



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DO
ÁCIDO 5-AMINO-4-OXOPENTANÓICO**

DOUGLAS EDUARDO SOARES PEREIRA

UBERLÂNDIA – MG

2010

DOUGLAS EDUARDO SOARES PEREIRA

**ESTUDOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DO
ÁCIDO 5-AMINO-4-OXOPENTANÓICO**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado em Química da Universidade
Federal de Uberlândia, para a obtenção do
título de mestre em química.**

**Orientador: Prof. Dr. Luis Antônio
Ortellado Gómez Zelada**

Uberlândia – MG

2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Química
Programa de Pós Graduação em Química – MESTRADO
E-mail: cpqquimica@ufu.br - Fone: 3239-4385

ALUNO(A): DOUGLAS EDUARDO SOARES PEREIRA

NÚMERO DE MATRÍCULA: 97145

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: QUÍMICA

PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA: NÍVEL MESTRADO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:

“Estudos sintéticos para a preparação do ácido 5-amino-4-oxopentanóico”

ORIENTADOR(A):

PROF. DR. JOÃO MARCOS MADURRO

A Dissertação foi **APROVADA** em apresentação pública realizada sala 306 do Bloco 5O-A, no Campus Santa Mônica, no dia 20 de setembro de 2010, às 17:00 horas, tendo como Banca Examinadora:

NOME:

Prof. Dr. Luis Antonio Ortellado Gómez Zelada
(IQUFU)

Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura
(UNICAMP)

Prof. Dr. Domingos Sávio de Miranda
(IQUFU)

ASSINATURA:

Uberlândia, 20 de setembro de 2010.

Dedico

“Primeiramente a Deus, porque sem ele me guiando e traçando meu caminho eu não conseguiria, a minha esposa Karen Poliana Ribeiro Santana pelo amor, carinho e apoio nos momentos difíceis e pela compreensão, a minha mãe Dalila de Fátima Soares Pereira pela força, incentivo, carinho, ajuda em todos os momentos e pelo amor de mãe que não pode faltar, ao meu pai Gilson Conceição Pereira pelos conselhos, afeto e confiança e a minha vó Divina Soares de Moraes pelo carinho, amor e atenção”.

AGRADECIMENTOS

- À Direção do Instituto de Química da UFU, pela prestação de serviço e ajudas concedidas para a realização do presente trabalho.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoa através de seu Programa de Incentivo à Capacitação Docente (Capes-PICD), pela bolsa de mestrado concedida.
- Ao Prof. Dr. Luis Antonio Ortellado Gómez Zelada pela orientação, apoio e principalmente pelos conhecimentos transmitidos durante a realização do trabalho.
- Ao Ildo, pelo fornecimento de reagentes, pelas análises de pH e pela grande amizade.
- Ao técnico Edimar, pela colaboração no fornecimento de equipamentos de laboratório.
- À Universidade Federal de Minas Gerais, pelos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.
- A meus caros colegas de laboratório, Carolina e Vilela, pela colaboração e amizade.
- Ao Prof. Durval pelos textos traduzidos.

ESTUDOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 5-AMINO-4-OXOPENTANÓICO

Autor: Douglas Eduardo Soares Pereira

Orientador: Prof. Dr. Luis Antonio Ortellado Gomez Zelada

Instituto de Química – Universidade Federal de Uberlândia

CP 38.400.902, Uberlândia, MG

Resumo

No presente trabalho foram estudados alguns métodos de obtenção do ácido 5-amino-4-oxopentanóico (ALA) e de alguns de seus derivados, que pudessem permitir sua fácil preparação em nosso meio. Tal objetivo permitiria analisar o uso destes em estudos de suas propriedades fotodinâmicas por parte de outro grupo de pesquisa ao qual estamos associados neste tipo de trabalho. Foram selecionadas para o presente estudo rotas de síntese que fossem acessíveis às condições disponíveis em nosso meio e que permitissem uma fácil e rápida preparação dos derivados do ALA propostos. Um dos objetivos era, inclusive, contornar o uso de pressões acima da atmosférica durante a etapa final de redução, que obriga ao uso de um reator. Um procedimento da literatura estudado inicialmente, que envolvia a redução com zinco metálico mostrou pouca seletividade, observando-se a redução de outros grupos funcionais além daquele desejado. O desenvolvimento de um procedimento proposto envolvendo o uso da Catálise de Transferência de Fase Sólido-Líquido permitiu a preparação de um dos derivados desejados do ALA através de um procedimento breve e direto. Tal procedimento envolvia na sua etapa final a redução do precursor do ALA formado, utilizando-se um catalisador de paládio suportado sobre carbono e um aparelho de hidrogenação construído no laboratório que funcionava sob pressão atmosférica. Entretanto, o derivado assim sintetizado foi obtido na forma de mistura devido a dificuldades encontradas durante a etapa final de sua purificação.

Synthetic studies for preparing the 5-amino-4-oxopentanoic acid

Author: Douglas Eduardo Soares Pereira

Supervisor: Prof. Dr. Luis Antonio Ortellado Gomez Zelada

Instituto de Química – Universidade Federal de Uberlândia

CP 38.400.902, Uberlândia, MG

Abstract

In this work it was studied some methods for obtaining the 5-amino-4-oxopentanoic acid (ALA) and some of its derivatives that could allow its easy preparation. This purpose would allow the use of these derivatives in the studies of its photodynamic properties by another group of research in which we are joined to in this kind of work. There were selected for this study, paths of synthesis which could be accessible to the available conditions in our environment and could allow an easy and quick preparation of the ALA derivatives proposed. Another aim was to turn around the use pressures above the atmospheric ones during the final step of reduction that demands the use a reactor. A literature proceeding previously studied that involved the reduction of metallic zinc has shown little selectivity, observing the reduction of other function groups besides those desired. The development of the intend proceeding involving the use of the Catalyses Transfer of Solid-Liquid Phase allowed the preparation of one of the ALA wanted derivatives through a direct and quick proceeding. Such a proceeding involved in its final step the reduction of the preliminary formed ALAS, using a palladium catalyzer supported by a carbon and a hydrogenating equipment built in the lab that worked under atmospheric pressure. Nevertheless, the derivate so synthesized was obtained as mixture form due to the difficulties found during the final step of its purification.

ÍNDICE

	Pág.
RELAÇÃO DE FIGURAS	X
RELAÇÃO DAS EQUAÇÕES QUÍMICAS	XI
RELAÇÃO DOS ESQUEMAS	XIII
SÍMBOLOS E ABREVEAÇÕES	XIV
 CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	
1.1 Introdução	1
1.1.1 Terapia Fotodinâmica (TFD)	2
1.1.2 Ácido 5-aminolevulínico (ALA)	3
1.1.3 Metodologias de síntese do ácido 5-amino-4-oxopentanóico (ALA) e derivados	5
1.2 Objetivo	9
 CAPÍTULO 2 – PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 5-AMINO-4-OXOPENTANÓICO (ALA)	
2.1 Introdução	11
2.2 Síntese do anidrido succínico (1)	11
2.3 Síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)	12
2.4 Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)	12
2.5 Tentativa de obtenção do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10)	13
2.6 Análise final	14
2.7 Conclusões	16
PARTE EXPERIMENTAL	17
Procedimentos e métodos	17
Equipamentos empregados	17
2.1 Síntese do anidrido succínico (1)	18
2.2 Síntese do Ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)	18
2.3 Síntese 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (3)	19
2.4 Síntese do cianeto de cobre (CuCN)	19
2.5 Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)	20

2.6 Tentativa de obtenção do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10)	21
--	----

CAPÍTULO 3 –PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL ELABORADO PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO(ETANOILAMINO)-4 OXOPENTANÓICO UTILIZANDO CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

3.1 Introdução	25
3.2 Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-a) e 4-ciano-4-oxobutanoato de potássio (15-b) por CTF-SL	27
3.3 Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)	27
3.4 Análise final	29
3.5 Conclusões	30
PARTE EXPERIMENTAL	31
Procedimentos e métodos	31
3.1 Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-a) e 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-b) por CTF-SL	31
3.2 Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)	31

CAPÍTULO 4 –PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL ELABORADO PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 5-(ETANOILAMINO)-4-OXOPENTANÓICO UTILIZANDO CATALIZADOR Pd/C

4.1 Introdução	34
4.2 Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-a) e 4-ciano-4-oxobutanoato de potássio (15-b) por CTF-SL	35
4.3 Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)	36
4.3.1 Construção do aparelho de hidrogenação catalítica	36
4.3.2 Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)	39
4.4 Análise final	40

4.5 Conclusões	41
PARTE EXPERIMENTAL	43
Procedimentos e métodos	43
4.1 Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-a) e 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-b) por CTF-SL	43
4.2 Síntese do catalisador de paládio sob carbono	43
4.3 Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)	44
 CAPÍTULO 5 – PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 5-AMINO-4-OXOPENTANÓICO (ALA)	
5.1 Introdução	46
5.2 Síntese do Ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)	47
5.3 Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)	47
5.4 Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)	48
5.5 Análise final	49
5.6 Conclusões	49
PARTE EXPERIMENTAL	51
Procedimentos e métodos	51
5.1 Síntese do Ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)	51
5.2 Síntese 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (3)	52
5.3 Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)	52
5.4 Síntese do catalisador de paládio sob carbono	53
5.5 Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)	53
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
 ANEXO I: RELAÇÃO DAS ESTRUTURAS EMPREGADAS	58
 ANEXO II: ESPECTRO DE ALGUNS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO	61
Espectros de Infravermelho	62
Espectros de Ressonância Magnética Nuclear	76

RELAÇÃO DAS FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Estrutura do ácido 5-amino-4-oxopentanóico. _____	3
Figura 2: Estrutura molecular da protoporfirina IX. _____	3
Figura 3: Possíveis grupos substituintes do próton do grupo carboxila do ALA e a acetilação do grupo amino. _____	9
Figura 4: Produto butanodioato de etil metil obtido ao final da possível síntese do (10). _____	16
Figura 5: Mecanismo extrativo de Starks para catálise de transferência de fase líquido líquido. _____	26
Figura 6: Esboço do aparelho de hidrogenação catalítica utilizando água. _____	36
Figura 7: Esboço do Sistema de hidrogenação catalítica utilizando vidro e PVC. _____	38
Figura 8: Esboço do aparelho de hidrogenação catalítica utilizando óleo mineral. _____	39

RELAÇÃO DAS EQUAÇÕES QUÍMICAS

	Pág.
Equação 1: síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico _____	6
Equação 2: síntese do ácido 5-amino-4-oxopentanóico hidrociorado (5) _____	6
Equação 3: síntese do 5-amino-4-oxopentanoato de terc-butila (6) _____	7
Equação 4: Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4) _____	8
Equação 5: síntese do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10) _____	8
Equação 6: síntese do ácido 5-amino-4-oxopentanóico hidrociorado (5) _____	8
Equação 7: síntese do anidrido succínico _____	12
Equação 8: síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico _____	12
Equação 9: síntese do 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (3) _____	12
Equação 10: reação de formação do cianeto de cobre _____	13
Equação 11: síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4) _____	13
Equação 12: síntese do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10) _____	14
Equação 13: reação de formação do precipitado cianeto de prata _____	20
Equação 14: síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico _____	47
Equação 15: síntese do 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (3) _____	47

Equação 16: síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila **(4)**_____ 47

Equação 17: síntese do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico **(17)**_____ 48

RELAÇÃO DOS ESQUEMAS

Esquema 1: um dos primeiros processos para a síntese do ALA_____	5
Esquema 2: síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)_____	6
Esquema 3: Rota sintética do ALA envolvendo reagentes menos tóxicos_____	7
Esquema 4: preparação por CTF-SL dos sais (15-a) e (15-b)_____	27
Esquema 5: preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)_____	28
Esquema 6: preparação por CTF-SL dos sais (15-a) e (15-b)_____	35
Esquema 7: preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17), utilizando Pd/C_____	40

SÍMBOLOS E ABREVEAÇÕES

A

ALA – Ácido 5-amino-4oxopentanóico.

Å – unidade Angstrom (10^{-6} cm).

AcO – ácido etanóico.

Ac₂O – anidrido acético.

B

BTS –

C

cat - catalisador

CDCl₃ - clorofórmio deuterado

cm⁻¹ - inversa do centímetro, unidade de número de onda no **IV**.

¹³C-RMN – espectrometria de ressonância magnética nuclear de carbono 13.

CTF – catálise de transferência de fase

CTF-SL – catálise de transferência de fase sólido-líquido

E

Ed. - editora

ed. - edição

F

f - banda de intensidade fraca, no **IV**.

ff - banda de intensidade muito fraca, no **IV**.

F - banda de intensidade forte, no **IV**.

FF - banda de intensidade muito forte, no **IV**.

G

g- grama, unidade de massa.

H

h – hora, unidade de tempo.

¹H-RMN – espectrometria de ressonância magnética nuclear de prótons.

Hz – Hertz, frequência, em ciclos por segundo.

I

IV – espectroscopia na região do infravermelho.

K

KBr – brometo de potássio.

L

L – litro, unidade de volume.

LDL - lipoproteínas de baixa densidade.

M

m – multiplete, na RMN.

m – banda de intensidade média, no **IV**.

mg – miligrama, unidade de massa.

MHz – megahertz.

mL – mililitros, unidade de volume.

mmHg – milímetros de mercúrio.

mTorr – milésima parte de um torr.

N

v - frequência de deformação axial, no **IV**.

P

pf - ponto de fusão.

pe - ponto de ebulição.

pH - potencial hidrogeniônico.

PP-IX - protoporfirina IX

Pd/C - catalisador de paládio sob carbono.

R

R – grupo substituinte genérico.

RMN – espectrometria de ressonância magnética.

S

s – singleto, na **RMN**.

T

t – tripleto, na **RMN**.

TFD – terapia fotodinâmica

TEBA – cloreto de benziltriethylamônio

Capítulo 1

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 - Introdução

O tratamento de tumores malignos, descritos comumente como câncer, envolve diferentes procedimentos, uma vez que uma grande variedade de doenças é classificada como tal.

O sucesso na cura desta doença esta associada a um diagnóstico precoce e a um rápido tratamento em seu estágio inicial¹. Assim, procedimentos de detecção e cura em etapas iniciais da doença são de capital importância para o sucesso do tratamento².

Um destes procedimentos de cura muito atual, denominado de tratamento fotodinâmico³, envolve a irradiação com radiação eletromagnética da região do visível, na parte afetada, na presença do o ácido 5-amino-4-oxopentanóico (ALA) ou de alguns de seus derivados, que demonstraram-se mais eficazes do que o próprio ALA.

Derivados do ALA vêm sendo sintetizados a fim de ser utilizados principalmente no tratamento de câncer de pele e outros órgãos que podem ser alcançados pela radiação eletromagnética, onde obtiveram grandes resultados em testes *in vivo* e *in vitro*. A bioviabilidade do ALA promove uma alta variedade de derivados que atuam com grandes vantagens no tratamento de câncer, seus efeitos têm mostrado que são mais eficazes do que o próprio ALA⁴.

1.1.1 - Terapia fotodinâmica (TFD)

A terapia fotodinâmica é uma técnica que vem sendo utilizada no tratamento do câncer, bem como em outras doenças não oncológicas^{5,6,7,8}, basea-se na administração sistêmica de um fotossensibilizador que se acumula preferencialmente nos tecidos doentes⁹, em razão da formação de complexos intravasculares entre as substâncias fotossensíveis e lipoproteínas de baixa densidade (LDL)¹⁰.

O objetivo da TFD é a destruição seletiva das células-alvo anormais, através de sua fotossensibilização, tanto pela administração de moléculas fotossensibilizadoras exógenas (porfirinas, clorinas, ftalocianinas, entre outras) quanto pelo uso de vias biossintéticas endógenas, administrando-se precursores como o ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou seus derivados¹¹. A aplicação tópica desses agentes representa a técnica mais popular de TFD na dermatologia atual¹².

A TFD com ALA apresenta uma série de benefícios, dentre eles: fácil administração, menor fotossensibilidade da pele e a opção de repetição do tratamento, se necessário. Entretanto, devido à sua propriedade hidrofílica, o ALA não penetra através da membrana celular facilmente e, portanto, altas concentrações e um longo tempo de aplicação devem ser empregados para se atingir um nível terapêutico¹³. Com o objetivo de superar esse problema, diferentes ésteres de ALA, que são mais lipofílicos e penetram com mais facilidade pela membrana biológica, tem sido sintetizados e testados em sistemas biológicos^{13, 14}. Porém, o mecanismo de ação dos danos celulares provocados por estes, ainda não é totalmente compreendido¹³.

Os métodos de terapia fotodinâmica tendem a resultar em excelente resposta terapêutica sem toxicidades cumulativas. Em futuro próximo, a TFD poderá ser aplicada na Medicina Veterinária juntamente a outra modalidade de tratamento, como a cirurgia tradicional, quimioterapia ou radioterapia, pois as toxicidades não são aditivas ou sinérgicas a nenhuma outra modalidade de terapia¹⁵.

A terapia fotodinâmica é mais uma técnica no arsenal de tratamentos para o controle de diversas doenças da pele, diminuindo assim, a necessidade do uso de medicamentos e o índice de efeitos colaterais. Ao mesmo tempo, facilitando a vida dos indivíduos.

1.1.2 - Ácido 5-amino-4-oxopentanoico (ALA)

Metabolicamente, o ácido 5-amino-4-oxopentanoico¹⁶ (ALA) representado pela figura 1, é um composto endógeno utilizado pelas células como precursor do grupo heme.

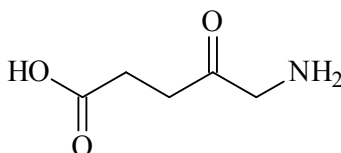


Figura 1: estrutura do ácido 5-amino-4-oxopentanoico.

Administrado topicamente ou sistemicamente em grande quantidade num paciente com tumor, observa-se que as células neoplásicas captam o ALA em grande quantidade e produzem, a partir dele, o composto protoporfirina IX (PP-IX) representado pela figura 2, que é um composto fotossensível, ou seja, o PP-IX absorve energia luminosa num determinado comprimento de onda e, por decaimento de seu estado mais energético (excitado), transfere essa energia à molécula de oxigênio (no estado fundamental triplete) que, por sua vez, passa a um estado mais energético (estado excitado singlete) e se torna citotóxica¹⁶.

Esse mecanismo de ação do ALA é a base da Terapia Fotodinâmica¹² (TFD).

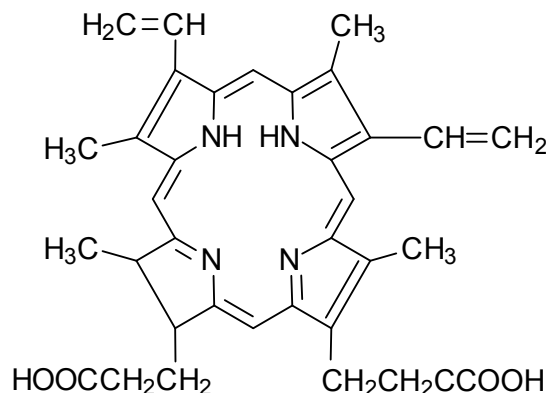


Figura 2: estrutura molecular da protoporfirina IX.

O ALA, normalmente, é aplicado sobre a pele que penetra e se instala nos tecidos tumorais, nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas. Este, ao se impregnar no tecido, capta a irradiação de uma fonte de luz concentrada e de comprimento de onda apropriado direcionada para a área a ser tratada, provocando a destruição do tecido desta área. O tratamento é feito por meio de aparelhos especiais para a emissão de luz na região do visível, como a luz azul, o laser ou a luz intensa pulsada.

De acordo com os diferentes locais de penetração do ALA, podem-se realizar vários tipos de tratamento¹⁷:

- Tumores cutâneos: é a utilização mais antiga da técnica. O tratamento elimina em apenas 1 aplicação de 80 a 100 % das ceratoses actínicas, e dos carcinomas espino e basocelulares superficiais.
- Acne: devido a sua atuação nas glândulas sebáceas e na bactéria responsável pela inflamação (*Propioniumbacterium acnes*), esta terapia consegue diminuir em 60 % a acne inflamatória, num período de um mês, após 2 a 4 sessões semanais, sem utilização de nenhum medicamento convencional para o controle desta doença e sem efeitos colaterais.
- Rejuvenescimento: a terapia fotodinâmica diminui sensivelmente as ceratoses, as sardas e os pequenos vasos sanguíneos dilatados na pele (telangiectasias). É feita a aplicação do ALA pelo menos 2 horas antes da aplicação da luz ou do laser. O aparelho mais utilizado é a luz intensa pulsada. Ocorre vermelhidão na área, com posterior formação de crostas, que irão se desprender no período de 3 a 4 dias, junto a descamação da pele. Cada sessão deve ser feita com intervalo de 1 mês e o tratamento equivale a 3 sessões da luz intensa pulsada sem ALA. Observa-se a melhora da aparência, após a segunda sessão.

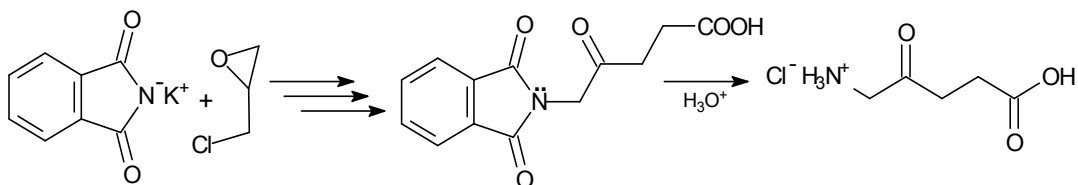
Por ser um procedimento não agressivo e de bons resultados, este tipo de tratamento tem grande atrativo para sua aplicação não somente em carcinomas superficiais como também em diferentes tipos de problemas dermatológicos, tais como micoses e outras doenças cujo tratamento anterior envolvia freqüentemente a prescrição de antibióticos. Deste modo, a síntese e desenvolvimento de substâncias que permitam este tipo de tratamento, envolvem um grande apelo que requer a síntese de derivados do ALA, bem como a eventual otimização das rotas sintéticas como ferramentas para este tipo de tratamento¹⁷.

A formulação comercial do ALA para utilização em seres humanos apresenta aprovação do órgão oficial legislador, *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para uso em lesões de queratose actínica¹⁸. No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) possui parecer favorável desde o ano de 2002. O registro foi concedido pela ANVISA através da resolução RE nº 376, processo nº 25351.015079/01-97, datado em 04 março de 2002. Atualmente o produto é comercializado pelos Laboratórios Stiefel, sob o nome comercial de Levulan Kerastick[®], liberado pelo processo 25351.150742/2006-20, publicado no suplemento ao nº 198 do DOU de 16.10.2006¹⁹.

Como todo produto, o ALA apresenta alguns efeitos indesejados, tais como altas concentrações devem ser utilizadas no tratamento, longo tempo de aplicação para atingir um nível terapêutico, algumas irritações cutâneas ou reação de fotossensibilização local ou sistêmica e a “sensação de queimação”, de intensidade leve a moderada, após certo tempo de exposição à fonte de luz¹⁹.

1.1.3 – Metodologias de síntese do ácido 5-amino-4-oxopentanóico (ALA) e derivados

Os primeiros processos de síntese do ácido 5-aminolevulínico²⁰ envolviam primeiramente a obtenção do ftalimidato de potássio, que após várias reações, incluindo uma síntese malônica com ácido propanodióico, obtinha-se o ALA na forma de um sal, como mostra o esquema 1.



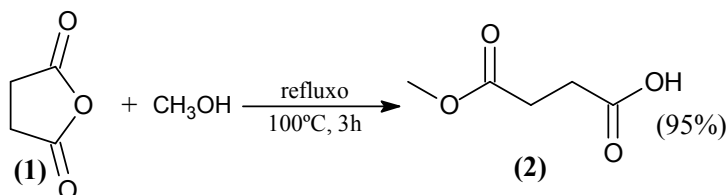
Esquema 1: um dos primeiros processos para a síntese do ALA.

No entanto, essa rota sintética apresenta alguns inconvenientes, como ter acesso a todos reagentes necessários, bem como sintetizar os reagentes iniciais e o grande número de etapas a serem realizadas.

Outras metodologias de síntese do ALA e seus derivados foram também descritas na literatura, com o objetivo de utilizar este composto para fins de detecção precoce

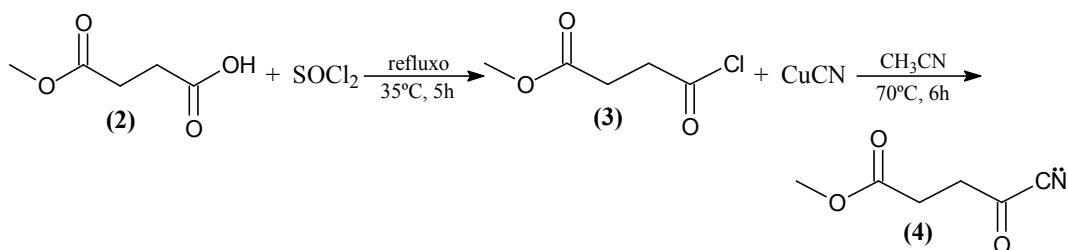
de câncer por diagnose de fluorescência. Uma destas foi proposta por Jeong²¹, no qual propôs a formação do cloreto do ácido 5-amônio-4-oxopentanóico (**5**) que é um sal derivado do ALA, em seguida propôs a formação do 5-amino-4-oxopentanoato de terc-butila (**6**) um éster derivado do ALA com melhores características lipofílicas. As equações descritas a seguir mostram os reagentes utilizados e as condições das reações empregadas.

