



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

**REAÇÕES ENTRE ÁCIDOS  $\beta$ -CIANOCARBOXÍLICOS E NITROGÊNIO  
NUCLEOFÍLICOS: UMA EFICIENTE ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE  
DE SUCCINIMIDAS, PIRROLIDINONAS E TETRAZÓIS**

---

**Fabio Machado da Silva**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**Fevereiro de 2011**

**REAÇÕES ENTRE ÁCIDOS  $\beta$ -CIANOCARBOXÍLICOS E NITROGÊNIO  
NUCLEOFÍLICOS: UMA EFICIENTE ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE  
DE SUCCINIMIDAS, PIRROLIDINONAS E TETRAZÓIS**

**por**

**Fabio Machado da Silva**

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

**Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2011**

S586r Silva, Fabio Machado da  
Reações entre ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos e nitrogênios nucleofílicos:  
uma eficiente estratégia para a síntese de succinimidas, pirrolidinonas e  
tetrazóis / por Fabio Machado da Silva. – 2011.  
32, (274) f. ; il. ; 30 cm

Orientador: Nilo Zanatta  
Coorientador: Marcos Antônio Pinto Martins  
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Santa Maria, Centro de  
Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS,  
2011

1. Química orgânica 2.  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas 3. Succinimidas  
4. Ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos 5. Pirrolidinonas 6. Hidroxipirrolidinonas  
7. Tetrazóis 8. Tetrazóis 1H-5-substituídos I. Zanatta, Nilo II. Martins,  
Marcos Antônio Pinto III. Título.

CDU 547.7

Ficha catalográfica elaborada por Cláudia Terezinha Branco Gallotti – CRB 10/1109  
Biblioteca Central UFSM

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Tese de Doutorado

**REAÇÕES ENTRE ÁCIDOS  $\beta$ -CIANOCARBOXÍLICOS E NITROGÊNIO  
NUCLEOFÍLICOS: UMA EFICIENTE ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE  
DE SUCCINIMIDAS, PIRROLIDINONAS E TETRAZÓIS**

elaborada por  
**Fabio Machado da Silva**

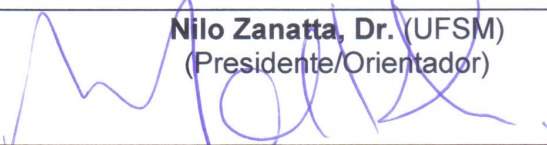
Como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Doutor em Química**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**



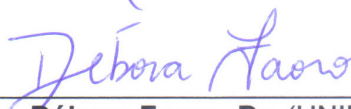
---

**Nilo Zanatta, Dr. (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)



---

**Marcelo Gonçalves Montes D'Oca, Dr. (FURG)**



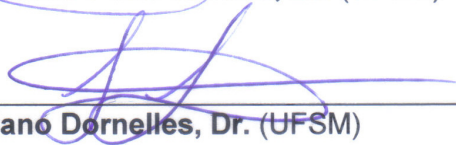
---

**Débora Faoro, Dr. (UNIPAMPA)**



---

**Marcos Antônio Pinto Martins, Dr. (UFSM)**



---

**Luciano Dornelles, Dr. (UFSM)**

Santa Maria, 25 de Fevereiro de 2011.

*“Um dia desses conheci uma garota... Não lembro o dia exato, mas foi logo no início de 2008. Lembro como se fosse hoje, o dia em que a vi pela primeira vez... Uma menina dona de um jeitinho que jamais havia visto... E que, em pouco tempo, conquistou meu coração.”*

*A minha noiva, companheira e amiga Andréia, dedico este trabalho... E também agradeço pelo apoio, pela ajuda e pelos conhecimentos científicos trocados durante o desenvolvimento desta tese.*

*Aos meus familiares, em especial aos meus pais  
Adair e Isabel, exemplos valiosos de amor, carinho e união,  
aos quais vou ser grato por toda minha vida...*

*Ao professor Dr. Nilo Zanatta, exemplo de competência, sabedoria e ética, o meu sincero agradecimento pela excelente orientação concedida desde o curso de Iniciação Científica até a realização desta Tese.*

## AGRADECIMENTOS

### Agradeço...

Aos professores Gilson R. Zeni e Wilson J. C. Filho pela colaboração prestada no exame de qualificação desta Tese;

Aos professores Marcos A. P. Martins, Luciano Dornelles, Marcelo G. M. D'Oca e Débora Faoro, por terem aceitado o convite e participado efetivamente da banca de defesa desta Tese;

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.

Aos colegas de laboratório: Carlos, Andressa, Josiane, Márcio, Débora, Mário, Adriano, Cássio, Valquíria, Laura, Leida e Letícia, agradeço pela amizade, coleguismo e momentos de descontração proporcionados.

A Estefania Aquino meu agradecimento especial por ter atuado junto a este trabalho durante a realização de seu curso de Iniciação Científica, mas, sobretudo, agradeço pela sua amizade.

Aos demais colegas do NUQUIMHE pelos empréstimos de reagentes e trocas de conhecimento.

A Maria Angélica Lima por ter me concedido a oportunidade de trabalhar no Laboratório de RMN, aprender suas técnicas e contribuir com o programa de Pós-Graduação em Química.

Aos meus pais 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.

Aos demais familiares, irmãos, cunhados e sobrinhos agradeço pela união, amor, carinho e apoio concedidos, pelos momentos de confraternização e alegria compartilhados.

Por me permitir chegar até aqui e por ter me concedido a força necessária para superar os obstáculos da vida... Por ter realizado todos os meus sonhos e desejos... Agradeço, sobretudo, a DEUS.



## RESUMO

TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA ORGÂNICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA, RS, BRASIL

### REAÇÕES ENTRE ÁCIDOS $\beta$ -CIANOCARBOXÍLICOS E NITROGÊNIO NUCLEOFÍLICOS: UMA EFICIENTE ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DE SUCCINIMIDAS, PIRROLIDINONAS E TETRAZÓIS

Autor: Fabio Machado da Silva

Orientador: Nilo Zanatta

Local da Defesa e Data: Santa Maria, 25 de Fevereiro de 2011.

Este trabalho apresenta a síntese de 41 succinimidas, 24 pirrolidinonas e 8 tetrazóis, todos apresentando estrutura química inédita, com exceção da succinimida 3-etóxi-1-metilpirrolidina-2,5-diona. Os compostos mencionados foram sintetizados a partir de reações de ciclização dos ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos de fórmula geral  $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{R}^1)\text{CH}(\text{OR})\text{CN}$ , onde  $\text{R}/\text{R}^1 = \text{Et}/\text{H}$  (**9**),  $-(\text{CH}_2)_2-$  (**10**),  $-(\text{CH}_2)_3-$  (**11**),  $\text{Et}/\text{Me}$  (**12**),  $i\text{-Pr}/\text{H}$  (**13**),  $s\text{-Bu}/\text{H}$  (**14**),  $i\text{-Pr}/\text{Me}$  (**15**),  $s\text{-Bu}/\text{Me}$  (**16**), com derivados amínicos ou azida de sódio.

Inicialmente 3-etoxipirrolidina-2,5-dionas  $\text{NR}^2$ -substituídas foram obtidas a partir da ciclização do ácido 3-etóxi-3-cianopropanóico **9** com uma série de derivados amínicos de fórmula  $\text{NH}_2\text{R}^2$ , sendo  $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{-2-Py}$  (**17a**),  $-\text{CH}_2\text{-3-Py}$  (**17b**),  $-\text{CH}_2\text{-4-Py}$  (**17c**),  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (**17d**),  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$  (**17e**),  $-(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$  (**17f**),  $-(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$  (**17g**),  $\text{Me}$  (**17h**),  $\text{Et}$  (**17i**),  $\text{Pr}$  (**17j**),  $i\text{-Pr}$  (**17k**), alil (**17l**),  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**17m**),  $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$  (**17n**),  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$  (**17o**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{Et}$  (**17p**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})i\text{-Pr}$  (**17q**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})i\text{-Bu}$  (**17r**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})s\text{-Bu}$  (**17s**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{Bn}$  (**17t**),  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  (**17u**) e  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$  (**17v**). Quando empregadas nas reações de ciclização diaminas de estrutura  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ , onde  $n = 1, 2$  ou  $3$ , foram obtidas as respectivas 1,1'-(alquildil)bis(3-etoxipirrolidina-2,5-dionas). Em adição, 2,3,3a,6a-tetraidrofurano[2,3-*c*]-5H-pirrol-4,6-dionas  $\text{NR}^2$ -substituídas foram obtidas quando empregado o ácido 2-cianotetraidrofurano-3-óico **10** nas reações de ciclização com os derivados amínicos **17a-p**.

Em sequência, 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas e 6-hidróxi-3,3a,6,6a-tetraidro-2H-furo[2,3-*c*]-5H-pirrol-4-onas foram sintetizadas através da redução regioseletiva das respectivas succinimidas 3-etoxipirrolidina-2,5-dionas e 2,3,3a,6a-tetraidrofurano[2,3-*c*]-5H-pirrol-4,6-dionas anteriormente obtidas pela reação dos ácidos **9** ou **10** com os nucleófilos selecionados **17a-l**. As reações de redução foram

realizadas utilizando boroidreto de sódio como agente redutor e, em geral, os produtos hidroxilados foram obtidos com alta diastereosseletividade.

Finalmente foi realizada reação de cicloadição [2+3] da série de ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos **9-16** com azida de sódio e catálise de cloreto de zinco. As reações forneceram como produtos uma série de tetrazóis 1*H*-5-substituídos, onde R/R<sup>1</sup> = Et/H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Et/Me, *i*-Pr/H, *s*-Bu/H, *i*-Pr/Me, *s*-Bu/Me.

**Palavras-chave:**  $\beta$ -Alcoxivinil triclorometil cetonas, ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos, succinimidas, pirrolidinonas, hidroxipirrolidinonas, tetrazóis, tetrazóis 1*H*-5-substituídos.

## ABSTRACT

THESIS OF DOCTOR'S DEGREE  
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA, RS, BRAZIL

### REACTIONS BETWEEN $\beta$ -CYANOCARBOXYLIC ACIDS AND NUCLEOFILIC NITROGEN: AN EFFECTIVE STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF SUCCINIMIDES, PYRROLIDINONES AND TETRAZOLES

Author: Fabio Machado da Silva

Academic Advisor: Nilo Zanatta

Place and date of the defense: Santa Maria, February 25, 2011.

This work presents the synthesis of 41 succinimides, 24 pyrrolidinones and 8 tetrazoles, all presenting unprecedented chemical structure, except for the succinimide 3-ethoxy-1-methylpyrrolidine-2,5-dione. These compounds were synthesized by cyclization reactions of  $\beta$ -cyanocarboxylic acids of general formula  $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{R}^1)\text{CH}(\text{OR})\text{CN}$ , where  $\text{R}/\text{R}^1 = \text{Et}/\text{H}$  (**9**),  $-(\text{CH}_2)_2-$  (**10**),  $-(\text{CH}_2)_3-$  (**11**),  $\text{Et}/\text{Me}$  (**12**),  $i\text{-Pr}/\text{H}$  (**13**),  $s\text{-Bu}/\text{H}$  (**14**),  $i\text{-Pr}/\text{Me}$  (**15**),  $s\text{-Bu}/\text{Me}$  (**16**), with amine derivatives or sodium azide.

Initially  $NR^2$ -substituted 3-ethoxypyrrolidine-2,5-diones were obtained from the cyclization of 3-ethoxy-3-cyanopropanoic acid **9** with a series of amine derivatives of general formula  $\text{NH}_2\text{R}^2$ , where  $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{-2-Py}$  (**17a**),  $-\text{CH}_2\text{-3-Py}$  (**17b**),  $-\text{CH}_2\text{-4-Py}$  (**17c**),  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (**17d**),  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$  (**17e**),  $-(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$  (**17f**),  $-(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$  (**17g**),  $\text{Me}$  (**17h**),  $\text{Et}$  (**17i**),  $\text{Pr}$  (**17j**),  $i\text{-Pr}$  (**17k**), allyl (**17l**),  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  (**17m**),  $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$  (**17n**),  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$  (**17o**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{Et}$  (**17p**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})i\text{-Pr}$  (**17q**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})i\text{-Bu}$  (**17r**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})s\text{-Bu}$  (**17s**),  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{Bn}$  (**17t**),  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  (**17u**) e  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$  (**17v**). When the cyclization reaction were carried out with diamines of structure  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ , where  $n = 1, 2$  ou  $3$ , the corresponding 1,1'-(alkyldiyl)bis(3-ethoxypyrrolidine-2,5-diones) were obtained. In addition, the reaction of 2-cyano-tetrahydrofuran-3-carboxylic acid **10** with amines **17a-p**, furnished a series of  $NR^2$ -substituted 2,3,3a,6a-tetrahydrofuro[2,3-*c*]-5*H*-pyrrol-4,6-diones in good yields.

In sequence, 4-ethoxy-5-hydroxypyrrolidin-2-ones and 6-hydroxy-3,3a,6,6a-tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*c*]-5*H*-pyrrol-4-ones were synthesized by regioselective reduction of 3-ethoxypyrrolidine-2,5-diones and 2,3,3a,6a-tetrahydrofuro[2,3-*c*]-5*H*-pyrrol-4,6-diones, previously obtained, by reaction of acids **9** and **10** with selected nucleophiles **17a-l**. The reduction reactions were performed using sodium borohydride as reducing agent and, in general, the hydroxylated products were obtained with high diastereoselectivity.

Finally, [2 + 3] cycloaddition reaction between  $\beta$ -cyanocarboxylic acids **9-16** with sodium azide, catalyzed by zinc chloride, were carried out furnishing a series of 5-substituted 1-*H* tetrazoles, where R/R<sup>1</sup> = Et/H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Et/Me, *i*-Pr/H, *s*-Bu/H, *i*-Pr/Me, *s*-Bu/Me.

**Keywords:**  $\beta$ -Alkoxyvinyl trichloromethyl ketones,  $\beta$ -cyanocarboxylic acids, succinimides, pyrrolidinones, hydroxypyrrolidinones, tetrazoles, 5-substituted 1-*H* tetrazoles.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	– Representação estrutural do anel succinimídico.....	2
<b>Figura 2</b>	– Representação estrutural do anel succinimídico.....	3
<b>Figura 3</b>	– Representação estrutural do heterociclo 5-hidroxipirrolidin-2-ona.....	3
<b>Figura 4</b>	– Produtos naturais bioativos contendo o fragmento 5-hidroxipirrolidin-2-ona.....	4
<b>Figura 5</b>	– Compostos tetrazólicos com atividade farmacológica.....	5
<b>Figura 6</b>	– Representação estrutural de tetrazóis 1 <i>H</i> -5-substituídos.....	5
<b>Figura 7</b>	– Representação estrutural das $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas.....	9
<b>Figura 8</b>	– Representação estrutural dos ácidos $\beta$ -cianocarboxílicos...	12
<b>Figura 9</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18j</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	81
<b>Figura 10</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18j</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	82
<b>Figura 11</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18j</b> .....	83
<b>Figura 12</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25i</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	96
<b>Figura 13</b>	– Espectro de RMN COSY H-H do composto <b>25i</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	97
<b>Figura 14</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25i</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	98
<b>Figura 15</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25i</b> .....	99

---

<b>Figura 16</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26d</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	111
<b>Figura 17</b>	– Expansão 1 do espectro de RMN COSY H-H do composto <b>26d</b> .....	113
<b>Figura 18</b>	– Expansão 2 do espectro de RMN COSY H-H do composto <b>26d</b> .....	113
<b>Figura 19</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26d</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	114
<b>Figura 20</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26d</b> .....	115
<b>Figura 21</b>	– Espectro de RMN COSY H-H do composto <b>27I</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	124
<b>Figura 22</b>	– Espectro de RMN HMQC do composto <b>27I</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	125
<b>Figura 23</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27I</b> .....	126
<b>Figura 24</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>32</b> a 200 MHz em $\text{DMSO-d}_6$ .....	135
<b>Figura 25</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>32</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-d}_6$ .....	136
<b>Figura 26</b>	– ORTEP obtido para o composto <b>32</b> por difração de raios-X	137
<b>Figura 27</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18a</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	168
<b>Figura 28</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18a</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	168
<b>Figura 29</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18b</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	169
<b>Figura 30</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18b</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	169
<b>Figura 31</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18c</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	170
<b>Figura 32</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18c</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	170
<b>Figura 33</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18d</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	171

---

<b>Figura 34</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18d</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	171
<b>Figura 35</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18e</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	172
<b>Figura 36</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18e</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	172
<b>Figura 37</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18f</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	173
<b>Figura 38</b>	– de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18f</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	173
<b>Figura 39</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18g</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	174
<b>Figura 40</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18g</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	174
<b>Figura 41</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18h</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	175
<b>Figura 42</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18h</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	175
<b>Figura 43</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18i</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	176
<b>Figura 44</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18i</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	176
<b>Figura 45</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18k</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	177
<b>Figura 46</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18k</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	177
<b>Figura 47</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18l</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	178
<b>Figura 48</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18l</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	178
<b>Figura 49</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18m</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	179
<b>Figura 50</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18m</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	179

---

<b>Figura 51</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18n</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	180
<b>Figura 52</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18n</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	180
<b>Figura 53</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18o</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	181
<b>Figura 54</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18o</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	181
<b>Figura 55</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18p</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	182
<b>Figura 56</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18p</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	182
<b>Figura 57</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18q</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	183
<b>Figura 58</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18q</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	183
<b>Figura 59</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18r</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	184
<b>Figura 60</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18r</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	184
<b>Figura 61</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18s</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	185
<b>Figura 62</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18s</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	185
<b>Figura 63</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18t</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	186
<b>Figura 64</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18t</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	186
<b>Figura 65</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18u</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	187
<b>Figura 66</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18u</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	187



---

<b>Figura 67</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>18v</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .....	188
<b>Figura 68</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>18v</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	188
<b>Figura 69</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>22</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	189
<b>Figura 70</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>22</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	189
<b>Figura 71</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>23</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	190
<b>Figura 72</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>23</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	190
<b>Figura 73</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>24</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	191
<b>Figura 74</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>24</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	191
<b>Figura 75</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25a</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	192
<b>Figura 76</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25a</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	192
<b>Figura 77</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25b</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	193
<b>Figura 78</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25b</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	193
<b>Figura 79</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25c</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	194
<b>Figura 80</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25c</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	194
<b>Figura 81</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25d</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	195
<b>Figura 82</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25d</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	195
<b>Figura 83</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25e</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	196

---

<b>Figura 84</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25e</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	196
<b>Figura 85</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25f</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	197
<b>Figura 86</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25f</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	197
<b>Figura 87</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25g</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	198
<b>Figura 88</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25g</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	198
<b>Figura 89</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25h</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	199
<b>Figura 90</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25h</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	199
<b>Figura 91</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25j</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	200
<b>Figura 92</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25j</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	200
<b>Figura 93</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25k</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	201
<b>Figura 94</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25k</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	201
<b>Figura 95</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25l</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	202
<b>Figura 96</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25l</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	202
<b>Figura 97</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25m</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	203
<b>Figura 98</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25m</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	203
<b>Figura 99</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25n</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	204
<b>Figura 100</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25n</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	204

---

<b>Figura 101</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25o</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	205
<b>Figura 102</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25o</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	205
<b>Figura 103</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>25p</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	206
<b>Figura 104</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>25p</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	206
<b>Figura 105</b>	– Espectro de RMN DEPT 135 do composto <b>25p</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	207
<b>Figura 106</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26a</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	208
<b>Figura 107</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26a</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	208
<b>Figura 108</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26b</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	209
<b>Figura 109</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26b</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	209
<b>Figura 110</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26c</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	210
<b>Figura 111</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26c</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	210
<b>Figura 112</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26e</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	211
<b>Figura 113</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26e</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	211
<b>Figura 114</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26f</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	212
<b>Figura 115</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26f</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	212
<b>Figura 116</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26g</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	213
<b>Figura 117</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26g</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	213

---

<b>Figura 118</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26h</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	214
<b>Figura 119</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26h</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	214
<b>Figura 120</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26i</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	215
<b>Figura 121</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26i</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	215
<b>Figura 122</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26j</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	216
<b>Figura 123</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26j</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	216
<b>Figura 124</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26k</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	217
<b>Figura 125</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26k</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	217
<b>Figura 126</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>26l</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	218
<b>Figura 127</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>26l</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	218
<b>Figura 128</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27a</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	219
<b>Figura 129</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27a</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	219
<b>Figura 130</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27b</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	220
<b>Figura 131</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27b</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	220
<b>Figura 132</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27c</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	221
<b>Figura 133</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27c</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	221
<b>Figura 134</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27d</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	222

---

<b>Figura 135</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27d</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	222
<b>Figura 136</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27e</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	223
<b>Figura 137</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27e</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	223
<b>Figura 138</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27f</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	224
<b>Figura 139</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27f</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	224
<b>Figura 140</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27g</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	225
<b>Figura 141</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27g</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	225
<b>Figura 142</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27h</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	226
<b>Figura 143</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27h</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	226
<b>Figura 144</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27i</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	227
<b>Figura 145</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27i</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	227
<b>Figura 146</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27j</b> a 200 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	228
<b>Figura 147</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27j</b> a 50 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	228
<b>Figura 148</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>27k</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	229
<b>Figura 149</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>27k</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	229
<b>Figura 150</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>28</b> a 200 MHz em $\text{DMSO-d}_6$ .....	230
<b>Figura 151</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>28</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-d}_6$ .....	230

---

<b>Figura 152</b>	– Espectro de RMN DEPT 135 do composto <b>28</b> a 100 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	231
<b>Figura 153</b>	– Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>29</b> a 200 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	232
<b>Figura 154</b>	– Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>29</b> a 50 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	232
<b>Figura 155</b>	– Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>30</b> a 400 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	233
<b>Figura 156</b>	– Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>30</b> a 100 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	233
<b>Figura 157</b>	– Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>31</b> a 200 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	234
<b>Figura 158</b>	– Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>31</b> a 100 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	234
<b>Figura 159</b>	– Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>33</b> a 200 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	235
<b>Figura 160</b>	– Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>33</b> a 100 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	235
<b>Figura 161</b>	– Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>34</b> a 200 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	236
<b>Figura 162</b>	– Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>34</b> a 100 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	236
<b>Figura 163</b>	– Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>35</b> a 200 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	237
<b>Figura 164</b>	– Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>35</b> a 100 MHz em DMSO-d <sub>6</sub> .....	237
<b>Figura 165</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18a</b> .....	239
<b>Figura 166</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18b</b> .....	239
<b>Figura 167</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18c</b> .....	240
<b>Figura 168</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18d</b> .....	240
<b>Figura 169</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18e</b> .....	241
<b>Figura 170</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18f</b> .....	241

---

<b>Figura 171</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18g</b> .....	242
<b>Figura 172</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18h</b> .....	242
<b>Figura 173</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18i</b> .....	243
<b>Figura 174</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18k</b> .....	243
<b>Figura 175</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18l</b> .....	244
<b>Figura 176</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18m</b> .....	244
<b>Figura 177</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18n</b> .....	245
<b>Figura 178</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18o</b> .....	245
<b>Figura 179</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18p</b> .....	246
<b>Figura 180</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18q</b> .....	246
<b>Figura 181</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18r</b> .....	247
<b>Figura 182</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18s</b> .....	247
<b>Figura 183</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18t</b> .....	248
<b>Figura 184</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18u</b> .....	248
<b>Figura 185</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>18v</b> .....	249
<b>Figura 186</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>22</b> .....	249
<b>Figura 187</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>23</b> .....	250
<b>Figura 188</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>24</b> .....	250
<b>Figura 189</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25a</b> .....	251
<b>Figura 190</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25b</b> .....	251
<b>Figura 191</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25c</b> .....	252
<b>Figura 192</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25d</b> .....	252
<b>Figura 193</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25e</b> .....	253
<b>Figura 194</b>	– Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25f</b> .....	253

---

<b>Figura 195</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25g</b> .....	254
<b>Figura 196</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25h</b> .....	254
<b>Figura 197</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25j</b> .....	255
<b>Figura 198</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25k</b> .....	255
<b>Figura 199</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25l</b> .....	256
<b>Figura 200</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25m</b> .....	256
<b>Figura 201</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25n</b> .....	257
<b>Figura 202</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25o</b> .....	257
<b>Figura 203</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>25p</b> .....	258
<b>Figura 204</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26a</b> .....	258
<b>Figura 205</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26b</b> .....	259
<b>Figura 206</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26c</b> .....	259
<b>Figura 207</b>	–	Espectro de massas (CI) do composto <b>26e</b> .....	260
<b>Figura 208</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26f</b> .....	260
<b>Figura 209</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26g</b> .....	261
<b>Figura 210</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26h</b> .....	261
<b>Figura 211</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26i</b> .....	262
<b>Figura 212</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26j</b> .....	262
<b>Figura 213</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26k</b> .....	263
<b>Figura 214</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>26l</b> .....	263
<b>Figura 215</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27a</b> .....	264
<b>Figura 216</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27b</b> .....	264
<b>Figura 217</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27c</b> .....	265
<b>Figura 218</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27d</b> .....	265
<b>Figura 219</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27e</b> .....	266



<b>Figura 220</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27f</b> .....	266
<b>Figura 221</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27g</b> .....	267
<b>Figura 222</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27h</b> .....	267
<b>Figura 223</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27i</b> .....	268
<b>Figura 224</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27j</b> .....	268
<b>Figura 225</b>	–	Espectro de massas (EI-70 eV) do composto <b>27k</b> .....	269

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	– Metodologias empregadas e rendimentos obtidos na catálise heterogênea de reações de cicloadição [2+3] entre nitrilas e azidas.....	47
<b>Tabela 2</b>	– Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados.....	50
<b>Tabela 3</b>	– Rendimentos obtidos para as <i>N</i> -alquil(aril)-3-etoxi succinimidas ( <b>18a-g, m, p</b> ) sintetizadas através dos Métodos A e B.....	67
<b>Tabela 4</b>	– Condições de reação empregadas e rendimentos obtidos para a série de <i>N</i> -alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas <b>18a-v</b> .....	71
<b>Tabela 5</b>	– Fórmula Molecular / Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e AE para a série de 3-etóxisuccinimidas <b>18a-v</b> .....	73
<b>Tabela 6</b>	– Dados dos espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C para os produtos <b>18a-v</b> da série de <i>N</i> -alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas.....	75
<b>Tabela 7</b>	– Rendimentos obtidos na síntese das <i>bis</i> -3-etoxisuccinimidas <b>22-24</b> .....	84
<b>Tabela 8</b>	– Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS e HRMS para as <i>bis</i> -3-etoxisuccinimidas <b>22-24</b> .....	85
<b>Tabela 9</b>	– Dados dos espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C obtidos para as <i>bis</i> -3-etoxisuccinimidas <b>22-24</b> .....	85
<b>Tabela 10</b>	– Condições de reação empregadas e rendimentos obtidos para a série de tetraidro-5 <i>H</i> -furosuccinimidas <b>25a-p</b> .....	89
<b>Tabela 11</b>	– Dados de GC-MS, HRMS e AE para os produtos <b>25a-p</b> da série de tetraidro-5 <i>H</i> -furosuccinimidas <i>N</i> -alquil(aril) substituídas.....	90
<b>Tabela 12</b>	– Dados dos espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C para os produtos <b>25a-p</b> da série de tetraidro-5 <i>H</i> -furosuccinimidas <i>N</i> -alquil(aril)substituídas.....	92
<b>Tabela 13</b>	– Otimização das condições de reação de redução utilizando a succinimida <b>18d</b> .....	101
<b>Tabela 14</b>	– Proporção diastereoisomérica e rendimentos obtidos para a série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas <i>N</i> -alquil(aril) substituídas <b>26a-l</b> .....	105

---

<b>Tabela 15</b>	– Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS e HRMS para os produtos <b>26a-l</b> da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas.....	106
<b>Tabela 16</b>	– Dados dos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ para os produtos <b>26a-l</b> da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas.....	108
<b>Tabela 17</b>	– Rendimentos obtidos para a série de 6-hidroxitetraidro-2 <i>H</i> -fuopirrolidin-4-onas <i>N</i> -alquil(aril)substituídas <b>27a-l</b> .....	118
<b>Tabela 18</b>	– Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e AE para os produtos <b>27a-l</b> da série de 6-hidroxitetraidro-2 <i>H</i> -fuopirrolidin-4-onas.....	119
<b>Tabela 19</b>	– Dados dos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ para as fuopirrolidinonas <b>27a-l</b> .....	120
<b>Tabela 20</b>	– Otimização das condições de reação de cicloadição [2+3] utilizando a nitrila <b>9</b> .....	128
<b>Tabela 21</b>	– Proporção isomérica, rendimentos obtidos e Pontos de Fusão da série de tetrazóis 1 <i>H</i> -5-substituídos <b>28-35</b> .....	131
<b>Tabela 22</b>	– Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e Análise Elementar para a série de tetrazóis 1 <i>H</i> -5-substituídos <b>28-35</b> .....	131
<b>Tabela 23</b>	– Dados dos espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ para a série de tetrazóis 1 <i>H</i> -5-substituídos <b>28-35</b> .....	133
<b>Tabela 24</b>	– Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o composto <b>32</b> .....	271
<b>Tabela 25</b>	– Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto <b>32</b> .....	272
<b>Tabela 26</b>	– Parâmetros de substituição anisotrópica <sup>a</sup> (Å <sup>2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) para o composto <b>32</b> .....	273
<b>Tabela 27</b>	– Ângulos de torção [°] para o composto <b>32</b> .....	274

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- AE – Análise Elementar  
Atm – Atmosfera  
Calc – Calculado  
Cbz – Benziloxycarbonila  
CI – Ionização Química  
COSY – Espectroscopia de correlação  
DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno  
DETA – Dietilenotriamina  
DEPT – Intensificação sem Distorção por Transferência de Polarização  
DIPCDI – Diisopropilcarbodiimida  
DMAP – 4-Dimetilaminopiridina  
DMDO – Dimetildioxirano  
DME – Dimetoxietano  
DMF – Dimetilformamida  
DMSO-d<sub>6</sub> – Dimetilsulfóxido deuterado  
DPTA – Dipropilenotriamina  
DPPA – Difenilfosforilazida  
EDA – Etilenodiamina  
EDTA – Ácido Etilenodiamino Tetracético  
EI – Impacto de elétrons  
Equiv. – Equivalente  
ESI – Ionização por electrospray  
eV – Elétron-Volt  
FM – Fórmula Molecular  
Fmoc – Fluorenilmetiloxi carbonil  
GABA – Ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
GC-MS – Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas  
HLE – Enzima Leucócito Elastase Humana  
HMDS – Hexametildisilazano  
HMQC – Multipla Coerência Quântica Heteronuclear  
HOBt – Hidroxibenzotriazol

HRMS – Espectrometria de Massas de Alta Resolução  
LDA – Diisopropil Amideto de Lítio  
MBHA – *p*-metilbenzidrilamina  
MES – Máximo eletrochoque  
MZNSS – Nanoesferas Mesoporosas de Sulfeto de Zinco  
NBS – *N*-Bromosuccinimida  
NHC – Carbenos *N*-heterocíclicos  
PDA – Propilenodiamina  
PIB – Poli-isobutenil  
PM – Peso Molecular  
PPA – Ácido polifosfórico  
ppm – partes por milhão  
PTZ – Pentilenotetrazol  
Py - Piridina  
R<sub>F</sub>I – Iodeto perfluoralquílico  
RMN <sup>1</sup>H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1  
RMN <sup>13</sup>C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13  
t.a. – Temperatura ambiente  
TBAF – Fluoreto de tetrabutylamônio  
TCCA – Ácido tricloroisocianúrico  
TFA – Ácido trifluoracético  
THF – Tetraidrofurano  
TMS - Tetrametilsilano  
TMSN<sub>3</sub> – Trimetilsililazida  
TMSOTf – Sulfonato de trimetilsilil fluormetano  
TPTA – Tripropilenotetramina  
Δ – Aquecimento  
δ – Deslocamento químico  
*J* – Constante de acoplamento  
M<sup>+</sup> – Íon molecular  
s – singleto  
d – dubleto  
dd – dubleto de dubletos  
ddd - dubleto de dubleto de dubletos

t – tripleto

dt – dubleto de tripletos

td – tripleto de dubletos

q – quarteto

qui – quinteto

sex – sexteto

sep – septeto

## SUMÁRIO

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
Lista de Figuras.....	xii
Lista de Tabelas.....	xxv
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xxvii
<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Síntese e derivatizações de <math>\beta</math>-alcoxivinil triclorometil cetonas.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Síntese de ácidos <math>\beta</math>-cianocarboxílicos.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3 Síntese de succinimidas substituídas.....</b>	<b>15</b>
<b>2.4 Síntese e potencial sintético de 5-hidroxi-pirrolidin-2-onas.....</b>	<b>33</b>
<b>2.5 Síntese de tetrazóis 1<i>H</i>-5-substituídos via reação de cicloadição [2+3] entre nitrilas orgânicas e azida de sódio.....</b>	<b>43</b>
<b>3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
<b>3.1 Apresentação dos compostos sintetizados.....</b>	<b>49</b>
3.1.1 Nomenclatura dos compostos.....	50
<b>3.2 Síntese dos precursores e reagentes empregados nas reações de ciclização apresentadas no Esquema 53.....</b>	<b>62</b>
3.2.1 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas <b>1-4</b> .....	62
3.2.2 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas <b>5-8</b> .....	63
3.2.3 Síntese dos ácidos $\beta$ -cianocarboxílicos <b>9-16</b> .....	64
3.2.4 Síntese dos aminoalcoóis <b>17q-t</b> .....	64
<b>3.3 Reações de ciclização dos ácidos 3-ciano-3-etoxipropanóico 9 e 2-cianotetraidrofuran-3-óico 10 com aminas e aminoalcoóis.....</b>	<b>65</b>
3.3.1 Síntese das <i>N</i> -alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas <b>18a-v</b> .....	66
3.3.2 Síntese das <i>bis</i> -3-etoxisuccinimidas <b>22-24</b> .....	84
3.3.3 Síntese das tetraidro-5 <i>H</i> -furosuccinimidas <i>N</i> -alquil(aril)substituídas <b>25a-p</b> .....	86

3.3.4 Mecanismo de reação proposto para a formação das 3-etoxisuccinimidas <b>18a-v</b> , bis-3-etoxisuccinimidas <b>22-24</b> e tetraidro-5 <i>H</i> -furosuccinimidas <b>25a-p</b> .....	99
<b>3.4. Reações de redução das 3-etoxisuccinimidas 18a-l e tetraidro-5<i>H</i>-furosuccinimidas 25a-l com boridreto de sódio</b> .....	101
3.4.1 Síntese regioseletiva das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas <i>N</i> -alquil (aril)substituídas <b>26a-l</b> .....	101
3.4.2 Síntese regioseletiva das 6-hidroxitetraidro-2 <i>H</i> -fuopirrolidin-4-onas <i>N</i> -alquil(aril)substituídas <b>27a-l</b> .....	115
3.4.3 Mecanismo de reação proposto para a formação das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas <b>26a-l</b> e 6-hidroxitetraidro-2 <i>H</i> -fuopirrolidin-4-onas <b>27a-l</b> .....	126
<b>3.5 Reações dos ácidos β-cianocarboxílicos 9-16 com azida de sódio (NaN<sub>3</sub>)</b> .....	127
3.5.1 Síntese dos ácidos 3-alcóxi-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóicos <b>28, 31-35</b> e ácidos 2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)tetraidrofuran(2 <i>H</i> -piran)-3-carboxílicos <b>29</b> e <b>30</b> ..	127
3.5.2 Mecanismo de reação proposto para a formação dos ácidos 3-alcóxi-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóicos <b>28, 31-35</b> e ácidos 2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)tetraidrofuran(2 <i>H</i> -piran)-3-carboxílicos <b>29</b> e <b>30</b> .....	137
<b>4 CONCLUSÕES</b> .....	139
<b>5 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b> .....	142
<b>5.1 Equipamentos utilizados na caracterização química, física e espectroscópica dos compostos sintetizados</b> .....	143
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	143
5.1.2 Espectrometria de Massas.....	144
5.1.3 Análises Elementares.....	144
5.1.4 Massas de Alta Resolução.....	144
5.1.5 Difração de Raios-X.....	144
5.1.6 Pontos de Fusão.....	145
<b>5.2 Procedimentos experimentais de síntese dos compostos obtidos</b> ..	145
5.2.1 Procedimento de síntese das β-alcovínil triclorometil cetonas <b>1-4</b> .....	145
5.2.2 Procedimento de síntese das β-alcovínil triclorometil cetonas <b>5-8</b> .....	146
5.2.3 Procedimento de síntese dos ácidos β-cianocarboxílicos <b>9-16</b> .....	146
5.2.4 Procedimento de síntese dos aminoalcoóis <b>17q-t</b> .....	147



---

5.2.5 Procedimento de síntese das <i>N</i> -alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas <b>18a-g, m-v</b> e das tetraidro-5 <i>H</i> -furosuccinimidas <i>N</i> -alquil(aril)substituídas <b>25a-g, m-p</b> .....	148
5.2.6 Procedimento de síntese das <i>N</i> -alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas <b>18h-l</b> e das tetraidro-5 <i>H</i> -furosuccinimidas <i>N</i> -alquil(aril)substituídas <b>25h-l</b> .....	151
5.2.7 Síntese das <i>bis</i> -3-etoxisuccinimidas <b>22-24</b> .....	151
5.2.8 Procedimento de síntese das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas <i>N</i> -alquil(aril)substituídas <b>26a-l</b> e das 6-hidroxitetraidro-2 <i>H</i> -furopirrolidin-4-onas <i>N</i> -alquil(aril)substituídas <b>27a-l</b> .....	152
5.2.9 Procedimento de síntese dos ácidos 3-alcóxi-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóicos <b>28, 31-35</b> e ácidos 2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)tetraidrofuran(2 <i>H</i> -piran)-3-carboxílicos <b>29 e 30</b> .....	155
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	158
<b>APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE <sup>1</sup>H E <sup>13</sup>C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS</b> .....	167
<b>APÊNDICE B – ESPECTROS DE MASSAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS</b> .....	238
<b>APÊNDICE C – DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X PARA O COMPOSTO 32</b> .....	270

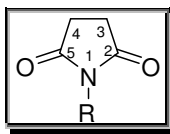
***INTRODUÇÃO E OBJETIVOS***

## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química de compostos heterocíclicos representa a divisão mais clássica da química orgânica e contribui significativamente com o desenvolvimento da sociedade visto a imensa importância biológica e industrial das milhares de novas moléculas sintetizadas a cada ano.<sup>1</sup> Neste contexto, compostos heterocíclicos de cinco membros contendo nitrogênio destacam-se pela grande aplicação no ramo farmacêutico e agroquímico, sendo constituintes fundamentais de moléculas biologicamente ativas.<sup>2</sup>

Os derivados heterocíclicos nitrogenados como as succinimidas, as 5-hidroxi-pirrolidin-2-onas e os tetrazóis têm sido intensamente estudados devido à contribuição prestada ao desenvolvimento de fármacos que, atualmente, estão sendo empregados no tratamento de diversas doenças. Em adição, muitos desses compostos apresentam grande aplicabilidade química, sendo de fácil obtenção e utilizados como precursores em rotas sintéticas que visam a derivatização e a formação de novos heterociclos.<sup>3</sup>

As succinimidas são imidas cíclicas caracterizadas estruturalmente pela presença do fragmento  $-(CO)NR(CO)-$  como constituinte do anel de cinco membros (Figura 1).<sup>4</sup>



**Figura 1** – Representação estrutural do anel succinimídico.

Essas imidas apresentam um grande potencial bioativo e farmacológico podendo atuar como inibidores enzimáticos,<sup>5</sup> analgésicos,<sup>6</sup> agentes

<sup>1</sup> Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.

<sup>2</sup> Higashio, Y.; Shoji, T. *Appl. Catal. A-Gen.* **2004**, *260*, 251.

<sup>3</sup> (a) Matsuki, K.; Inoue, H.; Ishida, A.; Takeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 9. (b) Camps, P.; Fernandez, J. A.; Rull, J.; Vázquez, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3081. (c) Dai, C.; Cheng, F.; Xu, H.; Ruan, Y.; Huang, P. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 386. (d) Chen, M.; Tsai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6271.

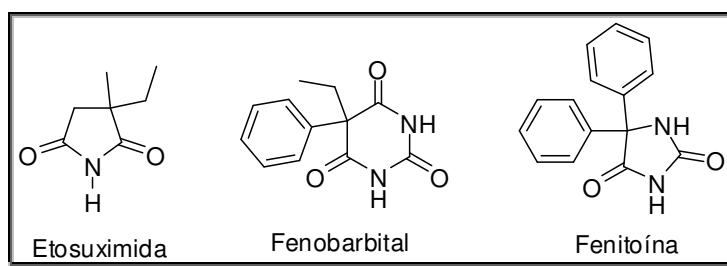
<sup>4</sup> (a) Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 439. (b) Flaih, N.; Pham-Huy, C.; Galons, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3697. (c) Filho, V. C.; Campos, F.; Côrrea, R.; Yunes, R. A.; Nunes, R. *J. Quím. Nova* **2003**, *26*, 230.

<sup>5</sup> Groutas, W. C.; Brubaker, M. J.; Stanga, M. A.; Castrisos, J. C.; Crowley, J. P.; Schatz, E. J. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1607.

<sup>6</sup> (a) 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. (b) Shannon, H. E.; Eberle, E. L.; Peters, S. C. *Neuropharmacology* **2005**, *48*, 1012.

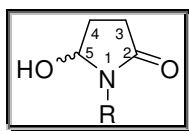
antimicrobianos,<sup>7</sup> ansiolíticos,<sup>8</sup> citotóxicos<sup>9</sup> e principalmente como anticonvulsivantes.<sup>10</sup>

A ação anticonvulsivante desses compostos pode ser exemplificada pela Etosuximida (Figura 2), um dos primeiros medicamentos utilizado no tratamento da epilepsia. Muitas vezes essa atividade farmacológica é justificada pela presença do fragmento  $-(CO)(NR)CO-$  em suas estruturas,<sup>11</sup> o qual se faz presente em moléculas de outros fármacos com atividade anticonvulsivante reconhecida como, por exemplo, o fenobarbital e a fenitoína (Figura 2).



**Figura 2** – Fármacos anticonvulsivantes contendo o fragmento  $-(CO)NR(CO)-$ .

Tendo como seu principal precursor o anel succinimídico, as 5-hidroxi-pirrolidin-2-onas, também chamadas de hidróxi- $\gamma$ -lactamas, são compostos amido-heterocíclicos que apresentam uma hidroxila como substituinte na posição 5 do anel de cinco membros (Figura 3).



**Figura 3** – Representação estrutural do heterociclo 5-hidroxi-pirrolidin-2-ona.

Nas últimas décadas, uma grande variedade de compostos biologicamente ativos contendo o fragmento 5-hidroxi-pirrolidin-2-ona foi isolada de fontes naturais. O exemplar mais simples desta classe de compostos, a 5-hidroxi-pirrolidin-2-ona, foi

<sup>7</sup> (a) Filho, V. C.; Queiroz, E. F.; Lima, E. O.; Pinheiro, T. R.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A. *Quím. Nova* **1996**, *19*, 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*, 573. (c) Zentz, F.; Valla, A.; Guillou, R.; Labia, R.; Mathot, A.; Sirot, D. *Il Farmaco* **2002**, *57*, 421.

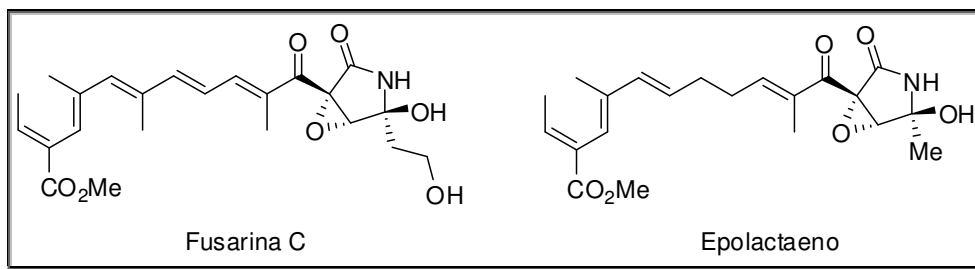
<sup>8</sup> Kossakowski, J.; Jarocka, M. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 785.

<sup>9</sup> Zents, F.; Guillou, R. L.; Labia, R.; Sirot, D.; Linard, B.; Valla, A. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 879.

<sup>10</sup> (a) Goehring, R. R.; Greenwood, T. D.; Pisipati, J. S.; Wolfe, J. F. *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 790. (b) Luszczki, J. J.; Kocharov, S. L.; Cruzwar, S. *J. Neurosci. Res.* **2009**, *64*, 267.

<sup>11</sup> Lange, J.; Kázmierski, W.; Daroszewski, J. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1991**, *43*, 71.

extraído de extratos dos frutos de *Xanthium sibiricum*<sup>12</sup> e também de folhas jovens da samambaia *Pteridium aquilinum*.<sup>13</sup> De forma semelhante, compostos de estrutura mais complexa como, por exemplo, os análogos estruturais Fusarina C e Epolactaeno (Figura 4), foram isolados de linhagens de fungos *Penicillium* sp., sendo o Epolactaeno o primeiro metabólito ativo para o crescimento neuronal de células SH-SY5Y do neuroblastoma humano, o que o tornou um composto referência na síntese de novos fármacos ativos contra diversas doenças neurodegenerativas.<sup>14</sup>



**Figura 4** – Produtos naturais bioativos contendo o fragmento 5-hidroxipirrolidin-2-ona.

Mais distintos estruturalmente das succinimidas e pirrolidinonas por serem heterociclos aromáticos tetranitrogenados, os tetrazóis constituem um sistema do tipo  $6\pi$ -azapirrol formado pela ligação consecutiva entre quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono, formando um ciclo de cinco membros.<sup>15</sup>

Os compostos tetrazólicos possuem aplicações na química medicinal, onde são encontrados exemplares que atuam como analgésicos,<sup>16</sup> antivirais,<sup>17</sup> antiúlcera,<sup>16</sup> anti-hipertensivos,<sup>16-18</sup> anti-inflamatórios,<sup>17</sup> antimalariais,<sup>19</sup> anti-hiperglicêmicos,<sup>20</sup> antialérgicos<sup>17</sup> e antimicrobianos<sup>21</sup> e também na indústria química,

<sup>12</sup> Dai, Y.; Cui, Z.; Li, J.; Wang, D. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 303.

<sup>13</sup> Chen, Y.; Zhao, Y.; Hu, Y.; Wang, L.; Ding, Z.; Liu, Y.; Wang, J. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 358.

<sup>14</sup> Kuramochi, K.; Nagata, S.; Itaya, H.; Takao, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7371.

<sup>15</sup> Sadlej-Sosnowska, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8737.

<sup>16</sup> Khanage, S. G.; Mohite, P. B.; Pandhare, R. B.; Deshmukh, V. K. Raju, S. A. *Drug Invention Today* **2010**, *2*, 240.

<sup>17</sup> Hanessian, S.; Deschênes-Simard, B.; Simard, D.; Chenel, C.; Haak, E.; Bulat, V. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1761.

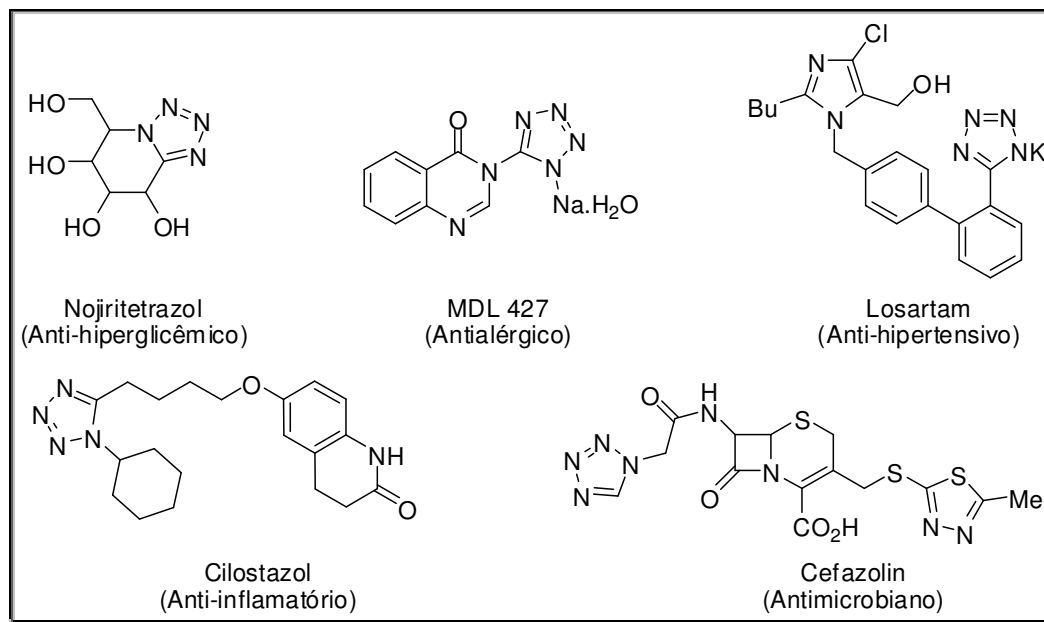
<sup>18</sup> Sharma, M. C.; Kohli, D. V.; Sharma, S. *Int. J. ChemTech Res.* **2010**, *2*, 1618.

<sup>19</sup> Biot, C.; Bauer, H.; Schirmer, R. H.; David-Charvet, E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5972.

<sup>20</sup> Sharon, A.; Pratap, R.; Tiwari, P.; Srivastava, A.; Maulik, P. R.; Ram, V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2115.

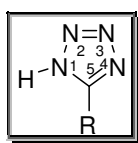
<sup>21</sup> (a) Upadhayaya, R. S.; Sinha, N.; Jain, S.; Kishore, N. Chandra, R.; Arora, S. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2225. (b) Yavuz, S.; Aydm, O.; Çete, S. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 120.

atuando como agentes poliméricos,<sup>22</sup> fotográficos<sup>17</sup> e como explosivos.<sup>23</sup> A Figura 5 apresenta alguns derivados tetrazólicos de grande interesse na química medicinal.



**Figura 5** – Compostos tetrazólicos com atividade farmacológica.

Contudo, os compostos tetrazólicos mais comumente obtidos e detentores das principais atividades farmacológicas são os tetrazóis 1*H*-5-substituídos (Figura 6, exemplificados pelo Losartam e MDL 427 na Figura 5). Estes apresentam a ligação *N-H* livre e costumam ser designados usualmente como tetrazóis ácidos pelo fato de apresentarem acidez semelhante a dos ácidos carboxílicos. Por este motivo, os tetrazóis 1*H*-5-substituídos podem atuar como isósteros não-clássicos de ácidos carboxílicos em moléculas biologicamente ativas.<sup>24</sup>



**Figura 6** – Representação estrutural de tetrazóis 1*H*-5-substituídos.

<sup>22</sup> Banert, K.; Klapöche, T. M.; Sproll, S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 275.

<sup>23</sup> Hiskey, M.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Son, S. F.; Berghout, H. L.; Bome, C. A. *Proc. Int. Pyrotech. Semin.* **2000**, 27, 3.

<sup>24</sup> Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3379.

Tendo em vista a importância química e biológica dos compostos heterocíclicos nitrogenados citados no decorrer do texto, este trabalho tem como objetivo central investigar a versatilidade sintética de ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos derivados de  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas (enonas - Esquema 1, etapa 1) como precursores da síntese de succinimidas, 5-hidroxipirrolidin-2-onas e tetrazóis 1*H*-5-substituídos quando submetidos à reação com diferentes nucleófilos de nitrogênio. Como forma de desenvolver este objetivo, propomos a realização das rotas sintéticas apresentadas no Esquema 1, as quais detalham os objetivos específicos deste trabalho:

1. Sintetizar uma série inédita de 3-etoxisuccinimidas e tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas através da reação de ciclização dos ácidos 3-ciano-3-etoxipropanóico e 2-cianotetraidrofuran-3-carboxílico, respectivamente, com uma grande variedade de aminas primárias e aminoalcoóis (Esquema 1, etapa 2);

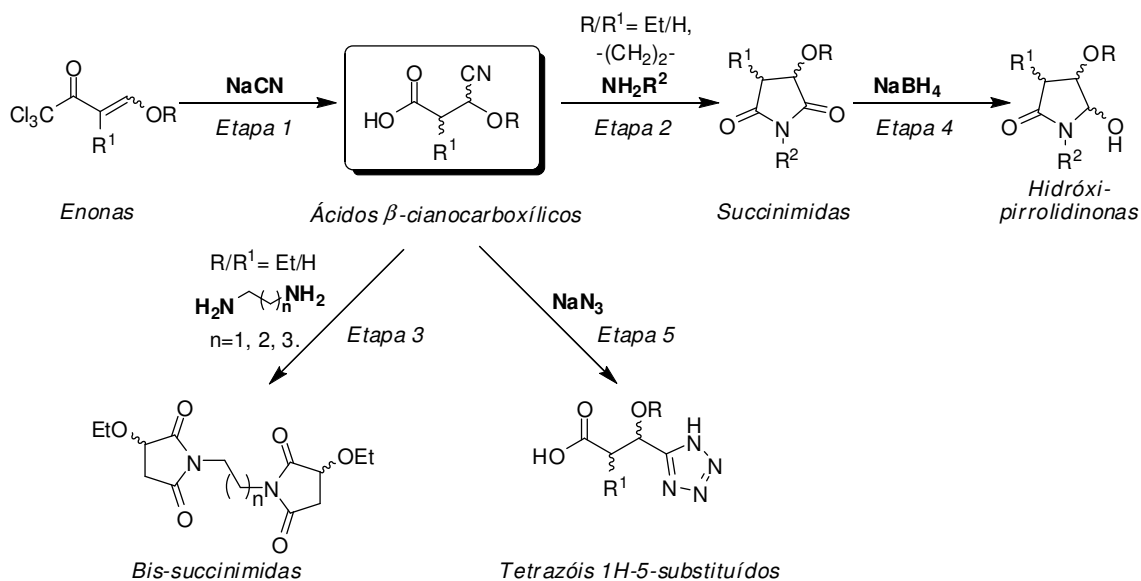
2. Sintetizar *bis*-3-etoxisuccinimidas através da reação de ciclização do ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico com diaminas alquílicas (Esquema 1, etapa 3);

3. Propor a redução regioseletiva das 3-etoxisuccinimidas e tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas anteriormente sintetizadas com a finalidade de obter 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas e 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas *N*-alquil(aril)substituídas, respectivamente, empregando como agente redutor o boroidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) (Esquema 1, etapa 4);

4. Sintetizar uma série inédita de tetrazóis 1*H*-5-substituídos via reação de cicloadição [2+3] entre os ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos e azida de sódio (NaN<sub>3</sub>) (Esquema 1, etapa 5).

Como ilustrado no Esquema 1, a proposta prevê a síntese de uma grande variedade de heterociclos com promissor potencial farmacológico. Este potencial está sendo avaliado por colaboradores do Setor de Bioquímica Toxicológica da Universidade Federal de Santa Maria.

## Esquema 1



$\text{R/R}^1 = \text{Et/H}, -(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_3-, \text{Et/Me}, i\text{-Pr/H}, i\text{-Pr/Me}, s\text{-Bu/H}, s\text{-Bu/Me}$ .  $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{-2-Py}, -\text{CH}_2\text{-3-Py}, -\text{CH}_2\text{-4-Py}, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, -(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5, -(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2, -(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2, \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, i\text{-Pr}, \text{alil}, -(\text{CH}_2)_2\text{OH}, -(\text{CH}_2)_3\text{OH}, -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}, -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{Et}, -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})i\text{-Pr}, -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})i\text{-Bu}, -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})s\text{-Bu}, -\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{Bn}, -\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}, -\text{CH}_2\text{CONH}_2$ .



***REVISÃO BIBLIOGRÁFICA***

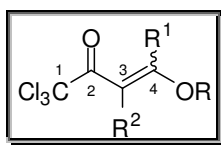
---

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão da literatura descrita neste capítulo tem como objetivo relatar as principais metodologias e os diferentes reagentes empregados na síntese de compostos semelhantes aos obtidos neste trabalho, ressaltando, sempre que possível, o potencial biológico por eles apresentado.

### 2.1 Síntese e derivatizações de $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas

As  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas (Figura 7) 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- $\beta$ , garantindo distinção quando comparado, por exemplo, à reatividade dos sistemas 1,3-dicarbonílicos.



R= H, alquila; R<sup>1</sup>= H, alquila, arila, heteroarila e R<sup>2</sup>= H, alquila.

**Figura 7** – Representação estrutural das  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas.

As principais metodologias adotadas para a síntese de  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas, bem como seu emprego na obtenção de compostos heterocíclicos como isoxazóis, pirazóis, pirimidinas, entre outros, foram apresentadas em um artigo de revisão publicado em 2004 por Martins e col.<sup>25</sup>

Os principais métodos de obtenção das diferentes enonas triclorometiladas, baseados em reações de acilação de enol éteres,<sup>26</sup> acetais<sup>27</sup> e ortoacetato de

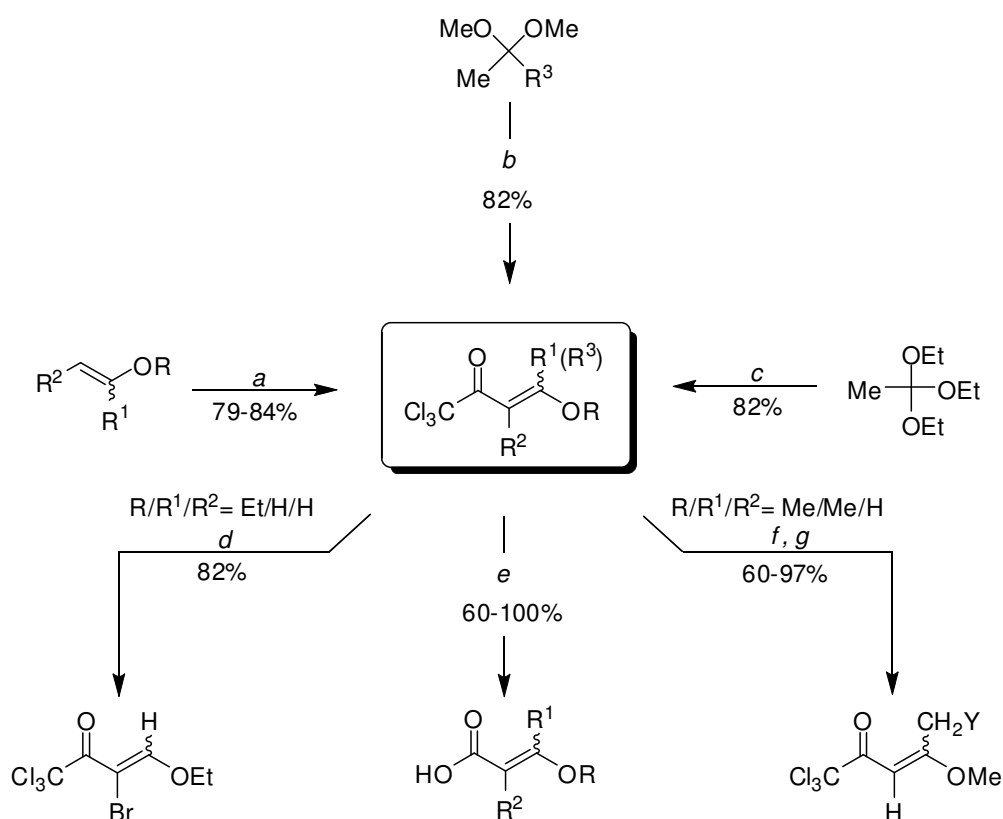
<sup>25</sup> Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoro, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Cur. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.

<sup>26</sup> (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.

<sup>27</sup> (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013. (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.

etila<sup>28</sup> com cloreto de tricloroacetila estão resumidos no Esquema 2, o qual também apresenta possíveis derivatizações das enonas triclorometiladas para formar ácidos carboxílicos e enonas bromadas, através da substituição do grupo triclorometila ( $-\text{CCl}_3$ ) pelo íon hidróxido e reação como bromo elementar, respectivamente.

### Esquema 2



$\text{R/R}^2 = \text{Et/H, Me/H, Et/Me, } -(\text{CH}_2)_2, -(\text{CH}_2)_3$ .  $\text{R}^1 = \text{H, Me}$ .  $\text{R}^3 = \text{Et, Pr, C}_6\text{H}_5, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-fúril, 2-tienil}$ .  $\text{Y} = \text{Br, N}_3, -\text{OC}_6\text{H}_5, \text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{S, } -\text{SC}_6\text{H}_5, \text{NCS, I}$ .

**Condições de reação:** **a-**  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ , Py,  $\text{CHCl}_3$ , 0-25 °C, 16 h. **b-**  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ , Py,  $\text{CHCl}_3$ , 0-45 °C, 16 h. **c-**  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ , Py,  $\text{CCl}_4$ , t.a., 24 h. **d-** 1)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ , -30-0 °C, 1 h; 2)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ . **e-**  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , benzeno, refluxo. **f-** 1)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 25 °C, 3 h; 2) Py, -10 °C, 1 h. **g-** 1) Nucleófilo (Y), acetona, 25 °C, 2-96 h; 2) acetona, refluxo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 10-16 h; 3)  $\text{Et}_3\text{N}$ , benzeno, t.a.; 2 h.

Outra forma de derivatização das enonas triclorometiladas consiste na realização de reações de *trans*-eterificação.<sup>29</sup> Essas reações promovem a formação de novas  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas através da substituição do grupo alcoxila

<sup>28</sup> 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.

<sup>29</sup> Watanabe, W. H.; Conlon, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2828.

(OR) ligado ao carbono- $\beta$  da enona, por outros grupos alcoxila provenientes de álcoois, empregados como solvente e nucleófilos da reação.<sup>30</sup>

Embora as metodologias convencionais de síntese das  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas, como as apresentadas no Esquema 2, continue sendo amplamente utilizadas na obtenção desses compostos, recentemente novos métodos de síntese de enonas triclorometiladas foram descritos, entre eles os que empregam líquidos iônicos para promover a acilação de enol éteres e acetais.<sup>31</sup> Nesses casos, os produtos foram obtidos em maiores rendimentos e em um menor intervalo de tempo em comparação com as metodologias convencionais de síntese.

Uma particularidade das enonas triclorometiladas quando comparadas às suas análogas trifluormetiladas é o fato do grupo triclorometila ( $-\text{CCl}_3$ ) atuar como um bom grupo abandonador em reações que envolvem adição de nucleófilos como aminas, hidrazinas e álcoois à carbonila, formando como produtos, as respectivas amidas, hidrazidas e ésteres.<sup>32</sup> A eliminação do grupo  $-\text{CCl}_3$  é ainda mais frequente em reações de ciclização intramolecular provenientes da adição de nucleófilos ao carbono  $\beta$ -insaturado, quando estas são realizadas em meio básico e refluxo, como já demonstrado em diversos trabalhos.<sup>33</sup>

## 2.2 Síntese de ácidos $\beta$ -cianocarboxílicos

Os ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos são de grande interesse em síntese orgânica devido à versatilidade dos dois grupos funcionais presentes em sua estrutura (Figura 8), os quais são precursores de muitas outras funções orgânicas. Por exemplo, o grupo nitrila, de interesse nesse trabalho, pode ser facilmente convertido em ácidos

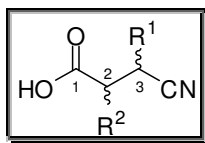
<sup>30</sup> (a) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 852. (b) Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.

<sup>31</sup> (a) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *266*, 100. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93.

<sup>32</sup> (a) Salim, J. R.; Nome, F.; Rezende, C. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1181. (b) Atanassova, I. A.; Petrov, J. S.; Ognjanova, V. H.; Mollov, N. M. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2083. (c) Salim, J. R.; Zucco, C.; Nome, F. *Quím. Nova* **1991**, *14*, 244.

<sup>33</sup> (a) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835; (c) 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**, 2305; (d) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 943; (e) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.

carboxílicos,<sup>34</sup> amidas,<sup>35</sup> aminas primárias,<sup>36</sup> amidinas<sup>37</sup> e heterociclos como os tetrazóis,<sup>38</sup> imidazóis<sup>39</sup> e lactamas.<sup>40</sup> No caso da formação de aminas primárias, estas geralmente são obtidas através da redução do grupo nitrila destes ácidos, formando compostos de estrutura análoga ao ácido  $\gamma$ aminobutírico – GABA.<sup>41</sup>

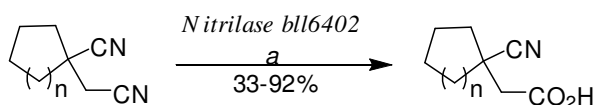


R<sup>1</sup> = H, alquila, arila, alcoxila; R<sup>2</sup> = H, alquila, arila.

**Figura 8** – Representação estrutural dos ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos.

Um dos métodos mais aplicados para a síntese de ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos baseia-se na hidrólise seletiva de dinitrilas por biotransformação. Este método promove a conversão do grupo nitrila em ácido carboxílico empregando catálise enzimática.<sup>42</sup> Essa metodologia pode ser exemplificada pelo trabalho desenvolvido por Zhu e col.<sup>43</sup> que realizaram a síntese de ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos cíclicos análogos ao fármaco gabapentina empregando dinitrilas cíclicas sob biocatálise da enzima nitrilase bll6402 (Esquema 3).

### Esquema 3



n= 1, 2, 3.

**Condição de reação: a-** 1) nitrilase (5,0 g%), pH= 7,2 (tampão de fostato de potássio - K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), incubação, 30 °C; 2) HCl (1,0 N - pH= 5,0).

<sup>34</sup> Mukherjee, C.; Zhu, D.; Biehl, E. R.; Hua, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5238.

<sup>35</sup> Bhattacharya, A.; Plata, R. E.; Villarreal, V.; Muramulla, S.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 505.

<sup>36</sup> 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.

<sup>37</sup> Garigipati, R. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1969.

<sup>38</sup> (a) Shie, J.-J.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1158. (b) Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2896.

<sup>39</sup> Frutos, R. P.; Gallou, I.; Reeves, D.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8369.

<sup>40</sup> Wodka, D.; Robbins, M.; Lan, P.; Martinez, R. L.; Athanasopoulos, J.; Makara, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1825.

<sup>41</sup> Burk, M. J.; Koning, P. D.; Grote, T. M.; Hoekstra, M. S.; Hoge, G.; Jenning, 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.

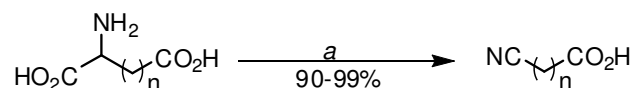
<sup>42</sup> (a) Meth-Cohn, O.; Wang, M. *Chem. Commun.* **1997**, 11, 1041. (b) Millic, D. R.; Opsenica, D. M.; Adnadevic, B. Solaja, B. A. *Molecules* **2000**, 5, 118. (c) Effenberger, F.; Osswald, S. *Synthesis* **2001**, 1866.

<sup>43</sup> Zhu, D.; Mukherjee, C.; Biehl, E. R.; Hua, L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1667.

Outros métodos de obtenção de ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos são bastante raros, no entanto, a literatura descreve o emprego de metodologias alternativas de síntese, as quais se baseiam em processos que envolvem reações de descarboxilação oxidativa de aminoácidos, reações de cianometilação de ésteres, reações de saponificação de nitriloésteres e reações de adição de cianeto à cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

O processo de descarboxilação oxidativa de aminoácidos foi utilizado por De Luca e Giacomelli,<sup>44</sup> os quais estudaram a reação de alguns derivados de aminoácidos com o ácido tricloroisocianúrico (TCCA). Neste caso, ácidos  $\alpha$ - e  $\beta$ -cianocarboxílicos foram obtidos em ótimos rendimentos (Esquema 4).

#### Esquema 4

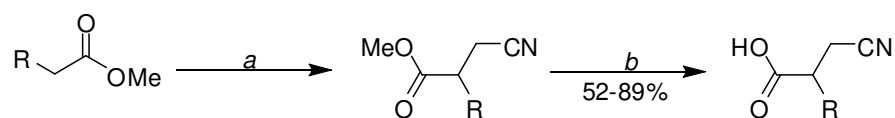


$n = 1, 2$ .

**Condição de reação:** a- TCCA, H<sub>2</sub>O/NaOH, 5°C, 1 h.

No mesmo ano, Camps e col.<sup>45</sup> sintetizaram ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos com a intenção de utilizá-los como materiais de partida na obtenção de compostos derivados do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Os autores partiram da reação de cianometilação de ésteres aromáticos com bromoacetnitrila em hexametildisilazano (HMDS), para formar cianoésteres. Estes então sofreram reação de saponificação com solução alcoólica de NaOH para fornecer os ácidos  $\alpha$ -aril- $\beta$ -cianocarboxílicos com rendimentos de 52 a 89% (Esquema 5).

#### Esquema 5



**R =** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 6-OMe-2-naftil, 4-isobutifenil.

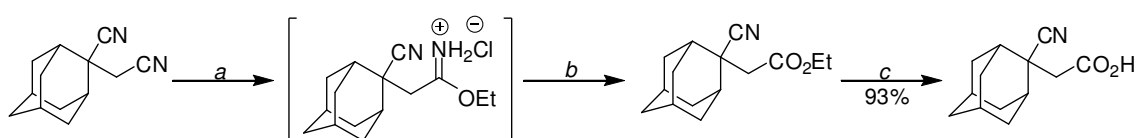
**Condições de reação:** a- HMDS, *n*-BuLi, BrCH<sub>2</sub>CN, THF. b- NaOH (1,0 N), EtOH.

<sup>44</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G. *Synlett* **2004**, 2180.

<sup>45</sup> Camps, P.; Muños-Torrero, D.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2004**, *15*, 311.

Em 2005, Zoidis e col.<sup>35</sup> sintetizaram o ácido 2-ciano-2-triciclo[3.3.1.1]decanoacético utilizando duas rotas sintéticas. A primeira estratégia empregada foi realizar a reação de esterificação seletiva de uma dinitrila adamantana empregando etanol e meio ácido. Após a lenta formação do intermediário cloridrato iminoéster, subsequente reação de hidrólise e saponificação forneceu o intermediário cianoéster, o qual foi convertido no produto desejado (Esquema 6).

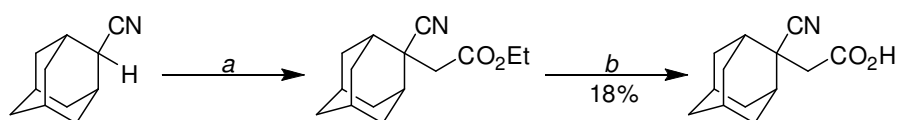
### Esquema 6



**Condições de reação:** **a-** EtOH, HCl, 20 dias, 20 °C. **b-** H<sub>2</sub>O, HCl, éter etílico, 20 °C, 24 h. **c-** 1) EtOH, NaOH, 20 °C, 48 h; 2) HCl.

A outra estratégia consistiu na realização da reação de litiação do carbono- $\alpha$  ao substituinte nitrila de uma 2-cianoadamantana promovida por diisopropil amideto de lítio (LDA). Essa reação formou um carbânion que em contato com bromoacetato de etila produziu o intermediário cianoéster, o qual através da reação de saponificação, forneceu o ácido 2-ciano-2-triciclo[3.3.1.1]decanoacético com rendimento global bem inferior (18%) quando comparado com o da primeira estratégia (93%) (Esquema 7).

### Esquema 7



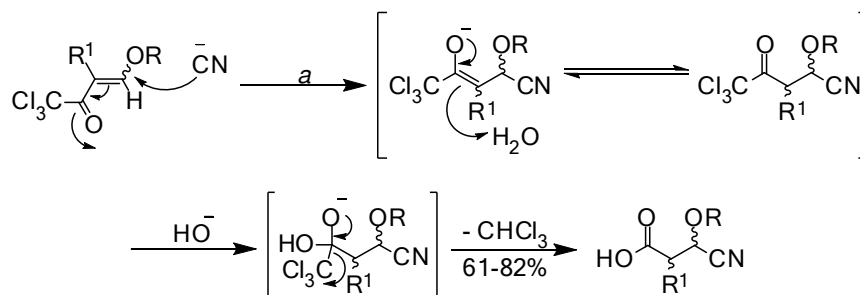
**Condições de reação:** **a-** LDA, -80 °C, THF, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, 20 °C, 24 h. **b-** 1) EtOH, NaOH, 20 °C, 48 h; 2) HCl.

Em 2007, Zanatta e col.<sup>46</sup> apresentaram uma nova e eficiente metodologia *one-pot* para a síntese de ácidos 3-alcóxi-3-cianocarboxílicos através da reação de diferentes  $\beta$ -acoxivinil triclorometil cetonas com cianeto de sódio em meio básico (Esquema 8). Segundo os autores, os compostos formaram-se através da adição de

<sup>46</sup> Zanatta, N.; Silva, F. M.; Rosa, L. S.; Jank, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6531.

Michael do íon cianeto ao carbono- $\beta$  das enonas triclорometiladas, seguido da adição nucleofílica do íon hidróxido à carbonila do intermediário  $\beta$ -cianocetona com subseqüente eliminação do grupo triclорometila na forma de clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ) (Esquema 8).

### Esquema 8



$\text{R}^1/\text{R}^2 = \text{H}/\text{Et}, \text{H}/i\text{-Pr}, \text{H}/s\text{-Bu}, -(\text{CH}_2)_{2-}, -(\text{CH}_2)_{3-}, \text{Me}/\text{Et}, \text{Me}/i\text{-Pr}, \text{Me}/s\text{-Bu}.$

**Condição de reação:** a- 1) NaCN (1,0 equiv.),  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, t.a., 30 min.; 2) NaCN (1,0 equiv.),  $\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 1-6 h.

## 2.3 Síntese de succinimidas substituídas

Vários métodos de síntese de succinimidas são descritos na literatura. Uma metodologia comumente empregada para a obtenção desses compostos envolve reações de ciclização de anidridos succínicos, ácidos succínicos ou ácidos succinâmicos com nucleófilos nitrogenados como, por exemplo, aminas, hidrazinas e hidrazidas. No entanto, succinimidas também podem ser sintetizadas através de reações de adição à ligação olefínica de maleimidas, através da expansão do anel de  $\beta$ -lactamas ou por meio de reações de carbonilação de alcinos e amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

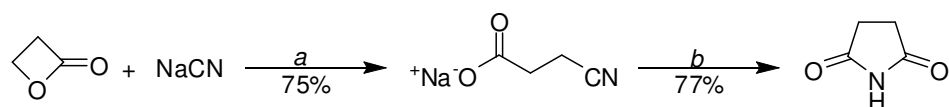
Um dos primeiros relatos de síntese de succinimidas ocorreu em 1958 quando Hendry<sup>47</sup> efetuou a reação de ciclocondensação intramolecular do  $\beta$ -cianopropionato de sódio sob condições ácidas e aquecimento de  $200^\circ\text{C}$ . O  $\beta$ -cianopropionato de sódio havia sido obtido anteriormente a partir da reação entre a  $\beta$ -propiolactona e cianeto de sódio.<sup>48</sup> (Esquema 9).

<sup>47</sup> Hendry, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 973.

<sup>48</sup> Gresham, T. L.; Jansen, J. E.; Shaver, F. W.; Frederick, M. R.; Fiedorek, F. T.; Bankert, R. A.; Gregory, J. T.; Beears, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1323.



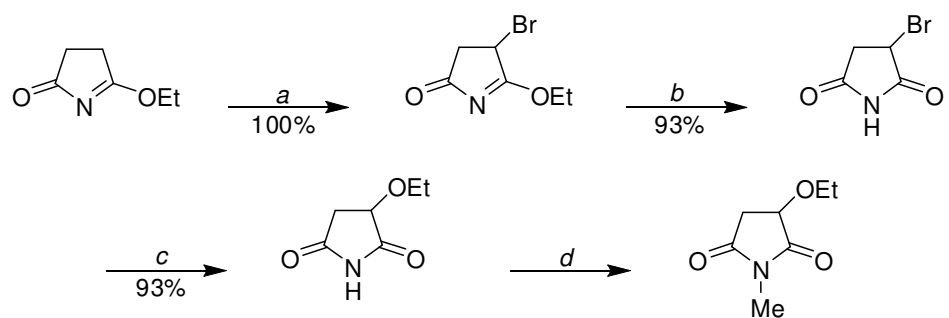
## Esquema 9



**Condições de reação:** *a*- EtOH/H<sub>2</sub>O, 50 °C. *b*- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 200 °C.

Em 1976, Yamazaki e col.<sup>49</sup> sintetizaram a 3-etóxi-1-metilsuccinimida, composto também obtido durante a realização desta tese, através de uma metodologia que envolveu quatro passos de reação. Inicialmente, o composto 5-etóxi-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-2-ona foi reagido com *N*-bromosuccinimida (NBS) promovendo a bromação na posição 4 do anel. O intermediário formado, 4-bromo-5-etoxipirrolidina-2-ona, foi convertido na respectiva succinimida bromada através de seu aquecimento em água. A reação de substituição nucleofílica da 3-bromopirrolidina-2,5-diona com etóxido de sódio forneceu a 3-etoxipirrolidina-2,5-diona, a qual foi *N*-metilada por tratamento com diazometano (CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) (Esquema 10).

## Esquema 10



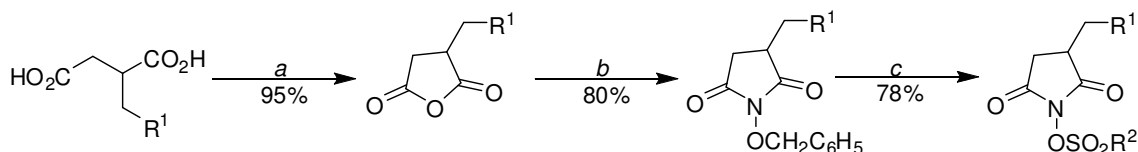
**Condições de reação:** *a*- NBS, peróxido de benzoíla, CCl<sub>4</sub>, refluxo. *b*- H<sub>2</sub>O, Δ, 0,5 h. *c*- NaOEt, EtOH, refluxo, 5 h. *d*- CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>.

O emprego de ácidos succínicos na síntese de succinimidas pode ser exemplificado pelo trabalho realizado por Groutas e col.<sup>5</sup> em 1989, através do qual foram sintetizados derivados de 3-alkil(aril)-*N*-sulfonilsuccinimidas. A síntese iniciou com a obtenção dos anidridos alquil(aril)succínicos por meio da reação dos correspondentes ácidos alquil(aril)succínicos com anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O). Logo após, os anidridos obtidos foram reagidos com benziloxiamina para fornecer as respectivas *N*-benziloxisuccinimidas, as quais, em reação com diferentes cloretos de

<sup>49</sup> Yamazaki, T.; Matoba, K.; Imoto, S.; Terashima, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 3011.

alquil(aril)sulfonila forneceram as 3-alquil(aril)-*N*-sulfonilsuccinimidas (Esquema 11). Os compostos obtidos apresentaram significativa atividade inibitória para a enzima Leucócito Elastase Humana (HLE), enzima que tem sido intensamente investigada por sua provável ligação com doenças como enfisema pulmonar e outros processos inflamatórios.

### Esquema 11



$R^1 =$  H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , *i*-Pr, *i*-Bu, *i*-Pentil,  $2\text{-CF}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-CF}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-CF}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-FCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ .  $R^2 =$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ , Me, Bu, 1-naftil, 2-naftil.

**Condições de reação:** **a-**  $\text{Ac}_2\text{O}$ , refluxo, 1 h. **b-**  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , tolueno, refluxo, 0,5 h. **c-** 1)  $\text{R}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ , tolueno, Py, t.a., 12 h; 2)  $\text{AcOEt}$ ,  $\text{HCl}$ .

Em 1996, Park e col.<sup>50</sup> sintetizaram uma série de (*R*) ou (*S*)-*N*-Cbz- $\alpha$ -aminosuccinimidas partindo, inicialmente, da reação do ácido (*R*) ou (*S*)-*N*-Cbz-aspártico com formaldeído produzindo um intermediário oxazolidinona. Este foi reagido com amônia ou metilamina, o que promoveu a abertura do anel oxazolidínico e formação do respectivo ácido succinâmico. A subsequente reação de esterificação do ácido formado e reação de ciclização intramolecular do produto esterificado forneceram as (*R*) ou (*S*)-*N*-Cbz- $\alpha$ -aminosuccinimidas em bons rendimentos (Esquema 12). Os compostos obtidos foram submetidos a ensaios visando à investigação de provável atividade anticonvulsivante e os resultados mostraram que as  $\alpha$ -aminosuccinimidas sintetizadas mostraram ser mais eficientes que a etosuximida (Figura 2).

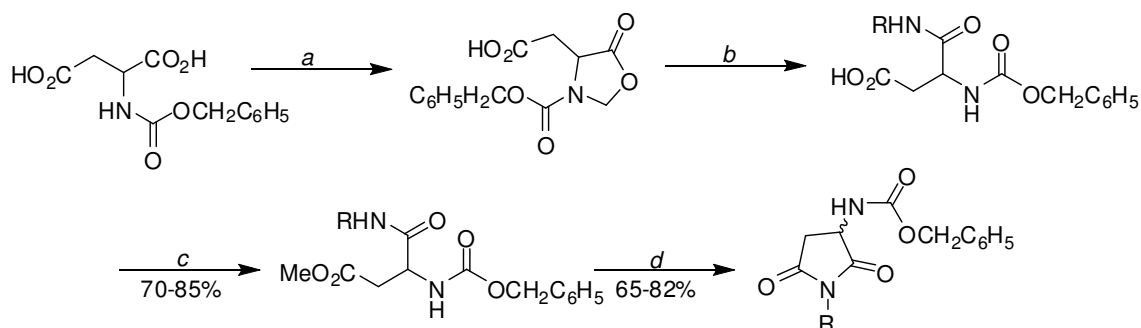
No ano seguinte, Hudkins e col.<sup>51</sup> investigaram a ação anticonvulsivante e a atividade antimuscarínica de um bloco de *N*-(4-dialquilamino-2-butilil)succinimidas. Esses compostos foram sintetizados através da reação de derivados do anidrido succínico com diferentes 4-dialquilamino-2-butililamina empregando condições

<sup>50</sup> Park, M.; Lee, J.; Choi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1297.

<sup>51</sup> Hudkins, R. L.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Doukas, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 979.

reacionais anteriormente descritas<sup>52</sup> (Esquema 13). Entre os produtos obtidos, foram identificados potentes agentes anticonvulsivantes e antimuscarínicos.

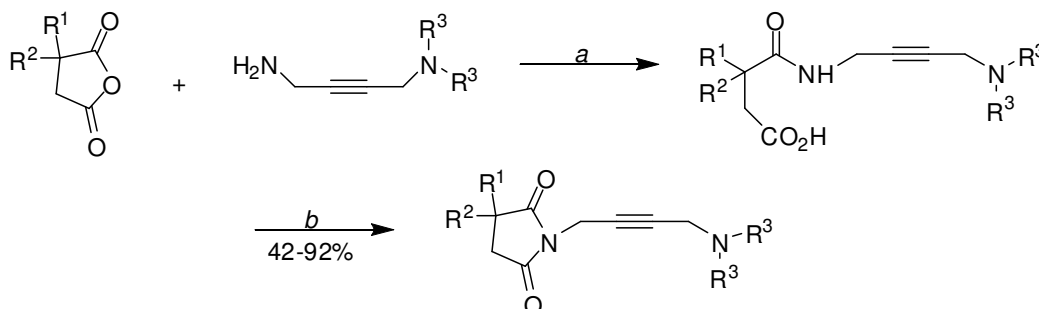
### Esquema 12



R= H, Me.

**Condições de reação:** **a-** HCHO (1,5 equiv.), *p*-TsOH, benzeno, refluxo, 8 h. **b-** RNH<sub>2</sub> (5,0 equiv.), MeOH, t.a., 8 h. **c-** H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cat.), MeOH, refluxo, 6 h. **d-** *p*-TsOH (0,5 equiv.), tolueno, refluxo, 8 h.

### Esquema 13



R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/H, 1-indano, 9-fluoreno. R<sup>3</sup>= Et, *i*-Pr, Bu.

**Condições de reação:** **a-** acetona, refluxo, 1 h. **b-** 1) Ac<sub>2</sub>O, AcONa, 70 °C, 1h; 2) H<sub>2</sub>O, t.a., 12 h.

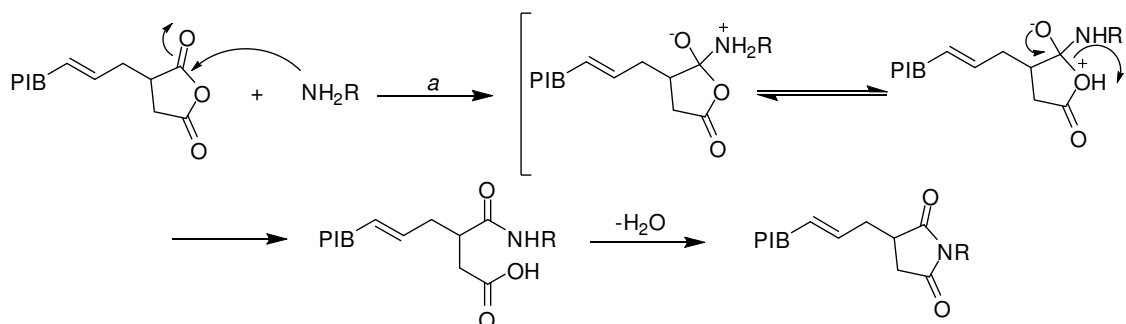
Em sequência, Tomlinson e col.<sup>53</sup> sintetizaram poli-isobutenil succinimidas a partir da reação de anidridos poli-isobutenilsuccínicos (C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>) com diferentes poliaminas (Esquema 14). Foram empregadas quantidades equimolares de anidrido e amina para obtenção de monosuccinimidas. Porém, as reações conduzidas com excesso de anidrido com relação estequiométrica 2 : 1 ou 3 : 1, forneceram como produtos as *bis* e *tris*-succinimidas respectivamente, dependendo da poliamina empregada. Os compostos obtidos apresentaram estrutura relativamente grande e

<sup>52</sup> Dahlbom, R.; Karlen, B.; George, R.; Jenden, D. J. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 843.

<sup>53</sup> Tomlinson, A.; Danks, T. N.; Heyes, D. M. *Langmuir* **1997**, *13*, 5881.

de elevado peso molecular constituída por uma cadeia alquílica hidrofóbica formada pelo grupo poli-isobutenil ( $C_8-C_{18}$ ) e uma parte polar representada pelo anel succinimídico, o que os caracterizou como bons surfactantes.

#### Esquema 14

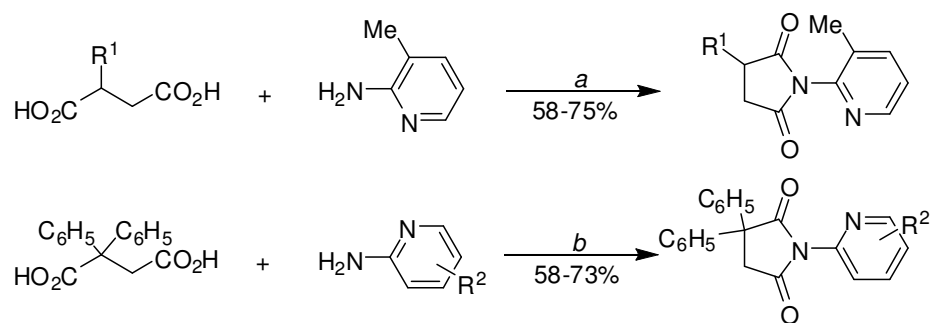


**PIB=** poliisobutenil ( $C_8-C_{18}$ ). **R=**  $[(CH_2)_nNH]_mH$ . Aminas empregadas: etilenodiamina (EDA), propilenodiamina (PDA), dietilenotriamina (DETA), dipropilenotriamina (DPTA) e tripropilenotetramina (TPTA).

**Condições de reação:** a-  $\Delta$ , 175 °C (temperatura inferior ao P.E. da amina), 3 h.

Em 1999, Obniska e col.<sup>54</sup> sintetizaram derivados de 3-fenil e 3,3-difenilsuccinimidas com o objetivo de investigar suas propriedades anticonvulsivantes. Os produtos foram obtidos por reação de ciclização entre ácidos dicarboxílicos aromáticos com aminas piridínicas utilizando água como solvente e aquecimento dos reagentes (190-220 °C). As etapas reacionais estão apresentadas no Esquema 15.

#### Esquema 15



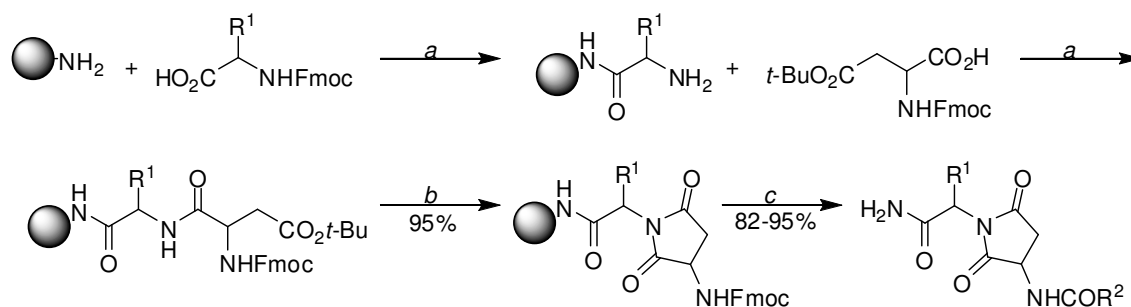
**R<sup>1</sup>** = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **R<sup>2</sup>** = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me, 4,6-Me.

**Condições de reação:** a- 1) H<sub>2</sub>O,  $\Delta$ , destilação da H<sub>2</sub>O; 2) 200-220 °C, 1,5 h. b- 1) H<sub>2</sub>O,  $\Delta$ , destilação da H<sub>2</sub>O; 2) 190-200 °C, 1,5 h.

<sup>54</sup> Obniska, J.; Zejec, A.; Karolak-Wojciechowska, J. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 423.

No ano 2000, Alvarez-Gutierrez e col.<sup>55</sup> propuseram a síntese de succinimidaz 1,3-dissubstituídas empregando fase sólida, uma metodologia, até então, pouco mencionada.<sup>56</sup> A estratégia utilizada baseou-se na ciclização intramolecular de um dipeptídeo ligado ao substituinte *t*-butiléster *Fmoc*-protegido e acoplado a resina *p*-metilbenzidrilamina – MBHA, promovida por difenilfosforilazida (DPPA) e trietilamina para fornecer succinimidaz *Fmoc*-protegidas (Esquema 16). A subsequente desproteção e a acilação do grupo amino com uma série de ácidos carboxílicos forneceu as succinimidaz 1,3-dissubstituídas, ainda ligadas à resina MBHA. Finalmente, foi realizada a clivagem da resina com fluoreto de hidrogênio, sendo as succinimidaz 1,3-dissubstituídas isoladas em ótimos rendimentos e elevado grau de pureza.

### Esquema 16



$R^1 = \text{Me}, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, i\text{-Bu}$ .  $R^2 = \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_5, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

**Condições de reação:** **a-** 1) hidroxibenzotriazol (HOBt, 1,0 equiv.), diisopropilcarbodiimida (DIPCDI, 1,0 equiv.); 2) piperidina (20%), DMF. **b-** 1) TFA (95%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2) difenilfosforilazida (DPPA, 6,0 equiv.), THF, 70 °C, 12 h. **c-** 1) piperidina (20%), DMF; 2)  $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$  (1,5 equiv.), DIPCDI (1,5 equiv.), HOBt (1,5 equiv.), DMF; 3) HF-anisol (95 : 5), 0 °C, 1,5 h; 4) AcOH (95%).

Em 2003, Ibnusaud e Thomas<sup>57</sup> relataram a síntese de furosuccinimidaz-3,4-dissubstituídas empregando diácidos ou diésteres opticamente ativos isolados de fontes naturais. As succinimidaz foram obtidas através de metodologia *one-pot* onde, inicialmente, o diácido ou o diéster foi reagido com cloreto de acetila (AcCl) seguido da adição de aminas primárias (Esquema 17). Um fato observado foi que quando os autores utilizaram na reação um diéster diastereoisomérico ao empregado

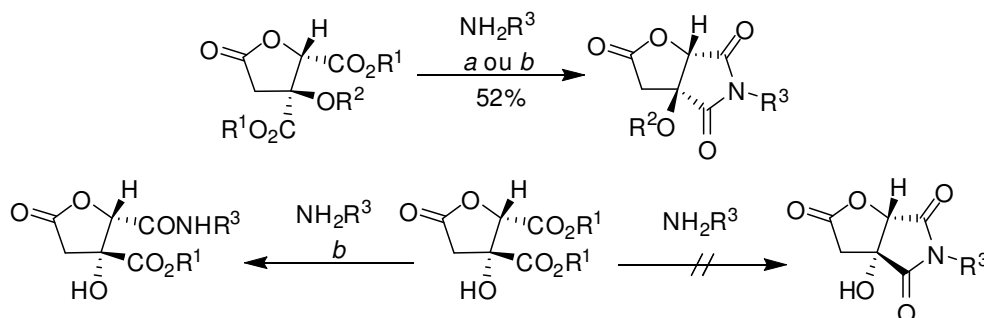
<sup>55</sup> Alvarez-Gutierrez, J. M.; Nefzi, A.; Houghten, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 609.

<sup>56</sup> (a) Girdwood, J. A.; Shute, R. E. *Chem. Comm.* **1997**, 2307. (b) Barn, D. R.; Morphy, J. R.; *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 151.

<sup>57</sup> Ibnusaud, I.; Thomas, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1247.

inicialmente, foram obtidos ésteres succinâmicos ao invés das succinimidas esperadas (Esquema 17).

### Esquema 17

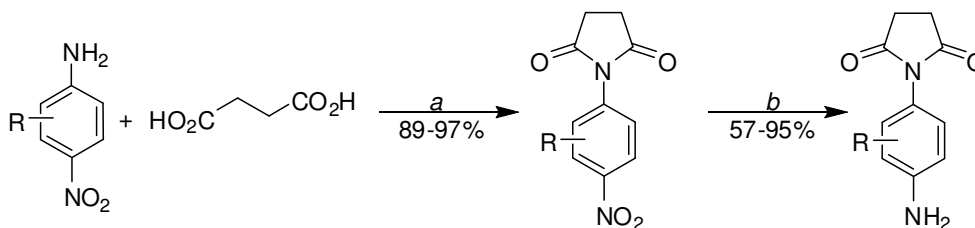


$R^1/R^2 = H/COMe, Me/H.$   $R^3 = -CH_2C_6H_5, 4-OMeCH_2C_6H_5, -CH_2CO_2Me, 2-(3,4-dimetoxifeniletil).$

**Condições de reação:** *a*- Utilizada quando  $R^1 = H$ : 1) AcCl, refluxo, 2 h.; 2)  $NH_2R^3$ , THF, t.a., 4 h.; 3) AcCl, refluxo, 18 h. *b*- Utilizada quando  $R^1 = Me$ :  $NH_2R^3$ , tolueno, refluxo, 4 h.

No mesmo ano, Mederski e col.<sup>58</sup> sintetizaram uma série de *N*-arilsuccinimidas por meio de reações de ciclização entre anilinas trissubstituídas e o ácido succínico. As reações se procederam na presença de ácido polifosfórico (PPA), fornecendo as respectivas *p*-nitrofenilsuccinimidas. Estas foram submetidas à reação com reagente de Raney para formar *N*-(4-aminofenil)succinimidas em bons rendimentos (Esquema 18)

### Esquema 18



$R = 2-Cl, 2-Me, 2-OMe, 2-CF_3, 3-CF_3, 2-NO_2, 2,3-Cl, 2-C_6H_5.$

**Condições de reação:** *a*- PPA 80 °C, 12 h. *b*- Raney Ni, THF, t.a., H<sub>2</sub> (atm.), 2 h.

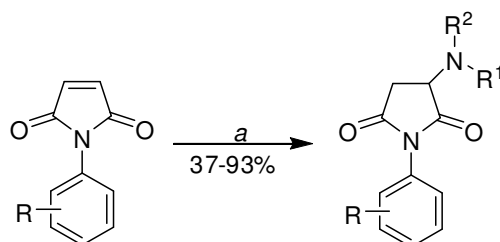
Compostos semelhantes aos apresentados no Esquema 18 foram obtidos por Kolyamshin e Danilov<sup>59</sup> no ano seguinte. No entanto, a metodologia aplicada neste trabalho envolveu a reação entre uma série de *N*-arilmaleimidias e aminas

<sup>58</sup> Mederski, W. W. K. R.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weizel, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2133.

<sup>59</sup> Kolyamshin, O. A.; Danilov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 982.

secundárias, como por exemplo, dietilamina, piperidina e morfolina para formar 3-dialquilamino-*N*-arilsuccinimidas. As reações foram realizadas através do aquecimento de quantidades equimolares de ambos reagentes em dioxano (Esquema 19).

### Esquema 19

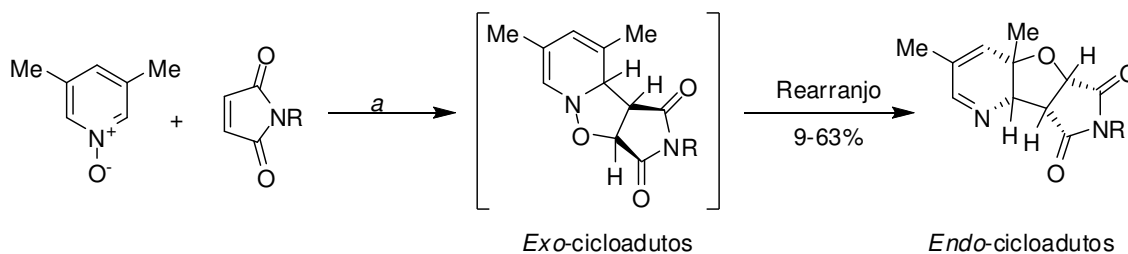


**R**= 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-OBu, 4-OBu, 3-NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. **R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup>**= Et/Et, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

**Condição de reação:** **a**- 1) NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (1,0 equiv.), dioxano, t.a., 2-4 h.; 2) Δ (45-100 °C), 1 h.

Maleimidas também foram empregadas no trabalho desenvolvido por Jeschke e col.<sup>60</sup> Nesse trabalho, foram sintetizados compostos furosuccinimídicos tricíclicos de estrutura rígida (cicloadutos *endo*-2,3-diidro[3,2-*b*]piridinas) através da reação de cicloadição 1,3-dipolar de *N*-óxido de piridina empregando excesso de maleimidas *N*-substituídas (Esquema 20).

### Esquema 20



**R**= Me, Et, Pr, Bu, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (S)-CH(Me)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

**Condição de reação:** **a**- tolueno, refluxo, 10 h.

Conforme estudos envolvendo difração de raios-X realizados neste e outros trabalhos anteriormente descritos,<sup>61</sup> nos quais foram sintetizados produtos

<sup>60</sup> Jeschke, P.; Harder, A.; Etsel, W.; Gau, W.; Göhrt, A.; Benet-Buchholz, J.; Thielking, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2375.

<sup>61</sup> Matsuoka, T.; Ono, K.; Harano, K.; Hisano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 10.

semelhantes, os compostos tricíclicos obtidos apresentaram configuração *endo*, sugerindo um estado de transição baseado em uma *exo*-cicloadição estereosseletiva seguido de um rearranjo 1,5-sigmatrópico (Esquema 20). Os cicloadutos *endo* foram obtidos como uma mistura racêmica, a qual foi resolvida por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) em fase quiral. Os adutos tricíclicos demonstraram eficiente atividade contra o nematóide *Haemonchus contortus*, quando submetidos a ensaios *in vivo*.

Em 2006, Brace e Mull<sup>62</sup> relataram a obtenção de novos surfactantes succinimídicos. Os autores empregaram dois métodos para a obtenção dos compostos, porém ambos partiram do anidrido 3-(2-propenil)succínico como reagente principal da síntese. Como ilustrado no Esquema 21, o Método A foi baseado na reação radicalar entre o iodeto perfluoralquila ( $R_FI$ , sendo  $R_F = n-C_8F_{17}$ ) e a ligação olefínica presente na cadeia lateral do anidrido.<sup>63</sup> O anidrido resultante desta reação reagiu facilmente com aminas para produzir intermediários ácidos succinâmicos, os quais através da adição de mais um equivalente do nucleófilo formaram lactonas via uma reação de substituição nucleofílica de segunda ordem ( $S_N2$ ). As lactonas foram então rearranjadas para as perfluoralquilsuccinimidas esperadas (Esquema 21 – Método A).

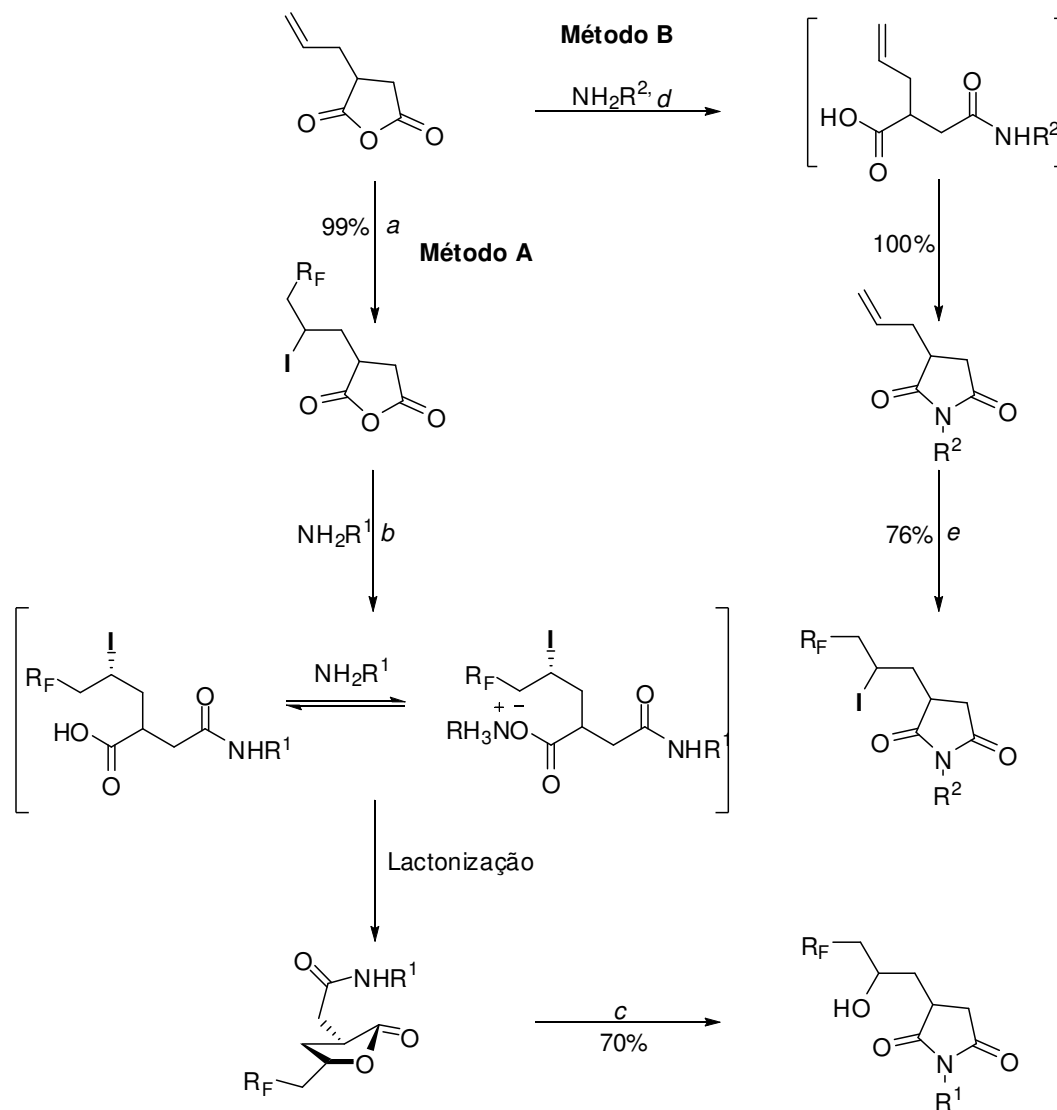
De acordo com o Método B, inicialmente foi efetuada reação entre o anidrido 2-propenilsuccínico com aminas primárias. De forma semelhante ao método A, essa reação ocorreu via intermediários ácidos succinâmicos, os quais por meio de reação de ciclização intramolecular, forneceram as 3-(2-propenil)succinimidas. Estas foram, então, reagidas com  $R_FI$  para a obtenção das perfluorsuccinimidas. (Esquema 21 – Método B). A aplicação dos Métodos A e B proporcionou a obtenção de compostos análogos entre si, mas com variação dos grupos  $R^1$ ,  $R^2$  e do substituinte ligado à posição 2 da cadeia lateral do anel succinimidico (hidroxila ou iodo).

<sup>62</sup> Brace, N. O.; Mull, S. G.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 108.

<sup>63</sup> (a) Brace, N. O.; Mull, S. G.; *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 147. (b) Brace, N. O.; Mull, S. G.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 237.



## Esquema 21



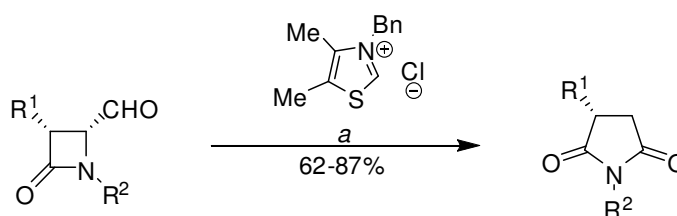
$\text{R}^1 = \text{Bu}, -(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ .  $\text{R}^2 = \text{Bu}, -(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$ .

**Condição de reação:** **a-** 1)  $\text{R}_F$ :  $n\text{-C}_8\text{F}_{17}$ , azobisisobutironitrila (AIBN),  $\text{N}_2$  (atm.), 63-70 °C, 15 min.; 2) 132 °C, 2 min.; 3) 82 °C, 1,5 h.; 4) AIBN, 70-92 °C, 5 h. **b-** 1)  $\text{NH}_2\text{R}^1$  (2,2 eq.),  $\text{CHCl}_3$ /etanol,  $\text{N}_2$  (atm.), 10 °C, 1 h.; 2) 60 °C, 2,5 h. **c-** tolueno, refluxo, 1 h. **d-** 1)  $\text{NH}_2\text{R}^2$  (2,2 eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 6-20 °C, 15 min.; 2) tolueno, 116 °C, 2,5 h.; 3) 116-144 °C, 18 h. **e-**  $\text{R}_F$ :  $n\text{-C}_8\text{F}_{17}$ , peróxido de benzoíla (BPO), 100 °C, 5 h.

No ano seguinte, foram publicados dois trabalhos descrevendo a síntese de succinimidas através da expansão catalítica do anel de 4-formil- $\beta$ -lactamas. Ambos os estudos fizeram uso de uma combinação entre uma base amínica e sais de azólio, também designados como carbenos  $N$ -heterocíclicos (NHC), para produzir, *in situ*, um catalisador zwitteriônico nucleofílico capaz de promover uma eficiente conversão das  $\beta$ -lactamas nas respectivas succinimidas.

O trabalho realizado por Alcaide e col.<sup>64</sup> efetuou as reações de expansão do anel empregando  $\beta$ -lactamas enantiomericamente puras. Os autores efetuaram a otimização das condições reacionais através da realização de testes onde foi utilizado o cloreto de 3-benzil-4,5-dimetil-3-tiazólio ou o cloreto de 1,3-dimesitil-1*H*-3-imidazólio como pré-catalisadores em diferentes proporções. Os resultados que forneceram produtos em maior rendimento foram obtidos quando empregado o cloreto de tiazólio na presença da base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) em uma relação estequiométrica de 5 mol% : 10 mol%, respectivamente (Esquema 22).

### Esquema 22

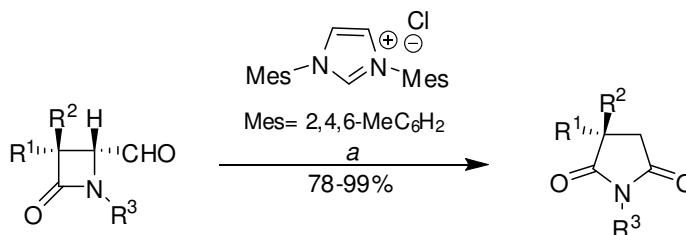


$R^1 = -OCH_2C_6H_5, -OMe$ .  $R^2 = 4-MeOC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4$ .

**Condição de reação: a-** 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU - 10 mol%), cloreto de 3-benzil-4,5-dimetil-3-tiazólio (5,0 mol%),  $CH_3CN$ , 80 °C, 1-2 h.

No entanto, modificações nas condições de reação para promover a expansão do ciclo  $\beta$ -lactâmico foram realizadas por Li e col.<sup>65</sup> Nesse caso os testes de otimização das condições reacionais indicaram o cloreto de 1,3-dimesitil-1*H*-3-imidazólio como melhor agente pré-catalisador, quando empregado na presença de DBU na proporção de 1 mol% : 1 mol% e utilizando diclorometano como solvente (Esquema 23).

### Esquema 23



$R^1 = C_6H_5, 4-MeOC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-tienil, Me, n-C_5H_{11}, i-Pr$ .  $R^2 = H, Me, Et$ .  $R^3 = 4-MeOC_6H_4, Mes$ .

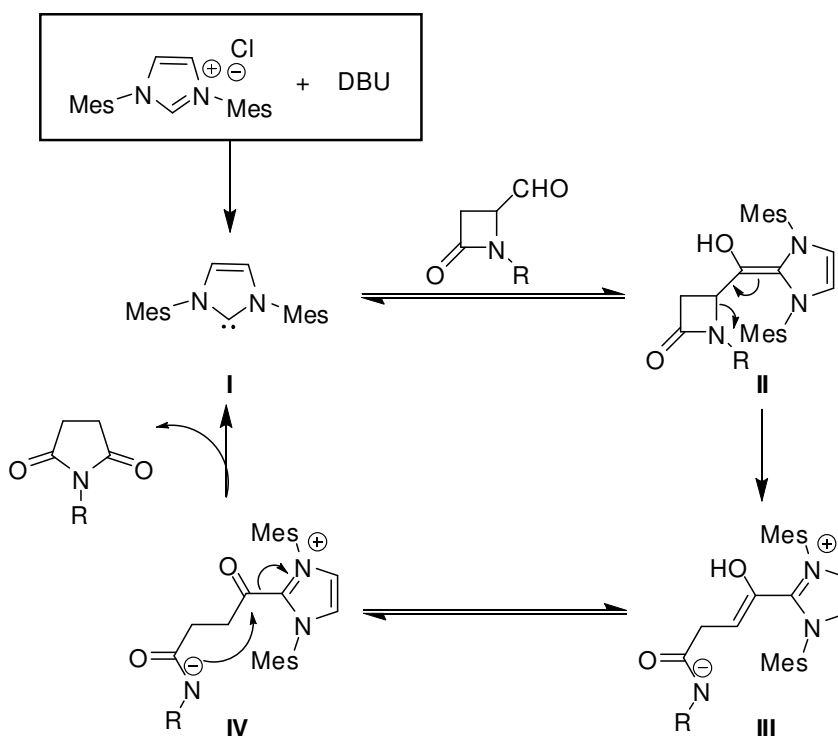
**Condição de reação: a-** 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU - 1,0 mol%), 1,3-dimesitil-1*H*-3-imidazólio (1,0 mol%),  $CH_2Cl_2$ , refluxo, 8-36 h.

<sup>64</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4788.

<sup>65</sup> Li, G.; Li, Y.; Daí, L.; You, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3519.

O mecanismo da reação de expansão do ciclo  $\beta$ -lactâmico foi recentemente discutido, sendo a proposta mais aceita, a apresentada no Esquema 24.<sup>66</sup> Como ilustra o esquema, o ciclo catalítico tem início com a formação do catalisador carbênico **I**, o qual é gerado *in situ* por desprotonação do cloreto de imidazólio na presença de DBU. O catalisador **I** reage com a 4-formil- $\beta$ -lactama para formar a espécie intermediária **II** que induz a abertura do anel  $\beta$ -lactâmico e a formação do nucleófilo amídico **III**. Reação de ciclização intramolecular da amida nucleofílica **IV** promove a liberação do catalisador e a formação das succinimidas esperadas.

**Esquema 24**

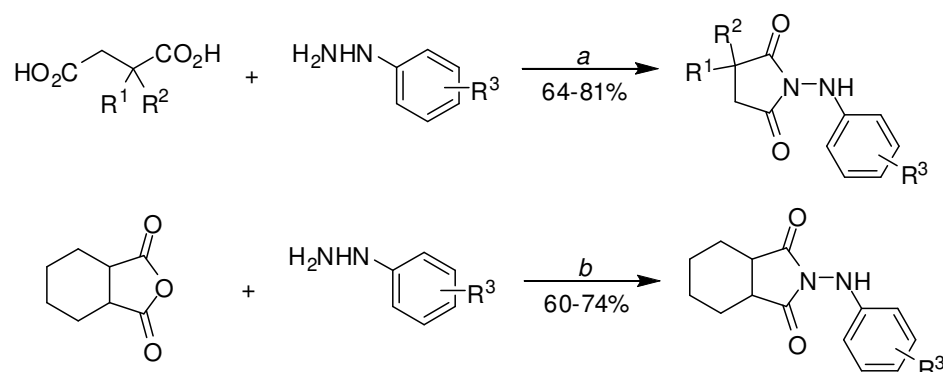


Nos anos de 2008 e 2009, Kaminski e col. publicaram uma série de artigos relatando a síntese de *N*-fenilamino-3,3[3,4]-dialquilsuccinimidas, *N*-fenilaminospirosuccinimidas, *N*-fenilamino-3-ciclo-hexilsuccinimidas e *N*-[(4-arilpiperazin-1-il)alquil]succinimidas com elevado potencial anticonvulsivante através da reação de ciclocondensação de derivados de ácidos ou anidridos succínicos com nucleófilos nitrogenados.

<sup>66</sup> Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Arnó, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3432.

As *N*-fenilamino-3,3-dialquilsuccinimidas e as *N*-fenilamino-3,4-dialquilsuccinimidas foram obtidas quando uma série de fenil hidrazinas foi empregada na reação com diferentes ácidos succínicos ou com o anidrido 1,2-ciclohexanodicarboxílico, respectivamente, conforme ilustrado no Esquema 25.<sup>67</sup>

### Esquema 25



$R^1/R^2 =$  Me/Me, Me/Et, Me/Pr, Me/Bu, Et/Et.  $R^3 =$  H, 2-Me, 4-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2,4-Cl, 4-Br.

**Condições de reação:** *a*- 1) H<sub>2</sub>O - aquecimento com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180 °C, 1 h. *b*- 1) H<sub>2</sub>O - aquecimento com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180 °C, 1,5 h.

De forma Semelhante, os autores sintetizaram *N*-fenilaminospirosuccinimidas e *N*-fenilamino-3-ciclohexilsuccinimidas partindo de diferentes ácidos 2-cicloalquilsuccínicos e do ácido 2-ciclohexilsuccínico, respectivamente (Esquema 26).<sup>68</sup>

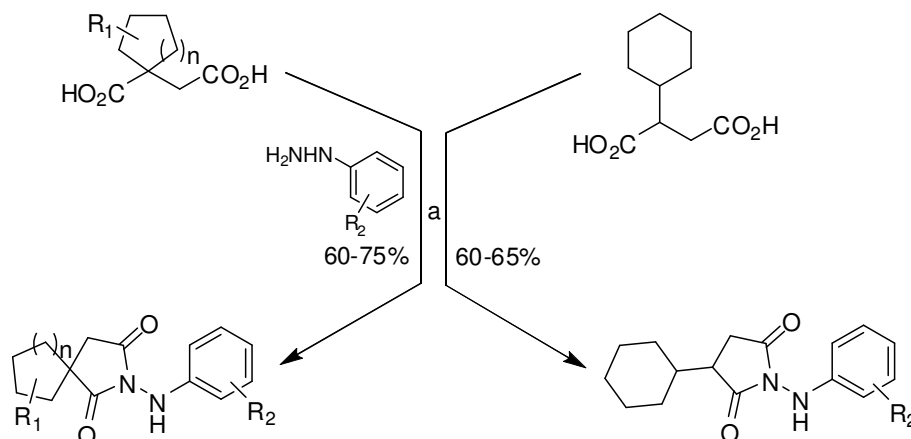
Já para a síntese dos compostos *N*-[(4-arilpiperazin-1-il)alquil]succinimidas, Obniska e col. empregaram 4-aril(piperazin-1-ilalquil)aminas e ácidos 2-arilsuccínicos na reação de ciclocondensação. Inicialmente, foi efetuada a reação direta dos ácidos succínicos com as 1-aminoalquil-4-arilpiperazinas, proporcionando a obtenção das *N*-[(4-arilpiperazin-1-il)alquil]succinimidas esperadas (Esquema 27). Em um segundo momento, os ácidos succínicos foram reagidos com hidróxido de amônio (NH<sub>4</sub>OH) para formar 3-arilsuccinimidas. Estas foram então submetidas à reação do tipo Mannich, empregando 1-aminometil-4-arilpiperazinas e formaldeído para fornecer *N*-[(4-arilpiperazin-1-il)metil]succinimidas (Esquema 27).<sup>69</sup>

<sup>67</sup> Kaminski, K.; Obniska, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4921.

<sup>68</sup> Kaminski, K.; Obniska, J.; Dybala, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 53.

<sup>69</sup> (a) Obniska, J.; Kaminski, K.; Skrzynska, D.; Pichor, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2224. (b) Karolak-Wojciechowska, J.; Mrozek, A.; Dzierzawska-Majewska, A.; Obniska, J. *J. Mol. Struct.* **2008**, *888*, 13.

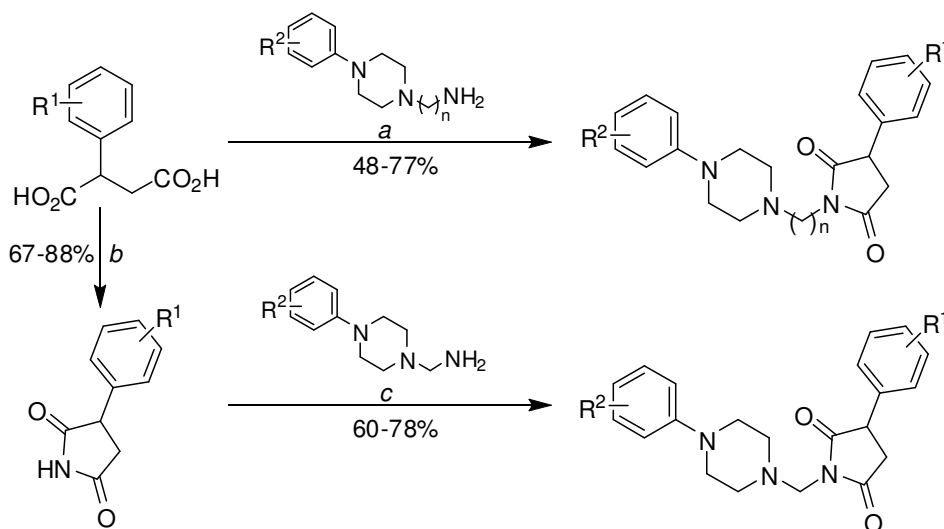
## Esquema 26



$R^1/n = H/1, H/2, 2-Me/2, 3-Me/2, 4-Me/2$ .  $R^2 = 2-Cl, 2,4-Cl, 4-Br$ .

**Condição de reação:** **a-** 1)  $H_2O$  - aquecimento com destilação simultânea da  $H_2O$ ; 2)  $190-200^\circ C$ , 1,5 h.

## Esquema 27



$R^1 = Me, -CF_3$ .  $R^2 = H, 2-F, 2-OMe, 3-Cl, 3-CF_3$ .  $n = 2, 3$ .

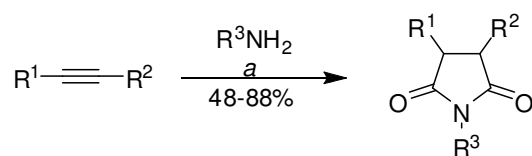
**Condição de reação:** **a-** 1)  $H_2O$  - aquecimento com destilação simultânea da  $H_2O$ ; 2)  $190^\circ C$ , 2 h. **b-** 1)  $H_2O, NH_4OH$  (25%), aquecimento com destilação simultânea da  $H_2O$ ; 2)  $190^\circ C$ , 1,5 h. **c-**  $H_2O$  (40%- 1,0 equiv.), formaldeído,  $CH_3CH_2OH$  (96%), t.a., 6-12 h.; 2)  $-10^\circ C$ , 24 h.

Os trabalhos desenvolvidos por Obniska e col. proporcionaram a síntese de um grande e variado escopo de compostos succinimídicos, os quais tiveram suas propriedades anticonvulsivantes avaliadas pelos testes de convulsões induzidas por eletrochoque máximo (MES) e pentilenotetrazol (PTZ). Os resultados obtidos

revelaram que vários dos compostos sintetizados demonstraram eficácia na avaliação dos testes, indicando um elevado potencial farmacológico.

Recentemente, succinimidas têm sido sintetizadas através de reações de carbonilação de alcinos ou amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas empregando monóxido de carbono (CO) e catalisadores de ferro ou paládio. Neste contexto, Driller e col.<sup>70</sup> publicaram dois trabalhos envolvendo essas reações, as quais se procedem através da dupla carbonilação de alcinos seguido por ataque nucleofílico intramolecular de amônia ou aminas primárias sob catálise de dodecacarbonilferro [ $\text{Fe}(\text{CO})_{12}$ ] (Esquema 28). Para a realização das reações primeiramente o [ $\text{Fe}(\text{CO})_{12}$ ] foi dissolvido em tetraidrofurano (THF) sob atmosfera de argônio. Em seguida foram adicionados o alcino e a amina, sendo, a solução formada, pressurizada com monóxido de carbono (CO) em uma autoclave.

### Esquema 28



$\text{R}^1/\text{R}^2/\text{R}^3 =$  Et/Et/H, H/Bu/H, H/ $\text{C}_6\text{H}_{13}$ /H, H/ciclo-hexil/H, H/ $\text{C}_6\text{H}_5$ /H, H/4-NMe<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>/H, H/4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>/H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/H, Et/Et/ciclo-hexil, Et/Et/C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, Et/Et/*i*-Pr, Et/Et/-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Et/Et/CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/ciclo-hexil.

**Condição de reação:** a- 1) [ $\text{Fe}(\text{CO})_{12}$ ] (2,0 mol% Fe), THF, alcino, Ar (atm.), agitação; 2) autoclave:  $\text{NH}_2\text{R}^3$ ,  $\text{CO}_{(g)}$  (20 bar), 120°C, 16 h.

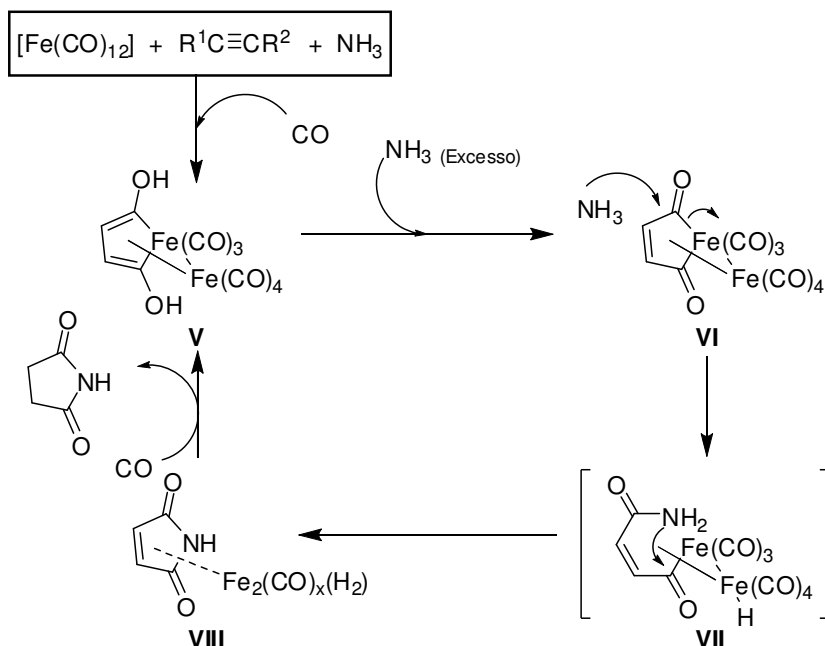
O mecanismo para a formação de succinimidas via dupla carbonilação de alcinos baseia-se na proposta apresentada por Periasamy e col.,<sup>71</sup> os quais trabalharam intensamente com esse tipo de reação. De acordo com Periasamy, o mecanismo englobaria a sequência de reações e intermediários apresentados no Esquema 29. Segundo a proposta mecanística, inicialmente a amina (representada no Esquema 29 pela amônia) reagiria com o dodecacarbonilferro [ $\text{Fe}(\text{CO})_{12}$ ] para formar um complexo “amina- $[\text{Fe}(\text{CO})_4]$ ” e uma espécie [ $\text{Fe}_2(\text{CO})_8$ ] que, em reação posterior com o alcino e o monóxido de carbono, proporcionaria a formação dos intermediários **V** e **VI**. O ataque nucleofílico da amina ao grupo carbonila do

<sup>70</sup> (a) Driller, K. M.; Klein, H.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6041. (b) Prateeptongkum, S.; Driller, K. M.; Jackstell, R.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9606.

<sup>71</sup> (a) Periasamy, M.; Rameshkumar, C.; Mukkanti, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 209. (b) Periasamy, M.; Rameshkumar, C.; Mukkanti, A.; Raj, D. S. *Organometallics* **2004**, *23*, 619. (c) Periasamy, M.; Rameshkumar, C.; Mukkanti, A.; Raj, D. S. *Organometallics* **2004**, *23*, 6323.

intermediário **VI** formaria o intermediário **VII**, o qual sofreria subsequente reação de ciclização intramolecular e redução para formar a succinimida esperada.

### Esquema 29



A carbonilação de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas pode ser exemplificada pelo trabalho desenvolvido por Suleiman e Ali.<sup>72</sup> Os autores aplicaram uma metodologia inédita até então para a síntese de succinimidas tendo como base reações de alcoxicarbonilação de acrilatos amídicos via intermediários  $\omega$ -amidoésteres (Esquema 30). De forma semelhante às condições de reação empregadas para a carbonilação de alcinos, a carbonilação das amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (acrilatos) também foi realizada em uma autoclave pressurizada com monóxido de carbono, entretanto foi empregado o cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$  como agente catalítico (Esquema 30).

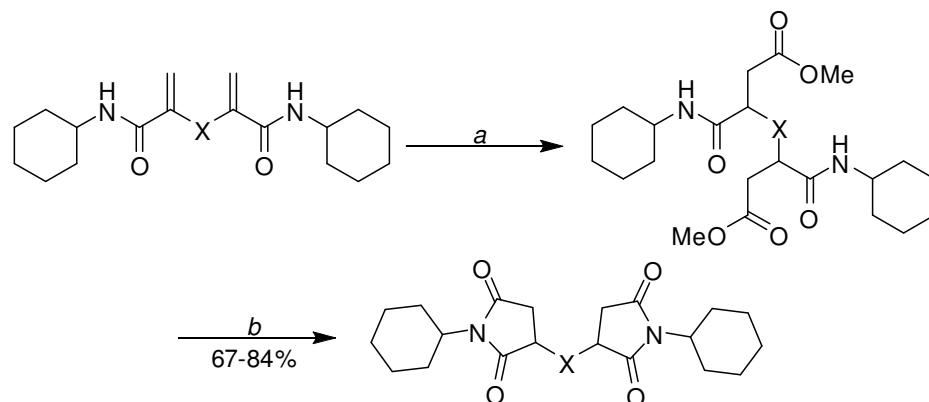
Outra metodologia recentemente publicada para a síntese de succinimidas envolve a redução enantiosseletiva da dupla ligação maleimídica catalisada por fungos. Neste contexto, Sortino e col.<sup>73</sup> (2009) iniciaram um estudo no qual investigaram a hidrogenação das imidas *N*-fenil-2,3-dicloromaleimida e *N*-fenilmaleimida sob biocatálise de quinze linhagens de fungos. Como resultado do estudo foi verificado que nenhuma linhagem de fungos exerceu qualquer efeito na

<sup>72</sup> Suleiman, R.; Ali, B. E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3211.

<sup>73</sup> Sortino, M. A.; Cechinel Filho, V.; Zacchino, S. A. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2009**, 20, 1106.

reação onde a maleimida diclorada foi empregada, enquanto que as linhagens *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus niger* promoveram a redução da ligação maleimídica da imida *N*-fenilmaleimida, formando como produto, o composto *N*-fenilsuccinimida com taxas de conversão variando entre 92 e 96% (Esquema 31).

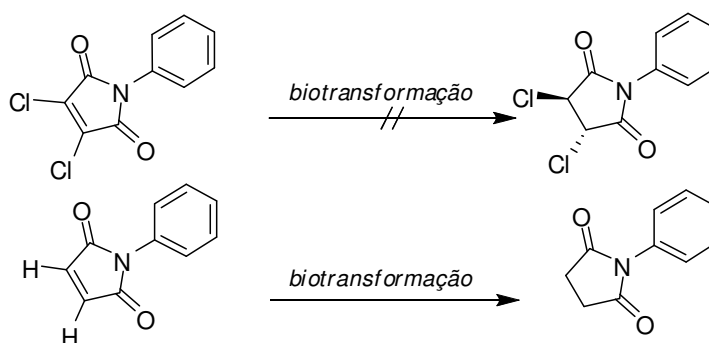
### Esquema 30



X= C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.

**Condição de reação:** **a-** 1) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,0 mol%), H<sub>2</sub>O (16,0 equiv.), MeOH; 2) autoclave: CO<sub>(g)</sub> (100 psi), 110 °C, 6 h. **b-** CaH (2,0 equiv.), DMF, 50 °C, 12 h.

### Esquema 31



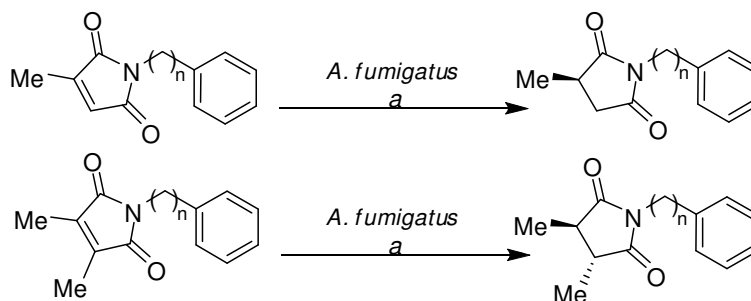
Como continuidade dos estudos, Sortino e Zacchino<sup>74</sup> (2010) investiram no emprego de alquilmaleimidas, mais especificamente 3-metil-*N*-(fenilalquil)maleimidas e 3,4-dimetil-*N*-(fenilalquil)maleimidas como substratos para a reação de redução da ligação imídica. Os autores fixaram a linhagem de fungos *Aspergillus fumigatus* como biocatalisador das reações, obtendo como produtos (3*R*)-(+)-metil- e (2*R*,3*R*)-

<sup>74</sup> Sortino, M.; Zacchino, S. A. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, *21*, 535.



