

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

TESE DE DOUTORADO

“Reações de Heck da *N*-Boc-3-pirrolina com sais de diazônio.
Aplicações na síntese de arilcainatos, arilaspartatos, lactamas
ariladas e do baclofeno e análogos”



1150054040



T/UNICAMP C227r

MARCOS JOSÉ SOUZA CARPES
ORIENTADO

PROF. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA
ORIENTADOR

JULHO-2001

AGRADECIMENTOS

À Cleci, eu dedico esta tese, pois você fez parte dela não só pelas inúmeras vezes em que me socorreu com ajuda técnica, mas também por ter aturado os meus dias de mau humor com muito amor e carinho e dedicação. Você foi muito importante para que eu chegasse até aqui, muito obrigado. Eu também agradeço ao Simba.

Aos meus pais, Moacir e Claudete pelo amor, carinho, incentivo e confiança, contribuindo para mais esta conquista. Mesmo à distância foram imprescindíveis na realização deste trabalho.

Aos meus irmãos e cunhadas: Celso, Regis, Sirlei, Tatiane e Alessandro.

Aos amigos de laboratório: Claudinha, Rodolfo, Luís, Paulão, Paulo T., Ângelo, Ítalo, Edson, Anel, Antônio, Marcelo, Ricardo, Elias.

Aos amigos dos laboratórios vizinhos: Giovanni, Elisandra, Rodrigo.

Aos amigos João Ambrósio, Elias Salvador, Bóia e Claudia e Henrique, Sandrinha e Edgar, Bira e Eliane que fizeram parte dos bons momentos, fora do laboratório.

Aos colegas de laboratórios vizinhos pelas trocas de idéias e também de reagentes.

Ao prof. Carlos Roque pela sua orientação, incentivo e apoio, para que este projeto fosse executado.

Aos técnicos, Sra Sônia e Soninha (RMN), Cidão (CG-MS) e principalmente ao Rinaldo que faz um ótimo café.

Ao Prof. Pilli, pelo empréstimo do aparelho de Infra Vermelho.

Ao Prof. Paulo Imamura pelo empréstimo do ozonizador.

À FAPESP pela bolsa fornecida, pois sem ela seria difícil a realização deste projeto.

RESUMO

Reações de Heck da *N*-Boc-3-pirrolina com sais de diazônio. Aplicações na síntese de arilcainatos, arilaspartatos, lactamas ariladas e do baclofeno e análogos.

Reações de Heck da *N*-Boc-3-pirrolina com sais de diazônio mostraram-se uma alternativa vantajosa em relação aos métodos tradicionais, que fazem o uso de triflatos e haletos de arila. Os lactamóis obtidos na reação de Heck foram empregados com sucesso na síntese de compostos de importante atividade biológica. A desidratação dos lactamóis produziu os enecarbamatos arilados em C-4 em rendimentos globais de 68-83%. Uma segunda reação de Heck nos enecarbamatos arilados levou a preparação de 3-pirrolinas diariladas em rendimentos de 20-60%.

Os enecarbamatos arilados em C-4 também foram aplicados na síntese de α -aminoácidos neurotransmissores análogos dos cainatos e aspartatos conformacionalmente restritos. Os arilaspartatos foram obtidos através de uma seqüência de etapas que envolveram uma reação de cicloadição [2+2] com dicloroceteno, levando a formação de diclorociclobutanonas (85-95%) e estas foram clivadas oxidativamente, fornecendo os arilaspartatos protegidos em bons rendimentos globais (40-60%) a partir da diclorociclobutanona.

Os arilcainatos por sua vez, foram obtidos através de uma homologação regioselectiva das diclorociclobutanonas, produzindo as diclorociclopentanonas desejadas. As diclorociclopentanonas sofreram uma clivagem oxidativa, fornecendo os diésteres em rendimentos de 40-48% a partir da diclorociclobutanona.

Os lactamóis na presença de oxidantes como PCC, RuCl_3 , forneceram as lactamas ariladas em bons rendimentos globais (70-90%). A hidrólise ácida das lactamas levou a formação dos derivados do neurotransmissor GABA, como o fármaco baclofeno e análogos.

ABSTRACT

Heck reaction of *N*-Boc-3-pyrroline with aryldiazonium salts. Applications in the synthesis of arylkainoids, arylaspartates, arylated lactams, baclofen and analogues.

Heck Reaction of *N*-Boc-3-pyrroline with aryldiazonium salts reemerged as a very practical alternative to the "traditional" Heck protocols, which use mostly aryl triflates or aryl halides.

The lactamols obtained in the Heck reaction were employed with success at the synthesis of important pharmacologically active compounds.

The dehydration of the lactamols produced the 4-aryl enecarbamates in good overall yields (68-83%).

A second Heck arylation of the endocyclic enecarbamates with aryldiazonium salts provided the 2,4-diaryl 3-pyrrolines in reasonable yields (20-60%).

The 4-aryl enecarbamates were also applied in the synthesis of aminoacids acting as neurotransmitters analogues of the arylkainoids, as well as in the synthesis of conformationally constrained arylaspartates. The arylaspartates were synthesized through a reaction sequence that involved a [2+2] cycloaddition with dichloroketene as the key step. This reaction led to dichlorocyclobutanones in a stereocontrolled manner, and in excellent yields (85-95%). The diesters arylaspartates were obtained through of an oxidative cleavage of the dichlorocyclobutanones in good overall yields (40-60%).

The arylkainoids were obtained through a regioselective cycloexpansion of the cyclobutanones, producing the desired dichlorocyclopentanones. The cyclopentanones underwent oxidative cleavage providing the corresponding diesters in yields of 40-48% from the dichlorocyclobutanone.

The lactamols in the presence of oxidizers such as PCC and RuCl_3 , gave the arylated lactams in good overall yields (70-90%). The acidic hydrolysis of the lactams led to GABA neurotransmitters analogues baclofen and homobaclofen as well as to other new analogues.

CURRICULUM VITAE

FORMAÇÃO ACADÊMICA:

1996 - 2001 - Pós-Graduação (nível doutorado) sob orientação do Prof. Dr. Carlos Roque Correia Duarte - Título de Tese: "Reações de Heck da *N*-Boc-3-pirrolina com sais de diazônio. Aplicações na síntese de arilcainatos, arilaspartatos, lactamas ariladas e do baclofeno e análogos" - Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas - SP.

1994 - 1996 - Pós-Graduação (nível mestrado) sob orientação do Prof. Dr. Carlos Roque Correia Duarte - Título da Dissertação: "Síntese de análogos conformacionalmente restringidos do ácido aspártico e glutâmico" Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas - SP.

1991 - 1993- Iniciação Científica - sob orientação do Prof. Dr. Nilo Zanatta - Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. Santa Maria - RS.

1989 - 1993 – Graduação: Química Industrial - Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. Santa Maria - RS.

PUBLICAÇÕES:

Carpes, M.J.S.; Correia, C.R.D. "Heck arylations of *N*-acyl-3-pyrroline and *N*-acyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine with aryldiazonium salts. Short syntheses of aryl gamma- and delta-lactams, baclofen, homobaclofen and analogues" *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 741-744.

Marcos J. Souza Carpes, Carlos Roque D. Correia "Heck Arylation of *N*-Boc-3-pirrolines and *N*-Boc-2-pirrolines with diazonium salts. Efficient syntheses of five-membered 4-aryl endocyclic enecarbamates and *N*-Boc-2,4-diaryl 3-pyrrolines" *Synlett* **2000**, *07*, 1037-1039.

Marcos J. Souza Carpes, Paulo César M. L. Miranda e Carlos Roque D. Correia "Stereoselective synthesis of conformationally restricted analogues of aspartic and glutamic acids from endocyclic enecarbamates". *Tetrahedron Letters*. **1997**, *38*, 1869-1872.

Marcos J. Souza Carpes; Nilo Zanatta; et all "Haloacetylated enol ethers .8. Reaction of beta-alkoxyvinyl trihalomethyl ketones with guanidine hydrochloride. Synthesis of 4-trihalomethyl-2-aminopyrimidines. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1997**, *34*, 509-513.

PATENTE:

Correia, C. R. D.; Carpes, M. J. S. Uma nova abordagem na síntese do (+)-baclofeno e análogos. Patente Requerida – INPI sob nº 103.418-9, 2001.

TRABALHOS PUBLICADOS EM CONGRESSOS:

Marcos J. Souza Carpes; Carlos Roque D. Correia "Arylation de Heck da *N*-Boc-3- pirrolina com sais de diazônio. Síntese de lactonas ariladas do balcofeno e análogos " 24^a *Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 2001.

Marcos José S. Carpes and Carlos Roque D. Correia "A new approach to phenylkainoids and analogues" 9th *Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, 2001.

Marcos J. Souza Carpes; Carlos Roque D. Correia "Heck Arylation of *N*-Boc-3-pyrrolines with diazonium salts. Synthesis of arylated enecarbamates, phenyl kainoids and conformatiionally restricted phenyl aspartates" 22nd *IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products*, 2000.

Marcos J. Souza Carpes; Claudia H. Sugisaki; Elias L. Salvador; Paulo C. L. Miranda; Carlos Roque D. Correia "Synthesis of proline derivatives from endocyclic enecarbamates" 7th *Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, 1996.

Marcos J. Souza Carpes; Rafael R. H. del'Rey; Carlos Roque D. Correia "Síntese de aminoácidos conformacionalmente restringidos II. Síntese de derivados cíclicos dos ácidos aspártico e glutâmico" 18^a *Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 1995.

Marcos J. Souza Carpes; Rafael R. H. del'Rey; Carlos Roque D. Correia "Towards the Synthesis of Kainic Acid Analogues" 6th *Brazilian Meeting on Organic Synthesis* 1994.

Marcos J. Souza Carpes e Nilo Zanatta. *Reações de β-alkoxiviniltrialometilcetonas com monoclóridato de L- arginina*. III Jornada de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. Santa Maria – RS, 1993.

Marcos J. Souza Carpes e Nilo Zanatta. Síntese de 3-trialometil-2-carboxi pirrolis. III Jornada de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. Santa Maria – RS, 1993.

Marcos J. Souza Carpes; Maria de Fátima M. Cortelini; Nilo Zanatta; Marcos A. P. Martins "Reaction of β-alkoxyvinyltrichloromethyl ketones toward guanidine hydrochloride" 5th *Brazilian Meeting on Organic Synthesis*. 1992.

Marcos J. Souza Carpes; Maria de Fátima M. Cortelini; Nilo Zanatta; Marcos A. P. Martins "síntese de 4- trifluormetilcetonas-2-aminopirimidinas" 15^a *Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 1992.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL:

Empresa Sadia Concórdia S/A, Concórdia – SC. Atividades desenvolvidas no laboratório de controle de qualidade (Estágio profissional: 1020 horas), 1992.

ABREVIATURAS

AIBN- aza-bis-isobutironitrila

Boc- *t*-butoxicarbonil

CCF- cromatografia de camada fina

CG- cromatografia gasosa

dba- acetona dibenzilideno

Diazald- *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenosulfonamida

DMAP- 4-dimetilaminopiridina

DMF- dimetilformamida

HPLC- cromatografia líquida de alta eficiência

LDA- diisopropilamina de lítio

mCPBA- ácido metacloroperbenzóico

P(*o*-Tol)₃- tri-*o*-toluilsfosfina

PCC- clorocromato de piridina

PTSA- ácido *p*-toluenosulfônico

TBPS- *t*-butildifenilsilano

THF- tetraidrofurano

TMS- trimetilsilano

ÍNDICE

CAPÍTULO 1

1- Introdução	01
1.1- Aminoácidos: Neurotransmissores	01
1.2- Lactamas ariladas e pirrolidinas ariladas	09
1.3- Baclofeno e análogos	10

CAPÍTULO 2

2- Objetivos	13
--------------	----

CAPÍTULO 3

3- Resultados e Discussão	14
3.1- Estudos visando a síntese de análogos do ácido caínico	14
3.2- Síntese dos arilcainatos e arilaspartatos conformacionalmente restritos	21
3.2.1- Síntese dos enecarbamatos arilados ou N-(t-butoxicarbonil)-4-aril-2-pirrolinas <u>42</u>	23
3.2.2- Síntese das α,α -diclorociclobutanonas ou N-(t-butoxicarbonil)-4-aril-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona <u>43a-c</u> .	30
3.2.3- Síntese dos arilaspartatos ou (2R*, 3S*, 4S*)-N-(t-butoxicarbonil)-4-aril-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila <u>44a-c</u> .	35
3.2.4- Síntese das α,α -diclorociclopentanonas ou N-(t-butoxicarbonil)-4-aril-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona <u>45a-c</u> .	38
3.2.5- Síntese dos arilcainatos ou (2R*, 3S*, 4S*)-N-(t-butoxicarbonil)-4-aril-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila <u>46a-c</u>	39
3.3- Síntese das N-(t-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-aril-3-pirrolina <u>51a, 51d, 51e</u>	42
3.4- Estudos visando a obtenção de enecarbamatos quirais - versão assimétrica	46
3.5- Abordagem de preparação das lactamas ariladas em C4, do baclofeno e análogos	48
3.5.1- Síntese da N-(t-butoxicarbonil)-4-aril-2-pirrolidinona <u>53a-e</u> ou lactamas ariladas	49

3.5.2- Síntese dos ácidos 4-amino-3-aryl-butírico <u>54</u>	55
3.6- Arilação de Heck da N-(Boc)-1,2,3,6-tetraidropiridina <u>56</u> com sais de diazônio, visando a síntese do homobaclofeno <u>57</u>	56
CAPÍTULO 4	
4- Conclusões	68
CAPÍTULO 5	
5- Experimental	69
5.1- Materiais e métodos	69
5.2- Síntese da N-(t-butoxicarbonil)-3-pirrolina <u>41</u> a partir da dialilamina <u>39</u>	72
5.3- Síntese da N-(t-butoxicarbonil)-2-metóxi-4-(4-metoxifenil)-pirrolidina <u>47</u>	76
5.4- Procedimento para a preparação da N-(t-butoxicarbonil)-4-aryl-2-pirrolina <u>42a-e</u>	80
5.5- Preparação da N-(t-butoxicarbonil)-4-aryl-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona <u>43a-c</u>	96
5.6- Síntese da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(t-butoxicarbonil)-4-aryl-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila <u>44a-c</u>	106
5.7- Preparação das N-(t-butoxicarbonil)-4-aryl-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona <u>45a-c</u>	117
5.8- Síntese das (2R*, 3S*, 4S*)-N-(t-butoxicarbonil)-4-aryl-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila <u>46a-c</u>	127
5.9- Preparação das N-(t-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-aryl-3-pirrolina <u>51a</u> , <u>51d</u> , <u>51e</u>	138
5.10- Síntese das N-(t-butoxicarbonil)-4-Aryl-2-pirrolidinona <u>53b</u> e <u>53d</u>	147
5.11- Síntese das N-(t-butoxicarbonil)-4-Aryl-2-pirrolidinona <u>53a-f</u>	147
5.12- Síntese dos ácidos 4-amino-3-aryl-butírico <u>54a-f</u>	163
5.13- Preparação da N-(t-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetraidropiridina <u>70</u>	179
5.14- Reação de Heck da N-(benziloxicarbonil)-1,2,3,6-tetraidropiridina <u>70</u> com tetrafluorborato de 4-clorobenzenodiazônio	182
5.15- Reação de oxidação dos lactamóis <u>71</u> com TPAP/NMO	182
5.16- Síntese do ácido 5-amino-4-(4-clorofenil)-pentanóico) <u>57b</u>	189
5.17- Síntese da olefina <u>22</u> a partir da cetona <u>25</u>	192

5.18- Síntese da olefina <u>30</u> a partir da cetona <u>29</u>	195
5.19- Síntese do biciclo <u>38</u> a partir do álcool <u>36</u>	198
5.20- Síntese do epóxido <u>37</u> a partir da olefina <u>30</u>	201

1- INTRODUÇÃO

1.1- Aminoácidos: Neurotransmissores

Aminoácidos têm um papel fundamental no sistema nervoso, tanto central como periférico, atuando como neurotransmissores do impulso nervoso de modo excitatório ou inibitório.

Os principais neurotransmissores que atuam no sistema nervoso central são geralmente α -aminoácidos, sendo que o fenômeno da neuroexcitação ou neuroinibição depende do aminoácido empregado na neurotransmissão sináptica, que envolve o contato entre duas células nervosas (figura 1). Por exemplo, a glicina é um neurotransmissor inibitório, enquanto que o glutamato age como neurotransmissor excitatório¹.

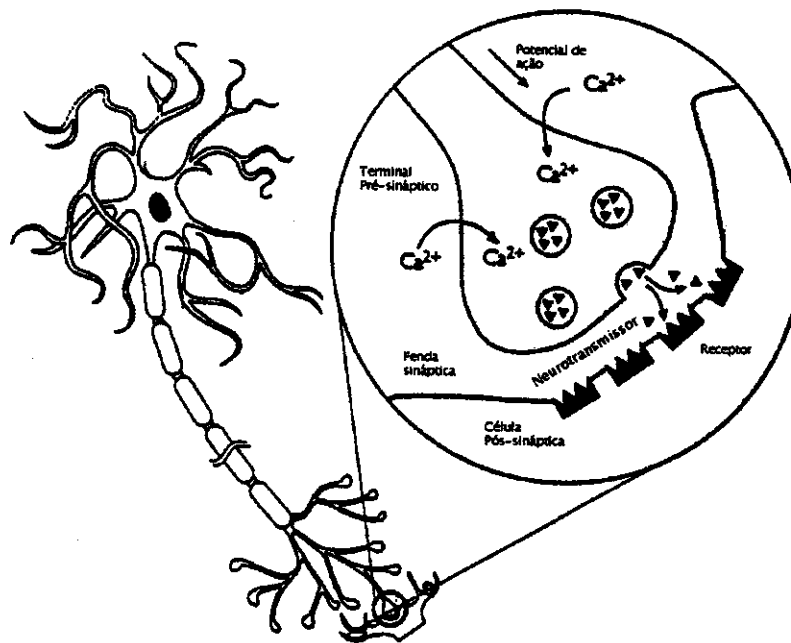


Figura 4: neurotransmissão

Uma vez liberados na fenda sináptica, esses neurotransmissores se associam a receptores específicos na membrana pós-sináptica desencadeando um processo complexo de despolarização da membrana do neurônio que tem como consequência a transmissão e condução do impulso nervoso.

No caso específico de sistemas glutamatérgicos², um dos mecanismos mais comuns de neurotransmissão envolve a complexação do aminoácido neuroexcitatório com um receptor na membrana neuronal causando despolarização dessa membrana (aminoácidos inibitórios causam hiperpolarização). A ligação do aminoácido ao receptor conduz a uma resposta fisiológica causada por alguma modificação conformacional do complexo receptor-ligante (receptores são complexos protéicos heteroméricos), acarretando o influxo de sódio (concentração extracelular muito maior do que a concentração intracelular) através desse receptor causando variação no potencial elétrico da membrana, de -70 mV para $+30$ mV (alguns dos receptores glutamatérgicos são, portanto *ion-gated channel*). A repolarização da membrana para o seu potencial de repouso (-70 mV) é feito pelo efluxo de potássio pelo mesmo canal de íons (concentração de K^+ bem maior no interior do neurônio) ou por algum outro canal de K^+ .

Os α -aminoácidos glutamato e aspartato atuam nos processos de transmissões sinápticas excitatórias no cérebro de mamíferos (figura 2). Estas transmissões neuroexcitatórias requerem a interação destes aminoácidos com seus receptores glutamatérgicos localizados na membrana pós-sináptica e estão relacionados a uma grande variedade de processos fisiológicos importantes, tais como: aprendizado e memória, regulação do sistema neuroendócrino e no desenvolvimento de sinapses normais³. Da mesma forma, esses receptores glutamatérgicos também estão envolvidos em processos patológicos como a epilepsia, ischemia cerebral, esquizofrenia, mal de Huntington e as doenças de Parkinson e Alzheimer^{1,2,4}.

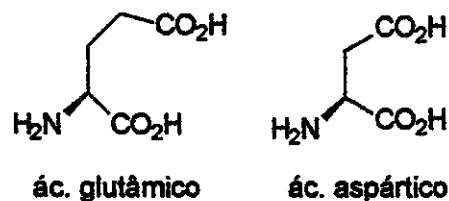


Figura 2: neurotransmissores excitatórios

Os receptores de glutamato, distribuídos unicamente no sistema nervoso central, podem ser divididos em duas categorias básicas (subtipos), os ionotrópicos e os metabotrópicos. Os ionotrópicos (canais de íons) são receptores de resposta rápida, na

ordem de milissegundos, enquanto que os receptores metabotrópicos (associados à proteína G) são de resposta bem mais lenta, da ordem de frações de segundos até alguns segundos. Os receptores glutamatérgicos ionotrópicos por sua vez, estão divididos em três famílias funcionais, caracterizados por seus principais agonistas: NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (ácido (S)-2-amino-3-(3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolil) propanóico) e KA (ácido cáinico)⁵ (figura 3).

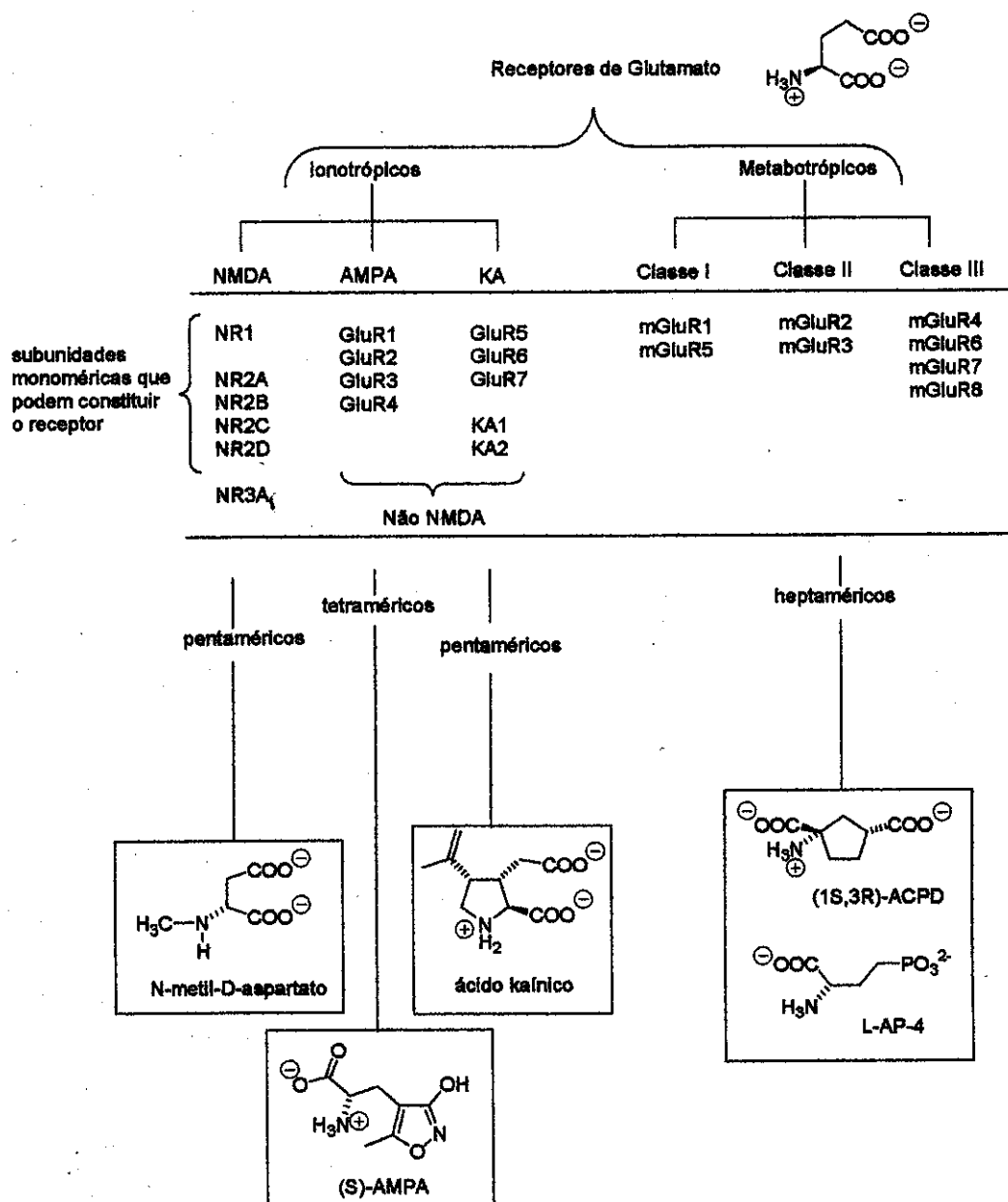


Figura 3: receptores glutamatérgicos

Os receptores ionotrópicos funcionam promovendo a passagem de íons entre o meio extracelular e intracelular a partir da ativação por um ligante (*ligand-gated ion channels*), os receptores metabotrópicos atuam acoplados a proteínas efetoras através das proteínas-G (proteínas que se ligam a GTP), responsáveis pela produção de sistemas mensageiros secundários como inositol-fosfato (I_3P), cálcio e c-AMP. Esses mensageiros secundários catalisam uma rede de transformações que conduzem a modulação de canais de íons (canais de Ca^{2+} e K^+ e outros canais dependentes de ligantes ou da voltagem)².

A estrutura tridimensional dos arranjos protéicos poliméricos e a complexidade funcional dos receptores glutamatérgicos estão ilustrados na figura 4 como dois exemplos de receptores ionotrópicos, um da classe NMDA e o outro não-NMDA (AMPA ou KA), com seus respectivos sítios de ligação dos principais agonistas e os íons envolvidos no fenômeno da despolarização da membrana.

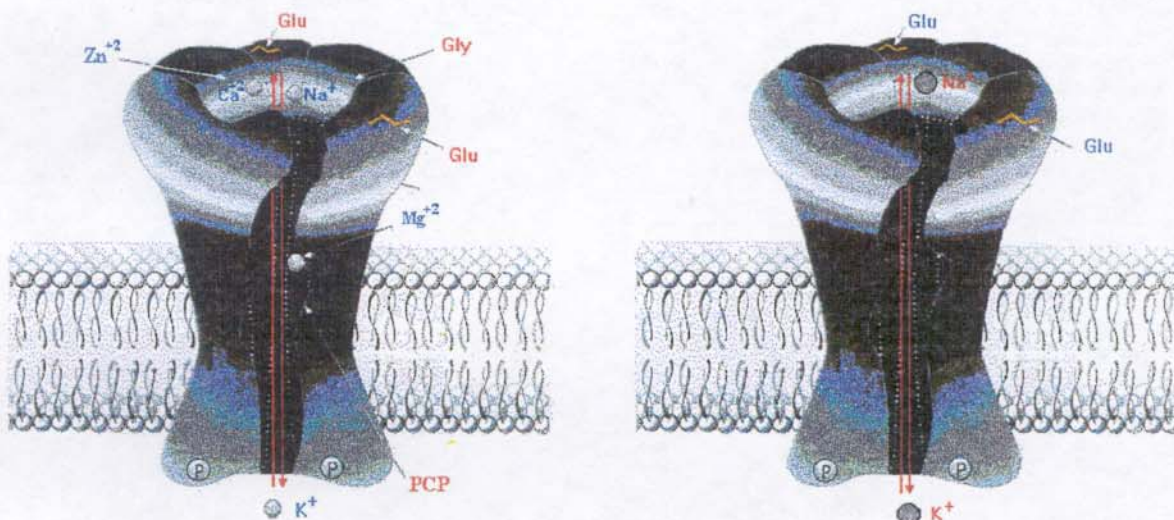


Figura 4: Receptores Glutamatérgicos Ionotrópicos: Classe NMDA Ionotrópico e Classe AMPA / KA

A ativação desses receptores glutamatérgicos⁶ é feita principalmente pelos ligantes α -aminoácidos glutamato ou aspartato, e a especificidade de ação está diretamente relacionada ao isômero conformacional do aminoácido no sítio de ligação. Por exemplo, dependendo da conformação do glutamato, este pode se ligar a receptores NMDA, AMPA, KA ou metabotrópicos, resultando numa ação/resposta específica, rápida ou lenta.

Dentro do grupo de agonistas dos receptores glutamatérgicos, encontramos moléculas que possuem acentuada restrição conformacional pela ciclização da cadeia

principal do aminoácido, entre estes agonistas estão os aminoácidos pertencentes à família dos cainatos.

Os cainatos são α -aminoácidos não proteínogênicos de ocorrência natural que apresentam um substituinte em C4 no ácido pirrolidinodicarboxilato como fragmento estrutural comum a esta família, destacando-se pelas suas importantes propriedades biológicas (figura 5).

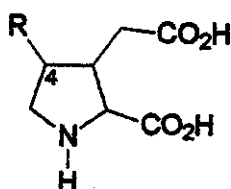


Figura 5: fragmento comum aos cainatos

Os membros da família dos cainatos têm atraído consideráveis interesses da comunidade científica devido as suas pronunciadas atividades biológicas e farmacológicas, dentre as quais podemos destacar a atividade inseticida, anti-histamínica e principalmente pela suas propriedades neurotransmissora^{7,8a} (figura 6).

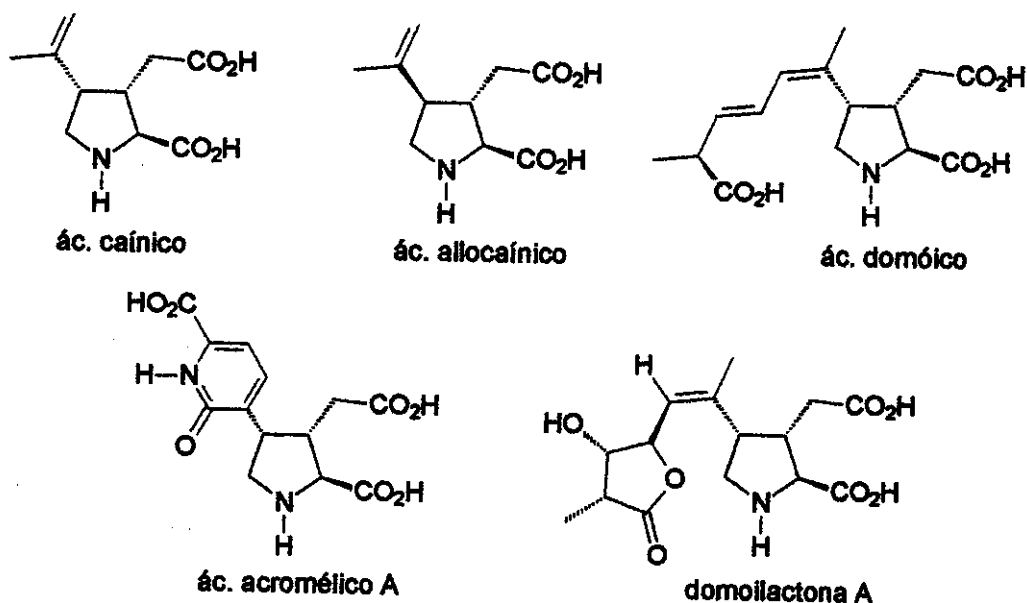


Figura 6: exemplos de membros da família dos cainatos

A potente atividade neuroexcitatória dos cainatos é atribuída principalmente pela sua atuação como um análogo conformacionalmente restrito do neurotransmissor glutamato.

A restrição conformacional imposta aos membros da família dos cainatos e a presença de substituintes insaturados em C4 no anel pirrolidínico potencializam significativamente a atividade neuroexcitatória, quando comparados com o ácido glutâmico. O ácido cáinico, por exemplo, é um potente neuroexcitatório capaz de induzir lesões cerebrais (neurotoxicidade) semelhantes aquelas observadas no mal de Huntington.

Estas importantes propriedades biológicas atraíram a atenção dos pesquisadores para o desenvolvimento de novas ferramentas experimentais que possibilitem um melhor entendimento dos complexos processos moleculares que ocorrem no sistema nervoso central. Sendo de grande relevância a síntese de análogos, em que os grupos funcionais responsáveis pela ligação ao receptor estejam em posições bem definidas e com uma armação molecular relativamente rígida que diminua as conformações moleculares, possibilitando assim um estudo estrutura-atividade e um melhor detalhamento da topologia dos receptores^{8b}.

Novas metodologias sintéticas^{8,9} estão sendo descritas visando a obtenção de cainatos e também análogos não naturais, estruturalmente relacionados à família dos cainatos (figura 7).

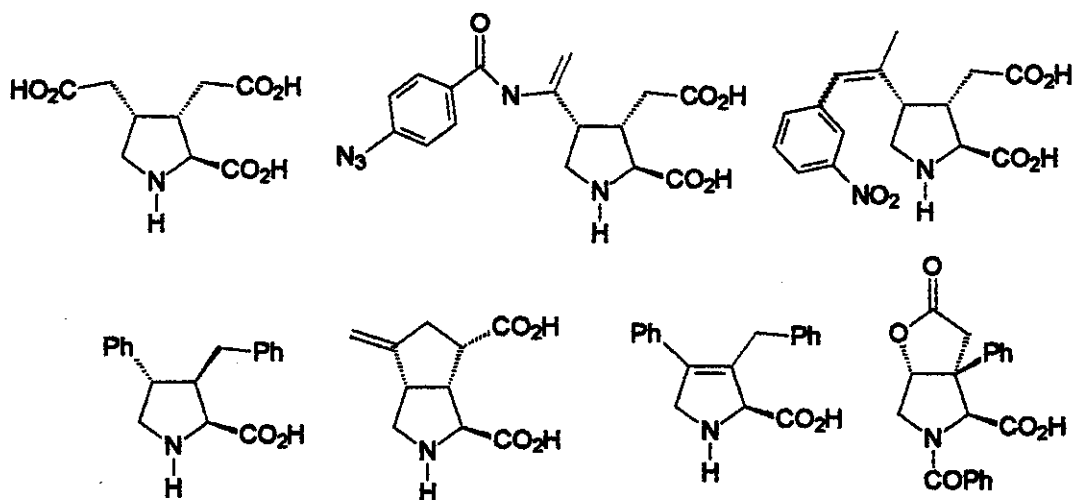


Figura 7: exemplos de análogos sintéticos dos cainatos

Dentre os análogos não naturais dos cainatos, os fenilcainatos têm se destacado por apresentarem atividades neuroexcitórias comparáveis com a do ácido cainico, como por exemplo, o derivado fenilcainato. Enquanto que os derivados *o*-fenólicos e *o*-metóxilfenil estão entre os mais potentes neuroexcitatórios conhecidos¹⁰ superando em atividade o ácido cainicos e os análogos acromélicos (figura 8).

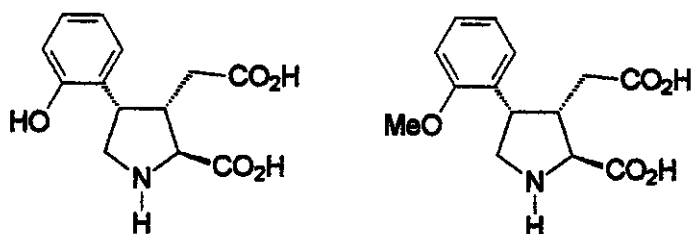
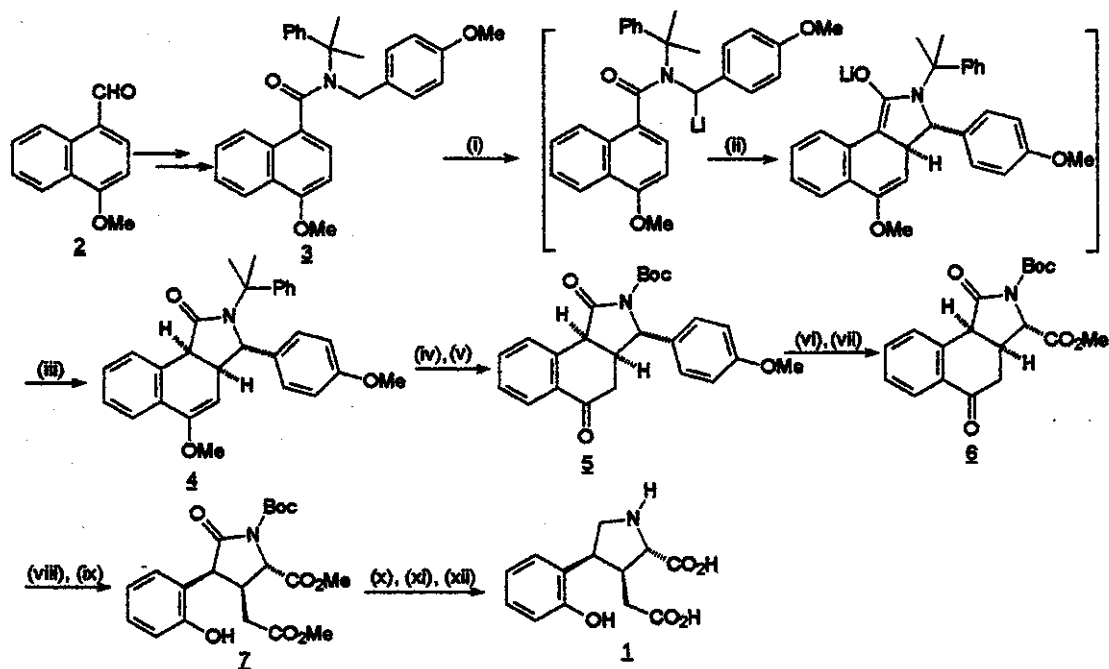


Figura 8

Recentemente, foram descritas na literatura¹¹ novas metodologias sintéticas visando a preparação de arilcainatos e arilaspartatos conformacionalmente restritos. Clayden e colaboradores realizaram uma síntese racêmica¹² e uma assimétrica¹³ do fenilcainato 1 e do fenilaspartato. A abordagem racêmica envolveu uma etapa chave de ciclização desaromatizante aniônica da 1-naftilamida 3, gerando três centros estereogênicos da pirrolidinona 4 diastereosseletivamente. O anel aromático ativado α -nitrogênio do intermediário 5 foi clivado oxidativamente com Ru^{VIII}, formando 6 que por sua vez sofreu uma reação de Baeyer-Villiger. A lactona foi aberta para o fenol 7 com metóxido de sódio, que após algumas transformações de grupos funcionais forneceu o fenilcainato 1 (esquema 1).

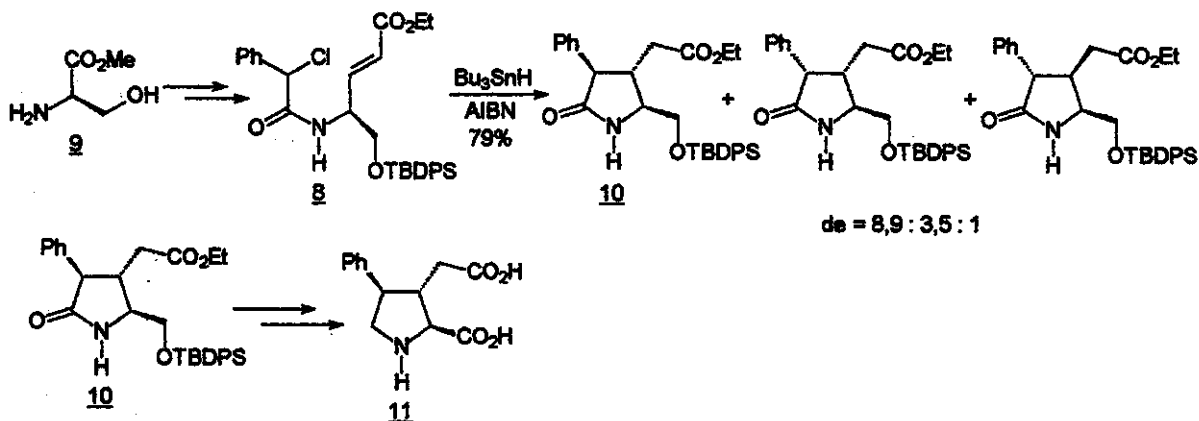


(i) $t\text{-BuLi/THF}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) DMPU , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 88% (iii) NH_4Cl , H_2O ; (iv) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, H_2O , 87%; (v) Boc_2O , DMAP , MeCN , 80%; (vi) RuCl_3 , NaIO_4 ; (vii) CH_2N_2 52%; (viii) $m\text{CPBA}$, 52%; (ix) NaOMe , MeOH , 85%; (x) $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$, THF ; (xi) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 25%; (xii) 6M HCl , refl. ; quant.

Esquema 1

Na versão assimétrica Clayden realizou a ciclização desaromatizante com uma 1-naftilamida quiral, empregando um auxiliar quiral derivado do fenilglicinol que levou ao fenilcainato **1** enantiomericamente puro.

Outra abordagem descrita recentemente para a preparação de fenilcainatos foi descrita por Parsons e colaboradores¹⁴, onde a etapa chave do processo consistiu em uma ciclização radicalar da haloamida insaturada **8** que após várias etapas forneceu o fenilcainato **11** (esquema 2).



Esquema 2

A obtenção de novos aminoácidos não proteinogênicos com diferentes configurações na estereoquímica e nos substituinte do anel pirrolidínico têm atraído o interesse dos pesquisadores como ferramentas neurofarmacológicas e também em estudos conformacionais através da introdução destes em sistemas proteicos¹⁵.

1.2- Lactamas ariladas e pirrolidinas ariladas

O sistema 2-pirrolidinona apresenta grande importância tanto pela sua própria estrutura molecular presente em vários sistemas biológicos¹⁶, quanto pela sua utilização como um intermediário sintético versátil¹⁷. Um importante representante desta classe de compostos é conhecido como rolipram 12 (figura 9).

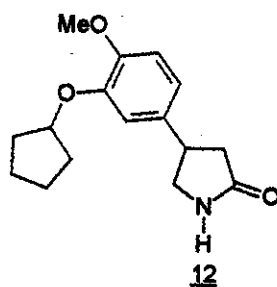


Figura 9

O rolipram 12 é um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase 4 (PDE 4), sendo esta enzima a principal reguladora da adenosina-3,5-monofosfato cíclica (cAMP) em processos inflamatórios. Relatos da literatura¹⁸ demonstram que inibidores seletivos da enzima PDE 4 suprimem o processo inflamatório nas vias aéreas de animais, tornando o rolipram um importante antiinflamatório e candidato a droga para o tratamento de asma. Além desta propriedade o rolipram apresentou atividade antidepressiva. Estas propriedades farmacológicas têm atraído a atenção dos pesquisadores para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas¹⁹ para a preparação do rolipram e análogos.

Na utilização do anel da 2-pirrolidinona como unidade estrutural sintética podemos destacar a sua aplicação na síntese de derivados do neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA) e na obtenção de pirrolidinas funcionalizadas.

As pirrolidinas funcionalizadas são empregadas em estudos relacionados a desordens neurodegenerativas²⁰, em especial as pirrolidinas ariladas apresentam afinidade aos receptores da dopamina e serotonina (figura 10).

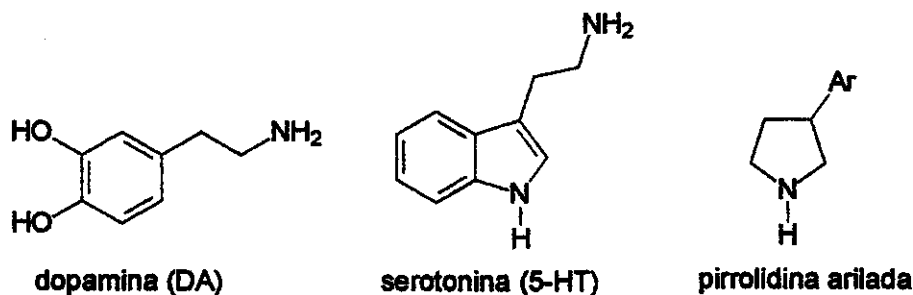


Figura 10

A dopamina e a serotonina são neurotransmissores que atuam no sistema nervoso central, uma deficiência ou um desbalanceamento destes neurotransmissores acarretam em mau funcionamento neurológico que estão associados a desordens neurodegenerativas como aquelas encontradas nas doenças de Parkinson, Alzheimer e depressão²¹.

O desenvolvimento de moléculas ligantes que mimetizem estes neurotransmissores naturais com alta afinidade e seletividade pelo seu receptor (agonistas) ou que bloqueie a sua ação pela competição com o receptor (antagonistas) são de grande interesse, pois estas moléculas podem ser exploradas para corrigir ou atenuar artificialmente um mau funcionamento de um sistema neurotransmissor como se fossem interruptores moleculares do tipo “liga-desliga”. Neste aspecto farmacológico as 3-arylpirrolidinas estão inseridas como análogos conformacionalmente restritos da dopamina e serotonina.

1.3- Baclofeno e análogos

GABA ou ácido γ -aminobutírico é um importante neurotransmissor inibitório de atuação tanto no sistema nervoso central como periférico. O GABA atua principalmente sobre dois sítios receptores denominados GABA_A e GABA_B. O subtipo receptor GABA_B está implicado em processos biológicos que incluem relaxamento muscular, hipertensão, analgesia e incremento da motilidade gástrica²².

O baclofeno ou ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butírico é um análogo lipofílico do GABA, atuando seletivamente como agonista do receptor subtipo GABA_B (figura 11).

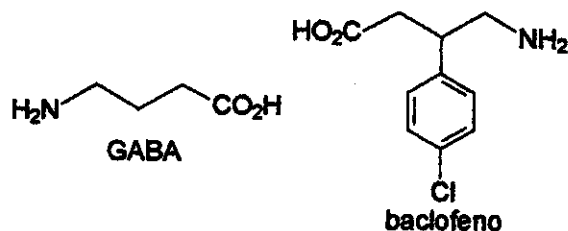
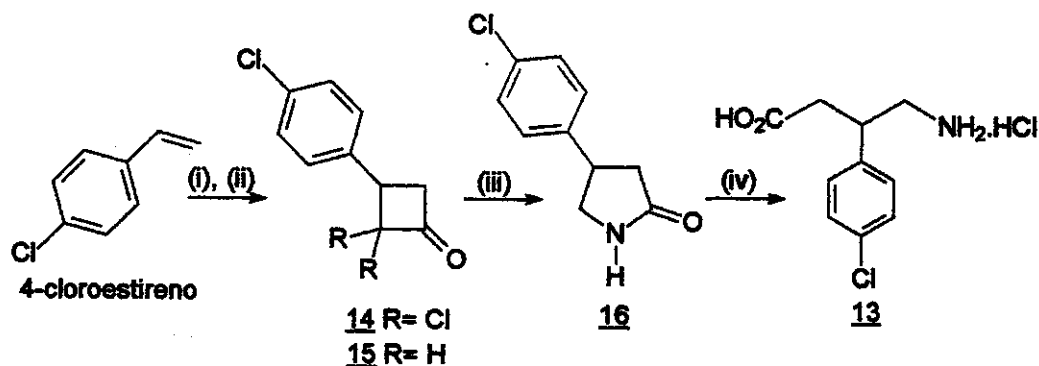


Figura 11

O baclofeno em sua forma racêmica é empregado clinicamente (lioresal[®] e baclon[®]) como agente antiespástico de ação medular, isto é, em traumas, compressões ou paralisia espinal. Estudos farmacológicos indicam que a sua atividade biológica reside principalmente sobre o enantiômero (R), enquanto que o enantiômero (S) apresenta baixa atividade²³.

A importância farmacológica do baclofeno tem chamado a atenção dos pesquisadores para a busca de novas metodologias sintéticas para a sua obtenção²⁴ e de análogos²⁵ que possam resultar em medicamentos mais seletivos e eficazes.

O baclofeno foi sintetizado primeiramente por Keberle²⁶ e desde então várias metodologias têm sido descritas na literatura. Coelho e colaboradores²⁷ prepararam o baclofeno racêmico 13 através de uma cicloadição [2+2], envolvendo o 4-cloroestireno e dicloroceteno como etapa chave do processo (esquema 3).

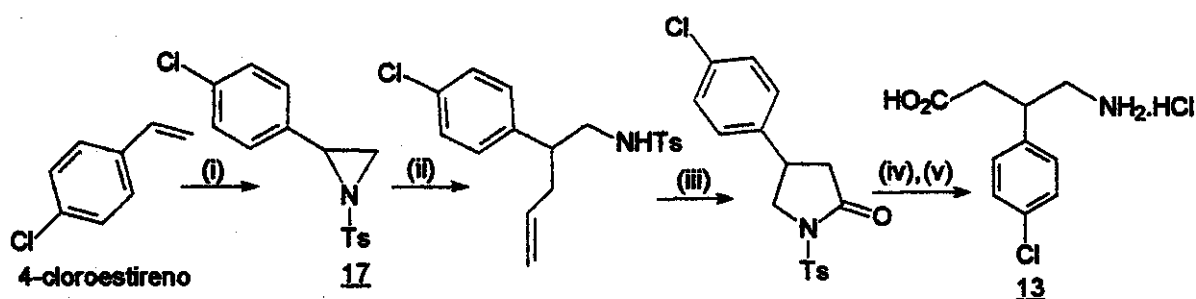


(i) Cl_3CCOCl , Zn-Cu, POCl_3 , éter, refl., 20h, 82%; (ii) Zn/AcOH 70 °C, 14h, 93%;
 (iii) $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$, HCO_2H , refl. 10h, 43%; (iv) HCl, refl, 12h, 70%.

Esquema 3

Outra abordagem sintética do baclofeno 13, utilizando o 4-cloroestireno como material de partida foi desenvolvida por Mann²⁸. Neste protocolo a etapa chave envolveu

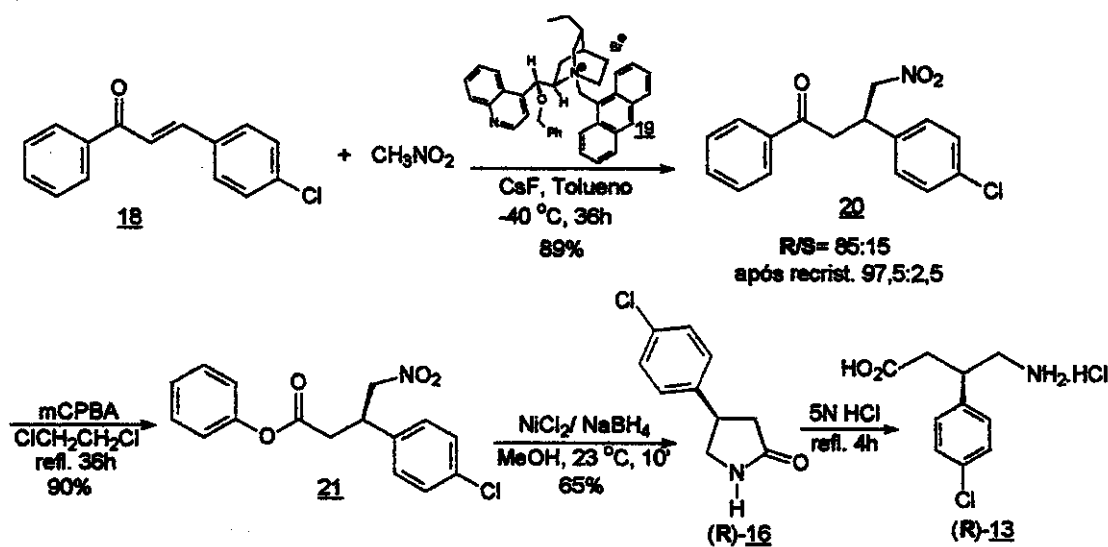
uma abertura regioseletiva do anel da 2-fenilaziridina **17** com brometo de alilmagnésio (esquema 4).



(i) $\text{Phi}=\text{NTs}$, $\text{Cu}(\text{aca})_2$, 70%; (ii) alilMgBr , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 90%; (iii) a- NaIO_4 , RuCl_3 ; b- CH_2N_2 , Et_2O , 65%
(iv) Na -naftaleno, THF , 70%; (v) HCl 6N, 70%.

Esquema 4

Dentre as recentes metodologias assimétricas de preparação do (*R*) baclofeno²⁹ podemos destacar a síntese de Corey³⁰, onde a etapa chave consistiu em uma adição de Michael enantiosseletiva de nitrometano a uma enona α,β -insaturada **18** catalisada por um sal de amônio quaternário quiral **19** (esquema 5).



Esquema 5

2- OBJETIVOS

Investigar a reação de Heck da *N*-(Boc)-3-pirrolina com diversos sais de arildiazônio para a obtenção de enecarbamatos endocíclicos arilados em C4, criando novas alternativas aos métodos tradicionais de arilação de Heck que fazem uso de triflatos e haletos de arila.

Empregar os enecarbamatos arilados na síntese de compostos de interesse farmacológico como os da família dos cainatos, através da uma funcionalização da dupla ligação destes enecarbamatos, levando a obtenção de arilcainatos e arilspartatos.

Sintetizar 3-pirrolinas 2,4-diariladas através de uma segunda reação de Heck dos enecarbamatos arilados com sais de diazônio.

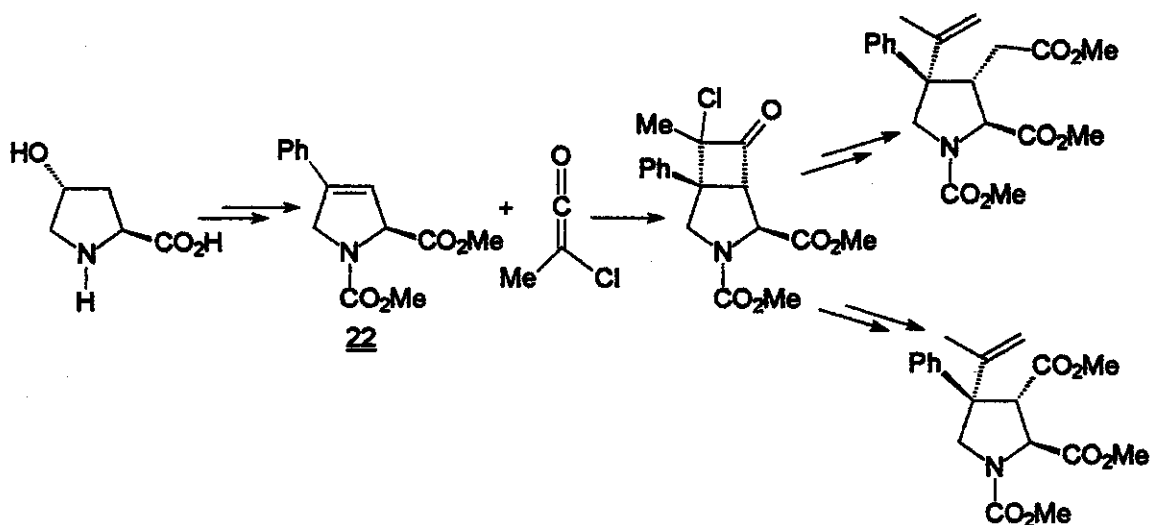
Aplicar a metodologia de arilação de Heck para a obtenção de 2-pirrolidinonas ariladas, como novos análogos do rolipram.

Utilizar as lactamas ariladas como intermediários para a síntese do medicamento baclofeno e de novos análogos com variações no substituinte arila.

3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1- Estudos visando a síntese de análogos do ácido caínico

A primeira abordagem sintética estudada teve como proposta a construção de um novo análogo, não natural, do ácido caínico. O planejamento sintético adotado visou uma abordagem assimétrica, com a olefina 22 atuando como o intermediário chave, onde o controle estereoquímico dos novos centros formados seriam provenientes de uma indução de quiralidade do grupo α -nitrogênio em C2 (esquema 6).



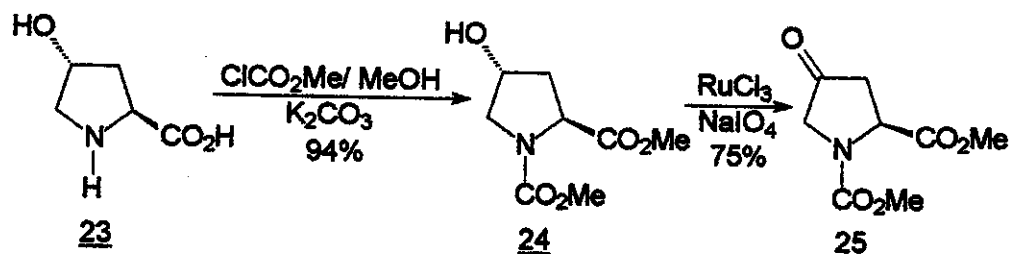
Esquema 6

Embora esta abordagem não tenha atingido seus propósitos sintéticos serão apresentadas a seguir as dificuldades encontradas e algumas das tentativas para solucionar os problemas surgidos.

A primeira fase estudada nesta abordagem foi a preparação da 3,4-dihidro-4-fenil-L-prolina 22 a partir da *trans*-4-hidroxi-L-prolina 23.

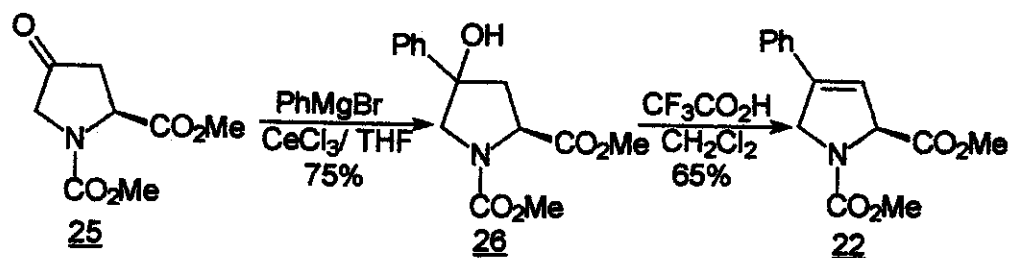
O primeiro passo realizado foi a introdução de grupos de proteção no nitrogênio e no ácido carboxílico. A *trans*-4-hidroxi-L-prolina 23 foi submetida a uma reação de dupla proteção simultaneamente³¹, envolvendo uma reação de esterificação do ácido carboxílico e uma acilação do grupo amina na presença de cloroformato de metila, carbonato de potássio em metanol. A hidróxi-prolina protegida 24 foi obtida em 94% de rendimento.

A próxima etapa consistiu na oxidação da hidroxila secundária do álcool 24. O método empregado foi o mesmo utilizado por Dormoy³², onde a hidroxila secundária da prolina é oxidada na presença do oxidante catalítico Ru^{VIII}, e do co-oxidante periodato de sódio. A cetona 25 foi assim obtida em 75% de rendimento (esquema 7).

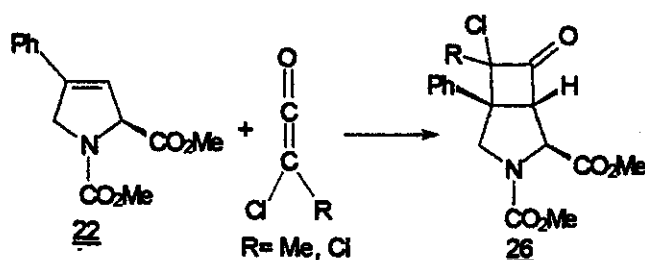


A terceira etapa realizada foi a inserção do grupo fenila a carbonila da cetona 25. Várias metodologias são descritas³³ para esta adição, sendo que os melhores resultados são obtidos quando se utiliza fenilceratos. Empregamos uma mistura de bromofenilmagnésio e cloreto de cério sobre a cetona 25, obtendo-se o álcool terciário 26 em 75% de rendimento.

A última etapa realizada na preparação do substrato chave 22 consistiu na desidratação do álcool terciário 26, utilizamos o método de Yoshifuji^{33f}, onde o álcool 26 foi tratado com ácido trifluoroacético em diclorometano, fornecendo a olefina 22 desejada em 65% de rendimento como um único regioisômero (esquema 8).



De posse da olefina 22 passamos a etapa crucial deste projeto que consistiu na formação de dois centros assimétricos consecutivos através de uma reação de cicloadição [2+2] com cetenos³⁴ (esquema 9).



Esquema 9

As reações de cicloadição [2+2] da olefina 22 com cetenos foram realizadas sob diversas condições reacionais que estão apresentadas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Ceteno gerado a partir do cloreto de acila correspondente e trietilamina.

REAÇÃO	CETENO	SOLVENTE	t (h)	T (°C)	RESULTADO
01	clorometilceteno	ciclohexano	5	50	a
02	clorometilceteno	ciclohexano	3	refluxo	a
03	clorometilceteno	tolueno	15	refluxo	a
04 ^b	clorometilceteno	ciclohexano	4	150	a
05 ^c	clorometilceteno	Cl(CH ₂) ₂ Cl	5	60	a
06	dicloroceteno	ciclohexano	4	refluxo	a
07 ^d	dicloroceteno	CH ₂ Cl ₂	15	t.a.	a

a) não ocorreu o consumo do material de partida; b) reação realizada em tubo fechado; c) ceteno gerado a partir do cloreto de ácido correspondente e dimetilaminila; reação conduzida na presença de ZnBr₂; d) reação conduzida na presença de LiClO₄.

Tabela 2: Dicloroceteno gerado a partir do cloreto de tricloroaceta e liga de Zn(Cu).

REAÇÃO	CETENO(n ^o eq.)	SOLVENTE	POCl ₃ (n ^o eq.)	t (h)	T (°C)	RESULTADO
01	05	Et ₂ O	05	24	refluxo	a
02	10	Et ₂ O	10	44	refluxo	a
03	15	Et ₂ O	15	48	refluxo	a
04	05	DME	05	48	refluxo	a
05 ^b	15	Et ₂ O	15	5	20	a
06 ^b	15	Et ₂ O	-	9	20	c
07 ^d	15	Et ₂ O	-	6	100	c

a) não ocorreu o consumo do material de partida; b) a reação foi realizada sob ultra-som; c) a análise de I.V. mostrou um sinal em 1797cm⁻¹, após purificação apenas parte do material de partida foi recuperado; d) reação realizada em tubo fechado.

Em todos os experimentos realizados procuramos testar grande parte dos métodos descritos na literatura para reações de cicloadição [2+2]³⁵. A inesperada ausência de reatividade do sistema estirênico foi surpreendente, sendo provavelmente oriunda de efeitos estereoeletrônicos. Em vista desses resultados, decidimos realizar modificações estruturais na olefina a fim de diminuir o volume espacial dos grupos carbometóxi ligados ao anel pirrolidínico e também aumentar a densidade eletrônica na olefina, trocando o anel aromático por substituintes doadores de elétrons, como por exemplo, o uso de enoléteres.

A nossa estratégia para diminuir as interações estereas consistiu em unir os grupos carbometóxi presentes no anel pirrolidínico, gerando assim um sistema biciclo. Deste modo teríamos uma face côncava para dificultar a aproximação do ceteno e conseqüentemente produzir a seletividade facial desejada. A outra face, a convexa, estaria mais acessível ao ceteno, neste caso não teríamos a liberdade rotacional dos grupos ligados ao anel pirrolidínico como no caso da olefina 22 (figura 12).

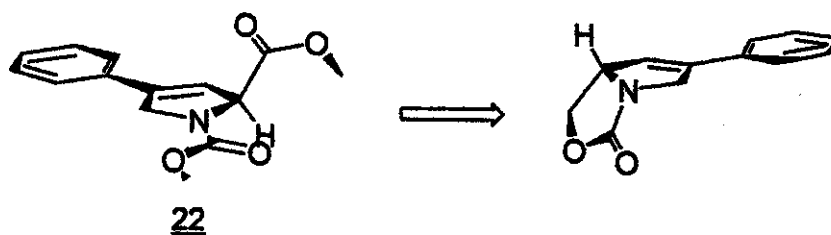
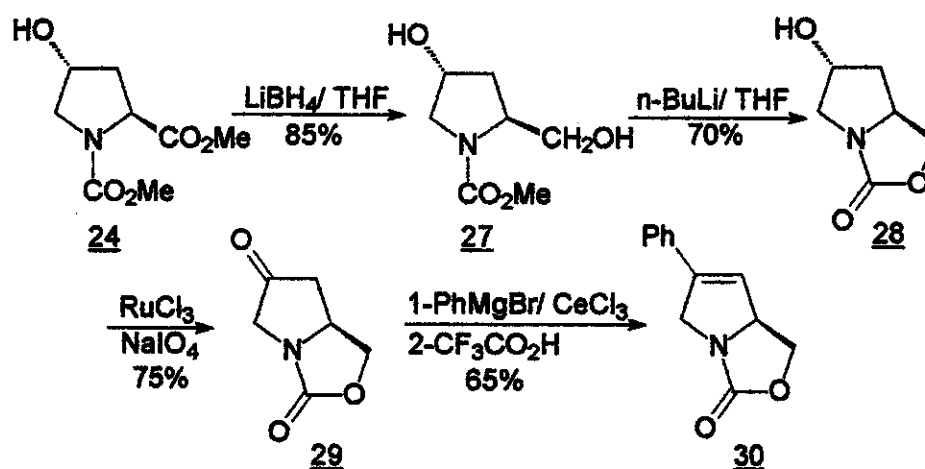


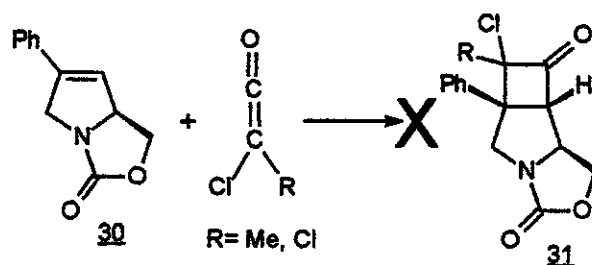
Figura 12

Após alguma experimentação determinamos que a formação do biciclo deveria se dar no estágio da hidroxiprolina reduzida. A hidroxiprolina protegida 24 foi reduzida ao hidróxiprolinol 27 com borohidreto de lítio em THF³⁶. O prolinol 27 na presença de n-butilítio gerou o alcóxido de lítio que realizou uma adição intramolecular ao carbamato gerando o biciclo 28³⁷. Após ciclização a hidroxila secundária foi oxidada a cetona 29 com Ru^{viii} como oxidante e periodato de sódio como co-oxidante. A adição de fenilcerato a cetona 29 forneceu o álcool terciário que foi desidratado na presença de ácido trifluoracético e diclorometano, resultando na olefina 30 (esquema 10).



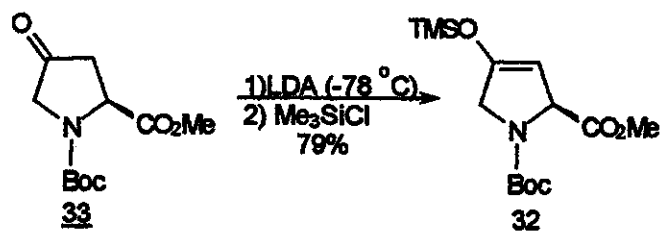
Esquema 10

De posse da olefina 30 realizamos vários experimentos de cicloadição [2+2] com dicloroceteno, clorometilceteno e clorometilcetenoinímio. Novamente, observamos a falta de reatividade também da olefina 30 frente a cetenos. O material de partida não foi consumido e pela análise de IV não foi verificada a presença da carbonila da diclorociclobutanona ($\sim 1810\text{ cm}^{-1}$) (esquema 11).



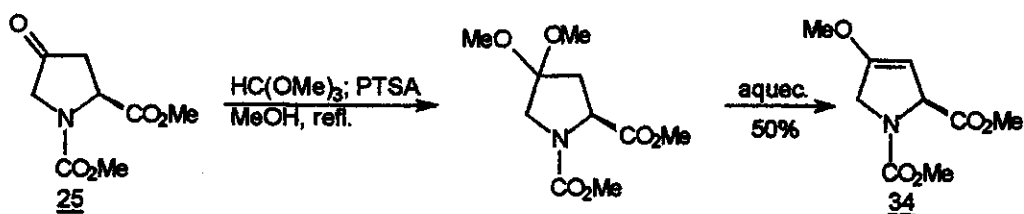
Esquema 11

Outra tentativa realizada foi a substituição do fragmento estrutural estireno por um enoléter, visando aumentar a densidade eletrônica da dupla ligação. Sintetizamos o enoléter de trimetilsilano 32³⁸. A cetona 33 foi tratada com LDA gerando um enolato que foi trapeado com cloreto de trimetilsilano (esquema 12).



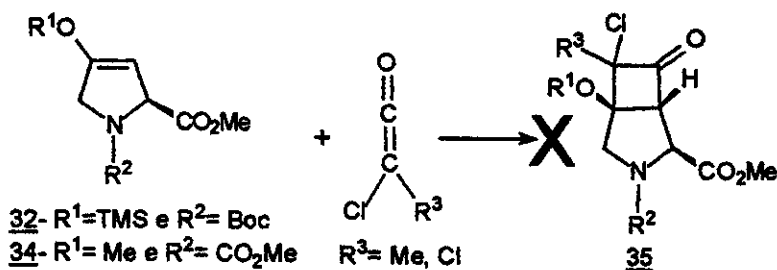
Esquema 12

Também sintetizamos o enoléter metílico **34** a partir da cetona **25**. A cetona **25** foi tratada com trimetilortofornato em metanol e ácido *para*-toluenosulfônico, formando o cetel que sob aquecimento sofreu eliminação de metanol, produzindo o enoléter **34**³⁹ (esquema 13).



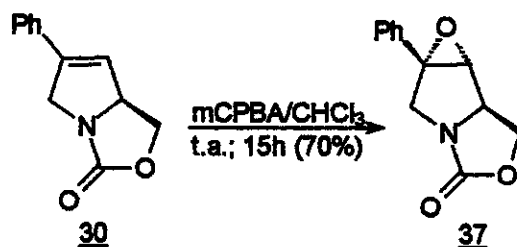
Esquema 13

Os enoléteres **32** e **34** foram submetidos aos testes de cicloadição [2+2] com dicloroceteno, gerado a partir do cloreto de tricloroacetila e a liga de Zn(Cu) e também com este ceteno preparado a partir do cloreto de dicloroacetila e trietilamina. Em ambos os casos não obtivemos o cicloaduto desejado **35**, apenas o material de partida foi recuperado (esquema 14).



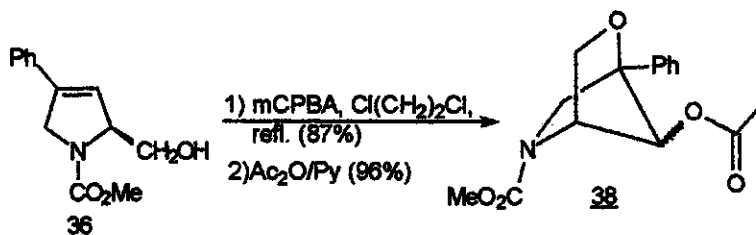
Esquema 14

Todas as reações de cicloadição [2+2] que realizamos nestes substratos não forneceram o cicloaduto esperado, permanecendo a olefina inerte sob todas as condições reacionais empregadas. A partir destes resultados, decidimos realizar um teste de reatividade da dupla ligação estirênica com outro reagente. Deste modo, empregamos as olefinas **30** e **36** em uma reação de epoxidação com mCPBA. A reação de epoxidação⁴⁰ da olefina **30** resultou no epóxido **37** em 70 % de rendimento como um único diastereoisômero, resultante de uma aproximação do mCPBA pela face *exo* do biciclo (esquema 15).



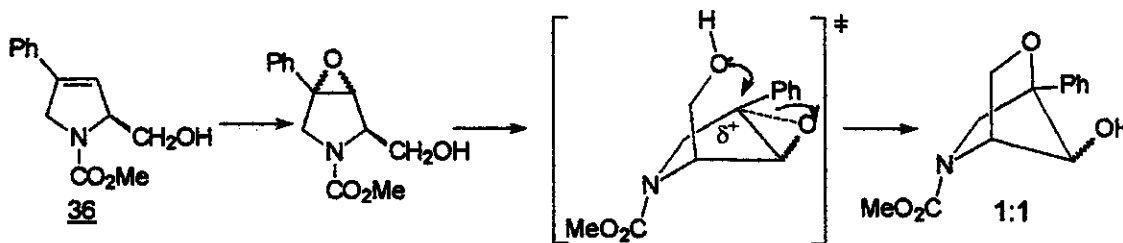
Esquema 15

Curiosamente a reação de epoxidação da olefina **36**, com mCPBA⁴¹ sob refluxo de dicloroetano forneceu o biciclo **38** em uma mistura diastereoisomérica (1:1) (esquema 16).



Esquema 16

O álcool homoalílico **36** em meio ácido e sob refluxo de dicloroetano sofreu o ataque do mCPBA por ambas as faces (*syn/anti*) do hidróximetil. A presença da hidroxila livre do álcool facilita a coordenação com o mCPBA, favorecendo assim a formação do epóxido pela mesma face do álcool, isômero *syn*. Em álcoois alílicos este efeito é ainda mais pronunciado (efeito do grupo vizinho)⁴². A formação do outro estereoisômero, o epóxido *anti* pode ser justificado pelo próprio impedimento estérico do grupo hidroximetil, que apresenta livre rotação sobre a face β da olefina. O meio ácido reacional acabou promovendo uma protonação do epóxido com concomitante abertura deste pelo álcool via S_N1 (esquema 17).



Esquema 17

Como não conseguimos obter os cainatos desejados por esta metodologia devido a inesperada falta de reatividade das olefinas estudadas frente a cicloadições com cetenos,

decidimos investigar a obtenção dos cainatos através de uma outra metodologia, baseada em uma arilação de Heck e uma cicloadição [2+2] de cetenos com enecarbamatos endocíclicos.

2.2- Síntese dos arilcainatos e arilaspartatos conformacionalmente restritos

Na segunda abordagem estudada também nos propomos a sintetizar análogos da família dos cainatos, porém a preparação destes será realizada através da funcionalização da dupla ligação de um enecarbamato arilado em C4 (figura 13).

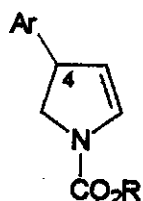


Figura 13

Enecarbamatos endocíclicos de cinco membros, de uma maneira geral, são compostos de grande interesse no grupo de pesquisa, sendo empregado em diversas metodologias sintéticas⁴³, porém os enecarbamatos com funcionalização em C4 ainda apresentavam-se inexplorados. A presença de uma dupla ligação bastante reativa entre C2-C3 nos proporcionaria um leque de alternativas sintéticas, dentre as quais podemos destacar os aminoácidos conformacionalmente restritos, alcalóides, hidroxiprolinas, pirrolidinas ariladas, entre outros (figura 14).

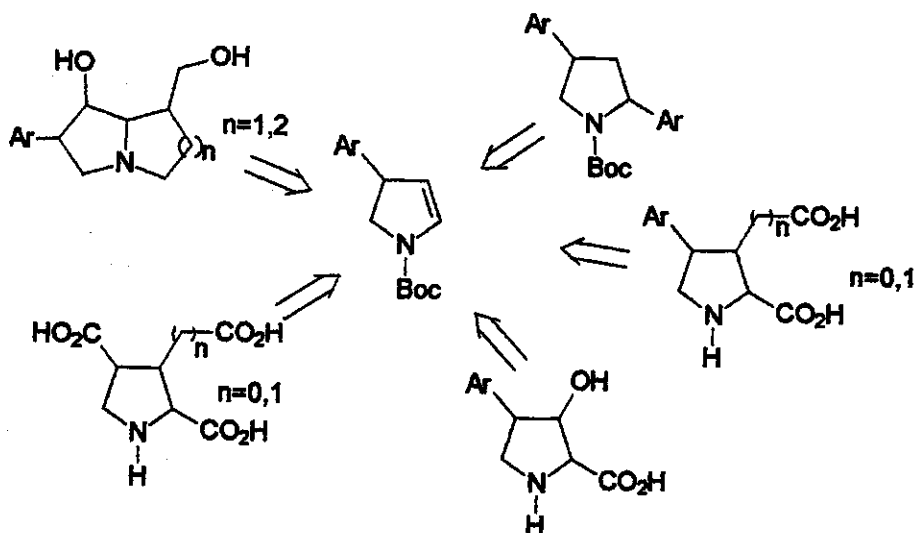
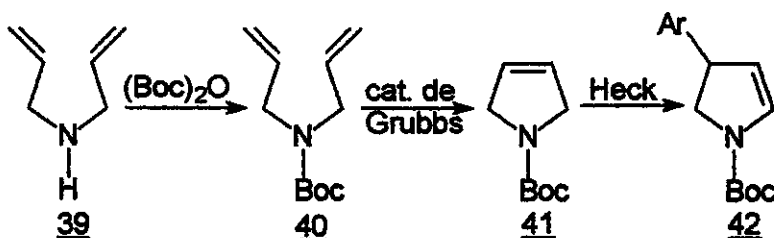


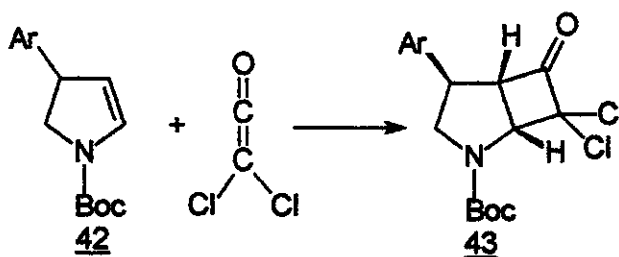
Figura 14

A nossa proposta sintética para a obtenção dos arilcainatos e arilaspártatos reside primeiramente na preparação dos enecarbamatos arilados em C4 a partir da dialilamina 39. A dialilamina sofreria uma reação de proteção no nitrogênio, seguido de uma reação de metatase de olefina. A *N*-(Boc)-3-pirrolina 41 obtida, seria então submetida a uma arilação de Heck, levando aos enecarbamatos arilados em C4 42 (esquema 18).



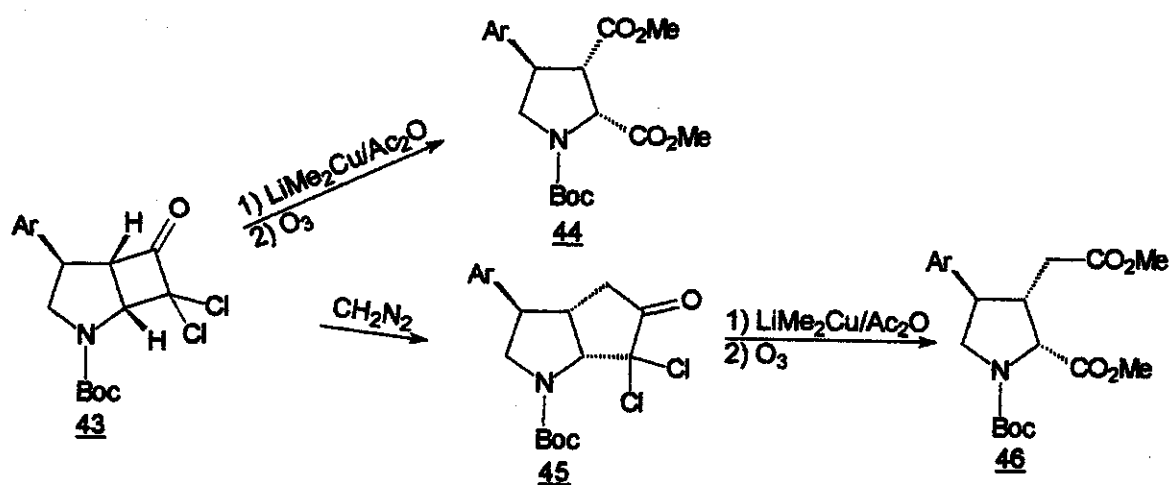
Esquema 18

Os enecarbamatos arilados são intermediários chave para a obtenção dos cainatos. Nesta abordagem, o enecarbamato seria funcionalizado na dupla ligação através de uma reação de cicloadição [2+2] com dicloroceteno. O controle facial de adição do ceteno a dupla ligação deverá ocorrer em função do grupo arila em C4 que bloquearia uma das faces do enecarbamato, levando a adição do ceteno contrário ao substituinte arílico, resultando assim, em uma diastereosseletividade facial que seria conduzida aos produtos finais (esquema 19).



Esquema 19

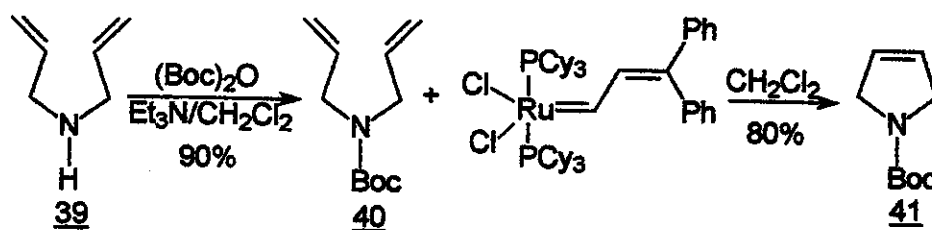
Após a funcionalização do enecarbamato 42, as etapas seguintes seriam uma clivagem oxidativa da diclorociclobutanona 43, levando a um análogo conformacionalmente restrito do ácido aspártico 44, ou então através de uma cicloexpansão regioseletiva da diclorociclobutanona 43 com diazometano seguido de uma clivagem oxidativa, fornecendo assim o análogo cainico 46 (esquema 20).



Esquema 20

2.2.1- Síntese dos enecarbamatos arilados ou *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-*aryl*-2-pirrolinas 42.

A primeira etapa realizada visando a síntese dos enecarbamatos arilados em C4 consistiu na preparação da *N*-(Boc)-3-pirrolina 41 a partir da dialilamina. Embora comercial, esta substância foi sintetizada através do protocolo desenvolvido por Grubbs⁴⁴. Utilizamos para a proteção da amina o di-*tert*-butilcarbonato (Boc)₂O em trietilamina e diclorometano⁴⁵, sendo obtida a *N*-(Boc)-dialilamina 40 em 90% de rendimento. A reação de metatase de olefina foi realizada na presença do catalisador de Grubbs (catalisador de rutênio ~1mol%) em diclorometano, fornecendo a *N*-(Boc)-3-pirrolina 41 em 80% de rendimento* (esquema 21).

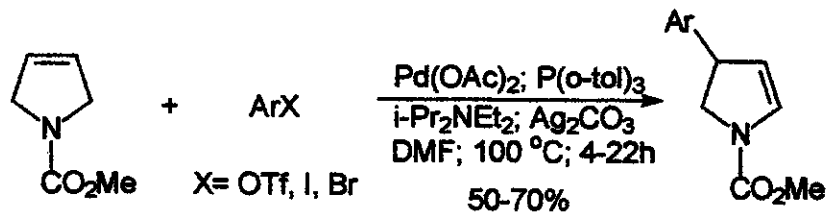


Esquema 21

* A *N*-(Boc)-3-pirrolina 41 é bastante sensível à luz e oxigênio, decompondo-se facilmente. Para aumentar o tempo de estocagem, esta substância foi armazenada como solução em hexano dentro de um frasco âmbar em geladeira e sob atmosfera de argônio.

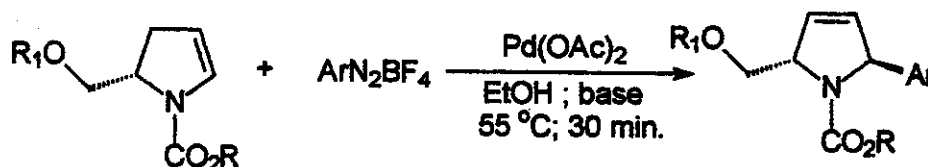
A etapa seguinte envolveu estudos sobre a reação de Heck, visando a preparação dos enecarbamatos arilados. A literatura⁴⁶ relata uma enorme variedade de condições reacionais para arilações de Heck para diversos padrões de substituição na olefina e no anel aromático, tornando-se uma importante ferramenta para a formação de ligações C-C.

Enecarbamatos arilados em C4 já foram preparados por Hallberg⁴⁷ a partir da reação de Heck entre a 3-pirrolina e haletos e triflatos de arila. Inicialmente empregariamos esta metodologia, mas ao verificarmos que as condições reacionais que são empregadas percebemos que o método é bastante laborioso, utiliza vários aditivos como sais de prata e tálio, fosfinas, aminas e exige cuidados especiais para manter o meio reacional ausente de umidade e oxigênio. Portanto os reagentes devem ser previamente tratados e desgaseificados. Outra desvantagem do método é a utilização de haleto ou triflato de arila como o reagente limitante e não a olefina, que em muitos casos apresenta maior valor comercial. A olefina, neste caso, não é utilizada em pequenos excessos mas na ordem de 10 equivalentes em relação ao haleto ou triflato de arila, visto que o enecarbamato formado é mais reativo que a olefina de partida, podendo sofrer uma segunda reação de Heck (esquema 22).



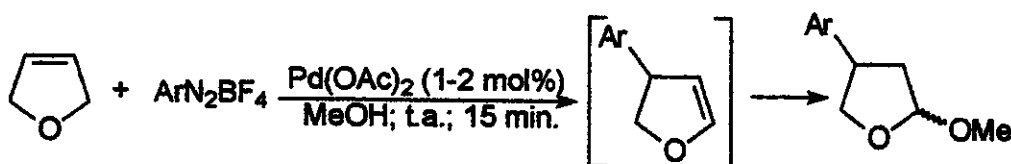
Esquema 22

Decidimos investigar uma nova alternativa para esta transformação que resultasse em uma simplificação no método. No grupo de pesquisa estavam sendo realizados estudos para melhorar as condições de Heck em reações com enecarbamatos. Sendo recentemente desenvolvido⁴⁸ um novo método de arilação de Heck em enecarbamatos, empregando sais de diazônio que são mais reativos que os haletos e os triflatos de arila. Outra vantagem na utilização de sais de diazônio⁴⁹ é que não precisam de atmosfera inerte, nem cuidados com a umidade, os tempos reacionais são mais curtos e as condições são mais brandas e não necessita de excessos elevados da olefina (esquema 23).



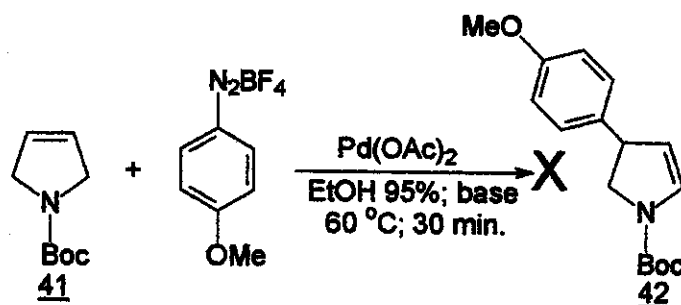
Esquema 23

Outro importante precedente da literatura que podemos destacar foi relatado por Sengupta⁵⁰, onde sais de diazônio foram empregados com sucesso na reação de Heck com 2,5-diidrofuranos (esquema 24).



Esquema 24

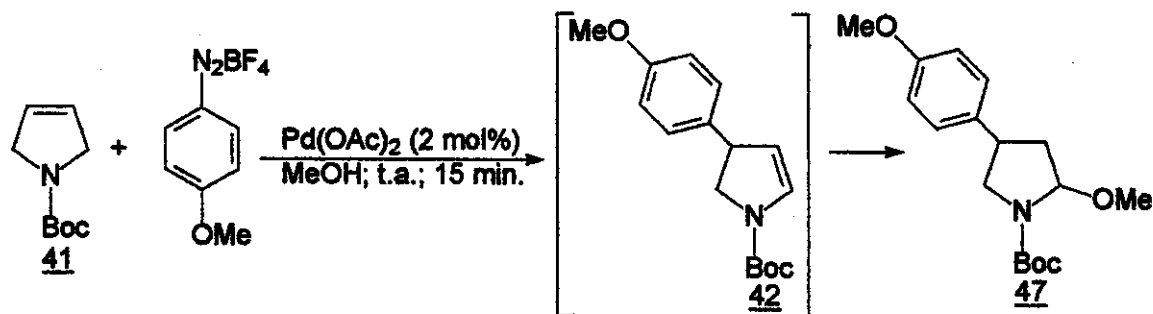
Nos primeiros ensaios que realizamos, empregamos as condições de reação desenvolvidas no grupo para a reação de Heck em enecarbamatos. O sal de diazônio utilizado foi tetrafluoroborato de 4-metóxi-benzenodiazônio (*p*-OMe-C₆H₄N₂BF₄) e a base (2,6-di-*t*-butil-4-metil-piridina) para evitar a solvólise do enecarbamato, catalisada em meio ácido. A base utilizada é volumosa devido a sensibilidade dos sais de diazônio frente a bases fortes, causando sua decomposição. Utilizamos 10mol % de Pd(OAc)₂ e um excesso de 2eq. da olefina 41 em relação ao sal de diazônio (esquema 25).



Esquema 25

Nestas condições reacionais não verificamos a formação do enecarbamato 42, recuperamos apenas a olefina de partida. Decidimos então utilizar as condições empregadas por Sengupta.

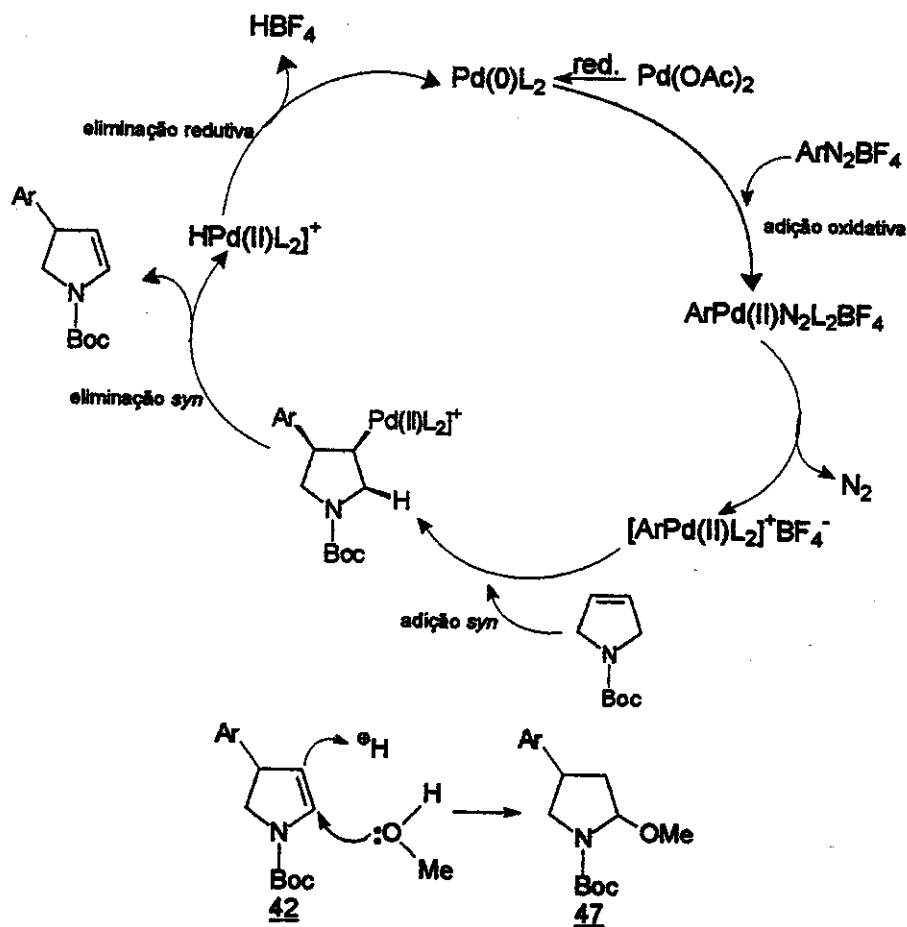
A reação foi realizada em metanol, com dois equivalentes da olefina em relação ao sal de diazônio e 2 mol% de Pd(OAc)₂. Logo após a mistura dos reagentes verificamos um escurecimento do meio reacional e uma grande evolução de gás. Após 15 minutos a reação foi isolada. A análise de CCF indicava a presença do material de partida que se encontrava em excesso, e um outro produto de R_f muito próximo ao material de partida. Como o material de partida **41** é relativamente volátil, este foi retirado sob vácuo e o produto foi purificado por cromatografia. O produto esperado α -metóxi **47** foi obtido na reação de Heck em 61% de rendimento (esquema 26).



Esquema 26

O α -metóxi **47** foi caracterizado por IV, RMN ¹H e ¹³C. O espectro de ¹H apresenta dois multipletos em 6,88 δ e 7,18 δ referente aos dois sistemas de spins do anel aromático, e em 3,45 δ podemos verificar os dois singletos referentes aos rotâmeros da metoxila α -nitrogênio, confirmando a inserção de metanol ao intermediário enecarbamato. Os sinais apresentam-se duplicados devido a presença de rotâmeros. Os rotâmeros são causados pela difícil rotação da ligação N-C=O, que possui um caráter parcial de dupla ligação e também pelo impedimento estérico que dificulta a livre rotação do carbamato. A energia elevada na barreira rotacional destes compostos faz com que sejam detectadas duas substâncias diferentes durante a análise de ressonância magnética nuclear⁵¹.

A arilação de Heck da 3-pirrolina **41** com sais de diazônio deve passar por um mecanismo catiônico⁵² e nas condições empregadas (ausência de base), o produto primário enecarbamato sofre metanólise pelo ácido (HBF₄) gerado na reação, analogamente aos resultados obtidos por Sengupta para furanos. (esquema 27).



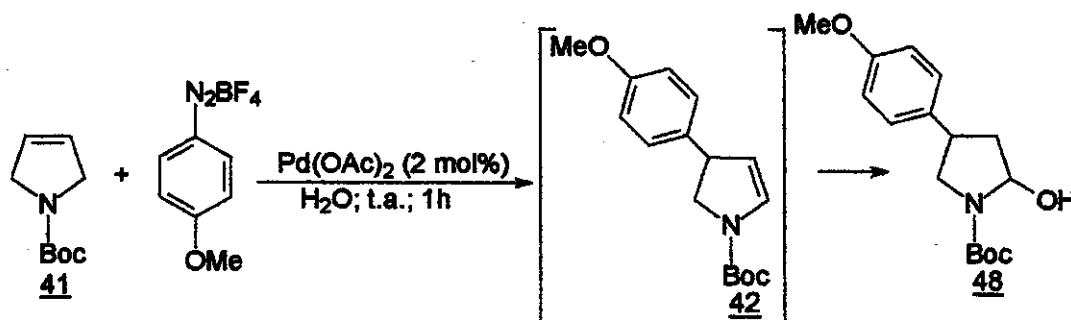
Esquema 27

Após obtermos o produto de inserção da arila na posição C4 decidimos realizar novos experimentos para tentar suprimir a etapa de solvólise do enecarbamato, já que este último é o produto desejado para a obtenção dos arilcainatos. Para isto, precisaríamos diminuir a acidez do meio reacional, decidimos então utilizar acetato de sódio para tamponar o meio reacional e evitar a solvólise do enecarbamato.

A reação foi realizada nas mesmas condições anteriores,, porém foi adicionado um excesso de acetato de sódio. Após 4h de reação não foi verificado a formação do α-metóxi 47 e nem mesmo do enecarbamato 42, sendo que apenas o material de partida foi recuperado. Mesmo sob aquecimento (50 °C) do meio reacional o material de partida não foi consumido. Também testamos a reação de Heck, utilizando etanol como solvente, sem o emprego de base, e o material de partida permaneceu intacto. Embora neste caso tenhamos verificado uma dificuldade na homogenização do meio reacional.

Verificamos nestes resultados que a reação de Heck da 3-pirrolina **41** com sais de diazônio em condições livres de base ocorre rapidamente, entretanto quando empregamos as bases 2,6-di-*t*-butil-4-metil-piridina e acetato de sódio a reação não ocorreu, sugerindo uma catálise ácida para a reação.

