

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE TOTAL DO (±)-FENIBUT E (±)-BACLOFEN VIA ADIÇÃO DE MICHAEL A  
NITROOLEFINAS PROMOVIDAS POR HIDROTALCITAS**

FABRÍCIO FREDO NACIUK

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, agosto de 2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FABRÍCIO FREDO NACIUK

**SÍNTESE TOTAL DO (±)-FENIBUT E (±)-BACLOFEN VIA ADIÇÃO DE MICHAEL A  
NITROOLEFINAS PROMOVIDAS POR HIDROTALCITAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Dennis Russowsky  
Orientador

Porto Alegre, agosto de 2010

## SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1. O ácido $\gamma$ -aminobutírico e os derivados Baclofen e Fenibut	1
1.2. Sínteses do Baclofen	3
1.2.1. Sínteses racêmicas	4
1.2.1.1. Estratégia via formação de fenilaziridina	4
1.2.1.2. Estratégia via formação de cicloadutos	4
1.2.1.3. Estratégia via formação de 3-pirrolinas e pirrolinonas	6
1.2.1.4. Estratégia via formação de adutos a partir de adições 1,4	8
1.2.2. Sínteses assimétricas	10
1.2.2.1. Adutos quirais a partir de adições 1,4; quiralidade via catalisadores	10
1.2.2.2. Adutos quirais a partir de adições 1,4; Quiralidade via Eletrófilos	13
1.2.2.3. Adutos quirais a partir de adições 1,4; quiralidade via nucleófilos	15
1.2.2.4. Adutos quirais a partir de adições 1,4; Quiralidade via Resolução Enzimática	16
1.2.2.5. Outras Estratégias	17
1.3. Sínteses do Fenibut	20
1.3.1. Sínteses Racêmicas	20
1.3.1.1. Estratégia via formação de cicloadutos	20
1.3.1.2. Estratégia via formação de 3-pirrolinas e pirrolinonas	20
1.3.2. Sínteses Assimétricas	22
1.3.2.1. Adutos quirais a partir de adições 1,4; Quiralidade via catalisadores	22
1.3.2.2. Adutos quirais a partir de adições 1,4; quiralidade via eletrófilos	24
1.3.2.3. Adutos quirais a partir de adições 1,4; Quiralidade via Resolução Enzimática	25
1.3.2.4. Outras estratégias	26
1.4. Os $\gamma$ -nitroésteres	27
1.4.1 Obtenção de $\gamma$ -nitroésteres a partir de adições do tipo Michael	29
1.4.1.1. Adição de nitroalcanos a compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados	30
1.4.1.2. Adição de nucleófilos a nitroolefinas	32
1.4.1.3. Adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas	34
1.5 A hidrotalcita	35
2. Objetivos	40
3. Resultados e discussões	41
3.1. A quantidade de catalisador	41
3.2. Estudo da otimização do solvente	42
3.3. Influência da acidez dos hidrogênios $\alpha$ -carbonila sobre a reatividade	44
3.4. Reações de Adição de Michael entre Compostos 1,3-dicarbonílicos e $\beta$ -arilnitroolefinas	46
3.5. Reações com o Ácido de Meldrum	53
3.6. Versão multicomponente para a obtenção dos $\gamma$ -nitroésteres <b>37 e 160</b>	58
3.7 Síntese do ( $\pm$ )-Fenibut e ( $\pm$ )-Baclofen	60
3.7.1 Preparação de $\gamma$ -lactamas	60
3.7.2 Obtenção de $\gamma$ -aminoácidos: abertura da $\gamma$ -lactamas	63

4. Conclusões.	67
5. Parte experimental	68
5.1. Procedimento geral para síntese das nitroolefinas <b>35, 110, 189-195</b>	68
5.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrocarbonílicos <b>186, 187, 196-204.</b>	71
5.3. Procedimento geral para a síntese dos compostos $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrocarbonílicos <b>111, 205-209</b> e $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrobutanoatos <b>37, 125, 160, 211-217.</b>	75
5.3.1. Procedimento geral para a versão multicomponente na síntese dos compostos $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrobutanoatos <b>37</b> e <b>160.</b>	75
5.4. Procedimento geral para síntese dos compostos 4-arilpirrolidin-2-onas <b>12</b> e <b>222</b>	80
5.5. Procedimento geral para a síntese do Baclofen ( <b>5</b> ) e do Fenibut ( <b>6</b> ).	81
Referências	82
Anexos – Coleção de Espectros	88

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Biossíntese do GABA (1) a partir do glutamato (2).	2
<b>Esquema 2</b> – Obtenção do Baclofen (5) a partir do <i>p</i> -cloroestireno (7) via formação de aziridina 8.	4
<b>Esquema 3</b> – Obtenção do baclofen (5) a partir do <i>p</i> -cloroestireno (7) via formação de ciclobutanona 11.	5
<b>Esquema 4</b> – Obtenção do Baclofen (5) via cicloadição [3+2] entre uma $\alpha$ -sulfonilacetamida 13 e um estireno 14.	5
<b>Esquema 5</b> – Obtenção do Baclofen (5) via Reação de Heck.	6
<b>Esquema 6</b> – Obtenção do Baclofen (5) por contração anelar.	7
<b>Esquema 7</b> – Obtenção do precursor do Baclofen (5) via acoplamento de Suzuki-Miyaura.	7
<b>Esquema 8</b> – Obtenção do Baclofen (5) via adição de ciancuprato 34 sobre <i>p</i> -cloronitroestireno (35).	8
<b>Esquema 9</b> – Obtenção do Baclofen (5) via intermediário $\gamma$ -nitrocarbonílico 41.	9
<b>Esquema 10</b> – Obtenção do Baclofen (5) via adição 1,4 de ácido arilborônico 31 a um éster $\alpha,\beta$ -insaturado 48.	9
<b>Esquema 11</b> - Obtenção do Baclofen (5) via adição de nitrometano(39) sobre uma olefina ativada 50.	10
<b>Esquema 12</b> – Esquema genérico de obtenção de $\gamma$ -nitroésteres quirais 53 via adição 1,4.	10
<b>Esquema 13</b> – Obtenção do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) via adição do tipo Michael enantiosseletiva catalisada por chinchonina 55.	11
<b>Esquema 14</b> - Obtenção do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) via adição do tipo Michael enantiosseletiva catalisada por pirrolidina quiral 60.	12
<b>Esquema 15</b> – Obtenção do( <i>R</i> )-Baclofen (5) via Adição de Michael enantiosseletiva catalisada por tiouréia quiral 64.	13
<b>Esquema 16</b> – Obtenção do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) via Reação tipo Michael diastereosseletiva a partir de um aldeído quiral 67.	14
<b>Esquema 17</b> – Obtenção enantiosseletiva do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) utilizando um ortoéster como protetor quiral.	15
<b>Esquema 18</b> – Obtenção do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) via adição diastereosseletiva a partir de um carbeno quiral 75.	15
<b>Esquema 19</b> - Obtenção do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) por resolução enzimática.	16
<b>Esquema 20</b> – Obtenção do precursor imediato do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) via alquilação enantiosseletiva na presença de DIAPHOX (80).	17
<b>Esquema 21</b> – Obtenção do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) via alquilação enantiosseletiva na presença de uma piridilamidaquiral 86.	18
<b>Esquema 22</b> – Obtenção do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) via cicloadição [2+2] seguida de sililação enantiosseletiva.	19
<b>Esquema 23</b> – Obtenção do ( <i>R</i> )-Baclofen (5) via hidrogenação enantiosseletiva na presença de Ru(II)-S-BINAP.	19
<b>Esquema 24</b> – Síntese formal do Fenibut (6) via cicloadição [3+2] entre uma $\alpha$ -sulfonilacetamida 13 e um estireno 97.	20
<b>Esquema 25</b> – Síntese formal do Fenibut (6) via contração anelar.	21
<b>Esquema 26</b> – Síntese formal do Fenibut (6).via acoplamento de Suzuki-Miyaura.	21
<b>Esquema 27</b> – Síntese formal do ( <i>R</i> )-Fenibut via $\gamma$ -nitrocarbonil 107 como intermediário chave.	22
<b>Esquema 28</b> – Síntese formal do ( <i>R</i> )-Fenibut via $\gamma$ -nitroácido 109 como intermediário chave.	22
<b>Esquema 29</b> – Síntese formal do ( <i>R</i> )-Fenibut (6) via $\gamma$ -nitrocarbonílico 111 como intermediário chave.	23
<b>Esquema 30</b> – Síntese total do ( <i>S</i> )-Fenibut (6) catalisada por um complexo de Ni(II)-diamina quiral 113.	23
<b>Esquema 31</b> – Obtenção do precursor do ( <i>R</i> )-Fenibut (6) via adição diastereosseletiva a partir de um aldeído quiral 117.	24

<b>Esquema 32</b> – Síntese formal do ( <i>R</i> )-fenibut ( <b>6</b> ) a partir de uma pirrolidona quiral <b>71</b> .	<b>25</b>
<b>Esquema 33</b> – Síntese formal do ( <i>R</i> )-Fenibut ( <b>6</b> ) via resolução enzimática.	<b>25</b>
<b>Esquema 34</b> – Síntese formal do ( <i>R</i> )-Fenibut ( <b>6</b> ) via alquilação enantiosseletiva na presença de DIAPHOX ( <b>80</b> ).	<b>26</b>
<b>Esquema 35</b> – Síntese formal do ( <i>R</i> )-Fenibut ( <b>6</b> ) via alquilação enantiosseletiva na presença de uma piridilamidaquiral <b>86</b> .	<b>26</b>
<b>Esquema 36</b> - Obtenção de um $\beta$ -hidróxi- $\gamma$ -nitroéster <b>135</b> por Reação de Henri.	<b>27</b>
<b>Esquema 37</b> – Obtenção de 4-fenil-3-nitrobut-3-enoato de etila ( <b>140</b> ) por Reação de Morita-Baylis-Hillman.	<b>29</b>
<b>Esquema 38</b> – Esquema genérico de uma reação do tipo Michael.	<b>29</b>
<b>Esquema 39</b> - Obtenção de 3-metil-4-nitrobutanoato de etila ( <b>145</b> ) por adição tipo Michael.	<b>30</b>
<b>Esquema 40</b> - Obtenção de 2-(nitrometil)cicloexanocarboxilato de metila ( <b>147</b> ) por adição tipo Michael.	<b>30</b>
<b>Esquema 41</b> - Obtenção do $\gamma$ -nitroester <b>149</b> por adição tipo Michael.	<b>31</b>
<b>Esquema 42</b> – Obtenção do ( <i>R</i> )-3-fenil-4-nitrobutanoato de metila ( <b>153</b> ) por adição tipo Michael enantiosseletiva.	<b>31</b>
<b>Esquema 43</b> – Obtenção de 3-metil-4-nitrobutanoato de metila ( <b>155</b> ) por adição tipo Michael promovida por microondas.	<b>32</b>
<b>Esquema 44</b> – Obtenção de 2-(1-fenil-2-nitroetil)propenoato de etila ( <b>158</b> ) por adição 1,4.	<b>32</b>
<b>Esquema 45</b> - Obtenção de 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila ( <b>160</b> ) por Reação de Reformatsky.	<b>33</b>
<b>Esquema 46</b> - Obtenção do $\gamma$ -nitroester <b>163</b> por adição nucleofílica sobre uma nitroolefina <b>162</b> .	<b>33</b>
<b>Esquema 47</b> – Obtenção de um precursor do Rolipram ( <b>166</b> ) por condensação entre o malonato de dietila ( <b>40</b> ) e uma arilnitroolefina <b>164</b> .	<b>34</b>
<b>Esquema 48</b> – Condensação enantiosseletiva entre o malonato de dietila ( <b>40</b> ) e uma arilnitroolefina <b>164</b> .	<b>35</b>
<b>Esquema 49</b> – Oxidação de Bayer-Viliger da 2-metilcicloexanona ( <b>170</b> ) catalisada por hidrotalcita.	<b>37</b>
<b>Esquema 50</b> – Transesterificação de óleo de palma catalisada por hidrotalcita.	<b>37</b>
<b>Esquema 51</b> – Condensação aldólica do propanal ( <b>174</b> ) catalisada por hidrotalcita.	<b>38</b>
<b>Esquema 52</b> – Condensação de Knoevenagel entre o malonato de dietila ( <b>40</b> ) e o salicilaldeído ( <b>176</b> ) catalisada por hidrotalcita.	<b>38</b>
<b>Esquema 53</b> – Reação de Claisen-Schmidt entre a 2-4-dimetoxiacetofenona ( <b>178</b> ) e o anisalaldeído ( <b>179</b> ) catalisada por hidrotalcita.	<b>38</b>
<b>Esquema 54</b> – Adição de Michael do nitrometano ( <b>39</b> ) sobre a chalcona <b>181</b> catalisada por hidrotalcita.	<b>39</b>
<b>Esquema 55</b> – Reação do tipo Michael para obtenção do aduto <b>184</b> .	<b>41</b>
<b>Esquema 56</b> – Reação do tipo Michael entre o $\beta$ - <i>E</i> -nitroestireno ( <b>110</b> ) e compostos 1,3-dicarbonílicos <b>40, 183, 185</b> .	<b>42</b>
<b>Esquema 57</b> – Reação do tipo Michael entre o malonato de dietila ( <b>40</b> ) e o nitroestireno ( <b>110</b> ).	<b>45</b>
<b>Esquema 58</b> – Reação para a preparação das nitroolefinas <b>35, 110, 189-195</b> .	<b>46</b>
<b>Esquema 59</b> – Reação do tipo Michael para obtenção dos adutos <b>111, 186, 187, 196-209</b> .	<b>47</b>
<b>Esquema 60</b> – Adição de Michael do ácido de Meldron ( <b>28</b> ) com o nitroestireno ( <b>110</b> ) catalisada por hidrotalcita por etanol em refluxo.	<b>55</b>
<b>Esquema 61</b> – Proposta mecanística para formação do $\gamma$ -nitroéster <b>160</b>	<b>56</b>
<b>Esquema 62</b> – Preparação dos $\gamma$ -nitroésteres <b>125, 160, 211, 212</b> .	<b>57</b>
<b>Esquema 63</b> – Preparação dos $\gamma$ -nitroésteres <b>37, 160, 213-217</b> .	<b>58</b>
<b>Esquema 64</b> – Emprego da hidrotalcita em estratégia multicomponente	<b>58</b>
<b>Esquema 65</b> – Versão multicomponente para a preparação dos $\gamma$ -nitroésteres <b>35 e 110</b> .	<b>59</b>
<b>Esquema 66</b> – Etapas envolvidas na versão multicomponente para a preparação dos $\gamma$ -nitroésteres <b>35 e 110</b> .	<b>59</b>

<b>Esquema 67</b> – Planejamento retrosintético para a obtenção de $\gamma$ -lactamas a partir de $\gamma$ -nitroésteres	<b>60</b>
<b>Esquema 68</b> - Redução do 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila ( <b>160</b> ) na presença de $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .	<b>61</b>
<b>Esquema 69</b> – Obtenção do Fenibut ( <b>6</b> ) via hidrólise ácida.	<b>64</b>



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Ácido $\gamma$ -aminobutírico ( <b>1</b> )	1
<b>Figura 2</b> – Ilustração de um receptor do tipo GABA <sub>B</sub> .	1
<b>Figura 3</b> – Análogos 3-substituídos do GABA.	2
<b>Figura 4</b> – Estrutura do catalisador (Esquerda), par iônico de contato entre o catalisador e o nitroalcano (Direita)	11
<b>Figura 5</b> – Catalisador (Acima), mecanismo do controle estereoquímico (Abaixo).	12
<b>Figura 6</b> – Estrutura do catalisador (Esquerda), ativação simultânea dos reagentes (Direita).	13
<b>Figura 7</b> – Estrutura do grupo protetor éster ABO.	14
<b>Figura 8</b> – Diaminofosfina quiral (DIAPHOX)	17
<b>Figura 9</b> – Piridilamida quiral.	18
<b>Figura 10</b> – ( <i>R</i> )-prolinol ligado a um líquido iônico.	23
<b>Figura 11</b> – Catalisador (Esquerda) e estado de transição favorecido (Direita).	24
<b>Figura 12.</b> Fármacos obtidos via intermediário $\gamma$ -nitroéster.	28
<b>Figura 13.</b> Sal de amônio quaternário <b>151</b> utilizado na obtenção composto $\gamma$ -nitroisoxazolinico <b>152</b> .	31
<b>Figura 14.</b> Bistiouréia quiral.	32
<b>Figura 15</b> – Complexo de magnésio (a) e provável estado de transição (b).	34
<b>Figura 16</b> – Tiouréia quiral <b>168</b> .	35
<b>Figura 17</b> – Representação esquemática da hidrotalcita	36
<b>Figura 18</b> – Proposta mecanística para a adição de Michael catalisada por hidrotalcita	44
<b>Figura 19</b> – $\beta$ -arilnitroolefinas <b>35</b> , <b>110</b> , <b>189-195</b> utilizadas como aceptoras de Michael.	46
<b>Figura 20</b> – Diastereoisômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> do aduto <b>187</b> .	48
<b>Figura 21</b> – Expansão da região de hidrogênios alifáticos do espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto <b>187</b> , <i>syn</i> e <i>anti</i> .	48
<b>Figura 22</b> – Expansão da região de carbonos alifáticos do espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto <b>28i</b> , <i>syn</i> e <i>anti</i> .	49
<b>Figura 23</b> – Expansão do cromatograma do composto 2-acetil-3-(4-fluorfenil)-4-nitrobutanoato de etila <b>203</b> , <i>syn</i> e <i>anti</i> (tempo de retenção em min).	50
<b>Figura 24</b> – Expansão do cromatograma do composto 2-acetil-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila <b>204</b> , <i>syn</i> e <i>anti</i> (tempo de retenção em min).	50
<b>Figura 25</b> – Expansão do espectro de RMN- <sup>1</sup> H de <b>186</b> (superior) e <b>11</b> (inferior)	51
<b>Figura 26</b> – Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento C-F em espectros de RMN- <sup>13</sup> C do fluorbenzeno.	52
<b>Figura 27</b> – Expansão da região dos carbonos aromáticos do espectro de RMN- <sup>13</sup> C da 3-[1-(4-fluorfenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona ( <b>198</b> ).	52
<b>Figura 28</b> – Fragmentos iônicos mais comuns na análise por espectrometria de massas dos adutos <b>111</b> , <b>186</b> , <b>187</b> , <b>196-209</b> .	53
<b>Figura 29</b> – Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto <b>160</b> (bruto de reação).	54
<b>Figura 30</b> – Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto <b>160</b> (bruto de reação).	54
<b>Figura 31</b> – Espectro de massas do composto <b>160</b> .	55
<b>Figura 32</b> – Espectro de RMN- <sup>1</sup> H da $\beta$ -fenil- $\gamma$ -butirolactama ( <b>222</b> ).	61
<b>Figura 33</b> – Deslocamentos químicos dos hidrogênios da $\gamma$ -butirolactama.	62

<b>Figura 34</b> – Espectro de RMN- <sup>13</sup> C da β-fenil-γ-butirolactama ( <b>222</b> ).	<b>62</b>
<b>Figura 35</b> – Espectro de massas da β-fenil-γ-butirolactama ( <b>222</b> ).	<b>63</b>
<b>Figura 36</b> – Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do Fenibut ( <b>6</b> ).	<b>64</b>
<b>Figura 37</b> – Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do Fenibut ( <b>6</b> ).	<b>65</b>
<b>Figura 38</b> – Espectros no infravermelho do Fenibut ( <b>6</b> ) (inferior) e seus precursores, β-fenil-γ-butirolactama ( <b>222</b> ) (centro) e o 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila ( <b>160</b> ), superior.	<b>66</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Avaliação da quantidade de catalisador: condições experimentais e resultados. <sup>a</sup>	<b>41</b>
<b>Tabela 2</b> – Efeito do solvente na preparação de $\gamma$ -nitro-dicarbonílicos	<b>43</b>
<b>Tabela 3</b> – Valores de pKa dos compostos <b>40, 183</b> e <b>185</b> , em DMSO <sup>99</sup>	<b>45</b>
<b>Tabela 4</b> – Efeito do solvente na reação de obtenção do aduto <b>111</b> .	<b>45</b>
<b>Tabela 5</b> – Adição tipo Michael de enolatos a nitroolefinas: condições experimentais e resultados.	<b>47</b>
<b>Tabela 6</b> – Preparação dos $\gamma$ -nitroésteres por reação entre o ácido de Meldrum e o nitroestireno.	<b>57</b>
<b>Tabela 7</b> – Preparação dos $\gamma$ -nitroésteres <b>37, 160, 213-217</b> .	<b>58</b>

## Lista de Abreviaturas

ABO – 5-metil-2,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octila  
AIBN – azobisisobutironitrila  
BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila  
Boc – *t*-butoxicarbonil  
BSA - *O,N*-Bistrimetilsililacetamida  
CAN – nitrato de cério amoniacal  
Cbz – benziloxicarbonil  
CCD – cromatografia em camada delgada  
CG/EM – Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas  
d – duplete  
DAG – descarboxilase do ácido glutâmico  
DBU - 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno  
dd – duplo-duplete  
DIAPHOX – Diaminofosfina  
DIEA – diisopropiletilamina  
DMAP – *N,N*-dimetilaminipiridina  
DMSO – dimetilsulfóxido  
dppf – 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno  
ed – excesso diastereomérico  
ee – excesso enantiomérico  
EM – Espectrometria de Massas  
GABA – ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
HDL - hidróxidos duplos lamelares  
HT – hidrotalcita  
IV – Espectroscopia no Infravermelho  
*J* – constante de acoplamento  
m - multiplete  
*m/z* – razão massa-carga  
*m*-CPBA – ácido *m*-cloroperbenzóico  
PDC – dicromato de piridínio  
PFL - piridoxal fosfato  
q- quarteto  
RMN-<sup>13</sup>C – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13  
RMN-<sup>1</sup>H – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1  
s – singleto  
SNC – sistema nervoso central  
t – tripleto  
TBAF – fluoreto de tetra-*n*-butilamônio  
TEBA – ácido 5-(*p*-toluila)-5-etilbarbitúrico  
TES – trietilsilila  
TFA – ácido trifluoracético  
THF – tetraidrofurano  
Ts – *p*-toluenossulfonila, tosila  
 $\delta$  – deslocamento químico

## Agradecimentos

Ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela infra-estrutura na realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de mestrado.

Ao Laboratório de Desenvolvimento Analítico da Fundação de Ciência e Tecnologia pela permissão de uso do cromatógrafo gasoso com detector seletivo de massas.

Aos meus amigos e colegas de grupo Cristiane, Mariane, Débora e Estéfano pela colaboração.

Aos familiares que sempre torceram pelo sucesso desta jornada assim com em tantas outras.

Em especial aos amigos Marcelo Volpato e Luiz Mazzini que além da grande amizade também compartilharam experiências acadêmicas e profissionais

Ao meu orientador, Prof. Dr. Dennis Russowsky, pela oportunidade e grande contribuição para o meu conhecimento acadêmico e profissional.

## Resumo

No presente trabalho foi investigada a utilização de um catalisador heterogêneo básico, a hidrotalcita, para promover reações do tipo Michael entre compostos 1,3-dicarbonílicos e  $\beta$ -arilnitroolefinas. As condensações entre estas duas classes de compostos levaram a melhores resultados quando etanol foi utilizado um solvente. A obtenção dos adutos a partir da acetilacetona e do acetoacetato de etila foi realizada em temperatura ambiente. O malonato de dietila, por outro lado, exigiu condições de refluxo. Utilizando o ácido de Meldrum como espécie nucleofílica nas adições do tipo Michael sob condições de refluxo e meio alcoólico, foi possível obter em uma só etapa  $\gamma$ -nitroésteres alquílicos. Este novo método de preparação de  $\gamma$ -nitroésteres viabilizou uma eficiente e simples estratégia sintética na obtenção de dois fármacos, o Baclofen e o Fenibut com rendimentos de 66% e 61% respectivamente. O emprego de hidrotalcita ainda permitiu de promover a síntese dos  $\gamma$ -nitroésteres em uma versão multicomponente a partir de um aldeído aromático, nitrometano, ácido de Meldrum e etanol. Por este caminho sintético o Baclofen foi obtido em 47% enquanto o Fenibut em 42%.

## Abstract

In this work, the utilization of a basic heterogeneous catalyst, hydrotalcite, was investigated, in order to promote Michael type Reactions between 1,3-dicarbonyl compounds and  $\beta$ -arylolefines. The condensation between those two classes of compounds leads to best results when ethanol was used as a solvent. Adducts were obtained from acetylacetone and ethyl acetoacetate at room temperature. Diethyl malonate, on the other hand, demanded reflux conditions. The use of Meldrum's acid as nucleophile in Michael type additions under ethanol reflux allowed obtaining, in one single step alkyl  $\gamma$ -nitroesters. This new  $\gamma$ -nitroesters preparation method made possible an efficient and simple synthetic strategy to two drugs, namely, baclofen and fenibut, in 66 and 61% yield respectively. In addition, the hydrotalcite use made permitted to promote the  $\gamma$ -nitroesters syntheses in a multi-component fashion from an aromatic aldehyde, nitromethane, Meldrum's acid and ethanol. By this synthetic method, baclofen and fenibut were obtained in 47% and 42 % yield.

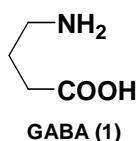




## 1. Introdução

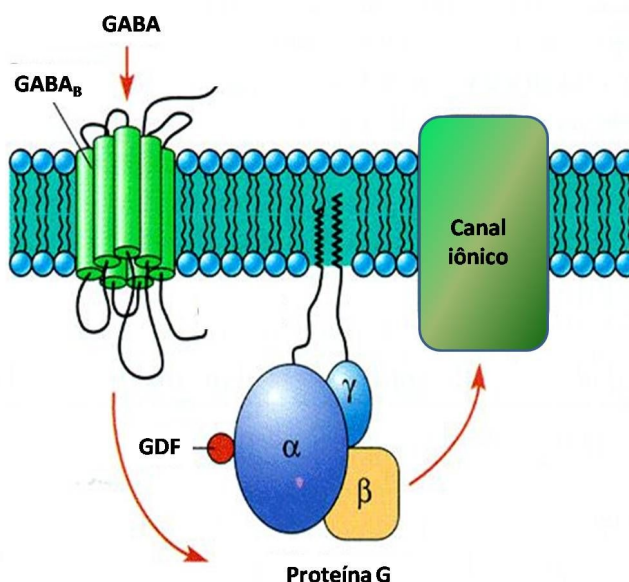
### 1.1. O ácido $\gamma$ -aminobutírico e os derivados Baclofen e Fenibut.

Considerado como o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), o GABA, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (1), Figura 1, atua sobre três subtipos de receptores os quais são denominados  $GABA_A$ ,  $GABA_B$  e  $GABA_C$ ,<sup>1</sup> presentes em mais de 40% dos neurônios.<sup>2</sup>



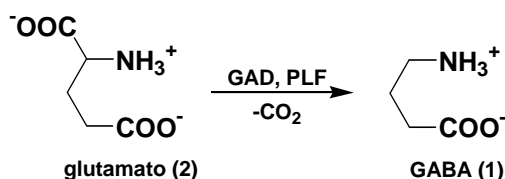
**Figura 1** – Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (1)

A ativação destes três receptores acarreta na hiperpolarização da célula. Os receptores  $GABA_A$  e  $GABA_C$  atuam sobre os canais de cloreto e são denominados de ionotrópicos, ou seja, são canais iônicos ativados diretamente pelo acoplamento com um ligante, no caso, um neurotransmissor. Já os receptores  $GABA_B$  estão ligados a abertura dos canais de potássio. Estes receptores não atuam diretamente sobre os canais iônicos mas por meio de intermediários, neste caso uma proteína G, recebendo assim a denominação de metabotrópicos, Figura 2.<sup>2,3,4,5</sup>



**Figura 2** – Ilustração de um receptor do tipo  $GABA_B$ .

O GABA (1) é sintetizado no organismo humano a partir da descarboxilação alfa do glutamato (2), sendo esta transformação mediada por duas enzimas, a descarboxilase do ácido glutâmico (DAG) e o piridoxal fosfato (PLF), Esquema 1.<sup>6,7</sup>

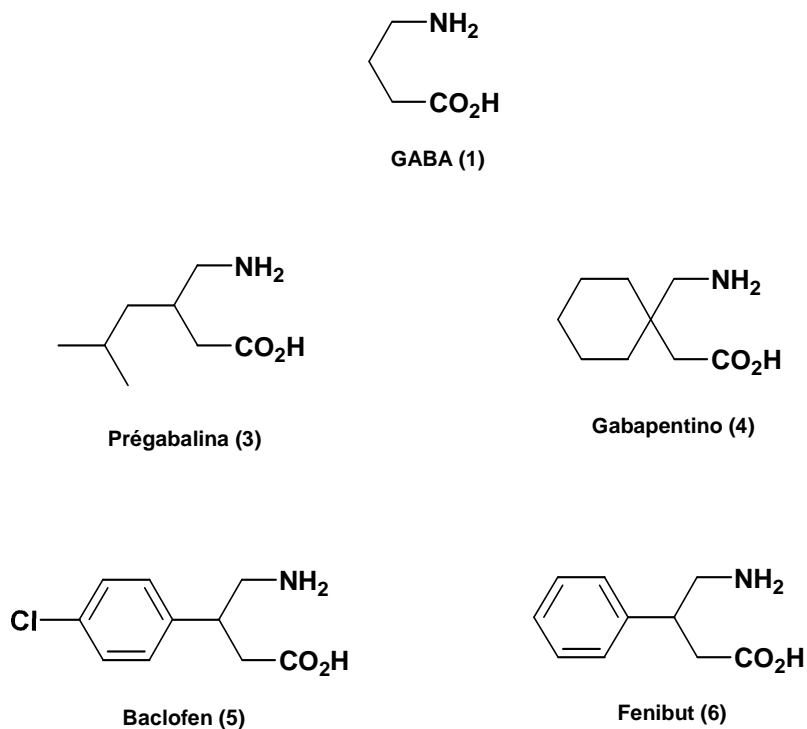


**Esquema 1** – Biossíntese do GABA (1) a partir do glutamato (2).

Várias disfunções de ordem psicológica e neurológica tais como a ansiedade, doença de Parkinson e doença de Huntington, são atribuídas ou estão relacionadas ao mal funcionamento deste neurotransmissor sobre o SNC.<sup>8</sup>

Do ponto de vista farmacológico, a preparação do GABA sintético não apresenta utilidade uma vez que este  $\gamma$ -aminoácido é bastante hidrofílico o que impede a sua transposição através da barreira hematoencefálica.<sup>9,10</sup>

Para superar tal barreira, análogos lipofílicos deste neurotransmissor são sintetizados tais como a Pregabalina (3),<sup>9,11</sup> o Gabapentino (4),<sup>10</sup> o Baclofen (5),<sup>12,13</sup> e o Fenibut (6).<sup>13</sup> Figura 3.



**Figura 3** – Análogos 3-substituídos do GABA.

A Pregabalina (**3**) é comercializada em sua forma racêmica apesar de sua atividade farmacológica está atribuída ao enantiômero *S*. É chamada comercialmente de Lyrica e tem uso no tratamento clínico de distúrbios tais como convulsão e dor neuropática.<sup>14,15</sup> O Gabapentino (**4**) encontra aplicação no combate à epilepsia e à neuralgia postterpética e é conhecido genericamente como Neurontina.<sup>16</sup>

O Fenibut (**5**), ácido 4-amino-3-fenil butanóico, e o Baclofen (**6**), ácido 4-amino-3-(4-clorofenil) butanóico, são os únicos fármacos GABAérgicos que atuam como agonistas do receptor GABA<sub>B</sub>.<sup>14,17</sup> A este receptor estão vinculadas disfunções como epilepsia, cognição, dores e dependência química.<sup>18</sup> As estruturas destes dois medicamentos são muito similares, possuindo, ambos, um anel benzênico ligado à posição  $\beta$  do GABA (**1**), Figura 3. O Fenibut foi sintetizado e empregado clinicamente como tranqüilizante na década de 60 na Rússia sendo utilizado até hoje para tal finalidade.<sup>17,19</sup>

Já o Baclofen (**6**) foi desenvolvido pela primeira vez com o intuito de ser utilizado no tratamento da epilepsia e é vendido com o nome de Lioresal. Entretanto, observou-se ser mais eficaz quando direcionado seu uso a pacientes que apresentavam espasmodicidade.<sup>20</sup> Atualmente, além desta aplicação, existem muitos relatos do uso deste fármaco no tratamento de dependentes químicos que fizeram uso de cocaína, heroína, opiáceos, nicotina<sup>21</sup> e também do álcool.<sup>21, 22, 23</sup>

A exemplo da Pregabalina, estes outros dois medicamentos são comercializados em suas formas racêmicas, mas nestes casos o enantiômero *R* é o mais ativo.<sup>17,24</sup> Diversos estudos da síntese destes compostos têm sido relatados na literatura, tanto em estratégias racêmicas<sup>12,25-29,31-35</sup> quanto assimétricas<sup>13,36-52</sup>. Apesar da similaridade das estruturas, relatos sobre a síntese do Baclofen são amplamente maiores do que os do Fenibut, sendo este último quase não relatado. Em alguns casos, os autores alcançam a síntese formal do Fenibut (**6**), mas optam apenas por dar continuidade e explorar a síntese total do Baclofen (**5**).

A seguir serão abordadas algumas estratégias de obtenção destes medicamentos.

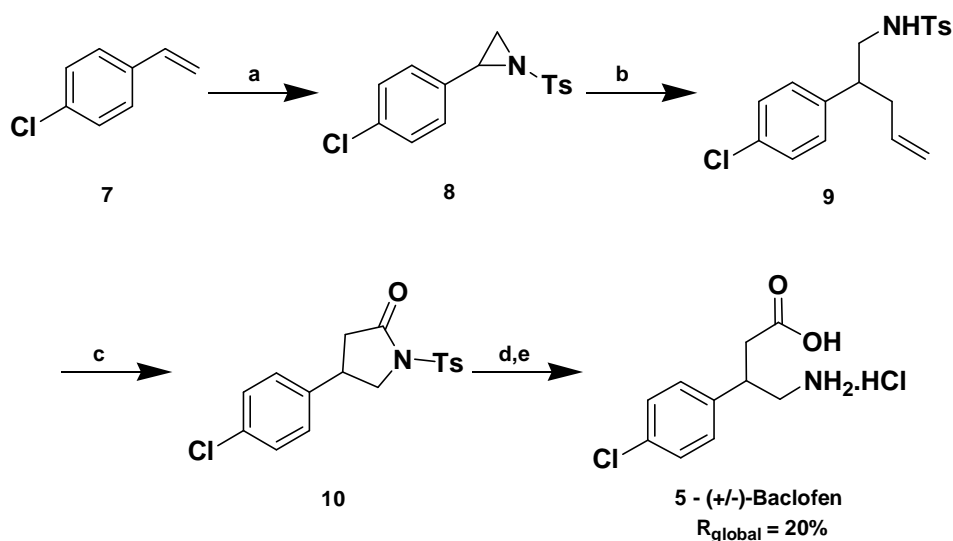
## 1.2. Sínteses do Baclofen.

Em síntese orgânica, um planejamento sintético sempre passa por potenciais intermediários que levem a molécula-alvo pretendida. Neste sentido, os tópicos a seguir contêm estratégias agrupadas por similaridades de intermediários.

## 1.2.1. Sínteses racêmicas.

### 1.2.1.1. Estratégia via formação de fenilaziridina.

Em 1995, Mann e colaboradores<sup>25</sup> propuseram o uso do 4-cloroestireno (**7**) como material de partida na obtenção do Baclofen (**5**), Esquema 2. O grupo vinila de **7** foi transformado na aziridina **8**, a qual, após clivagem, forneceu a amina protegida **9**. A etapa subsequente resultou na formação da pirrolidinona **10**, que por fim sofreu desproteção e hidrólise ácida fornecendo o produto esperado.

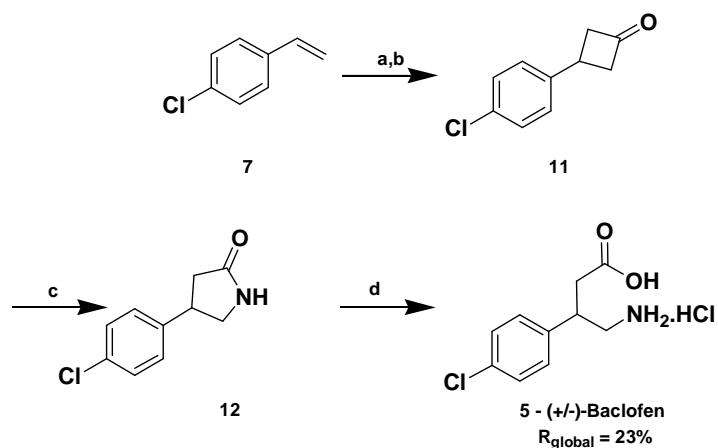


(a) PhI=NTs, Cu(acac)<sub>2</sub>, 70%; (b) allylMgBr, Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 90%; (c) I-NaIO<sub>4</sub>, RuCl<sub>3</sub>; II-CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 65%  
(d) Na-naftaleno, THF, 70%; (e) HCl 6N, 70%.

**Esquema 2** – Obtenção do Baclofen (**5**) a partir do *p*-cloroestireno (**7**) via formação de aziridina **8**.

### 1.2.1.2. Estratégia via formação de cicloadutos.

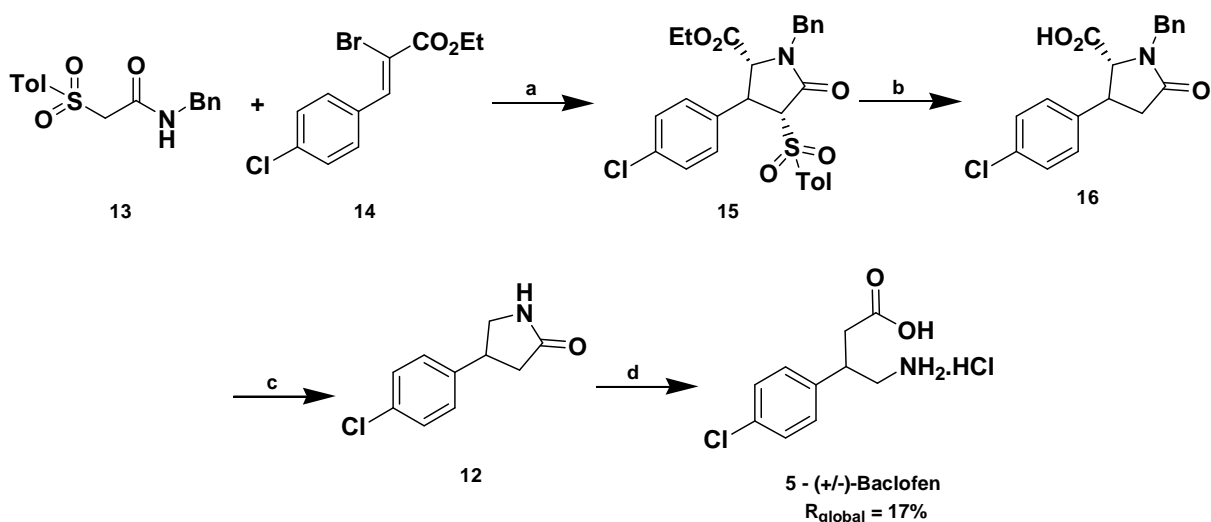
Coelho e colaboradores<sup>26</sup>, utilizaram o mesmo material de partida **7** mas nesse caso, explorando a reatividade da ligação dupla olefínica em reações de cicloadição [2+2]. Assim, foi preparada a ciclobutanona **11**, que após inserção de nitrogênio foi transformada na β-lactama **12**, Esquema 3.



(a)  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ , Zn-Cu,  $\text{POCl}_3$ , éter, refl., 20h, 82%; (b) Zn/AcOH 70 °C, 14h, 93%; (c)  $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ , refl. 10h, 43%; (d) HCl, refl., 12h, 70%.

**Esquema 3** – Obtenção do baclofen (5) a partir do *p*-cloroestireno (7) via formação de ciclobutanona 11.

Na estratégia desenvolvida por Chang e colaboradores,<sup>27</sup> também foi obtida a β-lactama intermediária **12**, Esquema 4. Contudo, para preparação desta espécie, os autores realizaram uma cicloadição [3+2] tendo como materiais de partida a α-sulfonilacetamida **13** e o α-bromoéster β-substituído **14**, de configuração *Z*. Assim, o cicloaduto piroglutâmico **15** foi obtido e posteriormente submetido a uma sequência *one-pot* de dessulfonação e hidrólise, o que gerou o ácido **16**. Finalmente, o precursor imediato **12** do Baclofen foi sintetizado após a descarboxilação e desbenzilação do composto **16**.



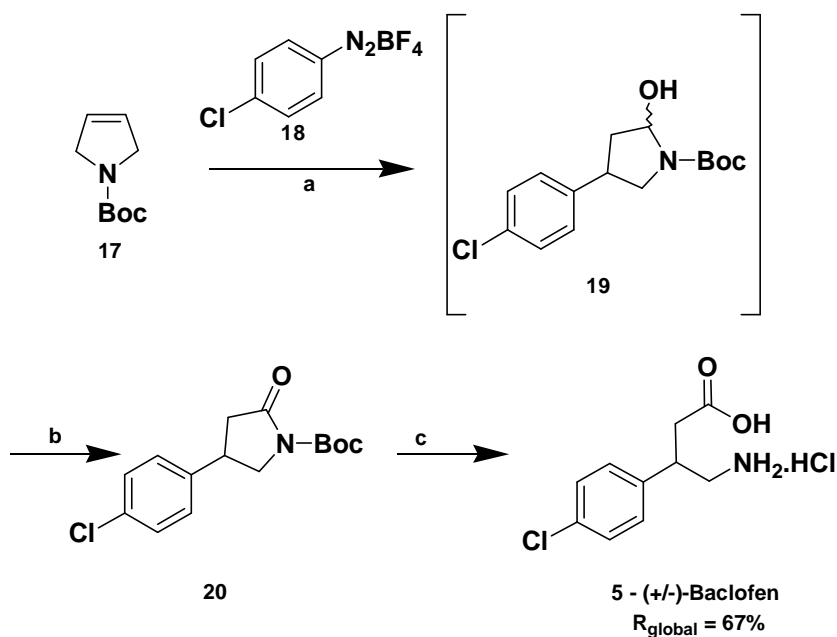
(a) NaH/THF, 61%; (b) I-Na/Hg; II-H<sub>2</sub>O; III-H<sup>+</sup>, 79%; (c) I-Descarboxilação; II-H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, AcOH, 45%; (d) HCl 6N, 78%.

**Esquema 4** – Obtenção do Baclofen (5) via cicloadição [3+2] entre uma α-sulfonilacetamida **13** e um estireno **14**.

### 1.2.1.3. Estratégia via formação de 3-pirrolinas e pirrolinonas

Estudos visando o uso de 3-pirrolinas como potenciais precursoras para a síntese do (+/-)-baclofen também são relatados na literatura.<sup>28, 29</sup>

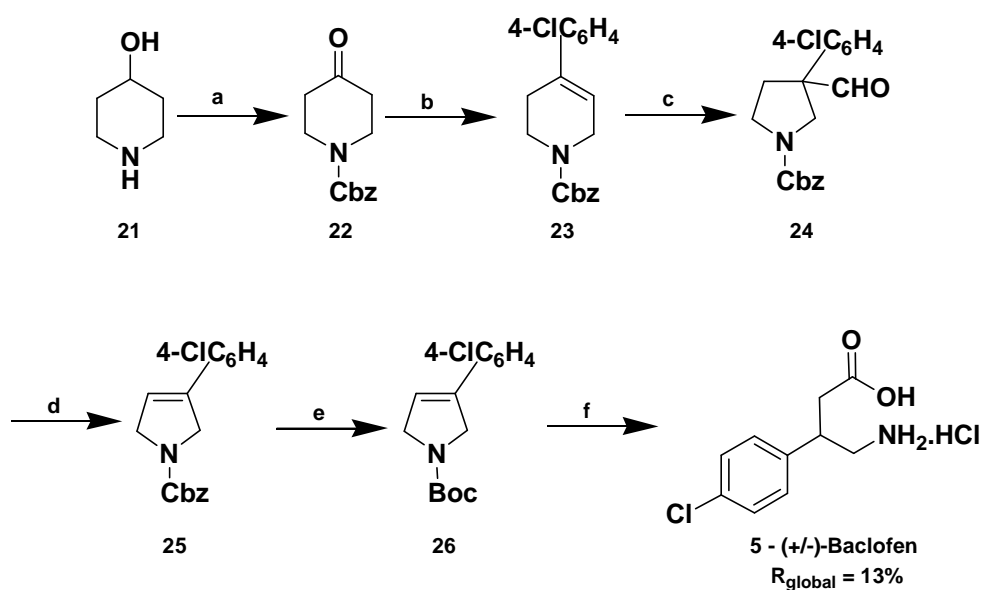
Seguindo o procedimento de Grubbs,<sup>30</sup> Correia e colaboradores,<sup>28</sup> a partir de uma dialilamina obtiveram a 3-pirrolina **17**, Esquema 5. A etapa chave neste estudo consistiu da arilação de Heck da olefina **17** com sal de diazônio **18**, utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador em acetonitrila aquosa levando a preparação do lactamol **19**. As etapas subsequentes de oxidação, gerando **20**, e hidrólise levaram a síntese do Baclofen racêmico.



(a) I-Pd(OAc)<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O; (b) RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>, 75%; (c) HCl 6N, 90%.

**Esquema 5** – Obtenção do Baclofen (5) via Reação de Heck.

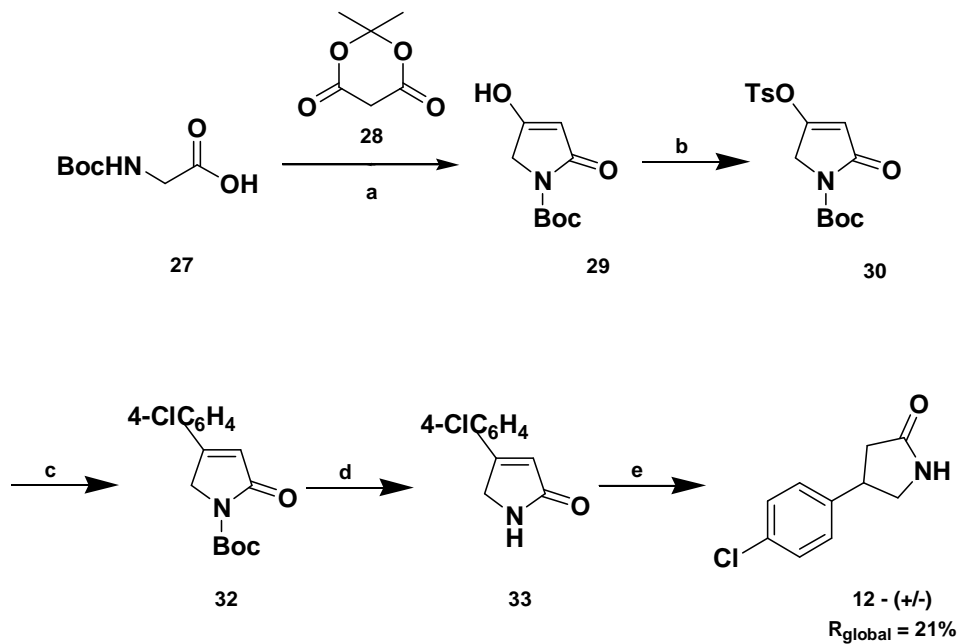
Também explorando o potencial de 3-pirrolinas como intermediárias na síntese do ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanóico (5), Chang e colaboradores<sup>29</sup> planejaram uma rota alternativa, Esquema 6. A 4-hidroxipiperidina (**21**) teve seu nitrogênio previamente protegido com benziloxicarbonila e, a seguir, sua hidroxila foi oxidada fornecendo a cetona **22**. Na etapa seguinte, utilizando um Reagente de Grignard, o grupo arila foi adicionado à carbonila e o álcool gerado desta adição foi desidratado com eterato de trifluoreto de boro (BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>), fornecendo a 4-(4-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (**23**). Uma combinação de *m*-CPBA e (BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>) foi utilizada nas duas etapas subsequentes. Num primeiro momento esta combinação foi capaz de transformar o composto **23** em **24** através de epoxidação seguida de contração anelar. E na etapa posterior, via oxidação de Baeyer-Villiger acompanhada de eliminação, foi obtida a 3-(4-clorofenil)-pirrolina (**25**) que, após três etapas, resultou no produto desejado.



(a) I-CbzCl, Et<sub>3</sub>N; II- Reagente de Jones, 90%; (b) I-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr; II-BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, 70%; (c) I-*m*-CPBA; II-BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>; (d) I-*m*-CPBA; II-BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>; 65% a partir de **19**; (e) H<sub>2</sub>, Pd/C, Boc<sub>2</sub>O, 75%; (f) I-RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>; II-HCl 2N, 42%.

**Esquema 6** – Obtenção do Baclofen (**5**) por contração anelar.

Na metodologia utilizada por Yoon-Miller e colaboradores,<sup>31</sup> um acoplamento de Suzuki-Miyaura foi a etapa chave na rota sintética para a preparação da pirrolinona **32**, Esquema 7. O ponto inicial da síntese foi a reação entre a glicina protegida **27** e o ácido de Meldrum **28** levando a um produto de acetilação, que, posteriormente, através de ciclização seguida de descarboxilação, forneceu a lactama **29**.<sup>32</sup>



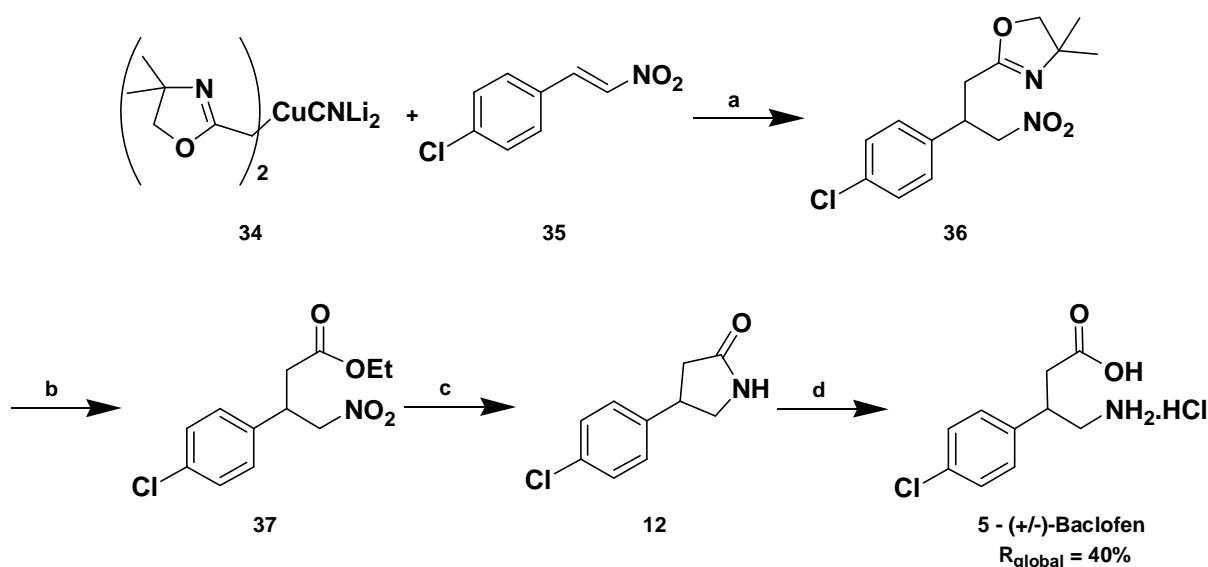
(a) I-ácido de Meldrum (**28**), cloroformato de isopropila, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; II-EtOAc, refl, 80%; (b) TsCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 94%; (c) 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub> (**31**), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, 73%; (d) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90%; (e) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, 42%

**Esquema 7** – Obtenção do precursor do Baclofen (**5**) via acoplamento de Suzuki-Miyaura.

A 4-tosiloxi-3-pirrolin-2-ona (**30**) foi então preparada, após tosilação de **29**, e por intermédio de uma reação de Suzuki-Miyaura com o ácido aril borônico **31** a 4-aryl-3-pirrolin-2-ona **32** foi gerada. O composto **32** foi então tratado com TFA obtendo-se assim a 4-(4-clorofenil)-3-pirrolin-2-ona (**33**) que, após hidrogenação, forneceu **12**, o precursor cíclico do Baclofen (**5**).

#### 1.2.1.4. Estratégia via formação de adutos a partir de adições 1,4.

Intermediários chave obtidos através de adições 1,4 são os mais relatados na literatura.<sup>12,33-35</sup> Na obtenção de tais adutos, alguns autores optaram por utilizar como espécie eletrofílica uma nitroolefina, Esquemas 8 e 9, e em outros casos, um sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, Esquemas 10 e 11.

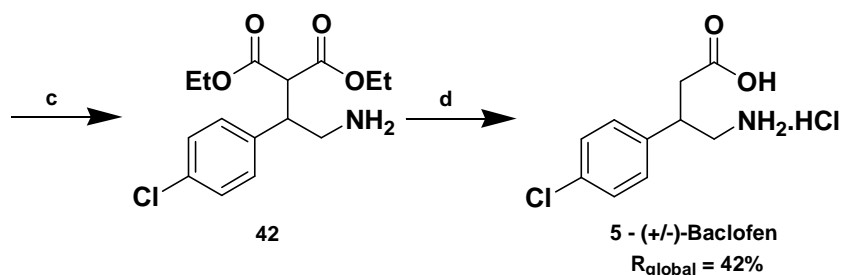
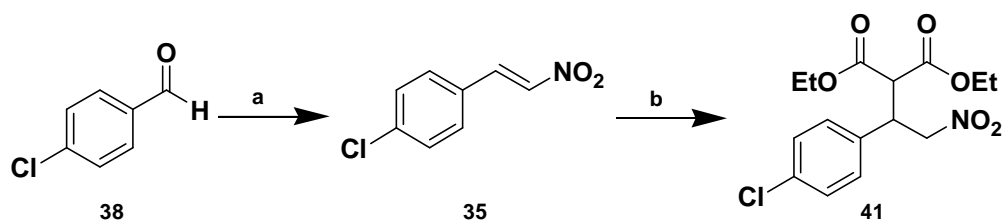


**Esquema 8** – Obtenção do Baclofen (**5**) via adição de cianocuprato **34** sobre *p*-cloronitroestireno (**35**).

Em 2001, dos Santos e colaboradores,<sup>33</sup> por exemplo, através da adição do tipo Michael do cianocuprato **34** à nitroolefina **35** obtiveram o aduto  $\gamma$ -nitrooxazolinico **36**, que, após etanólise ácida, levou a obtenção do  $\gamma$ -nitroéster **37**. Este produto foi então reduzido levando à lactama **12** que, por hidrólise ácida, forneceu o fármaco desejado, Esquema 8.

Estratégia bastante similar foi realizada por Tehrani e colaboradores, Esquema 9.<sup>34</sup> Neste caso, a nitroolefina **35** envolvida na adição 1,4 foi previamente obtida via reação de Henry entre o *p*-clorobenzaldeído (**38**) e o nitrometano (**39**). Posteriormente, um composto 1,3-dicarbonílico **40** foi adicionado na olefina ativada **35** gerando assim o intermediário  $\gamma$ -nitrocarbonílico **41**.

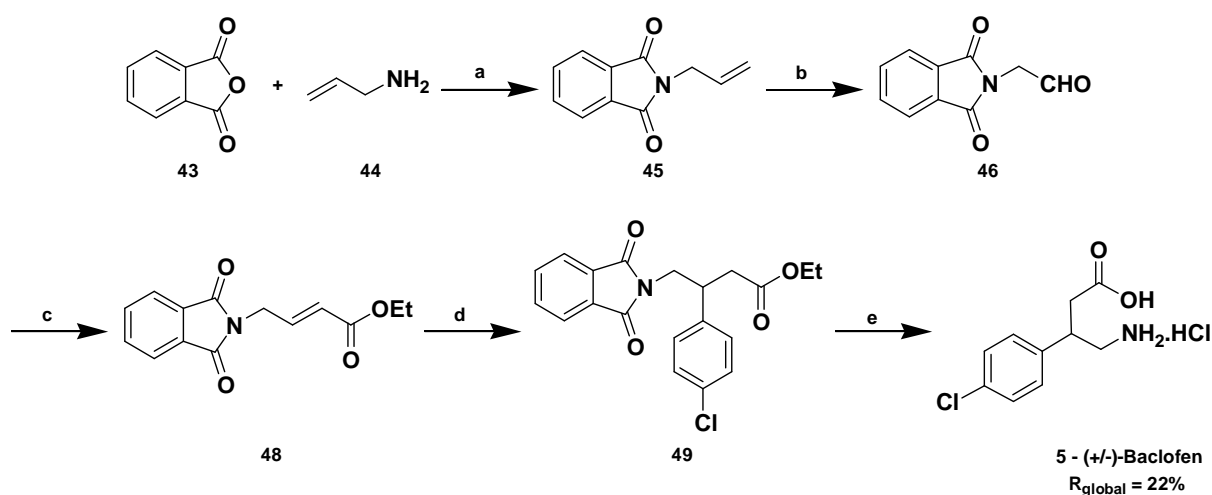




(a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**39**), NaOH,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 79%; (b) Malonato de dietila (**40**), EtOH, NaOEt,  $10^\circ\text{C}$ , 85%; (c)  $\text{H}_2$ , Raney-Ni,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , t.a., 84%; (d) HCl 6M, refl., NaOH, 74%.

**Esquema 9** – Obtenção do Baclofen (**5**) via intermediário  $\gamma$ -nitrocarbonílico **41**.

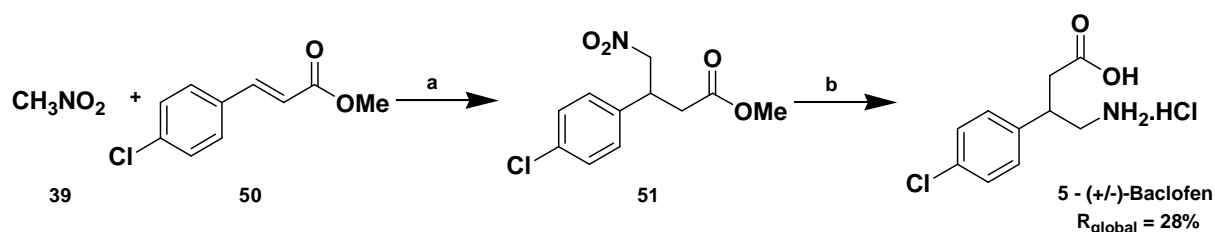
Varala e Adapa<sup>35</sup> adotaram estratégia mais laboriosa, mas também tendo a adição conjugada como etapa-chave, Esquema 10. Os autores partiram do 2-benzofurano-1,3-diona (**43**) e da alilamina (**44**) para prepararem a *N*-alilfitalimida (**45**). Na etapa seguinte, **45** foi submetido à ozonólise gerando o *N*-fitalimidaimidoacetaldeído (**46**) que, por sua vez, através de uma reação de Wittig com a trifosfina **47** levou à obtenção da olefina ativada **48**. A adição conjugada foi realizada entre **48** e o ácido 4-clorofenilborônico (**31**) catalizada por um complexo de bipyridinapaládio (II) o que resultou no aduto chave **49**.



(a)  $\text{Et}_3\text{N}$ , Tolueno, Dean-Stark, refl., 95%; (b)  $\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ , DMS, 62%; (c)  $\text{Ph}_3\text{P=CHCOOEt}$  (**47**),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 78%; (d)  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-B(OH)}_2$  (**31**),  $\text{Pd(OAc)}_2$ , bipyridina,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, AcOH,  $40^\circ\text{C}$ , 82%; (e)  $i\text{-N}_2\text{H}_4\text{-H}_2\text{O}$ , EtOH, refl.; ii-HCl 6N, 58%.

**Esquema 10** – Obtenção do Baclofen (**5**) via adição 1,4 de ácido arilborônico **31** a um éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **48**.

Kato e colaboradores,<sup>12</sup> realizaram um planejamento sintético envolvendo a condensação de Michael entre o nitrometano (**39**) e o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **50**, Esquema 11. A reação foi catalisada por fluoreto de tetrabutilamônio levando a preparação do  $\gamma$ -nitroéster metílico **51**. Após isso, o material preparado foi submetido à redução seguida de hidrólise, em um sistema *one-pot*, alcançando o alvo sintético desejado.



(a) TBAF, THF, t.a., 77,1%; (b) I-MeOH, H<sub>2</sub>O, t.a.; II-NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub>, t.a.; III-NaOH 5N, 80°C, 36,4%.

**Esquema 11** - Obtenção do Baclofen (**5**) via adição de nitrometano(**39**) sobre uma olefina ativada **50**.

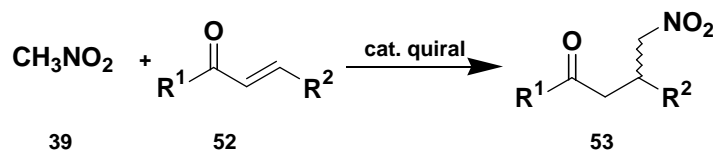
### 1.2.2. Sínteses assimétricas.

Em estratégias assimétricas, as adições 1,4 também se destacam. Em alguns casos a etapa-chave que consiste na formação da ligação carbono-carbono já fornece quiralidade à molécula<sup>36-40,42-44</sup> e, em outros, este objetivo é alcançado em etapa posterior.<sup>45,46</sup>

Nos métodos em que a adição conjugada fornece diretamente um aduto quiral, a enantiosseletividade pode ser induzida por catalisadores,<sup>36-38</sup> pelas espécies nucleofílicas<sup>39,40,42,43</sup> ou pelas eletrofílicas.<sup>44</sup>

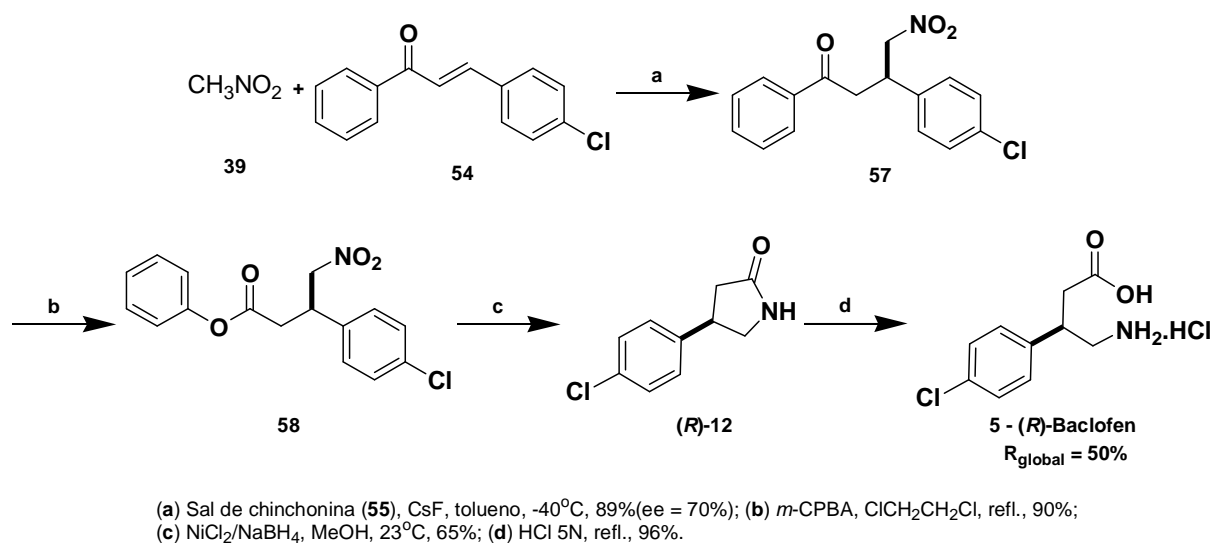
#### 1.2.2.1. Adutos quirais a partir de adições 1,4; quiralidade via catalisadores.

Alguns estudos relatam o uso de catalisadores quirais na síntese enantiosseletiva de  $\gamma$ -nitroésteres **53**, obtidos a partir do nitrometano (**39**) e compostos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados (**52**), Esquema 12.



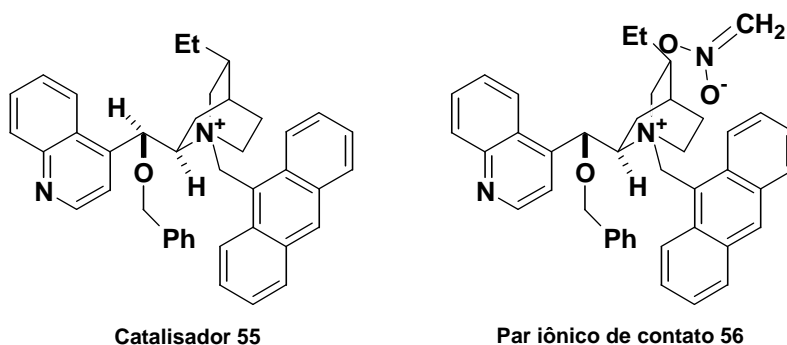
**Esquema 12** – Esquema genérico de obtenção de  $\gamma$ -nitroésteres quirais **53** via adição 1,4.

Corey e Zang,<sup>36</sup> Esquema 13, a partir da  $\alpha$ - $\beta$ -enona **54**, geraram o nitroaduto **57** (ee 70%). Após a obtenção deste intermediário quiral, mais três etapas foram necessárias para a síntese total do (*R*)-Baclofen.



**Esquema 13** – Obtenção do (*R*)-Baclofen (**5**) via adição do tipo Michael enantiosseletiva catalisada por chinchonina **55**.

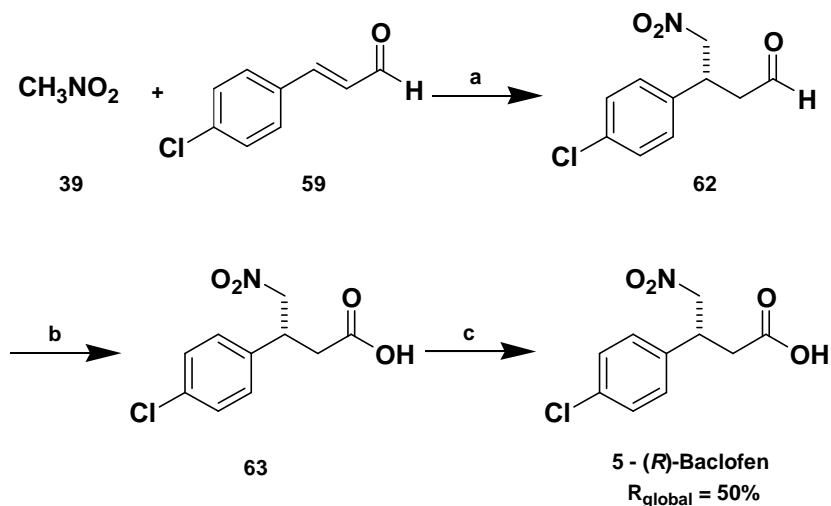
O aduto **57** opticamente puro foi alcançado pelo uso de um sal de amônio quaternário quiral **55**, o qual influenciou na estereoquímica da reação pela formação de um par iônico de contato com o nitroalcano **39**, estrutura **56**, Figura 4.



**Figura 4** – Estrutura do catalisador (Esquerda), par iônico de contato entre o catalisador e o nitroalcano (Direita)

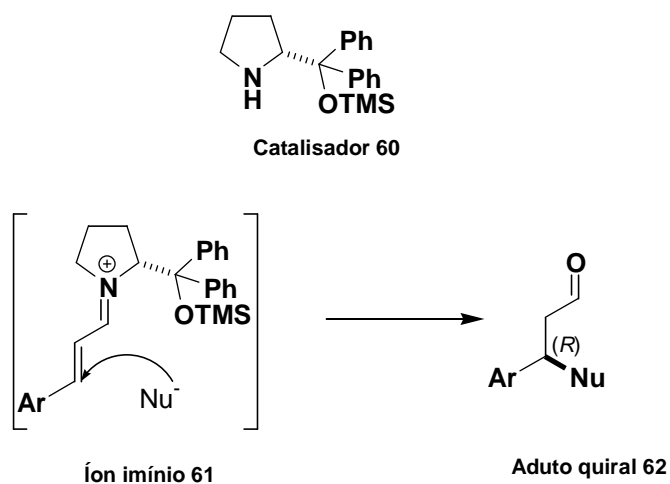
Em uma rota alternativa, Zu e colaboradores<sup>37</sup> utilizaram o *E*-cinamaldeído **59** na obtenção do produto de condensação **62** (ee 96%), Esquema 14, porém utilizando uma pirrolidina quiral **60** como organocatalisador. As etapas subseqüentes que levaram ao composto desejado consistiram na oxidação do grupo aldeído seguida de uma redução da função nitro.

O controle estereoquímico deste planejamento ocorreu através da formação de um íon imínio **61**. O grupo volumoso ligado ao centro estereogênico deste intermediário bloqueia a face *Re* da porção olefínica fazendo com que o ataque nucleofílico ocorra pela face oposta. Tanto a estrutura do catalisador **60** como o a provável influência na estereoquímica da reação estão ilustradas na Figura 5.<sup>37</sup>



(a) pirrolidina homoquiral **60**, PhCO<sub>2</sub>H, EtOH, 0°C, 73% (ee = 96%); (b) NaClO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 80%; (c) H<sub>2</sub>/Niquel Raney (5 atm), 86%.

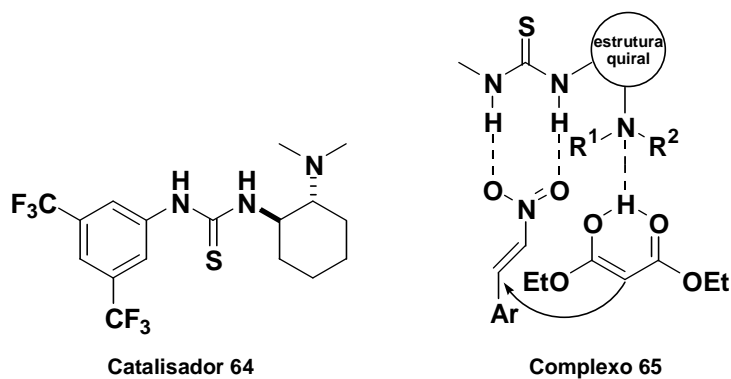
**Esquema 14** - Obtenção do (R)-Baclofen (**5**) via adição do tipo Michael enantiosseletiva catalisada por pirrolidina quiral **60**.



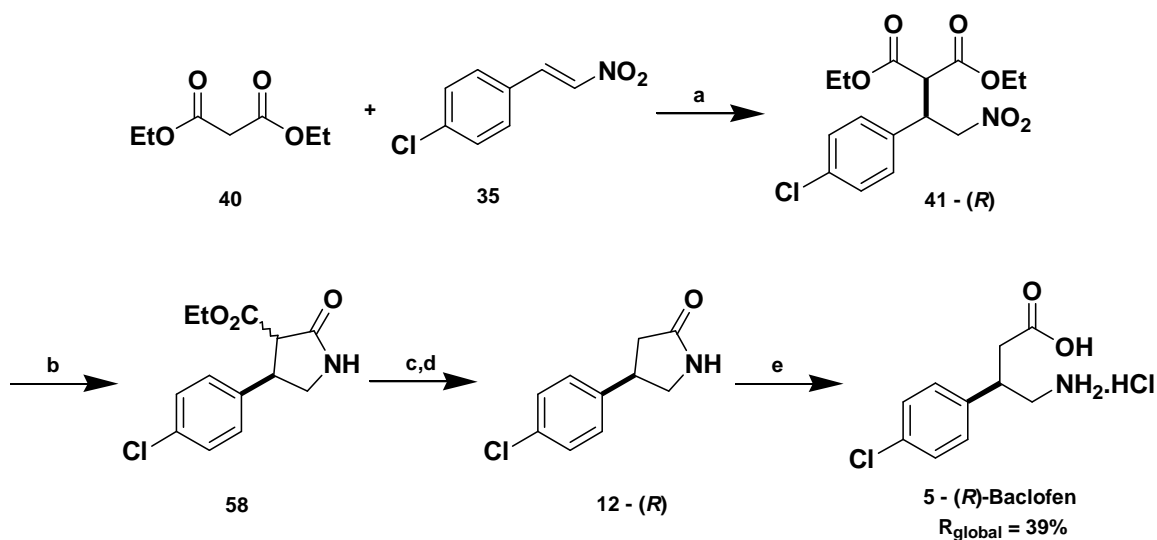
**Figura 5** – Catalisador (Acima), mecanismo do controle estereoquímico (Abaixo).

Okino e colaboradores,<sup>38</sup> fizeram uso de uma tiouréia quiral bifuncionalizada **64** em sua pesquisa, Figura 6, a qual tem a capacidade de ativar tanto a espécie nucleofílica como a eletrofílica envolvidas na etapa-chave da reação, formando o complexo **65**.

Assim, a partir do malonato de dietila (**40**) e do *p*-cloronitroestireno (**35**), na presença de **64**, obtiveram o composto assimétrico **41** (ee 94%), Esquema 15. O intermediário **41** obtido foi então submetido às sucessivas etapas de lactamização, descarboxilção e hidrólise ácida levando assim ao produto esperado.



**Figura 6** – Estrutura do catalisador (Esquerda), ativação simultânea dos reagentes (Direita).

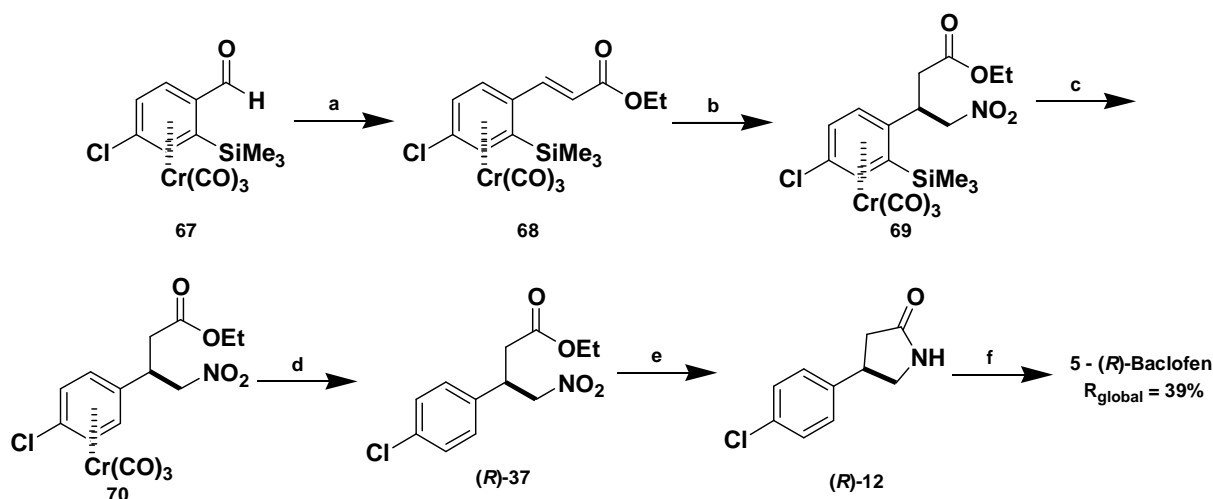


(a) tiouréia quiral **64**, t.a., 80% (ee = 94%); (b)  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, t.a., 94%; (c) NaOH, EtOH, t.a.; (d) tolueno, refl., 84%; (e) HCl 6N, refl.; 94%.

**Esquema 15** – Obtenção do (*R*)-Baclofen (**5**) via Adição de Michael enantiosseletiva catalisada por tiouréia quiral **64**.

### 1.2.2.2. Adutos quirais a partir de adições 1,4; Quiralidade via Eletrófilos.

Os estudos realizados por Baldoli e colaboradores<sup>39</sup> também conduziram a um composto  $\gamma$ -nitrocarbonílico quiral como intermediário para a síntese do (*R*)-Baclofen, Esquema 16. Neste caso, a enantiosseletividade não foi alcançada pelo uso de um catalisador quiral, mas por uma espécie eletrofílica na adição 1,4 sob a forma de um complexo quiral. O aldeído **67** tem sua face *Si* bloqueada pelo metal.

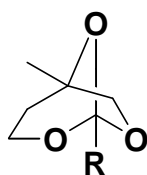


(a)  $(\text{EtO})_2\text{OPCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$ , THF, t.a., 88%; (b)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**39**),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , TEBA, t.a., 92% (ed = 96%); (c)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 85%; (d) hv, ar,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 95%; (e)  $\text{H}_2/\text{Niquel Raney}$  (4 atm), 61%; (f)  $\text{HCl}$  6N, refl.

**Esquema 16** – Obtenção do (*R*)-Baclofen (**5**) via Reação tipo Michael diastereosseletiva a partir de um aldeído quiral **67**.

O éster  $\alpha,\beta$ -insaturado é formado por Reação de Wittig-Horner-Emmons. Na sequência, o nitroéster **69** é obtido por a adição 1,4 (ed 96%). As posteriores etapas de redução, ciclização e hidrólise, fornecem o (*R*)-Baclofen.

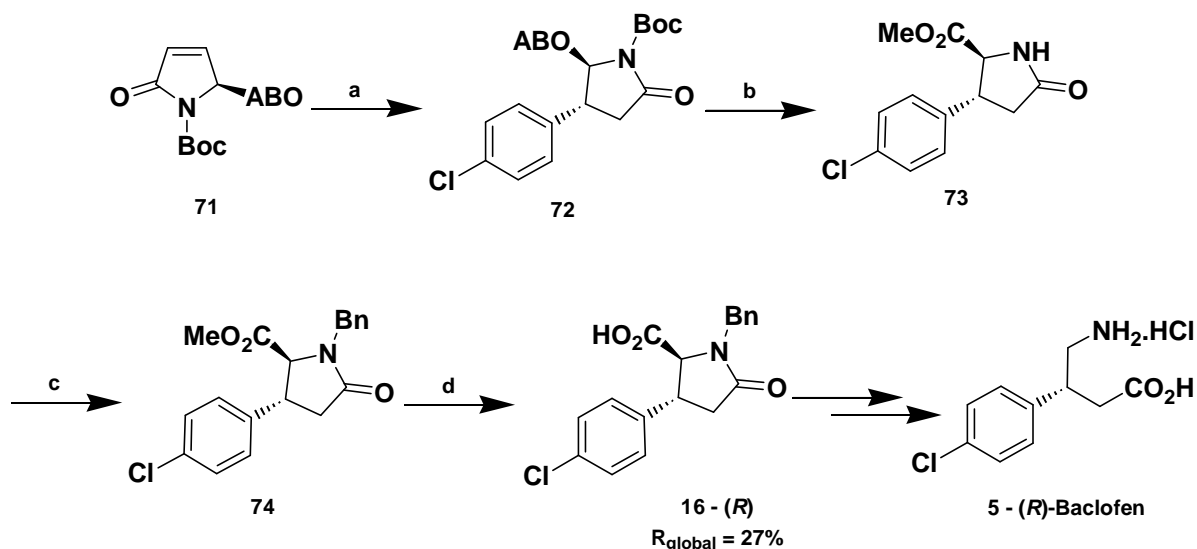
No mesmo sentido de utilizar um eletrófilo quiral, Oba e colaboradores<sup>40</sup> planejaram a síntese formal do (*R*)-Baclofen a partir do derivado piroglutâmico quiral **71** tendo um éster ABO, 5-metil-2,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octil, como grupo protetor da carbonila, Esquema 17. O protetor ABO é um ortoéster cíclico sendo uma das poucas classes capazes de impedir o ataque de nucleófilos fortes a carbonilas, Figura 7.<sup>41</sup>



éster ABO

**Figura 7** – Estrutura do grupo protetor éster ABO.

A adição conjugada foi então realizada utilizando cuprato de Grignard levando ao aduto (*R*)-**72**. A metanólise da função ABO éster leva ao composto **73** que por sua vez tem o nitrogênio protegido por uma benzila fornecendo o intermediário **74**. Os autores terminaram este trabalho obtendo o ácido **16**, um conhecido precursor do Baclofen,<sup>42,43</sup> após a hidrólise do éster metílico **74**.

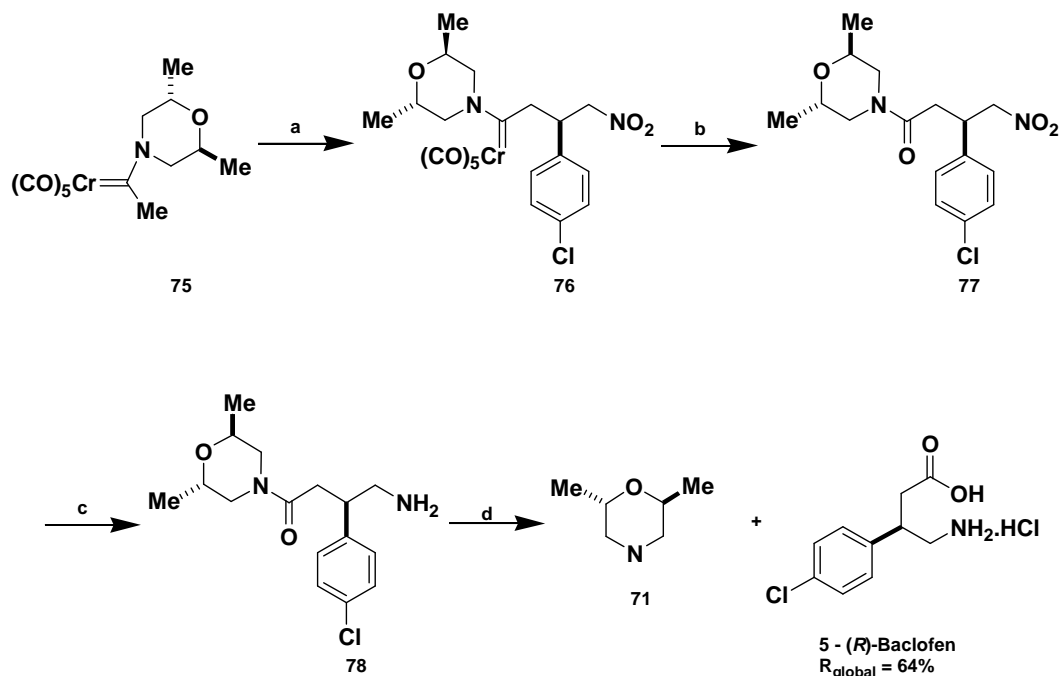


(a)  $(4\text{-ClC}_6\text{H}_4)_2\text{CuMgBr}$ , 68%; (b) HCl 6M, MeOH, 75%; (c)  $\text{PhCH}_2\text{Br}$ , NaH, THF, 55%; (d) LiOH 1M, THF, 98%.

**Esquema 17** – Obtenção enantiosseletiva do (R)-Baclofen (5) utilizando um ortoéster como protetor quiral.

### 1.2.2.3. Adutos quirais a partir de adições 1,4; quiralidade via nucleófilos.

Licandro e colaboradores,<sup>44</sup> utilizaram uma estratégia enantiosseletiva optando pelo uso de um carbeno do tipo Fischer **75** como espécie quiral, Esquema 18.



(a)  $\text{I-BuLi/THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; II-4-cloronitroestireno (**35**), 77% (ed=76%); (b) CAN/acetona, t.a., 90%; (c)  $\text{H}_2/\text{Niquel Raney}$  (5 atm), 95%; (d) HCl 6N, refl., 97%.

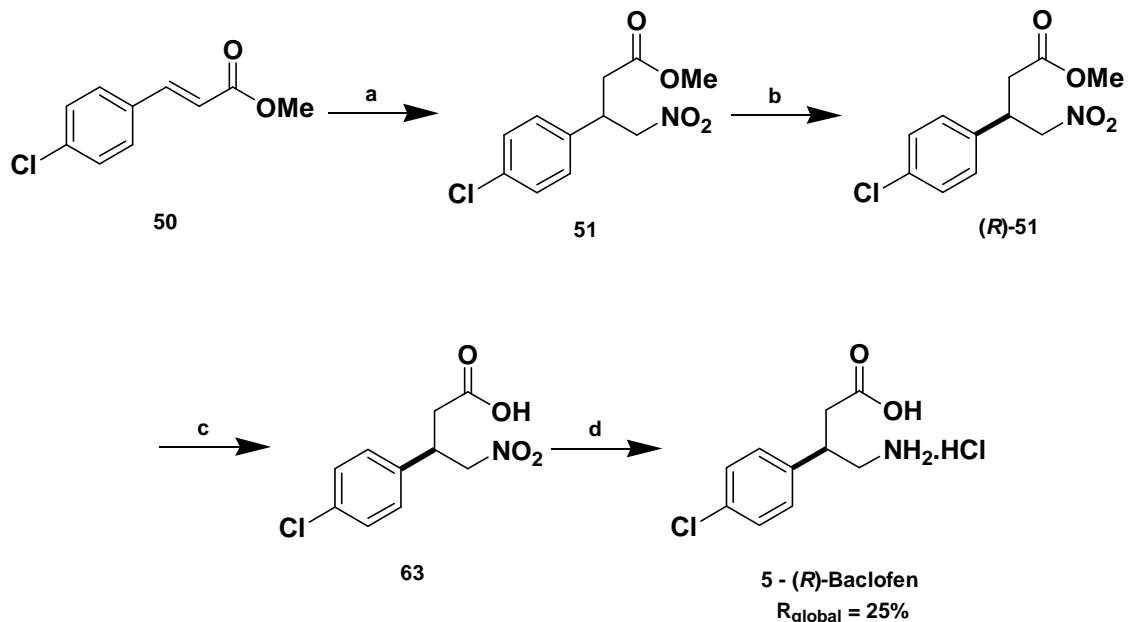
**Esquema 18** – Obtenção do (R)-Baclofen (5) via adição diastereosseletiva a partir de um carbeno quiral **75**.

O complexo de cromo foi adicionado ao 4-cloronitroestireno (**35**) com ed de 76 %. O produto de condensação **76**, obtido a partir de **75** e **35**, foi então oxidado fornecendo a nitroamida **77** que, em seguida, sofreu redução seletiva do grupo nitro levando a **78**. A etapa final deste estudo consistiu na hidrólise ácida da aminoamida **78** conduzindo assim à formação do enantiômero *R* do ácido  $\gamma$ -aminobutírico 3-substituído **5**.

#### 1.2.2.4. Adutos quirais a partir de adições 1,4; Quiralidade via Resolução Enzimática.

Nos casos em que a quiralidade é alcançada posteriormente à formação da ligação carbono-carbono, a estratégia passa a ter no mínimo duas etapas-chaves para a obtenção do fármaco de maneira enantiosseletiva. Métodos quimioenzimáticos podem ser empregados neste sentido<sup>45,46</sup>

Como um exemplo, pode-se citar o estudo realizado por Felluga e colaboradores, Esquema 19.<sup>46</sup> Como em casos já relatados, após a adição 1,4 do nitrometano (**39**) ao éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **50**, o intermediário **51** foi obtido. A seguir, ( $\pm$ )-**51** foi tratado com uma solução tampão neutra contendo  $\alpha$ -quimotripsina. A forma enantiopura (*R*)-**51** sofreu hidrólise ácida levando ao ácido **63** que posteriormente teve seu grupo nitro reduzido a amina.



(a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**39**), 1,1,3,3-tetrametilguanidina, t.a., 89%; (b) enzima, pH = 7,4, t.a., 42% (ee = 99%); (c) HOAc,HCl, 84%  
(d) Niquel Raney (1 atm), t.a., 80%.

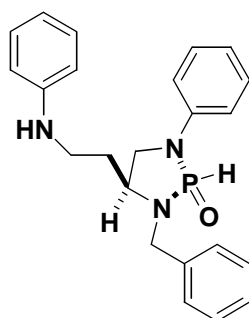
**Esquema 19-** Obtenção do (*R*)-Baclofen (**5**) por resolução enzimática.



### 1.2.2.5. Outras Estratégias.

De fato, estratégias visando a preparação de adutos quirais obtidos a partir de adições 1,4 são as que mais ocorrem na literatura. Entretanto, além destas, relatam-se outras estratégias como alquilações alílicas,<sup>47, 48,49</sup> ciclizações,<sup>50</sup> hidrogenações,<sup>51</sup> apenas para citar alguns exemplos.

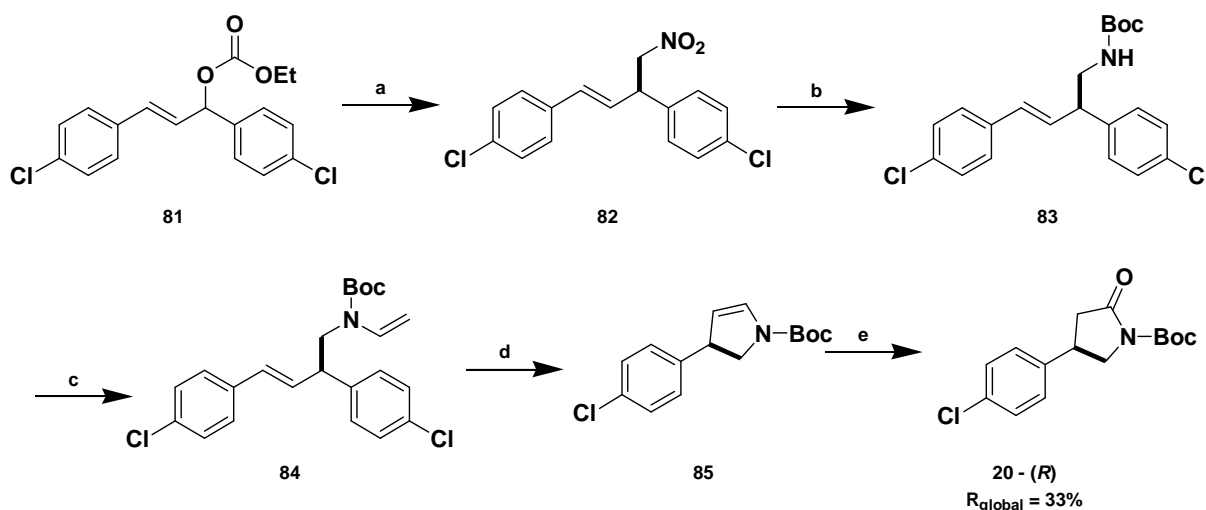
Nemoto e colaboradores,<sup>47,48</sup> por exemplo, utilizaram um óxido de diaminofosfina quiral, Figura 8, em uma alquilação alílica, Esquema 20, visando a síntese do (*R*)-Baclofen (5).



Catalisador 80

Figura 8 – Diaminofosfina quiral (DIAPHOX)

O controle estereoquímico é alcançado por efeito do catalisador quiral na substituição do grupo carbonato pela base conjugada do nitrometano (ee 97%).

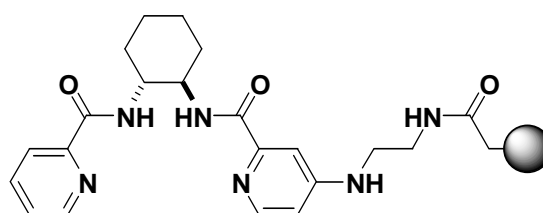


- (a) Pd-DIAPHOX (80), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, I-Pr<sub>2</sub>NET, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (39), 92% (ee = 97%);  
(b) I-SmI<sub>2</sub>, THF, MeOH, 0 °C, II-(Boc)<sub>2</sub>O, TEA, MeOH, t.a., 95%; (c) catalisador de paládio, butilviniléter, DME, 80°C, 71%;  
(d) catalisador de Grubbs, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refl., 64%; (e) I-HBF<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 0°C, t.a., II-PCC, celite, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 83%.

Esquema 20 – Obtenção do precursor imediato do (*R*)-Baclofen (5) via alquilação enantiosseletiva na presença de DIAPHOX (80).

Na sequência, a redução do grupo nitro de **82** seguida da proteção do nitrogênio forneceu o carbamato **83**. Na etapa seguinte, foi gerada a enamina **84** por alcenilação, a qual, através de um fechamento de anel por metátese, forneceu a 2-pirrolina substituída **85**. A etapa final consistiu na obtenção da  $\beta$ -lactama (*R*)-**20**, precursora imediata do (*R*)-Baclofen (**5**), a partir de **85**.

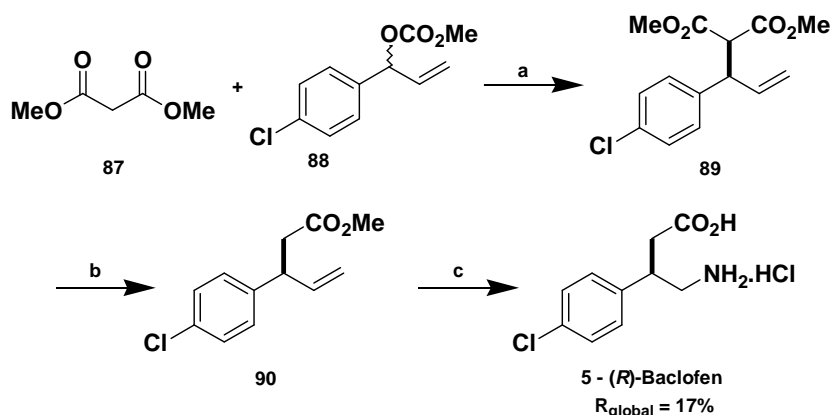
Ainda explorando a alquilação alílica como etapa chave na formação de uma molécula com centro estereogênico, Belda e colaboradores<sup>49</sup>, Esquema 21, fizeram uso de uma resina contendo piridilamida como ligante quiral **86**, Figura 9, conduzindo a reação sob microondas.



Catalisador **86**

Figura 9 – Piridilamida quiral.

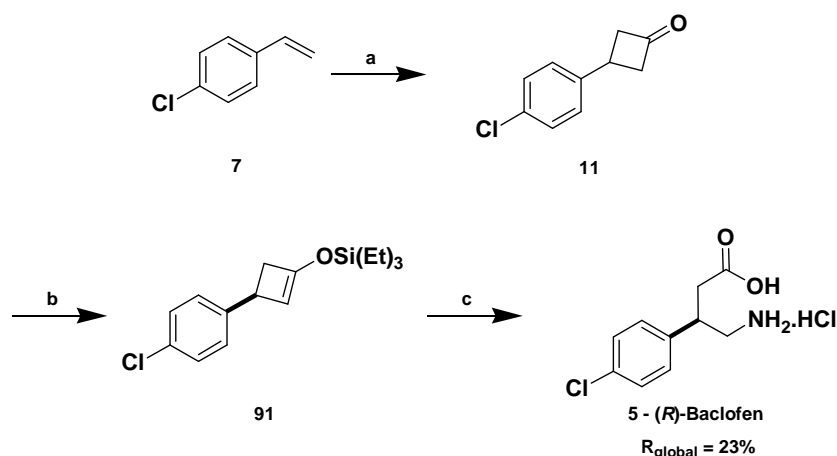
A alquilação foi realizada utilizando malonato de dimetila (**87**) com o carbonato alílico **88**. Desta maneira, **89** foi obtido, o qual, após descarboxilação, levou à formação do intermediário **90**. Este intermediário foi oxidado via ozonólise e teve sua ligação dupla transformada em um aldeído. Posteriormente submeteu-se o aldeído a uma amonólise seguida de redução da imina gerada. A etapa final da rota sintética foi uma hidrólise alcalina do éster metílico gerando o (*R*)-Baclofen (**5**) com ee de 76%.



(a)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , piridilamida quiral **86**, BSA,  $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ , THF, microondas, 98% (ee = 76%); (b) DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$ , NaCl, 200°C, 80%; (c) I- $\text{O}_3$ , -78°C; II-  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , t.a.; III- $\text{NaOH}$  2N, t.a.; iv-HCl; 22%.

**Esquema 21** – Obtenção do (*R*)-Baclofen (**5**) via alquilação enantiosseletiva na presença de uma piridilamida quiral **86**.

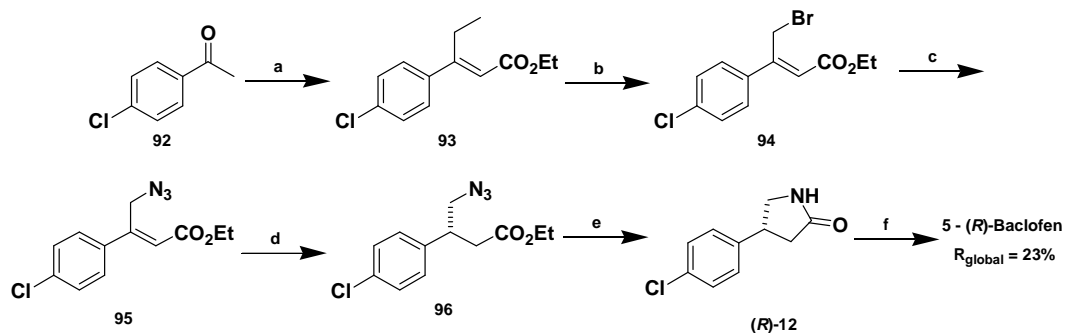
Coelho e colaboradores<sup>50</sup> descreveram a síntese do (*R*)-Baclofen (**5**) através de uma estratégia direta e elegante tendo uma cicloadição [2+2] como etapa-chave, Esquema 22. A inovação na metodologia ocorreu após a obtenção da ciclobutanona **7** que sofreu, usando uma base quiral, desprotonação enantiosseletiva. Assim, para chegar ao aminoácido desejado, o sililenoéter **83** gerado foi submetido a uma sequência *one-pot* tendo na sequência as etapas de ozonólise, aminólise e hidrólise ácida (ee 97%).



(a) I-Zn,Cu,POCl<sub>3</sub>,Cl<sub>3</sub>CCOCl, éter, 91%; II-Zn,HOAc, t.a., 92%; (b) (S,S')-α, α'-dimetilidibenzilamido de lítio,THF,TESECl, 100°C, 70% (ee = 98%); (c) I-O<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; II-MeS, -78°C, t.a.; III-NaBH<sub>3</sub>CN, NH<sub>4</sub>OAc; iv-HCl 6N, 100°C, 70% (ee = 97%).

**Esquema 22** – Obtenção do (*R*)-Baclofen (**5**) via cicloadição [2+2] seguida de silição enantiosseletiva.

Thakur e colaboradores,<sup>51</sup> por sua vez, adotaram como estratégia a hidrogenação assimétrica, utilizando um complexo de Ru(II)-S-BINAP como catalisador (ee 68%), Esquema 23. Os autores utilizaram a 4-cloroacetofenona (**92**) e o bromoacetato de etila e através de uma reação de Reformatsky seguida de desidratação para preparar o éster α,β-insaturado **93**. A bromação alílica de **93** seguida de azidação levou à olefina **95**. Após isso, **95** foi submetido à hidrogenação estereosseletiva na presença do complexo quiral de Rh e à redução com NaBH<sub>4</sub>. A γ-lactama **12**, por hidrólise ácida, levou ao (*R*)-Baclofen (**5**).



(a) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Zn, benzeno, refl., *p*-TSA, tolueno, refl., 78%; (b) NBS, AIBN, CCl<sub>4</sub>, refl., 92%; (c) NaN<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O, 80°C, 78%; (d) Ru(II)-(S)-BINAP, H<sub>2</sub> (200 psi), MeOH, 50°C, 68% (ee = 68%); (e) CoCl<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 25°C, 80%; (f) HCl 6N, 100 °C, 76%.

**Esquema 23** – Obtenção do (*R*)-Baclofen (**5**) via hidrogenação enantiosseletiva na presença de Ru(II)-S-BINAP.

### 1.3. Sínteses do Fenibut.

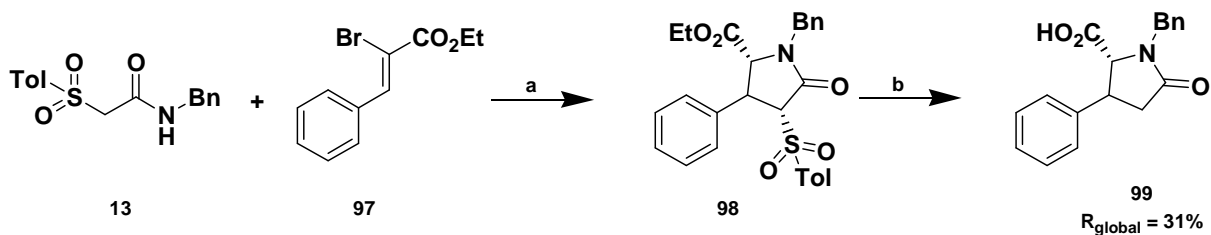
Como descrito anteriormente, apesar de semelhança estrutural com o Baclofen e de sua atividade farmacológica, o Fenibut tem sido muito menos estudado. Poucos são os relatos na literatura. Algumas estratégias sintéticas serão discutidas a seguir.

#### 1.3.1. Sínteses Racêmicas.

As estratégias racêmicas empregadas para a obtenção do Fenibut já foram abordadas anteriormente e serão rapidamente lembradas aqui. Nestes casos, os autores apenas alcançaram a síntese formal deste medicamento.

##### 1.3.1.1. Estratégia via formação de cicloadutos.

No estudo realizado por Chang e colaboradores,<sup>27</sup> Esquema 4, p. 5, a etapa chave consistiu de um cicloaduto através de uma cicloadição [3+2], Esquema 24.

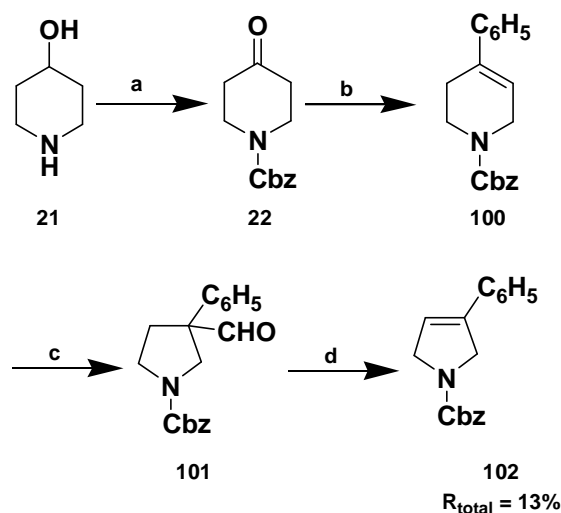


(a) NaH/THF, 43%; (b) I-Na/Hg; II-H<sub>2</sub>O; III-H<sup>+</sup>, 72%

**Esquema 24** – Síntese formal do Fenibut (6) via cicloadição [3+2] entre uma  $\alpha$ -sulfonilacetamida 13 e um estireno 97.

##### 1.3.1.2. Estratégia via formação de 3-pirrolinas e pirrolinonas.

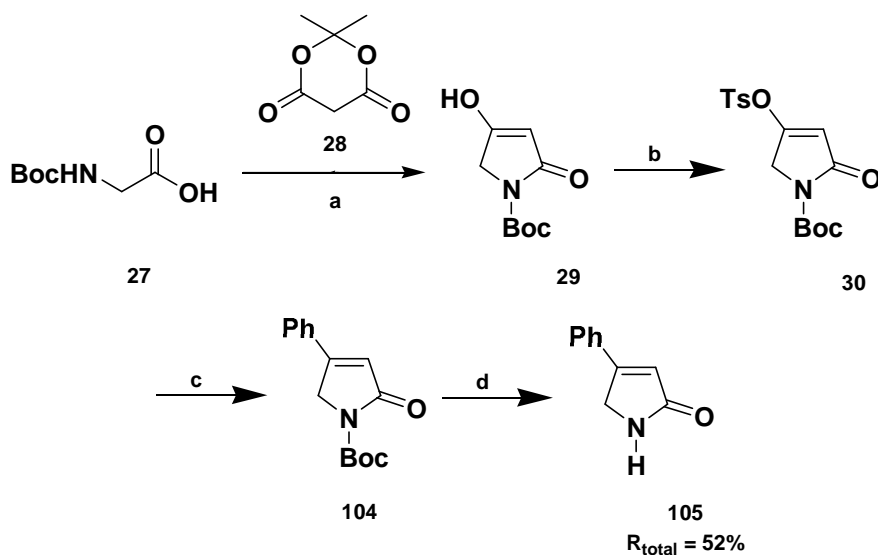
O planejamento sintético adotado por Chang e colaboradores,<sup>29</sup> Esquema 6, p. 7, visou a preparação de uma pirrolina, Esquema 25.



(a) I-TsCl, Et<sub>3</sub>N; II- Reagente de Jones, 90%; (b) I-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>MgBr; II-BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, 80%; (c) I-*m*-CPBA; II-BF<sub>3</sub>-OEt; (d) I-*m*-CPBA; II-BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>; 64% a partir de **19**.

**Esquema 25** – Síntese formal do Fenibut (**6**) via contração anelar.

Yoon-Miller e colaboradores,<sup>31</sup> optaram por empregar uma pirrolinona no lugar de uma pirrolina como intermediário sintético, Esquema 7, p. 7. Nesta metodologia o composto **104** foi preparado através de um acoplamento de Suzuki-Miyaura entre o ácido fenilborônico (**103**) e a pirrolinona **26**, Esquema 26.



(a) I-ácido de Meldrum (**28**), cloroformato de isopropila, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; II-EtOAc, refl, 80%; (b) TsCl, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 94%; (c) PhB(OH)<sub>2</sub> (**103**), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, 73%; (d) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95%.

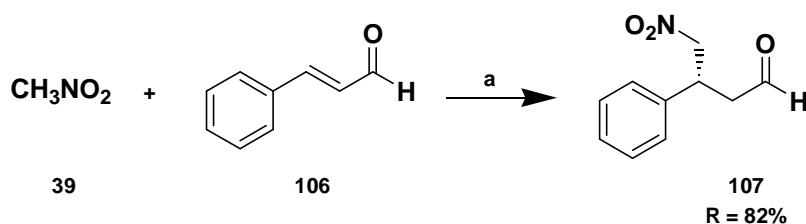
**Esquema 26** – Síntese formal do Fenibut (**6**).via acoplamento de Suzuki-Miyaura.

### 1.3.2. Sínteses Assimétricas.

#### 1.3.2.1. Adutos quirais a partir de adições 1,4; Quiralidade via catalisadores.

Entre as estratégias adotadas para induzir quiralidade em uma molécula, uma é o emprego de catalisadores quirais. Nos esquemas 14 e 15 tal estratégia foi aplicada.

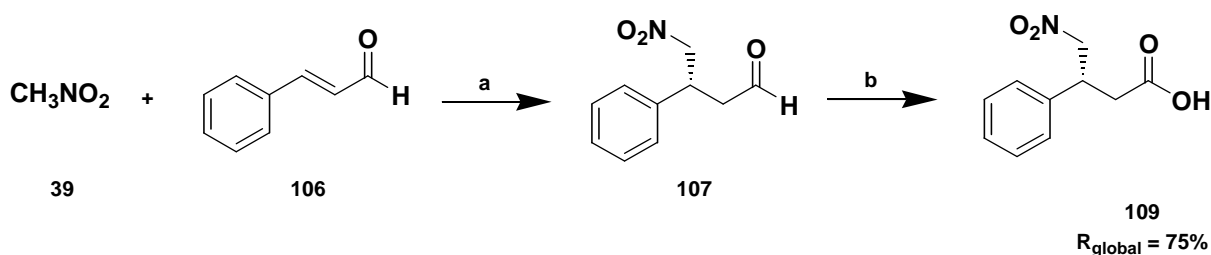
Zu e colaboradores, Esquema 14, p. 12, <sup>37</sup> utilizaram uma pirrolidina quiral, (*R*)-prolinol **60**, para adicionarem o nitroalcano **39** ao composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **106** e desta maneira, obtiveram o aduto **107** (ee 96%), Esquema 27.



(a) organocatalisador (**60**), PhCO<sub>2</sub>H, EtOH, 0°C, ee = 96%

**Esquema 27** – Síntese formal do (*R*)-Fenibut via  $\gamma$ -nitrocarbonil **107** como intermediário chave.

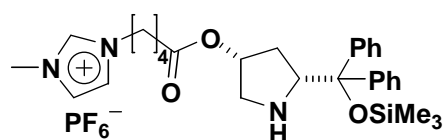
Em 2010, Maltsev e colaboradores,<sup>13</sup> utilizaram um planejamento sintético extremamente similar ao descrito no Esquema 27. Os mesmos materiais de partida foram utilizados levando ao mesmo  $\gamma$ -nitroaldeído intermediário **106** (ee 94%), Esquema 28.



(a) organocatalisador (**108**), MeOH(96%), t.a. 86% (ee% = 94); (b) PDC, 25 °C, 85%.

**Esquema 28**– Síntese formal do (*R*)-Fenibut via  $\gamma$ -nitroácido **109** como intermediário chave.

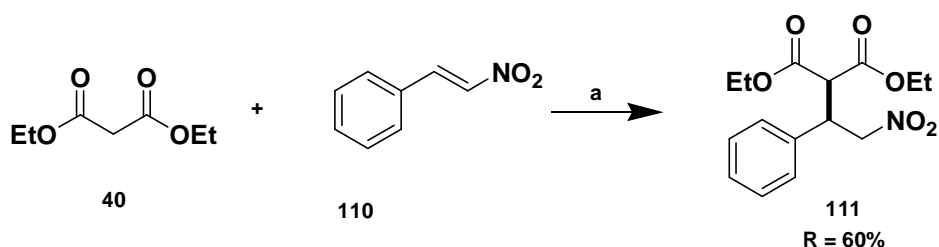
Também utilizaram o (*R*)-prolinol como catalisador, mas neste caso, a inovação foi a imobilização deste em um líquido iônico quiral, um cátion metilimidazólico, obtendo-se a espécie catalítica ligante **108**, Figura 10. A justificativa para imobilizarem o (*R*)-prolinol em um fragmento de líquido iônico foi baseada principalmente na possibilidade de recuperação do catalisador assim como, facilitar as etapas de isolamento e purificação do produto obtido.



Catalisador 108

Figura 10 – (R)-prolinol ligado a um líquido iônico.

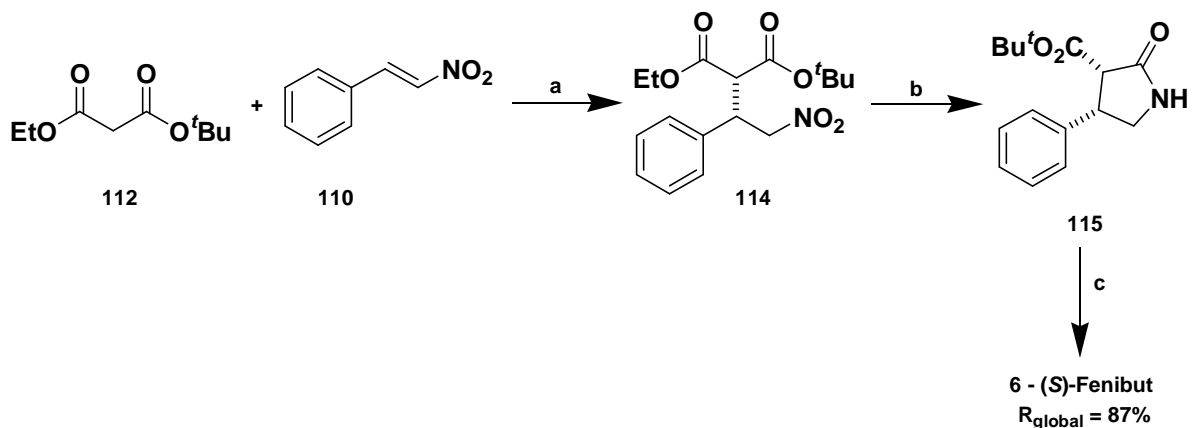
Como apresentado no Esquema 15, p. 13, Okino e colaboradores,<sup>38</sup> empregaram uma tiouréia quiral bifuncionalizada para promoverem a quiralidade em sua síntese. Neste caso, o intermediário chave para a síntese do (R)-Fenibut (**6**) foi obtido pelo ataque nucleofílico de um composto 1,3-dicarbonílico **40** a nitroolefina **110**, através de uma adição de Michael (ee 92%), Esquema 29.



(a) tiouréia quiral, tolueno, t.a., ee = 92%.