A primeira etapa descrita por Jeong²¹ foi à síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (**2**), a partir do anidrido succínico (**1**) e metanol, obtendo-se um ótimo rendimento (95%).



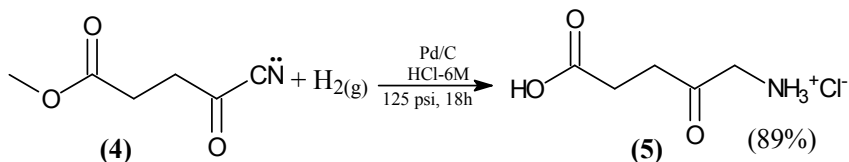
Equação 1: síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico.

Reagindo o composto (**2**) com cloreto de tionila obtém-se a síntese do composto 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (**3**), que por sua vez reage com cianeto de cobre em meio à acetonitrila, obtendo-se o composto 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (**4**), conforme o esquema 2.



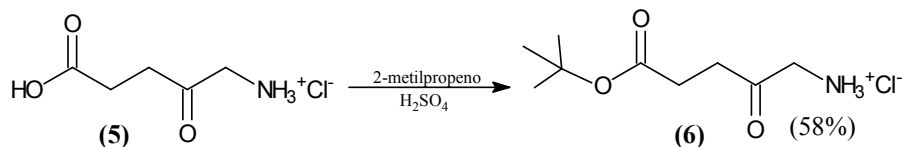
Esquema 2: síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (**4**).

Na sequência o cloreto do ácido 5-amônio-4-oxopentanóico (**5**) é sintetizado tratando o composto (**4**), em meio ácido, com Pd/C, a uma pressão de 125 psi.



Equação 2: síntese cloreto do ácido 5-amônio-4-oxopentanóico (**5**).

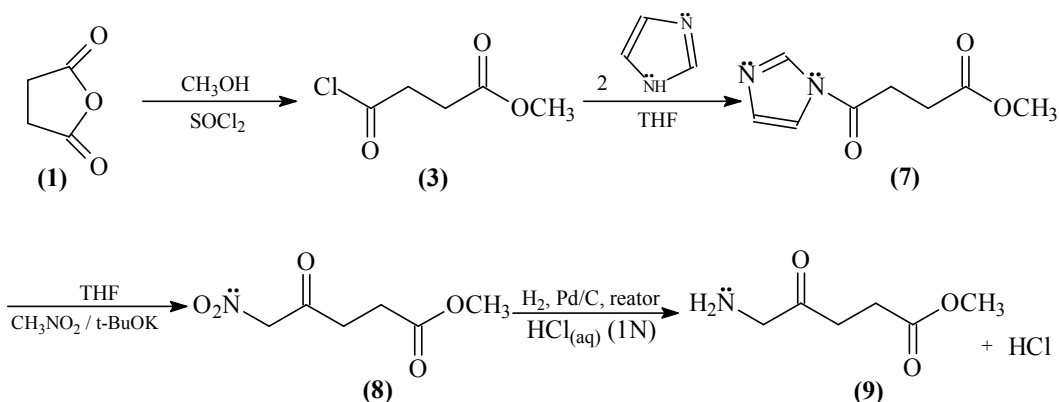
O composto **(5)** é um sal derivado do ALA muito estável e é obtido com bom rendimento (89%). Após ser recristalizado em etanol/2-propanol é utilizado para sintetizar o derivado 5-amônio-4-oxopentanoato de t-butila **(6)**, a partir do 2-metilpropeno e ácido sulfúrico.



Equação 3: síntese do cloreto de 5-amônio-4-oxopentanoato de t-butila **(6)**.

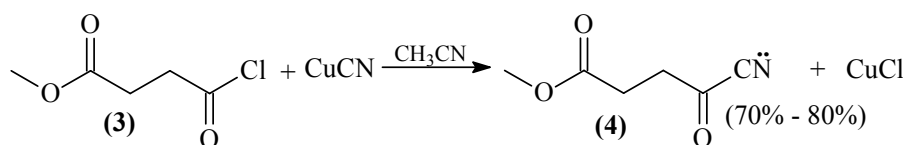
Os procedimentos de síntese acima descritos envolvem respectivamente etapas de esterificação, cianometalação e posterior redução para obtenção do ALA na forma de sal, em seguida apresenta uma reação de formação de um derivado do ALA que é representado pela substância **(6)**.

Variantes deste procedimento de síntese são também encontrados na literatura²² envolvendo reagentes menos tóxicos que aqueles empregados na etapa de cianometalação, como mostra o esquema 3. No entanto, nem todos reagentes utilizados são de fácil acesso, o que dificulta a realização deste procedimento.



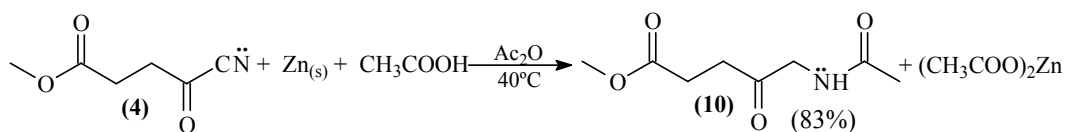
Esquema 3: rota sintética do ALA envolvendo reagentes menos tóxicos.

Pfaltz e Anwar²³ propuseram também um procedimento que leva a síntese do sal do ácido 5-amino-4-oxopentanóico²¹, esse procedimento de síntese do sal derivado do ALA é muito viável, pois não necessita da utilização de reatores de alta pressão. Segundo eles, como mostra a equação 4, o composto **(4)** é obtido pela reação de cianometalação, como já foi descrito anteriormente.



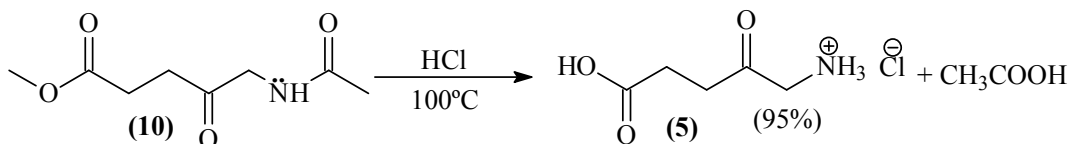
Equação 4: síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4).

No entanto, a etapa de redução do grupo nitrila é obtida a partir zinco metálico e ácido acético na presença de excesso de anidrido acético. A acetilação concomitante leva para o derivado 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10) relativamente estável, do ácido 5-amino-4-oxopentanóico, obtendo um composto cristalino com alto rendimento²³ (83%), como mostra a equação 5.



Equação 5: síntese do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10).

A subsequente hidrólise do composto (10) com ácido clorídrico aquoso proporciona um aminoácido livre, que pode ser isolado como um cloreto (5) com rendimento essencialmente quantitativo²³ (95%), como mostra a equação 6.



Equação 6: síntese do Ácido 5-amino-4-oxopentanóico hidrocloreto (5).

Influenciado por sua aplicação no tratamento por meio de terapia fotodinâmica, os derivados do ALA foram estudados por Kloeck²⁴, obtendo resultados plausíveis em relação ao caráter lipofílico quando comparados com o ALA. De acordo com a estrutura (11 a-i) a acetilação do grupo amino (R₁), bem como a substituição do hidrogênio do grupo carboxila (R₂) foram sintetizadas, a fim de se obter diferentes ésteres²⁴, como mostra a figura 3.

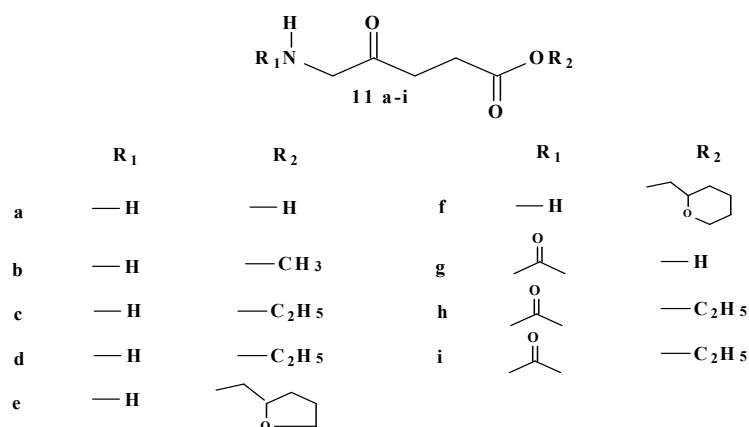


Figura 3: possíveis grupos substituintes do hidrogênio do grupo carboxila do ALA e a acetilação do grupo amino.

Outros métodos de obtenção de derivados mais específicos do ALA utilizando tratamentos fotodinâmicos de câncer foram publicados na literatura²⁶.

A rota sintética descrita por Jeong²¹ foi utilizada em partes pelo presente trabalho, pois apresenta facilidades na execução de algumas etapas como a esterificação e cianometalação. No entanto, a etapa hidrogenação catalítica necessita-se de um reator sob pressão de 125 psi, o qual o nosso laboratório não dispunha no momento e mesmo que conseguisse um, teríamos que construir ou arrumar um local para sua instalação, dificultando a execução desta etapa.

O procedimento descrito por Pfaltz e Anwar²³, utiliza um processo de hidrogenação catalítica muito viável e de fácil realização, onde não é necessária a utilização de um reator de alta pressão. Por isso, esse procedimento de síntese do sal derivado do ALA e principalmente o processo de hidrogenação catalítica foi também utilizado no desenvolvimento do nosso trabalho de pesquisa.

1.2 - Objetivos do presente trabalho

São objetivos do presente trabalho realizar a síntese do próprio ácido 5-aminolevulínico (ALA), seguindo propostas de síntese da literatura recente, caracterizando o produto formado por meio de infravermelho (IV), ¹H-RMN, ¹³C-RMN e ponto

de fusão principalmente. Se possível, aperfeiçoar os procedimentos propostos ou melhorar os já existentes.

Sintetizar derivados da substância ALA, visando reduzir os custos da síntese, diminuir as etapas de reações e a cima de tudo um procedimento que não seja necessário à utilização de reatores de alta pressão.

Elaborar um procedimento menos complexo de síntese do ALA e seus derivados com poucas etapas de reações, reagentes de baixo custo e a redução do uso de solventes. Logo em seguida, caracterizar o produto formado para comprovar a eficiência e a precisão do procedimento elaborado.

Como não há uma grande variedade de procedimentos específicos para a síntese do ALA e seu custo no mercado é elevado, desenvolver uma rota alternativa para a sua síntese será um grande desafio e ao mesmo tempo motivador. Procedimentos para a síntese do ALA já proposta por outros autores são de grande relevância, no entanto, são procedimentos que requer muitas etapas de reações, bem como um reator sob pressão de 125 psi e a utilização de reagentes de alto custo. Por outro lado, os autores não mencionam todos os detalhes da rota sintética a ser seguida.

Capítulo 2

PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 5-AMINO-4-OXOPENTANÓICO (ALA)

2.1 - Introdução

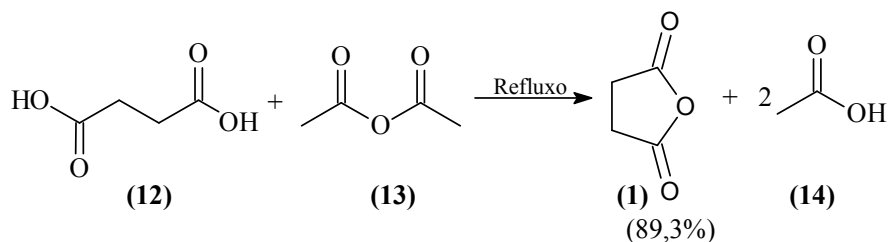
Para tentar inicialmente sintetizar o ácido 5-amino-4-oxopentanóico (ALA), foi escolhida parte da literatura desenvolvida por Jeong²¹ e parte da literatura descrita por Pfaltz e Anwar²³. Essas duas fontes foram escolhidas devido às condições de trabalho de nosso laboratório e a disponibilidade dos reagentes. Além disso, a indisponibilidade de um reator e um local para trabalhar sob pressão optou-se por outra proposta de síntese para realizar a hidrogenação catalítica, que é uma das etapas da rota sintética.

Ambos os métodos utilizados para a preparação do ALA sofreram então algumas modificações para obter-se o composto específico desejado. Por isso, a rota sintética descrita por Jeong²¹ foi seguida apenas as etapas de esterificação e cianometalação, em seguida, a rota descrita por Pfaltz e Anwar²³ foi seguida a etapa de hidrogenação catalítica. Desse modo, foi possível realizar todas as etapas que leva a formação do ALA.

Assim, a primeira etapa do processo de síntese foi à preparação do anidrido succínico, a partir do ácido succínico, pois não estava disponível no nosso laboratório.

2.2 - Síntese do anidrido succínico (1)

O anidrido succínico³⁰ (**1**) foi preparado utilizando como percussores o ácido succínico (**12**) e anidrido acético (**13**), como mostra a equação 7.

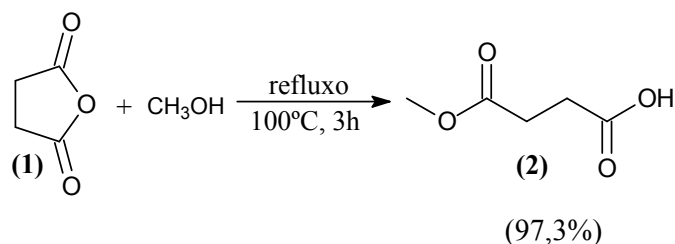


Equação 7: síntese do anidrido succínico.

A partir da obtenção do anidrido succínico puro, foi possível iniciar o processo de síntese descrito por Jeong²¹, no qual apresentava na sequência a síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (**2**).

2.3 - Síntese do Ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (**2**)

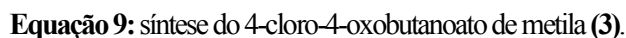
A síntese do éster-ácido (**2**) foi desenvolvida por Jeong²¹, que partiu do reagente sintetizado anidrido succínico (**1**) e do metanol, este último, um reagente de fácil acesso, permitindo a preparação deste produto com bom rendimento. A reação abaixo (equação 8) mostra a síntese a partir destes reagentes.



Equação 8: síntese do Ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico.

2.4 - Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (**4**)

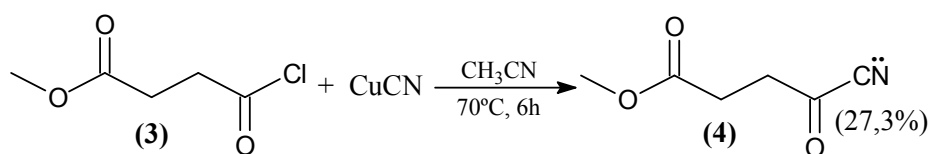
Para chegar à síntese do composto (**4**), primeiramente foi preparado o composto 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (**3**) a partir do cloreto de tionila (SOCl_2) na presença da substância (**2**), como mostra a equação 9.


$$2\text{CuSO}_4 + 2\text{KCN} + \text{NaHSO}_3 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2\text{CuCN} + 3\text{NaHSO}_4$$

Equação 10: reação de formação do cianeto de cobre I.

Com rendimento de 95% o CuCN foi obtido com sucesso, assim foi possível realizar a síntese do composto (**4**) descrita por Jeong²¹.

Reagiu-se **(3)** com cianeto de cobre (CuCN) em acetonitrila (ACN) a 70°C por 6 horas, obtendo o produto **(4)**.

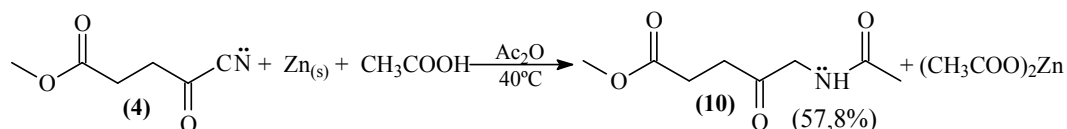


Equação 11: síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (**4**).

2.5 – Tentativa de obtenção do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10)

Para sintetizar o composto **(10)** utilizou-se o procedimento da literatura descrita por Pfaltz e Anwar²³, onde propuseram uma redução com os reagentes zinco metálico e ácido acético em meio a excesso de anidrido acético. Assim, para evidenciar melhor a reação, bem como a possível formação do produto, o procedimento foi realizado duas vezes.

Reagiu-se então a substância **(4)** com os reagentes descritos a 40°C por uma hora e meia. A equação 12 mostra a equação de síntese do **(10)**.



Equação 12: síntese do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10).

Ao término da reação foi obtido um líquido, que depois de realizar uma cromatografia em coluna e concentrado no vácuo foi misturado com cicloexano, a fim de se obter um sólido como produto. No entanto, não houve a formação do mesmo, assim a mistura foi concentrada e o líquido obtido analisado, no qual pode apresentar as características da substância (10).

Essa reação foi repetida mais uma vez utilizando-se uma quantidade de reagentes quatro vezes maior. Obtendo também ao fim da reação um líquido de características semelhante ao anterior e que também pode apresentar as características da substância (10). No entanto, o líquido estava fracionado em três balões diferentes, pois havia sofrido uma recristalização a -50°C com hexano.

2.6 – Análise final

a) Síntese do anidrido succínico (1)

A síntese do (1) foi muito bem executada, não apresentaram grandes dificuldades em obter-se o produto. Visto ser uma síntese mais simples, o rendimento da reação foi elevado e as análises de pf e de IV confirmaram a formação do produto esperado.

b) Síntese do Ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)

Os resultados encontrados na síntese do composto (2) mostram que houve a formação do produto esperado e com grande rendimento. As análises de pf e IV comprovam a síntese, ou seja, a real formação do composto (2).

c) Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)

Neste processo de síntese do (4) tivemos algumas dificuldades, como a manipulação do cloreto de tionila (SOCl_2), a síntese do cianeto de cobre (CuCN) bem como o processo de purificação do produto.

A reação de síntese do composto (3) utilizando SOCl_2 foi bem sucedida, no entanto em alguns momentos a liberação do gás cloreto de hidrogênio perdeu-se o controle deixando a temperatura aumentar além dos 35°C . Já a síntese do CuCN foi um pouco mais trabalhosa, devido a utilização de grandes quantidades de reagentes e do controle da temperatura das soluções preparadas, no entanto, a formação do produto foi obtida com elevado rendimento e a possibilidade de se estocar o produto.

Os sólidos obtidos ao final da síntese do possível produto (4) se apresentaram muito escuros e possivelmente apresentava impurezas, assim foi feita uma filtração com terra de diatomácea na tentativa de purificar os sólidos, mas não obtivemos uma clareação satisfatória. Contudo, foi feita uma recristalização utilizando éter de petróleo e éter etílico e na sequência uma destilação simples, obtendo o produto (4) mais puro.

d) Tentativa de obtenção do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10)

A rota sintética utilizada para preparar o produto (10) descrito na literatura²³, a princípio era simples de ser executada, mas a primeira vez que foi realizada a formação do produto esperado deveria ser um sólido cristalino branco. No entanto, houve a formação de um líquido amarelado oleoso que após sofrer várias recristalizações não se obteve o sólido esperado. Assim, em primeira análise a reação de hidrogenação executada pode não ter acontecido ou produto esperado estava misturado a produtos secundários.

Na segunda realização com quantidades maiores de reagentes, foram obtidas depois de várias etapas de purificação três frações do possível produto (10). Afim, de comparar o produto obtido na primeira tentativa com os produtos da segunda tentativa foi realizada uma análise cromatográfica em camada delgada, onde ficou constatado que ambos eram misturas, mas continham as mesmas substâncias, isso ficou mais evidente pelos resultados obtidos nos espectros de IV.

Juntando todos os produtos obtidos na tentativa de sintetizar o composto (10) foi obtido a partir de uma destilação no vácuo um líquido incolor, que apresentava caracte-

rísticas bem diferentes do produto **(10)**. As análises de **IV**, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, mostraram que o produto obtido tinha em cada extremo de sua molécula um grupo funcional éster, conforme a figura 4.

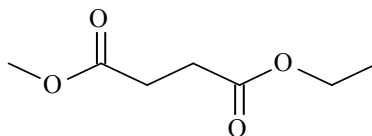


Figura 4: produto butanodioato de etil metil obtido ao final da tentativa de síntese do **(10)**.

2.7 – Conclusões:

Com base nas análises acima, pode-se concluir que a síntese dos produtos **(1)**, **(2)** e **(4)** foram bem sucedidas, havendo apenas dificuldades na preparação de alguns reagentes precursores, mas os objetivos de cada uma dessas reações foram alcançados.

As tentativas de síntese do **(10)** foram extremamente trabalhosas, os produtos obtidos se apresentavam em forma de uma mistura oleosa complexa, ficando constatado pelas análises feitas que o produto **(10)** esperado não se formou. O que permitiria sugerir que no momento da hidrogenação catalítica houve um provável aquecimento excessivo da reação, onde a temperatura não poderia ultrapassar 40°C, outro detalhe foi à utilização de uma grande quantidade de zinco metálico, onde não houve um tratamento prévio para eliminar o óxido de zinco superficial e a possível entrada de umidade no balão da reação. Acredita-se que por esses motivos a redução acontecesse de modo descontrolado ou não ter sido seletiva ao grupo ciano no momento da hidrogenação, podendo reduzir o ácido acético a etanol dando origem ao diéster formado, bem como a umidade ter decomposto os reagentes ou o produto formado.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos e métodos

Foram empregados reagentes e solventes com pureza analítica nas rotas sintéticas realizadas a seguir, conforme estava descrito pelos fabricantes. Quando necessário, os reagentes foram purificados e secos no vácuo a 30 mTorr. As reações empregando estes reagentes foram executadas quando necessário sob atmosfera inerte de argônio seco, utilizando-se uma linha dupla de vácuo-gás inerte.

O argônio utilizado como atmosfera inerte foi previamente tratado passando-se por uma torre contendo catalisador BTS reduzido e depois, por tubos de absorção contendo hidróxido de potássio (KOH) e peneira molecular de 4 Å.

As cromatografias de adsorção em camada delgada foram realizadas utilizando-se sílicagel em placas de alumínio produzidas industrialmente. As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando-se colunas de diferentes tamanhos com sílicagel (Vetec G-60) como fase estacionária.

Os procedimentos experimentais e resultados abaixo descritos se referem às reações que melhor rendimento apresentaram durante o trabalho em laboratório.

Equipamento empregado

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 foram obtidos com aparelhos da marca Bruker AVANCE DRX 200 (a 200 MHz) e Bruker AVANCE DRX 400 (a 400 MHz) do Instituto de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. Os deslocamentos químicos foram fornecidos em partes por milhão (ppm) tanto para prótons como para carbono-13, o padrão tetrametilsilano ($\delta = 0$) foi empregado nos espectros de hidrogênio.

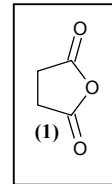
Os espectros na região do infravermelho foram obtidos com o espectrofotômetro da marca Shimadzu modelo IRPrestige – 21 do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia. As amostras líquidas foram aplicadas diretamente sobre janelas de NaCl na forma de filmes do líquido. Os sólidos foram analisados na forma de pastilhas de KBr. Os valores das absorções foram expressos em números de onda (cm^{-1}).

Os pontos de fusão e ebulição foram determinados utilizando-se tubos capilares e micro tubos com tubos capilares em tubos de Dennis preenchidos com óleo mineral.

2 - Preparação do ácido 5-Amino-4-oxopentanóico (ALA)

2.1 - Síntese do anidrido succínico (1)

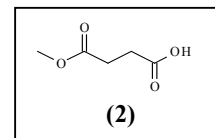
Acoplou-se a um balão de fundo redondo tipo *Schlenk* com capacidade de 500 mL um condensador de refluxo com separador de água. No topo do condensador adaptou-se um tubo secador contendo cloreto de cálcio (granulado – para dessecador). Colocou-se no balão, 103,5g (0,87 mol) de ácido succínico (**12**) e 166 mL de anidrido acético (**13**). Aqueceu-se a mistura até 110°C em uma manta de aquecimento por duas horas, até que a solução se tornasse homogênea. Resfriou-se a solução lentamente até 10°C, onde houve a formação de sólidos, em seguida filtrou-se o sobrenadante utilizando filtração sob pressão de argônio até que os cristais ficassem bem secos. Logo após, os sólidos foram lavados com três porções de 40 mL de éter etílico e secos novamente com filtração sob pressão de argônio. Por fim, os sólidos foram secos sob vácuo, obtendo-se cristais brancos que rendeu 78,37 g (89,3%) do anidrido succínico (**1**) [pf 119°C/1atm] {Lit.³⁰ pf 119-120°/1atm; rend. 90%}.



IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2970,3 f(\text{vC-H}), 1867,3 m(\text{vC=O anidrido} - 1^\circ), 1782.2 F(\text{vC=O anidrido} - 2^\circ), 1242,1 f(\text{vC-O-C}), 1058,9 m(\text{vC-CO-O-CO-C}), 916 m(\text{vC=O anidrido cíclico})$.

