,7); 131 (7,6); 103 (87,6); 85 (79); 57 (100).	3455 (ν _{as-NH}), 3273 (ν _{s-NH}), 2500-3500 (ν _{OH}), 1719 (ν _{CO-ácido}), 1649 (ν _{CO-amida}).

^aEspectro de infravermelho do composto em KBr (pastilha); ^bDado não obtido.

Tabela 12 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 7a-h.

Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
	<p>1,11 (t, 3H, $J_{\text{H6-H5}}= 7,0$, H-6); 2,38 (d/d, 1H, $J_{\text{H2-H2}}= 16,0$, $J_{\text{H2-H3}}= 9,0$, H-2); 2,59 (d/d, 1H, $J_{\text{H2'-H2}}= 15,7$, $J_{\text{H2'-H3}}= 4,0$, H-2'); 3,33-3,60 (m, 2H, H-5); 3,95 (d/d, 1H, $J_{\text{H3-H2}}= 8,7$, $J_{\text{H3-H2}}= 4,0$, H-3); 7,25 (s, 1H, NH_2); 7,34 (s, 1H, NH_2); 12,25 (s, 1H, OH).</p>
7a	<p>15,10 (C-6); 38,16 (C-2); 65,56 (C-5); 76,66 (C-3); 171,90 (C-4); 173,51 (C-1).</p>
	<p>0,96 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}}= 6,8$, H-7); 1,11 (t, 3H, $J_{\text{H6-H5}}= 7,0$, H-6); 2,71-2,83 (m, 1H, H-2); 3,29-3,44 (m, 1H, H-5); 3,49-3,64 (m, 1H, H-5'); 4,02 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}}= 3,6$, H-3); 7,29 (s, 1H, NH_2); 7,34 (s, 1H, NH_2); 12,32 (s, 1H, OH).</p>
7b	<p>10,25 (C-7); 15,01 (C-6); 41,43 (C-2); 66,29 (C-5); 80,33 (C-3); 173,05 (C-4); 174,77 (C-1).</p>
	<p>2,02-2,13 (m, 2H, H-4); 3,13-3,24 (m, 1H, H-3); 3,71-3,82 (m, 1H, H-5); 3,98-4,09 (m, 1H, H-5'); 4,31 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}= 8,0$, H-2); 7,17 (s, 2H, NH_2); 12,19 (s, 1H, OH).</p>
7c	<p>29,32 (C-4); 46,45 (C-3); 67,91 (C-5); 79,41 (C-2); 172,39 (C-7); 173,17 (C-6).</p>
7c'	<p>2,02-2,13 (m, 2H, H-4); 3,13-3,24 (m, 1H, H-3); 3,71-3,82 (m, 1H, H-5); 3,98-4,09 (m, 1H, H-5'); 4,31 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}= 8,0$, H-2); 7,17 (s, 2H, NH_2); 12,19 (s, 1H, OH).</p>
<p>29,28 (C-4); 46,52 (C-3); 66,28 (C-5); 79,37 (C-2); 172,58 (C-7); 173,38 (C-6).</p>	
	<p>1,37-1,61 (m, 2H, H-5); 1,68-1,85 (m, 1H, H-4); 2,01-2,10 (m, 1H, H-4'); 2,86-2,87 (m, 1H, H-3); 3,41-3,53 (m, 2H, H-6); 3,87 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}= 2,0$, H-2); 6,96 (s, 1H, NH_2); 7,14 (s, 1H, NH_2); 12,15 (s, 1H, OH).</p>
7d	<p>22,58 (C-5); 25,01 (C-4); 40,46 (C-3); 67,31 (C-6); 76,32 (C-2); 172,53 (C-8); 173,10 (C-7).</p>

Tabela 12 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 7a-h (continuação).

Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
	<p>1,07 (d, 3H, J_{H6-H5} = 6,0, H-6); 1,11 (d, 3H, J_{H7-H5} = 6,0, H-7); 2,35 (d/d, 1H, $J_{H2-H2'}$ = 15,6, J_{H2-H3} = 9,2, H-2); 2,56 (d/d, 1H, $J_{H2'-H2}$ = 15,6, $J_{H2'-H3}$ = 3,6, H-2'); 3,59 (sep, 1H, $J_{H5-H6,H7}$ = 6,0, H-5); 4,02 (d/d, 1H, J_{H3-H2} = 9,0, J_{H3-H2} = 4,0, H-3); 7,24 (s, 1H, NH₂); 7,26 (s, 1H, NH₂); 12,32 (s, 1H, OH).</p>
7e	<p>21,64 (C-6); 22,34 (C-7); 38,63 (C-2); 71,26 (C-5); 74,49 (C-3); 171,79 (C-4); 173,94 (C-1).</p>
	<p>0,82 (t, 3H, J_{H7-H6} = 7,4, H-7); 1,03-1,08 (m, 3H, H-8); 1,26-1,63 (m, 2H, H-6); 2,32-2,63 (m, 2H, H-2); 3,30-3,44 (m, 1H, H-5); 3,98-4,09 (m, 1H, H-3); 7,20 (s, 1H, NH₂); 7,23 (s, 1H, NH₂); 12,26 (s, 1H, OH).</p>
7f	<p>9,65 (C-7); 18,64 (C-8); 28,93 (C-6); 38,64 (C-2); 74,51 (C-5); 75,97 (C-3); 171,75 (C-4); 173,73 (C-1).</p>
7f'	<p>0,81 (t, 3H, J_{H7-H6} = 7,2, H-7); 1,03-1,08 (m, 3H, H-8); 1,26-1,63 (m, 2H, H-6); 2,32-2,63 (m, 2H, H-2); 3,30-3,44 (m, 1H, H-5); 3,98-4,09 (m, 1H, H-3); 7,20 (s, 1H, NH₂); 7,23 (s, 1H, NH₂); 12,26 (s, 1H, OH).</p>
7f'	<p>9,44 (C-7); 19,39 (C-8); 28,31 (C-6); 38,52 (C-2); 74,96 (C-5); 76,73 (C-3); 171,85 (C-4); 174,09 (C-1).</p>
	<p>0,92-1,12 (m, 9H, H-6, H-7 e H-8); 2,47-2,61 (m, 1H, H-2); 3,44-3,62 (m, 1H, H-5); 3,80 (d, 1H, J_{H3-H2} = 8,2, H-3); 7,22 (s, 1H, NH₂); 7,34 (s, 1H, NH₂).^d</p>
7g	<p>12,93 (C-8); 21,50 (C-7); 22,57 (C-6); 42,81 (C-2); 71,18 (C-5); 79,72 (C-3); 173,18 (C-4); 174,91 (C-1).</p>
7g'	<p>0,92-1,12 (m, 9H, H-6, H-7 e H-8); 2,47-2,61 (m, 1H, H-2); 3,44-3,62 (m, 1H, H-5); 4,08 (d, 1H, J_{H3-H2} = 3,8, H-3); 7,13 (s, 1H, NH₂); 7,22 (s, 1H, NH₂).^d</p>
7g'	<p>10,28 (C-8); 21,75 (C-7); 22,22 (C-6); 41,73 (C-2); 72,02 (C-5); 78,28 (C-3); 173,66 (C-4); 174,83 (C-1).</p>

Tabela 12 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **7a-h** (continuação).

Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
<p>7h</p>	<p>0,78-0,85 (m, 3H, H-7); 0,96-1,07 (m, 6H, H-8 e H-9); 1,28-1,54 (m, 2H, H-6); 2,52-2,63 (m, 1H, H-2); 3,24-3,39 (m, 1H, H-5); 3,78-3,85 (m, 1H, H-3); 7,26 (s, 1H, NH₂); 7,36 (s, 1H, NH₂).^d</p> <hr/> <p>9,57 (C-7); 12,90 (C-8); 18,40 (C-9); 29,03 (C-6); 42,71 (C-2); 75,67 (C-5); 79,67 (C-3); 172,77 (C-4); 174,91 (C-1).</p>
7h'	<p>0,78-0,85 (m, 3H, H-7); 0,96-1,07 (m, 6H, H-8 e H-9); 1,28-1,54 (m, 2H, H-6); 2,52-2,63 (m, 1H, H-2); 3,24-3,39 (m, 1H, H-5); 3,78-3,85 (m, 1H, H-3); 7,26 (s, 1H, NH₂); 7,36 (s, 1H, NH₂).^d</p> <hr/> <p>9,38 (C-7); 12,74 (C-8); 19,51 (C-9); 28,26 (C-6); 42,63 (C-2); 76,59 (C-5); 80,16 (C-3); 173,20 (C-4); 174,82 (C-1).</p>

^aOs dados de RMN ^1H e ^{13}C dos diastereoisômeros estão designados pelo sinal (''); ^bEspectros registrados a 200 MHz em DMSO- d_6 com exceção do composto **7e** que foi registrado a 400 MHz; ^cEspectros de ^{13}C registrados a 100 MHz para os compostos **7a**, **7e** e **7f** e a 50 MHz para os demais compostos; ^dNão foi visualizado o sinal do OH.

Os espectros de ^1H dos compostos **7a-h** são caracterizados pela presença do sinal referente aos hidrogênios do grupo NH₂ que pode aparecer como um singlete alargado com integral igual a dois hidrogênios ou como dois singletos alargados com integral igual a um hidrogênio cada, dependendo do composto analisado. A Figura 11 representa o espectro de ^1H do composto **7a**. O sinal do hidrogênio ácido (OH) é o mais desblindado ocorrendo em 12,25 ppm, o segundo sinal em campo baixo, referente aos hidrogênios do grupo NH₂ aparece como dois singletos alargados a 7,25 e 7,34 ppm. O sinal de H-3 ocorre como um dubleto de dubletos (d/d) devido ao acoplamento de 8,7 Hz com o hidrogênio diastereotópico H-2 e 4,0 Hz com o hidrogênio diastereotópico H-2'. Semelhantemente, observa-se dois dubletos de dubletos a cerca de 2,50 ppm, sendo um d/d de acoplamento entre H-2 e H-2' de 16,0 Hz e entre H-2 e H-3 de 9,0 Hz e outro d/d com igual constante de acoplamento (J) entre H-2' e H-2 e com $J = 4,0$ Hz entre H-2' e H-3. O sinal de H-5 ocorre como

um multipeto na faixa de deslocamentos de 3,33-3,60 ppm e H-6 como um triplete a 1,11 ppm.

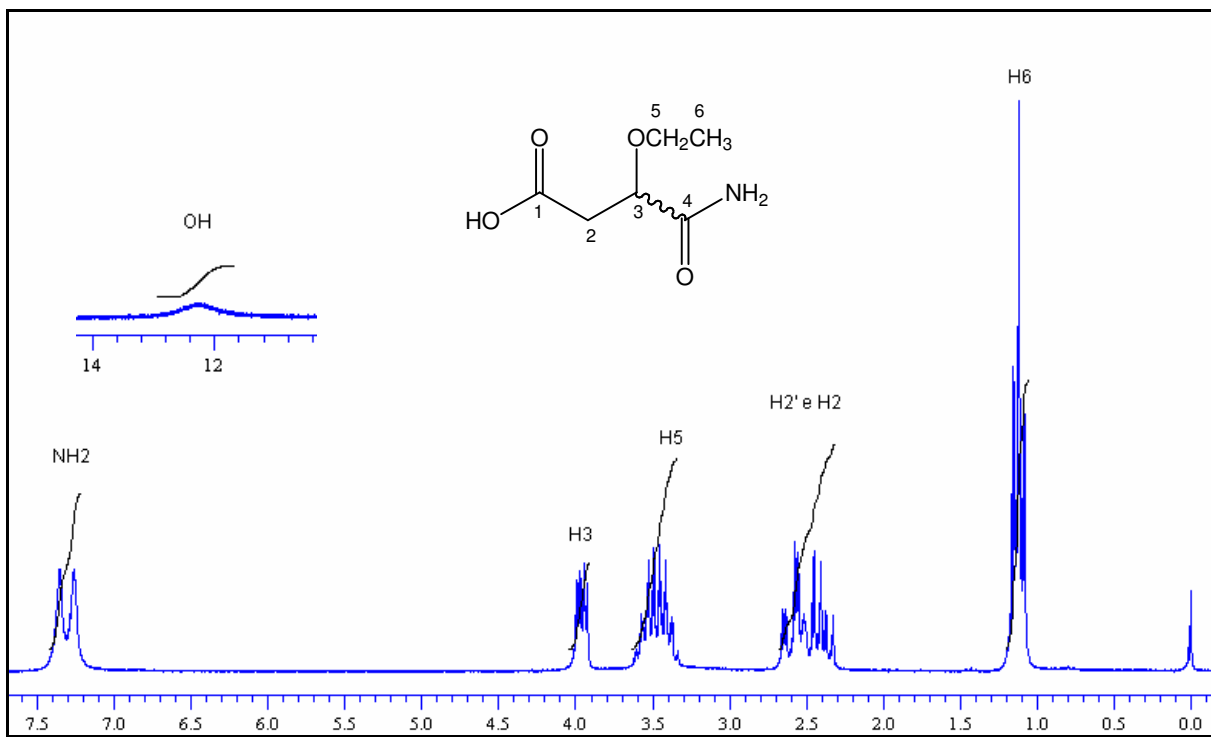


Figura 11 – Espectro de ^1H do composto **7a** a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de ^{13}C dos compostos **7a-h** também é caracterizado pela presença de sinais duplicados para os compostos que possuem diastereoisômeros. Para o composto **7a** que apresenta um centro estereogênico este fato não foi observado (Figura 12). A distribuição dos sinais dos carbonos segue a distribuição proposta para os espectros de ^{13}C dos ácidos **2a-h**, porém observa-se a existência de duas carbonilas, uma de amida (C-4) e outra de ácido (C-1) que ocorrem em deslocamentos químicos próximos a 173,51 e 171,90 ppm, respectivamente. Os carbonos C-3 e C-5 localizam-se em campo intermediário na faixa de 65,00 a 75,00 ppm, o carbono C-2 ocorre próximo ao sinal do dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$) a 38,16 ppm e o carbono C-6 em campo alto, ocorre em 15,10 ppm.

A estrutura dos compostos **7a-h** pôde ser comprovada através da realização dos experimentos de difração de Raios-X e espectroscopia no infravermelho. A difração de Raios-X do composto **7f** mostrou a formação do grupamento amídico, possivelmente por hidrólise da nitrila existente nos ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h**.

O experimento também mostrou que o composto **7f** apresenta uma cadeia carbônica alifática (Figura 13).

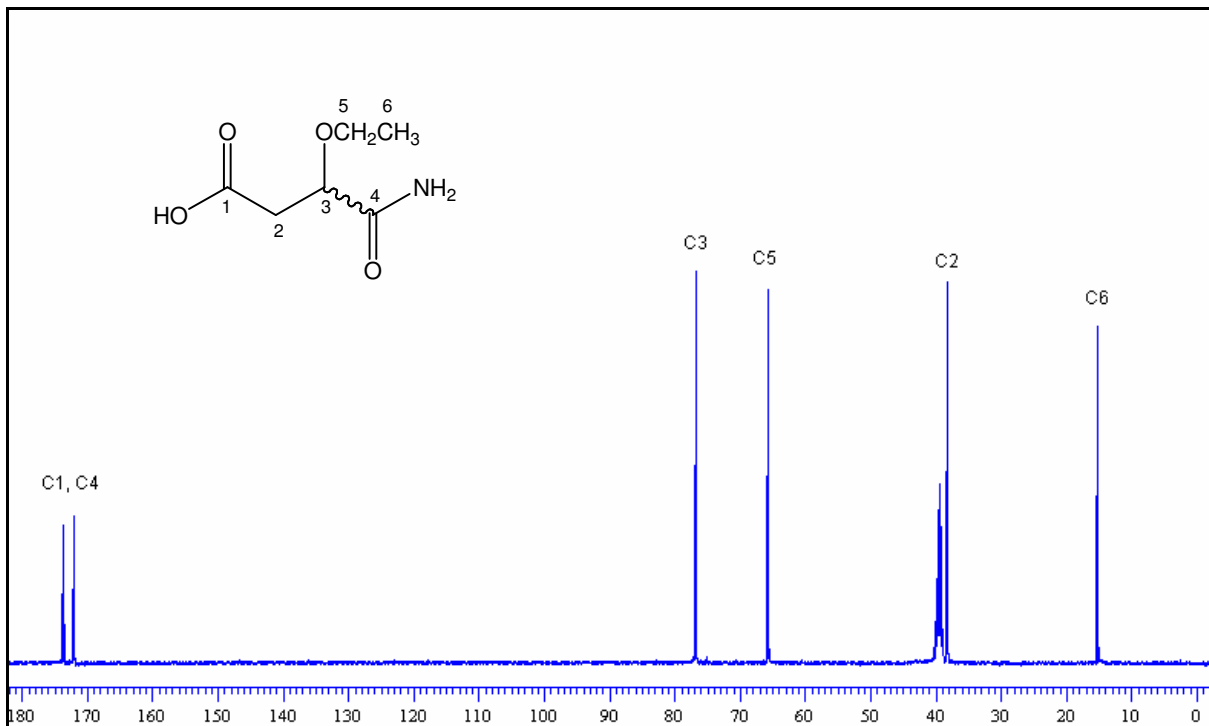


Figura 12 – Espectro de ^{13}C do composto **7a** a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.

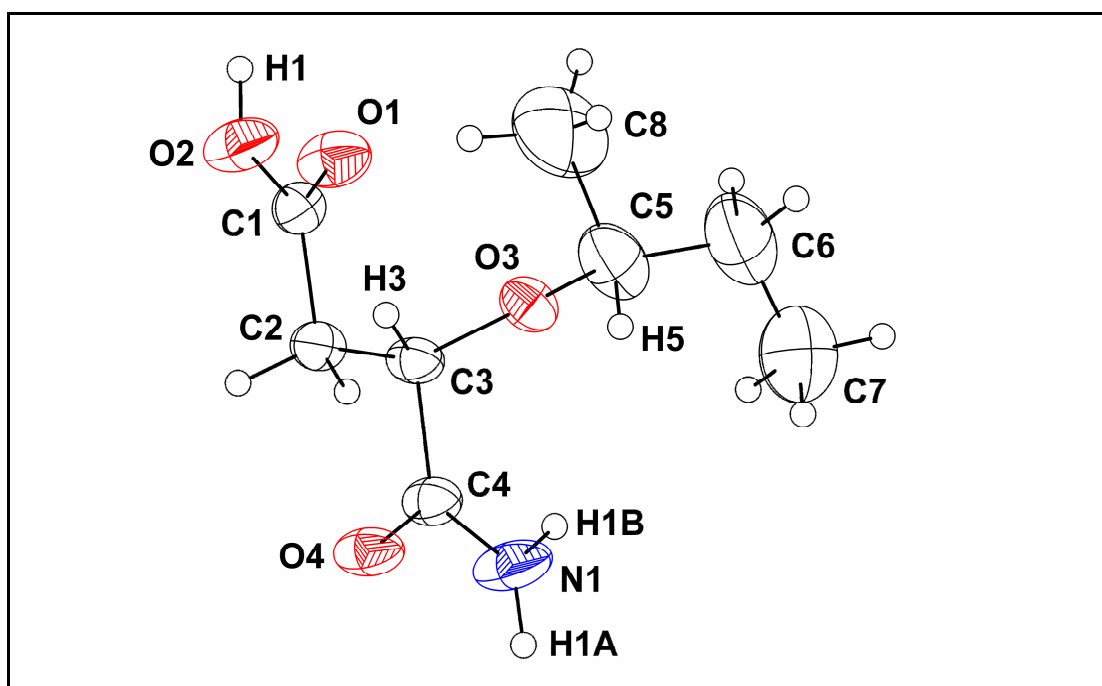


Figura 13 - Projeção da estrutura molecular do composto $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (**7f**).

Os espectros de infravermelho dos compostos **7a-h** exibiram bandas de absorção relativas às deformações axiais de NH, OH, e CO. Para o composto **7a** observa-se no espectro uma banda em 3423 cm^{-1} relativa à deformação axial assimétrica de NH ($\nu_{\text{as-NH}}$) e em 3239 cm^{-1} uma banda relativa à deformação axial simétrica de NH ($\nu_{\text{s-NH}}$). A visualização da banda correspondente a absorção de OH ($\nu_{\text{OH}} \sim 2500\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$) é prejudicada devido a ocorrência das bandas de absorção provenientes das deformações de NH que ocorrem em frequências aproximadas da absorção do OH e com maior intensidade. As deformações axiais relativas à absorção das carbonilas do grupo ácido ($\nu_{\text{CO-ácido}}$) e amídico ($\nu_{\text{CO-amida}}$) ocorrem, respectivamente, a 1723 cm^{-1} e 1645 cm^{-1} (Figura 14).

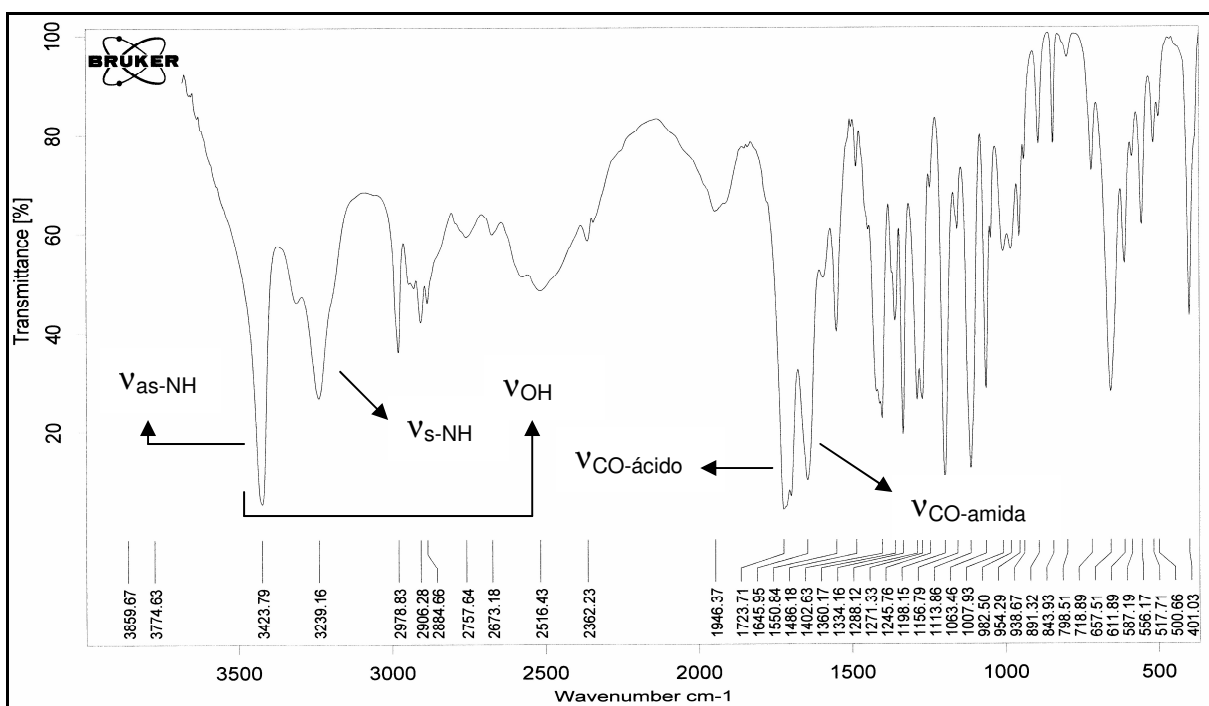


Figura 14 – Espectro de infravermelho do composto **7a**.

Os espectros de massas exibiram como picos mais intensos, os representados pelas fragmentações propostas no Esquema 40. Não foi possível à visualização do pico do íon molecular (M^+) nos espectros, sendo o pico de maior relação massa-carga (m/z) visualizado, o correspondente à perda do grupo CONH_2 ($M^+ - 44$). Outras possíveis fragmentações ocorrem devido à perda simultânea de CONH_2 e do grupo alquila ligado ao oxigênio e, pela perda simultânea de CO_2H e do

grupo alcoxila. A Figura 15 apresenta o espectro de massas do composto **7a** e o Esquema 40, as fragmentações propostas para este composto.