Esquema 29 – Síntese formal do (R)-Fenibut (**6**) via  $\gamma$ -nitrocarbonílico **111** como intermediário chave.

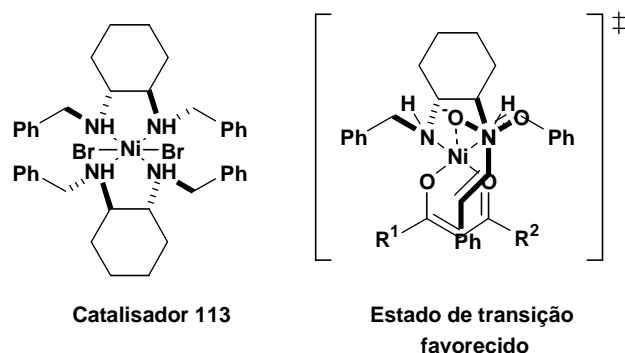
No mesmo sentido de empregar compostos 1,3-dicarbonílicos e nitroolefinas em adições de Michael, Evans e colaboradores<sup>52</sup> adotaram como espécie catalítica um complexo de Ni(II) com *trans*-diaminas cíclicas (**113**) para obterem o aduto quiral **114** (ee 94%) como intermediário na síntese total do (S)-Fenibut (**6**), enantiômero menos ativo, Esquema 30.



(a) Catalisador **113**, tolueno, t.a., 95% (ee% = 94); (b) NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, NaBH<sub>4</sub>, MeOH, t.a., 93%; (c) HCl 6N, refl.; 99%.

Esquema 30 – Síntese total do (S)-Fenibut (**6**) catalisada por um complexo de Ni(II)-diamina quiral **113**.

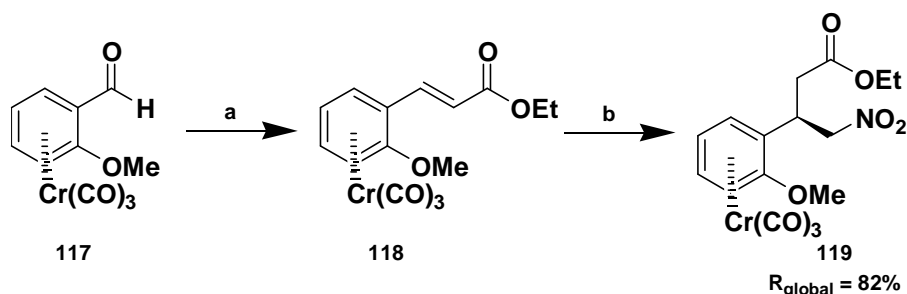
No estado de transição, o complexo de níquel tem um de seus ligantes substituídos pelo malonato, o qual, tendo uma de suas faces protegidas, sofre o ataque da base conjugada do nitroalcano, Figura 11.



**Figura 11** – Catalisador (Esquerda) e estado de transição favorecido (Direita).

### 1.3.2.2. Adutos quirais a partir de adições 1,4: quiralidade via eletrófilos.

Baldoli e colaboradores,<sup>39</sup> Esquema 16, p. 14, adotaram como estratégia a utilização de uma enona quiral **118** na preparação do intermediário chave **119** (ed 96%) para a obtenção do ácido (*R*)-3-fenil-4-aminobutanóico (**6**), Esquema 31.

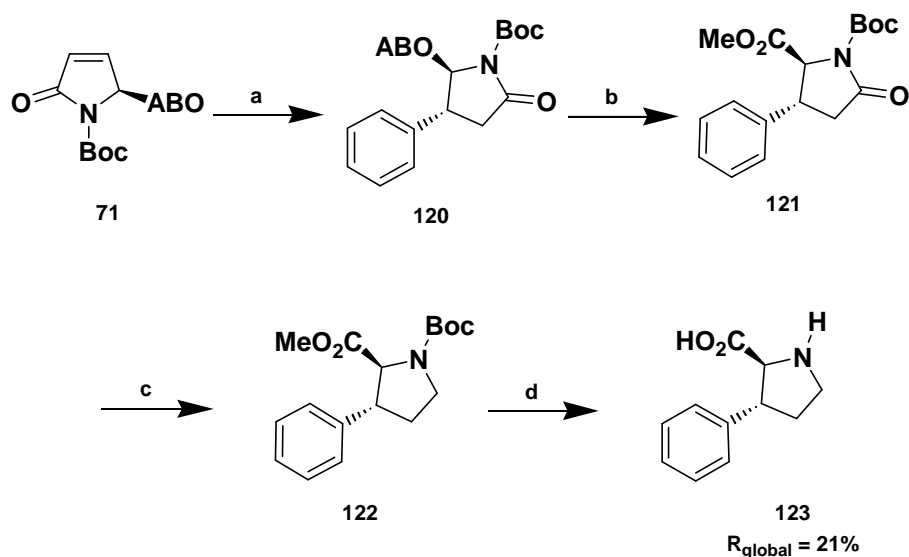


(a)  $(\text{EtO})_2\text{OPCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$ , THF, t.a., 92%; (b)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , TEBA, t.a., 89%(ed = 96%).

**Esquema 31** – Obtenção do precursor do (*R*)-Fenibut (**6**) via adição diastereosseletiva a partir de um aldeído quiral **117**.

No estudo de Oba e colaboradores,<sup>40</sup> Esquema 17, p. 15, o eletrófilo quiral **71** foi obtido após a adição de um ortoéster cíclico, ABO éster, em uma estrutura piroglutâmica. Após a adição nucleofílica do reagente de Gilman ao composto **71**, o precursor **120** do (*R*)-Fenibut foi obtido, Esquema 32.



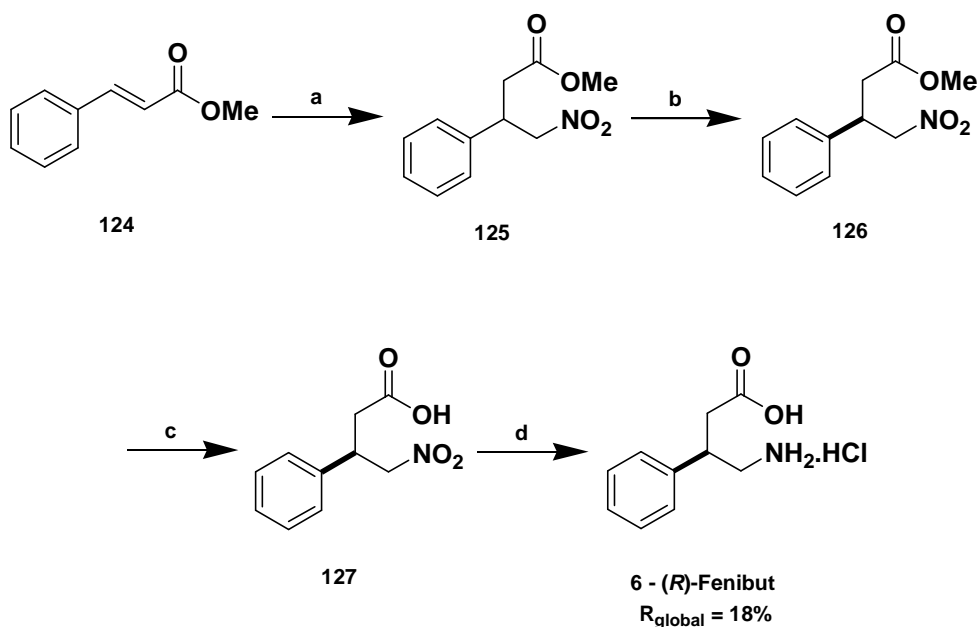


(a)  $\text{Ph}_2\text{CuMgBr}$ , 71%; (b)  $\text{HCl}$  6M,  $\text{MeOH}$ ,  $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{MeCN}$ , 62%;  
(c)  $\text{BH}_3\text{-THF}$ , 69% (d)  $\text{HCl}$  1M, DOWEX 50WX8, 70%.

**Esquema 32** – Síntese formal do (*R*)-fenibut (**6**) a partir de uma pirrolidona quiral **71**.

### 1.3.2.3. Adutos quirais a partir de adições 1,4; Quiralidade via Resolução Enzimática.

A metodologia empregada por Felluga e colaboradores,<sup>46</sup> Esquema 19, p. 16, que viabilizou a síntese total do enantiômero mais ativo do baclofen, também foi aplicada a obtenção do (*R*)-Fenibut (**6**), Esquema 33.



(a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**39**), 1,1,3,3-tetrametilguanidina, t.a., 85%; (b) enzima, pH = 7,4, t.a., 25% (ee = 99.9%);  
(c)  $\text{HOAc}$ ,  $\text{HCl}$ , 95%; (d) Niquel Raney (1 atm), t.a., 89%.

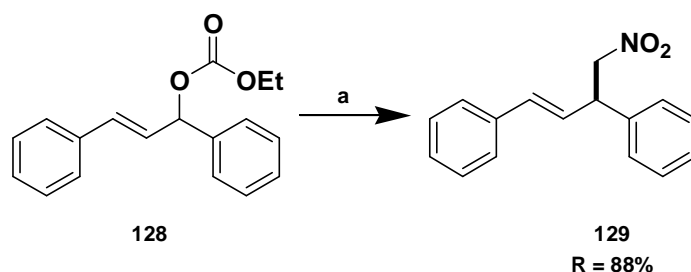
**Esquema 33** – Síntese formal do (*R*)-Fenibut (**6**) via resolução enzimática.

Os estereosiômeros na adição 1,4 sofreram resolução enzimática (ee 99,9%).

#### 1.3.2.4. Outras estratégias.

Nos esquemas 20<sup>47,48</sup> e 21,<sup>49</sup> p. 17 e 18 respectivamente, foram descritas metodologias para obtenção de compostos alílicos substituídos como etapa chave na síntese total do (*R*)-Baclofen. A síntese formal do (*R*)-Fenibut (**6**) também foi alcançada nestes estudos.

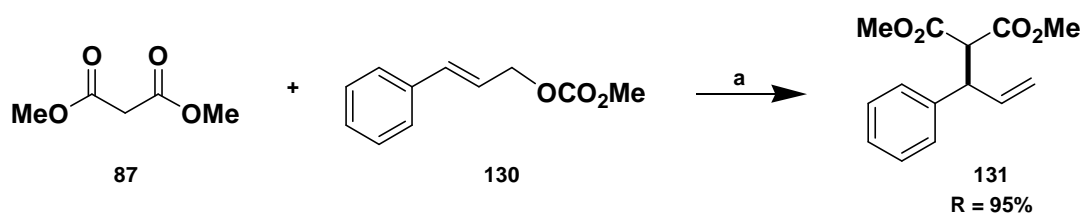
Nemoto e colaboradores,<sup>47,48</sup> Esquema 20, p. 17, através de uma substituição alílica envolvendo o nitrometano (**39**) e o carbonato alílico **128** preparam a nitroolefina **129** (ee 98%), obtendo-se um potencial intermediário para a síntese do (*R*)-Fenibut (**6**), Esquema 34.



(a) Pd-DIAPHOX (**80**), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, *i*-Pr<sub>2</sub>NET, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (**39**), ee = 98%.

**Esquema 34** – Síntese formal do (*R*)-Fenibut (**6**) via alquilação enantiosseletiva na presença de DIAPHOX (**80**).

Belda e colaboradores,<sup>49</sup> Esquema 21, p. 18, também fizeram uso de um carbonato alílico **130** em seu planejamento sintético, mas exploraram o poder nucleofílico do enolato do malonato de dimetila **87** para a alquilação alílica. Desta maneira o aduto **131** foi preparado com ee de 97%, Esquema 35.



(a) Mo(CO)<sub>6</sub>, piridilamida **86**, BSA, NaCH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>, THF, microondas, ee = 97%.

**Esquema 35** – Síntese formal do (*R*)-Fenibut (**6**) via alquilação enantiosseletiva na presença de uma piridilamidaquiral **86**.

Como se pode observar existe uma grande gama de opções sintéticas que levam a obtenção do Baclofen (**5**) e do Fenibut (**6**), tanto na sua forma racêmica quanto assimétrica.

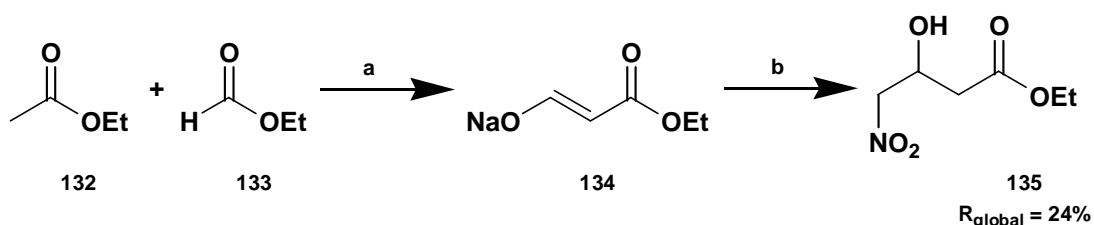
Analisando os métodos descritos aqui, fica evidente que a maioria converge para a preparação de  $\gamma$ -lactamas como intermediário imediato destes medicamentos.<sup>25-28,31,33,36,38-40,47,48,51,52</sup>

Baseado nesta observação, entendeu-se que uma estratégia baseada na preparação de  $\gamma$ -nitroésteres, pela possibilidade de sua fácil conversão a  $\gamma$ -lactamas, torna-se bastante apropriada.

O tópico a seguir será dedicado a esta classe de compostos.

#### 1.4. Os $\gamma$ -nitroésteres

Em 1952, Leonard e Simon<sup>53</sup> descreveram a obtenção do  $\beta$ -hidróxi- $\gamma$ -nitroéster **135**, Esquema 36. A cadeia carbônica foi construída por meio de duas estratégias. Primeiro, uma condensação de Claisen entre acetato e formiato de etila.

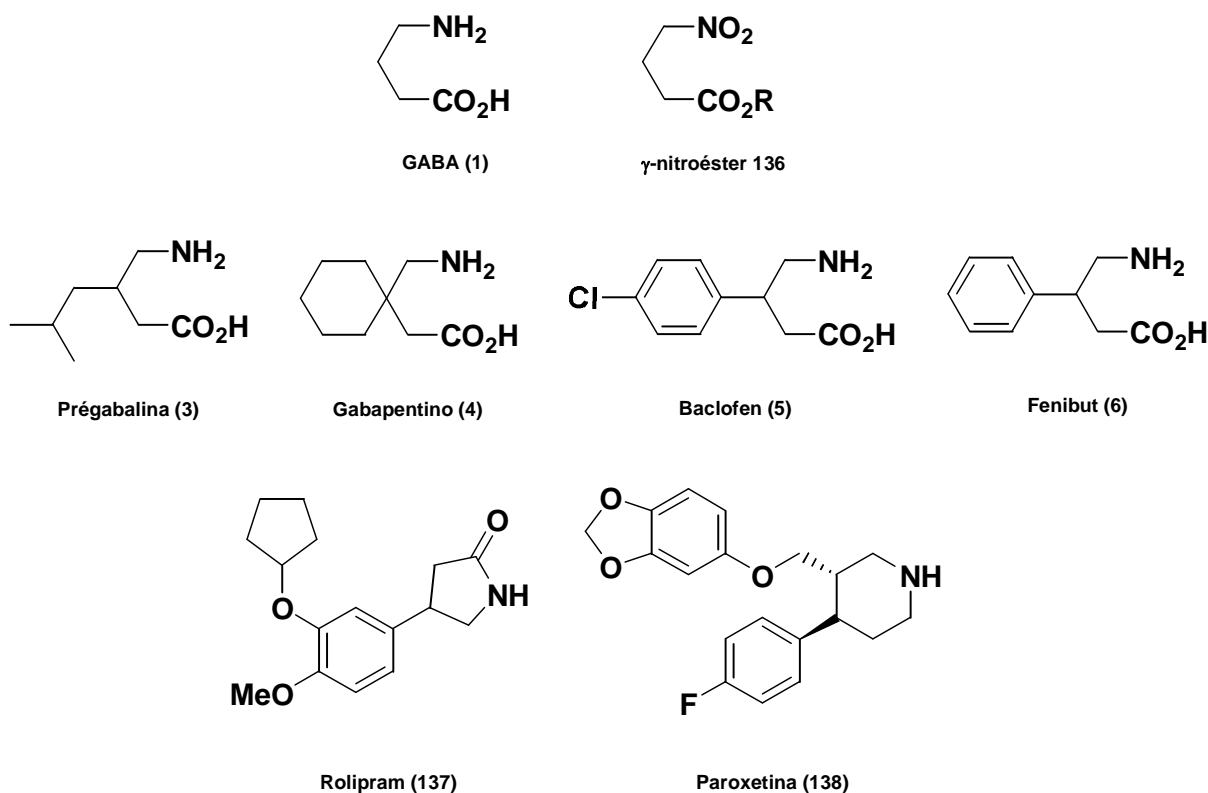


(a) EtONa; (b)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ (**39**), benzeno, 28 °C.

**Esquema 36** - Obtenção de um  $\beta$ -hidróxi- $\gamma$ -nitroéster **135** por Reação de Henri.

Na presença do ânion etoxilato, o enolato **134** do  $\alpha$ -formilacetato de etila é obtido. Na sequência, o equilíbrio entre **134** e nitrometano, com largo excesso deste último, gera as espécies eletrofílica e nucleofílica, as quais, via Reação de Henri, fornecem **135**.

A motivação dos autores na preparação desta classe de compostos residiu no fato de serem versáteis intermediários sintéticos, especialmente na área de fármacos. Como exemplo da versatilidade destas substâncias, pode-se citar seu emprego na síntese da Pregabalina (**3**),<sup>9,11</sup> do Gabapentino (**4**),<sup>10</sup> do Baclofen (**5**),<sup>12,13</sup> e do Fenibut (**6**)<sup>13</sup> que são análogos 3-substituídos do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (**1**),<sup>9,11</sup> A similaridade entre as estruturas do GABA (**1**) e do  $\gamma$ -nitroéster alquílico **136** torna evidente o potencial deste aduto como precursor na síntese destes fármacos. Outros medicamentos como o Rolipran (**137**) e a Paroxetina (**138**),<sup>54</sup> também podem ser obtidos empregando uma estratégia que tenha um nitroéster como intermediário, Figura 12.

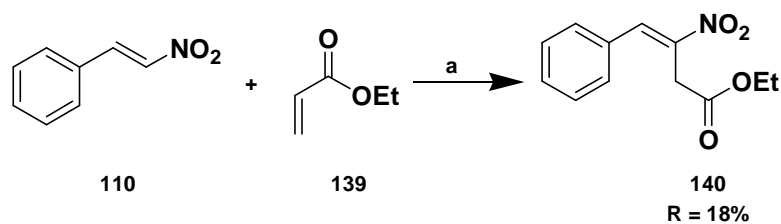


**Figura 12.** Fármacos obtidos via intermediário  $\gamma$ -nitroéster.

Assim como os análogos do GABA **5** e **6** já discutidos, o Rolipram (**137**) também é comercializado na sua forma racêmica e igualmente possuindo sua maior atividade biológica vinculada ao enantiômero (*R*). Apesar de ser um análogo cíclico do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (**1**), sua atuação não se dá nos receptores deste neurotransmissor. Este fármaco é um inibidor de fosfodiesterase tipo IV e normalmente é utilizado como anti-inflamatório.<sup>55,56</sup>

Com relação à Paroxetina, é o estereoisômero (*3S*, *4R*) o responsável por sua atividade farmacológica. Atua como o principal inibidor seletivo da recaptação de serotonina. É bastante empregado em disfunções como depressão e transtorno obsessivo compulsivo (TOC).<sup>57</sup>

Também existem relatos de  $\gamma$ -nitroésteres desempenharem papel não só como intermediários na obtenção de fármacos, mas também exercendo atividades biológicas. Dadwal e colaboradores,<sup>58</sup> por exemplo, utilizaram a Reação de Morita-Baylis-Hillman na síntese destes compostos, além de mostrarem o potencial anti-câncer. Para a construção do aduto **140**, Esquema 37, os autores utilizaram como materiais de partida a  $\beta$ -arilnitroolefina **110** e a metilvinilcetona (**139**). Imidazol foi empregado como catalisador.



(a) imidazol, LiCl, THF, t.a.

**Esquema 37** – Obtenção de 4-fenil-3-nitrobut-3-enoato de etila (**140**) por Reação de Morita-Baylis-Hillman.

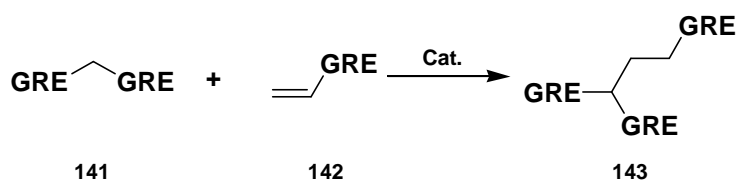
#### 1.4.1. Obtenção de $\gamma$ -nitroésteres a partir de adições do tipo Michael.

Na seção anterior ficou evidenciado que existe uma predominância na utilização de adições 1,4 em estratégias sintéticas que levam a obtenção do Baclofen (**5**) e do Fenibut (**6**).<sup>12,13,33-40,42-46,52</sup>

No caso da preparação de  $\gamma$ -nitroésteres **136**, Figura 12, p. 28, esta tendência é ainda mais acentuada sendo que os métodos sintéticos mais triviais envolvem reações de adição do tipo Michael, Esquema 38.<sup>10,13,52,62-78</sup>

Esta reação é particularmente interessante devido à sua simplicidade experimental, além de ser uma poderosa ferramenta na formação de ligações C-C.<sup>59</sup> Na reação, tomam parte uma espécie denominada doadora de Michael **141**, um nucleófilo, e uma espécie aceptora **142**, uma olefina ativada. O resultado da condensação destas duas espécies é um aduto de Michael **143**.

Os aceptores de Michael têm como sítio suscetível ao ataque nucleofílico a posição  $\beta$  a um grupo retirador de elétrons. A reação pode ser conduzida tanto sob catálise ácida, através de ácidos de Lewis, como sob catálise básica.<sup>60</sup>

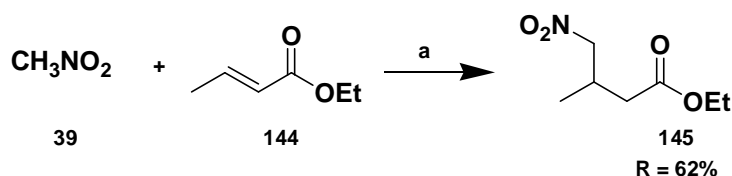


**Esquema 38** – Esquema genérico de uma reação do tipo Michael.

Outro fator importante é a possibilidade de conversão do grupo nitro, em outras funções tais como aminas, cetonas e ácidos carboxílicos.<sup>61</sup> Na obtenção de um  $\gamma$ -nitroéster, o grupo nitro pode ser introduzido tanto pela espécie doadora<sup>10,13,62-70</sup> como pela espécie aceptora de Michael.<sup>52,71-78</sup>

### 1.4.1.1. Adição de nitroalcanos a compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados.

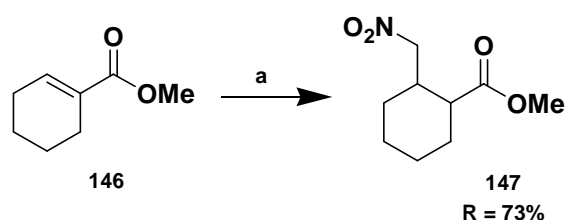
A estratégia na formação de  $\gamma$ -nitroésteres através da adição de nitroalcanos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados é bastante simples e conveniente.<sup>13,62-65</sup> Como exemplo, Floch e colaboradores,<sup>66</sup> Esquema 39, utilizaram nitrometano (**39**) como espécie nucleofílica, o qual foi condensado com o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **144**, utilizando hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B) como catalisador. Assim foi possível obter o respectivo  $\gamma$ -nitroéster etílico **145**, Esquema 39.



(a) I-Triton B, MeOH, 85°C; II-HCl 2M

**Esquema 39** - Obtenção de 3-metil-4-nitrobutanoato de etila (**145**) por adição tipo Michael.

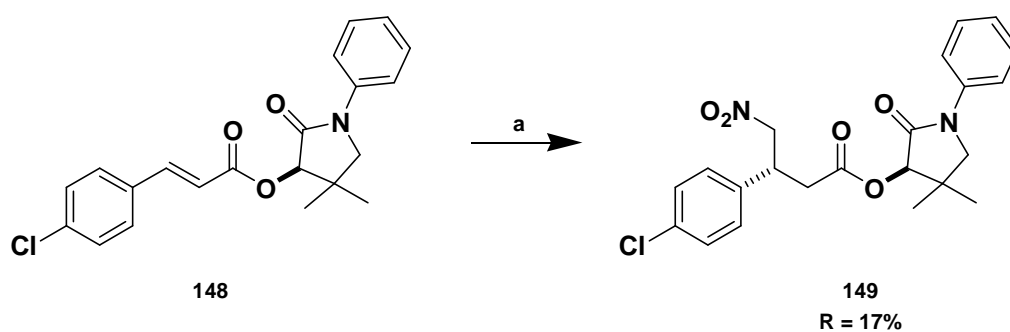
Um estudo desenvolvido por Receveur e colaboradores,<sup>10</sup> teve como intuito a síntese de análogos do Gabapentino (**4**), Esquema 40. Para alcançarem tal objetivo, através de uma reação do tipo Michael entre o nitrometano (**39**) e o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado cíclico **146**, construíram o  $\gamma$ -nitroéster **147** como intermediário sintético em determinada etapa de sua estratégia. Um sal de amônio quaternário foi utilizado como catalisador em THF sob condições de refluxo.



(a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**39**),  $(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{F}^-$ , THF, refl.

**Esquema 40** - Obtenção de 2-(nitrometil)ciclohexanocarboxilato de metila (**147**) por adição tipo Michael.

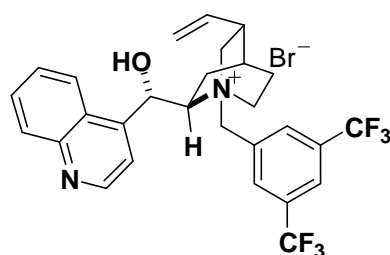
Seguindo a mesma tendência para a construção de  $\gamma$ -nitroésteres, Camps e colaboradores<sup>67</sup> adicionaram nitrometano (**39**) à olefina ativada **148**, Esquema 41. Empregando CsF como base, foi possível preparar o aduto **149** (ee 96%) o qual serviu de intermediário na preparação do (*R*)-Baclofen (**5**).



(a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**39**), CsF, cloreto de benziltriethylamônio, tolueno, t.a., ee = 96%

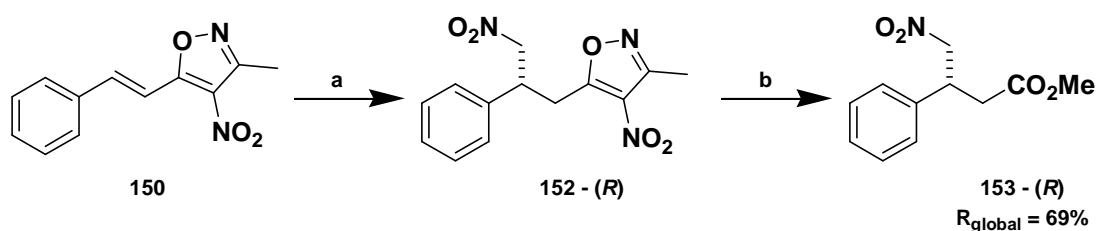
**Esquema 41** - Obtenção do  $\gamma$ -nitroéster **149** por adição tipo Michael.

Utilizando um sal de amônio quaternário **151**, Figura 13, Baschieri e colaboradores<sup>68</sup> partindo do nitrometano **39** e da olefina ativada **150**, Esquema 42, foram capazes de gerar o intermediário **152** (ee 90%). A isoxazolina **152** foi, então, tratada com NaOH em THF e posteriormente transformado no  $\gamma$ -nitroéster **153**.



**Catalisador 151**

**Figura 13.** Sal de amônio quaternário **151** utilizado na obtenção composto  $\gamma$ -nitroisoxazolinico **152**.

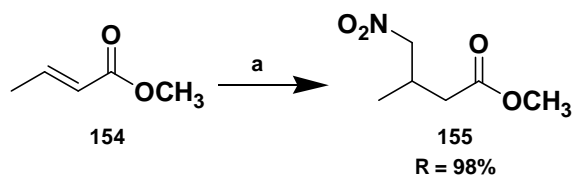


(a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**39**), sal de amônio quaternário **151**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tolueno, t.a., 78% (ee = 90%) ;  
 (b) I-NaOH 1M, THF, 100°C; II-TMSCHN<sub>2</sub>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 89%.

**Esquema 42** – Obtenção do (R)-3-fenil-4-nitrobutanoato de metila (**153**) por adição tipo Michael enantiosseletiva.

Recursos como microondas também tem sido citados na literatura. Escalante e Díaz-Coutiño<sup>69,70</sup>, por exemplo, Esquema 43, relataram a obtenção do  $\gamma$ -nitroéster **155** sob

irradiação. Utilizando DBU como catalisador, 3-metil-4-nitrobutanoato de metila (**155**) foi obtido pela condensação entre o nitrometano (**39**) e o composto  $\alpha$ - $\beta$ -insaturado **154**.



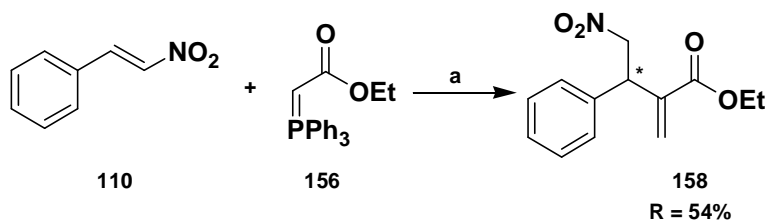
(a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**39**), DBU, microondas 50W.

**Esquema 43** – Obtenção de 3-metil-4-nitrobutanoato de metila (**155**) por adição tipo Michael promovida por microondas.

#### 1.4.1.2. Adição de nucleófilos a nitroolefinas.

Como dito anteriormente, o grupo nitro no aduto formado, em reações do tipo Michael, também pode ser proveniente da espécie eletrofílica, normalmente uma nitroolefina.<sup>52,71-78</sup>

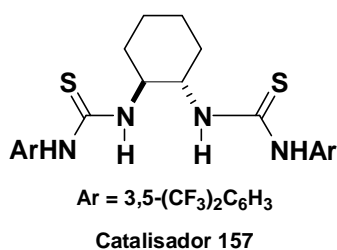
Neste sentido, visando a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres olefínicos, em recente trabalho, Allu e colaboradores,<sup>71</sup> valeram-se de adições do tipo Michael para alcançarem seu objetivo, Esquema 44.



(a) I-bistiouréia quiral **157**, *o*-xileno,  $-40^\circ\text{C}$ ; II-HCHO, THF, t.a., ee = 63%

**Esquema 44** – Obtenção de 2-(1-fenil-2-nitroetil)propenoato de etila (**158**) por adição 1,4.

Nesta estratégia, um ílideo de fósforo estabilizado **156** foi adicionado à  $\beta$ -arilnitroolefina **110**, gerando deste modo uma fosforana intermediária. A reação foi conduzida sob catálise ácida utilizando-se a bistiouréia **157** para esta finalidade, Figura 14.

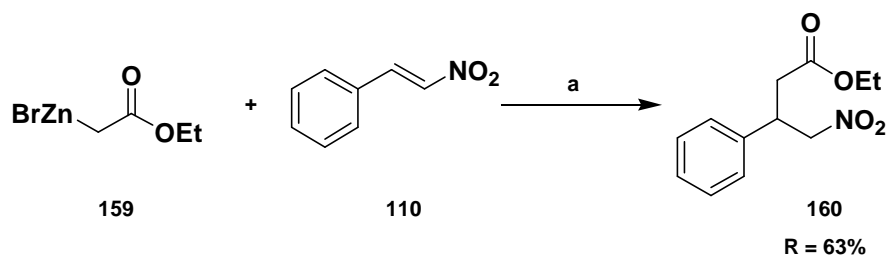


**Figura 14.** Bistiouréia quiral.



O tratamento da fosforana obtida com formaldeído levou ao produto **158** esperado, via reação de Wittig. A configuração absoluta do aduto formado não foi determinada pelos autores.

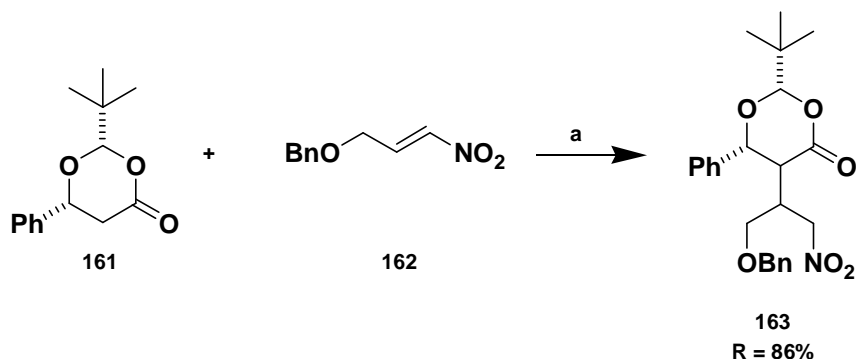
Menicagli e Samaritani,<sup>72</sup> Esquema 45, empregaram a mesma  $\beta$ -arilnitroolefina **110** como espécie eletrofílica. Entretanto, exploraram a reatividade do reagente de Reformatsky **159** para realizar a adição 1,4 e desenvolveram a síntese do  $\gamma$ -nitroéster **160**.



(a) C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, THF, t.a.

**Esquema 45** - Obtenção de 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**160**) por Reação de Reformatsky.

Em 2003, Meisterhans e colaboradores<sup>73</sup> propondo uma síntese total para um alcalóide cíclico, entenderam que a preparação de um  $\gamma$ -nitrocarboxilato **163**, Esquema 46, seria de grande valia para atingirem seu alvo sintético.



(a) I-LDA, THF, -75°C; II-THF, -75°C.

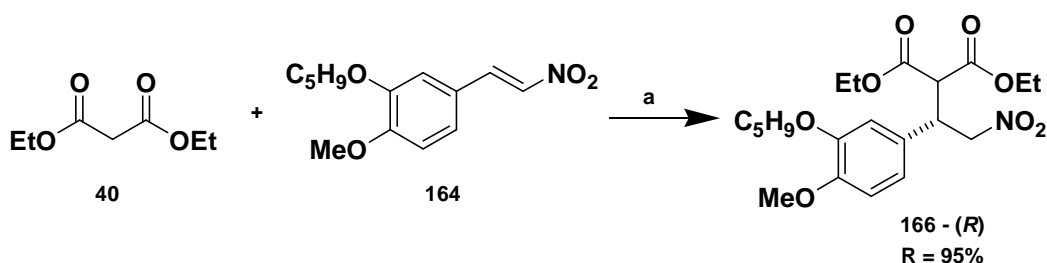
**Esquema 46** - Obtenção do  $\gamma$ -nitroéster **163** por adição nucleofílica sobre uma nitroolefina **162**.

Sendo assim, geraram um enolato de lítio a partir de uma dioxanona **161** o qual foi adicionado a nitroolefina **162** alcançando o objetivo de preparar o composto **163**.

### 1.4.1.3. Adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas.

Estratégias sintéticas visando à obtenção de substâncias  $\gamma$ -nitrocarbonílicas utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos como espécie doadora e nitroolefinas comoceptoras tem sido bastante relatadas na literatura.<sup>52,74-78</sup>

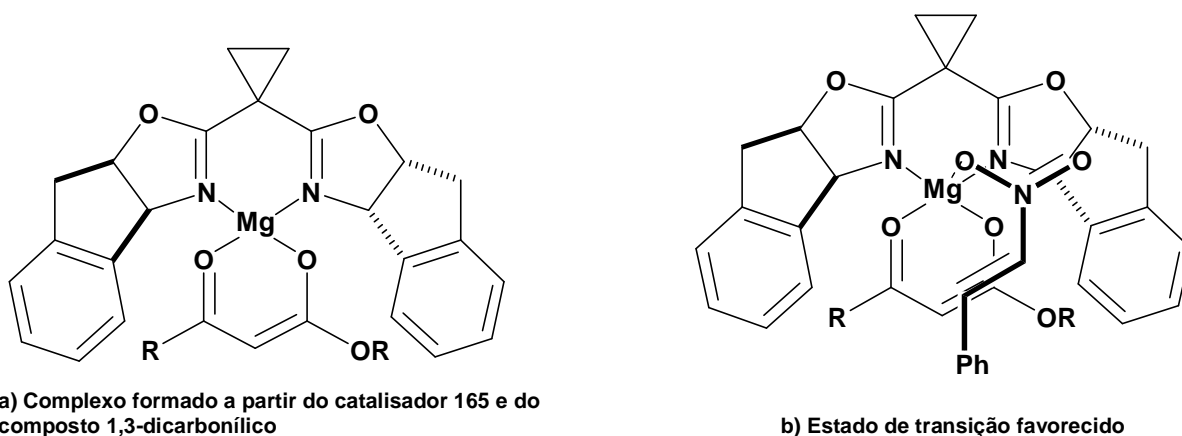
Barnes e colaboradores,<sup>76</sup> utilizaram esta estratégia justificando a utilização deste tipo de doador de Michael com base na acidez relativamente alta dos hidrogênios  $\alpha$  desta espécie. Neste estudo, empregaram a condensação de Michael entre o malonato de dietila (**40**) e a nitroolefina **164** na síntese total do Rolipram (**137**), Esquema 47. A bis-oxazolína **165** foi utilizada como catalisador quiral e, assim, obtiveram o composto  $\gamma$ -nitrocarbonílico **166**, precursor de **137**.



(a) bis-oxazolína **165**,  $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ , *N*-metilmorfolina, peneira molecular, t.a., ee = 96%.

**Esquema 47** – Obtenção de um precursor do Rolipram (**166**) por condensação entre o malonato de dietila (**40**) e uma arilnitroolefina **164**.

A bis-oxazolína **165** foi tratada com triflato de magnésio gerando um complexo capaz de coordenar as carbonilas de **40**, Figura 15. .

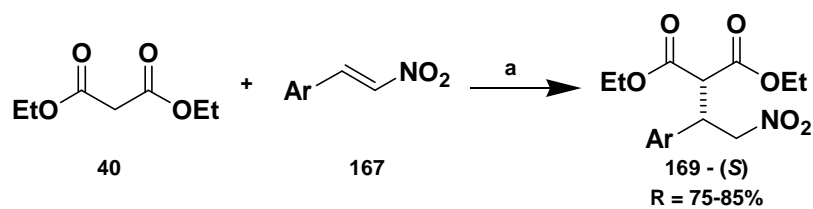


a) Complexo formado a partir do catalisador **165** e do composto 1,3-dicarbonílico

b) Estado de transição favorecido

**Figura 15** – Complexo de magnésio (a) e provável estado de transição (b).

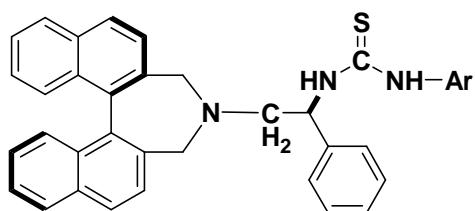
Adotando estratégia muito similar, Yan e colaboradores<sup>77</sup> também empregaram o malonato de dietila (**40**) como espécie nucleofílica, Esquema 48.



a) tiouréia quiral **168**, *N*-metilpirrol, toleuno, t.a., ee = 84-94%.

**Esquema 48** – Condensação enantiosseletiva entre o malonato de dietila (**40**) e uma arilnitroolefina **164**.

Assim, através de adições conjugadas com diversas arilnitroolefinas **167** promovidas pela tiouréia quiral **168**, Figura 16, sintetizaram uma série de adutos  $\gamma$ -nitrocarbonílicos **169** (ee 84-94%).



Catalisador **168**

**Figura 16** – Tiouréia quiral **168**.

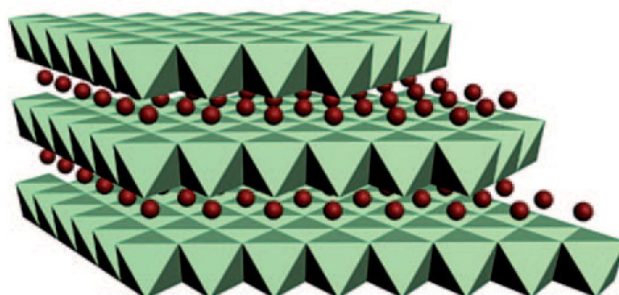
Em 1999, Choudary e colaboradores<sup>78</sup> relataram o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos em adições de Michael sob catálise básica, trabalho no qual foi introduzido o uso de uma argila aniônica, conhecida como hidrotalcita, para este fim. Tal mineral possui propriedades básicas de Bronsted, podendo ser reutilizado, e tem sido empregado em diversas reações orgânicas,

No item a seguir serão abordados alguns tópicos a respeito deste catalisador.

### 1.5. A hidrotalcita.

A hidrotalcita é um tipo de mineral que pertence ao grupo dos hidróxidos duplos lamelares (HDL). Pelo fato deste mineral ser o mais abundante, os HDL normalmente são chamados de compostos do tipo hidrotalcita. A forte capacidade como trocadora de ânions desta espécie de mineral faz com que também seja denominada de argila aniônica.<sup>79</sup> As hidrotalcitas possuem uma fórmula química geral  $Mg_{0,75}Al_{0,25}(OH)_2(CO_3)_{0,5} \cdot 0,5 H_2O$ , podendo ser representada pela forma abreviada [Mg-Al-CO<sub>3</sub>] ou [Mg-Al]. A estrutura da hidrotalcita é baseada na do mineral Brucita, Mg(OH)<sub>2</sub>. Nas lamelas de brucita, cada átomo de Mg<sup>+2</sup> é

rodeado por seis hidroxilas em uma coordenação octaédrica. No caso da hidrotalcita, alguns cátions  $Mg^{+2}$  são substituídos por  $Al^{+3}$  e a lamela torna-se carregada positivamente. Ânions, como por exemplo carbonato, e água compensam a carga gerada ficando localizados na região interlamelar do mineral, Figura 17.<sup>79</sup>



**Figura 17** – Representação esquemática da hidrotalcita.

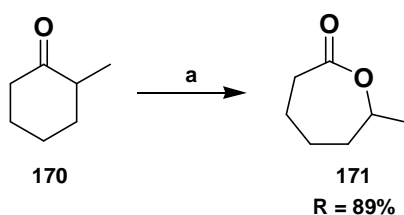
A temperaturas superiores a 400 °C, a hidrotalcita perde água de hidratação e  $CO_2$  fornecendo óxidos mistos duplos tornando o composto fortemente básico.<sup>80,81</sup> Em sua forma calcinada, o papel catalítico é otimizado devido a algumas propriedades tais como grande área superficial (100-300  $m^2/g$ ), dispersão térmica estável e homogênea dos componentes do íon metálico, efeito sinérgico entre os elementos e a possibilidade de reconstrução da estrutura (efeito-memória).<sup>82</sup> Vale ressaltar que o efeito memória não ocorre quando a calcinação é realizada a temperaturas superiores a 900 °C, uma vez que são formadas fases estáveis com estruturas do tipo espinélio.<sup>81</sup>

Explorando sua propriedade básica e a possibilidade de recuperação, a hidrotalcita tem se mostrado um substituto das bases tradicionais tais como NaOH, KOH e NaOMe, e que são problemáticas ao meio ambiente.<sup>80</sup> Isso faz com que o uso da hidrotalcita obedeça os preceitos da química denominada verde.

Alguns estudos também relatam que os metais contidos neste catalisador, podem atuar como sítios ácidos de Lewis conferindo bifuncionalidade à hidrotalcita.<sup>83, 84</sup>

O primeiro registro de seu uso como catalisador é vinculado a uma reação de hidrogenação a qual foi patenteada pela BASF em 1970.<sup>85</sup> A partir de então o uso da hidrotalcita tem sido largamente relatado em síntese orgânica.

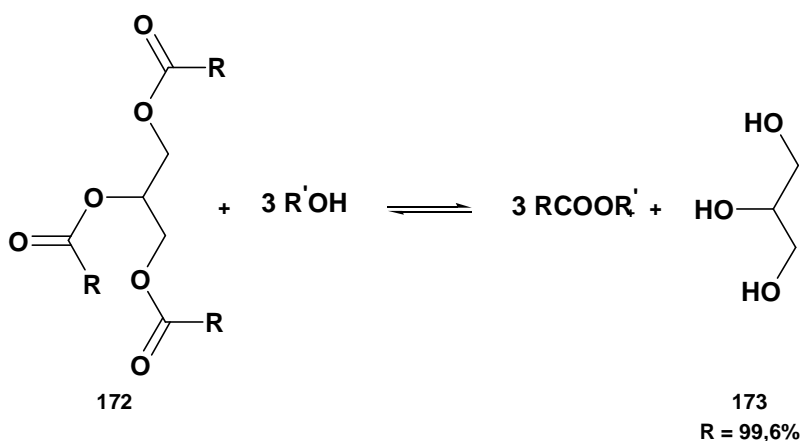
Como um primeiro exemplo, pode-se citar o estudo realizado por Ruiz e colaboradores,<sup>86</sup> que exploraram o potencial catalítico da hidrotalcita em reações de oxidação de Baeyer-Villiger. Neste estudo, cetonas cíclicas foram oxidadas com peróxido de hidrogênio, e em todos os casos, as respectivas lactonas foram obtidas. Uma das cetonas utilizadas foi a 3-metilciclohexanona **170** fornecendo o produto de oxidação **171**, Esquema 49.



(a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, benzonitrila

**Esquema 49** – Oxidação de Bayer-Viliger da 2-metilcicloexanona (**170**) catalisada por hidrotalcita.

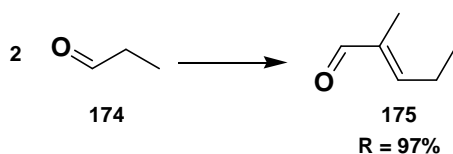
Vários relatos têm sido encontrados na literatura no uso de hidrotalcita em reações de transesterificação.<sup>87,88</sup> Tal reação é aplicada na obtenção de um produto que tem estado bastante em pauta ultimamente, o biodiesel.<sup>89,90</sup> Recentemente, Gao e colaboradores<sup>91</sup> realizaram estudos na produção de biodiesel via transesterificação a partir de triacilgliceróis (**172**), do óleo de palma, e metanol como matéria-prima. A conversão à respectiva mistura de ésteres metílicos de ácidos graxos **173** foi alcançada em grau elevado, viabilizando o uso deste tipo de catalisador nestas reações, Esquema 50.



**Esquema 50** – Transesterificação de óleo de palma catalisada por hidrotalcita.

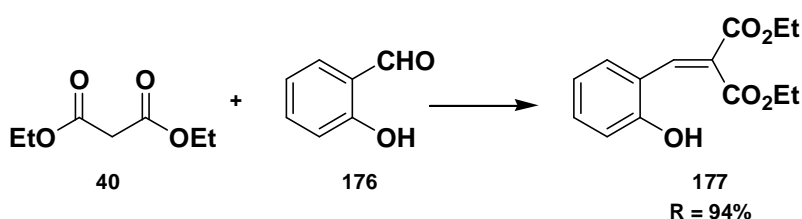
Uma transformação considerada chave em síntese orgânica é a formação de ligações C-C.<sup>80</sup> Entre outras ferramentas sintéticas, podem ser citadas as reações de condensação do tipo aldol,<sup>79,84,92</sup> Michael, Knoevenagel<sup>84,92</sup> e Claisen-Schmidt.<sup>92</sup> Nestes casos também há relatos do emprego da hidrotalcita como catalisador.

Em 2007, Sharma e colaboradores<sup>93</sup> exploraram o uso de hidrotalcita em reações de condensação. O experimento foi realizado utilizando o propanal (**174**) que, através de reação aldólica, forneceu o 2-metilpentenal (**175**), Esquema 51.



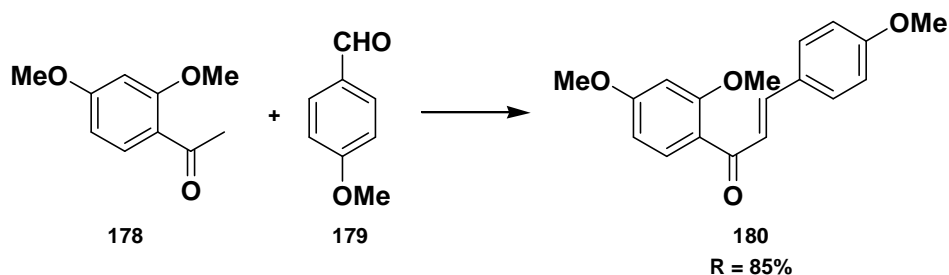
**Esquema 51** – Condensação aldólica do propanal (**174**) catalisada por hidrotalcita.

Angelescu e colaboradores<sup>94</sup> empregaram com sucesso este catalisador em condensações de Knoevenagel, Esquema 52. Este estudo foi realizado adotando o malonato de dietila (**40**) e o salicilaldeído (**176**) como materiais de partida. A reação foi conduzida na ausência de solvente levando a preparação do aduto **177**. O alvo final desta síntese foi a obtenção do ácido o-cumárico.



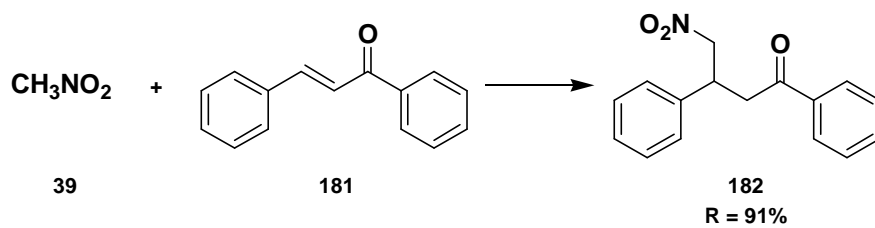
**Esquema 52** – Condensação de Knoevenagel entre o malonato de dietila (**40**) e o salicilaldeído (**176**) catalisada por hidrotalcita.

Reações de Claisen-Schmidt também foram estudadas utilizando hidrotalcita como catalisador básico. Climent e colaboradores<sup>95</sup> prepararam o fármaco Visydril (**180**) após a condensação entre **178** e **179**, com apreciável rendimento de 85%, Esquema 53.



**Esquema 53** – Reação de Claisen-Schmidt entre a 2,4-dimetoxiacetofenona (**178**) e o anisalaldeído (**179**) catalisada por hidrotalcita.

Também encontram-se alguns relatos no emprego de hidrotalcita em reações de condensação do tipo Michael. Recentemente, Vijaikumar e Pitchumani<sup>96</sup> utilizando compostos metilênicos ativados **39** e chalconas **181** sob irradiação de microondas, prepararam com sucesso uma série de adutos de Michael **182**, Esquema 54.



**Esquema 54** – Adição de Michael do nitrometano (39) sobre a chalcona 181 catalisada por hidrotalcita.

Também foram reportados exemplos de hidrólise nitrilas,<sup>79</sup> acoplamento de Sonogashira,<sup>97</sup> processos de craqueamento de hidrocarbonetos, síntese de metanol e álcoois superiores, síntese de hidrocarbonetos por processo Fischer-Tropsch<sup>79</sup> e síntese multicomponente<sup>98</sup> que empregaram com sucesso a hidrotalcita como catalisador básico.

## 2. Objetivos

Este trabalho tem como propósito estudar a viabilidade de hidrotalcitas como catalisadores básicos heterogêneos na obtenção de compostos  $\gamma$ -nitrocarbonílicos através das reações de 1,3-dicetonas,  $\beta$ -cetoesteres e malonatos de alquila com  $\beta$ -*E*-nitroolefinas via reações de Michael.

Utilizando os adutos de Michael apropriados, serão preparados  $\gamma$ -nitroésteres que servirão de intermediários sintéticos na síntese total dos fármacos conhecidos como Baclofen e Fenibut.

A capacidade da hidrotalcita fornecer  $\gamma$ -nitroésteres em uma versão multicomponente também será explorada.

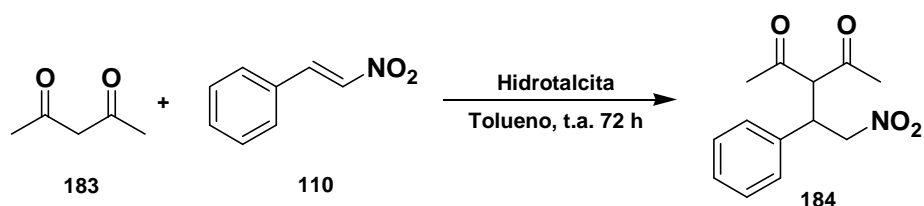


### 3. Resultados e discussões

A fim de estabelecer parâmetros relacionados ao desenvolvimento de um protocolo geral para as reações do tipo Michael entre compostos 1,3-dicarbonílicos e nitroolefinas, decidiu-se investigar como variáveis de estudo a quantidade de hidrotalcita como catalisador, o solvente empregado, a temperatura e o tempo de reação.

#### 3.1. A quantidade de catalisador

Para este estudo, avaliou-se a reação entre o  $\beta$ -E-nitroestireno (**110**) e a acetilacetona (**183**) em quantidade equimolar (1mmol), para fornecer o aduto **184**, Esquema 55. A investigação foi conduzida a temperatura ambiente em um tempo reacional de 72 h tendo como solvente de trabalho o tolueno. Foram realizadas sete reações variando a quantidade de catalisador. Nas entradas de 1 a 6 foi utilizada uma hidrotalcita (HT) não calcinada enquanto que na entrada 7, utilizou-se hidrotalcita calcinada a 500°C. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 1.



**Tabela 1** – Avaliação da quantidade de catalisador: condições experimentais e resultados.<sup>a</sup>

Entrada	HT (mg)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0	72	0
2	50	72	12
3	100	72	95
4	200	72	99
5	300	72	50
6	500	72	35
7	50 <sup>b</sup>	48	43

<sup>a</sup> 1 mmol de acetilacetona (**183**) e 1 mmol de  $\beta$ -E-nitroestireno (**110**) / <sup>b</sup> HT calcinada à 500°C

Como pode ser visto na Tabela 1, na ausência de catalisador não se observou a formação do produto esperado (entrada 1). O emprego de 50 mg forneceu um rendimento de apenas 12% (entrada 2). Os melhores rendimentos foram obtidos quando se utilizou entre 100 mg e 200 mg de hidrotalcita, fornecendo o produto em 95% e 99% respectivamente (entradas 3 e 4, respectivamente).

A explicação para o fato dos rendimentos diminuírem utilizando-se quantidades de 300 mg (entrada 5) ou 500 mg (entrada 6) de HT como catalisador ainda não é muito clara,

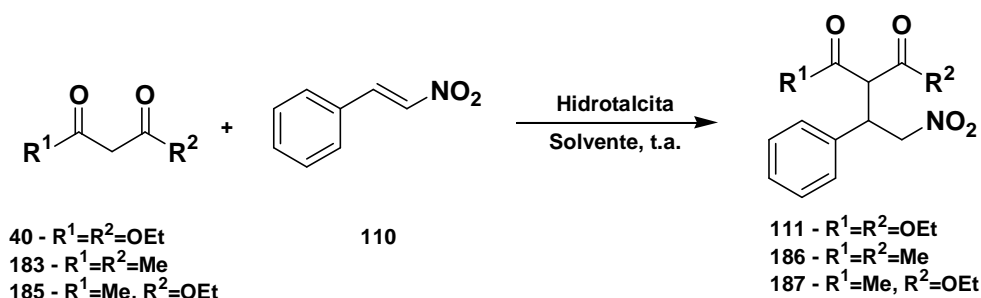
e não foi encontrado nenhum relato na literatura que pudesse justificar tal fato. Entretanto, acredita-se que nestas concentrações a HT pode promover reações colaterais ou policondensações, levando a uma diminuição do rendimento do produto desejado.

Como é mencionado na literatura,<sup>80-82</sup> a HT calcinada apresenta capacidade catalítica superior a não calcinada. Este dado está de acordo com os resultados obtidos e expressos na Tabela 1. A hidrotalcita calcinada (entrada 7) apresentou um rendimento aproximadamente quatro vezes superior (43%) ao da não calcinada (12%, entrada 2) em um tempo reacional menor que 72 h.

Desta maneira, estabeleceu-se a quantidade de 50mg/mmol de HT calcinada à 500°C como padrão. Na tentativa de uma possível otimização para as reações, outra variável foi explorada, a natureza do solvente empregado.

### 3.2. Estudo da otimização do solvente

Nesta etapa do projeto foi avaliada a influência do solvente na reação de condensação entre o  $\beta$ -E-nitroestireno (**110**) e três compostos 1,3-dicarbonílicos, a acetilacetona (**183**), o acetoacetato de etila (**185**) e o malonato de dietila (**40**), Esquema 56.



**Esquema 56** – Reação do tipo Michael entre o  $\beta$ -E-nitroestireno (**110**) e compostos 1,3-dicarbonílicos **40**, **183**, **185**.

A Tabela 2 apresenta os solventes testados para cada doador de Michael, os tempos e rendimentos das reações.

A utilização de solvente apolar como tolueno não foi efetiva em combinação com HT-calcinada, entrada 1. Solventes polares próticos como etanol, isopropanol, e solventes apróticos como acetonitrila, tetrahidrofurano e diclorometano foram, então, testados.

Assim como no primeiro estudo, todas as reações foram conduzidas a temperatura ambiente utilizando-se 1 mmol de composto 1,3-dicarbonílico, 1 mmol de nitroestireno e 3 mL do solvente.

A presença de material de partida foi monitorada por CCD nos tempos de 6, 12, 24 e 48 h. As entradas 5, 6, 10 e 11 mostraram consumo do composto já na primeira avaliação e

tiveram seus produtos isolados imediatamente. As reações descritas nas entradas 2-4 e 7-9 foram encerradas após 24 h. As demais, em 48 h, mesmo que a CCD indicasse ainda a presença do doador de Michael.

**Tabela 2** – Efeito do solvente na preparação de  $\gamma$ -nitro-dicarbonílicos

Entrada	1,3-dicarbonílico		Solvente	Tempo (h)	Adutos	Rend. (%)
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>				
1	Me	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	48	<b>186</b>	43
2	Me	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	<b>186</b>	75
3	Me	Me	CH <sub>3</sub> CN	24	<b>186</b>	90
4	Me	Me	THF	24	<b>186</b>	82
5	Me	Me	EtOH	6	<b>186</b>	95
6	Me	Me	<i>i</i> PrOH	6	<b>186</b>	96
7	Me	OEt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	<b>187</b>	68
8	Me	OEt	CH <sub>3</sub> CN	24	<b>187</b>	84
9	Me	OEt	THF	24	<b>187</b>	80
10	Me	OEt	EtOH	6	<b>187</b>	91
11	Me	OEt	<i>i</i> -PrOH	6	<b>187</b>	73
12	OEt	OEt	EtOH	48	<b>111</b>	32
13	OEt	OEt	<i>i</i> -PrOH	48	<b>111</b>	30

Avaliando as reações com a acetilacetona (**183**), fica evidente que a reação melhora sua eficiência, tanto em termos de rendimento quanto de tempo, quando ocorre a variação de um solvente apolar para um polar. Utilizando o tolueno (entrada 1), o rendimento foi de 43% em um tempo reacional de 48 h. Quando solventes polares foram empregados, entradas 2-6, os rendimentos obtidos foram de 75% a 96% num tempo máximo de reação de 24 h.

De posse destes dados, foi descartado o uso do tolueno nas reações com os demais compostos 1,3-dicarbonílicos, o acetoacetato de etila (**185**) e o malonato de dietila (**40**).

Outro fato de relevância é a comparação da influência dos solventes polares apróticos e próticos. Avaliando os resultados das reações das 1,3-dicetonas e dos  $\beta$ -cetoésteres (entradas 2-11) fica evidente que os solventes polares próticos diminuem o tempo reacional.

Uma racionalização da influência do tipo de solvente na reação pode ser feita quando visualizamos a proposta mecanística para a reação, Figura 18.

Como descrito anteriormente,<sup>83,84</sup> a hidrotalcita possui uma característica anfótera podendo tanto desprotonar o composto 1,3-dicarbonílico, levando ao respectivo enolato, assim como os metais presentes em suas lamelas podem complexar com os oxigênios dos reagentes envolvidos. Em determinado estágio da reação pode-se supor a presença de cargas parciais negativas sobre estes oxigênios. Assim, como solventes polares possuem a capacidade de solvatar os ânions gerados, e os apolares não, justifica-se o melhor resultado

obtido com os primeiros. Entre os polares, os próticos são mais eficientes que os apróticos, o que pode ser atribuído a possíveis interações de hidrogênio capazes de estabilizar mais as espécies intermediárias.



**Figura 18** – Proposta mecanística para a adição de Michael catalisada por hidrotalcita.

Uma vez que os solventes polares próticos foram mais apropriados nas reações com 1,3-dicetonas e  $\beta$ -cetoésteres, decidiu-se pelo seu emprego nas reações com o malonato de dietila (**40**), entradas 12 e 13 da Tabela 2. Entretanto, as reações mostraram resultados muito aquém do esperado e mesmo após 48 h de tempo reacional, os rendimentos obtidos foram da ordem de 30%. Uma possível explicação para a diferença de reatividade com o malonato de dietila pode estar ligada aos valores de  $pK_a$  dos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílica.

### 3.3. Influência da acidez dos hidrogênios $\alpha$ -carbonílica sobre a reatividade.

Em uma reação do tipo Michael, a espécie nucleofílica é gerada pela abstração de um hidrogênio  $\alpha$  a um grupo retirador de elétrons, gerando um carbânion que no caso de compostos carbonílicos é um ânion enolato. Quanto mais ácido for o hidrogênio  $\alpha$ , tanto mais fácil será gerado o enolato e mais rapidamente poderá ocorrer o ataque nucleofílico a posição  $\beta$  do aceptor de Michael. A Tabela 3 apresenta os valores de  $pK_a$  dos compostos 1,3-dicarbonílicos empregados neste estudo.<sup>99</sup>

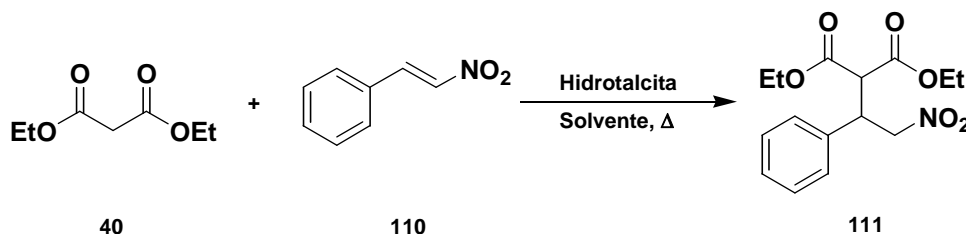
Os hidrogênios  $\alpha$  na acetilacetona (**183**) e no acetoacetato de etila (**185**) possuem valores de  $pK_a$  relativamente próximos, 13,3 e 14,2, respectivamente.<sup>99</sup> Em termos de  $K_a$ , a constante de dissociação ácida de **183** é aproximadamente 8 vezes maior do que a de **185**. Os resultados relacionados na Tabela 2 sugerem que esta diferença não é suficiente para produzir diferenças em termos de rendimento e tempos de reação.

**Tabela 3** – Valores de pKa dos compostos **40**, **183** e **185**, em DMSO<sup>99</sup>.

Composto 1,3-dicarbonílico	pKa
acetilacetona ( <b>183</b> )	13,3
acetoacetato de etila ( <b>185</b> )	14,2
malonato de dietila ( <b>40</b> ).	16,4

Entretanto, para o malonato de dietila (**40**), o valor de pKa dos hidrogênios  $\alpha$  é de 16,4.<sup>99</sup> Esta diferença significa um valor de  $K_a$  de aproximadamente 158 vezes menor quando comparada com ao  $\beta$ -cetoéster **185** e 1.258 vezes maior quando comparado com a 1,3-dicetona **183**.

Devido à menor acidez dos hidrogênios  $\alpha$  do malonato de dietila (**40**), decidiu-se por conduzir a reação em condições de refluxo, com o objetivo aumentar a reatividade, sendo os resultados apresentados na Tabela 4. A reação é mostrada no Esquema 57.



**Esquema 57** – Reação do tipo Michael entre o malonato de dietila (**40**) e o nitroestireno (**110**).

**Tabela 4** – Efeito do solvente na reação de obtenção do aduto **111**.

Entrada	Solvente	Tempo (h)	PE (°C) <sup>100</sup>	Rend. (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	50	111	67
2	CH <sub>3</sub> CN	32	82	71
3	THF	48	66	73
4	EtOH	24	79	80

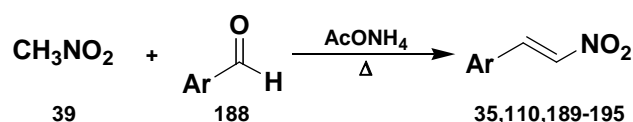
Novamente, os melhores resultados foram obtidos quando foi utilizado o etanol como solvente, entrada 4. O tolueno foi empregado devido ao seu alto ponto de ebulição, o que é interessante em reações sob condições de refluxo, todavia, levou ao pior resultado (entrada 1). A utilização de CH<sub>3</sub>CN ou THF levou a rendimentos razoáveis (entradas 2 e 3, respectivamente)

Ao final desta investigação, o solvente de trabalho escolhido foi o EtOH, que além de fornecer rendimento satisfatório em um tempo adequado, também é considerado um solvente ecologicamente correto.

### 3.4. Reações de Adição de Michael entre Compostos 1,3-dicarbonílicos e $\beta$ -arilnitroolefinas.

Uma vez determinada a quantidade de catalisador a ser utilizada, assim como o solvente adequado, foi realizada uma série de reações de Michael dos três compostos 1,3-dicarbonílicos **40**, **183** e **185** com oito  $\beta$ -arilnitroolefinas **35**, **110**, **189-195**.

Para tal estudo, foram preparadas as  $\beta$ -arilnitroolefinas via reação de Henry segundo procedimento descrito na literatura,<sup>101</sup> Esquema 58.



Esquema 58 – Reação para a preparação das nitroolefinas **35**, **110**, **189-195**.

As estruturas dos produtos obtidos estão representadas na Figura 19.

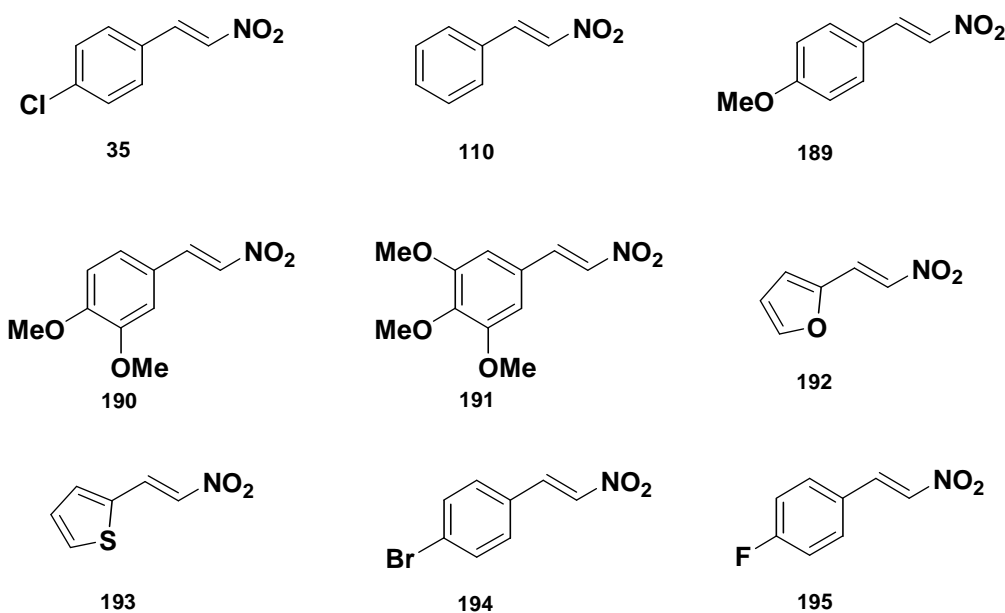
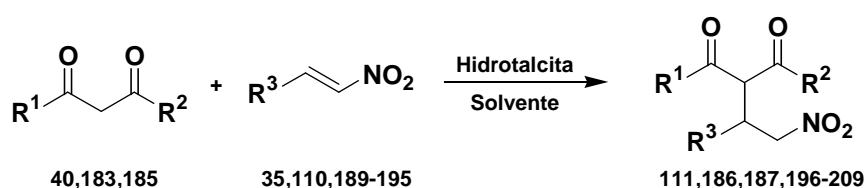


Figura 19 –  $\beta$ -arilnitroolefinas **35**, **110**, **189-195** utilizadas como aceptoras de Michael.

Desta maneira, dezessete adutos de Michael **111**, **186**, **187**, **196-209** foram obtidos, Esquema 59. As condições experimentais e os resultados são apresentados na Tabela 5.

A acetilacetona (**183**) foi colocada a reagir com cinco diferentes nitroolefinas, entradas 1 a 5. O acetoacetato de etila (**185**), por sua vez, com seis, entradas 6 a 11. Naqueles casos em que a nitroolefina não mostrou-se solúvel em EtOH, uma mistura do álcool com acetonitrila (1:2) foi utilizada. As reações foram conduzidas a temperatura

ambiente. O malonato de dietila (**40**), por fim, foi colocado a reagir com seis nitroolefinas, entradas 12 a 17. Devido a sua menor acidez, o que determina uma taxa de conversão mais baixa, as reações foram conduzidas em EtOH a refluxo. Nestes casos, não se observou problema de solubilidade. As reações foram monitoradas por CCD em tempos de 6, 12 e 24 h. Em três casos, entradas 1, 6 e 7, a reação mostrou-se mais rápida e os produtos foram isolados após 6 h. Nos demais, em 24 h. Os derivados da acetilacetona (**183**) e do acetoacetato de etila (**185**), entradas 1 a 11, foram todos obtidos com rendimentos entre 70 e 98 %. Nas reações com o malonato de dietila (**40**), entradas 12 a 17, rendimentos ligeiramente inferiores foram observados, 60 a 80 %. Os compostos tiveram suas estruturas confirmadas por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e EM.

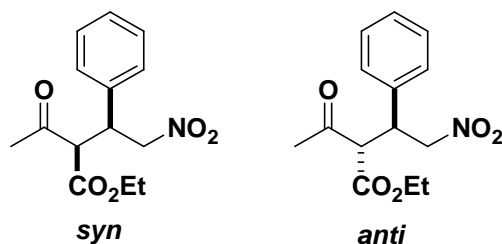


**Esquema 59** – Reação do tipo Michael para obtenção dos adutos **111,186,187,196-209**.

**Tabela 5** – Adição tipo Michael de enolatos a nitroolefinas: condições experimentais e resultados.

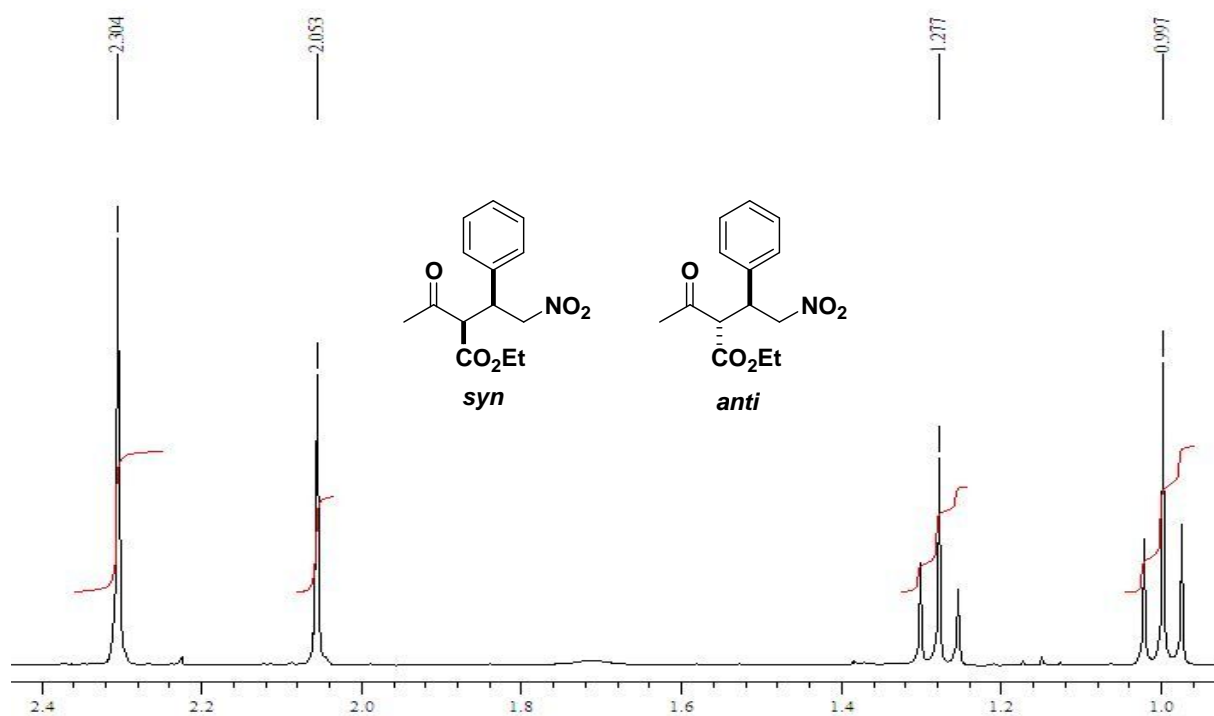
Ent.	1,3-dicarbonílico		Nitroolefina	Solvente	Cond.	t(h)	Aduto	R(%)
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>					
1	Me	Me	Ph	EtOH	t.a.	5	<b>186</b>	95
2	Me	Me	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	EtOH/CH <sub>3</sub> CN	t.a.	24	<b>196</b>	75
3	Me	Me	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH/CH <sub>3</sub> CN	t.a.	24	<b>197</b>	91
4	Me	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH/CH <sub>3</sub> CN	t.a.	24	<b>198</b>	88
5	Me	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH/CH <sub>3</sub> CN	t.a.	24	<b>199</b>	90
6	Me	OEt	Ph	EtOH	t.a.	6	<b>187</b>	91
7	Me	OEt	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH	t.a.	7	<b>200</b>	85
8	Me	OEt	2-tienil	EtOH	t.a.	24	<b>201</b>	80
9	Me	OEt	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH/CH <sub>3</sub> CN	t.a.	24	<b>202</b>	70
10	Me	OEt	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH/CH <sub>3</sub> CN	t.a.	24	<b>203</b>	70
11	Me	OEt	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH/CH <sub>3</sub> CN	t.a.	24	<b>204</b>	85
12	OEt	OEt	Ph	EtOH	Refluxo	24	<b>111</b>	80
13	OEt	OEt	2-tienil	EtOH	Refluxo	24	<b>205</b>	60
14	OEt	OEt	2-furil	EtOH	Refluxo	24	<b>206</b>	72
15	OEt	OEt	3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	EtOH	Refluxo	24	<b>207</b>	66
16	OEt	OEt	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH	Refluxo	24	<b>208</b>	60
17	OEt	OEt	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH	Refluxo	24	<b>209</b>	80

O acetoacetato de etila (**185**), ao contrário da acetilacetona (**183**) e do malonato de dietila (**40**) não é simétrico. Como consequência, diferente dos outros dois casos, gera adutos de Michael (**187, 200-204**) com dois centros estereogênicos, os quais formam diastereoisômeros *syn* e *anti*, Figura 20.



**Figura 20** – Diastereoisômeros *syn* e *anti* do aduto **187**.

De fato, o espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **187** mostra evidências da presença dos dois diastereoisômeros. O detalhe ampliado do espectro apresentado na Figura 21 ilustra o observado.



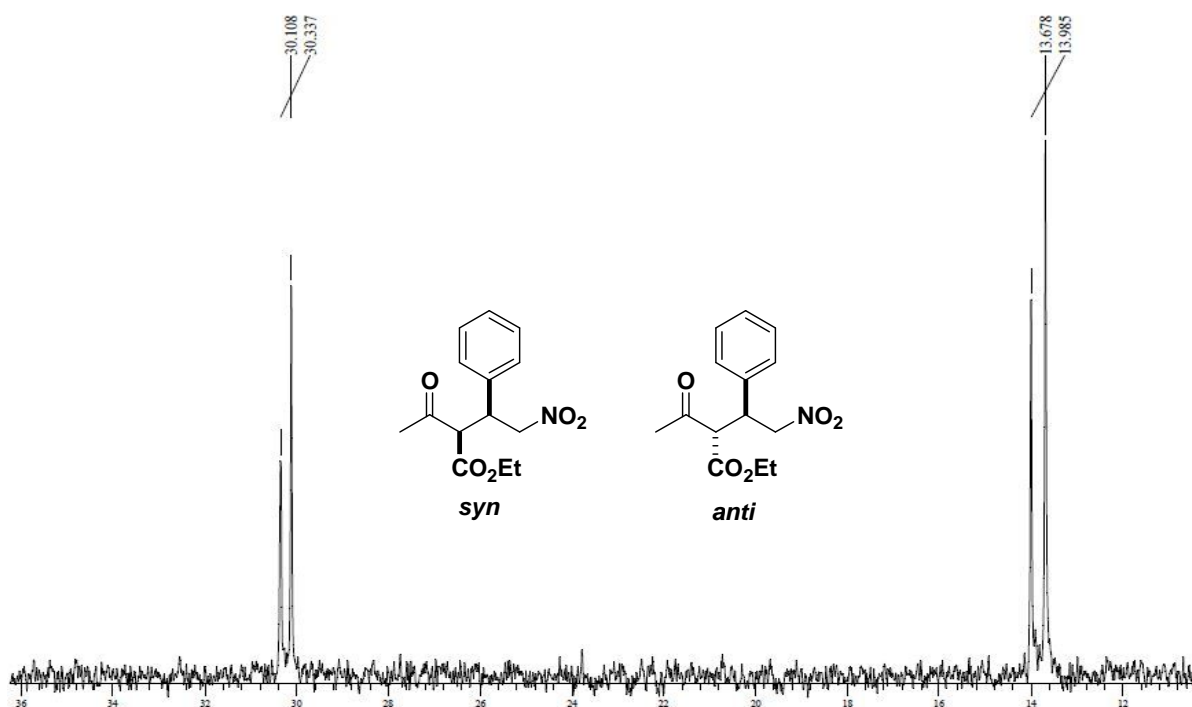
**Figura 21** – Expansão da região de hidrogênios alifáticos do espectro de <sup>1</sup>H RMN do composto **187**, *syn* e *anti*.

Dois tripletos a  $\delta$  1,00 e 1,28 indicam dois grupos CH<sub>3</sub> de etoxilas distintas. Os dois singletos a  $\delta$  2,05 e 2,30 podem ser atribuídos à acetila de cada um dos estereoisômeros. O mesmo é observado nos espectros dos demais análogos (**200 a 204**). Os sinais atribuídos aos demais hidrogênios não apresentam resolução que permita a mesma observação.

Outra evidência da formação de diastereoisômeros está na análise de RMN-<sup>13</sup>C. Como mostrado na Figura 22, é possível visualizar dois sinais dos carbonos do grupo CH<sub>3</sub>



da etoxila a  $\delta$  13,7 e 13,9. Da mesma forma, também os sinais do CH<sub>3</sub> da acetila são distintos, sendo observados no espectro a  $\delta$  30,0 e 30,2.



**Figura 22** – Expansão da região de carbonos alifáticos do espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **187**, *syn* e *anti*.

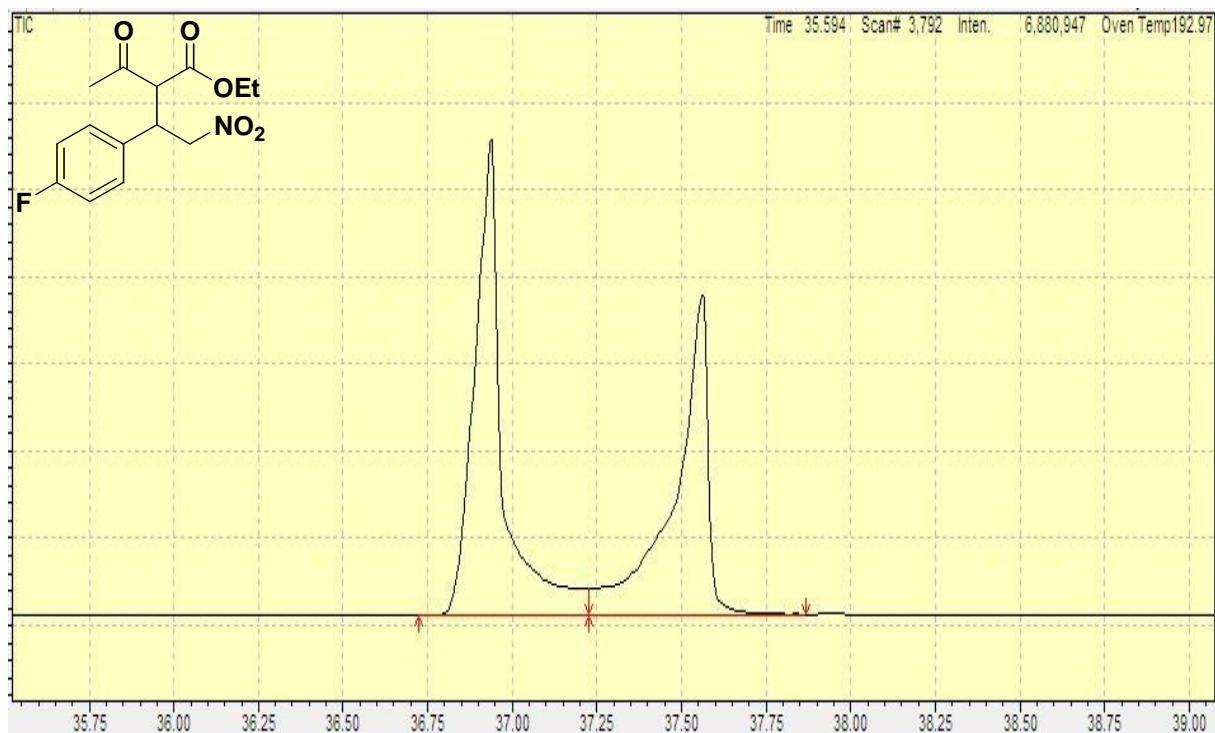
Quando foi analisado o espectro RMN-<sup>13</sup>C do composto **202**, vinte e quatro sinais foram encontrados, o dobro do esperado. Nos demais casos, não se observa a duplicação total do espectro, uma vez que alguns sinais podem estar sobrepostos.

A duplicação de sinais no espectro de RMN poderia ainda ser explicada como resultado de processos de rotação interna com barreiras energéticas mais elevadas. No caso destes adutos, é possível supor o equilíbrio entre rotâmeros formados pela rotação da nova ligação formada entre o doador e o aceptor de Michael.

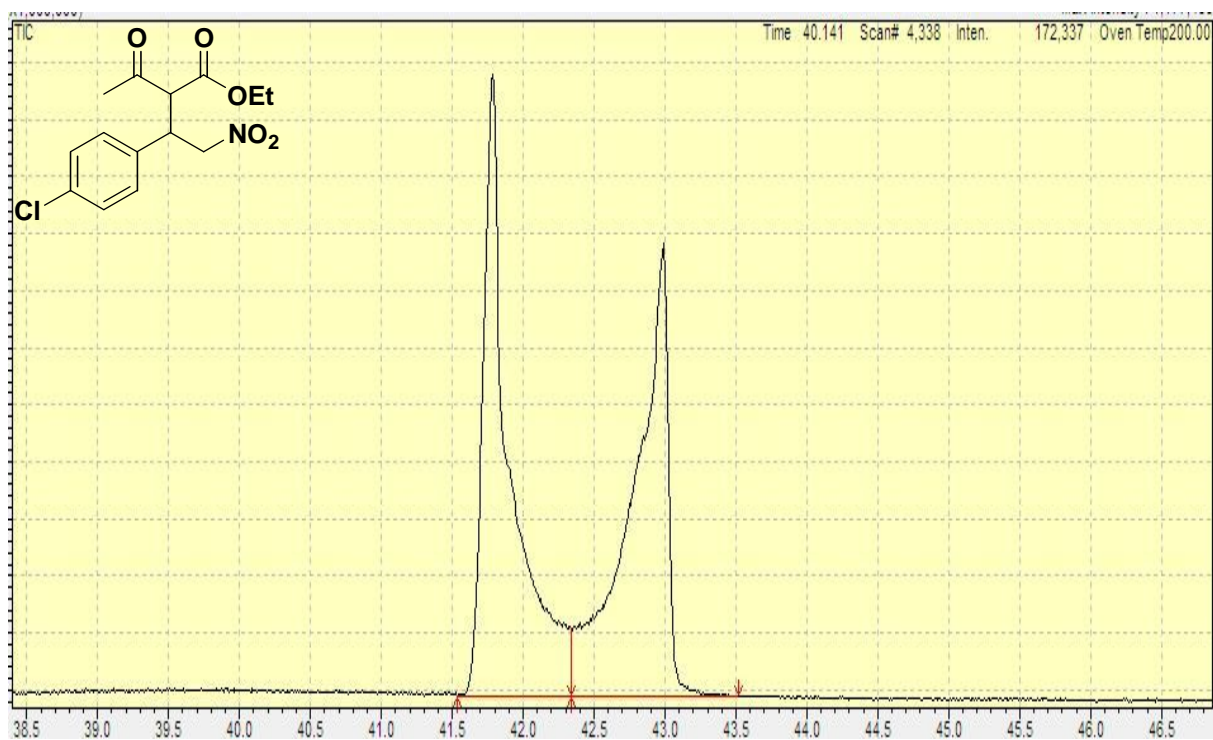
Todos os adutos foram analisados por CG/EM e em dois casos (**203** e **204**) as condições cromatográfica permitiram a resolução de dois picos pela separação dos dois diastereoisômeros formados, Figuras 23 e 24.

Com posse desta informação, ficou evidente que na análise por RMN os sinais dobrados foram oriundos de diastereoisômeros e não de rotâmeros, os quais não seriam separados por cromatografia. Através da relação entre as áreas dos dois picos cromatográficos foi possível determinar a proporção entre os diastereoisômeros. Para o composto **203**, a proporção foi de aproximadamente 1:1,25 enquanto que para o composto

**204** em torno de 1:1,11. Quando esta proporção foi estimada pelos espectros de RMN-<sup>1</sup>H a partir das integrais dos sinais duplicados, os mesmos resultados foram encontrados.



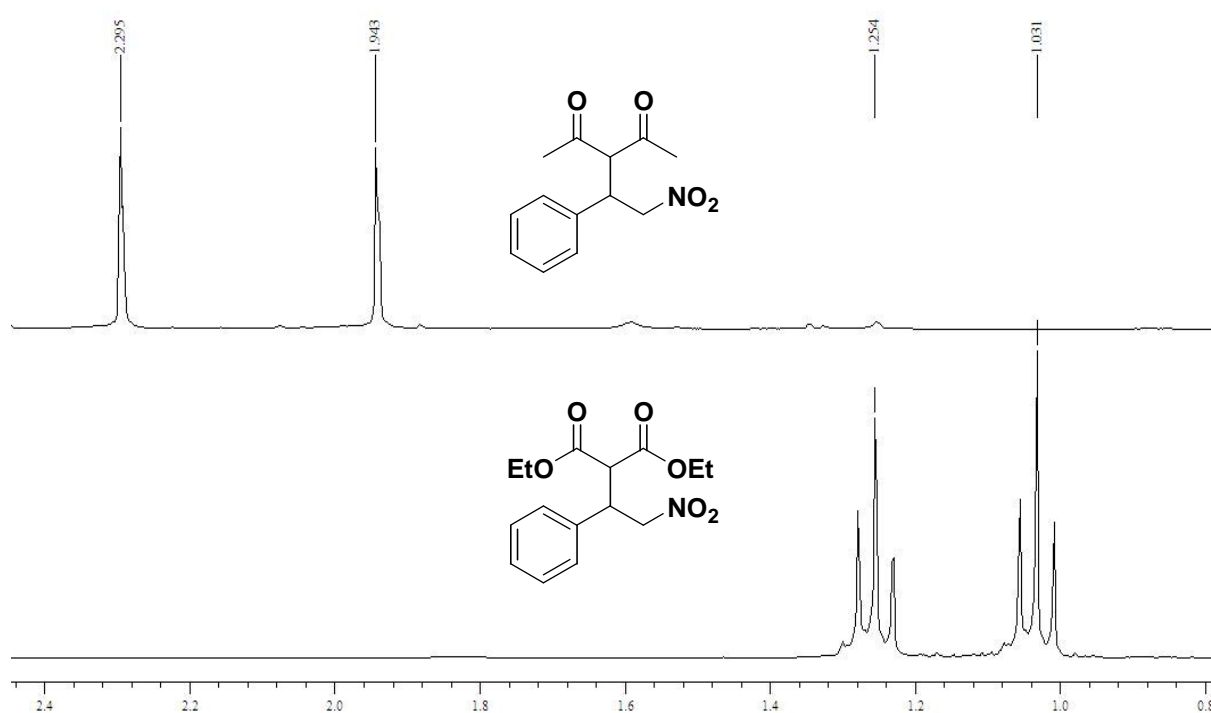
**Figura 23** – Expansão do cromatograma do composto 2-acetil-3-(4-fluorfenil)-4-nitrobutanoato de etila **203**, *syn* e *anti* (tempo de retenção em min).



**Figura 24** – Expansão do cromatograma do composto 2-acetil-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila **204**, *syn* e *anti* (tempo de retenção em min).

Os adutos **186**, **196-199** e **111**, **205-209** formados respectivamente a partir da acetilacetona (**183**) e do malonato de dietila (**40**) apresentam apenas um centro estereogênico e misturas racêmicas são formadas.

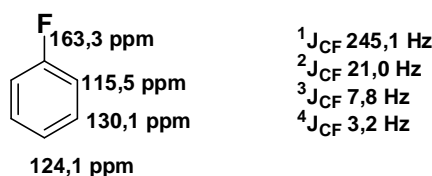
Como nestes casos os hidrogênios na posição  $\alpha$ -nitro são diastereotópicos, os espectros de RMN- $^1\text{H}$  apresentam sinais duplicados na região dos alifáticos. Na Figura 25, (detalhe do espectro do aduto **186**), é possível observar um singlete em  $\delta$  1,94 e outro em  $\delta$  2,29 relativos aos grupos metila ligados às carbonilas. No espectro de RMN- $^1\text{H}$  do aduto **111**, Figura 25, observam-se dois tripletos, um em  $\delta$  1,03 e outro em  $\delta$  1,25 que são atribuídos aos grupos  $\text{CH}_3$  do grupo etoxila.



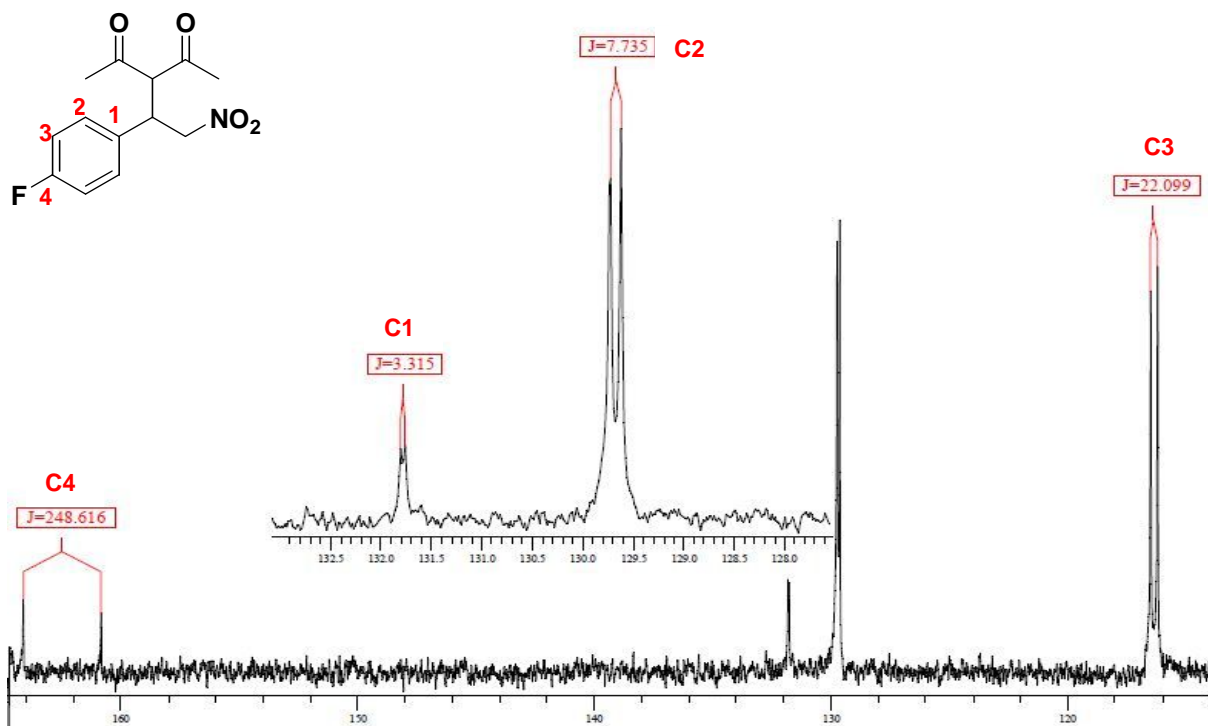
**Figura 25** – Expansão do espectro de RMN- $^1$  de **186** (superior) e **11** (inferior).

Nos espectros de RMN- $^1\text{H}$  de adutos com arilas *p*-substituídos (**197**, **199**, **200**, **202**, **204**, **209**) são observados na região de aromáticos os pares de dupletos típicos de sistemas AB aromáticos. Os adutos **198**, **203** e **208** apresentam um átomo de flúor ligado na posição *para* do grupo arila. Como o  $^{19}\text{F}$  possui número de spin igual a  $\frac{1}{2}$ , acoplamentos com  $^1\text{H}$  são esperados.<sup>102</sup> Nestes casos, o acoplamento heteronuclear desdobra os sinais dos hidrogênios aromáticos em multipletos de integral 2.

Os acoplamentos C-F, por outro lado, resultam em dupletos facilmente identificáveis nos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$ . Os valores de  $J_{\text{FC}}$  esperados estão ilustrados na Figura 26.<sup>102</sup>



**Figura 26**– Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento C-F em espectros de RMN- $^{13}C$  do fluorbenzeno.

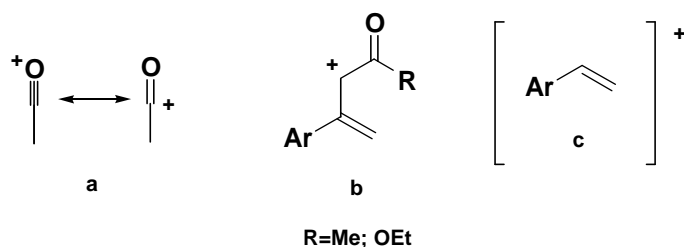


**Figura 27**– Expansão da região dos carbonos aromáticos do espectro de RMN- $^{13}C$  da 3-[1-(4-fluorfenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**198**).

A análise do espectro de RMN- $^{13}C$  do composto **198**, Figura 27, levou a seguinte atribuição dos sinais:  $\delta$  116,3 ( $J=22,1$  Hz) refere-se ao C3; 129,7 ( $J=7,7$  Hz) ao C2; 131,8 ( $J=3,3$  Hz) ao C1; 162,5 ( $J=248,6$  Hz) ao C4. Comparando-se com os dados do espectro do fluorbenzeno, observa-se neste caso, o núcleo C1 mais desblindado, uma vez que deve sofrer o efeito indutivo do grupo nitro e das duas carbonilas. Nos espectros dos compostos **203** e **208** o mesmo padrão de desdobramentos e acoplamentos foi observado.

No que diz respeito a análise por espectrometria de massas, algumas observações podem ser apresentadas. O espectro de nitrocompostos normalmente não apresenta o pico do íon molecular. O cátion-radical, uma vez formado, perde o grupo  $NO_2$  com facilidade gerando, normalmente, o pico base.<sup>103</sup> De fato, os espectros dos adutos, na maioria das vezes, o pico do íon molecular ou está ausente, ou apresenta baixa intensidade. Nos espectros das nitroolefinas **35**, **110**, **189-195**, ao contrário, observa-se a presença do pico do íon molecular, o que pode ser atribuído a sua estabilização por ressonância.

Algumas propostas de fragmentos comuns dos adutos são apresentadas Figura 28. Nos espectros dos derivados da acetilacetona (**183**) e do acetoacetato de etila (**185**), o cátion acetílio (a) é o pico base. Outro fragmento importante é o que se forma pela perda de uma acetila e do grupo nitro pelo íon molecular (b). No caso dos derivados do malonato de dietila (**40**), o fragmento b corresponde ao pico base. O cátion vinilarílico (c) também é um fragmento importante.



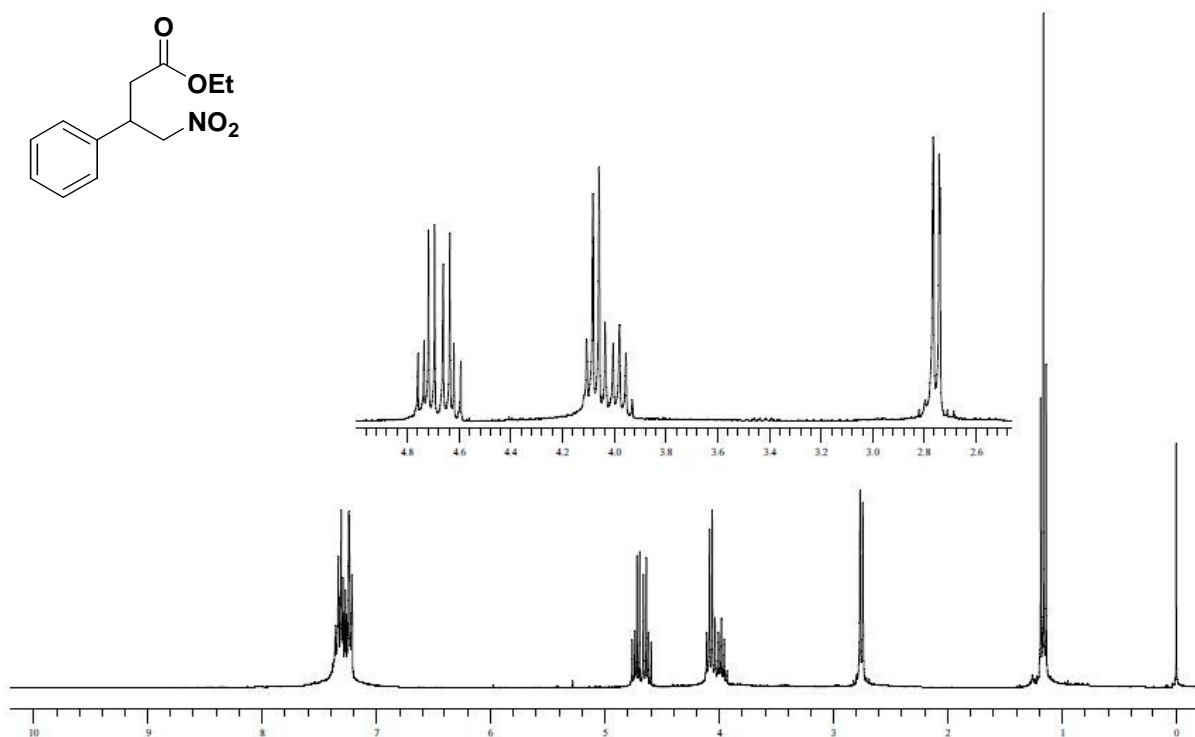
**Figura 28** – Fragmentos iônicos mais comuns na análise por espectrometria de massas dos adutos **111**, **186**, **187**, **196-209**.

### 3.5. Reações com o Ácido de Meldrum.

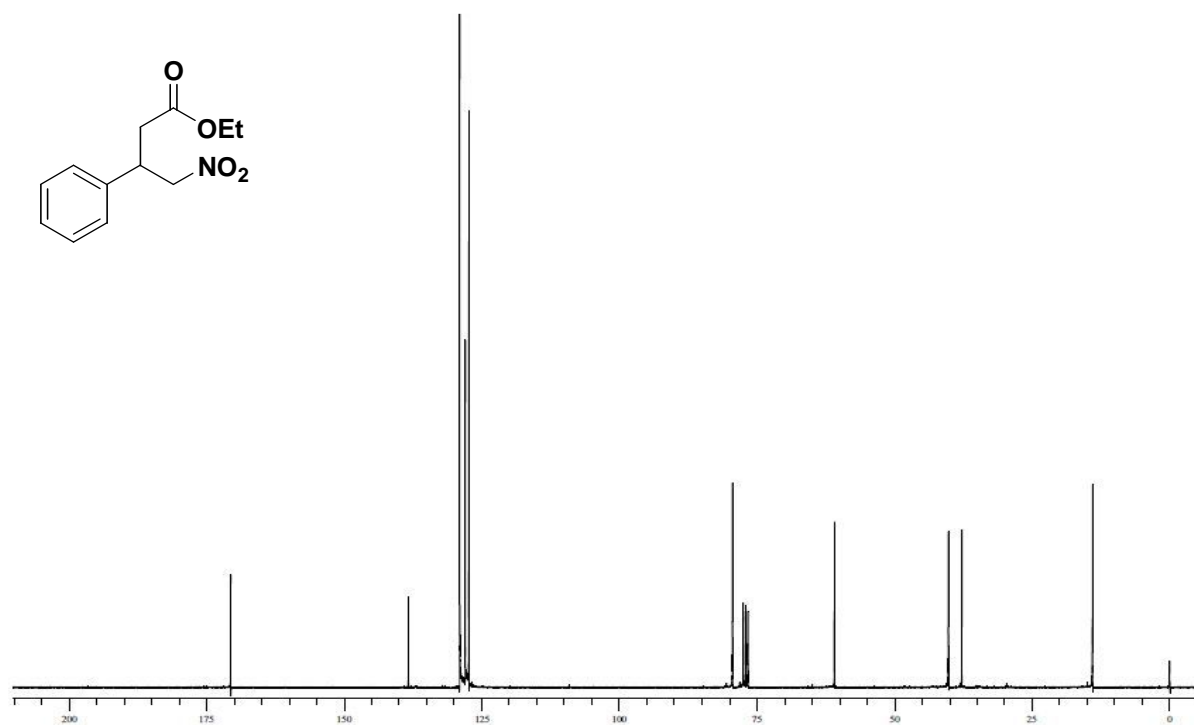
Como sugerido na seção anterior, a necessidade do uso de refluxo nas reações com malonato de dietila (**40**) poderia ser consequência da menor acidez dos hidrogênios  $\alpha$  ( $pK_a$  16,4). Partindo desta premissa, visualizou-se a possibilidade do uso do ácido de Meldrum (**28**), que é um análogo cíclico de **40**, cujo  $pK_a$  é 7,3.<sup>99</sup>

O etanol foi usado como solvente e a reação de Michael entre o nitroestireno **110** e o ácido de Meldrum (**28**) foi conduzida em temperatura ambiente. Entretanto, uma mistura complexa de produtos de difícil caracterização foi obtida. Em um segundo experimento, o álcool isopropílico foi utilizado como solvente. Contudo, resultados semelhantes foram observados. A formação da mistura complexa pode ser atribuída, entre outras causas, a uma eventual alcoólise do produto. Considerando esta possibilidade, o álcool foi substituído por diclorometano. De fato, o aduto desejado foi isolado, porém com rendimento muito baixo. Condições de refluxo foram testadas, porém sem qualquer incremento no rendimento do produto obtido. Um novo experimento utilizando etanol como solvente em condições de refluxo foi realizado. Nestas condições, foi possível isolar um produto cujo espectro de RMN-<sup>1</sup>H, Figura 29, não foi compatível com o aduto esperado.

O espectro apresenta um tripleto a  $\delta$  1,16 e um quarteto a 4,07 com integrais de 3 e 2H respectivamente, típicos de um grupo etoxila. Um multipletto de integral 5H na região entre 7,2 e 7,3 ppm confirmam a presença da fenila. O espectro mostra ainda um dupletto a 2,75 e um multipletto próximo a 4 ppm, com integrais de 2 e 1H respectivamente.



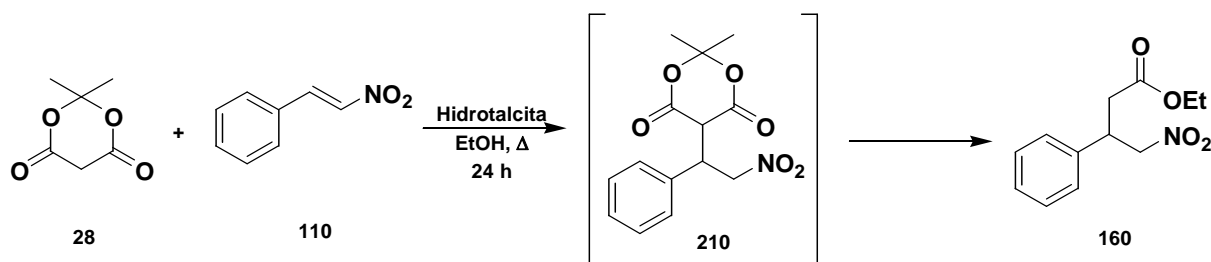
**Figura 29** – Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **160** (bruto de reação).



**Figura 30** – Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **160** (bruto de reação).

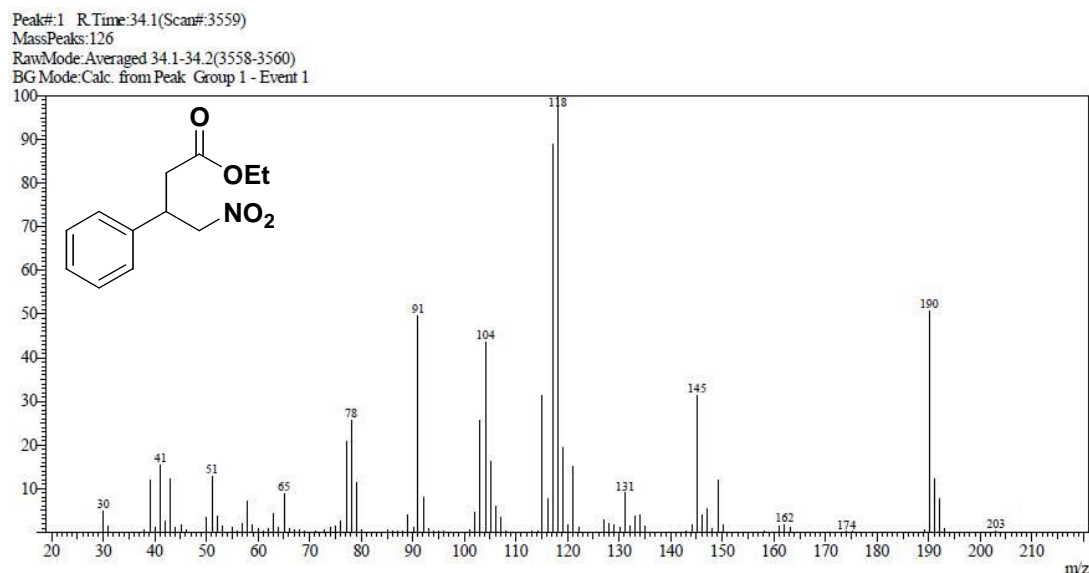
O espectro de RMN-<sup>13</sup>C, Figura 30, apresenta cinco sinais entre 14 e 79,4 ppm, região de carbonos alifáticos. Na região dos aromáticos, identificaram-se quatro sinais entre 129,0 ppm e 138,2 ppm, com intensidades própria de uma fenila, e, em 170,5 ppm um sinal foi observado o qual foi atribuído ao carbono carbonílico.

Estes dados permitem sugerir a estrutura **160** para o produto da reação no lugar do aduto **210** esperado, como mostrado no Esquema 60.



**Esquema 60** – Adição de Michael do ácido de Meldron (**28**) com o nitroestireno (**110**) catalisada por hidrotalcita com etanol em refluxo.

O espectro de massas forneceu evidências suficientes para confirmar a estrutura proposta, Figura 31. O pico do íon molecular não foi observado no espectro, como nos demais adutos. No lugar deste, observou-se o fragmento de  $m/z$  190, o qual se forma a partir do íon molecular por perda do grupo nitro. A perda adicional do grupo etoxicarbonil leva ao pico base.

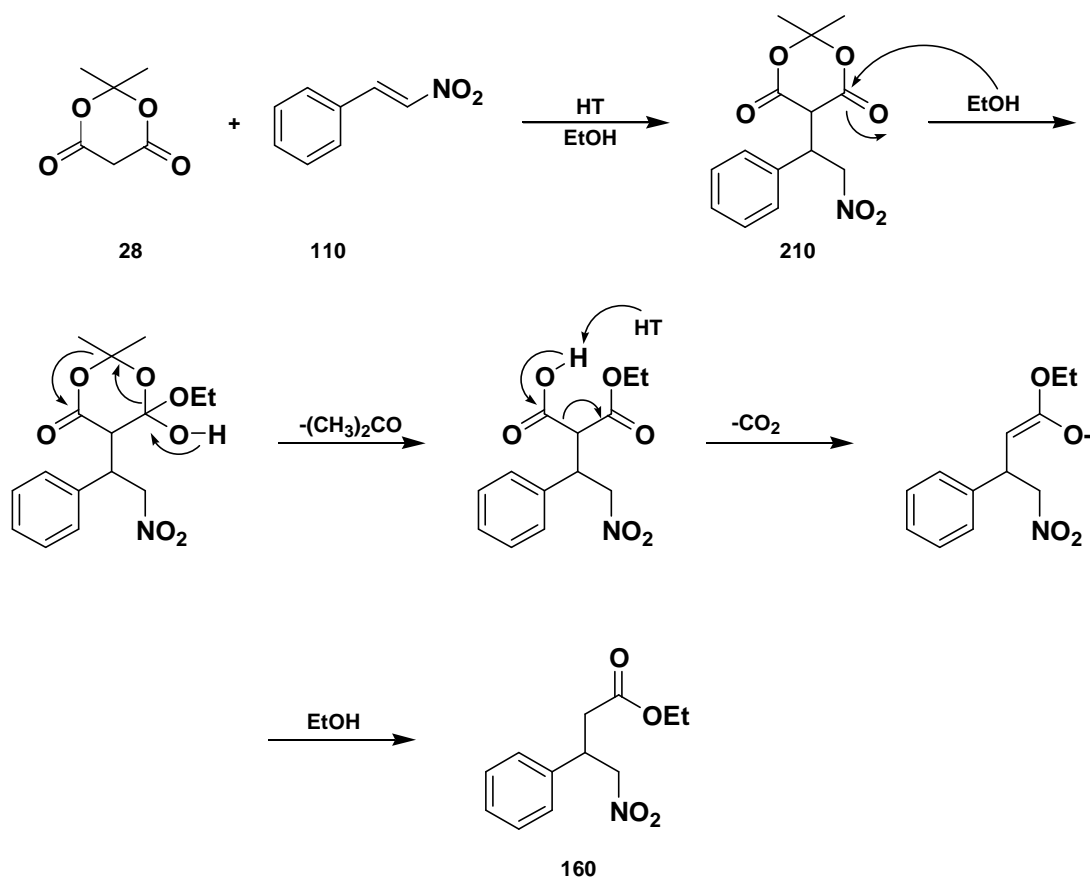


**Figura 31** – Espectro de massas do composto **160**.

Uma racionalização para o resultado observado pode ser sugerido através de um processo em cascata no qual, após a reação de adição de Michael entre o ácido de

Meldrum e o nitroestireno, o solvente promove a transesterificação e subsequente descarboxilação, levando à formação direta do  $\gamma$ -nitroéster em uma única etapa.

Uma proposta mecanística para o processo é sugerida no Esquema 61 abaixo.