2.2 - Síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)

Em um balão de três bocas com capacidade de 125 mL foram colocados 40,0g de anidrido succínico (0,33 mol) e 25 mL de metanol, onde foi acoplado um condensador de refluxo. No topo do condensador adaptou-se um tubo secador contendo cloreto de cálcio (granulado – para dessecador). Aqueceu-se a mistura em banho de óleo e sob agitação magnética por três horas, mantendo-se a temperatura entre 100-110°C. Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente e em seguida concentrou no vácuo, até a eliminação total do metanol e a secagem dos sólidos. Os sólidos foram mantidos em um frasco secador contendo ácido sulfúrico até o momento de ser utilizado. Foram obtidos 51,54g (97,6%)

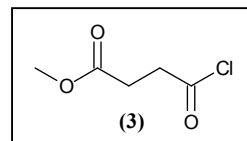


[0,39 mol] do ácido 4 -metóxi-4-oxobutanóico (**2**) [pf 54-55°C] {Lit.²¹ pf 56°C/1atm; rend. 95%}.

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3450 - 2500 F$ ($\nu\text{-OH}$ ác. carboxílico), 2956,8 m ($\nu\text{C-H}$), 1732 F ($\nu\text{C=O}$ éster), 1700 F ($\nu\text{C=O}$ ác. carboxílico), 1438,8 m ($\nu\text{C-O-H}$), 1176,5 m [$\nu\text{C-(C=O)-O}$].

2.3 – Síntese 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (**3**)

Inicialmente, 90 mL de cloreto de tionila foi destilado em destilador simples, no qual foi obtido 85 mL do destilado. Em seguida foi transferido 59 mL do mesmo para um balão de três bocas contendo 51,54g (0,39 mol) do ácido 4 -metóxi-4-oxobutanóico (**2**), acoplou-se um condensador de refluxo adaptado com uma válvula de óleo no topo, que levava por meio de uma mangueira os gases desprendidos até um erlenmeyer de 2 L contendo 1,5 L de uma solução de NaCl/Na₂CO₃. Deixou-se reagir sob agitação por três horas a 35°C, quando não mais visualizava a formação de bolhas de cloreto de hidrogênio (HCl) no erlenmeyer contendo a solução de NaCl/Na₂CO₃. A solução obtida no balão de reação foi destilada utilizando um destilador simples sob atmosfera de argônio para um balão de três bocas de capacidade 300 mL degaseado, no qual estava acoplada em uma das bocas uma torneira. O SOCl₂ sem reagir foi eliminado e logo em seguida o destilado foi concentrado na bomba de vácuo obtendo-se um líquido amarelado. Como o líquido obtido era sensível a umidade, não foi feita nenhuma análise de identificação, mas acredita-se ser a substância 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (**3**).



2.4 – Síntese do cianeto de cobre (CuCN)

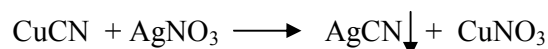
A síntese do CuCN foi necessária, pois não dispunha-mos do reagente para dar sequência a preparação do ALA. Assim, foi utilizado o procedimento descrito por H. J. Barber²⁶, cuja reação é representada pela figura 15.

Foram preparadas três soluções de concentrações e temperaturas específicas:

- sulfato de cobre penta-hidratado, dissolvendo 312,1g (1,25 mol) em 800 mL de H₂O a 45°C.

- cianeto de potássio, dissolvendo 101,21g (1,25 mol) em 200 mL de H₂O a 70°C.
- bissulfito de sódio, dissolvendo 65,03g (0,62 mol) em 200 mL de H₂O a 55°C.

Em seguida, as três soluções foram filtradas a quente com um funil de Büchner e mantidas na temperatura de 60°C. Logo após, as três soluções foram misturadas em um frasco com capacidade 2 L, onde sob agitação mecânica a 60°C permaneceram por 10 minutos. A solução obtida foi filtrada, ainda quente, com um funil de Büchner obtendo um sólido marrom escuro que foi lavado com 500 mL de água destilada (quente). Obteve-se 107,0g (95,6%) depois de secos na estufa a 100°C. [Lit.²⁷ pf 474°C/1atm; rend. 70-97%]. Para confirmar a real formação do CuCN foi feita uma análise qualitativa utilizando uma solução aquosa de nitrato de prata 0,1 molar com fator de correção 0,9920. Inicialmente³¹, foi preparada uma solução contendo 0,02g de CuCN em 10 mL de etanol em um tubo de ensaio de 15 mL, adicionou-se 2,5 mL de nitrato de prata obtendo-se um precipitado branco de cianeto de prata, conforme descrito pela equação 13.

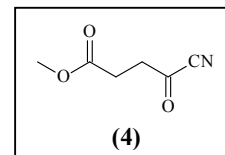


Equação 13: reação de formação do precipitado cianeto de prata.

O precipitado branco formado de AgCN confirma a presença do íons cianeto no sólido CuCN sintetizado, além disso, a coloração marrom claro característico do CuCN obtido é outro indicativo de sua formação.

2.5 – Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)

Em um balão de três bocas contendo o líquido (3) foi acoplado em uma das bocas um funil de adição de sólidos com 35,0g (0,39 mol) de CuCN sob atmosfera de argônio, na outra boca foi



acoplado um condensador de refluxo munido de válvula de óleo e na terceira boca uma torneira que permitia a entrada de argônio. Foi adicionado lentamente o CuCN e também através do funil de adição 127 mL de acetonitrila pouco a pouco sob agitação. Após o término da adição, acoplou-se um termômetro ao balão e aqueceu-se a solução até atingir 70°C sob agitação intensa por 12 h. Deixou-se atingir a temperatura ambiente e

filtrou-se a solução sobre placa porosa contendo terra de diatomácea por duas vezes lavando os sólidos com 50 mL de acetonitrila. Em seguida, concentramos a solução obtida em um balão de fundo redondo no evaporador rotativo, eliminando o acetonitrila e obtendo-se um sólido escuro. Ao sólido escuro obtido foi adicionado 20 mL de éter de petróleo, tendo observada a formação de um líquido preto e viscoso que foi filtrado sob pressão de argônio para outro balão. Ao líquido obtido foi adicionado 10,0g de carvão ativado agitando-se por 10 minutos, em seguida filtrou-se a solução sobre placa porosa contendo terra de diatomácea. O líquido agora mais límpido foi concentrado no rota vapor até eliminar o excesso de éter de petróleo, obteve-se um líquido oleoso (15,86g) e um sólido que foi seco apresentando uma massa 17,65g. O líquido oleoso foi destilado num destilador de passo curto no vácuo, primeiramente a temperatura ambiente e logo em seguida à 80°C, onde foi obtido um líquido com coloração amarelada. Esse líquido amarelado foi submetido à destilação de passo curto a vácuo, sendo obtidos 14,87g (0,1 mol) [27.3%] que possivelmente pode ser o produto 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4). [Lit.²¹ rend. 68%].

Produto (4)

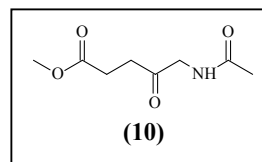
IV (filme): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2985,8 \text{ m}$ (vC-H), $2372,4 \text{ f}$ (vC≡N), $1737,8 \text{ F}$ (vC=O éster), $1161,1 \text{ m}$ [vC-(C=O)-O].

Sólido

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3300 - 2500 \text{ F}$ (v-OH ác. carboxílico), $2985,8 \text{ m}$ (vC-H), $1737,8 \text{ F}$ (vC=O éster), $1720,2 \text{ F}$ (vC=O ác. carboxílico).

2.6 – Tentativa de obtenção do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (10)

A tentativa de síntese do (10) foi realizada seguindo o procedimento descrito por Pfaltz e Anwar²³. Esse procedimento foi realizado duas vezes, uma seguindo as quantidades determi-



nadas pelos autores e a outra com quantidades maiores, respectivamente. Primeiramente em um balão de três bocas com capacidade de 125 mL degaseado adaptou-se uma torneira, um funil de adição e um termômetro. Colocou-se sob atmosfera de argônio 12,0g de zinco seco. Sob agitação, adicionaram-se gota a gota com um funil de adição sob

argônio, uma solução contendo 3,0g (0,021 mol) do líquido 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (**4**) em 4 mL de ácido acético e 4 mL de anidrido acético. O meio reacional foi mantido a 40°C por uma hora e meia sob argônio. Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente em repouso e o sobrenadante foi filtrado sob pressão de argônio. O filtrado foi concentrado sob vácuo, em seguida foi feita uma cromatografia flash em coluna do mesmo utilizando 150,0g de sílica gel G-60 e acetato de etila com pureza analítica como eluente, foram coletados vinte frascos de 50 mL, e a correspondente análise cromatográfica em camada delgada das frações foi realizada. A partir, da revelação das placas cromatográficas ficou constatado que os frascos continham o mesmo líquido, assim juntamos essas frações em um balão de 125 mL e concentramos no evaporador rotativo, obtendo um líquido amarelado. Na tentativa de se obter o produto no estado sólido, foi acrescentado ao líquido 10 mL de cicloexano sendo levada a solução ao refrigerador (5°C), mas não houve a formação de cristais. Assim, o cicloexano foi eliminado no evaporador rotativo obtendo-se um líquido amarelado de massa 5,31g que pode possivelmente apresentar as características do produto (**10**). Repetiu-se novamente a reação, com quantidades de reagentes quatro vezes maiores, em um balão de três bocas com capacidade de 500 mL ao qual foi adaptado um agitador mecânico com selo de mercúrio, uma entrada para gás e um funil de adição. Colocaram-se 47,48g de zinco seco. Sob agitação, adicionou-se gota a gota uma solução contendo 11,87g (0,084 mol) do líquido 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (**4**), 118,5 mL de ácido acético e anidrido acético. Agitou-se por 5 h sob argônio a 40°C. Deixou-se a solução em repouso até atingir a temperatura ambiente e o sobrenadante foi filtrado para outro balão sob pressão de argônio. Os sólidos remanescentes foram lavados com 3 porções de 30 mL de diclorometano. O filtrado foi concentrado e destilado utilizando um destilador simples a 40°C, fornecendo um sólido branco em meio a um líquido amarelado. A mistura obtida foi deixada no refrigerador (5°C) por dois dias, onde houve a formação de mais sólidos brancos. Foi realizada em seguida uma cromatografia em coluna do líquido amarelado utilizando 230,0g de sílica gel 60, acetato de etila e metanol com pureza analítica na proporção 1:3, colhendo-se vinte e duas frações de 50 mL com a mistura. A análise cromatográfica em camada delgada das misturas contidas nos frascos utilizando 25% de acetato de etila e 75% de cicloexano, revelou que as frações de 1 a 5 continham o produto esperado e as frações de 6 a 21 continham em primeira análise produtos diferentes. Concentrou-se a mistura das frações 1 a 5, as misturas das frações 6 a 21 e o líquido do frasco 22 separadamente. Na concentração dos líquidos contidos nas frações 1 a 5 foi

obtido um óleo amarelado em maior proporção, na concentração dos líquidos contidos nas frações 6 a 22 foi obtido um óleo também amarelado em menor proporção e na fração 22 não foi obtido nenhum produto. Assim, com as duas frações obtidas uma de 2,95g e a outra 0,95g respectivamente, e o produto obtido na primeira realização do procedimento (massa 5,31g) foi realizada uma análise cromatográfica em camada delgada, onde ficou constatado que os líquidos continham misturas, com idêntica composição. Misturaram-se as três frações de líquido e dissolveu-se em 15 mL de tolueno. Esta solução foi colocada em um banho de álcool etílico à -50°C com ajuda de um “dedo frio”. Como não houve a formação dos sólidos, a temperatura foi reduzida para -110°C, mas ainda não houve a formação dos sólidos. Assim, foi mudado o solvente para hexano e levada a solução novamente ao banho de álcool etílico à -50°C, formando-se um sólido branco. Esse sólido fundia-se ao chegar à temperatura de -30°C, transformando em líquido amarelado novamente, mesmo assim, o sobrenadante foi separado para outro balão por filtração sob pressão de argônio antes que os sólidos solidificassem. Porém, a filtração não foi completamente executada sobrando um pouco do líquido sobrenadante, que em seguida foi também filtrado para outro balão. Assim, foram obtidas três frações do produto final, todas líquidas a temperatura ambiente. Foi realizada análise cromatográfica em camada delgada com os mesmos utilizando acetato de etila como fase móvel. Mostrando que os líquidos são formados pela mesma substância, mesmo assim, sendo então analisados por **IV**.

Fração 1

IV (filme): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2983,8 \text{ m } (\nu\text{C-H}), 2366,6 \text{ f } (\nu\text{C}\equiv\text{N}), 1737,8 \text{ F } (\nu\text{C=O éster}), 1161,1 \text{ m } [\nu\text{C}-(\text{C=O})-\text{O}]$.

Fração 2

IV (filme): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2983,8 \text{ m } (\nu\text{C-H}), 1737,8 \text{ F } (\nu\text{C=O éster}), 1161,1 \text{ m } [\nu\text{C}-(\text{C=O})-\text{O}]$.

Fração 3

IV (filme): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2983,8 \text{ m } (\nu\text{C-H}), 1737,8 \text{ F } (\nu\text{C=O éster}), 1161,1 \text{ m } [\nu\text{C}-(\text{C=O})-\text{O}]$.

Através dos **IV** obtidos, ficou claro que as três frações do produto final obtido são formadas essencialmente pela mesma substância, assim juntamos os líquidos num mesmo balão e destilamos no vácuo (69 mTorr) a 30°C, obtendo 9,20g (57,8%) de um líquido

incolor (pe 98°C), mas com características muito diferentes do produto esperado (**10**). (Lit.²³ pf 52-53°C/1atm; rend. 83%). Os dados obtidos da análise deste destilado incolor se encontram descritos a seguir.

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2983,8 \text{ m } (\nu \text{ C-H}), 1724,3 \text{ F } (\nu \text{ C=O éster}), 1210 \text{ m } [\nu \text{ C-(C=O)-O}]$.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,239 – 1,275 (m, 3H), 2,617 (m, 4H), 3,685 (s, 3H), 4,133-4,151 (m, 2H).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13,745 (s, 1C), 28,467-28,770 (ds, 2C), 51,300 (s, 1C), 60,204 (s, 1C), 171,809-172,339 (ds, 2C).

A fim de encontrar mais produtos, os sólidos remanescentes da redução no balão da reação (óxido de zinco e outras substâncias) foram lavados com três porções de 70 mL de etanol e filtrados num funil simples com papel de filtro. O filtrado foi concentrado na rota vapor obtendo-se 20,0g de um sólido branco. Estes foram refluxados com diclorometano por 30 minutos, filtrando-se a seguir a mistura com papel de filtro. A concentração no evaporador rotativo forneceu sólidos brancos cristalinos obtendo-se 19,3g. Esses sólidos foram também levados para análise por **IV** e os dados estão relacionados abaixo.

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3427,5 \text{ F } (\nu \text{ N-H amida}), 2366,6 \text{ m } (\nu \text{ C}\equiv\text{N}), 1620,2 \text{ F } (\nu \text{ C=O amida})$.

Capítulo 3

Procedimento experimental elaborado para a preparação do ácido 5-(etanoilamino)-4-oxopentanóico utilizando catálise de transferência de fase

3.1 - Introdução

A síntese do ácido 5-(etanoilamino)-4-oxopentanóico (**17**) utilizando catálise de transferência de fase foi proposta pelo presente trabalho, a fim de diminuir o número de etapas reacionais que leva a formação do produto (**17**).

A catálise de transferência de fase (CTF) é um método utilizado para provocar ou acelerar a reação entre substâncias que estão dissolvidas em ou que constituem fases diferentes, pela atuação de um agente transferidor. Este agente ou catalisador forma um par iônico com a espécie química da fase aquosa ou sólida, que dessa forma é extraída para a fase orgânica, reagindo com o substrato ali presente. Do ponto de vista preparativo apresentam várias vantagens sobre os métodos clássicos, tais como²⁷:

- utilização de solventes sem a necessidade de tratamentos prévios para torná-los anidros.
- aumento da velocidade de reação e/ou emprego de temperaturas menores.
- simplicidade operacional.
- tempo de reação reduzido.

A primeira proposta mecanística para o processo de transferência de fase foi formulada por Starks²⁸, para a CTF líquido-líquido (CTF-LL), com distribuição do cata-

lisador entre as fases aquosa e orgânica. A extração de um reagente Y- para a fase orgânica e a reação subsequente ocorre devido à formação de um par iônico deste com o sal de ônio, como mostra a figura 5.

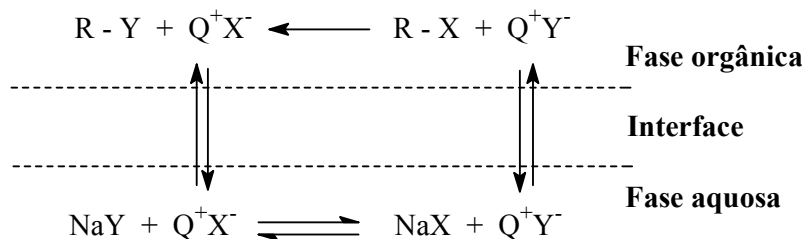


Figura 5: mecanismo extrativo de Starks para catálise de transferência de fase líquido-líquido.

Além da catálise de transferência de fase líquido-líquido (CTF-LL) outros sistemas são conhecidos, como a CTF sólido-líquido (CTF-SL) e a gás-líquido (CTF-GL). A CTF-SL envolve a reação de um reagente aniônico em uma fase sólida com outro dissolvido na fase orgânica. O ciclo catalítico, de maneira análoga à CTF-LL, compreende os seguintes passos²⁸: transporte do ânion reagente da fase sólida para a orgânica pelo catalisador, reação do ânion com o reagente da fase orgânica e, finalmente, transporte do ânion resultante para a fase sólida via formação de par iônico com o cátion do catalisador.

Starks²⁸ classifica os catalisadores de transferência de fase de acordo com sua solubilidade no meio reacional. Os sais de amônio quaternários são os catalisadores mais utilizados e muitos são disponíveis comercialmente, tais como: cloreto ou brometo de benziltriethylamônio (TEBA ou TEBA-Br), hidrogenossulfato, hidróxido e haletos de tetra-n-butilamônio, hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B), etc.

A catálise de transferência de fase proposta pelo presente trabalho foi uma catálise sólido-líquido (CTF-SL) utilizando como catalisador de transferência de fase cloreto de benziltriethylamônio (TEBA). Esse catalisador foi escolhido porque estava disponível em nosso laboratório e pelas facilidades de síntese, no qual se utiliza apenas cloreto de benzila, trietilamina e benzeno como solvente.

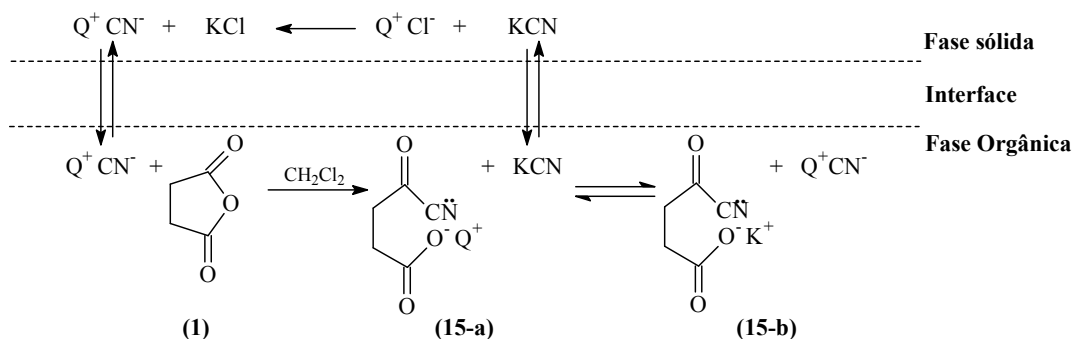
Os procedimentos descritos a seguir foram elaborados com o objetivo de conter os problemas apresentados no procedimento anterior, bem como obter o grupo ciano carbonilado de uma maneira diferente dos apresentados pelas literaturas. No entanto, a reação de hidrogenação catalítica descrita pela literatura²³ foi mantida neste procedimen-

to, mas dessa vez, tornar o processo reacional mais eficiente e com um controle maior do produto formado.

Foram sintetizados, primeiramente, os sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (**15-a**) e 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (**15-b**) por catálise de transferência de fase em uma catálise sólido-líquido. Na sequência, foi realizada a hidrogenação catalítica utilizando zinco metálico conforme a literatura²³.

3.2 – Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (**15-a**) e 4-ciano-4-oxobutanoato de potássio (**15-b**) por CTF-SL

Reagiu-se o anidrido succínico (**1**) com cianeto de potássio em proporção de 0,02 mol para cada um e quantidades catalíticas* do cloreto de benziltriethylamônio (TEBA) em diclorometano, sob atmosfera de argônio. O esquema 4 descreve a preparação dos compostos (**15-a**) e (**15-b**), bem como o mecanismo para a CTF-SL, no qual Q^+ simboliza o cátion benziltriethylamônio.



Esquema 4: preparação por CTF-SL dos sais (**15-a**) e (**15-b**).

Observou-se a formação de um sólido que provavelmente é a mistura dos sais (**15-a**) e (**15-b**). Como são sensíveis a umidade do ar, não foi realizado nenhum tipo de análise espectroscópica, dando sequência a rota sintética.

3.3 – Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (**17**)

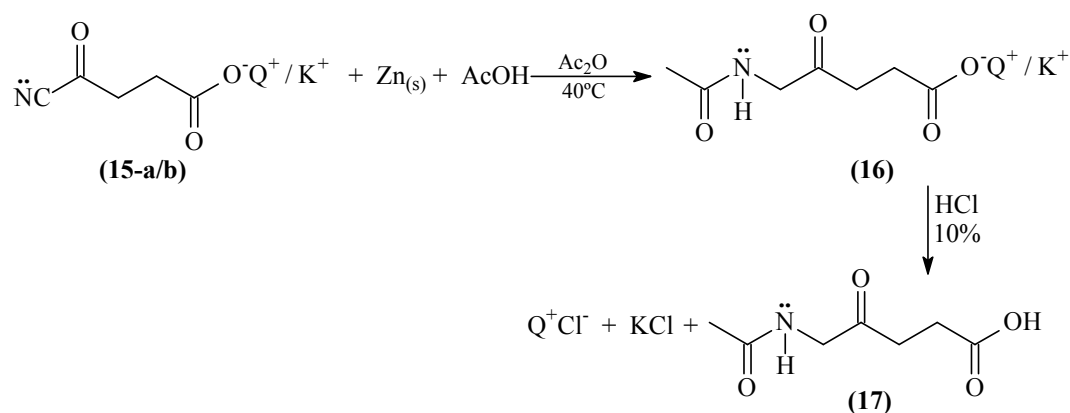
Na tentativa de síntese do composto (**17**) utilizou-se o procedimento de hidrogenação descrito por Pfaltz e Anwar²³.

* Quantidades bem inferiores à equimolar, usualmente, 2 a 8% da quantidade molar do substrato.

Como foi utilizado o mesmo procedimento de hidrogenação catalítica descrito no Capítulo 2 do presente trabalho, dessa vez para obter o ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (**17**) foi feito algumas modificações a fim de contornar os problemas anteriores.

Utilizou-se uma quantidade menor de zinco metálico para melhor controlar a hidrogenação o controle da temperatura foi rigorosamente mantido e a ausência de umidade também. Visto que são fatores primordiais para garantir o sucesso da síntese.

Reagiu-se os compostos (**15-a**) e (**15-b**) com os reagentes zinco metálico e ácido acético em meio a excesso de anidrido acético a 40°C por uma hora e meia. Na sequência o líquido sobrenadante no balão da reação foi filtrado e concentrado, obtendo-se um sólido, que reagiu com uma solução aquosa de ácido clorídrico. O esquema 5 mostra a reação de síntese do composto (**17**).



Esquema 5: preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (**17**).

Após, concentrar a solução, os sólidos formados passaram por várias etapas de purificação, como filtração em uma coluna de sílica gel e carvão ativado a fim de eliminar os subprodutos, na sequência foram recristalizados utilizando etanol e éter de petróleo. Ao final, obtiveram-se dois sólidos que possivelmente possam ser a substância (**17**), levando os mesmo para análise por **IV**.

A fim de obter mais produtos, os sólidos remanescentes no balão da reação foram lavados com álcool etílico, o sobrenadante foi filtrado e concentrado no vácuo, obtendo-se um sólido branco cristalino. O mesmo foi levado para análise por **IV**, para ve-

rificar se houve a formação de mais produtos que possam apresentar as características do composto (17).

3.4 – Análise final

a) Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-a) e 4-ciano-4-oxobutanoato de potássio (15-b) por CTF-SL

Os sais (15-a) e (15-b) possivelmente obtidos foi uma proposta desenvolvida pelo presente trabalho a fim de reduzir o número de etapas para se obter o grupo ciano. Observou-se que com a utilização da CTF-SL a formação dos produtos (15-a) e (15-b) foram obtidos rapidamente, sem aquecimento e em uma única etapa, ou seja, facilitou muito a síntese do grupo ciano e sem o uso de reagentes muito perigosos, como o cloreto de tionila. Por outro lado, houve a formação de alguns subprodutos causando dificuldades para purificar os produtos formados ao final de toda a síntese. Como os sais (15-a) e (15-b) são sensíveis a umidade do ar, não permitiram fazer análises que comprovassem sua real formação.

b) Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)

Os resultados encontrados nas reações de síntese do composto (17) mostram que os dois sólidos obtidos apresentaram características semelhantes nas análises feitas, no entanto, ambos apresentaram misturas. Sugerindo que as etapas de purificação e recristalização não alcançaram seus objetivos, ou seja, os produtos formados não foram separados.