Mudamos novamente o solvente, desta vez utilizamos água na ausência de base, acreditando que o caráter hidrofóbico do enecarbamato dificultasse sua solvólise. Entretanto não foi o que aconteceu, a análise de CCF indicou o surgimento de um produto mais polar e o espectro de IV do produto isolado apresentou uma absorção característica de hidroxila. Embora a olefina **41** estivesse imiscível na água, o sal de diazônio foi solubilizado e reagiu rapidamente formando o lactamol **48** resultante da hidrólise do enecarbamato (esquema 27).



Esquema 27

Testamos também um sistema bifásico de água e tetracloreto de carbono (1:1 v/v), 2 mol% de Pd(OAc)₂ e 1,5 equivalentes da olefina **41**. Talvez aqui o enecarbamato formado fosse levado para a fase orgânica e não sofresse solvólise, mas esta estratégia também não funcionou. Obtivemos apenas o lactamol **48** e o material de partida em excesso. Tentativa de purificar o lactamol não foi bem sucedida, indicando sua instabilidade em sílica gel.

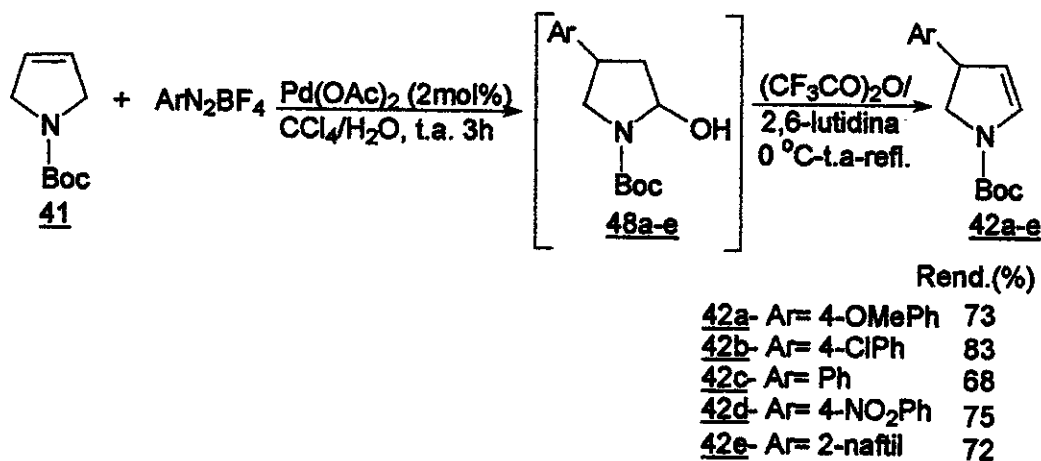
Como não encontramos uma maneira direta para a obtenção do enecarbamato, decidimos otimizar as condições reacionais para a obtenção do lactamol **48**. Esta mudança talvez seja mais vantajosa, mesmo necessitando de uma etapa a mais (desidratação do lactamol) para a obtenção do enecarbamato. Como sabemos que o enecarbamato é mais reativo que a olefina de partida e que a solvólise do enecarbamato é muito rápida, (removendo o enecarbamato do meio reacional) deste modo não precisaríamos utilizar excessos da olefina de partida, já que esta é mais valiosa que o sal de diazônio. Outra

vantagem é que lactamóis podem ser facilmente transformados nos enecarbamatos através de um protocolo já desenvolvido no grupo⁵³.

Utilizamos vários sais de arildiazônio na reação de Heck com a 3-pirrolina **41**, contendo substituintes doadores de elétrons e retiradores de elétrons em relação a fenila.

Nas condições reacionais otimizadas empregamos um excesso dos sais de diazônio (1,5eq.) em relação a 3-pirrolina **41**, na presença de 2 mol% de Pd(OAc)₂. O sistema de solvente utilizado foi CCl₄/H₂O, exceto para a reação em que foi utilizado o tetrafluoroborato de 2-naftildiazônio que não reagiu neste solvente, provavelmente devido a sua baixa solubilidade, sendo utilizado CH₃CN/H₂O como solvente. Os lactamóis **48a-e** foram obtidos e submetidos diretamente a reação de eliminação, sem purificação prévia.

A reação dos lactamóis **48a-e** com anidrido trifluoracético e 2,6-lutidina forneceu os enecarbamatos **42a-e** desejados em bons rendimentos globais⁵⁴ (68-83%), após purificação por cromatografia "flash" (esquema 28).



Esquema 28

Os enecarbamatos arilados em C4 foram caracterizados através das análises de IV, RMN ¹H, RMN ¹³C e DEPT, estando estes dados de acordo com os relatados na literatura^{47,55}.

Os espectros de IV apresentaram um estiramento C=C característico dos enecarbamatos em ~1614 cm⁻¹ e em ~1700 cm⁻¹ o estiramento C=O. As análises de RMN ¹H e ¹³C confirmaram as estruturas. Os hidrogênios olefinicos apresentaram-se em campos magnéticos distintos devido à conjugação do par de elétrons do nitrogênio com a dupla ligação. O hidrogênio β-nitrogênio está protegido e apresenta-se como dois singletos largos

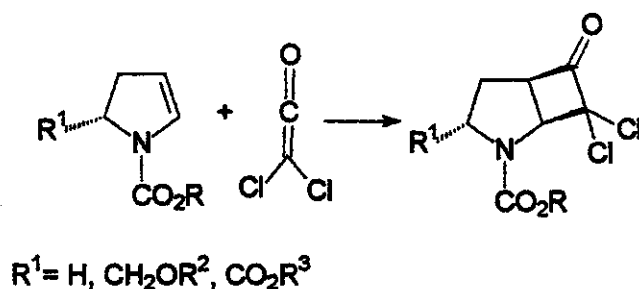
em $\sim 5,00 \delta$, o hidrogênio α -nitrogênio está desprotegido, caindo em campo baixo como dois singletos largos em $\sim 6,60$ e $6,70 \delta$. Estes sinais apresentam-se duplicados devido a presença de rotâmeros.

Os enecarbamatos arilados em C4 foram obtidos em duas etapas (Heck e desidratação do lactamol) a partir da 3-pirrolina, sendo executadas sem a necessidade da purificação dos intermediários, demonstrando ser uma boa alternativa em relação aos métodos existentes.

De posse dos enecarbamatos passamos para a etapa chave desta metodologia que consistiu na funcionalização da dupla ligação do enecarbamato, isto é, a preparação das diclorociclobutanonas.

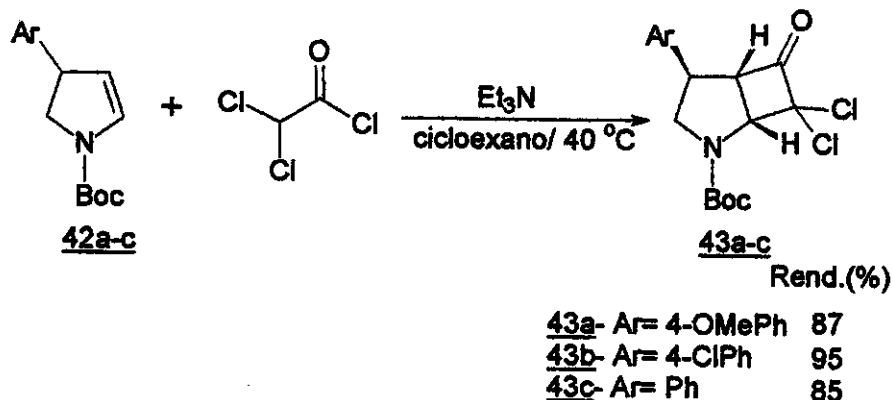
2.2.2- Síntese das α,α -diclorociclobutanonas ou *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-*aril*-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43a-c.

As diclorociclobutanonas 43a-c podem ser obtidas através de uma cicloadição [2+2]⁵⁶ dos enecarbamatos 42a-e com dicloroceteno. A reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos com cetenos foi desenvolvida no grupo de pesquisa⁵⁷, onde foram obtidos ótimos resultados, com rendimentos superiores a 80% (esquema 29).



Esquema 29

As reações de cicloadição [2+2] dos enecarbamatos 42a-c com dicloroceteno foram realizadas em ciclohexano a $40 \text{ }^\circ\text{C}$, onde o dicloroceteno foi gerado “in situ” a partir do cloreto de dicloroacetila e trietilamina. O cloreto de ácido deve ser adicionado lentamente para evitar a sua polimerização. As correspondentes diclorociclobutanonas 43a-c foram obtidas em excelentes rendimentos (85-95%) após isolamento e purificação (esquema 30).



Esquema 30

A análise de CCF do bruto reacional indicou aparentemente apenas um produto para todos os substituintes em C4. Na cromatografia gasosa não foi possível detectar possíveis diastereoisômeros devido a decomposição das ciclobutanonas no injetor do CG. Após a purificação por cromatografia “flash” verificamos um único produto e o espectro de RMN ^1H deste produto manteve-se igual ao espectro do bruto reacional, indicando a formação de apenas um diastereoisômero ou uma elevada diastereosseletividade. A determinação da estrutura e a estereoquímica relativa foram atribuídas através das análises de IV, RMN ^1H a temperatura ambiente e a temperatura elevada para observar a coalescência dos rotâmeros, RMN ^{13}C , DEPT e COSY e espectrometria de massa.

O espectro de IV apresentou uma absorção intensa em $\sim 1810\text{ cm}^{-1}$ característica de carbonilas de diclorociclobutanonas e em 1705 cm^{-1} da carbonila do carbamato. No espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da ciclobutanona 43a verificamos o desaparecimento dos hidrogênios olefinicos e o surgimento de dois dubletos (devido à presença de rotâmeros) em $5,11\ \delta$ e $4,93\ \delta$ com a mesma constante de acoplamento ($J=7,3\text{Hz}$), integrando para um hidrogênio, pertencentes ao hidrogênio α -nitrogênio em H2. Como este hidrogênio pertence a um sistema de spin AB, devemos encontrar o outro hidrogênio da fusão *syn* dos anéis com a mesma constante. O hidrogênio em H3 encontra-se em $4,23\ \delta$ como um dubleto largo ($J=7,3\text{Hz}$) do acoplamento de H2 com H3, também confirmados pelas suas correlações no espectro de COSY. O alargamento deste dubleto se deve ao acoplamento com H4, que não apresentou resolução suficiente para determinarmos a sua constante de acoplamento. Isto sugere uma constante pequena entre os hidrogênios em H3 e H4, reforçando a proposta de uma relação *anti* entre estes hidrogênios (figura 15).

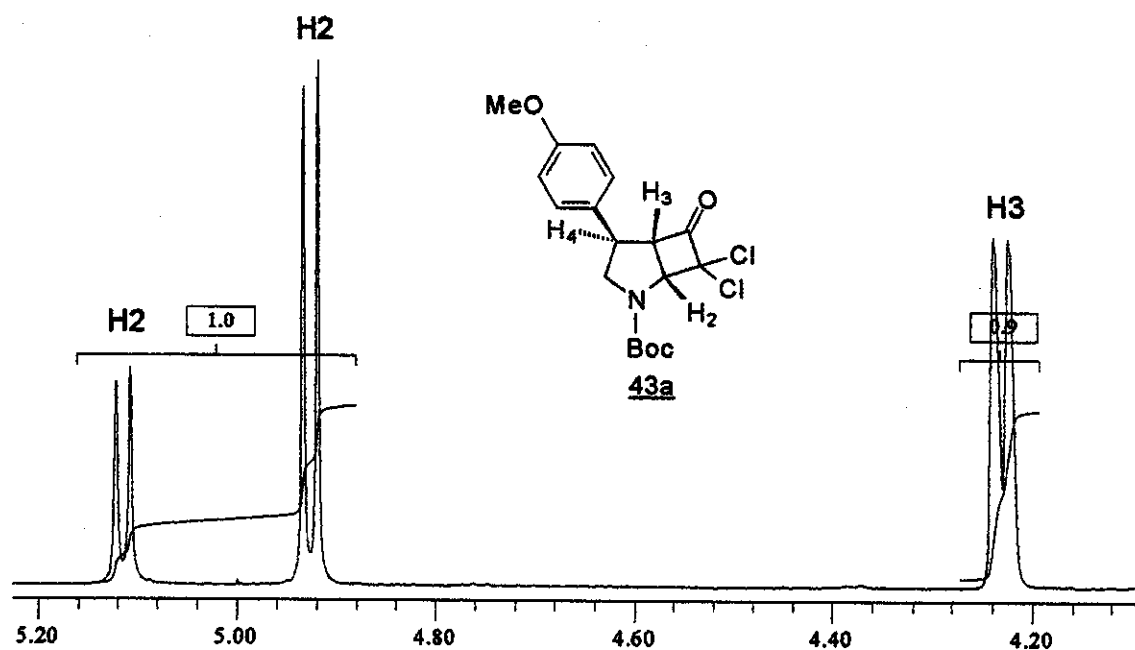


Figura 15

Para elucidar a estereoquímica decidimos obter o espectro de RMN ^1H em DMSO a temperatura variável. Com esta técnica poderíamos simplificar o espectro, eliminando os rotâmeros. A obtenção de um espectro com melhor resolução dos sinais facilitaria a visualização das constantes de acoplamento pequenas.

Para nossa surpresa o espectro em DMSO a temperatura ambiente já melhorou a resolução, o hidrogênio H3 apresentou-se como um duplo dubleto em 4,68 δ , ainda assim obtivemos os espectros de hidrogênio a 65 $^\circ\text{C}$, onde observamos a coalescência quase total dos rotâmeros e também a 100 $^\circ\text{C}$. Nesta temperatura o espectro simplificou bastante devido ao rápido equilíbrio entre os rotâmeros. O hidrogênio H3 apresentou-se como um duplo dubleto com constantes de 7,3 Hz do acoplamento *cis* com H2 e 2,2 Hz do acoplamento *trans* com H4. Esta constante de acoplamento inferior a 4 Hz assegura uma estereoquímica relativa *anti* entre os hidrogênios H3 e H4 em sistemas pirrolidínicos⁵⁸ (figura 16).

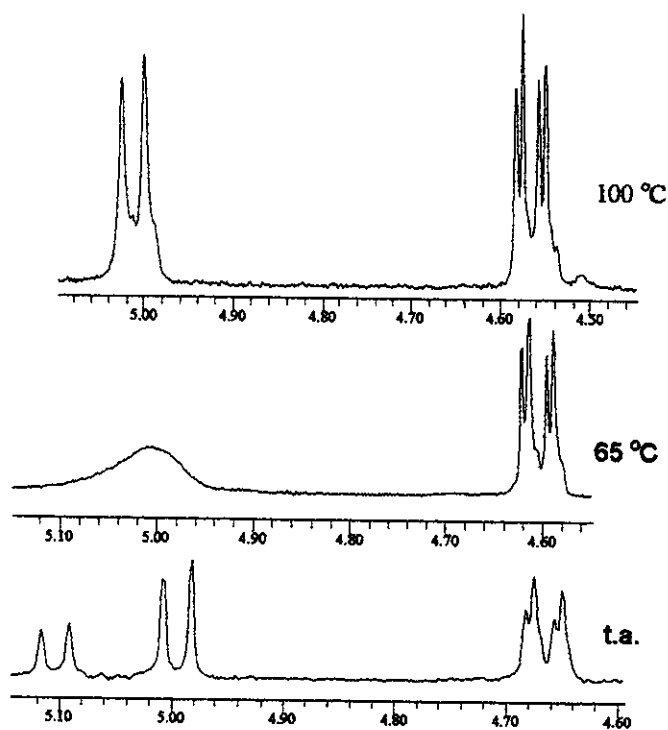


Figura 16

O volume estéreo e a proximidade do grupo arila ao carbono reativo do enecarbamato bloqueia uma das faces, dificultando a aproximação do ceteno por este lado, resultando em uma excelente diastereosseletividade (figura 17).

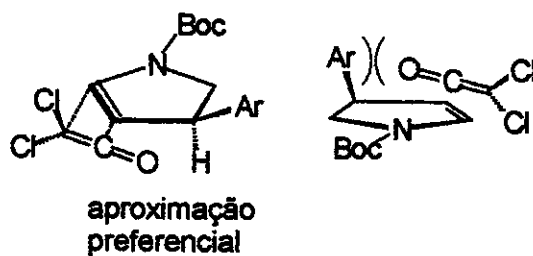
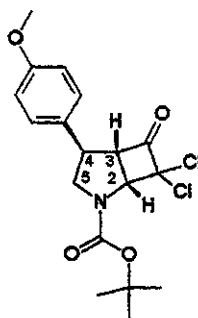


Figura 17

As informações espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C do cicloaduto estão mostradas nas duas tabelas abaixo, para a diclorociclobutanona 43a.

Tabela 3: Análise do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **43a**

<i>Hidrogênio</i>	<i>Deslocamento químico (δ)</i>	<i>Multiplicidade (Hz)</i>
H2	4,93 e 5,11	d (7,3)
H3	4,23	d (7,3)
H5 (1H)	3,84 e 3,96	d (11,5)
H4 e H5(1H)	3,65-3,76	m
OMe	3,80	s
CH_3 (9H)	1,49 e 1,56	s
Aromáticos (2H)	6,86	d (8,5)
Aromáticos (2H)	7,06	d (8,5)

Tabela 4: Análise do espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **43a**

<i>Carbono</i>	<i>Deslocamento químico (δ)</i>
CH	43,6 e 44,5
CH	65,2
CH	67,0 e 68,1
CH_2	53,2 e 54,0
OMe	55,3
Boc- Me	28,2
Boc- Co	81,5
CCl_2	88,3
CH-arom.	114,3
CH-arom.	127,5
Co-arom.	133,6 e 134,0

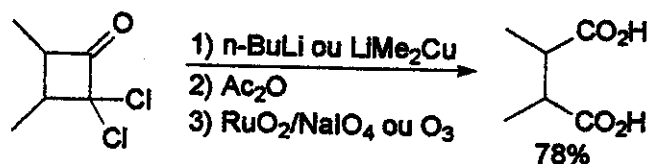
Co-arom.	158,8
C=O	153,3 e 154,1
C=O	195,2 e 195,4

O peso molecular calculado para o composto **43a** foi de 385,08476 uma. No espectro de massa de alta resolução foi encontrada uma massa/carga total igual a 385,08376. Os principais fragmentos iônicos m/z são: 329 (M^{+1} - *t*-Bu); 285 (M^{+1} - *t*-BuCO₂); e 175 corresponde a perda do grupo Boc e de uma retro [2+2].

As diclorociclobutanonas **43a-c** já apresentam o esqueleto carbônico para a obtenção dos arilaspartatos, sendo necessário apenas transformações de grupos funcionais, enquanto que para a obtenção dos arilacainatos, se faz necessário uma homologação regioseletiva da diclorociclobutanona para obtenção da estrutura carbônica.

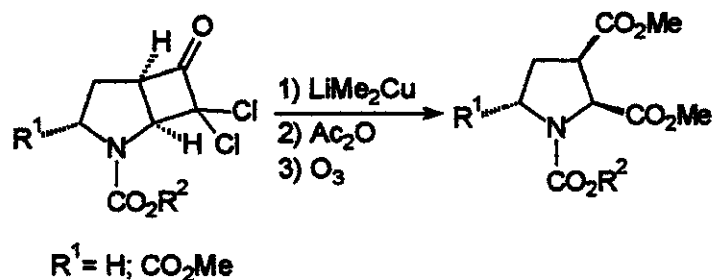
3.2.3- Síntese dos arilaspartatos ou (2R^{*}, 3S^{*}, 4S^{*})-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-aryl-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila **44a-c**.

A metodologia para a transformação de diclorociclobutanonas em diácidos vicinais foi largamente empregada por Greene⁵⁹ e colaboradores com bastante sucesso, fornecendo bons rendimentos globais (esquema 31).



Esquema 31

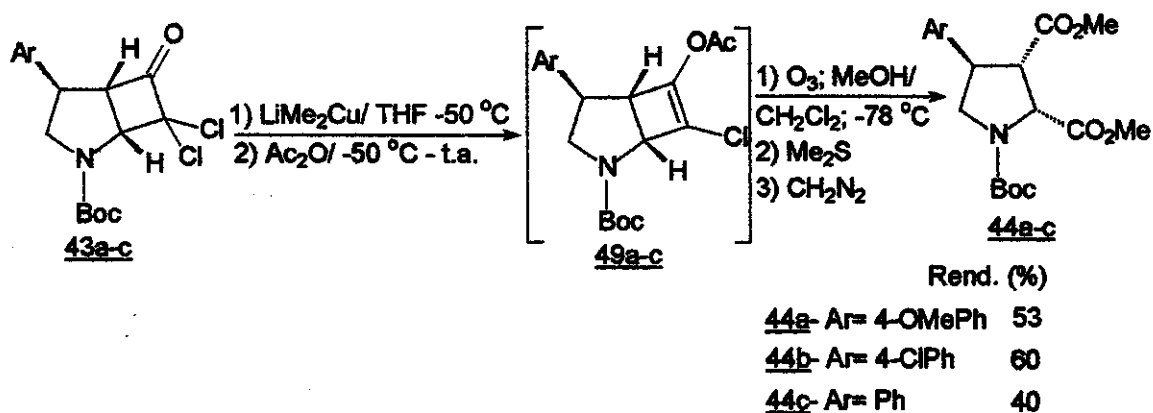
Também no grupo de pesquisas esta metodologia já foi empregada na síntese de aminoácidos conformacionalmente restritos⁶⁰ (esquema 32).



Esquema 32

As diclorociclobutanonas 43a-c foram transformadas nos respectivos arilaspartatos através de uma clivagem oxidativa que é executada em várias etapas sem purificação dos intermediários.

A primeira etapa consistiu na formação de um α -cloroenolato, através de uma reação de troca metal-halogênio com dimetilcuprato de lítio. Este enolato gerado "in situ" é capturado com anidrido acético formando um α -cloroenolacetato 49, que é isolado do meio reacional e submetido a próxima reação sem purificação. Nesta etapa a dupla ligação do enolacetato é oxidada com ozônio e o ozonídeo reduzido com dimetilsulfeto. Os produtos primários desta oxidação são um cloreto de ácido e um anidrido, que na presença de metanol e umidade do meio reacional levam a uma mistura de ésteres metílicos e ácidos carboxílicos. Isto é verificado pela CCF, que apresenta várias manchas. Adicionamos então diazometano ao final da reação, levando esta mistura de compostos a um único diéster. Os diésteres 44a-c depois de purificados foram obtidos em rendimentos de 40-60% a partir das ciclobutanonas (esquema 33).



Esquema 33

Os diésteres arilaspartatos conformacionalmente restritos 44a-c foram caracterizados através das análises de IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT e massa.

No espectro de IV podemos verificar o desaparecimento do estiramento carbonílico da diclorociclobutanona (1810 cm^{-1}) e o surgimento da carbonila dos ésteres em 1743 cm^{-1} . No espectro de RMN ^1H também podemos verificar a presença de singletos pertencente aos ésteres metílicos entre $3,60\text{-}3,80\ \delta$. Também podemos constatar a conservação da estereoquímica relativa *cis* da fusão dos anéis da ciclobutanona para o diéster vicinal pela constante de acoplamento de H2 com H3 ($8,8\text{ Hz}$). No espectro de ^{13}C o deslocamento químico da carbonila da cetona desapareceu, dando lugar as carbonilas dos ésteres ($\sim 170,0\ \delta$). As atribuições detalhadas dos hidrogênios encontram-se na tabela 5, para o diéster 44c.

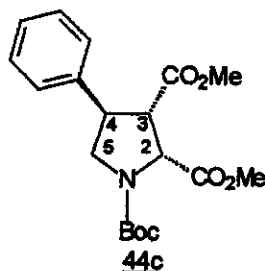


Tabela 5: Dados do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 44c

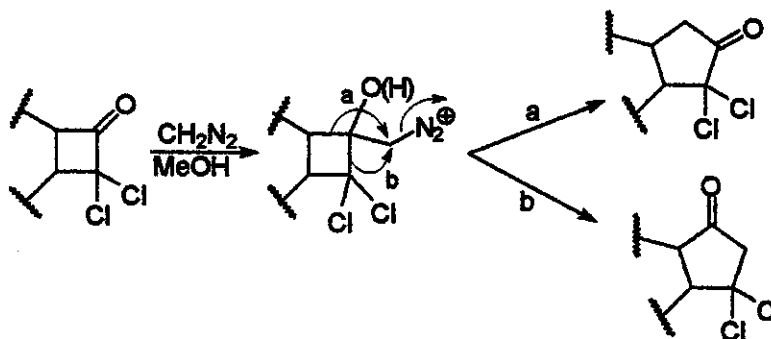
Hidrogênio	Deslocamento químico (δ)	Multiplicidade (Hz)
H2	4,68 e 4,77	d (8,8)
H3 e H5 (1H)	3,51	m
H4	3,90	m
H5 (1H)	4,07 e 4,13	dd (8,8 e 10,6)
OCH_3 (6H)	3,61; 3,74 e 3,75	s
CH_3 (9H)	1,44 e 1,47	s
Aromáticos (5H)	7,19-7,35	m

Através da análise do espectro de massa de alta resolução verificamos uma massa/carga de 363,16853 uma, sendo a massa molecular calculada de 363,16819. Os seguintes fragmentos iônicos foram detectados: m/z 304 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$); 262 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$); 248 ($\text{M}^+ - \text{Boc} - \text{CH}_3$); 204 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me} - \text{Boc}$).

Os diésteres 44a-c análogos conformacionalmente restritos do ácido aspártico foram obtidos em rendimentos globais de 23-47% a partir da 3-pirrolina 41. Após a obtenção dos arilaspartatos iniciamos a seqüência sintética para a preparação dos arilcainatos. Esta abordagem é semelhante a anterior, porém a clivagem oxidativa é realizada sobre uma diclorociclopentanona.

3.2.4 Síntese das α,α -diclorociclopentanonas ou *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-aril-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45a-c.

As α,α -diclorociclopentanonas 45a-c foram sintetizadas a partir das diclorociclobutanonas 43a-c através de uma reação de cicloexpansão regioseletiva com diazometano⁶¹. O metileno é inserido na posição α -carbonílica mais rica em elétrons. Como uma das posições α -carbonílicas apresenta dois substituintes retiradores de elétrons, a ligação que migrará será a metínica, fornecendo o regioisômero desejado (esquema 34).

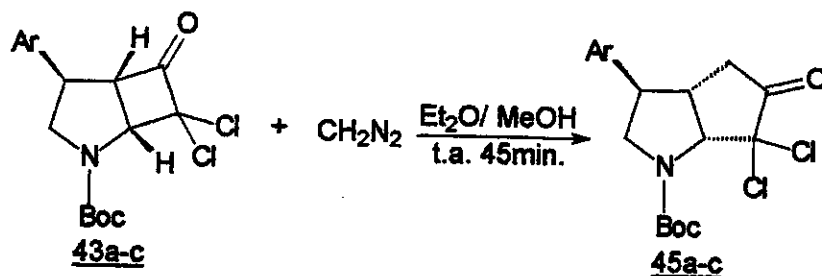


Esquema 34

A solução de diazometano em éter etílico foi titulada para que fosse utilizado apenas 1,5eq. de diazometano. Em trabalhos anteriores determinamos que quantidades superiores a esta levavam a formação de subprodutos⁶².

As reações foram realizadas no sistema de solvente éter etílico/metanol. Após 45 minutos a análise de CCF da reação indicava o consumo total do material de partida e a formação de um produto mais polar. Tentativas de purificação por cromatografia “flash” deste material não foram bem sucedidas devido a sua instabilidade em sílica gel. Sendo assim, as α,α -diclorociclopentanonas foram conduzidas diretamente à próxima etapa sem

purificação. Esta instabilidade em sílica, alumina neutra ou básica já havia sido detectada com outras α,α -diclorociclopentanonas⁶². (esquema 35).



Esquema 35

O produto bruto de reação foi caracterizado por IV, RMN ¹H e ¹³C.

O espectro de IV mostrou o desaparecimento do estiramento em 1807 cm⁻¹ da diclorociclobutanona e o surgimento de um sinal em 1776 cm⁻¹ característico de diclorociclopentanonas. A carbonila da ciclopentanona também é verificada no espectro de RMN ¹³C em 201,1 δ . O espectro de RMN ¹H mostra o surgimento de dois hidrogênios na região de 2,40-2,80 δ referente aos hidrogênios α -carbonílicos.

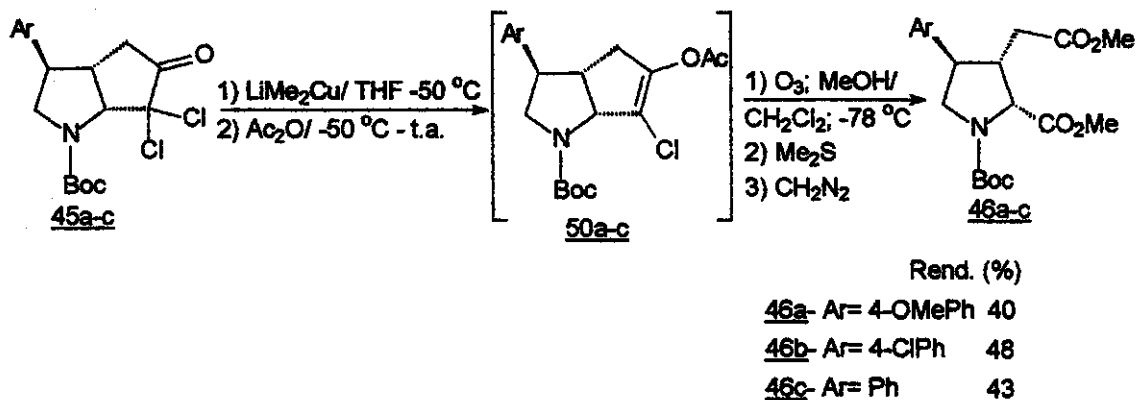
As diclorociclopentanonas 45a-c apresentam a estrutura carbônica para a obtenção dos arilcainatos, sendo necessário apenas transformações de grupos funcionais que foram realizadas através de uma clivagem oxidativa.

3.2.5- Síntese dos arilcainatos ou (2R^{*}, 3S^{*}, 4S^{*})-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-aryl-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46a-c.

Os arilcainatos 46a-c foram preparados a partir das diclorociclopentanonas 45a-c utilizando a mesma metodologia empregada para as diclorociclobutanonas⁶³. A primeira etapa realizada foi a preparação do enolacetato⁶⁴ 50. O dimetilcuprato de lítio foi preparado a partir da reação do metilítio com um sal de cobre (I), neste caso empregamos CuBr. Sobre a solução do cuprato a -50 °C foi adicionado a diclorociclopentanona, gerando o α -cloroenolato que sofre uma O-acilação com anidrido acético, fixando a dupla ligação como um enolacetato. O enolacetato foi isolado do meio reacional, mas não foi purificado.

A solução do enolacetato em uma mistura de diclorometano/metanol a -78 °C foi tratada com ozônio como agente oxidante e posterior redução do ozonídeo com

dimetilsulfeto. O tratamento do bruto reacional com diazometano levou a formação dos diésteres desejados **46a-c** em rendimentos globais de 40-48% após purificação (esquema 36). Estes rendimentos foram obtidos a partir das diclorociclobutanonas.



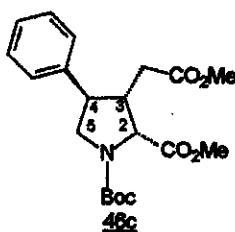
Esquema 36

Os diésteres **46a-c** foram caracterizados através das análises de IV, RMN ^1H e ^{13}C , DEPT, e espectrometria de massas.

No espectro de IV podemos verificar principalmente a presença dos estiramentos característicos das carbonilas do carbamato (1700 cm^{-1}) e dos ésteres (1743 cm^{-1}).

Através da análise de RMN ^1H constatamos a presença dos hidrogênios metilênicos α -carboximetil na região de $\sim 2,00$ - $2,50\ \delta$ e as metilas dos ésteres em $3,56$, $3,59$ e $3,74\ \delta$. Podemos observar que somente uma das metilas apresenta rotâmeros, isto pode ser verificado pelo surgimento de apenas três singletos, sendo dois de menor intensidade. Provavelmente este efeito é mais significativo na carbonila mais próxima do grupo carbamato. A estereoquímica relativa *cis* dos grupos ligados ao anel pirrolidínico podem ser confirmadas pelo acoplamento do hidrogênio H2 com H3 ($4,63$ e $4,69\ \delta$) que estão na ordem de $8,1\ \text{Hz}$.

A atribuição dos hidrogênios e dos carbonos do diéster **46c** está apresentada nas tabelas a seguir.

Tabela 6: Dados do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 46c

<i>Hidrogênio</i>	<i>Deslocamento químico (δ)</i>	<i>Multiplicidade (Hz)</i>
H2	4,63 e 4,69	d (8,1)
H3 e H4	2,98-3,26	m
H5 (1H)	3,36-3,53	m
H5 (1H)	3,99 e 4,06	dd (8,1 e 10,3)
$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (1H)	2,05 e 2,11	dd (8,1 e 10,6)
$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (1H)	2,25-2,32	m
OCH_3 (6H)	3,56; 3,59 e 3,74	s
CH_3 (9H)	1,43 e 1,46	s
Aromáticos (5H)	7,21-7,37	m

Tabela 7: Análise do espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 46c

<i>Carbono</i>	<i>Deslocamento químico (δ)</i>
C2	61,6 e 62,1
C3	47,0 e 47,8
C4	44,1 e 45,0
C5	52,7 e 53,5
CH_2	33,2 e 33,4
OMe	51,6; 51,7 e 51,9
Boc- Me	28,3 e 28,4
Boc- Co	80,2
CH-arom.	127,6; 127,9 e 128,9
Co-arom.	138,0
Boc- C=O	153,5 e 154,0
Éster- C=O	171,5; 171,8 e 172,0

O diéster 46c possui massa molecular de 377,18384, enquanto que o espectro de massa de alta resolução apresentou um fragmento iônico m/z de 377,18286. Os demais fragmentos m/z correspondem: 318 ($M^+ - CO_2Me$), 276 ($M^+ - Boc$), 262 ($M^+ - Boc - CH_3$), 218 ($M^+ - Boc - CO_2Me$).

Os diésteres 46a-c, análogos da família dos cainatos foram obtidos em rendimentos globais de 25-38% a partir da 3-pirrolina 41.

A metodologia de preparação dos arilaspartatos e arilcainatos mostrou-se bastante eficiente com ótimos rendimentos globais, levando aos compostos desejados em poucas etapas, onde algumas não necessitam de purificação. Esta abordagem apresentou boa tolerância quanto a mudança nos substituintes do anel aromático, podendo ser empregado diferentes grupos, dependendo apenas da possibilidade de preparação do sal de diazônio. A utilização de sais de diazônio derivados de piridinas poderia levar a preparação de análogos acromélicos⁶⁵.

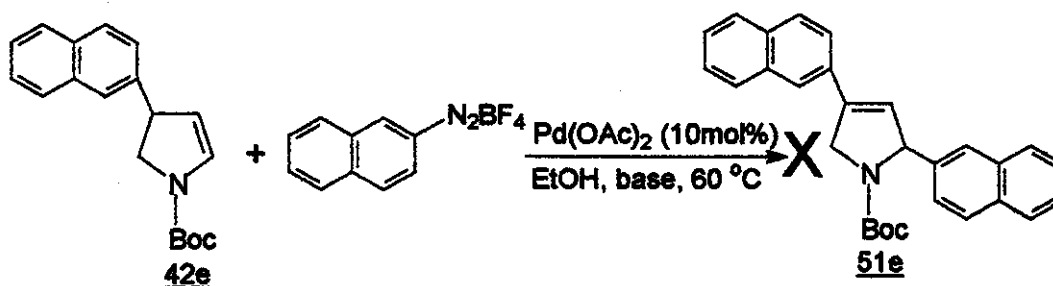
Após a obtenção dos cainatos e aspartatos decidimos estudar a reatividade dos enecarbamatos arilados em C4 frente a uma segunda reação de Heck, visando a obtenção de 2,4-diarilpirrolinas.

3.3- Síntese das *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-aryl-3-pirrolina 51a, 51d, 51e.

Reações de Heck de enecarbamatos endocíclicos⁶⁶ com sais de diazônio são objetos de estudo no grupo de pesquisa. Porém enecarbamatos com um grupo arila em C4 ainda não haviam sido empregado em arilações de Heck.

Hallberg⁴⁷ preparou a 2,4-dinaftil-3-pirrolina a partir do enecarbamato arilado, utilizando a reação de Heck tradicional com o uso de triflatos de arila e outros aditivos, sendo obtido 48% de rendimento para esta transformação.

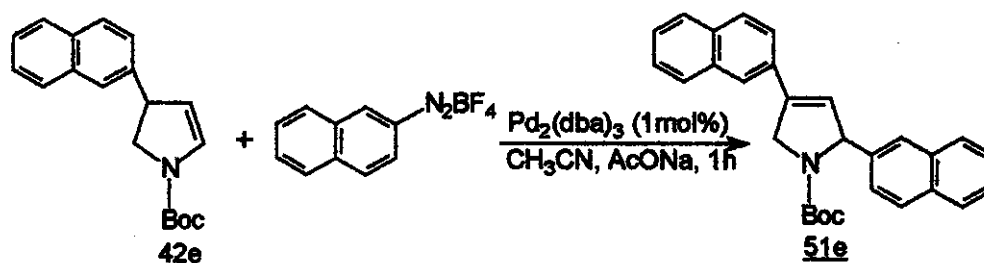
Inicialmente utilizamos as mesmas condições reacionais estabelecidas no grupo para outros enecarbamatos⁴⁸. Nestas condições fizemos uso de uma base volumosa, (2,6-di-*tert*-butil piridina) para neutralizar o ácido gerado no meio reacional (HBF_4). Esta base foi escolhida porque não decompõe o sal de diazônio, que é sensível a bases fortes. A reação foi realizada em etanol, $Pd(OAc)_2$ (10mol%) e base (4eq.). O enecarbamato utilizado foi o 4-(2-naftil)-enecarbamato 42e, em excesso (1,7eq.) em relação ao tetrafluoroborato de 2-naftildiazônio. Esta reação produziu uma mistura complexa de produtos (esquema 37).



Esquema 37

Recentemente outras condições reacionais foram desenvolvidas no grupo para a arilação de Heck com enecarbamatos⁶⁷, sendo que estas empregam $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$ como catalisador e acetonitrila seca como solvente e a base utilizada foi acetato de sódio anidro.

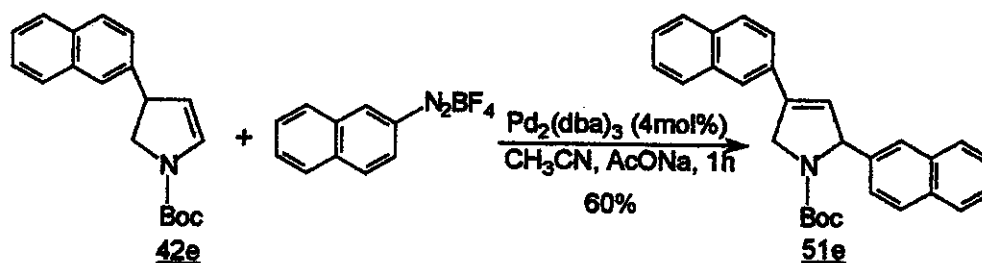
Empregamos inicialmente o enecarbamato **42e** em excesso (2 eq.) em relação ao tetrafluoroborato de 2-naftildiazônio e 1 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$. Desta forma, a 2,4-di-2-naftil-3-pirrolina **51e** foi obtida em 52% de rendimento e parte do enecarbamato empregado foi recuperado (esquema 38).



Esquema 38

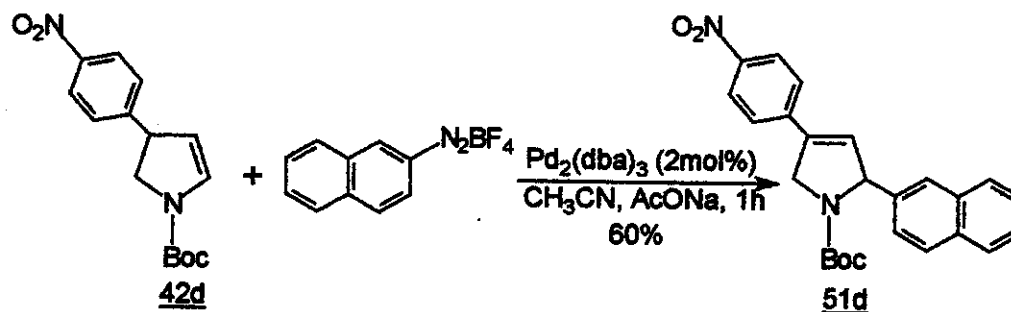
Realizamos outros testes na tentativa de melhorar o rendimento. Quando utilizamos acetonitrila não anidra nas mesmas condições que a reação anterior, o rendimento caiu para 30%. A substituição do acetato de sódio por CsCO_3 ou CaCO_3 produziu muitos subprodutos na reação. Quando usamos uma relação do enecarbamato e sal de diazônio (1:1) observamos vários subprodutos.

Buscando um melhor rendimento e uma relação igualitária dos reagentes (sal e olefina) decidimos aumentar a quantidade do catalisador (4 mol%). Nas condições de 1:1 sal de diazônio e olefina e na presença de acetato de sódio e acetonitrila anidros, a 2,4-di-2-naftil-3-pirrolina **51e** foi obtida em 60% de rendimento (esquema 39).



Esquema 39

Decidimos testar também a reação de Heck com um substituinte retirador de elétrons no anel aromático do enecarbamato, sendo escolhido o enecarbamato **42d** que possui um grupo fortemente retirador de elétrons, o grupo nitro. Para esta reação de Heck empregamos o mesmo sal de diazônio, derivado da 2-naftilamina e quantidades estequiométricas do sal e do enecarbamato em 2 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.dba. Nestas condições obtivemos a 3-pirrolina diarilada **51d** em 60% de rendimento. Embora tenhamos empregado uma quantidade menor do catalisador verificamos que a reação sucedeu-se de forma mais limpa que a anterior para o enecarbamato **42e**, atingindo ainda assim o mesmo rendimento (esquema 40).

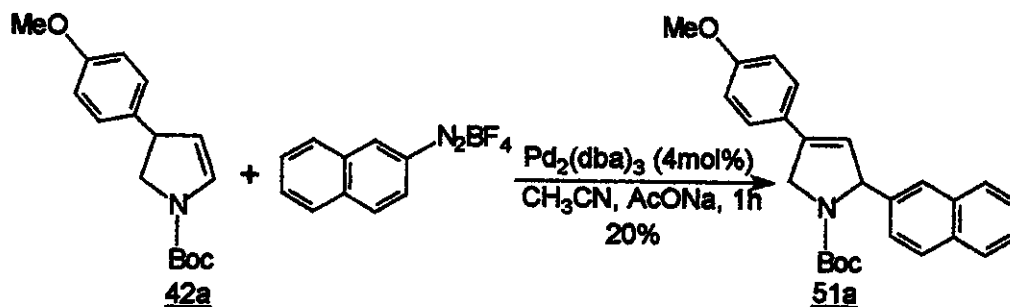


Esquema 40

Estes resultados mostram que a formação de subprodutos parece estar ligada aos substituintes do anel aromático em C4 no enecarbamato. Para comprovarmos o efeito do arilsubstituinte do enecarbamato na reação de Heck utilizamos um substituinte doador de elétrons no anel aromático. O enecarbamato empregado foi o **42a** que possui um grupo metóxi no C4 do anel aromático. Quando realizamos a reação de Heck com 1 mol% do $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.dba e uma relação 1:1 do tetrafluoroborato de 2-naftildiazônio e do enecarbamato não verificamos a formação do produto desejado, apenas subprodutos foram obtidos. A

análise de RMN ^1H mostrou o desaparecimento dos hidrogênios do anel pirrolidínico e o surgimento de hidrogênios na região de aromáticos, provavelmente derivados de pirróis.

Ao realizarmos uma segunda reação, desta vez utilizando uma quantidade maior do catalisador (4 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$), verificamos a presença de vários subprodutos, porém o produto desejado 51a foi obtido em ~20% de rendimento, ficando dificultada a sua purificação pela presença de subprodutos (esquema 41).



Esquema 41

A tendência na aromatização do sistema e a competição com reações secundárias devem-se principalmente a presença de substituintes doadores de elétrons no anel aromático que ativam a dupla ligação da 3-pirrolina 51 frente a outras reações como uma segunda Heck, polimerização da função estirênica ou isomerização da dupla na presença do paládio. Entretanto quando empregamos quantidades maiores do catalisador os rendimentos melhoraram ou por uma diminuição na velocidade das reações laterais ou pela aceleração na reação de arilação.

As diaril-3-pirrolinas 51 foram caracterizadas através dos espectros de IV, RMN ^1H , ^{13}C , DEPT, HETCOR e massa.

No espectro de IV observamos o estiramento carbonílico do Boc em 1693 cm^{-1} e em 1653 cm^{-1} o estiramento da dupla ligação C-C.

No espectro de RMN ^1H da 3-pirrolina 51e atribuímos os hidrogênios metilênicos do anel pirrolidínico ao multiplete em 4,89 e 4,95 δ e o metino α -nitrogênio apresenta-se como multiplete em 5,78 e 5,92 δ . O hidrogênio olefínico encontra-se em 6,30 e 6,34 δ como um dubleto de 2,2 Hz. Os sinais estão duplicados devido a presença de rotâmeros.

O espectro de massa de alta resolução de 51e apresentou o íon molecular m/z de 421,20498, sendo que o valor da massa calculada para esta molécula é de 421,20418.

Outros fragmentos m/z importantes são: 364 (M^+ - *t*-Bu), 320 (M^+ - Boc), 194 (M^+ - Boc e 2-naftil) e 127 refer-se a perda de 2-naftil.

As diaril-3-pirrolinas 51a, 51d, e 51e foram preparadas em rendimentos globais de 15-45% a partir da 3-pirrolina 41.

Após a preparação das 3-pirrolinas diariladas realizamos um estudo, visando a preparação dos enecarbamatos arilados enriquecidos enantiomericamente.

3.4- Estudos visando a obtenção de enecarbamatos quirais - versão assimétrica

Todas as aplicações sintéticas que estamos efetuando, a partir da arilação de Heck, estariam bastante enriquecidas se conseguíssemos realizar uma versão assimétrica destas abordagens. Com este propósito estudamos a metodologia desenvolvida por Beak⁶⁸ para a preparação de enecarbamatos acíclicos quirais.

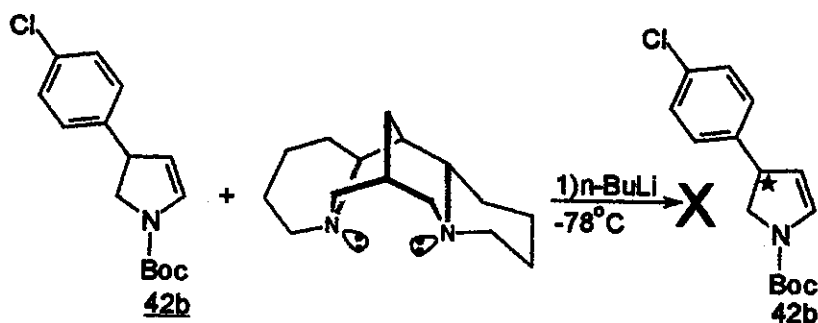
A primeira alternativa testada foi a preparação de um ânion quiral a partir do enecarbamato. A preparação do enecarbamato quiral seria uma analogia aos trabalhos de Beak. A proposta é realizar uma desprotonação do enecarbamato na posição benzílica, utilizando uma base forte, na presença de um ligante bidentado quiral. Nos trabalhos realizados por Beak, o ligante que forneceu melhores resultados foi a (-)-esparteína⁶⁹. Este ligante complexaria com o ânion, formando um complexo quiral, que ao ser reprotonado, um dos estados de transição diastereoisoméricos teria preferência, induzindo a formação do enecarbamato com algum excesso enantiomérico.

Inicialmente preparamos o enecarbamato 42b, que possui um átomo de cloro na posição *para* do anel aromático para auxiliar na estabilização do ânion formado. Em seguida este enecarbamato foi injetado em um HPLC com fase estacionária quiral (Chiracel OD) e determinada as condições de separação dos enantiômeros.

As condições de separação do enecarbamato 42b são: eluente- hexano 100% e fluxo de 1ml/minuto. Os tempos de retenção obtidos foram 27,8 minutos e 33,6 minutos para cada enantiômero

No primeiro ensaio que realizamos, adicionamos *n*-butilítio a -78 °C para desprotonar o hidrogênio alílico na presença da (-)-esparteína. Após um período de 2h adicionamos metanol para reprotonar o ânion. A análise de CCF indicava apenas a presença do enecarbamato, indicando que reações laterais não teriam ocorrido. O bruto reacional foi

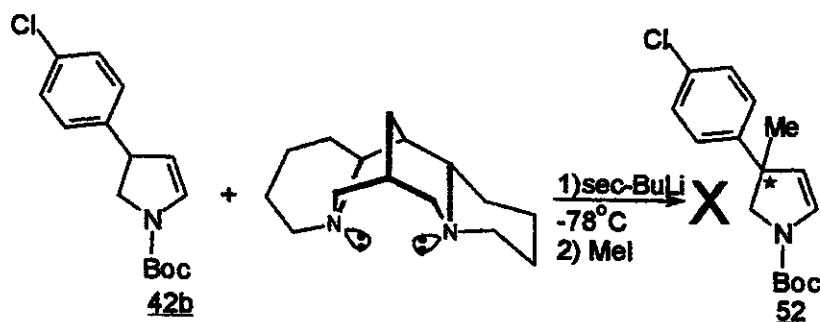
então analisado por HPLC e para nossa surpresa não verificamos nenhum excesso enantiomérico, o enecarbamato permaneceu racêmico (relação 1:1 dos enantiômeros) (esquema 42).



Esquema 42

Este resultado gerou algumas hipóteses: primeiro, o ligante quiral utilizado não discriminou nenhuma das faces na reprotonação, ou então não se formou o esperado complexo esparteína-ânion; ou então não ocorreu a desprotonação como desejávamos.

Decidimos realizar um segundo teste, desta vez ao invés, de utilizarmos metanol para regenerar o enecarbamato decidimos adicionar iodeto de metila para alquilar o ânion gerado. Assim poderíamos eliminar a dúvida sobre a etapa de desprotonação. Também realizamos outras mudanças: empregamos *sec*-butillítio⁷⁰ como base, sobre a esparteína e o complexo formado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado sobre o enecarbamato (também a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ao final de 2h, iodeto de metila foi adicionado. Verificamos nesta reação que o enecarbamato permaneceu intacto, este resultado indicou claramente que o enecarbamato não havia sido desprotonado nos ensaios anteriores (esquema 43).



Esquema 43

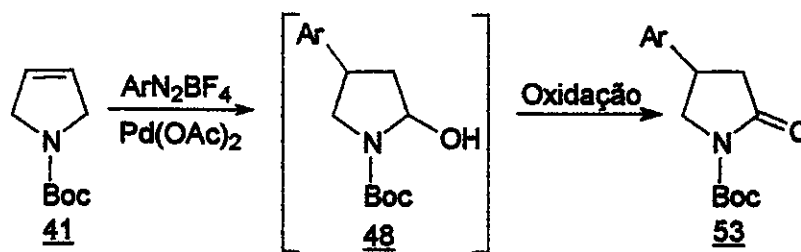
Aumentando a temperatura reacional e os tempos reacionais talvez pudessemos obter melhores resultados. Embora não tenhamos esgotado as tentativas para a obtenção do

enecarbamato quiral, decidimos parar de estudar esta abordagem para investigar a arilação de Heck, visando a obtenção de outros compostos de grande relevância para estudos de atividade biológica, como as lactamas ariladas e sua utilização como intermediários na síntese do baclofeno e seus análogos.

3.5- Abordagem de preparação das lactamas ariladas em C4, do baclofeno e análogos

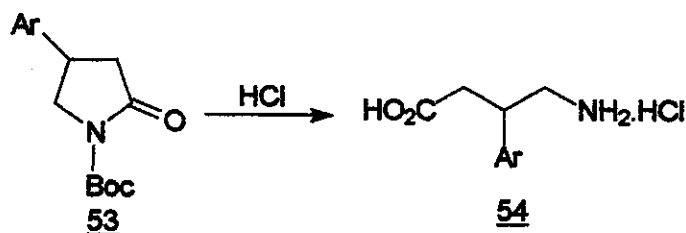
Outra aplicação da metodologia de arilação de Heck com sais de diazônio que realizamos consistiu na preparação de lactamas ariladas e um potencial aproveitamento destas para uma rápida e eficiente síntese do baclofeno e análogos.

A estratégia adotada para a síntese das lactamas consistiu inicialmente na arilação de Heck da 3-pirrolina 41 com diversos sais de diazônio e os lactamóis obtidos seriam oxidados, fornecendo rapidamente as lactamas ariladas desejadas 53 (esquema 44).



Esquema 44

O baclofeno ou ácido 4-amino-3-(4-clorofenil) butírico e análogos podem ser preparados por meio de uma reação de hidrólise ácida das lactamas ariladas. Esta abordagem seria bastante direta, permitindo modificações nos substituintes do anel aromático que estão presentes nestas substâncias (esquema 45).



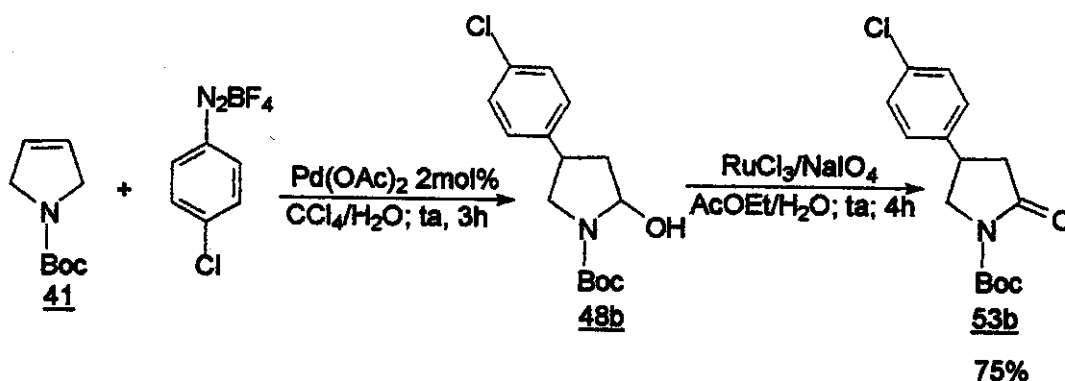
Esquema 45

3.5.1- Síntese da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-*aril*-2-pirrolidinona **53a-e** ou lactamas ariladas

As lactamas 4-ariladas **53** foram preparadas em duas etapas a partir da *N*-Boc-3-pirrolina **41**: A primeira etapa realizada foi a arilação de Heck, onde empregamos vários sais de diazônio com diferentes substituintes no anel aromático desde grupos doadores a grupos que retiram elétrons. Os substituintes no anel aromático que empregados foram: 4-Cl, 4-NO₂, 2-naftil, 4-OMe, 3,4-diOMe. A segunda etapa consistiu na reação de oxidação do lactamol obtido, para fornecer as lactamas desejadas.

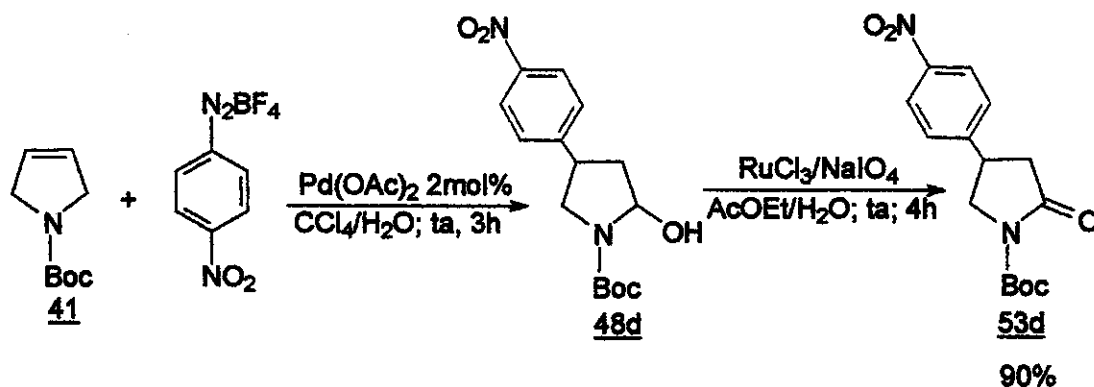
Iniciamos esta abordagem com a preparação da lactama arilada **53b**. A *N*-Boc-3-pirrolina **41** foi submetida a reação de Heck com o tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio na presença de 2 mol% de Pd(OAc)₂ em um sistema bifásico de solventes CCl₄/H₂O (1:1), podendo-se empregar também CH₃CN/H₂O como solvente. O lactamol **48b** foi isolado e levado a etapa de oxidação sem purificação.

O primeiro agente oxidante testado para a oxidação do lactamol foi o Ru^{VIII} catalítico e periodato de sódio como co-oxidante⁷¹. A reação foi realizada em um sistema bifásico de solventes AcOEt/H₂O. A lactama **53b** foi obtida em 75% de rendimento após isolamento e purificação, a partir da *N*-Boc-3-pirrolina **41** (esquema 46).



Esquema 46

A segunda lactama preparada foi a **53d**. A *N*-Boc-3-pirrolina **41** foi submetida a reação de Heck com o tetrafluoroborato de 4-nitrobenzenodiazônio e o lactamol obtido foi oxidado na presença do sistema oxidante RuCl₃/NaIO₄, sendo obtida a lactama **53d** em 90% de rendimento (esquema 47).

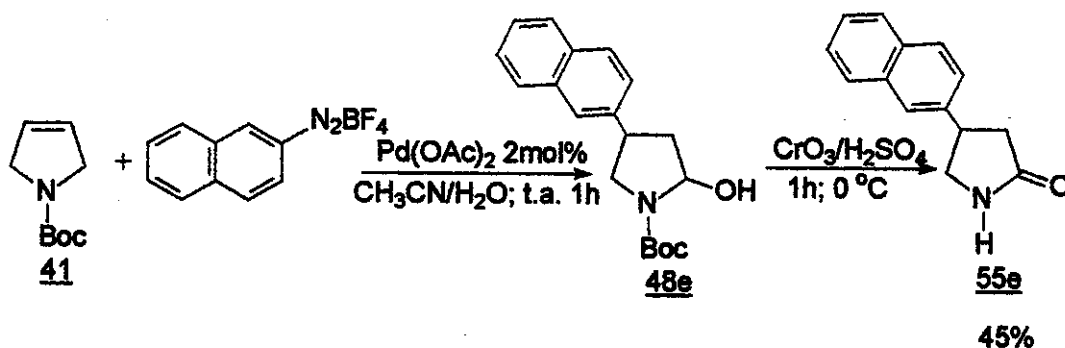


A oxidação dos lactamóis com substituintes desativantes no anel aromático ocorreram muito bem na presença do oxidante Ru^{VIII} . Partimos então para a oxidação dos lactamóis com anéis aromáticos ricos em elétrons.

A lactama arilada 51e derivada do 2-naftildiazônio foi preparada a partir da reação do lactamol 48e com o sistema oxidante cloreto de rutênio e periodato de sódio. A lactama 53e foi obtida em apenas 20% de rendimento por este método. Relatos na literatura⁷² demonstram a sensibilidade de anéis aromáticos principalmente os ativados frente ao sistema oxidante $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$. Esta poderia ser a causa do baixo rendimento obtido, o anel naftílico rico em elétrons pode ter sofrido oxidação, levando a subprodutos.

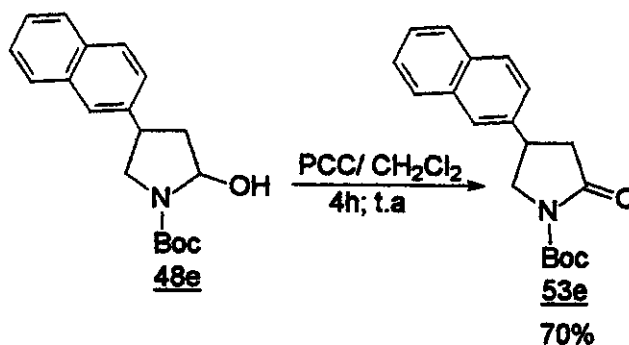
Para contornar este problema decidimos empregar outro agente oxidante, o sistema oxidante escolhido foi o reagente de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$)⁷³.

Uma solução do lactamol em acetona a 0 °C foi tratada com o reagente de Jones, após 1h de reação o excesso do oxidante foi destruído com isopropanol. A lactama 55e foi obtida em 45% de rendimento após isolamento e purificação, verificando-se também nesta reação a concomitante desproteção do grupo Boc do nitrogênio, devido às condições fortemente ácidas do reagente de Jones (esquema 48).



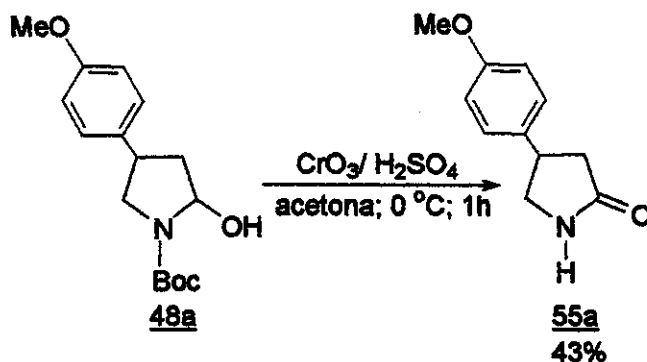
O rendimento obtido na preparação da lactama, empregando o reagente de Jones não foi satisfatório e por isto, decidimos utilizar outro oxidante de cromo, porém em condições mais brandas. O próximo oxidante testado foi o PCC⁷⁴ (clorocromato de piridínio).

A reação de oxidação do lactamol 48e foi realizada em diclorometano, na presença de PCC, sendo a lactama 53e obtida em 70% de rendimento e desta vez não verificamos a desproteção do nitrogênio (esquema 49).



Decidimos testar também o oxidante Ru^{VIII}/NaIO₄ na preparação da lactama 53a porque esta lactama apresenta um substituinte doador de elétrons no anel aromático. A oxidação do lactamol 48a derivado do 4-OMePh forneceu a lactama 53a em apenas 25% de rendimento.

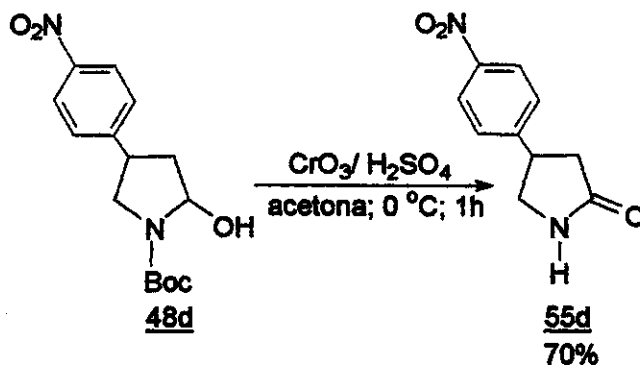
Avaliamos também a reação de oxidação do lactamol 48a com o reagente de Jones e obtivemos a lactama 55a em 43% de rendimento, e novamente verificamos a hidrólise do grupo de proteção do nitrogênio (esquema 50).



Esquema 50

Os baixos rendimentos obtidos para a oxidação de Jones podem estar associados também aos substituintes do anel aromático, pois poderia estar ocorrendo à oxidação do anel nestas condições. Realizamos outra reação de Jones, desta vez empregando um substituinte retirador de elétrons no anel aromático. O lactamol **48d** foi o escolhido porque possui um grupo fortemente desativante no anel, o grupo nitro.

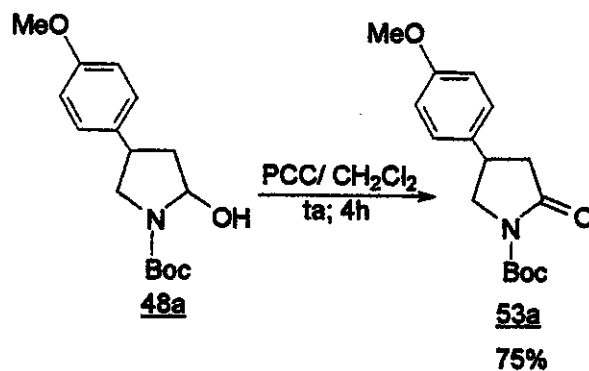
A reação de oxidação do lactamol **48d** com o reagente de Jones, nas mesmas condições das reações anteriores, forneceu a lactama **55d** em 70% de rendimento (esquema 51).



Esquema 51

Com este resultado constatamos que o reagente de cromo em meio fortemente ácido é pouco seletivo, podendo oxidar outras funções orgânicas que a molécula apresenta, enquanto que o PCC é um pouco mais suave (menor acidez), deixando intacto o grupo de proteção do nitrogênio.

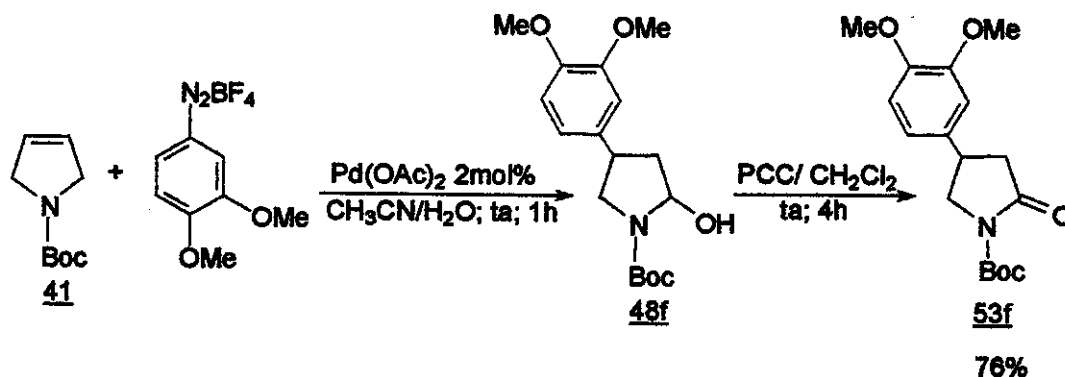
Novamente utilizamos o PCC para a oxidação do lactamol **48a** e conseguimos a lactama **53a** em rendimento de 75% (esquema 52).



Esquema 52

A próxima lactama que preparamos é uma análoga do rolipram, como esta lactama apresenta dois substituintes doadores de elétrons no anel aromático (3,4-diOMePh) utilizamos o agente oxidante PCC para a oxidação do lactamol **48f**, já que este oxidante mostrou-se mais eficaz em relação aos outros que foram testados para anéis ativados.

A lactama **53f** foi obtida em 76% de rendimento após purificação a partir da 3-pirrolina **41** (esquema 53).



Esquema 53

As lactamas ariladas em C4 foram caracterizadas através das análises de IV, RMN ^1H , ^{13}C , DEPT e espectrometria de massas.

No espectro de IV verificamos a presença de três bandas em 1788, 1749 e 1714 cm^{-1} referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico das carbonilas do Boc e lactama.

Os espectros de RMN apresentaram sinais bem resolvidos devido a ausência dos rotâmeros, fato este, que se deve principalmente a conjugação do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila da lactama, diminuindo a interação do nitrogênio com a carbonila do grupo Boc.

Os dados espectroscópicos de RMN ^1H e ^{13}C para a lactama 53b estão nas tabelas 6 e 7.

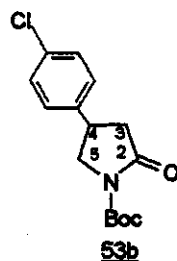


Tabela 6: Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 53b

<i>Hidrogênio</i>	<i>Deslocamento químico (δ)</i>	<i>Multiplicidade (Hz)</i>
H3 (1H)	2,67	dd (9,5 e 17,2)
H3 (1H)	2,90	dd (8,4 e 17,2)
H4	3,52	quinteto
H5 (1H)	3,65	dd (8,3 e 10,8)
H5 (1H)	4,15	dd (7,9 e 10,8)
CH_3 (9H)	1,54	s
Aromáticos (2H)	7,18	d (8,8)
Aromáticos (2H)	7,33	d (8,4)

Tabela 7: Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 53b

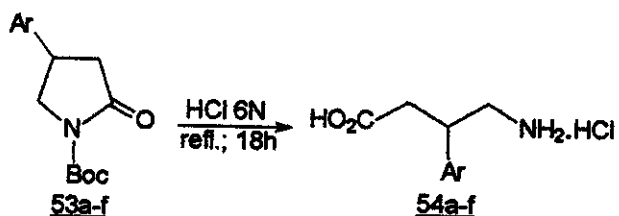
<i>Carbono</i>	<i>Deslocamento químico (δ)</i>
C2	172,6
C3	40,2
C4	35,9
C5	52,9
Boc- Me	28,0
Boc- Co	83,3
CH-arom.	128,1
CH-arom.	129,2
Co-arom.	133,3
Co-arom.	139,1
Boc- C=O	149,8

A análise do espectro de massa de alta resolução apresentou o fragmento a 295,09799 uma, sendo que a massa calculada da lactama 53b foi de 295,09752 uma. Os principais fragmentos iônicos m/z correspondem a 222 ($M^+ - t\text{-BuO}$) e 195 ($M^+ - \text{Boc}$).

A preparação destas lactamas ariladas em C4 demonstraram o grande potencial da metodologia, podendo ser empregada para inúmeros substituintes no anel aromático em excelentes rendimentos globais (75-90% a partir da 3-pirrolina 41). Esta abordagem também teve outro propósito que foi a utilização das lactamas na síntese de γ -aminoácidos como o fármaco baclofeno e análogos.

3.5.1- Síntese dos ácidos 4-amino-3-aryl-butírico 54

O γ -aminoácido baclofeno 54b e seus análogos 54a-f foram facilmente preparados a partir das lactamas ariladas através de uma reação de hidrólise em meio ácido^{33f}. O meio fortemente ácido promove a desproteção do grupo protetor do nitrogênio e a abertura da lactama. As lactamas 53 foram aquecidas à refluxo em HCl 6N por 18h e após o isolamento dos produtos, estes foram purificados por cromatografia em resina de troca iônica (Dowex 50x8- trocadora de cátions). Os aminoácidos foram eluídos com uma solução de hidróxido de amônio e as frações que se revelaram positivas em ninidrina foram evaporadas e acidificadas com ácido clorídrico. O baclofeno e análogos foram obtidos em rendimentos de 84-95% (esquema 54).



	Rend.(%)
<u>54a</u> - Ar= 4-OMePh	84
<u>54b</u> - Ar= 4-ClPh	90
<u>54d</u> - Ar= 4-NO ₂ Ph	85
<u>54e</u> - Ar= 2-naftil	95
<u>54f</u> - Ar= 3,4-di-OMePh	86

Esquema 54

O baclofeno e análogos foram caracterizados através dos espectros de IV, RMN ^1H , ^{13}C e massa.

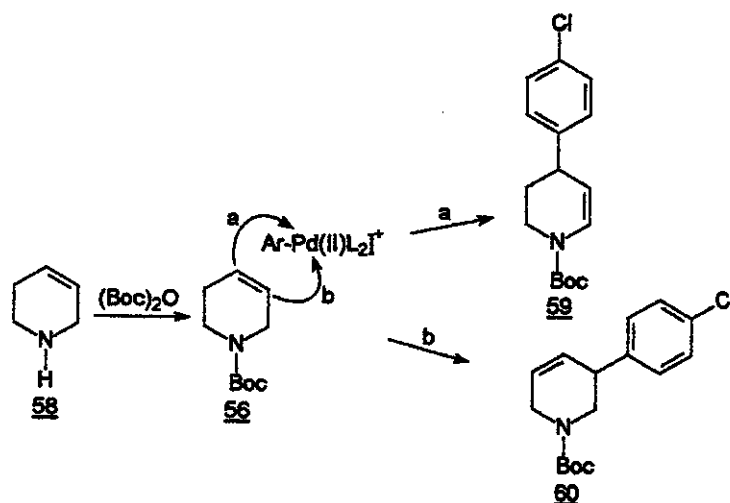
Na caracterização do baclofeno 54b, verificamos no espectro de IV a presença de uma banda larga em 3429-2600 cm^{-1} característica do estiramento do sal da amina e da hidroxila do ácido carboxílico e em 1711 cm^{-1} encontra-se o estiramento carbonílico do ácido. No espectro de RMN ^1H os hidrogênios α -carbonílicos aparecem como dois duplo dubletos em 2,55 δ ($J= 8,8$ e 16,1 Hz) e em 2,68 δ ($J= 5,5$ e 16,1 Hz) enquanto que os outros três hidrogênios (1H-benzílico e 2H α -nitrogênio) apresentam-se como multipletos em 3,02-3,25 δ . No espectro de RMN ^{13}C verificamos os carbonos metilênicos em 37,9 δ (α -carboxílico) e 43,4 δ (α -nitrogênio) e em 39,1 δ está o carbono benzílico. A carbonila do ácido apresentou um deslocamento químico em 174,9 δ .

Os γ -aminoácidos foram obtidos em ótimos rendimentos globais (63-76%) a partir da 3-pirrolina 41 através de uma metodologia simples e prática que não necessita de condições especiais de reação, tais como: atmosfera inerte, solventes tratados ou anidros⁷⁵. A metodologia pode ser generalizada para vários sistemas aromáticos, produzindo novos análogos do fármaco baclofeno com potencial atividade biológica.

Após a preparação do baclofeno 54b e análogos com diferentes substituintes no anel aromático decidimos investigar a síntese de um novo análogo do baclofeno com um carbono a mais na cadeia butírica, isto é um homólogo superior do baclofeno.

3.6- Arilação de Heck da *N*-(Boc)-1,2,3,6-tetraidropiridina 56 com sais de diazônio, visando a síntese do homobaclofeno 57

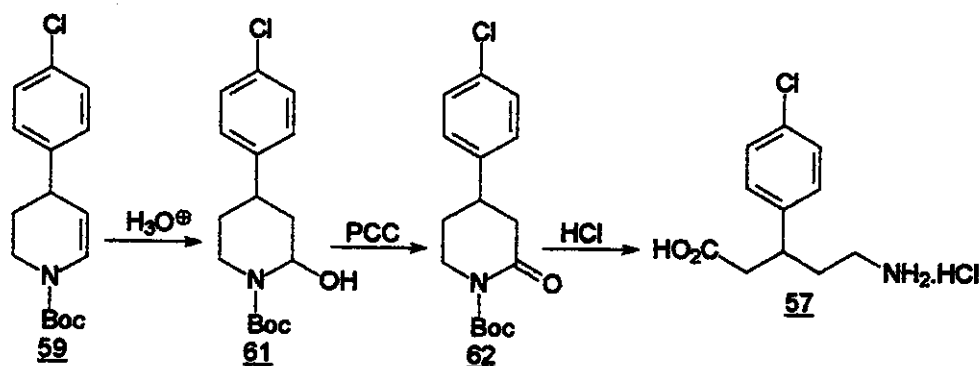
A abordagem que empregamos para a preparação do homólogo superior do baclofeno é semelhante àquela utilizada para a obtenção do próprio baclofeno, porém nesta metodologia a etapa de arilação de Heck é aplicada em um anel de seis membros, isto é a *N*-(Boc)-1,2,3,6-tetraidropiridina 56. No anel de cinco membros da 3-pirrolina 41 há um eixo de simetria no sistema, a inserção do complexo de paládio (0) em qualquer um dos carbonos da dupla ligação leva a um único produto. Entretanto no anel de seis membros ambos os carbonos da dupla ligação são distintos podendo levar a produtos diferentes dependendo da posição de inserção do Pd (0) (esquema 55).



Esquema 55

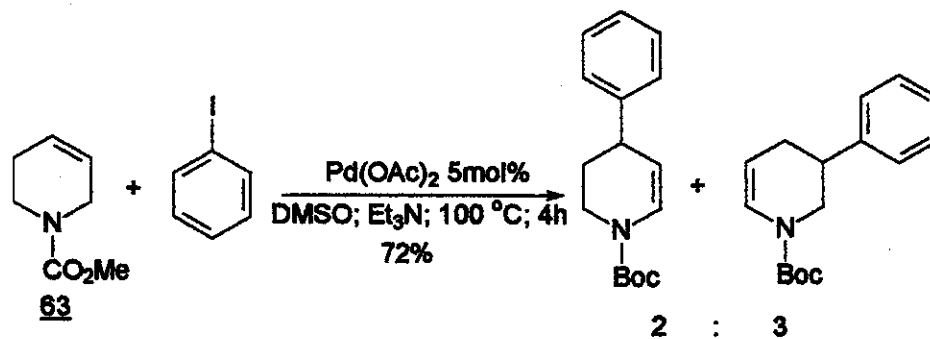
Ambos os produtos são de interesse, piperidinas ariladas são compostos importantes, atuando nos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos⁷⁶. Neste primeiro enfoque daremos prioridade a preparação do análogo homobaclofeno, portanto o produto de interesse seria o enecarbamato 59 que levaria ao aminoácido desejado.

Assim como obtivemos na seqüência sintética do anel cinco membros, esperaríamos que o enecarbamato gerado “in situ” sofresse uma solvólise formando o lactamol 61 que então seria oxidado a lactama 62. Esta por sua vez seria submetida a uma reação de hidrólise em meio ácido para fornecer o homobaclofeno 57 (esquema 56).



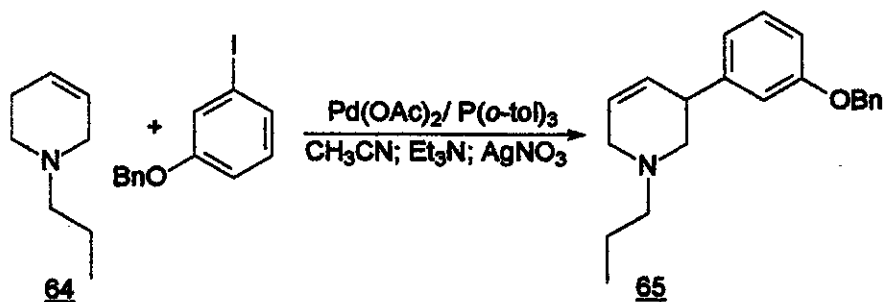
Esquema 56

Hallberg⁷⁷ também preparou piperidinas ariladas e enecarbamatos arilados de seis membros, através da reação de Heck da 1,2,3,6-tetraidropiperidina com haletos de arila. A reação de Heck da *N*-carbometóxi-1,2,3,6-tetraidropiperidina 63 com iodobenzeno forneceu uma mistura regioisomérica de enecarbamatos (esquema 57).



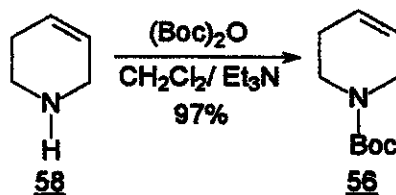
Esquema 57

Entretanto, quando Hallberg utilizou a alicamina cíclica **64** a arilação de Heck ocorreu com alta regioseletividade na formação de **65** (>14:1). Este resultado deve-se a quelação entre o nitrogênio e o paládio, passando por um complexo de cinco membros estabilizado (esquema 58).



Esquema 58

A primeira etapa que realizamos visando a síntese do homobaclofeno **57** foi a proteção da olefina **58**. A reação de proteção do nitrogênio foi realizada utilizando-se $(\text{Boc})_2\text{O}$ em diclorometano e trietilamina, levando a *N*-Boc-1,2,3,6-tetraidropiridina **56** em 97% de rendimento após purificação (esquema 59).

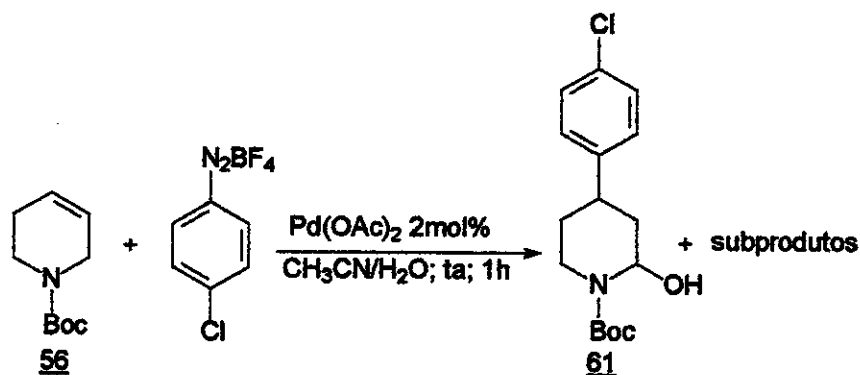


Esquema 59

O próximo passo consistiu na etapa chave desta metodologia, isto é a arilação de Heck da olefina **56** com o sal de diazônio derivado da 4-cloroanilina. Nos primeiros ensaios

que realizamos utilizamos as mesmas condições empregadas para a 3-pirrolina 41, a olefina 56 foi dissolvida em um sistema bifásico de solvente ($\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$) e adicionado o sal de diazônio e o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 2mol%. Nestas condições não verificamos a formação de produtos, apenas o material de partida foi recuperado.

Decidimos então modificar o sistema de solvente, como já havíamos observado para o anel de cinco membros que a utilização do solvente acetonitrila/água além de diminuir os tempos reacionais das reações de Heck, este sistema forneceu bons rendimentos para a reação com o sal de diazônio derivado da 2-naftilamina, enquanto que o solvente $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ falhou para este sal de diazônio. A reação foi realizada utilizando-se as mesmas condições, porém o solvente foi alterado para $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, com este sistema percebemos um escurecimento muito rápido na reação e desprendimento de gás (N_2), evidenciando uma possível reação. A análise de CCF do meio reacional indicou uma mistura de compostos, sendo esta mistura analisada através de RMN ^1H que indicou seguramente a inserção do grupo aromático. Além desta informação podíamos verificar a presença de hidrogênios olefinicos e possivelmente a presença de hidrogênios hemiaminóis. A tentativa de purificação foi frustrada não sendo possível obter os compostos puros (esquema 60).



Esquema 60

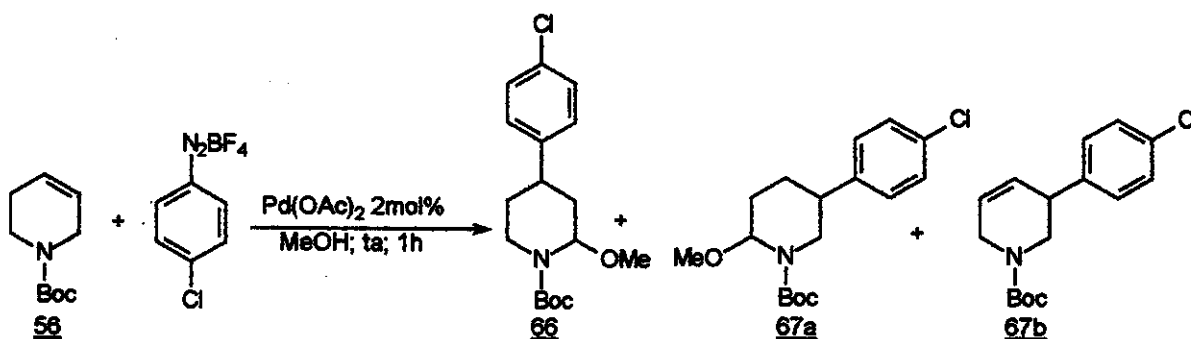
Um dos possíveis subprodutos deve ser o regioisômero com a inserção da arila em C3. Como não conseguimos obter produtos puros por cromatografia mesmo após tentativas de submeter o bruto reacional diretamente para a reação de oxidação com Ru^{VIII} e realizar a purificação em um estágio mais avançado, na forma da lactama. Como não obtivemos os resultados desejados decidimos realizar uma nova mudança no solvente. O solvente que

empregamos foi metanol, que por analogia com o sistema de cinco membros o produto α -metoxilado podia ser purificado.

A olefina foi solubilizada em metanol e sobre esta solução foi adicionado o sal de diazônio e o catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 2mol%. Assim que o meio reacional tornou-se homogêneo verificamos um desprendimento de N_2 , um escurecimento reacional e um leve aquecimento na temperatura reacional foram observados. Após 30 minutos a análise de CCF indicava o consumo quase total do material de partida e o surgimento de dois produtos de Rf muito próximos. Ao realizarmos o isolamento dos produtos, primeiramente removemos o solvente (metanol) sob vácuo e o resíduo escuro foi dissolvido em acetato de etila e lavado com NaHCO_3 sat., seguido de salmoura. A fase orgânica recolhida foi analisada novamente por CCF e verificamos que os dois produtos que tínhamos antes do isolamento reacional haviam se decomposto em vários outros produtos. Acreditamos que ao concentrar o meio reacional a acidez residual da reação de Heck (HBF_4) tenha sido a responsável pela decomposição dos produtos. Para contornar este problema adicionamos carbonato de sódio ao meio reacional antes da remoção do solvente ou recolhemos o meio reacional em um funil de separação contendo acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio aquoso e procedemos ao isolamento dos produtos.

Nestas condições conseguimos manter as mesmas referências em CCF de antes e depois do isolamento dos produtos, entretanto ao tentarmos purificar os produtos por cromatografia surgiram novamente outros compostos que não se apresentavam anteriormente na CCF, dificultando bastante a purificação ou separação dos compostos.

A análise de RMN ^1H do bruto reacional revelou hidrogênios aromáticos, hidrogênios olefinicos e também a presença da metoxila, indicando provavelmente uma mistura de regioisômeros (esquema 61).

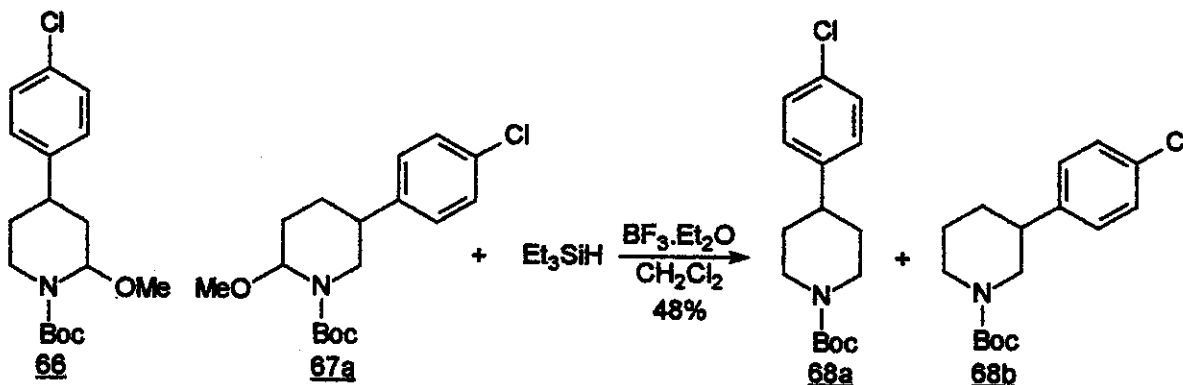


Esquema 61

Como não conseguimos purificar os compostos neste estágio, não foi possível determinar o rendimento e nem caracterizar estes intermediários. Até mesmo a determinação da proporção e quantificação dos compostos não foi possível por cromatografia gasosa devido a decomposição dos produtos no injetor.

Para tentar contornar estes problemas realizamos alguns testes com o bruto reacional a fim de alcançar um intermediário que pudesse ser purificado. Como acreditamos que a dificuldade na purificação devia-se a instabilidade do composto α -metoxilado realizamos algumas tentativas de transformá-lo em um intermediário estável. As tentativas de hidrólise e posterior oxidação do lactamol não foram bem sucedidas assim como as tentativas de oxidação direta do α -metoxilado para a lactama. Deste modo resolvemos testar uma outra alternativa que aumentaria em uma etapa a seqüência sintética, porém o próximo intermediário deverá ser estável. Esta transformação seria a troca do α -metoxilado por hidreto⁷⁸ levando assim a uma piperidina arilada em C4.

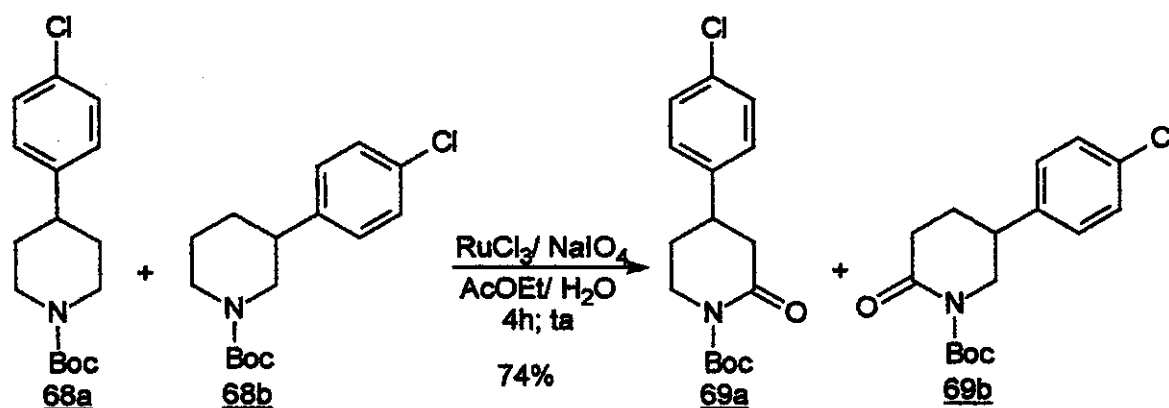
A reação de troca foi realizada com o bruto reacional da arilação de Heck, sendo que a mistura provável dos produtos 66 e 67 foram tratadas com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e Et_3SiH em diclorometano a -78°C . A purificação por cromatografia "flash" dos produtos forneceu as piperidinas ariladas regioisoméricas 68 em 48% de rendimento para as duas etapas (não otimizado) (esquema 62). As piperidinas ariladas foram obtidas como uma mistura, não sendo possível a sua separação por cromatografia "flash" e também não conseguimos determinar a proporção dos regioisômeros neste momento. A análise de RMN ^1H deste produto não permitiu elucidar sua estrutura de forma definitiva devido a presença dos isômeros.



Esquema 62

Como o nosso alvo sintético principal naquele momento era a obtenção do homobaclofeno 57 decidimos prosseguir na estratégia sintética e tentar realizar a separação dos regioisômeros na etapa posterior.

As 4-clorofenil-piperidinas 68 foram submetidas a uma reação de oxidação na presença do sistema oxidante $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ em acetato de etila e água, levando o sistema piperidínico saturado diretamente para as lactamas⁷⁹ 69 em 74% de rendimento (esquema 63).



Esquema 63

As lactamas 69a e 69b apresentaram um R_f em CCF muito próximo, dificultando a separação, apenas uma pequena fração da lactama 69b foi obtida com pureza analítica, sendo portanto caracterizada através das análises de IV, RMN ^1H , ^{13}C , DEPT e massa. No espectro de IV verificamos a presença de duas bandas em 1770, 1716 cm^{-1} referentes aos estiramentos carbonílicos.

Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C apresentaram sinais bem resolvidos devido a ausência dos rotâmeros.

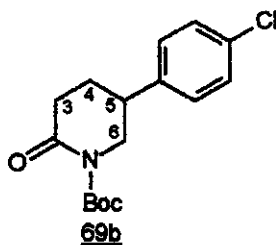


Tabela 8: Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **69b**

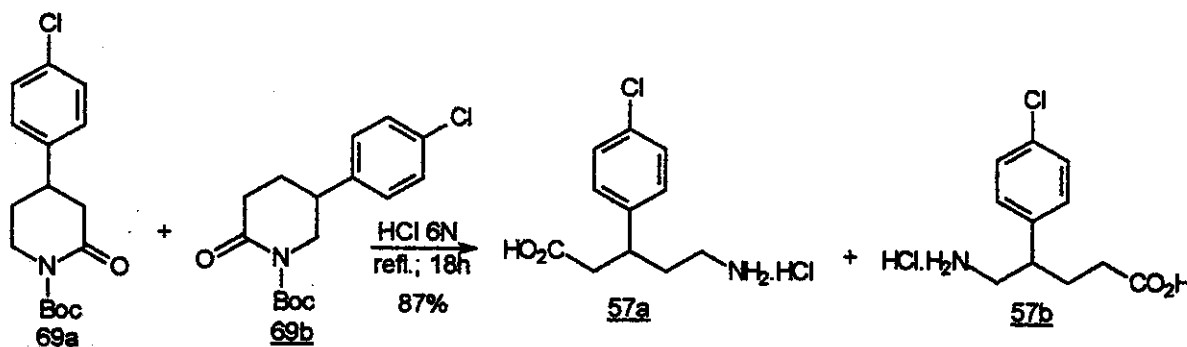
Hidrogênio	Deslocamento químico (δ)	Multiplicidade (Hz)
H3 (2H)	2,56-2,76	m
H5 (1H)	3,07	m
H4 (2H)	1,93-2,15	m
H6 (1H)	3,49	dd (10,8 e 12,8)
H6 (1H)	3,97	ddd (1,8; 4,8 e 12,8)

Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **69b**

Carbono	Deslocamento químico (δ)
C3	34,4
C5	39,4
C4	27,5
C6	51,9
Boc- C=O	152,4
Lact.- C=O	170,4

No espectro de massa observamos o íon molecular M^+ 309 e os fragmentos iônicos m/z correspondem a 236 ($M^+ - t\text{-BuO}$) e 209 ($M^+ + \text{H} - \text{Boc}$).

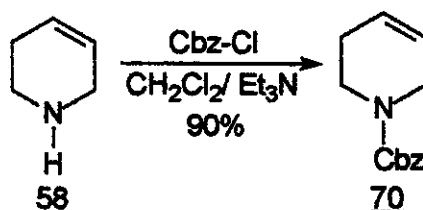
As lactamas **69** foram submetidas a última etapa desta síntese que consistiu em uma reação de hidrólise. A lactama **69** foi aquecida sob refluxo de HCl 6N por 18h, levando aos homobaclofeno **57** em 87% de rendimento após purificação por cromatografia de troca iônica (Dowex 50x8) (esquema 64).



A purificação dos aminoácidos através da resina de troca iônica não permitiu a separação dos regioisômeros, sendo caracterizados através dos espectros de IV, RMN ^1H , ^{13}C como uma mistura.

Como não conseguimos determinar a proporção dos regioisômeros e nem separá-los por cromatografia decidimos realizar algumas alterações nesta seqüência sintética, visando obter compostos separáveis em cromatografia. Decidimos mudar o grupo de proteção do nitrogênio ao invés de utilizar o grupo Boc empregaremos o grupo Cbz, talvez esta pequena mudança seja suficiente para permitir a separação dos isômeros.