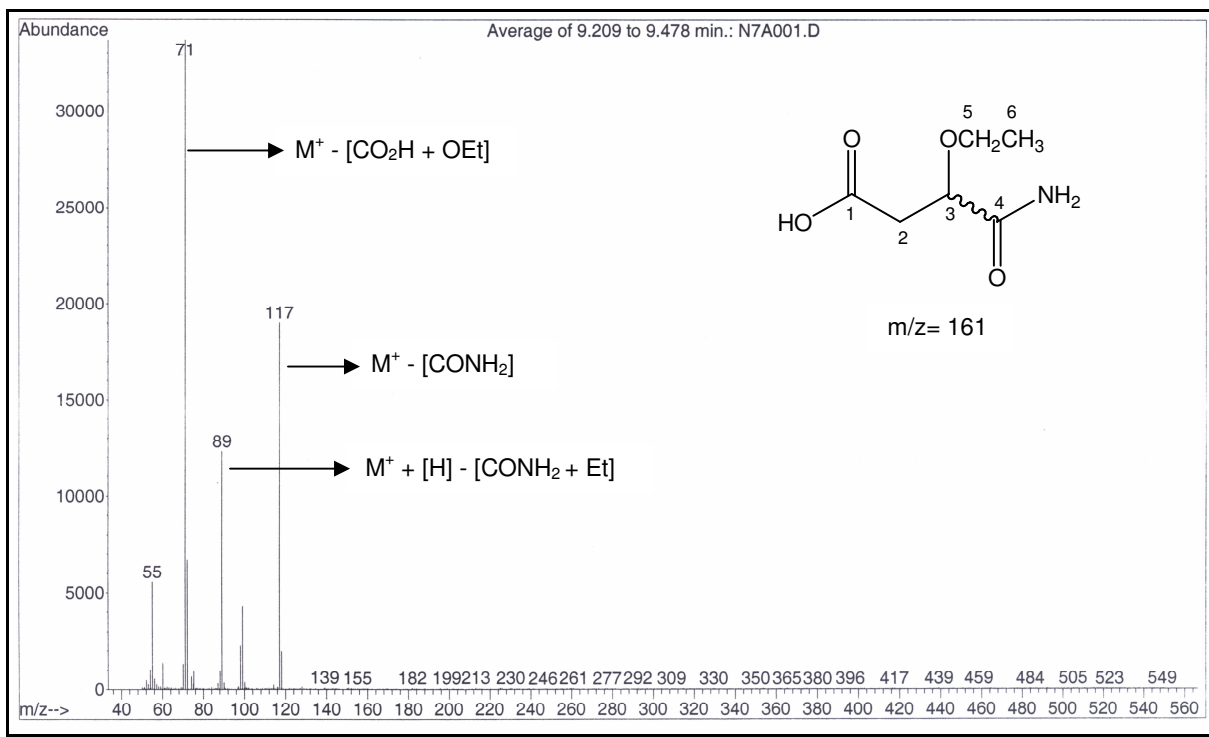
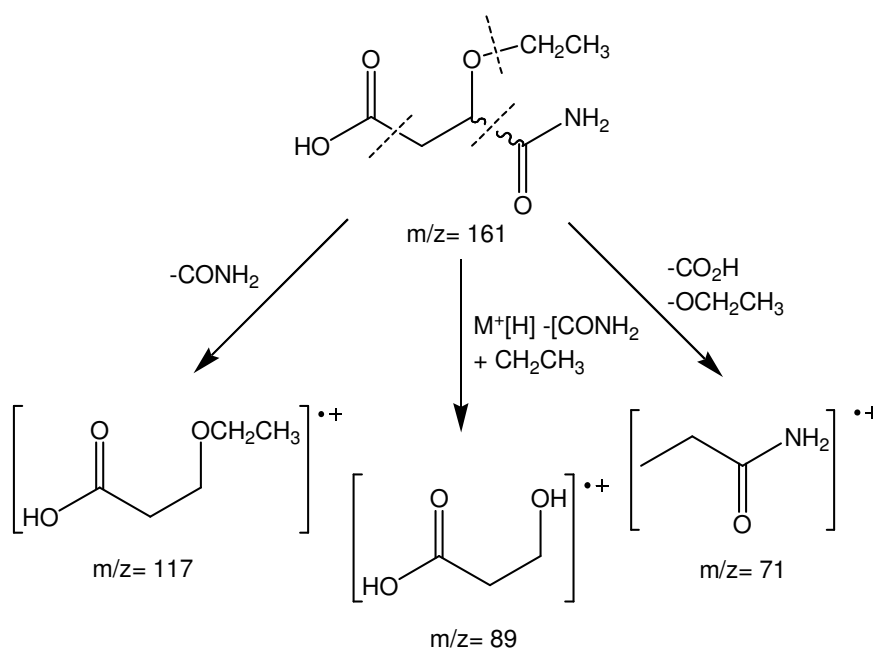


Figura 15 – Espectro de massas do composto **7a**.

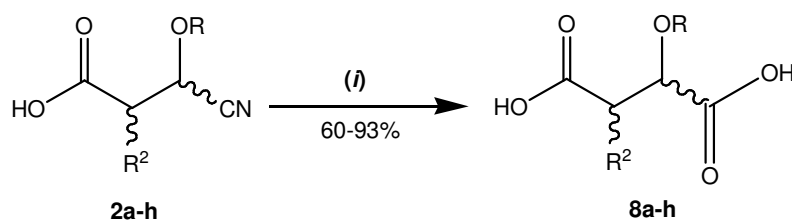
Esquema 40



3.7 Obtenção dos ácidos 2-alcoxibutanodióicos **8a-h** e tetraidrofuran(2H-piran)-2,3-dióicos **8c-d**

Os ácidos succínicos **8a-h** foram obtidos através de reação de hidrólise total dos ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h**, quando submetidos a refluxo em solução de ácido clorídrico (HCl) por 2-12 horas (Esquema 41 e Tabela 13). Inicialmente adicionou-se água ao ácido β -cianocarboxílico de partida e aqueceu-se levemente até que a mistura ficasse homogênea. Após, adicionou-se o HCl e acoplou-se condensador de refluxo ao sistema reacional, aquecendo a mistura a 100°C. Foi empregado um mililitro de HCl concentrado para cada dois equivalentes do reagente de partida (ácido β -cianocarboxílico) que já se encontrava dissolvido em dez mililitros de água destilada.

Esquema 41



2,8	R	R ²
a	Et	H
b	Et	Me
c		-(CH ₂) ₂ -
d		-(CH ₂) ₃ -

2,8	R	R ²
e	<i>iso</i> -Pr	H
f	<i>sec</i> -Bu	H
g	<i>iso</i> -Pr	Me
h	<i>sec</i> -Bu	Me

(i): H₂O/HCl, 100°C, 2-12h.

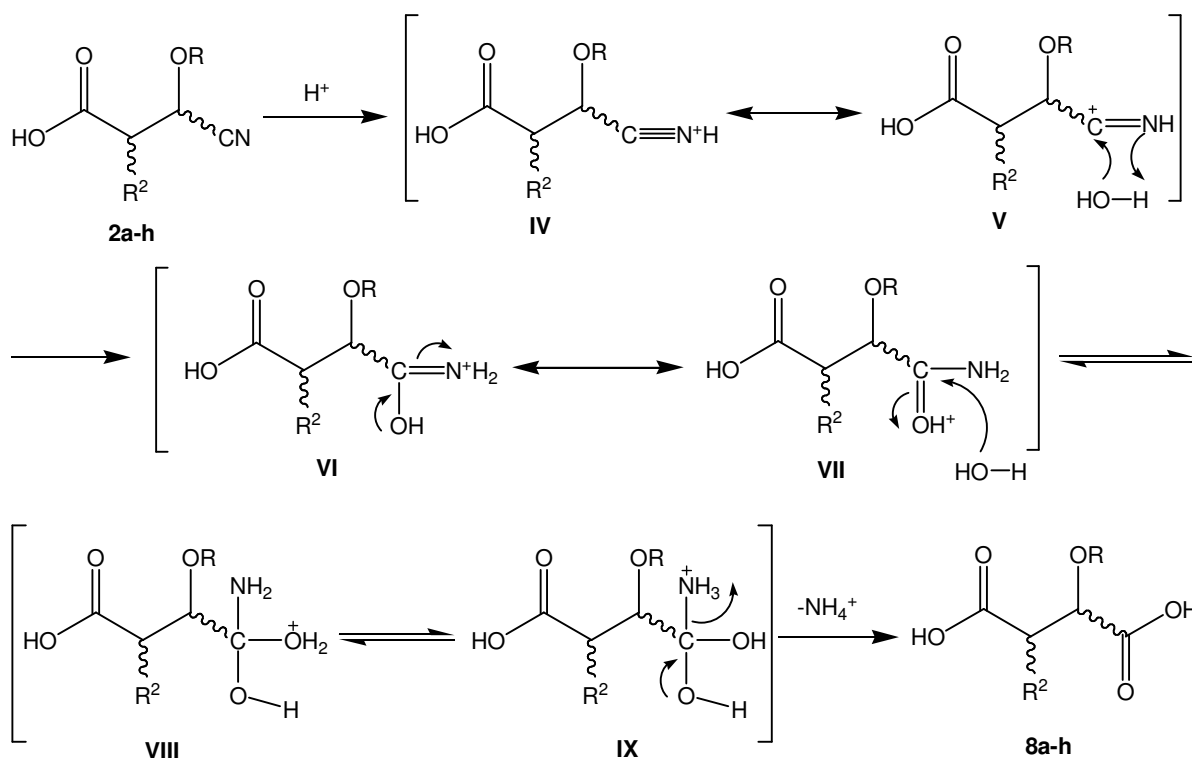
O objetivo inicial deste tipo de reação era promover a ciclização intramolecular dos ácidos β -cianocarboxílicos sintetizados anteriormente para obtenção de succinimidas,^{7a} porém a reação promoveu a transformação do grupo -CN diretamente na função ácida (-CO₂H), sem o isolamento do produto de hidrólise parcial, quando o grupo ciano foi transformado na função amida (compostos **7a-h**).

Os compostos **8a-h** foram isolados do meio reacional por extração com acetato de etila, sendo obtidos como sólidos ou óleos pastosos em bons rendimentos. Os produtos foram purificados através de recristalização em

clorofórmio/acetato quando sólidos, ou por filtração a quente com carvão ativo quando óleos. O produto **8b** foi obtido juntamente com uma pequena porcentagem (2%) do composto **9**,⁶³ uma maleimida identificada através de dados de CG-EM e RMN de ¹H e ¹³C.

O mecanismo proposto para a formação dos compostos **8a-h** envolve, primeiramente, a hidrólise do grupo ciano dos ácidos **2a-h** para amida³⁹ e, posteriormente, nova hidrólise do intermediário formado, fornecendo o ácido carboxílico. A protonação do nitrogênio do grupo ciano dos ácidos **2a-h** é favorecida pelo meio ácido da reação, que promove a formação das estruturas ressonantes **IV** e **V** (Esquema 42), as quais apresentam o grupo nitrila polarizado e o átomo de carbono do grupo -CN mais suscetível ao ataque nucleofílico da água. A adição de uma molécula de água à nitrila promove a formação de um tautômero de amida (**VI**) que em seguida passa para o estágio de amida protonada (**VII**). O ataque nucleofílico da água ao nitrogênio amídico da estrutura **VII** provoca a formação da função ácida e a liberação de amônia (Esquema 42).

Esquema 42



⁶³ (a) Eari, R. A.; Clough, F. W.; Townsend, L. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 1479. (b) Gill, G. B.; James, G. D.; Oates, K. V.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc.* **1993**, 21, 2567.

Possivelmente a formação do subproduto **9** tenha ocorrido por ciclização intramolecular da amida intermediária **VII** apresentada no Esquema 42, seguido de eliminação do grupo etoxila presente na estrutura do composto de partida, o que explica a formação da ligação maleimídica entre os carbonos 3 e 4 do heterociclo.

Os compostos **8b**, **8c**, **8d**, **8f** e **8g** apresentam dois centros estereogênicos e foram obtidos como misturas de diastereoisômeros nas proporções descritas na Tabela 13. O produto **8h** possui três centros estereogênicos e apresentou quatro diastereoisômeros. Como para os compostos apresentados anteriormente, os ácidos succínicos **8a-h** foram identificados por espectroscopia no infravermelho, CG-EM, RMN de ^1H e ^{13}C e análise elementar. Os dados obtidos encontram-se nas Tabelas 14 e 15.

Tabela 13 – Tempo reacional, proporção de diastereoisômeros, rendimento, características e ponto de fusão dos compostos **8a-h**.

Composto	Tempo reacional (h)	Proporção de diastereoisômeros ^a	Rendimento (%) ^b	Características ou P. F. (°C)
8a	2	-	88	80-84
8b	2	3:2	60 ^c	óleo
8c	12	9:1	61	óleo
8d	2	1:1	71	93-97
8e	2	-	80	90-93
8f	2	3:2	93	80-84
8g	2	2:1	72	óleo
8h	2	2:1:1:1	68	óleo

^aDeterminado por integração do espectro de RMN ^{13}C , ^bRendimento da mistura de diastereoisômeros; ^cRendimento da mistura de compostos **8b** e **9**.

Tabela 14 – Fórmula molecular/peso molecular, dados de CG-EM, infravermelho e análise elementar dos compostos **8a-h**.

Composto	FM/ PM (g/mol)	CG-EM m/z (M^+ , %), EI (70 Ev)	Infravermelho (cm^{-1}) ^a Análise Elementar ^b
8a	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$ 162,05	117 (M^+ - 45[CO_2H], 31,4); 89 (43,8); 71 (100); 55 (30,4).	2500-3500 (ν_{OH} e ν_{CH}), 1724 (ν_{CO}). C: 44,45; H: 6,22 C: 44,21; H: 6,34

Tabela 14 – Fórmula molecular/peso molecular, dados de CG-EM, infravermelho e análise elementar dos compostos **8a-h** (continuação).

Composto	FM/ PM (g/mol)	CG-EM m/z (M ⁺ ,%), EI (70 Ev)	Infravermelho (cm ⁻¹) ^a Análise Elementar ^b
8b	C ₇ H ₁₂ O ₅ 176,06	131 (M ⁺ - 45[CO ₂ H], 33,3); 103 (20); 85 (100); 57 (45,7).	2500-3500 (ν _{OH} e ν _{CH}), 1721 (ν _{CO}). ^c e
8c	C ₆ H ₆ O ₅ 160,03	d	e
8d	C ₇ H ₁₀ O ₅ 174,05	129 (M ⁺ - 45[CO ₂ H], 58,5); 83 (62,3); 55 (100).	2500-3500 (ν _{OH} e ν _{CH}), 1722 (ν _{CO}). C: 48,28; H: 5,79 C: 48,28; H: 5,92
8e	C ₇ H ₁₂ O ₅ 176,06	131 (M ⁺ - 45[CO ₂ H], 9,5); 89 (100); 71 (55,2); 55 (11).	2500-3500 (ν _{OH} e ν _{CH}), 1717 (ν _{CO}). C: 47,72; H: 6,87 C: 46,87; H: 7,06
8f	C ₈ H ₁₄ O ₅ 190,08	d	2500-3500 (ν _{OH} e ν _{CH}), 1702 (ν _{CO}). C: 50,52; H: 7,42 C: 50,01; H: 7,68
8g	C ₈ H ₁₄ O ₅ 190,08	145 (M ⁺ - 45[CO ₂ H], 10,5); 103 (82); 85 (100); 74 (8,5); 57 (23,8).	e
8h	C ₉ H ₁₆ O ₅ 204,09	159 (M ⁺ - 45[CO ₂ H], 5,7); 157 (30); 103 (100); 85 (84); 57 (58).	e
9	C ₅ H ₅ NO ₂ 111,03	111 (M ⁺ , 3); 86 (63,8); 58 (100).	2500-3500 (ν _{OH} e ν _{CH}), 1721 (ν _{CO}). ^c e

^aEspectro de infravermelho do composto em KBr (pastilha); ^bAnálise Elementar C,H,N: Valor calculado/valor experimental. ^cDados da mistura de compostos **8b** e **9**; ^dVerificado a decomposição do produto durante o experimento de CG-EM; ^eDado não obtido.

Tabela 15 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 8a-h.

Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
<p style="text-align: center;">8a</p>	<p>1,08 (t, 3H, $J_{\text{H6-H5}} = 7,0$, H-6); 2,47 (d/d, 1H, $J_{\text{H3-H3}} = 15,9$, $J_{\text{H3-H2}} = 8,2$, H-3); 2,64 (d/d, 1H, $J_{\text{H3'-H3}} = 16,0$, $J_{\text{H3'-H2}} = 4,6$, H-3'); 3,32-3,47 (m, 1H, H-5); 3,52-3,67 (m, 1H, H-5'); 4,09 (d/d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 7,9$, $J_{\text{H2-H3}} = 4,8$, H-2); 12,57 (s, 2H, OH).</p>
<p style="text-align: center;">8b</p>	<p>1,00-1,04 (m, 3H, H-7); 1,06-1,10 (m, 3H, H-6); 2,65-2,72 (m, 1H, H-3); 3,31-3,40 (m, 2H, H-5); 3,88 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 6,8$, H-2); 12,74 (s, 2H, OH).</p>
8b'	<p>1,00-1,04 (m, 3H, H-7); 1,06-1,10 (m, 3H, H-6); 2,73-2,80 (m, 1H, H-3); 3,53-3,66 (m, 2H, H-5); 4,13 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 4,4$, H-2); 12,74 (s, 2H, OH).</p>
<p style="text-align: center;">8c</p>	<p>1,94-2,25 (m, 2H, H-4); 3,07-3,17 (m, 1H, H-3); 3,77-3,96 (m, 2H, H-5); 4,48 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 5,0$, H-2).^d</p>
8c'	<p>1,94-2,25 (m, 2H, H-4); 3,45-3,55 (m, 1H, H-3); 3,77-3,96 (m, 2H, H-5); 5,05 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 4,6$, H-2).^d</p>
	<p>28,74 (C-4); 48,68 (C-3); 68,71 (C-5); 78,76 (C-2); 172,09 (C-6); 173,09 (C-7).</p>

Tabela 15 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a-h** (continuação).

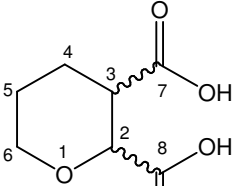
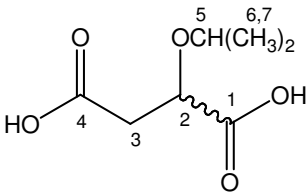
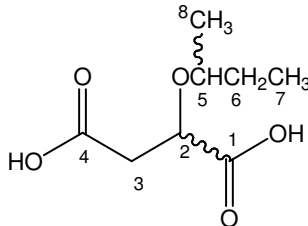
Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
 <p style="text-align: center;">8d</p>	<p>1,45-1,61 (m, 2H, H-5); 1,96-2,07 (m, 2H, H-4); 2,84-2,88 (m, 1H, H-3); 3,35-3,53 (m, 2H, H-6); 3,96 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}=9,2$, H-2); 11,87 (s, 2H, OH).</p> <p>23,99 (C-5); 25,68 (C-4); 41,55 (C-3); 66,57 (C-6); 76,78 (C-2); 171,04 (C-7); 174,18 (C-8).</p>
8d'	<p>1,45-1,61 (m, 2H, H-5); 1,67-1,83 (m, 2H, H-4); 2,44-2,56 (m, 1H, H-3); 3,75-3,91 (m, 2H, H-6); 4,12 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}=3,4$, H-2); 11,87 (s, 2H, OH).</p> <p>22,81 (C-5); 24,25 (C-4); 43,13 (C-3); 66,96 (C-6); 74,95 (C-2); 171,29 (C-7); 172,86 (C-8).</p>
 <p style="text-align: center;">8e</p>	<p>1,03 (d, 3H, $J_{\text{H7-H5}}=6,2$, H-7); 1,07 (d, 3H, $J_{\text{H6-H5}}=6,2$, H-6); 2,41 (d/d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}}=15,8$, $J_{\text{H3-H2}}=8,6$, H-3); 2,61 (d/d, 1H, $J_{\text{H3'-H3}}=15,9$, $J_{\text{H3'-H2}}=4,6$, H-3'); 3,63 (sep, 1H, $J_{\text{H5-H6,H7}}=6,0$, H-5); 4,17 (d/d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}=8,5$, $J_{\text{H2-H3}}=4,4$, H-2); 12,33 (s, 2H, OH).</p> <p>21,21 (C-7); 22,62 (C-6); 38,07 (C-3); 71,07 (C-5); 72,62 (C-2); 171,30 (C-4); 173,16 (C-1).</p>
 <p style="text-align: center;">8f</p>	<p>0,77-0,87 (m, 3H, H-7); 1,01-1,08 (m, 3H, H-8); 1,28-1,54 (m, 2H, H-6); 2,44 (d/d, 1H, $J_{\text{H3-H3'}}=15,8$, $J_{\text{H3-H2}}=8,2$, H-3); 2,63 (d/d, 1H, $J_{\text{H3'-H3}}=15,7$, $J_{\text{H3'-H2}}=4,6$, H-3'); 3,43 (sex, 1H, $J_{\text{H5-H6,H8}}=6,0$, H-5); 4,13-4,22 (m, 1H, H-2); 12,46 (s, 2H, OH).</p> <p>9,67 (C-7); 18,48 (C-8); 29,31 (C-6); 38,23 (C-3); 72,71 (C-5); 75,88 (C-2); 171,50 (C-4); 173,20 (C-1).</p>

Tabela 15 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a-h** (continuação).

Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
<p>8f'</p>	<p>0,77-0,87 (m, 3H, H-7); 1,01-1,08 (m, 3H, H-8); 1,28-1,54 (m, 2H, H-6); 2,44 (d/d, 1H, $J_{\text{H3-H3}'} = 15,8$, $J_{\text{H3-H2}} = 8,2$, H-3); 2,63 (d/d, 1H, $J_{\text{H3'-H3}} = 15,7$, $J_{\text{H3'-H2}} = 4,6$, H-3'); 3,43 (sex, 1H, $J_{\text{H5-H6,H8}} = 6,0$, H-5); 4,13-4,22 (m, 1H, H-2); 12,46 (s, 2H, OH).</p>
<p>8g</p>	<p>0,97-1,10 (m, 9H, H-6, H-7 e H-8); 2,61-2,77 (m, 1H, H-3); 3,51-3,66 (m, 1H, H-5); 3,93 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 7,0$, H-2); 12,42 (s, 2H, OH).</p> <p>12,93 (C-8); 21,20 (C-7); 22,65 (C-6); 42,39 (C-3); 71,40 (C-5); 78,29 (C-2); 172,80 (C-4); 174,21 (C-1).</p>
8g'	<p>0,97-1,10 (m, 9H, H-6, H-7 e H-8); 2,61-2,77 (m, 1H, H-3); 3,51-3,66 (m, 1H, H-5); 4,20 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 4,6$, H-2); 12,42 (s, 2H, OH).</p> <p>11,01 (C-8); 21,07 (C-7); 22,77 (C-6); 41,82 (C-3); 71,31 (C-5); 76,55 (C-2); 173,06 (C-4); 174,21 (C-1).</p>
<p>8h</p>	<p>0,77-0,86 (m, 3H, H-7); 0,99-1,06 (m, 6H, H-9 e H-8); 1,29-1,50 (m, 2H, H-6); 2,61-2,78 (m, 1H, H-3); 3,32-3,43 (m, 1H, H-5); 3,95 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 7,2$, H-2); 12,54 (s, 2H, OH).</p> <p>9,47 (C-7); 12,84 (C-9); 18,20 (C-8); 29,13 (C-6); 42,42 (C-3); 75,81 (C-5); 78,14 (C-2); 172,48 (C-4); 174,19 (C-1).</p>

Tabela 15 – Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a-h** (continuação).