Pelas análises feitas por IV, os sólidos obtidos apresentaram bandas do grupo carboxila de amida e ácido carboxílico e carbonila de cetona, visto que são bandas esperadas para o composto (17). No entanto, pode-se observar também a banda do grupo ciano (nitrila), sugerindo que parte dos reagentes (15-a) e (15-b) não sofreram hidrogenação. Isto poderia estar ligado, ao tempo de reação não ter sido suficiente para acontecer à hidrogenação total dos reagentes ou a hidrogenação com zinco metálico não ter sido eficiente para reduzir com seletividade o grupo ciano. Em outras palavras, o composto (17) pode ter sido formado, mas não foi possível isolar e obter resultados satisfatórios que comprovassem a sua real formação.

Já, o sólido branco cristalino obtido pela lavagem dos sólidos remanescentes no balão reacional, apresentou características diferentes no espectro por **IV**. No entanto, as bandas relacionadas aos grupos carboxila de amida e ácido carboxílico e carbonila de cetona foram observadas e o grupo ciano também, sugerindo que o sólido obtido apresentava a mesma mistura dos sólidos formados ao final da síntese.

3.5 – Conclusões:

Com base nas análises acima, pode-se concluir que os compostos **(15-a)** e **(15-b)** formaram-se a partir da CTF-SL, ou seja, a proposta de formação do grupo ciano utilizando-se esse método foi plausível, bem como a redução no número de etapas para a síntese do mesmo. Isso ficou constatado pelos espectros de **IV** apresentados, concluindo aparentemente que a reação de formação do grupo ciano pode ser feita por CTF, processo até então não descrito por nenhuma literatura.

No entanto, os produtos obtidos apresentavam-se na forma de misturas que não foi possível separar e isolar, mas o produto principal **(17)** aparentemente foi obtido. Assim, a partir da rota sintética proposta foi possível obter informações importantes sobre o comportamento dos reagentes frente à CTF, como é um procedimento novo para esse tipo de síntese a experiência obtida foi muito válida.

PARTE EXPERIMENTAL

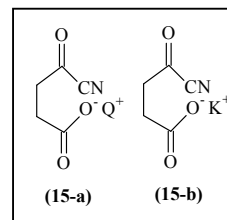
Procedimentos e métodos

Os procedimentos e métodos experimentais descritos nesta parte do trabalho foram conduzidos sob condições experimentais semelhantes às aquelas descritas na parte experimental do Capítulo 2, típicas para trabalhos com compostos sensíveis à umidade. Foram empregados também solventes e reagentes com pureza analítica e alguns reagentes sólidos foram criteriosamente secos no vácuo a 30 mmTorr.

Os aparelhos de análises espectroscópicas, bem como as condições e procedimentos empregados nas análises foram os mesmos descritos na Parte Experimental do Capítulo 2.

3.1 - Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-a) e 4-ciano-4-oxobutanoato de potássio (15-b) por CTF-SL

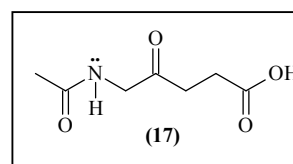
Num balão de três bocas de 125 mL foi acoplado em uma das bocas uma torneira para entrada de gás, foram colocados 1,3g (0,02 mol) de cianeto de potássio e 5% dessa proporção de cloreto de benziltriethylamônio (TEBA) 0,227g (0,003mol). Os sólidos foram secos no vácuo (40 mtorr) a 40°C e foram mantidos sob atmosfera



de argônio. Em seguida, sob atmosfera de argônio introduziu-se 60 mL de diclorometano e sob agitação foram adicionados 2,0g (0,02 mol) de anidrido succínico. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Evaporou-se o diclorometano até secar totalmente os sólidos. Como os sólidos são sensíveis a umidade, não foi possível fazer nenhuma análise dos mesmos, mas possivelmente os compostos (15-a) e (15-b) foram obtidos.

3.2 - Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)

No balão de três bocas contendo possíveis sólidos (15-a) e (15-b) foi adicionado, sob atmosfera de argônio 4 mL de anidrido acético e 4 mL de ácido acético. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, até a dissolução



total dos sólidos. A solução foi transferida para um funil de adição de líquidos previamente degaseado por filtração sob pressão de argônio e reservado. Em um segundo balão de três bocas (balão reacional) de 125 mL adaptado com uma torneira para entrada de gás foi colocado 3,0g (0,04 mol) de Zn sólido, onde foi seco no vácuo e sob atmosfera de argônio acrescentou-se 15 mL de anidrido acético. Acoplou-se o funil de adição de líquidos contendo a solução reservada anteriormente no balão de três bocas sob atmosfera de argônio e acrescentou gota a gota a solução sob agitação por 10 min. O funil de adição foi retirado e acoplado em seu lugar um termômetro, agitou-se a mistura por mais 90 minutos a 40°C. O sobrenadante foi filtrado sob pressão de argônio para outro balão degaseado. Os solventes do filtrado foram evaporados primeiramente no rota vapor e depois no vácuo (100 mTorr) até a formação de sólidos totalmente secos. No mesmo balão contendo os sólidos foi acrescentado 3 mL de uma solução aquosa (10%) de ácido clorídrico 0,02 molar agitando por 30 minutos. A água foi eliminada da solução e ao sólido obtido foi adicionado 60 mL de etanol até a dissolução total. A solução etanólica obtida foi filtrada em uma coluna de sílica gel 60, lavando a sílica com 40 mL de etanol. Ao líquido filtrado recolhido em um balão de *Schlenk* de 150 mL foi adicionado 2,0g de carvão ativado agitando-se por 10 minutos, em seguida filtrou-se a solução sobre placa porosa contendo terra de diatomácea. A solução obtida foi concentrada no vácuo (30 mTorr) eliminando-se os solventes. Ao sólido amarelado obtido foi adicionado 20 mL de etanol até a dissolução parcial (solução turva) e resfriada na geladeira a 5°C por 15 horas. Formou-se cristais finos e brancos no fundo do balão imerso a um sobrenadante, o sobrenadante foi filtrado sob pressão de argônio para outro balão e os sólidos obtidos foram secos no vácuo (40 mTorr) obtendo-se 0,1g.

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3425,5 \text{ M}$ ($\nu\text{N-H}$), 3300 -2500 M ($\nu\text{-OH}$ ác. carboxílico), 2921,9 ff ($\nu\text{C-H}$), 2370,5 f ($\nu\text{C}\equiv\text{N}$), 1722,9 M ($\nu\text{C=O}$ ác. carboxílico), 1706,7 ff ($\nu\text{C=O}$ cetona), 1658,7 M ($\nu\text{C=O}$ amida), 1607,5 f ($\nu\text{C-N}$ amida), 1423,0 ff ($\nu\text{C-O-H}$ ác. carboxílico).

Ao filtrado foi adicionado 10 mL de éter de petróleo até a turvação da solução, estocando-se por 10 h a -15°C. Houve a formação de mais cristais brancos e finos que foram separados do sobrenadante por filtração sob atmosfera de argônio, os sólidos foram secos no vácuo (40 mTorr) obtendo-se 0,65g (pf 128-130°C/1atm).

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3446,7 \text{ M } (\nu\text{N-H}), 3300 -2500 \text{ M } (\nu\text{-OH } \acute{\text{a}}\text{c. carboxílico}), 2930,2 \text{ ff } (\nu\text{C-H}), 2362,7 \text{ f } (\nu\text{C}\equiv\text{N}), 1725,5 \text{ M } (\nu\text{C=O } \acute{\text{a}}\text{c. carboxílico}), 1692,3 \text{ ff } (\nu\text{C=O cetona}), 1672,1 \text{ M } (\nu\text{C=O amida}), 1604,7 \text{ f } (\nu\text{C-N amida}), 1425,3 \text{ f } (\nu\text{C-O-H } \acute{\text{a}}\text{c. carboxílico}).$

Os sólidos remanescentes no balão de três bocas (balão reacional) foram lavados com 50 mL de etanol agitando-se por 15 minutos, o líquido sobrenadante foi filtrado sob pressão de argônio e concentrado no vácuo (40 mTorr), obtendo-se 1,2g (pf 82-83°C/1atm).

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3404,3 \text{ M } (\nu\text{N-H}), 3300 -2500 \text{ M } (\nu\text{-OH } \acute{\text{a}}\text{c. carboxílico}), 2936,9 \text{ ff } (\nu\text{C-H}), 2364,7 \text{ f } (\nu\text{C}\equiv\text{N}), 1718,5 \text{ M } (\nu\text{C=O } \acute{\text{a}}\text{c. carboxílico}), 1560,4 \text{ f } (\nu\text{C-N amida}), 1400,3 \text{ f } (\nu\text{C-O-H } \acute{\text{a}}\text{c. carboxílico}).$

Capítulo 4

Procedimento experimental elaborado para a preparação do ácido 5-(etanoilamino)-4-oxopentanóico utilizando catalizador Pd/C

4.1 - Introdução

Este procedimento foi proposto e elaborado pelo presente trabalho a partir das experiências adquiridas no procedimento descrito no capítulo 3. Nesta nova rota sintética foi utilizada catálise de transferência de fase sólido-líquido (CTF-SL), visto ser um procedimento que levou a obtenção de resultados satisfatórios, como descreve o capítulo 3. No entanto as concentrações dos reagentes foram modificadas, visando um maior controle e rendimento da reação.

O grande diferencial dessa nova rota sintética foi à modificação do procedimento de hidrogenação catalítica, descrito por Pfaltz e Anwar²³, já que, por aquele, não obtivemos eficiência e seletividade satisfatórias. Então, passamos a utilizar, para hidrogenar o catalisador de paládio sob carbono (Pd/C), produzido em nosso laboratório. Sua eficiência e seletividade ao grupo ciano seria comprovada a partir de um aparelho de hidrogenação catalítica produzido em laboratório pelo presente trabalho.

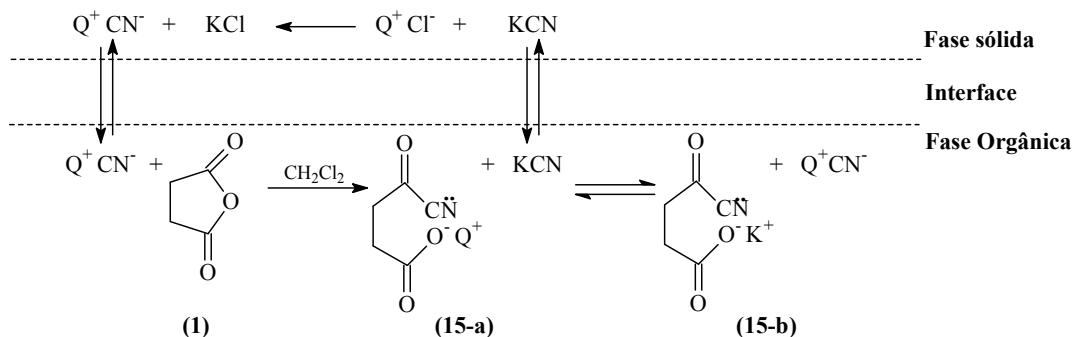
A construção de um aparelho de hidrogenação catalítica foi uma necessidade para a execução da rota sintética elaborada, tendo em vista que em nosso laboratório não havia disponibilidade física nem econômica de viabilizar um reator para trabalhar sob pressão para a realização da hidrogenação. Assim, foram feitas várias tentativas de construção de um aparelho de hidrogenação que trabalhasse sob atmosfera inerte e que fosse eficiente o bastante para hidrogenar a tripla ligação do grupo ciano. A literatura

descrita por Gattermann³⁰ foi de grande ajuda para a construção e aprimoramentos do aparelho de hidrogenação catalítica.

Os procedimentos descritos a seguir, bem como a construção do aparelho de hidrogenação catalítica foram elaborados com o objetivo de se obter a substância **(17)**, com facilidade na execução, hidrogenação eficiente e alto rendimento.

4.2 – Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (**(15-a)**) e 4-ciano-4-oxobutanoato de potássio (**(15-b)**) por CTF-SL

O procedimento de preparação dos compostos **(15-a)** e **(15-b)** foi semelhante ao descrito no Capítulo 3, no entanto, as concentrações dos reagentes a seguir foram modificadas. Reagiu-se o anidrido succínico **(1)** com cianeto de potássio em proporção de 0,03 mol para cada um e quantidades catalíticas do cloreto de benziltriethylamônio (TEBA) em diclorometano, sob atmosfera de argônio. O esquema 6 descreve a preparação dos compostos **(15-a)** e **(15-b)**, bem como o mecanismo para a CTF-SL, no qual Q^+ simboliza o cátion benziltriethylamônio.



Esquema 6: preparação por CTF-SL dos sais **(15-a)** e **(15-b)**.

Deixou-se decantar a solução para que o sobrenadante (fase orgânica) contendo provavelmente a mistura dos sais **(15-a)** e **(15-b)** separasse da fase sólida, onde será transportado para o balão reacional contendo o catalisador Pd/C, a fim de realizar a hidrogenação. Como a presença de umidade degrada o produto obtido provocando a hidrólise do grupo ciano, não foi realizado nenhum tipo de análise espectroscópica, dando sequência à rota sintética.

4.3 – Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)

Para dar início a preparação do composto (17), primeiramente foi necessário construir o aparelho de hidrogenação catalítica. As construções, o desenvolvimento, bem como as modificações feitas serão descritas a seguir.

4.3.1 - Construção do aparelho de hidrogenação catalítica

Como a maioria das reações de síntese do ALA descritas na literatura necessitava de uma reação de hidrogenação catalítica como uma das etapas, onde essa hidrogenação ocorria em um reator sob pressão 125 psi, fazer acontecer essa hidrogenação à atmosfera inerte e a pressão atmosférica foi um grande desafio.

Inicialmente, seguimos a base de um aparato de hidrogenação descrito por Gattermann²⁹ que apresentava um reservatório de gás hidrogênio com capacidade de 1800 mL sob pressão de uma coluna de água, no qual através de mangueiras munidas de torneiras de controle levava o gás hidrogênio até o balão reacional, como descreve a figura 6. A capacidade de hidrogenação do aparelho era suficiente para hidrogenar 0,03 mol da tripla ligação do grupo ciano, no entanto, a reação de hidrogenação teria que acontecer sob atmosfera livre de umidade, assim adaptou-se ao aparelho um frasco que borbulhava o gás hidrogênio em ácido sulfúrico e que passava em seguida por um tubo contendo hidróxido de potássio. Isto em princípio eliminaria qualquer presença de umidade no frasco reacional.

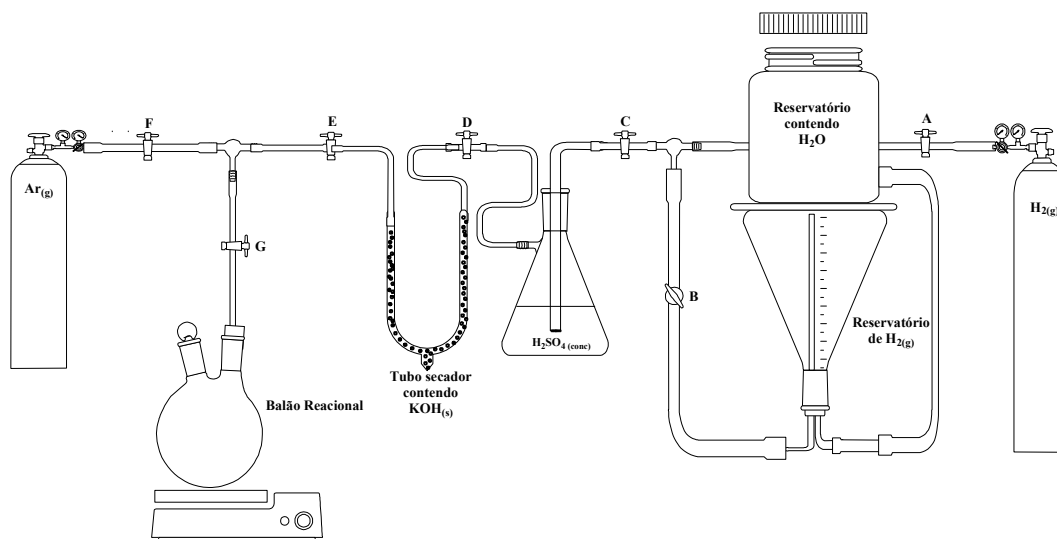


Figura 6: esboço do aparelho de hidrogenação catalítica utilizando água.

A primeira hidrogenação feita com o aparelho construído constatou que houve a entrada de umidade no frasco reacional, sugerindo que o ácido sulfúrico e o hidróxido de potássio utilizados não foram suficientes para conter a umidade trazida pelo gás hidrogênio a partir do reservatório de água. Assim, o grupo ciano foi hidrolisado e o produto esperado com certeza não foi obtido.

A fim de conter o problema de umidade no frasco reacional e aumentar praticidade em realizar uma hidrogenação catalítica, foi proposto um novo aparelho de hidrogenação chamado Aparelho de Hidrogenação Catalítica, no qual foi um grande desafio para a pesquisa, a figura 7 descreve detalhadamente o aparelho.

O tubo de hidrogenação foi feito de vidro com 3 mm de espessura, 35 cm de comprimento e 9,5 cm de diâmetro. Na base do tubo havia uma vedação de madeira com um tubo de metal inserido no centro para a saída de gás e dentro do tubo havia um cilindro de madeira (pistão pressurizador munido de um anel de vedação) que movimentava ao longo do tubo. Foram utilizados pesos de chumbo como forma de pressurizar o gás hidrogênio dentro do tubo e deslocar o pistão pressurizador para baixo fazendo com que ele movimentasse de maneira lenta e constante. No entanto, durante os testes de pressurização (2 psi) com gás hidrogênio o tubo de vidro não agüentava a pressão exercida e trincava em várias partes, além de ser muito irregular ao longo de seu comprimento, onde permitia o vazamento de gás hidrogênio. O tubo de hidrogenação utilizando vidro foi montado por três vezes, mas nas três tentativas o vidro trincava ou apresentava vazamentos, mesmo utilizando anéis de vedação no pistão pressurizador não conseguindo terminar os testes.

Assim, construímos um novo sistema de hidrogenação utilizando um tubo de cloreto de polivinila (PVC) como material, cuja espessura era de 5 mm, e o comprimento e diâmetro eram os mesmos do tubo de vidro. Nessa nova tentativa, a irregularidade ao longo do comprimento do tubo também existia, além disso, o atrito também era muito grande, mesmo com a utilização de óleo lubrificante e grafite em pó. Isso permitia, que durante os testes o gás hidrogênio vazasse quando o pistão pressurizador deslizava.

Houve a tentativa de conter os vazamentos utilizando anéis de vedação e uma gaxeta na rolha de madeira (pistão pressurizador), bem como a usinagem do tubo PVC para uniformizar seu diâmetro interno, mas além do pistão ficar com um deslizamento muito difícil os vazamentos ainda continuava.

Sem resultados satisfatórios paramos os testes nesse aparelho, devido ao grande tempo gasto e aos prazos a serem cumpridos. A figura 7 mostra o esboço do Tubo de Hidrogenação Catalítica feita tanto com o vidro, quanto com o PVC.

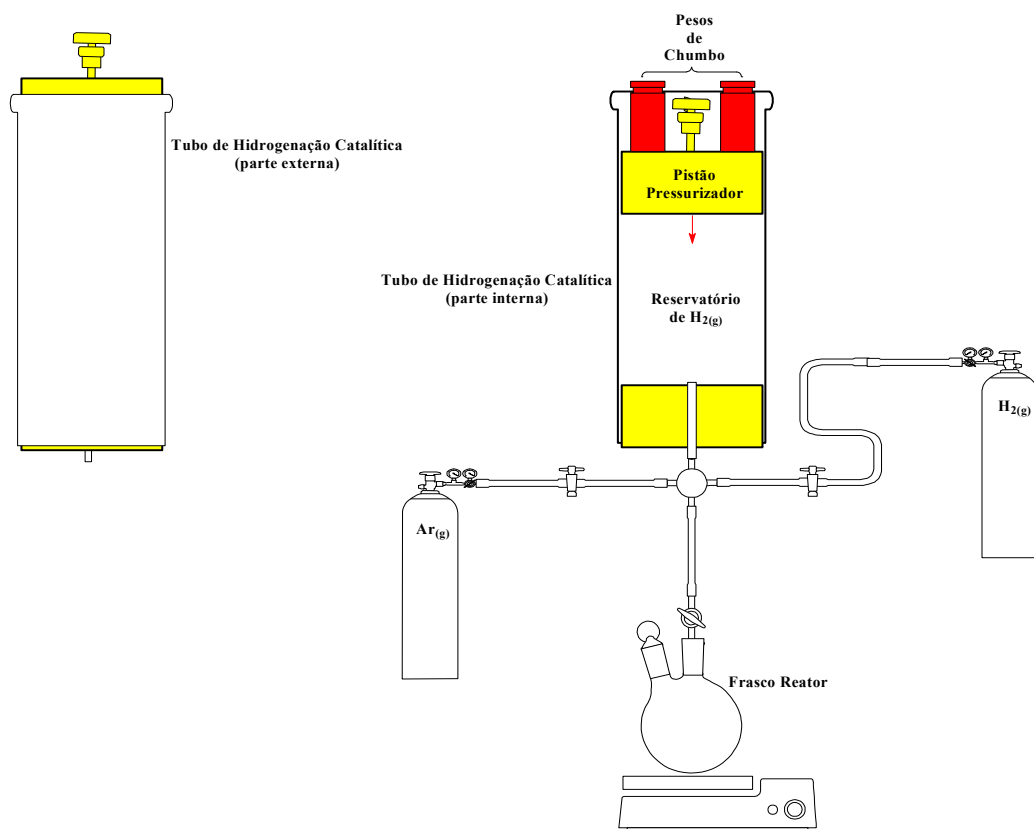


Figura 7: esboço do Sistema de hidrogenação catalítica utilizando vidro e PVC.

Não havendo outra opção, o primeiro aparelho de hidrogenação catalítica construído voltou a ser trabalhado passando por algumas modificações. Como sua grande desvantagem era a entrada de umidade no balão reacional, o reservatório contendo água foi substituído por óleo mineral. Isto poderia evitar a umidade dentro do sistema de hidrogenação e garantir o sucesso da hidrogenação catalítica do grupo ciano.

O teste utilizando o equipamento de hidrogenação catalítica foi feito a partir de uma reação de hidrogenação com acetonitrila (CH_3CN) e catalisador de paládio sob carbono (Pd/C). Os resultados evidenciaram que o aparelho é eficiente com relação à hidrogenação e não apresenta entrada de umidade no frasco reacional. A figura 8 mostra como ficou o aparelho de hidrogenação após as modificações feitas.

O procedimento a seguir descreve a utilização desse aparelho de hidrogenação, bem como a preparação do composto **(17)** utilizando catalisador de Pd/C.

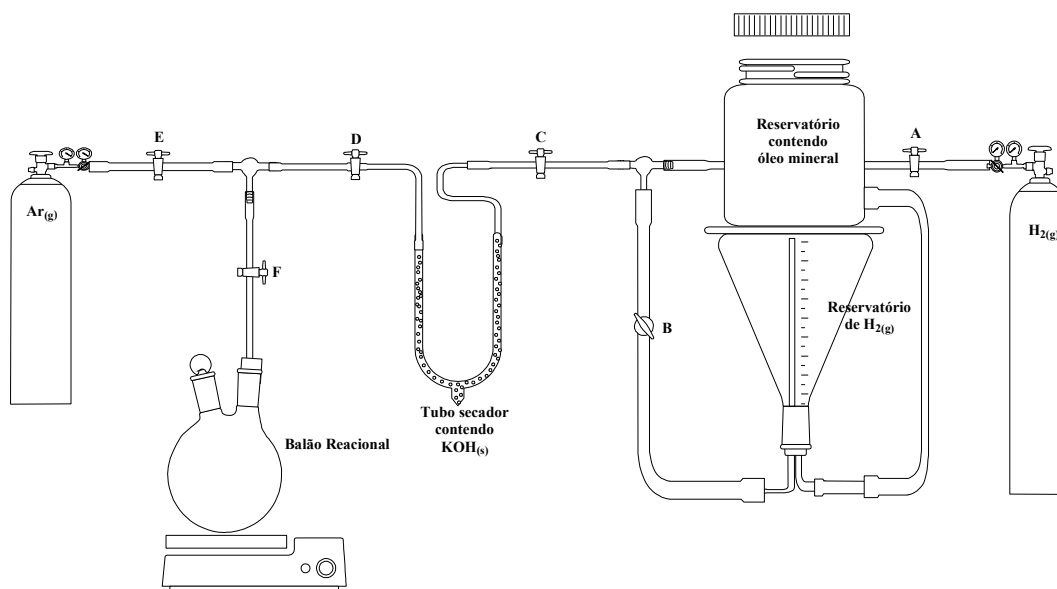
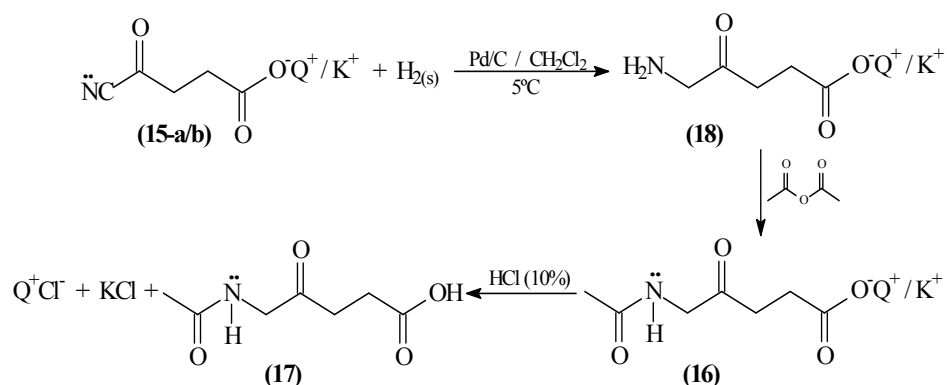


Figura 8: esboço do aparelho de hidrogenação catalítica utilizando óleo mineral.