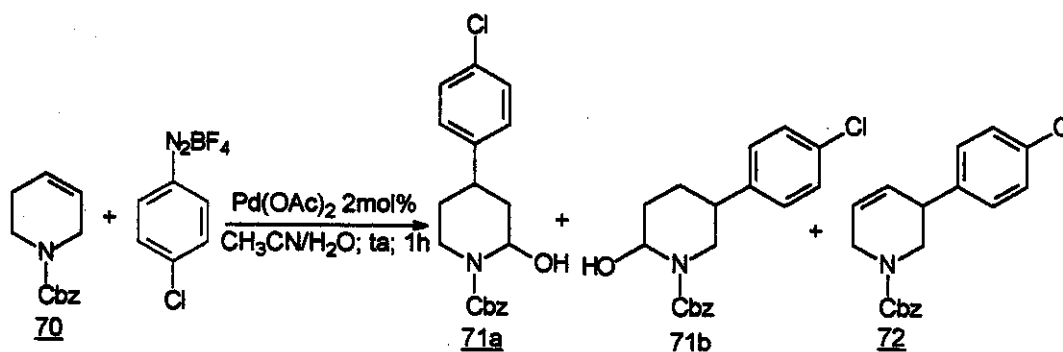
Iniciamos pela proteção do nitrogênio da tetraidropiridina 58 com cloroformato de benzila em diclorometano e trietilamina, produzindo a *N*-Cbz-1,2,3,6 tetraidropiridina 70 em 90% de rendimento após purificação (esquema 65).



Esquema 65

A próxima etapa consistiu na arilação de Heck da olefina 70, esta foi submetida inicialmente as mesmas condições de Heck empregada para o anel de cinco membros, visando a obtenção do lactamol, economizando assim uma etapa na seqüência sintética.

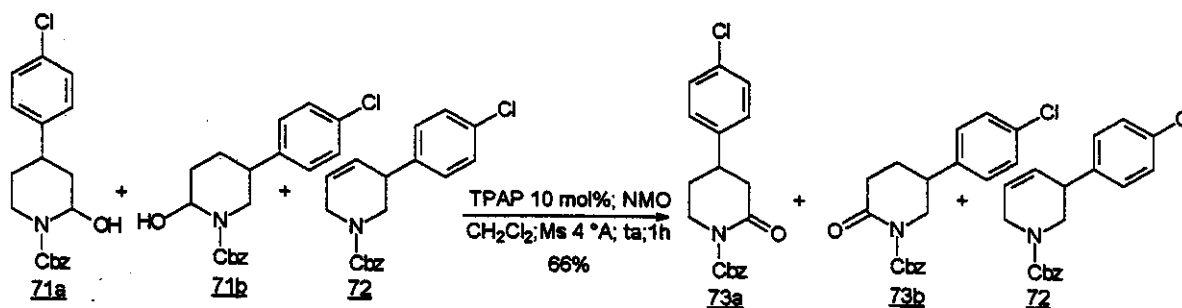
A reação da olefina 70 com o sal de diazônio derivado da *p*-cloroanilina foi realizada em condições similares aquelas utilizadas para a olefina 41, 2 mol% de Pd(OAc) foi empregado e CH₃CN/H₂O como solvente. Verificamos por CCF que esta reação ocorre mais "limpa", isto é, menos subprodutos são formados em comparação com a reação da olefina com o grupo Boc no nitrogênio. Através das análises de CG em conjunto com RMN ^1H do bruto reacional verificamos a presença de três produtos principais que acreditamos ser os lactamóis regioisoméricas 71 e a olefina 72 verificada pela presença de hidrogênios olefinícos (esquema 66).



Esquema 66

O sistema lactamol de seis membros apresenta uma tendência acentuada para eliminar água e formar os respectivos enecarbamatos, esta tendência foi verificada quando tentamos purificar estes compostos por cromatografia em sílica, levando a subprodutos. Decidimos utilizar o bruto reacional para a etapa de oxidação, já que a purificação não trouxe bons resultados. Para a oxidação dos lactamóis decidimos mudar o agente oxidante, a utilização de cloreto de rutênio poderia levar também a produtos de oxidação da olefina **72** e o oxidante PCC que foi empregado com sucesso para os lactamóis de cinco membros poderia catalisar a desidratação dos lactamóis de seis membros, levando aos correspondentes enecarbamatos, isto se deve ao seu caráter ácido.

O oxidante que decidimos utilizar nesta oxidação foi o perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP), este oxidante é mais brando não oxida olefinas e o meio reacional não é ácido. A reação foi conduzida em diclorometano e 10 mol % de TPAP como oxidante e NMO como co-oxidante, levando as lactamas desejadas em 66% de rendimento para as duas etapas (esquema 67).



Esquema 67

Nesta etapa verificamos que as lactamas regioisoméricas apresentavam Rf's diferentes em CCF com isso realizamos a purificação e a separação das mesmas. Após purificação dos produtos isolados por cromatografia "flash" obtivemos uma proporção de 5,0:3,6:1,4 das lactamas 73b, 73a e da olefina 72 respectivamente.

As lactamas 73a e 73b foram caracterizadas através das análises de IV, RMN ^1H , ^{13}C , DEPT, estando de acordo com os dados espectroscópicos da literatura para estas lactamas⁷⁹. As tabelas 10 e 11 apresentam os principais dados espectroscópicos de RMN ^1H das lactamas 73a e 73b respectivamente.

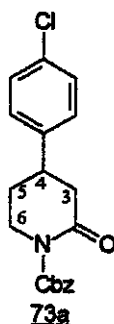
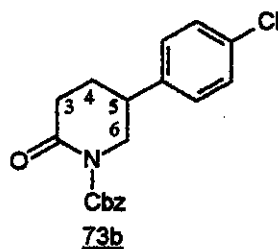


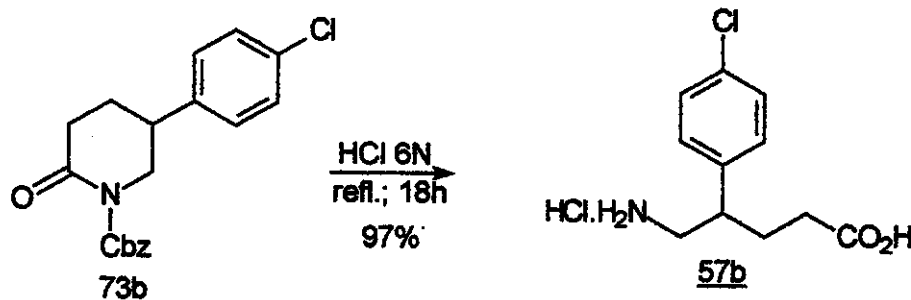
Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 73a

<i>Hidrogênio</i>	<i>Deslocamento químico (δ)</i>	<i>Multiplicidade (Hz)</i>
H5	1,96	m
H5	2,10	m
H3 (1H)	2,61	dd (11 e 17,2)
H3 (1H)	2,89	ddd (1,9; 5,5; 17,2)
H4 (1H)	3,14	m
H6 (1H)	3,49	ddd (4,6; 10,6 e 12,9)
H6 (1H)	3,97	dt (4,4 e 12,9)

Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **73b**

<i>Hidrogênio</i>	<i>Deslocamento químico (δ)</i>	<i>Multiplicidade (Hz)</i>
H3 (2H)	2,58-2,82	m
H5 (1H)	3,09	m
H4 (2H)	1,94-2,18	m
H6 (1H)	3,56	dd (10,8 e 12,8)
H6 (1H)	4,07	ddd (1,8; 4,8 e 12,8)

A lactama majoritária **73b** foi submetida a reação de hidrólise ácida, fornecendo o homobaclofeno **57b** em 97% de rendimento após purificação por resina de troca iônica (esquema 68).



Esquema 68

A caracterização do produto foi realizada através dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , estando estes dados de acordo com a literatura^{76d,e,f}.

A aplicação da metodologia de arilação de Heck com sais de diazônio utilizada no anel de cinco membros da 3-pirrolina, mostrou-se também eficiente na arilação com o anel de seis membros embora a regioseletividade não seja muito boa, mas a reação se processa em condições suaves e com bons rendimento globais na preparação do homobaclofeno^{75b}.

4- CONCLUSÕES

A metodologia de arilação de Heck da *N*-(Boc)-3-pirrolina **3** com sais de diazônio forneceu ótimos resultados, permitindo a preparação de enecarbamatos arilados em C-4 em rendimentos de 68-83% com inúmeros substituintes no anel aromático, demonstrando eficiência tanto para anéis ativados como desativados. Este novo método empregando sais de diazônio ao invés dos haletos e triflatos de arila simplificou o experimental tornando-o bastante prático porque não requer o uso de fosfinas ligantes, condições anidras, sais de prata ou tálio, atmosfera inerte e reagentes ultrapuros. Estes resultados abrem caminhos para a exploração de inúmeros outros sais de diazônio, como os derivados piridínicos.

A funcionalização dos enecarbamatos arilados através de uma cicloadição [2+2] levou a formação das diclorociclobutanonas em excelentes rendimentos (85-95%) e diastereosseletivamente. A clivagem oxidativa das diclorociclobutanonas forneceu os arilaspartatos *cis* seletivamente e em bons rendimentos globais (40-60%). Os rendimentos globais obtidos para os arilaspartatos foram de 23-47% a partir da 3-pirrolina.

Os arilcainatos foram obtidos através de uma abordagem simples e direta em rendimentos de 40-48%, após a uma homologação regioseletiva da diclorociclobutanona e posterior clivagem oxidativa. Sendo obtido rendimentos globais de 25-38% a partir da 3-pirrolina.

A segunda arilação de Heck dos enecarbamatos arilados forneceu resultados razoáveis para os enecarbamatos com substituinte desativante ou fracamente ativante no anel aromático (60%), porém para aquele que apresentava um substituinte ativante o rendimento caiu para 20%.

Outra aplicação bem sucedida da arilação de Heck, que realizamos, foi a preparação de lactamas ariladas em excelentes rendimentos (70-90%) a partir da 3-pirrolina. O oxidante PCC mostrou-se o mais eficiente para todos os tipos de substituinte no anel aromático.

A utilização das lactamas ariladas na síntese do fármaco baclofeno e de análogos inéditos forneceu ótimos resultados, sendo obtido os γ -aminoácidos em rendimentos de 63-76%, a partir da 3-pirrolina.

5- PARTE EXPERIMENTAL

5.1- Materiais e métodos

As reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas de teflon e placas agitadoras magnéticas, com aquecimento, exceto quando mencionado de outra forma no texto.

Nas reações sensíveis a umidade e oxigênio a vidraria foi seca em estufa a 140-160 °C pelo tempo mínimo de 4h e após resfriadas em dessecadores contendo Drierite® ou pentóxido de fósforo, e então conduzidas sob atmosfera de argônio ou nitrogênio com grau de pureza de 99,999%.

A adição lenta de reagentes foi realizada através de um adicionador automático da Sage Instruments e modelo 341-B.

Os solventes foram removidos em rotaevaporadores e o solvente residual em bombas de alto vácuo.

Nas reações que envolveram o uso de ozônio foi utilizado um ozonizador construído nas oficinas do Instituto de Química da Unicamp.

O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia em camada fina (CCF), utilizando-se cromatofolhas suportadas em sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck ou Aldrich) com indicador e espessura de 0,2mm. A visualização dos compostos ocorreu através dos seguintes reveladores: câmara de vapor de iodo, e ou ultravioleta, e ou imersão em uma solução de ácido fosfomolibdico a 7% em etanol seguido de aquecimento, e ou solução de ninidrina em etanol a 10% e aquecimento. Também foram realizadas análises por cromatografia em fase gasosa através de um aparelho HP-6890, com colunas capilares HP-5 e registradas por um integrador HP-3395.

As análises por cromatografia em fase líquida foram realizadas em um aparelho HP-1100 com uma coluna de sílica e ou coluna quiral (CHIRACEL OD) e registradas por um integrador HP-3395. Para a purificação dos compostos foi utilizada a técnica desenvolvida por Still⁸⁰ denominada cromatografia "flash" (sílica gel 200-400 mesh (Aldrich)). Também foi utilizada a cromatografia em resina de troca iônica, para aminoácidos (Dowex 50x8 (Aldrich)).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos através de um Bruker AC300/P ou Varian Gemini 2000 (300 MHz para o ^1H e 75,5 MHz para o ^{13}C) ou Varian Inova 500 (500 MHz para o ^1H e 125,7 MHz para o ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do TMS ($\delta=0$) ou do clorofórmio ($\delta=7,26$) para o RMN ^1H e para o RMN ^{13}C ($\delta=77,0$), quando o solvente foi CDCl_3 . Quando o solvente empregado foi CCl_4 , o TMS foi utilizado como referência, e ao utilizar-se D_2O , o sinal DHO ($\delta=4,6$) foi empregado como referência para o RMN ^1H e para o espectro de RMN ^{13}C , um capilar de TMS e CCl_4 foi utilizado.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um Perkin-Elmer 1600 FTIR ou Nicolet 410. As amostras foram aplicadas como um filme em uma cela de NaCl ou na forma de pastilha com KBr anidro.

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em um HP-5988-A ou Simadzu QP-500, enquanto que os de alta resolução no aparelho VG-Autospec através de injeção direta. A ionização foi realizada por um feixe de 70 eV.

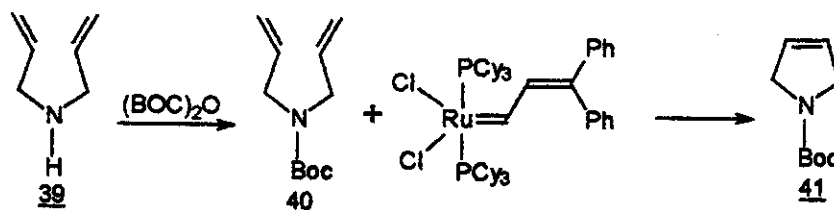
Os pontos de fusão foram lidos, sem correção, através do aparelho Unimelt-capilar da Thomas Hoover.

Tratamento prévio de alguns reagentes e solventes:

- **2,6-Lutidina:** destilada de hidreto de cálcio e armazenada sob peneira molecular em geladeira.
- **Alquillítios:** Titulados com *N*-(*o*-toluil)-pivalamida segundo a literatura⁸¹.
- **Anidrido acético:** Tratado com pentóxido de fósforo e filtrado, e com carbonato de potássio e novamente filtrado. Tratado com pentóxido de fósforo e destilado sob atmosfera de argônio.
- **Anidrido trifluoracético:** destilado sob atmosfera de argônio.
- **Cicloexano:** destilado de hidreto de cálcio.
- **Cloreto de dicloroacetila:** destilado sob atmosfera de argônio.
- **Dialilamina:** destilada de hidreto de cálcio e armazenada sob peneira molecular (4 °A) em geladeira.

- **Diazometano:** preparado a partir de Diazald[®], EtOH, éter etílico, água e KOH, quando titulado procedeu-se de acordo com o procedimento descrito na referência 82.
- **Diclorometano:** destilado de hidreto de cálcio.
- **Metanol:** destilado de magnésio metálico e iodo sob atmosfera de argônio.
- **Sais de arildiazônio:** preparados segundo a literatura⁸³.
- **Tetraidrofurano:** pré-seco em hidreto de cálcio e destilado e novamente destilado de sódio metálico e benzofenona como indicador.
- **Tolueno:** destilado de sódio metálico.
- **Trietilamina:** destilada de hidreto de cálcio.

5.2- Síntese da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-3-pirrolina **41** a partir da dialilamina **39**



Sobre uma solução da dialilamina **39** (1,6g; 16mmols) em diclorometano anidro (50mL) foi adicionado trietilamina (4,5mL; 32mmols). A solução foi resfriada em banho de gelo e sobre esta solução foi adicionado o di-*t*-butildicarbonato (3,6mL; 16mmols). Após a adição foi retirado o banho de gelo, permanecendo a mistura reacional sob agitação por 12h. A mistura reacional foi vertida para um funil de separação contendo 20mL de diclorometano e a fase orgânica extraída sucessivamente com ácido cítrico 10% (30mL), NaHCO₃ sat. (30mL) e salmoura (30mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente foi removido sob vácuo, obtendo-se um óleo incolor (3,1g), correspondendo a *N*-Boc-dialilamina **40**.

A *N*-Boc-dialilamina **40**, sem purificação prévia, foi dissolvida em 30mL de CH₂Cl₂ anidro, e esta solução foi transferida através de uma cânula para um balão contendo uma solução do catalisador de Grubbs (110mg; 0,13mmol) dissolvido em 80mL de diclorometano anidro. A mistura reacional permaneceu em agitação por 5h a temperatura ambiente, após retirou-se o septo do balão para expor a mistura reacional ao ar, onde permaneceu por 6h. Decorrido este período, o solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia "flash" (hexano/AcOEt 10%) fornecendo 2,16g da *N*-Boc-3-pirrolina **41** em 80% de rendimento como um óleo incolor*.

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-3-pirrolina **41**:

CCF- R_f = 0,6; eluente hexano/AcOEt 15%.

IV (filme, cm⁻¹):

2977; 2861; 1702; 1624; 1404; 1367; 1173; 1121; 671.

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃, δ):

1,48 (9H,s); 4,15 (4H,sl); 5,77 (2H,sl).

* Devido à volatilidade do produto formado, o mesmo não foi submetido a alto vácuo e por causa da sua instabilidade foi armazenado em geladeira em um frasco âmbar, como solução em hexano.

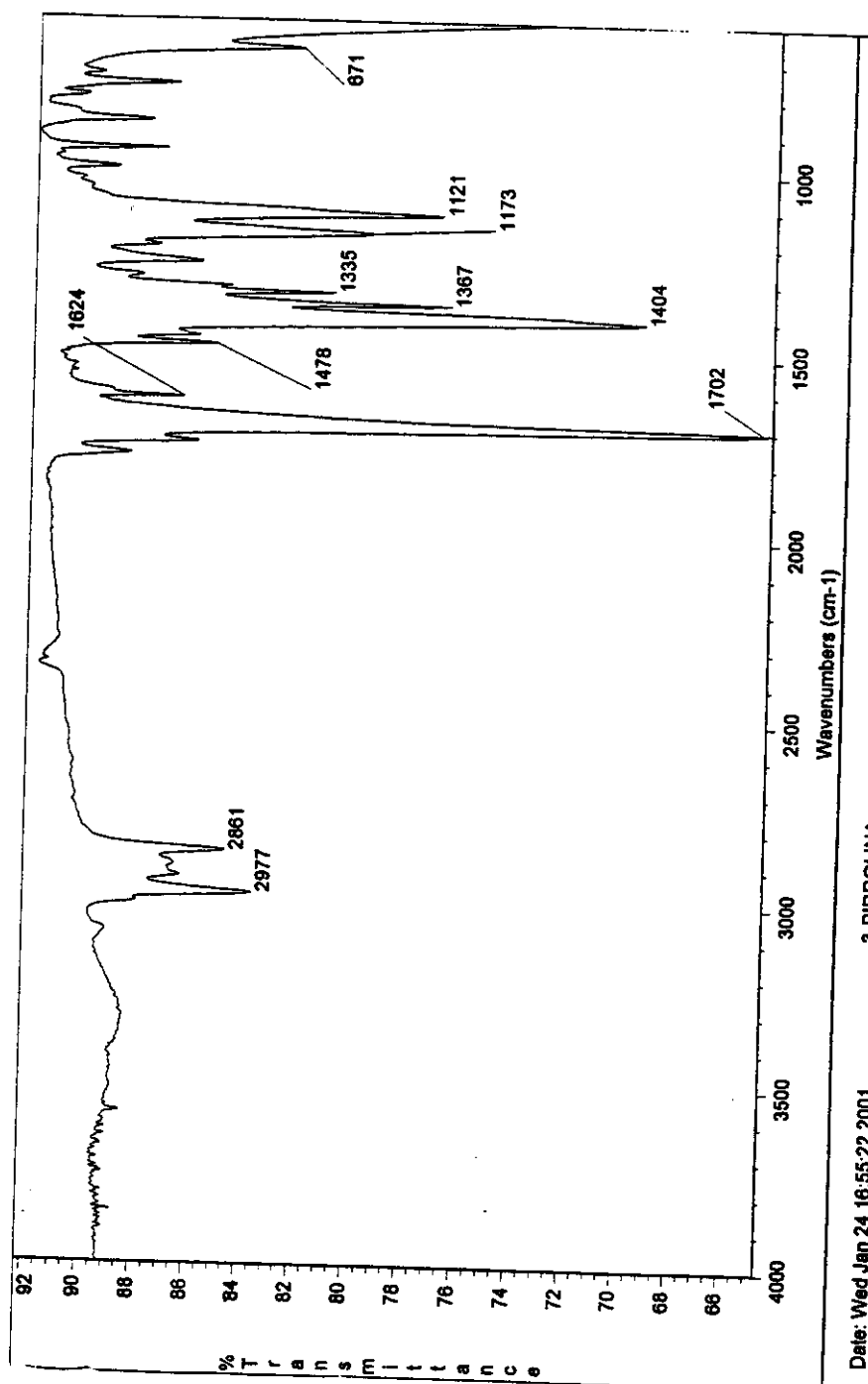
RMN ^1H (300MHz, $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ):

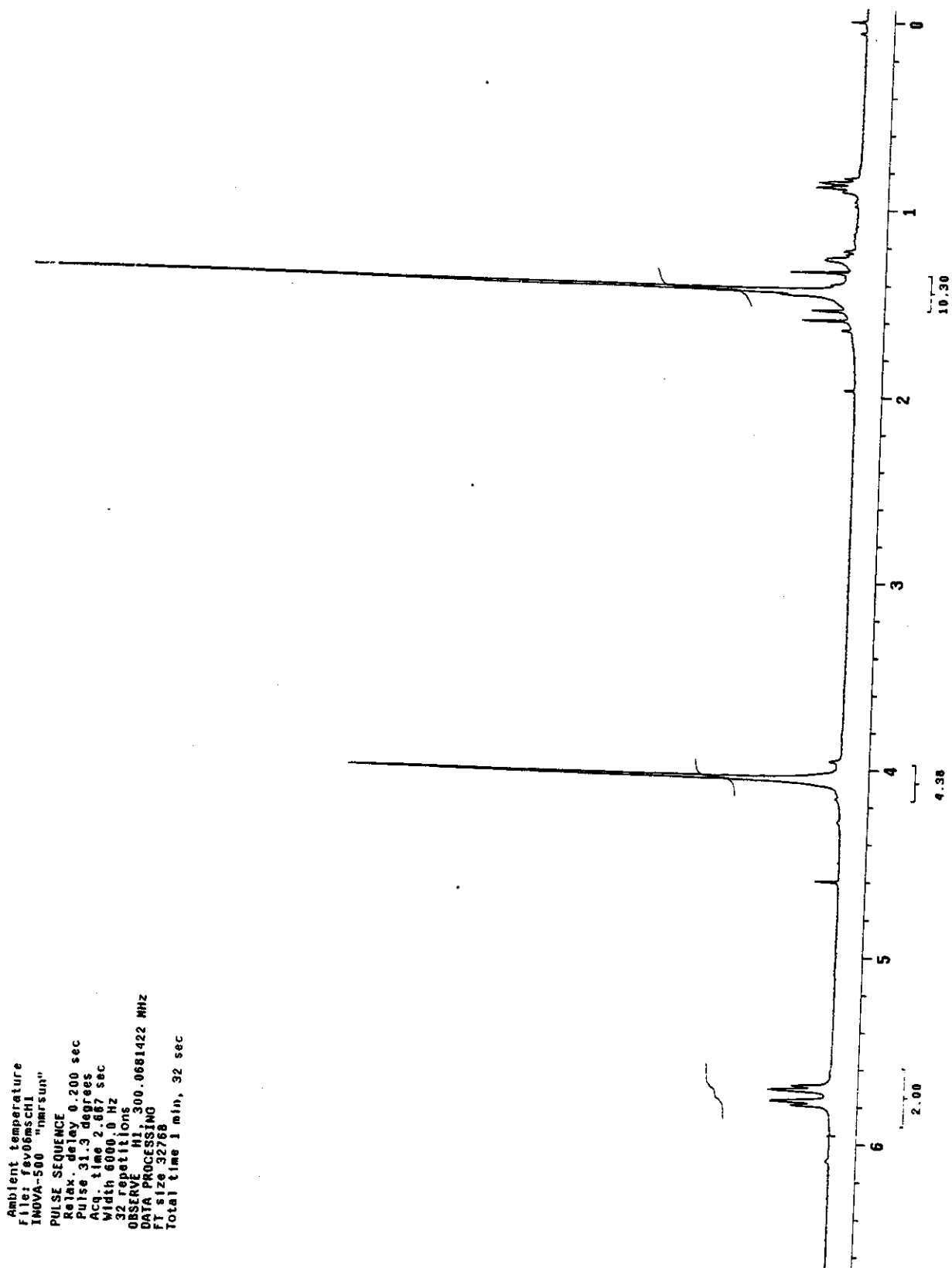
1,43 (9H,s); 4,06 (4H,s); 5,70 (1H, d, $J=5,9$ Hz); 5,78 (1H, d, $J=5,9$ Hz).

RMN ^{13}C (75MHz, CCl_4 , δ):

28,4 (CH_3); 52,7 (CH_2); 78,1 (C); 125,4 (CH); 126,1 (CH); 152,7 (C=O).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-3-pirrolina 41



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-3-pirrolina 41

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-3-pirrolina 41

Marcos,3-pirrolina,CCl4,fv06mscc.002

Pulse Sequence: bruker

Temp. 24.0 C / 237.1 K

File: fv06mscc.002.cv

INOVA-500 "mrsun"

PULSE SEQUENCE: bruker

Relax. delay 0.001 sec

1st pulse 90.0 degrees

2nd pulse 19.7 degrees

Acq. time 0.852 sec

Width 19230.8 Hz

SZ1 repetitions

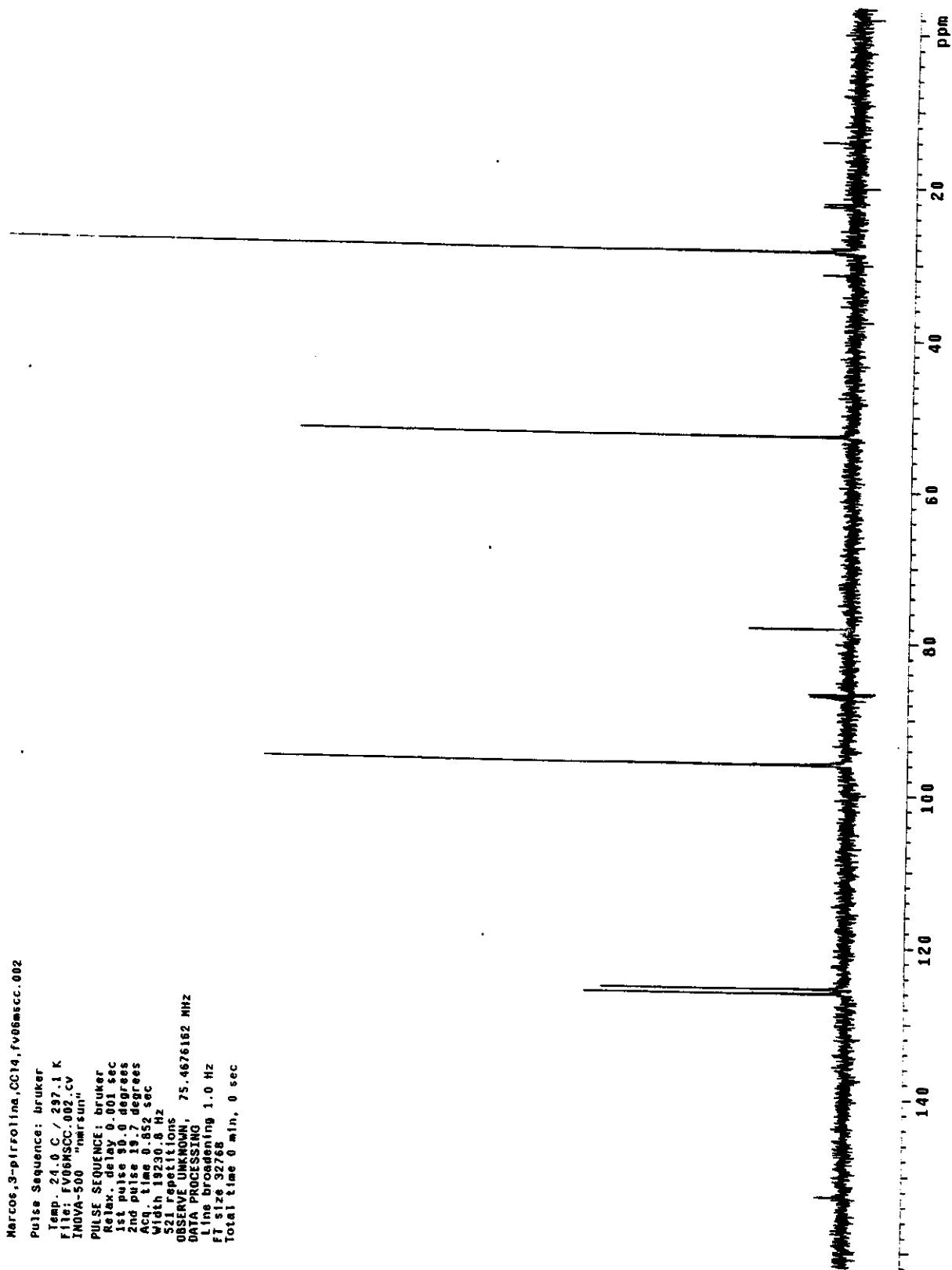
OBSERVE UNKNOWN, 75.4676162 MHz

DATA PROCESSING

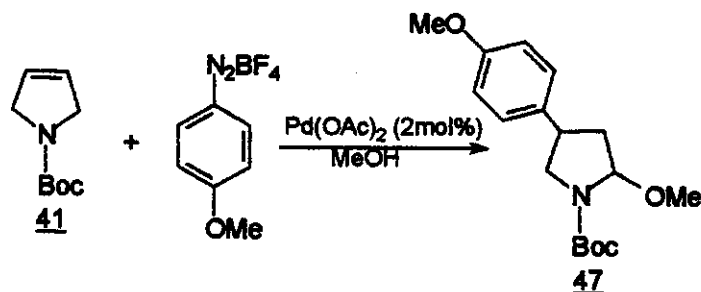
Line broadening 1.0 Hz

Ff size 32768

Total time 0 min, 0 sec



5.3- Síntese da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-metóxi-4-(4-metoxifenil)-pirrolidina **47**



Em um balão contendo a olefina **41** (90mg, 0,53mmol) foi adicionado metanol (2mL), tetrafluorborato de 4-metóxi-benzeno-diazônio (50mg, 0,23mmol) e Pd(OAc)₂ (1mg, 2mol%). Logo após a adição dos reagentes ocorreu um escurecimento da reação e desprendimento de gás. Após 15 minutos o bruto reacional foi vertido para um funil de separação contendo 20mL de acetato de etila e extraído com água destilada, NaHCO₃ saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob vácuo, resultando um óleo escuro. O excesso da olefina foi removida sob alto vácuo, porque apresentava o mesmo Rf do material de partida. O produto foi purificado em cromatografia "flash" (Hex/AcOEt 10%), fornecendo 43mg de um óleo em 61% de rendimento[†].

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-metóxi-4-(4-metoxifenil)-pirrolidina **47**

CCF- Rf = 0,5; eluente hexano/AcOEt 15%.

IV (filme, cm⁻¹):

2976; 2933; 1705; 1612; 1516; 1392; 1248; 1178; 1088; 885; 829; 775.

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃, δ):

1,48 (9H, s); 1,96 (1H, m); 2,22 (1H, m); 3,23 (1H, m); 3,45 (3H, s); 3,67 (1H, m); 3,77 (1H, m); 3,8 (3H, s); 5,29 (1H, m); 6,88 (2H, m); 7,18 (2H, m).

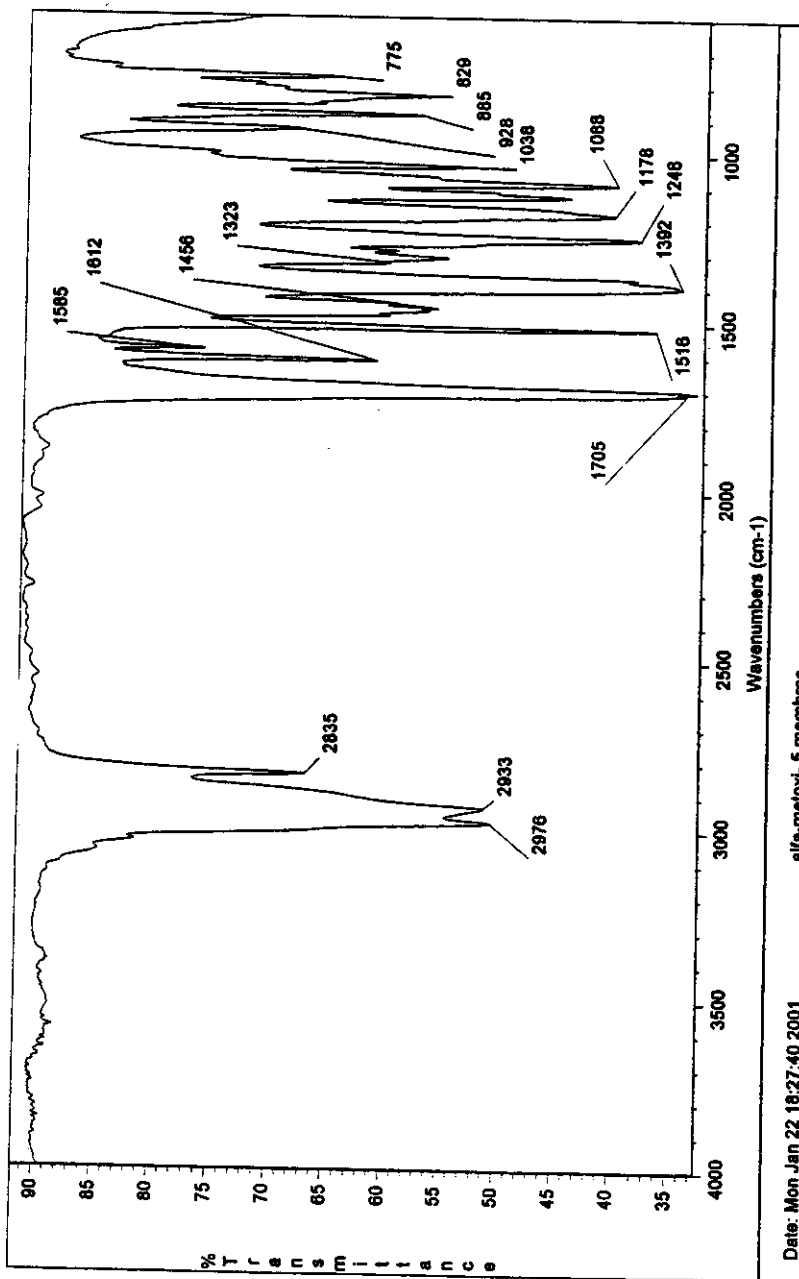
RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃, δ):

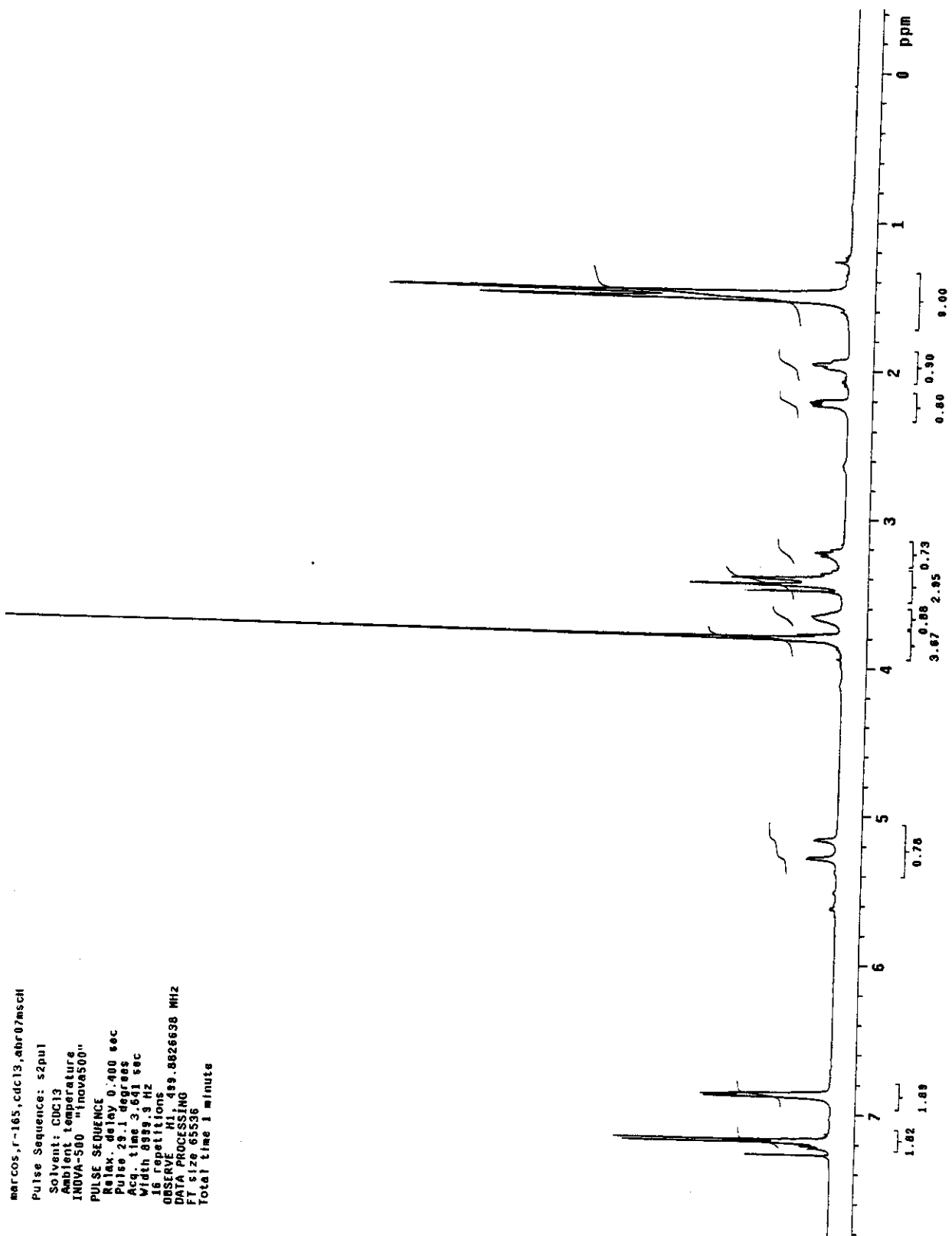
28,3 (CH₃); 40,3 e 40,7 (CH₂); 41,5 e 41,6 (CH); 53,1 e 54,1 (CH₃); 56,1 (CH₃); 56,5 e 56,8 (CH₂); 80,6 (C); 89,6 (CH); 114,6 (CH); 128,7 (CH); 133,6 (C); 155,8 (C=O); 159,2 (C).

[†] As condições reacionais para esta transformação não foram otimizadas, sendo empregado um excesso da olefina **41**, que não se faz necessário.

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-metóxi-4-(4-metoxifenil)-pirrolidina

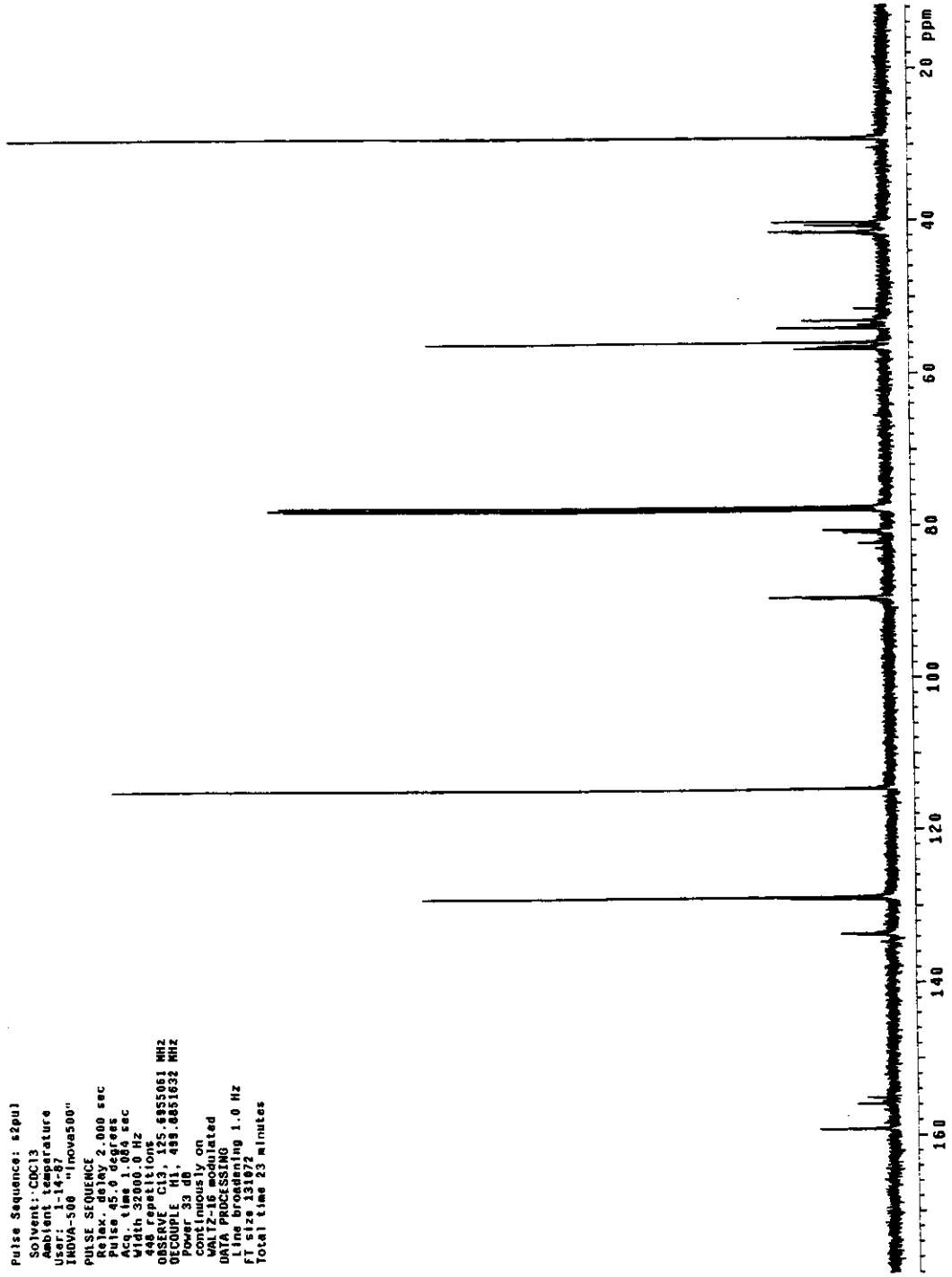
47



Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-metóxi-4-(4-metoxifenil)-pirrolidina **47**

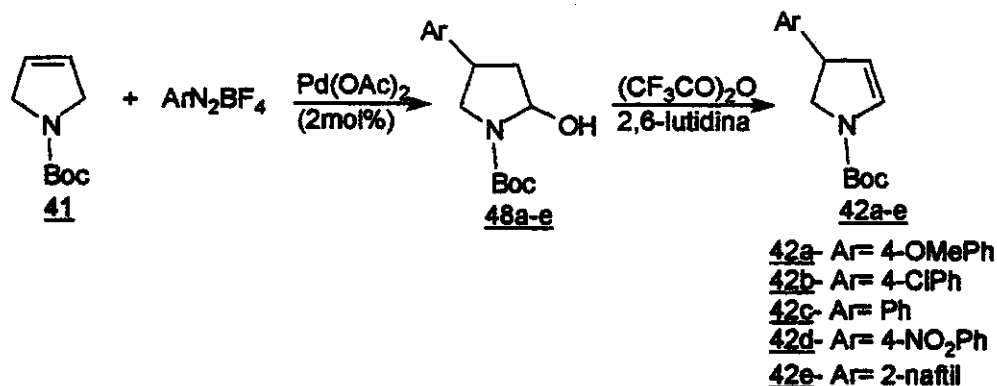
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) da N-(*t*-butoxicarbonil)-2-metóxi-4-(4-metoxifenil)-pirrolidina 47

marcos_f-165_cdc13_abr07msc0
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 140VVA-500 "11novae500"
 PULSE SEQUENCE
 PULSE DELAY 2.000 sec
 PULSE 45.0 degrees
 Acq. time 1.004 sec
 Width 32000.0 Hz
 448 repetitions
 OBSERVE Ch1, 125.8855051 MHz
 PULP Ch2, 433.8851832 MHz
 Power S3 dB,
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 131972
 Total time 23 minutes



5.4- Procedimento para a preparação da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-*Ar*-2-pirrolina

42a-e.



5.4a - Reação de Heck da *N*-Boc-3-pirrolina 41

Sobre uma solução da olefina 3 (0,60mmol) em 3mL de H₂O/CCL₄[†] (1:1) foi adicionado o sal de diazônio (0,9mmol) e acetato de paládio (2mol%). A mistura reacional permaneceu sob agitação vigorosa por 3h a temperatura ambiente. Após este período foi verificado o consumo do material de partida através da CCF e o surgimento de substâncias mais polares. A mistura reacional foi vertida para um funil de separação e diluída com 50mL de acetato de etila e a fase orgânica extraída com uma solução de bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo, fornecendo um óleo escuro (lactamol) que foi submetido à reação seguinte sem purificação.

5.4b – Conversão dos lactamois 4a-e aos enecarbamato endocíclicos 5a-e

O lactamol 4 foi dissolvido em 6mL de tolueno anidro e 2,6-lutidina (3,1mmols). Sobre esta mistura a 0 °C foi adicionado uma solução 1,2M de anidrido trifluoroacético (0,7mmol). Após a adição o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu em agitação por 2h a temperatura ambiente. Decorrido este período a mistura reacional foi aquecida a refluxo por 30 minutos, após resfriamento foi transferida para um funil de separação contendo hexano/AcOEt 1:1 (50mL). A fase orgânica foi lavada com água, bicarbonato de sódio saturado e salmoura e então, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente removido sob vácuo. Purificação do produto através de cromatografia

[†] Para a reação da olefina com o sal de diazônio derivado da β-naftilamina, o solvente empregado foi CH₃CN/H₂O (1:1). Este sistema de solvente também pode ser empregado para os outros sais de diazônio sem prejuízos nos rendimentos.

“flash” (hexano/AcOEt 5%), forneceu os enecarbamatos endocíclicos em rendimentos de 68-83%. **42a**(73%); **42b**(83%); **42c**(68%); **42d**(75%); **42e**(72%).

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolina **42a:**

CCF- Rf = 0,6; eluente: hexano/AcOEt 15%.

IV (filme, cm⁻¹):

3105; 2976; 2835; 1703; 1614; 1512; 1404; 1365; 1246; 1174; 1132; 1036; 885; 831; 764.

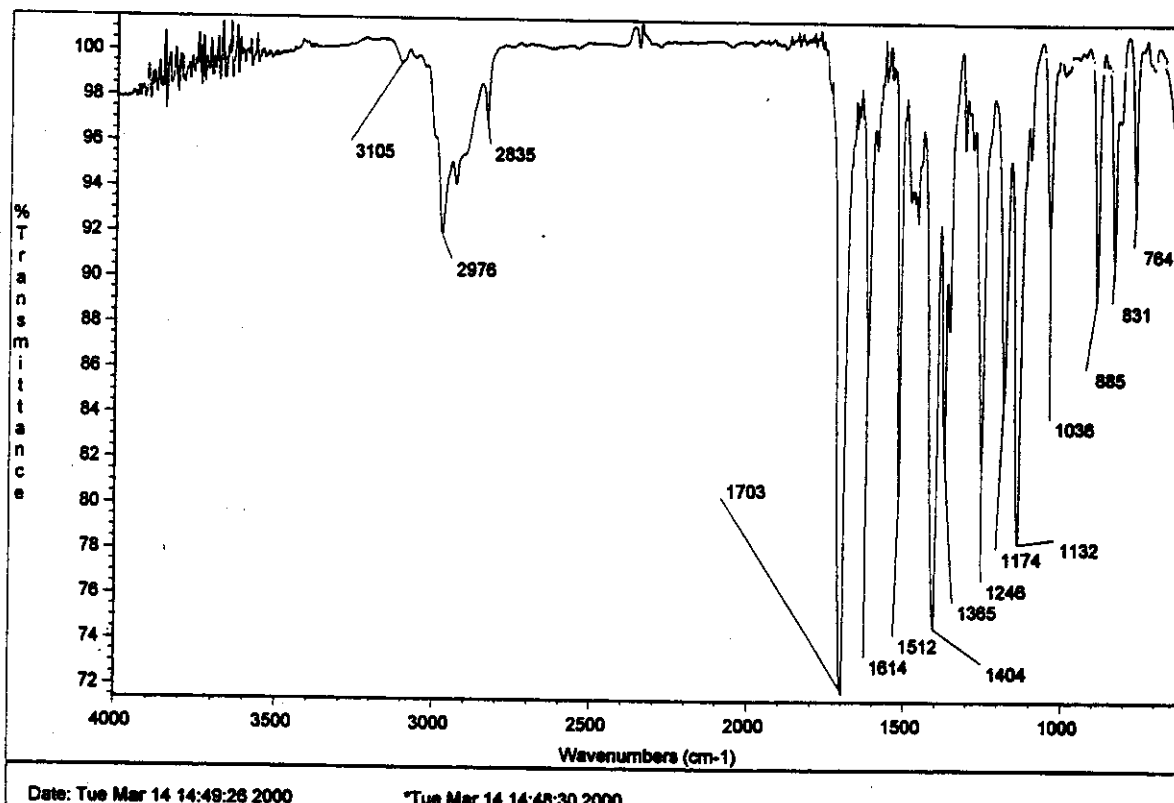
RMN ¹H (300MHz, CCL₄/D₂O, δ):

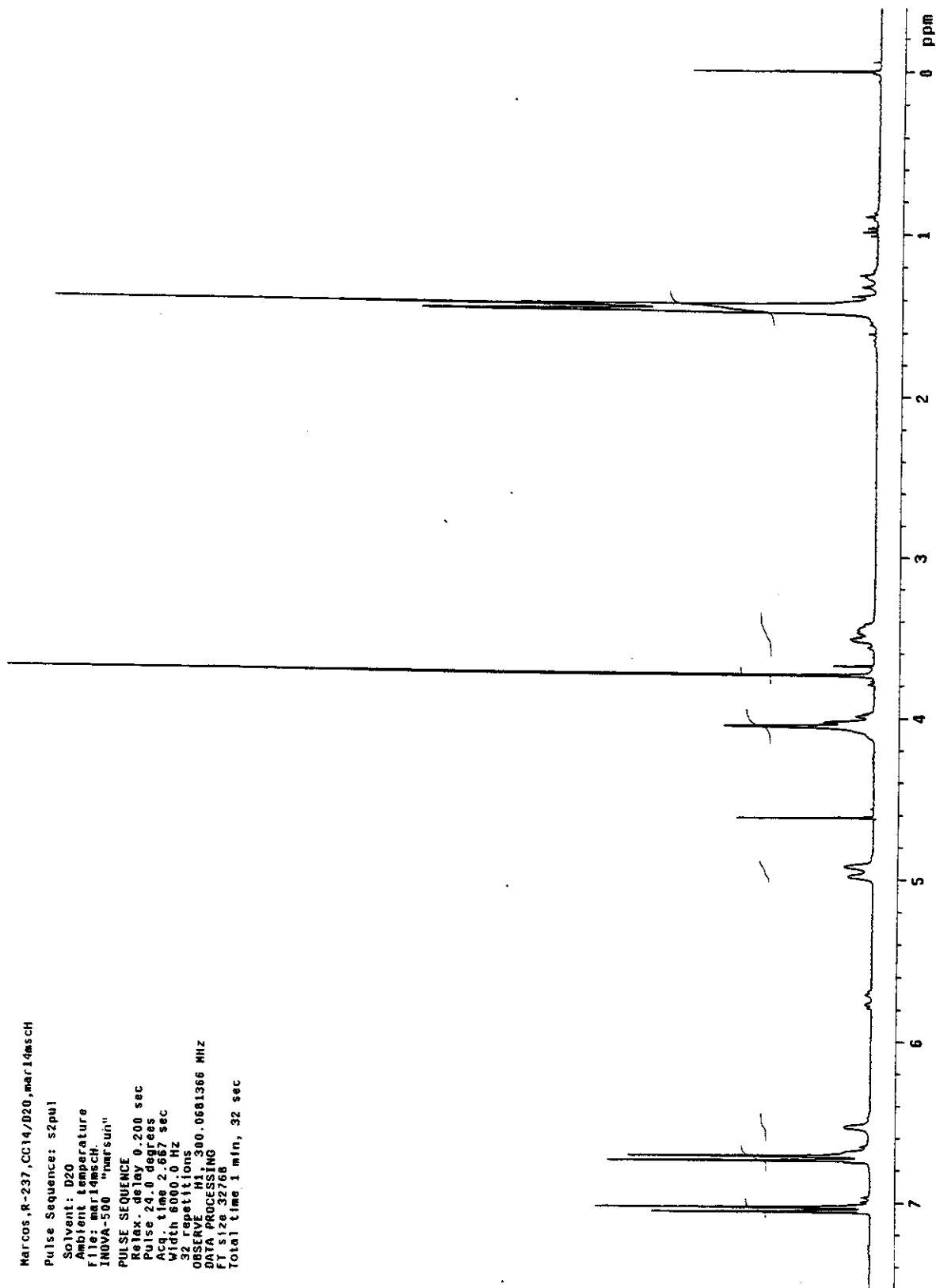
1,44 e 1,47 (9H, sl); 3,48 (1H, m); 3,73 (3H, s); 4,05 (2H, m); 4,92 e 4,98 (1H, sl); 6,53 e 6,68 (1H, sl); 6,73 (2H, d, J=8,8 Hz); 7,03 (2H, d, J=8,8 Hz).

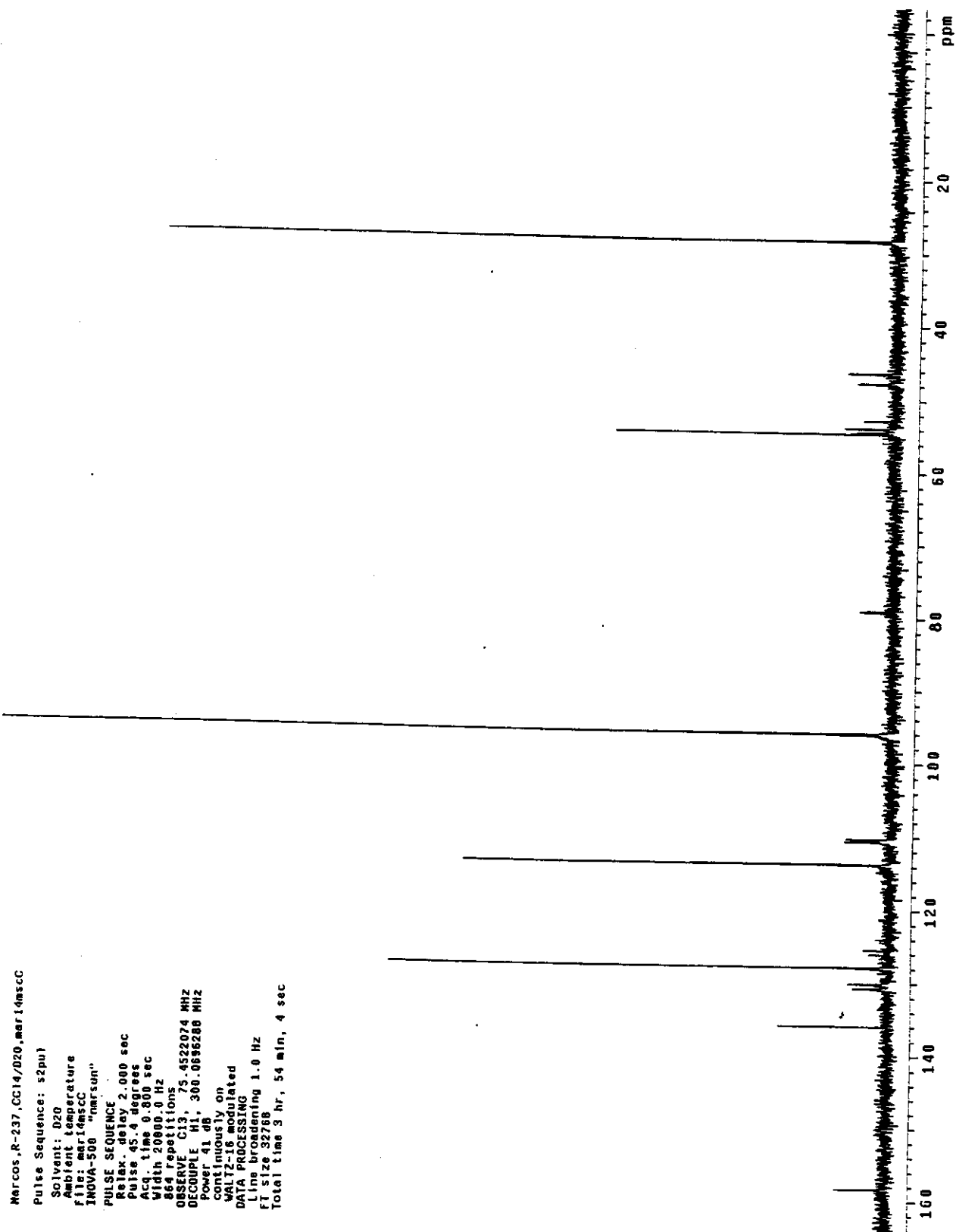
RMN ¹³C (75MHz, CCL₄/D₂O, δ):

28,3 (CH₃); 46,3 e 47,7 (CH); 52,7 e 53,8 (CH₂); 54,3 e 54,5 (CH₃); 79,1 (C); 110,3 e 110,6 (CH); 113,7 (CH); 125,4 (C); e 127,9 (CH); 130,1 e 130,7 (CH); 135,9 (C); 149,8 (C=O) 158,3 (C).

Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolina **42a**



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolina 42a

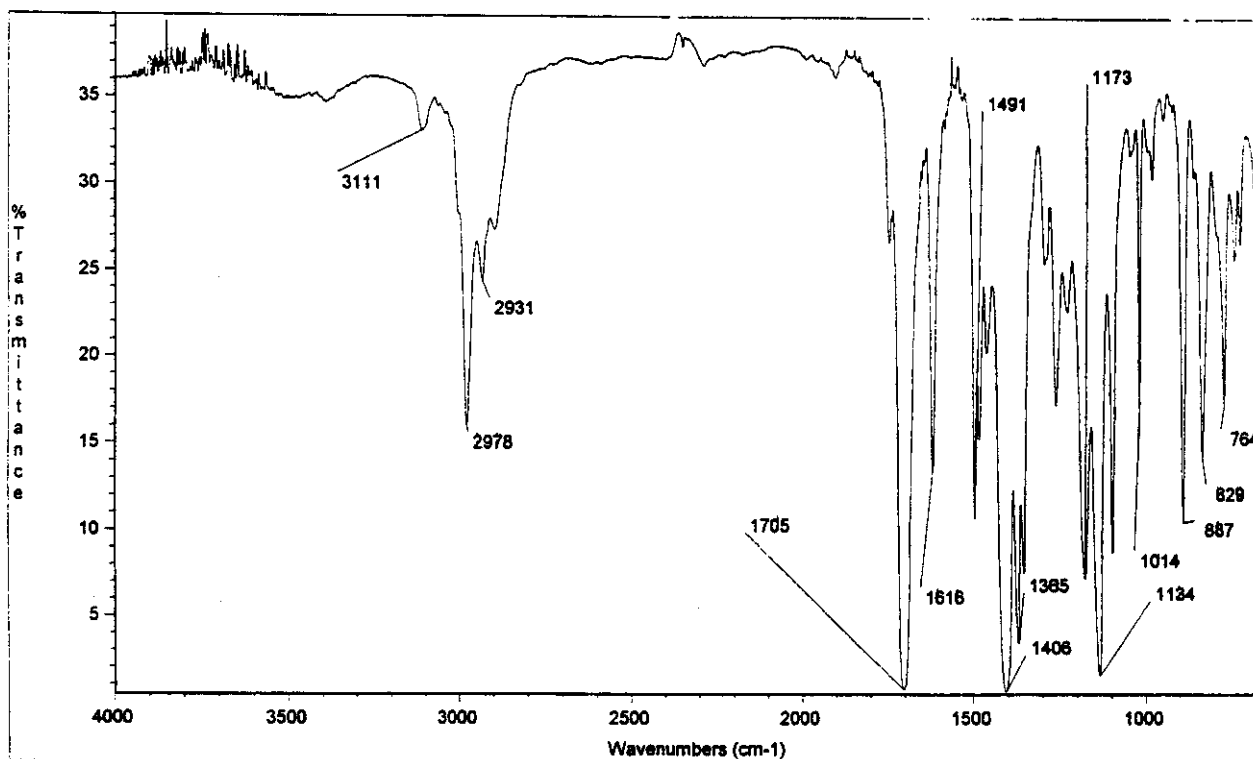
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolina 42a

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 42b:

CCF- Rf = 0,6; eluente hexano/AcOEt 15%.

IV (filme, cm^{-1}):

3111; 2978; 2931; 1705; 1616; 1405; 1365; 1173; 1134; 1014; 887; 829; 764.

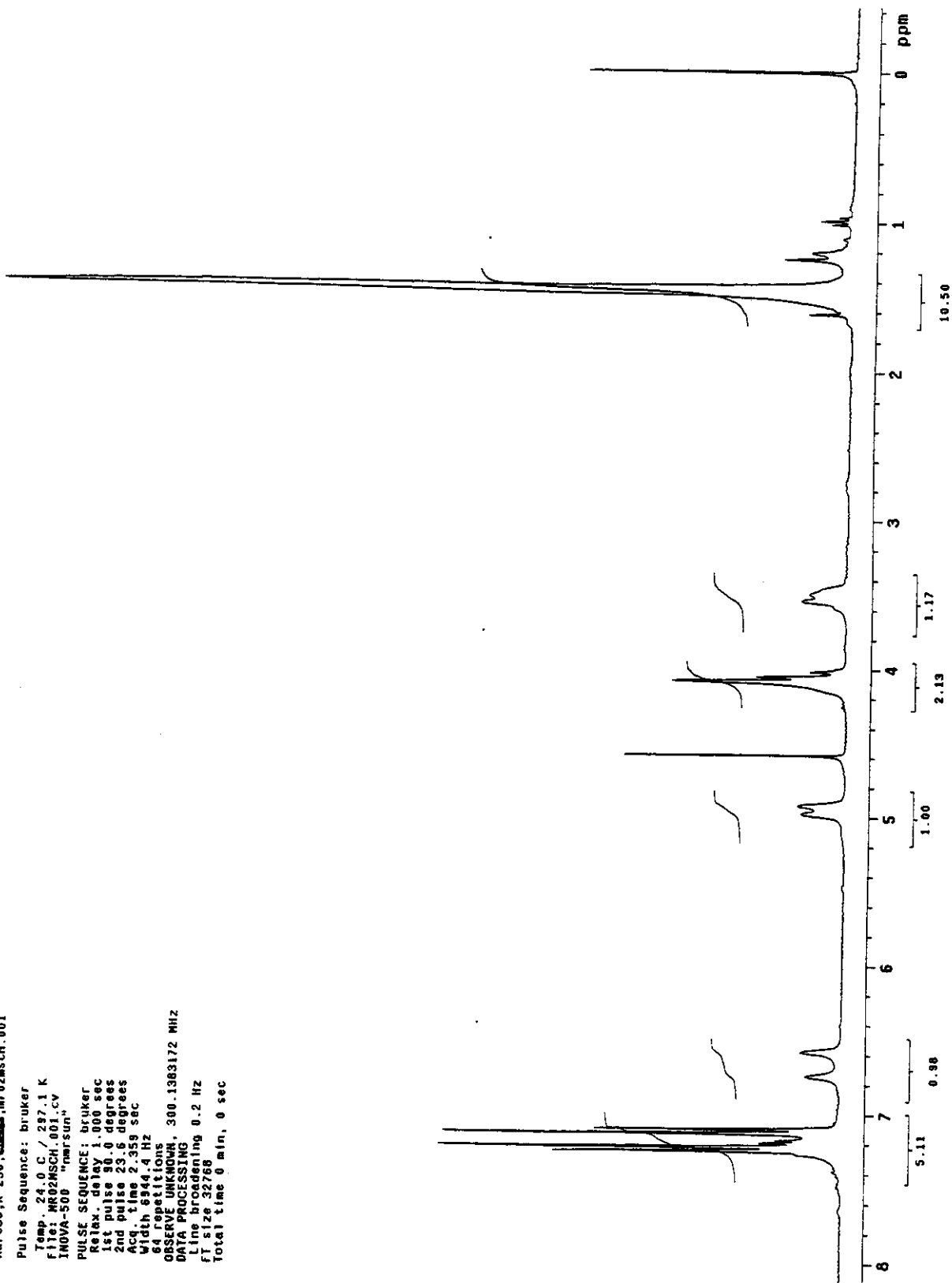
RMN ^1H (300MHz, $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ):1,46 (9H, sl); 3,51 (1H, m); 4,05 (2H, m); 4,92 e 4,98 (1H, sl); 6,58 e 6,74 (1H, sl); 7,11 (2H, d, $J=8,1$ Hz); 7,23 (2H, d, $J=8,5$ Hz).RMN ^{13}C (75MHz, $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ):28,2 (CH_3); 46,4 e 47,8 (CH); 53,5 e 54,0 (CH_2); 79,4 (C); 109,3 e 109,5 (CH); 125,0 e 126,4 (CH); 128,4 e 128,5 (CH); 130,8 e 131,5 (CH); 132,5 (C); 142,3 (C); 149,9 (C=O).Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina 42b

Date: Tue Dec 05 15:03:14 2000

Tue Dec 05 15:02:31 2000

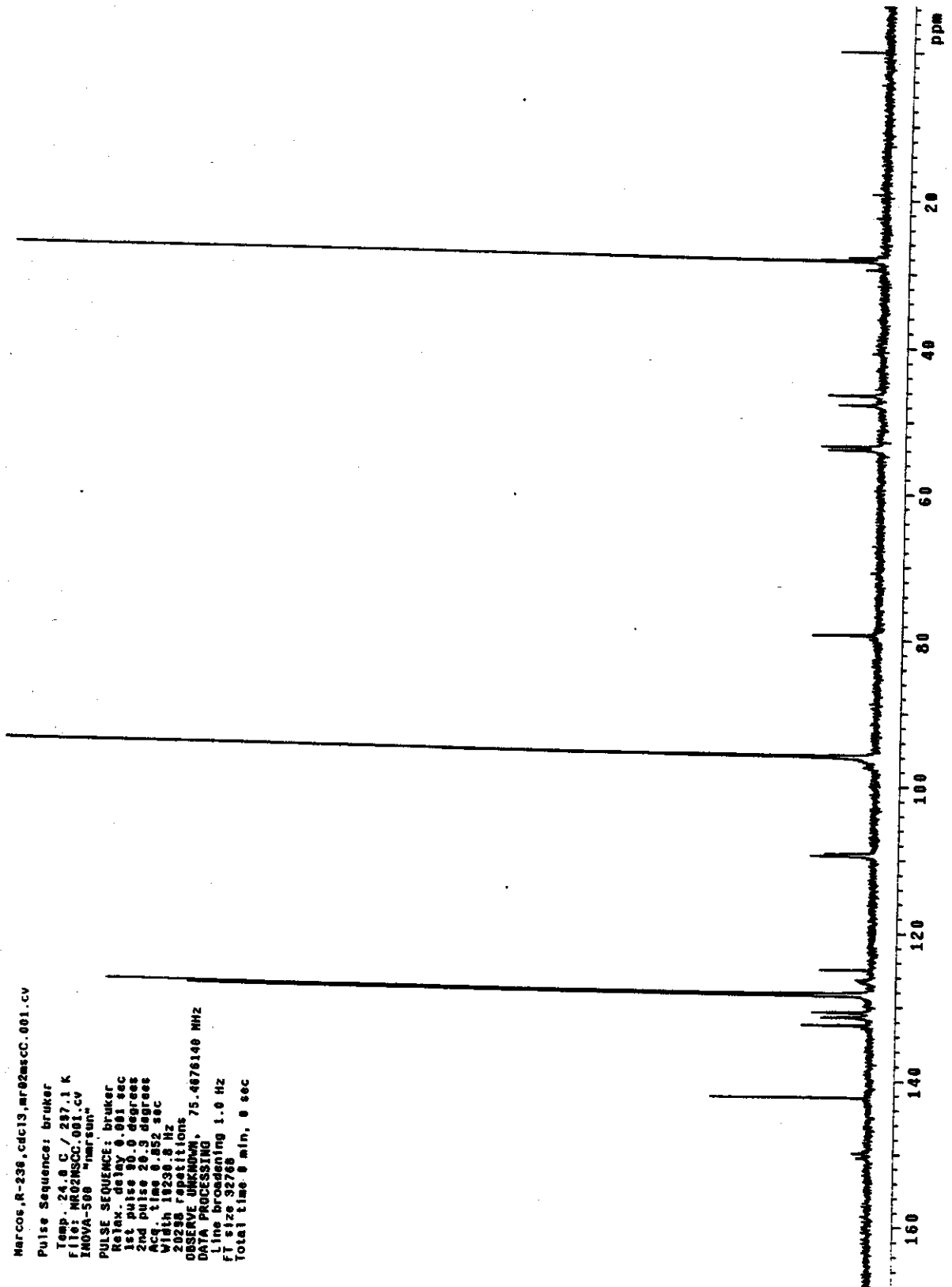
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CCl₄) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina
 42b

CCl₄
 Marcos.R-236, ~~xxxx~~, nr02msch.001
 Pulse Sequence: bruker
 Temp. 24.0 C / 297.1 K
 File: NR02MSCH.001.CV
 INOVA-500 "mrspin"
 PULSE SEQUENCE: bruker
 Relax. delay 1.000 sec
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 23.6 degrees
 Acq. time 2.359 sec
 Width 6344.4 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE UNKNOWN, 300.1383172 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 32768
 Total time 0 min, 0 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolina

42b



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2-pirrolina 42c:

CCF- Rf = 0,6; eluente hexano/AcOEt 15%.

IV (filme, cm⁻¹):

3107; 2976; 1701; 1616; 1406; 1367; 1132; 887; 762; 700.

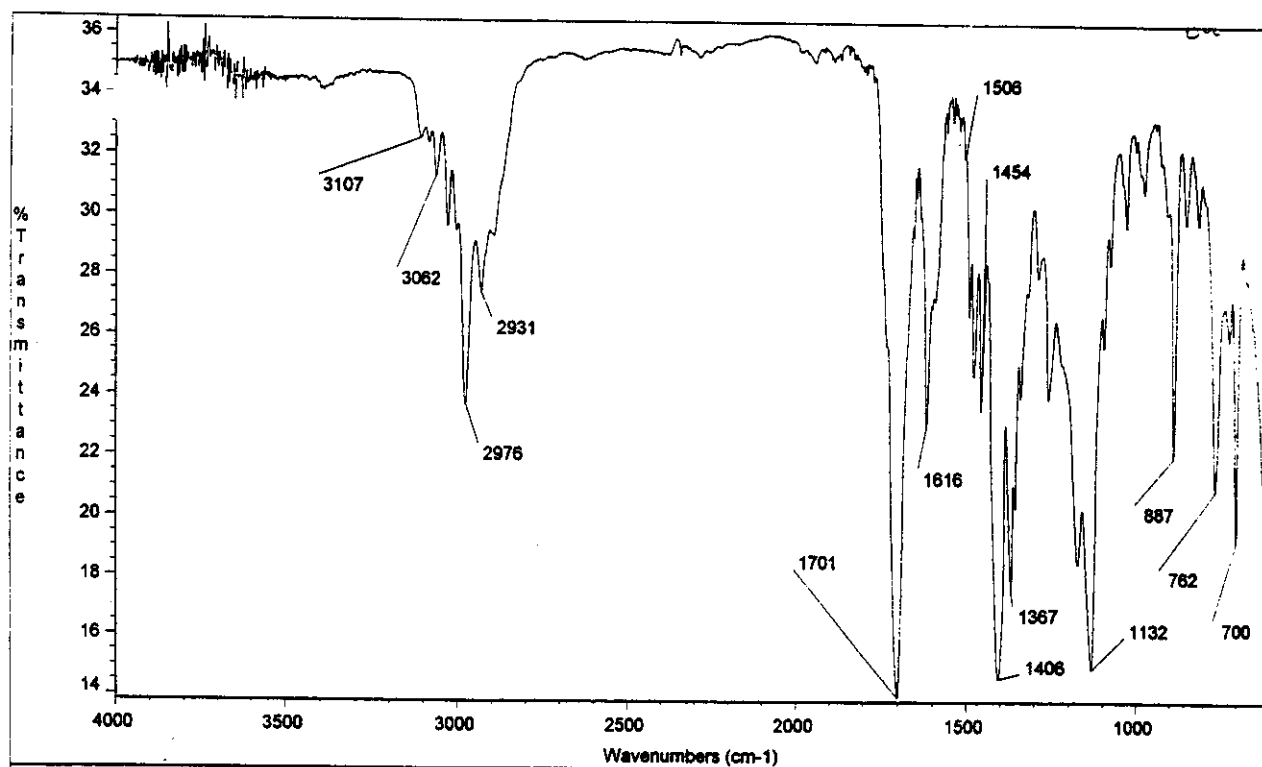
RMN ¹H (300MHz, CCl₄/D₂O, δ):

1,44 e 1,47 (9H, sl); 3,55 (1H, m); 4,07 (2H, m); 4,96 e 5,02 (1H, sl); 6,56 e 6,73 (1H, sl); 7,05-7,25 (5H, m).

RMN ¹³C (75MHz, CCl₄/D₂O, δ):

28,2 (CH₃); 47,1 e 48,4 (CH); 53,6 e 54,1 (CH₂); 79,1 (C); 110,2 (CH); 126,5 (CH); 127,1 (CH); e 128,4 (CH); 130,4 e 131,1 (CH); 144,0 (C).

Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2-pirrolina 42c

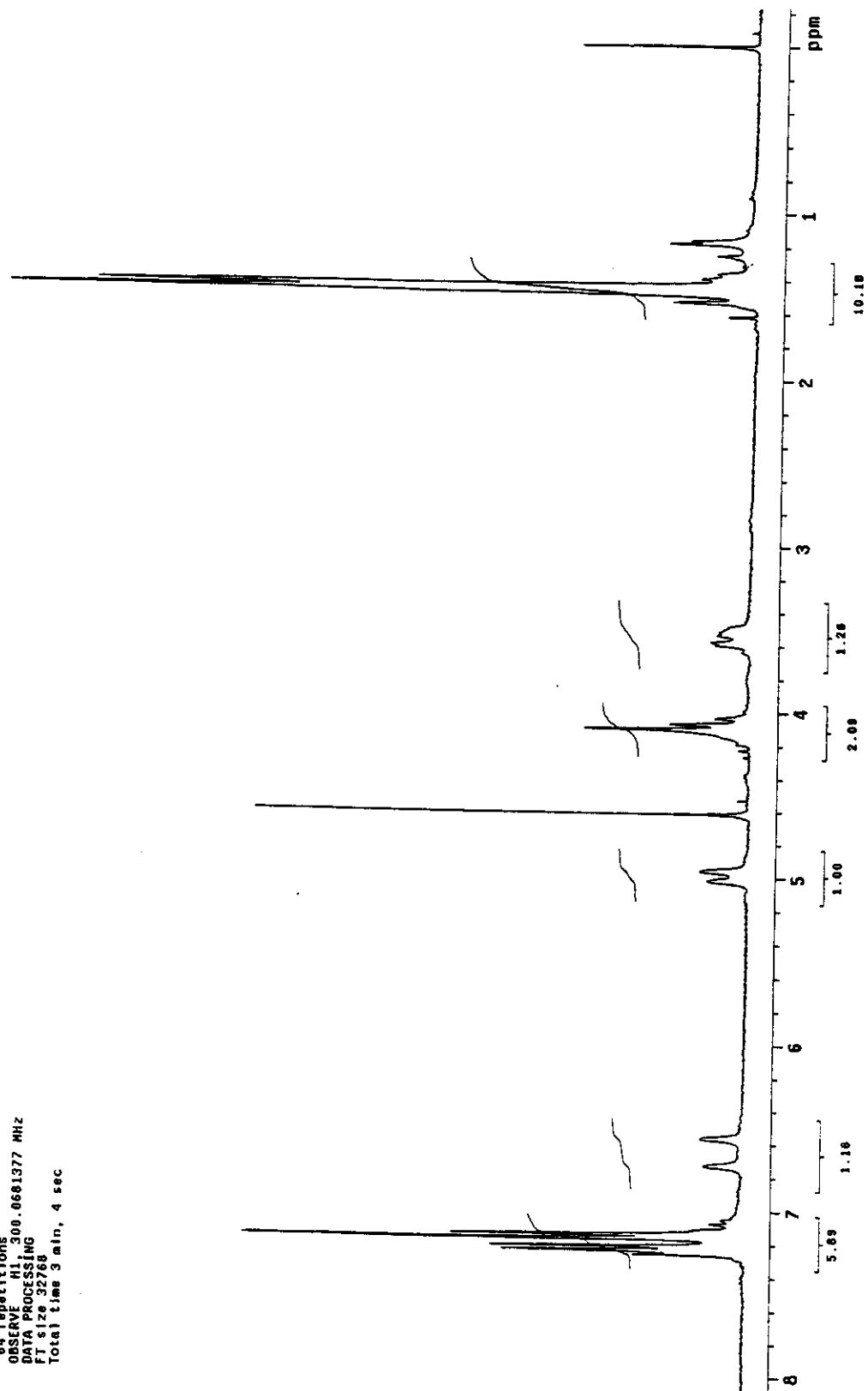


Date: Tue Dec 05 14:50:50 2000

Tue Dec 05 14:50:03 2000

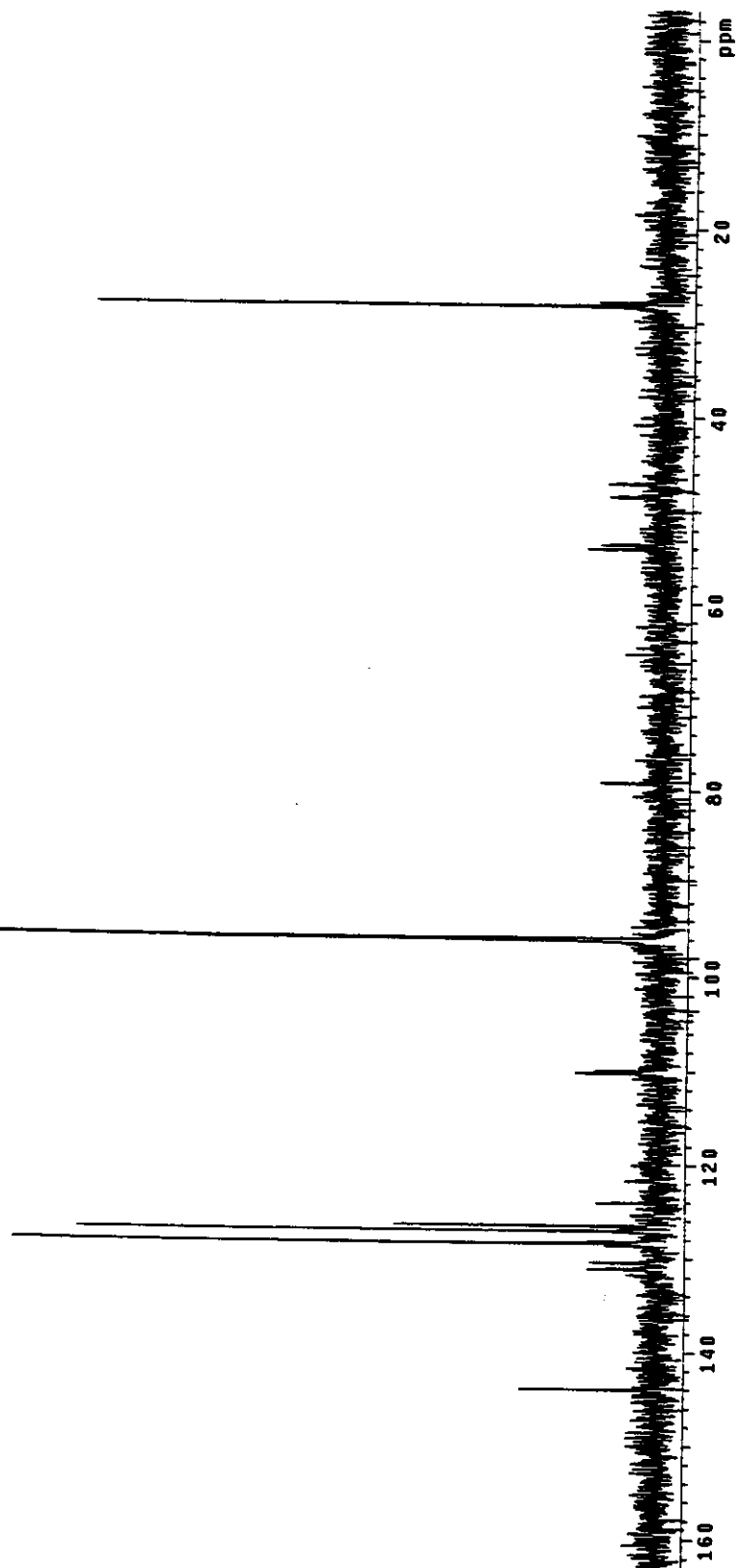
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2-pirrolina 42c

Marcos_R-284,CC14/D20,dez05msch2
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: D2O
Ambient temperature
file: dez05msch2
INOVA-500 "nmsun"
PULSE SEQUENCE
Relax delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.527 sec
Width 6000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1 300.0681377 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 3 min, 4 sec



Espectro RMN ^{13}C (75 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2-pirrolina 42c

Marcos R-284 dez06mscc
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: D2O
Ambient temperature
F1: 8200mscc
INVA-500 "harsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
13000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4522062 MHZ
DECOUPLE H1, 300.0696288 MHZ
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
F1 line broadening 1.0 Hz
F1 size 32768
Total time 10 hr, 8 min, 35 sec

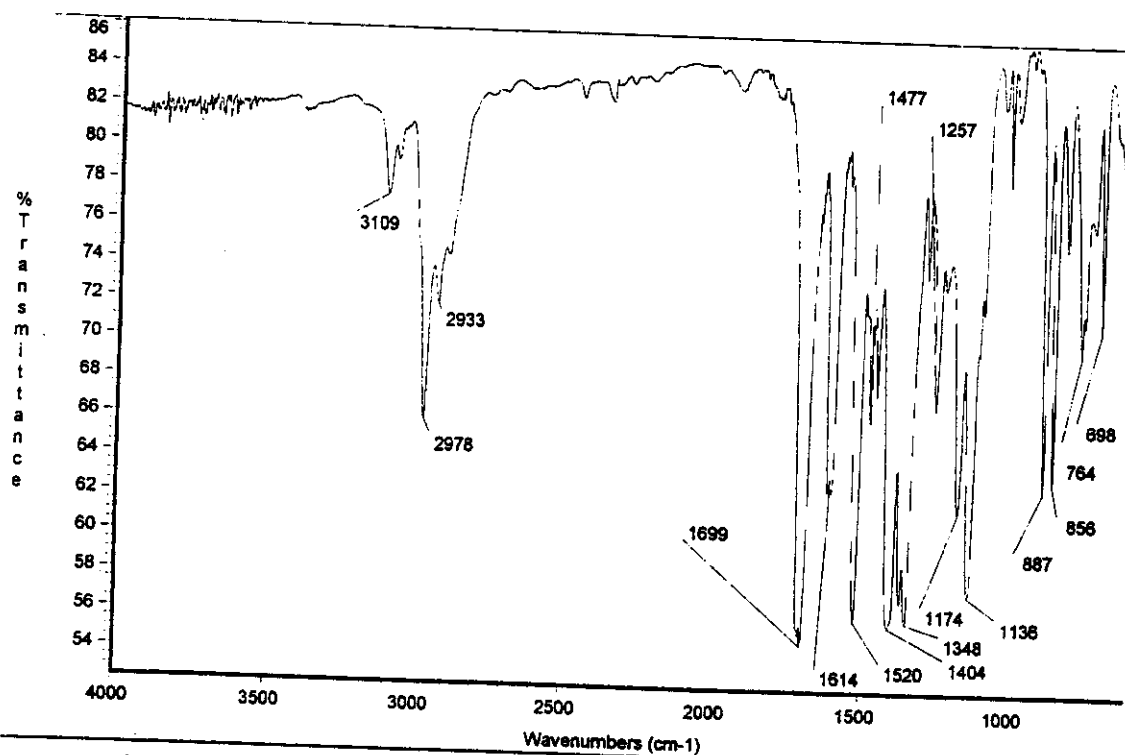


Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolina 42d:CCF- R_f = 0,4; eluente hexano/AcOEt 10%.IV (filme, cm⁻¹):

3109; 2978; 2933; 1699; 1614; 1520; 1404; 1348; 1174; 1136; 887; 856; 764; 698.

RMN ¹H (300MHz, CCl₄/D₂O, δ):

1,47 (9H, sl); 3,57 (1H, m); 4,10 (1H, dd, J=10,2 e 11,7 Hz); 4,22 (1H, m); 4,95 e 5,01 (1H, sl); 6,65 e 6,89 (1H, sl); 7,36 (2H, d, J=8,8 Hz); 8,13 (2H, d, J=8,8 Hz).

RMN ¹³C (75MHz, CCl₄/D₂O, δ):28,2 (CH₃); 46,8 e 48,1 (CH); 53,2 e 53,7 (CH₂); 79,8 (C); 108,6 (CH); 123,7 (CH); 127,7 (CH); 131,6 (CH); 132,3 (C); 147,1 (C); 150,8 (C=O).Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolina 42d

Date: Tue Mar 14 16:01:23 2000

Tue Mar 14 16:00:33 2000

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CCl₄) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolina
 42d

Marcos, R-217, CCl₄/TMS, TA, out05mch

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: D2O

Ambient temperature

File: out05mch

INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

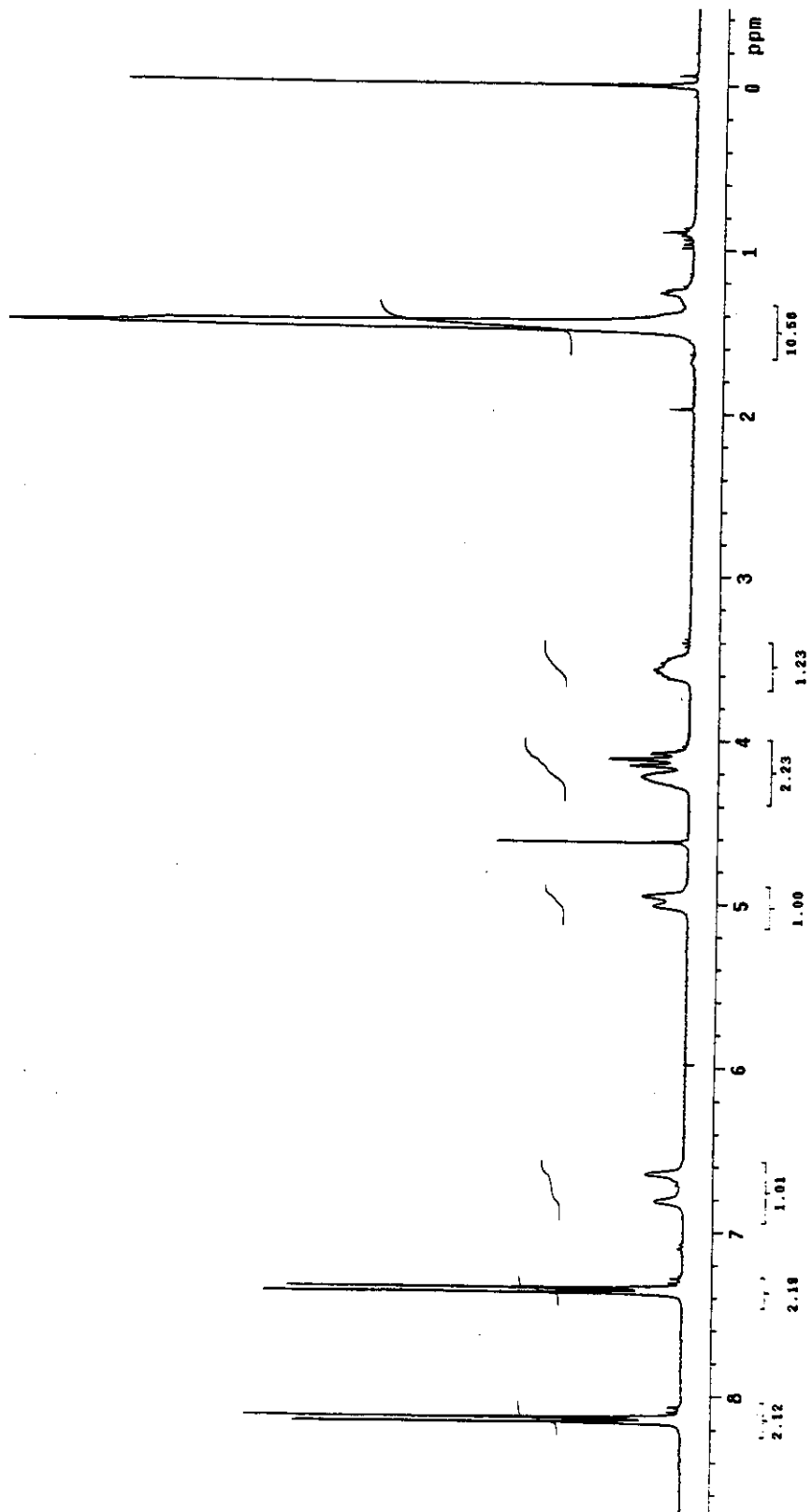
Observations

OPERATOR: marc

DATE: 06/13/00

FT size 32768

Total time 3 min, 4 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolina
42d

Marcos, R-217, ccl4/tms, ta, out05mscC

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: D2O

Solvent temperature

File: 05mscC

INOVA-500 "wmsuq1"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.600 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 0.600 sec

Width 20000.0 Hz

2084 repetitions

OBSERVE C13, 75.4521574 MHz

DECOUPLE H1, 300.0636288 MHz

Power 41 dB

continuously on

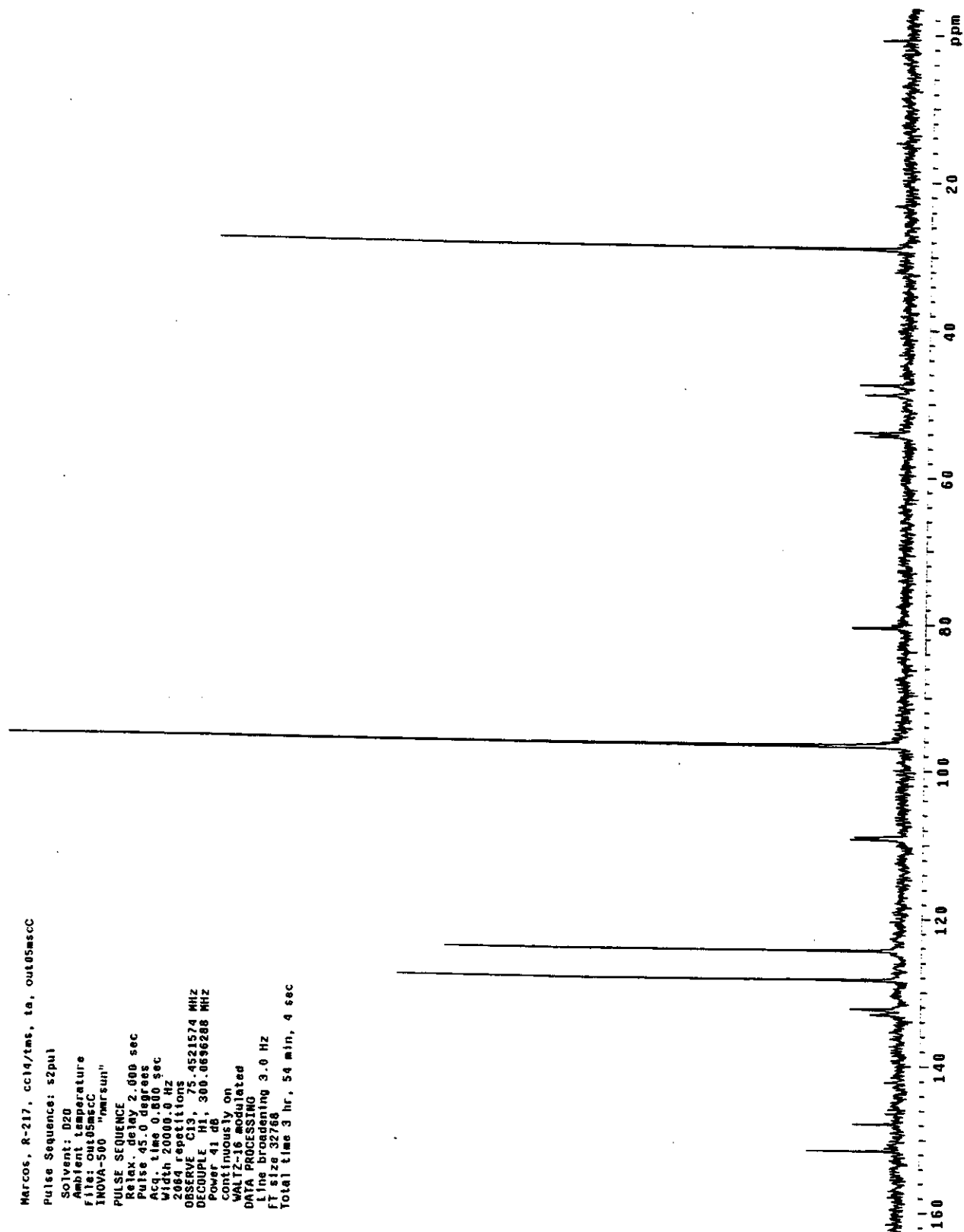
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 3.0 Hz

FI size 32760

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

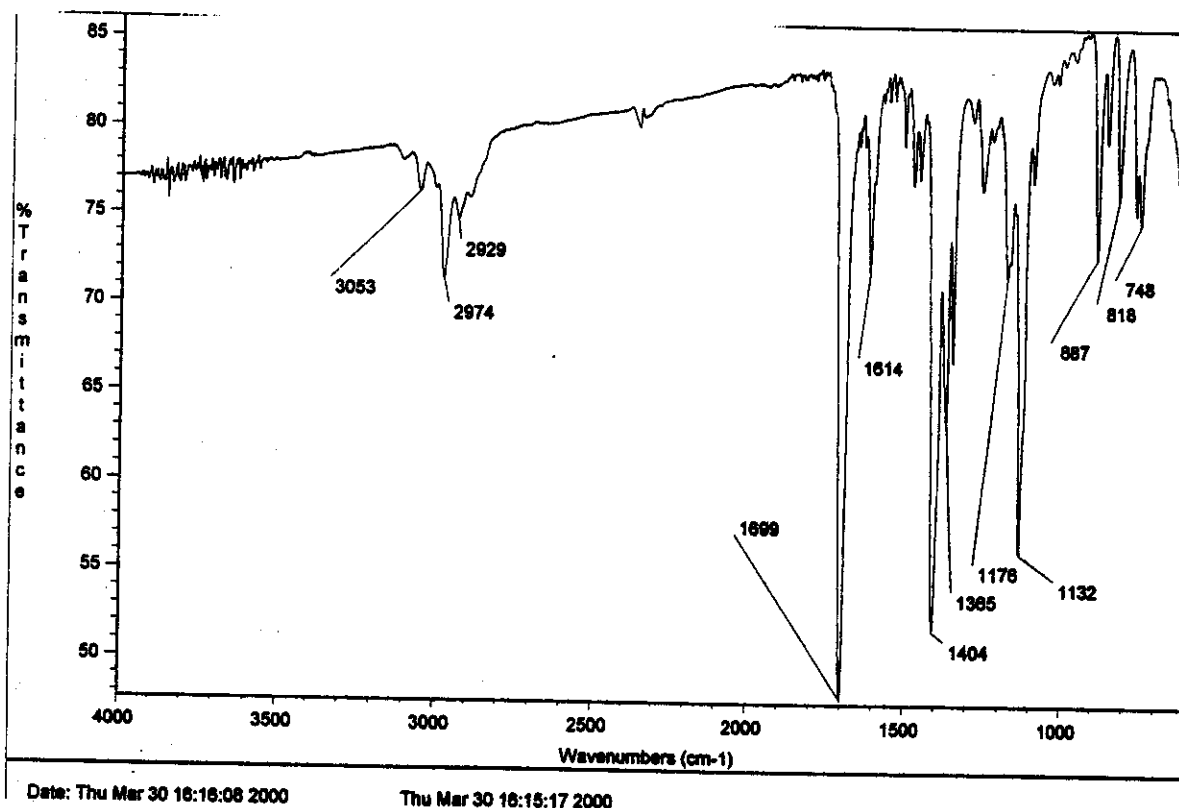


Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolina 42e:

CCF- Rf = 0,4; eluente hexano/AcOEt 5%.