(+)-dimetil-*N*-fenilsuccinimidas com satisfatória taxa de conversão e excelente estereosseletividade (Esquema 32).

### Esquema 32



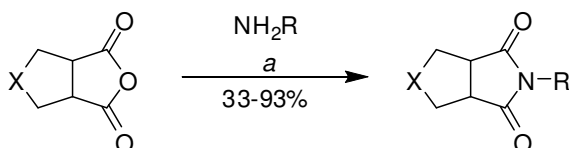
$n = 1, 2, 3$  e  $4$ .

**Condição de reação:** *a*- *A. fumigatus* ATCC 26934, incubação sob agitação, 30 °C, 72 h.

Os trabalhos desenvolvidos por Sortino e col. demonstraram que fungos podem atuar como eficientes biocatalisadores para a hidrogenação enantiosseletiva de 3,4-dialquilmaleimidas, sendo a metodologia aplicada, uma eficiente ferramenta para a síntese de succinimidas quirais de grande aplicação como *synthons* em síntese orgânica.

Em outra recente publicação, uma série de derivados succinimídicos foram sintetizados a partir da reação de ciclocondensação de análogos do anidrido succínico com aminas sob irradiação de micro-ondas (Esquema 33).<sup>75</sup> De maneira geral, as reações se procederam em um curto intervalo de tempo (8 a 15 min.) sob temperatura de 170 °C e empregando pequeno excesso de amina. Os compostos succinimídicos obtidos foram avaliados quanto a sua capacidade de inibir o crescimento de células cancerígenas humanas.

### Esquema 33



**X**= O, S, NH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)NH. **R**= Pr, Bu, hexil, octil, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -CH(Me)CH<sub>2</sub>OH, -CH(Et)CH<sub>2</sub>OH.

**Condição de reação:** *a*- H<sub>2</sub>O ou tolueno, 170 °C, irradiação de micro-ondas, 8-15 min.

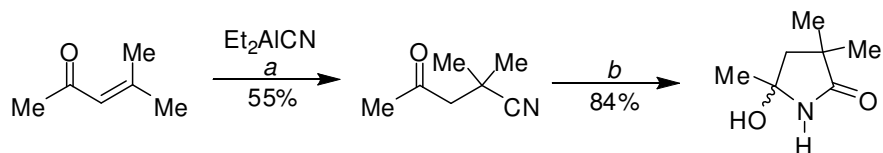
<sup>75</sup> Thaqi, A.; Scott, J. L.; Gilbert, J.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1717.

## 2.4 Síntese e potencial sintético de 5-hidroxipirrolidin-2-onas

Dentre os métodos citados na literatura para a síntese de 5-hidroxipirrolidin-2-onas, os mais empregados envolvem reações de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com o íon cianeto ( $\text{CN}^-$ ); reações de redução regioseletiva de succinimidas empregando boroidreto de sódio ou Reagentes de Grignard e reações de expansão do anel de  $\beta$ -lactamas via formação de íons *N*-acilimínio. Os exemplos de síntese de 5-hidroxipirrolidin-2-onas envolvendo as metodologias citadas, bem como as principais reações de derivatização dessa classe de compostos serão descritas a seguir.

Em 1971, Stevens e col.<sup>76</sup> relataram um dos primeiros exemplos de síntese de 5-hidroxipirrolidin-2-onas através de reações de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com o íon cianeto. Neste exemplo, os autores reagiram a enona 4-metilpent-3-en-2-ona com cianeto de dietilalumínio ( $\text{Et}_2\text{AlCN}$ ), o qual foi formado *in situ* pela combinação do trietilalumínio com o ácido cianídrico ( $\text{HCN}$ ). A adição de Michael do íon cianeto à cetona de partida forneceu um intermediário  $\beta$ -cianocetona, o qual por reação de ciclização intramolecular forneceu o composto 5-hidróxi-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona com 84% de rendimento (Esquema 34).

### Esquema 34



**Condições de reação:** **a-** 1) solução 25%  $\text{Et}_3\text{Al}$ /tolueno, agitação,  $0^\circ\text{C}$ ; 2) solução  $\text{HCN}$ /benzeno,  $0^\circ\text{C}$ ; 3) solução óxido de mesitila/benzeno,  $0^\circ\text{C}$ , 3 h; 4)  $\text{KOH}$  10%. **b-**  $\text{NaHCO}_3$ - $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{EtOH}$ , refluxo, 26 h.

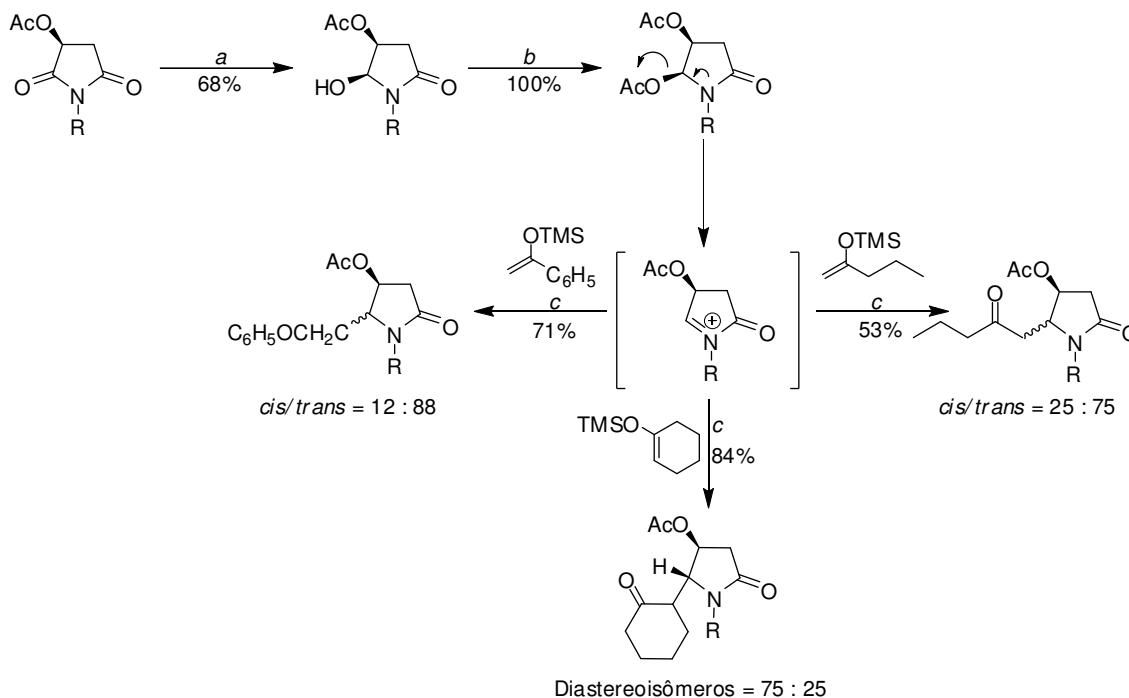
Em 1996, Louwrier e col.<sup>77</sup> sintetizaram diferentes pirrolidin-2-onas-5-substituídas através da realização de uma série de reações de acoplamento de *O*-trimetilsilil enol éteres com o íon *N*-acilimínio. O passo reacional considerado chave para a síntese dos produtos finais foi a obtenção da 4-acetil-5-hidroxipirrolidin-2-ona, a qual foi obtida através da redução regioseletiva da 3-acetilsuccinimida empregando excesso do agente redutor boroidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) (Esquema 35).

<sup>76</sup> Stevens, R. V.; Christensen, C. G.; Edmonson, W. L.; Kaplan, M.; Reid, E. B.; Wentland, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 24, 6629.

<sup>77</sup> Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2603.

A reação de acetilação do intermediário reduzido forneceu o precursor do íon *N*-acilimínio 4,5-diacetilpirrolidin-2-ona com 100% de rendimento. A reação subsequente reação de acoplamento do íon *N*-acilimínio formado, com os diferentes enol éteres proporcionou a derivatização da posição 5 do anel pirrolidin-2-ona (Esquema 35).

### Esquema 35



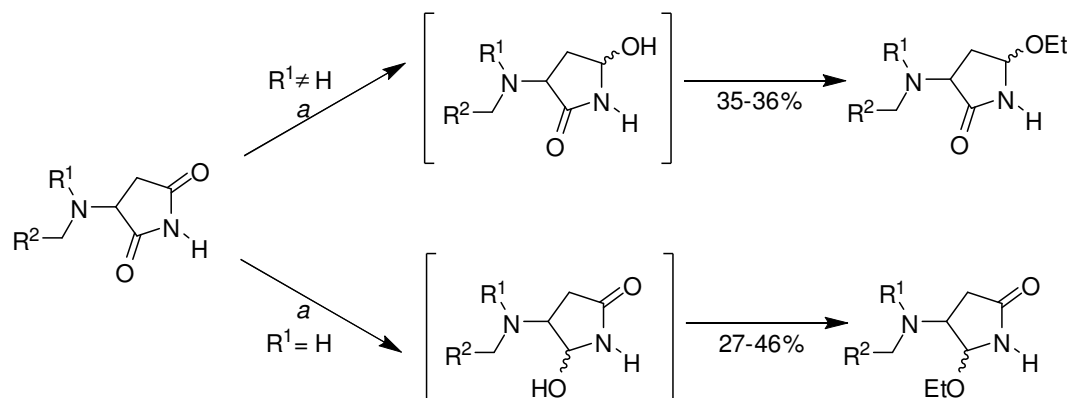
**R=** 4-OMeCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

**Condições de reação:** **a-** NaBH<sub>4</sub> (5,5 equiv.), EtOH, -35°C, 15 min. **b-** Ac<sub>2</sub>O (5,0 equiv.), Py, 4-dimetilaminopiridina (DMAP-18,0 mol%), t.a., 3 h. **c-** 1) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sulfonato de trimetilsilil trifluormetano (TMSOTf-1,0 equiv.), -78°C, 1 h; 2) t.a., 1,5 h.

No ano seguinte, Brière e col.<sup>78</sup> empregaram metodologia semelhante para a síntese de 5-etoxipirrolidin-2-onas via redução regioseletiva de 3-aminosuccinimidas. Neste caso, as 5-hidroxipirrolidin-2-onas foram formadas *in situ* através da reação das 3-aminosuccinimidas com excesso de boroidreto de sódio sendo, em seguida, convertidas nas respectivas 5-etoxipirrolidin-2-onas empregando etanol em meio ácido (Esquema 36).

<sup>78</sup> Brière, J.; Charpentier, P.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2075.

## Esquema 36



$R^1/R^2 = \text{Me}/\text{C}_6\text{H}_5, \text{CO}_2\text{Me}/\text{C}_6\text{H}_5, \text{H}/\text{C}_6\text{H}_5, \text{H}/3\text{-OMeC}_6\text{H}_4, \text{H}/3\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5.$

**Condição de reação: a-** 1)  $\text{NaBH}_4$  (3,0-5,0 equiv.),  $\text{EtOH}$ ,  $0\text{-}5^\circ\text{C}$ ; 2)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,0 M),  $-50$  a  $-25^\circ\text{C}$ ; 3) t.a., 18 h.

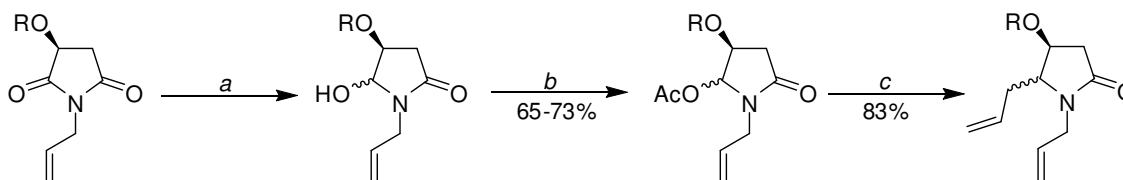
Neste trabalho os autores observaram que a regioseletividade da reação de redução dependeu do grau de substituição do nitrogênio ligado ao anel succinimídico. Desta maneira, 3-aminosuccinimidas terciárias ( $R^1 \neq \text{H}$ ) favoreceram a redução da carbonila menos impedida estericamente resultando na obtenção das 3-amino-5-etoxipirrolidin-2-onas, enquanto que 3-aminosuccinimidas secundárias ( $R^1 = \text{H}$ ) forneceram como produto as 4-amino-5-etoxipirrolidin-2-onas através da redução da carbonila mais impedida (Esquema 36). Os autores acreditam que quando o substituinte  $R^1$  é um átomo de hidrogênio, este pode realizar uma ligação de hidrogênio intramolecular com o átomo de oxigênio da carbonila vizinha facilitando a redução da carbonila mais impedida. No caso da não ocorrência da ligação de hidrogênio ( $R^1 \neq \text{H}$ ), a interação estérica entre os substituintes  $R^1$  e  $R^2$  com a carbonila mais próxima conduz a redução da carbonila menos impedida.

Em 2001, Klitzke e Pilli<sup>79</sup> sintetizaram *N*-alil-5-alilpirrolidin-2-onas com o objetivo de empregá-las posteriormente na síntese de indolizinas hidroxiladas. De forma semelhante ao trabalho proposto por Hiemstra e col. (Esquema 35), inicialmente foi realizada a redução regioseletiva das *N*-alilsuccinimidas seguido de reação de acetilação do grupo hidroxila dos intermediários *N*-alil-5-hidroxipirrolidin-2-onas (Esquema 37). As  $\gamma$ -lactamas acetiladas foram, então, tratadas com um excesso de ácido de Lewis (TMSOTf) para formar *in situ* os correspondentes íons *N*-

<sup>79</sup> Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.

acilimínio. A reação destes íons com aliltrimetilsilano forneceram as *N*-alil-5-alilpirrolidin-2-onas (Esquema 37).

### Esquema 37

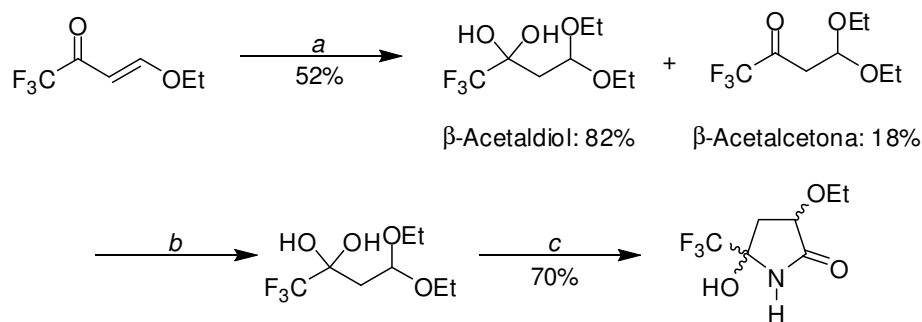


R= Ac, TBS.

**Condições de reação:** **a-** NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -23°C. **b-** Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. **c-** alilsilano (3,0 equiv.), sulfonato de trimetilsilil trifluormetano (TMSOTf - 4,0 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C.

No mesmo ano, Zanatta e col.<sup>80</sup> sintetizaram a 3-etóxi-5-hidróxi-5-trifluormetilpirrolidin-2-ona empregando a enona 4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona como material de partida. Inicialmente, a reação da enona trifluormetilada com azida de sódio em meio alcoólico promoveu a formação de uma mistura de produtos alifáticos β-acetaldiol e β-acetalcetona, sendo o produto dihidroxilado obtido em maior proporção (82%) (Esquema 38). Da mistura sólida dos produtos, os autores conseguiram separar por recristalização o composto β-acetaldiol, o qual foi reagido com cianeto de sódio (NaCN) em meio alcoólico fornecendo o produto de ciclização 3-etóxi-5-hidróxi-5-trifluormetilpirrolidin-2-ona com 70% de rendimento (Esquema 38).

### Esquema 38

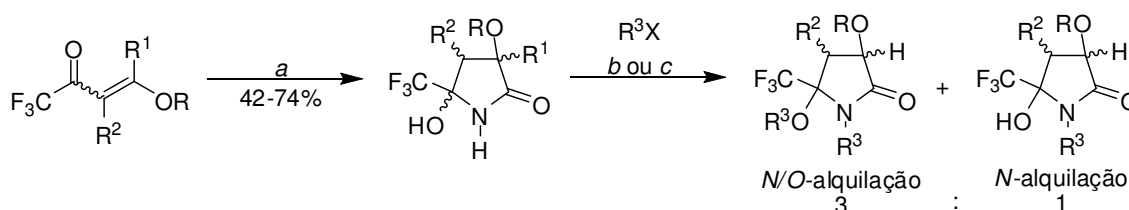


**Condições de reação:** **a-** EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1), NaN<sub>3</sub> (1,0 eq.), t.a., 30 min. **b-** recristalização (hexano). **c-** EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1), NaCN (1,3 eq.), 60°C, 4 h.

<sup>80</sup> Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 149.

Em continuidade aos estudos de reações de enonas trifluormetiladas com o íon cianeto, no ano seguinte, Zanatta e col.<sup>81</sup> relataram a síntese de uma nova série de 5-hidroxipirrolidin-2-onas trifluormetiladas obtidas através da aplicação de uma metodologia que envolveu apenas um passo de reação. Neste trabalho, várias  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas, provenientes da reação de acilação de enol éteres ou acetais com anidrido trifluoracético, foram reagidas diretamente com cianeto de sódio, promovendo a ciclização das enonas e a obtenção das 5-hidroxipirrolidin-2-onas trifluormetiladas (Esquema 39). Em um segundo momento, duas das pirrolidinonas sintetizadas [ $R^1/R^2/R=$  H/H/Et e  $R^1/R^2/R=$  H/-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-] foram reagidas com haletos de alquila na presença de hidróxido de potássio (KOH) ou carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) com o objetivo de obtenção dos respectivos produtos *N*-alquilados. No entanto, a metodologia aplicada proporcionou a formação de misturas de pirrolidin-2-onas *N*- e *N/O*-alquiladas, sendo os produtos *N/O*-alquilados obtidos em maior proporção em todos os casos estudados (Esquema 39).<sup>82</sup>

### Esquema 39



$R^1/R^2/R=$  H/H/Et, Me/H/Me, H/Me/Et, H/-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, H/-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/H/Me, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>/H/Me, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>/H/Me.  $R^3/X=$  Me/I, Et/Br, alil/Br, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/Cl, *n*-Bu/Br.

**Condições de reação:** **a-** 1) EtOH ou MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1), NaCN (1,0 equiv.), t.a., 2-24 h; 2) NaCN (1,0 equiv.), H<sub>2</sub>O, t.a., 2-24 h. **b-** KOH, acetonitrila, refluxo, 24 h. **c-** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo, 24 h.

Em 2003, Nejadenko e col.<sup>83</sup> aplicaram metodologia semelhante à proposta por Zanatta e col. para a síntese de novas 5-hidroxipirrolidin-2-onas trifluormetiladas. O trabalho demonstrou que 4-alkil-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas reagem da mesma forma que as  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas na reação com o íon cianeto (CN<sup>-</sup>) (Esquema 40). Em um segundo momento, as 5-hidroxipirrolidin-2-onas obtidas neste

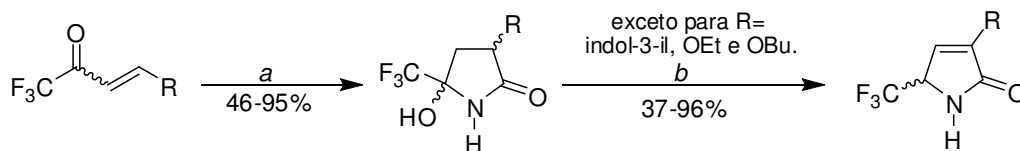
<sup>81</sup> Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.

<sup>82</sup> Rosa, L. S., *Tese de Doutorado*, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, 2003.

<sup>83</sup> Nejadenko, V. G.; Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 2467.

trabalho foram desidratadas na presença de quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico (Esquema 40).

#### Esquema 40

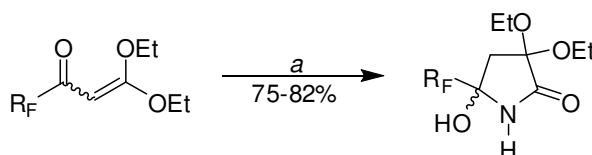


**R=** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-tienil, indol-3-il, 2-metilindol-3-il, -OEt, -OBu.

**Condições de reação:** **a-** MeOH/H<sub>2</sub>O (5 : 1), NaCN (1,1 equiv.), refluxo. **b-** *p*-TsOH (1,0 g%), tolueno anidro, refluxo.

Martins e col.<sup>84</sup> (2003) sintetizaram 5-hidroxipirrolidin-2-onas polifluoralquil substituídas empregando duas novas enonas: a 4,4-dietóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona e a 4,4-dietóxi-1,1,1,2,2-pentafluorpent-3-en-2-ona na reação com cianeto de sódio (Esquema 41). A metodologia aplicada na síntese dos compostos manteve os princípios básicos aplicados inicialmente por Zanatta e col. em 2002.

#### Esquema 41



**R<sub>F</sub>=** -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>.

**Condição de reação:** **a-** EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1), NaCN (1,1 equiv.), t.a., 16 h.

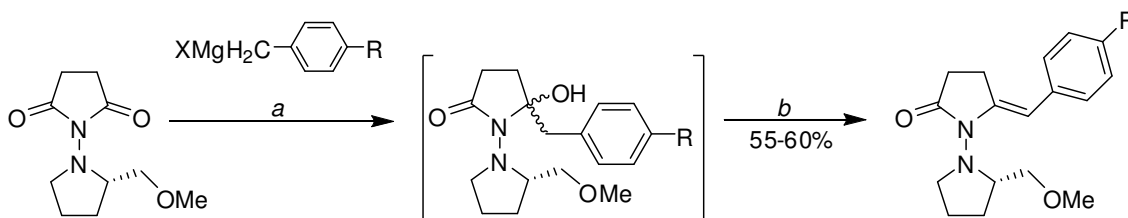
Ainda no ano de 2003, Lebrun e col.<sup>85</sup> aplicaram uma eficiente metodologia para a síntese de 5-arilmetilenopirrolidin-2-onas. Os compostos foram rapidamente preparados por reação da succinimida quiral (*S*)-2'-(metoximetil)-1,1'-bipirrolidino-2,5-diona com uma variedade de reagentes arilmetil Grignard. Como demonstrado no Esquema 42, a primeira etapa da reação formou os intermediários 5-hidroxipirrolidin-2-onas, os quais foram subsequentemente tratados com ácido

<sup>84</sup> Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.

<sup>85</sup> Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2003**, *14*, 2625.

trifluoracético para fornecer os produtos de desidratação 5-arilmetilenopirrolidin-2-onas em rendimentos moderados.

### Esquema 42

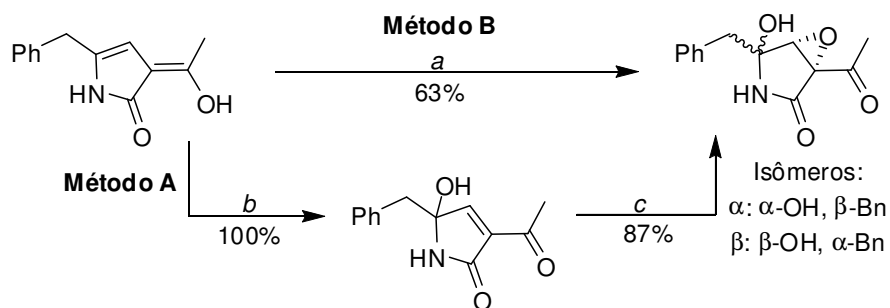


R= H, Me, OMe, Cl, F. X= Cl, Br.

**Condições de reação:** **a-** 1) THF ou Et<sub>2</sub>O, Ar (atm.), -78°C, 2 h; 2) H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>Cl. **b-** CHCl<sub>3</sub>, ácido trifluoracético (TFA), Ar (atm.), t.a., 2 h.

Em 2004, Snider e Neubert<sup>86</sup> sintetizaram o composto 3-acil-3,4-epóxi-5-hidroxipirrolidin-2-ona, o qual apresenta em sua estrutura o mesmo sistema anelar dos produtos naturais bioativos Fusarina C e Epolactaeno, empregando duas metodologias (Esquema 43).

### Esquema 43



**Condições de reação:** **a-** 1) ácido etilenodiamino tetra-acético dissódico [Na<sub>2</sub>(EDTA)] (4 x 10<sup>-4</sup> M), acetona, 0°C, 1 h; 2) NaHCO<sub>3</sub>, oxone<sup>®</sup> (2KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 0°C, 6 h. **b-** dimetildioxirano (DMDO-0,07 M), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C, 2 h. **c-** 1) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), MeOH, 15-20°C, 1 h; 2) NaOH (6,0 M), 20-25°C, 2 h.

O Método A consistiu na oxidação inicial da 1,3-diidro-3-(1-hidroxietilideno)-5-fenilmetil-2H-pirrol-2-ona na presença de dimetildioxirano (DMDO) para fornecer o composto 1,5-diidro-5-hidróxi-3-(1-oxoetil)-5-fenilmetil-2H-pirrol-2-ona com 100% de rendimento. Este foi, então, oxidado na presença de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), fornecendo o produto desejado na proporção 1 : 3 de seus isômeros  $\alpha$  e  $\beta$ , respectivamente (Esquema 43).

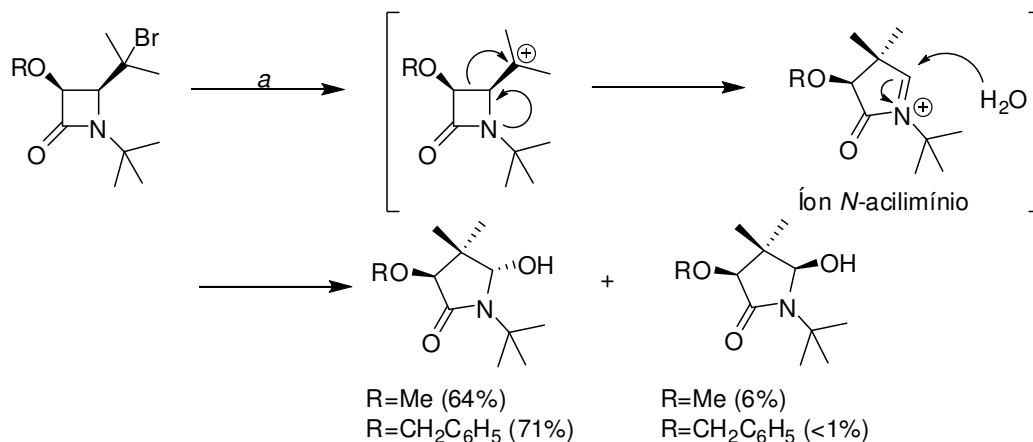
<sup>86</sup> Snider, B. B.; Neubert, B. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8952.



O Método B consistiu na realização de apenas uma reação empregando oxone® e EDTA dissódico. Neste caso, o agente oxidante dimetildioxirano (DMDO) foi formado *in situ*, proporcionando a obtenção exclusiva do isômero  $\alpha$  do composto 3-acil-3,4-epóxi-5-hidroxipirrolidin-2-ona. No entanto, o isômero obtido sofreu isomerização durante sua purificação em coluna cromatográfica em sílica, fornecendo, após sua purificação, uma mistura dos isômeros  $\alpha$  e  $\beta$  na proporção 3 : 1, respectivamente (Esquema 43).

No ano seguinte, Brabandt e Kimpe publicaram dois trabalhos relatando a síntese diastereosseletiva de 5-hidroxipirrolidin-2-onas através da expansão do anel de  $\beta$ -lactamas via formação do intermediário íon *N*-acilimínio. No primeiro trabalho,<sup>87</sup> as hidróxi- $\gamma$ -lactamas funcionalizadas foram obtidas por reação das 4-(1-bromoalquil)-2-azetidionas na presença de *t*-butóxido de potássio (KO*t*-Bu). Como ilustrado no Esquema 44, inicialmente ocorreu a dissociação do átomo de bromo presente na estrutura das 2-azetidionas e logo em seguida o rearranjo intramolecular de expansão via abertura da ligação C3–C4 do anel  $\beta$ -lactâmico, formando os respectivos íons *N*-acilimínio. Estes foram suscetíveis ao ataque nucleofílico da água para fornecer as 5-hidroxipirrolidin-2-onas em bons rendimentos e alta diastereosseletividade (Esquema 44).

#### Esquema 44



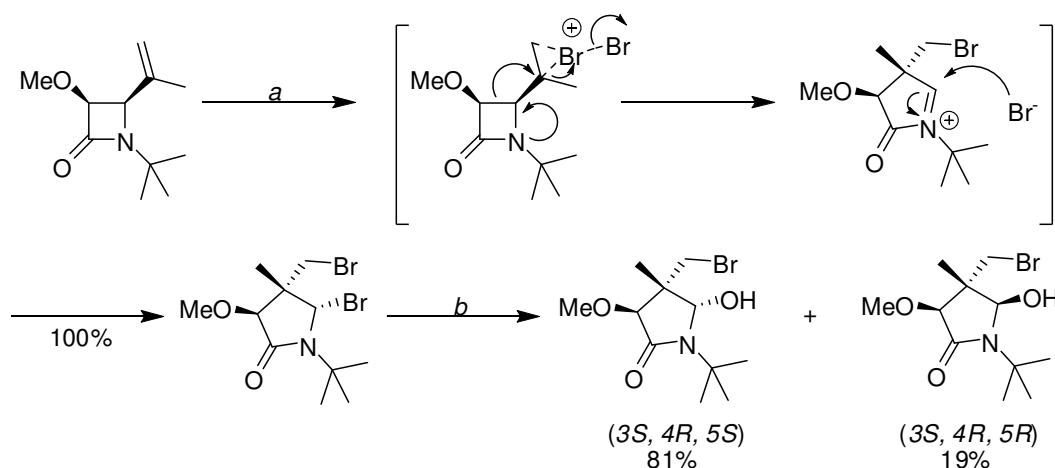
**R=** Me,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

**Condição de reação:** a- 1) KO*t*-Bu (1,5 equiv.), THF, refluxo, 18 h.; 2) H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O.

<sup>87</sup> Brabandt, W. V.; Kimpe, N. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3369.

No segundo trabalho, Brabandt e Kimpe<sup>88</sup> desenvolveram uma nova rota eficiente e rápida para a obtenção de 5-hidroxipirrolidin-2-onas. Neste estudo foi possível a obtenção de hidróxi- $\gamma$ -lactamas bromadas através da reação inicial de bromação da  $\beta$ -lactama 4-isopropenilazetidín-2-ona (Esquema 45). O mecanismo de expansão do anel  $\beta$ -lactâmico pôde ser explicado pela ativação da ligação olefínica do substituinte 4-isopropenil por tratamento do composto de partida com bromo elementar ( $\text{Br}_2$ ). A expansão subsequente do anel converteu o intermediário bromônio no respectivo íon *N*-acilimínio, o qual sofreu ataque do íon brometo para produzir o intermediário 5-bromopirrolidin-2-ona, sendo rapidamente convertido na 5-hidroxipirrolidin-2-ona por adição de água (Esquema 45).

#### Esquema 45



**Condições de reação:** **a-**  $\text{Br}_2$  (1,0 equiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $10^\circ\text{C}$ , 0,5 min. **b-**  $\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 2 min.

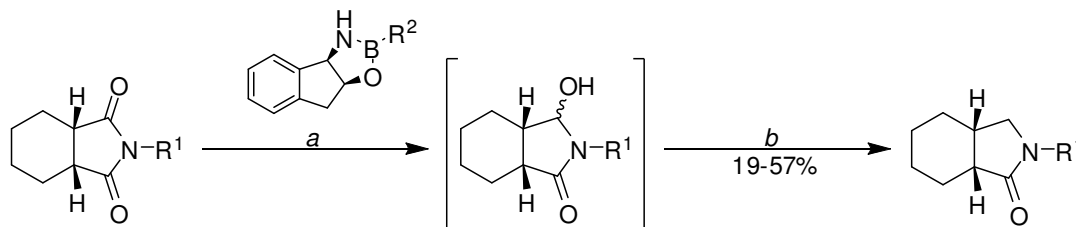
No ano seguinte, Barker e col.<sup>89</sup> obtiveram 5-hidroxipirrolidin-2-onas como intermediários chave do processo de dessimetração de *meso*-succinimidas. A reação de redução enantiosseletiva do grupo carbonila das succinimidas foi realizada na presença de catalisadores quirais oxazaborolidinas derivadas do (1*R*,2*S*)-*cis*-1-aminoindan-2-ol. Entre os dois catalisadores testados nas reações, o que demonstrou maior eficiência na formação dos intermediários hidróxi- $\gamma$ -lactamas foi a oxazaborolidina com substituinte  $\text{R}^2$  igual a uma metoxila ( $\text{R}^2 = \text{OMe}$ ), o qual foi gerado *in situ* por reação entre trimetilborato e *cis*-1-aminoindan-2-ol. Em continuidade ao processo de dessimetração, os autores sintetizaram uma série de

<sup>88</sup> Brabandt, W. V.; Kimpe, N. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8717.

<sup>89</sup> Barker, M. D.; Dixon, R. A.; Jones, S.; Marsh, B. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11663.

$\gamma$ -lactamas *N*-substituídas através da reação dos intermediários hidroxilados com ácido trifluoracético (TFA) e trietilsilano ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ) (Esquema 46).

### Esquema 46

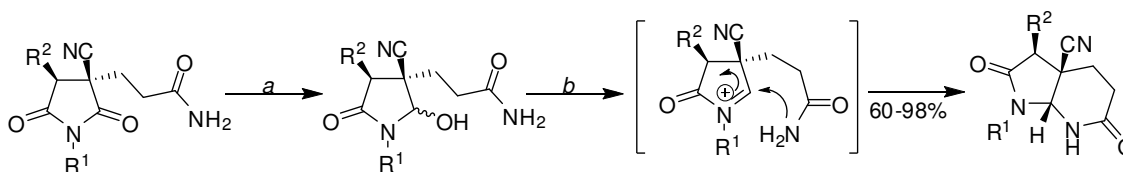


$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{alil}, t\text{-Bu}$ .  $\text{R}^2 = \text{OMe}, \text{Me}$ .

**Condições de reação:** **a-** 1) *cis*-1-aminoindan-2-ol + trimetilborato, t.a., 30 min. = catalisador oxazaborolidina (10,0 mol%); 2)  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1,0 M), THF, t.a., 18 h. **b-**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ácido trifluoracético (TFA), trietilsilano ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ), t.a., 1 h.

Recentemente, derivados azaindólicos polifuncionalizados foram sintetizados por Oukli e col.<sup>90</sup>, os quais efetuaram a redução regioseletiva de algumas succinimidas polissubstituídas empregando boridreto de sódio para a inicial obtenção das 5-hidroxipirrolidin-2-onas precursoras dos íons *N*-acilimínio (Esquema 47). Os derivados azaindólicos foram obtidos em bons rendimentos através da reação de azaciclização intramolecular dos íons *N*-acilimínio gerados no meio reacional.

### Esquema 47



$\text{R}^1/\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5/\text{H}, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5/\text{Me}, -(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5/\text{H}$ .

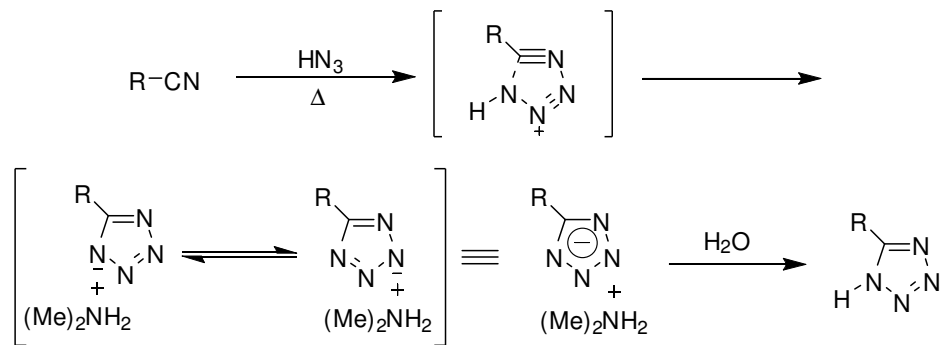
**Condições de reação:** **a-**  $\text{NaBH}_4$ , EtOH,  $0^\circ\text{C}$ . **b-** 1)  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (2,0 equiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 12 h.; 2)  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ .

<sup>90</sup> Oukli, N.; Comesse, S.; Chafi, N.; Oulyadi, H.; Daïch, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1459.

## 2.5 Síntese de tetrazóis 1H-5-substituídos via reação de cicloadição [2+3] entre nitrilas orgânicas e azida de sódio

Os primeiros relatos de obtenção de compostos tetrazólicos em laboratório ocorreram a partir do ano de 1885, ainda durante o século XIX. Nesse ano, Bladin<sup>91</sup> realizou as primeiras reações de cicloadição intermolecular entre cianetos orgânicos e azida de sódio sob condições térmicas. De forma semelhante, no ano de 1932, von Braun e Keller<sup>92</sup> relataram a síntese de tetrazóis através da reação entre o ácido hidrazóico (HN<sub>3</sub>) e nitrilas. Em ambos os casos, o mecanismo proposto para a formação do anel tetrazólico envolveu uma cicloadição 1,3-dipolar concertada,<sup>93</sup> também designada de cicloadição [2+3] entre o grupo nitrila e a azida. Segundo este mecanismo, o grupo nitrila atua como um dipolarófilo e a azida como uma espécie 1,3-dipolar (Esquema 48).<sup>94</sup>

### Esquema 48



Desde então, a metodologia mais empregada na obtenção de tetrazóis 1H-5-substituídos consiste na realização de reações de cicloadição [2+3] entre nitrilas e íons azida (N<sub>3</sub><sup>-</sup>), sendo a azida de sódio (NaN<sub>3</sub>) a principal fonte desses íons.<sup>95</sup> A maioria das reações de cicloadição requer o emprego de catalisadores como, por exemplo, sais de metais que atuam como ácidos de Lewis, e são conduzidas sob

<sup>91</sup> Badlin, J. A. *Ber.* **1885**, *18*, 2907.

<sup>92</sup> (a) von Braun, J.; Keller, W. *Ber.* **1932**, *65*, 1677. (b) Herbst, R. M.; Froberger, C. F. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1050.

<sup>93</sup> Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291.

<sup>94</sup> Koldobskii, G. I., Ostrovskii, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 797.

<sup>95</sup> (a) Wittenberger, S. J. *Org. Prep. Proced. Intl.* **1994**, *26*, 499. (b) Dunica, J. V.; Pierce, M. E.; Santella, J. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395. (c) Curran, D. P.; Halida, S.; Kim, S. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8997. (d) Kumar, A.; Narayanan, R.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4462.

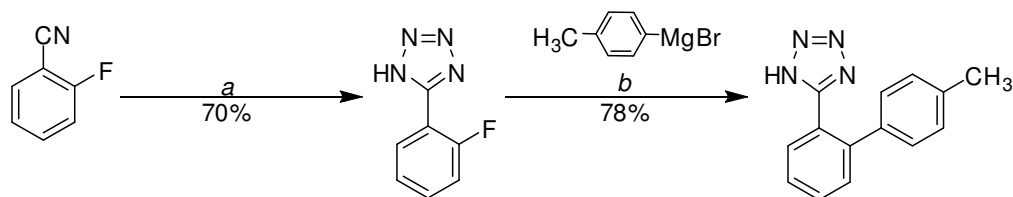
aquecimento, visto que em poucos casos reações deste tipo demonstraram eficiência quando realizadas sob temperaturas menores que 100 °C.<sup>96</sup>

Devido ao grande número de trabalhos encontrados na literatura que fazem uso desta metodologia para a síntese de tetrazóis 1*H*-5-substituídos, nesta seção serão abordados apenas alguns trabalhos considerados mais relevantes e que exemplificam a reação de cicloadição [2+3] entre nitrilas e azida de sódio.

Um desses trabalhos foi o proposto por Russel e Murray<sup>97</sup> em 1993, o qual apresentou uma nova metodologia para a síntese do composto 5-(4'-metilbifenil-2-il)-1*H*-tetrazol pertencente à classe dos tetrazóis bifenílicos estericamente impedidos e conhecidos por atuarem como anti-hipertensivos.

O método aplicado envolveu a reação entre a 2-fluorbenzonitrila, disponível comercialmente, e azida de sódio (NaN<sub>3</sub>) empregando ácido acético e refluxo em *n*-butanol por 48 horas (Esquema 49). O produto formado, 5-(2-fluorfenil)-1*H*-tetrazol foi facilmente isolado e convertido no composto desejado através de reação de substituição nucleofílica aromática com brometo de *p*-toluilmagnésio em dimetoxietano (DME). Anteriormente o composto desejado havia sido sintetizado através de metodologias que empregavam diversos passos de reação e reagentes altamente tóxicos (azidas de alquilestanho).<sup>98</sup>

#### Esquema 49



**Condições de reação:** **a-** 1) NaN<sub>3</sub>, AcOH, BuOH, refluxo, N<sub>2</sub> (atm.), 24 h.; 2) Segunda adição de todos os reagentes, 24 h. **b-** Brometo de *p*-toluilmagnésio em Et<sub>2</sub>O (1,0 M), dimetoxietano (DME), N<sub>2</sub> (atm.), refluxo, 16h.

Em 2001, Demko e Sharpless<sup>99</sup> apresentaram um procedimento seguro e inovador para a síntese de tetrazóis 1*H*-5-substituídos. Esses compostos foram facilmente sintetizados através da reação de cicloadição [2+3] entre azida de sódio e

<sup>96</sup> Porter, T. C.; Smalley, K. K.; Teguche, M.; Purwood, B. *Synthesis* **1997**, 773.

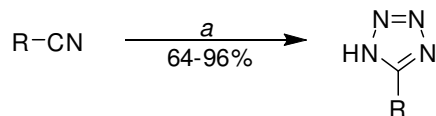
<sup>97</sup> Russel, R. K.; Murray, W. V. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5023.

<sup>98</sup> Duncia, J. V.; Pierce, M. E.; Santella, J. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2395.

<sup>99</sup> Demko, K. B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7945.

nitrilas utilizando brometo de zinco como catalisador e água como solvente (Esquema 50).

### Esquema 50



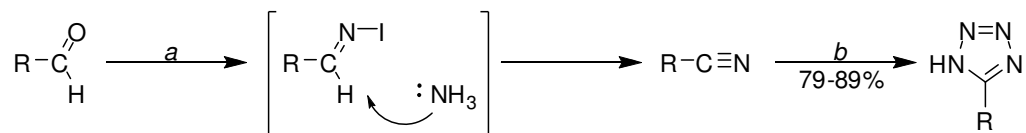
**R=** -Me, -C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, -Ph, -SMe, -SBn, -N(Me)<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, piridin-2-il, -CH<sub>2</sub>(OH)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

**Condição de reação: a-** NaN<sub>3</sub> (1,1 equiv.), ZnBr<sub>2</sub> (1,0 equiv.), H<sub>2</sub>O, refluxo, 24 h.

Quando comparado com a maioria dos métodos encontrados na literatura, os quais costumavam empregar azidas de estanho ou silício, fortes ácidos de Lewis ou meio ácido nas reações, a metodologia proposta por Demko e Sharpless apresentou vantagens como, por exemplo, o uso da água em substituição a solventes orgânicos, o emprego de sais de zinco em substituição a outros metais, os quais costumam ser caros e tóxicos, e a utilização de condições reacionais não ácidas, o que dificulta a formação do ácido hidrazóico (HN<sub>3</sub>), gás extremamente tóxico e explosivo.

Shie e Fang<sup>100</sup> (2003) sintetizaram tetrazóis 1*H*-5-substituídos aplicando uma metodologia *one pot* onde aldeídos foram utilizados como reagentes de partida. Inicialmente, os aldeídos foram transformados em nitrilas empregando solução aquosa de amônia e iodo (I<sub>2</sub>) como agente oxidante. Essa reação ocorreu em tempos relativamente pequenos via intermediário *N*-iodo aldimina, fornecendo a nitrila correspondente. A formação dos tetrazóis ocorreu com subsequente adição de azida de sódio e brometo de zinco (ZnBr<sub>2</sub>). Os compostos foram isolados com simples filtração do meio aquoso, sendo obtidos em bons rendimentos (Esquema 51).

### Esquema 51



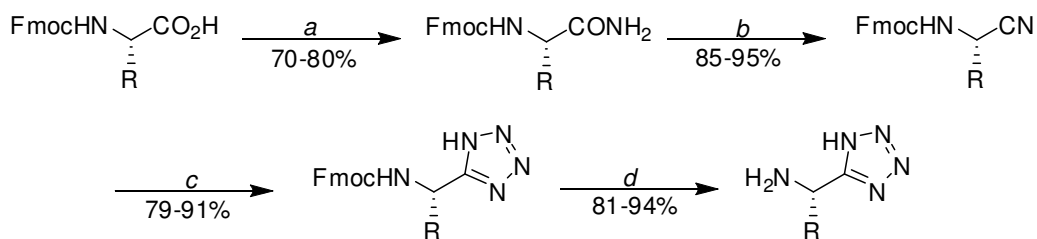
**R=** -Ph, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-furil, 2-tienil, piridin-2-il, -CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

**Condições de reação: a-** I<sub>2</sub>, NH<sub>3(aq)</sub>, t.a., 1 h. **b-** NaN<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, refluxo, 48 h.

<sup>100</sup> Shie, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1158.

Em 2007, Sureshbabu e col.<sup>101</sup> propuseram uma eficiente síntese de tetrazóis 1*H*-5-substituídos análogos de aminoácidos através da transformação da função ácido carboxílico de vários aminoácidos *N*-Fmoc-protégidos. Inicialmente, os aminoácidos foram transformados em aminoamidas utilizando di-*t*-butilpirocarbonato [(Boc)<sub>2</sub>O] em piridina.<sup>102</sup> Essas amidas foram desidratadas empregando anidrido trifluoroacético e piridina para formar aminonitrilas, as quais foram submetidas à reação de cicloadição [2+3] utilizando metodologia proposta por Demko e Sharpless para a síntese de tetrazóis. A desproteção do grupo amino foi realizada com dietilamina (Esquema 52).

### Esquema 52



Aminoácidos utilizados: Gly, Ala, Val, Ile, Phe, Ser(OBz), *D*-Phg, *L*-Phg, Met, Pro, Asp(OBz), Glu(OBz).

**Condições de reação:** **a-** (Boc)<sub>2</sub>O, py, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, t.a., 5 h. **b-** (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Py, THF, 0°C, 3 h. **c-** NaN<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O/2-propanol, 80°C, 16 h. **d-** (Et)<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,5

Em 2009 e 2010, diversos trabalhos em que os autores fazem uso de diferentes catalisadores na reação de cicloadição [2+3] entre nitrilas e azida de sódio foram publicados. Um resumo das metodologias empregadas em cada trabalho, os catalisadores utilizados em cada metodologia e os rendimentos dos produtos obtidos em comum nos trabalhos é apresentado na Tabela 1.

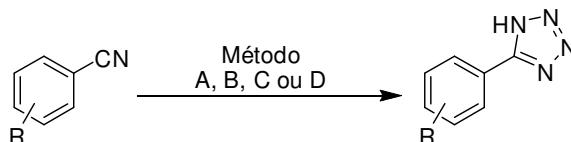
Como observado na Tabela 1, todos os catalisadores empregados na síntese dos tetrazóis 1*H*-5-substituídos através da aplicação dos Métodos A, B, C e D demonstraram ser eficientes na catálise heterogênea das reações de cicloadição entre nitrilas e azida de sódio. Entretanto, efetuando-se uma comparação entre os rendimentos obtidos para cada produto nos diferentes métodos, observa-se que as reações efetuadas através do método D, o qual utilizou nanoesferas mesoporosas de sulfeto de zinco (MZNSS) como agente catalítico, demonstrou ser mais eficiente

<sup>101</sup> Sureshbabu, V. V.; Venkataramanarao, R.; Naik, S. A.; Chennakrishnareddy, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7038.

<sup>102</sup> Pozdnev, V. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7115.

em comparação com os demais métodos, visto a obtenção dos compostos com rendimentos muito próximos a 100%.

**Tabela 1:** Metodologias empregadas<sup>[a]</sup> e rendimentos obtidos na catálise heterogênea de reações de cicloadição [2+3] entre nitrilas e azidas.



R	Método <sup>[a]</sup>	Catalisador	Rendimento (%)
H	A	Cloreto de ferro-dióxido de silício: FeCl <sub>3</sub> -SiO <sub>2</sub>	79
	B	Trióxido de antimônio: Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	86
	C	Diacetato de ferro: Fe(OAc) <sub>2</sub>	56
	D	Nanoesferas mesoporosas de ZnS: MZNSS	96
4-Cl	A	Cloreto de ferro-dióxido de silício: FeCl <sub>3</sub> -SiO <sub>2</sub>	77
	B	Trióxido de antimônio: Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	87
	C	Diacetato de ferro: Fe(OAc) <sub>2</sub>	70
	D	Nanoesferas mesoporosas de ZnS: MZNSS	98
4-NO <sub>2</sub>	A	Cloreto de ferro-dióxido de silício: FeCl <sub>3</sub> -SiO <sub>2</sub>	81
	B	Trióxido de antimônio: Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	[b]
	C	Diacetato de ferro: Fe(OAc) <sub>2</sub>	96
	D	Nanoesferas mesoporosas de ZnS: MZNSS	93
4-Me	A	Cloreto de ferro-dióxido de silício: FeCl <sub>3</sub> -SiO <sub>2</sub>	78
	B	Trióxido de antimônio: Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	86
	C	Diacetato de ferro: Fe(OAc) <sub>2</sub>	57
	D	Nanoesferas mesoporosas de ZnS: MZNSS	99

<sup>[a]</sup>**Métodos:** **A-** Nitrila (1,0 equiv.), NaN<sub>3</sub> (1,5 equiv.), FeCl<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub> (20 mol%), DMF, 120 °C, 20 h.<sup>103</sup> **B-** Nitrila (1,0 equiv.), NaN<sub>3</sub> (2,0 equiv.), Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mol%), DMF, 120 °C, 8 h.<sup>104</sup> **C-** Nitrila (1,0 equiv.), TMSN<sub>3</sub> (1,5 equiv.), Fe(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), DMF/MeOH (9:1), 80 °C, 24 h.<sup>105</sup> **D-** Nitrila (1,0 equiv.), NaN<sub>3</sub> (2,08 equiv.), MZNSS (0,05 g), DMF, 120 °C, 36 h.<sup>106</sup> [b] Composto não sintetizado através do Método B.

<sup>103</sup> Nasrollahzadeh, M.; Bayat, Y.; Habibi, D.; Moshae, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4435.

<sup>104</sup> Venkateshwarlu, G.; Rajanna, K. C.; Saiprakash, P. K. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 426.

<sup>105</sup> Bonnamour, J.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4543.

<sup>106</sup> Lang, L.; Li, B.; Liu, W.; Jiang, L.; Xu, Z.; Yin, G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 448.



***APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS***

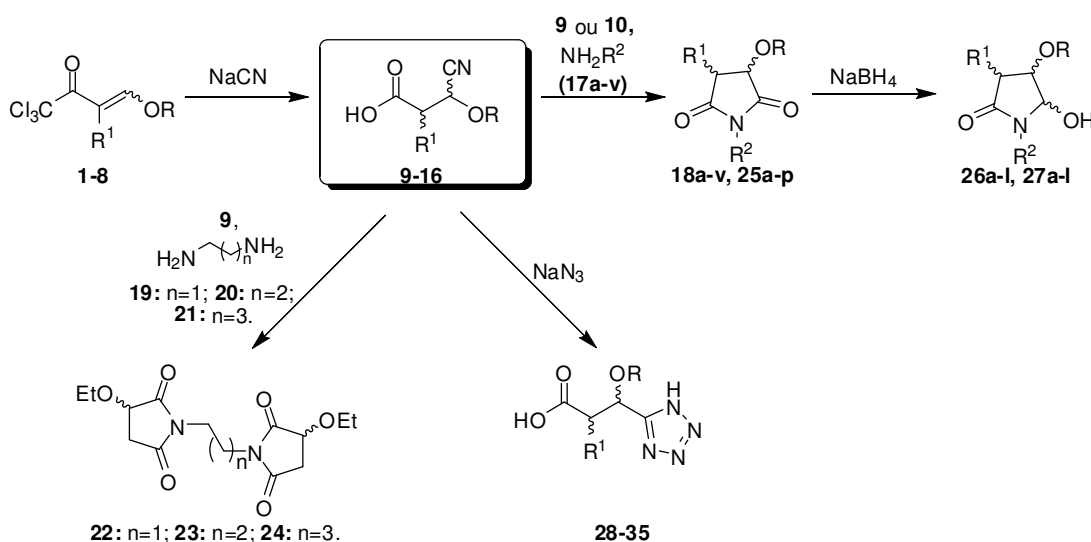
---

### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

O Esquema 53 apresenta as rotas reacionais efetuadas e os principais reagentes empregados na obtenção das succinimidas, pirrolidin-2-onas, tetrazóis 1*H*-5-substituídos e seus precursores, bem como a numeração atribuída a cada composto.

Esquema 53



Compostos								
	1, 9, 18, 26, 28	2, 10, 25, 27, 29	3, 11, 30	4, 12, 31	5, 13, 32	6, 14, 33	7, 15, 34	8, 16, 3
<b>R</b>	Et			Et	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>s</i> -Bu	<i>s</i> -Bu
<b>R<sup>1</sup></b>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Me	H	Me	H	Me

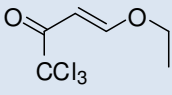
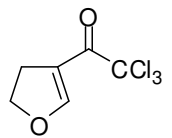
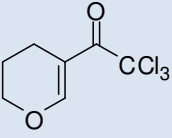
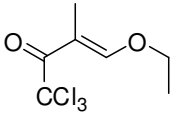
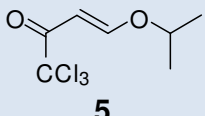
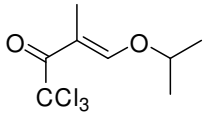
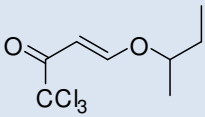
  

Compostos	R <sup>2</sup>	Compostos	R <sup>2</sup>
17, 18, 25, 26, 27		17, 18, 25, 26, 27	
<b>a</b>	-CH <sub>2</sub> -2-Py	<b>l</b>	alil
<b>b</b>	-CH <sub>2</sub> -3-Py	<b>m</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> -4-Py	<b>n</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH
<b>d</b>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>o</b>	-CH <sub>2</sub> CH(OH)Me
<b>e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>p</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)Et
<b>f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>q</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>i</i> -Pr
<b>g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	<b>r</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>i</i> -Bu
<b>h</b>	Me	<b>s</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>s</i> -Bu
<b>i</b>	Et	<b>t</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>j</b>	Pr	<b>u</b>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
<b>k</b>	<i>i</i> -Pr	<b>v</b>	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>

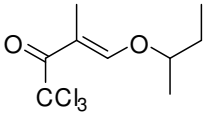
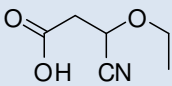
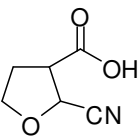
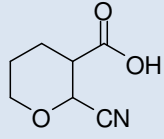
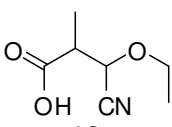
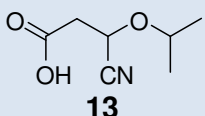
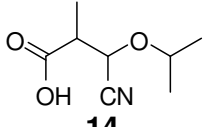
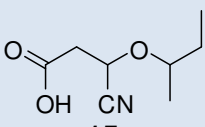
## 3.1.1 Nomenclatura dos compostos

A Tabela 2 apresenta a nomenclatura e a estrutura química dos compostos inéditos sintetizados neste trabalho, bem como de seus precursores  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas e ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos.

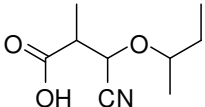
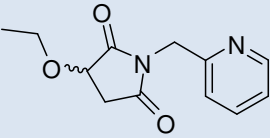
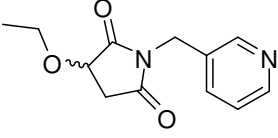
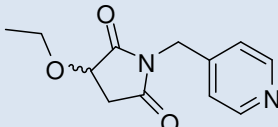
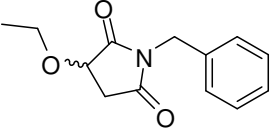
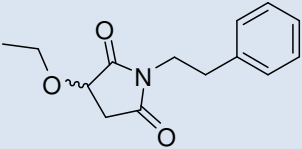
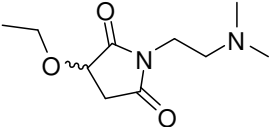
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados.

Composto	Nomenclatura
 <p><b>1</b></p>	1,1,1-Tricloro-4-etoxibut-3-en-2-ona
 <p><b>2</b></p>	4-Tricloroacetil-2,3-diidrofurano
 <p><b>3</b></p>	5-Tricloroacetil-3,4-diidro-2H-pirano
 <p><b>4</b></p>	1,1,1-Tricloro-4-etóxi-3-metilbut-3-en-2-ona
 <p><b>5</b></p>	1,1,1-Tricloro-4-(2-propóxi)but-3-en-2-ona
 <p><b>6</b></p>	1,1,1-Tricloro-3-metil-4-(2-propóxi)but-3-en-2-ona
 <p><b>7</b></p>	4-(2-Butóxi)-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona

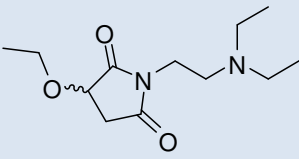
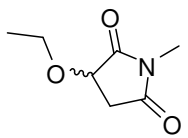
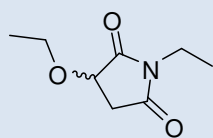
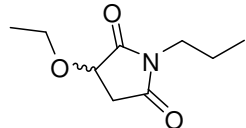
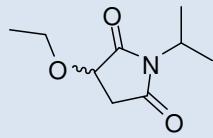
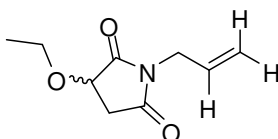
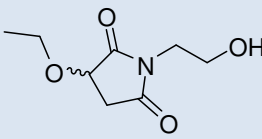
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <p><b>8</b></p>	4-(2-Butóxi)-1,1,1-tricloro-3-metilbut-3-en-2-ona
 <p><b>9</b></p>	Ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico
 <p><b>10</b></p>	Ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico
 <p><b>11</b></p>	Ácido 2-cianotetraidro-2H-piran-3-óico
 <p><b>12</b></p>	Ácido 3-ciano-3-etóxi-2-metilpropanóico
 <p><b>13</b></p>	Ácido 3-ciano-3-(2-propóxi)propanóico
 <p><b>14</b></p>	Ácido 3-ciano-2-metil-3-(2-propóxi)propanóico
 <p><b>15</b></p>	Ácido 3-(2-butóxi)-3-cianopropanóico

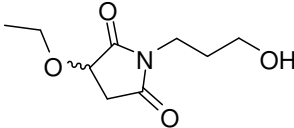
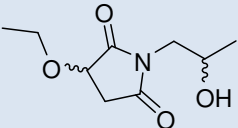
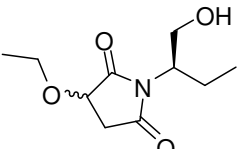
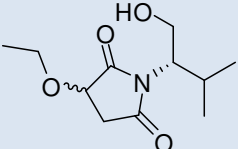
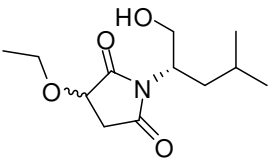
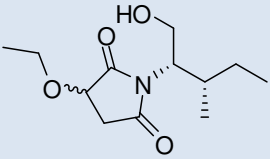
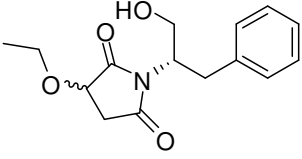
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <b>16</b>	Ácido 3-(2-butóxi)-3-ciano-2-metilpropanóico
 <b>18a</b>	3-Etóxi-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidina-2,5-diona
 <b>18b</b>	3-Etóxi-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidina-2,5-diona
 <b>18c</b>	3-Etóxi-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidina-2,5-diona
 <b>18d</b>	3-Etóxi-1-(fenilmetil)pirrolidina-2,5-diona
 <b>18e</b>	3-Etóxi-1-(2-feniletil)pirrolidina-2,5-diona
 <b>18f</b>	3-Etóxi-1-(2-dimetilaminoetil)pirrolidina-2,5-diona

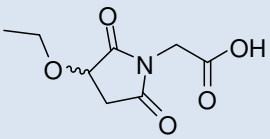
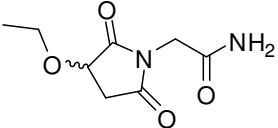
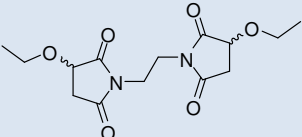
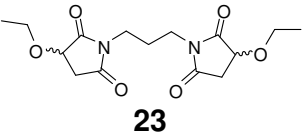
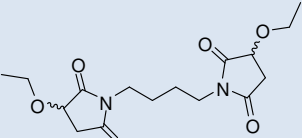
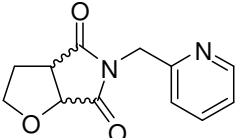
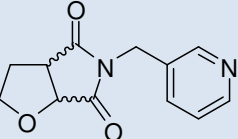
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <b>18g</b>	1-(2-Dietilaminoetil)-3-etoxipirrolidina-2,5-diona
 <b>18h</b>	3-Etóxi-1-metilpirrolidina-2,5-diona
 <b>18i</b>	1-Etil-3-etoxipirrolidina-2,5-diona
 <b>18j</b>	3-Etóxi-1-(prop-1-il)pirrolidina-2,5-diona
 <b>18k</b>	3-Etóxi-1-(prop-2-il)propilpirrolidina-2,5-diona
 <b>18l</b>	3-Etóxi-1-(prop-2-en-1-il)pirrolidina-2,5-diona
 <b>18m</b>	3-Etóxi-1-(2-hidroxietil)pirrolidina-2,5-diona

**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

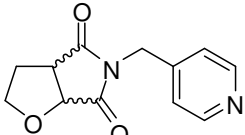
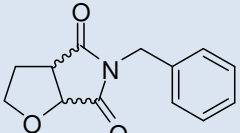
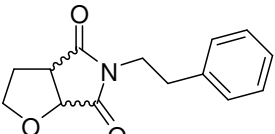
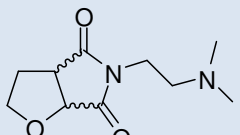
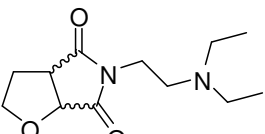
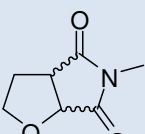
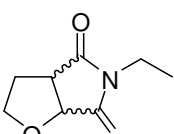
Composto	Nomenclatura
 <p><b>18n</b></p>	3-Etóxi-1-(3-hidroxiampil)pirrolidina-2,5-diona
 <p><b>18o</b></p>	3-Etóxi-1-(2-hidroxiampil-1-il)pirrolidina-2,5-diona
 <p><b>18p</b></p>	3-Etóxi-1-[( <i>R</i> )-1-hidroxibutan-2-il]pirrolidina-2,5-diona
 <p><b>18q</b></p>	3-Etóxi-1-[(2 <i>S</i> )-1-hidróxi-3-metilbutan-2-il]pirrolidina-2,5-diona
 <p><b>18r</b></p>	3-Etóxi-1-[(2 <i>S</i> )-1-hidróxi-4-metilpentan-2-il]pirrolidina-2,5-diona
 <p><b>18s</b></p>	3-Etóxi-1-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1-hidróxi-3-metilpentan-2-il]pirrolidina-2,5-diona
 <p><b>18t</b></p>	3-Etóxi-1-[(2 <i>S</i> )-3-fenil-1-hidroxiopropan-2-il]pirrolidina-2,5-diona

**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

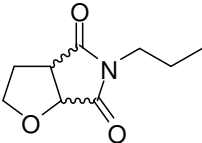
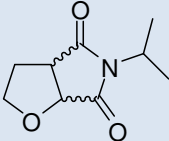
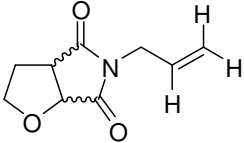
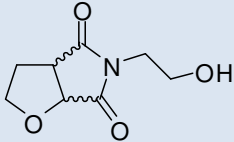
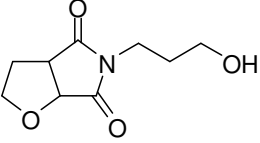
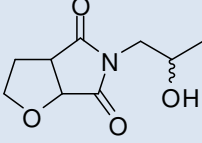
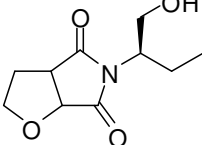
Composto	Nomenclatura
 <p><b>18u</b></p>	Ácido 2-(3-etóxi-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etanóico
 <p><b>18v</b></p>	2-(3-Etóxi-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etanamida
 <p><b>22</b></p>	1,1'-(Etano-1,2-diil)bis(3-etoxipirrolidina-2,5-diona)
 <p><b>23</b></p>	1,1'-(Propano-1,3-diil)bis(3-etoxipirrolidina-2,5-diona)
 <p><b>24</b></p>	1,1'-(Butano-1,4-diil)bis(3-etoxipirrolidina-2,5-diona)
 <p><b>25a</b></p>	5-(Piridin-2-ilmetil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5H-pirrol-4,6-diona
 <p><b>25b</b></p>	5-(Piridin-3-ilmetil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5H-pirrol-4,6-diona



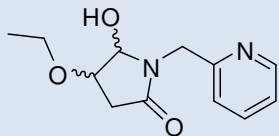
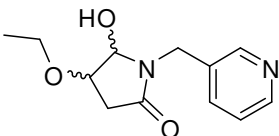
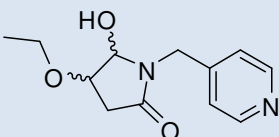
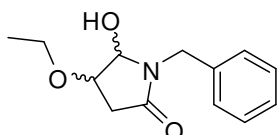
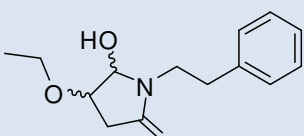
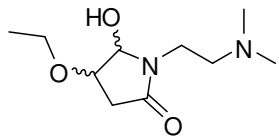
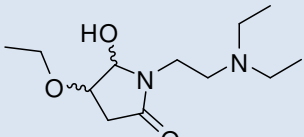
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <b>25c</b>	5-(Piridin-4-ilmetil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <b>25d</b>	5-(1-Fenilmetil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <b>25e</b>	5-(2-Feniletíl)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <b>25f</b>	5-(2-Dimetilaminoetil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <b>25g</b>	5-(2-Dietilaminoetil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <b>25h</b>	5-Metil-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <b>25i</b>	5-Etil-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona

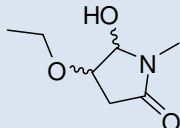
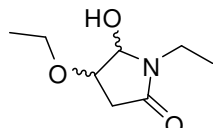
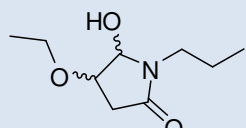
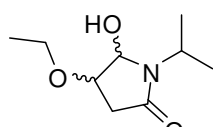
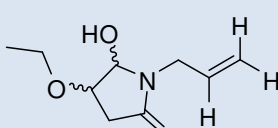
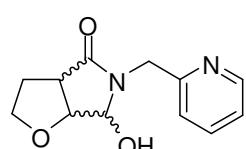
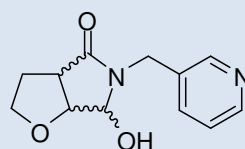
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <p><b>25j</b></p>	5-(Prop-1-il)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <p><b>25k</b></p>	5-(Prop-2-il)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <p><b>25l</b></p>	5-(Prop-2-en-1-il)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <p><b>25m</b></p>	5-(2-Hidroxietil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <p><b>25n</b></p>	5-(3-Hidroxipropil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <p><b>25o</b></p>	5-(2-Hidroxiprop-1-il)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona
 <p><b>25p</b></p>	5-[( <i>R</i> )-1-Hidroxibutan-2-il]-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4,6-diona

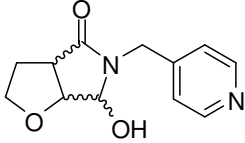
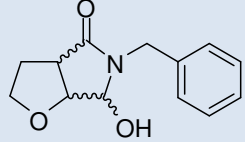
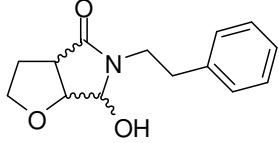
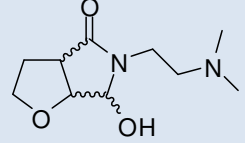
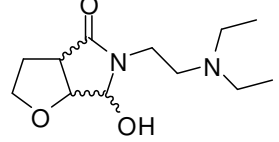
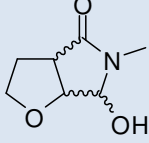
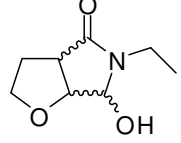
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <p><b>26a</b></p>	4-Etóxi-5-hidróxi-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-2-ona
 <p><b>26b</b></p>	4-Etóxi-5-hidróxi-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-2-ona
 <p><b>26c</b></p>	4-Etóxi-5-hidróxi-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-ona
 <p><b>26d</b></p>	4-Etóxi-1-(1-fenilmetil)-5-hidroxipirrolidin-2-ona
 <p><b>26e</b></p>	4-Etóxi-1-(2-feniletil)-5-hidroxipirrolidin-2-ona
 <p><b>26f</b></p>	4-Etóxi-5-hidróxi-1-(2-dimetilaminoetil)pirrolidin-2-ona
 <p><b>26g</b></p>	1-(2-Dietilaminoetil)-4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-ona

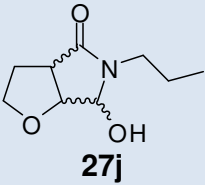
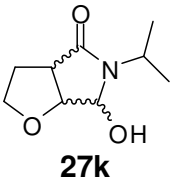
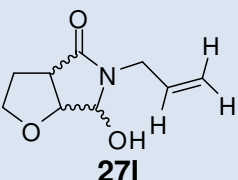
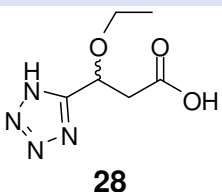
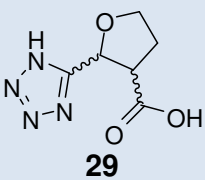
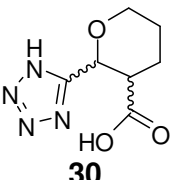
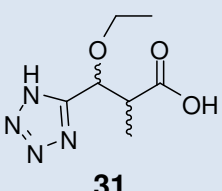
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <p><b>26h</b></p>	4-Etóxi-5-hidróxi-1-metilpirrolidin-2-ona
 <p><b>26i</b></p>	1-Etil-4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-ona
 <p><b>26j</b></p>	4-Etóxi-5-hidróxi-1-(prop-1-il)pirrolidin-2-ona
 <p><b>26k</b></p>	4-Etóxi-5-hidróxi-1-(prop-2-il)pirrolidin-2-ona
 <p><b>26l</b></p>	4-Etóxi-5-hidróxi-1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona
 <p><b>27a</b></p>	6-Hidróxi-5-(piridin-2-ilmetil)-3,3a,6,6a-tetraidro-2H-furo[2,3-c]-5H-pirrol-4-ona
 <p><b>27b</b></p>	6-Hidróxi-5-(piridin-3-ilmetil)-3,3a,6,6a-tetraidro-2H-furo[2,3-c]-5H-pirrol-4-ona

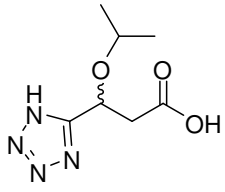
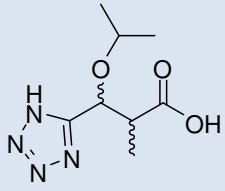
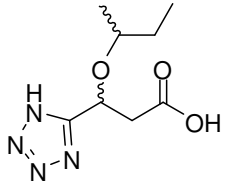
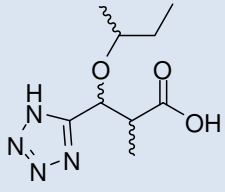
**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <p style="text-align: center;"><b>27c</b></p>	6-Hidróxi-5-(piridin-4-ilmetil)-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p style="text-align: center;"><b>27d</b></p>	5-(1-Fenilmetil)-6-hidróxi-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p style="text-align: center;"><b>27e</b></p>	5-(2-Feniletíl)-6-hidróxi-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p style="text-align: center;"><b>27f</b></p>	6-Hidróxi-5-(2-dimetilaminoetil)-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p style="text-align: center;"><b>27g</b></p>	5-(2-Dietilaminoetil)-6-hidróxi-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p style="text-align: center;"><b>27h</b></p>	6-Hidróxi-5-metil-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p style="text-align: center;"><b>27i</b></p>	5-Etil-6-Hidróxi-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i> ]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona

**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <p><b>27j</b></p>	6-Hidróxi-5-(prop-1-il)-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p><b>27k</b></p>	6-Hidróxi-5-(prop-2-il)-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p><b>27l</b></p>	6-Hidróxi-5-(prop-2-en-1-il)-3,3a,6,6a-tetraidro-2 <i>H</i> -furo[2,3-c]-5 <i>H</i> -pirrol-4-ona
 <p><b>28</b></p>	Ácido 3-etóxi-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóico
 <p><b>29</b></p>	Ácido 2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)tetraidrofuran-3-carboxílico
 <p><b>30</b></p>	Ácido 2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-3-carboxílico
 <p><b>31</b></p>	Ácido 3-etóxi-2-metil-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóico

**Tabela 2:** Estrutura química e nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Nomenclatura
 <p><b>32</b></p>	Ácido 3-(2-propóxi)-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóico
 <p><b>33</b></p>	Ácido 2-metil-3-(2-propóxi)-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóico
 <p><b>34</b></p>	Ácido 3-(2-butóxi)-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóico
 <p><b>35</b></p>	Ácido 3-(2-butóxi)-2-metil-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propanóico

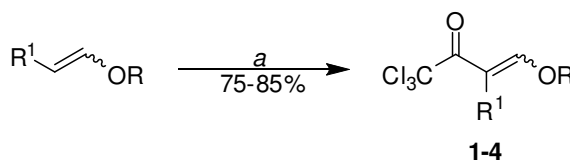
### 3.2 Síntese dos precursores e reagentes empregados nas reações de ciclização apresentadas no Esquema 53

#### 3.2.1 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas **1-4**

A síntese das  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas **1-4** foi realizada conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.<sup>26a</sup> e Martins e col.<sup>26c</sup> Resumidamente, esses compostos foram obtidos através de reações de acilação de quatro enol éteres com cloreto de tricloroacetila na presença de piridina. As enonas **1-4** foram

purificadas por meio de destilação à pressão reduzida, sendo obtidas em bons rendimentos (Esquema 54).

#### Esquema 54



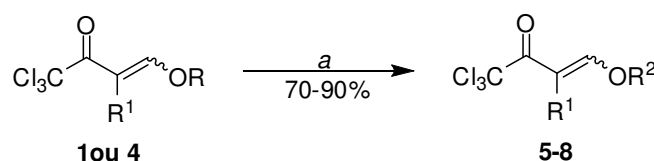
	Compostos			
	1	2	3	4
R	Et			Et
R <sup>1</sup>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me

**Condição de reação:** a- Cloreto de tricloroacetila (Cl<sub>3</sub>CCOCl), Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-25 °C, 16 h.

#### 3.2.2 Síntese das β-alcoxivinil triclorometil cetonas 5-8

As enonas 5-8 foram obtidas através de reações de *trans*-eterificação das enonas 1 e 4. Os produtos de *trans*-eterificação 5-8 formaram-se por substituição do grupo etoxila, presente nas cetonas de partida, por isopropoxila e secbutoxila, utilizando para este fim, os alcoóis isopropanol e secbutanol. As reações foram realizadas empregando-se quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico e um excesso dos alcoóis (10 mL : 5,0 mmóis da enona), segundo procedimento já conhecido<sup>30</sup> (Esquema 55).

#### Esquema 55



	Compostos					
	1	4	5	6	7	8
R(R <sup>2</sup> )	Et	Et	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>s</i> -Bu	<i>s</i> -Bu
R <sup>1</sup>	H	Me	H	Me	H	Me

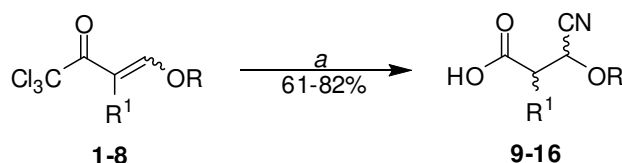
**Condição de reação:** a- 1) R<sup>2</sup>OH, *p*-TsOH, t.a., 30 min.; 2) refluxo, 30 min.



### 3.2.3 Síntese dos ácidos $\beta$ -cianocarboxílicos **9-16**

Os ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos **9-16** foram sintetizados segundo metodologia publicada por Zanatta e col.<sup>45</sup> Resumidamente, esses compostos foram obtidos quando as enonas **1-8** foram submetidas à reação com cianeto de sódio (NaCN) em meio aquoso (Esquema 56). As reações foram realizadas empregando-se um excesso de 2 : 1 de cianeto de sódio, o qual foi adicionado à mistura reacional em duas frações com intervalo de 30 minutos entre as adições.

#### Esquema 56



		Compostos							
	<b>1, 9</b>	<b>2, 10</b>	<b>3, 11</b>	<b>4, 12</b>	<b>5, 13</b>	<b>6, 14</b>	<b>7, 15</b>	<b>8, 16</b>	
<b>R</b>	Et			Et	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>s</i> -Bu	<i>s</i> -Bu	
<b>R<sup>1</sup></b>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	H	Me	H	Me	

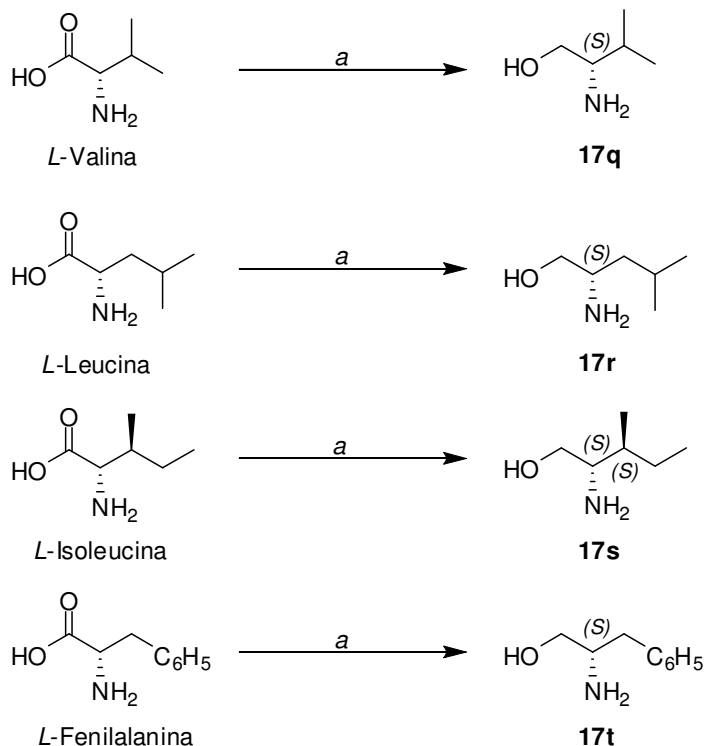
**Condição de reação: a-** 1) NaCN (1,0 equiv.), H<sub>2</sub>O, THF, t.a., 30 min.; 2) NaCN (1,0 equiv.), H<sub>2</sub>O, t.a., 1-6 h.

### 3.2.4 Síntese dos aminoalcoóis **17q-t**

Entre os nucleófilos de nitrogênio utilizados nas reações de ciclização com os ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos, a maioria encontra-se disponível comercialmente, não sendo necessária sua síntese. No entanto, os aminoalcoóis **17q-t** foram sintetizados no laboratório através da redução da carboxila dos aminoácidos *L*-valina, *L*-leucina, *L*-isoleucina e *L*-fenilalanina, respectivamente, empregando metodologia descrita por McKennon e col.<sup>107</sup> Como apresenta o Esquema 57, esses aminoalcoóis foram obtidos em bons rendimentos quando submetidos à reação com boridreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) e iodo (I<sub>2</sub>) sob refluxo de tetraidrofurano (THF).

<sup>107</sup> McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.

## Esquema 57



**Condição de reação: a-** 1) NaBH<sub>4</sub> (2,4 equiv.), I<sub>2</sub> (1,0 equiv.), THF, 0°C, 0,5 h.; 2) refluxo, 18 h; 3) MeOH, t.a., 0,5 h.; 4) KOH (20%), agitação, t.a., 4 h.

### 3.3 Reações de ciclização dos ácidos 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** e 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10** com aminas e aminoalcoóis

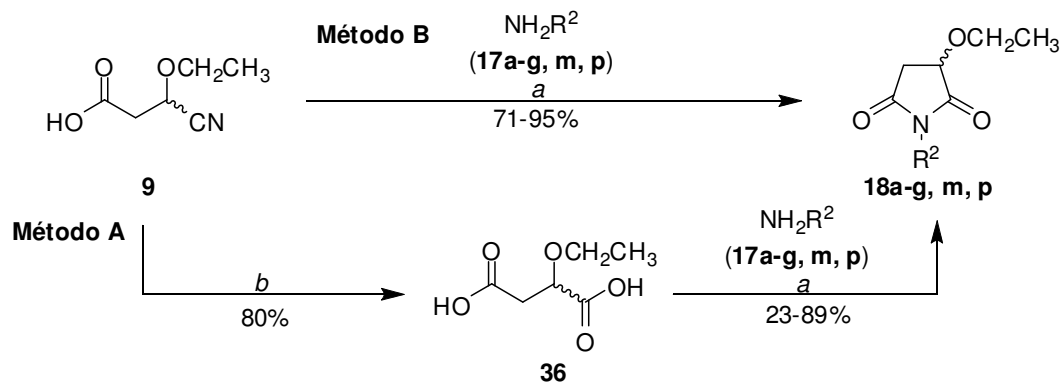
Embora as reações de ciclização para formar succinimidas, a princípio, pudessem ser realizadas com toda a série de ácidos β-cianocarboxílicos **9-16**, os ácidos 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** e 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10** foram os selecionados para serem empregados nessas reações pelo fato de serem obtidos em sua forma racêmica, quando sintetizados. Como resultado, um menor número de estereoisômeros succinimídicos seria obtido quando estes ácidos fossem empregados como precursores nas reações de ciclização com as aminas e aminoalcoóis **17a-v**, quando comparado com os produtos obtidos pelo emprego da maioria dos demais ácidos β-cianocarboxílicos da série, os quais costumam ser obtidos como misturas diastereoisoméricas. Desta forma, o emprego dos ácidos β-cianocarboxílicos **9** e **10** nas reações de ciclização evitaria a obtenção de misturas

estereoisoméricas complexas e de difícil identificação dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13.

### 3.3.1 Síntese das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v**

Como descrito na revisão bibliográfica desta tese, uma das principais metodologias de obtenção de succinimidas baseia-se na realização de reações de ciclização entre ácidos succínicos e aminas em meio aquoso. De forma geral, essas reações são realizadas empregando-se temperaturas relativamente altas (180-220 °C) aplicadas após a destilação da água empregada na reação.<sup>66-68</sup> Desta forma, como ponto de partida para o estabelecimento das condições reacionais para a síntese das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v** propostas neste trabalho, efetuou-se um estudo preliminar onde dois métodos distintos (A e B) foram propostos para a obtenção desses compostos (Esquema 58).

#### Esquema 58



$\text{R}^2 =$  -CH<sub>2</sub>-2-Py (**17a**), -CH<sub>2</sub>-3-Py (**17b**), -CH<sub>2</sub>-4-Py (**17c**), -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**17d**), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**17e**), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (**17f**), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> (**17g**), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**17m**), -CH(CH<sub>2</sub>OH)Et (**17p**).

**Condições de reação:** *a*- 1) H<sub>2</sub>O - aquecimento com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180 °C, 1,5 h. *b*- H<sub>2</sub>O, HCl, refluxo, 2 h.

O Método A, o primeiro a ser testado para a síntese dos produtos desejados, foi baseado na realização de reações de ciclização entre o ácido 2-etoxisuccínico **36**<sup>108</sup> e algumas aminas e aminoalcoóis selecionados (**17a-g, m, p**). Desta forma foi necessária a síntese prévia do ácido **36**, efetuando-se a hidrólise ácida do grupo

<sup>108</sup> Silva, F. M. *Dissertação de Mestrado* – Programa de Pós Graduação em Química – Universidade Federal de Santa Maria, 2007.

nitrila do ácido precursor 3-etóxi-3-cianopropanóico **9**. Já o Método B envolveu a realização da reação de ciclização direta entre o ácido 3-etóxi-3-cianopropanóico **9** com as amina e aminoalcoóis selecionados (**17a-g, m, p**) (Esquema 58).

Durante a realização dos testes foi verificado que ambos os Métodos A e B foram eficientes para a síntese das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-g, m, p**. No entanto, a análise dos rendimentos obtidos na síntese dos compostos desejados por ambos os métodos mostrou que para a maioria dos produtos sintetizados, o Método B proporcionou um maior rendimento para as reações de ciclização, melhor visualizado quando feita uma comparação deste método com os rendimentos globais obtidos para o Método A (Tabela 3).

O Método B também demonstrou ser mais eficaz que o Método A por proporcionar a formação dos produtos desejados em apenas um passo reacional sem que houvesse a necessidade de síntese do intermediário ácido 2-etoxisuccínico **36**. Visto as vantagens descritas, o Método B foi o escolhido como padrão para a realização das reações de ciclização entre os ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos **9** ou **10** e os diferentes nucleófilos nitrogenados para a síntese de *N*-alquil(aril)succinimidas.

**Tabela 3:** Rendimentos obtidos para as *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas (**18a-g, m, p**) sintetizadas através dos Métodos A e B.

Nucleófilo (amina/aminoálcool)	Substituinte (R <sup>2</sup> )	Produto	Rendimento (%) <sup>[a]</sup>	
			Método A <sup>[b]</sup>	Método B <sup>[c]</sup>
<b>17a</b>	-CH <sub>2</sub> -2-Py	<b>18a</b>	79 (63)	75
<b>17b</b>	-CH <sub>2</sub> -3-Py	<b>18b</b>	88 (70)	95
<b>17c</b>	-CH <sub>2</sub> -4-Py	<b>18c</b>	53 (42)	73
<b>17d</b>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>18d</b>	79 (63)	83
<b>17e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>18e</b>	89 (71)	81
<b>17f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>18f</b>	63 (50)	79
<b>17g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	<b>18g</b>	70 (56)	71
<b>17m</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	<b>18m</b>	23 (18)	72
<b>17p</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)Et	<b>18p</b>	68 (54)	88

<sup>[a]</sup>Rendimento do produto isolado; <sup>[b]</sup>**Método A:** Síntese do ácido 2-etoxibutanodióico **36** e subsequente reação com os nucleófilos **17a-g, m, p**. Entre parênteses é indicado o rendimento global deste método. <sup>[c]</sup> **Método B:** Reação de ciclização direta entre o ácido 3-ciano-3-etóxi propanóico **9** e os nucleófilos **17a-g, m, p**.

Contudo, durante a aplicação do Método B, ou seja, durante a realização das reações de ciclização propostas neste trabalho entre o ácido 3-etóxi-3-cianopropanóico **9** com a série de nucleófilos nitrogenados **17a-v**, foi observado que a condição de reação empregada no Método B, a qual foi baseada no aquecimento dos reagentes com destilação simultânea da água seguido de aquecimento da mistura reacional resultante a 180°C por 1,5 h, não foi eficaz quando utilizados alguns nucleófilos nitrogenados.

Mais tarde, foi verificado que as reações de obtenção das 3-etoxisuccinimidas **18a-v** que falharam foram as realizadas na presença dos nucleófilos **17h-l**, os quais representam aminas alquílicas de ponto de ebulição menores ou próximos a temperatura de ebulição da água. Através dessa observação, foi possível detectar a possível causa da ineficiência da condição de reação utilizada no Método B quando empregados os nucleófilos **17h-l** na síntese das 3-etoxisuccinimidas **18h-l**; nesses casos, os nucleófilos estariam sendo destilados juntamente com a água antes que a reação de ciclização se completasse.

Desta forma, foram realizados alguns testes reacionais extras com a finalidade de se encontrar uma alternativa que demonstrasse eficiência para a síntese das 3-etoxisuccinimidas **18h-l**.

Em um dos testes realizados, algumas reações empregando os nucleófilos **17h-l** foram realizadas substituindo a destilação da água e o aquecimento da mistura reacional a temperatura de 180°C, por temperatura de refluxo (100°C) por 1,5 horas, porém foi verificado que a temperatura de refluxo da água não foi suficiente para promover a formação dos respectivos produtos succinimídicos **18h-l**. Nesses casos houve a recuperação dos reagentes de partida.

Tendo em vista as evidências de que reações de ciclização deste tipo costumam ocorrer sob temperaturas elevadas, a condição de reação ideal para a síntese das 3-etoxisuccinimidas **18h-l** deveria promover o aquecimento dos reagentes com temperatura do banho de óleo a 180°C, como aplicada na condição de reação utilizada no Método B, no entanto, deveria ser encontrada uma alternativa que possibilitasse a permanência das aminas **17h-l** no meio reacional mesmo quando aplicadas temperaturas próximas a 180°C. Neste contexto, uma alternativa encontrada foi realizar as reações de ciclização entre o ácido 3-etóxi-3-cianopropanóico **9** com as aminas **17h-l** em um tubo selado.

Neste teste reacional os reagentes foram pesados e adicionados em um tubo selado, solubilizados em quantidade mínima de clorofórmio e aquecidos a temperatura de 180 °C (temperatura do banho de óleo) durante 90 minutos. Essa modificação realizada no Método B foi eficiente para a síntese das 3-etoxisuccinimidas **18h-l**.

Logo, neste trabalho, as aminas e aminoalcoóis que apresentaram temperatura de ebulição maior ou igual à temperatura de ebulição da água, ou seja, os nucleófilos **17a-g** e **17m-v**, foram reagidos com o ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** aplicando-se a condição de reação inicialmente proposta pelo Método B, a qual envolveu o aquecimento dos reagentes com destilação simultânea da água seguido do aquecimento da mistura reacional resultante a 180 °C por 1,5 h, visto que, após a destilação da água, os nucleófilos citados permaneceriam na mistura reacional promovendo a ciclização. Contudo, os nucleófilos **17h-l** foram reagidos com o ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** através da aplicação do Método B realizando-se as modificações necessárias, neste caso os produtos **18h-l** foram obtidos quando as reações foram realizadas em um tubo selado empregando quantidade mínima de clorofórmio para solubilização dos reagentes.

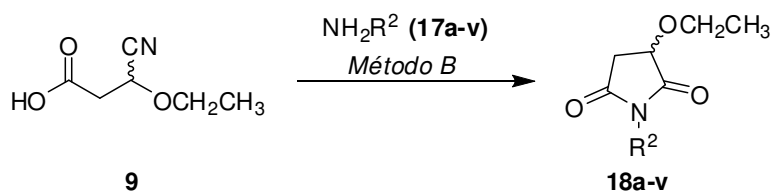
O Esquema 59 apresenta a síntese da nova série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v** empregando o Método B como padrão para as reações de ciclização do ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** com as aminas primárias **17a-l**, os aminoalcoóis **17m-t**, o aminoácido glicina **17u** e seu derivado glicinamida **17v**.

Detalhadamente, as reações demonstradas no Esquema 59 foram realizadas da seguinte forma: As *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-g** e **18m-v** foram sintetizadas empregando-se a proporção molar 1 : 1 do ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** e do nucleófilo desejado. Inicialmente o ácido  $\beta$ -cianocarboxílico foi pesado, solubilizado em água e adicionado ao balão de reação já contendo quantidade exata do nucleófilo. Ao balão de reação foi acoplada uma coluna para destilação simples, sendo este aquecido progressivamente sob banho de óleo e agitação até que ocorresse a destilação da água (~140 °C). Após a destilação da água, a temperatura do banho de óleo foi elevada a 180 °C, sendo a reação mantida sob essa temperatura por 90 minutos.

As *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18h-l** também foram sintetizadas através do emprego de quantidades equimolares do ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** e do nucleófilo de escolha **17h-l**. Nesse caso o ácido  $\beta$ -cianocarboxílico **9** foi pesado,

solubilizado em quantidade mínima de clorofórmio para promover a solubilização dos reagentes e adicionado ao tubo selado já contendo quantidade exata da amina. O tubo selado foi então aquecido progressivamente sob agitação até que a temperatura de 180°C fosse atingida no banho de óleo, permanecendo a esta temperatura por 90 minutos.

### Esquema 59



Compostos 17, 18	R <sup>2</sup>	Compostos 17, 18	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	-CH <sub>2</sub> -2-Py	<b>l</b>	alil
<b>b</b>	-CH <sub>2</sub> -3-Py	<b>m</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> -4-Py	<b>n</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH
<b>d</b>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>o</b>	-CH <sub>2</sub> CH(OH)Me
<b>e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>p</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)Et
<b>f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>q</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>i</i> -Pr
<b>g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	<b>r</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>i</i> -Bu
<b>h</b>	Me	<b>s</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>s</i> -Bu
<b>i</b>	Et	<b>t</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>j</b>	Pr	<b>u</b>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
<b>k</b>	<i>i</i> -Pr	<b>v</b>	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>

**Condições de reação: Método B** - 1) Nucleófilo (1,0 mmol), H<sub>2</sub>O (2,0 mL) - aquecimento dos reagentes com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180°C, 1,5 h., quando utilizados os nucleófilos **17a-g** e **17m-v** nas reações de ciclização, ou: Nucleófilo (1,0 mmol), CHCl<sub>3</sub> (1,0 mL), tubo selado, 180°C, 1,5 h., quando utilizados os nucleófilos **17h-l** nas reações de ciclização.

Os produtos foram obtidos após o tempo de reação de 90 minutos, quando então, o óleo escuro e viscoso restante no balão da reação ou no tubo selado, foi solubilizado em clorofórmio, seco com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporado sob vácuo. A etapa de solubilização, em clorofórmio, do óleo resultante da reação, foi considerada como uma forma de purificação dos produtos obtidos, visto que nem todo óleo foi solúvel neste solvente. O restante do óleo (porção insolúvel em clorofórmio) apenas foi solúvel em metanol, porém o material isolado desta forma, não pode ser identificado, segundo a análise dos espectros de RMN <sup>1</sup>H.

Os produtos **18a-v** foram obtidos sem a necessidade de extração, em bons rendimentos e com elevado grau de pureza. Contudo, foi necessário efetuar uma

purificação extra dos compostos **18q-t**. Esses compostos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e solução 50% clorofórmio / 50% acetato de etila como fase móvel. A maioria dos demais compostos da série não precisou ser purificada por cromatografia, porém, quando necessário, a purificação foi realizada empregando clorofórmio como fase móvel.

Com exceção da succinimida 2-(3-etóxi-2,5-dioxopirrolidin-1-il)metilamida **18v**, a qual foi isolada como um sólido branco de ponto de fusão na faixa de 103-107°C, os demais compostos desta série foram obtidos como óleos de coloração marrom ou amarela.

O mecanismo proposto para a formação das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v** encontra-se descrito na seção 3.3.4, página 99 desta tese, e apresenta, como passo fundamental de síntese, a pirólise do respectivo sal de ácido carboxílico formado pela reação inicial entre o ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** e o nucleófilo empregado na reação.

A Tabela 4 descreve as condições de reação empregadas e os rendimentos obtidos para as reações de ciclização do ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** com os nucleófilos **17a-v**.

**Tabela 4:** Condições de reação empregadas e rendimentos obtidos para a série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v**.

Nucleófilo	Substituinte (R <sup>2</sup> )	Método de reação	Produto	Rendimento (%)
<b>17a</b>	-CH <sub>2</sub> -2-Py	B <sup>[a]</sup>	<b>18a</b>	75 <sup>[c]</sup>
<b>17b</b>	-CH <sub>2</sub> -3-Py	B <sup>[a]</sup>	<b>18b</b>	78 <sup>[c]</sup>
<b>17c</b>	-CH <sub>2</sub> -4-Py	B <sup>[a]</sup>	<b>18c</b>	90 <sup>[c]</sup>
<b>17d</b>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>18d</b>	83 <sup>[c]</sup>
<b>17e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>18e</b>	81 <sup>[c]</sup>
<b>17f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>18f</b>	67 <sup>[c]</sup>
<b>17g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>18g</b>	71 <sup>[c]</sup>
<b>17h</b>	Me	B <sup>[b]</sup>	<b>18h</b>	81 <sup>[c]</sup>
<b>17i</b>	Et	B <sup>[b]</sup>	<b>18i</b>	81 <sup>[c]</sup>
<b>17j</b>	Pr	B <sup>[b]</sup>	<b>18j</b>	93 <sup>[c]</sup>



**Tabela 4:** Condições de reação empregadas e rendimentos obtidos para a série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v** (continuação).

Nucleófilo	Substituinte (R <sup>2</sup> )	Método de reação	Produto	Rendimento (%)
<b>17k</b>	<i>i</i> -Pr	B <sup>[b]</sup>	<b>18k</b>	94 <sup>[c]</sup>
<b>17l</b>	Alil	B <sup>[b]</sup>	<b>18l</b>	71 <sup>[c]</sup>
<b>17m</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	B <sup>[a]</sup>	<b>18m</b>	71 <sup>[c]</sup>
<b>17n</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	B <sup>[a]</sup>	<b>18n</b>	92 <sup>[c]</sup>
<b>17o</b>	-CH <sub>2</sub> CH(OH)Me	B <sup>[a]</sup>	<b>18o</b>	76 <sup>[c]</sup>
<b>17p</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)Et	B <sup>[a]</sup>	<b>18p</b>	88 <sup>[c]</sup>
<b>17q</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>i</i> -Pr	B <sup>[a]</sup>	<b>18q</b>	84 <sup>[d]</sup>
<b>17r</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>i</i> -Bu	B <sup>[a]</sup>	<b>18r</b>	51 <sup>[d]</sup>
<b>17s</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH) <i>s</i> -Bu	B <sup>[a]</sup>	<b>18s</b>	60 <sup>[d]</sup>
<b>17t</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>18t</b>	77 <sup>[d]</sup>
<b>17u</b>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	B <sup>[a]</sup>	<b>18u</b>	89 <sup>[c]</sup>
<b>17v</b>	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>18v</b>	56 <sup>[d]</sup>

<sup>[a]</sup>**Método B:** 1) Ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico (1,0 mmol), nucleófilo (1,0 mmol), H<sub>2</sub>O (2,0 mL) - aquecimento dos reagentes com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180 °C, 1,5 h., empregado na síntese dos compostos **18a-g** e **18m-v**. <sup>[b]</sup>**Método B:** Ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico (1,0 mmol), nucleófilo (1,0 mmol), CHCl<sub>3</sub> (1,0 mL), tubo selado, 180 °C, 1,5 h., empregado na síntese dos compostos **18h-l**. <sup>[c]</sup>Rendimento do produto isolado <sup>[d]</sup>Rendimento do produto após purificação extra em coluna cromatográfica.

A maioria das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas foi obtida como um racemato de seus enantiômeros (*3R*) e (*3S*), sendo que os compostos **18o-t** apresentaram-se como uma mistura diastereoisomérica devido à presença de centros estereogênicos no substituinte R<sup>2</sup>. Entre esses compostos, o produto **18o** foi obtido como uma mistura de dois pares de enantiômeros por conter em sua estrutura dois carbonos estereogênicos de configuração absoluta indefinida. Para os compostos **18p-t** foram obtidos apenas dois diastereoisômeros diferentes. A menor quantidade de isômeros para esses compostos é justificada pelo fato de que os compostos **18p-t** apresentarem apenas um centro estereogênico de configuração indefinida, sendo este o carbono C<sup>3</sup> do anel succinimídico.

Todos os compostos da série *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v** foram identificados através da análise de dados obtidos por experimentos de Ressonância

Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ), Carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS), sendo a pureza dos produtos confirmada por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) ou Análise Elementar C, H, N.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os dados obtidos para cada composto nos experimentos de GC-MS (EI ou CI), HRMS e RMN ( $^1\text{H}$ ) e ( $^{13}\text{C}$ ).

**Tabela 5:** Fórmula Molecular / Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e AE para a série de 3-etóxisuccinimidas **18a-v**.

Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> <i>m/z</i> (M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> ) ou AE <sup>[c]</sup>
<b>18a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 234,1004	<b>EI:</b> 190 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 162 (4); 135 (38); 93 (47). <b>CI:</b> 235 (MH <sup>+</sup> , 100), 263 (10).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 235.1082 Encontrado: 235.1087
<b>18b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 234,1004	<b>EI:</b> 190 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 162 (4); 135 (18); 92 (57); 72 (29).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 235.1082 Encontrado: 235.1079
<b>18c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 234,1004	<b>EI:</b> 190 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 161 (10); 135 (7); 92 (9); 72 (22), 55 (11).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 235.1082 Encontrado: 235.1080
<b>18d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 233,1052	<b>EI:</b> 233 (M <sup>+</sup> , 3); 189 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 132 (100); 91 (100); 55 (54).	Calc. para C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 234.1130 Encontrado: 234.1127
<b>18e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 247,1208	<b>EI:</b> 247 (M <sup>+</sup> , 1); 203 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 104 (100); 71 (10); 55 (14). <b>CI:</b> 248 (MH <sup>+</sup> , 100), 276 (14).	Calc. para C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 248.1286 Encontrado: 248.1287
<b>18f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 214,1317	<b>EI:</b> 214 (M <sup>+</sup> , 4); 71 (6); 58 (100).	Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 215.1395 Encontrado: 215.1393
<b>18g</b>	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 242,1630	<b>EI:</b> 242 (M <sup>+</sup> , 3); 124 (5); 86 (100); 58 (13).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 243.1708 Encontrado: 243.1700
<b>18h</b>	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> 157,0739	<b>EI:</b> 156 (M <sup>-</sup> -H, 5); 113 (M <sup>+</sup> -45, 4); 85 (33); 57 (100).	Calc. para C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 158.0817 Encontrado: 158.0819
<b>18i</b>	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 171,0895	<b>EI:</b> 171 (M <sup>-</sup> -H, 15); 127 (MH <sup>+</sup> - 45, 100); 99 (18); 84 (12); 72 (27); 55 (29).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 172.0973 Encontrado: 172.0971

**Tabela 5:** Fórmula Molecular / Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e AE para a série de 3-etóxisuccinimidas **18a-v** (continuação).

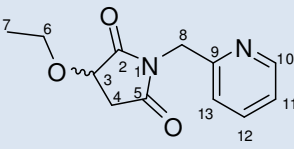
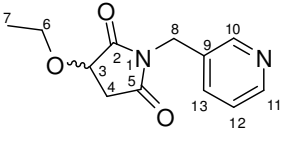
Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> <i>m/z</i> (M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> ) ou AE <sup>[c]</sup>
<b>18j</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 185,1052	<b>EI:</b> 186 (MH <sup>+</sup> , 1); 141 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 112 (22); 99 (15); 84 (14); 72 (24); 55 (16).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 186.1130 Encontrado: 186.1131
<b>18k</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 185,1052	<b>EI:</b> 186 (MH <sup>+</sup> , 1); 141 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 99 (81); 72 (38); 55 (14).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 186.1130 Encontrado: 186.1126
<b>18l</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 183,0895	<b>EI:</b> 182 (M <sup>-</sup> -H, 1); 139 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 111 (10); 72 (26); 55 (32).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 184.0973 Encontrado: 184.0976
<b>18m</b>	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 187,0845	<b>EI:</b> 143 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 116 (10); 97 (27); 55 (43).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 188.0923 Encontrado: 188.0926
<b>18n</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 201,1001	<b>EI:</b> 202 (MH <sup>+</sup> , 1); 157 (MH <sup>+</sup> -45, 67); 139 (100); 111 (62); 72 (52); 55 (56).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 202.1079 Encontrado: 202.1078
<b>18o</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 201,1001	<b>EI:</b> 186 (M <sup>+</sup> -15, 2); 157 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 111 (96); 85 (23); 55 (81).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 202.1079 Encontrado: 202.1084
<b>18p</b>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 215,1158	<b>EI:</b> 216 (MH <sup>+</sup> , 1); 171 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 153 (30); 116 (27); 98 (24); 72 (39); 55 (52).	Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 216.1236 Encontrado: 216.1238
<b>18q</b>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> 229,1314	<b>EI:</b> 185 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 167 (27); 144 (47); 116 (35); 98 (43); 55 (54).	Calc. para C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 230.1392 Encontrado: 230.1389
<b>18r</b>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> 243,1471	<b>EI:</b> 244 (MH <sup>+</sup> , 4); 199 (MH <sup>+</sup> -45, 49); 143 (78); 55 (100). <b>CI:</b> 244 (MH <sup>+</sup> , 100), 272 (14).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 244.1549 Encontrado: 244.1549
<b>18s</b>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> 243,1471	<b>EI:</b> 244 (MH <sup>+</sup> , 1); 199 (MH <sup>+</sup> -45, 65); 144 (100); 55 (46). <b>CI:</b> 244 (MH <sup>+</sup> , 100), 272 (15).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 244.1549 Encontrado: 244.1550
<b>18t</b>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> 277,1314	<b>EI:</b> 278 (MH <sup>+</sup> , 4); 233 (MH <sup>+</sup> -45, 9); 134 (84); 91 (100); 55 (32). <b>CI:</b> 278 (MH <sup>+</sup> , 76), 306 (13).	Calc. para C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 278.1392 Encontrado: 278.1394

**Tabela 5:** Fórmula Molecular / Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e AE para a série de 3-etóxisuccinimidas **18a-v** (continuação).

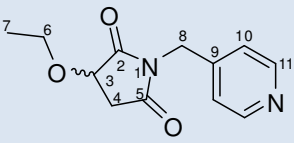
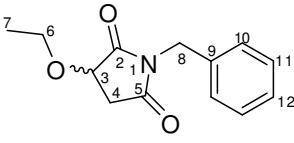
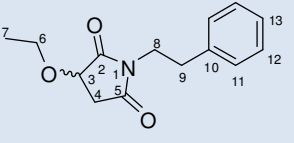
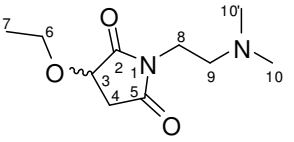
Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> m/z(M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI (m/z) ou AE <sup>[c]</sup>
<b>18u</b>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> 201,0637	EI: 202 (MH <sup>+</sup> , 2); 157 (MH <sup>+</sup> -45, 42); 111 (100); 55 (87). CI: CI: 202 (MH <sup>+</sup> , 47), 230 (5).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>5</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 202.0715 Encontrado: 202.0722
<b>18v</b>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 200,0797	EI: 156 (MH <sup>+</sup> -45, 90); 139 (82); 111 (100); 72 (29); 55 (51). CI: 201 (MH <sup>+</sup> , 64), 241 (8).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> : C:48.00, H:6.04, N:13.99 <sup>[c]</sup> Encontrado: C:48.23, H:6.23, N:13.70 <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup>EI: Impacto de elétrons 70 eV <sup>[b]</sup>CI: Ionização química. <sup>[c]</sup>Análise Elementar expressa em % de C, H e N, respectivamente.

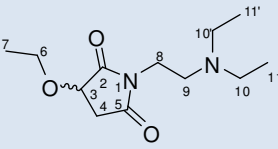
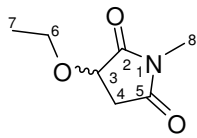
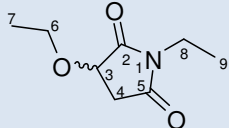
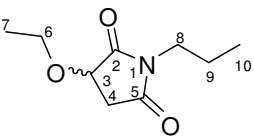
**Tabela 6:** Dados dos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para os produtos **18a-v** da série de N-alkil(aril)-3-etoxisuccinimidas.

Composto	RMN <sup>1</sup> H: δ (multiplicidade, nº H, J, identificação)	RMN <sup>13</sup> C: δ (identificação)
 <p><b>18a</b></p>	1,26 (t, 3H, $J_{H7-H6} = 7,0$ , H-7); 2,73 (dd, 1H, $J_{H4-H4'} = 18,2$ , $J_{H4-H3} = 4,4$ , H-4); 3,12 (dd, 1H, $J_{H4'-H4} = 18,3$ , $J_{H4'-H3} = 8,2$ , H-4'); 3,63-3,78 (m, 1H, H-6); 3,95-4,10 (m, 1H, H-6'); 4,43 (dd, 1H, $J_{H3-H4'} = 8,1$ , $J_{H3-H4} = 4,4$ , H-3); 4,83 (s, 2H, H-8); 7,14-7,26 (m, 2H, H-11, H-13); 7,64 (td, 1H, $J_{H12-H11}$ , $H_{13} = 7,8$ , $J_{H12-H10} = 1,8$ , H-12); 8,51 (d, 1H, $J_{H10-H11} = 4,8$ , H-10). <sup>[a]</sup>	15,1 (C-7); 36,3 (C-4); 43,2 (C-8); 66,9 (C-6); 73,4 (C-3); 121,8 (C-11); 122,5 (C-13); 136,6 (C-12); 149,5 (C-10); 154,1 (C-9); 174,0 (C-2); 175,7 (C-5). <sup>[c]</sup>
 <p><b>18b</b></p>	1,24 (t, 3H, $J_{H7-H6} = 7,2$ , H-7); 2,65 (dd, 1H, $J_{H4-H4'} = 18,0$ , $J_{H4-H3} = 4,4$ , H-4); 3,03 (dd, 1H, $J_{H4'-H4} = 18,4$ , $J_{H4'-H3} = 8,0$ , H-4'); 3,64-3,72 (m, 1H, H-6); 3,95-4,02 (m, 1H, H-6'); 4,32 (dd, 1H, $J_{H3-H4'} = 8,4$ , $J_{H3-H4} = 4,0$ , H-3); 4,66 (s, 2H, H-8); 7,24-7,27 (m, 1H, H-12); 7,71 (dt, 1H, $J_{H13-H12} = 7,6$ , $J_{H13-H10}$ , $H_{11} = 2,4$ , H-13); 8,53 (d, 1H, $J_{H11-H12} = 6,4$ , H-11); 8,63 (s, 1H, H-10). <sup>[b]</sup>	15,0 (C-7); 36,3 (C-4); 39,7 (C-8); 67,1 (C-6); 73,2 (C-3); 123,5 (C-12); 131,1 (C-9); 136,7 (C-13); 149,4 (C-11); 150,1 (C-10); 173,7 (C-2); 175,3 (C-5). <sup>[c]</sup>

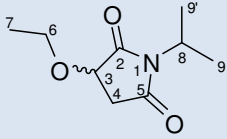
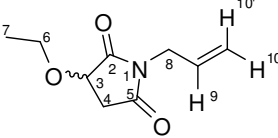
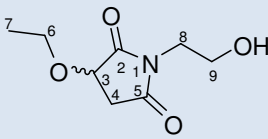
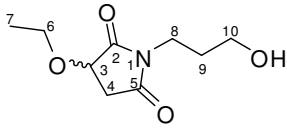
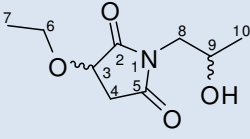
**Tabela 6:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **18a-v** da série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>18c</b></p>	<p>1,25 (m, 3H, <math>J_{\text{H7-H6}} = 7,0</math>, H-7); 2,69 (dd, 1H, <math>J_{\text{H4-H4'}} = 18,2</math>, <math>J_{\text{H4-H3}} = 4,2</math>, H-4); 3,07 (dd, 1H, <math>J_{\text{H4'-H4}} = 18,1</math>, <math>J_{\text{H4'-H3}} = 8,2</math>, H-4'); 3,62-3,77 (m, 1H, H-6); 3,93-4,08 (m, 1H, H-6'); 4,36 (dd, 1H, <math>J_{\text{H3-H4'}} = 7,9</math>, <math>J_{\text{H3-H4}} = 4,2</math>, H-3); 4,65 (s, 2H, H-8); 7,24 (d, 2H, <math>J_{\text{H10-H11}} = 6,0</math>, H-10); 8,56 (d, 2H, <math>J_{\text{H11-H10}} = 6,0</math>, H-11).<sup>[a]</sup></p>	<p>15,0 (C-7); 36,3 (C-4); 41,0 (C-8); 67,1 (C-6); 73,2 (C-3); 123,2 (C-10); 143,7 (C-9); 150,1 (C-11); 173,6 (C-2); 175,3 (C-5).<sup>[c]</sup></p>
 <p><b>18d</b></p>	<p>1,23 (t, 3H, <math>J_{\text{H7-H6}} = 6,8</math>, H-7); 2,63 (dd, 1H, <math>J_{\text{H4-H4'}} = 18,4</math>, <math>J_{\text{H4-H3}} = 4,0</math>, H-4); 3,00 (dd, 1H, <math>J_{\text{H4'-H4}} = 18,0</math>, <math>J_{\text{H4'-H3}} = 8,4</math>, H-4'); 3,63-3,71 (m, 1H, H-6); 3,95-4,02 (m, 1H, H-6'); 4,29 (dd, 1H, <math>J_{\text{H3-H4'}} = 8,4</math>, <math>J_{\text{H3-H4}} = 4,0</math>, H-3); 4,65 (s, 2H, H-8); 7,26-7,38 (m, 5H, H-10, H-11, H-12).<sup>[b]</sup></p>	<p>15,0 (C-7); 36,2 (C-4); 42,2 (C-8); 66,9 (C-6); 73,2 (C-3); 127,9 (C-12); 128,6 (C-10); 128,7 (C-11); 135,3 (C-9); 173,9 (C-2); 175,6 (C-5).<sup>[d]</sup></p>
 <p><b>18e</b></p>	<p>1,23 (t, 3H, <math>J_{\text{H7-H6}} = 7,2</math>, H-7); 2,57 (dd, 1H, <math>J_{\text{H4-H4'}} = 18,0</math>, <math>J_{\text{H4-H3}} = 4,4</math>, H-4); 2,87-2,97 (m, 3H, H-9, H-4'); 3,60-3,67 (m, 1H, H-6); 3,74 (t, 2H, <math>J_{\text{H8-H9}} = 8,0</math>, H-8); 3,90-3,98 (m, 1H, H-6'); 4,23 (dd, 1H, <math>J_{\text{H3-H4'}} = 8,0</math>, <math>J_{\text{H3-H4}} = 4,0</math>, H-3); 7,19-7,31 (m, 5H, H-11, H-12, H-13).<sup>[b]</sup></p>	<p>15,0 (C-7); 33,3 (C-9); 36,1 (C-4); 39,6 (C-8); 66,7 (C-6); 73,0 (C-3); 126,6 (C-13); 128,6 (C-11); 128,7 (C-12); 137,5 (C-10); 174,0 (C-2); 175,6 (C-5).<sup>[d]</sup></p>
 <p><b>18f</b></p>	<p>1,25 (t, 3H, <math>J_{\text{H7-H6}} = 7,2</math>, H-7); 2,25 (s, 6H, H-10, H-10'); 2,51 (t, 2H, <math>J_{\text{H9-H8}} = 6,4</math>, H-9); 2,62 (dd, 1H, <math>J_{\text{H4-H4'}} = 18,0</math>, <math>J_{\text{H4-H3}} = 4,4</math>, H-4); 3,02 (dd, 1H, <math>J_{\text{H4'-H4}} = 18,0</math>, <math>J_{\text{H4'-H3}} = 8,0</math>, H-4'); 3,63 (t, 2H, <math>J_{\text{H8-H9}} = 6,4</math>, H-8); 3,65-3,72 (m, 1H, H-6); 3,95-4,03 (m, 1H, H-6'); 4,33 (dd, 1H, <math>J_{\text{H3-H4'}} = 8,4</math>, <math>J_{\text{H3-H4}} = 4,0</math>, H-3).<sup>[b]</sup></p>	<p>15,1 (C-7); 36,2 (C-4); 36,4 (C-8); 45,3 (C-10, C-10'); 56,0 (C-9); 66,8 (C-6); 73,2 (C-3); 174,3 (C-2); 176,0 (C-5).<sup>[d]</sup></p>

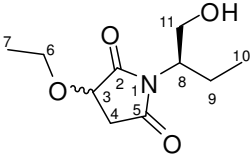
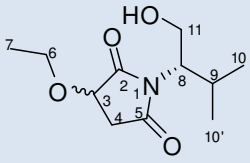
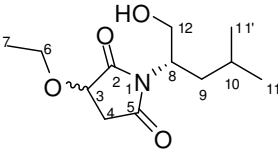
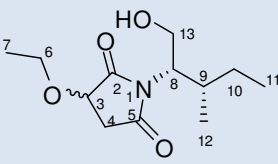
**Tabela 6:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **18a-v** da série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>18g</b></p>	<p>1,01 (t, 6H, <math>J_{H11-H10} = 7,2</math>, H-11, H-11'); 1,25 (t, 3H, <math>J_{H7-H6} = 7,2</math>, H-7); 2,54-2,67 (m, 7H, H-10, H-10', H-4, H-9); 3,02 (dd, 1H, <math>J_{H4'-H4} = 18,0</math>, <math>J_{H4'-H3} = 8,0</math>, H-4'); 3,61 (t, 2H, <math>J_{H8-H9} = 6,8</math>, H-8); 3,65-3,72 (m, 1H, H-6); 3,95-4,03 (m, 1H, H-6'); 4,32 (dd, 1H, <math>J_{H3-H4'} = 8,4</math>, <math>J_{H3-H4} = 4,0</math>, H-3).<sup>[b]</sup></p>	<p>11,9 (C-11, C-11'); 15,1 (C-7); 36,2 (C-9); 36,5 (C-4); 47,0 (C-10, C-10'); 49,2 (C-8); 66,8 (C-6); 73,2 (C-3); 174,2 (C-2); 175,9 (C-5).<sup>[d]</sup></p>
 <p><b>18h</b></p>	<p>1,25 (t, 3H, <math>J_{H7-H6} = 7,2</math>, H-7); 2,63 (dd, 1H, <math>J_{H4-H4'} = 18,4</math>, <math>J_{H4-H3} = 4,0</math>, H-4); 3,00 (s, 3H, H-8); 3,02 (dd, 1H, <math>J_{H4'-H4} = 18,0</math>, <math>J_{H4'-H3} = 8,4</math>, H-4'); 3,65-3,73 (m, 1H, H-6); 3,96-4,03 (m, 1H, H-6'); 4,31 (dd, 1H, <math>J_{H3-H4'} = 8,0</math>, <math>J_{H3-H4} = 4,0</math>, H-3).<sup>[b]</sup></p>	<p>15,0 (C-7); 24,5 (C-8); 36,2 (C-4); 66,8 (C-6); 73,2 (C-3); 174,3 (C-2); 175,9 (C-5).<sup>[d]</sup></p>
 <p><b>18i</b></p>	<p>1,18 (t, 3H, <math>J_{H9-H8} = 7,2</math>, H-9); 1,26 (t, 3H, <math>J_{H7-H6} = 7,2</math>, H-7); 2,62 (dd, 1H, <math>J_{H4-H4'} = 18,2</math>, <math>J_{H4-H3} = 4,2</math>, H-4); 3,00 (dd, 1H, <math>J_{H4'-H4} = 18,0</math>, <math>J_{H4'-H3} = 8,2</math>, H-4'); 3,57 (q, <math>J_{H8-H9} = 7,2</math>, H-8); 3,62-3,76 (m, 1H, H-6); 3,92-4,07 (m, 1H, H-6'); 4,29 (dd, 1H, <math>J_{H3-H4'} = 8,0</math>, <math>J_{H3-H4} = 4,2</math>, H-3).<sup>[a]</sup></p>	<p>12,9 (C-9); 15,1 (C-7); 33,6 (C-8); 36,3 (C-4); 66,9 (C-6); 73,3 (C-3); 174,1 (C-2); 175,7 (C-5).<sup>[c]</sup></p>
 <p><b>18j</b></p>	<p>0,90 (t, 3H, <math>J_{H10-H11} = 7,6</math>, H-10); 1,26 (t, 3H, <math>J_{H7-H6} = 7,0</math>, H-7); 1,61 (sex, 2H, <math>J_{H9-H8}</math>, <math>H10 = 7,6</math>, H-9); 2,62 (dd, 1H, <math>J_{H4-H4'} = 18,2</math>, <math>J_{H4-H3} = 4,2</math>, H-4); 3,00 (dd, 1H, <math>J_{H4'-H4} = 18,2</math>, <math>J_{H4'-H3} = 8,0</math>, H-4'); 3,47 (t, 2H, <math>J_{H8-H9} = 7,6</math>, H-8); 3,61-3,76 (m, 1H, H-6); 3,92-4,07 (m, 1H, H-6'); 4,30 (dd, 1H, <math>J_{H3-H4'} = 8,0</math>, <math>J_{H3-H4} = 4,2</math>, H-3).<sup>[a]</sup></p>	<p>11,2 (C-10); 15,1 (C-7); 20,9 (C-9); 36,2 (C-4); 40,2 (C-8); 66,9 (C-6); 73,2 (C-3); 174,3 (C-2); 175,9 (C-5).<sup>[d]</sup></p>

**Tabela 6:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **18a-v** da série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas (continuação).

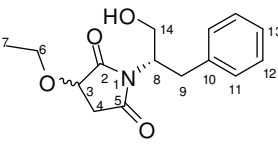
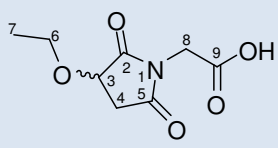
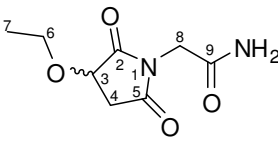
Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>18k</b></p>	1,25 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,0$ , H-7); 1,38 (d, 6H, $J_{\text{H9-H8}} = 6,8$ , H-9, H-9'); 2,57 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H4'}} = 18,2$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,4$ , H-4); 2,95 (dd, 1H, $J_{\text{H4'-H4}} = 18,0$ , $J_{\text{H4'-H3}} = 8,2$ , H-4'); 3,60-3,75 (m, 1H, H-6); 3,91-4,06 (m, 1H, H-6'); 4,23 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4'}} = 8,2$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,0$ , H-3); 4,38 (sep, 1H, $J_{\text{H8-H9}}$ , $\text{H9}' = 7,0$ , H-8). <sup>[a]</sup>	15,1 (C-7); 19,0 (C-9'); 19,2 (C-9); 36,2 (C-4); 43,7 (C-8); 66,9 (C-6); 73,0 (C-3); 174,1 (C-2); 175,9 (C-5). <sup>[d]</sup>
 <p><b>18l</b></p>	1,21-1,27 (m, 3H, H-7); 2,65 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H4'}} = 18,0$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,0$ , H-4); 3,02 (dd, 1H, $J_{\text{H4'-H4}} = 18,0$ , $J_{\text{H4'-H3}} = 8,4$ , H-4'); 3,61-3,73 (m, 1H, H-6); 3,96-4,04 (m, 1H, H-6'); 4,10-4,12 (m, 2H, H-8); 4,32 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4'}} = 8,0$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,4$ , H-3); 5,11-5,25 (m, 2H, H-10, H-10'); 5,73-5,88 (m, 1H, H-9). <sup>[b]</sup>	15,0 (C-7); 36,1 (C-4); 40,5 (C-8); 66,8 (C-6); 73,1 (C-3); 118,3 (C-10); 130,2 (C-9); 173,7 (C-2); 175,3 (C-5). <sup>[c]</sup>
 <p><b>18m</b></p>	1,26 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,0$ , H-7); 2,67 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H4'}} = 18,2$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,2$ , H-4); 3,06 (dd, 1H, $J_{\text{H4'-H4}} = 18,0$ , $J_{\text{H4'-H3}} = 8,2$ , H-4'); 3,62-3,78 (m, 5H, H-6, H-8, H-9); 3,9-4,07 (m, 1H, H-6'); 4,36 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4'}} = 8,2$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,2$ , H-3). <sup>[a]</sup>	15,1 (C-7); 36,2 (C-4); 41,3 (C-8); 59,9 (C-9); 67,0 (C-6); 73,2 (C-3); 174,9 (C-2); 176,4 (C-5). <sup>[c]</sup>
 <p><b>18n</b></p>	1,25 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 6,8$ , H-7); 1,80 (qui, 2H, $J_{\text{H9-H8}}$ , $\text{H10} = 6,4$ , H-9); 2,66 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H4'}} = 18,4$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,0$ , H-4); 3,03 (dd, 1H, $J_{\text{H4'-H4}} = 18,0$ , $J_{\text{H4'-H3}} = 8,0$ , H-4'); 3,58 (t, 2H, $J_{\text{H8-H9}} = 6,0$ , H-8); 3,66-3,71 (m, 3H, H-6, H-10); 3,95-4,03 (m, 1H, H-6'); 4,15 (s, 1H, OH); 4,33 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4'}} = 8,4$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,0$ , H-3). <sup>[b]</sup>	15,0 (C-7); 30,2 (C-9); 35,1 (C-4); 36,2 (C-8); 58,9 (C-10); 66,9 (C-6); 73,2 (C-3); 174,9 (C-2); 176,5 (C-5). <sup>[c]</sup>
 <p><b>18o</b><sup>[g]</sup></p>	1,20-129 (m, 6H, H-7, H-10); 2,67 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H4'}} = 18,2$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,4$ , H-4); 3,07 (dd, 1H, $J_{\text{H4'-H4}} = 18,2$ , $J_{\text{H4'-H3}} = 8,2$ , H-4'); 3,56 (d, $J_{\text{H8-H9}} = 6,4$ , H-8); 3,62-3,77 (m, 1H, H-6); 3,91-4,07 (m, 2H, H-6', H-9); 4,37 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4'}} = 8,0$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,2$ , H-3). <sup>[a]</sup>	15,1 (C-7); 21,1 (C-10); 36,2 (C-4); 46,0 (C-8); 65,9 (C-6); 67,0 (C-9); 73,2 (C-3); 174,9 (C-2); 176,5 (C-5). <sup>[d]</sup>

**Tabela 6:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **18a-v** da série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, n $^\circ$ H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>18p</b><sup>[g]</sup></p>	0,89 (t, 3H, $J_{H10-H9} = 7,4$ , H-10); 1,25 (t, 3H, $J_{H7-H6} = 7,0$ , H-7); 1,68-1,88 (m, 2H, H-9); 2,65 (dd, 1H, $J_{H4-H4'} = 18,0$ , $J_{H4-H3} = 4,2$ , H-4); 3,04 (dd, 1H, $J_{H4'-H4} = 18,0$ , $J_{H4'-H3} = 8,2$ , H-4'); 3,61-3,79 (m, 2H, H-6, H-8); 3,90-4,20 (m, 3H, H-6', H-11); 4,28-4,37 (m, 1H, H-3). <sup>[a]</sup>	10,6 (C-10); 15,1 (C-7); 20,8 (C-9); 36,1 (C-4); 56,1 (C-11); 61,9 (C-8); 66,9 (C-6); 72,9 (C-3); 175,1 (C-2); 176,8 (C-5). <sup>[d]</sup>
 <p><b>18q</b><sup>[g]</sup></p>	0,81 (d, 3H, $J_{H10-H9} = 6,4$ , H-10); 1,03 (d, 3H, $J_{H10'-H9} = 6,8$ , H-10'); 1,25 (t, 3H, $J_{H7-H6} = 7,2$ , H-7); 2,32-2,41 (m, 1H, H-9); 2,66 (dd, 1H, $J_{H4-H4'} = 18,0$ , $J_{H4-H3} = 4,4$ , H-4); 3,04 (dd, 1H, $J_{H4'-H4} = 18,0$ , $J_{H4'-H3} = 8,4$ , H-4'); 3,65-3,72 (m, 1H, H-8); 3,76-3,88 (m, 2H, H-6, H-11); 3,94-4,06 (m, 2H, H-6', H-11'); 4,29-4,36 (m, 1H, H-3). <sup>[b]</sup>	15,0 (C-7); 19,6 (C-10); 19,7 (C-10'); 26,0 (C-9); 36,1 (C-4); 60,4 (C-8); 60,9 (C-11); 66,8 (C-6); 72,8 (C-3); 175,4 (C-2); 177,0 (C-5). <sup>[d]</sup>
 <p><b>18r</b><sup>[g]</sup></p>	0,91 (d, 6H, $J_{H11-H10} = 4,8$ , H-11, H-11'); 1,23-1,27 (m, 3H, H-7); 1,44-1,47 (m, 2H, H-9); 1,80-1,86 (m, 1H, H-10); 2,61-2,68 (m, 1H, H-4); 3,01 (dd, 1H, $J_{H4'-H4} = 18,4$ , $J_{H4'-H3} = 8,0$ , H-4'); 3,65-3,74 (m, 2H, H-6, H-8); 3,93-3,99 (m, 2H, H-6', H-12); 4,27-4,33 (m, 2H, H-3, H-12'). <sup>[b]</sup>	15,1 (C-7); 22,0 (C-11, C-11'); 24,9 (C-10); 36,2 (C-9); 36,2 (C-4); 52,7 (C-8); 62,5 (C-12); 66,9 (C-6); 72,9 (C-3); 175,1 (C-2); 176,8 (C-5). <sup>[d]</sup>
 <p><b>18s</b><sup>[g]</sup></p>	0,84 (t, 3H, $J_{H11-H10} = 7,2$ , H-11); 0,88-0,96 (m, 2H, H-10); 0,99 (d, 3H, $J_{H12-H9} = 6,8$ , H-12); 1,23-1,27 (m, 3H, H-7); 2,15-2,25 (m, 1H, H-9); 2,65-2,69 (m, 1H, H-4'); 3,00-3,07 (m, 1H, H-4); 3,65-3,73 (m, 1H, H-8); 3,77-3,87 (m, 1H, H-6); 3,92-3,96 (m, 2H, H-13); 4,03-4,08 (m, 1H, H-6'); 4,29-4,35 (m, 1H, H-3). <sup>[b]</sup>	10,4 (C-11); 14,6 (C-7); 15,6 (C-12); 25,6 (C-10); 31,8 (C-9); 36,1 (C-4); 58,8 (C-8); 61,2 (C-13); 66,8 (C-6); 72,9 (C-3); 175,4 (C-2); 177,1 (C-5). <sup>[d]</sup>



**Tabela 6:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **18a-v** da série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>18t</b><sup>[g]</sup></p>	1,18 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,0$ , H-7); 2,54 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H4'}} = 10,6$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,6$ , H-4); 2,77-2,94 (m, 1H, H-4'); 3,09 (d, 2H, $J_{\text{H9-H8}} = 8,6$ , H-9); 3,43-3,67 (m, 1H, H-6); 3,75-4,19 (m, 4H, H-6', H-14, H-8); 4,41-4,59 (m, 1H, H-3); 7,14 (m, 5H, H-11, H-12, H-13). <sup>[a]</sup>	15,0 (C-7); 33,6 (C-9); 35,9 (C-4); 55,5 (C-8); 61,9 (C-14); 66,4 (C-6); 72,7 (C-3); 126,8 (C-13); 128,5 (C-12); 129,0 (C-11); 136,9 (C-10); 174,8 (C-2); 176,6 (C-5). <sup>[d]</sup>
 <p><b>18u</b></p>	1,25 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,2$ , H-7); 2,72 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H4'}} = 18,0$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,4$ , H-4); 3,11 (dd, 1H, $J_{\text{H4'-H4}} = 18,4$ , $J_{\text{H4'-H3}} = 8,0$ , H-4'); 3,66-3,74 (m, 1H, H-6); 3,95-4,02 (m, 1H, H-6'); 4,28 (s, 2H, H-8); 4,43 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4'}} = 8,0$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,4$ , H-3). <sup>[b]</sup>	15,0 (C-7); 36,1 (C-4); 39,0 (C-8); 67,0 (C-6); 73,3 (C-3); 169,9 (C-9); 173,8 (C-2); 175,2 (C-5). <sup>[c]</sup>
 <p><b>18v</b></p>	1,15 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 6,8$ , H-7); 2,59 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H4'}} = 18,0$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,4$ , H-4); 3,06 (dd, 1H, $J_{\text{H4'-H4}} = 18,0$ , $J_{\text{H4'-H3}} = 8,0$ , H-4'); 3,59-3,66 (m, 1H, H-6); 3,76-3,84 (m, 1H, H-6'); 3,94 (s, 2H, H-8); 4,48 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H4'}} = 8,0$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,4$ , H-3); 7,07 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ); 7,47 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ). <sup>[e]</sup>	14,8 (C-7); 35,5 (C-4); 40,0 (C-8); 65,2 (C-6); 73,03 (C-3); 166,9 (C-9); 173,7 (C-2); 175,3 (C-5). <sup>[f]</sup>

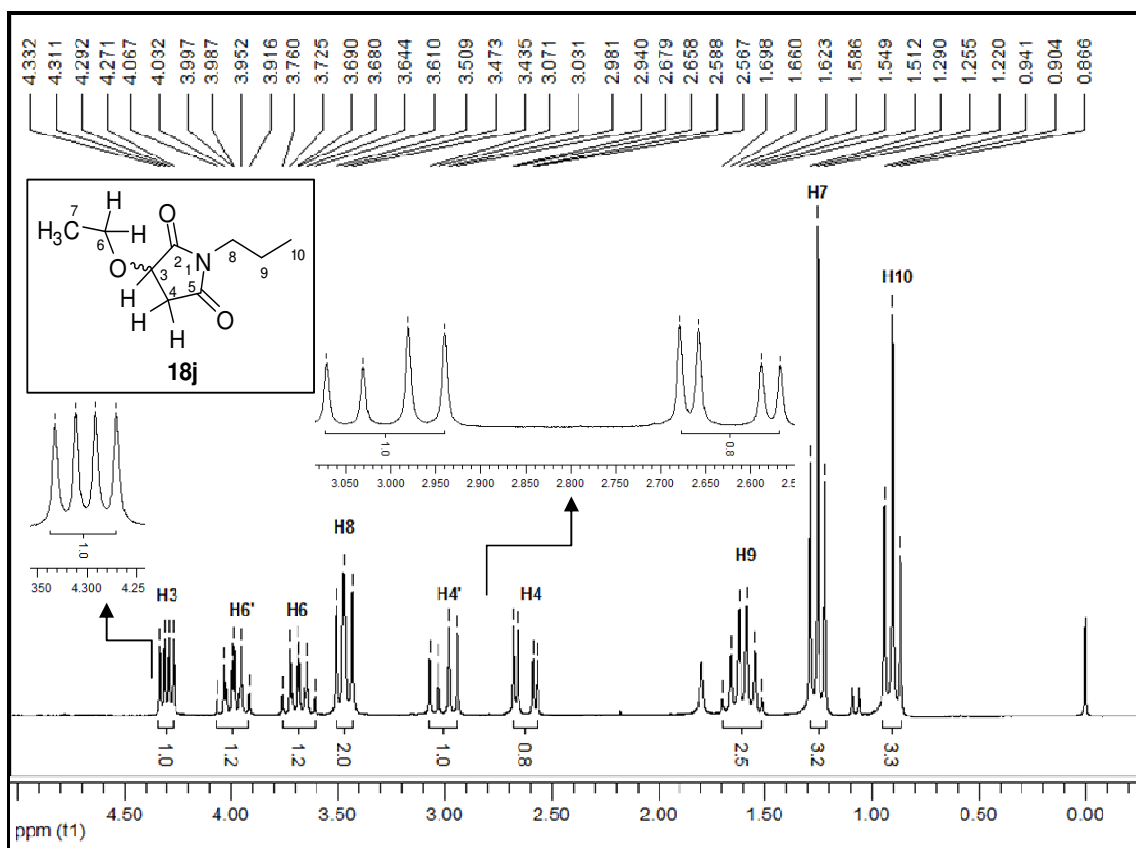
<sup>[a]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[b]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[c]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[d]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[e]</sup>Espectro de RMN  $^1\text{H}$  registrado a 400 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$ . <sup>[f]</sup>Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  registrado a 100 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$ . <sup>[g]</sup>Dados de RMN do diastereoisômero principal.