**Esquema 61** – Proposta mecanística para formação do  $\gamma$ -nitroéster **160**.

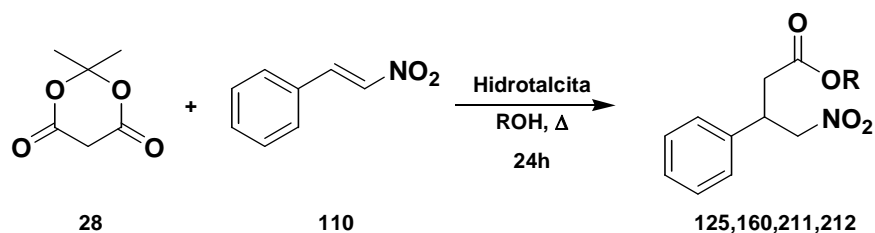
Após a adição da base conjugada do ácido de Meldrum (**28**) ao  $\beta$ -*E*-nitroestireno (**110**) formando o intermediário **210**, o solvente (EtOH) atuaria como reagente, adicionando-se a uma das carbonilas. A seguir, por meio de um mecanismo concertado, ocorreria a eliminação de acetona com a formação de grupos carboxila e etoxicarbonil. Na sequência, a descarboxilação com a perda de  $\text{CO}_2$ , levando assim à formação do aduto **160**, Esquema 61. Esta proposta é suportada por dados relatados por Filion e Fishlock<sup>104</sup> na acilação de Friedel-Crafts intramolecular do ácido de Meldrum benzílico visando à obtenção de indanonas.

Um detalhe observado foi o papel do etanol na reação, que atua tanto como solvente quanto como reagente, permitindo a ocorrência da reação de transesterificação. Para confirmar tal suposição, utilizaram-se outros álcoois como o metanol, isopropanol e *terc*-



butanol. Se a hipótese apresentada é correta, a natureza do éster formado na esterificação deve ser dependente do álcool.

De fato, observou-se que o tipo de éster gerado é dependente do álcool utilizado na reação. Assim foi possível obter-se o éster metílico **125**, o isopropílico **211** e o *terc*-butílico **212**. Os compostos foram obtidos com rendimentos entre 68% e 98%, Esquema 62. Os resultados são apresentados na Tabela 6.



**Esquema 62** – Preparação dos  $\gamma$ -nitroésteres **125**, **160**, **211**, **212**.

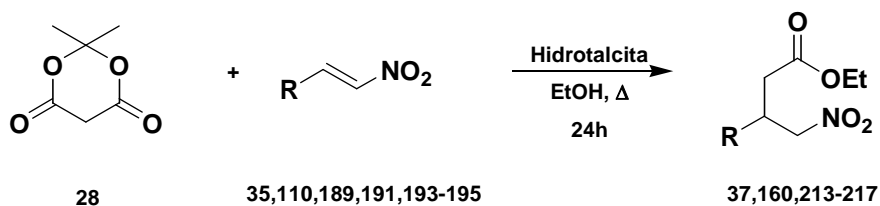
**Tabela 6** – Preparação dos  $\gamma$ -nitroésteres por reação entre o ácido de Meldrum e o nitroestireno.

Entrada	ROH	$\gamma$ -Nitroéster		Rendimento (%)
		R		
1	EtOH	Et	<b>160</b>	85
2	MeOH	Me	<b>125</b>	84
3	<i>i</i> PrOH	<i>i</i> -Pr	<b>211</b>	80
4	<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -Bu	<b>212</b>	68

Deve-se notar que no caso da utilização do etanol como solvente, o produto foi obtido com um bom grau de pureza como pode ser observado no espectro de RMN-<sup>1</sup>H na Figura 19, p. 17.

Uma vez escolhido o etanol como solvente da reação, a metodologia foi estendida para uma série de reações entre o ácido de meldrum (**28**) e sete outras nitroolefinas, o que permitiu o acesso a novos  $\gamma$ -nitroésteres **37**, **160**, **213-217**, Esquema 63, sendo os dados reportados na Tabela 7.

Em todos os casos, os ésteres esperados foram isolados em bons rendimentos (85-95%) através de uma filtração simples para a retirada da Hidrotalcita. Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H mostraram que os produtos foram isolados com bom grau de pureza não sendo necessária purificação adicional.



**Esquema 63** – Preparação dos  $\gamma$ -nitroésteres **37**, **160**, **213-217**.

**Tabela 7** – Preparação dos  $\gamma$ -nitroésteres **37**, **160**, **213-217**.

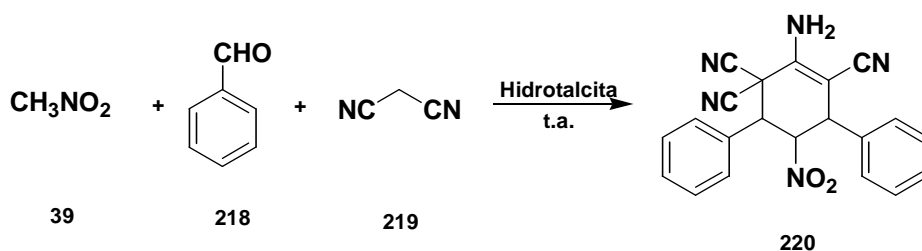
Entrada	Nitroolefina R	$\gamma$ -Nitroéster	Rendimento (%)
1	H	<b>160</b>	85
2	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>213</b>	89
4	2-tienil	<b>214</b>	85
5	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>215</b>	96
6	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37</b>	85
7	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>216</b>	88
8	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>217</b>	95

Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, no infravermelho e de massas estão de acordo com as estruturas propostas. Cabe observar a ausência do pico do íon molecular nos espectros de massas de alguns destes compostos, a exemplo do que já foi mostrado para **160**, Figura 21, p. 18.

### 3.6. Versão multicomponente para a obtenção dos $\gamma$ -nitroésteres **37** e **160**.

Na primeira etapa deste trabalho, foram preparados os aceptores de Michael,  $\beta$ -arilnitroolefinas, via reação de Henry. Como já descrito anteriormente, p. 37, a hidrotalcita foi empregada com sucesso em tais reações.<sup>79,84,92</sup>

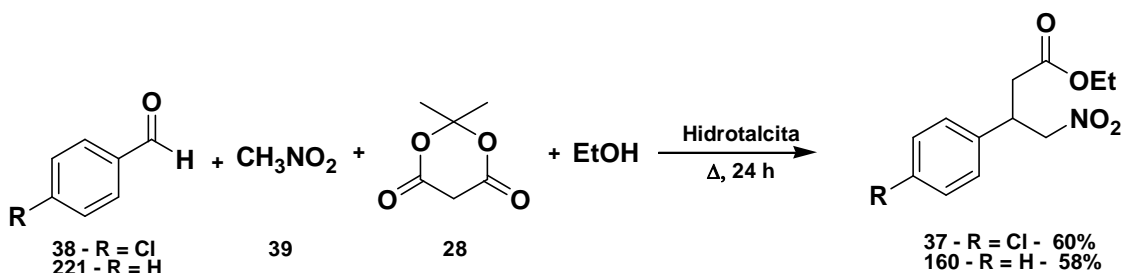
Em um estudo realizado recentemente por Kshirsagar e colaboradores,<sup>98</sup> Esquema 64, nitrometano (**39**), benzaldeído (**218**) e malononitrila (**219**) foram colocados a reagir na presença de hidrotalcita para a obtenção de um composto tricarbonitrílico **220** em uma estratégia multicomponente.



**Esquema 64** – Emprego da hidrotalcita em estratégia multicomponente.

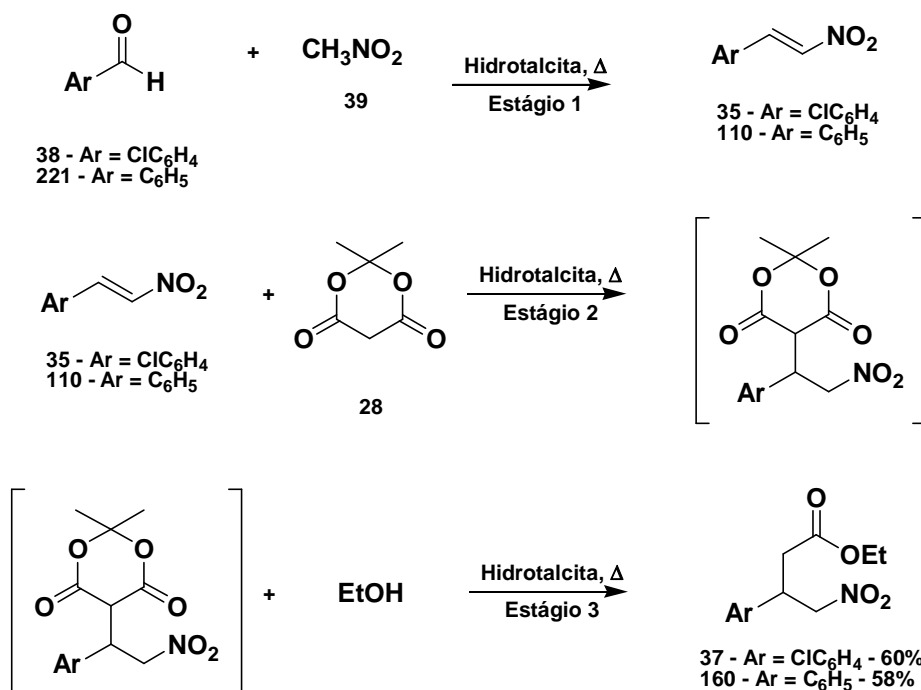
Com isso, foi visualizada a possibilidade de empregar este catalisador em uma reação multicomponente envolvendo o benzaldeído, nitrometano, ácido de Meldrum e etanol, com o intuito de obter o produto **160** já sintetizado neste estudo.

Para tal experimento, foram utilizadas quantidades equimolares do ácido de Meldrum (**28**) e do bezaldeído (**221**) e um excesso de aproximadamente dezessete vezes de nitrometano (**39**) e etanol em relação aos dois primeiros reagentes, Esquema 65. A reação foi conduzida na temperatura de ebulição do álcool.



**Esquema 65** – Versão multicomponente para a preparação dos  $\gamma$ -nitroésteres **35** e **110**.

O produto desejado **160** foi obtido com um rendimento de 58 %. Novo experimento foi realizado nas mesmas condições, mas utilizando o *p*-clorobenzaldeído (**38**). Neste caso, a reação levou à formação do aduto **37** com rendimento de 60 %. O provável caminho reacional para a preparação do  $\gamma$ -nitroésteres **37** e **160** está ilustrado no Esquema 66.



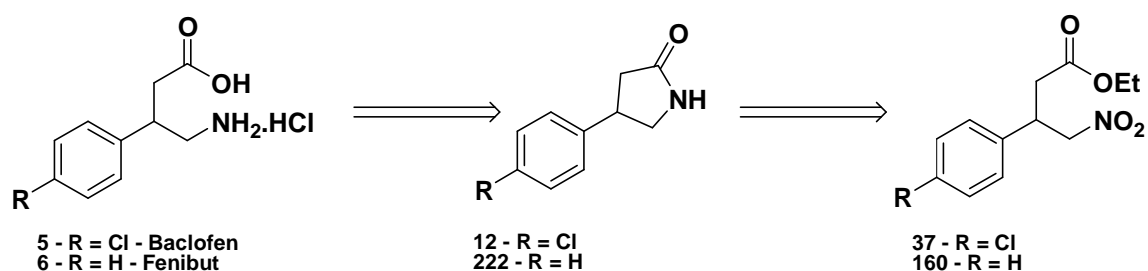
**Esquema 66** – Estágios envolvidos na versão multicomponente para a preparação dos  $\gamma$ -nitroésteres **37** e **160**.

Ao contrário da estratégia adotada anteriormente, neste caso o  $\gamma$ -nitroéster formado necessita da etapa de purificação. Por outro lado a versão multicomponente exige um tempo operacional de 26 h contra 36 h do procedimento em etapas.

### 3.7. Síntese do ( $\pm$ )-Fenibut e ( $\pm$ )-Baclofen.

#### 3.7.1. Preparação de $\gamma$ -lactamas.

Diversas estratégias sintéticas relatadas na literatura para síntese do ( $\pm$ )-Baclofen (**5**) e ( $\pm$ )-Fenibut (**6**) convergem para a obtenção de  $\gamma$ -lactamas como intermediário.<sup>105,106,107,108</sup> Estes heterociclos podem ser obtidos por substituição acíclica intramolecular de  $\gamma$ -aminoésteres, os quais tem por precursores imediatos os  $\gamma$ -nitroésteres. O Esquema 67 apresenta a retrosíntese.



**Esquema 67** – Planejamento retrosintético para a obtenção de  $\gamma$ -lactamas a partir de  $\gamma$ -nitroésteres.

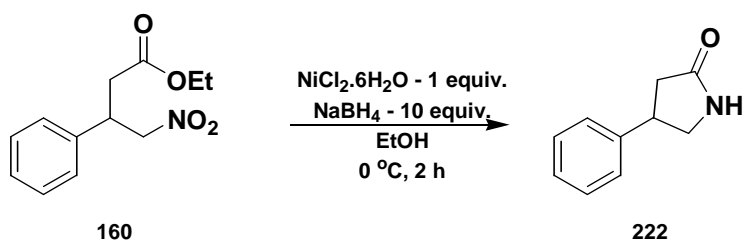
Diversas metodologias para a redução de nitro compostos são descritas na literatura. Dentre elas, podem ser citadas a utilização de hidrogênio molecular na presença de níquel Raney,<sup>109</sup> formiato de amônio na presença de Pd/C,<sup>110</sup> NaBH<sub>4</sub> na presença de NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O,<sup>54,111</sup> Zn em meio ácido<sup>112</sup> e LiAlH<sub>4</sub><sup>113</sup> como agentes redutores para estes sistemas.

O procedimento utilizando formiato de amônio como fonte de hidrogênio na presença de Pd/C<sup>110</sup> já havia sido adotado em nosso grupo de pesquisa com sucesso, e conduzido com simplicidade, na redução de nitro adutos. Tais adutos haviam sido preparados através de reação de Friedel-Crafts tipo Michael entre indóis e nitroolefinas. Portanto, esta metodologia foi a primeira tentativa de redução a ser empregada tendo sido utilizado, inicialmente, o aduto 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**160**).

Após a filtração da mistura reacional em celite, lavagem com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3(aq)</sub> e extrações com acetato de etila, um óleo castanho foi isolado. Contudo, a

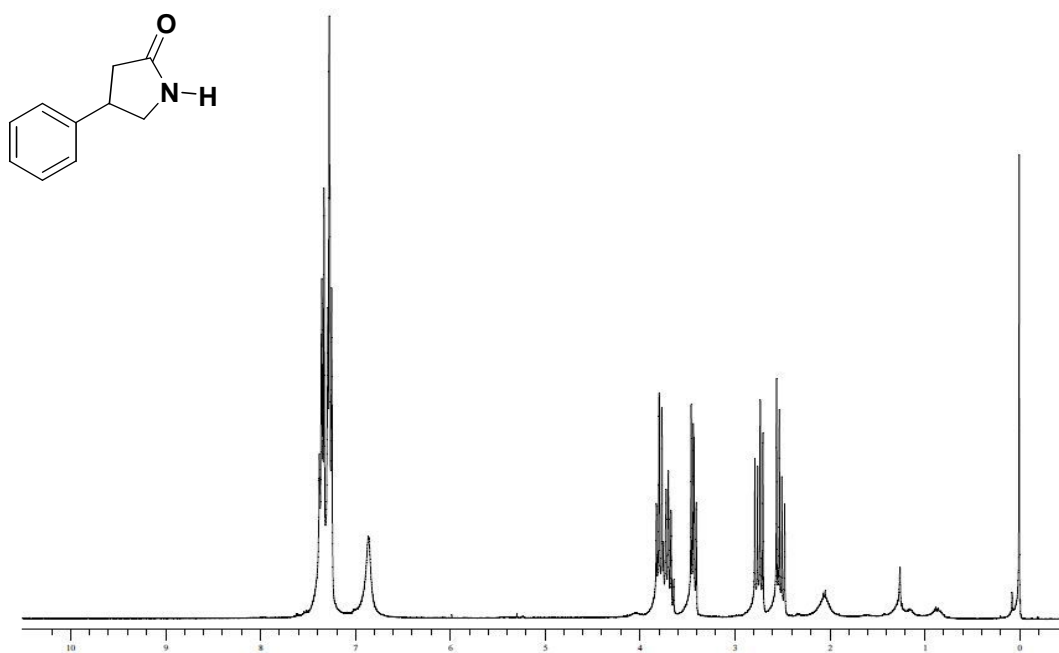
análise de RMN-<sup>1</sup>H indicou que a reação não teve êxito uma vez que o espectro indicava a estrutura do aduto **160** sem nenhuma transformação.

Assim, foram buscadas alternativas que pudessem levar ao produto de redução desejado. Devido a disponibilidade dos reagentes no laboratório, decidiu-se como segunda opção testar a utilização da combinação NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O na redução de **160**, segundo procedimento descrito na literatura, Esquema 52.<sup>54</sup>



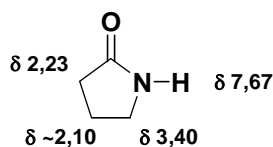
**Esquema 68** - Redução do 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**160**) na presença de NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O.

Após tratamento do bruto reacional com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> e extrações com clorofórmio, a fase orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada em celite. Por fim, o solvente foi removido tendo sido obtido um óleo marrom claro. Desta vez, a análise espectroscópica por RMN-<sup>1</sup>H evidenciou que o produto de redução, a β-fenil-γ-butirolactama (**222**), foi obtido, Figura 32. O mesmo procedimento foi, então, aplicado na redução do 3-(*p*-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**37**), o qual também forneceu a lactama desejada, β-(*p*-clorofenil)-γ-butirolactama (**12**).



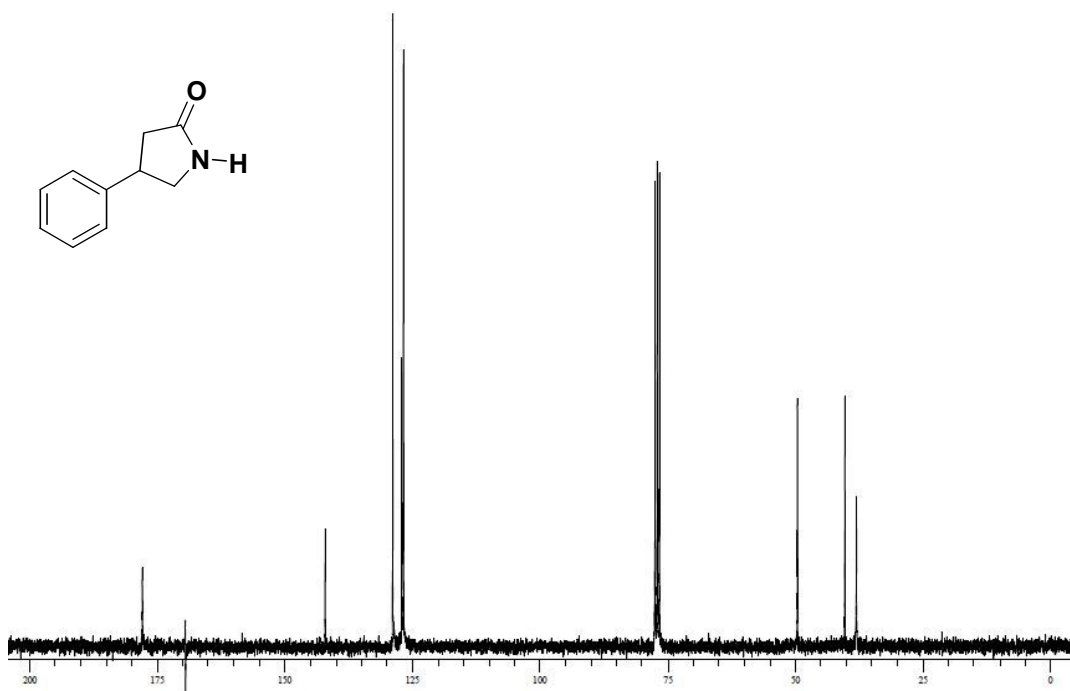
**Figura 32** – Espectro de RMN-<sup>1</sup>H da β-fenil-γ-butirolactama (**222**).

Fazendo a correlação dos espectros do nitroaduto e da  $\gamma$ -lactama correspondente foi possível observar o desaparecimento dos sinais tripleto e quarteto referentes a etoxila. Os dois duplos dupletos dos dois hidrogênios  $\alpha$ -nitrogênio passaram a apresentar deslocamento a campo mais alto, o que era esperado com a redução do grupo nitro a amino. Anteriormente, estes sinais eram observados a  $\delta$  4,63 e 4,73. Após a transformação, o duplo duplete foi deslocado a  $\delta$  3,43 (1H,  $J=16,9$ ; 8,8 Hz) e o segundo sinal se sobrepôs ao do hidrogênio benzílico, originando um multipletto no intervalo de  $\delta$  3,64 a 3,82 (m, 2H). Os hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos também se apresentaram sob a forma de dois duplos dupletos sendo um a  $\delta$  2,51 (1H,  $J=9,4$  e 7,0 Hz) e o outro a 2,74 (1H,  $J=16,9$  e 8,8 Hz). Ainda foi possível observar um singletto alargado com  $\delta$  6,9 (1H) referente ao NH da lactama. Os deslocamentos químicos para os hidrogênios do anel são todos próximos àqueles descritos para a  $\gamma$ -butirolactama, (Figura 33).<sup>103</sup>



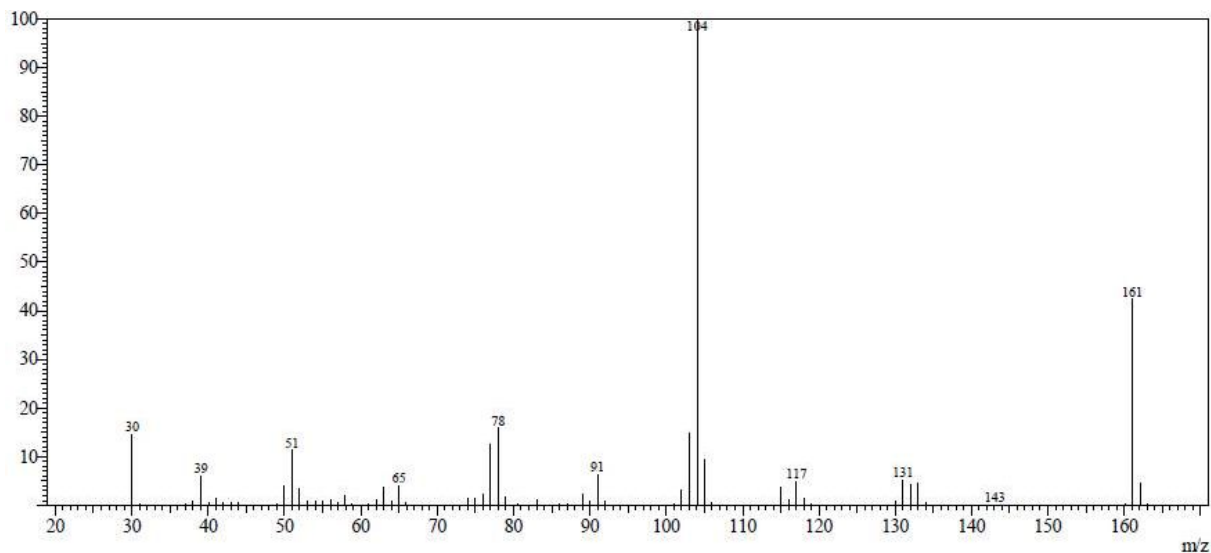
**Figura 33** – Deslocamentos químicos dos hidrogênios da  $\gamma$ -butirolactama.

Os dados obtidos a partir do espectro de RMN-<sup>13</sup>C também se mostraram de acordo com a estrutura esperada para a lactama **222** obtida, Figura 34.



**Figura34** – Espectro de RMN-<sup>13</sup>C da  $\beta$ -fenil- $\gamma$ -butirolactama (**222**).

Na região dos alifáticos, foi possível observar três sinais sendo o mais blindado a  $\delta$  37,9 referente ao carbono benzílico, a  $\delta$  40,2 proveniente do carbono  $\alpha$ -carbonílico e o mais desblindado com  $\delta$  49,5 relacionado com o carbono  $\alpha$ -nitrogênio. Quatro sinais entre  $\delta$  126,7 e  $\delta$  142,6, típicos de uma fenila, foram atribuídos aos carbonos aromáticos e a  $\delta$  177,8 ao carbono carbonílico.



**Figura 35** – Espectro de massas da  $\beta$ -fenil- $\gamma$ -butirolactama (**222**).

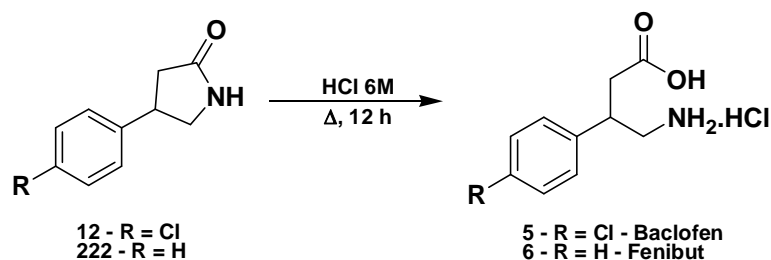
O espectro de massas da lactama **222**, Figura 35, apresenta o íon molecular a  $m/z$  161. O pico-base a  $m/z$  104 pode ser atribuído a um fragmento  $C_8H_8$ , típico de fenetilas substituídas.<sup>103</sup> Além disso, o espectro mostra a série dos picos aromáticos a  $m/z$  91, tropílio, 77, fenila e seus fragmentos a 65, 51 e 39. Por fim, o grupo  $CH_2NH_2$  a  $m/z$  30, freqüente no espectro de lactamas.<sup>103</sup>

A análise espectroscópica para o composto **12** apresentou os mesmos padrões em todas as técnicas descritas para produto **222**.

Os produtos obtidos foram submetidos à etapa seguinte sem a necessidade do procedimento de purificação.

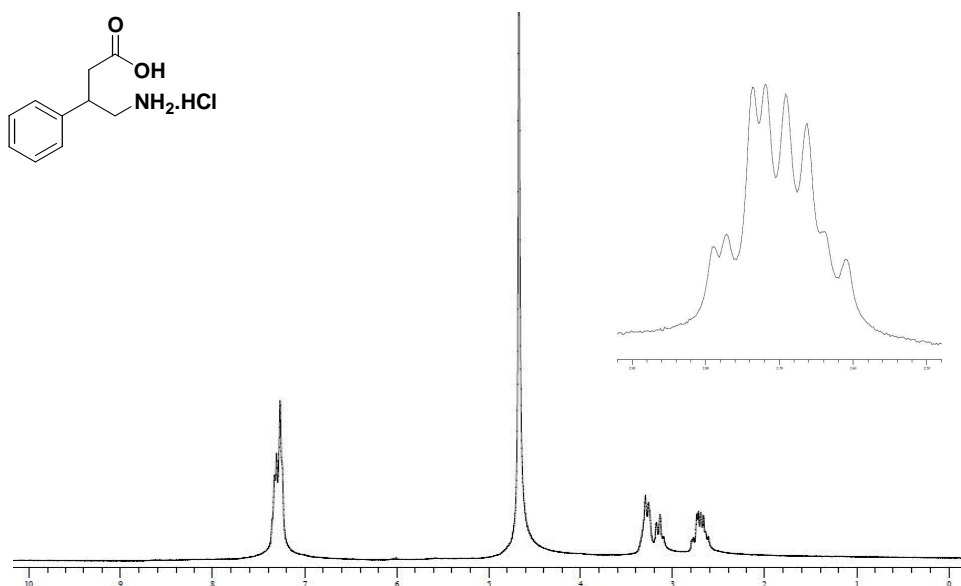
### 3.7.2. Obtenção de $\gamma$ -aminoácidos: abertura da $\gamma$ -lactamas.

A etapa final deste trabalho consistiu na abertura do anel lactâmico via hidrólise ácida, um procedimento muito conhecido e simples descrito na literatura, Esquema 69.<sup>27</sup>



**Esquema 69** – Obtenção do Baclofen (5) e do Fenibut (6) via hidrólise ácida.

No procedimento adotado, a  $\beta$ -lactama **222** foi submetida a refluxo em HCl 6 M por um tempo reacional de 12 h. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo obtido foi triturado em isopropanol. Não foi isolado o sólido descrito na literatura, mas, em seu lugar, um produto pastoso. O espectro de RMN-<sup>1</sup>H confirmou o resultado esperado, mas indicando a presença de impurezas. Um novo experimento foi realizado e, desta vez, a etapa que consistia em triturar o resíduo com o álcool foi descartada. Com esta adaptação no procedimento, foi possível o isolamento do aminoácido **6** com grau de pureza suficiente para eliminar qualquer procedimento de purificação, como indicado pelo espectro de RMN-<sup>1</sup>H, Figura 36. O método foi aplicado com o mesmo êxito na preparação do análogo **5**.

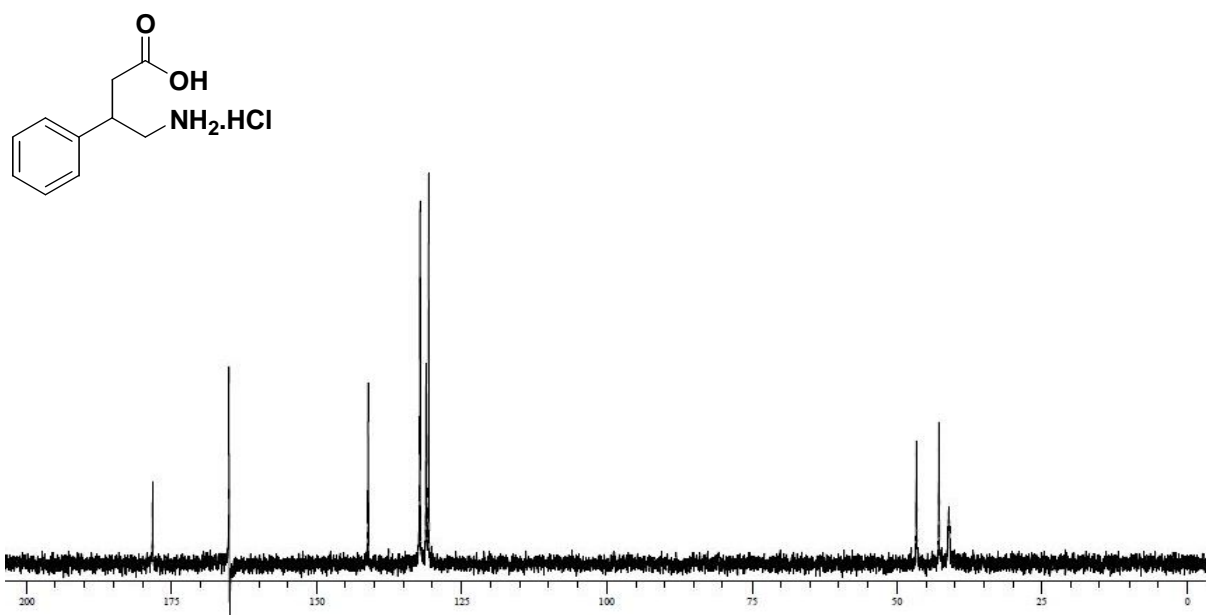


**Figura 36** – Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do Fenibut (6).

Todos os deslocamentos químicos e multiplicidades estão de acordo com os dados da literatura, sendo descritos da seguinte maneira: dois duplos-dupletos referentes aos hidrogênios  $\alpha$ -amino a  $\delta$  2,65 (1H,  $J=15,8; 8,8$  Hz) e 2,75 (1H,  $J=15,8; 5,3$  Hz). Embora estes sinais não apresentassem resolução total, foi suficiente para determinar as constantes de acoplamento para os dois duplos-dupletos. Todos os demais sinais apresentaram-se como multipletos sendo os com  $\delta$  entre 3,10 e 3,30 (3H) referentes aos hidrogênios benzílico e  $\alpha$ -carbonila e com  $\delta$  entre 7,26 e 7,36 (4H) provenientes dos aromáticos.

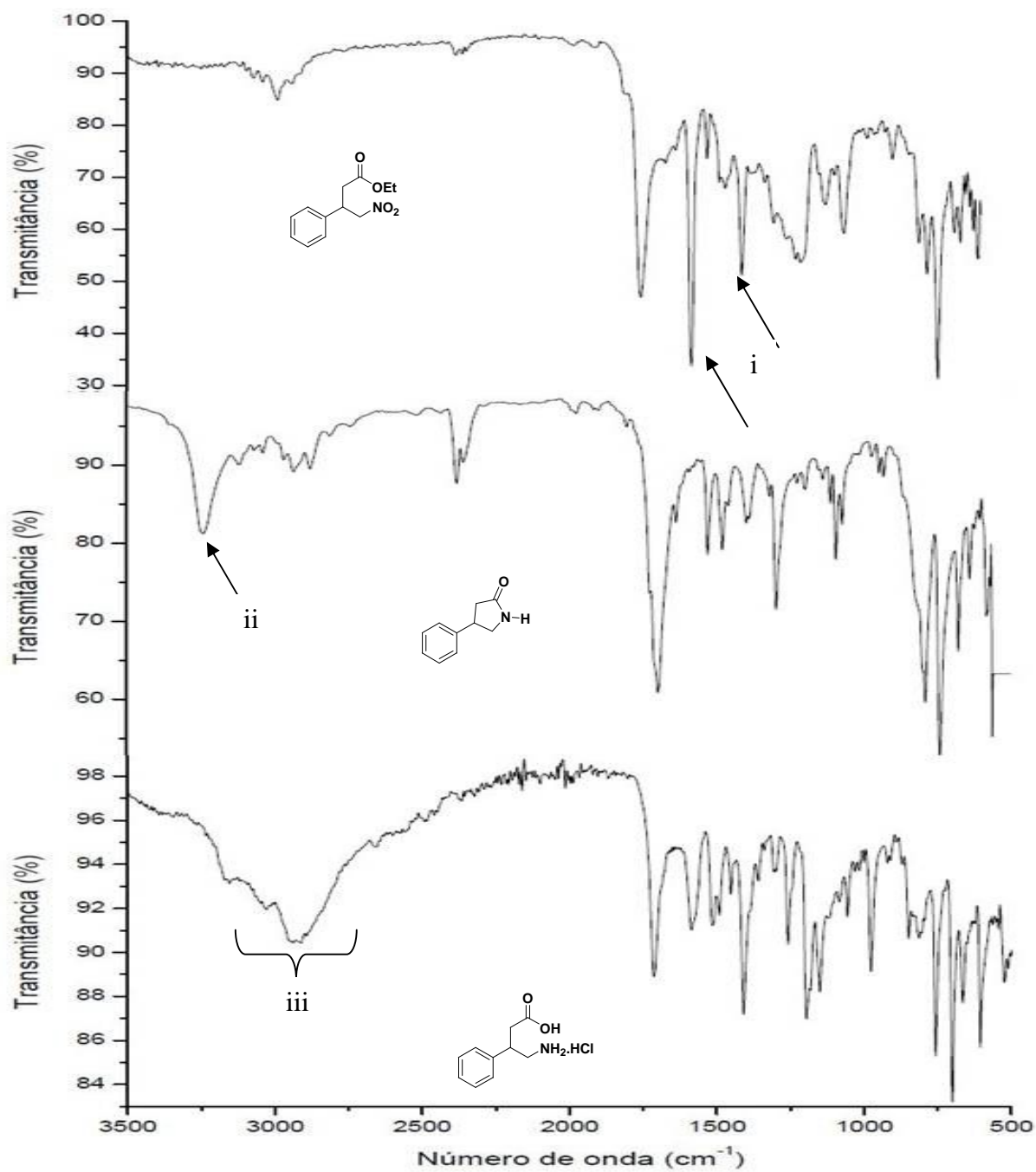


A estrutura do composto também foi confirmada pela análise do espectro de RMN-<sup>13</sup>C. Foram observados três sinais na região dos alifáticos tendo o carbono  $\alpha$ -amino  $\delta$  46,3, o benzílico, menos intenso, a  $\delta$  40,7 e o  $\alpha$ -carbonílico  $\delta$  42,4. A região dos aromáticos apresentou sinais a  $\delta$  130,3; 130,8; 131,8; 140,8, típicos de uma fenila. E por fim, um  $\delta$  a 177,9 característico da carbonila do ácido, Figura 37.



**Figura 37** – Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do Fenibut (6).

As transformações do aduto **160** em **222** levando posteriormente ao produto final são facilmente observadas por seus espectros no infravermelho, Figura 38. Na primeira transformação, nitidamente observa-se o desaparecimento das bandas provenientes dos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo nitro, 1550 e 1350 cm<sup>-1</sup> (i) respectivamente, e o surgimento de uma banda larga em 3240 cm<sup>-1</sup> característica de uma amina secundária. Na transformação final, o aparecimento de uma banda larga em uma faixa de aproximadamente 3250 a 2500 cm<sup>-1</sup> evidenciou que o  $\gamma$ -aminoácido **6** alvo foi obtido. As mesmas evidências espectroscópicas observadas para o fármaco Fenibut (**6**) também são válidas para as análises referentes ao Baclofen (**5**)



**Figura 38** – Espectros no infravermelho do Fenibut (**6**) (inferior) e seus precursores,  $\beta$ -fenil- $\gamma$ -butirolactama (**222**) (centro) e o 3-fenil-4-nitrobutoato de etila (**160**), superior.

## 4. Conclusões

- 4.1. Hidrotalcita foi eficiente na adição de Michael entre 1,3-dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres e dietilmalonatos à nitroestirenos possibilitando a preparação de 17 adutos com rendimentos entre 60 e 98%.
- 4.2. Reações com Ácido de Meldrum permitiram obter diretamente os  $\gamma$ -nitroésteres com dependência do álcool usado como solvente com rendimentos entre 68 e 96%.
- 4.3. Uma versão multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres **37** e **160** foi desenvolvida com rendimentos de 60 e 58% respectivamente apresentando como vantagens em relação ao procedimento em etapas um menor tempo operacional e custo total.
- 4.4. A síntese total do Baclofen (**5**) e do Fenibut (**6**) a partir das nitroolefinas apropriadas foi alcançada em apenas três etapas com rendimentos de 66% e 61% respectivamente.
- 4.5. Empregando a versão multicomponente para a preparação dos  $\gamma$ -nitroésteres **37** e **160** foi possível alcançar a síntese total do Baclofen (**5**) e do Fenibut (**6**) também em três etapas com rendimentos de 47% e 42%. Vale ressaltar que esta estratégia ainda encontra-se sob investigação havendo a possibilidade de otimização.
- 4.6. A síntese total do Baclofen (**5**) e do Fenibut (**6**) a partir dos aldeídos apropriados foi alcançada em quatro etapas com rendimentos de 50% e 53% respectivamente.
- 4.7. O melhor resultado descrito na literatura para síntese racêmica total do Baclofen (**5**) envolveu três etapas com rendimento de 67%<sup>28</sup>. A estratégia que mais se aproximou deste resultado consistiu de quatro etapas com rendimento de 42%<sup>34</sup>. Para o Fenibut (**6**) não existem dados para tal comparação.

## 5. Parte experimental

As nitroolefinas **35**, **110**, **189-195** foram preparadas de acordo com procedimentos descritos na literatura.<sup>101</sup> Os solventes e demais reagentes utilizados neste trabalho foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação, a exceção do hexano, previamente destilado. Todos os experimentos foram realizados ao ar.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN, respectivamente) foram obtidos em um espectrômetro Varian VNMRS, operando a 300 MHz e 75 MHz para as análises de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, utilizando-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são descritos tendo o sinal do tetrametilsilano ( $\delta = 0,0$ ) como referência para as análises de  $^1\text{H}$  e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado ( $\delta = 77,0$ ) para as análises de  $^{13}\text{C}$ . As multiplicidades dos sinais são descritas de maneira abreviada: s, singlete; d, duplete; t, tripleto; m, multiplete; dd, duplo-duplete e sl, sinal largo. As constantes de acoplamento ( $J$ ) são expressas em Hertz (Hz).

Os espectros no Infravermelho (IV) foram obtidos por ATR em um espectrômetro Varian 640-IR, com varredura na região entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$ , com números de onda ( $\bar{\nu}$ ) expressos em  $\text{cm}^{-1}$ .

As análises por espectrometria de massas foram realizadas em um cromatógrafo gasoso com detector seletivo de massas GC 2010 Shimadzu com coluna Rtx-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ ) e arraste de He nas seguintes condições: modo de injeção, *splitless*; temperatura do injetor, 250  $^\circ\text{C}$ ; temperatura inicial do forno, 150  $^\circ\text{C}$ ; taxa de aquecimento, 10  $^\circ\text{C min}^{-1}$ ; temperatura final, 250  $^\circ\text{C}$ ; tempo na temperatura final, 110 min; vazão do gás, 0,96  $\text{mL min}^{-1}$ ; ionização por impacto eletrônico (70 eV); temperatura da fonte de íons, 250  $^\circ\text{C}$ ; temperatura da interface, 250  $^\circ\text{C}$ ; modo de aquisição, scan (35 a 400 da).

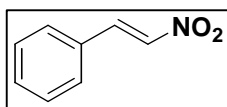
Os pontos de fusão foram medidos em um microscópio Olympus BX41 equipado com placa de aquecimento Mettler-Toledo FP82HT (controlador Mettler-Toledo FP90). As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel (200–60 mesh) como fase estacionária e misturas variáveis de hexano e acetato de etila como eluentes.

### 5.1 Procedimento geral para síntese das nitroolefinas **35**, **110**, **189-195**

A um balão de fundo redondo de 25 mL equipado com condensador de refluxo foram adicionados 4 mmol do aldeído apropriado, 0,225 mol de  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (12 mL) e 4 mmol de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (308 mg). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética a uma temperatura de 100  $^\circ\text{C}$  durante 6 h. A seguir, foi vertida em um erlenmeyer contendo 80 mL de água gelada sendo a mistura aquosa extraída com éter etílico (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ , secas sobre  $\text{MgSO}_4$

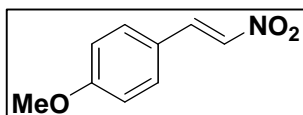
anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. A correspondente  $\beta$ -arilnitroolefina obtida foi purificada através de cromatografia em coluna de sílicagel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

#### 5.1.1. (*E*)-(2-nitroetenil)benzeno (110)



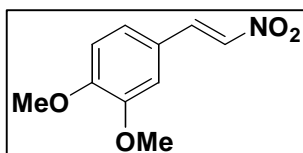
O composto foi obtido com rendimento de 86% como um sólido amarelo com p.f. 58-59 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 7,61-7,42 (m, 5H). IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3100; 3039; 1616; 1551; 1509; 1486; 1448; 1342; 1250; 969; 847  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 149( $\text{M}^+$ ,6%); 132(16); 103(26); 102(64); 91(56); 77(100); 66(25); 51(67).

#### 5.1.2. (*E*)-1-metóxi-4-(2-nitroetenil)benzeno (189)



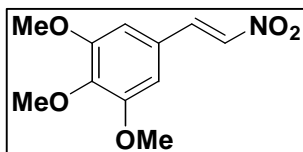
O composto foi obtido com rendimento de 84% como um sólido amarelo com p.f. 85-86 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,98 (d, 1H,  $J=14,1$  Hz); 7,55-7,49 (m, 3H); 6,97-6,95 (m, 2H); 3,87 (s, 3H). IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3113; 2932; 1621; 1599; 1566; 1485; 1423; 1324; 1309; 1239; 1173; 1026; 960; 832; 802; 777  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 179( $\text{M}^+$ ,53%); 162(6); 133(16); 132(100); 121(20); 89(40); 77(35); 63(27); 51(14).

#### 5.1.3. (*E*)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetenil)benzeno (190)



O composto foi obtido com rendimento de 87% como um sólido amarelo com p.f. 142-144 °C,  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,97 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 7,54 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 7,20-7,17 (m, 1H); 7,02-7,01 (m, 1H); 6,92 (d, 1H,  $J=8,8$  Hz); 3,95 (s, 3H); 3,93 (s, 3H). IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3128; 2994; 1628; 1590; 1488; 1336; 1256; 1228; 1160; 1132; 972; 864  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 209( $\text{M}^+$ ,100%); 192(1); 178(10); 163(16); 162(96); 147(36); 133(20); 119(37); 105(19); 91(57); 77(55); 63(29); 51(52).

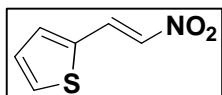
#### 5.1.4. (*E*)-1,2,3-trimetóxi-5-(2-nitroetenil)benzeno (191)



O composto foi obtido com rendimento de 92% como um sólido amarelo com p.f. 118-121 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,94 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 7,54 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 6,77 (s, 2H); 3,92 (s, 3H);

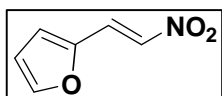
3,91 (s, 6H). IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3119; 2931; 2852; 1635; 1582; 1491; 1449; 1414; 1311; 1268; 1246; 1223; 1116; 968; 832  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  239( $M^+$ ,100%); 192(34); 177(43); 163(15); 149(33); 92(21); 77(27); 63(23); 51(14).

#### 5.1.5. (E)-2-(2-nitroetenil)tiofeno (193)



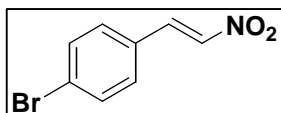
O composto foi obtido com rendimento de 73% como um sólido marrom esverdeado com p.f. 78-79 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,16 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 7,57 (d, 1H,  $J=4,7$  Hz); 7,46-7,50 (m, 2H); 7,15 (t, 1H,  $J=4,1$  Hz). IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3089; 1613; 1522; 1477; 1319; 950; 820; 724  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  155( $M^+$ ,75%); 138(3); 112(82); 108(66); 97(23); 84(83); 69(46); 65(100); 45(61); 39(77).

#### 5.1.6. (E)-2-(2-nitroetenil)furano (192)



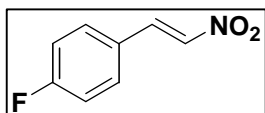
O composto foi obtido com rendimento de 77% como um sólido marrom esverdeado com p.f. 74-75 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 7,60-7,59 (m, 1H); 7,53 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 6,91 (d, 1H,  $J=3,5$  Hz); 6,60-6,58 (m, 1H). IV  $\nu$  (ATR): 3104; 2923; 1718; 1628; 1560; 1485; 1319; 1274; 942; 814; 761  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  139( $M^+$ ,61%); 122(6); 96(27); 92(18); 83(51); 65(47); 55(34); 39(100).

#### 5.1.7. (E)-1-bromo-4-(2-nitroetenil)benzeno (194)



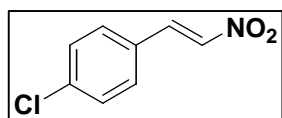
O composto foi obtido com rendimento de 67% como um sólido alaranjado com p.f. 151-153 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (d, 1H,  $J=14,1$  Hz); 7,61-7,56 (m, 3H); 7,42 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz). IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3096; 1628; 1582; 1554; 1519; 1485; 1333; 1073; 1007; 1260; 960; 810; 741  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  228( $M^+ + 2$ , 20%); 226( $M^+$ , 20); 182(25); 180(25); 148(26); 118(47); 102(100); 90(18); 75(42); 65(18); 51(29).

#### 5.1.8. (E)-1-flúor-4-(2-nitroetenil)benzeno (195)



O composto foi obtido com rendimento de 65% como um sólido laranja com p.f. 98-99 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,99 (d, 1H,  $J=14,1$  Hz); 7,60-7,52 (m, 3H); 7,19-7,13 (m, 2H). IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3099; 1639; 1585; 1494; 1326; 1228; 1159; 953; 816; 786  $\text{cm}^{-1}$ . 167( $M^+$ , 47%); 150(13); 137(6); 120(95); 109(54); 101(100); 95(29); 75(63).

### 5.1.9. (E)-1- cloro-4-(2-nitroetenil)benzeno (35)

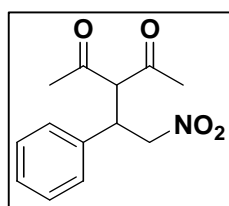


O composto foi obtido com rendimento de 75% como um sólido amarelo esverdeado com p.f. 112-113 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,96 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 7,58 (d, 1H,  $J=13,5$  Hz); 7,50 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz); 7,43 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz). IV  $v_{\text{máx}}$  (ATR): 3104; 1631; 1589; 1558; 1512; 1488; 1401; 1331; 1254; 1075; 970; 810; 740  $\text{cm}^{-1}$ . 183( $\text{M}^+$ , 43%); 166(4); 148(36); 136(85); 125(52); 101(100); 89(27); 75(86); 63(20); 51(42).

## 5.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrodicarbonílicos , 186, 187, 196-204.

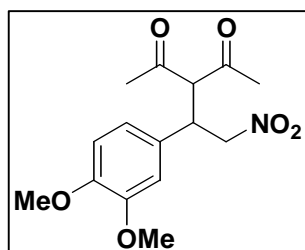
A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 1,0 mmol do composto 1,3-dicarbonílico e 1,1 mmol da  $\beta$ -arilnitroolefina, os quais foram dissolvidos em etanol ou em uma mistura de etanol e acetonitrila (1:2). Após a solubilização dos reagentes, uma quantidade de 0,05 g de hidrotalcita foi adicionada. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada utilizando uma mistura de AcOEt/Hexano como eluente e  $\text{I}_2$  como revelador. A reação foi encerrada após o consumo total do composto 1,3-dicarbonílico. O catalisador foi separado da mistura reacional através de filtração em Celite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Nos casos em que foi necessária a purificação dos adutos obtidos utilizou-se cromatografia em coluna de sílicagel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

### 5.2.1. 3-(2-nitro-1-feniletil)-2,4-pentanodiona (186)



O composto foi obtido com rendimento de 95% como um sólido amarelo pálido com p.f. 110-112 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37-7,27 (m, 3H); 7,20-7,17 (m, 2H); 4,65-4,62 (m, 2H); 4,40-4,21 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,94 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,7; 201,0; 136,0; 129,3; 128,5; 127,9; 78,1; 70,7; 42,8; 30,4; 29,5. IV  $v_{\text{máx}}$  (ATR): 3008; 2961; 2915; 2853; 1730; 1700; 1541; 1494; 1457; 1438; 1409; 1357; 1261; 1135; 1091; 1025; 955; 859; 704  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 203 (0,75 %); 159 (27); 43 (100).

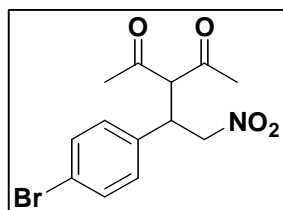
### 5.2.2. 3-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (196)



O composto foi obtido com rendimento de 75% como um sólido alaranjado com p.f. 168-170 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,75-6,59 (m, 3H); 4,55-4,52 (m, 2H); 4,29 (d, 1H,  $J=10,6$  Hz); 4,16-4,02

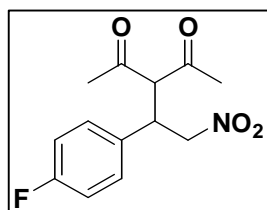
(m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 1,89 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,8; 201,1; 149,3; 149,0; 128,2; 120,0; 111,5; 111,1; 78,4; 70,8; 56,0; 55,8; 42,5; 30,4; 29,5. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3031; 2969; 2915; 2853; 1724; 1685; 1586; 1543; 1517; 1463; 1421; 1360; 1291; 1260; 1141; 1019; 958; 859; 813; 763  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 309 ( $\text{M}^+$ ; 8%); 219 (43); 164 (29); 43 (100).

### 5.2.3. 3-[1-(4-bromofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (197)



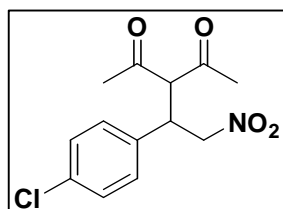
O composto foi obtido com rendimento de 91% como um sólido amarelo pálido com p.f. 137-139 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48-7,45 (m, 2H); 7,09-7,06 (m, 2H); 4,62-4,59 (m, 2H); 4,35-4,18 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,98 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,3; 200,5; 135,1; 132,5; 129,6; 122,6; 77,8; 70,4; 42,2; 30,4; 29,7. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3023; 2969; 2915; 2846; 1731; 1685; 1545; 1486; 1442; 1409; 1355; 1270; 1169; 1132; 1074; 1007; 953; 815; 767; 706; 646  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 281 (0,37 %); 239 (12); 43 (100).

### 5.2.4. 3-[1-(4-fluorfenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (198)



O composto foi obtido com rendimento de 88% como um sólido amarelo pálido com p.f. 104-106 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21-7,17 (m, 2H); 7,07-7,01 (m, 2H); 4,62 (d, 2H,  $J=6,4$  Hz); 4,37-4,22 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,98 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,4; 200,7; 162,5 (d,  $J=248,6$  Hz); 131,8 (d,  $J=3,3$  Hz); 129,7 (d,  $J=7,7$  Hz); 116,3 (d,  $J=22,1$  Hz); 78,1; 70,7; 42,0; 30,4; 29,6. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3015; 2969; 2923; 2853; 1731; 1692; 1602; 1546; 1508; 1441; 1418; 1354; 1272; 1227; 1163; 1137; 1096; 953; 829; 736  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 221 (0,39 %); 179 (14); 177 (18); 43 (100).

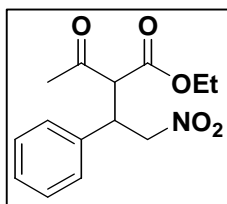
### 5.2.5. 3-[1-(4-clorofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (199)



O composto foi obtido com rendimento de 90% como um sólido amarelo pálido com p.f. 125-127 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33-7,30 (m, 2H); 7,15-7,12 (m, 2H); 4,62-4,60 (m, 2H); 4,36-4,19 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,98 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,3; 200,5; 134,5; 129,5; 129,3; 77,9; 70,5; 42,1; 30,4; 29,6. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3023; 2961; 2915; 1739; 1692; 1596; 1538; 1484; 1415; 1361; 1260; 1141; 1094; 1011; 953; 845; 820; 743; 722  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 283 237 (0,43 %); 194 (15); 192 (13); 43 (100).

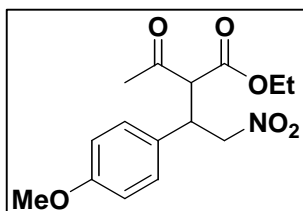


### 5.2.6. 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (187)



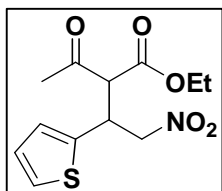
O composto foi obtido com rendimento de 91% como um sólido amarelo pálido com p.f. 74-75 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35-7,19 (m, 5H); 4,89-4,70 (m, 2H); 4,28-4,17 (m, 1,87 H); 4,12 (d, 0,58 H,  $J=10,0$  Hz); 4,03 (d, 0,42 H,  $J=10,0$  Hz); 3,96 (q, 1,13 H,  $J=7,0$  Hz); 2,30 (s, 1,76 H); 2,05 (s, 1,24 H); 1,28 (t, 1,24 H,  $J=7,0$  Hz); 1,00 (t, 1,76 H  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,2; 200,4; 167,5; 166,9; 136,4; 136,3; 128,9; 128,4; 128,3; 128,0; 127,9; 77,9; 77,8; 62,2; 62,0; 61,6; 42,5; 42,3; 30,3; 30,1; 14,0; 13,7. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2985; 2923; 1735; 1710; 1558; 1456; 1427; 1384; 1367; 1273; 1238; 1178; 1144; 1092; 1024; 949; 852; 763; 701; 626  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 233 (0,63%); 189 (19); 145 (23); 104 (11); 43 (100).

### 5.2.7. 2-acetil-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (200)



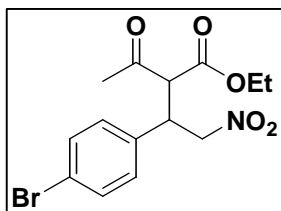
O composto foi obtido com rendimento de 85% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,12 (d, 2,00H,  $J=8,8$  Hz); 6,83 (d, 2,00H,  $J=8,8$  Hz); 4,86-4,65 (m, 2H); 4,23 (q, 1,00H,  $J=7,0$  Hz); 4,17-4,12 (m, 1H); 4,07 (d, 0,50H,  $J=10,0$  Hz); 4,01-3,94 (m, 1,50H); 3,76 (s, 3H); 2,29 (s, 1,50H); 2,05 (s, 1,50H); 1,28 (t, 1,50,  $J=7,3$  Hz); 1,03 (t, 1,50H,  $J=7,3$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,2; 200,4; 167,5; 166,9; 159,4; 159,3; 129,1; 129,0; 128,2; 128,0; 114,4; 114,2; 78,2; 78,1; 62,2; 62,1; 61,9; 61,7; 55,1; 41,9; 41,6; 30,2; 30,0; 14,0; 13,7. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2969; 2923; 2830; 1742; 1712; 1612; 1552; 1506; 1466; 1436; 1373; 1360; 1254; 1181; 1029; 833; 733; 643  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 219 (33%); 189 (35); 175 (45); 134 (41); 43 (100).

### 5.2.8. 2-acetil-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (201)



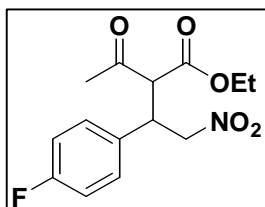
O composto foi obtido com rendimento de 95% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23-7,18 (m, 1H); 6,94-6,91 (m, 2H); 4,86-4,80 (m, 2H); 4,59-4,48 (m, 1H); 4,24 (q, 1,03H,  $J=7,0$  Hz); 4,17 (d, 0,49 H,  $J=8,8$  Hz); 4,12-4,05 (m, 1,48H); 2,31 (s, 1,58 H); 2,17 (s, 1,42 H); 1,28 (t, 1,42,  $J=7,0$  Hz); 1,13 (t, 1,58 H,  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,0; 200,1; 167,2; 166,6; 138,8; 138,7; 127,1; 127,0; 126,8; 126,5; 125,5; 125,3; 78,2; 78,1; 62,4; 62,3; 62,1; 38,0; 37,7; 30,2; ; 29,6; 14,0; 13,7. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2923; 2838; 1740; 1720; 1553; 1460; 1376; 1260; 1144; 1096; 909; 845; 800; 713  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 238 (2%); 195 (25); 151 (44); 110 (20); 43 (100).

### 5.2.9. 2-acetil-3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (202)



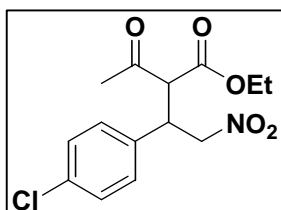
O composto foi obtido com rendimento de 70% como um óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (d, 2H,  $J=8,3$  Hz); 7,10 (d, 2H,  $J=8,3$  Hz); 4,88-4,67 (m, 2H); 4,27-3,96 (m, 4H); 2,30 (s, 1,65H); 2,09 (s, 1,35H); 1,28 (t, 1,35H,  $J=7,3$  Hz); 1,05 (t, 1,65H,  $J=7,3$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200,7; 199,9; 167,2; 166,5; 135,5; 135,4; 132,2; 132,0; 129,6; 129,5; 122,3; 122,2; 77,5; 77,3; 62,3; 62,1; 61,6; 61,4; 41,8; 41,6; 30,2; 30,0; 13,9; 13,6. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2985; 2907; 1739; 1716; 1552; 1487; 1368; 1246; 1177; 1142; 1008; 821; 717; 650  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 240 (0,5%); 238 (0,7); 43 (100)

### 5.2.10. 2-acetil-3-(4-fluorfenil)-4-nitrobutanoato de etila (203)



O composto foi obtido com rendimento de 70% como um óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23-7,18 (m, 2H); 7,04-6,98 (m, 2H); 4,89-4,66 (m, 2H); 4,28-4,17 (m, 2H); 4,08 (d, 0,55H,  $J=10$  Hz); 4,01-3,94 (m, 1,45H); 2,30 (s, 1,69H); 2,08 (s, 1,31H); 1,28 (t, 1,31H,  $J=7,0$  Hz); 1,03 (t, 1,69H,  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201,1; 200,4; 167,6; 167,0; 162,6 (d,  $J=248,6$ ); 132,5 (d,  $J=3,3$  Hz); 130 (t aparente,  $J=7,7$  Hz); 116,4 (d,  $J=21,0$  Hz); 116,1 (d,  $J=22,1$  Hz); 78,1; 78,0; 62,5; 62,3; 62,2; 61,9; 42,0; 41,8; 30,5; 30,2; 14,2; 14,0. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2993; 2915; 1739; 1715; 1608; 1555; 1510; 1430; 1368; 1167; 1100; 1020; 836; 739; 711; 625  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 251 (0,4%); 207 (20); 163 (20); 122 (14); 43 (100).

### 5.2.11. 2-acetil-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (204)



O composto foi obtido com rendimento de 85% como um óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz); 7,16 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz); 4,88-4,67 (m, 2H); 4,27-4,16 (m, 2H); 4,08 (d, 0,55H,  $J=10$  Hz); 4,00-3,96 (m, 1,45H); 2,31 (s, 1,69H); 2,09 (s, 1,31H); 1,29 (t, 1,31H,  $J=7,0$  Hz); 1,05 (t, 1,69H,  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,7; 199,9; 167,2; 166,6; 135,0; 134,2; 134,1; 129,4; 129,3; 129,2; 129,0; 77,6; 62,3; 62,1; 61,7; 61,5; 41,8; 41,6; 30,2; 30,0; 14,0; 13,7. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2993; 2923; 1734; 1717; 1551; 1486; 1432; 1412; 1374; 1245; 1178; 1093; 1011; 821; 716; 665  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 267 (0,6%); 223 (16); 179 (11); 138 (8); 43 (100).

### 5.3. Procedimento geral para a síntese dos compostos $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrocarbonílicos 111, 205-209 e $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrobutanoatos 37, 125, 160, 211-217.

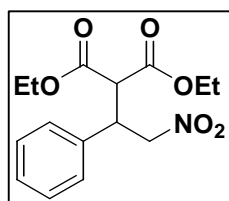
A um balão de fundo redondo de 25 mL contendo 3 mL de etanol foram adicionados 1,0 mmol do composto 1,3-dicarbonílico, 1,1 mmol da  $\beta$ -arilnitroolefina e 0,05 g de hidrotalcita, e a reação foi submetida a condições de refluxo com o término estipulado em 24 h. O catalisador foi separado da mistura reacional através de filtração em Celite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Nos casos em que foi necessária a purificação dos adutos obtidos utilizou-se cromatografia em coluna de sílicagel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

Todos os produtos a partir das reações com o ácido de Meldrum (**28**) dispensaram qualquer procedimento de purificação.

#### 5.3.1. Procedimento geral para a versão multicomponente na síntese dos compostos $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrobutanoatos 37 e 160.

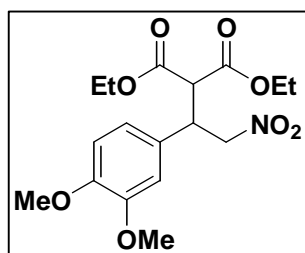
A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 1,0 mmol de aldeído, 1,0 mmol de ácido de Meldrum, 17 mmol de  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (1,2 mL), 17 mmol de EtOH (1,0 mL) e 0,05 g de hidrotalcita, e a reação foi submetida a condições de refluxo com o término estipulado em 24 h. O catalisador foi separado da mistura reacional através de filtração em Celite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os adutos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílicagel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

#### 5.3.2. 2-carboetoxi-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (111)



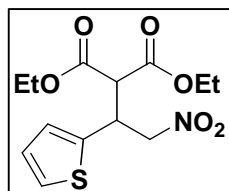
O composto foi obtido com rendimento de 80% como um sólido alaranjado com p.f. 62-64 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,22 (m, 5H); 4,93 (dd, 1H  $J=12,9$  e 5,3 Hz); 4,85 (dd, 1H  $J=12,9$  e 8,8 Hz); 4,27-4,18 (m, 3H); 4,00 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz); 3,82 (d, 1H  $J=9,4$  Hz,); 1,25 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz); 1,03 (t, 3H  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,3; 166,7; 136,1; 128,8; 128,2; 127,9; 77,5; 62,0; 61,7; 54,8; 42,9; 13,8; 13,6. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2993, 2900; 1724; 1545; 1494; 1434; 1366; 1287; 1230; 1196; 1094; 1034; 1016; 860; 766; 705  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 263 (18%); 218 (13); 189 (100); 104 (45).

### 5.3.3. 2-carboetóxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (205)



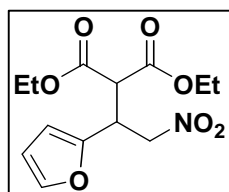
O composto foi obtido com rendimento de 66% como um sólido alaranjado com p.f. 85-87 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,72-6,67 (m, 3H); 4,86-4,73 (m, 2H); 4,23-4,01 (m, 3H); 3,96 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz); 3,79 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,75 (d, 1H  $J=9,4$  Hz,); 1,20 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz); 1,02 (t, 3H  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,4; 166,8; 149,0; 148,8; 128,5; 120,0; 111,3; 111,2; 77,8; 62,0; 61,8; 55,8; 55,7; 55,0; 42,6; 13,9; 13,8. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2993; 2938; 1726; 1591; 1551; 1520; 1469; 1439; 1378; 1297; 1264; 1237; 1166; 1142; 1095; 1078; 1020; 872; 804; 767; 642  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 369 ( $\text{M}^+$ ; 31%); 322 (41); 249 (100); 164 (90).

### 5.3.4. 2-carboetoxi-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (206)



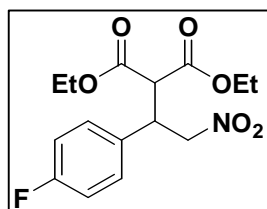
O composto foi obtido com rendimento de 60% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,16 (d, 1H,  $J=4,7$  Hz); 6,89-6,84 (m, 2H); 4,91-4,76 (m, 2H); 4,52-4,45 (m, 1H); 4,20-4,01 (m, 4H); 3,87 (d, 1H  $J=8,2$  Hz,); 1,27 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz,); 1,16 (t, 3H  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,2; 166,7; 138,5; 127,0; 126,8; 125,6; 78,1; 62,2; 62,1; 55,6; 38,4; 14,0; 13,8. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2923; 2838; 1726; 1557; 1466; 1436; 1372; 1259; 1180; 1150; 1093; 1025; 852; 796; 701; 600  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  269(11); 268(21); 195(100); 177(27); 167(53); 151(32); 110(50); 97(10); 79(7); 65(8).

### 5.3.5. 2-carboetoxi-3-furil-4-nitrobutanoato de etila (207)



O composto foi obtido com rendimento de 72% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28-7,27 (m, 1H); 6,23-6,15 (m, 2H); 4,89-4,79 (m, 2H); 4,31 (m, 1H); 4,19-4,04 (m, 4H); 3,90 (d, 1H  $J=7,6$  Hz); 1,26 (t, 3H  $J=7,0$  Hz); 1,20 (t, 3H  $J=7,3$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,0; 166,8; 149,5; 142,6; 110,4; 108,4; 75,4; 62,1; 52,9; 36,7; 13,9; 13,8. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2923; 2846; 1735; 1553; 1459; 1376; 1256; 1016; 860; 794; 740; 600  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  253(9); 252(17); 207(8); 193(9); 179(100); 151(70); 94(51); 77(15); 65(14); 55(8).

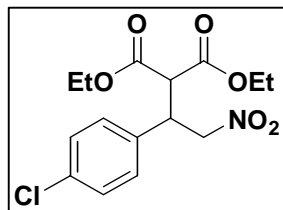
### 5.3.6. 2-carboetoxi-3-(4-fluorfenil) -4-nitrobutanoato de etila (208)



O composto foi obtido com rendimento de 60% como um óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27-7,20 (m, 2H); 7,05-6,97 (m, 2H); 4,92 (dd, 1H  $J=12,9$  e 4,7 Hz); 4,82 (dd, 1H  $J=12,9$  e 9,4 Hz);

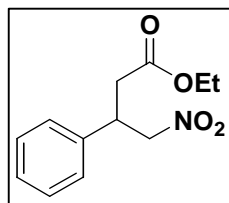
4,28-4,18 (m, 3H); 4,02 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz); 3,78 (d, 1H  $J=9,4$  Hz,); 1,27 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz,); 1,07 (t, 3H  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,2; 166,6; 162,4 (d,  $J=247,5$  Hz); 131,9 (d,  $J=3,3$  Hz); 129,7 (d,  $J=7,7$  Hz); 115,9 (d,  $J=22,1$  Hz); 77,6; 62,2; 61,9; 54,9; 42,2; 13,9; 13,7. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2923; 2846; 1727; 1606; 1554; 1508; 1463; 1437; 1373; 1229; 1150; 1098; 1018; 842; 747  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  327 ( $\text{M}^+$ ; 0,1%); 281 (16); 207 (100); 122 (57).

### 5.3.7. 2-carboetoxi-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (209)



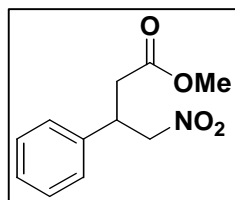
O composto foi obtido com rendimento de 80% como um óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32-7,29 (m, 2H); 7,21-7,18 (m, 2H); 4,94 (dd, 1H  $J=12,9$  e 4,7 Hz); 4,83 (dd, 1H  $J=12,9$  e 9,4 Hz); 4,28-4,18 (m, 3H); 4,03 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz); 3,78 (d, 1H  $J=9,4$  Hz,); 1,27 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz,); 1,08 (t, 3H  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,2; 166,6; 134,7; 134,3; 129,4; 129,1; 77,4; 62,3; 62,0; 54,7; 42,3; 13,9; 13,8. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2977; 2923; 1729; 1552; 1487; 1371; 1256; 1176; 1090; 1010; 826; 700; 650  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 343 ( $\text{M}^+$ ; 0,3%); 297 (15); 223 (100); 138 (40).

### 5.3.8. 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (160)



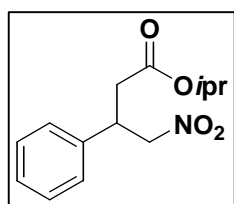
O composto foi obtido com rendimento de 85% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,36-7,21 (m, 5H); 4,73 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,0 Hz); 4,63 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,6 Hz); 4,07 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz); 4,02-3,93 (m, 1H); 2,75 (d, 2H,  $J=7,6$  Hz,); 1,16 (t, 3H  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,5; 138,2; 128,9; 127,9; 127,3; 79,4; 60,8; 40,1; 37,7; 13,9. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3031; 2985; 1723; 1547; 1453; 1430; 1376; 1224; 1168; 852; 767; 734; 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 190 (51%); 145 (31); 118 (100); 117 (89); 104 (44).

### 5.3.9. 3-fenil-4-nitrobutanoato de metila (125)



O composto foi obtido com rendimento de 82% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30-7,14 (m, 5H); 4,67 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,0 Hz); 4,56 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,6 Hz); 3,91 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 2,44 (d, 2H,  $J=7,0$  Hz,).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,0; 138,2; 129,0; 128,0; 127,3; 79,3; 51,8; 40,2; 37,5. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2923; 2846; 1731; 1545; 1430; 1375; 1260; 1159; 1089; 1004; 870; 764; 702  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 223 ( $\text{M}^+$ ; 0,1%); 192 (6); 177 (12); 176 (74); 145 (24); 135 (39); 118 (94); 117 (100); 104 (45).

### 5.3.10. 3-fenil-4-nitrobutanoato de isopropila (211)

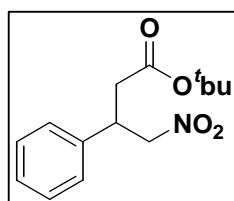


O composto foi obtido com rendimento de 75% como um óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,36-7,21 (m, 5H); 4,97-4,87 (m, 1H); 4,72 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,0 Hz); 4,63 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,6 Hz); 4,02-3,92 (m, 1H); 2,73 (d, 2H,  $J=7,6$ ); 1,14 (d, 3H,  $J=6,4$  Hz); 1,12 (d, 3H,  $J=6,4$  Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,0; 138,2; 128,9; 128,0; 127,3; 79,5; 68,5; 68,3; 40,3; 38,0; 21,6. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3031; 2985; 2923; 1731; 1545; 1461; 1432; 1378; 1270; 1197; 1104; 963; 898; 825; 760; 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 251 ( $\text{M}^+$ ; 0,1%); 204 (20); 192 (17); 162 (87); 104 (51); 103 (22); 43 (100).

### 5.3.11. 3-fenil-4-nitrobutanoato de terc-butila (212)

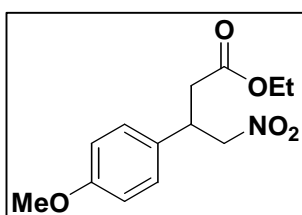


O composto foi obtido com rendimento de 58% como um óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,36-7,21 (m, 5H); 4,70 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,0 Hz); 4,60 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,6 Hz); 3,98-3,82 (m, 1H); 2,67 (dd, 2H,  $J=7,6$  e 2,9 Hz); 1,33 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,7; 138,3;

128,9; 127,9; 127,4; 81,3; 79,6; 40,5; 38,8; 27,9. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3066; 2923; 1703; 1537; 1455; 1435; 1364; 1271; 1242; 1149; 842; 767; 724; 692  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 218 (1%); 192 (12); 162 (53); 117 (23); 104 (24); 57 (100).

### 5.3.12. 3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (213)

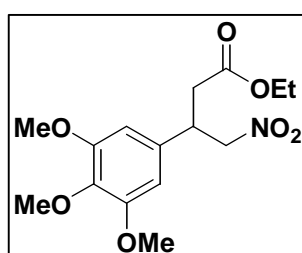


O composto foi obtido com rendimento de 89% como um óleo

marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,16-7,12 (m, 2H); 6,86-6,83 (m, 2H); 4,69 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,0 Hz); 4,58 (dd, 1H,  $J=12,3$  e 7,6 Hz); 4,07 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz); 3,98-3,88 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,72 (d, 2H,  $J=7,6$  Hz); 1,17 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  170,7; 131,2; 130,2; 128,4; 114,4; 79,7; 60,9; 55,2; 39,5; 37,9; 14,1. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2969; 2833; 1718; 1597; 1545; 1500; 1470; 1432; 1364; 1251; 1176; 1018; 829; 694  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  267 ( $\text{M}^+$ , 5%); 220(62); 175(17); 148(100); 134(63); 91(36); 77(16); 65(12).

### 5.3.13. 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (214)

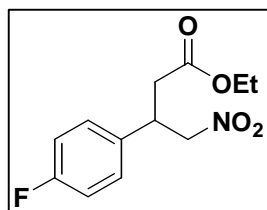


O composto foi obtido com rendimento de 95% como um sólido

alaranjado com p.f. 91-93 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,43 (s, 2H); 4,79-4,61 (m, 3H); 4,11 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz); 3,85 (s, 6H); 3,82 (s, 3H); 2,75 (d, 2H,  $J=7,6$ ); 1,20 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75

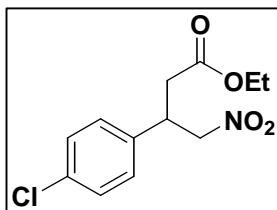
MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,5; 153,4; 137,5; 133,9; 104,3; 104,2; 79,3; 60,9; 60,6; 56,1; 56,0; 40,4; 37,7; 14,0. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2946; 2830; 1724; 1591; 1545; 1462; 1421; 1396; 1353; 1319; 1270; 1251; 1217; 1176; 1129; 995; 905; 841; 773; 731 cm<sup>-1</sup>. *m/z*: 327 (M<sup>+</sup>; 47%); 280 (100); 265 (37); 235 (40); 194 (26); 193 (22);

#### 5.3.14. 3-(4-fluorfenil)-4-nitro butanoato de etila (215)



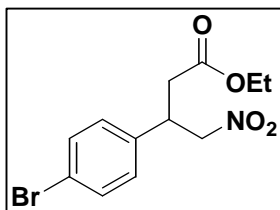
O composto foi obtido com rendimento de 96% como um óleo marrom. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,24-7,19 (m, 2H); 7,05-6,99 (m, 2H); 4,72 (dd, 1H, *J*=12,3 e 7,0 Hz); 4,61 (dd, 1H, *J*=12,3 e 8,2 Hz); 4,08 (q, 2H, *J*=7,0 Hz); 4,03-3,93 (m, 1H); 2,77 (dd, 1H, *J*=15,8 e 7,0 Hz); 2,70 (dd, 1H, *J*=15,8 e 7,6 Hz); 1,17 (t, 3H, *J*=7,0 Hz). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,4; 162,2 (d, *J*=246,6 Hz); 133,9 (d, *J*=4,4 Hz); 129,0 (d, *J*=7,7 Hz); 115,9 (d, *J*=22,1 Hz); 79,3; 60,9; 39,5; 37,7; 14,0. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2985; 2931; 1725; 1599; 1552; 1508; 1429; 1370; 1228; 1161; 1098; 1019; 830; 781; 768; 720; 702 cm<sup>-1</sup>. *m/z*: 255 (M<sup>+</sup>; 0,1%); 208 (70); 163 (28); 136 (100); 122 (66).

#### 5.3.15. 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (37)



O composto foi obtido com rendimento de 85% como um óleo marrom. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,30 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 7,18 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 4,72 (dd, 1H, *J*=12,9 e 7,0 Hz); 4,60 (dd, 1H, *J*=12,9 e 8,2 Hz); 4,07 (q, 2H, *J*=7,0 Hz); 4,01-3,91 (m, 1H); 2,76 (dd, 1H, *J*=16,4 e 7,0 Hz); 2,70 (dd, 1H, *J*=16,4 e 7,6 Hz); 1,17 (t, 3H, *J*=7,0 Hz). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,3; 136,7; 133,8; 129,2; 128,7; 79,1; 60,9; 39,5; 37,5; 14,0. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2923; 2915; 1724; 1538; 1484; 1368; 1182; 1097; 1012; 826; 734; 717 cm<sup>-1</sup>. *m/z*: 226(25%); 224(56); 179(21); 152(100); 138(44); 115(47); 103(30); 91(10); 77(18); 58(9).

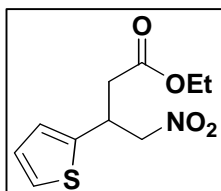
#### 5.3.16. 3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (216)



O composto foi obtido com rendimento de 88% como um óleo marrom. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,46 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 7,12 (d, 2H, *J*=8,2 Hz); 4,72 (dd, 1H, *J*=12,3 e 6,5 Hz); 4,61 (dd, 1H, *J*=12,3 e 8,2 Hz); 4,08 (q, 2H, *J*=7,0 Hz); 4,00-3,91 (m, 1H); 2,76 (dd, 1H, *J*=15,8 e 7,0 Hz); 2,70 (dd, 1H, *J*=15,8 e 7,6 Hz); 1,18 (t, 3H, *J*=7,0 Hz). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,3; 137,3; 132,2; 129,1; 122,0; 79,1; 61,0; 39,7; 37,5;

14,0. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 2984; 1726; 1545; 1485; 1357; 1161; 1070; 1010; 829; 726; 715  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$  316( $M^+$ , 0,3%); 270(57); 268(53); 225(16); 223(14); 198(56); 196(63); 116(100); 91(18); 77(34); 51(13).

### 5.3.17. 3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (217)

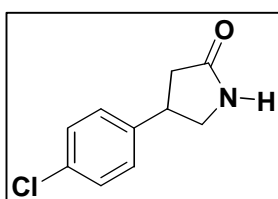


O composto foi obtido com rendimento de 85% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,22-7,20 (m, 1H); 6,95-6,93 (m, 2H); 4,76 (dd, 1H,  $J=12,9$  e 6,5 Hz); 4,65 (dd, 1H,  $J=12,9$  e 7,6 Hz); 4,35-4,25 (m, 1H); 4,12 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz); 2,81 (d, 2H,  $J=7,0$  Hz); 1,21 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,3; 141,0; 127,1; 125,5; 124,9; 79,6; 61,1; 38,5; 35,6; 14,0. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3108; 2985; 1708; 1545; 1432; 1382; 1203; 1176; 1024; 853; 701  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 243 ( $M^+$ ; 0,1%); 196 (66); 151 (15); 124 (100); 110 (47).

## 5.4. Procedimento geral para síntese dos compostos 4-arylpirrolidin-2-onas 12 e 222.

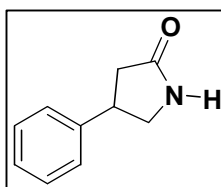
A um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 1,0 mmol de  $\gamma$ -nitroéster e 1 mmol de  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,2377 g) os quais foram dissolvidos em 5 mL de etanol. A mistura reacional foi mantida sob agitação até atingir 0 °C e então foram adicionados 10 mmol (0,3783 g) de  $\text{NaBH}_4$  e após 2h a reação foi encerrada com a adição de 20 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A solução foi diluída e extraída com  $\text{CHCl}_3$  (3 x 20 mL), seca sob  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada em Celite e concentrada sob vácuo.

### 5.4.1. 4-(4-clorofenil)-pirrolidin-2-ona (12)



O composto foi obtido com rendimento de 87% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32 (d, 2H,  $J=7,0$  Hz); 7,19 (d, 2H,  $J=7,0$  Hz); 6,52 (s, 1H); 3,82-3,62 (m, 2H); 3,39 (t, 1H,  $J=7,6$  Hz); 2,74 (dd, 1H,  $J=16,9$  e 8,8 Hz); 2,45 (dd, 1H,  $J=16,9$  e 8,8 Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177,8; 140,8; 133,2; 129,3; 128,4; 49,7; 39,9; 29,9. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3194; 2923; 2840; 1673; 1485; 1259; 1089; 1006; 824; 718; 666  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 195( $M^+$ , 26%); 140(32); 138(10); 103(31); 89(6); 77(20); 63(7); 51(15); 39(8).

### 5.4.2. 4-fenilpirrolidin-2-ona (222)



O composto foi obtido com rendimento de 82% como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37-7,25 (m, 5H); 6,9 (s, 1H); 3,82-3,64 (m,

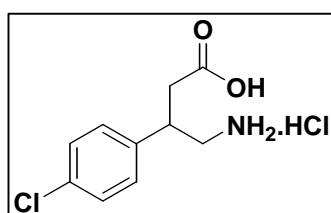


2H); 3,43 (dd, 1H,  $J=9,4$  e  $7,0$  Hz); 2,74 (dd, 1H,  $J=16,9$  e  $8,8$  Hz); 2,51 (dd, 1H,  $J=16,9$  e  $8,8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177,8; 142,6; 128,8; 127,0; 126,7; 49,5; 40,2; 37,9. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3240; 2923; 2861; 1669; 1496; 1442; 1356; 1255; 1051; 742; 688; 627  $\text{cm}^{-1}$ .  $m/z$ : 161 ( $\text{M}^+$ , 42%); 143 (1); 117 (5); 104 (100).

## 5.5. Procedimento Geral para a Síntese do ( $\pm$ )-Baclofen (5) e do ( $\pm$ )-Fenibut (6).

Uma mistura de 0,4 mmol da  $\beta$ -lactama obtida em 10 mL de HCl 6M foi refluxada por 12h. Após a evaporação do solvente sob vácuo o respectivo  $\gamma$ -aminoácido foi obtido.

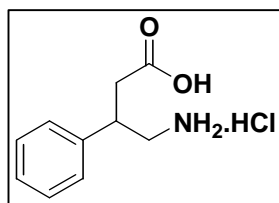
### 5.5.1. ( $\pm$ )-Baclofen (5)



O composto foi obtido com rendimento de 89% como um sólido alaranjado com p.f. 198-200 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,43 (d, 2H,  $J=8,8$  Hz); 7,33 (d, 2H,  $J=8,8$  Hz); 3,48-3,20 (m, 3H); 2,86 (dd, 1H,  $J=16,4$  e  $5,9$  Hz); 2,73 (dd, 1H,  $J=16,4$  e  $8,8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  175,5; 137,1; 133,5; 129,6; 129,4; 43,8;

39,6; 38,4. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3279-2505 (largo); 1711; 1590; 1560; 1493; 1410; 1395; 1245; 1194; 1139; 970; 813; 760; 706  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.5.2. ( $\pm$ )-Fenibut (6)



O composto foi obtido com rendimento de 88% como um sólido alaranjado com p.f. 188-190 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,36-7,26 (m, 4H); 3,30-3,10 (m, 3H); 2,75 (dd, 1H,  $J=15,8$  e  $5,3$  Hz); 2,65 (dd, 1H,  $J=15,8$  e  $8,8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  177,9; 140,8; 131,8; 130,8; 130,3; 46,3; 42,4; 40,7. IV  $\nu_{\text{máx}}$  (ATR): 3317-2567 (largo); 1711;

1590; 1515; 1485; 1402; 1259; 1199; 1146; 972; 860; 761; 701  $\text{cm}^{-1}$ .

## REFERÊNCIAS

1. Kato, K.; Zhang, M-R.; Suzuki, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *19*, 6222.
2. Enna, S. J.; *Molecular Interventions* **2001**, *1*, 209.
3. Li, K.; Xu, E.; *Neurosci Bull.* **2008**, *24*, 195.
4. Marc, S.; Abram, S. E.; Zuniga, R. E.; *Regional Anesthesia and Pain Medicine* **2004**, *29*, 269.
5. Misgeld, U.; Bijak, M.; Jarolimek, W.; *Progress in Neurobiology* **1995**, *46*, 423.
6. Petroff, O. A. C.; *Neuroscientist* **2002**, *8*, 562.
7. Schousboe, A.; Waagepetersen, H. S.; *Prog. Brain Res.* **2007**, *160*, 9.
8. Ji, L.; Ma, Y.; Li, J.; Zhang, L.; Zhang, L.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6166.
9. Felluga, F.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Venneri, D. V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 945.
10. Receveur, J-M.; Bryans, J. S.; Field, M. J.; Singh, L.; Horwell, D. C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2329
11. Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340.
12. Kato, K.; Zhang, M-R.; Suzuki, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6222.
13. Maltsev, O. V.; Kucherenko, A. S.; Beletskaya, I. P.; Tartakovsky, V. A.; Zlotin, S. G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2927.
14. Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340.
15. Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307.
16. Cundy, C. K.; Branch, R.; Chernov-Rogan, T.; Dias, T.; Estrada, T.; Hold, K.; Koller, K.; Liu, X.; Mann, A.; Panuwat, M.; Raillard, S. P.; Upadhyay, S.; Wu, Q. Q.; Xiang, J-N.; Yan, H.; Zerangue, N.; Zhou, C. X.; Barret, R. W.; Gallop, M. A.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *311*, 315.
17. Dambrova, M.; Zvejniece, L.; Liepinsh, E.; Cirule, H.; Zharkova, O.; Veinberg, G.; Kalvinsh, I.; *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *583*, 128.
18. Abdel-Hafez, A. A.; Abdel-Wahab, B. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7983.
19. Lapin, I.; *CNS Drug Reviews*, **2001**, *7*, 471.
20. Dan, B.; Motta, F.; Vles, J. S. H.; Vloeberghs, M.; Becher, J. G.; Eunson, P.; Gautheron, V.; Lütjen, s.; Mall, V.; Pascual-Pascual, S. I.; Pauwels, P.; Roste, G. K.; *Europ. J. of Paed. Neur.* **2010**, *14*, 19.

21. Heinrichs, S. C.; Leite-Morris, K. A.; Carey, R. J.; Kaplan, G. B.; *Behavioural Brain Research* **2010**, *207*, 353.
22. Addolorato, G.; Leggio, L.; L.; Agabio, R.; Colombo, G.; Gasbarrini, G.; *Int. J Clin. Pract.* **2006**, *60*, 1003.
23. Colombo, G.; Serra, S.; Brunetti, G.; Atzori, G.; Pani, M.; Vacca, G.; Addolorato, G.; Froestl, W.; Carai, M. A. M.; Gessa, G. L.; *Alcohol & Alcoholism* **2002**, *37*, 499.
24. Bowery, N. G.; Hill, D. R.; Hudson, A. L.; Doble, A.; Middlemiss, D. H.; Shaw, J.; Turnbull, M. *Nature*
25. Ibuka, T.; Schoenfelder, A.; Bildstein, P.; Mann, A.; *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1777.
26. Coelho, F.; Azevedo, M. B. M.; Boschiero, R.; Resende, P.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2455
27. Chang, M-Y.; Sun, P-P.; Chen, S-T.; Chang, N-C.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5271.
28. Carpes, M. J. S.; Correia, C. R.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741.
29. Chang, M-Y.; Pai, C-L.; Kung, Y-H.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 855.
30. Fu, G. C.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426.
31. Yoon-Miller, S. J. P.; Opalka, S. M.; Pelkey, E. T.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 827.
32. Li, W-R.; Lin, S. T.; Hsu, N-M.; Chem, M-S.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4702
33. dos Santos, A. A.; Clososki, G. C.; Simonelli, F.; de Oliveira, A. R. M.; Marques, F. de A.; Zarbin, P. H. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 673.
34. Tehrania, M. H. H.; Farnia, M.; Nazer, M. S.; *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* **2003**, *1*.
35. Varala, R.; Adapa, S. R.; *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3743.
36. Corey, E. J.; Zhang, F-Y.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257.
37. Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2660.
38. Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
39. Baldoli, C.; Maiorana, S.; Licandro, E.; Perdicchia, D.; Vandoni, B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2007.
40. Oba, M.; Saegusa, T.; Nishiyama, N.; Nishiyama, K.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 128.
41. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; *Em Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> ed. Wiley: Hoboken, 2007.
42. Chang, M.-Y.; Sun, P.-P.; Chen, S.-T.; Chang, N.-C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5271.
43. Chang, M.-Y.; Chen, C.-Y.; Tasi, M.-R.; Tseng, T.-W.; Chang, N.-C. *Synthesis* **2004**, 840.

44. Licandro, E.; Maiorana, S.; Baldoli, C.; Capella, L.; Perdicchia, D *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 975.
45. Chênevert, R.; Desjardins, M.; *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2312.
46. Felluga, F.; Gombac, V.; Pitacco, G.; Valentin, E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1341.
47. Nemoto, T.; Jin, L.; Nakamura, H.; Hamada, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6577.
48. Nemoto T.; *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1213.
49. Belda, O.; Lundgren, S.; Moberg, C.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2275.
50. Resende, P.; Almdeida, W. P.; Coelho, F.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2113.
51. Thakur, V. V.; Nikalje, M. D.; Sudalai, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 581.
52. Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11583.
53. Leonard, K. J.; Simon, A. B.; *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1262.
54. Hynes, P. S.; Stupple, P. A.; Dixon, D. J.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389.
55. Griswold, D. E.; Webb, E. F.; White, J. R.; Marshall, P. J.; *Inflammation* **1993**, *17*, 333.
56. Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; de Oca, A. C. B. M; dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050.
57. Baldwin, D. S.; Anderson, I. M.; Nutt, D. J.; Bandelow, B.; Bond, A.; Davidson, J. R. T.; den Boer, J. A.; Fineberg, N. A.; Knapp, M.; Scott, J.; Wittchen, H-U.; *Journal of Psychopharmacology* **2005**, *19*, 567.
58. Dadwal, M.; Mohan, R.; Panda, D.; Mobnic, S. M.; Namboothiri, N. N.; *Chem. Commun.*, **2006**, 338.
59. Mandal, T.; Zhao, C-G.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5803.
60. Mattos, M. C.; Marzorati, L.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 710.
61. Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713.
62. . Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S.Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435.
63. L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wanga, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2660–2664.
64. H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307–5309.
65. Y. Wang, P. Li, X. Liang, T. Y. Zhang, J. Ye, *Chem. Commun.* **2008**, 1232–1234.
66. Floch, L.; Kubán, J.; Gogová, A.; Zálupsky, P.; Jakubik, T.; Prónayová, N.; *Molecules* **1996**, *1*, 175.
67. Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2039.

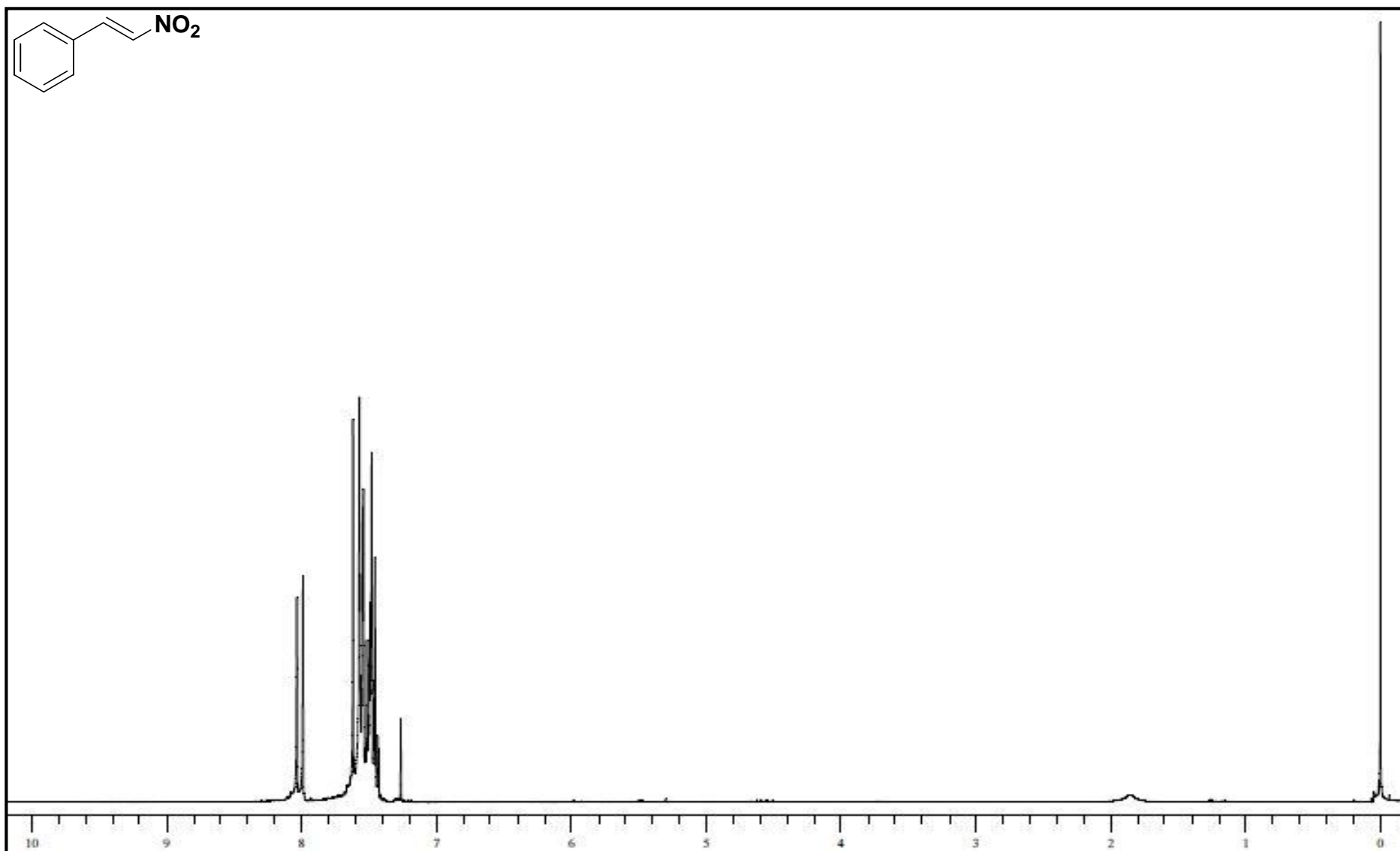
68. Baschieri, A.; Bernardi, L.; Ricci, A.; Suresh, S.; Adamo, M. F. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9342
69. Díaz-Coutiño, F. D.; Escalante, J.; *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53*, 93.
70. Escalante, J.; Díaz-Coutiño, F. D.; *Molecules* **2009**, *14*, 1595.
71. Allu, S.; Selvakumar, S.; Sing, V.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 446.
72. Menicagli, R.; Samaritani, S.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1425.
73. Meisterhans, C.; Linden, A.; Hesse, M.; *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 644.
74. Jiang, X.; Zhang, Y.; Liu, X.; Zhang, G.; Lai, L.; Wu, L.; Zhang, J.; Wang, R.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562.
75. Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R.; *Chem.-- Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
76. Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097.
77. Yan, L. J.; Liu, Q. Z.; Wang, X. L.; *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 310.
78. Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Reddy, C. R. V.; Rao, K. K.; Figueras, F.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *146*, 279.
79. Forano, C.; Hibino, T.; Leroux, F., Gueho-Taviot, C. Em *Handbook of Clay Science*; Bergaya, F; Theng, B. K. G.; Lagaly, G., eds.; Elsevier: Amesterdan, 2006.
80. Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U.; *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
81. Rodrigues, J. C.; Costa, T. M. H.; Gallas, M. R.; Moro, C. C.; *Phys. Chem. Miner.* **2009**, *36*, 439.
82. Wei, J. H. M.; Kang, B. L. Y.; Evans, D. G.; Duan, X. Em *Structure and Bonding*; Evans, D. G.; Duan, X.; eds.; Springer: Berlin, 2006.
83. Di Cosimo, J. I.; Díez, V. K.; Xu, M.; Iglesia, E.; Apesteguía, C. R.; *J. Catal.* **1998**, *178*, 499.
84. Ebitani, K.; Motokura, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Kaneda, K.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5440.
85. Kannan, S.; *Catal. Surv. Asia* **2006**, *10*, 117.
86. Ruiz, J. R.; Jiménez-Sanchidrián, C.; Llamas, R.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11697.
87. Mei, F.; Li, E. C. G.; Zhang, A.; *React.Kinet.Catal.Lett.* **2008**, *93*, 101.

88. Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Reddy, C. V.; Aranganathan, S.; Santhi, P. L.; Figueras, F.; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2000**, *159*, 411.
89. Macala, G.; S.; Robertson, A. W.; Johnson, C. L.; Day, Z. B.; Lewis, R. S.; White, M. G.; Iretskii, A. V.; Ford, P. C.; *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 205.
90. Barakos, N.; Pasiyas, S.; Papayannakos, N.; *Bioresour. Technol.* **2008**, *99*, 5037.
91. Gao, L.; Teng, G.; Lv, J.; Xiao, G.; *Energy Fuels* **2010**, *24*, 646.
92. Zhang, F.; Xiang, X.; Li, F.; *Catal. Surv. Asia* **2008**, *12*, 253.
93. Sharma, S. K.; Parikh, P. A.; Jasra, R. V.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *278*, 135.
94. Angelescu, E.; Pavel, O. D.; Bîrjega, R.; Zavoianu, R.; Costentin, G.; Che, M.; *Appl. Catal., A* **2006**, *308*, 13.
95. Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Primo, J.; *J. Catal.* **1995**, *151*, 60.
96. Vijaikumar, S.; Pitchumani, K.; *Indian Journal of Chemistry* **2010**, *49*, 469.
97. Corma, A.; García, H.; Primo, A.; *J. Catal.* **2006**, *241*, 123.
98. Kshirsagar, S. W.; Patil, N. R.; Samant, S. D.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2924.
99. Borwell, F. G.; *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
100. *Handbook of Chemistry and Physics*, editado por Lide, D. R., 74 ed; CRC Press: Boca Raton, 1993.
101. Ford, P. W.; Narbut, M. R.; Belli, J.; Davidson, B. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5955.
102. Júnior, W. R. D.; *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*; Wiley: Hoboken, 2009.
103. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; *Structure Determination of Organic Compounds – Tables of Spectral Data*, 3<sup>a</sup> ed.; Springer: Heidelberg, 2000.
104. Fillion, E.; Fishlock, D.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4653.
105. Chen, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Hu, W.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1579.
106. Paraskar, A. S.; Sudalai, A.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4907.
107. Spiess, S.; Berthold, C.; Weihofen, R.; Helmchen, G.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2357.
108. Lebedev, A.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 673.

109. Bartoli, G.; Di Antonio, G.; Giuli, S.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Paoletti, M. *Synthesis* **2008**, 320.
110. Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 6576.
111. Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem.* **2008**, *47*, 4016.
112. Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J. L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5173.
113. Bandini, M.; Garelli, A.; Rovinetti, M.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Chirality* **2005**, *17*, 522.

## **ANEXO – COLEÇÃO DE ESPECTROS**





**Figura 39** - Espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  do composto *(E)*-(2-nitroetenil)benzeno (**110**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

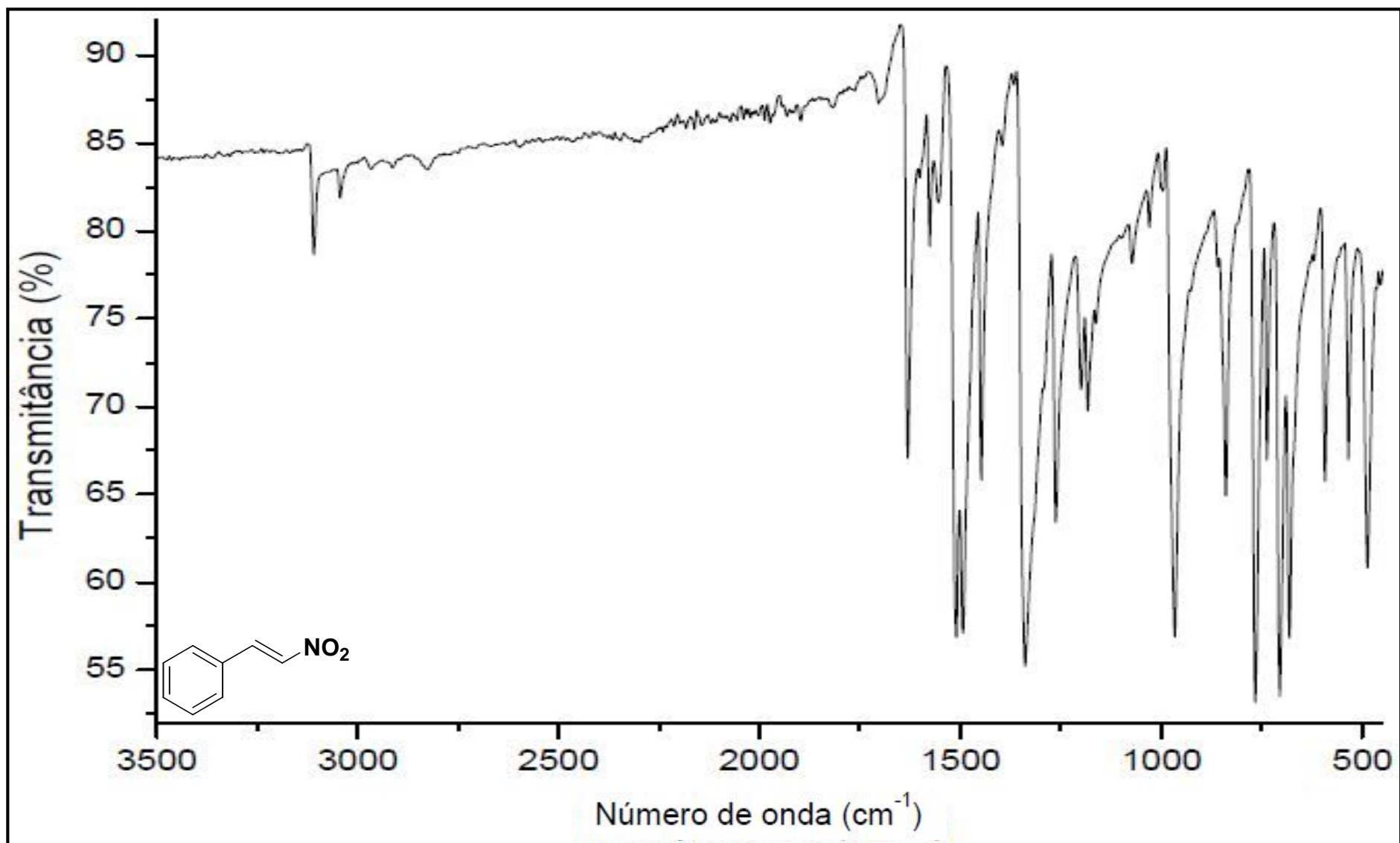


Figura 40 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-(2-nitroetenil)benzeno (110), (Varian 640-IR, ATR).

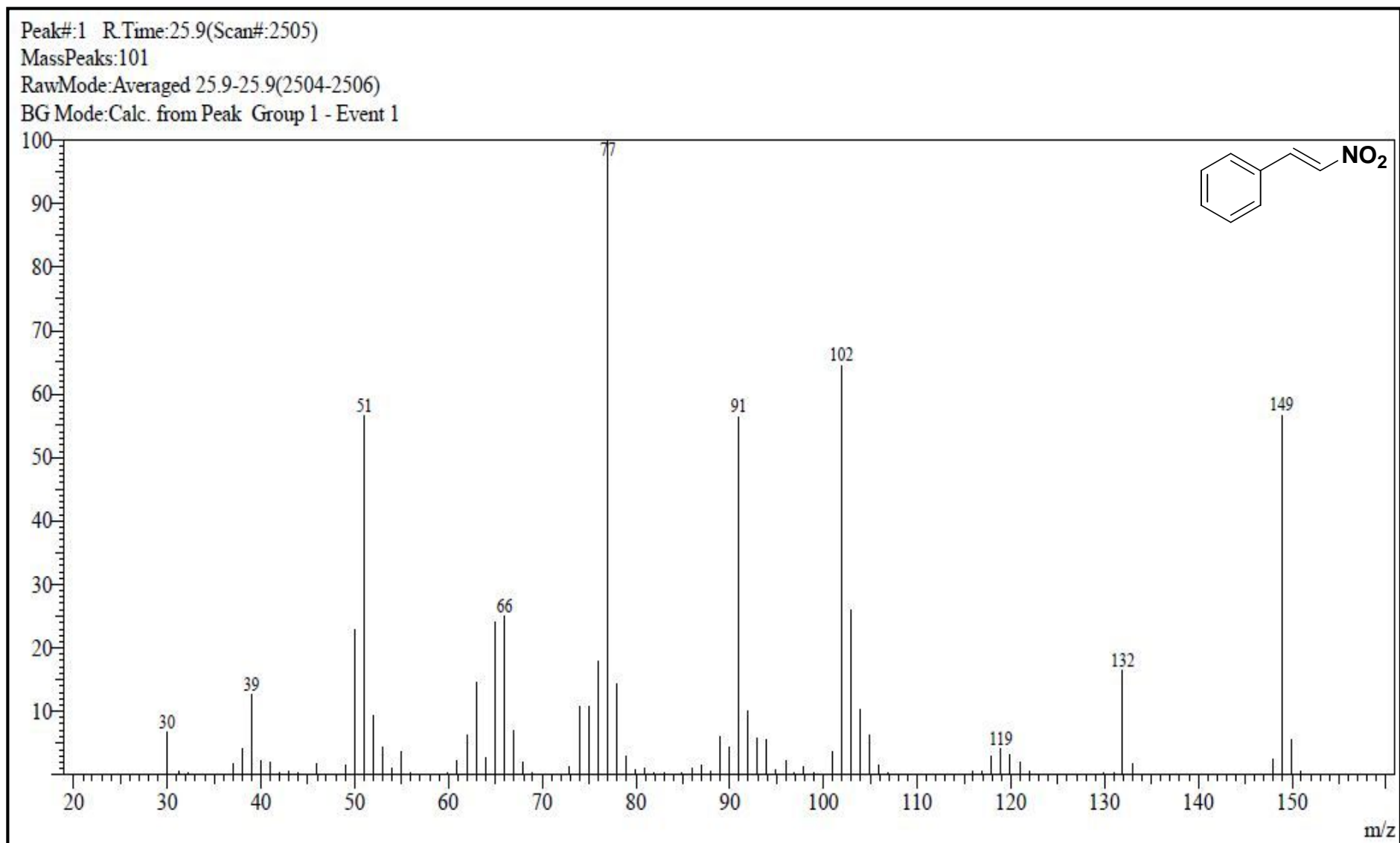


Figura 41 – Espectro de massas do composto (*E*)-(2-nitroetenil)benzeno (110), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

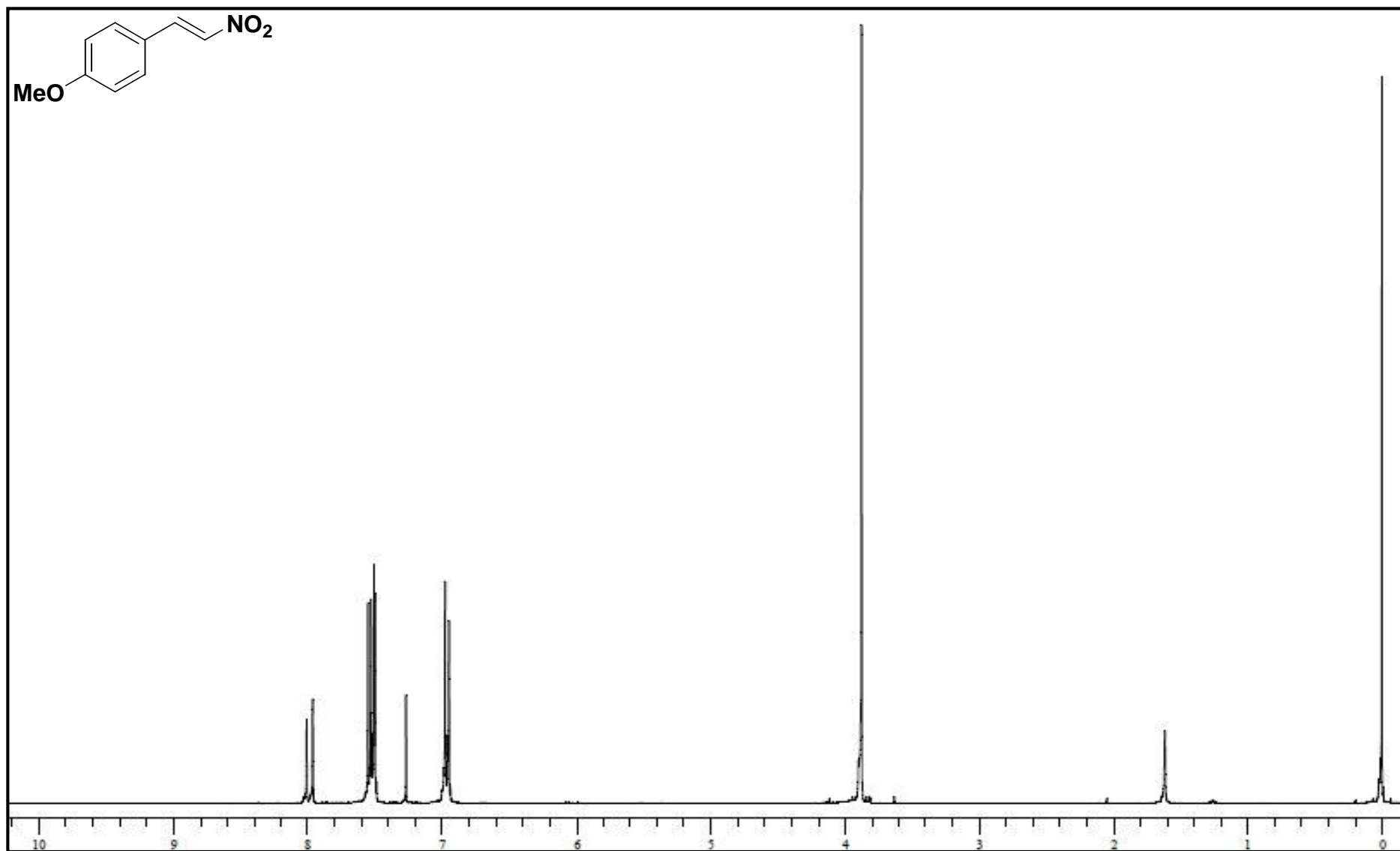


Figura 42 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto (*E*)-1-metóxi-4-(2-nitroetenil)benzeno (**189**)em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

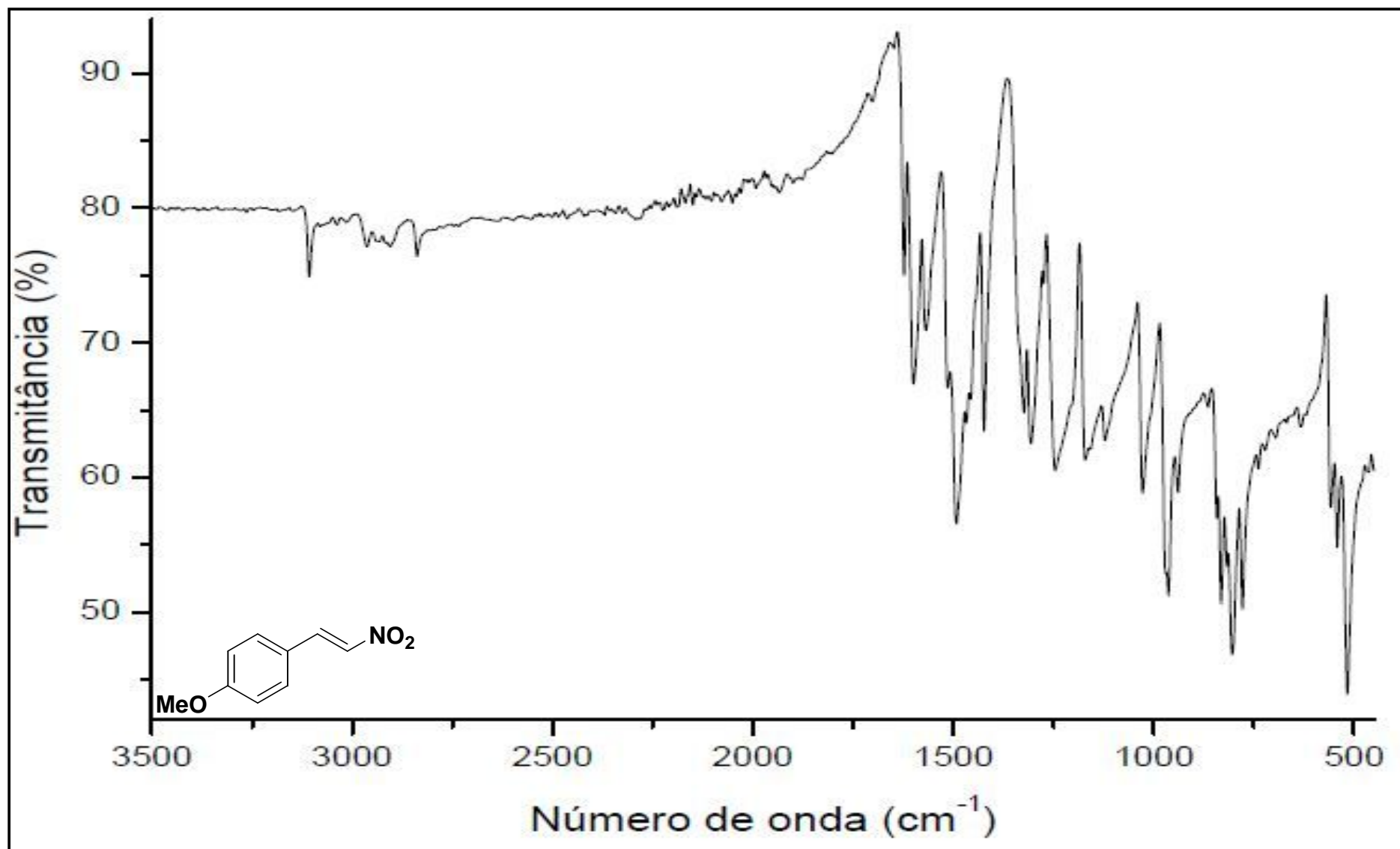


Figura 43 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-1-metóxi-4-(2-nitroetenil)benzeno (**189**), (Varian 640-IR, ATR).