IV (filme, cm^{-1}):

3053; 2974; 1699; 1614; 1404; 1365; 1132; 887; 818; 748.

RMN ^1H (300MHz, $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ):1,44 e 1,49 (9H, sl); 3,66 (1H, m); 4,15 (1H, td, $J=5,9$ e $11,6$ Hz); 4,30 (1H, m); 5,02 e 5,09 (1H, sl); 6,62 e 6,79 (1H, sl); 7,29-7,73 (7H, arom.).RMN ^{13}C (75MHz, $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$, δ):28,3 (CH_3); 47,3 e 48,6 (CH); 53,5 e 54,0 (CH_2); 79,3 (C); 109,7 e 110,0 (CH); 125,2 (CH); 125,3 (CH); 125,4 (CH); 125,7 (CH); 127,4 (CH); 128,3 (CH); 130,6 e 131,3 (CH); 132,4 (C); 133,4 (C) 141,0 (C); 149,9 (C=O).Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolina 42e

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolina 42e

marcos_r-219_enec.CC14/d20_out19msch3

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: D2O

Ambient temperature

File: out19msch3

INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 38.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

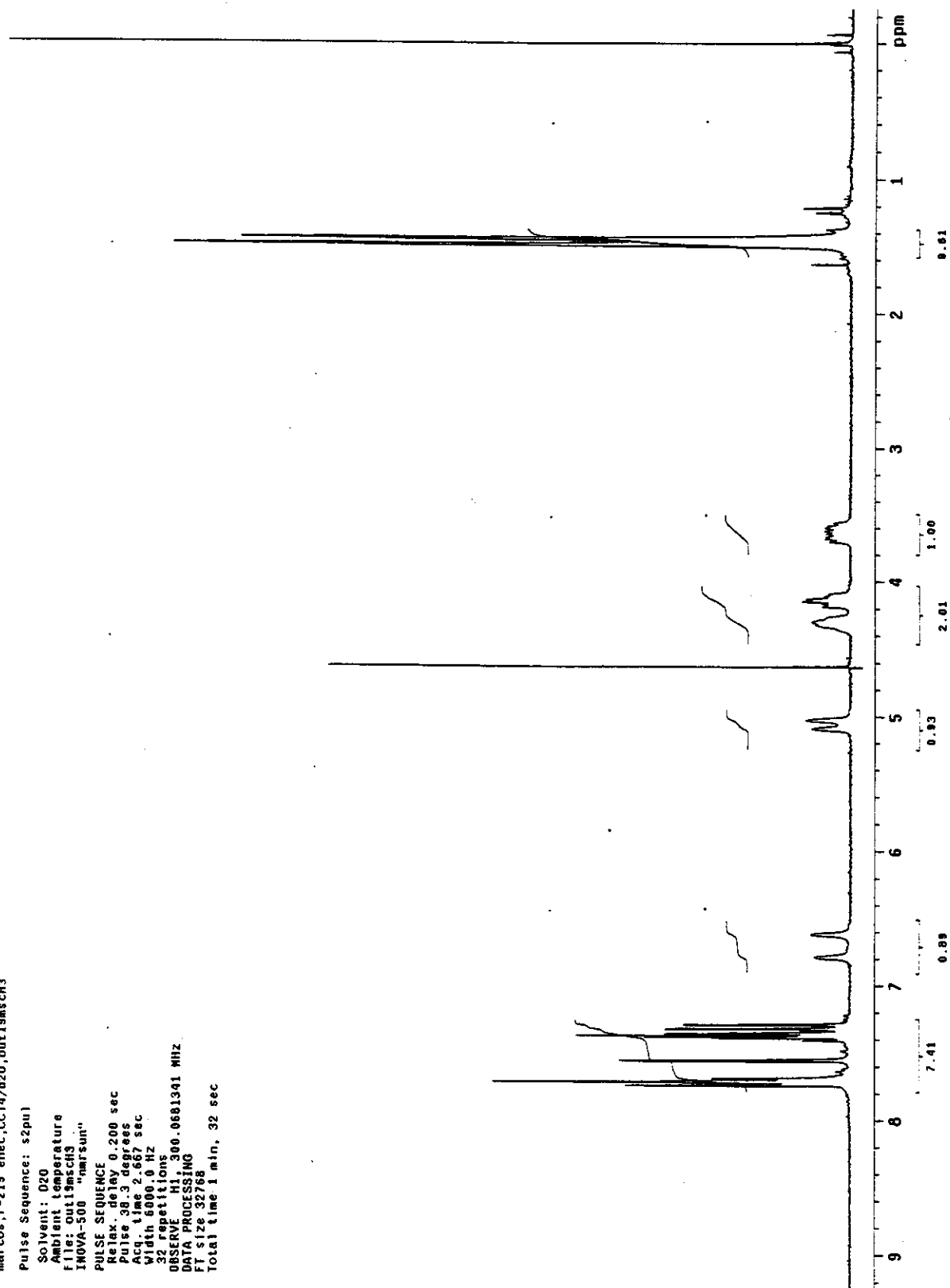
32 repetitions

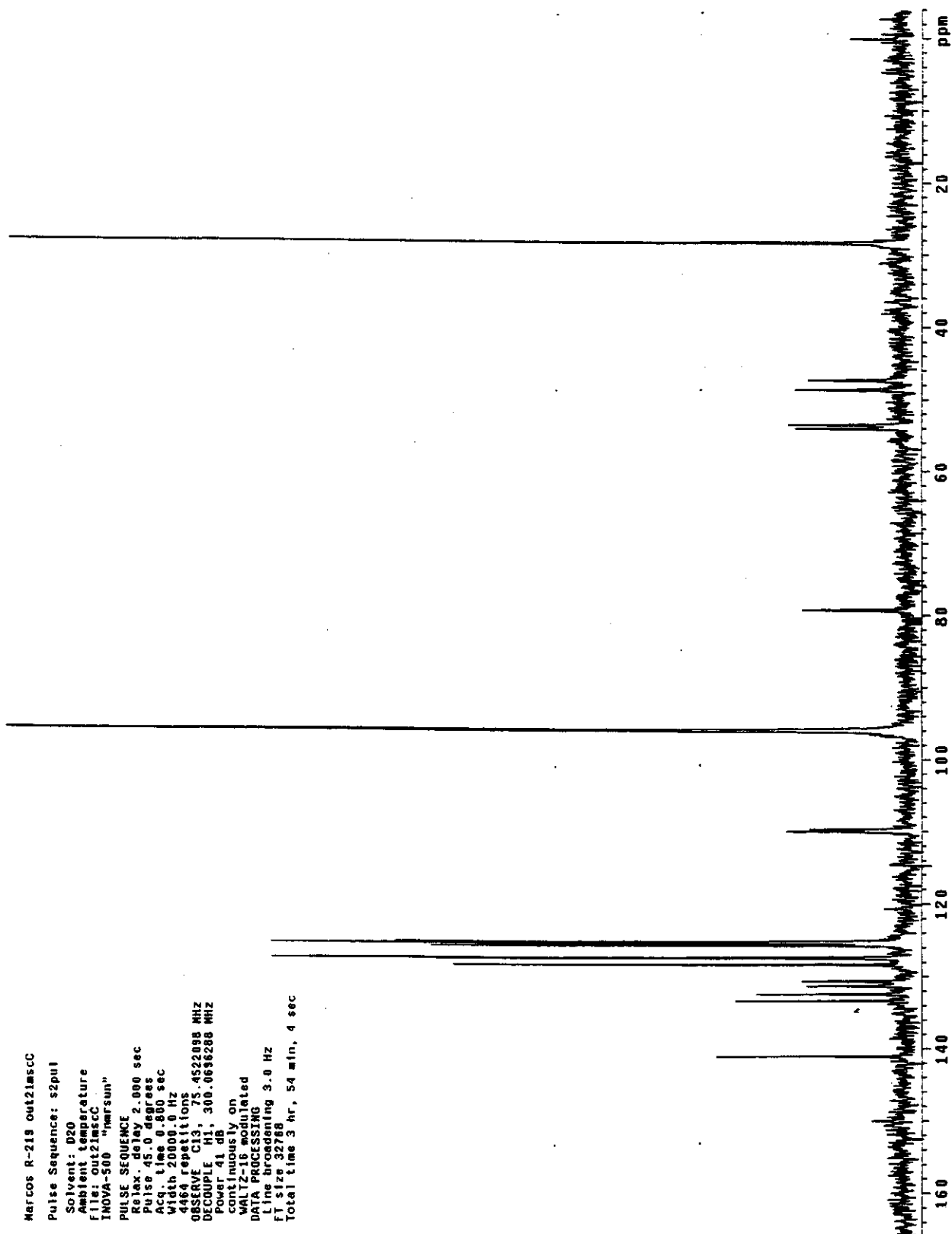
OBSERVE H1, 300.0681391 MHz

DATA PROCESSING

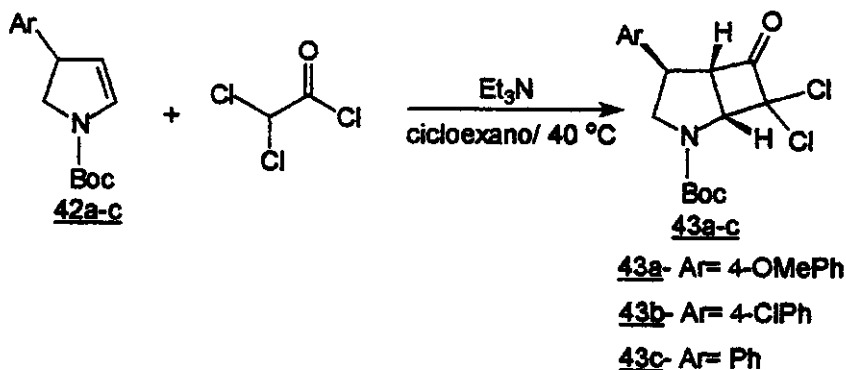
FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CCl_4) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolina 42e

5.5- Preparação da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-*Ar*-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43a-c.



Sobre uma solução, em atmosfera inerte, do enecarbamato endocíclico 42a-c (0,42 mmol) em hexano (6mL) e trietilamina (0,92 mmol) a 40 °C, foi adicionado pelo período de 2h uma solução do cloreto de dicloroacetila (0,5mmol) dissolvido em 3 mL de hexano anidro. No início da adição do cloreto de dicloroacetila ocorreu imediatamente a formação de uma suspensão branca do cloridrato de trietilamônio, que precipitou no meio reacional.

Após o término da adição, a mistura reacional que inicialmente apresentava-se como uma suspensão branca, tornou-se levemente escura devido a uma pequena polimerização do ceteno.

A suspensão foi filtrada em celite e o precipitado lavado com 10mL de acetato de etila. O filtrado foi evaporado sob vácuo fornecendo um óleo de coloração laranja. A purificação do produto através de cromatografia “flash” em sílica gel (hexano/ acetato de etila 15%), forneceu as α,α -diclorociclobutanona 43a-c em rendimentos de 85-95%.

43a(87%); 43b(95%); 43c(85%);

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43a.

CCF- R_f= 0,6; eluente hexano/AcOEt 20%.

IV (filme, cm⁻¹):

2981; 2933; 1807; 1705; 1531; 1387; 1250; 1178; 1113; 1034; 785.

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃, δ):

1,49 e 1,56 (9H, s); 3,65-3,76 (2H, m); 3,80 (3H, s); 3,84 e 3,96 (1H, d, $J=11,5$ Hz); 4,23 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 4,93 e 5,11 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 6,86 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 7,06 (2H, d, $J=8,5$ Hz).

RMN ^1H (300MHz, DMSO, δ):

1,39 e 1,46 (9H, s); 3,60-3,78 (3H, m); 3,73 (3H, s); 4,68 (1H, dd, $J=2,3$ e $7,5$ Hz); 4,99 e 5,10 (1H, d, $J=7,7$ Hz); 6,90 (2H, d, $J=8,8$ Hz); 7,15 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

RMN ^1H (300MHz, DMSO, 100°C , δ):

1,47 (9H, s); 3,69-3,74 (3H, m); 3,76 (3H, s); 4,57 (1H, dd, $J=2,4$ e $7,6$ Hz); 5,01 (1H, d, $J=7,4$ Hz); 6,90 (2H, d, $J=8,8$ Hz); 7,14 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

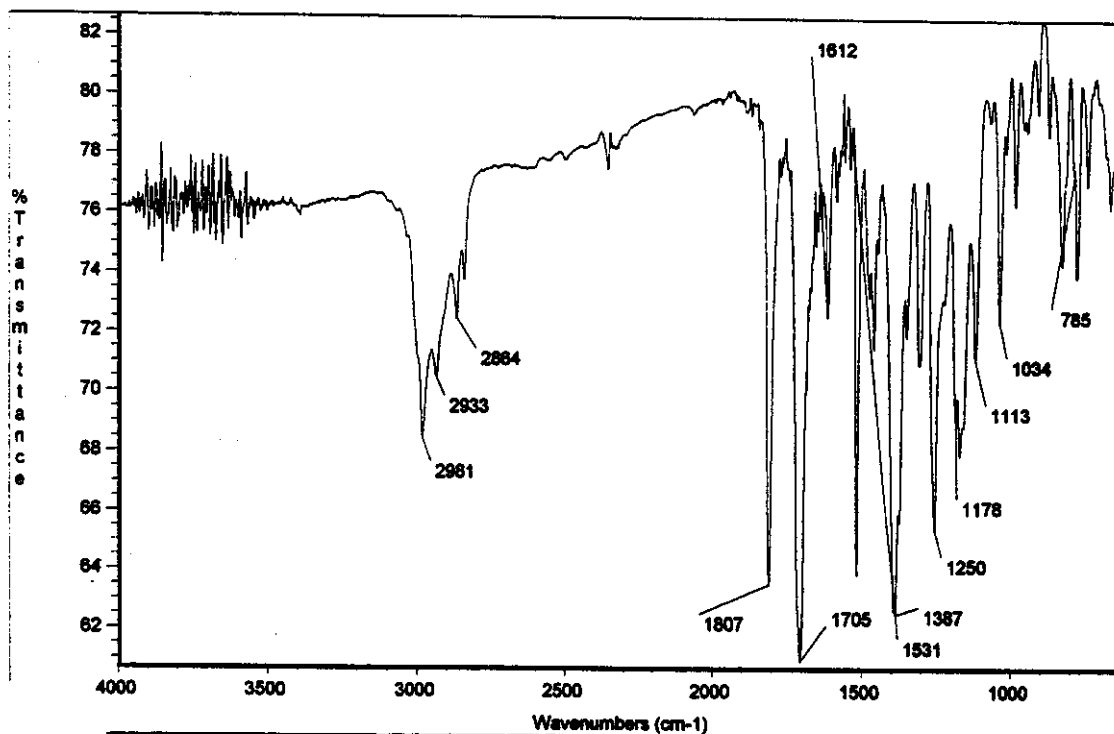
RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3 , δ):

28,2 (CH_3); 43,6 e 44,5 (CH); 53,2 e 54,0 (CH_2); 55,3 (CH_3); 65,2 (CH); 67,0 e 68,1 (CH); 81,5 (C); 88,3 (C); 114,3 (CH); 127,5 (CH); 133,6 e 134,0 (C); 153,3 e 154,1 ($\text{C}=\text{O}$); 158,8 (C); 195,2 e 195,4 ($\text{C}=\text{O}$).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

385(17); 329(10); 285(16); 219(3); 175(14); 57(100).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43a

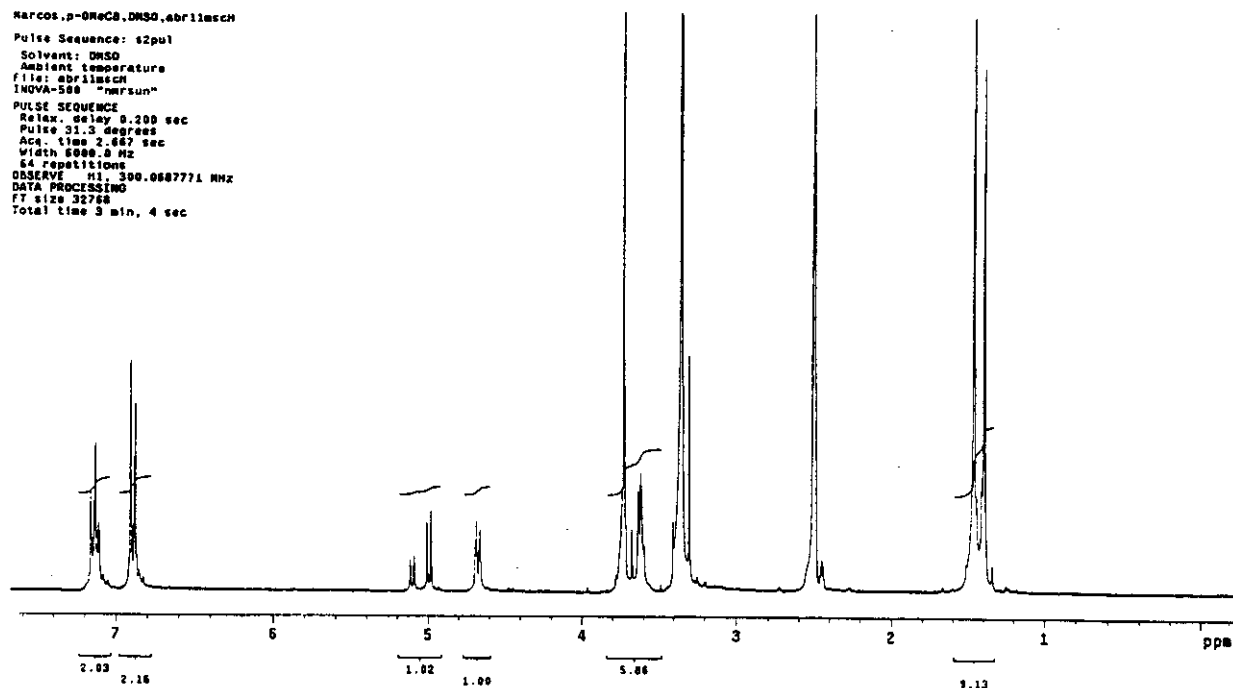


May 11 18:10:05 1999

Tue May 11 18:09:17 1999

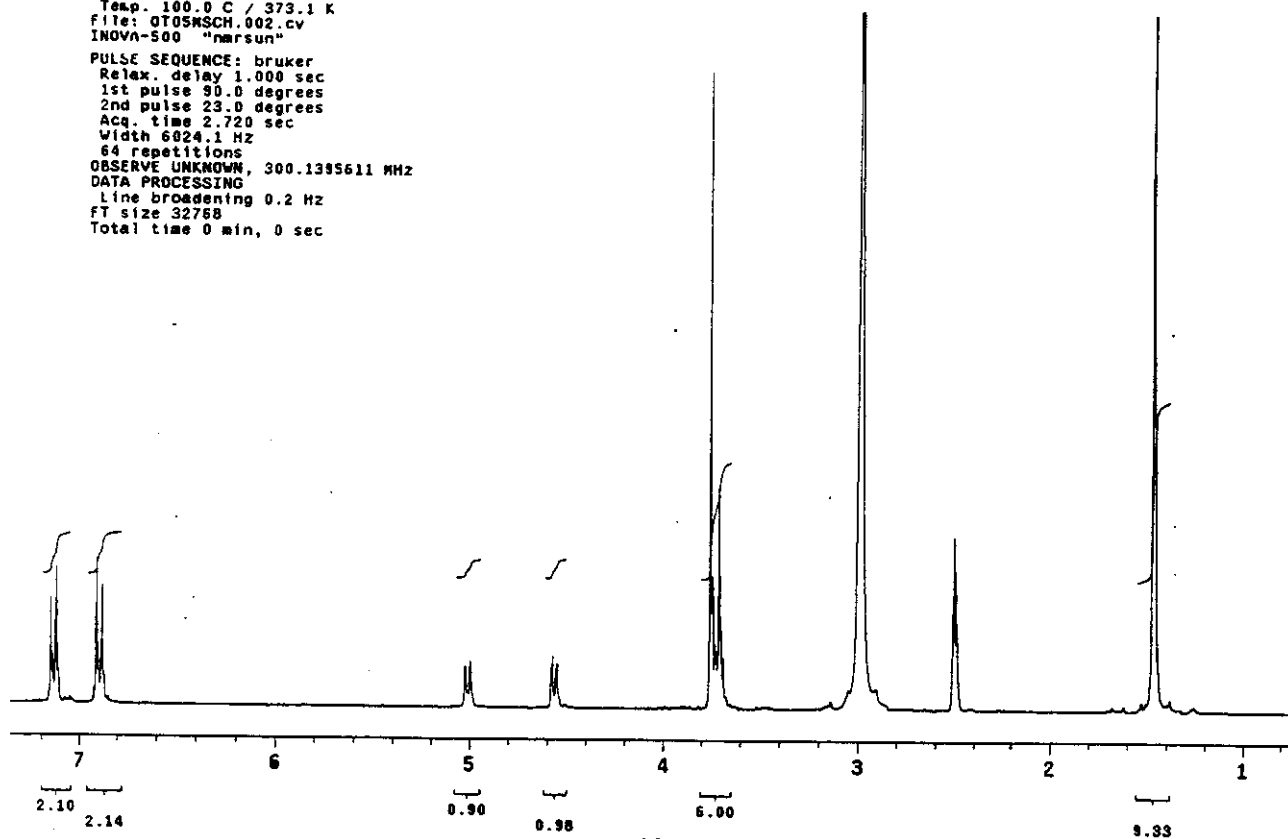
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO, t.a.) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43a

harcos.p-0MeC8.DMSO.abr11esCH
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 file: abr11esCH
 INOVA-500 "narsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 9.200 sec
 Pulse 21.5 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE ch1 300.0687771 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 3 min, 4 sec

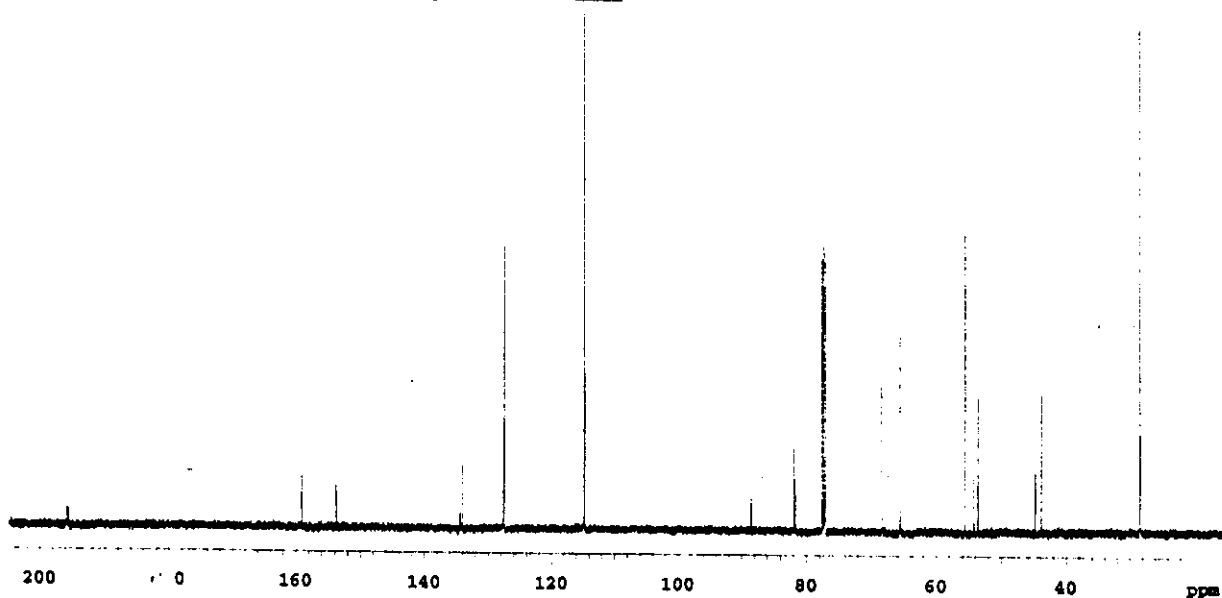


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO, 100 °C) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43a

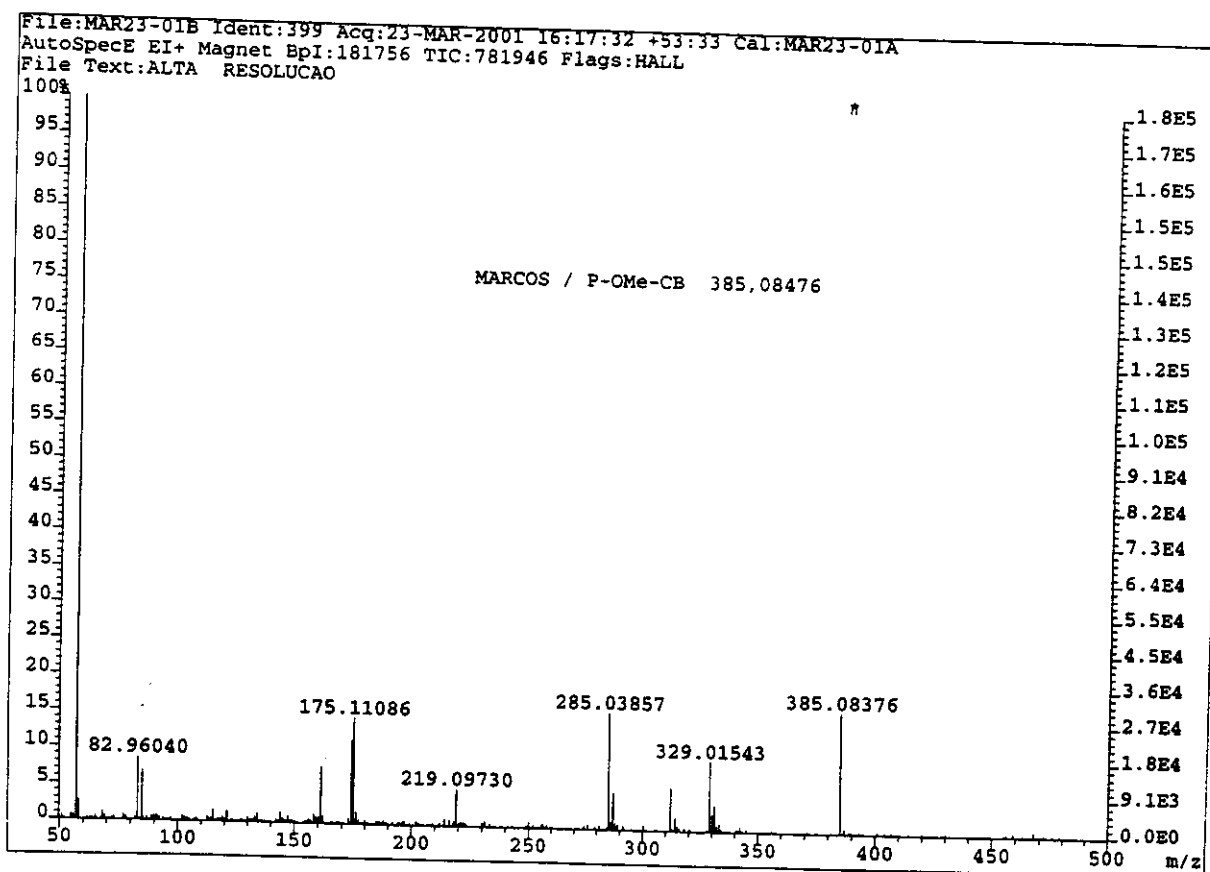
Temp. 100.0 C / 373.1 K
 file: OT05RSCH.002.cv
 INOVA-500 "narsun"
 PULSE SEQUENCE: bruker
 Relax. delay 1.000 sec
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 23.0 degrees
 Acq. time 2.720 sec
 Width 6024.1 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE UNKNOWN, 300.1395611 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 32768
 Total time 0 min, 0 sec



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43a



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43a



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43b.

CCF- Rf= 0,6; eluente hexano/AcOEt 20%.

IV (filme, cm^{-1}):

2978; 1809; 1707; 1387; 1161; 1115; 1014; 825; 766.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ):

1,49 e 1,55 (9H, s); 3,68-3,78 (2H, m); 3,83 e 3,96 (1H, d, $J=10,6$ Hz); 4,23 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 4,93 e 5,12 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 7,07 (2H, d, $J=8,4$ Hz); 7,31 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

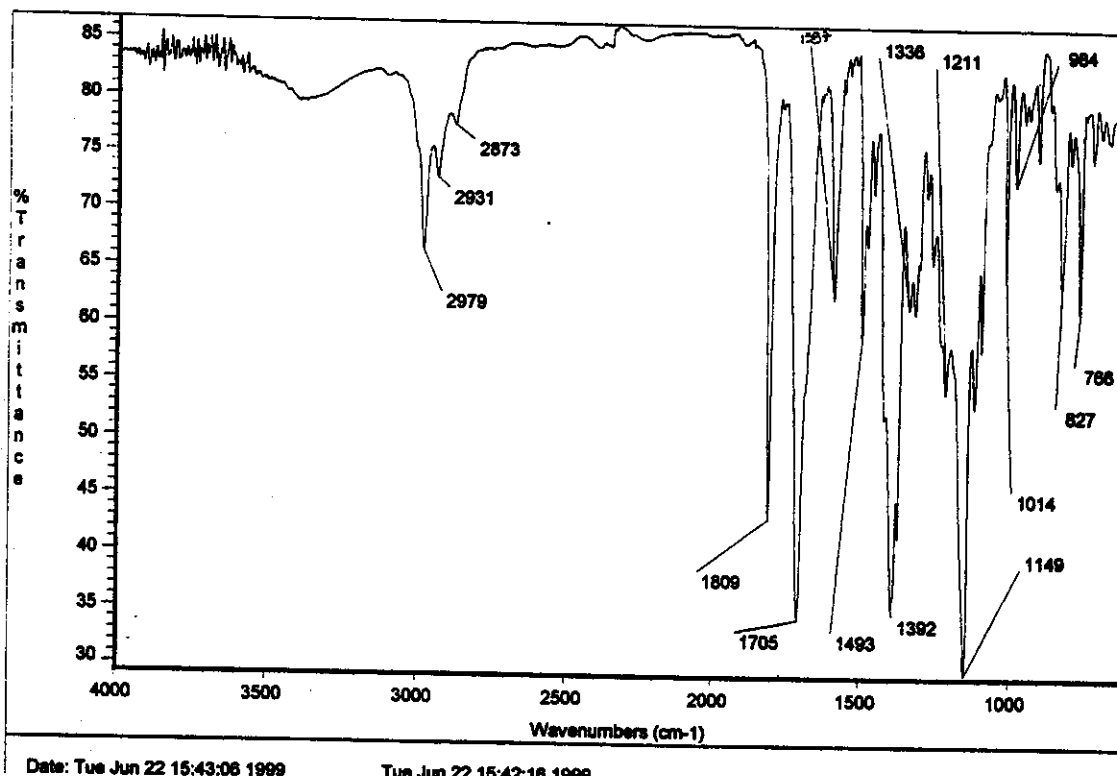
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

28,2 (CH_3); 43,7 e 44,6 (CH); 53,0 e 53,7 (CH_2); 65,2 (CH); 66,6 e 67,8 (CH); 81,8 (C); 88,2 (C); 127,7 (CH); 129,3 (CH); 133,4 (C); 140,1 (C); 153,3 (C=O); 195,0 (C=O).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

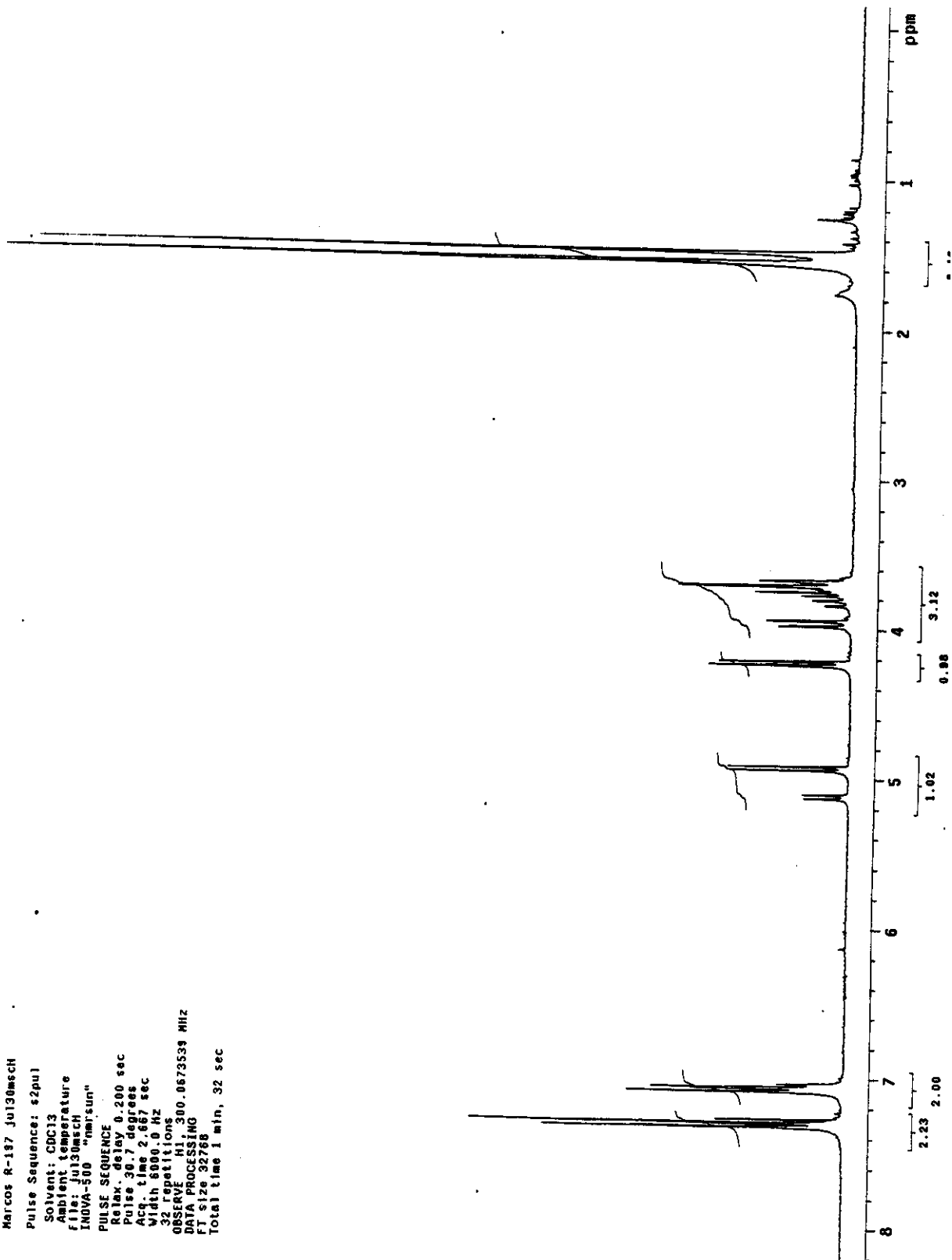
370(9); 335(7); 289(8); 225(13); 179(14); 115(8); 57(100).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7,7-dicloro-2-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43b



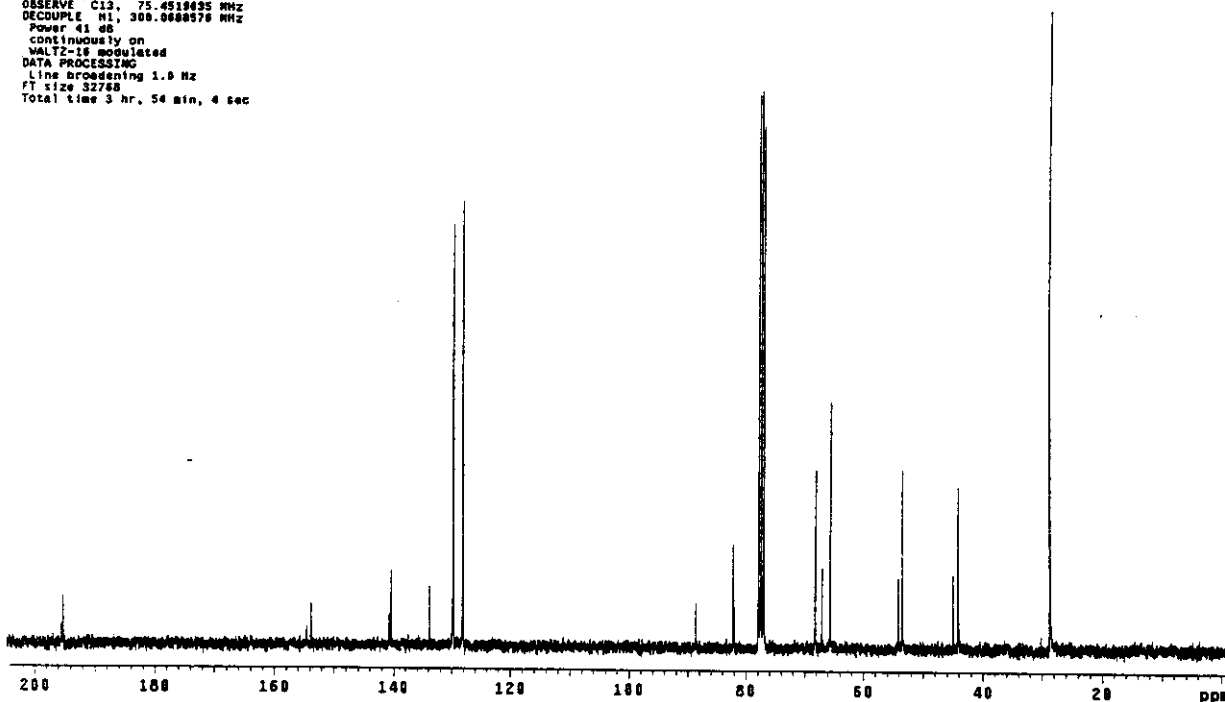
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43b

Marcos R-197 jul30mch
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl_3
Ambient Temperature
File: jul30mch
INOVA-500 "hmr5un"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 30.7 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673539 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 min, 32 sec



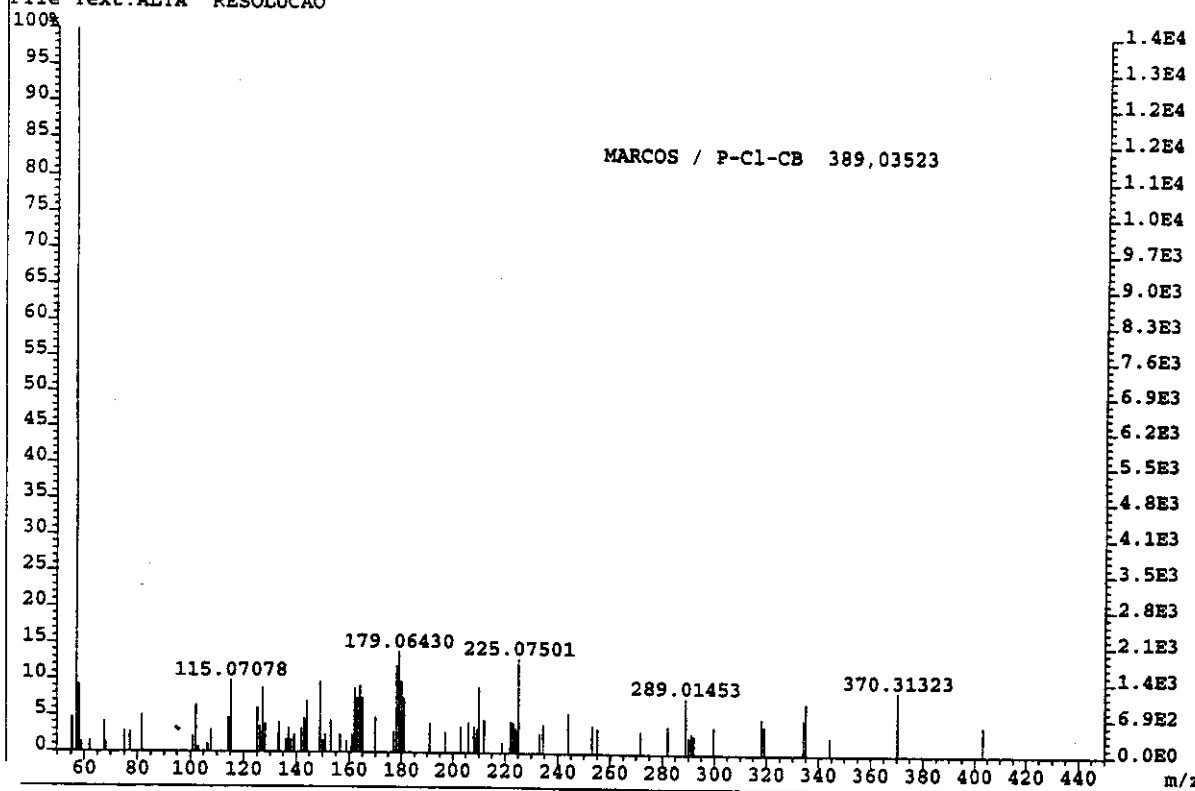
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43b

OBSERVE C13, 75.4519935 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43b

File: MAR23-01B Ident: 208 Acq: 23-MAR-2001 16:17:32 +27:59 Cal: MAR23-01A
 AutoSpecE EI+ Magnet BpI: 13802 TIC: 124582 Flags: HALL
 File Text: ALTA RESOLUCAO



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43c.

CCF- Rf= 0,6; eluente hexano/AcOEt 20%

IV (filme, cm^{-1}):

2978; 1807; 1709; 1385; 1163; 1115; 839; 779; 756; 700.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ):

1,49 e 1,55 (9H, s); 3,70-4,03 (3H, m); 4,27 (1H, dd, $J=1,5$ e $7,3$ Hz); 4,95 e 5,13 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 7,11-7,37 (5H, arom.).

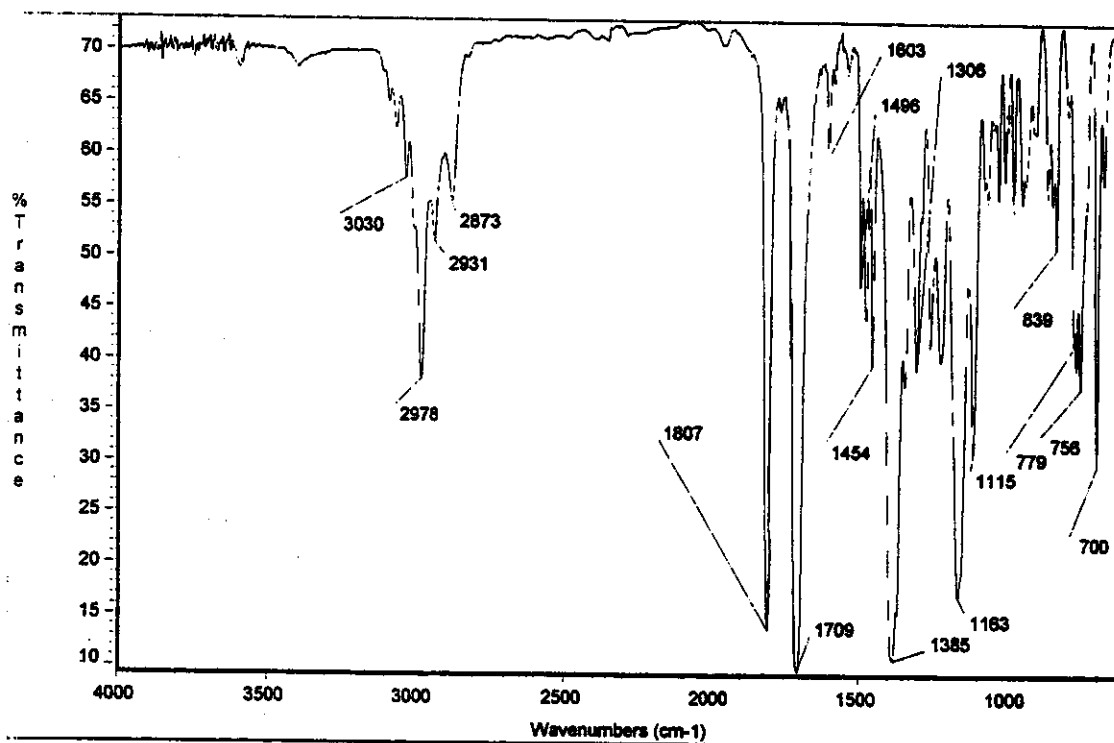
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

28,2 (CH_3); 44,3 e 45,2 (CH); 53,2 e 53,8 (CH_2); 65,5 (CH); 67,0 e 68,0 (CH); 81,6 (C); 88,4 (C); 126,3 (CH); 127,6 (CH); 129,3 (CH); 142,0 (C); 153,5 (C=O); 195,3 (C=O).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

355(22); 299(34); 255(42); 189(10); 145(77); 57(100).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43c



Date: Tue Sep 14 13:44:58 1999

Tue Sep 14 13:44:07 1999

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43c

marcos,r-209.cdcl3,set14msch

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

GEMINI-300SB "gemini"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.7 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

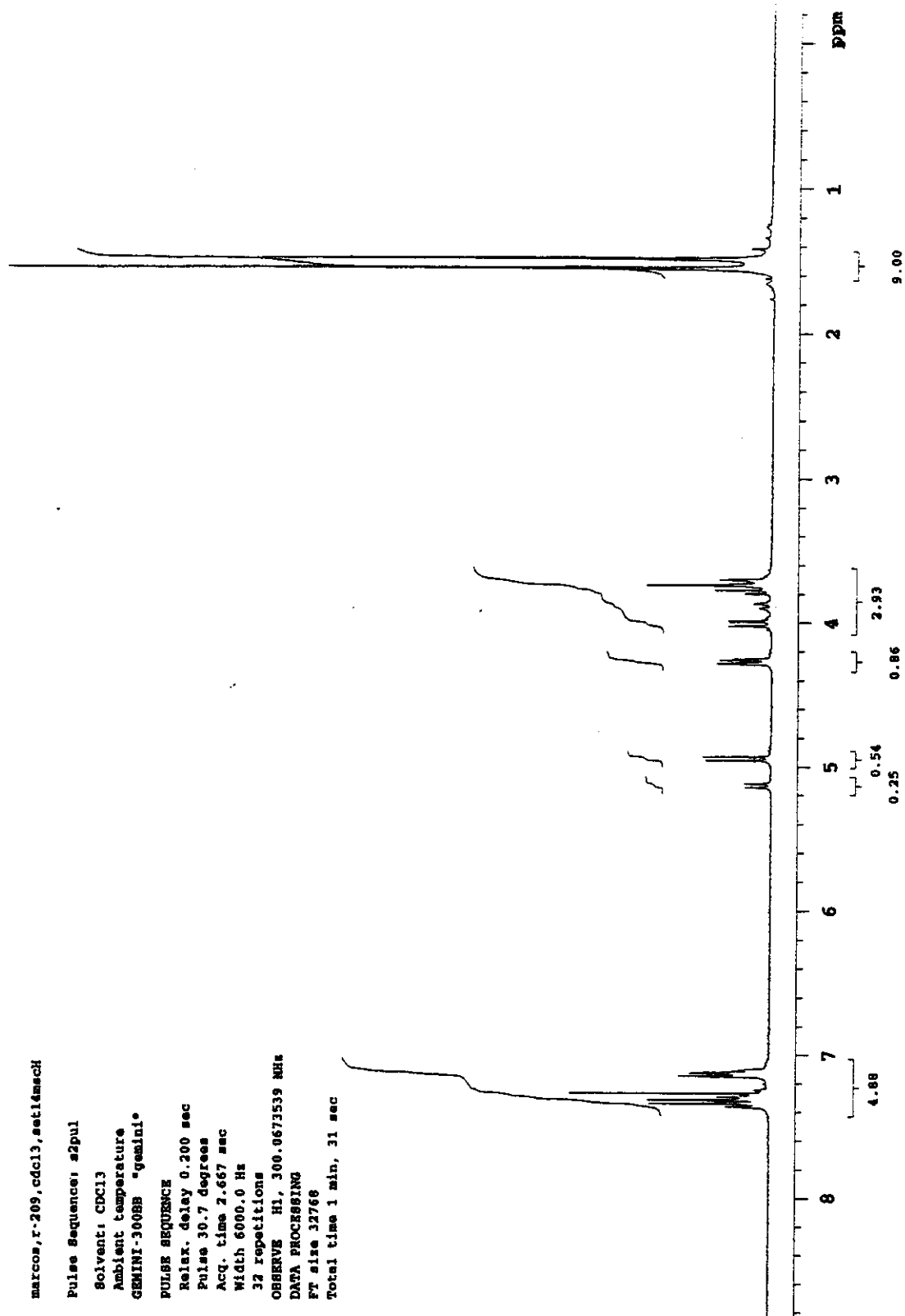
32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673539 MHz

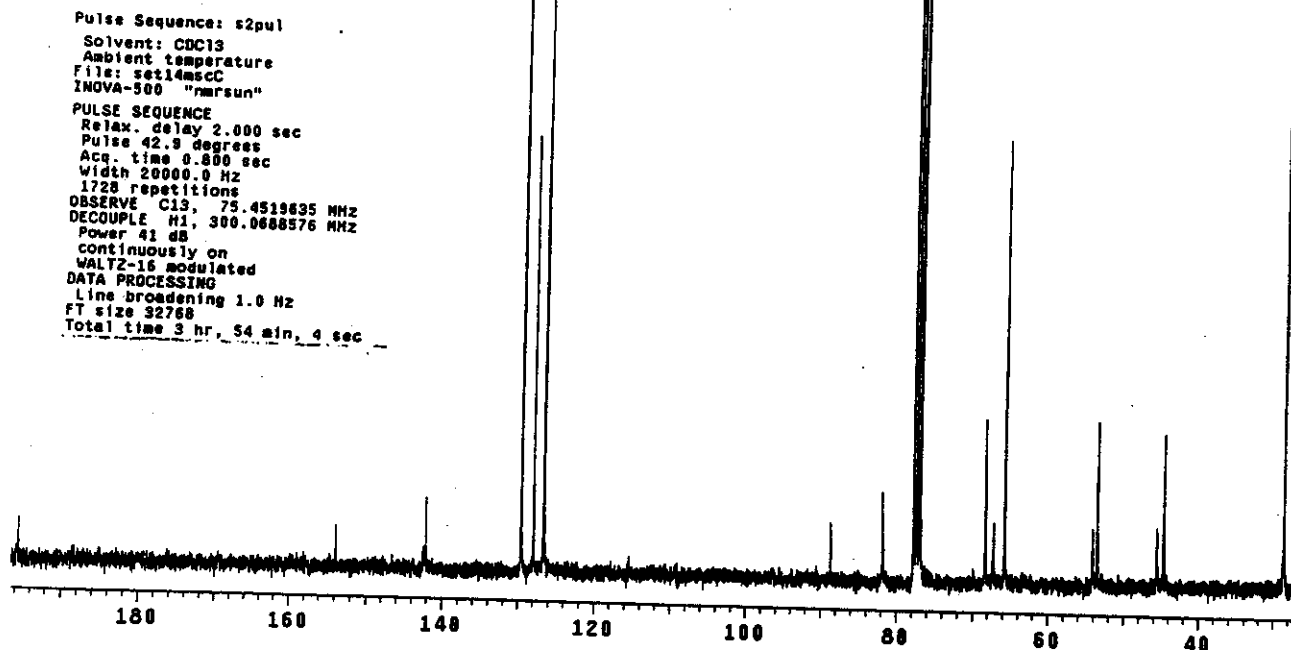
DATA PROCESSING

FT size 32768

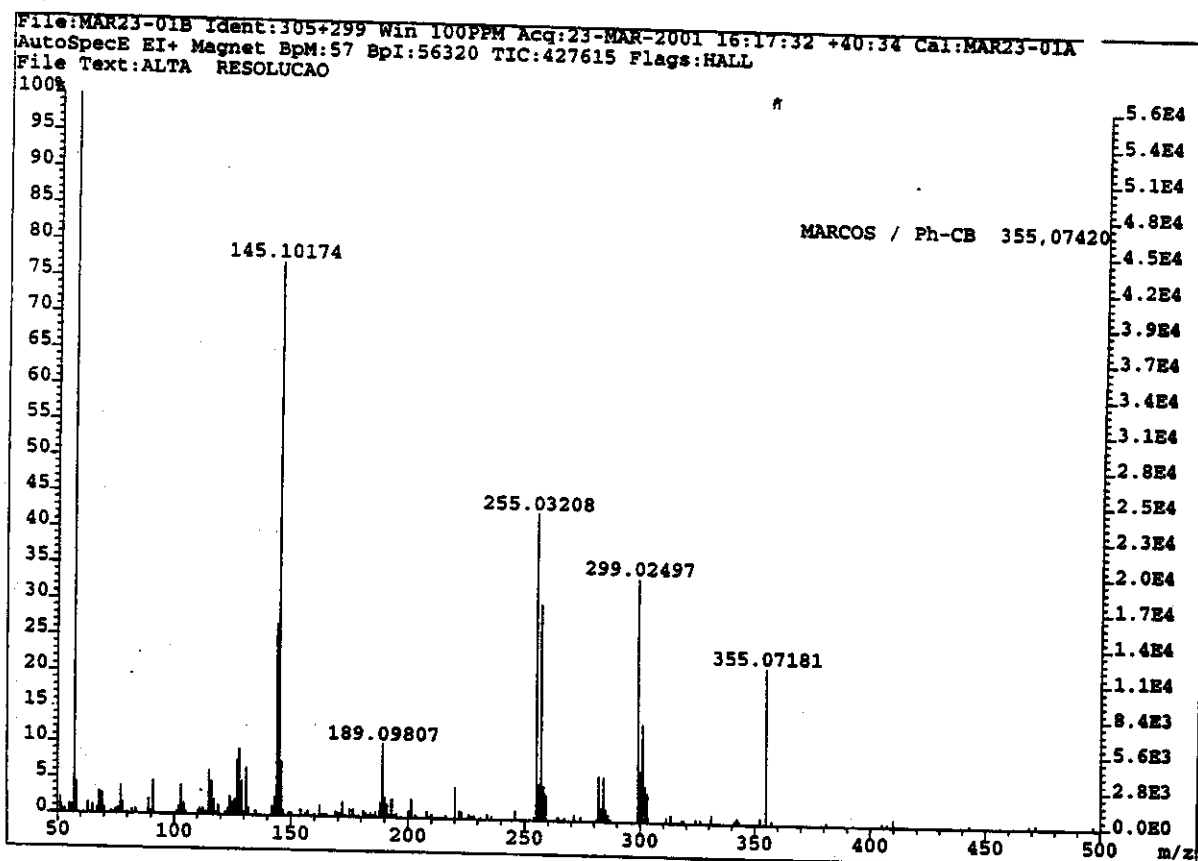
Total time 1 min, 31 sec



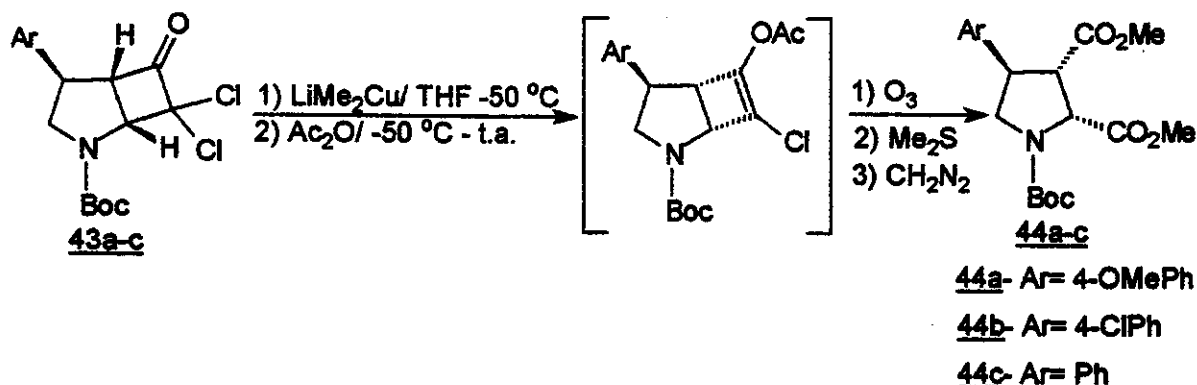
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43c



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-7,7-dicloro-2-aza-biciclo-[3.2.0]-heptan-6-ona 43c



5.6- Síntese da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-*aryl*-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44a-c.



A uma solução de iodeto de cobre (0,83mmol) em THF (3mL) a -20 °C, foi adicionado por um período de 2 minutos, uma solução etérea de metilítio 1,5M (1,7mmol). Durante a adição do primeiro equivalente de metilítio ocorre mudança na coloração (incolor para amarelo), devido à formação do metil cobre. Após a adição do segundo equivalente a solução tornou-se incolor. A temperatura foi então elevada a 0 °C e depois reduzida a -50 °C. Sobre a solução do dimetilcuprato de lítio a -50 °C foi adicionado, num período de 2 minutos, uma solução da α,α -diclorociclobutanona 43 (0,36mmol em 2mL de THF). Após 50 minutos, (solução apresentava coloração laranja) foi adicionado anidrido acético (1,08mmols), o meio reacional passou de laranja para amarelo. O banho de gelo foi retirado, permanecendo esta solução em agitação por 2 horas a temperatura ambiente.

Após este período a mistura reacional foi vertida para um funil de separação contendo 30mL de uma solução aquosa de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (pH~8) e extraída com uma solução de hexano/éter etílico 1:1(3x15mL).

A fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob vácuo, fornecendo um óleo.

Devido à instabilidade do enolacetato, este não foi purificado sendo utilizado imediatamente na reação de ozonólise.

Sobre uma solução do enolacetato bruto em diclorometano/metanol (2,5/1mL) a -78 °C, foi borbulhado ozônio até o surgimento de coloração azul no meio reacional. Em seguida foi borbulhado argônio para eliminação do excesso de ozônio, voltando a solução apresentar-se incolor, quando então foi adicionado dimetilsulfeto (2,7mmols). (A coloração do meio reacional tornou-se amarela após a adição do dimetilsulfeto). O banho de gelo foi

retirado e a mistura reacional permaneceu em agitação a temperatura ambiente por 12 horas. Após este período o solvente foi evaporado sob vácuo e o óleo resultante dissolvido em 2mL de metanol/éter etílico 1:1. A esta solução a 0 °C foi adicionado uma solução etérea de diazometano, até surgimento de uma coloração amarela no meio reacional, o que indicava um excesso de diazometano.

Evaporação do solvente sob vácuo resultou em um óleo amarelo. O produto foi purificado através de cromatografia "flash" (hexano/ACOEt 20%), levando aos diésteres aspartatos 44a-c em rendimentos de 40-60% a partir das respectivas diclorociclobutanonas 43a-c. 44a(53%); 44b(60%); 44c(40%).

Caracterização da (2R^{*}, 3S^{*}, 4S^{*})-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44a.

CCF- Rf= 0,30; eluente hexano/AcOEt 30%.

IV (filme, cm⁻¹):

2976; 1743; 1697; 1516; 1390; 1250; 1169; 829; 760.

RMN ¹H (500MHz, CDCl₃, δ):

1,43 e 1,46 (9H, s); 3,42 (2H, m); 3,60 (3H, s); 3,73 e 3,74 (3H, s); 3,78 (3H, s); 3,83 (1H, m); 4,02 e 4,08 (1H, dd, J=8,8 e 10,5 Hz); 4,65 e 4,74 (1H, d, J=8,7 Hz); 6,85 (2H, d, J=8,5 Hz); 7,17 (2H, d, J=8,8 Hz).

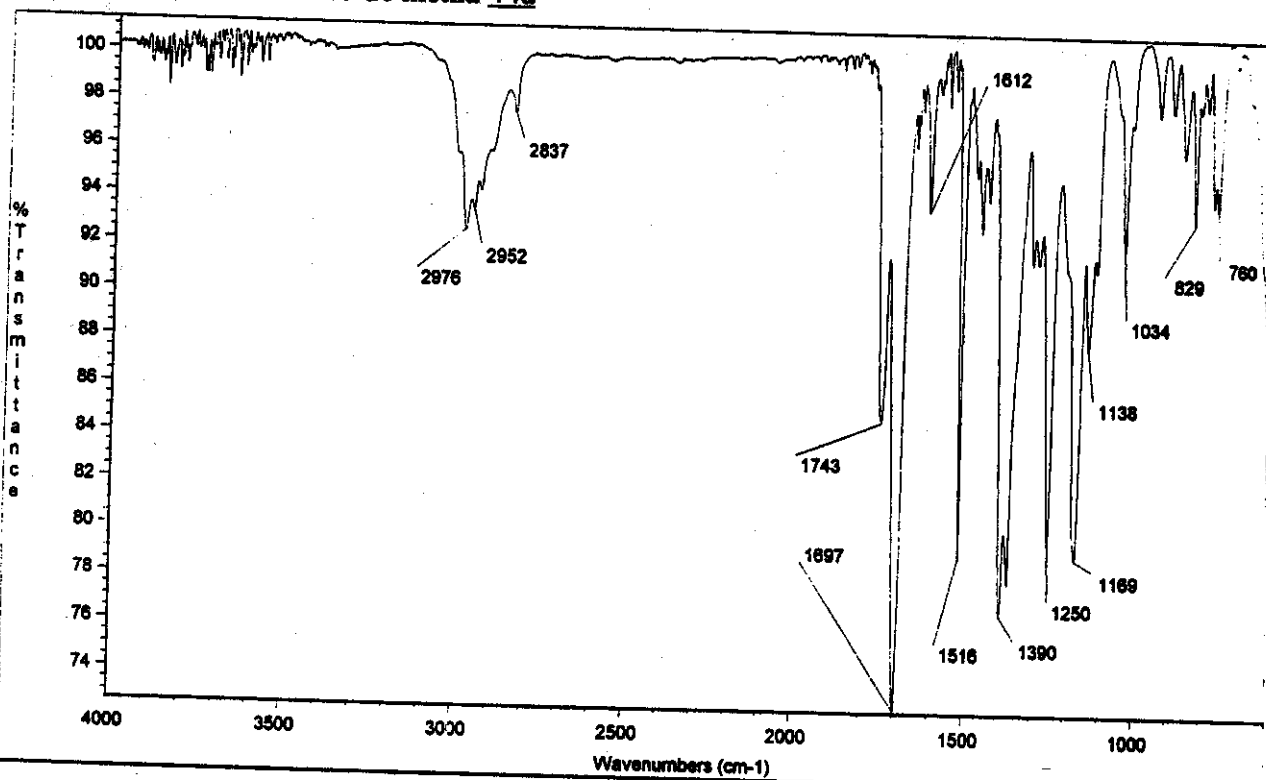
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):

28,1 e 28,2 (CH₃); 43,8 e 44,6 (CH); 52,0 e 52,1 (CH₃); 53,0 (CH₂); 54,0 (CH); 55,1 (CH₃); 61,2 e 61,6 (CH); 80,5 (C); 114,3 (CH); 128,5 (CH); 130,1 (C); 153,3 e 154,0 (C=O); 159,1 (C); 170,1 e 170,9 (C=O).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

393(14); 334(10); 278(72); 234(92); 202(16); 161(14); 57(100).

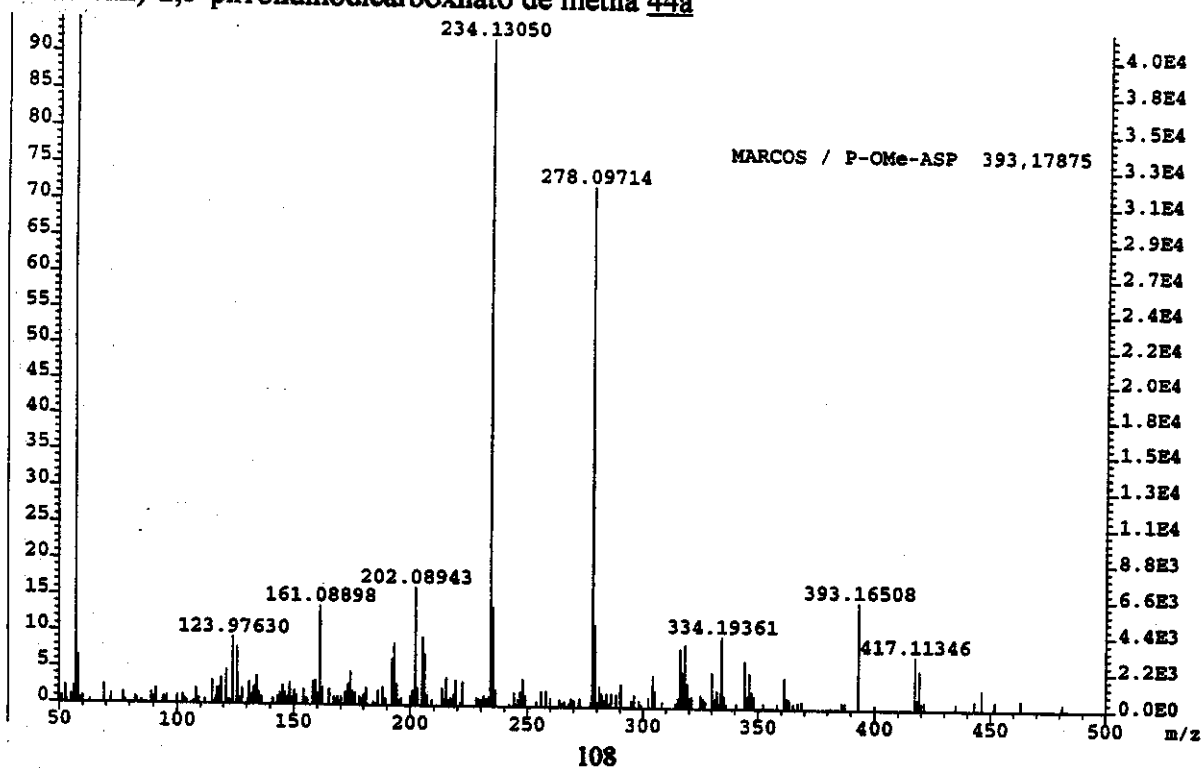
Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44a



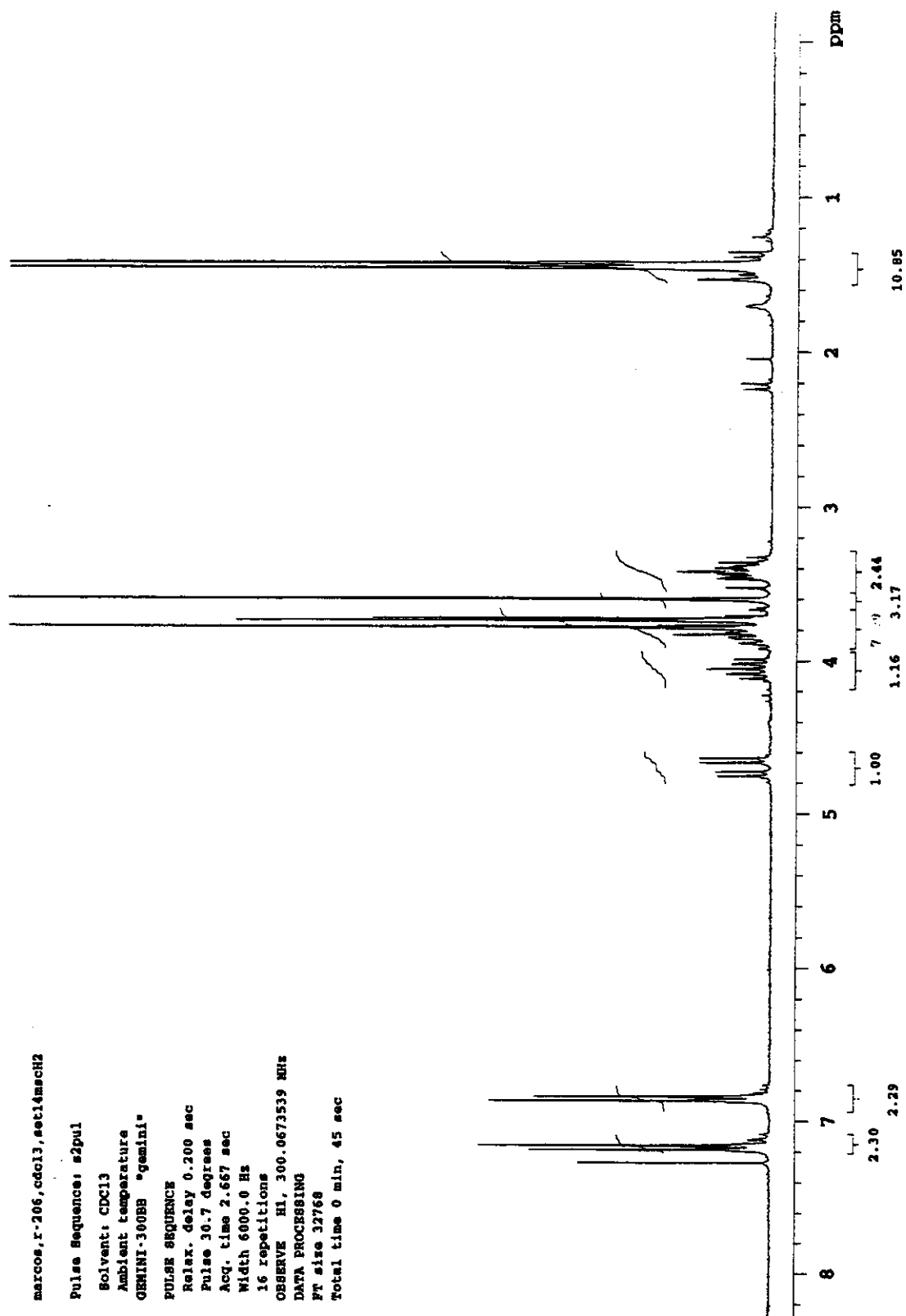
Date: Mon Mar 26 17:02:54 2001

*p-Ome-aspártico

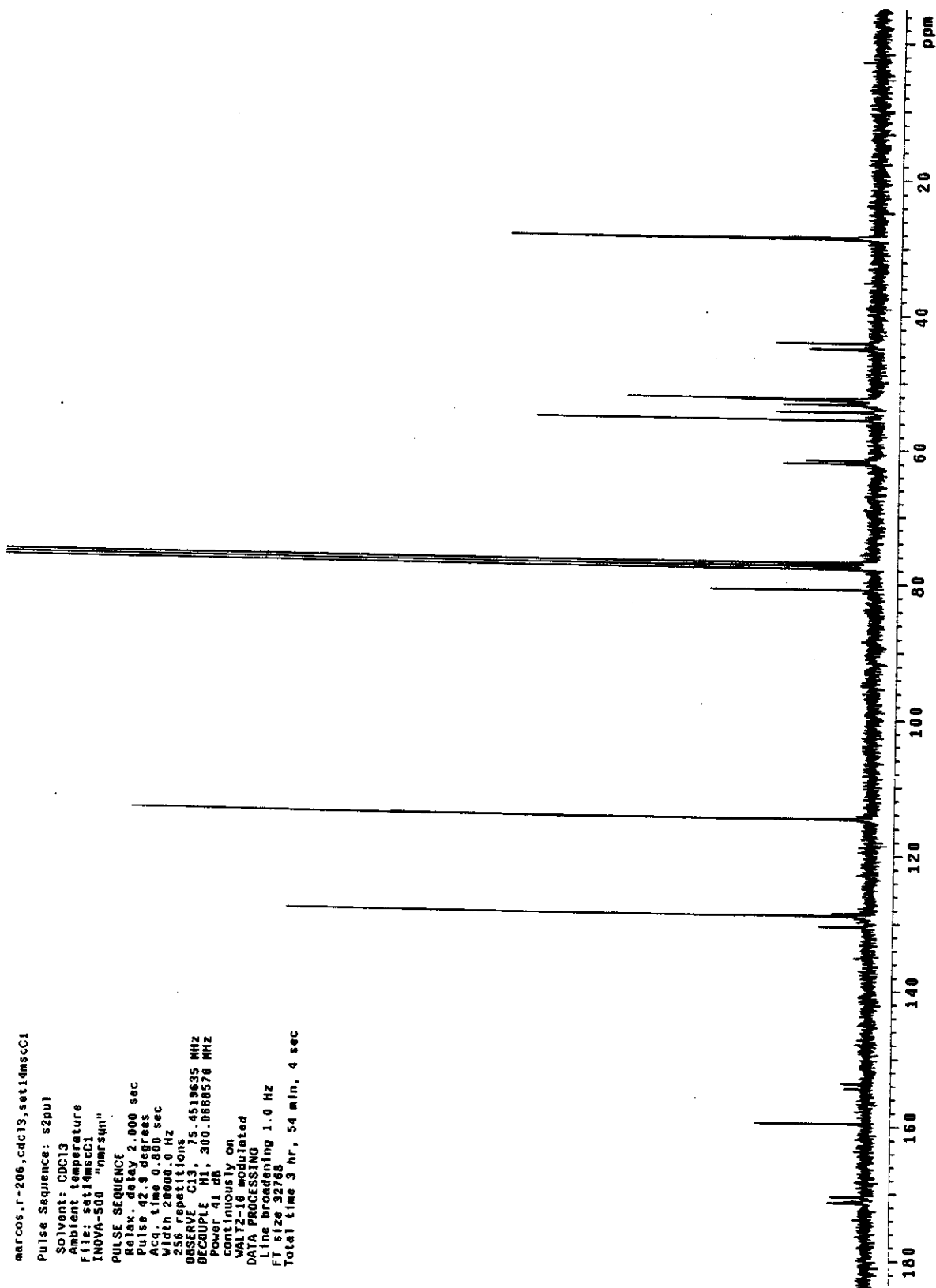
Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44a



Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da $(2\text{R}^*, 3\text{S}^*, 4\text{S}^*)\text{-N-(t-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44a}$



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da $(2\text{R}^*, 3\text{S}^*, 4\text{S}^*)\text{-N-(t-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44a}$



Caracterização da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44b.

CCF- Rf= 0,30; eluente hexano/AcOEt 20%.

IV (filme, cm⁻¹):

2952; 2927; 1747; 1699; 1495; 1394; 1209; 1176; 1134; 1014; 823; 769.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,43 e 1,48 (9H, s); 3,42 (2H, m); 3,61 (3H, s); 3,72 e 3,74 (3H, s); 3,87 (1H, m); 4,01 e 4,10 (1H, dd, J=8,8 e 10,6 Hz); 4,67 e 4,75 (1H, d, J=8,7 Hz); 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz); 7,29 (2H, d, J=8,4 Hz).

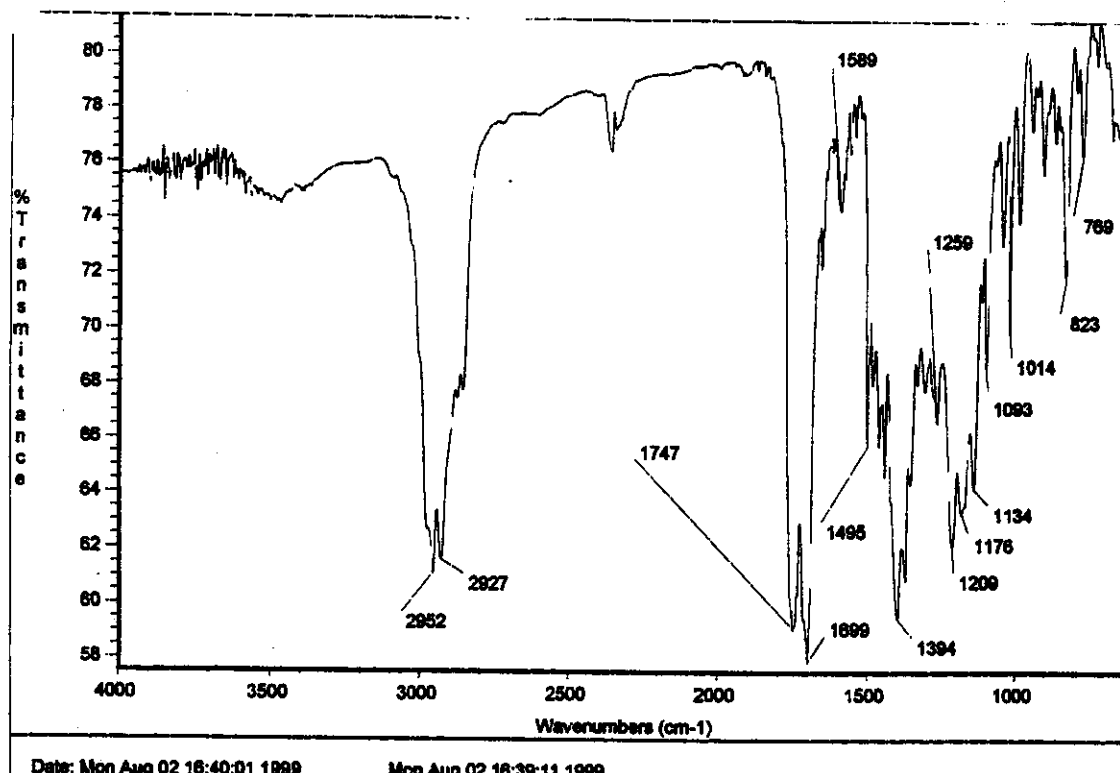
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):

28,2 e 28,3 (CH₃); 43,8 e 44,7 (CH); 52,1 e 52,3 (CH₃); 52,4 e 52,6 (CH₂); 53,7 (CH); 61,1 e 61,5 (CH); 80,7 (C); 128,9 (CH); 129,0 (CH); 133,4 (C); 136,5 (C); 153,1 e 153,8 (C=O); 169,6 e 170,4 e 170,6 (C=O).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

397(1); 338(6); 296(30); 284(8); 238(70); 178(5); 57(100).

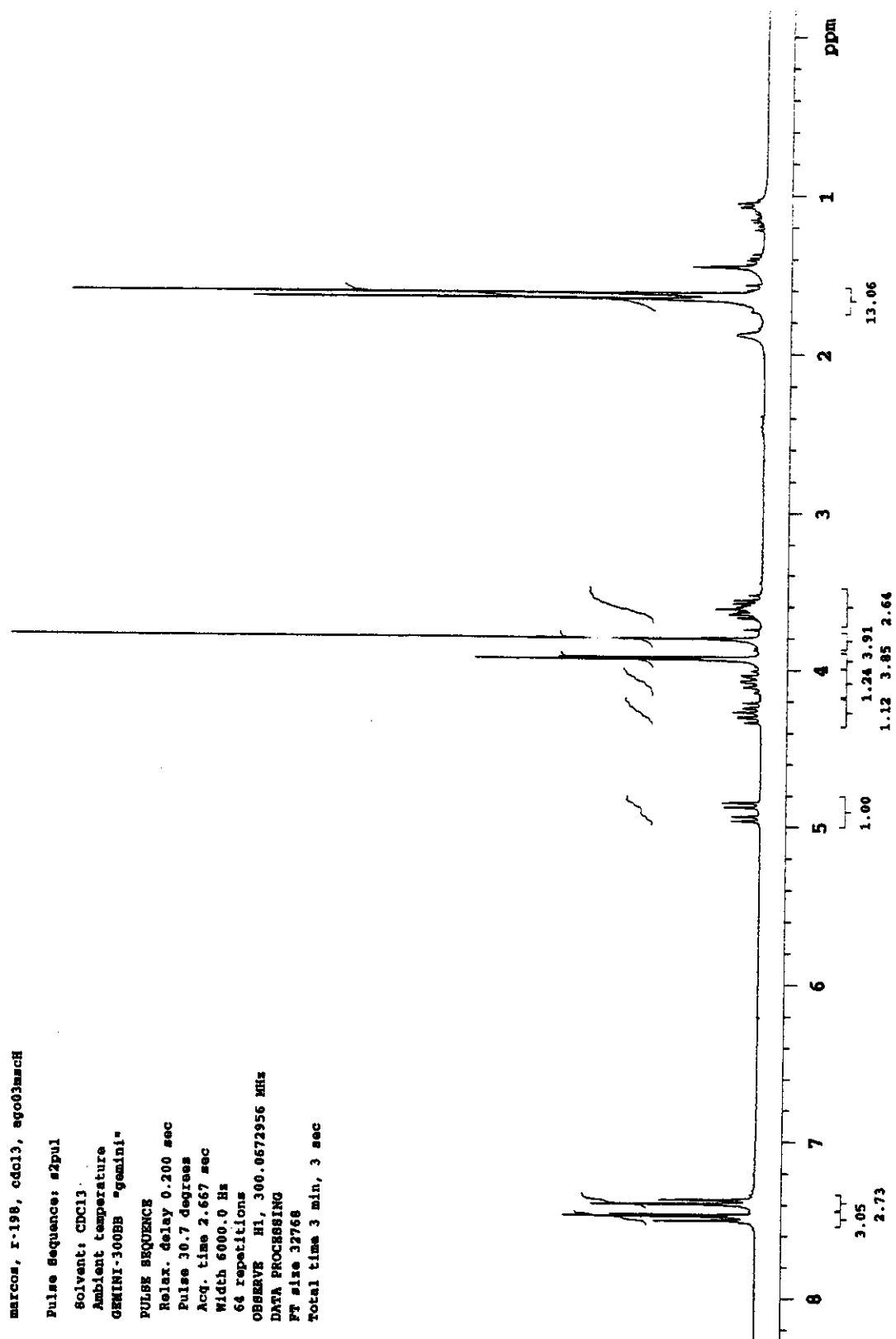
Espectro de IV (filme, cm⁻¹) (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44b



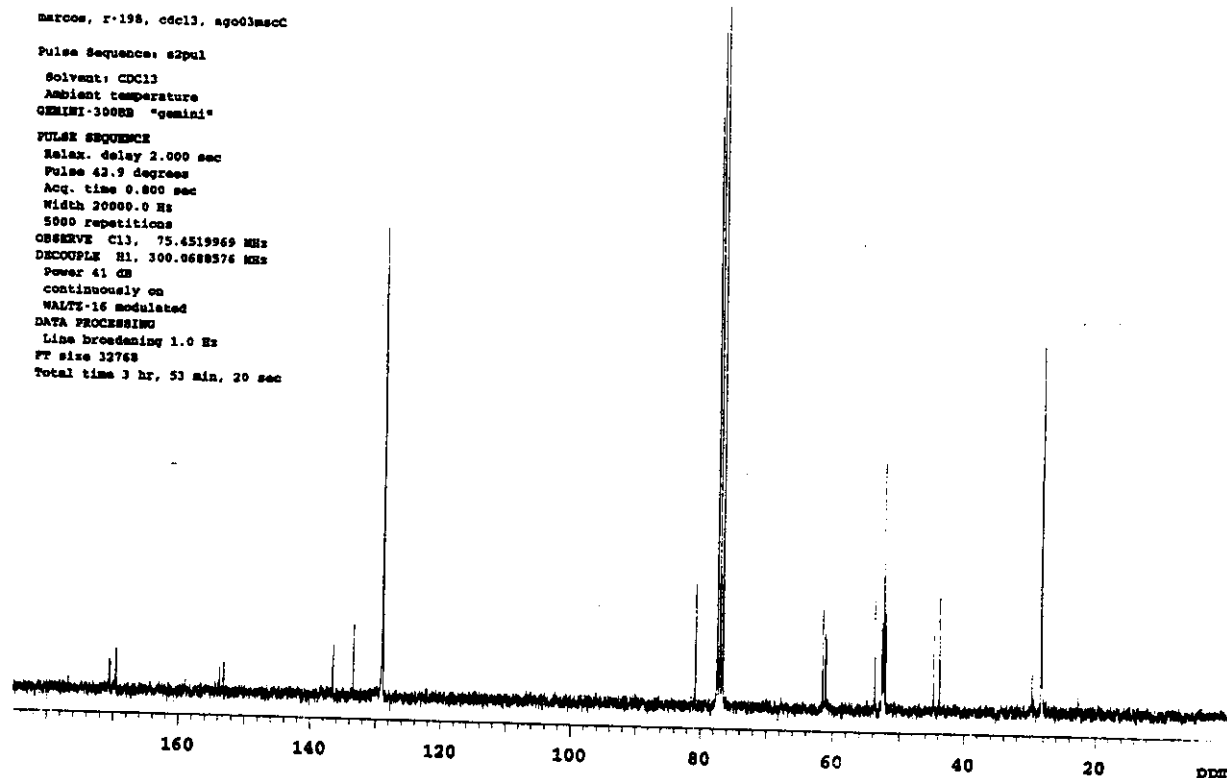
Date: Mon Aug 02 16:40:01 1999

Mon Aug 02 16:38:11 1999

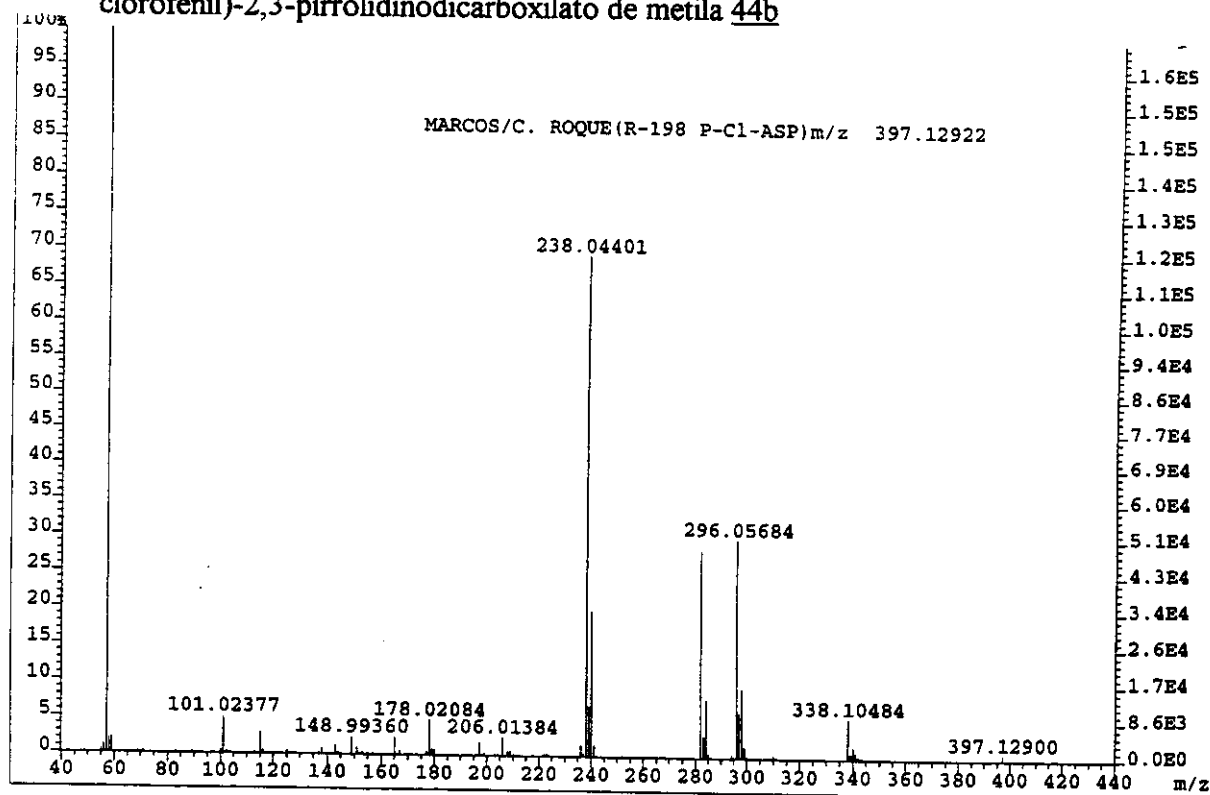
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44b



Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) da $(2\text{R}^*, 3\text{S}^*, 4\text{S}^*)\text{-N-(t-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44b}$



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da $(2\text{R}^*, 3\text{S}^*, 4\text{S}^*)\text{-N-(t-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44b}$



Caracterização da (2R^{*}, 3S^{*}, 4S^{*})-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44c.

CCF- Rf= 0,30; eluente hexano/AcOEt 20%.

IV (filme, cm⁻¹):

2976; 2952; 1741; 1703; 1454; 1402; 1209; 1167; 1134; 758; 700.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,44 e 1,47 (9H, s); 3,51 (2H, m); 3,61 (3H, s); 3,74 e 3,75 (3H, s); 3,90 (1H, m); 4,07 e 4,13 (1H, dd, J=8,8 e 10,6 Hz); 4,68 e 4,77 (1H, d, J=8,8 Hz); 7,19-7,35 (5H, m).

RMN ¹H (300MHz, 60 °C, CDCl₃, δ):

1,45 (9H, s); 3,48 (2H, m); 3,61 (3H, s); 3,74 (3H, s); 3,92 (1H, m); 4,09 (1H, m); 4,69 (1H, m); 7,19-7,34 (5H, m).

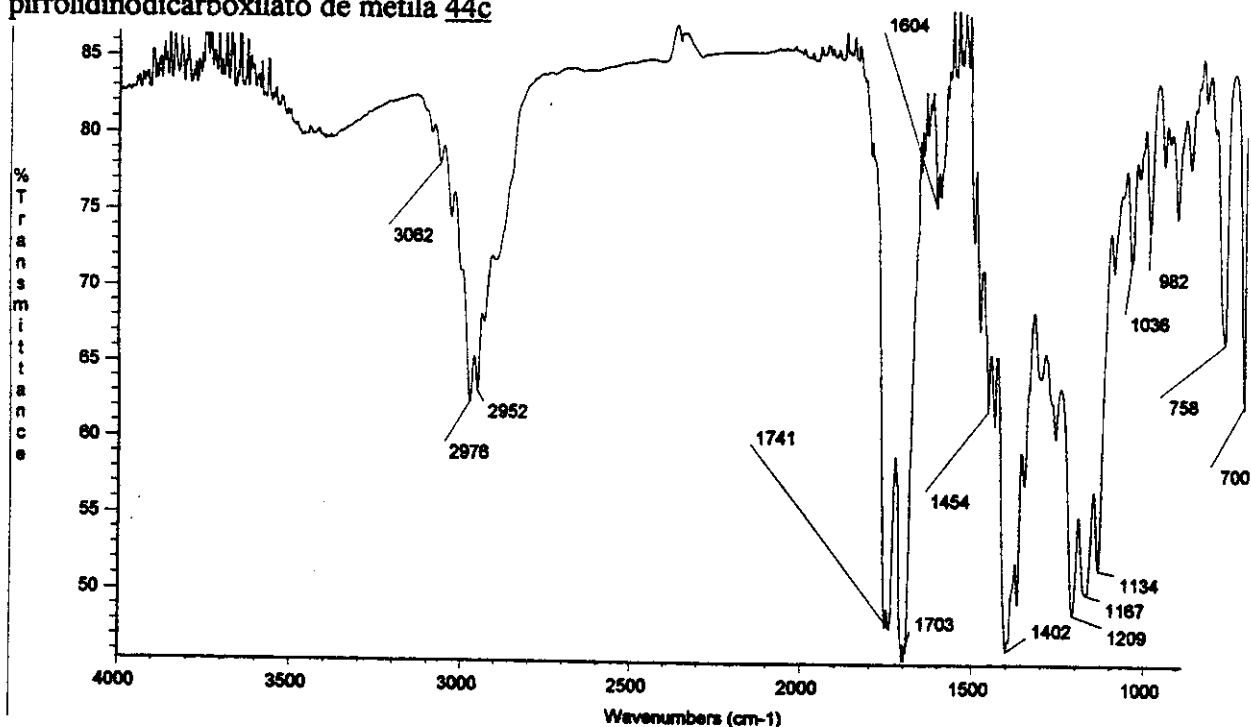
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):

28,1 e 28,2 (CH₃); 44,4 e 45,3 (CH); 52,1 e 52,2 (CH₃); 52,3 e 52,5 (CH₂); 53,7 (CH); 61,2 e 61,6 (CH); 80,6 (C); 127,5 (CH); 127,6 (CH); 128,9 (CH); 138,2 (C); 153,3 e 154,0 (C=O); 169,9 e 170,7 e 170,9 (C=O).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

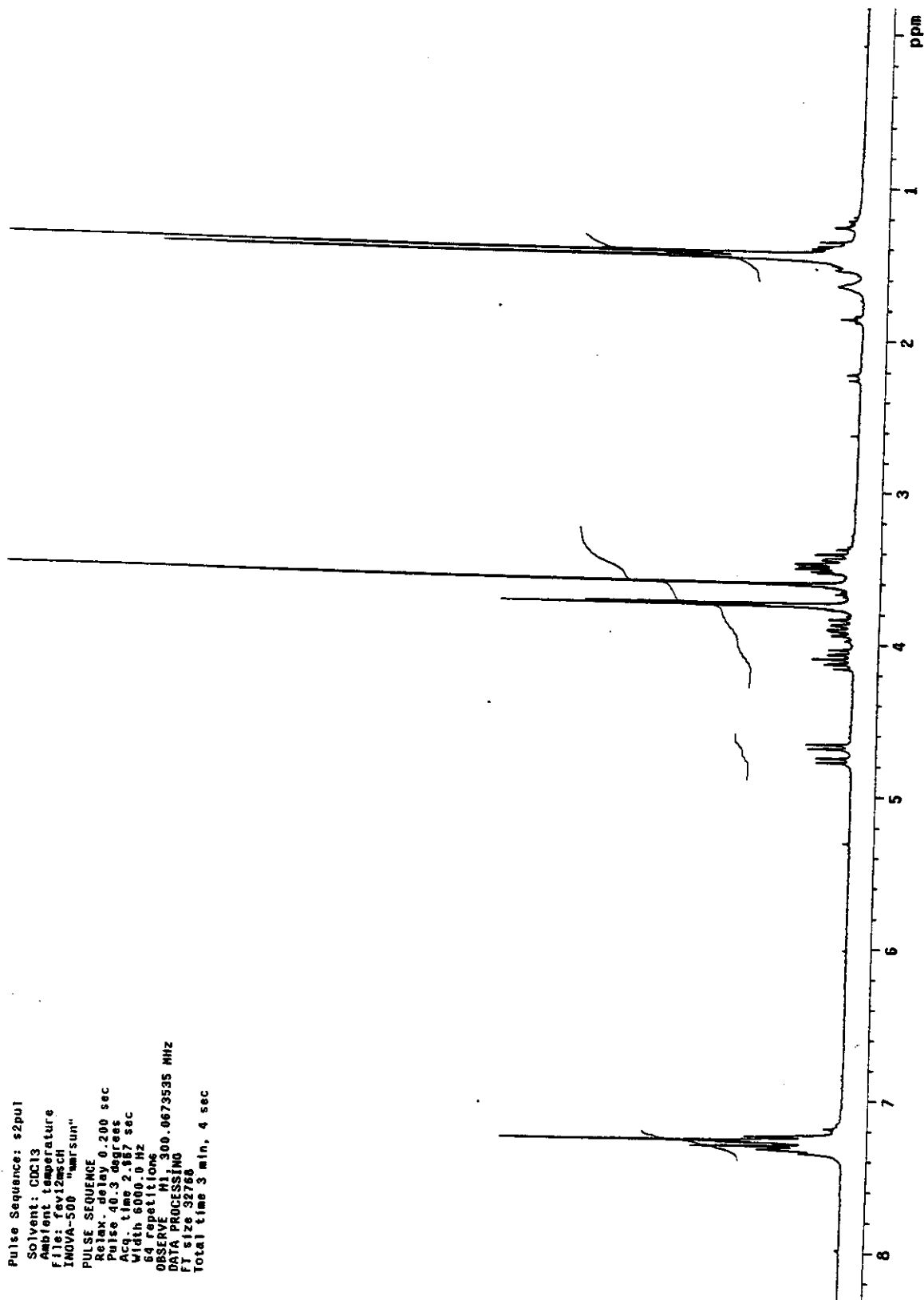
363(2); 304(14); 262(40); 248(52); 204(100); 172(5); 144(10); 57(73).

Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da (2R^{*}, 3S^{*}, 4S^{*})-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44c

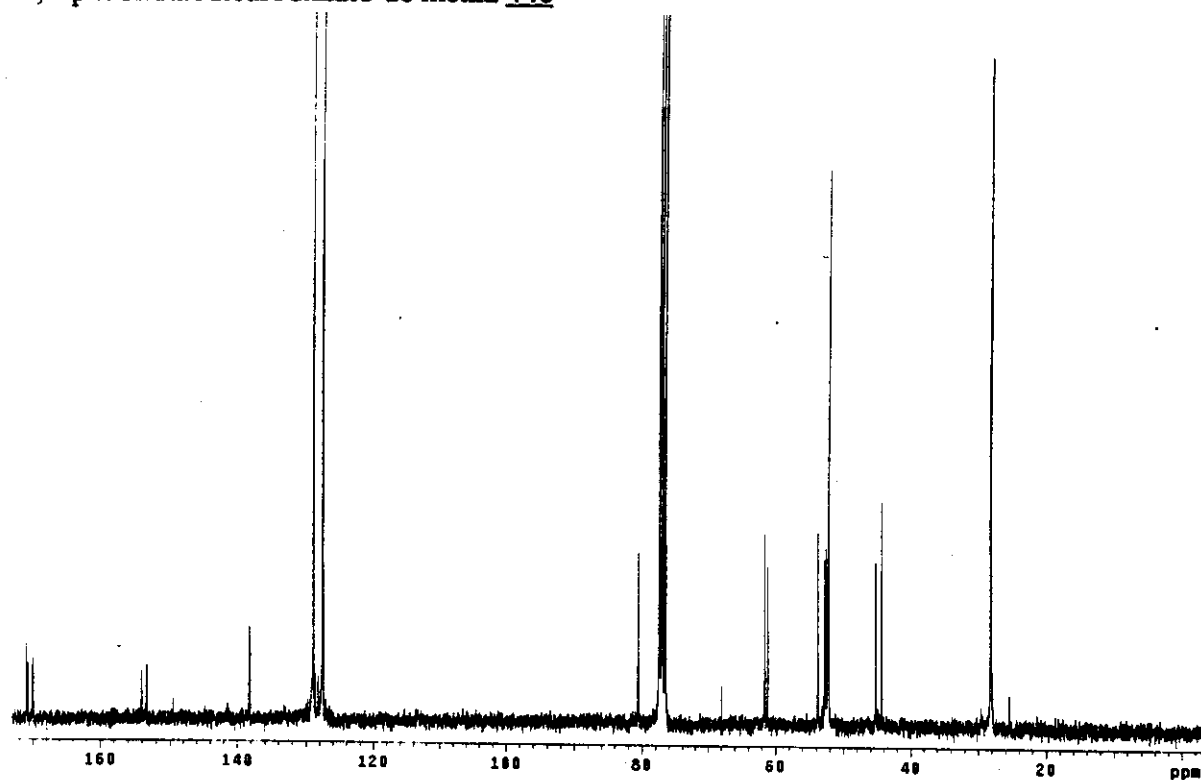


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila 44c

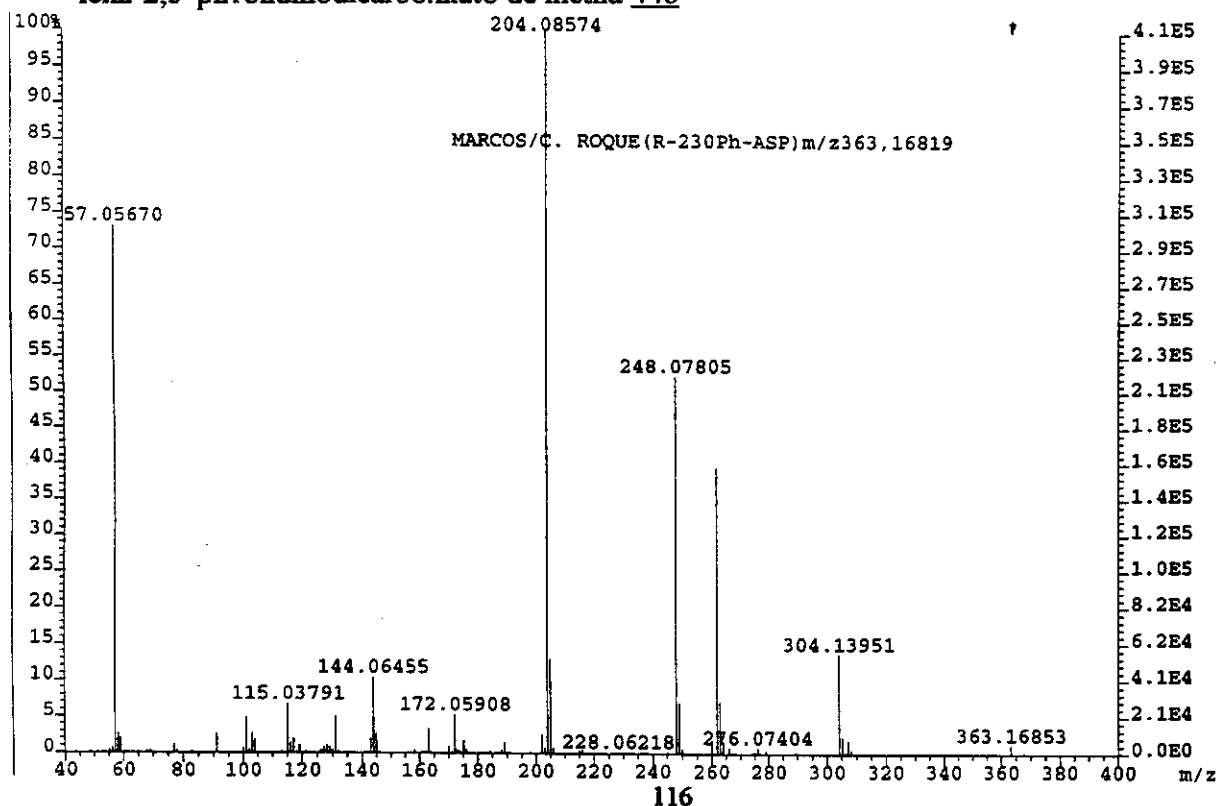
Marcos "R-210/CDCl3" fev12msch
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: fev12msch
INDVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 40.3 degrees
Acq. time 2.887 sec
Width 6000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE M1 300.0673535 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 3 min, 4 sec



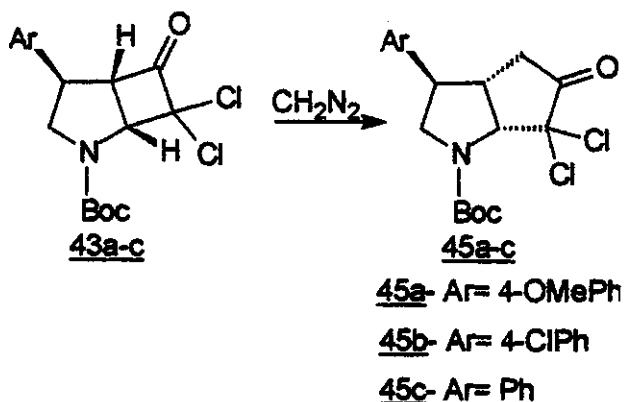
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da $(2\text{R}^*, 3\text{S}^*, 4\text{S}^*)$ - N -(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila **44c**



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da $(2\text{R}^*, 3\text{S}^*, 4\text{S}^*)$ - N -(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-2,3-pirrolidinodicarboxilato de metila **44b**



5.7- Preparação das *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-*Ar*-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45a-c.



Sobre uma solução da α,α -diclorociclobutanona 43a-c (0,4 mmol) em 1,0mL de éter etílico sem agitação magnética e a temperatura ambiente foi adicionado uma solução de diazometano em éter etílico 0,34M (0,6mmoles), ocorrendo um leve desprendimento de nitrogênio. Em seguida foi adicionado 0,1mL de metanol, provocando uma brusca liberação de nitrogênio. Após 50 minutos o excesso de diazometano foi eliminado com a adição de poucas gotas de ácido acético.

O solvente reacional foi removido sob vácuo obtendo-se um óleo que foi caracterizado como a α,α -diclorociclopentanona 45a-c.

A purificação da α,α -diclorociclopentanona não foi possível através de cromatografia "flash" devido a sua instabilidade em sílica gel, sendo utilizada em reações posteriores sem purificação prévia.

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45a.

IV (filme, cm^{-1}):

2976; 2933; 1774; 1703; 1516; 1390; 1250; 1161; 1132; 1034; 831; 760.

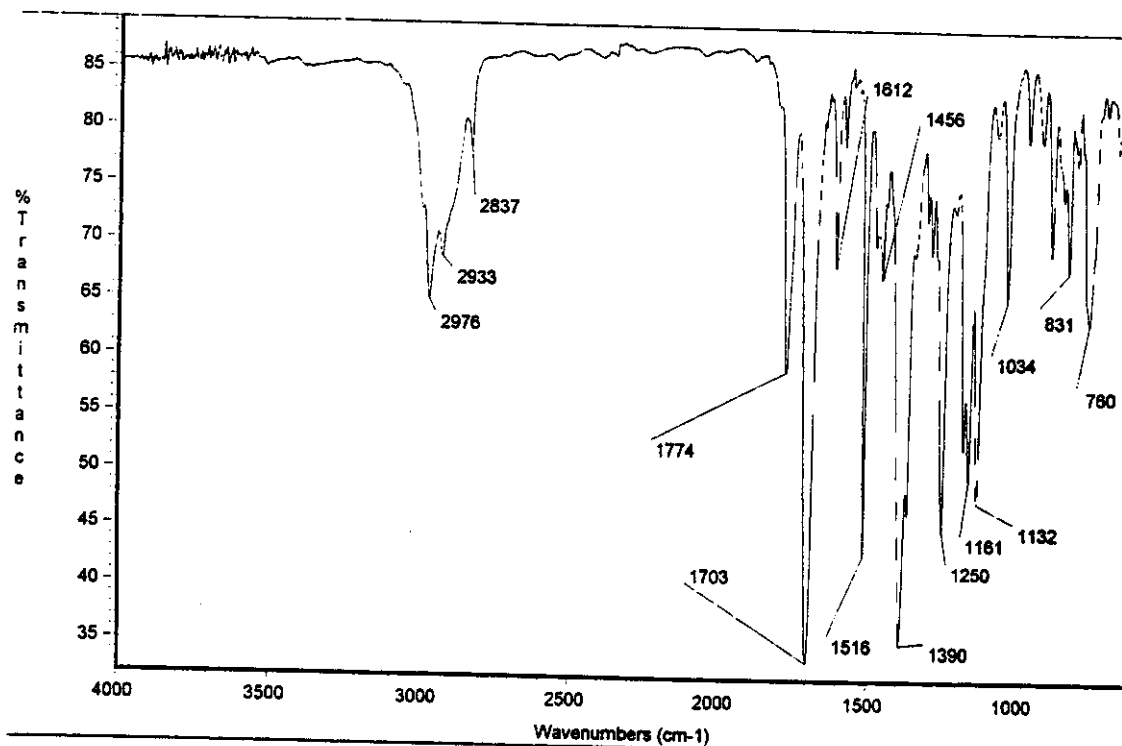
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ):

1,54 e 1,56 (9H, s); 2,48 (1H, d, $J=18,7$ Hz); 2,78 (1H, dd, $J=8,1$ e $19,0$ Hz); 3,01 (2H, m); 3,58 (1H, m); 3,80 (3H, s); 3,95 (1H, m); 4,87 (1H, d, $J=8,1$ Hz); 6,89 (2H, d, $J=8,8$ Hz); 7,14 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

28,3 (CH_3); 36,4 (CH_2); 43,3 e 44,7 (CH); 48,0 e 49,1 (CH); 54,1 e 54,9 (CH_2); 55,3 (CH_3); 71,6 (CH); 80,8 e 81,4 (C); 84,9 (C); 114,5 (CH); 128,5 (CH); 129,7 (C); 153,9 ($\text{C}=\text{O}$); 159,1 (C); 201,6 ($\text{C}=\text{O}$).

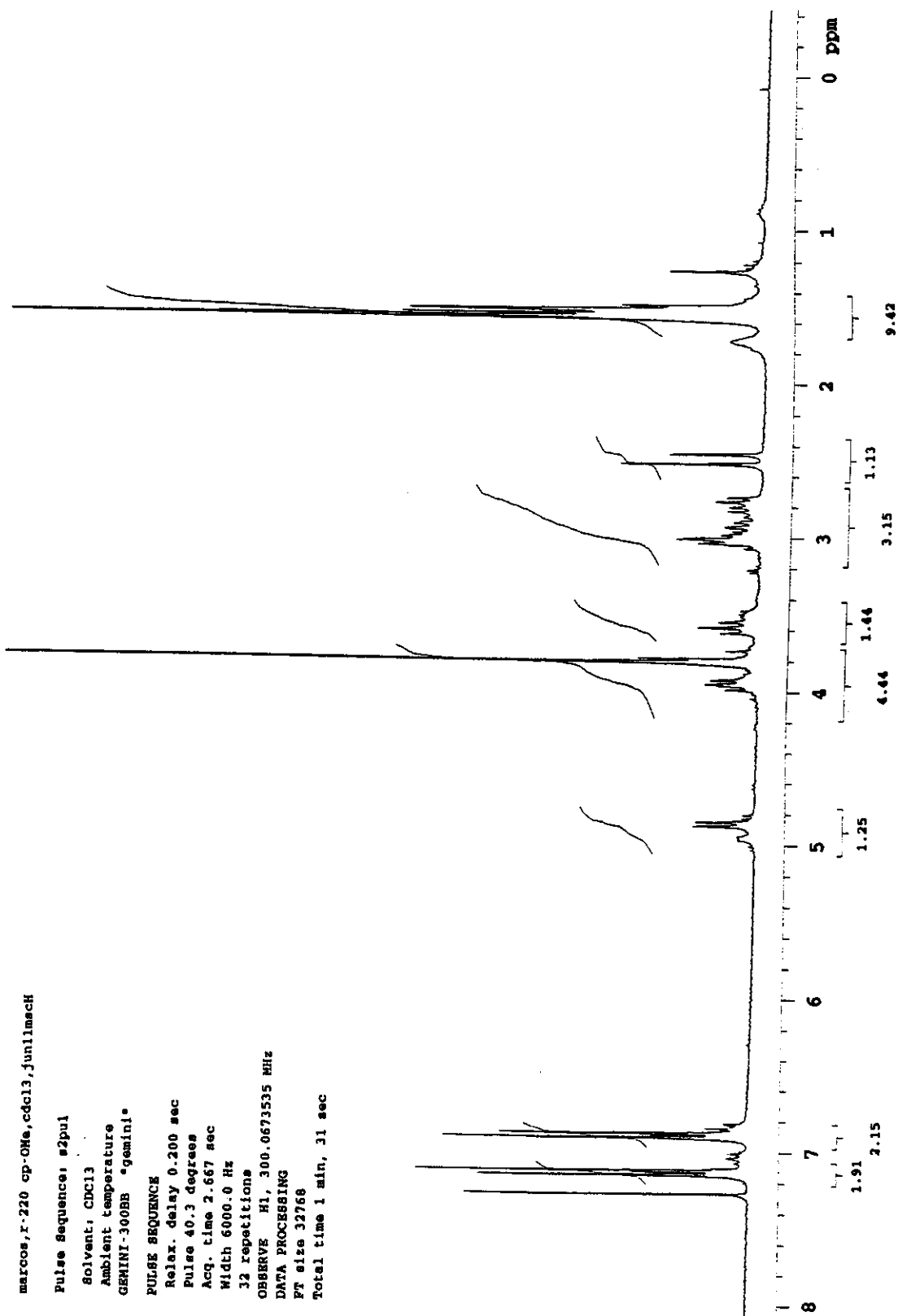
Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-8,8-dicloro-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45a

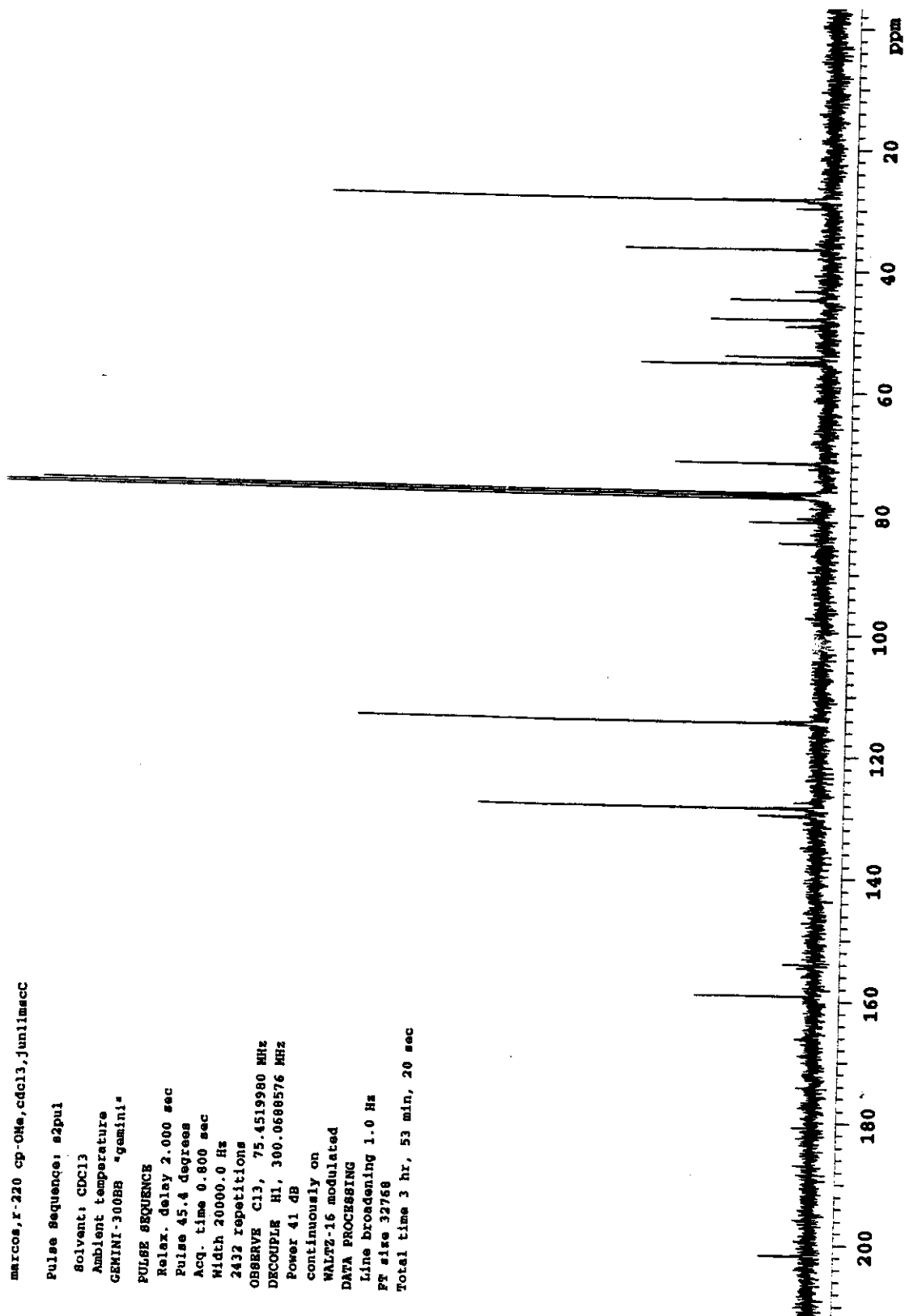


Date: Wed Mar 22 16:25:33 2000

Wed Mar 22 16:24:42 2000

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45a



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45a

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45b.

IV (filme, cm^{-1}):

2978; 1774; 1699; 1495; 1390; 1161; 1132; 1093; 771.

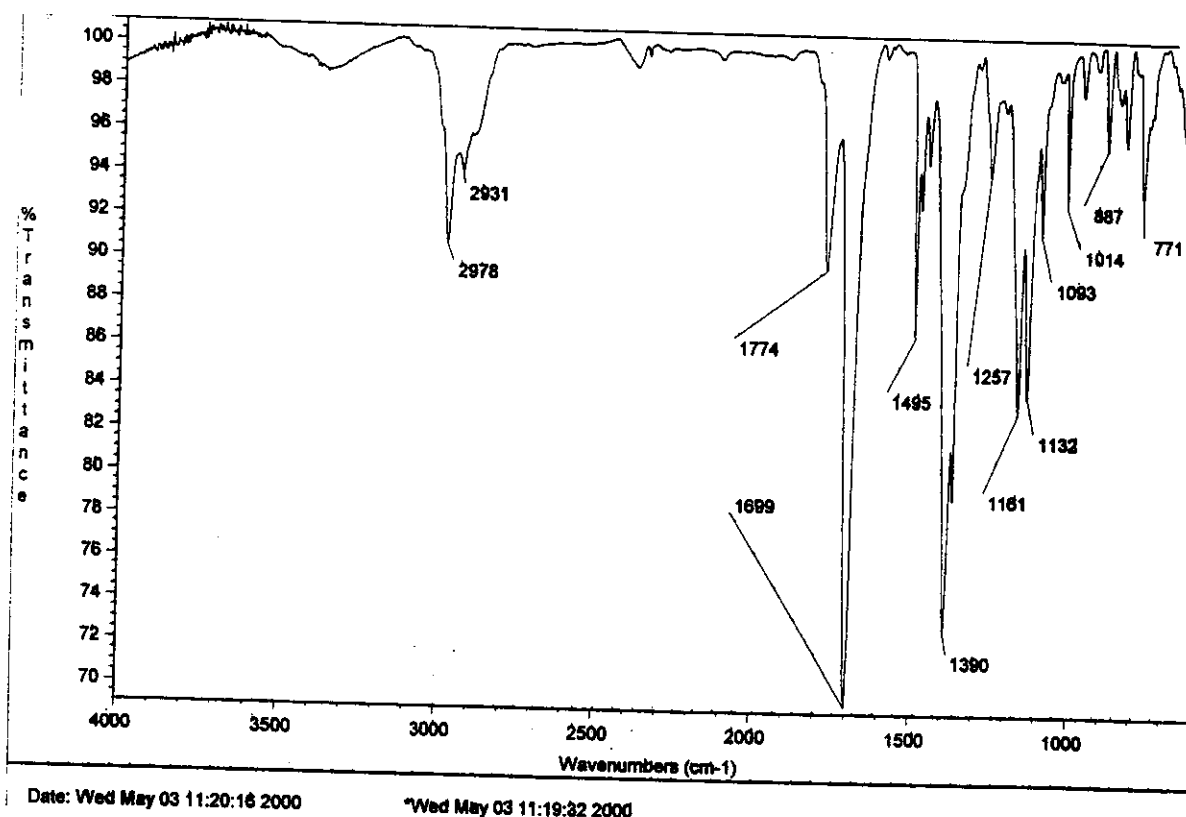
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ):

1,47 e 1,52 (9H, s); 2,44 (1H, d, $J=19,0$ Hz); 2,77 (1H, dd, $J=8,1$ e $19,0$ Hz); 3,02 (2H, m); 3,41-3,97 (3H, m); 4,85 (1H, d, $J=8,1$ Hz); 7,13 (2H, d, $J=8,4$ Hz); 7,29 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

28,2 (CH_3); 36,3 (CH_2); 43,0 e 44,4 (CH); 47,9 e 49,1 (CH); 53,9 e 54,5 (CH_2); 71,4 (CH); 80,9 e 81,5 (C); 84,8 (C); 128,7 (CH); 129,1 (CH); 133,5 (C); 136,4 (C); 153,8 (C=O); 201,2 (C=O).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45b



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8,8-dicloro-2-aza-bici-clo-[3.3.0]-octan-7-ona 45b

marcos,R-221 op-cl,cdcl3,janilmach2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

GEMINI-300BB "geminl"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 15.4 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

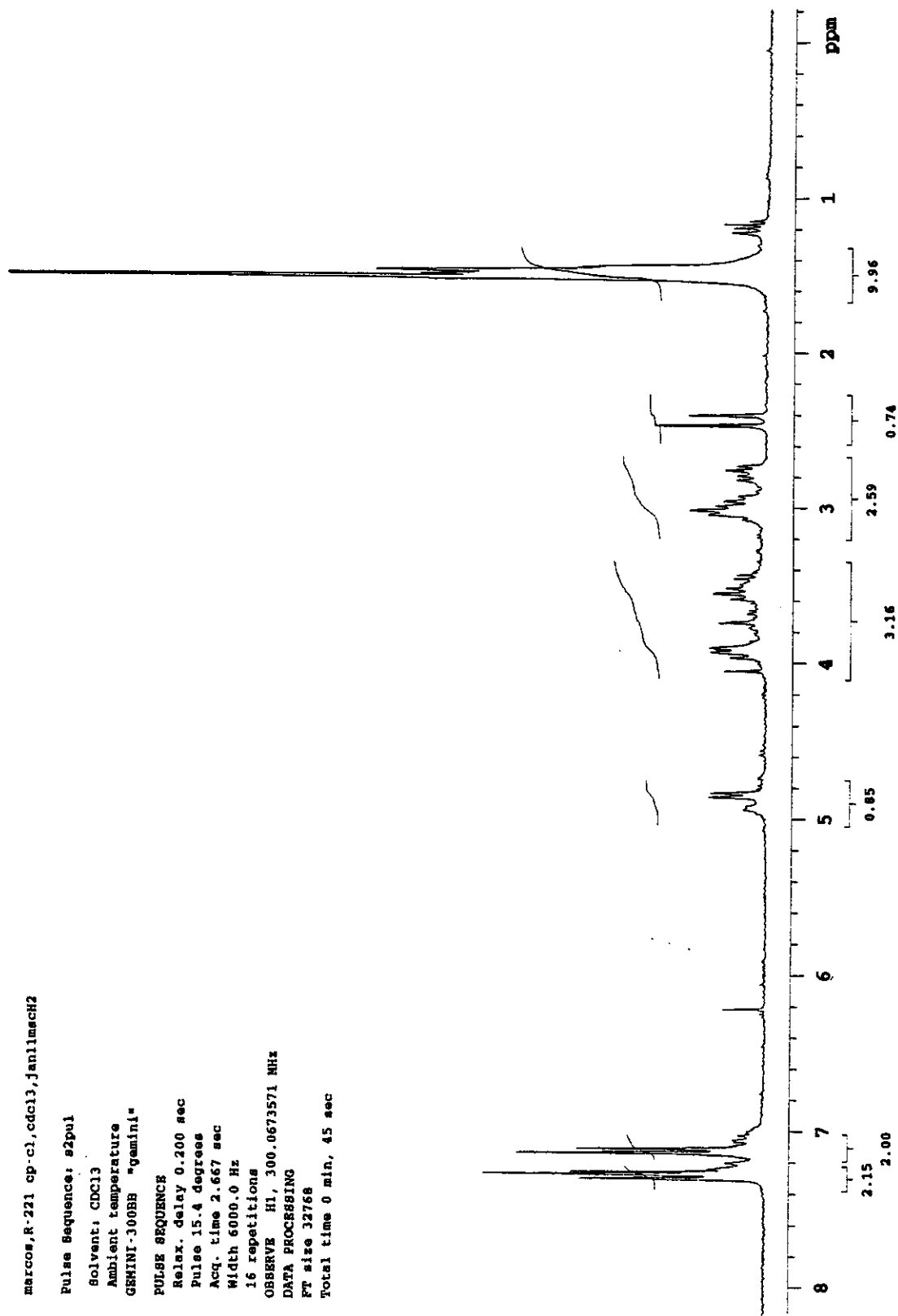
16 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673571 MHz

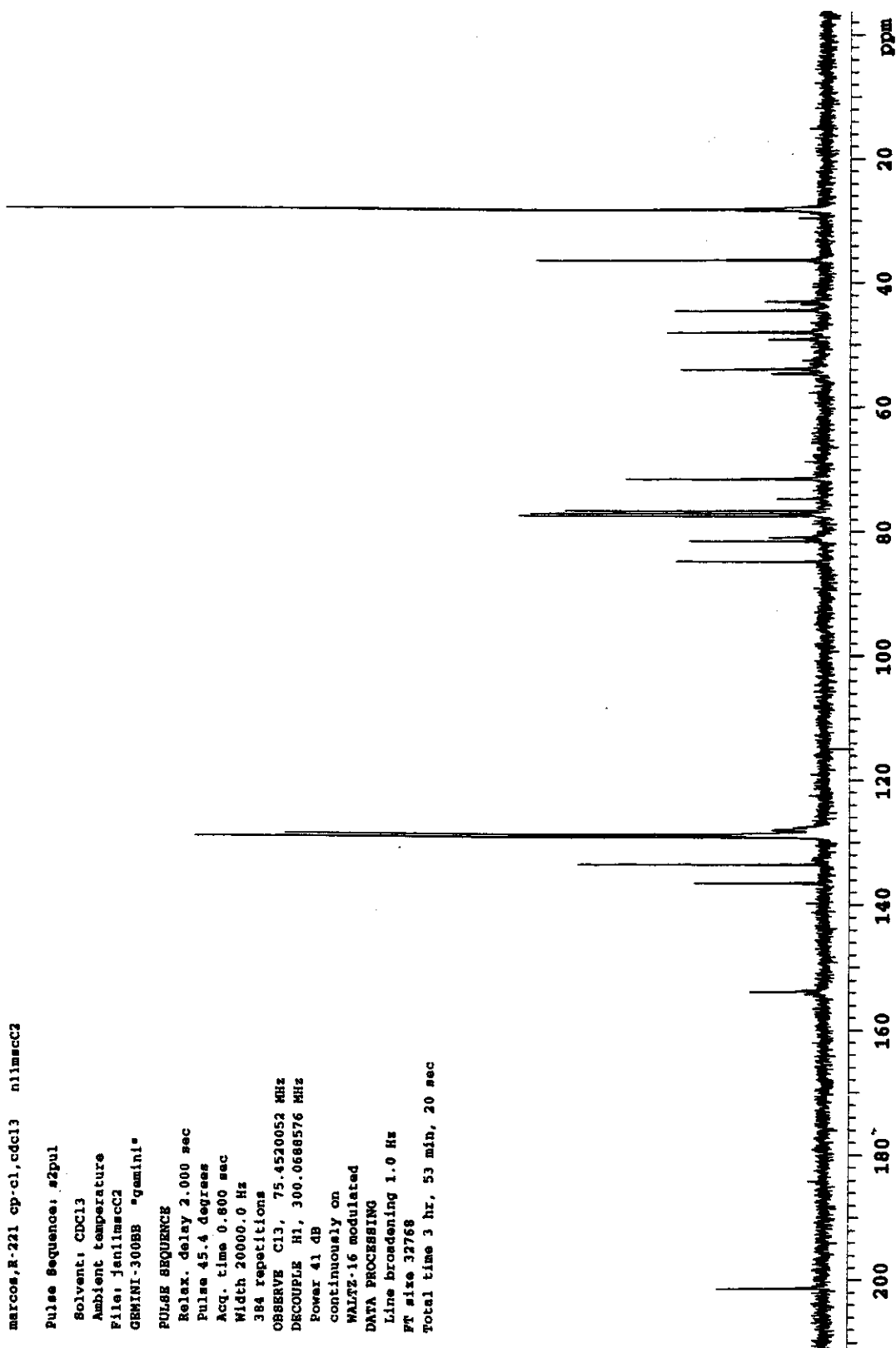
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 45 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-8,8-dicloro-2-aza-bici-clo-[3.3.0]-octan-7-ona 45b



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45c.

IV (filme, cm^{-1}):

2978; 2931; 1776; 1703; 1495; 1390; 1257; 1161; 1134; 1014; 771.

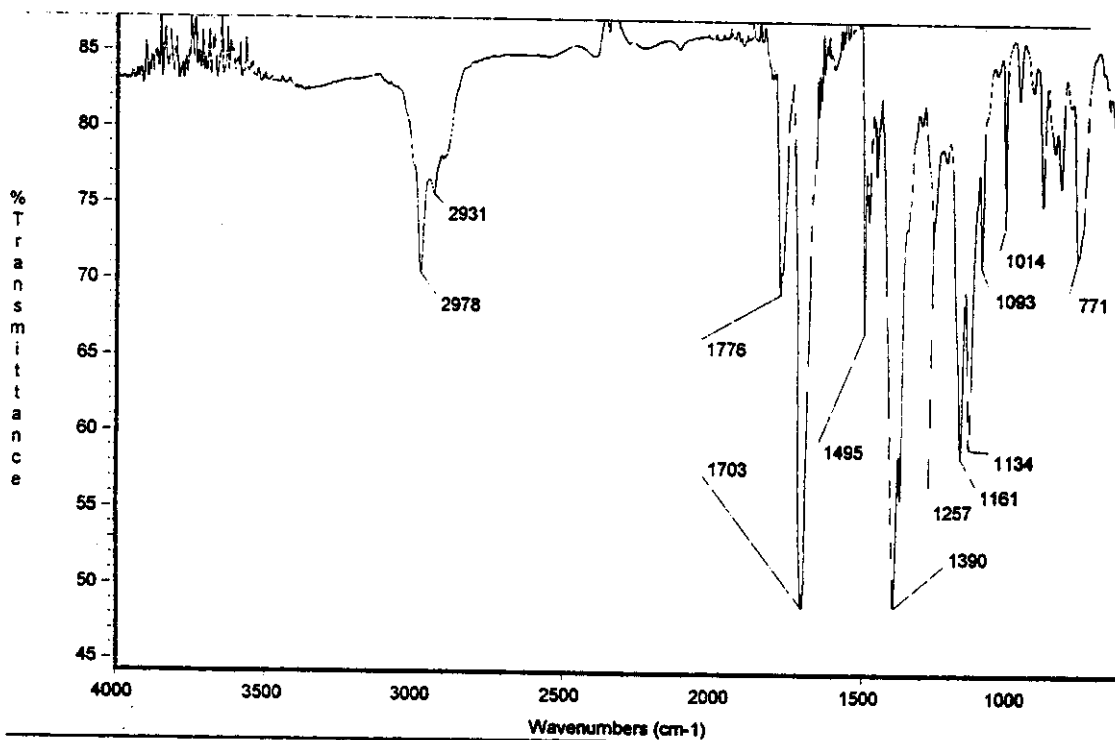
RMN ^1H (300MHz, 60 °C, CDCl_3 , δ):

1,75 (9H, s); 2,69 (1H, d, $J=19$ Hz); 3,00 (1H, dd, $J=8,3$ e $19,0$ Hz); 3,27 (2H, m); 3,83 (1H, t, $J=9,4$ Hz); 4,16 (1H, dd, $J=7,7$ e $11,0$ Hz); 5,12 (1H, sl); 7,31-7,58 (5H, m).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

28,2 (CH_3); 36,4 (CH_2); 43,0 e 44,5 (CH); 48,6 e 49,7 (CH); 53,9 e 54,7 (CH_2); 71,6 (CH); 80,8 e 81,4 (C); 85,0 (C); 127,5 (CH); 127,9 (CH); 129,2 (CH); 138,1 (C); 154,1 (C=O); 201,7 (C=O).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-8,8-dicloro-2-aza-biciclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45c



Date: Wed Mar 22 16:09:04 2000

Wed Mar 22 16:08:13 2000

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-8,8-dicloro-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45c

marcos_r-222_cdc13_60 OC_fev08msch2

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl_3

Temp. 60.0 C / 333.1 K

File: fev08msch2

INOVA-500 "nmrturn"

PULSE SEQUENCE

Relax delay: 0.200 sec

Pulse: 40.3 degrees

Acq. time: 2.687 sec

Width: 6000.0 Hz

32 repetitions

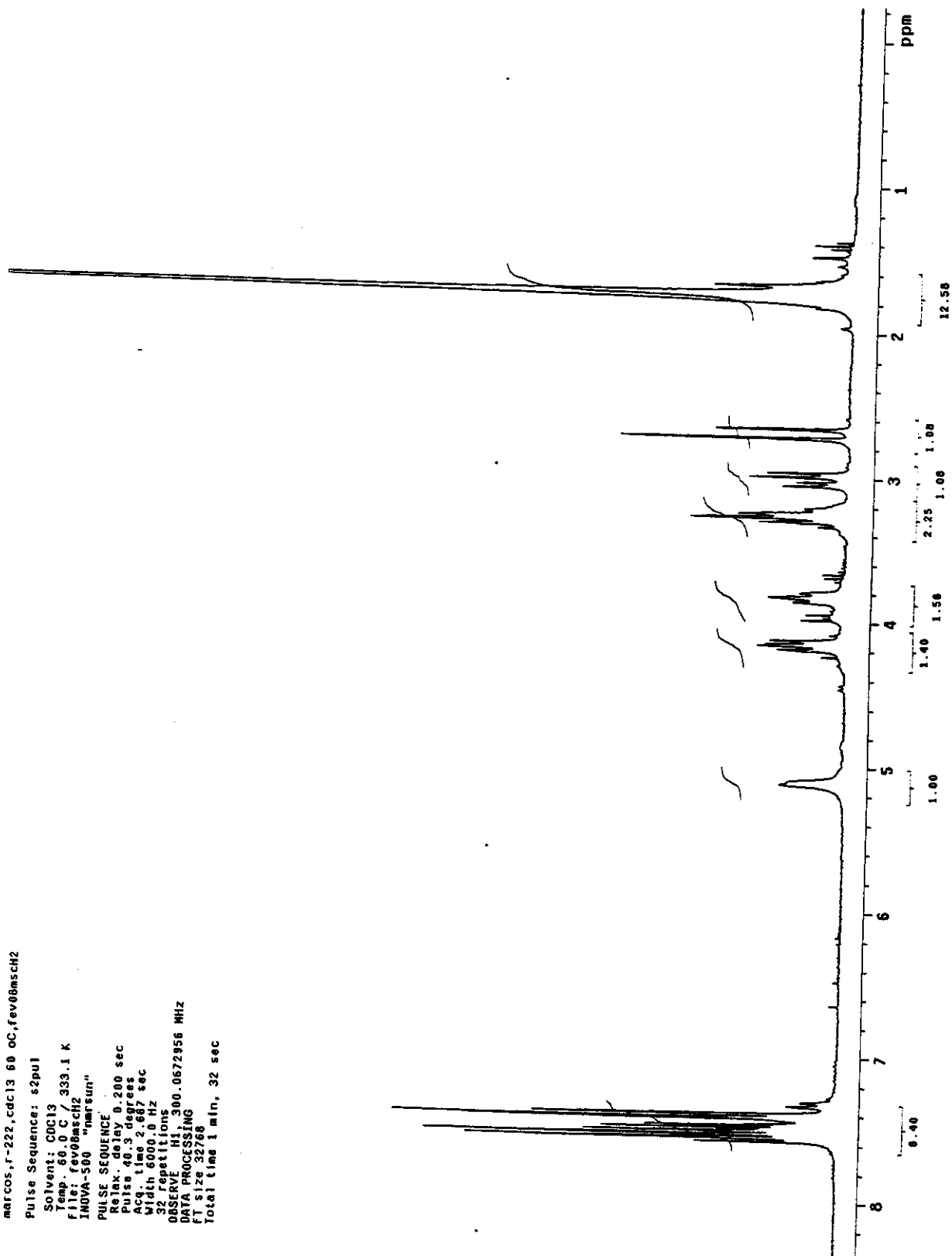
OBSERVE H1

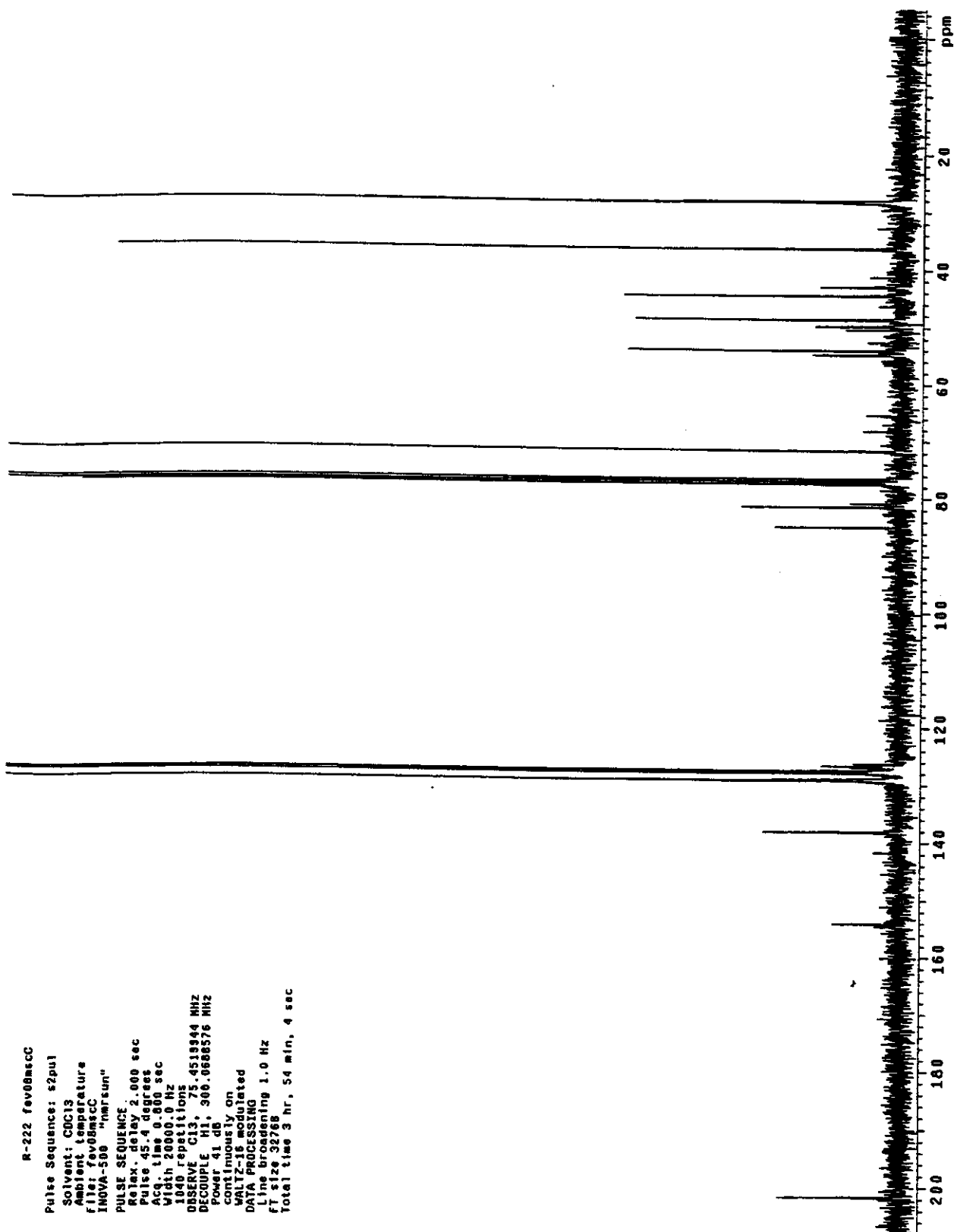
300.0672956 MHz

DATA PROCESSING

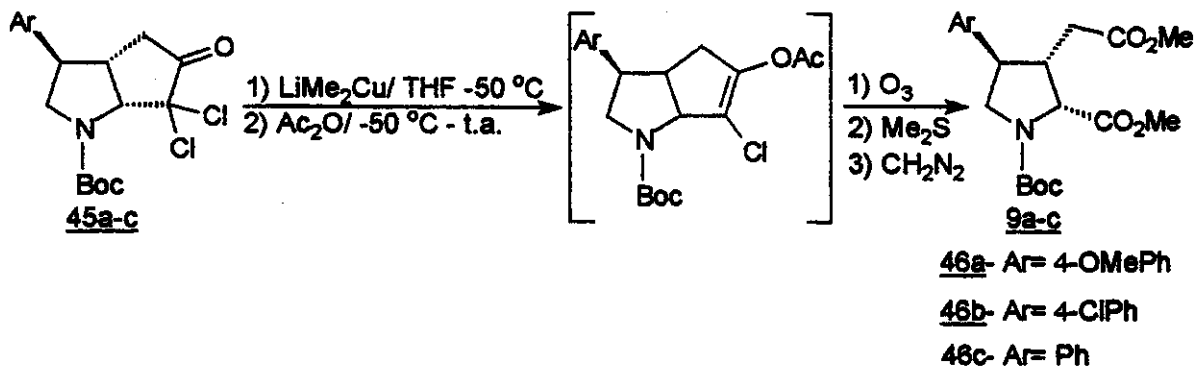
FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-8,8-dicloro-2-azabicyclo-[3.3.0]-octan-7-ona 45c

5.8- Síntese das (2R^{*}, 3S^{*}, 4S^{*})-N-(t-butoxicarbonil)-4-aryl-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46a-c.



A uma solução de iodeto de cobre (0,35mmol) em THF (1,5mL) a -20 °C, foi adicionado num período de 2 minutos, uma solução etérea de metilítio 1,0M (0,8mmol). Durante a adição do primeiro equivalente de metilítio ocorre mudança na coloração (incolor para amarelo), devido a formação do metil cobre. Após a adição do segundo equivalente a solução tornou-se incolor. A temperatura foi então elevada a 0 °C e depois reduzida a -50 °C. Sobre a solução do dimetilcuprato de lítio a -50 °C foi adicionado por um período de 2 minutos, uma solução da α,α -diclorociclopentanona 45 (0,36mmol em 2mL de THF). Após 50 minutos, foi adicionado anidrido acético (1,0mmol). O banho de gelo foi retirado, permanecendo esta solução em agitação por 2 horas a temperatura ambiente.

Após este período foi adicionado sobre a mistura reacional hexano (10mL), ocorrendo uma precipitação do sal de cobre que foi filtrado em celite. O solvente foi evaporado sob vácuo resultando em um óleo.

Devido à instabilidade do enolacetato, este não foi purificado sendo utilizado imediatamente na reação de ozonólise.

Sobre uma solução do enolacetato bruto em diclorometano/metanol (1,5/1mL) a -78 °C, foi borbulhado ozônio até o surgimento de coloração azul no meio reacional. Em seguida foi borbulhado argônio para eliminação do excesso de ozônio, voltando a coloração incolor da solução, quando então foi adicionado dimetilsulfeto (0,2mL). (A coloração do meio reacional tornou-se amarela após a adição do dimetilsulfeto). O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional permaneceu em agitação a temperatura ambiente por 12 horas.

Após este período o solvente foi evaporado sob vácuo e o óleo resultante dissolvido em 2mL de metanol/éter etílico 1:1. A esta solução a 0 °C foi adicionado uma solução etérea de diazometano, até surgimento de uma coloração amarela no meio reacional, o que indicava um excesso de diazometano.

O solvente foi evaporado sob vácuo e o produto purificado em coluna cromatográfica "flash" (hexano/ACOEt 20%), fornecendo os fenilcainatos 46a-c em rendimentos de 40-48% a partir das respectivas ciclobutanonas. 46a(40%); 46b(48%); 46c(43%).

Caracterização da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46a.

CCF- Rf= 0,30; eluente hexano/AcOEt 20%.

IV (filme, cm⁻¹):

2974; 2952; 1743; 1703; 1612; 1516; 1398; 1252; 1178; 1132; 1036; 987; 889; 833; 769.

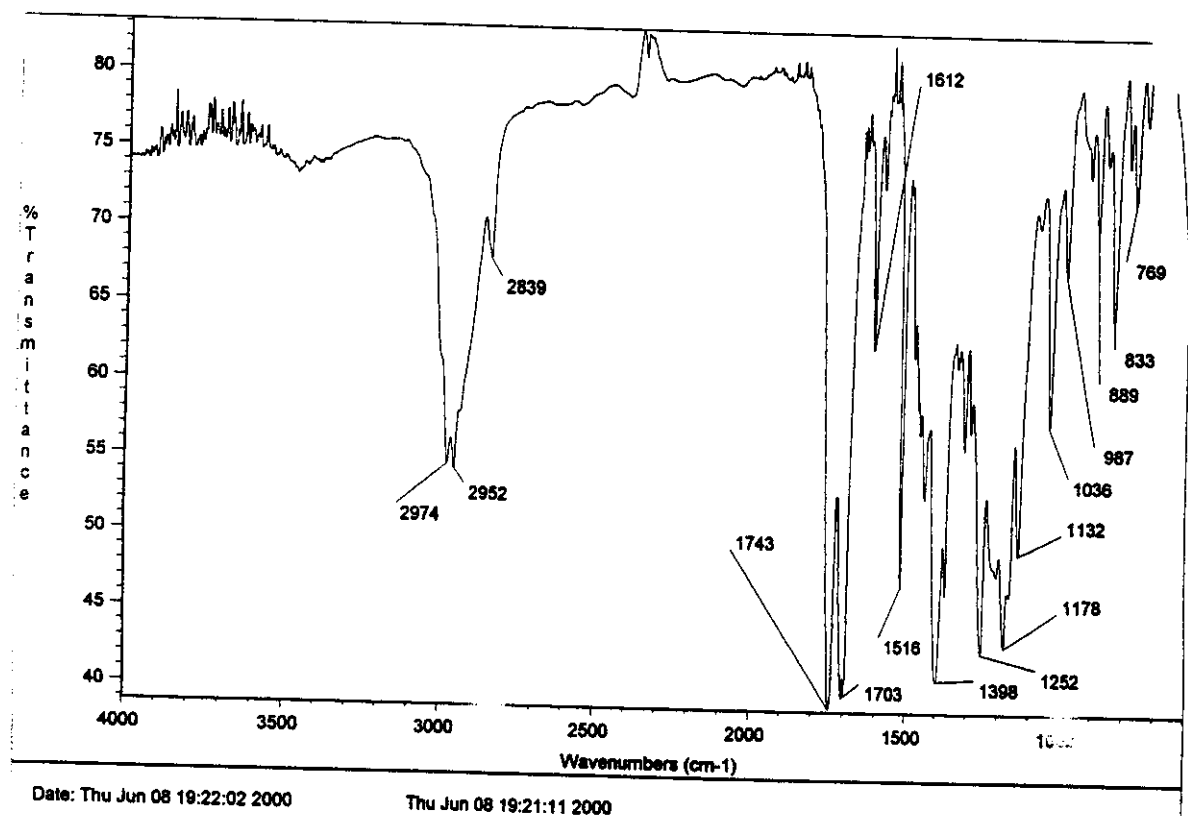
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,42 e 1,45 (s, s); 2,02 e 2,08 (1H, dd, J=8,1 e 10,6 Hz); 2,24-2,32 (1H, m); 2,91-3,17 (2H, m); 3,30-3,42 (1H, m); 3,57 e 3,59 (3H, s); 3,73 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,95 e 4,02 (1H, dd, J=8,1 e 10,6 Hz); 4,60 e 4,67 (1H, d, J=8,3 Hz); 6,87 (2H, d, J=8,6 Hz); 7,14 (2H, d, J=8,6 Hz).

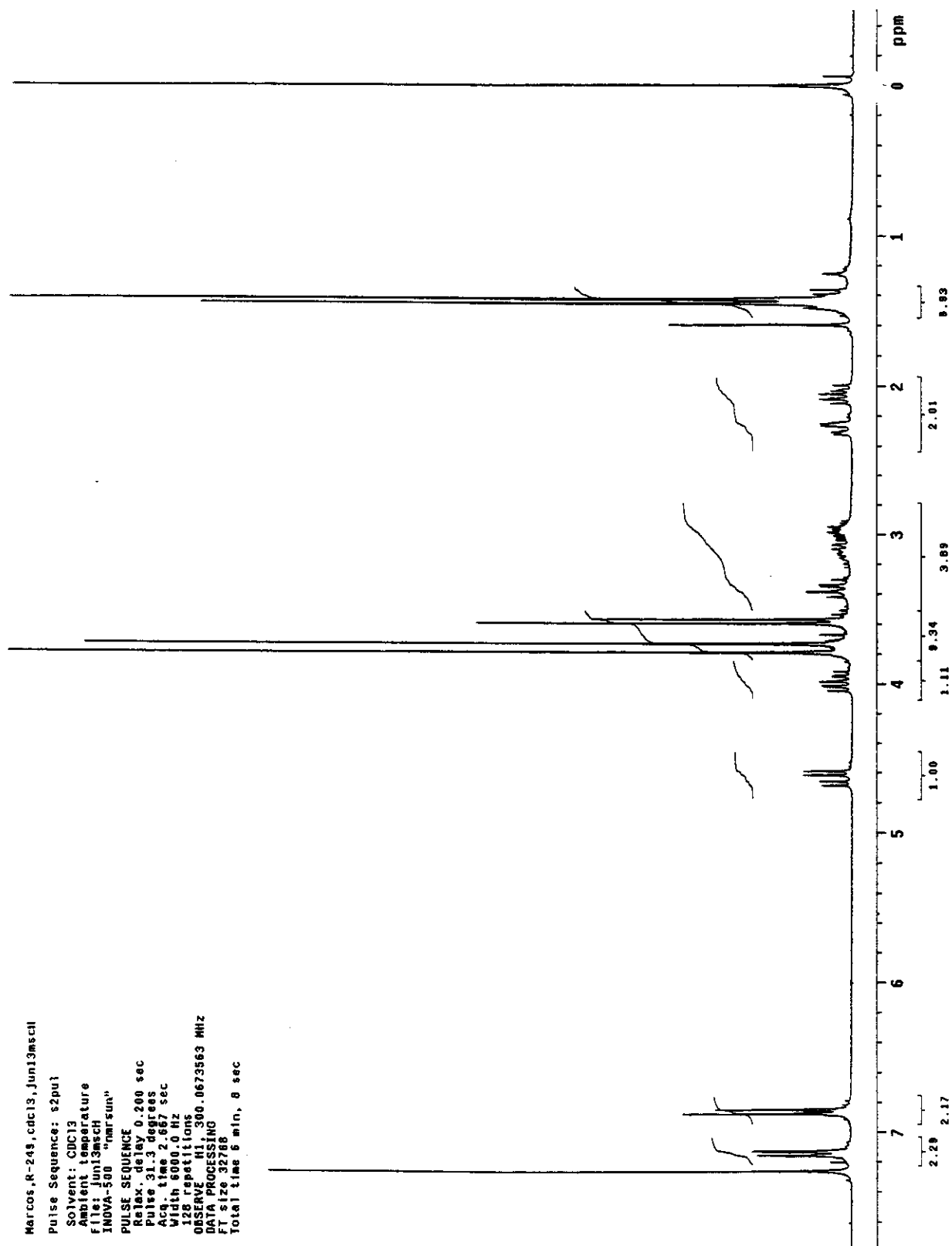
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):

28,3 e 28,4 (CH₃); 33,2 e 33,4 (CH₂); 44,2 e 45,1 (CH); 46,2 e 47,1 (CH); 51,7 e 51,9 (CH₃); 52,8 e 53,5 (CH₂); 55,3 (CH₃); 61,6 e 62,0 (CH); 80,2 (C); 114,3 (CH); 128,9 (CH); 129,8 (C); 153,5 e 154,1 (C=O); 159,0 (C); 171,7 e 171,9 e 172,1 (C=O).

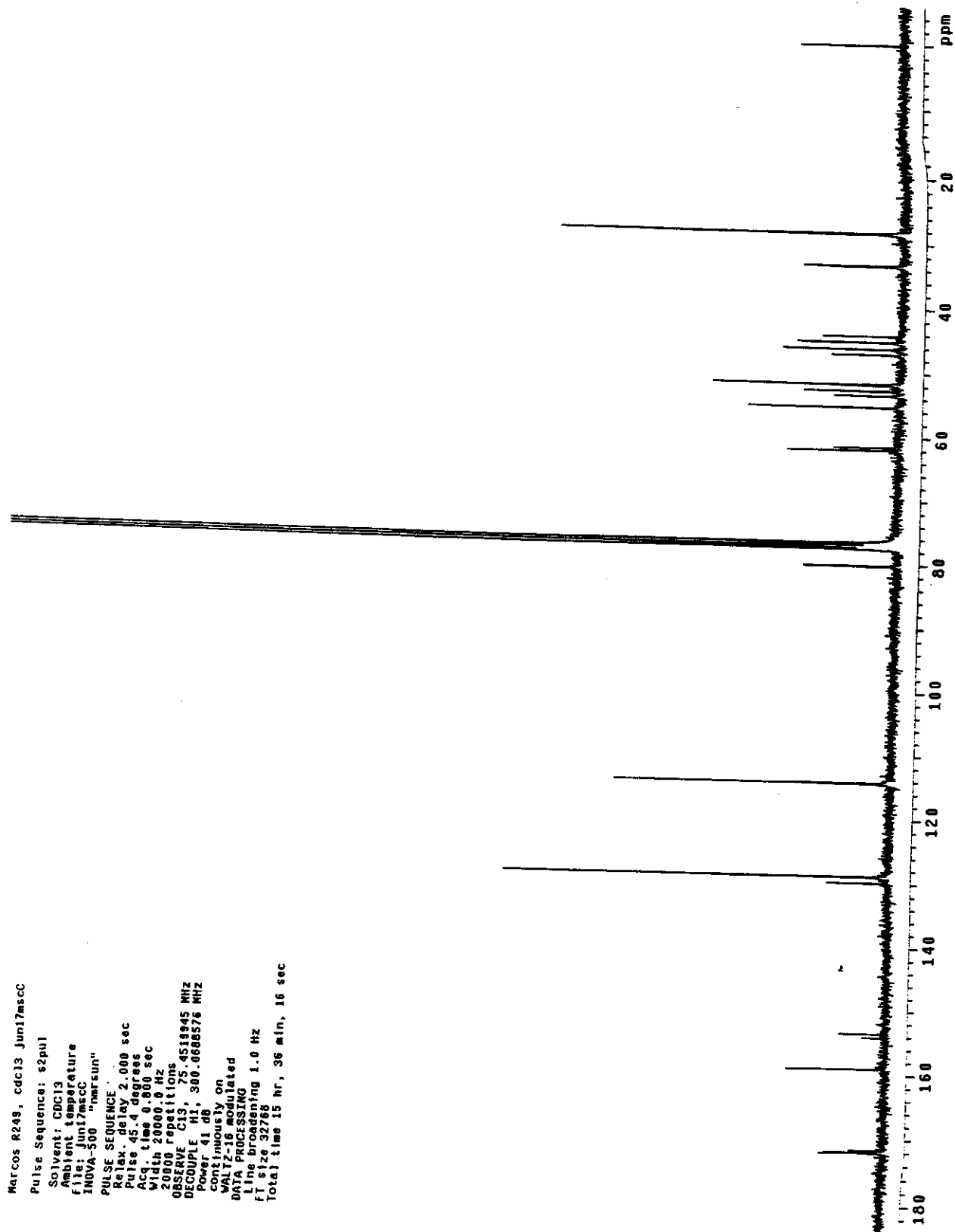
Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46a



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46a



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46a



Caracterização da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46b.

CCF- Rf= 0,30; eluente hexano/AcOEt 20%.

IV (filme, cm⁻¹):

2976; 2952; 1741; 1697; 1495; 1392; 1159; 1132; 1092; 1014; 827; 758.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,42 e 1,47 (9H, s); 2,04 e 2,11 (1H, dd, J=8,1 e 10,3 Hz); 2,19-2,28 (1H, m); 2,97-3,24 (2H, m); 3,31-3,48 (1H, m); 3,56 e 3,59 (3H, s); 3,73 (3H, s); 3,97 e 4,03 (1H, dd, J=8,1 e 10,6 Hz); 4,60 e 4,68 (1H, d, J=8,3 Hz); 7,17 (2H, d, J=8,4 Hz); 7,31 (2H, d, J=8,4 Hz).

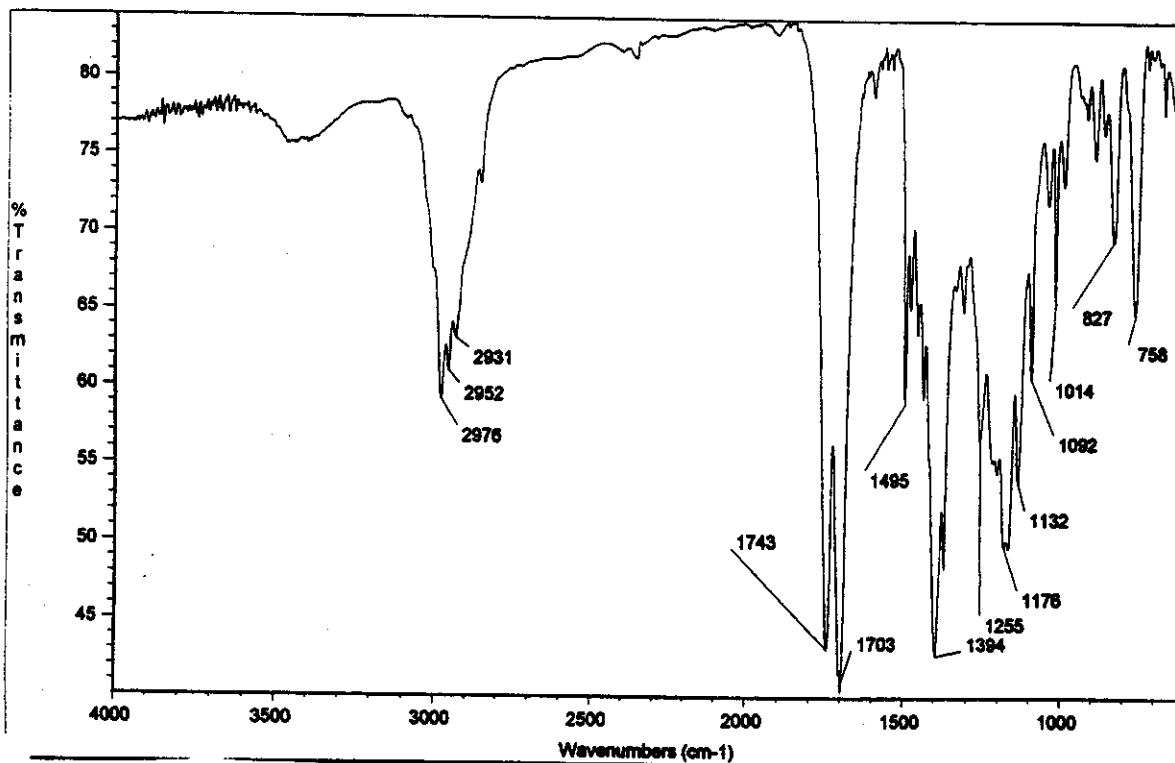
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):

28,3 e 28,4 (CH₃); 33,2 e 33,3 (CH₂); 44,1 e 45,0 (CH); 46,4 e 47,3 (CH); 51,8 e 51,9 (CH₃); 52,7 e 53,3 (CH₂); 61,6 e 62,0 (CH); 80,4 (C); 129,1 (CH); 129,2 (CH); 133,4 (C); 136,6 (C); 153,4 (C=O); 171,6 e 171,9 (C=O).

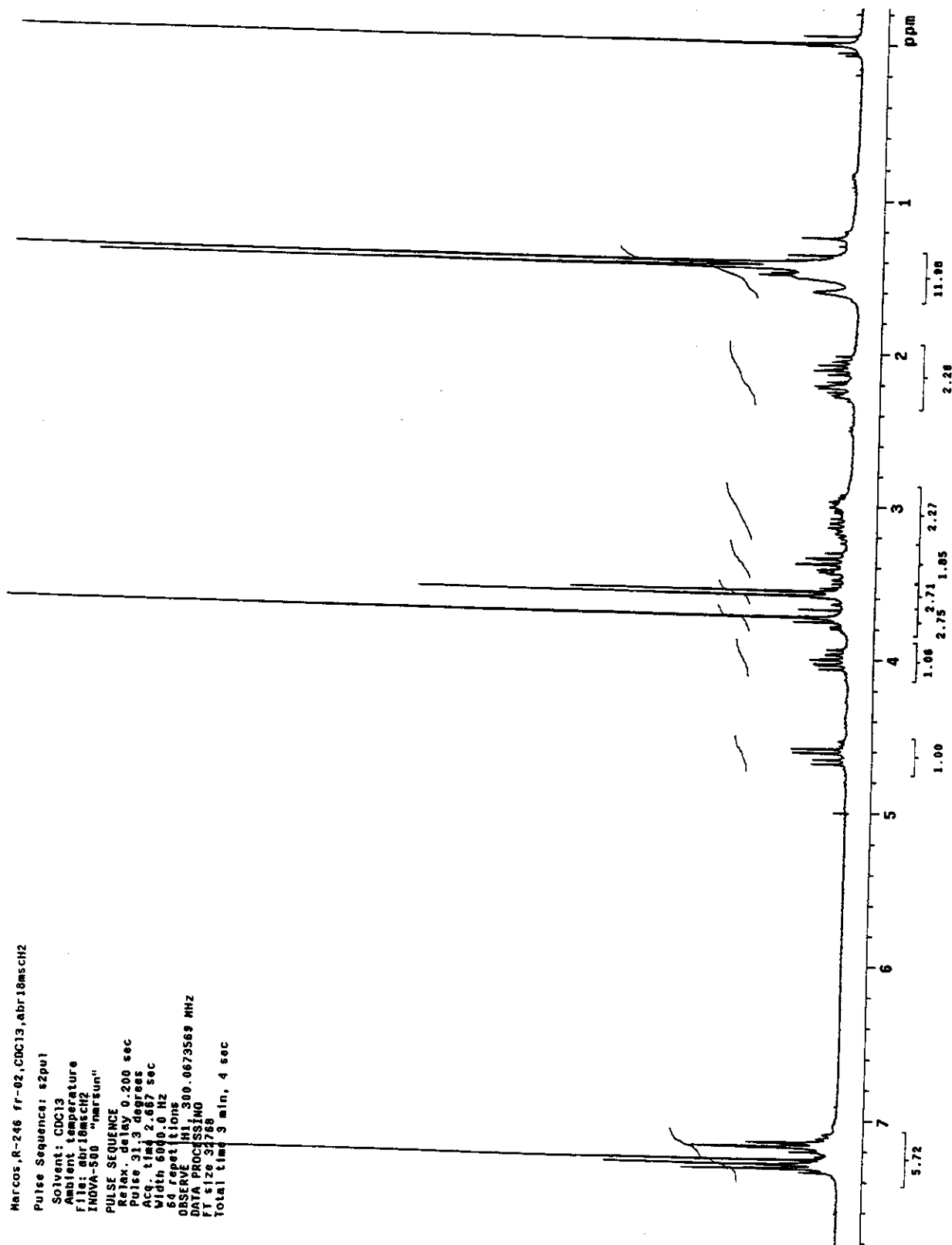
EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

388(1); 352(4); 296(41); 252(56); 192(4); 57(100).

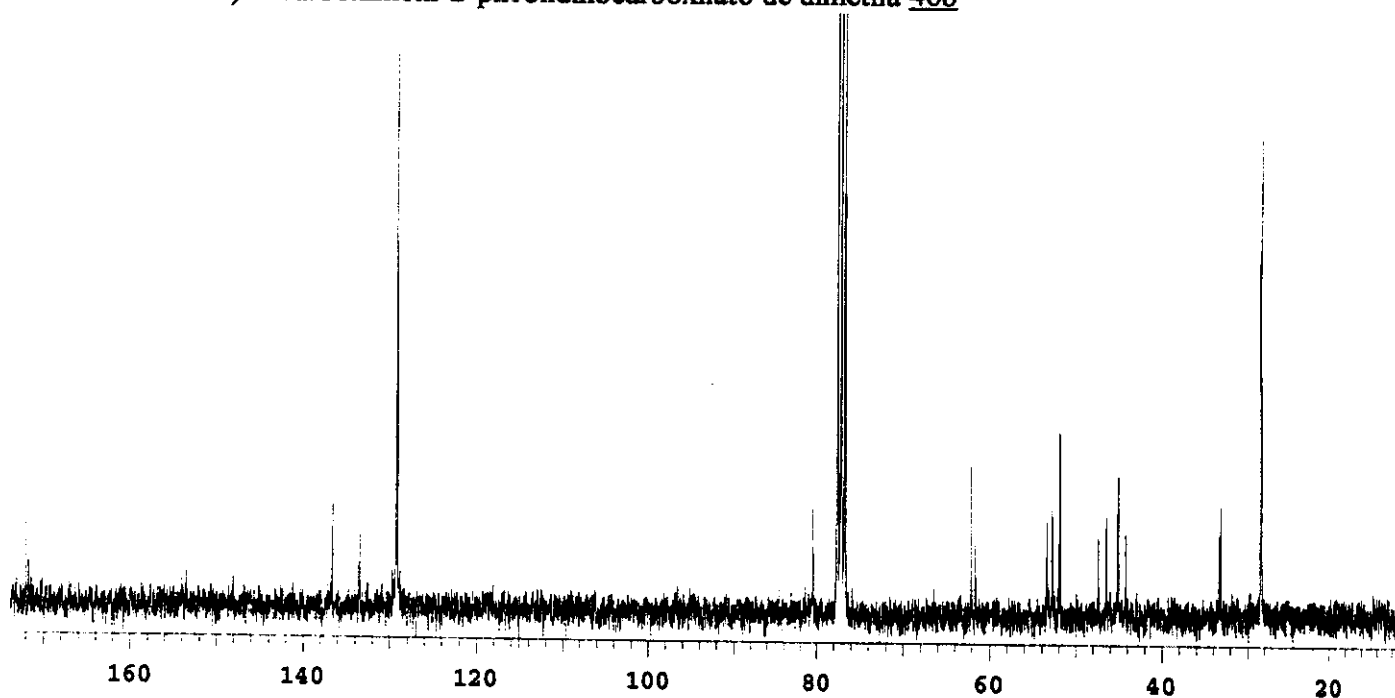
Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46b



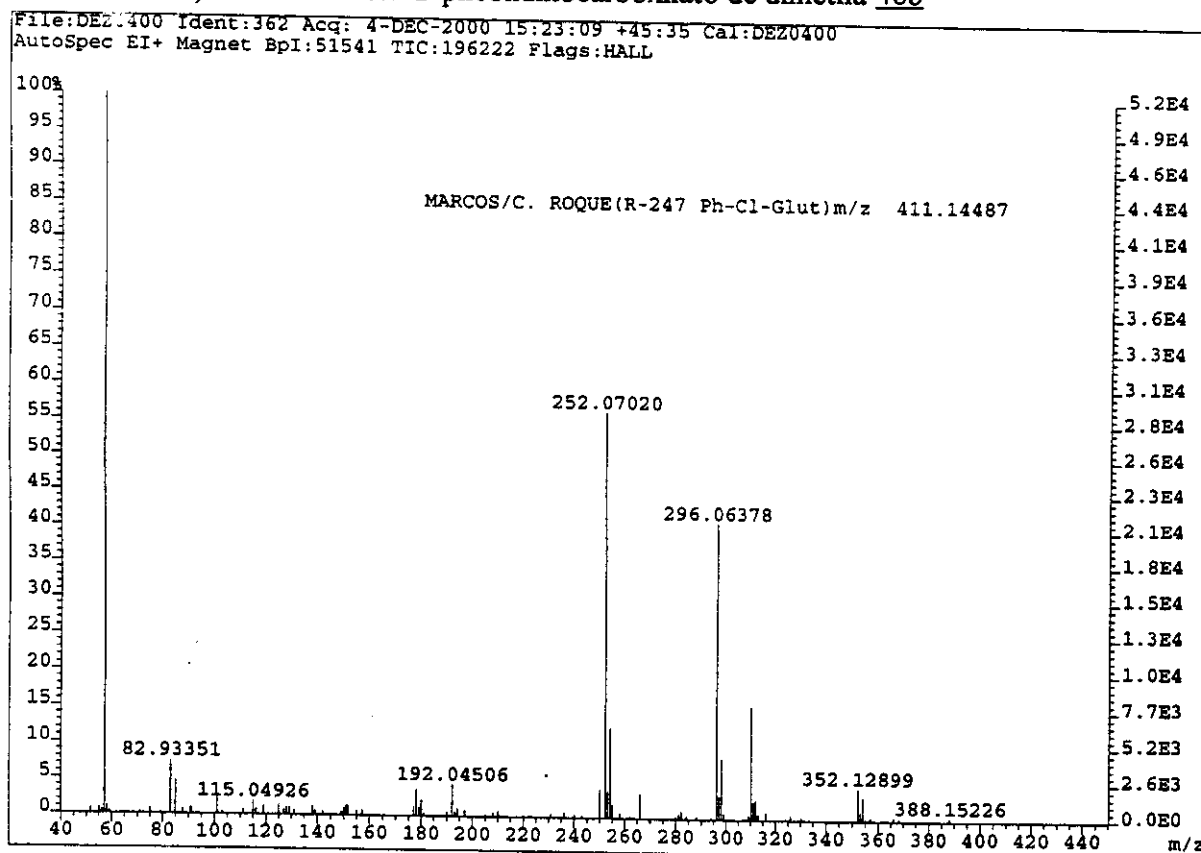
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46b



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46b



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46b



Caracterização da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46c.

CCF- Rf= 0,30; eluente hexano/AcOEt 20%.

IV (filme, cm⁻¹):

2976; 2952; 1743; 1699; 1398; 1178; 1130; 762; 702.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,43 e 1,46 (9H, s); 2,05 e 2,11 (1H, dd, J=8,1 e 10,6 Hz); 2,25 e 2,32 (1H, m); 2,98-3,26 (2H, m); 3,36-3,53 (1H, m); 3,56 e 3,59 (3H, s); 3,74 (3H, s); 3,99 e 4,06 (1H, dd, J=8,1 e 10,3 Hz); 4,63 e 4,69 (1H, d, J=8,1 Hz); 7,21-7,37 (5H, m).

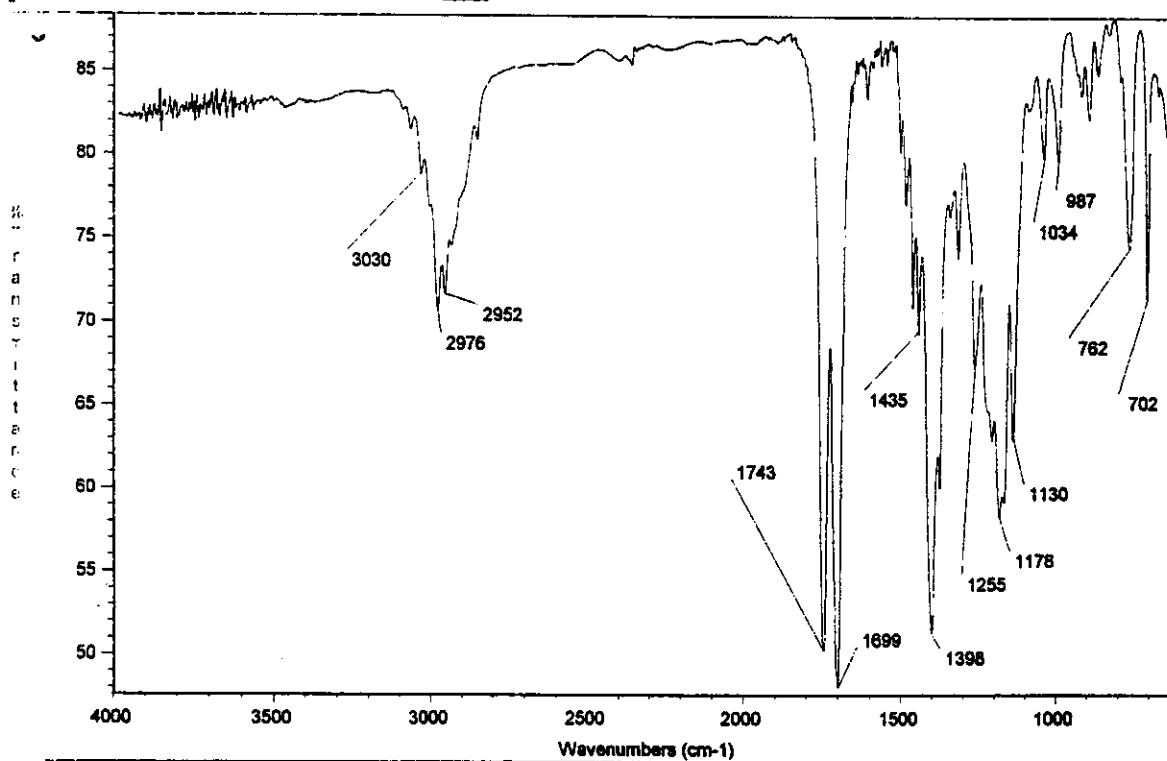
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):

28,3 e 28,4 (CH₃); 33,2 e 33,4 (CH₂); 44,1 e 45,0 (CH); 47,0 e 47,8 (CH); 51,6 e 51,7 e 51,9 (CH₃); 52,7 e 53,5 (CH₂); 61,6 e 62,1 (CH); 80,2 (C); 127,6 (CH); 127,9 (CH); 128,9 (CH); 138,0 (C); 153,5 e 154,0 (C=O); 171,5 e 171,8 e 172,0 (C=O).

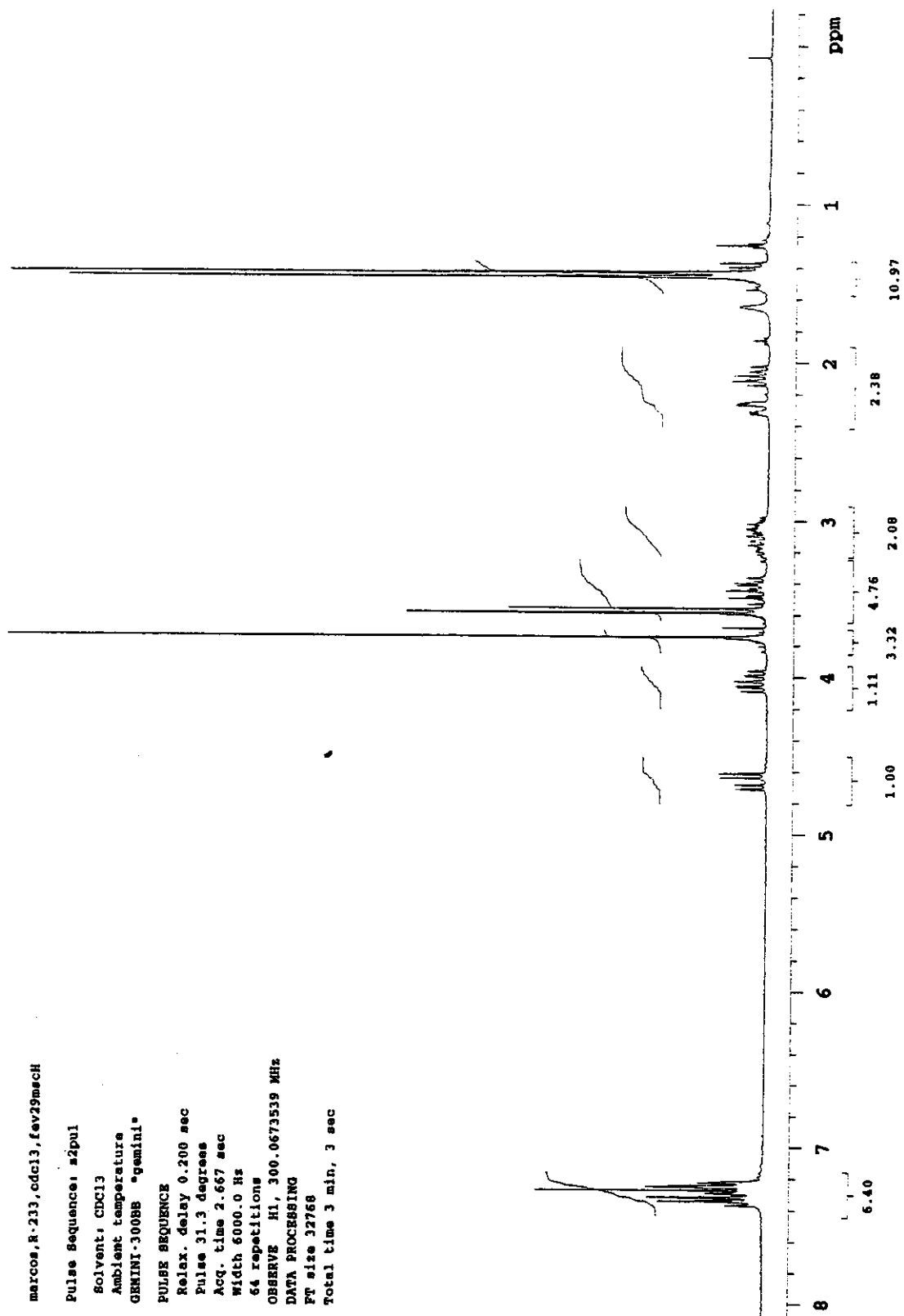
EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

377(2); 318(40); 276(55); 262(99); 218(100); 144(13); 57(60).

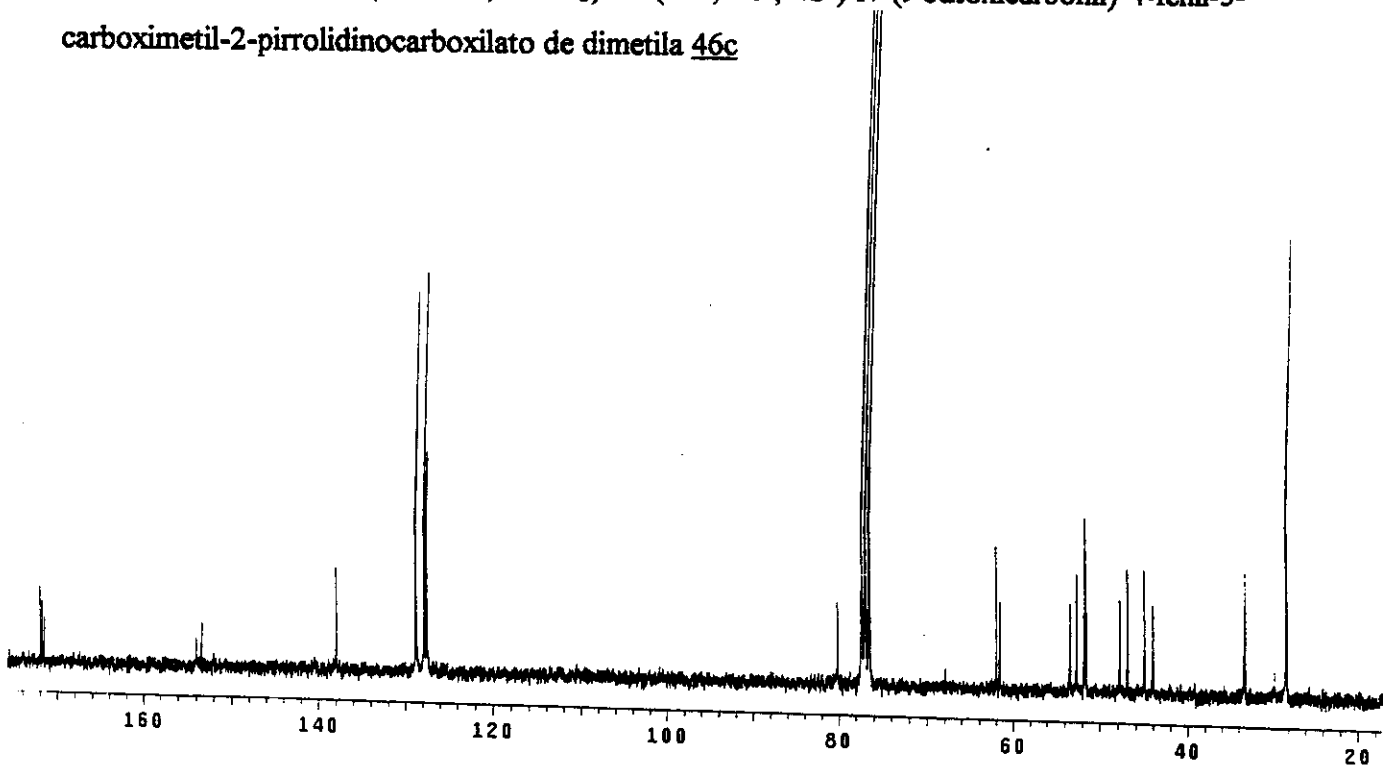
Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da (2R*, 3S*, 4S*)-N-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46c



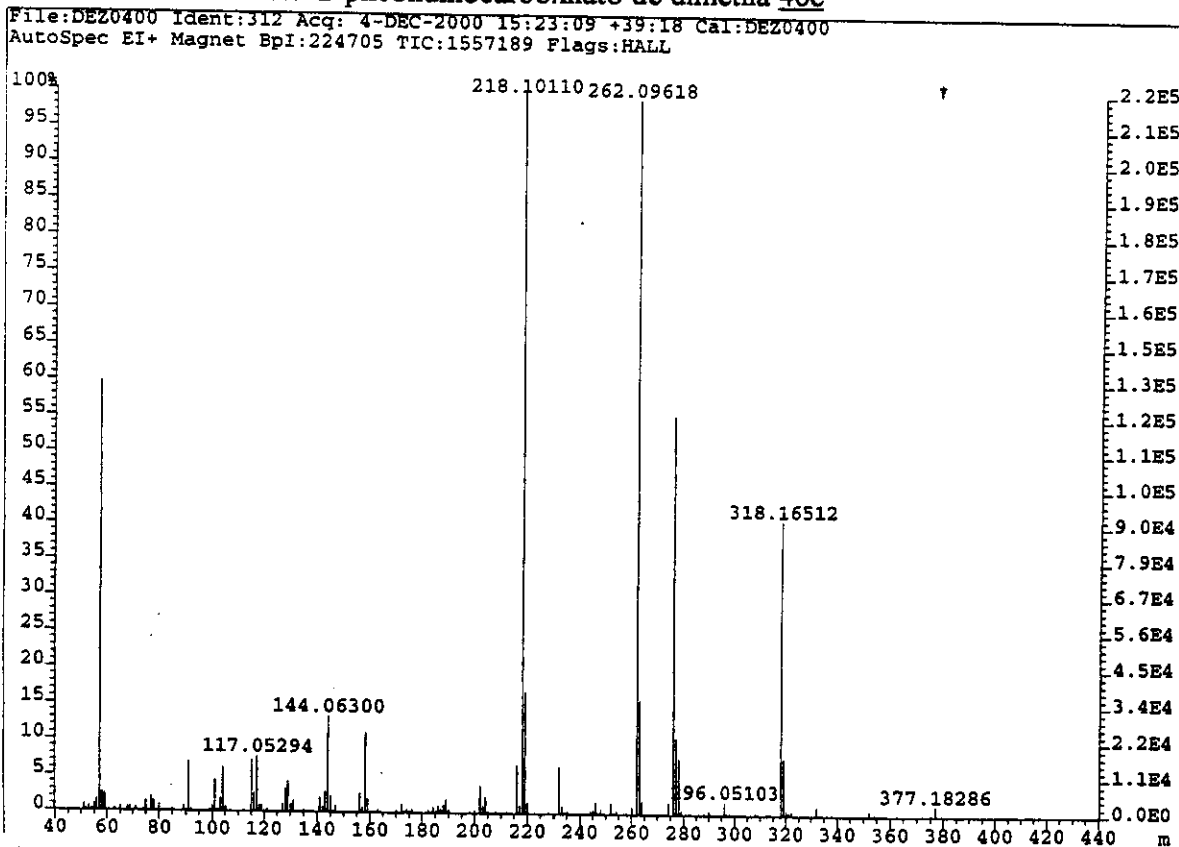
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da $(2R^*, 3S^*, 4S^*)$ -*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-fenil-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46c



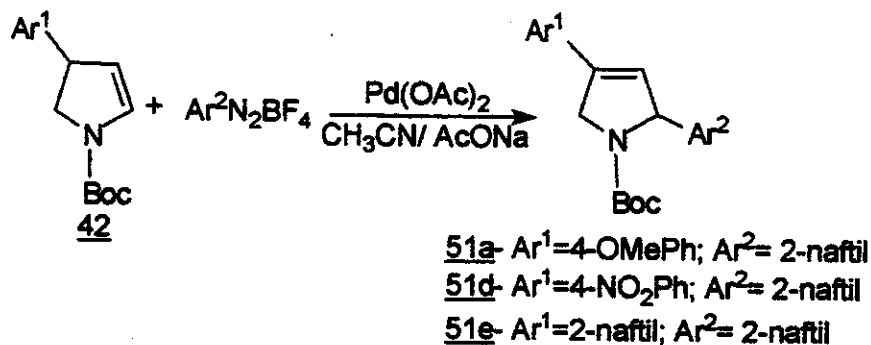
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da $(2\text{R}^*, 3\text{S}^*, 4\text{S}^*)\text{-N-(t-butoxicarbonil)-4-fenil-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46c}$



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da $(2\text{R}^*, 3\text{S}^*, 4\text{S}^*)\text{-N-(t-butoxicarbonil)-4-fenil-3-carboximetil-2-pirrolidinocarboxilato de dimetila 46c}$



5.9- Preparação das *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-aryl-3-pirrolina 51a, 51d, 51e



Sobre uma solução dos enecarbamatos 42a, 42d, 42e (0,1mmol) em acetonitrila anidra (1mL) e atmosfera de argônio foram adicionados o tetrafluorborato de 2-naftildiazônio (0,1mmol) e acetato de sódio anidro (0,3mmol) e Pd₂(dba)₃ (0.004mmol)*. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1h. Após este período a mistura reacional foi transferida para um funil de separação contendo 20mL de acetato de etila e extraída sucessivamente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A fase orgânica foi seca com sulfato sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob vácuo, fornecendo um óleo. A purificação em cromatografia “flash” (hexano/ACOEt 5%) forneceu as 2,4-diaril-3-pirrolinas 51a, 51d e 51e em rendimentos de 20-60%. 51a (20%); 51d (60%); 51e (60%).

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-metoxifenil)-3-pirrolina 51a.

IV (filme, cm⁻¹):

3053; 2974; 1695; 1633; 1608; 1514; 1394; 1252; 1176; 1117; 825; 750.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

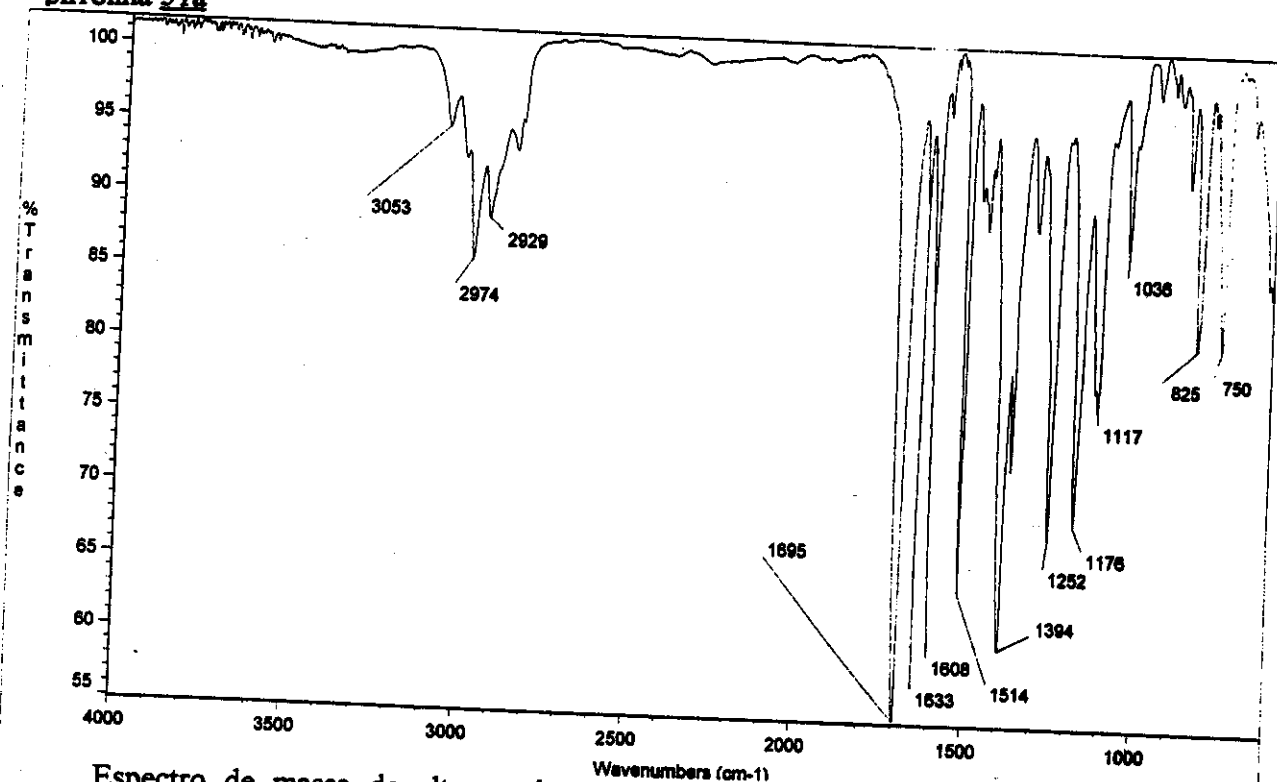
1,20 e 1,48 (9H, s); 3,84 (3H, s); 4,72 e 4,78 (2H, m); 5,71 e 5,83 (1H, m); 6,02 e 6,06 (1H, m); 6,91 (2H, d, J=8,9 Hz); 7,39 (2H, d, J=8,9 Hz); 7,43-7,81 (7H, m).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

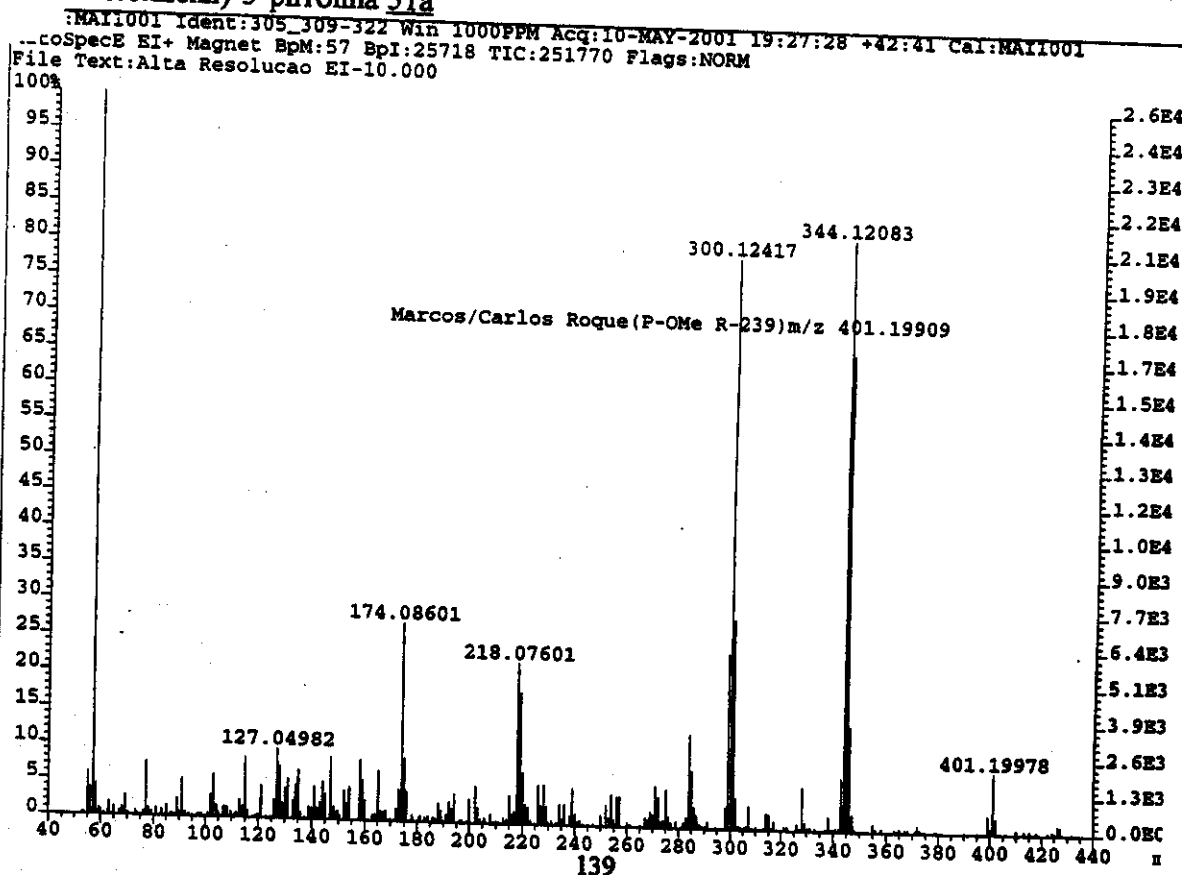
401(10); 344(85); 300(80); 174(25); 57(100).