Composto ^a	RMN ^1H : δ (multiplicidade, nº H, J =Hz, identificação) ^b
	RMN ^{13}C : δ (identificação) ^c
<p>8h'</p>	<p>0,77-0,86 (m, 3H, H-7); 0,99-1,06 (m, 6H, H-9 e H-8); 1,29-1,50 (m, 2H, H-6); 2,61-2,78 (m, 1H, H-3); 3,32-3,43 (m, 1H, H-5); 3,91 (d, 1H, $J_{\text{H}2-\text{H}3}$ = 7,6, H-2); 12,54 (s, 2H, OH).</p>
8h''	<p>0,77-0,86 (m, 3H, H-7); 0,99-1,06 (m, 6H, H-9 e H-8); 1,29-1,50 (m, 2H, H-6); 2,61-2,78 (m, 1H, H-3); 3,32-3,43 (m, 1H, H-5); 4,20 (d, 1H, $J_{\text{H}2-\text{H}3}$ = 4,8, H-2); 12,54 (s, 2H, OH).</p>
8h'''	<p>0,77-0,86 (m, 3H, H-7); 0,99-1,06 (m, 6H, H-9 e H-8); 1,29-1,50 (m, 2H, H-6); 2,61-2,78 (m, 1H, H-3); 3,32-3,43 (m, 1H, H-5); 4,21 (d, 1H, $J_{\text{H}2-\text{H}3}$ = 4,8, H-2); 12,54 (s, 2H, OH).</p>
<p>9</p>	<p>2,10 (d, 3H, $J_{\text{H}6-\text{H}4}$ = 1,2, H-6); 6,46 (q, 1H, $J_{\text{H}4-\text{H}6}$ = 1,2, H-4); 12,74 (s, 1H, NH).</p> <p>16,86 (C-6); 106,84 (C-4); 116,23 (C-3); 151,07 (C-5); 165,84 (C-2).</p>

^aOs dados de RMN ^1H e ^{13}C dos diastereoisômeros estão designados pelo sinal (*); ^bEspectros registrados a 200 MHz em DMSO- d_6 , com exceção dos compostos **8b** e **8h** que foram registrados a 400 MHz; ^cEspectros registrados a 100 MHz, com exceção dos compostos **8c**, **8d** e **8g** que foram registrados a 50 MHz; ^dNão foi visualizado o sinal do OH.

Os espectros de ^1H dos compostos **8a-h** seguem as mesmas características dos produtos **7a-h** diferenciando basicamente pela ausência do sinal dos hidrogênios do grupo NH_2 da amida que ocorria em torno de 7,20 ppm. A Figura 16 apresenta o espectro de ^1H do composto **8f**. O sinal dos hidrogênios dos grupos ácidos ($-\text{CO}_2\text{H}$) ocorre em campo baixo em 12,46 ppm, os demais sinais aparecem em campo alto, começando pelo multipletto de H-2 formado pela sobreposição entre dois dubletos de dubletos (d/d) relativos aos acoplamentos com os hidrogênios diastereotópicos H-3 e H-3' dos diastereoisômeros deste produto. O sinal de H-5 aparece como um sexteto em 3,43 ppm devido ao acoplamento de 6,0 Hz com os hidrogênios H-6 e H-8. Na faixa de 2,44-2,63 ppm observa-se a sobreposição de quatro dubletos de dubletos. Um par de d/d representa o acoplamento entre os hidrogênios diastereotópicos H-3 e H-3' com uma constante de acoplamento (J) de 15,8 Hz e de 8,2 Hz entre H-3 e H-2; o outro d/d apresenta $J= 15,7$ Hz entre H-3' e H-3 e $J= 4,6$ Hz entre H-3' e H-2. O segundo par de d/d ocorre com as mesmas constantes de acoplamento e representam os sinais dos hidrogênios H-3 e H-3' do outro diastereoisômero do composto. Os sinais de H-6, H-8 e H-7 ocorrem como multipletos em uma faixa de deslocamentos químicos menores que 2,00 ppm.

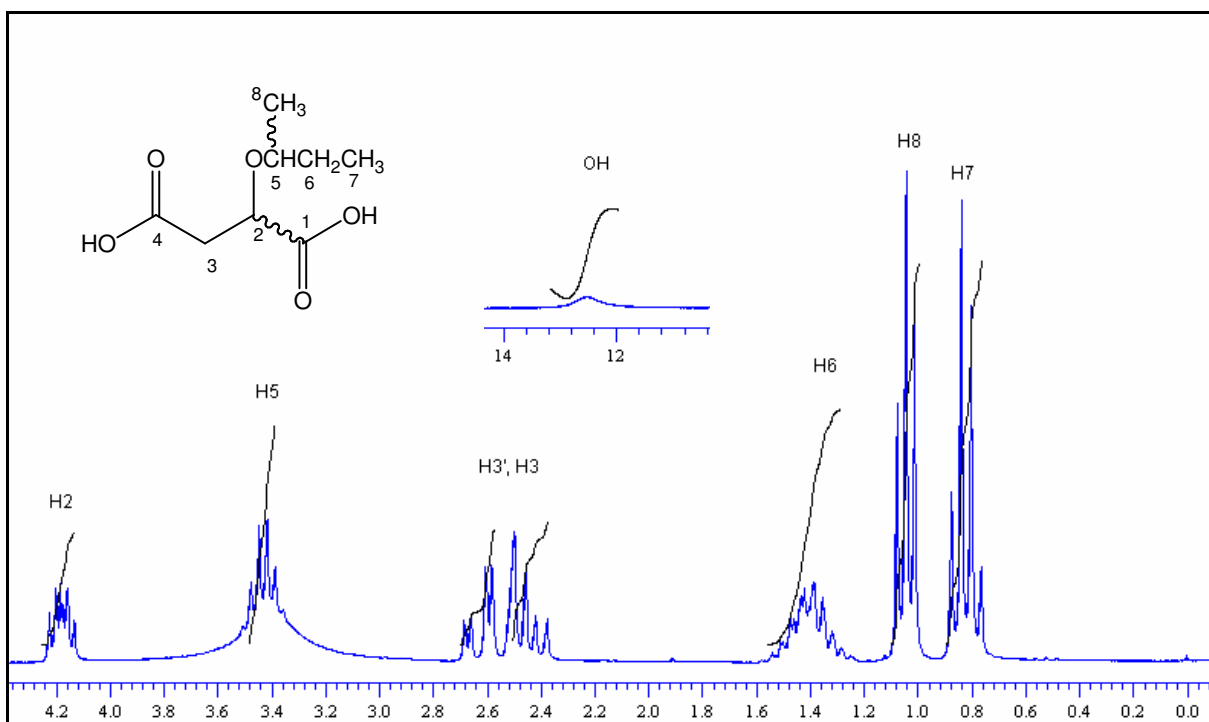


Figura 16 – Espectro de ^1H do composto **8f** a 200 MHz em $\text{DMSO}-d_6$.

Os espectros de ^{13}C dos compostos **8a-h** caracterizam-se pela presença de sinais duplicados para os compostos que possuem dois diastereoisômeros, fato observado para o composto **8f** que apresenta dois centros estereogênicos (Figura 17). Os sinais dos carbonos em campo baixo são relativos as carbonilas C-4 e C-1 na faixa de 171,00-173,00 ppm, seguido dos carbonos C-2 e C-5 ligados ao oxigênio que ocorrem em campo intermediário a aproximadamente 75,00 e 72,00 ppm, respectivamente. Os carbonos C-3, C-6, C-8 e C-7 localizam-se em campo alto em deslocamentos químicos menores que 40,00 ppm (Figura 17).

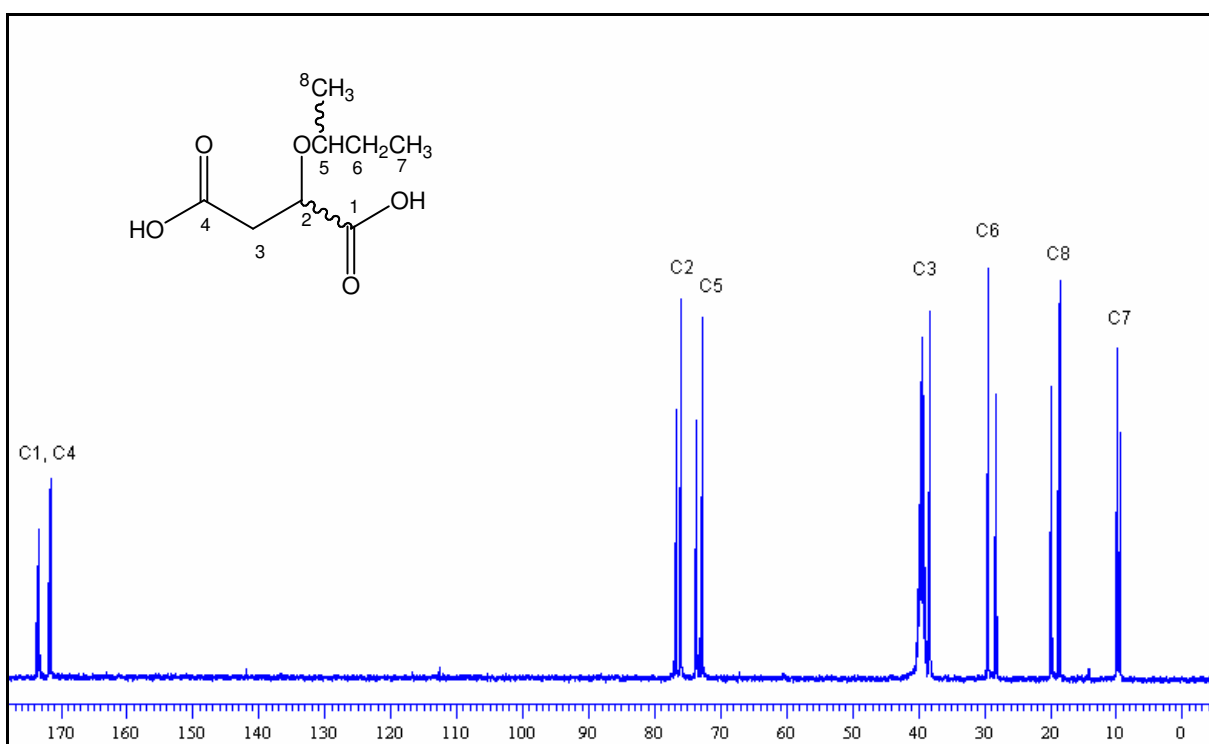


Figura 17 – Espectro de ^{13}C do composto **8f** a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.

Os espectros de infravermelho dos produtos exibiram bandas de absorção relativas as deformações axiais de OH e CO. Para o composto **8f**, observa-se no espectro uma banda alargada em uma faixa de freqüências que varia de 2500 a 3500 cm^{-1} , englobando as deformações axiais de OH (ν_{OH}) e CH (ν_{CH}). A banda formada pela absorção da deformação axial CO (ν_{CO}) ocorre a 1702 cm^{-1} e se destaca no espectro por ser a banda mais intensa (Figura 18).

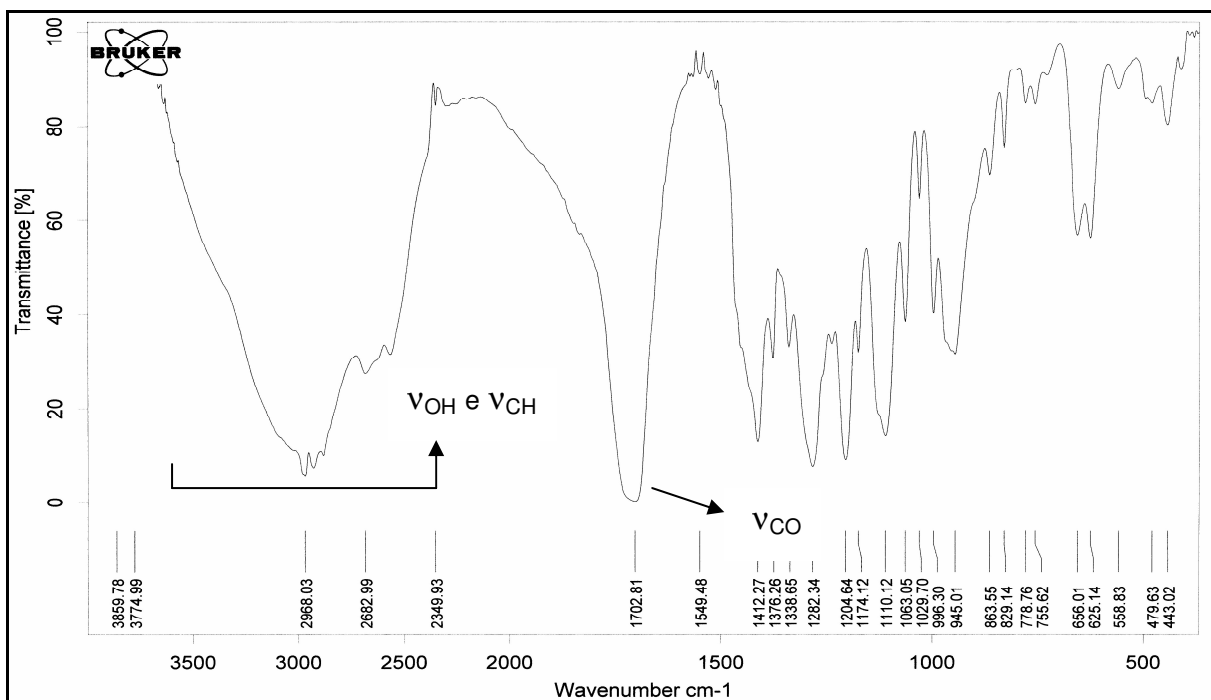


Figura 18 – Espectro de infravermelho do composto **8f**.

Os espectros de massas dos produtos **8a-h** são muito semelhantes aos espectros apresentados pelos compostos **7a-h**, isso engloba os picos formados pelas fragmentações dos compostos e os tempos de retenção dos produtos que também são bem próximos, conforme evidenciado na cromatografia gasosa. Esse fato vem comprovar a semelhança estrutural existente entre essas duas classes de compostos. A Figura 19 apresenta o espectro de massas do composto **8a** e o Esquema 43, as fragmentações propostas para este composto. O fragmento correspondente ao pico de maior massa ($m/z = 117$) é formado pela eliminação de um grupo $-CO_2H$ [$M^+ - 45$]. O pico base ($m/z = 71$) possivelmente seja formado pela perda dos dois grupos $-CO_2H$ mais um átomo de hidrogênio [$M^+ - 91$]. Ainda pode ser observada no espectro, a presença de outros sinais de menor intensidade, entre eles o de $m/z = 89$ formado pela perda de CO_2 e da etila do grupo etoxila [$M^+ - 73$].

Com o objetivo de comprovação estrutural dos ácidos succínicos **8a-h** através do experimento de CG-EM e melhor distinção de seus espectros de massas quando comparados com os espectros dos compostos **7a-h**, foi realizada a derivatização das funções ácidas dos ácidos succínicos com diazometano, produzindo diésteres metílicos. Os espectros de massas dos diésteres formados não apresentaram sinais de decomposição no cromatograma de íons totais como

observado anteriormente para os ácidos succínicos. Para os diésteres formados, também não foi possível a visualização do íon molecular, sendo um dos picos característicos, o formado pela eliminação do grupo $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, ao invés do grupo $-\text{CO}_2\text{H}$, visualizado nos espectros dos produtos **8a-h**. A Figura 20 apresenta o espectro de massas do diéster obtido pela derivatização do composto **8a** e o Esquema 44, as possíveis fragmentações para este produto.

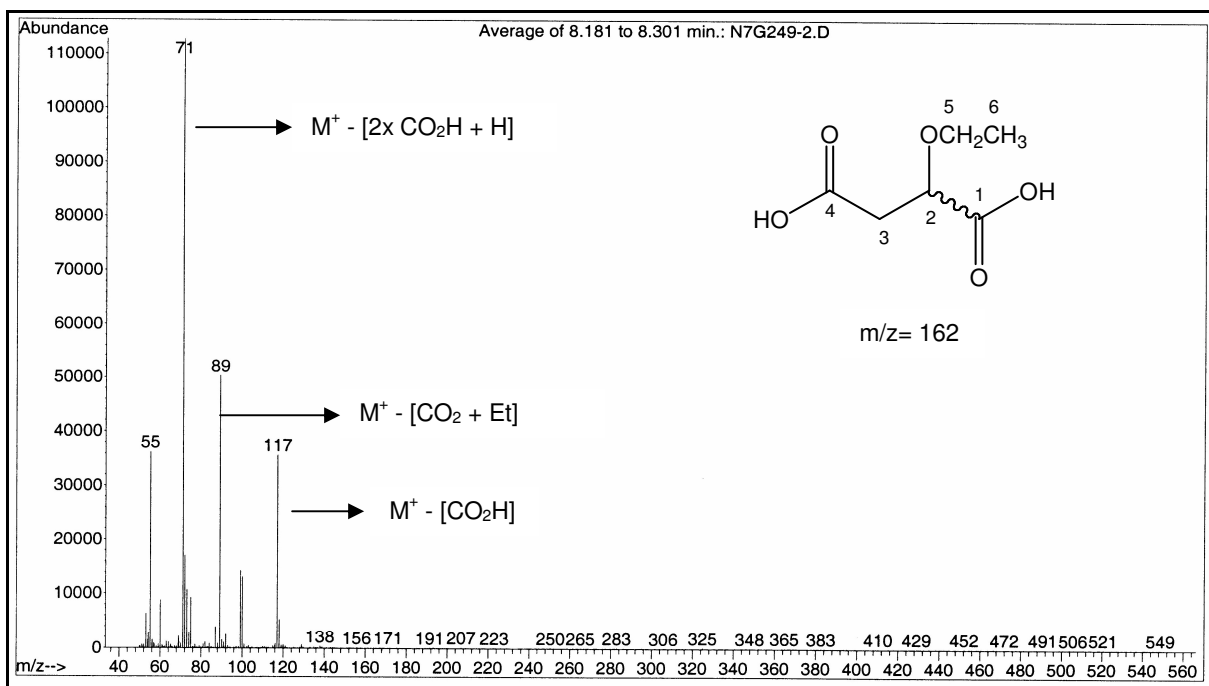
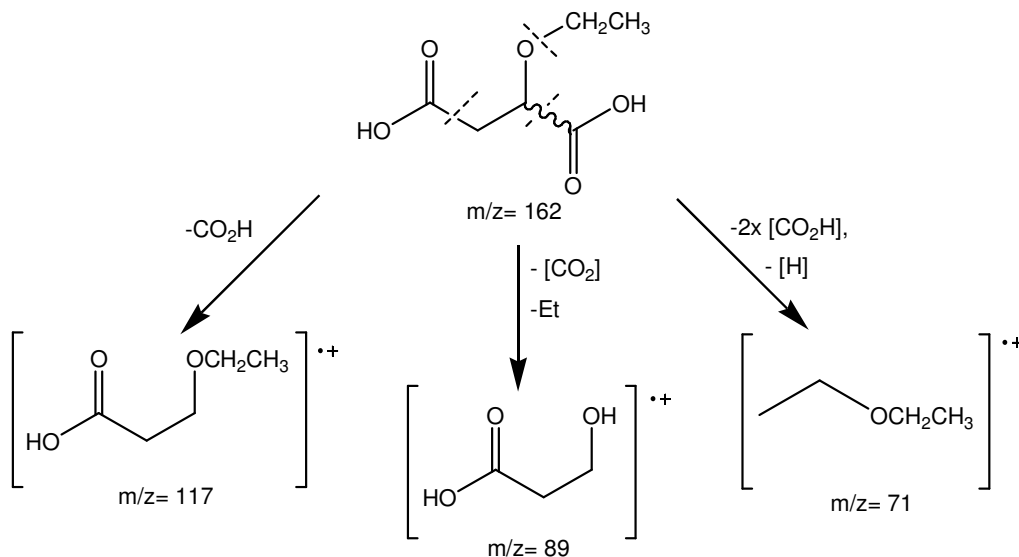


Figura 19 – Espectro de massas do composto **8a**.

Esquema 43



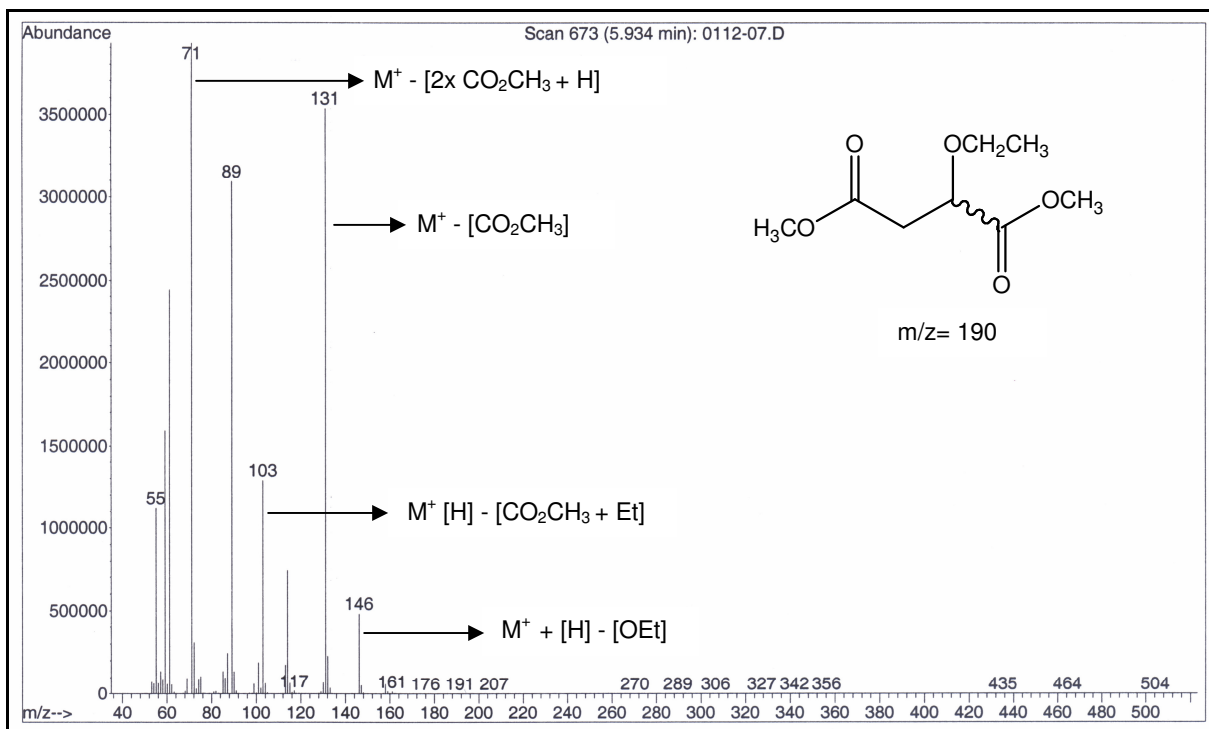
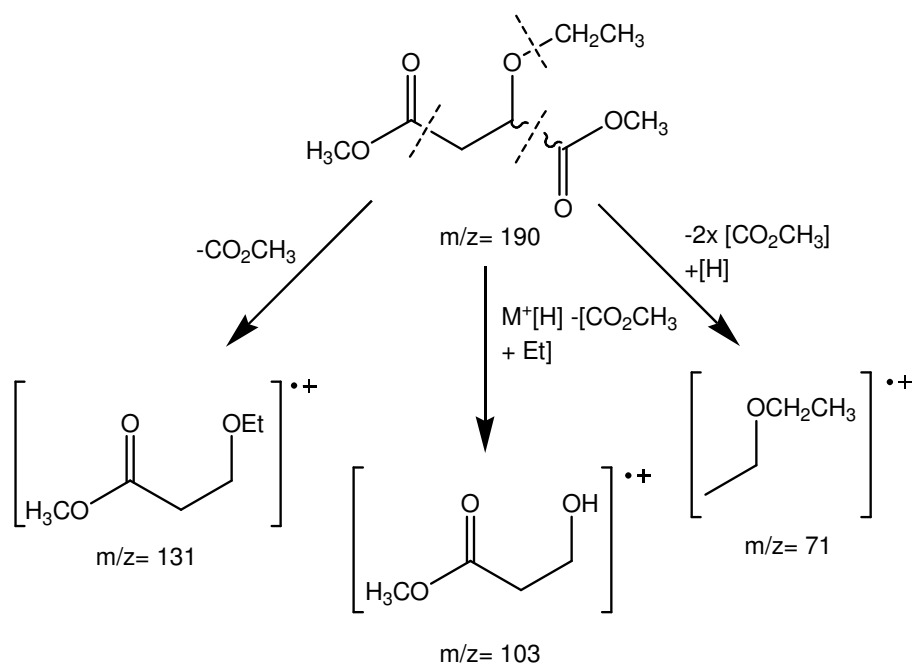


Figura 20 – Espectro de massas do diéster obtido por derivatização do composto **8a** com diazometano.