4.3.2 – Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (**17**)

Com a construção do aparelho de hidrogenação catalítica, a preparação do composto **(17)** só foi possível depois de ter sido sintetizado o catalisador de Pd/C. Como é uma inovação na rota de síntese do presente trabalho, a formação do catalisador de Pd/C é simples e de fácil execução, bastando reagir o metal paládio com uma solução aquosa de ácido clorídrico e agitar a solução em carvão ativado, obtendo depois de seco o catalisador²⁹ de Pd/C.

O sobrenadante obtido no final da reação de CTF-SL foi transferido para um balão contendo o catalisador de Pd/C por filtração sob pressão de argônio, o balão foi acoplado ao aparelho de hidrogenação catalítica que sob agitação intensa e a temperatura de 5°C, no banho de gelo termostatizado permaneceu por 72 h. O sobrenadante foi filtrado, no qual apresentava o composto **(18)** e a ele foi adicionado anidrido acético sob agitação, após reagir, o produto foi concentrado no vácuo e em seguida adicionado aos sólidos uma solução aquosa de ácido clorídrico 10%. Tal procedimento levaria a provável síntese do composto **(17)**, como descreve a seguir o esquema 7.



Esquema 7: preparação do ácido 5-etanolamino-4-oxopentanóico (17), utilizando Pd/C.

Assim, separando a fase orgânica da fase aquosa utilizando éter etílico, obtiveram-se dois sólidos brancos, um a partir da concentração da fase aquosa e o outro a partir da concentração da fase orgânica. Os sólidos que possivelmente possam apresentar as características do composto (17) foram levados para análise por IV e RMN.

Observou-se que no decorrer da reação de hidrogenação catalítica o aparelho de hidrogenação construído funcionou perfeitamente, no entanto, a pressão interna realizada pelo óleo mineral sob o gás hidrogênio foi pequena deixando a reação lenta. Por outro lado, para conter em partes essa lentidão, o balão reacional foi mantido em banho-maria a 5°C para minimizar a pressão exercida pelos vapores do diclorometano liberado sob o gás hidrogênio.

4.4 – Análise final

a) Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-a) e 4-ciano-4-oxobutanoato de potássio (15-b) por CTF-SL

Como a preparação dos compostos (15-a) e (15-b) já tinha sido realizada no Capítulo 3, as experiências adquiridas mostrou que a proporção dos reagentes tinha que ser mudada. Isso ajudaria a controlar melhor o desenvolvimento da reação de CTF-SL e também diminuiria a formação de subprodutos, visando melhorar o processo de purificação do produto final.

Nessa nova síntese dos compostos (15-a) e (15-b) não houve a concentração no vácuo dos mesmos, a fim de preservar os compostos do contato com a umidade e facili-

tar ainda mais a realização desta etapa e da próxima que é a hidrogenação. A reação ocorreu sem nenhum problema, esperando-se que os produtos **(15-a)** e **(15-b)** tenha sido formados, pois não há possibilidade de fazer análises do produto.

b) Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)

Como a síntese desde o início foi realizada sob atmosfera inerte, as análises por **IV** e **RMN** do produto formado só foi possível obter ao final da preparação do composto **(17)**. Assim, os sólidos brancos obtidos a partir da fase aquosa e orgânica não apresentavam todas as características do composto **(17)**. Os espectros de **IV** confirmam a presença dos grupos funcionais ácido carboxílico e cetona, por outro lado, a presença do grupo amida não foi observado, isso permite sugerir que houve a formação de um produto com características diferentes do esperado.

A fim de elucidar a estrutura molecular dos sólidos obtidos, os espectros de **¹³C-RMN** e **¹H-RMN** elaborados pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) não apresentaram bandas que poderiam ajudar a entender o tipo de composto formado. Uma das explicações para tal fato seria a manipulação inadequada das bandas espectrais alcançadas pela varredura da ressonância magnética nuclear, pois como foram feitas em outra localidade, não poderíamos garantir os devidos cuidados com as amostras e nem com a manipulação dos dados espectroscópicos. Os espectros não apresentavam a integração dos picos, as constantes de deslocamento e nem mesmo uma varredura completa. Assim, os espectros de **¹³C-RMN** e **¹H-RMN** não ajudaram a esclarecer o que foi realmente formado na reação, além de não poder confirmar se o produto sofreu hidrogenação catalítica.

Por outro lado, a entrada de umidade no balão reacional durante as transferências dos produtos obtidos em cada etapa pode ter ocorrido. Como os produtos da CTF-SL eram sensíveis a umidade, um pequeno descuido pode causar a hidrólise do composto e a hidrogenação logo em seguida ficaria comprometida.

4.5 – Conclusões:

Em linhas gerais, a CTF-SL foi muito bem sucedida e sem problemas na sua execução, visto ser um procedimento já realizado no Capítulo 3. No entanto, com a mo-

dificação das concentrações dos reagentes iniciais era de se esperar a formação de mais produtos e menos subprodutos.

A obtenção dos sólidos na fase aquosa e orgânica não trouxe grandes resultados que pudesse concluir a real formação do produto (**17**), pois os espectros de **IV** e **RMN** não elucidaram as estruturas. Assim, o aparelho de hidrogenação, bem como a reação de hidrogenação com Pd/C ficou a incompleta, pois foram obtidos resultados suficientes para confirmar sua eficiência e validação do procedimento, ou as análises feitas não propiciaram sua elucidação.

PARTE EXPERIMENTAL

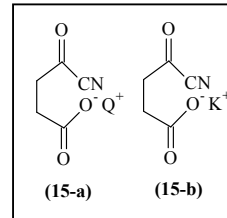
Procedimentos e métodos

Os procedimentos e métodos experimentais descritos nesta parte do trabalho foram conduzidos sob condições experimentais semelhantes às aquelas descritas na parte experimental do Capítulo 2, típicas para trabalhos com compostos sensíveis à umidade. Foram empregados também solventes e reagentes com pureza analítica e alguns reagentes foram criteriosamente secos no vácuo a 30 mTorr. O único método não utilizado foi a cromatografia em camada delgada e cromatografia em coluna.

Os aparelhos de análises espectroscópicas, bem como as condições e procedimentos empregados nas análises foram os mesmos descritos na Parte Experimental do Capítulo 2, acrescentando apenas o medidor de pH da marca Digimed.

4.1 - Preparação dos sais 4-ciano-4-oxobutanoato de benziltriethylamônio (15-a) e 4-ciano-4-oxobutanoato de potássio (15-b) por CTF-SL

Num balão de três bocas de 125 mL foi acoplado a uma das bocas uma torneira para entrada de gás, foram colocados 2,14g (0,03 mol) de cianeto de potássio e 3 mol % dessa proporção de cloreto de benziltriethylamônio (TEBA) 0,225g (0,0009mol). Os sólidos foram secos no vácuo (40 mTorr) a 40°C e mantidos sob at-



mosfera de argônio. Em seguida, sob atmosfera de argônio introduziu-se 50 mL de diclorometano e sob agitação foram adicionados 3,3g (0,03 mol) de anidrido succínico. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O balão foi inclinado para uma posição que favoreceu a filtração sob atmosfera de argônio e permaneceu em repouso. Como o produto é sensível a umidade, não foi possível fazer nenhuma análise dos mesmos, mas possivelmente os compostos (15-a) e (15-b) foram obtidos.

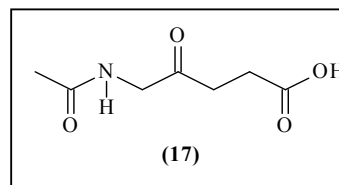
4.2 - Síntese do catalisador de paládio sobre carbono

Inicialmente, foi preparada uma solução de cloreto de paládio em ácido clorídrico concentrado. Colocou-se 1,10g (0,01 mol) paládio em 131,0g (3,58 mol) de ácido clorídrico num béquer de 250 mL, agitando por 40 minutos a temperatura ambiente.

Logo em seguida, filtrou-se a solução em um funil de *Buchner* deixando para trás os sólidos de paládio não reagidos, obtendo-se uma solução marrom-avermelhada de PdCl_2 de volume 108,75 mL (435g; 2,45 mol). Em um balão de fundo redondo tipo *Schlenk* de 200 mL, no qual aconteceria à reação de hidrogenação, foi adicionado 0,5g de carbono ativo, o balão e o carbono ativo foi degaseado no vácuo (40 mTorr) a 40°C e introduzido gás argônio. Adicionou-se 25 mL de água destilada no balão reacional sob atmosfera inerte e logo após, sob agitação e atmosfera inerte introduziu-se 2,72 mL da solução de PdCl_2 em ácido clorídrico, a agitação permaneceu por 1 h a temperatura ambiente. O sobrenadante foi transferido por filtração sob atmosfera de argônio para outro balão. Os sólidos remanescentes (catalisador) no balão reacional foram lavados repetidas vezes com água destilada (~ 150 mL) até constatar-se a partir do medidor de pH, $\text{pH} \pm 7,0$. Os sólidos foram totalmente secos no vácuo (40 mTorr) a 40°C, obtendo-se 0,525g do catalisador de Pd/C.

4.3 - Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)

No balão de fundo redondo tipo *Schlenk* de 200 mL contendo o catalisador de Pd/C foi transferido sob pressão de argônio à solução contendo os compostos **(15-a)** e **(15-b)** obtidos a partir da CTF-SL, onde os sólidos



remanescentes no balão foram lavados com 2 porções de 10 mL de diclorometano. Sob agitação intensa, o balão ficou o tempo todo mergulhado em um banho de gelo a 5°C iniciando-se a hidrogenação, a partir do aparelho de hidrogenação catalítica (figura 7), permanecendo por 72 h. Após decantar, o sobrenadante foi filtrado sob pressão de argônio para outro balão tipo *Schlenk* de 125 mL previamente degaseado, adicionou-se 4,08g (0,04 mol) de anidrido acético sob atmosfera inerte e agitação, permanecendo por 2 h. A solução foi concentrada no vácuo (30 mTorr) até a obtenção de sólidos bem secos, acrescentando-se em seguida 4 mL de uma solução aquosa (10%) de ácido clorídrico 0,02 molar, mantendo sob agitação por 30 minutos. Transferindo-se a solução obtida para um funil de separação de líquidos de 125 mL, adicionou-se 30 mL de éter etílico, observando-se a formação das fases aquosa e orgânica. A fase orgânica retida em um béquer de 200 mL foi seca com sulfato de sódio (~ 1,0g) e filtrada em um funil simples utilizando papel de filtro. O éter etílico foi evaporado no vácuo (30 mTorr) obtendo-se um sólido branco com rendimento de 0,50g (pf 178-180°C/1atm). Já a fase aquosa foi

seca no vácuo (30 mTorr) obtendo-se um sólido de massa 3,94g (pf 175-180°C/1atm), a massa total obtida dos sólidos foi 4,44g apresentando-se um rendimento total de 76,9%.

Sólido da fase orgânica

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3300 - 2500$ *M* (ν -OH ác. carboxílico), 2932,8 *F* (ν C-H), 1702,2 *M* (ν C=O ác. carboxílico), 1418,6 *f* (ν C-O-H ác. carboxílico).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,507-2,640 (m, 3H), 4,709 (s, 1H).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13,196 (s, 1C), 28,414-29,021 (m, 4C), 61,863 (s, 1C), 175,160 (s, 1C), 176,932 (s, 1C).

Sólido da fase aquosa

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3300 - 2500$ *M* (ν -OH ác. carboxílico), 2931,8 *f* (ν C-H), 1731,5 *M* (ν C=O éster), 1715,9 *M* (ν C=O ác. carboxílico), 1697,3 *F* (ν C=O cetona), 1417,6 *f* (ν C-O-H ác. carboxílico).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,578 (s, 1H), 4,709 (s, 1H).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,196 (s, 1C), 28,428-28,916 (m, 3C), 46,665 (s, 1C), 176,940 (s, 1C).

Capítulo 5

Preparação do ácido 5-(etanoilamino)-4-oxopentanóico (17) utilizando procedimento da literatura²¹ e o aparelho de hidrogenação catalítica

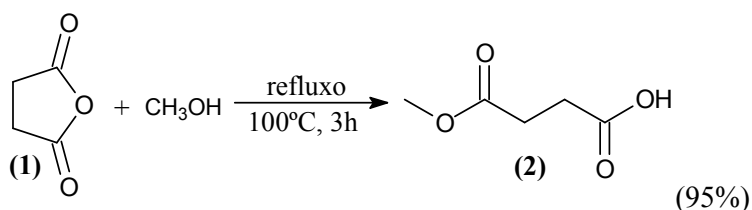
5.1 - Introdução

Esse novo procedimento foi proposto com a finalidade de se obter o composto (17), pois o mesmo ainda não foi obtido de forma isolada e purificada. Sendo assim, com a necessidade de produzi-lo foi feita uma união do procedimento descrito por Jeong²¹ com o procedimento elaborado pelo presente trabalho, utilizando-se o catalisador de Pd/C e o aparelho de hidrogenação catalítica.

A parte utilizada da literatura²¹ foi a reação de esterificação e a reação de ciano-metalacão para a obtenção do grupo ciano, em seguida, a hidrogenação seria realizada utilizando catalisador de Pd/C e o aparelho de hidrogenação catalítica construído. Essa rota sintética proposta, envolve dois procedimentos realizados em momentos diferentes do presente trabalho, onde os mesmos obtiveram grandes resultados. Assim, espera-se obter resultados plausíveis e a possível síntese do composto (17) puro e isolado.

5.2 - Síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)

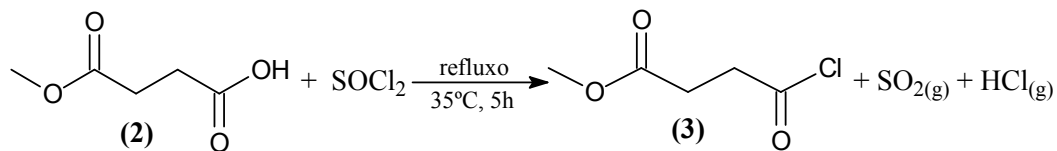
O éster-ácido (2) foi sintetizado usando a metodologia proposta por Jeong²¹, usando o anidrido succínico sintetizado anteriormente. Reagiu-se o mesmo com metanol sob refluxo, obtendo o produto (2) com bom rendimento. A equação 14 mostra a síntese a partir destes reagentes.



Equação 14: síntese do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico.

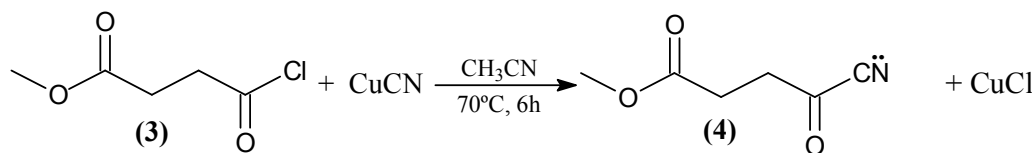
5.3 - Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)

A síntese do composto (4) tem como partida o composto (3) assim, inicialmente foi sintetizado a substância 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (3) a partir do cloreto de tionila (SOCl_2) na presença da substância (2), como mostra a equação 15.



Equação 15: síntese do 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (3).

Como o cianeto de cobre já havia sido sintetizado anteriormente, reagiu-se (3) com CuCN e acetonitrila a 70°C por 6 horas, como descreve a equação 16.



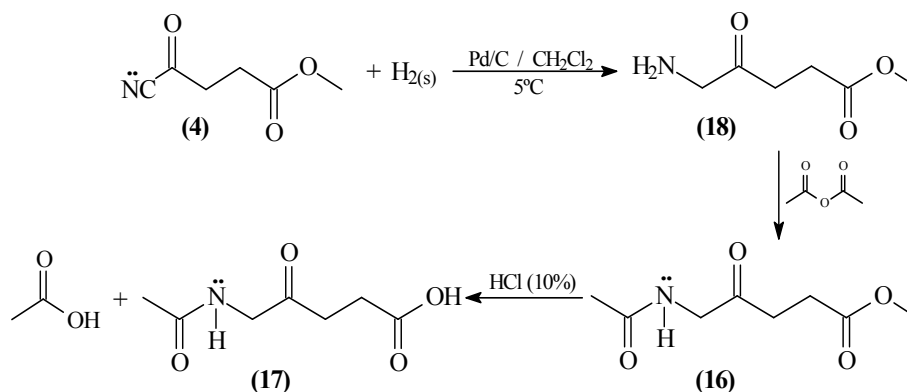
Equação 16: síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4).

O sobrenadante foi filtrado, sob pressão de argônio, utilizando-se um filtro contendo terra de diatomácea, pois a solução estava muito escura. O filtrado foi destilado utilizando um destilador de passo-curto, obtendo-se um sólido escuro que foi seco no vácuo, esse sólido possivelmente apresenta as características do composto **(4)**, como é sensível a umidade não foi possível fazer as análises espectroscópicas.

5.4 - Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (**17**)

Os sólidos que possivelmente representam o composto **(4)** foram solubilizados em diclorometano e transferidos sob atmosfera de argônio para um balão contendo o catalisador de Pd/C, acoplando o balão reacional ao aparelho de hidrogenação, obtendo-se uma solução escura.

O sobrenadante foi filtrado sob pressão de argônio, adicionando-se em seguida anidrido acético sob agitação, onde houve a formação de um líquido avermelhado. Após sua concentração no vácuo obteve-se a formação de um líquido escuro, a fim de purificá-lo utilizou-se acetona e carvão ativado, filtrando em seguida em um filtro contendo terra de diatomácea. O esquema 8 representa a síntese do composto **(17)**.



Esquema 8: síntese do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (**17**).

À solução obtida foi adicionada água destilada e levada a geladeira (5°C). Observou-se a formação de sólidos que foram separados do sobrenadante por filtração sob pressão de argônio, os sólidos foram secos no vácuo e levados para fazer análises de **IV** e **RMN**.

5.5 – Análise final

a) Síntese do Ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)

Os resultados encontrados na síntese do (2) mostram que houve a formação do produto esperado e com grande rendimento, pois como já foi realizado anteriormente como descreve o Capítulo 2, as experiências adquiridas foram válidas. As análises de ¹H-RMN e ¹³C-RMN comprovam a síntese, ou seja, a real formação do produto.

b) Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)

O sólido obtido ao final da síntese do possível produto (4) apresentava-se muito escuro, sugerindo que possa ser uma característica do produto ou possivelmente apresentava impurezas. Esse sólido teve as mesmas características do sólido obtido pelo mesmo procedimento realizado no Capítulo 2. Como era sensível a umidade para comprovar sua real formação ficaria muito difícil, havendo possibilidade de degradar o produto formado.

c) Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)

Realizando todos os procedimentos sob atmosfera inerte e sempre que possível sem a presença de umidade foi obtido o composto (17) com base nos espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN foi sintetizado. No espectro de ¹H-RMN observaram-se bandas dos grupos funcionais amida, ácido carboxílico e cetona, sendo grupos esperados para o composto (17). Os espectros de ¹³C-RMN e ¹H-RMN apresentaram todos os carbonos e hidrogênios esperados, principalmente o hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amida.

Com essas características acredita-se que o composto (17) tenha sido formado, mas tudo indica que os sólidos apresentam impurezas, ou seja, alguns subprodutos da reação, sugerindo que o processo de purificação e recristalização não foi bem sucedido.

5.6 – Conclusões:

Com base nas análises acima, pode-se concluir que a união dos dois procedimentos descritos trouxe resultados surpreendentes, sendo a última tentativa de se preparar o composto (17).

Esse procedimento que uniu a literatura²¹ com o procedimento utilizando catalisador de Pd/C e o aparelho de hidrogenação catalítica levaram a formação do produto **(17)**, mesmo apresentando impurezas os sólidos obtidos comprovam que a rota sintética proposta fornece a síntese do produto principal. Isso também comprova a eficiência da hidrogenação da tripla ligação do grupo ciano a partir do aparelho de hidrogenação catalítica construído, junto com a eficiência do catalisador de Pd/C sintetizado.

Por outro lado, os estudos continuam a fim de elaborar procedimentos de purificação mais eficientes que levem a obtenção do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico **(17)** mais puro.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos e métodos

Os procedimentos e métodos experimentais descritos nesta parte do trabalho foram conduzidos sob condições experimentais semelhantes àsquelas descritas na parte experimental do Capítulo 2, típicas para trabalhos com compostos sensíveis à umidade. Foram empregados também solventes e reagentes com pureza analítica e alguns reagentes foram criteriosamente secos no vácuo (30 mTorr) a 40°C.

Os aparelhos de análises espectroscópicas, bem como as condições e procedimentos empregados nas análises foram os mesmos descritos na Parte Experimental do Capítulo 2, acrescentando apenas o medidor de pH da marca Digimed.

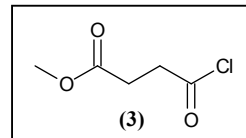
5.1 - Síntese do Ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2)

Em um balão de três bocas com capacidade de 125 mL foram adicionados 40,0g de anidrido succínico (0,33 mol) e 150 mL de metanol, onde foi acoplado na boca do meio um condensador de refluxo. No topo do condensador adaptou-se um tubo secador contendo cloreto de cálcio anidro (granulado). Aqueceu-se a mistura sob agitação magnética por três horas, mantendo-se a temperatura entre 100-110°C. Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente e em seguida concentrou no vácuo, até a eliminação total do metanol e a secagem dos sólidos. Os sólidos foram mantidos em um frasco secador contendo ácido sulfúrico até o momento de ser utilizado. Foram obtidos 50,35g (95,3%) [0,38 mol] do ácido 4 -metóxi-4-oxobutanóico (**2**) [pf 54°C] {Lit.²¹ pf 56°C/1atm; rend. 95%}.

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2956,8 \text{ m } (\nu\text{C-H}), 1728 \text{ F } (\nu\text{C=O éster}), 1701,7 \text{ F } (\nu\text{C=O á. carboxílico}), 1435,9 \text{ m } (\nu\text{C-O-H}), 1176,5 \text{ m } [\nu\text{C-(C=O)-O}]$.

5.2 – Síntese 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (3)

Inicialmente, 80 mL de cloreto de tionila foi destilado em destilador simples, no qual foi obtido 75 mL do destilado. Em seguida foi transferido 15 mL do mesmo para um balão de três bocas contendo 5,0g (0,03 mol) do ácido 4 -metóxi-4-oxobutanóico (2), acoplou-se um condensador de refluxo adaptado com uma válvula de óleo no topo, que levava por meio de uma mangueira os gases desprendidos até um erlenmeyer de 2 L contendo 1,5 L de uma solução de NaCl/Na₂CO₃.



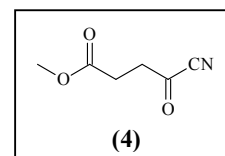
Deixou-se reagir sob agitação por duas horas a 35°C, quando não mais visualizava a formação de bolhas de cloreto de hidrogênio (HCl) no erlenmeyer contendo a solução de NaCl/Na₂CO₃.

A solução obtida no balão de reação foi destilada utilizando um destilador simples sob atmosfera de argônio para um balão de três bocas de capacidade 300 mL degaseado, no qual estava acoplada em uma das bocas uma torneira. O SOCl₂ sem reagir foi eliminado e logo em seguida o destilado foi concentrado no vácuo obtendo-se um líquido amarelado de característica oleosa.

Como o líquido obtido era sensível a umidade, não foi feita nenhuma análise de identificação, mas acredita-se ser a substância 4-cloro-4-oxobutanoato de metila (3).

5.3 – Síntese do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4)

No balão de três bocas contendo o líquido (3) foi acoplado em uma das bocas um funil de adição de sólidos com 3,22g (0,03 mol) de CuCN sob atmosfera de argônio, na outra boca foi acopla-



do um condensador de refluxo munido de válvula de óleo e na terceira boca uma torneira que permitia a entrada de gás. Foi adicionado 11,71 mL de acetonitrila através do funil de adição de sólidos, a fim de ajudar a adicionar o resto de CuCN preso no funil. Após o término da adição, acoplou-se um termômetro ao balão e aqueceu-se a solução até atingir 70°C sob agitação intensa por 5 h. Deixou-se atingir a temperatura ambiente e a mistura foi destilada em um destilador de passo-curto no vácuo (300 mTorr) a 90°C. Ao sólido seco obtido foi adicionado 50 mL de diclorometano agitando-se por 10 minutos, o líquido sobrenadante foi transferido por filtração sob pressão de argônio para o balão contendo o catalisador previamente preparado. Como o líquido era sensível a u-

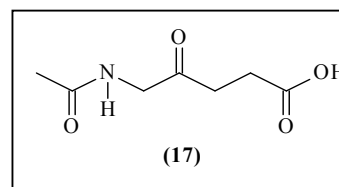
midade não foi realizada nenhuma análise espectroscópica, mas acredita-se ser o composto (4).