As *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v** apresentaram espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de fácil interpretação, sendo observados acoplamentos característicos entre hidrogênios diastereotópicos nas moléculas.

Tendo como base de discussão dos dados de RMN a succinimida 3-etóxi-1-(prop-1-il)pirrolidina-2,5-diona **18j**, foi observado em seu espectro de hidrogênio (Figura 9) sinais comuns aos demais compostos desta série, os quais sofreram influência do centro estereogênico existente no carbono  $\text{C}^3$  do anel succinimídico. Este centro quiral apresentou maior influência sobre os hidrogênios mais próximos a

ele, neste caso, os hidrogênios ligados ao carbono  $C^4$  ( $H^4$  e  $H^{4'}$ ) e os hidrogênios ligados ao carbono  $C^6$  ( $H^6$  e  $H^{6'}$ ), sendo estes, hidrogênios diastereotópicos. Desta forma, esses hidrogênios não apresentaram equivalência nos seus deslocamentos químicos, onde os sinais característicos desta série de succinimidas formaram-se através do acoplamento entre os hidrogênios  $H^4$  e  $H^{4'}$ ;  $H^6$  e  $H^{6'}$  e também do acoplamento com seus hidrogênios vizinhos  $H^3$  e  $H^7$ , respectivamente.

Como ilustra a Figura 9, os hidrogênios  $H^4$  e  $H^{4'}$  apresentaram como multiplicidade dubletos de dubletos (dd) na região de 2,57 a 3,07 ppm. O dubleto de dubletos do hidrogênio  $H^4$  formou-se por seu acoplamento com os hidrogênios  $H^{4'}$  ( $J_{H^4-H^{4'}} = 18,2$  Hz) e  $H^3$  ( $J_{H^4-H^3} = 4,2$  Hz). De forma semelhante, o dubleto de dubletos de  $H^{4'}$  ocorreu devido seu acoplamento com  $H^4$  ( $J_{H^{4'}-H^4} = 18,2$  Hz) e  $H^3$  ( $J_{H^{4'}-H^3} = 8,2$  Hz).

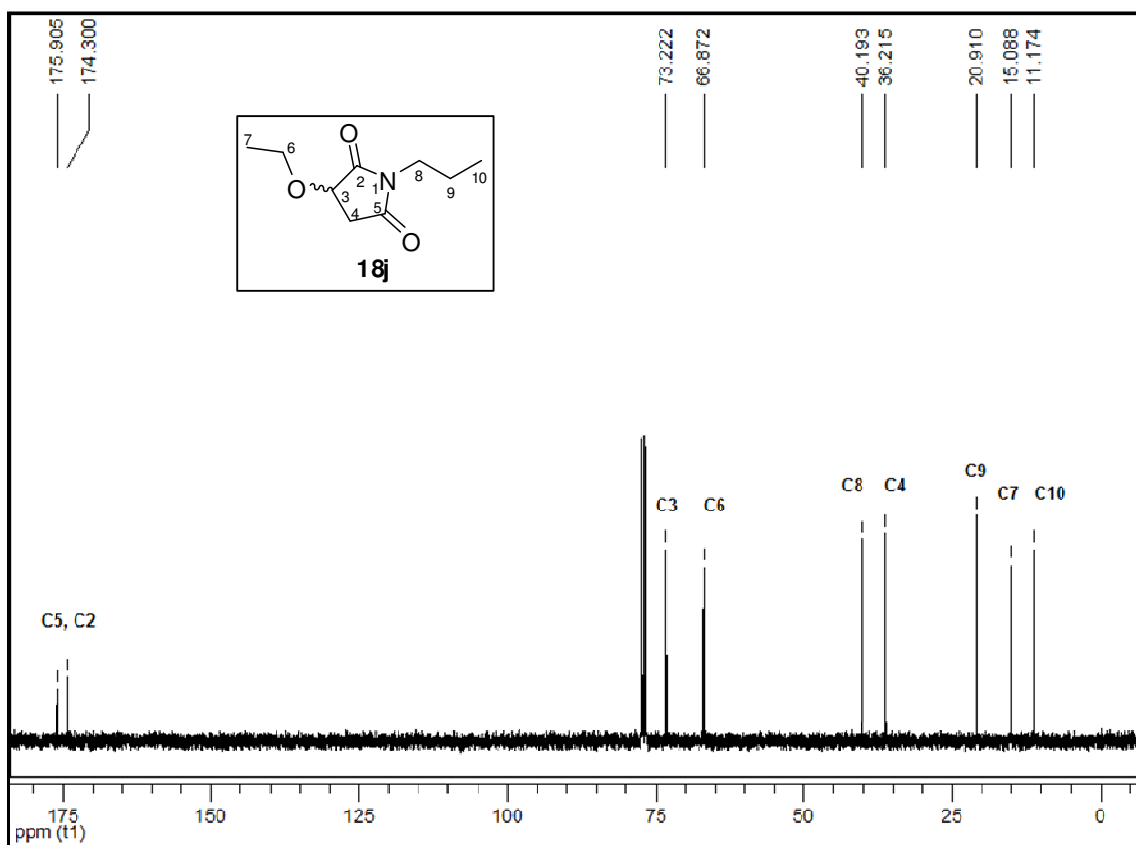


**Figura 9** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18j** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

O fato de ambos os hidrogênios  $H^4$  e  $H^{4'}$  acoplarem com  $H^3$  com diferentes constantes de acoplamento ( $J_{H^4-H^3} = 4,2$  Hz e  $J_{H^{4'}-H^3} = 8,0$  Hz), fez com que este

hidrogênio também apresentasse como multiplicidade um dubleto de dubletos em 4,30 ppm. Nos espectros de hidrogênio dos compostos desta série foi comum ocorrer o desdobramento dos multipletos dos hidrogênios diastereotópicos  $H^6$  e  $H^{6'}$  na região entre 3,61 e 4,06 ppm, já os hidrogênios metílicos  $H^7$  foram visualizados como um tripleto no espectro ( $J_{H^7-H^6, H^6'} = 7,0$  Hz). Os demais sinais apresentados no espectro de hidrogênio da Figura 9 ( $H^8$ ,  $H^9$  e  $H^{10}$ ) são relativos ao substituinte *n*-propila, o qual se encontra ligado ao nitrogênio  $N^1$  do anel succinimídico do composto **18j** tomado como referência.

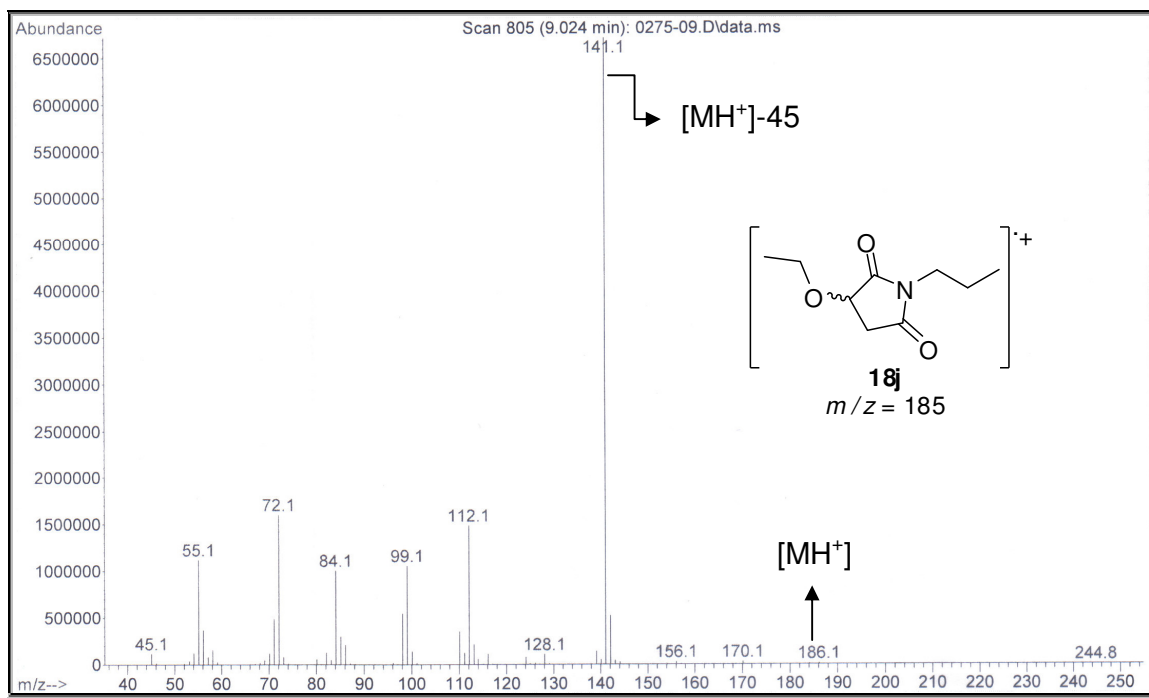
Os espectros de Carbono-13 também apresentaram sinais comuns a todos os compostos desta série, como é ilustrado pelo espectro do composto **18j** na Figura 10. Estes sinais representam os carbonos do anel succinimídico e do substituinte etoxila ligado ao carbono  $C^3$  do anel. Entre estes, o carbono  $C^7$  foi o menos desblindado, aparecendo na região de 15,0 ppm.



**Figura 10** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18j** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Em sequência foi visualizado o carbono  $C^4$  em 36,2 ppm e os carbonos ligados diretamente ao oxigênio,  $C^6$  e  $C^3$ , em 66,9 e 73,2 ppm, respectivamente. Os carbonos carbonílicos  $C^2$  e  $C^5$  foram os mais desblindados, sendo visualizados na região de 174,3 e 175,9 ppm. Os carbonos do substituinte *n*-propila  $C^8$ ,  $C^9$  e  $C^{10}$  ocorreram em 40,2; 21,0 e 11,2 ppm, respectivamente.

Como se pôde observar na Tabela 5, os compostos succinímídicos apresentaram como característica principal dos seus espectros de massas, quando estes foram realizados sob impacto de elétrons (EI), a presença do fragmento relativo à eliminação do substituinte etoxila (-OEt) ligado ao carbono  $C^3$  do anel, o qual muitas vezes representou o pico base (fragmento mais intenso do espectro). O pico relativo ao íon molecular ( $M^+$ ) não foi observado para todos os produtos desta série e, quando observado, apresentou pequena intensidade. Como exemplo ilustrativo das fragmentações características das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v**, a Figura 11 apresenta o espectro de massas do composto **18j**.



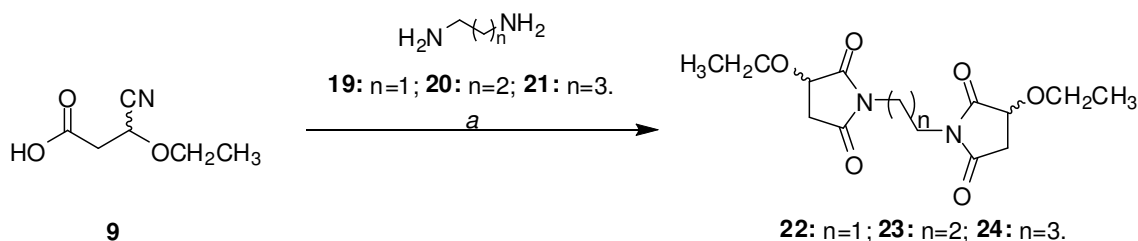
**Figura 11** – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18j**.

Observa-se na Figura 11 que, no caso do composto **18j**, não foi possível a visualização do pico do íon molecular ( $M^+$ ,  $m/z=185$ ), no entanto o espectro apresentou o pico relativo à perda da etoxila como sendo o pico mais intenso do espectro ( $MH^+ - 45$ ,  $m/z= 141$ ).

3.3.2 Síntese das *bis*-3-etoxisuccinimidas **22-24**

As *bis*-3-etoxisuccinimidas **22-24** foram sintetizadas por reação de ciclização do ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** com os dinucleófilos 1,2-diaminoetano **19**, 1,3-diaminopropano **20** e 1,4-diaminobutano **21**, conforme ilustra o Esquema 60, empregando a mesma condição reacional (Método B) utilizada para a síntese das 3-etoxisuccinimidas **18a-g** e **18m-v**, ou seja, aquecimento dos reagentes com simultânea destilação da água. No entanto as reações foram realizadas empregando-se a relação molar 2 : 1 do ácido  $\beta$ -cianocarboxílico e diamina, respectivamente.

## Esquema 60



**Condição de reação: Método B** - 1) Dinucleófilo (0,5 mmol), H<sub>2</sub>O (2,0 mL) - aquecimento dos reagentes com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180 °C, 1,5 h.

A Tabela 7 apresenta o método de reação empregado e os rendimentos obtidos para a série de *bis*-3-etoxisuccinimidas **22-24**.

**Tabela 7:** Método de reação empregado e rendimentos obtidos para a série de *bis*-3-etoxisuccinimidas **22-24**.

Dinucleófilo ( $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ )	n	Método de reação	Produto	Rendimento (%) <sup>[b]</sup>
<b>19</b>	1	B <sup>[a]</sup>	<b>22</b>	75
<b>20</b>	2	B <sup>[a]</sup>	<b>23</b>	55
<b>21</b>	3	B <sup>[a]</sup>	<b>24</b>	78

<sup>[a]</sup> **Método B** - 1) Ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico (1,0 mmol), dinucleófilo (0,5 mmol), H<sub>2</sub>O (2,0 mL) - aquecimento dos reagentes com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180 °C, 1,5 h. <sup>[b]</sup> Rendimento do produto isolado.

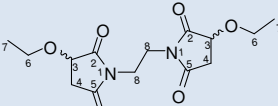
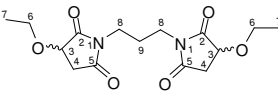
Os produtos desta série foram obtidos como óleos e apresentaram elevado grau de pureza. Os dados de espectrometria de massas (GC-MS e HRMS) e espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  encontram-se descritos nas Tabelas 8 e 9, respectivamente.

**Tabela 8:** Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS e HRMS para as bis-3-etoxisuccinimididas **22-24**.

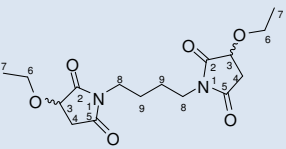
Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS – $m/z$ ( $\text{M}^+$ , %) <sup>[a]</sup>	HRMS-ESI ( $m/z$ )
<b>22</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ 312,1321	312 ( $\text{M}^+$ , 1); 268 ( $\text{MH}^+-45$ , 51); 224 (100); 187 (30); 125 (39); 72 (34); 55 (38).	Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> 335.1219 Encontrado: 335.1216
<b>23</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ 326,1478	326 ( $\text{M}^+$ , 1); 282 ( $\text{MH}^+-45$ , 100); 238 (74); 184 (29); 139 (43); 72 (56); 55 (53).	Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> 349.1376 Encontrado: 349.1374
<b>24</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ 340,1634	340 ( $\text{M}^+$ , 1); 296 ( $\text{MH}^+-45$ , 77); 252 (20); 72 (62); 55 (100).	Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ : [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> 363.1532 Encontrado: 363.1527

<sup>[a]</sup>Realizado sob impacto de elétrons (EI 70 eV).

**Tabela 9:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos para as bis-3-etoxisuccinimididas **22-24**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, $J$ , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <b>22</b>	1,24 (t, 6H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7,0$ , H-7); 2,59 (dd, 2H, $J_{\text{H}4-\text{H}4'} = 18,0$ , $J_{\text{H}4-\text{H}3} = 4,4$ , H-4); 2,93 (dd, 1H, $J_{\text{H}4'-\text{H}4} = 8,2$ , $J_{\text{H}4'-\text{H}3} = 3,8$ , H-4'); 3,02 (dd, 1H, $J_{\text{H}4'-\text{H}4} = 8,0$ , $J_{\text{H}4'-\text{H}3} = 3,8$ , H-4'); 3,59-3,77 (m, 6H, H-6, H-8); 3,82-4,01 (m, 2H, H-6'); 4,24-4,32 (m, 2H, H-3). <sup>[a]</sup>	15,1 (C-7); 36,0 (C-4); 36,7 (C-8); 66,8 (C-6); 73,2 (C-3); 174,4 (C-2); 174,5 (C-2); 176,1 (C-5); 176,2 (C-5). <sup>[b]</sup>
 <b>23</b>	1,25 (t, 6H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7,0$ , H-7); 1,95 (qui, 2H, $J_{\text{H}9-\text{H}8} = 7,0$ , H-9); 2,619 (dd, 2H, $J_{\text{H}4-\text{H}4'} = 18,2$ , $J_{\text{H}4-\text{H}3} = 4,2$ , H-4); 3,03 (dd, 2H, $J_{\text{H}4'-\text{H}4} = 18,2$ , $J_{\text{H}4'-\text{H}3} = 8,0$ , H-4'); 3,50 (t, 4H, $J_{\text{H}8-\text{H}9} = 7,0$ , H-8); 3,60-3,75 (m, 2H, H-6); 3,90-4,05 (m, 2H, H-6'); 4,33 (dd, 2H, $J_{\text{H}3-\text{H}4'} = 8,2$ , $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 4,0$ , H-3). <sup>[a]</sup>	15,1 (C-7); 25,3 (C-9); 28,2 (C-9); 35,8 (C-8); 36,2 (C-4); 66,9 (C-6); 73,2 (C-3); 174,2 (C-2); 174,3 (C-2); 175,9 (C-5). <sup>[c]</sup>

**Tabela 9:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos para as *bis*-3-etoxissuccinimidas **22-24** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, $J$ , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p style="text-align: center;"><b>24</b></p>	1,25 (t, 6H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,0$ , H-7); 1,57 (m, 4H, H-9); 2,62 (dd, 2H, $J_{\text{H4-H4}'} = 18,2$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,2$ , H-4); 3,01 (dd, 2H, $J_{\text{H4'-H4}} = 18,2$ , $J_{\text{H4'-H3}} = 8,0$ , H-4'); 3,51 (m, 4H, H-8); 3,60-3,75 (m, 2H, H-6); 3,91-4,05 (m, 2H, H-6'); 4,3 (dd, 2H, $J_{\text{H3-H4}'} = 8,0$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,2$ , H-3). <sup>[a]</sup>	15,1 (C-7); 24,7 (C-9); 36,2 (C-4); 37,9 (C-8); 66,9 (C-6); 73,2 (C-3); 174,2 (C-2); 175,9 (C-5). <sup>[c]</sup>

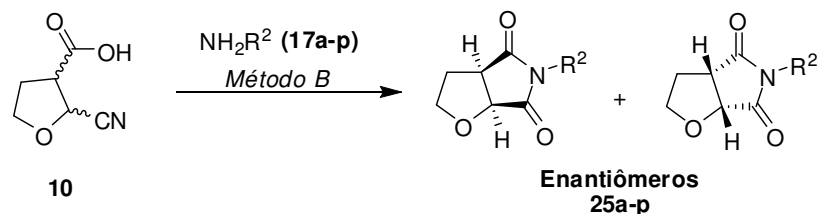
<sup>[a]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[b]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[c]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e também os espectros de massas das *bis*-3-etoxissuccinimidas **22-24** apresentaram o mesmo padrão obtido nos espectros da série de 3-etoxissuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **18a-v** sintetizadas neste trabalho. As Figuras representativas dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  podem ser conferidas no Apêndice A desta tese e as Figuras representativas dos espectros de massas dos compostos **22-24** encontram-se disponíveis no Apêndice B.

### 3.3.3 Síntese das tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **25a-p**

As tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **25a-p** foram sintetizadas a partir da reação de ciclização entre o ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10** com as aminas **17a-l** e aminoalcoóis **17m-p**, empregando as condições de reação descritas no Esquema 61 (Método B), as quais foram anteriormente otimizadas para a obtenção das 3-etoxissuccinimidas **18a-v** e demonstraram ser eficientes também na síntese desta nova série de succinimidas. As reações foram realizadas empregando-se a proporção molar 1 : 1 do ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10** e do nucleófilo desejado.

## Esquema 61



Compostos 17, 25	R <sup>2</sup>	Compostos 17, 25	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	-CH <sub>2</sub> -2-Py	<b>i</b>	Et
<b>b</b>	-CH <sub>2</sub> -3-Py	<b>j</b>	Pr
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> -4-Py	<b>k</b>	<i>i</i> -Pr
<b>d</b>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>l</b>	alil
<b>e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>m</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
<b>f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>n</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH
<b>g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	<b>o</b>	-CH <sub>2</sub> CH(OH)Me
<b>h</b>	Me	<b>p</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)Et

**Condições de reação: Método B** - 1) Nucleófilo (1,0 mmol), H<sub>2</sub>O (2,0 mL) - aquecimento dos reagentes com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180 °C, 1,5 h., quando utilizados os nucleófilos **17a-g** e **17m-p** nas reações de ciclização, ou: Nucleófilo (1,0 mmol), CHCl<sub>3</sub> (1,0 mL), tubo selado, 180 °C, 1,5 h., quando utilizados os nucleófilos **17h-l** nas reações de ciclização.

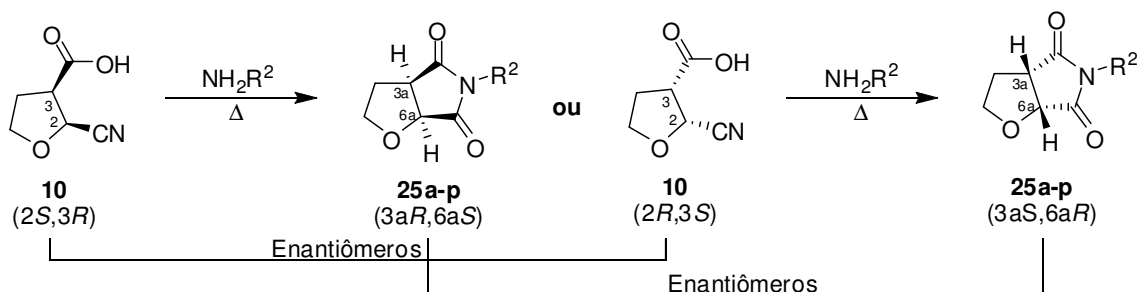
Como ilustra o Esquema 61, os produtos foram obtidos como um racemato de seus enantiômeros *sin*, com a exceção dos compostos **25o** e **25p**, os quais foram obtidos como misturas diastereoisoméricas devido à presença de um centro estereogênico localizado no substituinte R<sup>2</sup> desses compostos. O produto **25o** apresentou dois pares de enantiômeros por conter em sua estrutura, um centro estereogênico de configuração absoluta indefinida, enquanto que o composto **25p** apresentou apenas dois diastereoisômeros diferentes devido ao centro quiral, localizado no substituinte R<sup>2</sup>, apresentar configuração absoluta definida, neste caso, (*R*).

Em nenhum caso foram observados produtos de ciclização *anti*, fato que pode ser explicado em parte pela natureza química do ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10** empregado nas reações. Embora apresente dois centros quirais em sua estrutura, apenas os isômeros *cis* deste ácido foram isolados quando o mesmo foi sintetizado no laboratório empregando a condição de reação relatada na seção 3.2.3 desta tese. Desta forma, foram utilizados nas reações de ciclização apenas os isômeros *cis* deste ácido, ou seja, seus enantiômeros (*2S*, *3R*) e (*2R*, *3S*),



resultando nos produtos cíclicos ( $3aR$ ,  $6aS$ ) e ( $3aS$ ,  $6aR$ ), respectivamente (Esquema 62).

### Esquema 62



Além disso, a literatura descreve que reações desse tipo não costumam formar como produtos os isômeros de ciclização *anti*,<sup>56</sup> provavelmente porque, se disponível os isômeros ( $2S, 3S$ ) e ( $2R, 3R$ ) do ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10**, iria ser gerada uma tensão torcional de alta energia no anel succinimídico, dificultando a formação dos produtos *anti*.

As tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **25a-p** foram isoladas da mesma forma que as 3-etoxisuccinimidas **18a-v**, ou seja, após o período de 90 minutos à temperatura de 180 °C, a mistura reacional foi solubilizada em clorofórmio, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob vácuo. Neste caso, a etapa de solubilização, em clorofórmio, do óleo resultante da reação, também foi considerada como uma forma de purificação dos produtos obtidos, visto que nem todo óleo foi solúvel neste solvente. O restante do óleo (porção insolúvel em clorofórmio) apenas foi solúvel em metanol, porém o material isolado desta forma, não pode ser identificado, segundo a análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ .

Os produtos foram obtidos com bons rendimentos e quando necessário, passaram por outra etapa de purificação, onde, neste caso, foi realizada uma coluna cromatográfica empregando sílica gel como fase estacionária e solução 100% clorofórmio ou solução 50% clorofórmio / 50% acetato de etila como fase móvel. Todos os produtos desta série apresentaram-se fisicamente como óleos marrons ou amarelos.

Um fato observado foi que, quando empregados na reação de ciclização com o ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10**, o aminoácido glicina **17u** e seu derivado glicinamida **17v**, os respectivos produtos de ciclização **25u** e **25v** foram isolados em

rendimentos mínimos (2-3%) devido ao fato destes, apresentarem pouca solubilidade em clorofórmio.

O mecanismo proposto para a síntese das tetraidro-5*H*-furosuccinimidas **25a-p** encontra-se descrito na seção 3.3.4, página 99 desta tese, e assim como na síntese das 3-etoxisuccinimidas **18a-v**, apresenta como passo fundamental de síntese, a pirólise do respectivo sal de ácido carboxílico formado pela reação inicial entre o ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10** e o nucleófilo empregado na reação.

A Tabela 10 descreve as condições de reação empregadas e os rendimentos obtidos para as reações de ciclização do ácido 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10** com os nucleófilos **17a-p**.

**Tabela 10:** Condições de reação empregadas e rendimentos obtidos para a série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidas **25a-p**.

Nucleófilo	Substituinte (R <sup>2</sup> )	Método de reação	Produto	Rendimento (%) <sup>[c]</sup>
<b>17a</b>	-CH <sub>2</sub> -2-Py	B <sup>[a]</sup>	<b>25a</b>	85
<b>17b</b>	-CH <sub>2</sub> -3-Py	B <sup>[a]</sup>	<b>25b</b>	68
<b>17c</b>	-CH <sub>2</sub> -4-Py	B <sup>[a]</sup>	<b>25c</b>	51
<b>17d</b>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>25d</b>	73
<b>17e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>25e</b>	80
<b>17f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>25f</b>	72
<b>17g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	B <sup>[a]</sup>	<b>25g</b>	77
<b>17h</b>	Me	B <sup>[b]</sup>	<b>25h</b>	79
<b>17i</b>	Et	B <sup>[b]</sup>	<b>25i</b>	90
<b>17j</b>	Pr	B <sup>[b]</sup>	<b>25j</b>	94
<b>17k</b>	<i>i</i> -Pr	B <sup>[b]</sup>	<b>25k</b>	92
<b>17l</b>	Alil	B <sup>[b]</sup>	<b>25l</b>	92
<b>17m</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	B <sup>[a]</sup>	<b>25m</b>	68
<b>17n</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	B <sup>[a]</sup>	<b>25n</b>	51
<b>17o</b>	-CH <sub>2</sub> CH(OH)Me	B <sup>[a]</sup>	<b>25o</b>	81
<b>17p</b>	-CH(CH <sub>2</sub> OH)Et	B <sup>[a]</sup>	<b>25p</b>	75

<sup>[a]</sup>**Método B:** 1) Ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico (1,0 mmol), nucleófilo (1,0 mmol), H<sub>2</sub>O (2,0 mL) - aquecimento dos reagentes com destilação simultânea da H<sub>2</sub>O; 2) 180 °C, 1,5 h., empregado na síntese dos compostos **18a-g** e **18m-p**. <sup>[b]</sup>**Método B:** Ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico (1,0 mmol), nucleófilo (1,0 mmol), CHCl<sub>3</sub> (1,0 mL), tubo selado, 180 °C, 1,5 h., empregado na síntese dos compostos **18h-l**. <sup>[c]</sup>Rendimento do produto isolado.

Todos os compostos da série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril) substituídas **25a-p** foram identificados através da análise de dados obtidos por experimentos de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H), Carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C) e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS), sendo a pureza dos produtos confirmada por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) ou Análise Elementar C, H, N. A Tabela 11 apresenta os dados obtidos para cada composto nos experimentos de GC-MS (EI ou CI), dados de massas de alta resolução (HRMS) e análise elementar (AE) para os compostos **25a-p**.

**Tabela 11:** Dados de GC-MS, HRMS e AE para os produtos **25a-p** da série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril) substituídas.

Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> <i>m/z</i> (M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> ) ou AE <sup>[c]</sup>
<b>25a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 232,0848	<b>EI:</b> 233 (MH <sup>+</sup> , 36); 204 (57); 189 (100); 134 (41); 92 (51); 70 (88).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 233.0926 Encontrado: 233.0920
<b>25b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 232,0848	<b>EI:</b> 232 (M <sup>+</sup> , 97); 204 (20); 187 (20); 135 (47); 92 (51); 70 (100).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 233.0926 Encontrado: 233.0919
<b>25c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 232,0848	<b>EI:</b> 232 (M <sup>+</sup> , 100); 204 (41); 135 (23); 92 (14); 70 (100). <b>CI:</b> 233 (MH <sup>+</sup> , 100), 261 (18,4).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 233.0926 Encontrado: 233.0923
<b>25d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 231,0895	<b>EI:</b> 231 (M <sup>+</sup> , 34); 203 (37); 186 (21); 91 (100); 70 (58). <b>CI:</b> 232 (MH <sup>+</sup> , 100), 260 (8).	Calc. para C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 232.0973 Encontrado: 232.0965
<b>25e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 245,1052	<b>EI:</b> 245 (M <sup>+</sup> , 8); 104 (100); 91 (21); 91 (31); 69 (17).	Calc. para C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 246.1130 Encontrado: 246.1120
<b>25f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 212,1161	<b>EI:</b> 212 (M <sup>+</sup> , 2); 70 (4); 58 (100).	Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 213.1239 Encontrado: 213.1236
<b>25g</b>	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 240,1474	<b>EI:</b> 241 (MH <sup>+</sup> , 7); 86 (100); 70 (12); 58 (15). <b>CI:</b> 241 (MH <sup>+</sup> , 100), 269 (4).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 241.1552 Encontrado: 241.1556
<b>25h</b>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> 155,0582	<b>EI:</b> 155 (M <sup>+</sup> , 76); 127 (8); 96 (8); 70 (100).	Calc. para C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 156.0660 Encontrado: 156.0657

**Tabela 11:** Dados de GC-MS, HRMS e AE para os produtos **25a-p** da série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril) substituídas (continuação).

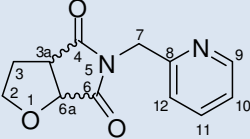
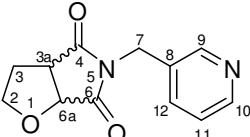
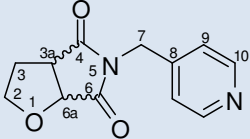
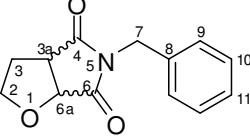
Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> <i>m/z</i> (M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> ) ou AE <sup>[c]</sup>
<b>25i</b>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> 169,0739	EI: 169 (M <sup>+</sup> , 55); 141 (2); 96 (4); 70 (100).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 170.0817 Encontrado: 170.0816
<b>25j</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 183,0895	EI: 183 (M <sup>+</sup> , 13); 155 (8); 142 (18); 70 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> : C:59.00, H:7.15, N:7.65 <sup>[c]</sup> Encontrado: C:58.25, H:6.85, N:7.54 <sup>[c]</sup>
<b>25k</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 183,0895	EI: 183 (M <sup>+</sup> , 22); 155 (6); 142 (8); 70 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 184.0973 Encontrado: 184.0979
<b>25l</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> 181,0739	EI: 181 (M <sup>+</sup> , 14); 150 (13); 137 (25); 70 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 182.0817 Encontrado: 182.0814
<b>25m</b>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> 185,0688	EI: 186 (MH <sup>+</sup> , 10); 142 (100); 70 (57); 56 (29). CI: 186 (MH <sup>+</sup> , 100), 214 (5).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 186.0766 Encontrado: 186.0759
<b>25n</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 199,0845	EI: 199 (M <sup>+</sup> , 2); 181 (14); 155 (43); 70 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 200.0923 Encontrado: 200.0924
<b>25o</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 199,0845	EI: 198 (M <sup>-</sup> -H, 1); 155 (100); 142 (49); 127 (14); 99 (44); 69 (28).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 200.0923 Encontrado: 200.0927
<b>25p</b>	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 213,1001	EI: 213 (M <sup>+</sup> , 1); 182 (21); 142 (100); 84 (50); 70 (34).	Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 214.1079 Encontrado: 214.1074

<sup>[a]</sup>EI: Impacto de elétrons 70 eV <sup>[b]</sup>CI: Ionização química. <sup>[c]</sup>Análise Elementar expressa em % de C, H e N, respectivamente.

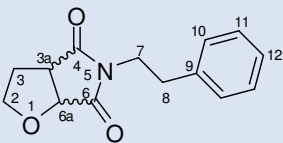
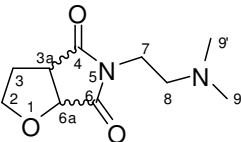
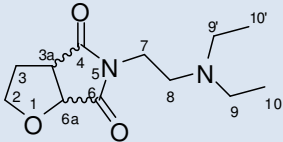
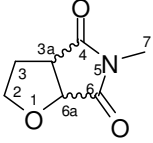
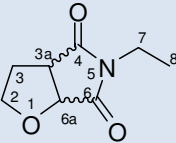
Como observado no Esquema 62, as tetraidro-5*H*-furosuccinimidas **25a-p** apresentam dois centros quirais em suas estruturas, os quais estão localizados nos carbonos C<sup>3a</sup> e C<sup>6a</sup> do núcleo furosuccinimídico. Por esta razão os espectros de hidrogênio desta série de compostos apresentaram em comum os multipletos dos hidrogênios diastereotópicos H<sup>2</sup>, H<sup>2'</sup> e H<sup>3</sup>, H<sup>3'</sup>, sendo que os hidrogênios H<sup>2</sup> e H<sup>2'</sup> foram os mais influenciados pelos centros assimétricos, onde seus deslocamentos químicos ocorreram com uma diferença de aproximadamente 0,6 ppm. A Tabela 12

apresenta os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidás **25a-p**.

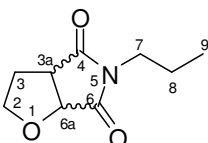
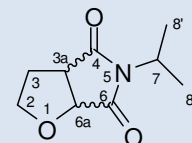
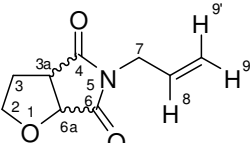
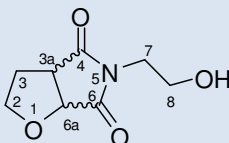
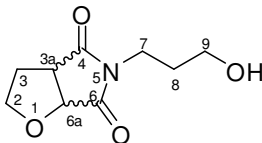
**Tabela 12:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **25a-p** da série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidás *N*-alquil(aril)substituídas.

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>25a</b></p>	2,26-2,37 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,47 (ddd, 1H, $J_{\text{H2-H2}'} = 9,2$ , $J_{\text{H2-H3}} = 7,0$ , $J_{\text{H2-H3}'} = 2,8$ , H-2); 3,79 (m, 1H, H-3a); 4,10 (ddd, 1H, $J_{\text{H2'-H2}} = 9,0$ , $J_{\text{H2'-H3}} = 7,2$ , $J_{\text{H2'-H3}'} = 2,8$ , H-2'); 4,83 (s, 2H, H-7); 4,87 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a); 7,14-7,22 (m, 2H, H-10, H-12); 7,64 (td, 1H, $J_{\text{H11-H10}}$ , $H_{12} = 7,6$ , $J_{\text{H11-H9}} = 1,8$ , H-11); 8,46 (d, 1H, $J_{\text{H9-H10}} = 4,0$ , H-9). <sup>[a]</sup>	30,2 (C-3); 43,3 (C-3a); 44,9 (C-7); 68,0 (C-2); 77,7 (C-6a); 121,7 (C-10); 122,6 (C-12); 136,7 (C-11); 149,4 (C-9); 153,5 (C-8); 174,9 (C-6); 177,0 (C-4). <sup>[c]</sup>
 <p><b>25b</b></p>	2,21-2,32 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,37-3,57 (m, 2H, H-3a, H-2); 4,05 (dt, 1H, $J_{\text{H2'-H2}} = 10,2$ , $J_{\text{H2'-H3}}$ , $H_{3'} = 4,6$ , H-2'); 4,68 (s, 2H, H-7); 4,78 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a); 7,27 (dd, 1H, $J_{\text{H11-H12}} = 7,6$ , $J_{\text{H11-H10}} = 5,0$ , H-11); 7,72 (dt, 1H, $J_{\text{H12-H11}} = 7,6$ , $J_{\text{H12-H9}}$ , $H_{10} = 2,2$ , H-12); 8,55 (d, 1H, $J_{\text{H10-H11}} = 3,6$ , H-10); 8,64 (d, 1H, $J_{\text{H9-H12}} = 1,2$ , H-9). <sup>[a]</sup>	29,9 (C-3); 40,0 (C-3a); 44,9 (C-7); 68,2 (C-2); 77,7 (C-6a); 123,6 (C-11); 131,1 (C-8); 136,5 (C-12); 149,5 (C-10); 150,0 (C-9); 174,2 (C-6); 176,5 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25c</b></p>	2,22-2,33 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,34-3,64 (m, 2H, H-3a, H-2); 4,01-4,14 (m, 1H, H-2'); 4,65 (s, 2H, H-7); 4,80 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a); 7,25 (d, 2H, $J_{\text{H9-H10}} = 6,2$ , H-9); 8,56 (d, 2H, $J_{\text{H10-H9}} = 5,8$ , H-10). <sup>[a]</sup>	29,9 (C-3); 41,3 (C-3a); 44,9 (C-7); 68,3 (C-2); 77,7 (C-6a); 123,2 (C-9); 144,2 (C-8); 149,8 (C-10); 174,2 (C-6); 176,5 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25d</b></p>	2,17-2,28 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,31-3,55 (m, 2H, H-3a, H-2); 3,97-4,07 (m, 1H, H-2'); 4,65 (s, 2H, H-7); 4,74 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a); 7,27-7,33 (m, 5H, H-9, H-10, H-11). <sup>[a]</sup>	29,9 (C-3); 42,4 (C-3a); 44,7 (C-7); 68,0 (C-2); 77,6 (C-6a); 128,0 (C-11); 128,6 (C-9); 128,6 (C-10); 135,4 (C-8); 174,5 (C-6); 176,7 (C-4). <sup>[c]</sup>

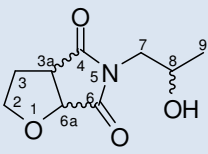
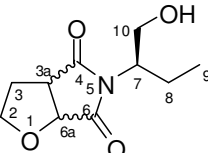
**Tabela 12:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **25a-p** da série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>25e</b></p>	2,08-2,18 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,93 (t, 2H, $J_{\text{H8-H7}} = 7,2$ , H-8); 3,23-3,35 (m, 2H, H-3a, H-2); 3,80 (t, 2H, $J_{\text{H7-H8}} = 6,6$ , H-7); 3,96 (ddd, 1H, $J_{\text{H2-H2'}} = 9,0$ , $J_{\text{H2-H3}} = 6,8$ , $J_{\text{H2-H3'}} = 3,0$ , H-2'); 4,68 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a); 7,19-7,32 (m, 5H, H-10, H-11, H-12). <sup>[a]</sup>	29,9 (C-3); 33,1 (C-8); 39,7 (C-3a); 44,6 (C-7); 67,7 (C-2); 77,5 (C-6a); 126,8 (C-12); 128,5 (C-10); 128,8 (C-11); 137,2 (C-9); 174,7 (C-6); 176,8 (C-4). <sup>[c]</sup>
 <p><b>25f</b></p>	2,23 (s, 6H, H-9, H-9'); 2,26-2,28 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,51 (t, 2H, $J_{\text{H8-H7}} = 6,4$ , H-8); 3,36-3,41 (m, 2H, H-3a, H-2); 3,64 (t, 2H, $J_{\text{H7-H8}} = 6,4$ , H-7); 4,04-4,08 (m, 1H, H-2'); 4,77 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a). <sup>[b]</sup>	30,1 (C-3); 36,7 (C-3a); 44,7 (C-7); 45,3 (C-9, C-9'); 55,7 (C-8); 67,7 (C-2); 77,6 (C-6a); 175,0 (C-6); 177,2 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25g</b></p>	0,96 (t, 6H, $J_{\text{H10-H9}} = 7,2$ , H-10, H-10'); 2,19-2,31 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,51 (q, 4H, $J_{\text{H9-H10}} = 7,2$ , H-9, H-9'); 2,61 (t, 2H, $J_{\text{H8-H7}} = 6,6$ , H-8); 3,31-3,41 (m, 1H, H-3a); 3,58-3,70 (m, 3H, H-7, H-2); 4,01-4,11 (m, 1H, H-2'); 4,76 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a). <sup>[a]</sup>	11,7 (C-10, C-10'); 30,0 (C-3); 36,7 (C-3a); 44,6 (C-8); 46,6 (C-9, C-9'); 49,1 (C-7); 67,7 (C-2); 77,6 (C-6a); 174,9 (C-6); 177,1 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25h</b></p>	2,22-2,33 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,02 (s, 3H, H-7); 3,36-3,46 (m, 1H, H-3a); 3,53-3,66 (m, 1H, H-2); 4,03-4,13 (m, 1H, H-2'); 4,78 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a). <sup>[a]</sup>	24,9 (C-7); 29,9 (C-3); 44,8 (C-3a); 68,1 (C-2); 77,7 (C-6a); 174,9 (C-6); 177,1 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25i</b></p>	1,18 (t, 3H, $J_{\text{H8-H7}} = 7,2$ , H-8); 2,21-2,32 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,33-3,43 (m, 1H, H-3a); 3,52-3,65 (m, 3H, H-7, H-2); 4,02-4,12 (m, 1H, H-2'); 4,76 (d, 1H, $J_{\text{H6a-H3a}} = 7,2$ , H-6a). <sup>[a]</sup>	12,9 (C-8); 29,9 (C-3); 33,9 (C-7); 44,8 (C-3a); 67,9 (C-2); 77,6 (C-6a); 174,6 (C-6); 176,8 (C-4). <sup>[c]</sup>

**Tabela 12:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **25a-p** da série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidás *N*-alquil(aril)substituídas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>25j</b></p>	0,90 (t, 3H, $J_{\text{H}9-\text{H}8} = 7,2$ , H-9); 1,61 (sex, 2H, $J_{\text{H}8-\text{H}7,\text{H}9} = 7,6$ , H-8); 2,24-2,30 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,36-3,41 (m, 1H, H-3a); 3,49 (t, 2H, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 7,6$ , H-7); 3,55-3,62 (m, 1H, H-2); 4,05-4,10 (m, 1H, H-2'); 4,76 (d, 1H, $J_{\text{H}6a-\text{H}3a} = 7,2$ , H-6a). <sup>[b]</sup>	11,1 (C-9); 20,9 (C-8); 29,9 (C-3); 40,4 (C-3a); 44,6 (C-7); 67,9 (C-2); 77,5 (C-6a); 174,8 (C-6); 177,1 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25k</b></p>	1,29 (d, 6H, $J_{\text{H}8-\text{H}7} = 6,4$ , H-8, H-8'); 2,12-2,41 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,15-3,25 (m, 1H, H-3a); 3,35 (sep, 1H, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 6,4$ , H-7); 3,93-4,02 (m, 2H, H-2, H-2'); 5,00 (d, 1H, $J_{\text{H}6a-\text{H}3a} = 4,6$ , H-6a). <sup>[a]</sup>	20,9 (C-8, C-8'); 29,9 (C-3); 43,6 (C-3a); 52,4 (C-7); 69,2 (C-2); 69,4 (C-6a); 169,4 (C-6); 176,4 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25l</b></p>	2,22-2,34 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,35-3,45 (m, 1H, H-3a); 3,54-3,67 (m, 1H, H-2); 4,03-4,13 (m, 3H, H-2', H-7); 4,78 (d, 1H, $J_{\text{H}6a-\text{H}3a} = 7,2$ , H-6a); 5,20 (d, 1H, $J_{\text{H}9-\text{H}8} = 10,8$ , H-9); 5,22 (d, 1H, $J_{\text{H}9'-\text{H}8} = 16,8$ , H-9'); 5,69-5,88 (m, 1H, H-8). <sup>[a]</sup>	30,0 (C-3); 41,0 (C-3a); 44,8 (C-7); 68,1 (C-2); 77,7 (C-6a); 118,8 (C-9); 130,2 (C-8); 174,3 (C-6); 176,4 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25m</b></p>	2,22-2,33 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,83 (s, 1H, OH); 3,40-3,49 (m, 1H, H-3a); 3,55-3,81 (m, 5H, H-7, H-8, H-2); 4,03-4,12 (m, 1H, H-2'); 4,81 (d, 1H, $J_{\text{H}6a-\text{H}3a} = 7,2$ , H-6a). <sup>[a]</sup>	30,0 (C-3); 41,4 (C-3a); 44,8 (C-7); 59,5 (C-8); 68,0 (C-2); 77,7 (C-6a); 175,7 (C-6); 177,8 (C-4). <sup>[c]</sup>
 <p><b>25n</b></p>	1,80 (qui, 2H, $J_{\text{H}8-\text{H}7,\text{H}9} = 6,0$ , H-8); 2,25-2,31 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,38-3,46 (m, 1H, H-3a); 3,57 (t, 2H, $J_{\text{H}9-\text{H}8} = 6,0$ , H-9); 3,59-3,65 (m, 1H, H-2); 3,68 (t, 2H, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 6,4$ , H-7); 4,05-4,10 (m, 1H, H-2'); 4,78 (d, 1H, $J_{\text{H}6a-\text{H}3a} = 7,2$ , H-6a). <sup>[b]</sup>	29,9 (C-3); 30,3 (C-8); 35,9 (C-3a); 44,8 (C-7); 59,3 (C-9); 68,1 (C-2); 77,7 (C-6a); 175,4 (C-6); 177,6 (C-4). <sup>[d]</sup>

**Tabela 12:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **25a-p** da série de tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas (continuação).

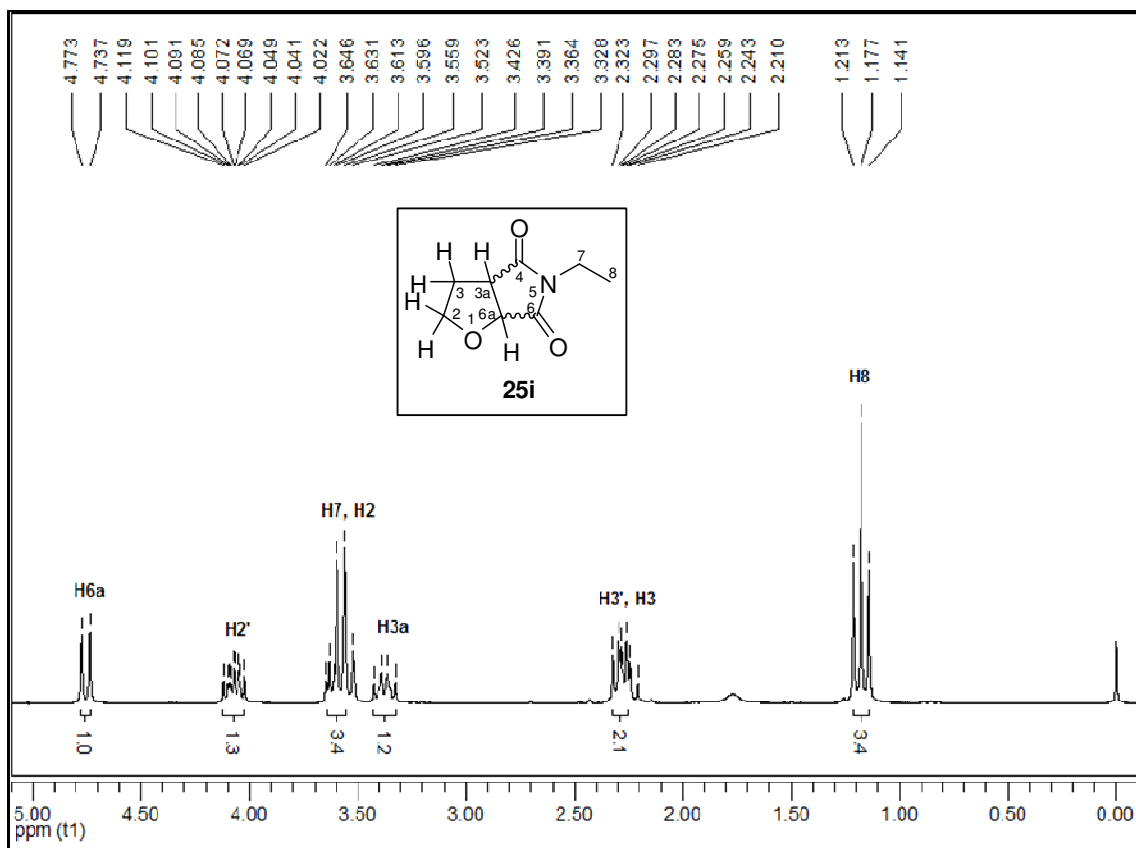
Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>25o</b><sup>[e]</sup></p>	1,22 (d, 3H, $J_{H9-H8} = 6,2$ , H-9); 2,22-2,34 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,38-3,48 (m, 1H, H-3a); 3,56-3,69 (m, 3H, H-7, H-8); 3,98-4,14 (m, 2H, H-2, H-2'); 4,81 (d, 1H, $J_{H6a-H3a} = 7,2$ , H-6a). <sup>[a]</sup>	21,2 (C-9); 30,1 (C-3); 44,7 (C-3a); 46,1 (C-7); 65,7 (C-8); 68,0 (C-2); 77,6 (C-6a); 175,5 (C-6); 177,7 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>25p</b><sup>[e]</sup></p>	0,87 (t, 3H, $J_{H9-H8} = 7,2$ , H-9); 1,67-1,77 (m, 1H, H-8); 1,79-1,92 (m, 1H, H-8'); 2,24-2,31 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,93 (s, 1H, OH); 3,37-3,42 (m, 1H, H-3a); 3,59-3,65 (m, 1H, H-10); 3,74 (dd, 1H, $J_{H10'-H10} = 12,0$ , $J_{H10'-H7} = 3,6$ , H-10'); 3,96-4,02 (m, 1H, H-7); 4,05-4,17 (m, 2H, H-2, H-2'); 4,75 (d, 1H, $J_{H6a-H3a} = 7,2$ , H-6a). <sup>[a]</sup>	10,6 (C-9); 20,7 (C-8); 30,2 (C-3); 44,4 (C-3a); 56,4 (C-7); 61,6 (C-10); 67,8 (C-2); 77,2 (C-6a); 176,0 (C-6); 178,2 (C-4). <sup>[d]</sup>

<sup>[a]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[b]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[c]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[d]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[e]</sup>Dados de RMN do diastereoisômero principal.

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **25a-p** foram interpretados tomando-se como base os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 12) e RMN COSY H-H (Figura 13) obtidos para a succinimida 5-etil-2,3,3a,6a-tetraidro-furo[2,3-*c*]-5*H*-pirrol-4,6-diona **25i**. Este produto apresentou sinais comuns aos demais compostos desta série, principalmente quando comparados a forma e os deslocamentos químicos dos multipletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos  $H^3$ ,  $H^{3'}$  e  $H^2$ ,  $H^{2'}$ .

Como ilustrado na Figura 12, o espectro de hidrogênio do composto **25i** apresentou um multipletto na região de 2,21-2,32 ppm referente aos hidrogênios  $H^3$  e  $H^{3'}$ , seguido do multipletto do hidrogênio  $H^{3a}$  na região de 3,32 a 3,42 ppm. Os hidrogênios  $H^2$  e  $H^{2'}$  foram detectados em 3,52-3,64 e 4,02-4,11 ppm, respectivamente, sendo que, no caso deste espectro, os sinais dos hidrogênios  $H^2$  e  $H^{2'}$  apareceram sobrepostos um ao outro. O sinal mais desblindado do espectro foi o dubleto característico do hidrogênio  $H^{6a}$  em 4,75 ppm, relativo ao seu acoplamento “*sin*” com o hidrogênio  $H^{3a}$  ( $J_{H6a-H3a} = 7,2$  Hz).

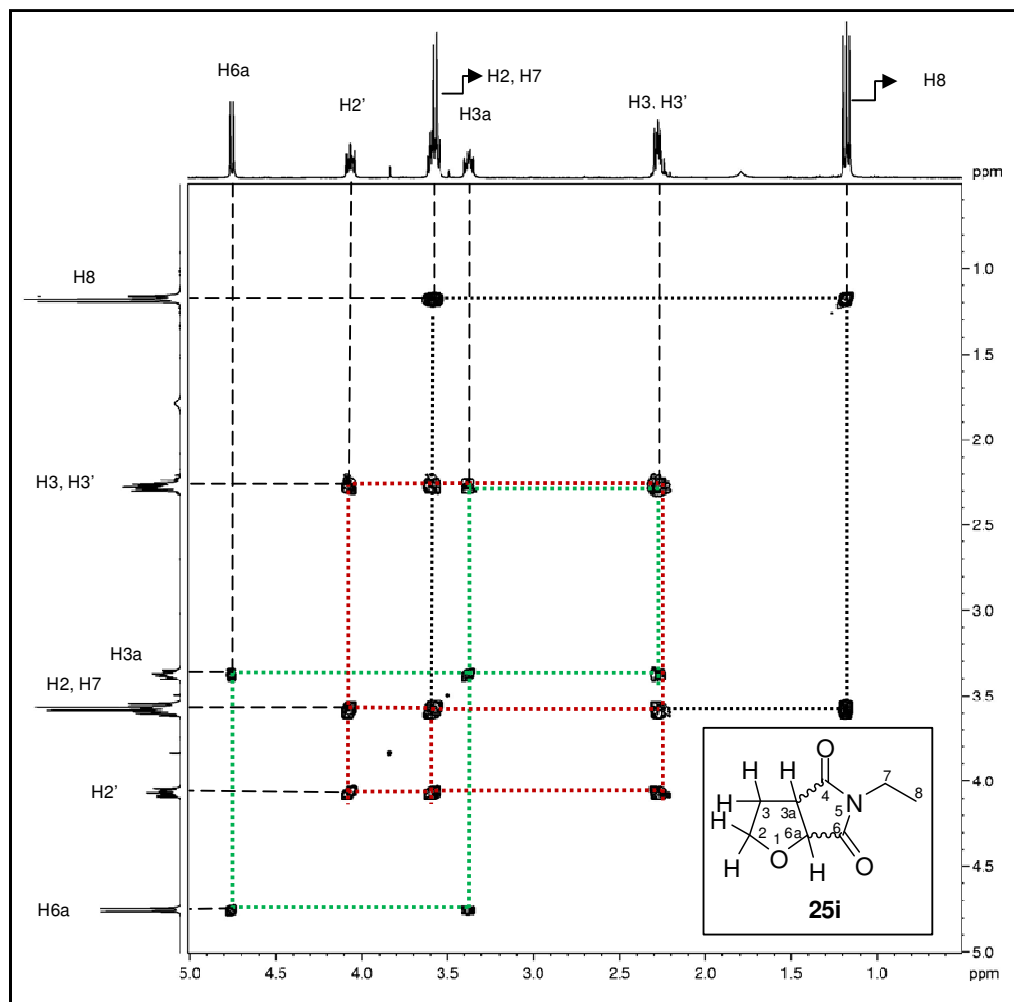




**Figura 12** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25i** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

A identificação correta da localização dos sinais relativos aos hidrogênios  $H^2$ ,  $H^{2'}$  e  $H^{3a}$  no espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi realizada pela análise das correlações de acoplamento H-H existentes no espectro bidimensional de RMN (COSY H-H) do composto **25i** Figura 13.

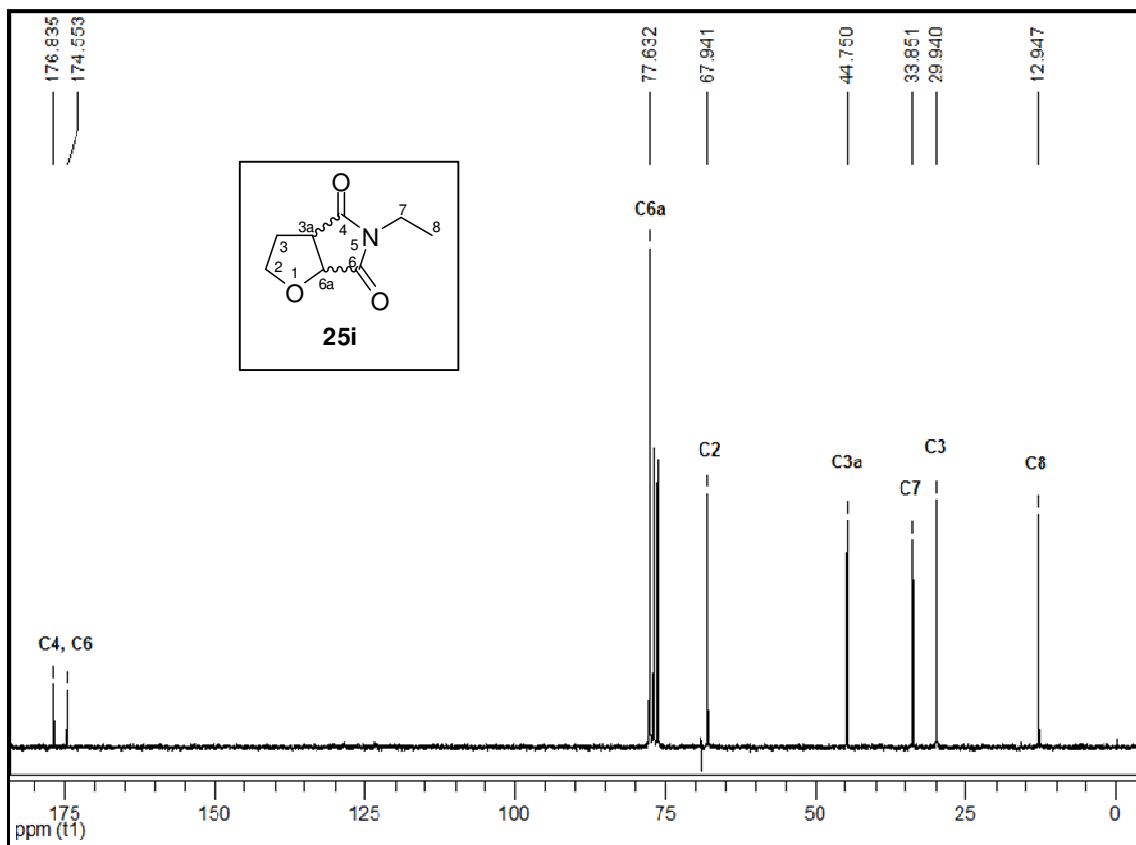
Como destacado na Figura 13, o espectro de COSY H-H estabeleceu que o hidrogênio que se encontra sobreposto ao hidrogênio metilênico  $H^7$  é realmente o hidrogênio  $H^2$  (3,52-3,64 ppm), o qual possui correlação de acoplamento com os hidrogênios diastereotópicos  $H^{2'}$ ,  $H^3$  e  $H^{3'}$ . Semelhantemente foi observado o acoplamento do hidrogênio  $H^{2'}$  (4,02-4,11 ppm) com os hidrogênios  $H^2$ ,  $H^3$  e  $H^{3'}$ . Finalmente o espectro de COSY H-H do composto **25i** evidenciou o acoplamento do hidrogênio  $H^{3a}$  com o hidrogênio  $H^{6a}$ , estabelecendo que este ( $H^{3a}$ ) é representado pelo multiplete existente na região de 3,32 a 3,42 ppm no espectro de RMN  $^1\text{H}$ .



**Figura 13** – Espectro de RMN COSY H-H do composto **25i** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

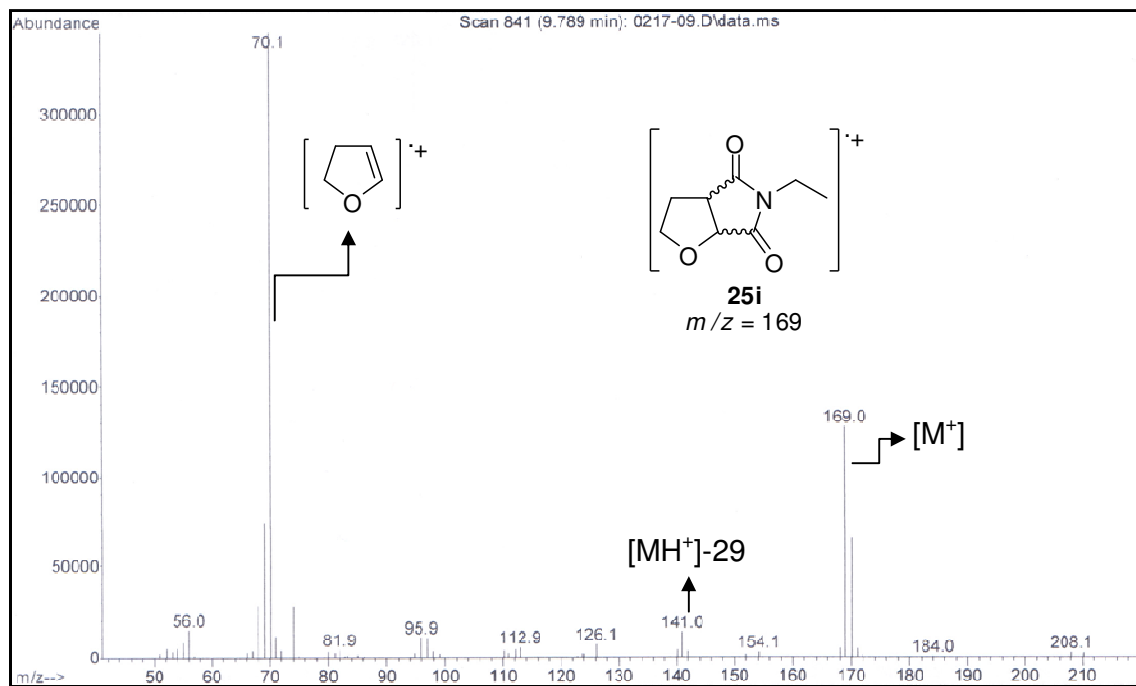
Os espectros de Carbono-13 também apresentaram sinais comuns a todos os compostos desta série, sendo estes sinais representados pelos carbonos do anel furosuccinimídico. De forma a exemplificar os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **25a-p**, a Figura 14 apresenta o espectro obtido para a succinimida **25i**.

A análise da Figura 14 mostrou que o carbono  $\text{C}^3$  é o mais blindado entre os carbonos do anel bicíclico, ocorrendo em 29,9 ppm. Em sequência foram visualizados o carbono  $\text{C}^{3a}$  em 44,7 ppm e os carbonos  $\text{C}^2$  e  $\text{C}^{6a}$ . Estes foram detectados na região de deslocamentos químicos típicos de carbonos ligados a átomos de oxigênio, aparecendo em 67,9 e 77,6 ppm, respectivamente. Os carbonos carbonílicos  $\text{C}^6$  e  $\text{C}^4$  foram os mais desblindados do espectro, sendo visualizados em 174,5 e 176,8 ppm, respectivamente.



**Figura 14** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25i** a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Como descrito na Tabela 11, as técnicas de Espectrometria de massas (GC-MS), utilizando impacto de elétrons ou ionização química, demonstram ser eficazes na identificação estrutural das tetraidro-5*H*-furosuccinimidas **25a-p**, onde para todos os produtos da série, o pico do íon molecular ( $\text{M}^+$ ) pôde ser observado. No entanto, quando o experimento foi realizado sob impacto de elétrons, cada produto apresentou um espectro de massas com fragmentações exclusivas, não sendo observadas fragmentações em comum nos espectros de massas dos produtos, com exceção da fragmentação que levou a formação do pico de  $m/z = 70$ , relativo à formação do fragmento 2,3-diidrofurano. Este, foi visualizado na maioria dos espectros de massas, sendo muitas vezes o pico mais intenso (pico base). A Figura 15 apresenta o espectro de massas da succinimida **25i**.



**Figura 15** – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **25i**.

Como ilustra a Figura 15, o espectro deste composto, assim como para a maioria dos produtos desta série, apresentou poucas fragmentações. Neste caso foi observado no espectro o pico relativo à massa molecular do composto **25i** ( $M^+$ ,  $m/z=169$ ), o pico formado pela eliminação do substituinte etila ligado ao átomo de nitrogênio ( $m/z=141$ ) e o pico base de  $m/z=70$ . Estima-se que este pico seja formado pela ruptura das ligações químicas existentes entre os carbonos  $C^{3a}$  e  $C^4$  e entre os carbonos  $C^6$  e  $C^{6a}$ . Desta forma ocorreria a formação do fragmento 2,3-diidrofurano de  $m/z=70$ , sendo este, o pico base visualizado no espectro.

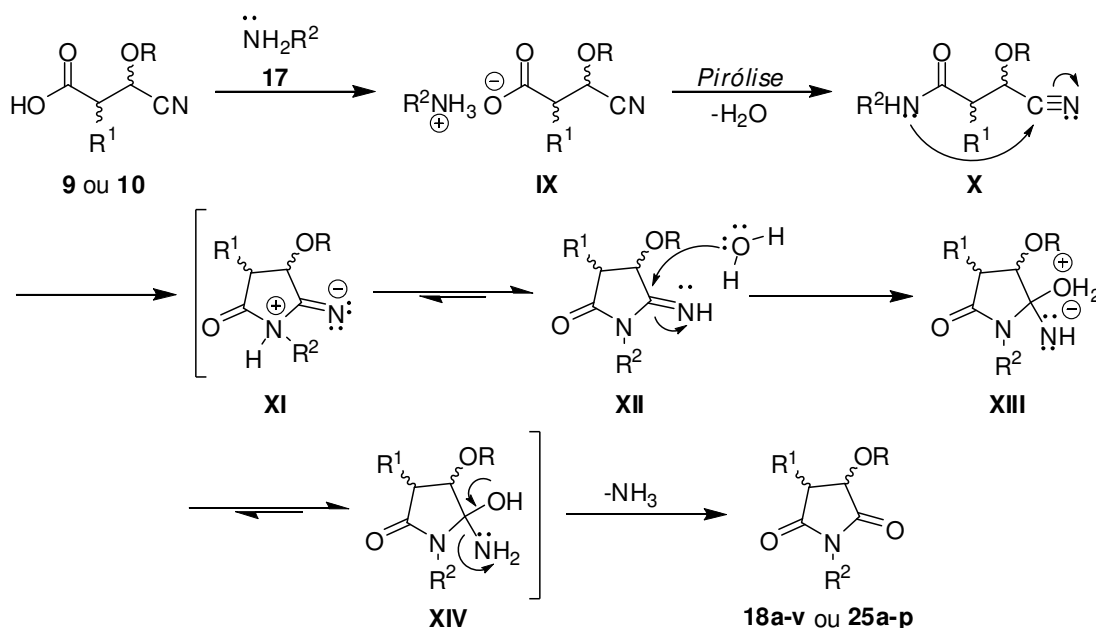
### 3.3.4 Mecanismo de reação proposto para a formação das 3-etoxisuccinimidas **18a-v**, bis-3-etoxisuccinimidas **22-24** e tetraidro-5*H*-furosuccinimidas **25a-p**

O mecanismo de reação proposto para a ciclização entre os ácidos 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** ou 2-cianotetraidrofuran-3-óico **10** com os nucleófilos **17a-v**, para a formação das 3-etoxisuccinimidas **18a-v** e tetraidro-5*H*-furosuccinimidas **25a-p**, respectivamente, é apresentado no Esquema 63.

Como ilustra o Esquema 63, inicialmente propõe-se que ocorra a imediata formação do respectivo sal de ácido carboxílico **IX** pela adição de um equivalente do

nucleófilo nitrogenado **17** aos ácidos de partida **9** ou **10**. Aquecimento da mistura reacional a 180 °C favorecerá a reação de decomposição (pirólise) do sal formado para fornecer como produtos a respectiva amida **X** e uma molécula de água. Subsequente reação de ciclização intramolecular da amida formada levaria a formação dos intermediários imínicos **XI** e **XII**. A reação então teria sequência com o ataque nucleofílico de uma molécula de água a estrutura **XII** para fornecer as formas tautoméricas **XIII** e **XIV**. De acordo com esta proposta, os produtos desejados **18** ou **25** seriam finalmente formados através da eliminação de uma molécula de amônia do intermediário **XIV**.

### Esquema 63



**Composto 9:**  $\text{R/R}^1 = \text{Et, H}$ . **Composto 10:**  $\text{R/R}^1 = -(\text{CH}_2)_2-$ .

Através deste mecanismo também seriam formadas as *bis*-3-etoxisuccinimidas **22-24**, quando empregadas as diaminas **19-21** como nucleófilos da reação. Neste caso, duas moléculas do ácido de partida seriam necessárias para reagir com os dois nitrogênios nucleofílicos de uma molécula da diamina correspondente, o que justifica a proporção molar 2 : 1 do ácido 3-etóxi-3-cianopropanóico **9** e diamina, respectivamente, empregada nessas reações.

### 3.4. Reações de redução das 3-etoxisuccinimidas **18a-l** e tetraidro-5H-furosuccinimidas **25a-l** com boroidreto de sódio

#### 3.4.1 Síntese regioseletiva das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril)substituídas **26a-l**

Como comentado na revisão bibliográfica desta tese, uma das estratégias mais empregadas para a síntese de pirrolidin-2-onas consiste na realização de reações que promovam a redução regioseletiva de uma das carbonilas presente na estrutura de compostos succinimídicos, resultando em um substituinte hidroxila localizado na posição  $C^5$  do anel pirrolidin-2-ona. Essas reações geralmente ocorrem empregando-se um excesso de boroidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ), sendo realizadas em pequenos intervalos de tempo e sob temperaturas negativas.<sup>77,78</sup>

Tendo como base de síntese das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril)substituídas **26a-l** as metodologias descritas na literatura para a obtenção de compostos semelhantes,<sup>77,78</sup> a síntese das pirrolidinonas desejadas iniciou com a etapa de otimização das condições de reação tomando-se como referência a reação de redução da succinimida **18d**. Neste caso foram variados principalmente a quantidade molar do agente redutor boroidreto de sódio empregado na reação de redução da succinimida **18d** e o tempo reacional, conforme descrito na Tabela 13.

**Tabela 13:** Otimização das condições de reação de redução utilizando a succinimida **18d**.

Succinimida	Proporção molar succinimida : $\text{NaBH}_4$	Tempo (min.)	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Produto
<b>18d</b>	1,0 : 5,0	30	-30	[a]
<b>18d</b>	1,0 : 5,0	15	-30	[a]
<b>18d</b>	1,0 : 1,2	15	-30	<b>26d</b>

<sup>[a]</sup>Obtida uma mistura de produtos formada pela pirrolidinona desejada **26d** e um possível produto di-hidroxilado, proveniente da redução das duas carbonilas do anel succinimídico.

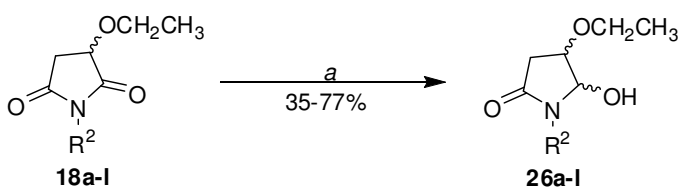
Como observado na Tabela 13, foram testadas condições em que a succinimida **18d** foi reagida com boroidreto de sódio nas proporções molares de 1 : 5,0 e 1 : 1,2 e tempos de reação de 30 ou 15 minutos, sendo as reações apresentadas na Tabela 13, realizadas utilizando etanol anidro como solvente.

Contrariamente ao observado em trabalhos descritos na literatura,<sup>77,78</sup> o emprego de excesso de boroidreto de sódio, neste trabalho, proporcionou a formação de uma mistura de produtos. Tendo como base a análise do espectro de massas da mistura obtida, propõe-se que o produto desejado (**26d**,  $m/z = 235$ ) tenha sido obtido juntamente com o respectivo composto di-hidroxlado ( $m/z = 237$ ), o qual teria sido formado pela redução das duas carbonilas do anel succinimídico. Essa mistura de produtos foi obtida quando empregado excesso de boroidreto de sódio (5,0 mmóis), não importando o tempo de reação (30 ou 15 min.).

No entanto, quando a reação foi realizada empregando-se pequeno excesso do agente redutor (1,2 mmol) e o tempo de 15 minutos de reação, foi obtido apenas a pirrolidiona desejada **26d**, sendo esta condição, a adotada para a síntese dos demais compostos da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril) substituídas **26a-l**.

Desta forma, os produtos **26a-l** foram sintetizados através da redução do grupo carbonila localizado no carbono  $C^2$  das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-l**, anteriormente obtidas, empregando 1,2 equivalente de boroidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) em relação a succinimida de partida (Esquema 64).

#### Esquema 64



Compostos 18, 26	R <sup>2</sup>	Compostos 18, 26	R <sup>2</sup>
a	-CH <sub>2</sub> -2-Py	g	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>
b	-CH <sub>2</sub> -3-Py	h	Me
c	-CH <sub>2</sub> -4-Py	i	Et
d	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	j	Pr
e	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	k	<i>i</i> -Pr
f	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	l	alil

**Condição de reação:** a- 1)  $\text{NaBH}_4$  (1,2 equiv.), EtOH,  $-30^\circ\text{C}$ , 15 min.; 2)  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 5 min.

Para a realização das reações, inicialmente a succinimida de partida foi solubilizada em etanol anidro e transferida para um balão de reação. Este foi mergulhado em um recipiente contendo acetona, sendo a temperatura de  $-30^\circ\text{C}$

controlada pela adição de gelo seco ao recipiente. O boroidreto de sódio foi adicionado ao balão de reação após a estabilização da temperatura do banho de gelo (-30 °C), quando então a reação foi deixada sob agitação por 15 min. Após este intervalo de tempo o banho de gelo foi retirado e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) foi adicionada ao balão, sendo a mistura reacional mantida sob agitação à temperatura ambiente por 5 min. A adição da solução de bicarbonato de sódio à reação promoveu a formação de uma emulsão branca no balão, a qual foi eliminada sob filtração a vácuo. Os compostos **26a-l** foram isolados por extração do filtrado com diclorometano, sendo obtidos como óleos amarelos.

Como observado no Esquema 64, a redução do grupo carbonila promoveu a formação de um novo centro quiral localizado no carbono C<sup>5</sup> das pirrolidinonas sintetizadas. Desta forma, todos os compostos desta série, com exceção do produto **26i**, foram obtidos como misturas diastereoisoméricas, devido à existência de dois carbonos estereogênicos em suas moléculas (C<sup>4</sup> e C<sup>5</sup>). Contudo, na maioria dos casos, as reações demonstraram ser diastereosseletivas, promovendo a formação prioritária de um diastereoisômero. Essa diastereosseletividade foi aumentada quando os produtos foram purificados através da realização de uma coluna de filtração composta por alumina neutra, carvão ativo e sulfato de magnésio ou coluna cromatográfica em sílica gel. Por exemplo, quando efetuado o procedimento de filtração em alumina neutra apenas um diastereoisômero do composto **26d** foi isolado empregando acetato de etila como fase móvel da coluna. De forma semelhante, apenas um diastereoisômero do composto **26e** foi isolado quando realizada a coluna cromatográfica em sílica gel empregando solução composta por 80% clorofórmio e 20% acetato de etila como fase móvel.

Sugere-se que o diastereoisômero obtido prioritariamente nas reações de redução seja o diastereoisômero composto pelos enantiômeros *anti* (4*R*, 5*S*) e (4*S*, 5*R*), onde os substituintes etoxila e hidroxila encontram-se localizados, um para frente, e outro para trás do plano do anel pirrolidinona como demonstrado no Esquema 65. Neste Esquema, as 3-etoxisuccinimidas **18a-l** estão representadas em conformações estáveis do tipo envelope utilizadas para explicar a diastereosseletividade de produtos reduzidos derivados de ciclopentanonas 2-substituídas.<sup>109</sup> De acordo com a proposta, os isômeros *anti* seriam formados

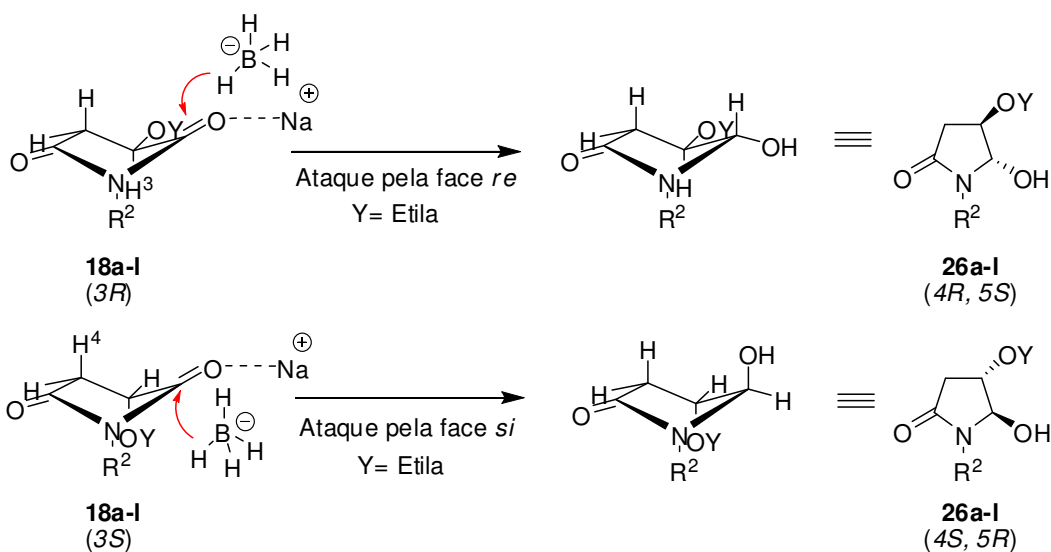
<sup>109</sup> Smith, M. B. *Organic Synthesis*. 2<sup>nd</sup> ed. Omaha: Mc-Graw-Hill, 2001, 354p.



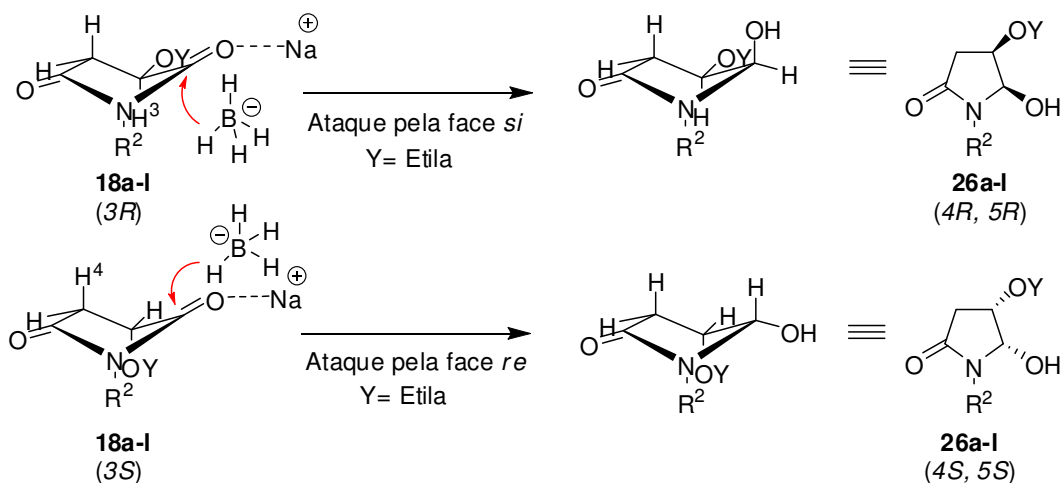
prioritariamente através da transferência favorável de hidreto pela face *re* da carbonila  $C^2$  (face da frente do plano do anel) do enantiômero succinimídico ( $3R$ ), resultando no produto ( $4R, 5S$ ) ou pela face *si* (face de trás do plano do anel) do enantiômero succinimídico ( $3S$ ), resultando no produto ( $4S, 5R$ ). Nesses casos, a transferência de hidreto seria favorecida, uma vez que ambas as faces *re* do enantiômero ( $3R$ ) e *si* do enantiômero ( $3S$ ) encontram-se menos impedidas estericamente em suas estruturas conformacionais.

### Esquema 65

#### Transferência de hidreto favorável



#### Transferência de hidreto desfavorável



Tendo em vista o favorecimento dos enantiômeros *anti*, os isômeros *sin*, os quais apresentam os substituintes etoxila e hidroxila no mesmo plano do anel, seriam os formados em menor proporção nas reações de redução. Conforme ilustrado no Esquema 65, o isômero (*4R*, *5R*) seria formado através do ataque de hidreto pela face *si* do enantiômero succinimídico (*3R*), no entanto a transferência de hidreto através desta face é dificultada devido à repulsão estérica causada pelo hidrogênio  $H^g$  que se encontra na posição axial na conformação envelope. Semelhantemente, o produto (*4S*, *5S*) seria formado através do ataque de hidreto pela face *re* do enantiômero succinimídico (*3S*), porém, neste caso, a transferência de hidreto através desta face também é dificultada pela interação estérica causada pelo hidrogênio  $H^f$  axial na conformação envelope (Esquema 65).

Mais detalhes sobre o mecanismo proposto para a redução regioseletiva das succinimidas **18a-l** empregando boroidreto de sódio podem ser conferidos na seção 3.4.3, página 126 desta tese.

A Tabela 14 apresenta a proporção aproximada dos diastereoisômeros *anti* e *sin* e os rendimentos obtidos para os compostos **26a-l**. Como pode se observar nesta tabela, as pirrolidinonas **26h** e **26k** foram as que apresentaram os rendimentos mais baixos desta série de compostos. Embora não se tenha uma justificativa consolidada para esse fato, acredita-se que, em geral, os produtos que apresentaram menores rendimentos, sejam os mais solúveis em água, e, estariam, portanto, sendo solubilizados na fase aquosa durante a etapa de extração.

**Tabela 14:** Proporção diastereoisomérica e rendimentos obtidos para a série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril)substituídas **26a-l**.

Succinimida de partida	Substituinte ( $R^2$ )	Produto	Proporção diastereoisomérica ( <i>anti</i> : <i>sin</i> )	Rendimento (%) <sup>[e]</sup>
<b>18a</b>	-CH <sub>2</sub> -2-Py	<b>26a</b>	3 : 1 <sup>[a]</sup>	67
<b>18b</b>	-CH <sub>2</sub> -3-Py	<b>26b</b>	3 : 1 <sup>[a]</sup>	73
<b>18c</b>	-CH <sub>2</sub> -4-Py	<b>26c</b>	2 : 1 <sup>[a]</sup>	73
<b>18d</b>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>26d</b>	4 : 1 <sup>[b]</sup>	70
<b>18e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>26e</b>	2 : 1 <sup>[c]</sup>	77
<b>18f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>26f</b>	3 : 1 <sup>[b]</sup>	51

**Tabela 14:** Proporção diastereoisomérica e rendimentos obtidos para a série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril)substituídas **26a-l** (continuação).

Succinimida de partida	Substituinte (R <sup>2</sup> )	Produto	Proporção diastereoisomérica ( <i>anti</i> : <i>sin</i> )	Rendimento (%) <sup>[e]</sup>
<b>18g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	<b>26g</b>	<b>3 : 1</b> <sup>[c]</sup>	51
<b>18h</b>	Me	<b>26h</b>	<b>1 : 1</b> <sup>[a]</sup>	35
<b>18i</b>	Et	<b>26i</b>	<sup>[d]</sup>	54
<b>18j</b>	Pr	<b>26j</b>	<b>2 : 1</b> <sup>[a]</sup>	71
<b>18k</b>	<i>i</i> -Pr	<b>26k</b>	<b>2 : 1</b> <sup>[a]</sup>	39
<b>18l</b>	Alil	<b>26l</b>	<b>2 : 1</b> <sup>[a]</sup>	49

<sup>[a]</sup>Proporção calculada por integração do espectro de RMN <sup>13</sup>C. <sup>[b]</sup>Proporção calculada através do cromatograma de íons totais do espectro de massas. <sup>[c]</sup>Proporção calculada por integração do espectro de RMN <sup>1</sup>H. <sup>[d]</sup>Apresentou apenas um diastereoisômero. <sup>[e]</sup>Rendimento do produto isolado.

Todos os compostos da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril)substituídas **26a-l** foram identificados através da análise de dados obtidos por experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS), sendo a pureza dos produtos confirmada por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).

As Tabelas 15 e 16 apresentam os dados obtidos para cada composto nos experimentos de GC-MS (EI ou CI), HRMS e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, respectivamente.

**Tabela 15:** Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS e HRMS para os produtos **26a-l** da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas.

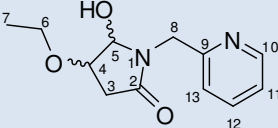
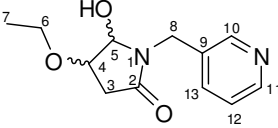
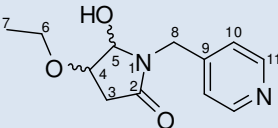
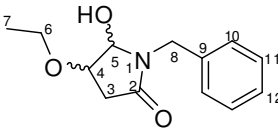
Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	CG-EM: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> <i>m/z</i> (M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> )
<b>26a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 236,1161	EI: 235 (M <sup>-</sup> -H, 1); 207 (10); 191 (M <sup>+</sup> -45, 5); 109 (32); 93 (100); 65 (11).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 237.1239 Encontrado: 237.1250
<b>26b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 236,1161	EI: 236 (M <sup>+</sup> , 88); 192 (MH <sup>+</sup> -45, 30); 179 (100); 137 (87); 92 (86); 72 (80).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 237.1239 Encontrado: 237.1231

**Tabela 15:** Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS e HRMS para os produtos **26a-l** da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas (continuação).

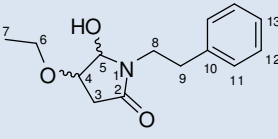
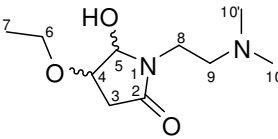
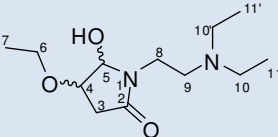
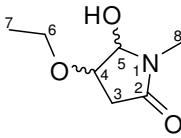
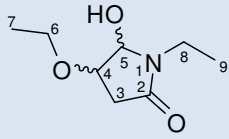
Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	CG-EM: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> m/z(M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI (m/z)
<b>26c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 236,1161	<b>EI:</b> 236 (M <sup>+</sup> , 10); 192 (MH <sup>+</sup> -45, 100); 179 (84); 137 (70); 92 (34); 72 (65). <b>CI:</b> 237 (MH <sup>+</sup> , 100), 265 (23).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 237.1239 Encontrado: 237.1232
<b>26d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 235,1208	<b>EI:</b> 235 (M <sup>+</sup> , 100); 191 (M <sup>+</sup> -45, 11); 134 (16); 91 (94); 72 (27). <b>CI:</b> 236 (MH <sup>+</sup> , 48), 264 (10).	Calc. para C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 236.1286 Encontrado: 236.1280
<b>26e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 249,1365	<b>CI:</b> 250 (MH <sup>+</sup> , 100), 278 (23).	Calc. para C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 250.1443 Encontrado: 250.1445
<b>26f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 216,1474	<b>EI:</b> 216 (M <sup>+</sup> , 1); 170 (M <sup>-</sup> -H-45, 2); 71 (20); 58 (100).	Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 217.1552 Encontrado: 217.1550
<b>26g</b>	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 244,1787	<b>EI:</b> 244 (M <sup>+</sup> , 1); 215 (3); 86 (100); 58 (9).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 245.1865 Encontrado: 245.1866
<b>26h</b>	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 159,0895	<b>EI:</b> 113 (M <sup>-</sup> -H-45, 100); 85 (21); 72 (11); 55 (16).	Calc. para C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 160.0973 Encontrado: 160.0970
<b>26i</b>	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 173,1052	<b>EI:</b> 173 (M <sup>+</sup> , 1); 129 (MH <sup>+</sup> -45, 93); 72 (100).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 174.1130 Encontrado: 174.1133
<b>26j</b>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 187,1208	<b>EI:</b> 187 (M <sup>+</sup> , 8); 158 (22); 143 (MH <sup>+</sup> -45, 73); 88 (55); 72 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 188.1286 Encontrado: 188.1290
<b>26k</b>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 187,1208	<b>EI:</b> 187 (M <sup>+</sup> , 2); 143 (MH <sup>+</sup> -45, 73); 88 (34); 72 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 188.1286 Encontrado: 188.1287
<b>26l</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 185,1052	<b>EI:</b> 185 (M <sup>+</sup> , 19); 141 (MH <sup>+</sup> -45, 49); 86 (37); 72 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 186.1130 Encontrado: 186.1126

<sup>[a]</sup>EI: Impacto de elétrons 70 eV <sup>[b]</sup>CI: Ionização química.

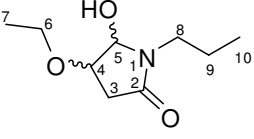
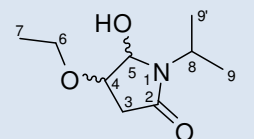
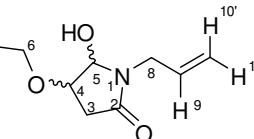
**Tabela 16:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **26a-I** da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas.

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, $J$ , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>26a</b><sup>[e]</sup></p>	1,28 (t, 3H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7,0$ , H-7); 2,59 (2dd <sub>[sobreponeíveis]</sub> , 2H, H-3, H-3'); 3,57-3,75 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,06-4,15 (m, 1H, H-4); 4,52 (d, 1H, $J_{\text{H}8-\text{H}8'} = 15,8$ , H-8); 4,85 (d, 1H, $J_{\text{H}8'-\text{H}8} = 15,6$ , H-8'); 5,30 (d, 1H, $J_{\text{H}5-\text{H}4} = 4,8$ , H-5); 7,19-7,29 (m, 1H, H-11); 7,35 (d, 1H, $J_{\text{H}13-\text{H}12} = 7,6$ , H-13); 7,70 (t, 1H, $J_{\text{H}12-\text{H}11, \text{H}13} = 7,6$ , H-12); 8,48 (d, 1H, $J_{\text{H}10-\text{H}11} = 4,6$ , H-10). <sup>[a]</sup>	15,2 (C-7); 35,4 (C-3); 46,8 (C-8); 65,4 (C-6); 73,5 (C-4); 83,0 (C-5); 122,6 (C-11); 137,3 (C-13); 148,7 (C-12); 155,9 (C-10); 172,3 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26b</b><sup>[e]</sup></p>	1,24 (t, 3H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7,0$ , H-7); 2,62 (2dd <sub>[sobreponeíveis]</sub> , 2H, H-3, H-3'); 3,54-3,70 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,98-4,07 (m, 1H, H-4); 4,30 (d, 1H, $J_{\text{H}8-\text{H}8'} = 15,0$ , H-8); 4,79 (d, 1H, $J_{\text{H}8'-\text{H}8} = 15,0$ , H-8'); 5,02 (d, 1H, $J_{\text{H}5-\text{H}4} = 5,2$ , H-5); 7,24-7,30 (m, 1H, H-12); 7,67-7,72 (m, 1H, H-13); 8,49-8,54 (m, 2H, H-10, H-11). <sup>[a]</sup>	15,0 (C-7); 35,9 (C-3); 41,1 (C-8); 65,7 (C-6); 72,2 (C-4); 81,5 (C-5); 123,6 (C-12); 132,6 (C-9); 136,6 (C-13); 148,4 (C-11); 149,3 (C-10); 171,5 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26c</b><sup>[e]</sup></p>	1,25 (t, 3H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7,0$ , H-7); 2,60 (2dd <sub>[sobreponeíveis]</sub> , 2H, H-3, H-3'); 3,46-3,76 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,03-4,11 (m, 1H, H-4); 4,33 (d, 1H, $J_{\text{H}8-\text{H}8'} = 15,6$ , H-8); 4,73 (d, 1H, $J_{\text{H}8'-\text{H}8} = 15,4$ , H-8'); 5,04 (d, 1H, $J_{\text{H}5-\text{H}4} = 5,2$ , H-5); 7,23 (d, 1H, $J_{\text{H}10-\text{H}11} = 6,0$ , H-10); 8,51 (d, 1H, $J_{\text{H}11-\text{H}10} = 6,0$ , H-11). <sup>[a]</sup>	15,0 (C-7); 35,8 (C-3); 42,6 (C-8); 65,8 (C-6); 72,3 (C-4); 81,9 (C-5); 123,0 (C-10); 146,2 (C-9); 149,5 (C-11); 171,6 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26d</b><sup>[e]</sup></p>	1,23 (t, 3H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7,2$ , H-7); 2,52 (dd, 1H, $J_{\text{H}3-\text{H}3'} = 17,2$ , $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 4,8$ , H-3); 2,60 (dd, 1H, $J_{\text{H}3'-\text{H}3} = 17,2$ , $J_{\text{H}3'-\text{H}4} = 6,8$ , H-3'); 3,51-3,65 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,98 (ddd, 1H, $J_{\text{H}4-\text{H}3'} = 6,8$ , $J_{\text{H}4-\text{H}5} = 6,0$ , $J_{\text{H}4-\text{H}3} = 5,2$ , H-4); 4,16 (d, 1H, $J_{\text{H}8-\text{H}8'} = 14,8$ , H-8); 4,92 (d, 1H, $J_{\text{H}8'-\text{H}8} = 14,4$ , H-8'); 4,97 (dd, 1H, $J_{\text{H}5-\text{OH}} = 8,0$ , $J_{\text{H}5-\text{H}4} = 5,6$ , H-5); 7,28-7,32 (m, 5H, H-10, H-11, H-12). <sup>[b]</sup>	15,0 (C-7); 35,9 (C-3); 43,2 (C-8); 65,7 (C-6); 72,1 (C-4); 80,9 (C-5); 127,4 (C-12); 128,4 (C-11); 128,5 (C-10); 136,4 (C-9); 171,2 (C-2). <sup>[d]</sup>

**Tabela 16:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **26a-I** da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, $J$ , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>26e</b><sup>[e]</sup></p>	1,22 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 6,8$ , H-7); 2,44 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H3}'} = 17,2$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,8$ , H-3); 2,51 (dd, 1H, $J_{\text{H3'-H3}} = 16,8$ , $J_{\text{H3'-H4}} = 6,8$ , H-3'); 2,83-2,97 (m, 2H, H-9, H-9'); 3,44-3,73 (m, 4H, H-6, H-6', H-8, H-8'); 3,90-3,95 (m, 1H, H-4); 4,89 (dd, 1H, $J_{\text{H5-OH}} = 8,0$ , $J_{\text{H5-H4}} = 5,2$ , H-5); 7,21-7,30 (m, 5H, H-11, H-12, H-13). <sup>[b]</sup>	15,1 (C-7); 34,0 (C-9); 35,9 (C-3); 41,6 (C-8); 65,7 (C-6); 72,3 (C-4); 82,4 (C-5); 126,3 (C-13); 128,4 (C-11); 128,7 (C-12); 138,8 (C-10); 171,3 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26f</b><sup>[e]</sup></p>	1,19-1,30 (m, 3H, H-7); 2,20-2,27 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,31 (s, 6H, H-10, H-10'); 2,49-2,63 (m, 2H, H-8); 3,54-3,73 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,00-4,07 (m, 1H, H-4); 5,02 (d, 1H, $J_{\text{H5-H4}} = 4,8$ , H-5). <sup>[b]</sup>	15,2 (C-7); 36,3 (C-3); 40,0 (C-8); 44,9 (C-10, C-10'); 57,7 (C-9); 64,6 (C-6); 77,8 (C-4); 88,4 (C-5); 173,6 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26g</b><sup>[e]</sup></p>	1,04 (m, 6H, H-11, H-11'); 1,19-1,291 (m, 3H, H-7); 2,34-2,76 (m, 8H, H-3, H-3', H-10, H-10', H-9); 2,93-3,03 (m, 2H, H-8, H-8'); 3,53-3,61 (m, 1H, H-6); 3,67-3,73 (m, 1H, H-6'); 3,96-4,06 (m, 1H, H-4); 5,00 (d, 1H, $J_{\text{H5-H4}} = 4,8$ , H-5). <sup>[b]</sup>	10,4 (C-11, C-11'); 15,2 (C-7); 36,3 (C-3); 46,0 (C-9, C-8); 51,5 (C-10, C-10'); 64,6 (C-6); 77,9 (C-4); 82,8 (C-5); 173,6 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26h</b><sup>[e]</sup></p>	1,25 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,0$ , H-7); 2,64 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H3}'} = 18,2$ , $J_{\text{H3-H4}} = 4,2$ , H-3); 3,00 (s, 3H, H-8); 3,02 (dd, 1H, $J_{\text{H3'-H3}} = 18,0$ , $J_{\text{H3'-H4}} = 8,2$ , H-3'); 3,54-3,76 (m, 1H, H-6); 3,92-4,10 (m, 1H, H-6'); 4,32 (dd, 1H, $J_{\text{H4-H5}} = 8,0$ , $J_{\text{H4-H3}} = 4,0$ , H-4); 5,05 (dd, 1H, $J_{\text{H5-OH}} = 8,4$ , $J_{\text{H5-H4}} = 5,2$ , H-5). <sup>[a]</sup>	15,0 (C-7); 26,7 (C-8); 36,2 (C-3); 66,8 (C-6); 73,2 (C-4); 83,5 (C-5); 171,4 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26i</b></p>	1,16 (t, 3H, $J_{\text{H9-H8}} = 7,2$ , H-9); 1,25 (t, 3H, $J_{\text{H7-H6}} = 7,2$ , H-7); 2,47 (dd, 1H, $J_{\text{H3-H3}'} = 17,2$ , $J_{\text{H3-H4}} = 5,2$ , H-3); 2,56 (dd, 1H, $J_{\text{H3'-H3}} = 16,8$ , $J_{\text{H3'-H4}} = 6,8$ , H-3'); 3,24-3,33 (m, 1H, H-6); 3,47-3,56 (m, 1H, H-6'); 3,62 (q, 2H, $J_{\text{H8-H9}} = 7,2$ , H-8); 4,01-4,06 (m, 1H, H-4); 5,17 (s <sub>[larqo]</sub> , 1H, H-5). <sup>[b]</sup>	12,9 (C-9); 15,0 (C-7); 34,9 (C-8); 35,9 (C-3); 65,7 (C-6); 72,2 (C-4); 81,7 (C-5); 171,2 (C-2). <sup>[d]</sup>

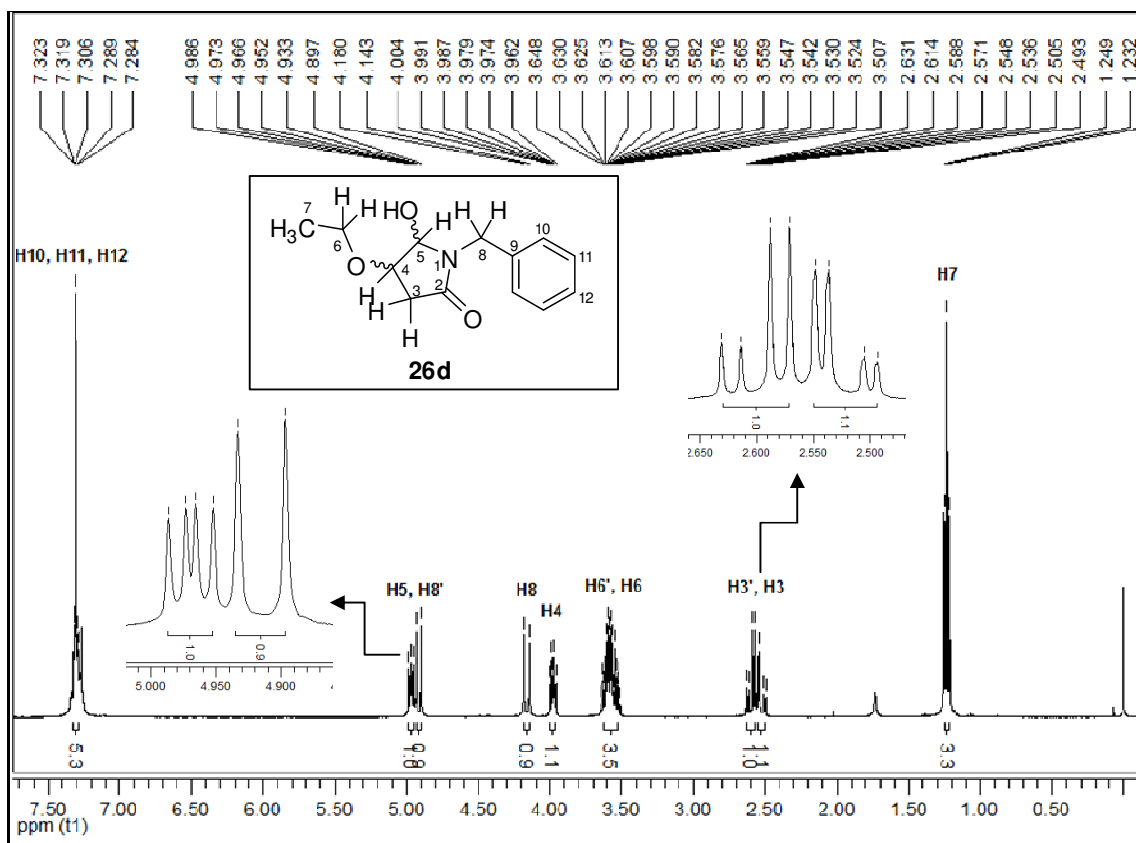
**Tabela 16:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **26a-I** da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, $J$ , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>26j</b><sup>[e]</sup></p>	0,90 (t, 3H, $J_{\text{H}10-\text{H}9} = 7,2$ , H-10); 1,25 (t, 3H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 6,8$ , H-7); 1,52-1,69 (m, 2H, H-9); 2,44-2,65 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,47 (t, 2H, $J_{\text{H}8,\text{H}8'-\text{H}9} = 7,2$ , H-8, H-8'); 3,55-3,67 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,97-4,06 (m, 1H, H-4); 5,14 (s <sub>[largo]</sub> , 1H, H-5). <sup>[b]</sup>	11,3 (C-10); 15,1 (C-7); 20,9 (C-9); 35,9 (C-3); 41,8 (C-8); 65,7 (C-6); 72,2 (C-4); 82,0 (C-5); 171,4 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26k</b><sup>[e]</sup></p>	1,24-1,29 (m, 9H, H-7, H-9, H-9'); 2,47 (dd, 1H, $J_{\text{H}3-\text{H}3'} = 16,8$ , $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 6,4$ , H-3); 2,53-2,60 (m, 1H, H-3'); 3,59-3,71 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,94-4,00 (m, 1H, H-4); 4,38 (sep, 1H, $J_{\text{H}8-\text{H}9,\text{H}9'} = 7,2$ , H-8); 5,24 (s <sub>[largo]</sub> , 1H, H-5). <sup>[b]</sup>	15,1 (C-7); 19,6 (C-9); 21,9 (C-9'); 35,9 (C-3); 43,4 (C-8); 65,6 (C-6); 72,4 (C-4); 80,0 (C-5); 171,2 (C-2). <sup>[d]</sup>
 <p><b>26l</b><sup>[e]</sup></p>	1,25 (t, 3H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 6,8$ , H-7); 2,50 (dd, 1H, $J_{\text{H}3-\text{H}3'} = 16,8$ , $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 5,2$ , H-3); 2,62 (dd, 1H, $J_{\text{H}3'-\text{H}3} = 17,2$ , $J_{\text{H}3'-\text{H}4} = 6,8$ , H-3'); 3,58-3,92 (m, 4H, H-6, H-6', H-8, H-8'); 4,18-4,23 (m, 1H, H-4); 5,12-5,24 (m, 3H, H-5, H-10, H-10'); 5,72-5,89 (m, 1H, H-9). <sup>[b]</sup>	15,0 (C-7); 35,8 (C-3); 42,3 (C-8); 65,7 (C-6); 72,2 (C-4); 81,3 (C-5); 117,8 (C-10); 132,2 (C-9); 171,2 (C-2). <sup>[d]</sup>

<sup>[a]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[b]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[c]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[d]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[e]</sup>Dados de RMN do diastereoisômero principal.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril) substituídas **26a-I** apresentaram como características em comum a presença do sinal relativo ao hidrogênio  $\text{H}^5$ , o qual inexistia nos espectros de hidrogênio das succinimidas de partida. Foi observado que o sinal do hidrogênio  $\text{H}^5$  apresentou diferentes formas no espectro, sendo visualizado como um dubleto, como um dubleto de dubletos ou ainda como um singleto largo. As diferentes multiplicidades decorrem da existência ou não de acoplamentos entre este hidrogênio com o hidrogênio vizinho  $\text{H}^4$  e o hidrogênio da hidroxila.

Como exemplo de discussão dos espectros de hidrogênio, a Figura 16 apresenta o espectro de hidrogênio de um dos diastereoisômeros do composto **26d**, o qual foi isolado por coluna de filtração em alumina neutra.



**Figura 16** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26d** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Como observado no espectro, os dubletos de dubletos relativos aos hidrogênios diastereotópicos  $H^{\beta}$  e  $H^{\beta'}$ , os quais também foram observados nos espectros das succinimidas de partida, continuaram sendo sinais característicos para esta série de compostos, sendo visualizados na faixa de deslocamentos químicos de 2,49 a 2,63 ppm. Contudo, quando os experimentos de RMN  $^1\text{H}$  foram realizados a 200 MHz, foi observada a sobreposição desses dubletos de dubletos devido à maior proximidade desses sinais quando comparado aos seus deslocamentos químicos no espectro da succinimida de partida.

Uma característica observada apenas nos espectros de hidrogênio dos compostos **26a-d** foi a visualização de dois dubletos na região de 4,00 a 4,90 ppm relativos aos hidrogênios ligados ao carbono  $C^{\delta}$ . Nesses casos, a formação do novo centro quiral no carbono  $C^5$  proporcionou o desdobramento dos sinais dos hidrogênios diastereotópicos  $H^{\delta}$  e  $H^{\delta'}$ , sendo observado um dubleto para cada um desses hidrogênios. No caso do espectro do composto **26d** (Figura 16), os dubletos



relativos aos hidrogênios  $H^{\beta}$  e  $H^{\beta'}$  ocorreram em 4,16 e 4,92 ppm, respectivamente ( $J_{H\beta-H\beta'} = 14,8$  Hz e  $J_{H\beta'-H\beta} = 14,4$  Hz).

O hidrogênio  $H^{\delta}$  foi o grande diferencial desta classe de compostos. Como observado no espectro de RMN  $^1H$  do composto **26d**, este foi visualizado em 4,97 ppm como um dubleto de dubletos devido ao seu acoplamento com o hidrogênio da hidroxila ( $J_{H^{\delta}-OH} = 8,0$  Hz) e o hidrogênio  $H^{\alpha}$  ( $J_{H^{\delta}-H^{\alpha}} = 5,6$  Hz).

A exata localização do hidrogênio  $H^{\delta}$  na estrutura dos produtos **26a-l** e também nos espectros de hidrogênio desses compostos, bem como a confirmação da regioseletividade das reações realizadas, onde apenas a carbonila  $\alpha$  ao substituinte etoxila das succinimidas de partida foi suscetível à transferência de hidreto, foram determinadas tendo como base o espectro bidimensional de RMN COSY H-H do composto **26d** representado nas Figuras 17 e 18.

No espectro de COSY H-H deste composto foram detectadas as correlações de acoplamento do hidrogênio  $H^{\delta}$  (4,97 ppm) com o hidrogênio  $H^{\alpha}$  ( $J_{H^{\delta}-H^{\alpha}} = 5,6$  Hz) e o acoplamento do hidrogênio  $H^{\delta}$  com o hidrogênio da hidroxila ( $J_{H^{\delta}-OH} = 8,0$  Hz), mesmo que o sinal do hidrogênio da hidroxila não tenha sido observado no espectro de RMN  $^1H$  do produto em análise (Figura 17). Este fato justificou a multiplicidade apresentada pelo hidrogênio  $H^{\delta}$  (dubleto de dubletos). Na expansão do espectro de COSY apresentada na Figura 18 foi evidenciado o acoplamento do hidrogênio  $H^{\alpha}$  (3,98 ppm) com os hidrogênios  $H^{\beta}$  e  $H^{\beta'}$  ( $J_{H^{\alpha}-H^{\beta}} = 5,2$ ,  $J_{H^{\alpha}-H^{\beta'}} = 6,8$ ), sugerindo que a apenas na carbonila  $\alpha$  ao substituinte etoxila das succinimidas de partida tenha sido reduzida.

Os experimentos de RMN  $^{13}C$  realizados para os compostos **26a-l** foram de extrema importância para a confirmação da efetiva redução carbonílica e também para a identificação estrutural dos compostos. De forma geral, os espectros de carbono apresentaram como principal diferença em relação aos respectivos espectros de carbono das succinimidas de partida, a visualização do pico referente ao carbono  $C^{\delta}$  na região de 80,0 a 83,0 ppm. Este carbono era visualizado na faixa de 173,0 a 174,0 ppm representando um carbono carbonílico nos espectros de RMN  $^{13}C$  dos compostos **18a-l**. De forma a exemplificar este fato, a Figura 19 apresenta o espectro de RMN  $^{13}C$  do composto **26d**.

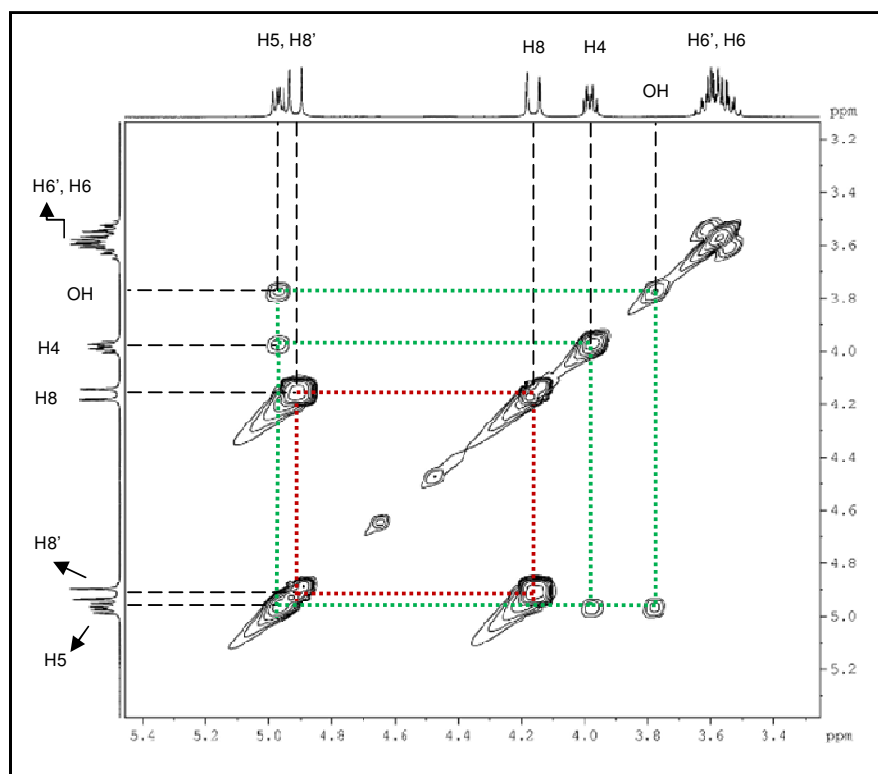


Figura 17 – Expansão 1 do espectro de RMN COSY H-H do composto **26d**.

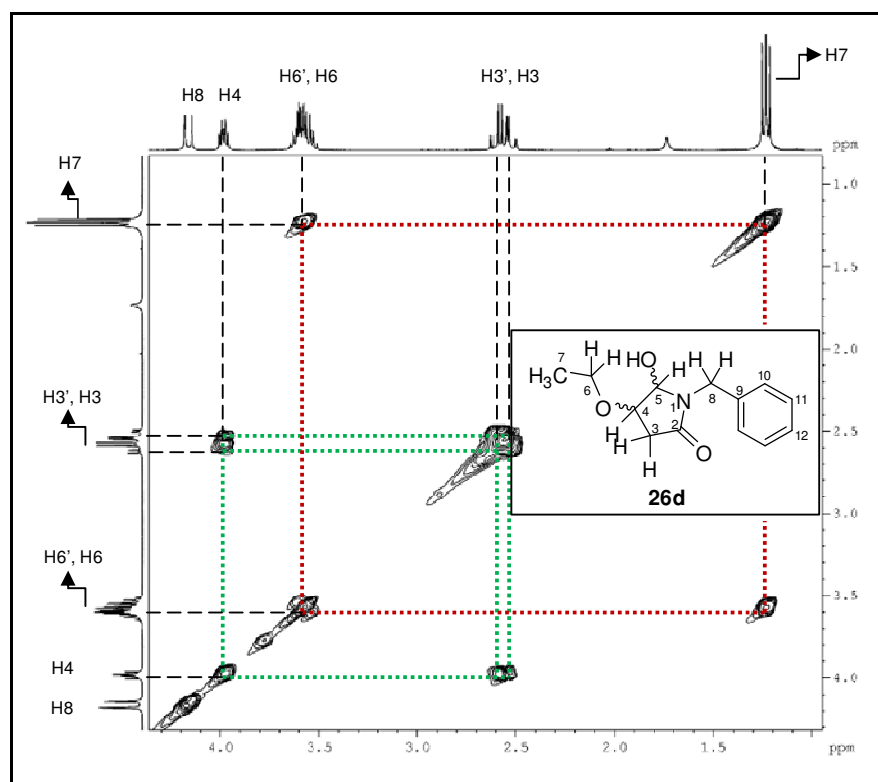
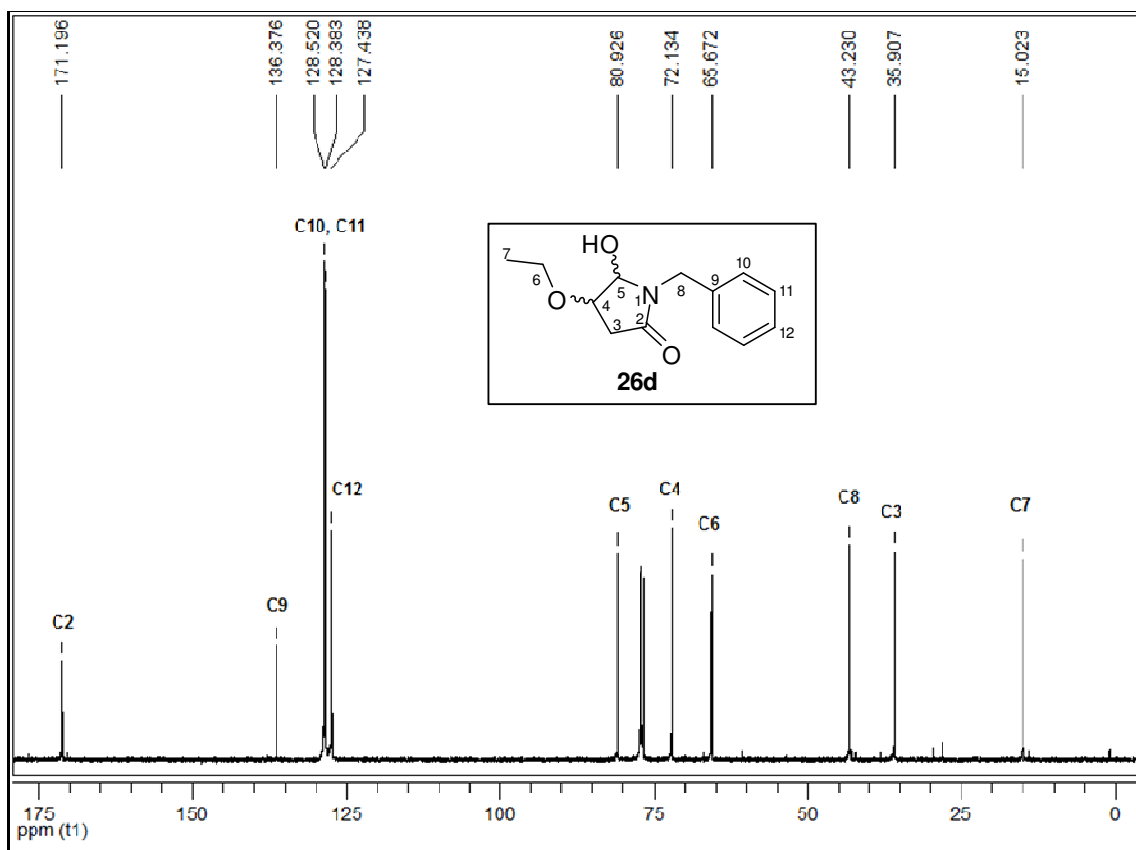


Figura 18 – Expansão 2 do espectro de RMN COSY H-H do composto **26d**.

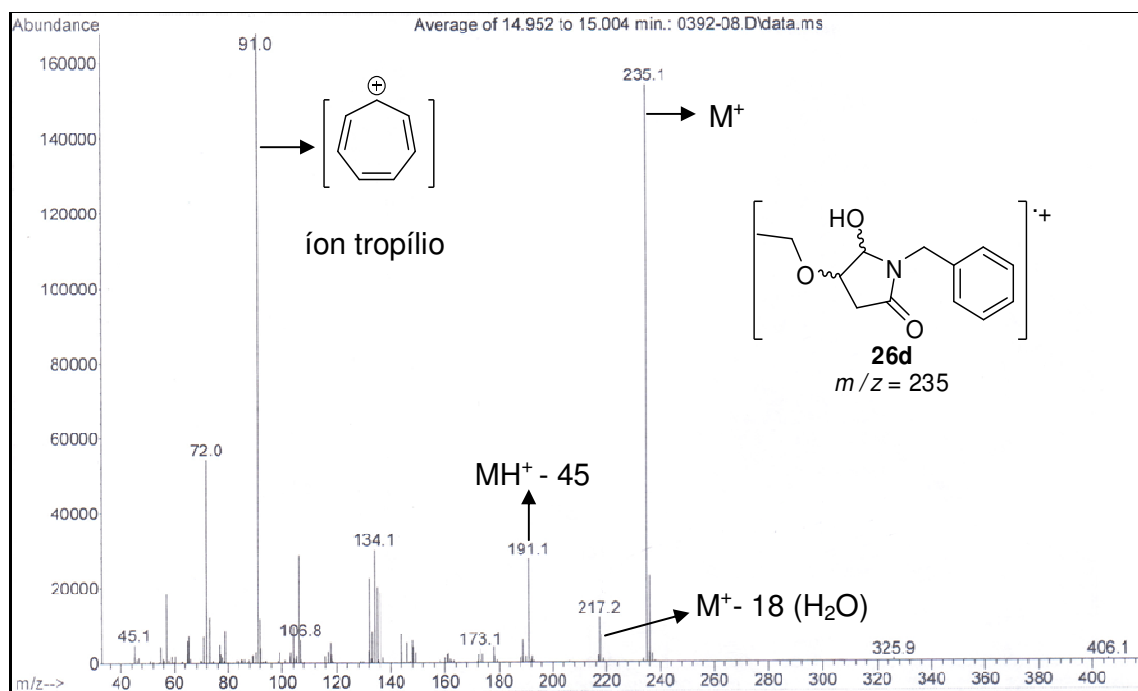


**Figura 19** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26d** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Como observado no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26d**, o carbono  $\text{C}^5$  foi visualizado em 80,9 ppm, representando o carbono do anel pirrolidin-2-ona mais desblindado por estar ligado diretamente aos átomos de oxigênio e nitrogênio. De forma a implementar a confirmação da redução carbonílica, o espectro mostrou a presença de apenas um sinal na região de carbonos carbonílicos, sendo este o pico relativo ao carbono  $\text{C}^2$  em 171,2 ppm.

Semelhantemente ao observado nos espectros de massas dos seus precursores succinimídicos **18a-l**, a maioria das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas apresentaram como característica principal dos seus espectros de massas, quando estes foram realizados sob impacto de elétrons (EI), a presença do fragmento relativo à perda do grupo hidroxila, o qual é eliminado na forma de água, e do substituinte etoxila (-OEt) ligado ao carbono  $\text{C}^4$  do anel. O pico relativo ao íon molecular ( $\text{M}^+$ ) foi observado para todos os produtos desta série com exceção do composto **26h**, onde o pico de maior relação massa-carga visualizado no espectro

correspondeu à eliminação do substituinte etoxila. Como exemplo ilustrativo das fragmentações características das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas **26a-l**, a Figura 20 apresenta o espectro de massas do composto **26d**. Para este produto foi possível a visualização do íon molecular ( $M^+$ ,  $m/z = 235$ ), o pico relativo à perda de uma molécula de água ( $217$ ,  $M^+ - 18$ ), o pico de eliminação do substituinte etoxila ( $191$ ,  $MH^+ - 45$ ) e o pico base de  $m/z = 91$ , possivelmente representando a massa do fragmento relativo ao íon tropílio, o qual seria formado através do rearranjo do íon benzílico, pelo fato de ser mais estável.

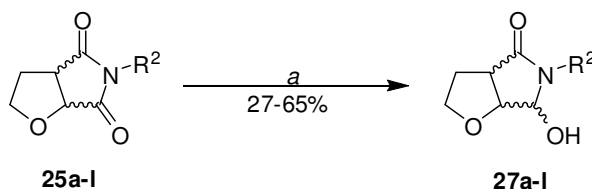


**Figura 20** – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **26d**.

### 3.4.2 Síntese regioseletiva das 6-hidroxitetraidro-2H-fuopirrolidin-4-onas *N*-alquil(aril)substituídas **27a-l**

As 6-hidroxitetraidro-2H-fuopirrolidin-4-onas *N*-alquil(aril)substituídas **27a-l** foram sintetizadas através da redução do grupo carbonila localizado no carbono  $C^6$  das tetraidro-5H-furosuccinimidas **25a-l**, anteriormente obtidas, empregando a mesma metodologia adotada para a síntese das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas **26a-l**, ou seja, utilizando 1,2 equivalente do agente redutor boroidreto de sódio ( $NaBH_4$ ) em etanol à temperatura de  $-30^\circ C$  por 15 minutos (Esquema 66).

## Esquema 66



Compostos 25, 27	R <sup>2</sup>	Compostos 25, 27	R <sup>2</sup>
a	-CH <sub>2</sub> -2-Py	g	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>
b	-CH <sub>2</sub> -3-Py	h	Me
c	-CH <sub>2</sub> -4-Py	i	Et
d	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	j	Pr
e	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	k	<i>i</i> -Pr
f	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	l	alil

**Condição de reação:** a- 1) NaBH<sub>4</sub> (1,2 equiv.), EtOH, -30 °C, 15 min.; 2) NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, t.a., 5 min.

As 6-hidroxitetraidro-2*H*-fuoropirrolidin-4-onas **27a-I** foram obtidas após se efetuar o mesmo procedimento experimental realizado para a síntese dos compostos **26a-I**, ou seja, inicialmente a tetraidro-5*H*-furosuccinimida de interesse foi solubilizada em etanol anidro e transferida para um balão de reação. Este foi mergulhado em um recipiente contendo acetona e gelo seco, sendo a temperatura mantida a -30 °C. Após a estabilização da temperatura, o boroidreto de sódio foi adicionado e a reação foi deixada sob agitação por 15 min. Em seguida o banho de gelo foi retirado e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) foi adicionada ao balão, sendo a mistura reacional mantida sob agitação à temperatura ambiente por 5 min. Neste caso também houve a formação de uma emulsão branca no balão proveniente da adição da solução de bicarbonato de sódio. A emulsão foi eliminada sob filtração a vácuo, sendo o sólido retido no papel filtro lavado com água.

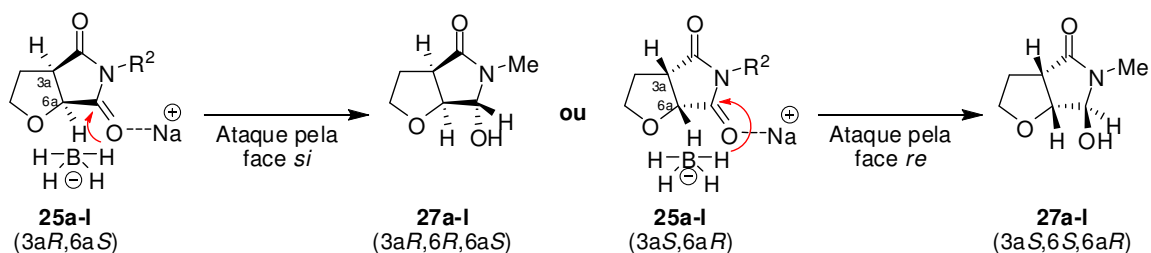
Os produtos reduzidos **27a-I** foram isolados como óleos amarelos e apresentaram elevado grau de pureza, onde por muitas vezes não houve a necessidade de realização de uma purificação extra após a extração do produto do meio de reação. Quando necessário essa purificação foi realizada por coluna cromatográfica empregando sílica gel como fase estacionária e acetato de etila como fase móvel.

Contrariamente ao observado na síntese das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas **26a-I**, onde os produtos foram isolados como misturas de dois pares de enantiômeros, as reações de redução das tetraidro-5H-furosuccinimidás **25a-I** forneceram como produto apenas um par de enantiômeros. Neste caso, a diastereosseletividade das reações pode ser explicada por duas razões: A primeira razão refere-se ao fato de que as succinimidás de partida **25a-I** foram empregadas nas reações de redução em sua forma racêmica, visto que, quando sintetizadas, apenas os enantiômeros de ciclização *sin* ( $3aR,6aS$ ) e ( $3aS,6aR$ ) foram obtidos para estes compostos conforme descrito na seção 3.3.3 desta tese.