Esquema 44



CONCLUSÕES

4 CONCLUSÕES

Tendo-se como base os objetivos propostos para a realização deste trabalho e a análise da discussão dos resultados obtidos, conclui-se que:

- Foi possível a síntese da série de ácidos 3-alcóxi-3-cianopropanóicos **2a-h**, **e-h** e 2-cianotetraidrofuran(2*H*-piran)-3-óicos **2c-d**, obtidos em bons rendimentos, a partir de reação regioseletiva das β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a-h** com cianeto de sódio. A metodologia empregada proporcionou a formação do produto de adição conjugada de CN^- às enonas **1a-h**, não sendo verificado produto de adição simples de cianeto à carbonila, a qual sofreu adição do íon hidróxido para formar o grupo ácido carboxílico;

- As enonas **1j** e **1k** exibiram comportamento distinto das demais cetonas utilizadas na reação com cianeto de sódio, formando a succinimida **3** e a maleimida **4**, respectivamente sem o isolamento dos ácidos β -cianocarboxílicos esperados;

- Foi observado que os ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h** se convertem espontaneamente nos respectivos ácidos succinâmicos **7a-h**, através da hidrólise parcial do grupo -CN para amida;

- Reação dos ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h** com solução ácida e aquecimento não forneceu a série de succinimidas esperada, porém este método proporcionou a hidrólise total do grupo -CN, formando os respectivos ácidos succínicos **8a-h**;

- Os compostos inéditos **2e-h**, **3**, **7a-h** e **8b-d,f-h** obtidos neste trabalho são análogos estruturais de compostos semelhantes com interesse sintético e biológico. As séries de compostos **2** e **7** são análogos do ácido γ -aminobutírico (GABA) e a succinimidas **3**, análoga estrutural da Etosuximida (Figura 21).

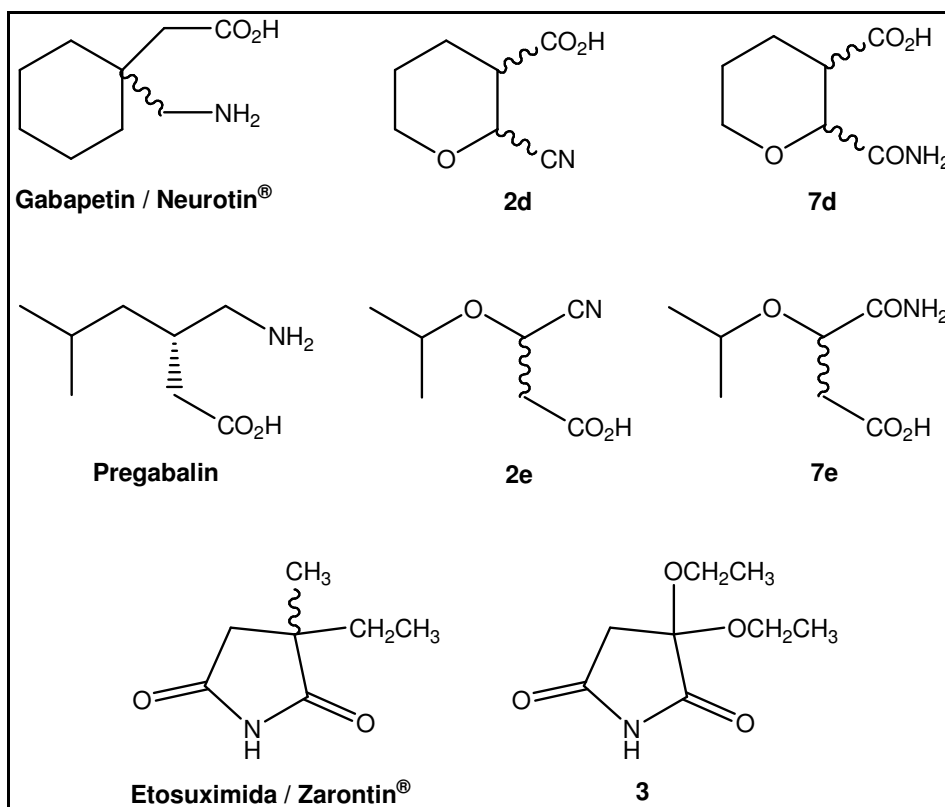


Figura 21 – Comparação estrutural entre os produtos **2d**, **7d**; **2e**, **7e** com os compostos Gabapentin e Pregabalin, respectivamente, e entre a succinimida **3** e a Etosuximida. Os compostos tomados como referência apresentam reconhecida atividade anticonvulsivante.

_____ **PERSPECTIVAS DE CONTINUIDADE DO TRABALHO**

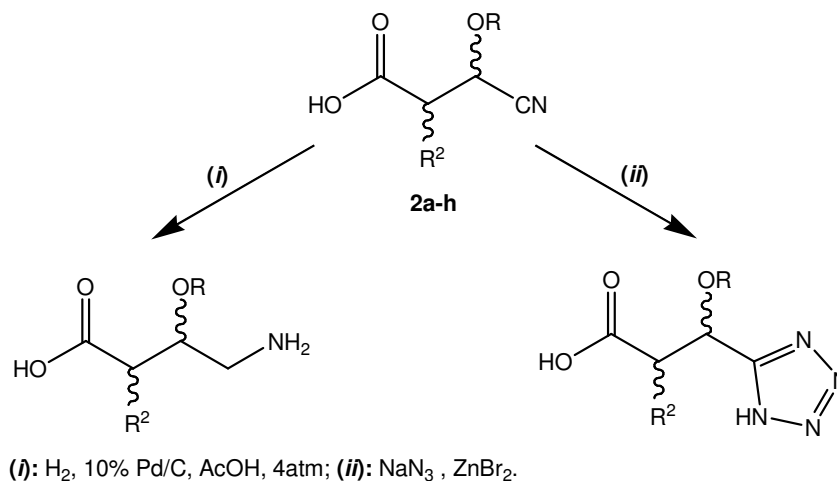
5 PERSPECTIVAS DE CONTINUIDADE DO TRABALHO

Como descrito nos capítulos 1 e 2 desta dissertação, ácidos β -cianocarboxílicos são precursores na síntese de derivados do GABA. Desta forma, este trabalho terá continuidade com a investigação de rotas sintéticas que levem a obtenção de análogos estruturais deste importante neurotransmissor. Inicialmente serão empregadas condições de reação já conhecidas para a redução seletiva do grupo -CN.²

Outra proposta de trabalho é a realização de reações de cicloadição [3 + 2], outra metodologia que pode ser aplicada aos ácidos β -cianocarboxílicos. Este procedimento já está sendo investigado em laboratório e tem como objetivo a obtenção de tetrazóis partindo-se de reação do grupo -CN dos ácidos **2a-h** com azidas.⁶⁴

O Esquema 45 resume essas propostas de trabalho.

Esquema 45



Como mencionado na revisão bibliográfica, os ácidos succinâmicos e succínicos encontram-se diretamente relacionados com a síntese de succinimidas, assim, as séries de produtos **7a-h** e **8a-h** surgem como uma nova possibilidade de obtenção desses compostos.

⁶⁴ (a) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7945. (b) Himo, F.; Demko, Z. P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12210.

MATERIAIS UTILIZADOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6 MATERIAIS UTILIZADOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 Materiais utilizados

6.1.1 Reagentes e solventes purificados

Os solventes utilizados nas reações foram purificados, quando necessário, conforme técnicas usuais.⁶⁵

- Diclorometano (CH_2Cl_2): Vetec, refluxado com pentóxido de fósforo (P_2O_5) por 4 horas (1L) e destilado sobre peneira molecular de 4 Å. P.E.: 39°C, d.: 1,32 g.mL⁻¹;

- Clorofórmio (CHCl_3): Vetec, refluxado com pentóxido de fósforo (P_2O_5) por 4 horas (1L) e destilado sobre peneira molecular de 4 Å. P.E.: 63°C, d.: 1,49 g.mL⁻¹;

- Metanol (H_3COH): Vetec, refluxado com magnésio ativado e iodo por 4 horas (1L) e destilado sobre peneira molecular de 4 Å. P.E.: 64°C, d.: 0,79 g.mL⁻¹;

- Etanol ($\text{H}_3\text{CCH}_2\text{OH}$) 95%: Vetec, refluxado com magnésio ativado e iodo por 4 horas (1L) e destilado sobre peneira molecular de 4 Å. P.E.: 78-79°C, d.: 0,801 g.mL⁻¹;

- Piridina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$): Vetec, refluxado com hidróxido de potássio (KOH) por 4 horas (1L) e destilado sobre KOH. P.E.: 115°C, d.: 0,98 g.mL⁻¹;

- Água (H_2O): Destilada ou deionizada.

6.1.2 Reagentes e solventes sem purificação

- Cloreto de tricloro acetila (Cl_3CCOCl): Merk, P.E.:114-117°C, d.: 1,82 g.mL⁻¹;

- Etil-1-propeniléter (98%): Aldrich, d.: 0,778 g.mL⁻¹;

- Etil vinil éter (99%): Aldrich, d.: 0,753 g.mL⁻¹;

- 2,3-Diidrofurano (99%): Sigma-Aldrich, d.: 0,926 g.mL⁻¹;

- 3,4-Diidro-2H-pirano (95%): Fluka, d.: 0,928 g.mL⁻¹;

- Bromo (Br_2): Spectrum, d.: 3,1 g.mL⁻¹;

- Trietil ortoacetato (97%): Aldrich, d.: 0,889 g.mL⁻¹;

- Ácido clorídrico concentrado (HCl) 36,5-38%: Vetec, d.:1,19 g.mL⁻¹

⁶⁵ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York.

- Acetato de etila P.A.: Vetec, P.E.: 77 °C, d.: 0,90 g.mL⁻¹;
- Éter etílico P.A. 99,5%: Vetec, P.E.: 35 °C, d.: 0,71 g.mL⁻¹
- *Iso*-propanol P.A. 99,5%: Vetec, P.E.: 82 °C, d.: 0,78 g.mL⁻¹;
- *Sec*-butanol P.A. 99%: Merk, P. E.: 98 °C, d.: 0,81 g.mL⁻¹;
- *Tert*-butanol: Nuclear 99% P.E.: 82 °C, d.: 0,788 g.mL⁻¹;
- Cianeto de sódio (NaCN) 95%: Reagen;
- Sulfato de Magnésio (MgSO₄) seco 98%: Vetec;
- Carbonato de Potássio anidro (K₂CO₃) 99%: Vetec;
- Pentóxido de Fósforo (V) P.A. (P₂O₅) 98%: Vetec;
- Iodo (I₂) 99,8%: Vetec;
- Cloreto de Cálcio (CaCl₂): Vetec;
- Carvão ativo em pó: Nuclear.

6.2 Equipamentos utilizados

6.2.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os dados espectroscópicos de RMN ¹H e ¹³C foram registrados em espectrômetros Bruker DPX-200 e DPX-400. As amostras foram preparadas em clorofórmio deuterado (CDCl₃) ou em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) em tubos de RMN de 5 mm de diâmetro. Os deslocamentos químicos (δ) encontram-se relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao Tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de ¹H) e CDCl₃ ou DMSO-*d*₆ utilizado como referência para espectros de ¹³C. A multiplicidade dos sinais encontra-se descrita entre parêntesis com a simbologia s= singleto, d= dubleto, t= tripleto, q= quarteto, qui= quinteto, sex= sexteto, sep= septeto, d/d= dubleto de dubletos e m= multipletos, juntamente com o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

As condições padrão utilizadas para a obtenção dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C são as seguintes:

- Espectrômetro Bruker DPX-200: 200,13 MHz para espectros de ¹H e 50,32 MHz para espectros de ¹³C, largura de pulso de 9,9 μs para ¹H e 19,5 μs para ¹³C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 3,9s para ¹H e 2,8s para ¹³C, número de

pontos 65536 com resolução do FID 0,128875 Hz/ponto do ^1H e 0,1790994 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300K.

- Espectrômetro Bruker DPX-400: 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 6,5s para ^1H e 7,6s para ^{13}C , número de pontos 65536 com resolução digital do FID 0,677065 Hz/ponto do ^1H e 0,371260 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300K.

6.2.2 Espectroscopia no infravermelho

Os dados espectroscópicos de infravermelho foram registrados em um intervalo de 600-4000 cm^{-1} em espectrômetro Bruker Tensor 27. As amostras foram preparadas como filme em placas de KI, quando óleos, ou em pastilhas de KBr, quando sólidas.

6.2.3 Espectroscopia de massas

Os dados de massas foram registrados em um detector de massas seletivo HP 5973 MSD conectado a um cromatógrafo gasoso HP 6890 CG por um PC pentium. O cromatógrafo gasoso é equipado com injetor split-splitless autosampler com coluna capilar cross-linked HP 5 de dimensões 30 m de comprimento, 32 mm de diâmetro interno e 0,25 μm de densidade do filme, sendo usado hélio como gás de arraste.

6.2.4 Difração de Raios-X

Os dados cristalográficos do composto **7f** foram coletados em um difratômetro cristalográfico Bruker Apex II equipado com detector de área tipo CCD usando radiação $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e monocromador de grafite. A estrutura do produto **7f** foi resolvida através de Métodos Diretos (SHELXS-97),⁶⁶ sendo que todos os átomos não-hidrogenóides foram encontrados. Para o seu refinamento foi utilizado o modelo de matriz completa e fatores estruturais ao quadrado – F^2 (SHELXL-97). As

⁶⁶ Sheldrick, G. M.; SHELXS-97 and SHELXL-97, Programs for Crystal Structure Solution and Refinement: Universität Göttingen, Germany, 1997.

coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria do esqueleto molecular incluindo todos os átomos não-hidrogenóides refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. O refinamento das coordenadas referentes aos átomos de hidrogênio envolvem estes, atachados aos seus pares não-hidrogenóides e parâmetros térmicos isotrópicos (SHELXL-97). Na projeção da estrutura molecular do composto $C_8H_{15}NO_4$ (**7f** – Figura 13, p. 56), os átomos de Hidrogênio apresentam raios arbitrários e os elipsóides térmicos são representados em um nível de 40% de probabilidade.⁶⁷

6.2.5 Análises elementares

Os dados das análises elementares foram obtidos em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, RS, Brasil.

6.2.6 Pontos de fusão

Os compostos obtidos como sólidos tiveram seus pontos de fusão determinados em aparelho KOFER-REICHERT-THERMOVAR. Os pontos de fusão não foram corrigidos.

6.3 Procedimentos experimentais

6.3.1 Procedimento de síntese das β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a-d**^{19c}

Para a realização das reações de acilação deve-se tomar muito cuidado no que diz respeito a umidade a fim de se evitar a formação de produtos indesejáveis detectados no isolamento da reação e a perda do rendimento. Por isso todo material utilizado deve ser bem seco e os reagentes purificados adequadamente.⁶⁵

Uma mistura do enoléter (etil vinil éter, etil-1-propenil éter, 2,3-diidrofurano ou 3,4-diidropirano) – (66 mmol) e piridina (60 mmol) previamente tratada foi gotejada lentamente, através de um funil de adição, em um balão de 250 mL contendo uma

⁶⁷ Brandenburg, K. *DIAMOND*. 2004-2005, version 3.1. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.

mistura de cloreto de tricloroacetila (6,7 mL, 10,9 g, 60 mmol) e diclorometano seco (70 mL), resfriada a 0°C com banho de gelo e sob agitação rigorosa. Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação a temperatura ambiente por mais 16 horas. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração de 500 mL e lavada com solução 3% de HCl concentrado (3 x 150 mL) e água destilada (3 x 150 mL). A fase aquosa proveniente da lavagem da fase orgânica foi ainda extraída com diclorometano (3 x 50 mL), sendo que as fases orgânicas resultantes foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e, após filtração, evaporadas em rotaevaporador para a retirada do solvente. As enonas **1a**, **1b**, **1c** e **1d** foram purificadas através de destilação sob pressão reduzida e obtidas como óleos amarelos em bons rendimentos (75-85%).

6.3.2 Procedimento de síntese da β -alcoxivinil triclorometil cetona **1j**²¹

Uma mistura de cloreto de tricloroacetila (8,2 mL, 73,3 mmol) e clorofórmio (20 mL) previamente tratado foi gotejada lentamente, através de um funil de adição, em um balão de 250 mL contendo uma mistura de ortoacetato de etila (6,5 mL, 36 mmol), piridina (6,68 mL, 82,5 mmol) e clorofórmio seco (50 mL), resfriada a 0°C com banho de gelo e sob agitação rigorosa. Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação a temperatura ambiente por mais 16 horas. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração de 500 mL e lavada com água destilada (3 x 150 mL). A fase aquosa proveniente da lavagem da fase orgânica foi ainda extraída com diclorometano (3 x 50 mL), sendo que as fases orgânicas resultantes foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e, após filtração, evaporadas em rotaevaporador para a retirada do solvente. A enona **1j** foi purificada por destilação sob pressão reduzida e obtida como um óleo amarelo. Rendimento: 70%.

6.3.3 Procedimento de *trans*-eterificação dos compostos **1a**, **b**²⁵

Em um balão de 50 mL, à temperatura ambiente e sob agitação magnética, foi colocada a enona **1a** ou **1b** (30 mmol) com o álcool apropriado (50 mL, sendo *iso*-propanol, *sec*-butanol e *tert*-butanol para **1a** e *iso*-propanol e *sec*-butanol para **1b**) e quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico monohidratado (0,09g, 0,5 mmol).

A mistura reacional ficou sob agitação por 30 min. e a seguir acoplou-se ao balão condensador de refluxo, deixando a reação sob aquecimento por mais 30 min. A reação foi então destilada a pressão ambiente com a ajuda uma coluna de destilação pequena para a remoção do excesso de álcool. O resíduo restante no balão foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução 0,1M de carbonato de potássio (3 x 30 mL) e água destilada (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. Os produtos puderam ser utilizados sem a necessidade de purificação, contudo pode-se purificá-los através de destilação a pressão reduzida quando óleos e por recristalização em hexano/clorofórmio quando sólidos. As enonas **1e**, **1f** e **1i** apresentaram-se como sólidos, as demais como óleos amarelos ou incolores em bons rendimentos (70-90%). Os dados físicos e espectroscópicos das cetonas **1e-h** podem ser conferidos no trabalho de Siqueira G. M.^{25a}

6.3.4 Procedimento de bromação das enonas **1a** e **1e**²³

Em um balão contendo as cetonas **1a** ou **1e** (30 mmol) dissolvidas em diclorometano (60mL) foi adicionado vagorosamente através de um funil de adição e a temperatura ambiente, o bromo elementar (1,58 mL, 30 mmol) dissolvido em 5 mL de diclorometano. Após o término da adição do bromo, a reação ficou sob agitação por 1 hora e então adicionou-se, sob banho de gelo (0°C), piridina (2,44 mL, 30 mmol), tornando a temperatura ambiente após sua adição. A agitação continuou por 16 horas, quando o conteúdo do balão foi então transferido para um funil de extração e lavado com água destilada (3 x 50 mL). A fase aquosa resultante da lavagem foi extraída com diclorometano (3 x 40 mL) e as fases orgânicas, após reunidas, foram secas com sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. Os produtos **1k** e **1l** foram obtidos como óleos amarelo-claros, podendo ser utilizados sem a necessidade de purificação.

3-Bromo-4-etóxi-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona (1k): δ RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): 1,47 (t, 3H, J_{H6-H5} = 7,0, H-6); 4,38 (q, 2H, J_{H5-H6} = 7,2, H-5); 8,39 (s, 1H, H-4); δ RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 15,40 (C-6); 72,77 (C-5); 94,38 (C-1); 95,11 (C-3); 164,13 (C-4); 175,69 (C-2).

Rendimento: 85%.

6.3.5 Procedimento de síntese dos ácidos-3-alcóxi-3-cianopropanóicos **2a-b,e-h** e 2-cianotetraidrofuran(2*H*-piran)-3óicos **2c-d**

Em um balão de 50 mL, sob rigorosa agitação, foram adicionados as β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1a-h** (10 mmol), tetraidrofurano (10 mL) e o mesmo equivalente de cianeto de sódio em relação à enona empregada (0,5g, 10mmol), dissolvido em água destilada (3 mL).

Deve-se tomar todos os cuidados necessários durante o manuseio do NaCN, não deixando-o entrar em contato com substâncias ácidas. A reação deve ser realizada em capela.

Meia hora após a primeira adição de NaCN, foi adicionado mais um equivalente do reagente (0,5g, 10 mmol) dissolvido em água destilada (3 mL). A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente em tempos que variaram de uma a seis horas dependendo da enona utilizada (Tabela 5, p. 37).

Os produtos **2a-h** foram isolados do meio reacional através de duas extrações da fase aquosa com éter etílico. A primeira extração foi realizada em pH básico (pH em que a mistura reacional se encontra após o término da reação, pH ~ 12) para que fosse retirado do meio, possível material de partida que não tivesse reagido e outras impurezas. A segunda extração foi feita em pH ácido (pH ~ 3, adicionou-se solução de HCl à fase aquosa após a extração inicial), para converter os produtos, que durante a primeira extração se encontravam na forma de sal, nos ácidos carboxílicos **2a-h**. A fase orgânica resultante da extração ácida foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada.

Os compostos foram obtidos como óleos marrons ou amarelos em bons rendimentos e com grau de pureza satisfatório. Alguns produtos, muitas vezes, apresentaram-se como misturas de diastereoisômeros devido à presença de centros estereogênicos em suas estruturas. Os dados de RMN dos compostos encontram-se na Tabela 7, p. 39.

6.3.6 Procedimento de síntese da succinimida **3** e da maleimida **4**

Em um balão de 50 mL sob agitação magnética foram adicionados as β -alcoxivinil triclorometil cetonas **1j** ou **1k** (10 mmol), THF (10 mL) e o cianeto de sódio (10mmol, 0,5 g) dissolvido em água destilada (3 mL). Após 30 min. mais um

equivalente de NaCN foi adicionado (10 mmol, 0,5 g) à mistura reacional, dissolvido em água destilada (3mL). A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas. O conteúdo do balão foi então transferido para um funil de extração e extraído com éter etílico (3 x 30 mL) no pH em que a reação se encontrava após o término da reação (pH ~ 12). À fase aquosa resultante, adicionou-se solução 1M de HCl para provocar a inversão de seu pH. A fase aquosa foi então novamente extraída (pH ~ 3) com éter etílico (3 x 30 mL) e em seguida seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. Os produtos **3** e **4** foram obtidos como sólidos em rendimentos moderados, seus dados de RMN encontram-se na Tabela 9, p. 47.

6.3.7 Procedimento de síntese dos β -cetoésteres **5** e **6**

Em um balão de 50 mL de duas bocas devidamente seco, equipado com sistema de atmosfera inerte (argônio) e sob agitação magnética foram adicionados a β -alcoxivinil triclorometil cetona **1a** (15 mmol, 3,3 g), o álcool apropriado (metanol ou etanol seco – 30 mL) e cianeto de sódio (15 mmol, 0,735 g). A reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por 5 horas. Antes da extração, o excesso de álcool foi evaporado e adicionou-se éter etílico e água ao resíduo da evaporação. O conteúdo do balão foi então transferido para um funil de extração e extraído com éter etílico (3 x 30 mL) no pH em que a reação se encontrava após seu isolamento (pH ~ 12). À fase aquosa resultante, adicionou-se solução 1M de HCl para provocar a inversão de seu pH. A fase aquosa foi então novamente extraída (pH ~ 3) com éter etílico (3 x 30 mL) e em seguida seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. Os produtos **5** e **6** foram obtidos como óleos amarelo-claros em bons rendimentos.

3-Etóxi-3-metoxipropanoato de metila (5): δ RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 1,21 (t, 3H, $J_{\text{H6-H5}} = 7,0$, H-6); 2,67 (d, 2H, $J_{\text{H3-H4}} = 6,0$, H-3); 3,36 (s, 3H, H-7); 3,47-3,67 (m, 2H, H-5); 3,70 (s, 3H, H-1); 4,90 (t, 1H, $J_{\text{H4-H3}} = 6,0$, H-4); **δ RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz):** 14,95 (C-6); 39,05 (C-3); 51,42 (C-1); 53,05 (C-7); 61,96 (C-5); 100,27 (C-4); 170,13 (C-2). **CG-EM m/z (%):** 161 ($\text{M}^+ - [\text{H}]$, 0,5); 147 (3,8); 131 (44,7); 117 (37); 101 (28,5); 89 (97); 75 (100); 61 (99). Rendimento: 70%.