* Para o enecarbamato 42d foi utilizado apenas 2mol% (0,002mmol).

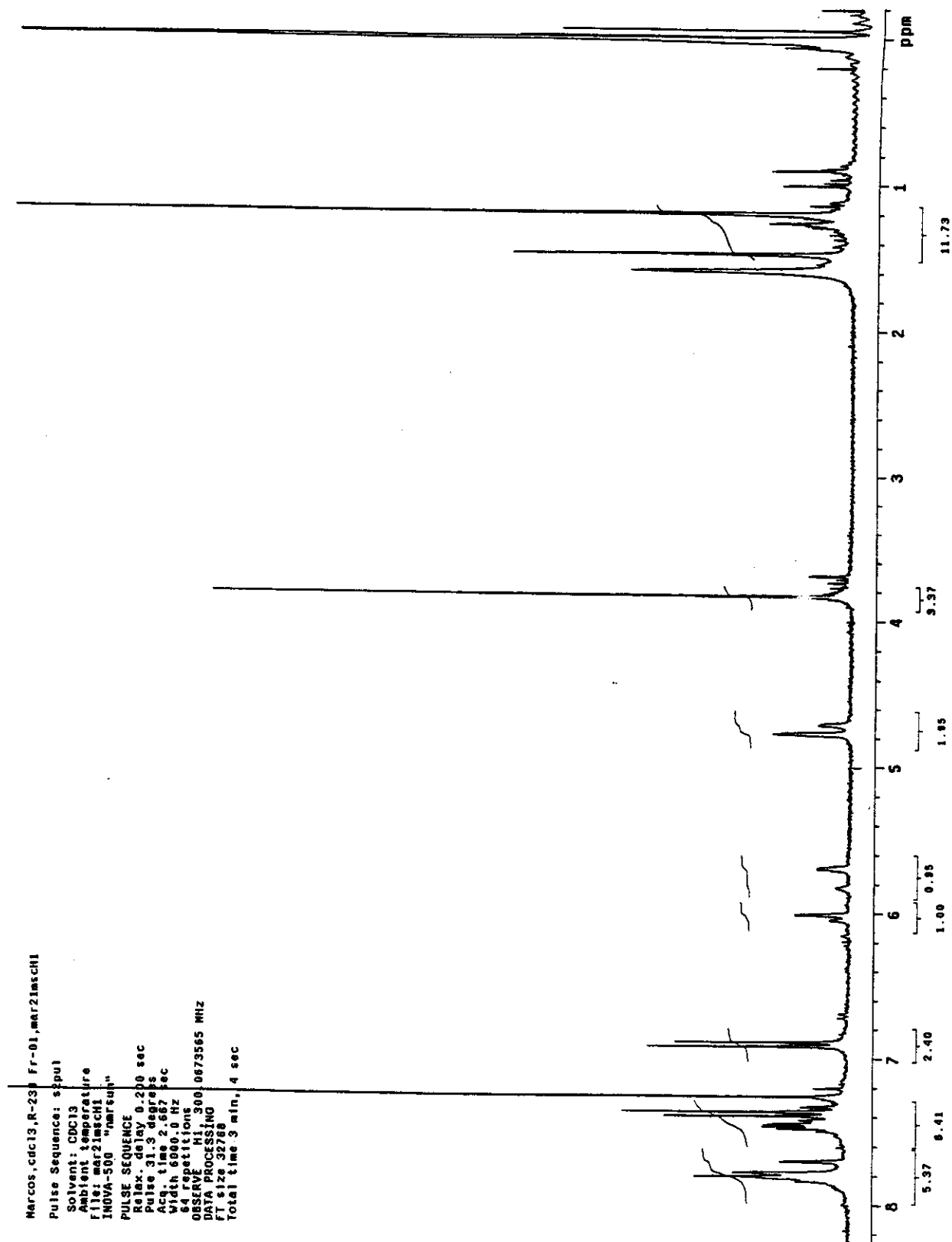
Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-metoxifenil)-3-pirrolina 51a



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-metoxifenil)-3-pirrolina 51a



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-metoxifenil)-3-pirrolina 51a



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-nitrofenil)-3-pirrolina

51d.

IV (filme, cm^{-1}):

3055; 2978; 1695; 1633; 1608; 1514; 1394; 1252; 1176; 1117; 825; 750.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ):

1,21 e 1,49 (9H, s); 4,79 e 4,84 (2H, m); 5,78 e 5,91 (1H, m); 6,38 e 6,42 (1H, d, $J=2,2$ Hz); 7,28-7,53 (3H, m); 7,58 (2H, d, $J=8,8$ Hz); 7,72-7,86 (4H, m); 8,25 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

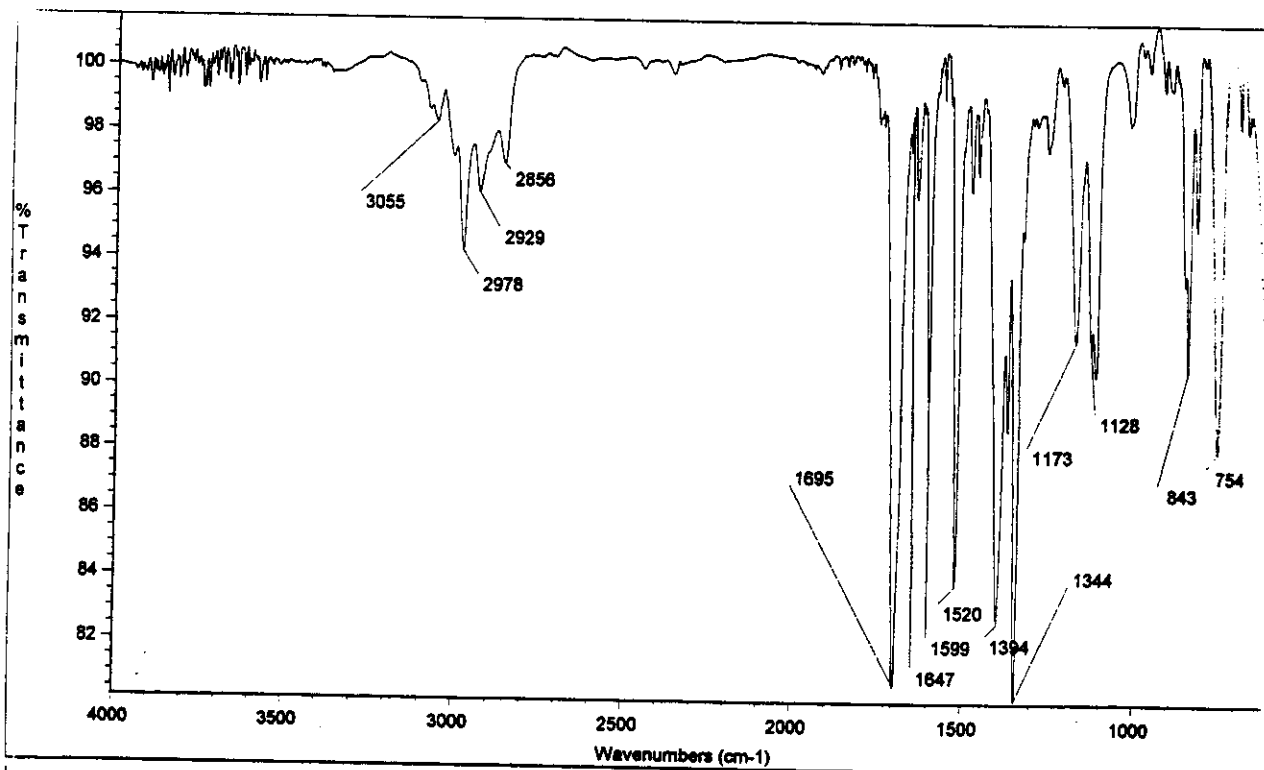
28,6 e 28,9 (CH_3); 54,3 e 54,5 (CH_2); 69,7 (CH); 80,6 (C); 124,5 (CH); 124,9 (CH); 126,1 (CH); 126,4 (CH); 126,8 (CH); 128,1 (CH); 128,8 (CH); 129,6 (CH); 130,0 (CH); 133,4 (C); 135,4 (C); 139,2 (C); 139,6 (C); 147,8 (C); 154,5 ($\text{C}=\text{O}$).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

416(20); 360(60); 315(40); 189(25); 57(100).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-nitrofenil)-3-pirrolina

51d



Date: Mon Mar 26 17:09:30 2001

*R-228

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-nitrofenil)-3-pirrolina 51d

Marcos, R228, CDCl3, te, nov23msch1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: nov23msch1

INOVA-500 "marsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 40.3 degrees

Acq. time 2.687 sec

Width 6000.0 Hz

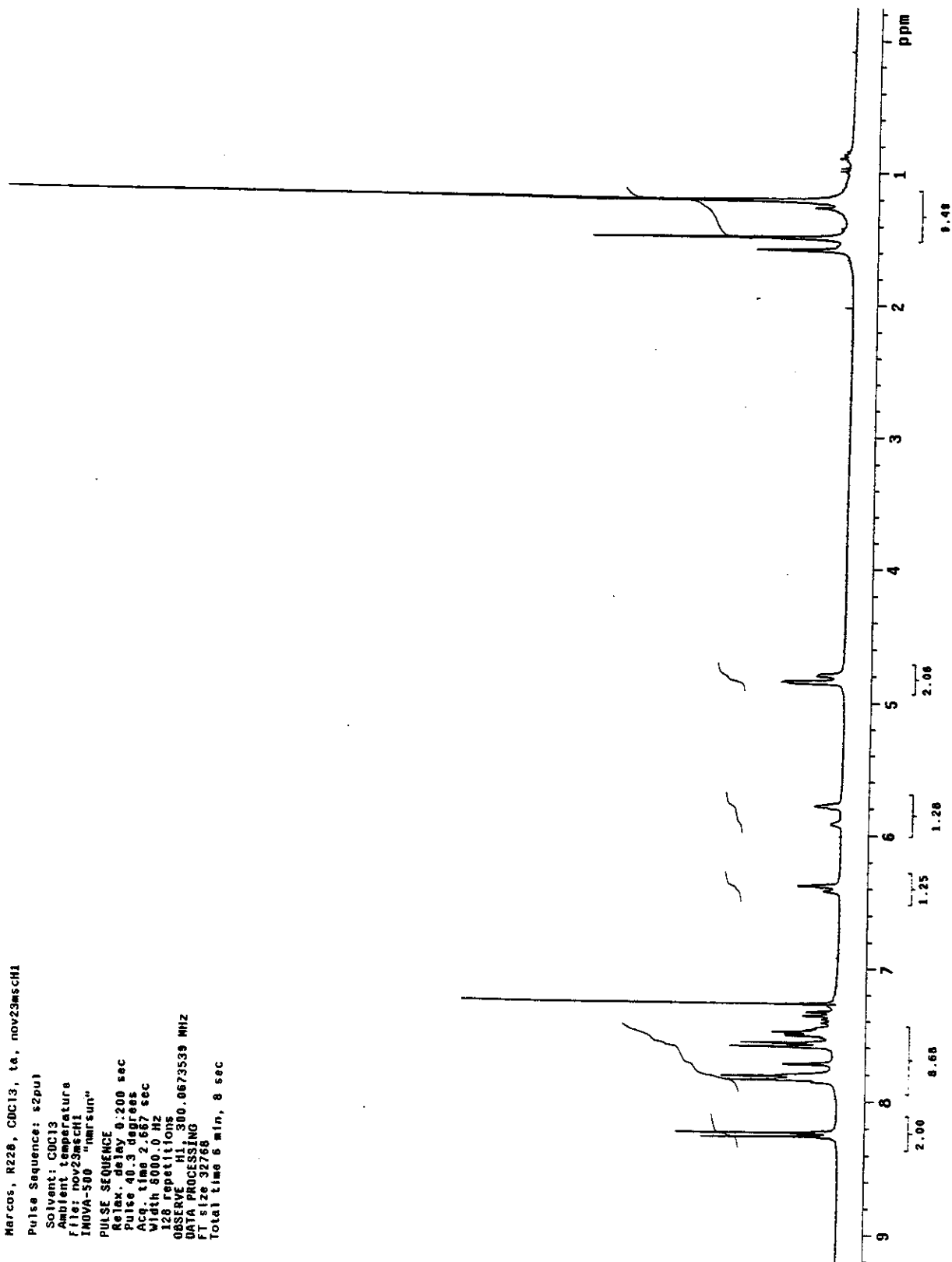
128 repetitions

OBSERVE H1 300.0673539 MHz

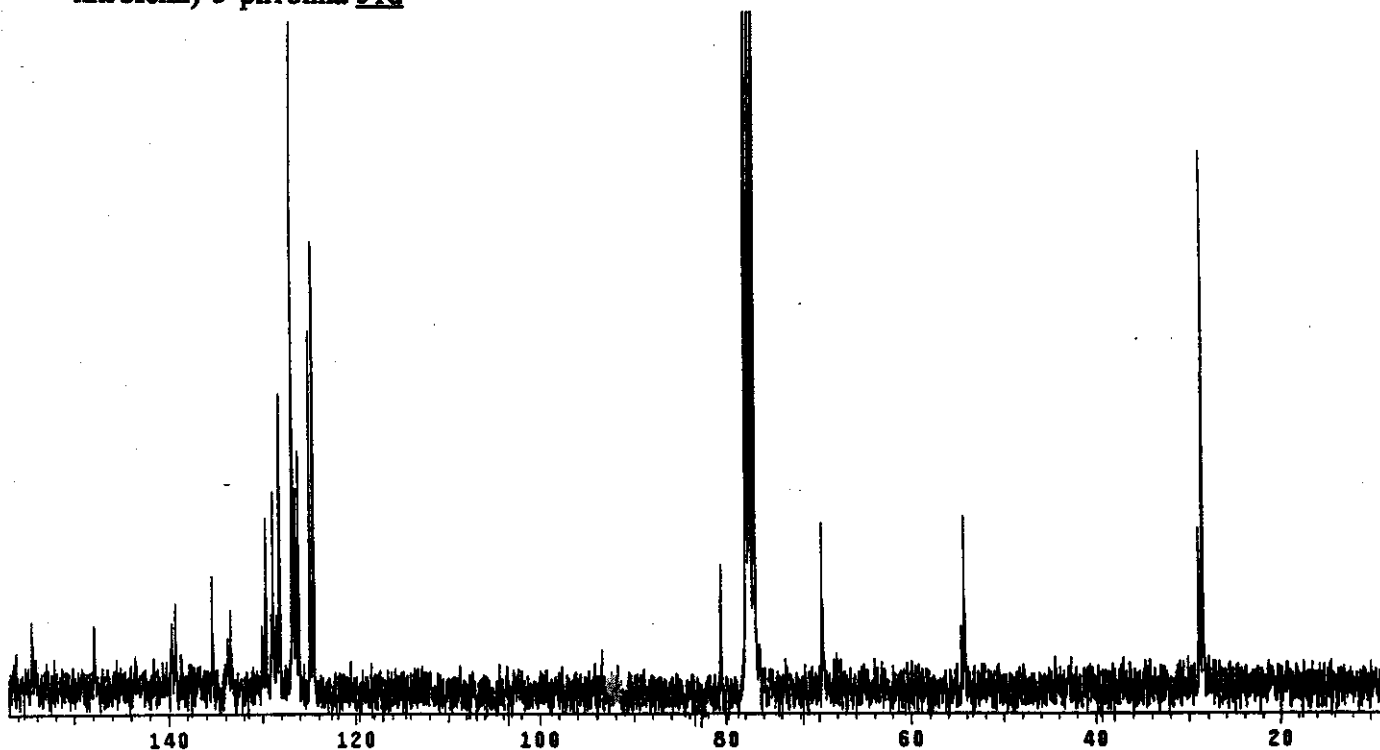
DATA PROCESSING

FT size 32768

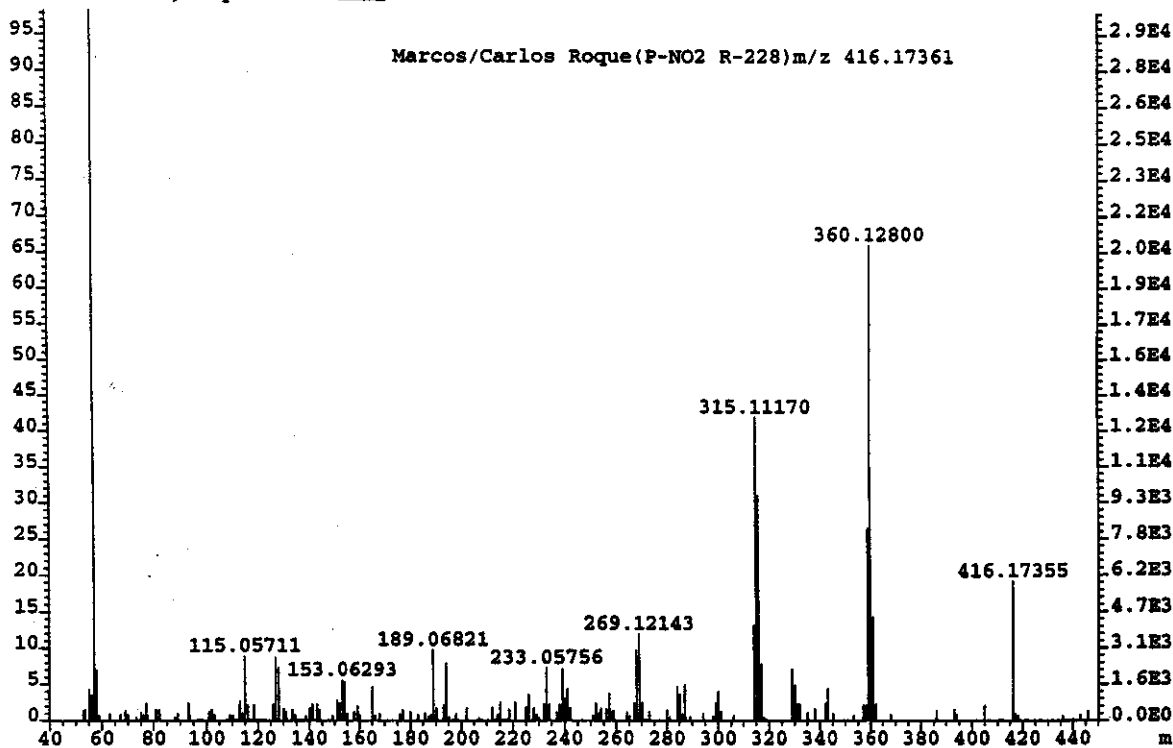
Total time 6 min, 8 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-nitrofenil)-3-pirrolina 51d



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2-(2-naftil)-4-(4-nitrofenil)-3-pirrolina 51d



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2,4-di-(2-naftil)-3-pirrolina 51e

IV (filme, cm^{-1}):

3055; 2976; 1693; 1653; 1622; 1599; 1394; 1174; 1117; 816; 748.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ):

1,23 e 1,52 (9H, s); 4,89 e 4,95 (2H, m); 5,78 e 5,92 (1H, m); 6,30 e 6,34 (1H, d, $J=2,2$ Hz); 7,38-7,84 (14H, m).

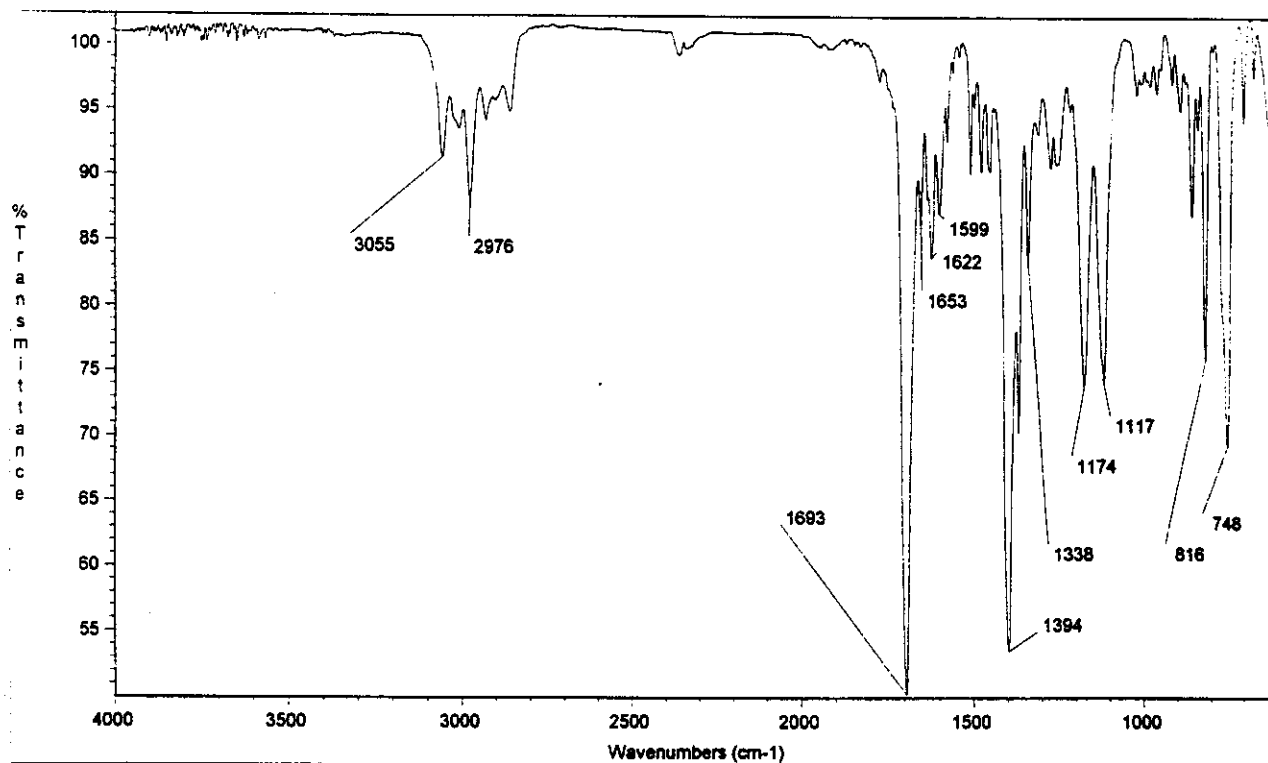
RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

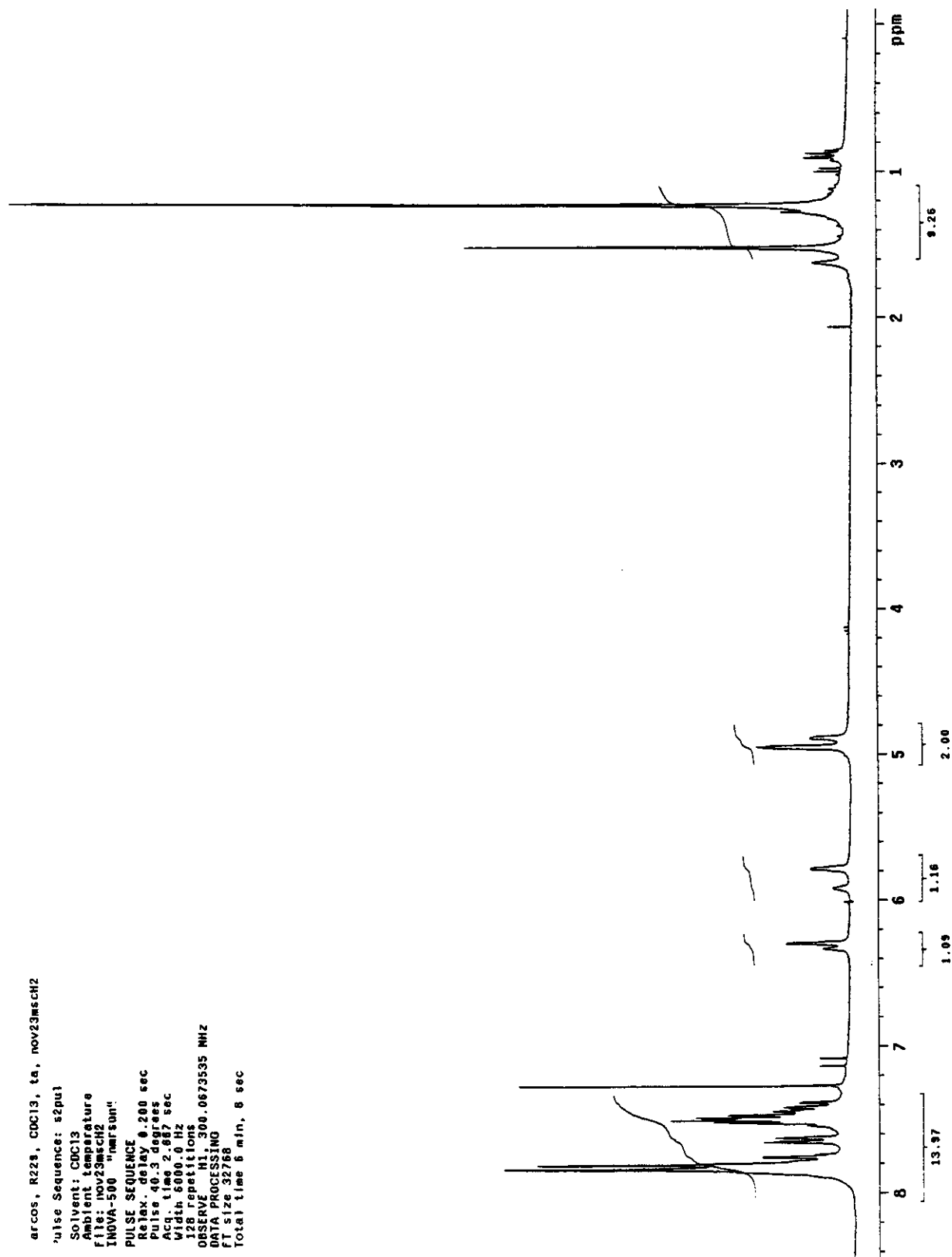
28,6 e 29,0 (CH_3); 54,5 e 54,8 (CH_2); 69,5 e 69,7 (CH); 80,3 (C); 123,8 (CH); 125,1-144,0 (C-aromáticos e C-vinílico); 154,7 (C=O).

EM (70 eV, M/Z , abundância relativa):

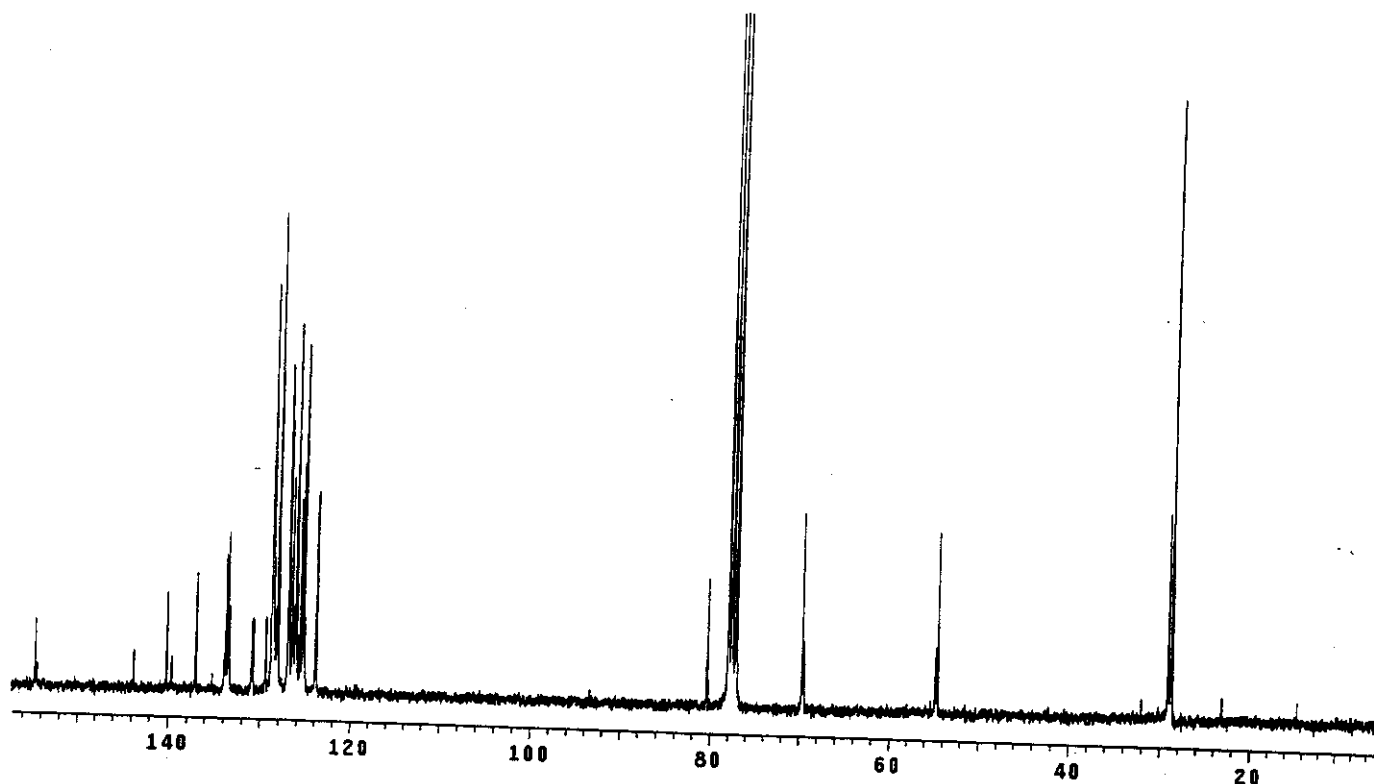
421(10); 365(85); 320(100); 194(45); 57(35).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2,4-di-(2-naftil)-3-pirrolina 51e

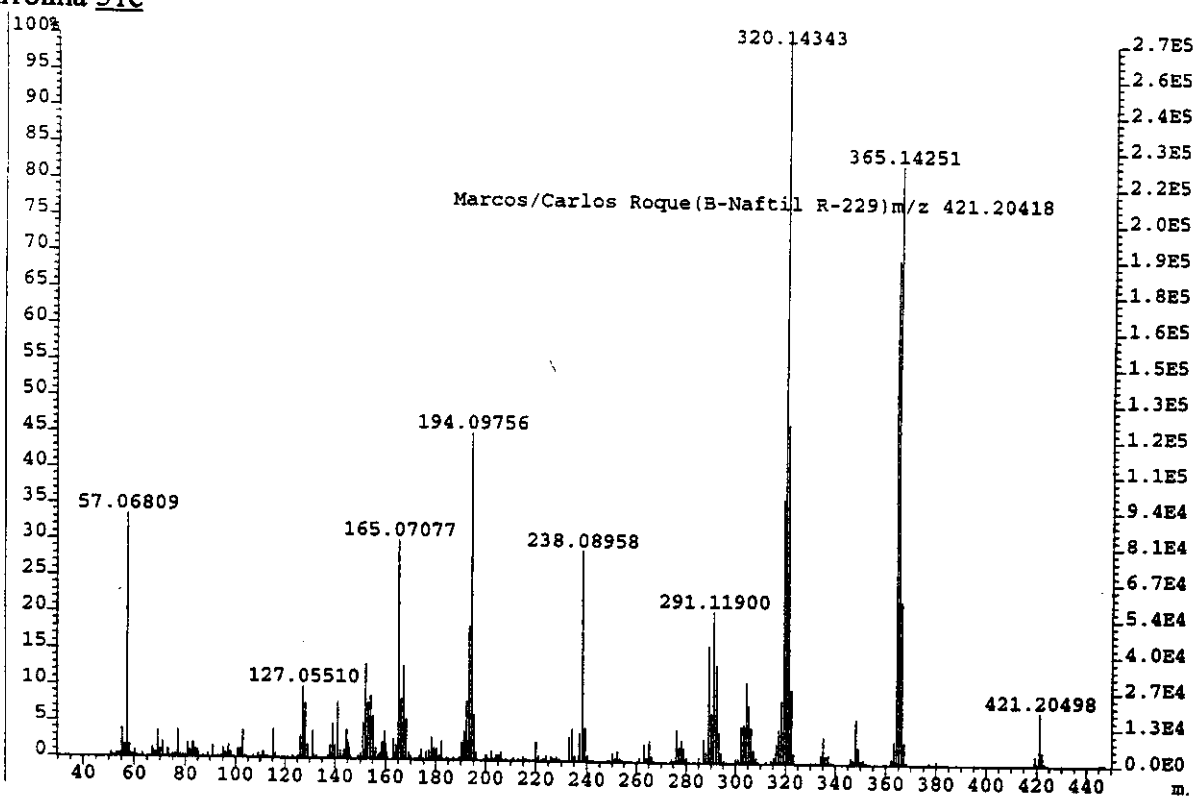


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2,4-di-(2-naftil)-3-pirrolina 51e

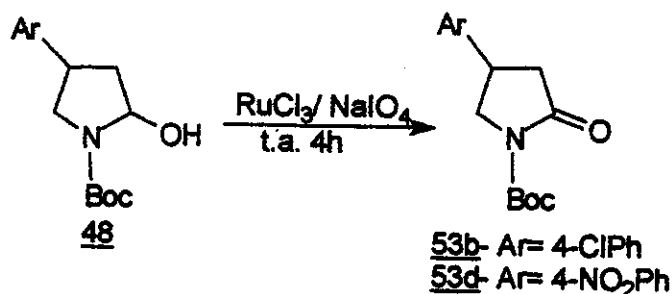
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2,4-di-(2-naftil)-3-pirrolina 51e



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-2,4-di-(2-naftil)-3-pirrolina 51e

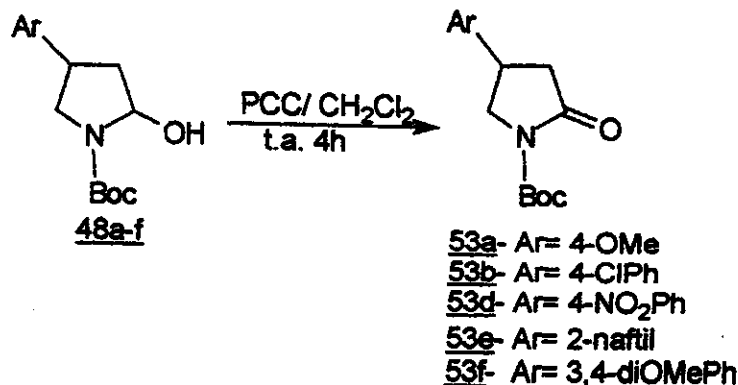


5.10- Síntese das *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-Aril-2-pirrolidinona **53b** e **53d**



Sobre uma solução dos lactamois **48b** e **48d** (1,23mmol) em acetato de etila (6mL) foram adicionados uma solução a 10% de NaIO₄ aq. (12mL) e em seguida o cloreto de rutênio (10mg). A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 4h. Após este período as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 10mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com tiosulfato de sódio 2%, após, a fase orgânica foi seca com sulfato sódio anidro e o solvente evaporado sob vácuo. O produto resultante foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt 40%), obtendo-se as lactamas **53b** (75%) e **53d** (90%) de rendimento[†].

5.11- Síntese das *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-Aril-2-pirrolidinona **53a-f**



O lactamol **48a-f** (0,6 mmol) foi dissolvido em 4mL de diclorometano seco e sobre esta solução foi adicionado 0,65mmol de clorocromato de piridínio (PCC). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 4h a temperatura ambiente. Após este período o bruto reacional foi filtrado em funil sinterizado contendo sílica gel e a sílica lavada com alguns mililitros de acetato de etila. O filtrado foi evaporado e o produto

[†] Este procedimento forneceu bons resultados apenas para as lactamas que continham um substituinte retirador de elétrons no anel aromático. Para as demais lactamas, o rendimento obtido por este método foi muito baixo.

purificado por cromatografia do tipo "flash" em sílica gel (hexano/acetato de etila 40% como eluente), fornecendo as lactamas **11a-e** em rendimentos de 70-90% a partir da *N*-Boc-3-pirrolina **41**. **53a** (75%); **53b** (73%); **53d** (90%); **55e** (70%); **53f** (76%).

Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidinona **53a.**

CCF- Rf= 0,3; eluente hexano/AcOEt 40%.

IV (filme, cm⁻¹):

2978; 2933; 1785; 1750; 1714; 1516; 1317; 1252; 1153; 1035; 833; 777.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,52 (9H, s); 2,65 (1H, dd, J=9,9 e 17,2 Hz); 2,85 (1H, dd, J=8,4 e 17,2 Hz); 3,46 (1H, q); 3,63 (1H, dd, J=8,6 e 10,9 Hz); 3,78 (3H, s); 4,11 (1H, dd, J=7,9 e 10,8 Hz); 6,86 (2H, d, J=8,8 Hz); 7,15 (2H, d, J=8,8 Hz).

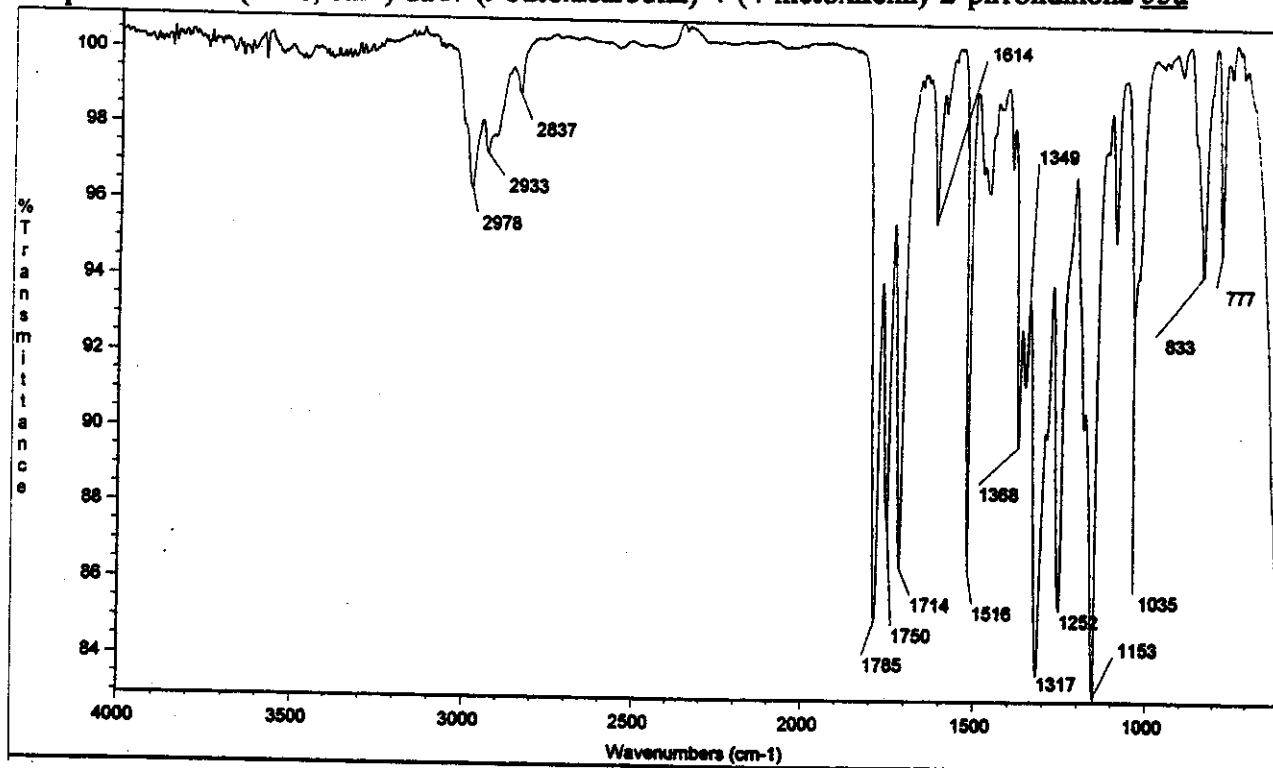
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):

27,9 (CH₃); 35,7 (CH); 40,4 (CH₂); 53,3 (CH₂); 55,2 (CH₃); 82,9 (C); 114,3 (CH); 127,7 (CH); 132,4 (C); 149,8 (C=O); 158,8 (C); 173,1 (C=O).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

291(16); 219(16); 191(42); 134(100); 57(46).

Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidinona **53a**



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidinona 53a

Marcos, R-287, ta, 60C13, Jan30msch2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jan30msch2

INOVA-500 "hmr5un"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

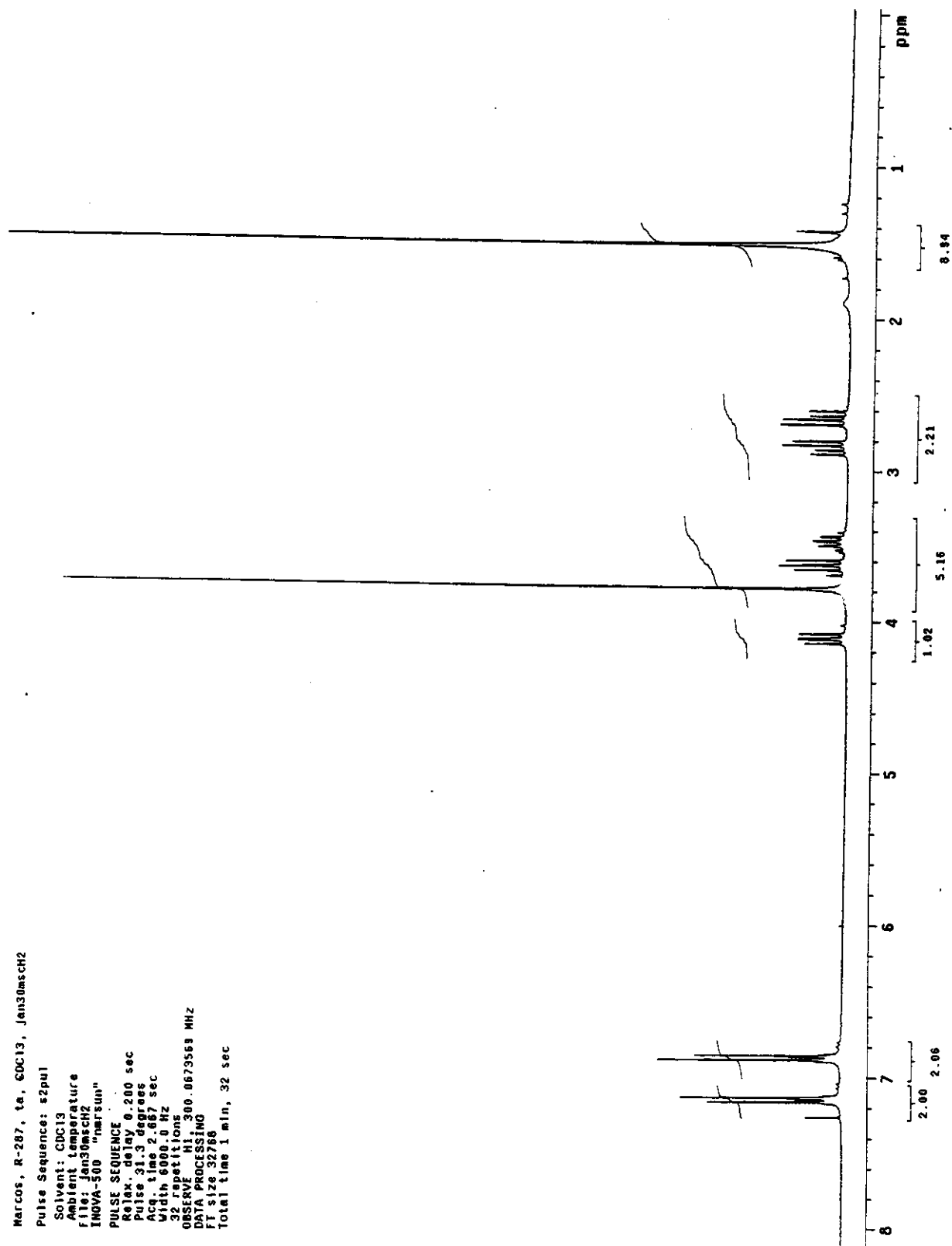
32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673569 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidinona **53a**

Marcos-R287 cd1c3 fev02mscC

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl_3
Ambient temperature
File: fev02mscC
INOVA-500 "nrsun"

PULSE SEQUENCE

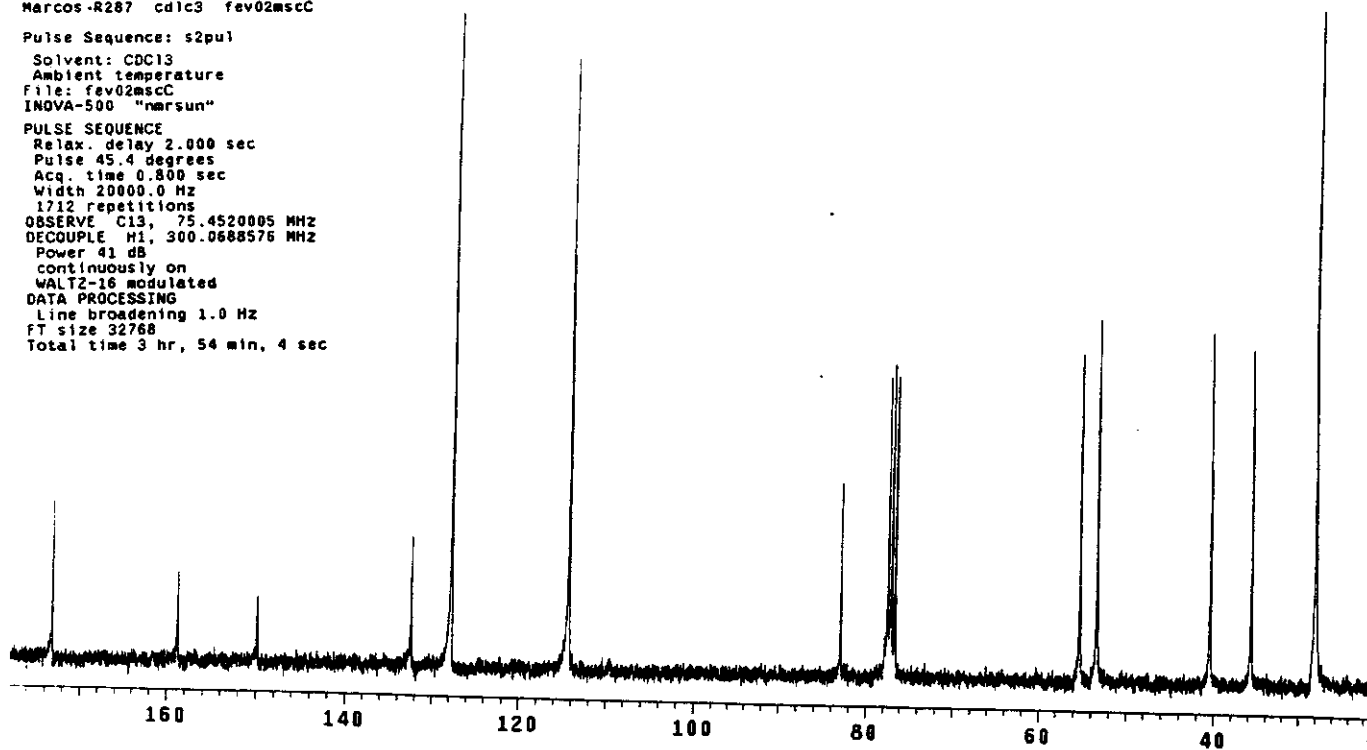
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
1712 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520005 MHz
DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz
Power 41 dB

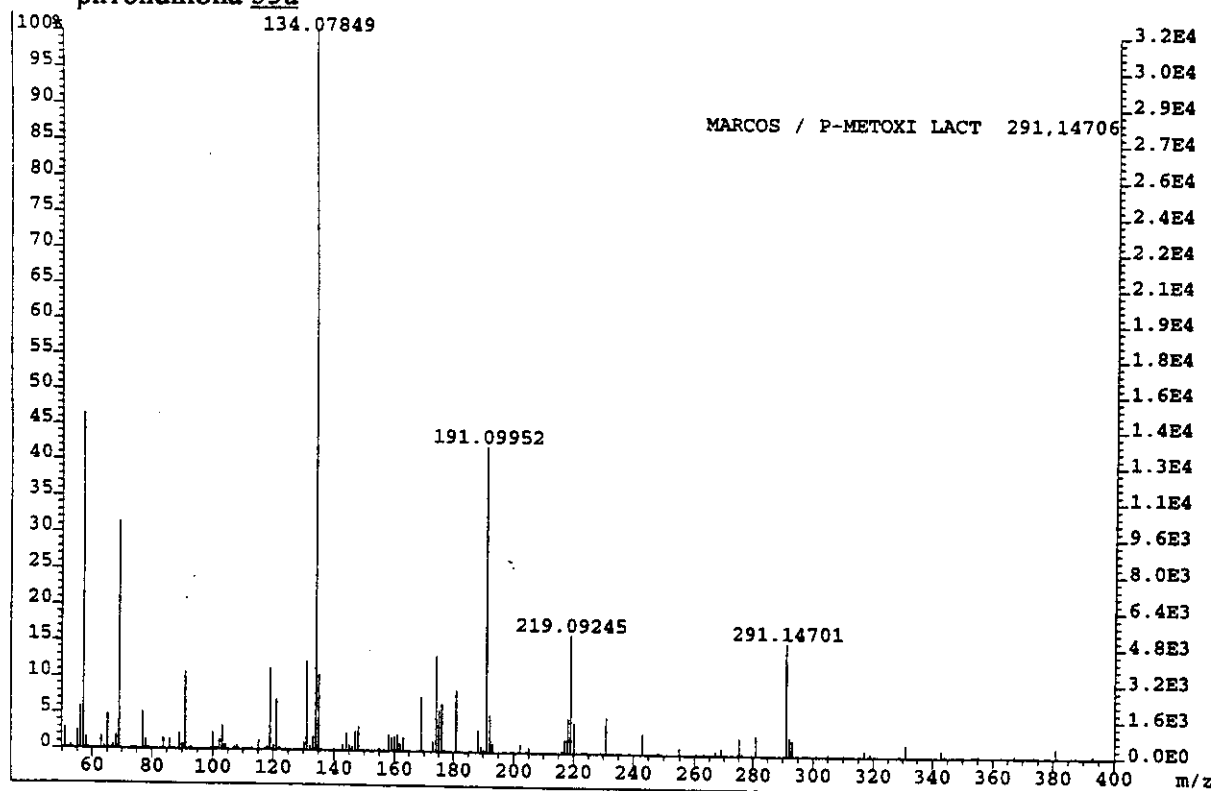
continuously on
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-2-pirrolidinona **53a**



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolidinona 53b.

pf: 98 °C

CCF- Rf= 0,3; eluente hexano/AcOEt 40%.

IV (filme, cm⁻¹):

2979; 2931; 1788; 1749; 1714; 1495; 1367; 1315; 1257; 1153; 1107; 1014; 831; 777.

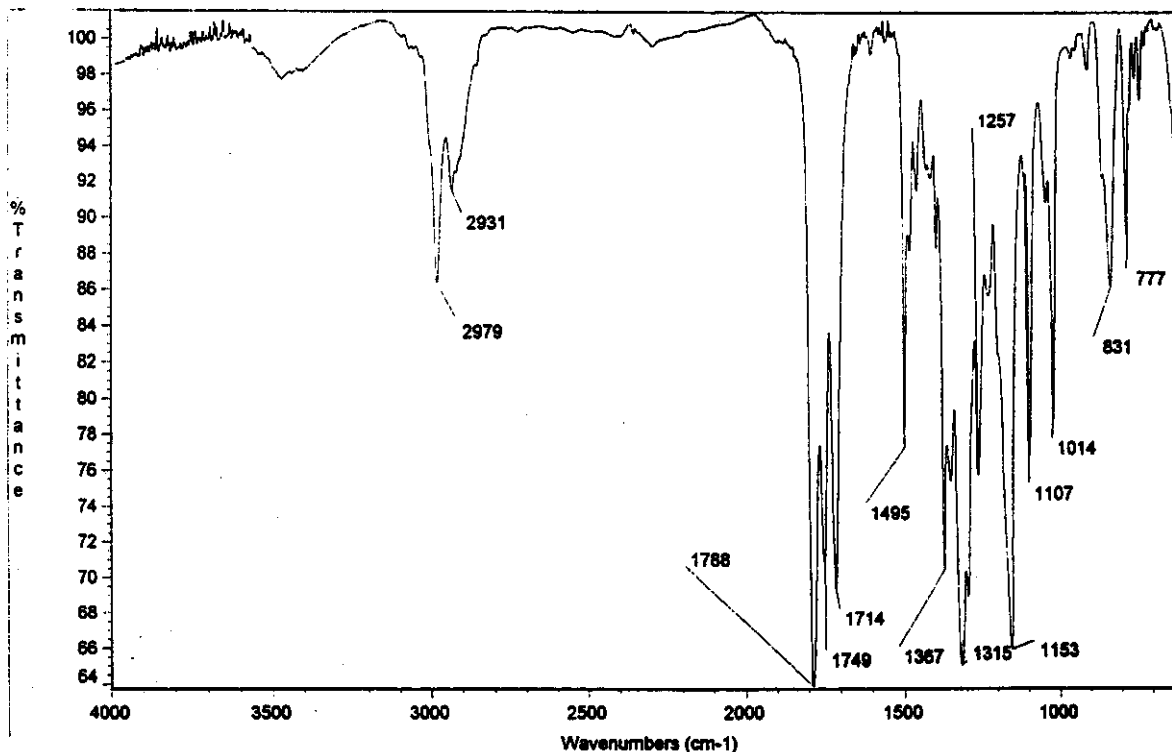
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

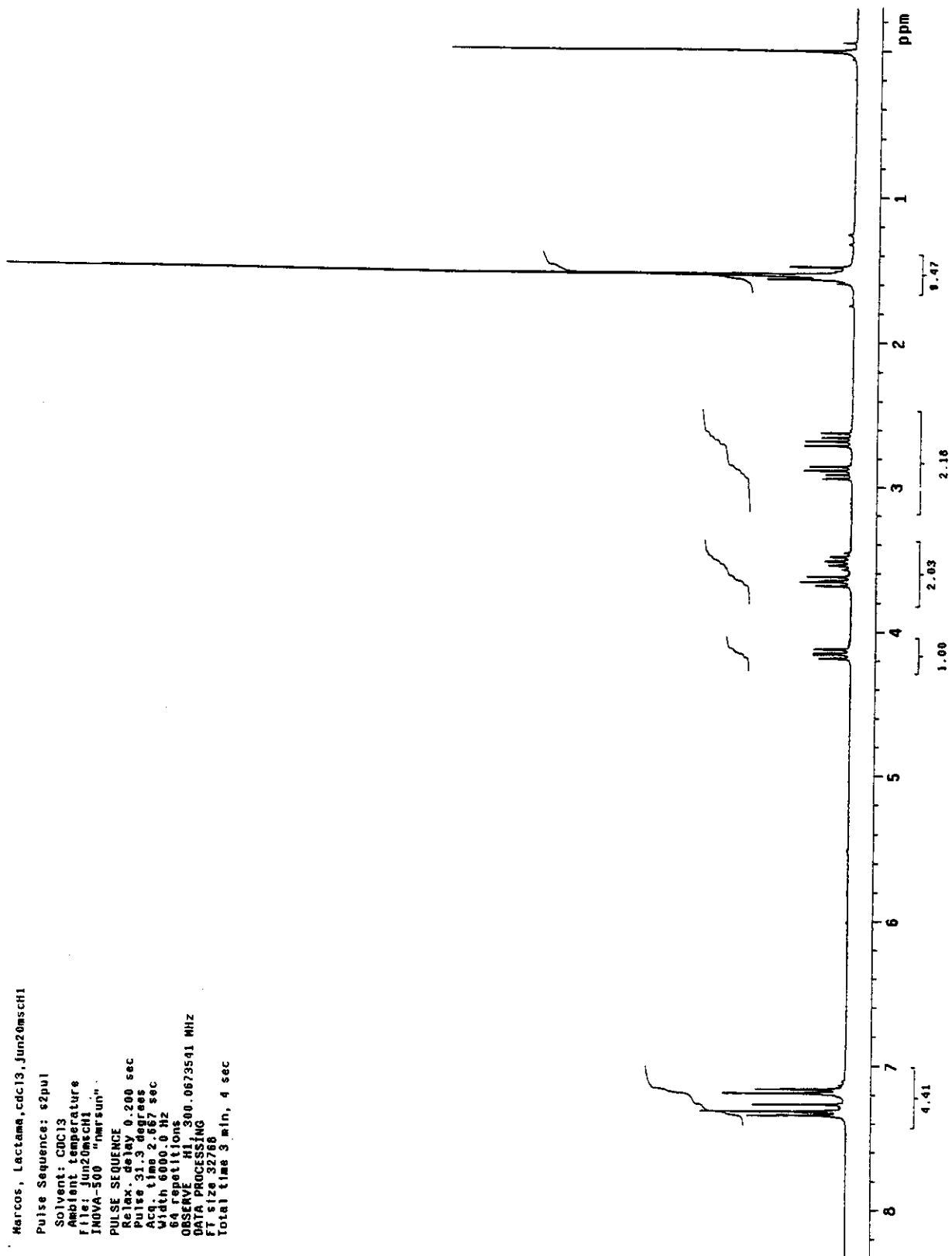
1,54 (9H, s); 2,67 (1H, dd, J=9,5 e 17,2 Hz); 2,90 (1H, dd, J=8,4 e 17,2 Hz); 3,52 (1H, q); 3,65 (1H, dd, J=8,3 e 11,0 Hz); 4,15 (1H, dd, J=7,9 e 10,8 Hz); 7,18 (2H, d, J=8,8 Hz); 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):28,0 (CH₃); 35,9 (CH); 40,2 (CH₂); 52,9 (CH₂); 83,3 (C); 128,1 (CH); 129,2 (CH); 133,3 (C); 139,1 (C); 149,8 (C=O); 172,6 (C=O).

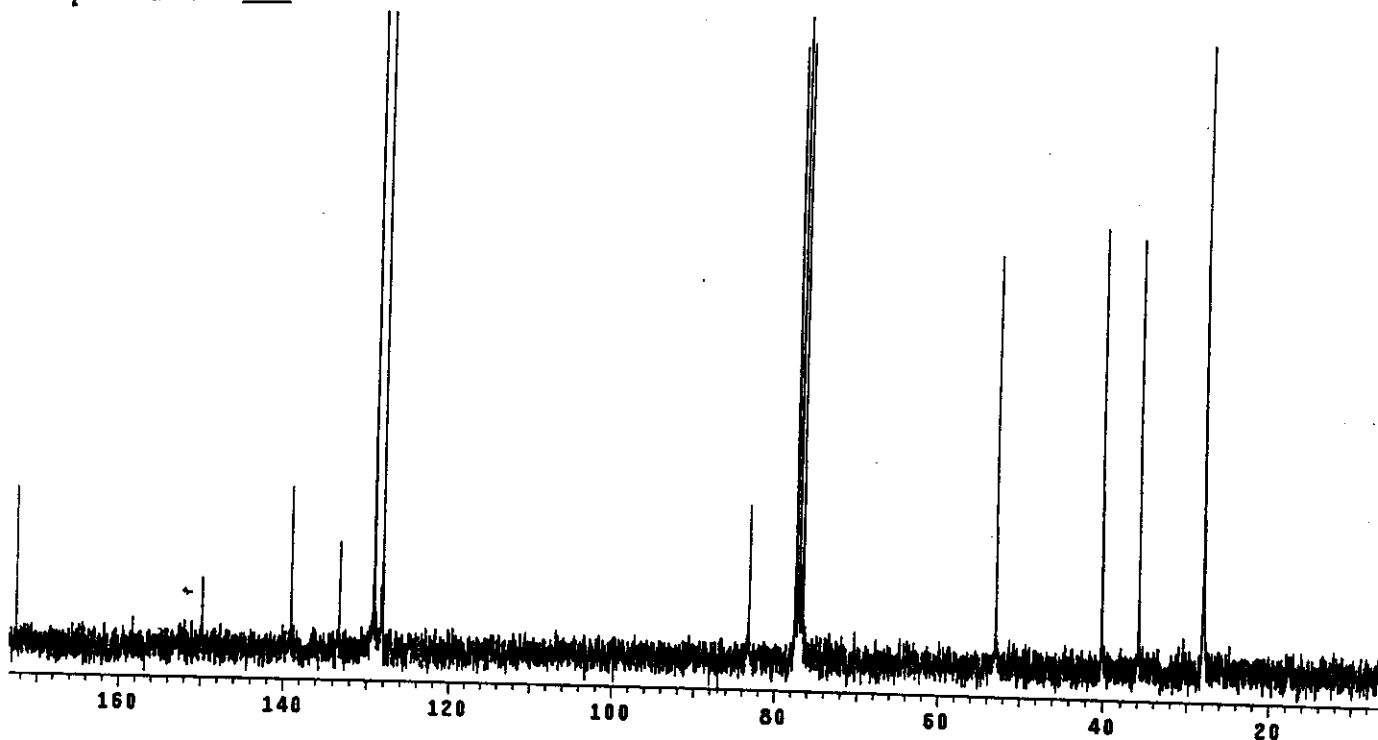
EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

295(7); 222(7); 195(10); 138(26); 57(100).

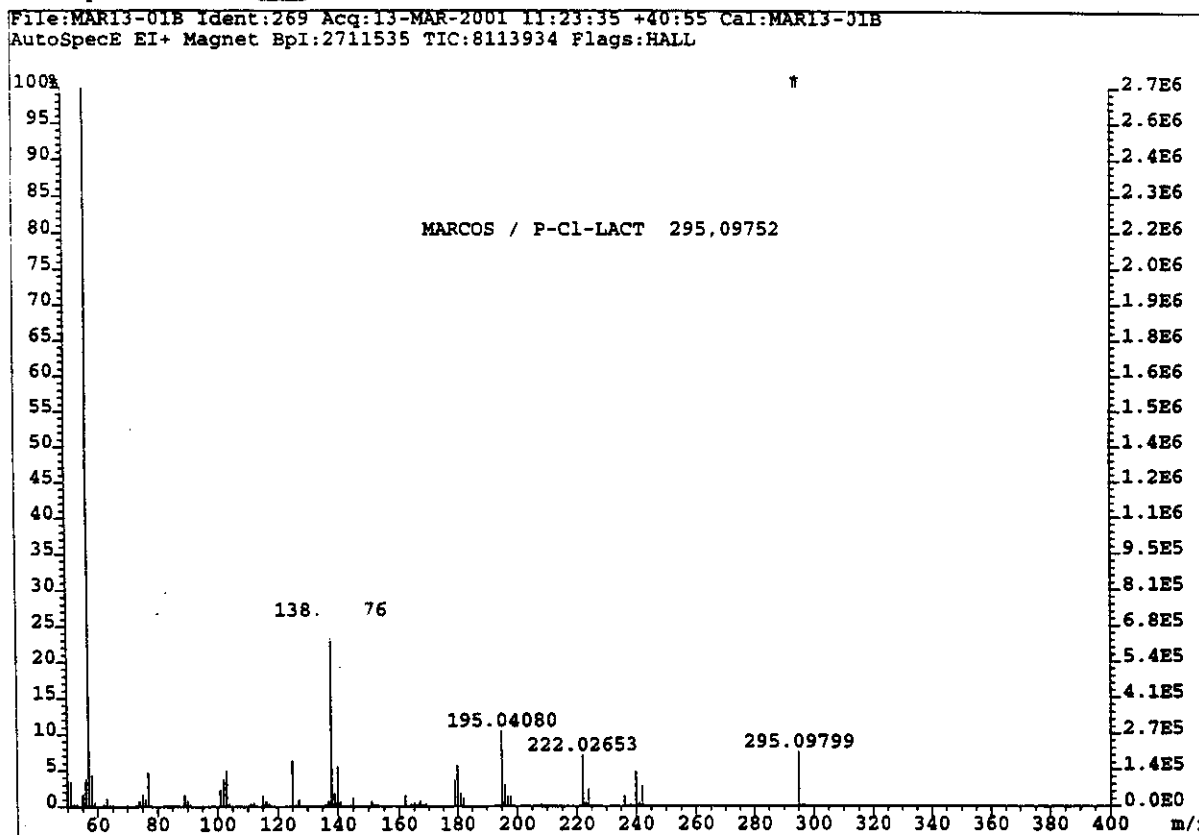
Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolidinona 53b

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolidinona 53b

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolidinona **53b**



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-2-pirrolidinona **53b**



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinona 53d.

pf: 105-106 °C

CCF- Rf= 0,25; eluente hexano/AcOEt 30%.

IV (filme, cm⁻¹):

2979; 2931; 1788; 1749; 1714; 1495; 1367; 1315; 1255; 1153; 1107; 1014; 831; 777.

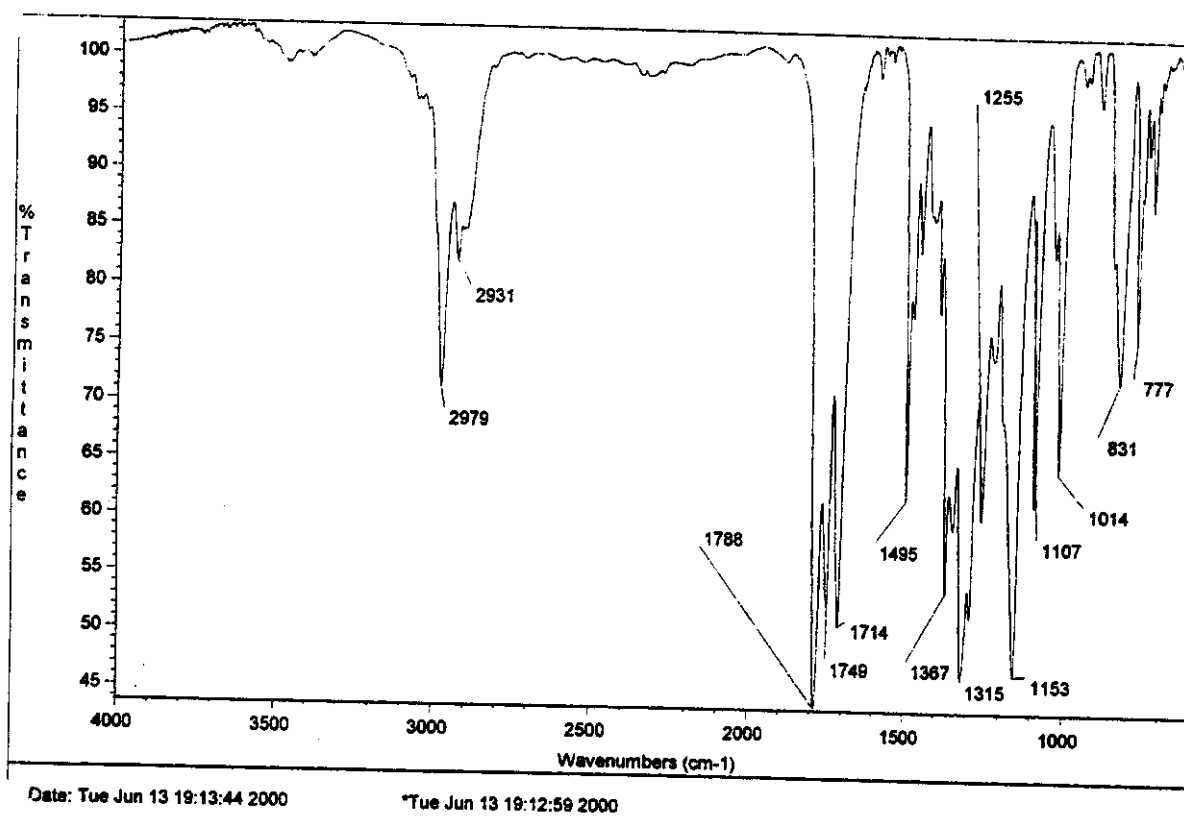
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,53 (9H, s); 2,72 (1H, dd, J=9,4 e 17,2 Hz); 2,98 (1H, dd, J=8,1 e 17,2 Hz); 3,70 (2H, m); 4,22 (1H, dd, J=7,6 e 10,1 Hz); 7,44 (2H, d, J=8,8 Hz); 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):27,9 (CH₃); 36,1 (CH); 39,9 (CH₂); 52,4 (CH₂); 83,5 (C); 124,2 (CH); 127,7 (CH); 147,3 (C); 148,1 (C); 149,6 (C=O); 171,8 (C=O).

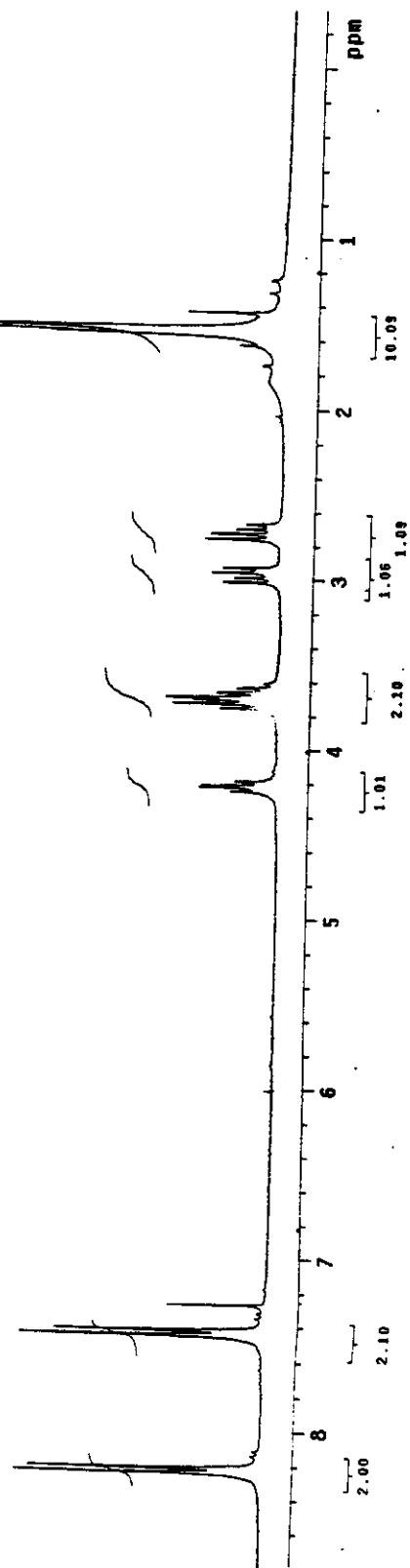
EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

306(7); 251(16); 233(10); 207(18); 149(8); 57(100).

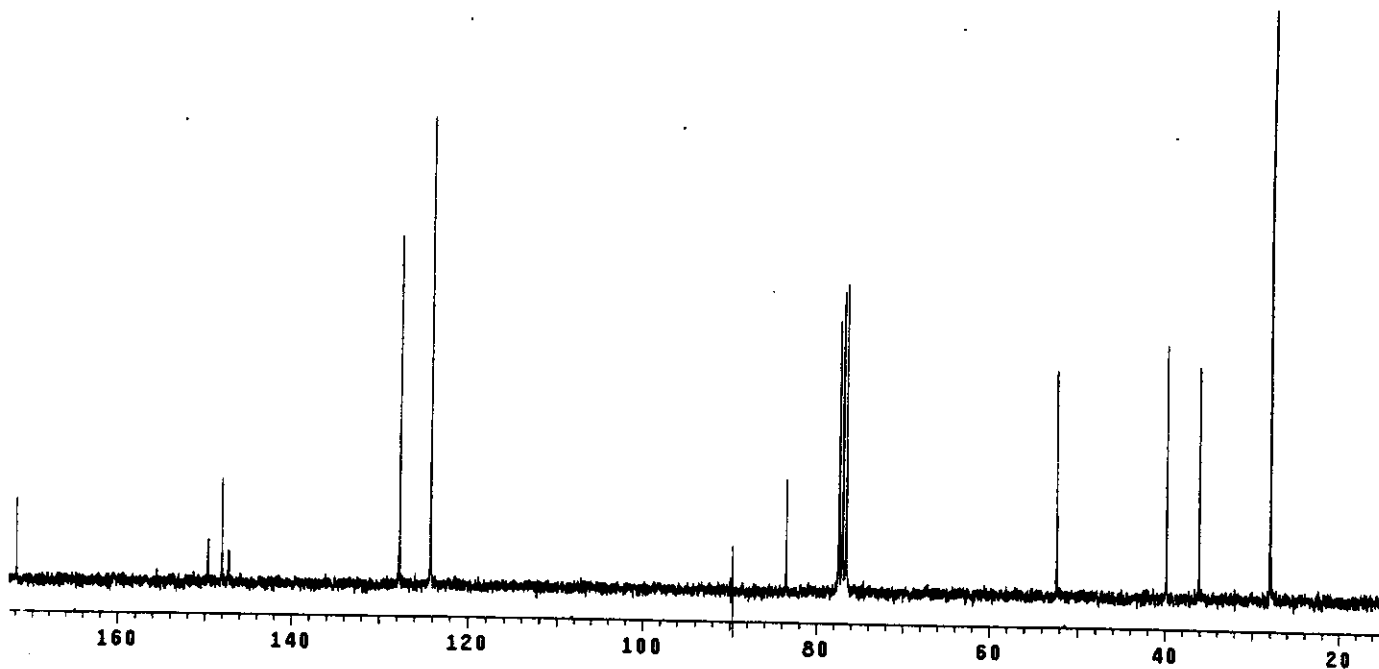
Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinona 53d

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinona 53d

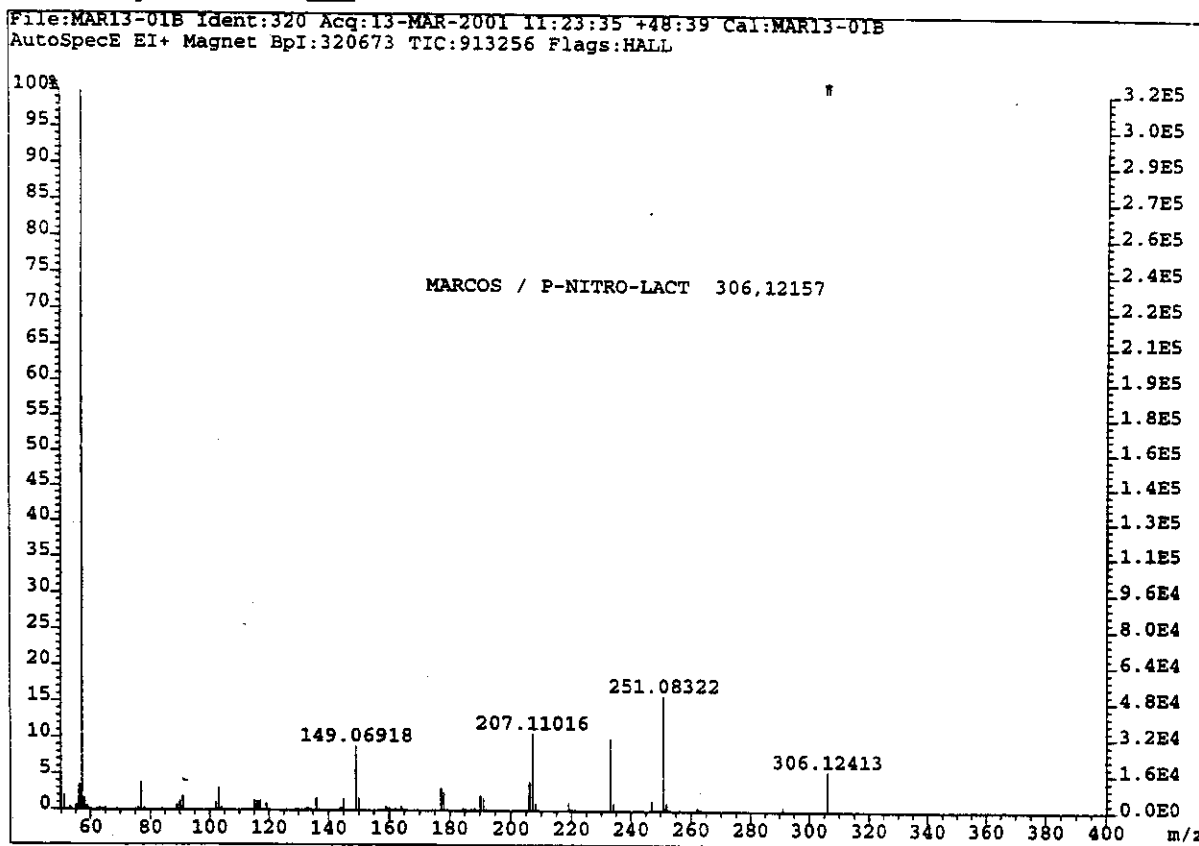
Marcos, p-nitroliactama, CDCl_3 , ta, fev13msch1
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 File: fev13msch1
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax_delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.887 sec
 Width 6000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1 300.0673550 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 3 min, 4 sec



Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinona 53d



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(4-nitrofenil)-2-pirrolidinona 53d



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolidinona 53e.

pf: 122-123 °C

CCF- Rf= 0,35; eluente hexano/AcOEt 40%.

IV (filme, cm⁻¹):

3053; 2978; 1784; 1749; 1712; 1367; 1317; 1151; 856; 748.

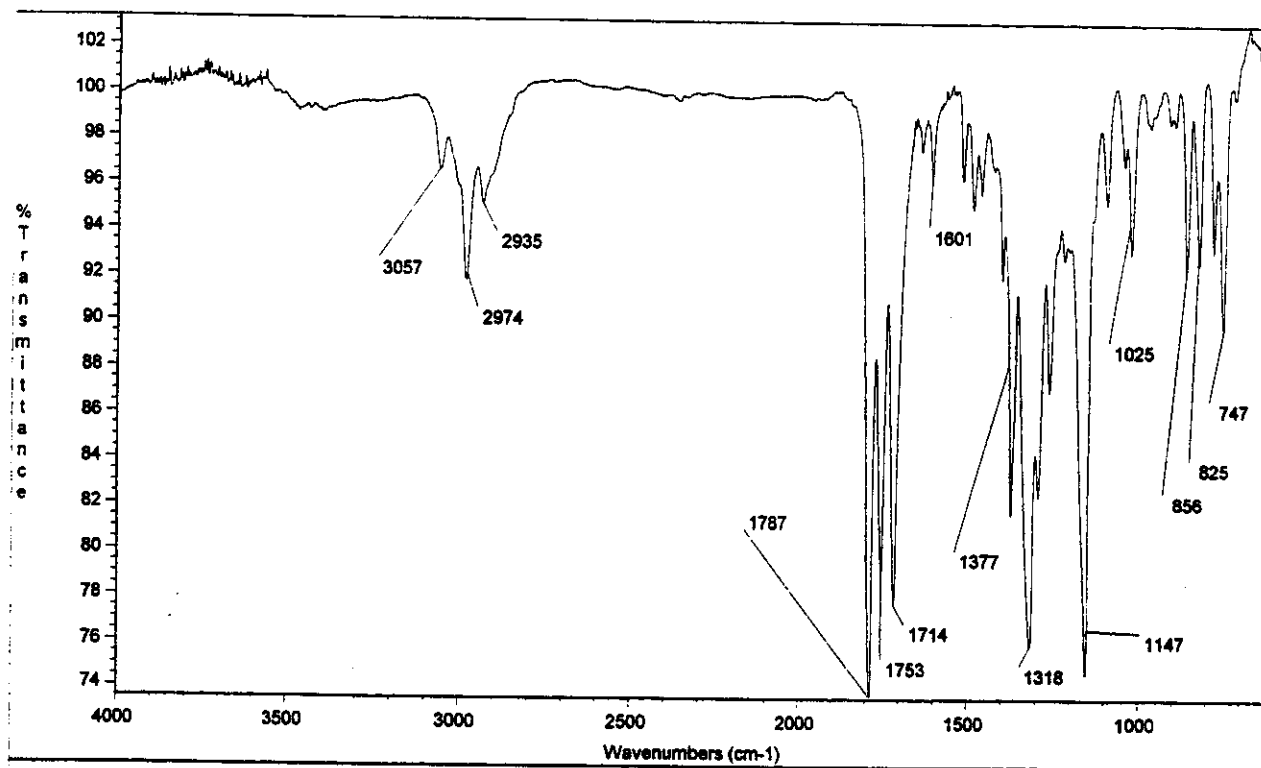
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,55 (9H, s); 2,84 (1H, dd, J=9,5 e 17,2 Hz); 3,00 (1H, dd, J=8,4 e 17,2 Hz); 3,71 (1H, q); 3,81 (1H, dd, J=8,1 e 10,6 Hz); 4,25 (1H, dd, J=8,0 e 10,5 Hz); 7,37 (1H, dd, J=1,8 e 8,4 Hz); 7,50 (2H, dd, J=2,2 e 9,5 Hz); 7,68 (1H, s); 7,83 (3H, m).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):28,0 (CH₃); 36,5 (CH); 40,2 (CH₂); 53,0 (CH₂); 83,1 (C); 124,7 (CH); 125,4 (CH); 126,1 (CH); 126,5 (CH); 127,7 (CH); 128,9 (CH); 132,6 (CH); 133,4 (C); 137,9 (C); 149,9 (C=O); 173,0 (C=O).

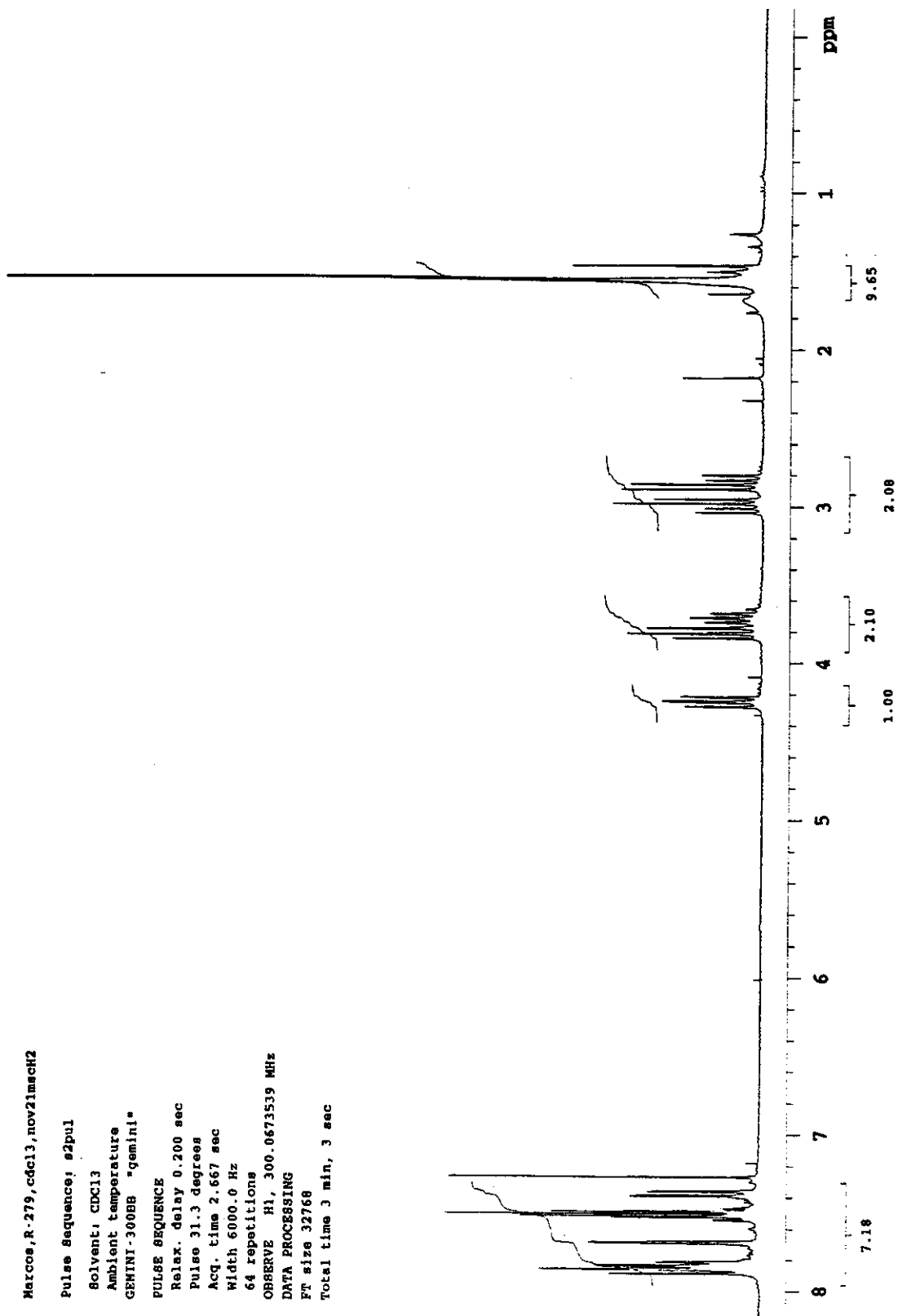
EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

311(26); 238(6); 211(25); 154(100); 57(70).

Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolidinona 53e

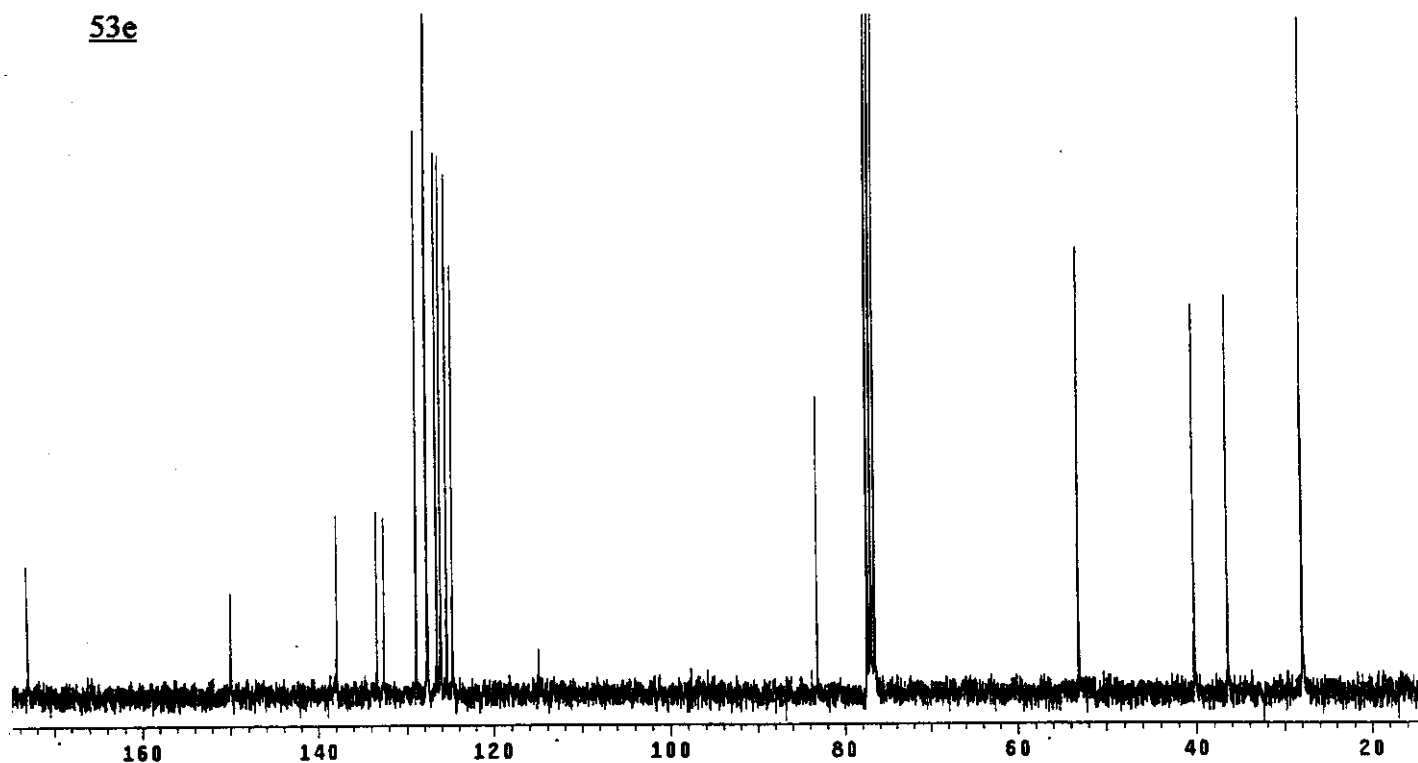
Date: Mon Nov 13 18:41:58 2000

*Mon Nov 13 18:41:24 2000

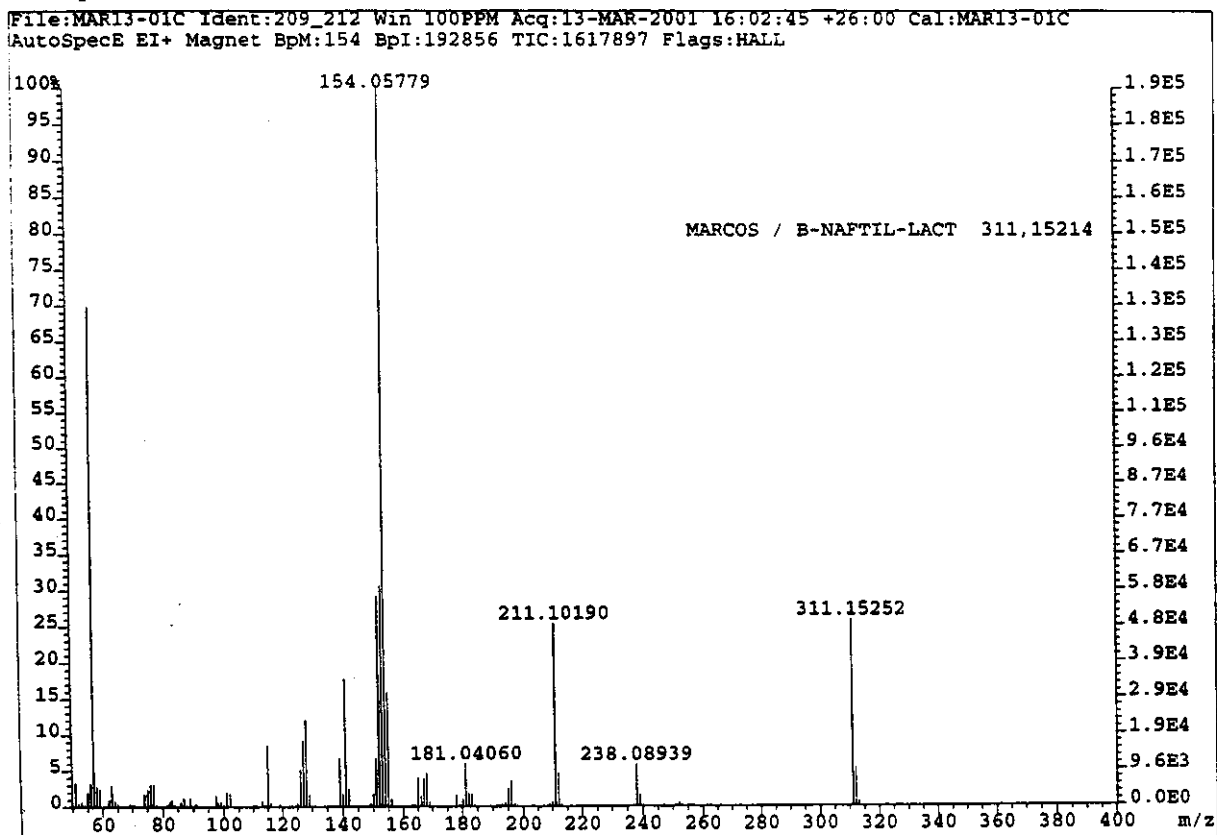
Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolidinona 53e

Espectro de RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolidinona

53e



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(2-naftil)-2-pirrolidinona 53e



Caracterização da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidinona

53f.

pf: 110-111 °C

CCF- Rf= 0,30; eluente hexano/AcOEt 40%.