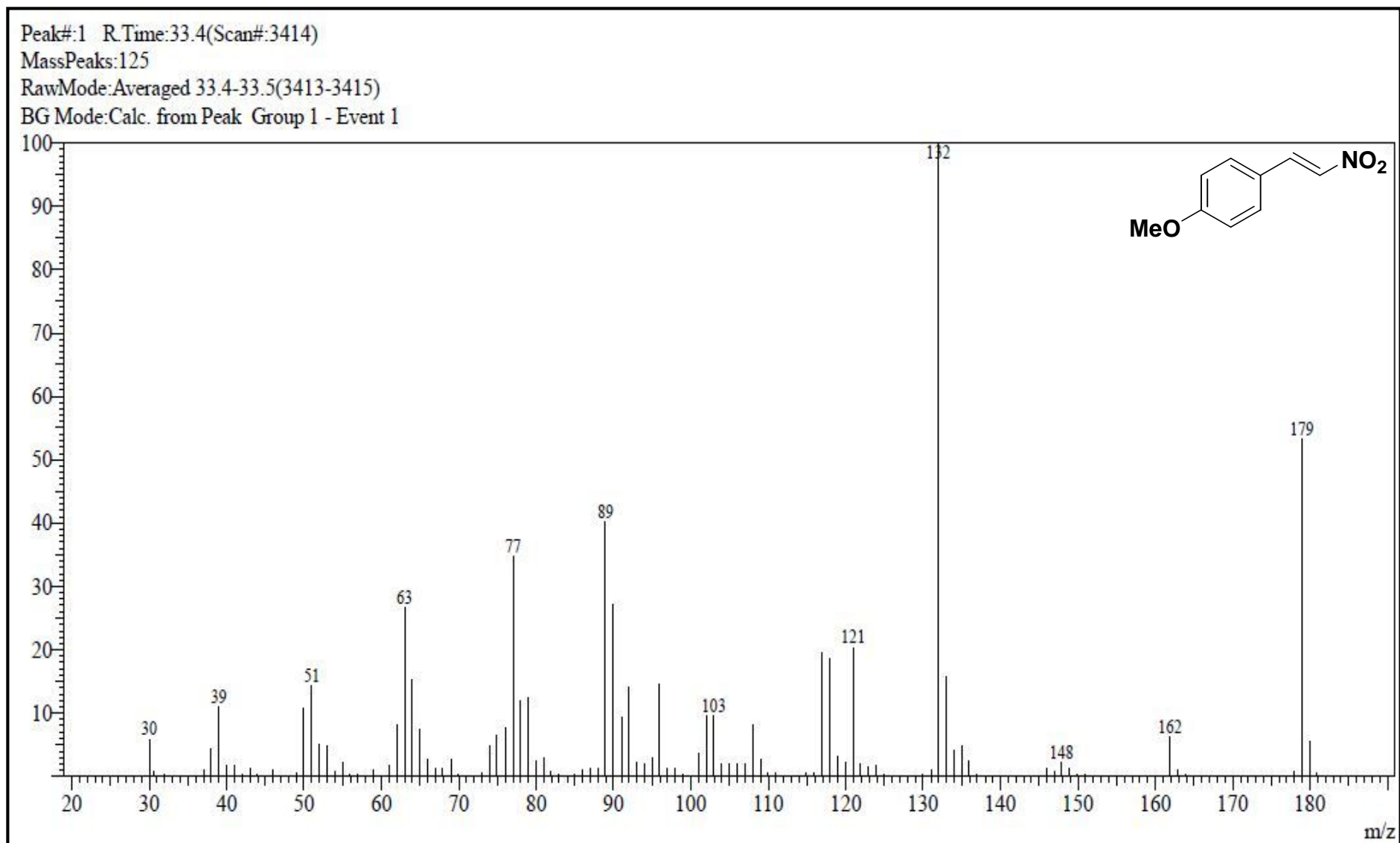


Figura 44 – Espectro de massas do composto (*E*)-1-metóxi-4-(2-nitroetenil)benzeno (**189**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

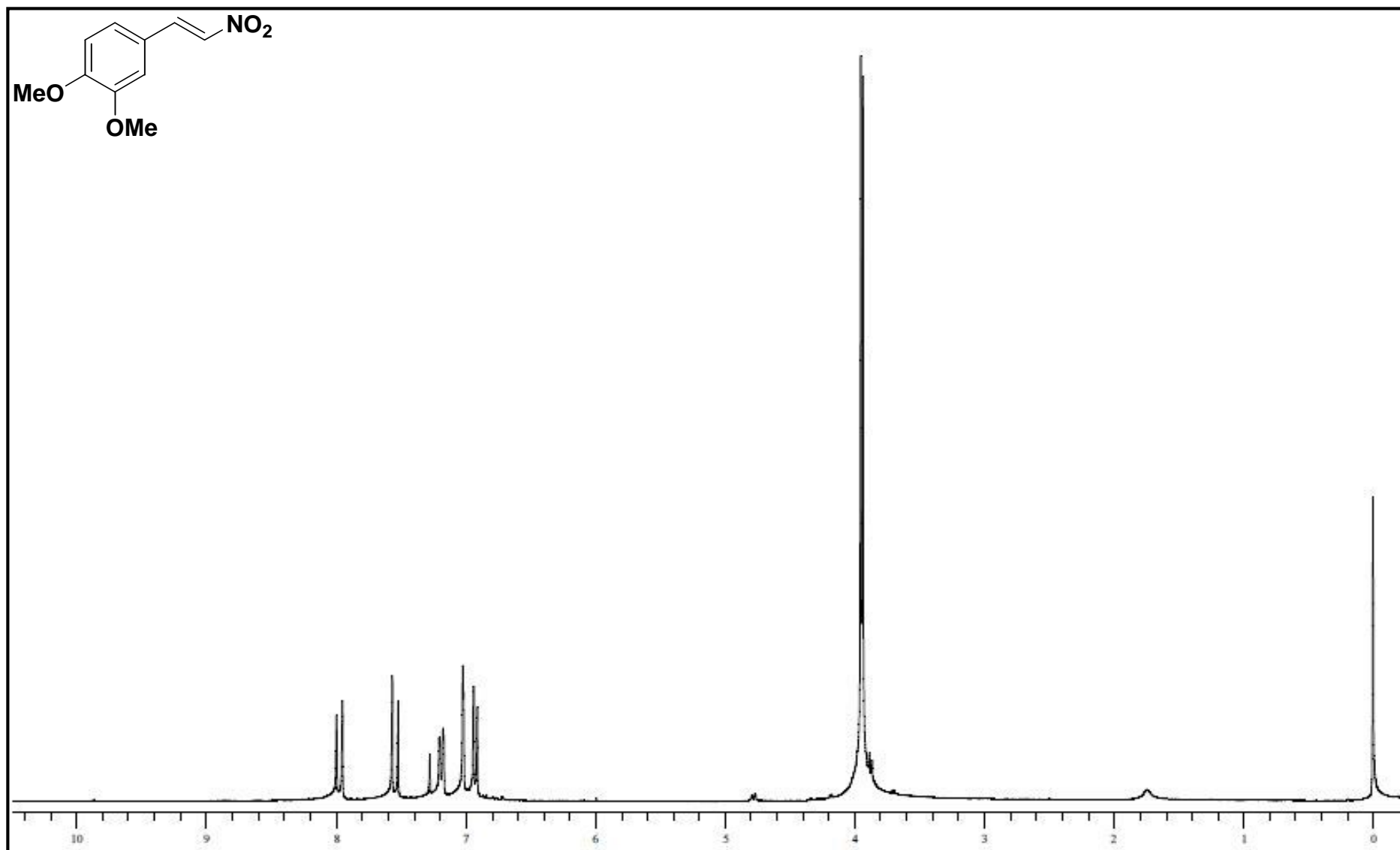


Figura 45 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto (*E*)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetenil)benzeno (**190**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

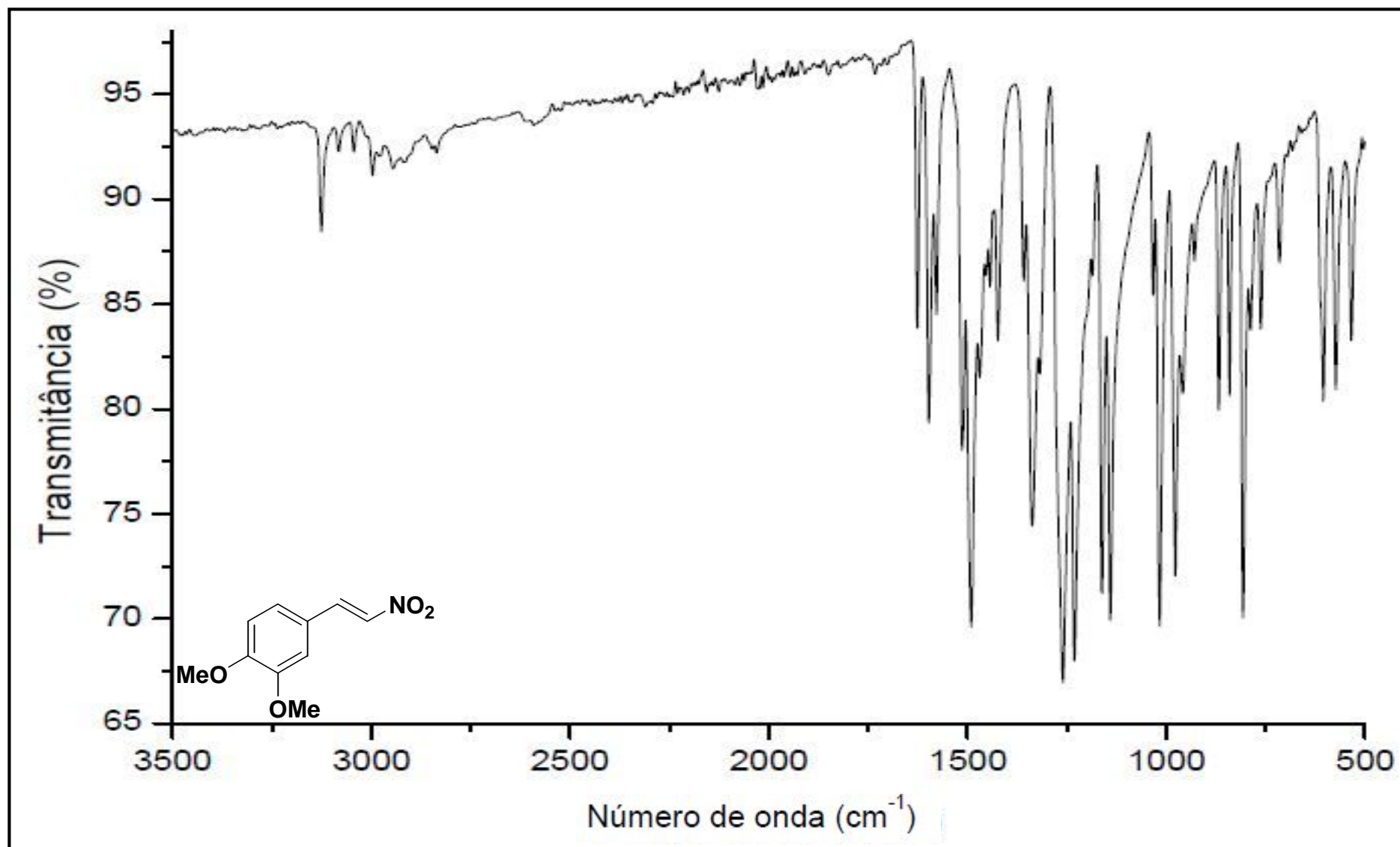


Figura 46 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetenil)benzeno (**190**), (Varian 640-IR, ATR).



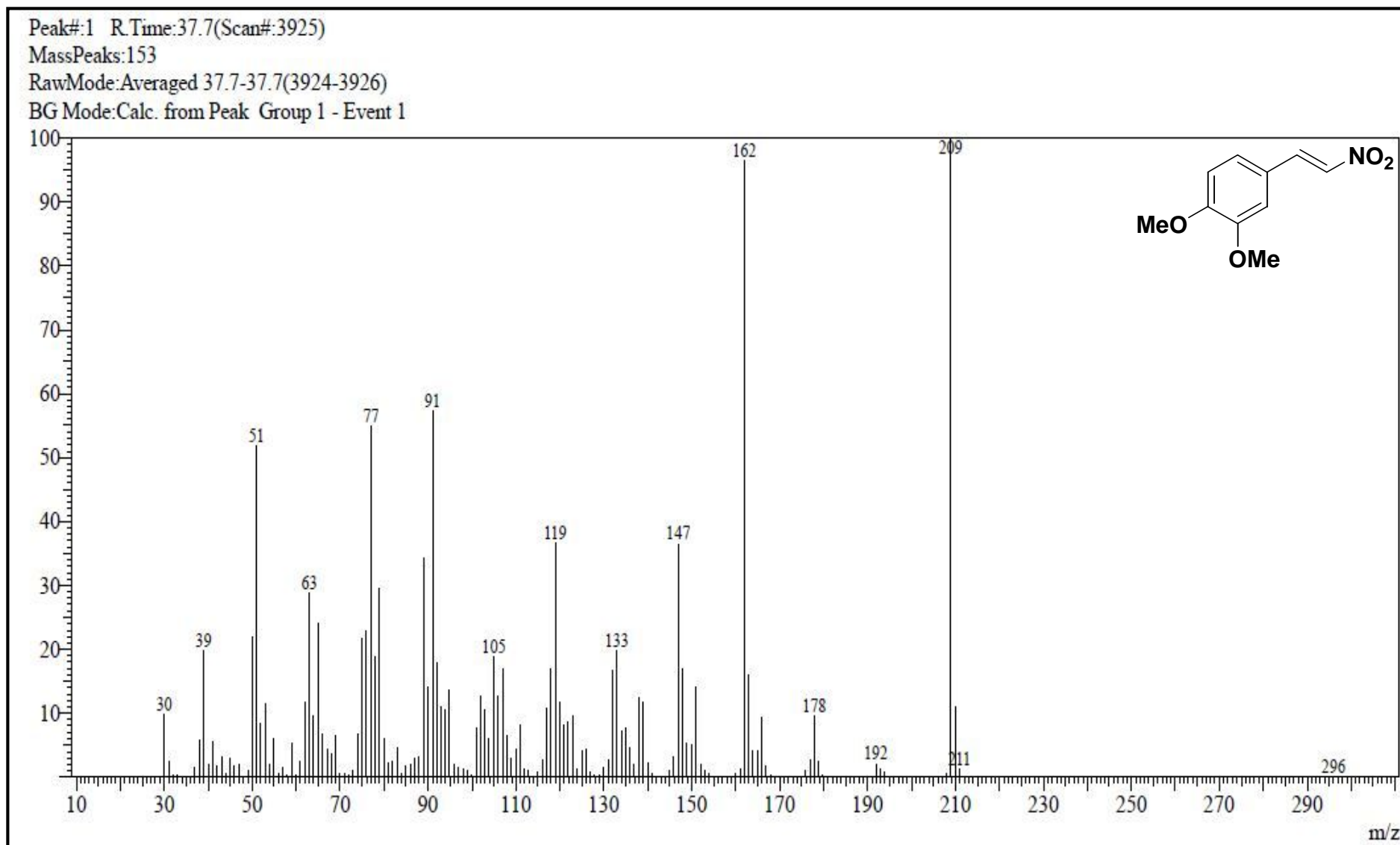
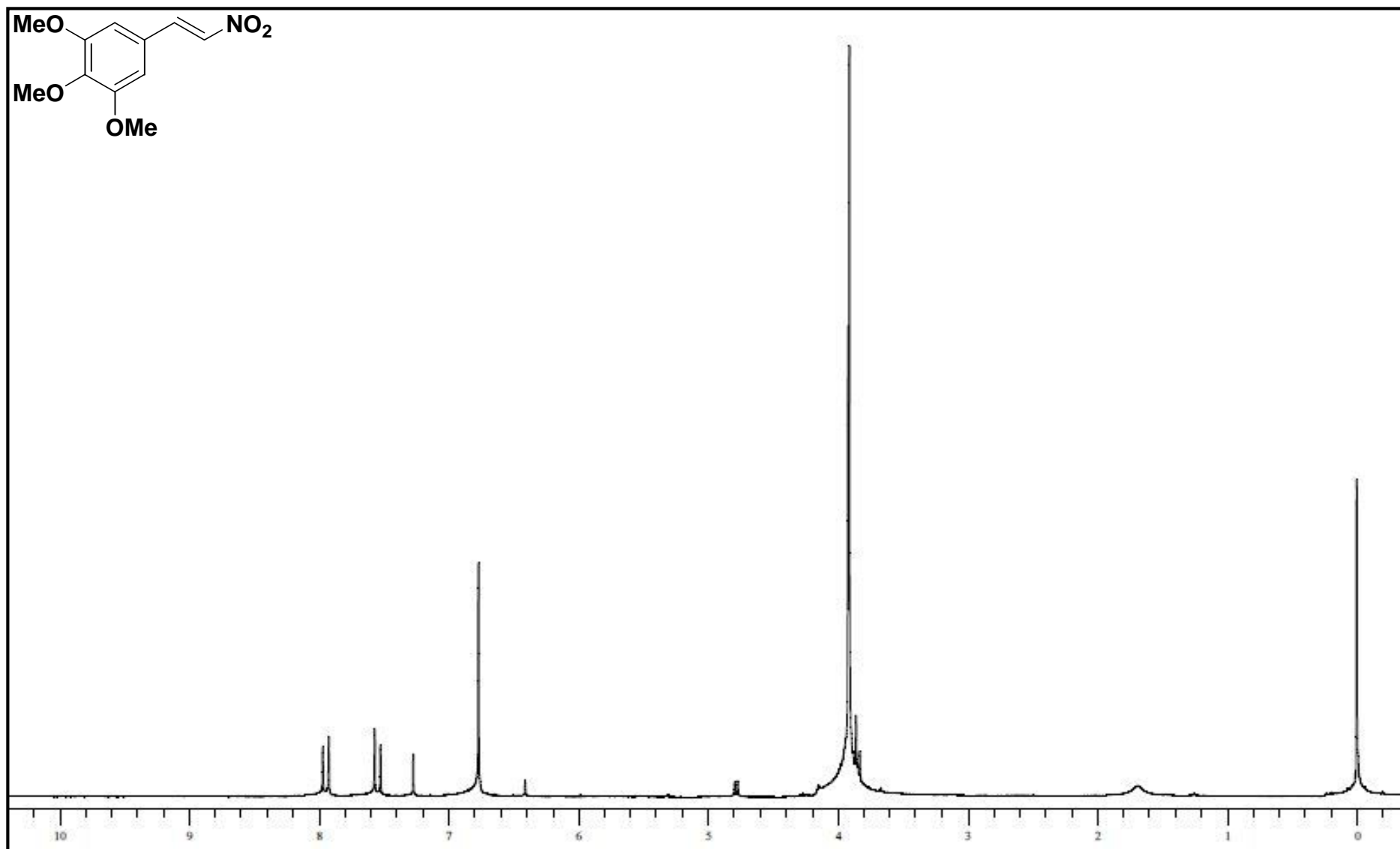


Figura 47 – Espectro de massas do composto (*E*)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitroetenil)benzeno (**190**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 48** - Espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  do composto *(E)*-1,2,3-trimetóxi-5-(2-nitroetenil)benzeno (**191**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

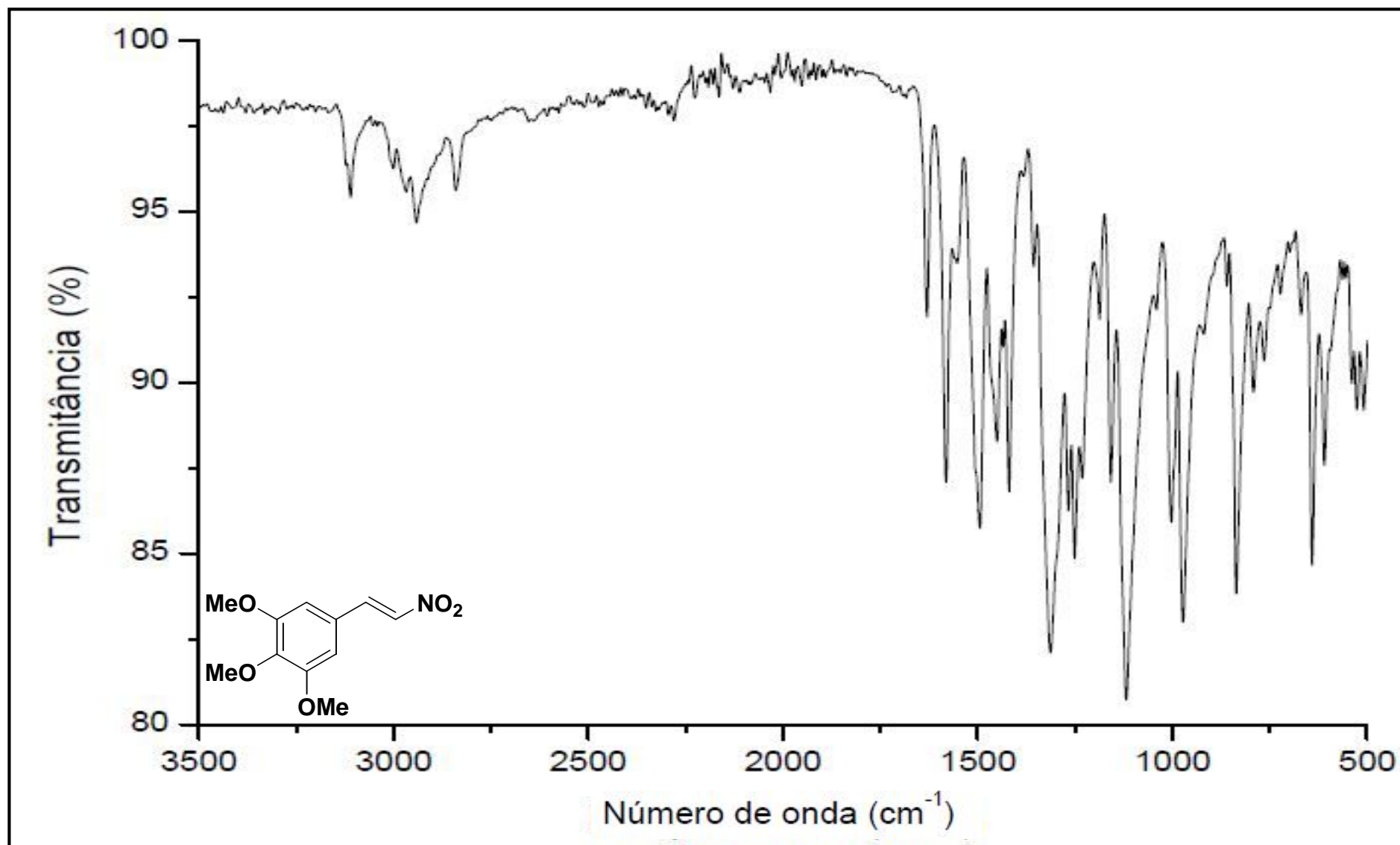


Figura 49 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-1,2,3-trimetóxi-5-(2-nitroetenil)benzeno (191), (Varian 640-IR, ATR).

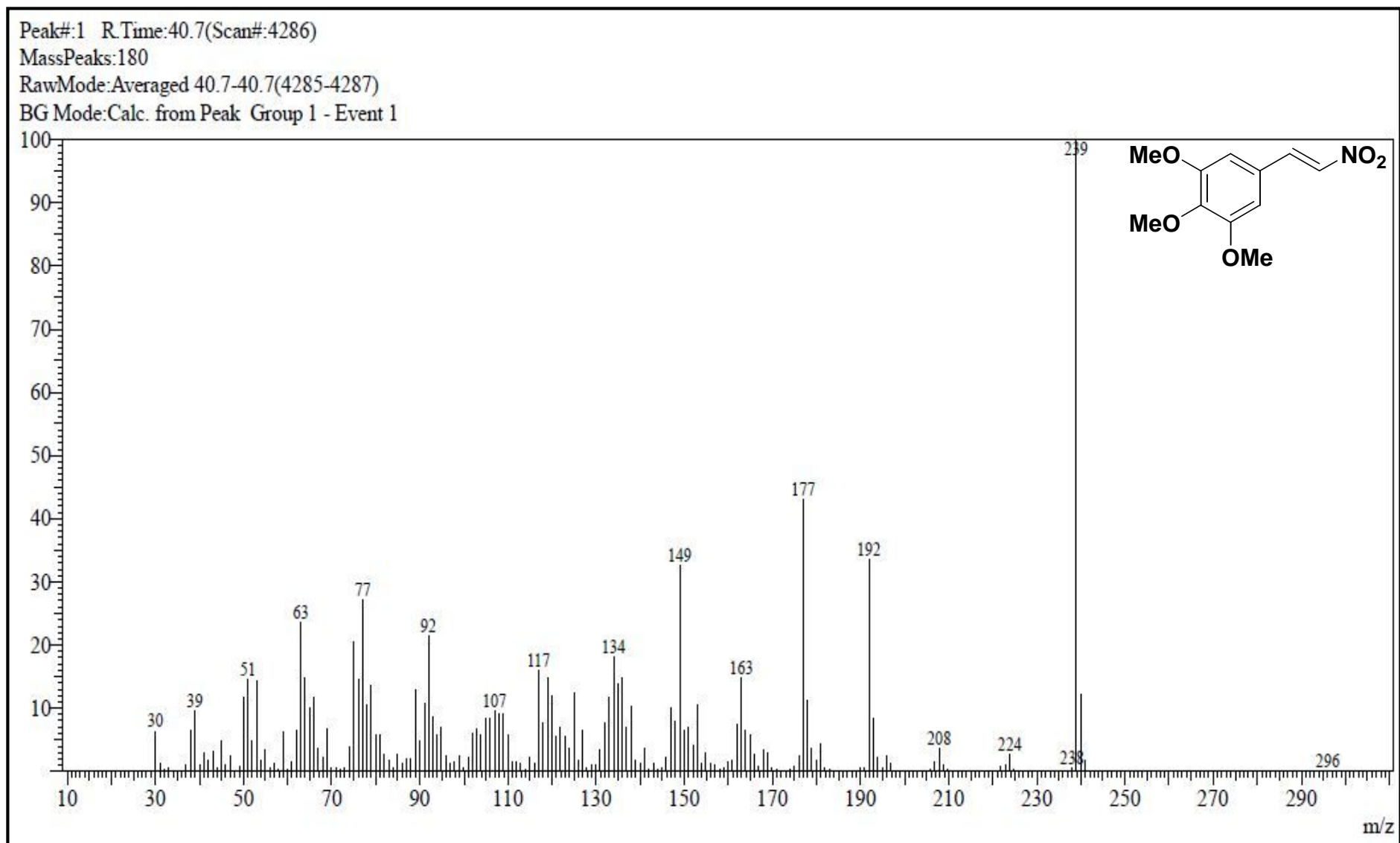


Figura 50 – Espectro de massas do composto (*E*)-1,2,3-trimetóxi-5-(2-nitroetenil)benzeno (**191**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

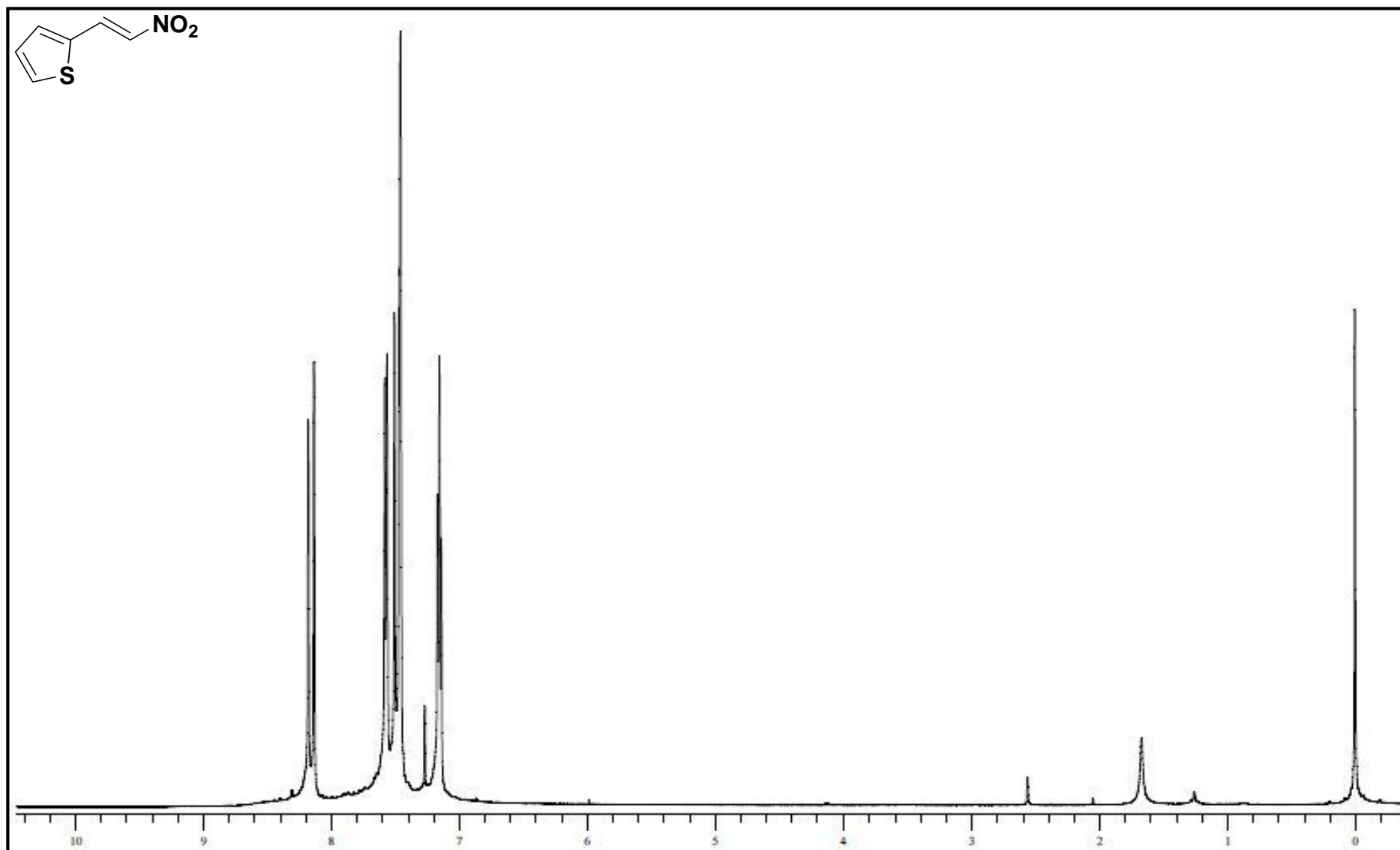


Figura 51 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto (E)-2-(2-nitroetenil)tiofeno (193).em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

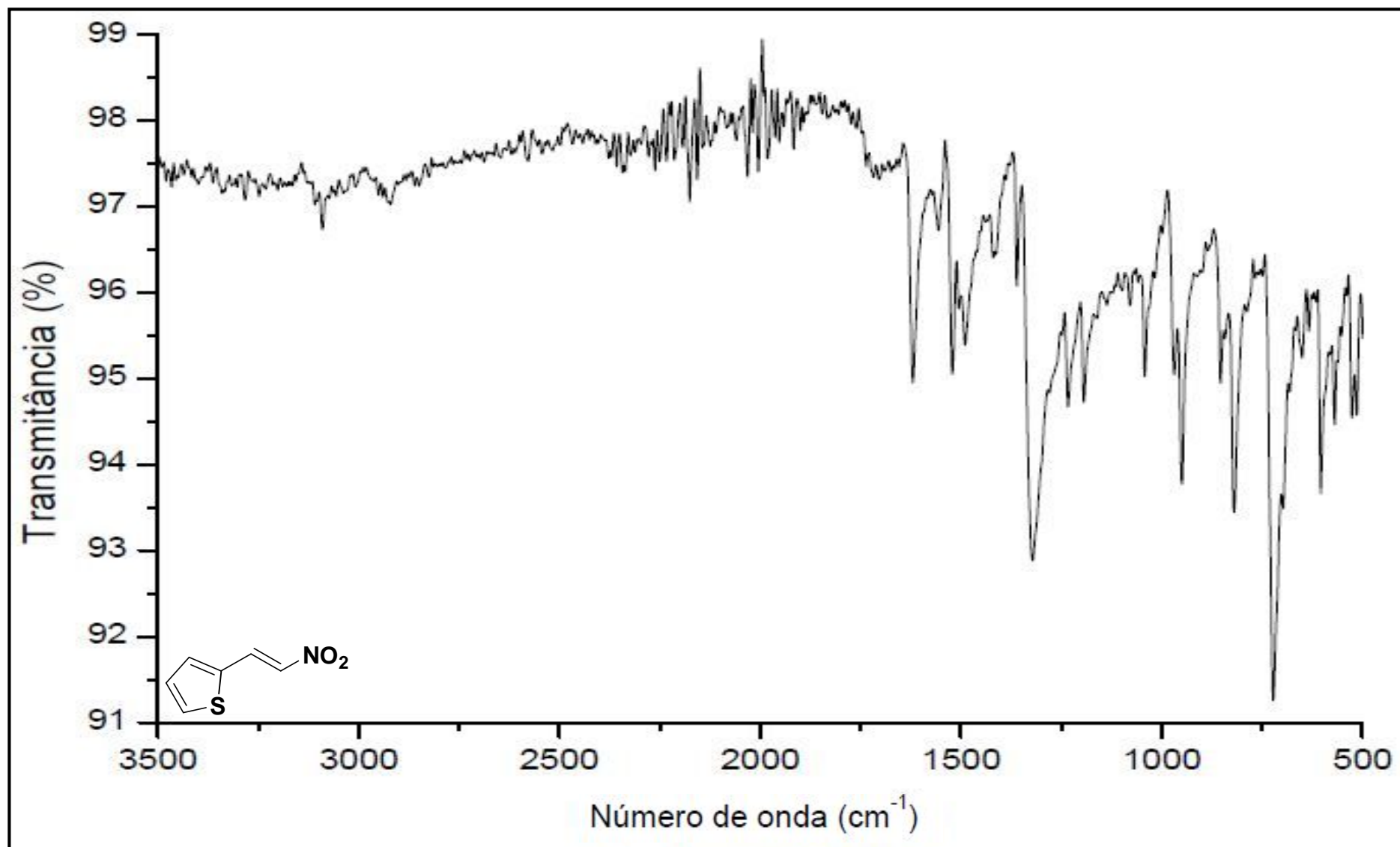


Figura 52 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-2-(2-nitroetenil)tiofeno (**193**), (Varian 640-IR, ATR).

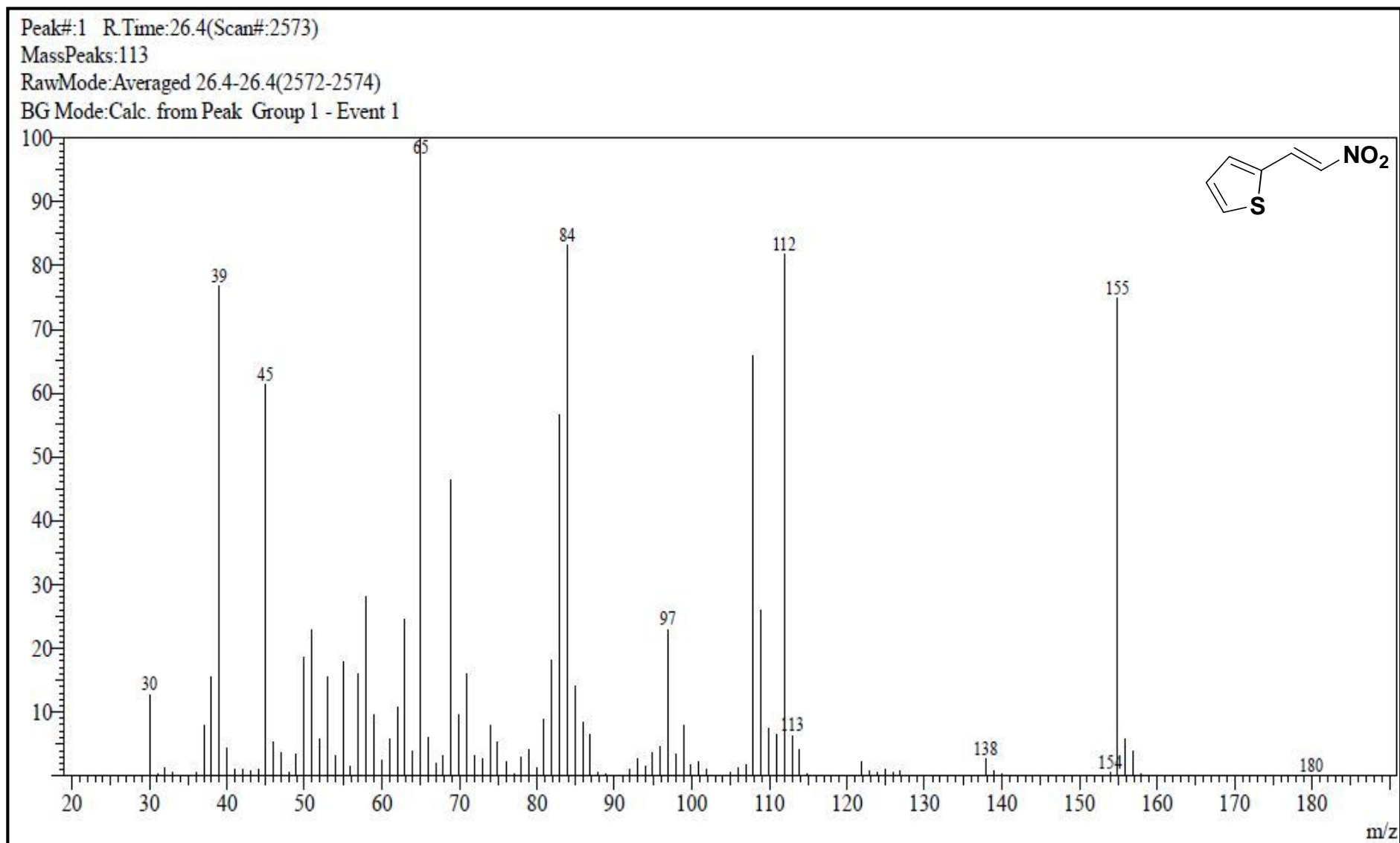


Figura 53 – Espectro de massas do composto (*E*)-2-(2-nitroetenil)tiofeno (**193**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

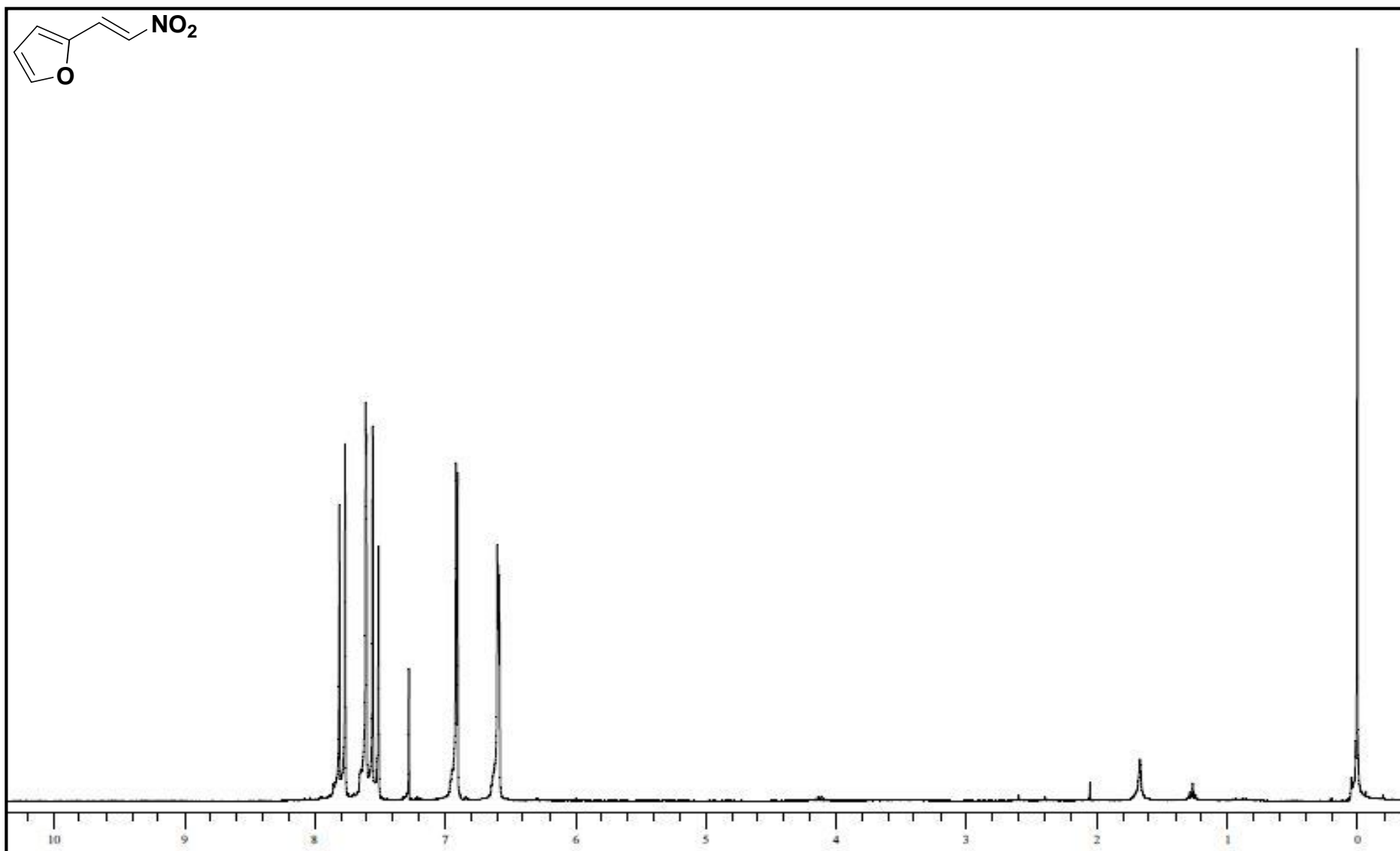


Figura 54 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto (*E*)-2-(2-nitroetenil)furano (192) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).



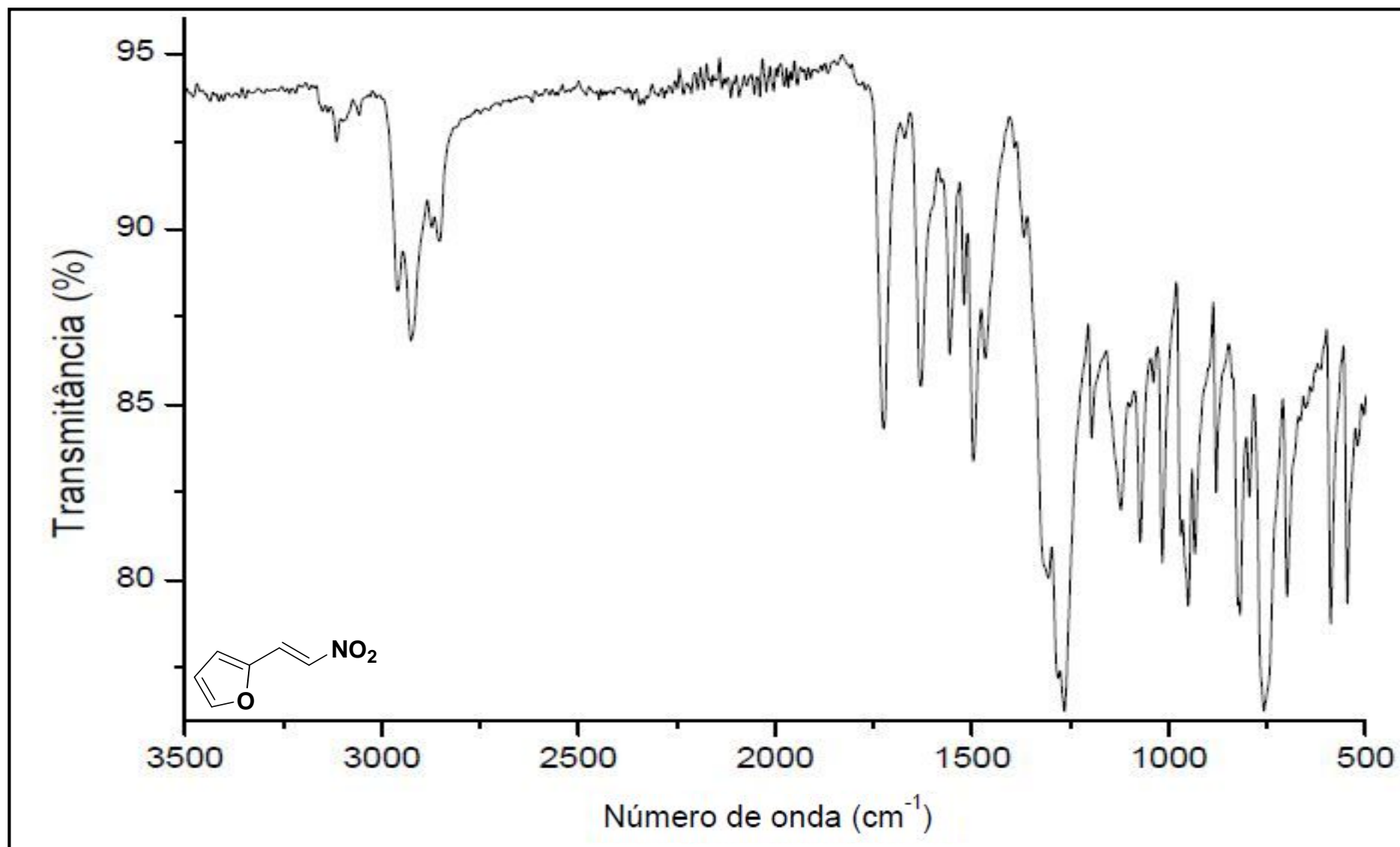


Figura 55 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-2-(2-nitroetenil)furano (192), (Varian 640-IR, ATR).

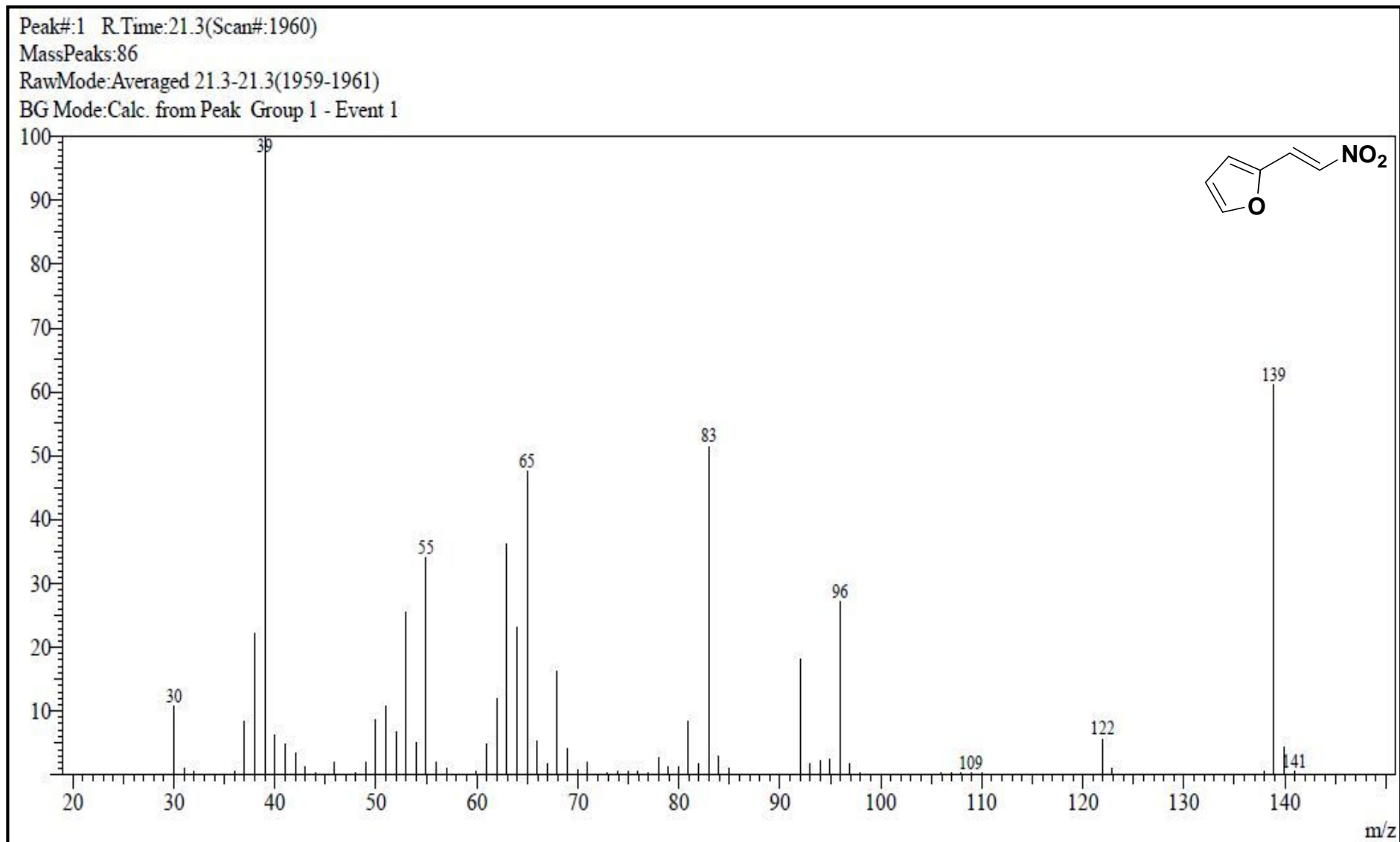


Figura 56 – Espectro de massas do composto (*E*)-2-(2-nitroetenil)furano (**192**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

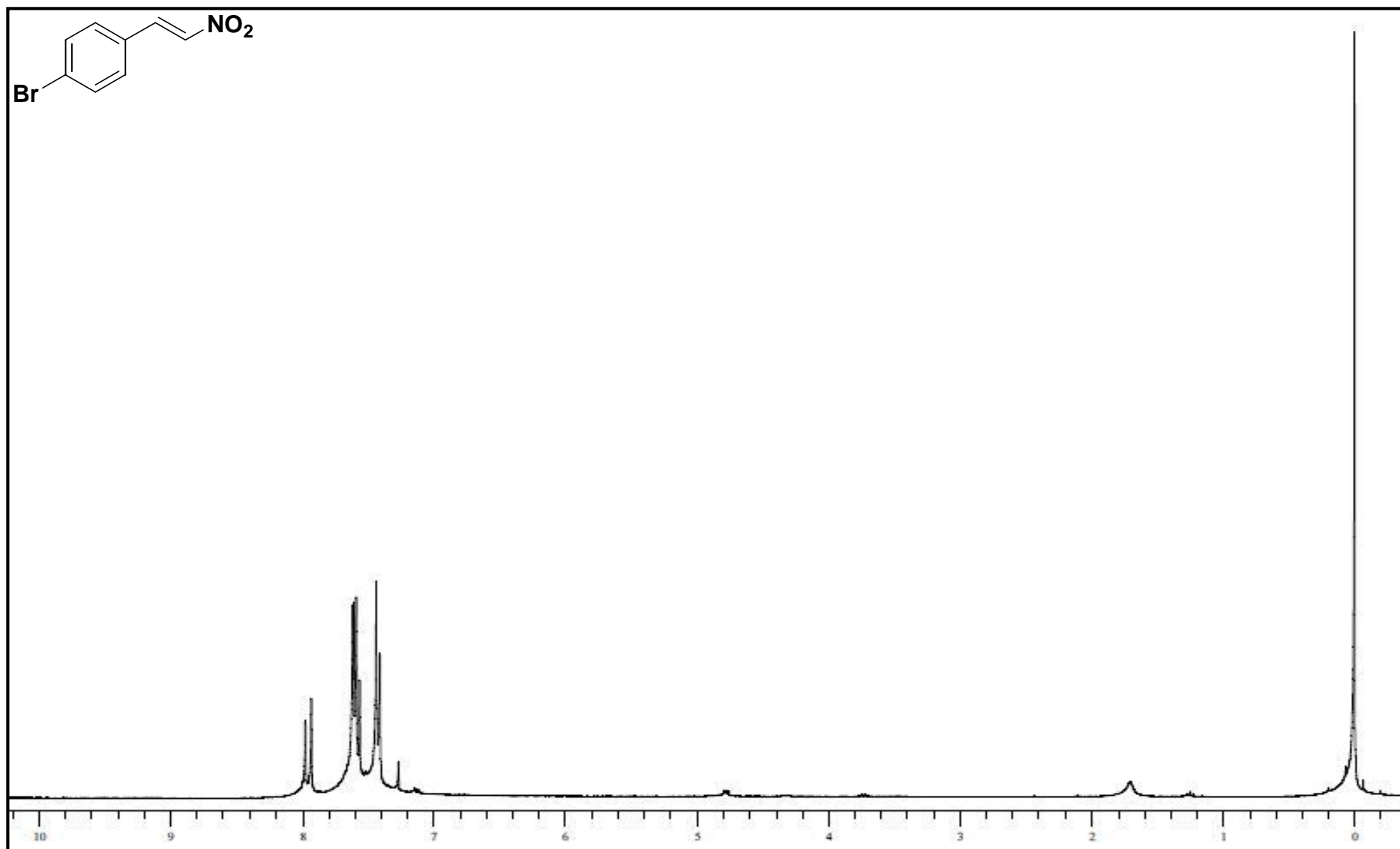


Figura 57 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto (*E*)- 1-bromo -4-(2-nitroetenil)benzeno (**194**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

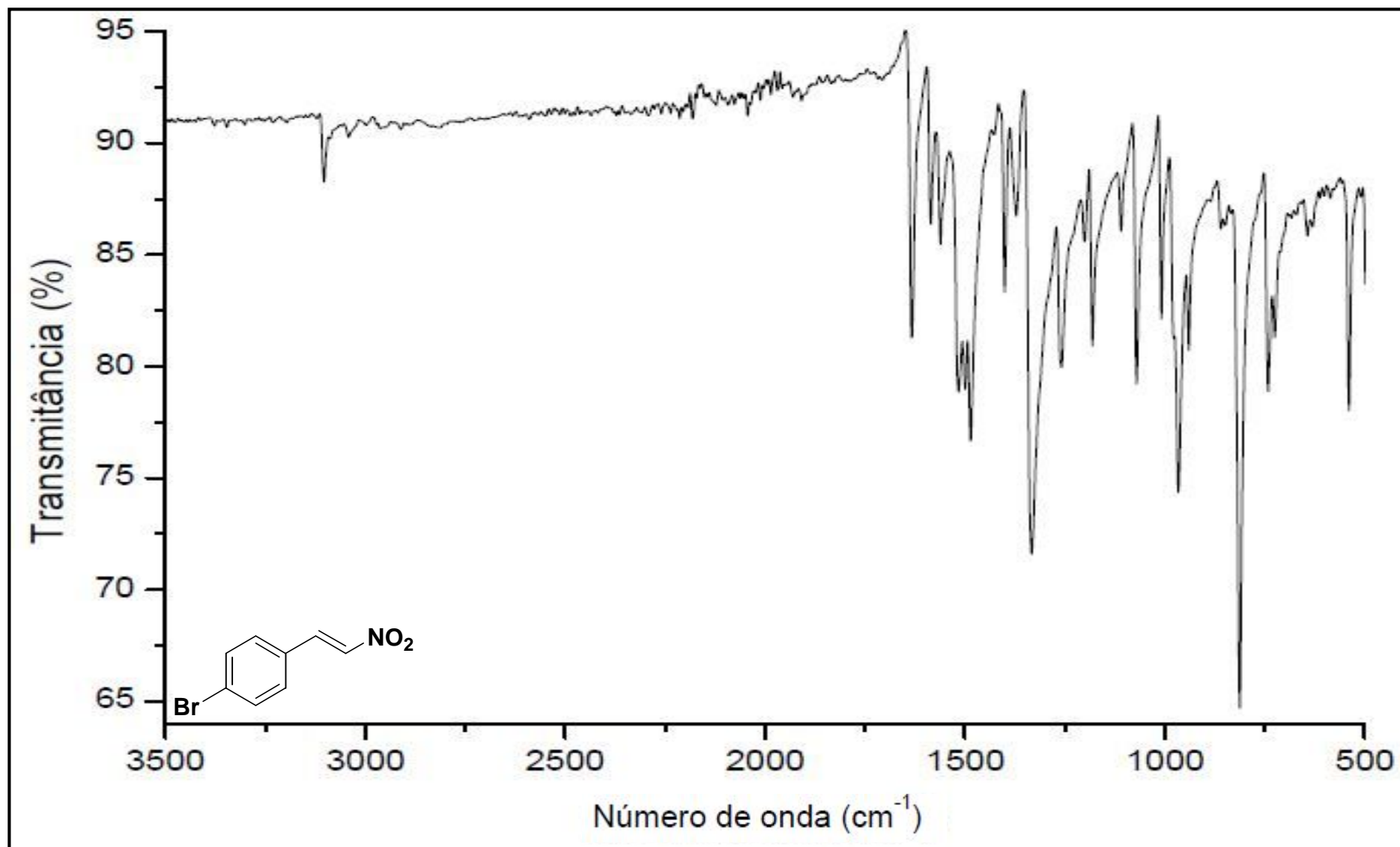


Figura 58 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-1-bromo-4-(2-nitroetenil)benzene (**194**), (Varian 640-IR, ATR).

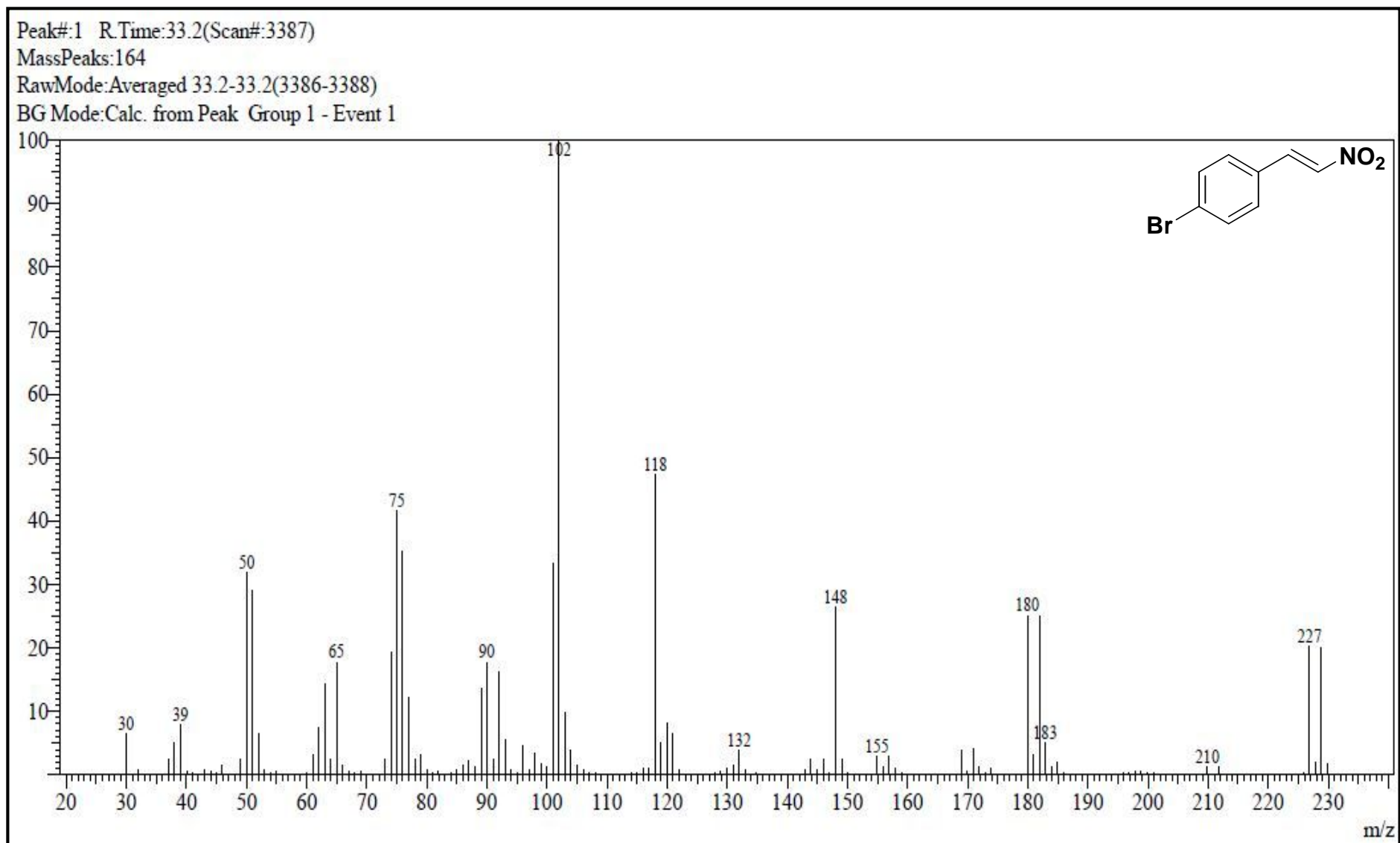


Figura 59 – Espectro de massas do composto (*E*)- 1-bromo -4-(2-nitroetenil)benzeno (**194**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

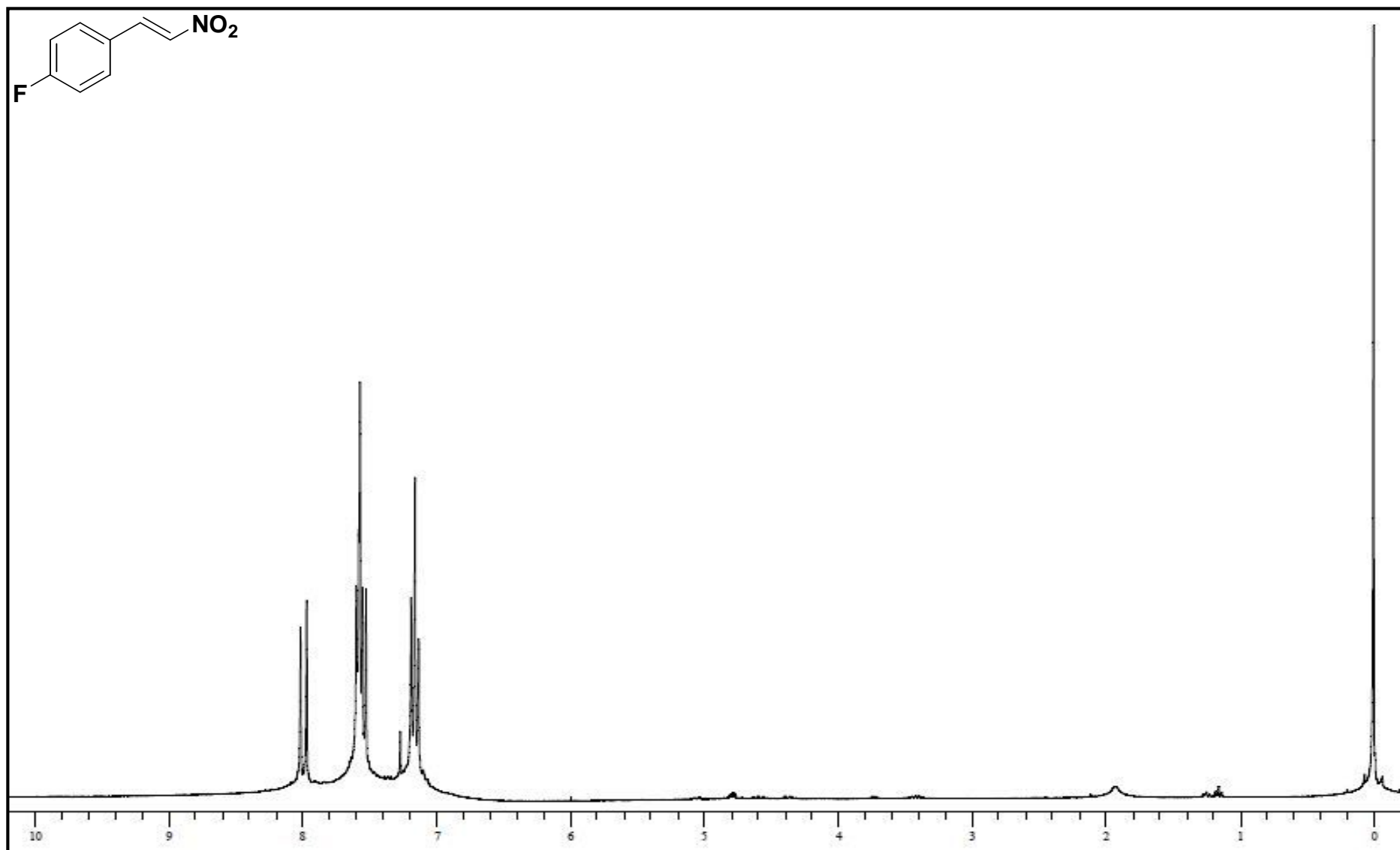


Figura 60 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto (*E*)-1-flúor -4-(2-nitroetenil)benzeno (**195**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

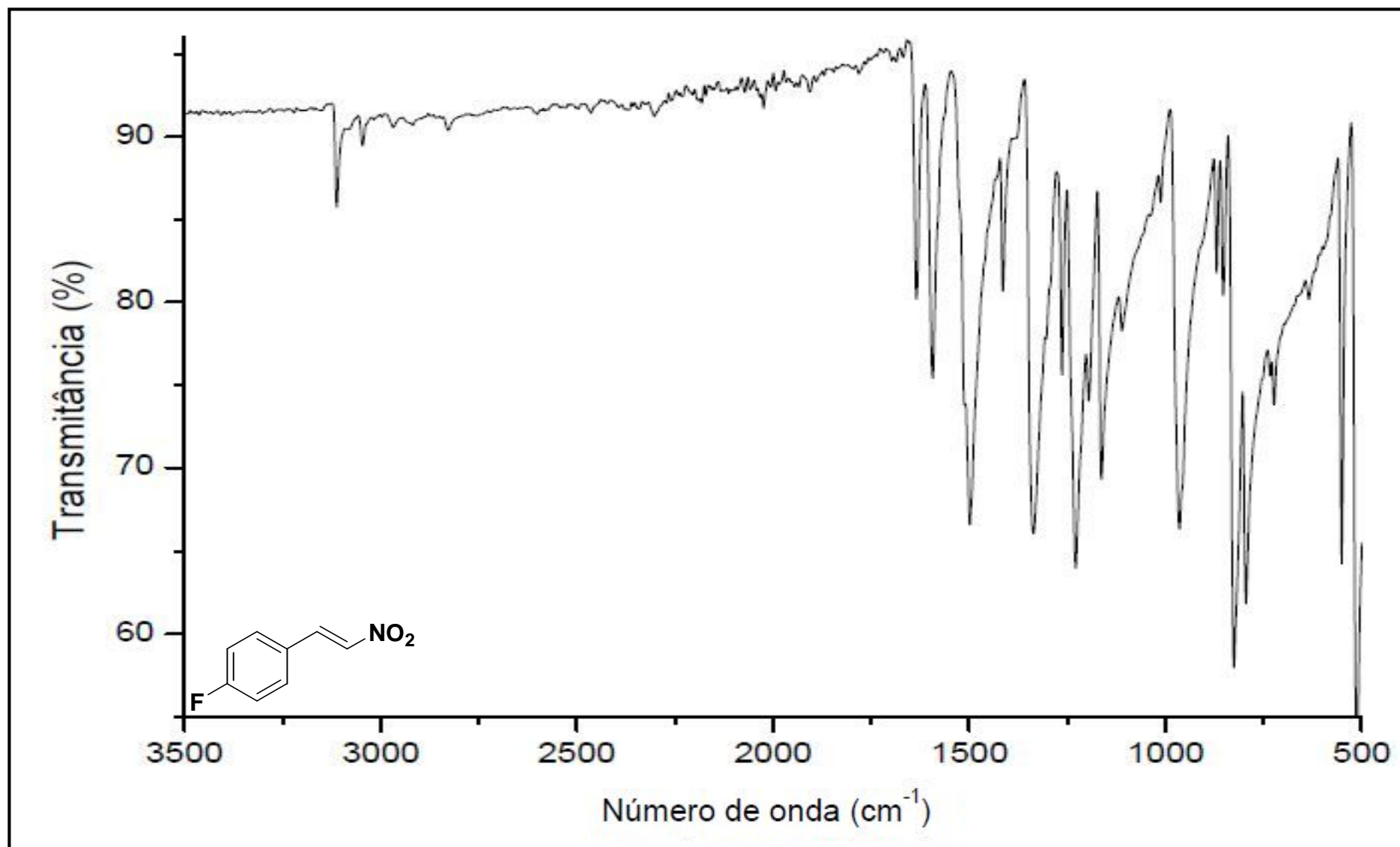


Figura 61 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-1-flúor -4-(2-nitroetenil)benzeno (**195**), (Varian 640-IR, ATR).

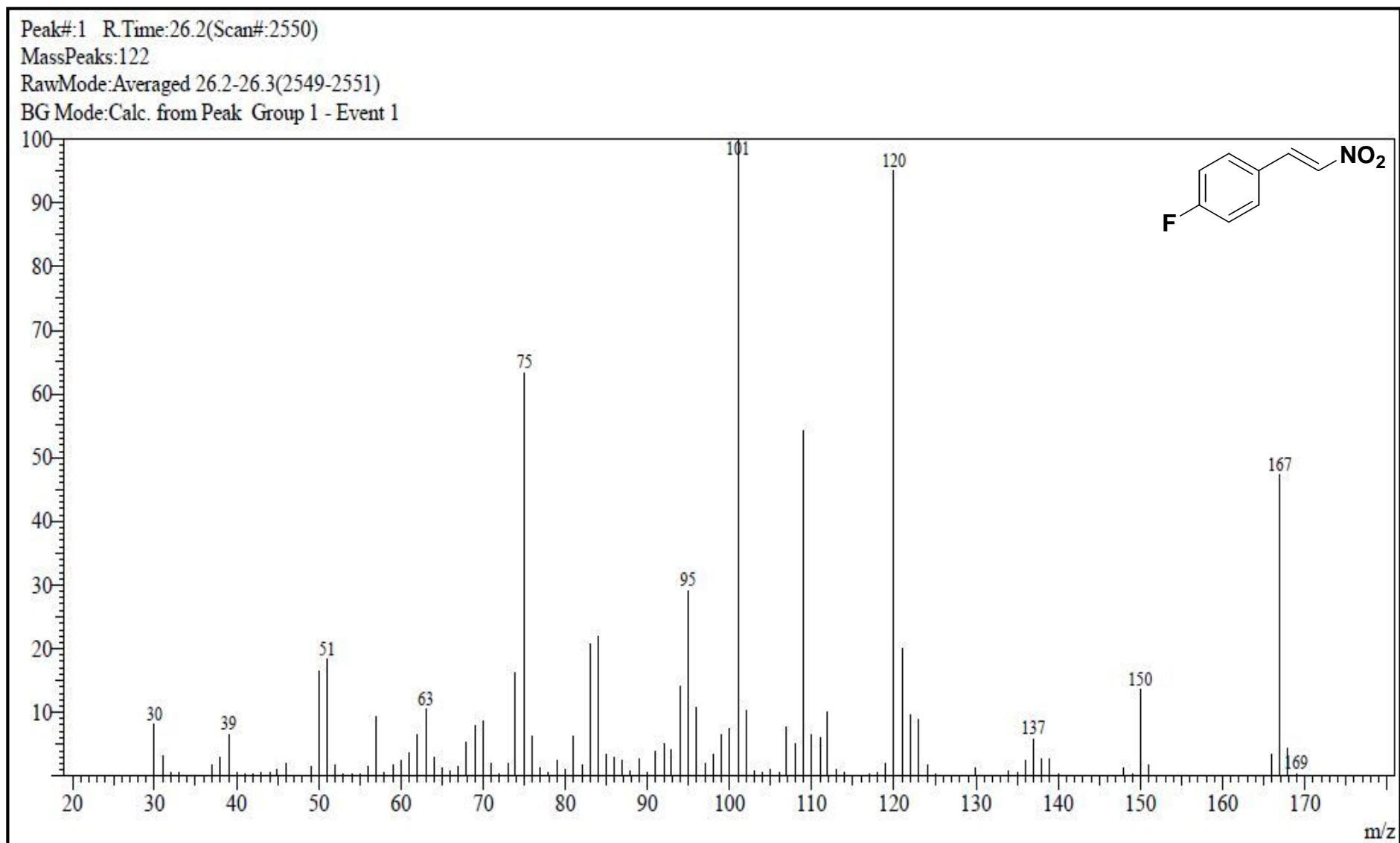


Figura 62 – Espectro de massas do composto (*E*)-1-fluór -4-(2-nitroetenil)benzeno (**195**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



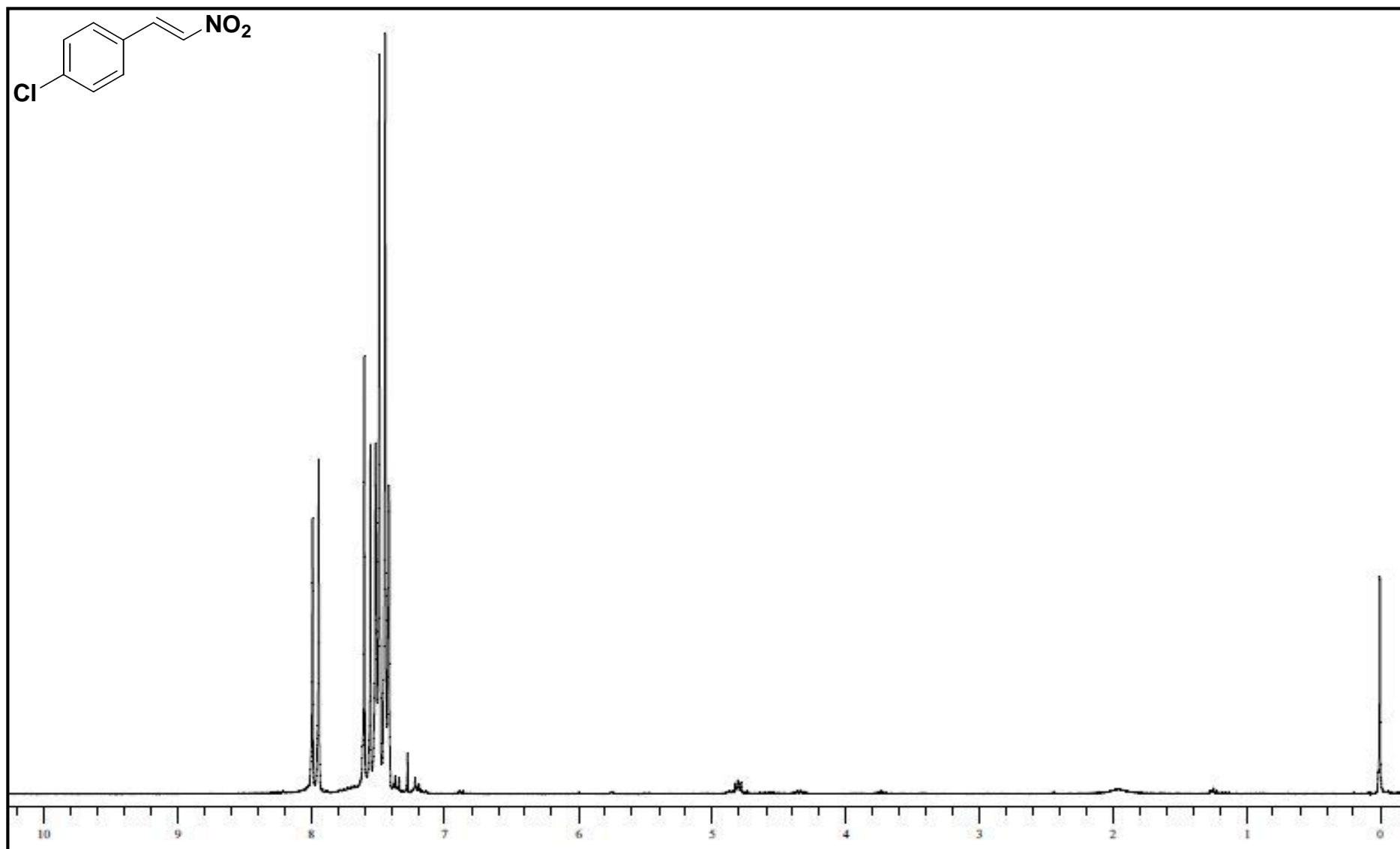


Figura 63 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto (*E*)-1-cloro -4-(2-nitroetenil)benzeno (**35**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

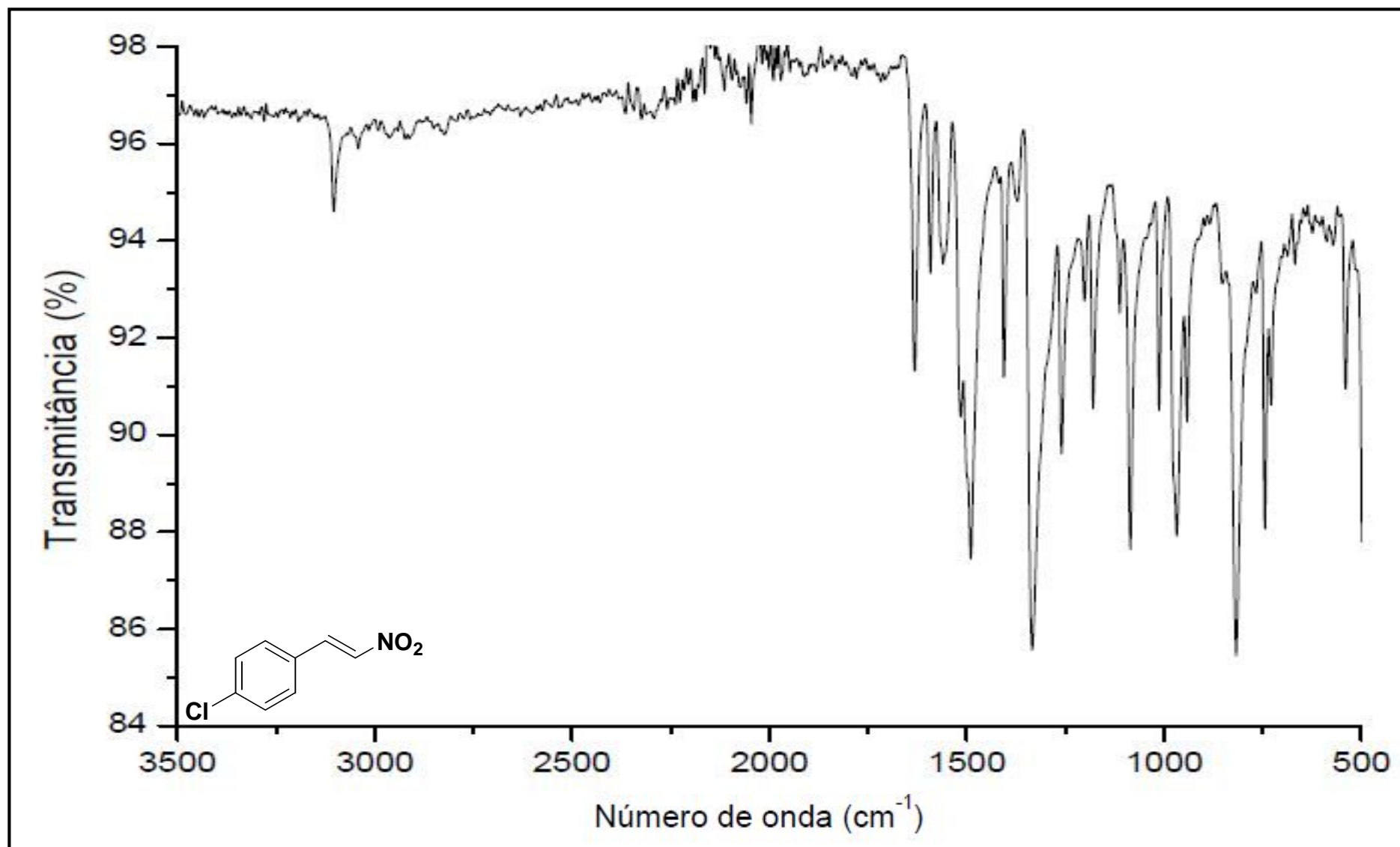


Figura 64 - Espectro no infravermelho do composto (*E*)-1- cloro -4-(2-nitroetenil)benzeno (**35**), (Varian 640-IR, ATR).

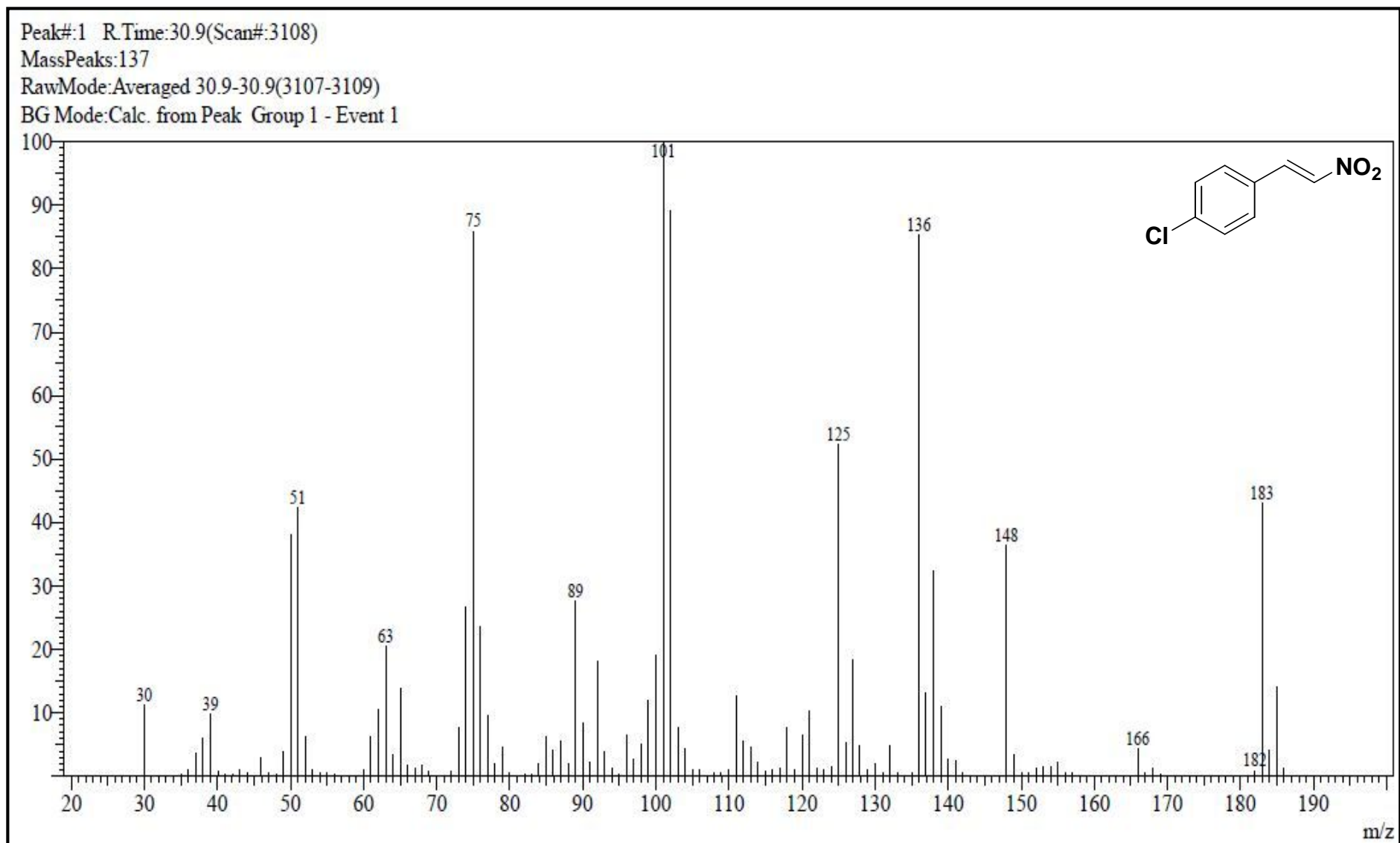
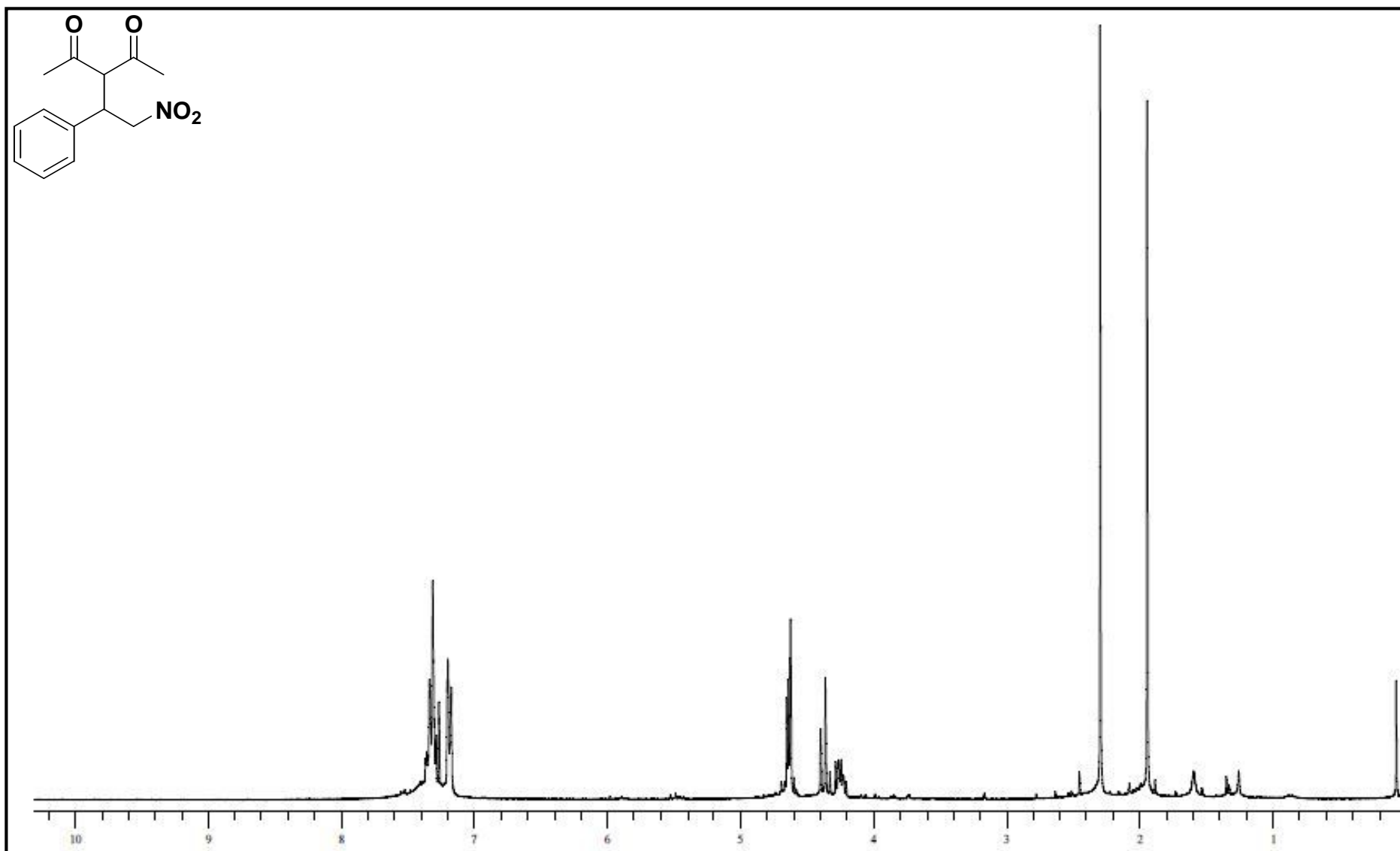


Figura 65 – Espectro de massas do composto (*E*)-1- cloro -4-(2-nitroetenil)benzeno (**35**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 66** - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-(2-nitro-1-feniletil)-2,4-pentanodiona (**186**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

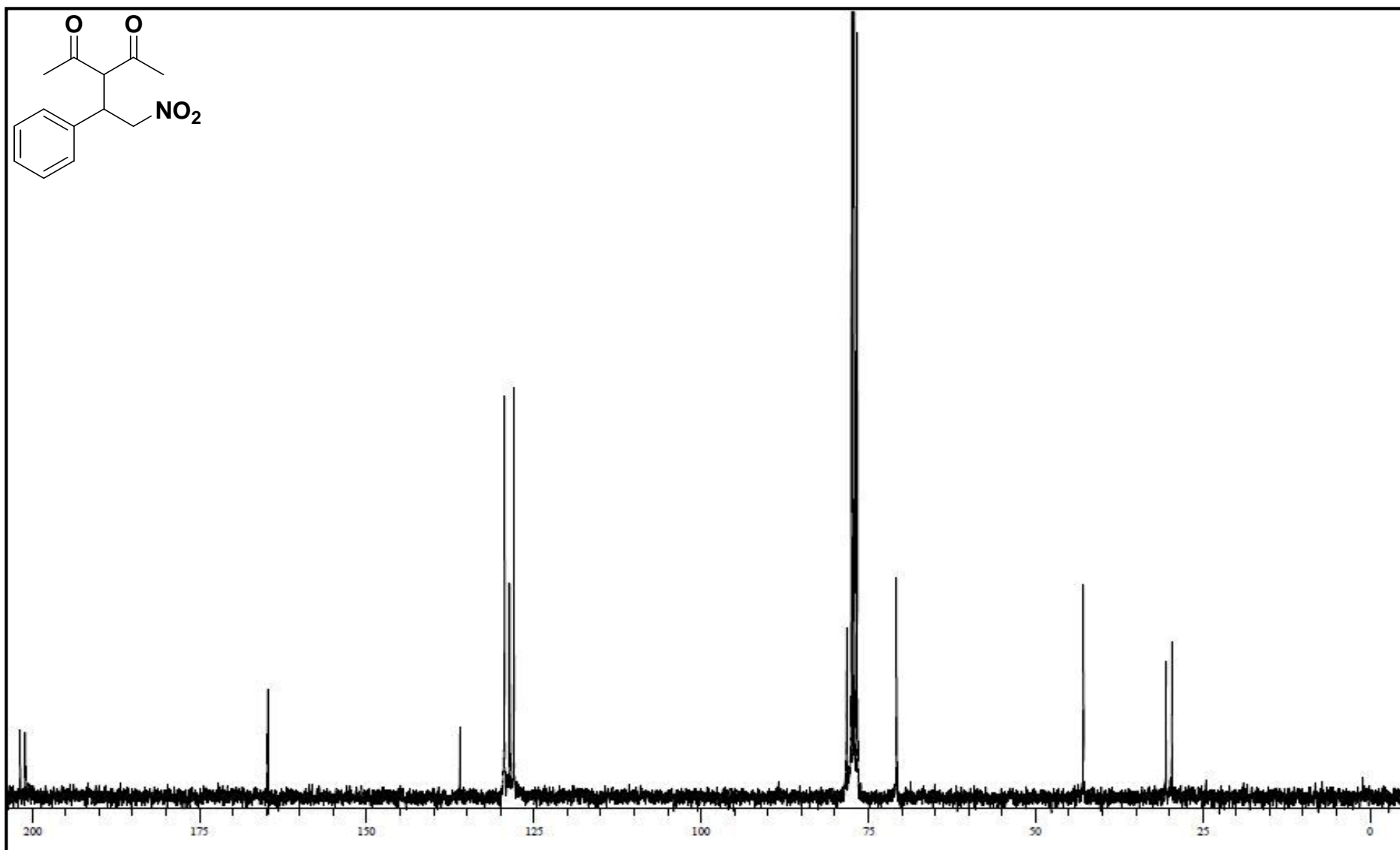


Figura 67 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-(2-nitro-1-feniletíl)-2,4-pentanodiona (**186**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

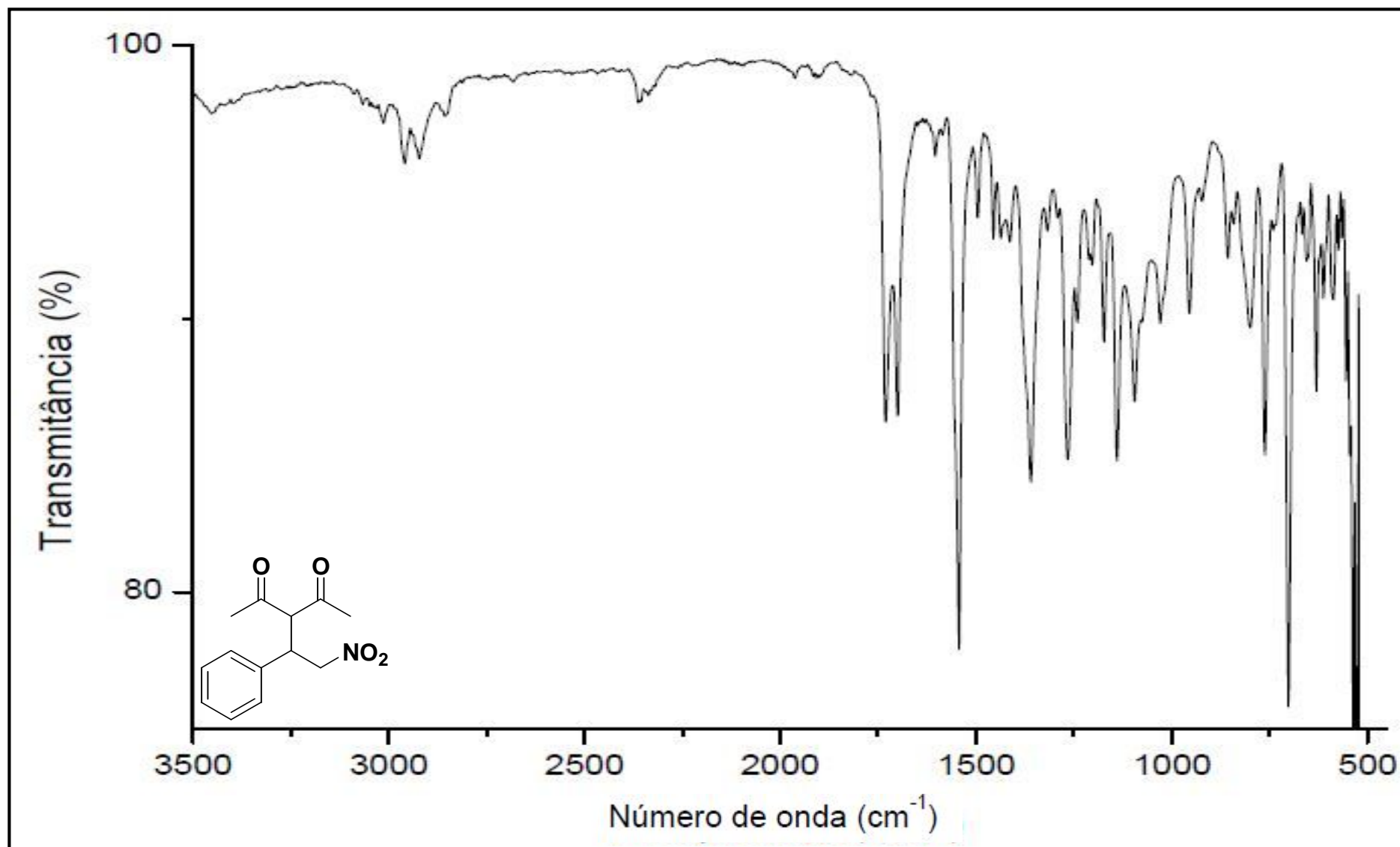


Figura 68 - Espectro no infravermelho do composto 3-(2-nitro-1-feniletil)-2,4-pentanodiona (**186**), (Varian 640-IR, ATR).

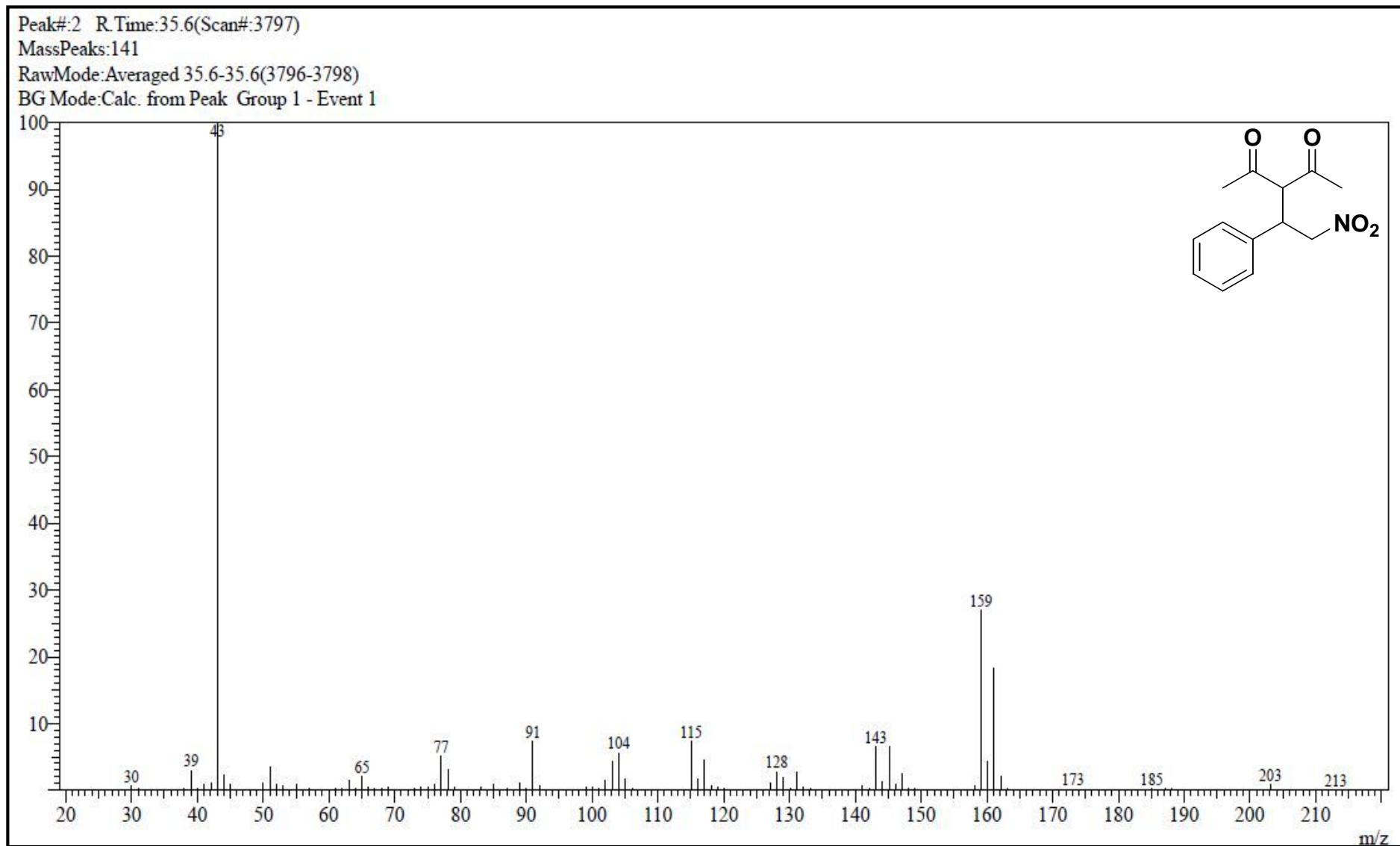


Figura 69 - Espectro de massas do composto 3-(2-nitro-1-feniletíl)-2,4-pentanodiona (**186**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

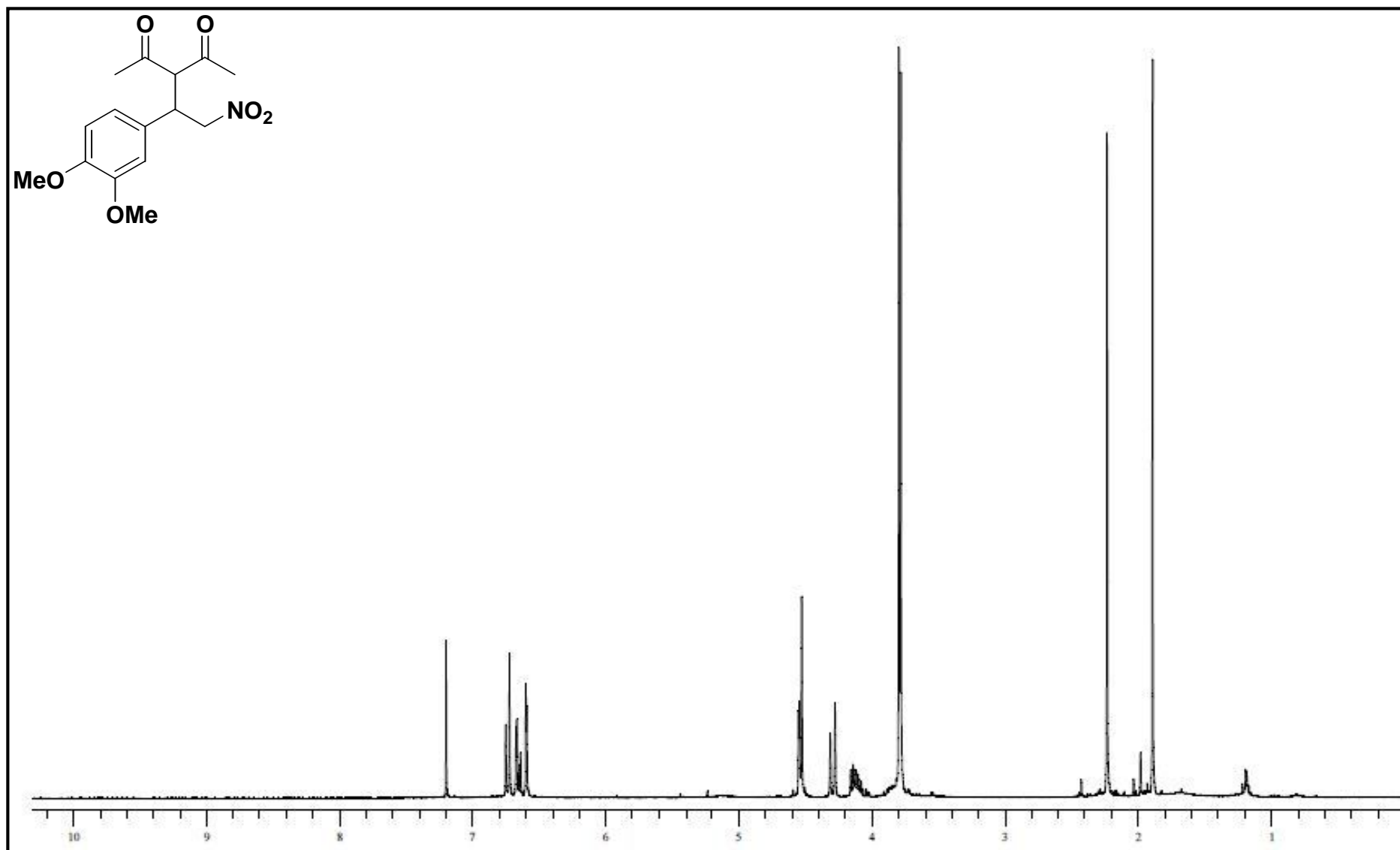


Figura 70 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**196**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).



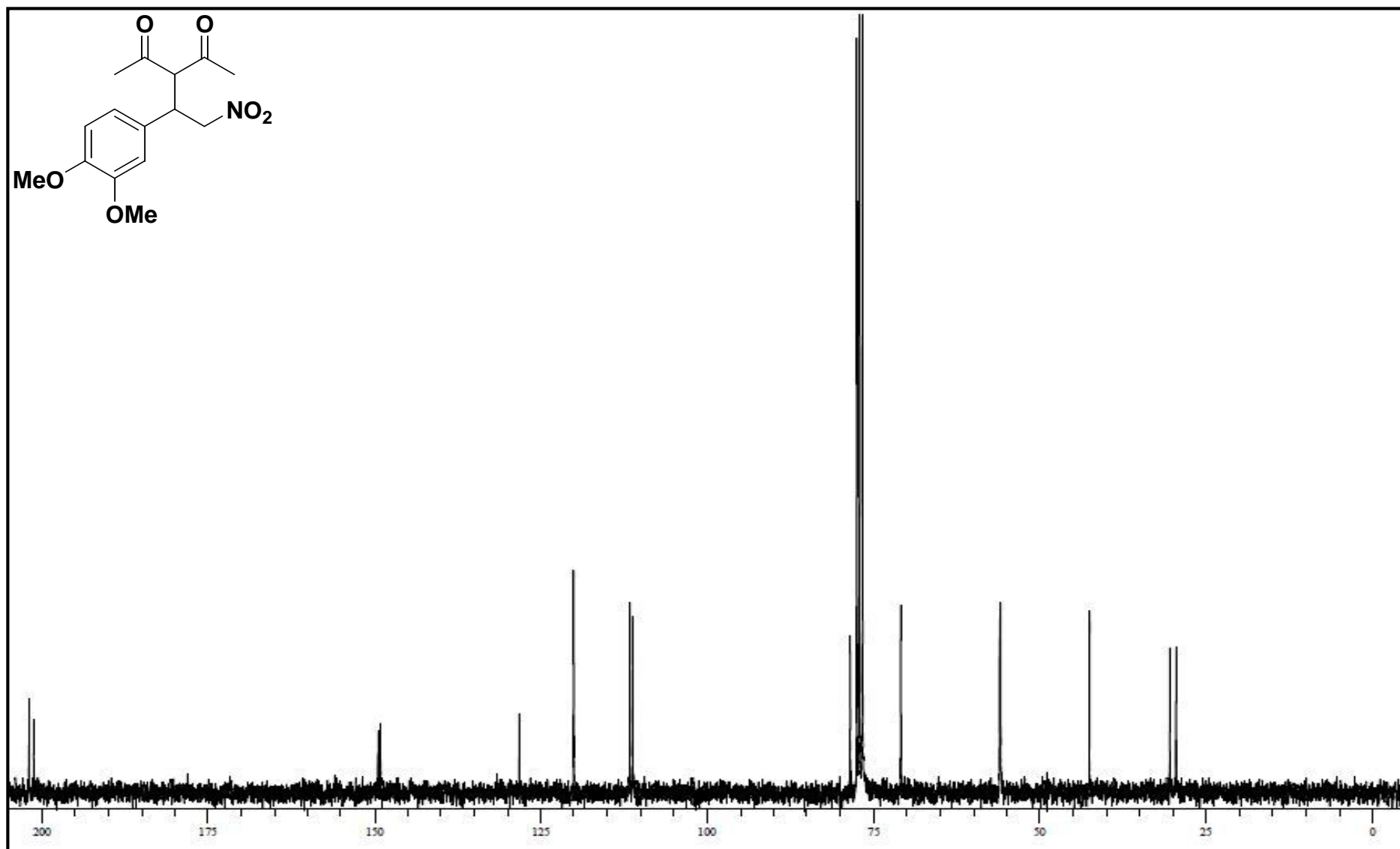


Figura 71 - Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 3-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**196**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 75 MHz).