Como segunda justificativa propõe-se que, a partir dos enantiômeros succinimídicos ( $3aR,6aS$ ) e ( $3aS,6aR$ ), a reação de redução viesse ocorrer semelhantemente ao demonstrado para a série de pirrolidinonas **26a-I** no Esquema 65. Desta forma, no caso da redução do isômero ( $3aR,6R,6aS$ ), a transferência de hidreto ocorreria pela face *si* (face da frente do plano) da carbonila localizada no carbono  $C^6$  das furosuccinimidás **25a-I** devido ao impedimento estérico causado principalmente pelos hidrogênios  $H^{6a}$  e  $H^{3a}$  que se encontram na posição axial para trás do plano do anel bicíclico (Esquema 67).

De forma similar, o enantiômero ( $3aS,6S,6aR$ ) se formaria através da transferência de hidreto pela face *re* (face de trás do plano) quando o isômero succinimídico ( $3aS,6aR$ ) fosse submetido a reação com boroidreto de sódio devido ao impedimento estérico proporcionado pelos mesmos hidrogênios  $H^{6a}$  e  $H^{3a}$ , os quais, neste caso, estariam localizados para frente do plano do anel bicíclico (Esquema 67).

### Esquema 67



Mais detalhes sobre o mecanismo proposto para a reação de redução regioseletiva das furosuccinimidás **25a-I** empregando boroidreto de sódio podem ser conferidos na seção 3.4.3, página 126 desta tese.

A Tabela 17 apresenta os rendimentos obtidos para a série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas *N*-alquil(aril)substituídas **27a-l**.

**Tabela 17:** Rendimentos obtidos para a série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas *N*-alquil(aril)substituídas **27a-l**.

Succinimida de partida	Substituinte (R <sup>2</sup> )	Produto	Rendimento (%) <sup>[a]</sup>
<b>25a</b>	-CH <sub>2</sub> -2-Py	<b>27a</b>	61
<b>25b</b>	-CH <sub>2</sub> -3-Py	<b>27b</b>	57
<b>25c</b>	-CH <sub>2</sub> -4-Py	<b>27c</b>	42
<b>25d</b>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>27d</b>	65
<b>25e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>27e</b>	40
<b>25f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<b>27f</b>	27
<b>25g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	<b>27g</b>	57
<b>25h</b>	Me	<b>27h</b>	32
<b>25i</b>	Et	<b>27i</b>	61
<b>25j</b>	Pr	<b>27j</b>	60
<b>25k</b>	<i>i</i> -Pr	<b>27k</b>	38
<b>25l</b>	Alil	<b>27l</b>	46

<sup>[a]</sup>Rendimento do produto isolado.

Como se pode observar na Tabela 17, as pirrolidinonas **27f**, **27h** e **27k** apresentaram baixos rendimentos. De forma semelhante, ao verificado anteriormente para as 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas **26h** e **26k**, acredita-se que os baixos rendimentos apresentados por esses produtos devem-se a maior solubilidade destes em água. Desta forma, parte desses produtos estaria sendo eliminada juntamente com a fase aquosa da reação durante a etapa de extração.

As 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas **27a-l** foram identificadas através da análise de dados obtidos pelos experimentos de RMN (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS), sendo a pureza dos produtos confirmada por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) ou análise elementar (AE). As Tabelas 18 e 19 apresentam os dados obtidos para cada composto nos experimentos de GC-MS, HRMS, AE e RMN, respectivamente.

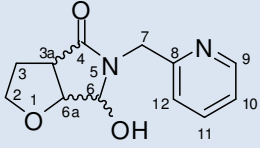
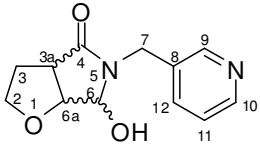
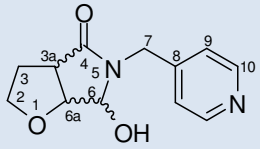
**Tabela 18:** Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e AE para os produtos **27a-l** da série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas.

Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> <i>m/z</i> (M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> ) ou AE <sup>[c]</sup>
<b>27a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 234,1004	EI: 216 (5); 107 (17); 93 (100); 65 (24).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C:61.53, H:6.02, N:11.96 <sup>[c]</sup> Encontrado: C:61.49, H:6.01, N:11.99 <sup>[c]</sup>
<b>27b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 234,1004	EI: 234 (M <sup>+</sup> , 68); 137 (100); 107 (27); 92 (75); 65 (69). CI: 235 (MH <sup>+</sup> , 100), 263 (21).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 235.1082 Encontrado: 235.1077
<b>27c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 234,1004	EI: 234 (M <sup>+</sup> , 25); 216 (14); 137 (100); 92 (31); 70 (65). CI: 235 (MH <sup>+</sup> , 100), 263 (21).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C:61.53, H:6.02, N:11.96 <sup>[c]</sup> Encontrado: C:61.79, H:5.73, N:12.58 <sup>[c]</sup>
<b>21d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 233,1052	EI: 233 (M <sup>+</sup> , 22); 215 (14); 136 (19); 91 (100); 70 (30). CI: 234 (MH <sup>+</sup> , 95), 262 (17).	Calc. para C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 234.1130 Encontrado: 234.1126
<b>27e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 247,1208	EI: 247 (M <sup>+</sup> , 20); 229 (14); 156 (100); 104 (80); 83 (33).	Calc. para C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 248.1286 Encontrado: 248.1284
<b>27f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 214,1317	EI: 213 (M <sup>-</sup> -H, 1); 170 (2); 71 (8); 58 (100).	Calc. para C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 215.1395 Encontrado: 215.1391
<b>27g</b>	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 242,1630	EI: 242 (M <sup>+</sup> , 1); 149 (11); 86 (100); 58 (5). CI: 243 (MH <sup>+</sup> , 30), 271 (12).	Calc. para C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 243.1708 Encontrado: 243.1698
<b>27h</b>	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> 157,0739	EI: 157 (M <sup>+</sup> , 20); 140 (6); 114 (53); 70 (100); 60 (76).	Calc. para C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 158.0817 Encontrado: 158.0813
<b>21i</b>	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 171,0895	EI: 171 (M <sup>+</sup> , 24); 154 (6); 128 (44); 70 (100).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 172.0973 Encontrado: 172.0975
<b>21j</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 185,1052	EI: 185 (M <sup>+</sup> , 44); 156 (39); 142 (28); 88 (89); 70 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 186.1130 Encontrado: 188.1137
<b>21k</b>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 185,1052	EI: 185 (M <sup>+</sup> , 34); 170 (95); 142 (25); 88 (68); 70 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 186.1130 Encontrado: 186.1132
<b>21l</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 183,0895	EI: 183 (M <sup>+</sup> , 32); 140 (15); 86 (63); 70 (100).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 184.0973 Encontrado: 184.0968

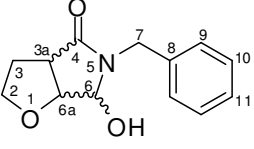
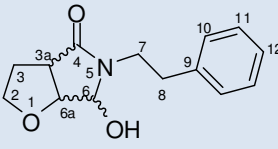
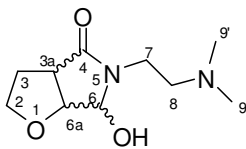
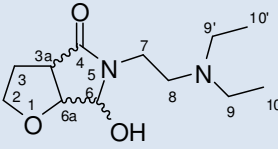
<sup>[a]</sup>EI: Impacto de elétrons 70 eV <sup>[b]</sup>CI: Ionização química. <sup>[c]</sup>Análise Elementar expressa em % de C, H e N, respectivamente.



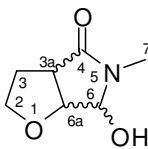
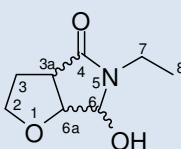
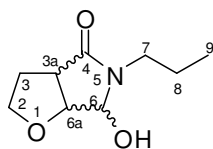
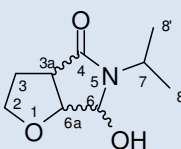
**Tabela 19:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **27a-I** da série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-fuopirrolidin-4-onas.

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>27a</b></p>	2,12-2,22 (m, 1H, H-3); 2,39-2,45 (m, 1H, H-3'); 3,25 (ddd, 1H, $J_{H3a-H3} = 8,8$ , $J_{H3a-H6a} = 6,8$ , $J_{H3a-H3'} = 1,6$ , H-3a); 3,73-3,79 (m, 1H, H-2); 4,01 (td, 1H, $J_{H2'-H2,H3} = 8,0$ , $J_{H2'-H3'} = 3,2$ , H-2'); 4,56 (t, 1H, $J_{H6a-H3a,H6} = 6,0$ , H-6a); 4,58 (d, 1H, $J_{H7-H7'} = 15,2$ , H-7); 4,70 (d, 1H, $J_{H7'-H7} = 15,6$ , H-7'); 5,22 (d, 1H, $J_{H6-H6a} = 4,8$ , H-6); 7,18 (dd, 1H, $J_{H10-H11} = 7,6$ , $J_{H10-H9} = 4,8$ , H-10); 7,29 (d, 1H, $J_{H12-11} = 8,0$ , H-12); 7,65 (td, 1H, $J_{H11-H10,H12} = 8,0$ , $J_{H11-H9} = 2,0$ , H-11); 8,51 (d, 1H, $J_{H9-H10} = 4,8$ , H-9). <sup>[b]</sup>	29,9 (C-3); 45,2 (C-7); 47,0 (C-3a); 68,5 (C-2); 76,3 (C-6a); 82,4 (C-6); 122,3 (C-10); 122,4 (C-12); 136,8 (C-11); 149,1 (C-9); 156,0 (C-8); 172,9 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>27b</b></p>	2,16-2,26 (m, 1H, H-3); 2,42-2,48 (m, 1H, H-3'); 3,20 (ddd, 1H, $J_{H3a-H3} = 8,8$ , $J_{H3a-H6a} = 6,8$ , $J_{H3a-H3'} = 1,6$ , H-3a); 3,67-3,74 (m, 1H, H-2); 4,01 (td, 1H, $J_{H2'-H2,H3} = 8,4$ , $J_{H2'-H3'} = 3,2$ , H-2'); 4,29 (d, 1H, $J_{H7-H7'} = 14,8$ , H-7); 4,50 (dd, 1H, $J_{H6a-H3a} = 6,4$ , $J_{H6a-H6} = 4,8$ , H-6a); 4,74 (d, 1H, $J_{H7'-H7} = 14,8$ , H-7'); 4,97 (d, 1H, $J_{H6-H6a} = 4,4$ , H-6); 7,25 (dd, 1H, $J_{H11-H12} = 8,0$ , $J_{H11-H10} = 4,8$ , H-11); 7,69 (dt, 1H, $J_{H12-H11} = 8,0$ , $J_{H12-H10,H9} = 2,0$ , H-12); 8,51 (dd, 1H, $J_{H10-H11} = 4,8$ , $J_{H10-H12} = 1,6$ , H-10); 8,57 (d, 1H, $J_{H9-H12} = 2,0$ , H-9). <sup>[b]</sup>	30,0 (C-3); 41,1 (C-7); 46,9 (C-3a); 68,6 (C-2); 75,8 (C-6a); 81,2 (C-6); 123,5 (C-11); 132,1 (C-8); 136,4 (C-12); 148,8 (C-10); 149,7 (C-9); 172,4 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>27c</b></p>	2,18-2,27 (m, 1H, H-3); 2,43-2,49 (m, 1H, H-3'); 3,24 (ddd, 1H, $J_{H3a-H3} = 8,8$ , $J_{H3a-H6a} = 6,8$ , $J_{H3a-H3'} = 1,6$ , H-3a); 3,69-3,76 (m, 1H, H-2); 4,03 (td, 1H, $J_{H2'-H2,H3} = 8,0$ , $J_{H2'-H3'} = 3,2$ , H-2'); 4,32 (d, 1H, $J_{H7-H7'} = 15,2$ , H-7); 4,53 (t, 1H, $J_{H6a-H3a,H6} = 6,0$ , H-6a); 4,67 (d, 1H, $J_{H7'-H7} = 15,2$ , H-7'); 5,00 (d, 1H, $J_{H6-H6a} = 4,8$ , H-6); 7,21 (d, 2H, $J_{H9-H10} = 5,6$ , H-9); 8,50 (d, 2H, $J_{H10-H9} = 6,0$ , H-10). <sup>[b]</sup>	30,0 (C-3); 42,6 (C-7); 46,8 (C-3a); 68,5 (C-2); 75,8 (C-6a); 81,5 (C-6); 123,1 (C-9); 145,6 (C-8); 149,7 (C-10); 172,6 (C-4). <sup>[d]</sup>

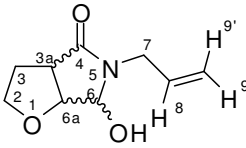
**Tabela 19:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **27a-I** da série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-fuopirrolidin-4-onas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>27d</b></p>	2,14-2,24 (m, 1H, H-3); 2,44-2,50 (m, 1H, H-3'); 3,18 (ddd, 1H, $J_{H3a-H3} = 8,4$ , $J_{H3a-H6a} = 6,8$ , $J_{H3a-H3'} = 1,6$ , H-3a); 3,68-3,75 (m, 1H, H-2); 3,80 (d, 1H, $J_{OH-H6} = 10,4$ , OH); 4,01 (td, 1H, $J_{H2'-H2,H3} = 8,4$ , $J_{H2'-H3'} = 2,8$ , H-2'); 4,17 (d, 1H, $J_{H7-H7'} = 14,4$ , H-7); 4,46 (t, 1H, $J_{H6a-H3a,H6} = 5,6$ , H-6a); 4,85 (d, 1H, $J_{H7'-H7} = 14,4$ , H-7'); 4,93 (dd, 1H, $J_{H6-OH} = 9,2$ , $J_{H6-6a} = 5,2$ , H-6); 7,28-7,32 (m, 5H, H-9, H-10, H-11). <sup>[b]</sup>	30,1 (C-3); 43,3 (C-7); 47,1 (C-3a); 68,5 (C-2); 75,7 (C-6a); 80,8 (C-6); 127,6 (C-11); 128,6 (C-9, C-10); 136,1 (C-8); 172,1 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>27e</b></p>	2,09-2,19 (m, 1H, H-3); 2,38-2,43 (m, 1H, H-3'); 2,82-2,99 (m, 2H, H-8); 3,09-3,13 (m, 1H, H-3a); 3,47-3,55 (m, 1H, H-2); 3,59-3,68 (m, 2H, H-7); 3,97 (td, 1H, $J_{H2'-H2,H3} = 8,0$ , $J_{H2'-H3'} = 2,8$ , H-2'); 4,44 (t, 1H, $J_{H6a-H3a,H6} = 6,0$ , H-6a); 4,90 (d, 1H, $J_{H6-6a} = 4,8$ , H-6); 7,20-7,30 (m, 5H, H-10, H-11, H-12). <sup>[b]</sup>	30,0 (C-3); 33,7 (C-8); 41,4 (C-7); 46,9 (C-3a); 68,4 (C-2); 75,8 (C-6a); 82,0 (C-6); 126,4 (C-12); 128,4 (C-10); 128,8 (C-11); 138,7 (C-9); 172,3 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>27f</b></p>	2,11-2,20 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,29 (s, 6H, H-9, H-9'); 2,56 (ddd, 1H, $J_{H3a-H3} = 12,8$ , $J_{H3a-H6a} = 9,2$ , $J_{H3a-H3'} = 4,0$ , H-3a); 3,13-3,22 (m, 3H, H-8, H-7); 3,71 (dt, 1H, $J_{H7'-H7} = 14,4$ , $J_{H7'-H8} = 4,4$ , H-7'); 3,77-3,83 (m, 1H, H-2); 4,00 (td, 1H, $J_{H2'-H2,H3} = 8,4$ , $J_{H2'-H3'} = 3,2$ , H-2'); 4,56 (dd, 1H, $J_{H6a-H3a} = 6,8$ , $J_{H6a-H6} = 5,2$ , H-6a); 5,11 (d, 1H, $J_{H6-6a} = 5,2$ , H-6). <sup>[b]</sup>	29,7 (C-3); 39,0 (C-7); 44,9 (C-9, C-9'); 46,9 (C-3a); 57,4 (C-8); 68,9 (C-2); 76,5 (C-6a); 83,0 (C-6); 173,3 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>27g</b></p>	1,06 (t, 6H, $J_{H10-H9} = 7,2$ , H-10, H-10'); 2,10-2,20 (m, 1H, H-3); 2,27-2,33 (m, 1H, H-3'); 2,40-2,52 (m, 3H, H-3a); 2,62-2,71 (m, 3H, H-9', H-8); 3,05-3,14 (m, 2H, H-7, H-8'); 3,76 (dt, 1H, $J_{H7'-H7} = 14,4$ , $J_{H7'-H8} = 4,0$ , H-7'); 3,82-3,88 (m, 1H, H-2); 3,96 (td, 1H, $J_{H2'-H2,H3} = 8,4$ , $J_{H2'-H3} = 4,0$ , H-2'); 4,53 (t, 1H, $J_{H6a-H3a,H6} = 5,2$ , H-6a); 5,08 (d, 1H, $J_{H6-H6a} = 4,8$ , H-6). <sup>[b]</sup>	10,4 (C-10); 10,8 (C-10'); 29,4 (C-3); 39,8 (C-7); 46,5 (C-9, C-9'); 46,8 (C-3a); 51,5 (C-8); 68,8 (C-2); 76,7 (C-6a); 83,2 (C-6); 173,5 (C-4). <sup>[d]</sup>

**Tabela 19:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **27a-I** da série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-fuopirrolidin-4-onas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>27h</b></p>	2,14-2,23 (m, 1H, H-3); 2,40-2,46 (m, 1H, H-3'); 2,86 (s, 3H, H-7); 3,18 (t, 1H, $J_{H3a-H3, H6a} = 7,2$ , H-3a); 3,66-3,73 (m, 1H, H-2); 3,88 (d, 1H, $J_{OH-H6} = 10,4$ , OH); 4,02 (td, 1H, $J_{H2'-H2, H3} = 8,4$ , $J_{H2'-H3'} = 2,8$ , H-2'); 4,55 (t, 1H, $J_{H6a-H3a, H6} = 6,4$ , H-6a); 5,00 (dd, 1H, $J_{H6-OH} = 10,4$ , $J_{H6-6a} = 4,8$ , H-6). <sup>[b]</sup>	26,6 (C-7); 30,1 (C-3); 46,9 (C-3a); 68,6 (C-2); 75,7 (C-6a); 83,1 (C-6); 172,3 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>27i</b></p>	1,16 (t, 3H, $J_{H8-H7} = 7,2$ , H-8); 2,15-2,23 (m, 1H, H-3); 2,40-2,46 (m, 1H, H-3'); 3,17 (ddd, 1H, $J_{H3a-H3} = 8,8$ , $J_{H3a-H6a} = 6,8$ , $J_{H3a-H3'} = 1,6$ , H-3a); 3,22-3,31 (m, 1H, H-7); 3,46-3,55 (m, 1H, H-7'); 3,66-3,72 (m, 1H, H-2); 3,87 (d, 1H, $J_{OH-H6} = 10,4$ , OH); 4,01 (td, 1H, $J_{H2'-H2, H3} = 8,4$ , $J_{H2'-H3'} = 2,8$ , H-2'); 4,53 (dd, 1H, $J_{H6a-H3a} = 6,4$ , $J_{H6a-H6} = 5,2$ , H-6a); 5,13 (dd, 1H, $J_{H6-OH} = 10,0$ , $J_{H6-6a} = 5,2$ , H-6). <sup>[b]</sup>	12,6 (C-8); 30,1 (C-3); 34,7 (C-7); 47,0 (C-3a); 68,5 (C-2); 75,7 (C-6a); 81,3 (C-6); 171,9 (C-4). <sup>[d]</sup>
 <p><b>27j</b></p>	0,90 (t, 3H, $J_{H9-H8} = 7,4$ , H-9); 1,43-1,78 (m, 2H, H-8); 2,08-2,27 (m, 1H, H-3); 2,38-2,50 (m, 1H, H-3'); 3,13-3,45 (m, 3H, H-3a, H-7); 3,62-3,75 (m, 1H, H-2); 3,87 (d, 1H, $J_{OH-H6} = 10,4$ , OH); 4,02 (td, 1H, $J_{H2'-H2, H3} = 8,2$ , $J_{H2'-H3'} = 2,8$ , H-2'); 4,53 (t, 1H, $J_{H6a-H3a, H6} = 5,2$ , H-6a); 5,11 (dd, 1H, $J_{H6-OH} = 10,4$ , $J_{H6-6a} = 5,0$ , H-6). <sup>[a]</sup>	11,3 (C-9); 20,6 (C-8); 30,1 (C-3); 41,7 (C-7); 46,9 (C-3a); 68,5 (C-2); 75,7 (C-6a); 81,7 (C-6); 172,2 (C-4). <sup>[c]</sup>
 <p><b>27k</b></p>	1,27 (d, 3H, $J_{H8-H7} = 6,8$ , H-8); 1,32 (d, 3H, $J_{H8'-H7} = 6,8$ , H-8'); 2,13-2,26 (m, 1H, H-3); 2,40-2,46 (m, 1H, H-3'); 3,14 (ddd, 1H, $J_{H3a-H3} = 8,4$ , $J_{H3a-H6a} = 6,8$ , $J_{H3a-H3'} = 2,0$ , H-3a); 3,66-3,73 (m, 1H, H-2); 4,02 (td, 1H, $J_{H2'-H2, H3} = 8,0$ , $J_{H2'-H3'} = 2,8$ , H-2'); 4,18 (sep, 1H, $J_{H7-H8, H8'} = 6,8$ , H-7); 4,49 (dd, 1H, $J_{H6a-H3a} = 6,4$ , $J_{H6a-H6} = 5,2$ , H-6a); 5,23 (d, 1H, $J_{H6-6a} = 4,8$ , H-6). <sup>[b]</sup>	18,5 (C-8); 22,3 (C-8'); 30,3 (C-3); 44,1 (C-7); 47,0 (C-3a); 68,5 (C-2); 75,5 (C-6a); 81,3 (C-6); 171,9 (C-4). <sup>[d]</sup>

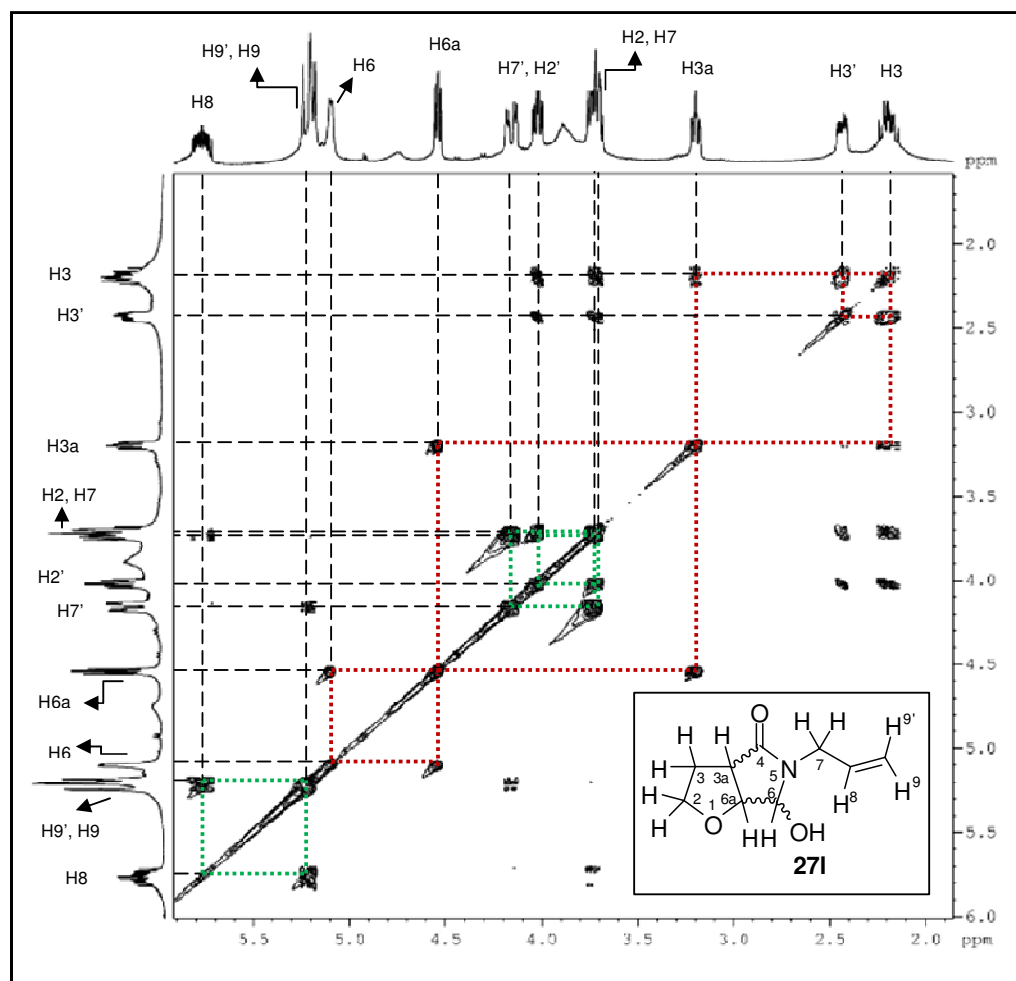
**Tabela 19:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os produtos **27a-I** da série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, $J$ , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>27I</b></p>	2,14-2,24 (m, 1H, H-3); 2,41-2,47 (m, 1H, H-3'); 3,20 (ddd, 1H, $J_{H3a-H3} = 8,4$ , $J_{H3a-H6a} = 6,8$ , $J_{H3a-H3'} = 1,6$ , H-3a); 3,68-3,76 (m, 2H, H-7, H-2); 4,02 (td, 1H, $J_{H2'-H2,H3} = 8,4$ , $J_{H2'-H3'} = 2,8$ , H-2'); 4,16 (ddd, 1H, $J_{H7'-H7} = 15,2$ , $J_{H7'-H8} = 4,8$ , $J_{H7'-H9,H9'} = 1,2$ , H-7'); 4,54 (dd, 1H, $J_{H6a-H3a} = 6,0$ , $J_{H6a-H6} = 5,2$ , H-6a); 5,10 (d, 1H, $J_{H6-H6a} = 4,4$ , H-6); 5,18-5,25 (m, 2H, H-9, H-9'); 5,72-5,82 (m, 1H, H-8). <sup>[b]</sup>	30,0 (C-3); 42,2 (C-1); 46,9 (C-3a); 68,5 (C-2); 75,7 (C-6a); 81,1 (C-6); 118,2 (C-9); 131,7 (C-8); 172,1 (C-4). <sup>[d]</sup>

<sup>[a]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[b]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[c]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>[d]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

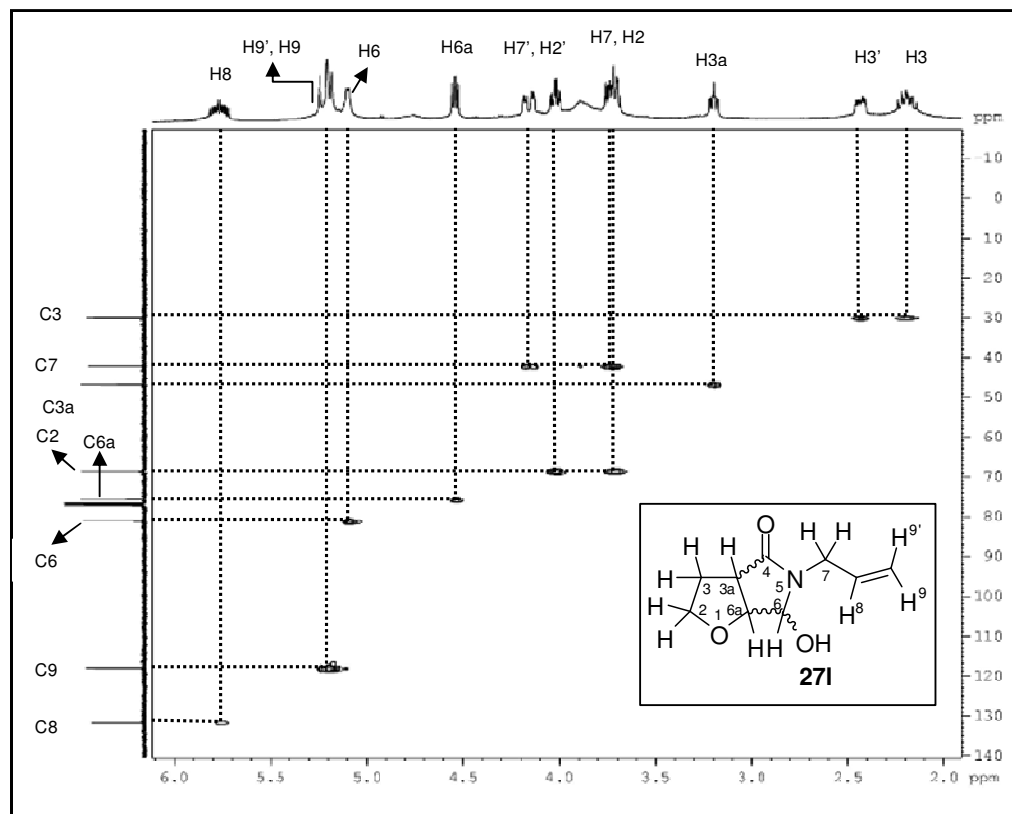
A localização correta dos sinais relativos aos átomos de hidrogênio nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e dos átomos de carbono nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  das 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas foi determinada através da análise dos espectros de RMN COSY H-H e RMN HMQC obtidos para a pirrolidinona **27I**.

A Figura 21 apresenta as principais correlações de acoplamento entre os átomos de hidrogênio para o composto **27I**. De acordo com o espectro de COSY H-H deste produto. Uma das principais correlações de acoplamento que caracteriza esta série de compostos foi observada para o hidrogênio  $H^6$ , o qual inexistia na estrutura química das succinimidas de partida **25a-I**. Desta forma, a análise do espectro de COSY do composto **27I** confirmou o acoplamento do hidrogênio  $H^6$  com o hidrogênio  $H^{6a}$ , o qual foi visualizado como um dubleto de constante aproximada de 4,4 Hz em 5,10 ppm. Em sequência foi observado a correlação do hidrogênio  $H^{6a}$  com o hidrogênio  $H^{3a}$ , sendo esse ( $H^{6a}$ ), visualizado como um dubleto de dubletos em 4,54 ppm ( $J_{H6a-H3a} = 6,0$ ,  $J_{H6a-H6} = 5,2$ ). Essas correlações de acoplamento foram observadas em todos os espectros de hidrogênio da série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas **27a-I**, confirmando que a reação de redução das succinimidas de partida ocorreu de forma regioseletiva, assim como para os compostos da série de 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas **26a-I** anteriormente sintetizadas.



**Figura 21** – Espectro de RMN COSY H-H do composto **271** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

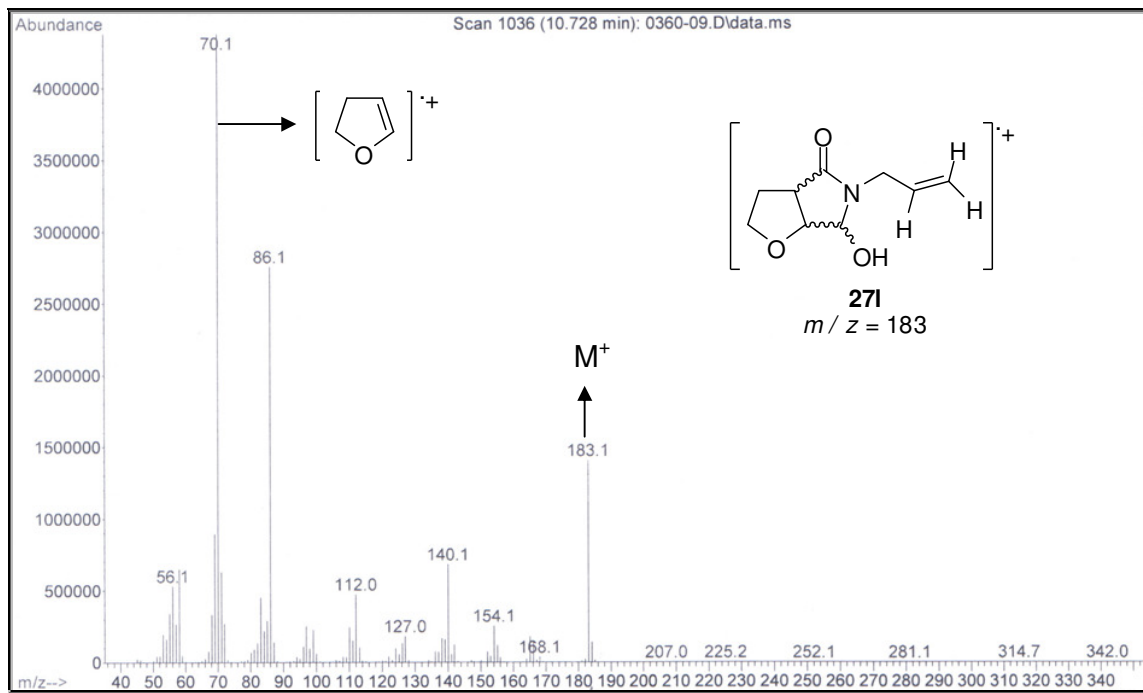
A análise do espectro de RMN HMQC do composto **271** permitiu a atribuição correta dos sinais relativos a cada carbono da molécula, além da identificação da localização dos sinais relativos aos vários hidrogênios diastereotópicos presentes na estrutura do produto **271**. Através da análise do espectro representado pela Figura 22 foi verificado, por exemplo, que os carbonos  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^7$  e  $\text{C}^2$  se correlacionam com os hidrogênios diastereotópicos  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3'}$ ;  $\text{H}^7$ ,  $\text{H}^{7'}$  e  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^{2'}$ , respectivamente, evidenciando uma diferença relativamente grande para os deslocamentos químicos dos pares de hidrogênios diastereotópicos.



**Figura 22**– Espectro de RMN HMQC do composto **271** em  $\text{CDCl}_3$ .

Os experimentos de espectrometria de massas, realizados sob impacto de elétrons e/ou ionização química, confirmaram a estrutura dos compostos **27a-I**, onde na maioria dos casos foi possível a visualização do pico do íon molecular ( $M^+$ ). No entanto cada composto da série apresentou um espectro com fragmentações exclusivas, onde poucas vezes foi observada a eliminação de fragmentos em comum às estruturas dos compostos.

A Figura 23 apresenta o espectro de massas do composto **271**. Como mostra a Figura, o espectro apresentou como picos principais o pico representativo do íon molecular ( $M^+$ ,  $m/z= 183$ ), o pico de massa 86, gerado por fragmentação ainda não identificada e o pico base de relação massa-carga 70, o qual possivelmente representa o fragmento 2,3-diidrofurano também visualizado nos espectros de massas das succinimidas de partida.



**Figura 23** – Espectro de massas (EI-70 ev) do composto **271**.

### 3.4.3 Mecanismo de reação proposto para a formação das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas **26a-I** e 6-hidroxitetraidro-2*H*-fuopirrolidin-4-onas **27a-I**

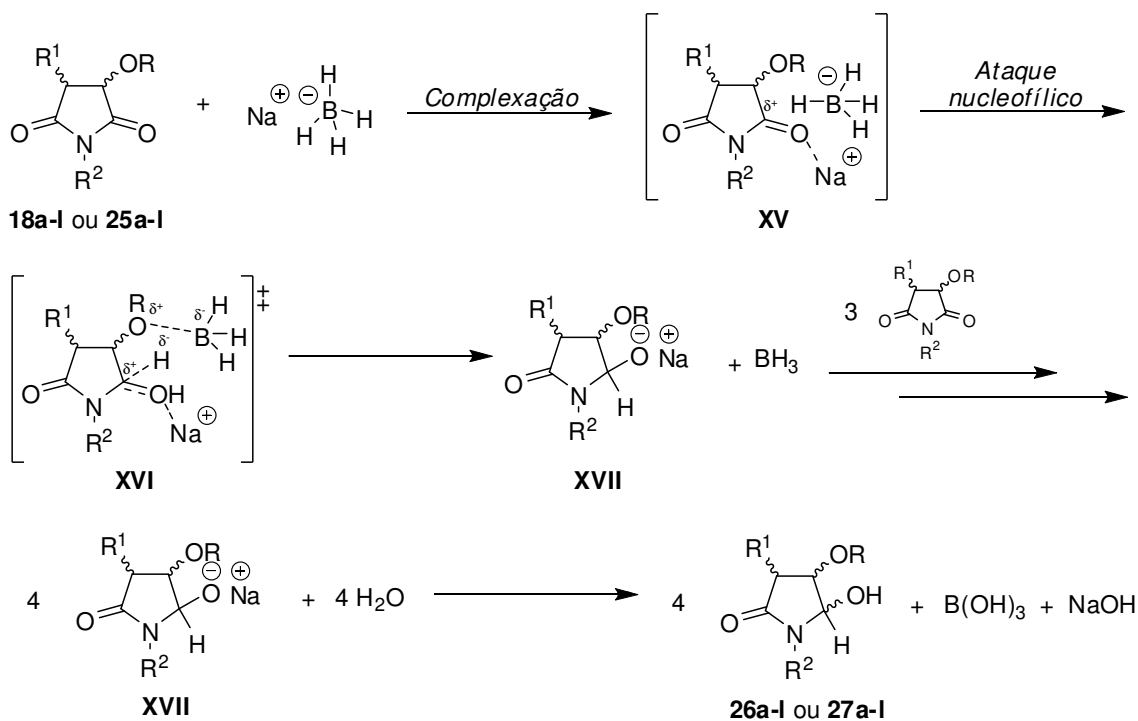
O mecanismo para a redução regioseletiva das succinimidas **18a-I** e **25a-I** e formação das respectivas pirrolidinonas **26a-I** e **27a-I** foi elaborado tendo como base o mecanismo de redução de aldeídos e cetonas com boridreto de sódio proposto por Smith<sup>109</sup> e Costa e col.<sup>110</sup> com algumas modificações.

Desta forma propõe-se que as pirrolidinonas **26a-I** e **27a-I** tenham sido formadas através das etapas reacionais ilustradas no Esquema 67. Na primeira etapa ocorreria a complexação do cátion  $Na^+$  ao oxigênio carbonílico, aumentando a eletrofilicidade deste carbono (estrutura **XV**). Na próxima etapa do mecanismo proposto ocorreria a transferência de hidreto, sendo o estado de transição desta etapa representado pela estrutura **XVI**. A interação existente entre o oxigênio do substituinte  $-OR$  e o átomo de boro, no estado de transição, justificaria a ocorrência de uma redução regio e diastereosseletiva para os compostos **18a-I** e **25a-I**.

<sup>110</sup> Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcelos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*. 1. ed. São Paulo: Bookman, 2003, 183p.

Como resultado da transferência do íon hidreto seria formado o alcóxido de sódio **XVII** e uma molécula de borano ( $\text{BH}_3$ ). A mistura reacional composta pelo intermediário **XVII** e borano formaria, *in situ*, uma espécie ainda com potencial redutor do tipo alcoxiboroidreto, a qual sofreria reação com mais três moléculas succinimídicas em sucessivas etapas para render, ao total, quatro moléculas do intermediário alcóxido de sódio **XVII**. Os produtos desejados seriam então formados através da hidrólise do sal de sódio, que promoveria a liberação do álcool correspondente.

### Esquema 67:



**Compostos 18,25:**  $\text{R/R}^1 = \text{Et, H}$ . **Compostos 26,27:**  $\text{R/R}^1 = -(\text{CH}_2)_2-$ .

### 3.5 Reações dos ácidos $\beta$ -cianocarboxílicos 9-16 com azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ )

#### 3.5.1 Síntese dos ácidos 3-alcóxi-3-(1H-tetrazol-5-il)propanóicos **28**, **31-35** e ácidos 2-(1H-tetrazol-5-il)tetraidrofurano(2H-piran)-3-carboxílicos **29** e **30**

Como descrito na revisão bibliográfica desta tese, inúmeras publicações relatam a síntese de tetrazóis 1H-5-substituídos através da reação de cicloadição [2+3] entre nitrilas orgânicas e o nucleófilo azida de sódio, sendo necessário por



muitas vezes, o emprego de catalisadores como, por exemplo, alguns sais de metais que atuam como ácidos de Lewis.<sup>97-100</sup> Desta forma e tendo-se disponíveis as nitrilas orgânicas **9-16**, as quais neste trabalho foram denominadas de ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos, resolveu-se investigar a reação de cicloadição [2+3] entre esta série de compostos com o nucleófilo azida de sódio com a finalidade de obtenção dos tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35** como produtos da reação.

A metodologia empregada na síntese dos compostos tetrazólicos desejados **28-35** foi desenvolvida tendo como base os métodos propostos por Russel e Murray<sup>97</sup> e Demko e Sharpless,<sup>99</sup> como descrito na revisão bibliográfica. Inicialmente foram realizados alguns testes reacionais onde a nitrila **9** foi submetida à reação com o nucleófilo azida de sódio na presença dos catalisadores cloreto de zinco (ZnCl<sub>2</sub>) ou brometo de zinco (ZnBr<sub>2</sub>) e utilizando como solventes de reação a água, o etanol e o *t*-butanol (Tabela 20).

**Tabela 20:** Otimização das condições de reação de cicloadição [2+3] utilizando a nitrila **9**.<sup>[a]</sup>

Nitrila de partida	Solvente	Catalisador	Tetrazol	Rendimento <sup>[b]</sup>
<b>9</b>	Água	ZnCl <sub>2</sub>	[c]	-
<b>9</b>	Água	ZnBr <sub>2</sub>	[c]	-
<b>9</b>	Etanol	ZnCl <sub>2</sub>	[d]	75
<b>9</b>	Etanol	ZnBr <sub>2</sub>	[d]	78
<b>9</b>	<i>t</i> -Butanol	ZnCl <sub>2</sub>	<b>28</b>	71
<b>9</b>	<i>t</i> -Butanol	ZnBr <sub>2</sub>	<b>28</b>	69

<sup>[a]</sup>Condição de reação: 1) Nitrila **9** (1,0 equiv.), NaN<sub>3</sub> (1,2 equiv.), sal de zinco (1,2 equiv.), solvente, CH<sub>3</sub>COOH<sub>(glacial)</sub>, refluxo, 16 h. 2) HCl (1,0 M), agitação, 5,0 min. <sup>[b]</sup>Rendimento do produto isolado. <sup>[c]</sup>Produto não identificado. <sup>[d]</sup>Obtido o respectivo tetrazol esterificado.

Como descrito a Tabela 20, foi verificado que a água, empregada como solvente na síntese proposta por Demko e Sharpless,<sup>98</sup> não foi eficiente para a obtenção dos tetrazóis desejados quando empregado o ZnCl<sub>2</sub> ou o ZnBr<sub>2</sub> como catalisador, provavelmente devido ao fato desses compostos serem altamente solúveis em água, como posteriormente verificado, o que dificultaria seu isolamento do meio reacional. Já o emprego do etanol como solvente da reação de cicloadição na presença de ZnCl<sub>2</sub> ou ZnBr<sub>2</sub>, proporcionou a esterificação da função ácido

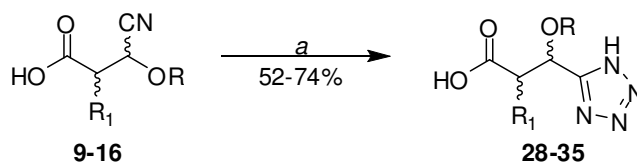
carboxílico do ácido  $\beta$ -cianocarboxílico **9**, fornecendo como produto o respectivo tetrazol esterificado. Este composto foi identificado através da análise de espectros de RMN  $^1\text{H}$  e de massas, no qual foi observado o pico relativo ao íon molecular ( $M^+ = 214$ ). Esse fato não foi observado quando empregado o *t*-butanol, um álcool estericamente impedido, que demonstrou ser eficaz para a realização da reação de cicloadição [2+3] sem promover a esterificação da carboxila dos ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos de partida.

Como observado na Tabela 20, as reações foram realizadas na presença dos sais cloreto de zinco ( $\text{ZnCl}_2$ ) ou brometo de zinco ( $\text{ZnBr}_2$ ) como possíveis catalisadores das cicloadições [2+3], sendo empregados na proporção de 1,2 equivalente para 1,0 equivalente molar da nitrila de partida. A análise dos testes realizados na reação com a nitrila **9** mostrou que ambos os catalisadores de zinco demonstraram eficiência quando empregados juntamente com o solvente *t*-butanol, fornecendo produtos com rendimentos semelhantes (Tabela 20). No entanto, as reações realizadas com cloreto de zinco ocorreram de maneira mais limpa, sendo os tetrazóis 1*H*-5-substituídos desejados, isolados do meio reacional com maior grau de pureza.

Desta forma, optou-se em realizar as reações de cicloadição da série de nitrilas orgânicas **9-16** empregando-se *t*-butanol como solvente e cloreto de zinco como catalisador. Além disso, foi verificado que, nessas condições, o emprego de meio ácido favoreceu o isolamento dos tetrazóis **28-35**, os quais apresentam também o grupo ácido carboxílico em sua estrutura. O Esquema 68 apresenta a metodologia adotada para a síntese dos tetrazóis **28-35** empregando cloreto de zinco como catalisador, *t*-butanol como solvente e ácido acético glacial como acidificante do meio reacional.

Para a realização das reações, inicialmente a nitrila de partida foi pesada em um balão de 50 mL e em seguida solubilizada no solvente *t*-butanol. Em seguida foi adicionado ao balão a azida de sódio, o cloreto de zinco e por último o ácido acético glacial. Ao balão foi acoplado condensador de refluxo e o mesmo foi mergulhado em banho de óleo. A reação ficou sob refluxo e agitação por 16 horas.

## Esquema 68



Compostos								
	9, 28	10, 29	11, 30	12, 31	13, 32	14, 33	15, 34	16, 35
<b>R</b>	Et			Et	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>s</i> -Bu	<i>s</i> -Bu
<b>R<sup>1</sup></b>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Me	H	Me	H	Me

**Condição de reação:** a- 1) NaN<sub>3</sub> (1,2 equiv.), ZnCl<sub>2</sub> (1,2 equiv.), *t*-BuOH, CH<sub>3</sub>COOH<sub>(glacial)</sub>, refluxo, 16 h. 2) HCl (1,0 M), agitação, 5,0 min.

Os tetrazóis **28-35** foram isolados do meio reacional após transcorrido o tempo de reação, quando então foi adicionado ao balão solução 1,0 M de HCl com a finalidade de solubilizar o sólido pastoso característico formado durante o período de reação. A mistura reacional foi então extraída com acetato de etila, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada. Os compostos apresentaram-se como sólidos brancos, amarelos ou marrons após terem sido purificados por filtração à quente com clorofórmio e recristalizados com acetato de etila.

Os tetrazóis **29, 31, 33-35** foram obtidos como misturas diastereoisoméricas devido à presença de dois ou mais centros estereogênicos em suas estruturas. No entanto, na maioria dos casos as reações demonstraram ser diastereosseletivas, favorecendo a formação de determinado diastereoisômero.

Esse fato foi melhor visualizado para os tetrazóis **30** e **35**. No caso do composto **30**, sua estrutura química apresenta dois centros quirais, no entanto foi detectado apenas um diastereoisômero para este composto tendo como base a análise dos seus espectros de RMN (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C). Semelhantemente, o composto **35**, o qual apresenta três centros quirais em sua estrutura, foi isolado como uma mistura de dois pares de enantiômeros, não sendo detectados os demais isômeros esperados.

A Tabela 21 apresenta dados referentes à proporção diastereoisomérica, rendimentos obtidos e a faixa de fusão dos tetrazóis **28-35**.

**Tabela 21:** Proporção isomérica, rendimentos obtidos e Pontos de Fusão da série de tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35**.

Nitrila de partida	Tetrazol	Proporção diastereoisomérica <sup>[a]</sup>	Rendimento (%) <sup>[c]</sup>	Ponto de Fusão (°C)
<b>9</b>	<b>28</b>	[b]	71	140-141
<b>10</b>	<b>29</b>	5 : 1	62	144-146
<b>11</b>	<b>30</b>	[b]	64	181-182
<b>12</b>	<b>31</b>	3 : 2	60	127-129
<b>13</b>	<b>32</b>	[b]	72	126-127
<b>14</b>	<b>33</b>	3 : 1	74	113-115
<b>15</b>	<b>34</b>	3 : 2	52	138-139
<b>16</b>	<b>35</b>	3 : 2	54	119-120

<sup>[a]</sup>Proporção calculada por integração dos espectros de RMN <sup>1</sup>H dos compostos após purificação.

<sup>[b]</sup>Isolado como um racemato. <sup>[c]</sup>Rendimento calculado para a mistura diastereoisomérica, quando houver.

Os tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35** tiveram sua estrutura química confirmada através da análise de dados obtidos pelos experimentos de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13, Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS) e também pelo experimento de difração de raios-X realizado para a estrutura cristalina do composto **32**. A pureza dos produtos foi confirmada por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) ou análise elementar.

As Tabelas 22 e 23 apresentam os dados obtidos para os compostos **28-35** nos experimentos de GC-MS (EI ou CI), HRMS e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, respectivamente.

**Tabela 22:** Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e Análise Elementar para a série de tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35**.

Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> <i>m/z</i> (M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> ) ou AE <sup>[c]</sup>
<b>28</b>	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 186,0753	EI: 185 (M-H, 13); 169 (13); 124 (21); 97 (100); 71 (52). CI: 187 (MH <sup>+</sup> , 47), 215 (12).	Calc. para C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 187.0831 Encontrado:187.0826

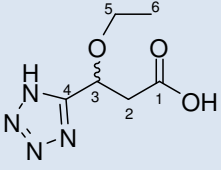
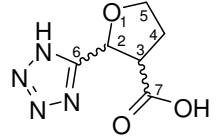
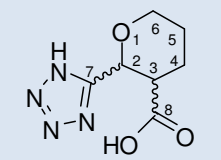
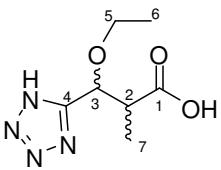
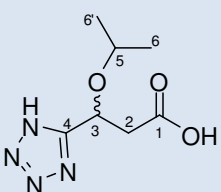
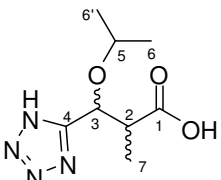
**Tabela 22:** Fórmula Molecular/Peso Molecular, dados de GC-MS, HRMS e Análise Elementar para a série de tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35** (continuação).

Produto	F. M./ P. M. (g/mol)	GC-MS: EI <sup>[a]</sup> e/ou CI, <sup>[b]</sup> <i>m/z</i> (M <sup>+</sup> ,%)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> ) ou AE <sup>[c]</sup>
<b>29</b>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 184,0596	<b>EI:</b> 184 (M <sup>+</sup> , 14); 169 (14); 139 (67); 97 (41); 84 (43); 69 (100).	Calc. para C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 185.0674 Encontrado: 185.0679
<b>30</b>	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 198,0753	<b>CI:</b> 199 (MH <sup>+</sup> , 3).	Calc. para C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 199.0831 Encontrado: 199.0835
<b>31</b>	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 200,0909	<b>CI:</b> 201 (MH <sup>+</sup> , 24), 229 (6).	Calc. para C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 201.0987 Encontrado: 201.0986
<b>32</b>	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 200,0909	<sup>[d]</sup>	Calc. para C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : C:42.00, H:6.04, N:27.99 <sup>[c]</sup> Encontrado: C:42.41, H:5.24, N:27.97 <sup>[c]</sup>
<b>33</b>	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 214,1066	<b>CI:</b> 215 (MH <sup>+</sup> , 27), 243 (5).	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : C:44.85, H:6.59, N:26.15 <sup>[c]</sup> Encontrado: C:44.56, H:5.96, N:25.83 <sup>[c]</sup>
<b>34</b>	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 214,1066	<sup>[d]</sup>	Calc. para C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : C:44.85, H:6.59, N:26.15 <sup>[c]</sup> Encontrado: C:45.76, H:6.19, N:26.17 <sup>[c]</sup>
<b>35</b>	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 228,1222	<b>CI:</b> 229 (MH <sup>+</sup> , 2).	Calc. para C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 229.1300 Encontrado: 229.1302

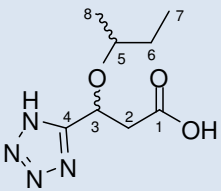
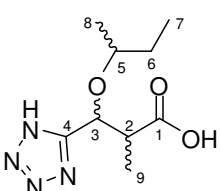
<sup>[a]</sup>EI: Impacto de elétrons 70 eV <sup>[b]</sup>CI: Ionização química. <sup>[c]</sup>Análise Elementar expressa em % de C, H e N, respectivamente. <sup>[d]</sup>Os cromatogramas obtidos apresentaram sinais de decomposição do produto.

Como observado na Tabela 22, muitos tetrazóis sofreram decomposição quando submetidos aos experimentos de GC-MS, sendo que os produtos **32** e **34** não puderam ser identificados por este experimento, inclusive quando utilizado o processo de ionização química.

**Tabela 23:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a série de tetrazóis 1H-5-substituídos **28-35**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, $J$ , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>28</b></p>	1,08 (t, 3H, $J_{\text{H6-H5}} = 7,0$ , H-6); 2,88 (d, 2H, $J_{\text{H2-H3}} = 6,8$ , H-2); 3,36-3,53 (m, 2H, H-5); 5,10 (t, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 6,8$ , H-3). <sup>[a]</sup>	14,8 (C-6); 39,0 (C-2); 64,8 (C-5); 68,2 (C-3); 156,3 (C-4); 170,7 (C-1). <sup>[d]</sup>
 <p><b>29</b><sup>[e]</sup></p>	2,13-2,41 (m, 2H, H-4); 3,37-3,47 (m, 1H, H-3); 3,95 (t, 2H, $J_{\text{H5-H4}} = 6,8$ , H-5); 5,42 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 5,8$ , H-2). <sup>[a]</sup>	29,7 (C-4); 48,9 (C-3); 68,3 (C-5); 73,0 (C-2); 157,0 (C-6); 173,3 (C-7). <sup>[c]</sup>
 <p><b>30</b></p>	1,49-1,80 (m, 2H, H-4, H-4'); 1,92-2,08 (m, 1H, H-5); 2,12-2,24 (m, 1H, H-5'); 3,10 (q, 1H, $J_{\text{H3-H2,H4}} = 8,0$ , H-3); 3,60-3,72 (m, 1H, H-6); 3,77-3,86 (m, 1H, H-6'); 5,19 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 7,2$ , H-2). <sup>[b]</sup>	22,7 (C-4); 23,7 (C-5); 42,4 (C-3); 66,3 (C-6); 69,8 (C-2); 156,0 (C-7); 172,3 (C-8). <sup>[d]</sup>
 <p><b>31</b><sup>[e]</sup></p>	0,87 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}} = 7,0$ , H-7); 1,11 (t, 3H, $J_{\text{H6-H5}} = 7,2$ , H-6); 2,84-3,02 (m, 1H, H-2); 3,30-3,51 (m, 2H, H-5); 4,87 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 8,8$ , H-3). <sup>[a]</sup>	12,9 (C-7); 14,7 (C-6); 44,1 (C-2); 65,3 (C-5); 73,8 (C-3); 155,5 (C-4); 174,1 (C-1). <sup>[d]</sup>
 <p><b>32</b></p>	0,97 (d, 3H, $J_{\text{H6-H5}} = 6,0$ , H-6); 1,12 (d, 3H, $J_{\text{H6'-H5}} = 6,0$ , H-6'); 2,82 (d, 2H, $J_{\text{H2-H3}} = 7,2$ , H-2); 3,59 (sep, 1H, $J_{\text{H5-H6,H6'}} = 6,2$ , H-5); 5,18 (t, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 7,0$ , H-3). <sup>[a]</sup>	21,6 (C-6); 22,6 (C-6'); 39,9 (C-2); 66,3 (C-5); 71,0 (C-3); 157,3 (C-4); 171,0 (C-1). <sup>[c]</sup>
 <p><b>33</b><sup>[e]</sup></p>	0,85 (d, 3H, $J_{\text{H6-H5}} = 7,0$ , H-6); 0,93 (d, 3H, $J_{\text{H6'-H5}} = 6,0$ , H-6'); 1,10 (d, 3H, $J_{\text{H7-H2}} = 5,8$ , H-7); 2,79-2,93 (m, 1H, H-2); 3,44-3,61 (m, 1H, H-5); 4,94 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 9,0$ , H-3). <sup>[a]</sup>	13,0 (C-7); 21,3 (C-6); 22,5 (C-6'); 44,6 (C-2); 71,5 (C-5); 72,0 (C-3); 156,2 (C-4); 174,3 (C-1). <sup>[d]</sup>

**Tabela 23:** Dados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a série de tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35** (continuação).

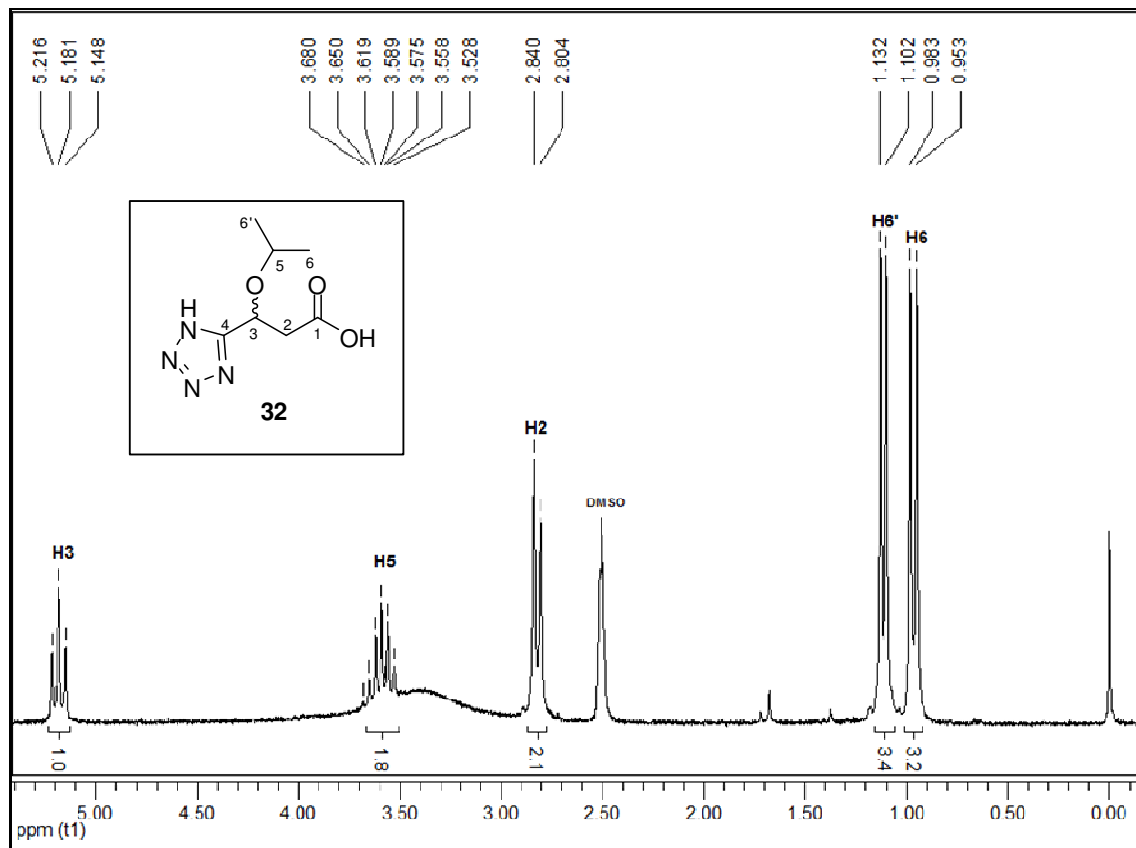
Composto	RMN $^1\text{H}$ : $\delta$ (multiplicidade, nº H, <i>J</i> , identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ : $\delta$ (identificação)
 <p><b>34</b><sup>[e]</sup></p>	0,61 (t, 3H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7,4$ , H-7); 0,91 (d, 3H, $J_{\text{H}8-\text{H}5} = 6,4$ , H-8); 1,24-1,52 (m, 2H, H-6); 2,85 (d, 2H, $J_{\text{H}2-\text{H}3} = 6,8$ , H-2); 3,32 (sex, 1H, $J_{\text{H}5-\text{H}6,\text{H}8} = 6,0$ , H-5); 5,19 (t, 1H, $J_{\text{H}3-\text{H}2} = 6,8$ , H-3). <sup>[a]</sup>	9,4 (C-7); 18,7 (C-8); 29,0 (C-6); 39,8 (C-2); 66,0 (C-3); 75,5 (C-5); 156,8 (C-4); 170,9 (C-1). <sup>[d]</sup>
 <p><b>35</b><sup>[e]</sup></p>	0,59 (t, 3H, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 7,4$ , H-7); 0,82 (d, 6H, $J_{\text{H}8-\text{H}5}; J_{\text{H}9-\text{H}2} = 6,8$ , H-8, H-9); 1,18-1,53 (m, 2H, H-6); 2,79-2,98 (m, 1H, H-2); 3,21 (sex, 1H, $J_{\text{H}5-\text{H}6,\text{H}8} = 6,0$ , H-5); 4,92 (d, 1H, $J_{\text{H}3-\text{H}2} = 9,6$ , H-3). <sup>[a]</sup>	9,2 (C-7); 13,1 (C-6); 18,3 (C-8); 28,9 (C-6); 44,5 (C-2); 71,7 (C-3); 75,9 (C-5); 155,8 (C-4); 174,4 (C-1). <sup>[d]</sup>

<sup>[a]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 200 MHz em DMSO- $d_6$ . <sup>[b]</sup>Espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . <sup>[c]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 50 MHz em DMSO- $d_6$ . <sup>[d]</sup>Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  registrados a 100 MHz em DMSO- $d_6$ . <sup>[e]</sup>Dados de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) do diastereoisômero principal.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35** apresentaram características semelhantes às observadas nos espectros dos ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos de partida, uma vez que a única diferença estrutural entre as moléculas dos reagentes e produtos se deve a presença ou não do anel tetrazólico. Desta forma e aliado ao fato de que o sinal representativo do hidrogênio azóico não foi visualizado nos espectros de hidrogênio dos produtos, a análise dos dados de RMN  $^1\text{H}$  não foi suficiente, em primeira instância, para a identificação estrutural dos compostos sintetizados.

A Figura 24 representa uma expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **32** em DMSO- $d_6$ . Embora o espectro esteja expandido, nenhum sinal representativo de hidrogênio foi observado em deslocamentos químicos superiores a 5,50 ppm para este e para os demais produtos desta série. Como ilustra na Figura 24, o espectro do composto **32** apresentou sinais característicos do grupo isopropila, sendo constituído pelos dois dubletos na região de 0,95 a 1,13 ppm referentes ao acoplamento dos hidrogênios  $\text{H}^6$  e  $\text{H}^6$  com hidrogênio  $\text{H}^5$  ( $J_{\text{H}6-\text{H}5} = 6,0$  Hz e  $J_{\text{H}6'-\text{H}5} = 6,0$  Hz) e o septeto em 3,59 ppm referente ao acoplamento do hidrogênio  $\text{H}^5$  com  $\text{H}^6$

e  $H^{6'}$  ( $J_{H5-H6,H6'} = 6,2$  Hz). O sinal do hidrogênio  $H^2$  foi observado como um dubleto em 2,82 ppm ( $J_{H2-H3} = 7,2$ ), sendo o sinal representativo do hidrogênio  $H^3$  o mais desblindado do espectro, ocorrendo como um tripleto em 5,18 ppm ( $J_{H3-H2} = 7,0$ ).

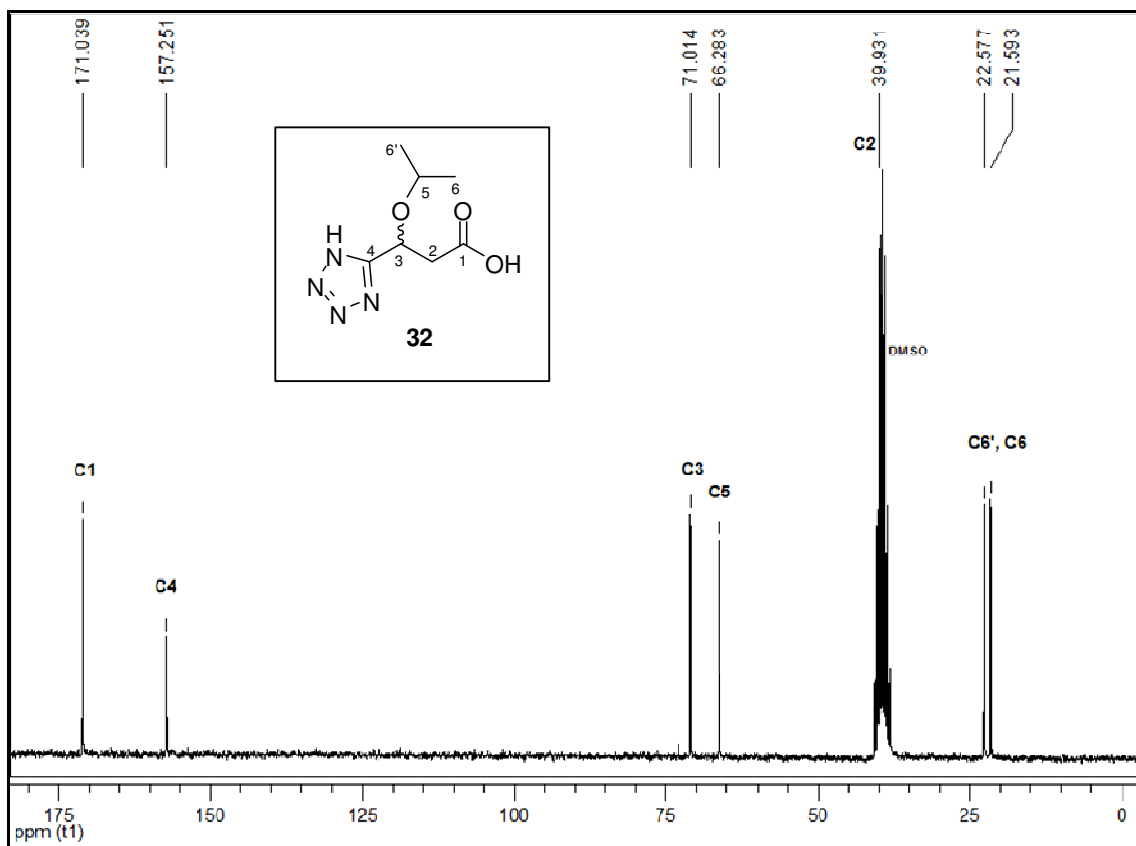


**Figura 24** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **32** a 200 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$ .

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos tetrazólicos foram fundamentais para a identificação estrutural desta classe de compostos. Como observado na Figura 25, a qual representa o espectro de carbono-13 do composto **32**, a maior evidência da ocorrência da reação de cicloadição [2+3] foi a ausência do sinal representativo do carbono do grupo nitrila, que ocorria em deslocamentos químicos próximos a 117,0 ppm nos espectros de carbono dos ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos de partida. Este mesmo carbono, agora identificado como  $C^4$  na estrutura tetrazólica, passou a ocorrer em deslocamentos químicos próximos a 160,0 ppm, sendo visualizado em 157,3 ppm no caso do composto **32**. Para este produto ainda foi verificado os sinais relativos aos carbonos do grupo isopropoxila  $C^5$  em 66,3 ppm, e  $C^6$  e  $C^{6'}$  em 21,6 e 22,6 ppm, respectivamente. O carbono  $C^2$  ocorreu



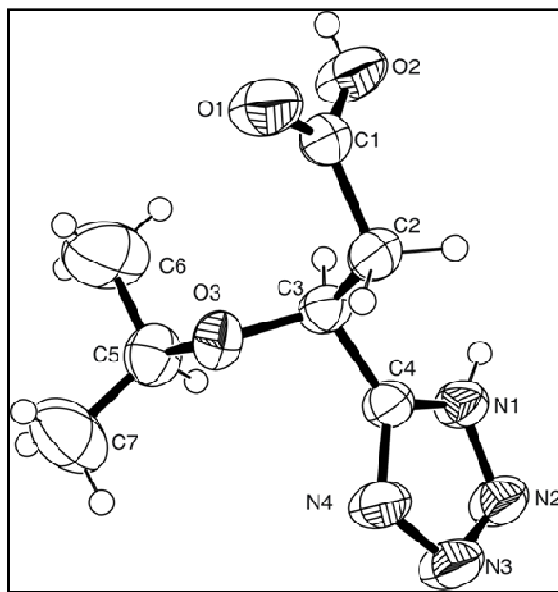
sobreposto ao sinal do solvente deuterado dimetilsulfóxido, em 39,9 ppm e o carbono  $C^3$  foi visualizado em 71,0 ppm. O espectro de RMN  $^{13}C$  também confirmou a presença da carboxila do grupo ácido, sendo esta representada pelo carbono  $C^1$  em 171,0 ppm.



Como todos os compostos desta série foram isolados como sólidos, foi possível a realização do experimento de difração de raios-X como forma de confirmação definitiva da estrutura química dos tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35**. Desta forma o composto **32** foi obtido em sua forma cristalina, após recristalização, em acetato de etila, do sólido amorfo isolado do meio reacional. O ORTEP obtido no experimento de difração de raios-X do composto **32** (Figura 26) serviu como referência para a interpretação da estrutura química dos demais compostos desta série.

Como ilustra a Figura 26, o cristal analisado apresentou o grupo isopropoxila e o anel tetrazólico como substituinte do carbono  $C^3$  da cadeia carbônica principal do

composto **32** e confirmou a presença do grupo ácido carboxílico como substituinte do carbono  $C^2$ . Ainda foi observado que o hidrogênio azóico encontra-se ligado no nitrogênio  $N^1$  do anel. Os demais dados de difração de raios-X para o composto **32** são apresentados nas Tabelas 24-27, no apêndice C desta tese.



**Figura 26** – ORTEP obtido para o composto **32** por difração de raios-X.

3.5.2 Mecanismo de reação proposto para a formação dos ácidos 3-alcóxi-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propanóicos **28**, **31-35** e ácidos 2-(1*H*-tetrazol-5-il)tetraidrofuran(2*H*-piran)-3-carboxílicos **29** e **30**

O mecanismo para adição do íon azida ( $N_3^-$ ) a nitrilas para formar tetrazóis foi intensamente discutido ao longo dos anos e, atualmente, duas propostas são aceitas para explicar essa reação. Uma das propostas prevê uma ciclização em duas etapas, onde inicialmente ocorreria a adição do íon  $N_3^-$  ao carbono do grupo nitrila e, logo após, a ciclização intramolecular da espécie intermediária formando o anel tetrazólico.<sup>111</sup> A outra proposta, bem mais difundida na literatura, propõe a ocorrência de uma cicloadição [2+3] concertada entre o grupo nitrila e o íon  $N_3^-$ .<sup>112</sup>

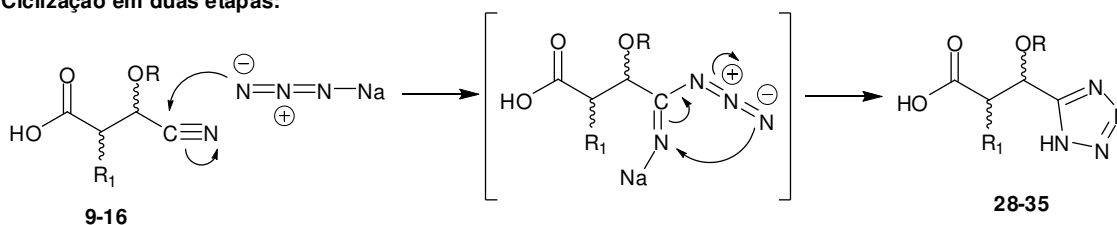
<sup>111</sup>(a) Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3908. (b) Jursic, E.; Zdravkovski, Z. *Theochem.* **1994**, *118*, 11.

<sup>112</sup>(a) Titova, I. E.; Poplavskii, V. S.; Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; Nikolaev, V. D.; Erusalimskii, G. B. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1986**, *8*, 1086. (b) Ostrovskii, V. A.; Poplavskii, V. S.; Koldobskii, G. I.; Erusalimskii, G. B. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1992**, *9*, 1214.

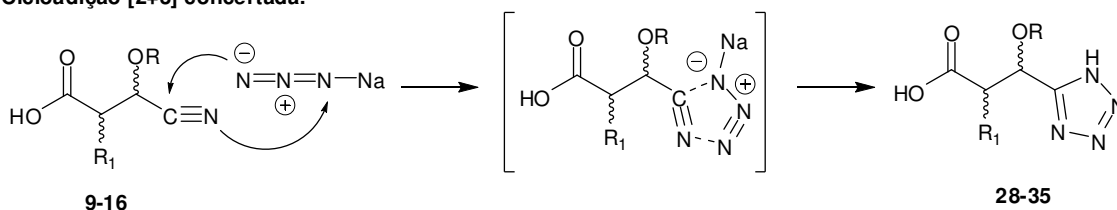
Desta maneira a formação dos tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35** poderia ser explicada por qualquer uma das propostas apresentadas no Esquema 69, o qual ilustra o mecanismo de ciclização em duas etapas e o mecanismo de cicloadição [2+3] concertada entre o grupo nitrila dos ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos **9-16** e o íon  $\text{N}_3^-$  proveniente da azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ).

### Esquema 69

Ciclização em duas etapas:



Cicloadição [2+3] concertada:



O papel do sal de zinco na reação de ciclização ainda não tem uma explicação clara. Estudos cinéticos realizados por Demko e Sharpless<sup>99</sup> para a reação entre nitrilas e azida de sódio em meio aquoso e sob catálise de brometo de zinco, revelaram que o  $\text{Zn}^{2+}$  não atuou simplesmente como um ácido de Lewis, visto que, nos estudos realizados, uma gama de outros ácidos de Lewis foram empregados na reação e promoveram uma pequena ou nenhuma aceleração da reação, enquanto o sal de zinco exibiu uma elevada taxa de aceleração para a reação testada. Empiricamente Demko e Sharpless encontraram que para a completa efetivação da reação de ciclização é necessário pelo menos 0,5 equivalente molar do sal de zinco em relação aos demais reagentes.<sup>99</sup>

***CONCLUSÕES***

---

## 4 CONCLUSÕES

Considerando os objetivos propostos para a realização deste trabalho, e analisando os resultados obtidos para as rotas sintéticas inicialmente propostas, pode-se concluir que:

1. O objetivo principal de investigar a versatilidade sintética da série de ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos **9-16**, derivados das  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas **1-8**, foi atingido com êxito, visto que através da realização das rotas reacionais propostas, foi obtida uma grande variedade de succinimidas, pirrolidinonas e tetrazóis 1*H*-5-substituídos;

2. Foi possível a síntese de uma série inédita de 3-etoxisuccinimidas (**18a-v**) e tetraidro-5*H*-furosuccinimidas (**25a-p**) *N*-alquil(aril)substituídas através da reação de ciclização dos ácidos 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** e 2-cianotetraidrofuran-3-carboxílico **10**, respectivamente, com uma grande variedade de aminas e aminoalcoóis;

3. Semelhantemente, foram obtidas *bis*-3-etoxisuccinimidas através da reação de ciclização do ácido 3-ciano-3-etoxipropanóico **9** com diaminas alquílicas;

4. A proposta de redução regiosseletiva das 3-etoxisuccinimidas **18a-l** e tetraidro-5*H*-furosuccinimidas **18a-l** com a finalidade de síntese das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas **26a-l** e 6-hidroxitetraidro-2*H*-fuopirrolidin-4-onas **27a-l**, respectivamente, foi atingido com sucesso, proporcionando a obtenção de compostos inéditos de grande potencial bioativo e sintético;

5. As reações de redução das succinimidas **18a-l** e **25a-l** empregando boroidreto de sódio apresentaram alta diastereosseletividade, com destaque para a série de 6-hidroxitetraidro-2*H*-fuopirrolidin-4-onas **27a-l**, onde todos os produtos foram obtidos como um par de enantiômeros;

6. As reações de redução foram realizadas empregando apenas 1,2 equivalente molar do agente redutor boroidreto de sódio em relação às succinimidas de partida, sendo, a metodologia aplicada, mais eficiente que a apresentada em diversos trabalhos descritos na literatura, os quais chegam a utilizar um excesso de 5,0 equivalentes de boroidreto de sódio nas reações de redução;<sup>77,78</sup>

7. Foi possível a síntese de uma série inédita de tetrazóis 1*H*-5-substituídos (**28-35**) via reação de cicloadição [2+3] entre os ácidos  $\beta$ -cianocarboxílicos **9-16** e azida de sódio (NaN<sub>3</sub>).

8. Todos os compostos obtidos neste trabalho são promissores farmacologicamente, pois apresentam estruturas químicas similares à de diversas moléculas utilizadas como fármacos. A grande variedade de compostos obtidos está proporcionando um amplo estudo de investigação de suas possíveis atividades farmacológicas. Este estudo iniciou com a realização de testes que visam detectar possíveis agentes anticonvulsivantes e inibidores da enzima acetilcolinesterase nas séries de succinimidas **18a-v**; **25a-p** e pirrolidinonas **26a-l**; **27a-l**, bem como detectar compostos com atividade analgésica no caso dos tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35**. Esses estudos estão sendo realizados, por colaboradores do Setor de Bioquímica Toxicológica da UFSM.

***EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS***

## 5 EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.1 Equipamentos utilizados na caracterização química, física e espectroscópica dos compostos sintetizados

#### 5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e os espectros de RMN bidimensionais COSY H-H e HMQC foram registrados em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao Tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno), e utilizando como solventes deuterados clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para espectros de  $^{13}\text{C}$ , largura de pulso de 9,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$  (ângulo de  $90^\circ$ ), tempo de aquisição de 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 965 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 5000 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8-32 para  $^1\text{H}$  e 2000-20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID Hz/ponto igual a 0,128875 ( $^1\text{H}$ ) e 0,1790994 Hz/ponto do  $^{13}\text{C}$ , temperatura de 300 K.

- Espectrômetro Bruker DPX-400: SF 400,13 MHz para espectros de  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para espectros de  $^{13}\text{C}$ , largura de pulso de 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$  (ângulo de  $90^\circ$ ), tempo de aquisição de 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 965 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 5000 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8-32 para  $^1\text{H}$  e 2000-20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID Hz/ponto igual a 0,128875 ( $^1\text{H}$ ) e 0,1790994 Hz/ponto do  $^{13}\text{C}$ , temperatura de 300 K.



### 5.1.2 Espectrometria de Massas

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890 com coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0,3 mm x 0,25 µm) sendo o fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250°C. Seringa de 10 µL com injeção de 1 µL. Temperatura inicial do forno 70°C/min. e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

### 5.1.3 Análises Elementares

As análises elementares foram determinadas em aparelho analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

### 5.1.4 Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram determinados em um equipamento LC-MS-Bruker Daltonics Micro TOF Ic, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

### 5.1.5 Difração de Raios-X

A análise de difração de raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ )<sup>113</sup> instalado no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.<sup>114</sup> Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na

<sup>113</sup> Bruker (2006). APEX2 (Versão 2.1), COSMO (Versão 1.56), BIS (Versão 2.0.1.9), SAINT (Versão 7.3A), SADABS (Versão 2004/1) e XPREP (Versão 2005/4). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

<sup>114</sup> Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.

técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.<sup>115</sup>

#### 5.1.6 Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFER- REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0.

## 5.2 Procedimentos experimentais de síntese dos compostos obtidos

### 5.2.1 Procedimento de síntese das $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas **1-4**<sup>26</sup>

Uma mistura do enol éter (etilvinil éter, etil-1-propenil éter, 2,3-diidrofurano ou 3,4-diidropirano) – (66,0 mmóis) e piridina (60,0 mmóis) previamente tratada foi gotejada lentamente, através de um funil de adição, em um balão de 250 mL contendo uma mistura de cloreto de tricloroacetila (6,7 mL, 10,9 g, 60,0 mmóis) 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 à 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 (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 sódio anidro e, após filtração, evaporadas em rotaevaporador para a retirada do solvente. As enonas **1-4** foram purificadas através de destilação sob pressão reduzida e isoladas como óleos incolores ou amarelos em bons rendimentos (75-85%).

<sup>115</sup> Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

### 5.2.2 Procedimento de síntese das $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas **5-8**<sup>30</sup>

Em um balão de 50 mL, à temperatura ambiente e sob agitação magnética, foi colocada a enona **1** ou **4** (30,0 mmóis) com o álcool apropriado (50 mL, *iso*-propanol ou *sec*-butanol) e quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico mono hidratado (0,09g, 0,5 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação por 30 min. e a seguir acoplou-se ao balão um condensador de refluxo, deixando a reação sob aquecimento por mais 30 min. A reação foi então destilada a pressão ambiente com a ajuda de 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 0,1 M de carbonato de potássio (3 x 30 mL) e em seguida com 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 **5** e **6** foram isoladas como sólidos, e as enonas **7** e **8** como óleos amarelos ou incolores em bons rendimentos (70-90%). Os dados físicos e espectroscópicos das cetonas **5-8** podem ser conferidos no trabalho de Martins e col.<sup>30a</sup>

### 5.2.3 Procedimento de síntese dos ácidos $\beta$ -cianocarboxílicos **9-16**<sup>46</sup>

Em um balão de 50 mL, sob rigorosa agitação, foram adicionados as  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas **1-8** (10,0 mmol), tetraidrofurano (10 mL) e o mesmo equivalente de cianeto de sódio em relação à enona empregada (0,5 g, 10 mmóis), 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 à primeira adição de NaCN, foi adicionado mais um equivalente do reagente (0,5 g, 10,0 mmóis) 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

Os produtos **9-16** 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 **9-16**. 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 físicos e espectroscópicos dos compostos **9-16** podem ser conferidos em trabalho publicado por Zanatta e col.<sup>46</sup>

#### 5.2.4 Procedimento de síntese dos aminoalcoóis **17q-t**<sup>107</sup>

Inicialmente, foi montado um sistema composto por um balão de três bocas de 50 mL e agitador magnético, onde em uma boca foi acoplado um funil de adição de 50 mL em outra boca um condensador de refluxo e na última boca um tubo secante. O sistema foi flambado com chama e, após ser resfriado naturalmente, adicionou-se ao balão o aminoácido a ser reduzido (*L*-valina, *L*-leucina, *L*-isoleucina ou *L*-fenilalanina – 6,0 mmóis), tetraidrofurano seco (16 mL) e boroidreto de sódio (0,546 g, 14,4 mmóis) e ao funil de adição uma solução de iodo (1,524 g, 6,0 mmóis) em tetraidrofurano (4 mL).

O balão de reação foi então mergulhado em banho de gelo (~0°C) e a solução de iodo em tetraidrofurano gotejada lentamente, sob rigorosa agitação, para dentro do balão reacional contendo os demais reagentes. Após a total adição da solução de iodo, o banho de gelo foi removido e a reação deixada a temperatura ambiente até que essa fosse atingida. Neste momento o balão de reação foi mergulhado em banho de óleo, ficando a reação sob refluxo por 18 horas.

Após o tempo reacional, a reação foi deixada novamente a temperatura ambiente, restando no balão uma mistura de aparência leitosa. Nesta foi adicionado algumas gotas de metanol até que a mistura passasse a apresentar uma aparência límpida. A reação ficou sob agitação por 30 minutos.

Após, a mistura reacional foi evaporada em rotaevaporador, restando no balão uma pasta branca. Nesta foi adicionado solução de hidróxido de potássio 20% (12 mL) e a reação ficou sob agitação a temperatura ambiente por mais 4 horas.

Em seguida a reação foi extraída com diclorometano (3 X 50 mL) e a fase orgânica resultante, seca com sulfato de magnésio e evaporada no evaporador rotatório. Os produtos foram obtidos como óleos incolores ou sólidos brancos e apresentaram rendimentos na faixa de 70-87%.

#### 5.2.5 Procedimento de síntese das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-g, m-v** e das tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **25a-g, m-p**.

Em um balão de 50 mL sob agitação magnética foi pesado o ácido  $\beta$ -cianocarboxílico **9** ou **10** (5,0 mmóis), dissolvido em água destilada (10 mL) e adicionado os nucleófilos **17a-g, m-v** no caso da síntese das 3-etoxisuccinimidas **18a-g, m-v** ou os nucleófilos **17a-g, m-p** no caso da síntese das tetraidro-5*H*-furosuccinimidas **25a-g, m-p**.

Ao balão de reação foi acoplada uma coluna de destilação, sendo este aquecido progressivamente sob banho de óleo e agitação até que ocorresse a destilação da água (~140°C). Após a destilação da água a temperatura do banho de óleo foi elevada a 180°C, sendo a reação mantida sob essa temperatura por 90 minutos. Após o tempo reacional e, estando a mistura reacional ainda quente, foi adicionado ao balão de reação 20 mL de clorofórmio a fim de solubilizar o óleo restante no balão. Após a solubilização da mistura, essa foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. As *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-g, m-u** e as tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **25a-g, m-p** foram obtidas na forma de óleos de coloração marrom ou amarela, com exceção do produto **18v**, o qual foi isolado como um sólido branco de ponto de fusão na faixa de 103-107°C.

Embora a maioria dos produtos tenham sido isolados com grau de pureza satisfatório, os compostos **18q-t**, derivados dos aminoácidos reduzidos **17q-t**, tiveram que ser purificados para que a pureza desejada fosse alcançada. Estes foram, então, purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e solução 50% de clorofórmio / acetato de etila como fase móvel. Os demais compostos da série foram purificados apenas quando necessário, empregando clorofórmio como fase móvel.

As *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-g, m-v** foram obtidas em rendimentos que variaram dentro da faixa de 51 a 92% e as tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **25a-g, m-p** na faixa de 51 a 85%.

Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  correspondente ao diastereoisômero minoritário da série de *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18a-v**:

**3-Etóxi-1-(2-hidroxiopropil)pirrolidina-2,5-diona (18o):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,20-1,29 (m, 6H, H-7, H-10); 2,67 (dd, 1H,  $J_{\text{H4-H4}'} = 18,2$ ,  $J_{\text{H4-H3}} = 4,4$ , H-4); 3,06 (dd, 1H,  $J_{\text{H4'-H4}} = 18,2$ ,  $J_{\text{H4'-H3}} = 8,0$ , H-4'); 3,56 (d,  $J_{\text{H8-H9}} = 6,4$ , H-8); 3,62-3,77 (m, 1H, H-6); 3,91-4,07 (m, 2H, H-6', H-9); 4,36 (dd, 1H,  $J_{\text{H3-H4}'} = 8,2$ ,  $J_{\text{H3-H4}} = 4,2$ , H-3);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,1 (C-7); 21,1 (C-10); 36,2 (C-4); 46,0 (C-8); 65,9 (C-6); 67,0 (C-9); 73,2 (C-3); 175,0 (C-2); 176,6 (C-5).

**3-Etóxi-1-[(*R*)-1-hidroxiбутан-2-il]pirrolidina-2,5-diona (18p):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 0,89 (t, 3H,  $J_{\text{H10-H9}} = 7,4$ , H-10); 1,25 (t, 3H,  $J_{\text{H7-H6}} = 7,0$ , H-7); 1,68-1,88 (m, 2H, H-9); 2,65 (dd, 1H,  $J_{\text{H4-H4}'} = 18,0$ ,  $J_{\text{H4-H3}} = 4,2$ , H-4); 3,04 (dd, 1H,  $J_{\text{H4'-H4}} = 18,0$ ,  $J_{\text{H4'-H3}} = 8,2$ , H-4'); 3,61-3,79 (m, 2H, H-6, H-8); 3,90-4,20 (m, 3H, H-6', H-11); 4,28-4,37 (m, 1H, H-3);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 10,6 (C-10); 15,1 (C-7); 20,9 (C-9); 36,2 (C-4); 56,1 (C-11); 62,1 (C-8); 66,9 (C-6); 73,1 (C-3); 175,4 (C-2); 177,0 (C-5).

**3-Etóxi-1-[(2*S*)-1-hidróxi-3-metilbutan-2-il]pirrolidina-2,5-diona (18q):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,81 (d, 3H,  $J_{\text{H10-H9}} = 6,4$ , H-10); 1,02 (d, 3H,  $J_{\text{H10'-H9}} = 6,8$ , H-10'); 1,25 (t, 3H,  $J_{\text{H7-H6}} = 6,8$ , H-7); 2,32-2,41 (m, 1H, H-9); 2,66 (dd, 1H,  $J_{\text{H4-H4}'} = 18,0$ ,  $J_{\text{H4-H3}} = 4,4$ , H-4); 3,03 (dd, 1H,  $J_{\text{H4'-H4}} = 18,0$ ,  $J_{\text{H4'-H3}} = 8,4$ , H-4'); 3,65-3,72 (m, 1H, H-8); 3,76-3,88 (m, 2H, H-6, H-11); 3,94-4,06 (m, 2H, H-6', H-11'); 4,29-4,36 (m, 1H, H-3);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,0 (C-7); 19,7 (C-10); 19,7 (C-10'); 26,2 (C-9); 36,1 (C-4); 60,5 (C-8); 61,1 (C-11); 66,8 (C-6); 73,0 (C-3); 175,6 (C-2); 177,2 (C-5).

**3-Etóxi-1-[(2*S*)-1-hidróxi-4-metilpentan-2-il]pirrolidina-2,5-diona (18r):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,91 (d, 6H,  $J_{\text{H11-H10}} = 4,8$ , H-11, H-11'); 1,23-1,27 (m, 3H, H-7); 1,44-1,47 (m, 2H, H-9); 1,80-1,86 (m, 1H, H-10); 2,61-2,68 (m, 1H, H-4); 3,01 (dd, 1H,  $J_{\text{H4'-H4}} = 18,4$ ,  $J_{\text{H4'-H3}} = 8,0$ , H-4'); 3,65-3,74 (m, 2H, H-6, H-8); 3,93-3,99 (m, 2H,

H-6', H-12); 4,27-4,33 (m, 2H, H-3, H-12');  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,1 (C-7); 22,8 (C-11, C-11'); 24,9 (C-10); 36,2 (C-9); 36,4 (C-4); 52,7 (C-8); 62,7 (C-12); 66,9 (C-6); 73,0 (C-3); 175,3 (C-2); 177,0 (C-5).

**3-Etóxi-1-[(2S,3S)-1-hidróxi-3-metilpentan-2-il]pirrolidina-2,5-diona (18s):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,84 (t, 3H,  $J_{H11-H10} = 7,2$ , H-11); 0,88-0,96 (m, 2H, H-10); 0,99 (d, 3H,  $J_{H12-H9} = 6,8$ , H-12); 1,23-1,27 (m, 3H, H-7); 2,15-2,25 (m, 1H, H-9); 2,65-2,69 (m, 1H, H-4'); 3,00-3,07 (m, 1H, H-4); 3,65-3,73 (m, 1H, H-8); 3,77-3,87 (m, 1H, H-6); 3,92-3,96 (m, 2H, H-13); 4,03-4,08 (m, 1H, H-6'); 4,29-4,35 (m, 1H, H-3);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 11,2 (C-11); 15,1 (C-7); 15,6 (C-12); 25,6 (C-10); 32,0 (C-9); 37,4 (C-4); 58,9 (C-8); 61,4 (C-13); 66,9 (C-6); 73,0 (C-3); 175,6 (C-2); 177,2 (C-5).

**3-Etóxi-1-[(2S)-3-fenil-1-hidroxipropan-2-il]pirrolidina-2,5-diona (18t):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,21 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 7,0$ , H-7); 2,45 (dd, 1H,  $J_{H4-H4'} = 10,8$ ,  $J_{H4-H3} = 4,2$ , H-4); 2,77-2,94 (m, 1H, H-4'); 3,09 (d, 2H,  $J_{H9-H8} = 8,6$ , H-9); 3,43-3,67 (m, 1H, H-6); 3,75-4,19 (m, 4H, H-6', H-14, H-8); 4,41-4,59 (m, 1H, H-3); 7,14 (m, 5H, H-11, H-12, H-13);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,1 (C-7); 33,8 (C-9); 35,9 (C-4); 55,7 (C-8); 63,0 (C-14); 66,7 (C-6); 72,8 (C-3); 126,8 (C-13); 128,5 (C-12); 129,0 (C-11); 137,0 (C-10); 175,1 (C-2); 176,7 (C-5).

Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  correspondente ao diastereoisômero minoritário da série de tetraidro-5H-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **25a-p**:

**5-(2-Hidroxipropil)-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5H-pirrol-4,6-diona (25o):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,22 (d, 3H,  $J_{H9-H8} = 6,2$ , H-9); 2,22-2,34 (m, 2H, H-3, H-3'); 3,38-3,48 (m, 1H, H-3a); 3,56-3,69 (m, 3H, H-7, H-8); 3,98-4,14 (m, 2H, H-2, H-2'); 4,82 (d, 1H,  $J_{H6a-H3a} = 7,2$ , H-6a);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 21,22 (C-9); 30,10 (C-3); 44,83 (C-3a); 46,09 (C-7); 65,77 (C-8); 68,00 (C-2); 77,63 (C-6a); 175,52 (C-6); 177,78 (C-4).

**5-[(R)-1-Hidroxibutan-2-il]-2,3,3a,6a-tetraidrofuro[2,3-c]-5H-pirrol-4,6-diona (25p):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 0,87 (t, 3H,  $J_{H9-H8} = 7,2$ , H-9); 1,67-1,77 (m, 1H, H-8); 1,79-1,92 (m, 1H, H-8'); 2,24-2,31 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,93 (s, 1H, OH); 3,37-3,42 (m, 1H, H-3a); 3,59-3,65 (m, 1H, H-10); 3,74 (dd, 1H,  $J_{H10'-H10} = 12,0$ ,  $J_{H10'-H7} =$

3,6, H-10'); 3,96-4,02 (m, 1H, H-7); 4,05-4,17 (m, 2H, H-2, H-2'); 4,77 (d, 1H,  $J_{H6a-H3a} = 8,0$ , H-6a);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 10,6 (C-9); 20,7 (C-8); 30,2 (C-3); 44,6 (C-3a); 56,4 (C-7); 61,7 (C-10); 67,8 (C-2); 77,3 (C-6a); 176,0 (C-6); 178,2 (C-4).

5.2.6 Procedimento de síntese das *N*-alquil(aril)-3-etoxisuccinimidas **18h-I** e das tetraidro-5*H*-furosuccinimidas *N*-alquil(aril)substituídas **25h-I**.

O ácido  $\beta$ -cianocarboxílico **9** ou **10** (5,0 mmóis) foi pesado, solubilizado em clorofórmio (5 mL) e adicionado a um tubo selado já contendo as aminas **17h-I** (5,0 mmóis). O tubo selado foi então aquecido progressivamente sob banho de óleo e agitação até que a temperatura de 180°C fosse atingida, permanecendo a esta temperatura por 90 minutos. À mistura reacional foi então adicionado clorofórmio para solubilização do óleo resultante. A mistura solubilizada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada.

Os compostos foram purificados apenas quando necessário por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e clorofórmio como fase móvel. Os produtos **18h-I** apresentaram rendimentos na faixa de 71 a 81% e os produtos **25h-I** foram obtidos com rendimentos na faixa de 79 a 94%. Todos os produtos foram obtidos como óleos de coloração marrom ou amarela.

5.2.7 Síntese das *bis*-3-etoxisuccinimidas **22-24**

Em um balão de 50 mL sob agitação magnética foi adicionado o ácido  $\beta$ -cianocarboxílico **9** (5,0 mmóis), a água destilada (10 mL) e os dinucleófilos 1,2-diaminoetano **19**, 1,3-diaminopropano **21** ou 1,4-diaminobutano **22** (2,5 mmóis). Ao balão de reação foi acoplada uma coluna de destilação, sendo este aquecido progressivamente sob banho de óleo e agitação até que ocorresse a destilação da água (temperatura no banho de óleo de aproximadamente 140°C). Após a destilação da água a temperatura do banho de óleo foi elevada a 180°C, sendo a reação mantida sob essa temperatura por 90 minutos. À mistura reacional foi solubilizada, ainda quente, em clorofórmio (20 mL), sendo logo em seguida seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. Os produtos **22-24** foram obtidos na forma de óleos de coloração marrom ou amarela com rendimentos na faixa de 55 a 78%.



5.2.8 Procedimento de síntese das 4-etóxi-5-hidroxi-pirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril)substituídas **26a-I** e das 6-hidroxitetraidro-2*H*-furopirrolidin-4-onas *N*-alquil(aril)substituídas **27a-I**

Em um balão de 50 mL foi adicionada a succinimida a ser reduzida pertencente a série **18a-I** ou a série **25a-I** (2,0 mmóis), sendo em seguida solubilizada em etanol anidro (3 mL). O balão foi mergulhado em um recipiente contendo acetona a uma temperatura de -30°C, a qual foi controlada pela adição de gelo seco ao recipiente. O boridreto de sódio (0,091g, 2,4 mmóis) foi adicionado ao balão de reação após a estabilização da temperatura do banho de gelo (-30°C), quando então a reação foi deixada sob agitação por 15 min. Após este intervalo de tempo o banho de gelo foi retirado e 12 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) foi adicionada ao balão, sendo a mistura reacional mantida sob agitação à temperatura ambiente por mais 5 minutos. A adição da solução de bicarbonato de sódio à reação promoveu a formação de uma emulsão branca no balão, a qual foi eliminada sob filtração a vácuo, onde o sólido retido no papel filtro foi lavado com água para evitar perda de produto.

Os compostos foram isolados por extração do filtrado com diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada sob vácuo sendo os produtos, obtidos como óleos amarelos.

Os compostos **26a-I** apresentaram rendimentos na faixa de 35 a 77%, sendo obtidos como misturas diastereoisoméricas, com exceção do composto **26i**, o qual foi isolado como um par de enantiômeros. Em geral, as reações demonstraram ser diastereosseletivas, promovendo a formação prioritária de um diastereoisômero. Essa diastereosseletividade foi aumentada quando os produtos foram purificados através da realização de coluna de filtração composta por alumina neutra, carvão ativo e sulfato de magnésio e empregando acetato de etila como fase móvel.

Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C correspondente ao diastereoisômero minoritário da série de 4-etóxi-5-hidroxi-pirrolidin-2-onas *N*-alquil(aril)substituídas **26a-I**:

**4-Etóxi-5-hidróxi-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-2-ona (26a):** δ RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,28 (t, 3H, *J*<sub>H7-H6</sub> = 7,0, H-7); 2,59 (2dd<sub>[sobreponíveis]</sub>, 2H, H-3, H-3'); 3,57-3,75 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,06-4,15 (m, 1H, H-4); 4,36 (d, 1H, *J*<sub>H8-H8'</sub> = 16,0, H-8); 5,05 (d,

1H,  $J_{H8'-H8} = 15,8$ , H-8'); 5,30 (d, 1H,  $J_{H5-H4} = 4,8$ , H-5); 7,19-7,29 (m, 1H, H-11); 7,35 (d, 1H,  $J_{H13-H12} = 7,6$ , H-13); 7,70 (t, 1H,  $J_{H12-H11}$ ,  $H13 = 7,6$ , H-12); 8,48 (d, 1H,  $J_{H10-H11} = 4,6$ , H-10);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 18,4 (C-7); 36,3 (C-3); 43,2 (C-8); 66,9 (C-6); 73,4 (C-4); 83,0 (C-5); 121,8 (C-11); 136,6 (C-13); 149,5 (C-12); 154,1 (C-10); 174,0 (C-2).

**4-Etóxi-5-hidróxi-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-2-ona (26b):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,24 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 7,0$ , H-7); 2,62 (dd<sub>[sobreponíveis]</sub>, 2H, H-3, H-3'); 3,54-3,70 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,98-4,07 (m, 1H, H-4); 4,30 (d, 1H,  $J_{H8-H8'} = 15,0$ , H-8); 4,79 (d, 1H,  $J_{H8'-H8} = 15,0$ , H-8'); 5,02 (d, 1H,  $J_{H5-H4} = 5,2$ , H-5); 7,24-7,30 (m, 1H, H-12); 7,67-7,72 (m, 1H, H-13); 8,49-8,54 (m, 2H, H-10, H-11);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,0 (C-7); 36,3 (C-3); 39,6 (C-8); 67,0 (C-6); 73,2 (C-4); 81,5 (C-5); 123,5 (C-12); 131,1 (C-9); 136,7 (C-13); 149,2 (C-11); 149,9 (C-10); 173,6 (C-2).

**4-Etóxi-5-hidróxi-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-ona (26c):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,23 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 7,0$ , H-7); 2,60 (dd<sub>[sobreponíveis]</sub>, 2H, H-3, H-3'); 3,46-3,76 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,03-4,11 (m, 1H, H-4); 4,33 (d, 1H,  $J_{H8-H8'} = 15,6$ , H-8); 4,73 (d, 1H,  $J_{H8'-H8} = 15,4$ , H-8'); 5,04 (d, 1H,  $J_{H5-H4} = 5,2$ , H-5); 7,23 (d, 1H,  $J_{H10-H11} = 6,0$ , H-10); 8,51 (d, 1H,  $J_{H11-H10} = 6,0$ , H-11);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,0 (C-7); 35,8 (C-3); 42,6 (C-8); 65,8 (C-6); 72,3 (C-4); 81,9 (C-5); 123,0 (C-10); 146,2 (C-9); 149,5 (C-11); 171,6 (C-2).

**4-Etóxi-1-(1-fenilmetil)-5-hidroxipirrolidin-2-ona (26d):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,23 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 7,2$ , H-7); 2,52 (dd, 1H,  $J_{H3-H3'} = 17,2$ ,  $J_{H3-H4} = 4,8$ , H-3); 2,60 (dd, 1H,  $J_{H3'-H3} = 17,2$ ,  $J_{H3'-H4} = 6,8$ , H-3'); 3,51-3,65 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,98 (ddd, 1H,  $J_{H4-H3'} = 6,8$ ,  $J_{H4-H5} = 6,0$ ,  $J_{H4-H3} = 5,2$ , H-4); 4,16 (d, 1H,  $J_{H8-H8'} = 14,8$ , H-8); 4,92 (d, 1H,  $J_{H8'-H8} = 14,4$ , H-8'); 4,97 (dd, 1H,  $J_{H5-OH} = 8,0$ ,  $J_{H5-H4} = 5,6$ , H-5); 7,28-7,32 (m, 5H, H-10, H-11, H-12);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,1 (C-7); 35,9 (C-3); 43,3 (C-8); 65,7 (C-6); 72,1 (C-4); 80,9 (C-5); 127,4 (C-12); 128,4 (C-11); 128,5 (C-10); 136,4 (C-9); 171,2 (C-2).

**4-Etóxi-1-(2-feniletil)-5-hidroxipirrolidin-2-ona (26e):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,22 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 6,8$ , H-7); 2,44 (dd, 1H,  $J_{H3-H3'} = 17,2$ ,  $J_{H3-H4} = 4,8$ , H-3); 2,51 (dd, 1H,  $J_{H3'-H3} = 16,8$ ,  $J_{H3'-H4} = 6,8$ , H-3'); 2,83-2,97 (m, 2H, H-9, H-9'); 3,44-

3,73 (m, 4H, H-6, H-6', H-8, H-8'); 4,08-4,13 (m, 1H, H-4); 4,89 (dd, 1H,  $J_{H5-OH} = 8,0$ ,  $J_{H5-H4} = 5,2$ , H-5); 7,21-7,30 (m, 5H, H-11, H-12, H-13);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,2 (C-7); 33,5 (C-9); 36,2 (C-3); 41,7 (C-8); 65,8 (C-6); 72,3 (C-4); 82,5 (C-5); 126,6 (C-13); 128,6 (C-11); 128,8 (C-12); 138,9 (C-10); 171,5 (C-2).

**1-[2-(Dimetilamino)etil]-4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-ona (26f):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,19-1,30 (m, 3H, H-7); 2,20-2,27 (m, 2H, H-3, H-3'); 2,31 (s, 6H, H-10, H-10'); 2,49-2,63 (m, 2H, H-8, H-8'); 3,54-3,73 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,00-4,07 (m, 1H, H-4); 5,02 (d, 1H,  $J_{H5-H4} = 4,8$ , H-5);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,2 (C-7); 35,9 (C-3); 40,0 (C-8); 44,3 (C-10, C-10'); 55,9 (C-9); 64,6 (C-6); 77,8 (C-4); 88,4 (C-5); 173,6 (C-2).

**1-[2-(Dietilamino)etil]-4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-ona (26g):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,04 (m, 6H, H-11, H-11'); 1,19-1,291 (m, 3H, H-7); 2,34-2,76 (m, 8H, H-3, H-3', H-10, H-10', H-9); 2,93-3,03 (m, 2H, H-8 H-8'); 3,53-3,61 (m, 1H, H-6); 3,67-3,73 (m, 1H, H-6'); 3,96-4,06 (m, 1H, H-4); 5,00 (d, 1H,  $J_{H5-H4} = 4,8$ , H-5);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 10,3 (C-11, C-11'); 15,2 (C-7); 35,2 (C-3); 46,2 (C-9, C-8); 51,1 (C-10, C-10'); 65,3 (C-6); 74,0 (C-4); 88,4 (C-5); 172,6 (C-2).

**4-Etóxi-5-hidróxi-1-metilpirrolidin-2-ona (26h):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,25 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 7,0$ , H-7); 2,52 (2dd<sub>[sobreponíveis]</sub>, 2H, H-3, H-3'); 2,89 (s, 3H, H-8); 3,54-3,76 (m, 2H, H-6, H-6'); 3,92-4,10 (m, 1H, H-4); 5,05 (dd, 1H,  $J_{H5-OH} = 8,4$ ,  $J_{H5-H4} = 5,2$ , H-5);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,0 (C-7); 24,5 (C-8); 35,8 (C-3); 65,7 (C-6); 72,0 (C-4); 83,5 (C-5); 174,3 (C-2).

**4-Etóxi-5-hidróxi-1-(prop-1-il)pirrolidin-2-ona (26j):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,90 (t, 3H,  $J_{H10-H9} = 7,2$ , H-10); 1,25 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 6,8$ , H-7); 1,52-1,69 (m, 2H, H-9); 2,60-2,65 (m, 1H, H-3); 3,00 (dd, 1H,  $J_{H3'-H3} = 18,0$ ,  $J_{H3'-H4} = 8,0$ , H-3'); 3,17-3,24 (m, 1H, H-8); 3,37-3,44 (m, 1H, H-8'); 3,67-3,72 (m, 1H, H-6); 3,97-4,06 (m, 1H, H-6'); 4,30 (dd, 1H,  $J_{H4-H5} = 8,4$ ,  $J_{H4-H3} = 4,4$ , H-4); 5,14 (s<sub>[largo]</sub>, 1H, H-5);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 11,1 (C-10); 15,1 (C-7); 20,9 (C-9); 36,2 (C-3); 40,2 (C-8); 66,8 (C-6); 73,2 (C-4); 82,0 (C-5); 174,3 (C-2).

**4-Etóxi-5-hidróxi-1-(prop-2-il)pirrolidin-2-ona (26k):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,24-1,29 (m, 3H, H-7); 1,38 (d, 6H,  $J_{\text{H}_9, \text{H}_9' - \text{H}_8} = 6,8$ , H-9, H-9'); 2,53-2,60 (m, 1H, H-3); 2,94 (dd, 1H,  $J_{\text{H}_3' - \text{H}_3} = 18,0$ ,  $J_{\text{H}_3' - \text{H}_4} = 8,4$ , H-3'); 3,59-3,71 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,21-4,26 (m, 1H, H-4); 4,38 (sep, 1H,  $J_{\text{H}_8 - \text{H}_9, \text{H}_9'} = 7,2$ , H-8); 5,24 (s<sub>[largo]</sub>, 1H, H-5);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,1 (C-7); 19,0 (C-9); 19,2 (C-9'); 36,2 (C-3); 43,7 (C-8); 66,8 (C-6); 72,9 (C-4); 80,0 (C-5); 174,1 (C-2).

**4-Etóxi-5-hidróxi-1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona (26l):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,25 (t, 3H,  $J_{\text{H}_7 - \text{H}_6} = 6,8$ , H-7); 2,50 (dd, 1H,  $J_{\text{H}_3 - \text{H}_3'} = 16,8$ ,  $J_{\text{H}_3 - \text{H}_4} = 5,2$ , H-3); 2,62 (dd, 1H,  $J_{\text{H}_3' - \text{H}_3} = 17,2$ ,  $J_{\text{H}_3' - \text{H}_4} = 6,8$ , H-3'); 3,58-3,92 (m, 4H, H-6, H-6', H-8, H-8'); 4,03-4,12 (m, 1H, H-4); 5,12-5,24 (m, 3H, H-5, H-10, H-10'); 5,72-5,89 (m, 1H, H-9);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 15,2 (C-7); 39,9 (C-3); 41,9 (C-8); 66,7 (C-6); 72,2 (C-4); 81,3 (C-5); 116,4 (C-10); 133,7 (C-9); 171,8 (C-2).

Os compostos **27a-l** apresentaram rendimentos na faixa de 27 a 65%, sendo isolados como óleos amarelos de elevado grau de pureza, onde por muitas vezes não houve a necessidade de purificação. Quando necessário, a purificação foi realizada por coluna cromatográfica empregando sílica gel como fase estacionária e acetato de etila como fase móvel.

Contrariamente ao observado na síntese das 4-etóxi-5-hidroxipirrolidin-2-onas **26a-l**, onde a maioria produtos foram isolados como misturas de quatro estereoisômeros (dois pares de enantiômeros), as reações de redução das tetraidro-5H-furosuccinimidas **25a-l** renderam como produtos apenas dois estereoisômeros (um par de enantiômeros) sendo essas reações mais diastereosseletivas que as reduções efetuadas anteriormente para as succinimidas **18a-l**.

#### 5.2.9 Procedimento de síntese dos ácidos 3-alcóxi-3-(1H-tetrazol-5-il)propanóicos **28**, **31-35** e ácidos 2-(1H-tetrazol-5-il)tetraidrofuran(2H-piran)-3-carboxílicos **29** e **30**

Em um balão de 50 mL e sob agitação magnética foram adicionados, nesta ordem, o ácido  $\beta$ -cianocarboxílico de escolha (**9-16**), (5,0 mmóis), o *t*-butanol (15 mL), a azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ , 0,39 g, 6,0 mmóis), o cloreto de zinco ( $\text{ZnCl}_2$ , 0,816 g, 6,0 mmóis) e o ácido acético glacial (1,6 mL). Ao balão foi acoplado condensador de refluxo e banho de óleo e a reação deixada sob refluxo por 16 horas.

Após o período de 16 horas, foi adicionado ao balão de reação solução 1,0 M de HCl com a finalidade de solubilizar o sólido pastoso característico formado durante o refluxo. A mistura reacional foi, então, extraída com acetato de etila (3 x 50 mL), seca com sulfato de sódio anidro e evaporada. Os compostos apresentaram rendimentos na faixa de 52 a 74% sendo isolados como sólidos brancos, amarelos ou marrons após purificação por filtração à quente com clorofórmio e recristalização com acetato de etila. Os produtos **29**, **31**, **33-35** foram isolados como misturas diastereoisoméricas devido a presença de dois ou mais centros estereogênicos em suas estruturas moleculares. A faixa de fusão dos compostos 28-35 encontra-se descrita na Tabela 21.

Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  correspondente ao diastereoisômero minoritário da série de tetrazóis 1*H*-5-substituídos **28-35**:

**Ácido 2-(1*H*-tetrazol-5-il)tetraidrofurano-3-carboxílico (29):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 2,13-2,41 (m, 2H, H-4); 3,51-3,63 (m, 1H, H-3); 3,95 (t, 2H,  $J_{H5-H4} = 6,8$ , H-5); 5,51 (d, 1H,  $J_{H2-H3} = 8,0$ , H-2);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz): 28,5 (C-4); 48,0 (C-3); 68,2 (C-5); 72,1 (C-2); 157,0 (C-6); 171,9 (C-7).

**Ácido 3-etóxi-2-metil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propanóico (31):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 1,05 (d, 3H,  $J_{H7-H2} = 7,0$ , H-7); 1,11 (t, 3H,  $J_{H6-H5} = 7,2$ , H-6); 2,84-3,02 (m, 1H, H-2); 3,30-3,51 (m, 2H, H-5); 5,02 (d, 1H,  $J_{H3-H2} = 6,4$ , H-3);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 12,1 (C-7); 14,8 (C-6); 43,7 (C-2); 65,5 (C-5); 72,9 (C-3); 156,3 (C-4); 173,7 (C-1).

**Ácido 2-metil-3-(2-propóxi)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propanóico (33):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 0,85 (d, 3H,  $J_{H6-H5} = 7,0$ , H-6); 0,93 (d, 3H,  $J_{H6'-H5} = 6,0$ , H-6'); 1,13 (d, 3H,  $J_{H7-H2} = 6,2$ , H-7); 2,79-2,93 (m, 1H, H-2); 3,44-3,61 (m, 1H, H-5); 5,08 (d, 1H,  $J_{H3-H2} = 6,4$ , H-3);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 12,3 (C-7); 21,4 (C-6); 22,4 (C-6'); 44,2 (C-2); 70,9 (C-5); 71,5 (C-3); 156,9 (C-4); 173,8 (C-1).

**Ácido 3-(2-butóxi)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propanóico (34):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 0,86 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 7,4$ , H-7); 1,12 (d, 3H,  $J_{H8-H5} = 6,0$ , H-8); 1,24-1,52 (m, 2H, H-6); 2,88 (d, 2H,  $J_{H2-H3} = 6,8$ , H-2); 3,47 (sex, 1H,  $J_{H5-H6,H8} = 6,0$ , H-5); 5,19 (t, 1H,

$J_{H3-H2} = 6,8$ , H-3);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 9,3 (C-7); 19,6 (C-8); 28,3 (C-6); 39,8 (C-2); 66,9 (C-3); 76,5 (C-5); 157,3 (C-4); 170,9 (C-1).

**Ácido 3-(2-butóxi)-2-metil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propanóico (35):**  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 0,84 (t, 3H,  $J_{H7-H6} = 8,0$ , H-7); 0,82 (d, 3H,  $J_{H9-H2} = 6,8$ , H-9); 1,08 (d, 3H,  $J_{H8-H5} = 6,0$ , H-8); 1,18-1,53 (m, 2H, H-6); 2,79-2,98 (m, 1H, H-2); 3,38 (sex, 1H,  $J_{H5-H6,H8} = 5,8$ , H-5); 4,92 (d, 1H,  $J_{H3-H2} = 9,6$ , H-3);  $\delta$  RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 9,3 (C-7); 13,0 (C-9); 19,6 (C-8); 28,3 (C-6); 44,6 (C-2); 72,6 (C-3); 77,2 (C-5); 156,4 (C-4); 174,3 (C-1).

***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.
2. Higashio, Y.; Shoji, T. *Appl. Catal. A-Gen.* **2004**, *260*, 251.
3. (a) Matsuki, K.; Inoue, H.; Ishida, A.; Takeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 9. (b) Camps, P.; Fernandez, J. A.; Rull, J.; Vázquez, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3081. (c) Dai, C.; Cheng, F.; Xu, H.; Ruan, Y.; Huang, P. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 386. (d) Chen, M.; Tsai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6271.
4. (a) Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 439. (b) Flaih, N.; Pham-Huy, C.; Galons, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3697. (c) Filho, V. C.; Campos, F.; Côrrea, R.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 230.
5. Groutas, W. C.; Brubaker, M. J.; Stanga, M. A.; Castrisos, J. C.; Crowley, J. P.; Schatz, E. J. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1607.
6. (a) 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. (b) Shannon, H. E.; Eberle, E. L.; Peters, S. C. *Neuropharmacology* **2005**, *48*, 1012.
7. (a) Filho, V. C.; Queiroz, E. F.; Lima, E. O.; Pinheiro, T. R.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A. *Quím. Nova* **1996**, *19*, 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*, 573. (c) Zentz, F.; Valla, A.; Guillou, R.; Labia, R.; Mathot, A.; Sirot, D. *Il Farmaco* **2002**, *57*, 421.
8. Kossakowski, J.; Jarocka, M. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 785.
9. Zents, F.; Guillou, R. L.; Labia, R.; Sirot, D.; Linard, B.; Valla, A. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 879.
10. (a) Goehring, R. R.; Greenwood, T. D.; Pisipati, J. S.; Wolfe, J. F. *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 790. (b) Luszczki, J. J.; Kocharov, S. L.; Cruczwar, S. J. *Neurosci. Res.* **2009**, *64*, 267.
11. Lange, J.; Kázmierski, W.; Daroszewski, J. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1991**, *43*, 71.
12. Dai, Y.; Cui, Z.; Li, J.; Wang, D. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 303.



13. Chen, Y.; Zhao, Y.; Hu, Y.; Wang, L.; Ding, Z.; Liu, Y.; Wang, J. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 358.
14. Kuramochi, K.; Nagata, S.; Itaya, H.; Takao, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7371.
15. Sadlej-Sosnowska, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8737.
16. Khanage, S. G.; Mohite, P. B.; Pandhare, R. B.; Deshmukh, V. K. Raju, S. A. *Drug Invention Today* **2010**, *2*, 240.
17. Hanessian, S.; Deschênes-Simard, B.; Simard, D.; Chenel, C.; Haak, E.; Bulat, V. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1761.
18. Sharma, M. C.; Kohli, D. V.; Sharma, S. *Int. J. ChemTech Res.* **2010**, *2*, 1618.
19. Biot, C.; Bauer, H.; Schirmer, R. H.; David-Charvet, E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5972.
20. Sharon, A.; Pratap, R.; Tiwari, P.; Srivastava, A.; Maulik, P. R.; Ram, V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2115.
21. (a) Upadhyaya, R. S.; Sinha, N.; Jain, S.; Kishore, N. Chandra, R.; Arora, S. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2225. (b) Yavuz, S.; Aydm, O.; Çete, S. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 120.
22. Banert, K.; Klapöche, T. M.; Sproll, S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 275.
23. Hiskey, M.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Son, S. F.; Berghout, H. L.; Bome, C. A. *Proc. Int. Pyrotech. Semin.* **2000**, *27*, 3.
24. Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.
25. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Cur. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.
26. (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.
27. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013. (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
28. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. K. E.; Moura, S.; Sinhoin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, *15*, 2353.

- 
29. Watanabe, W. H.; Conlon, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2828.
30. (a) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 852. (b) Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
31. (a) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *266*, 100. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93.
32. (a) Salim, J. R.; Nome, F.; Rezende, C. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1181. (b) Atanassova, I. A.; Petrov, J. S.; Ognjanova, V. H.; Mollov, N. M. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2083. (c) Salim, J. R.; Zucco, C.; Nome, F. *Quím. Nova* **1991**, *14*, 244.
33. (a) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835; (c) 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**, 2305; (d) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 943; (e) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
34. Mukherjee, C.; Zhu, D.; Biehl, E. R.; Hua, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5238.
35. Bhattacharya, A.; Plata, R. E.; Villarreal, V.; Muramulla, S.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 505.
36. 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.
37. Garigipati, R. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1969.
38. (a) Shie, J.-J.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1158. (b) Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2896.

39. Frutos, R. P.; Gallou, I.; Reeves, D.; Xu, Y.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8369.
40. Wodka, D.; Robbins, M.; Lan, P.; Martinez, R. L.; Athanasopoulous, J.; Makara, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1825.
41. 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.
42. (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*, 118. (c) Effenberger, F.; Osswald, S. *Synthesis* **2001**, 1866.
43. Zhu, D.; Mukherjee, C.; Biehl, E. R.; Hua, L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1667.
44. De Luca, L.; Giacomelli, G. *Synlett* **2004**, 2180.
45. Camps, P.; Muños-Torrero, D.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2004**, *15*, 311.
46. Zanatta, N.; Silva, F. M.; Rosa, L. S.; Jank, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6531.
47. Hendry, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 973.
48. Gresham, T. L.; Jansen, J. E.; Shaver, F. W.; Frederick, M. R.; Fiedorek, F. T.; Bankert, R. A.; Gregory, J. T.; Beears, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1323.
49. Yamazaki, T.; Matoba, K.; Imoto, S.; Terashima, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 3011.
50. Park, M.; Lee, J.; Choi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1297.
51. Hudkins, R. L.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Doukas, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 979.
52. Dahlbom, R.; Karlen, B.; George, R.; Jenden, D. J. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 843.
53. Tomlinson, A.; Danks, T. N.; Heyes, D. M. *Langmuir* **1997**, *13*, 5881.
54. Obsnika, J.; Zejec, A.; Karolak-Wojciechowska, J. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 423.
55. Alvarez-Gutierrez, J. M.; Nefzi, A.; Houghten, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 609.
56. (a) Girdwood, J. A.; Shute, R. E. *Chem. Comm.* **1997**, 2307. (b) Barn, D. R.; Morphy, J. R.; *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 151.

- 
57. Ibnusaud, I.; Thomas, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1247.
58. Mederski, W. W. K. R.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weizel, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2133.
59. Kolyamshin, O. A.; Danilov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 982.
60. Jeschke, P.; Harder, A.; Etzel, W.; Gau, W.; Göhrt, A.; Benet-Buchholz, J.; Thielking, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2375.
61. Matsuoka, T.; Ono, K.; Harano, K.; Hisano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 10.
62. Brace, N. O.; Mull, S. G.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 108.
63. (a) Brace, N. O.; Mull, S. G.; *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 147. (b) Brace, N. O.; Mull, S. G.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 237.
64. Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4788.
65. Li, G.; Li, Y.; Daí, L.; You, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3519.
66. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Arnó, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3432.
67. Kaminski, K.; Obniska, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4921.
68. Kaminski, K.; Obniska, J.; Dybala, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 53.
69. (a) Obniska, J.; Kaminski, K.; Skrzynska, D.; Pichor, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2224. (b) Karolak-Wojciechowska, J.; Mrozek, A.; Dzierzawska-Majewska, A.; Obniska, J. *J. Mol. Struct.* **2008**, *888*, 13.
70. (a) Driller, K. M.; Klein, H.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6041. (b) Prateptongkum, S.; Driller, K. M.; Jackstell, R.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9606.
71. (a) Periasamy, M.; Rameshkumar, C.; Mukkanti, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 209. (b) Periasamy, M.; Rameshkumar, C.; Mukkanti, A.; Raj, D. S. *Organometallics* **2004**, *23*, 619. (c) Periasamy, M.; Rameshkumar, C.; Mukkanti, A.; Raj, D. S. *Organometallics* **2004**, *23*, 6323.
72. Suleiman, R.; Ali, B. E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3211.
73. Sortino, M. A.; Cechinel Filho, V.; Zacchino, S. A. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2009**, *20*, 1106.
74. Sortino, M.; Zacchino, S. A. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, *21*, 535.
75. Thaqi, A.; Scott, J. L.; Gilbert, J.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1717.

76. Stevens, R. V.; Christensen, C. G.; Edmonson, W. L.; Kaplan, M.; Reid, E. B.; Wentland, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *24*, 6629.
77. Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2603.
78. Brière, J.; Charpentier, P.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2075.
79. Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.
80. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 149.
81. 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.
82. Rosa, L. S., *Tese de Doutorado*, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, 2003.
83. Nejadenko, V. G.; Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 2467.
84. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.
85. Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2003**, *14*, 2625.
86. Snider, B. B.; Neubert, B. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8952.
87. Brabandt, W. V.; Kimpe, N. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3369.
88. Brabandt, W. V.; Kimpe, N. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8717.
89. Barker, M. D.; Dixon, R. A.; Jones, S.; Marsh, B. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11663.
90. Oukli, N.; Comesse, S.; Chafi, N.; Oulyadi, H.; Daïch, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1459.
91. Badlin, J. A. *Ber.* **1885**, *18*, 2907.
92. (a) von Braun, J.; Keller, W. *Ber.* **1932**, *65*, 1677. (b) Herbst, R. M.; Froberger, C. F. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1050.
93. Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291.
94. Koldobskii, G. I., Ostrovskii, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 797.

- 
95. (a) Wittenberger, S. J. *Org. Prep. Proced. Intl.* **1994**, *26*, 499. (b) Dunica, J. V.; Pierce, M. E.; Santella, J. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395. (c) Curran, D. P.; Halida, S.; Kim, S. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8997. (d) Kumar, A.; Narayanan, R.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4462.
96. Porter, T. C.; Smalley, K. K.; Teguche, M.; Purwood, B. *Synthesis* **1997**, 773.
97. Russel, R. K.; Murray, W. V. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5023.
98. Duncia, J. V.; Pierce, M. E.; Santella, J. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395.
99. Demko, K. B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945.
100. Shie, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1158.
101. Sureshbabu, V. V.; Venkataramanarao, R.; Naik, S. A.; Chennakrishnareddy, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7038.
102. Pozdnev, V. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7115.
103. Nasrollahzadeh, M.; Bayat, Y.; Habibi, D.; Moshaei, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4435.
104. Venkateshwarlu, G.; Rajanna, K. C.; Saiprakash, P. K. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 426.
105. Bonnamour, J.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4543.
106. Lang, L.; Li, B.; Liu, W.; Jiang, L.; Xu, Z.; Yin, G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 448.
107. McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.
108. Silva, F. M. *Dissertação de Mestrado – Programa de Pós Graduação em Química – Universidade Federal de Santa Maria*, 2007.
109. Smith, M. B. *Organic Synthesis*. 2<sup>nd</sup> ed. Omaha: Mc-Graw-Hill, 2001, 354p.
110. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcelos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*. 1. ed. São Paulo: Bookman, 2003, 183p.
111. (a) Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3908. (b) Jursic, E.; Zdravkovski, Z. *Theochem.* **1994**, *118*, 11.
112. (a) Titova, I. E.; Poplavskii, V. S.; Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; Nikolaev, V. D.; Erusalimskii, G. B. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1986**, *8*, 1086. (b) Ostrovskii, V. A.; Poplavskii, V. S.; Koldobskii, G. I.; Erusalimskii, G. B. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1992**, *9*, 1214.