5.4 - Síntese do catalisador de paládio sob carbono

Como a solução contendo o PdCl_2 em ácido clorídrico já havia sido preparada como descreve a Parte Experimental do Capítulo 4, utilizou-se um balão de fundo redondo tipo *Schlenk* de 200 mL, no qual aconteceria à reação de hidrogenação, foi adicionado 0,5g de carvão ativo, o balão e o carvão ativo foi degaseado no vácuo (40 mm-Torr) a 40°C e introduzido gás argônio. Adicionou-se 25 mL de água destilada no balão reacional sob atmosfera inerte e logo após, sob agitação e atmosfera inerte introduziu-se 2,72 mL da solução de PdCl_2 em ácido clorídrico, a agitação permaneceu por 1 h a temperatura ambiente. O sobrenadante foi transferido por filtração sob atmosfera de argônio para outro balão. Os sólidos remanescentes (catalisador) no balão reacional foram lavados repetidas vezes com água destilada (~ 150 mL) até constatar-se a partir do medidor de pH, $\text{pH} \pm 7,0$. Os sólidos foram totalmente secos no vácuo (40 mTorr) a 40°C, obtendo-se 0,525g do catalisador de Pd/C.

5.5 - Preparação do ácido 5-etanoilamino-4-oxopentanóico (17)

No balão de fundo redondo tipo *Schlenk* de 200 mL contendo o catalisador de Pd/C foi transferido sob pressão de argônio o líquido contendo o composto 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (4) obtido, lavando-se o



balão com 2 porções de 10 mL de diclorometano. Sob agitação intensa, o balão ficou o tempo todo mergulhado em um banho de gelo a 5°C, iniciando-se a hidrogenação a partir do aparelho de hidrogenação catalítica (figura 7), permanecendo por 6 dias. Após decantar, o sobrenadante foi filtrado sob pressão de argônio para outro balão tipo *Schlenk* de 125 mL previamente degaseado, adicionou-se 4,08g (0,04 mol) de anidrido acético sob atmosfera inerte e agitação, permanecendo por 2 h. A solução foi concentrada no vácuo (45 mTorr) até a obtenção de sólidos bem secos, adicionou-se 40 mL de acetona e agitou-se até a solubilização. Acrescentou-se 5g de carvão ativo a fim de eliminar as impurezas presentes, a solução foi filtrada em um funil de placa porosa con-

tendo terra de diatomácea, obtendo um líquido escuro, assim foi adicionado novamente 5,0g de carvão ativo filtrado-se em um funil de placa porosa contendo terra de diatomácea, obtendo-se um líquido mais claro. O líquido foi concentrado até a metade do seu volume, adicionaram-se 20 mL de água destilada, a solução foi deixada a 5°C permanecendo por dois dias. Observou-se a formação de sólidos que foram separados por filtração sob pressão de argônio do sobrenadante. Os sólidos foram secos no vácuo (50 mm-torr) obtendo-se 1,02g (20%) [pf 125-126°C].

IV (pastilha, KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3440,7 \text{ M}$ ($\nu\text{N-H}$), $3300 - 2500 \text{ M}$ ($\nu\text{-OH}$ ác. carboxílico), $2956,8 \text{ ff}$ ($\nu\text{C-H}$), $1732,0 \text{ M}$ ($\nu\text{C=O}$ ác. carboxílico), $1702,5 \text{ ff}$ ($\nu\text{C=O}$ cetona), $1688,7 \text{ M}$ ($\nu\text{C=O}$ amida), $1607,5 \text{ f}$ ($\nu\text{C-N}$ amida), $1443,0 \text{ ff}$ ($\nu\text{C-O-H}$ ác. carboxílico).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,662 – 2,676 (m, 5H), 3,633 – 3,748 (m, 4H), 8,784 (s, 2H).

^{13}C -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 28,601 – 28,872 (ds, 2C), 51,959 (s, 1C), 172,630 (s, 1C), 178,083 (ds, 2C).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

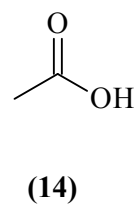
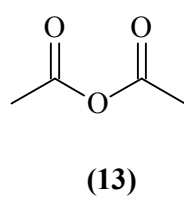
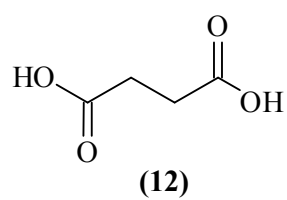
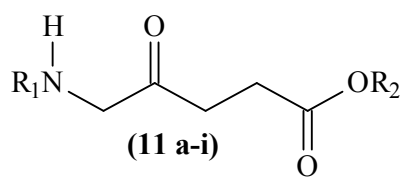
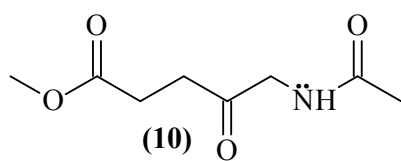
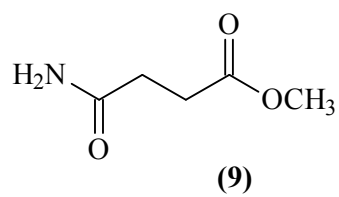
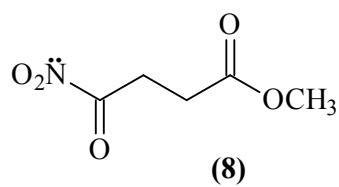
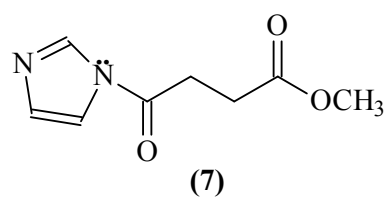
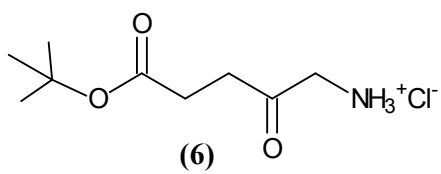
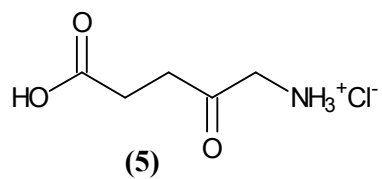
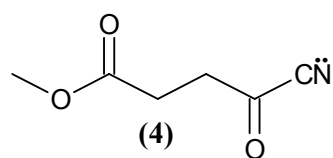
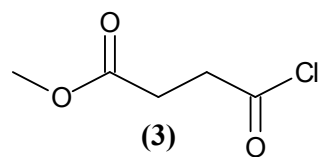
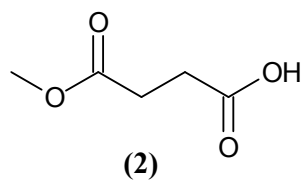
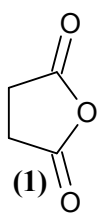
1. D.A. Cortese, P. C. Pairolero, E. J. Bergstahl, L. B. Woolner, M. A. Uhlenhopp, J. M. Piehler, D. R. Sanderson, P. E. Bernatz, D. E. Williams, W. F. Taylor, W. S. Payne e R. S. Fontana, *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*, **86**, 373-380 (1983).
2. R. S. Fontana, D. R. Sanderson, L. B. Woolner, W. F. Taylor, W. E. Miller, J. R. Muhm, P. E. Bernatz, W. S. Payne, P. C. Pairolero e Bergstahl, E. J. *Cancer*, **67**, 1155-1164 (1991).
3. N. Yoshihisa, N. Tamami, A. Masataka, Y. Kazuyoshi, Y. Masakazu e T. Hiroshi, *Pharmacol. Res.*, **50**, 65-76 (2004).
4. Kloek, J., van Henegouwen, B. M. J., *Photochem. and Photobiol.*, **64**, 994-1000 (1996).
5. E.S. Nyman, P.H. Hynninen, *J. Photoch. Photobio. B.*, **28**, 73 (2004).
6. E.F.G. Dickson, R.L. Goyan, R.H. Pottier, *Cell. Mol. Biol.*, **48**, 939 (2003).
7. I.J. Mac Donald, T.J. Doughert, *J. Porphy. Phthalocya*, **5(2)**, 105 (2001).
8. M.A. Calin, S.V. Parasca, J. Optoelectro. *Adv. Ma.*, **8(3)**, 1173 (2006).
9. Y.N. Konan, R. Gurny, E. Allemann, *J. Photoch. Photobio. B.*, **66**, 106 (2002).
10. S. Michels, S.U. Schmidt-Erfurth, *Invest. Ophth. Vis. Sci.*, **44**, 2154 (2003).
11. T., Kormeili; Yamauchi, P.S., Lowe, N.J. Topical photodynamic therapy in clinical demiatology. *British Journal of Dermatology*, **150**, p. 1061-1069 (2004).
12. De Rosa, F.S.; Tedesco, A.C.; Lopez, R.F.V.; Pierre, M.B.R.; Lange, N.; Marchetti, J.M.; Rotta, J.C.G.; Bentley, M.V.L.B. In vitro skin permeation and retention of 5-aminolevulinic acid ester derivatives for photodynamic therapy. *Journal of Controlled Release*, **89**, p.261 -269 (2003).

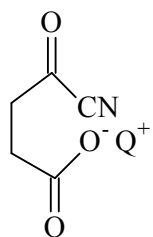
13. Z. Luksiene, I. Eggen, J. Moan, J.M. Nesland, Q. Peng, *Evaluation of protoporphyrin IX, phototoxicity and cell death pathway induced by hexylester of 5-aminolevulinic acid in Reh and HPB-ALL cells. Cancer Letters*, **169**, pp.33-39 (2001).
14. R.F. Donnelly; P. Juzenas, P.A. Mccarron, Ma. L. Moan, A.D., Woolfson, *J. Influence of formulation factors on methyl-ALA-induced protoporphyrin IX accumulation in vivo. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **3**, pp. 190-201 (2006).
15. S.L., Marcus; McIntyre W.R., *Photodynamic therapy systems and applications, Expert Opinion Emerging Drugs*, **7 (2)**, p. 318-331 (2002).
16. http://www.dye.com.br/index_arquivos/Page649.htm, acessado em dezembro de 2009.
17. http://www.dermatologia.net/neo/base/artigos/terapia_fotodinamica.htm, acessado em novembro de 2009.
18. *U.S. Food and Drug Administration Approved Drug Products: banco de dados*. Disponível em, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>, acessado em novembro de 2009
19. <http://www.bv.fapesp.br/projetos-tematicos/1847/estudos-potencialidade-acido-5-aminolevulinico-terapia-fotodinamica>. (acesso em: 23/11/2009)
20. D. P. Tschudy e A. Collins, *J. Org. Chem.*, **24**, 556-557 (1958).
21. M. S. Kang, Kim, D. M. Kim, J. S., e J. H. Jeong, *Arch. Pharm. Res.*, **28**, 1111-1113 (2005).
22. L. Ling, Huan-Feng, J. Yu-Gang, W. e Peng, L., *Chem. J. Internet*, 073024nc, **7**, N° 3 (2005).
23. P. Andreas, A. Saeed, I. Katsumi, K. Masahiro, *J. Label Comp. Radiopharm.*, A. Pfaltz e A. Anwar, *Tetrahedron Letters*, **25**, No. 28, 2977-2980 (1984).
24. J. Kloek, B. M. J. Van Henegouwen, *Photochem. and Photobiol.*, **64**, 994-1000 (1996).
25. R. Vallinayagam, F. Schmitt, J. Barge, G. Wagnieres, V. Wenger, R. Neier, e L. Juillerat-Jeanneret, *Bioconjugat. Chem.*, **19**, 821-839 (2008).

26. H. J. Barber, *J. Chem. Soc.*, **1**, 79 (1943).
27. E. Dehmlow, V.; Demhlow, S. S.; *Phase Transfer Catalysis*, VHC Publishers, New York, 3^a ed. (1993).
28. C. Starks, M.; Liotta, C. L.; Halpern, M.; *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, (1994).
29. L. Gattermann; *Laboratory Methods of Organic Chemistry*, London, 376-378 (1943).
30. Vogel, A. I; *Análise Orgânica Qualitativa*, 5^a ed, Mestre Jou, São Paulo, (1971).
31. Vogel, A. I; *Química Analítica Qualitativa*, 5^a ed, Mestre Jou, São Paulo, (1981).

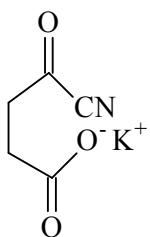
Anexo I

RELAÇÃO DE ESTRUTURAS EMPREGADAS

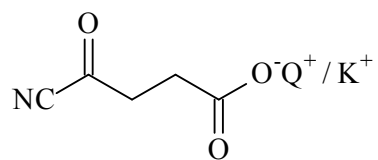




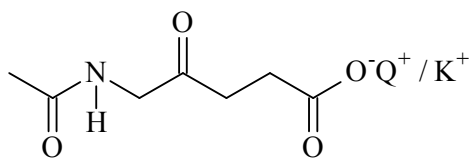
(15-a)



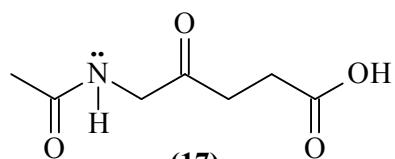
(15-b)



(15-a/b)



(16)



(17)

Anexo II

ESPECTROS DE ALGUNS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO

Espectros de Infravermelho

Espectros de Infravermelho

Capítulo 2

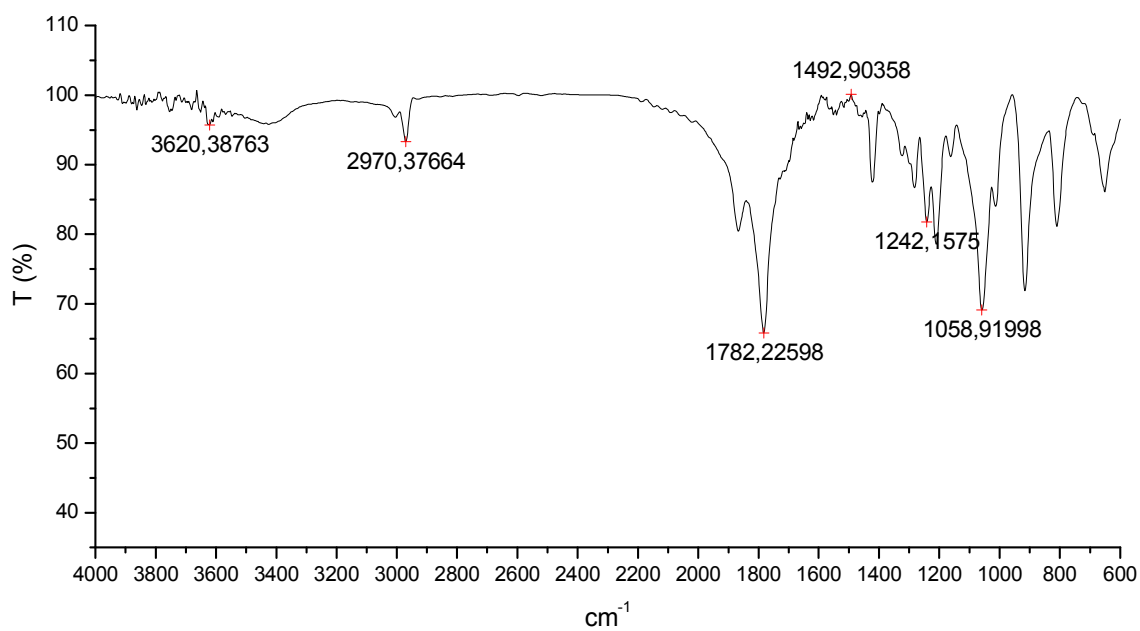


Figura A.1: espectro de IV do anidrido succínico (1).

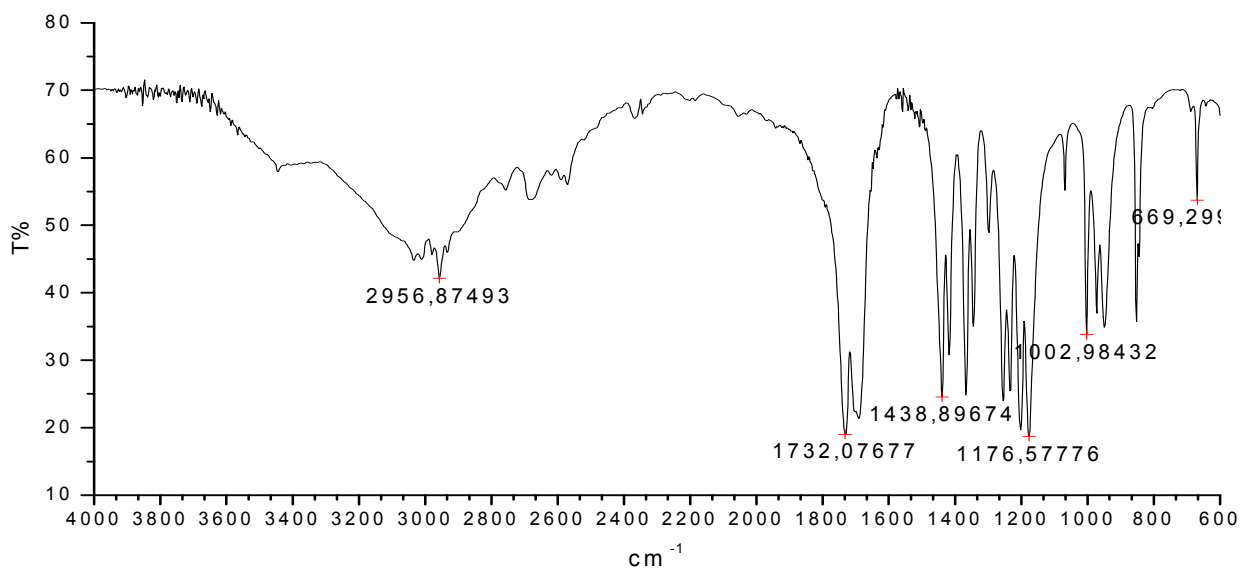


Figura A.2: espectro de IV do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (2).

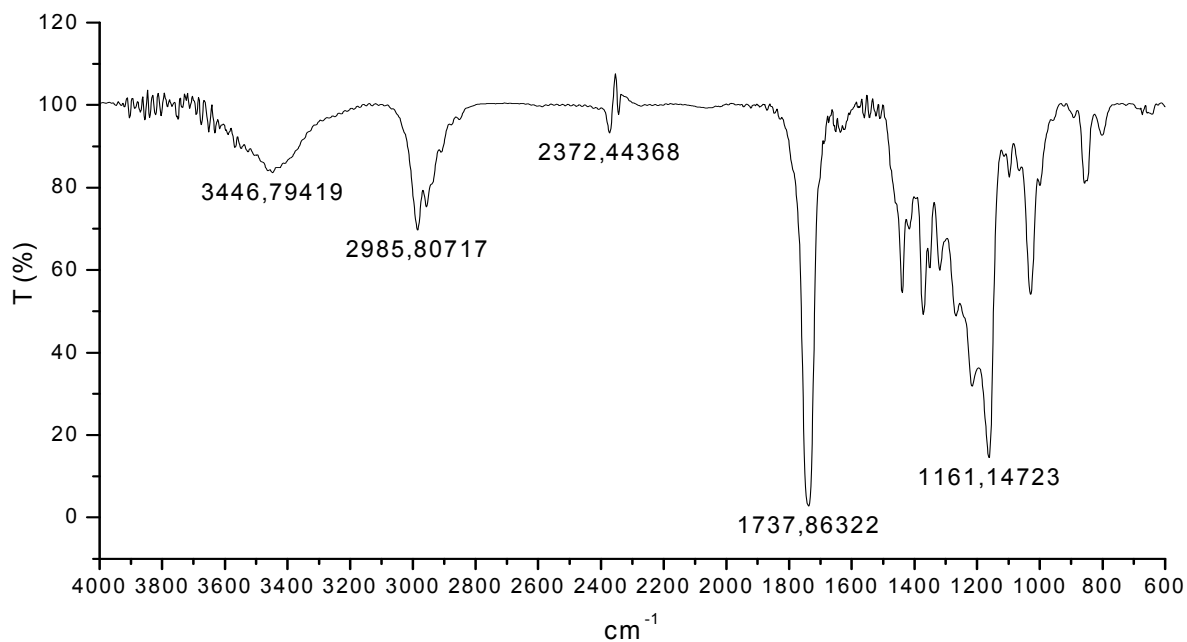


Figura A.3: espectro de IV do 4-ciano-4-oxobutanoato de metila (**4**)

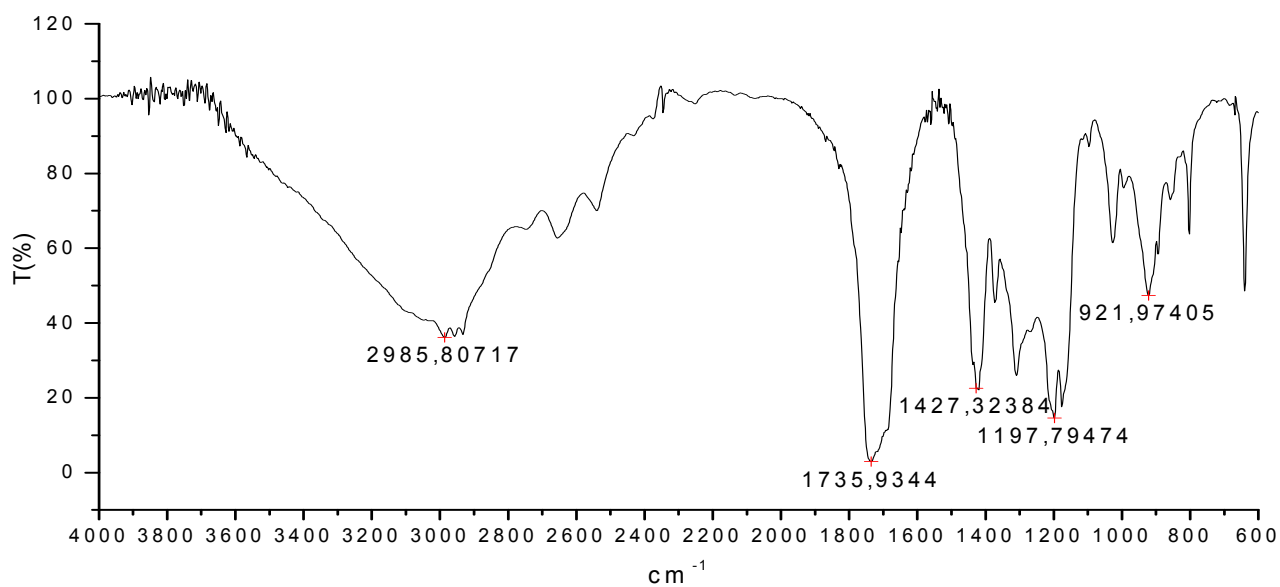


Figura A.4: espectro de IV do Sólido remanescente de massa **17,65g**.

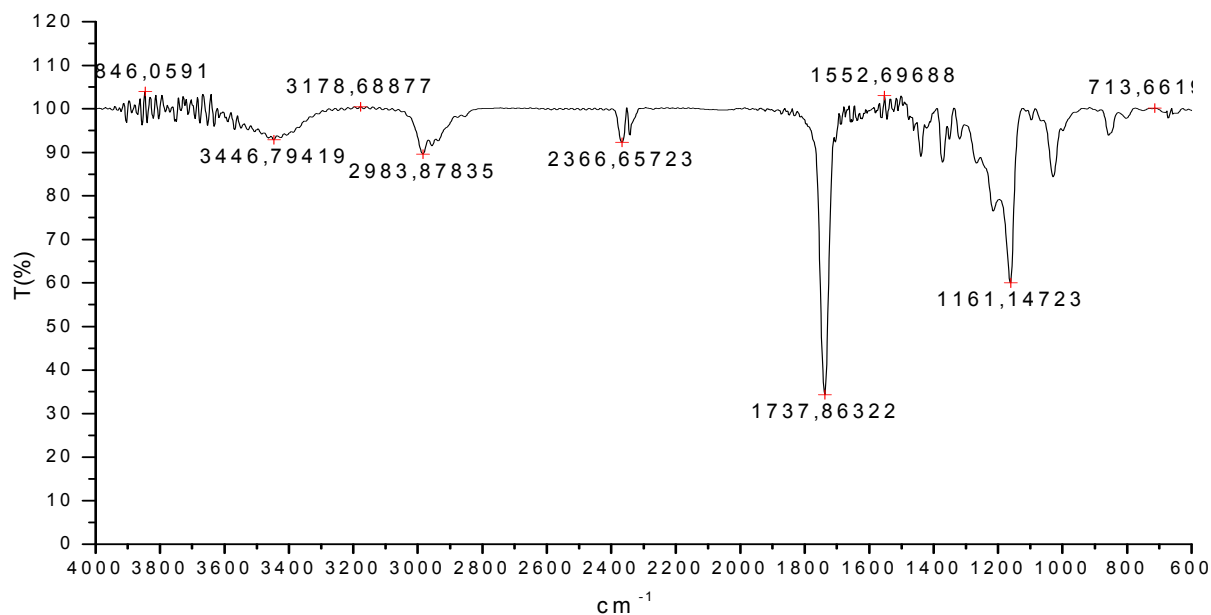


Figura A.5: espectro de **IV** obtido pela **fração 1** na tentativa de obtenção do 5-(etanoilamino)-4-oxopentanoato de metila (**10**).