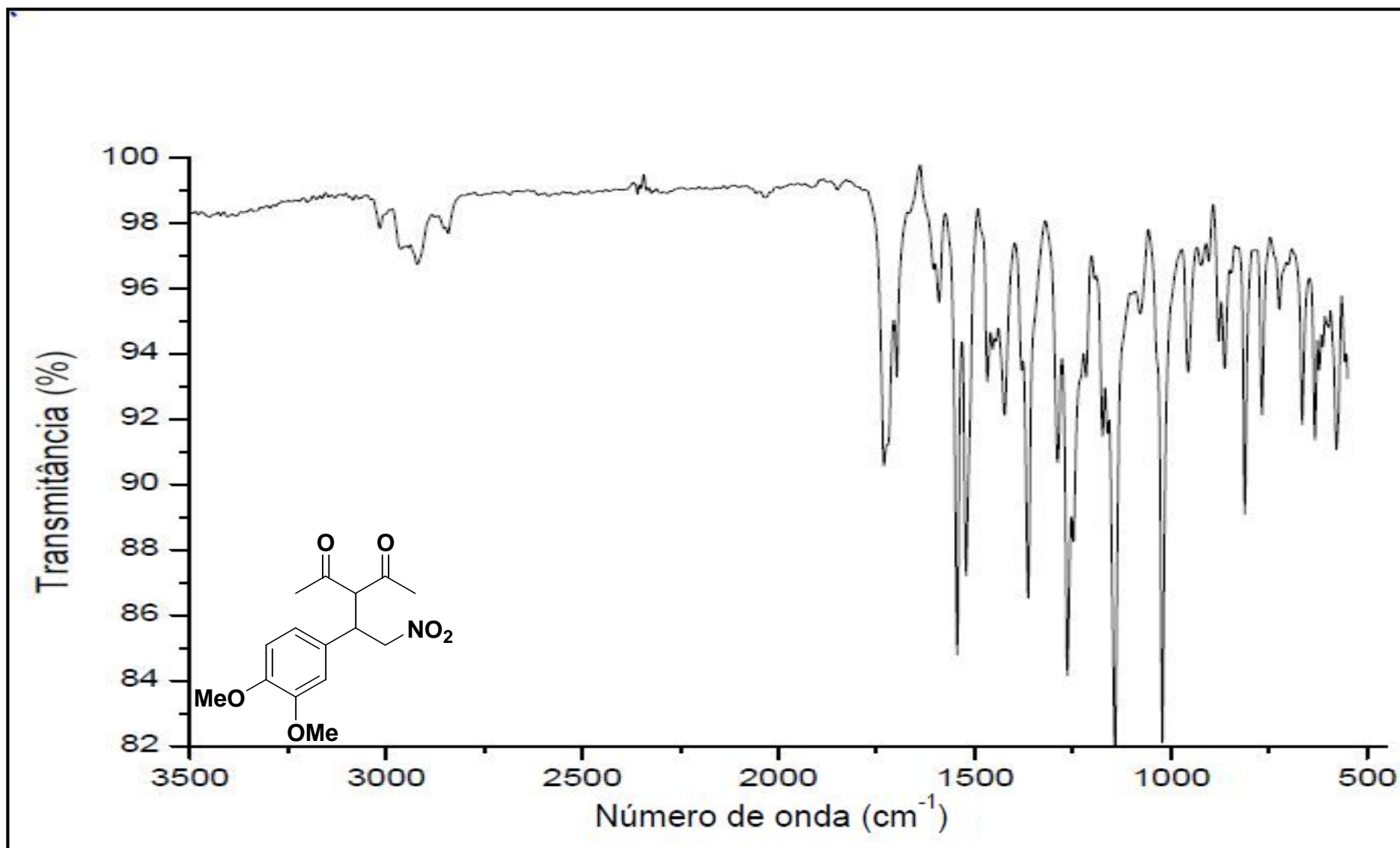


Figura 72 - Espectro no infravermelho do composto 3-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**196**), (Varian 640-IR, ATR).

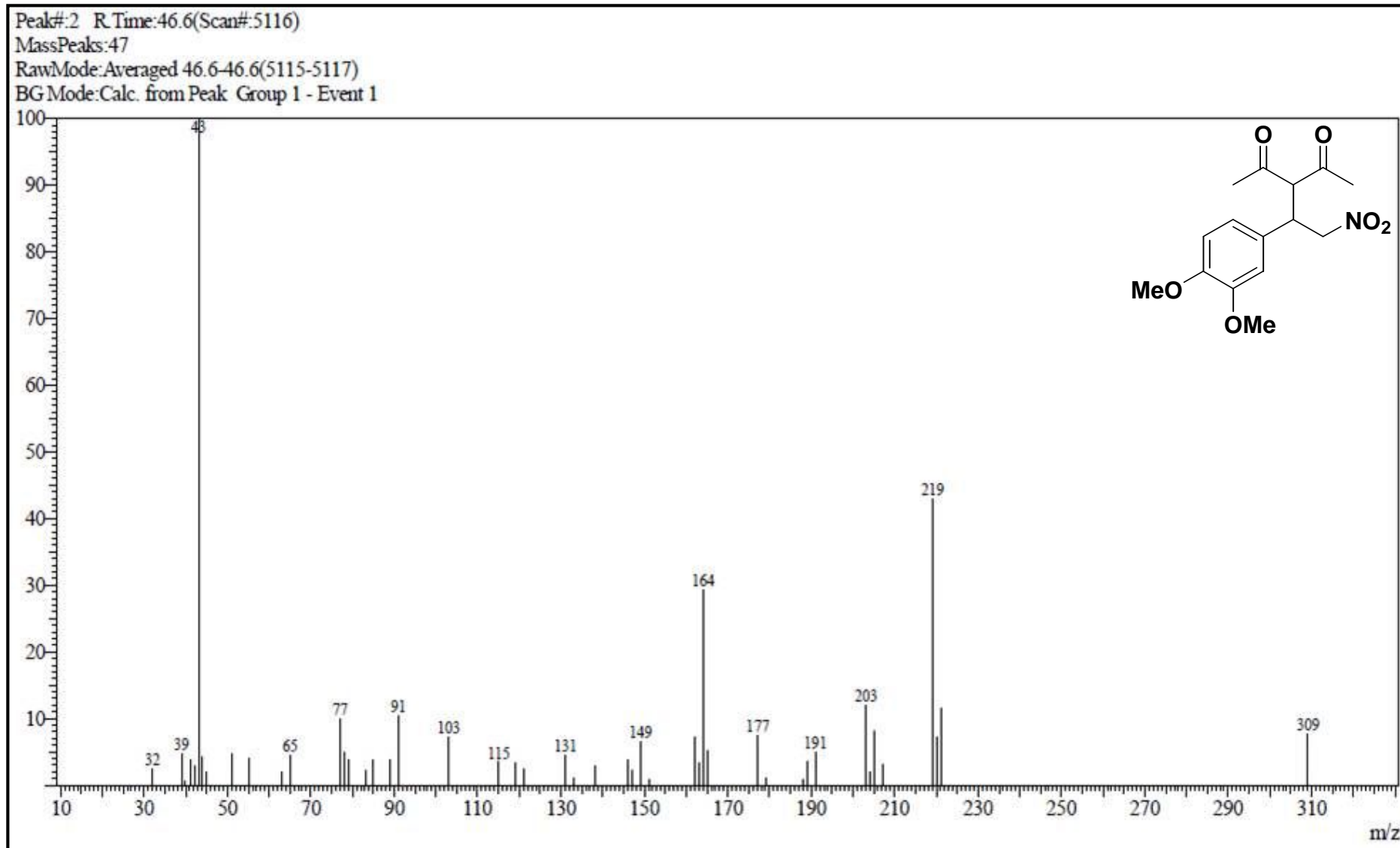
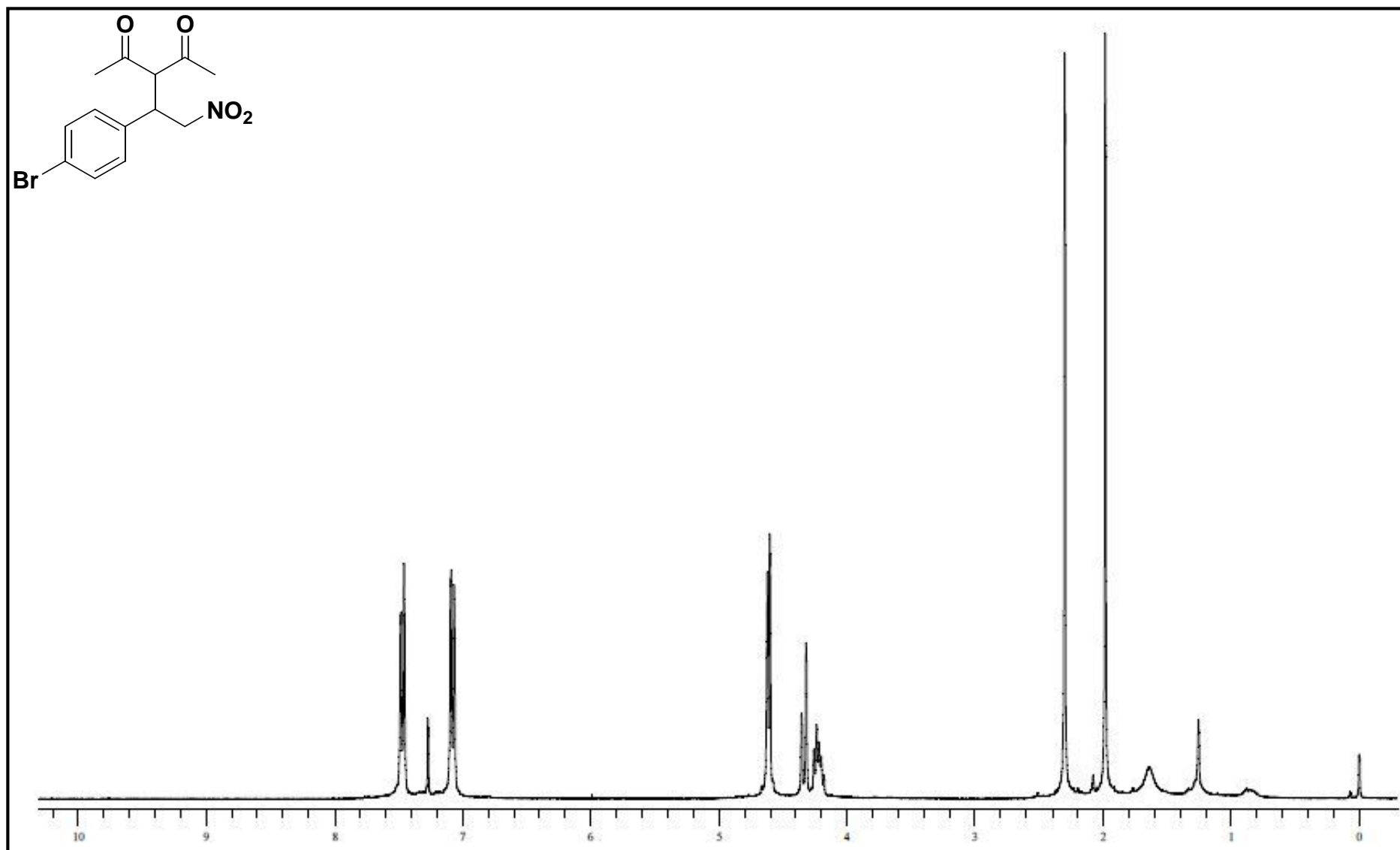
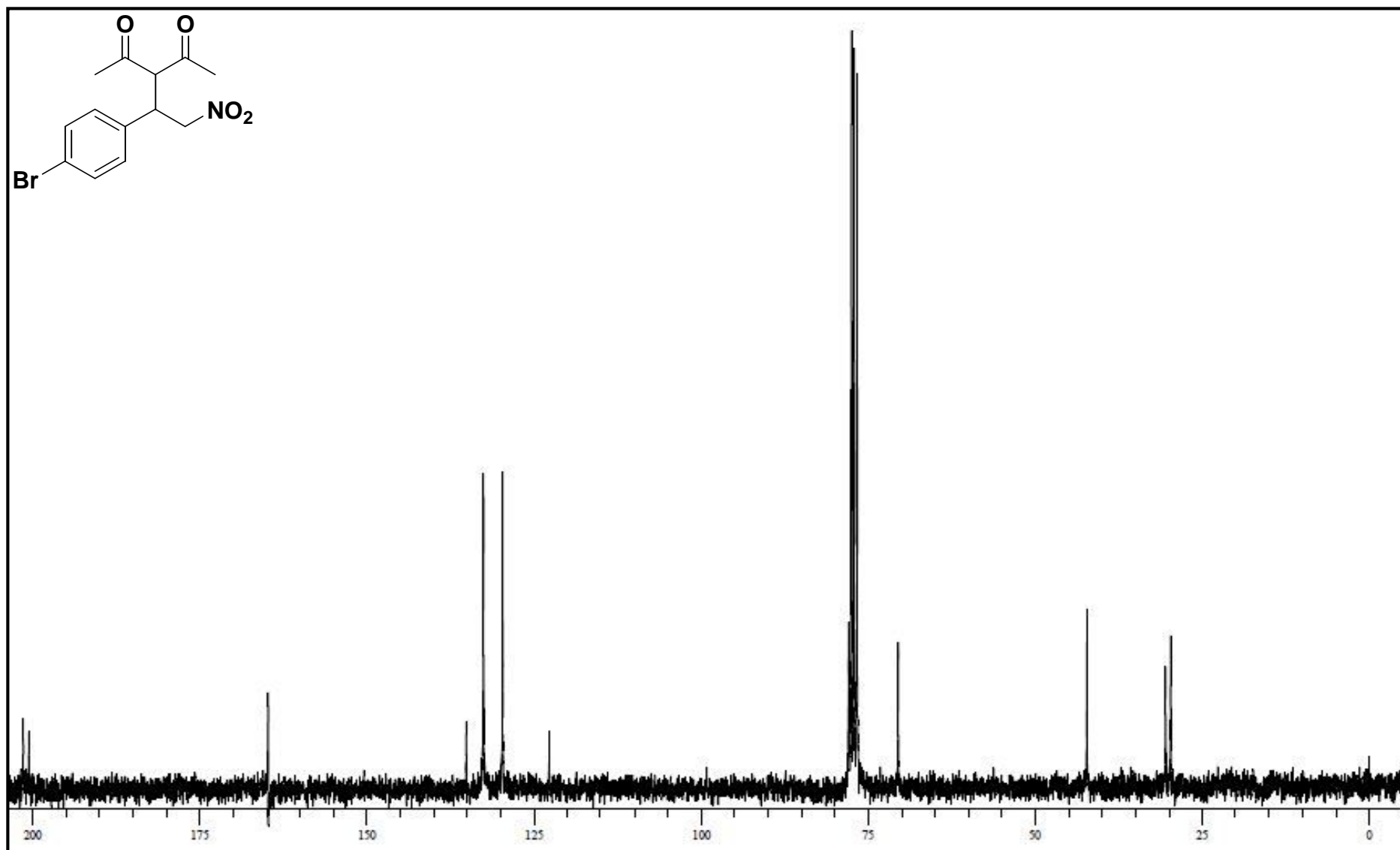


Figura 73 - Espectro de massas do composto 3-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**196**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 74** - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-[1-(4-bromofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**197**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).



**Figura 75** - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-[1-(4-bromofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**197**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

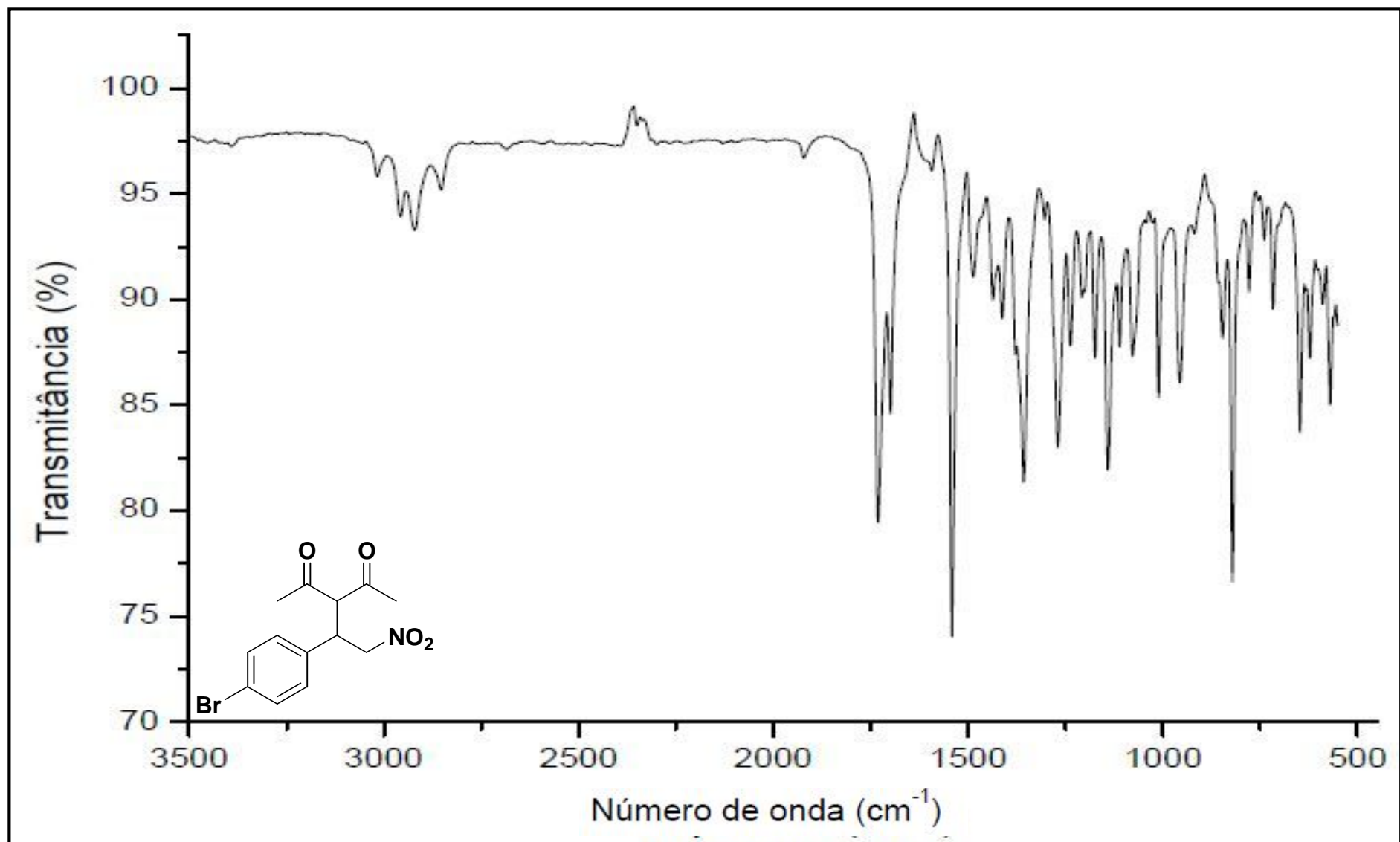


Figura 76 - Espectro no infravermelho do composto 3-[1-(4-bromofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (197), (Varian 640-IR, ATR).

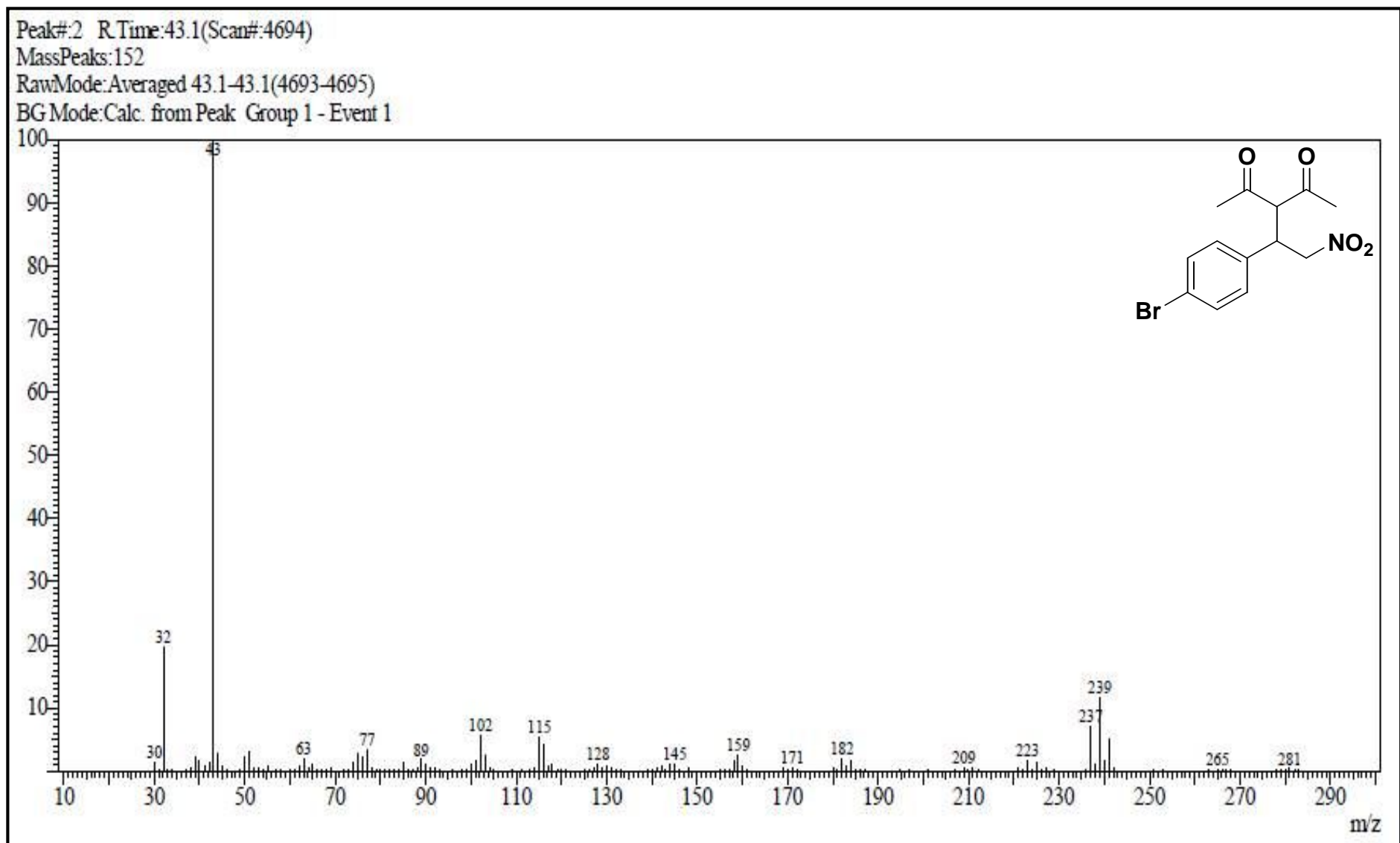
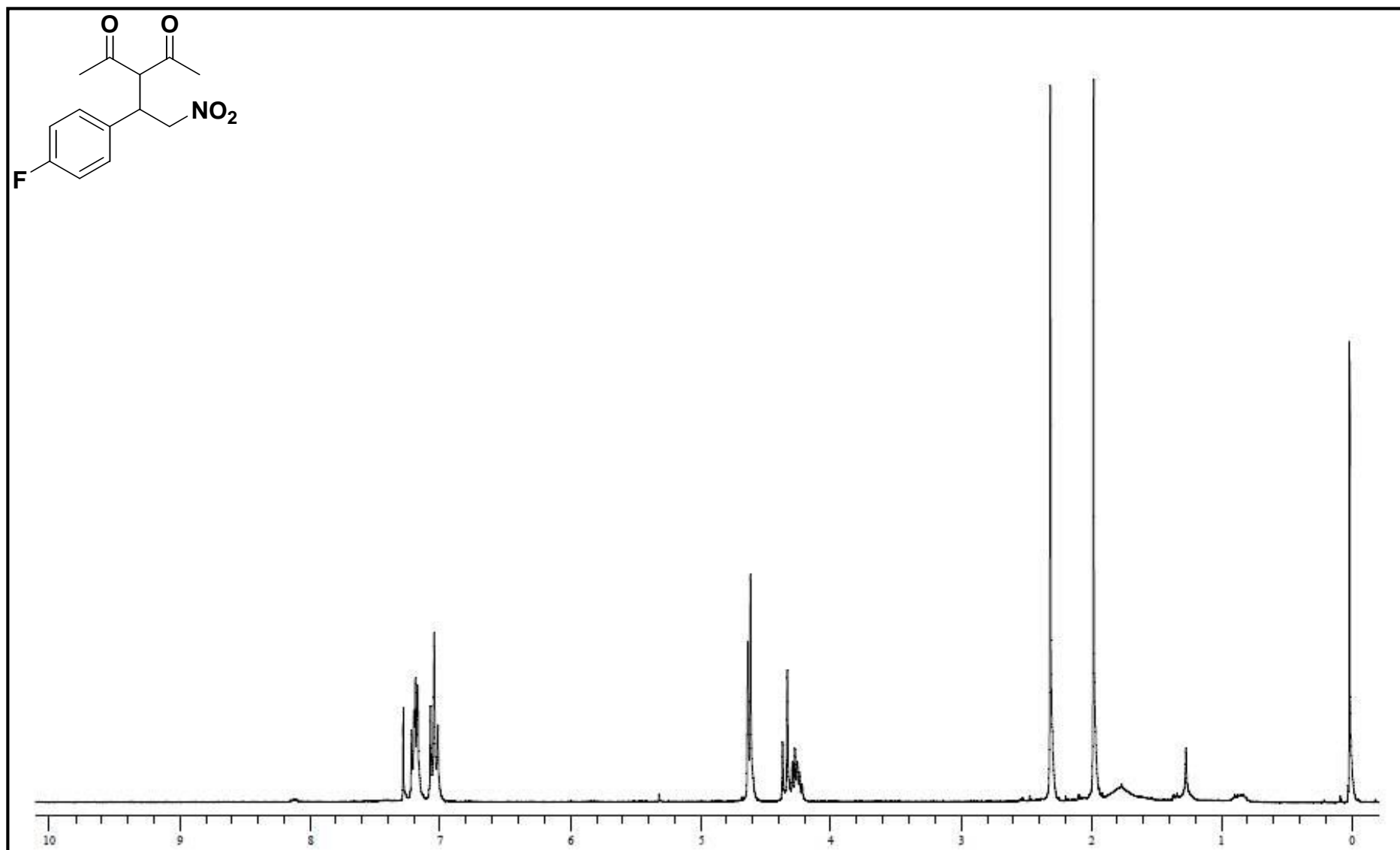
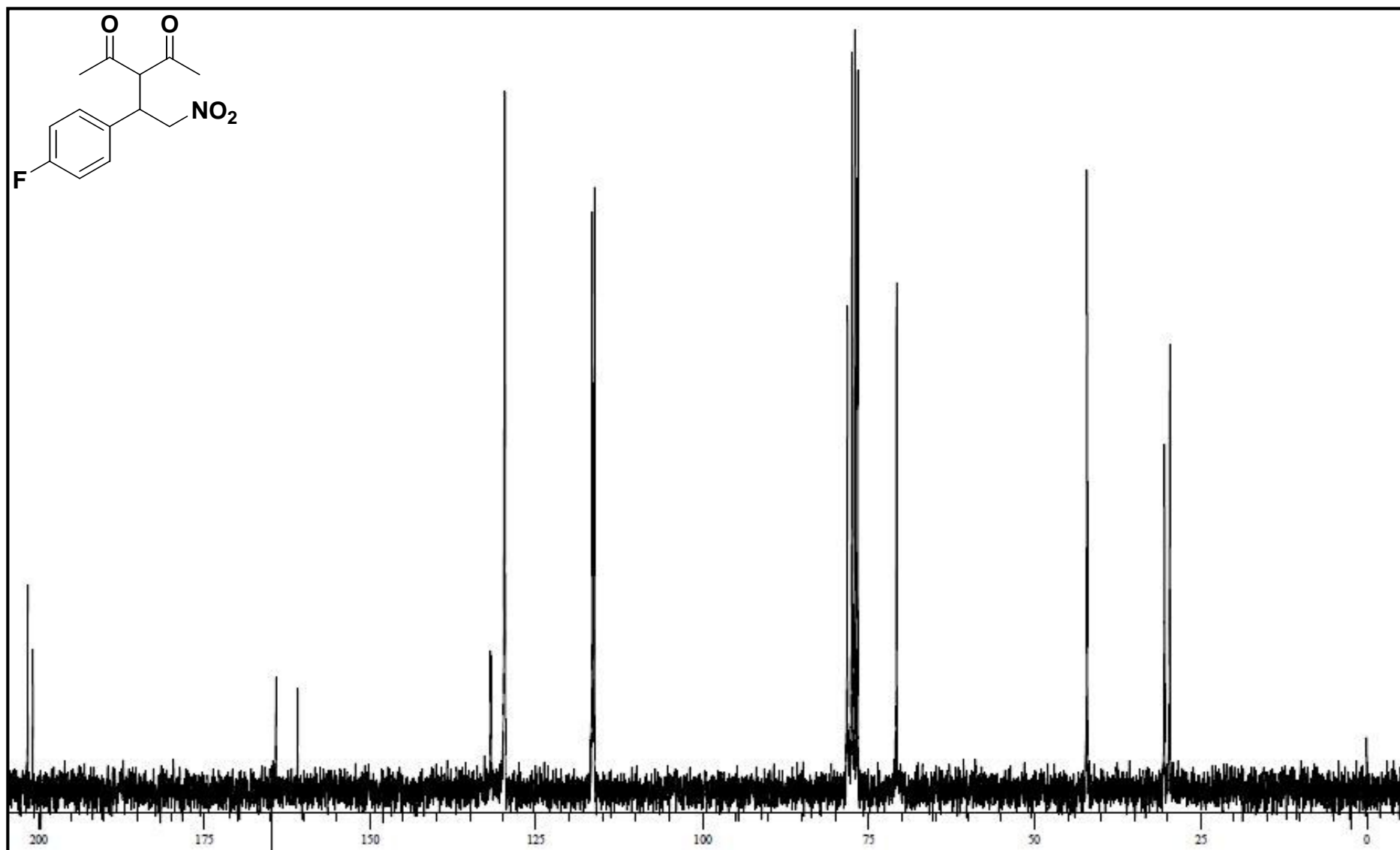


Figura 77 – Espectro de massas do composto 3-[1-(4-bromofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**197**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

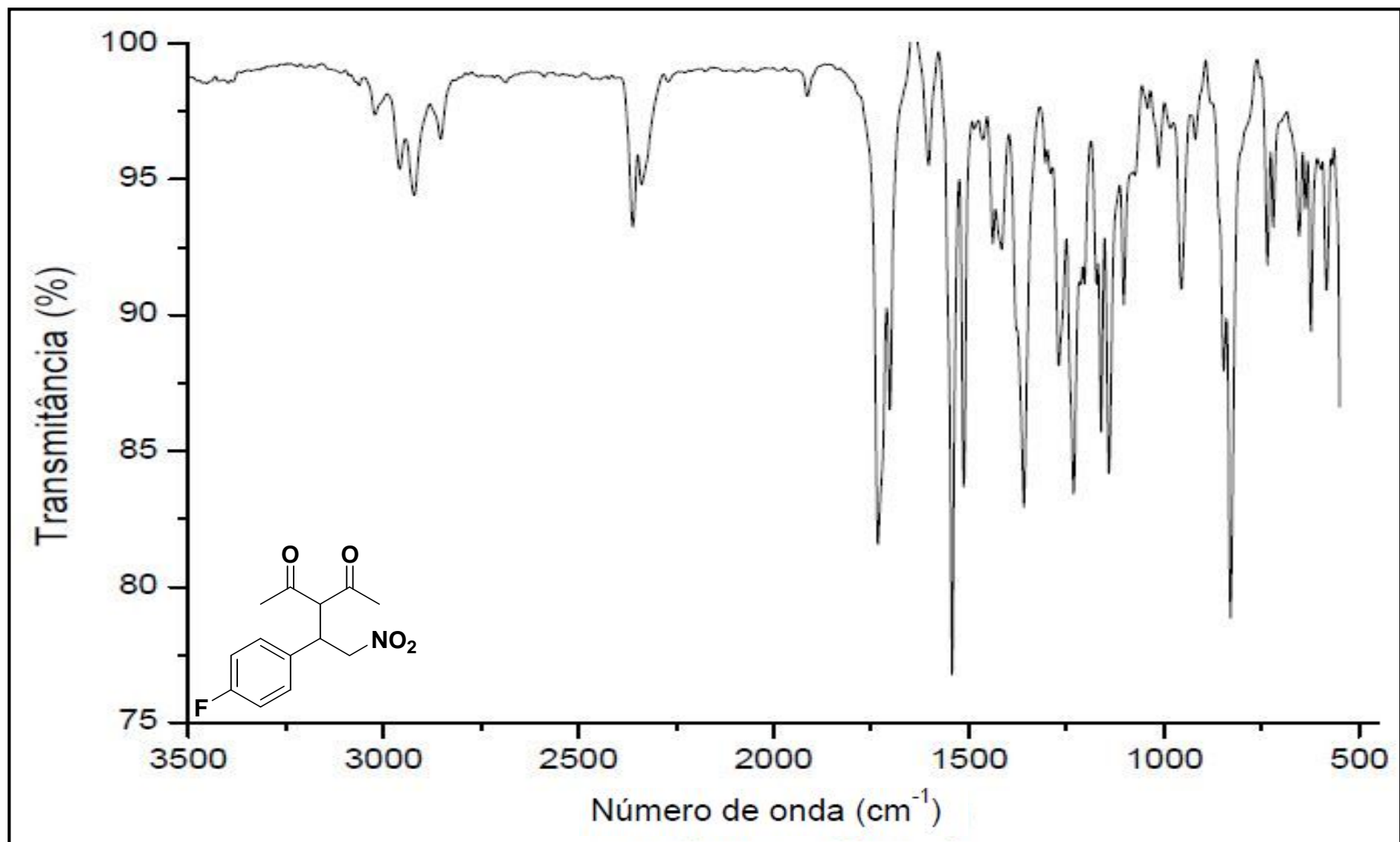


**Figura 78** - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-[1-(4-fluorfenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**198**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).





**Figura 79** - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-[1-(4-fluorfenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**198**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).



**Figura 80** - Espectro no infravermelho do composto 3-[1-(4-fluorfenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**198**), (Varian 640-IR, ATR).

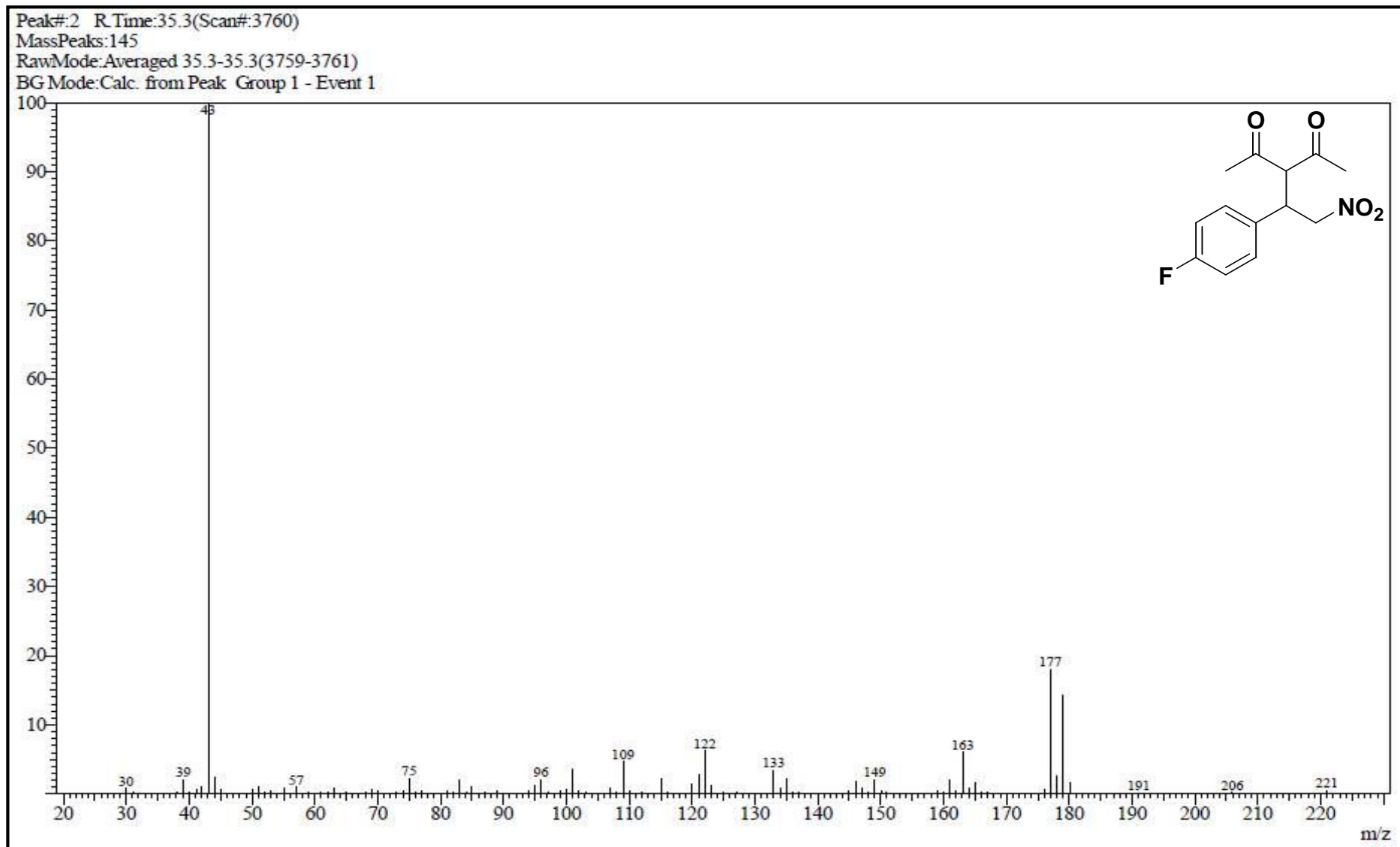
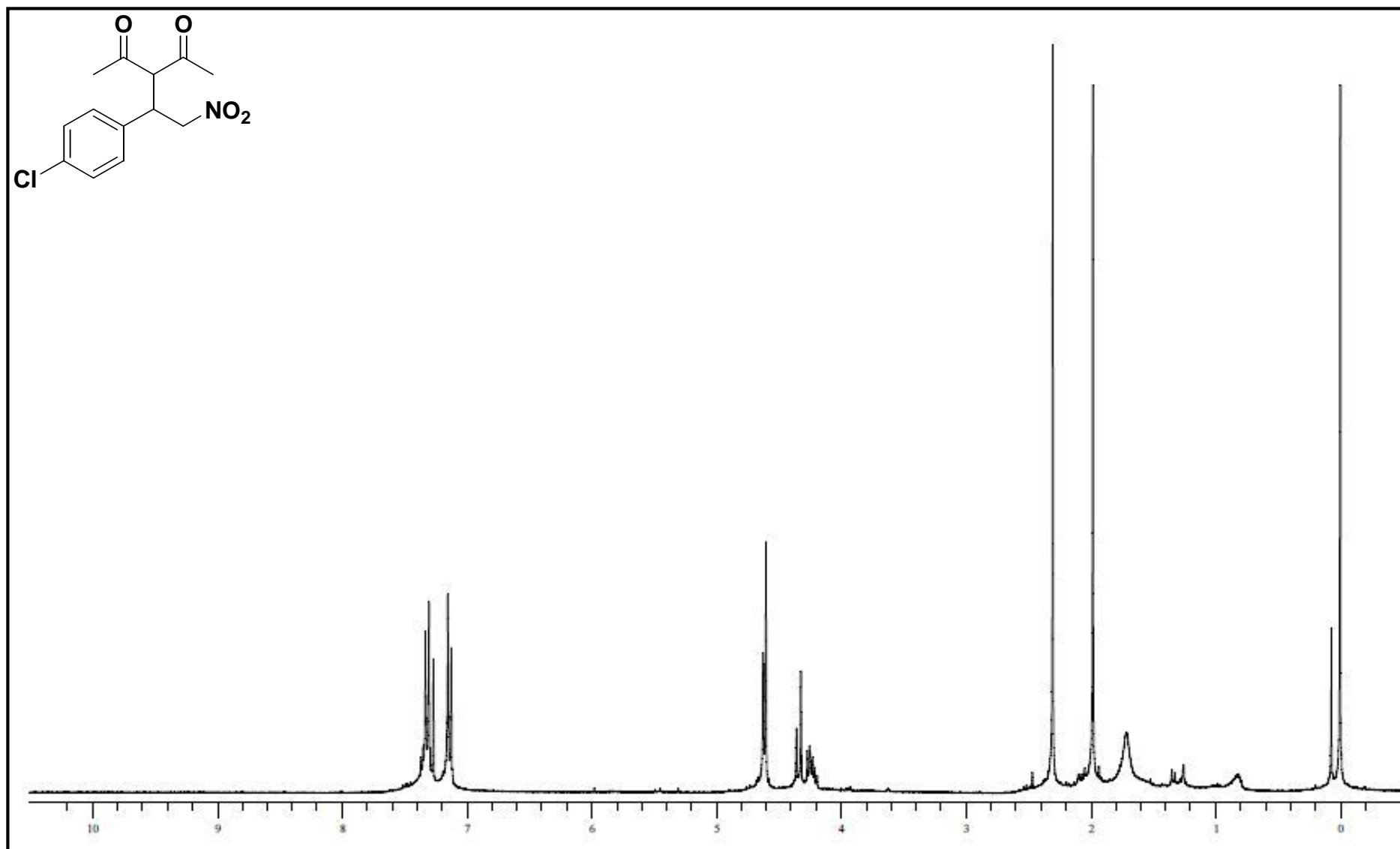
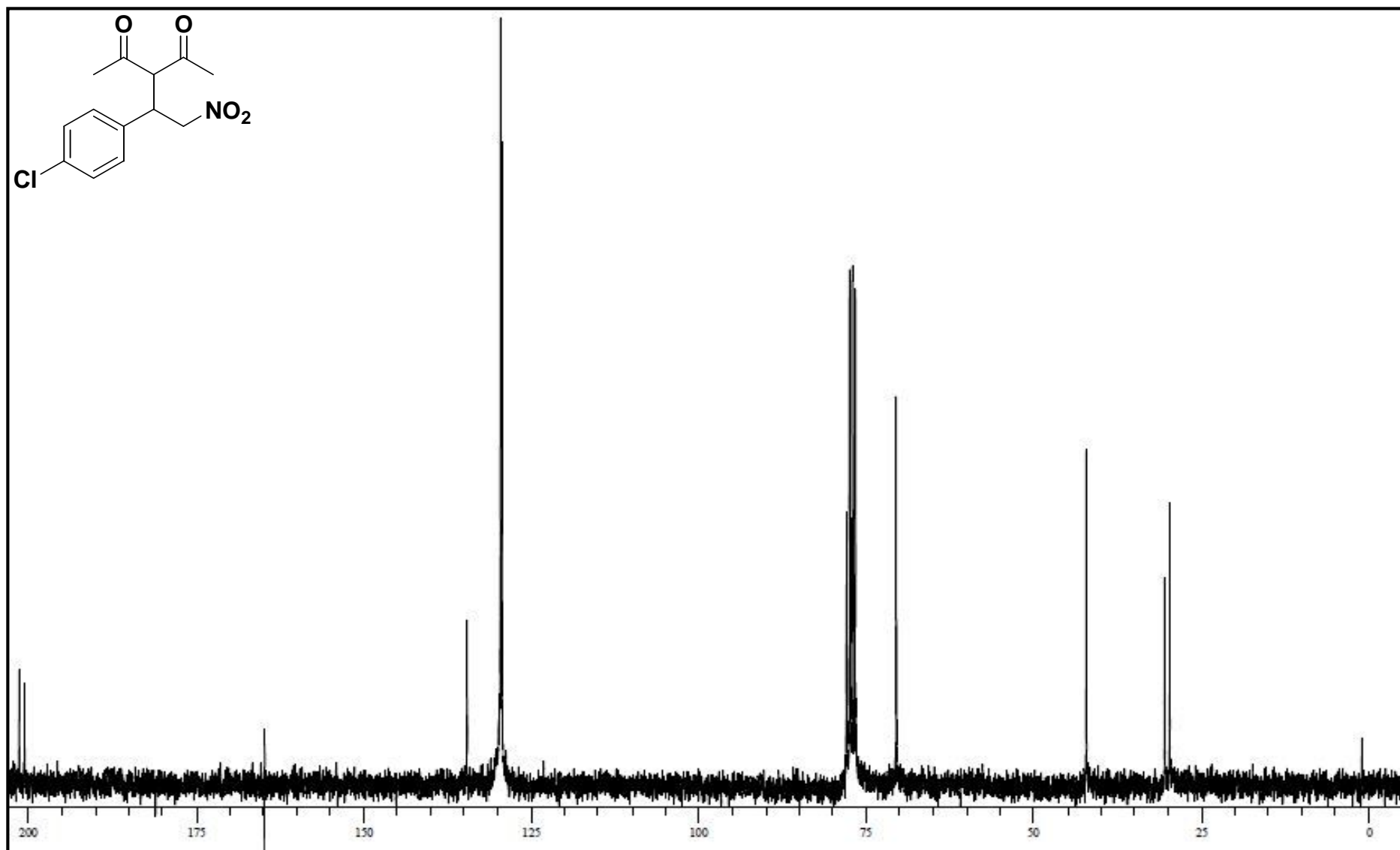


Figura 81 – Espectro de massas do composto 3-[1-(4-fluorfenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (198), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 82** - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-[1-(4-clorofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**199**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).



**Figura 83** - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-[1-(4-clorofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**199**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

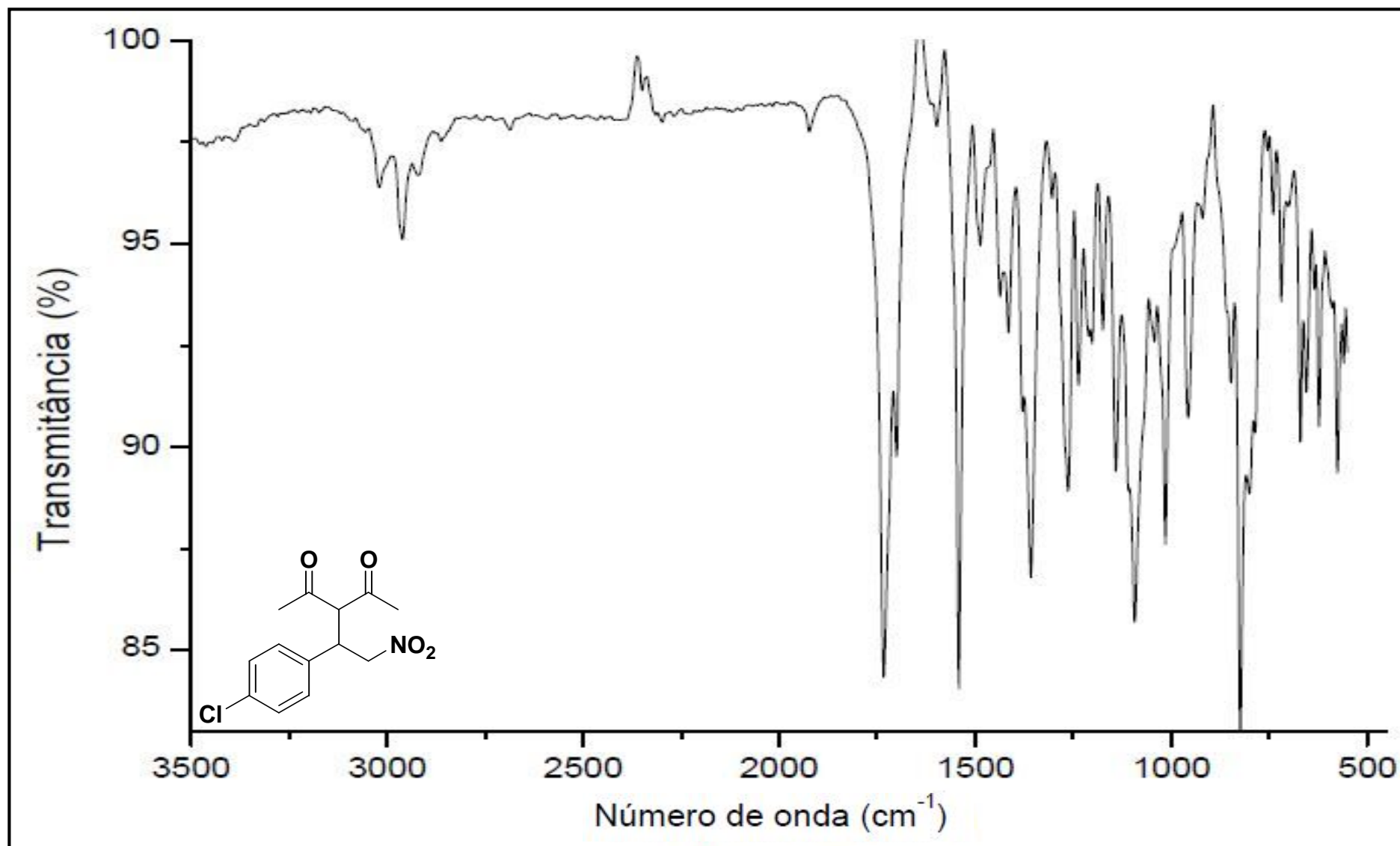


Figura 84 - Espectro no infravermelho do composto 3-[1-(4-clorofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (**199**), (Varian 640-IR, ATR).

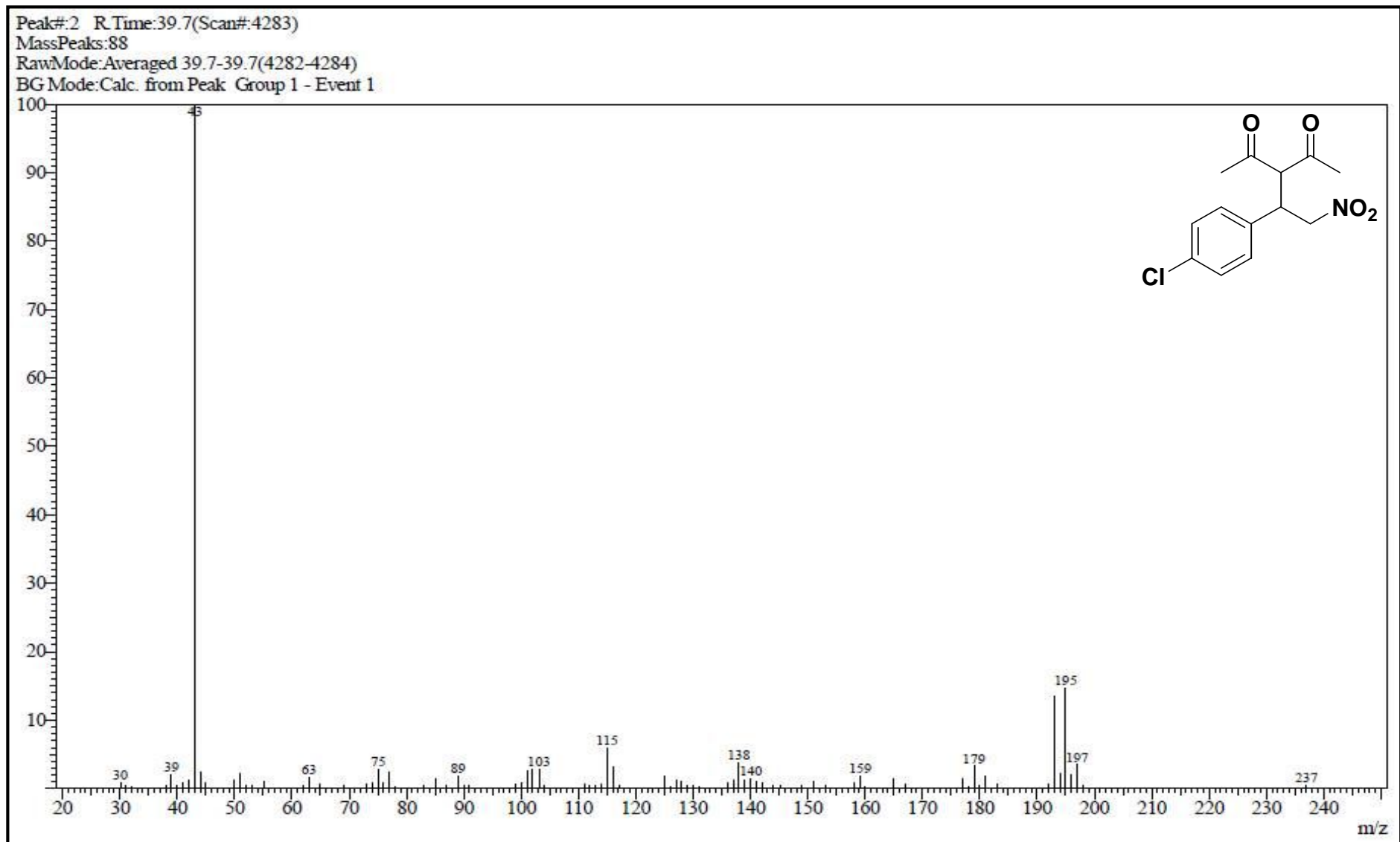
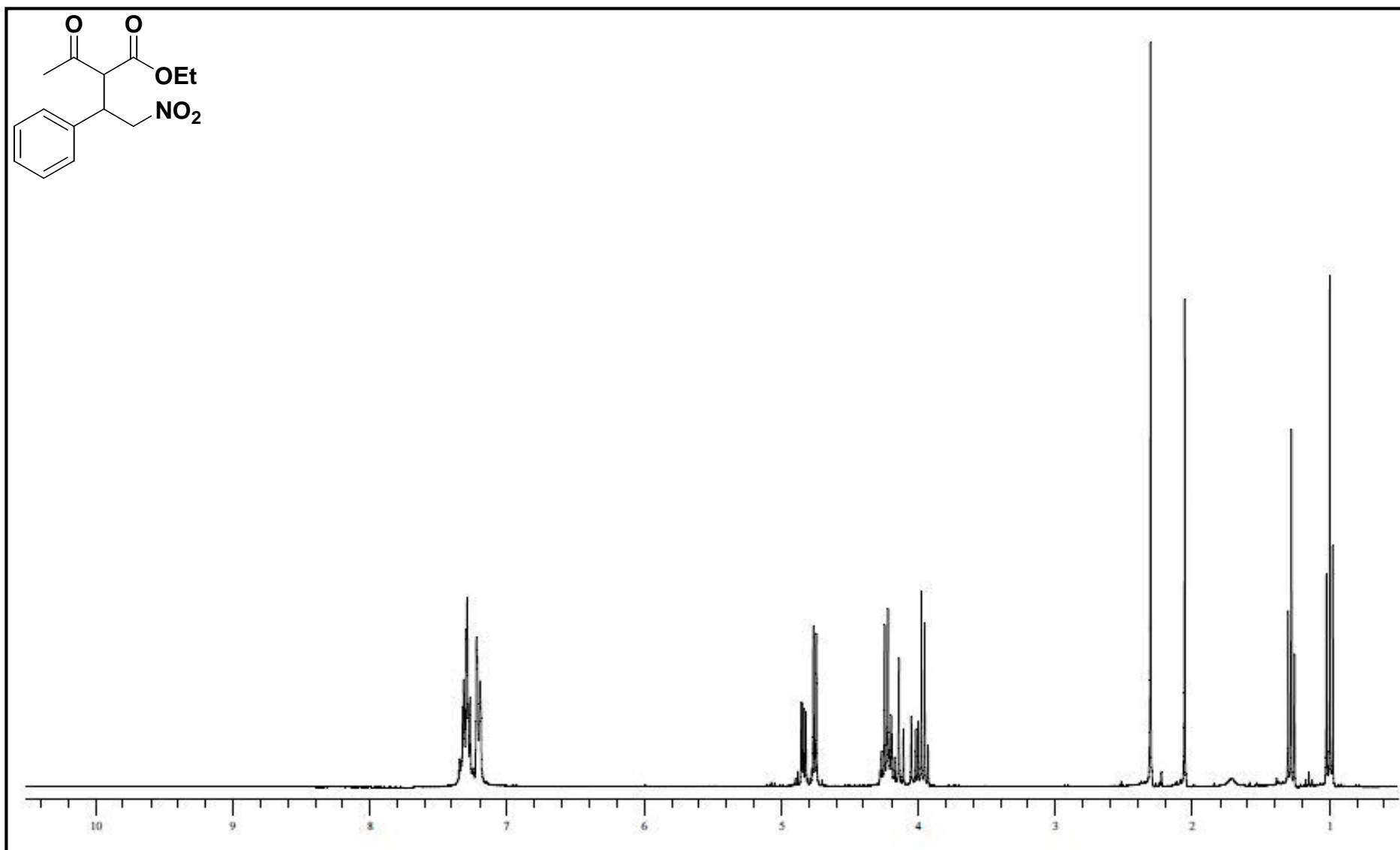


Figura 85 – Espectro de massas do composto 3-[1-(4-clorofenil)-2-nitroetil]-2,4-pentanodiona (199), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 86** - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**187**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).



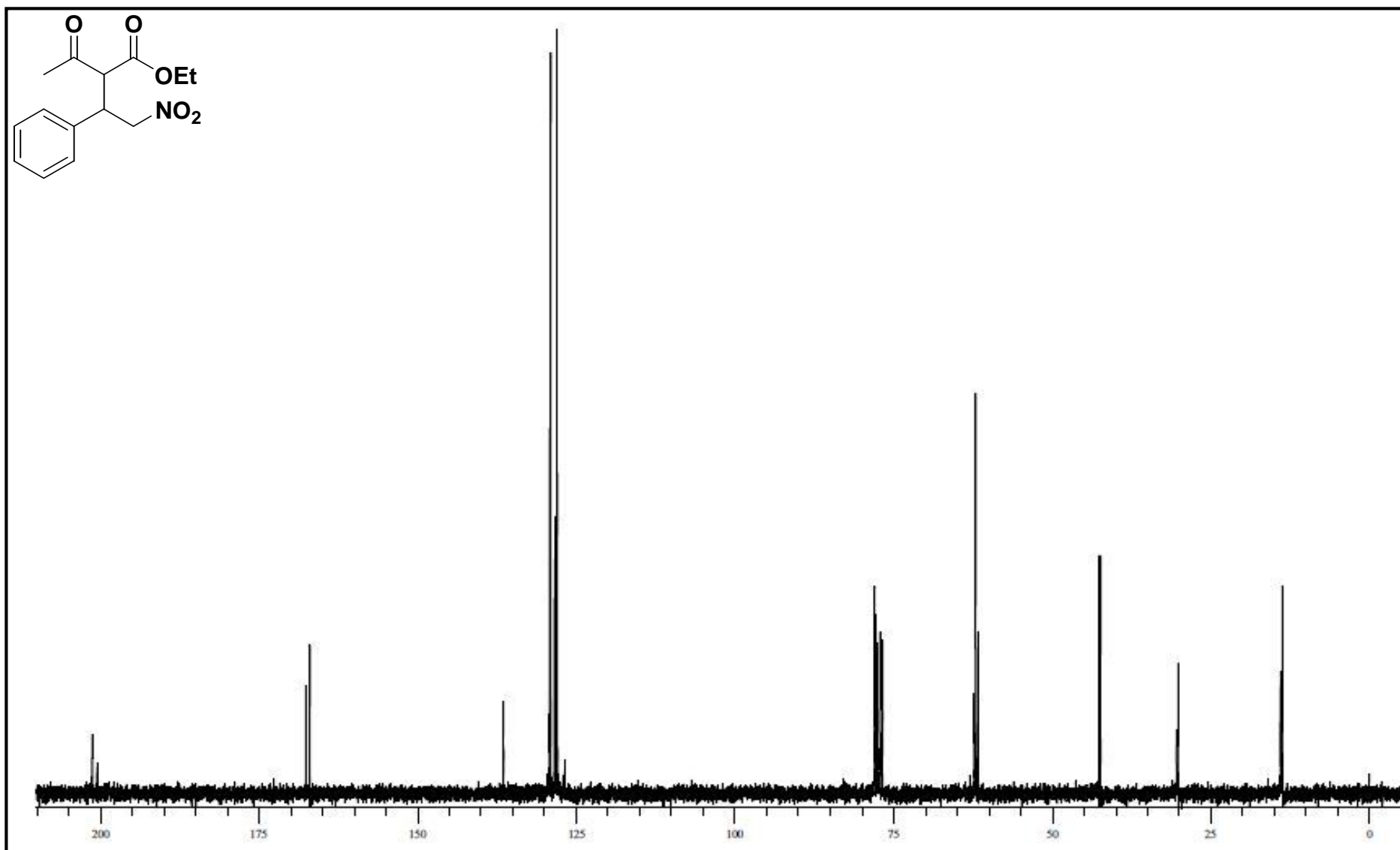


Figura 87 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**187**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

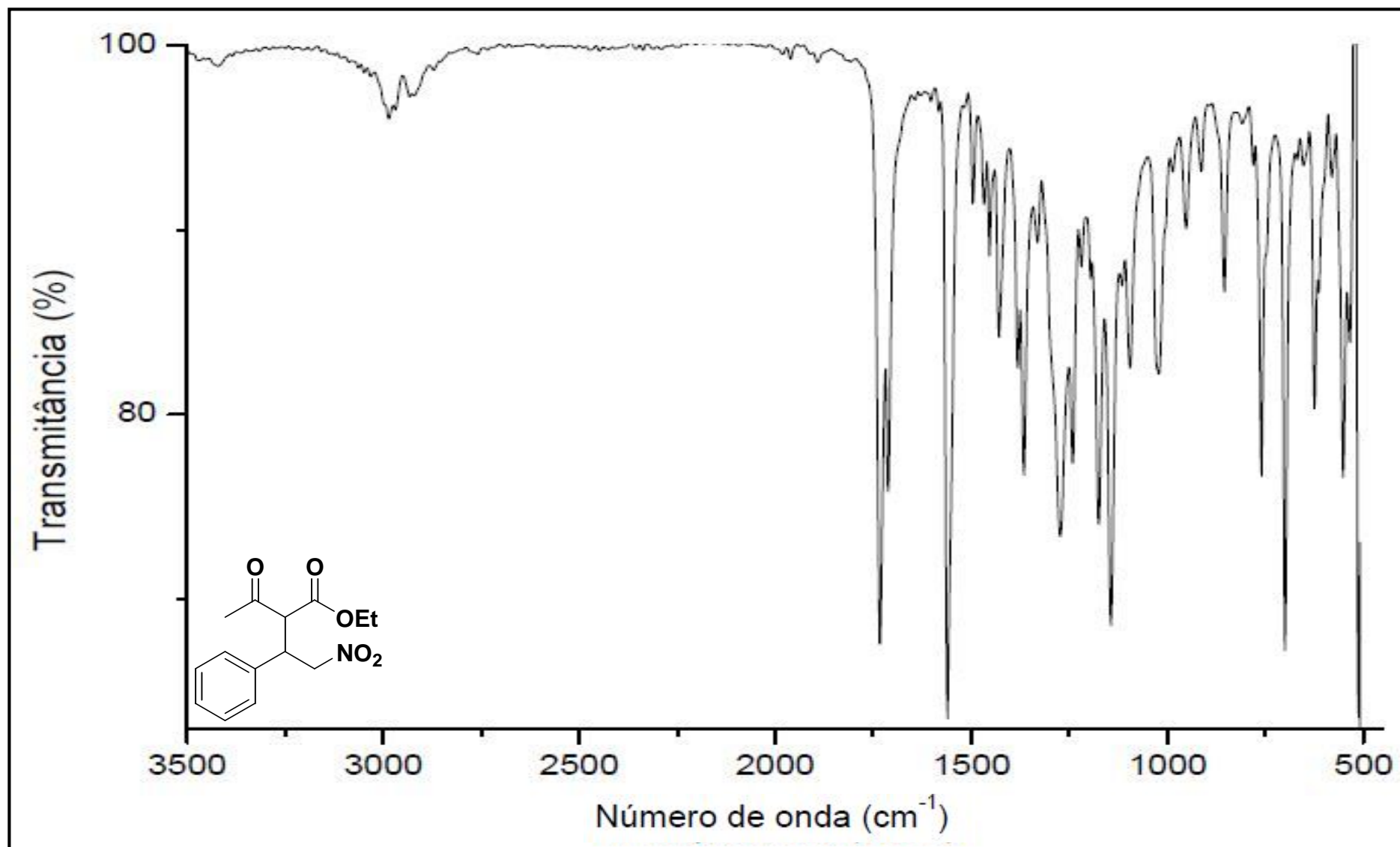


Figura 88 - Espectro no infravermelho do composto 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**187**), (Varian 640-IR, ATR).

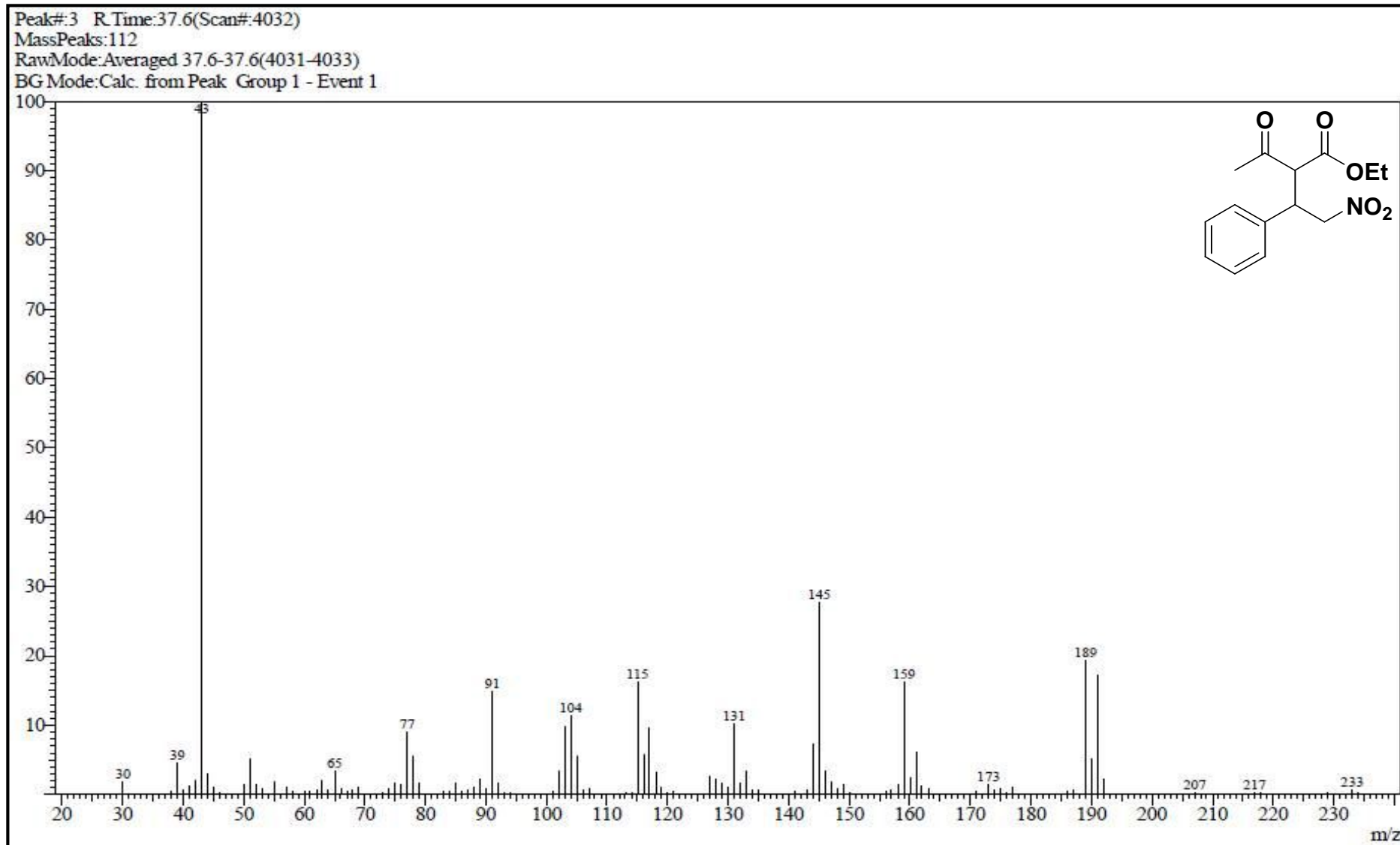


Figura 89 – Espectro de massas do composto 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (187), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

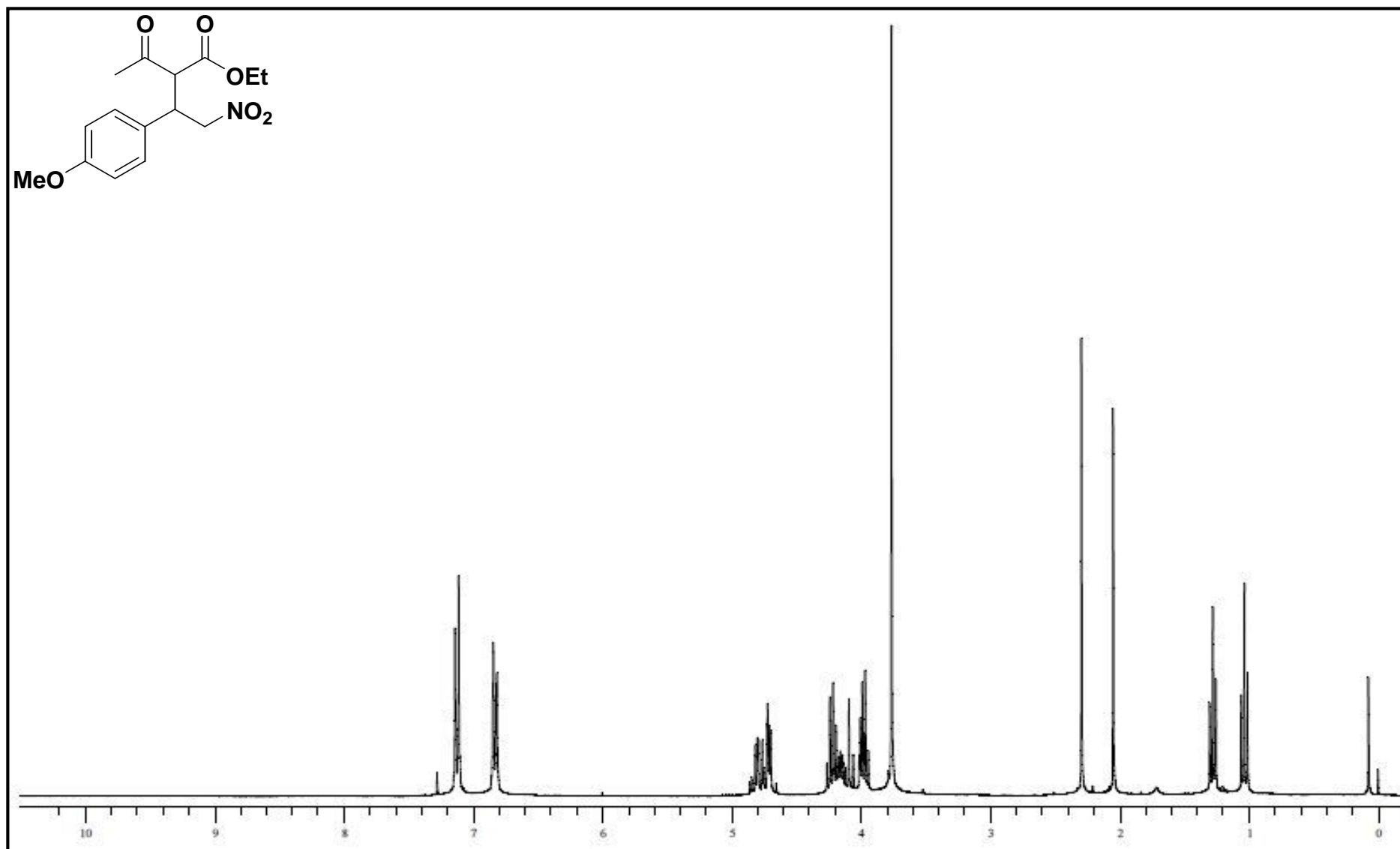


Figura 90 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 2-acetil-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**200**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

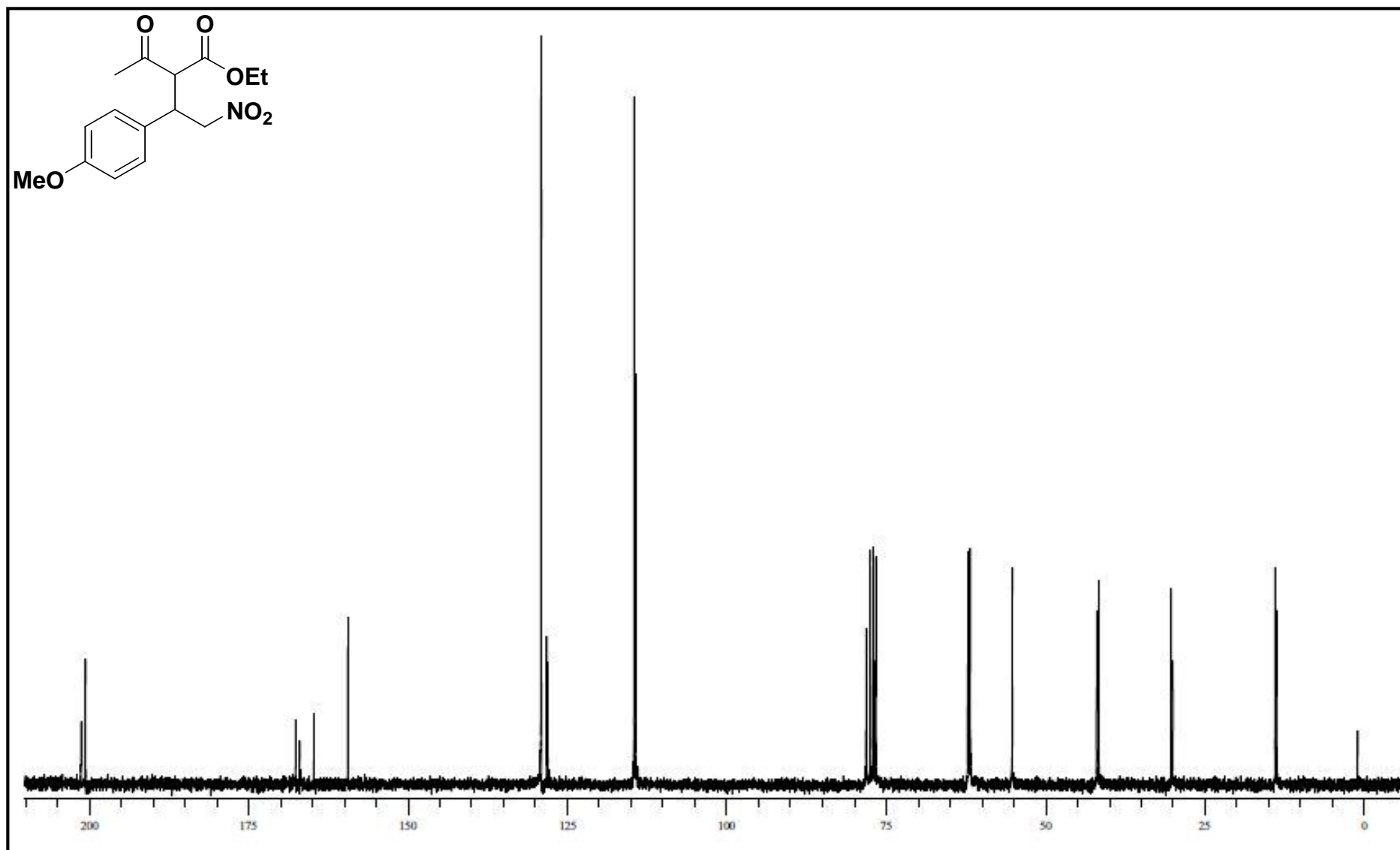


Figura 91 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-acetil-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**200**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

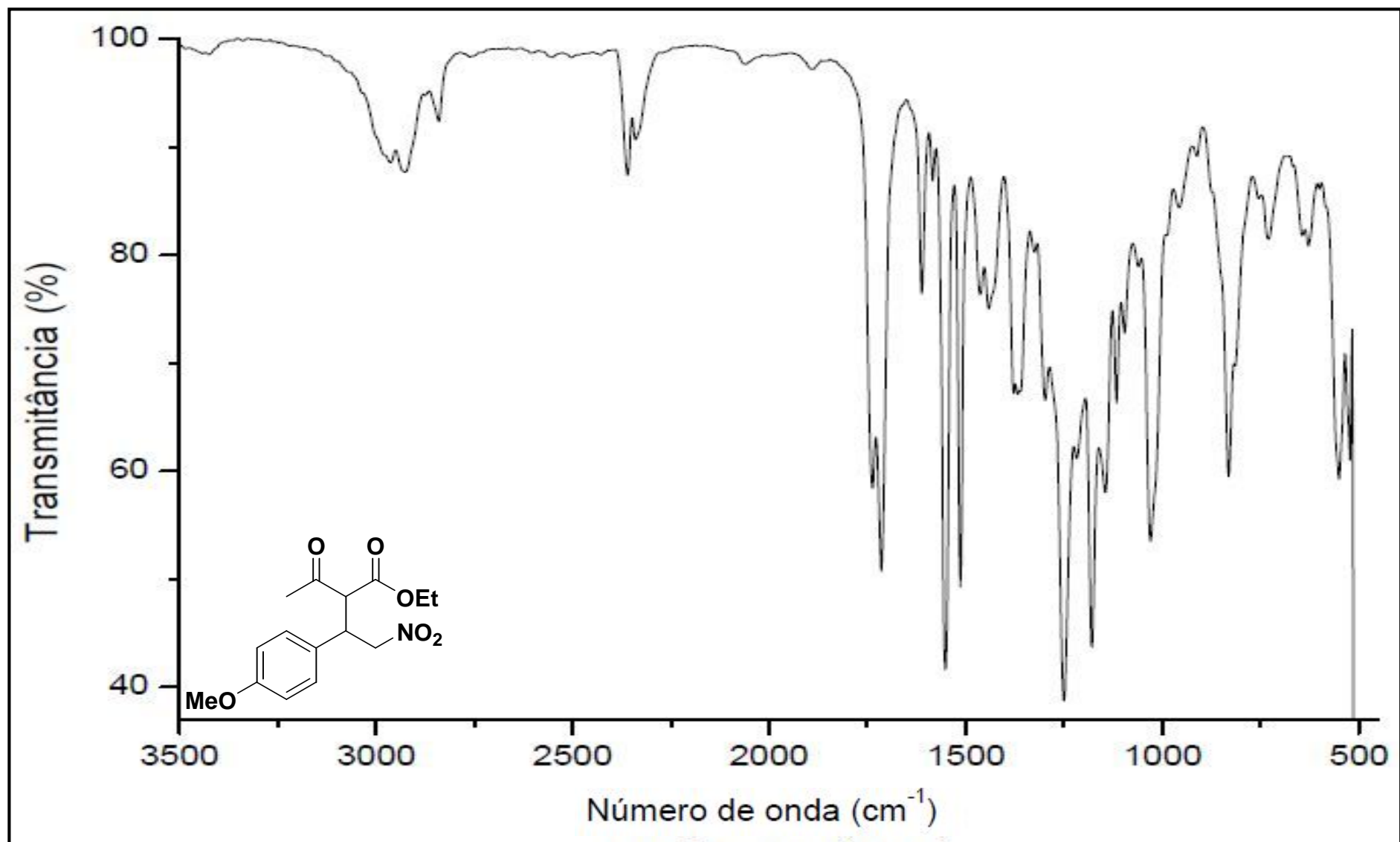


Figura 92 - Espectro no infravermelho do composto 2-acetil-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**200**), (Varian 640-IR, ATR).

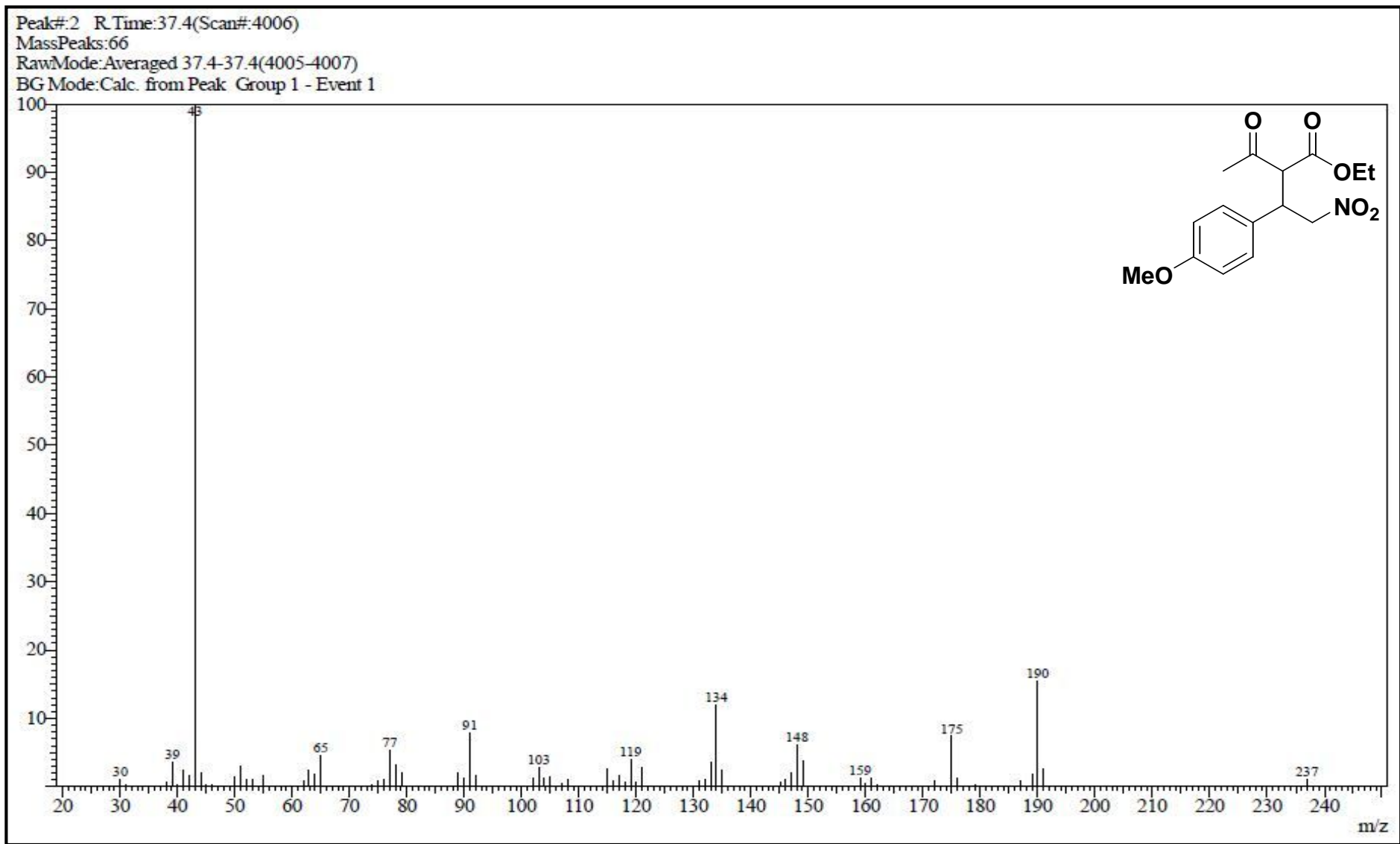


Figura 93 - Espectro de massas do composto 2-acetil-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**200**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

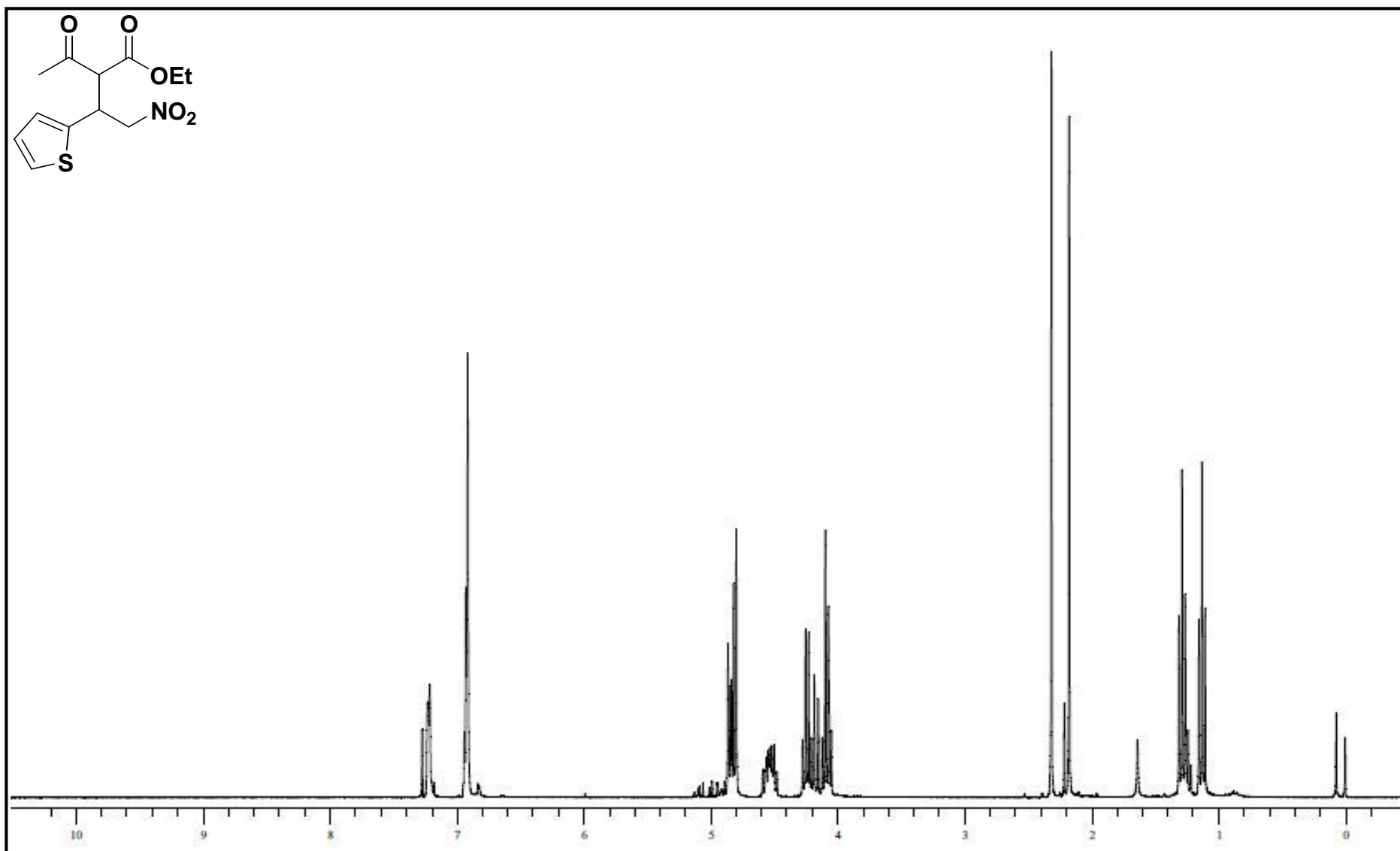


Figura 94 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 2-acetil-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**201**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).



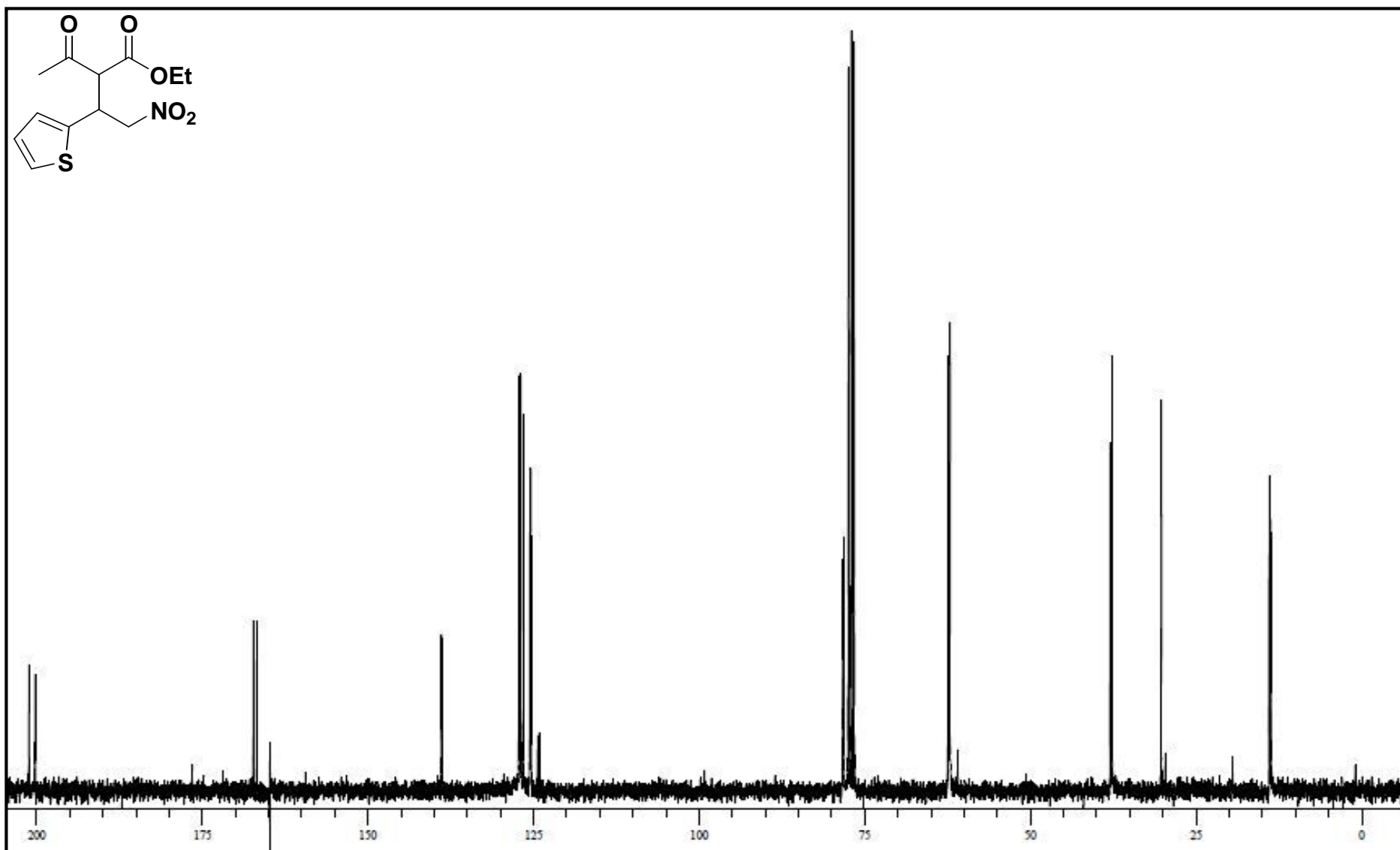


Figura 95 - Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 2-acetil-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**201**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 75 MHz).

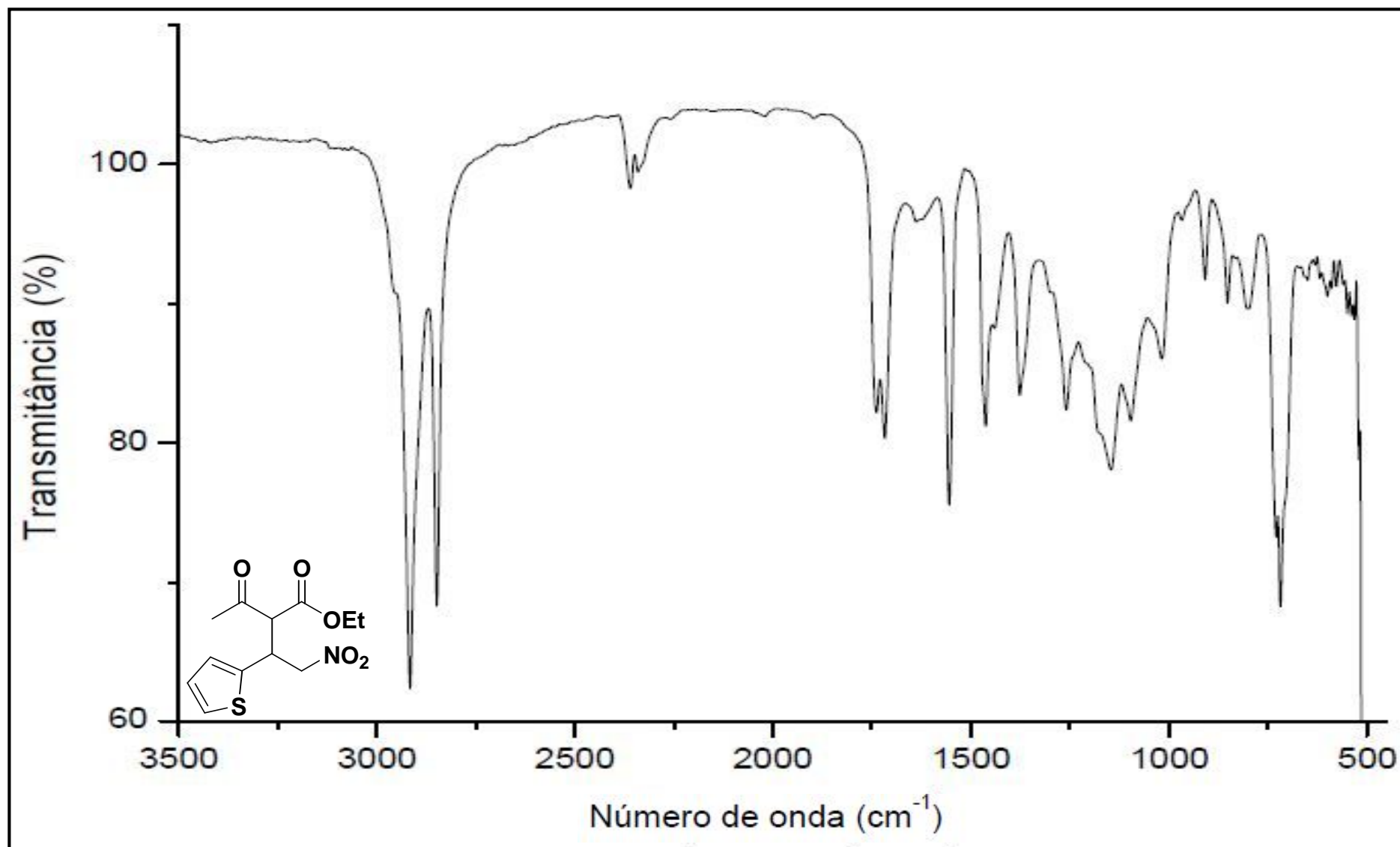


Figura 96 - Espectro no infravermelho do composto 2-acetil-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**201**), (Varian 640-IR, ATR).

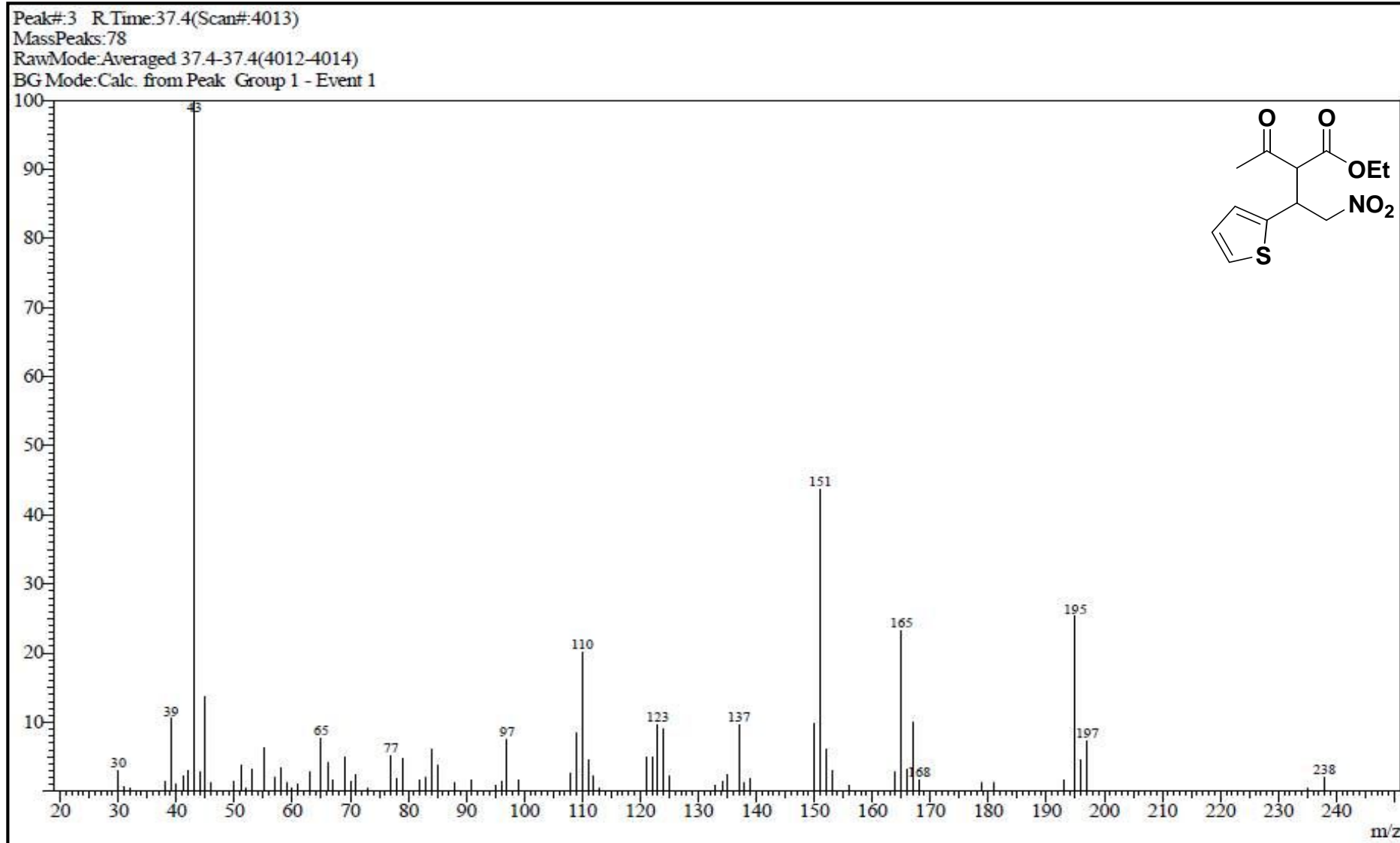


Figura 97 – Espectro de massas do composto 2-acetil-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**201**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

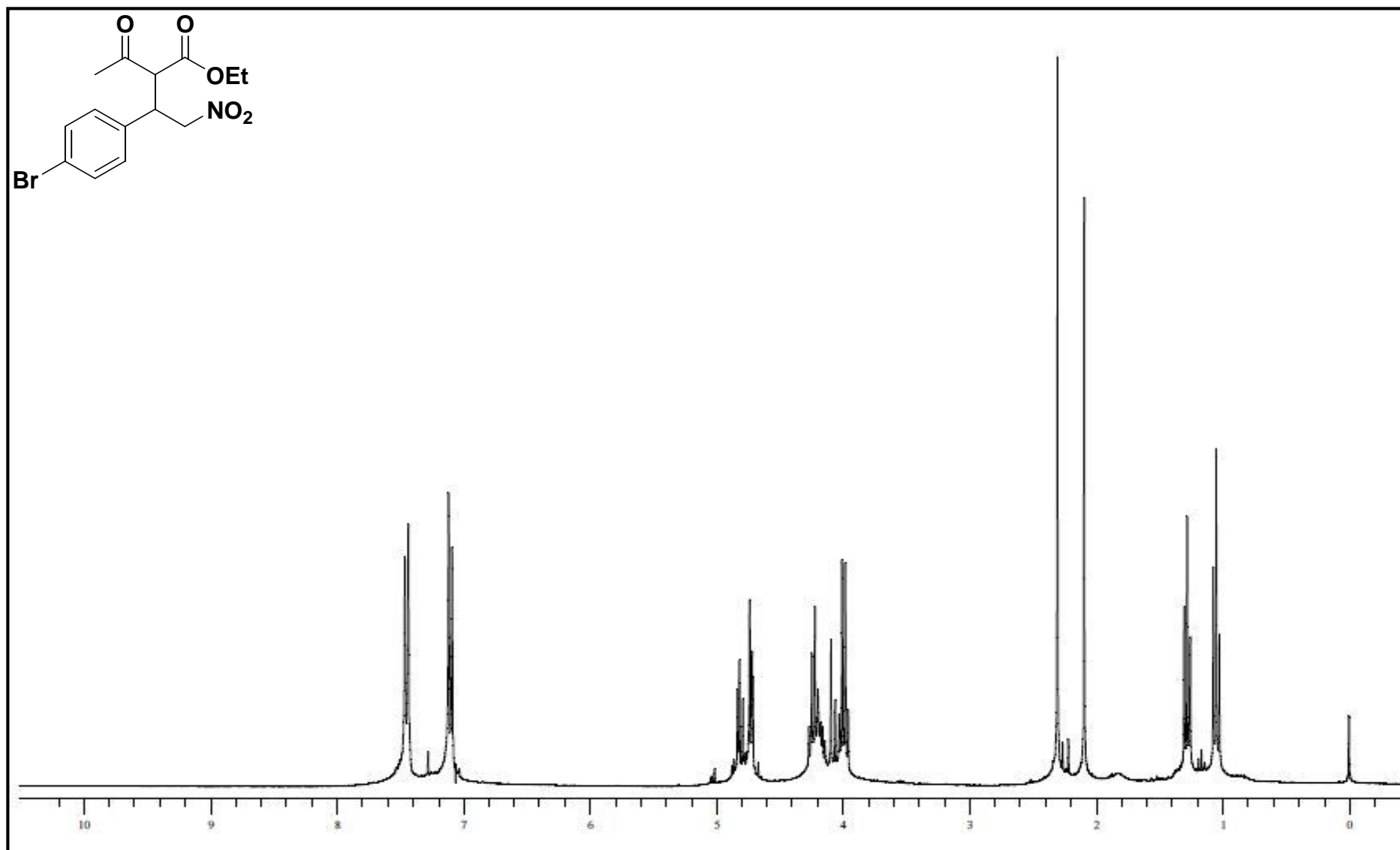


Figura 98 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 2-acetil-3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**202**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

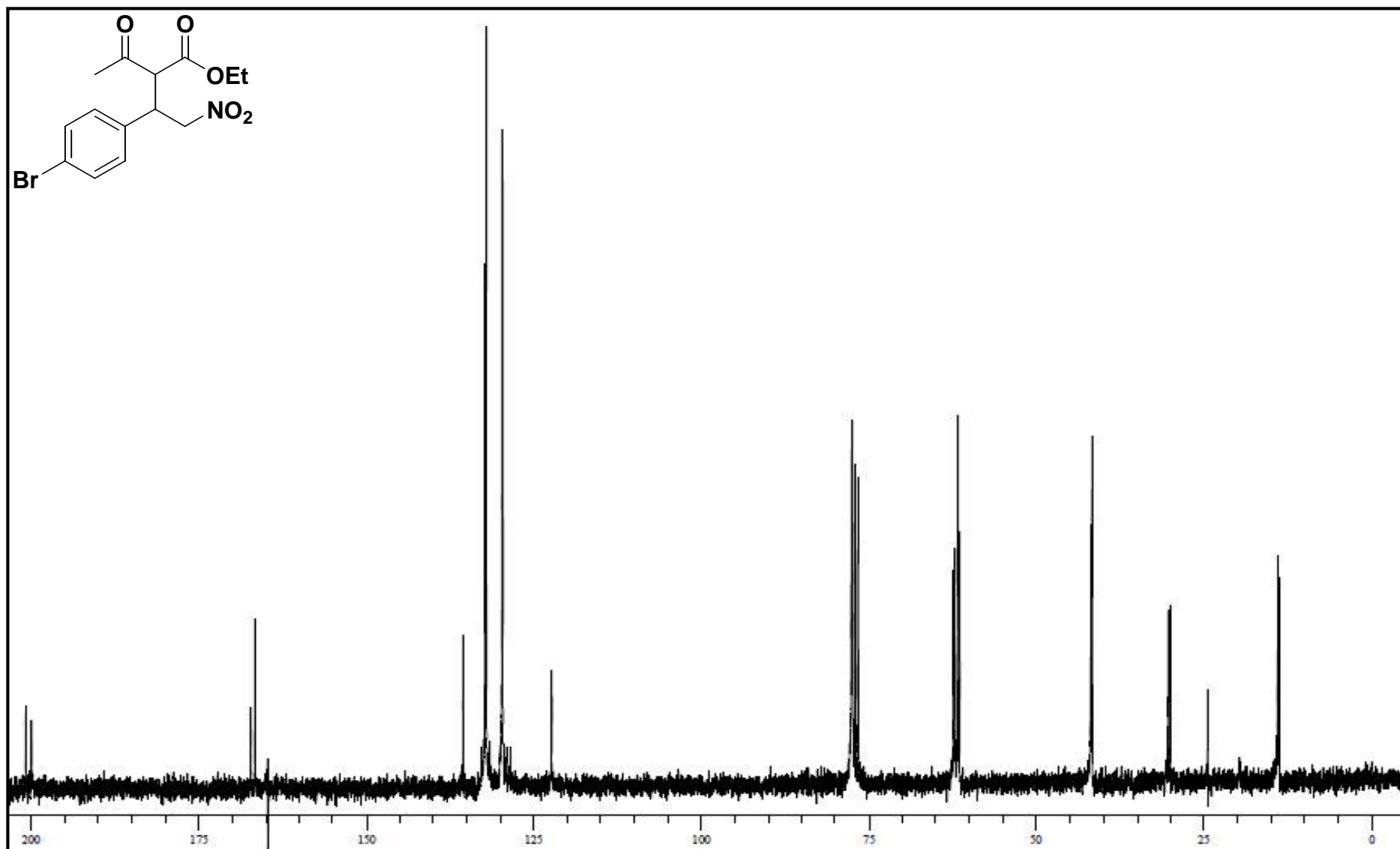


Figura 99 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-acetil-3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**202**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

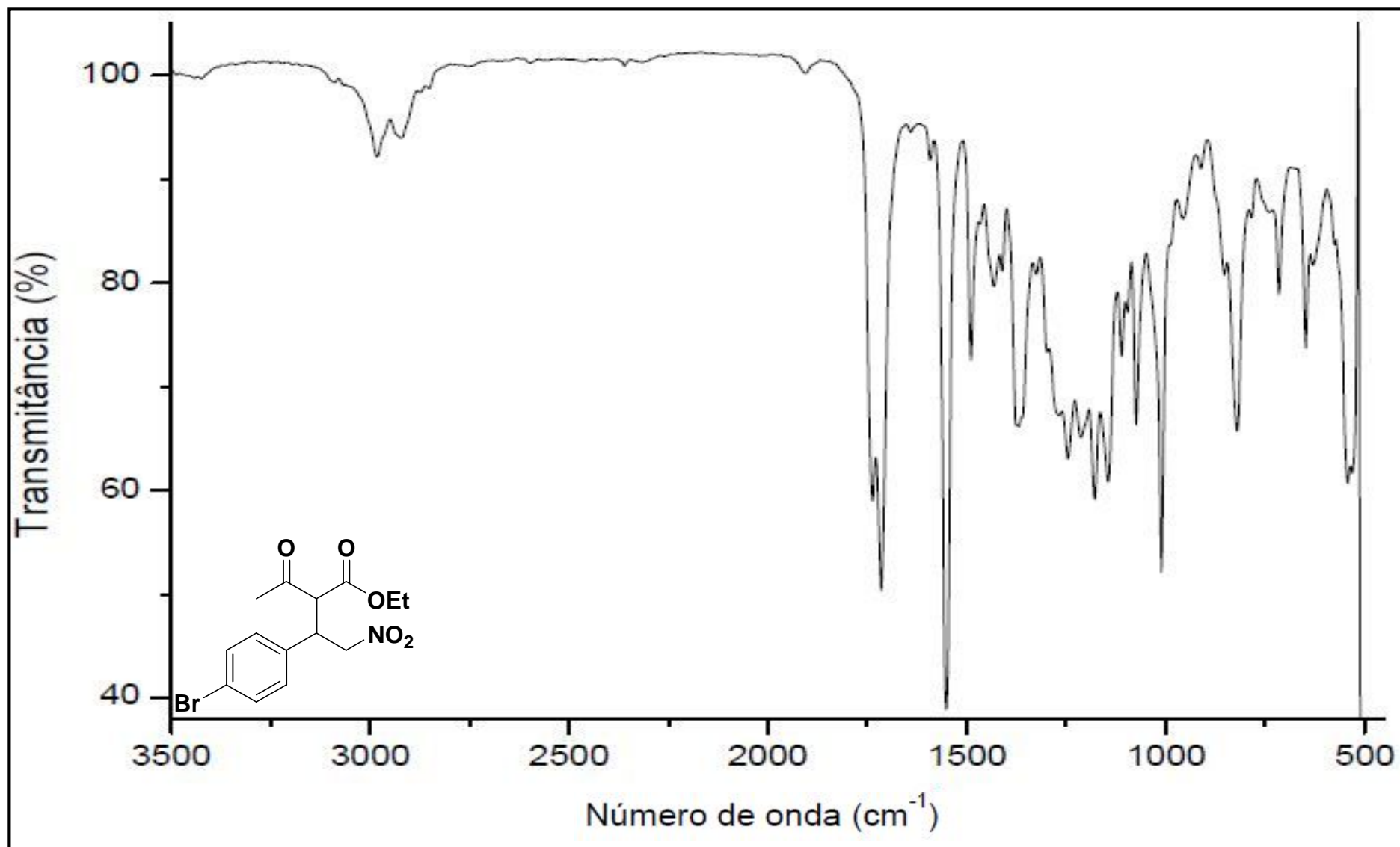


Figura 100 - Espectro no infravermelho do composto 2-acetil-3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**202**), (Varian 640-IR, ATR).