113. Bruker (2006). APEX2 (Versão 2.1), COSMO (Versão 1.56), BIS (Versão 2.0.1.9), SAINT (Versão 7.3A), SADABS (Versão 2004/1) e XPREP (Versão 2005/4). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
114. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
115. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

*APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE <sup>1</sup>H E <sup>13</sup>C  
DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS*



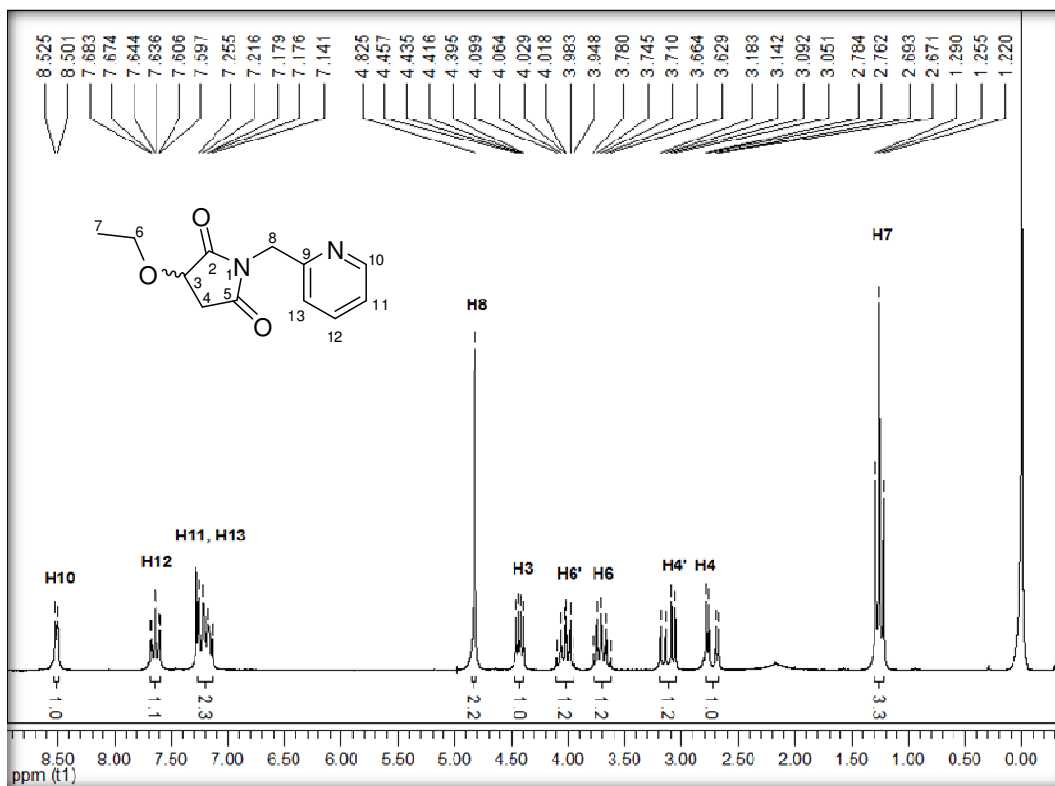


Figura 27 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 18a a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

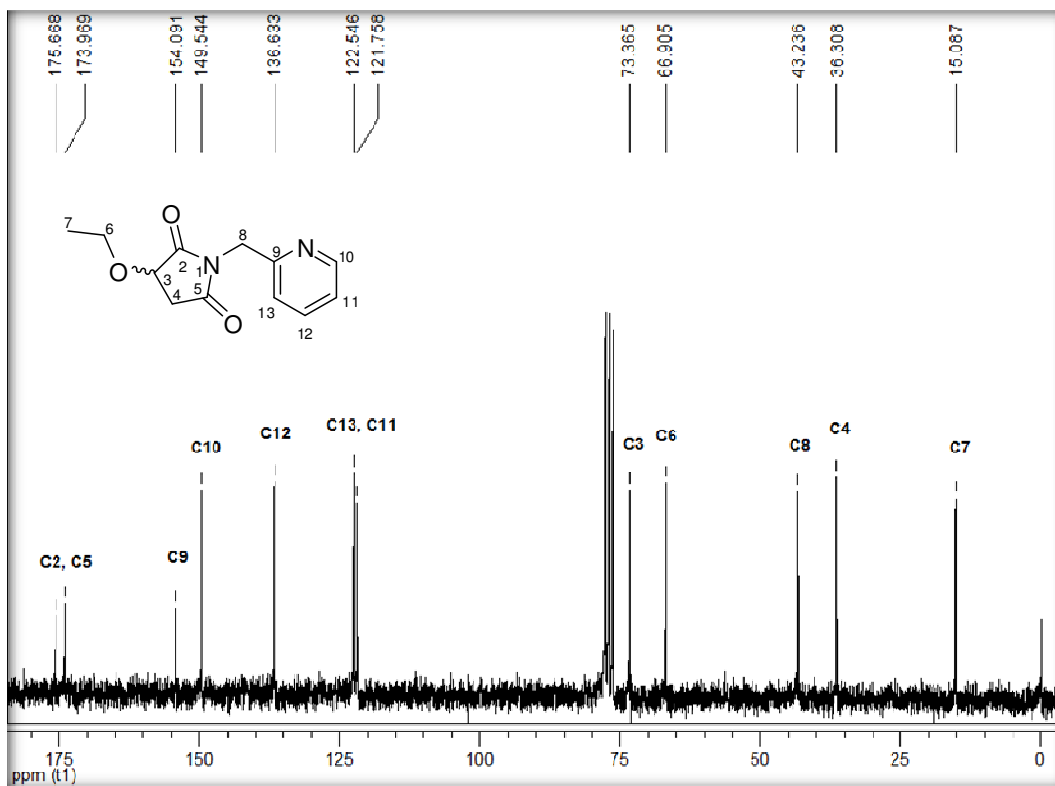


Figura 28 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 18a a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

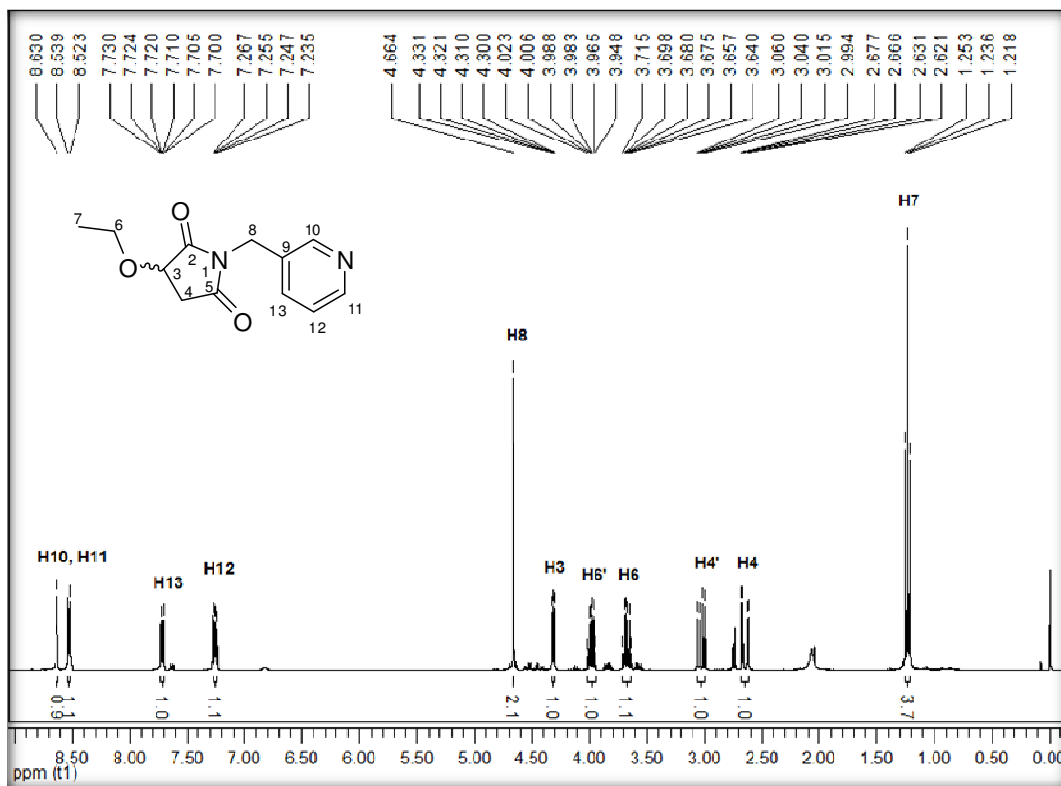


Figura 29 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18b** a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

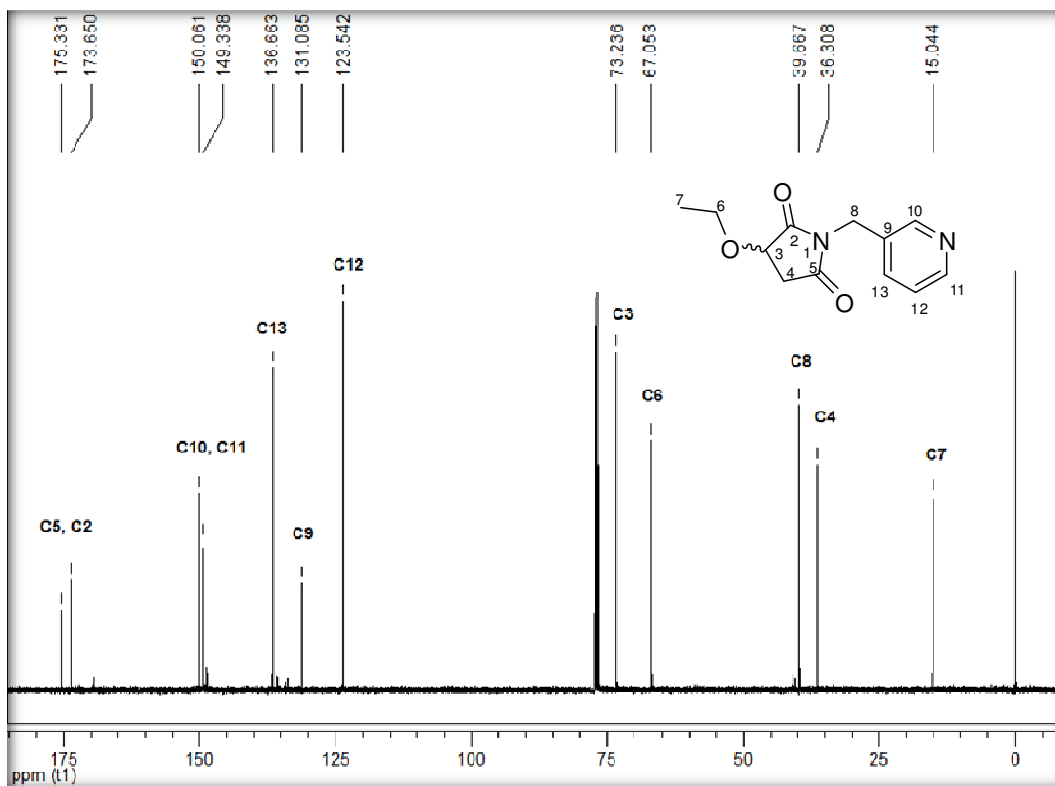


Figura 30 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18b** a 50 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

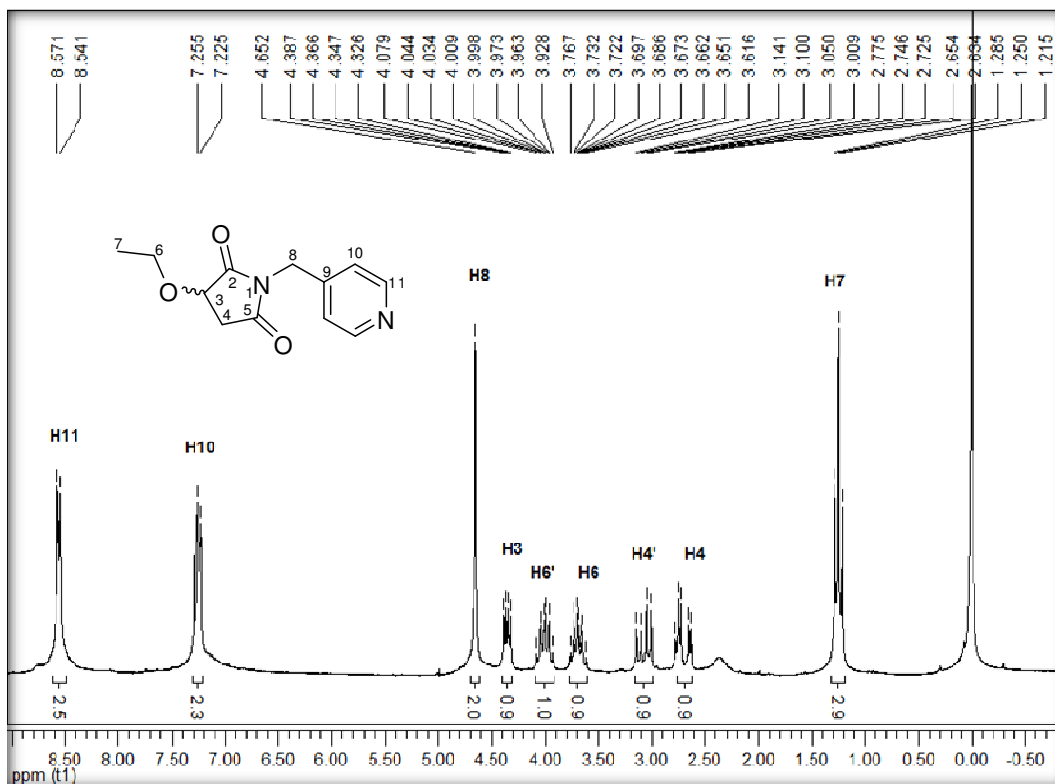


Figura 31 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18c** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

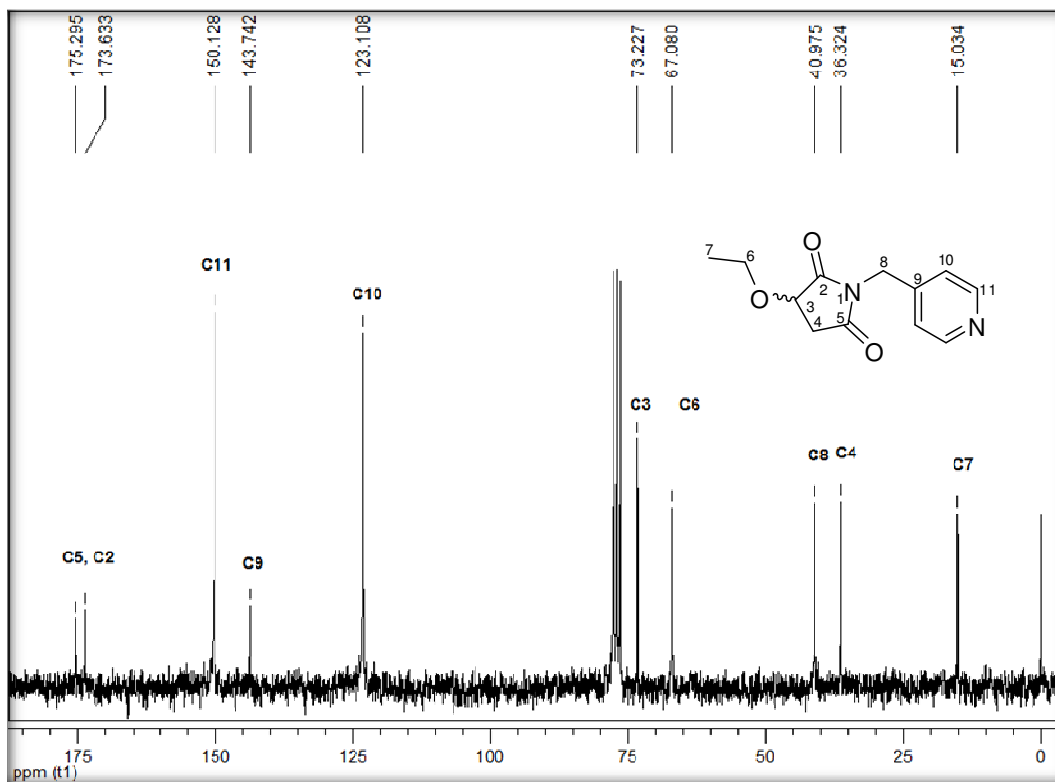


Figura 32 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18c** a 50 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

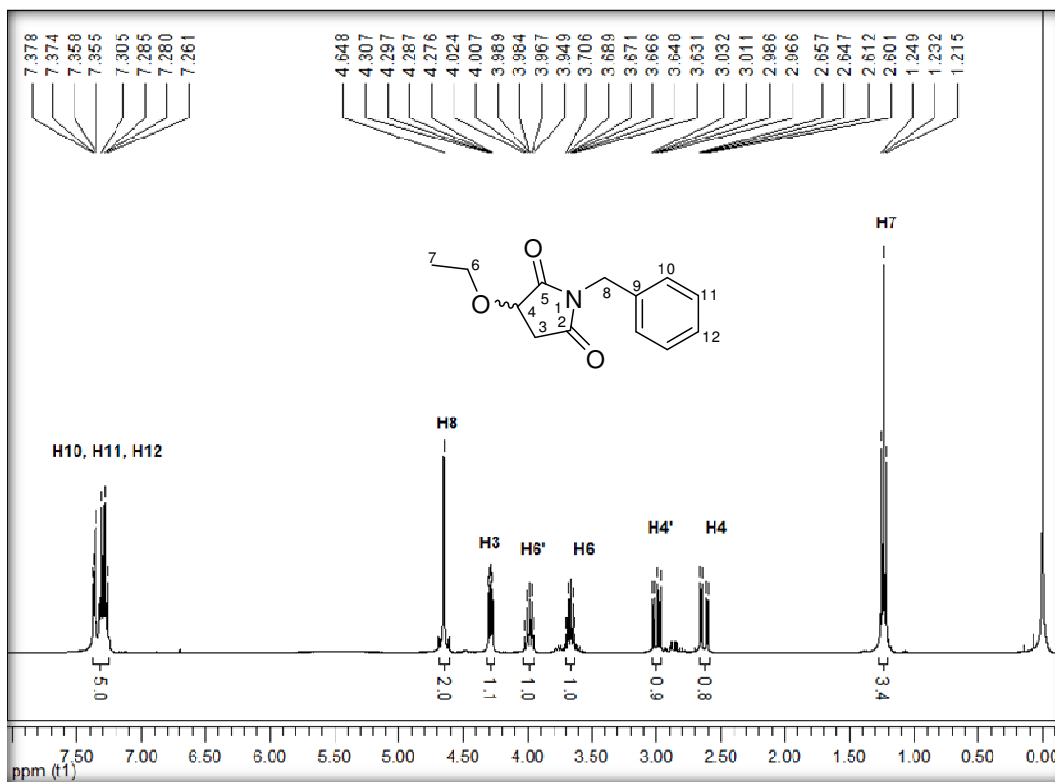


Figura 33 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18d** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

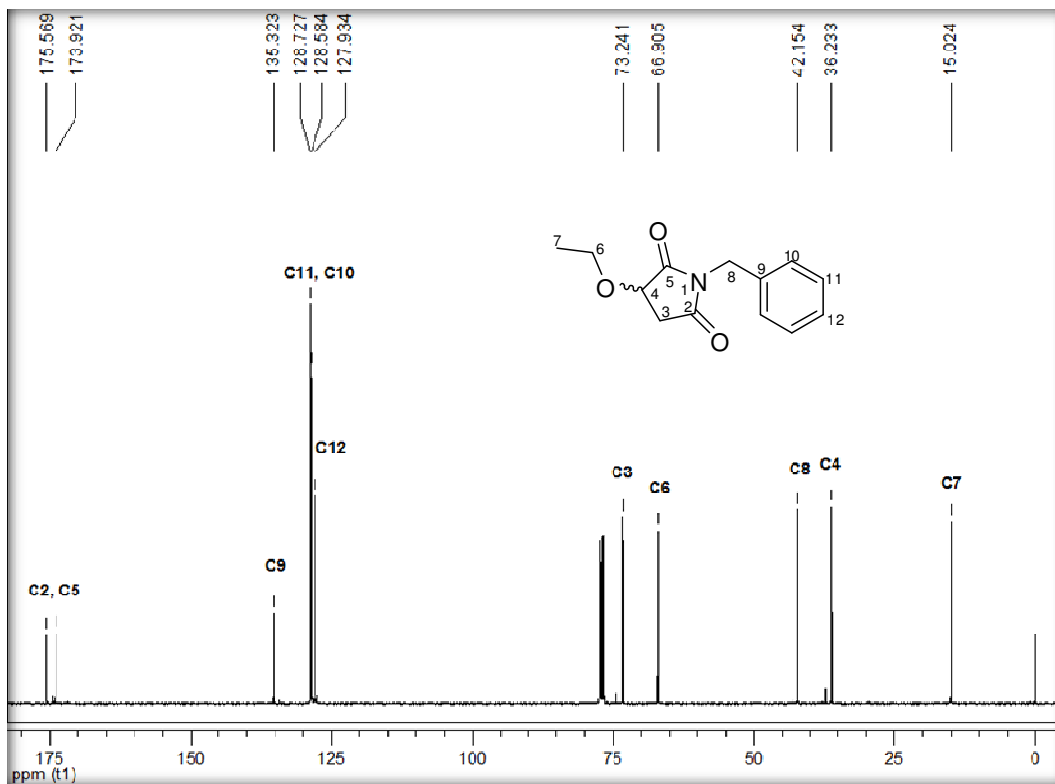


Figura 34 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18d** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

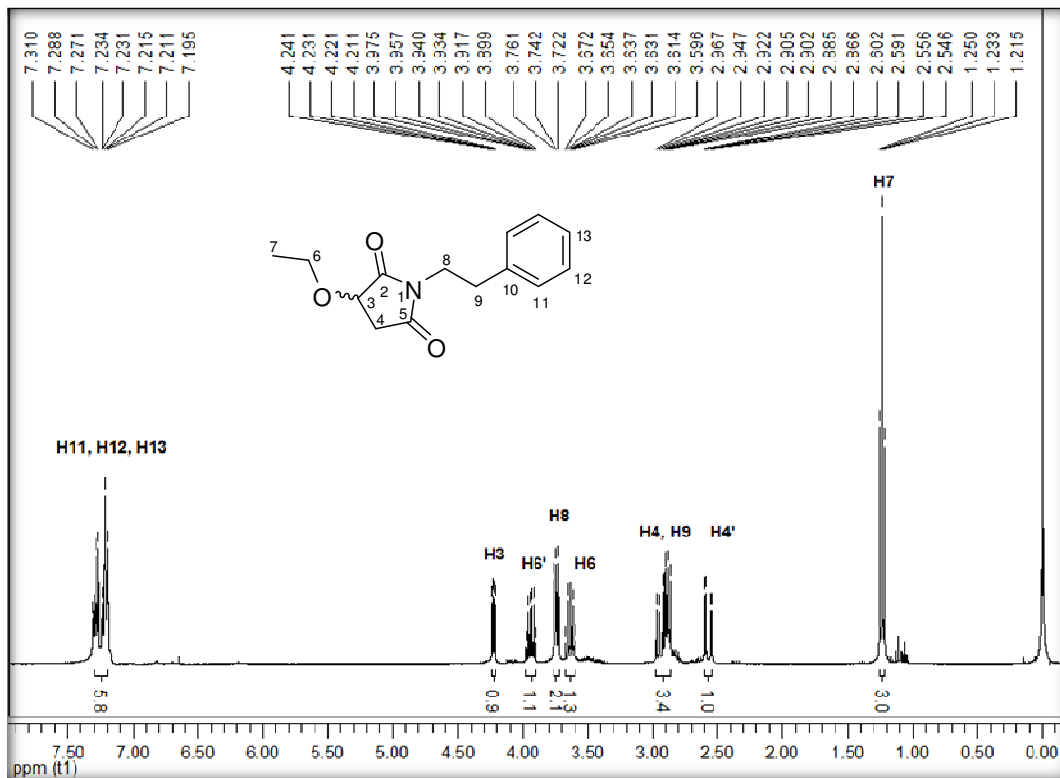


Figura 35 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18e** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

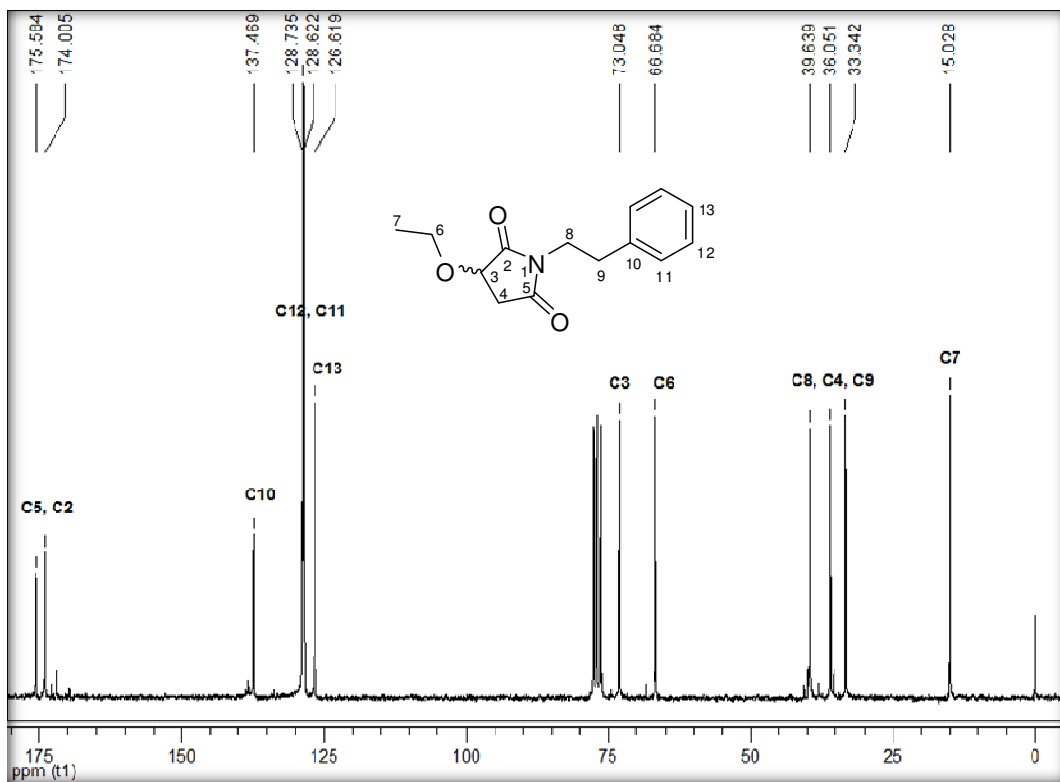


Figura 36 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18e** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

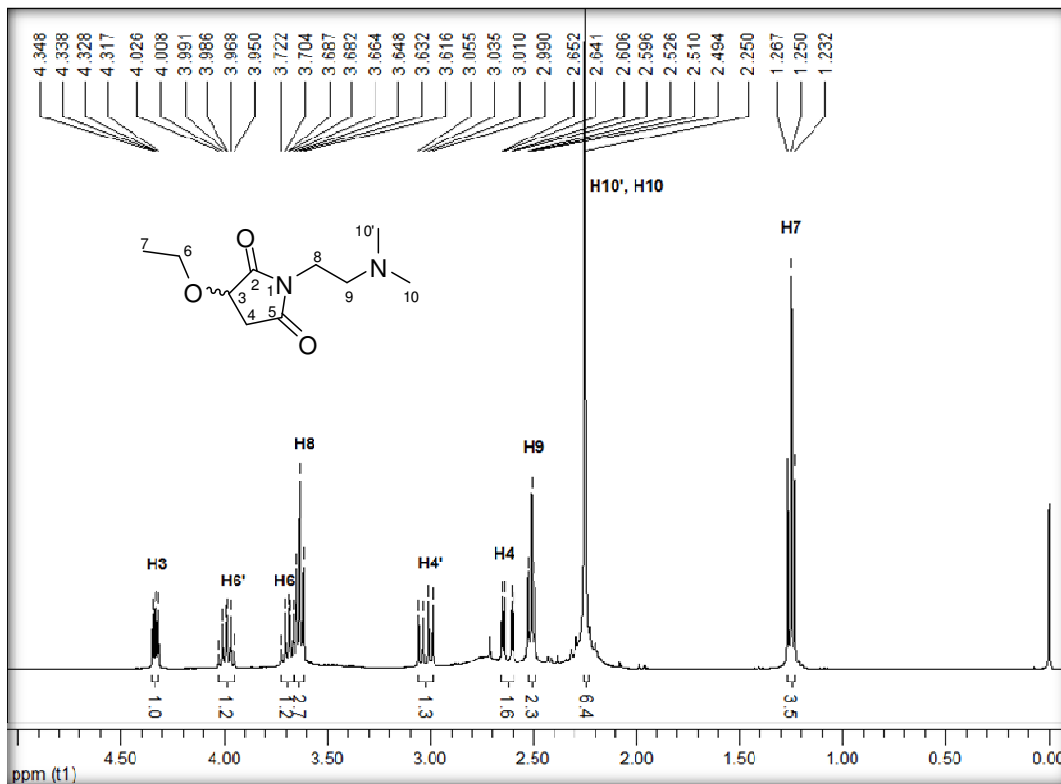


Figura 37 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18f** a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

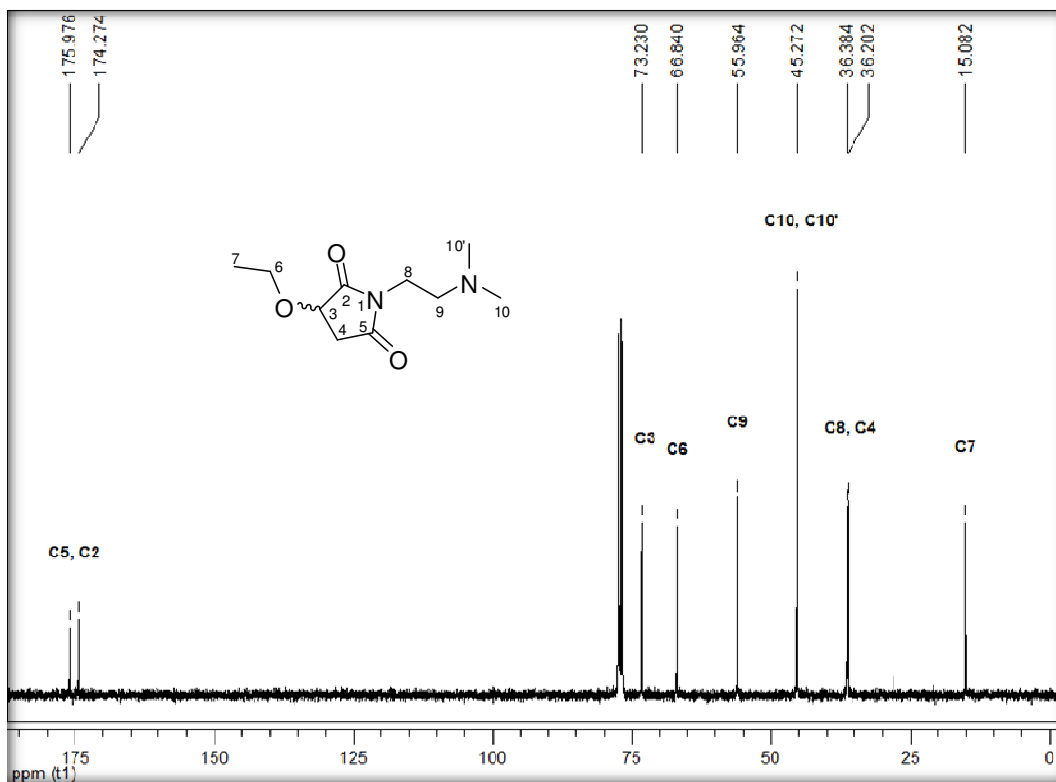


Figura 38 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18f** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

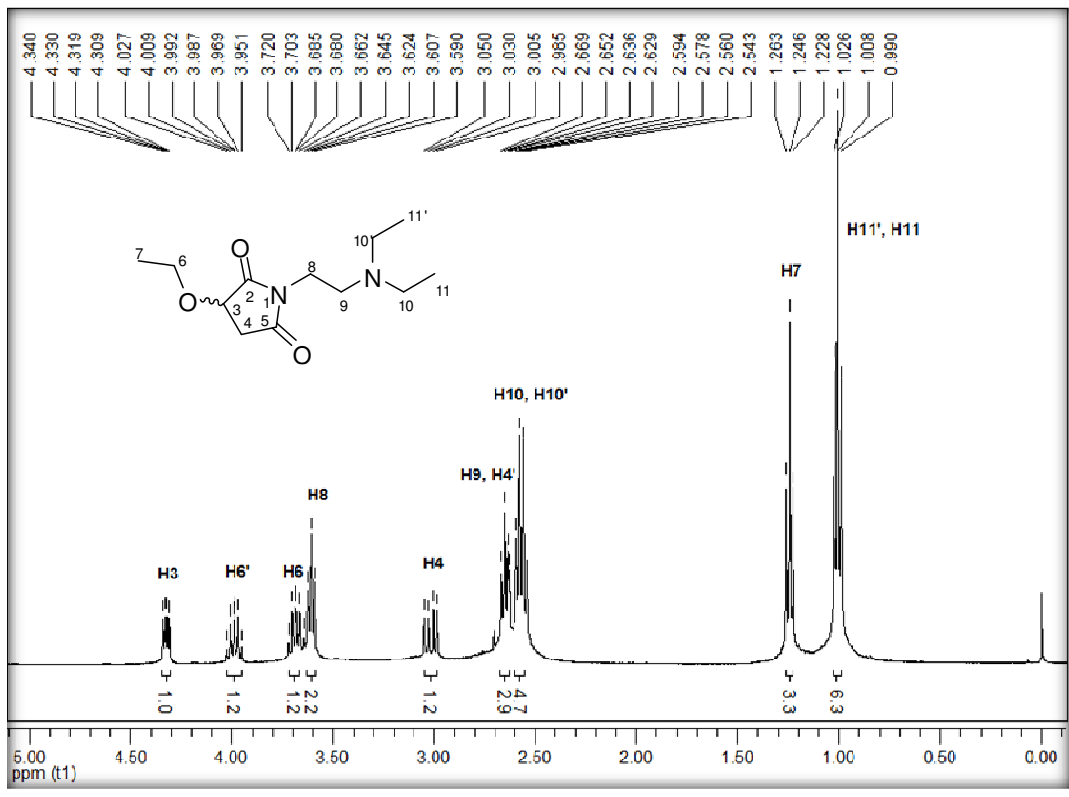


Figura 39 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 18g a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

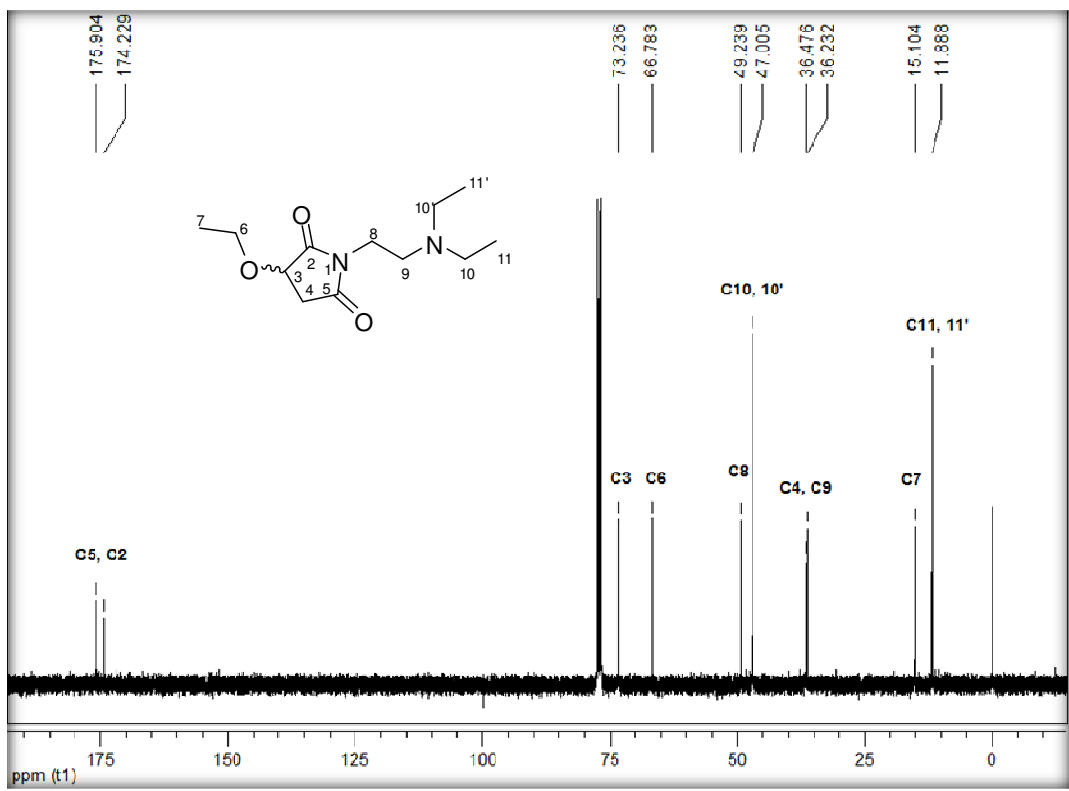


Figura 40 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 18g a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

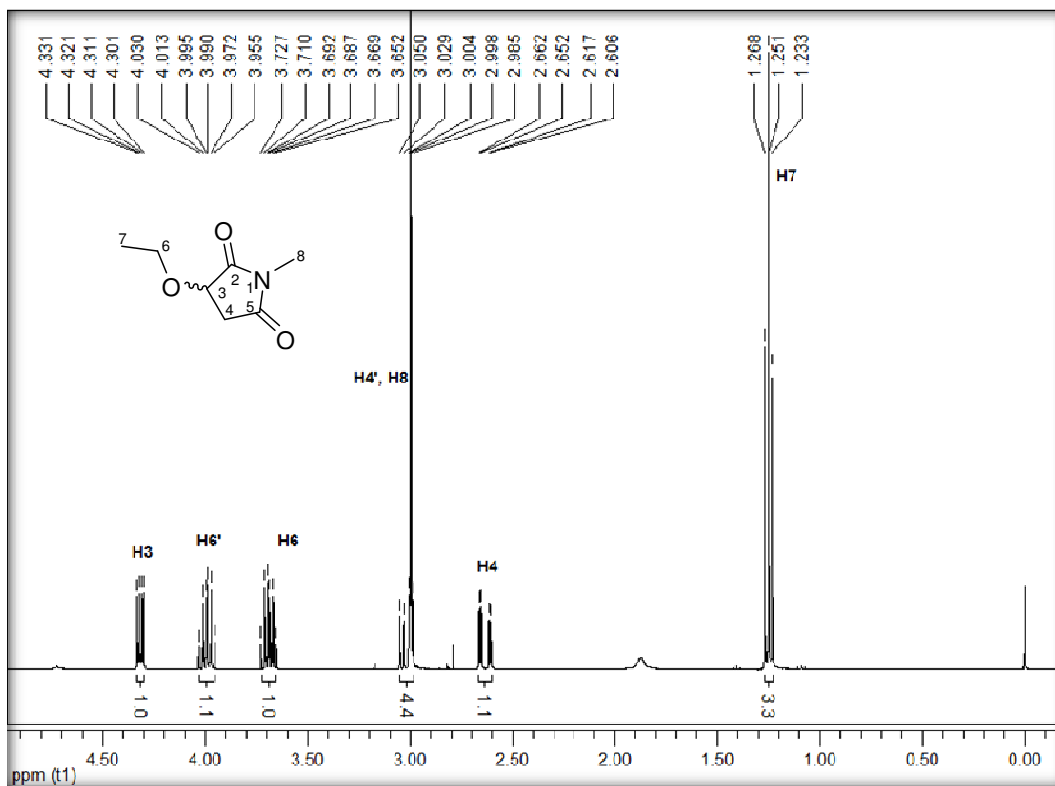


Figura 41 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 18h a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

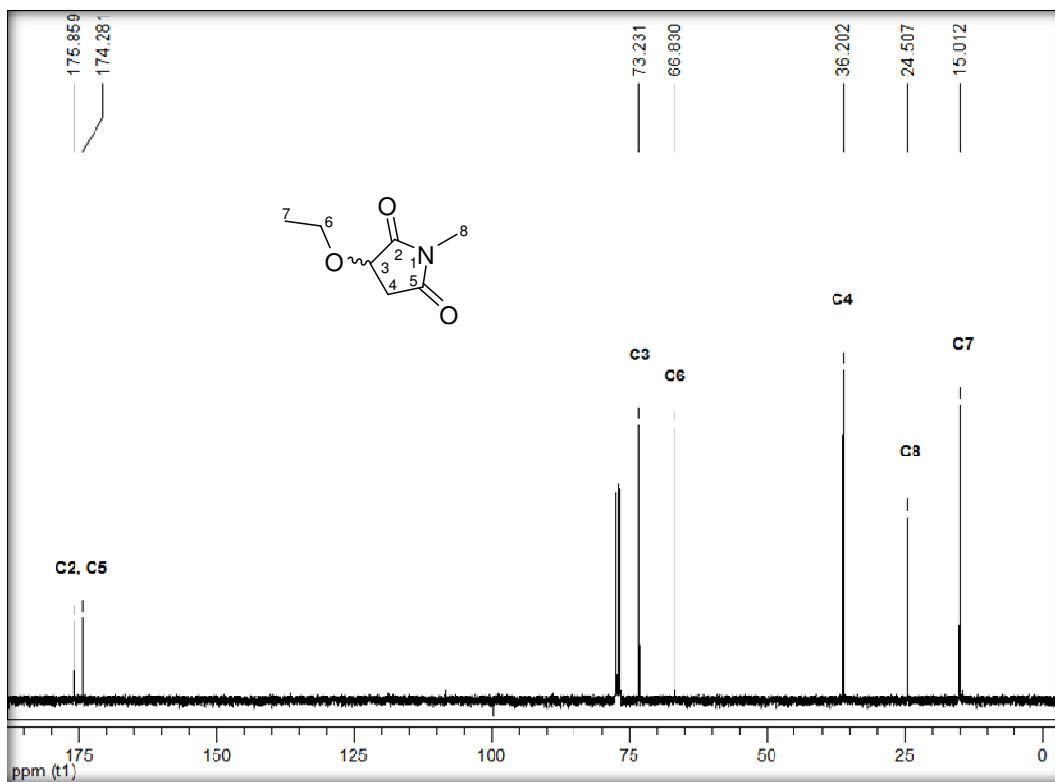


Figura 42 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 18h a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.



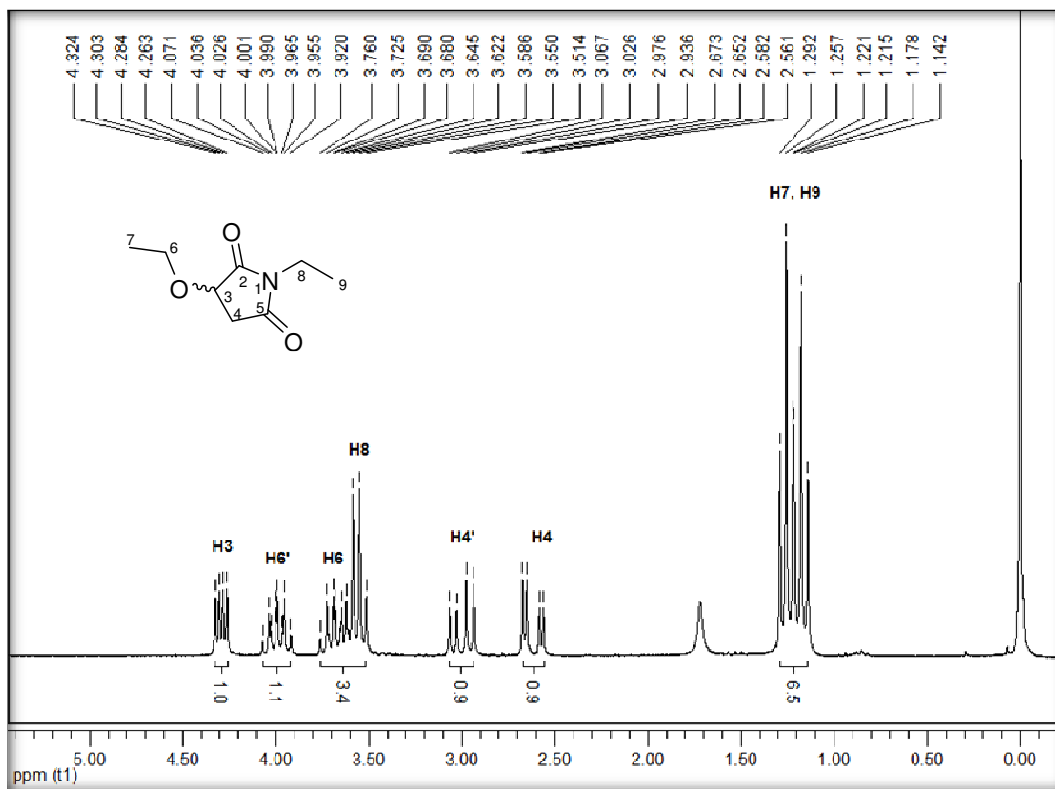


Figura 43 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18i** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

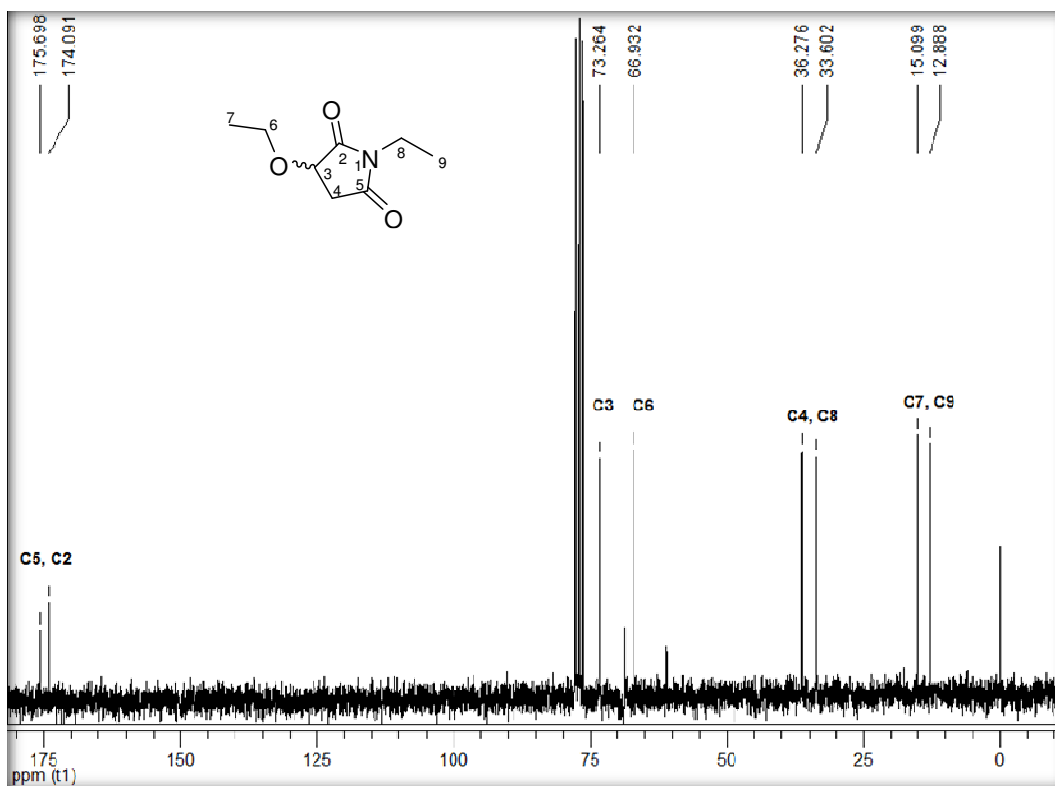


Figura 44 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18i** a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

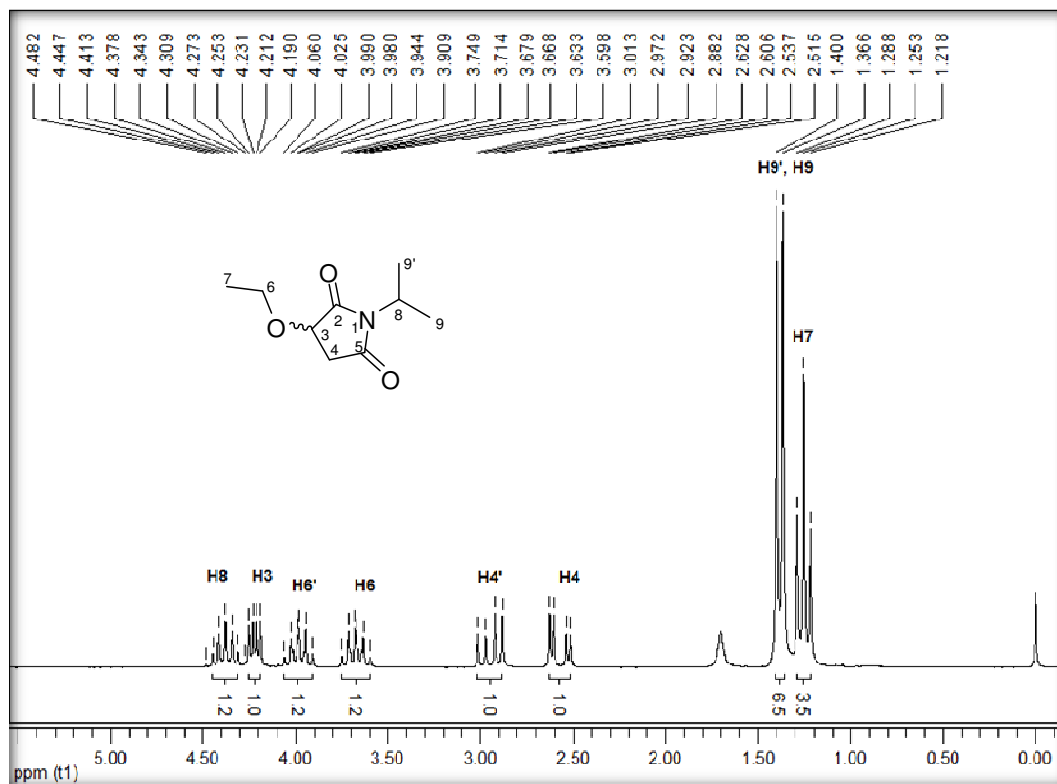


Figura 45 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18k** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

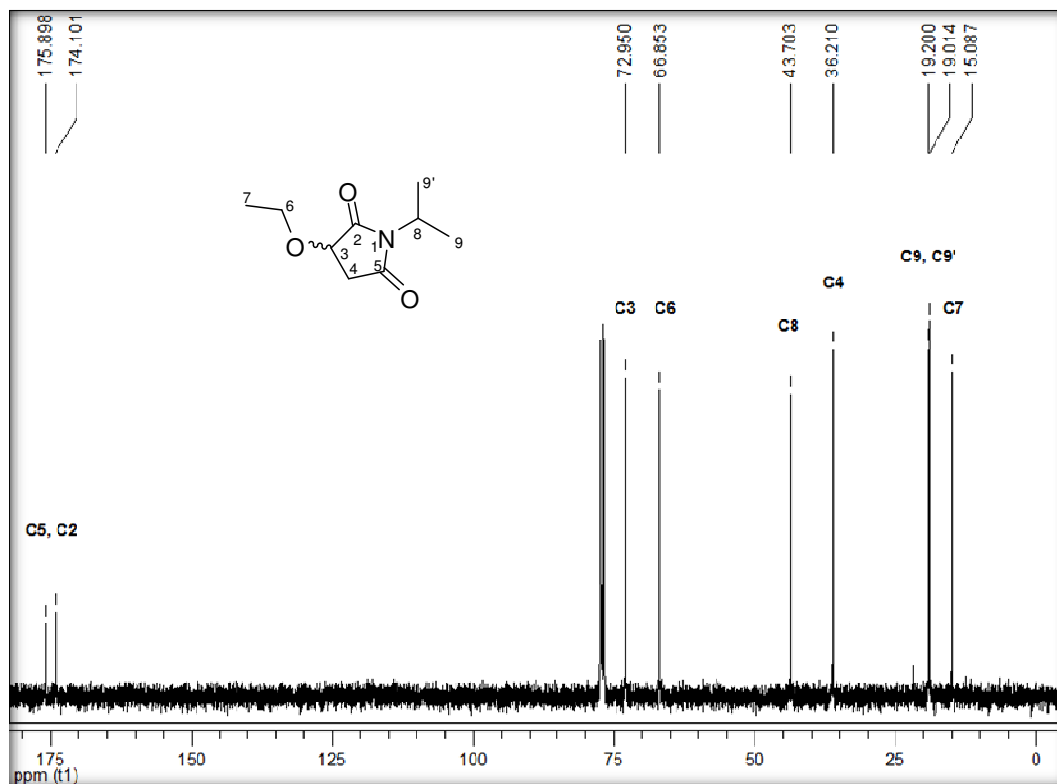


Figura 46 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18k** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

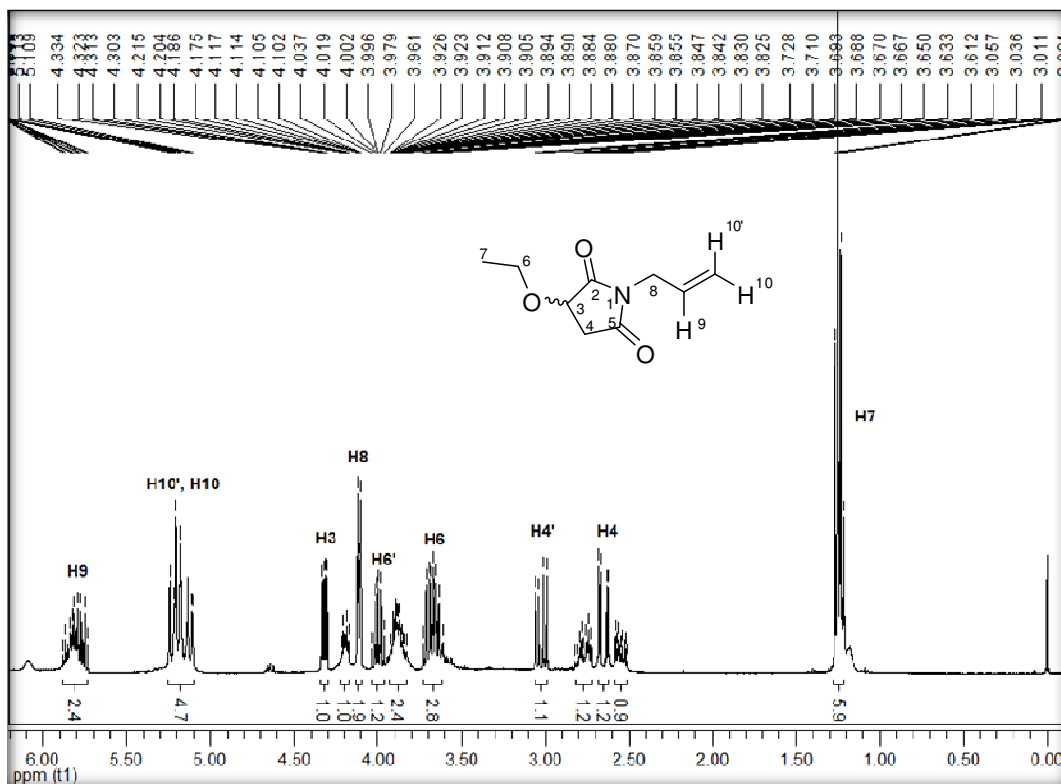


Figura 47 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18I** a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

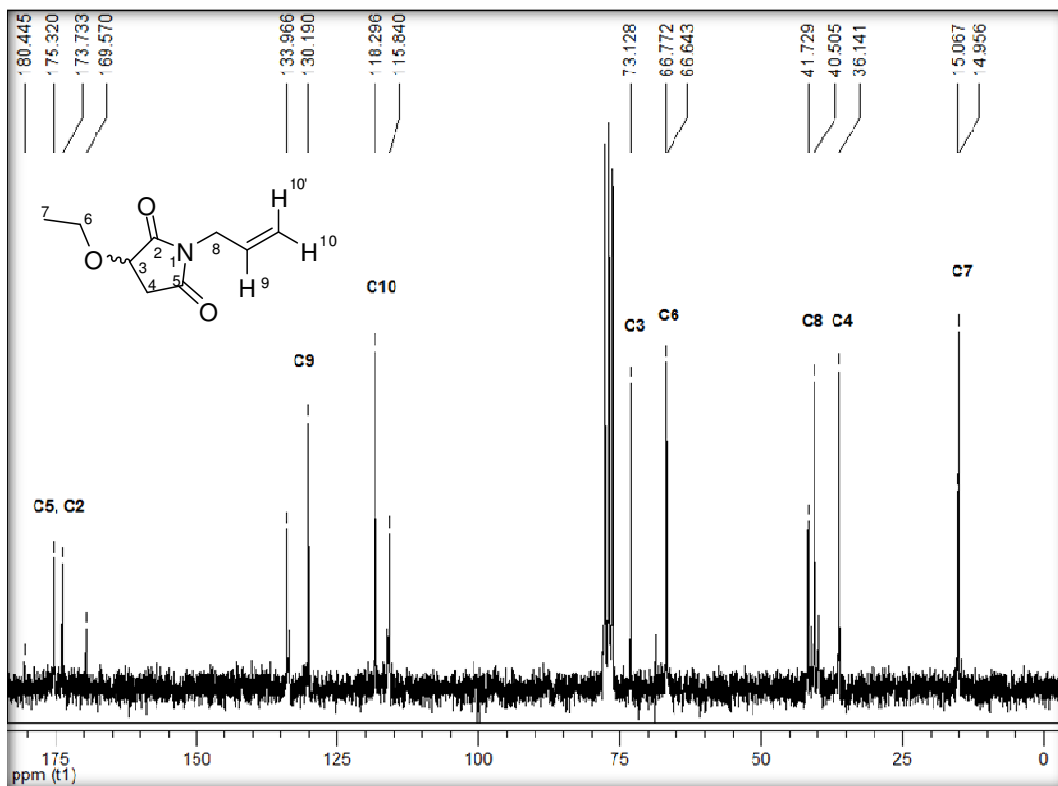


Figura 48 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18I** a 50 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

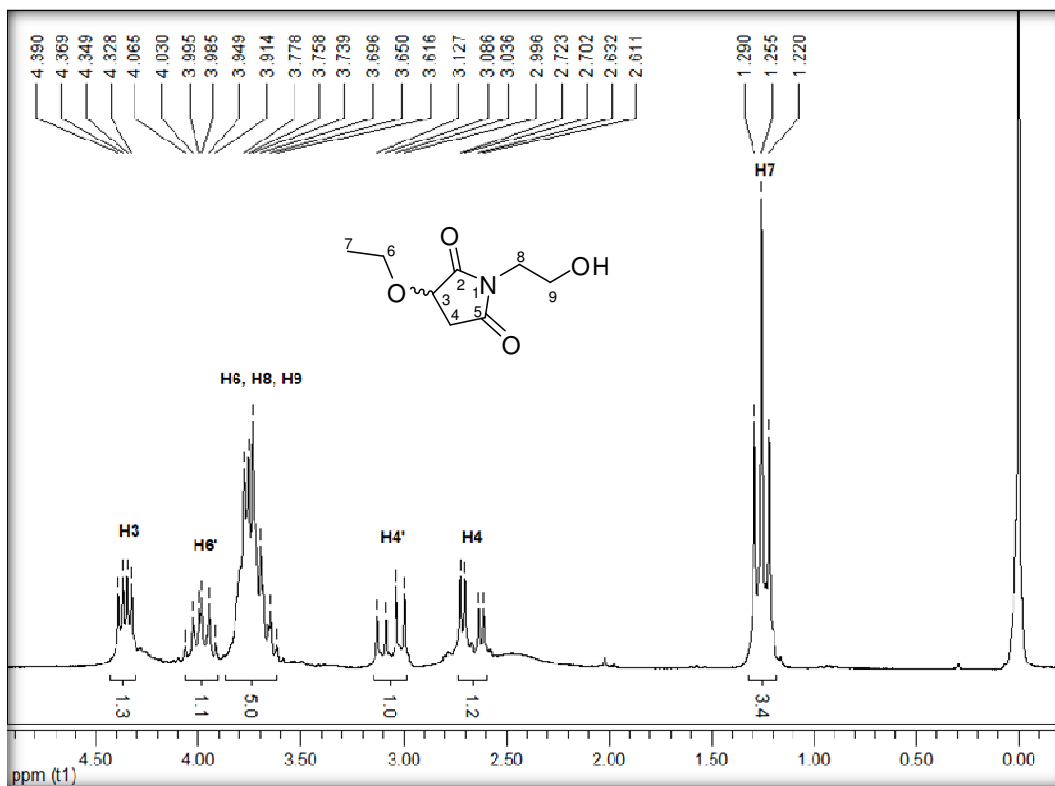


Figura 49 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18m** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

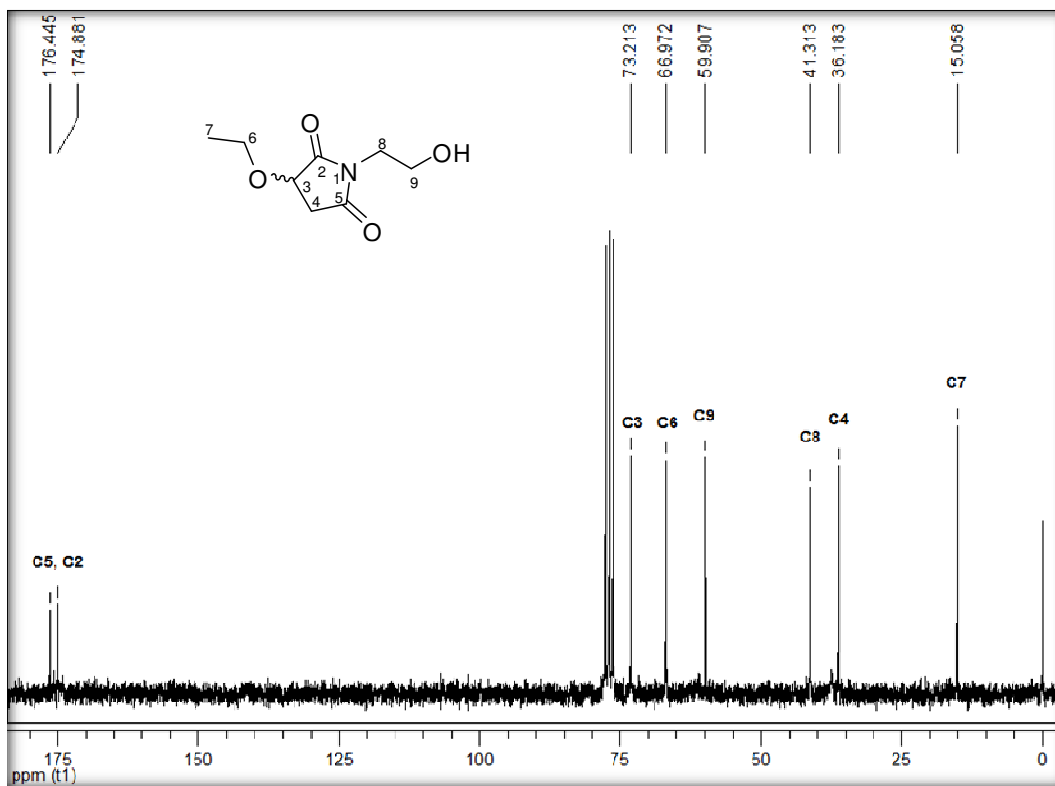


Figura 50 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18m** a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

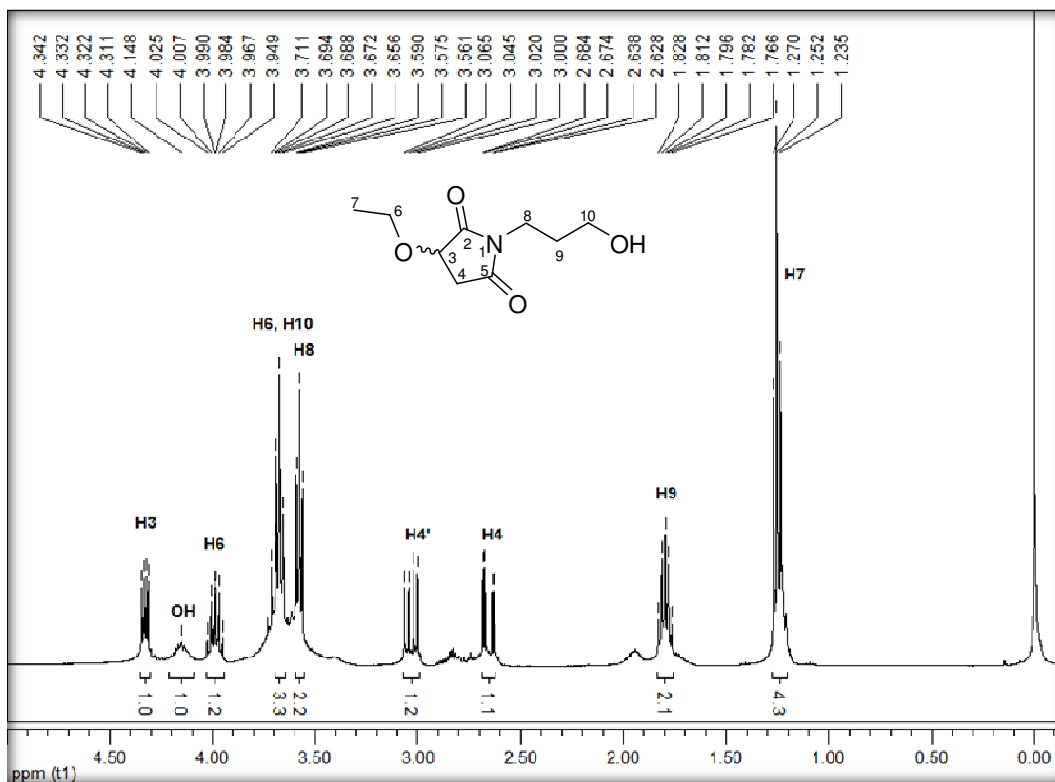


Figura 51 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 18n a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

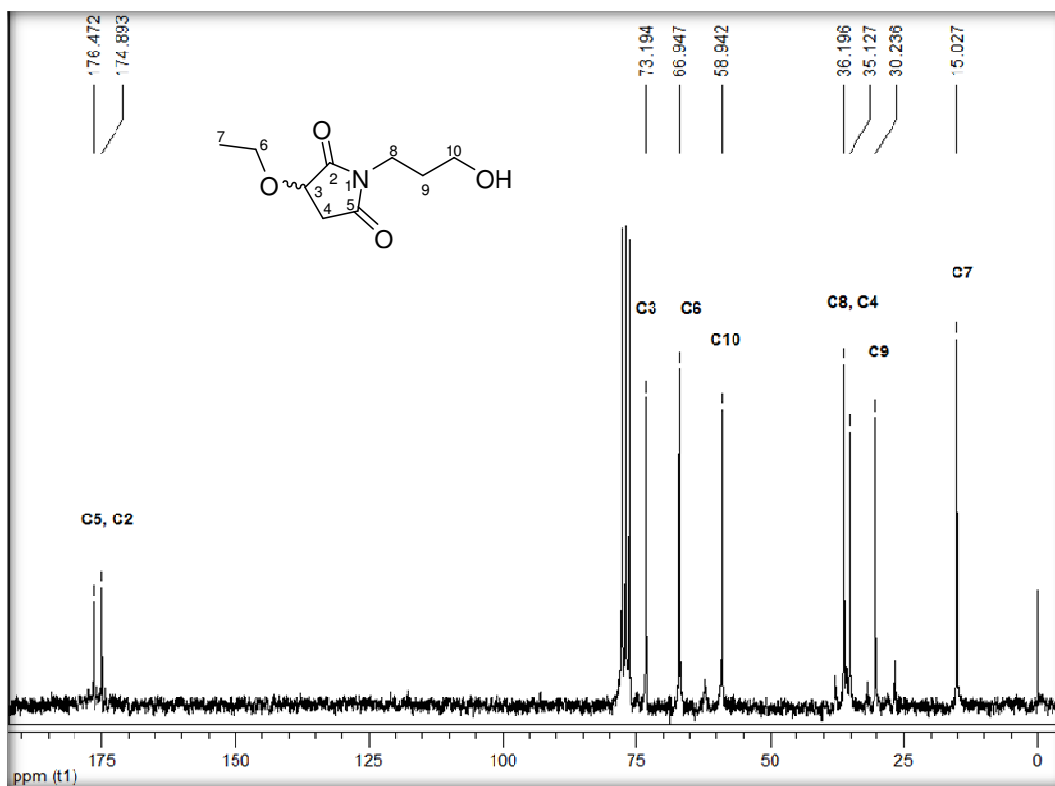


Figura 52 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 18n a 50 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

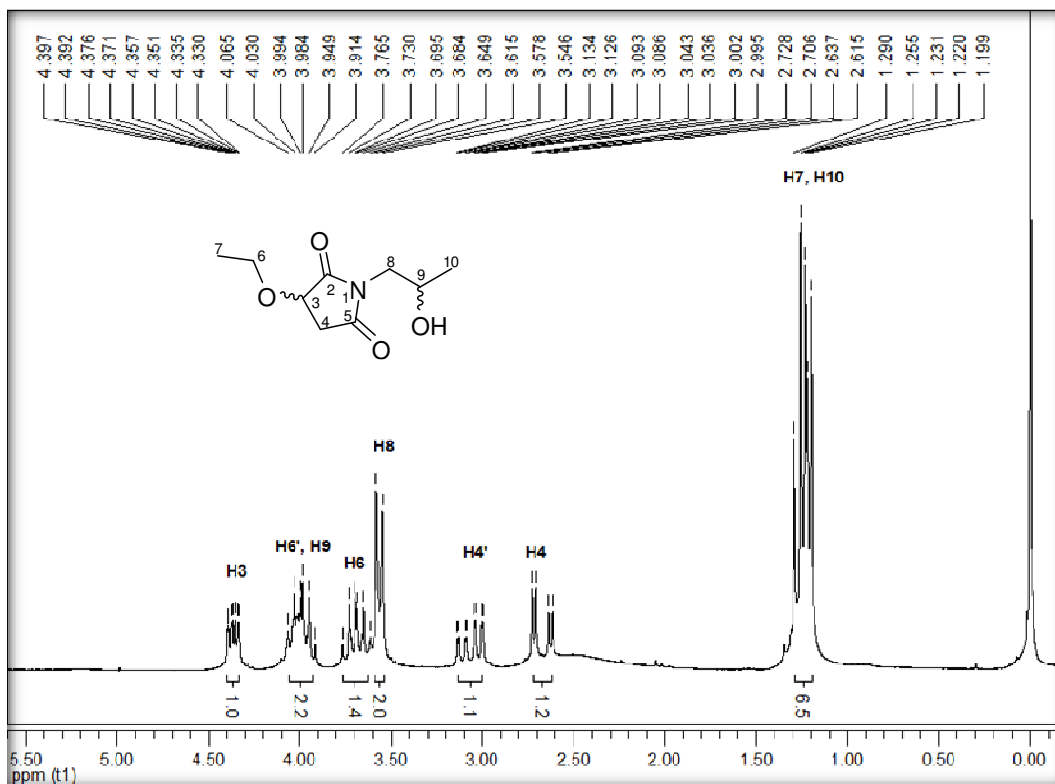


Figura 53 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18o** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

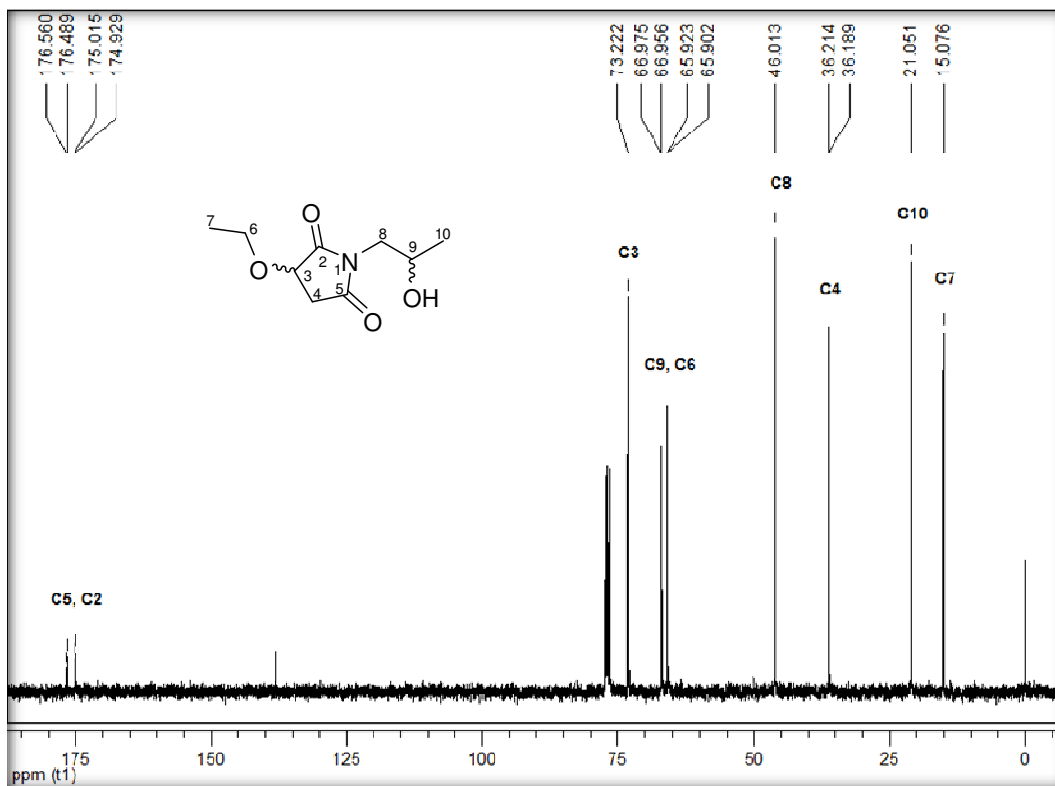


Figura 54 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18o** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

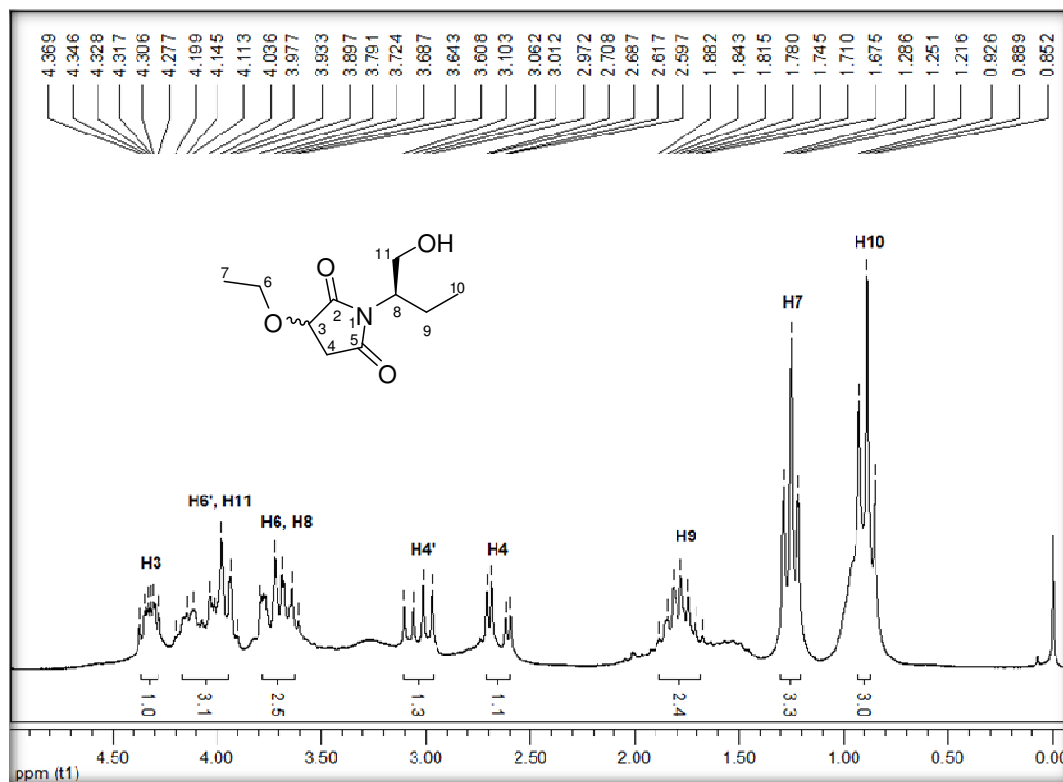


Figura 55 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18p** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

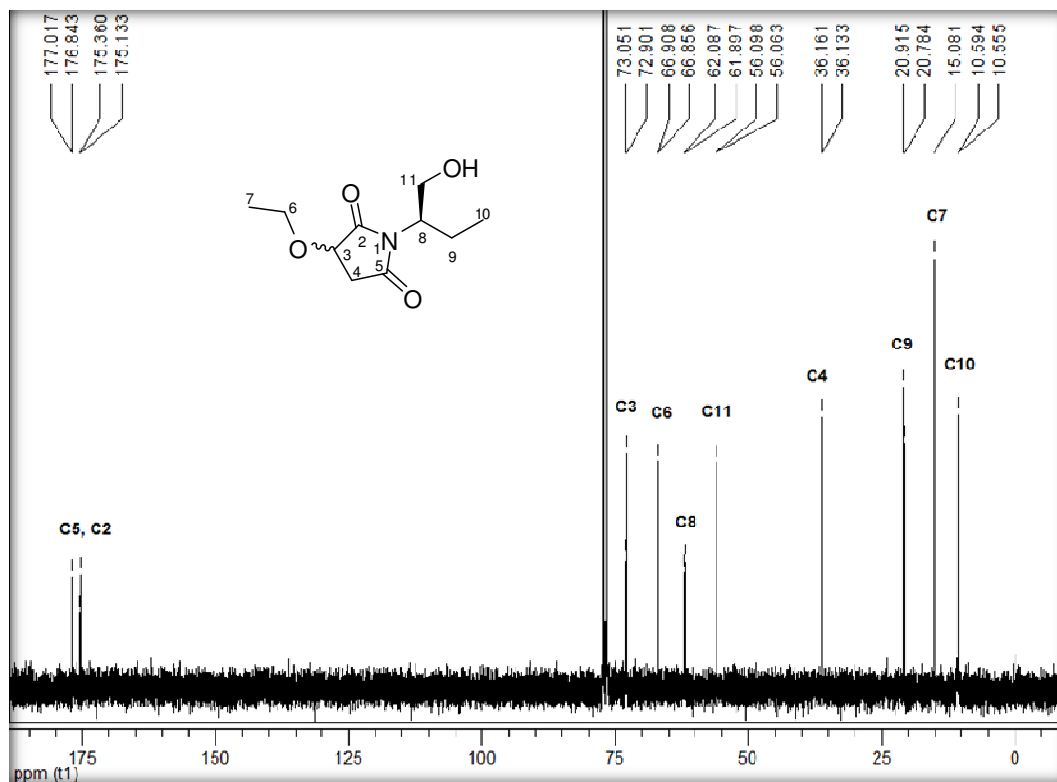


Figura 56 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18p** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

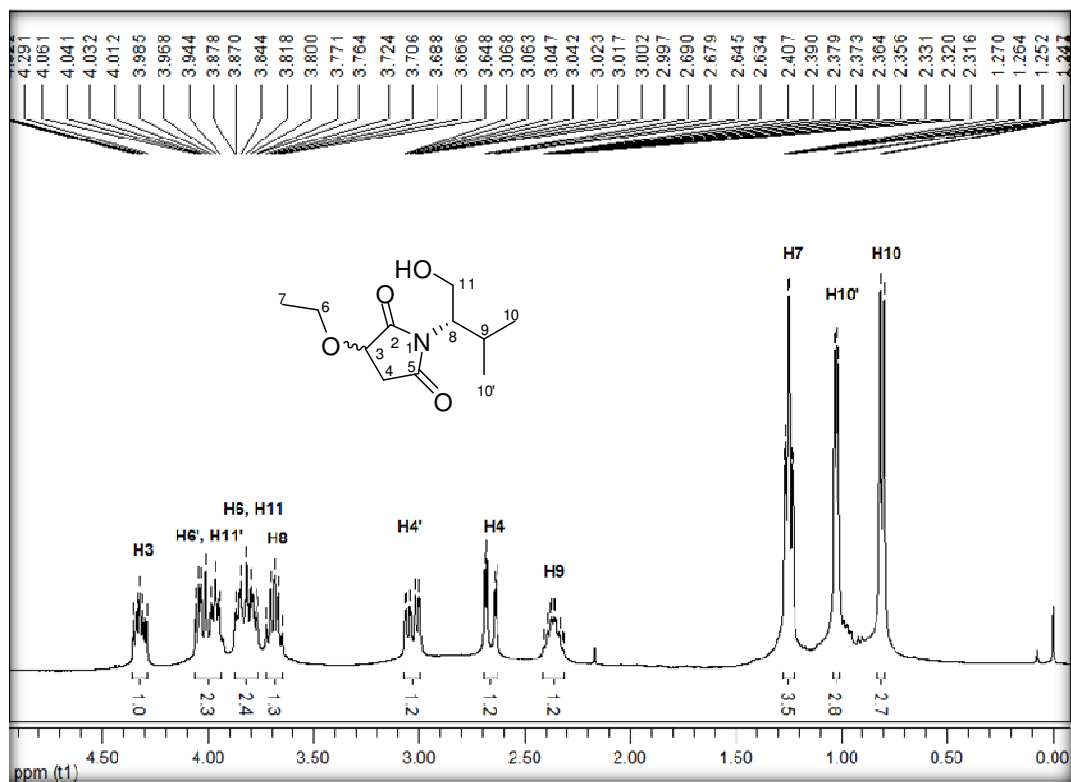


Figura 57 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18q** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

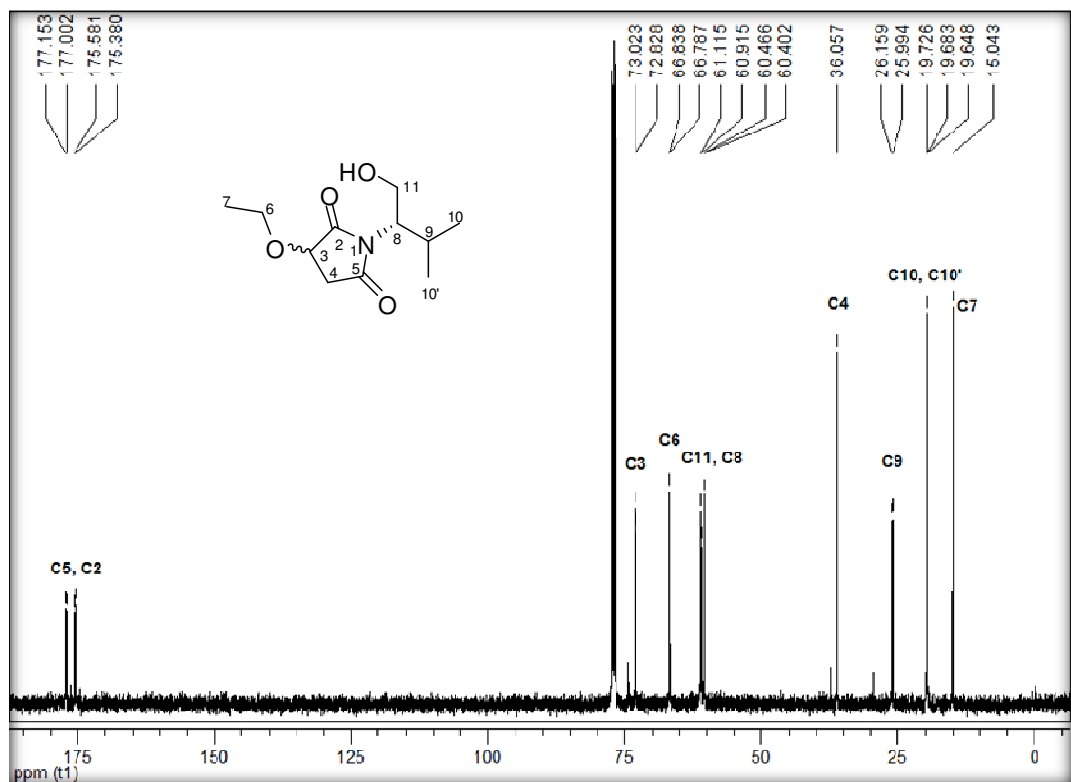


Figura 58 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18q** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .



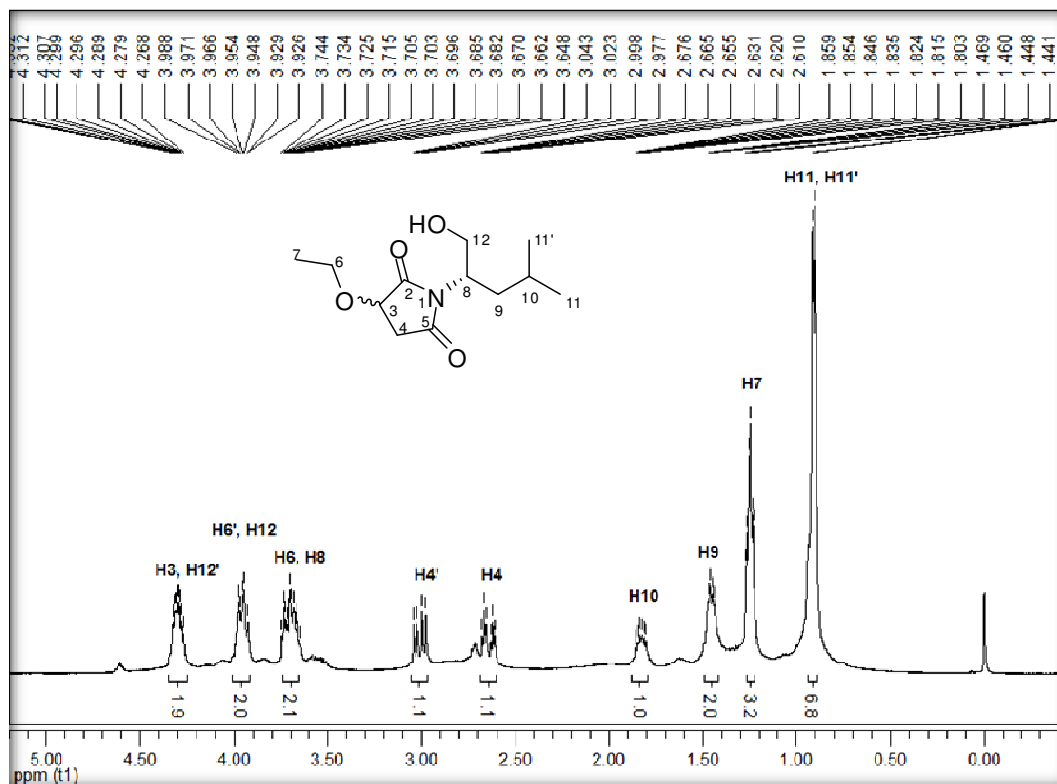


Figura 59 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18r** a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

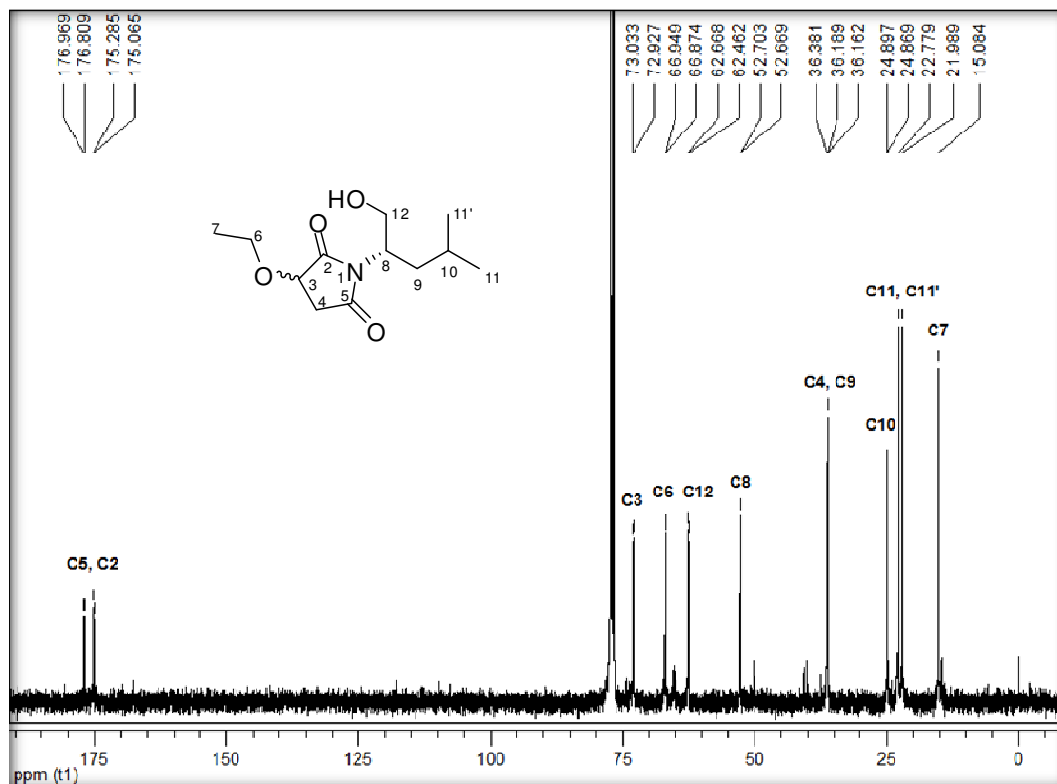


Figura 60 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18r** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

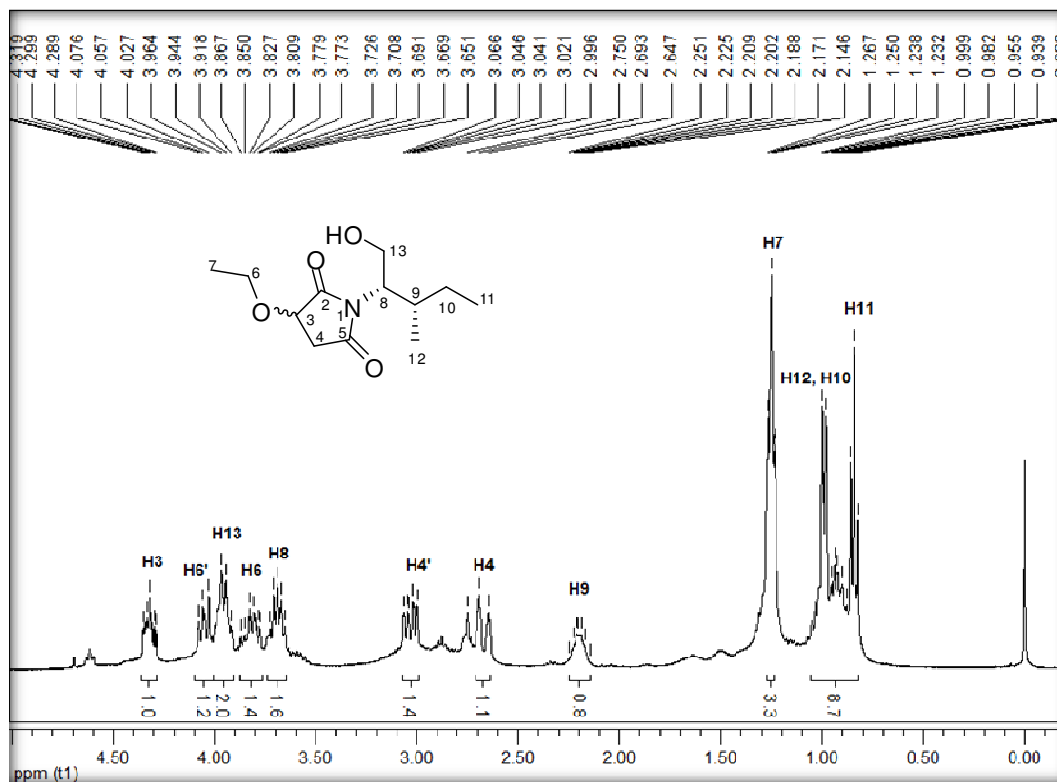


Figura 61 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18s** a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

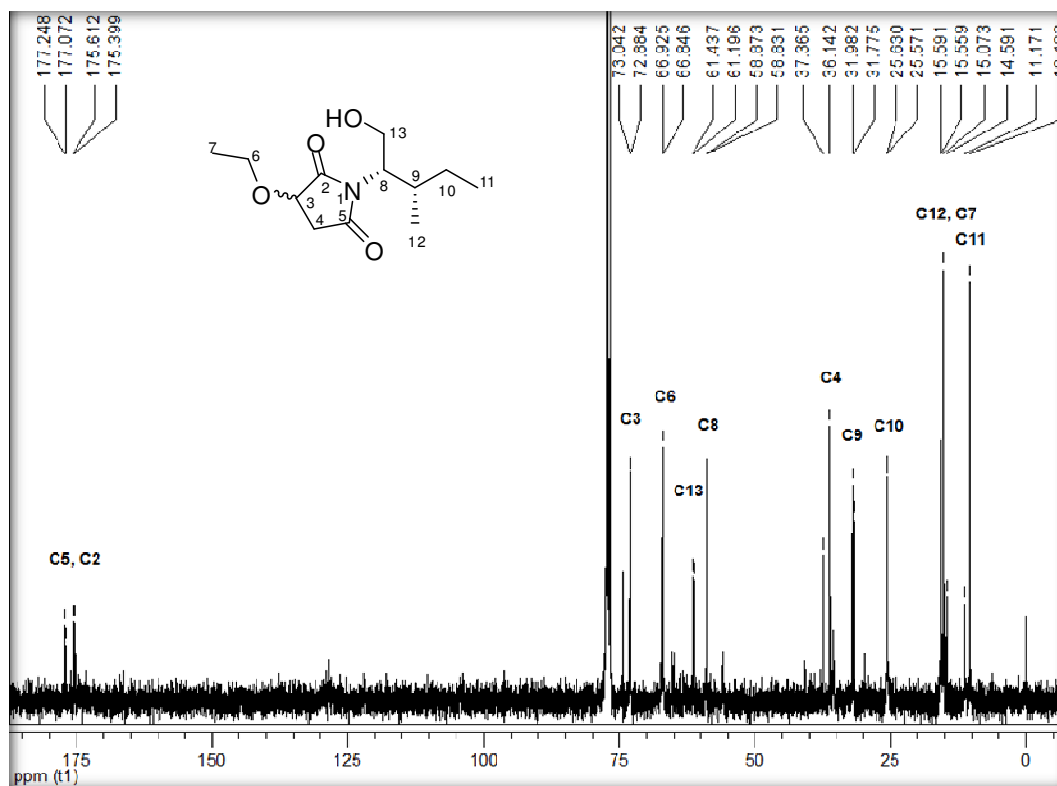


Figura 62 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18s** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

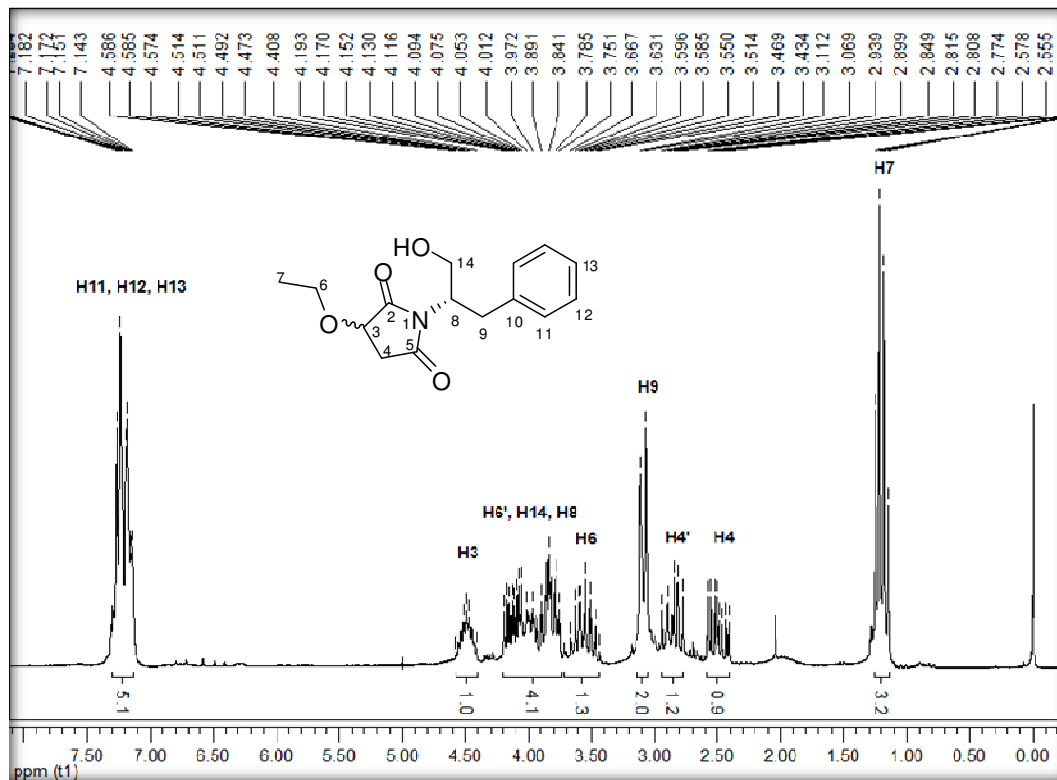


Figura 63 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **18t** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

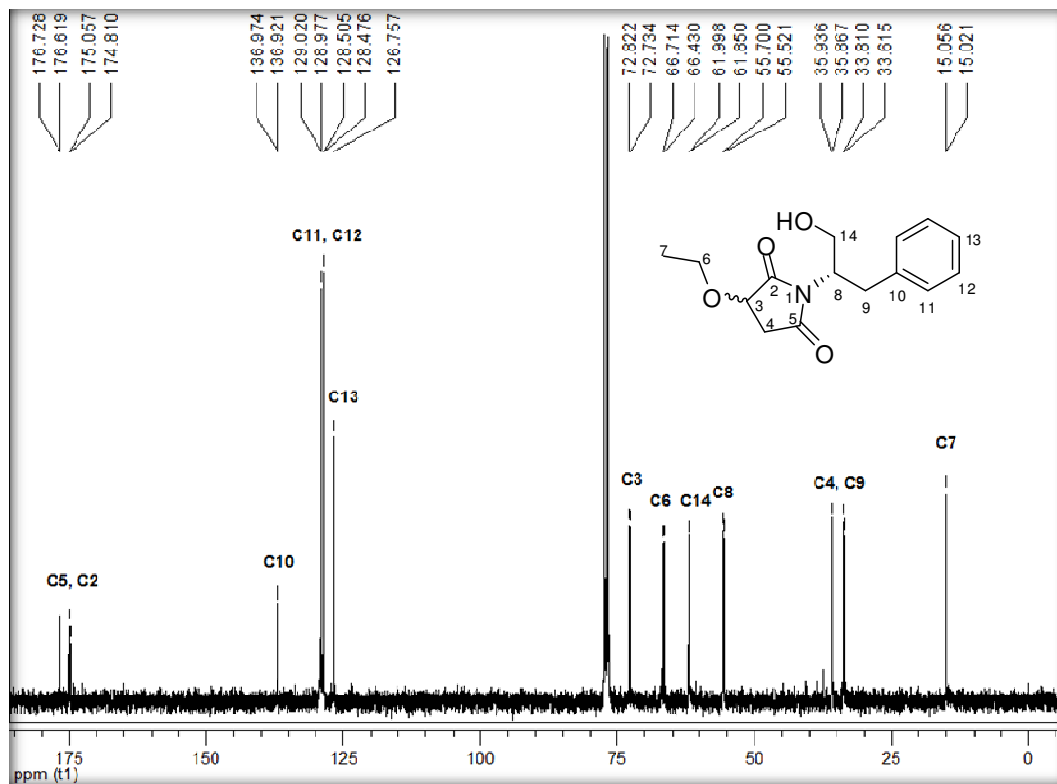


Figura 64 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **18t** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

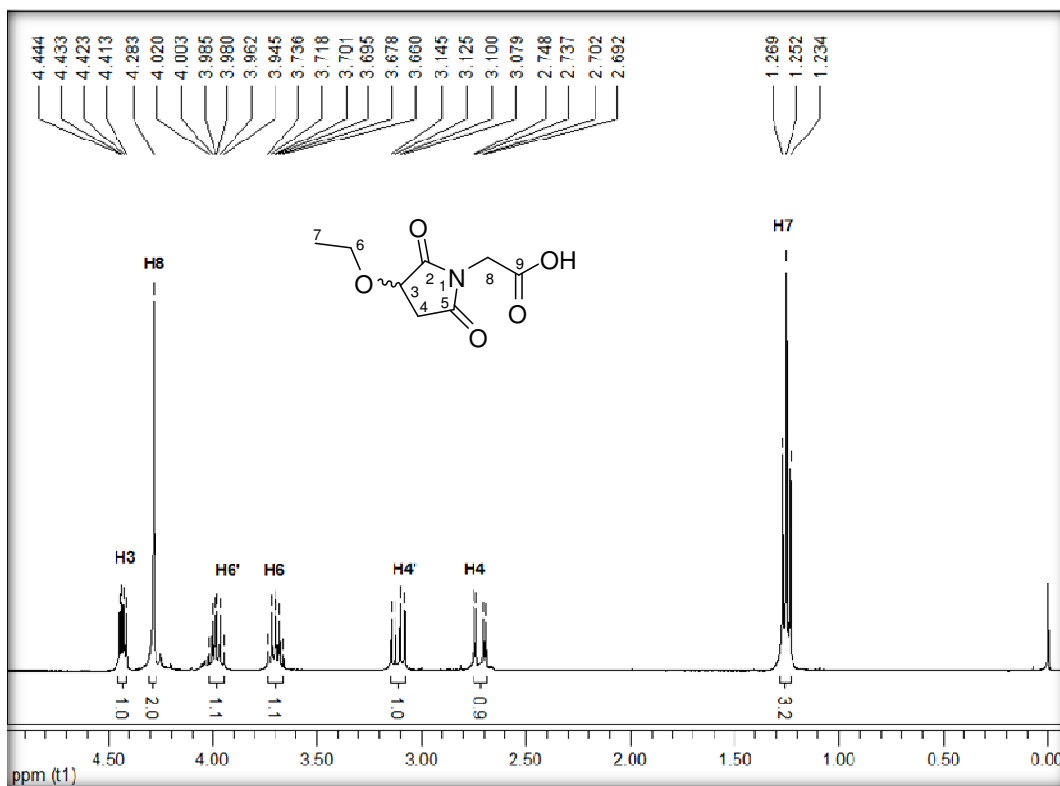


Figura 65 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18u** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

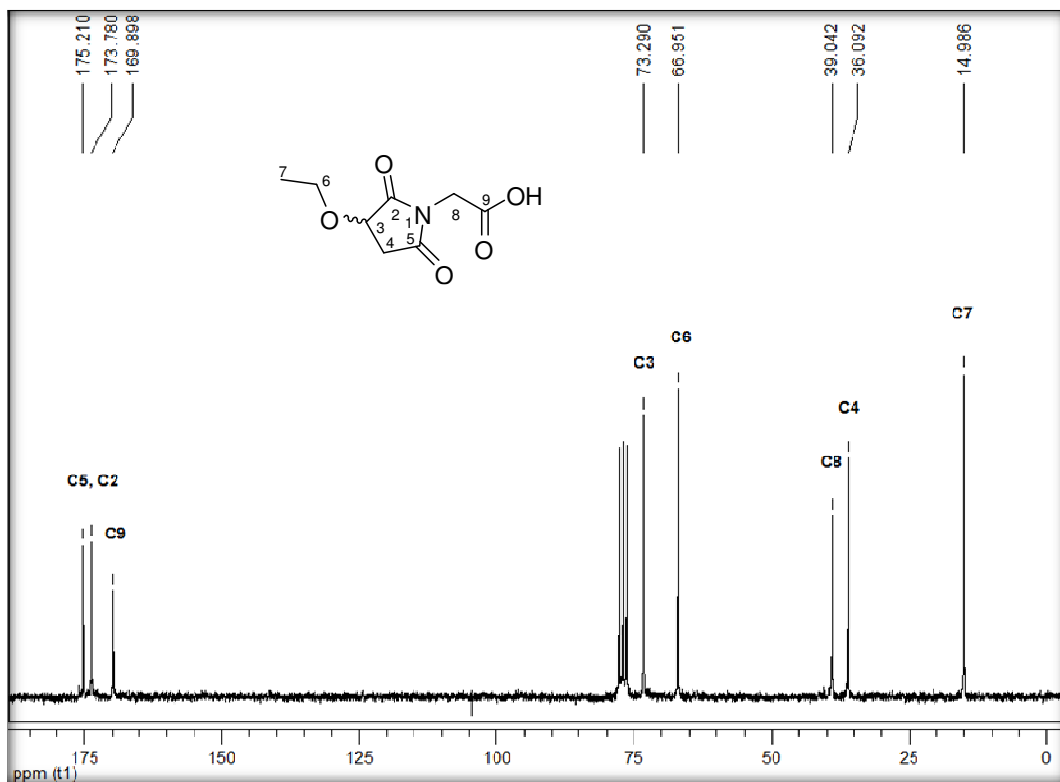


Figura 66 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18u** a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

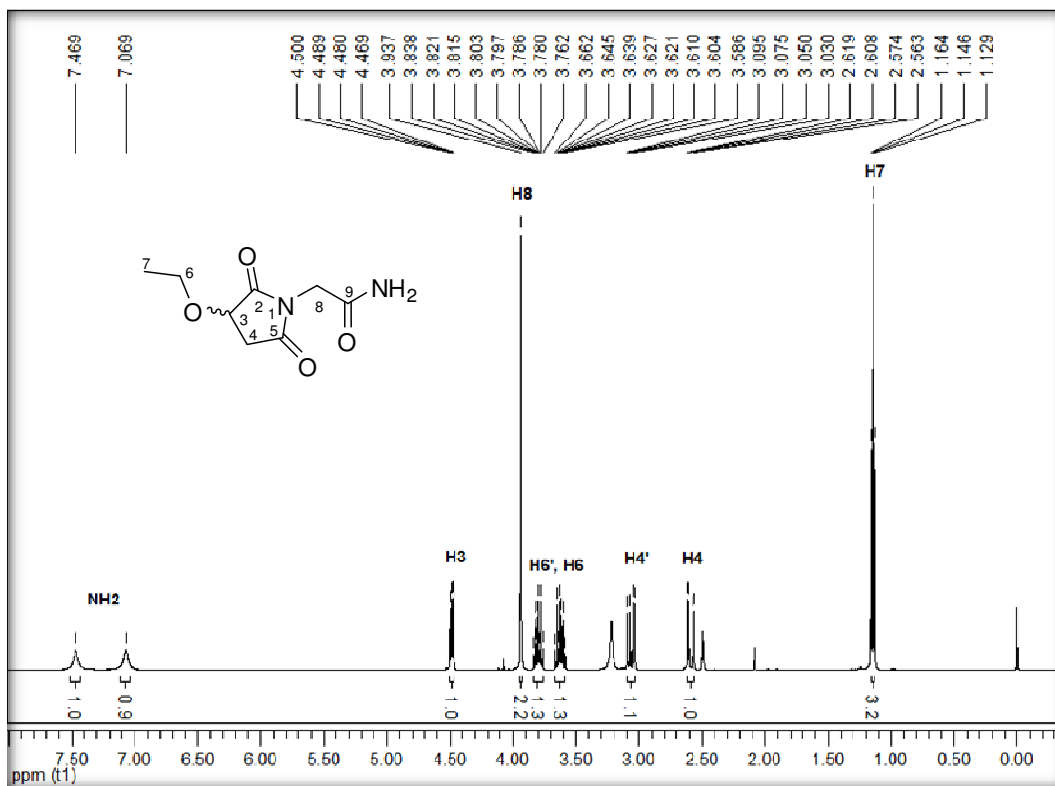


Figura 67 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18v** a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .

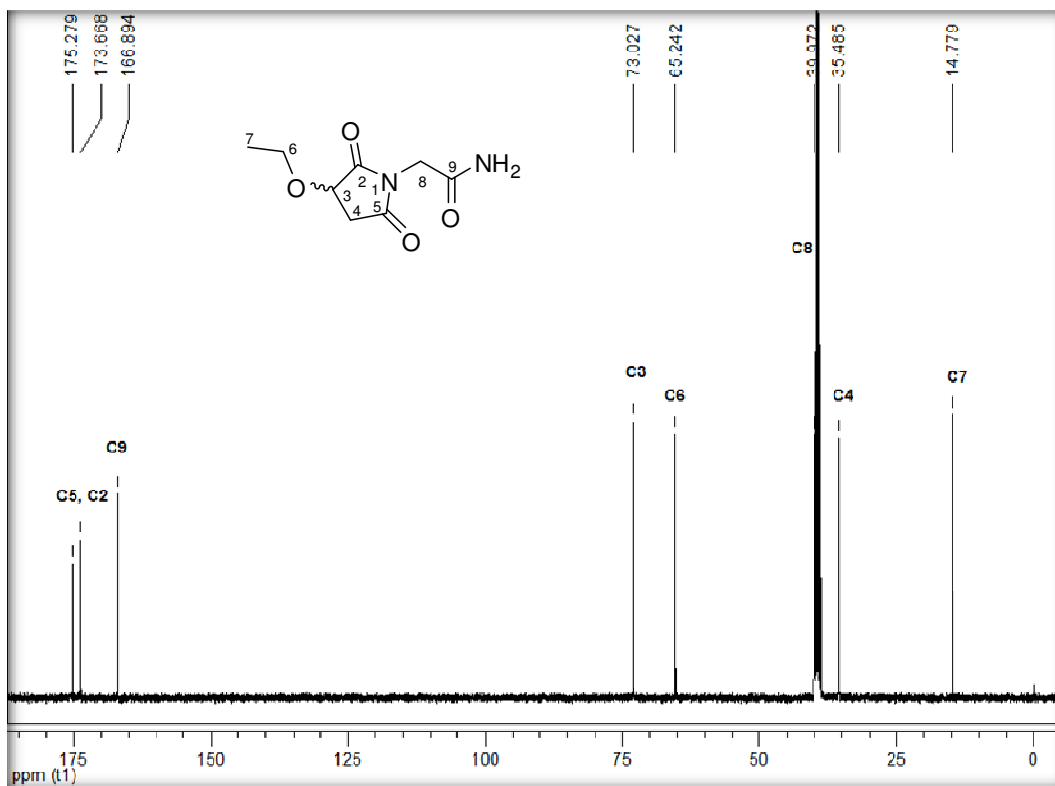


Figura 68 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18v** a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .

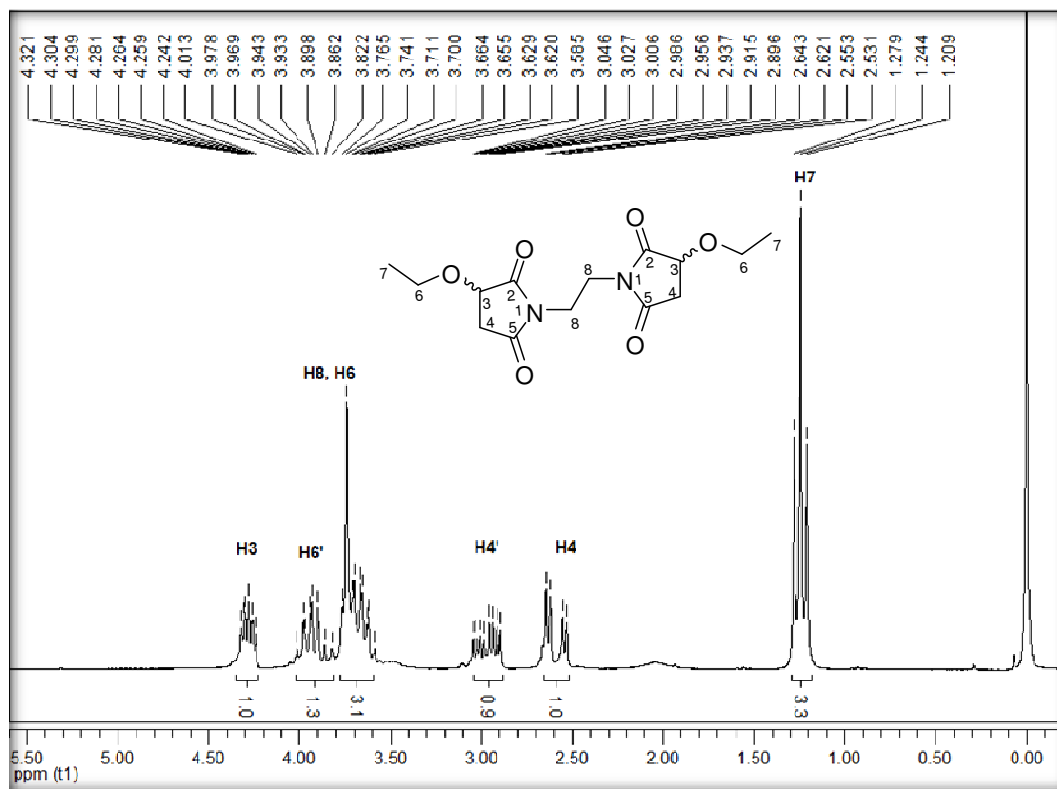


Figura 69 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **22** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

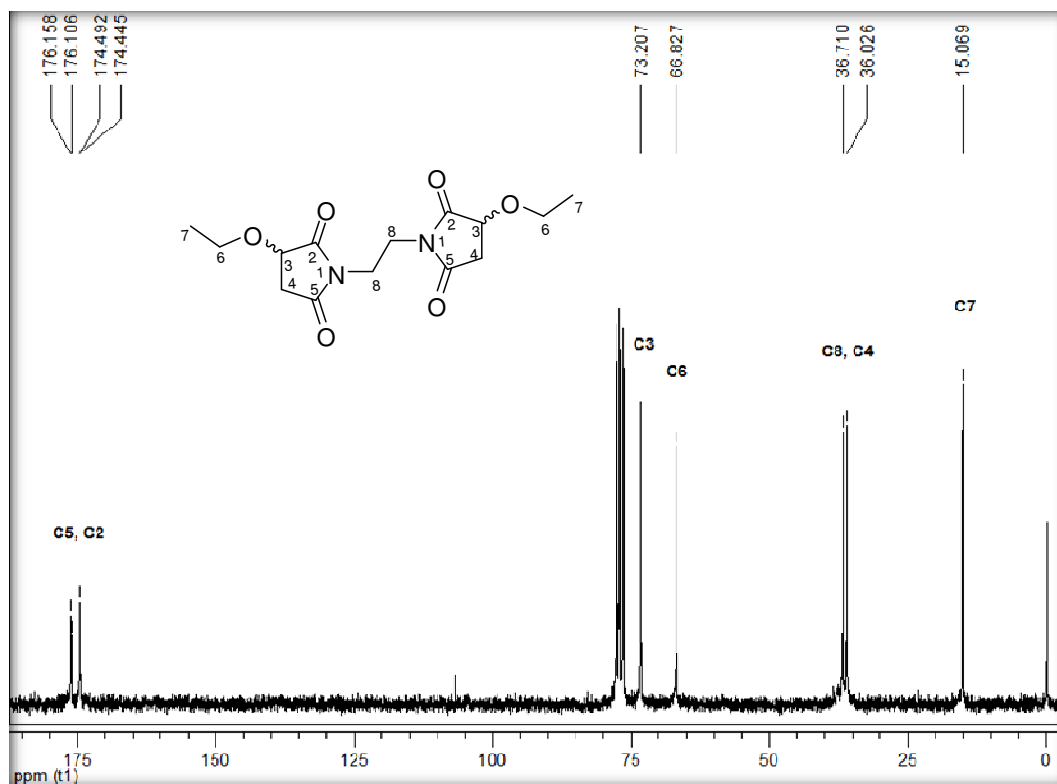


Figura 70 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **22** a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

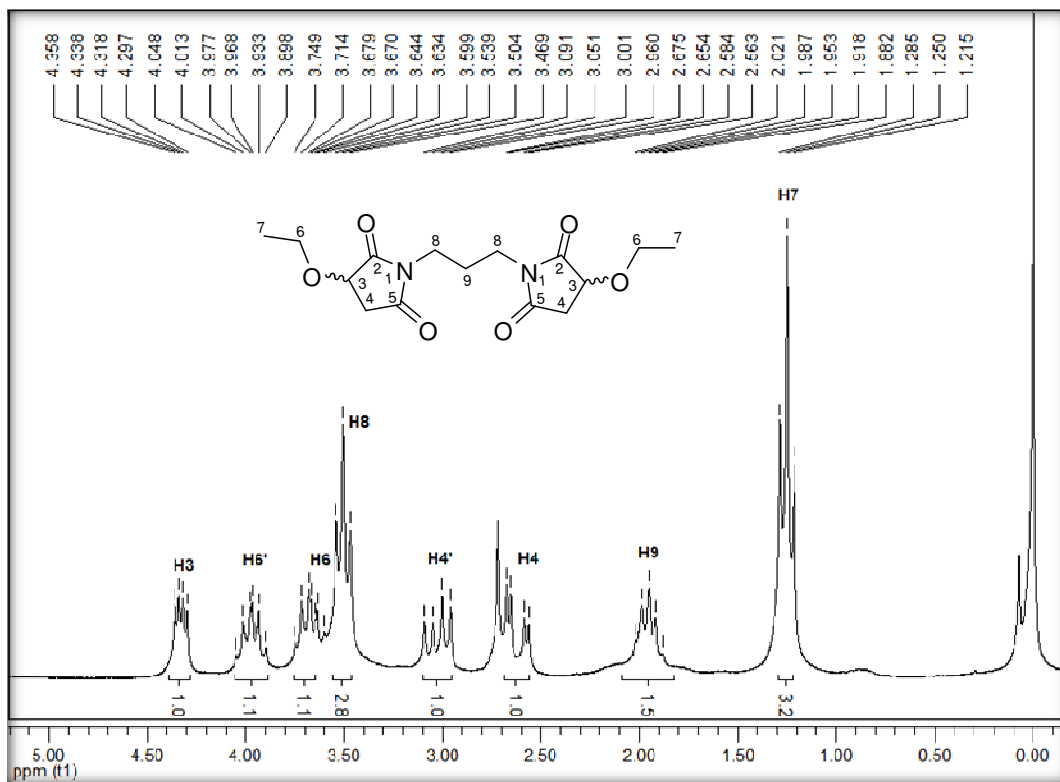


Figura 71 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **23** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

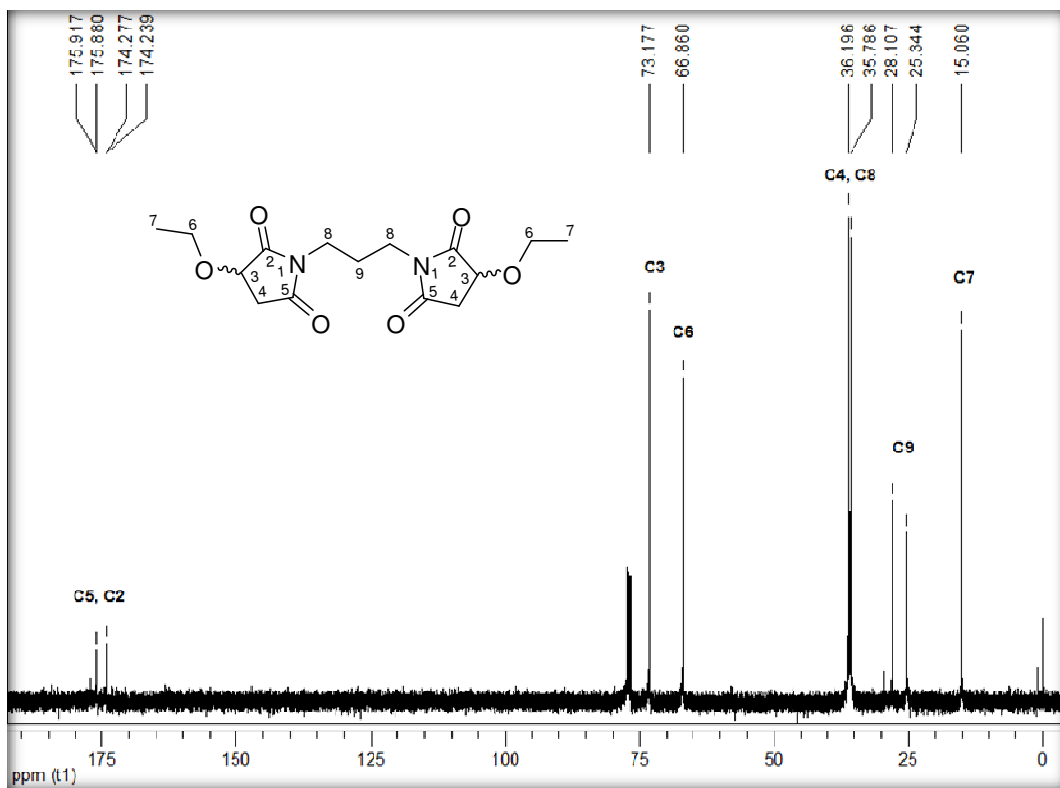


Figura 72 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **23** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

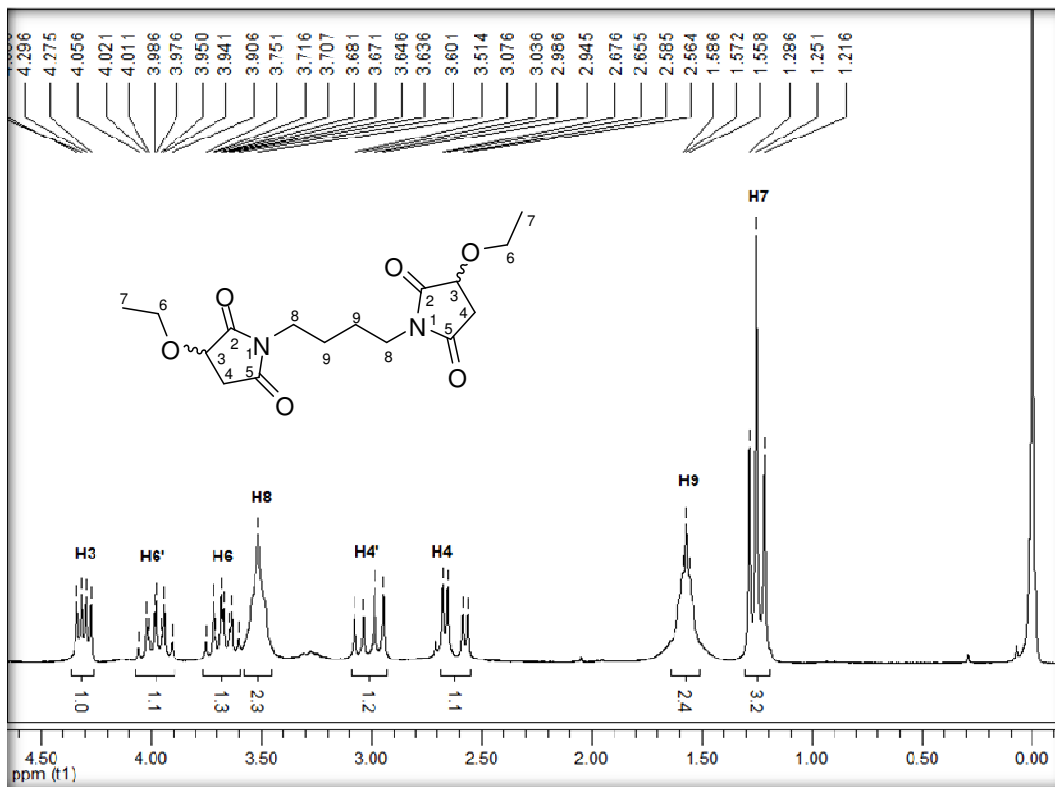


Figura 73 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **24** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

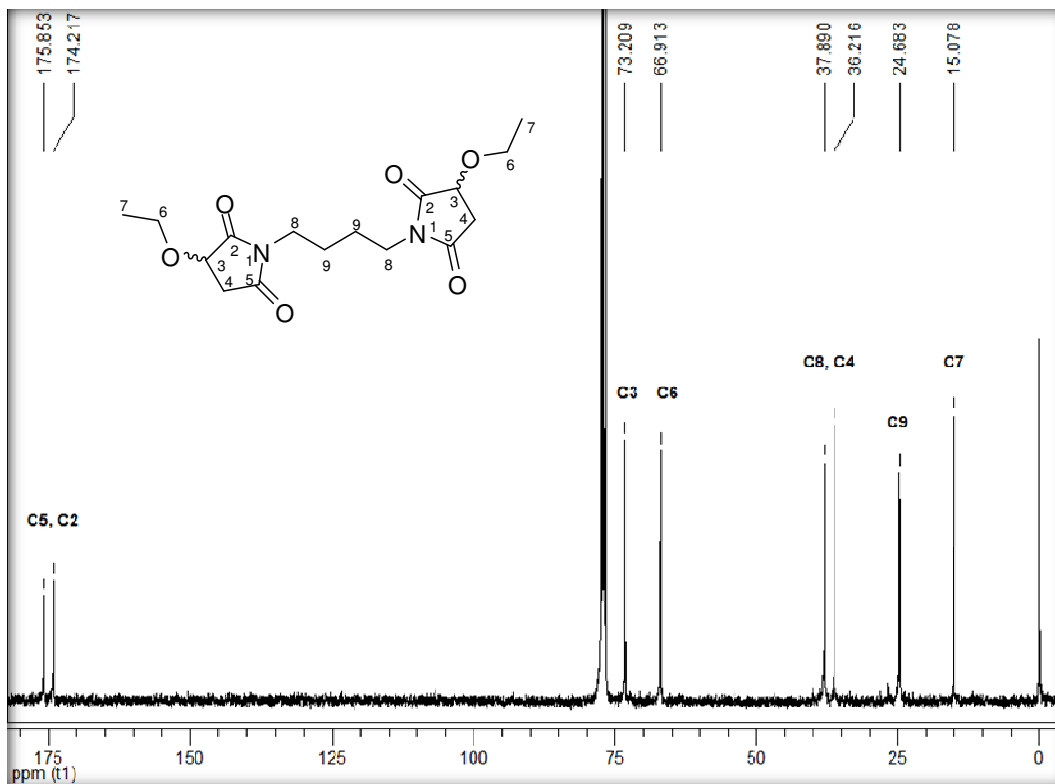


Figura 74 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **24** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.