IV (filme, cm⁻¹):

2958; 2927; 1784; 1749; 1714; 1520; 1315; 1259; 1153; 1026; 854; 777.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

1,53 (9H, s); 2,69 (1H, dd, J=9,9 e 17,2 Hz); 2,88 (1H, dd, J=8,4 e 17,2 Hz); 3,51 (1H, q); 3,66 (1H, dd, J=8,6 e 10,8 Hz); 3,87 (3H, s); 3,88 (3H, s); 4,14 (1H, dd, J=8,1 e 11,0 Hz); 6,73-6,86 (3H, m).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, δ):

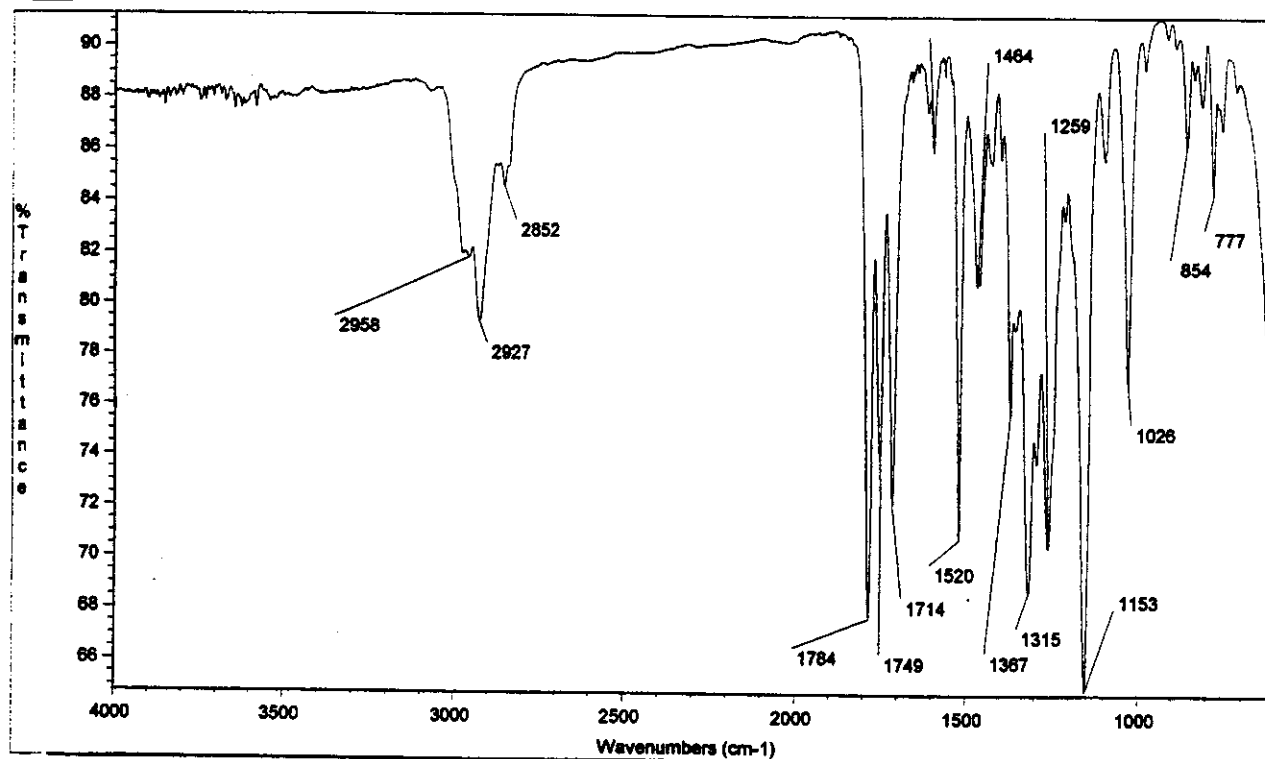
27,9 (CH₃); 36,1 (CH); 40,4 (CH₂); 53,2 (CH₂); 55,9 (2x CH₃); 83,0 (C); 110,0 (CH); 111,5 (CH); 118,7 (CH); 133,0 (C); 148,4 (C); 149,3 (C); 150,0 (C=O); 173,1 (C=O).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

321(17); 221(100); 164(72); 91(6); 57(47).

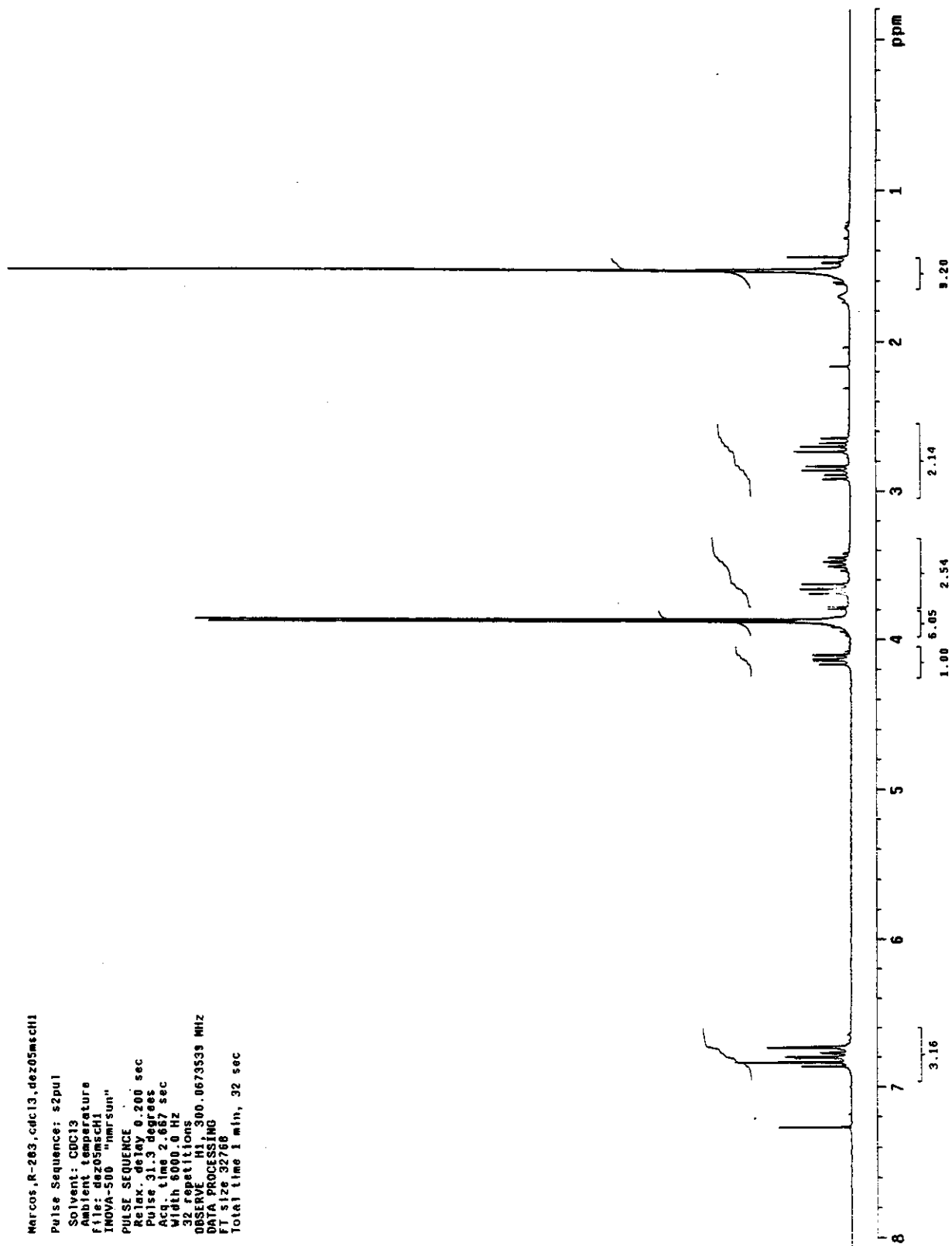
Espectro de IV (filme, cm⁻¹) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidinona

53f

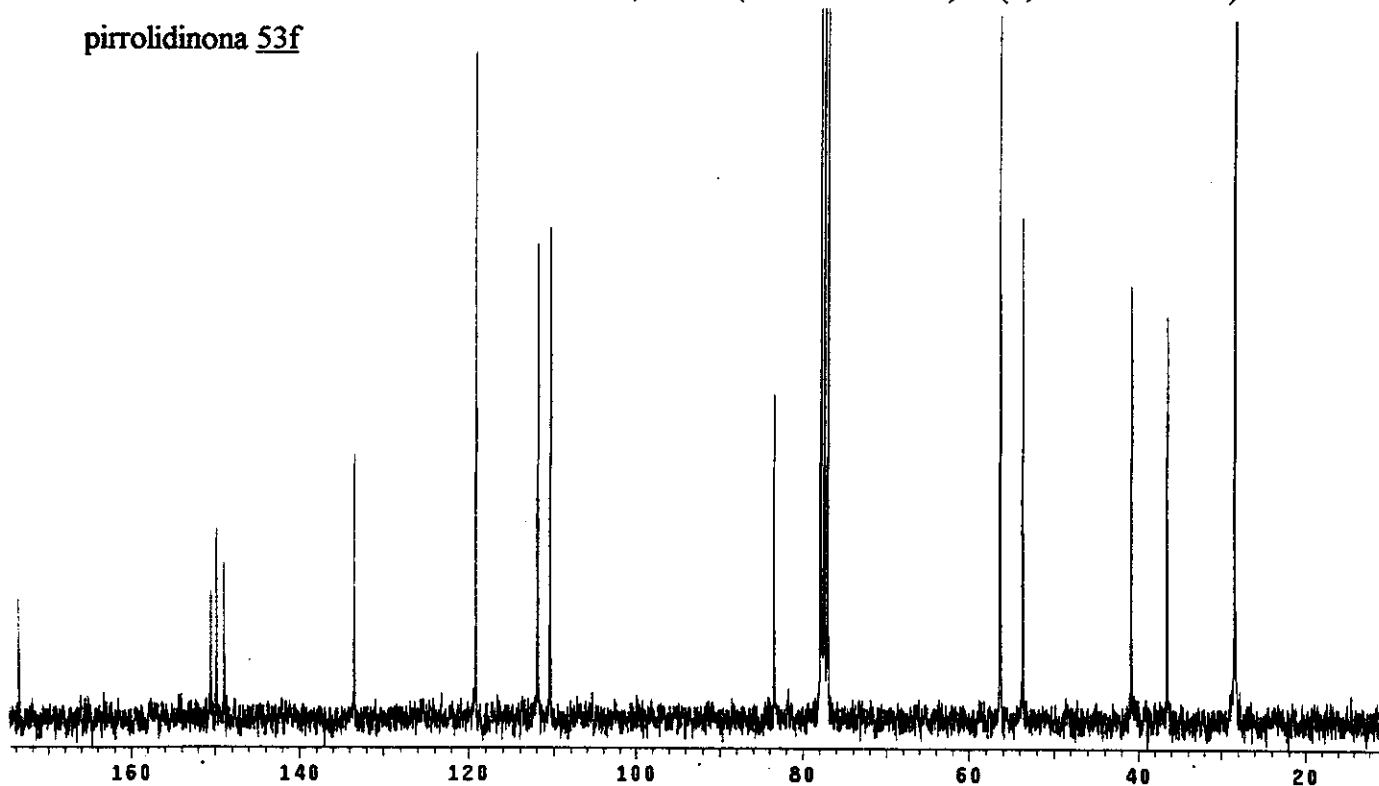


Wed Jan 24 16:48:07 2001

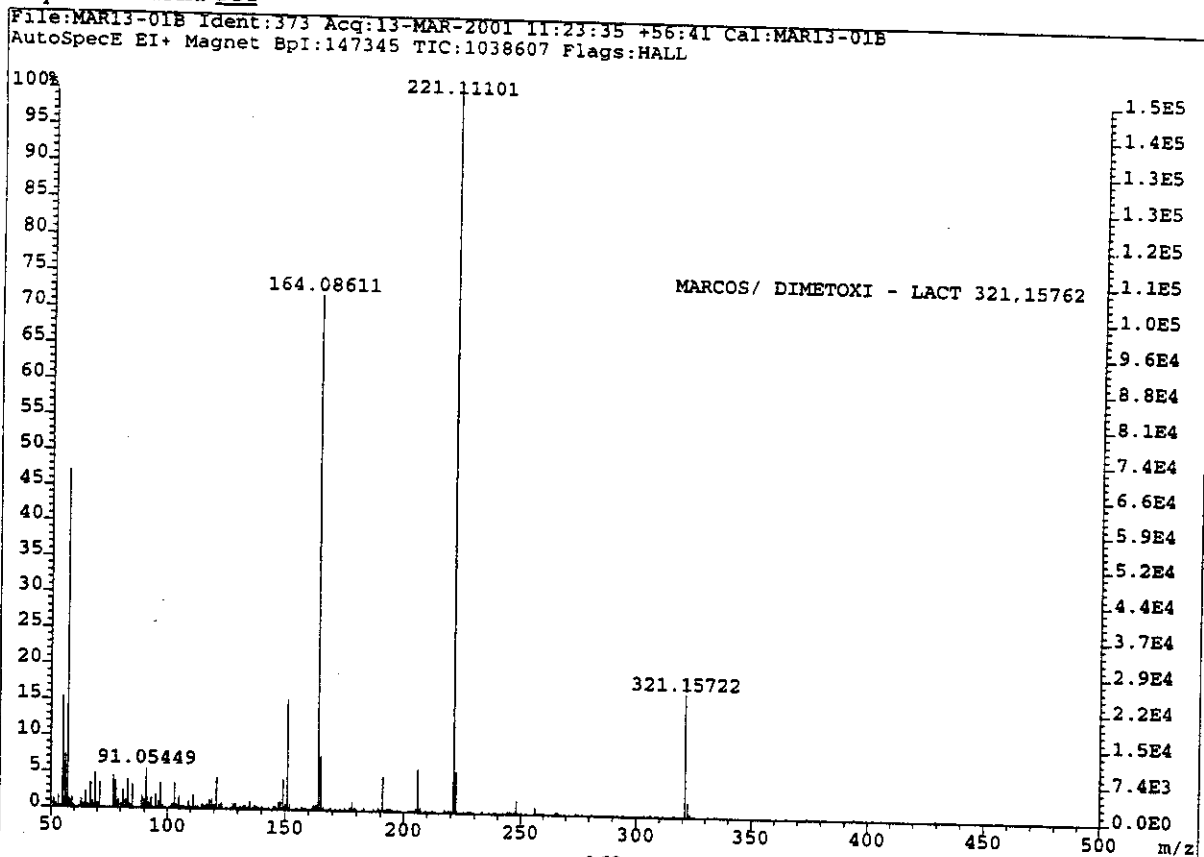
di-OMe lactams

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidinona 53f

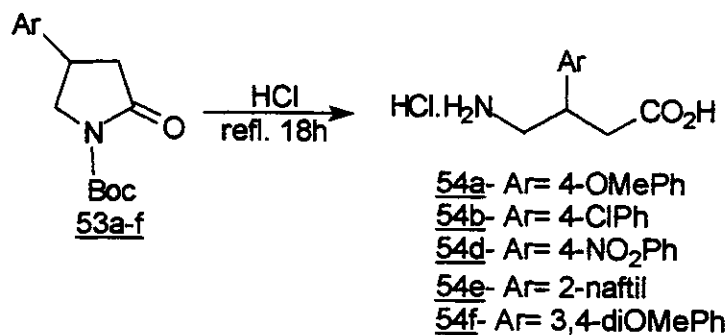
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidinona **53f**



Espectro de massa de alta resolução (70 eV) da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidinona **53f**



5.12- Síntese dos ácidos 4-amino-3-aryl-butírico 54a-f



Em um balão de fundo redondo contendo a lactama 53a-f (0,43mmol) foi adicionado uma solução de ácido clorídrico 6N (4mL). A mistura reacional foi levada a refluxo por 18h, sendo após este período concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado em resina de troca iônica Dowex 50x8 (eluição com uma solução de NH₄OH (3:1)). As frações que revelaram positivas em ninidrina foram evaporadas fornecendo os aminoácidos livres. Os aminoácidos foram acidificados com uma solução 10% de ácido clorídrico e tratados com carvão ativo. Após o carvão ter sido filtrado, a água foi removida sob vácuo, fornecendo os cloridratos do baclofeno e seus análogos 54a-f em rendimentos de 84-95%. 54a (84%); 54b (90%); 54d (85%); 54e (95%); 54f (86%).

Caracterização do ácido 4-amino-3-(4-metoxifenil)-butírico 54a.

pf: 185-186 °C

IV (pastilha KBr, cm⁻¹):

3113, 2960, 1714, 1610, 1516, 1404, 1263, 1190, 1032, 831.

RMN ¹H (300MHz, D₂O, δ):

2,52 (1H, dd, J= 8,8 e 15,7 Hz); 2,65 (1H, dd, J= 5,7 e 15,7 Hz); 2,99-3,20 (3H, m); 3,63 (3H, s); 6,83 (2H, d, J= 8,4 Hz); 7,12 (2H, d, J= 8,4 Hz).

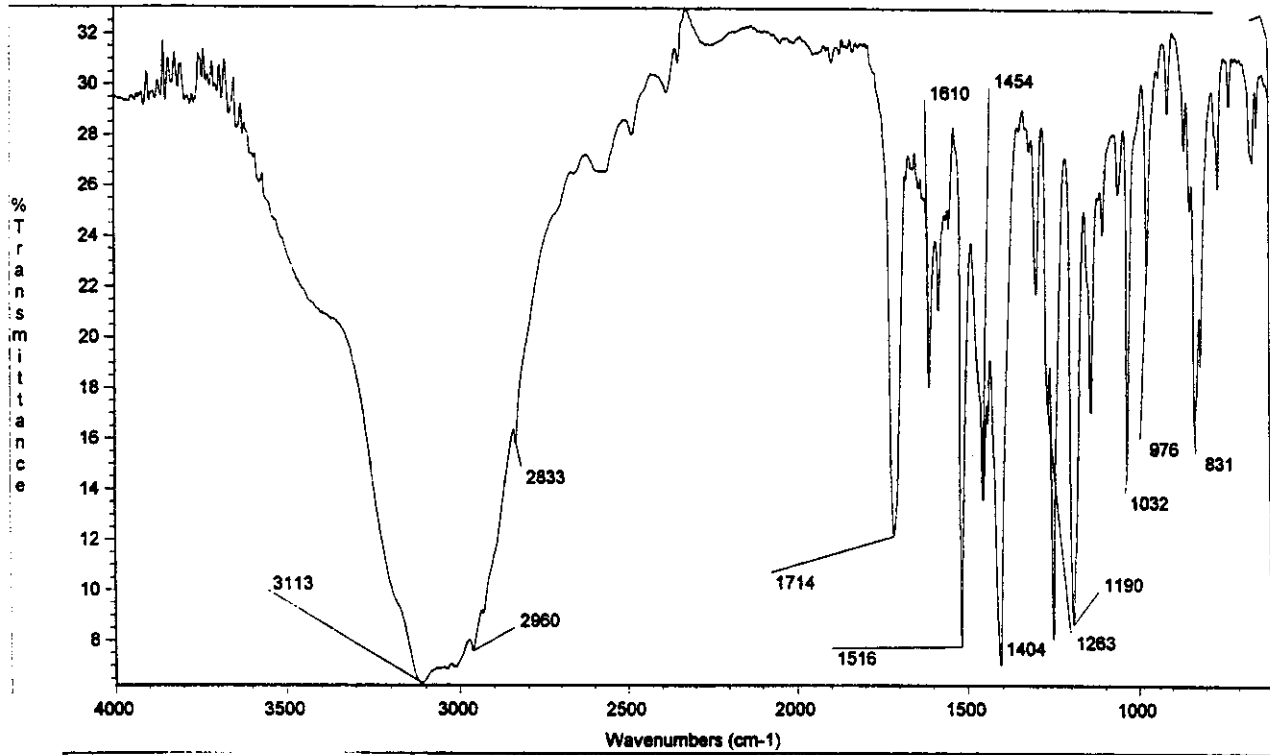
RMN ¹³C (75MHz, D₂O, δ):

38,1; 38,9; 43,5; 55,1; 114,5; 128,9; 130,4; 158,3; 175,2.

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

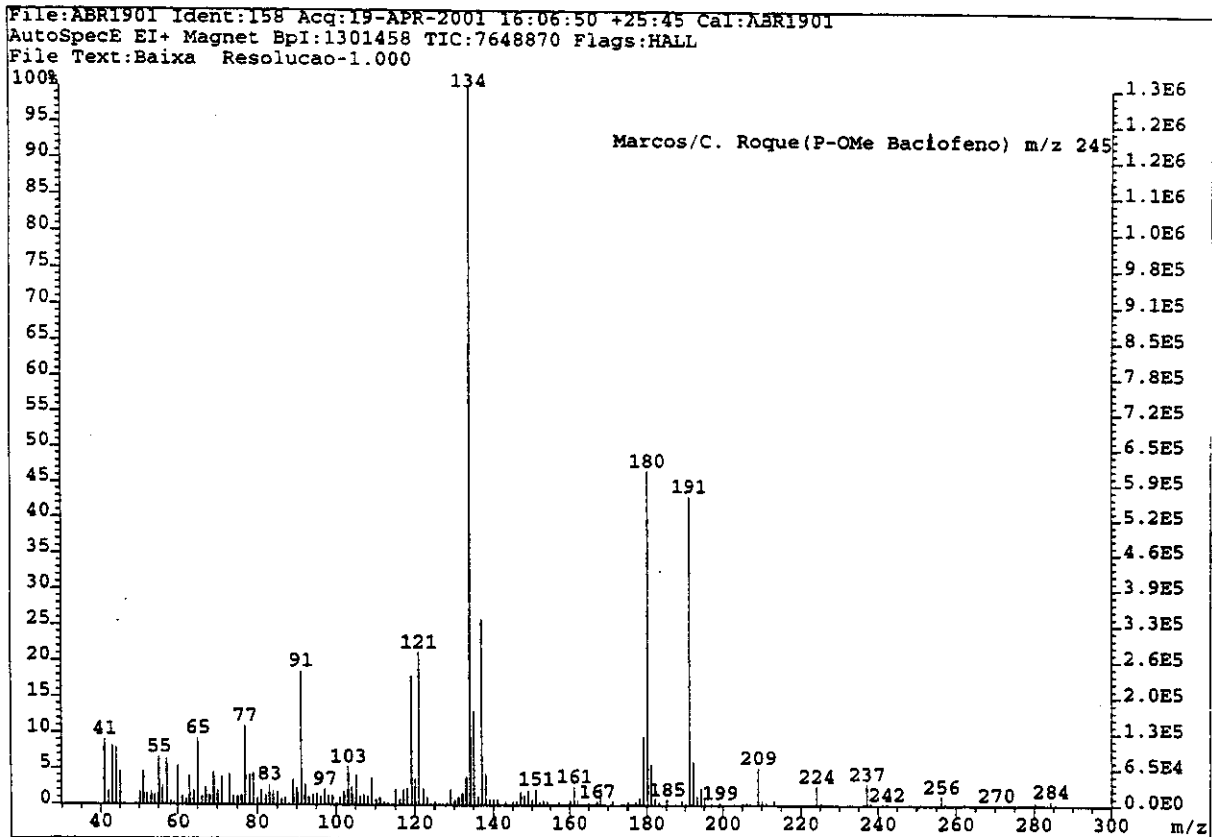
237(5); 209(10); 180(40); 134(100); 121(20); 91(15).

Espectro de IV (pastilha KBr, cm^{-1}) do ácido 4-amino-3-(4-metoxifenil)-butírico 54a



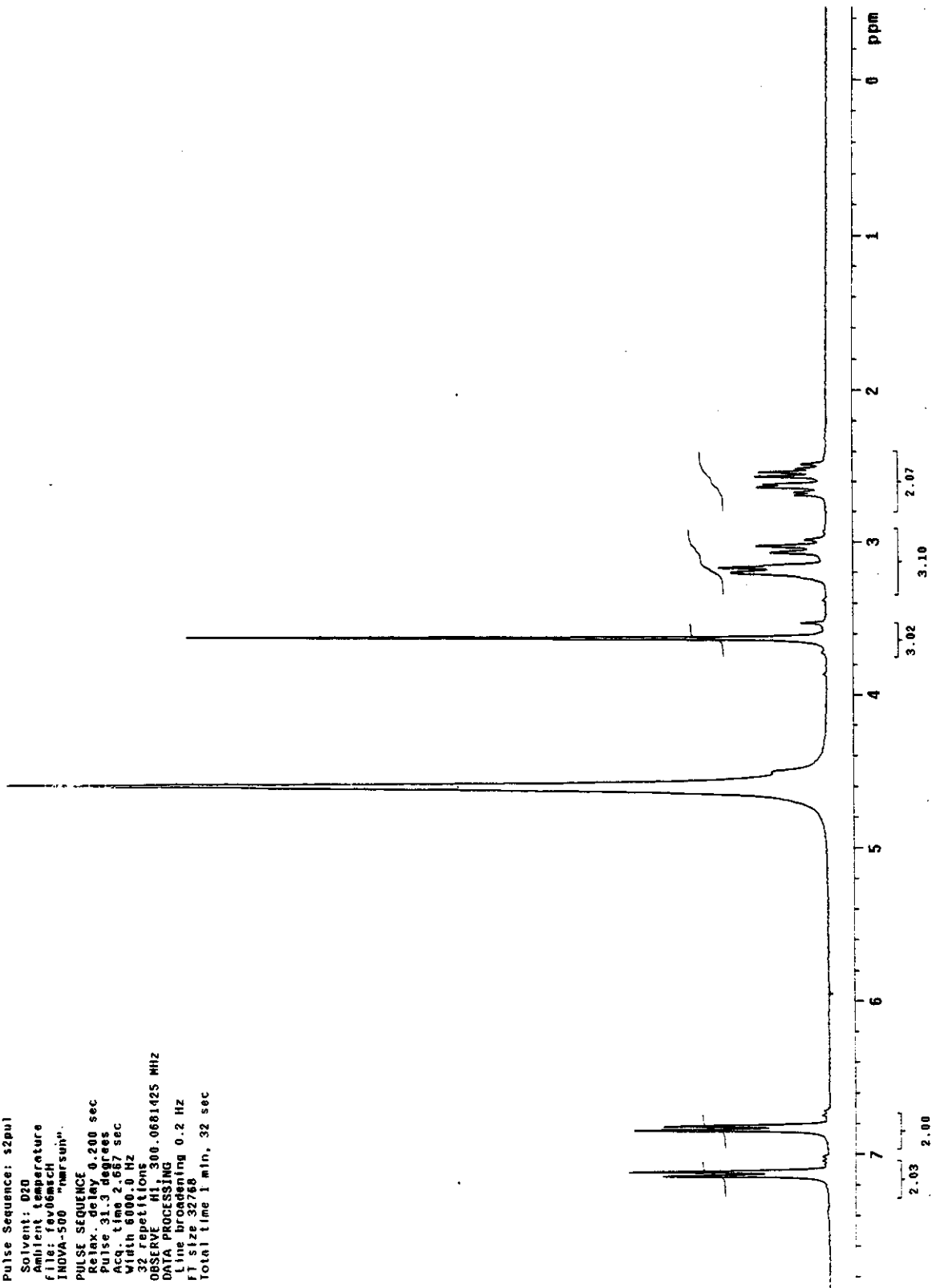
Espectro de massa de baixa resolução (70 eV) do ácido 4-amino-3-(4-metóxfenil)-butírico

54a



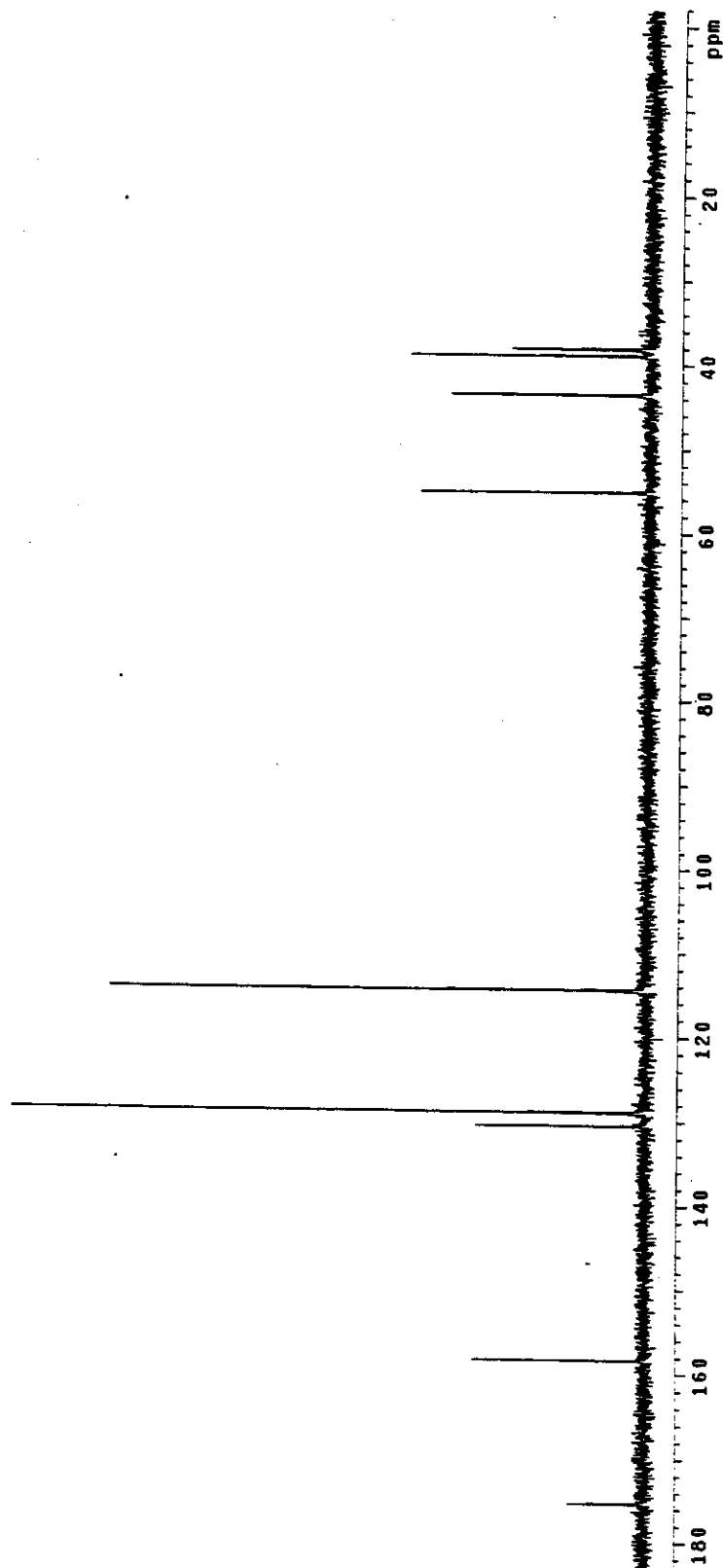
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, D_2O) do ácido 4-amino-3-(4-metoxifenil)-butírico 54a

Mafcos R-289 fav06msch
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: D2O
Solute: 54a
Temperature: 300
File: fav06msch
INOVA-500 "mrsup"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE F1: 300.0681425 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FI size 32768
Total time 1 min, 32 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) do ácido 4-amino-3-(4-metoxifenil)-butírico 54a

Marcos R-288 .fev06mscC
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: D2O
Ambient temperature
f10: 8v06mscC
INOVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
1408 repetitions
OBSERVE C13, 75.4522083 MHz
DECOUPLE H1, 300.0696288 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
F1 size 32768
Total Time 3 hr, 54 min, 4 sec



Caracterização do ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butírico (baclofeno) 54b.

pf: 184-185 °C

IV (pastilha KBr, cm^{-1}):

3429, 2987, 2600, 1711, 1491, 1412, 1194, 1090, 1012, 818, 706.

RMN ^1H (300MHz, D_2O , δ):

2,55 (1H, dd, $J= 8,8$ e $16,1$ Hz); 2,68 (1H, dd, $J= 5,5$ e $16,1$ Hz); 3,02-3,25 (3H, m); 7,15 (2H, d, $J= 8,3$ Hz); 7,25 (2H, d, $J= 8,1$ Hz).

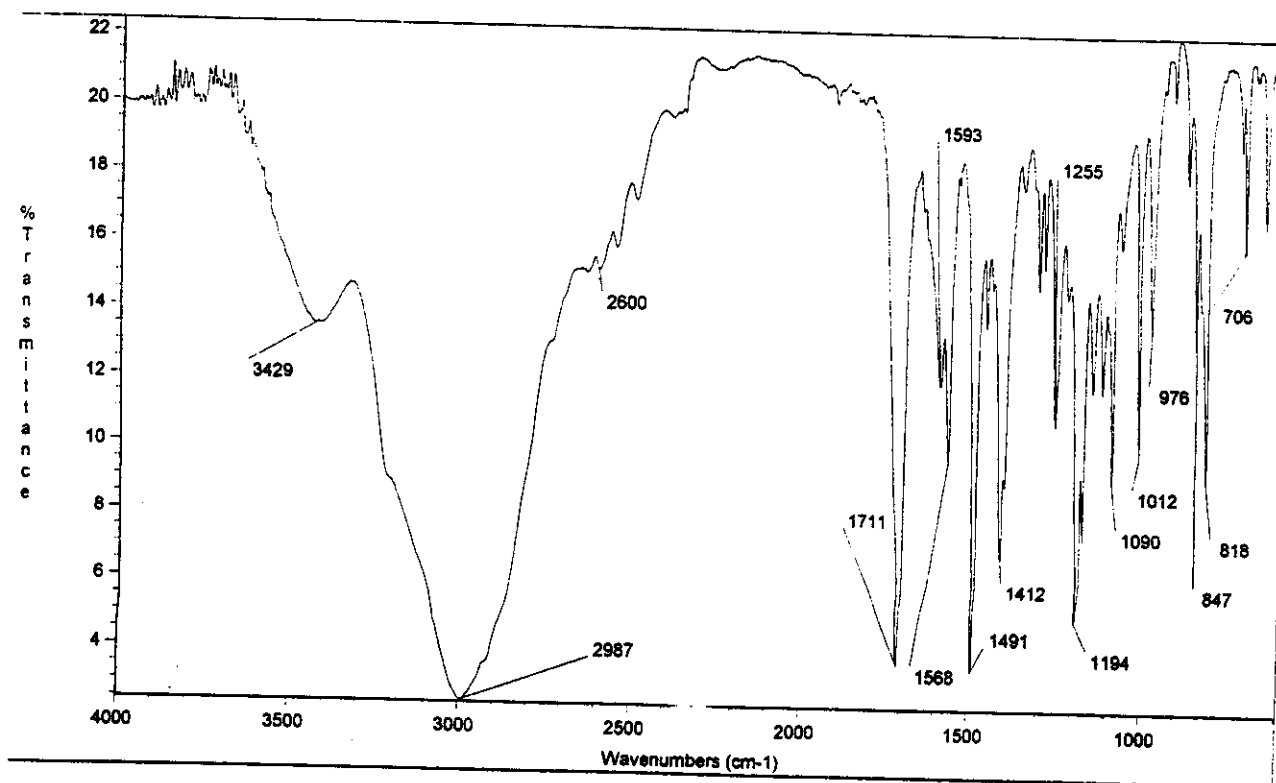
RMN ^{13}C (75MHz, D_2O , δ):

37,9 (CH_2); 39,1 (CH); 43,4 (CH_2); 129,0 (CH); 129,2 (CH); 133,1 (C); 136,8 (C); 174,9 (C=O).

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

238(20); 237(70); 224(50); 209(55); 149(60); 44(100).

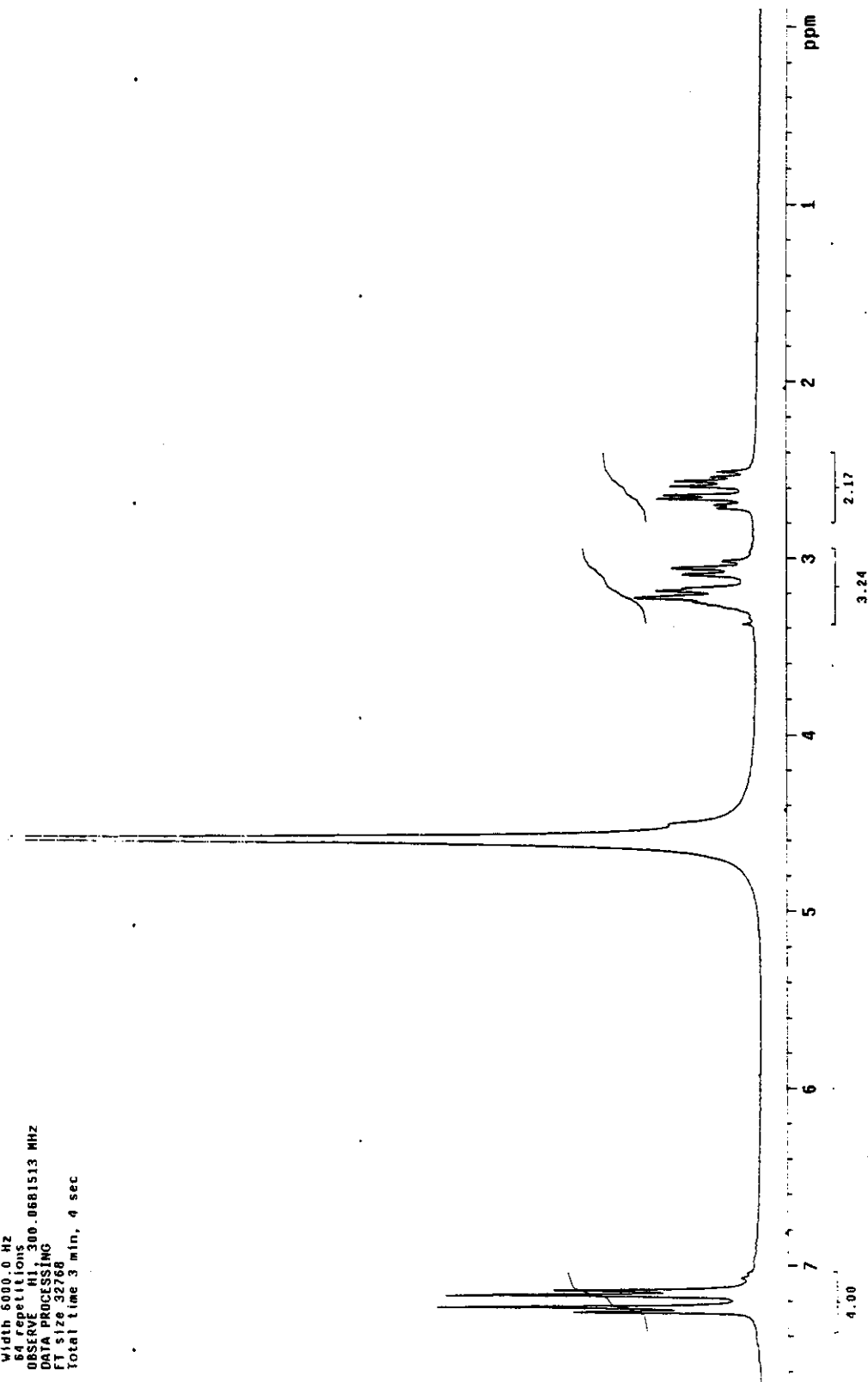
Espectro de IV (pastilha KBr, cm^{-1}) do ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butírico (baclofeno) 54b



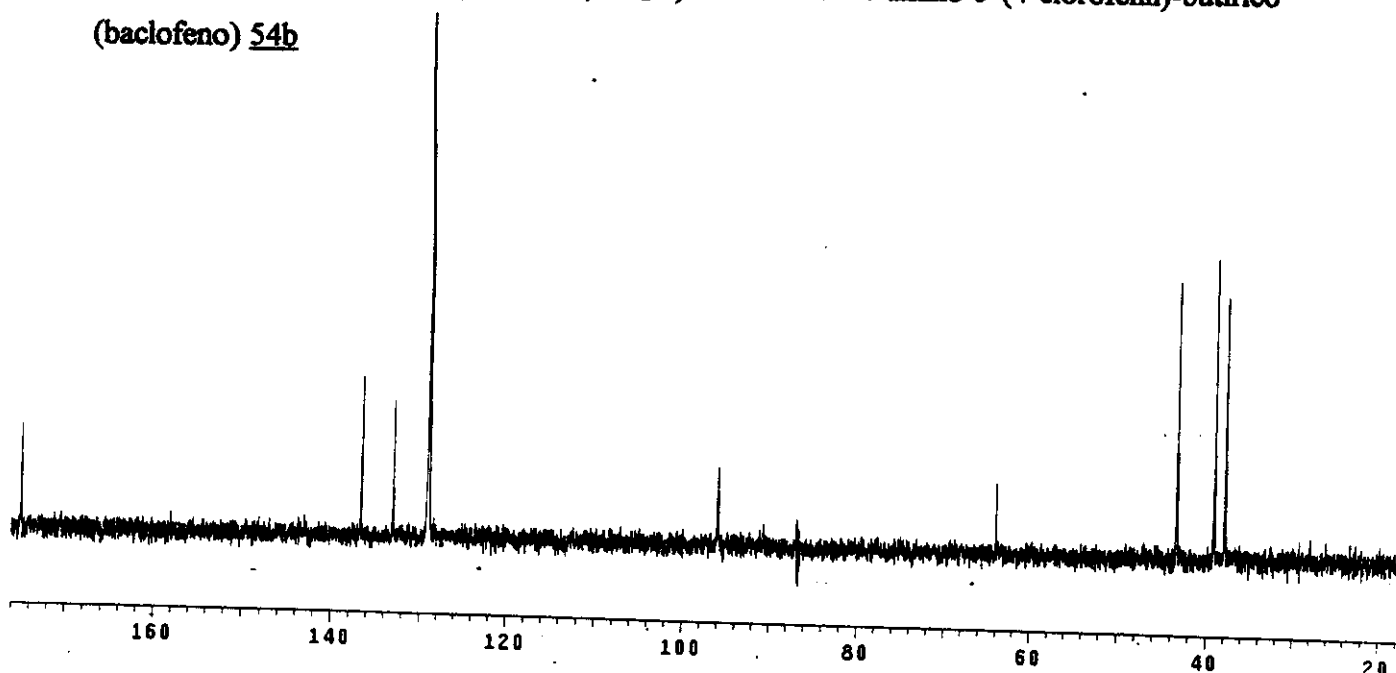
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butírico (baclofeno) 54b

Marcos, baclofen, D2O, ta, fev13msch2

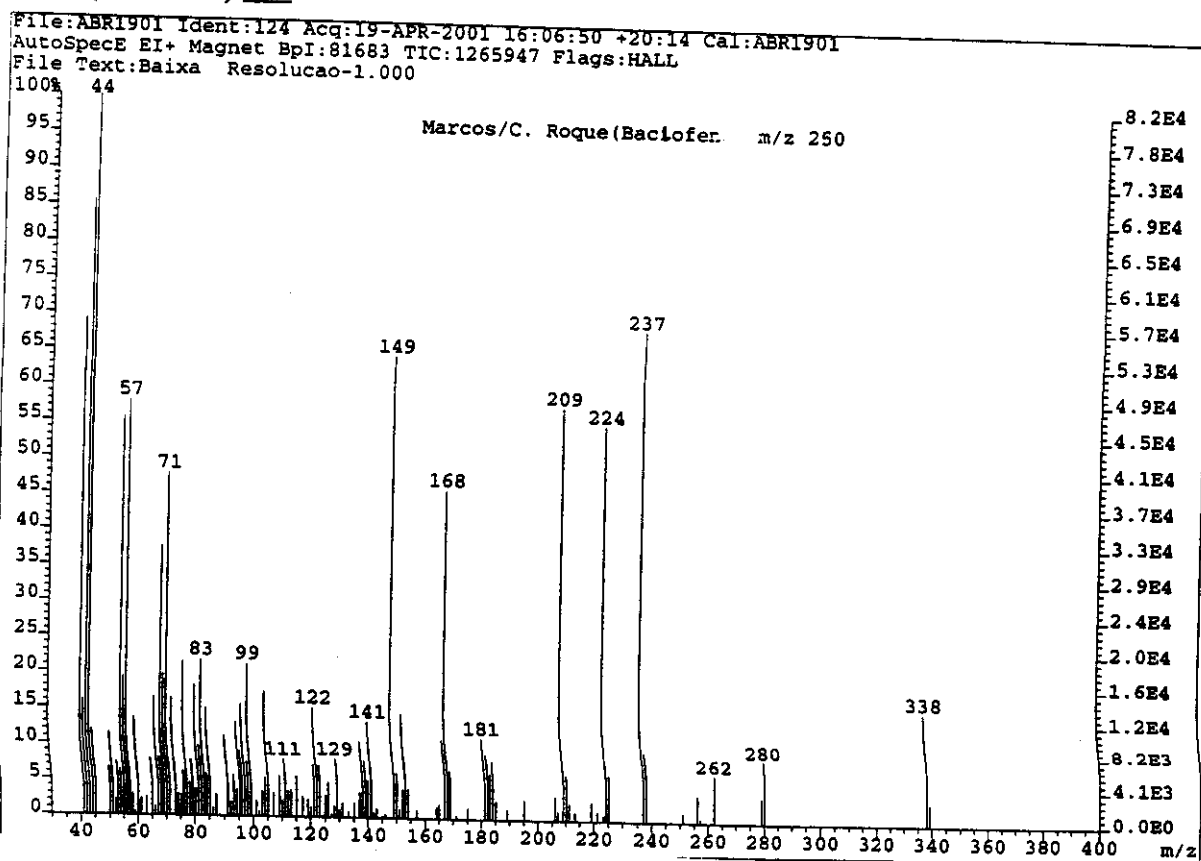
Pulse Sequence: szpul
 Solvent: D2O
 Ambient temperature
 File: fev13msch2
 INOVA-500 "nmrsum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE HI, 300.0681513 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 3 min, 4 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) do ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butírico
(baclofeno) 54b



Espectro de massa de baixa resolução (70 eV) do ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butírico
(baclofeno) 54b



Caracterização do ácido 4-amino-3-(4-nitrofenil)-butírico 54d.

pf: 195-196 °C

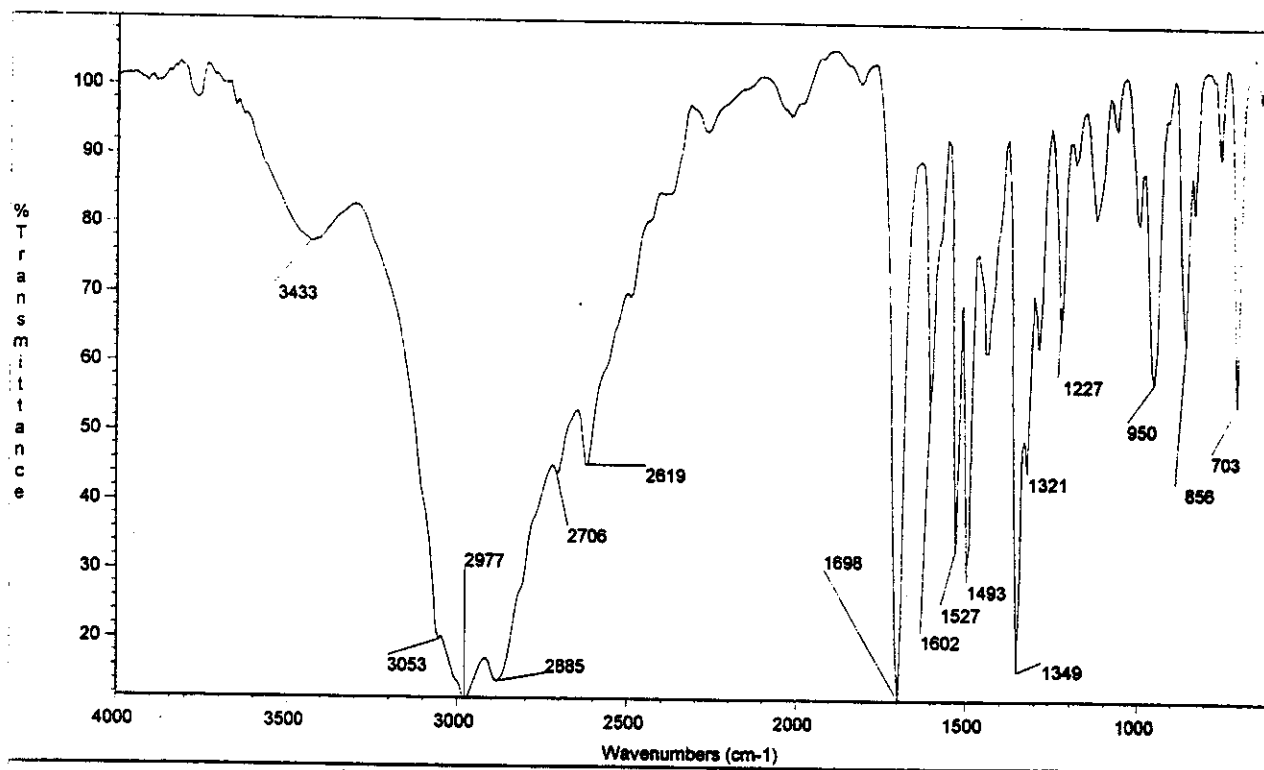
IV (pastilha KBr, cm^{-1}):

3433, 2977, 2885, 2619, 1698, 1493, 1349, 950, 856, 703.

RMN ^1H (300MHz, D_2O , δ):2,64 (1H, dd, $J= 8,8$ e $16,5$ Hz); 2,76 (1H, dd, $J= 6,2$ e $16,5$ Hz); 3,15 (1H, dd, $J= 10,8$ e $12,8$ Hz); 3,26 (1H, dd, $J= 5,3$ e $13,0$ Hz); 3,38-3,48 (1H, m); 7,42 (2H, d, $J= 9,2$ Hz); 8,06 (2H, d, $J= 8,8$ Hz).RMN ^{13}C (75MHz, D_2O , δ):37,5 (CH_2); 39,5 (CH); 43,1 (CH_2); 124,1; 128,9; 146,2; 147,1; 174,6.

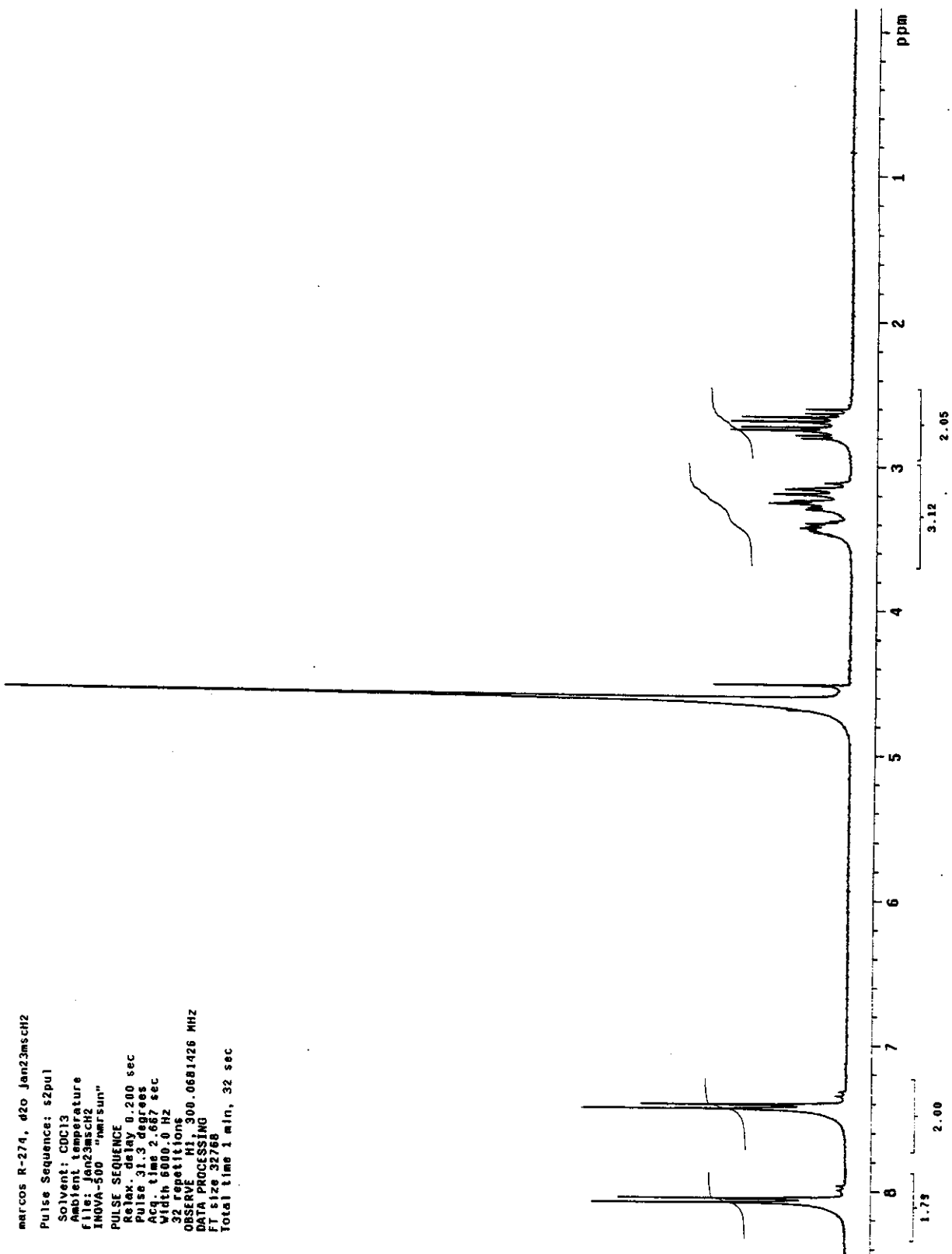
EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

256(10); 236(10); 206(60); 177(75); 1491(80); 119 (100); 57(85).

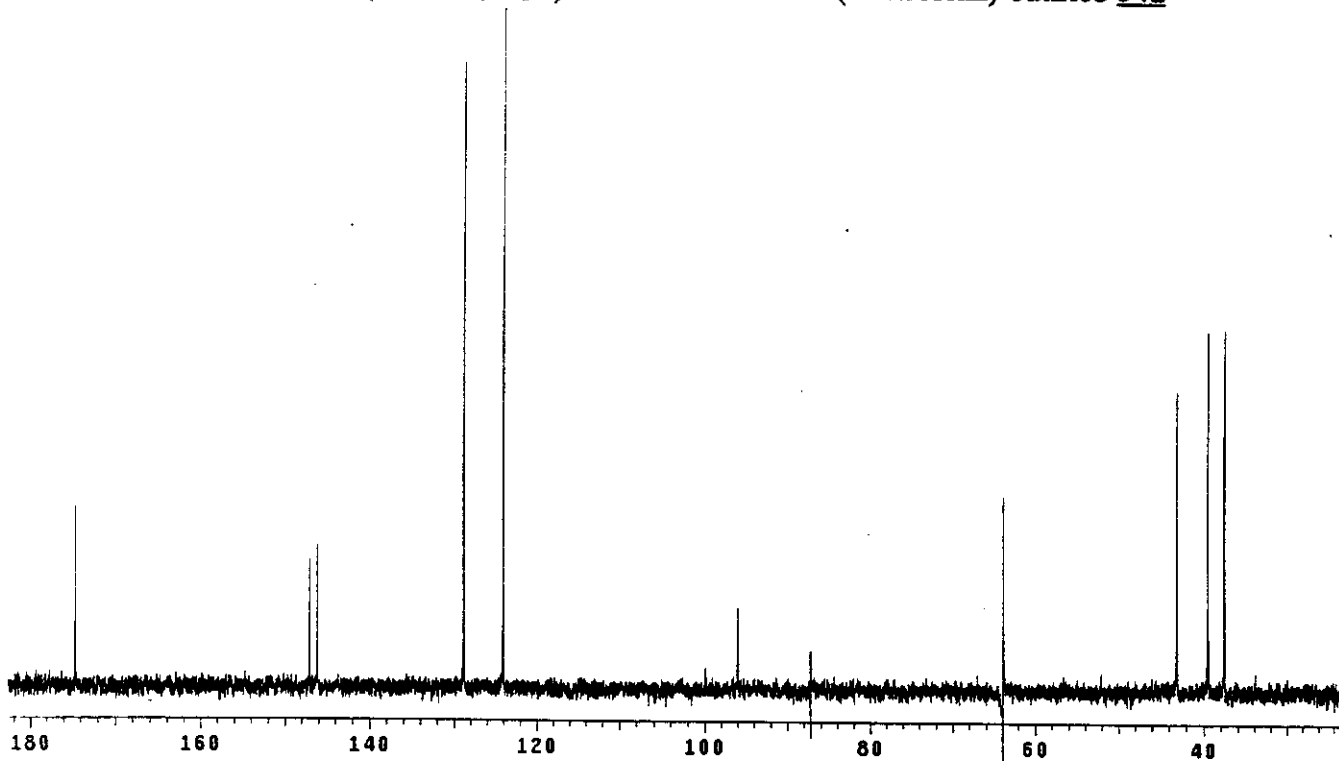
Espectro de IV (pastilha KBr, cm^{-1}) do ácido 4-amino-3-(4-nitrofenil)-butírico 54d

Date: Fri Feb 09 14:59:07 2001

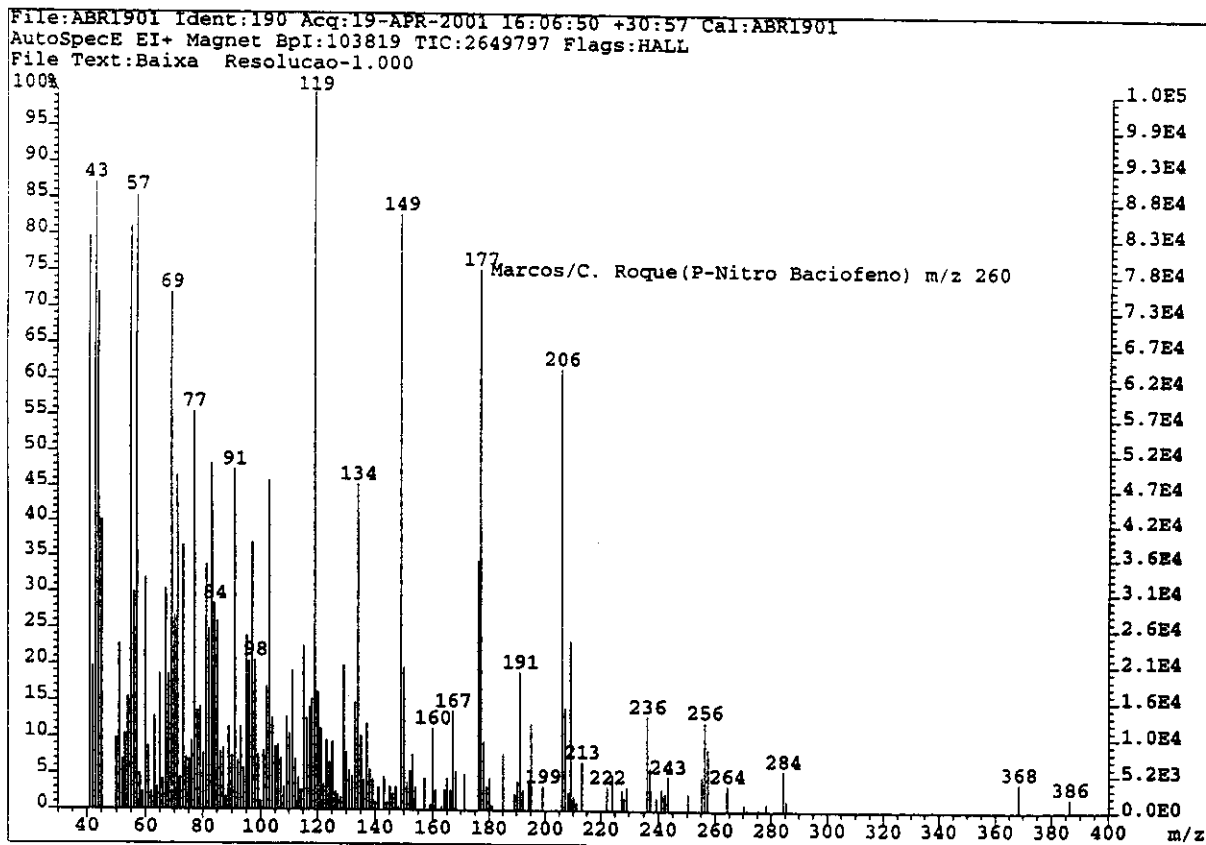
*p-nitro-bactofeno

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, D_2O) do ácido 4-amino-3-(4-nitrofenil)-butírico 54d

Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, D₂O) do ácido 4-amino-3-(4-nitrofenil)-butírico 54d



Espectro de massa de baixa resolução (70 eV) do ácido 4-amino-3-(4-nitrofenil)-butírico 54d



Caracterização do ácido 4-amino-3-(2-naftil)-butírico 54e.

pf: 196-197 °C

IV (pastilha KBr, cm^{-1}):

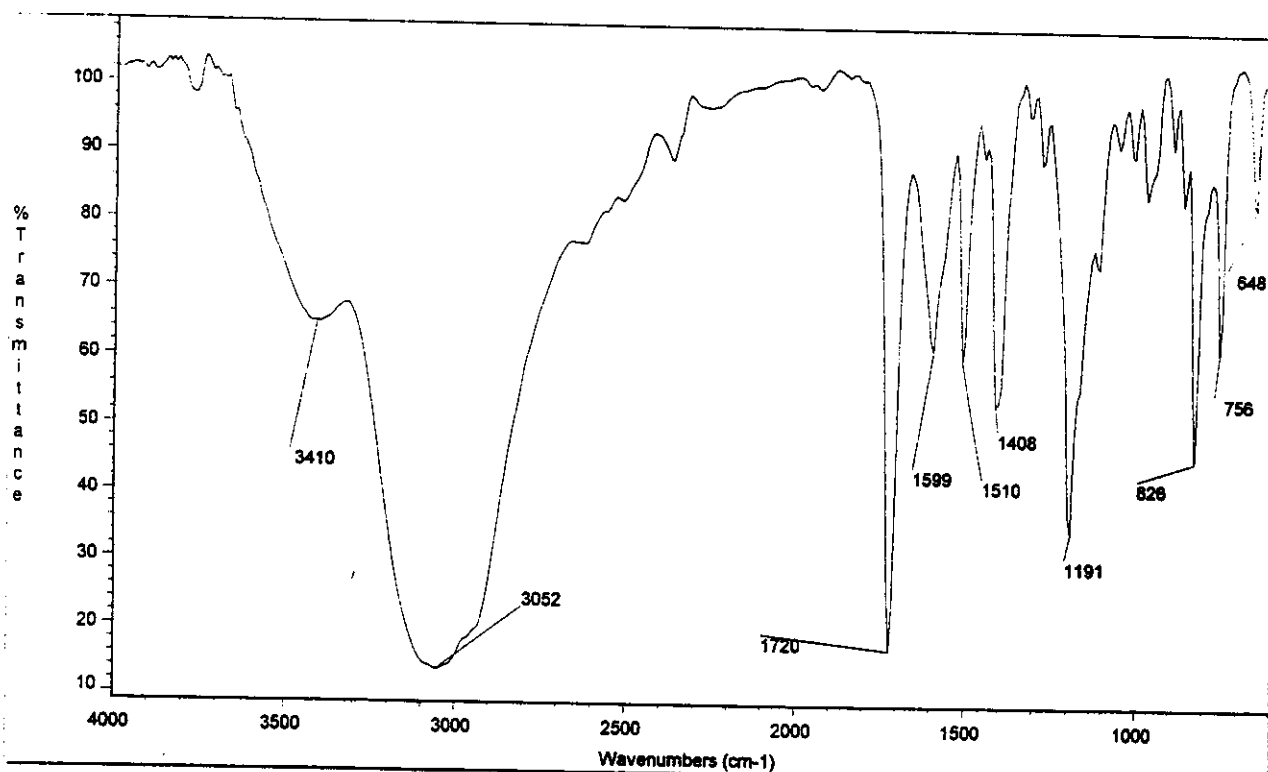
3410, 3052, 1720, 1599, 1510, 1408, 1191, 826, 756.

RMN ^1H (300MHz, D_2O , δ):2,64 (1H, dd, $J= 8,8$ e $15,7$ Hz); 2,74 (1H, dd, $J= 6,2$ e $16,1$ Hz); 3,18 (1H, dd, $J= 10,6$ e $12,8$ Hz); 3,27 (1H, dd, $J=5,1$ e $12,8$ Hz); 3,36-3,44 (1H, m); 7,28-7,80 (7H, aromáticos).RMN ^{13}C (75MHz, D_2O , δ):

37,9; 39,8; 43,3; 124,9; 126,3; 126,5; 126,9; 127,4; 127,5; 128,9; 132,4; 132,8; 135,6; 175,2.

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

211(50); 200(2); 1810(5); 154(100); 128(7); 115(5).

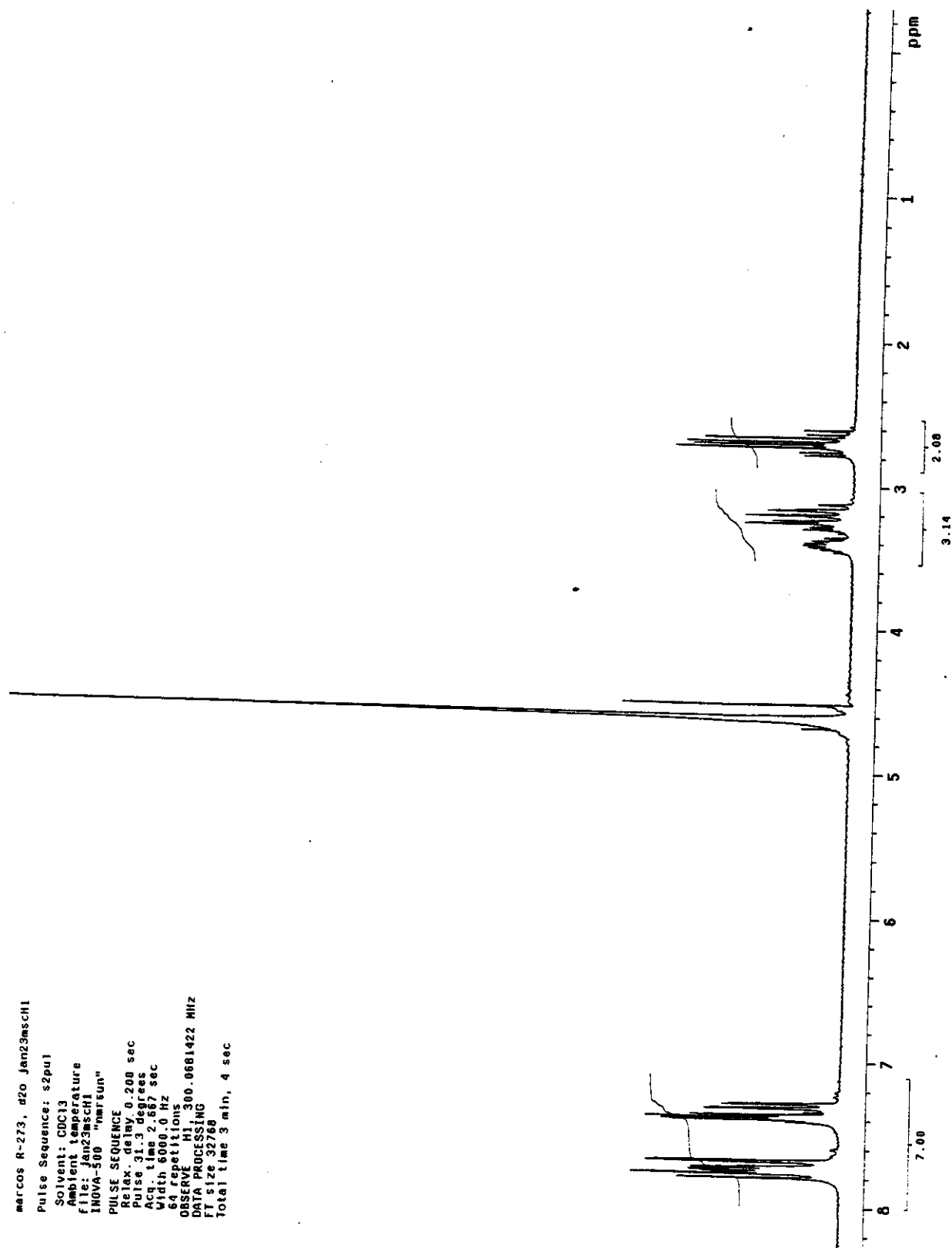
Espectro de IV (pastilha KBr, cm^{-1}) do ácido 4-amino-3-(2-naftil)-butírico 54e

Date: Fri Feb 09 15:16:52 2001

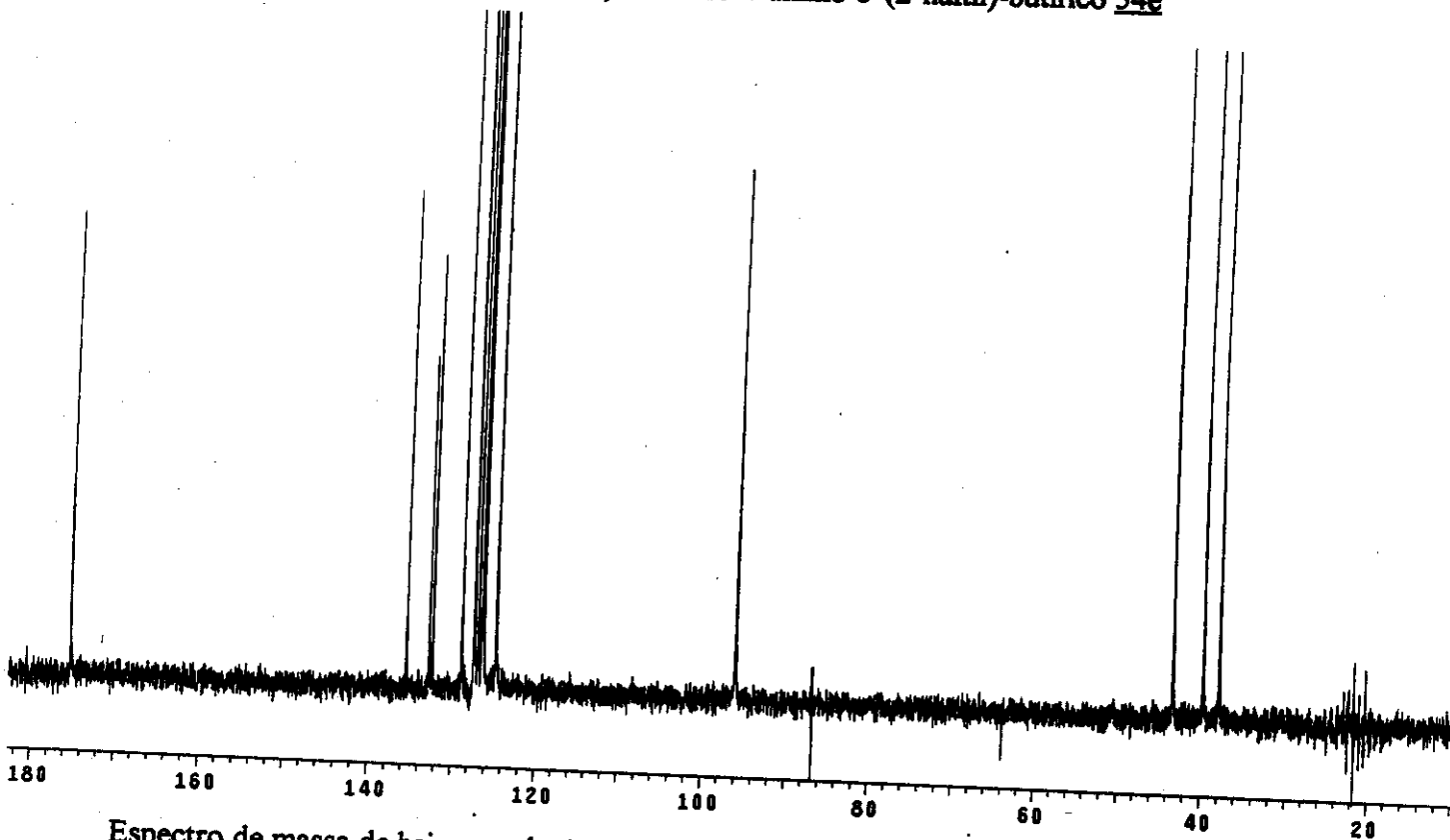
*b-naftil-baclofeno

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, D_2O) do ácido 4-amino-3-(2-naftil)-butírico 54e

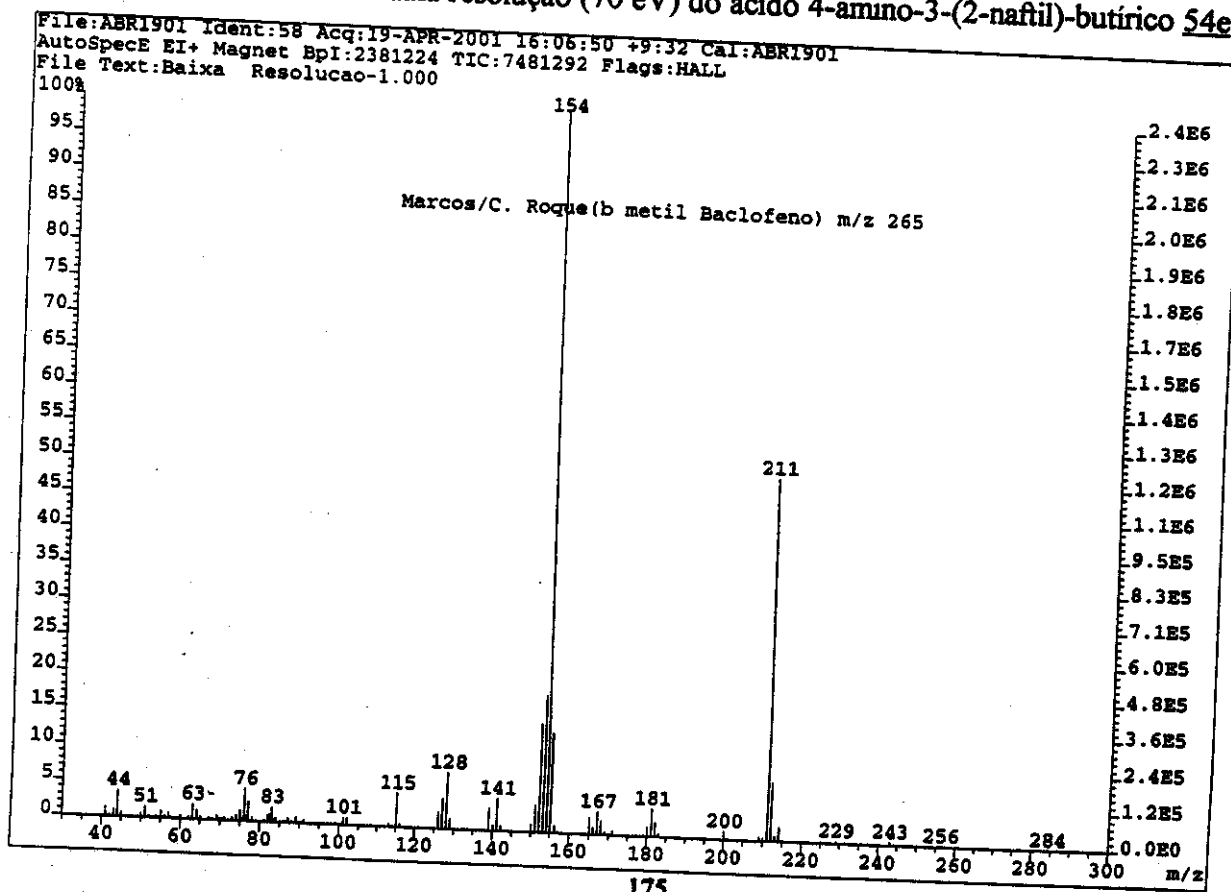
marcos R-273, d2o Jan23msch1
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
file: Jan23msch1
INOVA-500 "nmrsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0681422 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 3 min, 4 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) do ácido 4-amino-3-(2-naftil)-butírico 54e



Espectro de massa de baixa resolução (70 eV) do ácido 4-amino-3-(2-naftil)-butírico 54e



Caracterização do ácido 4-amino-3-(3,4-dimetóxiifenil)-butírico 54f.

pf: 206-207 °C

IV (pastilha KBr, cm^{-1}):

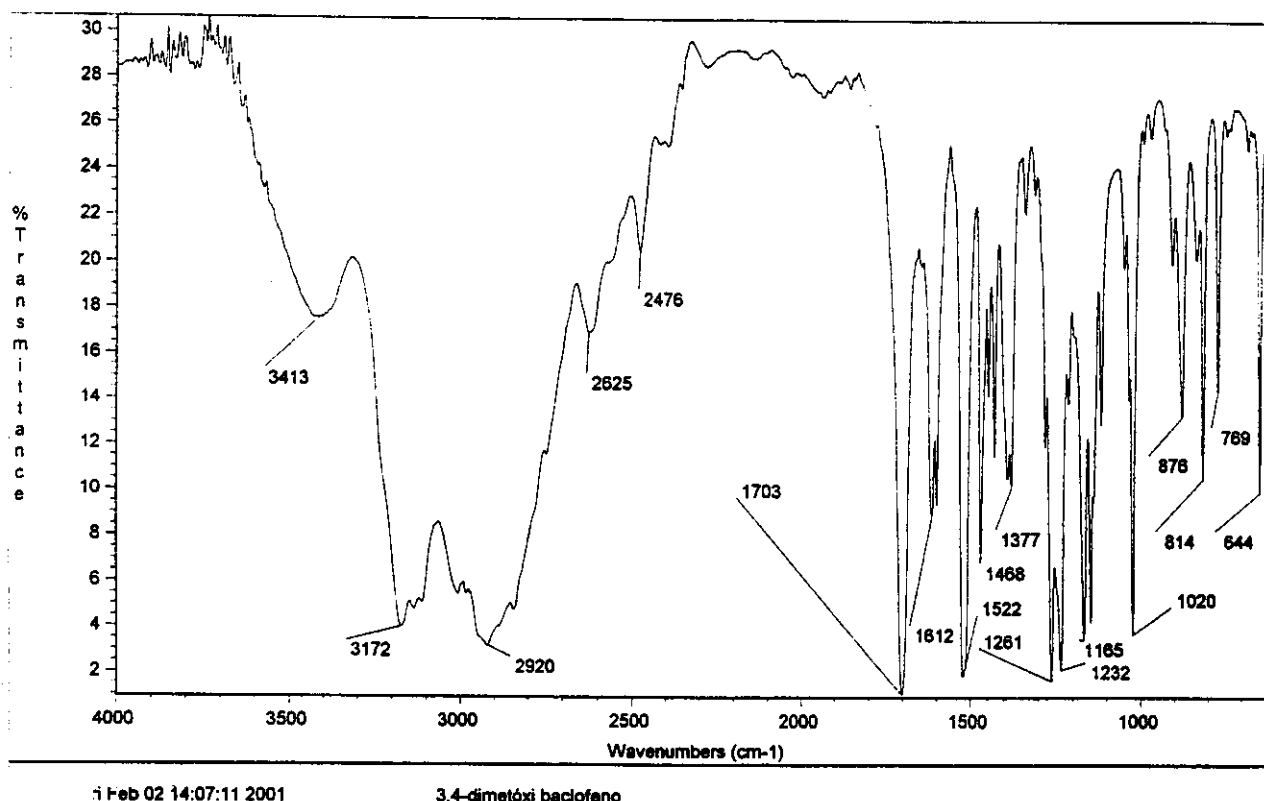
3413, 3172, 2920, 1703, 1612, 1522, 1261, 1232, 1165, 814, 644.

RMN ^1H (300MHz, D_2O , δ):2,53 (1H, dd, $J= 8,4$ e $15,7$ Hz); 2,64 (1H, dd, $J= 5,5$ e $15,7$ Hz); 3,00-3,20 (3H, m); 3,60 e 3,64 (6H, s); 6,73-6,81 (3H, m).RMN ^{13}C (75MHz, D_2O , δ):

37,9; 39,3; 43,5; 55,3; 55,4; 110,7; 111,9; 120,4; 130,9; 147,5; 148,2; 175,1.

EM (70 eV, M/Z, abundância relativa):

239(5); 221(65); 210(100); 164(95); 151(25); 91(15).

Espectro de IV (pastilha KBr, cm^{-1}) do ácido 4-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-butírico 54f

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, D_2O) do ácido 4-amino-3-(3,4-dimetóxfenil)-butírico 54f

Marcos, D2O, ta, R-280, fev06msch3.

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: D2O

Temperature:

INNOVA-500 "hmr sun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

width 6000.0 Hz

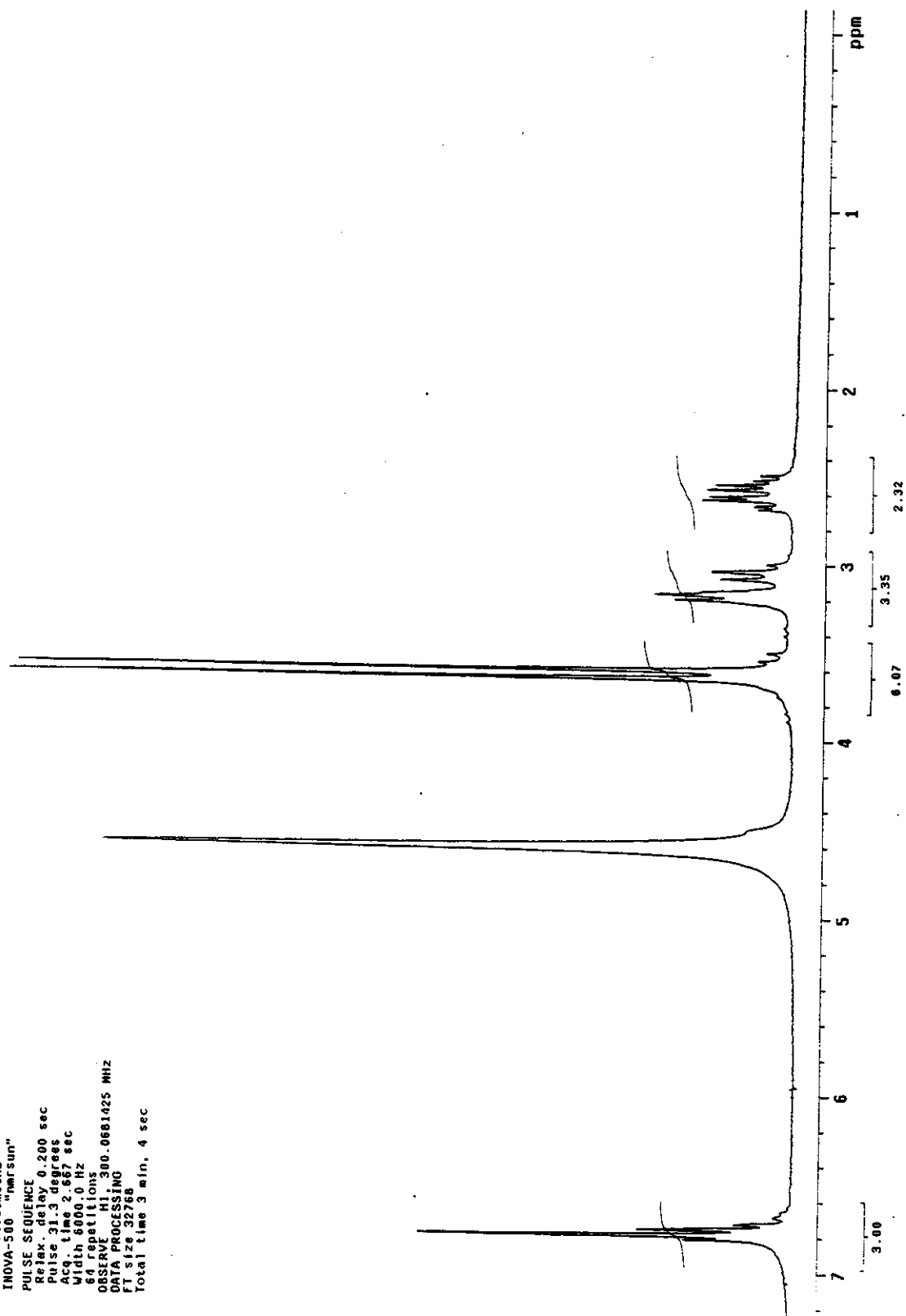
64 repetitions

OBSERVE H1, 300.0601425 MHz

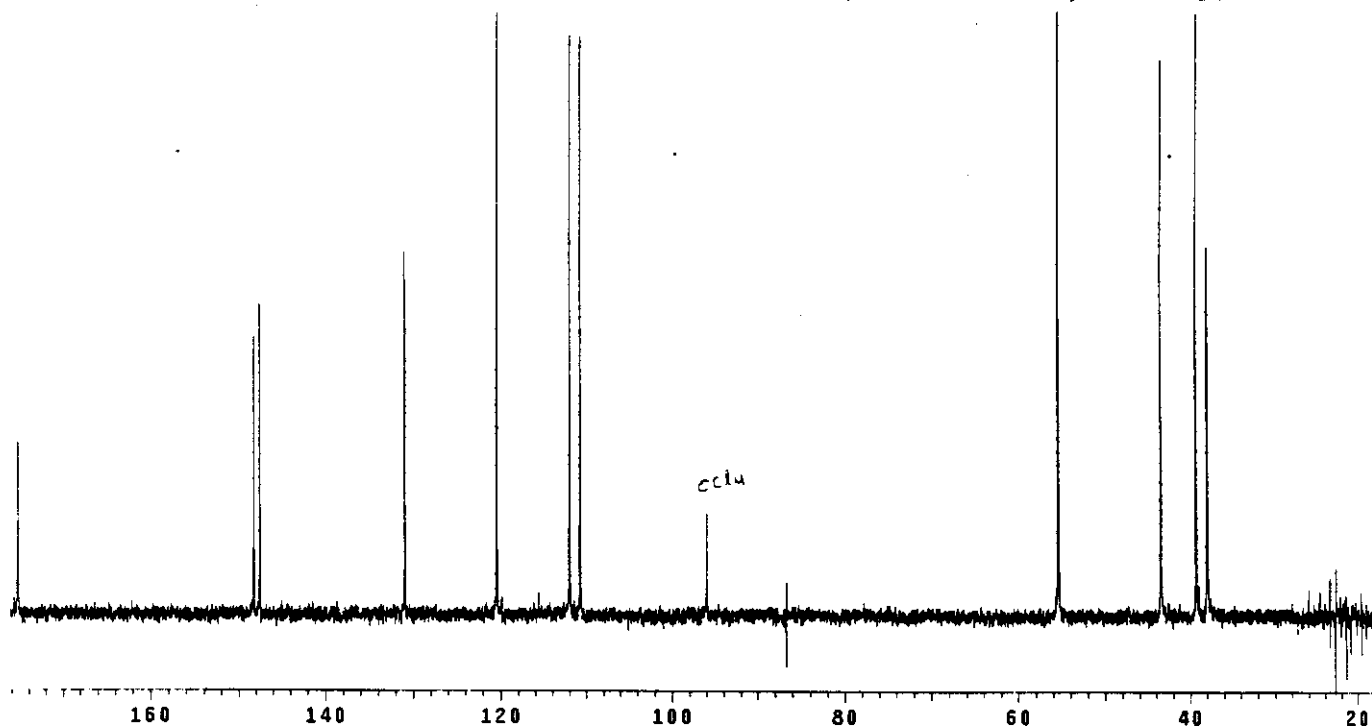
DATA PROCESSING

FI size 32768

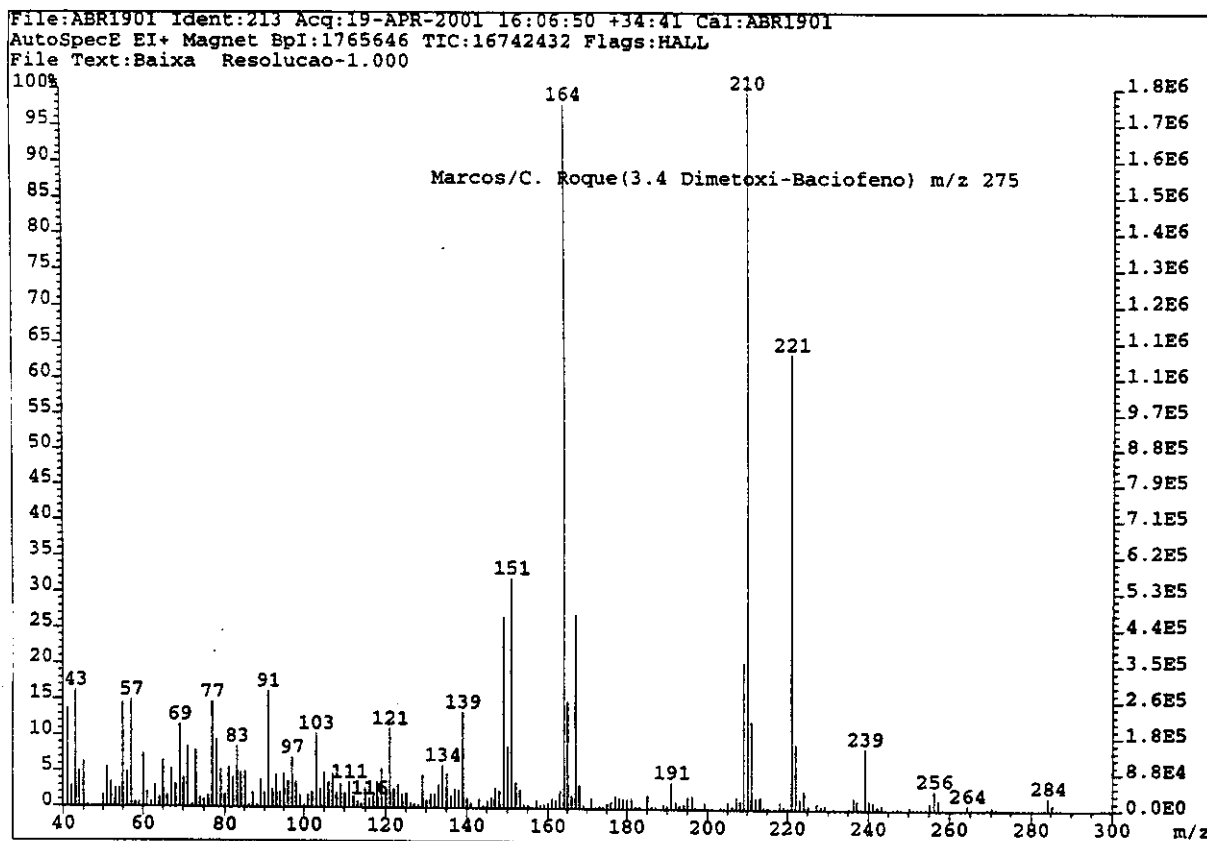
Total time 3 min, 4 sec



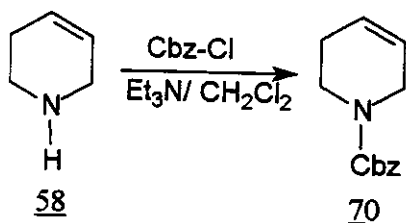
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) do ácido 4-amino-3-(3,4-dimetóxi)fenil)-butírico 54f



Espectro de massa de baixa resolução (70 eV) do ácido 4-amino-3-(3,4-dimetóxi)fenil)-butírico 54f



5.13- Preparação da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetraidropiridina 70



Sobre uma solução da 1,2,3,6-tetraidropiridina 58 (0,16mL; 1,7mmols) em diclorometano anidro (5mL) foi adicionado trietilamina (0,46mL; 3,2mmols). Esta solução foi resfriada em banho de gelo e sobre ela adicionado cloroformato de benzila (0,25mL; 2,0mmol). Após a adição, foi retirado o banho de gelo, permanecendo a mistura reacional sob agitação por 12h.

A mistura reacional foi vertida para um funil de separação, onde foi adicionado 10mL de diclorometano e a fase orgânica extraída sucessivamente com NaHCO₃ sat. (10mL) e salmoura (10mL). Após a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada, então o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (hexano/ACOEt 10%), obtendo-se 332mg da *N*-Cbz-1,2,3,6-tetraidropiridina 70 em 90% de rendimento.