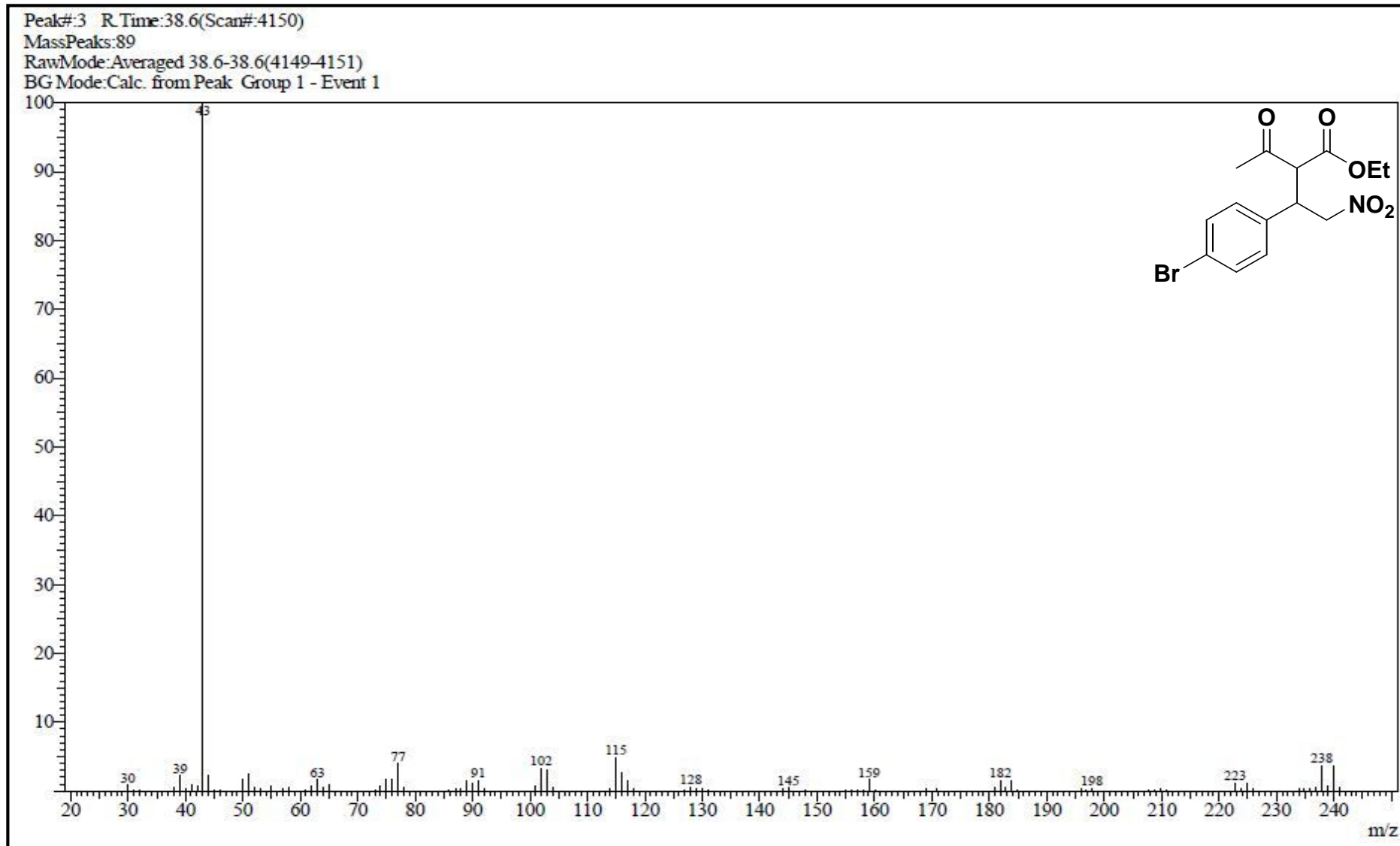


Figura 101 – Espectro de massas do composto 2-acetil-3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (202), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

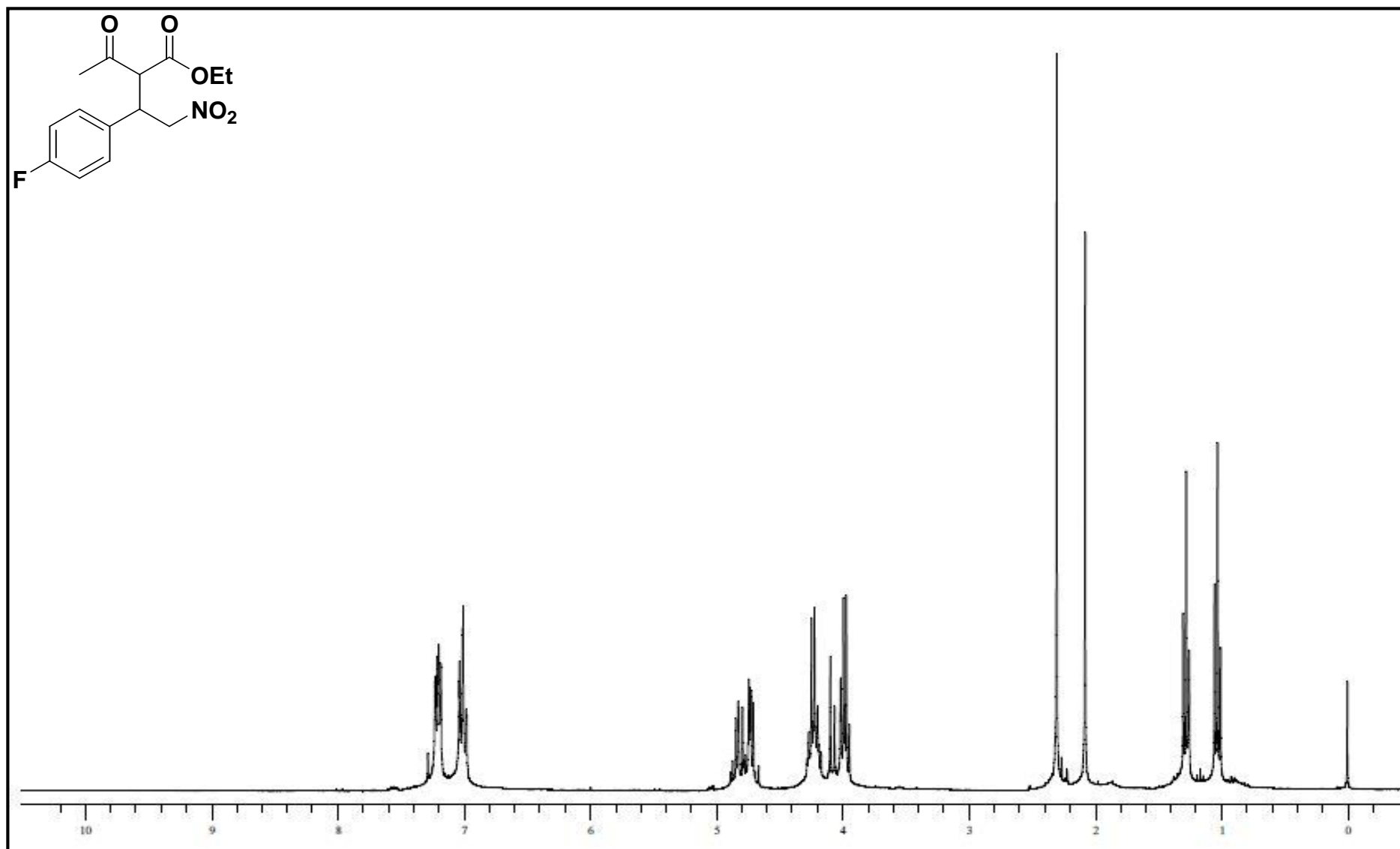


Figura 102 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 2-acetil-3-(4-fluorfenil)-4-nitrobutanoato de etila (**203**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).



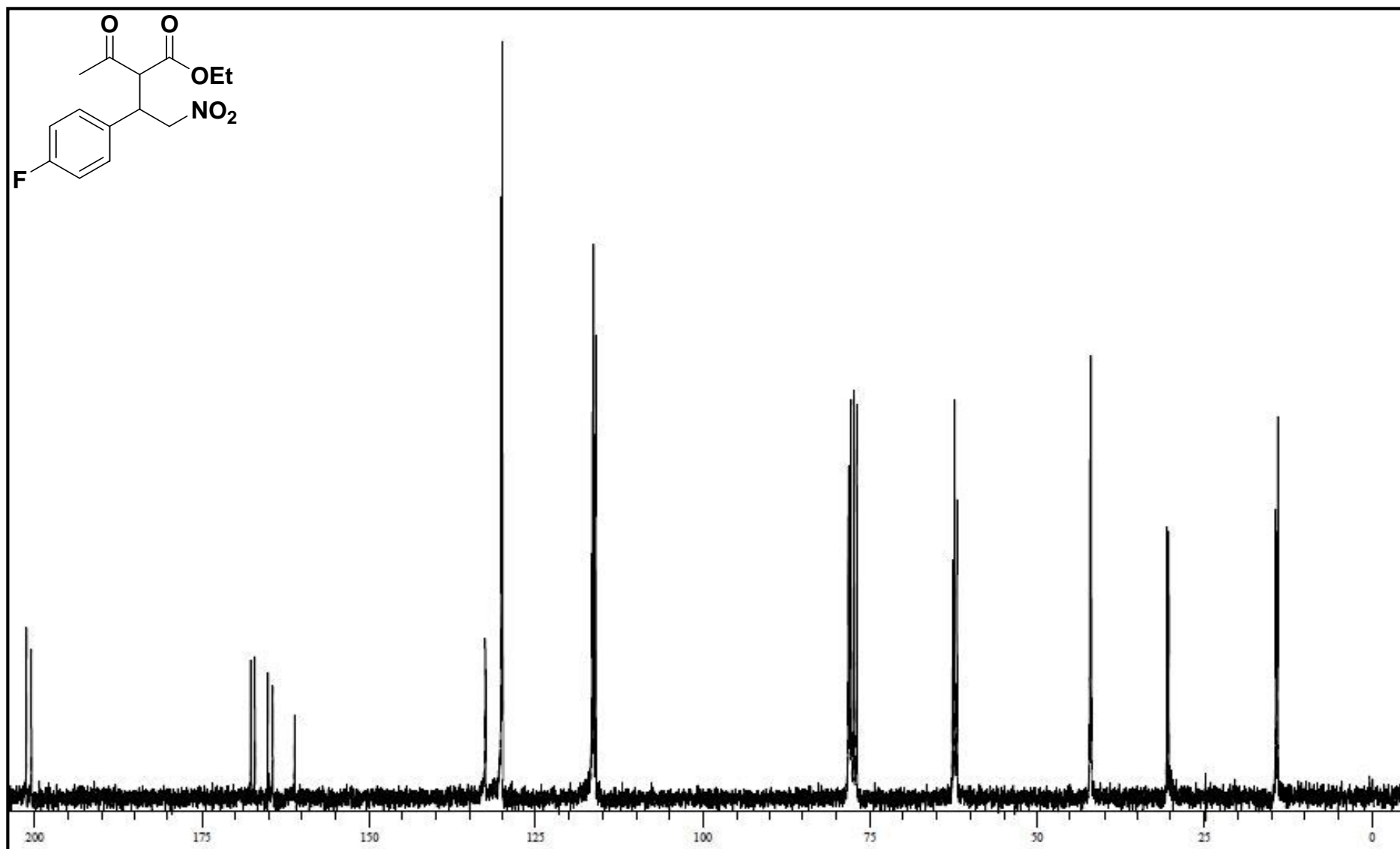


Figura 103 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-acetil-3-(4-fluorfenil)-4-nitrobutanoato de etila (**203**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

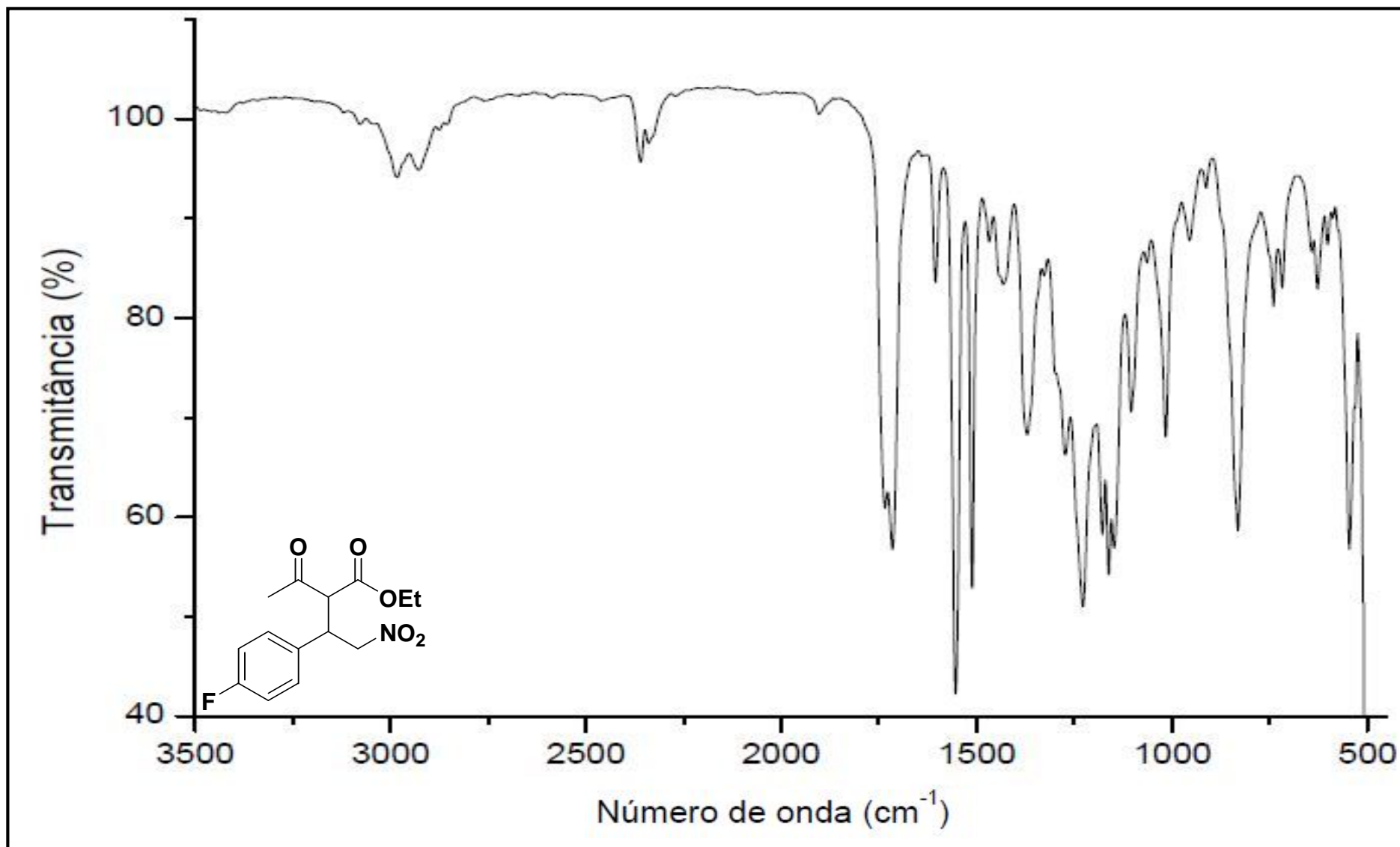


Figura 104 - Espectro no infravermelho do composto 2-acetil-3-(4-fluorfenil)-4-nitrobutanoato de etila (**203**), (Varian 640-IR, ATR).

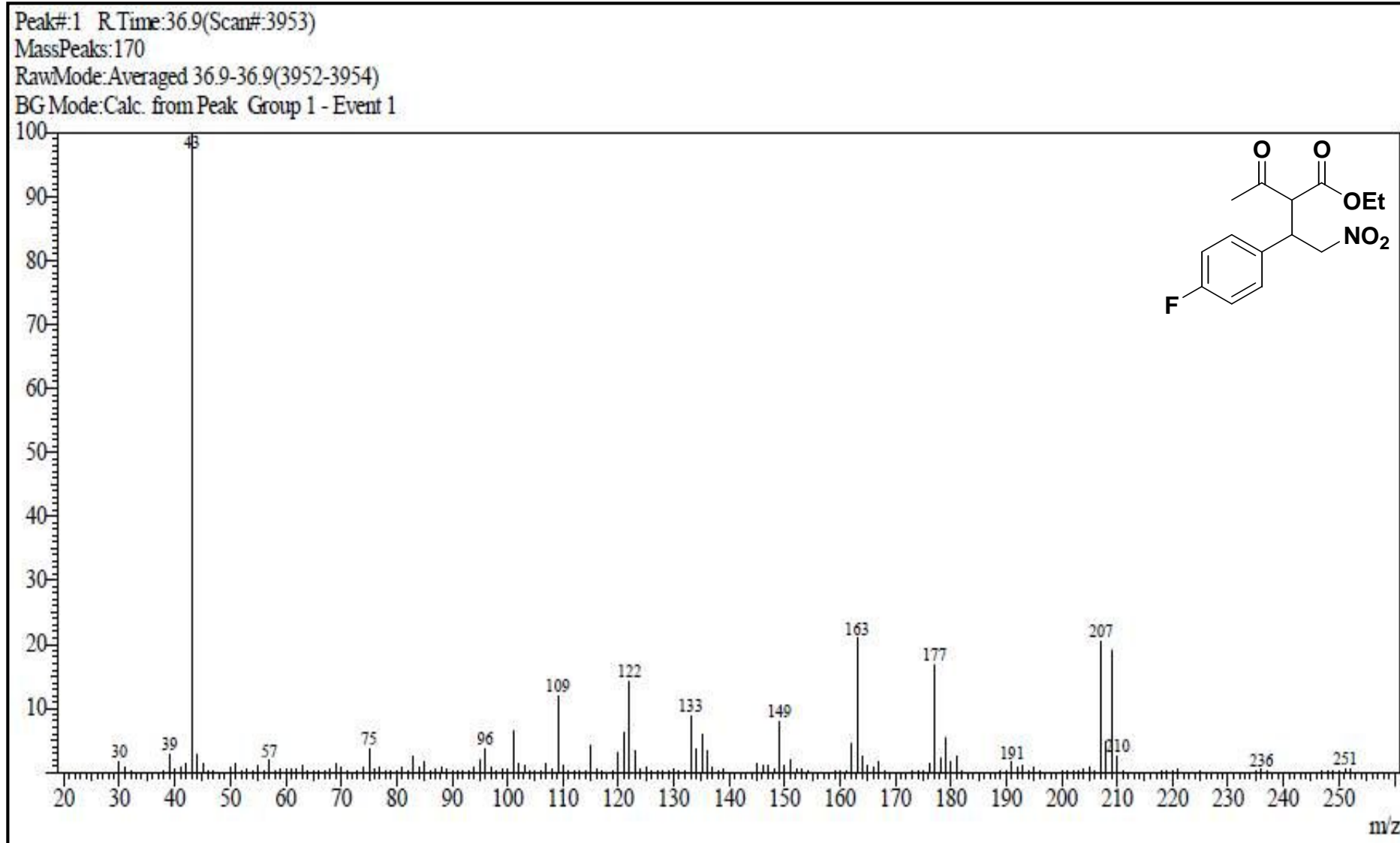


Figura 105 - Espectro de massas do composto 2-acetil-3-(4-fluorfenil)-4-nitrobutanoato de etila (**203**)-a, GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

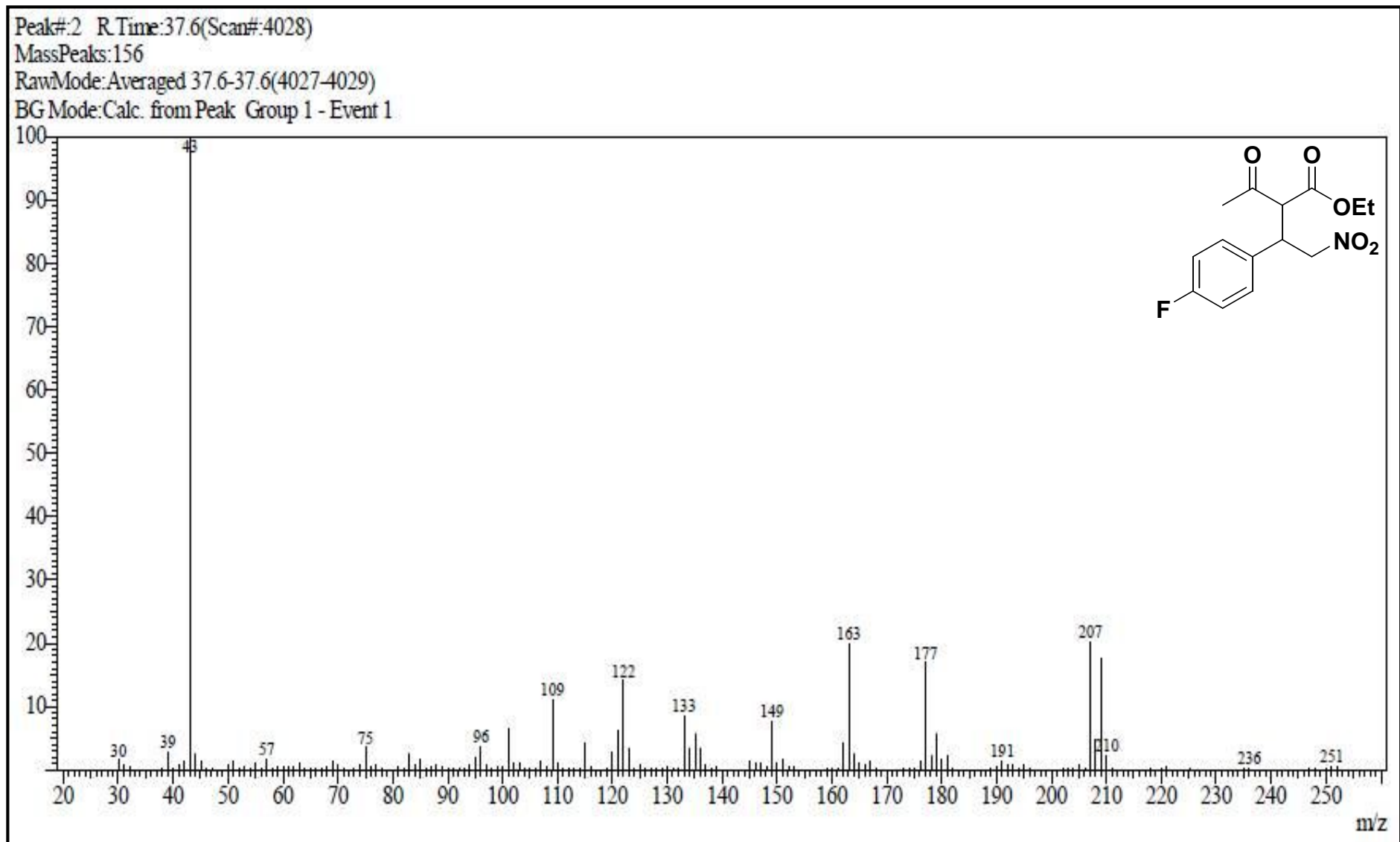


Figura 106 – Espectro de massas do composto 2-acetil-3-(4-fluorfenil)-4-nitrobutanoato de etila (203)-b, GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

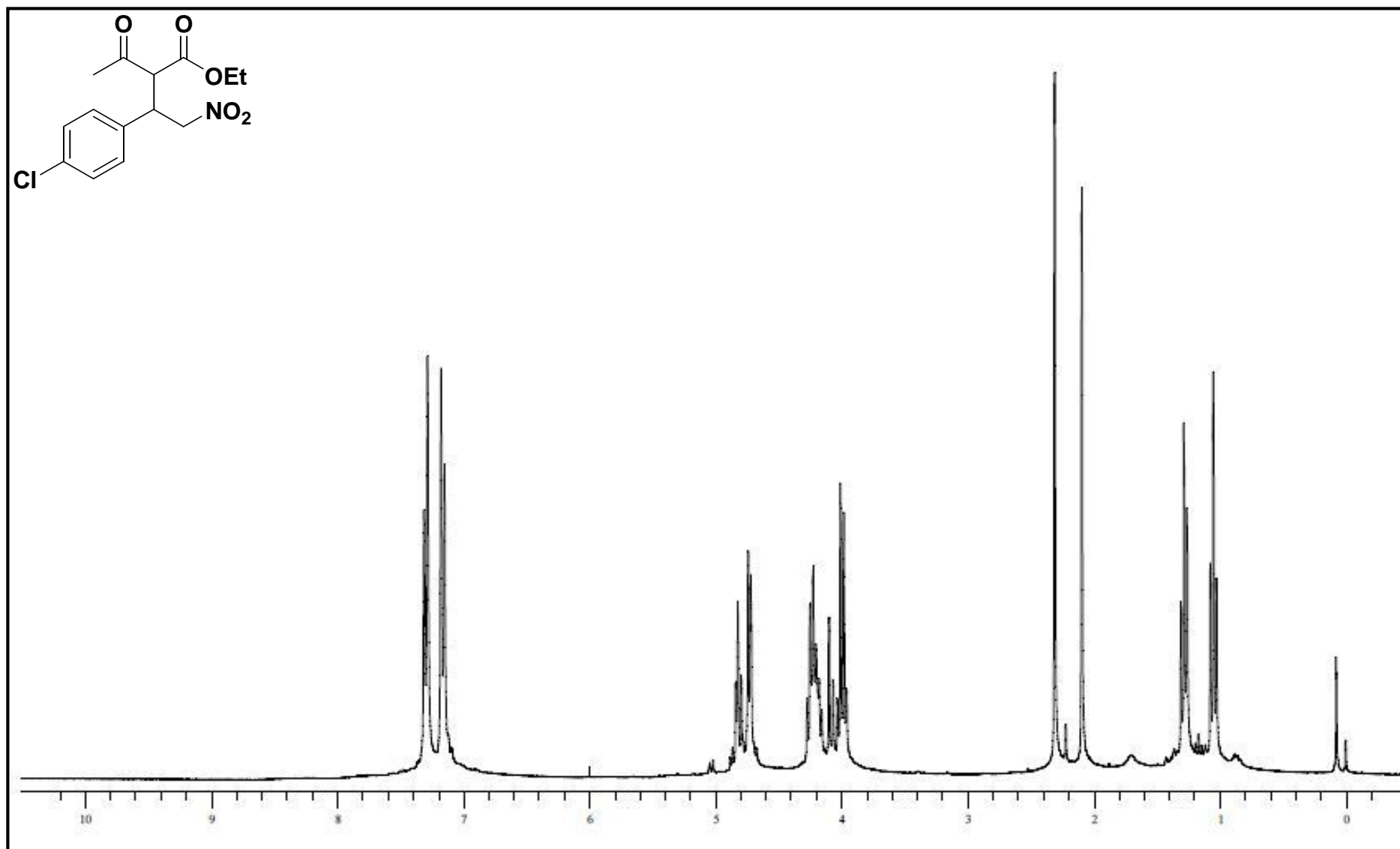


Figura 107 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 2-acetil-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**204**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

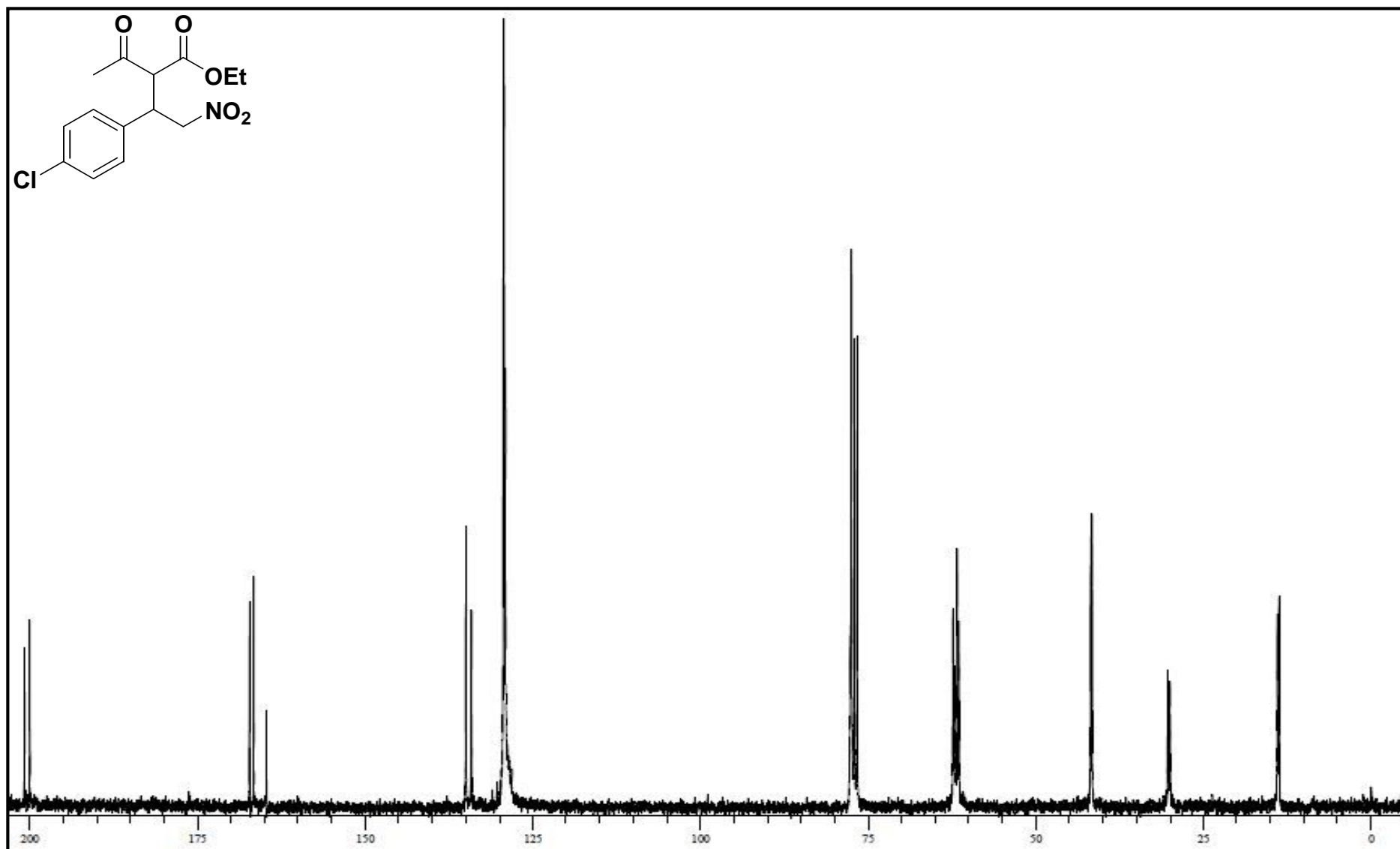


Figura 108 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-acetil-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**204**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

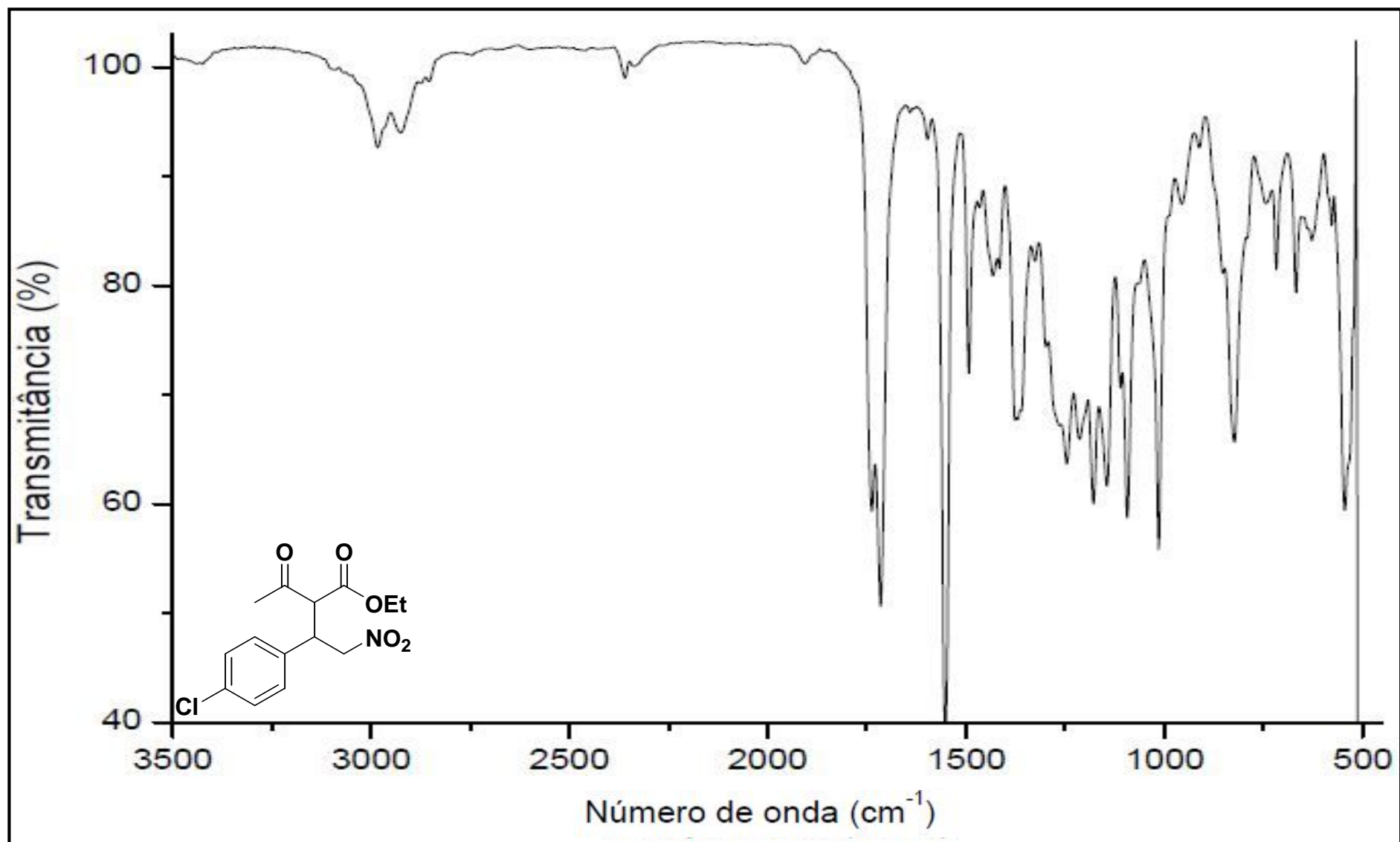


Figura 109 - Espectro no infravermelho do composto 2-acetil-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (204), (Varian 640-IR, ATR).

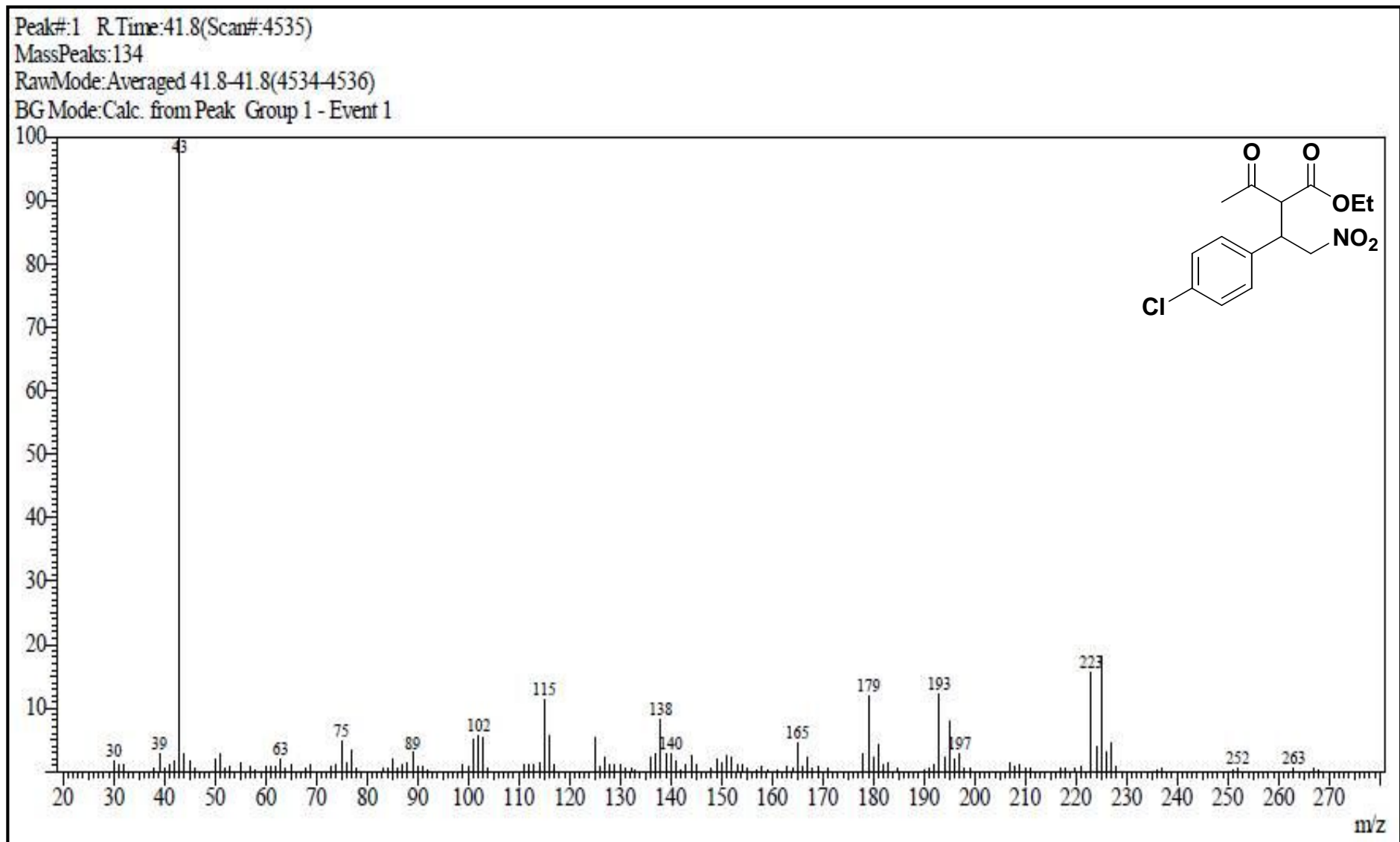


Figura 110 – Espectro de massas do composto 2-acetil-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**204**)-a, GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



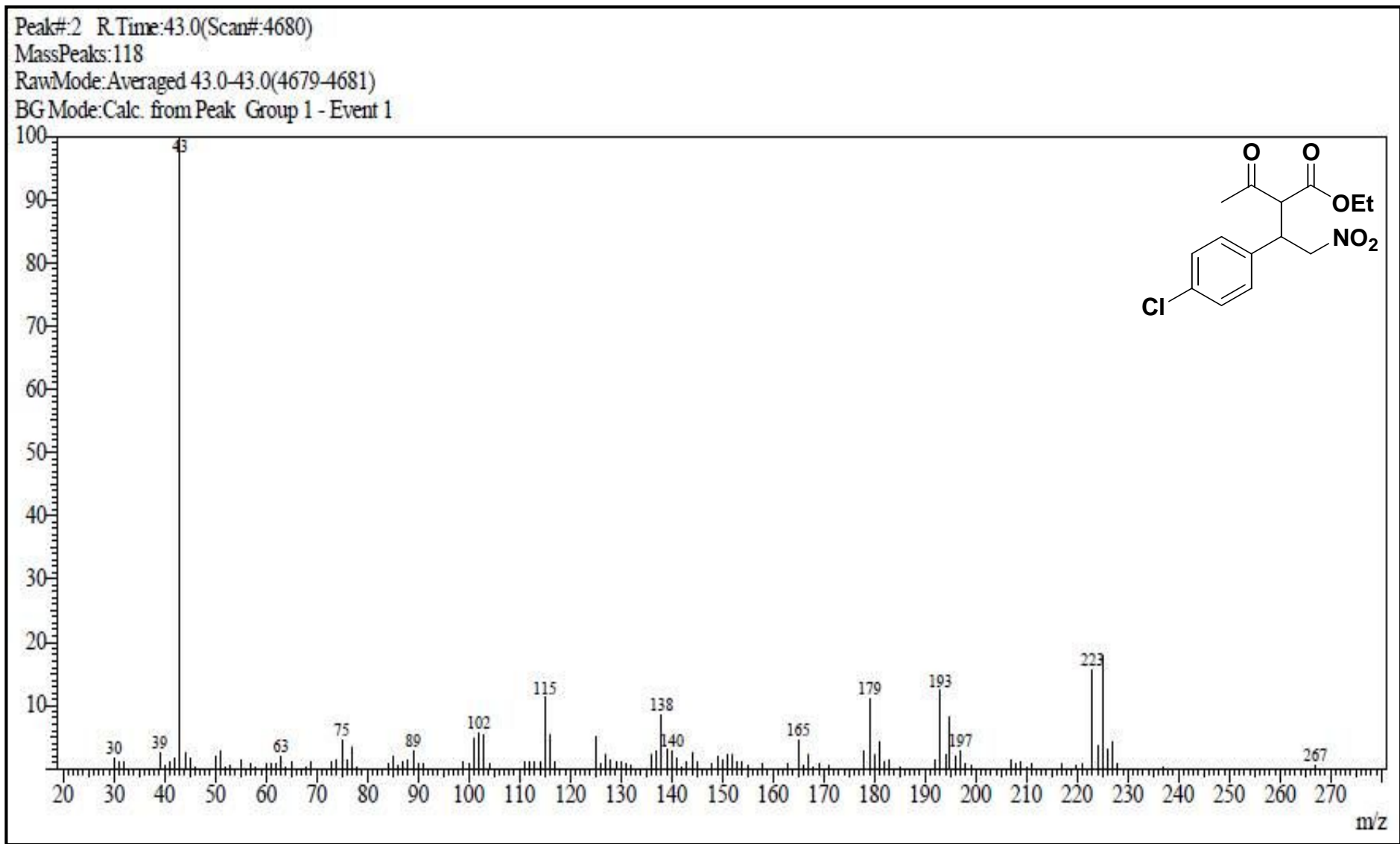
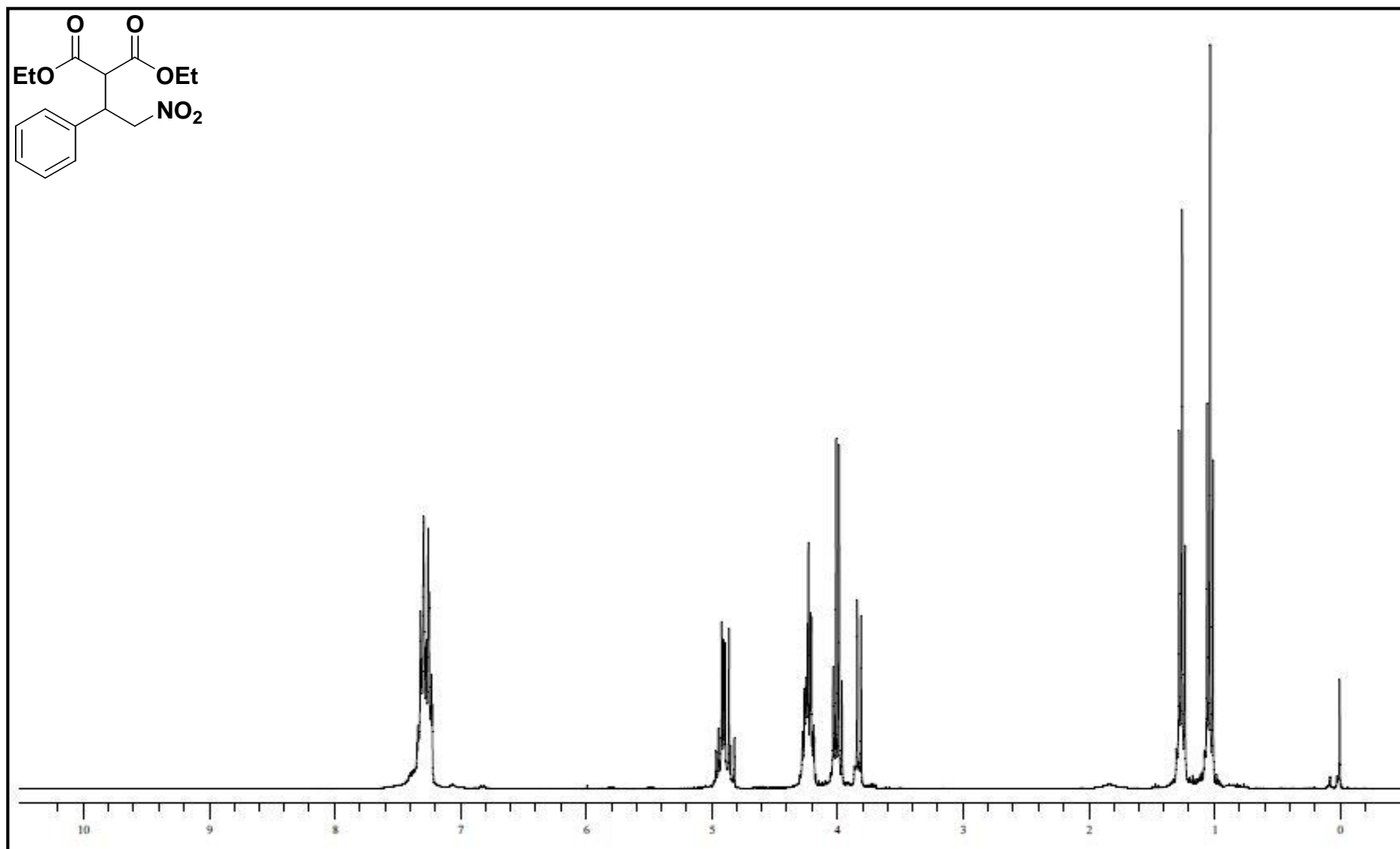


Figura 111 – Espectro de massas do composto 2-acetil-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**204**)-b, GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 112** - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 2-carboetoxi-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**111**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

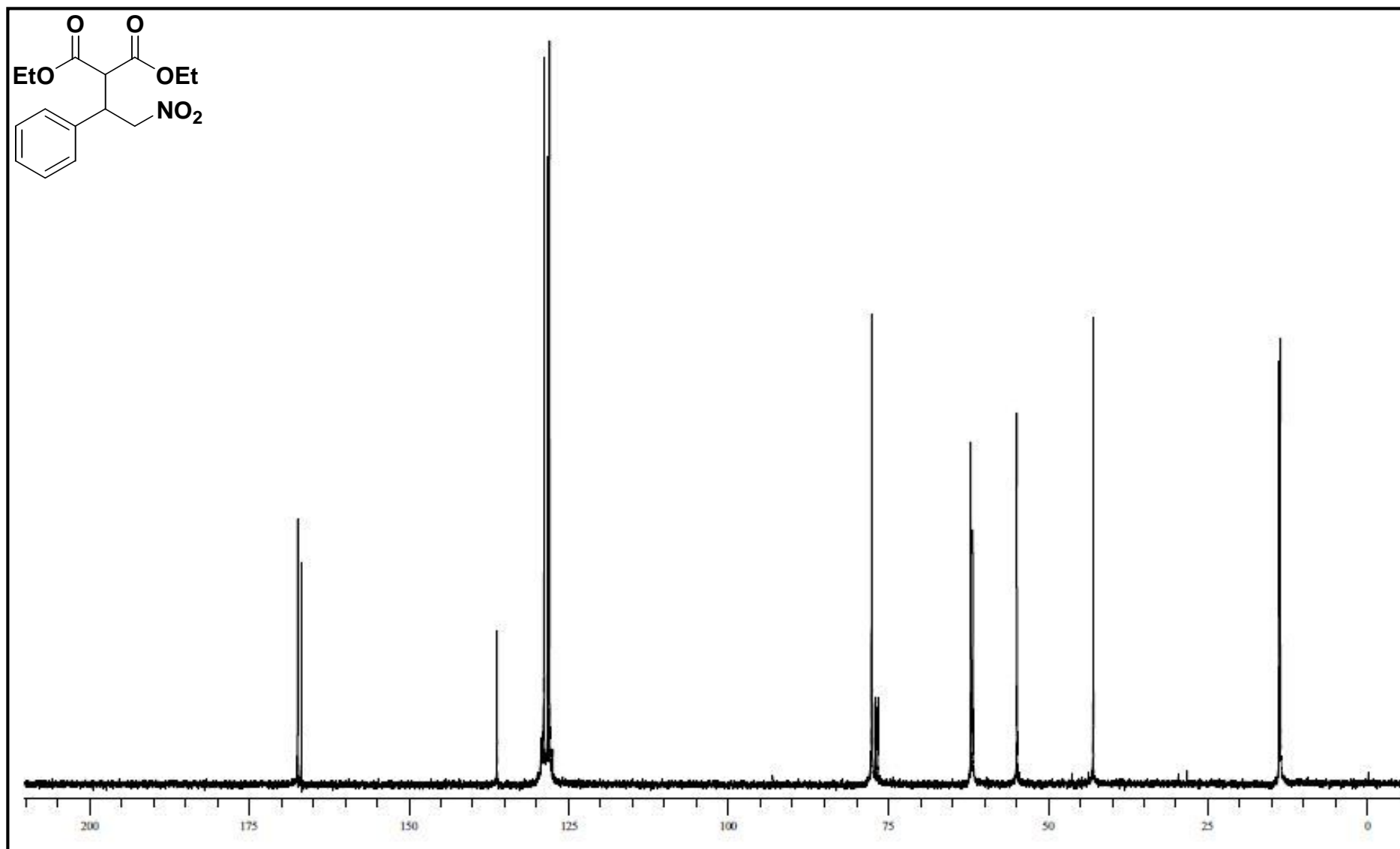


Figura 113 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-carboetoxi-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (111) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

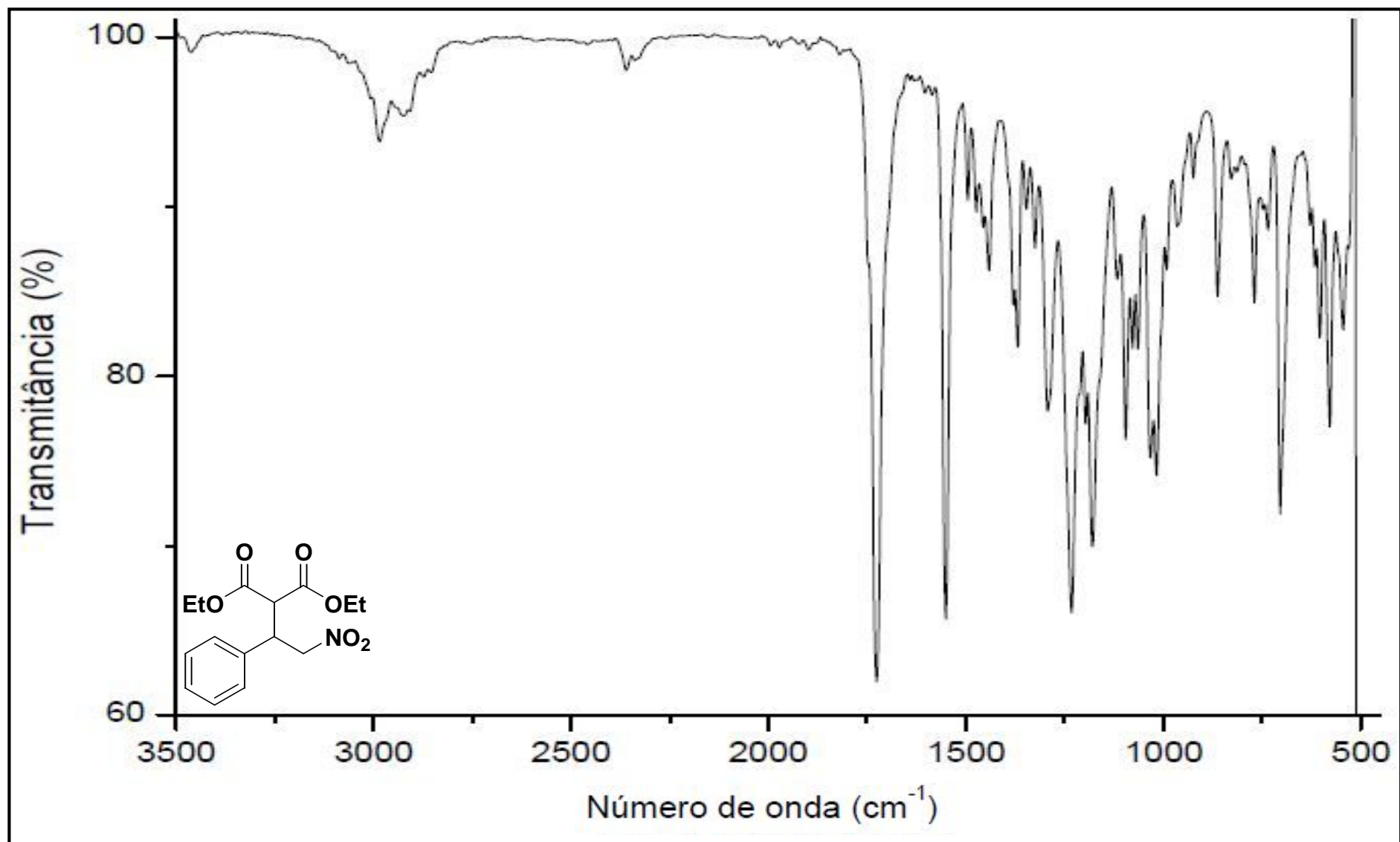


Figura 114 - Espectro no infravermelho do composto 2-carboetoxi-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (111), (Varian 640-IR, ATR).

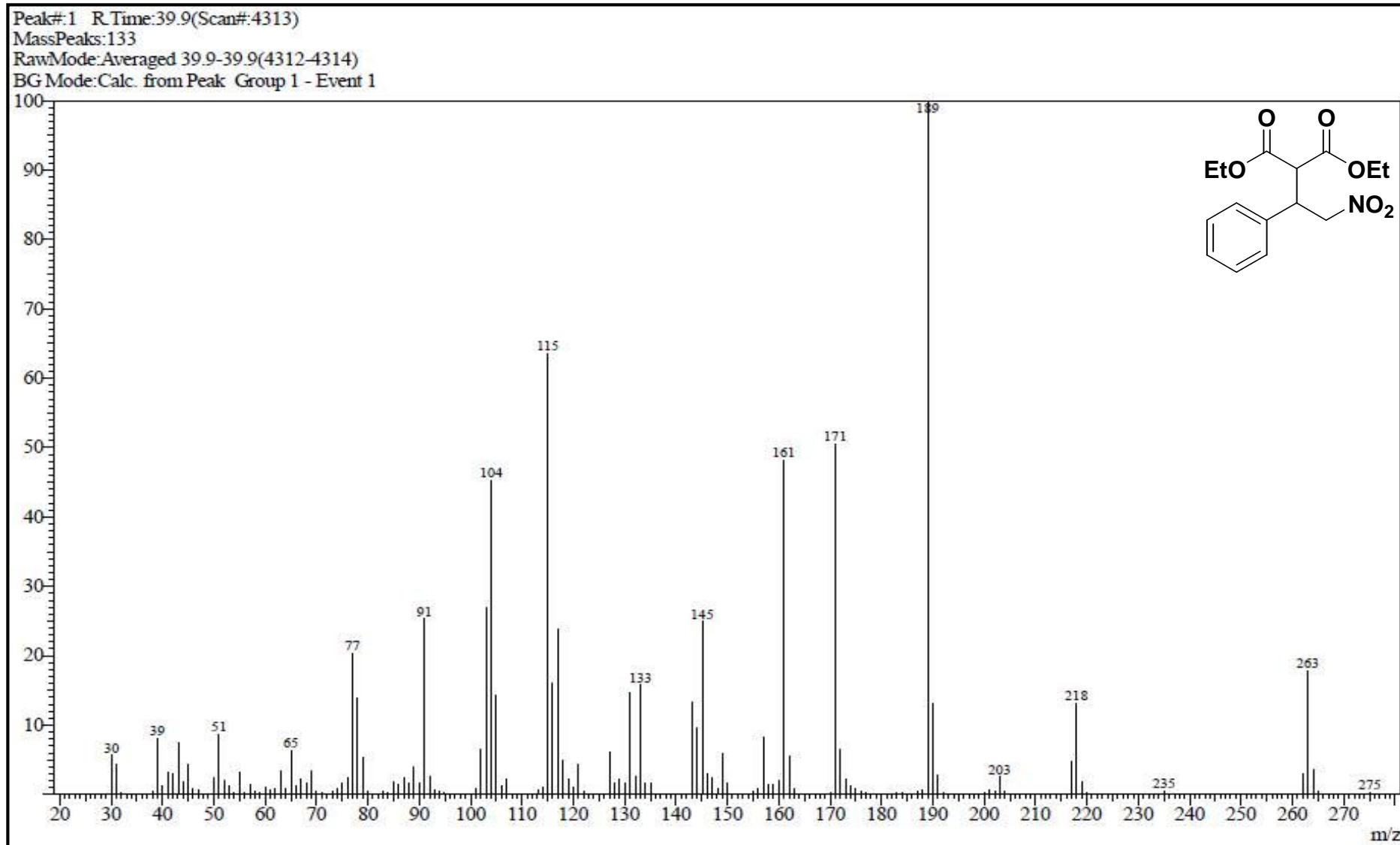


Figura 115 – Espectro de massas do composto 2-carboetoxi-3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (111), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

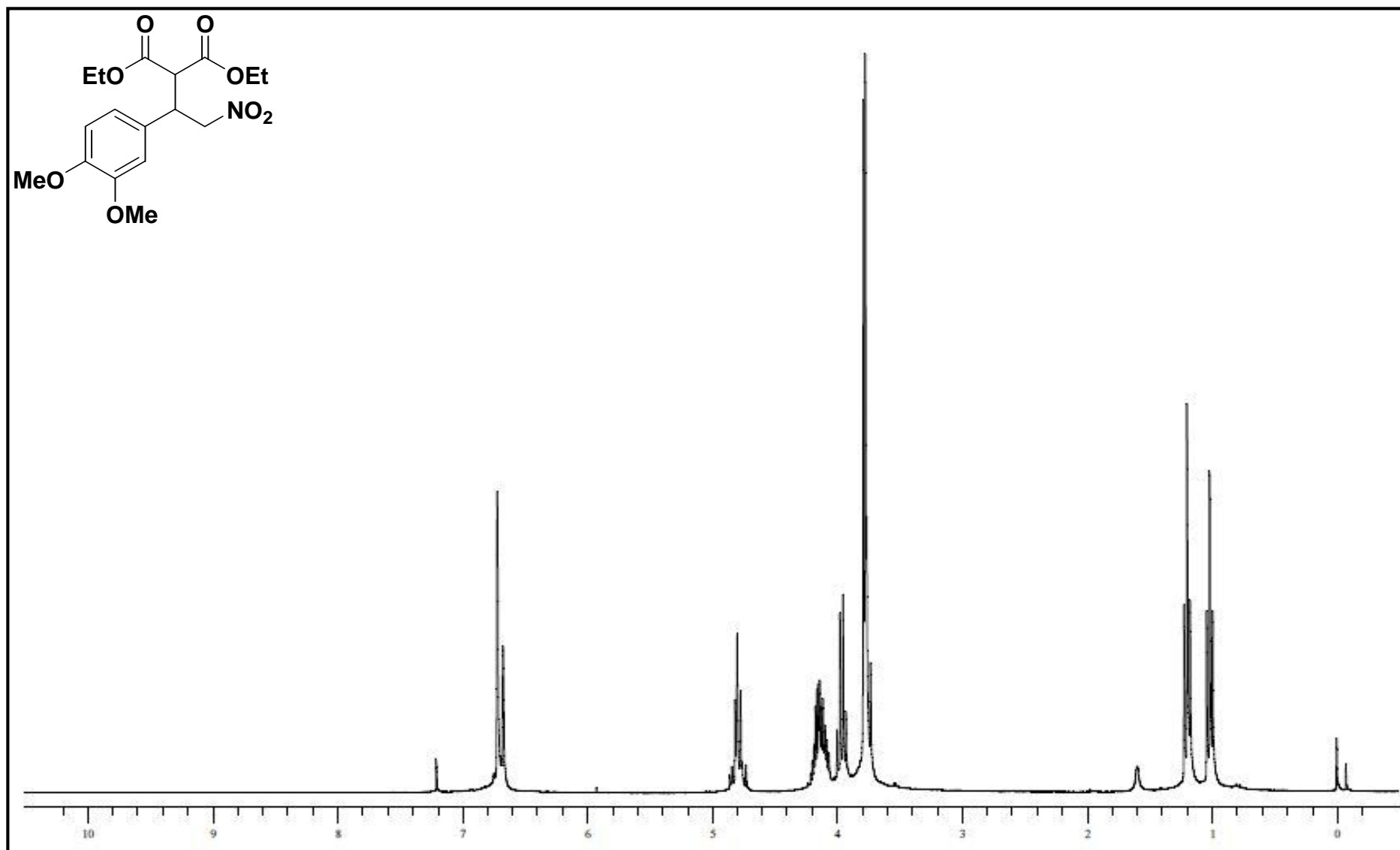


Figura 116 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 2-carboetóxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**205**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz)

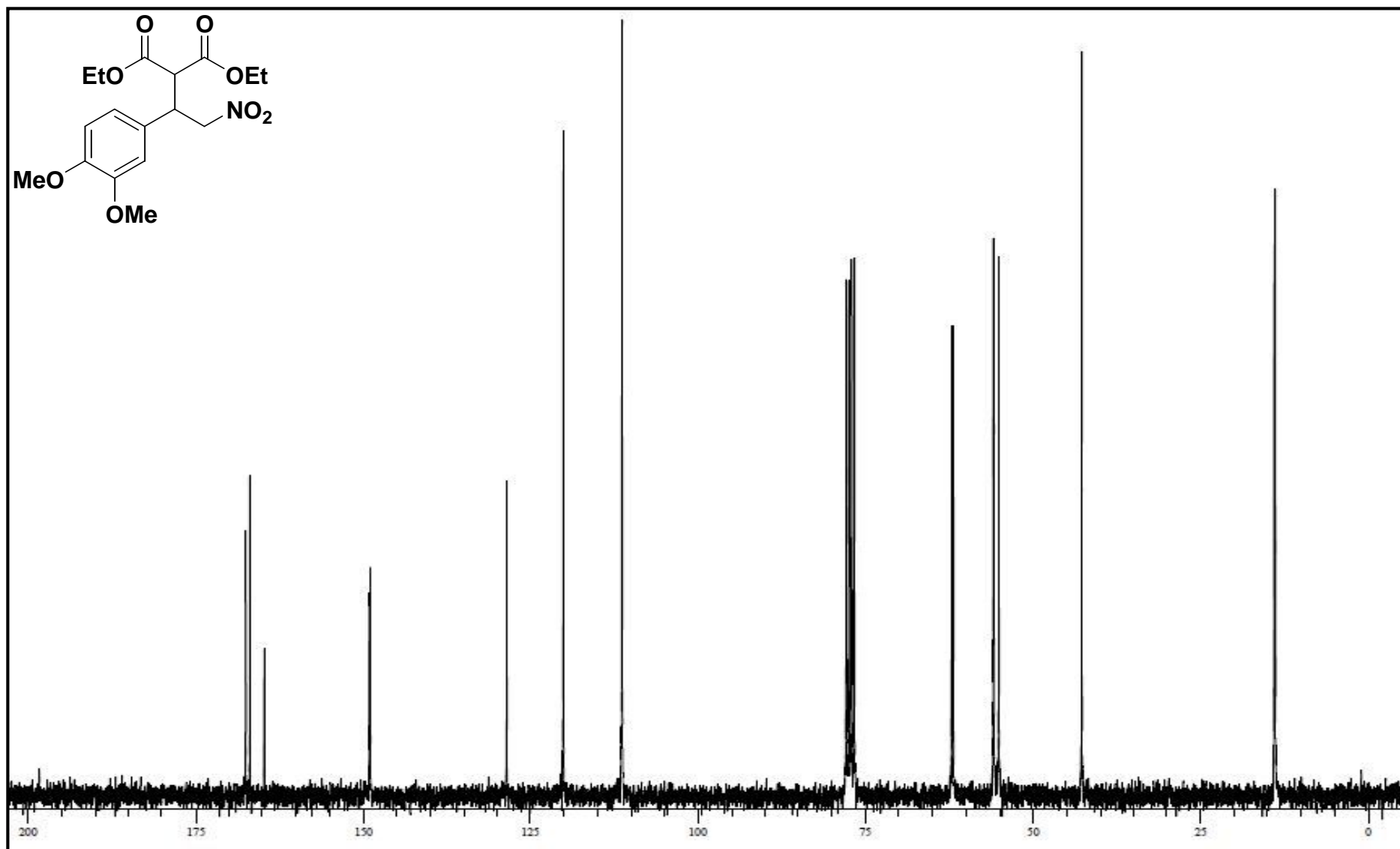


Figura 117 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-carboetóxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**205**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

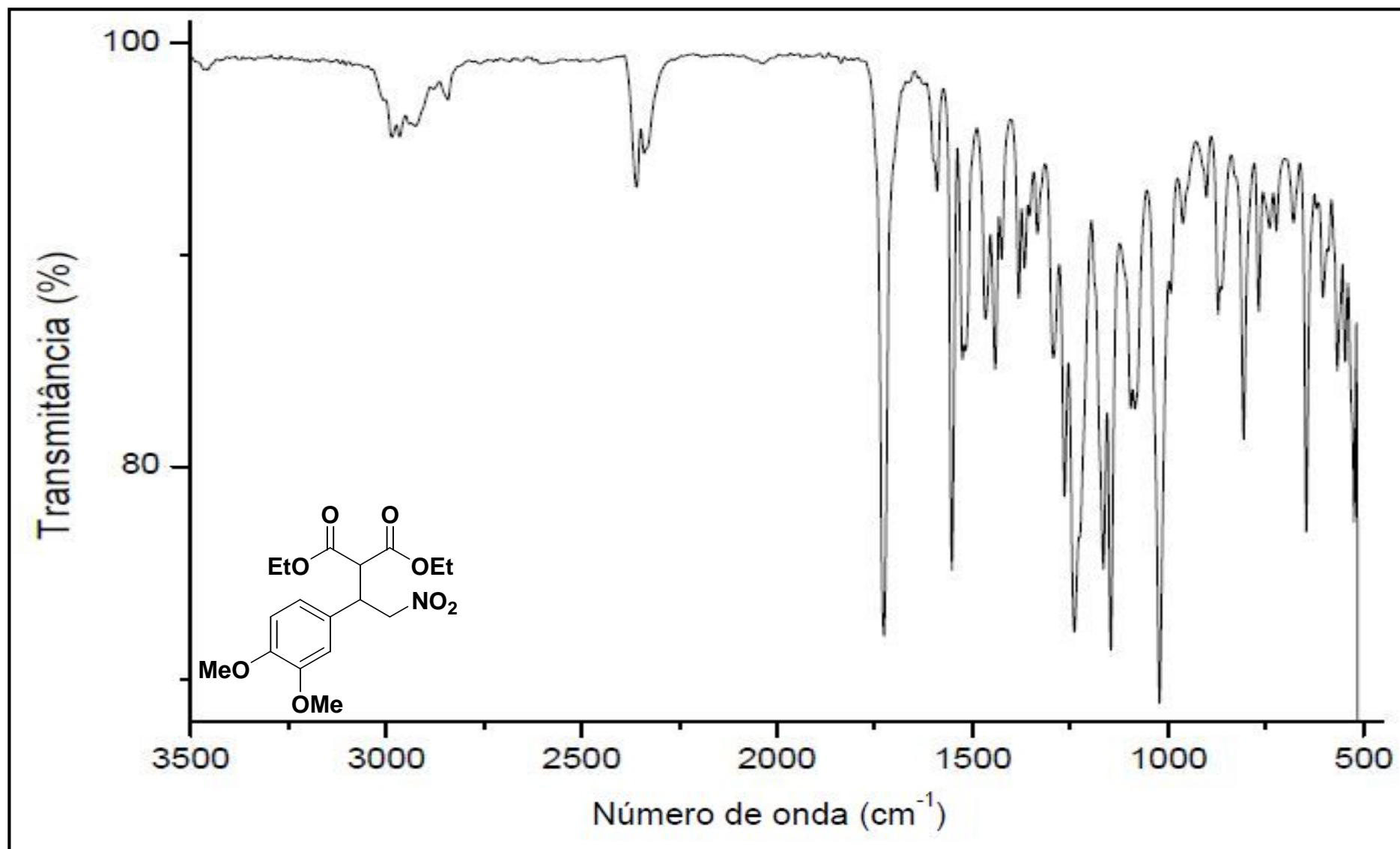


Figura 118 - Espectro no infravermelho do composto 2-carboetóxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrobutanoatode etila (**205**), (Varian 640-IR, ATR).



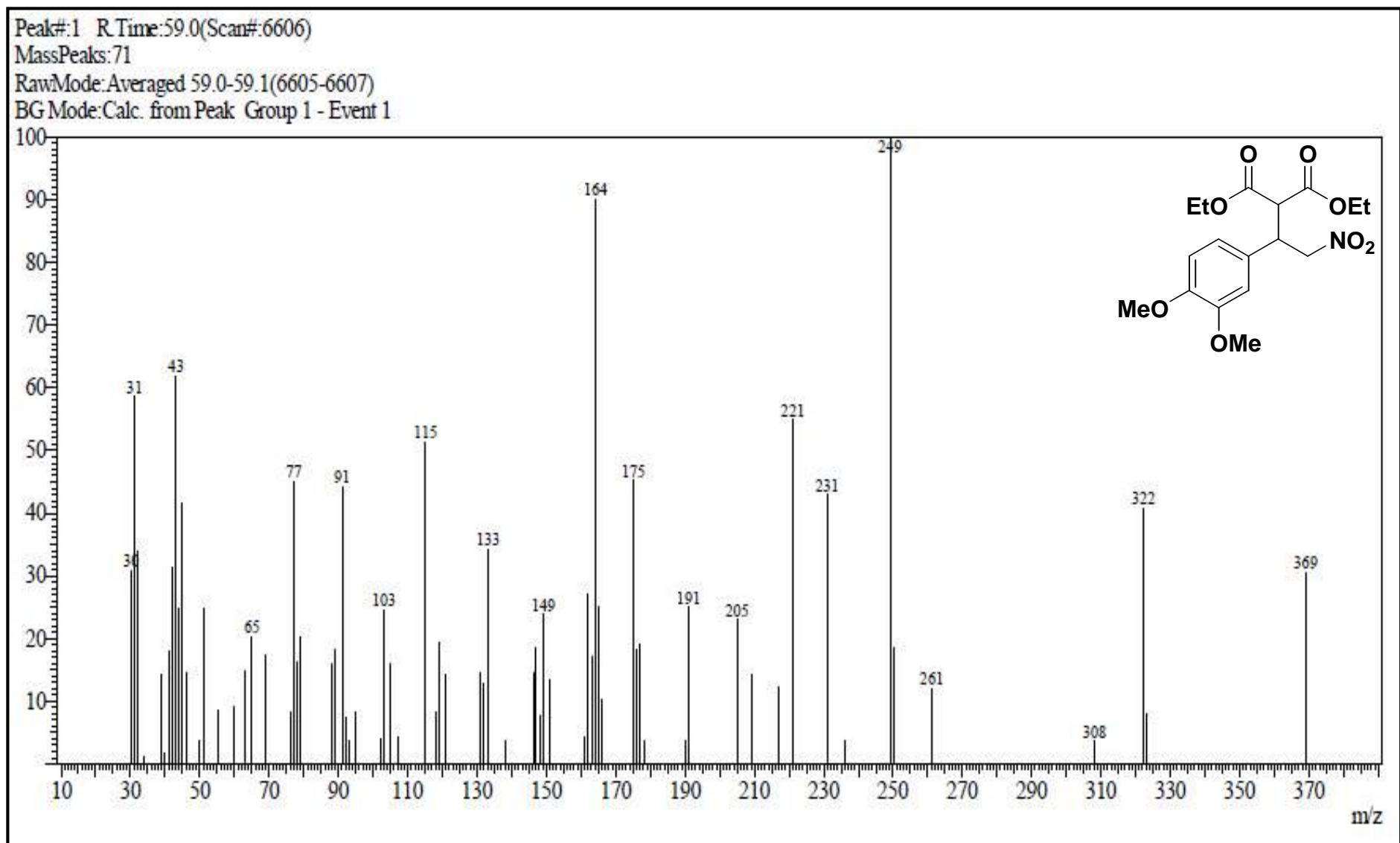


Figura 119 – Espectro de massas do composto 2-carboetóxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrobutanoatode etila (205), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

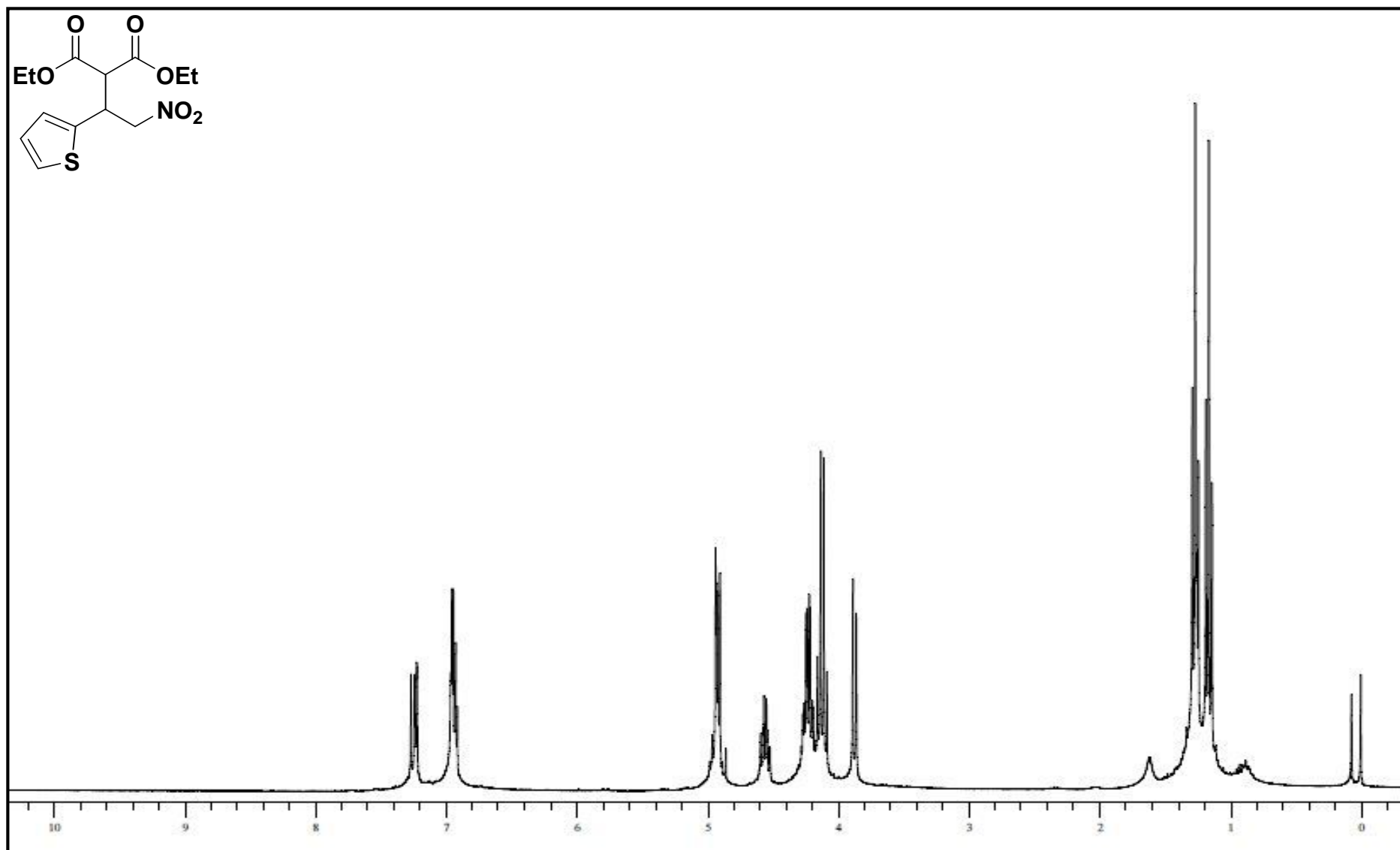


Figura 120 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 2-carboetoxi-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**206**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

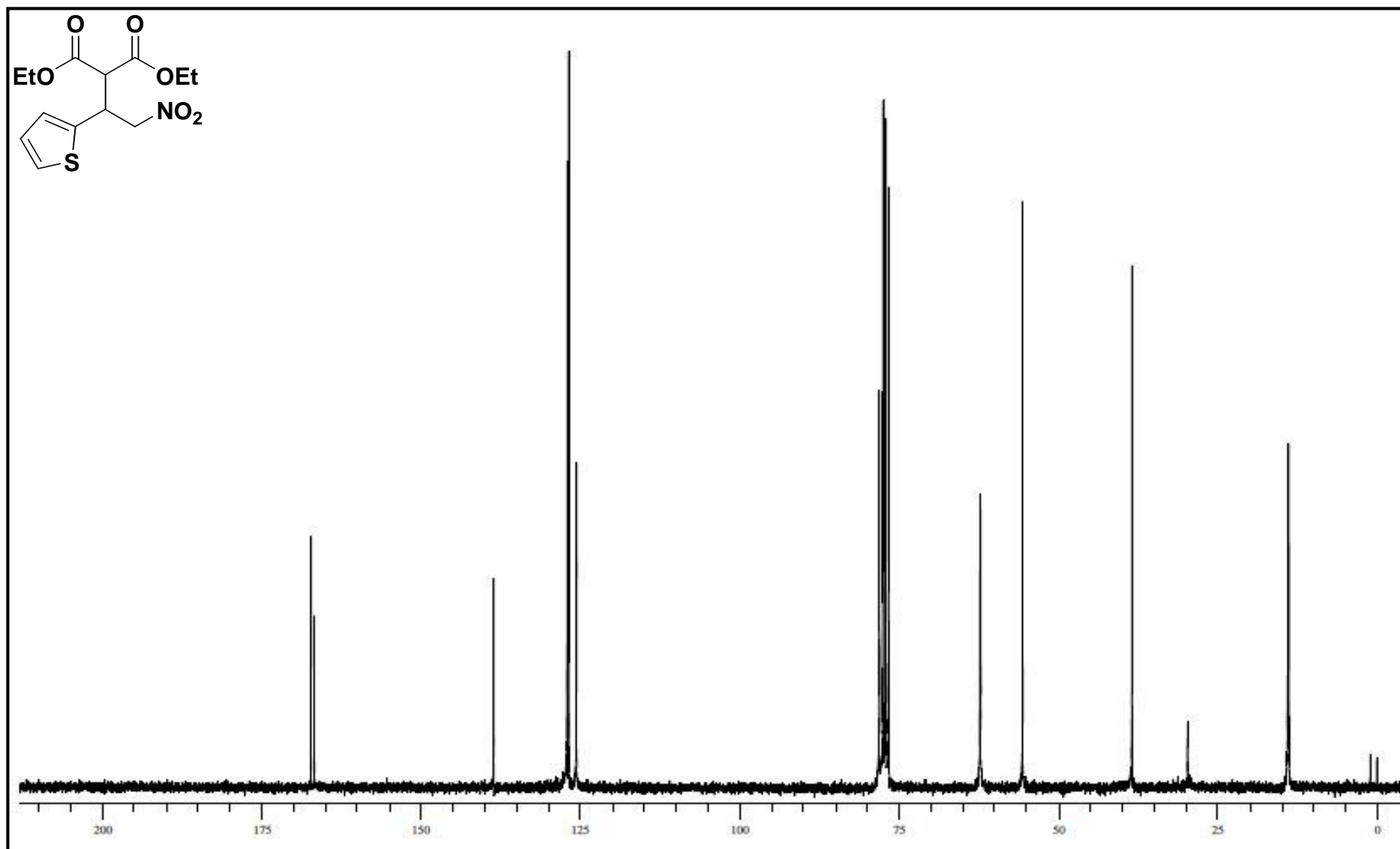


Figura 121 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-carboetoxi-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**206**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

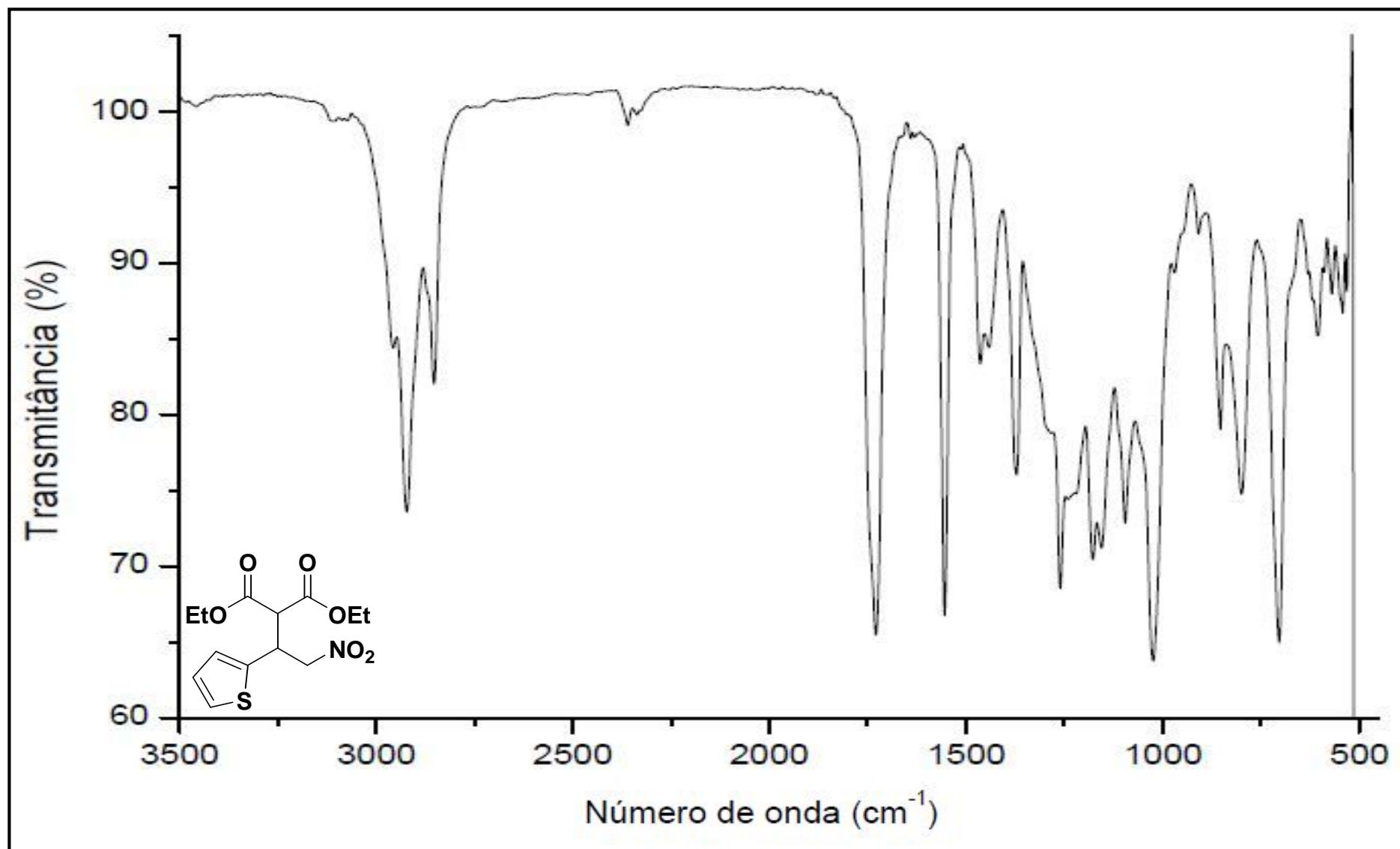


Figura 122 - Espectro no infravermelho do composto 2-carboetoxi-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**206**), (Varian 640-IR, ATR)

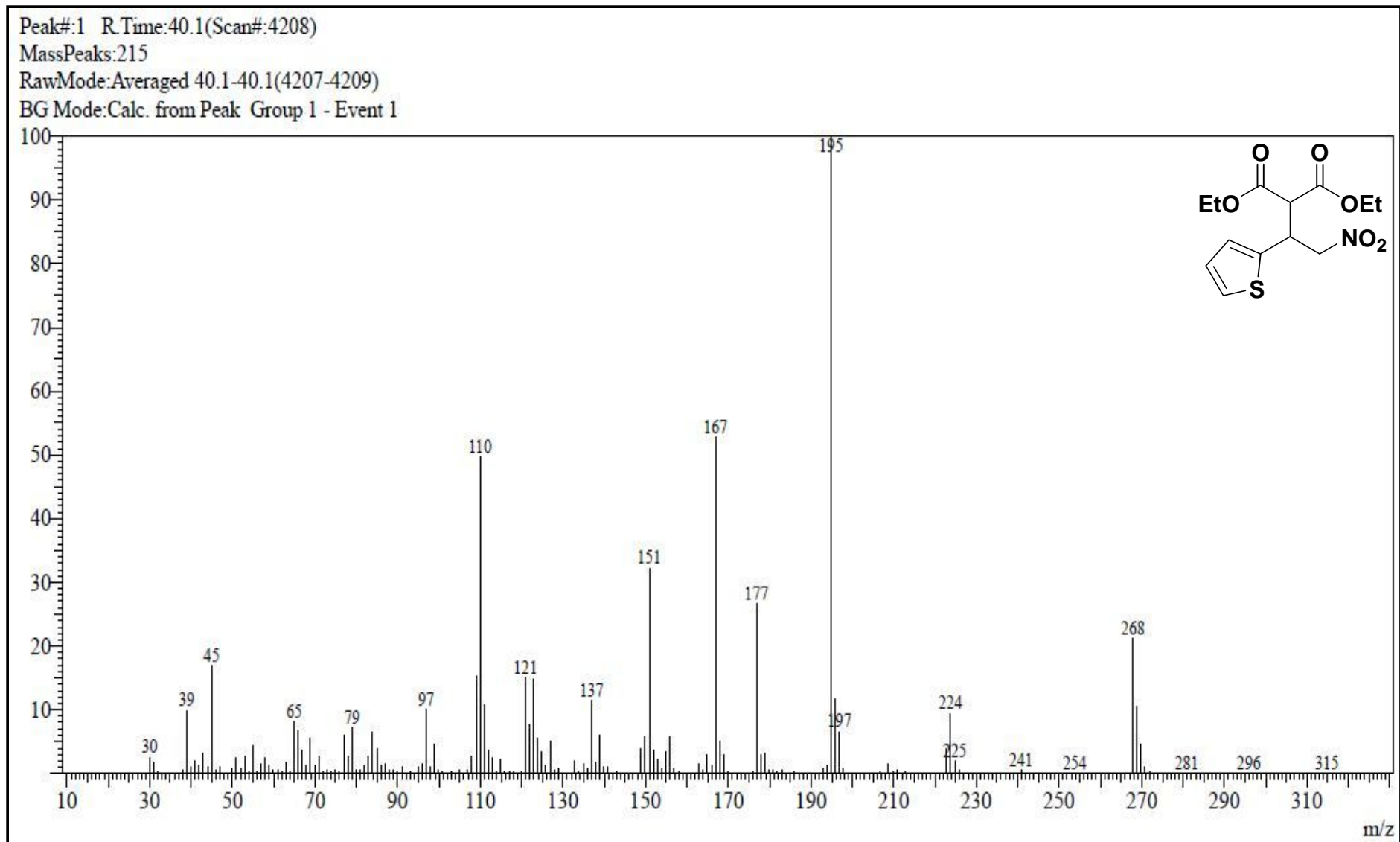


Figura 123 – Espectro de massas do composto 2-carboetoxi-3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**206**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

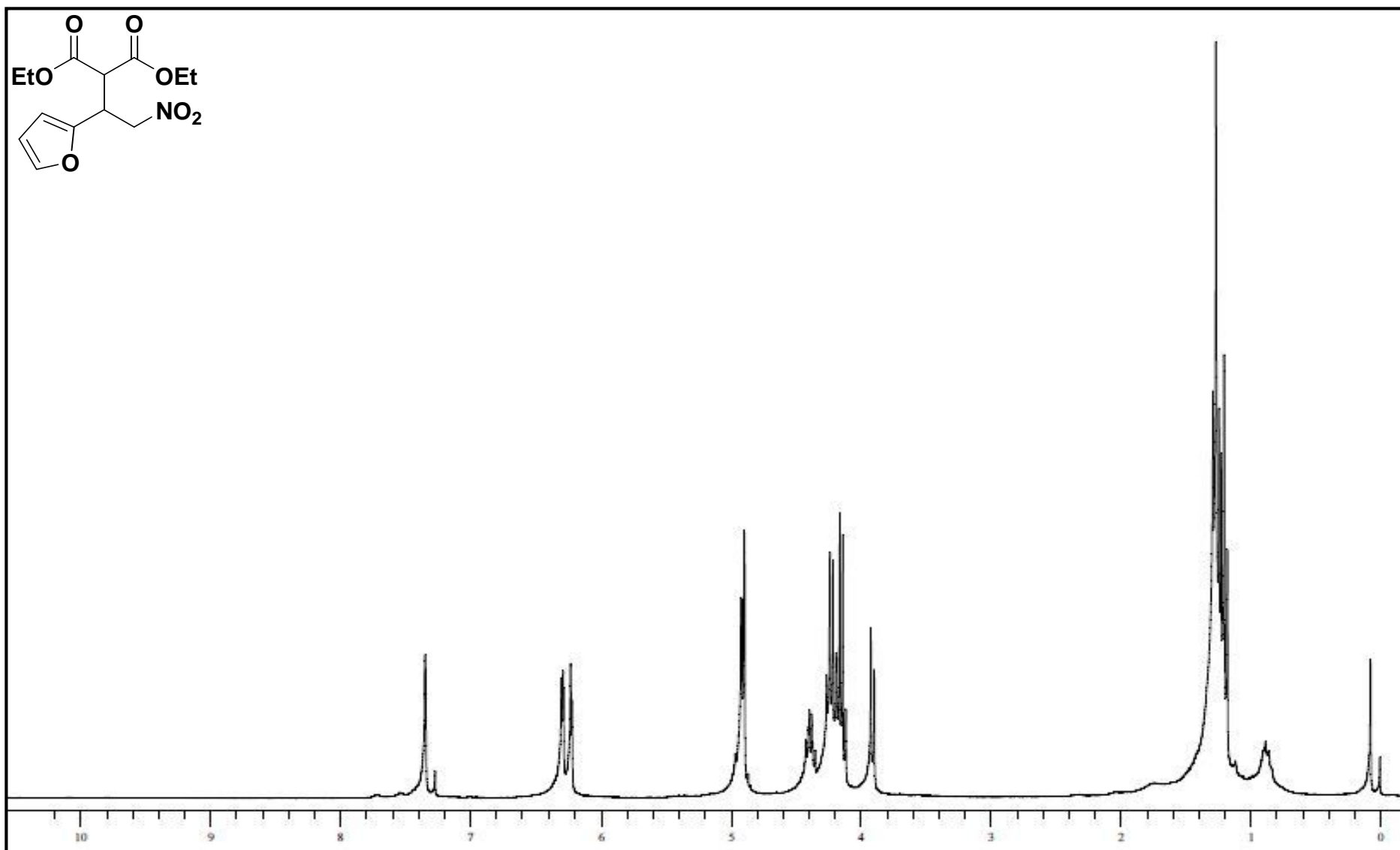


Figura 124 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 2-carboetoxi-3-furil-4-nitrobutanoato de etila (**207**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

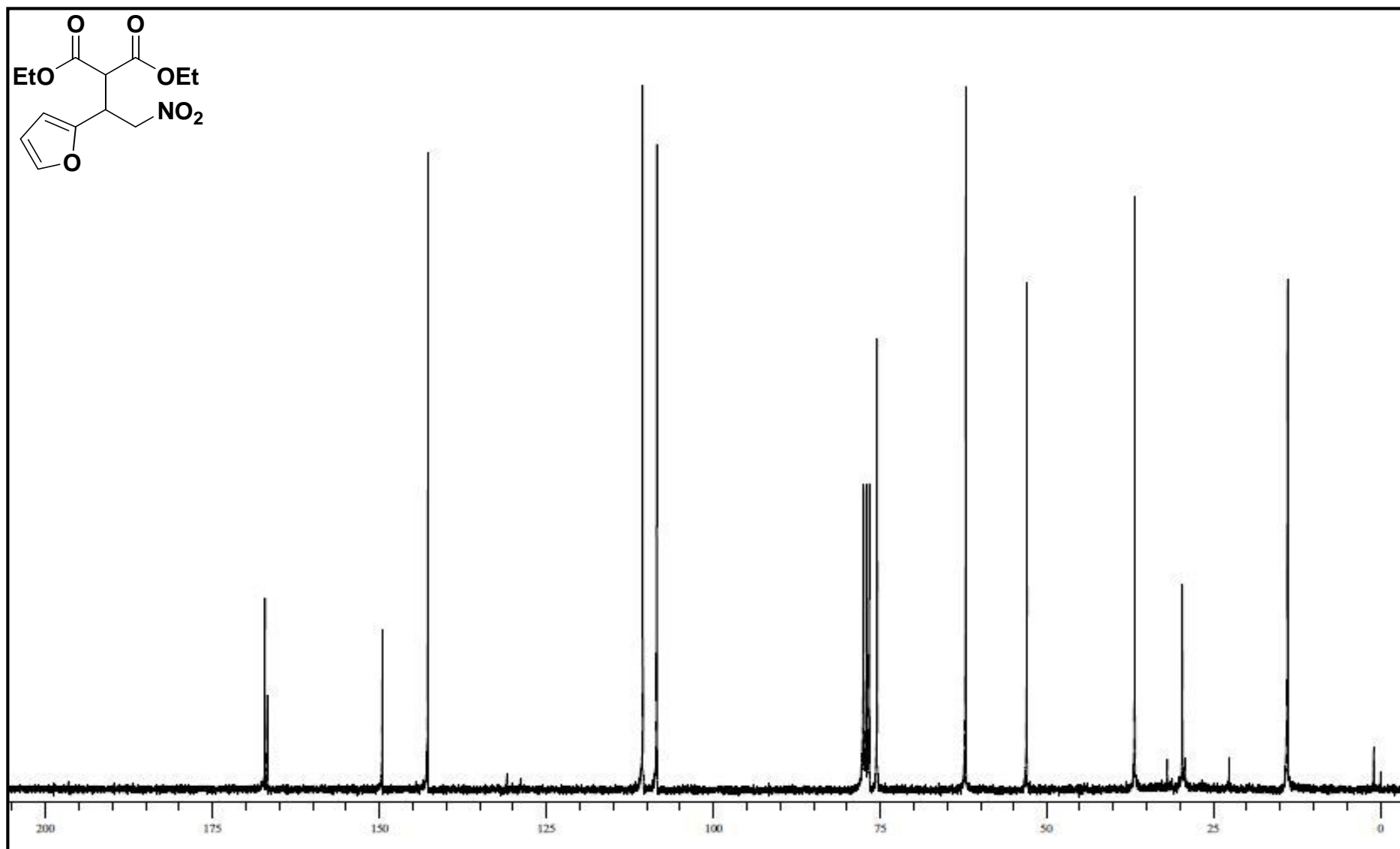


Figura 125 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-carboetoxi-3-furil-4-nitrobutanoato de etila (**207**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

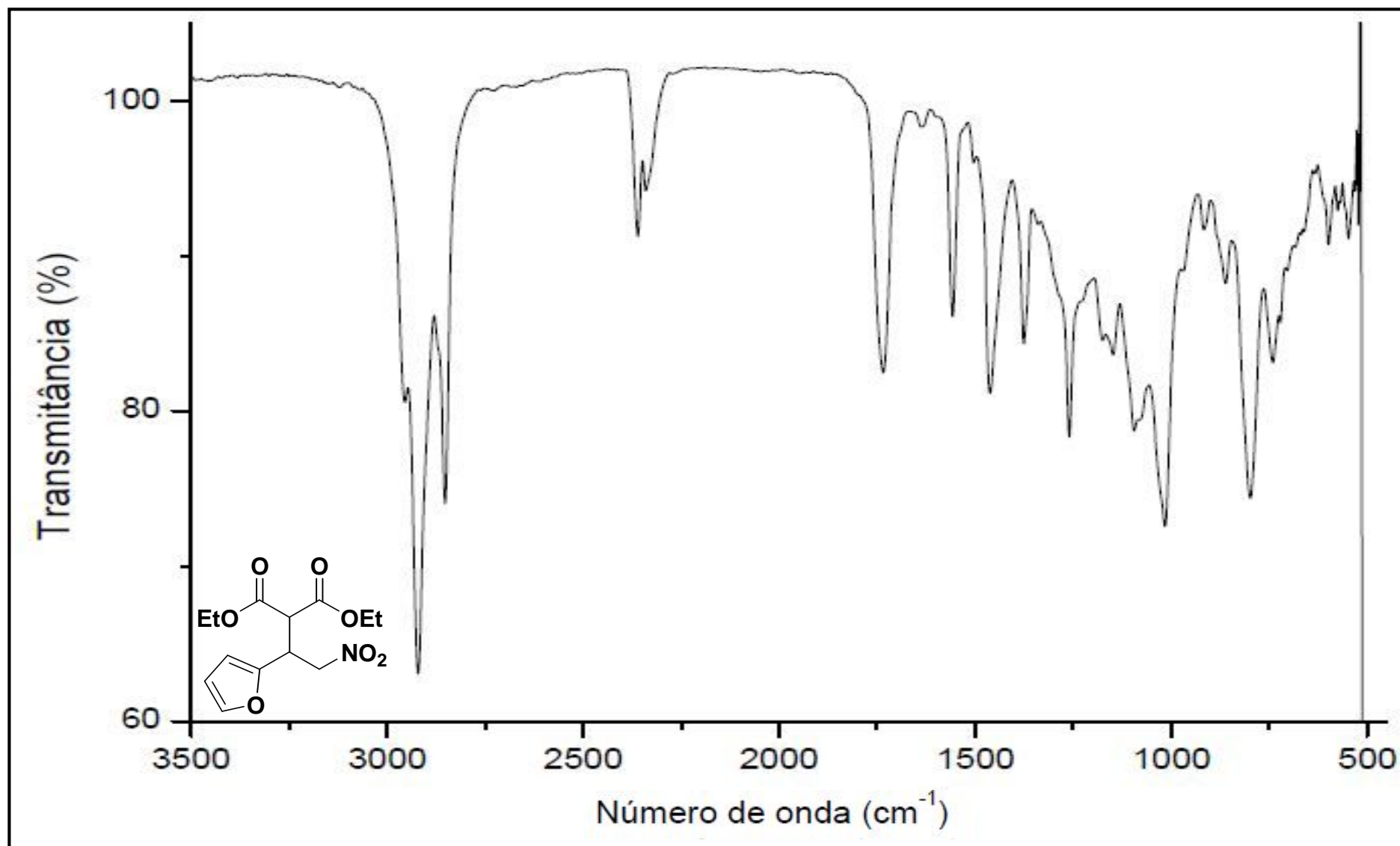


Figura 126 - Espectro no infravermelho do composto 2-carboetoxi-3-fúril-4-nitrobutanoato de etila (207), (Varian 640-IR, ATR).



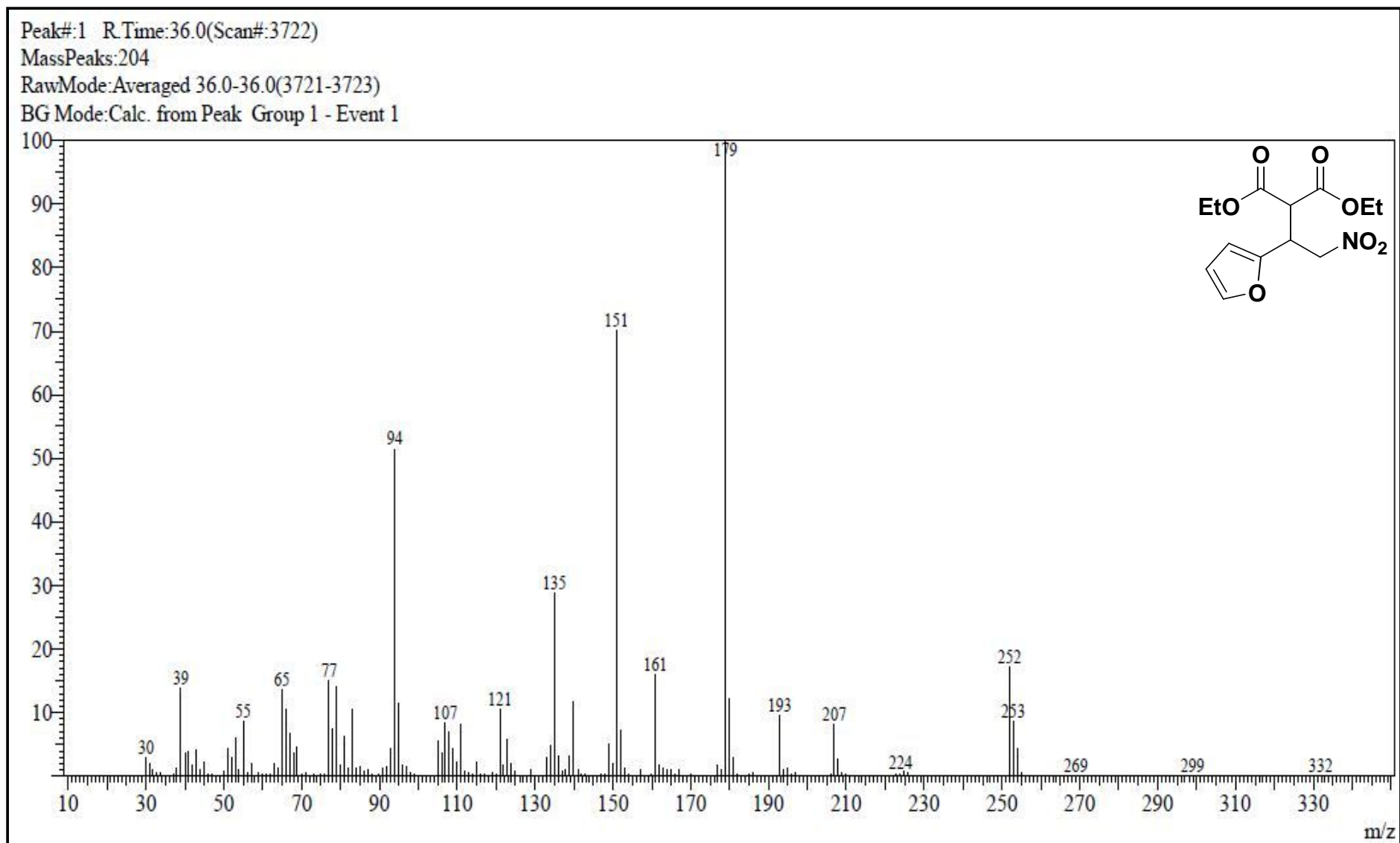


Figura 127 – Espectro de massas do composto 2-carboetoxi-3-furil-4-nitrobutanoato de etila (207), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

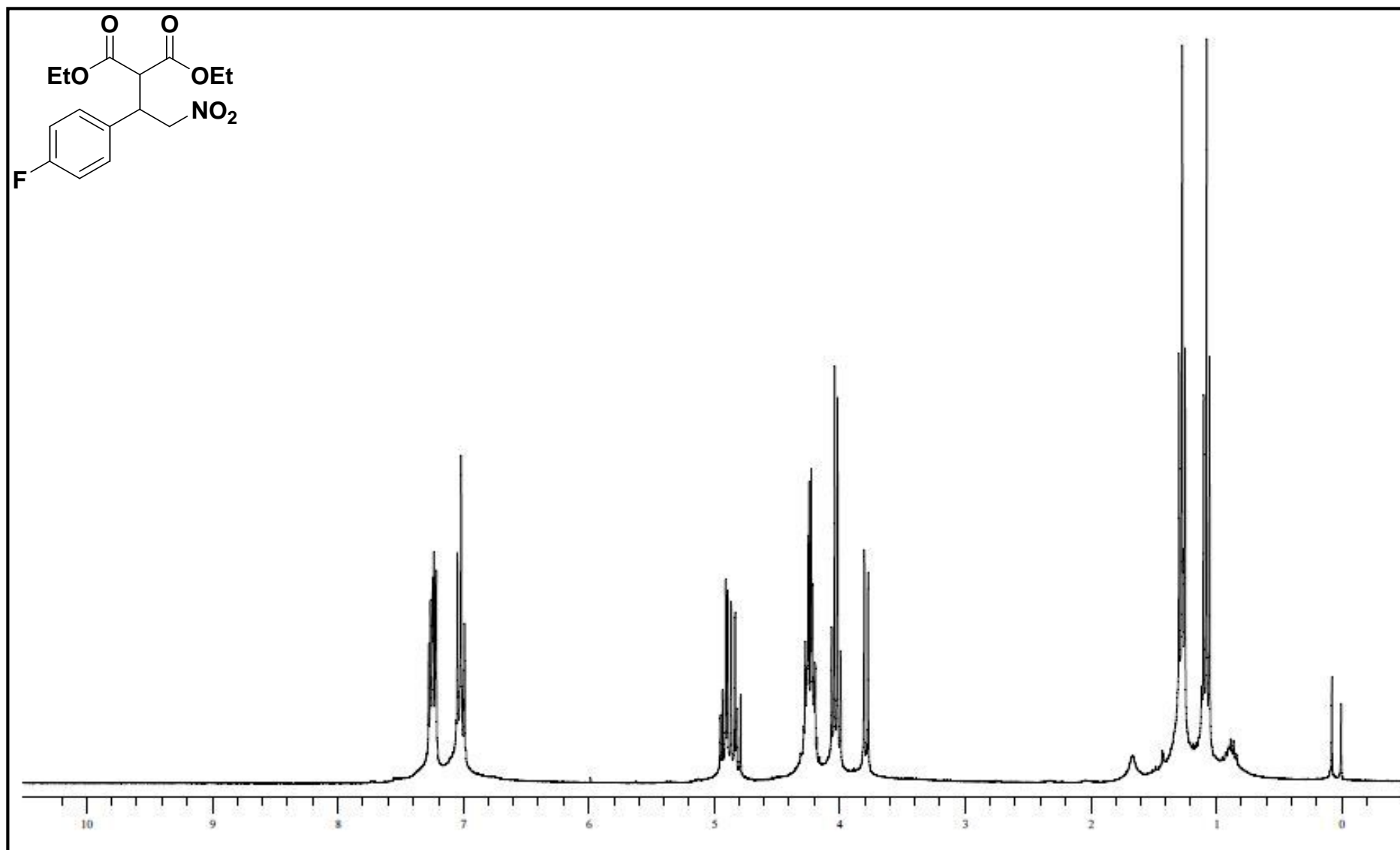


Figura 128 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 2-carboetoxi-3-(4-fluorfenil) -4-nitrobutanoato de etila (**208**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

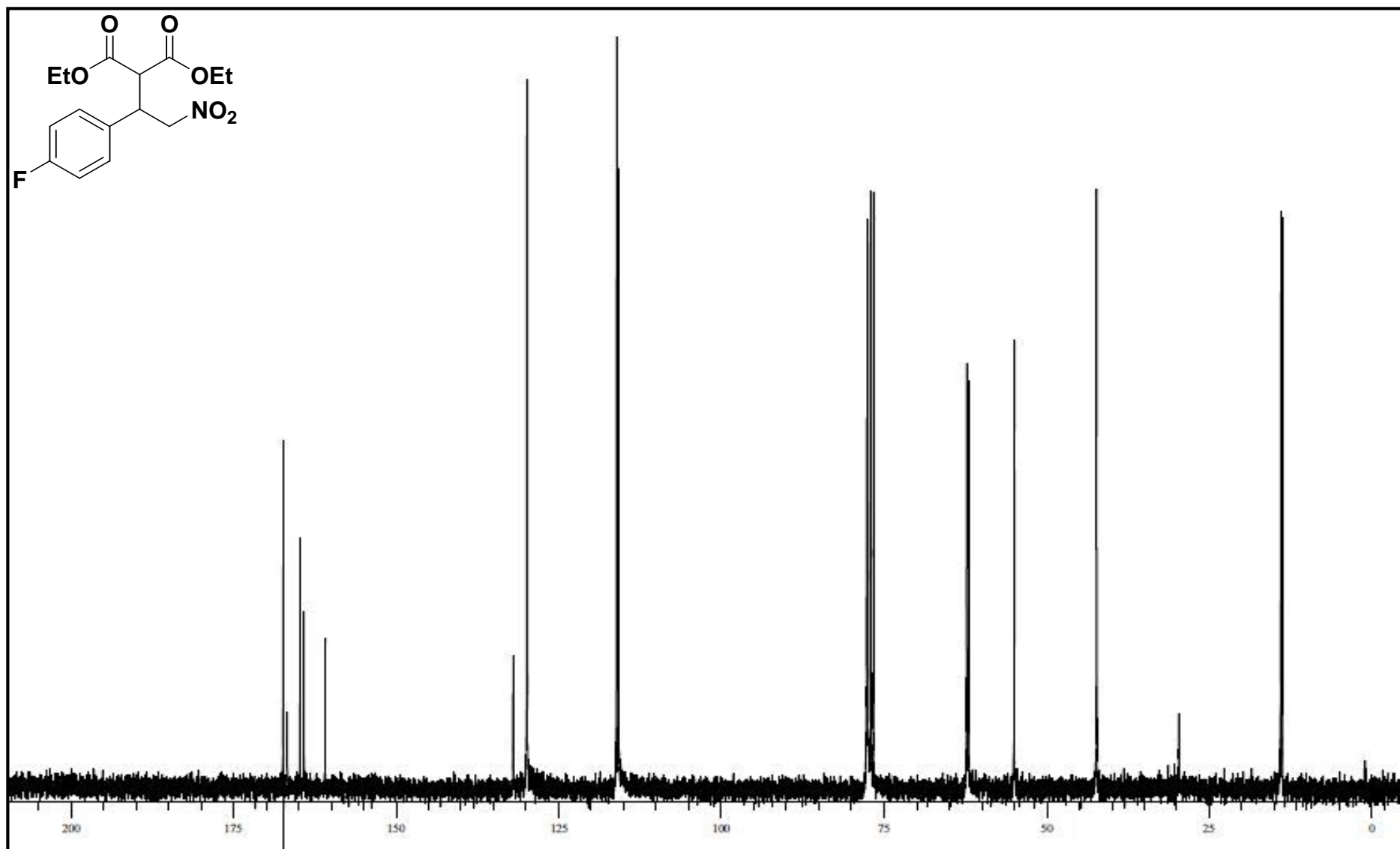


Figura 129 - Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 2-carboetoxi-3-(4-fluorfenil) -4-nitrobutanoato de etila (**208**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 75 MHz).

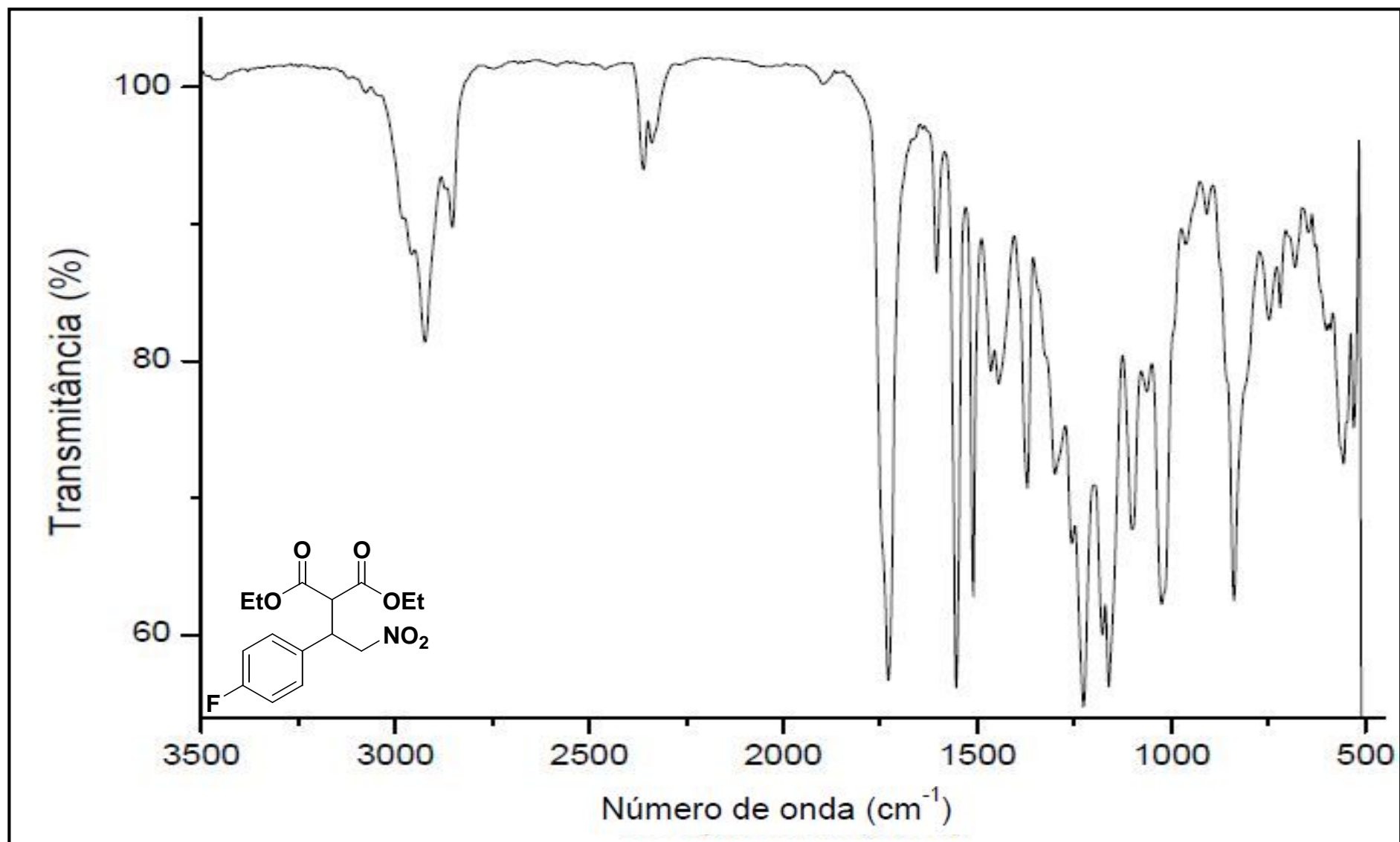


Figura 130 - Espectro no infravermelho do composto 2-carboetoxi-3-(4-fluorfenil) -4-nitrobutanoato de etila (**208**), (Varian 640-IR, ATR).