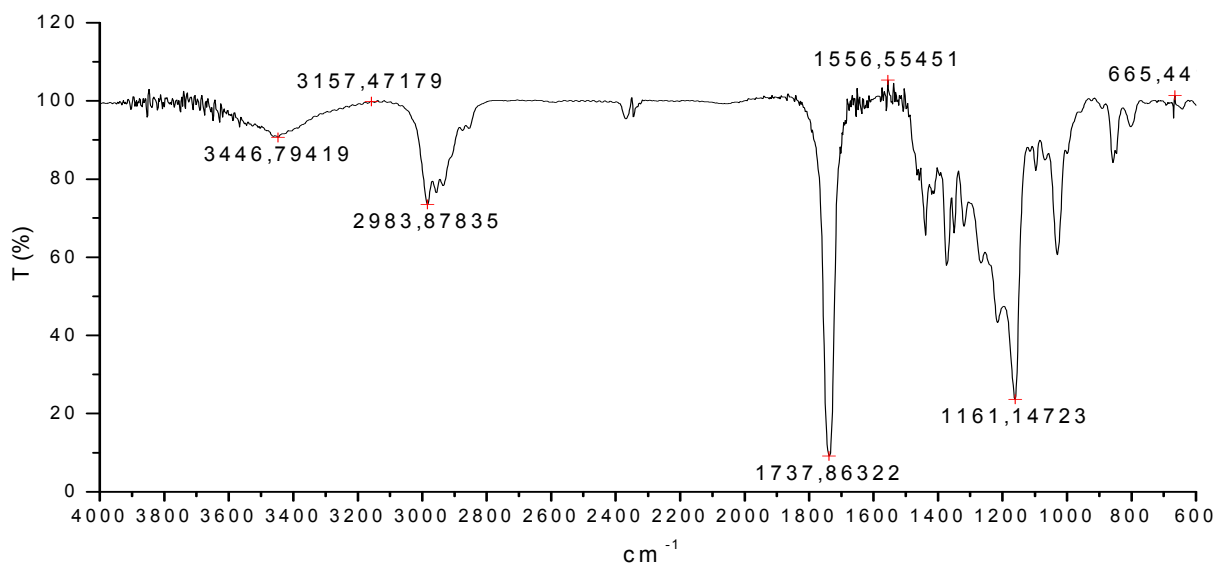


Figura A.6: espectro de **IV** obtido pela **fração 2** na tentativa de obtenção do composto (**10**).

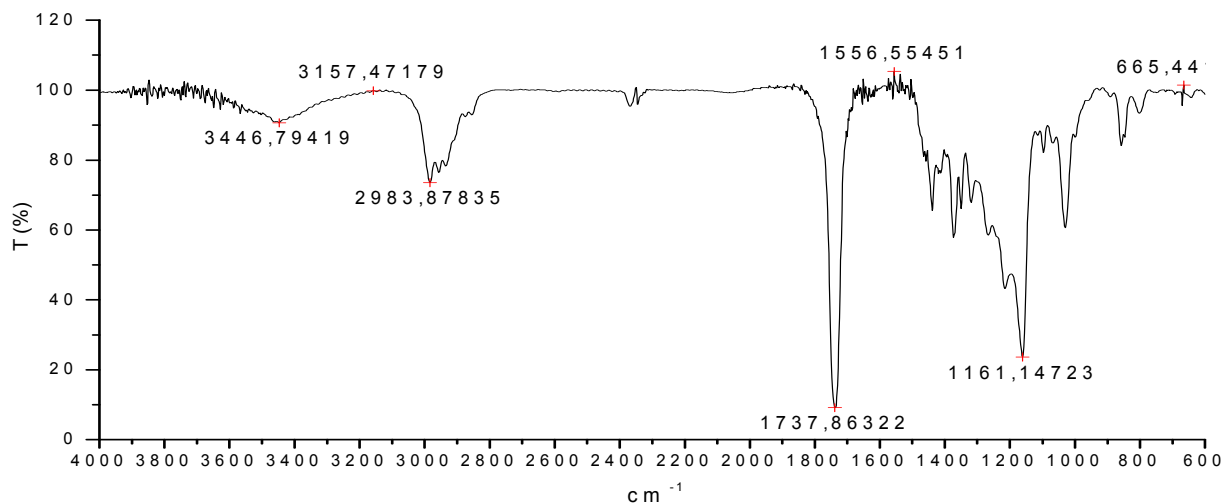


Figura A.7: espectro de **IV** obtido pela **fração 3** na tentativa de obtenção do composto **(10)**.

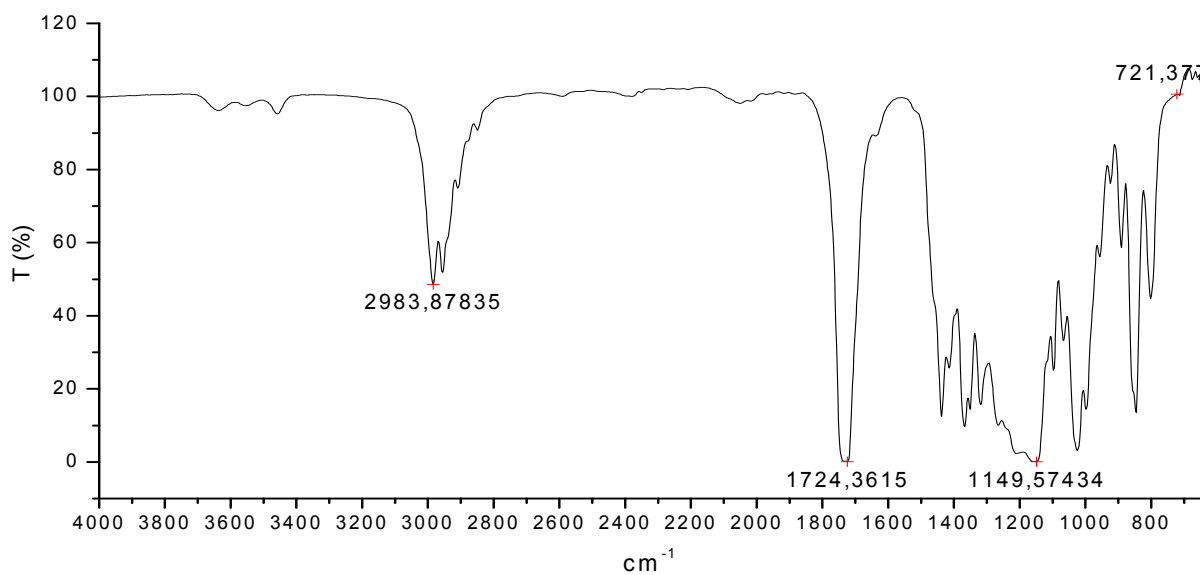


Figura A.8: espectro de **IV** obtido pelo líquido destilado a 30°C na tentativa de obtenção do composto **(10)**.

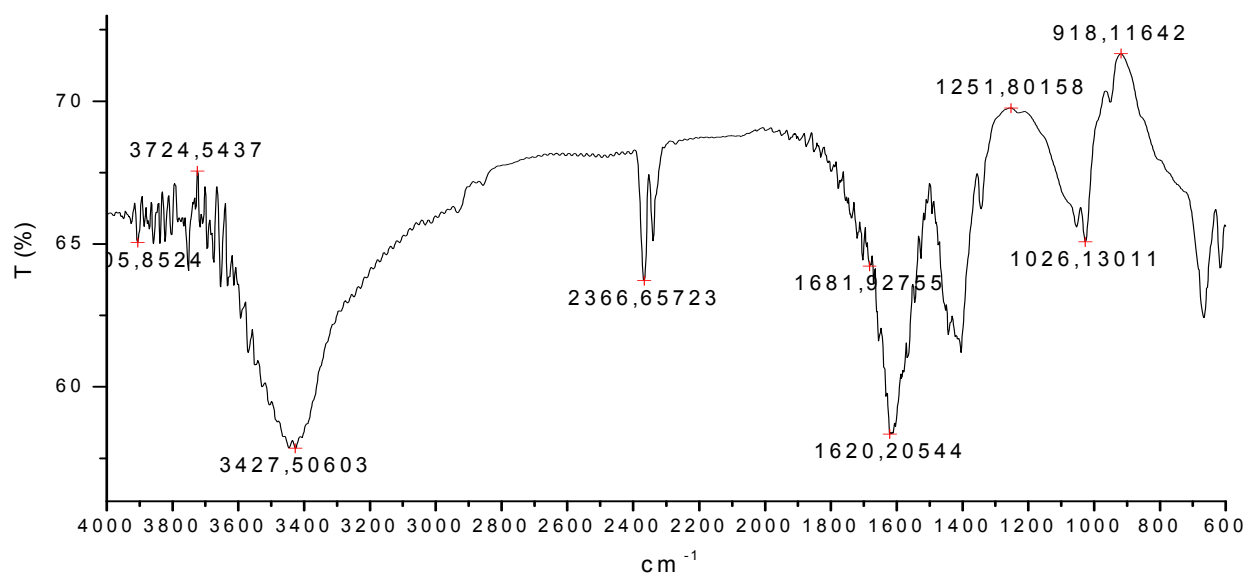


Figura A.9: espectro de **IV** obtido pela lavagem dos sólidos remanescentes no balão da reação.

Espectros de Infravermelho

Capítulo 3

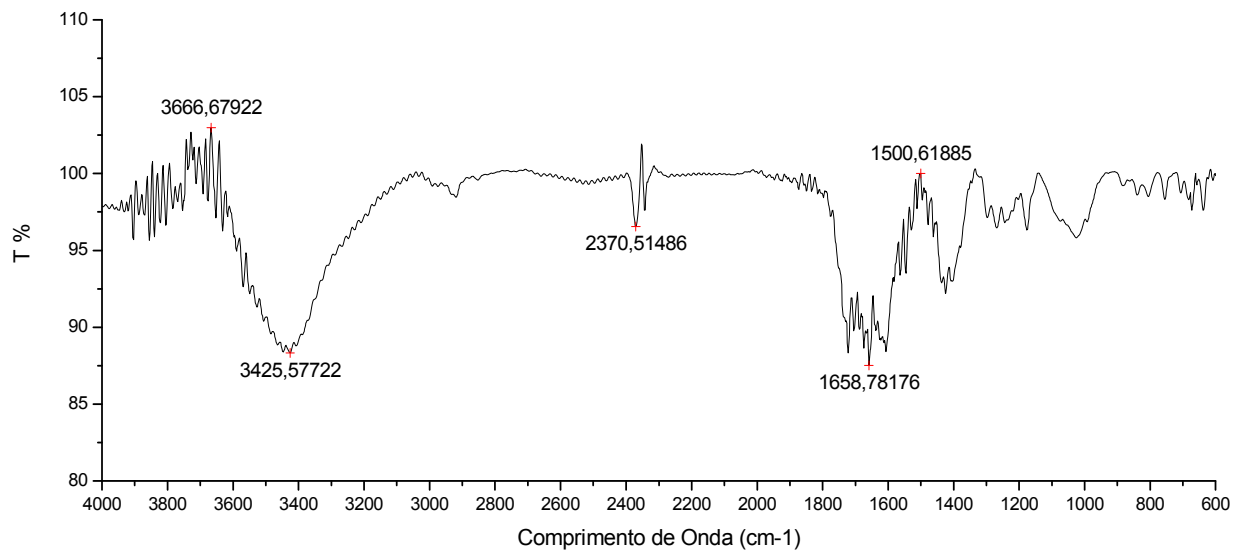


Figura B.1: espectro de **IV** obtido a partir do sólido de massa 0,1g na tentativa de obtenção do composto **(17)**.

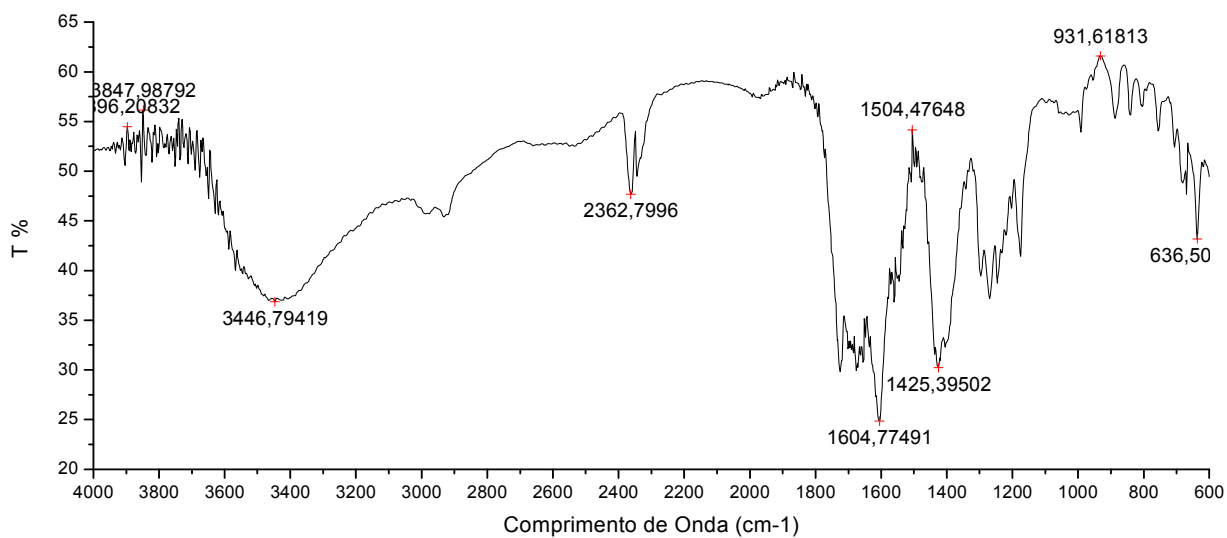


Figura B.2: espectro de **IV** obtido a partir do sólido de massa 0,65g na tentativa de obtenção do composto **(17)**.

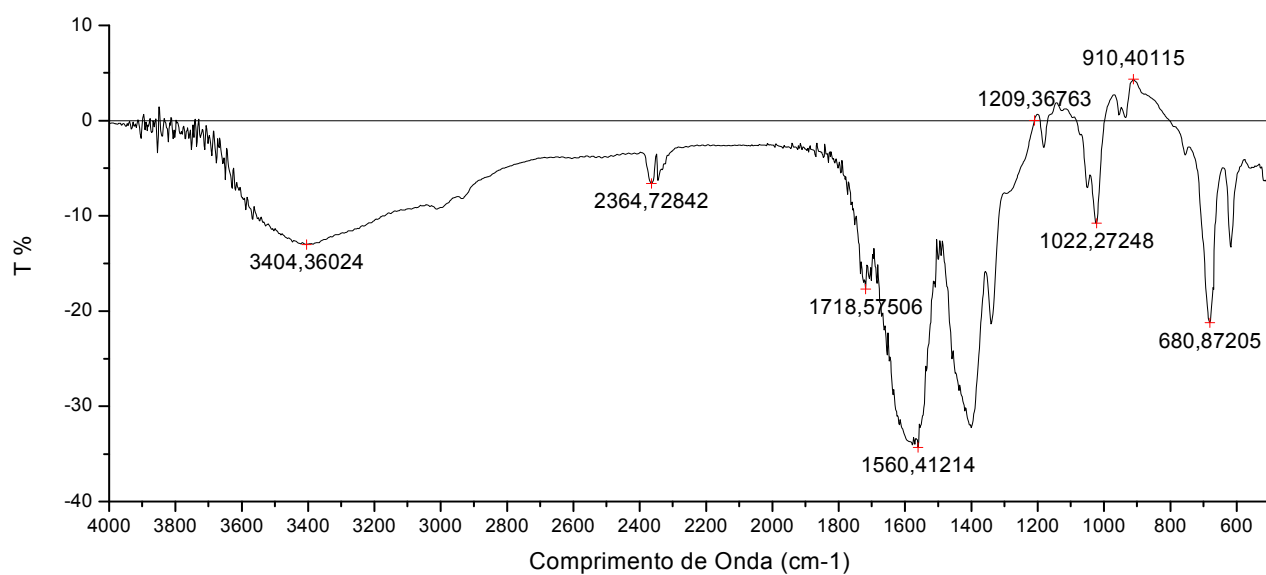


Figura B.3: espectro de **IV** obtido a partir do sólido remanescente de massa 1,2g na tentativa de obtenção do composto **(17)**.

Espectros de Infravermelho

Capítulo 4

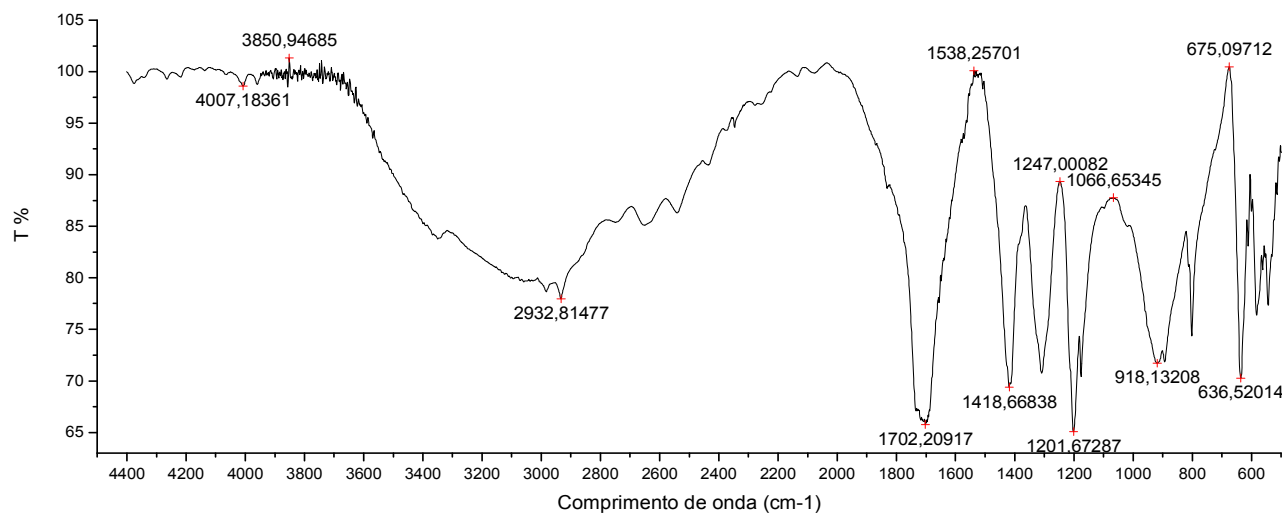


Figura C.1: espectro de **IV** obtido a partir do sólido formado na fase orgânica na tentativa de obtenção do composto (**17**).

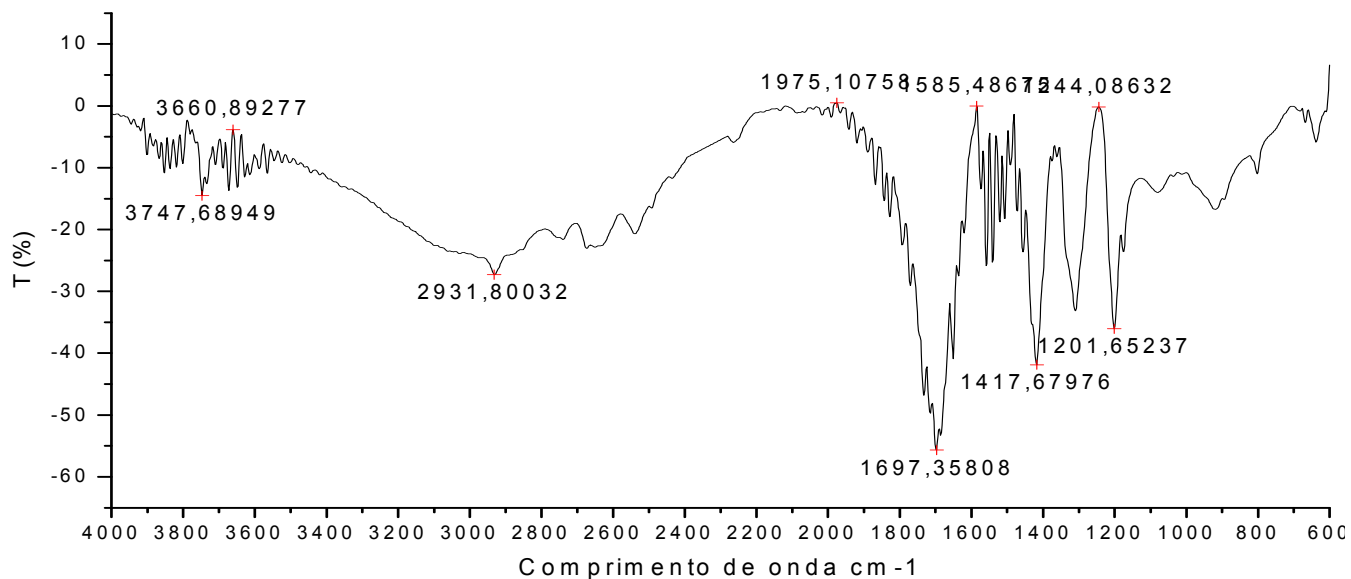


Figura C.2: espectro de **IV** obtido a partir do sólido formado na fase aquosa na tentativa de obtenção do composto (**17**).

Espectros de Infravermelho

Capítulo 5

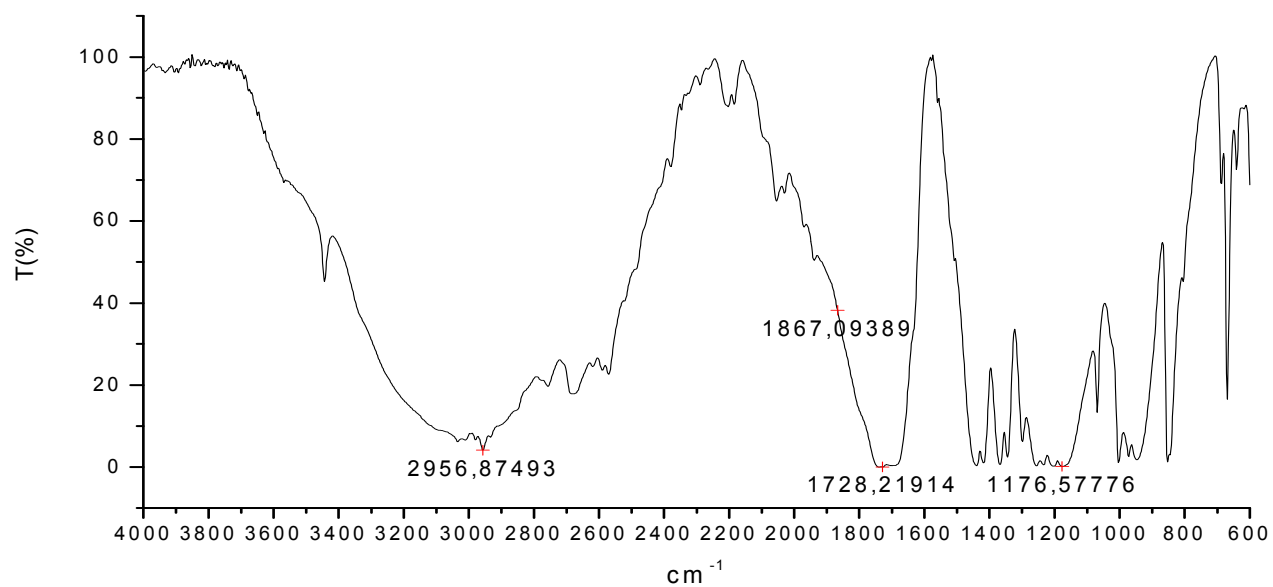


Figura D.1: espectro de **IV** do ácido 4-metóxi-4-oxobutanóico (**2**).

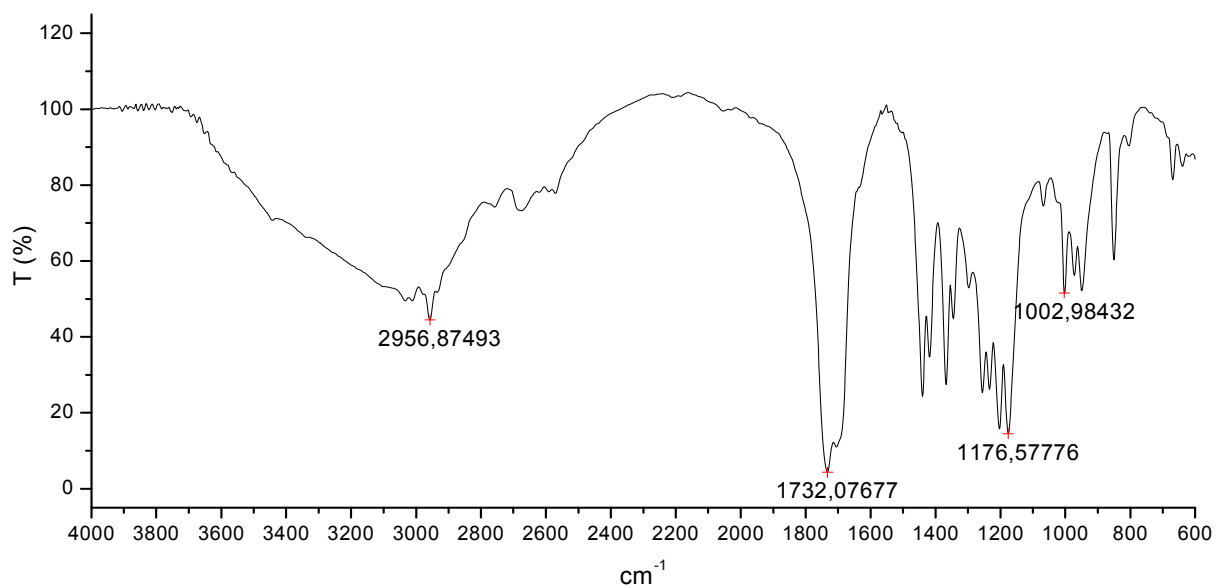


Figura D.2: espectro de **IV** obtido a partir do sólido formado na tentativa de obtenção do composto (**17**).

Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

Espectros de RMN

Capítulo 2

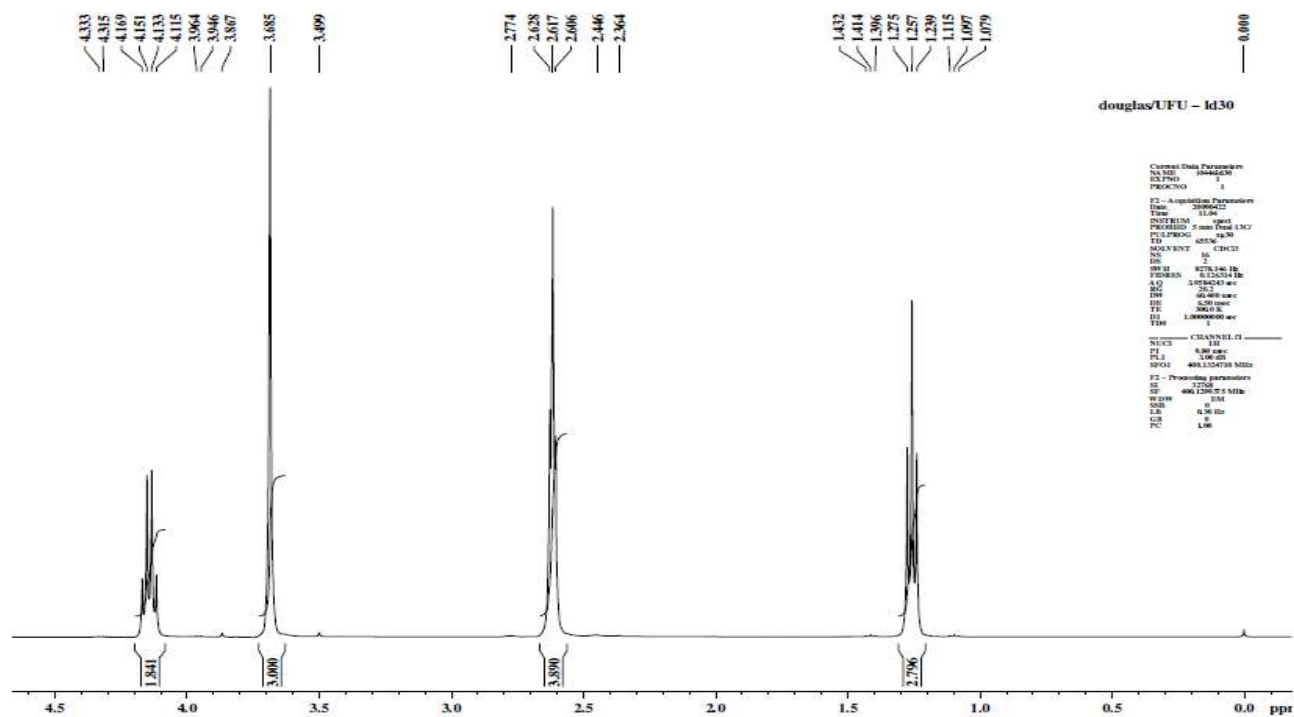


Figura E.1: espectro de ^1H -RMN a 400 MHz do líquido destilado a 30°C na tentativa de obtenção do composto (10) em CDCl_3 .

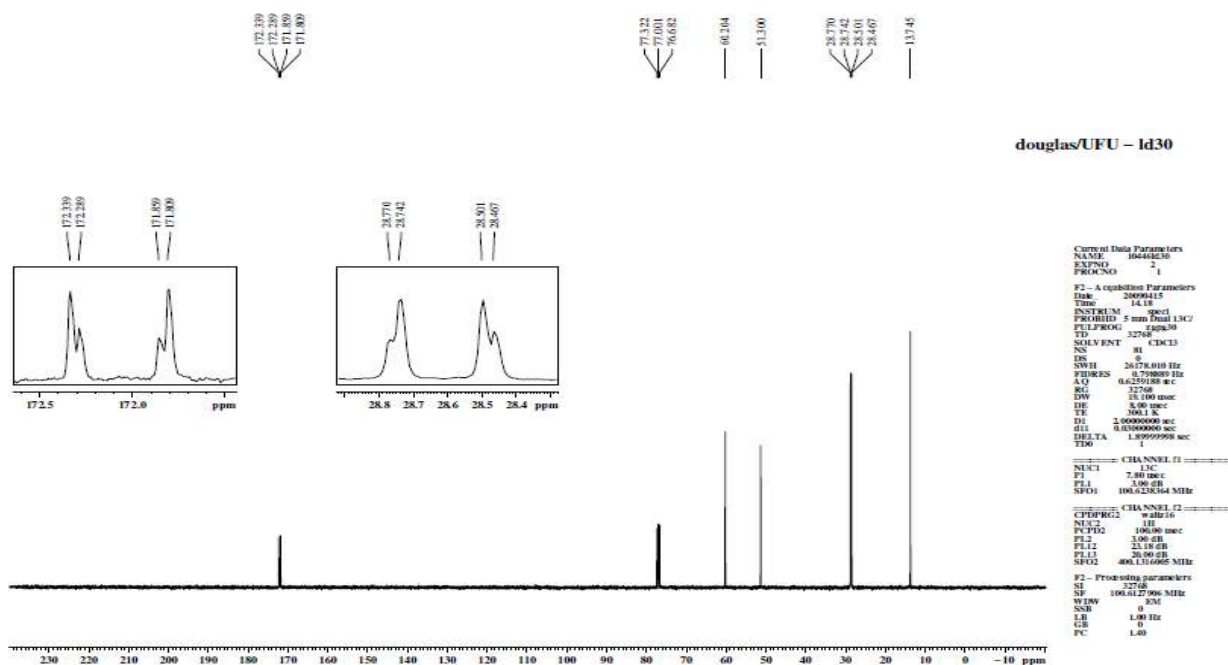


Figura E.2: espectro de ^{13}C -RMN a 400 MHz do líquido destilado a 30°C na tentativa de obtenção do composto (10) em CDCl_3 .

Espectros de RMN

Capítulo 4

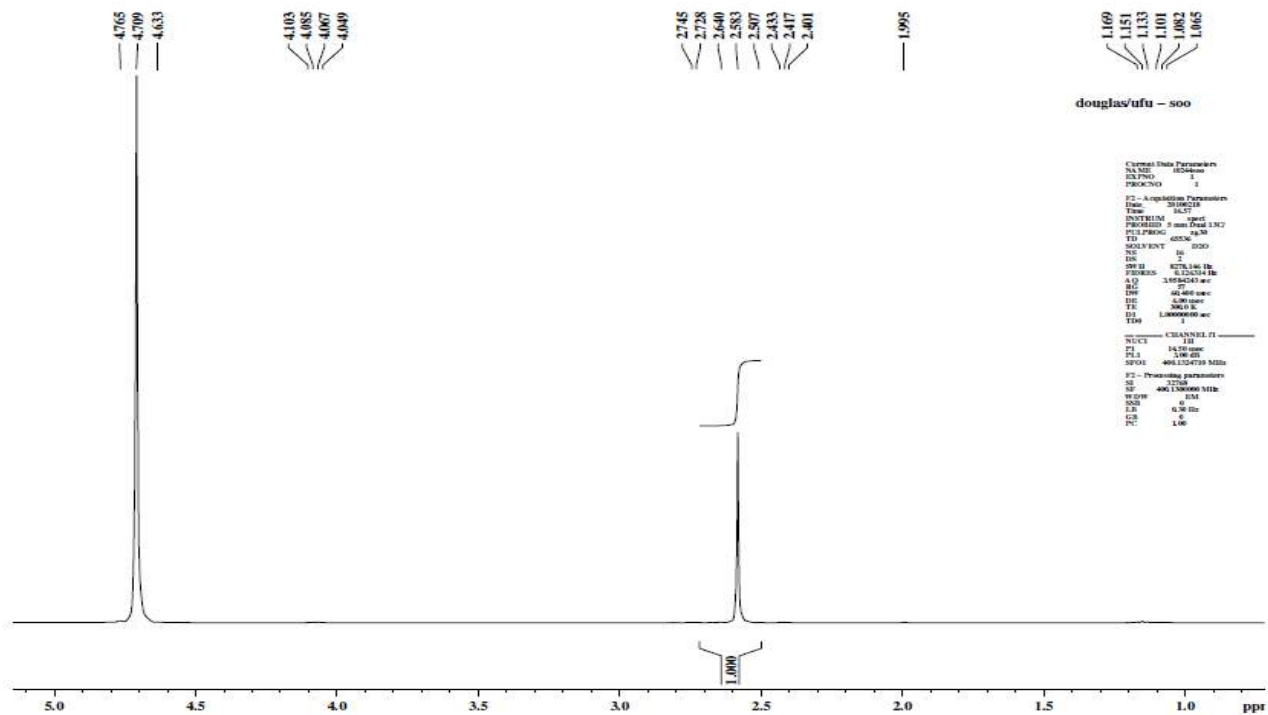


Figura F.1: espectro de ^1H -RMN a 400 MHz do sólido obtido na fase orgânica na tentativa de obtenção do composto (17) em CDCl_3 .

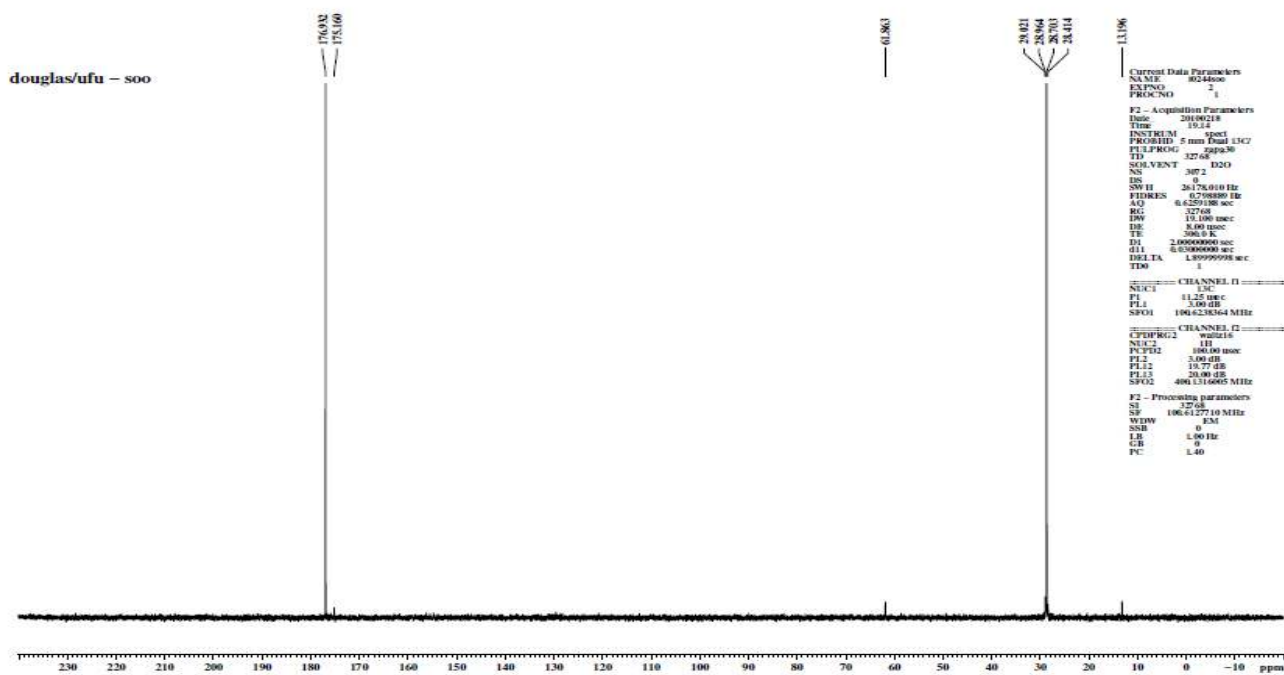


Figura F.2: espectro de ^{13}C -RMN a 400 MHz do sólido obtido na fase orgânica na tentativa de obtenção do composto (17) em CDCl_3 .

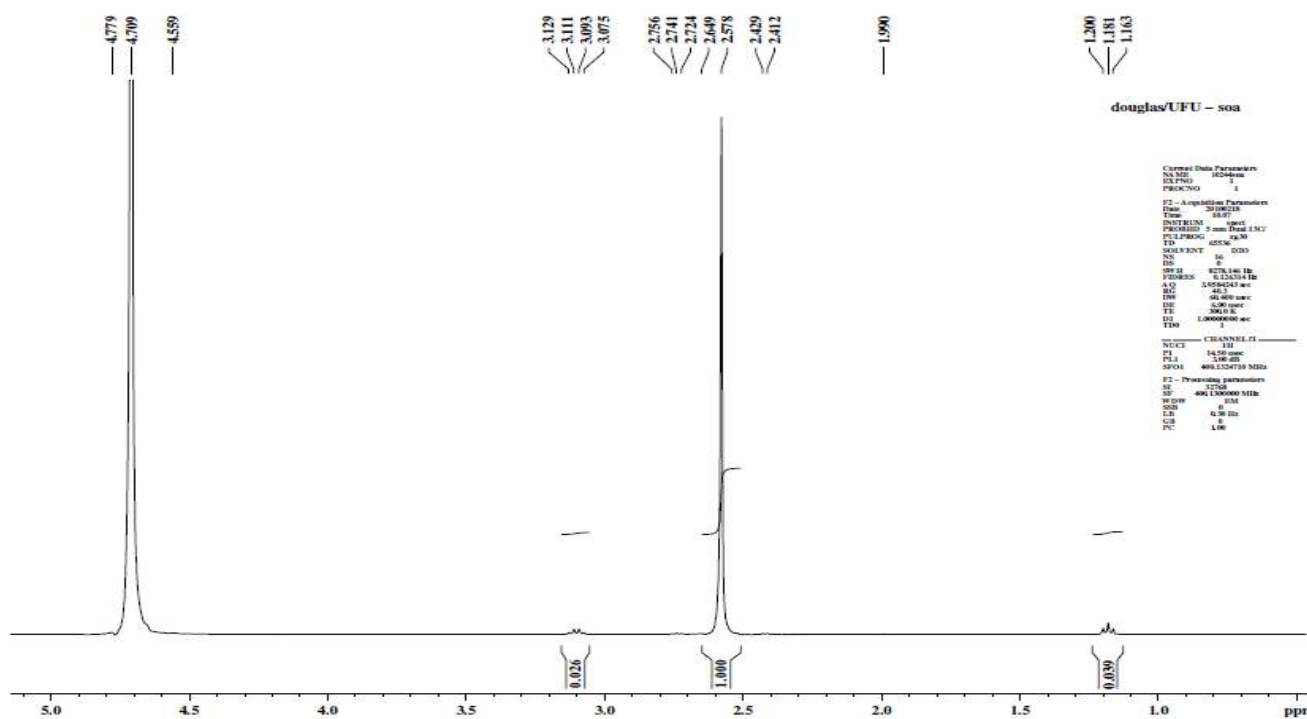


Figura F.3: espectro de ^1H -RMN a 400 MHz do sólido obtido na fase aquosa na tentativa de obtenção do composto (17) em D_2O .

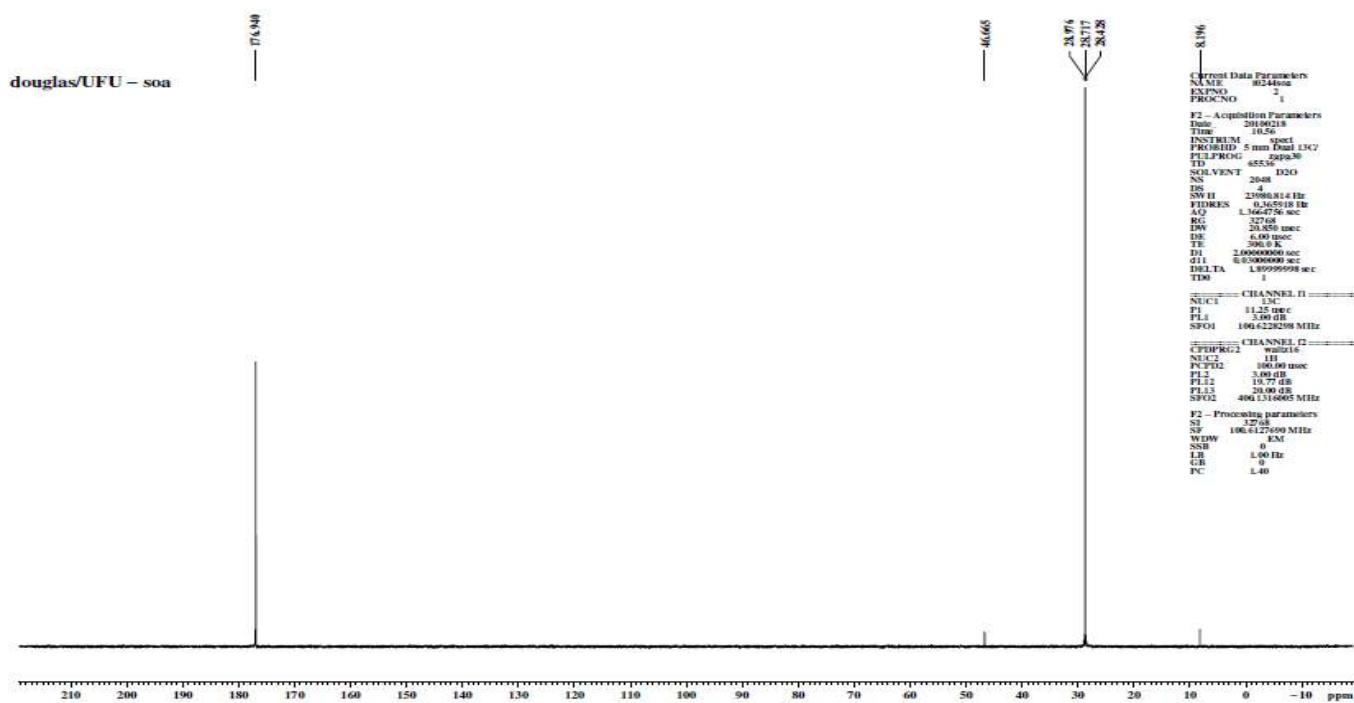


Figura F.2: espectro de ^{13}C -RMN a 400 MHz do sólido obtido na fase aquosa na tentativa de obtenção do composto (17) em D_2O .

Espectros de RMN

Capítulo 5

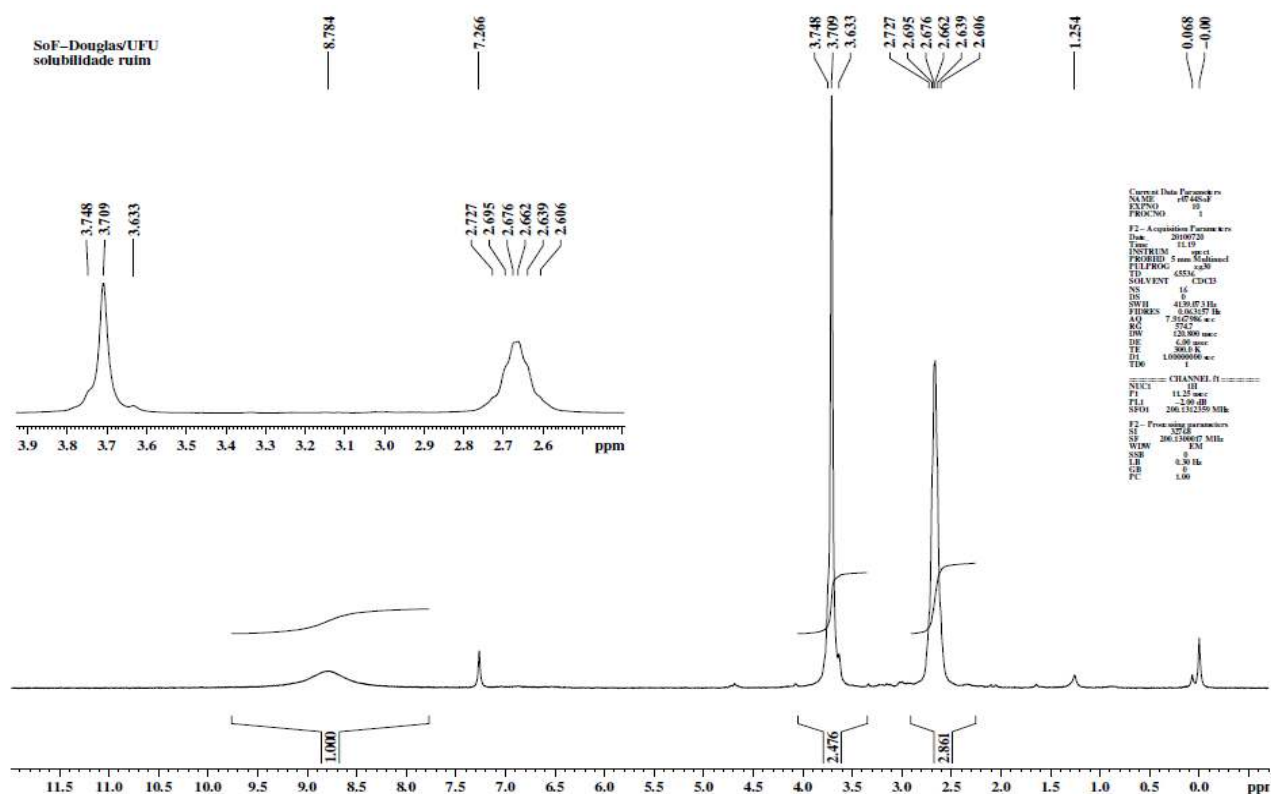


Figura G.1: espectro de ^1H -RMN a 400 MHz obtido a partir do sólido formado na tentativa de obtenção do composto (17) em CDCl_3 .

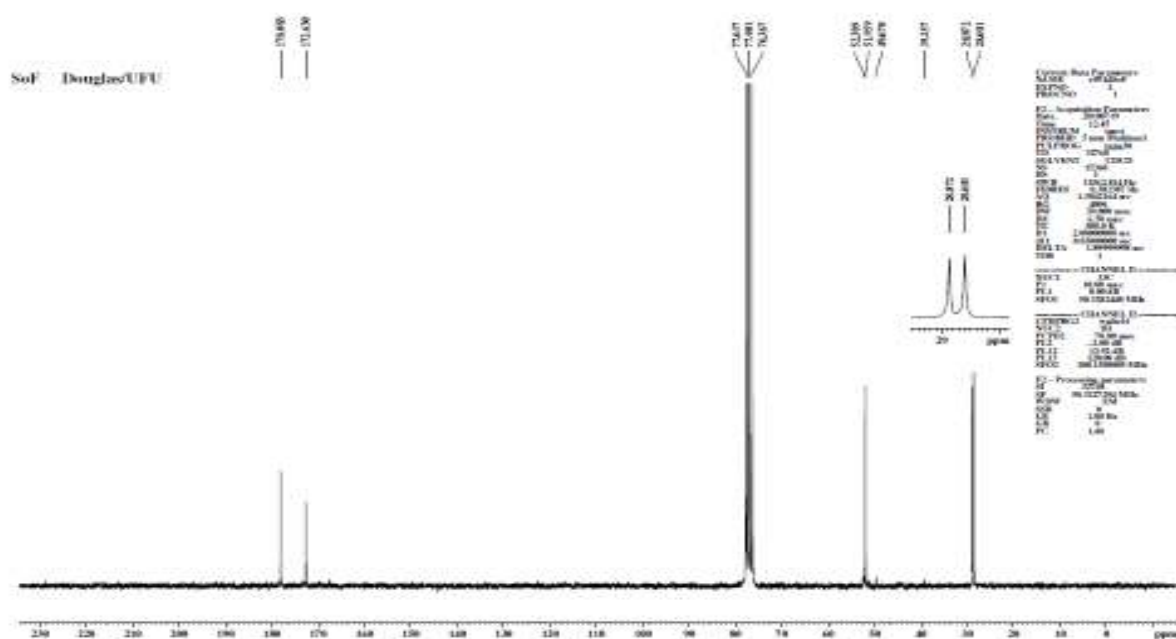


Figura G.2: espectro de ^{13}C -RMN a 400 MHz obtido a partir do sólido formado na tentativa de obtenção do composto (17) em CDCl_3 .