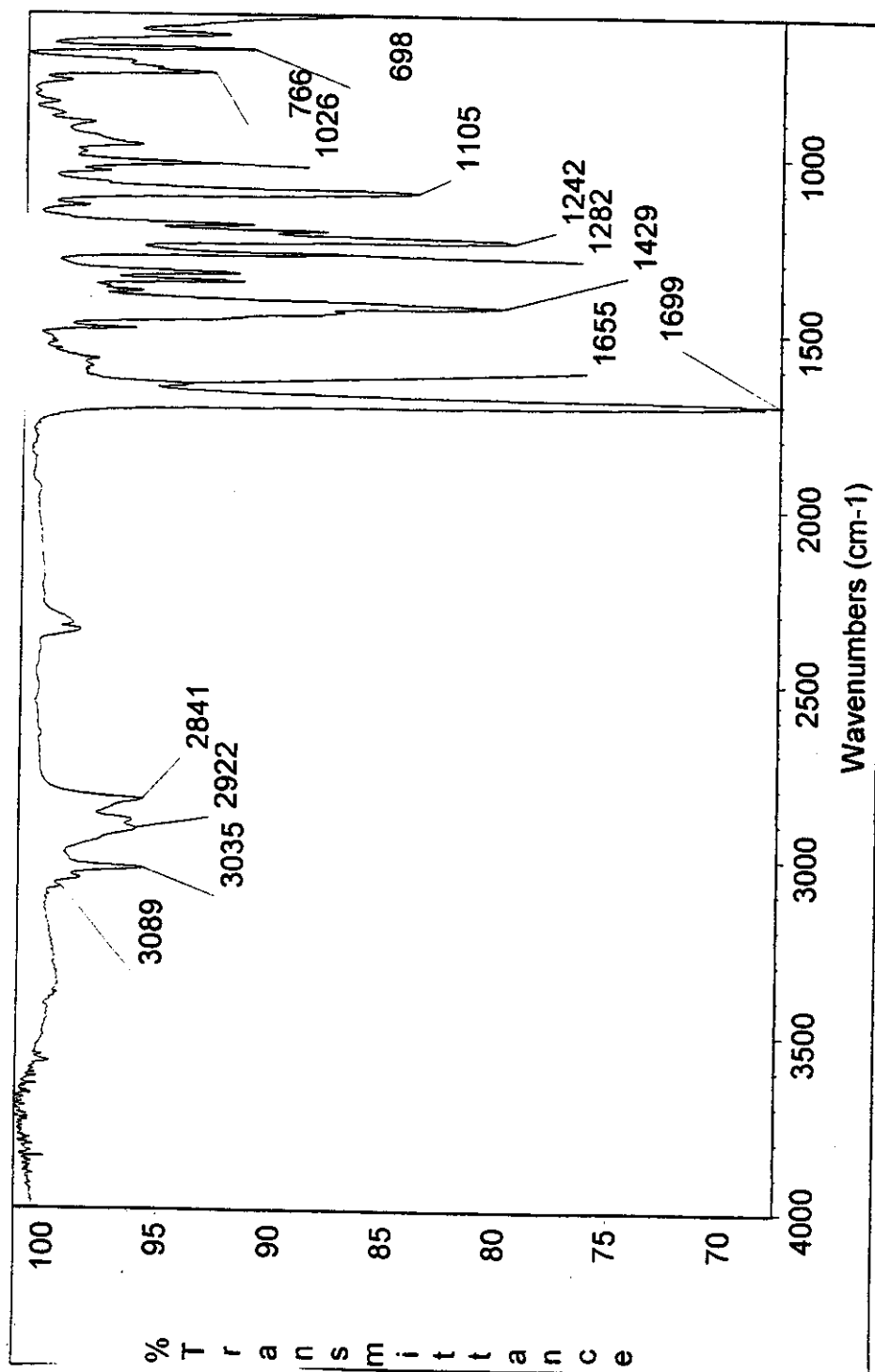
Caracterização da *N*-Cbz-1,2,3,6-tetraidropiridina 70

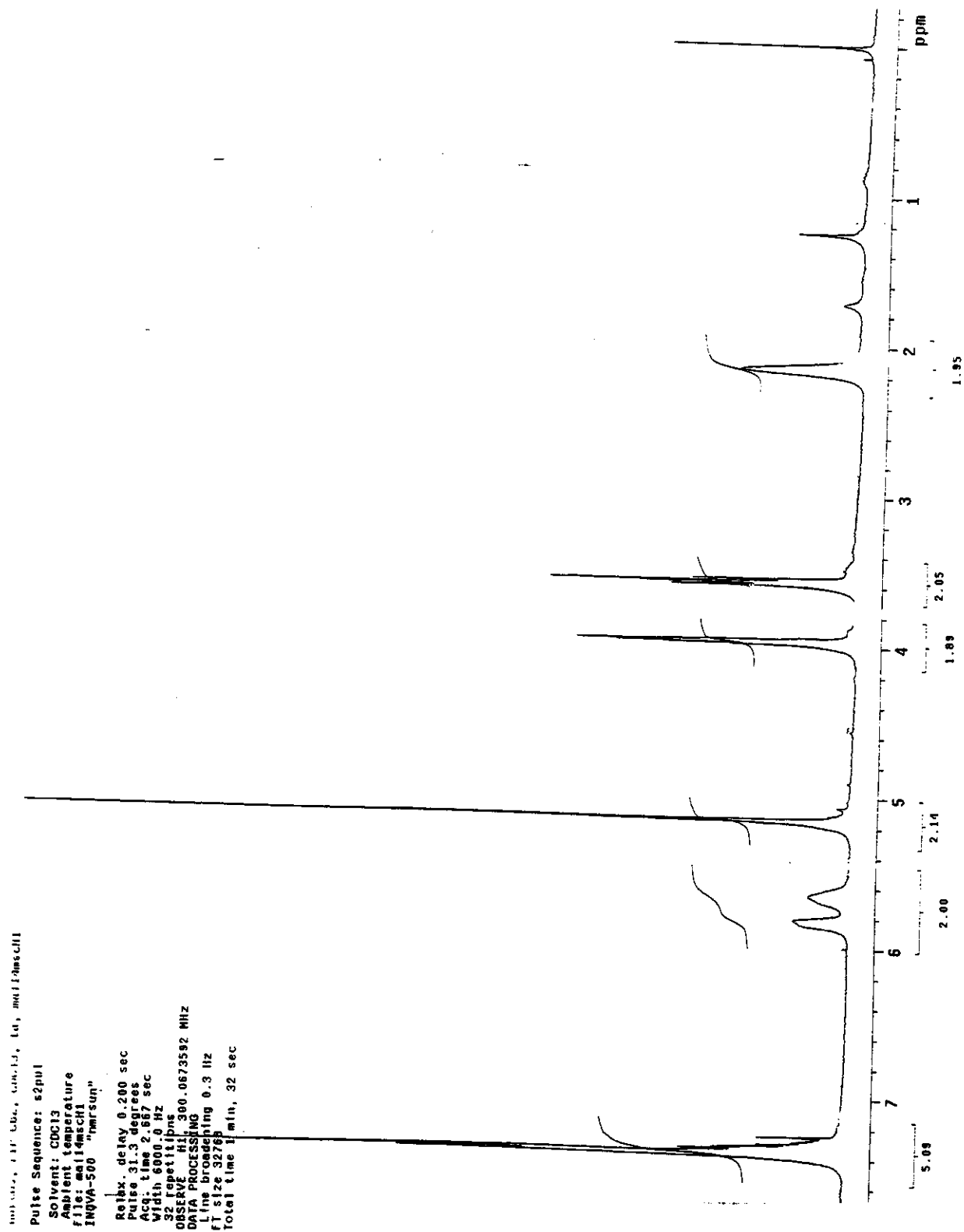
IV (filme, cm⁻¹):

3089, 3035, 2922, 1699, 1655, 1429, 1282, 1242, 1105.

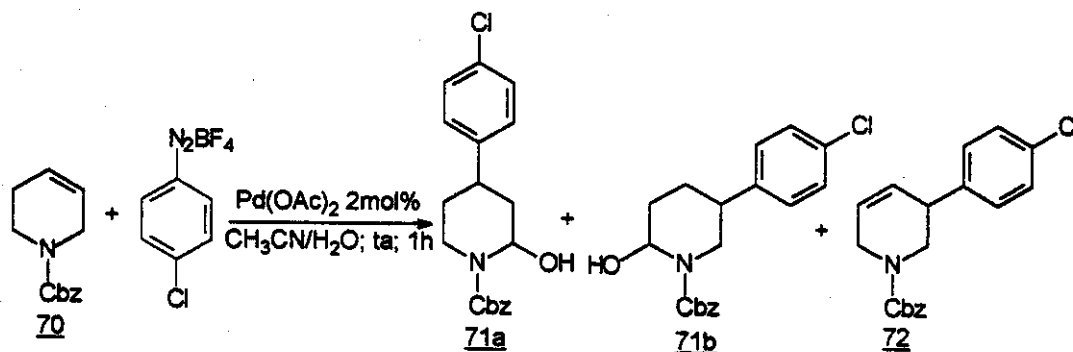
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ):

2,14 (2H, m); 3,57 (2H, t, J= 5,5 Hz); 3,96 (2H, t, J= 2,5 Hz); 5,15 (2H, s); 5,65 (1H, m); 5,81 (1H, m); 7,35 (5H, m).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-Cbz-1,2,3,6-tetraidropiridina 70

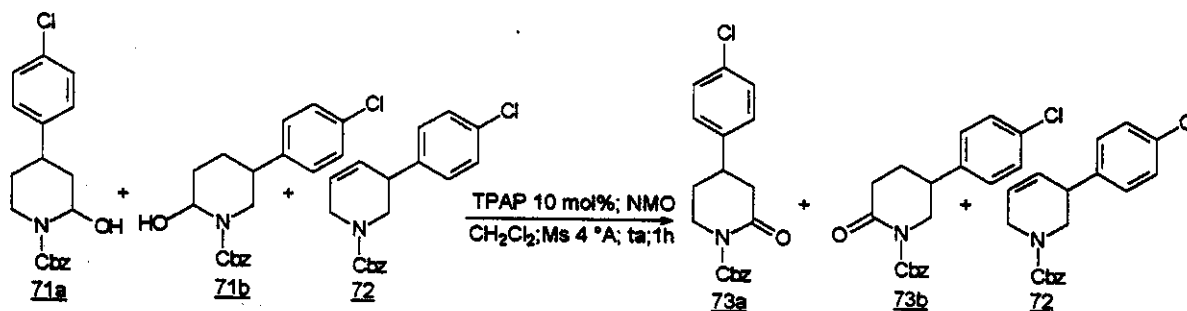
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-Cbz-1,2,3,6-tetraidropiridina **70**

5.14- Reação de Heck da *N*-(benziloxicarbonil)-1,2,3,6-tetraidropiridina **70** com tetrafluorborato de 4-clorobenzenodiazônio



Sobre uma solução da olefina **70** (54mg; 0,25mmol) em 3mL de H₂O/CH₃CN (1:2) foi adicionado o sal de diazônio (71mg; 0,32mmol) e acetato de paládio (2mol%). A mistura reacional permaneceu sob agitação vigorosa por 1h a temperatura ambiente. Após este período foi verificado o consumo do material de partida através da CCF e o surgimento de substâncias mais polares. A mistura reacional foi vertida para um funil de separação e diluída com 30mL de acetato de etila e a fase orgânica extraída com uma solução de bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo, fornecendo um óleo escuro (92 mg) que foi submetido à reação seguinte sem purificação.

5.15- Reação de oxidação dos lactamóis **71** com TPAP/NMO



Sobre a mistura de lactamóis **71** obtido da reação anterior (92 mg) foi adicionado a *N*-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) (45mg; 0,38mmol), perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP) (10 mol%) e peneira molecular triturada de 4 °A. O sistema foi fechado e a atmosfera foi trocada para argônio e então adicionados 3mL de CH₂Cl₂ anidro. A mistura

5cm de sílica, filtrada e lavada com porções de acetato de etila. O solvente orgânico foi evaporado em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia "flash" (hex/AcOEt 20%), fornecendo as lactamas 73a (20mg) e 73b (27mg) e a olefina 72 (8mg) em 66% de rendimento a partir da olefina 70 na proporção de 36:50:13 respectivamente.

Caracterização da *N*-(benziloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-piperidona 73a

IV (filme, cm^{-1}):

3066, 2954, 1770, 1712, 1589, 1493, 1377, 1284, 1219, 1049, 829.

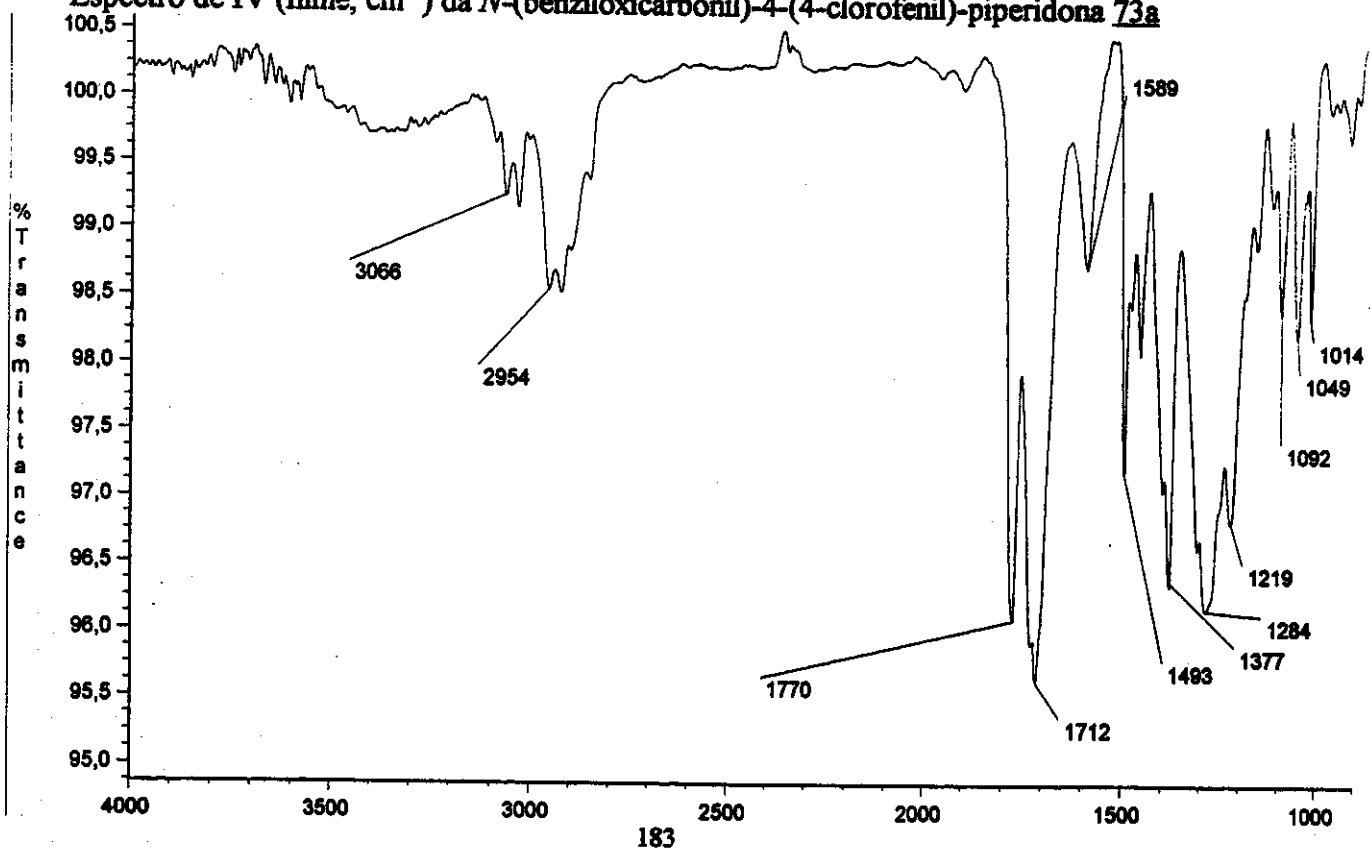
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ):

1,96 (1H, m); 2,10 (1H, m); 2,61 (1H, dd, $J= 11,0$ e $17,2$ Hz); 2,89 (1H, ddd, $J= 1,9, 5,5$ e $17,2$ Hz); 3,14 (1H, m); 3,49 (1H, ddd, $J= 4,6, 10,6$ e $12,9$ Hz); 3,97 (1H, dt, $J= 4,4$ e $12,9$ Hz); 5,31 (2H, s); 7,09 (2H, d, $J= 7,7$ Hz); 7,26 (7H, m).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

30,2 (CH_2); 37,8 (CH); 42,0 (CH_2); 45,8 (CH_2); 68,7 (CH_2); 127,7 (2x CH); 128,0 (2x CH); 128,3 (CH); 128,5 (2x CH); 128,9 (2x CH); 132,7 (C); 135,2 (C); 141,1 (C); 153,9 (C); 169,7 (C).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(benziloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-piperidona 73a



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(benziloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-piperidona 73a

Marcos, lact-fr-2, cdcl3, ta, out23mch3

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl_3

Ambient temperature

File: out23mch3

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.657 sec

Width 6000.0 Hz

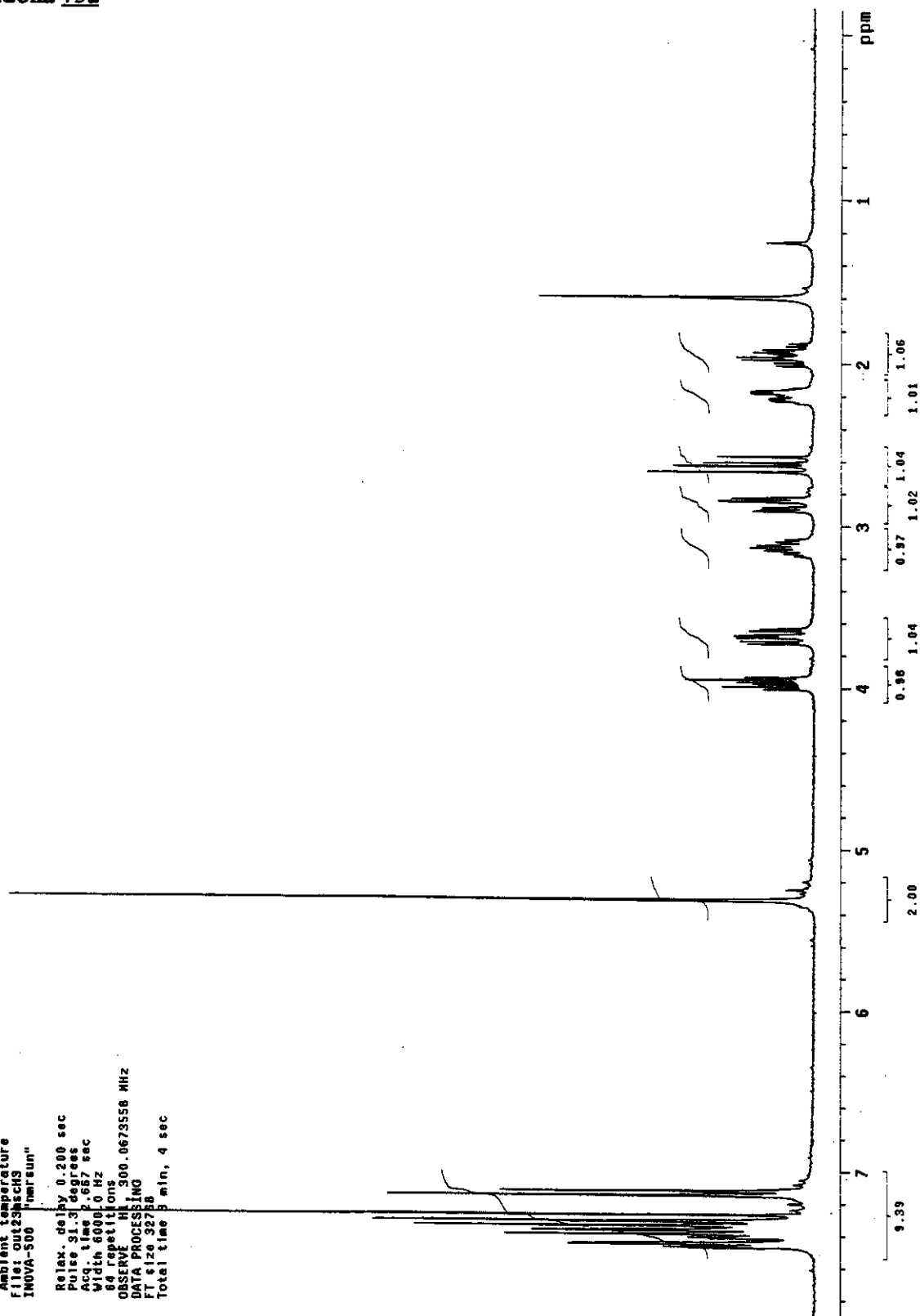
64 repetitions

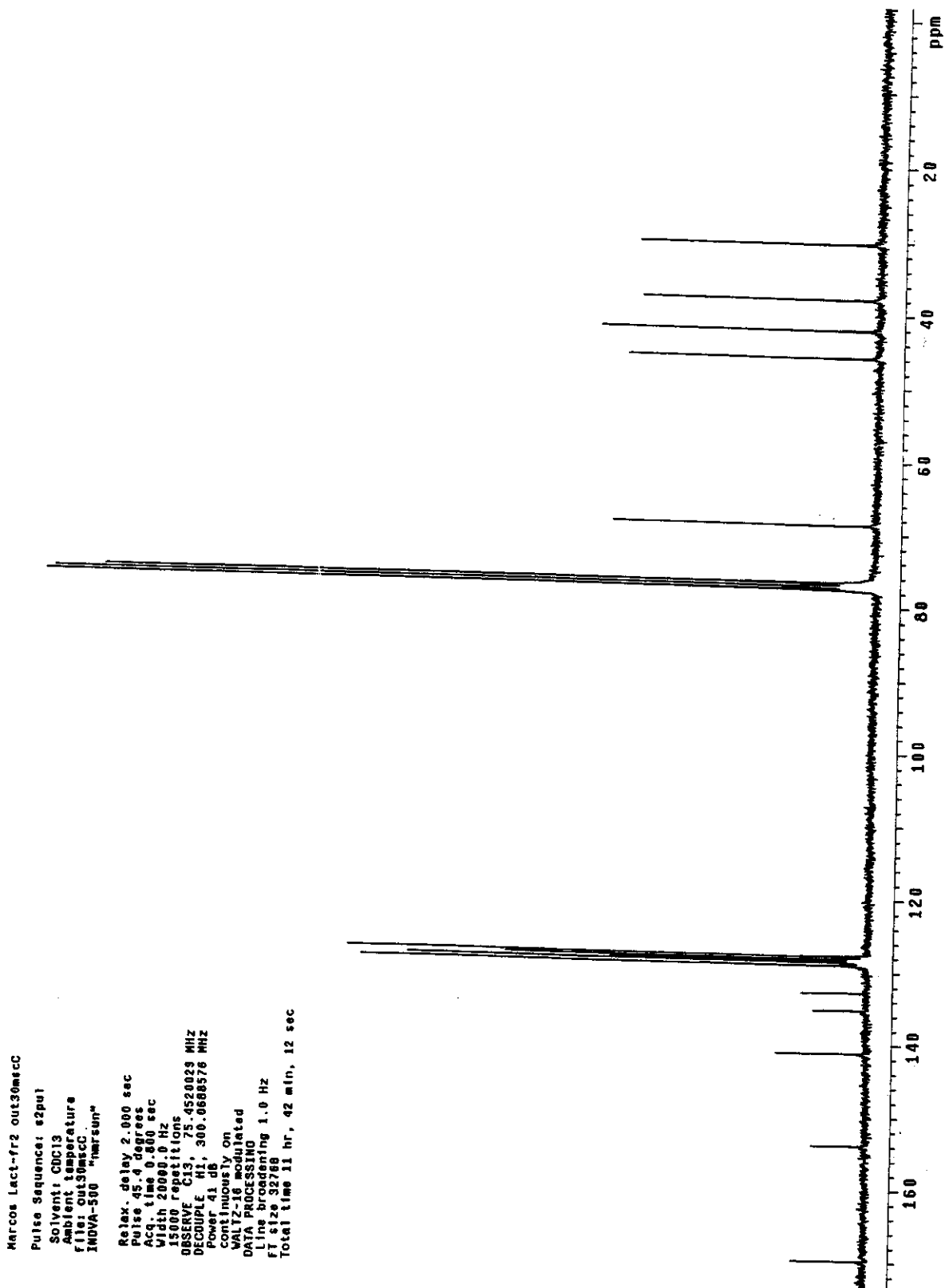
OBSERVE H1 300.0673556 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32758

Total time 9 min, 4 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(benziloxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-piperidona 73a

Caracterização da *N*-(*t*-benziloxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-2-piperidona 73b

IV (filme, cm^{-1}):

3032, 2951, 1774, 1712, 1493, 1377, 1288, 1242, 1088, 737.

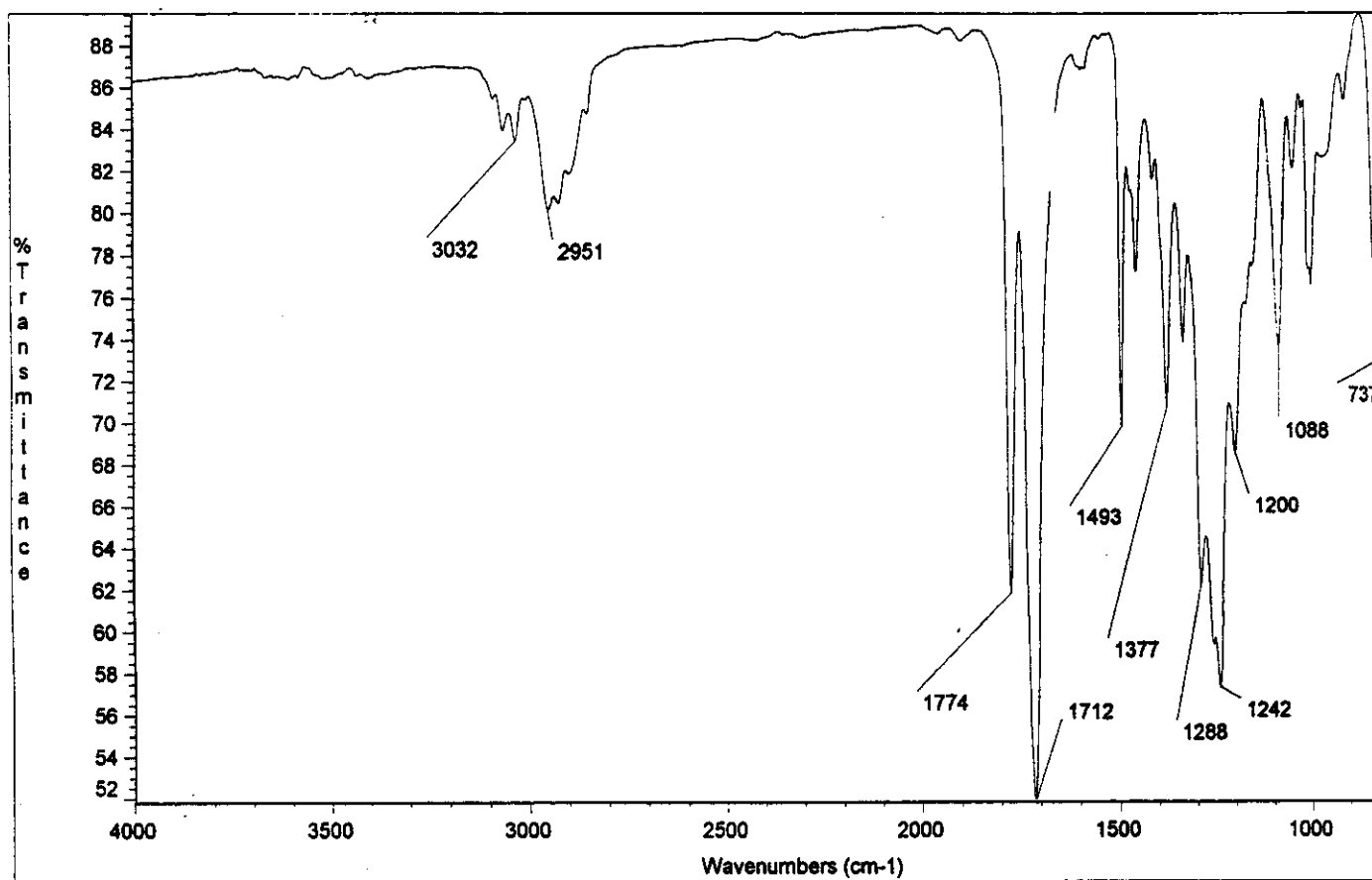
RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ):

1,94-2,18 (2H, m); 2,58-2,82 (2H, m); 3,09 (1H, m); 3,56 (1H, dd, $J= 10,8$ e $12,8$ Hz); 4,07 (1H, ddd, $J= 1,8$, $4,8$ e $12,8$ Hz); 5,29 (2H, s); 7,30 (9H, m).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3 , δ):

27,4 (CH_2); 34,4 (CH_2); 39,3 (CH); 52,1 (CH_2); 68,7 (CH_2); 128,2 (2xCH); 128,3 (2xCH); 128,4 (CH); 128,6 (2xCH); 129,0 (2xCH); 133,1 (C); 135,2 (C); 139,7 (C); 153,9 (C); 170,3 (C).

Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da *N*-(benziloxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-piperidona 73b



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(benziloxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-piperidona 73b

Marcos, lect-fr-3, cdc13, ta, out23msch2

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl_3

Ambient temperature

File: out23msch1

INOVA-500 "mrsum"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

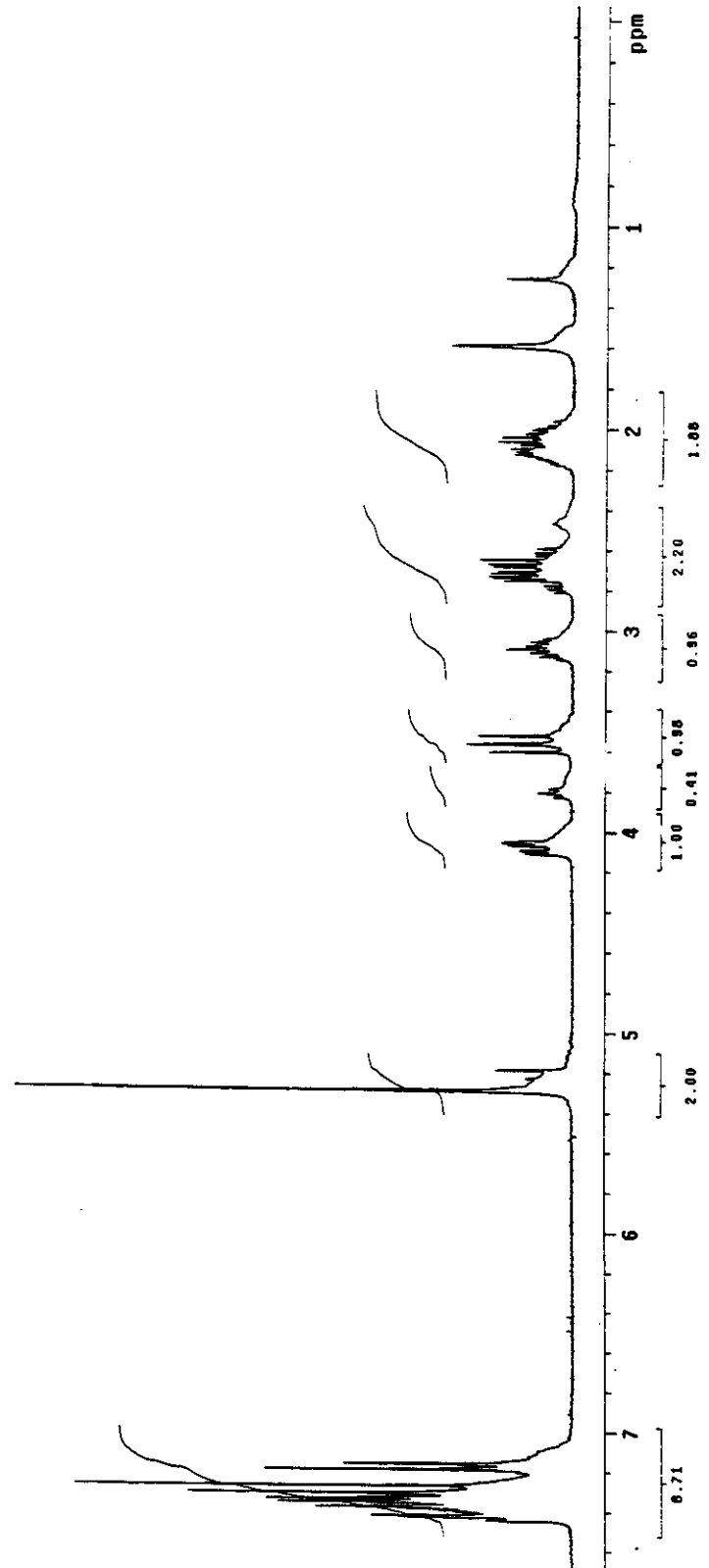
64 repetitions

OBSERVE: ^1H , 300.0673565 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 3 min, 4 sec



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(benziloxicarbonil)-5-(4-clorofenil)-piperidona 73b

Marcos lact-f73 out29mscd

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl_3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out29mscd

INOVA-500 "narsun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 15.5 degrees

Acq. time 1.054 sec

Width 31500.5 Hz

1488 repetitions

OBSERVE C13, 125.6958238 MHz

DECRUPLE H1, 499.8852558 MHz

Power 37 dB

continuously on

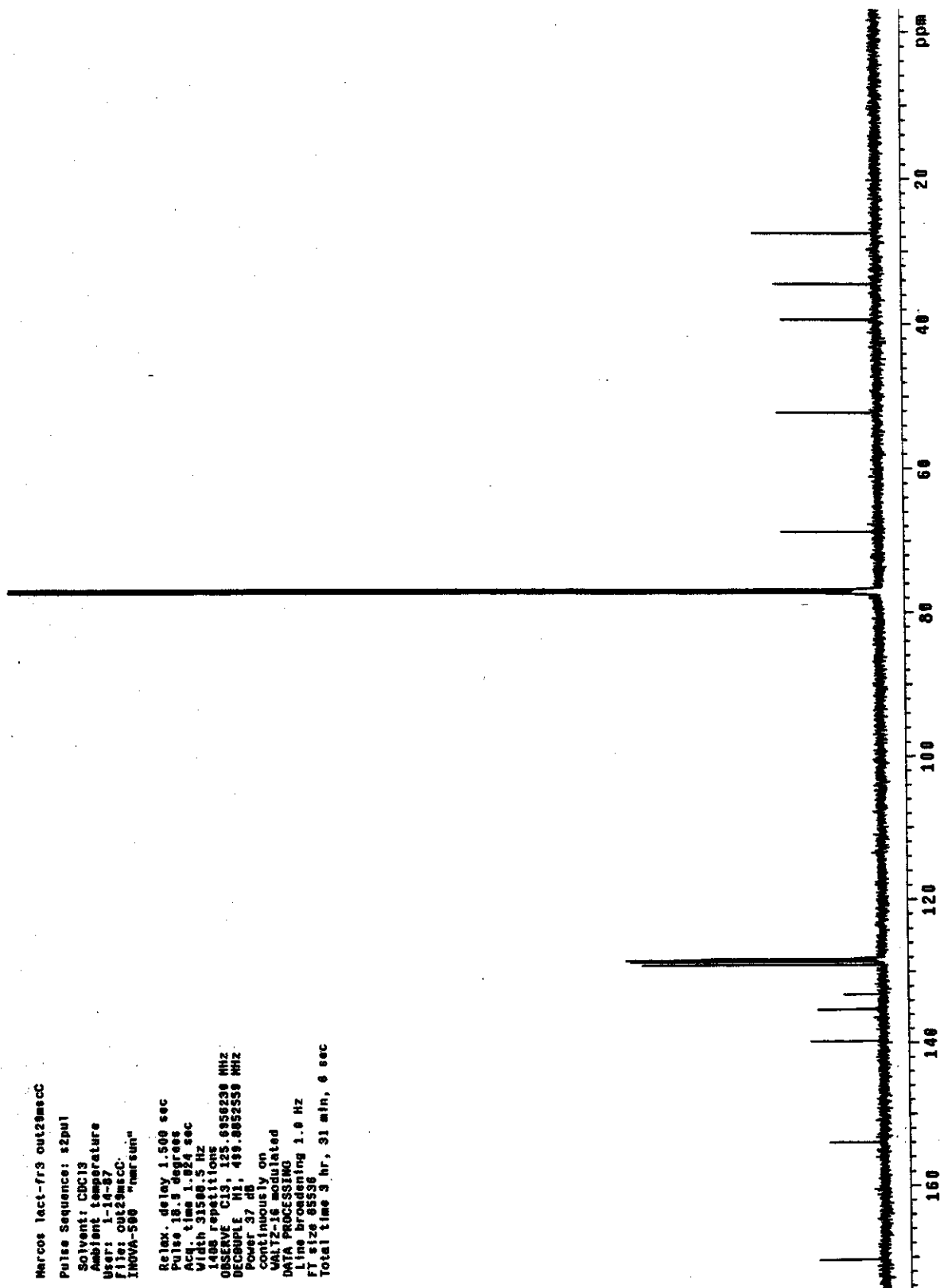
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

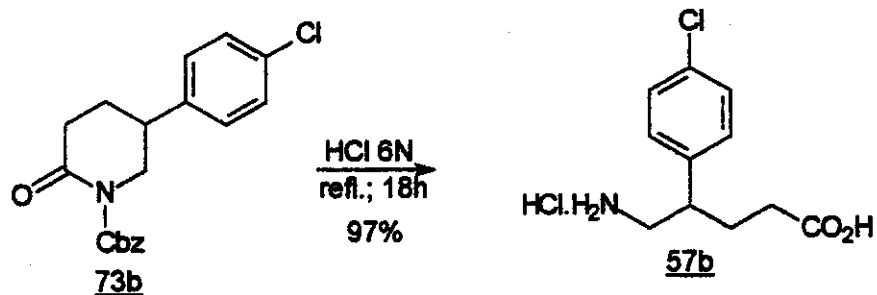
Line broadening 1.0 Hz

FT size 885536

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



5.16- Síntese do ácido 5-amino-4-(4-clorofenil)-pentanóico 57b



Em um balão de fundo redondo contendo a lactama 73b (44mg; 0,13mmol) foi adicionado uma solução de ácido clorídrico 6N (3mL). A mistura reacional foi levada a refluxo por 18h, sendo após este período concentrada em rotaevaporador. O produto foi purificado em resina de troca iônica Dowex 50x8 (eluição com uma solução de NH_4OH (3:1)). As frações que revelaram positivas em ninidrina foram evaporadas fornecendo o aminoácido livre. O aminoácido foi acidificado com uma solução 10% de ácido clorídrico e tratado com carvão ativo. Após o carvão ter sido filtrado, a água foi removida sob vácuo, fornecendo o homobaclofeno 57b (30mg) em rendimento de 97%.

Caracterização do ácido 5-amino-4-(4-clorofenil)-pentanóico 57b

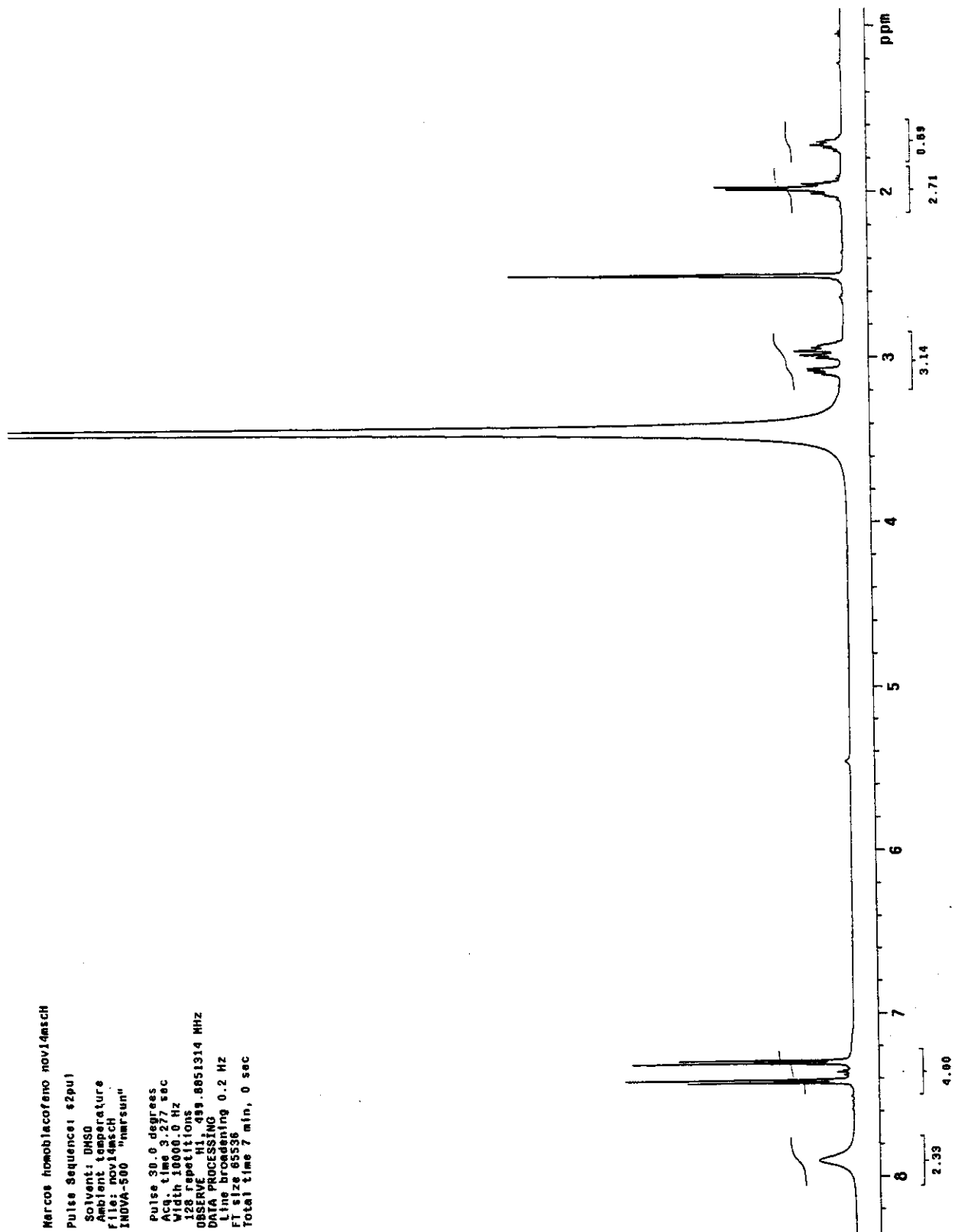
RMN ^1H (500MHz, DMSO, δ):

1,70-1,74 (1H, m); 1,94-2,03 (3H, m); 2,92-3,10 (3H, m); 7,29 (2H, d, $J= 8,3$ Hz);

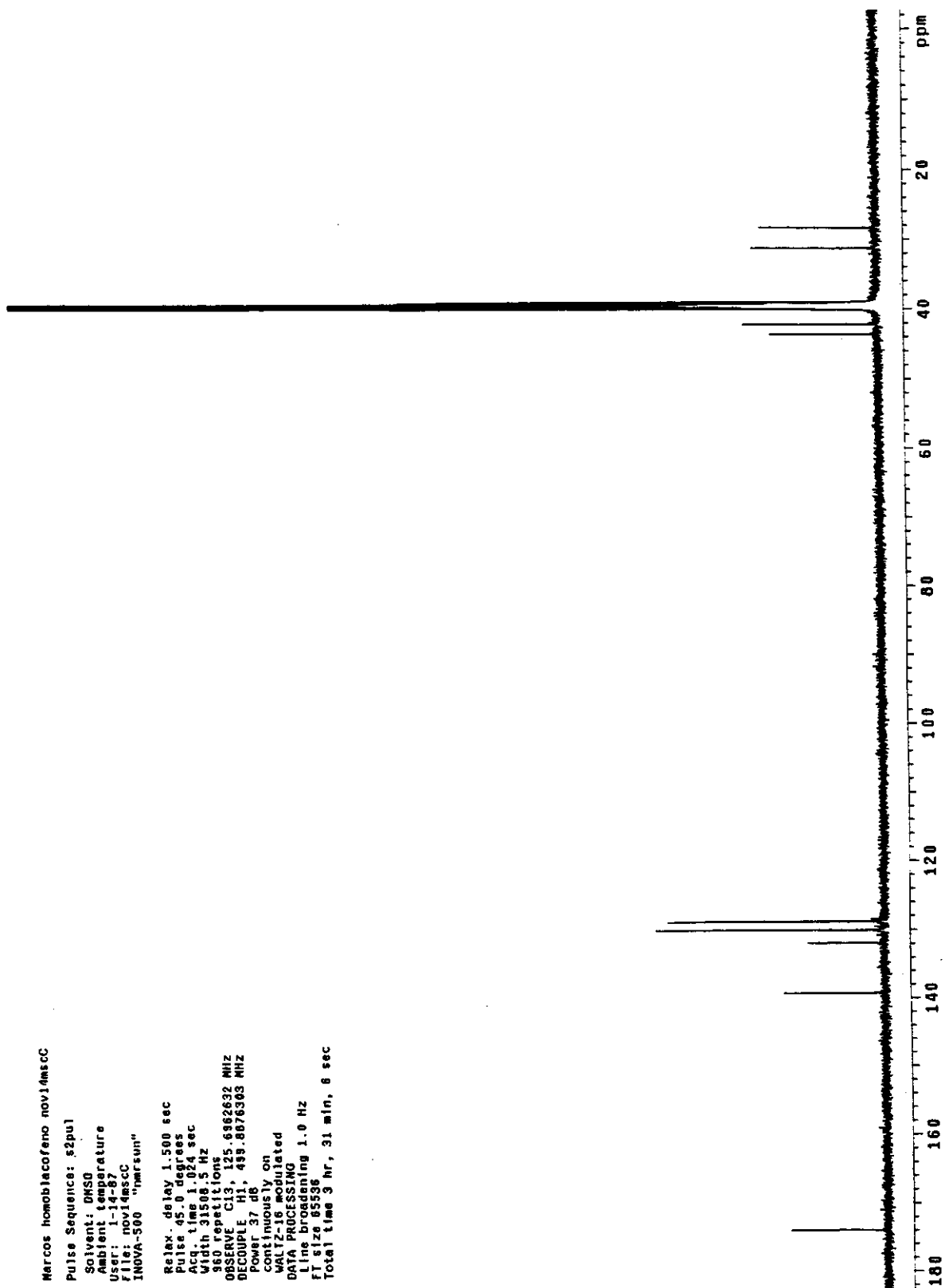
RMN ^{13}C (125MHz, DMSO, δ):

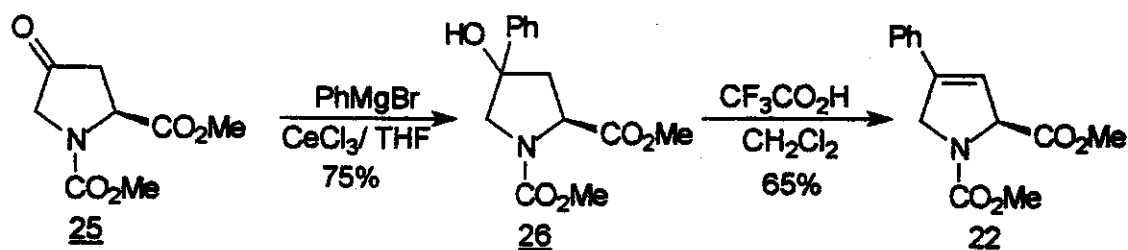
28,3 (CH_2); 31,2 (CH_2); 42,1 (CH); 43,6 (CH_2); 128,8 (CH); 130,1 (CH); 131,9 (C); 139,3 (C); 174,0 (C).

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO) do ácido 5-amino-4-(4-clorofenil)-pentanóico
57b



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO) do ácido 5-amino-4-(4-clorofenil)-pentanóico
57b



5.17- Síntese da olefina 22 a partir da cetona 25

Sobre uma suspensão do cloreto cério anidro (1,62g; 4,4mmols) em THF (10mL) a 0 °C foi adicionado uma solução da cetona 25 (670mg; 3,33mmols). Sobre esta solução a -50 °C foi adicionado gota a gota uma solução do bromofenilmagnésio (magnésio (225mg; 9 mmols); bromobenzeno (0,45mL; 4,4mmols) em THF (9mL). Após a adição a mistura reacional foi deixada vir a temperatura ambiente, permanecendo por 4h em agitação. Uma solução aquosa do cloreto de amônio 10% foi adicionado para a mistura reacional a 0 °C. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e lavada sucessivamente com HCl 10%, NaOH 1N e salmoura. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. Após purificação através de cromatografia “flash” (hexano/AcOEt 40%) obteve-se um óleo incolor (693mg, 75% de rendimento) caracterizado como o álcool 26.

Caracterização do álcool 26

IV (filme, cm^{-1}):

3432; 2954; 1753; 1704; 1452; 1392; 1216; 1132; 767; 701.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):

2,45 (2H, m, C_3); 3,70 (6H, s, 2x CO_2Me); 3,80 (2H, m, C_5); 4,52 (1H, d, $J=9,2$ Hz, C_2); 7,35 (5H, m, Ar).

Sobre uma solução do álcool 26 (107 mg; 0,38 mmol) em diclorometano (2mL) foi adicionado 1mL de ácido trifluoracético. Esta solução permaneceu em agitação por 18h a temperatura ambiente. Após este período o solvente foi removido sob vácuo e o bruto resultante foi purificado através de cromatografia “flash” (hexano/ AcOEt 30%). Obteve-se 65mg (65% de rendimento) de um sólido branco caracterizado como a olefina 22.

Caracterização da olefina 22

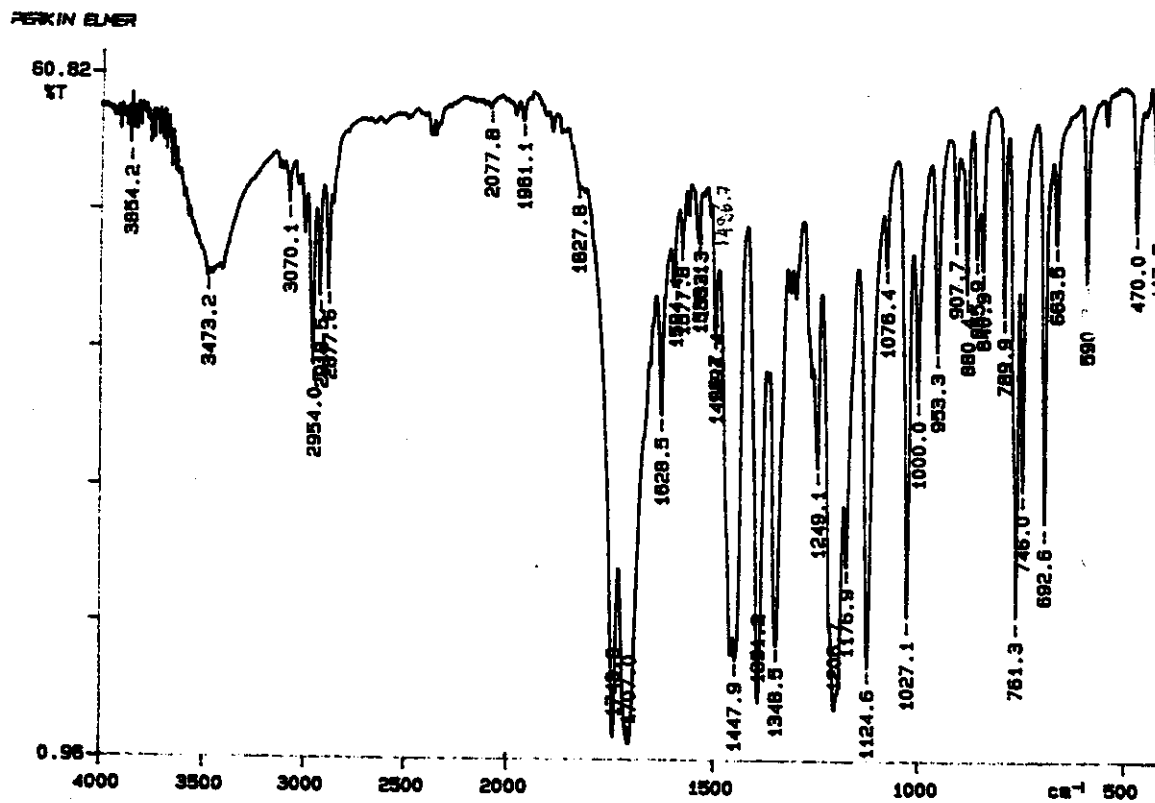
IV (filme, cm^{-1}):

3070; 2953; 1743; 1713; 1633; 1448; 1391; 1207; 1124; 761; 766.

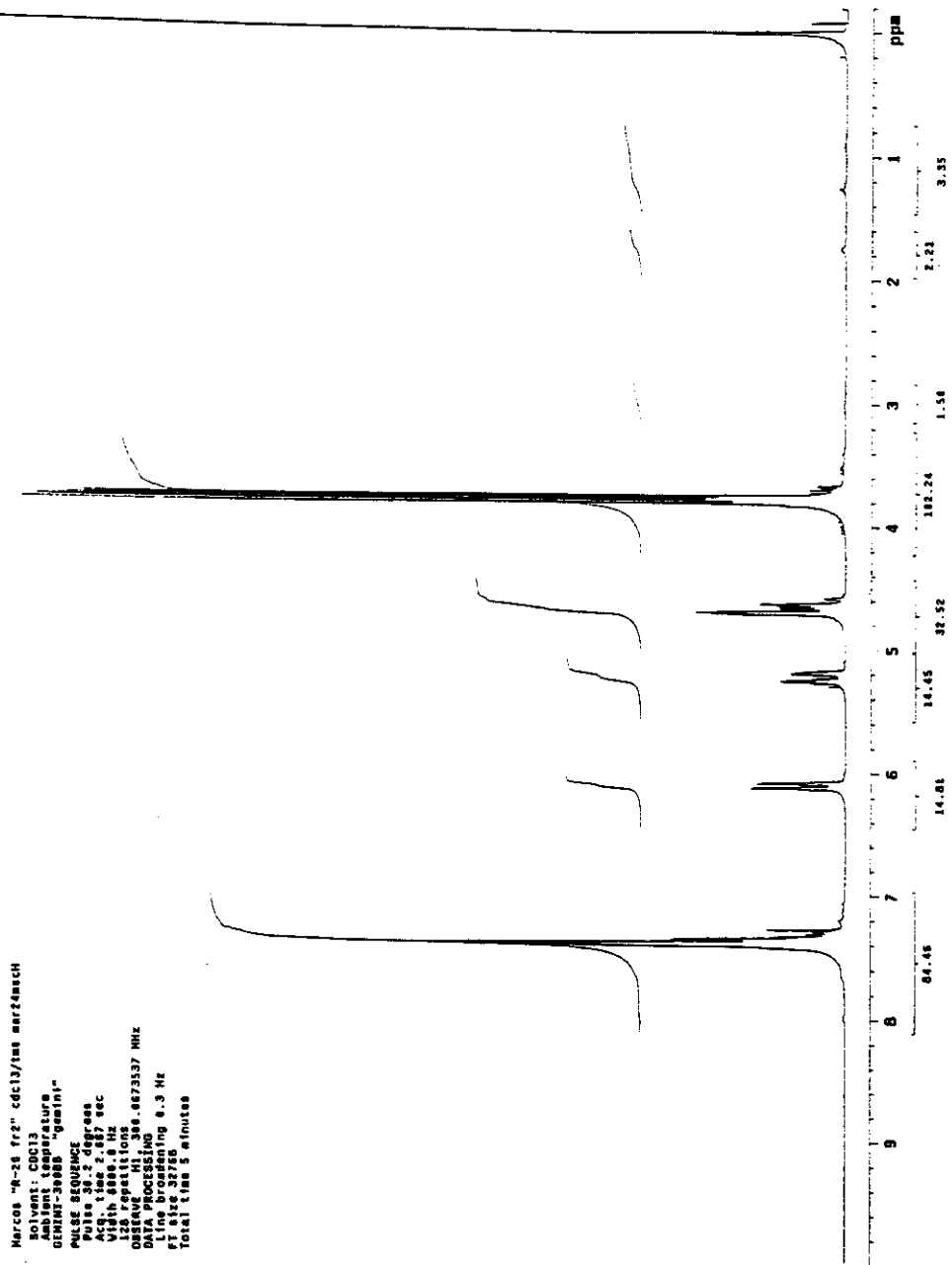
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):

3,78 (6H, s, 2x CO_2Me); 4,72 (2H, m, C_5); 5,25 (1H, m, C_3); 6,18 (1H, m, C_4); 7,42 (5H, m, Ar).

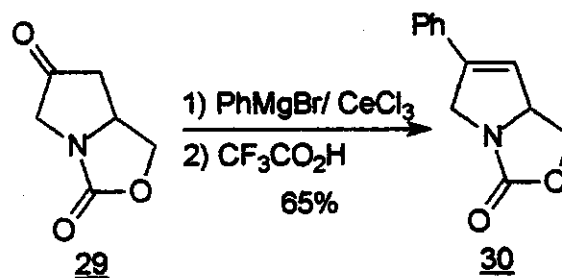
Espectro de IV (filme, cm^{-1}) da olefina 22



Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ) da olefina 22



Marcos "4-28 frg" cdcl3/tms marfmasch
Solvent: CDCl3
Pulse program: zgpg30
GPMPT-30000 "ganinr"
PULSE SEQUENCE
Pulse 20.2 degree
Acq. time 2.887 sec
Width 8888.8 Hz
NUC1 13C
OBSRGV H1 300.6273137 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
SFO 300.135063
Total time 8 minutes

5.18- Síntese da olefina 30 a partir da cetona 29

Sobre uma suspensão do cloreto decério anidro (1,0g; 2,7mmols) em THF (5mL) a 0 °C, foi adicionado uma solução da cetona 29 (230mg; 1,6mmols) também em THF (5mL). Sobre esta solução a -50°C foi adicionada, por 30 minutos uma solução do reagente de Grignard (magnésio (112mg; 4,5mmols); bromobenzeno (0,23mL; 2,2mmols)) em THF (7mL). Após a adição a mistura reacional foi deixada vir a temperatura ambiente, permanecendo por 4h em agitação. Uma solução aquosa de cloreto de amônio 10% foi adicionado para a mistura reacional a 0 °C. Em seguida a mistura reacional foi extraída com acetato de etila e lavada sucessivamente com HCl 10%, NaOH 1N e salmoura. A fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo, resultando um óleo. O álcool 28 (0,35g) foi submetido para a próxima etapa sem purificação prévia. Sobre uma solução do bruto reacional do álcool 28 (0,35g; 1,6mmols) em diclorometano (1,5mL) foi adicionado 1,5mL de ácido trifluoracético. Esta solução permaneceu em agitação por 20h a temperatura ambiente, após este período o solvente foi removido sob vácuo e o bruto reacional purificado através de cromatografia “flash” (hexano/AcOEt 40%). Obteve-se 224mg (65% de rendimento para as duas etapas) de um sólido branco caracterizado como a olefina 30.

Caracterização da olefina 30

IV (filme, cm⁻¹):

3059; 1755; 1385; 1196; 756.

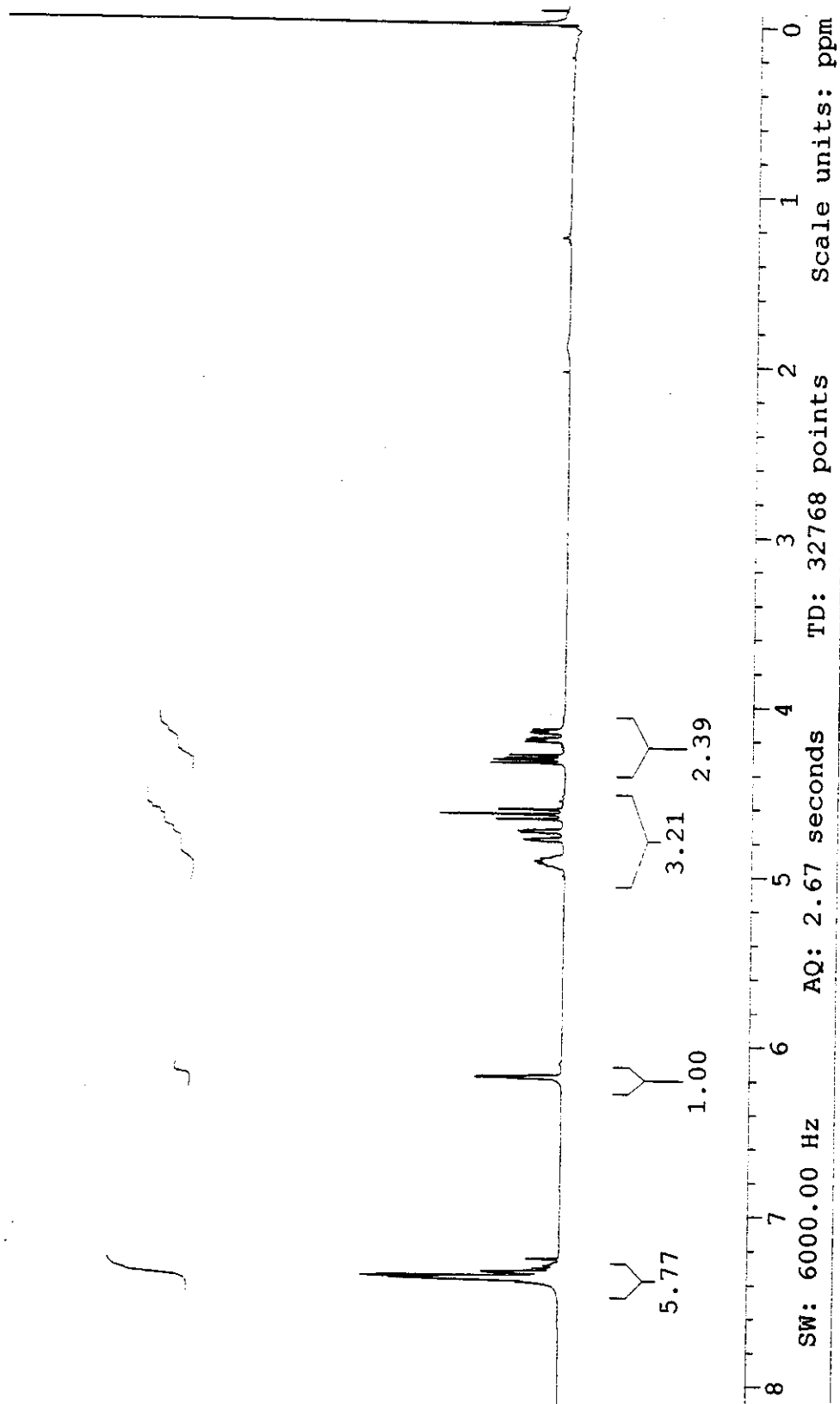
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):

4,18 (1H, ddd, J=2,6, 4,4, 15,0 Hz); 4,31 (1H, dd, J=5,2 e 9,0 Hz); 4,64 (1H, dd, J= 9,0 e 9,0 Hz); 4,77 (1H, ddd, J=1,8, 3,0 e 15,0 Hz); 4,92 (1H, m); 6,19 (1H, dd, J= 1,8 e 4,0 Hz); 7,37 (5H, m).

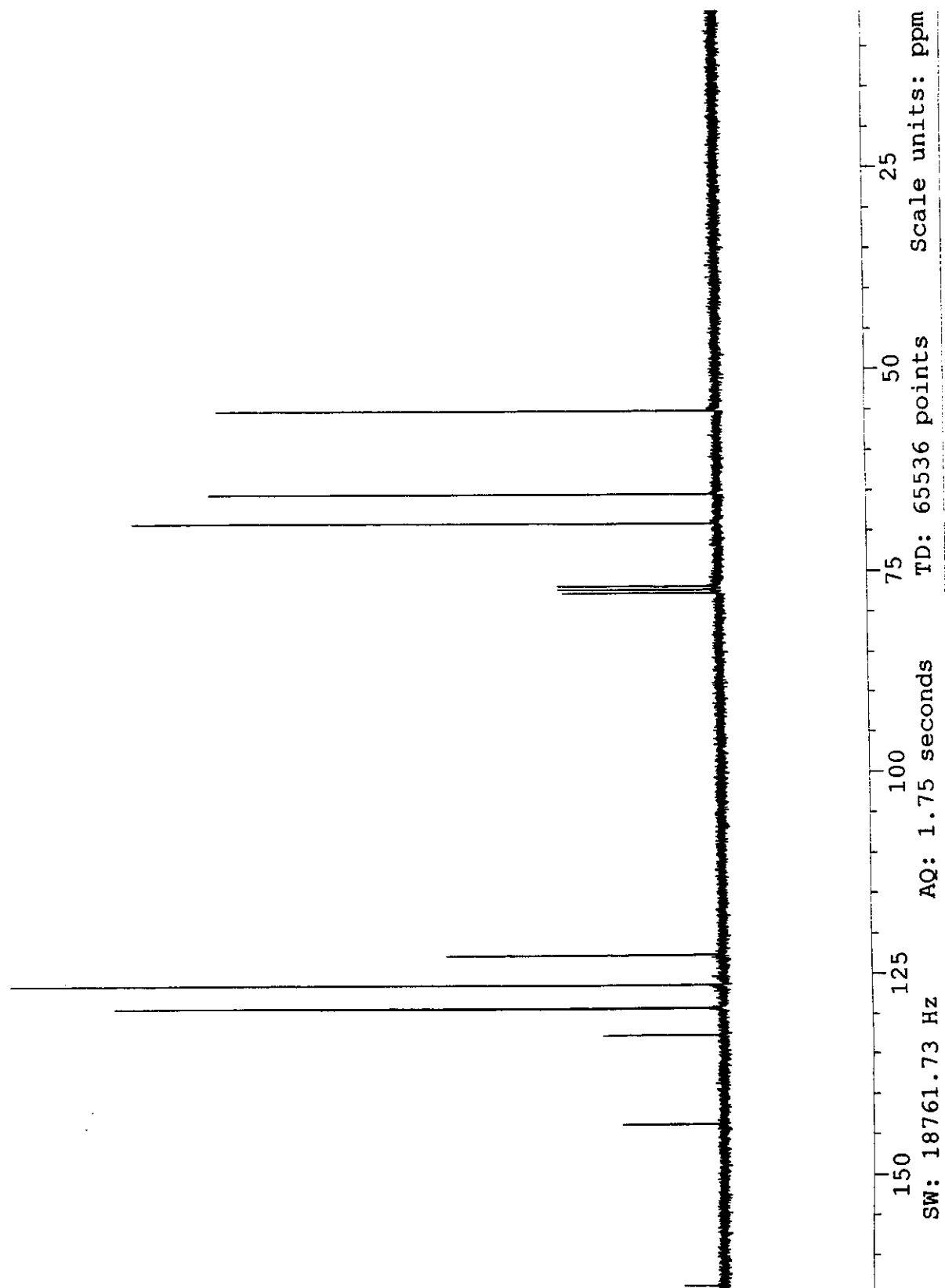
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ):

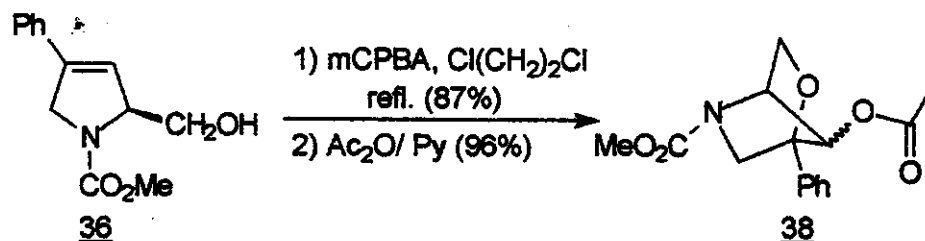
55,3; 65,8; 69,1; 122,3; 126,2; 128,8; 132,8; 143,7; 163,8.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ) da olefina 30



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ) da olefina 30



5.19- Síntese do biciclo 38 a partir do álcool 36

Sobre uma solução do álcool 36 (29mg, 0,12 mmol) em diclorometano seco (2mL) foi adicionado 2mg de 2,6-di-*t*-butil-4-fenol e mCPBA (0,1g; 0,4 mmol). A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 7h. Após a mistura reacional foi diluída com diclorometano e a fase orgânica lavada com bicarbonato de sódio saturado. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O óleo resultando foi purificado por cromatografia "flash" (hex./AcOEt 40%), resultando em um óleo incolor (26mg; 87% de rendimento).

O produto resultante foi tratado com anidrido acético (1mL), piridina (0,2mL) e DMAP (10mg). A mistura resultante permaneceu em agitação por 3h a t.a., em seguida foi diluída com diclorometano e a fase orgânica lavada com HCl 10%, NaHCO₃ sat. E salmoura. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado resultando um óleo que foi purificado por cromatografia "flash" (hex./AcOEt 30%), resultando em 25mg (90% de rendimento) de um óleo incolor caracterizado como o biciclo 38.

Caracterização do biciclo 38

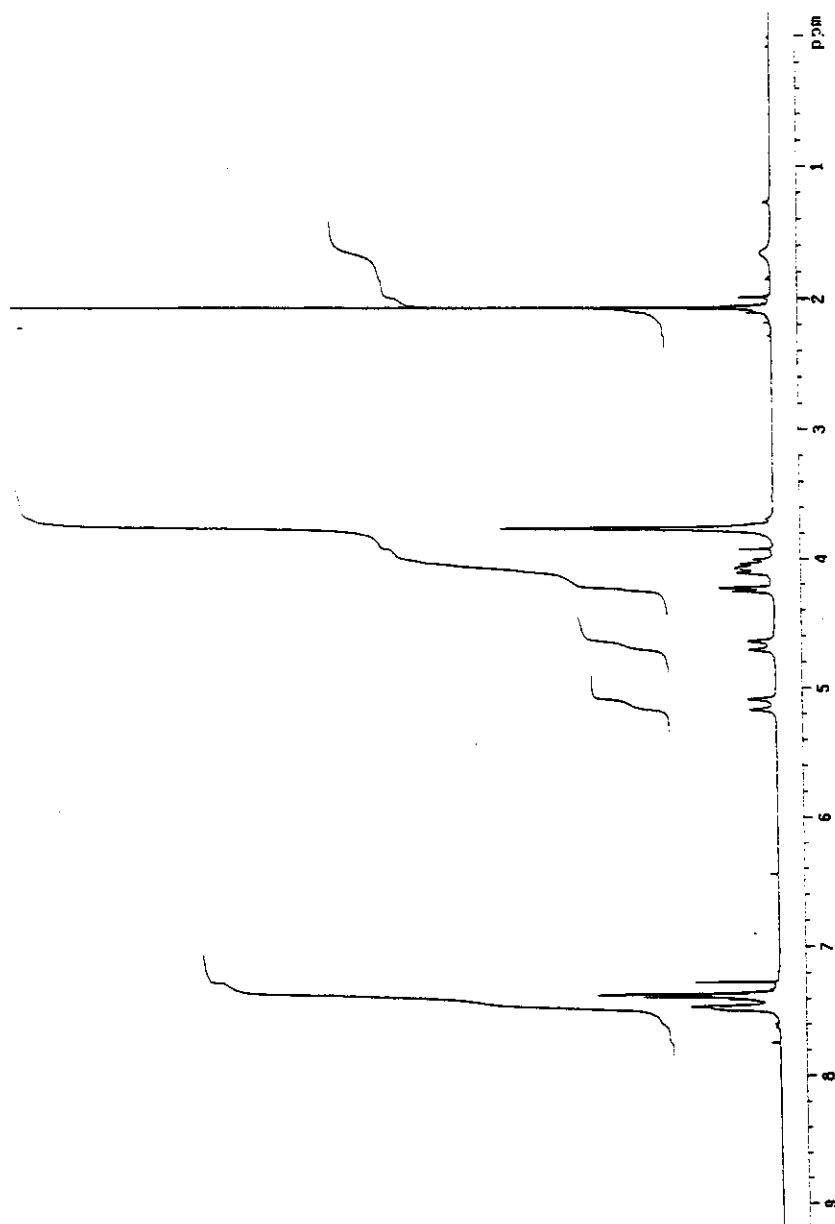
RMN ¹H (500 MHz, 50 °C, CDCl₃, δ):

4,18 (1H, ddd, J=2,6, 4,4, 15,0 Hz); 4,31 (1H, dd, J=5,2 e 9,0 Hz); 4,64 (1H, dd, J= 9,0 e 9,0 Hz); 4,77 (1H, ddd, J=1,8, 3,0 e 15,0 Hz); 4,92 (1H, m); 6,19 (1H, dd, J= 1,8 e 4,0 Hz); 7,37 (5H, m).

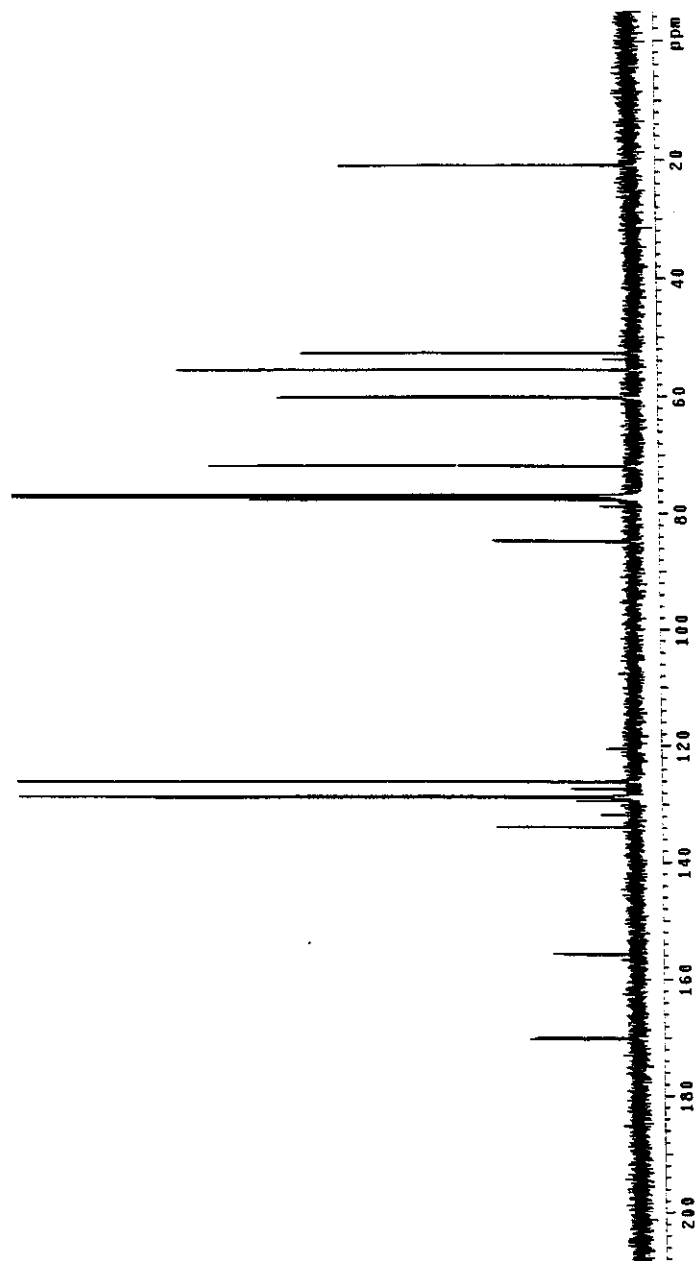
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ):

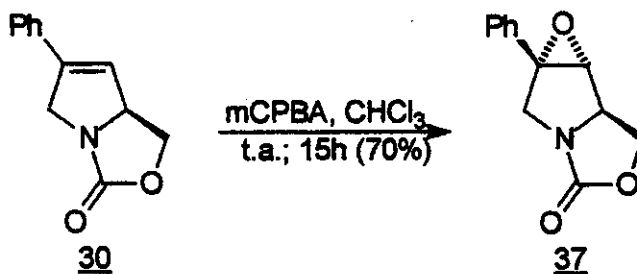
55,3; 65,8; 69,1; 122,3; 126,2; 128,8; 132,8; 143,7; 163,8.

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, 50 °C, CDCl_3 , δ) do bicyclo 38



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ) do biciclo 38



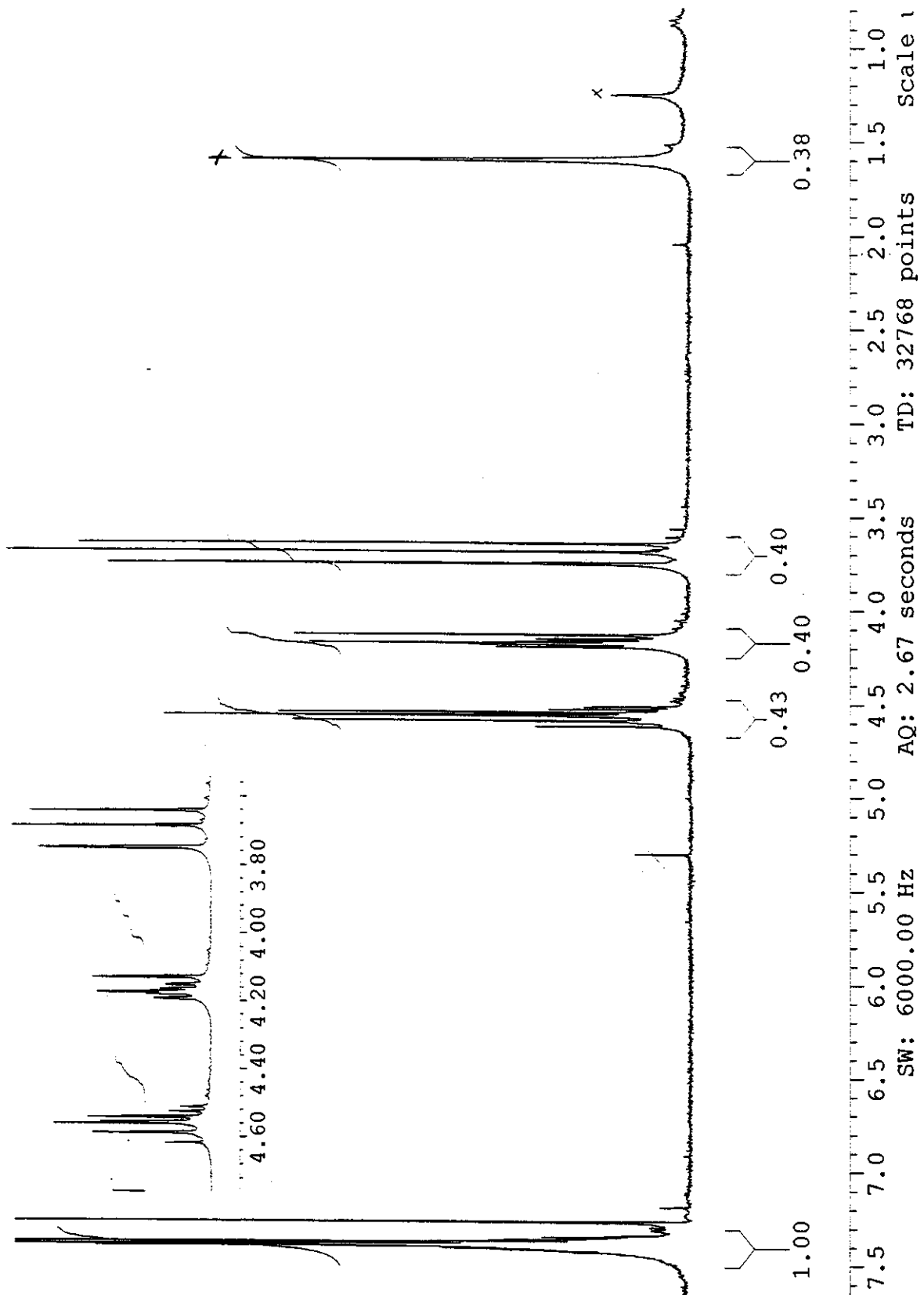
5.20- Síntese do epóxido 37 a partir da olefina 30

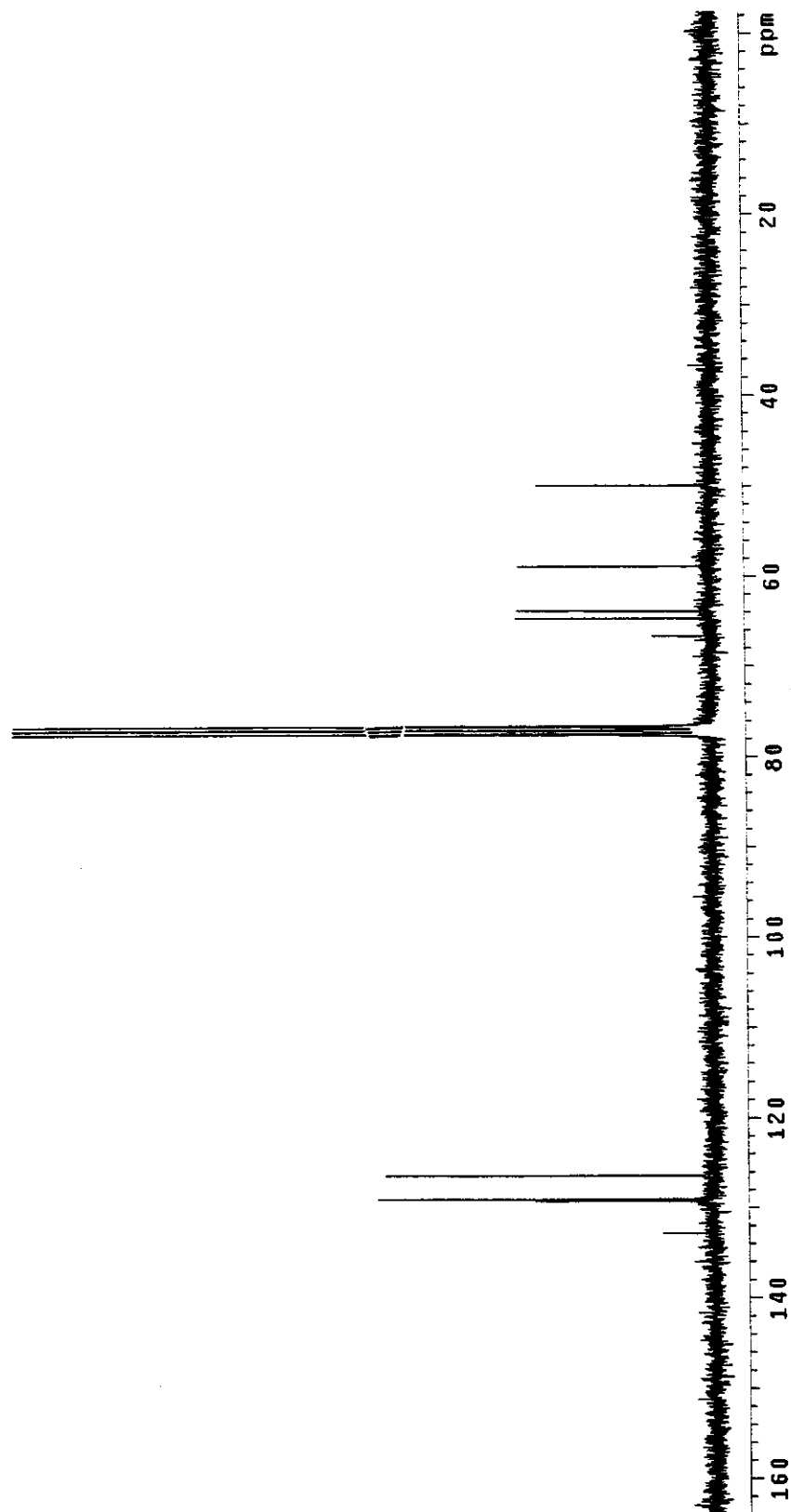
Sobre uma solução da olefina 30 (115mg; 0,57 mmol) em diclorometano (4mL) e NaHCO_3 (110mg) foi adicionado mCPBA (276mg; 1,14mmols). A mistura reacional permaneceu em agitação por 15h. Após o consumo do material de partida foi adicionado uma solução de sulfito de sódio 2% (5mL) e após a fase orgânica foi extraída com clorofórmio (3x10mL). A fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto resultante foi purificado por cromatografia “flash” (hex./AcOEt 50%), resultando em 100mg de sólido branco caracterizado como o epóxido 37 (70% de rendimento).

Caracterização do epóxido 37**RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):**3,68 (1H, d, $J=13,2$ Hz); 3,75 (1H, s); 4,15 (1H, d, $J=13,2$ Hz); 4,17 (1H, dd, $J=4,1, 8,1$ Hz); 4,65 (2H, m); 7,40 (5H, m).**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):**

49,9; 58,8; 63,8; 64,6; 66,6; 126,3; 128,8; 129,1; 132,8.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do epóxido 37



Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do epóxido 37

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) a- Horwell, D. C.; Nichols, P. D.; Ratcliffe, G. S.; Roberts, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4418.
- b- Williams, R. M. "*Synthesis of Optically Active Amino Acids*" Pergamon Press, Oxford, **1989**.
- c- Bridges, R. J.; Stanley, M. S.; Anderson, M. W.; Cotman, C. W.; Chamberlin, A.R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 717.
- 2) a- Voet, D.; Voet, J. G. "*Biochemistry*", 2ª. Edição, John Wiley & Sons, Inc.; Nova Iorque, **1995**, Cap. 34.
- b- Madsen, U. "*A Textbook of Drug Design and Development*" Larsen, P. K.; Liljefors, T.; Madsen, U. Editores, Harwood Academic Press, Holanda, **1996**, cap. 9, p. 235.
- c- Watkins, J. C.; Larsen, P. K.; Honore, T. *Trends in Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 25-33.
- 3) Skinner, K. J. "*The Chemistry of Learning and Memory*", *Chem. & Eng. News* **1991**, outubro 7, 24.
- 4) Lansbury Jr., P. T. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 317.
- 5) Johnson, R. L.; Koerner, J. F. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2057.
- 6) a- Allan, R. D.; Hanrahan, R. J.; Hambley, T. W.; Johnston, G. A. R.; *et. al. J. Med Chem.* **1990**, *33*, 2905.
- b- Sutcliffe, M. J.; Wo, Z. G.; Oswald, R. E. *Biophysical Journal* **1996**, *70*, 1575.
- 7) Maeda, M.; Kodama, T.; Tanaka, T.; Yoshizumi, H.; Takemoto, T.; Nomoto, K.; Fujita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4892.
- 8) a- Parson, A. F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4149 (para uma revisão sobre cainatos).
- b- Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Monn, J. A. *et. al. J. Med Chem.* **1996**, *39*, 3617.
- c- Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Gallina, C.; Pace, P.; *Synlett* **1997**, 54.
- d- Rubio, A.; Ezquerro, J.; Escribano, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2171.
- e- Claydden, J.; Tchabanenko, K. *Chem. Commun.* **2000**, 317.
- 9) a- Moloney, M. G. *Natural Product Reports* **1998**, *15*, 205 (para uma revisão sobre cainatos).
- b- Ganem, B.; Xia, Q. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485.
- c- Ogasawara, K.; Nakagawa, H.; Sugahara, T. *Organic Letters* **2000**, *2*, 3181.

- d- Monrgomery, J., Chevliakov, M. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11139.
- e- Baldwin, J. E.; Fryer, A. M.; Pritchard, G. J.; *et al.* *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7465.
- f- Ogasawara, K.; Nakada, Y.; Sugahara, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 857.
- g- Hanessian, S.; Margarita, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5887.
- 10) a- Shirahama, H.; Hashimoto, K.; Horikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7047.
- b- Shirahama, H.; Hashimoto, K.; Horikawa, M.; Shima, Y. *Heterocycles* **1995**, *40*, 1009.
- 11) a- Hanessian, S.; Margarita, R.; Hall, A.; Luo, X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5883.
- b- Bailey, J. H.; Cherry, D. T.; Dyer, J.; Moloney, M. G. *et al.* *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2783.
- c- Kraus, G.; Selvakumar, N.; Maeda, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 943.
- d- Dyer, J.; Moloney, M. G.; Keeling S. *J.C.S.Chem. Commun.* **1998**, 461.
- e- Schneider, M.; Klots, P.; Ungureanu, I.; Mann, A.; Wermuth, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3873.
- f- Shirahama, H.; Horikawa, M. *Synlett* **1998**, 95.
- 12) Clayden, J.; Anjum, A.; Bragg, R. A.; Tchabanenko, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3407.
- 13) Clayden, J.; Bragg, R. A.; Bladon, M.; Ichihara, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3411.
- 14) Parsons, A. F.; Bryans, J. S.; Large, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2905.
- 15) a- Lubell, W. D.; Sharma, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 202.
- b- Moody, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *39*, 7277.
- c- Chung, J. Y. L.; Holladay, M. W.; Wasucak, J. T. *et al.* *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 270.
- 16) a- Huang, P. Q.; Zheng, X.; Wang, S. L.; Ye, J. L.; Jin, L. R.; Chen, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3309.
- b- Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 79.
- 17) a- Greene, A E.; Kanazawa, A; Gillet, S.; Delair, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4660.
- b- Zelle, R. E. *Synthesis* **1991**, 1023.
- 18) a- Kleinman, E. F.; Campbel, E.; Giordano, L. A.; Cohan, V. L. *et. al.* *J. Med Chem.* **1998**, *41*, 266.
- b- Bacher, E.; Boer, C.; Bray-French, K.; Demnitz, F. W. J. *et. al.* *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3229.

- 19) Anada, M.; Mita, O.; Watanabe, H.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Synlett* **1999**, 1775.
- 20) a- Thomas, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 841.
b- Macor, J. E.; Blank, D. H.; Post, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 45.
c- Sonesson, C.; Wikström, H.; Smith, M. W.; Svensson, K. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 241.
d- Ahn, K. H.; Lee, S. J.; Lee, C.; Hong, C. Y.; Park, T. K. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1379.
- 21) Stevenson, G. I.; Baker, R. *Education in Chemistry* **1996**, 124.
- 22) a- Baker, J. K.; Wall, G. M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1340.
b- Mann, A.; Boulanger, T.; Brandau, B.; Durant, F.; *et. al.* *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1307.
c- *The Merck Index*, **1983**, 10ª Edição, 939, pp. 136.
- 23) Chênevert, R.; Desjardins, M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2312.
- 24) a- Herdeis, C.; Hubmann, H. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1213.
b- Mann, A.; Schoenfelder, A.; Coz, S. *Synlett* **1993**, 63.
c- Brenna, E.; Caraccia, N.; Fuganti, C.; Fuganti, D.; Grasseli, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3801.
d- Mazzini, C.; Lebreton, J.; Alphand, V.; Furstoss, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1195.
e- Licandro, E.; Stefano, M.; Baldoli, C.; Capella, L.; Perdicchia, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 975.
- 25) a- Abbenate, G.; Hughes, R.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 523.
b- Friensen, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4249.
c- Langlois, N.; Dahuron, N.; Wang, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15117.
- 26) Keberle, H.; Faigle, J. W.; Wilhelm, M. patente Suíça, 449,046 **1968**.
- 27) Coelho, F.; Azevedo, M. B. M.; Boschiero, R.; Resende, P. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2455.
- 28) Ibuka, T.; Schoenfelder, A.; Bildstein, P.; Mann, A. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1777.
- 29) a- Baldoli, C.; Maiorana, S.; Licandro, E.; Perdicchia, D.; Vandoni, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2007.

- b- Coelho, F.; Resende, P.; Almeida, W. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 2113.
- 30) Corey, E. J.; Zhang, F.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257.
- 31) Periasamy, M.; Kanth, J.V. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5127.
- 32) Dormoy, J.-R.; Castro, B. *Synthesis* **1986**, 81.
- 33) a- Shirahama, H.; Horikawa, M. *Synlett* **1996**, 95.
- b- Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.
- c- Rapoport, H.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7447.
- d- Baldwin, J. E.; Bamford, S. J.; Fryer, A. M.; Wood, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4869.
- e- Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.
- f- Yoshifuji, S.; Kaname, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1302.
- 34) a- Tidwell, T. T. "Ketenes", John Wiley & Sons: New York, **1995**.
- b- Holder, R.W. *J. Chem. Education* **1976**, *53*, 81.
- 35) a- Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2879.
- b- Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2560.
- c- Metha, G.; Rao, H. S. P. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 991.
- d- Matsumoto, K.; Sera, A. *Synthesis*, **1985**, 999.
- e- Ghosez, L.; Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Sahraoui, S. T. *Angew Chem. Int. Ed Engl.* **1981**, *20*, 879.
- 36) Remuzon, P.; Bouzand, D.; Dussy, C.; *et. al.* *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 517.
- 37) a- Lee, S. L.; Yoo, S. *J. Org.Chem.* **1994**, *59*, 6968.
- b- Le Corre, M.; Delaunay, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1994**, 3041.
- 38) Young, D. W.; Barraclough, P.; Hudhomme, P.; Spray, C. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4195.
- 39) Meskens, F. A. *J. Synthesis* **1981**, 501.
- 40) Petrillo Jr, E. W.; Krapcho, J.; Turk, C.; Cushman, D. W.; *et. al.* *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1148.
- 41) Blechert, S.; Huwe, C. M. *Synthesis* **1997**, 61.
- 42) Smith, M. B. "Organic Synthesis" **1994**, Mc Graw-Hill, p. 274.
- 43) a- Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083.

- b- Faria, A R.; Carvalho, E. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109.
- c- Sugisaki, C. H.; Carroll, P. J.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413.
- d- Pohlit, A. M., Correia, C. R. D. *Heterocycles* **1997**, *45*, 2321.
- 44) a- Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856.
- b- Schumalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1995**, *34*, 1833.
- 45) Joullié, M. M.; Kelly, K. S.; Jianjun, J. *Tetrahedron Assymetry* **1998**, *9*, 47.
- 46) a- Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1.
- b- de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379.
- c- Cabri, W.; Candiani, E. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*.
- 47) Hallberg, A.; Clas, S.; Larhed, M.; Nyqvist, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4756.
- 48) Oliveira, D. F. *Tese de Doutorado- I.Q.-Unicamp* **1998**.
- 49) a- Brunner, H.; Courcy, N. C.; Genêt, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4815.
- b- Colas, C.; Goeldner, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357.
- c- Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2213.
- d- Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4475.
- e- Beller, M.; Kühlein, K. *Synlett* **1995**, 441.
- f- Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 1943.
- 50) Sengupta, S.; Mehta, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8625.
- 51) a- Wilson, J. C.; Munro, S. L. *A. Magnetic Resonance in Chemistry* **1995**, *33*, 367.
- b- Rigothi, I. *Tese de Doutorado- I.Q.-Unicamp (em andamento)*.
- 52) a- Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4133.
- b- Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31.
- 53) Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.
- 54) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, *07*, 1037.
- 55) Coelho, F. A. S.; Lima, M. E. F. *Química Nova* **1997**, *20*, 279.
- 56) Greene, A. E.; Luche, M. J.; Depres, J-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435.

- 57) Faria, A. R. *Tese de Mestrado*- NPPN/UFRJ 1992.
- 58) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. "*Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*" 5ª Edição, Guanabara Koogan pp. 182 e 206.
- 59) Greene, A. E.; Depres, J-P. *Org. Synth.* 1989, 68, 41.
- 60) Carpes, M. J. S.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1869.
- 61) Greene, A. E.; Depres, J-P. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2036.
- 62) Carpes, M. J. S. *Tese de Mestrado* I.Q.-Unicamp 1996.
- 63) Greene, A. E.; Depres, J-P. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 7065.
- 64) a- Russel, G. A.; Lamson, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3967.
b- Kuitila, H. G.; Alnajjar, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 416.
- 65) Bai, D.; Xu, R.; Chu, G.; Zhu, X. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4600.
- 66) a- Severino, E. A. *Tese de Doutorado*- I.Q.-Unicamp (em andamento).
b- Patto, D. *Tese de Doutorado*- I.Q.-Unicamp (em andamento).
- 67) a- Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Organic Lett.* 2000, 0, 00.
b- Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Resumo da 23ª Reunião Anual SBQ 2000*, QO-23.
- 68) a- Beak, P.; Park, Y. S.; Kim, B. J. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1705.
b- Beak, P.; Serino, C.; Stehle, N.; Park, Y. S.; Florio, S. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1160.
c- Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2282.
- 69) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 323.
- 70) Beak, P.; Weisenburger, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12218.
- 71) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 396.
- 72) Yoshifuji, S.; Tanaka, K.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 5515
- 73) March, J. "*Advanced Organic Chemistry*" 4ª Edição Wiley Interscience pp. 1167.
- 74) Sharma, J. P.; Agarwal, S.; Tiwari, H. P. *Tetrahedron Lett.* 1990, 46, 4417.
- 75) a- Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Patente Requerida*- INPI sob nº 103.418-9, 2001.
b- Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 741.
- 76) a- Sonesson, C.; Lin, C-H.; Hansson, L. *e.t al. J. Med Chem.* 1994, 37, 2735.
b- Hacksell, V.; Arvidsson, L-E; Svensson, V.; Nilsson, J. L-G. *J. Med. Chem.* 1981, 24, 1475.

- c- Thomas, J. B.; Gigstad, K. M.; Fix, S. E. *e.t al. Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 403.
- d- Karla, R.; Ebert, B; Thorkildsen, C.; Herdeis, C; *e.t.al .J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2053.
- e- Jensen, A. A.; Madsen, B. E.; Krogsgaard-Larsen, P.; Brauner-Osborne, H. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *417*, 177.
- f- Ebrik, A. A.; Rigo, B. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 579.
- 77) Nilsson, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4015.
- 78) Sugisaki, C. H. *Tese de Doutorado- I.Q.-Unicamp- 2000*.
- 79) Yoshifuji, S.; Tanaka, K.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *34*, 3873.
- 80) Still, W. C.; Kahn, M. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- 81) Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.
- 82) Black, T. H.; *Aldrichim. Acta* **1983**, *16*, 3.
- 83) Vogel, A. I.; Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. M. G.; Tachell, A. R. "*Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*" Logman Scientific and Technical, 5ª Edição, pp. 920.