3,3-Dietoxipropanoato de etila (6): δ RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 1,16-1,30 (m, 9H, H-1, H-7 e H-7'); 2,65 (d, 2H, $J_{\text{H4-H5}} = 6,0$, H-4); 3,47-3,76 (m, 4H, H-6 e H-6'); 4,15 (q, 2H, $J_{\text{H2-H1}} = 7,0$, H-2); 4,95 (t, 1H, $J_{\text{H5-H4}} = 6,0$, H-5); δ RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 14,05 (C-1); 15,09 (C-7 e C-7'); 39,90 (C-4); 60,40 (C-2); 61,79 (C-6 e C-6'); 99,58 (C-5); 169,93 (C-3). **CG-EM m/z (%)**: 189 ($\text{M}^+ - [\text{H}]$, 1); 161 (38); 145 (96); 103 (98); 71 (100). Rendimento: 60%.

6.3.8 Procedimento de síntese dos ácidos 3-alcóxi-4-amino-4-oxobutanóicos **7a-b,e-h** e 2-carbamoil-tetraidrofurano(2H-piran)-3-óicos **7c,d**

A série de ácidos succinâmicos **7a-h** foi obtida através de reação de hidrólise espontânea dos ácidos **2a-h**, transformação favorecida pelo meio ácido proveniente do próprio material de partida. Os produtos de hidrólise foram inicialmente visualizados pela formação de partículas sólidas juntamente ao óleo característico dos ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h**, quando estes ficaram em repouso por alguns dias (aproximadamente uma semana) no balão em que foram isolados. Por meio da diferença de solubilidade apresentada pelas duas séries de compostos (**2** e **7**) foi possível proceder a sua separação. Desta forma, ao balão contendo a mistura de compostos (ácido β -cianocarboxílico – óleo e ácido succinâmico – sólido) foi adicionado clorofórmio, que proporcionou somente a solubilização do ácido β -cianocarboxílico. Foi então realizada uma simples filtração, onde se obteve o sólido (ácido succinâmico) no papel filtro e o restante do ácido β -cianocarboxílico que ainda não teria se convertido em sua forma hidrolizada, no filtrado. Foi necessária a realização de novas filtrações após a evaporação do clorofórmio presente no filtrado devido à formação de mais produto de hidrólise (ácido succinâmico).

Os compostos **7a-h**, após separados, foram identificados por RMN ^1H , ^{13}C , infravermelho, CG-EM e difração de raios-X. Em geral apresentaram rendimentos na faixa de 60%, calculado pela soma das massas de produto isolado após cada filtração. Os compostos apresentaram grau de pureza satisfatório, sendo quando necessário, recristalizados em acetato de etila. Alguns produtos apresentaram-se como misturas de diastereoisômeros devido à presença de centros estereogênicos em suas estruturas. Os dados de RMN dos produtos **7a-h** encontram-se na Tabela 12, p. 52.

6.3.9 Procedimento de síntese dos ácidos 2-alcoxibutanodióicos **8a-b,e-h** e tetraidrofuran(2*H*-piran)-2,3-dióicos **8c-d**

Em um balão de 50 mL e sob agitação magnética foram adicionados os ácidos β -cianocarboxílicos **2a-h** (5 mmol), água destilada (15 mL) e ácido clorídrico concentrado (2 mL). Ao balão foi acoplado condensador de refluxo e a reação aquecida a 100 °C por 2 ou 12 horas (Tabela 13, p. 61). Após o tempo de refluxo, a reação foi transferida para um funil de extração e extraída com acetato de etila (3 x 40 mL). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. Os produtos foram obtidos como sólidos ou óleos pastosos em bons rendimentos e foram purificados por recristalização em clorofórmio/acetato quando sólidos ou por filtração a quente com carvão ativo quando óleos. Alguns produtos também se apresentaram como misturas de diastereoisômeros devido a presença de centros estereogênicos em suas estruturas, sendo que o composto **8b** além de apresentar um diastereoisômero, foi obtido com uma pequena porcentagem (2%) do composto **9**. Os dados de RMN dos compostos podem ser conferidos na Tabela 15, p. 63.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreiro, E. *Quím. Nova* **1991**, 14, 179.
2. (a) Burk, M. J.; Koning, P. D.; Grote, T. M.; Hoekstra, M. S.; Hoge, G.; Jenninge, R. A.; Kissel, W. S.; Le, T. V.; Lennon, I. C.; Mulhern, T. A.; Ramsden, J. A.; Wade, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5731. (b) Camps, P.; Muños-Torrero, D.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 311. (c) Zoidis, G.; Papanastasiou, I.; Dotsikas, I.; Sandoval, A.; Dos Santos, R. G.; Papadopoulou-Daifoti, Z.; Vamvakides, A.; Kolocouris, N.; Felix, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2791.
3. Satzinger, G. *Arzneimittelforschung* **1994**, 44, 261.
4. Yuen, P.; Kanter, G. D.; Taylor, C. P.; Vartanian, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 823.
5. (a) Tomlinson, A.; Danks, T. N.; Heyes, D. M.; *Langmuir* **1997**, 13, 5881. (b) Brace, N. O.; Mull, S. G. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 108.
6. Lange, J.; Rump, S.; Ilczuk, I.; Lapszewicz, J.; Rabsztyn, T.; Walczyna, K. *Pharmazie* **1977**, 32, 579.
7. (a) Hendry, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 973-976. (b) Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, 70 (4), 439-469. (c) Flaih, N.; Pham-Huy, C.; Galons, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3697-3698. (d) Filho, V. C.; Campos, F.; Côrrea, R.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J. *Quím. Nova* **2003**, 26 (2), 230-241.
8. Groutas, W. C.; Brubaker, M. J.; Stanga, M. A.; Castrisos, J. C.; Crowley, J. P.; Schatz, E. J. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1607.
9. Filho, V. C.; Corrêa, R.; Vaz, Z.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Pinheiro, T. R.; Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A. *Il Farmaco* **1998**, 53, 55.
10. (a) Filho, V. C.; Queiroz, E. F.; Lima, E. O.; Pinheiro, T. R.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A. *Quím. Nova* **1996**, 19 (6), 590. (b) Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J.; Savi, A. O. S.; Corrêa, R.; Cruz, A. B.; Filho, V. C. *Quím. Nova* **1998**, 21 (5), 573. (c) Zentz, F.; Valla, A.; Guillou, R.; Labia, R.; Mathot, A.; Sirot, D. *Il Farmaco* **2002**, 57, 421.
11. Kossakowski, J.; Jarocka, M. *Il Farmaco* **2001**, 56, 785.

12. Zents, F.; Guillou, R. L.; Labia, R.; Sirot, D.; Linard, B.; Valla, A. *Il Farmaco* **2004**, 59, 879.
13. (a) Goehring, R. R.; Greenwood, T. D.; Pisipati, J. S.; Wolfe, J. F. *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80 (8), 790. (b) Park, M.; Lee, J.; Choi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6 (12), 1297. (c) Hudkins, R. L.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Doukas, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7 (8), 979. (d) Shannon, H. E.; Eberle, E. L.; Peters, S. C. *Neuropharmacology* **2005**, 48, 1012.
14. Lange, J.; Kázmierski, W.; Daroszewski, J. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1991**, 43, 71.
15. (a) Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis* **1986**, 1, 69. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 731. (c) Martins, M. A. P.; Bastos G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 249.
16. (a) Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (c) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1915.
17. (a) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 943. (b) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 6, 894. (c) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett* **2005**, 3079. (d) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 573.
18. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Cur. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391.
19. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766. (c) Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis* **1991**, 6, 483.

20. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 12, 1013. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, 17, 24.
21. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. K. E.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 15, 2353.
22. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 12, 1016.
23. (a) Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 4, 274. (b) Tietze, L. F.; Voss, E.; Hartfiel, U. *Org. Synth.* **1990**, 69, 238. (c) Gerus, I. I.; Kacharova, L. M.; Vdovenko, S. I. *Synthesis* **2001**, 3, 431. (d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 13, 1959. (e) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 16, 2353.
24. Watanabe, W. H.; Conlon, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2828.
25. (a) Siqueira, G. M. *Tese de Doutorado*, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, 1999. (b) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37, 852. (c) Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneirder, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6996.
26. (a) Rebelo, R. A.; Rezende, M. C.; Nome, F.; Zucco, C. *Synth. Commun.* **1987**, 17 (14), 1741. (b) Salim, J. R.; Nome, F.; Rezende, C. *Synth. Commun.* **1989**, 19 (7 e 8), 1181. (c) Atanassova, I. A.; Petrov, J. S.; Ognjanova, V. H.; Mollov, N. M. *Synth. Commun.* **1990**, 20 (14), 2083. (d) Salim, J. R.; Zucco, C.; Nome, F. *Quím. Nova* **1991**, 14 (4), 244.
27. (a) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5689. (b) Zanatta, N.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Borchhardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K. M.; Silva, F. M. da; Spader T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1947.

28. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 961.
29. Gesser, J. C.; Zucco, C.; Nome, F. *J. Phys. Org. Chem.* **1995**, 8, 97.
30. Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005.
31. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315.
32. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2006**, 14, 2305.
33. (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293.
34. (a) Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3561. (b) Cook, C. E.; Allen, D. A.; Millar, D. B.; Whisnant, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7269.
35. Gerus, I. I.; Kruchok, I. S.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5923.
36. Kruchok, I.S.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6539.
37. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9703.
38. Iida, H.; Moromizato, T.; Hamana, H.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2037.
39. Stevens, R. V.; Christensen, C. G.; Edmonson, W. L.; Kaplan, E. B. R.; Wentland, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 24, 6629.
40. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.
41. Nenajdenko, V. G.; Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 2467.
42. Bhattacharya, A.; Plata, R. E.; Villarreal, V.; Muramulla, S.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 505.
43. Garigipati, R. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1969.
44. (a) Shie, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1158. (b) Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2896.

45. Frutos, R. P.; Gallou, I.; Reeves, D.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8369.
46. Wodka, D.; Robbins, M.; Lan, P.; Martinez, R. L.; Athanasopoulous, J.; Makara, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1825.
47. Kangani, C. O.; Kelley, D. E.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8917.
48. Gavagan, J. E.; Fager, S. K.; Fallon, R. D.; Folsom, P. W.; Herkes, F. E.; Eisenberg, A.; Hann, E. C.; Dicosimo, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4792.
49. (a) Meth-Cohn, O.; Wang, M. *Chem. Commun.* **1997**, 11, 1041. (b) Millic, D. R.; Opsenica, D. M.; Adnadevic, B. Solaja, B. A. *Molecules* **2000**, 5 (2), 118. (c) Effenberger, F.; Osswald, S. *Synthesis* **2001**, (12), 1866.
50. De Luca, L.; Giacomelli, G. *Synlett* **2004**, (12), 2180.
51. Rosa, L. S. da, *Tese de Doutorado*, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, 2003.
52. (a) Arrizabalaga, P.; Castan, P.; Laurent, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4814. (b) Arrizabalaga, P.; Castan, P.; Laurent, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1984**, 19 (6), 501.
53. Burdulene, D.; Palaima, A.; Stumbryavichyute, Z.; Talaikite, Z.; Metkalova, S. E.; Penyazeva, G. A. *Pharm. Chem. J.* **1999**, 33 (5), 261.
54. Carbone, V.; Ishikura, S.; Hara, A.; El-Kabbani, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 301.
55. Taing, O.; Taing, K. *Eur. Food Res. Technol.* **2007**, 224, 343.
56. Toney, J. H.; Hammond, G. G.; Fitzgerald, P. M. D.; Sharma, N.; Balkovec, J. M.; Rouen, G. P.; Olson, S. H.; Hammond, M. L.; Greenlee, M. L.; Gao, Y. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276 (34), 31913.
57. Bergmeier, S. C.; Ismail, K. A. *Synthesis* **2000**, 1369.
58. Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Synthesis* **2003**, 863.
59. Mndzhoyan, O. L.; Toskunina, L. M. *Armjanskii Khimicheskii Zhurnal* **1968**, 21 (4), 311.
60. Obsnika, J.; Zejec, A.; Karolak-Wojciechowska, J. *Il Farmaco* **1999**, 54, 423.
61. Mederski, W. W. K. R.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weizel, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2133.
62. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34 (2), 509.

63. (a) Eari, R. A.; Clough, F. W.; Townsend, L. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 1479. (b) Gill, G. B.; James, G. D.; Oates, K. V.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc.* **1993**, 21, 2567.
64. (a) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7945. (b) Himo, F.; Demko, Z. P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12210.
65. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York.
66. Sheldrick, G. M.; SHELXS-97 and SHELXL-97, Programs for Crystal Structure Solution and Refinement: Universität Göttingen, Germany, 1997.
67. Brandenburg, K. *DIAMOND*. 2004-2005, version 3.1. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.

**APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E
 ^{13}C , INFRAVERMELHO E CG-EM DE COMPOSTOS SELECIONADOS**

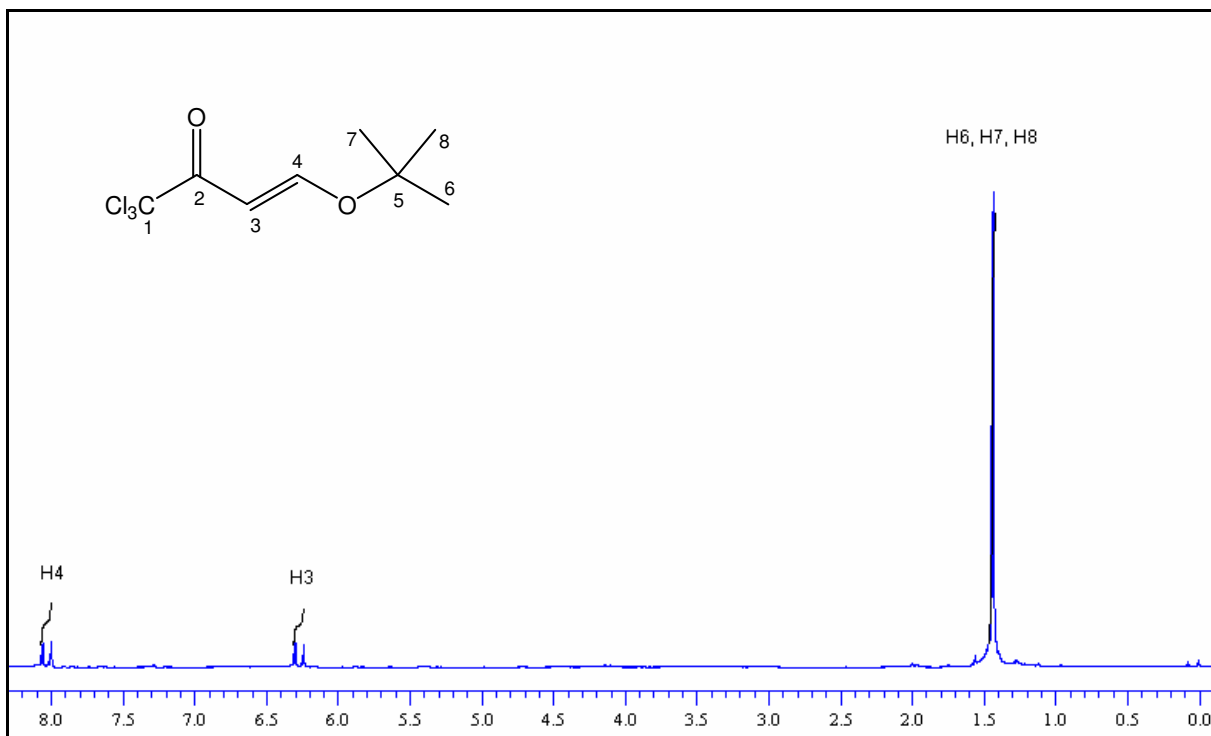


Figura 22 – Espectro de ^1H do composto **1i** a 200 MHz em CDCl_3 .

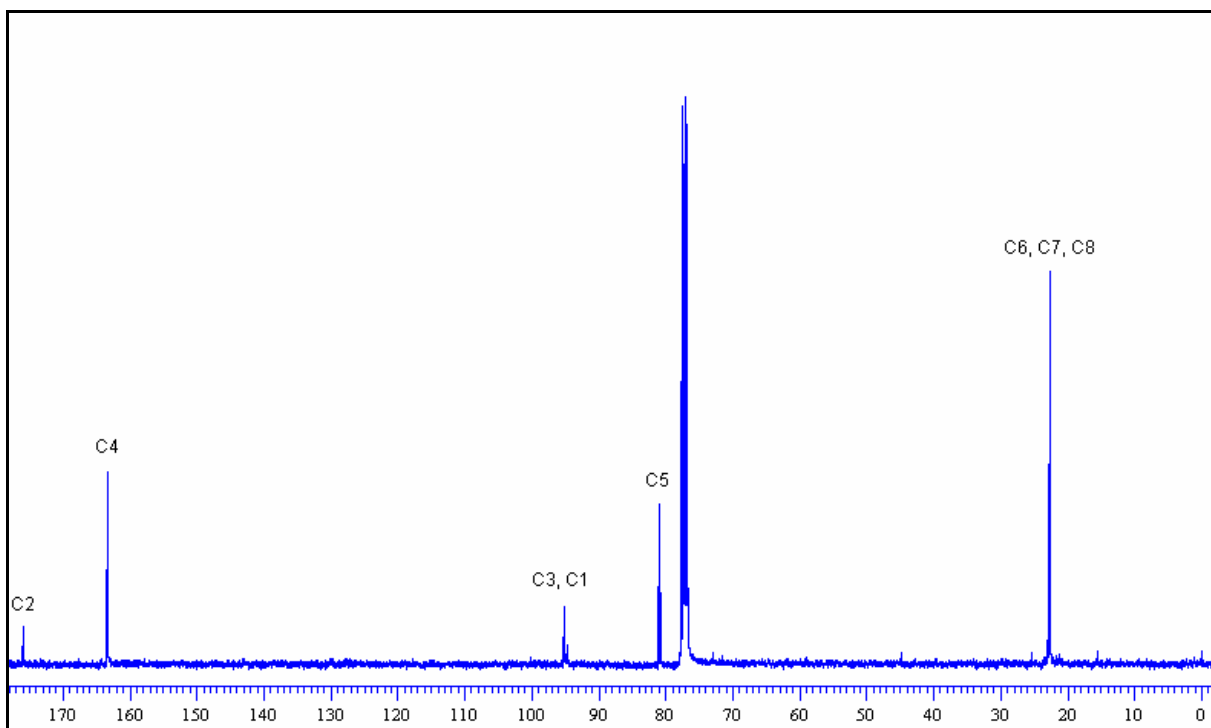


Figura 23 – Espectro de ^{13}C do composto **1i** a 100 MHz em CDCl_3 .

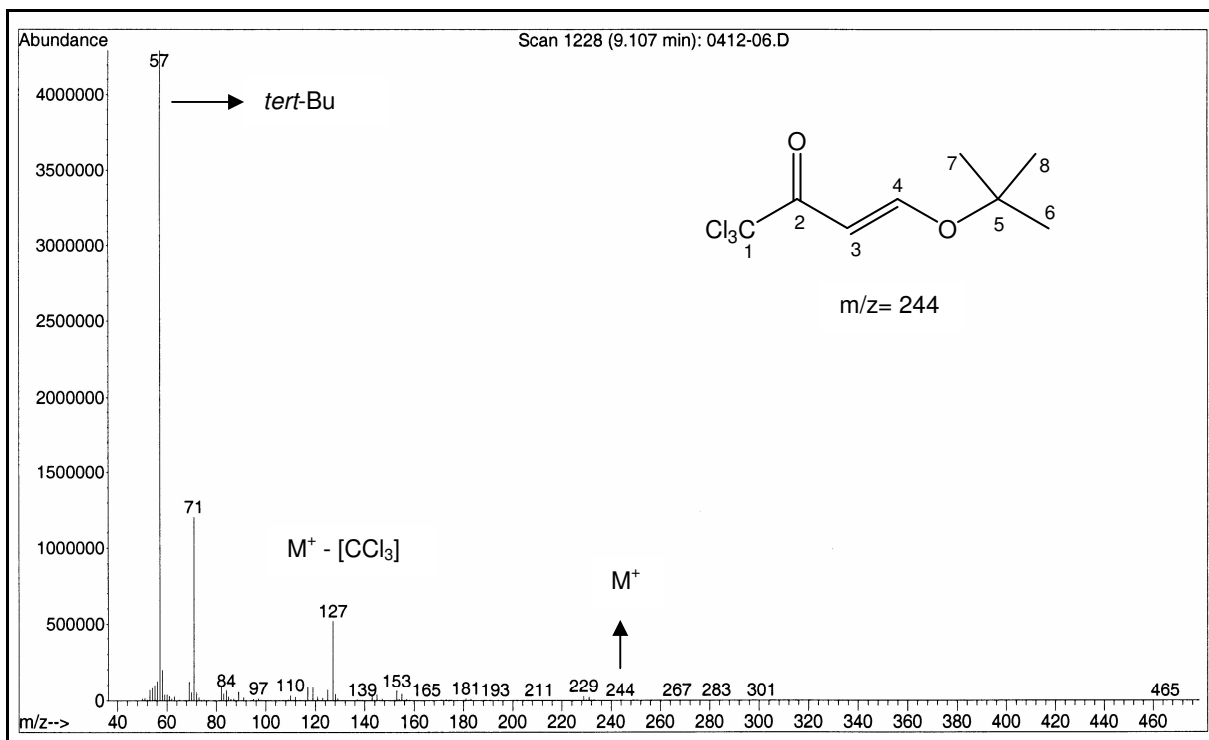


Figura 24 – Espectro de massas do composto 1i.

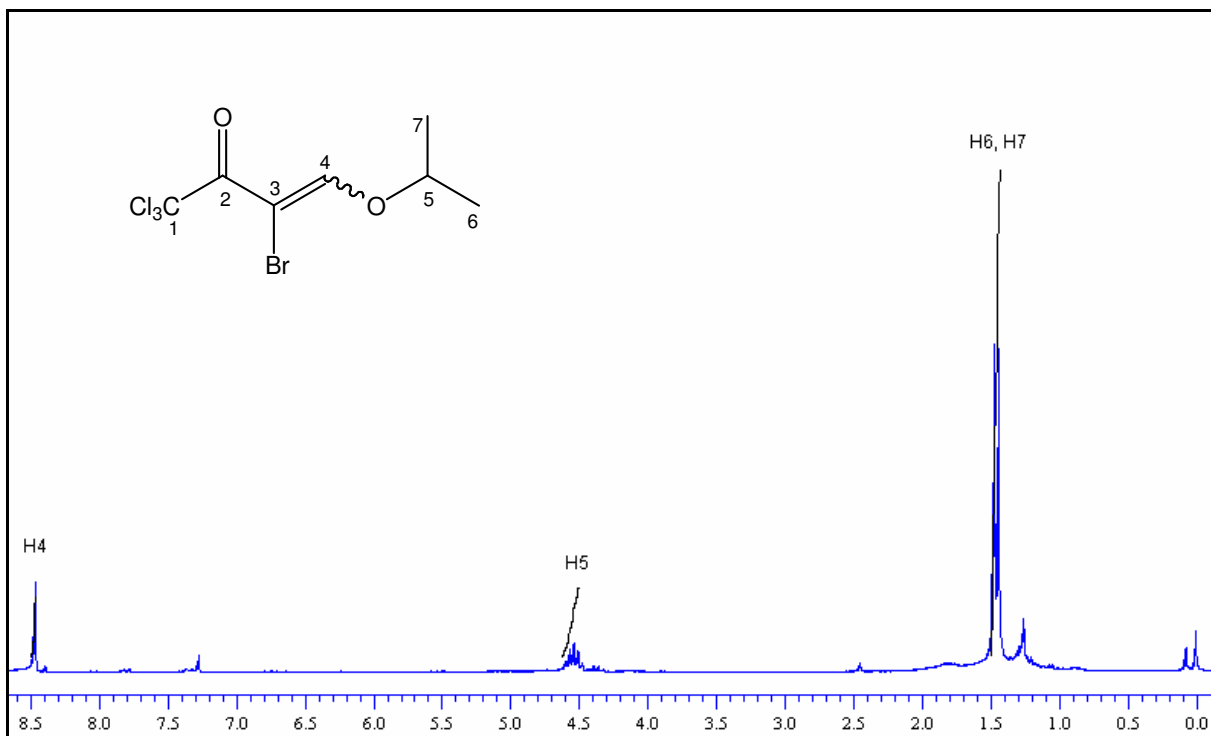


Figura 25 – Espectro de ^1H do composto 11 a 200 MHz em CDCl_3 .