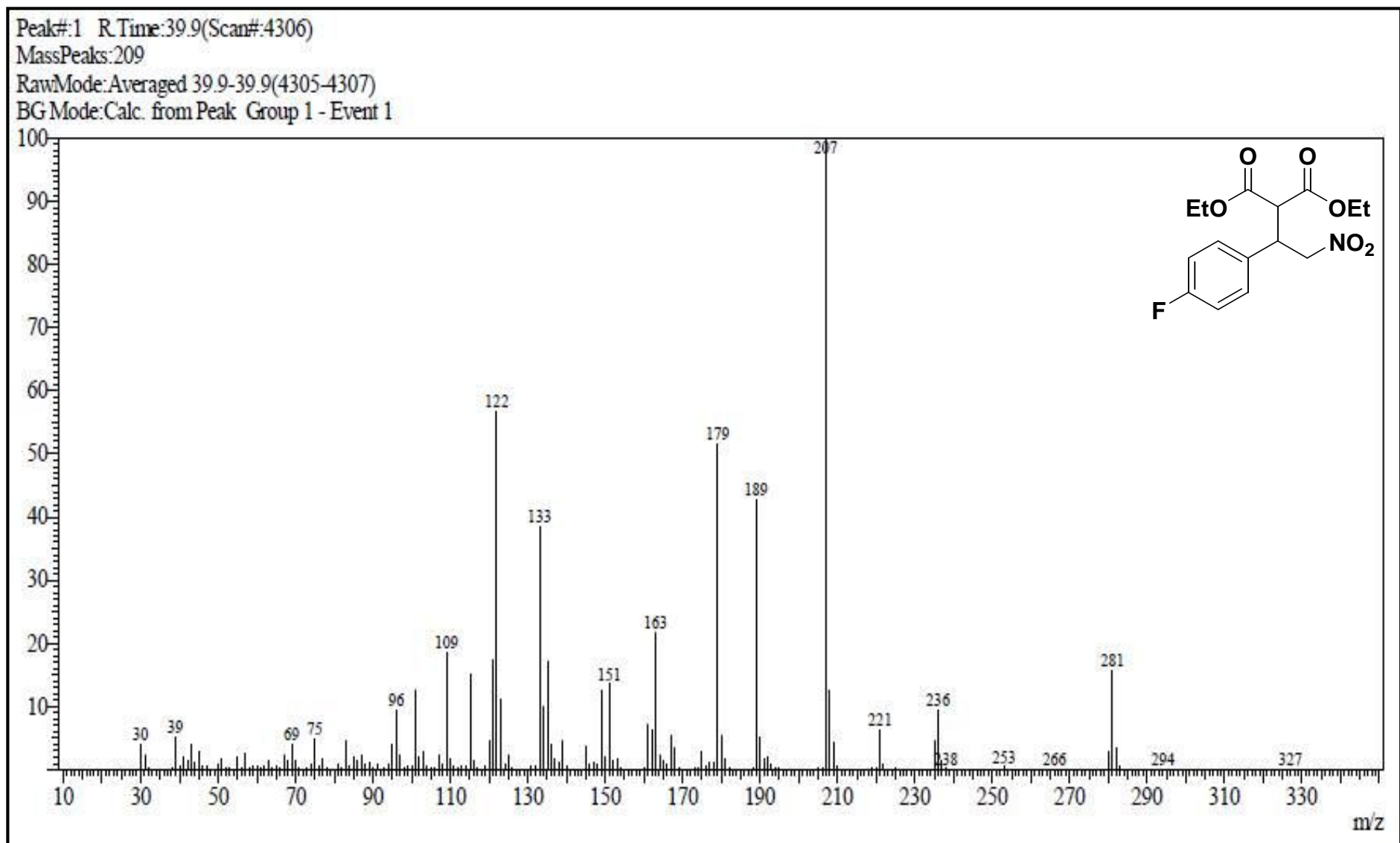


Figura 131 – Espectro de massas do composto 2-carboetoxi-3-(4-fluorfenil) -4-nitrobutanoato de etila (**208**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

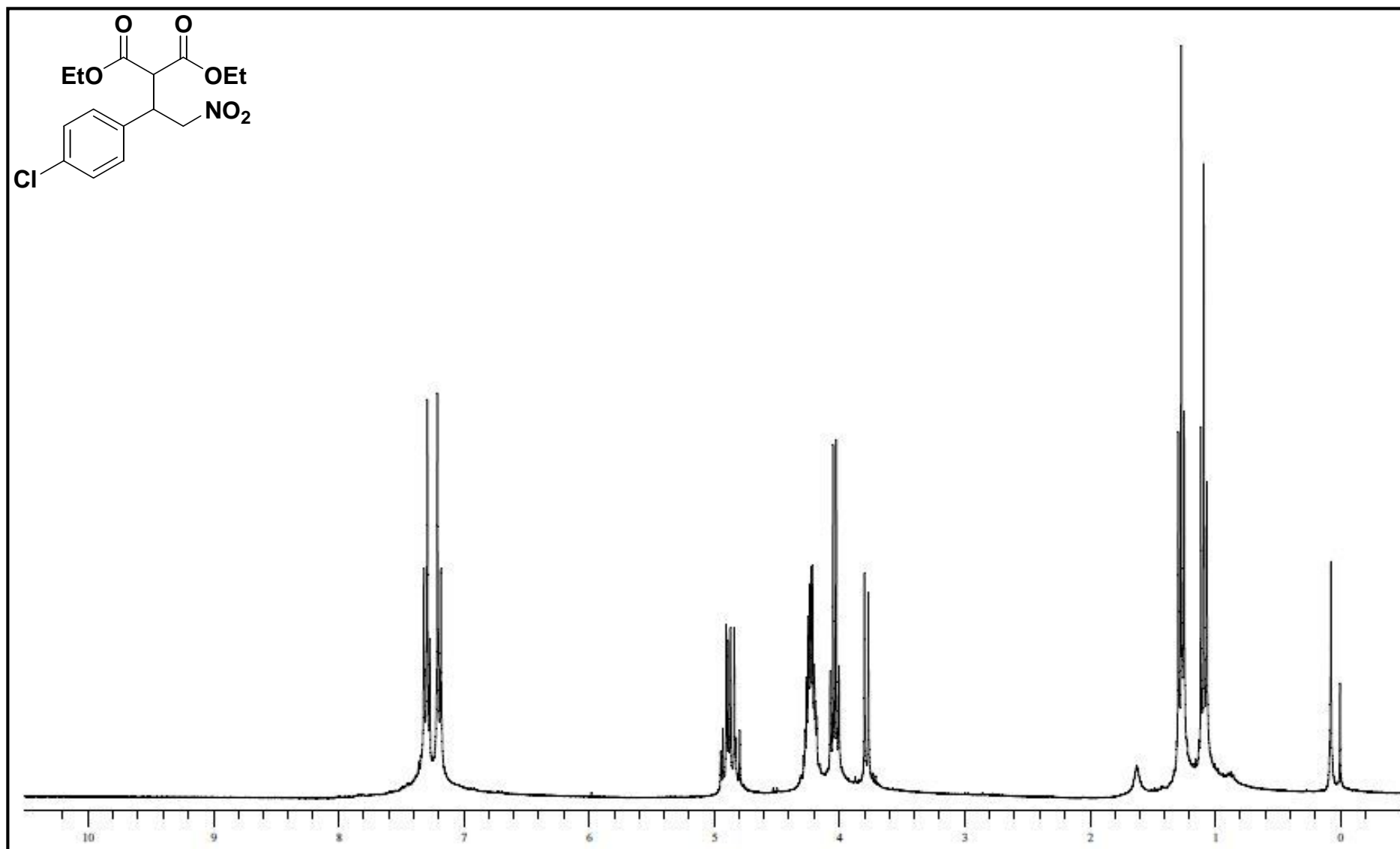


Figura 132 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 2-carboetoxi-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**209**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

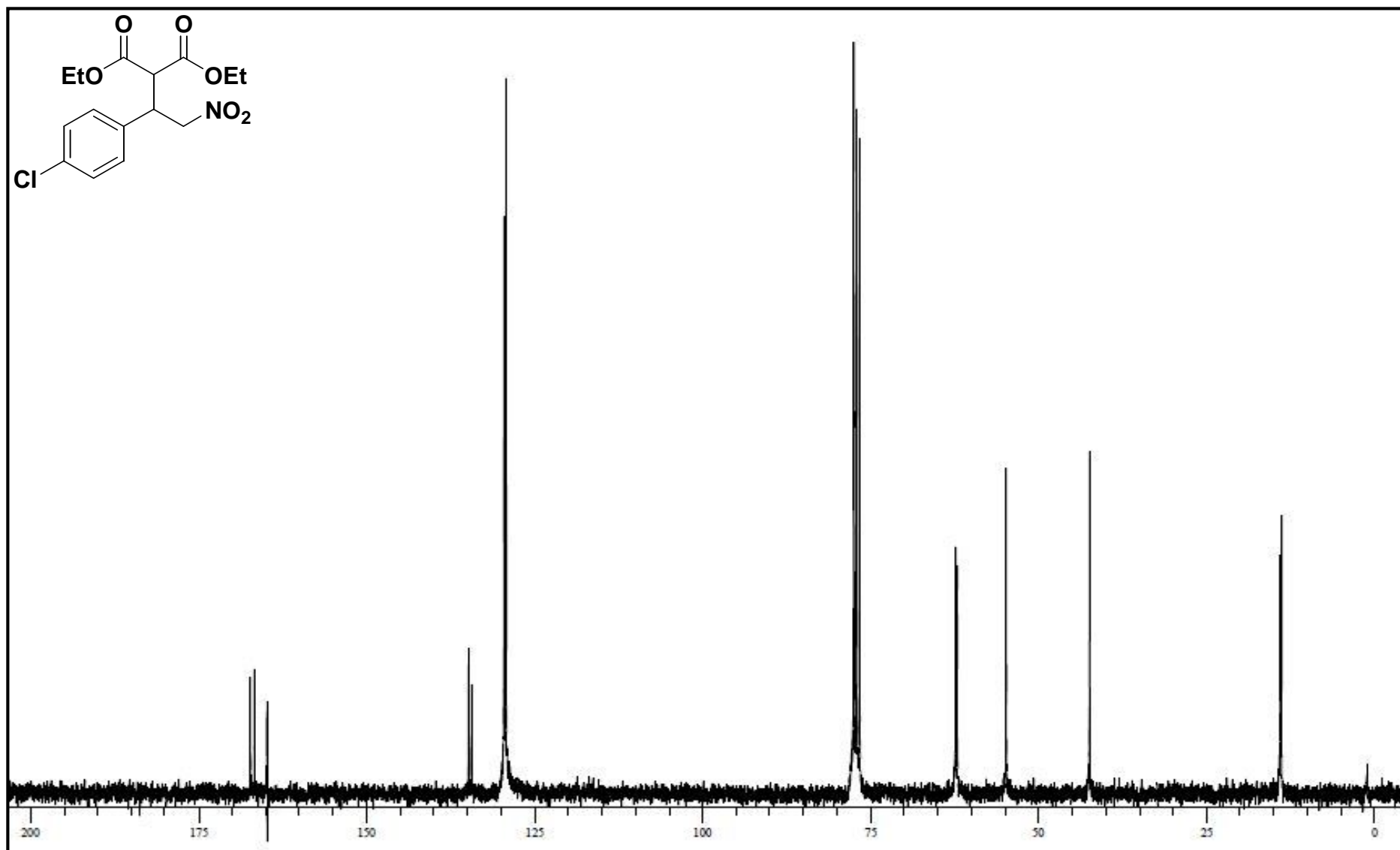


Figura 133 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2-carboetoxi-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**209**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

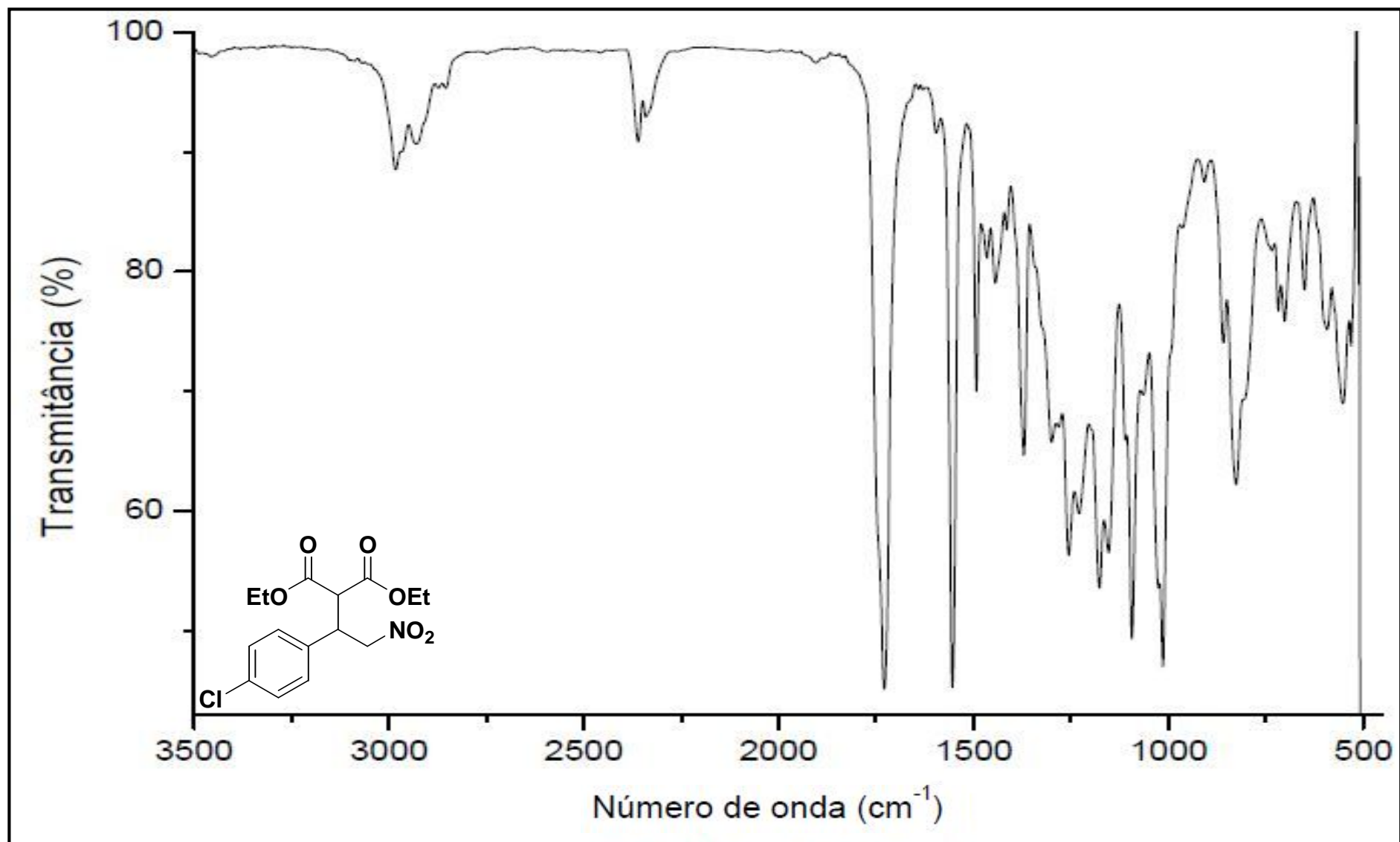


Figura 134 - Espectro no infravermelho do composto 2-carboetoxi-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**209**), (Varian 640-IR, ATR).



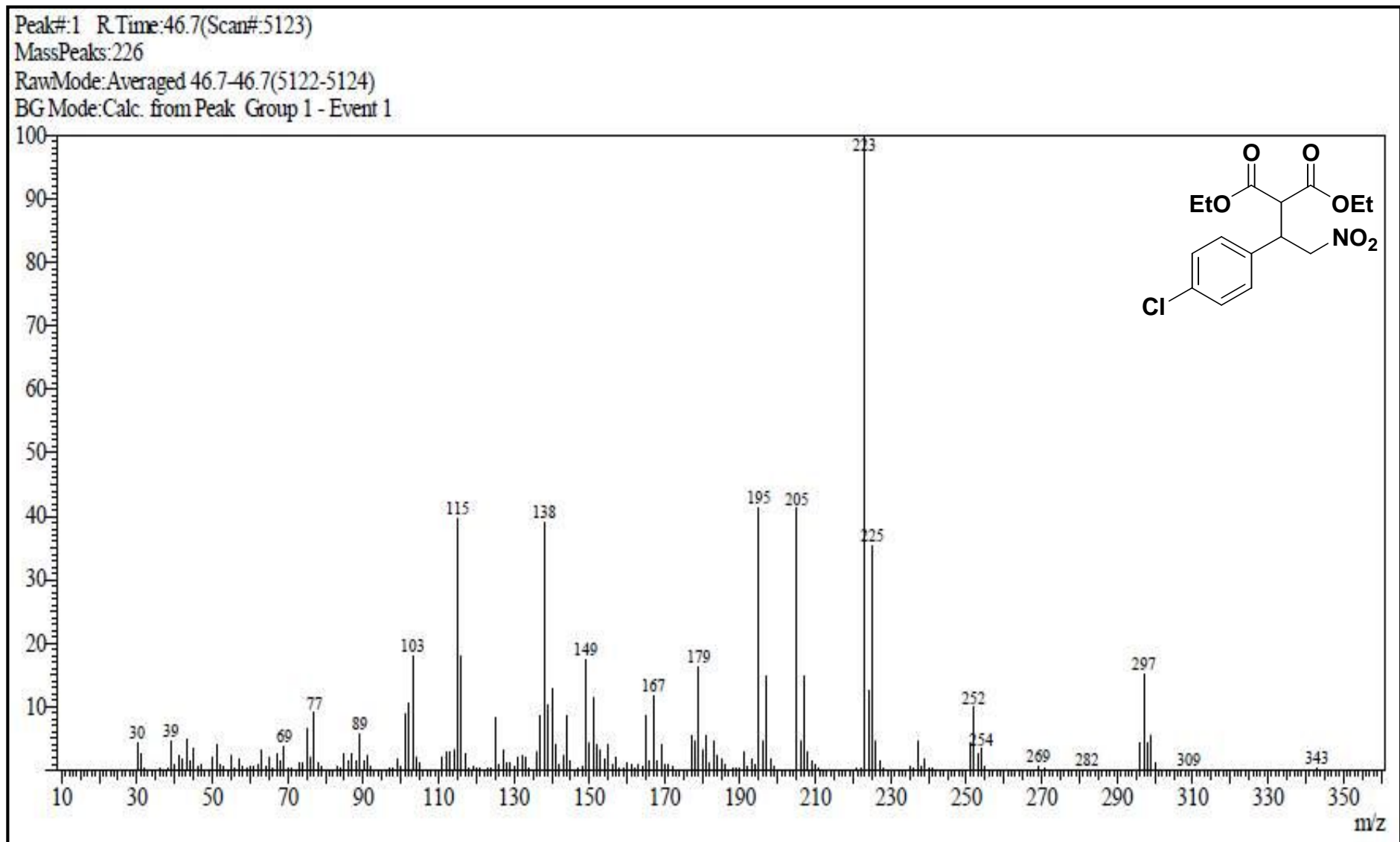


Figura 135 – Espectro de massas do composto 2-carboetoxi-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (209), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

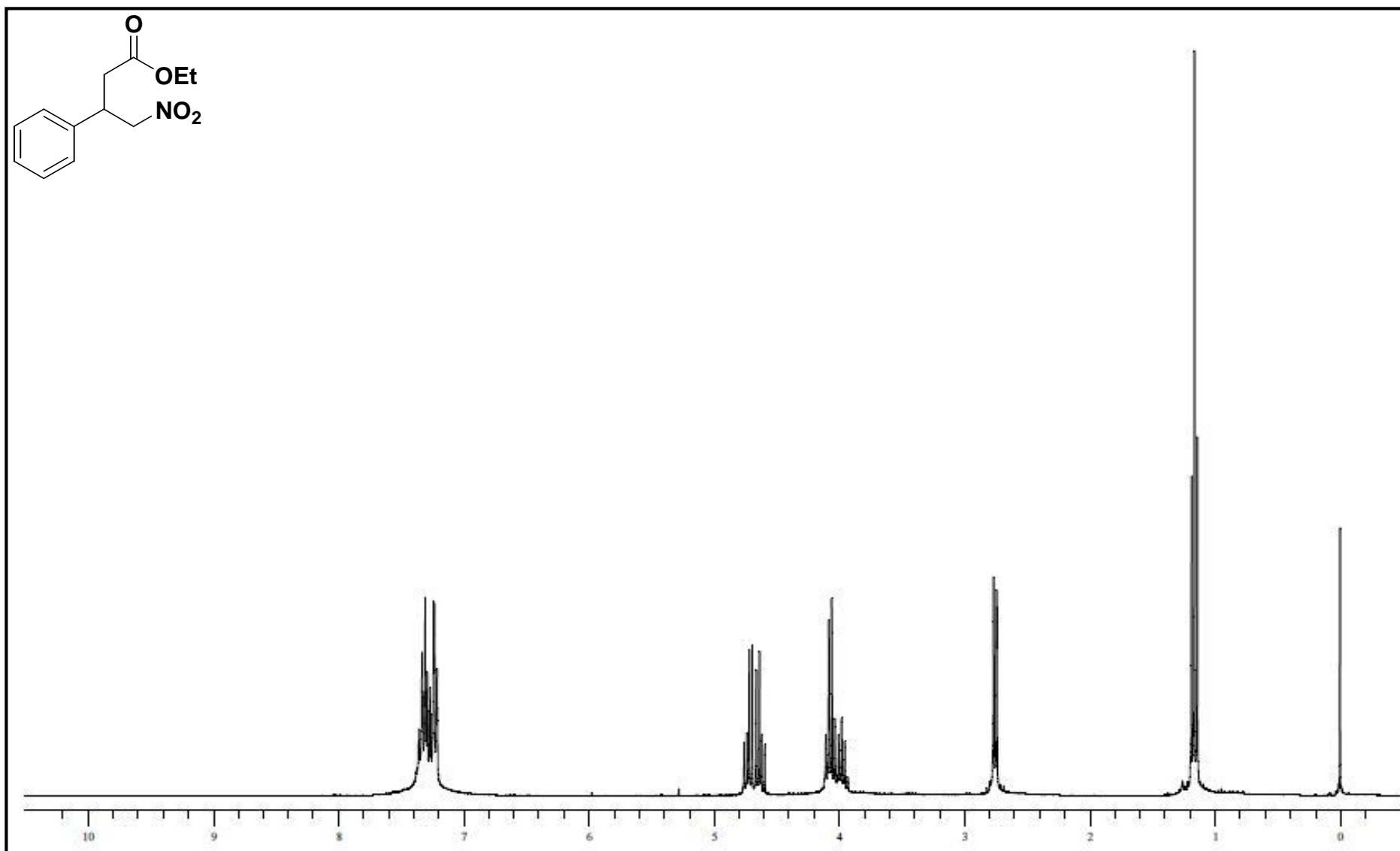
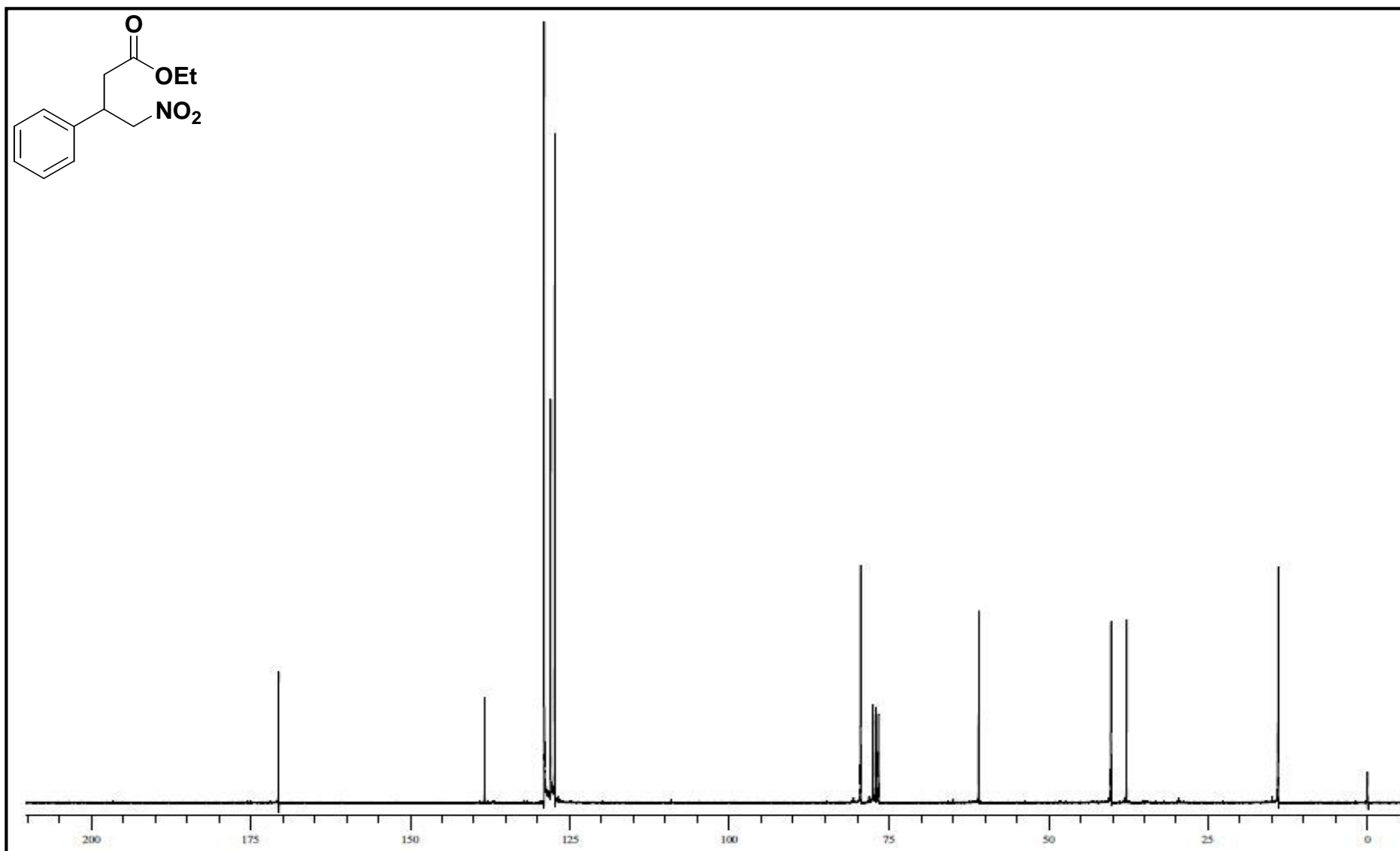


Figura 136 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**160**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).



**Figura 137** - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (**160**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

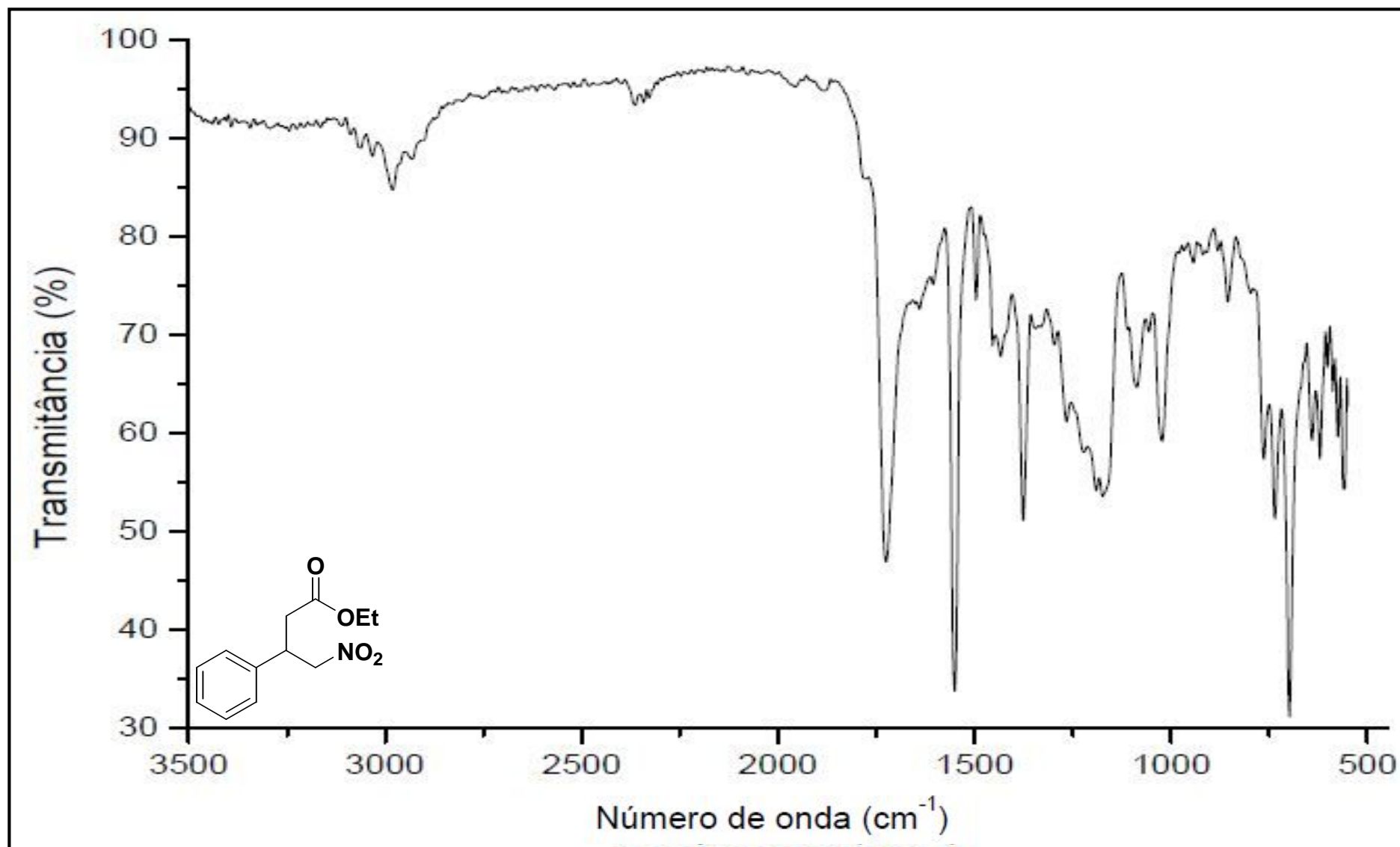


Figura 138 - Espectro no infravermelho do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (160), (Varian 640-IR, ATR).

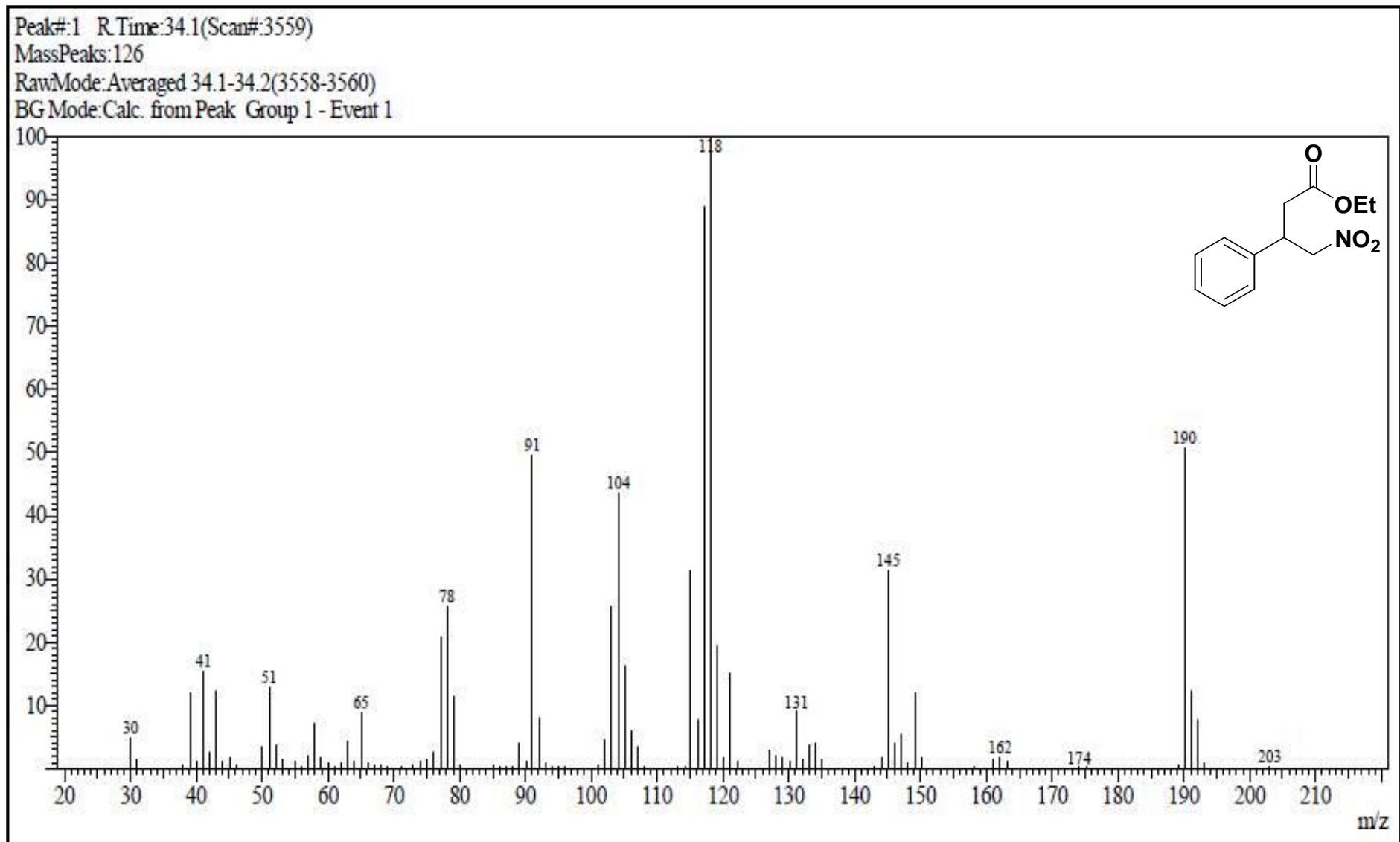
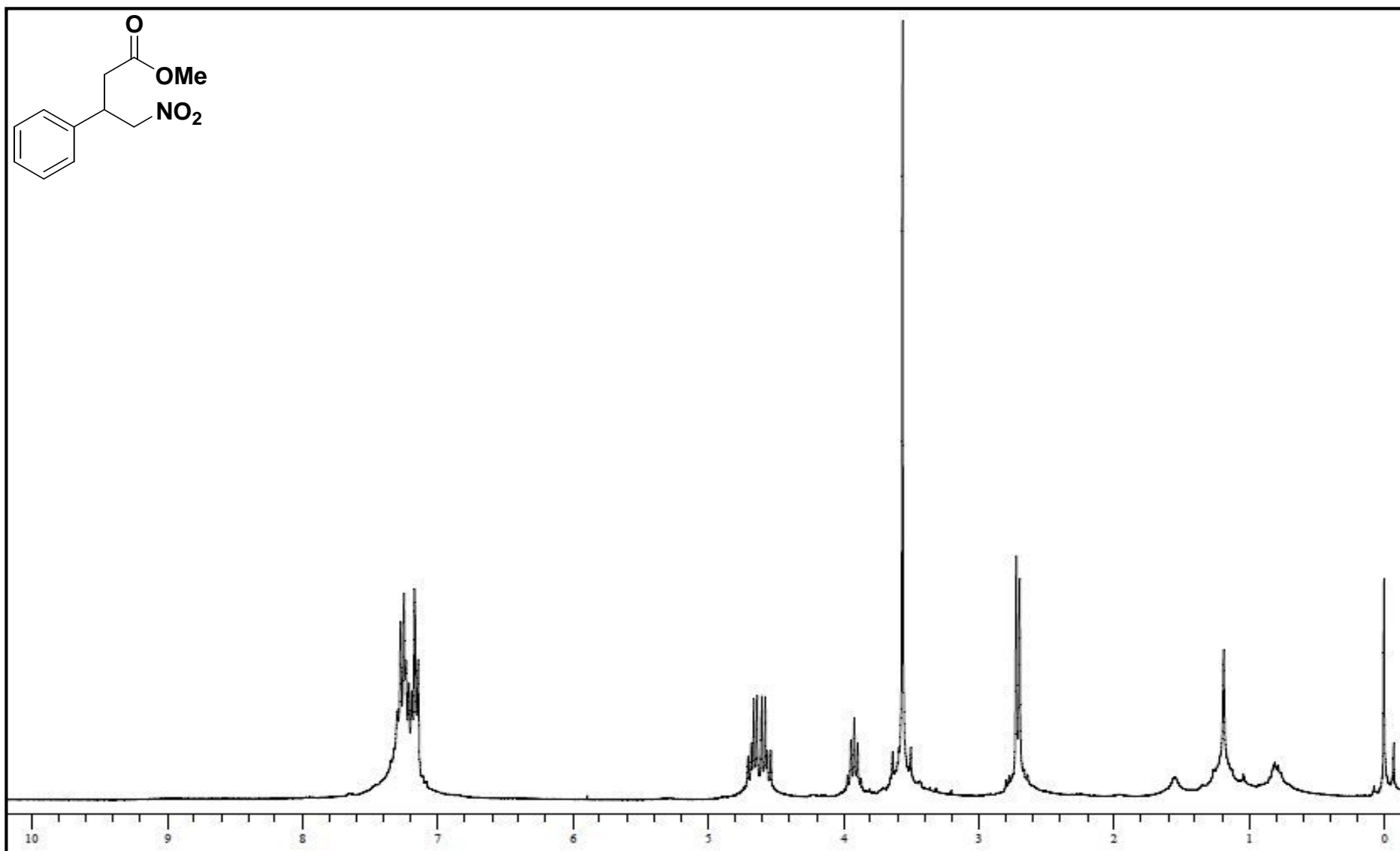


Figura 139 – Espectro de massas do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de etila (160), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 140** - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de metila (**125**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

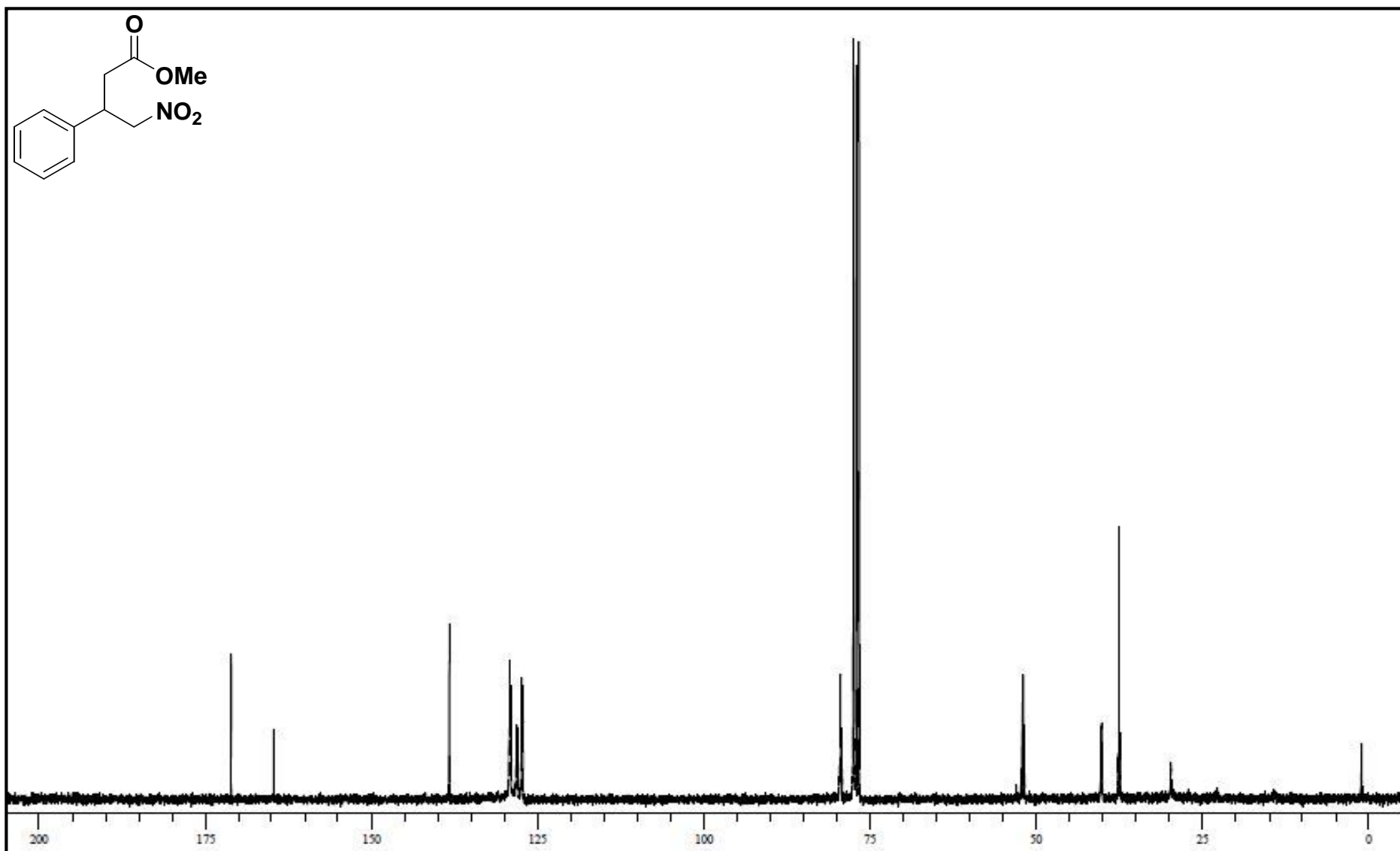


Figura 141 - Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de metila (125) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 75 MHz).

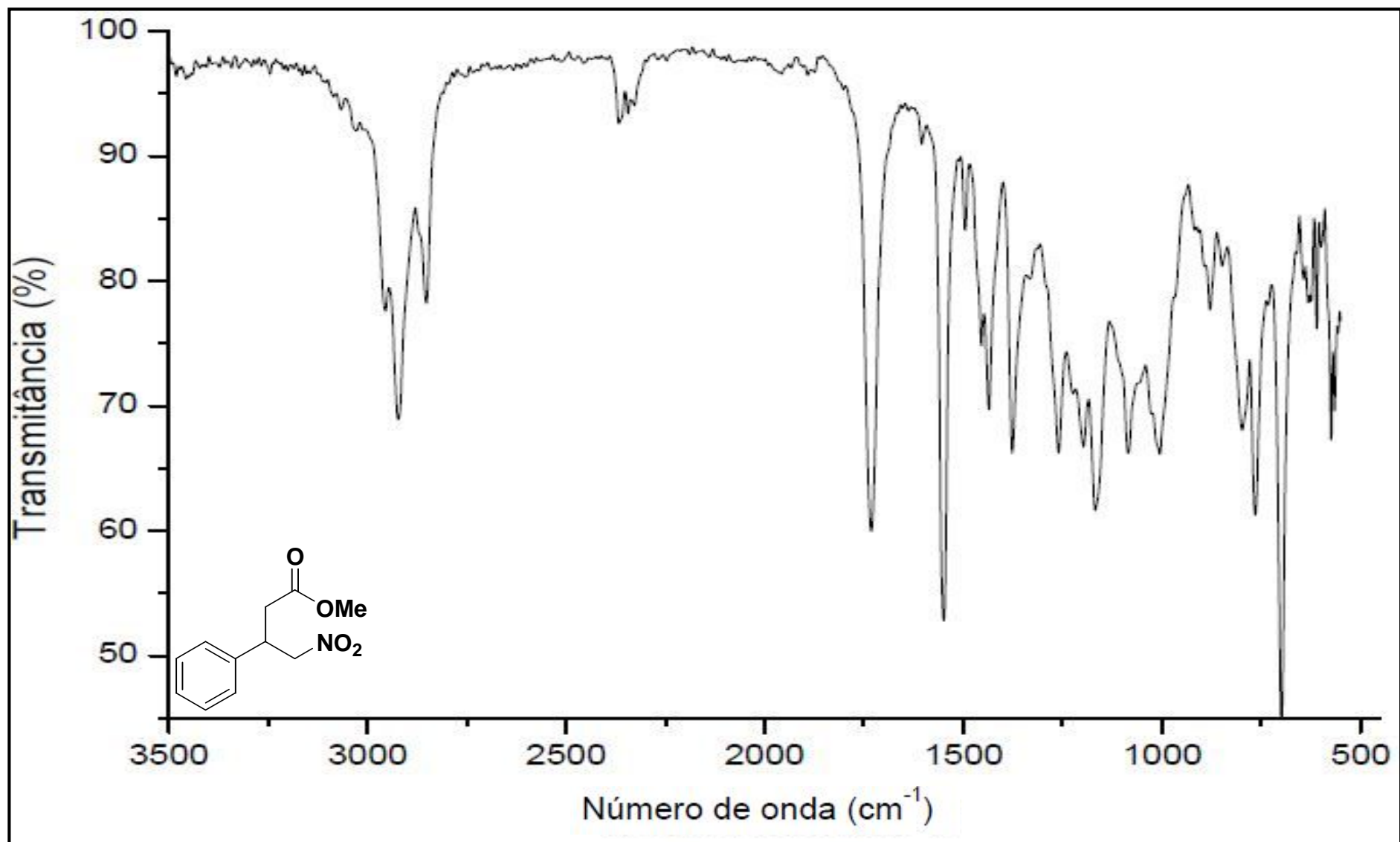


Figura 142 - Espectro no infravermelho do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de metila (125), (Varian 640-IR, ATR).



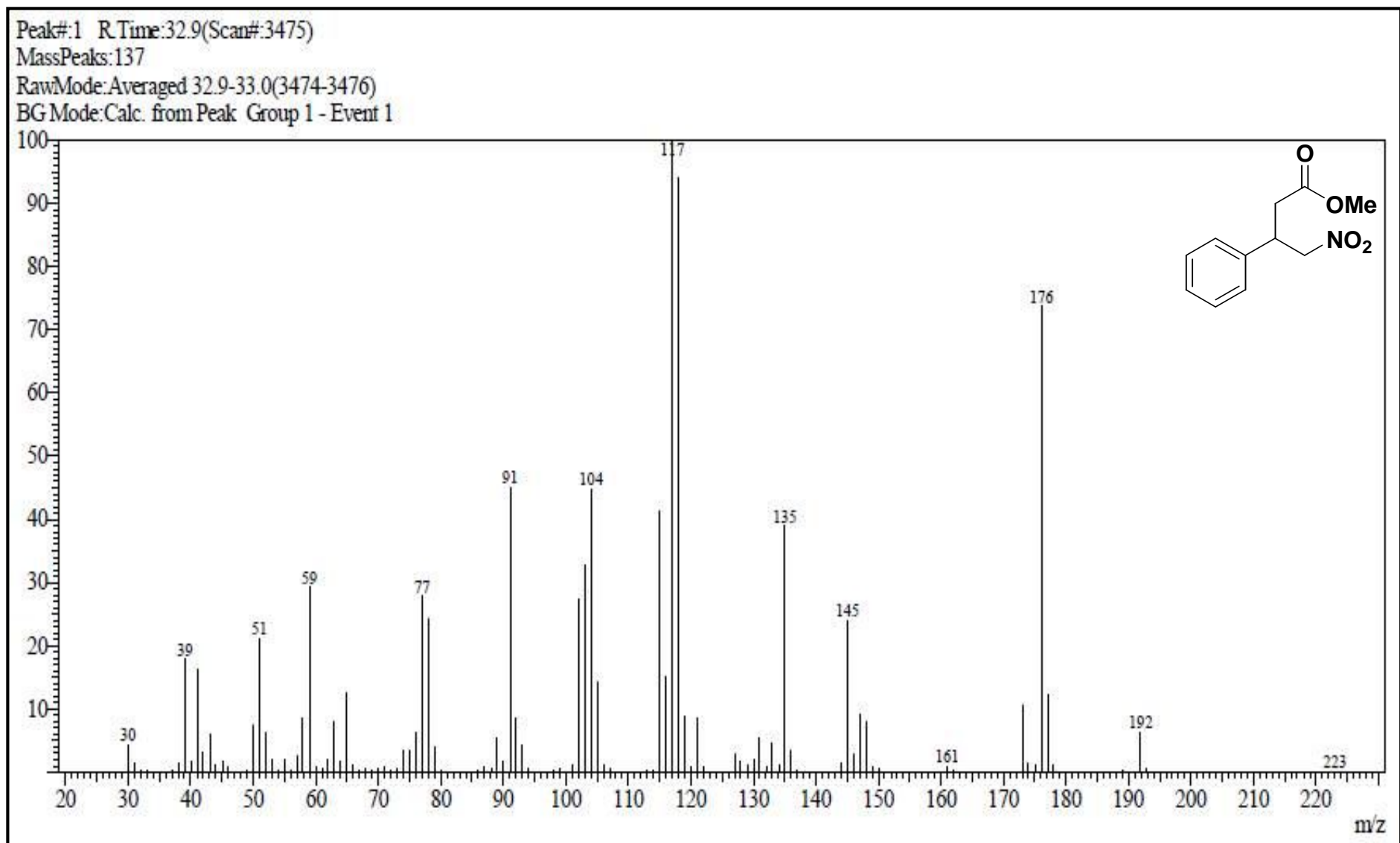


Figura 143 – Espectro de massas do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de metila (125), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

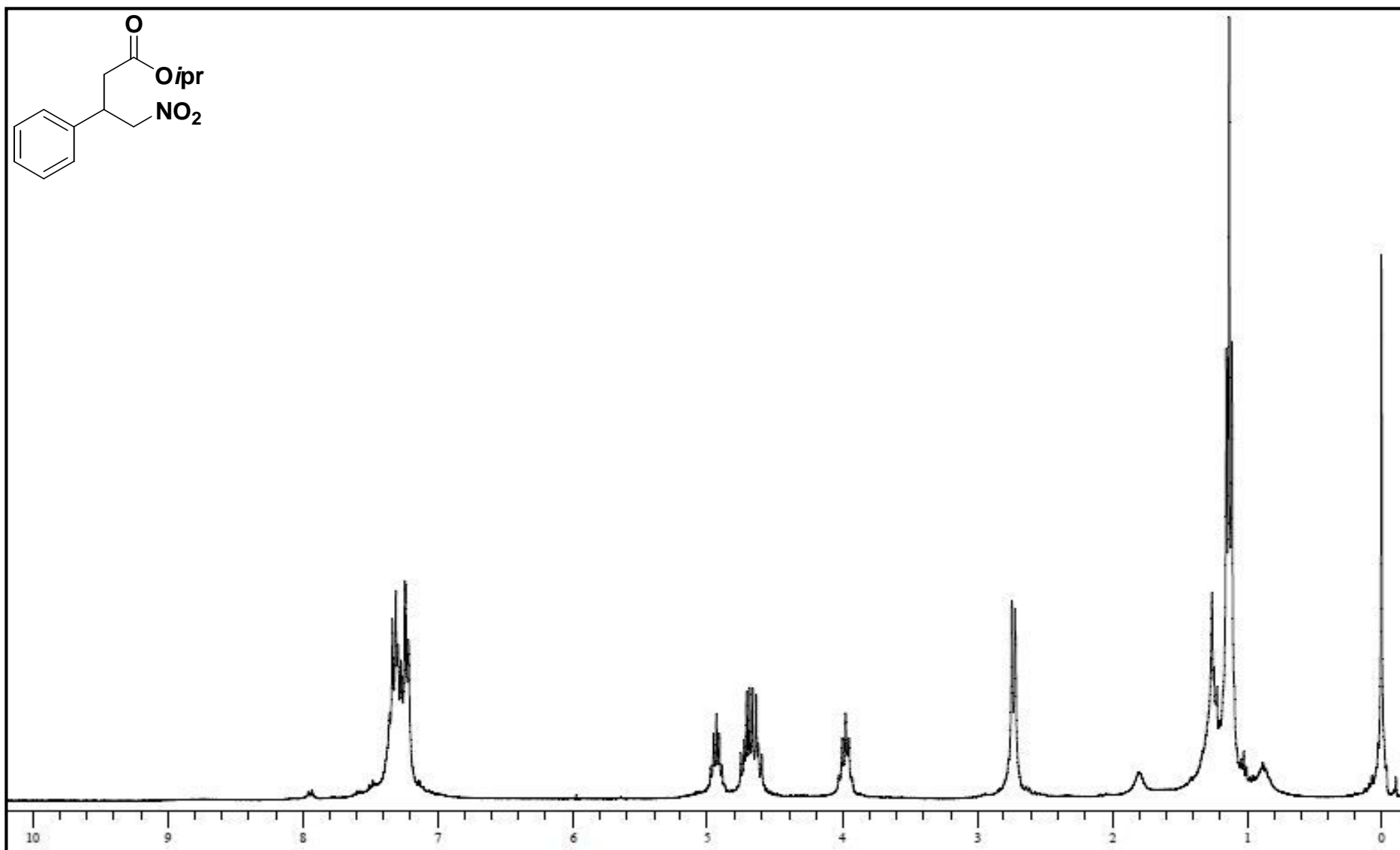


Figura 144 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de isopropila (**211**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

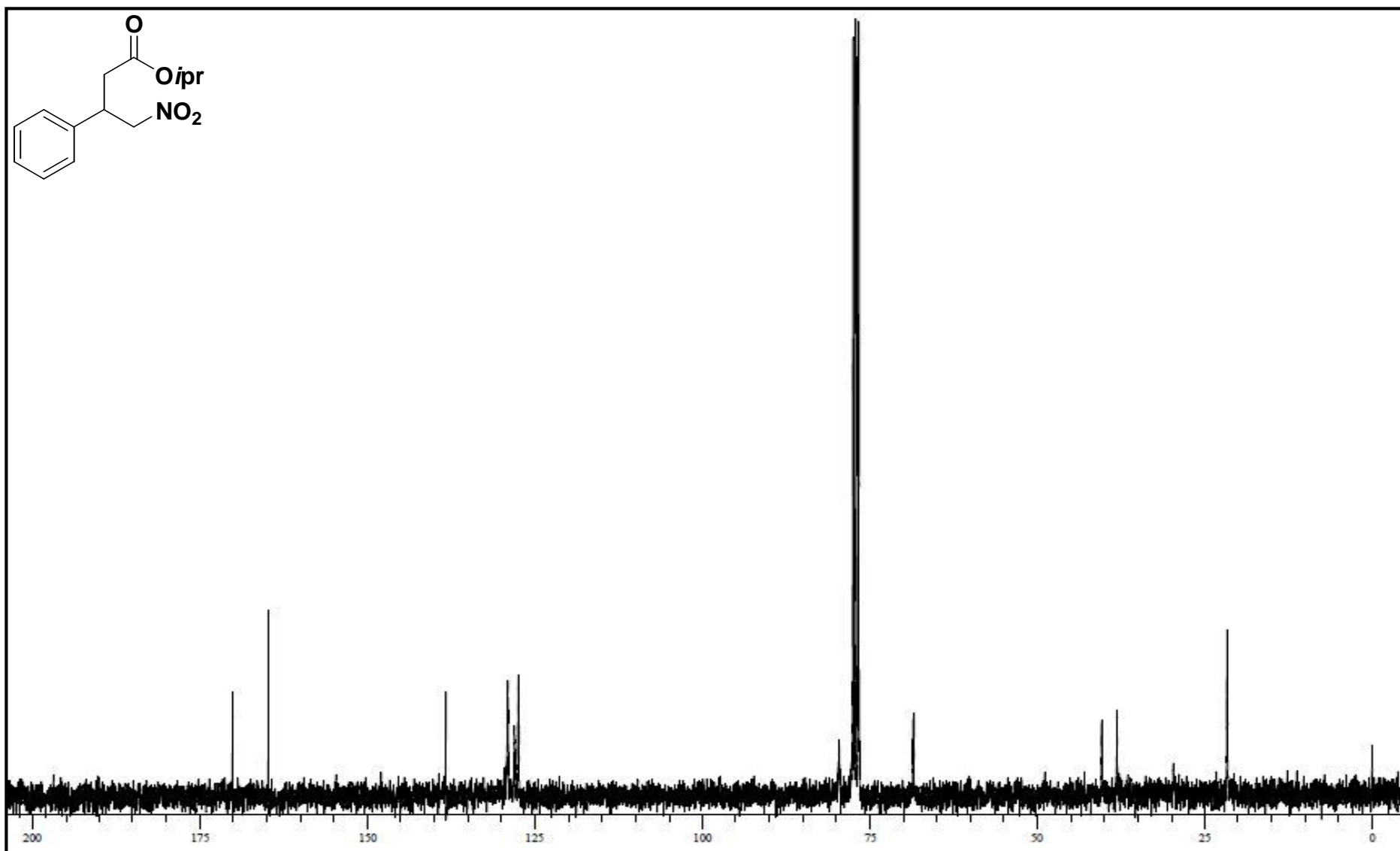


Figura 145 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de isopropila (211) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

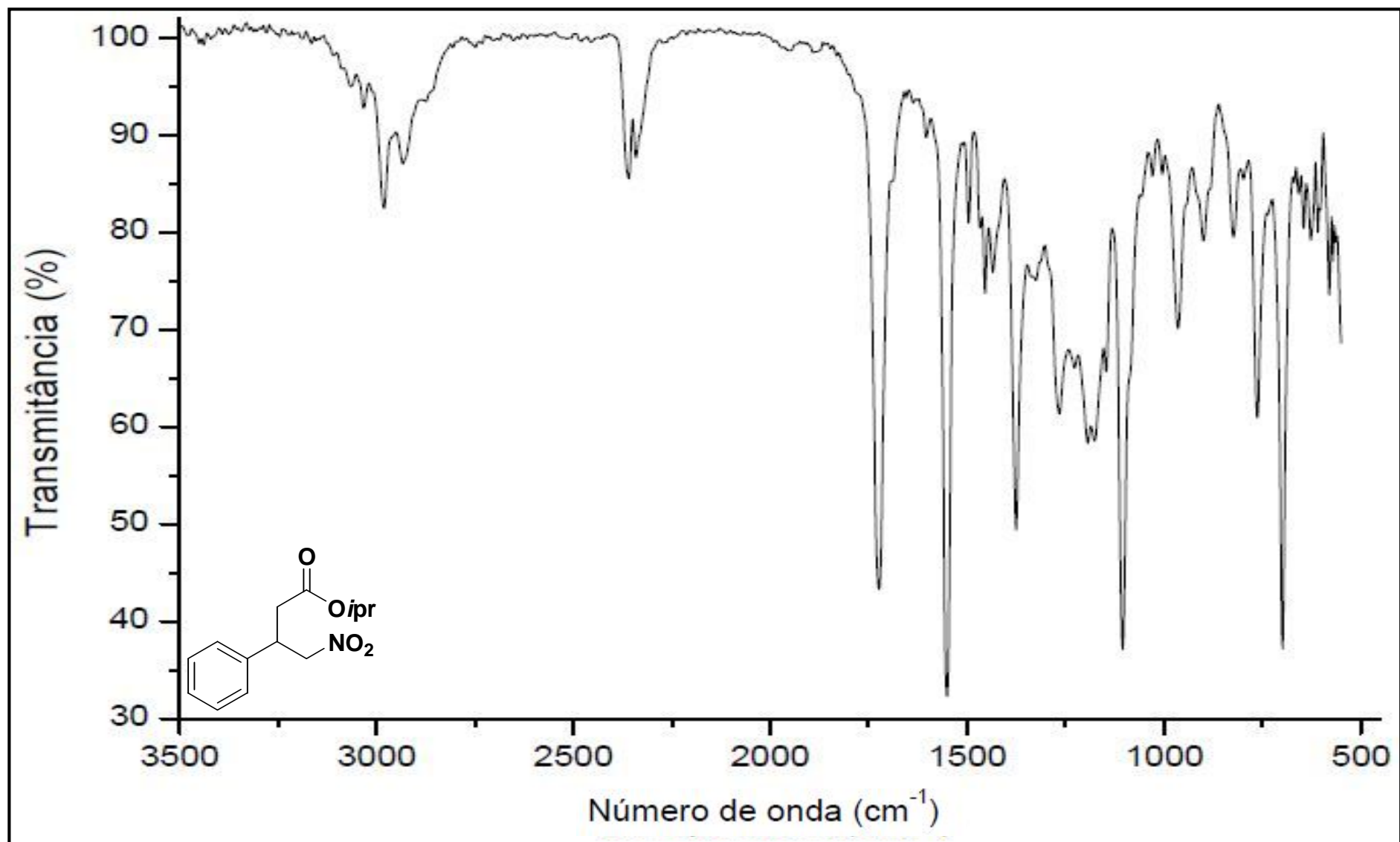


Figura 146 - Espectro no infravermelho do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de isopropila (211), (Varian 640-IR, ATR).

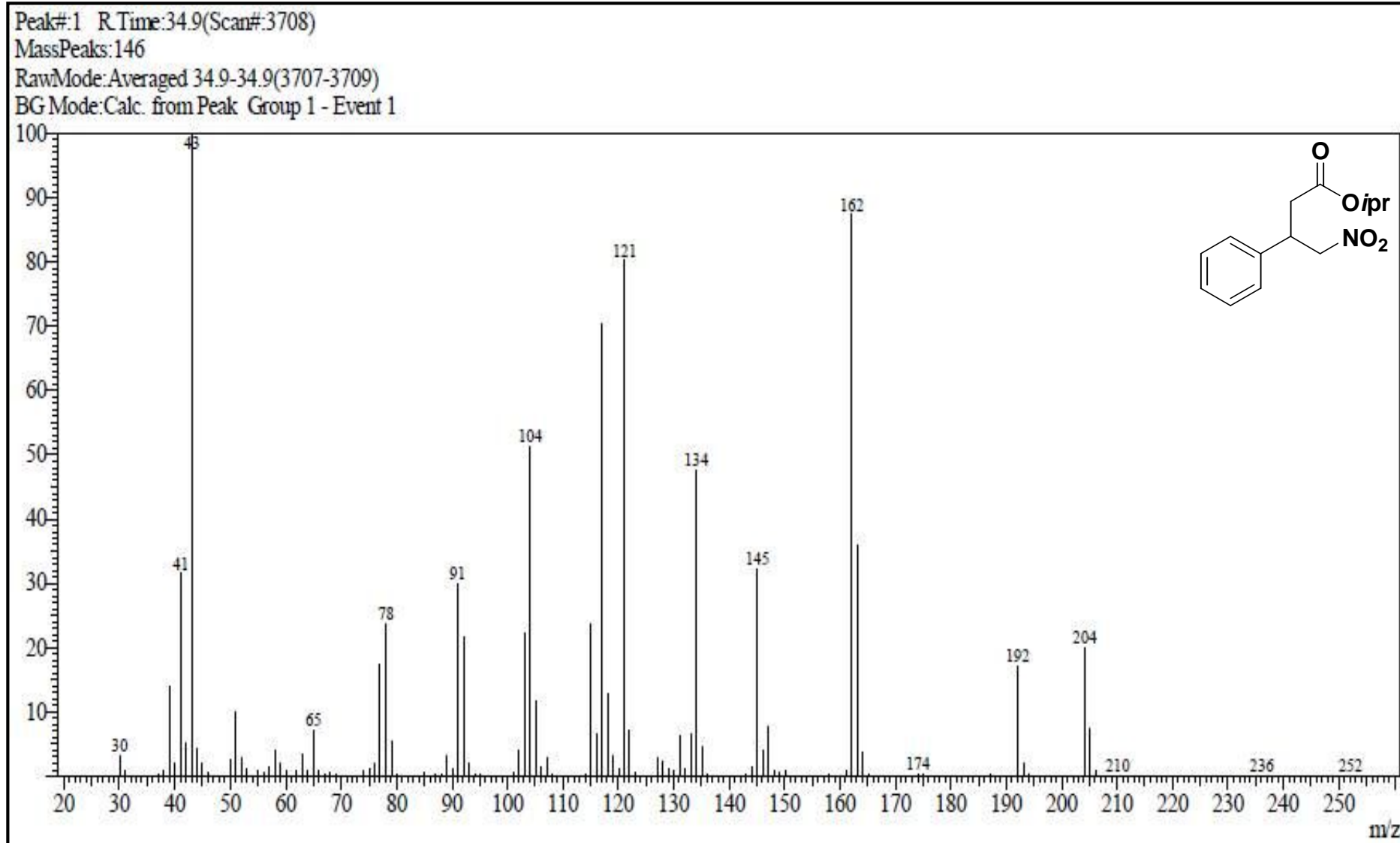


Figura 147 – Espectro de massas do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de isopropila (211), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

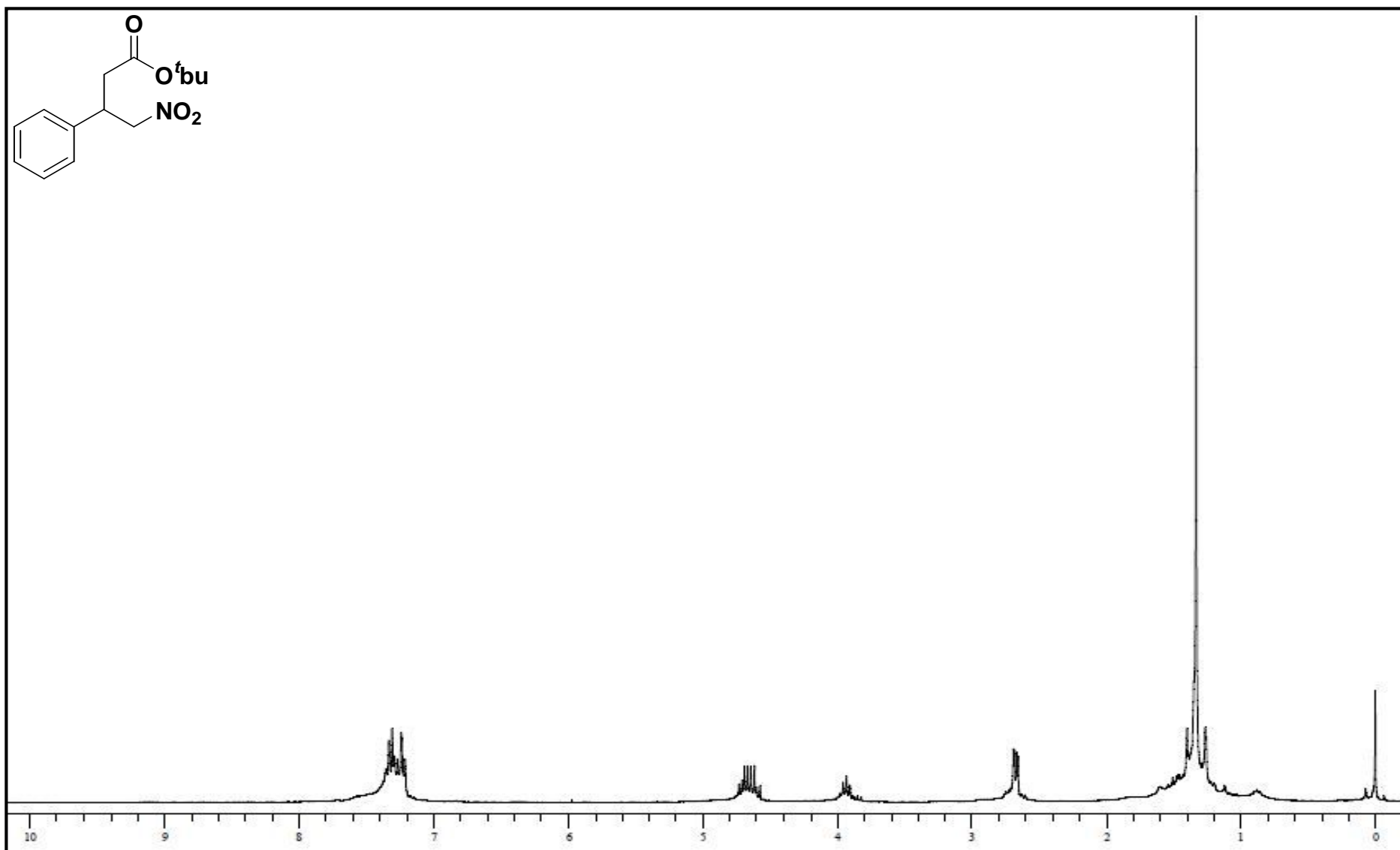
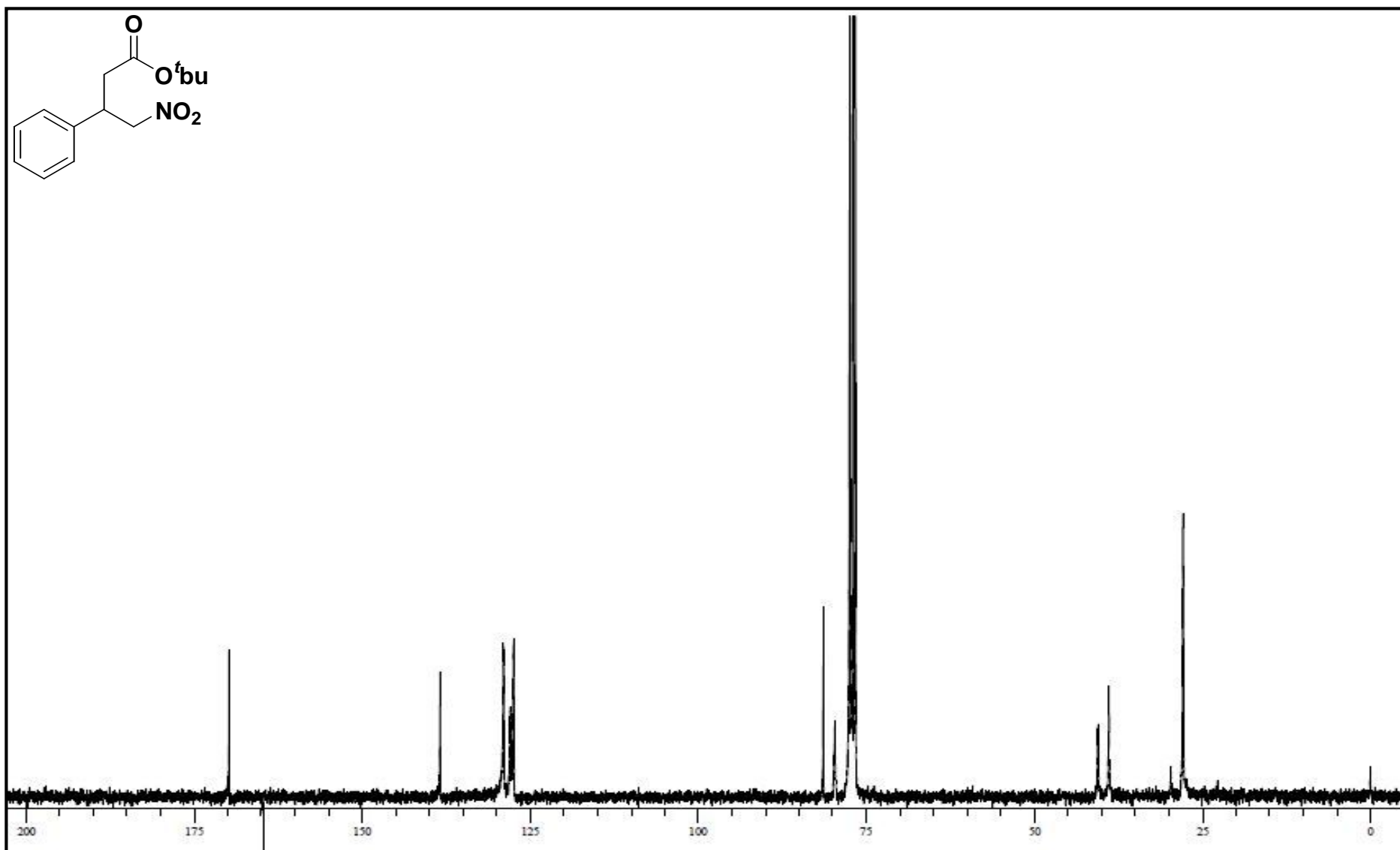


Figura 148 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de terc-butila (**212**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).



**Figura 149** - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de terc-butila (**212**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

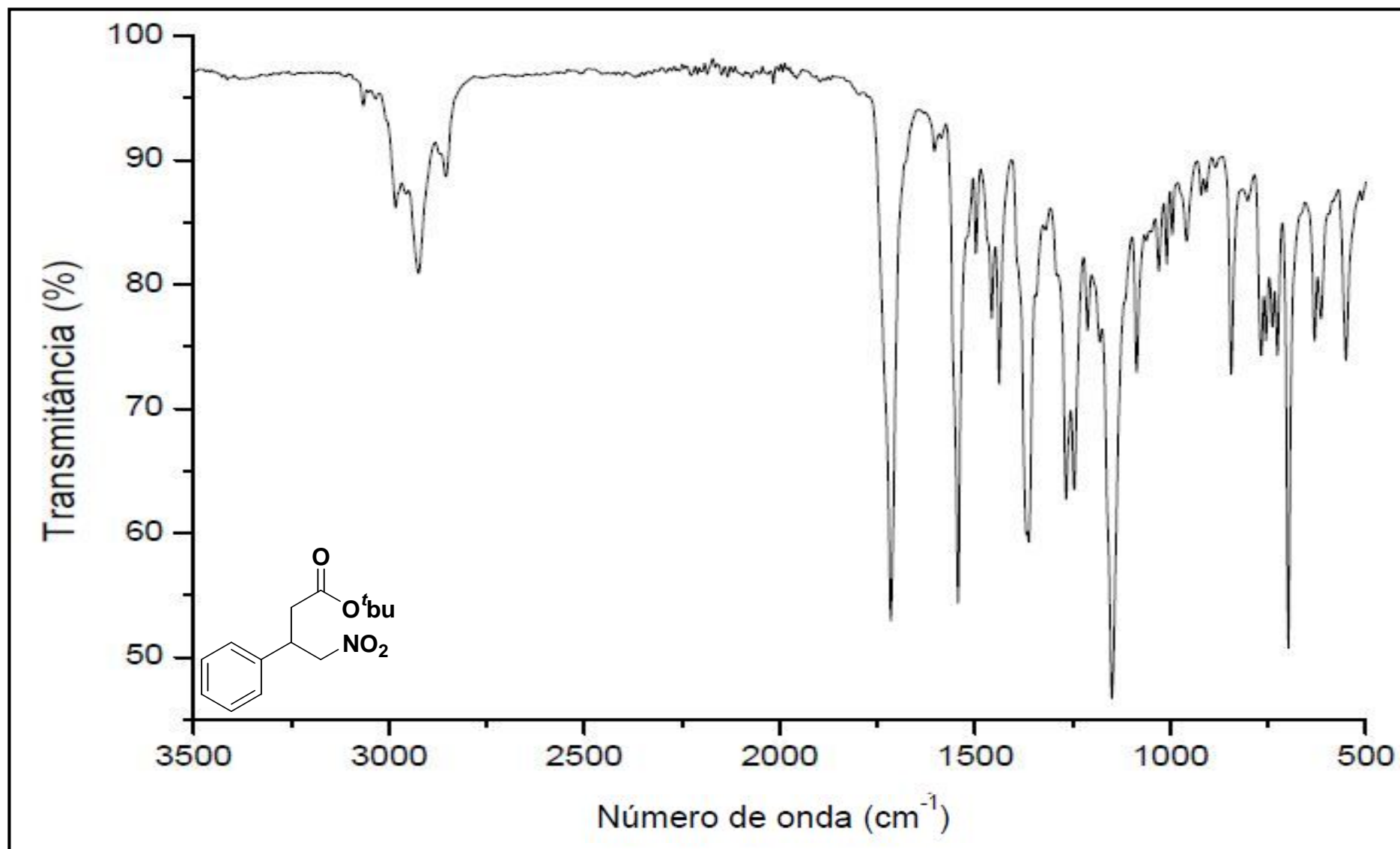


Figura 150 - Espectro no infravermelho do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de terc-butíla (**212**), (Varian 640-IR, ATR).



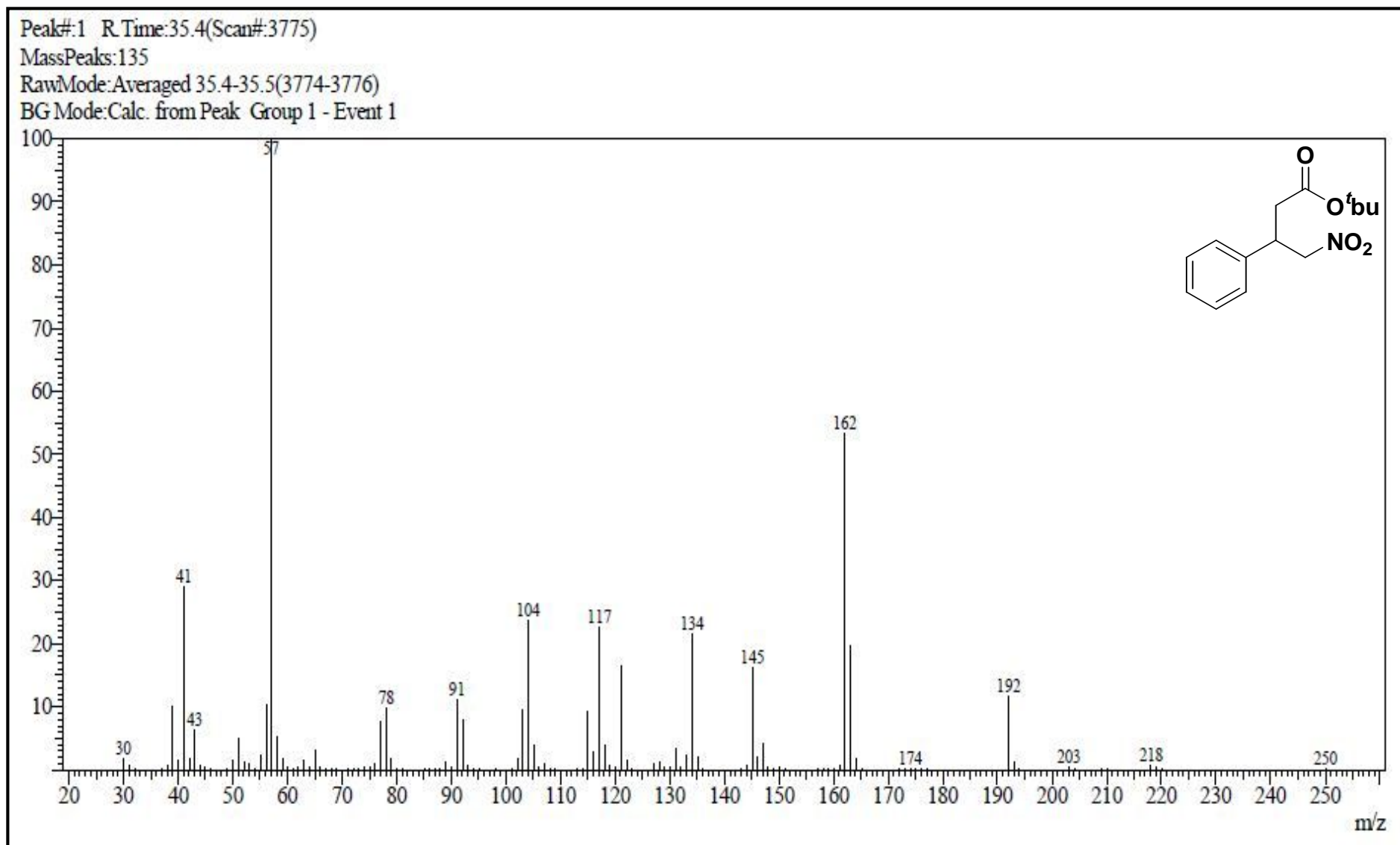


Figura 151 – Espectro de massas do composto 3-fenil-4-nitrobutanoato de terc-butila (**212**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

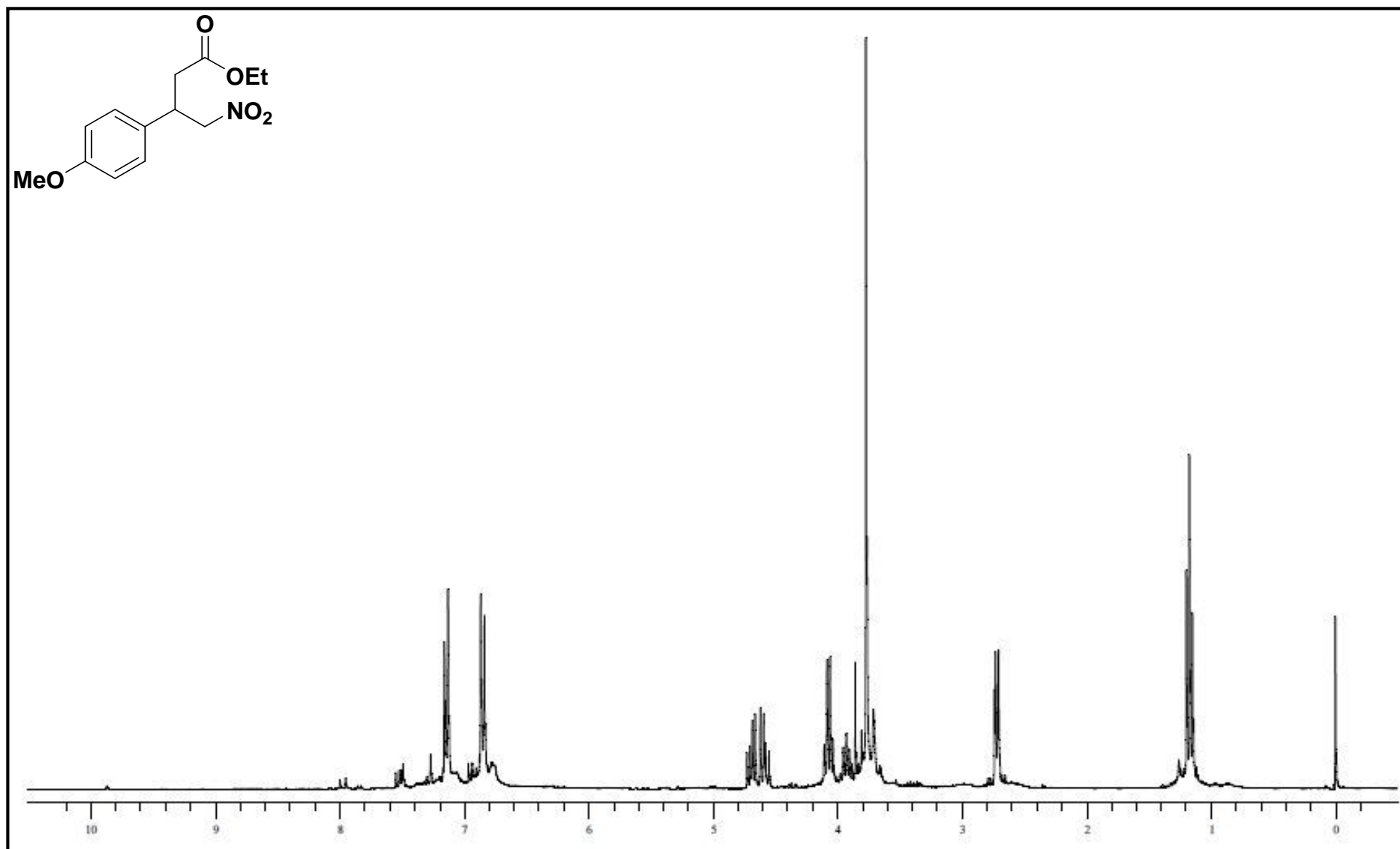


Figura 152 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**213**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

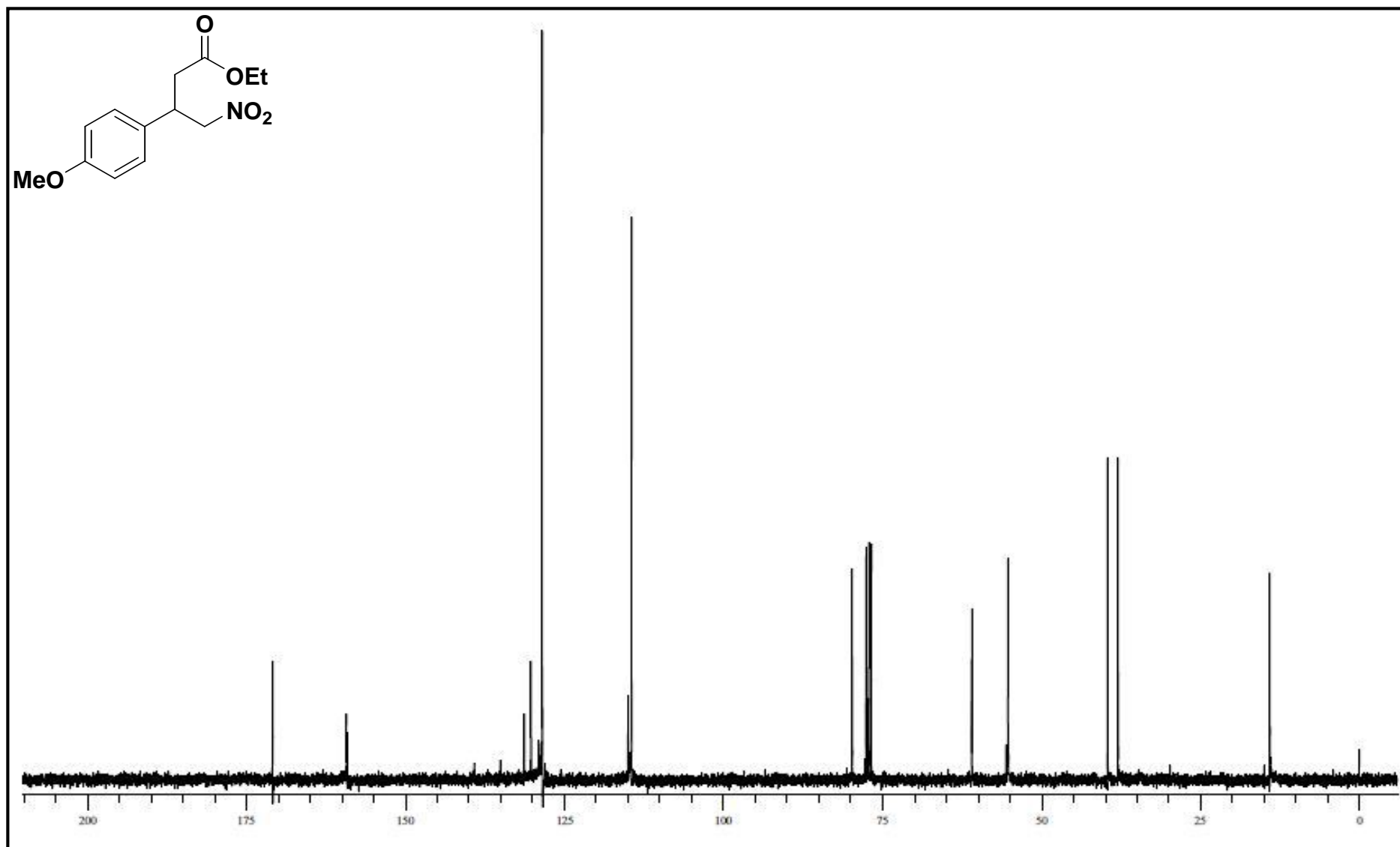


Figura 153 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**213**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

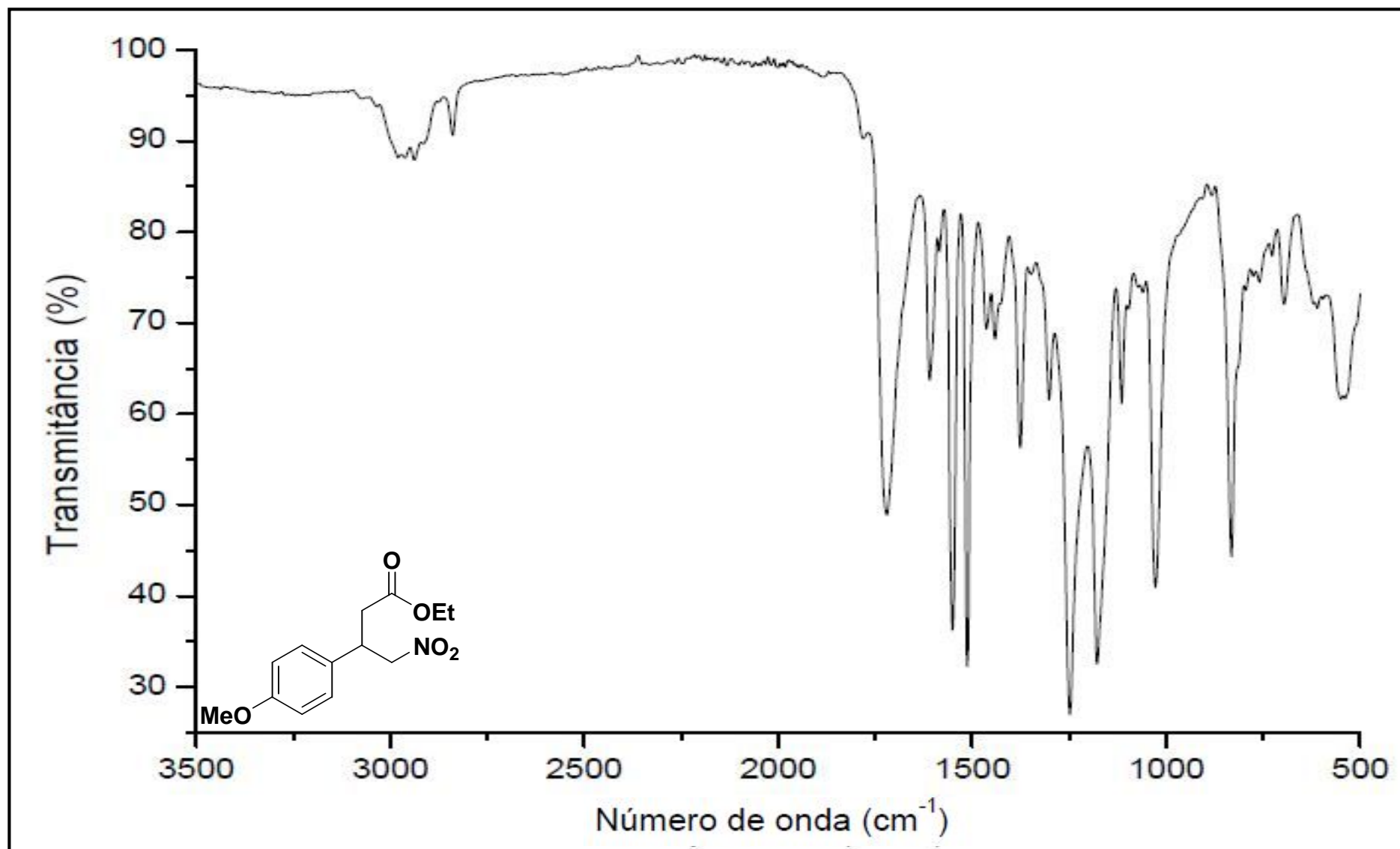


Figura 154 - Espectro no infravermelho do composto 3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (213), (Varian 640-IR, ATR).

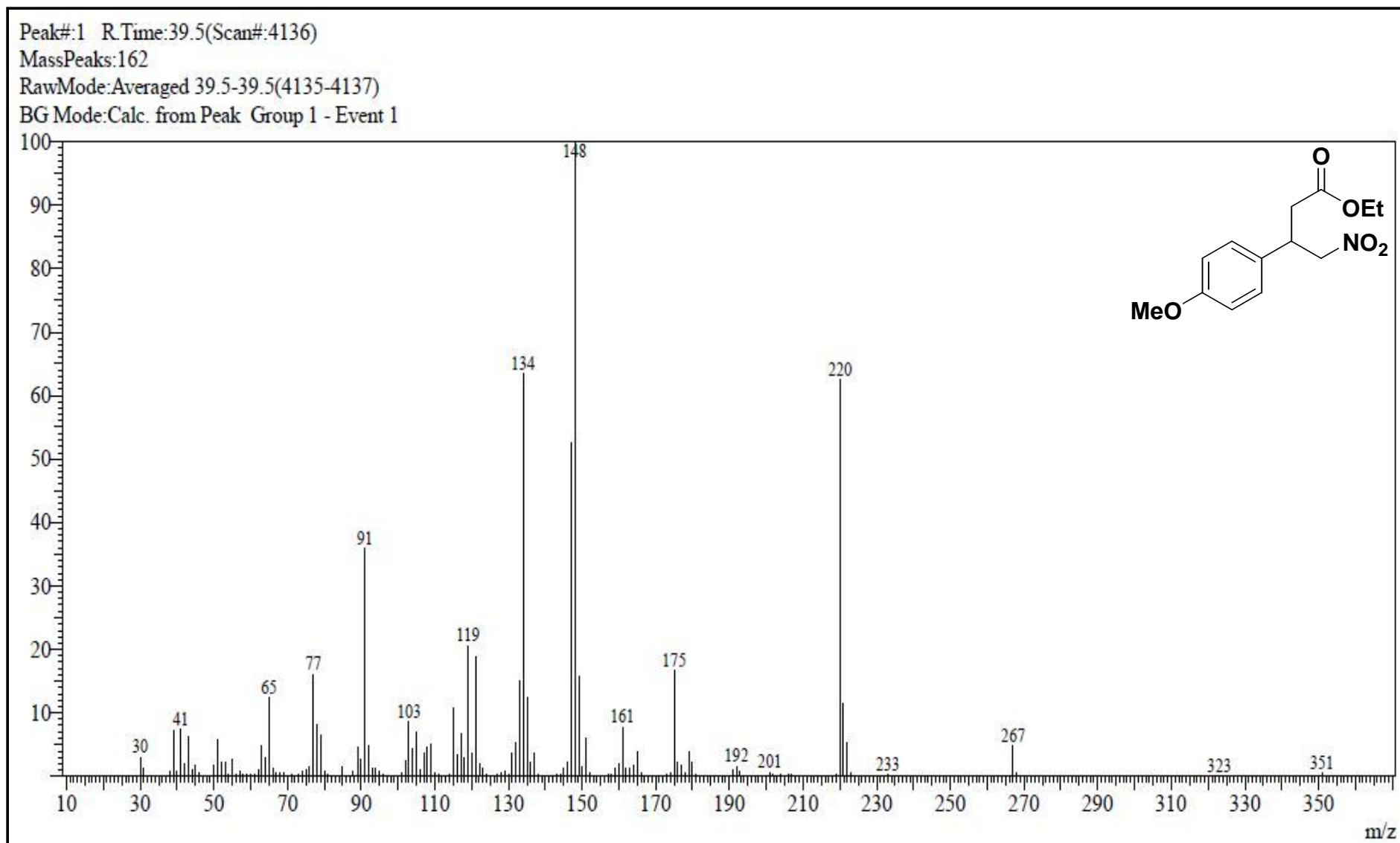


Figura 155 – Espectro de massas do composto 3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**213**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

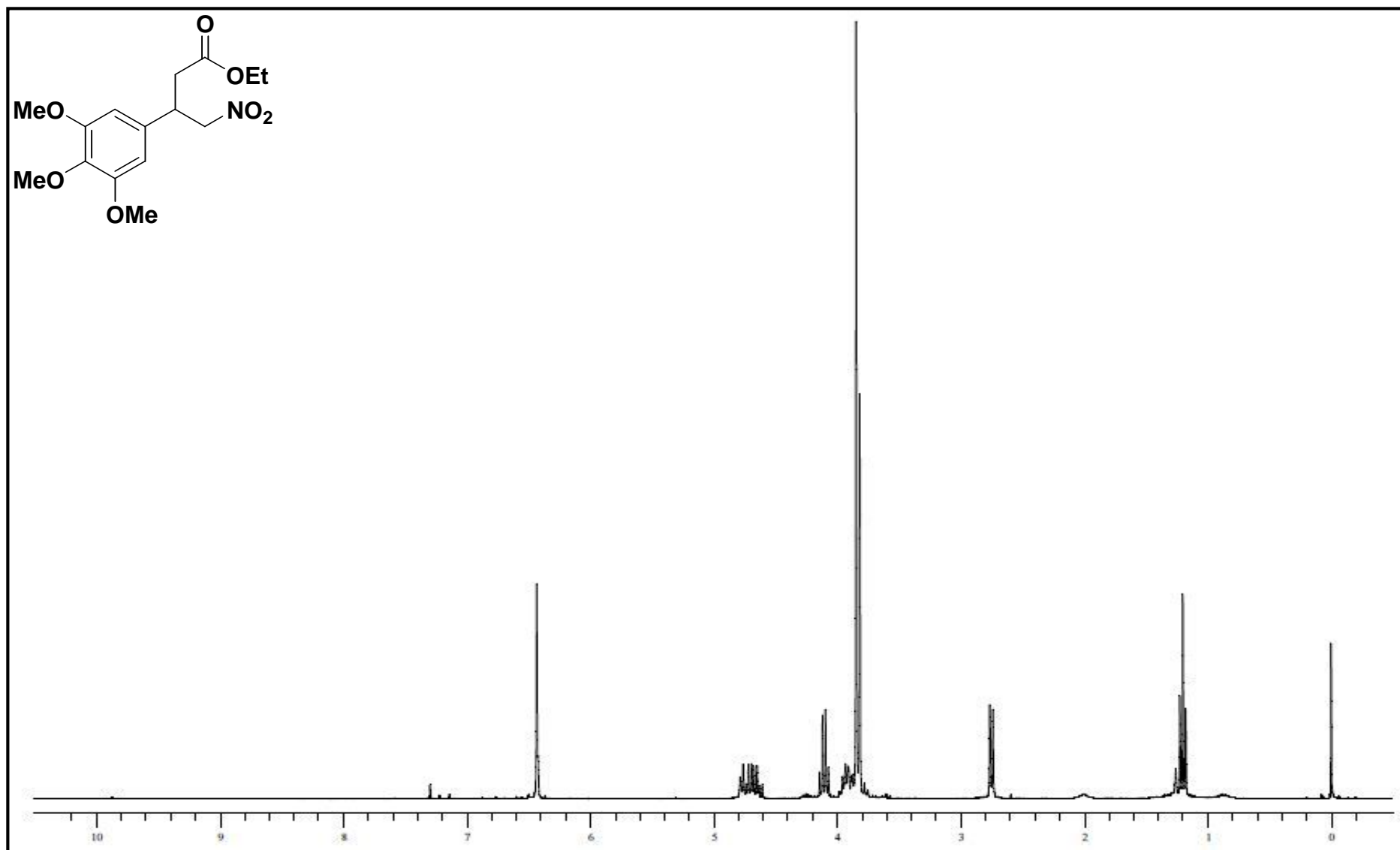


Figura 156 - Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**214**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 300MHz).

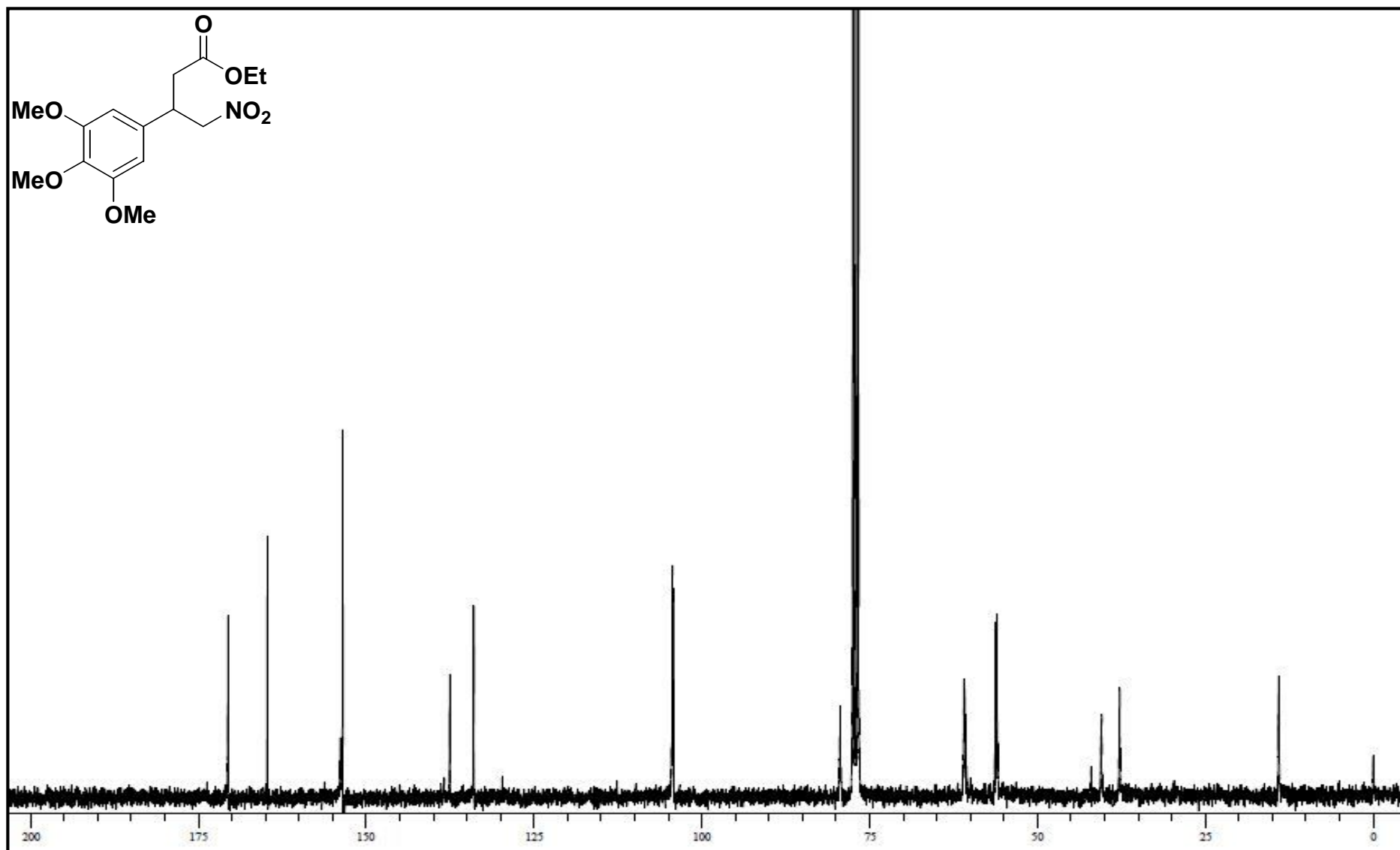


Figura 157 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**214**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

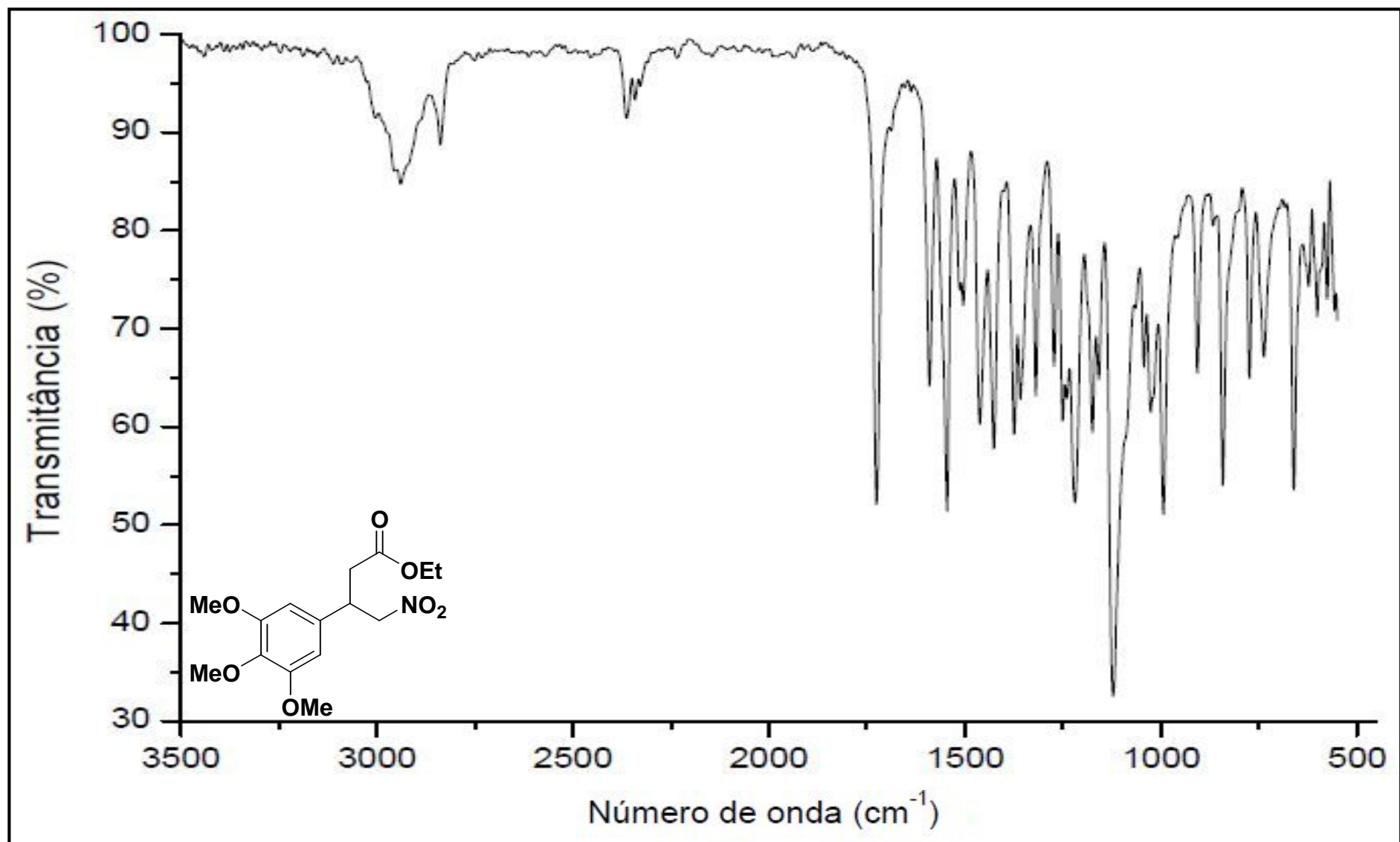


Figura 158 - Espectro no infravermelho do composto 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**214**), (Varian 640-IR, ATR).



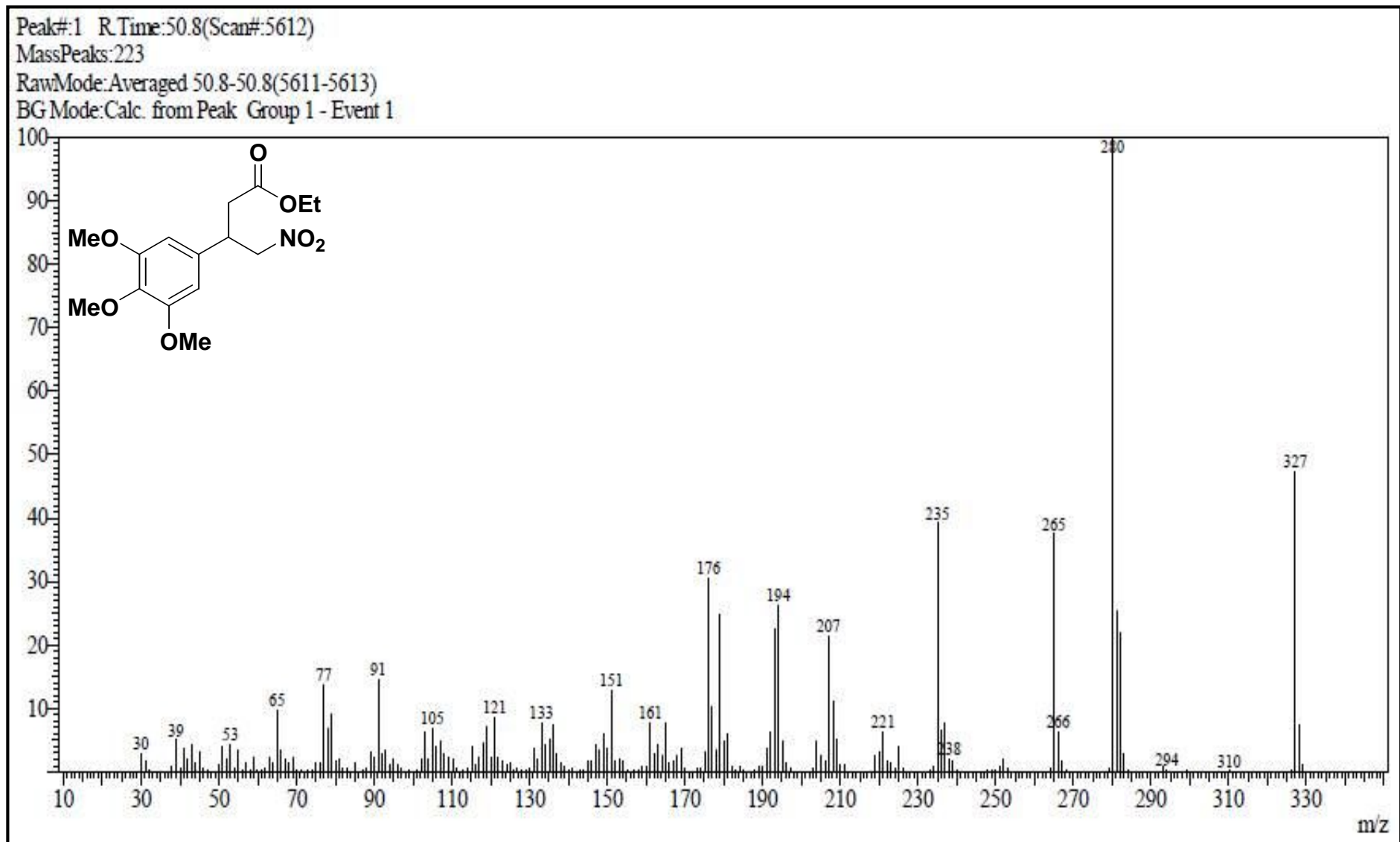


Figura 159 – Espectro de massas do composto 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (**214**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

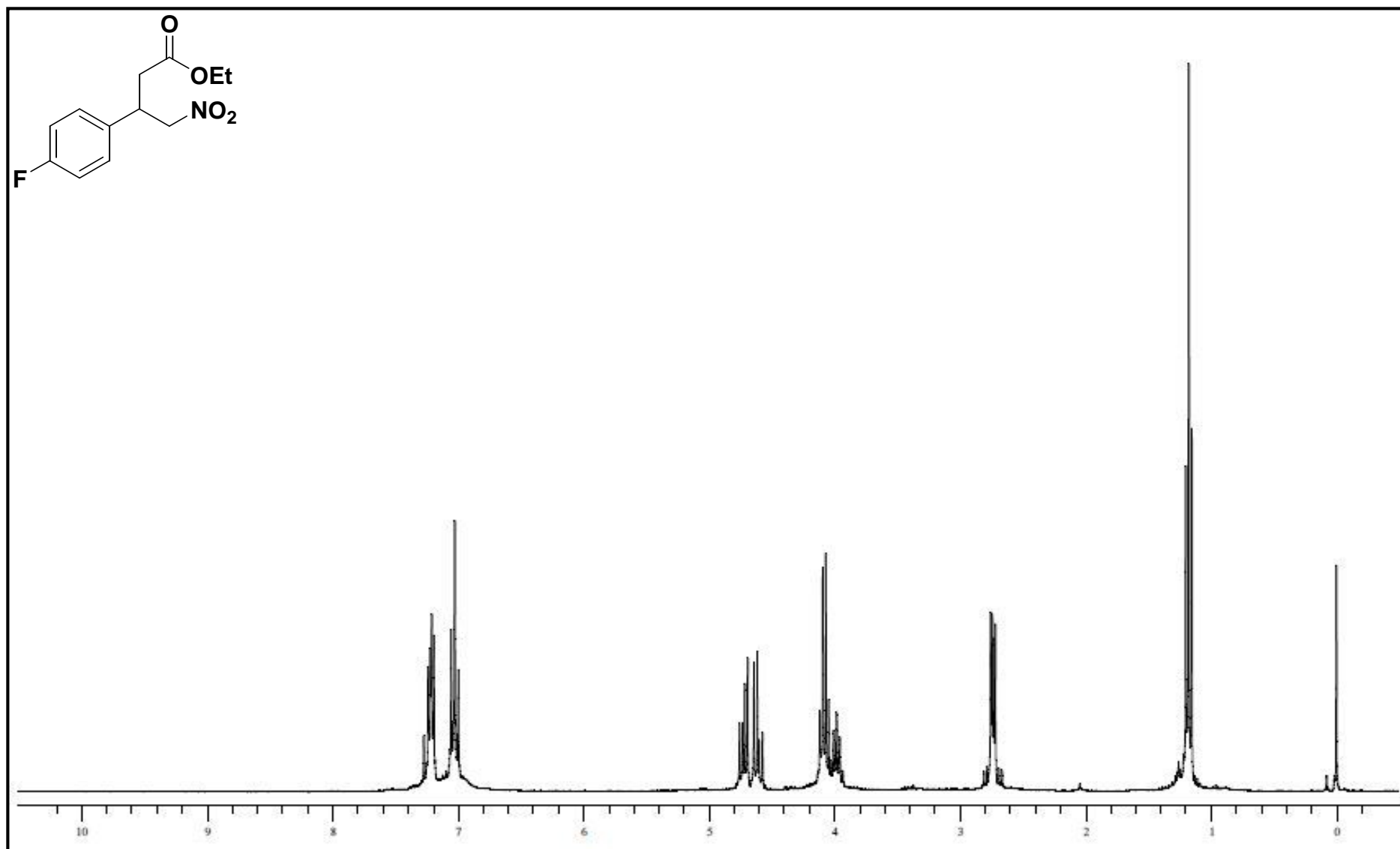


Figura 160 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-(4-fluorfenil)-4-nitro butanoato de etila (**215**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

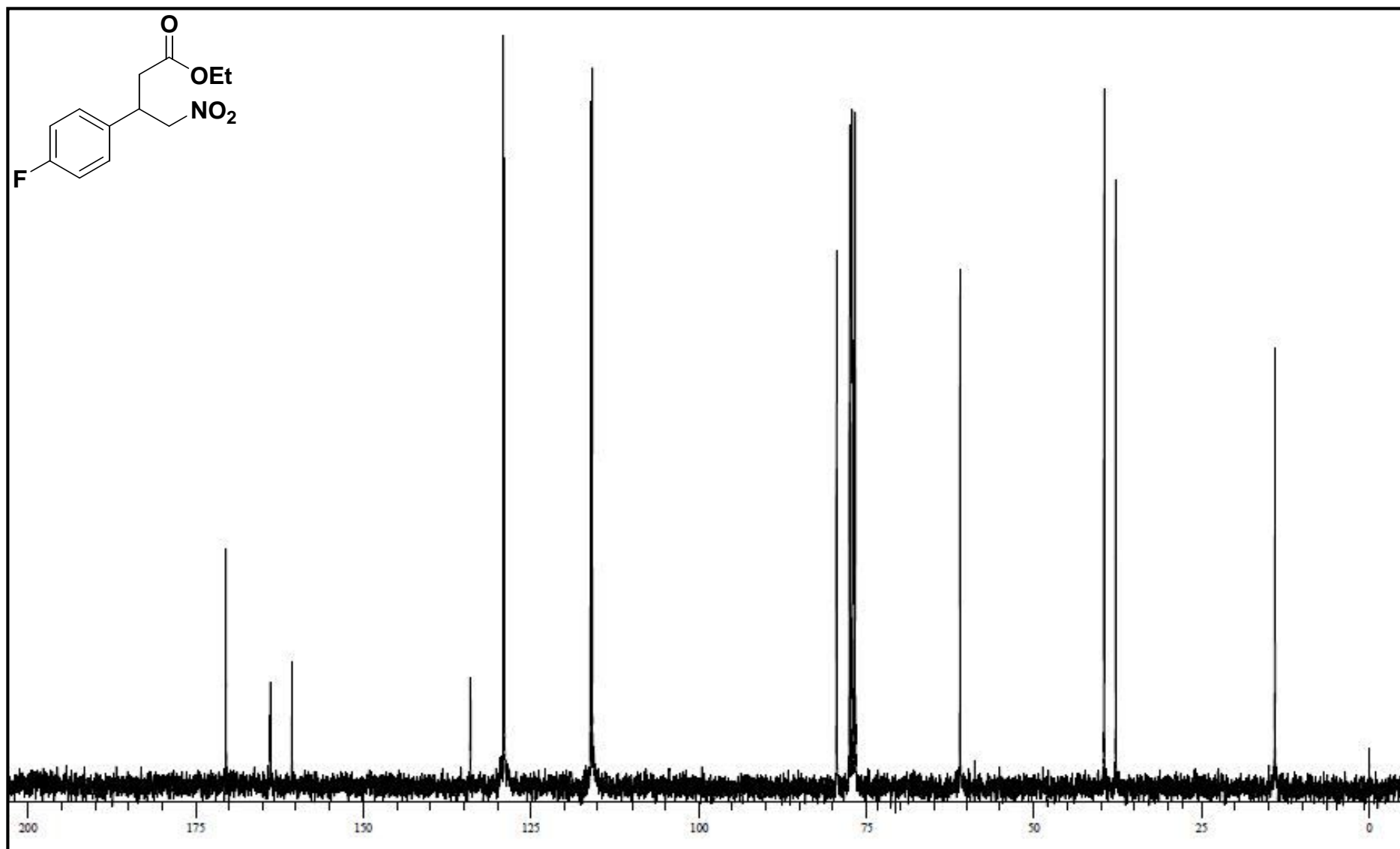


Figura 161 - Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 3-(4-fluorfenil)-4-nitro butanoato de etila (**215**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 75 MHz).