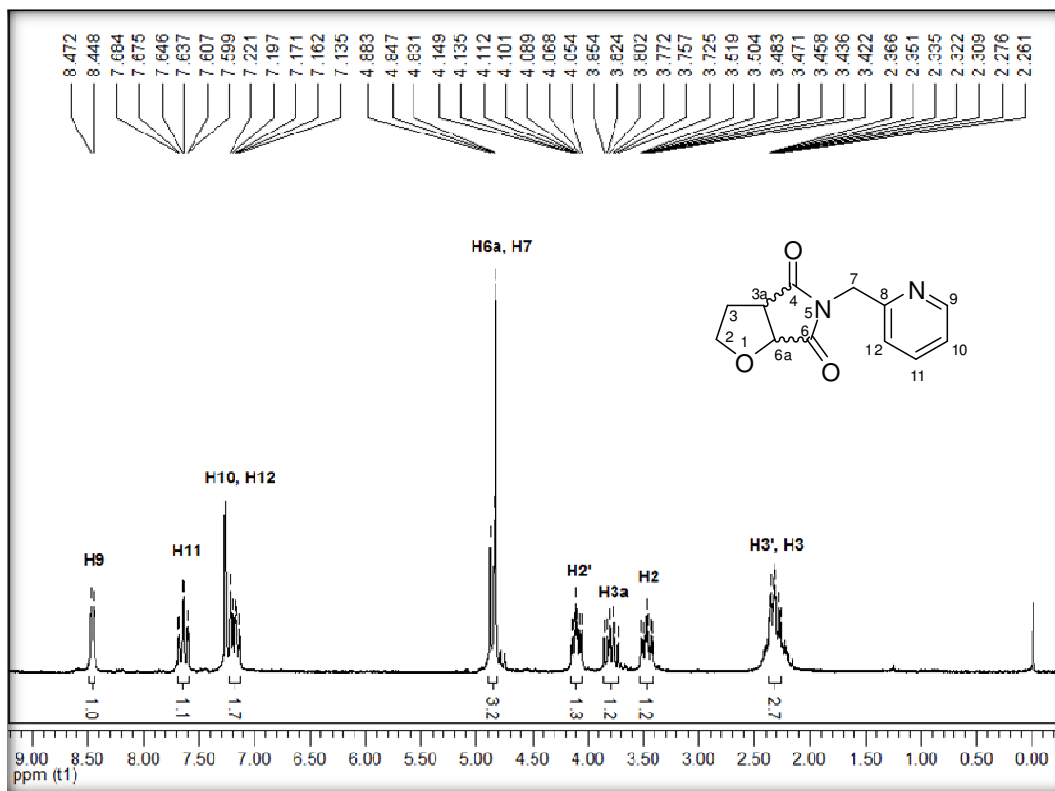


Figura 75 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 25a a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

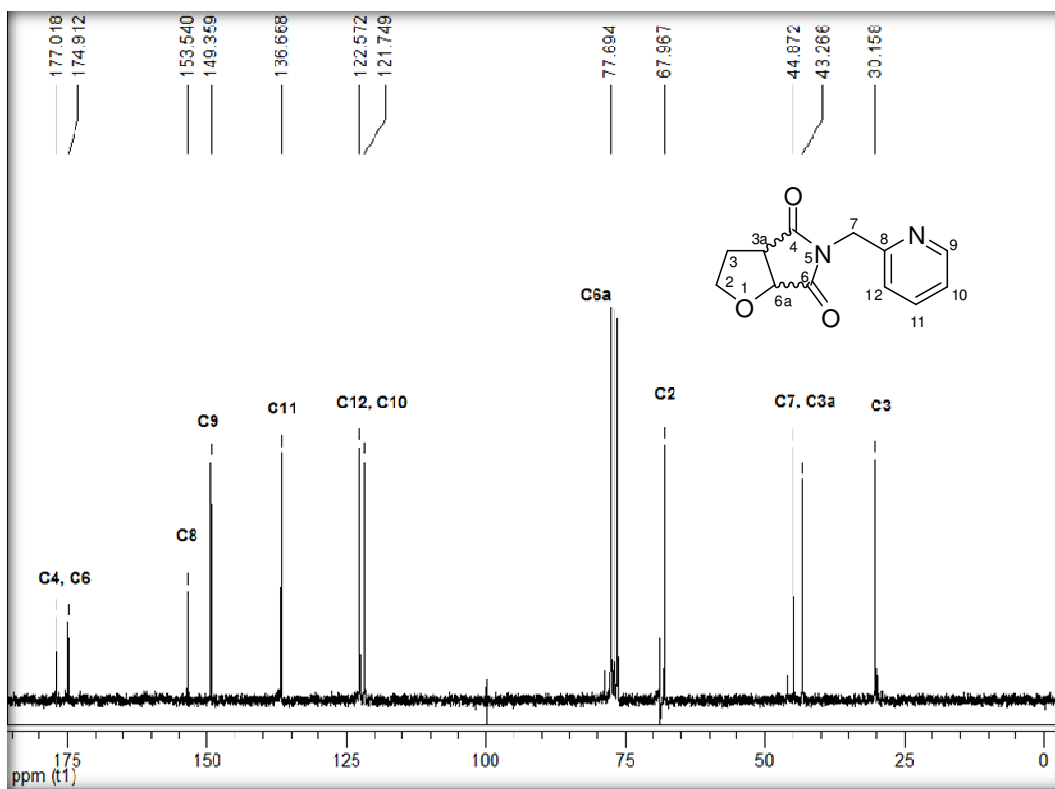


Figura 76 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 25a a 50 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

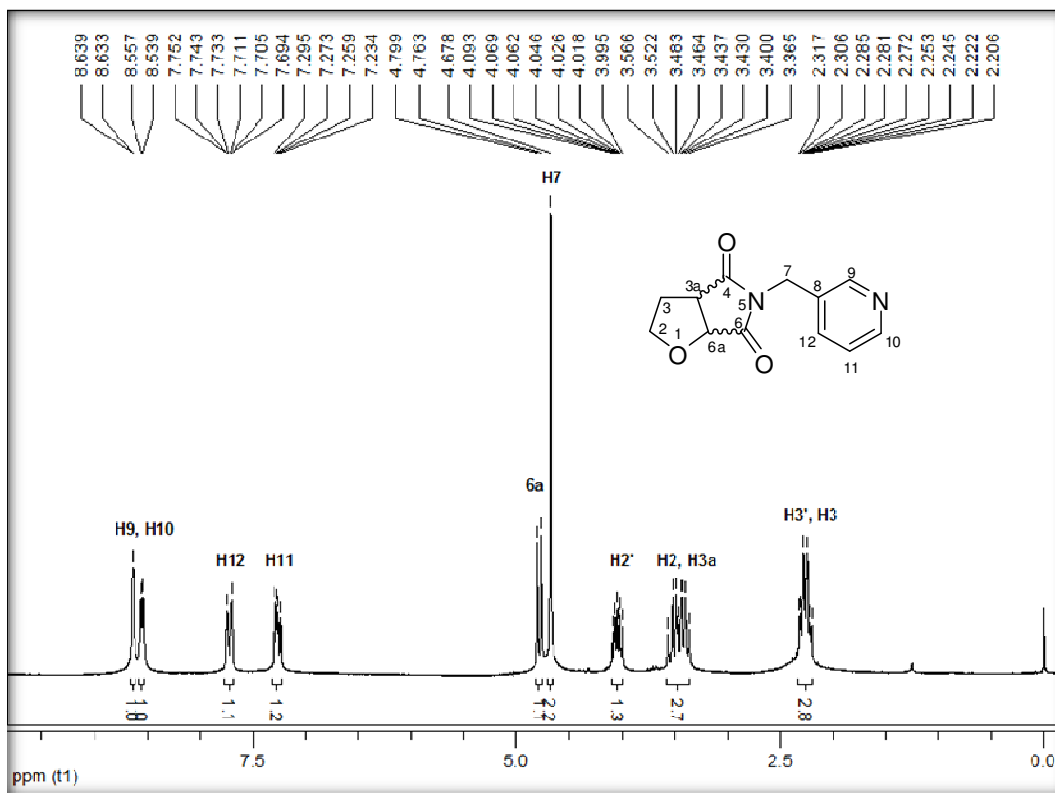


Figura 77 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25b** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

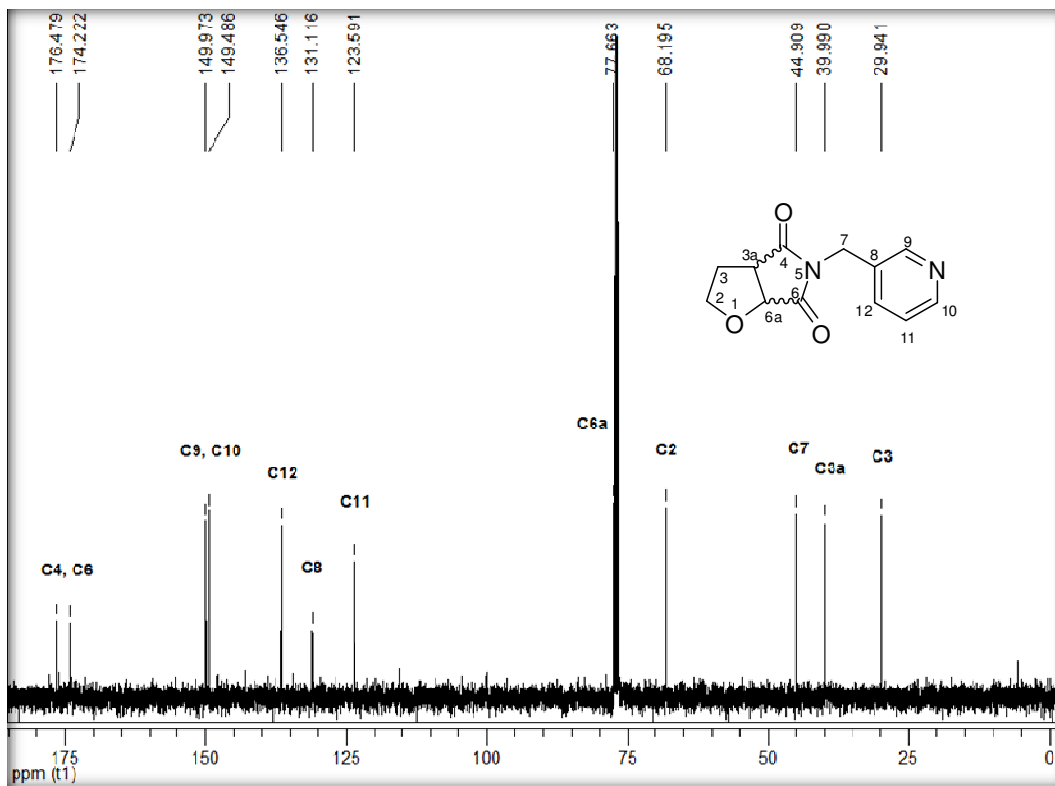


Figura 78 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25b** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

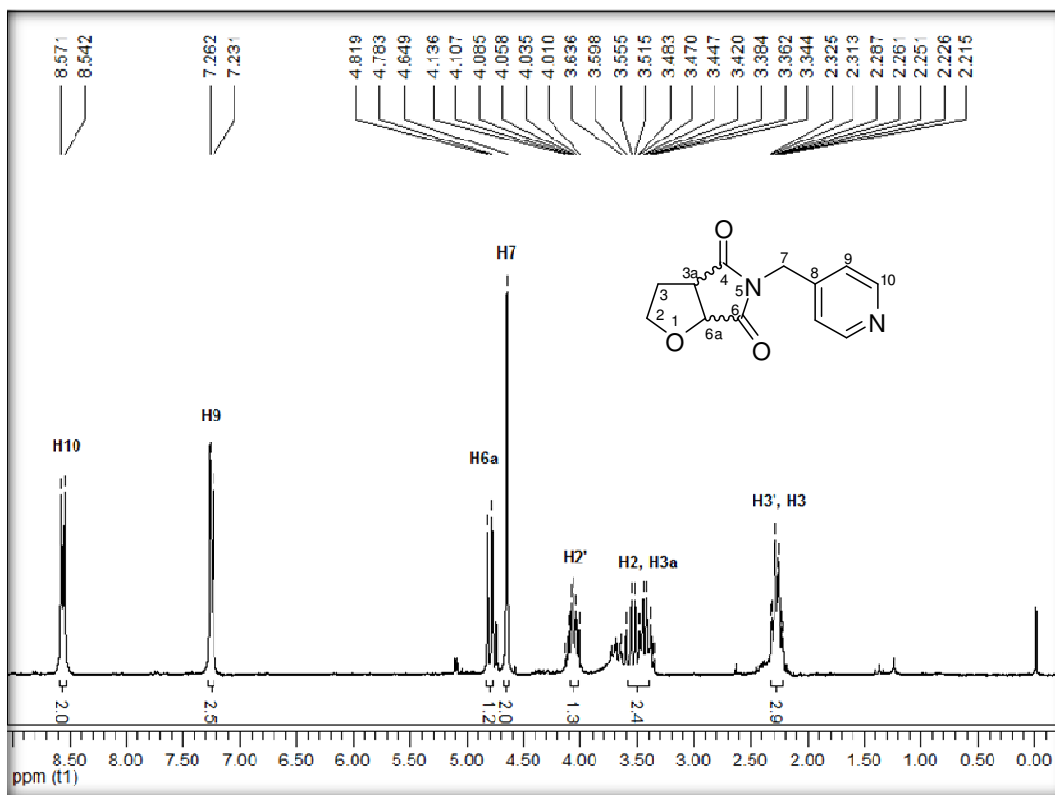


Figura 79 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25c** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

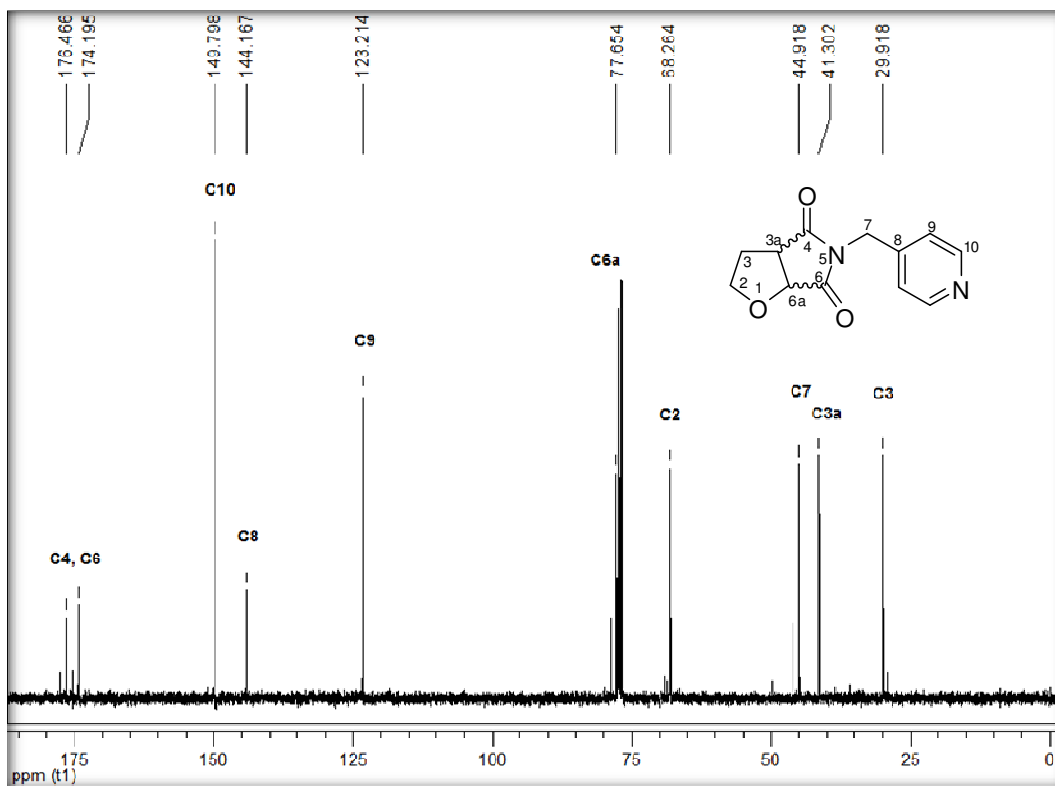


Figura 80 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25c** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

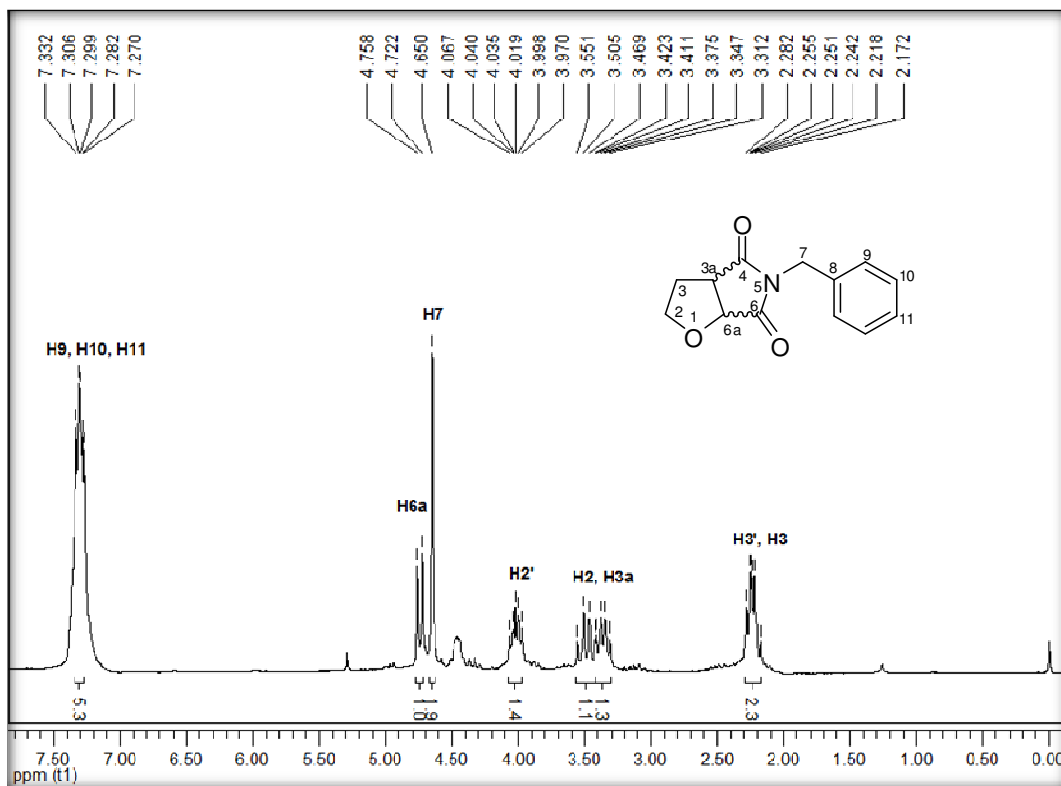


Figura 81 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25d** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

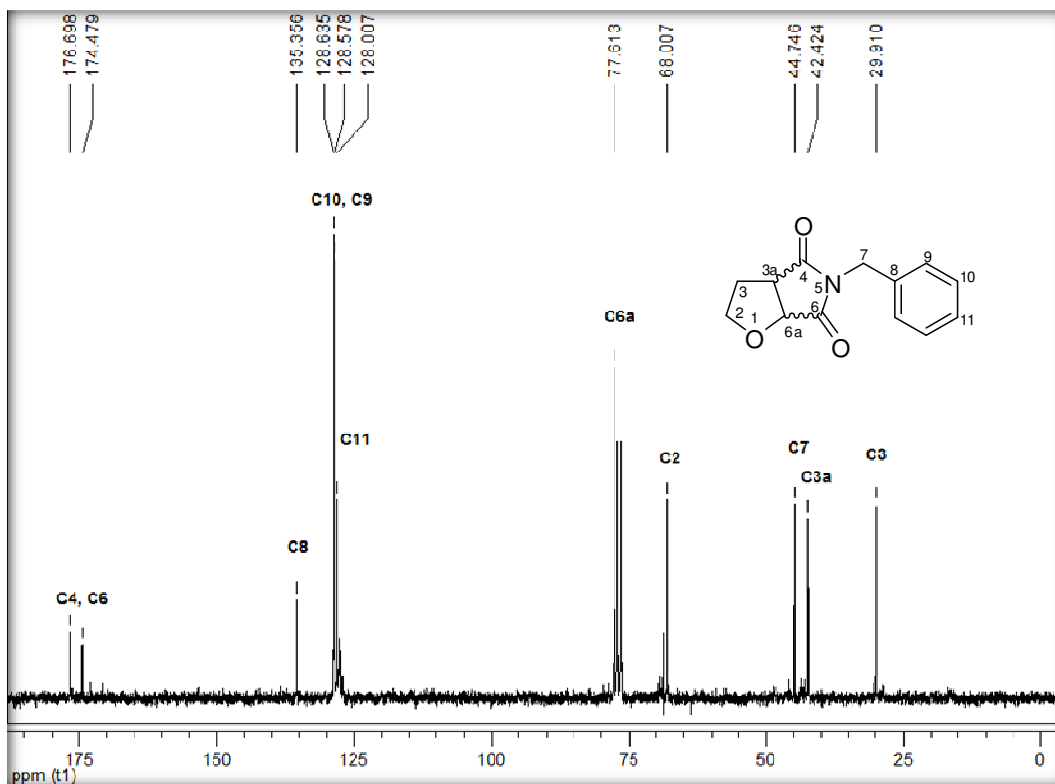


Figura 82 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25d** a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

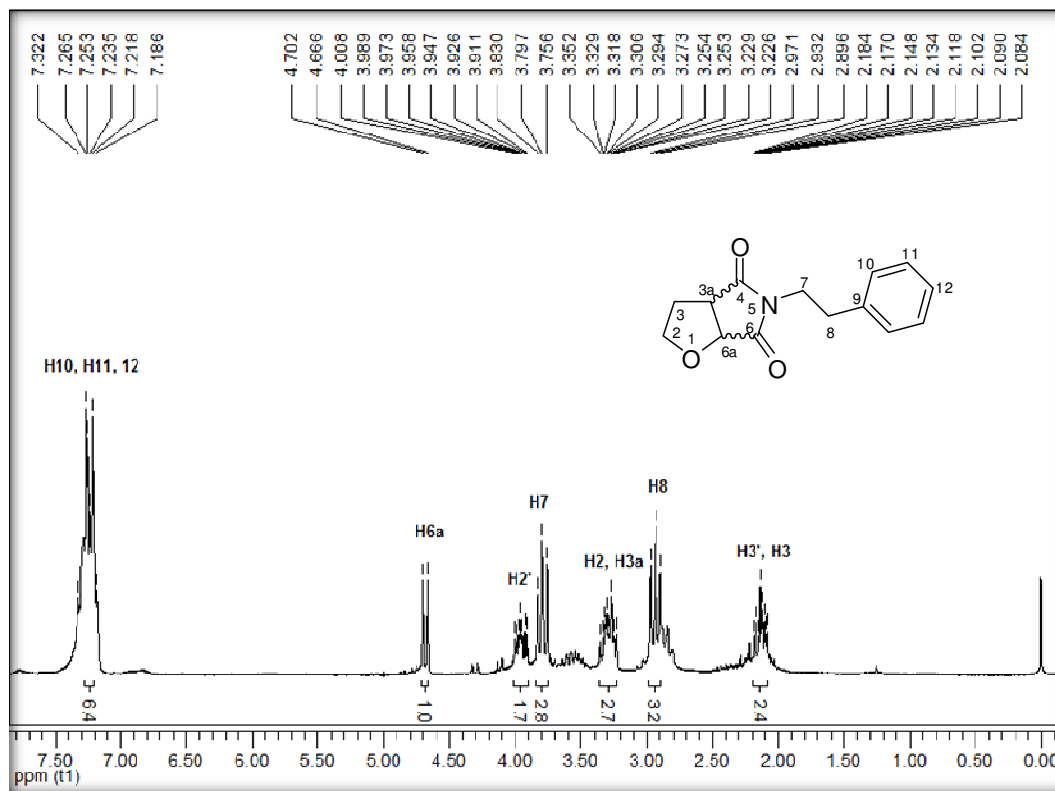


Figura 83 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25e** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

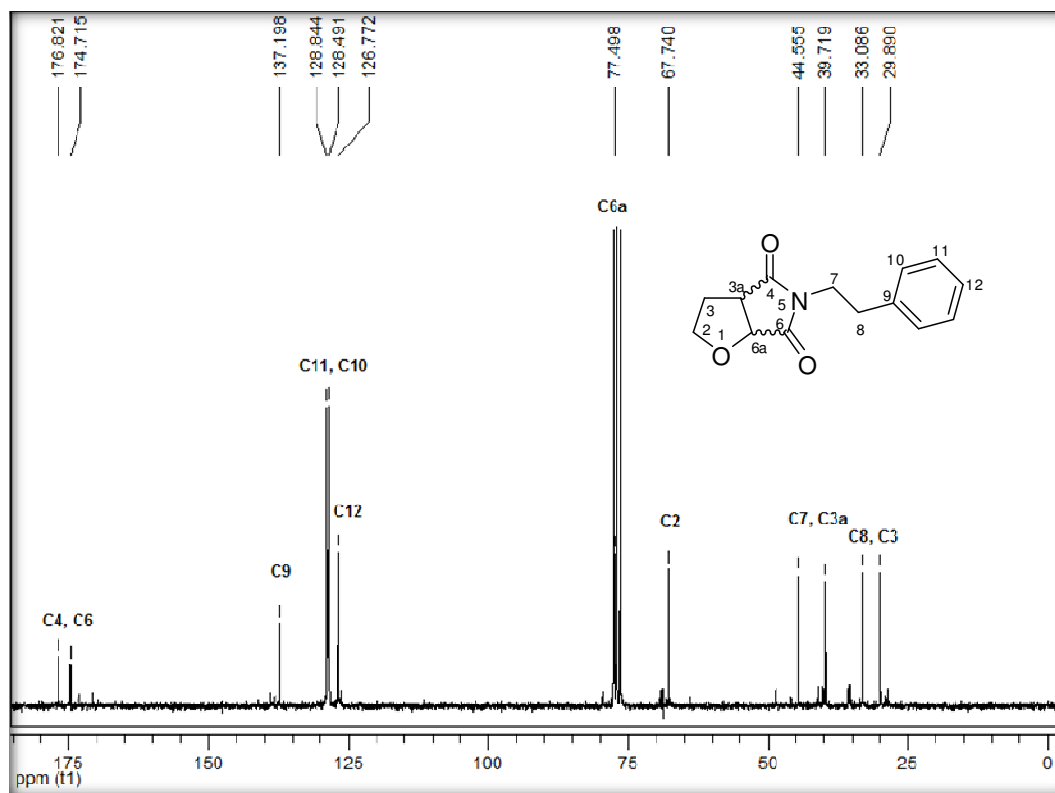


Figura 84 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25e** a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

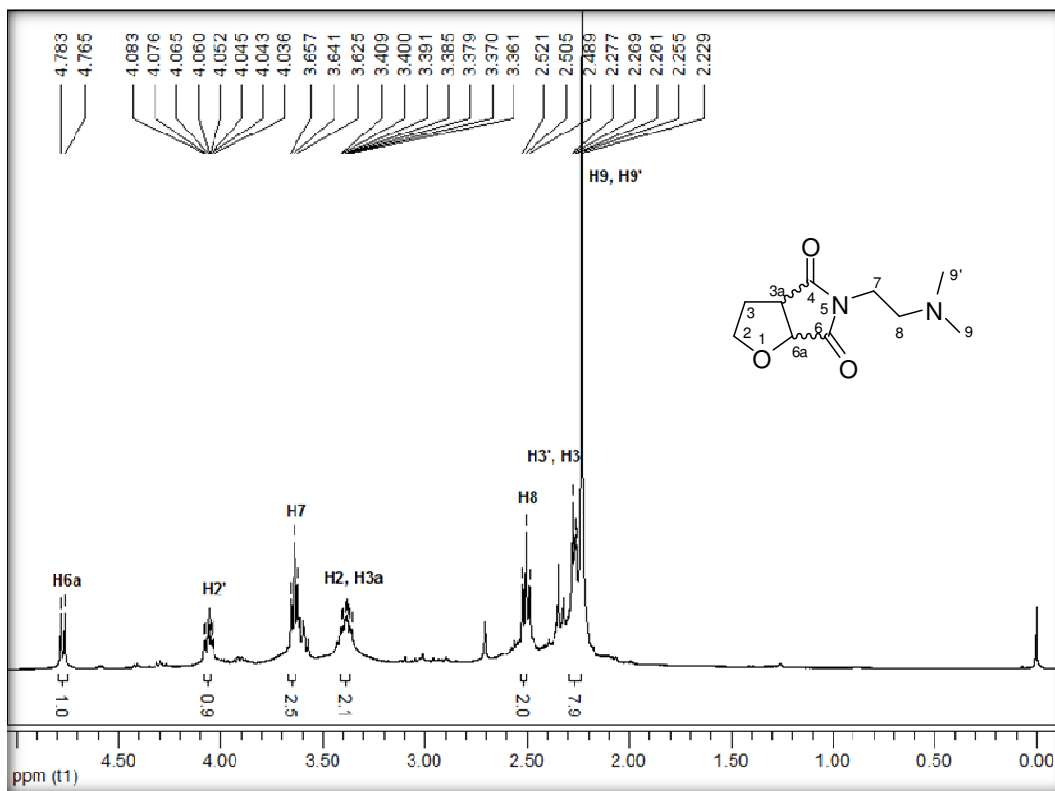


Figura 85 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **25f** a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

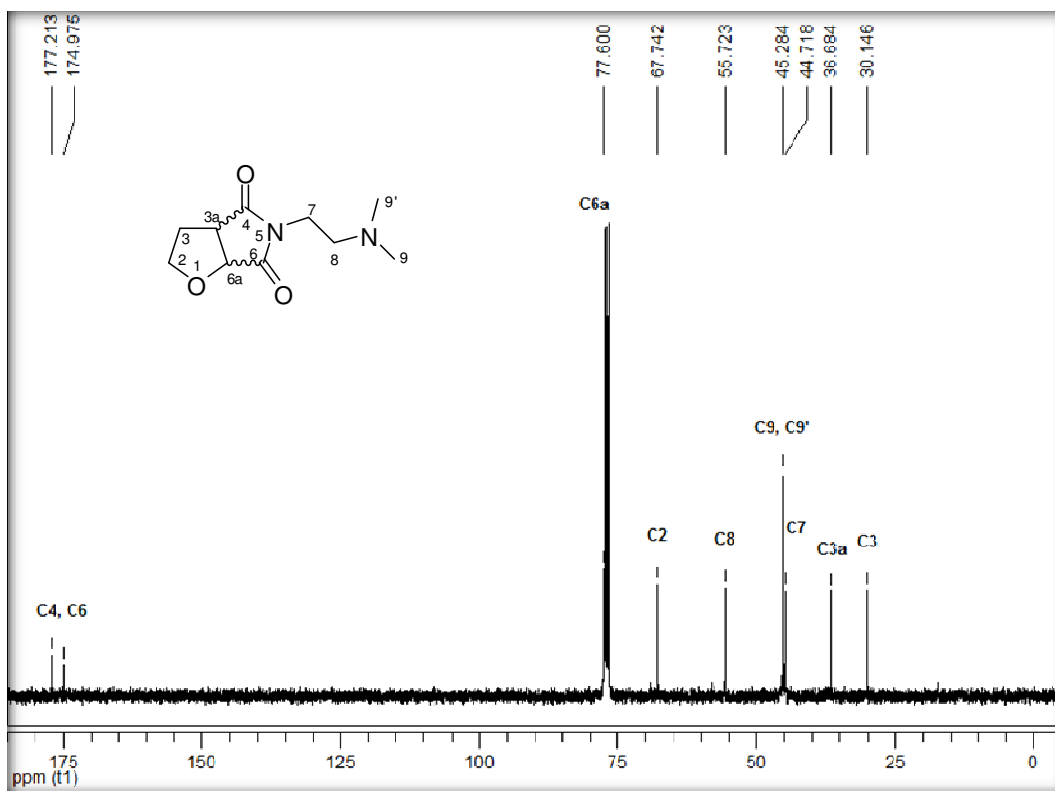


Figura 86 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **25f** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

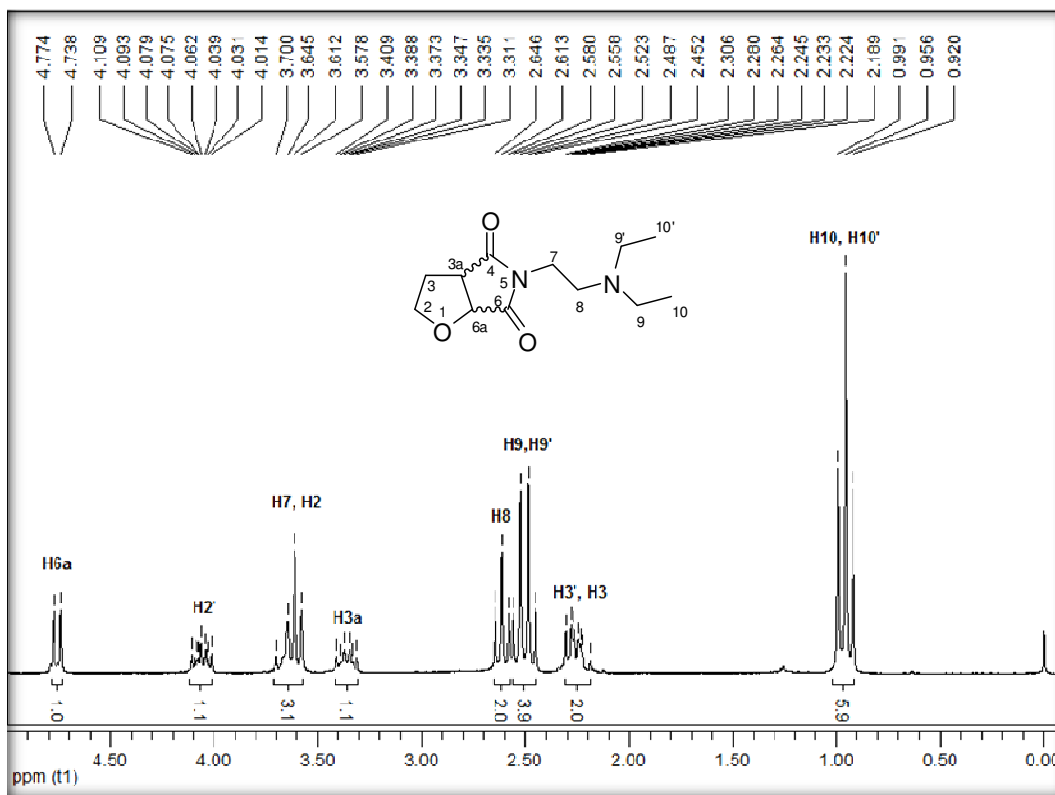


Figura 87 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 25g a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

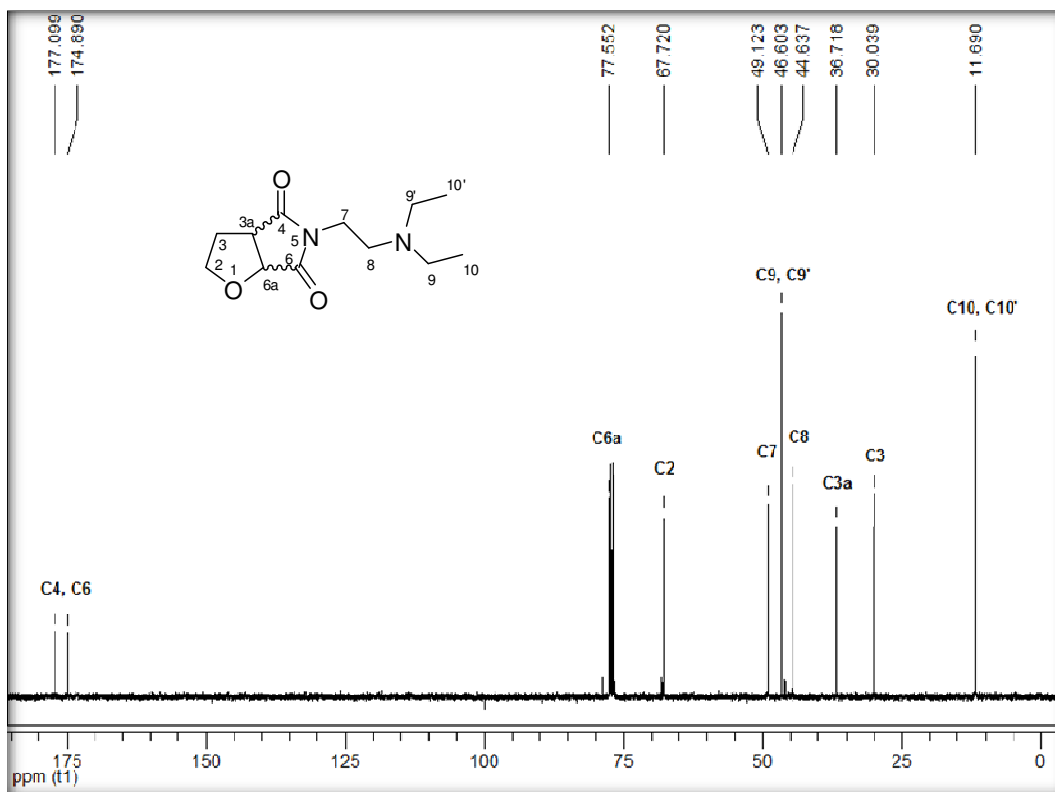


Figura 88 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 25g a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

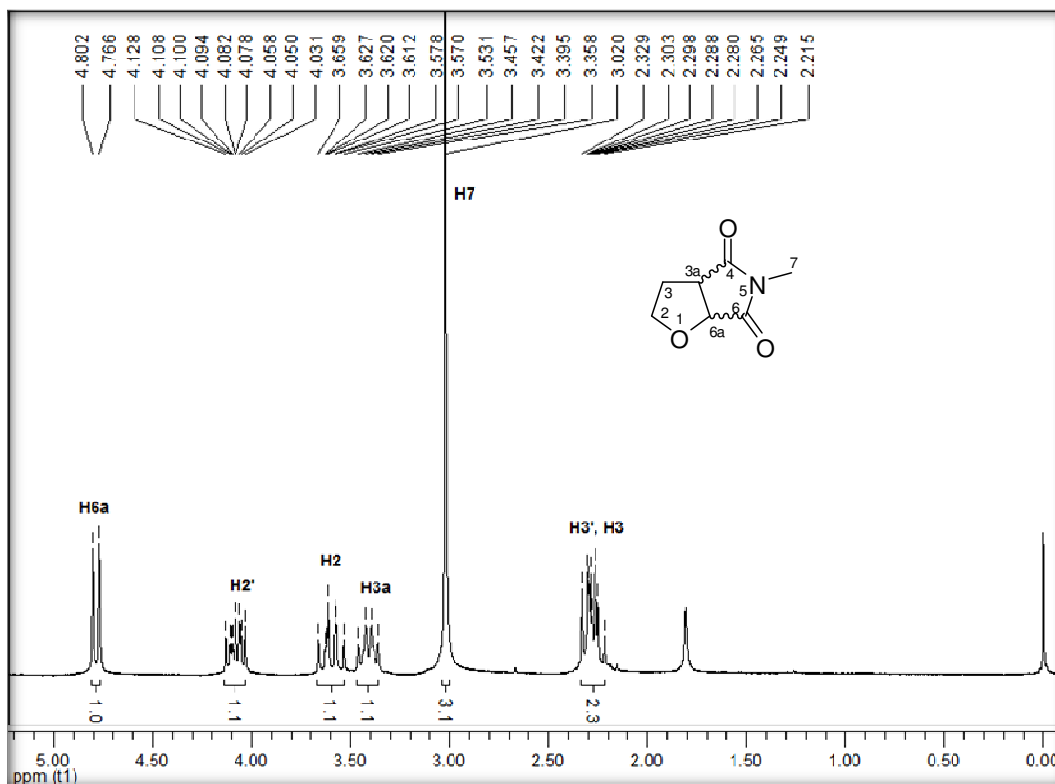


Figura 89 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **25h** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

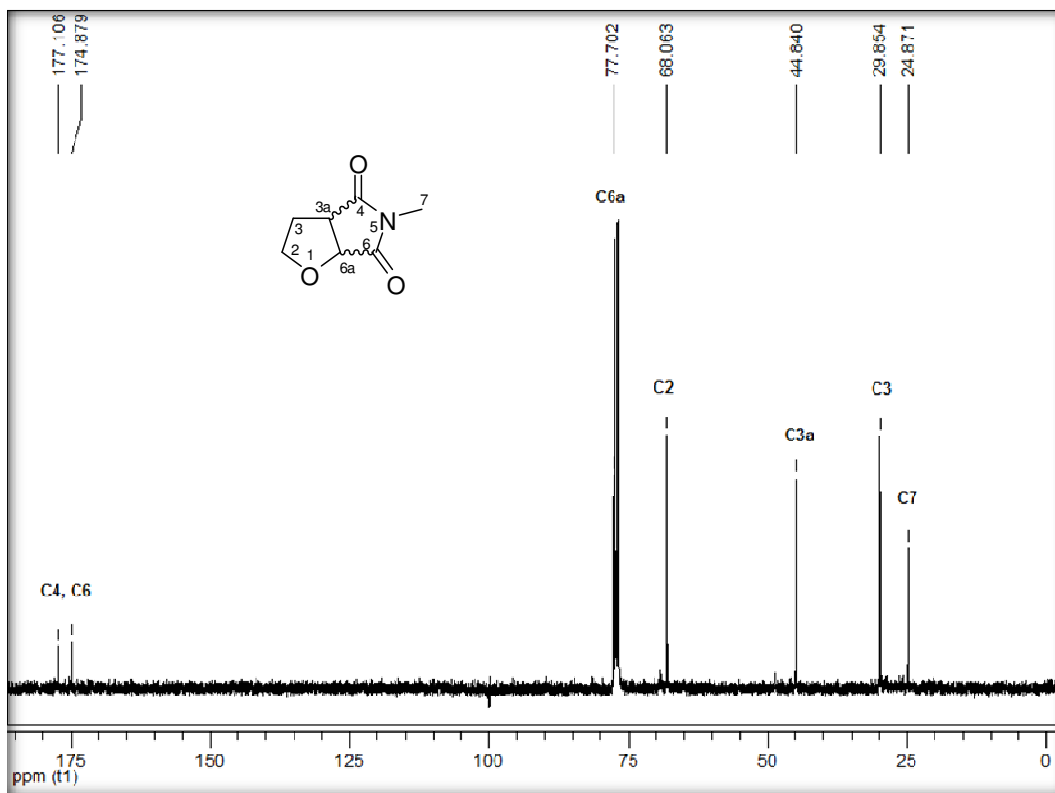


Figura 90 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **25h** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.



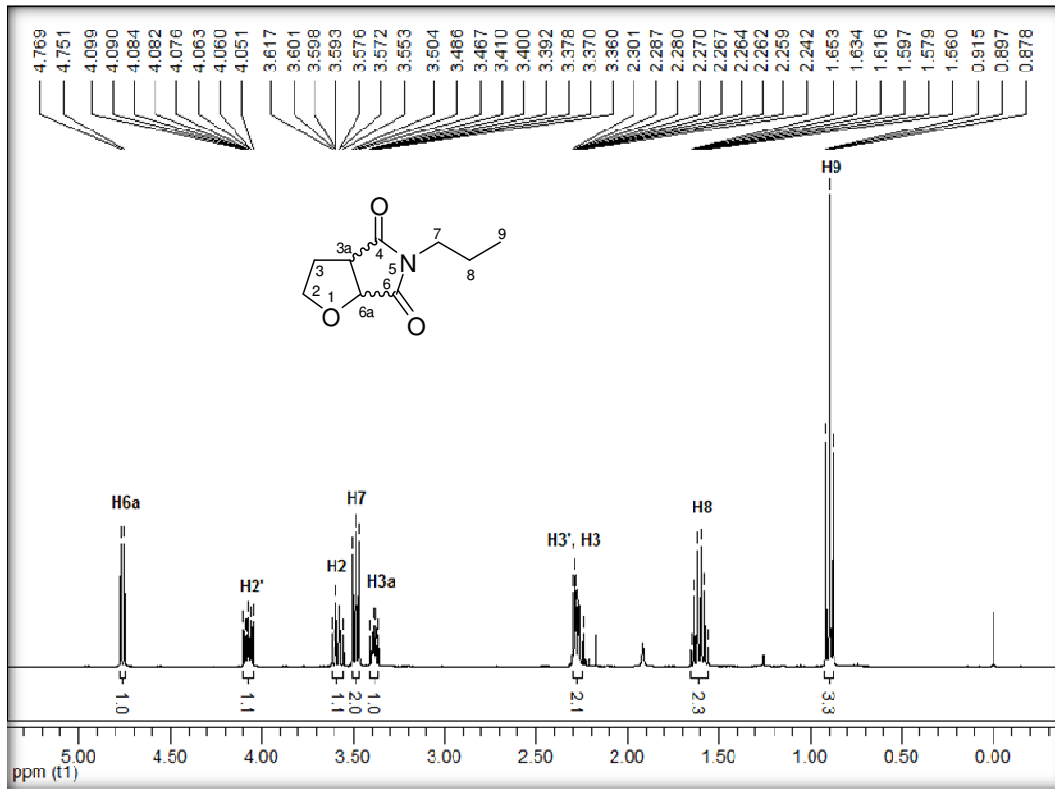


Figura 91 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25j** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

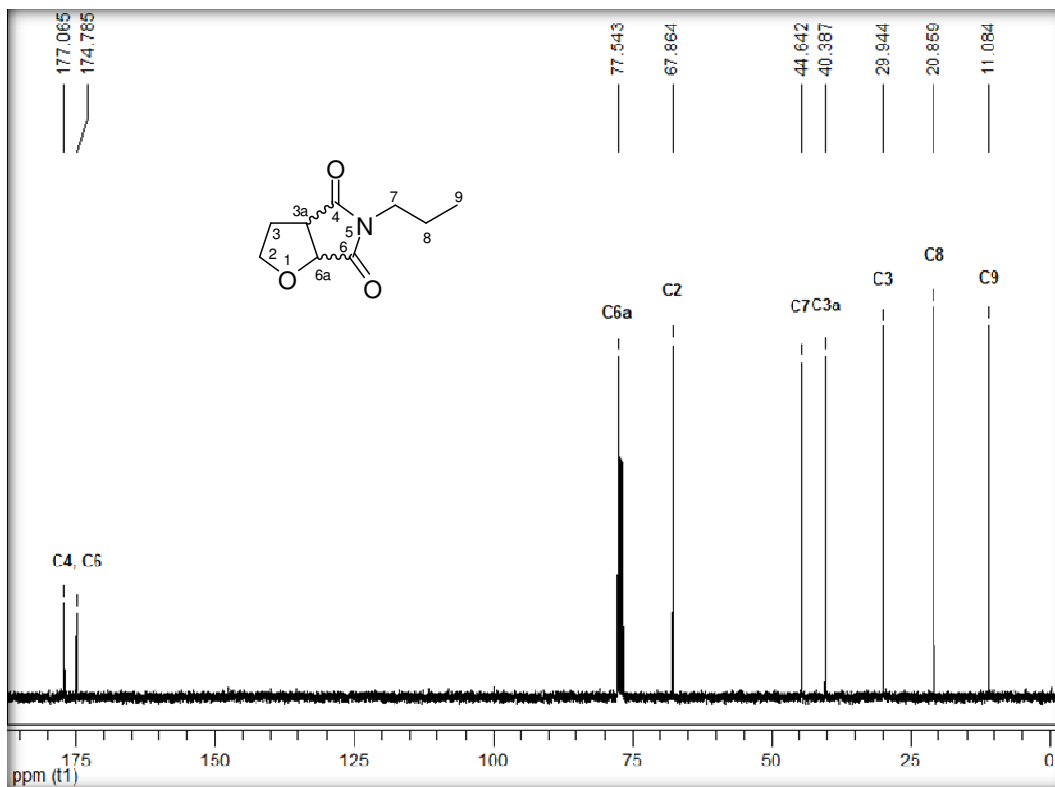


Figura 92 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25j** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

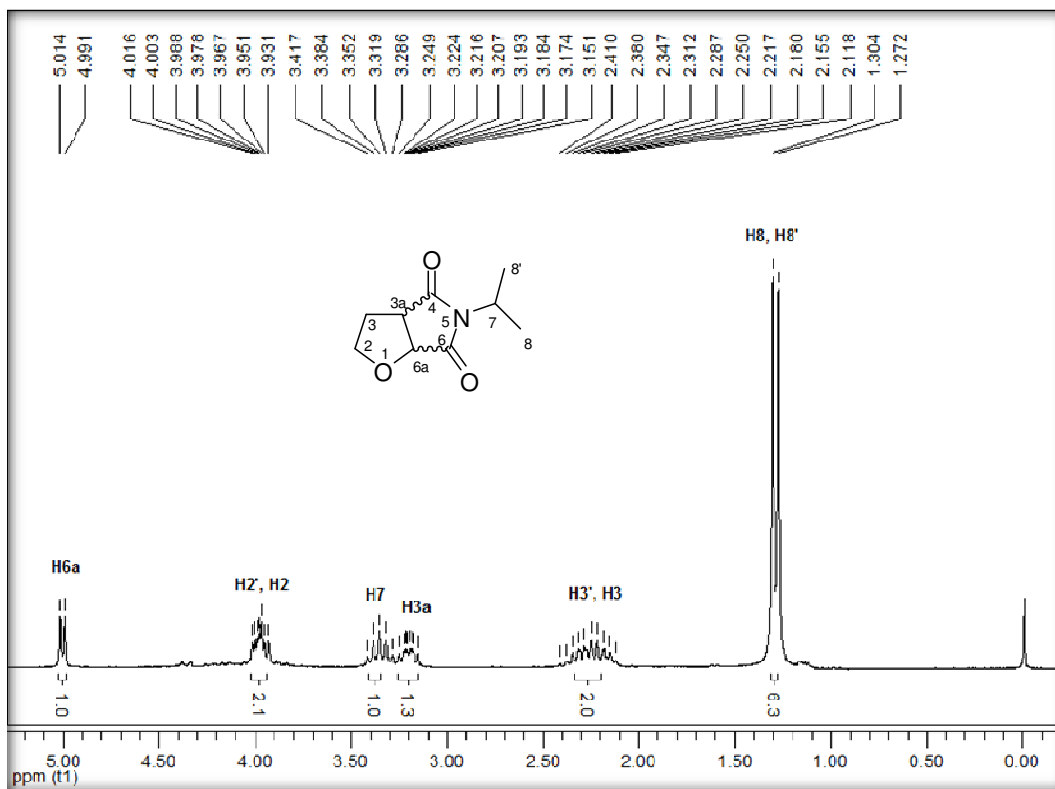


Figura 93 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25k** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

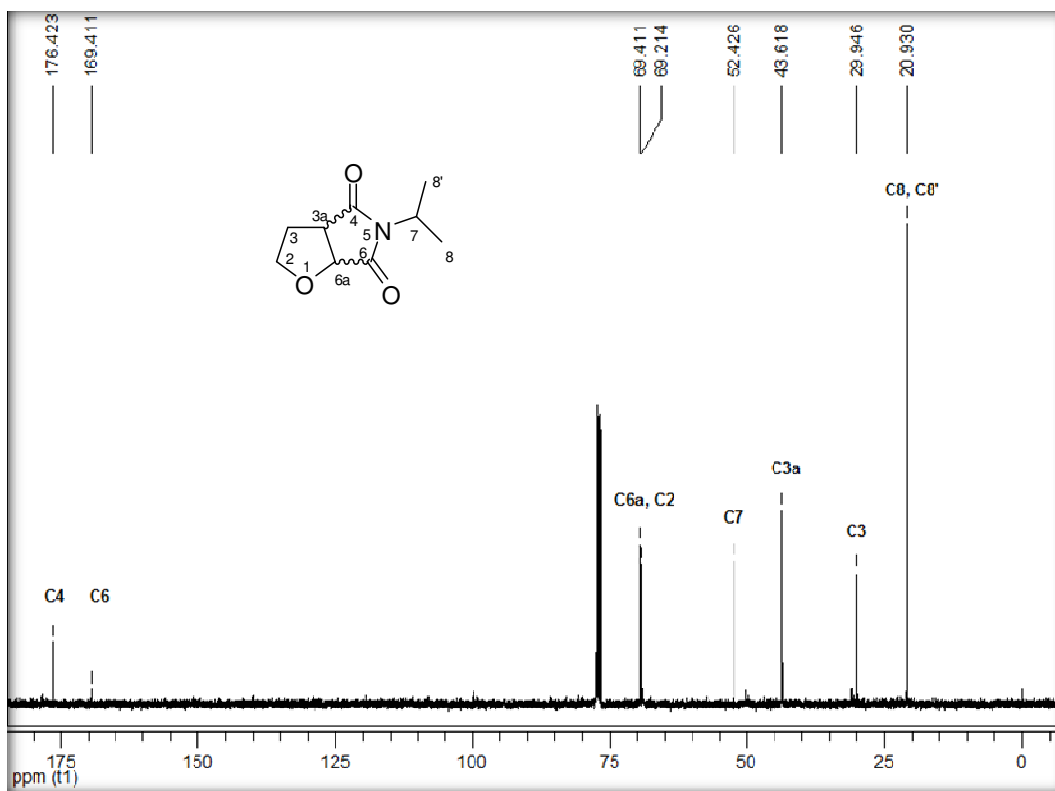


Figura 94 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25k** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

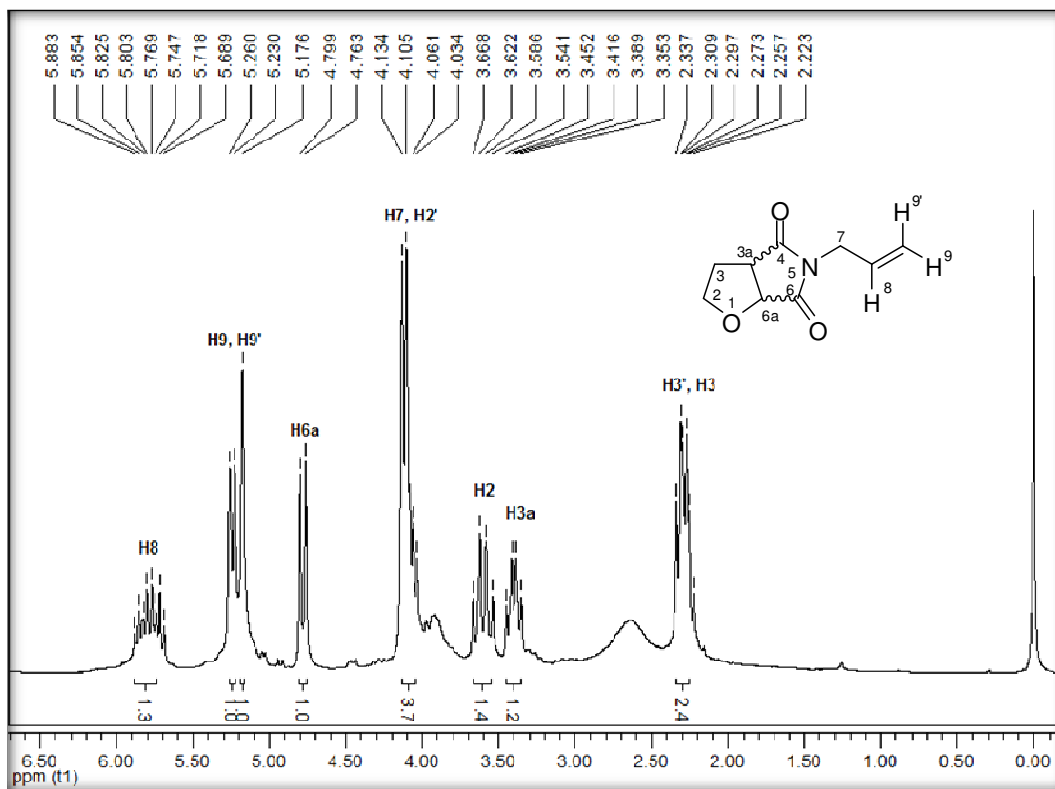


Figura 95 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25I** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

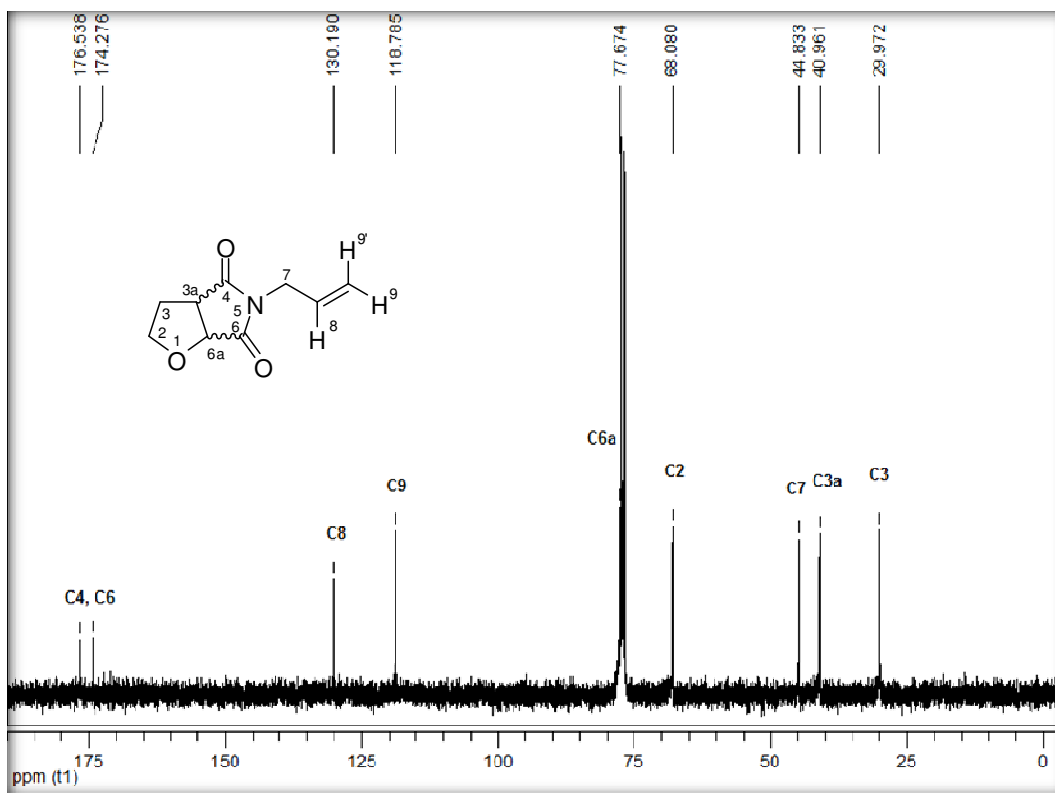


Figura 96 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25I** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

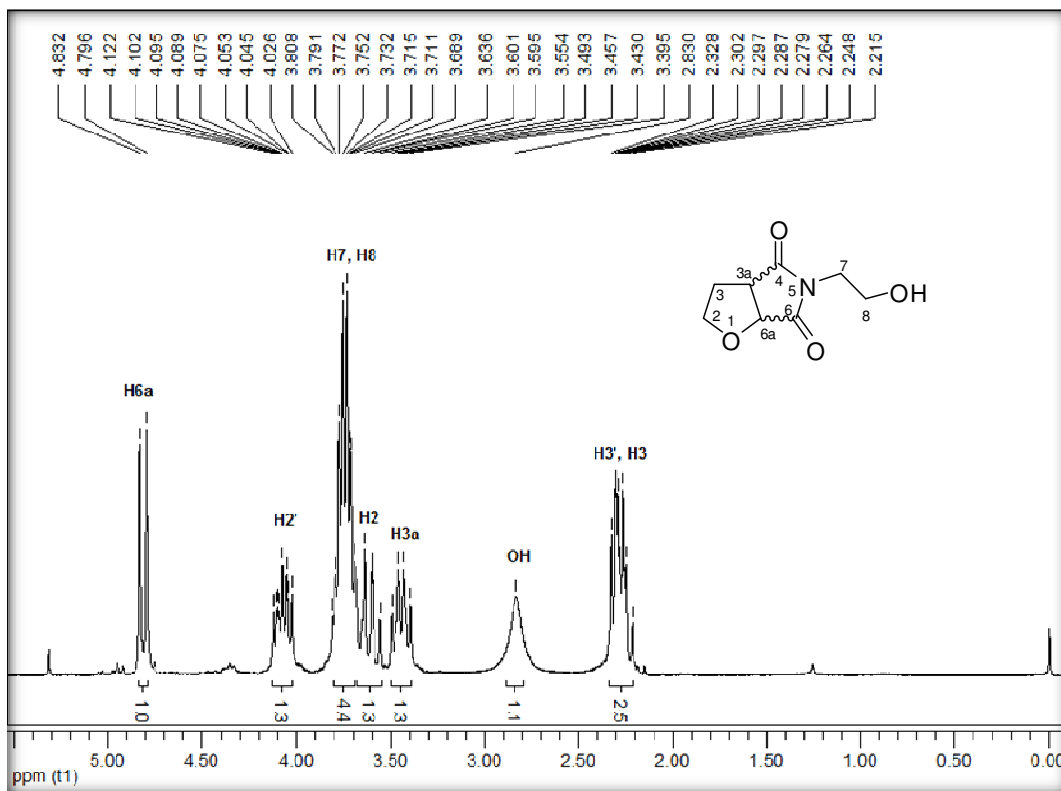


Figura 97 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25m** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

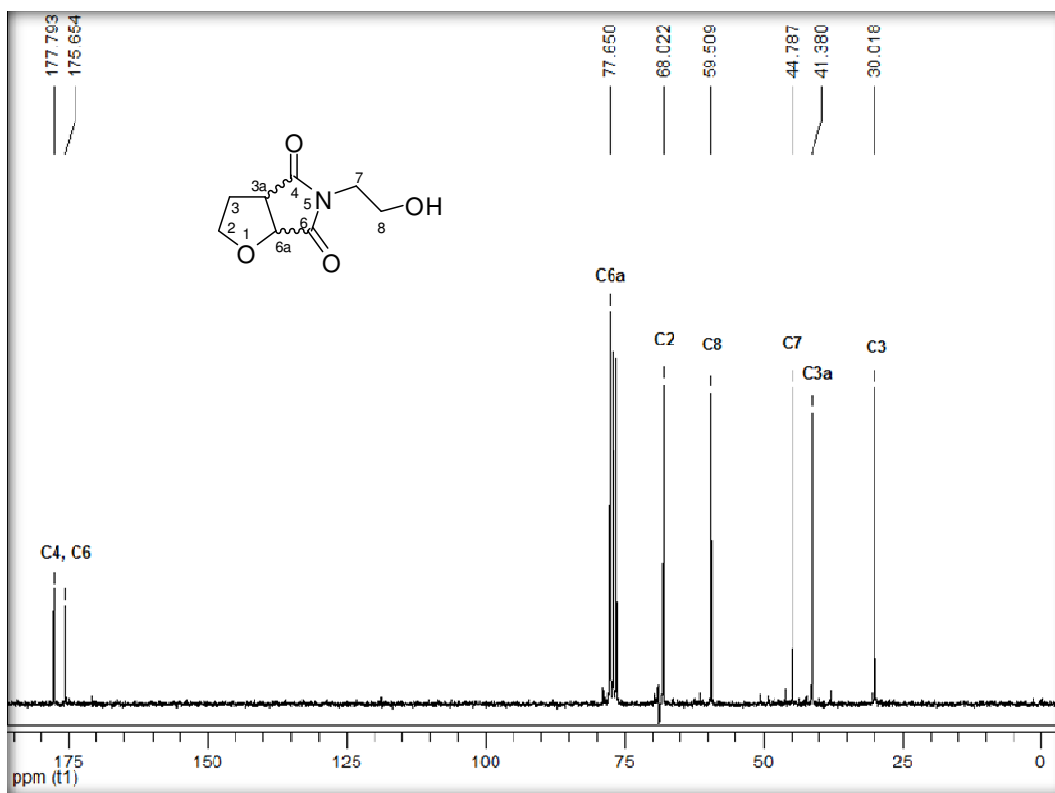


Figura 98 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25m** a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

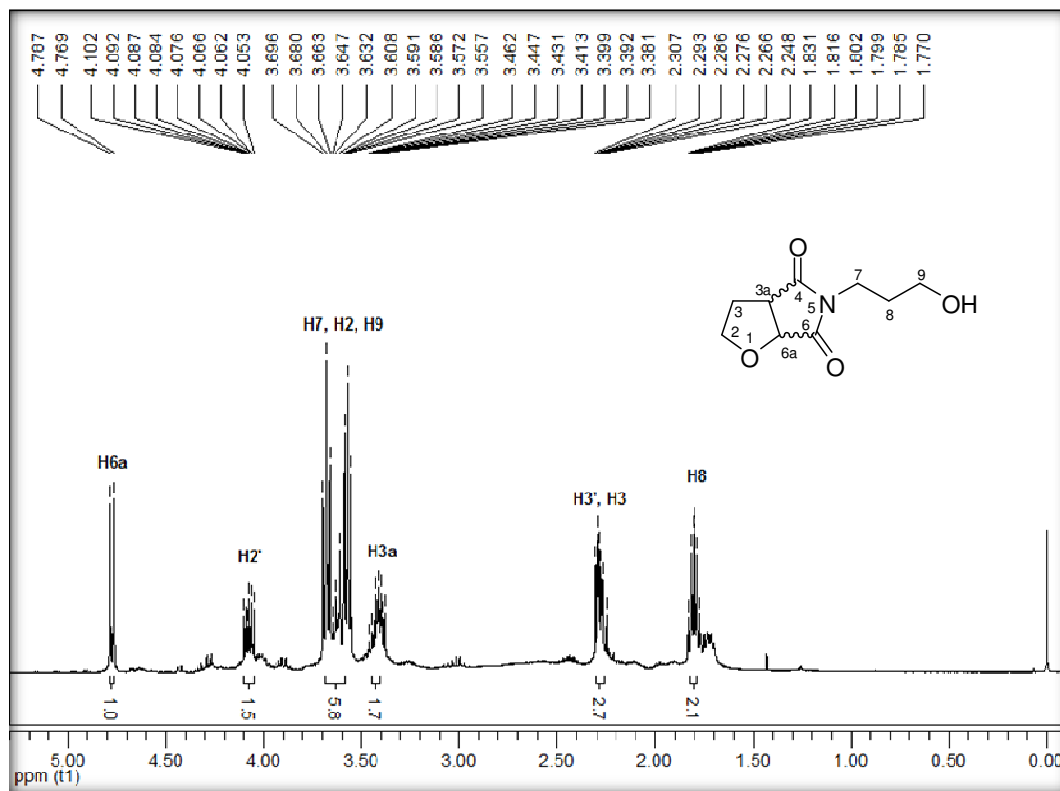


Figura 99 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25n** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

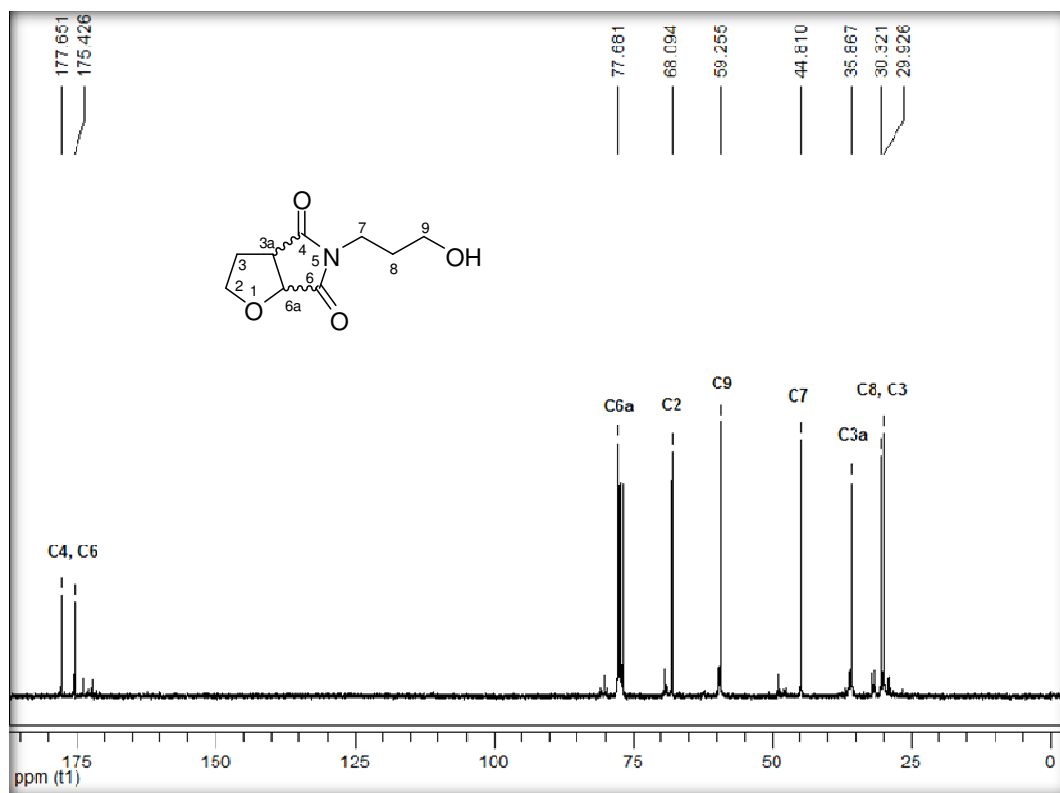


Figura 100 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25n** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

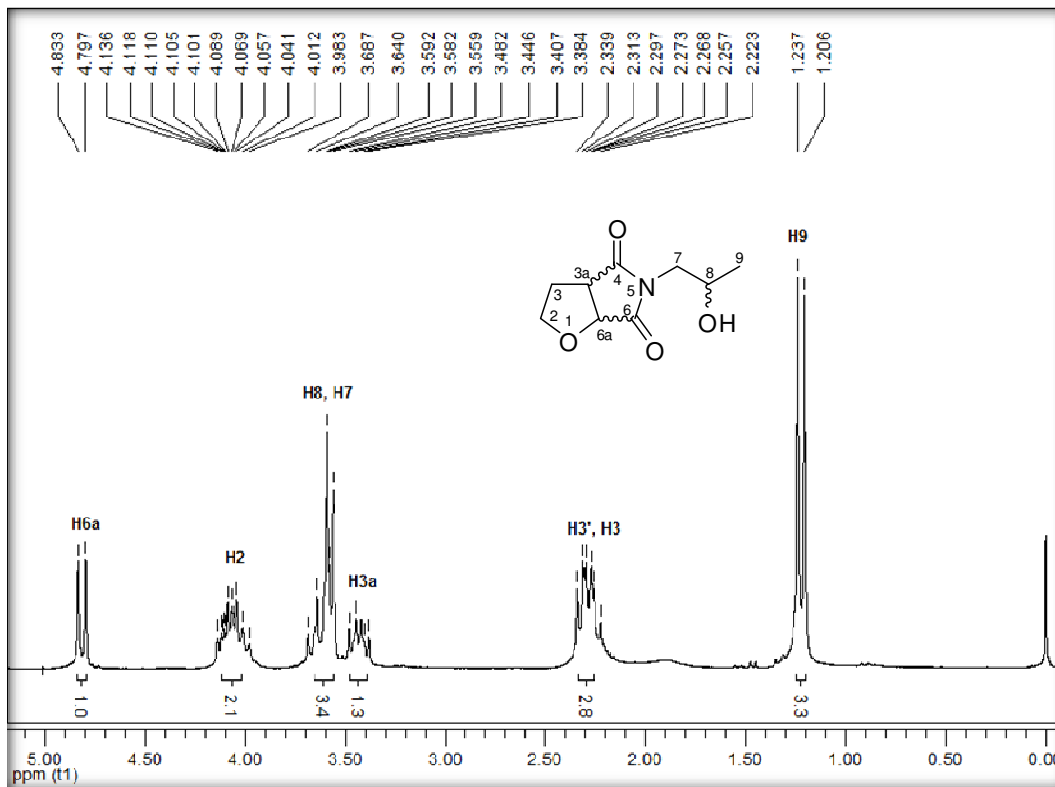


Figura 101 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **25o** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

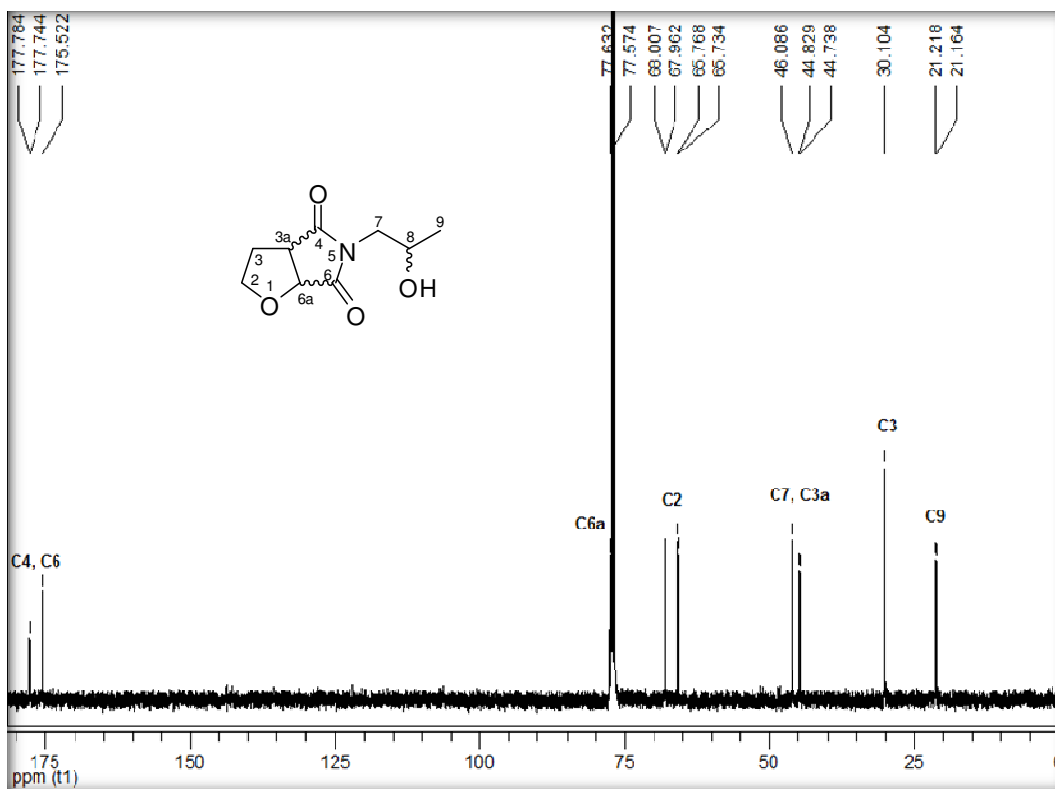


Figura 102 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **25o** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

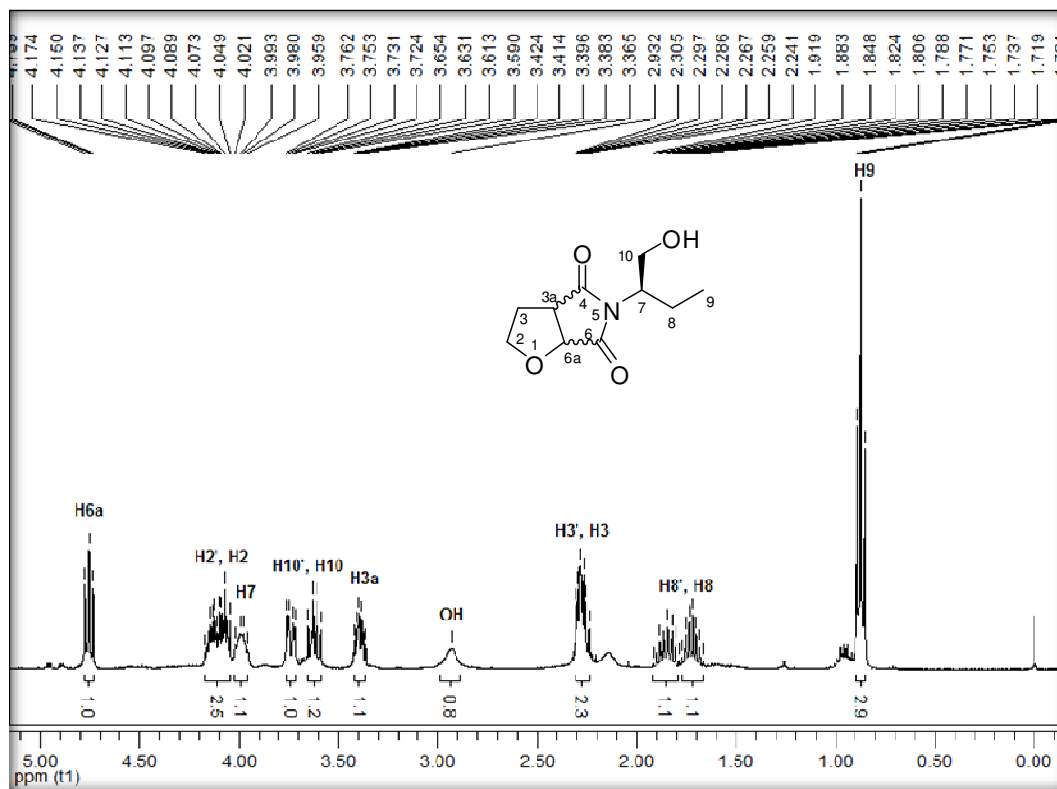


Figura 103 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25p** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

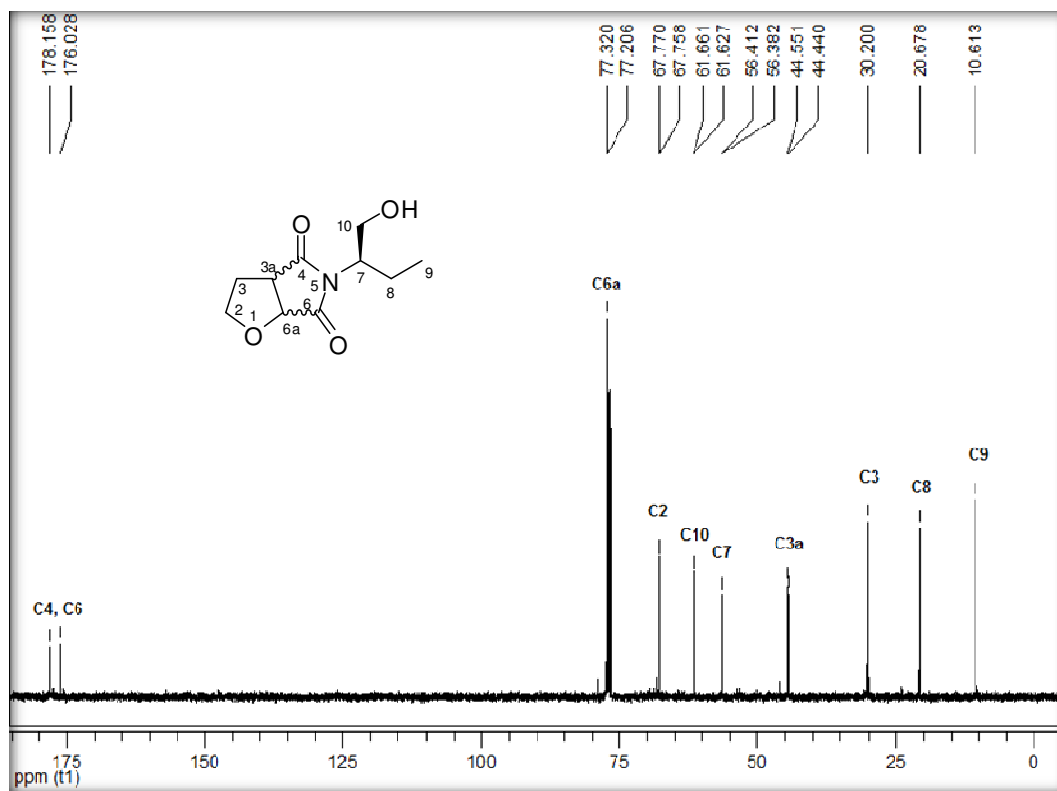


Figura 104 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **25p** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

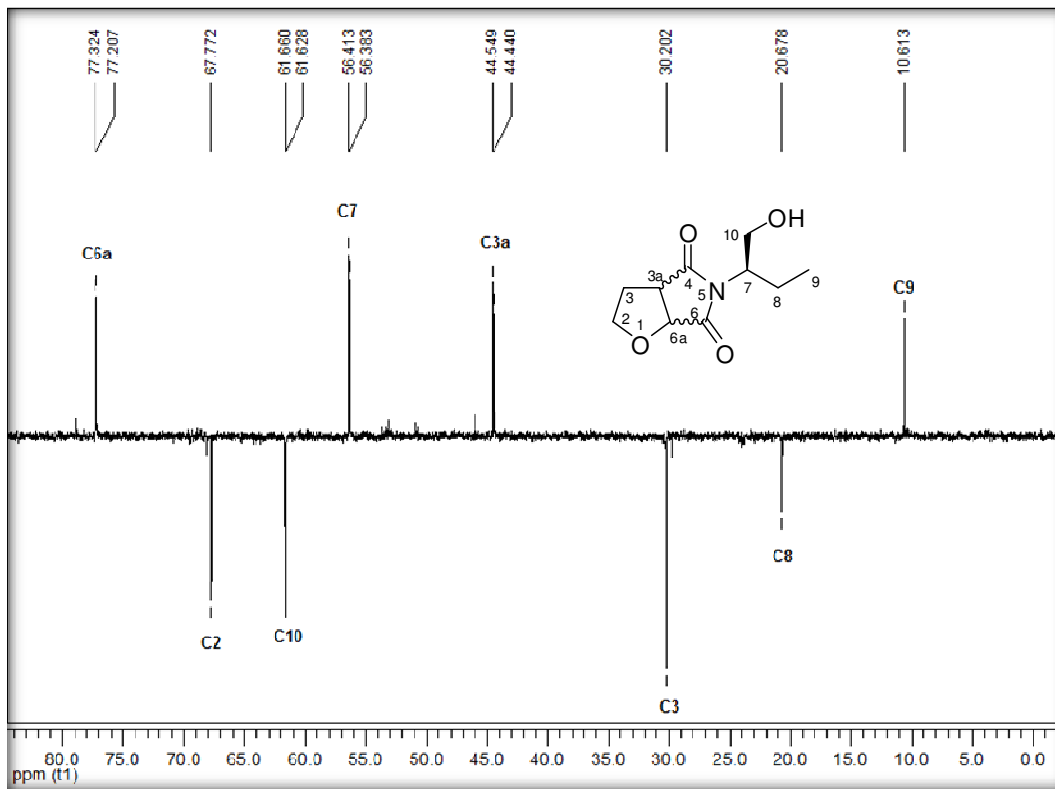


Figura 105 – Espectro de RMN DEPT 135 do composto **25p** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.



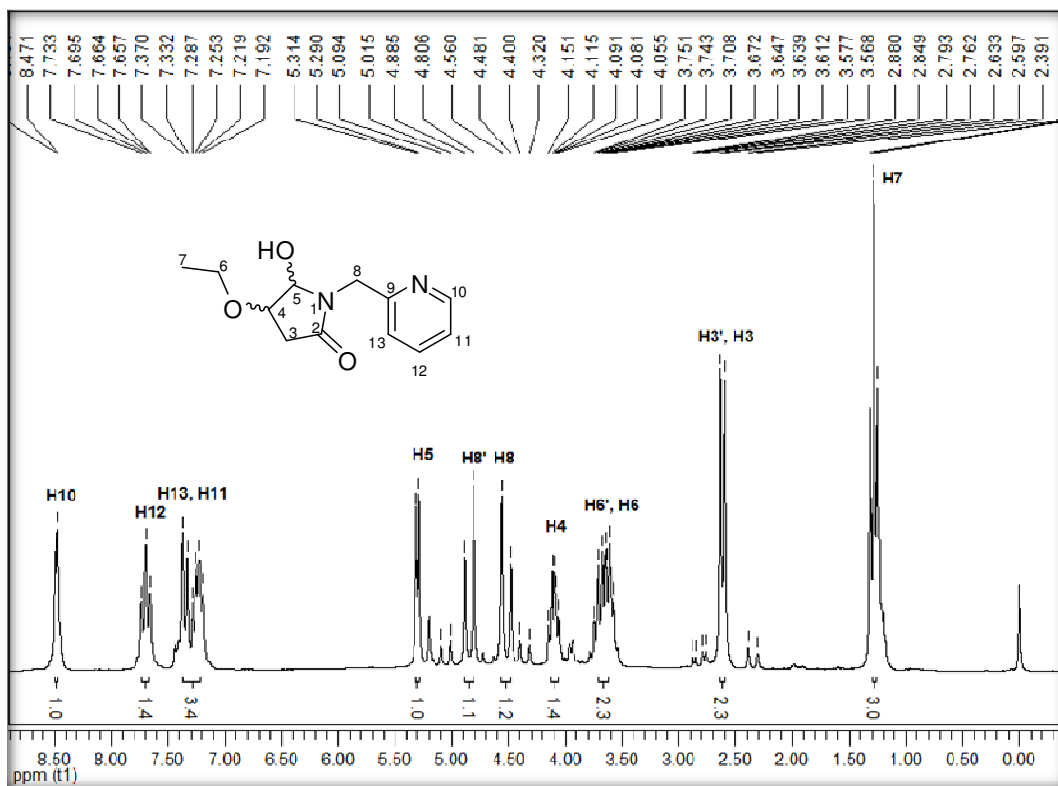


Figura 106 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 26a a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

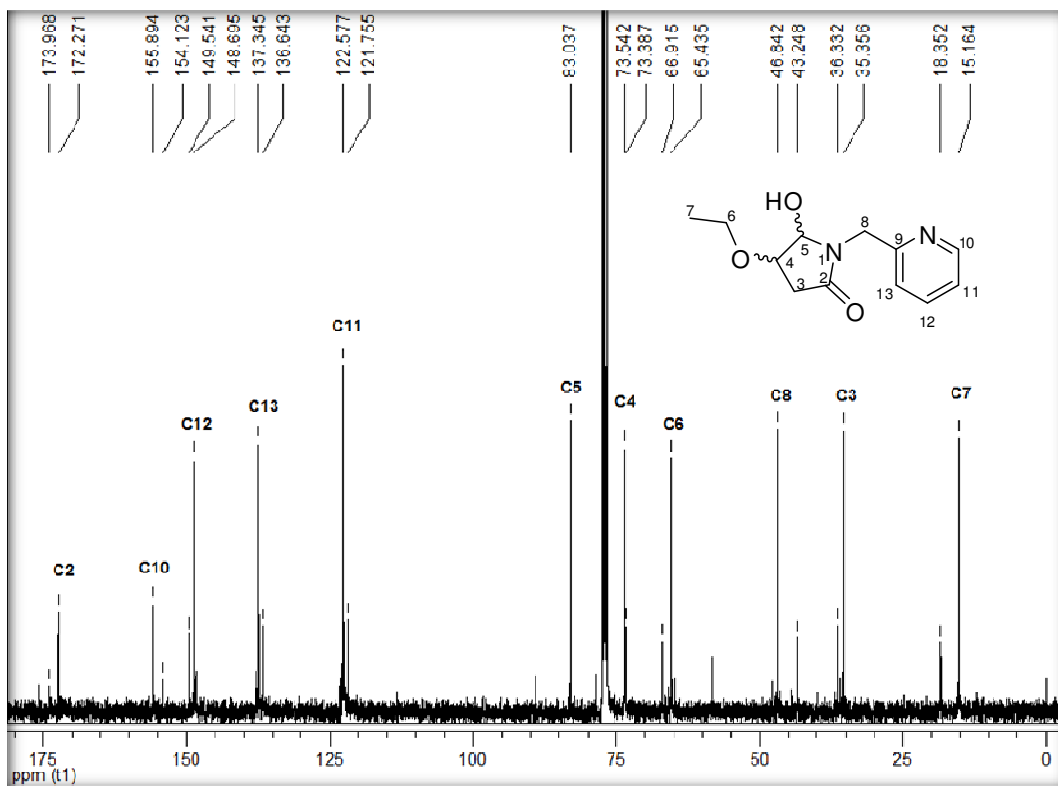


Figura 107 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 26a a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

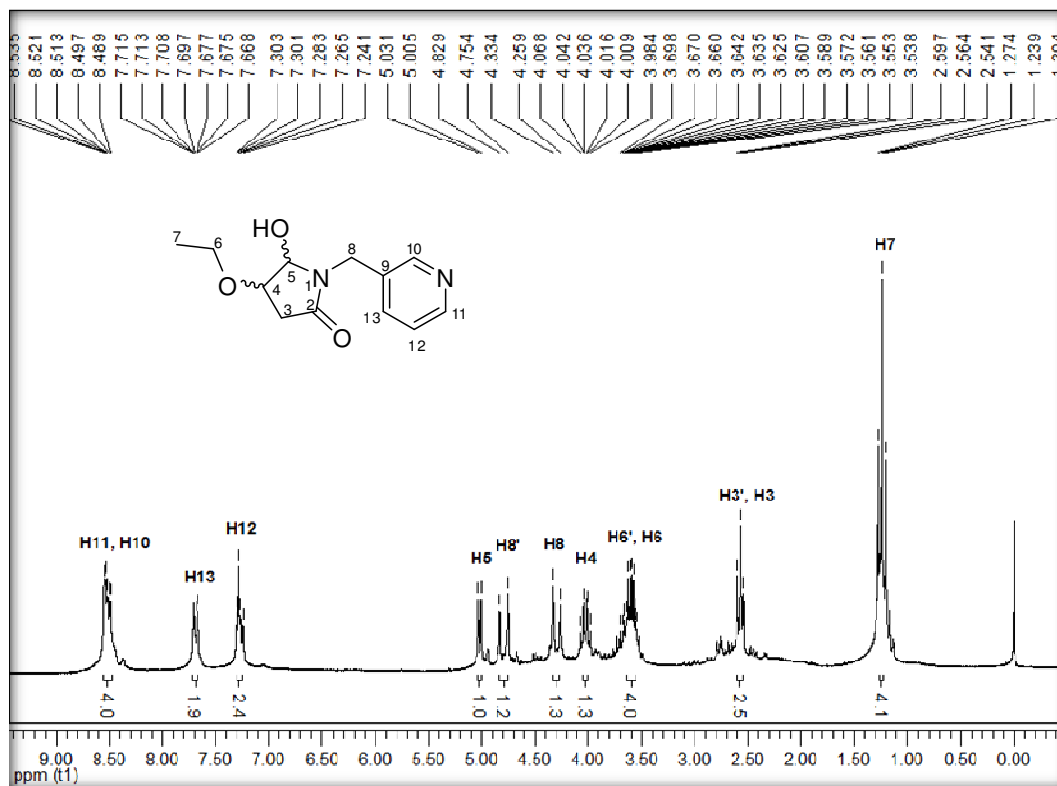


Figura 108 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26b** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

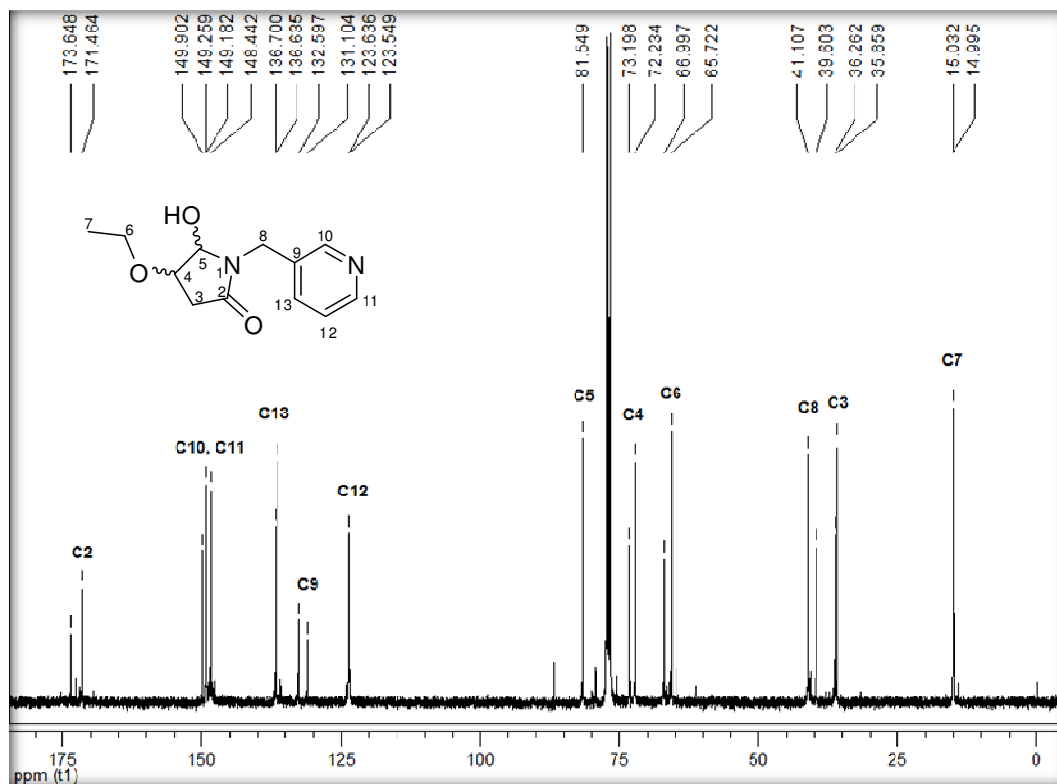


Figura 109 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26b** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

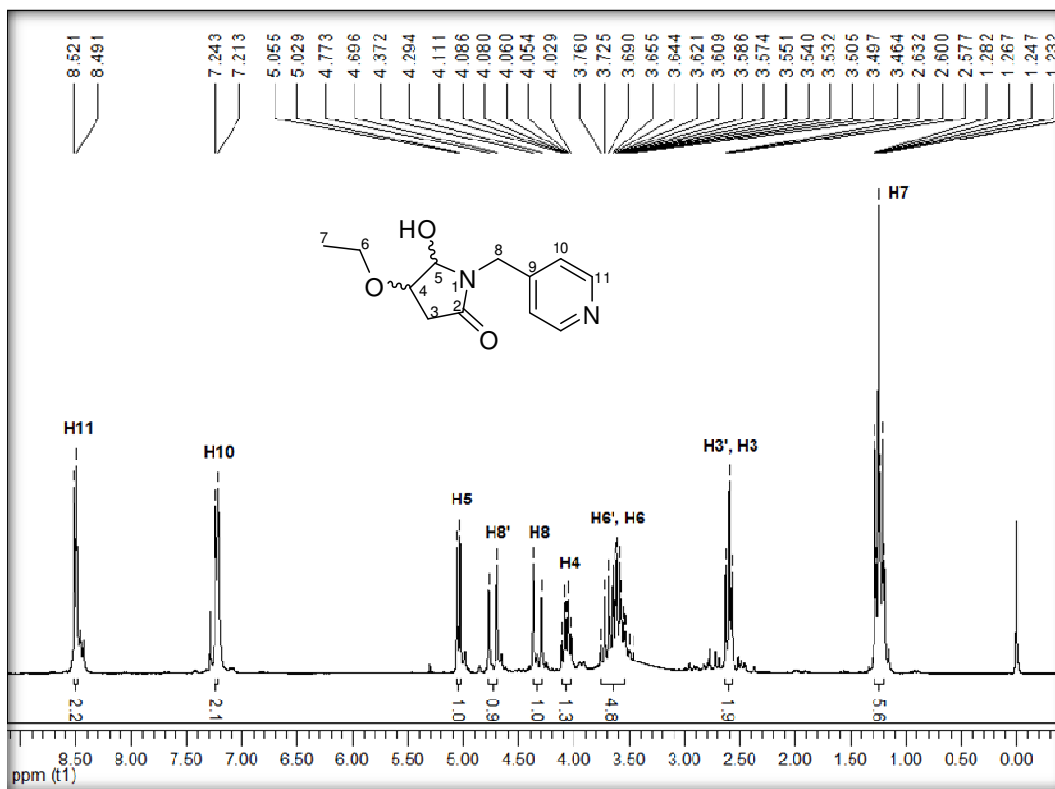


Figura 110 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26c** a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

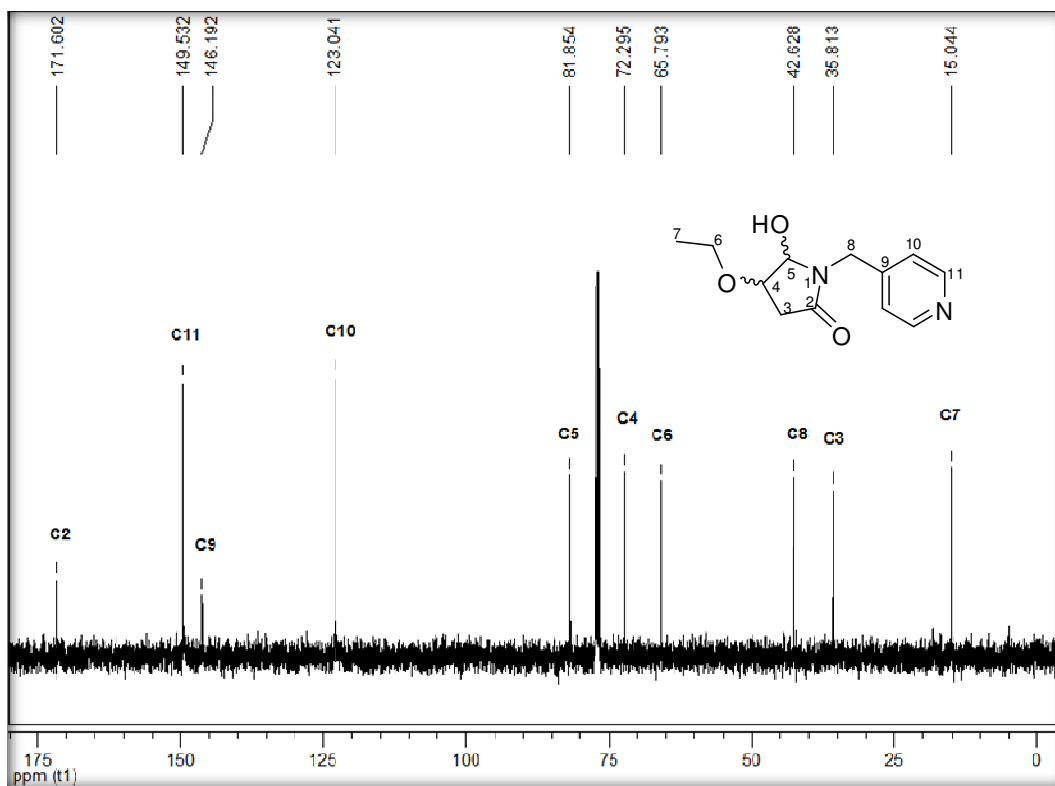


Figura 111 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26c** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

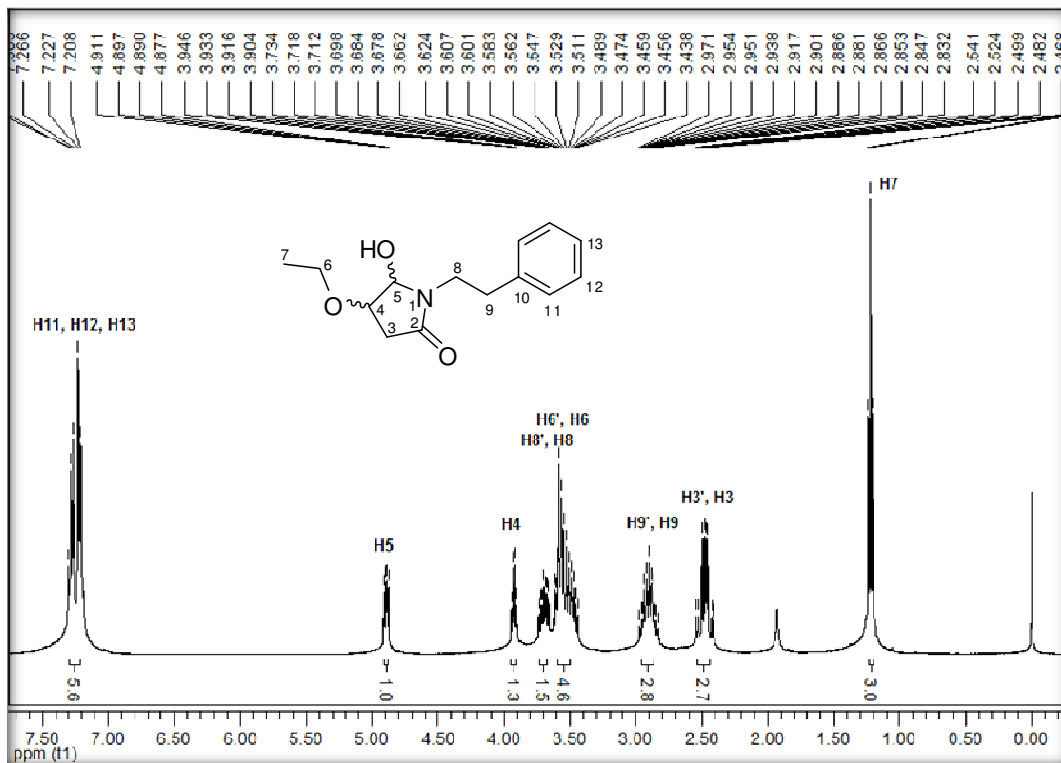


Figura 112 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26e** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

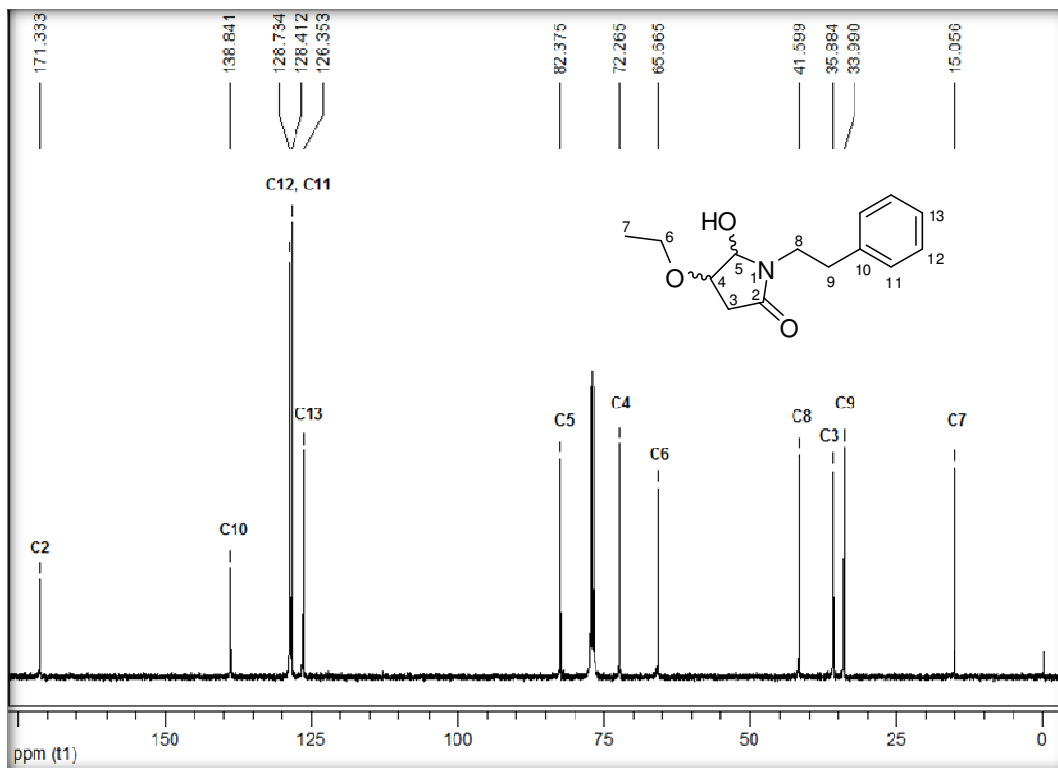


Figura 113 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26e** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

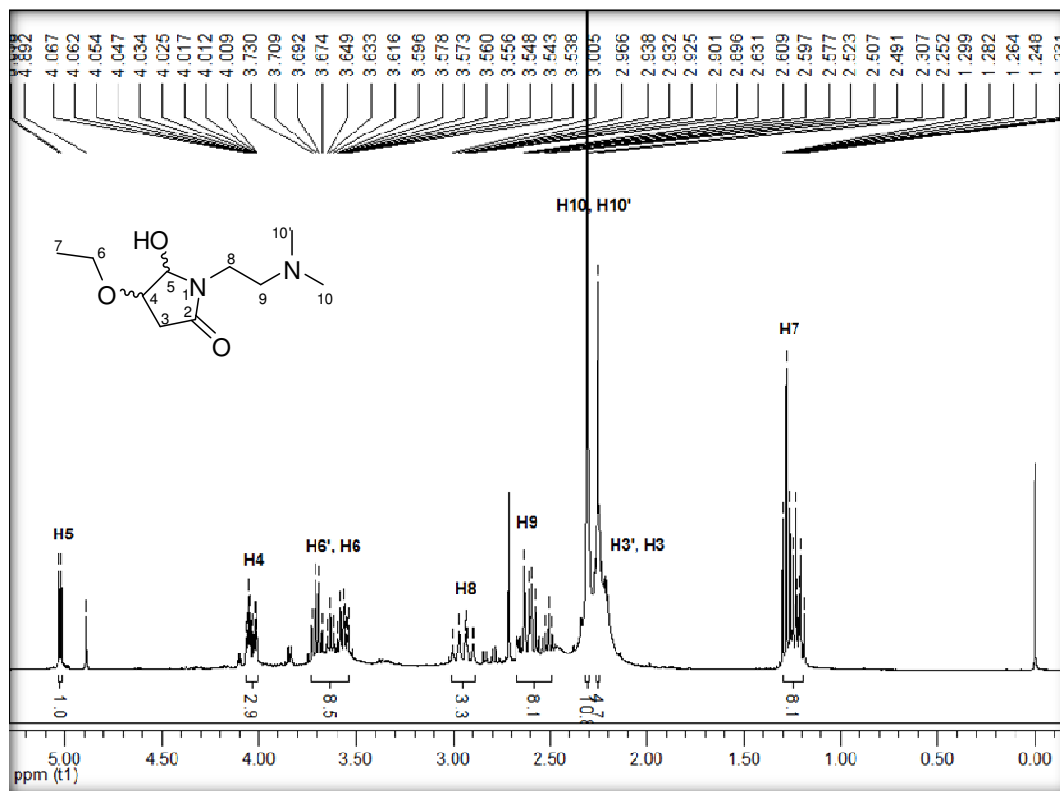


Figura 114 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26f** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

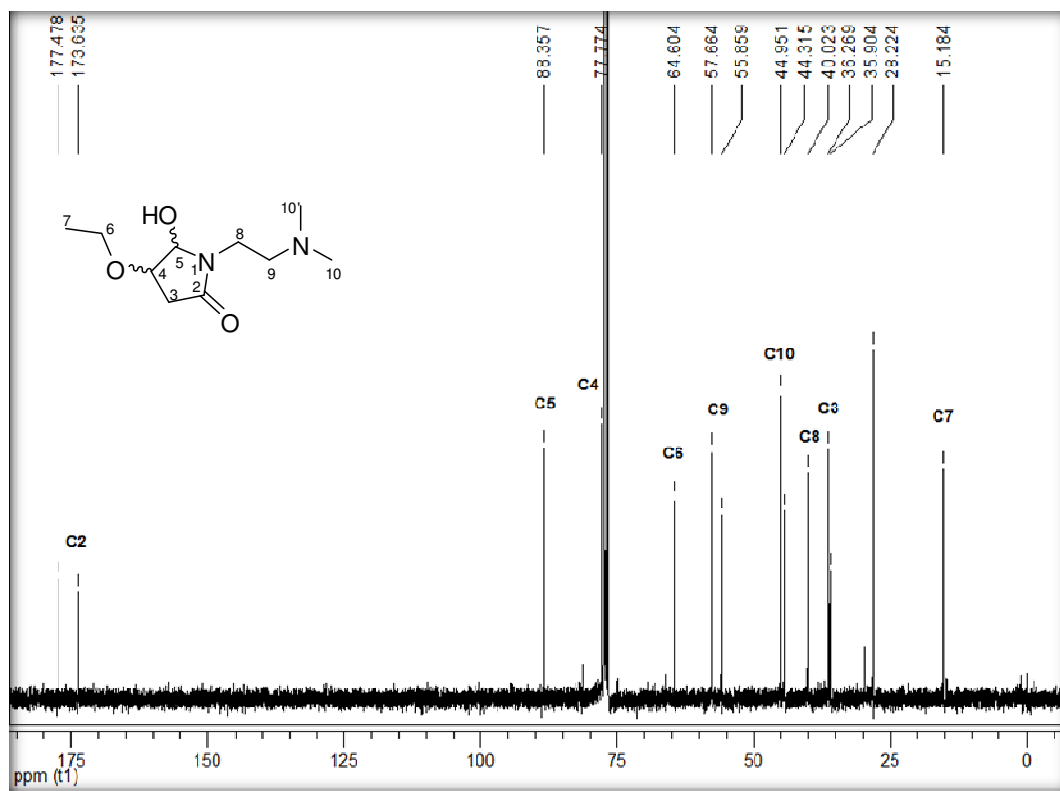


Figura 115 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26f** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

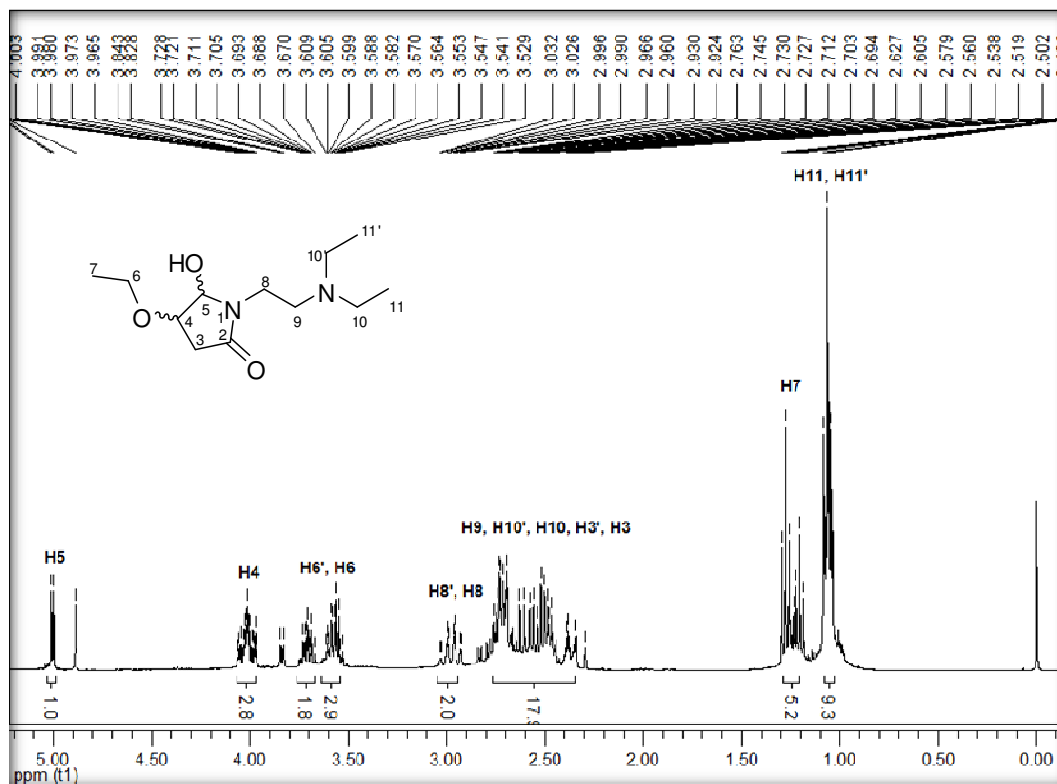


Figura 116 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26g** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

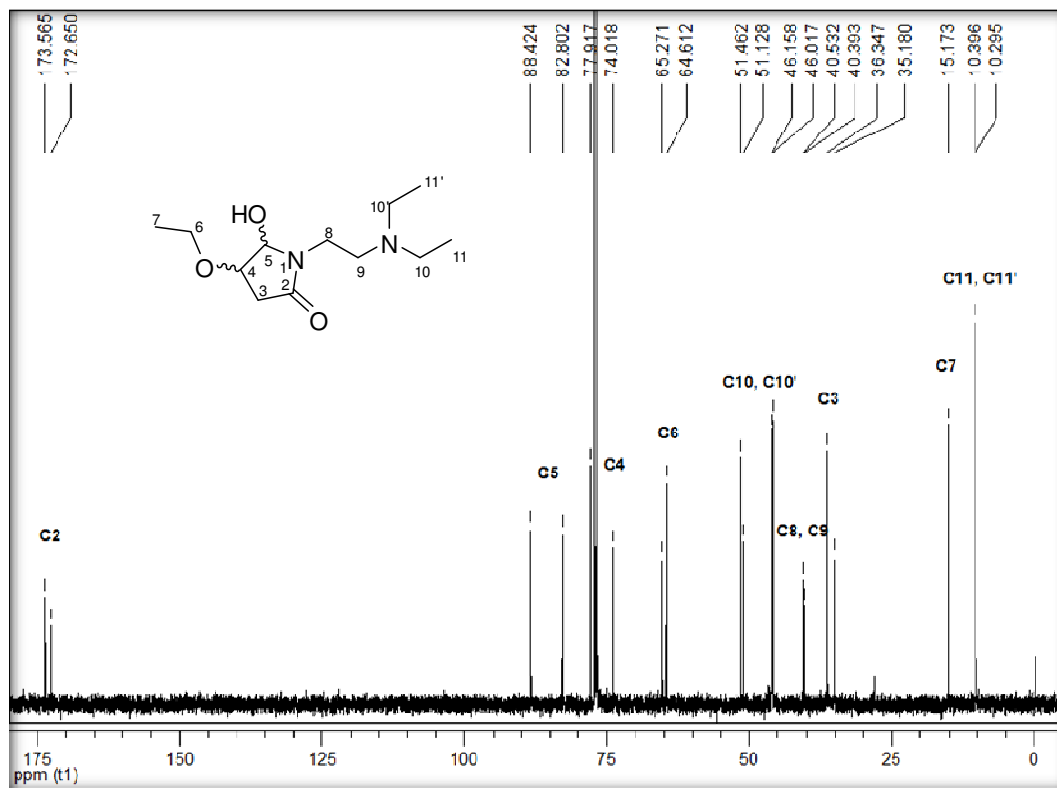


Figura 117 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26g** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

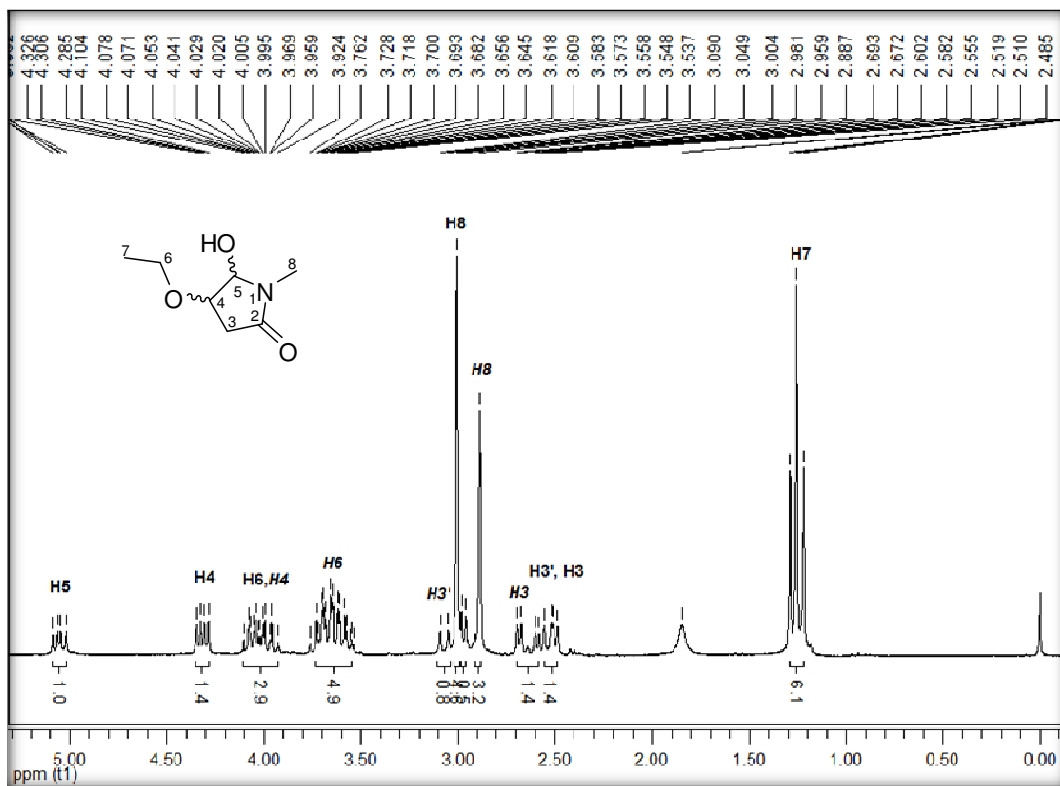


Figura 118 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **26h** a 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

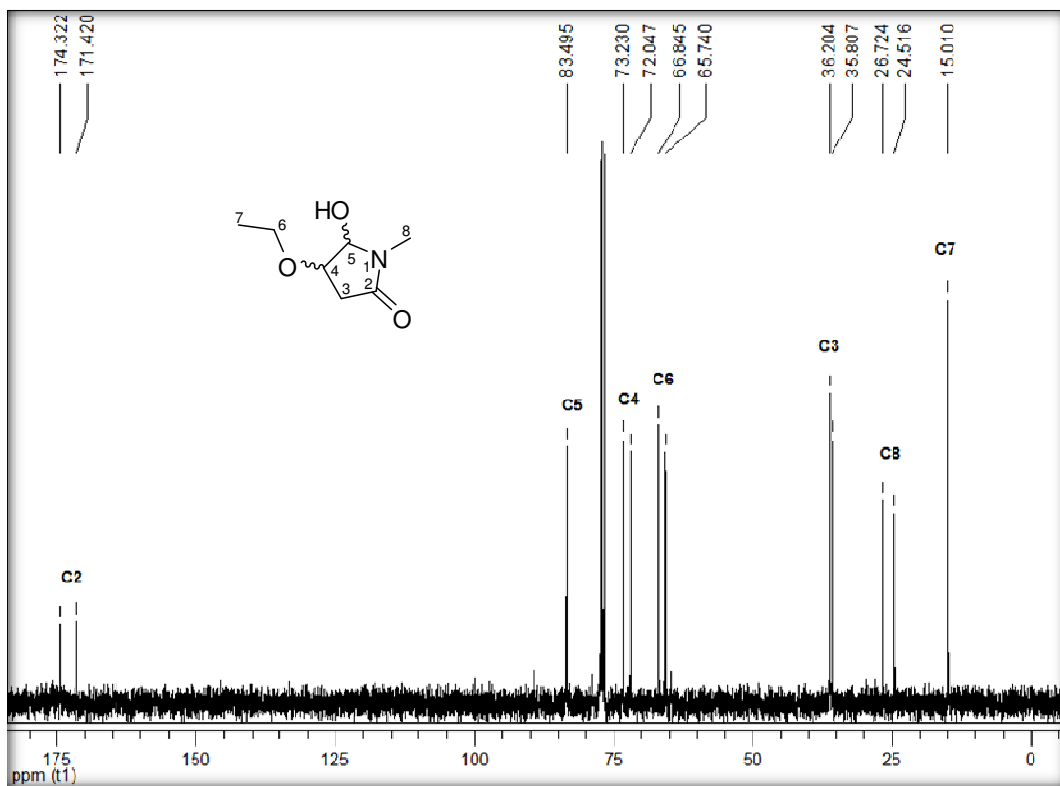


Figura 119 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **26h** a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

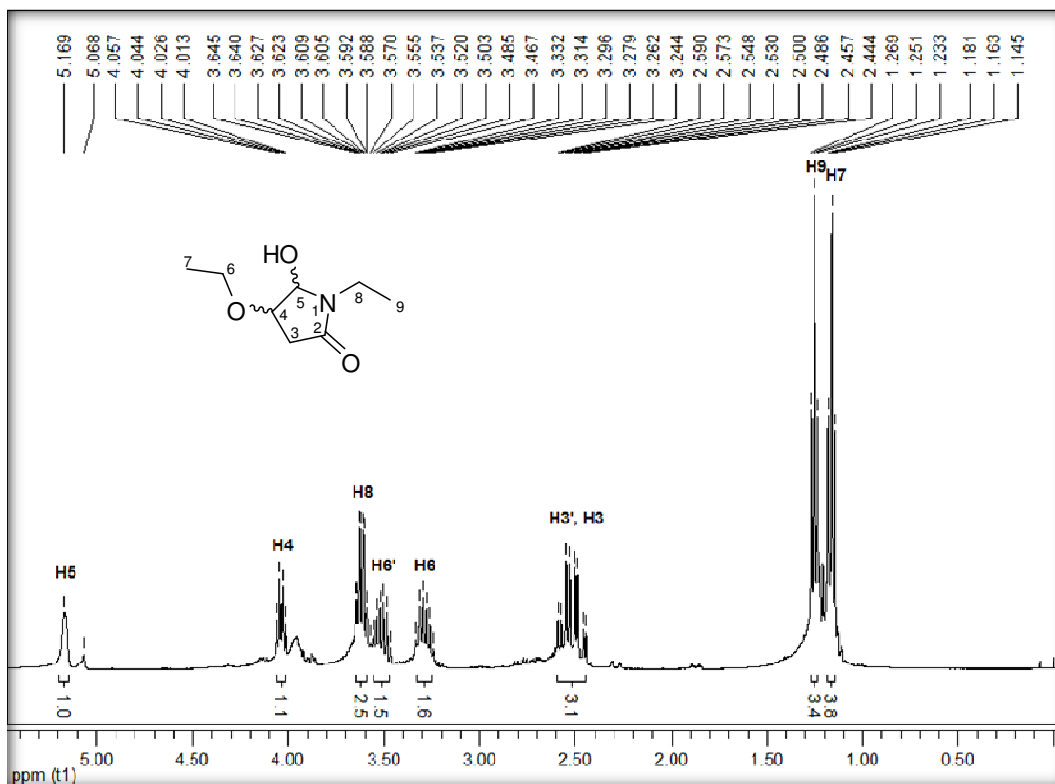


Figura 120 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 26i a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

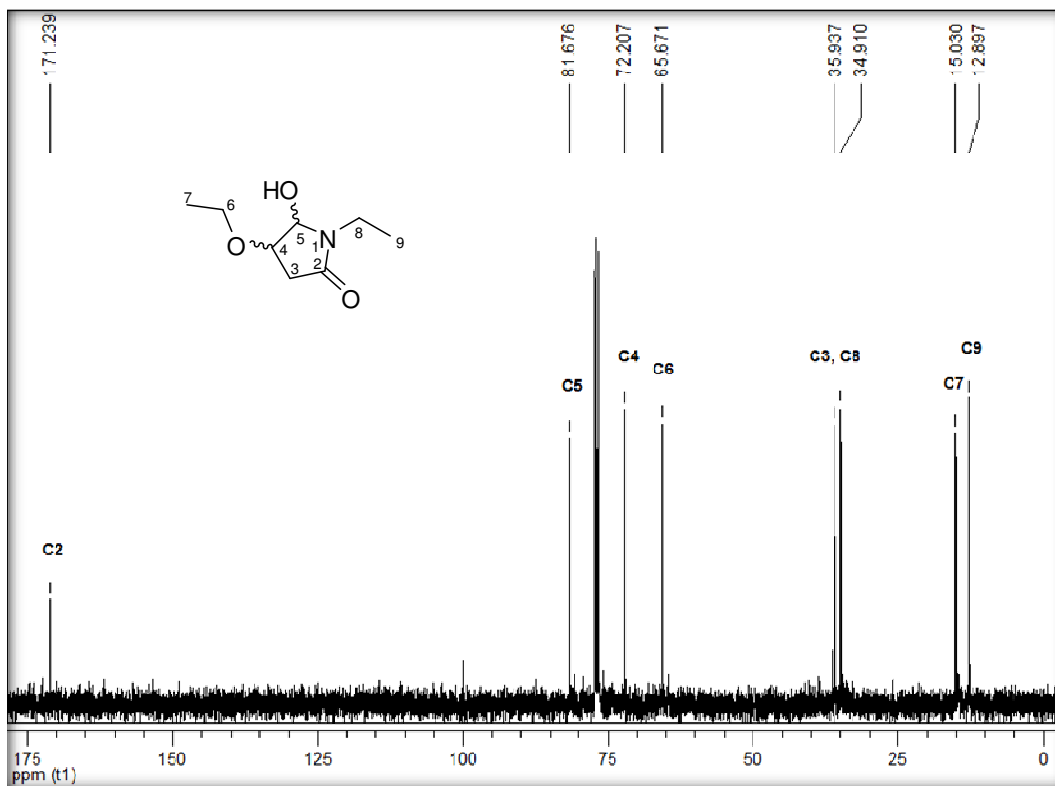


Figura 121 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 26i a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .