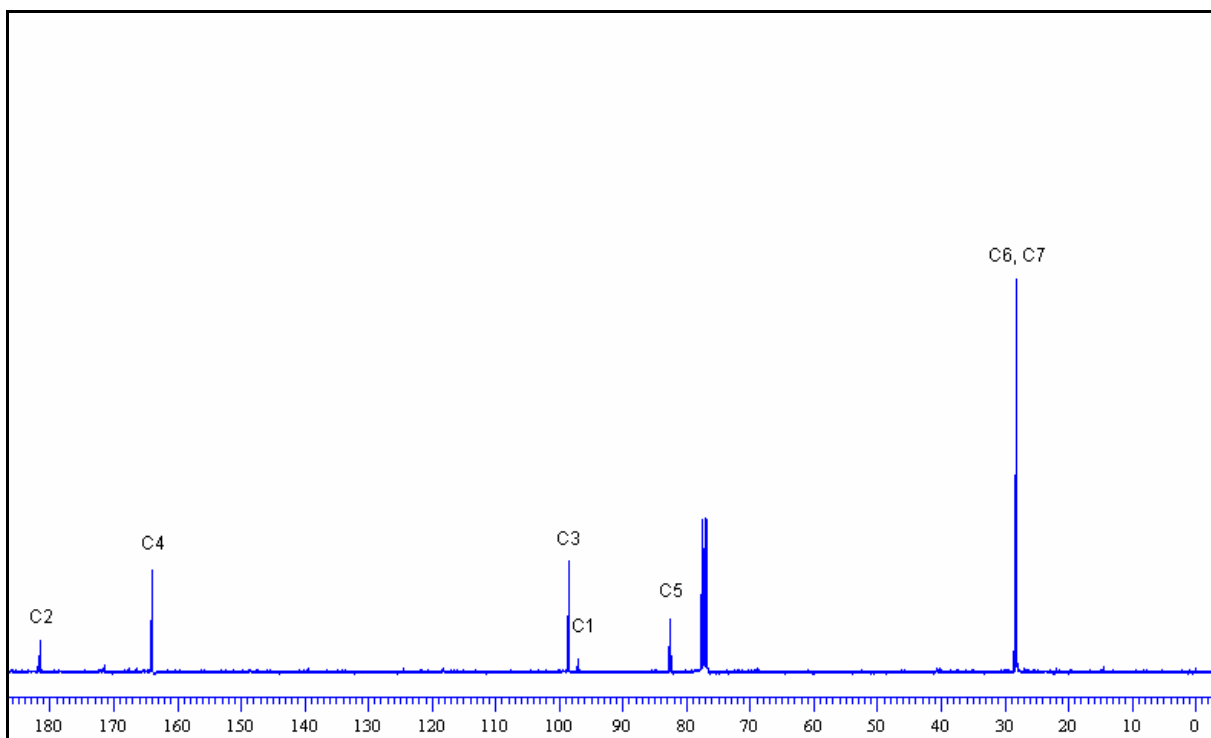


Figura 26 – Espectro de ^{13}C do composto 11 a 100 MHz em CDCl_3 .

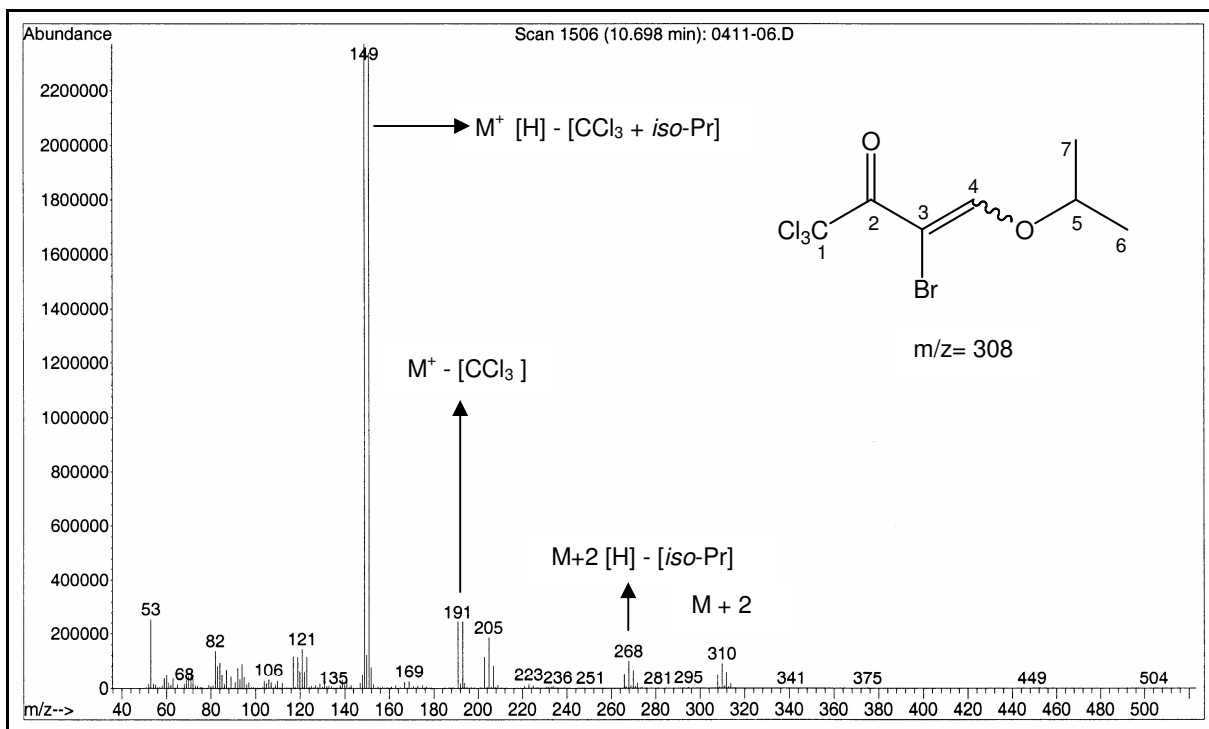


Figura 27 – Espectro de massas do composto 11.

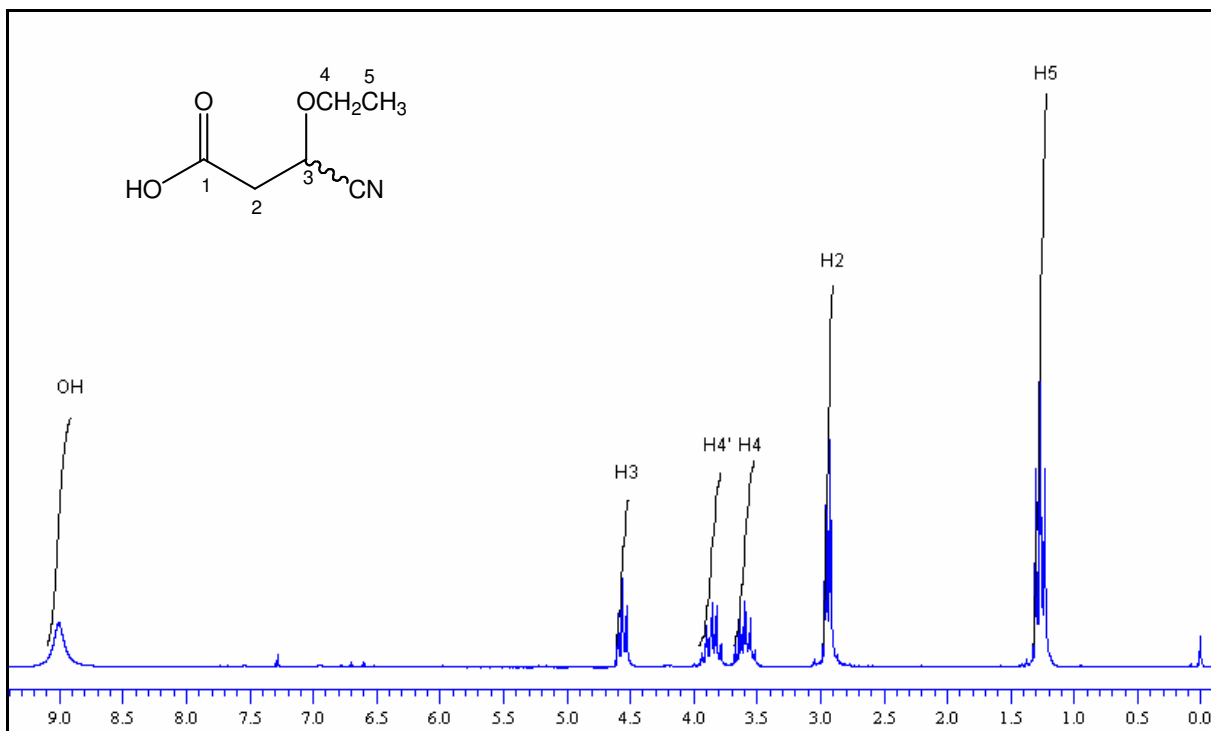


Figura 28 – Espectro de ^1H do composto **2a** a 200 MHz em CDCl_3 .

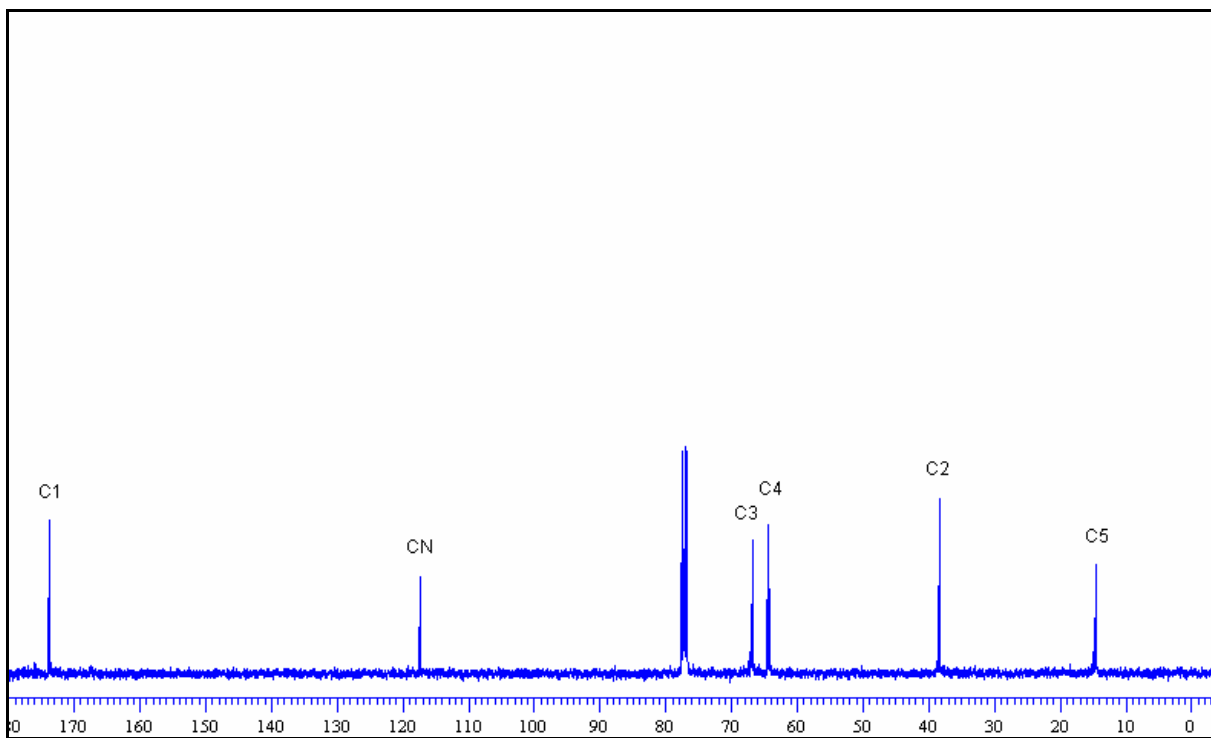


Figura 29 – Espectro de ^{13}C do composto **2a** a 100 MHz em CDCl_3 .

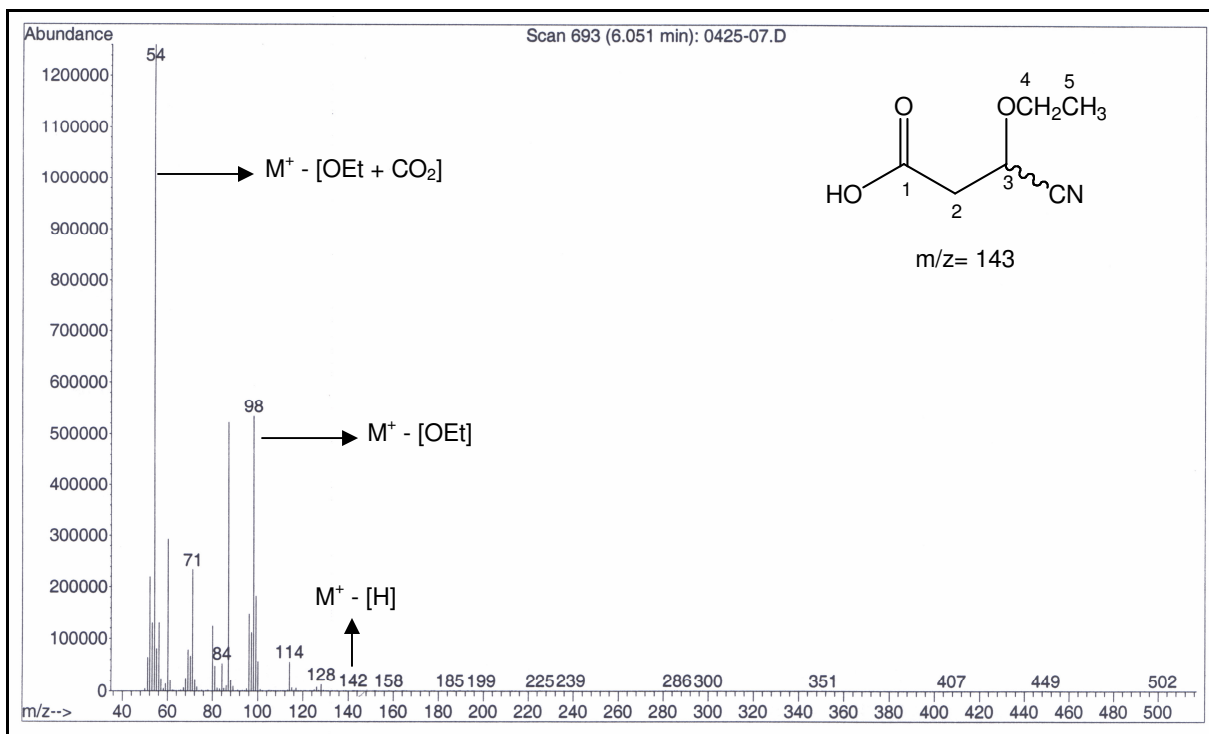


Figura 30 – Espectro de massas do composto 2a.

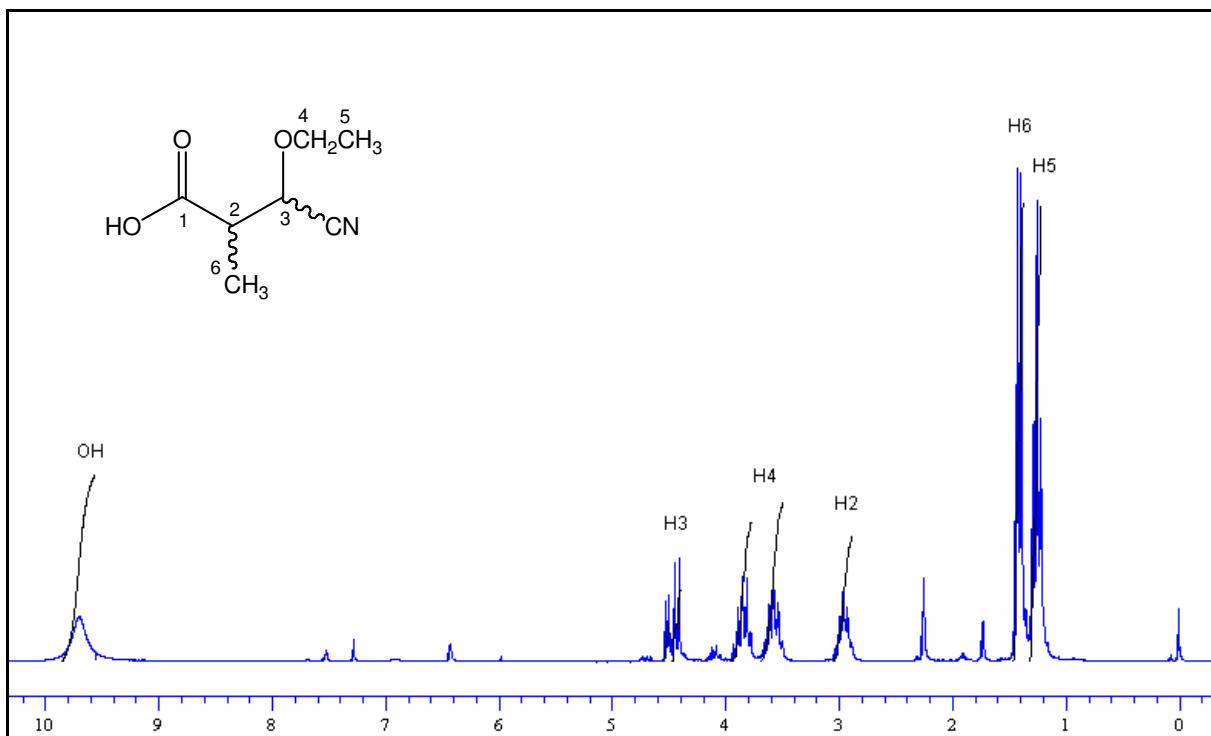


Figura 31 – Espectro de ^1H do composto **2b** a 200 MHz em CDCl_3 .

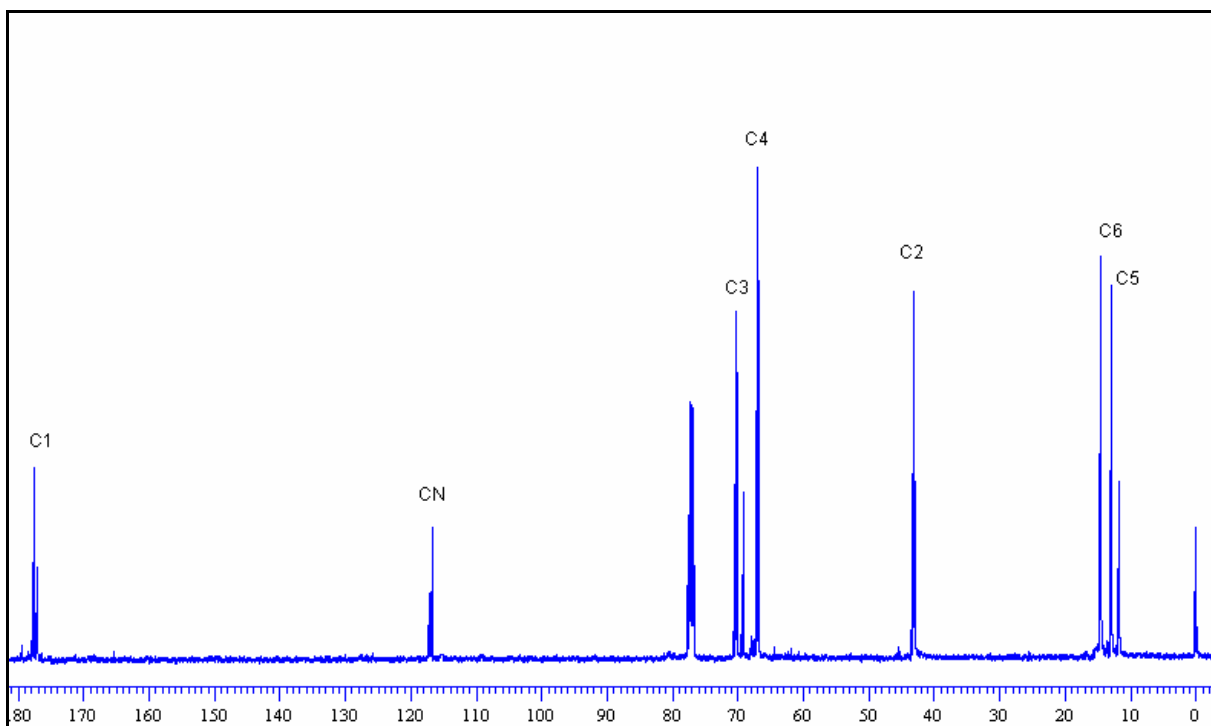


Figura 32– Espectro de ^{13}C do composto **2b** a 100 MHz em CDCl_3 .

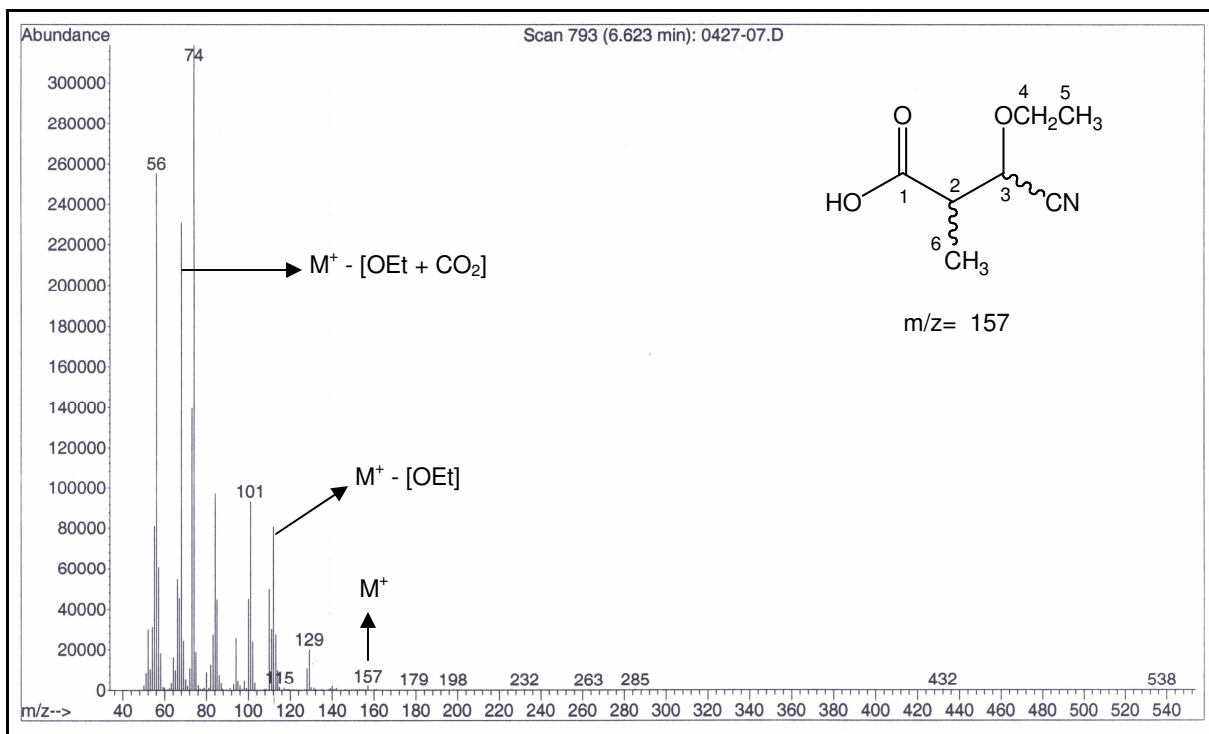


Figura 33– Espectro de massas do composto 2b.