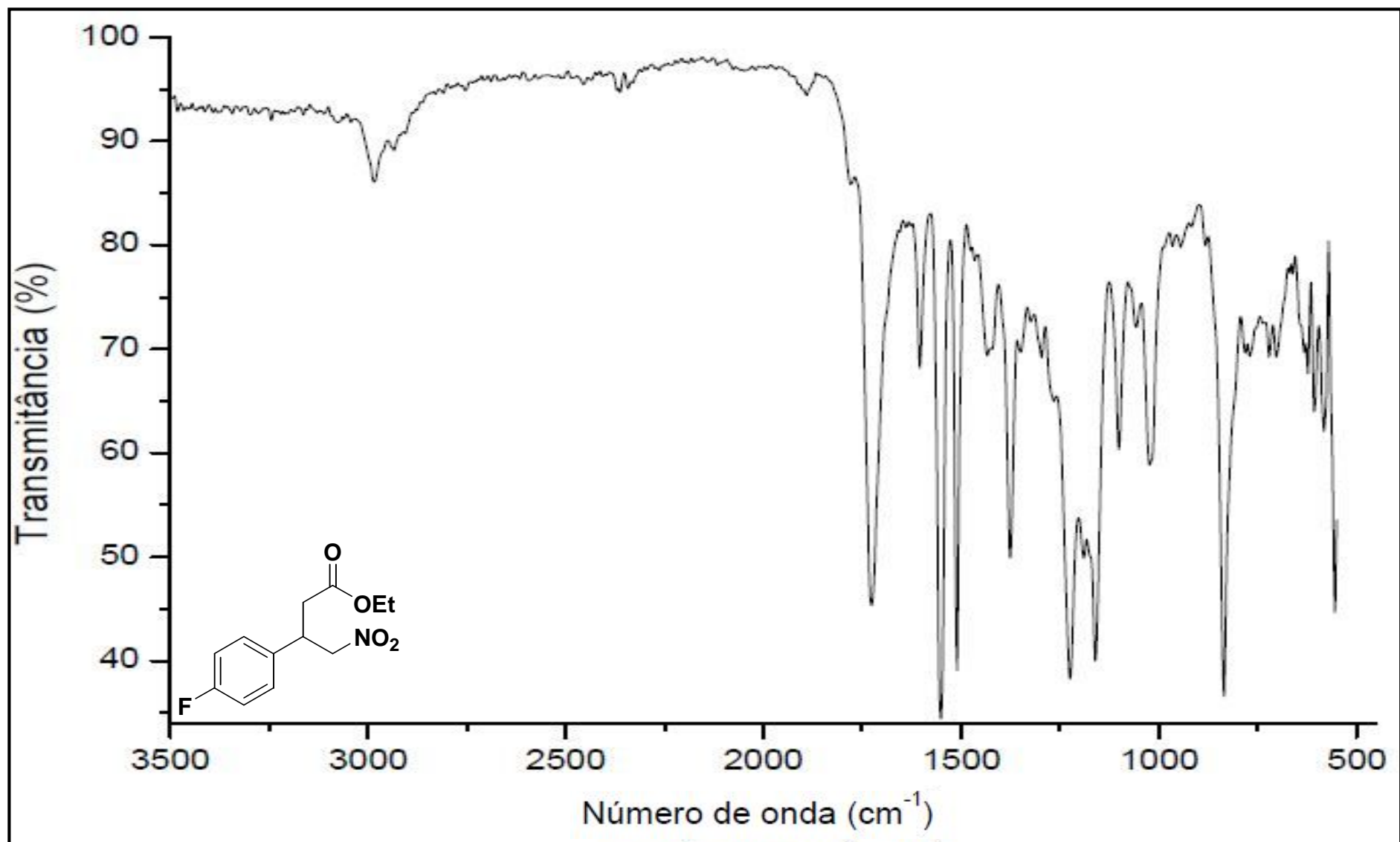


Figura 162 - Espectro no infravermelho do composto 3-(4-fluorfenil)-4-nitro butanoato de etila (215), (Varian 640-IR, ATR).

Peak#:1 R.Time:34.5(Scan#:3659)

MassPeaks:166

RawMode:Averaged 34.5-34.5(3658-3660)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

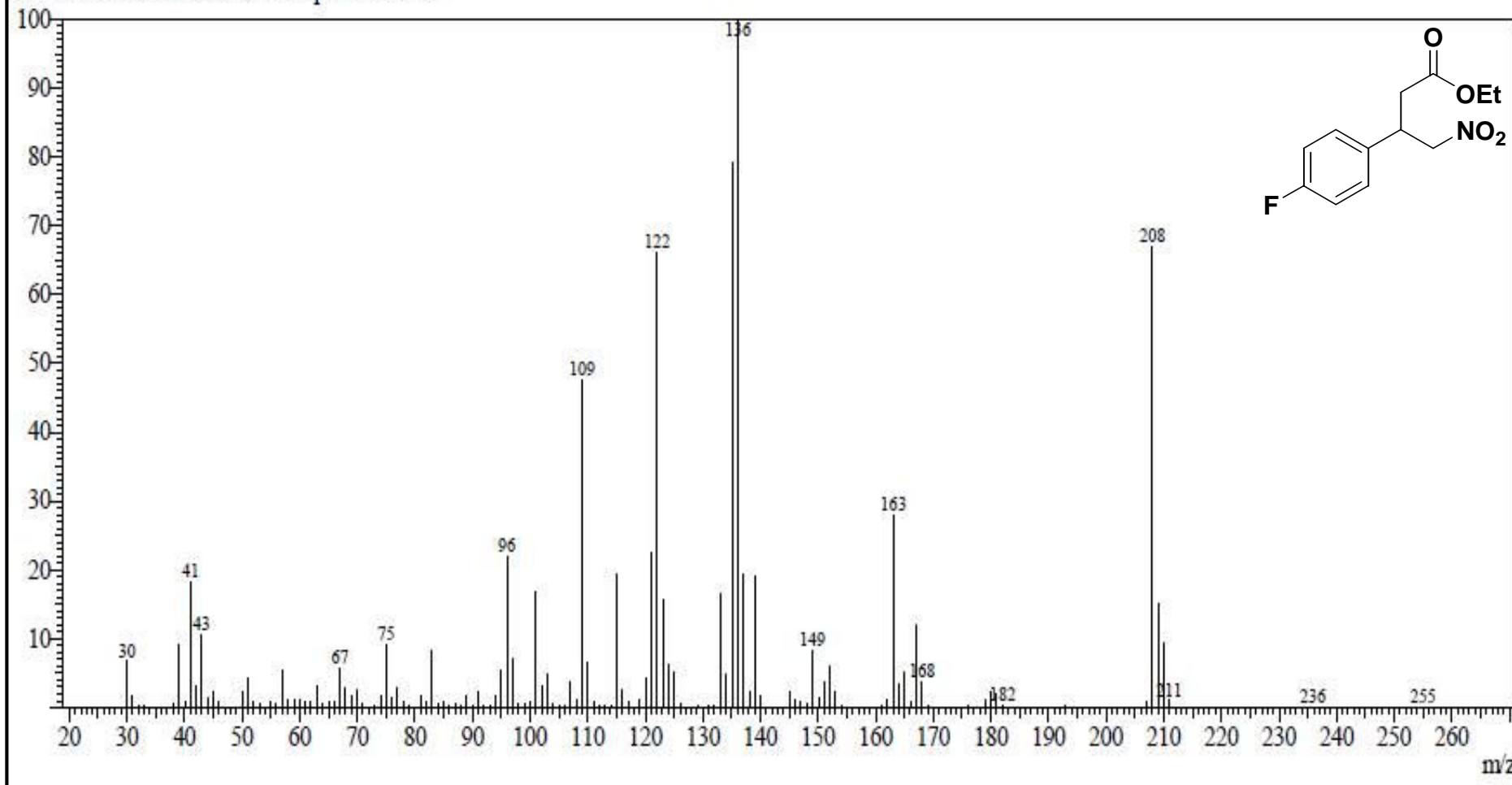


Figura 163 – Espectro de massas do composto 3-(4-fluorfenil)-4-nitro butanoato de etila (**215**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

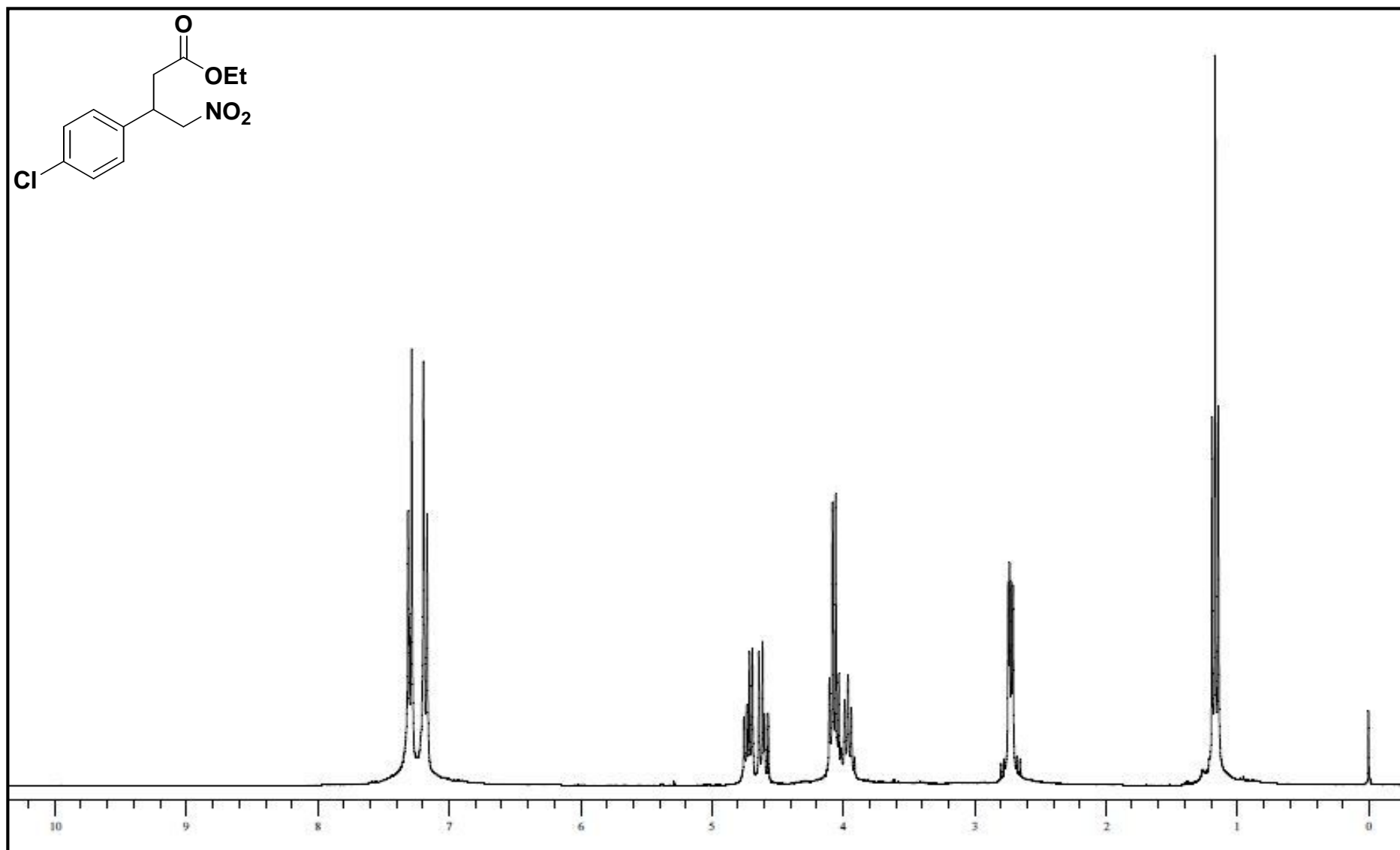
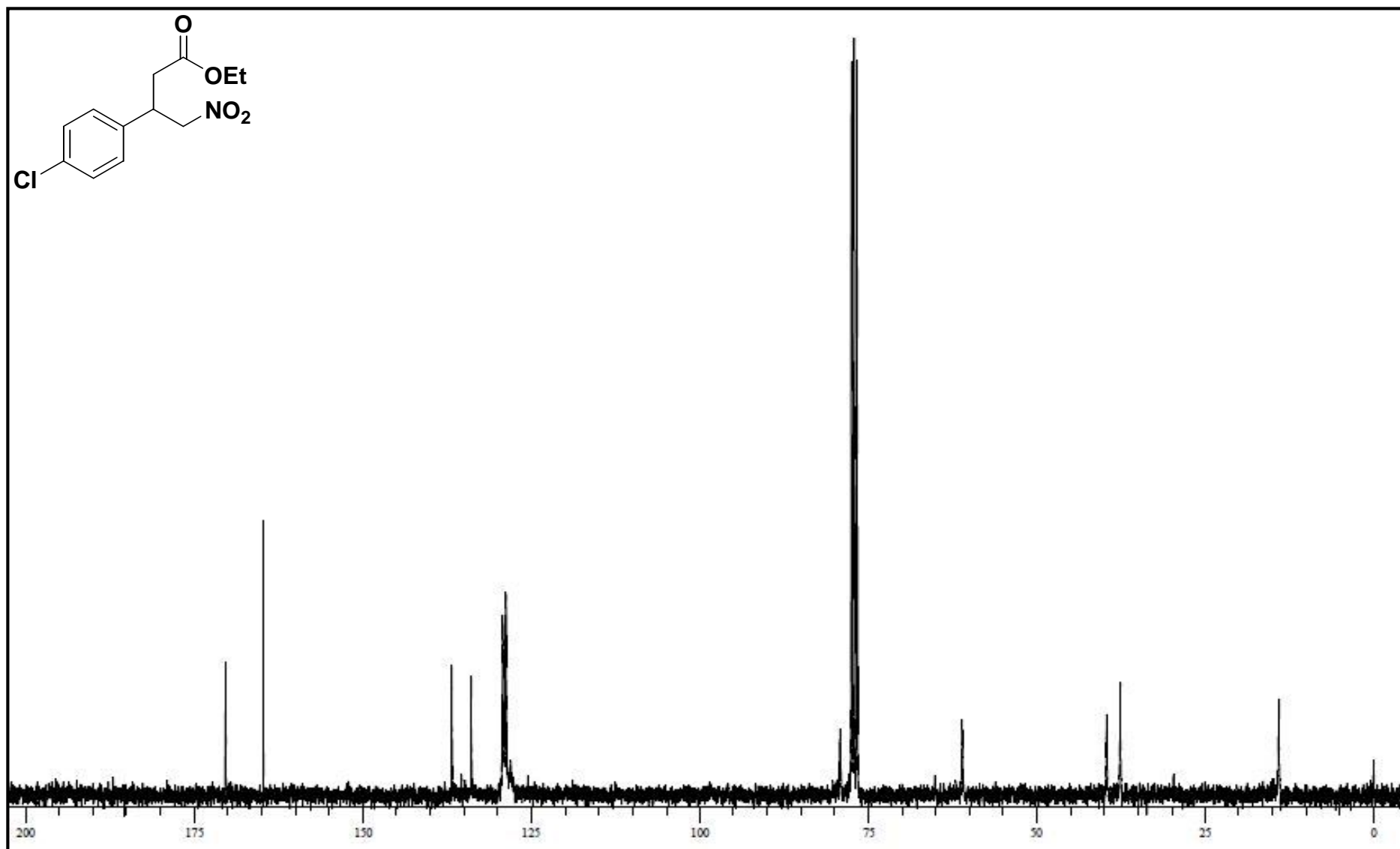


Figura 164 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**37**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).



**Figura 165** - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**37**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

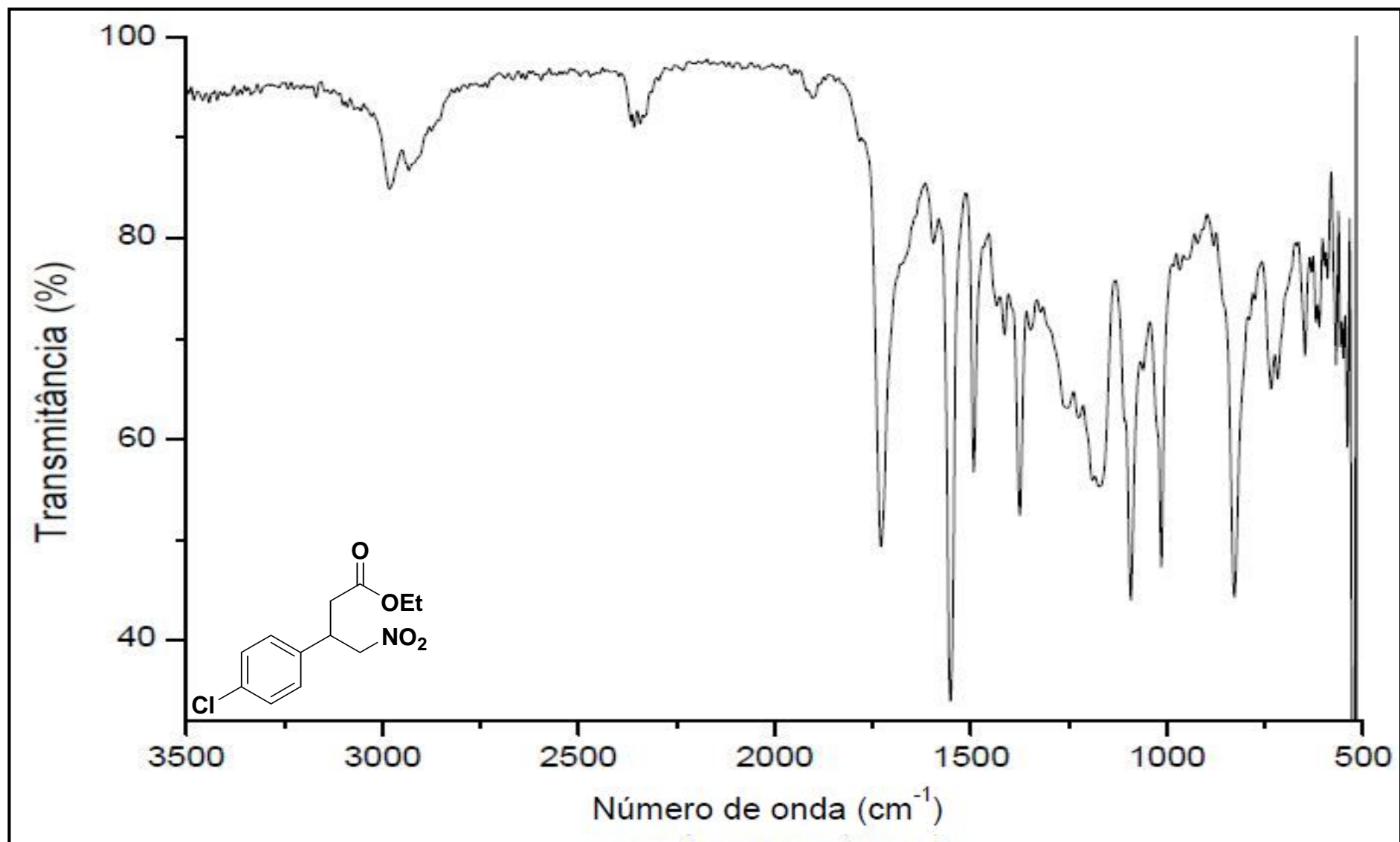


Figura 166 - Espectro no infravermelho do composto 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (37), (Varian 640-IR, ATR).



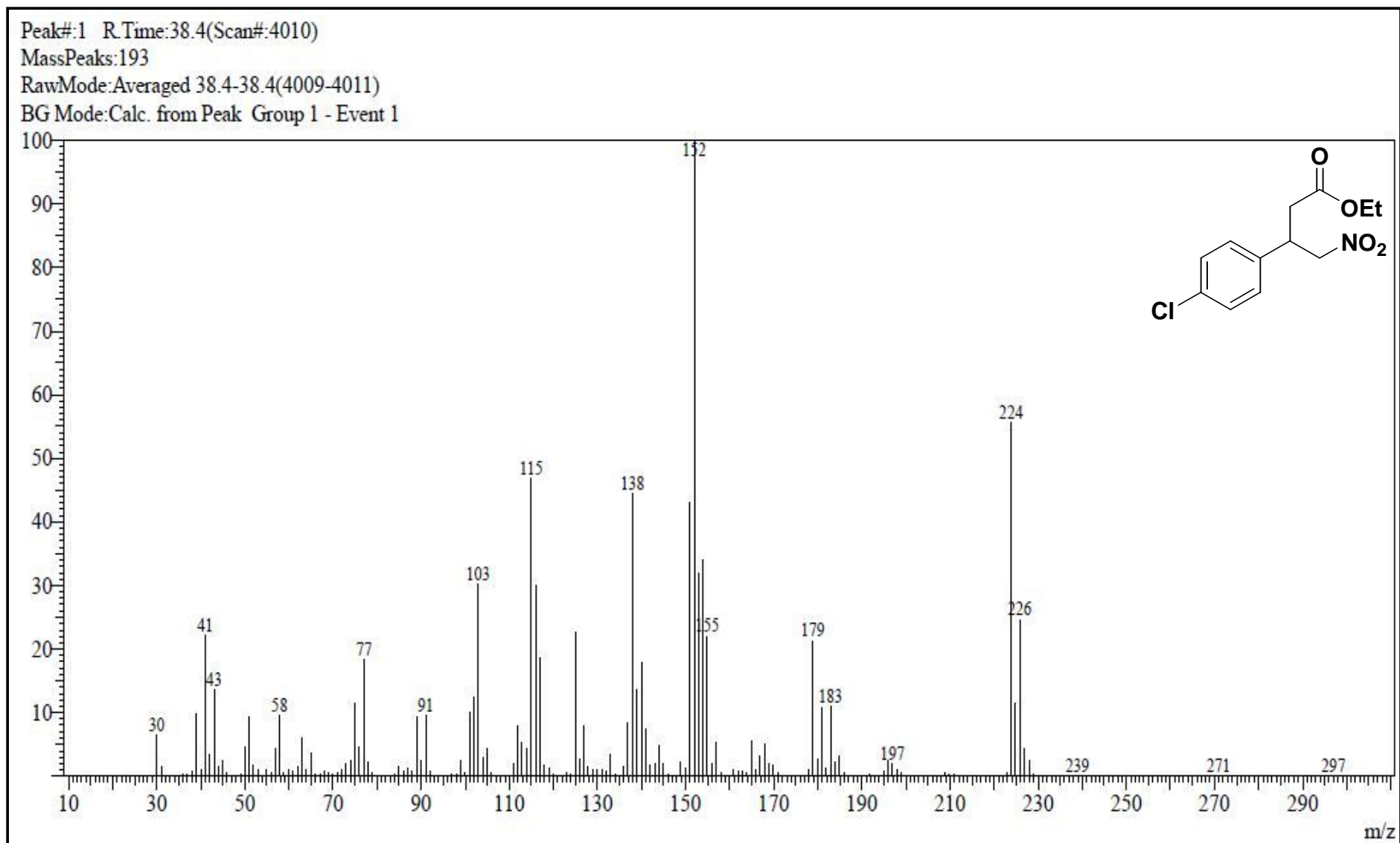


Figura 167 – Espectro de massas do composto 3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (37), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

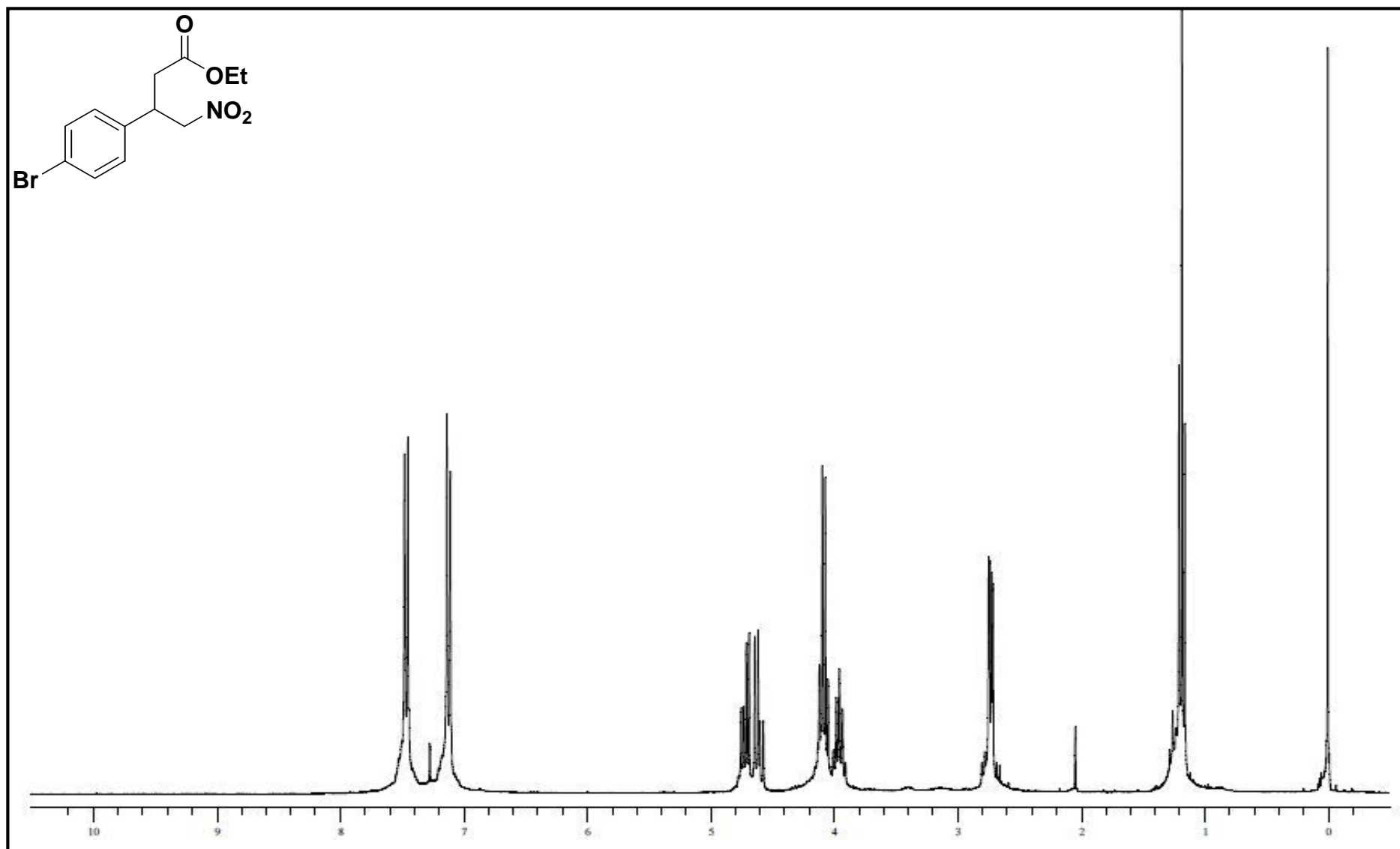


Figura 168 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**216**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

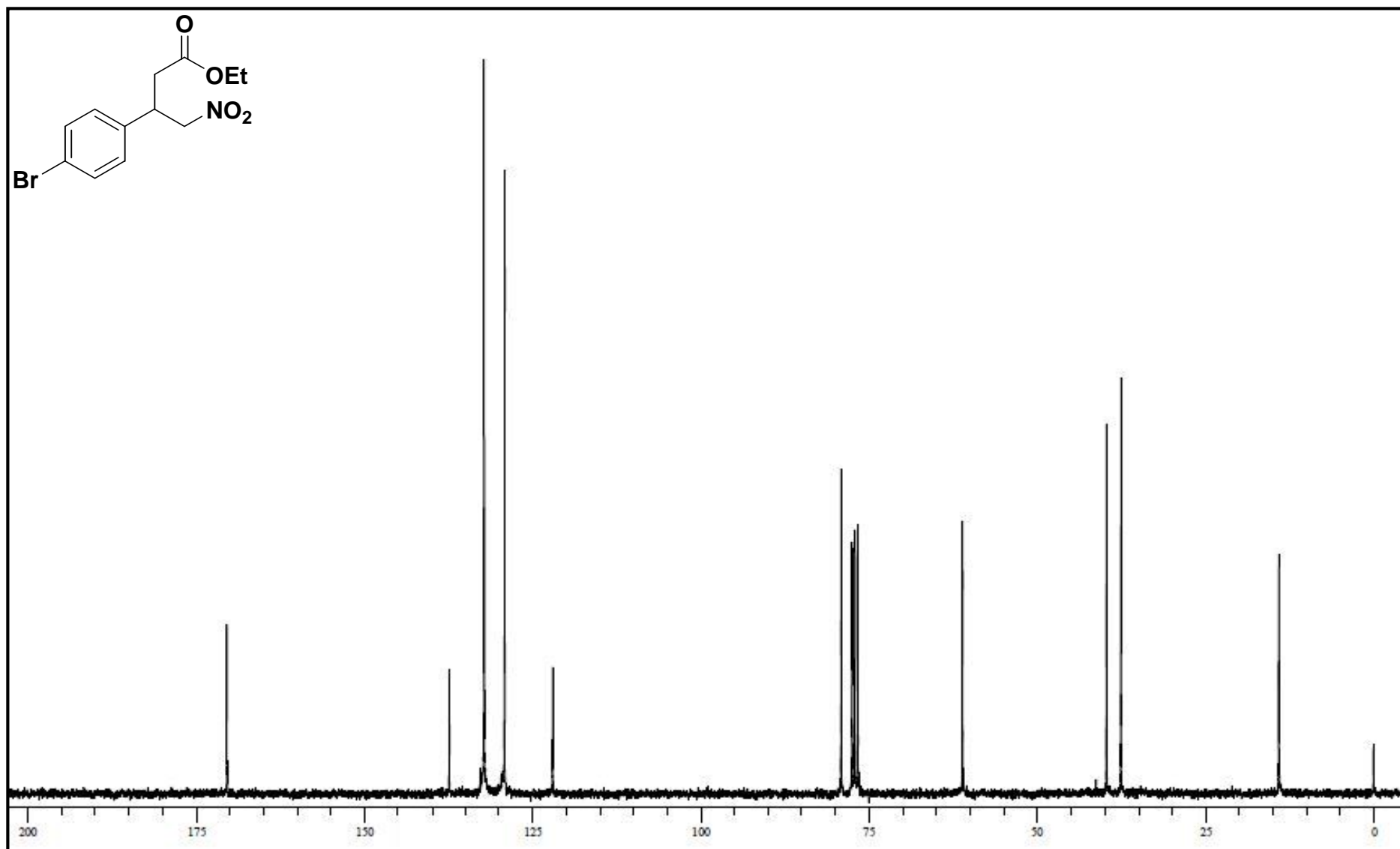


Figura 169 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**216**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

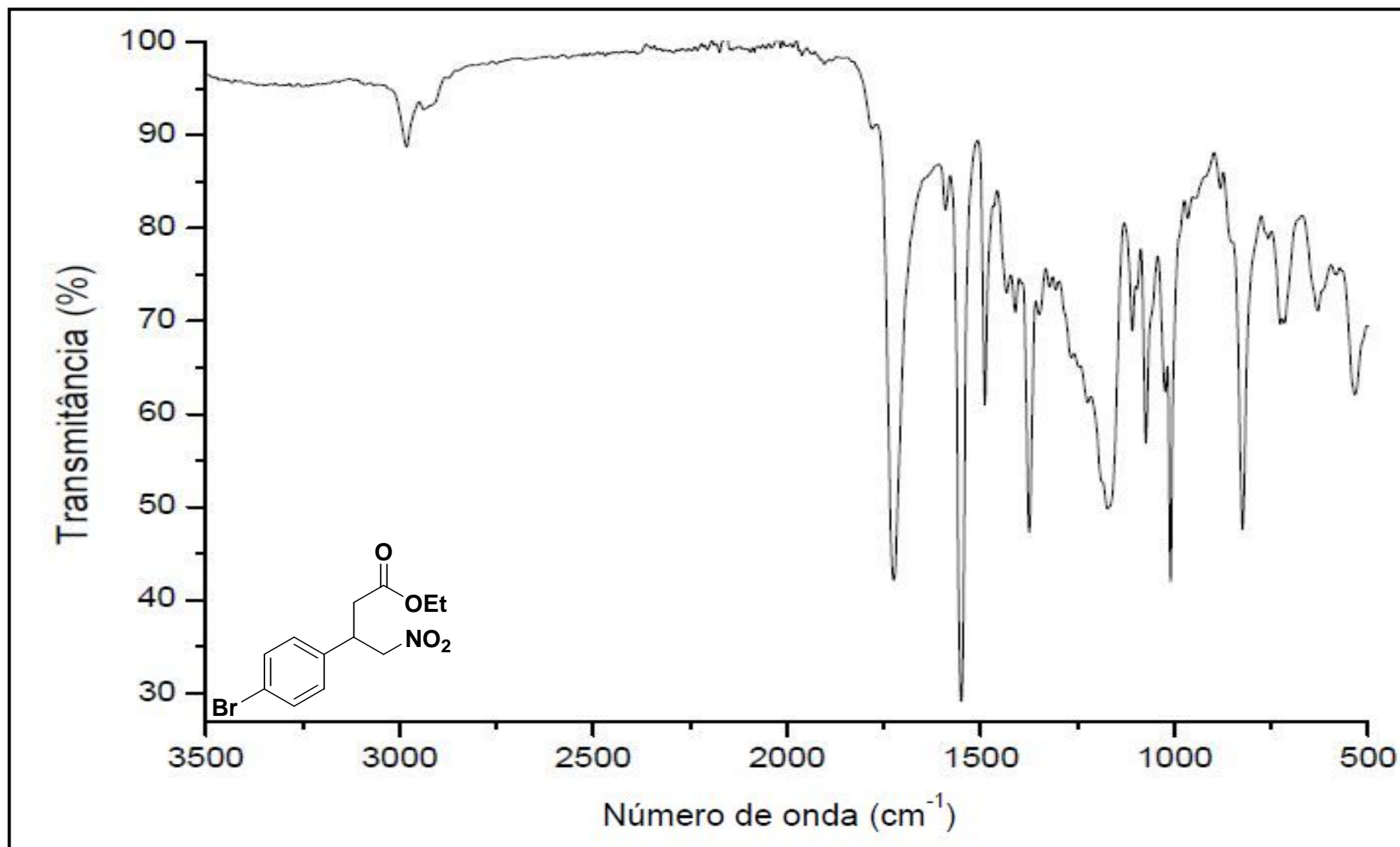


Figura 170 - Espectro no infravermelho do composto 3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**216**), (Varian 640-IR, ATR).

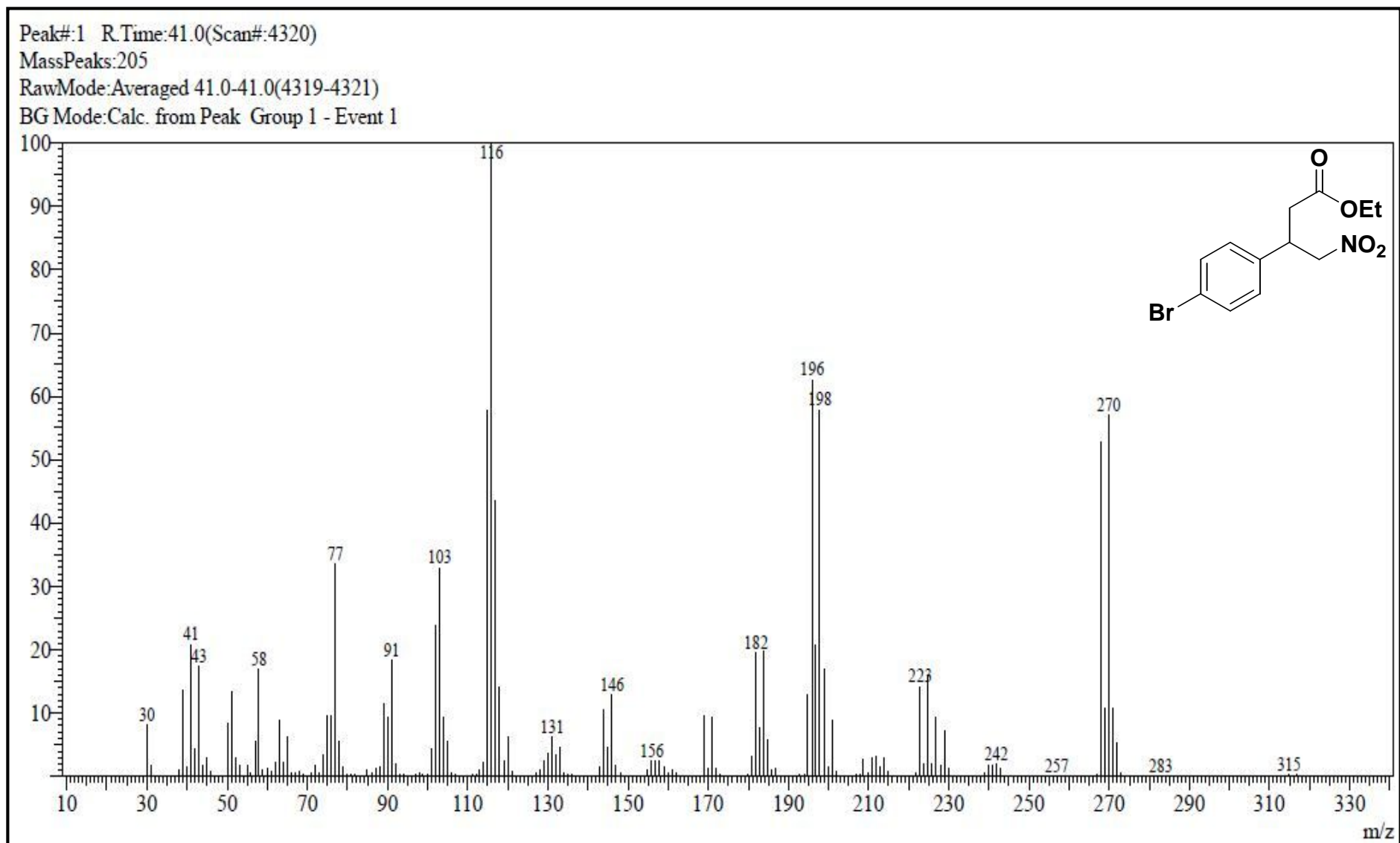
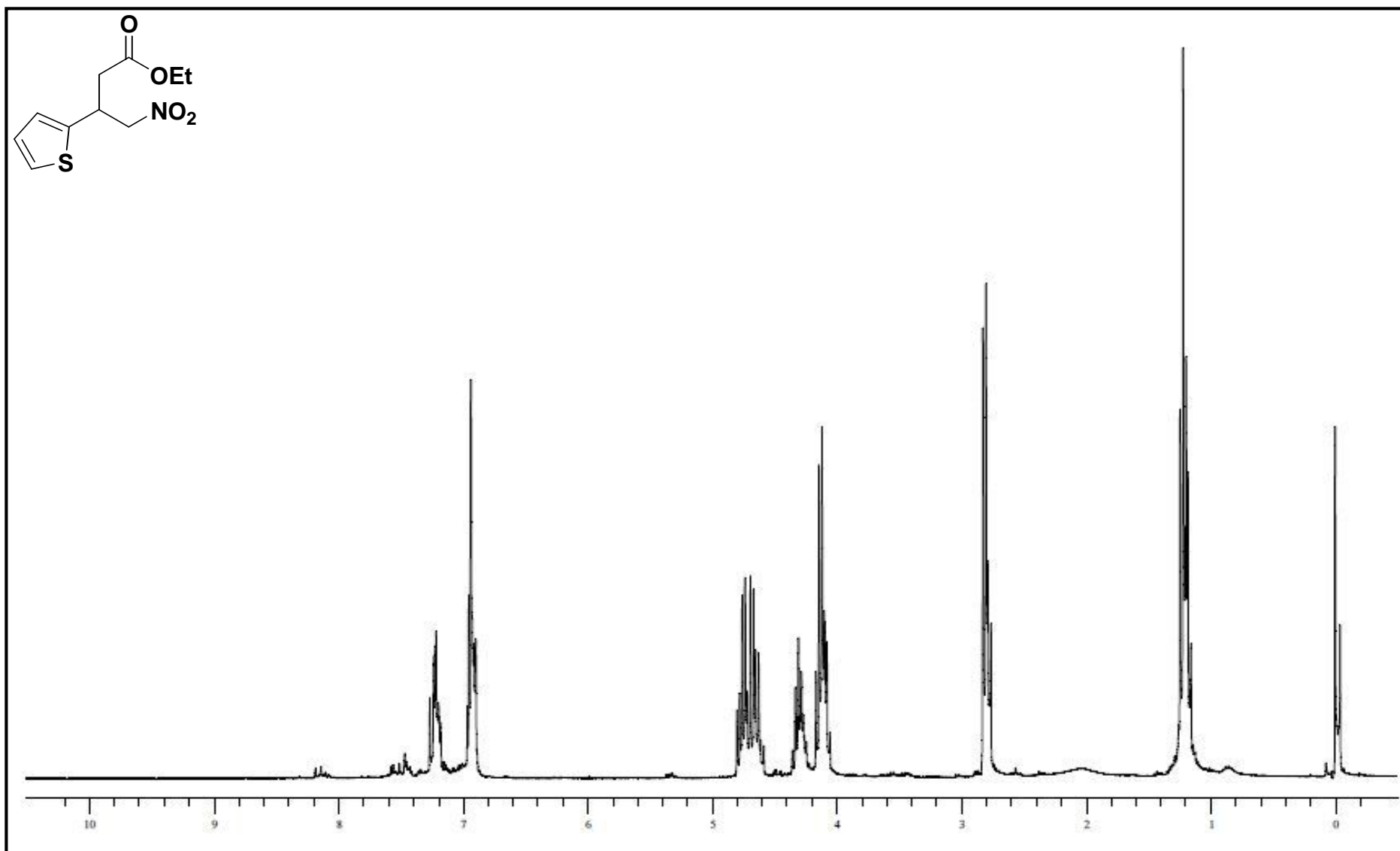


Figura 171 – Espectro de massas do composto 3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (**216**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 172** - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**217**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

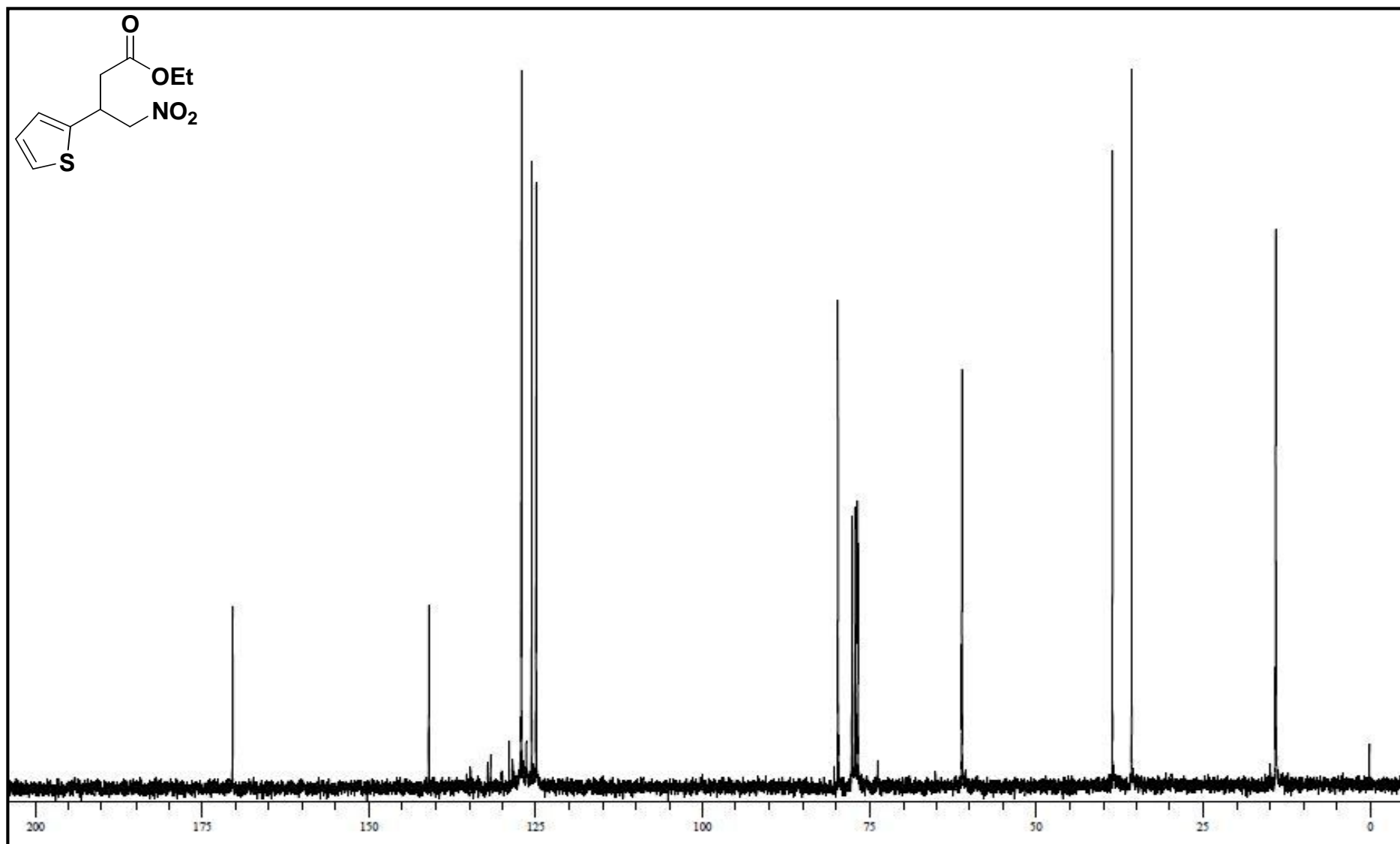


Figura 173 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3-tienil-4-nitrobutoato de etila (217) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

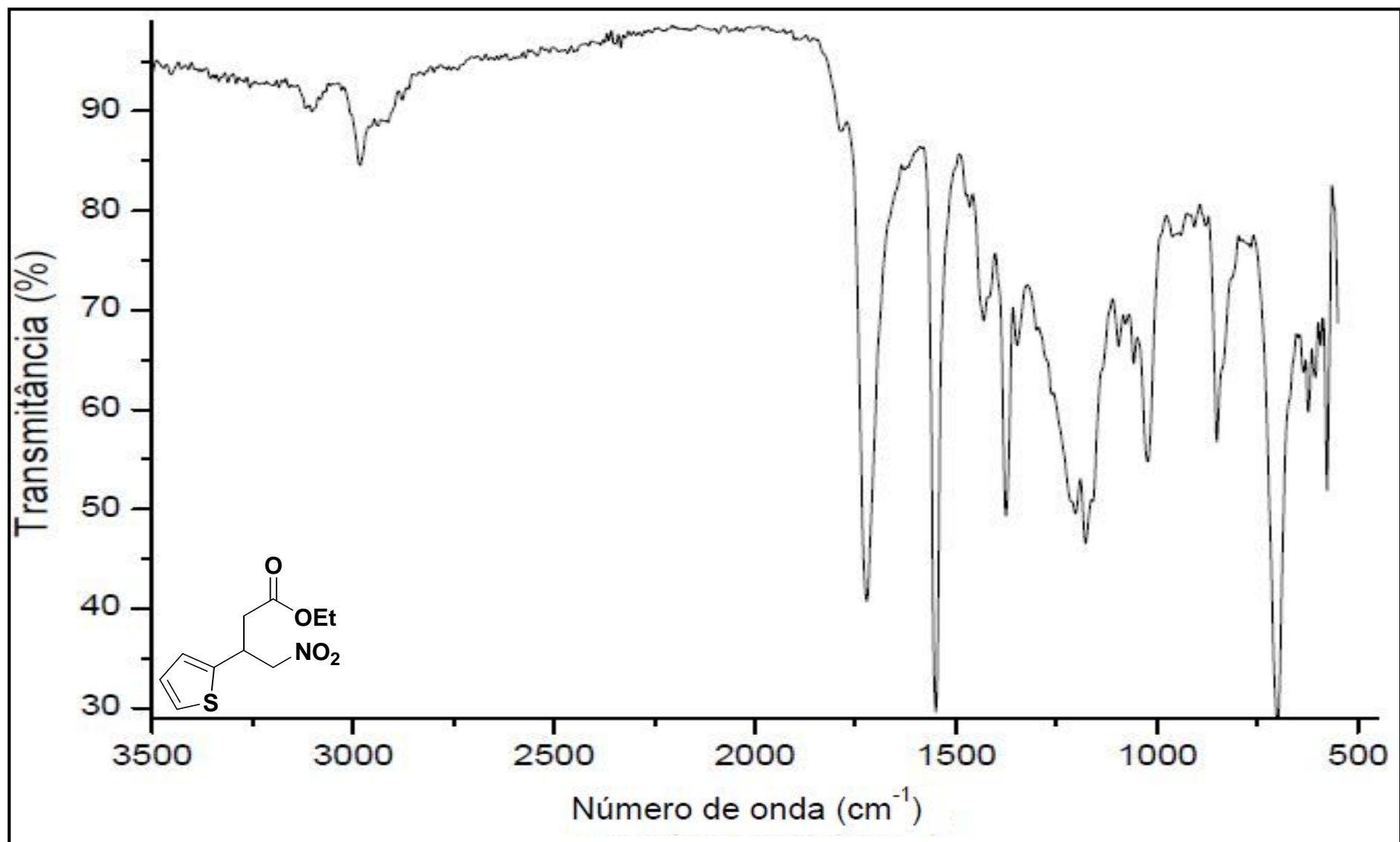


Figura 174 - Espectro no infravermelho do composto 3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (217), (Varian 640-IR, ATR).



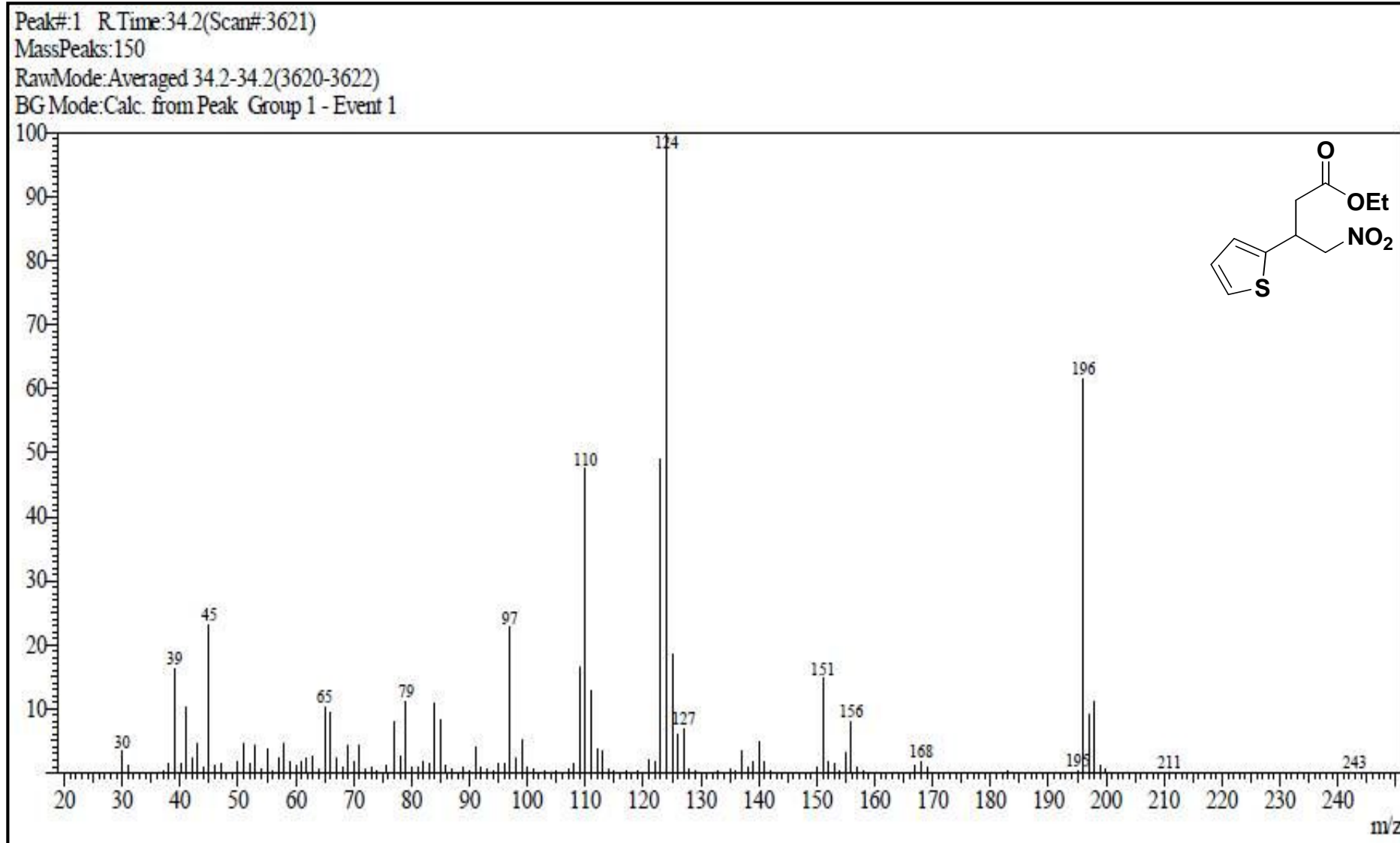


Figura 175 – Espectro de massas do composto 3-tienil-4-nitrobutanoato de etila (**217**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

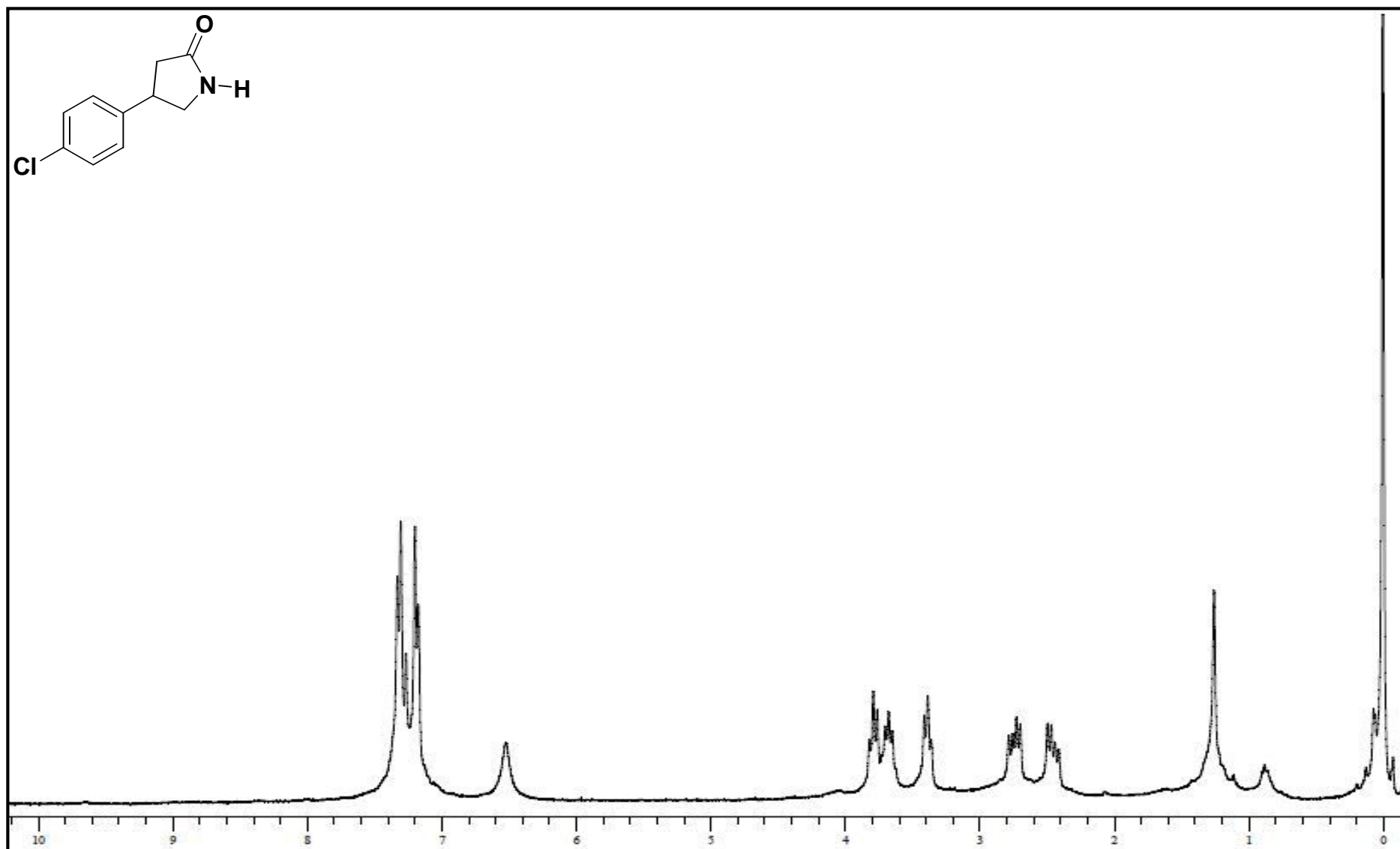


Figura 176 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 4-(4-clorofenil)-pirrolidin-2-ona (12) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

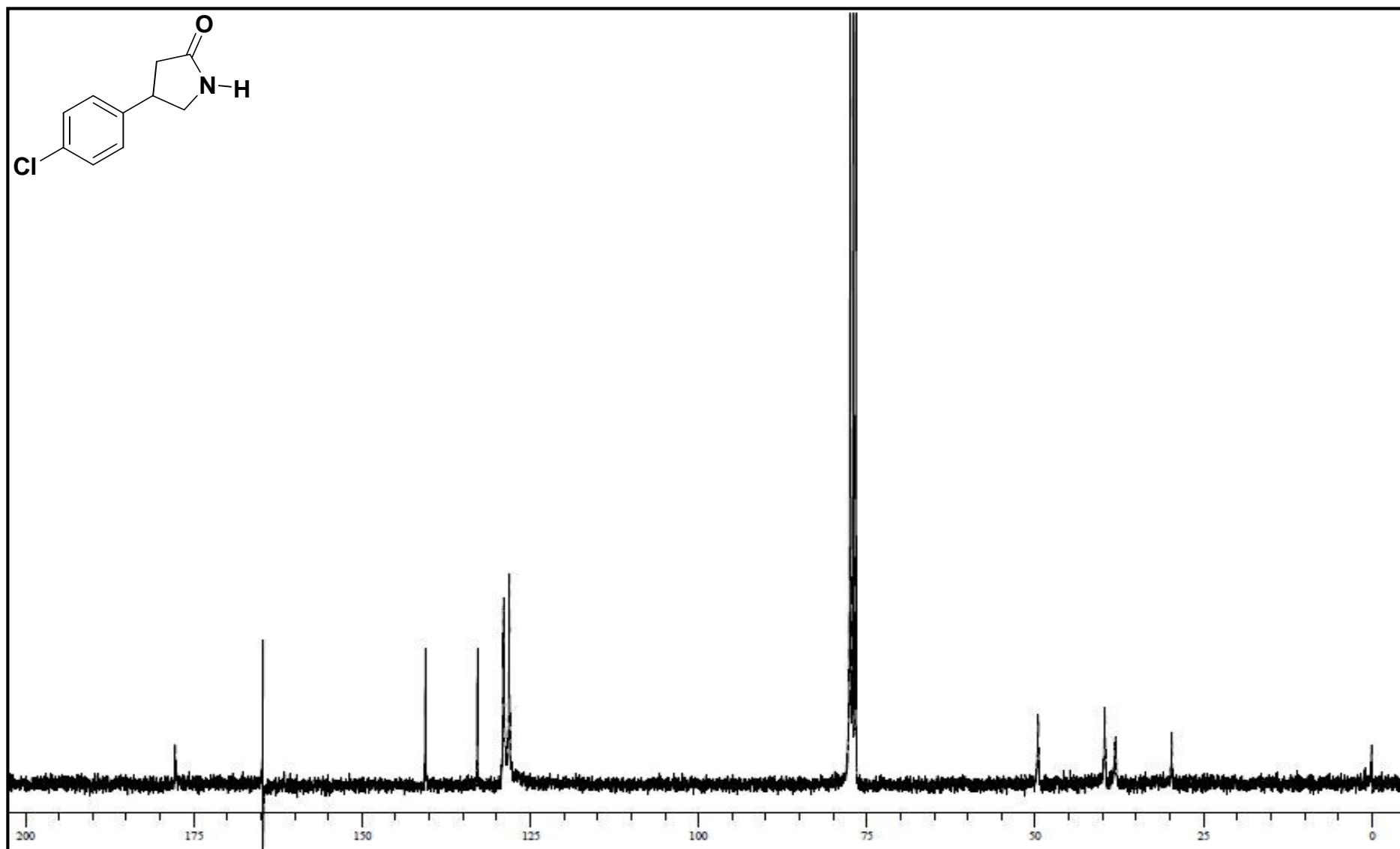


Figura 177 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 4-(4-clorofenil)-pirrolidin-2-ona (12) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

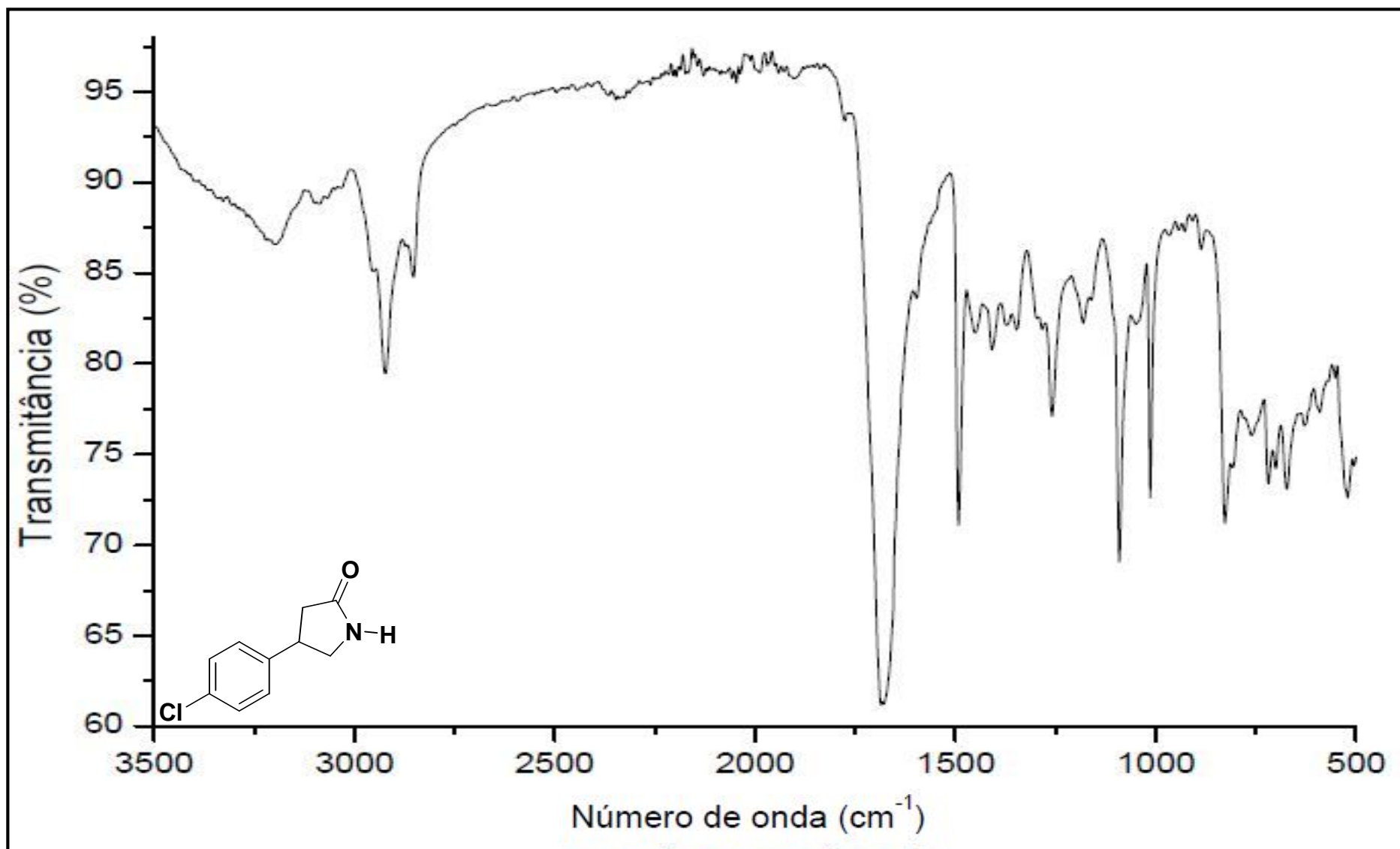


Figura 178 - Espectro no infravermelho do composto 4-(4-clorofenil)-pirrolidin-2-ona (12), (Varian 640-IR, ATR).

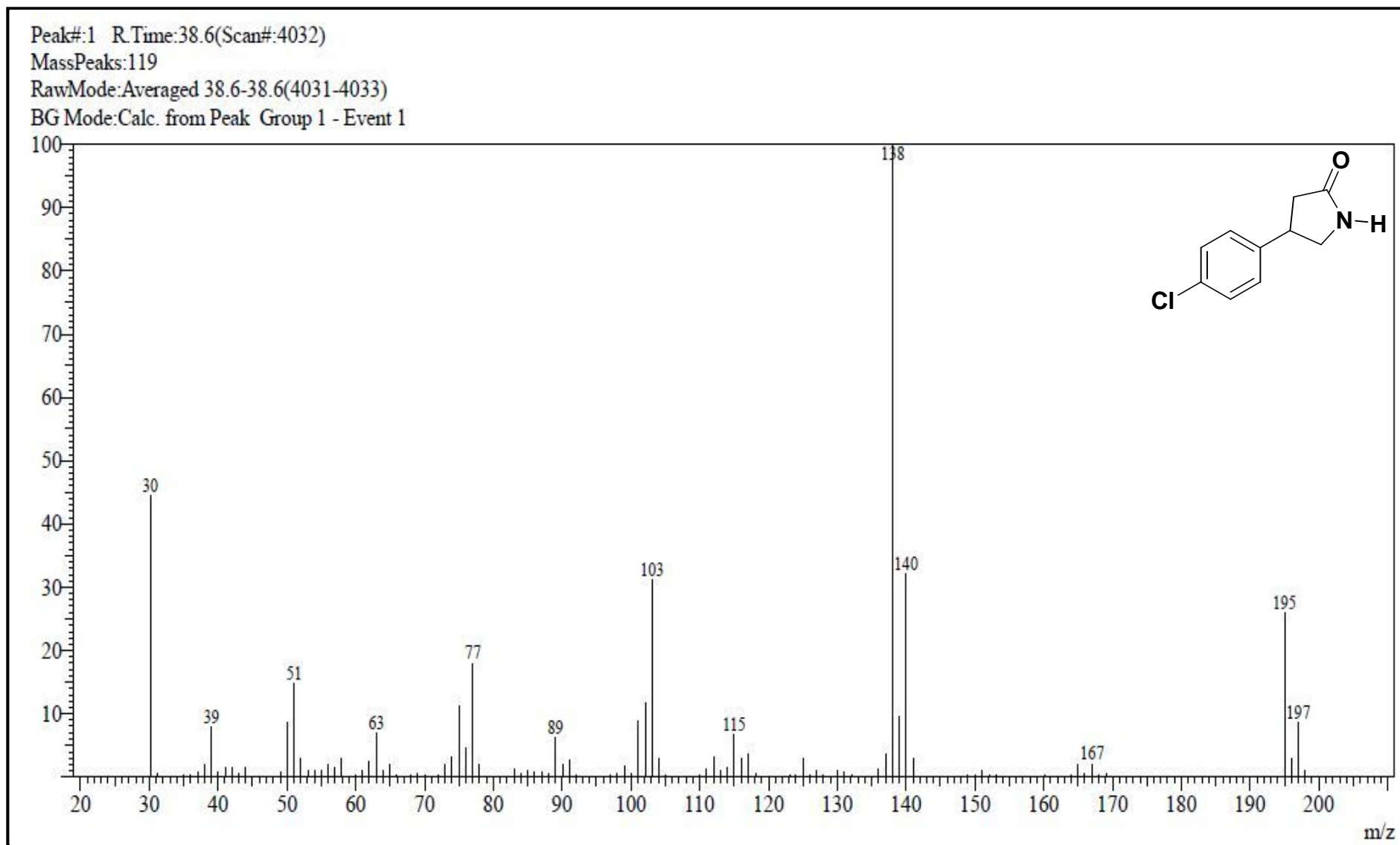
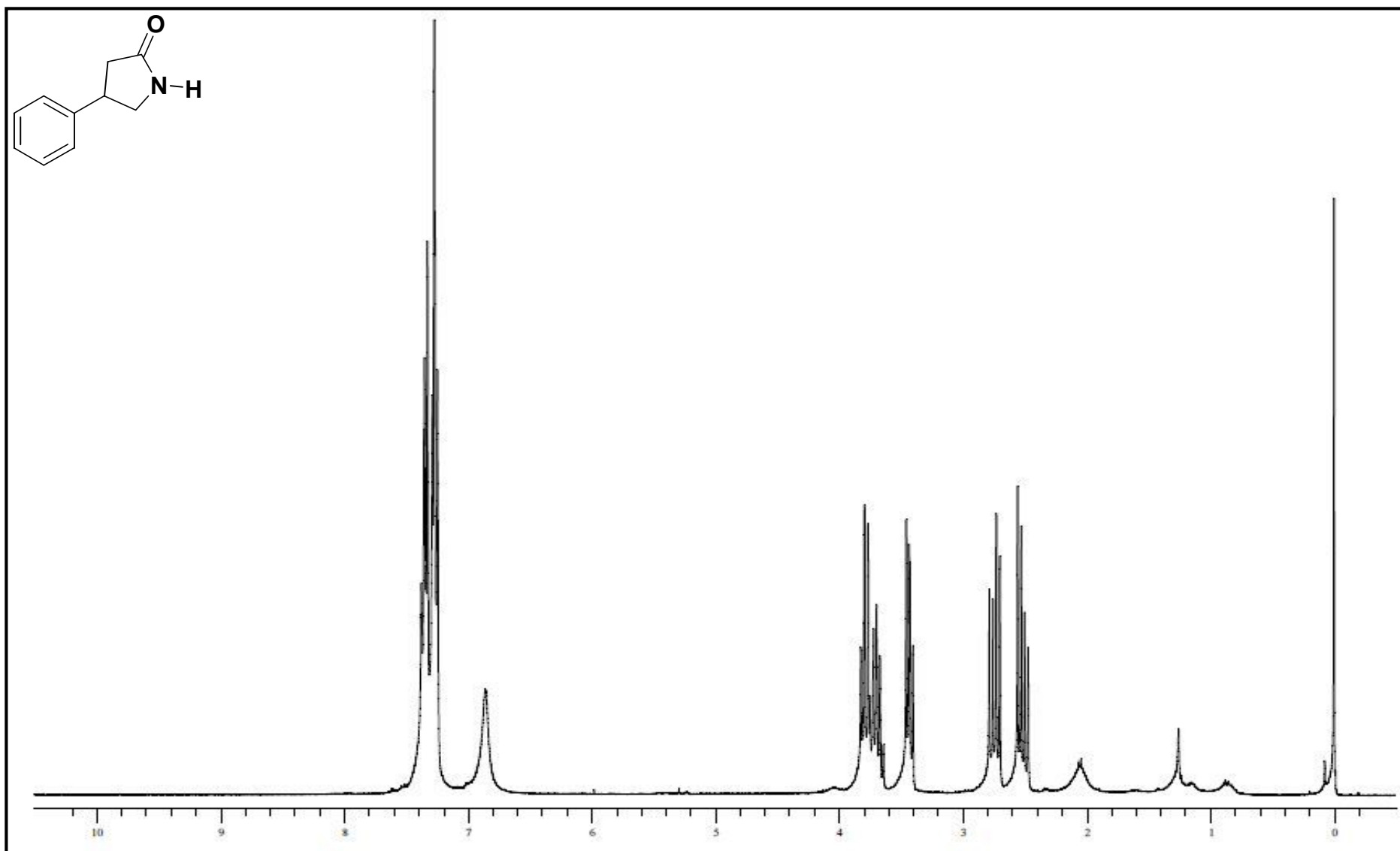


Figura 179 – Espectro de massas do composto 4-(4-clorofenil)-pirrolidin-2-ona (**12**), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).



**Figura 180** - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 4-fenilpirrolidin-2-ona (**222**) em CDCl<sub>3</sub> (Varian, VNMRS 300MHz).

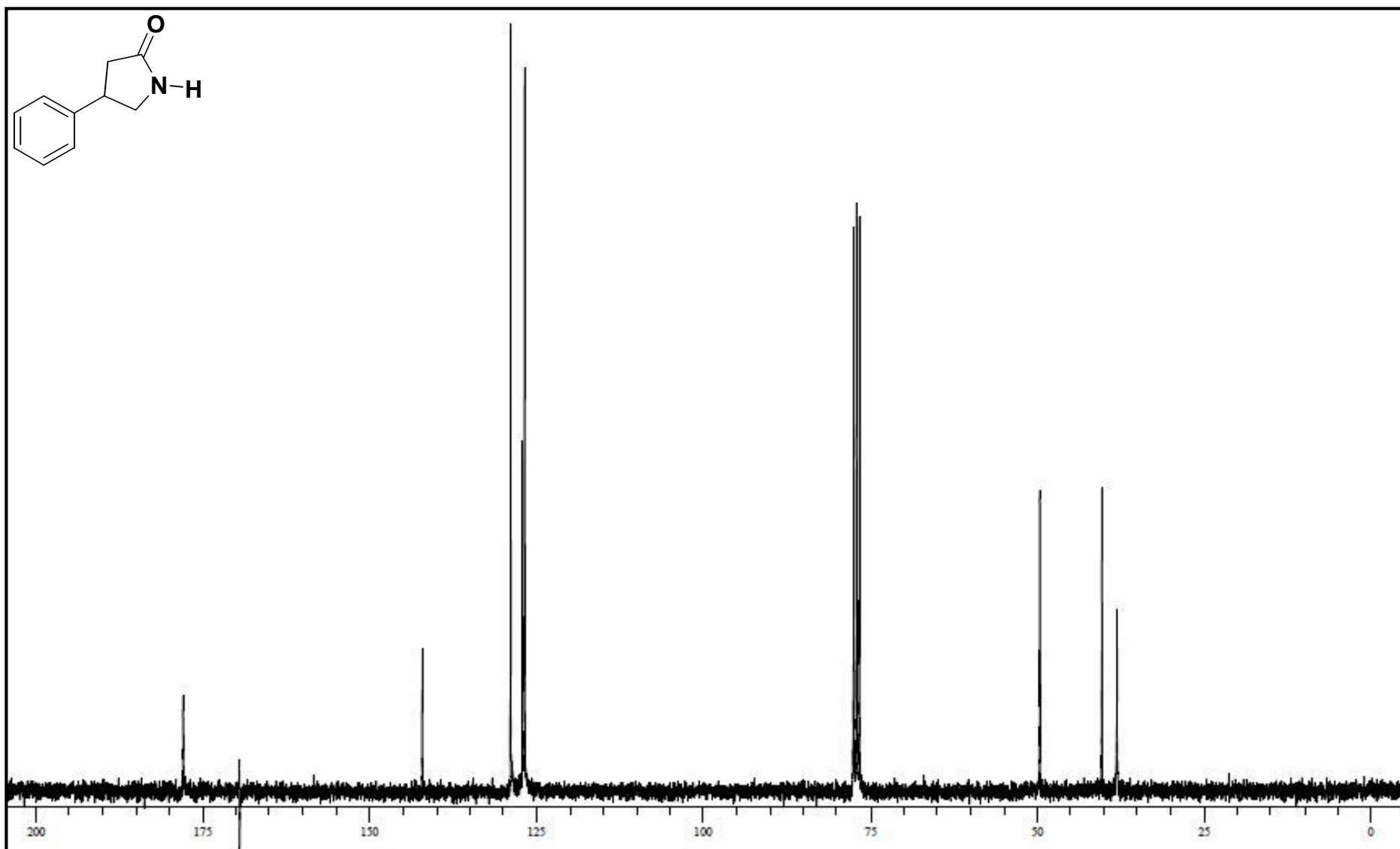


Figura 181 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 4-fenilpirrolidin-2-ona (**222**) em  $\text{CDCl}_3$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

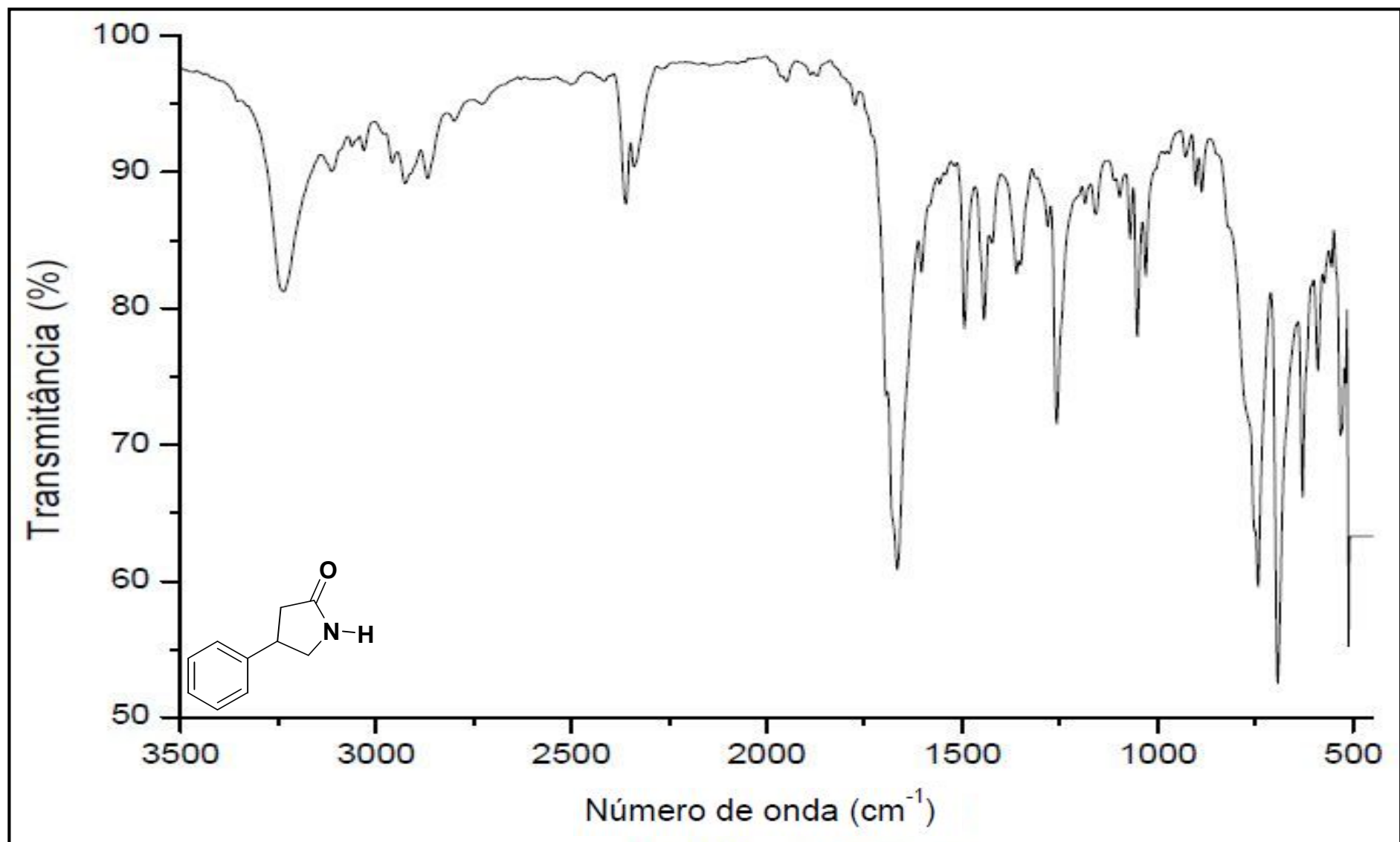


Figura 182 - Espectro no infravermelho do composto 4-fenilpirrolidin-2-ona (222), (Varian 640-IR, ATR).



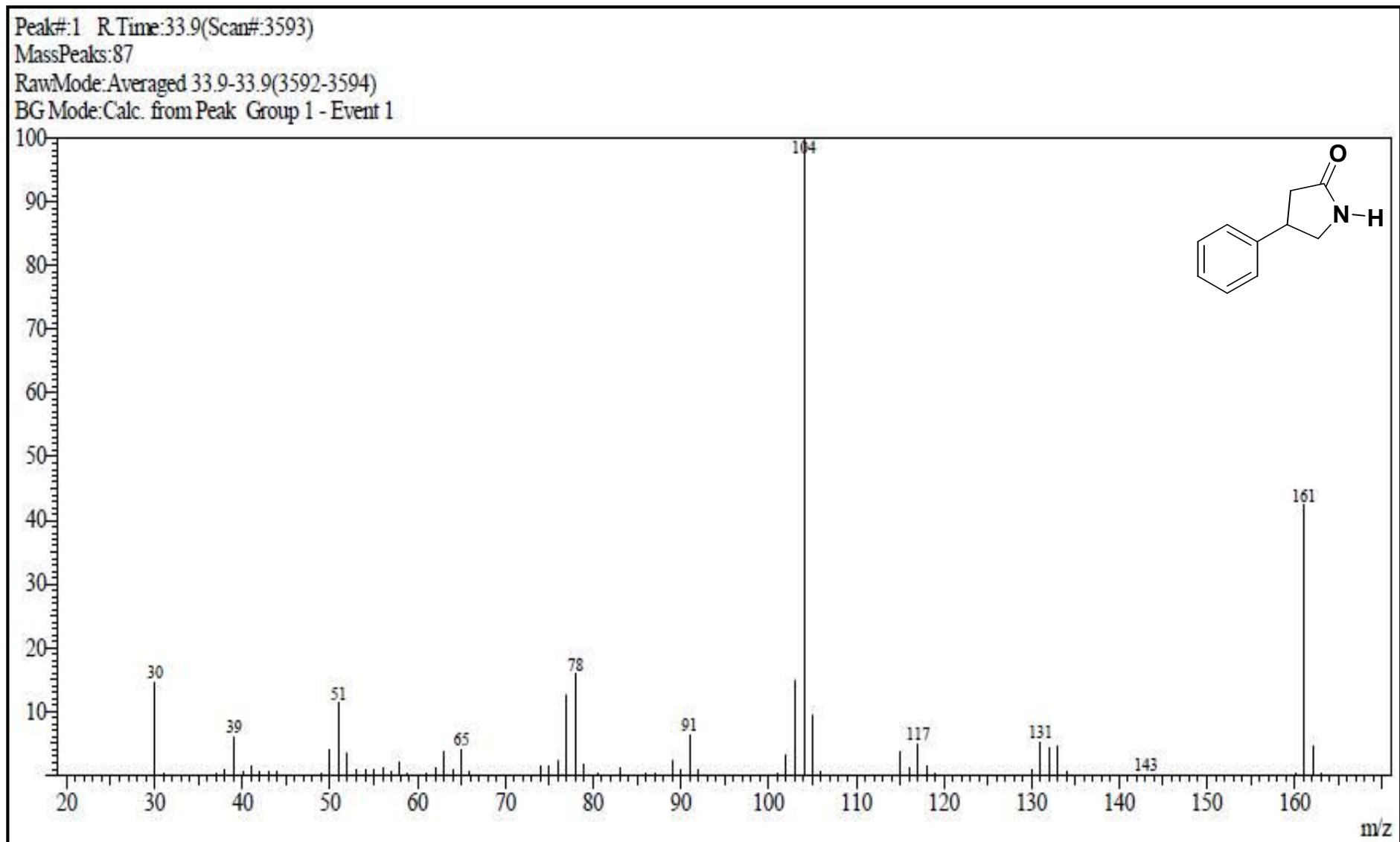


Figura 183 – Espectro de massas do composto 4-fenilpirrolidin-2-ona (222), GC/MS QP2010 Shimadzu (70 eV).

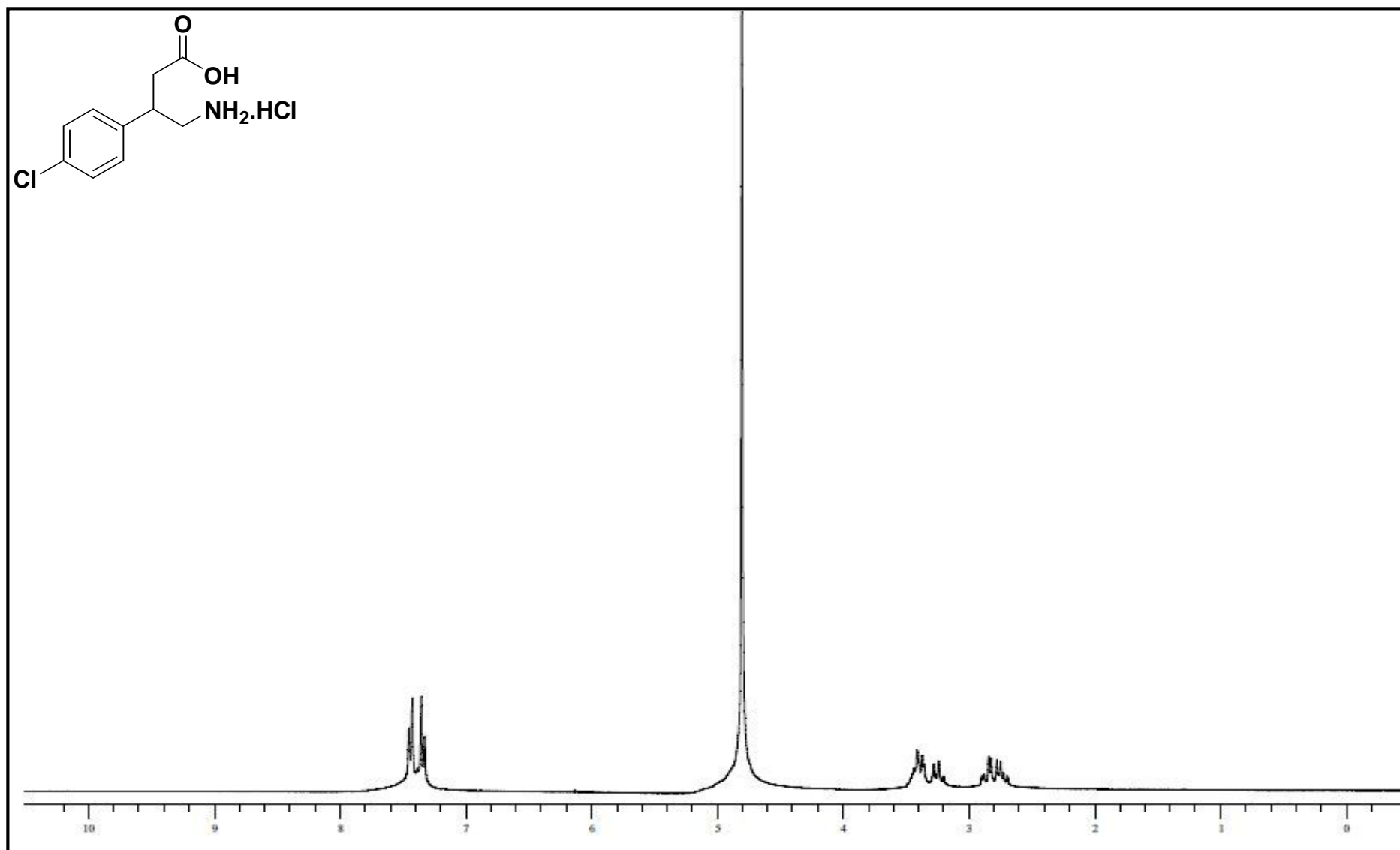


Figura 184 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto (±)-Baclofen (5) em D<sub>2</sub>O (Varian, VNMRS 300MHz).

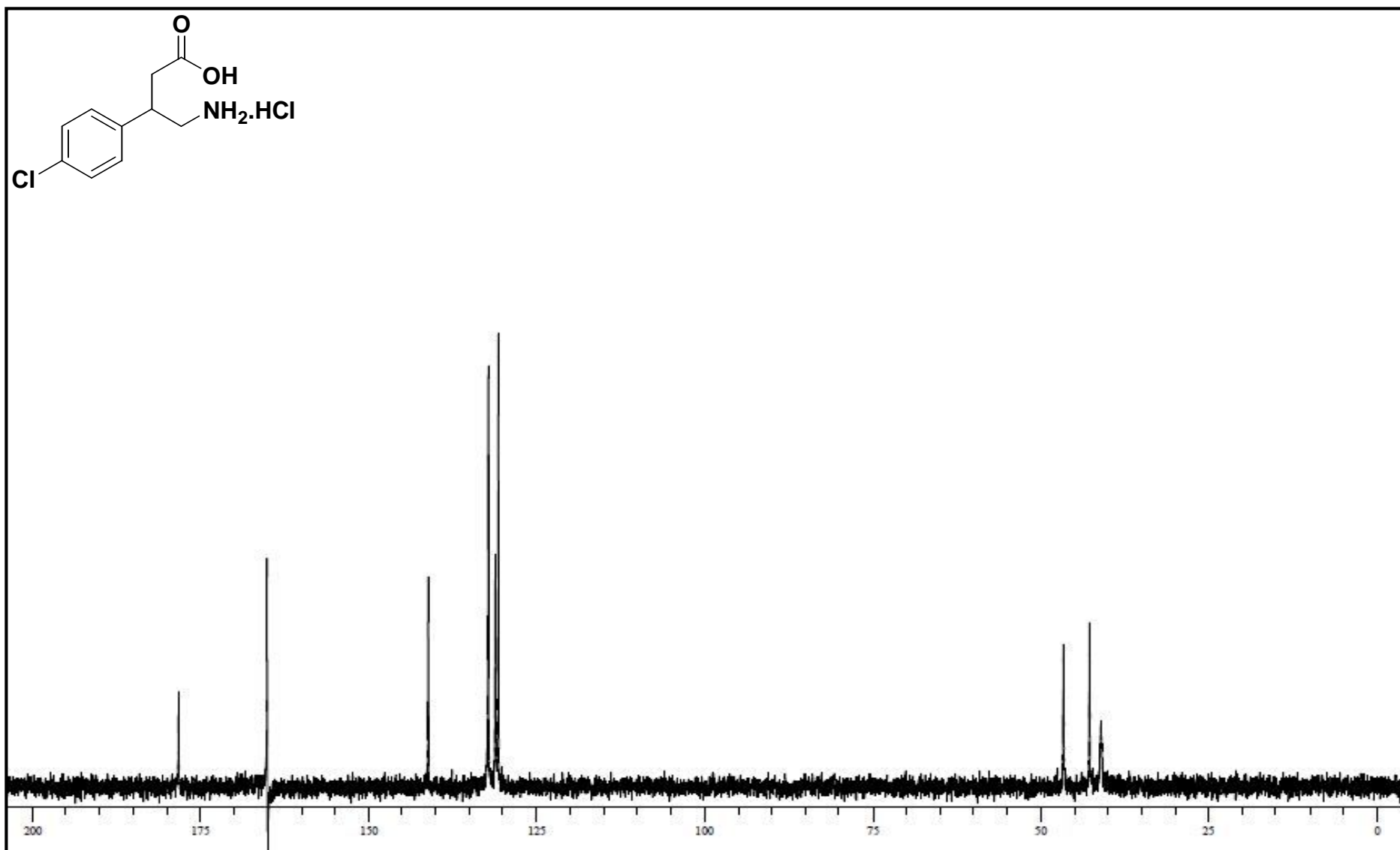


Figura 185 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto ( $\pm$ )-Baclofen (5) em  $\text{D}_2\text{O}$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

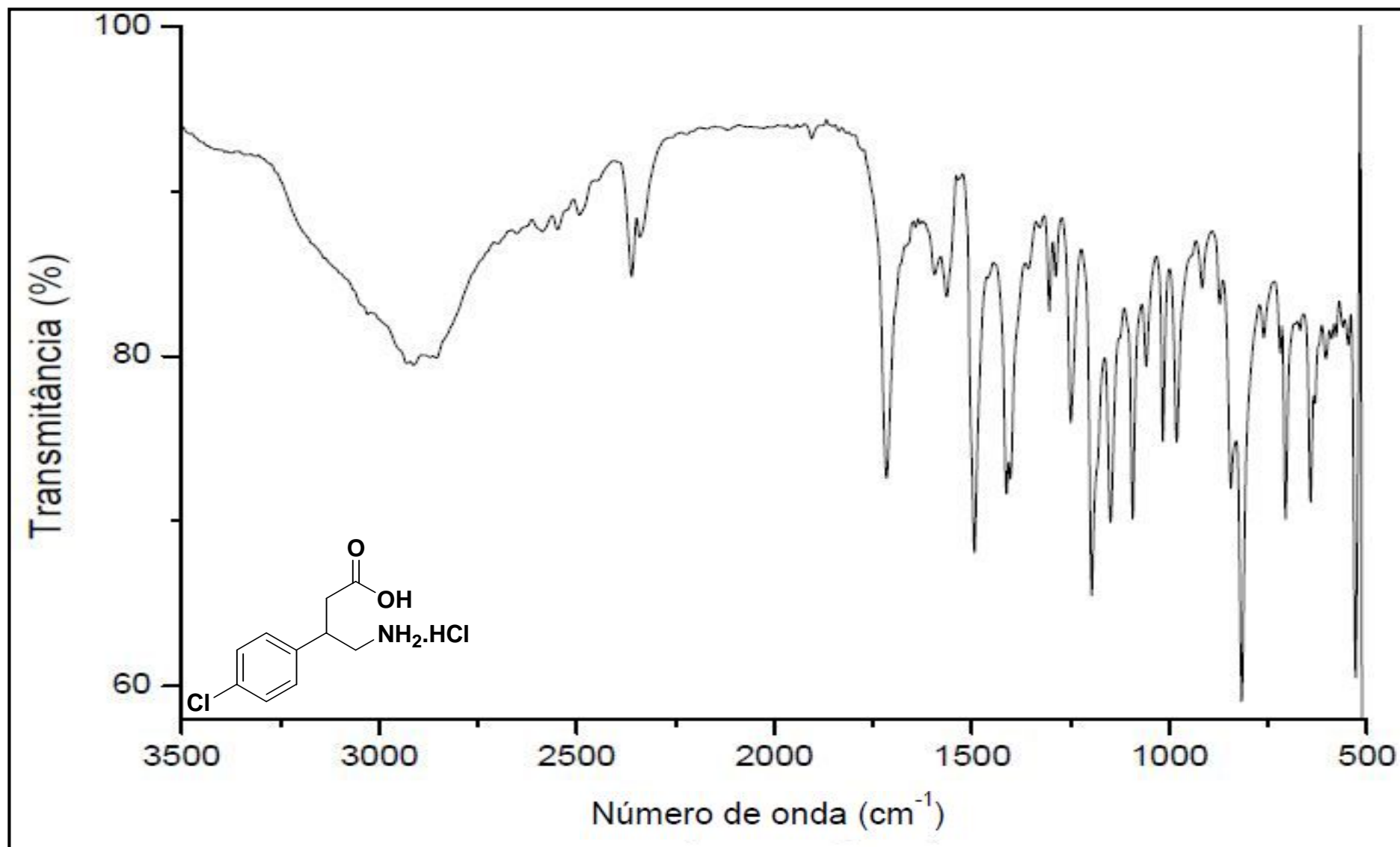


Figura 186 - Espectro no infravermelho do composto (±)-Baclofen (5), (Varian 640-IR, ATR).

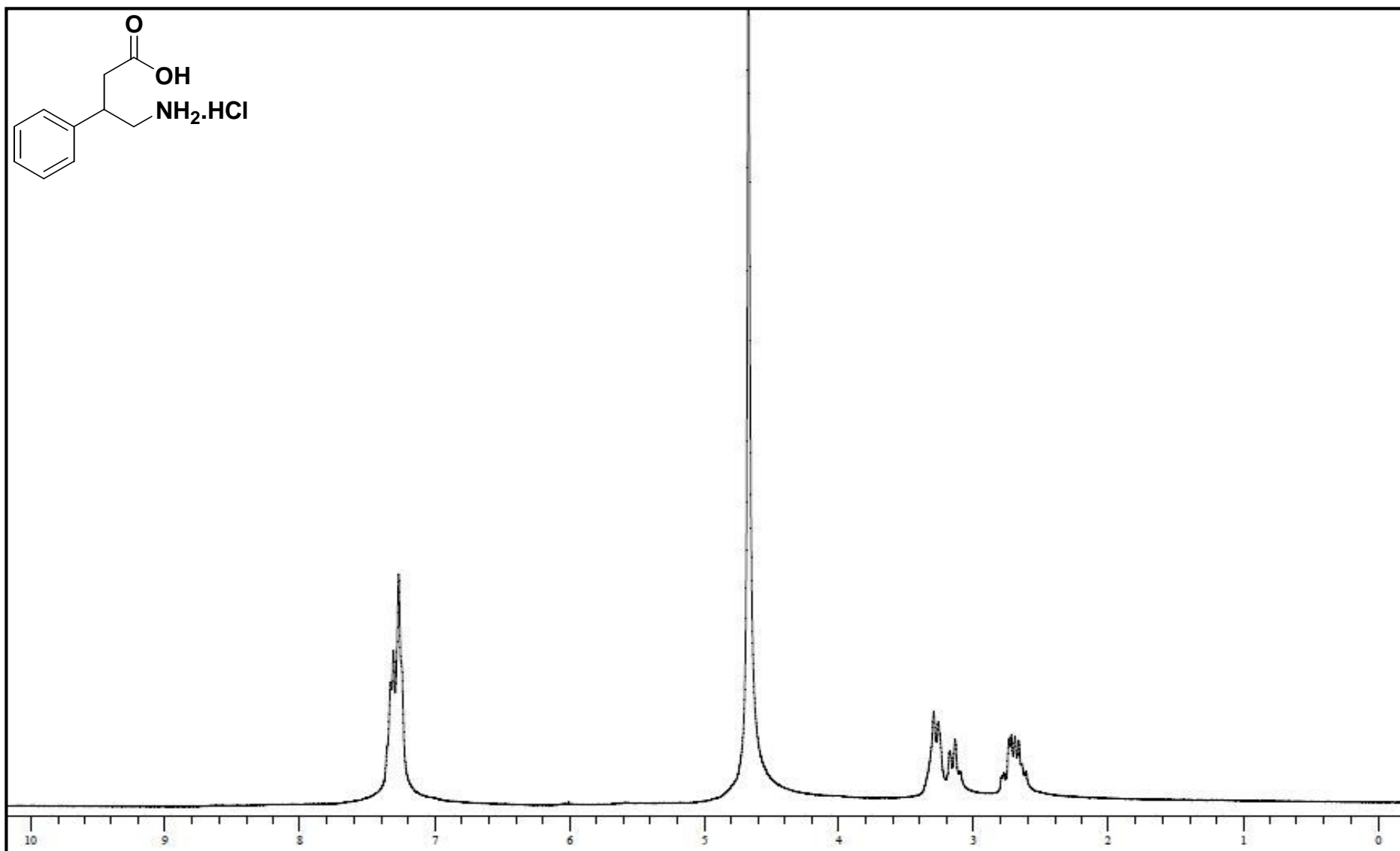
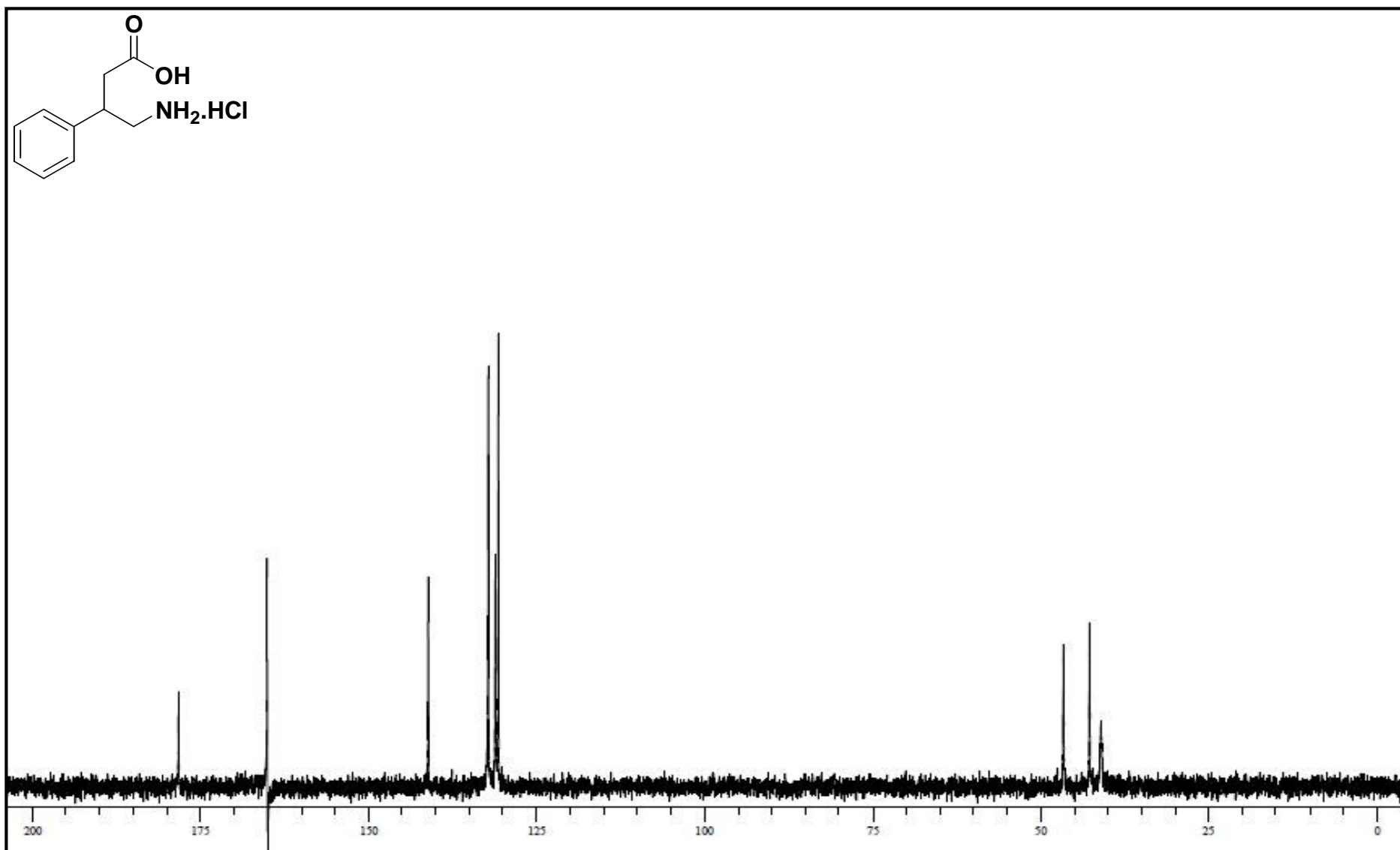


Figura 187 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto (±)-Fenibut (**6**) em D<sub>2</sub>O (Varian, VNMRS 300MHz).



**Figura 188** - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto ( $\pm$ )-Fenibut (**6**) em  $\text{D}_2\text{O}$  (Varian, VNMRS 75 MHz).

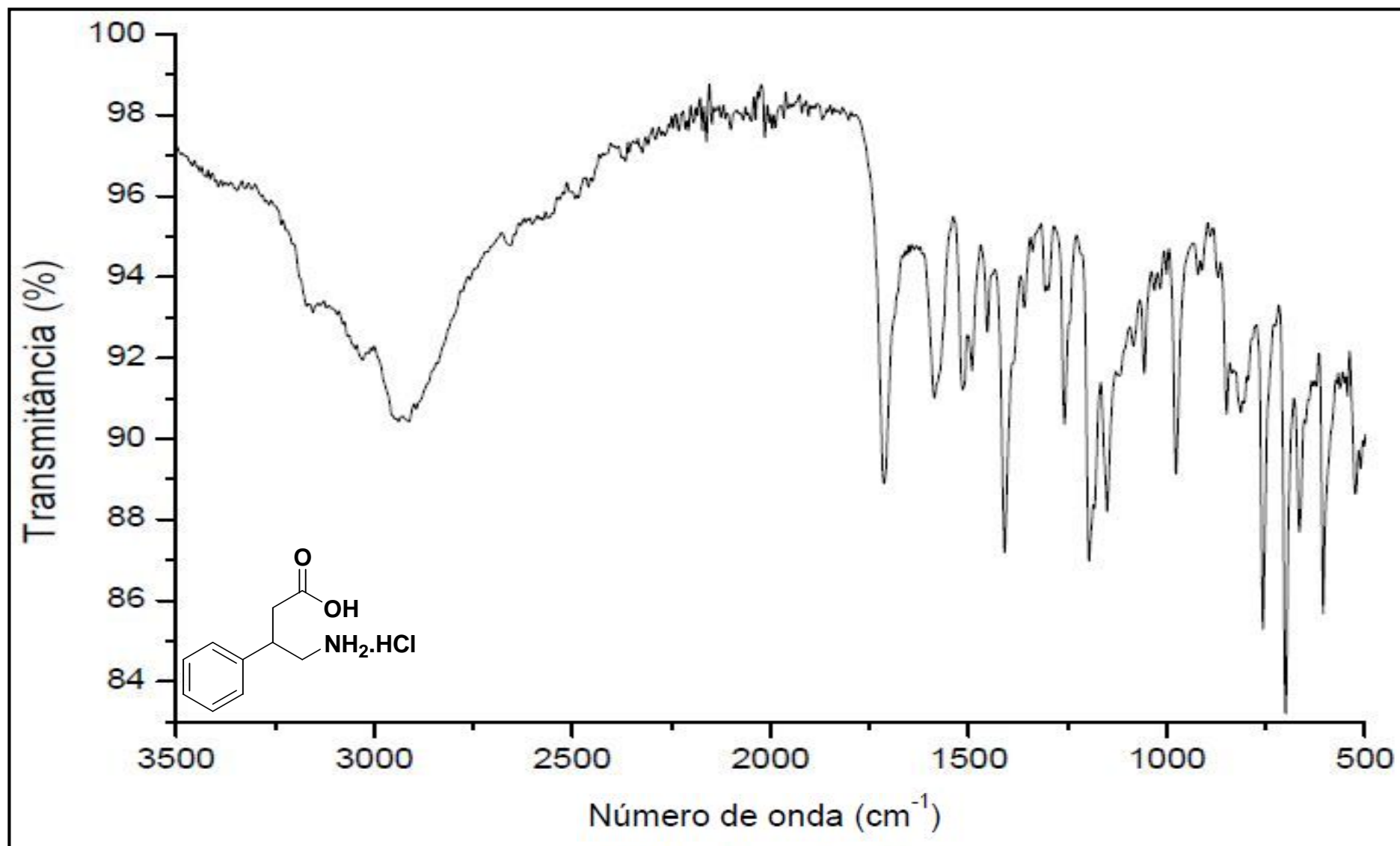


Figura 189 - Espectro no infravermelho do composto (±)-Fenibut (6), (Varian 640-IR, ATR).





# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)