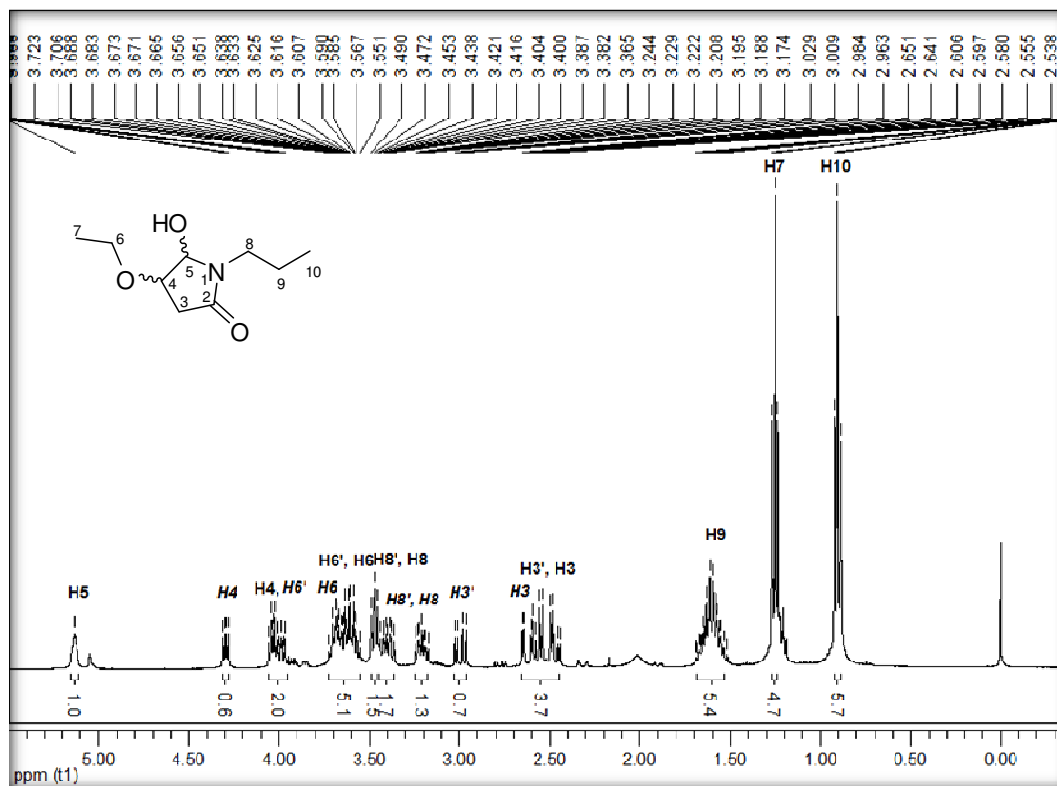


Figura 122 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 26j a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

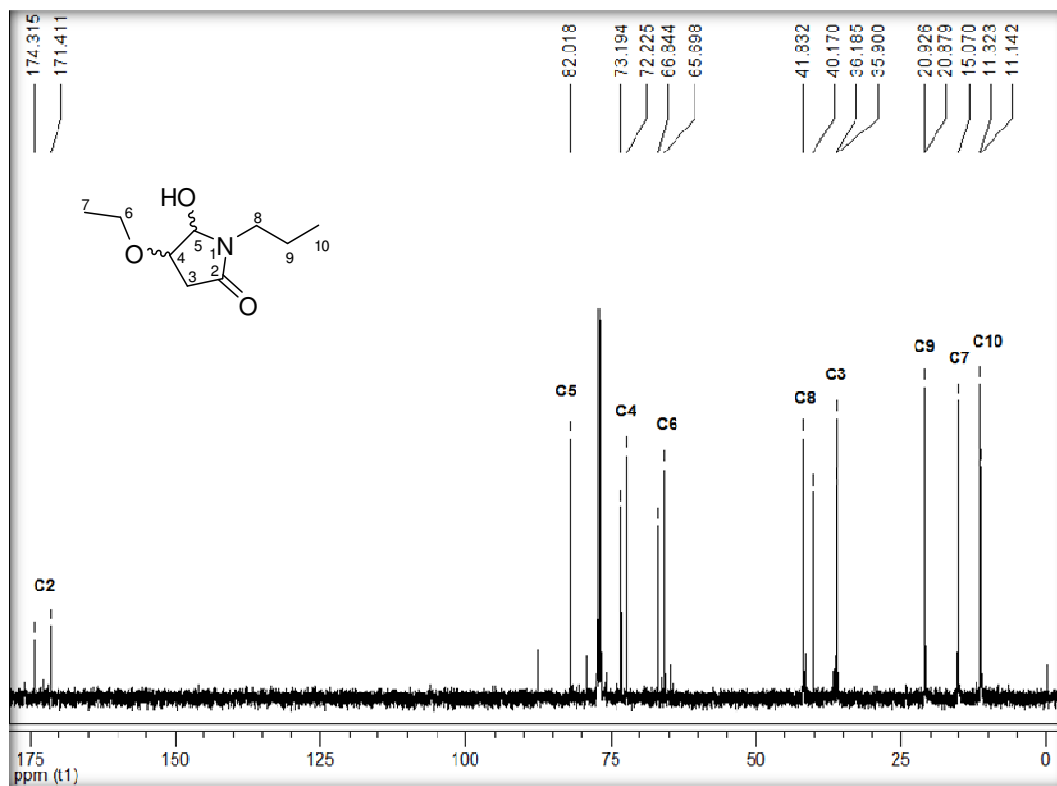


Figura 123 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 26j a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

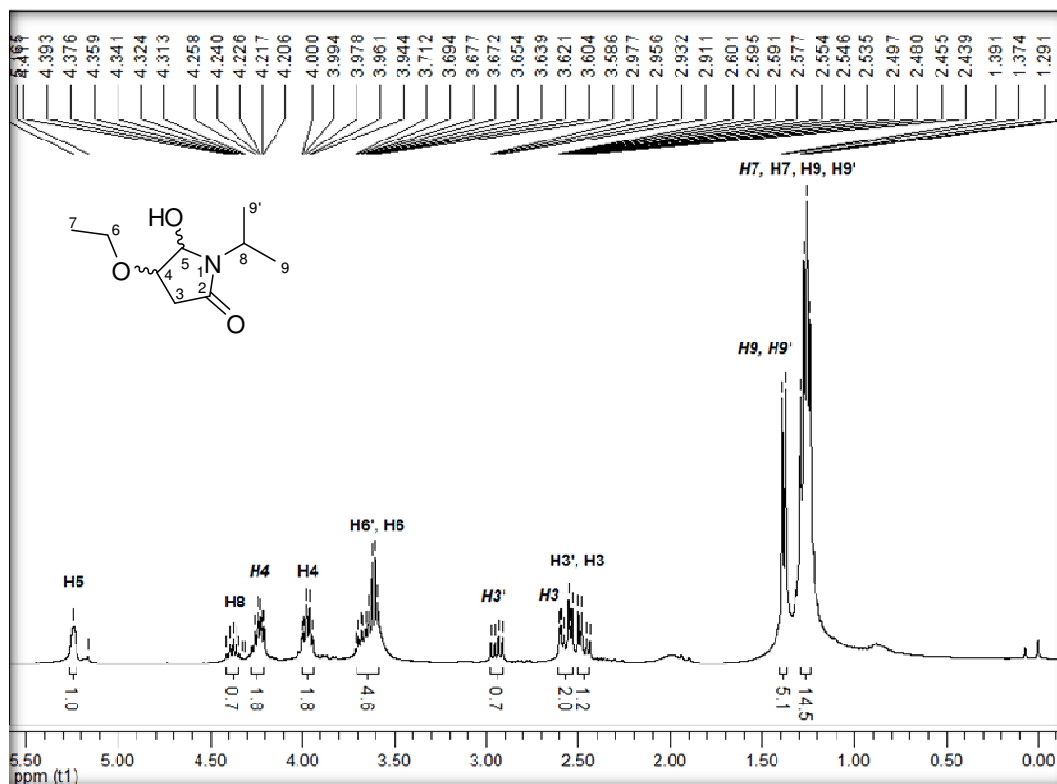


Figura 124 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26k** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

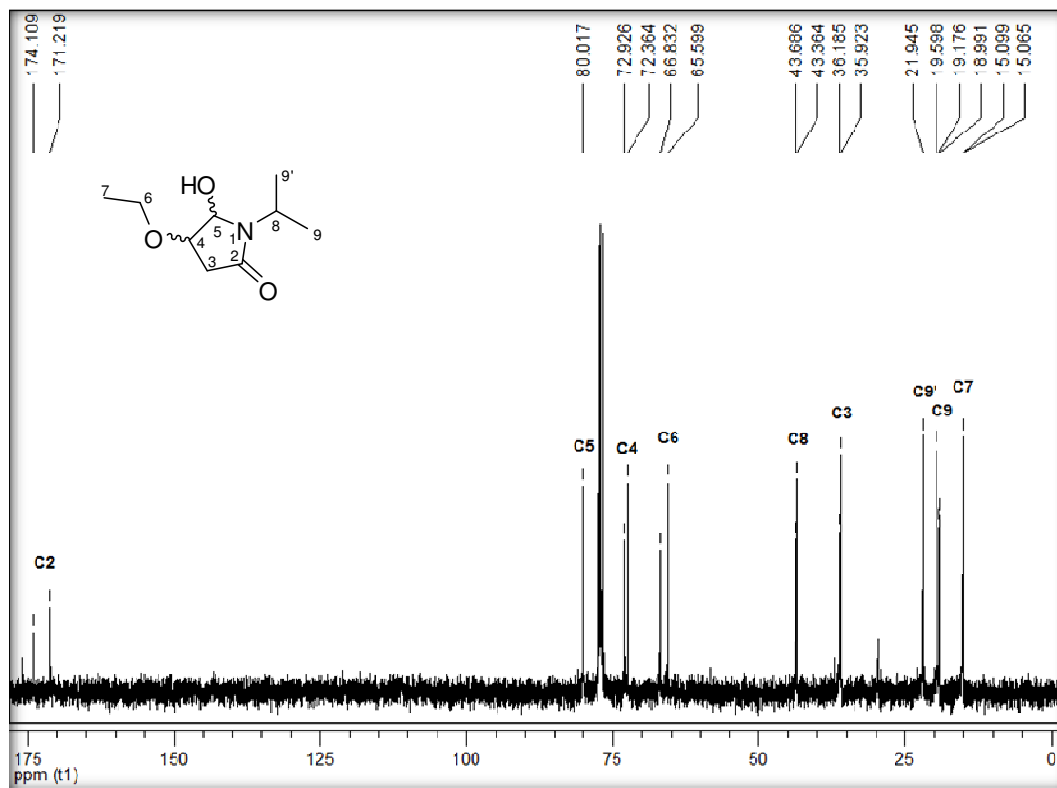


Figura 125 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26k** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

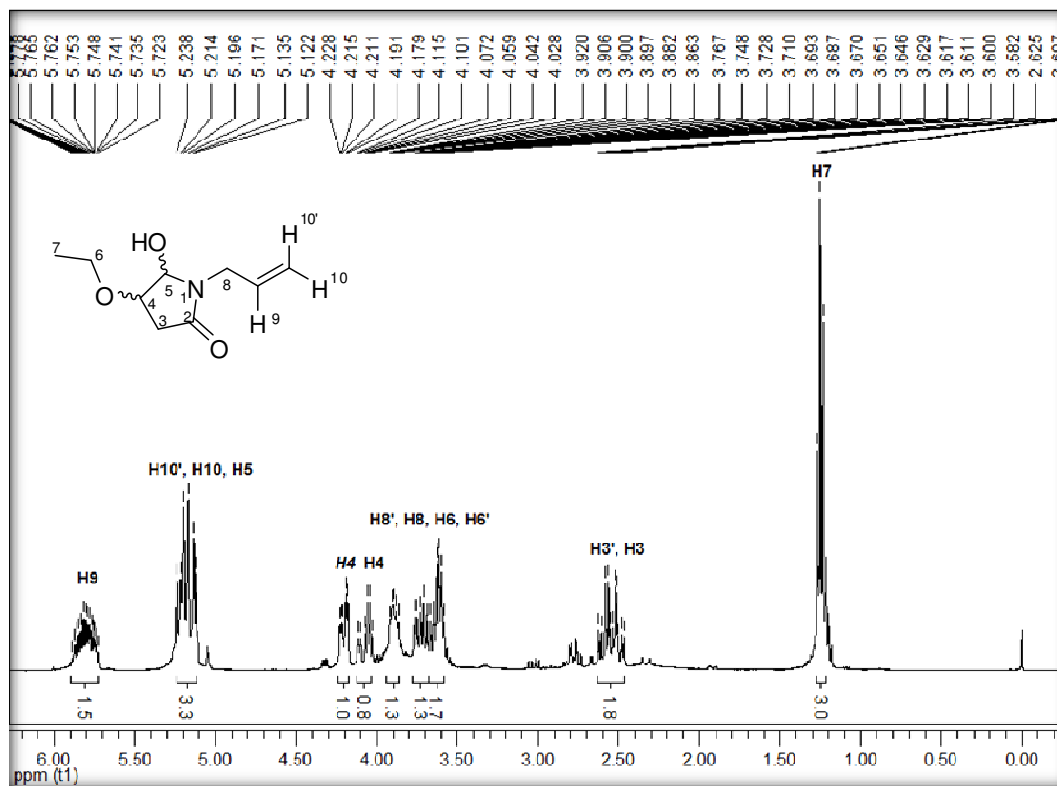


Figura 126 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26I** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

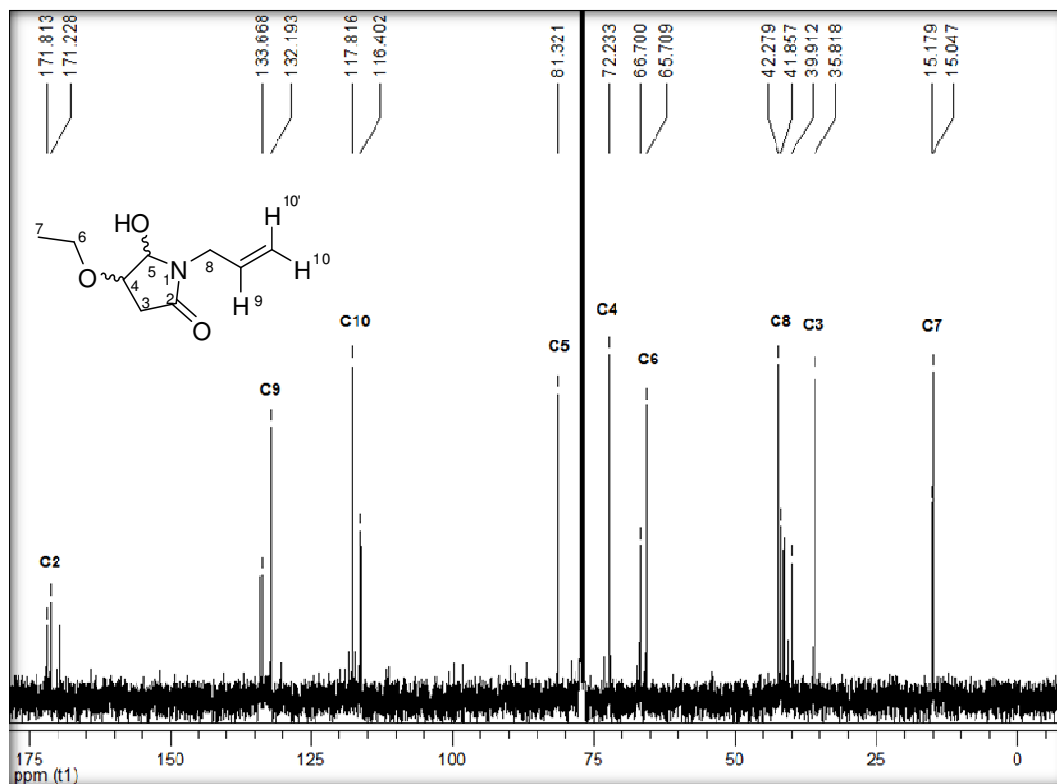


Figura 127 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26I** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

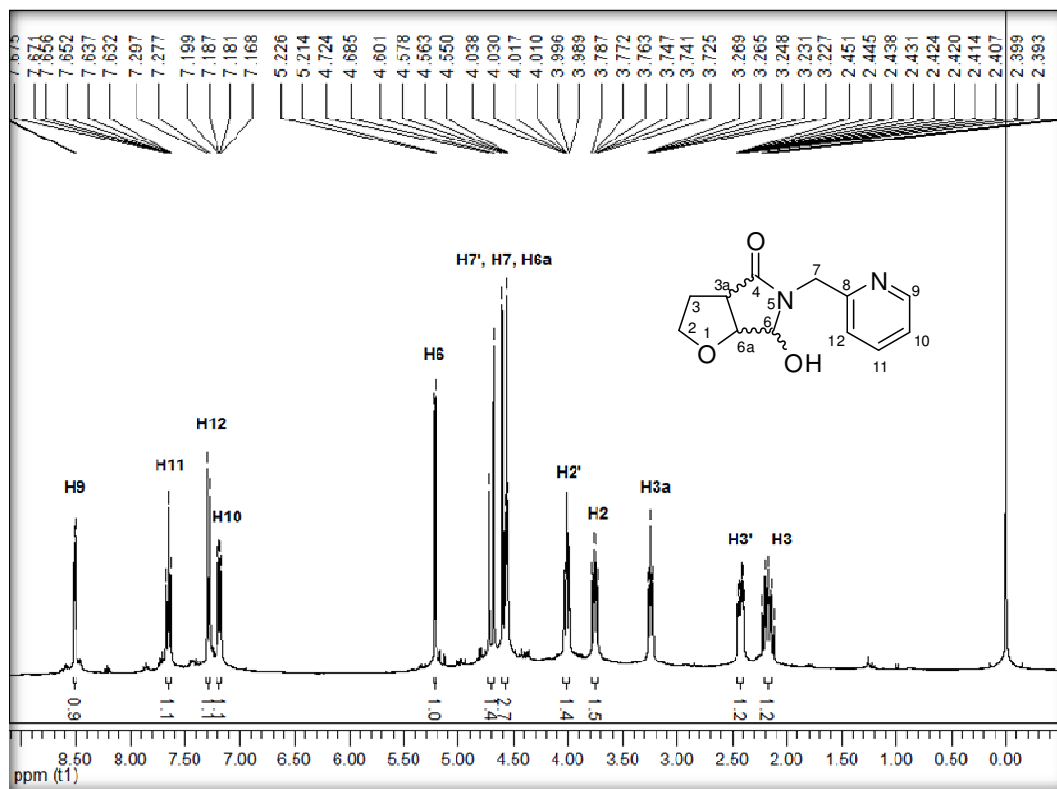


Figura 128 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27a** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

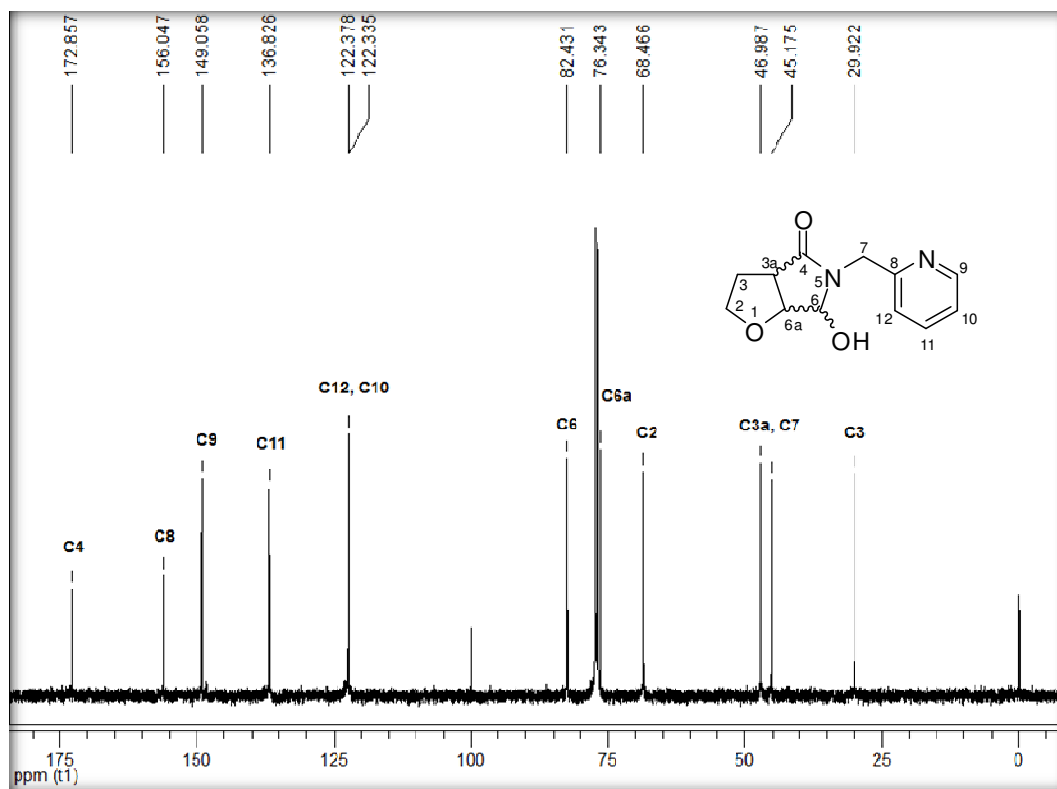


Figura 129 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27a** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

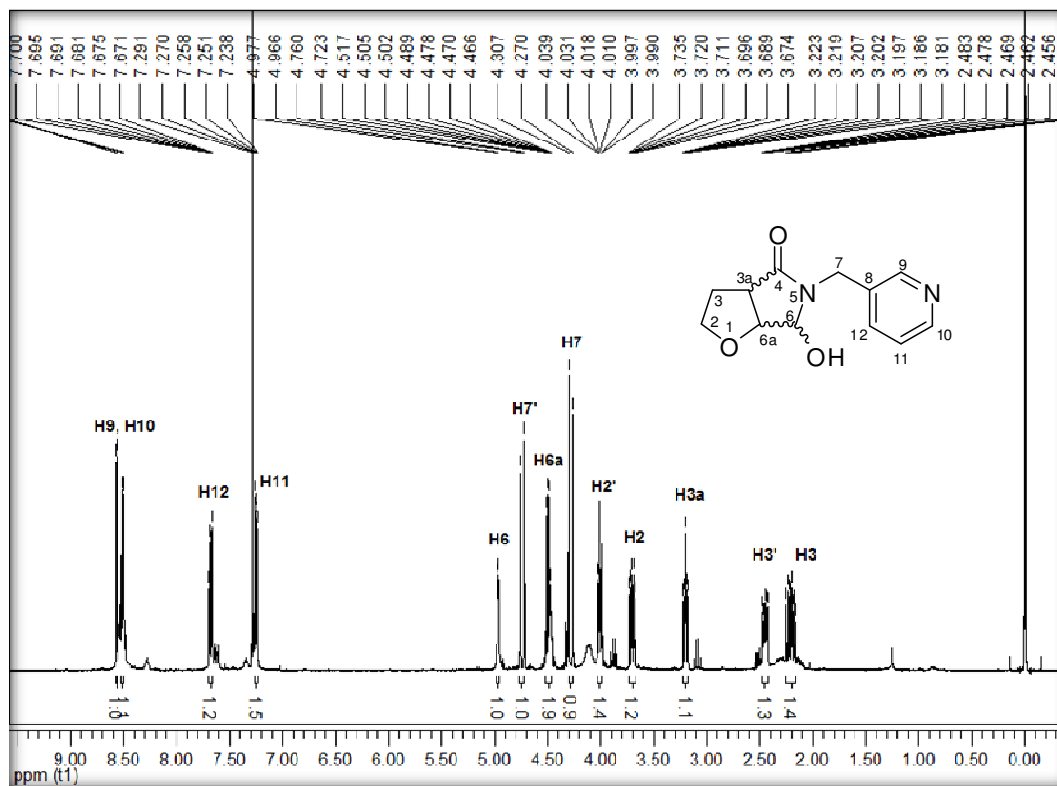


Figura 130 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27b** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

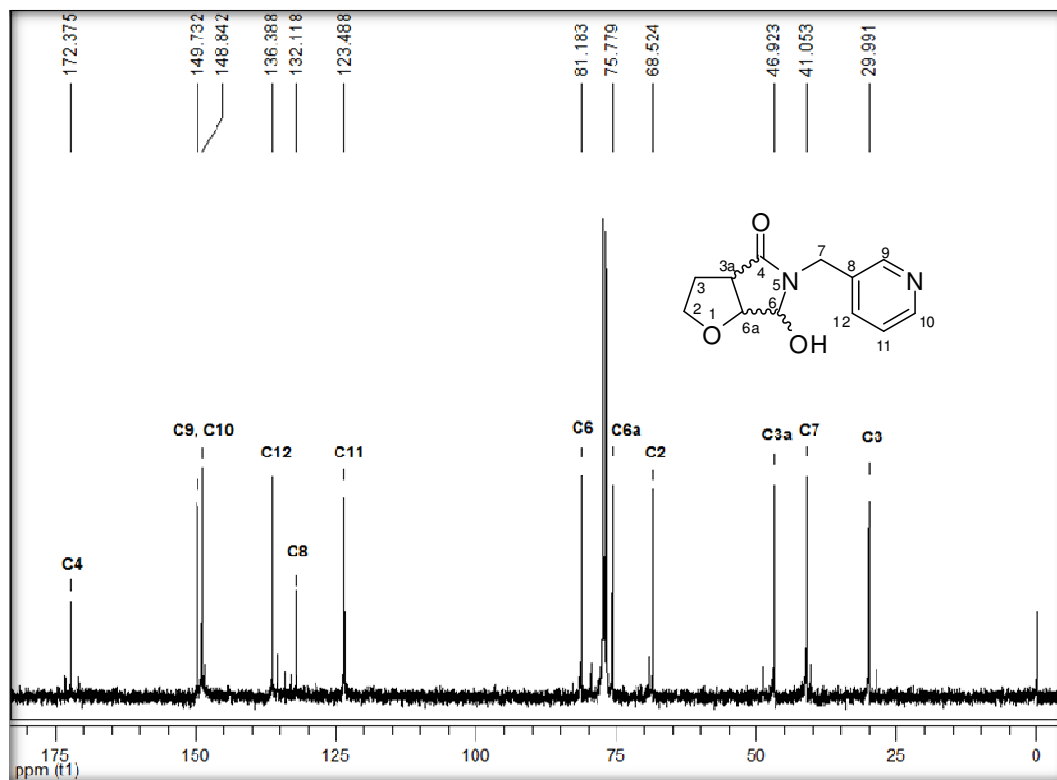


Figura 131 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27b** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

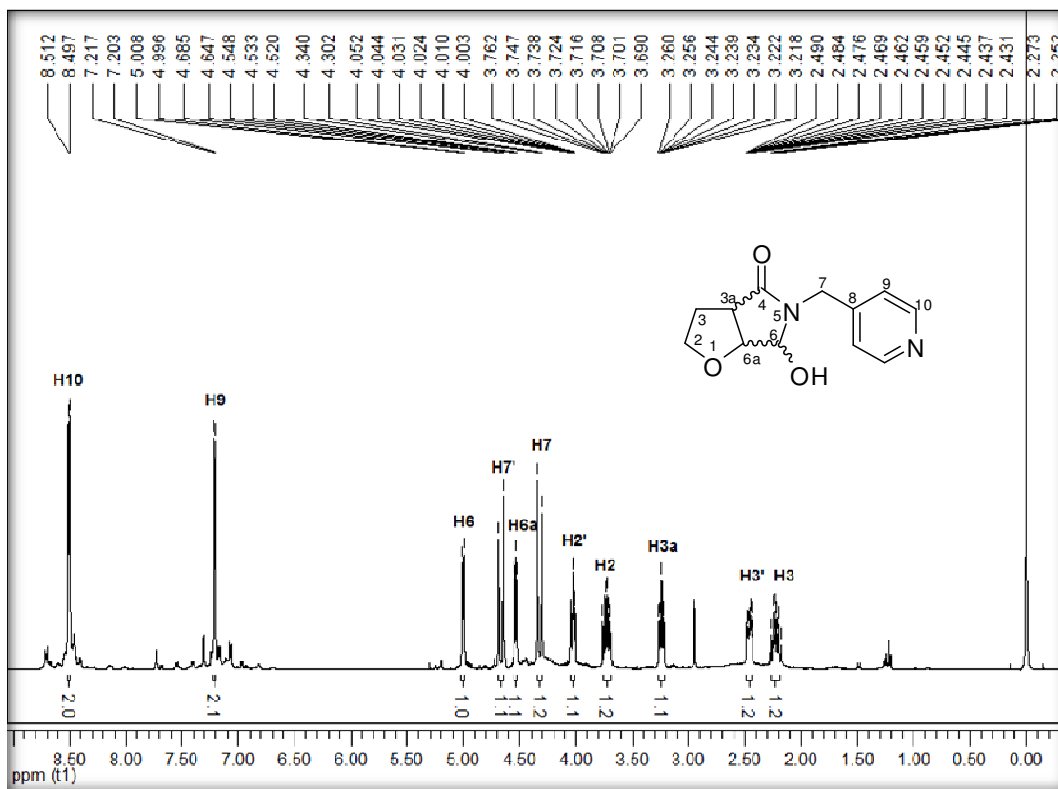


Figura 132 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27c** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

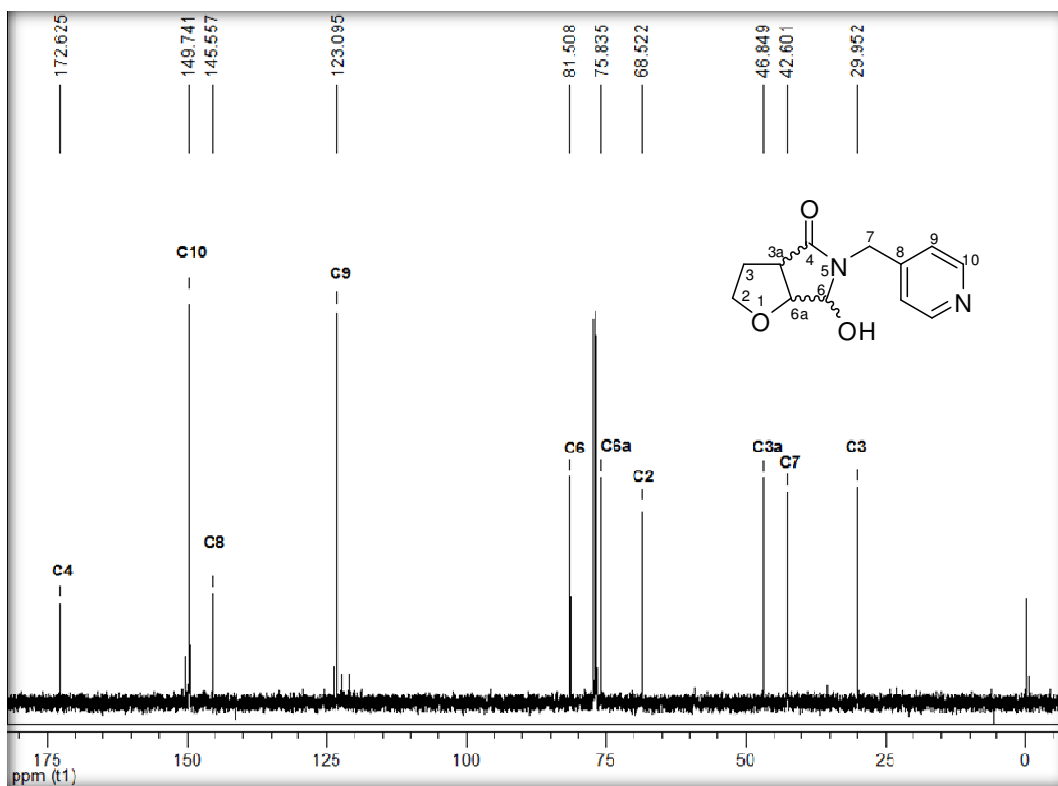


Figura 133 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27c** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

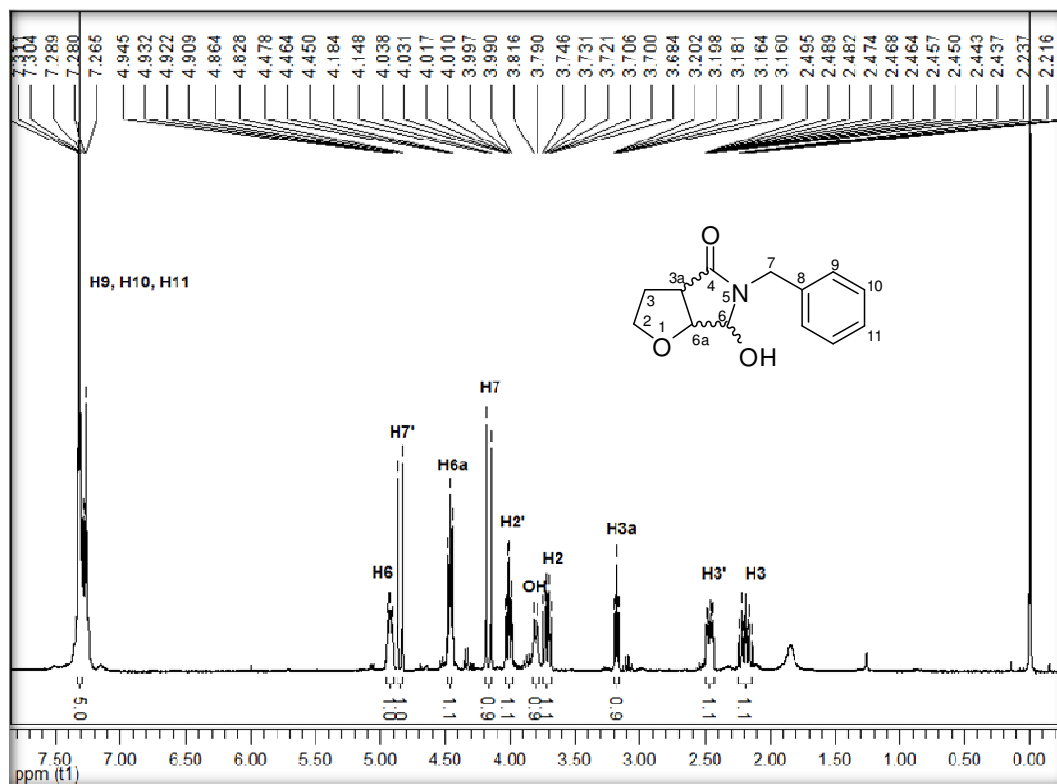


Figura 134 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27d** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

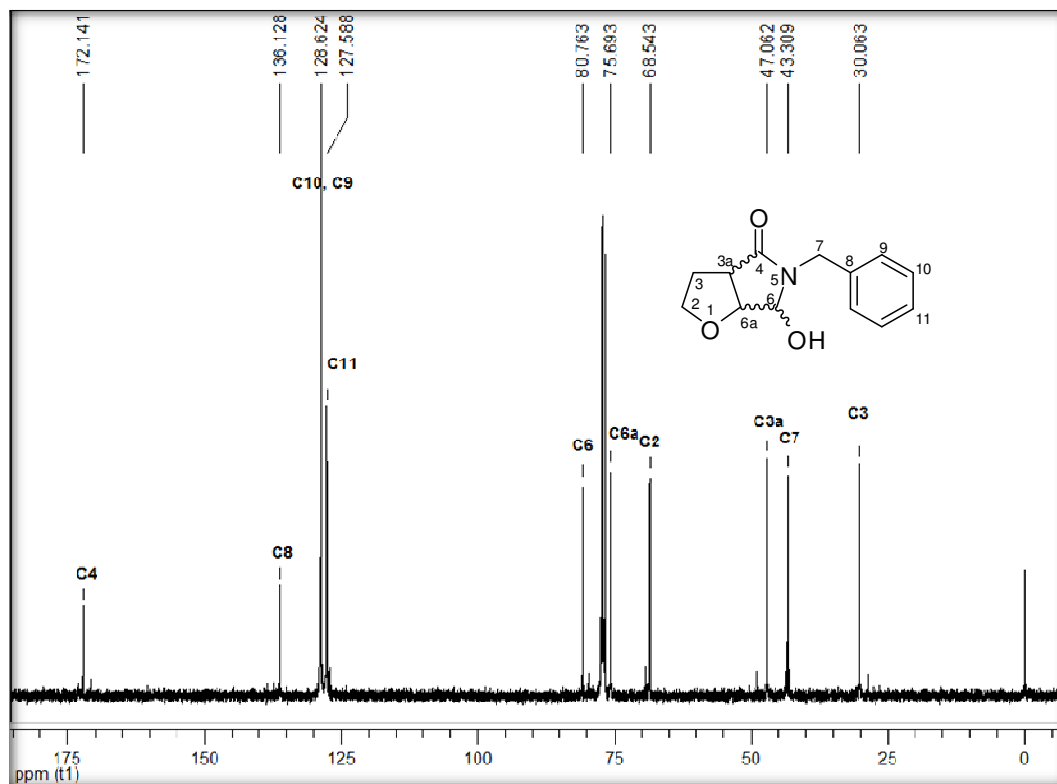


Figura 135 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27d** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

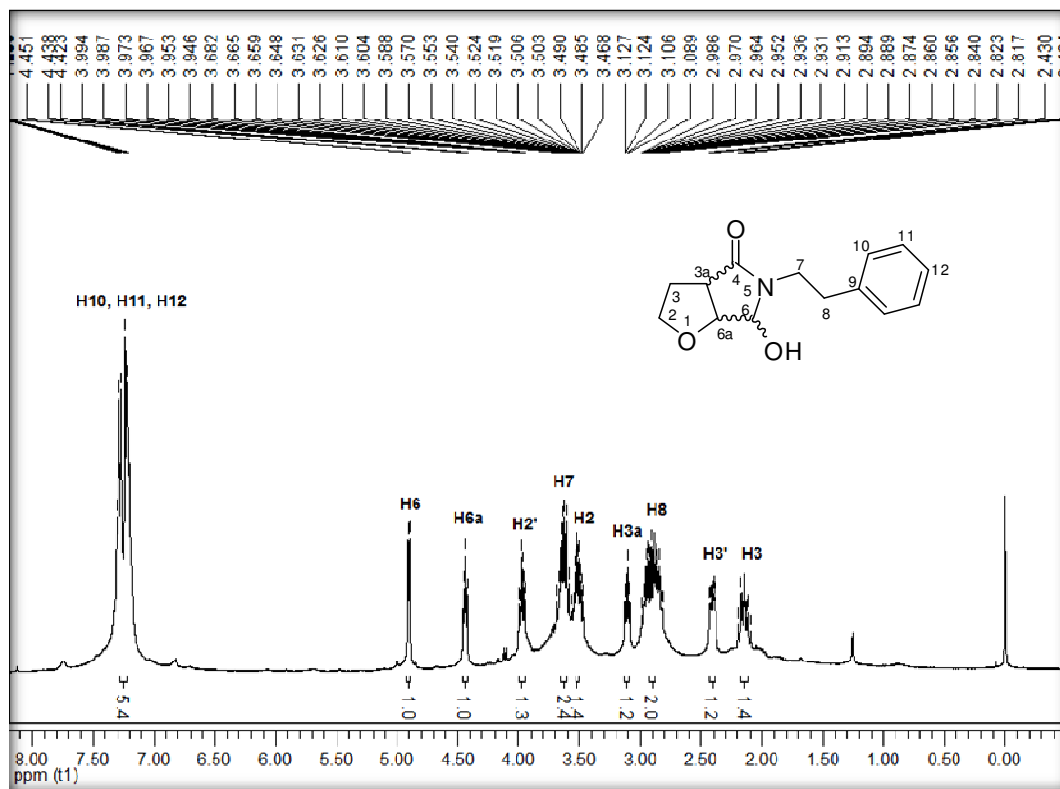


Figura 136 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27e** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

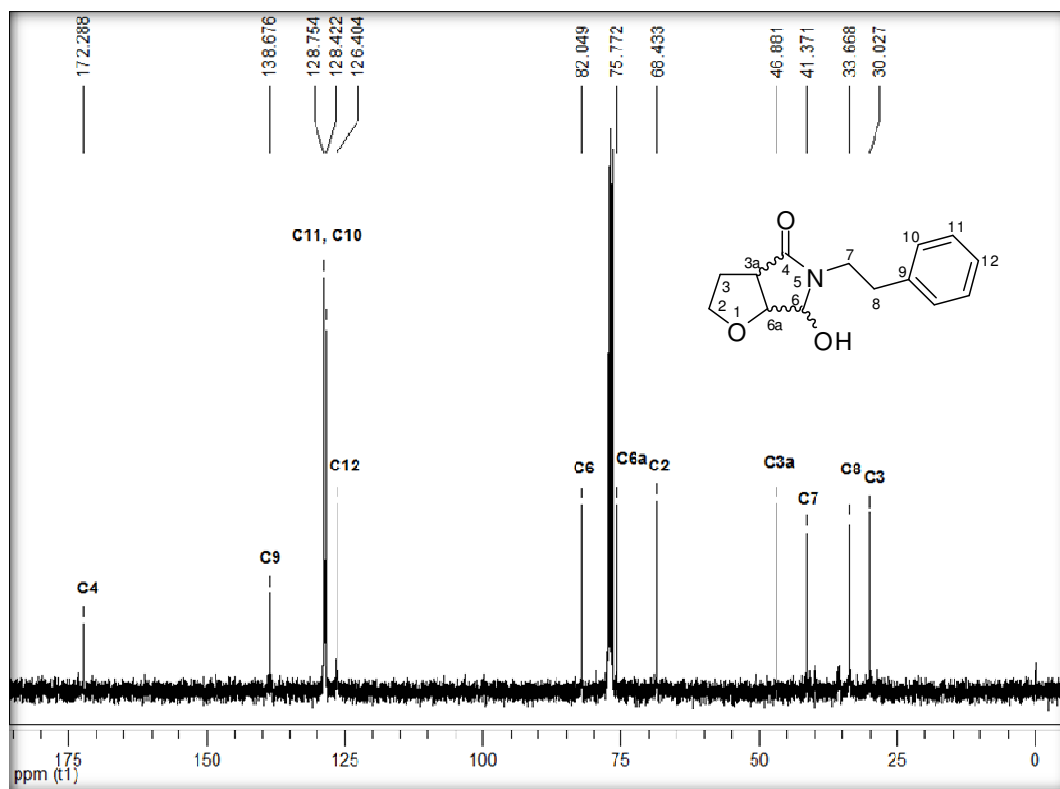


Figura 137 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27e** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .



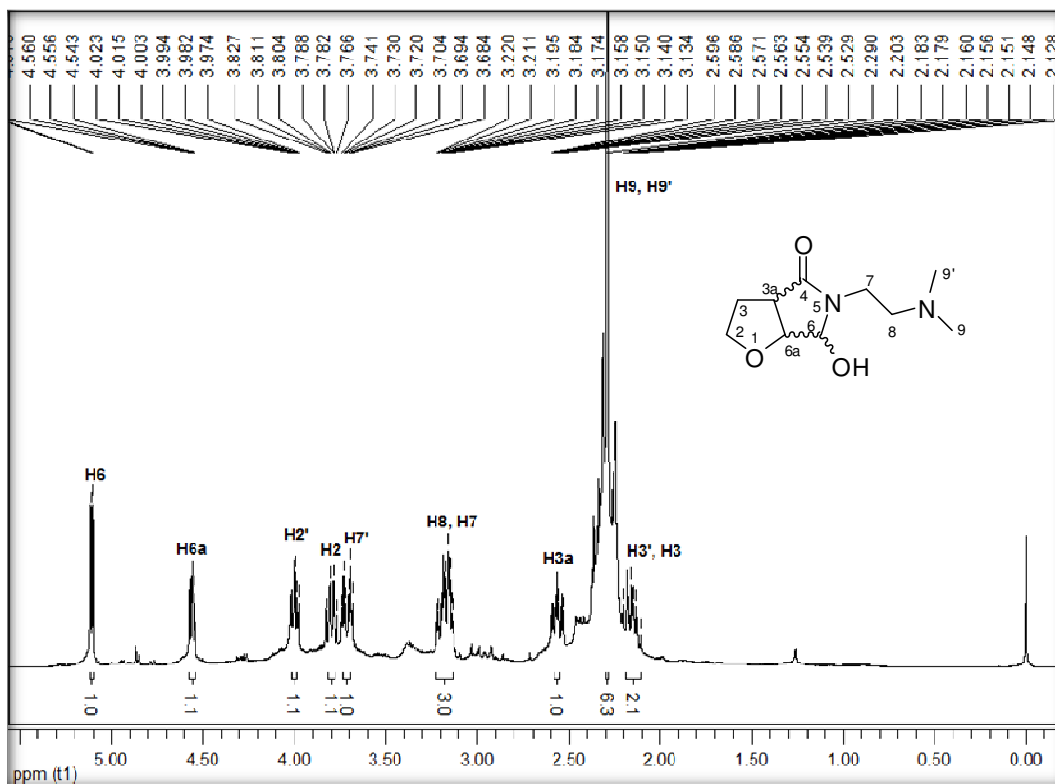


Figura 138 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27f** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

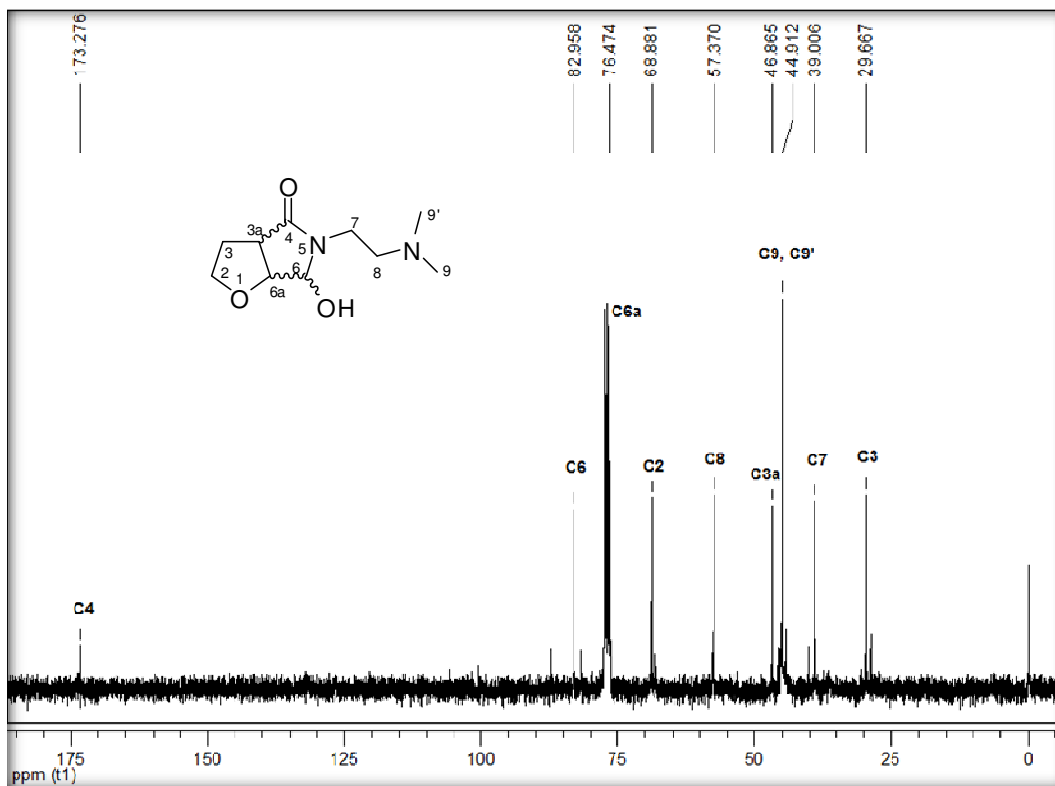


Figura 139 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27f** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

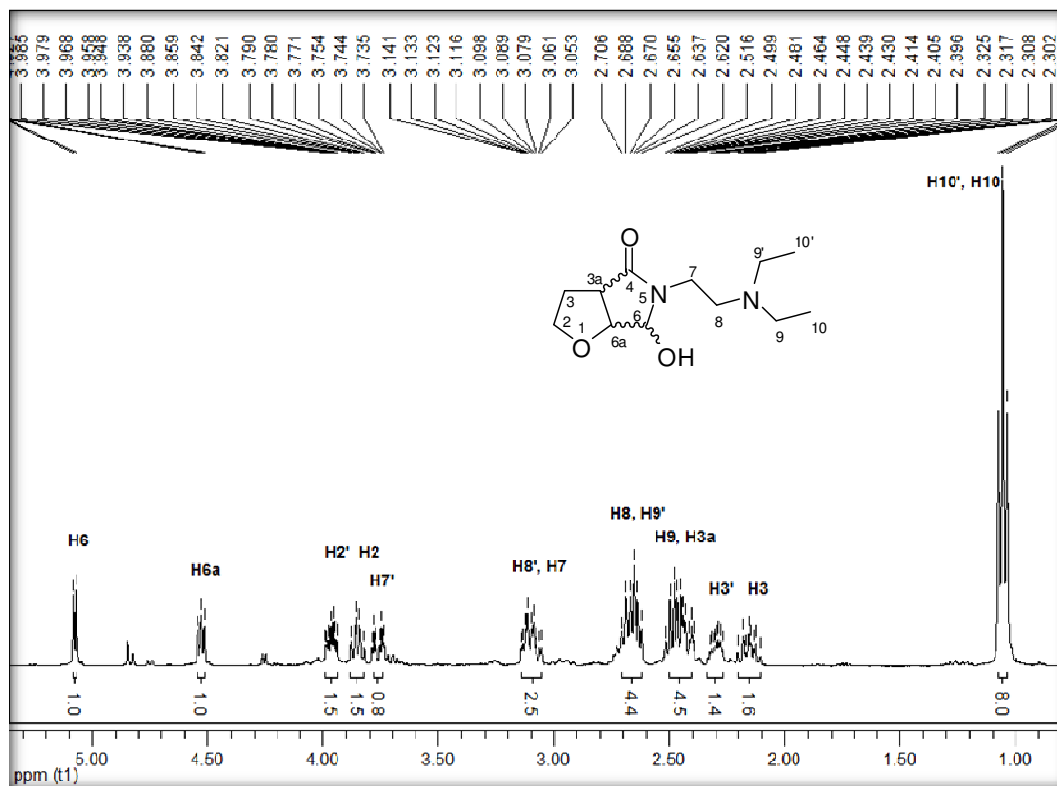


Figura 140 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27g** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

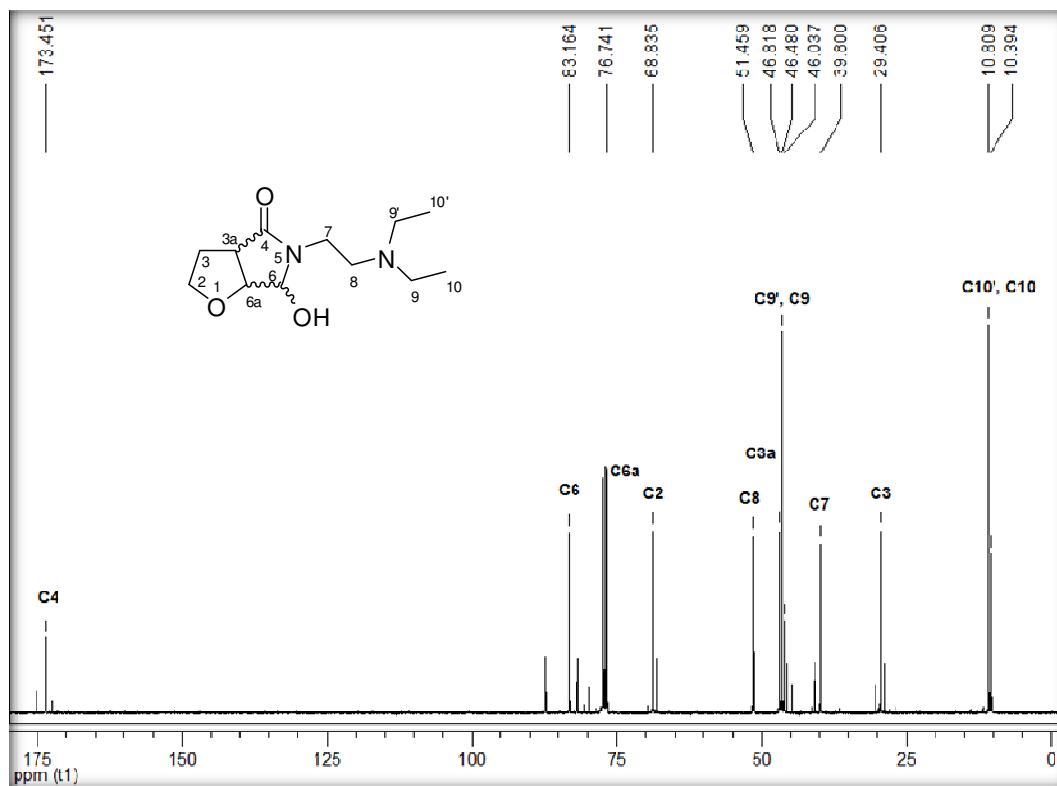


Figura 141 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27g** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

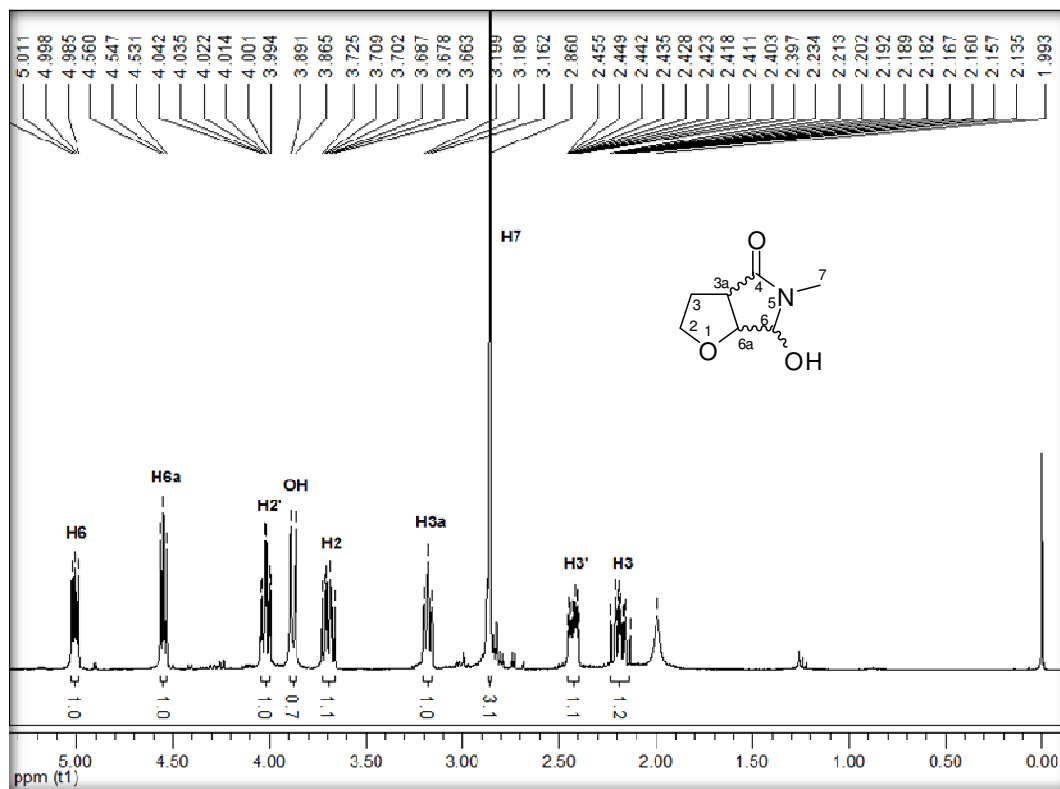


Figura 142 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27h** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

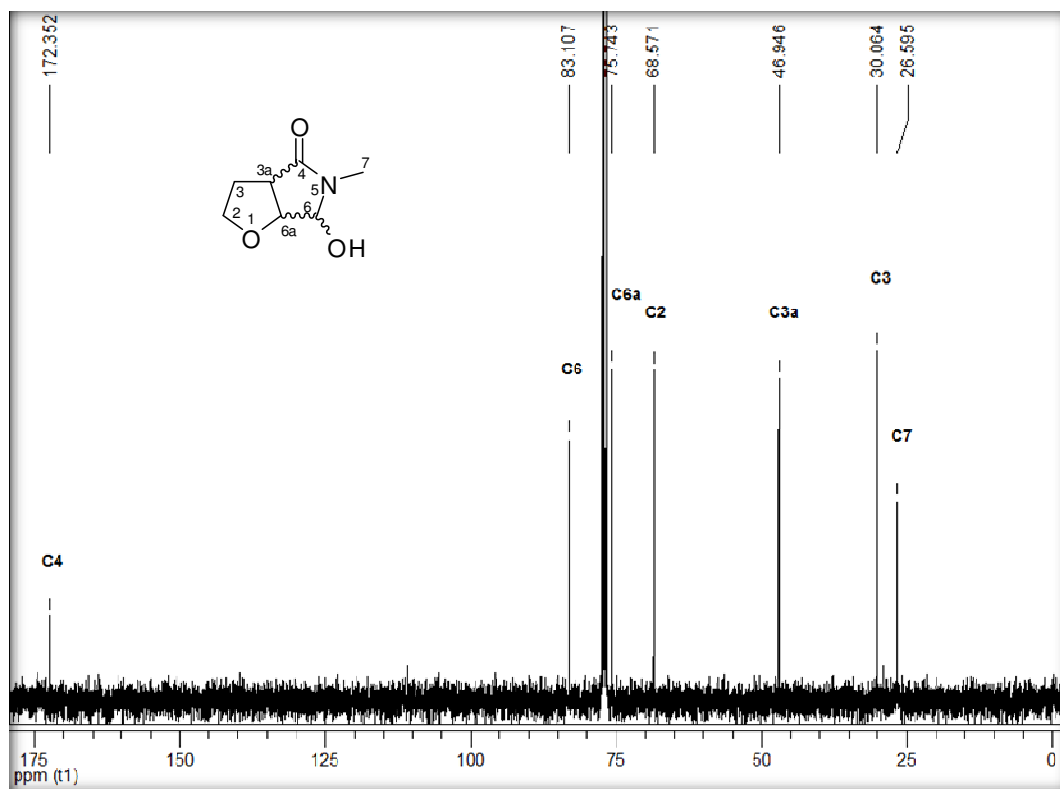


Figura 143 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27h** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

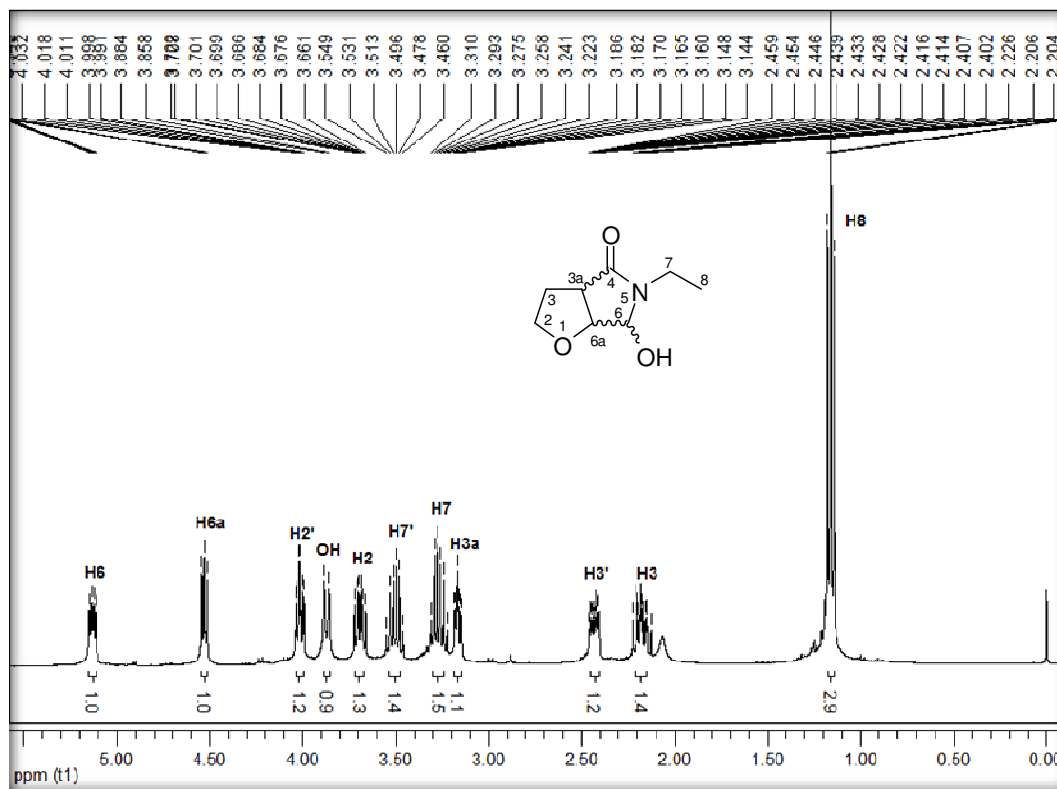


Figura 144 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 27i a 400 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

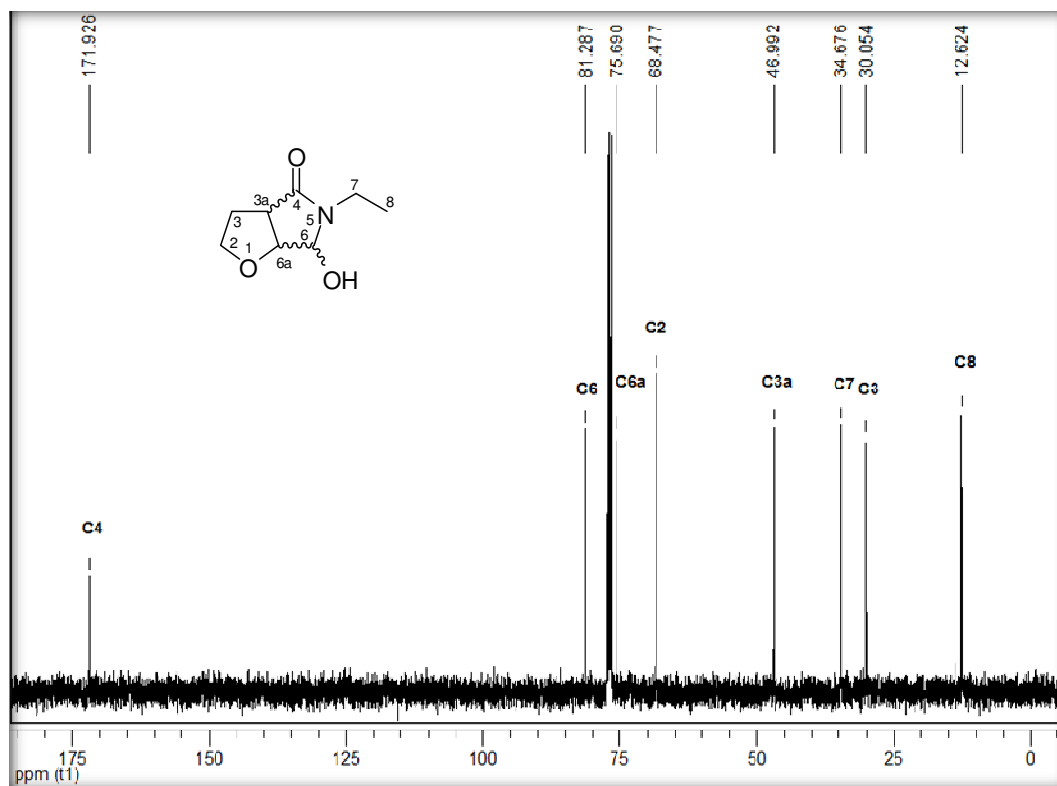


Figura 145 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 27i a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

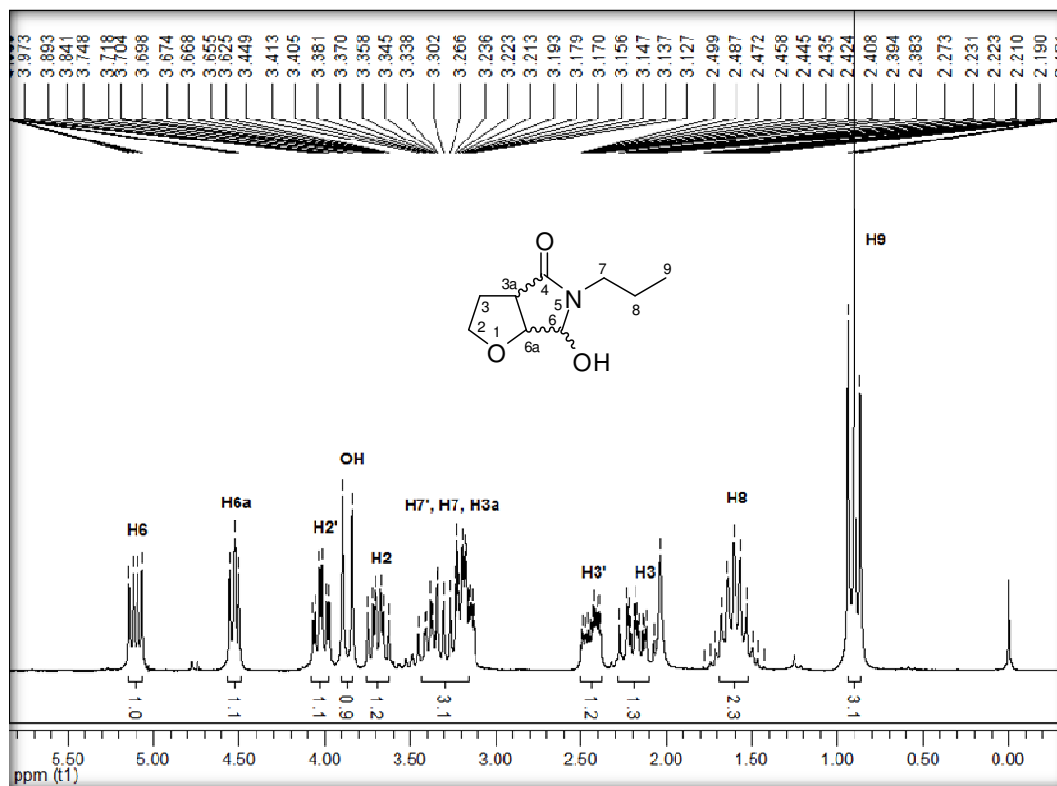


Figura 146 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 27j a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

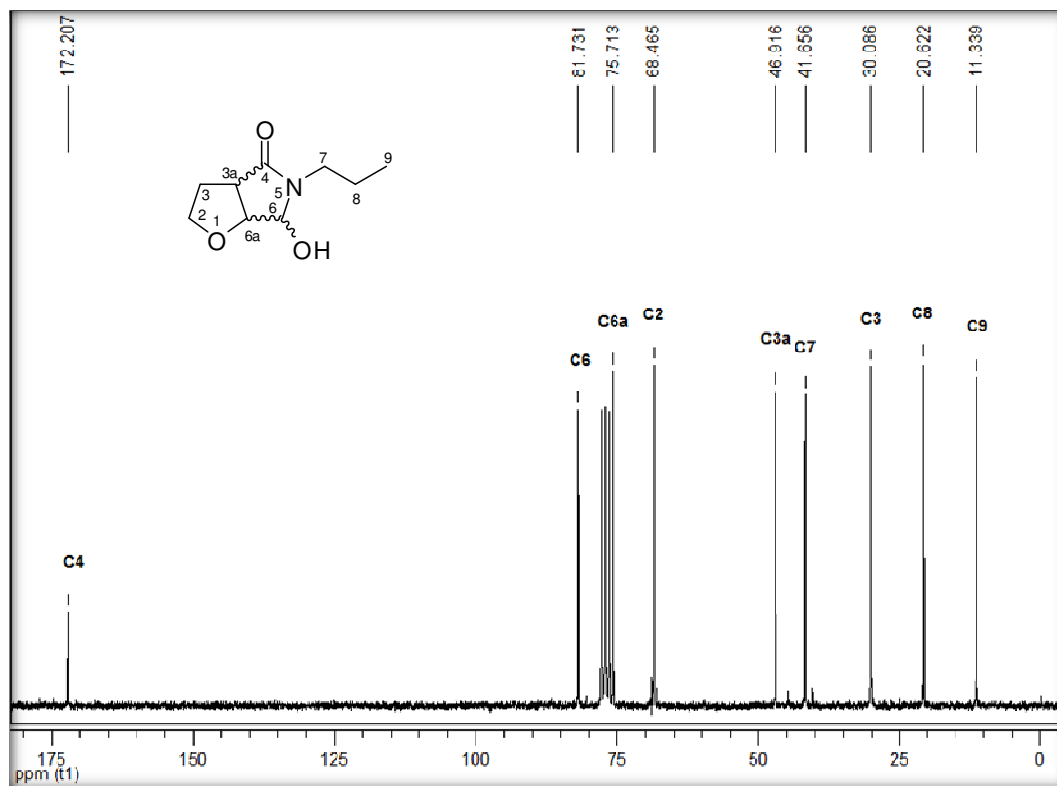


Figura 147 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 27j a 50 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

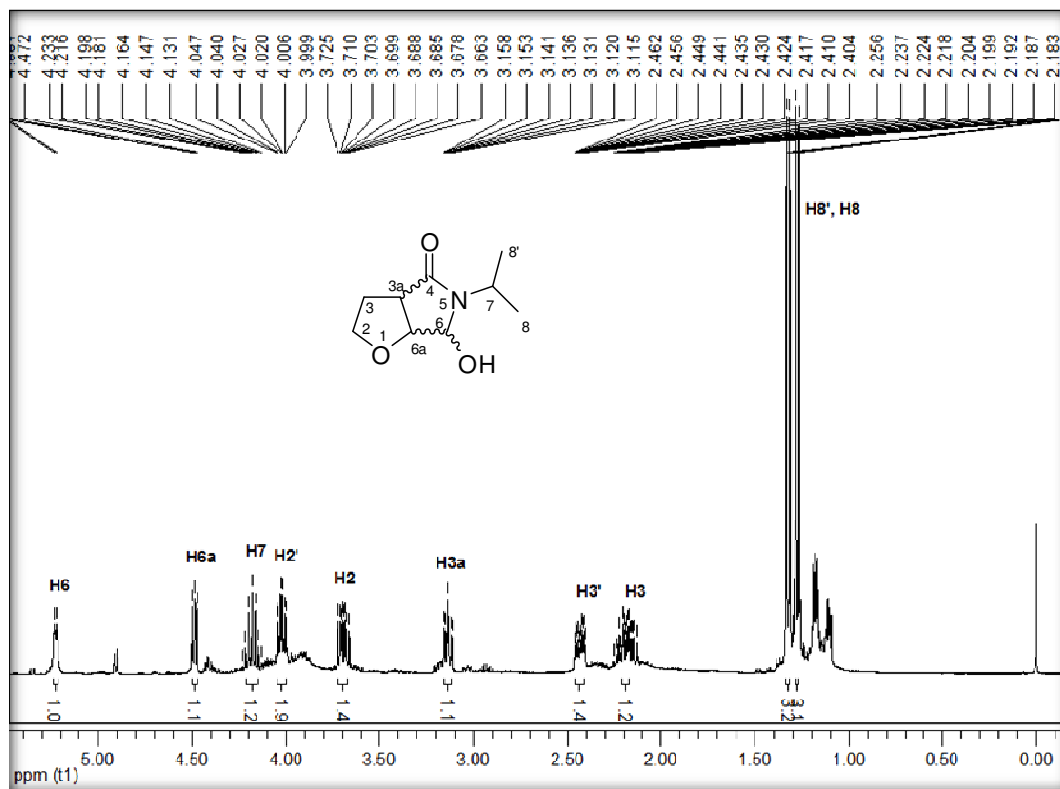


Figura 148 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **27k** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

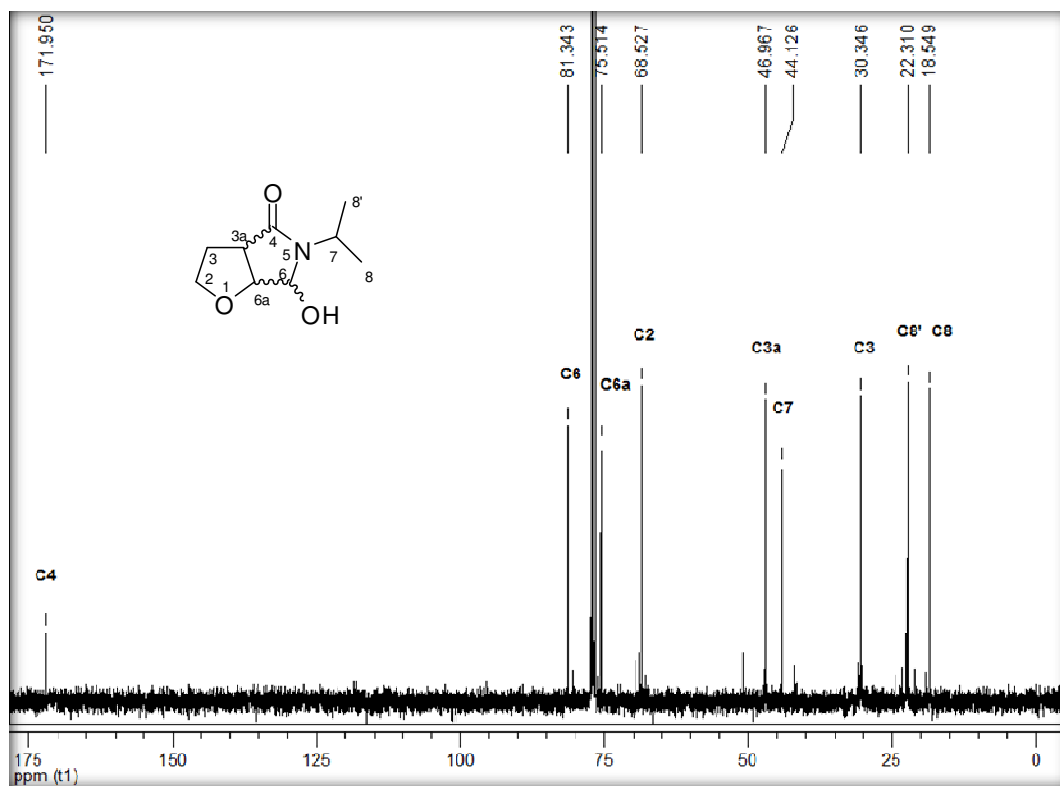


Figura 149 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **27k** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

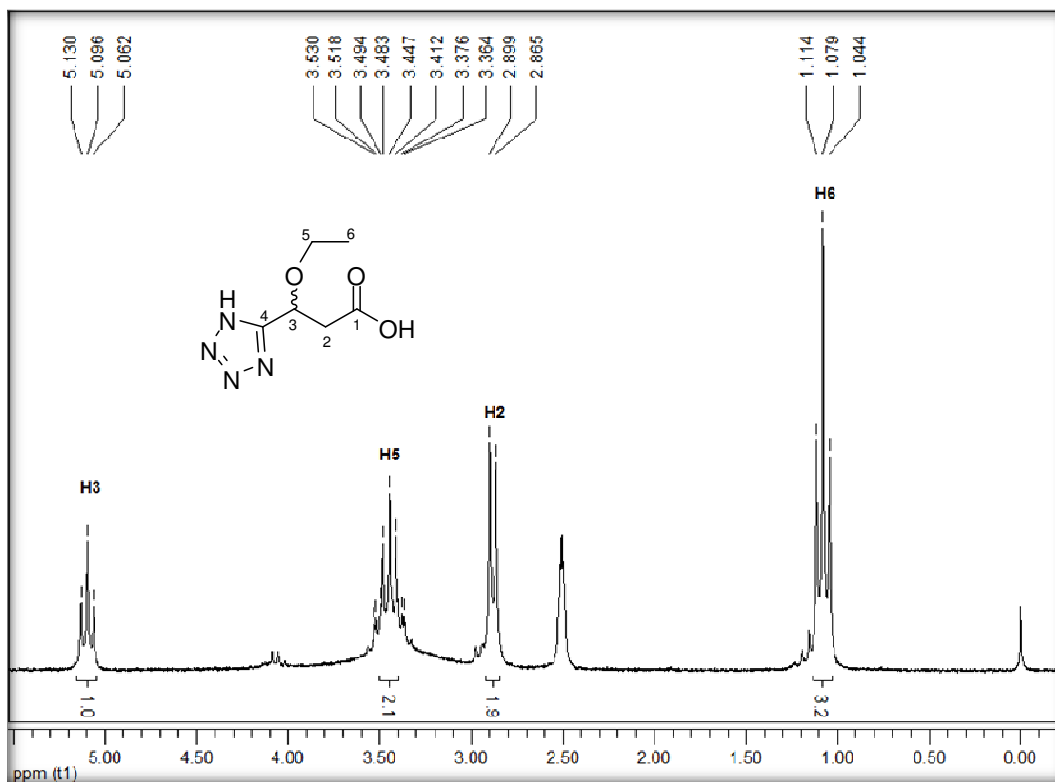


Figura 150 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **28** a 200 MHz em DMSO- $\text{d}_6$ .

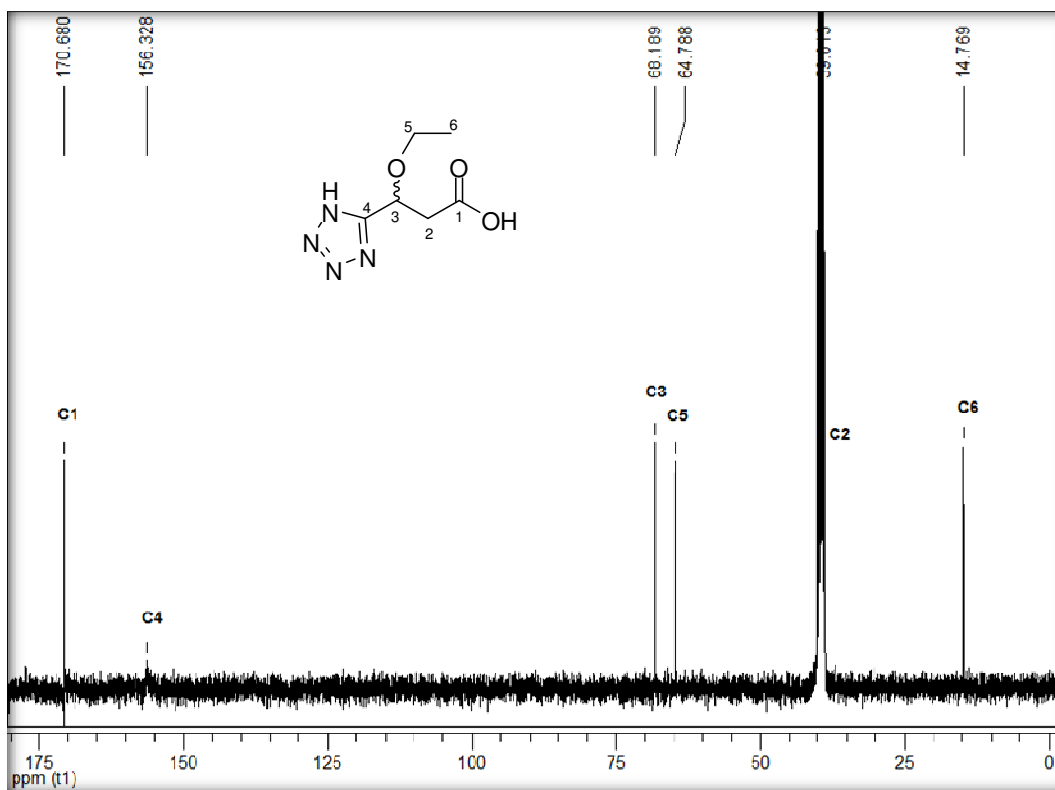
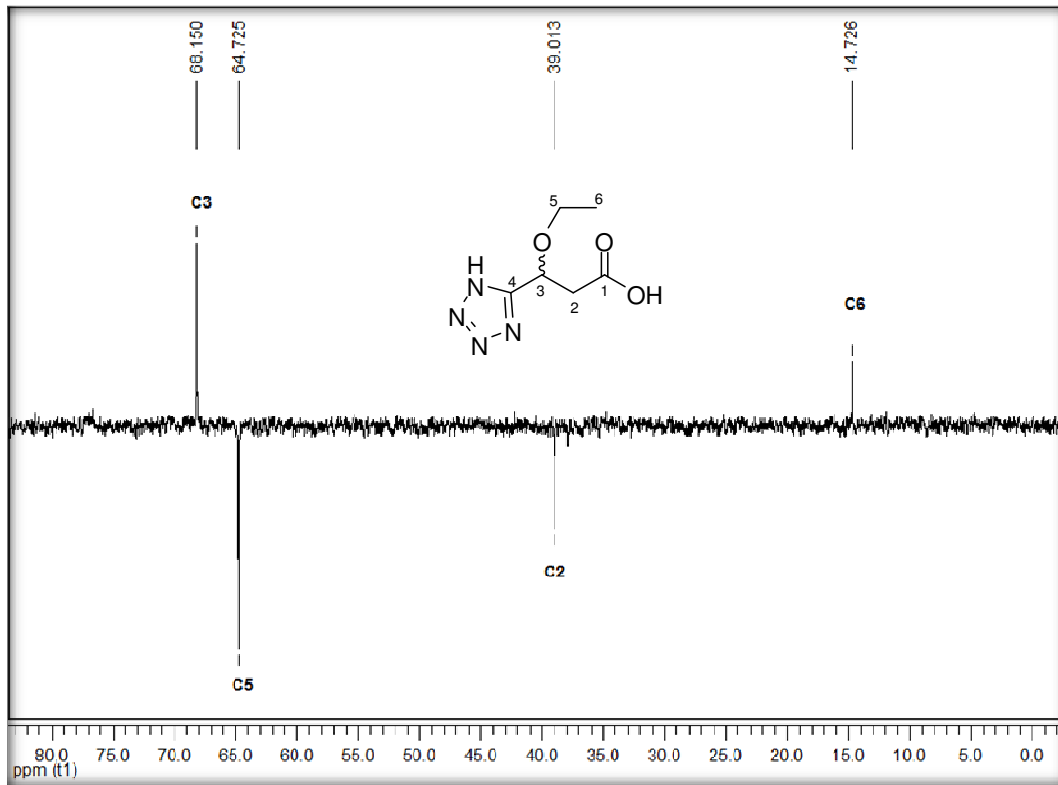
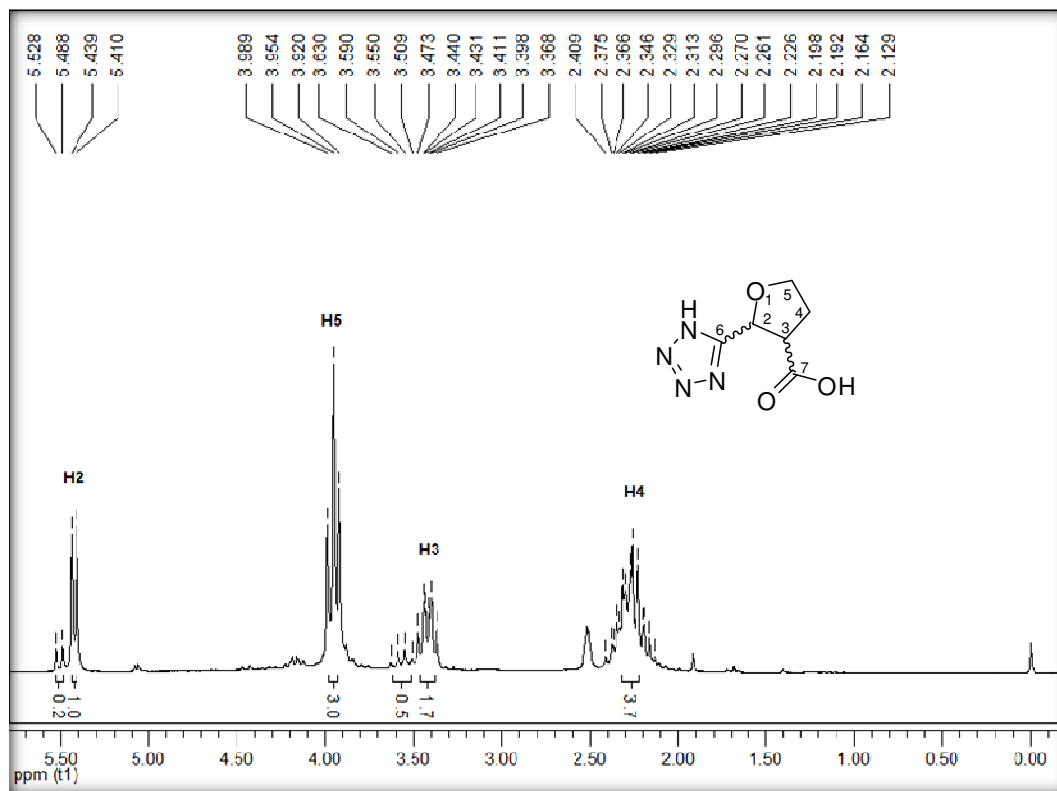


Figura 151 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **28** a 100 MHz em DMSO- $\text{d}_6$ .

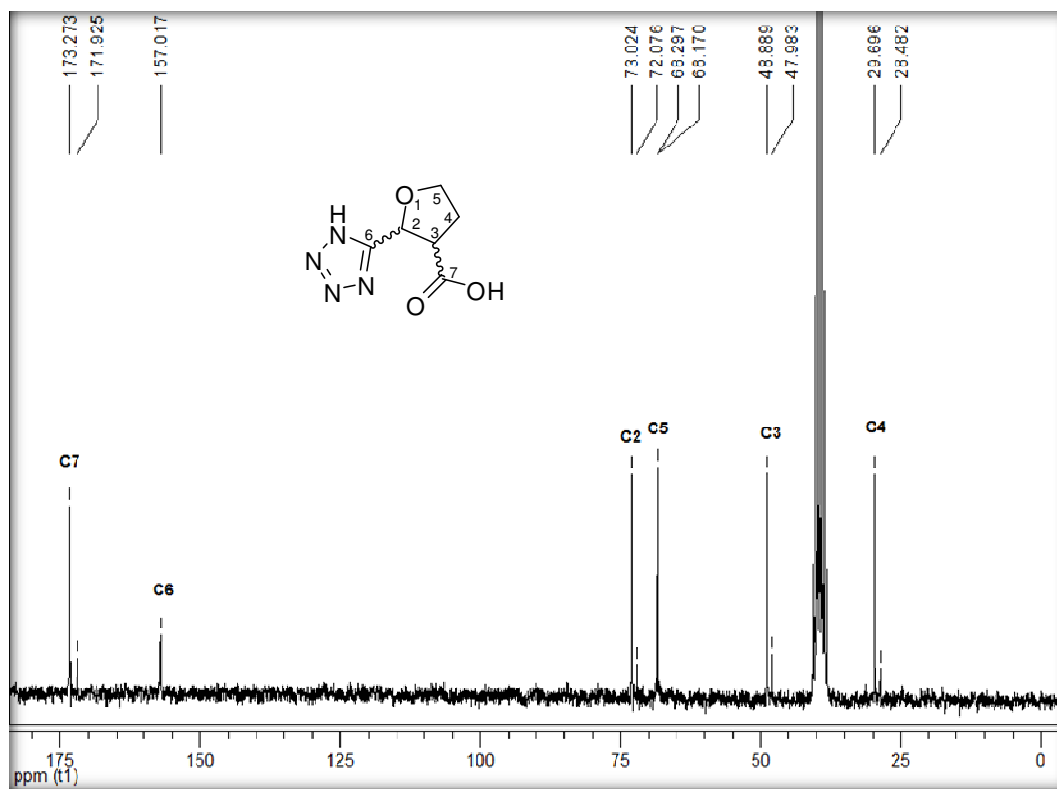


**Figura 152** – Espectro de RMN DEPT 135 do composto **28** a 100 MHz em DMSO- $\text{d}_6$ .





**Figura 153** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **29** a 200 MHz em DMSO- $\text{d}_6$ .



**Figura 154** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **29** a 50 MHz em DMSO- $\text{d}_6$ .

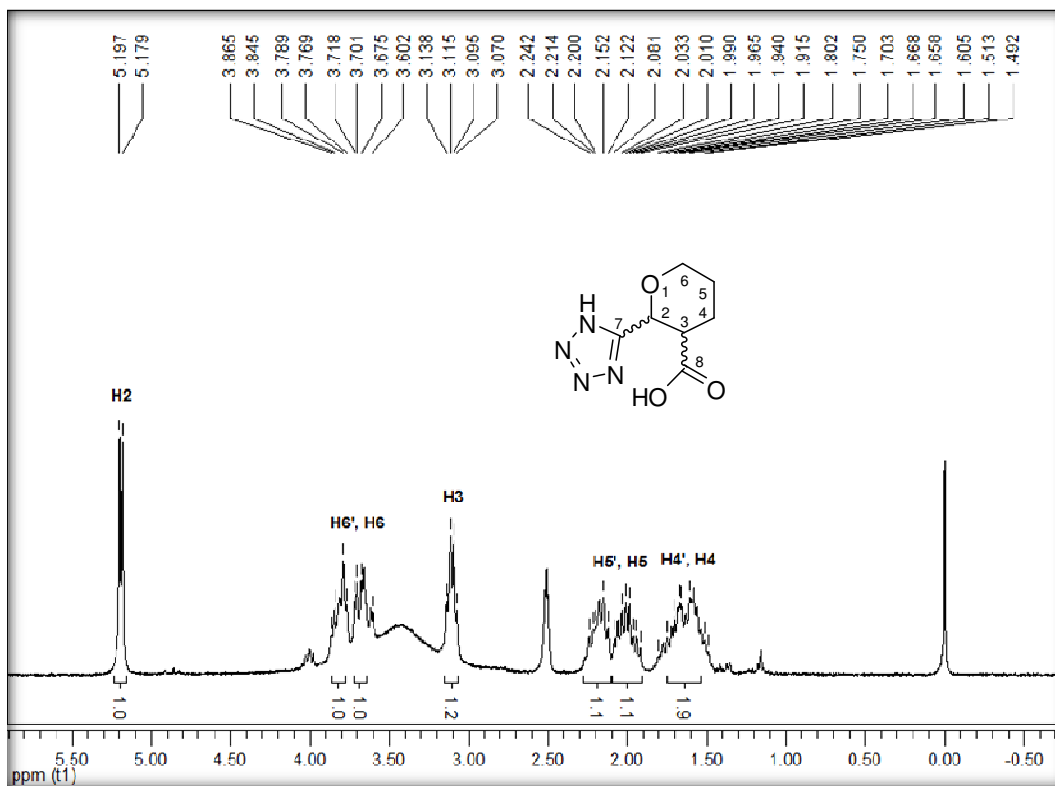


Figura 155 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **30** a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .

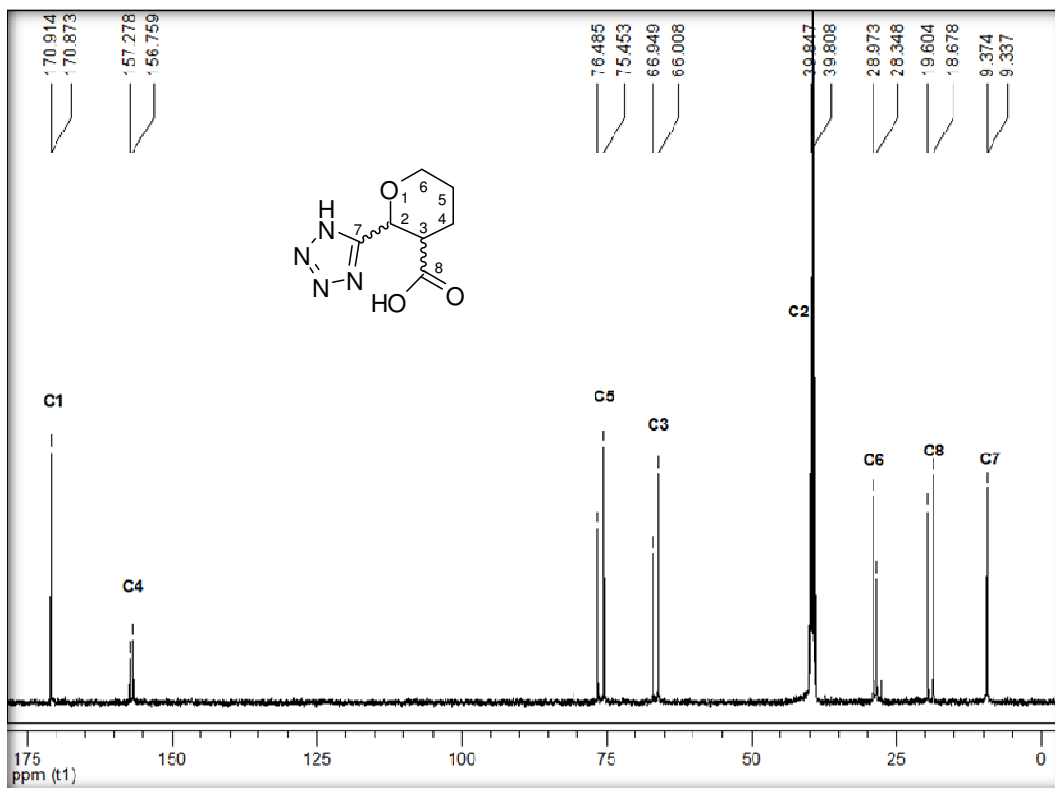


Figura 156 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **30** a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .

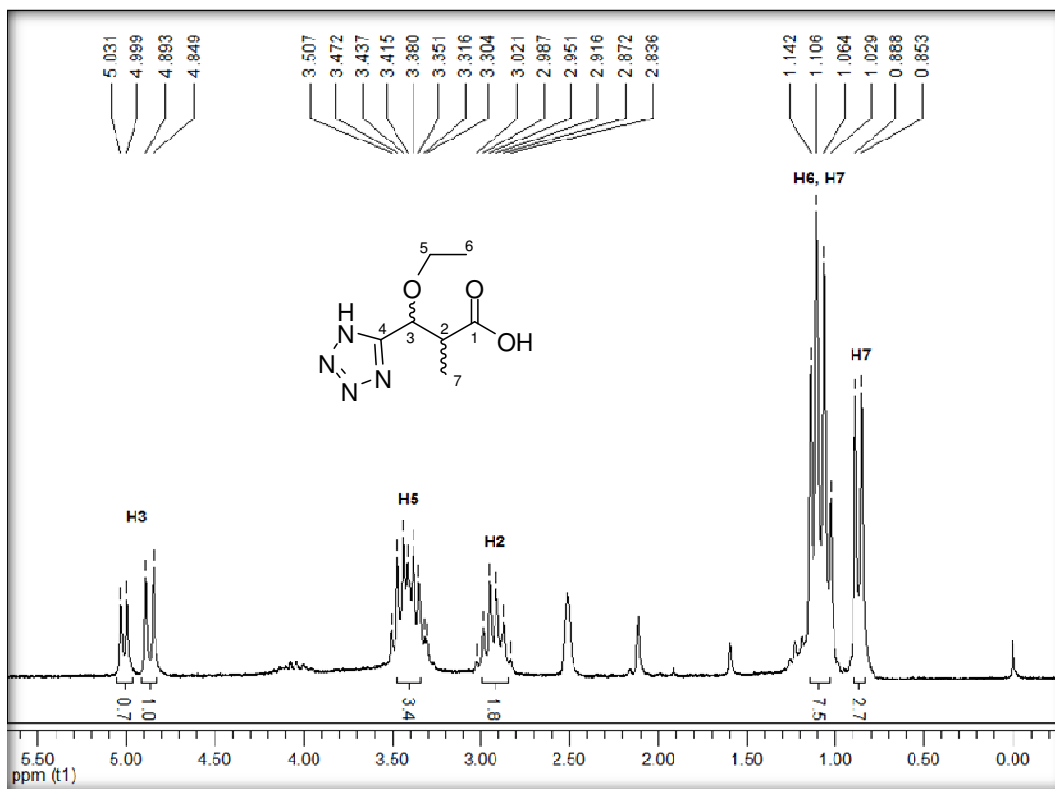


Figura 157 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **31** a 200 MHz em DMSO- $d_6$ .

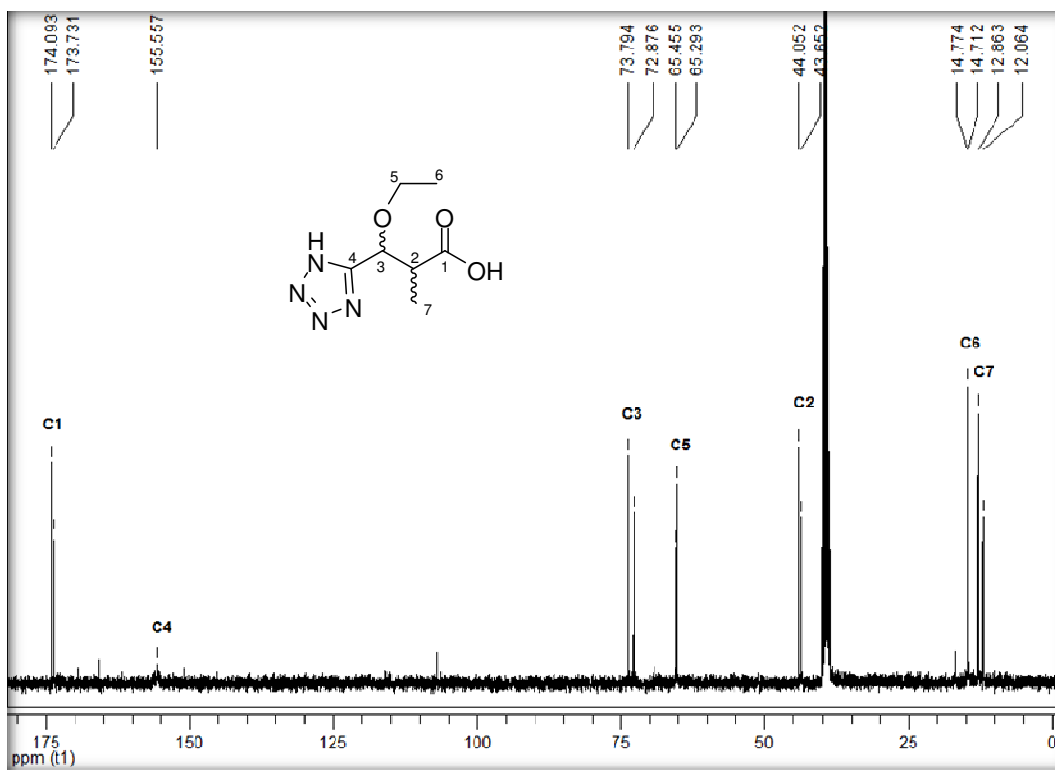


Figura 158 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **31** a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .

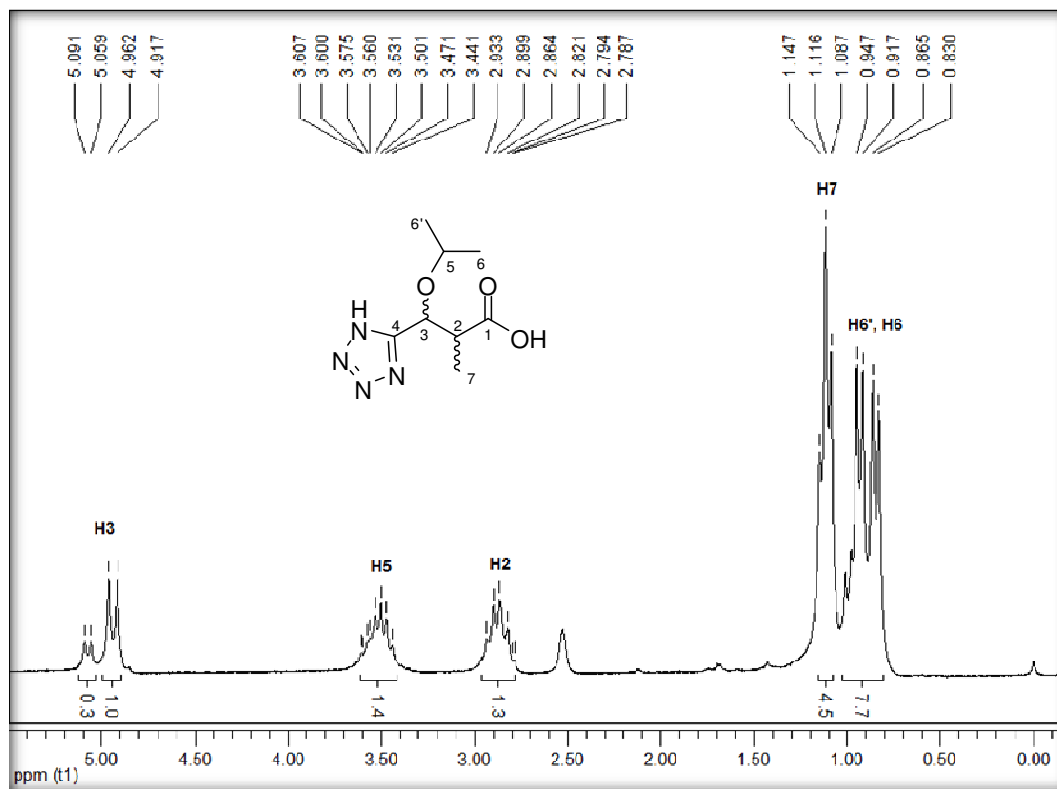


Figura 159 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **33** a 200 MHz em DMSO- $d_6$ .

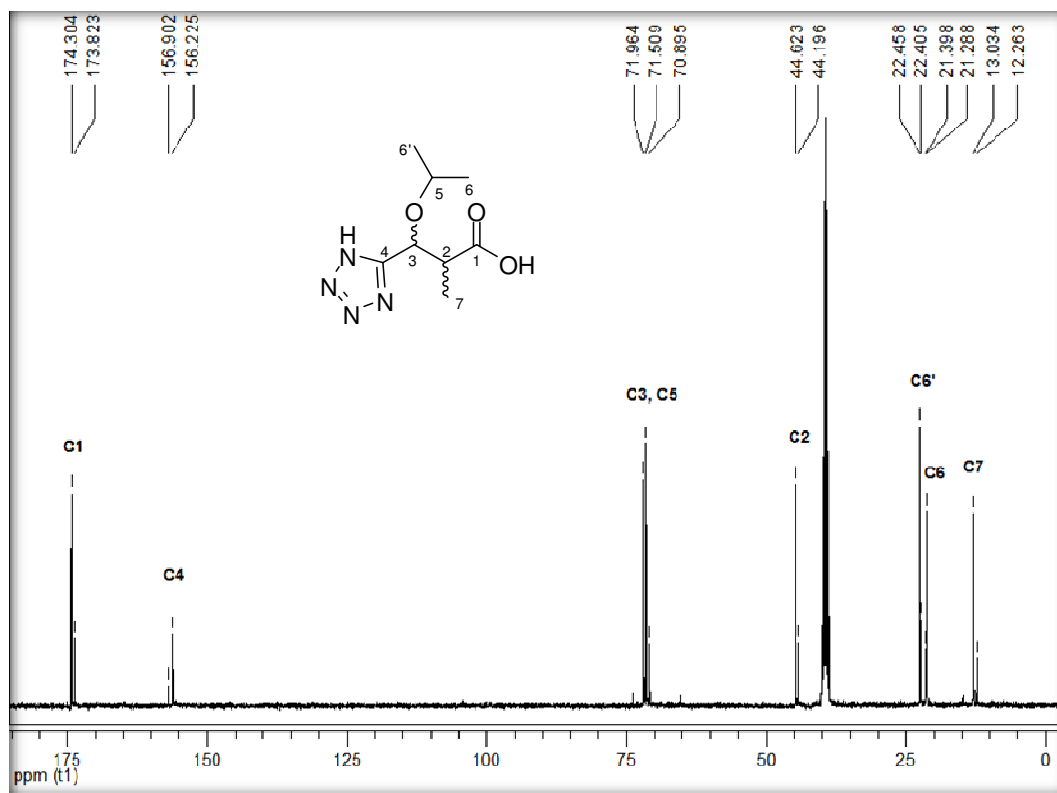


Figura 160 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **33** a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .

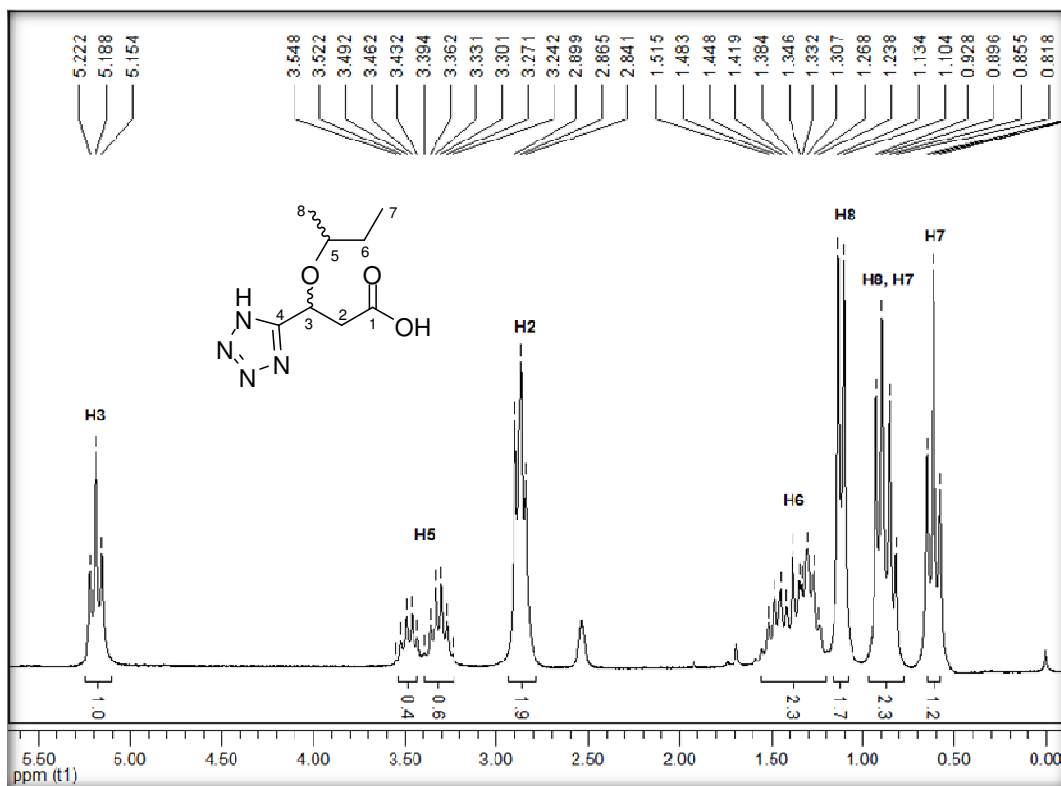


Figura 161 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **34** a 200 MHz em DMSO- $d_6$ .

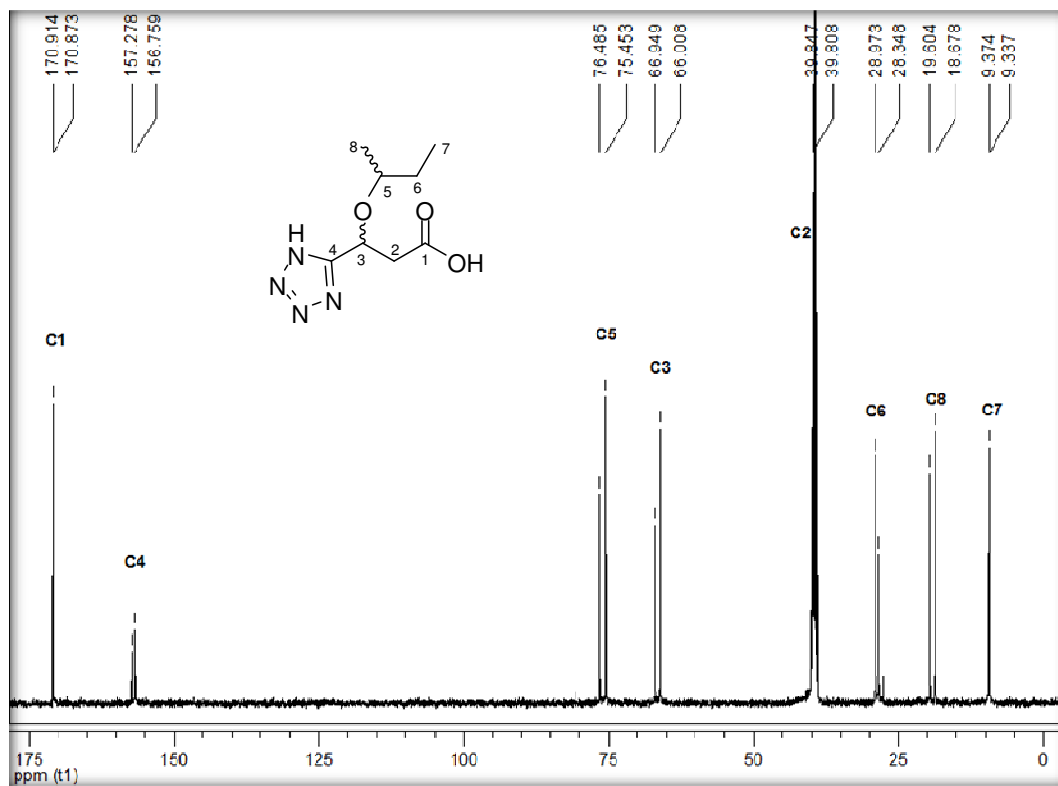


Figura 162 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **34** a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .

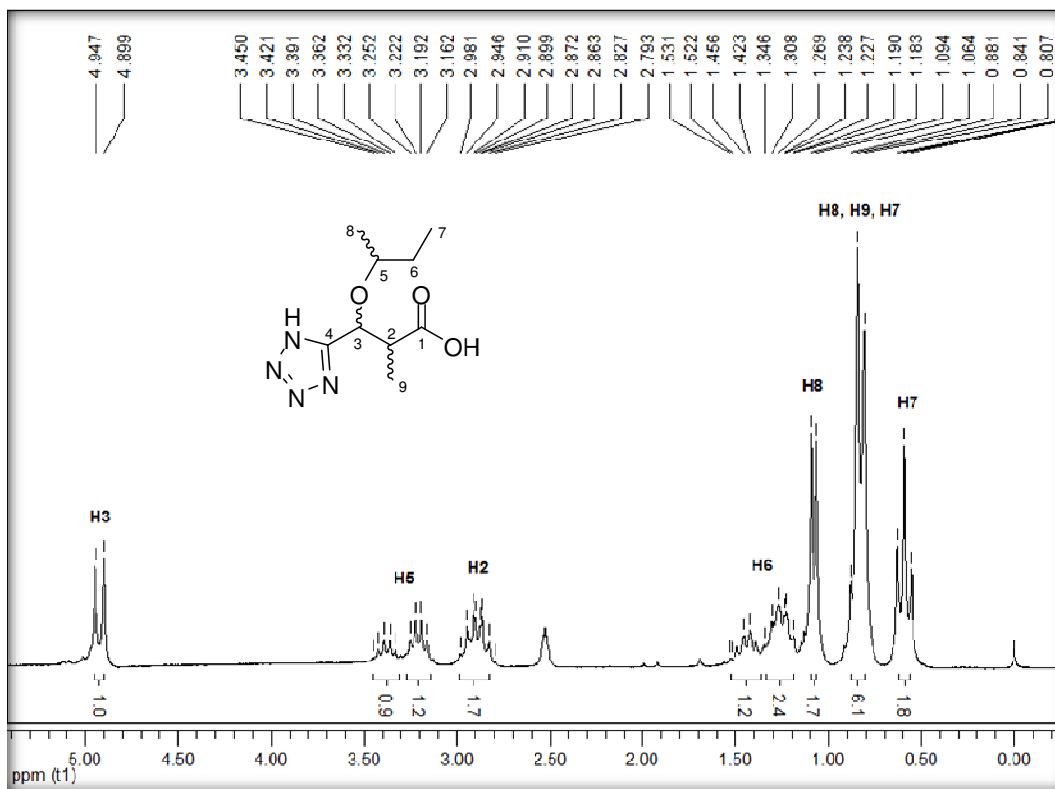


Figura 163 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 35 a 200 MHz em DMSO-d<sub>6</sub>.

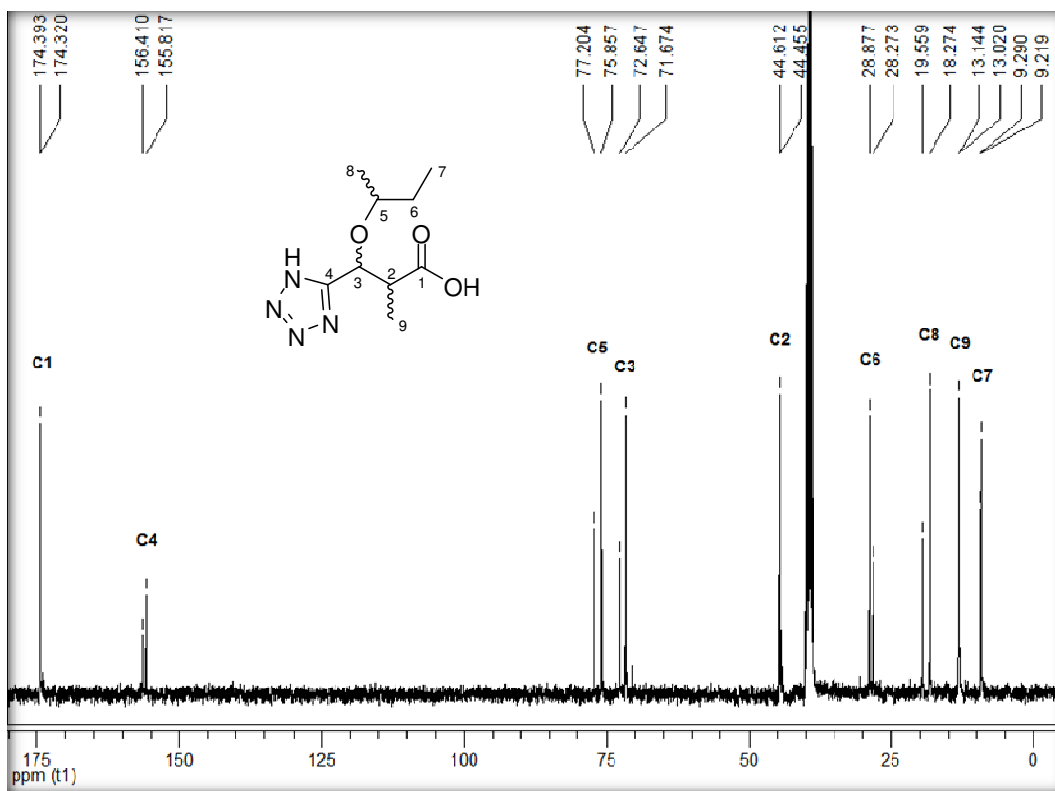


Figura 164 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 35 a 100 MHz em DMSO-d<sub>6</sub>.

---

***APÊNDICE B - ESPECTROS DE MASSAS  
DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS***

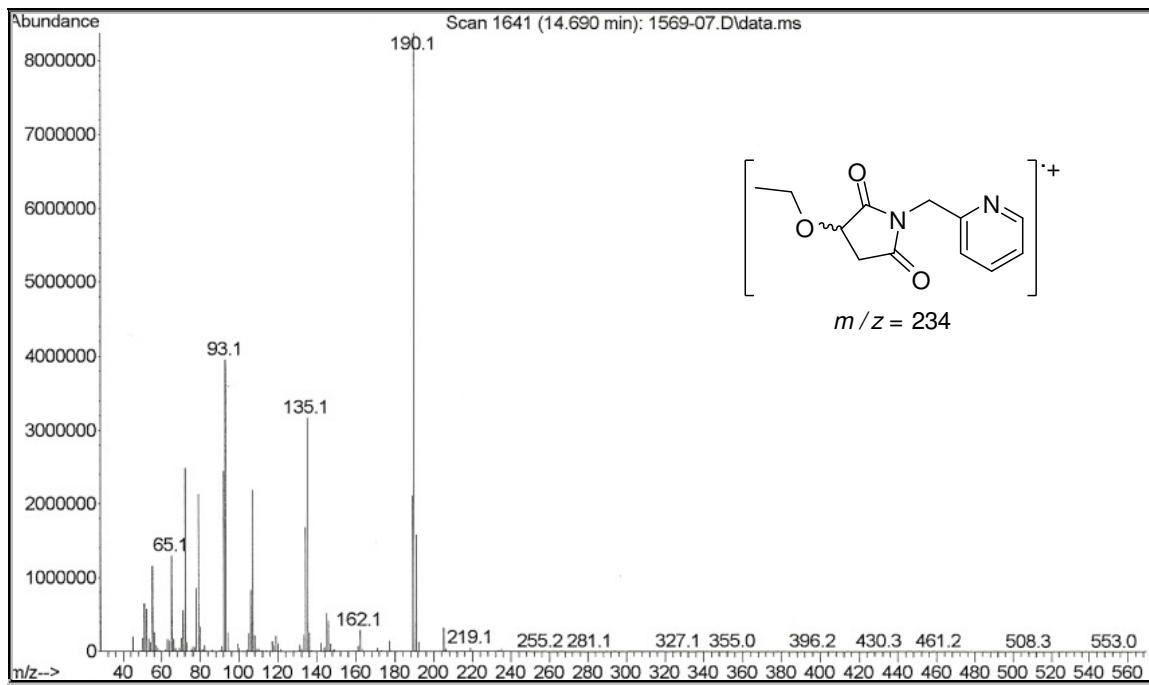


Figura 165 – Espectro de massas (EI-70 ev) do composto 18a.

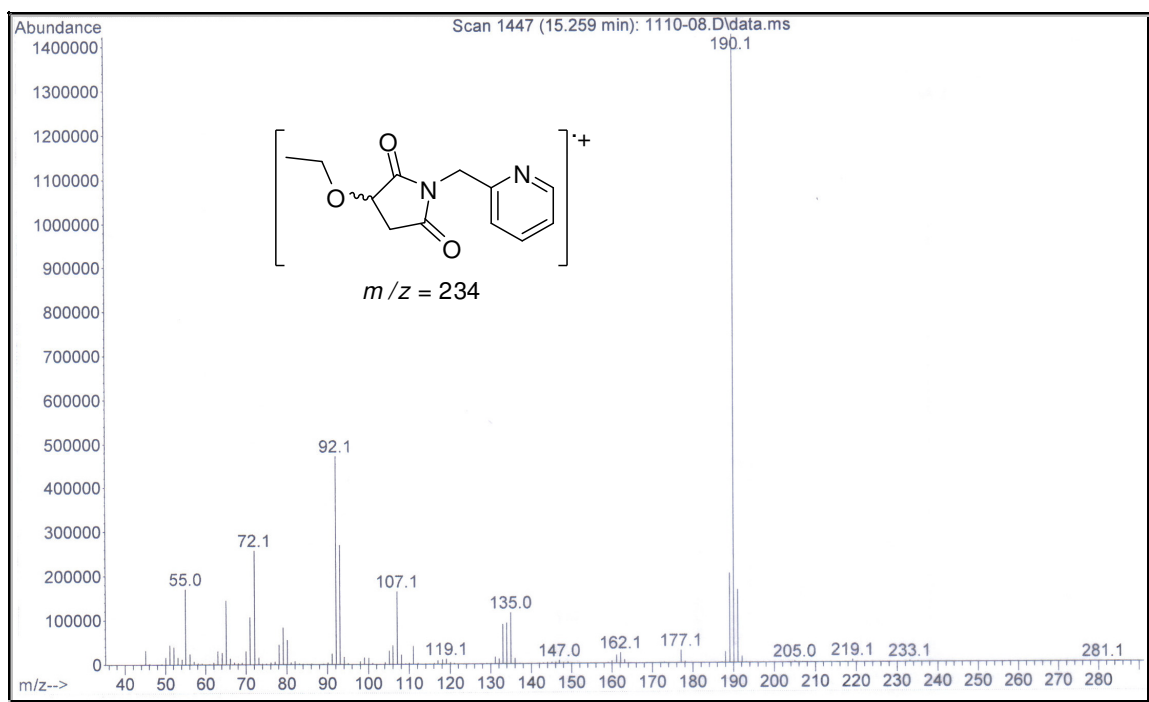


Figura 166 – Espectro de massas (EI-70 ev) do composto 18b.



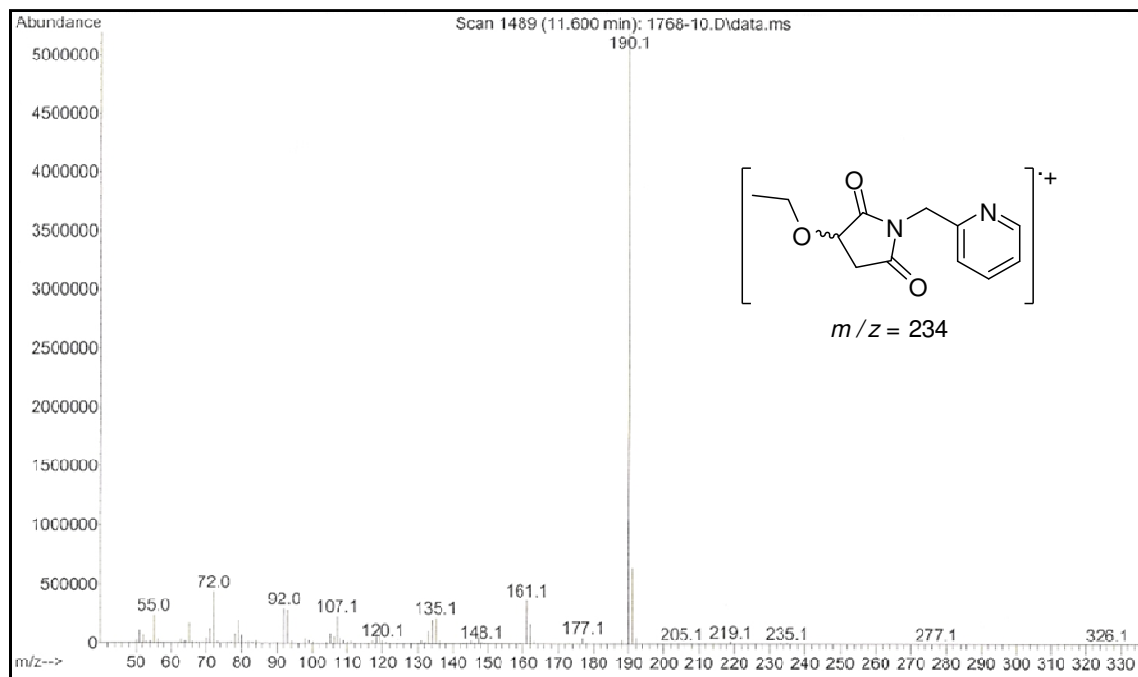


Figura 167 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18c.

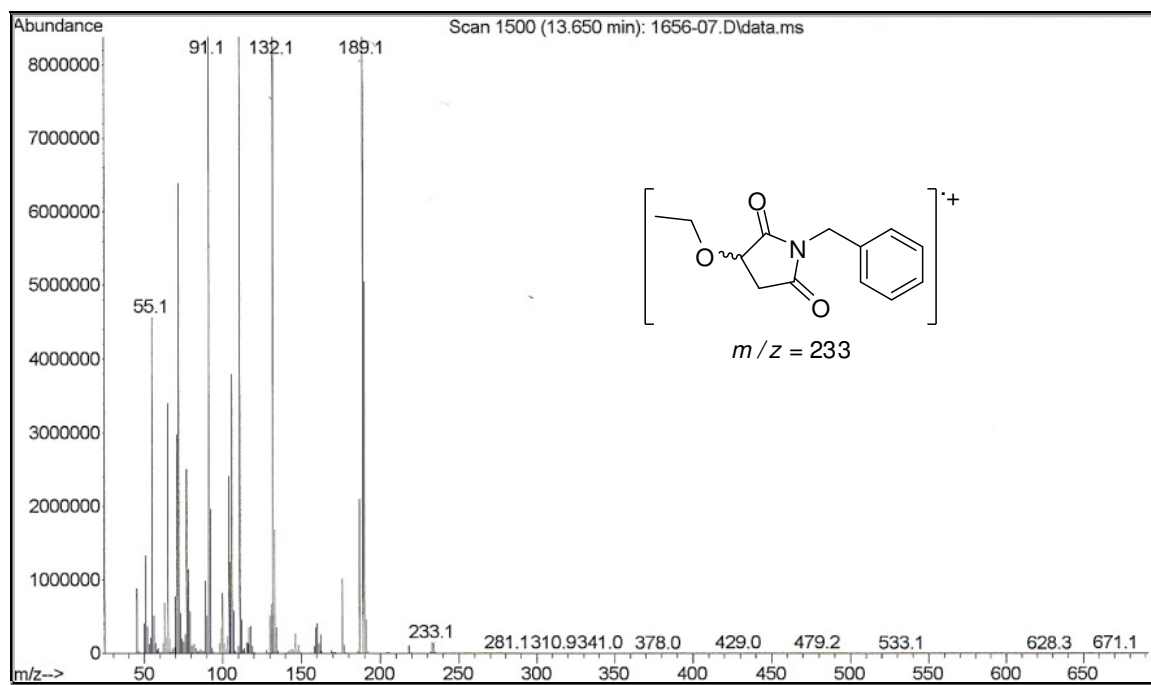


Figura 168 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18d.

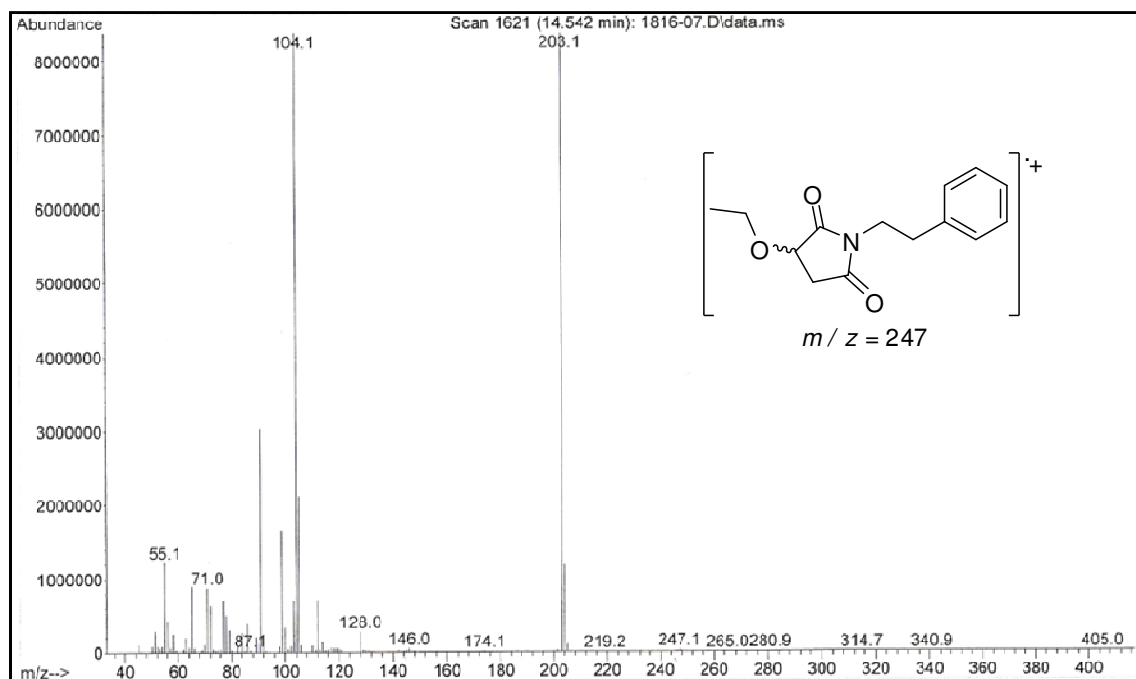


Figura 169 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18e.

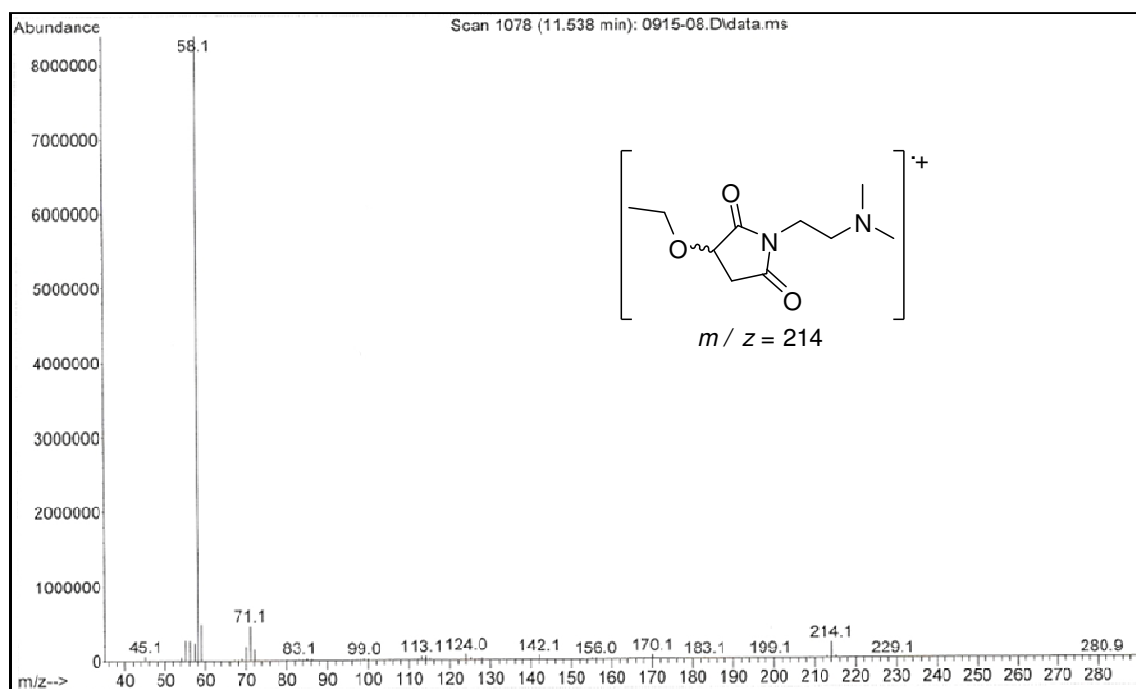


Figura 170 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18f.

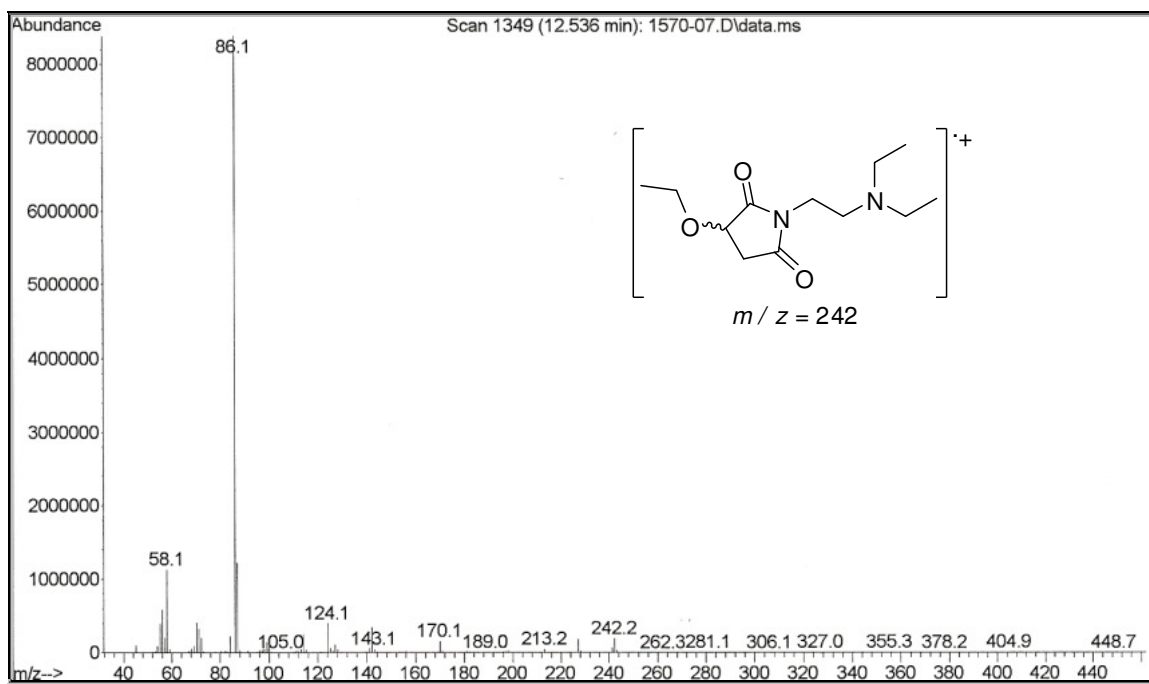


Figura 171 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18g.

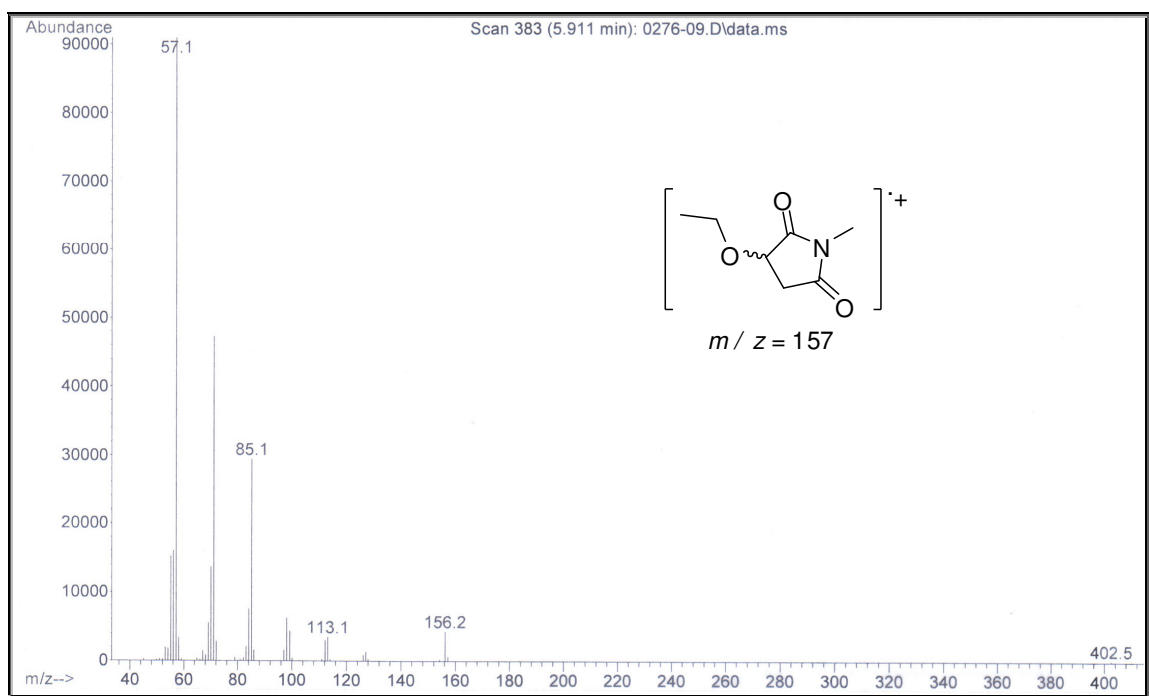


Figura 172 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18h.

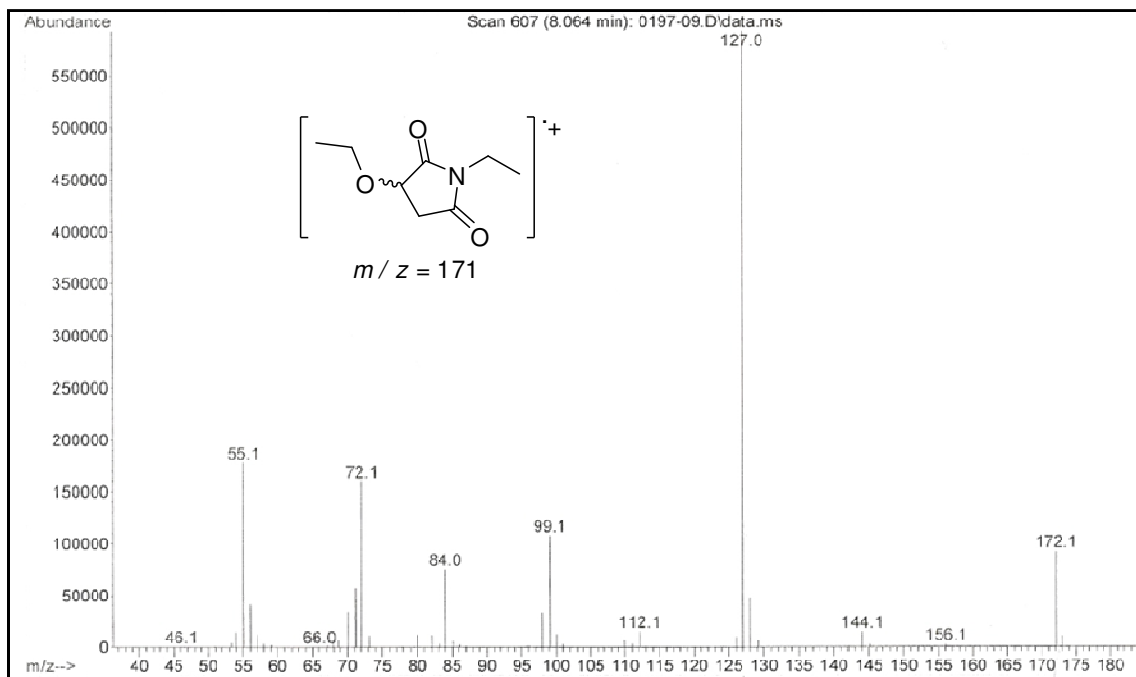


Figura 173 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18i**.

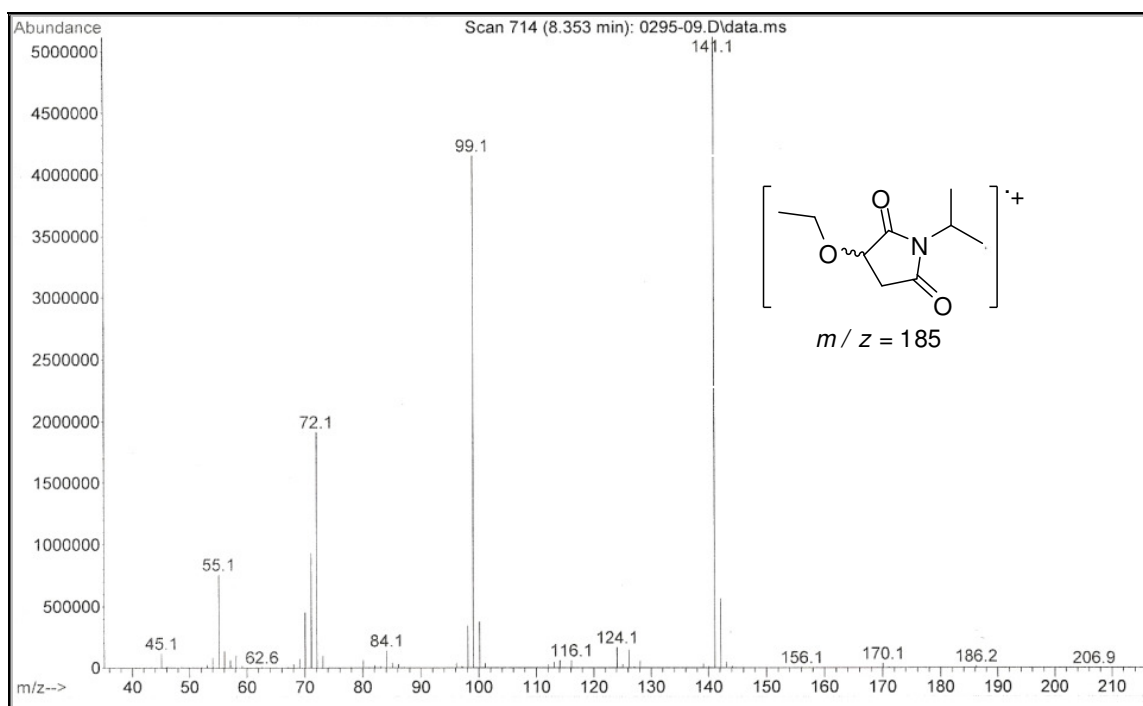


Figura 174 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18k**.

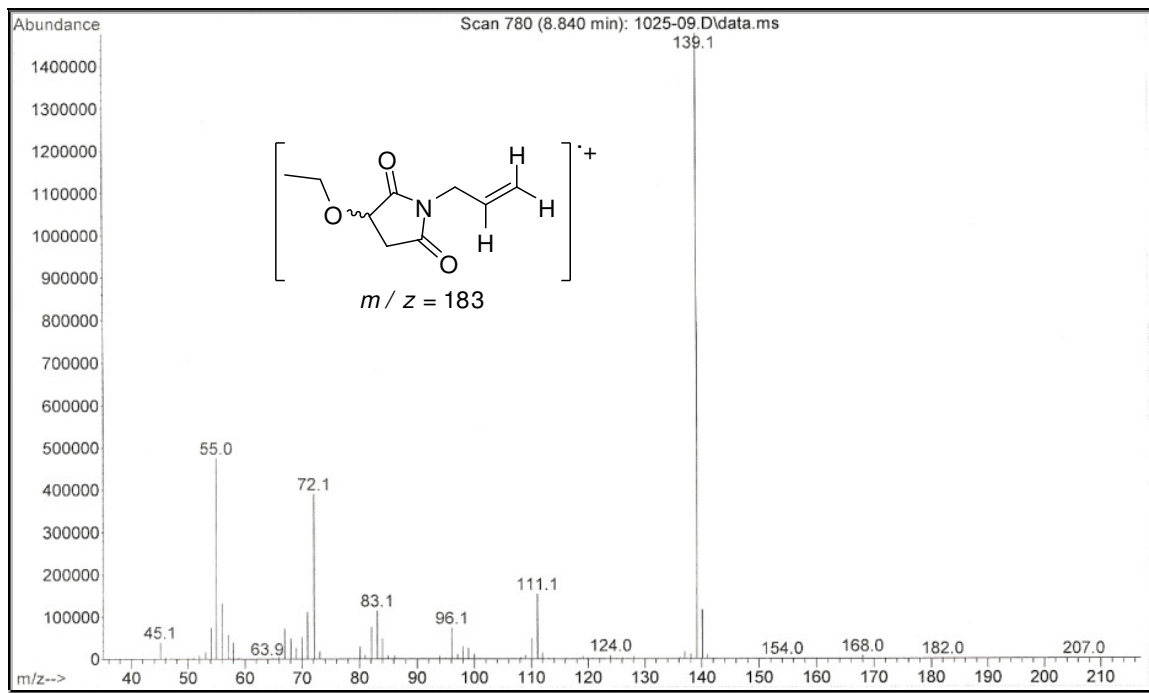


Figura 175 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18l**.

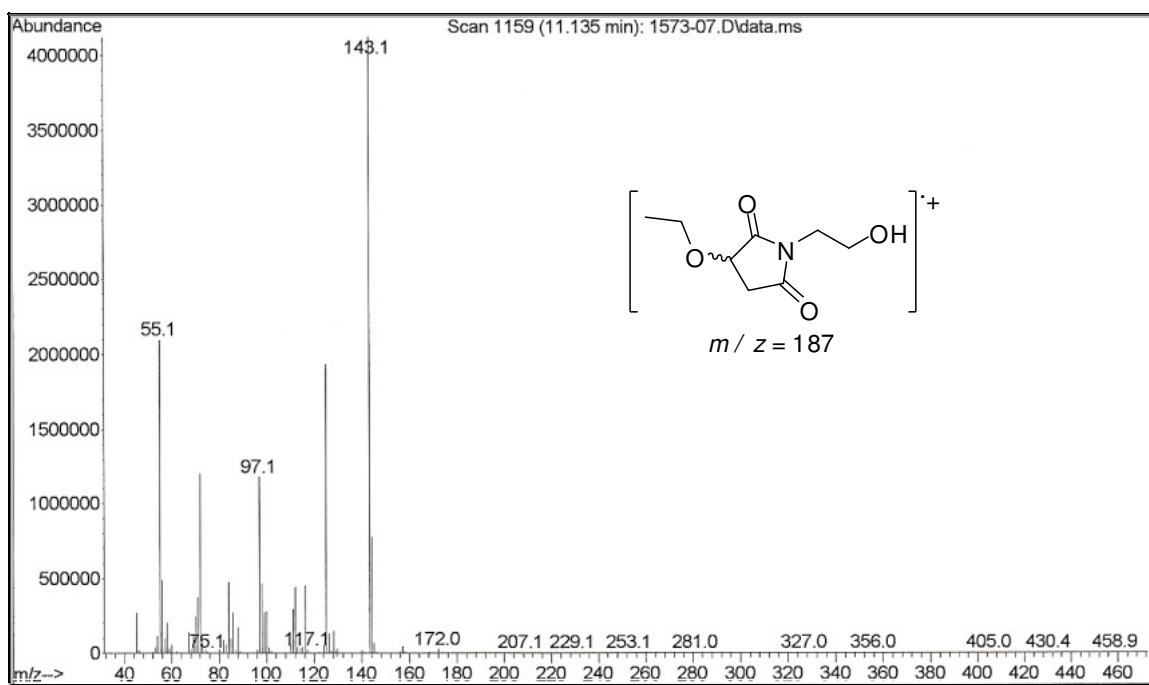


Figura 176 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18m**.