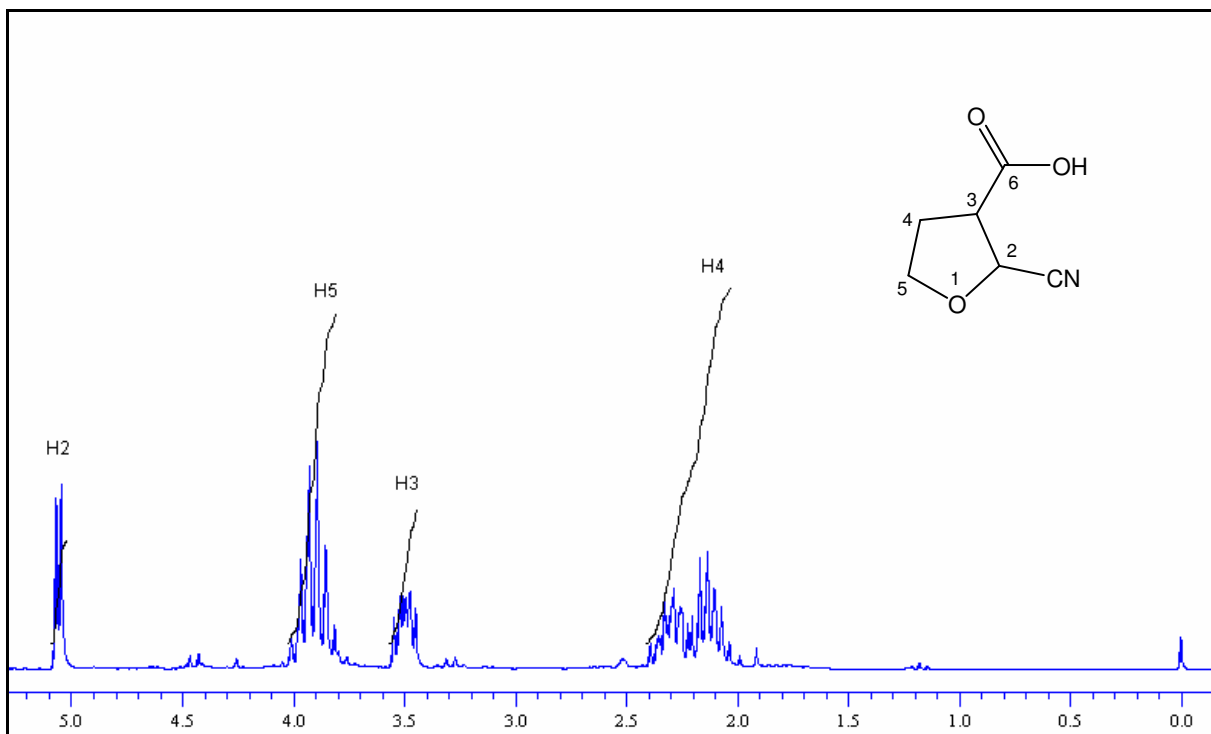


Figura 34 – Espectro de ^1H do composto **2c** a 200 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.

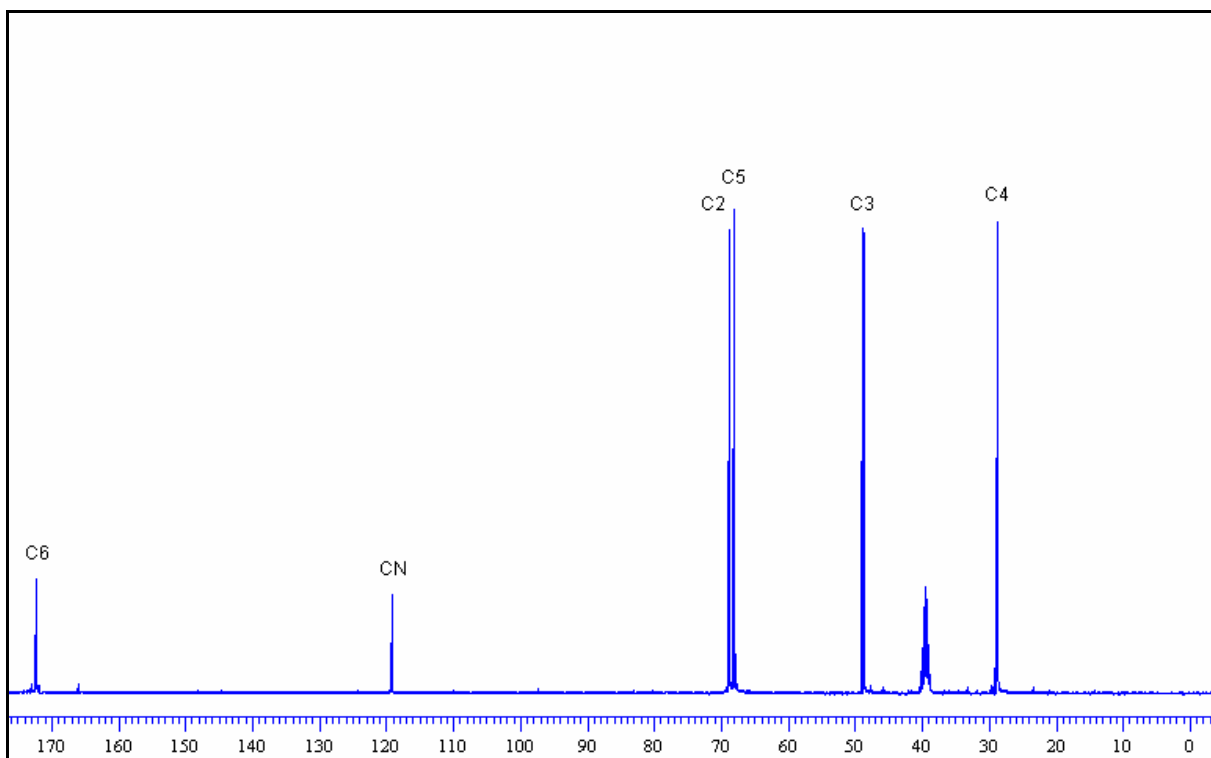


Figura 35 – Espectro de ^{13}C do composto **2c** a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$.

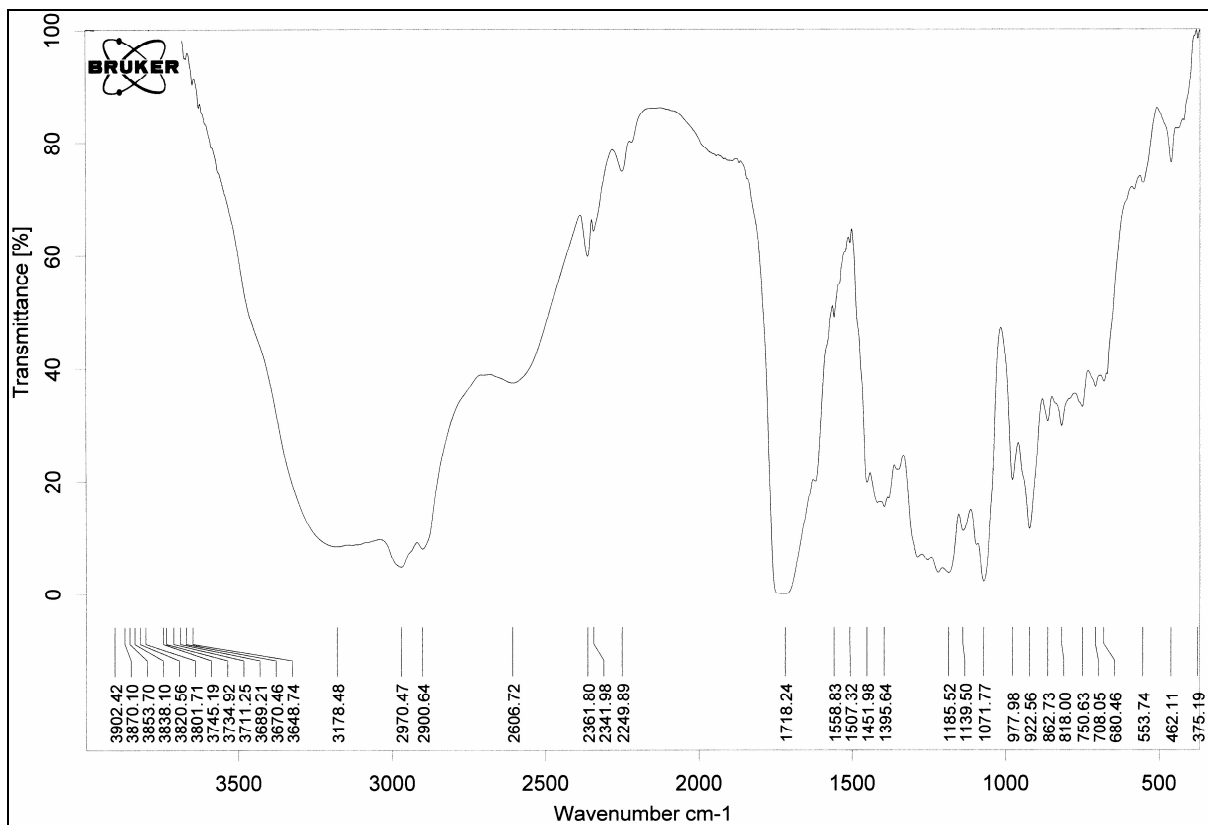


Figura 36 – Espectro de infravermelho do composto 2c (filme).

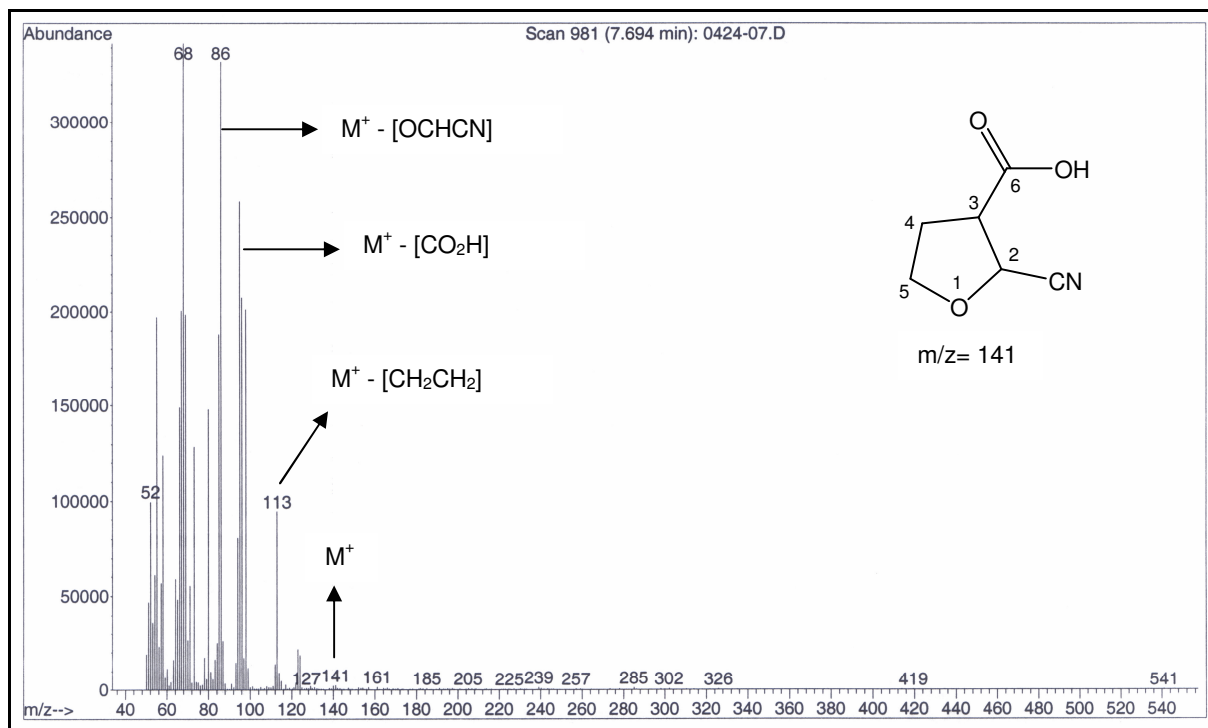


Figura 37 – Espectro de massas do composto 2c.

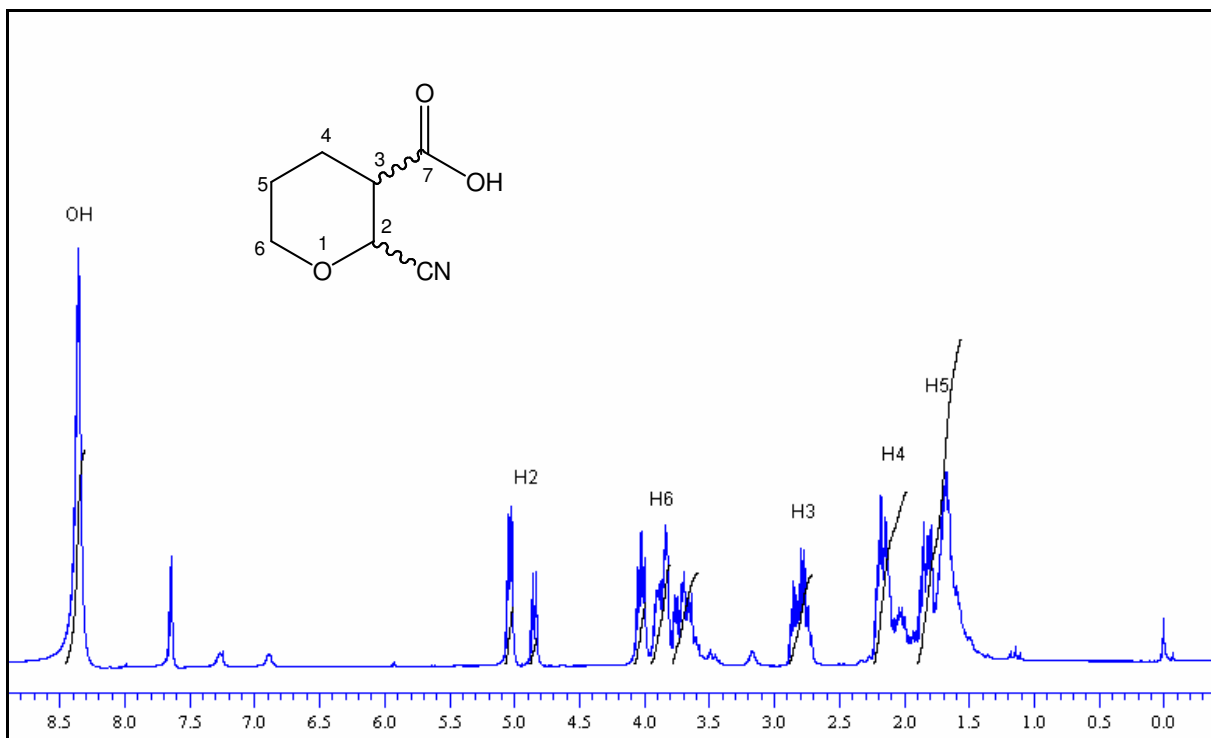


Figura 38 – Espectro de ^1H do composto **2d** a 200 MHz em CDCl_3 .

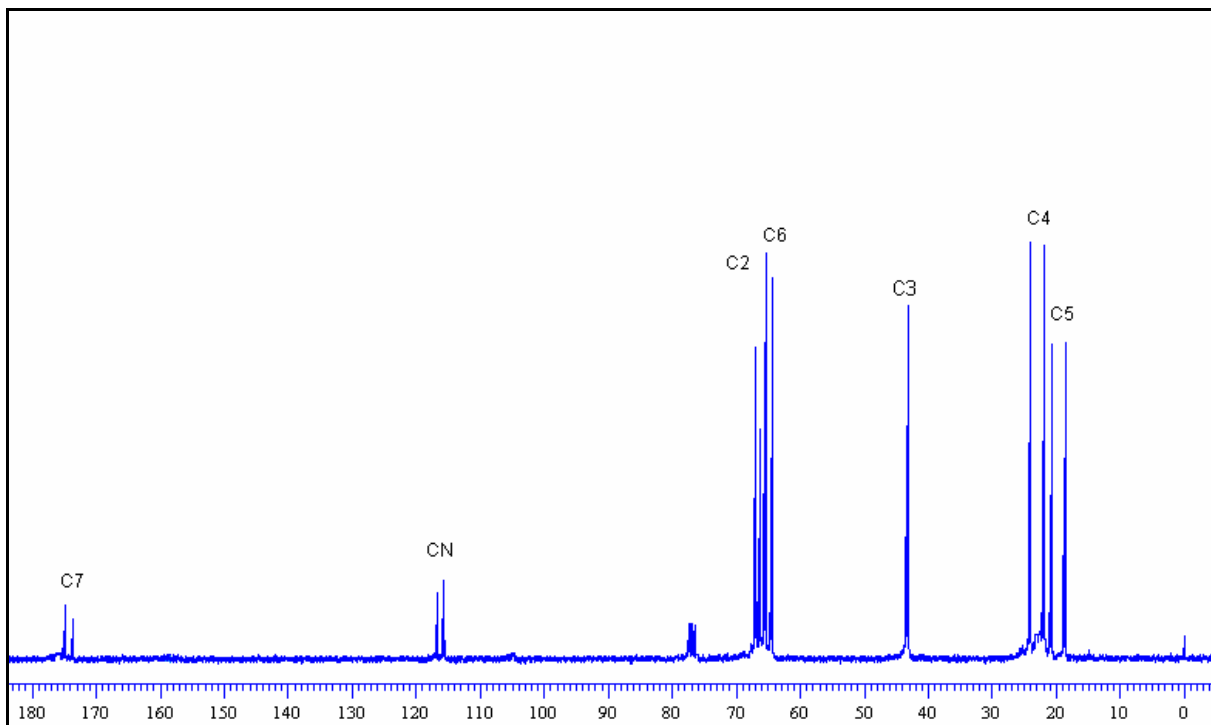


Figura 39 – Espectro de ^{13}C do composto **2d** a 100 MHz em CDCl_3 .

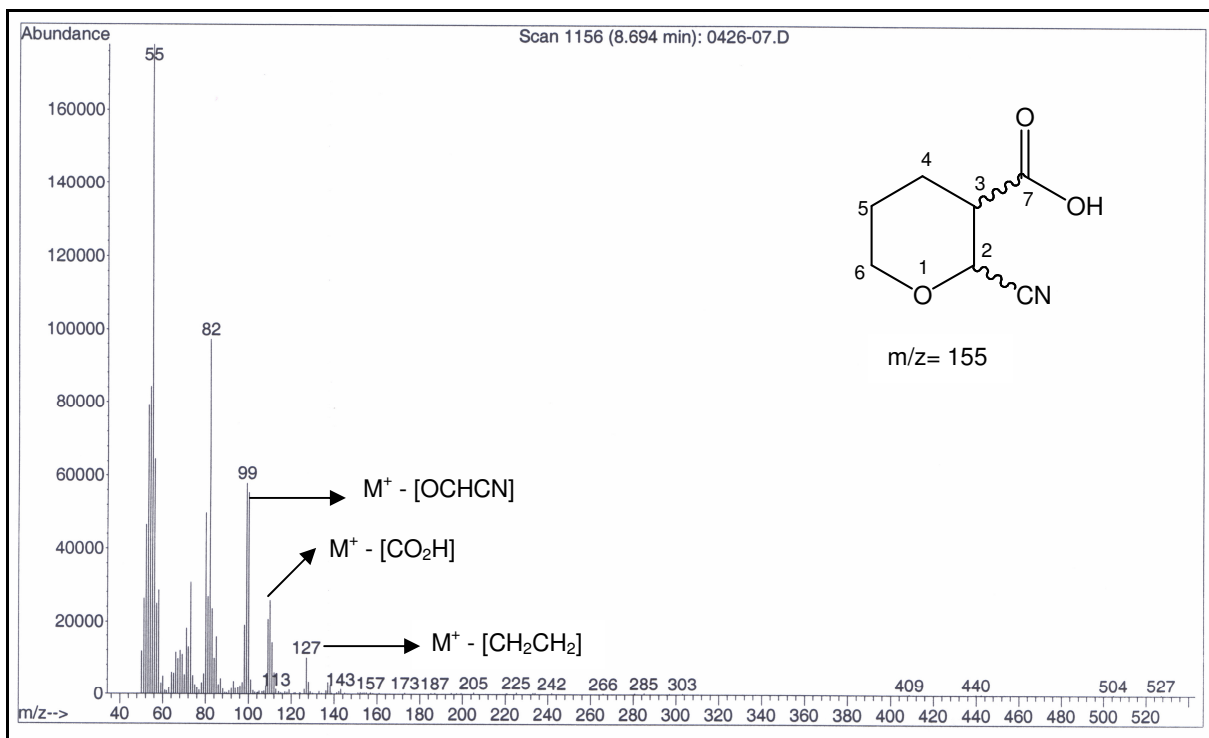


Figura 40 – Espectro de massas do composto 2d.

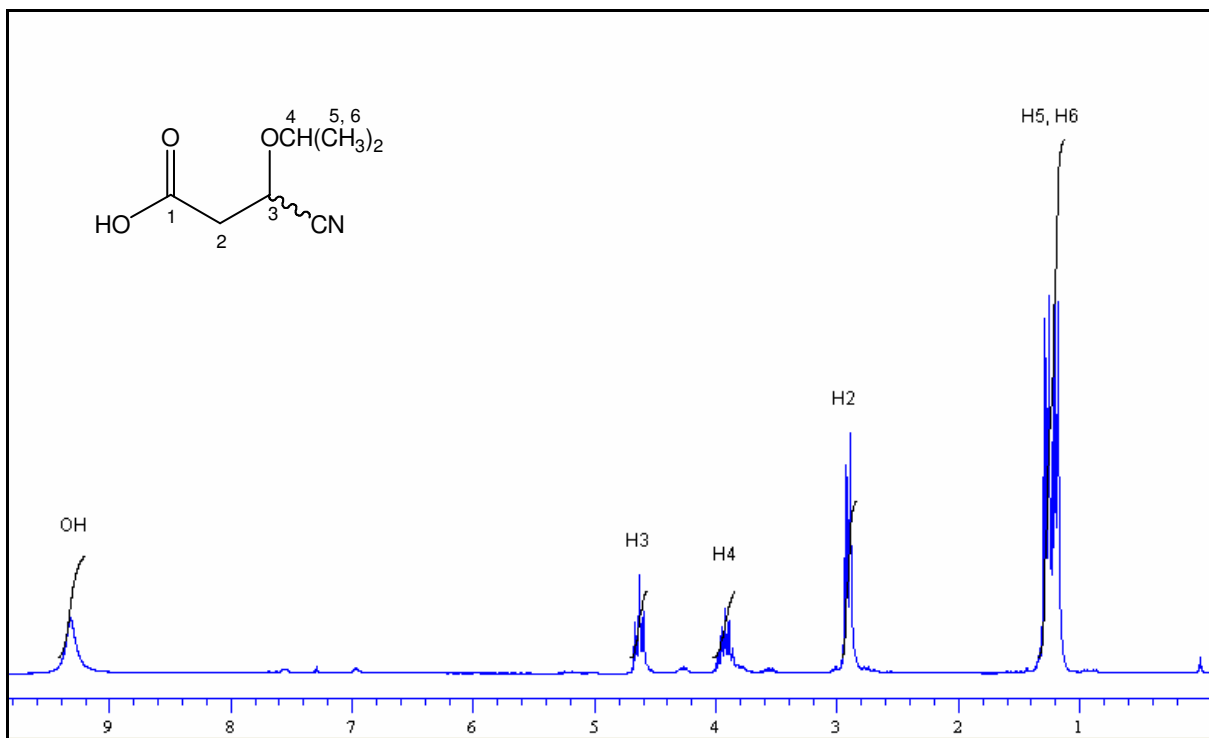


Figura 41 – Espectro de ^1H do composto **2e** a 200 MHz em CDCl_3 .

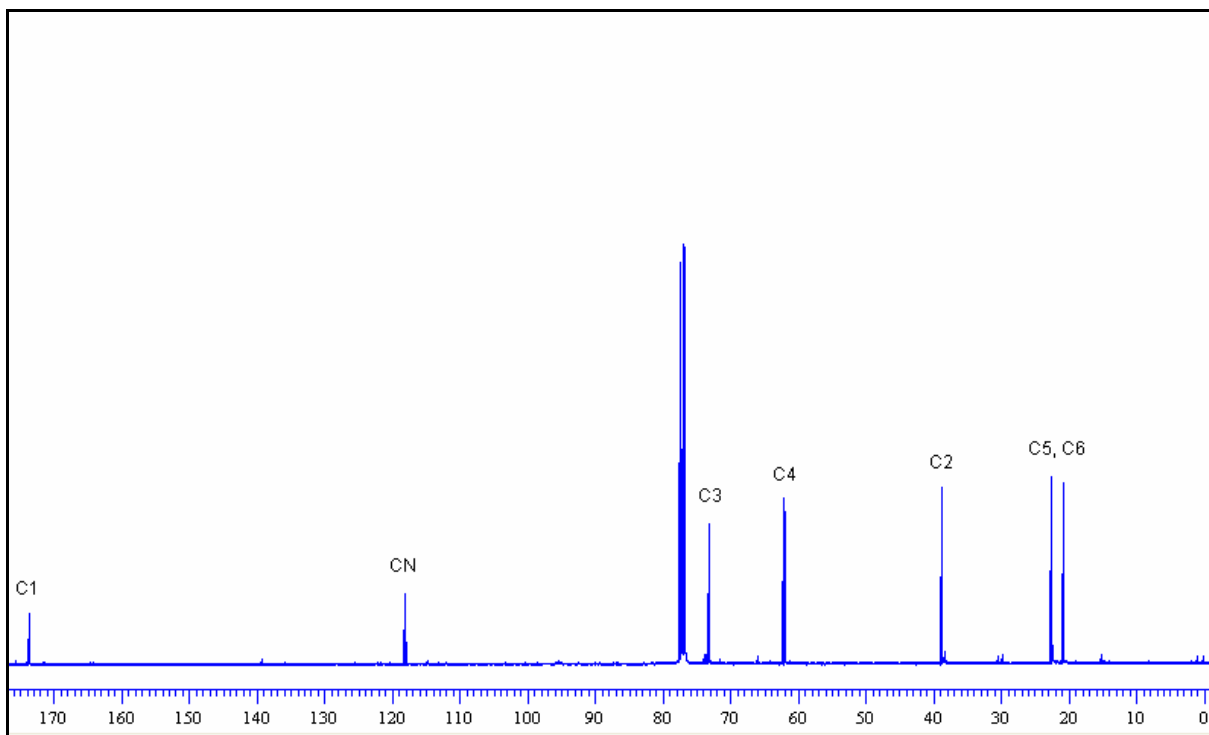


Figura 42 – Espectro de ^{13}C do composto **2e** a 100 MHz em CDCl_3 .

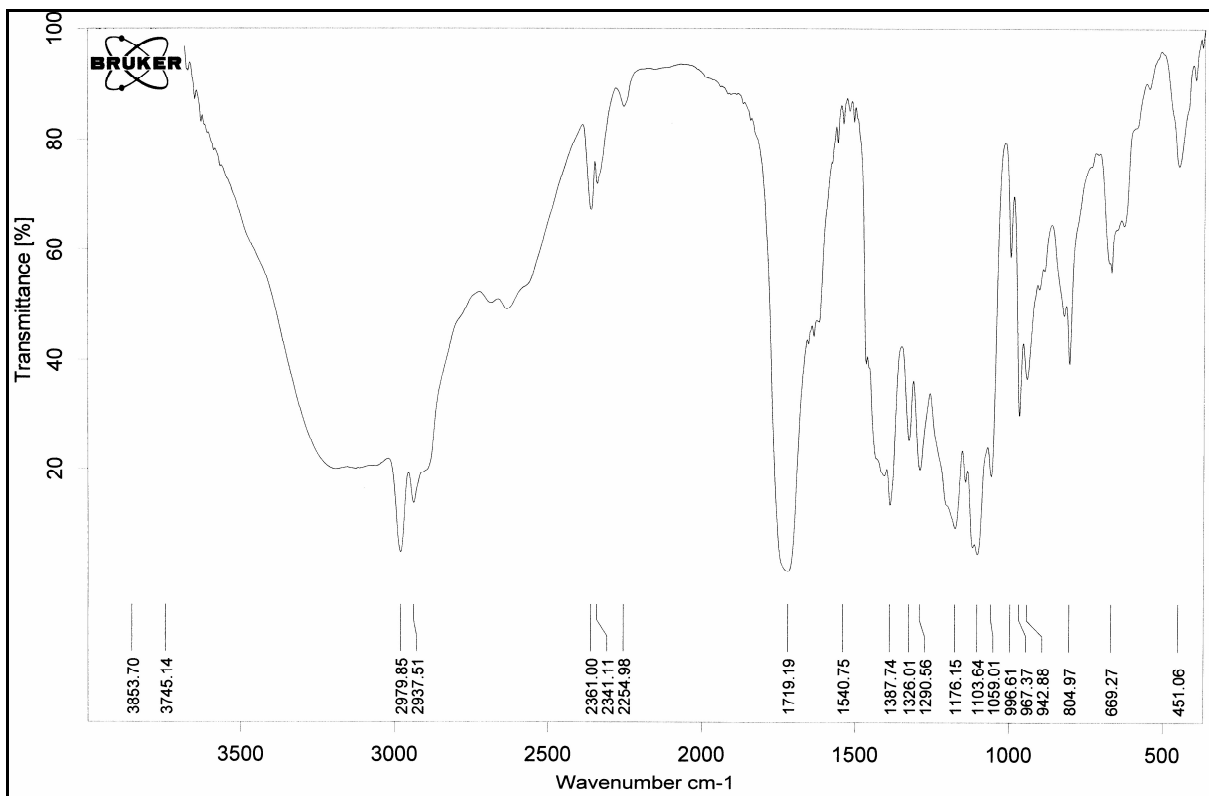


Figura 43 – Espectro de infravermelho do composto 2e (filme).

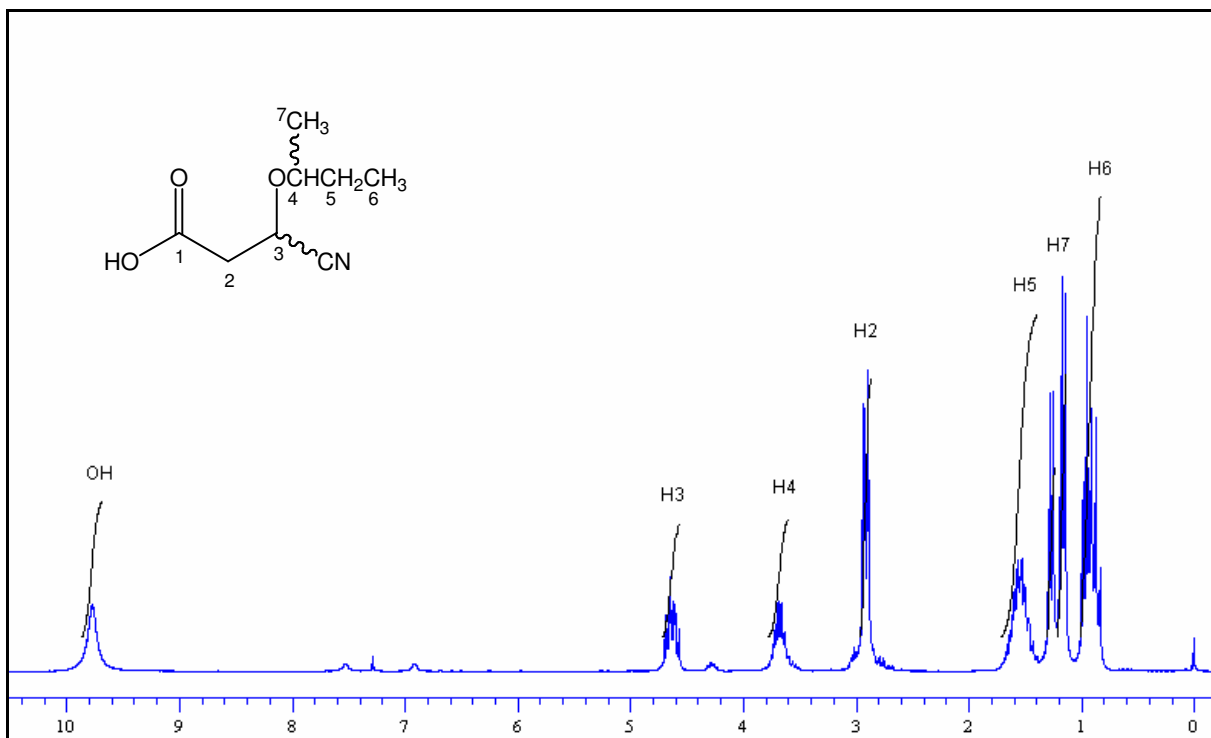


Figura 44 – Espectro de ^1H do composto **2f** a 200 MHz em CDCl_3 .

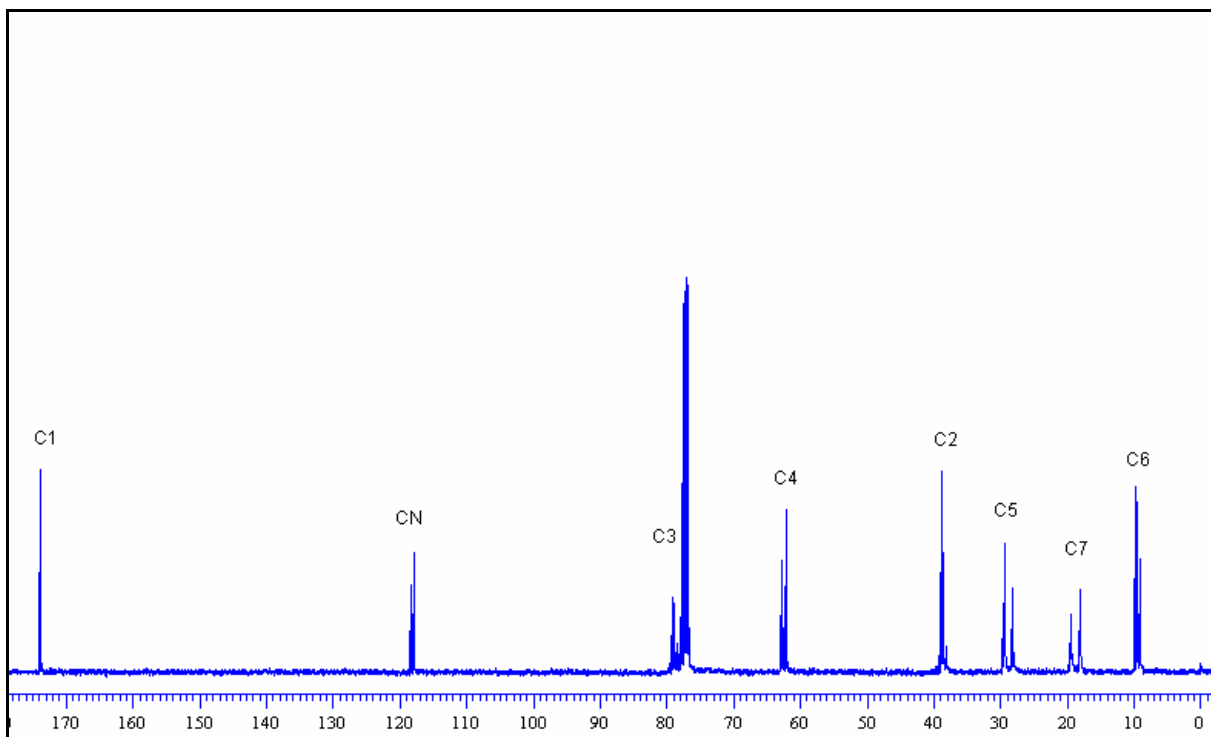


Figura 45 – Espectro de ^{13}C do composto **2f** a 100 MHz em CDCl_3 .

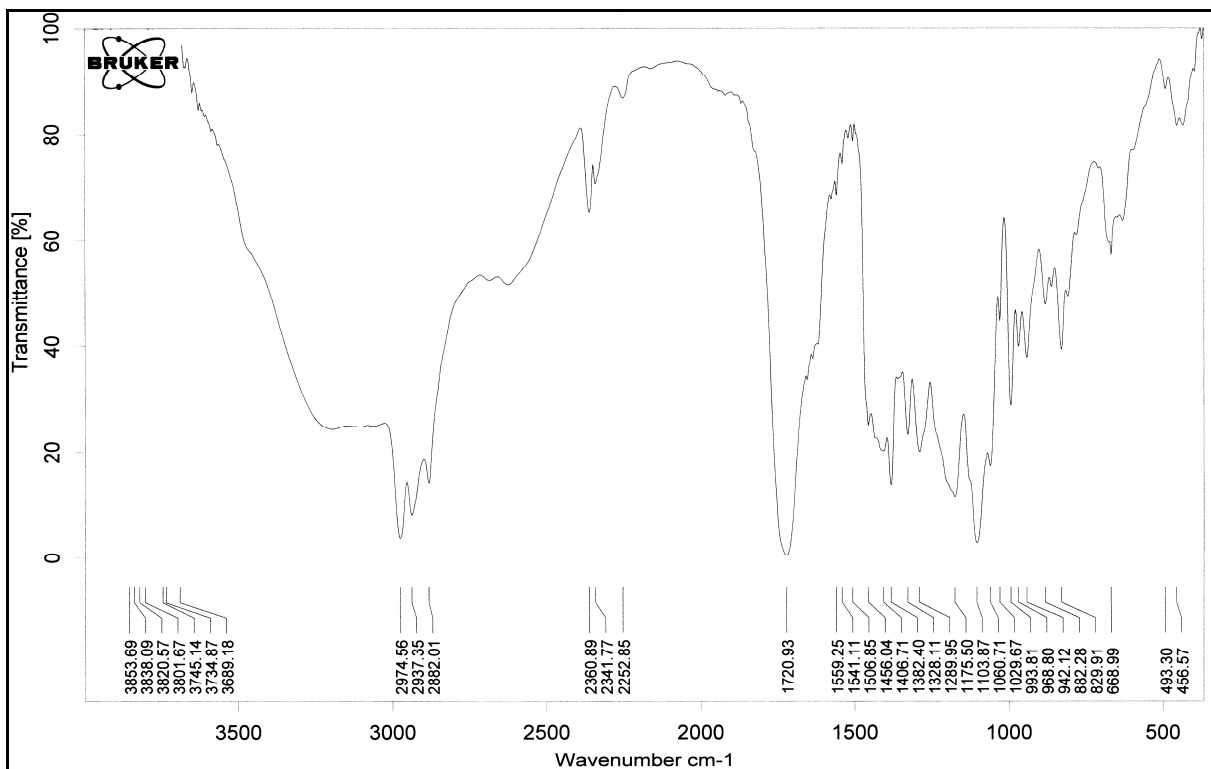


Figura 46 – Espectro de infravermelho do composto **2f** (filme).

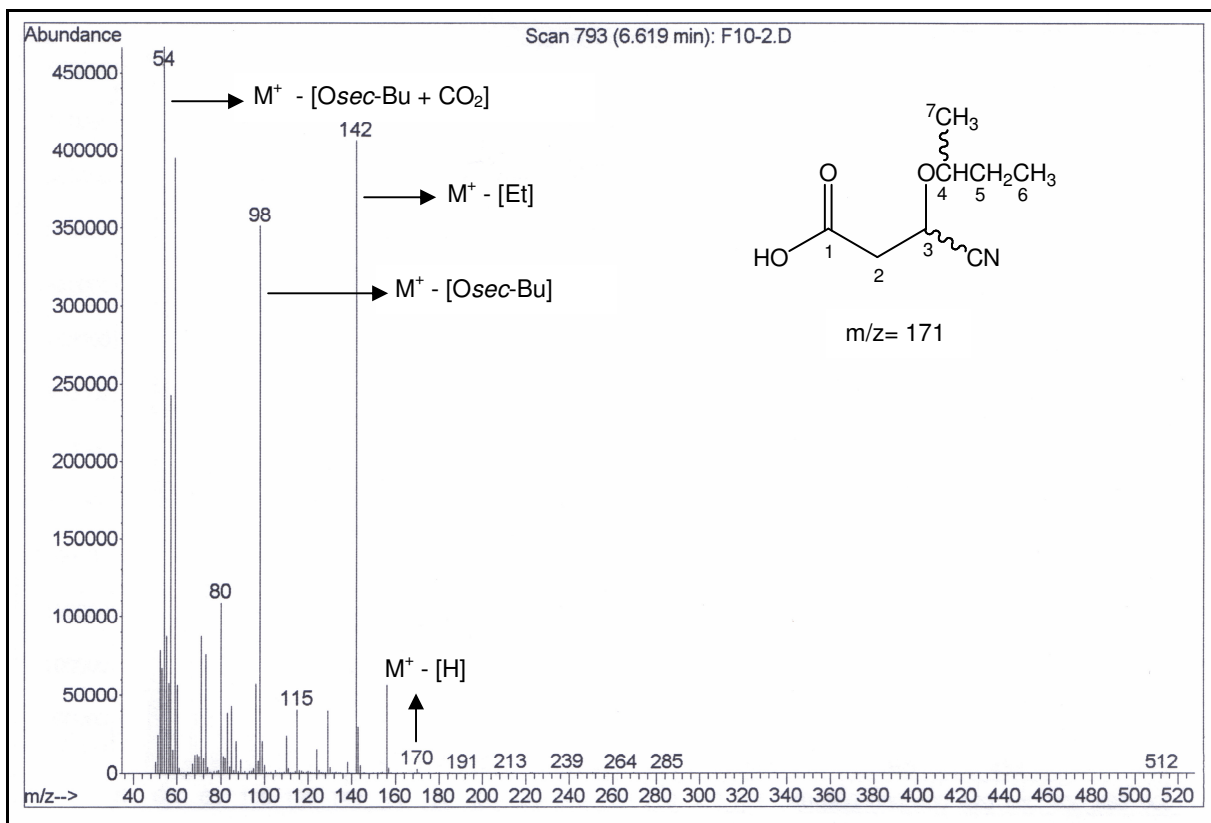


Figura 47 – Espectro de massas do composto **2f**.

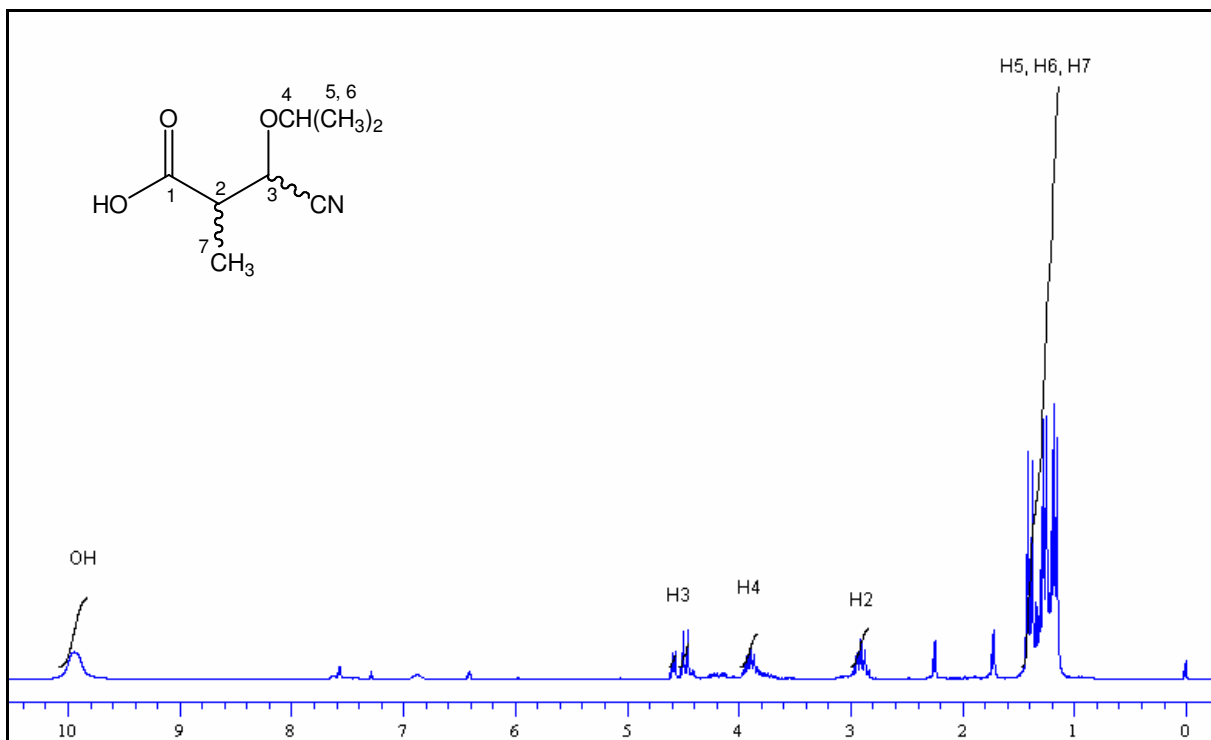


Figura 48 – Espectro de ^1H do composto **2g** a 200 MHz em CDCl_3 .

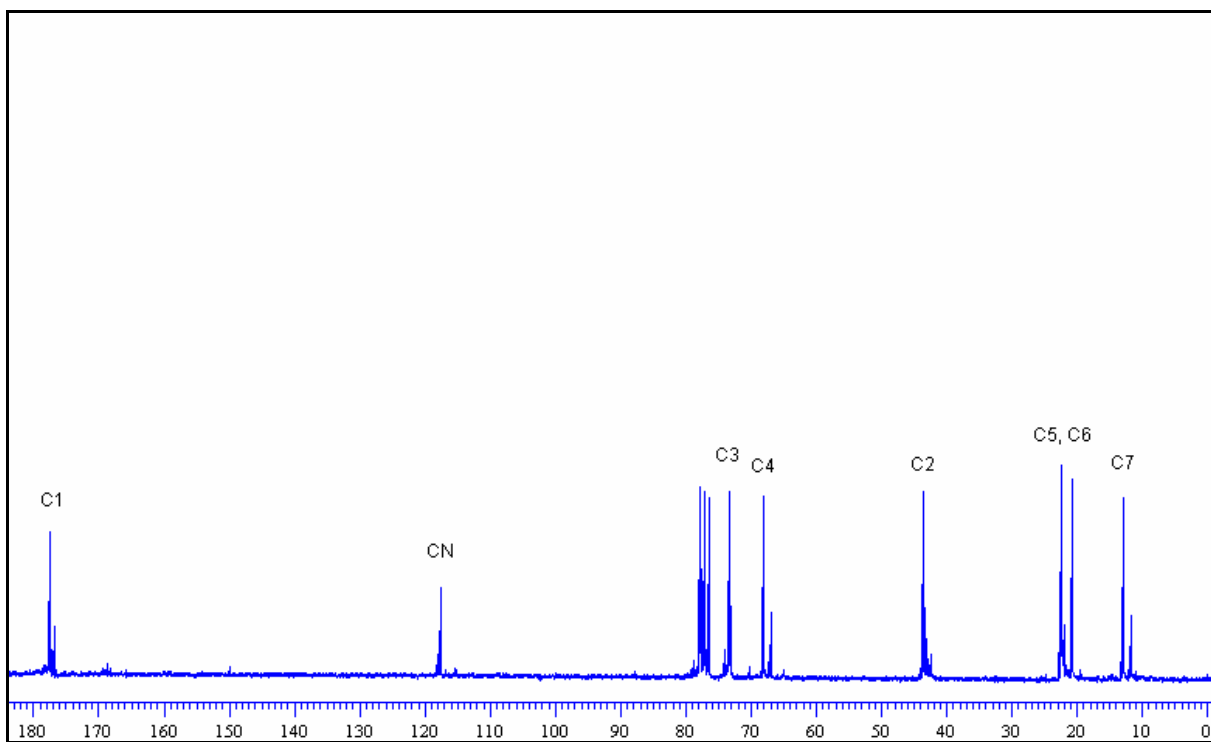


Figura 49 – Espectro de ^{13}C do composto **2g** a 100 MHz em CDCl_3 .