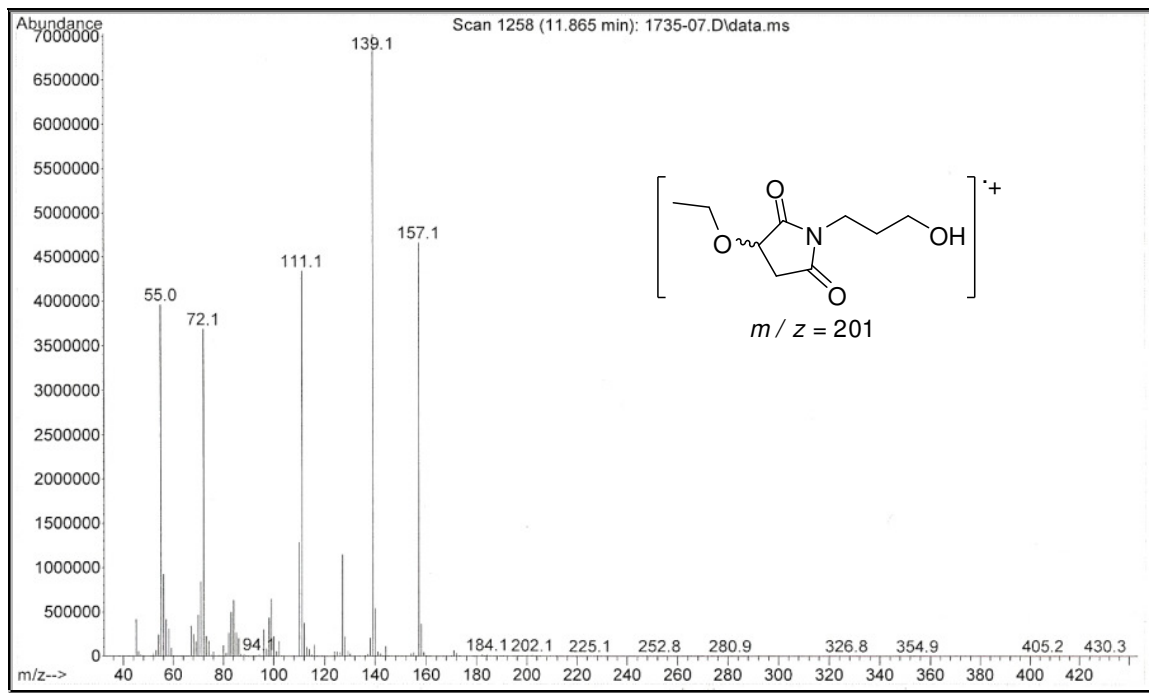


Figura 177 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18n**.

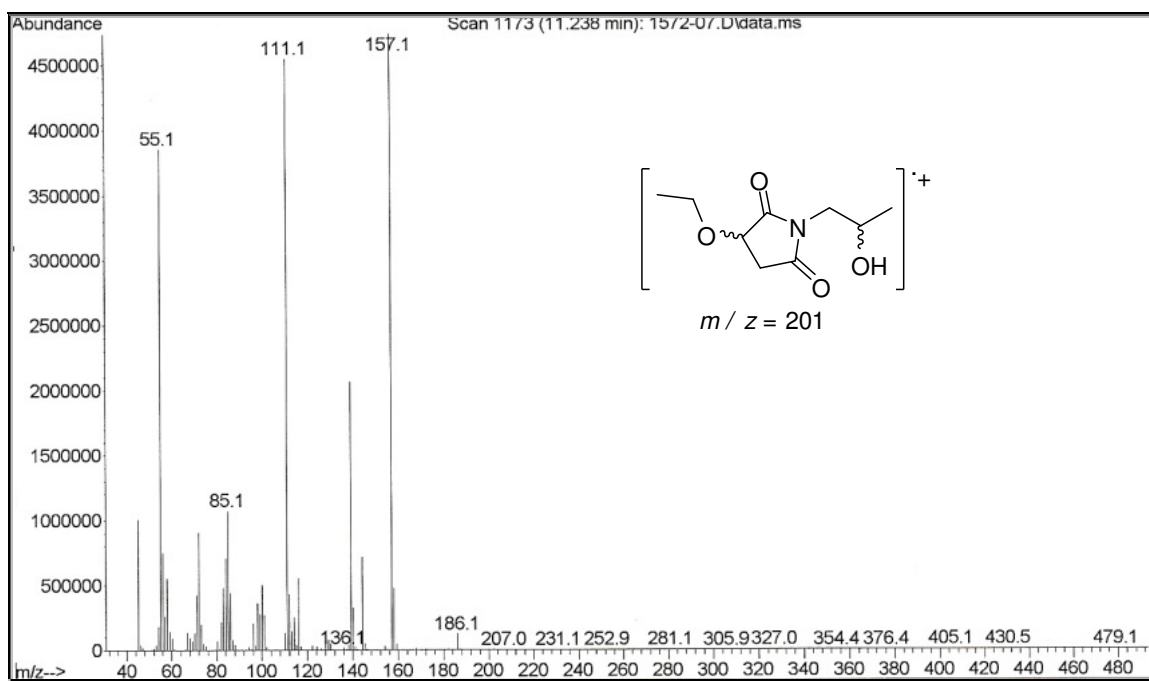


Figura 178 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18o**.

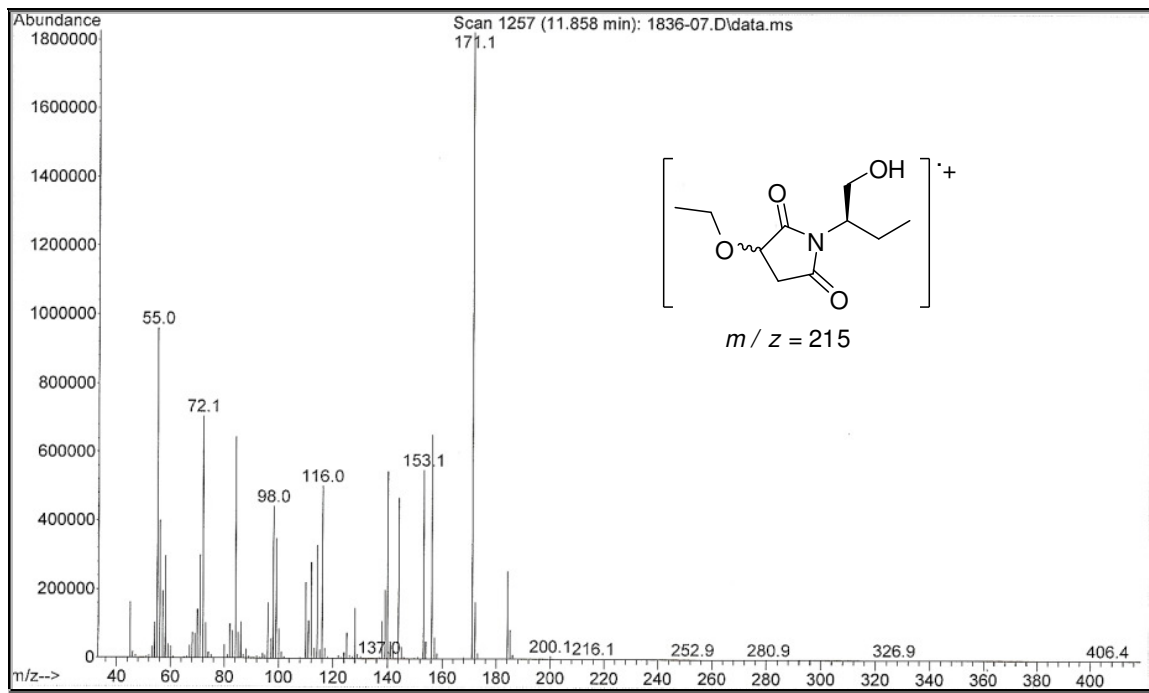


Figura 179 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18p**.

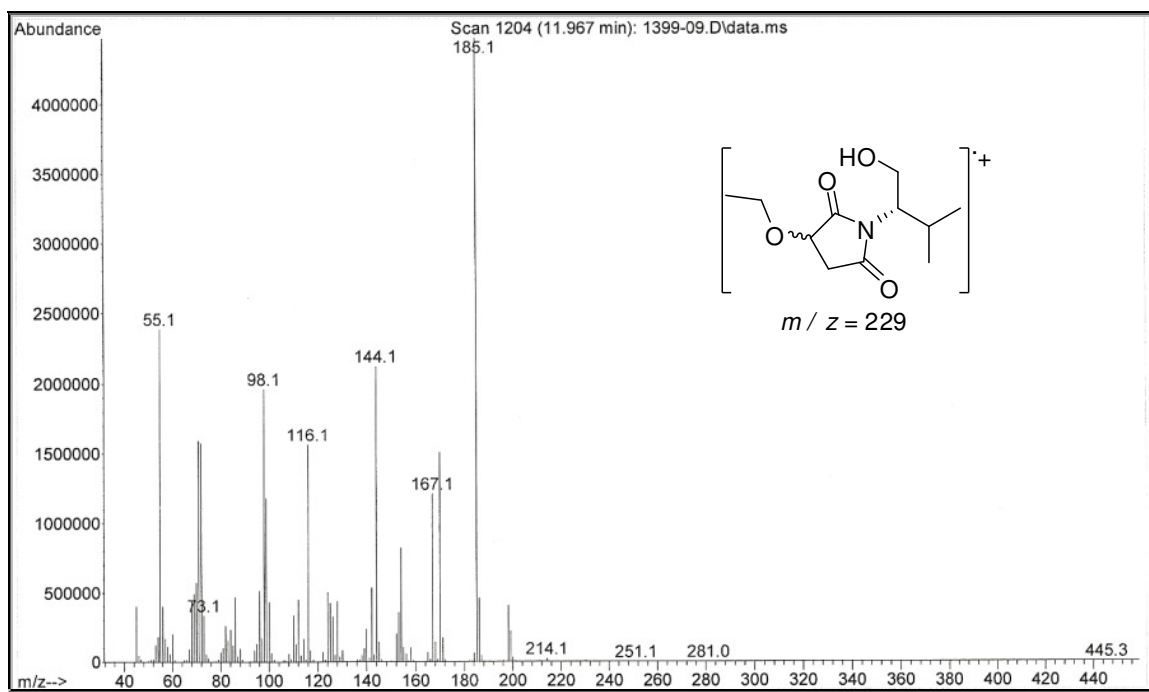


Figura 180 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18q**.

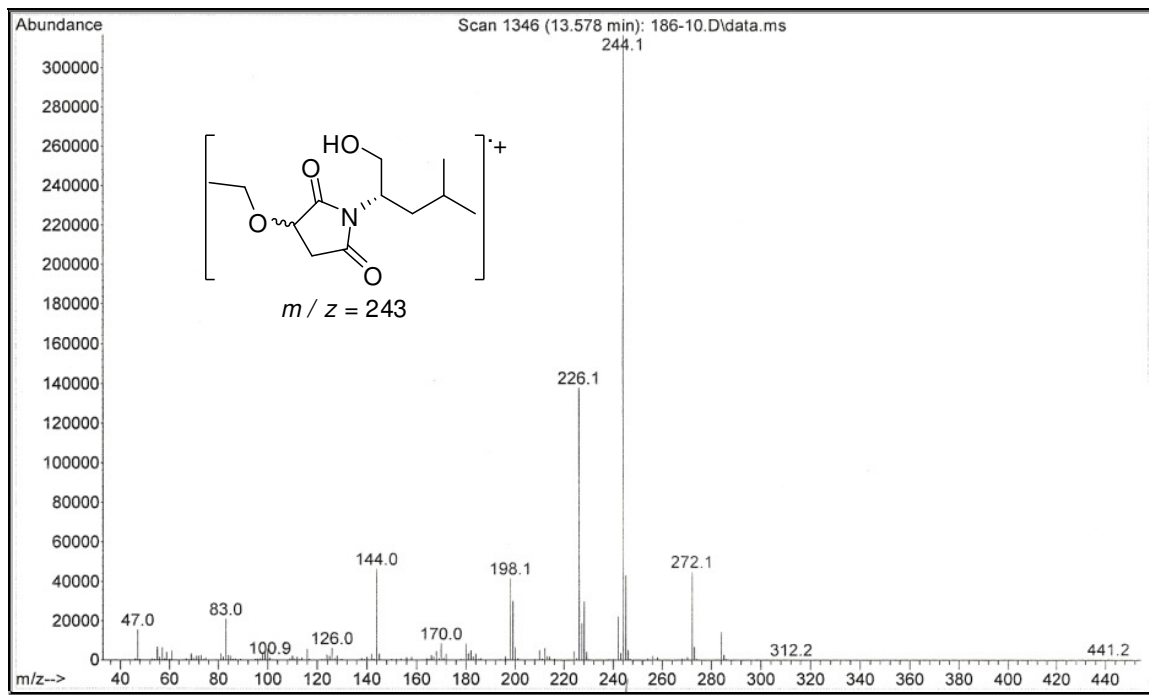


Figura 181 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18r.

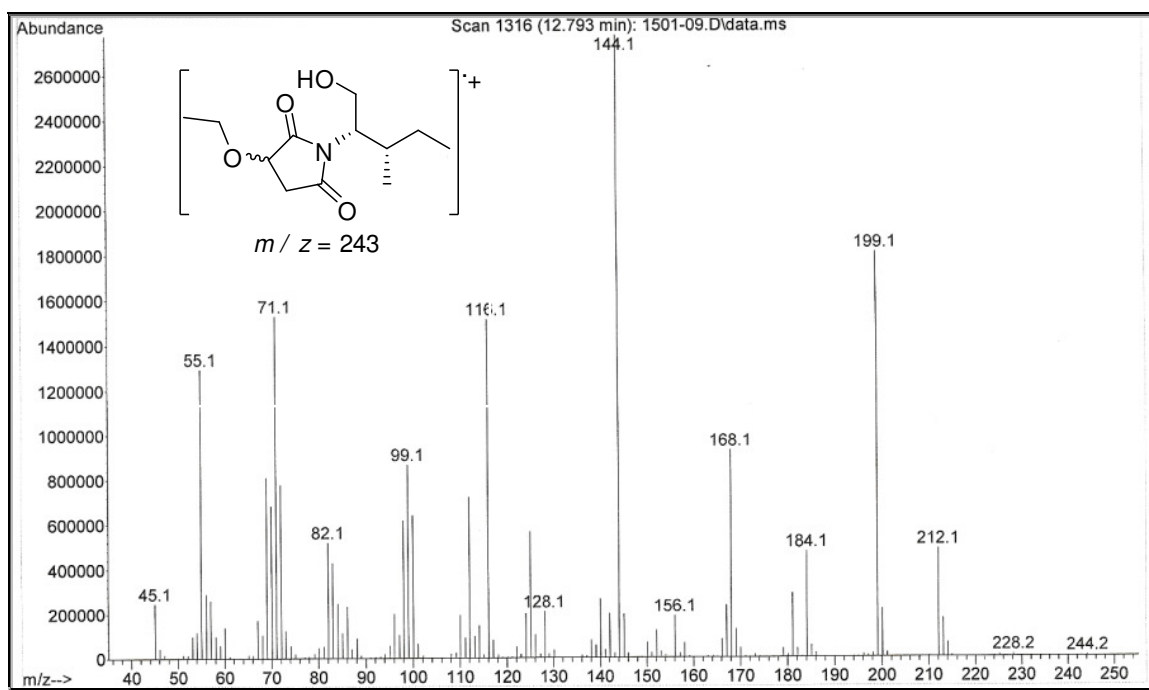


Figura 182 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18s.



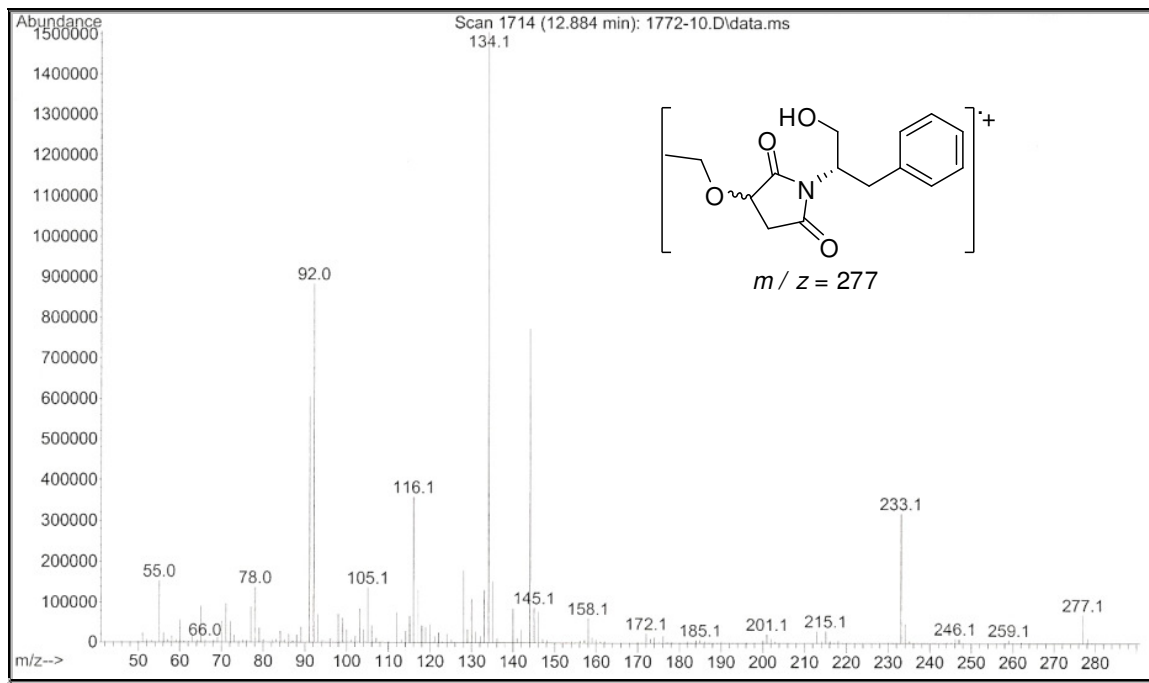


Figura 183 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18t.

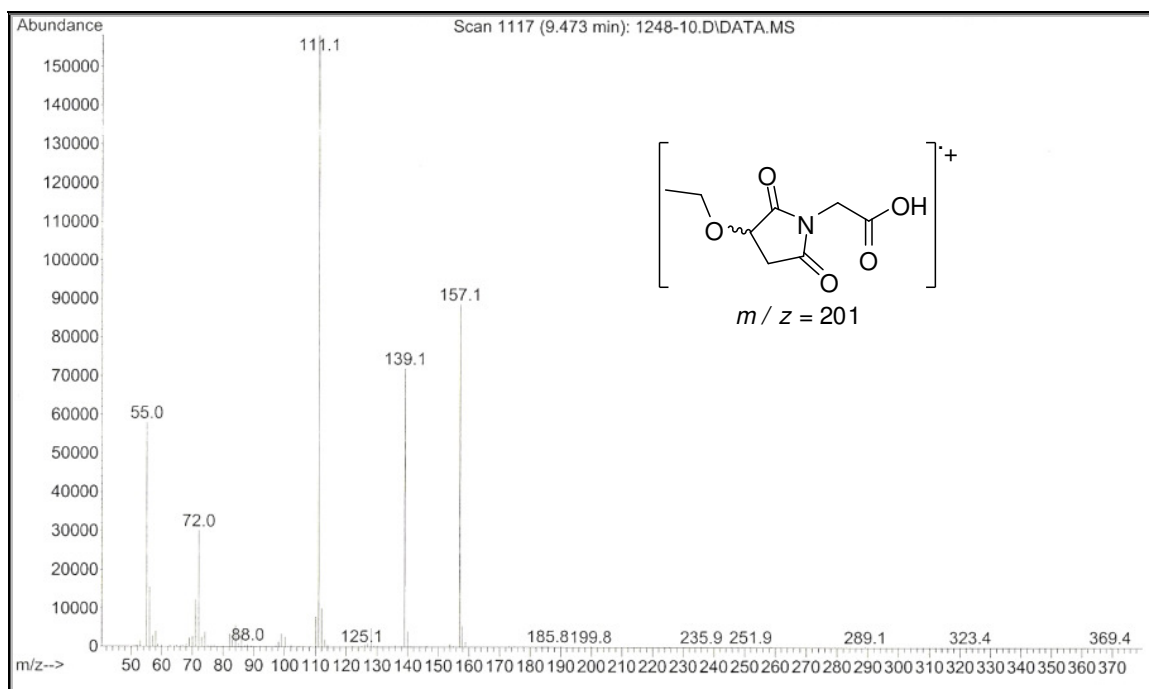


Figura 184 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 18u.

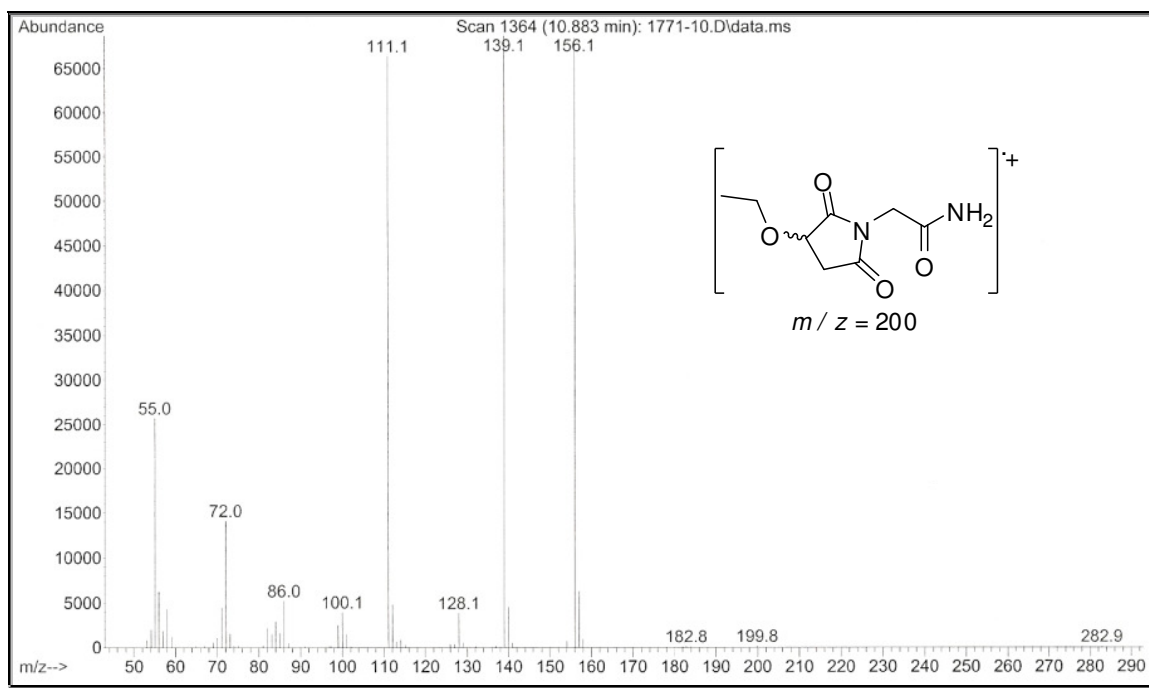


Figura 185 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **18v**.

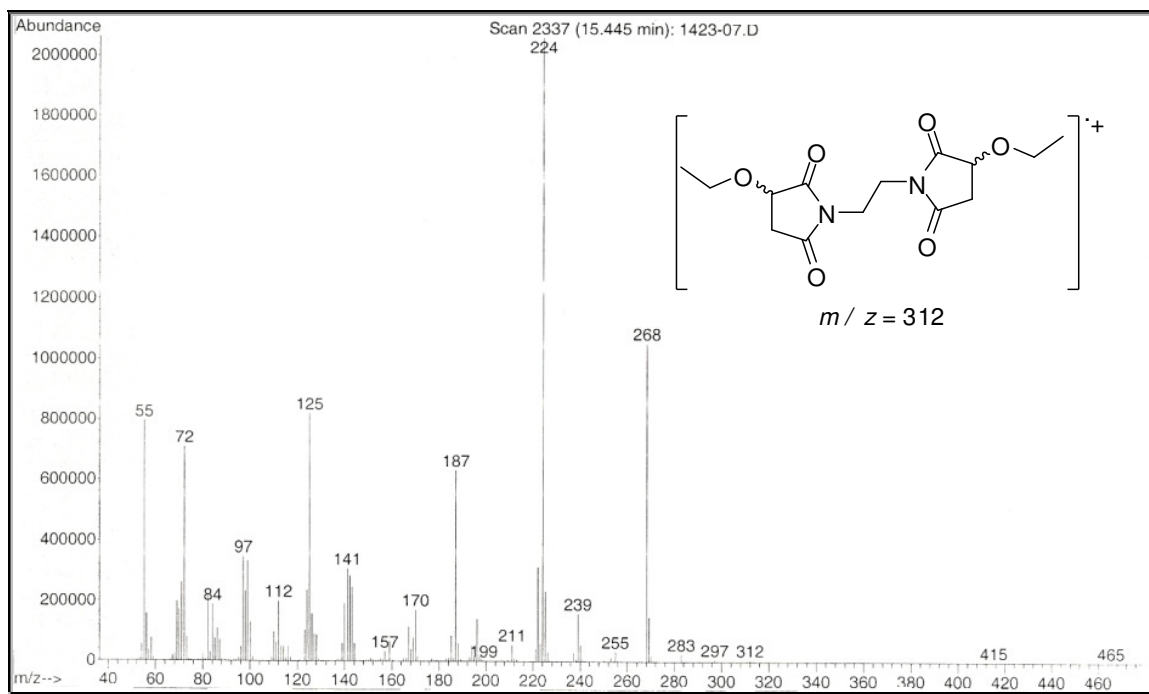


Figura 186 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **22**.

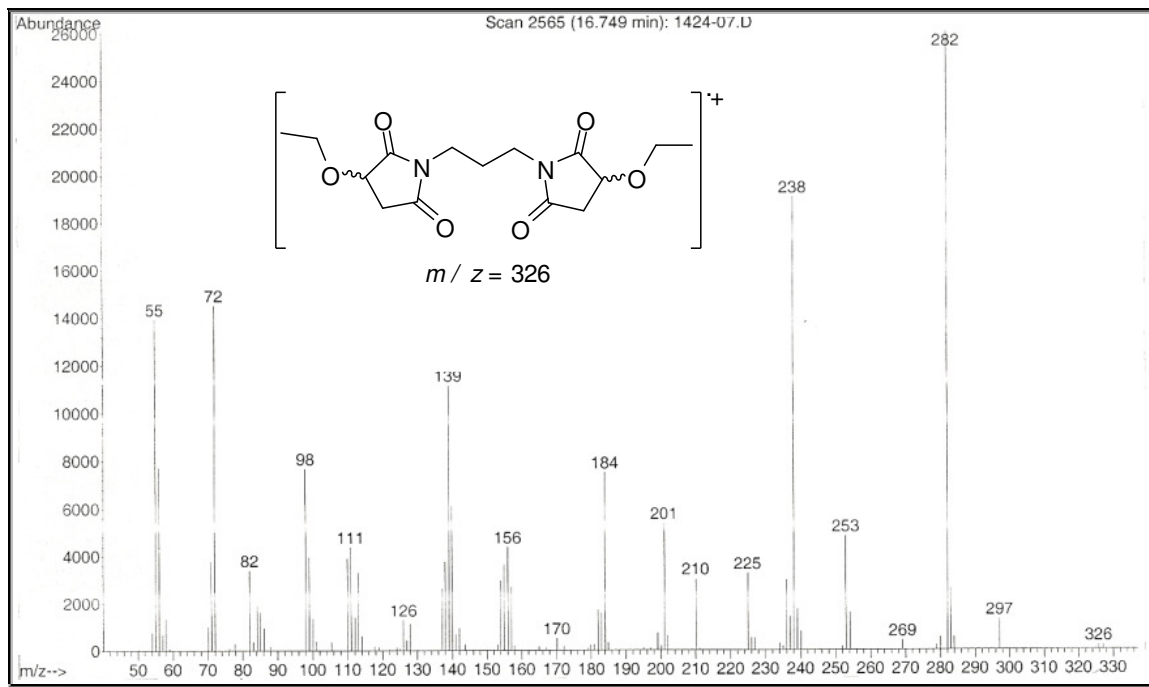


Figura 187 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 23.

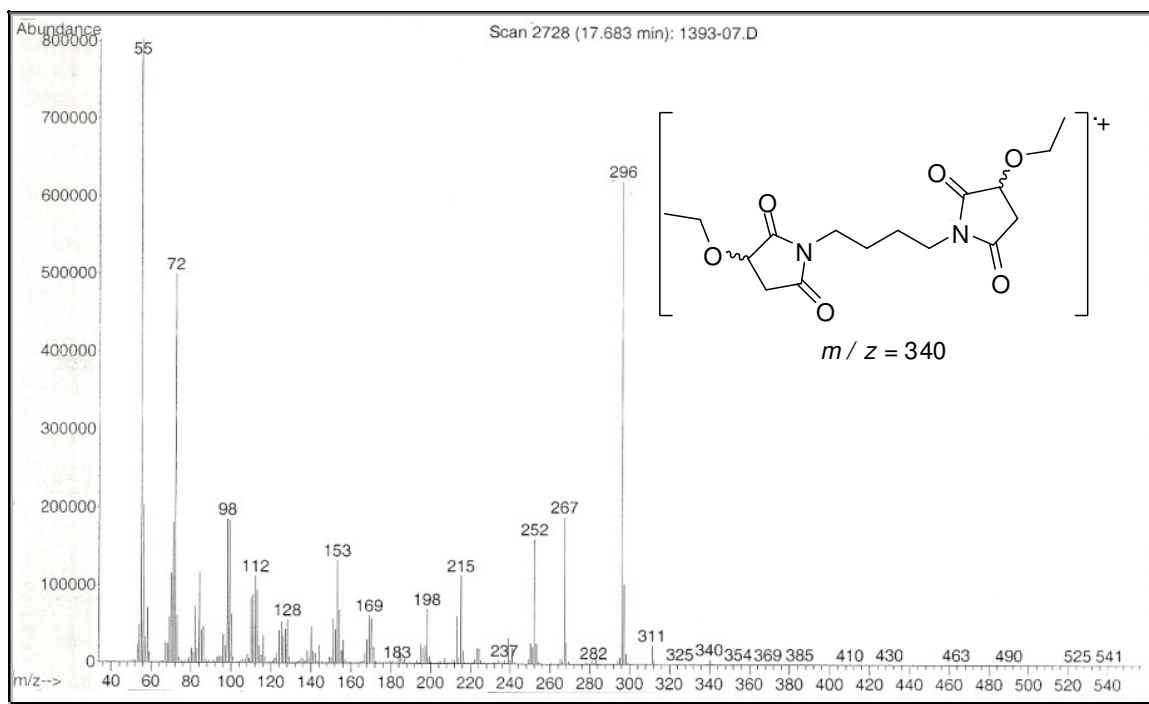


Figura 188 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 24.

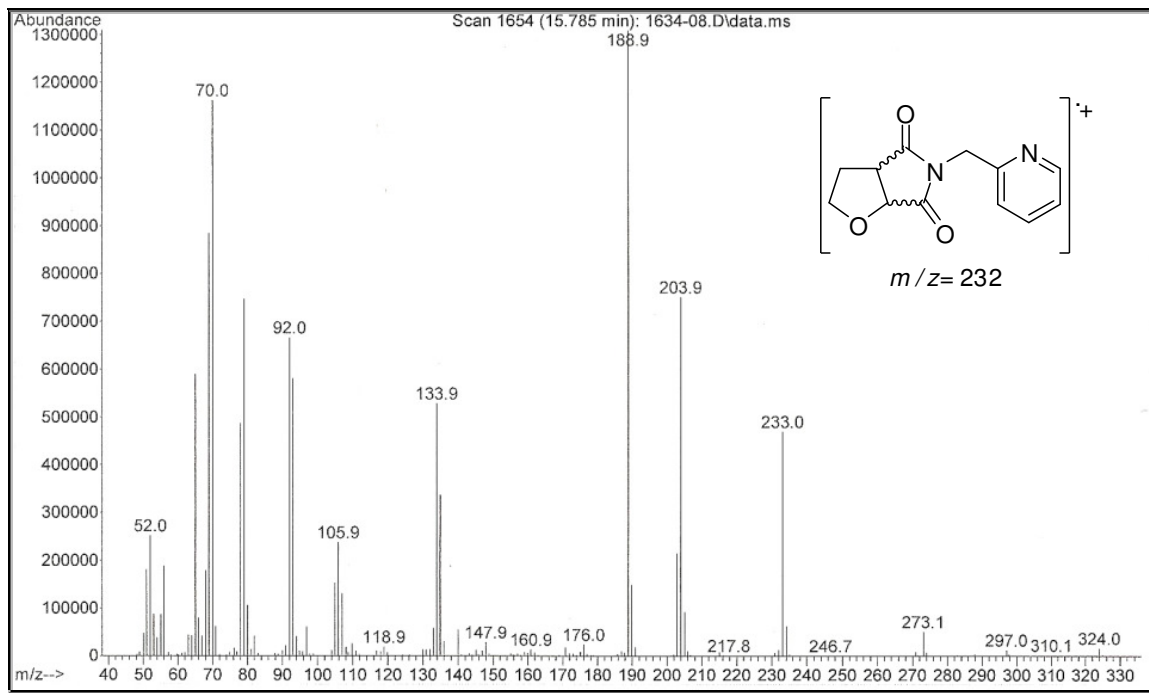


Figura 189 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25a.

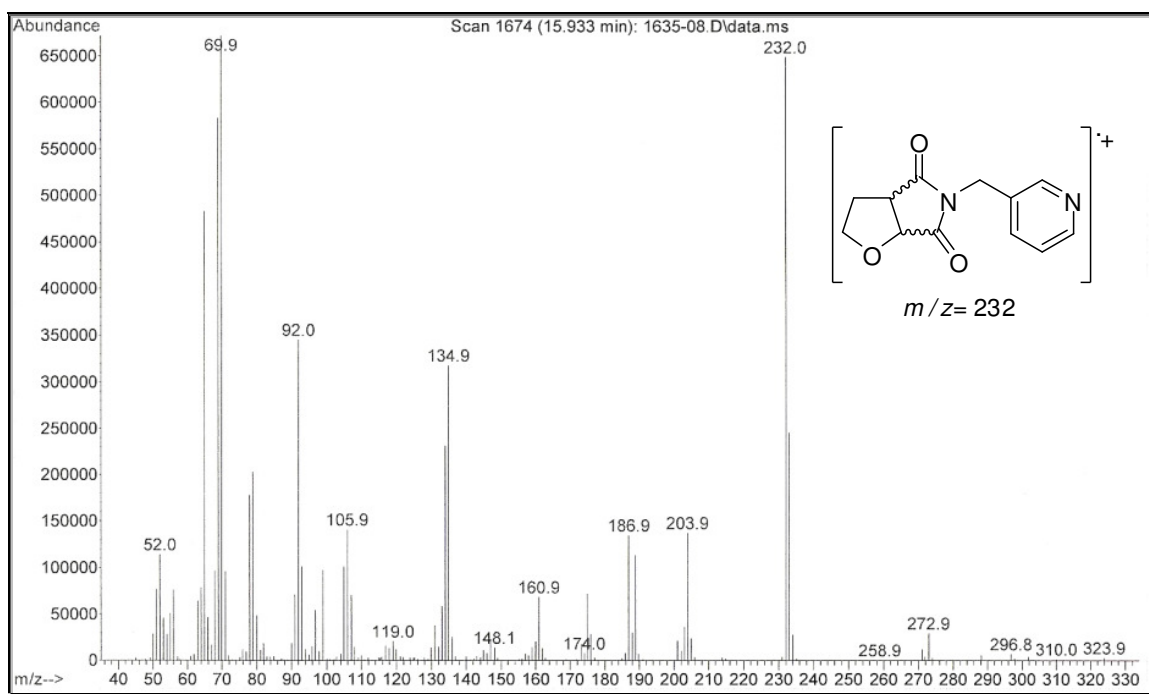


Figura 190 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25b.

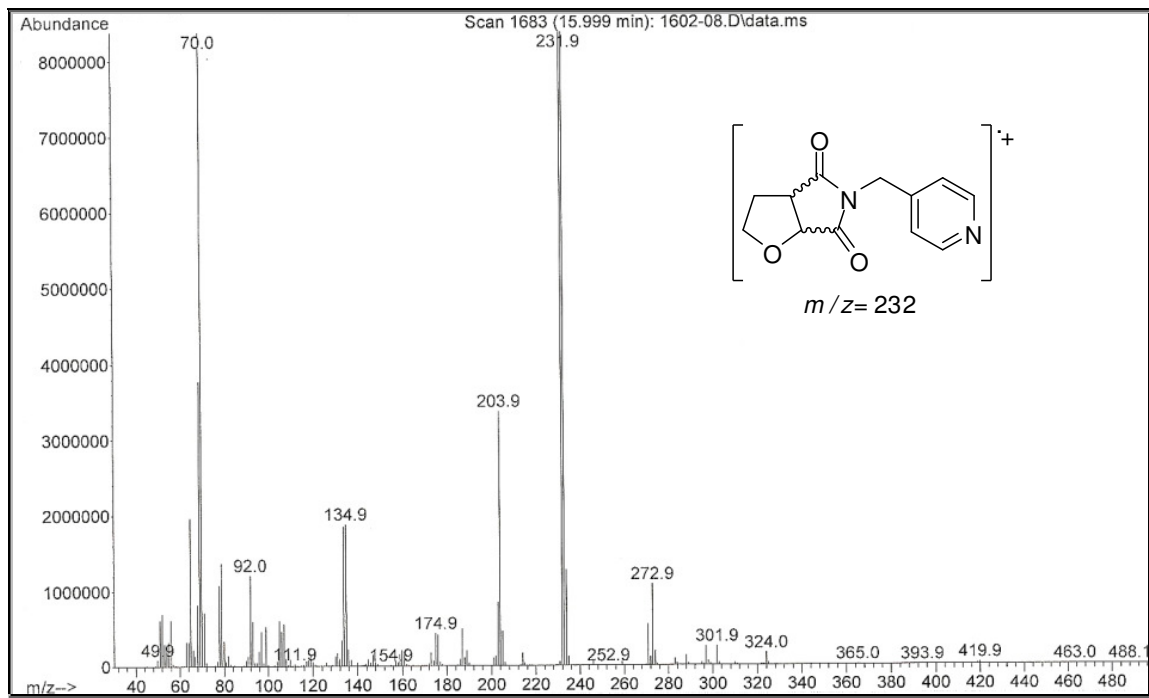


Figura 191 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **25c**.

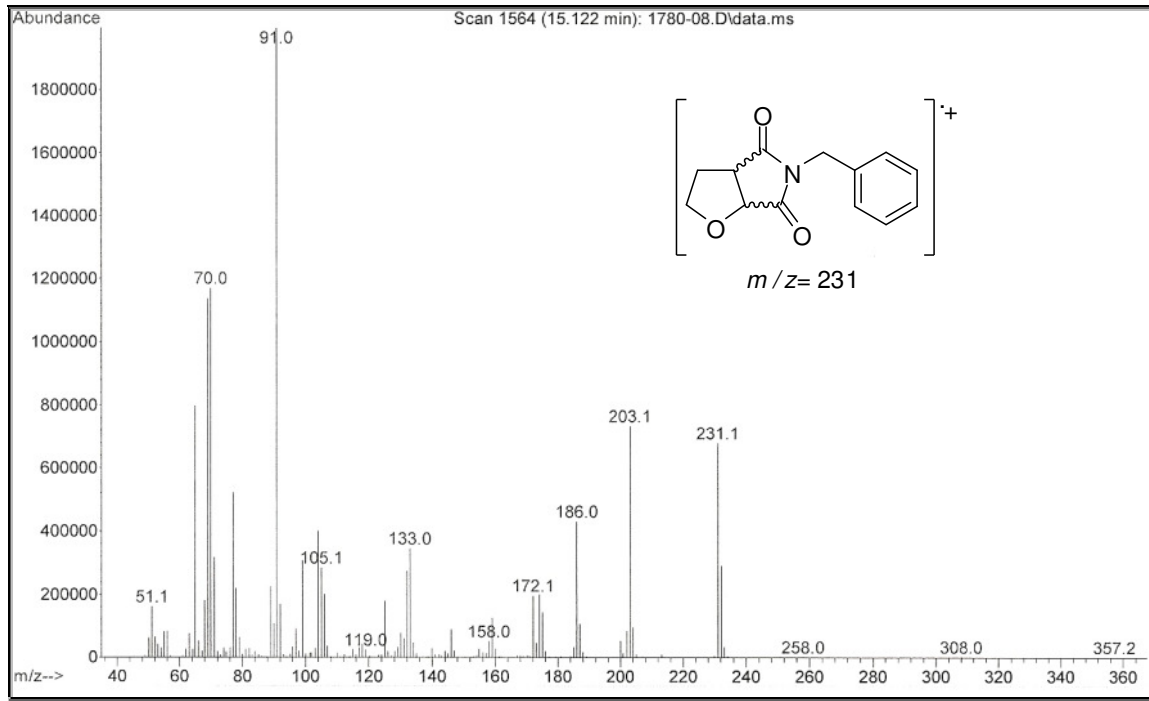


Figura 192 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **25d**.

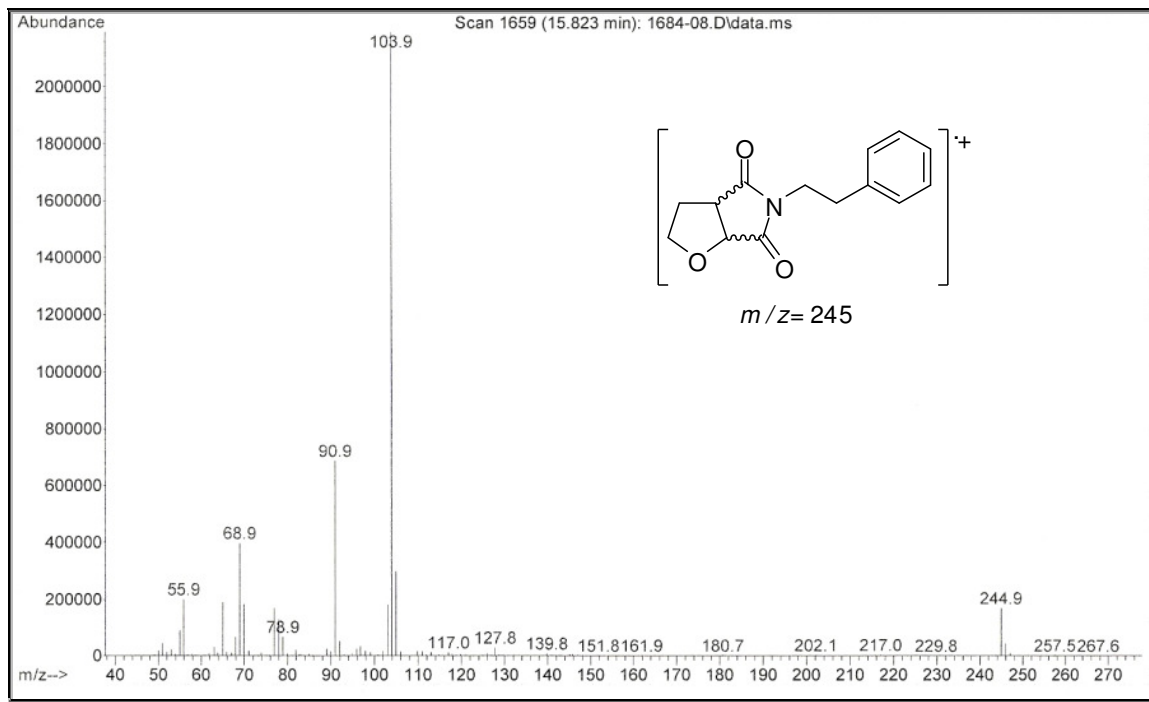


Figura 193 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25e.

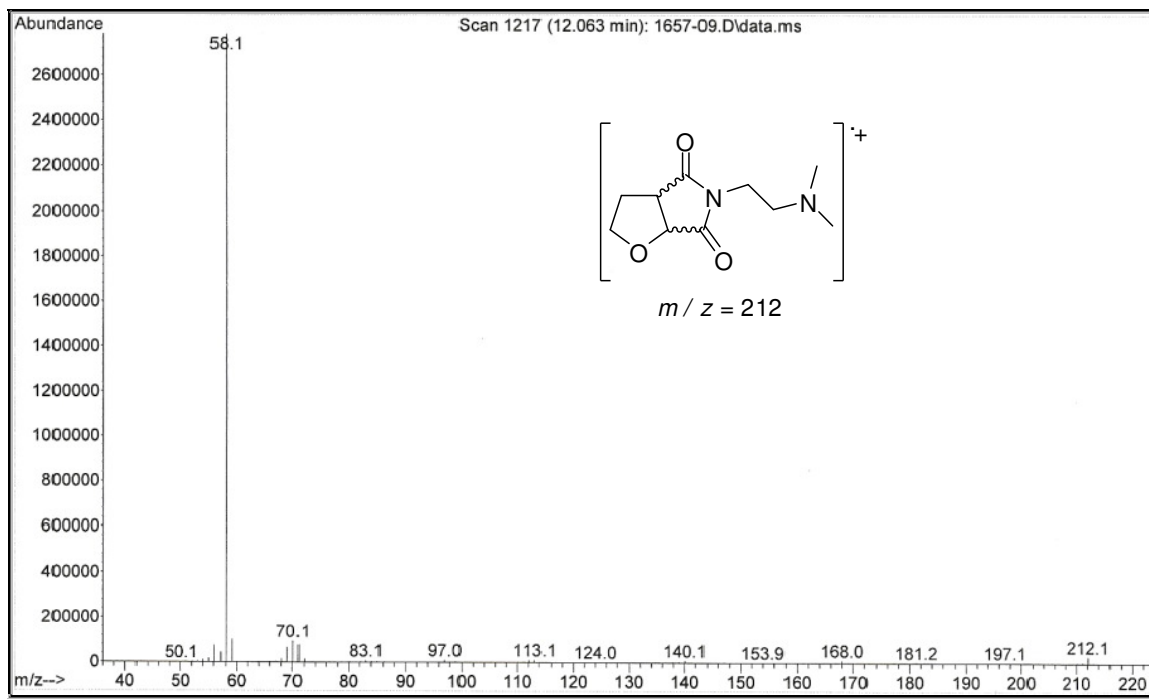


Figura 194 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25f.

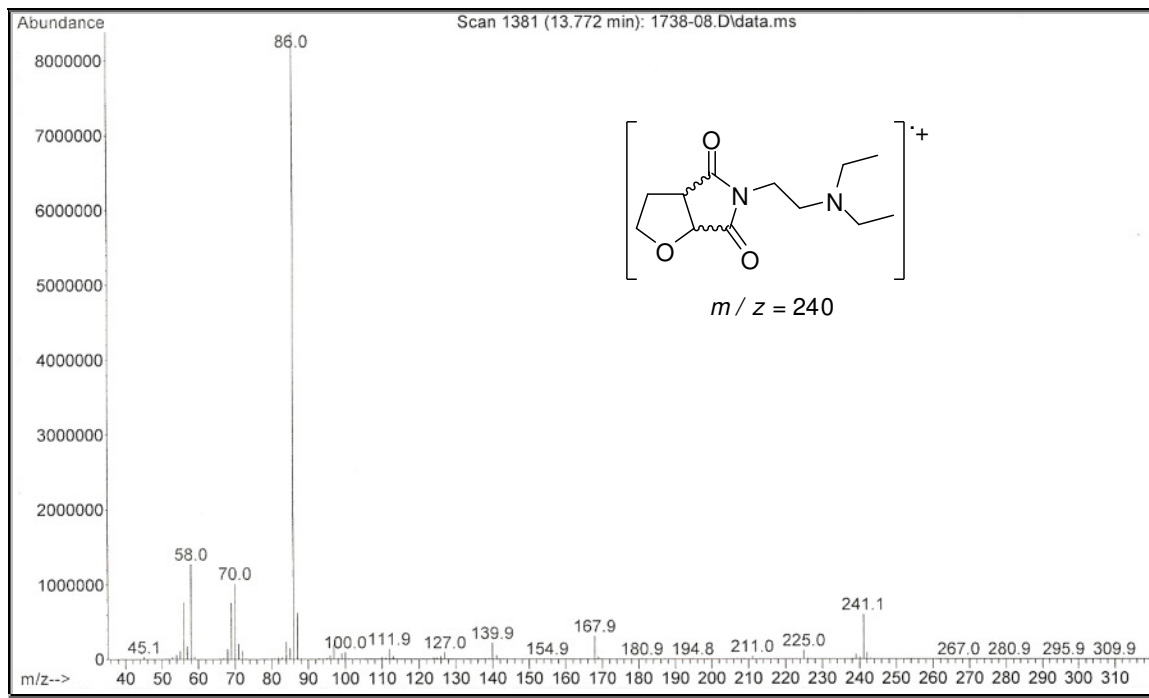


Figura 195 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **25g**.

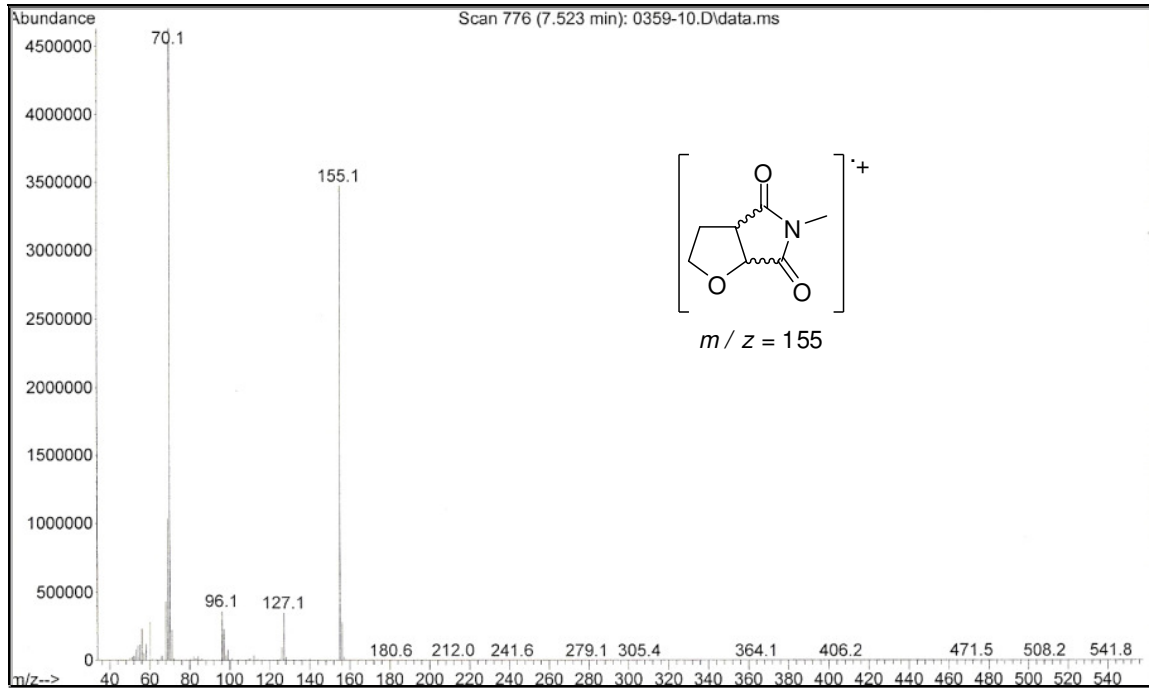


Figura 196 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **25h**.

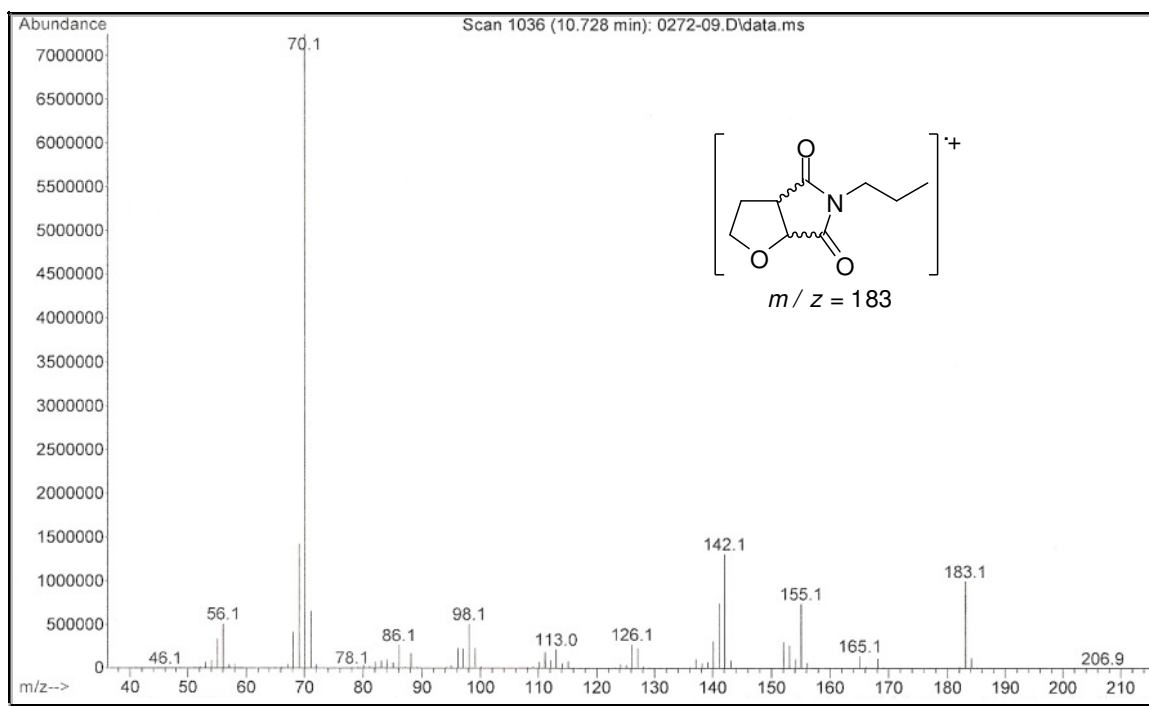


Figura 197 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25j.

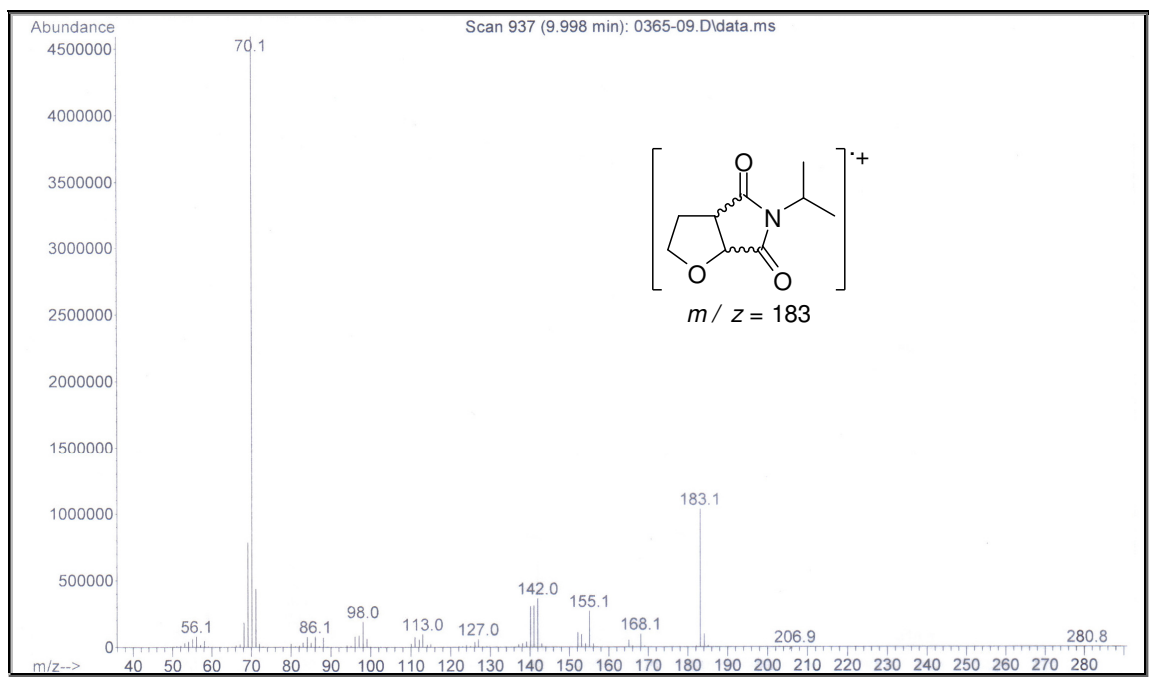


Figura 198 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25k.



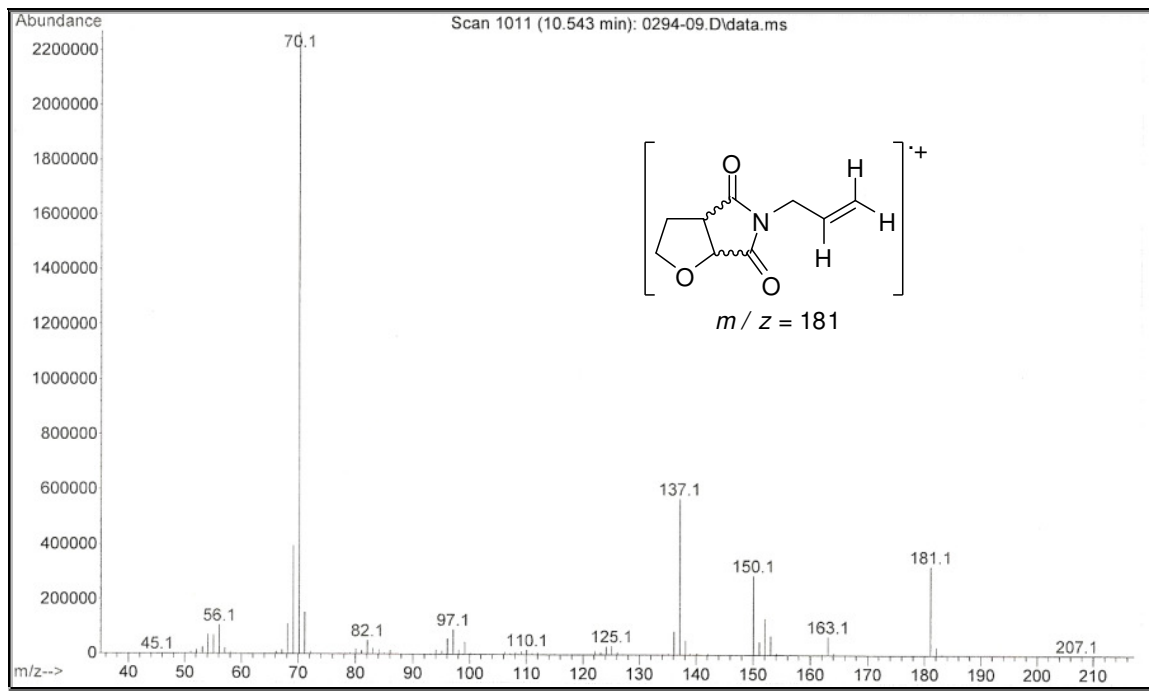


Figura 199 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25I.

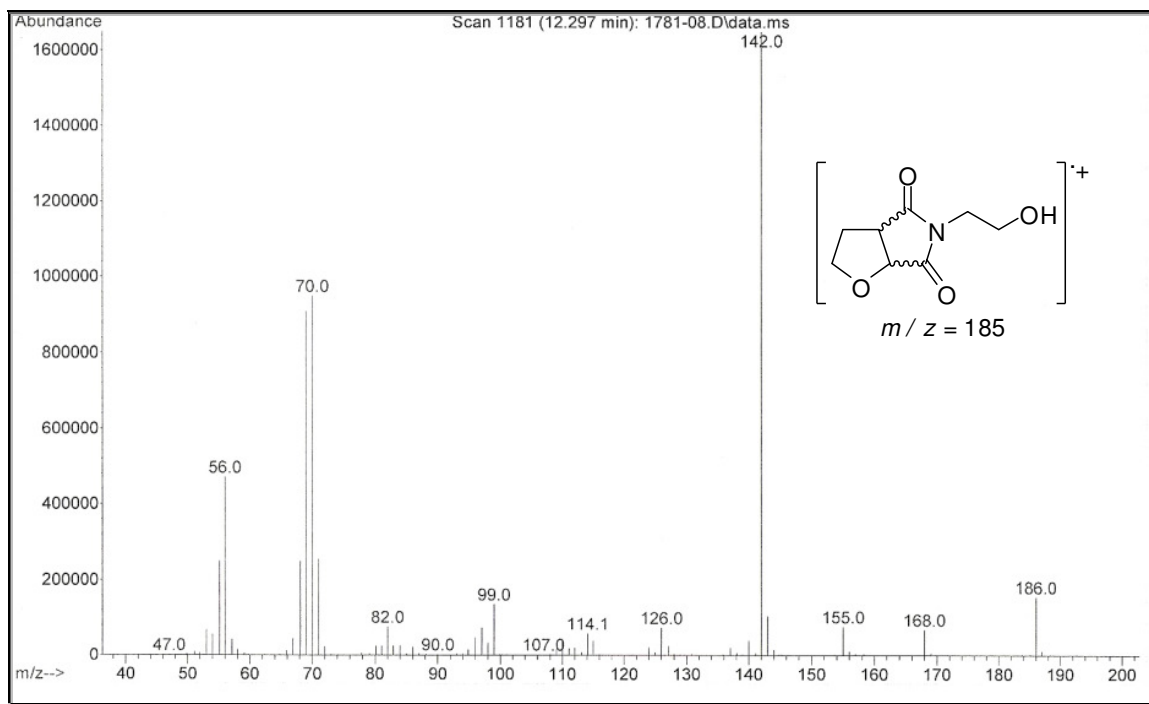


Figura 200 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25m.

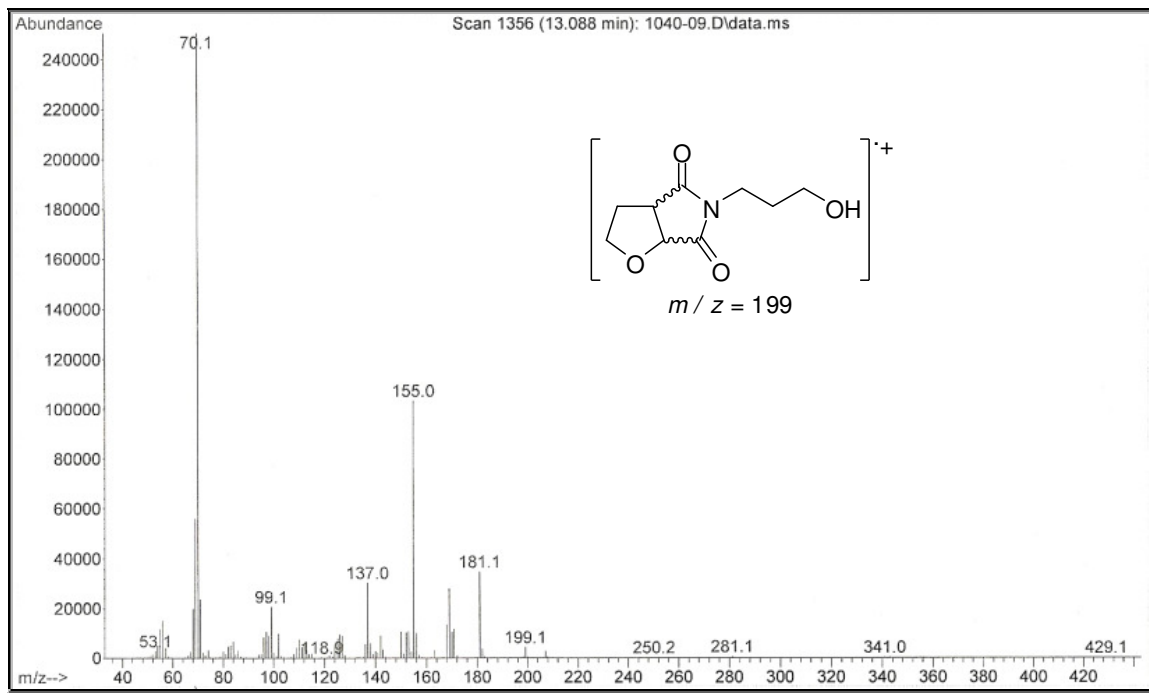


Figura 201 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **25n**.

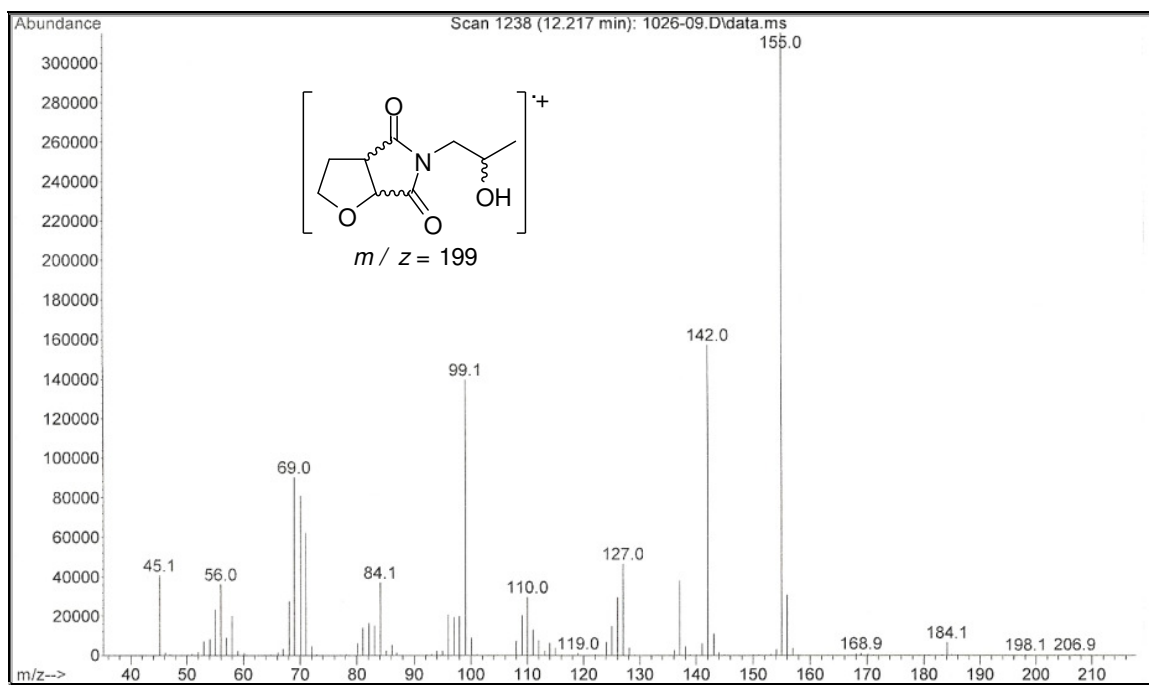


Figura 202 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **25o**.

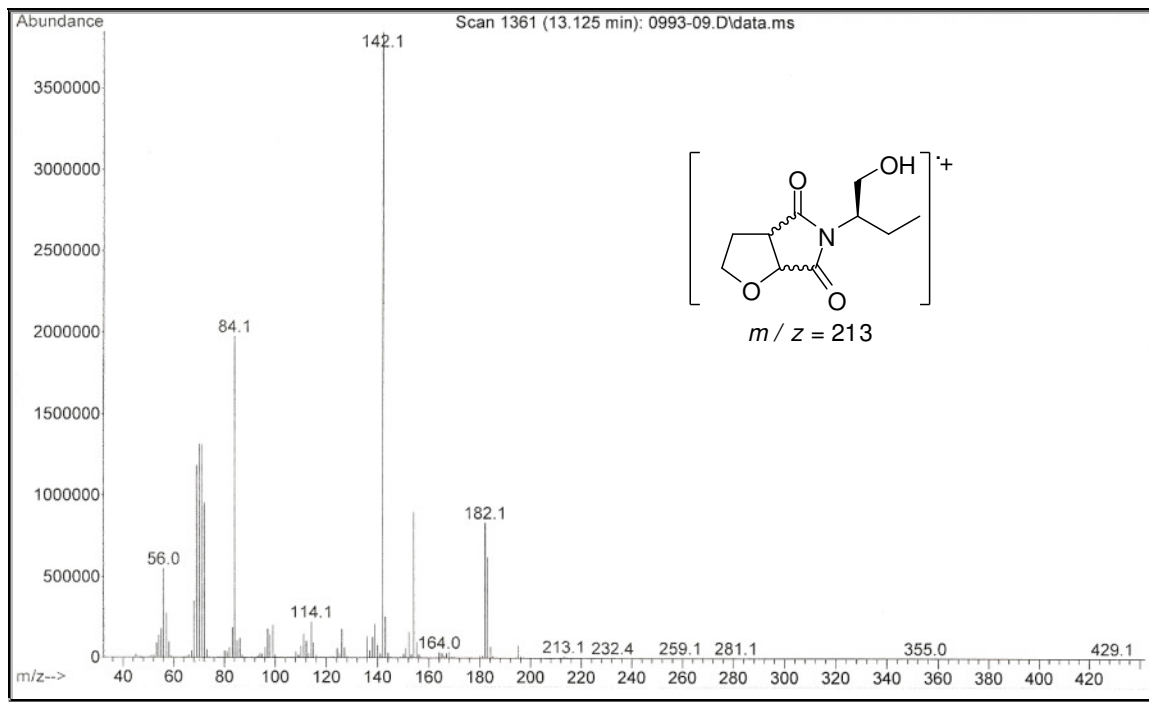


Figura 203 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 25p.

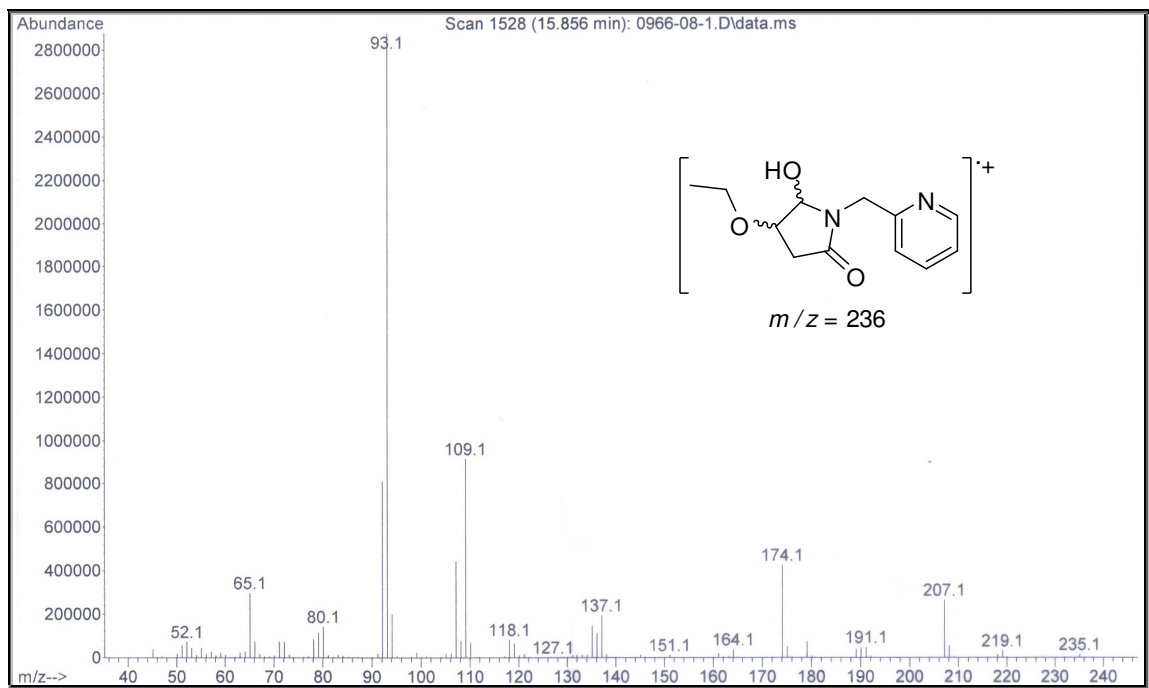


Figura 204 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 26a.

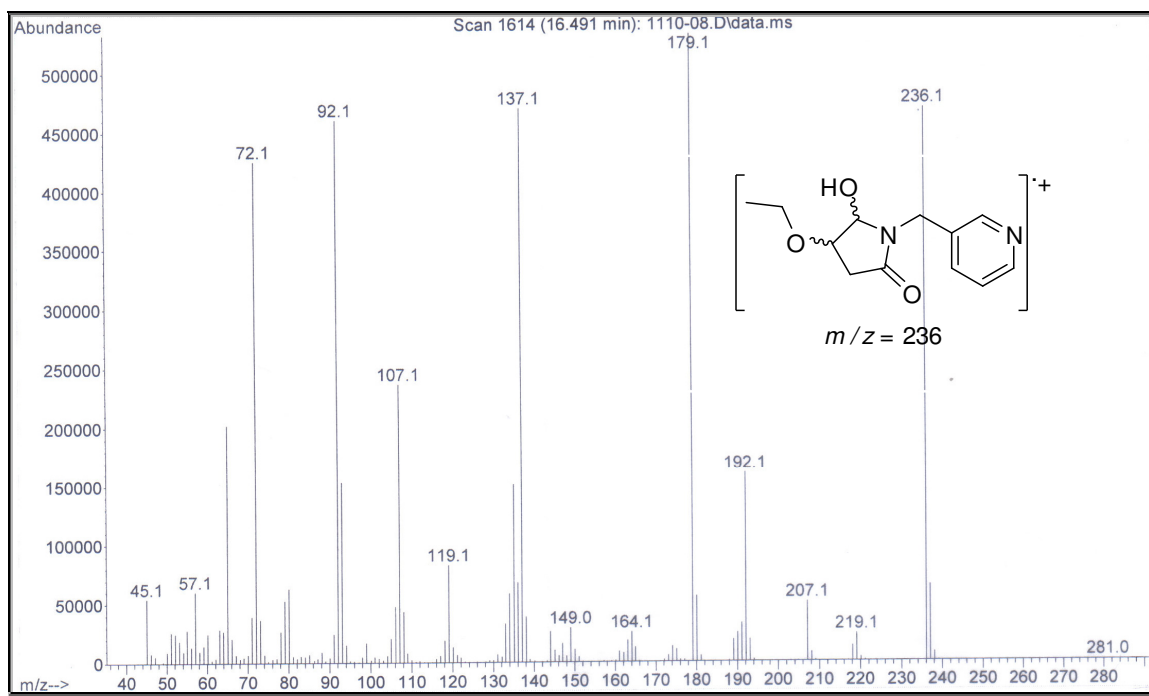


Figura 205 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 26b.

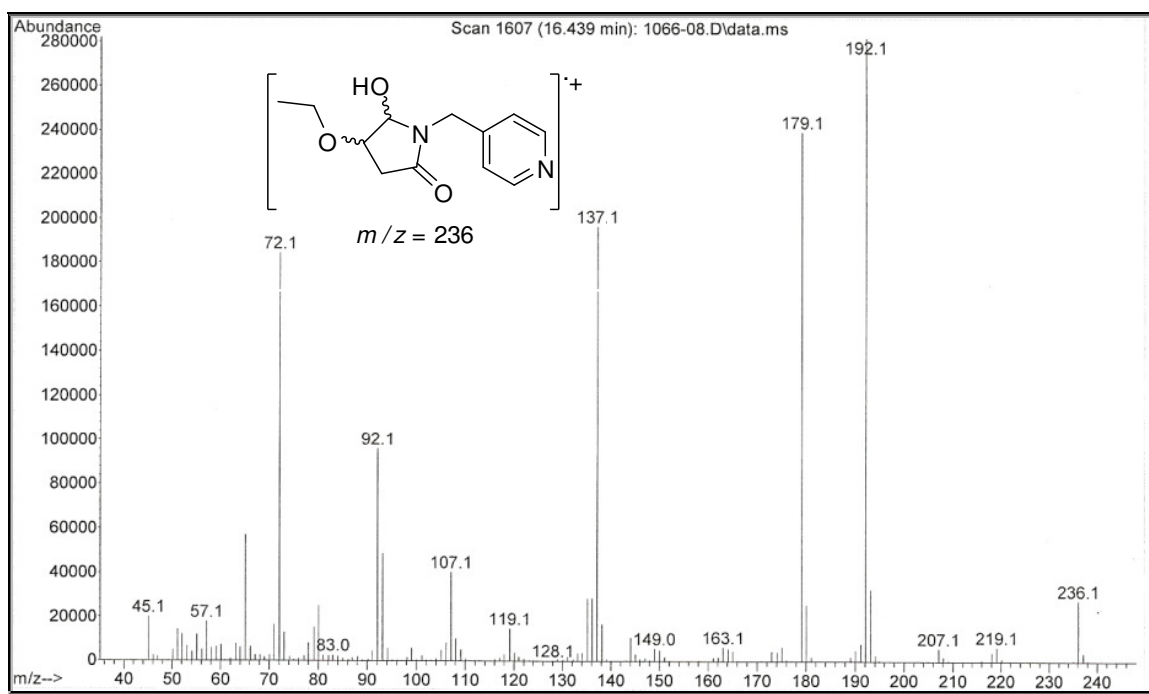


Figura 206 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 26c.

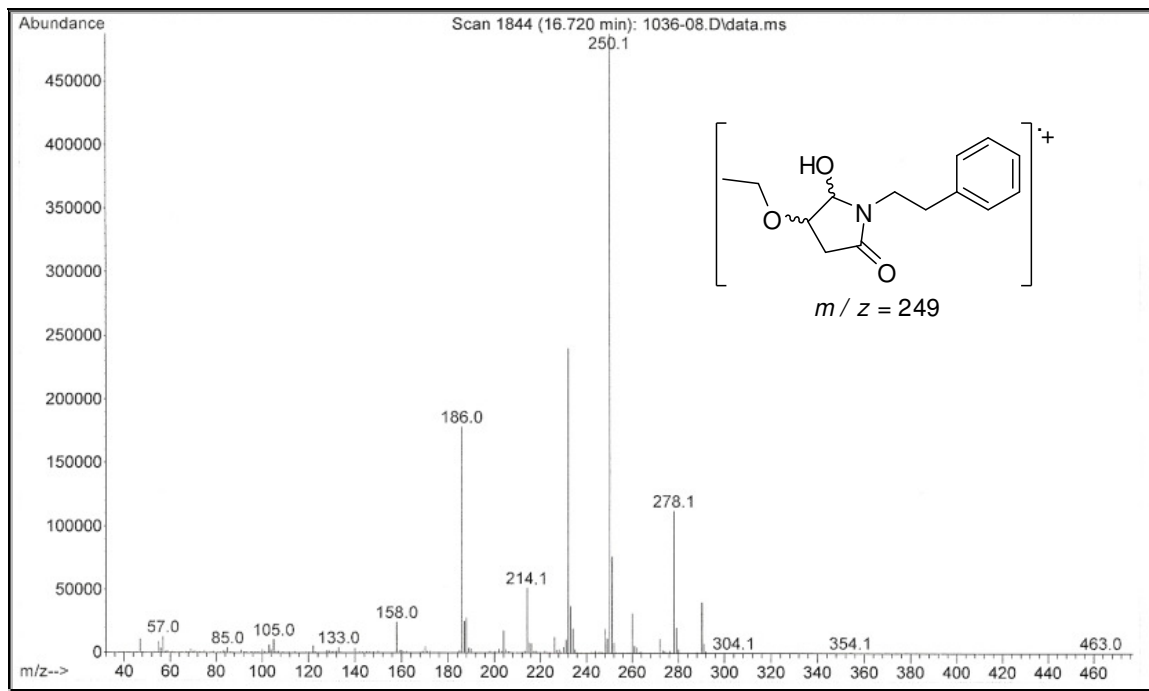


Figura 207 – Espectro de massas (CI) do composto **26e**.

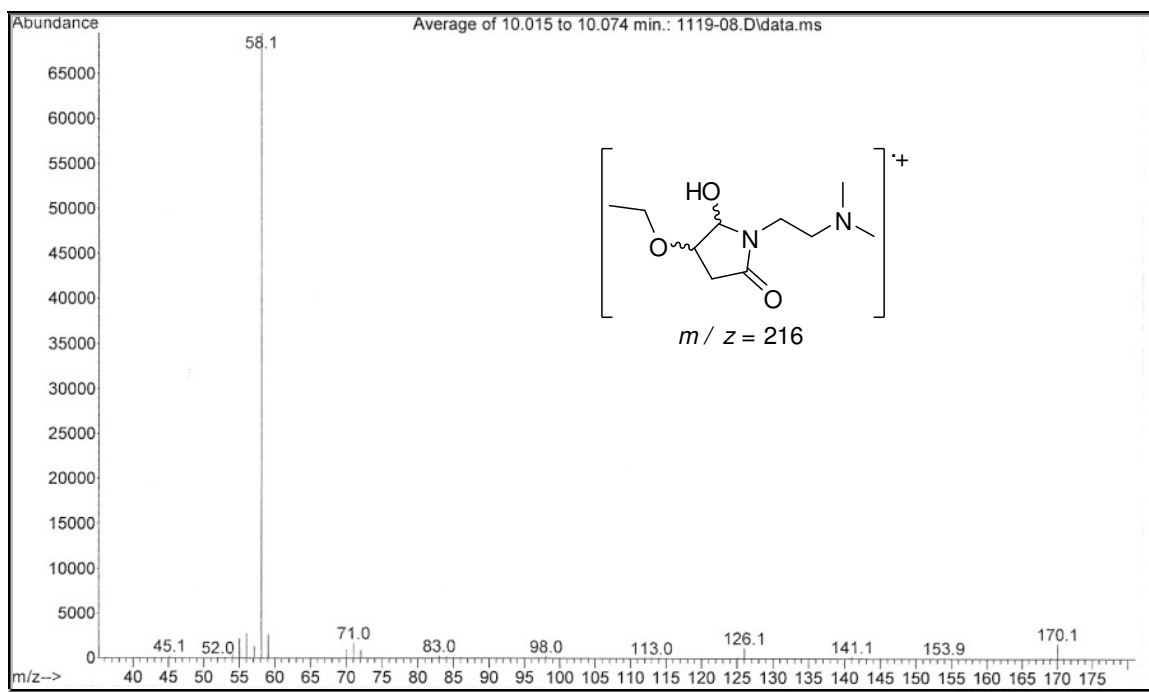


Figura 208 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **26f**.

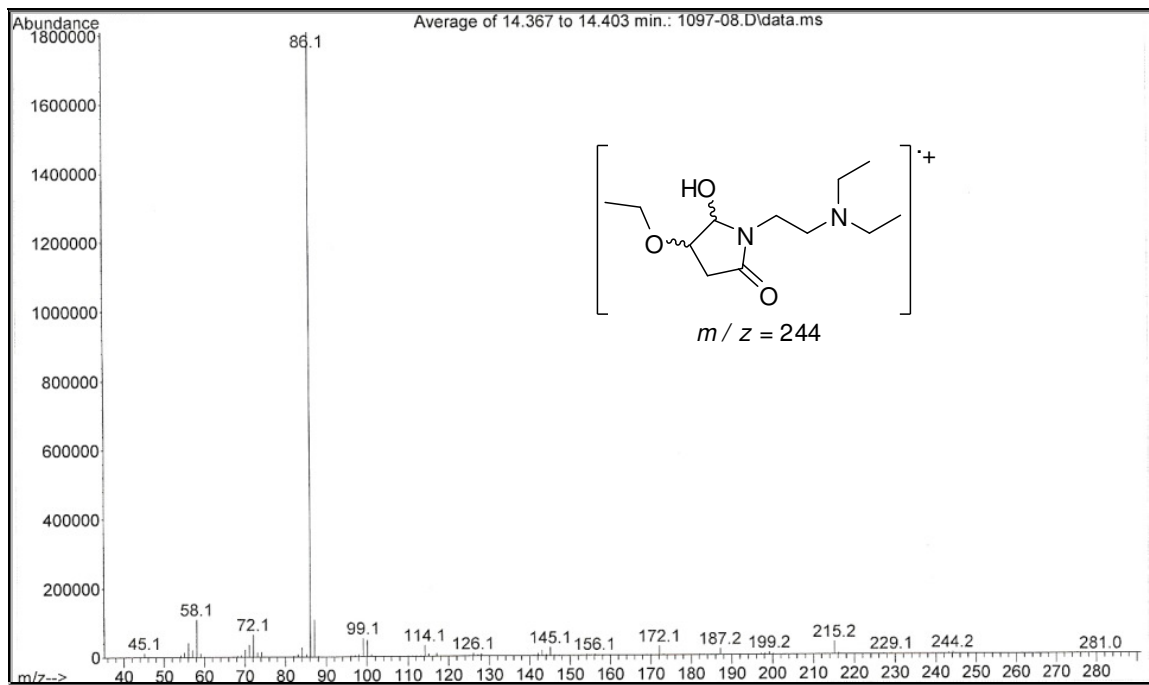


Figura 209 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **26g**.

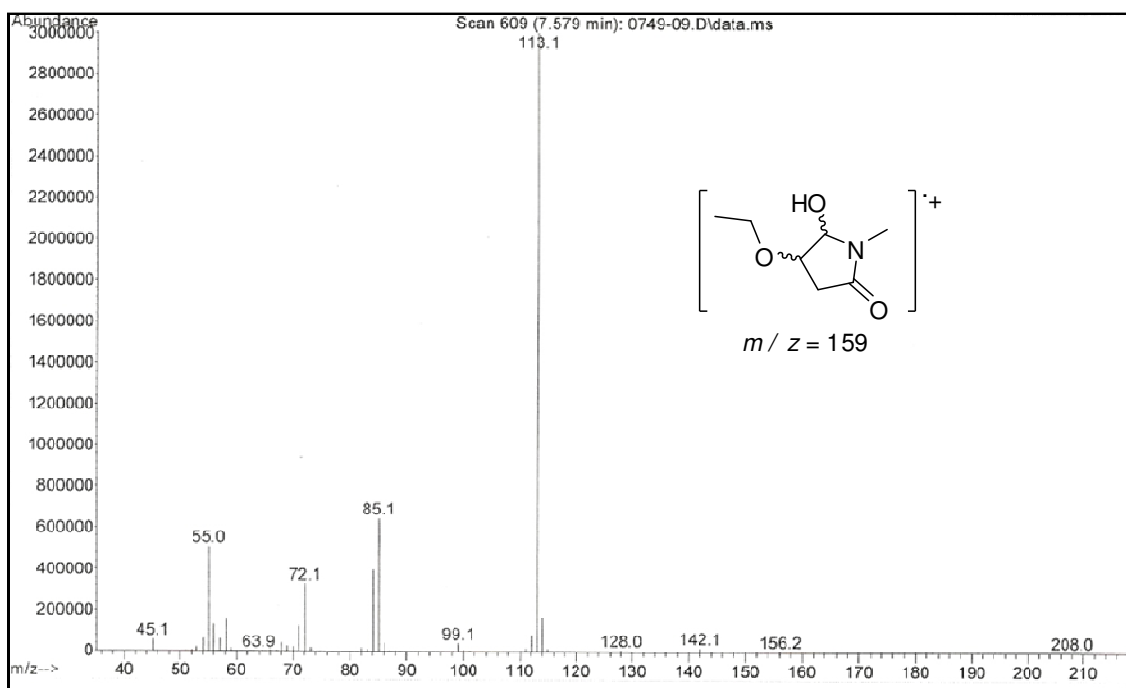


Figura 210 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **26h**.

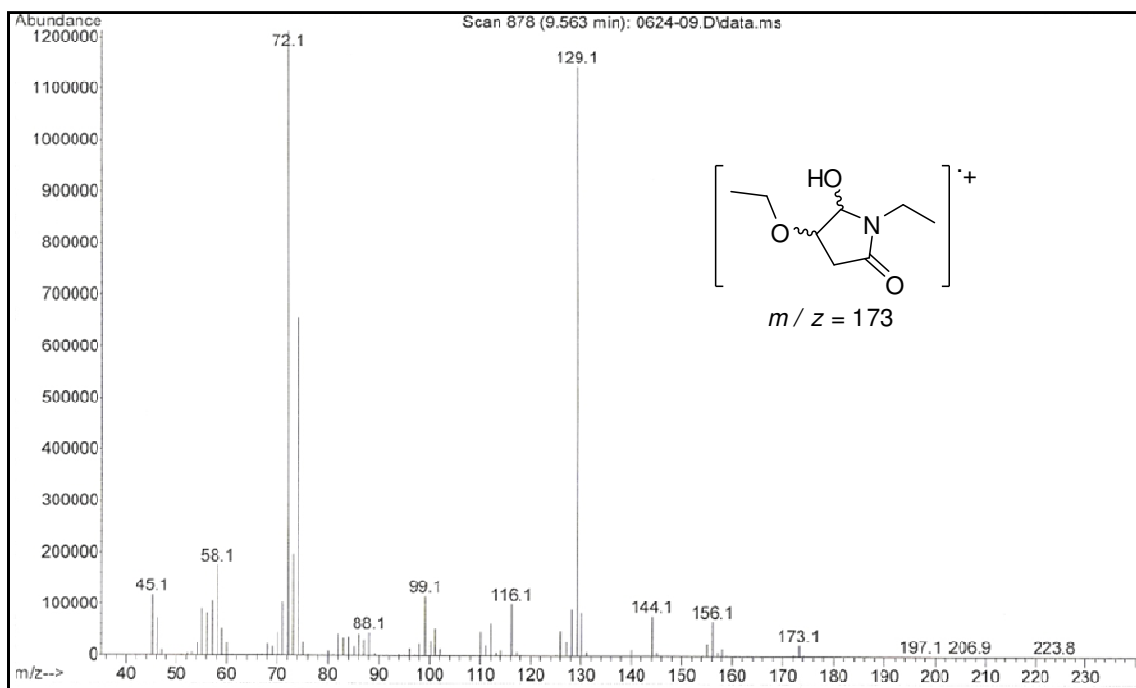


Figura 211 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 26i.

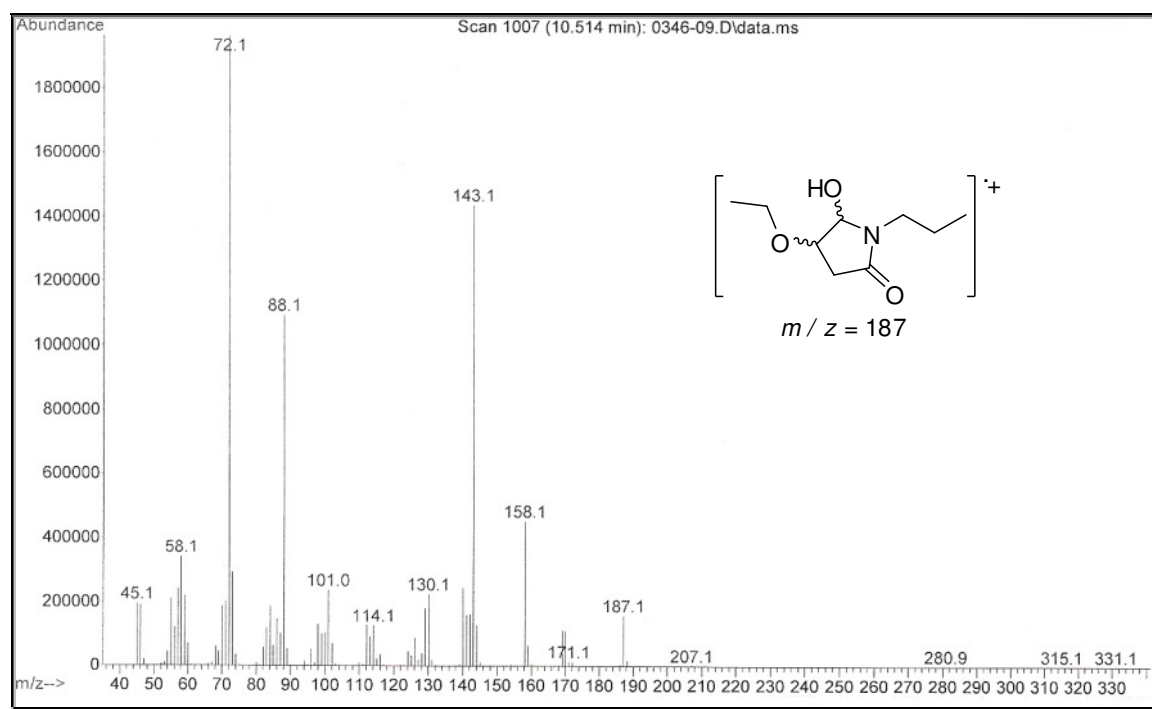


Figura 212 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 26j.

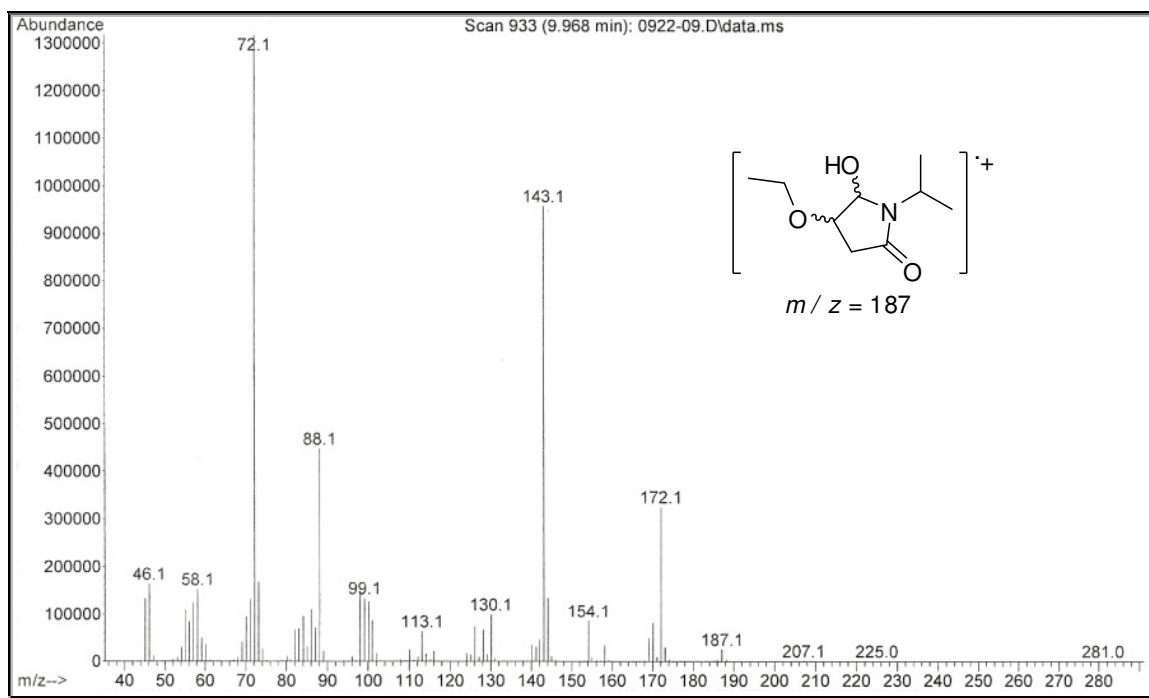


Figura 213 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **26k**.

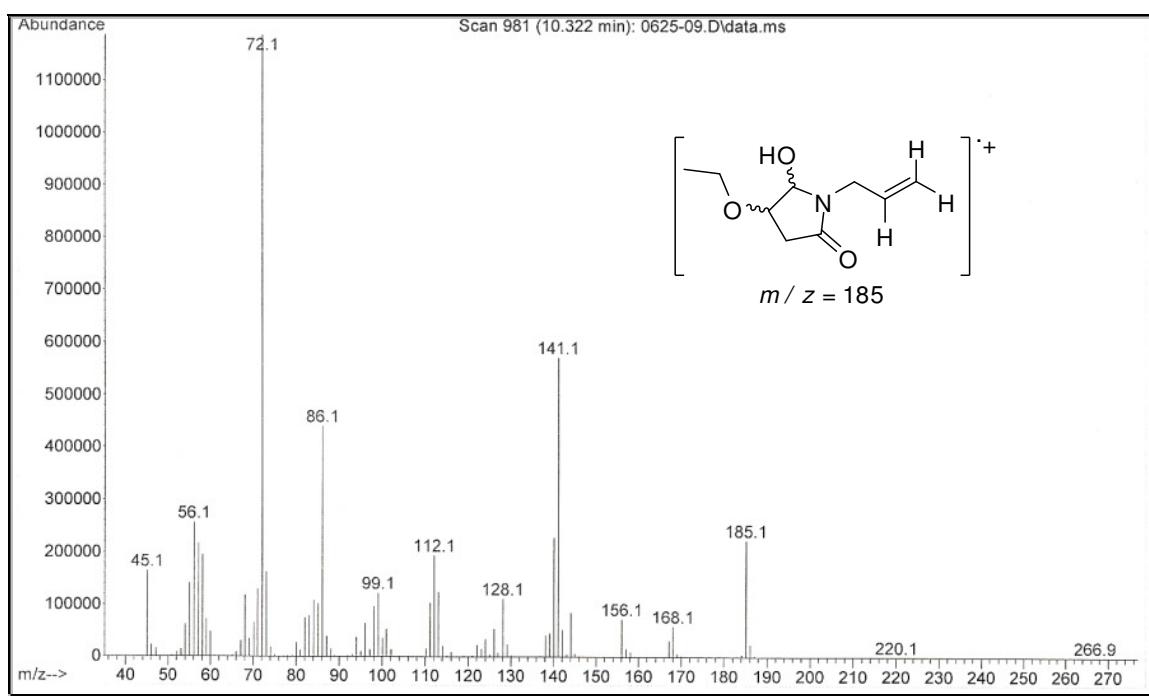


Figura 214 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **26l**.



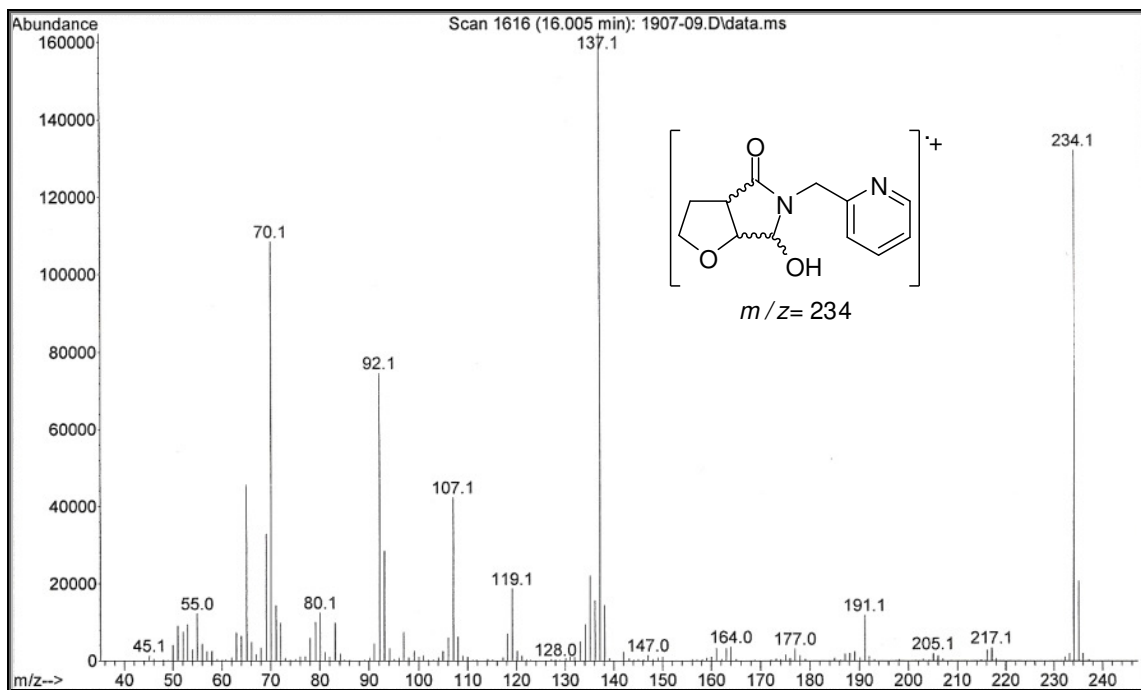


Figura 215 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **27a**.

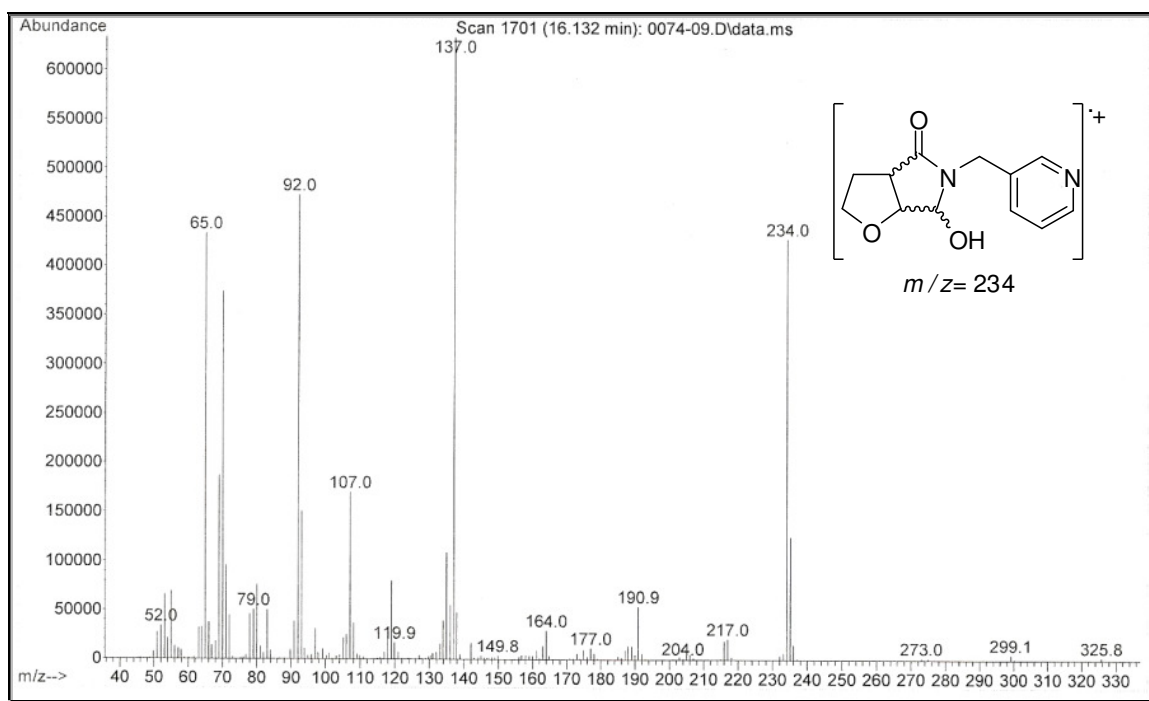


Figura 216 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **27b**.

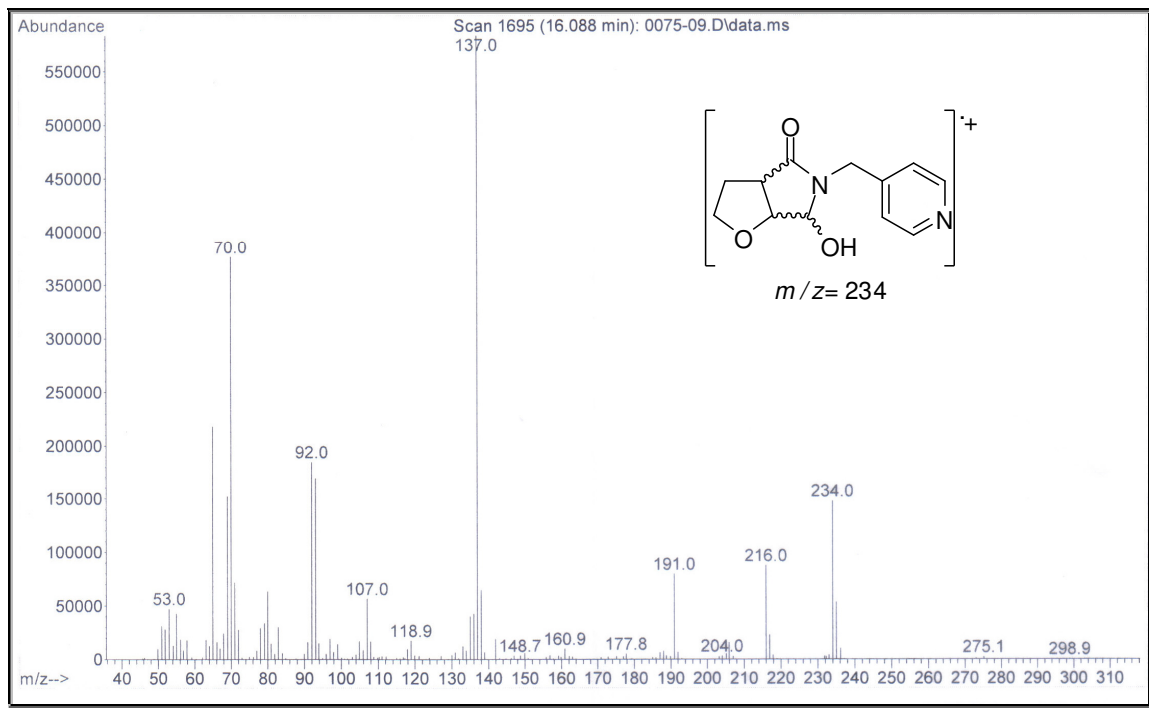


Figura 217 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 27c.

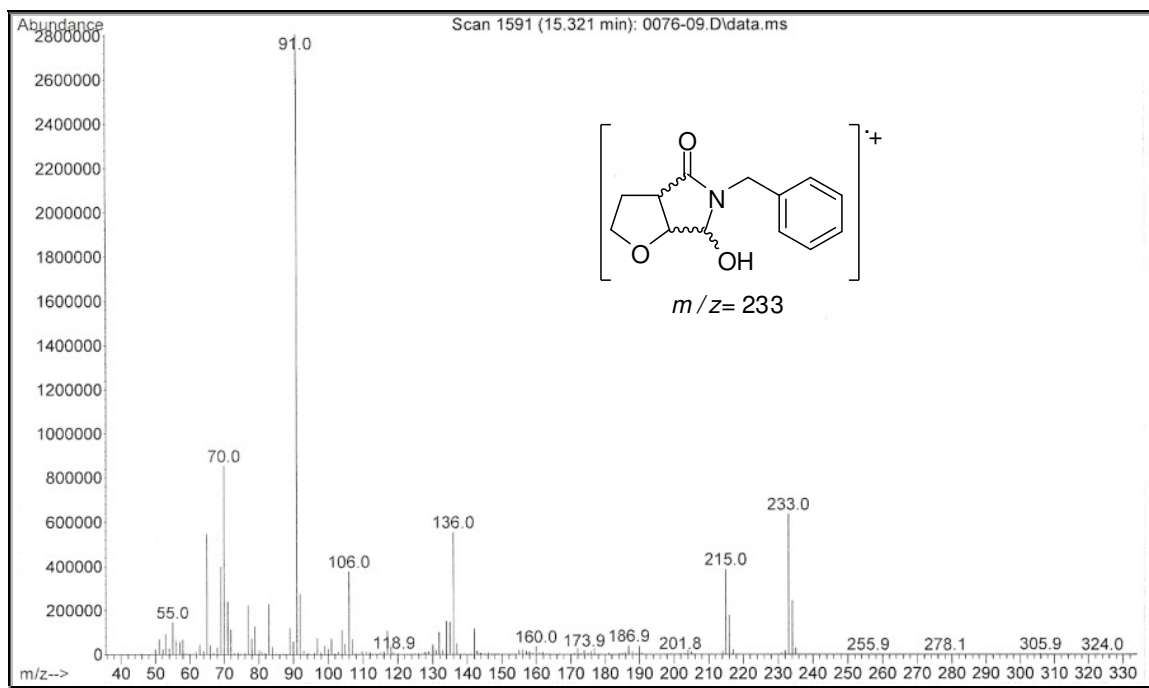


Figura 218 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 27d.

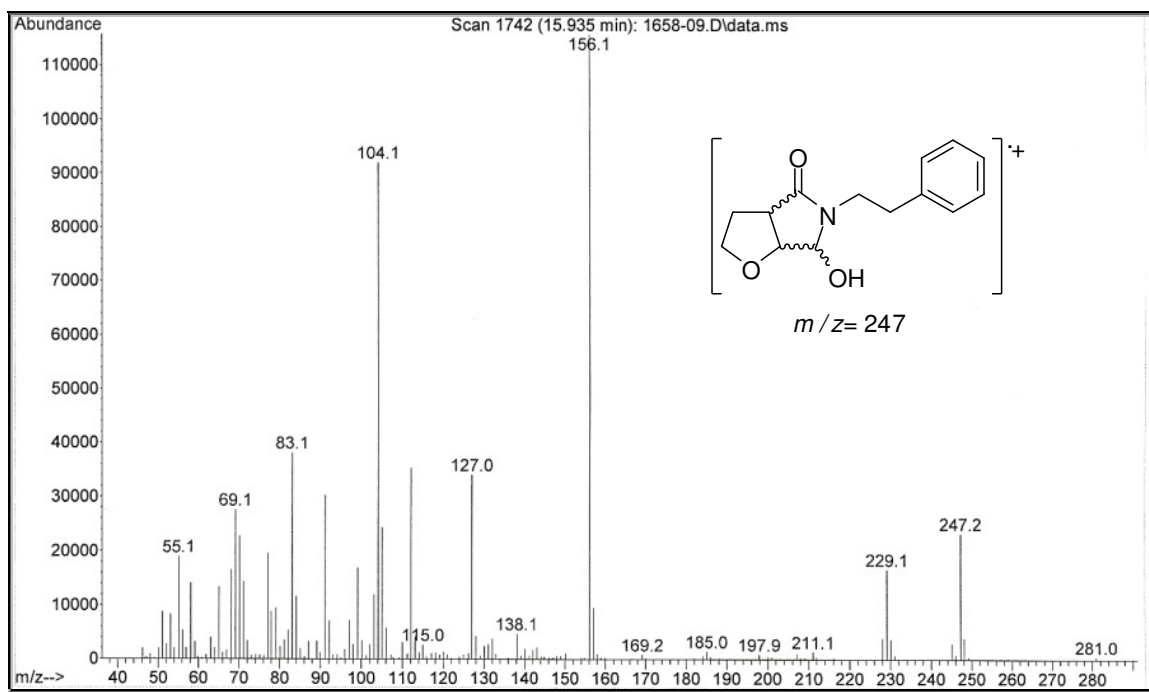


Figura 219 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 27e.

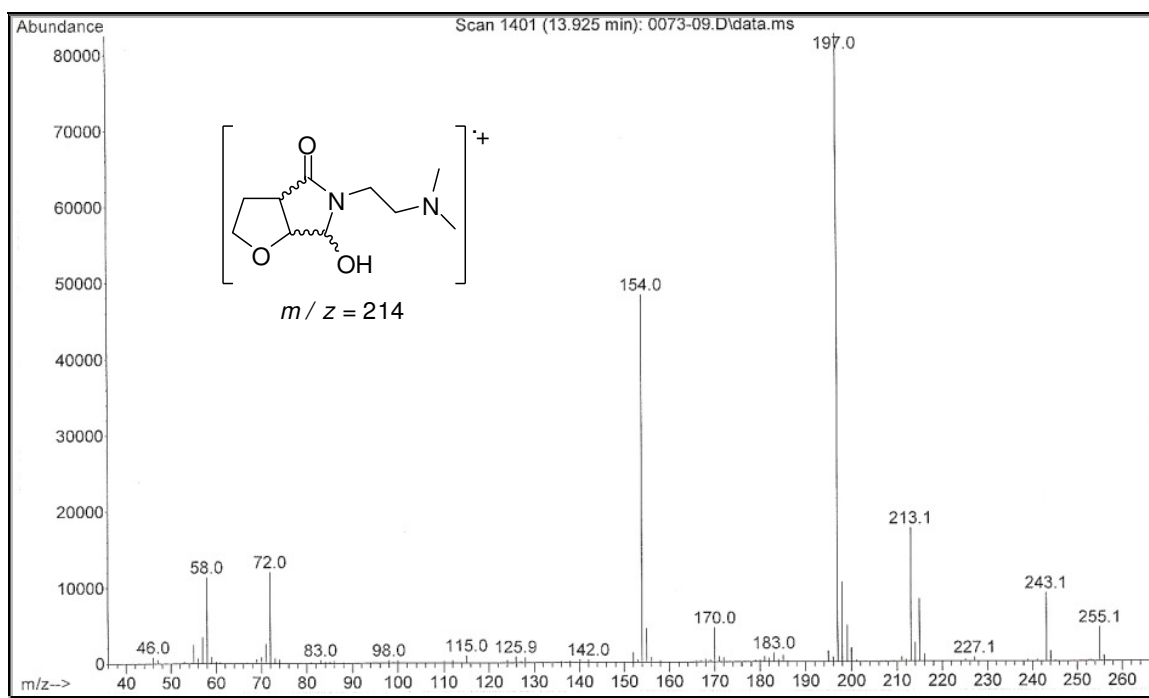


Figura 220 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 27f.

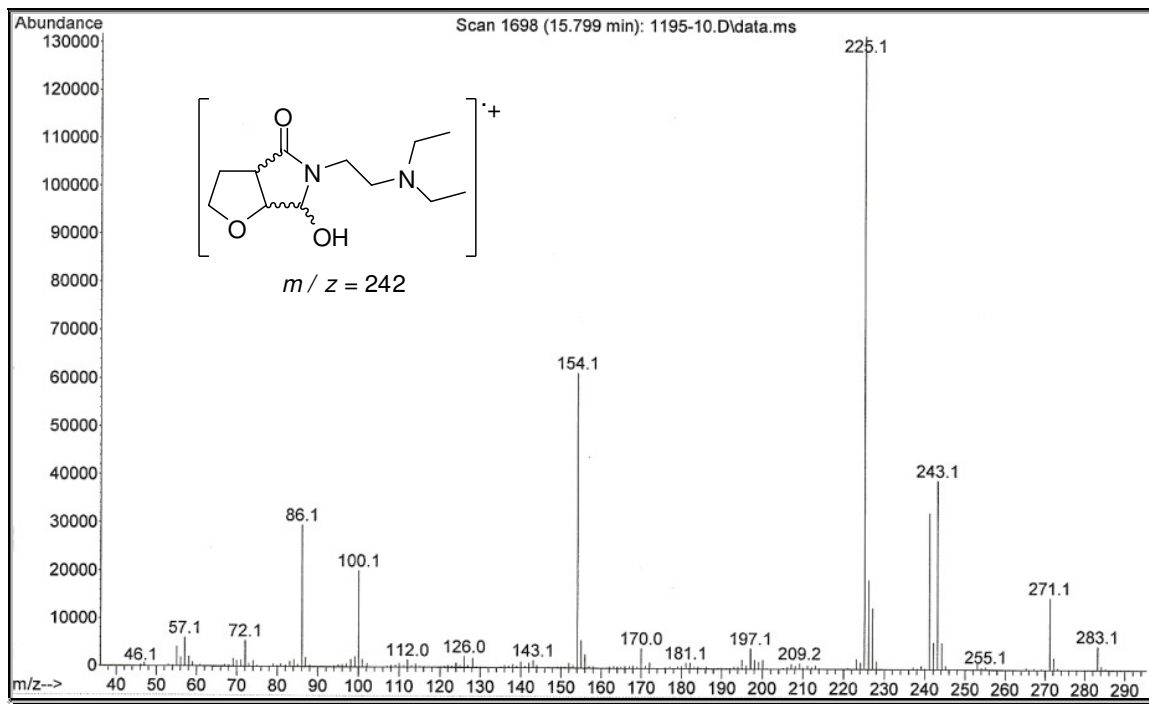


Figura 221 – Espectro de massas (CI) do composto **27g**.

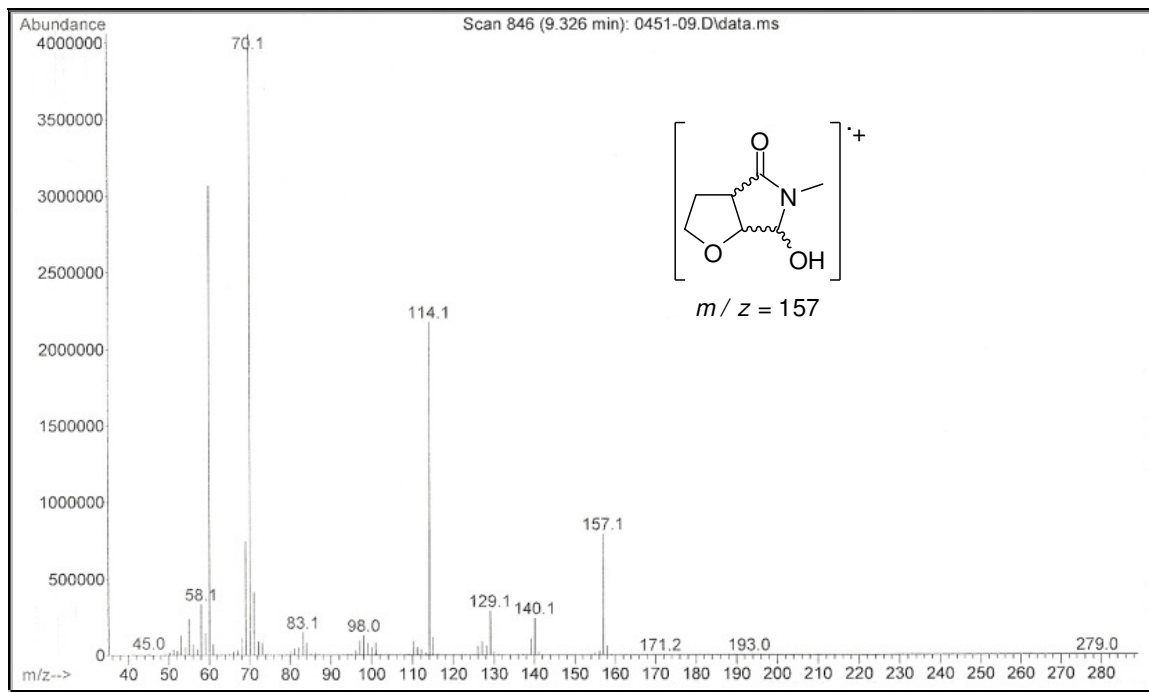


Figura 222 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **27h**.

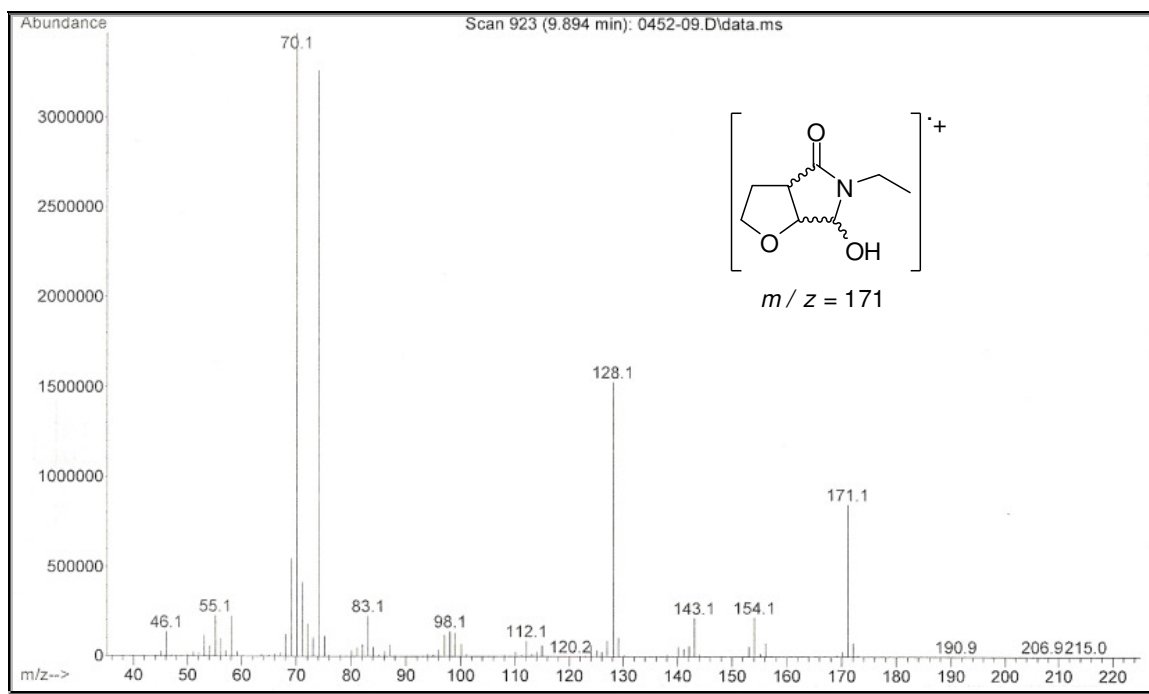


Figura 223 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 27i.

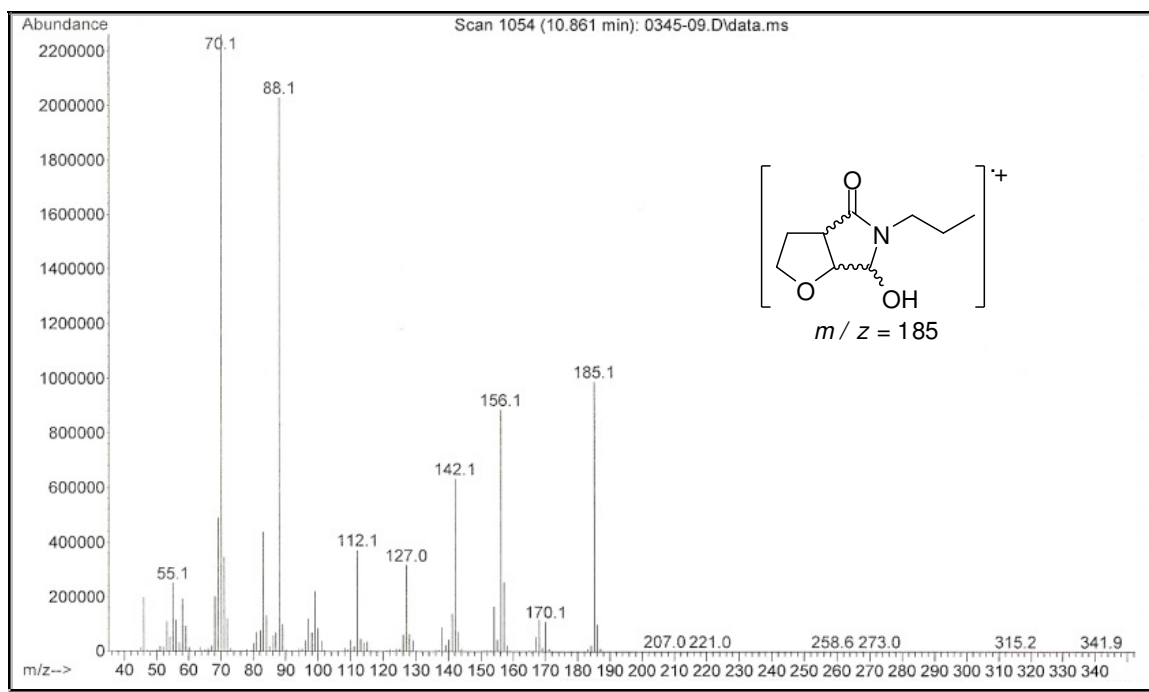
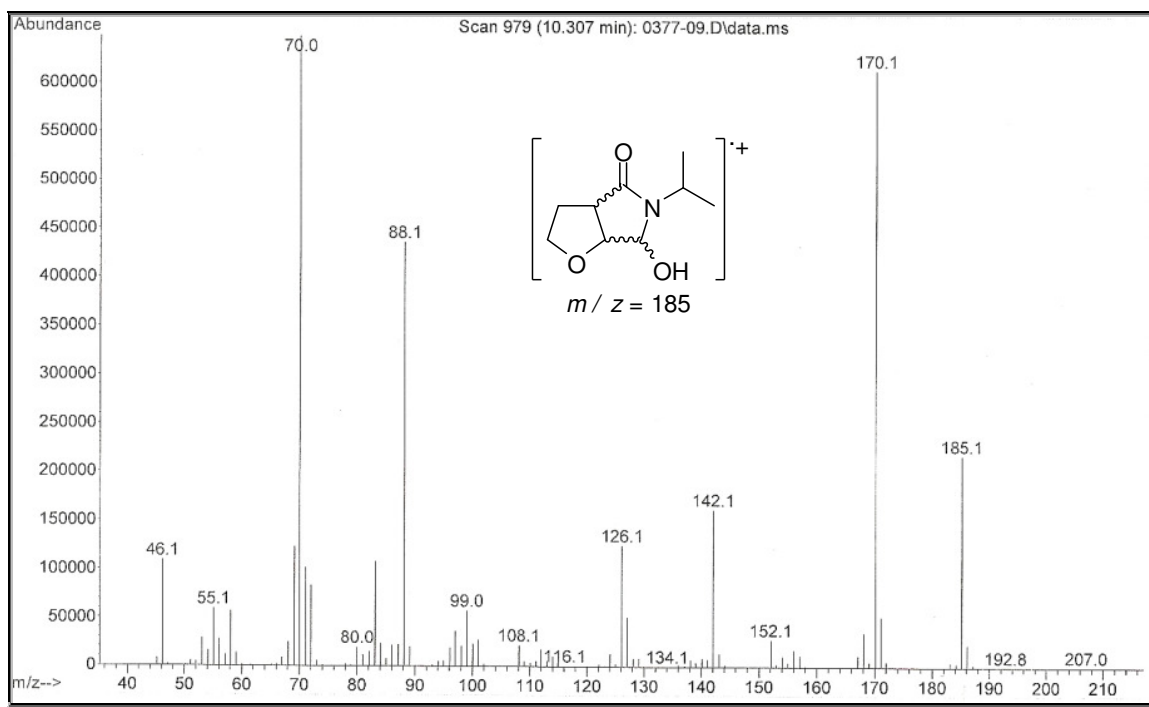


Figura 224 – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 27j.



**Figura 225** – Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **27k**.

*APÊNDICE C – DADOS DE DIFRAÇÃO  
DE RAIOS-X PARA O COMPOSTO 32*

## Tabelas de dados de Difração de Raios-X

Tabela 24 – Dados cristalográficos e de refinamento estrutural para o composto 32.

Identification code	nzfm142	
Empirical formula	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	
Formula weight	200.21	
Temperature	273(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/n	
Unit cell dimensions	a = 9.0205(7) Å b = 8.8413(6) Å c = 13.9586(10) Å	α = 90° β = 106.263(5)° γ = 90°
Volume	1068.69(13) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.244 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.099 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	424	
Crystal size	0.12 x 0.113 x 0.105 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.04 to 30.24°	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -19 ≤ l ≤ 19	
Reflections collected	15625	
Independent reflections	12877 / 3141 [R(int) = 0.0485]	
Completeness to theta = 30.24°	98.4 %	
Max. and min. transmission	1 and 0.772048	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	



**Tabela 24** – Dados cristalográficos e de refinamento estrutural (continuação).

Data / restraints / parameters	3141 / 0 / 131
Goodness-of-fit on $F^2$	1.104
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0603, wR2 = 0.1929
R indices (all data)	R1 = 0.1107, wR2 = 0.2207
Largest diff. peak and hole	0.468 and -0.528 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabela 25** – Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **32**.

N(1)-C(4)	1.307(2)
N(1)-N(2)	1.357(2)
N(4)-C(4)	1.338(2)
N(4)-N(3)	1.351(2)
N(2)-N(3)	1.285(2)
C(4)-C(3)	1.497(2)
O(3)-C(3)	1.415(2)
O(3)-C(5)	1.440(3)
C(5)-C(6)	1.492(3)
C(5)-C(7)	1.509(4)
C(3)-C(2)	1.519(3)
C(1)-O(1)	1.216(2)
C(1)-O(2)	1.300(2)
C(1)-C(2)	1.495(3)
C(4)-N(1)-N(2)	107.51(15)
C(4)-N(4)-N(3)	108.51(16)
N(3)-N(2)-N(1)	109.65(16)
N(2)-N(3)-N(4)	106.85(16)
N(1)-C(4)-N(4)	107.48(16)

**Tabela 25** – Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] (continuação).

N(1)-C(4)-C(3)	126.65(16)
N(4)-C(4)-C(3)	125.84(16)
C(3)-O(3)-C(5)	115.48(15)
O(3)-C(5)-C(6)	109.82(19)
O(3)-C(5)-C(7)	106.8(2)
C(6)-C(5)-C(7)	111.2(2)
O(3)-C(3)-C(4)	110.29(15)
O(3)-C(3)-C(2)	107.29(15)
C(4)-C(3)-C(2)	110.55(15)
O(1)-C(1)-O(2)	122.63(18)
O(1)-C(1)-C(2)	124.50(18)
O(2)-C(1)-C(2)	112.86(17)
C(1)-C(2)-C(3)	111.31(15)

**Tabela 26** – Parâmetros de substituição anisotrópica<sup>[a]</sup> (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) para composto **32**.

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N(1)	55(1)	42(1)	43(1)	3(1)	0(1)	-1(1)
N(4)	59(1)	45(1)	49(1)	0(1)	-8(1)	-7(1)
N(2)	66(1)	45(1)	53(1)	-4(1)	1(1)	-9(1)
N(3)	69(1)	51(1)	56(1)	-6(1)	-4(1)	-13(1)
C(4)	47(1)	37(1)	41(1)	1(1)	4(1)	-1(1)
O(3)	58(1)	40(1)	49(1)	0(1)	18(1)	2(1)
C(5)	63(1)	60(1)	62(1)	-2(1)	26(1)	0(1)
C(6)	91(2)	183(4)	64(2)	-39(2)	16(2)	13(2)
C(7)	77(2)	141(3)	92(2)	1(2)	26(2)	36(2)
C(3)	49(1)	40(1)	39(1)	0(1)	2(1)	-1(1)

**Tabela 26** – Parâmetros de substituição anisotrópica<sup>[a]</sup> ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para composto **32** (continuação).

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	45(1)	40(1)	46(1)	-2(1)	6(1)	4(1)
C(2)	50(1)	43(1)	45(1)	-7(1)	5(1)	-1(1)
O(1)	65(1)	50(1)	63(1)	9(1)	-9(1)	-10(1)
O(2)	82(1)	47(1)	51(1)	4(1)	-13(1)	-16(1)

<sup>[a]</sup>The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

**Tabela 27** – Ângulos de torção [ $^\circ$ ] para o composto **32**.

N(4)-C(4)-C(3)-C(2)	83.5(2)
C(4)-C(3)-C(1)-C(2)	-20.1(2)
C(4)-O(3)-C(5)-C(3)	-36.81(11)
C(3)-C(1)-C(2)-O(1)	-114.7(2)
C(3)-C(1)-C(2)-O(2)	66.5(2)
O(3)-C(5)-C(7)-C(3)	-20.15(14)
O(3)-C(5)-C(6)-C(3)	33.25(10)